Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Centro de Ciências Exatas e Tecnologia
Programa de Pós Graduação em Química - Doutorado

SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE ANÁLOGOS DA COMBRETASTATINA A-4 COM OS ÁTOMOS DE ENXOFRE E SELÊNIO COMO GRUPOS ESPAÇADORES

EDSON DOS ANJOS DOS SANTOS

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima

Campo Grande / MS
2011

Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Centro de Ciências Exatas e Tecnologia
Programa de Pós Graduação em Química - Doutorado

SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE ANÁLOGOS DA COMBRETASTATINA A-4 COM OS ÁTOMOS DE ENXOFRE E SELÊNIO COMO GRUPOS ESPAÇADORES

EDSON DOS ANJOS DOS SANTOS

Tese apresentada ao programa de Doutorado em Química UFG - UFMS – UFU - *Química do Cerrado e do Pantanal* como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Dênis Pires de Lima

Campo Grande / MS
2011

Certidão de Conclusão de Curso

Certifico que EDSON DOS ANJOS DOS SANTOS cursou todas as disciplinas e atividades curriculares do Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Química, área de concentração em Química do Cerrado e do Pantanal, nesta Universidade e foi Aprovado na Defesa pública de Tese, realizada no dia 30 de setembro de 2011, e seu DIPLOMA encontra-se em fase de registro nesta IES. O referido é verdade e dou fé.

Campo Grande, 30 de setembro de 2011.

Prof° Dr. Lincoln Carlos Silva de Oliveira
Coordenador do Doutorado em Química/UFMS

Dedico esta tese a minha avó (Leonor), ao meu irmão (Eduardo), ao meu pai (Nairo) e ao César, pelo apoio e incentivo que possibilitaram minha formação pessoal e profissional.

“No meio da dificuldade encontra-se a oportunidade.”

Albert Einstein (1879-1955)

AGRADECIMENTOS

A Deus que me possibilitou desempenhar todas as tarefas para realização deste trabalho.

Ao meu pai (Nairo Rodrigues dos Santos), ao qual eu devo muito respeito e admiração.

À minha querida mãe (Cleuza Rodrigues dos Anjos, *in memorium*) que sempre me apoiou em todos os momentos que passamos juntos.

À minha avó Leonor Rodrigues e ao meu irmão Eduardo dos A. dos Santos que são minha grande família.

Ao César Augusto de C. Branco Jr., pelo grande incentivo e companheirismo.

Ao Prof. Dr. Dênis Pires de Lima, pela orientação, pelos ensinamentos profissionais e pela imensa dedicação e amizade. O meu mais sincero obrigado.

À Profa. Dra. Maria M. D. Marques, pela orientação, acolhimento e oportunidade de trabalhar em seu grupo de pesquisa no Centro de Química Estrutural (IST-Lisboa), meu mais sincero obrigado.

À Dra. Alexandra M. M. Antunes (Instituto Superior Técnico de Lisboa, IST-Lisboa), pela co-orientação, dedicação, amizade, acolhimento e incentivo constante durante a realização deste trabalho.

À Profa. Dra. Maria Rita Marques (CCBS-UFMS), pelos ensinamentos que possibilitaram novas aprendizagens em bioquímica.

Aos Professores Dr. Adilson Beatriz e Dra. Neusa M. Somera pelas sugestões dadas na ocasião do exame de qualificação, pelo incentivo e ensinamentos em minha vida acadêmica e pessoal.

Aos Professores Dr. José Dias de Souza Filho (DQI-UFMG), Dr. Gil Valdo José da Silva (DQI-USP-Ribeirão Preto), Dra. Neli Kika Honda (DQI-UFMS) e Dra. Gabriela Ramos Hurtado (DQI-UFMS), Dra. Glaucia Braz Alcântara (DQI-UFMS), Dra. Rosinei Lousada Brum (DQI-UFMS) por aceitarem o convite de participar da banca examinadora deste trabalho.

À Profa. Dra. Maria Lígia Rodrigues Macedo do CCBS-UFMS, e aos alunos Fernando Gonçalves (doutorando) e Daniele Sassaki (IC), pela realização do ensaio inseticida.

Ao Prof. Ernest Hamel do NCI-Frederick (EUA) pela realização dos ensaios antitubulílicos e de citotoxicidade.

À Profa. Dra. Maria de F. C. de Matos do CCBS da UFMS e à aluna Danielle Bogo (doutoranda) pela realização dos ensaios de citotoxicidade.

Ao Prof. Dr. Sérgio Albuquerque DACTB da USP de Ribeirão Preto pela realização do ensaio leishmanicida.

Ao Prof. Dr. Derrick L. J. Clive da Universidade de Alberta no Canadá, pelo envio de artigos que foram de grande importância para a elaboração deste trabalho.

Aos professores do DQI UFMS, que me proporcionaram novos conhecimentos.

Aos alunos que colaboraram nesta pesquisa Paulo C. Prado (IC), Wanderley Rodrigues (IC) e Ricardo Vieira de Lima (doutorando química-UFMS).

Às minhas colegas do LP4, Rejane G. D. Khodyuk e Camila Santos Suniga pela amizade e por proporcionar momentos de descontração em nosso laboratório.

As minhas colegas de jornada acadêmica Ana Camila Micheletti e Felícia M. Ito, pela amizade e ajuda durante os estudos.

A todos os colegas do laboratório LP4 do Departamento de Química.

Aos técnicos, Luis Leonardo, Luciana Ravaglia, Edilene Delphino Rodrigues e Joaquim Corsino pelas análises de identificação dos compostos.

Ao secretário da pós–graduação em Química, Celestino Gonçalves de Oliveira e Ademar Alves Ferreira.

À Flávia Melville Paiva (secretária executiva da UFMS), pelo auxílio no processo de mobilidade.

À Profa. Dra. Margarida Salema do IST-Lisboa, pelo acolhimento, carinho e companhia em nossos almoços descontraídos.

A todos os colegas do grupo VII e VIII do IST-Lisboa, Catarina, David, Inês, Sara, Ana Lúcia, Tiago, Pedro, Ricardo, Shrika, Sebastiano, Ivânia, Ana Sofia, Gonçalo, Marta, Joana, pelo acolhimento no laboratório.

À doutoranda Filipa Siopa (IST-Lisboa) pela amizade e auxílio no laboratório.

Ao meu primo Wenderson Rodrigues e ao Andre Filipe Barreiro pelo acolhimento e auxilío durante minha estadia em Lisboa.

À Fundect pela bolsa concedida e apoio financeiro.

Ao programa Erasmus Mundus pela bolsa concedida durante a mobilidade acadêmica.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

À PROPP-UFMS pelo apoio financeiro.

Ao IST-Lisboa pela disposição da estrutura que permitiu a realização de minha mobilidade acadêmica.

ÍNDICE GERAL

ÍNDICE DE ESQUEMAS I

ÍNDICE DE ESPECTROS III

ÍNDICE DE FIGURAS XII

ÍNDICE DE TABELAS XV

RELAÇÃO DE ESTRUTURAS DAS SUBSTÂNCIAS XVI

RESUMO XXII

ABSTRACT XXIII

ABREVIATURAS, ACRÔNIMOS E SÍMBOLOS XXIV

1. INTRODUÇÃO 1

1.1. CÂNCER 1

1.2. TUBULINA 3

1.3. COMBRETASTATINA A-4 (CA-4) 8

2. OBJETIVO 16

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO 17

3.1. PARTE 1: SÍNTESE DE ANÁLOGOS DA CA-4 COM O GRUPO ESPAÇADOR ENXOFRE LIGADO A POSIÇÃO C-4 DO ANEL A 17

3.1.1. SÍNTESE DOS ANÁLOGOS DE 7 A 15 17

3.1.2. SÍNTESE DO ANÁLOGO 28 (C3'-NH_2) 20

3.2. PARTE 2: SÍNTESE DE ANÁLOGOS DA CA-4 COM O GRUPO ESPAÇADOR ENXOFRE LIGADO À POSIÇÃO C-5 DO ANEL A 23

3.2.1. OBTENÇÃO DO ANÁLOGO 4 (C3'-OH) 23

3.2.2. OBTENÇÃO DO ANÁLOGO 4 (C3'-OH) E 5 (C3'-NH_2) 27

3.3. PARTE 3: SÍNTESE DE ANÁLOGOS DA CA-4 COM O GRUPO ESPAÇADOR SELÊNIO LIGADO À POSIÇÃO C-5 DO ANEL A 34

3.4. PARTE 4: ANÁLISES ESPECTRAIS 37

3.4.1. SULFETO 7, SULFÓXIDO 10 E SULFONA 13 37

3.4.2. Sulfeto 8, sulfóxido 11 e sulfona 14 ____ 44
3.4.3. Sulfeto 9, sulfóxido 12 e sulfona 15 ____ 50
3.4.4. Sulfetos 46 e 5 ____ 56
3.4.5. Diarilsselenado 64 e diarildisselenado 65 ____ 60
3.4.6. Diarilsselenado 6 ____ 63
3.5. Parte 5: Avaliação biológica ____ 66
3.5.1. Ensaios antitubulínicos e inibição da ligação da colchicina ____ 66
3.5.2. Ensaio citotóxico sobre linhagens de células cancerígenas ____ 69
3.5.3. Ensaio sobre formas promastigotas de *Leishmania braziliensis* ____ 71
3.5.4. Ensaios sobre larvas de *Anagasta kuehniella* ____ 74

4. PARTE EXPERIMENTAL ____ 78

4.1. Material e métodos ____ 78
4.2. Procedimentos experimentais ____ 79
4.2.1. 1,2,3-trimetoxibenzeno (17) ____ 79
4.2.2. 4-iodo-1,2,3-trimetoxibenzeno (18) usando NIS/TFA ____ 80
4.2.3. Procedimento geral para a síntese dos diarilssulfetos 7, 8 e 9 ____ 81
4.2.4. Procedimento geral para a síntese dos diarilssulfóxidos 10, 11 e 12 ____ 83
4.2.5. Procedimento geral para a síntese das diarilssulfonas 13, 14 e 15 ____ 84
4.2.6. 2-nitroanisol (24) a partir do anisol (22) ____ 86
4.2.7. 2-nitroanisol (24) a partir do 2-nitrofenol (25) ____ 87
4.3.8. Cloreto de 2,3,4-trimetoxibenzenossulfinila (26) ____ 88
4.2.9. Cloreto de 4-metoxi-3-nitrobenzenosulfonila (29) ____ 89
4.2.10. 4-iodo-1,2,3-trimetoxibenzeno (18), 1,5-diiodo-2,3,4-trimetoxibenzeno (32) e 3,3',4,4',5,5'-hexametoxi-1,1'-bifenila (33) usando I_2/$Fe(NO_3)_3.9(H_2O)$/sílica gel ____ 90
4.2.11. 5-iodo-1,2,3-trimetoxibenzeno (31) ____ 91
4.2.12. *O*-etil-*S*-(3-hidroxi-4-metoxifenil)tiossulfito (38) ____ 92
4.2.13. 5-[(etoxissulfinil)tio]-2-metoxifenil-4-metilbenzenossulfonato (40) ____ 93
4.2.14. 3-hidroxi-4-metoxibenzenotiol (43) ____ 94
4.2.15. 3-nitro-4-metoxibenzenotiol (44) e 2-nitro-4-metoxibenzenotiol (45) ____ 95
4.2.16. Procedimento geral para síntese dos ariltiossulfonatos 47, 48 e 49 com $AgNO_3/BF_3{\cdot}O(Et)_2$ ____ 96
4.2.17. Procedimento geral para síntese dos ariltiossulfonatos 47, 48 e 49 com $Al(H_2PO_4)_3/HNO_3$ ____ 98
4.2.18. 3-nitro-4-metoxi-iodobenzeno (50) ____ 99
4.2.19. *O*-etil-*S*-(3,4,5-trimetoxifenil)tiossulfito (51) ____ 100

4.2.20. 3,4,5-TRIMETOXIBENZENOTIOL (52) E BIS(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)DISSULFETO (53) ___ 101
4.2.21. 1,2,3-TRIMETOXI-5-[(4-METOXI-3-NITROFENIL)TIO]BENZENO (46)_____ 103
4.2.22. 1,2,3-TRIMETOXI-5-[(4-METOXI-3-NITROFENIL)TIO]BENZENO (5)_____ 104
4.2.23. PROCEDIMENTO GERAL PARA A SÍNTESE DO ACETATO DE 2-METOXIFENILA (55) E *N*-(2-METOXIFENIL)ACETAMIDA (58) _____ 105
4.2.24. 4-BROMO-1-METOXI-2-NITROBENZENO (60) E 1,5-DIBROMO-2-METOXI-3-NITROBENZENO (61) USANDO NBS/H_2SO_4_____ 106
4.2.25. 4-BROMO-1-METOXI-2-NITROBENZENO (60) USANDO NBS/TFA_____ 107
4.2.26. 1,1'-SELENOBIS(4-METOXIBENZENO) (64) E BIS(4-METOXIFENIL)DISSELANO (65) _____ 108
4.2.27. 1,2,3-TRIMETOXI-5[(4-METOXIFENIL)SELENO]BENZENO (6) _____ 109
4.3. ENSAIOS BIOLÓGICOS _____ 111
4.3.1. ENSAIOS ANTITUBULÍNICOS E INIBIÇÃO COMPETITIVA PELA LIGAÇÃO COM A COLCHICINA_____111
4.3.2. ENSAIO CITOTÓXICO SOBRE LINHAGENS DE CÉLULAS CANCERÍGENAS REALIZADO NA UFMS _____ 112
4.3.3. ENSAIO CITOTÓXICO SOBRE LINHAGENS DE CÉLULAS CANCERÍGENAS REALIZADO NO NCI _____ 113
4.3.4. ENSAIO SOBRE FORMAS PROMASTIGOTAS DE *LEISHMANIA BRAZILIENSIS* _____ 114
4.3.5. ENSAIOS SOBRE LARVAS DE *ANAGASTA KUEHNIELLA* _____ 114
4.3.5.1. *Insetos*_____ 115
4.3.5.2. *Bioensaio - Ensaio in vivo* _____ 115
4.3.5.3. *Análise estatística* _____ 115

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS _____ 116

6. CONCLUSÃO _____ 119

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS _____ 120

8. ANEXOS _____ 135

8.1. 1,2,3-TRIMETOXIBENZENO (17) _____ 135
8.2. 4-IODO-1,2,3-TRIMETOXIBENZENO (18)_____ 137
8.3. 1,2,3-TRIMETOXI-4-(FENILTIO)BENZENO (7) _____ 140
8.4. 1,2,3-TRIMETOXI-4-(FENILSULFINIL)BENZENO (10)_____ 145
8.5. 1,2,3-TRIMETOXI-4-(FENILSULFONIL)BENZENO (13)_____ 149
8.6. 1,2,3-TRIMETOXI-4-[(4-METILFENIL)TIO]BENZENO (8) _____ 155
8.7. 1,2,3-TRIMETOXI-4-[(4-METILFENIL)SULFINIL]BENZENO (11)_____ 160
8.8. 1,2,3-TRIMETOXI-4-[(4-METILFENIL)SULFONIL]BENZENO (14)_____ 165

8.9. 1,2,3-TRIMETOXI-4-[(4-METOXIFENIL)TIO]BENZENO (9) 169
8.10. 1,2,3-TRIMETOXI-4-[(4-METOXIFENIL)SULFINIL]BENZENO (12) 174
8.11. 1,2,3-TRIMETOXI-4-[(4-METOXIFENIL)SULFONIL]BENZENO (15) 178
8.12. 4-NITROANISOL (23) 183
8.13. 2-NITROANISOL (24) 184
8.14. CLORETO DE 2,3,4-TRIMETOXIBENZENOSULFINILA (26) 186
8.15. CLORETO DE 4-METOXI-3-NITROBENZENOSULFONILA (29) 187
8.16. 1,5-DIIODO-2,3,4-TRIMETOXIBENZENO (32) 188
8.17. 3,3',4,4',5,5'-HEXAMETOXI-1,1'-BIFENILA (33) 190
8.18. 5-IODO-1,2,3-TRIMETOXIBENZENO (31) 191
8.19. *O*-ETIL-*S*-(3-HIDROXI-4-METOXIFENIL)TIOSSULFITO (38) 193
8.20. 5-[(ETOXISULFINIL)TIO]-2-METOXIFENIL-4-METILBENZENOSSULFONATO (40) 195
8.21. 3-HIDROXI-4-METOXIBENZENOTIOL (43) 196
8.22. 3-NITRO-4-METOXIBENZENOTIOL (44) 197
8.23. 2-NITRO-4-METOXIBENZENOTIOL (45) 198
8.24. *S*-(4-METOXIFENIL)-4-METOXIBENZENOSSULFONOTIOATO (47) 199
8.25. *S*-(4-METILFENIL)-4-METILBENZENOSSULFONOTIOATO (48) 201
8.26. *S*-FENILBENZENOSSULFONOTIOATO (49) 203
8.27. 3-NITRO-4-METOXI-IODOBENZENO (50) 205
8.28. *O*-ETIL-*S*-(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)TIOSSULFITO (51) 207
8.29. 3,4,5-TRIMETOXIBENZENOTIOL (52) 210
8.30. BIS(3,4,5-TRIMETOXIFENIL)DISSULFETO (53) 212
8.31. 1,2,3-TRIMETOXI-5-[(4-METOXI-3-NITROFENIL)TIO]BENZENO (46) 215
8.32. 1,2,3-TRIMETOXI-5-[(4-METOXI-3-AMINOFENIL)TIO]BENZENO (5) 219
8.33. ACETATO DE 2-METOXIFENILA (55) 225
8.34. *N*-(2-METOXIFENIL)ACETAMIDA (58) 226
8.35. 4-BROMO-1-METOXI-2-NITROBENENO (60) 228
8.36. 1,5-DIBROMO-2-METOXI-3-NITROBENZENO (61) 229
8.37. 1,1'-SELENOBIS(4-METOXIBENZENO) (64) 231
8.38. BIS(4-METOXIFENIL)DISELANO (65) 233
8.39. 1,2,3-TRIMETOXI-5[(4-METOXIFENIL)SELENO]BENZENO (6) 235

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema	Título	Página
Esquema 1	Análise retrossintética para a preparação de análogos da CA-4 com o grupo espaçador enxofre ligado a posição C-4 do anel A e seus derivados sulfóxido e sulfonas.	**18**
Esquema 2	Rota sintética para a obtenção dos análogos da CA-4 com o átomo de enxofre ligado a posição C-4 do anel A. **i**) CH_3I, K_2CO_3, Acetona, Δ, 24 h; **ii**) NIS,TFA, ACN, t.a., 5 h; **iii**) Neocuproína, CuI, *t*-BuONa, Tolueno, Δ, 70 h; **iv**) 1 eq. *m*-CPBA, CH_2Cl_2, t.a., 24 h; **v**) 2 eq. *m*-CPBA, CH_2Cl_2, t.a., 24 h.	**18**
Esquema 3	Possível mecanismo para da reação de acoplamento catalizada por neocuproína e CuI.	**19**
Esquema 4	Análise retrossintética para a preparação do análogo da CA-4 com o grupo amino na posição C-3' do anel B.	**20**
Esquema 5	Obtenção de **24**. **i**) $AgNO_3$, $BF_3.Et_2O$, ACN, N_2, t.a., 44 h; **ii**) CH_3I, K_2CO_3, Acetona, Δ, 9 h.	**21**
Esquema 6	Obtenção de **26**. **i**) $SOCl_2$, montimorilonita, DCM, N_2, 60 °C, 6 h; **ii**) $SOCl_2$, $BiONO_3$, DCM, N_2, 70 °C, 4 h.	**21**
Esquema 7	Obtenção do análogo aminado **28**. **i**) $AlCl_3$, DCM, N_2, 0 °C, 5 h e Δ, 5 h; **ii**) $AlCl_3$, 1,4-dioxano, Δ, 7 h; **iii**) redução dos grupos sulfóxido e nitro.	**22**
Esquema 8	Rota sintética para a obtenção do análogo aminado **28** a partir da clorossulfonila **29**. **i**) HSO_3Cl, $CHCl_3$, 0 °C→t.a., 30 min; **ii**)) $AlCl_3$, 1,4-dioxano, N_2, Δ, 6 h; **iii**) redução dos grupos sulfona e nitro.	**23**
Esquema 9	Análise retrossintética para a preparação do análogo da CA-4 com o grupo hidroxila na posição C-3' do anel B.	**24**
Esquema 10	Reação para a obtenção de **31** a partir de **17**. **i**) I_2, $Fe(NO_3)_3.9H_2O$, sílica gel 60, DCM, t.a., 48 h.	**24**
Esquema 11	Obtenção de **31** a partir de **34**. **i**) 1) $NaNO_2$, $H_2SO_{4(aq)}$ 6 %, 0 °C, 1 h e 2) KI, H_2O, 0 °C, 2 h.	**25**
Esquema 12	Rota sintética para a obtenção do análogo **11**. **i**) BnBr, acetona, K_2CO_3, Δ, 24 h; **ii**) inserção do grupo xantato; **iii**) 1) $NaNO_2$, HCl, H_2O, 0 °C, 1 h e 2) $EtOCS_2K$, H_2O, 45 °C, 2 h; i**v**) **GP=Bn:** DMF, K_2CO_3, BnBr, 80 °C, 12 h; **GP=TMS:** TMSCl, Et_3N, Δ, 10 h; **GP=Ts:** *p*-TsCl, CuO, K_2CO_3, ACN (anidra), t.a., 70 h; **v**) $KOH_{(aq)}$ 2 M, EtOH, 65 °C, 1 h; **vi**) acoplamento; **vii**) retirada do grupo protetor.	**26**

Esquema 13	Rota sintética para a obtenção de **4** a partir do sulfeto **43**. **i**) $NaOH_{(aq)}$ 3M, EtOH, 65 °C, 2 h; **ii**) Neocuproína, CuI, *t*-BuONa, Tolueno, Δ, 24 h.	**27**
Esquema 14	Análise retrossintética para a preparação dos análogos da CA-4 com o grupo amino e hiroxila na posição C-3' do anel B.	**28**
Esquema 15	Primeira rota sintética para a obtenção dos análogos **5** e **4**. **i**) acoplamento; **ii**) redução do grupo nitro; **iii**) inserção do grupo OH via sal de diazônio.	**28**
Esquema 16	Reação de nitração de 21 para obter **44**. **i**) $H_2SO_{4(conc.)}$, $HNO_{3(fumeg.)}$, 55 °C, 30 min.	**29**
Esquema 17	Obtenção de **44** a partir da redução de **29**.	**29**
Esquema 18	Etapas propostas para a formação de tiossulfonatos a partir de sulfetos utilizando $AgNO_3/BF_3.OEt_2$ ou $HNO_3/Al(H_2PO_4)_3$.	**31**
Esquema 19	Análise retrossintética para a preparação do intermediário **46**.	**32**
Esquema 20	Obtenção do intermediário **50**. **i**) NIS, $H_2SO_{4(conc.)}$, 0 °C→t.a., 20 min.	**32**
Esquema 21	Obtenção do intermediário **52**. **i**) 1) $NaNO_2$, $HCl_{(conc.)}$, H_2O, 0 °C, 10 min; 2) $EtOCS_2K$, 50-55 °C, 40 min; **ii**) EtOH, NaOH, 65 °C, 1 h e 30 min.	**33**
Esquema 22	Segunda rota sintética para a obtenção dos análogos **5** e **4**. **i**) Neocuproína, CuI, *t*-BuONa, Tolueno, Δ, N_2, 17 h; **ii**) $SnCl_2$, HCl (36 %), AcOH, t.a., 2 h; **iii**) 1) $H_2SO_{4(aq)}$ 6 %, $NaNO_2$, H_2O, 0 °C, 30 min; 2) NaOH 10 %, $NaHCO_3$, 0 °C→t.a., 1 h.	**33**
Esquema 23	Análise retrossintética para a preparação de análogos da CA-4 com o átomo de selênio como grupo espaçador.	**34**
Esquema 24	Obtenção dos intermediários **56** e **59**. **i**) Ac_2O, NaOAc, DMF, t.a., 5 h; **ii**) NBS, ACN (anidro), 60 °C, N_2, 3 h.	**35**
Esquema 25	Obtenção de **60**. **i**) NBS, H_2SO_4 (90 %), 0 °C→t.a., 25 min; **ii**) NBS, TFA, ACN, 0 °C→t.a., 240 h.	**35**
Esquema 26	Obtenção de **62**. **i**) 1) Mg, THF (seco), Δ, N_2, 1 h; 2) Se, Δ, N_2, 3 h.	**36**
Esquema 27	Rota sintética para a preparação do análogo **6**. **i**) 1) Mg, THF (seco), Δ, N_2, 1 h; 2) Se, Δ, N_2, 3 h; **vi**) $NaNO_2$, $H_2SO_{4(aq)}$ 6 %, 0 °C, 1 h; **ii**) 1) $NaBH_4$, $THF_{(aq)}$, 0 °C, 10 min; 2) composto **66**, 0 °C→t.a., 17 h.	**37**

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro	Título	Página
Espectro 1	Espectro de massas (IE) de **7** (*m*/*z* 276 [M^+]).	**42**
Espectro 2	Espectro de massas (IE) de **10** (*m*/*z* 292 [M^+]).	**43**
Espectro 3	Espectro de massas (IE) de **13** (*m*/*z* 308 [M^+]).	**44**
Espectro 4	Espectro de massas (IE) de **8** (*m*/*z* 290 [M^+]).	**47**
Espectro 5	Espectro de massas (IE) de **11** (*m*/*z* 306 [M^+]).	**48**
Espectro 6	Espectro de massas (IE) de **14** (*m*/*z* 322 [M^+]).	**49**
Espectro 7	Espectro de massas (IE) de **9** (*m*/*z* 306 [M^+]).	**53**
Espectro 8	Espectro de massas (IE) de **12** (íon [M^+] não observado).	**54**
Espectro 9	Espectro de massas (IE) de **15** (*m*/*z* 338 [M^+]).	**55**
Espectro 10	Espectro de massas (IE) de **46** (*m*/*z* 351 [M^+]).	**58**
Espectro 11	Espectro de massas (IE) de **5** (*m*/*z* 321 [M^+]).	**59**
Espectro 12	Espectro de massas (IE-inserção direta) de **64** (*m*/*z* 294 [M^+]).	**62**
Espectro 13	Espectro de massas (IE-inserção direta) de **65** (*m*/*z* 372 [M^+]).	**63**
Espectro 14	Espectro de massas (IE-inserção direta) de **6** (*m*/*z* 354 [M^+]).	**65**
Espectro 15	Espectro de massas (IE) de **17** (m/z 168 [M^+]).	**135**
Espectro 16	Espectro de IV (KBr) de **17**.	**136**
Espectro 17	Espectro de RMN de ^{1}H de **17** em $CDCl_3$.	**136**
Espectro 18	Espectro de RMN de ^{13}C de **17** em $CDCl_3$.	**137**
Espectro 19	Espectro de massas (IE) de **18** (m/z 294 [M^+]).	**138**
Espectro 20	Espectro de IV (KBr) de **18**.	**138**
Espectro 21	Espectro de RMN de ^{1}H de **18** em $CDCl_3$.	**139**
Espectro 22	Espectro de RMN de ^{13}C de **18** em $CDCl_3$.	**139**
Espectro 23	Espectro de IV (filme) de **7**.	**140**
Espectro 24	Espectro de RMN de ^{1}H de **7** em $CDCl_3$.	**141**

Espectro 25	Espectro de RMN de ^{1}H de **7** em $CDCl_3$.	**141**
Espectro 26	Espectro de gHSQC de **7** em $CDCl_3$.	**142**
Espectro 27	Ampliação do espectro de gHSQC de **7** em $CDCl_3$.	**142**
Espectro 28	Ampliação do espectro de gHSQC de **7** em $CDCl_3$.	**142**
Espectro 29	Ampliação do espectro de gHSQC de **7** em $CDCl_3$.	**142**
Espectro 30	Ampliação do espectro de gHSQC de **7** em $CDCl_3$.	**143**
Espectro 31	Espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.	**143**
Espectro 32	Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.	**144**
Espectro 33	Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.	**144**
Espectro 34	Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.	**144**
Espectro 35	Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.	**144**
Espectro 36	Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.	**144**
Espectro 37	Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.	**145**
Espectro 38	Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.	**145**
Espectro 39	Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.	**145**
Espectro 40	Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.	**145**
Espectro 41	Espectro de IV (KBr) de **10**.	**146**
Espectro 42	Espectro de RMN de ^{1}H de **10** em $CDCl_3$.	**146**
Espectro 43	Espectro de RMN de ^{13}C de **10** em $CDCl_3$.	**147**
Espectro 44	Espectro de gHSQC de **10** em $CDCl_3$.	**147**
Espectro 45	Espectro de gHMBC de **10** em $CDCl_3$.	**148**
Espectro 46	Ampliação do espectro de gHMBC de **10** em $CDCl_3$.	**148**
Espectro 47	Ampliação do espectro de gHSQC de **10** em $CDCl_3$.	**149**
Espectro 48	Espectro de IV (KBr) de **13**.	**150**
Espectro 49	Espectro de RMN de ^{1}H de **13** em $CDCl_3$.	**150**
Espectro 50	Espectro de RMN de ^{13}C de **13** em $CDCl_3$.	**151**

Espectro 51	Espectro de gHSQC de **13** em $CDCl_3$.	**151**
Espectro 52	Ampliação do espectro de gHSQC de **13** em $CDCl_3$.	**152**
Espectro 53	Ampliação do espectro de gHSQC de **13** em $CDCl_3$.	**152**
Espectro 54	Espectro de gHMBC de **13** em $CDCl_3$.	**153**
Espectro 55	Ampliação do espectro de gHMBC de **13** em $CDCl_3$.	**153**
Espectro 56	Ampliação do espectro de gHMBC de **13** em $CDCl_3$.	**154**
Espectro 57	Ampliação do espectro de gHMBC de **13** em $CDCl_3$.	**154**
Espectro 58	Ampliação do espectro de gHMBC de **13** em $CDCl_3$.	**154**
Espectro 59	Ampliação do espectro de gHMBC de **13** em $CDCl_3$.	**154**
Espectro 60	Espectro de IV (filme) de **8**.	**155**
Espectro 61	Espectro de RMN de ^{1}H de **8** em $CDCl_3$.	**156**
Espectro 62	Espectro de RMN de ^{13}C de **8** em $CDCl_3$.	**156**
Espectro 63	Espectro de gHSQC de **8** em $CDCl_3$.	**157**
Espectro 64	Ampliação do espectro de gHSQC de **8** em $CDCl_3$.	**157**
Espectro 65	Ampliação do espectro de gHSQC de **8** em $CDCl_3$.	**157**
Espectro 66	Espectro de gHMBC de **8** em $CDCl_3$.	**158**
Espectro 67	Ampliação do espectro de gHMBC de **8** em $CDCl_3$.	**158**
Espectro 68	Ampliação do espectro de gHMBC de **8** em $CDCl_3$.	**158**
Espectro 69	Ampliação do espectro de gHMBC de **8** em $CDCl_3$.	**159**
Espectro 70	Ampliação do espectro de gHMBC de **8** em $CDCl_3$.	**159**
Espectro 71	Ampliação do espectro de gHMBC de **8** em $CDCl_3$.	**160**
Espectro 72	Espectro de IV (KBr) de **11**.	**161**
Espectro 73	Espectro de RMN de ^{1}H de **11** em $CDCl_3$.	**161**
Espectro 74	Espectro de RMN de ^{13}C de **11** em $CDCl_3$.	**162**
Espectro 75	Espectro de gHSQC de **11** em $CDCl_3$.	**162**
Espectro 76	Espectro de gHMBC de **11** em $CDCl_3$.	**163**

Espectro 77	Ampliação do espectro de gHMBC de **11** em $CDCl_3$.	**163**
Espectro 78	Ampliação do espectro de gHMBC de **11** em $CDCl_3$.	**164**
Espectro 79	Ampliação do espectro de gHMBC de **11** em $CDCl_3$.	**164**
Espectro 80	Ampliação do espectro de gHMBC de **11** em $CDCl_3$.	**164**
Espectro 81	Espectro de IV (KBr) de **14**.	**165**
Espectro 82	Espectro de RMN de ^{1}H de **14** em $CDCl_3$.	**166**
Espectro 83	Espectro de RMN de ^{13}C de **14** em $CDCl_3$.	**166**
Espectro 84	Espectro de gHSQC de **14** em $CDCl_3$.	**167**
Espectro 85	Ampliação do espectro de gHSQC de **14** em $CDCl_3$.	**167**
Espectro 86	Ampliação do espectro de gHSQC de **14** em $CDCl_3$.	**167**
Espectro 87	Espectro de gHMBC de **14** em $CDCl_3$.	**168**
Espectro 88	Ampliação do espectro de gHMBC de **14** em $CDCl_3$.	**168**
Espectro 89	Ampliação do espectro de gHMBC de **14** em $CDCl_3$.	**169**
Espectro 90	Ampliação do espectro de gHMBC de **14** em $CDCl_3$.	**169**
Espectro 91	Espectro de IV (KBr) de **9**.	**170**
Espectro 92	Espectro de RMN de ^{1}H de **9** em $CDCl_3$.	**170**
Espectro 93	Espectro de RMN de ^{13}C de **9** em $CDCl_3$.	**171**
Espectro 94	Espectro de gHSQC de **9** em $CDCl_3$.	**171**
Espectro 95	Ampliação do espectro de gHSQC de **9** em $CDCl_3$.	**172**
Espectro 96	Espectro de gHMBC de **9** em $CDCl_3$.	**172**
Espectro 97	Ampliação do espectro de gHMBC de **9** em $CDCl_3$.	**173**
Espectro 98	Ampliação do espectro de gHMBC de **9** em $CDCl_3$.	**173**
Espectro 99	Ampliação do espectro de gHMBC de **9** em $CDCl_3$.	**173**
Espectro 100	Espectro de IV (KBr) de **12**.	**174**
Espectro 101	Espectro de RMN de ^{1}H de **12** em $CDCl_3$.	**175**
Espectro 102	Espectro de RMN de ^{13}C de **12** em $CDCl_3$.	**175**

Espectro 103	Espectro de gHSQC de **12** em $CDCl_3$.	**176**
Espectro 104	Ampliação do espectro de gHSQC de **12** em $CDCl_3$.	**176**
Espectro 105	Ampliação do espectro de gHSQC de **12** em $CDCl_3$.	**176**
Espectro 106	Espectro de gHMBC de **12** em $CDCl_3$.	**177**
Espectro 107	Ampliação do espectro de gHMBC de **12** em $CDCl_3$.	**177**
Espectro 108	Ampliação do espectro de gHMBC de **12** em $CDCl_3$.	**178**
Espectro 109	Espectro de IV (KBr) de **15**.	**179**
Espectro 110	Espectro de RMN de ^{1}H de **15** em $CDCl_3$.	**179**
Espectro 111	Espectro de RMN de ^{13}C de **15** em $CDCl_3$.	**180**
Espectro 112	Espectro de gHSQC de **15** em $CDCl_3$.	**180**
Espectro 113	Ampliação do espectro de gHSQC de **15** em $CDCl_3$.	**181**
Espectro 114	Espectro de gHMBC de **15** em $CDCl_3$.	**181**
Espectro 115	Ampliação do espectro de gHMBC de **15** em $CDCl_3$.	**182**
Espectro 116	Ampliação do espectro de gHMBC de **15** em $CDCl_3$.	**182**
Espectro 117	Espectro de RMN de ^{1}H de **23** em $CDCl_3$.	**183**
Espectro 118	Espectro de RMN de ^{13}C de **41** em $CDCl_3$.	**183**
Espectro 119	Espectro de massas (EI) de **24** (m/z 153 [M^+]).	**184**
Espectro 120	Espectro de IV (filme) de **24**.	**185**
Espectro 121	Espectro de RMN de ^{1}H de **24** em $CDCl_3$.	**185**
Espectro 122	Espectro de RMN de ^{13}C de **24** em $CDCl_3$.	**186**
Espectro 123	Espectro de RMN de ^{1}H de **26** em $CDCl_3$.	**186**
Espectro 124	Espectro de RMN de ^{1}H de **29** em $CDCl_3$.	**187**
Espectro 125	Espectro de RMN de ^{13}C de **29** em $CDCl_3$.	**187**
Espectro 126	Espectro de massas (EI) de **32** (m/z 420 [M^+]).	**188**
Espectro 127	Espectro de IV (KBr) de **32**.	**189**
Espectro 128	Espectro de RMN de ^{1}H de **32** em $CDCl_3$.	**189**

Espectro 129	Espectro de RMN de ^{13}C de **32** em $CDCl_3$.	**190**
Espectro 130	Espectro de RMN de ^{1}H de **33** em $CDCl_3$.	**190**
Espectro 131	Espectro de RMN de ^{13}C de **33** em $CDCl_3$.	**191**
Espectro 132	Espectro de IV (KBr) de **31** em $CDCl_3$.	**191**
Espectro 133	Espectro de RMN de ^{1}H de **31** em $CDCl_3$.	**192**
Espectro 134	Espectro de RMN de ^{13}C de **31** em $CDCl_3$.	**192**
Espectro 135	Espectro de massas (IE) de **38** (m/z 244 [M^+]).	**193**
Espectro 136	Espectro de RMN de ^{1}H de **38** em $CDCl_3$.	**194**
Espectro 137	Espectro de RMN de ^{13}C de **38** em $CDCl_3$.	**194**
Espectro 138	Espectro de RMN de ^{1}H de **40** em $CDCl_3$.	**195**
Espectro 139	Espectro de RMN de ^{13}C de **40** em $CDCl_3$.	**195**
Espectro 140	Espectro de RMN de ^{1}H de **43** em $CDCl_3$.	**196**
Espectro 141	Espectro de RMN de ^{13}C de **43** em $CDCl_3$.	**196**
Espectro 142	Espectro de RMN de ^{1}H de **44** em $CDCl_3$.	**197**
Espectro 143	Espectro de RMN de ^{13}C de **44** em $CDCl_3$.	**197**
Espectro 144	Espectro de RMN de ^{1}H de **45** em $CDCl_3$.	**198**
Espectro 145	Espectro de RMN de ^{13}C de **45** em $CDCl_3$.	**198**
Espectro 146	Espectro de massas (EI) de **47** (*m*/*z* 310 [M^+]).	**199**
Espectro 147	Espectro de RMN de ^{1}H de **47** em $CDCl_3$.	**200**
Espectro 148	Espectro de RMN de ^{13}C de **47** em $CDCl_3$.	**200**
Espectro 149	Espectro de massas (EI) de **48** (*m*/*z* 278 [M^+]).	**201**
Espectro 150	Espectro de RMN de ^{1}H de **48** em $CDCl_3$.	**202**
Espectro 151	Espectro de RMN de ^{13}C de **48** em $CDCl_3$.	**202**
Espectro 152	Espectro de massas (IE) de **49** (*m*/*z* 250 [M^+]).	**203**
Espectro 153	Espectro de RMN de ^{1}H de **49** em $CDCl_3$.	**204**
Espectro 154	Espectro de RMN de ^{13}C de **49** em $CDCl_3$.	**204**

Espectro 155	Espectro de massas (IE) de **50** (*m/z* 279 [M+]).	**205**
Espectro 156	Espectro de IV (KBr) de **50**.	**206**
Espectro 157	Espectro de RMN de ^{1}H de **50** em $CDCl_3$.	**206**
Espectro 158	Espectro de RMN de ^{13}C de **50** em $CDCl_3$.	**207**
Espectro 159	Espectro de massas (IE) de **51** (*m/z* 288 [M+]).	**208**
Espectro 160	Espectro de IV (KBr) de **51**.	**208**
Espectro 161	Espectro de RMN de ^{1}H de **51** em $CDCl_3$.	**209**
Espectro 162	Espectro de RMN de ^{13}C de **51** em $CDCl_3$.	**209**
Espectro 163	Espectro de massas (IE) de **52** (*m/z* 200 [M+]).	**210**
Espectro 164	Espectro de IV (KBr) de **52**.	**211**
Espectro 165	Espectro de RMN de ^{1}H de **52** em $CDCl_3$.	**211**
Espectro 166	Espectro de RMN de ^{13}C de **52** em $CDCl_3$.	**212**
Espectro 167	Espectro de massas (IE) de **53** (*m/z* 398 [M+]).	**213**
Espectro 168	Espectro de IV (KBr) de **53**.	**213**
Espectro 169	Espectro de RMN de ^{1}H de **53** em $CDCl_3$.	**214**
Espectro 170	Espectro de RMN de ^{13}C de **53** em $CDCl_3$.	**214**
Espectro 171	Espectro de IV (KBr) de **46**.	**215**
Espectro 172	Espectro de RMN de ^{1}H de **46** em $CDCl_3$.	**216**
Espectro 173	Espectro de RMN de ^{13}C de **46** em $CDCl_3$.	**216**
Espectro 174	Espectro de gHSQC de ^{1}H de **46** em $CDCl_3$.	**217**
Espectro 175	Ampliação do espectro de gHSQC de **46** em $CDCl_3$.	**217**
Espectro 176	Espectro de gHMBC de **46** em $CDCl_3$.	**218**
Espectro 177	Ampliação do espectro de gHMBC de **46** em $CDCl_3$.	**218**
Espectro 178	Ampliação do espectro de gHMBC de **46** em $CDCl_3$.	**219**
Espectro 179	Espectro de IV (KBr) de **5**.	**220**
Espectro 180	Espectro de RMN de ^{1}H de **5** em $CDCl_3$.	**220**

Espectro 181	Espectro de RMN de ^{13}C de **5** em $CDCl_3$.	**221**
Espectro 182	Espectro de gHSQC de **5** em $CDCl_3$.	**221**
Espectro 183	Ampliação do espectro de gHSQC de **5** em $CDCl_3$.	**222**
Espectro 184	Ampliação do espectro de gHSQC de **5** em $CDCl_3$.	**222**
Espectro 185	Espectro de gHMBC de **5** em $CDCl_3$.	**222**
Espectro 186	Ampliação do espectro de gHMBC de **5** em $CDCl_3$.	**223**
Espectro 187	Ampliação do espectro de gHMBC de **5** em $CDCl_3$.	**223**
Espectro 188	Ampliação do espectro de gHMBC de **5** em $CDCl_3$.	**224**
Espectro 189	Ampliação do espectro de gHMBC de **5** em $CDCl_3$.	**224**
Espectro 190	Ampliação do espectro de gHMBC de **5** em $CDCl_3$.	**224**
Espectro 191	Espectro de IV (filme) de **55**.	**225**
Espectro 192	Espectro de RMN de ^{1}H de **55** em $CDCl_3$.	**225**
Espectro 193	Espectro de RMN de ^{13}C de **55** em $CDCl_3$.	**226**
Espectro 194	Espectro de IV (KBr) de **58**.	**226**
Espectro 195	Espectro de RMN de ^{1}H de **58** em $CDCl_3$.	**227**
Espectro 196	Espectro de RMN de ^{13}C de **58** em $CDCl_3$.	**227**
Espectro 197	Espectro de IV (KBr) de **60**.	**228**
Espectro 198	Espectro de RMN de ^{1}H de **60** em $CDCl_3$.	**228**
Espectro 199	Espectro de RMN de ^{13}C de **60** em $CDCl_3$.	**229**
Espectro 200	Espectro de IV (KBr) de **61**.	**229**
Espectro 201	Espectro de RMN de ^{1}H de **61** em $CDCl_3$.	**230**
Espectro 202	Espectro de RMN de ^{13}C de **61** em $CDCl_3$.	**230**
Espectro 203	Espectro de IV de **64**.	**231**
Espectro 204	Espectro de RMN de ^{1}H de **64** em $CDCl_3$.	**231**
Espectro 205	Espectro de RMN de ^{13}C de **64** em $CDCl_3$.	**232**
Espectro 206	Espectro de RMN de ^{77}Se de **64** em $CDCl_3$.	**232**

Espectro 207	Espectro de massa de alta resolução para o diarildisselenado **65**, massa calculada: 373,9324, encontrada (HREI+): 373,9344 (100 %).	**233**
Espectro 208	Espectro de IV (KBr) de **65**.	**233**
Espectro 209	Espectro de RMN de ^{1}H de **65** em $CDCl_3$.	**234**
Espectro 210	Espectro de RMN de ^{13}C de **65** em $CDCl_3$.	**234**
Espectro 211	Espectro de RMN de ^{77}Se de **65** em $CDCl_3$.	**235**
Espectro 212	Espectro de massa de alta resolução para o diarilsselenado **6**, massa calculada: 354,0370, encontrada (HREI+): 354,0387 (100 %).	**235**
Espectro 213	Espectro de IV (KBr) de **6**.	**236**
Espectro 214	Espectro de RMN de ^{1}H de **6** em $CDCl_3$.	**236**
Espectro 215	Espectro de RMN de ^{13}C de **6** em $CDCl_3$.	**237**
Espectro 216	Espectro de RMN de ^{77}Se de **6** em $CDCl_3$.	**237**
Espectro 217	Espectro de gHSQC de **6** em $CDCl_3$.	**238**
Espectro 218	Ampliação do espectro de gHSQC de **6** em $CDCl_3$.	**238**
Espectro 219	Espectro de gHMBC de **6** em $CDCl_3$.	**239**
Espectro 220	Ampliação do espectro de gHMBC de **6** em $CDCl_3$.	**239**
Espectro 221	Ampliação do espectro de gHMBC de **6** em $CDCl_3$.	**239**

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Título	Página
Figura 1	Tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2010, na população brasileira, sem mencionar o câncer de pele do tipo não melanoma (INCA, 2009).	**2**
Figura 2	Estrutura dos microtúbulos (DUMONTET e JORDAN, 2010).	**3**
Figura 3	Exemplo de alguns VTA's.	**6**
Figura 4	Exemplo de alguns VDA's.	**6**
Figura 5	Estrutura da Vimblastina.	**7**
Figura 6	Estrutura da Combretastatina A-4 em destaque os grupo essenciais para atividade biológica, bem como partes susceptíveis a modificação estrutural.	**9**
Figura 7	Síntese da fenstatina (PETTIT *et al.*, 1998).	**12**
Figura 8	Derivados contendo o átomo de enxofre como grupo espaçador.	**13**
Figura 9	Modificação estrutural na posição C-3' para a formação de **4** e **5**.	**13**
Figura 10	Estrutura da cafeína e seleno-cafeína.	**14**
Figura 11	Estrutura do análogo selenado **6**.	**14**
Figura 12	Associações estruturais para criação de híbridos da combretastatina A-4 e colchicina.	**15**
Figura 13	Proposta de síntese de análogos da CA-4.	**16**
Figura 14	Correlações C-H (^{2}J, ^{3}J e ^{4}J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC para os compostos **7**, **10** e **13**.	**39**
Figura 15	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **7**.	**41**
Figura 16	Representação da fragmentação do íon molecular 276 para o íon 246 (245+H).	**41**
Figura 17	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **10** e fragmentações posteriores do íon de m/z 276.	**42**
Figura 18	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **13**.	**43**
Figura 19	Correlações C-H (^{2}J, ^{3}J e ^{4}J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC para os compostos **8**, **11** e **14**.	**45**
Figura 20	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **8**.	**47**
Figura 21	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **11**.	**48**

Figura 22	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **14**.	**49**
Figura 23	Correlações C-H (^{2}J, ^{3}J e ^{4}J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC para os compostos **9**, **12** e **15**.	**51**
Figura 24	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **9**.	**53**
Figura 25	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **12**.	**54**
Figura 26	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **15**.	**55**
Figura 27	Correlações C-H (^{2}J e ^{3}J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC para os compostos **46** e **5**.	**56**
Figura 28	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **46**.	**58**
Figura 29	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **5**.	**59**
Figura 30	Estruturas enumeradas dos compostos **64** e **65**.	**60**
Figura 31	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **64**.	**61**
Figura 32	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **65**.	**62**
Figura 33	Correlações C-H (^{2}J, ^{3}J e ^{4}J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC para o composto **6**.	**64**
Figura 34	Proposta de fragmentação para o íon molecular de **6**.	**65**
Figura 35	Estrutura do análogo nitrado da CA-4.	**68**
Figura 36	Estrutura dos compostos SAAS-41 e SAAS-59.	**72**
Figura 37	Estrutura do TLCK (SILVA-LÓPEZ, 2010)	**74**
Figura 38	Efeito dos compostos **9**, **12**, **15**, **47** e **48** sobre o peso médio larval até o 4° instar.	**75**
Figura 39	Efeito dos compostos **9**, **12**, **15**, **47** e **48** sobre a sobrevivência larval até o 4° instar.	**75**
Figura 40	Efeito de **47** sobre a sobrevivência larval até o 4° instar nas concentrações 0,05, 0,1 e 0,2 % (m/m).	**76**
Figura 41	Efeito de **48** sobre a sobrevivência larval até o 4° instar nas concentrações 0,05, 0,1 e 0,2 % (m/m).	**76**
Figura 42	Efeito de **47** sobre o peso larval até o 4° instar nas concentrações 0,05, 0,1 e 0,2 % (m/m).	**76**
Figura 43	Efeito de **48** sobre o peso larval até o 4° instar nas concentrações 0,05, 0,1 e 0,2 % (m/m).	**76**
Figura 44	Cromatograma em fase gasosa de **17** (TR= 8,825 min).	**135**

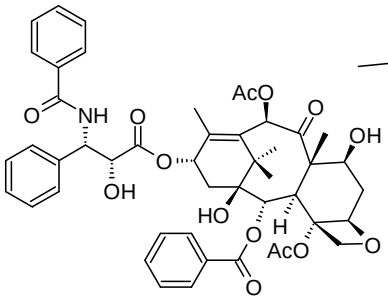
Figura 45	Cromatograma em fase gasosa de **18** (TR= 8,140 min).	**138**
Figura 46	Cromatograma em fase gasosa de **7** (TR= 14,253 min).	**140**
Figura 47	Cromatograma em fase gasosa de **10** (TR= 18,593 min).	**145**
Figura 48	Cromatograma em fase gasosa de **13** (TR= 19,013 min).	**149**
Figura 49	Cromatograma em fase gasosa de **8** (TR= 15,852 min).	**155**
Figura 50	Cromatograma em fase gasosa de **11** (TR= 20,460 min).	**160**
Figura 51	Cromatograma em fase gasosa de **14** (TR= 21,020 min).	**165**
Figura 52	Cromatograma em fase gasosa de **9** (TR= 18,220 min).	**169**
Figura 53	Cromatograma em fase gasosa de **12** (TR= 23,867 min).	**174**
Figura 54	Cromatograma em fase gasosa de **15** (TR= 24,742 min).	**178**
Figura 55	Cromatograma em fase gasosa de **24** (TR= 7,579 min).	**184**
Figura 56	Cromatograma em fase gasosa de **32** (RT= 14,470 min).	**188**
Figura 57	Cromatograma em fase gasosa de **38** (TR= 11,397 min).	**193**
Figura 58	Cromatograma em fase gasosa de **47** (TR= 22,408 min).	**199**
Figura 59	Cromatograma em fase gasosa de **48** (TR= min).	**201**
Figura 60	Cromatograma em fase gasosa de **49** (TR= 13,755 min).	**203**
Figura 61	Cromatograma em fase gasosa de **50** (TR= 10,898 min).	**205**
Figura 62	Cromatograma em fase gasosa de **51** (TR= 14,353 min).	**207**
Figura 63	Cromatograma em fase gasosa **52** (TR= 9,825 min).	**210**
Figura 64	Cromatograma em fase gasosa de **53** (TR= 29,103 min).	**212**
Figura 65	Cromatograma em fase gasosa de **46** (TR= 25,216 min).	**215**
Figura 66	Cromatograma em fase gasosa de **5** (TR= 23,428 min).	**219**

ÍNDICE DE TABELAS

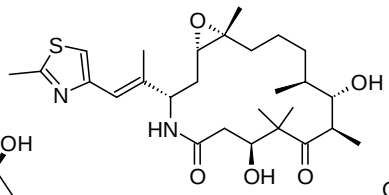
Tabela	Título	Página
Tabela 1	Análogos da CA-4 com grupo espaçador (A) não cíclico e suas atividades antitubulínicas.	**11**
Tabela 2	Condições de reação para as tentativas de redução de **29**.	**29**
Tabela 3	Reações para a formação de tiossulfonatos a partir de tióis.	**30**
Tabela 4	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm e correlações C–H para os compostos **7**, **10** e **13** obtidas dos experimentos de RMN de ^{1}H e ^{13}C, gHSQC e gHMBC em $CDCl_3$. O solvente deuterado foi usado como referência interna.	**40**
Tabela 5	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm e correlações C–H para os compostos **8**, **11** e **14** obtidas dos experimentos de RMN de ^{1}H e ^{13}C, gHSQC e gHMBC em $CDCl_3$. O solvente deuterado foi usado como referência interna.	**46**
Tabela 6	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm e correlações C–H para os compostos **9**, **12** e **15** obtidas dos experimentos de RMN de ^{1}H e ^{13}C, gHSQC e gHMBC em $CDCl_3$. O solvente deuterado foi usado como referência interna.	**52**
Tabela 7	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm e correlações C–H para os compostos **46** e **5** obtidas dos experimentos de RMN de ^{1}H e ^{13}C, gHSQC e gHMBC em $CDCl_3$. O solvente deuterado foi usado como referência interna.	**57**
Tabela 8	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm para os compostos **64** e **65** obtidas dos experimentos de RMN de ^{1}H (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz) em $CDCl_3$ (referência interna) e RMN de Se^{77} ($CDCl_3$, 95 MHz).	**61**
Tabela 9	Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm e correlações C–H para o composto **6** obtidas dos experimentos de RMN de ^{1}H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz), gHSQC e gHMBC (300 MHz) em $CDCl_3$ (referência interna) e RMN de ^{77}Se ($CDCl_3$, 95 MHz).	**64**
Tabela 10	Avaliação antitubulinica e de inibição da ligação da colchicina dos compostos **5**, **7**-**15**, **46**, **53**, **64**, **65**, **6**, **CA-4**[a], **1**-**3**[b].	**67**
Tabela 11	Avaliação citotóxica dos compostos **7**-**15** sobre as linhagens 786, MCF7, HT-29 e PC-3.	**70**
Tabela 12	Avaliação citotóxica dos compostos **5, 46, 53, 64, 65 e 6** sobre a linhagem MCF7.	**71**
Tabela 13	Atividade leishmanicida[a] sobre formas promastigotas de *L. braziliensis* dos compostos **7**-**15**.	**73**

RELAÇÃO DE ESTRUTURAS DAS SUBSTÂNCIAS

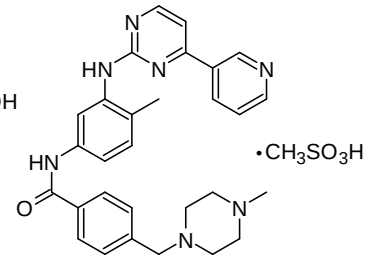
*** substâncias não obtidas e/ou substâncias comerciais**
**** substâncias sintetizadas neste trabalho**



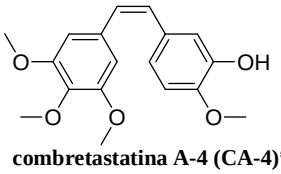
Paclitaxel*
(taxol®)



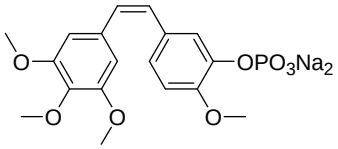
Ixabepilona*
(ixempra®)



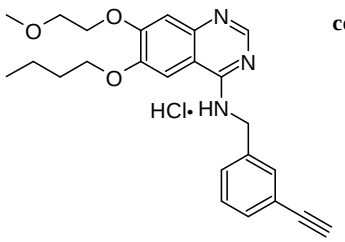
Mesilato de Imatinibe*
(gleevec®)



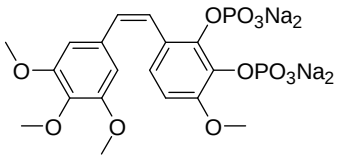
combretastatina A-4 (CA-4)*



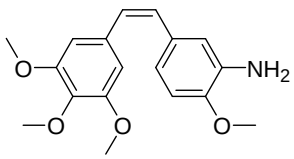
combretastatina A-4 fosfato (CA-4P)*
(zibretastatin^{TM})



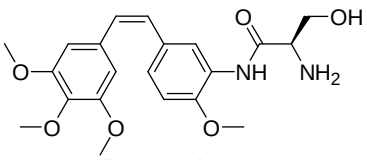
Cloridrato de Erlotinibe*
(tarceva®)



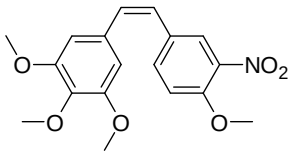
Combretastatina A-1 fosfato (CA-1P)*
(oxi4503)



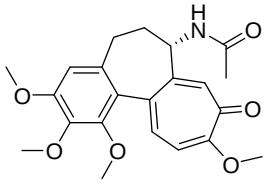
2-metoxi-5-[(Z)-2-(3,4,5-trimetoxifenil)vinil]anilina
CA-4 (C3'-NH_2)*



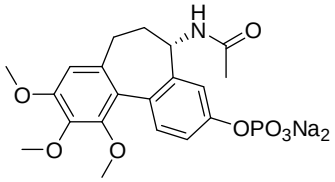
AVE8062A*



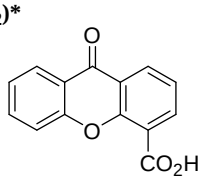
1,2,3-trimetoxi-5-[(Z)-2-(4-metoxi-3-nitrofenil)vinil]benzeno
CA-4 (C3'-NO_2)*



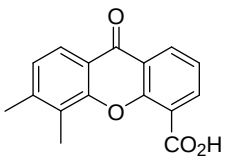
Colchicina*



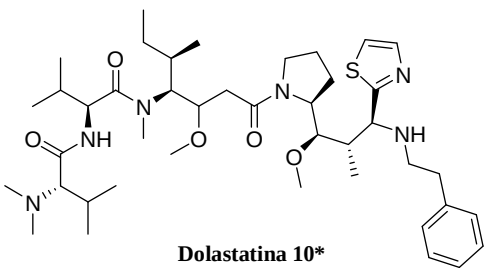
ZD6126*



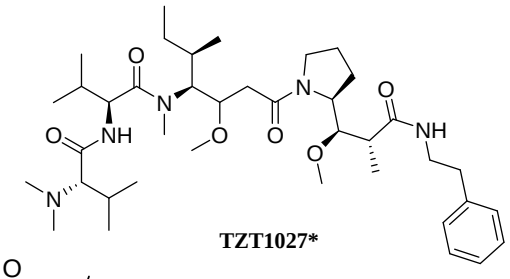
xantona-4-ácido acético
(XAA)*



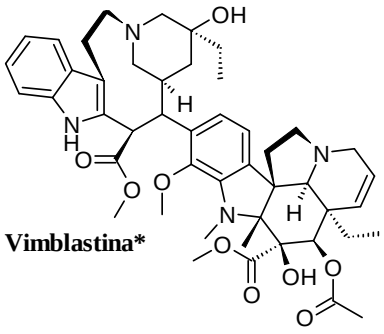
5,6-dimetilxantona-4-ácido acético
(DMXAA)*



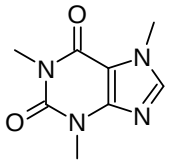
Dolastatina 10*



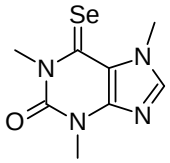
TZT1027*



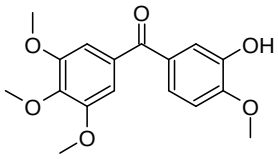
Vimblastina*



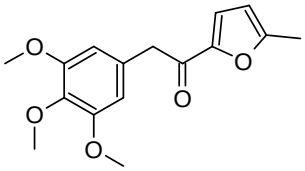
Cafeína*



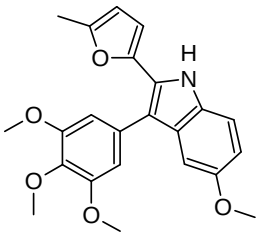
Seleno-cafeína*



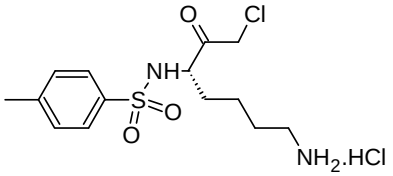
Fenstatina*



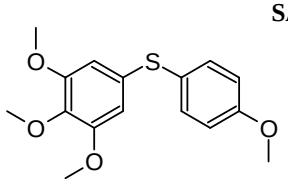
SAAS-41*



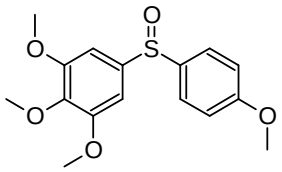
SAAS-59*



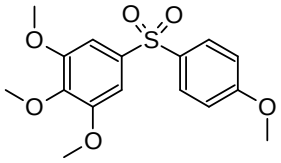
Cloridrato de N-tosil-L-lisina clorometil cetona (TLCK)*



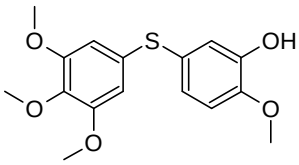
1,2,3-trimetoxi-5-[(4-metoxifenil)tio]benzeno (1)*



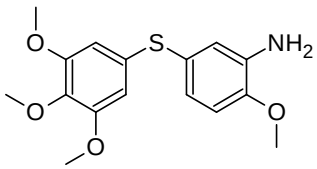
1,2,3-trimetoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfinil]benzeno (2)*



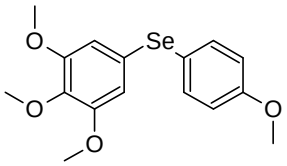
1,2,3-trimetoxi-5-[(4-metoxifenil)sulfonil]benzeno (3)*



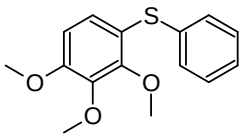
1,2,3-trimetoxi-5-[(3-hidroxi-4-metoxifenil)tio]benzeno (4)*



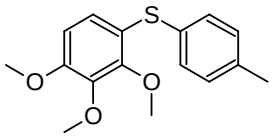
1,2,3-trimetoxi-5-[(3-amino-4-metoxifenil)tio]benzeno (5)**



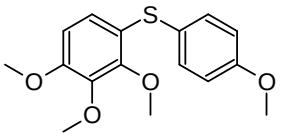
1,2,3-trimetoxi-5-[(4-metoxifenil)seleno]benzeno (6)**



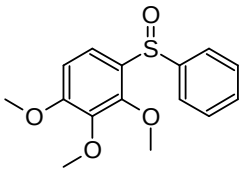
1,2,3-trimetoxi-4-(feniltio)benzeno (7)**



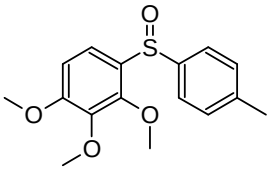
1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metilfenil)tio]benzeno (8)**



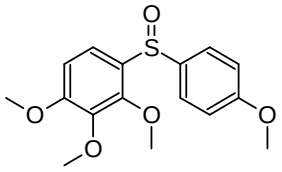
1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metoxifenil)tio]benzeno (9)**



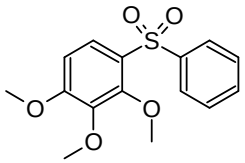
1,2,3-trimetoxi-4-(fenilsulfinil)benzeno (10)**



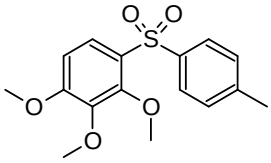
1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metilfenil)sulfinil]benzeno (11)**



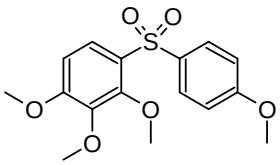
1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metoxifenil)sulfinil]benzeno (12)**



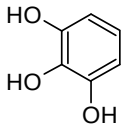
1,2,3-trimetoxi-4-(fenilsulfonil)benzeno (13)**



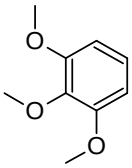
1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metilfenil)sulfonil]benzeno (14)**



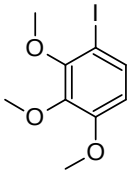
1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]benzeno (15)**



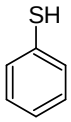
1,2,3-triidroxibenzeno (pirogalol) (16)*



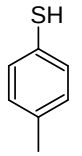
1,2,3-trimetoxibenzeno (17)**



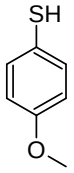
4-iodo-1,2,3-trimetoxibenzeno (18)**



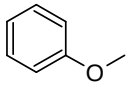
tiobenzeno (19)*



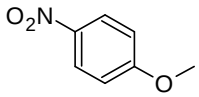
4-metiltiobenzeno (20)*



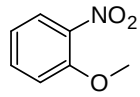
4-metoxitiobenzeno (21)*



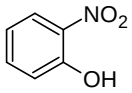
metoxibenzeno (anisol) (22)*



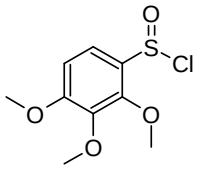
1-metoxi-4-nitrobenzeno (4-nitroanisol) (23)**



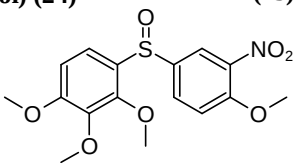
1-metoxi-2-nitrobenzeno (2-nitroanisol) (24)**



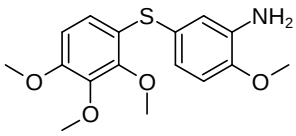
2-nitrofenol (25)*



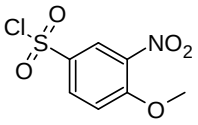
cloreto de 2,3,4-trimetoxibenzenosulfinila (26)**



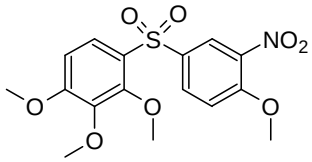
1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metoxi-3-nitrofenil)sulfinil)benzeno (27)*



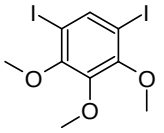
1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metoxi-3-aminofenil)tio]benzeno (28)*



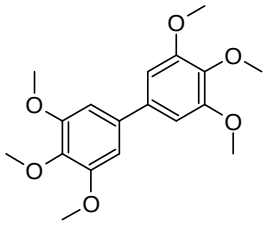
cloreto de 4-metoxi-3-nitrobenzenossulfonila (29)**



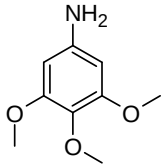
1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metoxi-3-nitrofenil)sulfonil]benzeno (30)*



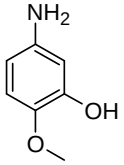
1,5-diiodo-2,3,4-trimetoxibenzeno (32)**



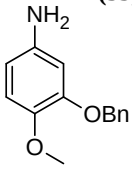
3,3',4,4',5,5'-hexametoxi-1,1'-bifenila (33)**



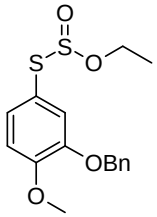
4-amino-1,2,3-trimetoxibenzeno (3,4,5-trimetoxianilina) (34)*



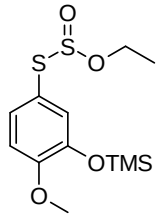
5-amino-2-metoxifenol (35)*



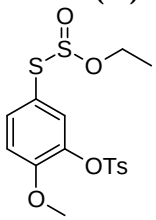
3-(benziloxi)-4-metoxianilina (36)*



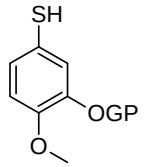
S*-[3-(benziloxi)4-metoxifenil] *O*-etil tiossulfito (37)



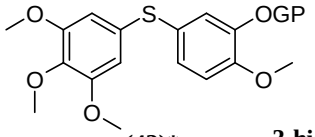
O*-etil *S*-{4-metoxi-3-[(trimetilsilil)oxi]fenil} tiossulfito (39)



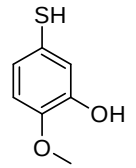
5-[(etoxissulfinil)tio]-2-metoxifenil-4-metilbenzenossulfonato (40)**



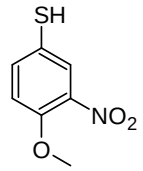
(41)*



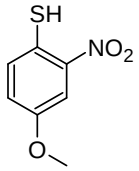
(42)*



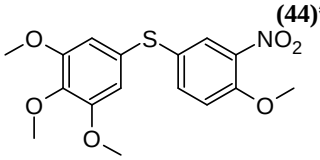
3-hidroxi-4-metoxibenzenotiol
(43)**



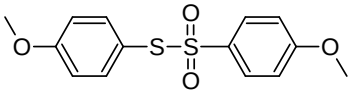
4-metoxi-3-nitrobenzenotiol
(44)**



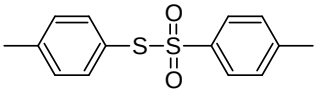
4-metoxi-2-nitrobenzenotiol
(45)**



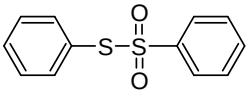
1,2,3-trimetoxi-5-[(4-metoxi-3nitrofenil)tio]benzeno
(46)**



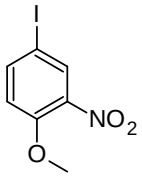
***S*-(4-metoxifenil)-4-metoxibenzenossulfonotioato**
(47)**



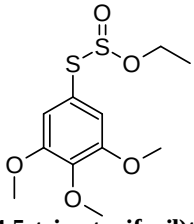
***S*-(4-metilfenil)-4-metilbenzenossulfonotioato**
(48)**



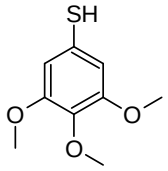
***S*-fenilbenzenossulfonotioato**
(49)**



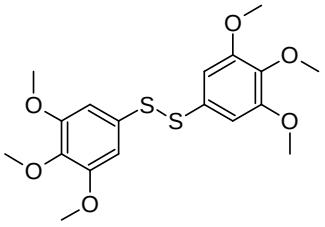
4-iodo-1-metoxi-2-nitrobenzeno
(50)**



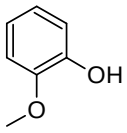
***O*-etil-*S*-(3,4,5-trimetoxifenil)tiossulfito**
(51)**



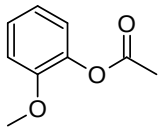
3,4,5-trimetoxibenzenotiol
(52)**



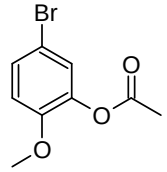
bis(3,4,5-trimetoxifenil)dissulfeto
(53)**



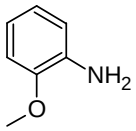
2-metoxifenol
(54)*



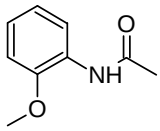
acetato de 2-metoxifenila
(55)**



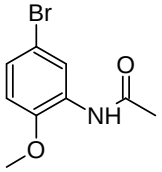
acetato de 5-bromo-2-metoxifenila
(56)*



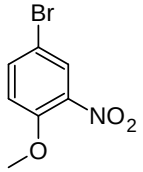
2-metoxifenilamina
(2-metoxianilina) (57)*



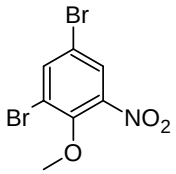
***N*-(2-metoxifenil)acetamida**
(58)**



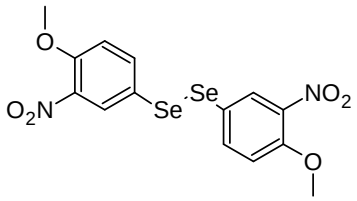
***N*-(5-bromo2-metoxifenil)acetamida**
(59)*



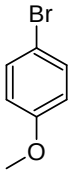
4-bromo-1-metoxi-2-nitrobenzeno
(60)**



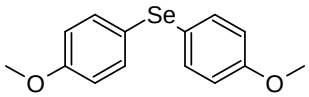
1,5-dibromo-2-metoxi-3-nitrobenzeno
(61)**



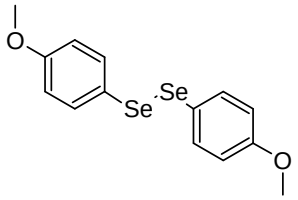
bis(4-metoxifenil-3-nitrofenil)disselano
(62)*



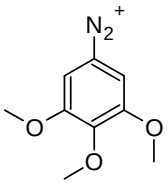
1-bromo-4-metoxibenzeno
(63)*



1,1'-selenobis(4-metoxibenzeno)
(64)**



bis(4-metoxifenil)disselano
(65)**



3,4,5-trimetoxibenzenodiazônio
(66)**

RESUMO

Neste trabalho planejou-se a síntese de análogos da combretastatina A-4 contendo os átomos de enxofre (**4-5** e **7-15**) e selênio (**6**) como grupos espaçadores dos anéis aromáticos. A CA-4 é um potente inibidor da polimerização de tubulina e seus pró-fármacos CA-4P e CA-1P estão em testes clínicos avançados como agentes antitumorais.

Foram sintetizados nove análogos (**7**-**15**) com o átomo de enxofre ligado a posição C-4 do anel A, sendo apenas dois deles relatados na literatura (**7** e **13**); dois novos análogos com o átomo de enxofre ligado a posição C-5 do anel A (**46** e **5**); e um novo análogo com o átomo de selênio ligado a posição C-5 (**6**). Todos análogos sintetizados e os intermediários **53**, **63** e **64** foram testados em ensaios de inibição da polimerização da tubulina e para linhagem de células humanas de câncer de mama MCF7. Quanto a atividade antitubulinica, **5** e **6** foram mais ativos que a própria CA-4, **46** e **64** mostraram forte atividade, **53** apresentou atividade moderada e **9** foi considerado fraco. Em relação a atividade em MCF7, **6** e **5** foram os mais ativos, sendo que **5** apresentou atividade a uma concentração semelhante a CA-4.

Os análogos **7**-**15** também foram submetidos à atividade leishmanicida *in vitro*. As substâncias **7** e **12** mostraram ser mais ativas do que o controle positivo utilizado (anfotericina B).

Durante a tentativa de nitração de tióis – uma etapa para síntese de análogos da CA-4 – foram obtidos os ariltiossulfonatos **47**, **48** e **49**. Uma vez que esses compostos são de grande interesse para indústria como fungicidas entre outras atividades, **48** e **49** foram submetidos a ensaio de atividade inseticida contra larvas de *Anagasta kuehniella* (Zeller), juntamente com os análogos **9**, **12** e **15**. Os compostos **9** e **12** mostraram efeitos significativos sobre a redução no peso das larvas, embora não tenham causado a morte das mesmas. Quanto aos ariltiossulfonatos, **48** e **49** provocaram a mortalidade total das larvas na concentração de 1 % em dieta artificial.

ABSTRACT

In this work it was planned the synthesis of analogues of Combretastatin A-4 bearing atoms of sulfur (**4-5** and **7-15**) and selenium (**6**) as spacer groups of aromatic rings. CA-4 is a potent inhibitor of tubulin polymerization and its prodrugs CA-4P and CA-1P are in advanced clinical trials as antitumor agents.

Nine analogues (**7**-**15**) were synthesized with the sulfur atom attached to C-4 position of ring A, only two were reported in the literature (**7** and **13**), two new analogues with sulfur atom attached to C-5 position of ring A (**46** and **5**), and a new analog with the selenium atom attached to position C-5 (**6**). All synthesized analogues and the intermediates **53**, **63** and **64** were tested for inhibition of tubulin polymerization and, for human breast cancer cell line MCF-7. As for the tubulin activity, **5** and **6** were more active than CA-4 itself, **46** and **64** had strong activity, **53** showed moderate activity and **9** was considered weak. With respect to activity for MCF7, **6** and **5** were the most active, and **5** exibited activity at a similar concentration of CA-4.

The analogues **7**-**15** were also subjected to *in vitro* leishmanicidal activity. Compounds **7** and **12** proved to be more active than the positive control (amphotericin B).

During the nitration reaction of thiols – a step for the synthesis of analogues of CA-4 – it was formed the arylthiosulfonates **47**, **48** and **49**. Since these compounds are of great interest to industry as fungicides among other activities, **48** and **49** were assayed for insecticidal activity against larvae of *Anagasta kuehniella* (Zeller), together with the analogues **9**, **12** and **15**. The compounds **9** and **12** showed a significant effect on reducing the weight of larvae, although they caused no death to them. As for the arilthiosulfonates **48** and **49**, they total mortality of larvae at the concentration of 1 % in the artificial diet.

ABREVIATURAS, ACRÔNIMOS E SÍMBOLOS

δ	Deslocamento químico em ppm
®	Marca registrada
Ac	Acetil
ACN	Acetonitrila
Ac_2O	Anidrido acético
AcOEt	Acetato de etila
AcOH	Ácido acético
AE	Absorbância dos poços tratados
ANOVA	Análise de variância
aq	Solução aquosa
Ar	Grupo aromatico
BBD	Broadband decoupled spectrum (Espectro com desacoplamento em banda larga)
Bn	Benzila
BnBr	Brometo de benzila
BtH	Benzotriazol
CA-1P	Combretastatina A-1 fosfato
CA-4	Combretastatina A-4
CA-4P	Combretastatina A-4 fosfato
ccd	Cromatografia em camada delgada
$CDCl_3$	Clorofórmio deuterado
cel	Células
CN	Absorbância dos poços contendo controle negativo
CP	Absorbância dos poços contendo meio de cultura
conc.	Concentração
d	Dupleto
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dupleto
DL	Dose Letal
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d_6	Dimetilsulfóxido deuterado
DMXAA	5,6-dimetilxantona-4-ácido acético
DNA	Ácido desoxirribonucleico

DOXO	Doxorrubicina
E^+	Eletrófilo
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
EM	Espectrometria de massas
Et_3N	Trietilamina
EtOH	Etanol
fumeg.	Fumegante
CG	Cromatografia Gasosa
gHMBC	Heteronuclear Multiple-Bond Connectivity com utilização de gradiente de campo pulsado na coordenada z
gHSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence com utilização de gradiente de campo pulsado na coordenada z
GP	Grupo Protetor
GTP	Guanosina trifosfato
Hz	Hertz
HREI+	High Resolution Mass Spectrometry by Eletronic Impact operating in positive mode (espectrometria de massas de alta resolução por impacto eletrônico operando em modo positivo)
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry (espectrometria de massas de alta resolução)
IC_{50}	Concentração inibitória em 50 %
IE	Impacto Eletrônico
int	Integral
IV	Infra Vermelho
IGF	Interconvenção de Grupo Funcional
J	Constante de acoplamento
L	Ligante
Lit.	Literatura
m	Multipleto
M^+	Íon molecular
***m*-CPBA**	Ácido *meta*-cloroperbenzóico
MHz	Megahertz
Mn(TPP)OAc	Manganês mesotetrafenilporfirina
MTT	Sal de tetrazólio (corante)
mult	Multiplicidade
m/z	Razão massa/carga

NaOAc	Acetato de sódio
NBS	N-bromo succinimida
N.C.	Valor não calculado
NIS	N-iodo succinimida
N.T.	Não Testado
Nu^-	Nucleófilo
$O(Et)_2$	Éter etílico
PBS	Tampão fosfato salino
p.f.	Ponto de fusão
PPh_3	Trifenilfosfina
ppm	Partes por milhão
***p*-TsCl**	Cloreto de tosila
PVP	Polivinilpirrolidona
q	Quarteto
RGF	Remoção de Grupo Funcional
RMN	Ressonância magnética nuclear
s	Simpleto
SAR	Structure-Activity Relationship (relação estrutura-atividade)
S_EAr	Substituição Eletrofílica Aromática
SD	Standard Deviation (Desvio padrão)
SDS	Dodecil sulfato de sódio
sl	Simpleto largo
S_NAr	Substituição Nucleofílica Aromática
SRB	Sulforodamina B (corante)
t	Tripleto
T	Temperatura
t.a.	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoreto de *terc*-butilamônio
TBAO	Peroximonosulfato de tetrabutilamonio
TBDMS	*terc*-butildimetilsilano
***t*-BuONa**	*terc*-butóxido de sódio
TCA	Tricloroacetic Acid (ácido tricloro acético)
td	Triplo dubleto
TFA	Trifluoracetic acid (ácido trifluoracético)
THF	Tetraidrofurano

TLCK	Cloridrato de N-tosil-L-lisina clorometil cetona
™	Trade Mark (marca comercial)
TMSCl	Cloreto de trimetilsilila
TMS	Trimetilssilano
Triton X-100	*t*-octilfenoxipolietoxietanol (detergente não iônico)
Ts	Tosila
U	Unidade
UV	Ultra Violeta
VEGF	Vascular endothelial growth factor (fator de crescimento vascular endotelial)
VDA	Vascular Disrupiting Agent (agente de rompimento vascular)
VTA	Vascular Targeting Agent (agente de alvo vascular)
XAA	Xantona-4-ácido acético
WD	Weight Dose (dose que inibe o peso)

1. INTRODUÇÃO

1.1. Câncer

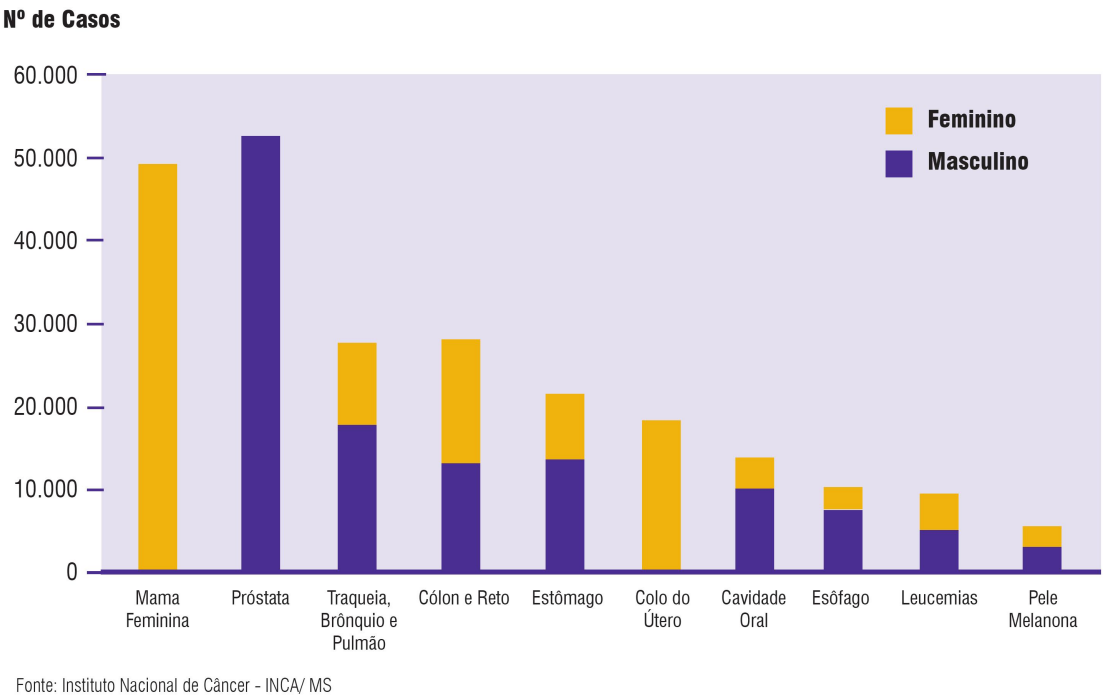
A divisão e o crescimento celular nos organismos vivos são resultado de um processo rigorosamente controlado. Durante a embriogênese (divisão celular), muitas células se diferenciam, proliferam, migram e morrem seguindo uma sequência correta de espaço e tempo, resultando no desenvolvimento normal dos organismos (DE VITA *et al.*, 1993). O ciclo celular é um processo extremamente complexo e qualquer alteração pode provocar sérios danos a tecidos ou sistemas. Muitas dessas alterações ocorrem na forma de modificações cromossômicas tais como as mutações (DE VITA *et al.*, 1993; VOET e VOET, 1995).

As células podem perder ocasionalmente o controle da divisão e desenvolvimento, iniciando uma proliferação celular excessiva, o que resulta na formação de tumores benignos ou malignos (VOET e VOET, 1995). A proliferação celular descontrolada dá início a um tumor, uma massa compacta de células anormais, que permanece em crescimento. Mas se as células permanecerem unidas, formando uma massa única, o tumor é classificado como benigno (ALBERTS *et al*., 2004).

O tumor maligno, também chamado de neoplasia, é caracterizado pelo crescimento descontrolado e invasivo de células. Essas células perdem sua função fisiológica e formam tumores que podem invadir ou destruir tecidos normais. Células cancerígenas podem, ainda, se deslocar e colonizar novos tecidos e continuar seu crescimento, no processo conhecido como metástase (VOET e VOET, 1995). Existem mais de cem tipos de câncer, que podem ser classificados de acordo com os tecidos e os tipos celulares dos quais tem origem (SOUZA, 2004). Todos eles surgem como resultado de mudanças que ocorreram na sequência do DNA em genomas de células cancerígenas (STRATTON *et al.*, 2009).

Em 2005, de um total de 58 milhões de mortes ocorridas no mundo, o câncer foi responsável por 7,6 milhões, o que representou 13% dos casos de óbito. Os principais tipos de câncer com maior mortalidade são aqueles que

formam tumores, como o câncer de mama. No Brasil, as estimativas para o ano de 2010 e válidas também para o ano de 2011, apontam que ocorrerão 489.270 casos novos de câncer, sendo 236.240 casos para o sexo masculino e 253.030 para sexo feminino. Estima-se que o câncer de pele do tipo não melanoma (114 mil casos novos) será o mais incidente na população brasileira, seguido pelos tumores de próstata (52 mil), mama feminina (49 mil), cólon e reto (28 mil), pulmão (28 mil), estômago (21 mil) e colo do útero (18 mil) **Figura 1**(INCA, 2009).



Fonte: Instituto Nacional de Câncer - INCA/ MS

Figura 1 – Tipos de câncer mais incidentes, estimados para o ano de 2010, na população brasileira, sem mencionar o câncer de pele do tipo não melanoma (INCA, 2009).

A estimativa para o ano 2010 e também válida para 2011 do número de casos novos por câncer, no estado de Mato Grosso do Sul, em homens e mulheres será de 6.330 casos, sendo 3.180 casos em homens e 3.150 casos em mulheres e desse total, 2.280 casos em Campo Grande (INCA, 2009).

1.2. Tubulina

Um importante alvo quimioterápico são os microtúbulos, de fundamental importância à replicação celular e que se tornam ineficazes na presença de algumas substâncias. Os microtúbulos são estruturas formadas pela polimerização de heterodímeros de α,β-tubulinas, sendo a extensão de cada heterodímero de 8 nm (**Figura 2**) (DUMONTET e JORDAN, 2010) e são rearranjados em forma cilíndrica, contendo 13 protofilamentos e apresentando um diâmetro de 24 nm (**Figura 2**). As duas subunidades α e β da tubulina são organizadas entre si por ligação de hidrogênio pela região $–CO_2H$ terminal da subunidade β e a região terminal $–NH_2$ da subunidade α (SOUZA *et al.*, 2004).

A inibição da formação de microtúbulos leva a interrupção da divisão mitótica celular e promove o rompimento vascular (PILAT e LORUSSO, 2006). A tubulina é uma proteína crucial na divisão celular. O ciclo celular envolve a replicação do DNA e o "empacotamento" dos cromossomos replicados, resultando em duas células filhas. A separação dos cromossomos filhos na mitose ocorre através dos microtúbulos. A função de polimerização e despolimerização normal da tubulina é fundamental para a divisão celular, e, qualquer interferência neste processo romperá a divisão e causará a morte celular por apoptose, autodestruição celular (KINGSTON, 2009).

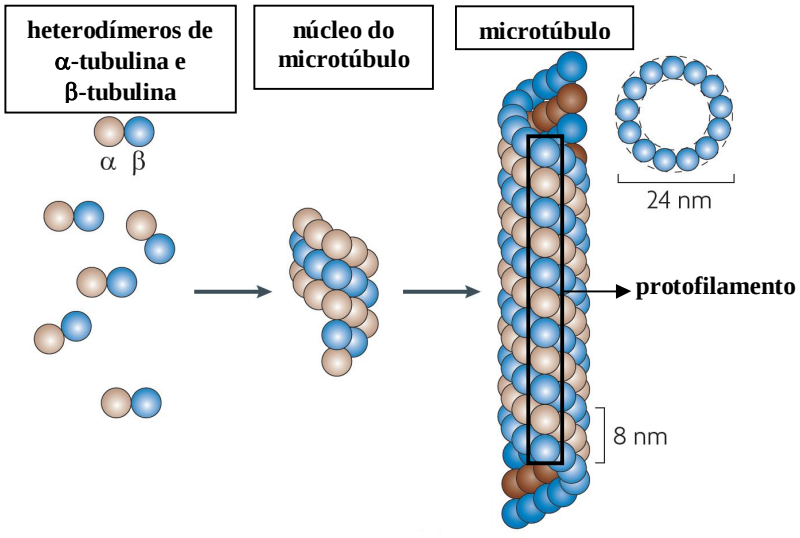


Figura 2 – Estrutura dos microtúbulos (DUMONTET e JORDAN, 2010).

Os microtúbulos são usados pelas células para formar uma estrutura dinâmica chamada de citoesqueleto, o qual dá forma à célula e determina a posição das organelas. As propriedades dinâmicas dos microtúbulos são usadas para transmitir sinais celulares, reorganizar organelas, proporcionar mobilidade às células, intervir no processo de secreção celular e na comunicação entre os neurônios (CARVALHO *et al.*, 2003; SOUZA *et al.*, 2004).

A angiogênese tumoral, processo de crescimento de novos vasos sanguíneos, essencial para o crescimento dos tumores e o espalhamento metastático, é um alvo muito promissor para o planejamento de novos agentes anticâncer (SEBAHAR *et al.*, 2009). Pesquisas no campo dos agentes antivasculares são realizadas em busca de compostos capazes de inibir os processos de polimerização e despolimerização da tubulina (O'BOYLE *et al.*, 2011).

Dessa forma, existem duas estratégias promissoras no estudo de agentes anticancerígenos: os VTA's (do inglês *Vascular Targeting Agent*) que são agentes que impedem a formação de novos vasos sanguíneos sem, no entanto, afetar os vasos consolidados, que já alimentam tumores existentes; e os VDA's (do inglês *Vascular Disrupting Agents*), agentes que interrompem a vascularização tumoral já consolidada, causando a obstrução ou destruição seletiva de vasos sanguíneos preexistentes que permeiam os tumores, interrompendo o fluxo de oxigênio e nutrientes (LIPPERT, 2007; PILAT e LORUSSO, 2006). Em geral, a principal função destes compostos é a mesma, perturbar ou inibir a vascularização sanguínea existente ou formada em torno do tumor através da destruição dos vasos sanguíneos que suportam a viabilidade das metástases, o crescimento da replicação e o potencial tumoral (SEBAHAR *et al.*, 2009).

Os VTA's fazem parte dos tratamentos quimioterápicos mais aceitos e representam um largo grupo de estruturas. Isto é em parte devido ao fato de ser uma classe já estabelecida como agente anticâncer, assim como, pelos inúmeros alvos biológicos que podem afetar uma resposta (SEBAHAR *et al.*, 2009).

O desenvolvimento de VTA's é tipicamente concentrado em abordagens antiangiogênicas tais como fatores de crescimento vascular endotelial (VEGF), onde inibem enzimas específicas como a tirosina quinase envolvida na

neovascularização tumoral (SEBAHAR *et al.*, 2009). A tirosina quinase é uma enzima responsável pela fosforilação das proteínas, um mecanismo importante na comunicação de sinais dentro da célula, transdução de sinal, e que regulam suas atividades, como a divisão celular (LEHNINGER, 2006). Os VTA's também podem provocar a estabilização dos microtúbulos, ou seja, inibem a despolimerização da tubulina interrompendo processos como a divisão celular. (SEBAHAR *et al.*, 2009).

Dentre os VTA's mais conhecidos estão os fármacos taxol® (paclitaxel), ixempra® (ixabepilona), gleevec® (mesilato de imatinibe), tarceva® (cloridrato de erlotinibe) entre outros (SEBAHAR *et al.*, 2009) (**Figura 3**). O paclitaxel é um diterpeno poli-hidroxilado extraído da espécie *Taxus brevifolia*, uma árvore da América do Norte (WANI *et al.*, 1971). HORWITZ e colaboradores (1979) descobriram que este composto era capaz de estabilizar os microtúbulos formados, se ligando firmemente a eles, evitando a perda de subunidades de tubulinas e assim impedindo a despolimerização necessária à replicação celular, bloqueando o processo da mitose. Entretanto, novas subunidades de tubulinas podem ser adicionadas aos microtúbulos que crescem, mas não diminuem em tamanho (HORWITZ *et al.*, 1979). Tal produto foi o primeiro composto capaz de inibir a divisão celular pela despolimerização dos microtúbulos, um mecanismo de ação até então desconhecido (SOUZA *et al.*, 2004). A ixabopilona também age inibindo a despolimerização da tubulina (DENDULURI e SWAIN, 2008). Já os VTA's mesilato de imatinibe e cloridrato de erlotinibe possuem a capacidade de se ligar ao sítio ativo da tirosina quinase, impedindo a sua atividade (SEBAHAR *et al.*, 2009).

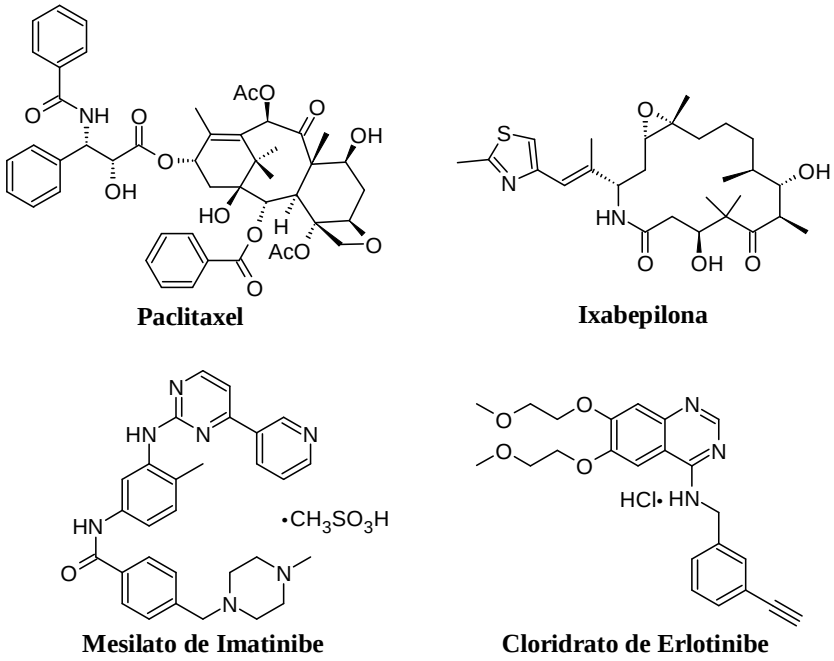


Figura 3 – Exemplo de alguns VTA's.

Os VDA's representam uma classe muito menos estabelecida de fármacos anticancer, porém são uma grande promessa devido aos seus efeitos antivasculares. Os VDA's causam a obstrução ou destroem seletivamente os vasos sanguíneos preexistentes que permeiam os tumores, causando a interrupção do fluxo de oxigênio e nutrientes (LIPPERT, 2007; PILAT e LORUSSO, 2006). A **Figura 4** apresenta uma serie de VDA's que vem sendo largamente estudados.

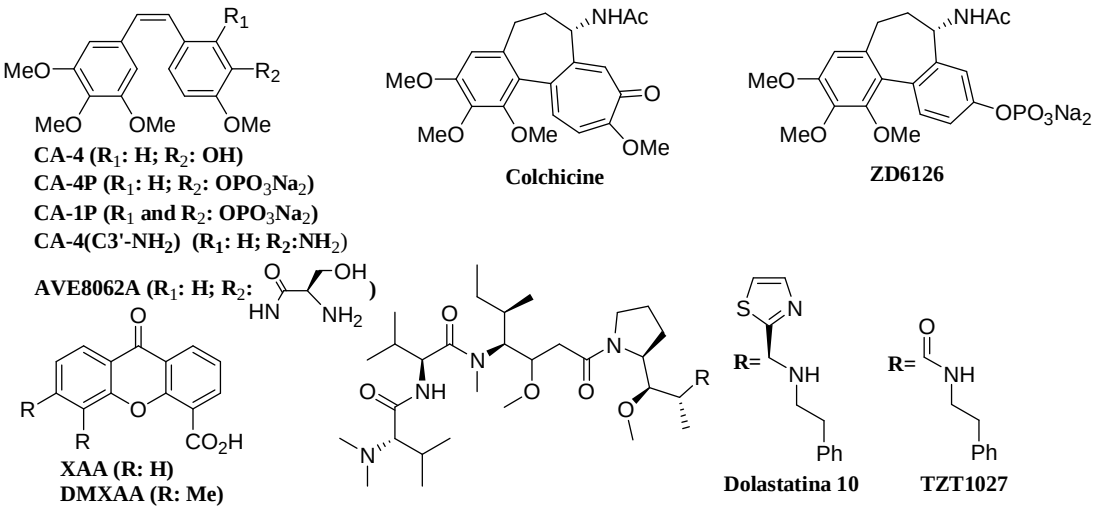
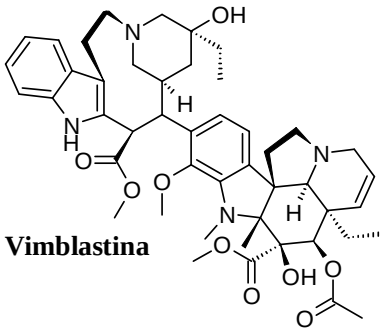


Figura 4 – Exemplo de alguns VDA's.

O composto DMXAA (**Figura 4**) é uma xantona sintética cuja estrutura foi baseada na xantona XAA, esses compostos agem induzindo a formação da TNF-α, fator de necrose tumoral, proteína mediadora da apoptose (CHING *et al.*, 1991). O composto TZT-1027 (**Figura 4**) é um derivado sintético da dolastatina-10 (**Figura 4**), produto natural encontrado na espécie de molusco marinho *Dolabella auricularia* (LOTUFO *et al.*, 2009) e age sobre o mesmo sítio de ligação da vimblastina (**Figura 5**), um alcalóide que inibe a polimerização da tubulina no fuso mitótico, encontrado na espécie vegetal *Catharanthus roseus* (CHEN e HONG, 2006; CORRÊA, 1995; THOMSON *et al.*, 2006). O ZD6126 (**Figura 4**) é um análogo da colchicina (**Figura 4**) e age sobre o mesmo sítio de ligação na tubulina (MICHELETTI *et al.*, 2003). Por outro lado, a colchicina, um produto natural isolado de *Colchicum autumnale*, foi uma substância importante para a utilização como um VDA. É considerado um agente ligante clássico das tubulinas (NOGALES, *et al.* 1998), porém, sua ação destrói a vasculatura somente em doses muito próximas à dose máxima tolerada, tornando-a inviável como VDA (PILAT e LORUSSO, 2006).



Vimblastina

Figura 5 – Estrutura da Vimblastina.

Dentre os VDA's, os que vêm se destacando mais acentuadamente são os análogos da combretastatina A4 (CA-4) (**Figura 4**), quais sejam: CA-4P, AVE8062A e CA-1P (ANDRALOJC *et al.*, 1996; HORI e SAITO, 2003; MANDEVILLE *et al.*, 2007).

1.3. Combretastatina A-4 (CA-4)

O produto natural combretastatina A-4 (**Figura 4**) foi isolado da casca da árvore africana *Combretum caffrum* (Combretaceae). Apesar da baixa massa molar e simplicidade estrutural, esse composto é um dos mais poderosos inibidores da polimerização da tubulina, que se liga avidamente ao mesmo sítio de ligação da colchicina na tubulina (LIN *et al.*, 1988; PETTIT *et al.*, 1989; PETTIT *et al.*, 1995).

As combretastatinas A-4P, A-1P e a AVE8062A são pró-fármacos mais solúveis em água e já se encontram em fase de estudos clínicos para o tratamento de câncer (YOUNG e CHAPLIN, 2004). A CA-4P (DORR *et al.*, 1996), também conhecida como fosbretabulina ou zibrestatin^{TM} está em fase II de testes clínicos sobre câncer de pulmão e glioma (tipo de câncer cerebral) e fase III para câncer da tireóide (DUMONTET e JORDAN, 2010; OXIGENE INC., 2011), o derivado CA-1P (KIRWAN *et al.*, 2004) conhecido também como oxi4503 está em fase I de testes para tumores hepáticos (OXIGENE INC., 2011) e a AVE8062A derivada do análogo aminado CA-4NH_2 (OHSUMI *et al.*, 1998) está em ensaios de fase III para tumores do tipo sarcoma, tipo de câncer que afeta o osso, cartilagem, gordura, músculo, vasos sanguíneos e tecido conjuntivo ou de suporte (DUMONTET e JORDAN, 2010) (**Figura 4**). Essas substâncias induzem mudanças morfológicas no citoesqueleto das células endoteliais, ou seja, elas se ligam à tubulina polimerizada desestruturando o microtúbulo impedindo-o de polimerizar novamente. Esse fato resulta na retração celular de vasos sanguíneos, ocasionando o desligamento *in vivo* de permeabilidade vascular, levando ao aumento da pressão intersticial, acarretando o bloqueio físico dos capilares e consequentemente a morte do tumor, devido à falta de vascularização (GRIGGS *et al.*, 2001).

A estrutura da CA-4 se constitui de dois anéis aromáticos ligados por uma dupla ligação em configuração *cis* na posição C-5 no anel A, funcionalizado com três metoxilas vizinhas e no anel B a olefina está ligada na posição C-1', contendo uma metoxila na posição C-4' e hidroxila em C-3' (**Figura 6**). Estudos extensivos têm sido conduzidos para examinar a relação estrutura-atividade (SAR) da CA-4 e

seus análogos (LI *et al.*, 2011). As substituições trimetoxi no anel A foram relatadas como pré-requisitos para manter a atividade, enquanto o anel B é tolerante a modificações estruturais principalmente na posição C-3' (**Figura 6**) (ZHANG *et al.*, 2007).

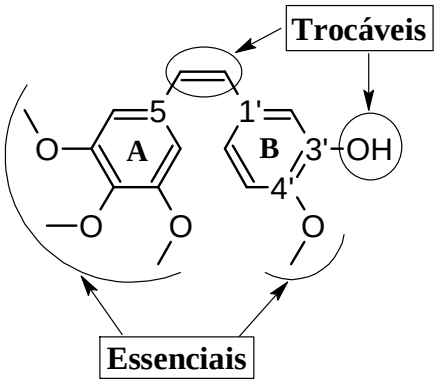


Figura 6 – Estrutura da Combretastatina A-4 em destaque os grupo essenciais para atividade biológica, bem como partes susceptíveis a modificação estrutural.

Vários esforços foram direcionados para obtenção de análogos com diferentes grupos espaçadores entre os anéis aromáticos da CA-4 (substitutos à dupla ligação), alguns do tipo não cíclicos estão descritos na **Tabela 1** juntamente com suas atividades antitubulínicas.

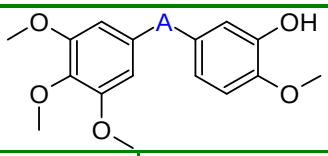
Os análogos contendo os grupos de I a VII foram considerados inativos, destacando-se a inversão da conformação da dupla ligação da CA-4 de *cis* para *trans* (IV) onde ocasionou a diminuição da atividade de IC_{50}= 1,2 μM (PETTIT *et al.*, 1998) para IC_{50}> 50 μM (CUSHMAN *et al.*, 1991), respectivamente. Os grupos de VIII a XIII resultaram em análogos com baixa atividade, onde o isômero XII (*S*,*S*, IC_{50}= 14 μM, PETTIT *et al.*, 2000) foi mais ativo que VI (*R*,*R*, IC_{50}= > 40 μM, PETTIT *et al.*, 2000). Os grupos de XIV a XX resultaram em análogos com atividade moderada, destacando-se os análogos com os grupos XV e XVIII, mais ativos que II e IX, IC_{50}= 8,75, 6,6, 87,5 e 22,5 μM, respectivamente (LIN *et al.*, 1988; LAWRENCE *et al.*, 2001).

Os análogos contendo os grupos de XXI a XXXII apresentaram atividade de moderada a forte, enfatizando a classe das isocombretastatinas que possuem apenas um átomo de distância entre os anéis, onde os grupos XXII, XXVI e XXIX

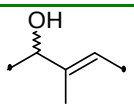
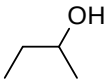
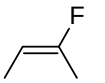
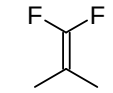
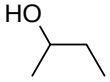
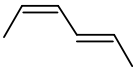
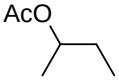
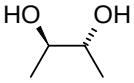
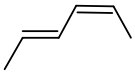
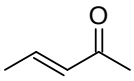
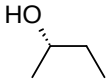
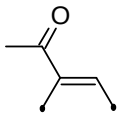
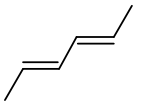
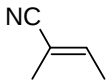
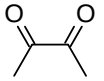
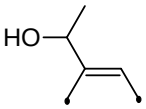
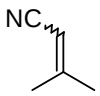
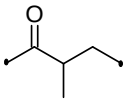
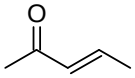
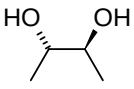
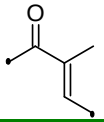
apresentaram atividades de IC_{50}= 4,3, 2,5 e 2,2 μM (MESSAOUDI *et al.*, 2009), ainda podemos destacar nessa mesma classe a fenstatina, grupo XXXIV, cuja atividade (IC_{50}= 1,0 μM) se mostra superior a CA4 (PETTIT *et al.*, 1998). O aumento da distância entre os anéis com cadeias alquílicas de dois (XXXII, IC_{50}= 1,6 μM) para três e quatro carbonos (XXIV, IC_{50}= 4,0 μM e XXI, IC_{50}= 4,4 μM) ocasionou na diminuição da atividade, e com apenas um carbono (XXVIII, 2,3 μM) teve atividade menor, porém próxima do grupo com dois carbonos (GETAHUN *et al.*, 1992).

Os análogos com os grupos de XXXIII e XXXIV possuem atividades de IC_{50}= 1,5 μM (MOUSSET *et al.*, 2008) e 1,0 μM (PETTIT *et al.*, 1998) muito similares a CA-4 (IC_{50}= 1,2 μM). Já os compostos com os grupos XXXV e XXXVI (IC_{50}= 0,62 e 0,46 μM) análogos da CA-4 similares a chalconas (classe de substâncias que contém carbonilas α,β-insaturadas entres os anéis aromáticos) foram mais ativas que a CA-4 (DUCKI *et al.*, 2009), evidenciando a chalcona com o grupo XXXV, o qual foi mais ativa que a VII (IC_{50} > 40 μM, KONG *et al.*, 2010), sendo diferentes apenas pela inversão na posição nos anéis.

Tabela 1 – Análogos da CA-4 com grupo espaçador (A) não cíclico e suas atividades antitubulínicas.



A: (CA-4 - IC_{50}= 1,2 μM)[a]

N°	A	IC_{50} (μM)[b]	N°	A	IC_{50} (μM)[b]	N°	A	IC_{50} (μM)[b]
I		>100[c]	XIII		>10[k]	XXV		2,5[l]
II		87,5[d]	XIV		8,8[l]	XXVI		2,5[n]
III		87,5[d]	XV		8,75[d]	XXVII		2,3[i]
IV		>50[e]	XVI		8,75[d]	XXVIII		2,3[f]
V	nenhum	>40[f]	XVII		7,3[l]	XXIX		2,2[n]
VI		>40[g]	XVIII		6,6[c]	XXX		2,0[i]
VII		>40[h]	XIX		6,25[d]	XXXI		1,8[o]
VIII		24,9[i]	XX		5,0[m]	XXXII		1,6[f]
IX		22,5[c]	XXI		4,4[f]	XXXIII		1,5[p]
X		21,2[j]	XXII		4,3[n]	XXXIV		1,0[a]
XI		16,3[c]	XXIII		4,0[k]	XXXV		0,62[k]
XII		14[g]	XXIV		3,0[f]	XXXVI		0,46[k]

[a]PETTIT *et al.*, 1998.
[b]Atividade antitubulínica.
[c]LAWRENCE *et al.*, 2001/ [d]LIN *et al.*, 1988/ [e]CUSHMAN *et al.*, 1991/ [f]GETAHUN *et al.*, 1992/ [g]PETTIT *et al.*, 2000/ [h]KONG *et al.*, 2010/ [i]KAFFY *et al.*, 2005/ [j]LEE *et al.*, 2011/ [k]DUCKI *et al.*, 2009/ [l]ALLOATTI *et al.*, 2008/ [m]OHSUMI *et al.*, 1998/ [n]MESSAOUDI *et al.*, 2009/ [o]BABU *et al.*, 2011/ [p]MOUSSET *et al.*, 2008.

A fenstatina (**Figura 7**) foi descoberta por acaso por PETTIT e colaboradores em 1998, cuja intenção era produzir um épóxido (**B**) através de uma reação conhecida como expoxidação de Jacobsen partindo da CA-4 protegida com *terc*-butildimetilsilano (TBDMS). Porém, o catalisador de Jacobsen levou ao diarilacetaldeído **C** (em equilíbrio com **D**) e finalmente a quebra oxidativa gerou a fenstatina protegida **E** que após uma reação com fluoreto de *terc*-butilamônio (TBAF) gerou a fenstatina **F**. Interesssantemente, a fenstatina apresenta apenas um átomo de distância entre os anéis e tem uma atividade tubulínica comparável com CA4 e atividade citotóxica ligeiramente menor. Considerando esses fatos, a distância entre os anéis aromáticos e a afinidade do grupo espaçador em relação aos resíduos adjacentes do sítio da ligação da colchicina, foi visada como fatores estruturais importantes para a atividade biológica (TRON *et al.*, 2006).

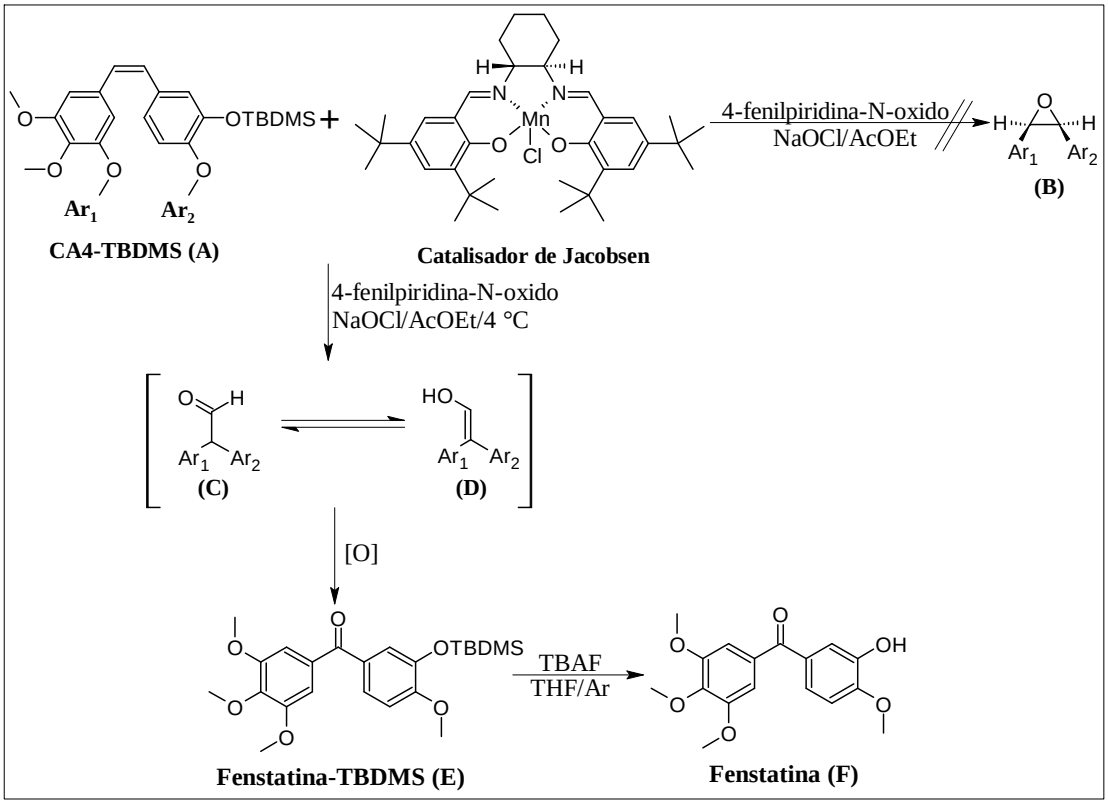


Figura 7 – Síntese da fenstatina (PETTIT *et al.*, 1998).

Estudos previamente conduzidos pelo grupo de pesquisas SINTMOLB (CNPq), resultaram na preparação do sulfeto **1** e seus derivados sulfóxido **2** e sulfona **3** (**Figura 8**) (BARBOSA *et al.*, 2009). Foram efetuados ensaios com a proteína tubulina isolada, onde mostrou um IC_{50} de 1,2 ± 0,1 μM, 31 ± 3 μM e >40 μM, respectivamente. O resultado para o sulfeto é muito semelhante ao da combretastatina A-4 (IC_{50} de 1,1 ± 0,1 μM) e menor que a colchicina (IC_{50} de 3,2 ± 0,3 μM) (BARBOSA *et al.*, 2009). Esse estudo indicou que o átomo de enxofre como grupo espaçador em análogos da CA-4 é uma alternativa interessante e promissora para o desenvolvimento de fármacos para o tratamento do câncer.

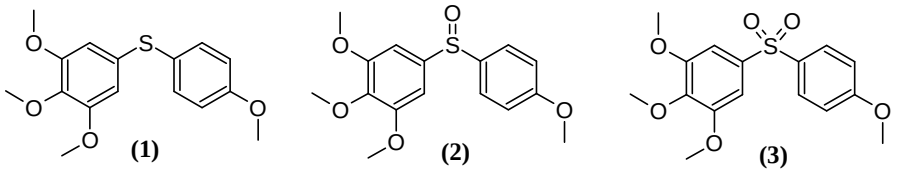


Figura 8 – Derivados contendo o átomo de enxofre como grupo espaçador.

.

Estudos adicionais envolvendo modificações estruturais para melhorar características farmacocinéticas da substância são ainda necessários. Um deles, seria a introdução de uma hidroxila na posição C-3' do sulfeto **1**, para a formação do sulfeto **4** (**Figura 9**), tornando-a estruturalmente mais similar a CA-4. Assim como inserir um grupo amino nesta posição o levaria ao sulfeto **5**, similar a CA-4 (C3'-NH_2) (**Figura 4**), cuja atividade antitubulinica é de IC_{50}= 1,2 ± 0,06 μM (PINNEY *et al.*, 2000). Além da similaridade estrutural estes grupos poderiam também possibilitar a inclusão de grupos fosfatos no sulfeto **4** como na CA-4P ou de aminoácidos no sulfeto **5** como na AVE8062A, tornando essas moléculas mais solúveis em meio biológico de forma a realizar testes *in vivo*.

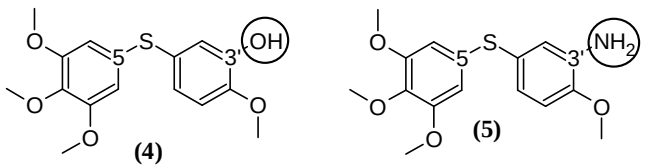
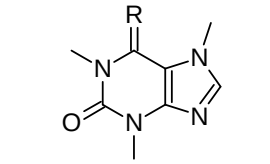


Figura 9 – Modificação estrutural na posição C-3' para a formação de **4** e **5**.

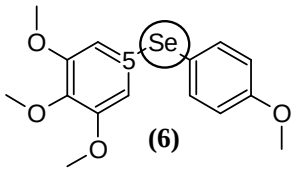
Estudos conduzidos pelo grupo VII do Centro Estrutural de Química do Instituto Superior Técnico de Lisboa (IST-Lisboa) culminaram na síntese da seleno-cafeína (**Figura 10**) (MARTINS, 2010), a qual foi testada na linhagem de célula cangerígena MCF7. Os resultados preliminares indicaram a diminuição efetiva de 14% da viabilidade celular, sobrevivência das células, quando tratadas conjuntamente com doxorubicina (1 µM) e seleno-cafeína (100 µM), comparados com os valores obtidos no tratamento com apenas DOXO (1 µM). No tratamento conjunto destas células com DOXO (1 µM) e cafeína (100 µM) (**Figura 10**) resultaram em um efeito quase negligenciável na viabilidade celular evidenciando a influência do selênio na ação biológica (MARTINS, 2010). Além disso, compostos organosselenados exibem várias atividades, tais como antioxidante, antitumoral, antiviral, antibacteriana e antifungica (MUGESH *et al.*, 2001).



cafeína: R=O
seleno-cafeína: R=Se

Figura 10 – Estrutura da cafeína e seleno-cafeína.

Tendo em vista a importância dos organosselenados na atividade biológica, foi proposta a preparação de análogos similares ao composto **1** contendo o átomo de selênio (**Figura 9**), e dessa maneira, gerar um composto tal como **6** (**Figura 11**) de forma a realizar ensaios biológicos para avaliar sua atividade citotoxica e antitubulínica.



(6)

Figura 11 – Estrutura do análogo selenado **6**.

Observando a estrutura da colchicina (**Figura 12**) podem-se notar características topológicas similares a CA-4 no que concerne à disposição dos grupamentos metoxila (CHAPLIN *et al.*, 1996). Associar as características

estruturais entre CA-4 e colchicina pode possibilitar a criação de novos análogos (híbridos) de maior afinidade pelo sistema microtubular. O objetivo é manter o sistema de anéis polimetoxilados em disposição similar a da colchicina, mas, simplificando a estrutura da CA-4 onde se substitui a unidade etenilênica que separa os dois anéis pelo átomo de enxofre, similar ao sulfeto **1**. As moléculas estariam, portanto, conferidas de maior polaridade, como os sulfetos e os derivados sulfóxidos e sulfonas (**Figura 12**). Esse estudo nos permitirá a comparação com substâncias semelhantes a CA-4 já sintetizados em nosso grupo (BARBOSA *et al.*, 2009) e avaliar a mudança quanto ao reposicionamento da ligação C-S no anel A.

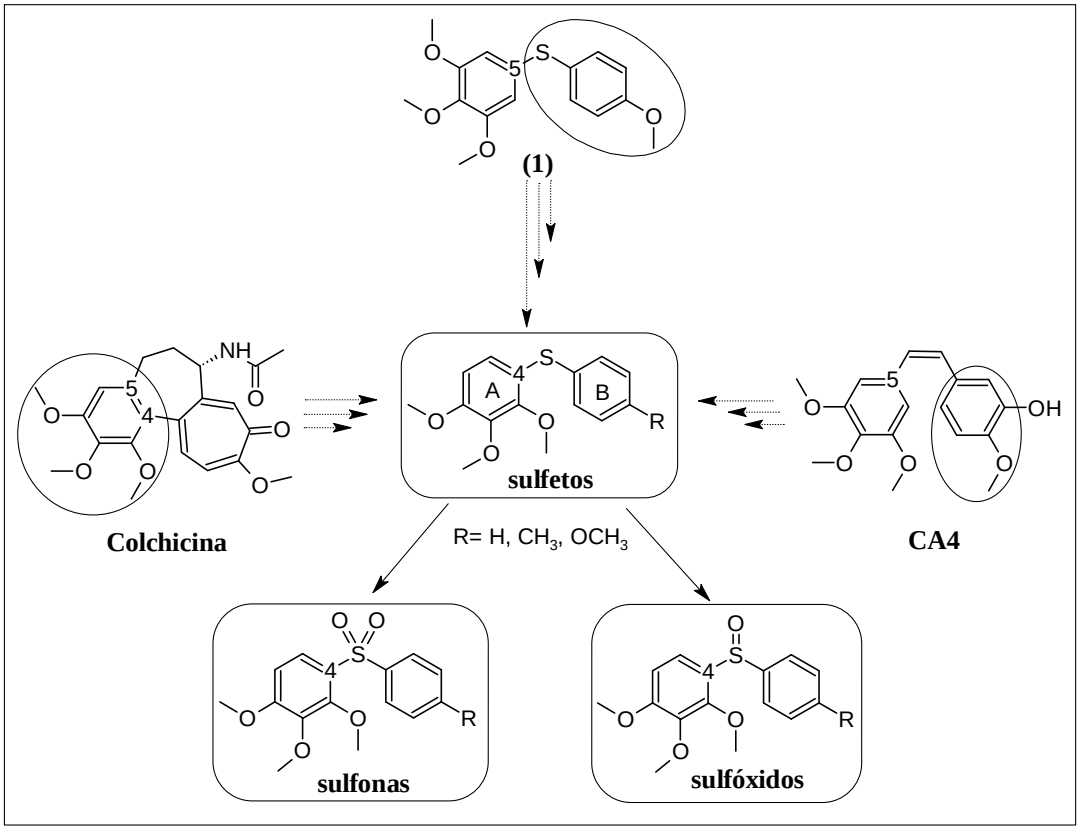


Figura 12 – Associações estruturais para criação de híbridos da combretastatina A-4 e colchicina.

2. OBJETIVO

Este trabalho objetivou a síntese de análogos da CA-4 mostrados na **Figura 13**, contendo o átomo de enxofre ligado à posição C-4 do anel A (**7**-**15**) para realizar estudos em relação à modificação da ligação C-S com análogos já sintetizados, comparando suas atividades biológicas. Preparar os análogos C3'-OH (**4**) e C3'-NH_2 (**5**) e também selenados como o composto **6**, incluindo análogos com grupos hidroxila e amino ligados a posição C3'. A fim de submetê-los a ensaios de atividade citotóxica, antitubulínica e leishmanicida.

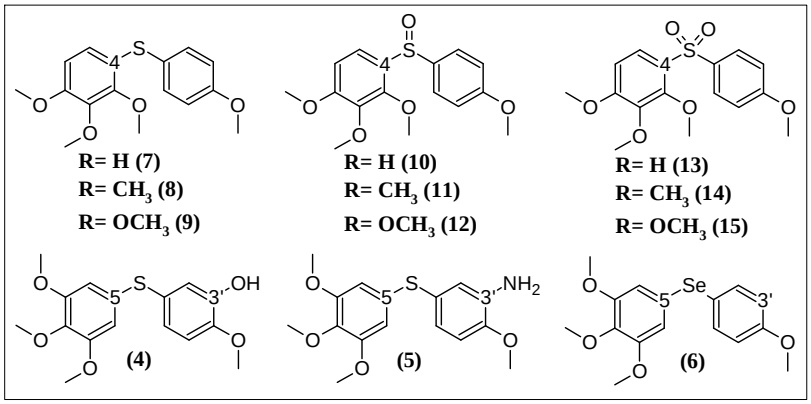


Figura 13 – Proposta de síntese de análogos da CA-4.

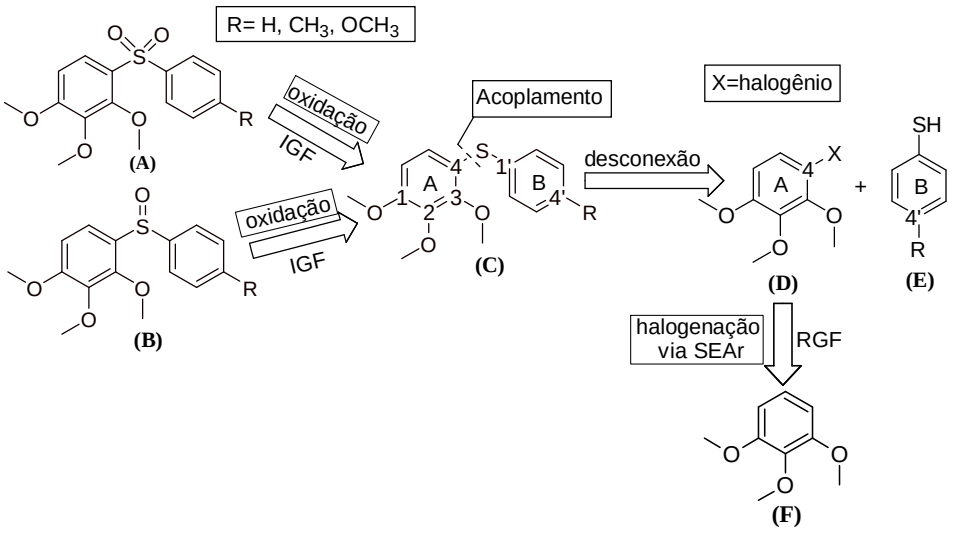
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste capítulo, serão apresentadas as estratégias sintéticas e rotas abordadas para a síntese dos análogos da CA-4, bem como a apresentação da avaliação biológica dos compostos sintetizados. A apresentação dos resultados será dividida em cinco seções. Na primeira será discutida a rota sintética abordada para a preparação de análogos da CA-4 com átomo de enxofre ligado à posição C-4 do anel A. A segunda tratará da síntese de análogos com o átomo de enxofre ligado à posição C-5 do anel A. Na terceira, será discutida a síntese de análogos da CA-4 com átomo de selênio como grupo espaçador. Na quarta parte serão abordados dados espectroscópicos e espectrométricos dos compostos inéditos e daqueles que foram caracterizados de forma imcompleta na literatura. Os espectros dos demais compostos sintetizados estão contidos em **Anexos**. Finalmente, serão apresentados os resultados das avaliações biológicas dos compostos sintetizados.

3.1. Parte 1: Síntese de análogos da CA-4 com o grupo espaçador enxofre ligado a posição C-4 do anel A

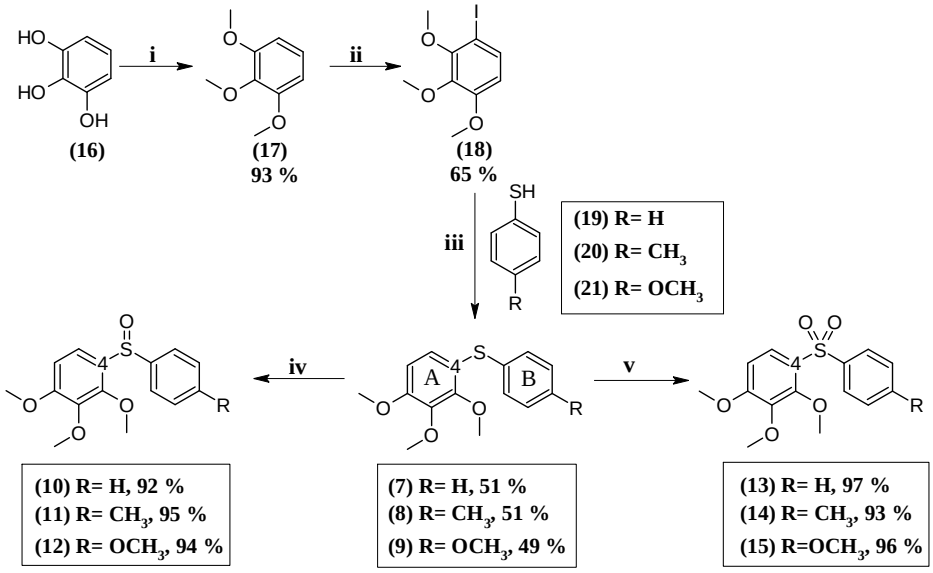
3.1.1. Síntese dos análogos de **7** a **15**

A estratégia sintética a ser utilizada para essa síntese (**Esquema 1**), baseou-se em estudos anteriores do nosso grupo de pesquisa (BARBOSA *et al.*, 2009). As interconversões de grupos funcionais (IGF) em **A** e **B** geram o sulfeto **C**, podendo este ser oxidado a sulfóxidos e sulfonas. Com uma desconexão da ligação C4-S em **C**, idealizamos dois intermediários-chave **D** e **E**, onde **D** teria um átomo de halogênio na posição C-4 possibilitando reações de acoplamento com os sulfetos **E** e assim mantendo a posição de ligação C-S em **C**. Realizando uma remoção de grupo funcional (RGF) em **D**, simplificamos a estrutura para **F**, que pode ser halogenada via reação de substituição eletrofílica aromática (SEAr), uma vez que dois dos grupos metoxila orientam a substituição na posição C-4.



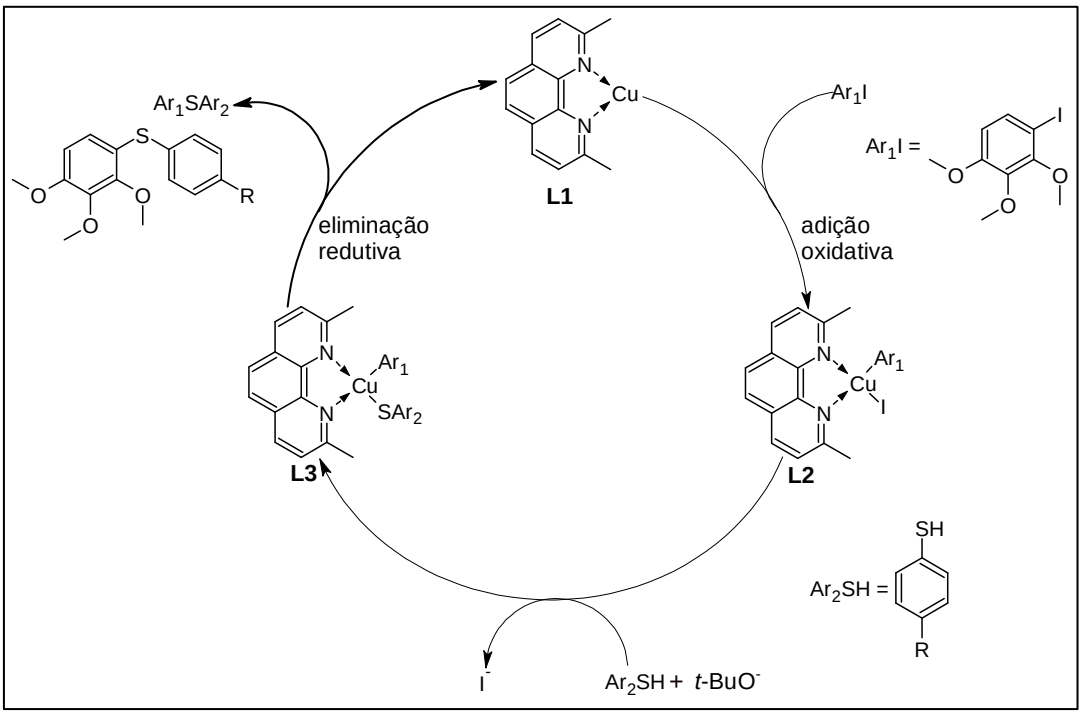
Esquema 1 – Análise retrossintética para a preparação de análogos da CA-4 com o grupo espaçador enxofre ligado a posição C-4 do anel A e seus derivados sulfóxido e sulfonas.

Para a síntese desses análogos, partiu-se inicialmente para a preparação do intermediário-chave **18**. Através da permetilação do pirogalol (**16**) usando CH_3I e base, produzindo o composto **17**. A seguir, **17** foi submetido a uma iodação com NIS e TFA para gerar o iodeto **18**. O acoplamento de **18** com os tióis foi catalisado por neocuproína/CuI e assistidos por *t*-BuONa sob atmosfera de nitrogênio (BATES *et al.*, 2002).



Esquema 2 – Rota sintética para a obtenção dos análogos da CA-4 com o átomo de enxofre ligado a posição C-4 do anel A. **i**) CH_3I, K_2CO_3, Acetona, Δ, 24 h; **ii**) NIS,TFA, ACN, t.a., 5 h; **iii**) Neocuproína, CuI, *t*-BuONa, Tolueno, Δ, 70 h; **iv**) 1 eq. *m*-CPBA, CH_2Cl_2, t.a., 24 h; **v**) 2 eq. *m*-CPBA, CH_2Cl_2, t.a., 24 h.

O **Esquema 3** mostra o mecanismo que foi sugerido para o acoplamento, baseado no que foi apresentado por VERMA e colaboradores (VERMA *et al.*, 2007) utilizando o sitema catalítico CuI/BtH. A quelação do CuI com neocuproína ocorre para formar as espécies **L1**, no qual é mais reativa para adição oxidativa formando intermediário estabilizado **L2** (VERMA *et al.*, 2007). Na presença da base, o sulfeto reage com o intermediário **L2** para formar o intermediário **L3**, que sofre eliminação redutiva para fornecer os produtos desejados e regenerar a espécie ativa **L1**.



Esquema 3 – Possível mecanismo para da reação de acoplamento catalizada por neocuproína e CuI.

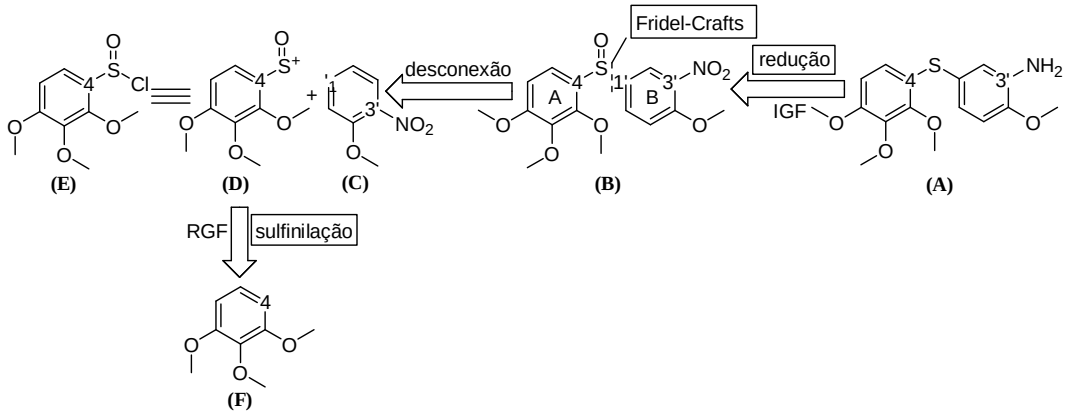
O longo tempo de reação do acoplamento foi atribuído ao impedimento estérico exercido pelos grupos metoxilas. Os sulfóxidos e sulfonas foram obtidos em altos rendimentos pela oxidação dos sulfetos com *m*-CPBA (CLENNAN e CHEN, 1989). As preparações dos compostos **7** e **13** já foram reportadas na literatura (HORNER e GOWECKE, 1961; KITA *et al.*, 1995; KITA, WHELAN *et al.*, 1995), entretanto ambos ainda não haviam sido sintetizados pelos procedimentos descritos neste trabalho e suas atividades biológicas também não foram relatadas. Todos os análogos foram submetidos a ensaios de atividade citotóxica, antitubulínica e sobre formas promastigotas de *Leishamnia braziliensis*. Os

análogos **9**, **12** e **15** foram submetidos a ensaios sobre larvas do inseto *Anagasta kuehniella*.

3.1.2. Síntese do análogo **28** (C3'-NH_2)

Além da realização da síntese dos nove análogos pretendidos pela rota descrita no **Esquema 2**, decidiu-se preparar um análogo da CA-4 semelhante aos já sintetizados, mas com o grupo amino na posição C-3' do anel B. A estratégia sintética para a preparação deste composto está descrita no **Esquema 4**, onde através de IGFs em **A** (**28**) geramos **B**. **A** poderia ser produzido através da redução do grupo nitro em **B**, esta IGF é necessária pois o grupo nitro será importante no direcionamento da reação de acoplamento entre os anéis.

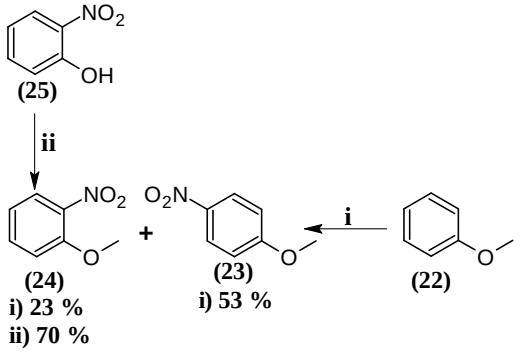
Realizando uma desconexão da ligação S-C1' em **B**, foi gerado o sínton **D** e o intermediário **C**, que poderiam gerar **B** através de uma reação similar a acilação de Fridel-Crafts. Um possível equivalente sintético para **D** seria a clorossulfinila **E**. Por meio de uma remoção de grupo funcional (RGF) em **D** foi idealizado **F** para uma simplificação estrutural, onde dois dos grupos metoxila orientariam uma sulfinilação para a posição requerida (C-4) em **F**.



Esquema 4 – Análise retrossintética para a preparação do análogo da CA-4 com o grupo amino na posição C-3' do anel B.

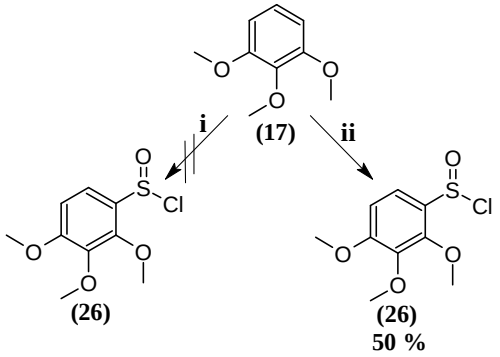
A preparação do nitrocomposto **24** foi realizada de duas formas (i e ii) (**Esquema 5**), porém, o melhor resultado foi a metilação de **25** com o uso de CH_3I e K_2CO_3 (ii) levando ao um rendimento de 70 %. A nitração de fenóis com $AgNO_3$

e $BF_3.OEt_2$ (OLAH *et al.*, 1981), foram obtidos **24** e **23** com rendimentos de 23 % e 53 % respectivamente, purificados em cromatografia em coluna do tipo "flash" em sílica gel 60.



Esquema 5 – Obtenção de **24**. **i**) $AgNO_3$, $BF_3.Et_2O$, ACN, N_2, t.a., 44 h; **ii**) CH_3I, K_2CO_3, Acetona, Δ, 9 h.

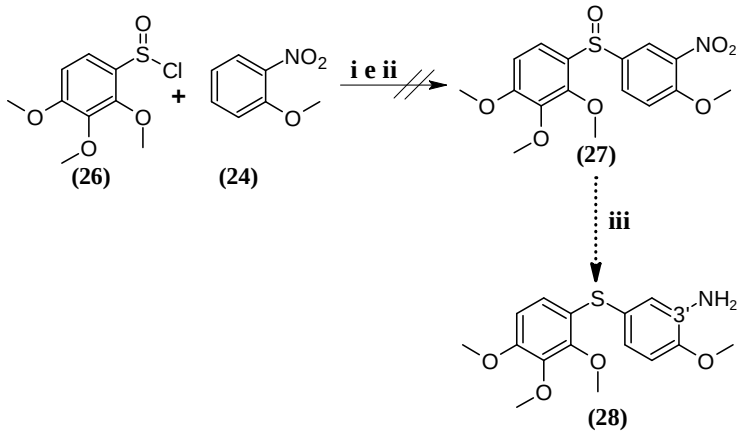
A seguir, **17** foi submetido à reação de cloro sulfinilação com $SOCl_2$ e montimorilonita (KARADE *et al.*, 2001) (**Esquema 6**), porém, recuperou-se apenas o material de partida. Mas a reação na qual se utilizou $SOCl_2$ e $BiONO_3$ (PEYRONNEAU *et al.*, 2003) culminou na preparação do composto **26**.



Esquema 6 – Obtenção de **26**. **i**) $SOCl_2$, montimorilonita, DCM, N_2, 60 °C, 6 h; **ii**) $SOCl_2$, $BiONO_3$, DCM, N_2, 70 °C, 4 h.

A etapa seguinte constituiu no acoplamento das unidades **24** e **26** (**Esquema 7**), baseada em reações com grupos clorossulfônicos (CRETU *et al.*, 2010), através de reações similares a acilação de Fridel-Crafts. Foram empregados dois procedimentos utilizando $AlCl_3$ como ácido de Lewis em um sistema sob atmosfera de N_2 (**i** e **ii**). Numa dessas reações (método v) usando DCM como solvente, a temperatura foi mantida a 0 °C (SIU e YUDIN, 2002), não

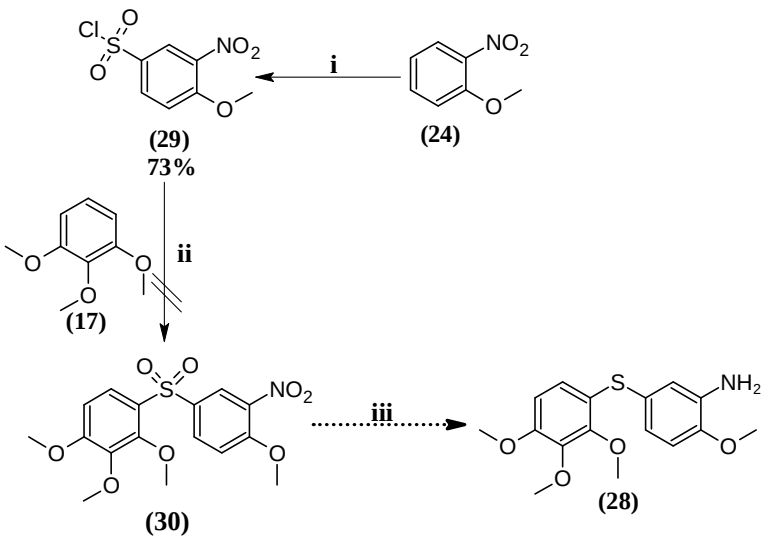
resultando na formação de produto. O mesmo ocorreu quando se tentou conduzir a reação sob refluxo ou substituindo o solvente por 1,4-dioxano.



Esquema 7 – Obtenção do análogo aminado **28**. **i**) $AlCl_3$, DCM, N_2, 0 °C, 5 h e Δ, 5 h; **ii**) $AlCl_3$, 1,4-dioxano, Δ, 7 h; **iii**) redução dos grupos sulfóxido e nitro.

O insucesso nas reações de acoplamentos com $AlCl_3$, pode ser atribuído ao fato do átomo de enxofre no grupo clorossulfinila não ser suficientemente deficiente de elétrons para ser atacado por um nucleófilo, assim como pela presença do grupo NO_2 em **24** desativando o anel e, em consequência, diminuindo seu caráter nucleofílico. Ainda, pode ter ocorrido a interação do átomo de enxofre com $AlCl_3$, aumentando a força de ligação S-Cl, dificultando a saída desse grupo.

Com base no insucesso e proposta descrita anteriormente, a síntese do análogo **28** foi planejada a partir da clorossulfonila **29** (**Esquema 8**), em que o átomo de enxofre seria mais eletrofílico que em **26**. A clorossulfonila **29** foi obtida pela reação de **24** com HSO_3Cl (MORGAN e CRETCHER, 1948). Contudo, não foi possível obter **30** pelo acoplamento entre **29** e **17**, quando se empregou a mesma metodologia descrita no **Esquema 8**.



Esquema 8 – Rota sintética para a obtenção do análogo aminado **28** a partir da clorossulfonila **29**. **i**) HSO_3Cl, $CHCl_3$, 0 °C→t.a., 30 min; **ii**)) $AlCl_3$, 1,4-dioxano, N_2, Δ, 6 h; **iii**) redução dos grupos sulfona e nitro.

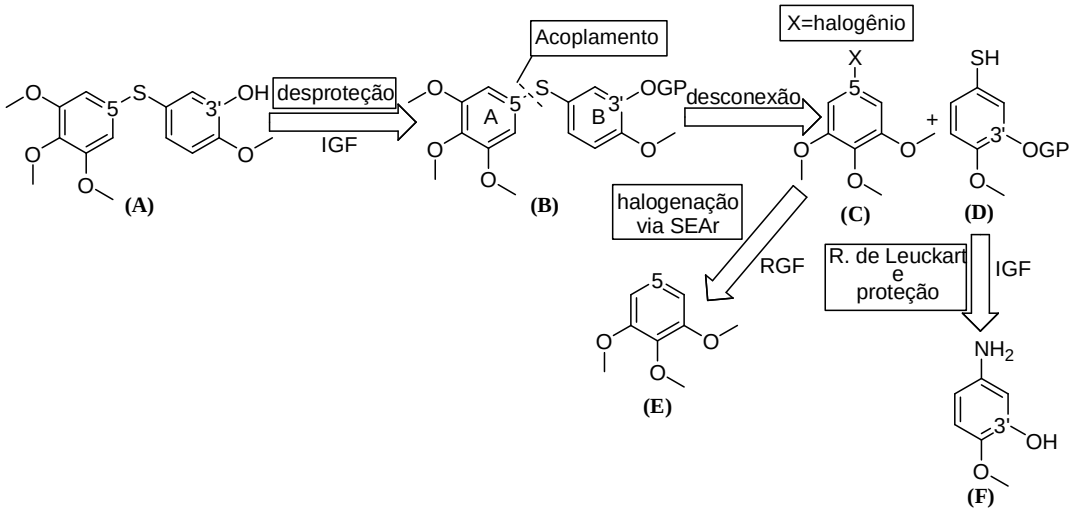
A rota sintética descrita no **Esquema 8** seria uma opção prática para a sintese do análogo **28**, porém serão necessários mais estudos para completá-la, como, por exemplo, direcionados a catalisadores alternativos.

3.2. Parte 2: Síntese de análogos da CA-4 com o grupo espaçador enxofre ligado à posição C-5 do anel A

3.2.1. Obtenção do análogo **4** (C3'-OH)

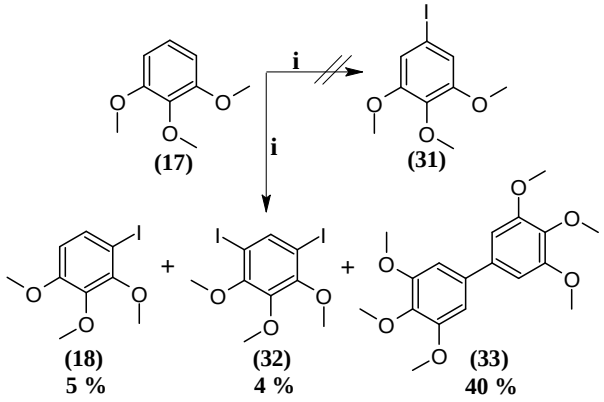
O **Esquema 9** mostra a análise retrossintética adotada para obtenção do análogo da CA-4 hidroxilado na posição C-3' do anel B. Uma IGF em **A** (**4**) gera **B**, a proteção da hidroxila em C-3' é necessária pois este grupo é um nucleófilo capaz de competir com o grupo SH na reação de acoplamento. Uma desconexão de **B** gera os intermediários-chave **C** e **D**, sendo **C** um composto halogenado na posição C-5 de forma a possibilitar reações de acoplamento com o sulfeto **D**. **C** seria obtido a partir de **E** por uma reação do tipo SEAr direcionada à posição C-5 utilizando catalisadores específicos. O intermediário-chave **D** foi simplificado pela IGF para gerar **F**. No sentido sintético o grupo OH em **F** seria inicialmente

protegetido e depois realizaríamos uma reação de Leuckart (S_NAr via sal de diazônio) para a inserção do grupo SH.



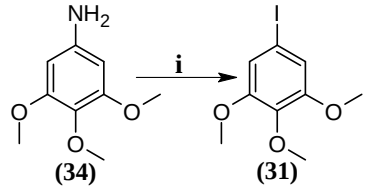
Esquema 9 – Análise retrossintética para a preparação do análogo da CA-4 com o grupo hidroxila na posição C-3' do anel B.

Primeiramente foi realizada a preparação do intermediário **31** através da iodação de **17** (**Esquema 10**), porém não obteve o iodeto desejado. Esperava-se que a catálise com $Fe(NO_3)_3.(9H_2O)$ levasse a iodação na posição C-5, que é uma metodologia utilizada para preparar compostos do tipo 4-iodo-1,2 substituídos com grupos doadores de elétrons (JAFARZADEH *et al.*, 2005). Contudo, essa reação levou a formação do iodeto **18**, o diiodo **32** e a difenila **33**, purificados em cromatografia em coluna do tipo "flash" em sílica gel 60.



Esquema 10 – Reação para a obtenção de **31** a partir de **17**. **i**) I_2, $Fe(NO_3)_3.9H_2O$, sílica gel 60, DCM, t.a., 48 h.

Dessa forma, **31** foi sintetizado a partir da amina comercial **34** (**Esquema 11**), através de da reação de Sandmeyer, onde inicialmente se prepara o sal de diazônio com $NaNO_2$ e solução aquosa de H_2SO_4, e, em seguida, realiza-se uma S_NAr com KI.

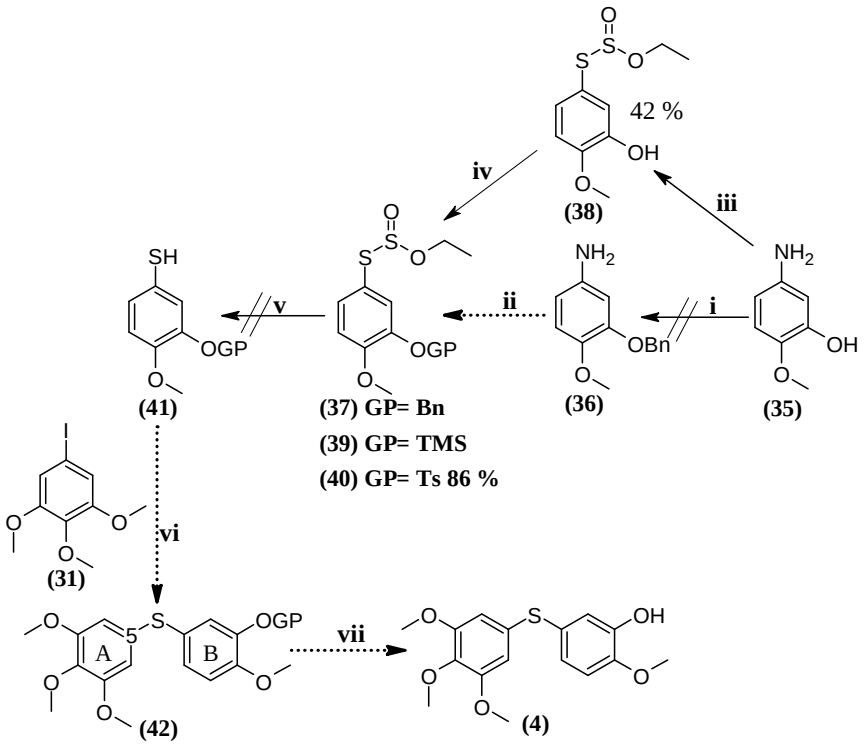


(34) **(31)**
84 %

Esquema 11 – Obtenção de **31** a partir de **34**. **i**) 1) $NaNO_2$, $H_2SO_{4(aq)}$ 6 %, 0 °C, 1 h e 2) KI, H_2O, 0 °C, 2 h.

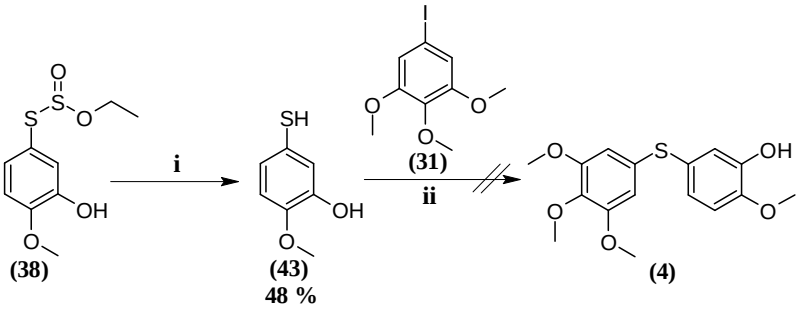
Em seguida, tentou-se a síntese do intermediário **37** (**Esquema 12**) e para isso optou-se primeiramente pela proteção da OH em **35** com BnBr e K_2CO_3 (HIROYA *et al.*, 2004), levando a uma mistura complexa de produtos de difícil separação. Portanto, decidiu-se pela realização da reação de Leuckart com **35**, que consiste na formação do sal de diazônio e uma S_NAr para a inserção do grupo xantato (LLAUGLER *et al.*, 2005) e obtenção de **38**.

Tendo obtido **38**, três procedimentos diferentes de proteções do grupo OH neste composto foram testados: BnBr e DMF (EL BAKALI *et al.*, 2009), TMSCl e Et_3N e TsCl na presença de CuO em meio básico. A benzilação levou a formação de uma mistura de produtos complexa. A reação de proteção com TMS resultou na formação do produto conforme se pode comprovar pela análise do espectro de RMN da mistura, contudo durante a purificação em coluna, o produto sofreu hidrólise. O produto **40** foi obtido, mas, o mesmo sofreu desproteção durante a hidrólise do grupo xantato em meio básico.



Esquema 12 – Rota sintética para a obtenção do análogo **11**. **i**) BnBr, acetona, K_2CO_3, Δ, 24 h; **ii**) inserção do grupo xantato; **iii**) 1) $NaNO_2$, HCl, H_2O, 0 °C, 1 h e 2) $EtOCS_2K$, H_2O, 45 °C, 2 h; i**v**) **GP=Bn:** DMF, K_2CO_3, BnBr, 80 °C, 12 h; **GP=TMS:** TMSCl, Et_3N, Δ, 10 h; **GP=Ts:** *p*-TsCl, CuO, K_2CO_3, ACN (anidra), t.a., 70 h; **v**) $KOH_{(aq)}$ 2 M, EtOH, 65 °C, 1 h; **vi**) acoplamento; **vii**) retirada do grupo protetor.

Dessa maneira, optou-se em realizar a hidrólise do xantato **38** (**Esquema 13**), obtendo o composto **43** com 48 % de rendimento e depois submeter o produto ao acoplamento com o iodeto **31**, utilizando neocuproína-Cu^+ como catalisador (BATES *et al.*, 2002). Porém na análise por ccd constatou-se a formação de vários produtos, sendo uma mistura de difícil separação.

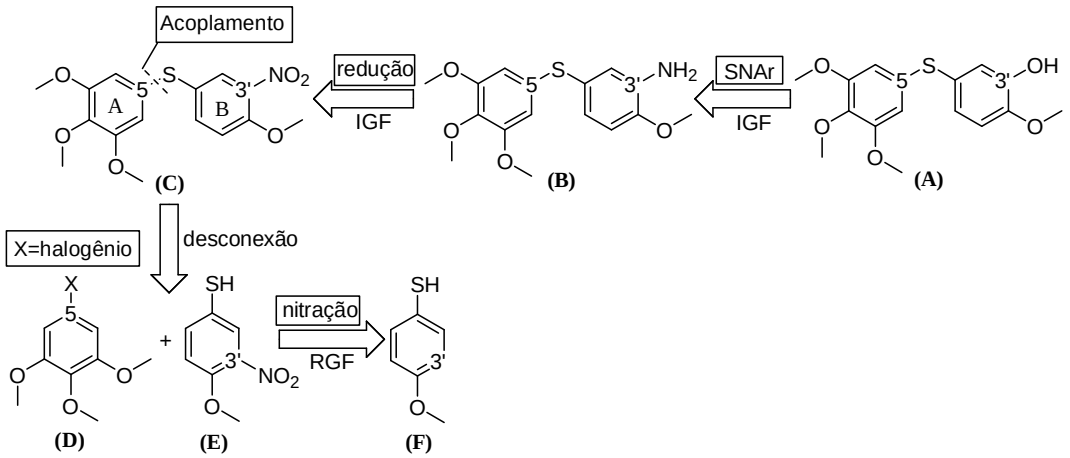


Esquema 13 – Rota sintética para a obtenção de **4** a partir do sulfeto **43**. **i**) $NaOH_{(aq)}$ 3M, EtOH, 65 °C, 2 h; **ii**) Neocuproína, CuI, *t*-BuONa, Tolueno, Δ, 24 h.

A hipótese da formação de outros produtos pode ser explicada pela reação do grupo OH livre em **43** com o iodeto **31**, assim como, com o grupo SH. A proteção da hidroxila nesta etapa é importante, porém os grupos protetores utilizados, Bn, TMS e Ts não resistiram à hidrólise básica. Talvez o uso de outros grupos protetores mais resistentes a este tipo de hidrólise, como TBDMS que é retirado por hidrólise ácida (GREENE e WUTS, 1991), seria determinante para completar a rota descrita no **Esquema 12**.

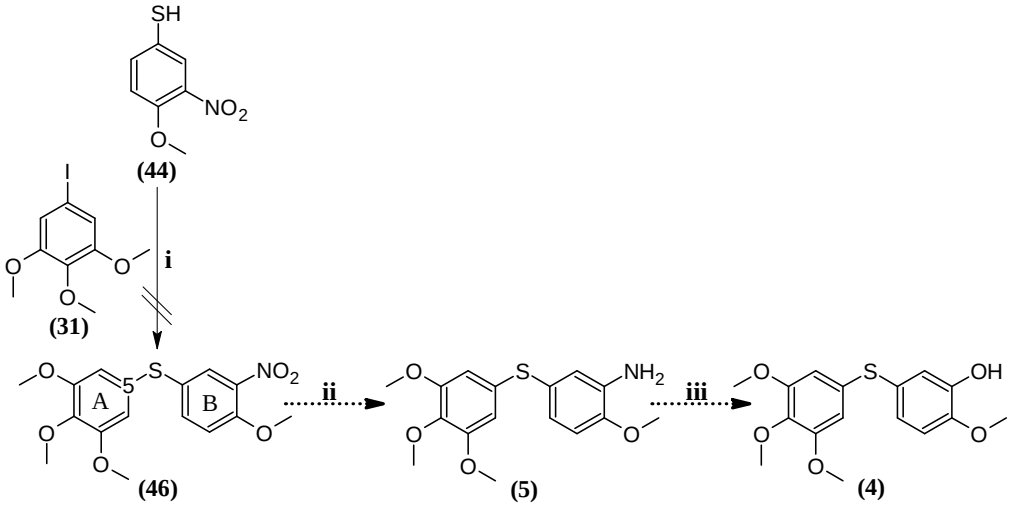
3.2.2. Obtenção do análogo **4** (C3'-OH) e **5** (C3'-NH_2)

O **Esquema 14** mostra a análise retrossintética adotada para a síntese dos análogos da CA-4 hidroxilado e aminado na posição C-3' do anel B. Inicialmente idealizamos **A** (**4**) como a molécula alvo final, pois com uma IGF pode-se gerar **B**, que, submetido a uma S_NAr via sal de diazônio levaria a inserção do grupo hidroxila em C-3'. Uma IGF em **B** foi proposta para geração de **C**, pois o grupo amino poderia interferir na reação de acoplamento. O grupo amino em **B** seria gerado pela redução do nitro em **C**. Uma desconexão em **C** gera os intermediários-chave **D** e **E**, sendo possível acoplá-los através de sistema catalítico para a obtenção de **C**. O intermediário **E** pode ainda ser simplificado em **F** por RGF, que por sua vez pode reagir através de reações de nitração (S_EAr) para a inserção do grupo nitro em C-3', devido à orientação do grupo metoxila, não descartando a possibilidade de formação do isômero em C-2'.



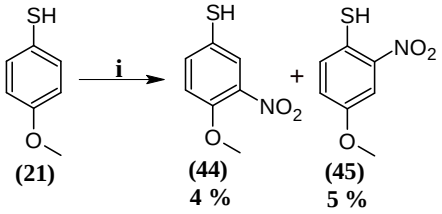
Esquema 14 – Análise retrossintética para a preparação dos análogos da CA-4 com o grupo amino e hiroxila na posição C-3' do anel B.

O **Esquema 15** mostra a rota planejada para a síntese de **5** e **4**. O grupo OH seria gerado apenas na etapa final da síntese para não ocorrer problemas com a etapa de acoplamento como discutido anteriormente.



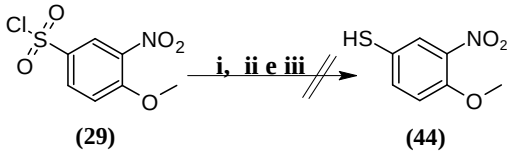
Esquema 15 – Primeira rota sintética para a obtenção dos análogos **5** e **4**. **i**) acoplamento; **ii**) redução do grupo nitro; **iii**) inserção do grupo OH via sal de diazônio.

Primeiro foi preparado **44** através de uma nitração de **21** (**Esquema 16**) utilizando HNO_3 fumegante e H_2SO_4 concentrado, obtendo-se **44** e seu regioisômero **45**. A pequena quantidade obtida de **44** inviabilizou a reação de acoplamento com **31**.



Esquema 16 – Reação de nitração de 21 para obter **44**. **i**) $H_2SO_{4(conc.)}$, $HNO_{3(fumeg.)}$, 55 °C, 30 min.

Uma vez que o composto **29** (**Esquema 6**), pode ser material de partida para obtenção de **44** através de uma reação de redução, ele foi escolhido para dar prosseguimento as etapas descritas no **Esquema 11**. Foram empregados três procedimentos para se obter **44** (**Esquema 17** e **Tabela 2**), porém, nenhum deles foi frutífero.



Esquema 17 – Obtenção de **44** a partir da redução de **29**.

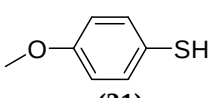
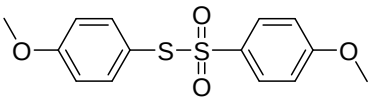
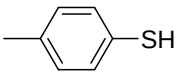
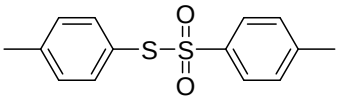
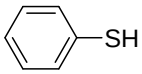
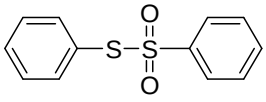
Tabela 2 – Condições de reação para as tentativas de redução de **29**.

Metodologia	Reagentes e condições	Observação
i) BORDWELL e MCKELLIN, 1951	Zn/HCl/AcOH/Δ/6 h	não reagiu
ii) UCHIRO e KOBAYASHI, 1999	Zn/TMSCl/DMF/ 1,2-DCE/75 ºC/2 h	mistura complexa
iii) OAE e TOGO, 1983	PPh_3/I_2/tolueno/ N_2/ 2 h a t.a. (2 h)→Δ (1 h)	não reagiu

Prosseguindo na tentativa de obtenção do sulfeto **44**, duas novas reações para a nitração de **21** foram conduzidas utilizando condições mais brandas que a anterior (**Esquema 16**). A primeira delas foi o uso de $AgNO_3$ e $BF_3.Et_2O$ sob condições anidras, método empregado na preparação de nitrocompostos contendo grupos como metoxilas, halogênios e alquilas (OLAH *et al.*, 1981). No outro método foi aplicado $Al(H_2PO_4)_3$ e HNO_3, usado na nitração de vários compostos aromáticos dentre eles fenóis e tioéteres (BHARADWAJ *et al.*, 2008). As análises espectrométricas (**Espectros 146**, **149** e **152**) e espectroscópicas

(**Espectros 147**, **148**, **150**, **151**, **153** e **154**) dos produtos de ambas as condições experimentais revelaram ser o produto obtido o ariltiossulfonato **47** (**Tabela 3**).

Tabela 3 – Reações para a formação de tiossulfonatos a partir de tióis.

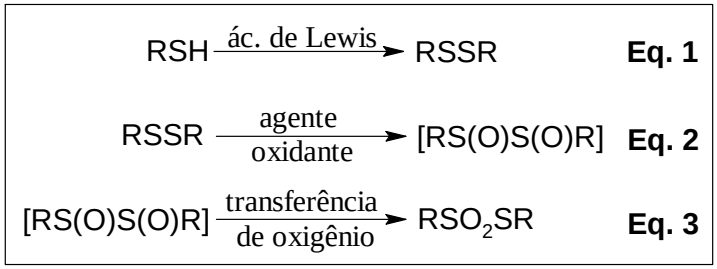
Tiol	Ariltiossulfonato	Rendimento (%)	
		i	**ii**
 **(21)**	 **(47)**	75	61
 **(20)**	 **(48)**	76	59
 **(19)**	 **(49)**	72	56

i) $AgNO_3$, $BF_3{\cdot}Et_2O$, ACN (anidra), N_2, t.a., 17 h (OLAH *et al.*, 1981).
ii) $Al(H_2PO_4)_3$, HNO_3, t.a., 24 h (BHARADWAJ *et al.*, 2008).

As sínteses de tiossulfonatos de arila são conhecidas na literatura, mas poucas delas fazem o uso apenas de tióis como material de partida. Por exemplo, a oxidação de tióis com peroximonossulfato de tetrabutilamônio (TBAO) catalisada por mesotetrafenilporfirina manganês (Mn(TPP)OAc) e imidazol (IRANPOOR, MOHAJER *et al.*, 2004), ou ainda com $Ce(NH_4)_2(NO3)_6$ (CAI *et al.*, 2010). Além disso, são relatadas as sínteses através da oxidação de dissulfetos (IRANPOOR, FIROUZABADI *et al.*, 2004; LANGLER *et al.*, 2000) e de tiossulninatos (CAI *et al.*, 2010). Adicionalmente, relata-se o acoplamento de tióis com ácidos arilsulfônicos (BANDGAR e PANDIT, 2004), ou com ácidos arilsulfínicos (OAE *et al.*, 1980) e também com cloretos de sulfonila (LIU e ZHANG, 2003).

IRANPOOR e colaboradores (2002) realizaram a síntese de tiossulfonatos a partir de sulfetos com N_2O_4 gasoso imobilizado em polivinilpirrolidona (N_2O_4-PVP) e propuseram a sequência de reações que ocorrem no procedimento. Baseando-nos nas etapas sugeridas, foram propostos esquemas similares para

as reações com $AgNO_3/BF_3.OEt_2$ e $HNO_3/Al(H_2PO_4)_3$ (**Esquema 18**). Inicialmente, estas reações levariam à formação do intermediário dissulfeto através dos ácidos de Lewis, BF_3 ou $Al(H_2PO_4)_3$ (**Equação 1**), seguido de sua oxidação com $AgNO_3$ ou HNO_3 para formar α-dissulfóxidos instáveis (**Equação 2**). A etapa subsequente é a transferência de oxigênio para formar os tiossulfonatos (**Equação 3**) (IRANPOOR *et al.*, 2002).

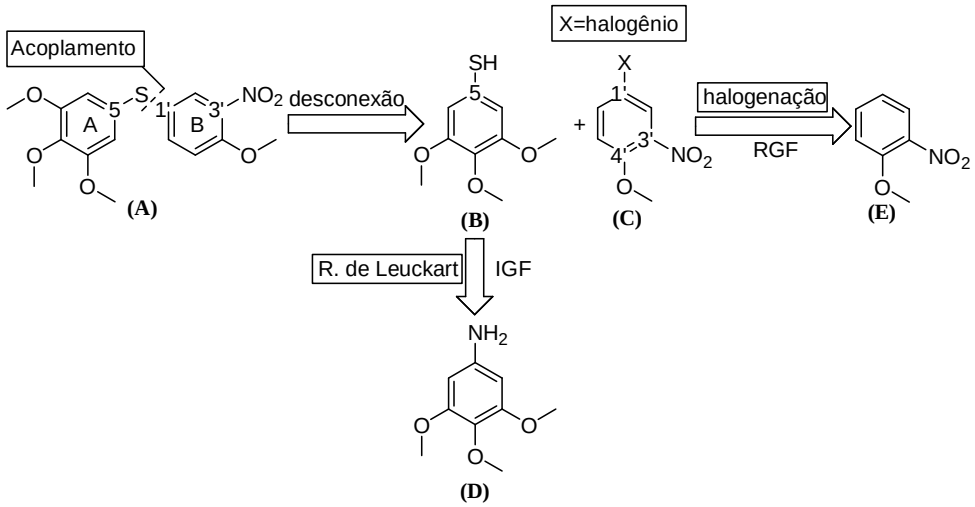


Esquema 18 – Etapas propostas para a formação de tiossulfonatos a partir de sulfetos utilizando $AgNO_3/BF_3.OEt_2$ ou $HNO_3/Al(H_2PO_4)_3$.

A classe de tiossulfonatos é de grande importância industrial (ZEFIROF *et al.*, 1993) e esses compostos possuem diversas atividades biológicas (TADA *et al.*, 1988; LANGLER *et al.*, 2001). Devido ao grande interesse na síntese desses compostos, decidimos preparar mais dois ariltiossulfonatos (**48** e **49**) da mesma forma que foi sintetizado **47** (**Tabela 3**). Essas metodologias resultaram na obtenção de produtos relativamente puros, e ainda não haviam sido aplicadas para a síntese desses tipos estruturais. Tendo em vista que compostos similares a **47**-**49** são conhecidos na literatura por apresentarem atividade inseticida (SILVA-LÓPEZ, 2010), as substâncias foram submetidas a ensaios sobre larvas de *Anagasta kuehniella*, conhecida como a traça da farinha do mediterrâneo, uma praga encontrada em grãos armazenados (COELHO *et al.*, 2007).

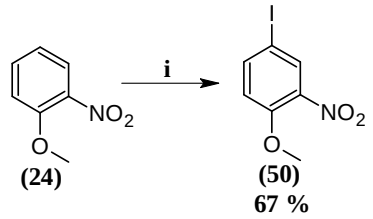
Devido ao insucesso nas tentativas de nitração do sulfeto **21**, uma nova análise restrossintética (**Esquema 19**) para obtenção do intermediário **46** foi delineada. A deconexão da ligação S-C1' em **A** (**46**) gera as unidades **B** e **C**, assim os grupos SH e X estariam reposicionados em relação à análise descrita no **Esquema 11**. Dessa forma, a unidade **B** poderia ser simplificada em **D**, o que possibilita realizar uma reação de Leuckart na via sintética. Já a unidade **C** foi simplificada em **E** através de uma RGF na posição C-1', de modo que o grupo

nitro e metoxila nas posições C-3' e C-4' orientariam o ataque eletrofílico em uma reação de halogenação via S_EAr. Logo, neste caso, a etapa de nitração não seria influenciada pelo grupo tiol.



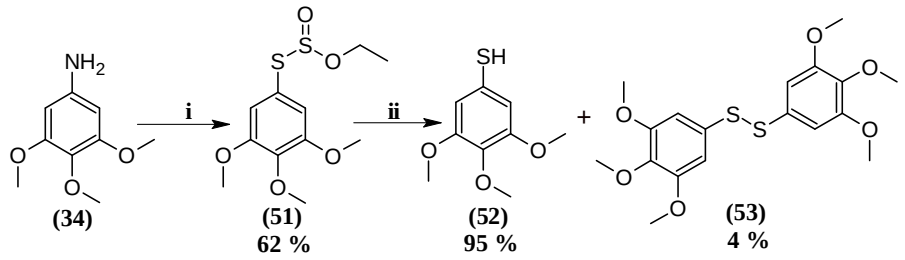
Esquema 19 – Análise retrossintética para a preparação do intermediário **46**.

Inicialmente foram preparados os intermediários **50** (**Esquema 20**) e **52** (**Esquema 21**). O composto **24** foi submetido a uma reação de iodação com NIS e H_2SO_4, método usado na preparação de compostos aromáticos desativados, onde o íon iodônio (I^+) gerado é extremamente elétrofílico (CHAIKOVSKII, *et al.,* 2001). Essa reação mostrou-se seletiva para a obtenção de apenas um isômero (**50**), possivelmente devido ao impedimento estérico exercido pela metoxila.



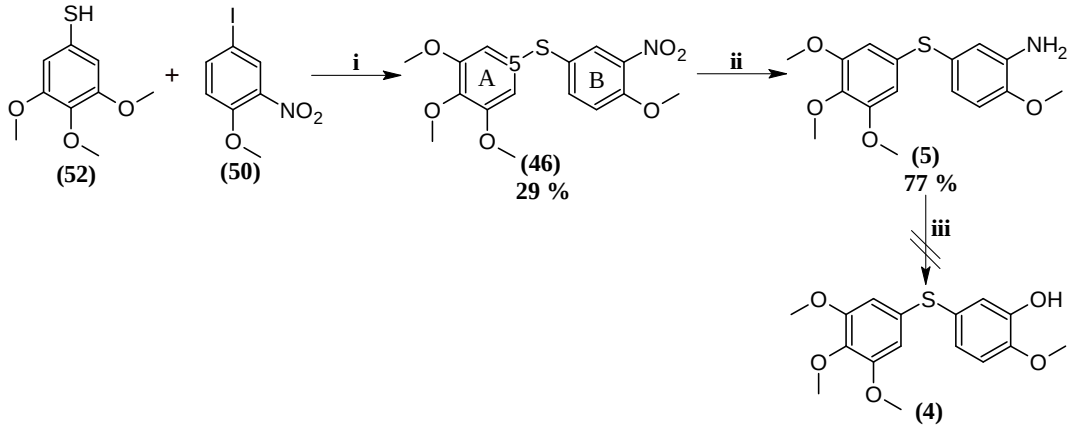
Esquema 20 – Obtenção do intermediário **50**. **i**) NIS, $H_2SO_{4(conc.)}$, 0 °C→t.a., 20 min.

O sulfelto **52** foi obtido a partir da amina **34** (comercial), através de uma reação de Leuckart (LLAUGLER, *et al.*, 2005), conduzindo ao xantato **51** seguida de hidrólise em meio básico (NaOH) (ROMAGNOLI, *et al.*, 2007). O diarildissulfeto **53** também foi obtido nessas condições com 4 % de rendimento, purificado através de cromatografia em coluna do tipo "flash" em sílica gel 60.



Esquema 21 – Obtenção do intermediário **52**. **i**) 1) $NaNO_2$, $HCl_{(conc.)}$, H_2O, 0 °C, 10 min; 2) $EtOCS_2K$, 50-55 °C, 40 min; **ii**) EtOH, NaOH, 65 °C, 1 h e 30 min.

A seguir, os intermediários **50** e **52** foram submetidos à reação de acoplamento (**Esquema 22**), catalisado pelo complexo neocuproína-Cu^+ (BATES, *et al.*, 2002) levando a formação de **46**. A próxima etapa foi a redução de **46** com $SnCl_2$ em meio ácido (GROZINGER, *et al.*, 2000) para produzir a amina **5**, o qual foi obtida com sucesso. Na tentativa de se obter **6**, a amina **5** foi submetida a reação de diazotação seguida de hidrólise básica (GROZINGER *et al.*, 2000). Porém não houve a formação de **6**, mas obteve-se o sulfeto **1**, cuja as análises de RMN foram comparadas com as já descritas por BARBOSA em 2009 (BARBOSA *et al.*, 2009).



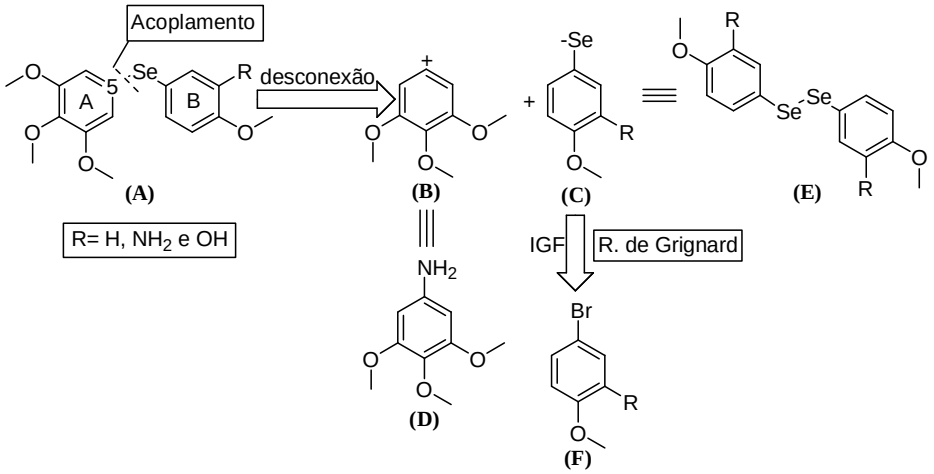
Esquema 22 – Segunda rota sintética para a obtenção dos análogos **5** e **4**. **i**) Neocuproína, CuI, *t*-BuONa, Tolueno, Δ, N_2, 17 h; **ii**) $SnCl_2$, HCl (36 %), AcOH, t.a., 2 h; **iii**) 1) $H_2SO_{4(aq)}$ 6 %, $NaNO_2$, H_2O, 0 °C, 30 min; 2) NaOH 10 %, $NaHCO_3$, 0 °C→t.a., 1 h.

Os análogos **46** e **5** ainda não são conhecidos na literatura e o dissulfeto **53** já foi utilizado como intermediário na síntese de ariltioindóis análogos a CA-4 (DE MARTINO *et al.*, 2004). Esses compostos foram submetidos a ensaios de atividade citotóxica e antitubulínica.

3.3. Parte 3: Síntese de análogos da CA-4 com o grupo espaçador selênio ligado à posição C-5 do anel A

A rota sintética para preparação dos análogos selenados foi desenvolvida e realizada no Instituto Superior Técnico de Lisboa, sob a orientação da Profa. Dra. Maria Matilde Marques e coorientação da Dra. Alexandra M. M. Antunes.

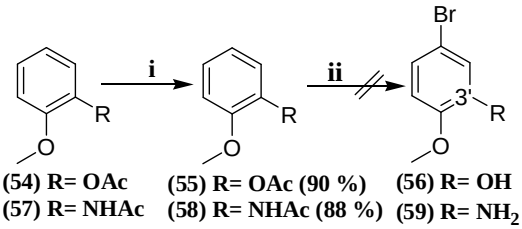
No **Esquema 23** observamos a análise retrossintética proposta para a obtenção de análogos selenados da CA-4. Realizando uma desconexão em **A** geramos os síntons **B** e **C**. Um equivalente sintético de **B** seria a amina **D**, dessa forma um sal de diazônio poderia ser sintetizado para realizarmos o acoplamento através de uma S_NAr. Já para o sínton **C** o equivalente sintético poderia ser o diarildisseleneto **E**, visto que este em meio redutor, gera selenetos (Se^-) (NAKANISHI, *et al.*, 2001). Realizando-se uma simplificação de **C** através de uma IGF chegamos a **F**, a inserção de Se na molécula poderia ser obtida pela reação do reagente de Grignard ArMgBr com Se°. Nos casos em que R= NH_2 ou OH em **F**, estes grupos estariam protegidos para não interferirem nesta reação.



Esquema 23 – Análise retrossintética para a preparação de análogos da CA-4 com o átomo de selênio como grupo espaçador.

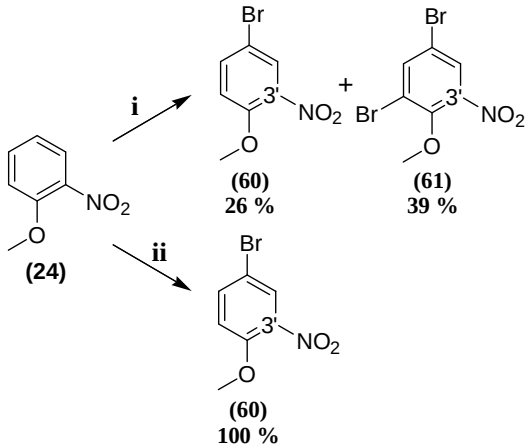
Para a síntese de análogos, contendo os substituintes OH, NH_2 na posição *orto* em relação ao grupo metoxila no anel B (C-3'). Inicialmente, tentou-se preparar os intermediários **56** e **59** (**Esquema 24**). O fenol **54** e a amina **57** foram submetidos a uma acetilação com Ac_2O para a proteção dos grupos e desativação do anel, levando aos produtos **55** e **58** em bons rendimentos. Mas, a

etapa de bromação do anel com NBS (PARASKAR e SUDALAI, 2006) não foi satisfatória, pois diferente do que se previa, os grupos OAc e NHAc não contribuiram na desativação do anel aromático. Através de uma análise de RMN de ^{1}H observou a formação de outros isômeros bromados, tornando difícil a purificação da mistura.



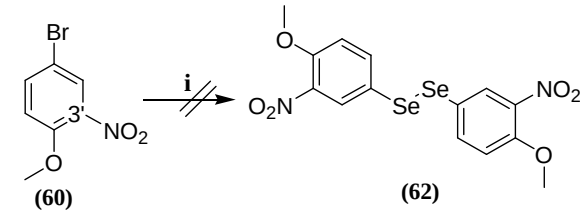
Esquema 24 – Obtenção dos intermediários **56** e **59**. **i**) Ac_2O, NaOAc, DMF, t.a., 5 h; **ii**) NBS, ACN (anidro), 60 °C, N_2, 3 h.

Com o insucesso na preparação de **56** e **59**, decidimos sintetizar **60** (**Esquema 25**) para obter análogos selenados com o grupo NO_2 e direcionar melhor a bromação do anel aromático na posição desejada, de forma a ser reduzido ao grupo NH_2. Duas diferentes reações foram conduzidas para bromação de **24** (i e ii). Na primeira fez-se o uso de NBS e H_2SO_4 (CHAIKOVSKII, *et al.,* 2001) gerando **60** com 26% de rendimento e também o 1,5-dibromo-2-metoxi-3-nitrobenzeno (**61**, 39 %), purificados através de placa preparativa utilizando sílica gel 60. Entretanto, apesar de o tempo da reação com NBS e TFA (CASTANET *et al.*, 2002) ter sido muito longo, esta gerou apenas **60** com rendimento quantitativo.



Esquema 25 – Obtenção de **60**. **i**) NBS, H_2SO_4 (90 %), 0 °C→t.a., 25 min; **ii**) NBS, TFA, ACN, 0 °C→t.a., 240 h.

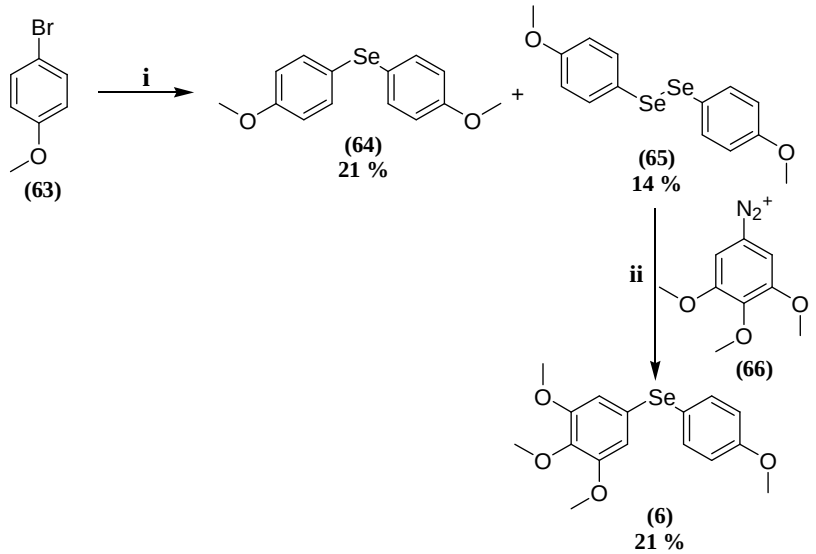
Posteriormente, foram realizadas as reações dos brometos **60** (**Esquema 26**) e **62** (**Esquema 27**) para a formação dos arildisselenados correspondentes. Reagentes de Grignard foram preparados, utilizando Mg metálico em THF anidro e a seguir tratados com Se elementar (DETTY e MURRAY, 1983). Ambas as reações foram purificadas por cromatografia em placa preparativa (sílica gel), porém, o diarildisselenado **62** gerado a partir de **60** era muito instável e degradou-se durante a purificação.



(60) **(62)**

Esquema 26 – Obtenção de **62**. **i**) 1) Mg, THF (seco), Δ, N_2, 1 h; 2) Se, Δ, N_2, 3 h.

Mas a reação com **63** (substância comercial) gerou o diarildisselenado **65** e também e o diarilsselenado **64** (**Esquema 27**), purificados através de placa preparativa utilizando sílica gel 60. A etapa seguinte foi a redução de **65** com $NaBH_4$ para formação do selenol (Nu^-) (NAKANISHI *et al.*, 2001) para atacar o sal de diazônio **65**, formado pela reação da amina **34** (BANWELL *et al.*, 2006). Dessa forma o diarilsselenado **6** foi obtido com 21% de rendimento. Os compostos selenados **64**, **65** e **6** foram submetidos a ensaios de atividade antitubulínica e citotóxica.



Esquema 27 – Rota sintética para a preparação do análogo **6**. **i**) 1) Mg, THF (seco), Δ, N_2, 1 h; 2) Se, Δ, N_2, 3 h; **vi**) $NaNO_2$, $H_2SO_{4(aq)}$ 6 %, 0 °C, 1 h; **ii**) 1) $NaBH_4$, $THF_{(aq)}$, 0 °C, 10 min; 2) composto **66**, 0 °C→t.a., 17 h.

A etapa seguinte foi a redução de **65** com $NaBH_4$ para formação do selenol (Nu^-) (NAKANISHI *et al.*, 2001) para atacar o sal de diazônio **65**, formado pela reação da amina **34** (BANWELL *et al.*, 2006). Dessa forma o diarilsselenado **6** foi obtido com 21% de rendimento. Os compostos selenados **64**, **65** e **6** foram submetidos a ensaios de atividade antitubulínica e citotóxica.

3.4. Parte 4: Análises espectrais

Os espectros de RMN de ^1H, de ^{13}C, gHSQC, gHMBC e IV estão na seção **Anexos**. Nesta seção serão discutidos apenas os espectros referentes aos análogos sintetizados, assim como estarão apresentados os registros de espectros de massas dos mesmos quando for o caso.

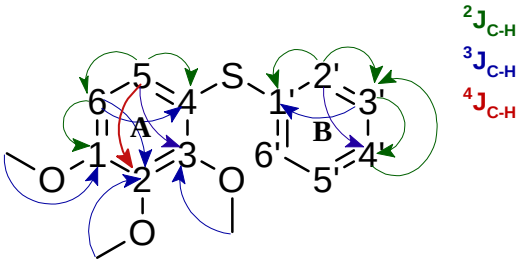
3.4.1. Sulfeto **7**, sulfóxido **10** e sulfona **13**

Os deslocamentos químicos observados no espectro de RMN de ^1H (**Espectro 24**) para o sulfeto **7** foram comparados ao da literatura (KITA,

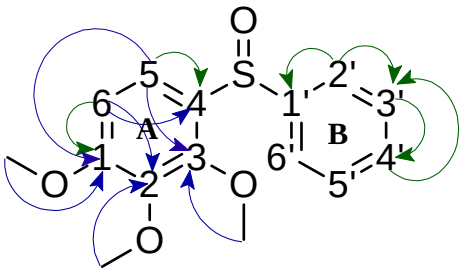
WHELAN *et al.*, 1995) e como estes não foram atribuídos foram realizados experimentos bidimensionais de gHSQC (**Espectros 26**-**30**) e gHMBC (**Espectros 31**-**40**). Já os sinais observados nos espectros de RMN de ^{1}H e de ^{13}C para os compostos **10** (**Espectros 42** e **43**) e **13** (**Espectros 49** e **50**) foram atribuídos com o auxílio dos experimentos gHSQC – **Espectro 44** (**10**) e **Espectros 51**-**53** (**13**) – e gHMBC – **Espectros 45**-**47** (**10**) e **Espectros 54**-**59** (**13**) – e todos estão descritos na **Tabela 4**.

Nos experimentos bidimensionais de gHMBC dos três compostos, destacam-se as correlações (**Figura 14** e **Tabela 4**) dos hidrogênios H5 e H6 com C4, ou seja, 7,02 e 6,64 ppm com 119,7 ppm para **7** (**Espectros 33** e **36**), 7,50 e 6,79 ppm com 129,9 ppm para **10** (**Espectro 46**), 7,84 e 6,75 ppm com 126,8 ppm para **13** (**Espectros 56** e **57**), deduzindo o acoplamento do anel A com o átomo de enxofre.

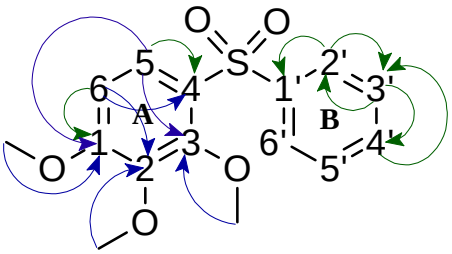
Os sinais referentes às metoxilas dos compostos **7**, **10** e **13** foram atribuídos inicialmente devido a localização dos sinais dos carbonos aromáticos ligados a elas, e são mostrados respectivamente pelos acoplamentos de H6 (6,64, 6,79 e 6,75 ppm) com: C1 (154,2, 156,3 e 158,6 ppm) – **Espectros 37**, **41** e **52** – e com C2 (142,9, 141,6 e 142,5 ppm) – **Espectros 38**, **46** e **57** – bem como de H5 (7,02, 7,50 e 7,84 ppm) com C3 (153,6, 150,0 e 151,8 ppm) – **Espectros 34**, **46** e **55**. Dessa forma, foram identificados os sinais das metoxilas pelos acoplamentos de seus hidrogênios com os carbonos aromáticos ligados a elas (**Espectros 32** e **34** para **7**, **Espectro 47** para **10** e **Espectro 59** para **13**).



1,2,3-trimetoxi-4-(feniltio)benzeno (**7**)



1,2,3-trimetoxi-4-(fenilsulfinil)benzeno (**10**)



1,2,3-trimetoxi-4-(fenilsulfonil)benzeno (**13**)

Figura 14 – Correlações C-H (^{2}J, ^{3}J e ^{4}J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC para os compostos **7**, **10** e **13**.

Tabela 4 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm e correlações C–H para os compostos **7**, **10** e **13** obtidas dos experimentos de RMN de ^{1}H e ^{13}C, gHSQC e gHMBC em $CDCl_3$. O solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição (Tipo C)	sulfeto 7[a]			sulfóxido 10			sulfona 13		
	δ_C	δ_H; mult (int); *J* (Hz)	gHMBC[b]	δ_C	δ_H; mult (int); *J* (Hz)	gHMBC[b]	δ_C	δ_H; mult (int); *J* (Hz)	gHMBC[b]
1 (C)	154,2	-	-	156,3	-	-	158,6	-	-
1-OCH_3	56,0	3,85; s (3H)	C1	56,0	3,85; s (3H)	C1	56,1	3,89; s (3H)	C1
2 (C)	142,9	-	-	141,6	-	-	142,5	-	-
2-OCH_3	60,9	3,87; s (3H)	C2	60,8	3,79; s (3H)	C2	60,7	3,76; s (3H)	C2
3 (C)	153,6	-	-	150,0	-	-	151,8	-	-
3-OCH_3	61,1	3,81; s (3H)	C3	60,8	3,72; s (3H)	C3	61,1	3,72; s (3H)	C3
4 (C)	119,7	-	-	129,9	-	-	126,8	-	-
5 (CH)	128,8	7,02; d (1H); *J*= 8,7 Hz	C2, C3, C4, C6	119,9	7,50; d (1H); *J*= 8,8 Hz	C1, C3, C4	124,7	7,84; d (1H); *J*= 8,9 Hz	C1, C3, C4
6 (CH)	107,9	6,64; d (1H); *J*= 8,7 Hz	C1, C2, C4	107,5	6,79; d (1H); *J*= 8,8 Hz	C1, C2, C4	106,2	6,75; d (1H); *J*= 8,9 Hz	C1, C2, C4
1' (C)	137,1	-	-	145,9	-	-	142,2	-	-
2', 6' (CH)	129,2	7,24; m (2H)	C1', C3',5', C4'	125,0	7,67; m (2H)	C1', C3',5'	127,8	7,92; d (2H); *J*= 7,2 Hz	C1', C3',5'
3', 5' (CH)	128,9	7,24; m (2H)	C1', C4'	129,3	7,42; m (2H)	C4'	128,6	7,47; m (2H)	C3',5'
4' (CH)	126,1	7,16; m (1H)	C3',5'	130,8	7,42; m (1H)	C3',5'	132,7	7,52; m (1H)	C2',6', C4'

[a]RMN de ^{1}H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3,82 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 6,65 (d, 1H, *J*= 8,6 Hz); 7,02 (d, 1H, *J*= 8,6 Hz); 7,33-7,27 (m, 5H) (KITA, WHELAN *et al.*, 1995).
[b]δ_H para δ_C.

As fragmentações observadas nos espectros de massas dos análogos contendo o átomo de enxofre foram propostas com base em estudos realizados por KOZUKA e colaboradores (KOZUKA *et al.*, 1970).

Principais íons observados para o composto **7** no **Espectro 1**, EM *m*/*z* (%): 278 [M+2] (6), 277 [M+1] (17), 276 [M+] (100), 261 (20), 246 (10), 147 (13), 109 (6), 91 (17). Na **Figura 15** são observadas algumas propostas de fragmentação do composto **7**.

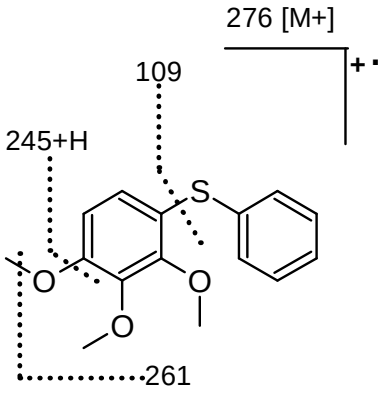


Figura 15 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **7**.

O íon m/z = 246 resultante de 245+H (**Figura 15**), assim como os demais íons de valor m/z= íon+H que também foram detectados nos outros análogos sintetizados dessa classe, podem ser explicados através da fragmentação representada na **Figura 16**, baseada na fragmentação de éteres aromáticos (SILVERSTEIN *et al.*, 2005).

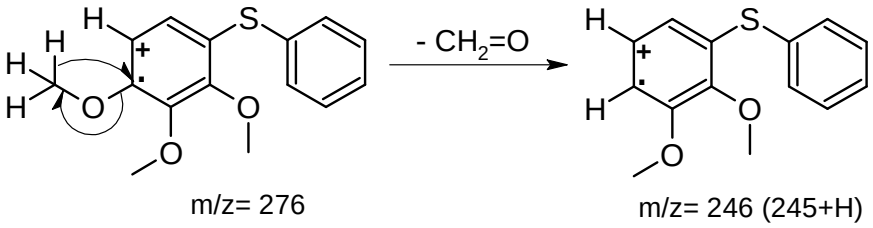
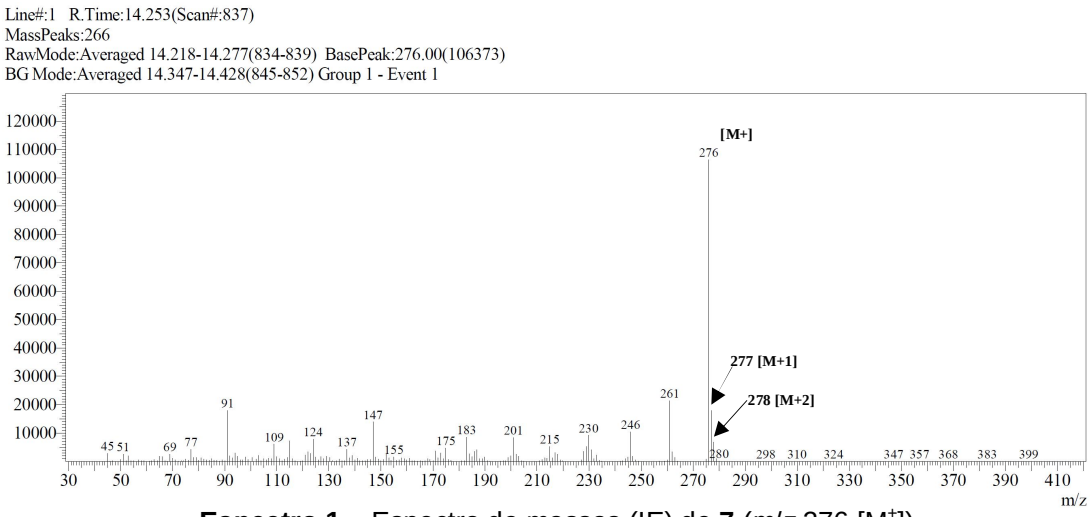


Figura 16 – Representação da fragmentação do íon molecular m/z= 276 para o íon m/z= 246 (245+H).



Espectro 1 – Espectro de massas (IE) de **7** (*m*/*z* 276 [M^+]).

Principais íons observados para o composto **10** no **Espectro 2**, EM *m*/*z* (%): 294 [M+2] (0,10), 293 [M+1] (0,13), 292 [M+] (1), 276 (100), 261 (20), 246 (10),147 (14), 109 (8), 91 (20). Na **Figura 17** são observadas propostas de fragmentação para o composto **10**.

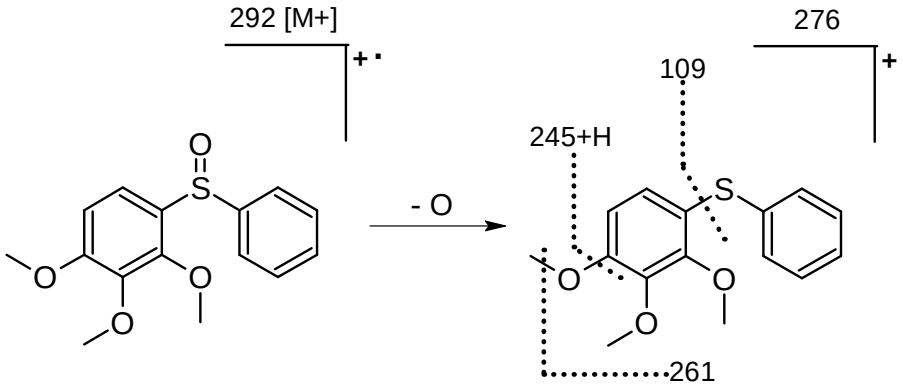
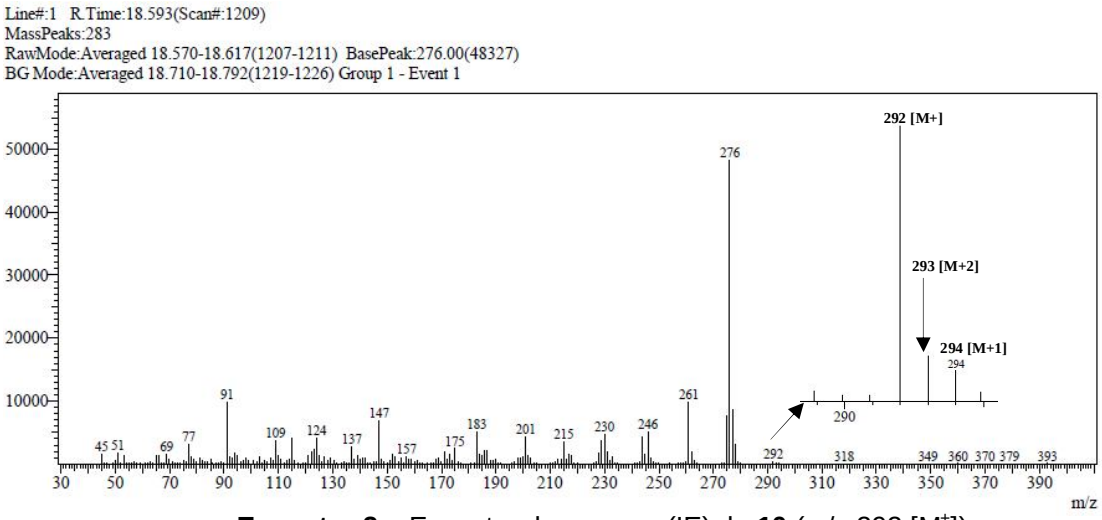


Figura 17 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **10** e fragmentações posteriores do íon de m/z 276.



Espectro 2 – Espectro de massas (IE) de **10** (*m*/*z* 292 [M^+]).

Principais íons observados para o composto **13** no **Espectro 3**, EM *m*/*z* (%): 310 [M+2] (7), 309 [M+1] (17), 308 [M+] (100), 293 (6), 152 (24), 137 (19), 125 (25), 109 (15), 91 (44), 77 (25). Na **Figura 18** são observadas propostas de fragmentação do composto **13**.

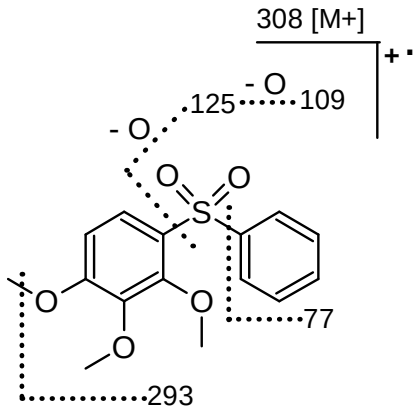
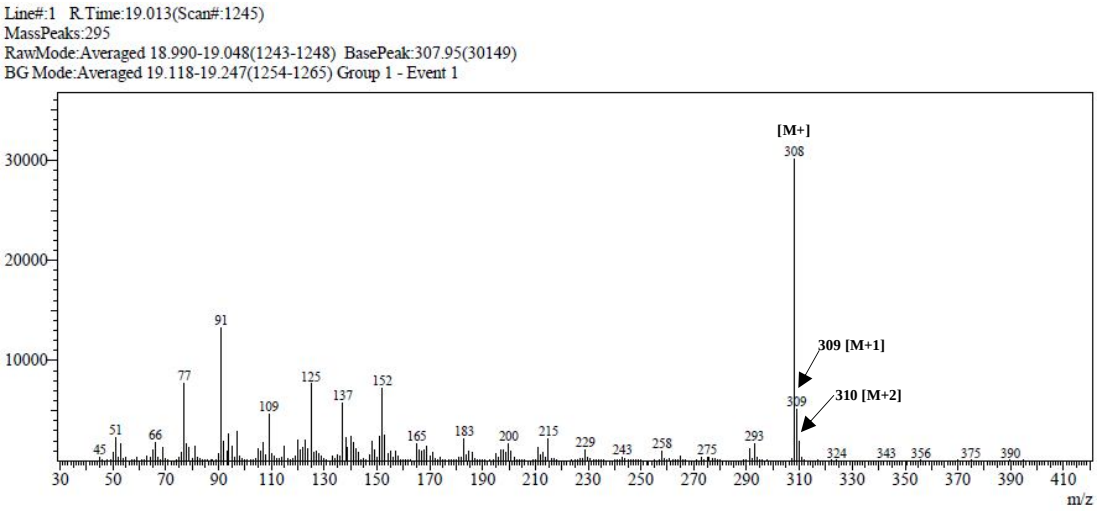


Figura 18 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **13**.



Espectro 3 – Espectro de massas (IE) de **13** (*m*/*z* 308 [M^+]).

3.4.2. Sulfeto **8**, sulfóxido **11** e sulfona **14**

Todos os deslocamentos químicos dos compostos **8**, **11** e **14** nos respectivos espectros de RMN de ^{1}H (**Espectros 61**, **73** e **82**) e de ^{13}C (**Espectro 62**, **74** e **83**) foram atribuídos com base nas correlações observadas nos experimentos de gHSQC – **Espectros 63**-**65** (**8**), **Espectro 75** (**11**) e **84**-**86** (**14**) – e de gHMBC – **Espectros 66**-**71** (**8**), **76**-**80** (**11**) e **87**-**90** (**14**) – mostrados na **Figura 19** e **Tabela 5**.

Os principais acoplamentos observados nos experimentos de gHMBC para os compostos **8**, **11** e **14**, podem ser visualizados respectivamente nos **Espectros 67**, **80** e **90** onde C4'-CH_3 (2,30, 2,34 e 2,38 ppm) correlaciona com C3',5' (129,8, 129,7 e 129,2 ppm), respectivamente, definindo os sinais dos hidrogênios aromáticos do anel B dos análogos.

Para os compostos **8** e **14**, o acoplamento de H3',5' (7,08 e 7,26 ppm) com C1' (132,5 e 139,3 ppm) observados respectivamente nos **Espectros 70** e **88**, assim como, para o composto **11**, o acoplamento de H2',6' (7,22 ppm) com C1' (142,8 ppm) observado no **Espectro 77** foi decisivo para a atribuição do carbono do anel B ligado ao S. A correlação de H6 (6,59 ppm) com C2 (142,9 ppm) (**Espectro 70**), observada no composto **8**, foi importante para a atribuição dos hidrogênios do anel A, assim como os sinais das metoxilas e dos carbonos

ligados a elas. Já para os compostos **11** e **14** a atribuição dos sinais do anel A foram feitas com base na atribuição de C6 e C5, sendo C6 mais protegido devido aos efeitos das metoxilas em *orto* e *para*. Observou-se os acoplamentos de H6 (6,80 e 6,74 ppm) com C2 (141,6 e 142,6 ppm) observadas nos **Espectros 77** (**11**) e **88** (**14**), cujo sinal é mais protegido devido aos efeitos das metoxilas em *orto*. Seguidos dos carbonos C3 (150 e 151,9 ppm) e C1 (156,2 e 158,5 ppm), onde foram observados acoplamentos com H5 (7,52 e 7,81 ppm) e H6 (6,80 e 6,74 ppm), **Espectros 77** e **88**.

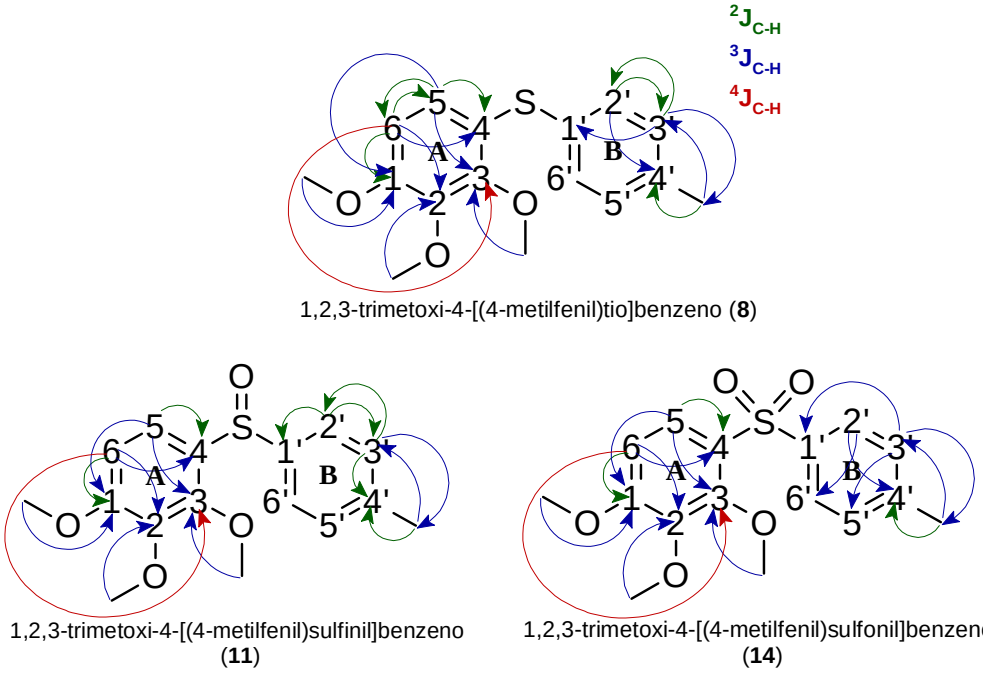


Figura 19 – Correlações C-H (^{2}J, ^{3}J e ^{4}J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC para os compostos **8**, **11** e **14**.

Tabela 5 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm e correlações C–H para os compostos **8**, **11** e **14** obtidas dos experimentos de RMN de ^{1}H e ^{13}C, gHSQC e gHMBC em $CDCl_3$. O solvente deuterado foi usado como referência interna.

	sulfeto 8			**sulfóxido 11**			**sulfona 14**		
Posição (Tipo C)	**δ_C**	**δ_H; mult (int); *J* (Hz)**	**gHMBC[a]**	**δ_C**	**δ_H; mult (int); *J* (Hz)**	**gHMBC[a]**	**δ_C**	**δ_H; mult (int); *J* (Hz)**	**gHMBC[a]**
1 (C)	153,6	-	-	156,2	-	-	158,5	-	-
1-OCH_3	56,0	3,84; s (3H)	C1	56,1	3,87; s (3H)	C1	56,2	3,89; s (3H)	C1
2 (C)	142,9	-	-	141,6	-	-	142,6	-	-
2-OCH_3	60,9	3,86; s (3H)	C2	60,8	3,80; s (3H)	C2	60,8	3,76; s (3H)	C2
3 (C)	152,8	-	-	150,0	-	-	151,9	-	-
3-OCH_3	61,0	3,83; s (3H)	C3	60,8	3,72; s (3H)	C3	61,2	3,74; s (3H)	C3
4 (C)	121,3	-	-	130,2	-	-	127,3	-	-
5 (CH)	127,3	6,88; d (1H); *J*= 8,7 Hz	C3, C1, C4, C6	119,8	7,52; d (1H); *J*= 8,8 Hz	C3, C1, C4	124,7	7,81; d (1H); *J*= 8,9 Hz	C1, C3, C4
6 (CH)	107,9	6,59; d (1H); *J*= 8,7 Hz	C1, C3, C2, C4, C5	107,5	6,80; d (1H); *J*= 8,8 Hz	C3, C1, C2, C4	106,2	6,74; d (1H); *J*= 8,9 Hz	C1, C3, C2, C4
1' (C)	132,5	-	-	142,8	-	-	139,3	-	-
2', 6' (CH)	130,6	7,18; d (2H); *J*= 8,2 Hz	C4'	125,4	7,22; d (2H); *J*= 8,2 Hz	C1', C3',5'	127,9	7,83; d (2H); *J*= 8,2 Hz	C1', C2',6'
3', 5' (CH)	129,8	7,08; d (2H); *J*= 8,2 Hz	C1', C4'(CH_3)	129,7	7,55; d (2H); *J*= 8,2 Hz	C2',6', C4', C4'(CH_3)	129,2	7,26; d (2H); *J*= 8,2 Hz	C3',5', C4', C4'(CH_3)
4' (C)	136,6	-	-	141,3	-	-	143,5	-	-
4'-CH_3	21,0	2,30; s (3H)	C3',5', C4'	21,3	2,34; s (3H)	C3',5', C4'	21,5	2,38; s (3H)	C3',5', C4'

[a] δ_H para δ_C.

Principais íons observados para o composto **8** no **Espectro 4**, EM *m/z* (%): 292 [M+2] (7), 291 [M+1] (19), 290 [M+] (100), 275 (20), 260 (13), 161 (14), 123 (7), 105 (35). Na **Figura 20** são observadas propostas de fragmentações do composto **8**.

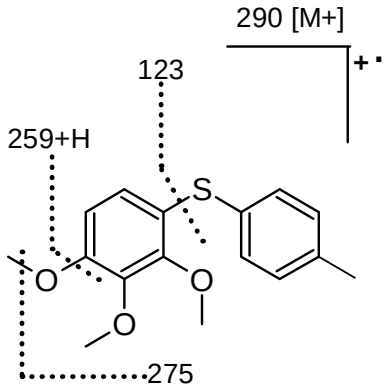
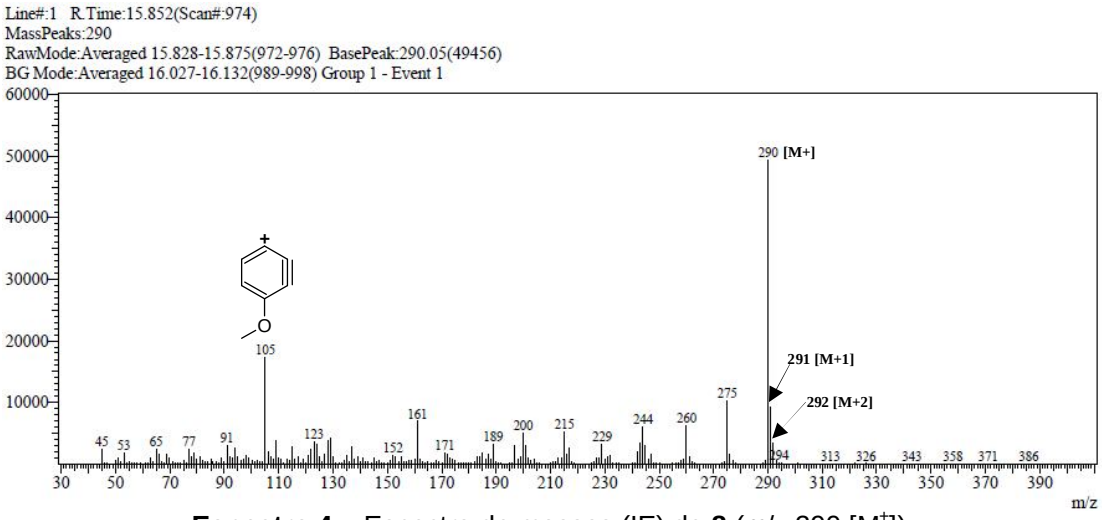


Figura 20 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **8**.



Espectro 4 – Espectro de massas (IE) de **8** (*m/z* 290 [M^+]).

Principais íons observados para o composto **11** no **Espectro 5**, EM *m/z* (%): 306 [M+] (1), 290 (100), 275 (19), 260 (13), 161 (15), 123 (9), 105 (39). Na **Figura 21** são observadas propostas de fragmentações do composto **11**.

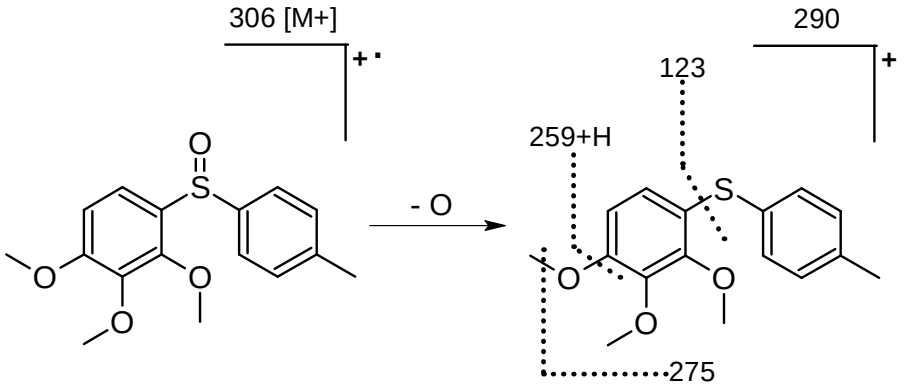
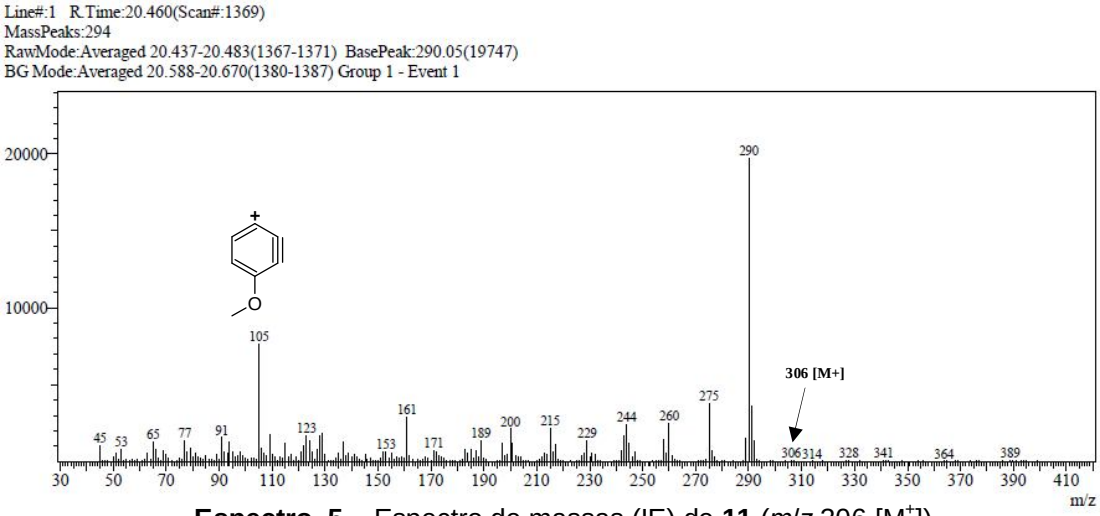


Figura 21 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **11**.



Espectro 5 – Espectro de massas (IE) de **11** (*m/z* 306 [M^+]).

Principais íons observados para o composto **14** no **Espectro 6**, EM *m/z* (%): 324 [M+2] (7), 323 [M+1] (18), 322 [M+] (96), 215 (15), 139 (32), 109 (23), 105 (100), 91 (38), 77 (29), 65 (24). Na **Figura 22** são observadas propostas de fragmentações do composto **14**.

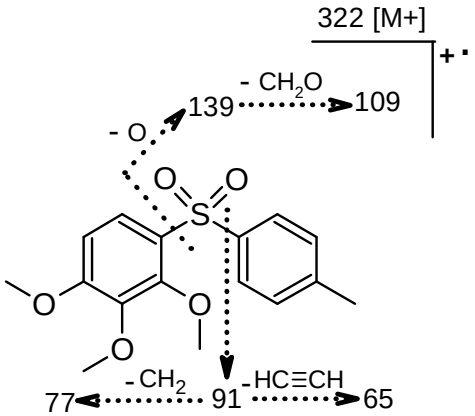
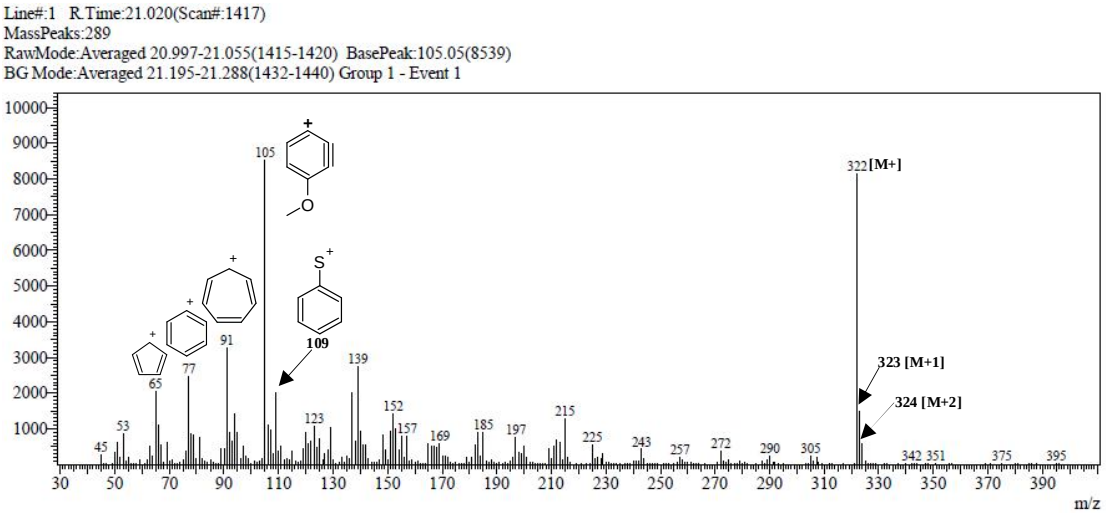


Figura 22 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **14**.



Espectro 6 – Espectro de massas (IE) de **14** (*m/z* 322 [M^+]).

3.4.3. Sulfeto **9**, sulfóxido **12** e sulfona **15**

Os sinais para os compostos **9**, **12** e **15** foram observados respectivamente nos espectros de RMN de ^{1}H (**Espectros 92**, **101** e **110**) e de ^{13}C (**Espectro 93**, **102** e **111**). Atribuídos com a ajuda dos experimentos de gHSQC – **Espectros 94** e **95** (**9**), **103**-**105** (**12**), **112** e **113** (**15**) – e gHMBC – **Espectros 96**-**99** (**9**), **106**-**108** (**12**) e **114**-**116** (**15**) – mostrados na **Figura 23** e **Tabela 6**.

Os sinais referentes à metoxila do anel B dos compostos **9**, **12** e **15** foram atribuídos respectivamente pelos acoplamentos de H2',6' (7,33, 7,51 e 7,87 ppm) e H3',5' (6,85, 6,91 e 6,93 ppm) com C4' (159,3, 161,7 e 163,0 ppm) – **Espectros 98** e **97** (**9**), **107** (**12**) e **115** (**15**). Os hidrogênios do anel B, para o composto **9**, foram atribuídos principalmente pelo acoplamento de H2',6' (7,33 ppm) com C1' (135,3 ppm) – **Espectros 98**. Para o composto **12**, constatou o acoplamento H3',5' (6,91 ppm) com C1' (137,1 ppm), **Espectro 107** e para o composto **15**, observou o acoplamento de H2',6' (7,87 ppm) e H3',5' (6,93 ppm) com C1' (133,8 ppm), sendo H3',5' mais protegidos devido ao efeito da metoxila em *orto*, **Espectro 115**.

Nos compostos **9** e **12**, todos os sinais do anel A foram atribuídos a partir da correlação de H6 (6,55 e 6,81 ppm) com C2 (142,7 e 141,6 ppm) – **Espectros 97** (**9**) e **107** (**12**). Para o composto **15**, observou-se a correlação de H6 (6,73 ppm) e H5 (7,82 ppm) com C2 (142,6 ppm), o qual C2 é mais protegido devido ao efeito das metoxilas em *orto*, **Espectro 115**.

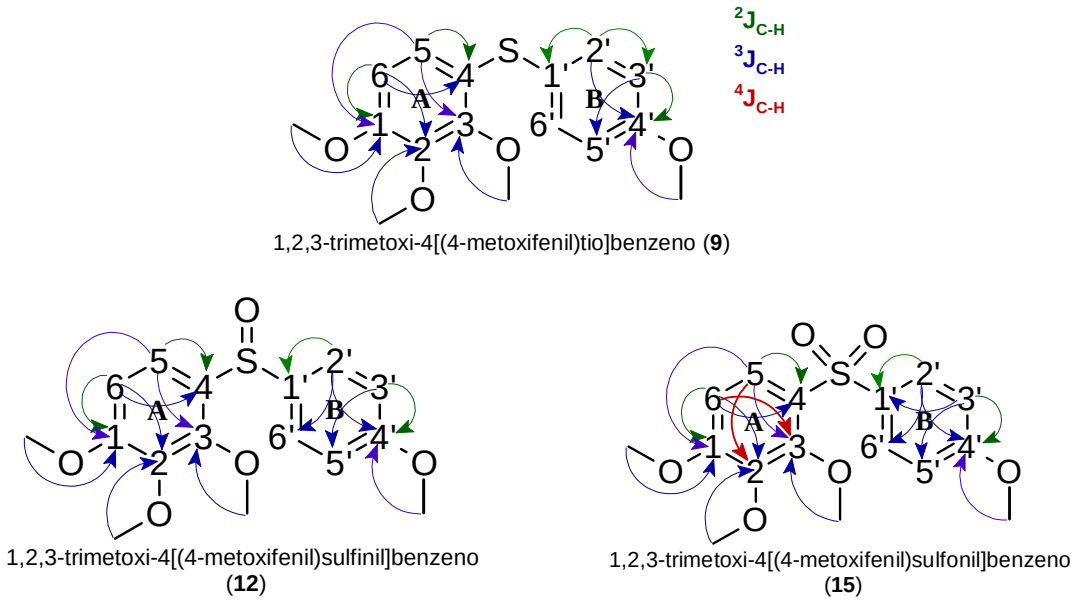


Figura 23 – Correlações C-H (^{2}J, ^{3}J e ^{4}J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC para os compostos **9**, **12** e **15**.

Tabela 6 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm e correlações C–H para os compostos **9**, **12** e **15** obtidas dos experimentos de RMN de ^{1}H e ^{13}C, gHSQC e gHMBC em $CDCl_3$. O solvente deuterado foi usado como referência interna.

	sulfeto 9			**sulfóxido 12**			**sulfona 15**		
Posição (Tipo C)	**δ_C**	**δ_H; mult (int); *J* (Hz)**	**gHMBC[a]**	**δ_C**	**δ_H; mult (int); *J* (Hz)**	**gHMBC[a]**	**δ_C**	**δ_H; mult (int); *J* (Hz)**	**gHMBC[a]**
1 (C)	152,9	-	-	156,1	-	-	158,4	-	-
1-OCH_3	56,0	3,81; s (3H)	C1	56,0	3,86; s (3H)	C1	56,1	3,89; s (3H)	C1
2 (C)	142,7	-	-	141,6	-	-	142,6	-	-
2-OCH_3	60,9	3,86; s (3H)	C2	60,8	3,78; s (3H)	C2	60,8	3,77; s (3H)	C2
3 (C)	152,1	-	-	149,8	-	-	151,7	-	-
3-OCH_3	60,9	3,85; s (3H)	C3	60,7	3,67; s (3H)	C3	61,3	3,77; s (3H)	C3
4 (C)	123,2	-	-	130,0	-	-	127,6	-	-
5 (CH)	125,1	6,70; d (1H); *J*= 8,5 Hz	C1, C3, C4	119,6	7,53; d (1H); *J*= 8,9 Hz	C1, C3, C4	124,5	7,82; d (1H); *J*= 9,0 Hz	C1, C2, C3, C4
6 (CH)	107,9	6,55; d (1H); *J*= 8,5 Hz	C1, C2, C4	107,4	6,81; d (1H); *J*= 8,9 Hz	C1, C2, C4	106,2	6,73; d (1H); *J*= 9,0 Hz	C1, C2, C3, C4
1' (C)	135,3	-	-	137,1	-	-	133,8	-	-
2', 6' (CH)	134,1	7,33; d (2H); *J*= 8,2 Hz	C1', C3',5', C4'	127,5	7,57; d (2H); *J*= 8,7 Hz	C3',5', C4'	130,1	7,87; d (2H); *J*= 8,9 Hz	C1', C3',5', C4'
3', 5' (CH)	114,8	6,85; d (2H); *J*= 8,2 Hz	C3',5', C4'	114,4	6,91; d (2H); *J*= 8,7 Hz	C1', C2',6', C4'	113,8	6,93; d (2H); *J*= 8,9 Hz	C1', C2',6', C4'
4' (C)	159,3	-	-	161,7	-	-	163,0	-	-
4'-OCH_3	55,3	3,79; s (3H)	C4'	55,3	3,78; s (3H)	C4'	55,5	3,83; s (3H)	C4'

[a] δ_H para δ_C.

Principais íons observados para o composto **9** no **Espectro 7**, EM *m*/*z* (%): 308 [M+2] (7), 307 [M+1] (18), 306 [M+] (100), 291 (15), 275 (8), 260 (13), 139 (15), 121 (33). Na **Figura 24** são observadas algumas propostas de fragmentação do composto **9**.

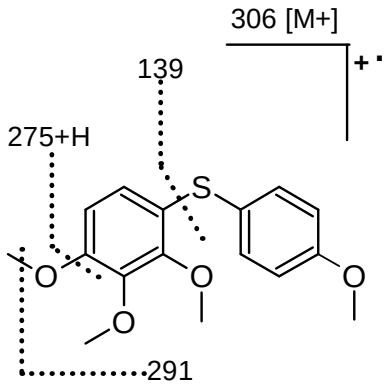
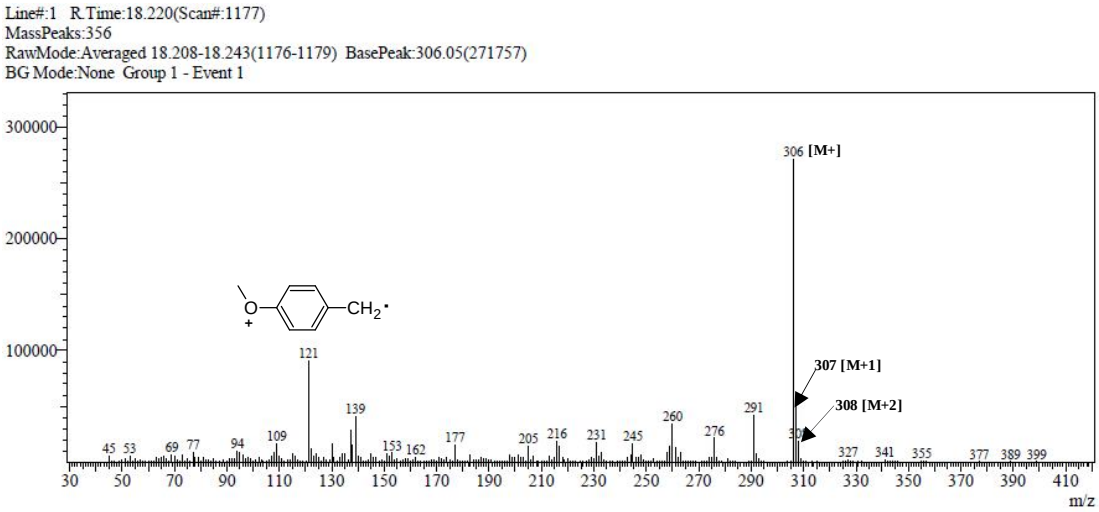


Figura 24 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **9**.



Espectro 7 – Espectro de massas (IE) de **9** (*m*/*z* 306 [M^+]).

Principais íons observados para o composto **12** no **Espectro 8**, EM m/z (%): 322 [M+] (não observado), 306 (100), 291 (16), 276 (9), 260 (14), 139 (17), 121 (42). Na **Figura 25** são observadas algumas propostas de fragmentação do composto **12**.

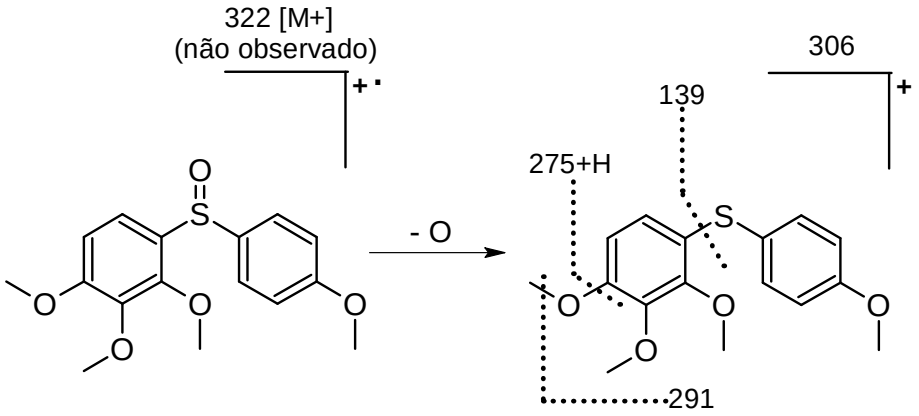
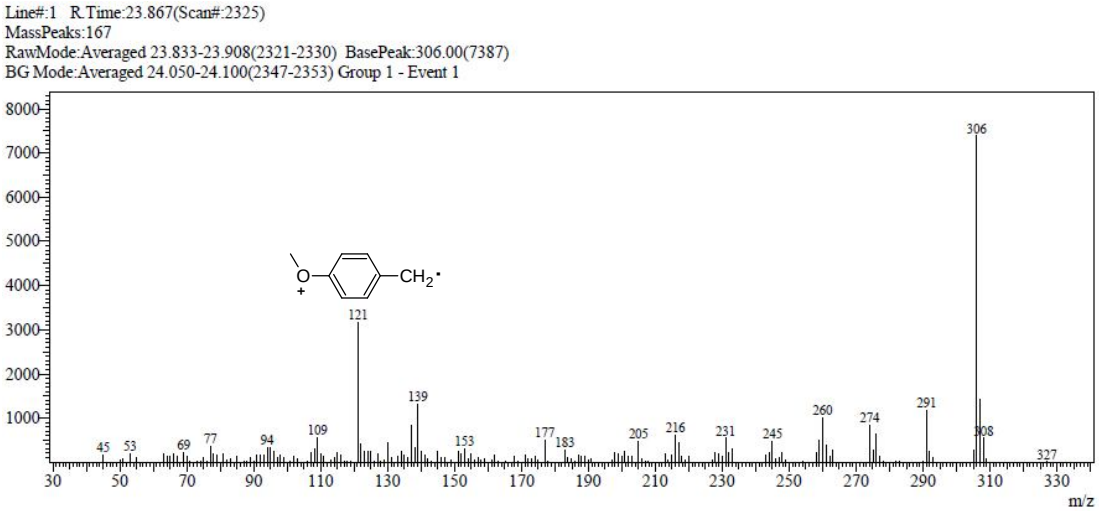


Figura 25 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **12**.



Espectro 8 – Espectro de massas (IE) de **12** (íon [M^+] não observado).

Principais íons observados para o composto **15** no **Espectro 9**, EM *m/z* (%): 340 [M+2] (7), 339 [M+1] (18), 338 [M+] (100), 215 (18), 155 (29), 137 (29), 121 (96), 109 (19), 77 (27). Na **Figura 26** são observadas algumas propostas de fragmentação do composto **15**.

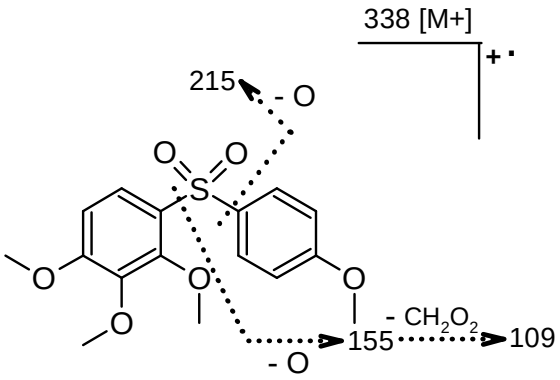
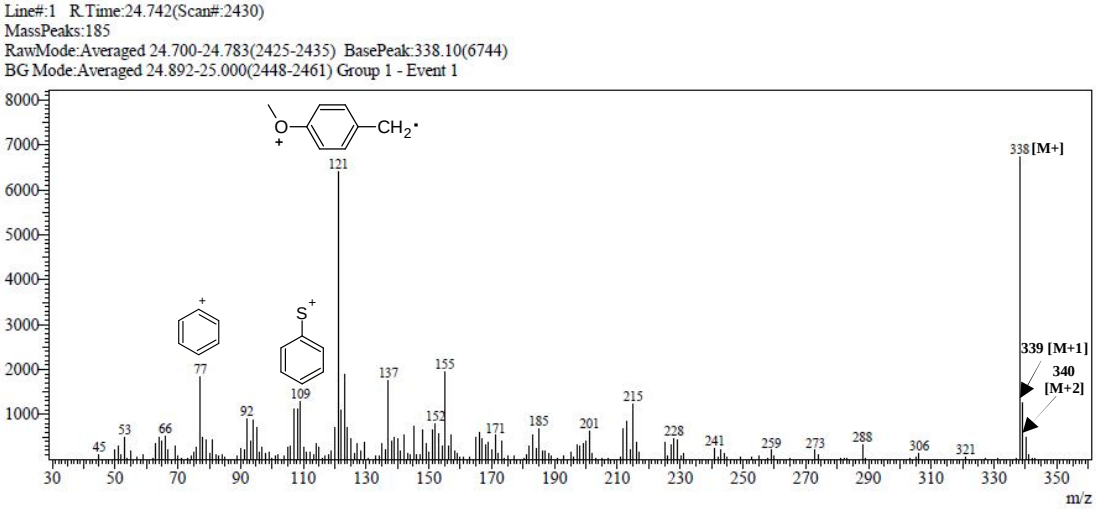


Figura 26 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **15**.



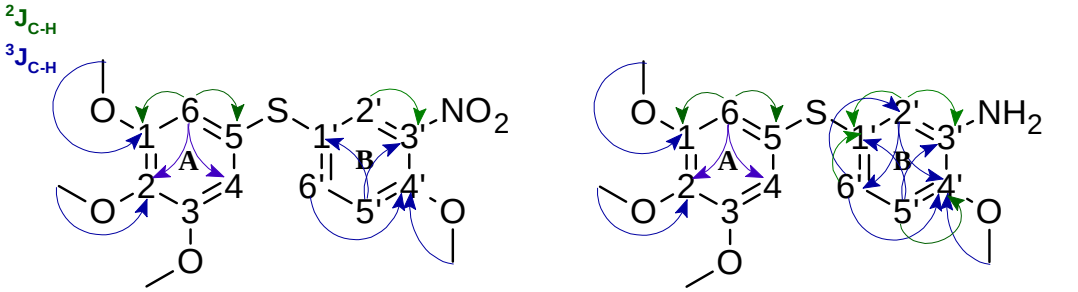
Espectro 9 – Espectro de massas (IE) de **15** (*m/z* 338 [M^+]).

3.4.4. Sulfetos **46** e **5**

Os sinais para os compostos **46** e **5** foram observados respectivamente nos espectros de RMN de ^{1}H (**Espectros 172** e **180**) e de ^{13}C (**Espectro 173** e **181**), atribuídos com base nas correlações observadas nos experimentos de gHSQC – **Espectros 174** e **175** (**46**), **182**-**184** (**5**) – e gHMBC – **Espectros 176**-**178** (**46**) e **185**-**190** (**5**) – mostrados na **Figura 27** e **Tabela 7**. Pode-se observar que após a redução do grupo nitro em **46** para o grupo amino em **5**, ocorreu uma proteção tanto dos sinais de RMN de ^{1}H e de ^{13}C, devido ao efeito doador de elétrons do grupo amino. A redução do grupo nitro pode ser confirmada também pelo aparecimento de duas bandas em 3452 e 3352 cm^{-1} no espectro de IV de **5** (**Espectro 179**) em comparação com 46 (**Espectro 171**).

Os principais acoplamentos observados nos experimentos de gHMBC para os compostos **46** e **5**, foram aqueles que definiram o sinais referentes à metoxila do anel B, como de H6' (7,46 ppm) com C4' (151,9 ppm) para **46** (**Espectro 177**) e H2' (6,78 ppm), H5' (6,73 ppm) e H6' (6,82 ppm) com C4' (147,3 ppm) para **5** (**Espectro 188**).

Observou-se a correlação de H5' (7,02 ppm) com C1' (128,4 ppm) para **46** (**Espectro 177**) e H2' (6,78 ppm), H5' (6,73 ppm) e H6' (6,82 ppm) com C1' (125,6 ppm) para **5** (**Espectro 187**). No anel A, a correlação entre H4,6 (6,59 e 6,49 ppm) com C5 (128,7 e 132,5 ppm) – **Espectros 177** (**46**) e **186** (**5**) – foi a mais importante para a confirmação do carbono C-S do anel A.



1,2,3-trimetoxi-5[(4-metoxi-3-nitrofenil)tio]benzeno (**46**)

1,2,3-trimetoxi-5[(4-metoxi-3-aminofenil)tio]benzeno (**5**)

Figura 27 – Correlações C-H (^{2}J e ^{3}J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC para os compostos **46** e **5**.

Tabela 7 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm e correlações C–H para os compostos **46** e **5** obtidas dos experimentos de RMN de ^{1}H e ^{13}C, gHSQC e gHMBC em $CDCl_3$. O solvente deuterado foi usado como referência interna.

Posição (Tipo C)	sulfeto 46			sulfeto 5		
	δ_C	δ_H; mult (int); *J* (Hz)	gHMBC[a]	δ_C	δ_H; mult (int); *J* (Hz)	gHMBC[a]
1,3 (C)	153,7	-	-	153,4	-	-
1,3-OCH_3	56,2	3,79; s (6H)	C1,3	56,1	3,75; s (6H)	C1,3
2 (C)	138,2	-	-	136,7	-	-
2-OCH_3	60,9	3,84; s (3H)	C2	60,8	3,80; s (3H)	C2
4,6 (CH)	109,2	6,59; s (2H)	C1,3, C2, C4,6, C5	106,8	6,49; s (2H)	C1,3, C2, C4,6, C5
5 (C)	128,7	-	-	132,5	-	-
1' (C)	128,4	-	-	125,6	-	-
2' (CH)	127,3	7,80; d (1H); *J*= 2,2 Hz	-	118,8	6,78; d (1H); *J*= 2,0 Hz	C1', C3', C4', C6'
3' (C)	139,9	-	-	136,6	-	-
4'(C)	151,9	-	-	147,3	-	-
4'-OCH_3	56,7	3,94; s (3H)	C4'	55,5	3,84; s (3H)	C4'
5' (CH)	114,3	7,02; d (1H); *J*= 8,7 Hz	C1', C3', C4'	110,8	6,73; d (1H); *J*= 8,2 Hz	C1', C3', C4'
6' (CH)	136,0	7,46; dd (1H); J_1= 8,7 Hz; J_2= 2,2 Hz	C4'	123,1	6,82; dd (1H); J_1= 8,2 Hz; J_2= 2,0 Hz	C1', C2', C4'

[a] δ_H para δ_C.

Principais íons observados para o composto **46** no **Espectro 10**, EM *m/z* (%): 353 [M+2] (8), 352 [M+1] (19), 351 [M+] (97), 336 (100), 321 (54), 306 (48), 184 (11), 124 (28). Na **Figura 28** são observadas algumas propostas de fragmentação do composto **46**.

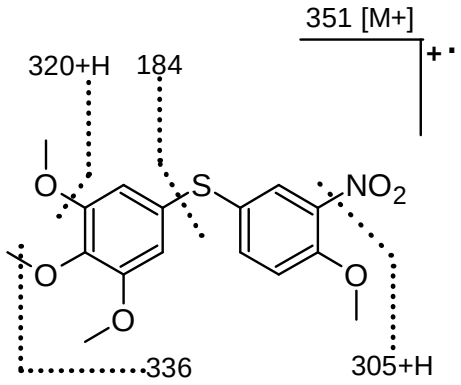
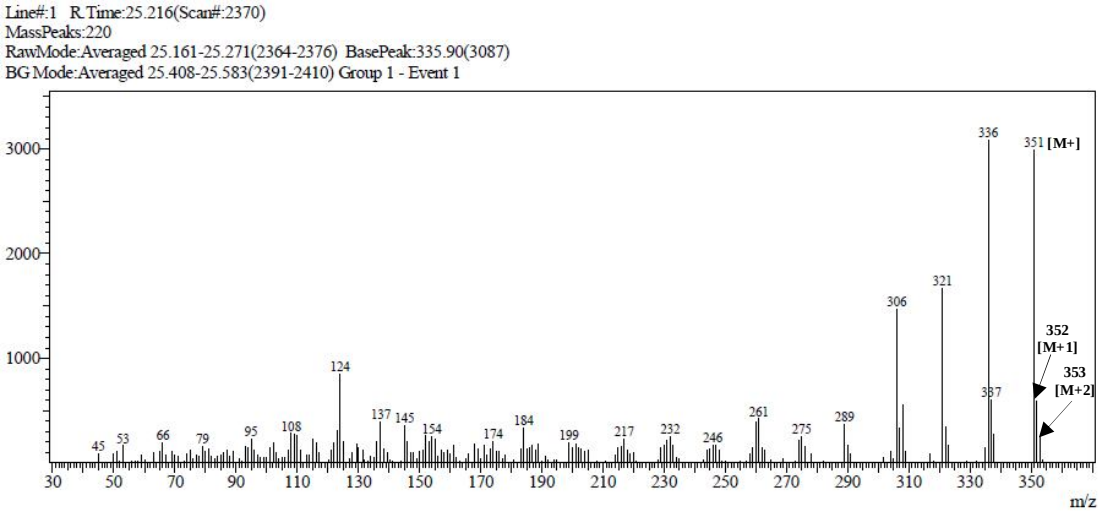


Figura 28 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **46**.



Espectro 10 – Espectro de massas (IE) de **46** (*m/z* 351 [M^+]).

Principais íons observados para o composto **5** no **Espectro 11**, EM *m/z* (%): 323 [M+2] (7), 322 [M+1] (19), 321 [M+] (100), 306 (87), 154 (12), 145 (11). Na **Figura 29** são observadas algumas propostas de fragmentação do composto **5**.

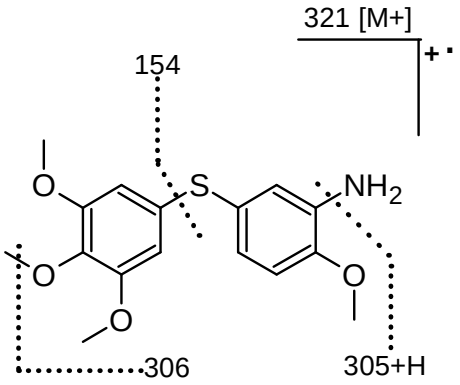
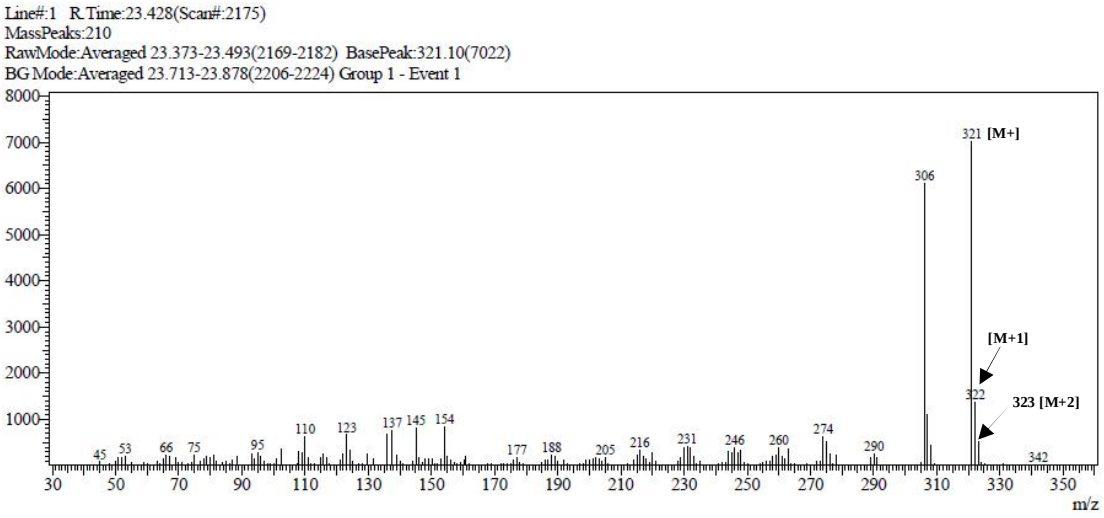


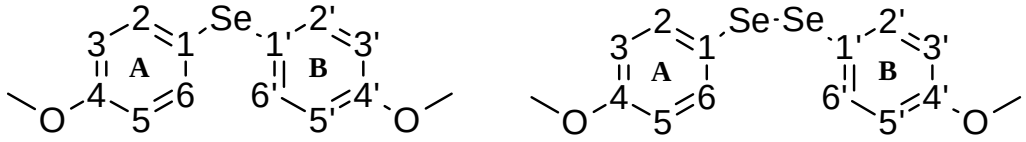
Figura 29 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **5**.



Espectro 11 – Espectro de massas (IE) de **5** (*m/z* 321 [M^+]).

3.4.5. Diarilsselenado **64** e diarildisselenado **65**

Os sinais para os compostos **64** e **65** foram observados respectivamente nos espectros de RMN de ^{1}H (**Espectros 204** e **209**) e de ^{13}C (**Espectro 205** e **210**) foram atribuídos com base em dados da literatura (POTAPOV *et al.*, 2009; SINGH *et al.*, 2009), mostrados na **Tabela 8**. Os sinais de RMN de ^{1}H e ^{13}C de ambos são muitos semelhantes, mas a grande diferença foi observada nas posições 3,3',5,5', onde os sinais para o diarildisselenado **65** se mostraram mais desprotegidos do que para o diarilsselenado **64**, devido a presença de mais um átomo de selênio na molécula. Os espectros de RMN de ^{77}Se para o diarilsselenado **64** (**Espectro 206**) e diarildisselenado **65** (**Espectro 211**) revelaram valores de 391,1 e 506,9 ppm (respectivamente), que puderam ser comparados a dados de RMN de ^{77}Se, encontrados na literatura para compostos diarilsselenados (354,2–446,2 ppm, NAKANISHI *et al.*, 2001). Contudo, os espectros de massas dos compostos foram significativos para estabelecer a estruturas dos compostos (**Espectro 12** (**64**) e **Espectros 13** e **207** (**65**)).



1,1'-selenobis(4-metoxibenzeno) (**64**) bis(4-metoxifenil)disselano (**65**)

Figura 30 – Estruturas enumeradas dos compostos **64** e **65**.

Tabela 8 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm para os compostos **64** e **65** obtidas dos experimentos de RMN de ^{1}H (500 MHz) e ^{13}C (125 MHz) em $CDCl_3$ (referência interna) e RMN de Se^{77} ($CDCl_3$, 95 MHz).

Posição (Tipo C)	diarilsselenado 64[a]			diarildisselenado 65[b]		
	δ_C	δ_H; mult (int); *J* (Hz)	RMN Se^{77}	δ_C	δ_H; mult (int); *J* (Hz)	RMN Se^{77}
1,1' (C)	122,0	-	390,1	121,9	-	505,9
2,2',6,6' (CH)	134,5	7,39; d (4H) *J*= 8,0 Hz	-	135,4	7,49; d (4H) *J*= 7,5 Hz	-
3,3',5,5' (CH)	114,9	6,80; d (4H) *J*= 8,0 Hz	-	114,7	6,79; d (4H) *J*= 7,5 Hz	-
4,4' (C)	159,1	-	-	160,0	-	-
4,4'-OCH_3	55,2	3,77; s (6H)	-	55,2	3,79; s (6H)	-

[a](POTAPOV *et al.*, 2009): RMN de ^{1}H (CCl_4, 400 MHz, δ ppm): 3,72 (6H, CH_3O); 6,69 (d, CH, *J* = 7,4 Hz, 4H); 7,28 (d, CH, *J* = 7,4 Hz, 4H). RMN de ^{13}C (CCl_4, 100 MHz, δ ppm): 158,85 (C4), 135,24 (C2), 122,04 (C1), 114,53 (C3), 54.49 (CH_3O).
[b](SINGH *et al.*, 2010): RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz, δ ppm): 7,53 (d, *J*= 8,8 Hz, 4H); 6,83 (d, *J*= 8,8 Hz, 4H); 3,80 (s, 3H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz, δ ppm): 160,03; 138,15; 135,43; 114,70; 55,29.

Principais íons observados para o composto **64** no **Espectro 12**, EM *m*/*z* (%): 294 [M+] (7); 279 (3); 214 (28); 199 (18); 167 (18); 149 (100); 107 (8); 71 (27); 57 (33). Na **Figura 31** são observadas algumas propostas de fragmentação do composto **64**.

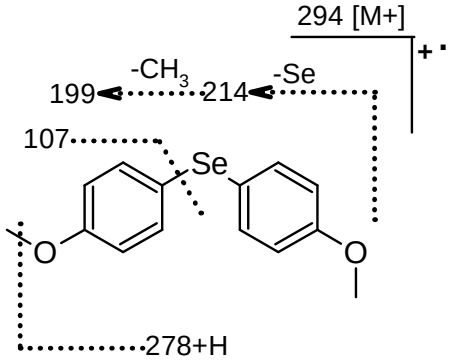
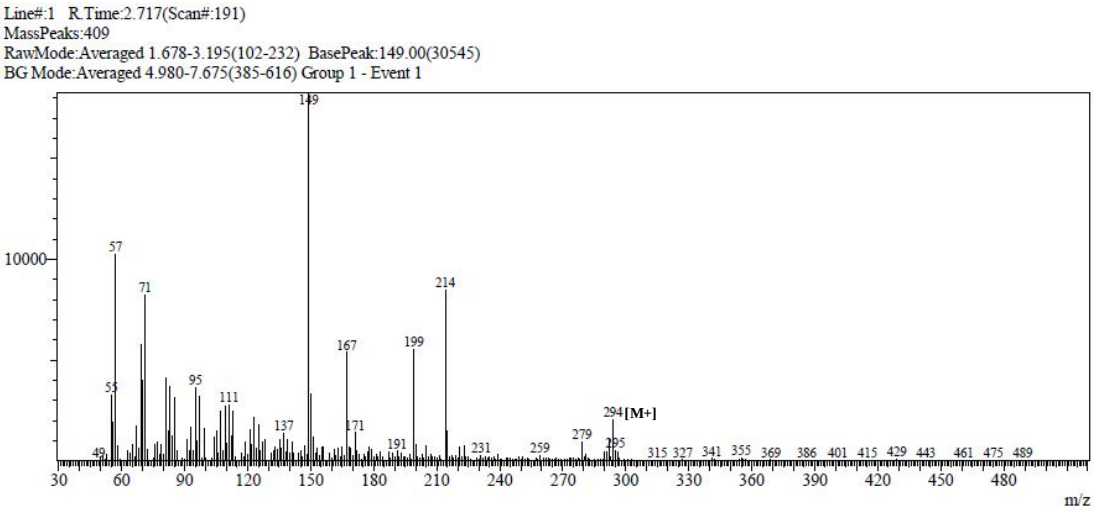


Figura 31 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **64**.



Espectro 12 – Espectro de massas (IE-inserção direta) de **64** (*m*/*z* 294 [M^+]).

Principais íons observados para o composto **65** no **Espectro 13**, EM *m*/*z* (%): 376 [M+4] (11); 374 [M+2] (35); 372 [M+] (32); 214 (12); 187 (100); 185 (53); 172 (20); 144 (13); 108 (23). Na **Figura 32** são observadas algumas propostas de fragmentação do composto **65**.

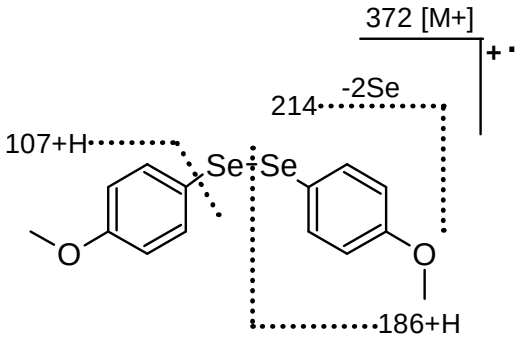
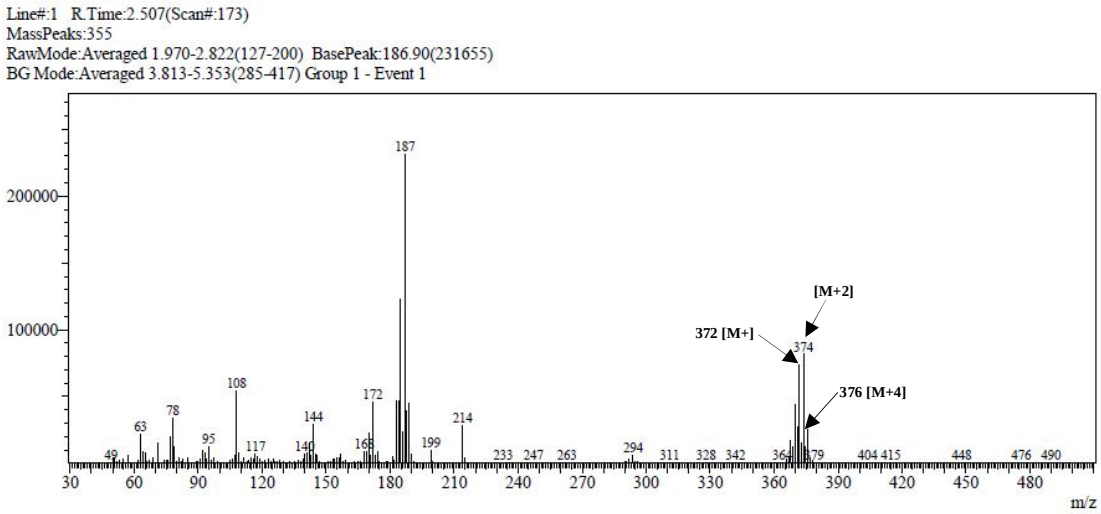


Figura 32 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **65**.

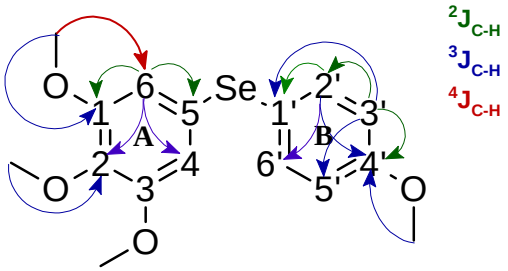


Espectro 13 – Espectro de massas (IE-inserção direta) de **65** (*m*/*z* 372 [M^+]).

3.4.6. Diarilsselenado **6**

Todos os sinais dos espectros de RMN de ^{1}H (**Espectros 214**) e de ^{13}C (**Espectro 215**) foram atribuídos com base nas correlações observadas nos experimentos de gHSQC (**Espectros 217** e **218**) e gHMBC (**Espectros 219**-**221**), mostrados na **Figura 33** e **Tabela 9**. No espectro de RMN de ^{77}Se (**Espectro 211**) foi observado um sinal de 418,5 ppm, que foi comparado a dados da literatura para compostos diarilsselenados (354,2–446,2 ppm, NAKANISHI *et al.*, 2001).

Os principais acoplamentos observados nos experimentos de gHMBC para o composto **6**, foram aqueles que definiram o sinais referentes a metoxila no anel B, como de H2',6' (7,47 ppm) e H3',5' (6,84 ppm) com C4' (159,6 ppm), **Espectro 219**. E o carbono C-Se do anel B, como H2',6' (7,47 ppm) e H3',5' (6,84 ppm) com C1' (120,5 ppm), **Espectro 219**. No anel A, a correlação entre H4,6 (6,60 ppm) com C5 (126,7 ppm), **Espectro 219**, confirmou o carbono C-Se do anel A.



1,2,3-trimetoxi-5[(4-metoxifenil)seleno]benzeno (**66**)

Figura 33 – Correlações C-H (^{2}J, ^{3}J e ^{4}J) obtidas do experimento bidimensional de gHMBC para o composto **6**.

Tabela 9 – Valores de deslocamentos químicos (δ), expressos em ppm e correlações C–H para o composto **6** obtidas dos experimentos de RMN de ^{1}H (300 MHz) e ^{13}C (75 MHz), gHSQC e gHMBC (300 MHz) em $CDCl_3$ (referência interna) e RMN de ^{77}Se ($CDCl_3$, 95 MHz).

Posição (Tipo C)	δ_C	δ_H; mult (int); *J* (Hz)	gHMBC[a]	RMN Se^{77}
1,3 (C)	153,5	-	-	-
1,3-OCH_3	56,1	3,75; s (6H)	C1,3, C4,6	-
2 (C)	137,1	-	-	-
2-OCH_3	60,8	3,80; s (3H)	C2	-
4,6 (CH)	108,9	6,60; s (2H)	C1,3, C2, C4,6, C5	-
5 (C)	126,7	-	-	417,5
1' (C)	120,5	-	-	-
2',6' (CH)	135,7	7,47; d (2H) *J*= 8,7 Hz	C1', C2',6', C3',5', C4'	-
3',5' (CH)	115,0	6,84; d (2H); *J*= 8,7 Hz	C1', C3',5', C4'	-
4'(C)	159,6	-	-	-
4'-OCH_3	55,2	3,79; s (3H)	C4'	-

[a] δ_H para δ_C.

Principais íons observados para o composto **6** no **Espectro 14**, EM *m*/*z* (%): 354 [M+] (50); 339 (14); 274 (55); 259 (100); 231 (17); 199 (15). Na **Figura 34** são observadas algumas propostas de fragmentação do composto **6**.

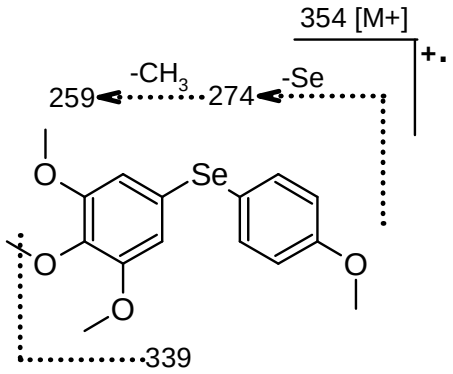
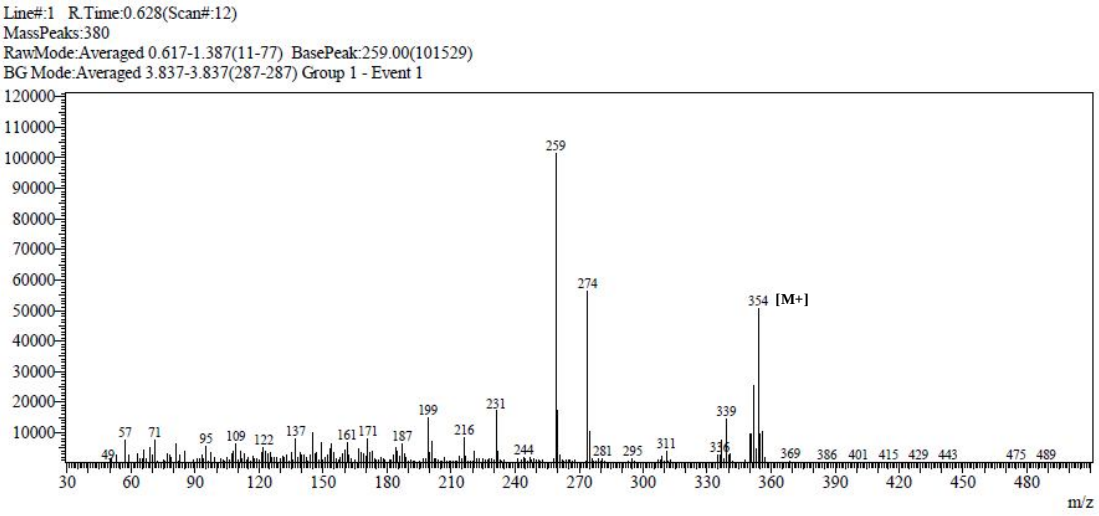


Figura 34 – Proposta de fragmentação para o íon molecular de **6**.



Espectro 14 – Espectro de massas (IE-inserção direta) de **6** (*m*/*z* 354 [M^+]).

3.5. Parte 5: Avaliação biológica

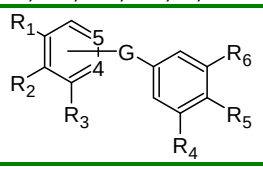
3.5.1. Ensaios antitubulínicos e inibição da ligação da colchicina

Os ensaios antitubulínicos e de inibição da ligação da colchicina na tubulina foram realizados no National Cancer Institute (NCI) em Frederick (EUA). Os resultados da avaliação antitubulinica e de inibição competitiva dos compostos **5**, **7**-**15**, **46**, **53**, **64**, **65** e **6** são mostrados na **Tabela 10**, juntamente com a CA-4 e os compostos **1**-**3**. Os resultados foram analizados por comparação ao observado para a CA4 (IC_{50}= 1,1 ± 0,1 μM).

Embora a sulfona **2** e o sulfóxido **3** preparadas por BARBOSA e colaboradores (BARBOSA et al., 2009) não terem mostrados atividades significativas, insistimos na preparação de análogos com esses grupos, mas com o átomo de enxofre ligado a uma posição diferente do anel A, esperando que essa mudança de posição pudesse levar ao aumento da atividade.

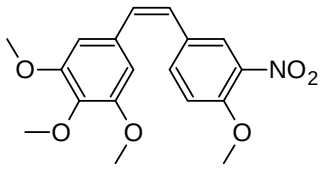
Dentre os análogos com o átomo de enxofre ligado a posição C-4 do anel A, apenas o análogo **9** (IC_{50}= 16 ± 2 μM) mostrou uma atividade significativa, sendo considerado fraco. Logo, não foram realizadas as pocentagens de inibição da ligação da colchicina desse análogo. Todos os outros compostos testados não apresentaram efeito sobre a polimerização da tubulina (IC_{50}> 40 μM). Ao comparar os análogos **9**, **12** e **15** com **1**, **2** e **3** foi observado que o deslocamento do átomo de enxofre da posição C-5 para a posição C-4 no anel A resultou em uma diminuição significativa na atividade antitubulínica. A mudança afetou a posição dos grupos metoxila no anel A, que são essenciais para a atividade, alterando a conformação ativa dos compostos (CUSHMAN *et al.*, 1991; CUSHMAN *et al.*, 1992). Com relação ao substituinte no anel B, o grupo metoxila contribui para a atividade antitubulínica do composto **9** quando este é comparado com os outros sulfetos sintetizados.

Tabela 10 – Avaliação antitubulinica e de inibição da ligação da colchicina dos compostos **5**, **7**-**15**, **46**, **53**, **64**, **65**, **6**, **CA-4**[a], **1**-**3**[b].

	**Polimerização da tubulina IC_{50}[c] (μM) ± SD**	**Inibição da ligação da colchicina, % Inibição ± SD**	
		5 μM inibidor	**1 μM inibidor**
(**7**) 4-G=S, R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=R_5=R_6=H	>40	-	-
(**8**) 4-G=S, R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=R_6=H, R_5=CH_3	>40	-	-
(**9**) 4-G=S, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=R_6=H	16 ± 2	-	-
(**10**) 4-G=SO, R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=R_5=R_6=H	>40	-	-
(**11**) 4-G=SO, R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=R_6=H, R_5=CH_3	>40	-	-
(**12**) 4-G=SO, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=R_6=H	>40	-	-
(**13**) 4-G=SO_2, R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=R_5=R_6=H	>40	-	-
(**14**) 4-G=SO_2, R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=R_6=H, R_5=CH_3	>40	-	-
(**15**) 4-G=SO_2, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=R_6=H	>40	-	-
(**53**) 5-G= S_2, R_1-R_6=OCH_3	5,4 ± 0,4	9,0 ± 1	-
(**46**) 5-G=S, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=H, R_6=NO_2	2,8 ± 0,3	58 ± 0,9	-
(**5**) 5-G=S, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=H, R_6=NH_2	0,74 ± 0,04	95 ± 0,1	74 ± 0,5
(**64**) 5-G=Se, R_1=R_2=R_4=R_6=H, R_2=R_5=OCH_3	> 20	-	-
(**65**) 5-G=Se_2, R_1=R_2=R_4=R_6=H, R_2=R_5=OCH_3	1,7 ± 0,06	34 ± 0,2	-
(**6**) 5-G=Se, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=R_6=H	0,62 ± 0,08	94 ± 1	74 ± 1
(**CA-4**)[b] 5-G=*cis*-C=C, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=H, R_6=OH	1,1 ± 0,1	99 ± 0,06	90 ± 1
(**1**)[c] 5-G=S, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=R_6=H	1,2 ± 0,1	89 ± 1	56 ± 7
(**2**)[c] 5-G=SO, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=R_6=H	31 ± 3	16 ± 7	-
(**3**)[c] 5-G=SO_2, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=R_6=H	>40	18 ± 7	-

[a]Resultado de IC_{50} e % de inibição obtidos neste experimeto.
[b]Resultado de IC_{50} e % de inibição obtidos por BARBOSA *et al.*, 2009.
[c]IC_{50} é a concentração do composto capaz de inibir a polimerização da tubulina em 50 %.

O dissulfeto **53** foi avaliado, pois apesar de ser conhecido (DE MARTINO *et al.*, 2004) não havia relatos sobre sua atividade antitubulínica e se pretendia analisar a inserção de grupos dissulfetos como espaçadores entre os anéis aromáticos. O dissulfeto **53** apresentou uma atividade antitubulínica moderada (IC_{50}= 5,4 ± 0,4 μM) e inibiu em apenas 9,0 ± 1 % (5 μM de inibidor) a ligação da colchicina no sítio ativo da CA-4. Agentes antimitóticos que inibem a ligação da colchicina à tubulina aparecem como ligantes de um sítio em comum conhecido como sítio da colchicina, que é considerada como padrão para a análise da ligação efetiva dos inibidores ao sítio ativo na tubulina (HAMEL, 2003). Dentre os análogos contendo o átomo enxofre ligado à posição C-5 do anel A, o composto **46** apresentou uma atividade considerada forte (2,8 ± 0,3 μM), mas, inferior a CA-4, e ao análogo nitrado da CA-4, IC_{50}= 1,8 ± 0,1 μM (PINNEY *et al.*, 2000) (**Figura 35**). O análogo **46** foi capaz de inibir em 58 ± 0.9 % a ligação da colchicina (5 μM de inibidor).



CA-4 (C3'-NO_2)

Figura 35 – Estrura do análogo nitrado da CA-4.

A troca do grupo nitro pelo amino, conferiu ao análogo **5** uma IC_{50}= 0,74 ± 0,04 μM, sendo considerado mais ativo que o análogo CA-4 (C3'-NH_2), IC_{50}= 1,2 ± 0,06 μM (PINNEY *et al.*, 2000) e até que a própria CA-4. E a inibição da ligação da colchicina foi de 95 ± 0,1 % a 5 μM e 74 ± 0,5% a 1 μM, concluindo-se que essa modificação no anel B tende a aumentar a interação da molécula com o sítio da colchicina na tubulina (PINNEY *et al.*, 2000).

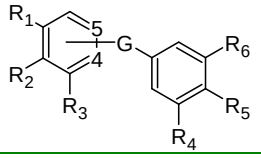
Dentre os análogos selenados o composto **64** foi o que mostrou a menor atividade (IC_{50}> 20 μM), e por isso não foi calculada a percentagem de inibição da colchicina. Já o diarildisselenado **65**, que não possui os pré-requisitos para uma atividade potente (NAM, 2003), pois estão ausentes alguns grupos metoxila no anel A, apresentou uma IC_{50} de 1,7 ± 0,06 μM, considerada forte, mas não superior a CA-4. No entanto, foi constatada uma inibição da ligação da colchicina

de apenas 34 ± 0,2 % (5 μM), provavelmente devido a falta dos grupos metoxilas adicionais e grupos hidrofílicos na posição C-3'. O análogo **6** foi o mais ativo dentre todos aqueles testados (IC_{50}= 0,62 ± 0,08 μM) incluindo a CA-4. O ensaio de inibição da ligação da colchicina se mostrou semelhante a CA-4 na concentração de 5 μM (94 ± 0,06 %), mas inferior quando testato a 1 μM (74 ± 1 %). Porém, a inserção de grupos como NH_2 e OH em C-3', poderiam potencializar essa atividade.

3.5.2. Ensaio citotóxico sobre linhagens de células cancerígenas

O ensaio de atividade citotóxica dos compostos de **7**-**15** foi realizado no laboratório coordenado pela Profa. Dra. Maria de F. C. de Matos no CCBS da UFMS. Os resultados são mostrados na **Tabela 11**. Todos os análogos, com o grupo espaçador enxofre ligado a posição C-4 do anel A não apresentaram atividade citotóxica significativa. Mas podemos observar que para células 786 e HT-29, o sulfeto **9** foi o mais ativo (IC_{50}= 0,46 e 0,26 mM, respectivamente) dentre os compostos testados. Similarmente, a sulfona **13** teve a maior atividade sobre as células MCF7 e PC-3 (IC_{50}= 0,29 mM).

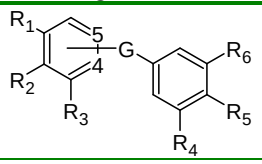
Tabela 11 – Avaliação citotóxica dos compostos **7**-**15** sobre as linhagens 786, MCF7, HT-29 e PC-3.

	**Citotoxicidade IC_{50}[a] (mM)**			
	786 (rim)	**MCF7 (mama)**	**HT-29 (colo)**	**PC-3 (prostata)**
(**7**) 4-G=S, R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=R_5=R_6=H	0,72	0,46	0,69	0,46
(**8**) 4-G=S, R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=R_6=H, R_5=CH_3	0,65	0,33	0,42	0,37
(**9**) 4-G=S, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=R_6=H	0,46	0,32	0,26	N.T[b]
(**10**) 4-G=SO, R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=R_5=R_6=H	0,57	0,34	0,43	0,47
(**11**) 4-G=SO, R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=R_6=H, R_5=CH_3	0,52	0,31	0,49	0,34
(**12**) 4-G=SO, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=R_6=H	0,62	0,41	0,38	0,37
(**13**) 4-G=SO_2, R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=R_5=R_6=H	0,61	0,29	0,63	0,29
(**14**) 4-G=SO_2, R_1=R_2=R_3=OCH_3, R_4=R_6=H, R_5=CH_3	>1,00	0,63	>1,00	>1,00
(**15**) 4-G=SO_2, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=R_6=H	>1,00	>1,00	>1,00	0,44
DOXO[c]	0.0004	0.0001	0.0010	0.0016

[a]IC_{50} é a concentração do composto capaz de inibir o crescimento celular em 50% após 48 h de incubação.
[b]N.T. – Não testado.
[c]Doxorrubicina – controle positivo.

O ensaio de atividade citotóxica dos compostos **5**, **46**, **53**, **64**, **65** e **6** sobre a linhagem MCF7 foi realizado no NCI em Frederick (EUA). Os resultados são mostrados na **Tabela 12**. Os análogos **53**, **64** e **65** foram considerados inativos (IC_{50}> 10.000 ± nM), assim como **46** por ter apresentado uma IC_{50}= 1.000 ± 0 nM. O análogo selenado **6** apresentou uma IC_{50}= 10 ± 0 nM, considerado forte, mas inferior a CA-4 (6 ± 3 nM). Já o análogo aminado **5** (IC_{50}= 8 ± 3 nM) se mostrou com uma concentração semelhante a CA-4 levando conta o desvio padrão. Comparando os análogos **46**, **5** e **1** (IC_{50}= 16 ± 5 nM, BARBOSA *et al.*, 2009), observamos que a inserção do grupo nitro (**46**) acarretou em um decréscimo muito significativo da atividade citotóxica enquanto que a inserção do grupo amino (**5**) contribuiu para o aumento da atividade.

Tabela 12 – Avaliação citotóxica dos compostos **5, 46, 53, 64, 65 e 6** sobre a linhagem MCF7.

	**Citotoxicidade IC_{50} (nM)[a] ± SD**
	MCF7 (mama)
(**53**) 5-G= S_2, R_1-R_6=OCH_3	> 10.000
(**46**) 5-G=S, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=H, R_6=NO_2	1.000 ± 0[b]
(**5**) 5-G=S, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=H, R_6=NH_2	8 ± 3
(**64**) 5-G=Se, R_1=R_2=R_4=R_6=H, R_2=R_5=OCH_3	> 10.000
(**65**) 5-G=Se_2, R_1=R_2=R_4=R_6=H, R_2=R_5=OCH_3	> 10.000
(**6**) 5-G=Se, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=R_6=H	10 ± 0[b]
(**1**)[c] 5-G=S, R_1=R_2=R_3=R_5=OCH_3, R_4=R_6=H	16 ± 5
CA-4[d]	6 ± 3

[a] IC_{50} é a concentração do composto capaz de inibir o crescimento celular em 50% após 96 h de incubação.
[b] SD= 0 indica que foram obtidos os mesmos valores em todos os experimentos.
[c] Obtido por BARBOSA *et al.*, 2009.
[d] Dado obtido durante este experimento.

3.5.3. Ensaio sobre formas promastigotas de *Leishmania braziliensis*

Os protozoários do gênero *Leishmania* causam diversas doenças clínicas em humanos (chamadas de leishmanioses) e são um risco para a saúde pública em vários países. O ciclo de vida da *Leishmania* consiste em um estágio promastigota flagelado extracelular dentro do intestino médio de um vetor, flebotomíneo conhecido como mosquito-palha, e um estágio amastigota intracelular com morfológicas distintas no interior de macrófagos de um hospedeiro mamífero (LEIFSO *et al.*, 2007). Os flagelos promastigotas fornecem um meio de mobilidade e fixação no intestino de flebotomíneos; funções críticas para a transmissão através do inseto vetor (CUVILLIER *et al.*, 2003). O flagelo amastigota é aparentemente não-móvel, e desempenha papel importante na organização celular e percepção sensorial (GLUENZ *et al.*, 2010). Infecções por

Leishmania podem ser classificadas em três principais síndromes clássicas: a leishmaniose cutânea (LC), leishmaniose mucocutânea (LMC) e leishmaniose visceral (LV), onde essas manifestações clínicas da doença dependem de vários fatores, incluindo as espécies envolvidas (DE OLIVEIRA *et al.*, 2009).

Existem poucos estudos da atividade leishmanicida da classe das combretastatinas, porém DEL REY e colaboradores (DEL REY *et al.*, 1999) realizaram testes *in vitro* em três diferentes espécies de *Leishmania* (*L. amazonensis*, *L. braziliensis* e *L. donovani*) com as classes das combretastatinas e heterocombretastatinas, onde foram avaliadas as percentagens de lise. Dois dentre os mais ativos, o SAAS-41 e SAAS-59 mostrados na **Figura 36** (% de lise em promastigotas= 70-80 % a C= 10 μg/mL e 100 % a C≥ 25 μg/mL, para as três espécies testadas, DEL REY *et al.*, 1999), foram selecionados para teste *in vivo*. Esse teste foi realizado em ratos infectados com amastigotas da espécie *L. amazonensis*, sendo o mais eficiente, o composto SAAS-59, administrado subcutaneamente (50 mg/kg), levando a reduções no tamanho das lesões (-86,4 %) e carga parasitária (-97,4%) (NAKAYAMA *et al.*, 2009).

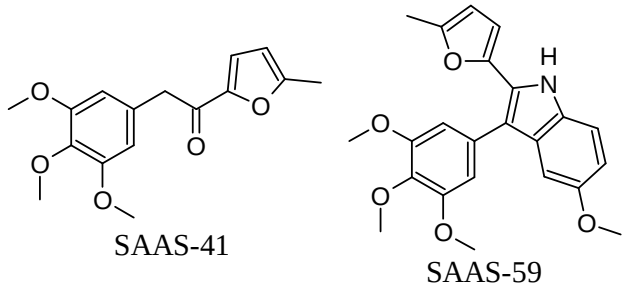


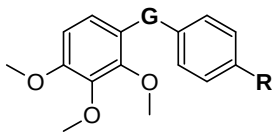
Figura 36 – Estrutura dos compostos SAAS-41 e SAAS-59.

Esses resultados despertaram interessse no sentido de se conduzir ensaios *in vitro* dos análogos da combrestatatina A-4 **7**-**15** sobre promastigotas de *L. braziliensis*. Essa espécie de *Leishmania* é encontra em países sulamericanos, sendo inicialmente apresentada como lesões cutâneas que podem realizar metástase e resultar em lesões viscerais mucocutâneas, forma mais da grave da doença (LEIFSO *et al.*, 2007).

Os ensaios foram realizados no Laboratório de Parasitologia no Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da USP de Ribeirão Preto-SP.

Na **Tabela 13** podemos observar os resultados para os compostos testados onde são mostradas as percentagens de lise de promastigotas de *L. brazilienses* nas concentrações de 0,5, 2,0, 8,0 e 32,0 μM. Esses resultados foram usados nos cálculos de IC_{50}. Não foi possível calcular a IC_{50} de **13** devido à inibição de 0 % de lise nas concentrações de 0,5 e 2,0 μM. Os resultados foram comparados ao controle positivo anfotericina B (IC_{50}= 22 μM). Os compostos **8**, **10**, **11** e **14** tiveram atividade muito inferior ao controle. Os compostos **9** e **15** (IC_{50}= 27,9 e 31,5 μM) apresentaram atividade moderada. Já os compostos **7** e **12** (14,3 e 15,2 μM) foram os mais ativos quando comparados ao controle. Esses dois análogos da CA-4 podem ser estruturas promissoras para o planejamento de novos fármacos no combate à leishmaniose.

Tabela 13 – Atividade leishmanicida[a] sobre formas promastigotas de *L. braziliensis* dos compostos **7**-**15**.

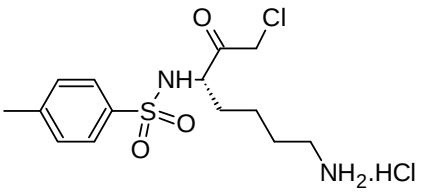
	**% de lise ± SD (dose em μM)**				**IC_{50}[b] (μM)**
	0,5	**2,0**	**8,0**	**32,0**	
(**7**) G=S, R=H	0,0	13,4 ± 0,0	42,2 ± 9,6	62,6 ± 9,9	14,3
(**8**) G=S, R=CH_3	4,9 ± 0,0	21,3 ± 0,0	14,3 ± 3,7	44,4 ± 3,2	40,3
(**9**) G=S, R=OCH_3	0,3 ± 0,2	19,8 ± 7,9	24,3 ± 2,3	50,0 ± 8,0	27,9
(**10**) G=SO, R=H	2,8 ± 1,2	19,9 ± 9,9	10,9 ± 2,6	31,6 ± 1,2	62,6
(**11**) G=SO, R=CH_3	0,63 ± 0,6	3,5 ± 3,3	23,3 ± 2,2	26,7 ± 9,7	67,2
(**12**) G=SO, R=OCH_3	22,8 ± 7,5	32,2 ± 2,4	35,9 ± 8,4	53,6 ± 4,1	15,2
(**13**) G=SO_2, R=H	0,0	0,0	1,6 ± 1,6	15,6 ± 0,0	N.C.[c]
(**14**) G=SO_2, R=CH_3	5,3 ± 0,1	11,9 ± 2,4	14,4 ± 3,2	23,4 ± 6,5	91,7
(**15**) G=SO_2, R=OCH_3	9,1 ± 2,5	13,2 ± 4,5	30,5 ± 2,6	41,7 ± 4,7	31,5

[a]Controle positivo: Anfotericina B (IC_{50}= 22 μM).
[b]IC_{50} é a concentração do composto capaz de provocar a lise em 50% dos promastigotas.
[c]N.C. – valor não calculado.

3.5.4. Ensaios sobre larvas de *Anagasta kuehniella*

Pragas causam perdas econômicas no valor de bilhões de dólares em diferentes culturas agrícolas (ZHAO *et al.*, 2011). Dentre elas, a espécie *Anagasta kuehniella* (Zeller) conhecida como a traça da farinha do Mediterrâneo, é de grande importância econômica, pois se alimenta de farinha e grãos, sendo muitas vezes uma praga muito grave nos moinhos de farinha (MACEDO *et al.*, 2010). E é encontrada em todo o mundo, especialmente em grãos armazenados, frutas e nozes (COELHO *et al.*, 2007). O controle desses insetos em geral exige o uso de inseticidas sintéticos, tais como organoclorados, organofosforados, dentre outros, que são tóxicos para os seres humanos, animais domésticos e prejudiciais ao meio ambiente (MACEDO *et al.*, 2006).

A classe dos tiossulfonatos possui uma ampla aplicação industrial, tanto na produção de polímeros quanto em processos fotográficos (ZEFIROF *et al.*, 1993; FUJIKI *et al.*, 2001). Os ariltiossulfonatos como **47**, **48** e **49** destacam-se pelas suas atividades biológicas, tais como acaricida (LEE *et al.*, 1997), nematicida (TADA *et al.*, 1988), bactericida (TADA *et al.*, 1988), antiviral (RICE *et al.*, 1996), citotóxica (WANG *et al.*, 2001) e fungicida (LANGLER *et al.*, 2001; BAERLOCHER *et al.*, 2000; KRETSCHIK *et al.*, 2002). Porém a atividade inseticida destes compostos em larvas *A. kuehniella* ainda não é conhecida. Existem compostos contendo o grupo sulfonila como TLCK (**Figura 37**) que agem como inibidores de tripsina (SILVA-LÓPEZ, 2010) e responsável por cerca de 95 % da proteólise da ingesta em insetos (JOHNSTON *et al.*, 1995).



TLCK

Figura 37 – Estrutura do TLCK (SILVA-LÓPEZ, 2010)

Além dos ariltiossulfonatos sintetizados decidiu-se selecionar três análogos da CA-4 (o sulfeto **9**, a sulfona **12** e o sulfóxido **15**), para analisar suas atividades sobre o desenvolvimento larval de *A. kuehniella*.

Os ensaios sobre as larvas de *A. kuehniella* foram realizados no Laboratório de Purificação de Proteínas e suas Funções Biológicas do CCBS-UFMS.

Inicialmente, os sulfetos **9**, **12** e **15** e apenas os ariltiossulfonatos **47** e **48** foram submetidos a ensaios sobre o desenvolvimento larval de *A. kuehniella*. O ariltiossulfonato **49** não pôde ser avaliado devido ao seu baixo ponto de fusão (36-38 °C) e, portanto, ser líquido à t.a.

Foram realizados ensaios sobre o desenvolvimento larval de *A. kuehniella* até o quarto instar, inserindo os compostos-teste na proporção de 1 % na dieta das larvas os quais foram comparados a uma dieta controle (**Figura 38** e **39**). Na **Figura 38** observa-se que o sulfeto **9** e o sulfóxido **12** causaram uma diminuição do peso médio larval de 62 e 58 %, respectivamente. Já as dietas com a sulfona **15** não causaram nenhuma mudança no peso médio larval. Por outro lado, os ariltiossulfonatos **47** e **48** provocaram uma redução de 100 % no peso médio larval. A **Figura 39** mostra que a aplicação do sulfeto **9** não provocou redução na sobrevivência, enquanto as dietas com o sulfóxido **12** e a sulfona **15** provocaram uma sobrevivência larval de 90 e 85 %. Já a dieta com os ariltiossulfonatos **47** e **48** acarretou na mortalidade de todas as larvas.

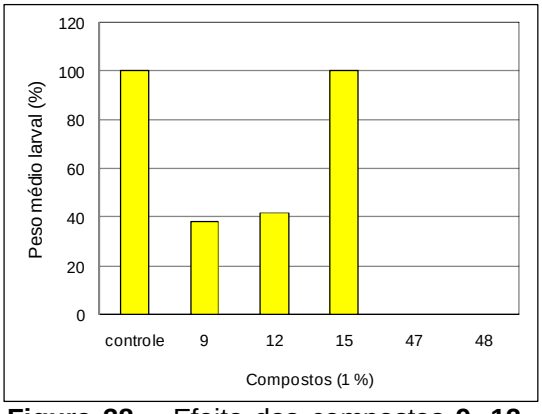


Figura 38 – Efeito dos compostos **9**, **12**, **15**, **47** e **48** sobre o peso médio larval até o 4° instar.

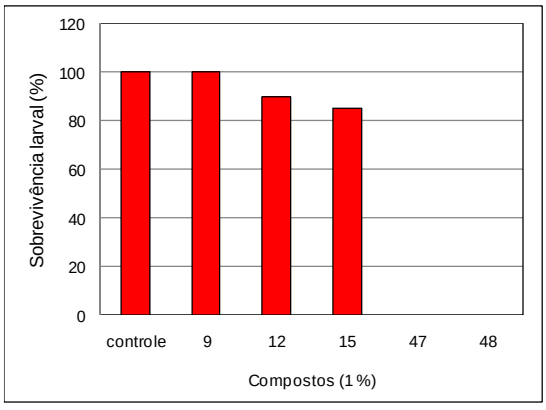


Figura 39 – Efeito dos compostos **9**, **12**, **15**, **47** e **48** sobre a sobrevivência larval até o 4° instar.

Após estes ensaios, os ariltiossulfonatos **47** e **48** foram selecionados para serem submetidos a testes mais específicos de forma a se investigar o mecanismo de ação desses compostos. Foram realizados ensaios para verificar a DL_{50}, dose capaz de causar 50 % de mortalidade larval, **Figuras 40** e **41** e WD_{50} , dose capaz de reduzir em 50% o peso larval, **Figuras 42** e **43**, valores calculados com base na dieta controle. O composto **47** apresentou valores de DL_{50}= 0,10 % (m/m) (**Figura 40**) e WD_{50}= 0,08 % (m/m) (**Figura 42**). Para **48**, DL_{50}= 0,20 % (m/m) (**Figura 41**) e WD_{50}= 0,12 % (m/m) (**Figura 43**).

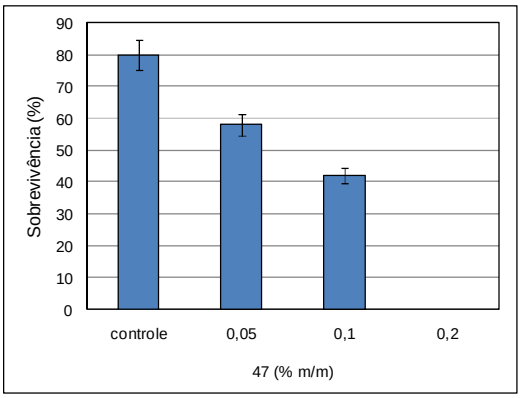


Figura 40 – Efeito de **47** sobre a sobrevivência larval até o 4° instar nas concentrações 0,05, 0,1 e 0,2 % (m/m).

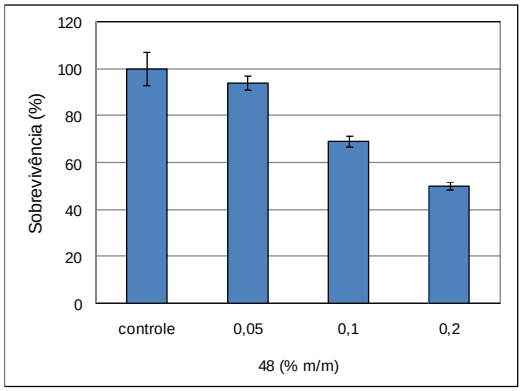


Figura 41 – Efeito de **48** sobre a sobrevivência larval até o 4° instar nas concentrações 0,05, 0,1 e 0,2 % (m/m).

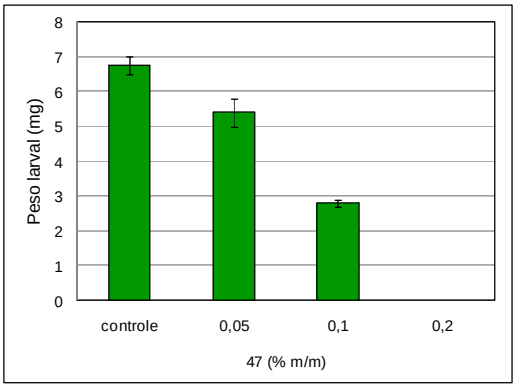


Figura 42 – Efeito de **47** sobre o peso larval até o 4° instar nas concentrações 0,05, 0,1 e 0,2 % (m/m).

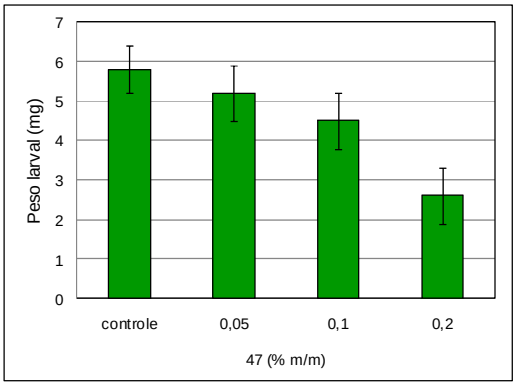


Figura 43 – Efeito de **48** sobre o peso larval até o 4° instar nas concentrações 0,05, 0,1 e 0,2 % (m/m).

O composto **47** mostrou ser mais ativo que **48**, indicando que, de alguma forma, o grupo metoxila contribuiu para esta atividade, porém, são necessários estudos sobre a atividade trípitica das larvas quando submetidas a estes compostos, assim como, adicionalmente para corroborar, estudos de *docking* molecular com a tripsina para determinar as interações estruturais destes compostos com os resíduos do sítio ativo.

4. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. Material e métodos

As análises cromatográficas em camada delgada (ccd) foram realizadas utilizando-se cromatofolhas de alumínio de sílica gel 60 F_{254}-Merck e de Alugram® Sil G/UV_{254} Macherey-Nagel. Para a visualização dos componentes nas análises em ccd, foi utilizada lâmpada ultravioleta (254 nm), vapores de iodo e/ou nebulização de uma solução de vanilina (1 %) contendo MeOH/H_2O/H_2SO_4 (4,5: 4,5: 1) seguido de aquecimento. As purificações dos produtos foram realizadas em coluna cromatográfica do tipo "flash" utilizando sílica gel 60 (0,040-0,063 mm) Merck, (0,035-0,070 mm) Acros e (0,035-0,075 mm) da Aldrich sob pressão maior que 1 atm. E também por cromatografia em placa preparativa de silica gel 60 F_{254} (0,063-0,2 mm) das marcas Macherey-Nagel, Merck e Uniplate (Aldrich).

Os pontos de fusão dos compostos obtidos foram determinados em aparelho Uniscience do Brasil mod. 498 (UFMS). Os espectros de IV foram obtidos usando o método de pastilhas de KBr ou em filme dos compostos utilizando um espectrômetro modelo Perkin-Elmer 683 FTIR (IST-Lisboa) ou modelo FTIR MB100 Boomen (UFMS).

Os cromatogramas em fase gasosa e espectros de massas foram obtidos em um aparelho da Shimadzu GCMS-QP2010 Plus (UFMS), utilizando-se coluna capilar Rtx®-5MS (5% difenila, 95 % dimetilposililoxano, 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm). As análises por CG foram realizadas utilizando-se a seguinte "condição padrão": T (injetor) = 240 ºC; T (detector) = 250 ºC; T (inicial) = 100 ºC; Tempo (inicial) = 0,00 min; taxa= 15 ºC/min até 190 °C e depois 5 °C/min; T(final) = 250 ºC; Tempo (final) = 39,00 min, gás de arraste: He; detector: EM, operando no modo ionização por impacto eletrônica (EI) a 70 eV, onde algumas amostras foram introduzidas através de uma sonda de exposição direta. Os espectros de massas de alta resolução (HRMS) foram adquiridos através do aparelho Micromass Autospec operado no modo de ionização por EI a 70 eV (IST-Lisboa).

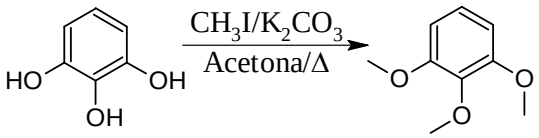
Todas as amostras submetidas aos experimentos de RMN de ^1H, ^{13}C e bidimensionais foram dissolvidas em $CDCl_3$ e este usado como referência interna. Os espectros de RMN de ^1H em 300 MHz e de ^{13}C (BBD) em 75 MHz foram

obtidos usando espectrômetros nos modelos Bruker AVANCE DPX-300 (UFMS) e também Bruker Avance III 300 (IST-Lisboa). Já os espectros de RMN de ^{1}H em 500 MHz, de ^{13}C (BBD) em 125 MHz e de ^{77}Se em 95 MHz foram obtidos em um espectrômetro de modelo Bruker AV 500b (IST-Lisboa). Para o experimento de RMN de ^{77}Se as amostras foram dissolvidas em $CDCl_3$ e foi utilizado como padrão externo para um capilar de dimetilselênio ($(CH_3)_2Se$) em benzeno, no valor de -1 ppm (DUDDECK *et al.*, 1995). Os espectros RMN foram tratados utilizando o programa ACDLABS 12.0 versão livre.

Os solventes utilizados nos processos de extração e síntese foram tratados em laboratório (PERRIN e ARMAREGO, 1988), estes foram adquiridos das marcas Merck, Aldrich, Synth, Quimex, Nuclear, Dinâmica, Isofar e Vetec. Os solventes deuterados utilizados foram: $CDCl_3$ Sigma 99,8 %, Merck 99,8 % e Cil 99,8 %. Os reagentes usados na síntese foram adquiridos da Merck, Aldrich, Acros e Fluka.

4.2. Procedimentos experimentais

4.2.1. 1,2,3-trimetoxibenzeno (**17**)



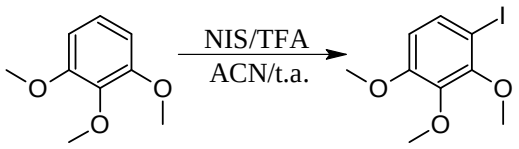
(16) **(17)**

Em um balão adicionou-se pirogalol (2,0 g, 15,9 mmol) (**16**) e acetona (60 mL). Acrescentou-se K_2CO_3 (15,0 g, 108,5 mmol) e CH_3I (5 mL, 79,4 mmol) sob agitação. A mistura reacional foi refluxada sob agitação por 24 h, e monitorada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 6:4, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). Em seguida, a mistura foi resfriada à t.a., filtrada e o precipitado lavado com acetona. A fase orgânica foi recolhida em um balão e o solvente foi eliminado em evaporador rotativo. O sólido remanescente foi dissolvido em AcOEt (70 mL) e a solução lavada com H_2O destilada (2x 50 mL), solução saturada de $NaCl_{(aq)}$. (50

mL). A fase orgânica foi seca sobre $MgSO_4$ e o solvente foi novamente eliminado em evaporador rotativo. O produto foi seco a pressão reduzida utilizando bomba de vácuo. Obteve-se o composto **17** (2,0 g,11,7 mmol), com rendimento de 93 %. Sólido branco; p.f. 43-44 °C, Lit. 42-43 °C (YANG *et al.*, 2006). IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 16**): 3016 e 3000 (CH aromático), 2989, 2962, 2939 e 2835 (CH alifático), 1596 (C=C), 1253, 1110 (C-O). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 17**) δ 3,82 (s, 3H); 3,83 (s, 6H); 6,55 (d, *J*= 8,3 Hz, 2H); 6,96 (t, *J*= 8,3 Hz, 1H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 18**) δ 55,8 (CH_3), 60,6 (CH_3), 105,0 (CH), 123,4 (CH), 137,9 (C), 153,3 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 15**): 168 [M+] (100), 153 (87), 125 (46), 110 (61), 93 (46).

Dados da literatura: RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-d_6, δ ppm): 3,65 (s); 3,75 (s); 6,60 (d); 6,95 (t) (AIST, 2011). RMN de ^{13}C (75 MHZ, $CDCl_3$, δ ppm): 56,0 (CH_3); 60,7 (CH_3); 105,3 (CH); 123,6 (CH); 138,0 (C); 152,5 (C) (MAKRIYANNIS e FESIK, 1982).

4.2.2. 4-iodo-1,2,3-trimetoxibenzeno (**18**) usando NIS/TFA



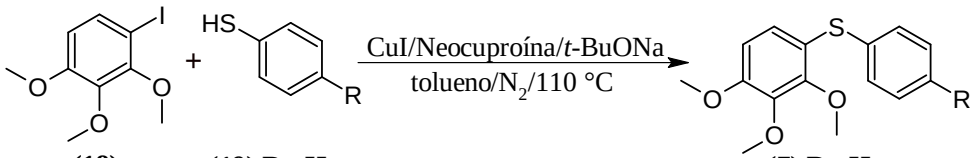
(17) **(18)**

Em um balão, adicionou-se **17** (5,00 g, 29,76 mmol) e ACN purificada (120 mL); sob agitação, acrescentou-se o NIS (7,37 g, 32,74 mmol) e o TFA (0,7 mL, 8,93 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação por 5 h a t.a. e foi acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 7:3, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). A ACN foi retirada em um evaporador rotativo, adicionou-se à mistura reagente EtOAc (150 mL) e lavou-se com solução de $Na_2SO_{3(aq)}$ 5 % (50 mL), H_2O destilada (2x 30 mL), solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (30 mL) e seco sobre $MgSO_4$. O solvente foi eliminado em evaporador rotativo e o produto bruto purificado em coluna cromatográfica do tipo “flash”, com o eluente hexano/AcOEt 8:2. Obteve-se o composto **18** (5,934 g, 20,204 mmol), com rendimento de 68 %.

Sólido incolor; p.f. 40 °C, lit. 42 °C (WIRTH *et al.*, 1960). IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 20**): 3016 e 3000 (CH aromático); 2985, 2935, 2835 e 2811 (CH alifático), 1569 (C=C), 1288, 1083 (C-O). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 21**) δ 3,82 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 6,48 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H); 7,37 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 22**) δ 55,7 (CH_3); 60,3 (CH_3); 60,4 (CH_3); 80,8 (C); 109,4 (CH); 132,0 (CH); 142,1 (C); 152,8 (C); 153,9 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 19**): 294 [M+] (100), 279 (29), 236 (14), 124 (23), 109 (19).

Dados da literatura: RMN de ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3,84 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 6,49 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz); 7,40 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz) (DAYAKER *et al.*, 2010). RMN de ^{13}C (75 MHZ, $CDCl_3$, δ ppm): 154,3; 153,3; 142,6; 132,5; 109,7; 81,2; 60,9; 60,8; 56,1 (DAYAKER *et al.*, 2010).

4.2.3. Procedimento geral para a síntese dos diarilssulfetos **7**, **8** e **9**



(18) **(19) R= H** **(20) R= CH_3** **(21) R= OCH_3** **(7) R= H** **(8) R= CH_3** **(9) R= OCH_3**

Em um balão sob atmosfera de N_2 foi adicionado *t*-BuONa (6 mmol), CuI (0,4 mmol), neocuproína (0,4 mmol), o tiol (4,5 mmol) e o iodeto **18** (4 mmol) dissolvido em tolueno anidro (70 mL). A mistura reacional foi aquecida por 70 h a 110 ºC, sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 9:1, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). A mistura foi resfriada e filtrada, e o sólido foi lavado com tolueno. O solvente foi evaporado a pressão reduzida, o material resultante foi purificado por cromatografia do tipo "flash", eluída com uma mistura de hexano/AcOEt 9:1.

*1,2,3-trimetoxi-4-(feniltio)benzeno (**7**)*. Rendimento de 51 %; óleo incolor a t.a. IV (filme) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 23**): 3070 e 3055 (CH aromático); 2981, 2954, 2935 e 2835 (CH alifático); 1577 (C=C); 1091 (C-O). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 24**) δ 3,81 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 6,64 (d, 1H, *J*= 8,7 Hz);

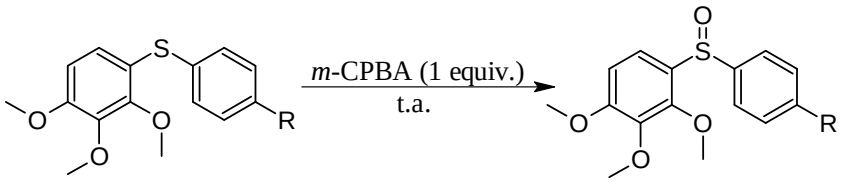
7,02 (d, 1H, *J*= 8,7 Hz); 7,16 (m, 1H); 7,24 (m, 4H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 25**) δ 56,0 (CH_3); 60,9 (CH_3); 61,1 (CH_3); 107,9 (CH); 119,7 (C); 126,1 (CH); 128,8 (CH); 128,9 (CH); 129,2 (CH); 137,1 (C); 142,9 (C); 153,6 (C); 154,2 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 1**): 278 [M+2] (6), 277 [M+1] (17), 276 [M+] (100), 261 (20), 246 (10), 147 (13), 109 (6), 91 (17).

Dados da literatura: RMN de ^1H (200 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3,82 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 6,65 (d, 1H, *J*= 8,6 Hz); 7,02 (d, 1H, *J*= 8,6 Hz); 7,33-7,27 (m, 5H) (KITA, WHELAN *et al.*, 1995).

*1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metilfenil)tio]benzeno (**8**)*. Rendimento de 51 %; óleo incolor a t.a. IV (filme) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 60**): 3035 (aromático CH); 2962, 2935, 2900 e 2835 (metil CH); 1577 (C=C); 1091 (C-O). RMN de ^1H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 61**) δ 2,30 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 6,59 (d, 1H, *J*= 8,7 Hz); 6,88 (d, 1H, *J*= 8,7 Hz); 7,08 (d, 2H, *J*= 8,2 Hz); 7,18 (d, 2H, *J*= 8,2 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 62**) δ 21,0 (CH_3); 56,0 (CH_3); 60,9 (CH_3); 61,0 (CH_3); 107,9 (CH); 121,3 (C); 127,3 (CH); 129,8 (CH); 130,6 (CH); 132,5 (C); 136,6 (C); 142,9 (C); 152,8 (C); 153,6 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 4**): 292 [M+2] (7), 291 [M+1] (19), 290 [M+] (100), 275 (20), 260 (13), 161 (14), 123 (7), 105 (35).

*1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metoxifenil)tio]benzeno (**9**)*. Rendimento de 49 %; sólido incolor; p.f. 45 °C. IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 91**): 3085 e 3062 (CH aromático), 2997, 2954, 2931, 2900 e 2831 (CH alifático); 1589 (C=C), 1245, 1091 (C-O). RMN de ^1H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 92**) δ 3,79 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 6,55 (d, 1H, *J*= 8,5 Hz); 6,70 (d, 1H, *J*= 8,5 Hz); 6,85 (d, 1H, *J*= 8,2 Hz); 7,33 (d, 1H, *J*= 8,2 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 93**) δ 55,3 (CH_3); 56,0 (CH_3); 60,9 (CH_3); 107,9 (CH); 114,8 (CH); 123,2 (C); 125,1 (CH); 134,1 (CH); 135,3 (C); 142,7 (C); 152,1 (C); 152,9 (C); 159,3 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 7**): 308 [M+2] (7), 307 [M+1] (18), 306 [M+] (100), 291 (15), 275 (8), 260 (13), 139 (15), 121 (33).

4.2.4. Procedimento geral para a síntese dos diarilssulfóxidos **10**, **11** e **12**



(7) R= H
(8) R= CH_3
(9) R= OCH_3

(10) R= H
(11) R= CH_3
(12) R= OCH_3

Para uma solução do diarilssulfeto (0,3 mmol) dissolvido em 17 mL de DCM anidro foi adicionado vagarosamente *m*-CPBA (0,3 mmol). A mistura reacional foi agitada por 24 h a t.a. A formação do diarilssulfóxido foi observada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 7:3, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). A mistura foi transferida para um funil de separação, e foi adicionado DCM (30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de $Na_2CO_{3(aq)}$ (2x 20 mL) e solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (20 mL) e seca sobre $MgSO_4$. O solvente foi evaporado a pressão reduzida, e o material resultante foi purificado em coluna cromatográfica do tipo "flash", eluída com uma mistura de hexano/AcOEt 7:3.

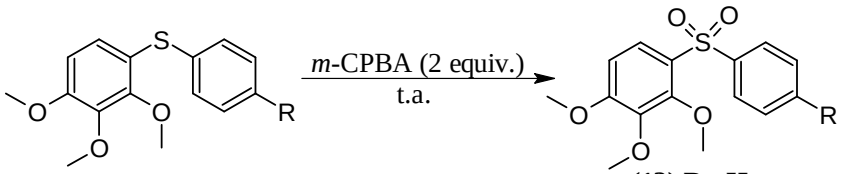
*1,2,3-trimetoxi-4-(fenilsulfinil)benzeno (**10**)*. Rendimento de 92 %; sólido branco; p.f. 47 °C. IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 41**): 3008 (CH aromático); 2974, 2943 e 2839 (CH alifático); 1577 (C=C); 1087 (C-O); 1041 (S=O). RMN de ^1H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 42**) δ 3,72 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,79 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz); 7,42 (m, 3H); 7,50 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz); 7,67 (m, 2H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 43**) δ 56,0 (CH_3); 60,8 (CH_3); 107,5 (CH); 119,9 (CH); 125,0 (CH); 129,3 (CH); 129,9 (C); 130,8 (CH); 141,6 (C); 145,9 (C); 142,9 (C); 150,0 (C); 156,3 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 2**): 294 [M+2] (0,10), 293 [M+1] (0,13), 292 [M+] (1), 276

*1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metilfenil)sulfinil]benzeno (**11**)*. Rendimento de 95 %; sólido incolor; p.f. 103 °C. IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 72**): 3004 (CH aromático); 2974, 2935 e 2835 (CH alifático); 1577 (C=C); 1087 (C-O); 1037 (S=O). RMN de ^1H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 73**) δ 2,34 (s, 3H); 3,72 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 6,80 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz); 7,22 (d, 2H, *J*= 8,2 Hz); 7,52 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz); 7,55 (d, 2H, *J*= 8,2 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 74**) δ 21,3 (CH_3);

56,1 (CH_3); 60,8 (CH_3); 107,5 (CH); 119,8 (CH); 125,4 (CH); 129,7 (CH); 130,2 (C); 141,3 (C); 141,6 (C); 142,8 (C); 150,0 (C); 156,2 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 5**): 306 [M+] (1), 290 (100), 275 (19), 260 (13), 161 (15), 123 (9), 105 (39).

*1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metoxifenil)sulfinil]benzeno (**12**)*. Rendimento de 94 %; sólido branco; p.f. 73 °C. IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 100**): 3085 e 3062 (aromático CH); 2997, 2954, 2931, 2900 e 2831 (metil CH); 1589 (C=C); 1245 e 1091 (C-O); 1033 (S=O). RMN de ^1H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 101**) δ 3,67 (s, 3H); 3,78 (s, 6H); 3,86 (s, 3H); 6,81 (d, 1H, *J*= 8,9 Hz); 6,91 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz); 7,53 (d, 1H, *J*= 8,9 Hz); 7,57 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 102**) δ 55,3 (CH_3); 56,0 (CH_3); 60,7 (CH_3); 60,8 (CH_3); 107,4 (CH); 114,4 (CH); 119,6 (CH); 127,5 (CH); 130,0 (C); 137,1 (C); 141,6 (C); 149,8 (C); 156,1 (C); 161,7 (C). (EM *m*/*z* (%) (**Espectro 8**): 322 [M+] (não observado), 306 (100), 291 (16), 276 (9), 260 (14), 139 (17), 121 (42).

4.2.5. Procedimento geral para a síntese das diarilssulfonas **13**, **14** e **15**



(10) R= H
(11) R= CH_3
(12) R= OCH_3

(13) R= H
(14) R= CH_3
(15) R= OCH_3

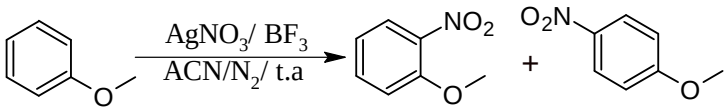
O diarilssulfeto (0,3 mmol) foi dissolvido em DCM anidro (17 mL), e o *m*-CPBA (0,6 mmol) foi adicionado vagarosamente à solução. A mistura reacional foi agitada por 24 h a t.a. A formação do diarilssulfóxido foi observada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 6:4, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). A mistura foi transferida para um funil de separação, e foi adicionado DCM (30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de $Na_2CO_{3(aq)}$ (2x 20 mL) e solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (20 mL) e seca sobre $MgSO_4$. O solvente foi evaporado a pressão reduzida, e o material resultante foi purificado em coluna cromatográfica do tipo “flash”, eluída com uma mistura de hexano/AcOEt 6:4.

*1,2,3-trimetoxi-4-(fenilsulfonil)benzeno (**13**)*. Rendimento de 97 %; sólido amarelo; p.f. 63 °C, Lit. 65.5-66.5 °C (HORNER e GOWECKE, 1961). IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 48**): 3093 e 3020 (CH aromático); 2881, 2939 e 2842 (CH alifático); 1581 (C=C); 1303 e 1145 (S=O); 1095 (C-O). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 49**) δ 3,72 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 6,75 (d, 1H, *J*= 8,9 Hz); 7,47 (m, 2H); 7,52 (m, 1H); 7,84 (d, 1H, *J*= 8,9 Hz); 7,92 (d, 2H, *J*= 7,2 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 50**) δ 56,1 (CH_3); 60,7 (CH_3); 61,1 (CH_3); 106,2 (CH); 124,7 (CH); 126,8 (C); 127,8 (CH); 128,6 (CH); 132,7 (CH); 142,2 (C); 142,5 (C); 151,8 (C); 158,6 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 3**): 310 [M+2] (7), 309 [M+1] (17), 308 [M+] (100), 293 (6), 152 (24), 137 (19), 125 (25), 109 (15), 91 (44), 77 (25).

*1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metilfenil)sulfonil]benzeno (**14**)*. Rendimento de 96 %; sólido branco; p.f. 125 °C. IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 81**): 3093 e 3016 (CH aromático); 2974, 2939 e 2842 (CH alifático); 1581 (C=C); 1307 e 1141 (S=O); 1095 (C-O). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 82**) δ 2,38 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 6,74 (d, 1H, *J*= 8,9 Hz); 7,26 (d, 2H, *J*= 8,2 Hz); 7,81 (d, 1H, *J*= 8,9 Hz); 7,83 (d, 1H, *J*= 8,9 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 83**) δ 21,5 (CH_3); 56,2 (CH_3); 60,8 (CH_3); 61,2 (CH_3); 106,2 (CH); 124,7 (CH); 127,3 (C); 127,9 (CH); 129,2 (CH); 139,3 (C); 142,6 (C); 143,5 (C); 151,9 (C); 158,5 (C). EM m/z (%) (**Espectro 6**): 324 [M+2] (7), 323 [M+1] (18), 322 [M+] (96), 215 (15), 139 (32), 109 (23), 105 (100), 91 (38), 77 (29), 65 (24).

*1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]benzeno (**15**)*. Rendimento de 93 %; sólido branco; p.f. 131-132 °C. IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 109**): 3097 e 3020 (CH aromático); 2970, 2939 e 2838 (CH alifático); 1577 (C=C); 1303 e 1137 (S=O); 1265 e 1091 (C-O). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 110**) δ 3,77 (s, 6H); 3,83 (s, 3H); 3,89 (s, 3H); 6,73 (d, 1H, *J*= 9,0 Hz); 6,93 (d, 2H, *J*= 8,9 Hz); 7,82 (d, 1H, *J*= 9,0 Hz); 7,87 (d, 2H, *J*= 8,9 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 111**) δ 55,5 (CH_3); 56,1 (CH_3); 60,8 (CH_3); 61,3 (CH_3); 106,2 (CH); 113,8 (CH); 124,5 (CH); 127,6 (C); 130,1 (CH); 133,8 (C); 142,6 (C); 151,7 (C); 158,4 (C); 163,0 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 9**): 340 [M+2] (7), 339 [M+1] (18), 338 [M+] (100), 215 (18), 155 (29), 137 (29), 121 (96), 109 (19), 77 (27).

4.2.6. 2-nitroanisol (**24**) a partir do anisol (**22**)



(22) **(24)** **(23)**

Em um balão sob fluxo de N_2 adicionou-se o anisol (**22**) (5,0 g, 46,0 mmol), ACN anidra (25 mL) e $AgNO_3$ (5,0 g, 29,0 mmol). Agitou-se a mistura reagente e acrescentou-se BF_3 (5,0 mL). A reação foi mantida sob agitação com fluxo de N_2 a t.a. por 44 h e acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 7:3, revelador: luz UV e iodo). A reação foi interrompida com a adição de H_2O destilada gelada (10 mL) e solução saturada de $NaHCO_{3(aq)}$ (10 mL). A mistura foi transferida para um funil de separação e extraída com AcOEt (3x 30 mL), a fase orgânica lavada com solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (40 mL) e seca sobre $MgSO_4$. Destilou-se o solvente em evaporador rotativo e o material bruto foi purificado por cromatografia do tipo "flash" (eluente: hexano/AcOEt 8:2).

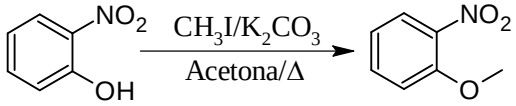
*4-nitroanisol (**23**)*. Rendimento de 53 %, (149 mg, 0,974 mmol); cristais incolores; p.f. 53-54 °C, lit. 53-54 °C (GERBER *et al.*, 1949). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 117**) δ 3,89 (s, 3H); 6,93 (d, 2H, *J*= 9,4 Hz); 8,18 (d, 2H, *J*= 9,4 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 118**) δ 56,9 (CH_3); 113,9 (CH); 125,8 (CH); 141,5 (C); 164,6 (C).

Dados da literatura: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,90 (3H) ; 6,94 (2H); 8,19 (2H) (STYLIANIDES *et. al*, 2007). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 55,9 (CH_3); 113,9 (CH); 125,8 (CH); 141,5 (C); 164,5 (C) (STYLIANIDES *et. al*, 2007).

*2-nitroanisol (**24**)*. Rendimento de 23 % (66 mg, 0,431 mmol); óleo incolor a t.a. IV (filme) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 120**): 3082 e 3016 (CH aromático); 2977, 2947 e 2842 (CH alifático); 1608 (C=C); 1523 e 1353 (N=O). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 121**) δ 3,93 (s, 3H); 7,00 (m, 1H); 7,06 (d, 1H, *J*= 8,4 Hz); 7,52 (m, 1H); 7,81 (dd, 1H, J_1= 8,0 Hz, J_2= 1,6 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 122**) δ 56,4 (CH_3); 113,4 (CH); 120,2 (CH); 125,5 (CH); 134,1 (CH); 139,6 (C); 152,8 (C). EM *m/z* (%) (**Espectro 119**): 153 [M+] (58), 123 (57), 106 (100), 92 (54), 77 (99).

Dados da literatura: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,94 (3H) ; 7,03 (2H); 7,53 (1H); 7,81 (1H) (STYLIANIDES *et al.*, 2007). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 56,4 (CH_3); 113,4 (CH); 120,1 (CH); 125,5 (CH); 134,1 (CH); 137,4 (C); 152,8 (C) (STYLIANIDES *et al.*, 2007).

4.2.7. 2-nitroanisol (**24**) a partir do 2-nitrofenol (**25**)



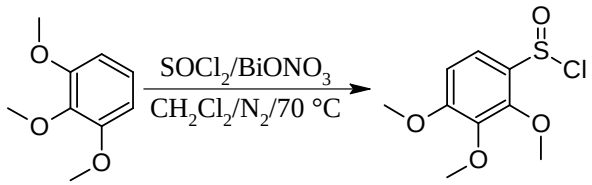
(25) **(24)**

Em um balão adicionou-se **25** (2,2 g, 15,9 mmol) e diluiu-se em acetona (70 mL). Acrescentou-se K_2CO_3 (4,9 g, 36,2 mmol) e CH_3I (1,6 mL, 26,5 mmol) sob agitação. A reação foi refluxada sob agitação por 9 h, sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 7:3, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). A mistura reacional foi resfriada a t.a. e filtrada lavando-se o precipitado com acetona. A acetona foi recolhida em um balão e o solvente foi destilado em evaporador rotativo. O sólido remanescente foi dissolvido em AcOEt (60 mL) e lavado com H_2O destilada (2x 30 mL), solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (30 mL). Secou-se a fase orgânica sob $MgSO_4$ e eliminou-se o solvente em um evaporador rotativo. O produto foi purificado através de filtração em sílica gel com AcOEt. Obteve-se **24** (1,71 g, 11,2 mmol), com rendimento de 70%, óleo incolor a t.a. IV (filme) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 120**): 3082 e 3016 (CH aromático); 2977, 2947 e 2842 (CH alifático); 1608 (C=C); 1523 e 1353 (N=O). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 121**) δ 3,93 (s, 3H); 7,00 (m, 1H); 7,06 (d, 1H, J= 8,4 Hz); 7,52 (m, 1H); 7,81 (dd, 1H, J_1= 8,0 Hz, J_2= 1,6 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 122**) δ 56,4 (CH_3); 113,4 (CH); 120,2 (CH); 125,5 (CH); 134,1 (CH); 139,6 (C); 152,8 (C). EM *m/z* (%) (**Espectro 119**): 153 [M+] (58), 123 (57), 106 (100), 92 (54), 77 (99).

Dados da literatura: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,94 (3H) ; 7,03 (2H); 7,53 (1H); 7,81 (1H) (STYLIANIDES *et al.*, 2007). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ

56,4 (CH_3); 113,4 (CH); 120,1 (CH); 125,5 (CH); 134,1 (CH); 137,4 (C); 152,8 (C) (STYLIANIDES *et al.*, 2007).

4.3.8. Cloreto de 2,3,4-trimetoxibenzenossulfinila (**26**)

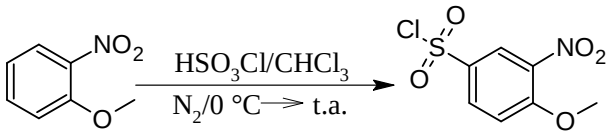


(17) **(26)**

Em um balão sob fluxo de N_2 adicionou-se **17** (0,55 g, 3,3 mmol), $BiONO_3$ (0,02 g, 3,3 mmol) e DCM anidro (15 mL). Sob agitação foi adicionado gota a gota $SOCl_2$ (0,50 mL, 3,3 mmol) por um período de 5 min Após o termino de liberação de gás a mistura reagente foi refluxada e agitada a temperatura de 70 °C por um período de 4 h, sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 7:3, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). A reação foi resfriada a t.a. e extraída em um funil de separação com DCM (60 mL) e lavada com H_2O destilada (2x 50 mL), solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (50 mL). Secou-se a fase orgânica sob $MgSO_4$, o solvente foi evaporado a pressão reduzida. O produto foi purificado em coluna cromatográfica do tipo "flash", eluída com uma mistura gradiente de hexano/AcOEt 8:2 (proporção inicial). Obteve-se **26** (410 mg, 1,64 mmol), com rendimento de 50%. Sólido amarelo. RMN de ^1H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 123**) δ 3,88 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 4,08 (s, 3H); 6,86 (d, 1H, *J*= 8,9 Hz); 7,68 (d, 1H, *J*= 8,9 Hz).

Dados da literatura: RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 3,89 (3H); 3,95 (3H); 4,09 (3H); 6,88 (1H); 7,68 (1H) (BELL, 1985).

4.2.9. Cloreto de 4-metoxi-3-nitrobenzenosulfonila (**29**)

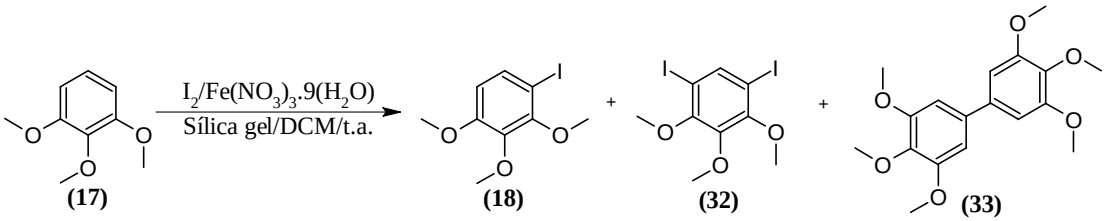


(24) **(29)**

Em um balão sob fluxo de N_2 adicionou-se **24** (5,50 g, 35,948 mmol) e $CHCl_3$ anidro (100 mL), a solução resfriada à temperatura de 0 °C. Sob agitação foi adicionado gota a gota HSO_3Cl (4,8 mL, 71,896 mmol). A mistura reacional foi então mantida em agitação à t.a. por um período de 30 min sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 7:3, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). O solvente foi retirado em um evaporador rotativo, a mistura reagente foi diluída em EtOAc (150 mL) e lavada com solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (50 mL). Secou-se a fase orgânica sob $MgSO_4$ e o produto foi levado a secura sob pressão reduzida. Obteve-se o composto **29** (6,82 g, 26,076 mmol), com rendimento de 73 %. Sólido marrom; p.f. 64-65 °C, lit. 62-64 °C (CARPINO *et. al*, 1990). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 124**) δ 4,10 (s, 3H); 7,34 (d, 1H, *J*= 9,1 Hz); 8,18 (d, 1H, J_1= 9,1 Hz e J_2= 2,3 Hz); 8,46 (d, 1H, *J*= 2,3 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 125**) δ 57,5 (CH_3); 114,5 (CH); 125,2 (CH); 132,7 (CH); 135,4 (C); 138,8 (C); 157,5 (C).

Dados da literatura: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 4,25 (s, 3H); 7,50 (d, 1H, *J*= 9,1 Hz); 8,30 (d, 1H, J_1= 9,1 Hz e J_2= 2,31 Hz); 8,50 (d, 1H, *J*= 2,31 Hz) (CARPINO *et. al*, 1990).

4.2.10. 4-iodo-1,2,3-trimetoxibenzeno (**18**), 1,5-diiodo-2,3,4-trimetoxibenzeno (**32**) e 3,3',4,4',5,5'-hexametoxi-1,1'-bifenila (**33**) usando $I_2/Fe(NO_3)_3.9(H_2O)$/sílica gel



Em um balão foi adicionado I_2 (1,460 g, 5,752 mmol), DCM (10 mL), $Fe(NO_3)_3.9(H_2O)$ (1,550 g, 3,839 mmol), sílica gel 60 (230-400 mesh, 0,0580 g, 0,965 mmol), agitou-se durante 10 min. Acrescentou-se **17** (1,610 g, 9,583 mmol) e então a reação foi mantida sob agitação a t.a. por 48 h, acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 6:1, revelador: luz UV e iodo). A mistura reagente foi transferida para um funil de separação e adicionou-se solução de $Na_2SO_{3(aq)}$ 5 % (25 mL), em seguida, extraída com DCM (3x 25 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O destilada (2x 25 mL), solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (25 mL), seca em $MgSO_4$, o solvente foi destilado em evaporador rotativo e depois a pressão reduzida. O produto bruto foi submetido a uma purificação em coluna cromatográfica do tipo "flash", usando como eluente hexano/AcOEt 6:1.

*4-iodo-1,2,3-trimetoxibenzeno (**18**)*. Rendimento de 5 % (0,150 g, 0,510 mmol). Sólido incolor; p.f. 40 °C, lit. 42 °C (WIRTH *et al.*, 1960). IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 20**): 3016 e 3000 (CH aromático); 2985, 2935, 2835 e 2811 (CH alifático), 1569 (C=C), 1288, 1083 (C-O). RMN de ^1H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 21**) δ 3,82 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 6,48 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H); 7,37 (d, *J*= 8,9 Hz, 1H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 22**) δ 55,7 (CH_3); 60,3 (CH_3); 60,4 (CH_3); 80,8 (C); 109,4 (CH); 132,0 (CH); 142,1 (C); 152,8 (C); 153,9 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 19**): 294 [M+] (100), 279 (29), 236 (14), 124 (23), 109 (19).

Dados da literatura: RMN de ^1H (300 MHz, $CDCl_3$, δ ppm): 3,84 (s, 3H); 3,86 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 6,49 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz); 7,40 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz) (DAYAKER *et al.*, 2010). RMN de ^{13}C (75 MHZ, $CDCl_3$, δ ppm): 154,3; 153,3; 142,6; 132,5; 109,7; 81,2; 60,9; 60,8; 56,1 (DAYAKER *et al.*, 2010).

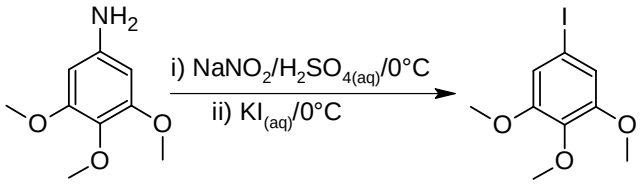
*1,5-diiodo-2,3,4-trimetoxibenzeno (**32**)*. Rendimento de 4 % (0,142 mg, 0,338 mmol). Sólido amarelo; p.f. 54 °C. IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 127**: 3058

(CH aromático); 2981, 2939 e 2858 (CH alifático); 1450 (C=C); 1056 (C-O). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 128**) δ 3,81 (s, 6H); 3,84 (s, 3H); 7,83 (s, 1H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 124**) δ 60,8 (CH_3); 61,0 (CH_3); 86,5 (C); 140,3 (CH); 146,2 (C); 154,3 (C). EM *m/z* (%) (**Espectro 126**): 420 [M+] (100), 405 (23), 362 (12), 278 (11), 263 (14).

*3,3',4,4',5,5'-hexametoxi-1,1'-bifenila (**33**)*. Rendimento de 40 % (1,214 g, 3,635 mmol). Sólido branco; p.f. 120 °C, lit. 124 °C (COMBES, *et al.*, 2002). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 135**) δ 3,91 (s, 18H); 7,49 (s, 4H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 131**) δ 56,4 (CH_3); 61,0 (CH_3); 101,2 (CH); 143,3 (C); 143,7 (C); 152,8 (C).

Dados da literatura: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 100 MHz) δ 3,88 (s, 12H); 3,91(s, 6H); 7,07 (s, 4H) (COMBES, *et al.*, 2002).

4.2.11. 5-iodo-1,2,3-trimetoxibenzeno (**31**)



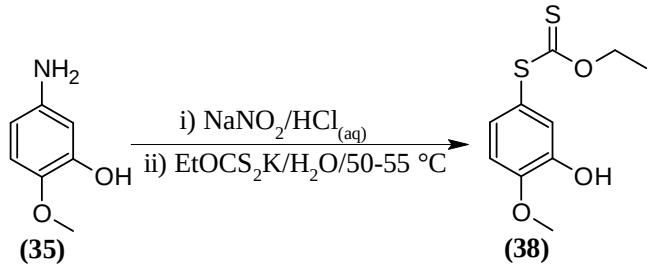
(34) **(31)**

Em um balão adicionou-se **34** (2,00 g, 10,930 mmol) e solução de $H_2SO_{4(aq)}$ 6 % (11 mL), agitou-se e resfriou-se o balão a 0 °C. Em seguida, acrescentou-se $NaNO_2$ (1,115 g, 16,159 mmol) em pequenas porções. Após 1 h de reação a 0 °C, foi adicionado vagarosamente KI (2,175 g, 13,105 mmol) dissolvidos em H_2O destilada (7 mL), a reação prosseguiu por mais 2 h sob forte agitação a 0 °C e acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 8:2, revelador: luz UV e iodo). Após o término da reação, foi adicionado mais H_2O destilada (40 mL) e extraiu em um funil de separação com AcOEt (3x 50 mL), a fase orgânica foi lavada com solução de $Na_2S_2O_{5(aq)}$ 10 % (60 mL) e com solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (60 mL), secou-se sobre $MgSO_4$, eliminou-se o solvente em um evaporador rotativo e depois a pressão reduzida. Obteve-se o composto **31** (2,686 g, 9,139 mmol), com rendimento de 84 %. Sólido branco; p.f. 86 ºC, lit. 83-85 ºC (BANWELL *et al.*,

2006). IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 132**): 3097 (CH aromático); 2997, 2935 e 2831 (CH alifático); 1450 (C=C); 1230 (C-O). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 133**) δ 3,79 (s, 3H); 3,81 (s, 6H); 6,86 (s, 2H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 134**) δ 56,2 (CH_3); 60,7 (CH_3); 86,0 (C); 114,9 (CH); 138,2 (C); 153,9 (C).

Dados da literatura: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3.82 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 6.89 (s, 2H) (BANWELL, *et al.*, 2006). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 56,1 (CH_3); 60,6 (CH_3); 86,0 (C); 114,9 (CH); 138,0 (C); 153,7(C) (BANWELL, *et al.*, 2006).

4.2.12. *O*-etil-*S*-(3-hidroxi-4-metoxifenil)tiossulfito (**38**)

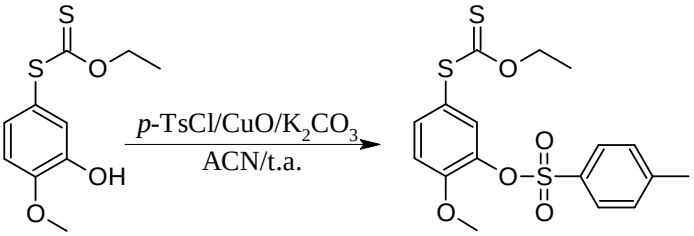


(35) **(38)**

O sal de diazônio foi preparado primeiramente, colocando-se em um balão resfriado em banho de gelo o composto **35** (1,0 g, 7,194 mmol), HCl concentrado (2 mL) dissolvidos em H_2O destilada (5 mL). A seguir, foi adicionado em pequenas porções 597 mg (8,646 mmol) de $NaNO_2$. A mistura continuou sob agitação a 0 °C por 1 h. Em outro balão, acrescentou-se $EtOCS_2K$ (3,453 g, 21,582 mmol) dissolvidos em H_2O destilada (10 mL), então, adicionou-se gota a gota sob agitação a solução contendo o sal de diazônio. A reação foi mantida sob agitação a 50-55 °C por 2 h, sendo monitorada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 1:1, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). Resfriou-se a reação a t.a. e adicionou-se AcOEt (50 mL) e solução de $NaOH_{(aq)}$ 10 % até pH= 8. A mistura foi transferida para um funil de separação, e a fase orgânica foi lavada com solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (50 mL). Secou-se sobre $MgSO_4$, o solvente foi destilado em evaporador rotativo e depois o produto foi seco a pressão reduzida. Obteve-se o composto **38**

(738 mg, 3,020 mmol), com rendimento de 42 %. Óleo amarelo a t.a. RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 136**) δ 1,32 (t, 3H, *J*= 7,1 Hz); 3,91 (s, 3H); 4,59 (q, 2H, *J*= 7,1 Hz); 5,73 (s, 1H); 6,86 (d, 1H, *J*= 8,3 Hz); 6,99 (dd, 1H, J_1= 1,9 Hz, J_2= 8,3 Hz); 7,05 (d, 1H, *J*= 8,3 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 137**) δ 13,5 (CH_3); 55,8 (CH_3); 70,2 (CH_2); 110,7 (CH); 121,0 (CH); 121,7 (C); 127,5 (CH); 145,7 (C); 148,0 (C); 214,3 (C). EM *m/z* (%) (**Espectro 135**): 244 [M+] (10), 184 (27), 169 (34), 155 (47), 141 (100), 113 (57), 60 (72).

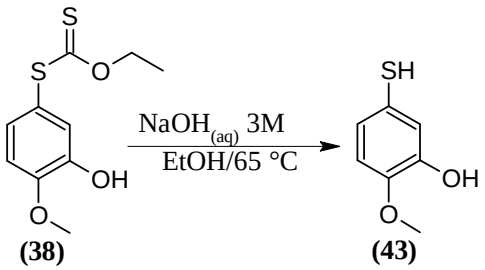
4.2.13. 5-[(etoxissulfinil)tio]-2-metoxifenil-4-metilbenzenossulfonato (**40**)



(38) **(40)**

Em um balão adicionou-se **38** (100 mg, 0,410 mmol) dissolvido em ACN anidra (5 mL) e K_2CO_3 (396 mg, 2,870 mmol), agitou-se por 10 min. A seguir, foram acrescentados *p*-cloreto de tosila (182 mg, 0,820 mmol) dissolvido em ACN anidra (5 mL) e CuO (3 mg, 0,041 mmol). A reação foi agitada a t.a. por 70 h, o consumo do mp acompanhado por ccd (eluente: hexano/AcOEt 9:1, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). A mistura reacional foi transferida para um funil de separação e adiciou-se EtOAc (50 mL), lavou-se a fase orgânica com H_2O destilada (2x 30 mL) e solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (30 mL). Secou-se a fase orgânica sobre $MgSO_4$ e evaporou-se o solvente em evaporador rotativo. O produto foi seco a pressão reduzida. Obteve-se o composto **40** (141 mg, 0,354 mmol), com rendimento de 86 %. Óleo amarelo a t.a. RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 138**) δ 1,34 (t, 3H, *J*= 7,1 Hz); 2,43 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 4,5 (q, 2H, *J*= 7,1 Hz); 6,85 (d, 1H, *J*= 8,2 Hz); 7,29 (m, 4H); 7,74 (d, 2H, *J*= 8,3 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 139**) δ 13,5 (CH_3); 21,6 (CH_3); 55,6 (CH_3); 70,5 (CH_2); 112,8 (CH); 121,3 (C); 128,6 (CH); 129,3 (CH); 130,9 (CH); 132,8 (C); 135,1 (CH); 138,3 (C); 145,2 (C); 153,4 (C); 213,3 (C).

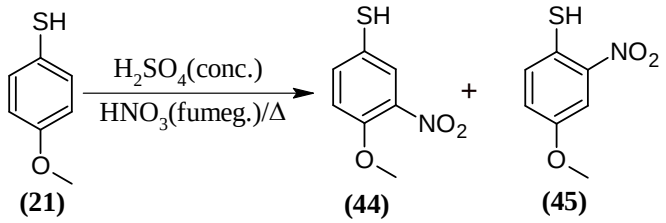
4.2.14. 3-hidroxi-4-metoxibenzenotiol (**43**)



(38) **(43)**

Em um balão adicionou-se **38** (115 mg, 0,471 mmol) e dilui-se em EtOH (15 mL). Sob agitação foi acrescentado solução $NaOH_{(aq)}$ 3 M (19 mL), a reação prosseguiu a 65 °C por 2 h, sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 7:3, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). A reação foi resfriada a t.a. e então adicionou-se uma solução de $HCl_{(aq)}$ 5 % até pH= 4. Transferiu-se a solução para um funil de separação e extraiu-se com AcOEt (2x 40 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O destilada (30 mL), solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (30 mL) e secou-se sobre $MgSO_4$. O solvente foi retirado em evaporador rotativo e o produto foi purificado em coluna cromatográfica do tipo "flash", eluída com hexano/AcOEt 7:3. Obteve-se o composto **43** (35 mg, 0,224 mmol), com rendimento de 48 %. Sólido amarelo; p.f. 44 °C, lit. 41-42 °C (CAMPAIGNE, 1978). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 140**) δ 1,58 (s, 1H); 3,86 (s, 3H); 5,62 (s, 1H); 6,75 (d, 1H, J= 8,4 Hz); 6,97 (dd, 1H,J_1= 8,4 Hz e J_2= 2,1 Hz); 7,08 (d, 1H, J= 2,1 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 141**) δ 56,0 (CH_3); 110,8 (CH); 116,1 (CH); 121,9 (CH); 129,3 (C); 145,8 (C); 146,6 (C).

4.2.15. 3-nitro-4-metoxibenzenotiol (**44**) e 2-nitro-4-metoxibenzenotiol (**45**)



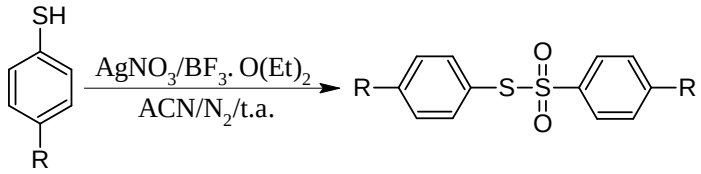
(21) **(44)** **(45)**

Em um balão adicionou-se **21** (1,0 g, 7,132 mmol). O balão foi resfriado a 0 ºC e acrescentou-se uma mistura de H_2SO_4 concentrado (1 mL, 16,689 mmol) e HNO_3 fumegante (0,5 mL, 11,839 mmol), gota a gota. A reação prosseguiu sob agitação a 55 ºC durante 30 min. A mistura reagente foi vertida em H_2O destilada gelada (30 mL), então extraída em um funil de separação com EtOAc (2x 40 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (30 mL), seca sobre $MgSO_4$ e o solvente foi eliminado em evaporador rotativo. O produto bruto foi seco a pressão reduzida. A mistura foi purificada em coluna cromatográfica do tipo "flash", usando como eluente hexano/AcOEt 7:3.

*3-nitro-4-metoxibenzenotiol (**44**)*. Rendimento de 4 % (48 mg, 0,259 mmol). Óleo amarelo a t.a. RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 142**) δ 4,09 (s, 3H); 7,21 (d, 1H, *J*= 9,3 Hz); 8,75 (d, 1H, *J*= 1,2 Hz); 8,44 (dd, 1H,J_1= 9,3 Hz e J_2= 1,2 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 143**) δ 57,4 (CH_3); 113,5 (CH); 121,9 (CH); 128,8 (C); 129,0 (CH); 130,8 (C); 157,2 (C).

*2-nitro-4-metoxibenzenotiol (**45**)*. Rendimento de 5 % (63 mg, 0,341 mmol). Sólido amarelo; p.f. 55 °C, lit. 57 °C, (BOURDAIS, 1996). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 144**) δ 3,95 (s, 3H); 7,05 (d, 1H, *J*= 8,8 Hz); 7,51 (dd, 1H,J_1= 8,8 Hz e J_2= 2,3 Hz); 8,44 (d, 1H,*J*= 8,8 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 145**) δ 56,7 (CH_3); 114,6 (CH); 126,7 (C); 128,5 (CH); 130,8 (C); 137,1 (CH); 152,6 (C).

4.2.16. Procedimento geral para síntese dos ariltiossulfonatos **47**, **48** e **49** com $AgNO_3/BF_3{\cdot}O(Et)_2$



(21) R= OCH_3 **(47) R= OCH_3**
(20) R= CH_3 **(48) R= CH_3**
(19) R= H **(49) R= H**

Em um balão sob atmosfera de N_2 foram adicionados o tiol (7 mmol) dissolvido em ACN anidra (23 mL) e $AgNO_3$ (7,7 mmol). A seguir, acrescentou-se $BF_3.O(Et)_2$ (0,8 mL) vagarosamente na solução. A mistura reacional foi agitada por 17 h a t.a., sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 7:3, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). A reação foi interrompida com água gelada e o pH elevado a 7 pela adição de solução saturada de $NaHCO_{3(aq)}$ cuidadosamente. A solução resultante foi filtrada e o filtrado foi extraído em um funil de separação com AcOEt (3x 25 mL), a fase orgânica foi lavada com H_2O destilada (25 mL) e solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (25 mL). A fase organica foi seca sobre $MgSO_4$ e o solvent foi retirado em evaporador rotativo, o material resultante foi purificado em coluna cromatográfica do tipo “flash”, eluída com uma mistura gradiente de hexano/AcOEt 8:2 (proporção inicial).

*S-(4-metoxifenil)-4-metoxibenzenossulfonotioato (**47**)*. Rendimento de 75 %. Sólido branco, p.f. 84 °C, lit. 84-85 °C (XU *et al.*, 2010). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 147**) δ 3,81 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,83 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 6,86 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 7,25 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H); 7,48 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 148**) δ 55,4 (CH_3); 55,6 (CH_3); 113,7 (CH); 114,8 (CH); 118,8 (C); 129,8 (CH); 134,8 (C); 138,3 (CH); 162,1 (C); 163,4 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 146**): 310 [M^+] (16); 171 (13); 155 (63); 140 (56); 139 (100); 125 (35).

Dados da literatura: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,81 (s, 3 H); 3,85 (s, 3 H); 6,79 (d, 2H, *J*= 9 Hz); 6,82 (d, 2H, *J*= 9 Hz); 7,34 (d, 2H, *J*= 9 Hz); 7,53 (d, 2H, *J*= 9 Hz). (MEYERS *et al.*, 2003).

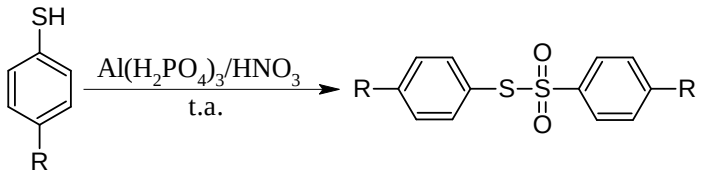
*S-(4-metilfenil)-4-metilbenzenossulfonotioato (**48**)*. Rendimento de 76 %. Sólido branco, p.f. 77-78 °C, lit. 74-75 °C (NAIR e AUGUSTINE, 2003). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 150**) δ 2,36 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 7,13 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H); 7,20 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H); 7,23 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H); 7,44 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 151**) δ 21,4 (CH_3); 21,6 (CH_3); 124,5 (C); 127,5 (CH); 129,3 (CH); 130,1 (CH), 136,4 (CH); 140,4 (C); 142,0 (C); 144,5 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 149**): 278 [M^+] (30); 155 (20); 139 (100); 124 (30); 123 (34); 91 (85).

Dados da literatura: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$/CCl_4 3:1, 300 MHz) δ 2,38 (s, 3 H, Me); 2,42 (s, 3H, Me); 7,18 (d, 2H, *J*= 7,9 Hz, ArH); 7,29 (d, 2H, *J*= 8,0 Hz, ArH); 7,42 (d, 2H, *J*= 8,1 Hz, ArH); 7,56 (d, 2H, *J*= 8,2 Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$/CCl_4 3:1, 75 MHz) δ 21,44; 21,61; 124,93; 127,66; 129,31; 130,14; 136,49; 140,87; 141,85; 144,37.(NAIR e AUGUSTINE, 2003)

*S-fenilbenzenossulfonotioato (**49**)*. Rendimento de 72 %. Sólido branco, p.f. 36-38 °C, lit. 35-37 °C (QUESADA e SCHLESSINGER, 1978). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 153**) δ 7,29-7,49 (m, 7H); 7,56 (m, 3H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 154**) δ 127,5 (CH); 127,8 (C); 128,7 (CH); 129,4 (CH); 131,3 (C); 133,5 (CH); 136,5 (CH); 142,9 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 152**): 250 [M^+] (32); 141 (33); 125 (100); 109 (36); 77 (76).

Dados da literatura: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,37–7,44 (m, 6H); 7,57–7,60 (m, 4H). (LIU e ZHANG, 2003). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 127,50; 127,73; 128,80; 129,50; 133,72; 136,50; 142,83. (BILLARD *et al.*, 1996).

4.2.17. Procedimento geral para síntese dos ariltiossulfonatos **47**, **48** e **49** com $Al(H_2PO_4)_3/HNO_3$



(21) R= OCH_3 **(47) R= OCH_3**
(20) R= CH_3 **(48) R= CH_3**
(19) R= H **(49) R= H**

O catalisador $Al(H_2PO_4)_3$ foi elaborado pela adição de H_3PO_4 85 % (16 mL) em Al_2O_3 (39 mmol) neutro em um cadinho de porcelana. A mistura foi aquecida a 220 °C em mufla por 2 h. A mistura foi levada a um dessecador a vácuo e resfriada a t.a.. O catalisador preparado foi armazenado em um frasco de vidro devidamente fechado. Em um balão contento o tiol (32 mmol) foi adicionado $Al(H_2PO_4)_3$ (0,16 mmol) e HNO_3 concentrado (3 mL). A mistura reacional foi agitada por 24 h a t.a., sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 9:1, revelador: luz UV, iodo e vanilina 1 %). A mistura foi transferida para um funil de separação e adicionou-se AcOEt (70 mL). O pH foi elevado a 7 pela adição cuidadosa de solução saturada de $NaHCO_{3(aq)}$. A fase orgânica foi lavada com H_2O destilada (40 mL), solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (40 mL) e seca sobre $MgSO_4$. O solvente foi retirado em um evaporador rotativo e produto foi purificado em coluna cromatográfica do tipo “flash”, eluída com uma mistura gradiente de hexano/AcOEt 8:2 (proporção inicial).

*S-(4-metoxifenil)-4-metoxibenzenossulfonotioato (**47**)*. Rendimento de 61 %. Sólido branco, p.f. 84 °C, lit. 84-85 °C (XU *et al.*, 2010). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 147**) δ 3,81 (s, 3H); 3,85 (s, 3H); 6,83 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 6,86 (d, *J*= 8,6 Hz, 2H); 7,25 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H); 7,48 (d, *J*= 8,8 Hz, 2H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 148**) δ 55,4 (CH_3); 55,6 (CH_3); 113,7 (CH); 114,8 (CH); 118,8 (C); 129,8 (CH); 134,8 (C); 138,3 (CH); 162,1 (C); 163,4 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 146**): 310 [M^+] (16); 171 (13); 155 (63); 140 (56); 139 (100); 125 (35).

Dados da literatura: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 3,81 (s, 3 H); 3,85 (s, 3 H); 6,79 (d, 2H, *J*= 9 Hz); 6,82 (d, 2H, *J*= 9 Hz); 7,34 (d, 2H, *J*= 9 Hz); 7,53 (d, 2H, *J*= 9 Hz). (MEYERS *et al.*, 2003).

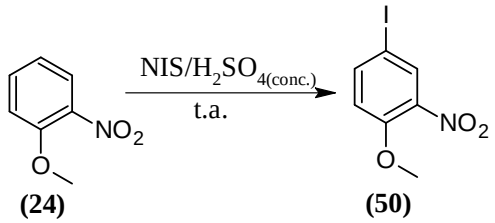
*S-(4-metilfenil)-4-metilbenzenossulfonotioato (**48**)*. Rendimento de 59 %. Sólido branco, p.f. 77-78 °C, lit. 74-75 °C (NAIR e AUGUSTINE, 2003). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 150**) δ 2,36 (s, 3H); 2,41 (s, 3H); 7,13 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H); 7,20 (d, *J*= 8,0 Hz, 2H); 7,23 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H); 7,44 (d, *J*= 8,2 Hz, 2H). ^{13}C NMR ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 151**) δ 21,4 (CH_3); 21,6 (CH_3); 124,5 (C); 127,5 (CH); 129,3 (CH); 130,1 (CH), 136,4 (CH); 140,4 (C); 142,0 (C); 144,5 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 149**): 278 [M^+] (30); 155 (20); 139 (100); 124 (30); 123 (34); 91 (85).

Dados da literatura: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$/CCl_4 3:1, 300 MHz) δ 2,38 (s, 3 H, Me); 2,42 (s, 3H, Me); 7,18 (d, 2H, *J*= 7,9 Hz, ArH); 7,29 (d, 2H, *J*= 8,0 Hz, ArH); 7,42 (d, 2H, *J*= 8,1 Hz, ArH); 7,56 (d, 2H, *J*= 8,2 Hz, ArH). ^{13}C NMR ($CDCl_3$/CCl_4 3:1, 75 MHz) δ 21,44; 21,61; 124,93; 127,66; 129,31; 130,14; 136,49; 140,87; 141,85; 144,37.(NAIR e AUGUSTINE, 2003)

*S-fenilbenzenossulfonotioato (**49**)*. Rendimento de 56 %. Sólido branco, p.f. 36-38 °C, lit. 35-37 °C (QUESADA e SCHLESSINGER, 1978). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 153**) δ 7,29-7,49 (m, 7H); 7,56 (m, 3H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 154**) δ 127,5 (CH); 127,8 (C); 128,7 (CH); 129,4 (CH); 131,3 (C); 133,5 (CH); 136,5 (CH); 142,9 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 152**): 250 [M^+] (32); 141 (33); 125 (100); 109 (36); 77 (76).

Dados da literatura: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 7,37–7,44 (m, 6H); 7,57–7,60 (m, 4H). (LIU e ZHANG, 2003). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 127,50; 127,73; 128,80; 129,50; 133,72; 136,50; 142,83. (BILLARD *et al.*, 1996)

4.2.18. 3-nitro-4-metoxi-iodobenzeno (**50**)

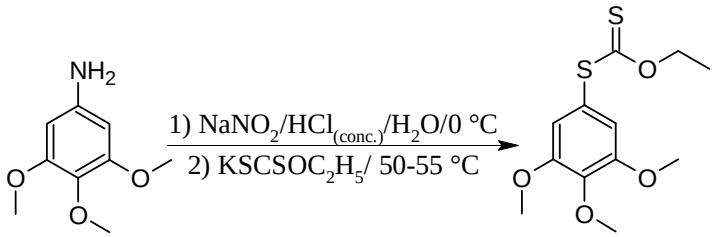


(24) **(50)**

Em um balão adicionou-se H_2SO_4 concentrado (18 mL) e resfriou-se a 0 °C, a seguir, foi acrescentado em pequenas porções o NIS (1,459 g, 6,484 mmol),

agitou-se a mistura durante 30 min a t.a. O balão foi resfriado novamente a 0 °C para a adição de **24** (500 mg, 3,268 mmol). A reação prosseguiu sob agitação a t.a. por 20 min. Adicionou-se H_2O destilada (30 mL) e solução de $Na_2S_2O_{5(aq)}$ 10 % (50 mL). Transferiu-se a mistura para um funil de separação e extraiu-se com DCM (2x 50 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (50 mL) e depois seca sobre $MgSO_4$. O solvente foi eliminado em evaporador rotativo e o produto foi seco a pressão reduzida. Obteve-se o composto **50** (608 mg, 2,179 mmol), com rendimento de 67 %. Sólido amarelo; p.f. 99 °C, lit. 98-99 °C (YUSUBOV e TVERYAKOVA, 2007). IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 156**): 3109, 3074 e 3012 (CH aromático); 2974, 2939 e 2842 (CH alifático); 1596 (C=C); 1515 e 1342 (N=O); 1269 (C-O). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 157**) δ 3,93 (s, 3H); 6,85 (d, 1H, J= 8,8 Hz); 7,79 (dd, 1H, J_1= 8,8 Hz, J_2= 2,2 Hz); 8,10 (d, 1H, J= 2,2 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 158**) δ 56,6 (CH_3); 80,6 (C); 115,5 (CH); 133,9 (CH); 140,3 (C); 142,7 (C); 152,8 (C). EM *m/z* (%) (**Espectro 155**): 279 [M+] (100), 249 (55), 232 (57), 218 (57), 203 (38); 76 (54); 63 (56).

4.2.19. *O*-etil-*S*-(3,4,5-trimetoxifenil)tiossulfito (**51**)



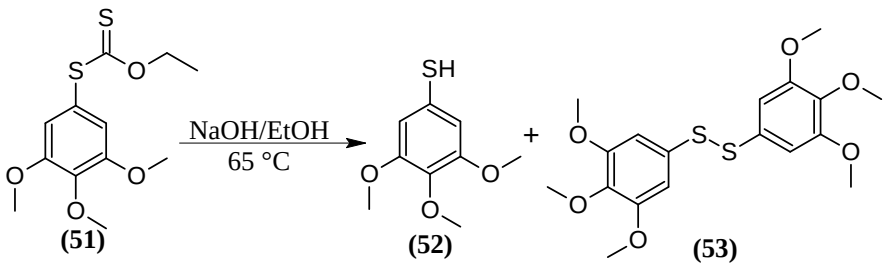
(34) **(51)**

Em um balão contendo **34** (1,0 g, 5,464 mmol) resfriado a 0 °C foi adicionado uma solução de HCl concentrado (1,5 mL) em H_2O destilada (4 mL). Agitou-se a mistura por 1 min e acrescentou-se aos poucos $NaNO_2$ (453 mg (6,567 mmol), a mistura foi agitada durante 10 min a 0 °C. Em outro balão contendo $EtOCS_2K$ (2,623 g, 16,392 mmol) dissolvidos em H_2O destilada (5 mL) foi adicionado gota a gota a solução contendo o sal de diazônio preparada anteriormente. A reação foi aquecida a 50-55 °C durante 40 min, sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 7:3, revelador: luz UV e vanilina 1

%). Resfriou-se a reação a t.a. e adicionou-se uma solução de $NaOH_{(aq)}$ 20 % para elevar o pH a 7. Transferiu-se a mistura para um funil de extração e extraiu-se com AcOEt (2x 30 mL), a fase orgânica foi lavada com H_2O destilada (30 mL) e solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (30 mL) e em seguida seca sobre $MgSO_4$, retirando-se o solvente em um evaporador rotativo. O produto foi purificado em uma coluna cromatográfica do tipo "flash", eluída com uma mistura de hexano/AcOEt 8:2. Obteve-se o composto **51** (972 mg, 3,375 mmol), com rendimento de 62 %. Sólido branco; p.f. 46-47 °C. IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 160**): 3097 (CH aromático); 2997, 2935 e 2835 (CH alifático); 1577 (C=C); 1234 e 1126 (C-O); 1045 (C=S). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 161**) δ 1,33 (t, 3H, *J*= 7,1 Hz); 3,84 (s, 6H); 3,87 (s, 3H); 4,61 (q, 2H, *J*= 7,1 Hz); 6,73 (s, 2H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 162**) δ 13,6 (CH_3); 56,2 (CH_3); 60,9 (CH_3); 70,2 (CH_2); 112,2 (CH); 124,5 (C); 139,6 (C); 153,3 (C); 213,1 (C). EM *m/z* (%) (**Espectro 159**): 288 [M+] (64), 213 (84), 199 (100), 185 (95).

Dados da literatura: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 600 MHz) δ 1,33 (t, *J*= 7,0 Hz, 3H, OCH_2CH_3); 3,84 (s, 6H, OCH_3); 3,86 (s, 3H, OCH_3); 4,60 (q, *J*= 7,1 Hz, 2H, OCH_2); 6,72 (s, 2H, ArH). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 150 MHz) δ 14,6; 57,1; 61,8; 71,2; 113,0; 125,4; 140,4; 154,2; 214,0. (OFFER *et al.*, 2002)

4.2.20. 3,4,5-trimetoxibenzenotiol (**52**) e bis(3,4,5-trimetoxifenil)dissulfeto (**53**)



Em um balão adicionou-se **51** (200 mg, 0,694 mmol) dissolvidos em EtOH (5 mL). A seguir, foi acrescentado solução de $NaOH_{(aq)}$ 3 M (3 mL). A reação foi aquecida a 65 °C por 1 h e 30 min, sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 8:2, revelador: luz UV e vanilina 1 %). A reação foi resfriada a t.a. e adicionou-se uma solução de $HCl_{(aq)}$ 3 % até pH= 3. Transferiu-se a mistura para

um funil de separação e extraiu-se com AcOEt (2x 35 mL), lavou-se a fase orgânica com solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (40 mL) e secou-se sobre $MgSO_4$. O solvente foi retirado em um evaporador rotativo, a mistura foi purificada através de cromatografia em placa preparativa (sílica gel), eluída com uma mistura de hexano/AcOEt 7:3.

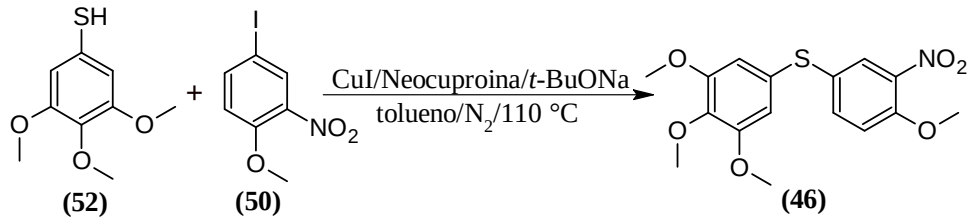
*3,4,5-trimetoxibenzenotiol (**52**)*. Rendimento de 95 % (132 mg, 0,660 mmol). Sólido branco; p.f. 43-44 °C, lit. 45-46 °C (ROBINSON *et al.*, 1964). IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 164**): 3093 e 3001 (CH aromático); 2950, 2931 e 2831 (CH alifático); 2541 (S-H); 1577 (C=C); 1234 e 1126 (C-O). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 165**) δ 3,46 (s, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,81 (s, 6H); 6,50 (s, 2H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 166**) δ 56,1 (CH_3); 60,8 (CH_3); 107,4 (CH); 124,7 (C); 136,5 (C); 153,3 (C). EM *m/z* (%) (**Espectro 163**): 202 [M+2] (6), 201 [M+1] (11), 200 [M+] (93), 185 (100), 157 (35), 149 (37), 125 (24).

Dados da literatura: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 400 MHz) δ 3,46 (s, 1H, SH); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 3,84 (s, 6H, OCH_3); 6,53 (s, 2H) (LLAUGLER *et al.*, 2005).

*bis(3,4,5-trimetoxifenil)dissulfeto (**53**)*. Rendimento de 4 % (6 mg, 0,014 mmol). Sólido branco; p.f. 146 °C, lit. 135-145 °C (DE MARTINO *et al.*, 2004). IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 168**): 3004 (CH aromático); 2989, 2954, 2931 e 2831 (CH alifático); 1577 (C=C); 1234 e 1126 (C-O). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 169**) δ 3,80 (s, 12H); 3,81 (s, 6H); 6,73 (s, 4H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 170**) δ 56,1 (CH_3); 60,9 (CH_3); 106,5 (CH); 132,0 (C); 138,0 (C); 153,4 (C). EM *m/z* (%) (**Espectro 167**): 398 [M+] (36), 200 (60); 199 (100), 185 (56), 157 (20), 125 (18).

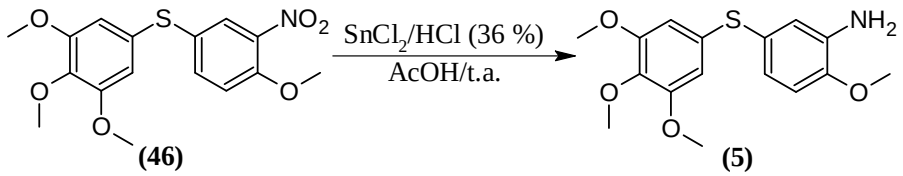
Dados da literatura: RMN de ^1H (DMSO-d_6, 200 MHz): δ 3,31 (s, 6H); 3,73 (s, 12 H); 6,48 (s, 4H) (DE MARTINO *et al.*, 2004).

4.2.21. 1,2,3-trimetoxi-5-[(4-metoxi-3-nitrofenil)tio]benzeno (**46**)



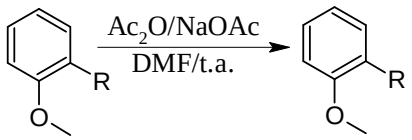
Em um balão sob atmosfera de N_2 foi adicionado *t*-BuONa (176 mg, 1,831 mmol), CuI (23 mg, 0,122 mmol), neocuproína (25 mg, 0,122 mmol), tiol **52** (269 mg, 1,343 mmol) e o iodeto **50** (340 mg, 1,221 mmol) dissolvido em tolueno anidro (37 mL). A mistura reacional foi aquecida por 29 h a 110 ºC, sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 7:3, revelador: luz UV e vanilina 1 %). A mistura foi resfriada e filtrada, e o sólido foi lavado com tolueno. O solvente foi retirado em evaporador rotativo, o material resultante foi purificado por cromatografia em placa preparativa (sílica gel), eluída com uma mistura de hexano/AcOEt 7:3. Obteve-se o composto **46** (124 mg, 0,353 mmol), com rendimento de 29 %. Sólido branco; p.f. 85 °C. IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 171**): 3085 (CH aromático); 2993, 2950, 2850 e 2827 (CH alifático); 1577 (C=C); 1542 e 1284 (N=O); 1230 e 1126 (C-O). RMN de ^1H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 172**) δ 3,79 (s, 6H); 3,84 (s, 3H); 3,94 (s, 3H); 6,59 (s, 2H); 7,02 (d, 1H, *J*= 8,7 Hz); 7,46 (dd, 1H, J_1= 8,7 Hz, J_2= 2,2 Hz); 7,80 (d, 1H, *J*= 2,2 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 173**) δ 56,2 (CH_3); 56,7 (CH_3); 60,9 (CH_3); 109,2 (CH); 114,3 (CH); 127,3 (CH); 128,4 (C); 128,7 (C); 136,0 (CH); 138,2 (C); 139,9 (C); 151,9 (C); 153,7 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 10**): 353 [M+2] (8), 352 [M+1] (19), 351 [M+] (97), 336 (100), 321 (54), 306 (48), 184 (11), 124 (28).

4.2.22. 1,2,3-trimetoxi-5-[(4-metoxi-3-nitrofenil)tio]benzeno (**5**)



Em um balão foi adicionado **46** (108 mg, 0,307 mmol) dissolvidos em AcOH (1,4 mL). A seguir, acrescentou-se gota a gota uma solução de $SnCl_2.H_2O$ (351 mg, 1,849 mmol) dissolvidos em HCl 36 % (0,8 mL). A reação prosseguiu sob agitação a t.a. por 2 h, sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 7:3, revelador: luz UV e vanilina 1 %). O balão reacional foi colocado em banho de gelo e adicionou-se H_2O destilada (3 mL) e solução saturada de $NH_4OH_{(aq)}$ até pH= 7, houve a formação de precipitado. A solução foi filtrada e o precipitado foi suspenso em AcOEt (40 mL), a seguir filtrou-se novamente a solução. A fase orgânica foi lavada com solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ e seca sobre $MgSO_4$. O solvente foi retirado em evaporador rotativo e o produto foi seco a pressão reduzida. Obteve-se o composto **5** (76 mg, 0,236 mmol), com rendimento de 77 %. Sólido branco; p.f. 84-85 °C. IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 179**): 3452 e 3352 (NH_2); 3008 (CH aromático); 2958, 2935, 2908 e 2831 (CH alifático); 1581 (C=C); 1218 e 1126 (C-O). RMN de ^1H ($CDCl_3$ 300 MHz, **Espectro 180**) δ 3,75 (s, 6H); 3,80 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 6,49 (s, 2H); 6,73 (d, 1H, *J*= 8,2 Hz); 6,78 (d, 1H, *J*= 2,0 Hz); 6,82 (dd, 1H, J_1= 8,2 Hz, J_2= 2,0 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 181**) δ 55,5 (CH_3); 56,1 (CH_3); 60,8 (CH_3); 106,8 (CH); 110,8 (CH); 118,8 (CH); 123,1 (CH); 125,6 (C); 132,5 (C); 136,6 (C); 136,7 (C); 147,3 (C); 153,4 (C). EM *m*/*z* (%) (**Espectro 11**): 323 [M+2] (7), 322 [M+1] (19), 321 [M+] (100), 306 (87), 154 (12), 145 (11)..

4.2.23. Procedimento geral para a síntese do acetato de 2-metoxifenila (**55**) e *N*-(2-metoxifenil)acetamida (**58**)



(54) R= OH
(57) R= NH_2

(55) R= OAc
(58) R= NHAc

Em um balão adicionou-se **54** ou **57** (16,110 mmol) solubilizado em DMF, NaOAc (16,110 mmol) e agitou-se a mistura por 15 min. A seguir, acrescentou-se Ac_2O (16,140 mmol) e agitou-se a reação a t.a. por 5 h, sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 8:2, revelador: luz UV). A mistura reacional foi transferida para um funil de separação e extraída com AcOEt (2x 40 mL). A fase orgânica foi lavada com H_2O destilada (2x 30 mL), solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (60 mL) e seca sobre $MgSO_4$. Retirou-se o solvente em evaporador rotativo e secou-se o produto a pressão reduzida.

*Acetato de 2-metoxifenila (**55**)*. Rendimento de 90 %. Óleo incolor a t.a. IV (filme) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 191**): 3070 e 3008 (CH aromático); 2965, 2944 e 2840 (CH alifático); 1765 (C=O); 1258, 1041, 1025 (C-O). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 192**) δ 2,30 (s, 3H); 3,82 (s, 3H); 6,92 (dd, J_1= 7,8 Hz, J_2= 1,4 Hz, 1H); 6,96 (m, 1H); 7,03 (dd, J_1= 7,7 Hz, J_2= 1,7 Hz, 1H); 7,19 (m, 1H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 193**) δ 20,5 (CH_3); 55,7 (CH_3); 112,3 (CH); 120,6 (CH); 122,7 (CH); 126,8 (CH); 139,7 (C); 151,0 (C); 168,9 (C).

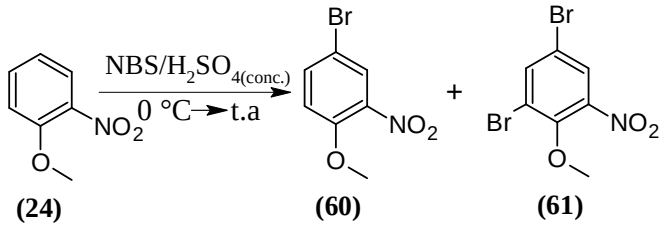
Dados da literatura: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 2,27 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 6,89–7,14 (m, 4H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz) δ 20,28; 55,57; 112,32; 120,52; 122,62; 126,62; 151,03; 168,64 (PARASKAR e SUDALAI, 2006).

*N-(2-metoxifenil)acetamida (**58**)*. Rendimento de 88 %. Sólido branco; p.f. 87 °C, lit. 87-88 °C (FORS *et al.*, 2009). IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 194**): 3246 (N-H); 3194, 3136 e 3020 (CH aromático); 2964 e 2930 (CH alifático); 1658 (C=O); 1253 e 1025 (C-O). RMN de ^1H NMR ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 195**) δ 2,18 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 6,86 (dd, J_1= 7,8 Hz, J_2= 1,4 Hz, 1H); 6,94 (td, $J_{1,2}$= 7,8 Hz, J_3= 1,4 Hz, 1H); 7,02 (td, $J_{1,2}$= 7,8 Hz, J_3= 1,5 Hz, 1H); 7,74 (sl, 1H), 8,34 (dd,

J_1= 7,8 Hz, J_2= 1,5 Hz, 1H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 196**) δ 24,9 (CH_3); 55,6 (CH_3); 109,8 (CH); 119,7 (CH); 121,0 (CH); 123,5 (CH); 127,6 (C); 147,6 (C); 168,1 (C).

Dados da literatura: RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz) δ 2,19 (s, 3H); 3,87 (s, 3H); 6,86 (dd, J_1= 8,1 Hz, J_2=1,5 Hz, 1H); 6,95 (td, J_1= 7,8 Hz, J_2= 1,5 Hz, 1H); 7,03 (td, J_1= 7,5 Hz, J_2= 1,8 Hz, 1H); 7,78 (sl, 1H); 8,35 (dd, J_1= 8,1 Hz, J_2= 1,7 Hz, 1H), RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) δ 25,0; 55,7; 109,9; 119,8; 121,1; 123,7; 127,8; 147,7; 168,3 (FORS *et al.*, 2009).

4.2.24. 4-bromo-1-metoxi-2-nitrobenzeno (**60**) e 1,5-dibromo-2-metoxi-3-nitrobenzeno (**61**) usando NBS/H_2SO_4



(24) **(60)** **(61)**

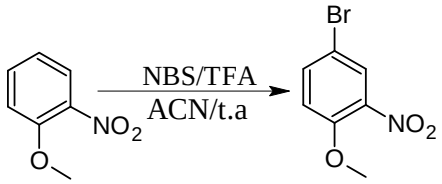
Foi resfriado a 0 °C H_2SO_4 concentrado (8 mL) e então adicionou-se NBS (462 mg, 2,593 mmol) em porções. A mistura foi agitada a t.a. por 30 min até a completa dissolução. A solução foi resfriada novamente para a adição de **24** (200 mg, 1,307 mmol), e a mistura reacional foi agitada por 25 min a t.a., acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 7:3). Em seguida, derramou-se água destilada gelada (20 mL) e lavou-se com solução de $Na_2SO_{3(aq)}$ 10 % (8 mL). A mistura foi extraída com DCM (2x 25 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (20 mL) e seca sobre $MgSO_4$. O solvente foi removido em evaporador rotativo. A mistura foi purificada por cromatografia em placa preparativa (sílica gel), eluída com uma mistura de hexano/AcOEt 8:2.

*4-bromo-1-metoxi-2-nitrobeneno (**60**)*. Rendimento de 26 %. Sólido branco; p.f. 82-83 °C, lit. 84-85 °C (OBERHAUSER, 1997). IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 197**): 3001, 3082 (CH aromatico); 2979, 2944, 2846 (CH alifático); 1518, 1346 (N=O). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 198**) δ 3,93 (s, 3H); 6,97 (d, J= 8,8 Hz, 1H); 7,62 (dd, J_1= 8,8 Hz, J_2= 2,4 Hz, 1H); 7,95 (d, J= 2,4 Hz, 1H). RMN

de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 199**) δ 56,7 (CH_3); 111,8 (C); 115,1 (CH); 128,3 (CH); 136,8 (CH); 140,0 (C); 152,1 (C).

*1,5-dibromo-2-metoxi-3-nitrobenzeno (**61**)*. Rendimento de 39 %. Sólido branco; p.f. 81°C, lit. 80 °C (KHON e KRASSO, 1946). IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 200**): 3082 (CH aromatico); 2954, 2927, 2854 (CH alifático), 1528, 1347 (N=O). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 201**) δ 3,99 (s, 3H); 7,88 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H); 7,92 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 202**) δ 62,7 (CH_3); 116,7 (C); 120,7 (C); 127,2 (CH); 140,0 (CH); 150,1 (C).

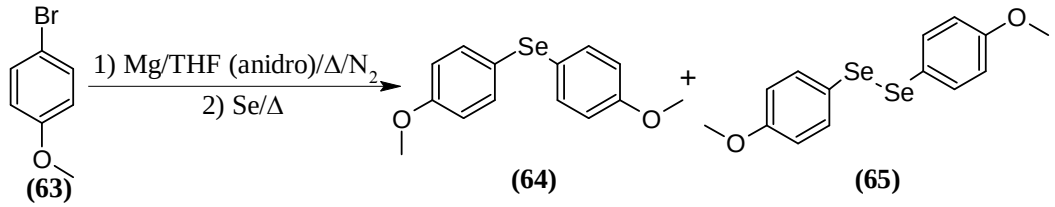
4.2.25. 4-bromo-1-metoxi-2-nitrobenzeno (**60**) usando NBS/TFA



(24) **(60)**

Uma mistura de **24** (1,00 g, 6,536 mmol), NBS (1,28 g, 7,189 mmol) e TFA (0,15 mL, 1,961 mmol) em ACN anidra (26 mL) foi agitada a t.a. por 240 h, sendo acompanhada por ccd (eleuente: hexano/AcOEt 7:3, revelador: luz UV). O solvente foi removido em evaporador rotativo e adicinou-se ao resíduo solução $Na_2SO_{3(aq)}$ 5 % (30 mL). A mistura foi extraída com AcOEt (2x 30 mL), a fase organica foi lavada com H_2O destilada (30 mL) e solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (30 mL). Obteve-se o composto **60** (1,51 g, 6,511 mmol), com rendimento de 100 %, sólido branco; p.f. 82-83 °C, lit. 84-85 °C (OBERHAUSER, 1997). IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 197**): 3001, 3082 (CH aromatico); 2979, 2944, 2846 (CH alifático); 1518, 1346 (N=O). RMN de ^1H ($CDCl_3$, 300 MHz, **Espectro 198**) δ 3,93 (s, 3H); 6,97 (d, *J*= 8,8 Hz, 1H); 7,62 (dd, J_1= 8,8 Hz, J_2= 2,4 Hz, 1H); 7,95 (d, *J*= 2,4 Hz, 1H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz, **Espectro 199**) δ 56,7 (CH_3); 111,8 (C); 115,1 (CH); 128,3 (CH); 136,8 (CH); 140,0 (C); 152,1 (C).

4.2.26. 1,1'-selenobis(4-metoxibenzeno) (**64**) e bis(4-metoxifenil)disselano (**65**)



Dissolveu-se **63** (1,0 g, 5,347 mmol) em THF anidro (6 mL). Parte desta solução (1 mL) foi adicionado em um balão contento Mg metálico em fita (180 mg, 7,397 mmol) sob atmosfera de N_2. Um pequeno cristal de iodo foi adicionado para iniciar a reação. A seguir, a mistura foi agitada por alguns min até a descoloração do iodo na reação. A solução restante do brometo **63** foi acrescentada rapidamente gota a gota para sustentar um refluxo suave na reação. Manteve-se a reação sob refluxo durante 1 h, sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 9:1, revelador: luz UV). A mistura reacional foi resfriada a t.a., adicinou-se Se em pó (422 mg, 5,347 mmol) e agitou-se sob refluxo por 3 h. Resfriou-se a mistura a 0 °C e acrescentou-se solução saturada de $NH_4Cl_{(aq)}$ (5 mL). A solução foi filtrada em Celite, depois lavou-se a Celite com solução saturada de $NH_4Cl_{(aq)}$ (25 mL) e Et_2O (60 mL). Transferiu-se a mistura para um funil de extração e separou-se a fase orgânica, sendo lavada com solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (40 mL) e seca sobre $MgSO_4$. A mistura foi purificada através de cromatografia em placa preparativa (sílica gel), sendo eluída com uma mistura de hexano/AcOEt 9,5:0,5.

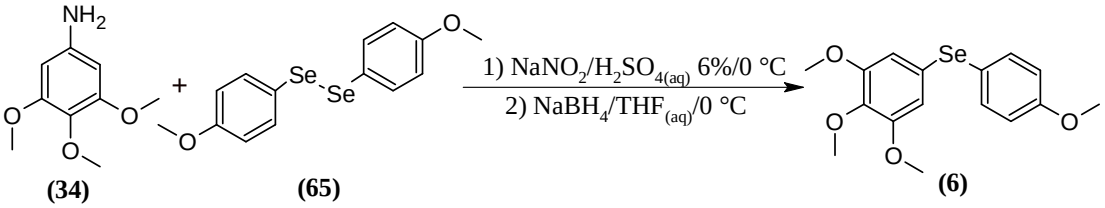
*1,1'-selenobis(4-metoxibenzeno) (**64**)*. Rendimento de 21 % (163 mg, 0,556 mmol). Sólido branco; p.f. 55 °C, lit. 54-55 °C (POTAPOV *et al.*, 2009). IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 203**): 3079, 3050 e 3005 (CH aromático); 2963, 2940 e 2841 (CH alifático), 1247 e 1030 (C-O). RMN de ^1H ($CDCl_3$ 500 MHz, **Espectro 204**) δ 3,77 (s, 6H); 6,80 (d, 4H, *J*= 8,0 Hz); 7,39 (d, 4H, *J*= 8,0 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz, **Espectro 205**) δ 55,2 (CH_3); 114,9 (CH); 122,0 (C); 134,5 (CH); 159,1 (C). RMN de ^{77}Se ($CDCl_3$ 95 MHz, **Espectro 206**) δ 390,1. EM *m/z* (%) (**Espectro 12**): 294 [M+] (7); 279 (3); 214 (28); 199 (18); 167 (18); 149 (100); 107 (8); 71 (27); 57 (33).

Dados da literatura: RMN de ^{1}H (CCl_4, 400 MHz) δ 3,72 (6H, CH_3O); 6,69 (d, CH, *J* = 7,4 Hz, 4H); 7,28 (d, CH, *J* = 7,4 Hz, 4H). RMN de ^{13}C (CCl_4, 100 MHz) δ 158,85 (C4), 135,24 (C2), 122,04 (C1), 114,53 (C3), 54.49 (CH_3O) (POTAPOV *et al.*, 2009).

bis(4-metoxifenil)disselano ***(65)***. Rendimento de 14 % (134 mg, 0,360 mmol). Sólido amarelo; p.f. 46 °C. IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 208**): 3098, 3055 e 3014 (CH aromático); 2963, 2936 e 2838 (CH alifático), 1242 e 1020 (C-O). RMN de ^{1}H ($CDCl_3$ 500 MHz, **Espectro 209**) δ 3,79 (s, 6H); 6,79 (d, 4H, *J*= 7,5 Hz); 7,49 (d, 4H, *J*= 7,5 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz, **Espectro 210**) δ 55,2 (CH_3); 114,7 (CH); 121,9 (C); 135,4 (CH); 160,0 (C). RMN de ^{77}Se ($CDCl_3$ 95 MHz, **Espectro 211**) δ 505,9. EM *m*/*z* (%) (**Espectro 13**): 376 [M+4] (11); 374 [M+2] (35); 372 [M+] (32); 214 (12); 187 (100); 185 (53); 172 (20); 144 (13); 108 (23). HREI+, **Espectro 207**: massa calculada: 373,9324, encontrada: 373,9344 (100 %).

Dados da literatura: RMN de ^{1}H ($CDCl_3$, 200 MHz) δ 7,53 (d, *J*= 8,8 Hz, 4H); 6,83 (d, *J*= 8,8 Hz, 4H); 3,80 (s, 3H). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 50 MHz) δ 160,03; 138,15; 135,43; 114,70; 55,29 (SINGH *et al.*, 2010).

4.2.27. 1,2,3-trimetoxi-5[(4-metoxifenil)seleno]benzeno (**6**)



(34) **(65)** **(6)**

O sal de diazônio foi preparado pela adição de $NaNO_2$ (62 mg, 0,894 mmol) em pequenas porções para uma mistura da amina **34** (111 mg, 0,605 mmol) em solução de $H_2SO_{4(aq)}$ 6 % (0,6 mL) mantida a 0 °C. A reação foi agitada durante 1 h a 0 °C e depois armazenada sob essa temperatura. A próxima etapa foi a redução do diarildisselenado **65** (90 mg, 0,242 mmol) com $NaBH_4$ (27 mg, 0,726 mmol) em THF não tratado (5 mL), seguido pela adição da solução contento o sal

de diazônio previamente preparado. A reação inicialmente foi agitada a 0 °C por 30 min e depois a t.a. por 17 h, sendo acompanhada por ccd (eluente: hexano/AcOEt 8:2, revelador: luz UV). Adicionou-se H_2O destilada (30 mL) e transferiu-se a mistura para um funil de separação, extraiu-se com AcOEt (2x 30 mL). A fase orgânica foi lavada com solução saturada de $NaCl_{(aq)}$ (30 mL) e seca sobre $MgSO_4$, o solvente foi removido em um evaporador rotativo. O produto foi purificado por cromatografia em placa preparativa (sílica gel), eluída com hexane/EtOAc 8:2. Obteve-se o composto **6** (36 mg, 0,102 mmol), com rendimento de 21 %. Sólido branco; p.f. 121 °C. IV (KBr) ν_{max}/cm^{-1} (**Espectro 213**): 3001 (CH aromático); 2965, 2931 e 2831 (CH alifático). RMN de ^1H ($CDCl_3$ 500 MHz, **Espectro 204**) δ 3,75 (s, 6H); 3,79 (s, 3H); 3,80 (s,3H); 6,60 (s, 2H); 6,84 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz); 7,47 (d, 2H, *J*= 8,7 Hz). RMN de ^{13}C ($CDCl_3$, 125 MHz, **Espectro 205**) δ 55,2 (CH_3); 56,1 (CH_3); 60,8 (CH_3); 108,9 (CH); 115,0 (CH); 120,5 (C); 126,7 (C); 135,7 (CH); 137,1 (C); 153,5 (C); 159,6 (C). RMN de ^{77}Se ($CDCl_3$ 95 MHz, **Espectro 206**) δ 417,5. (**Espectro 14**): 354 [M+] (50); 339 (14); 274 (55); 259 (100); 231 (17); 199 (15). HREI+, **Espectro 212**: massa calculada: 354,0370, encontrada: 354,0387 (100 %).

4.3. Ensaios biológicos

4.3.1. Ensaios antitubulínicos e inibição competitiva pela ligação com a colchicina

Os ensaios antitubulínicos e de inibição da ligação da colchicina na tubulina foram realizados no National Cancer Institute (NCI) em Frederick – EUA sob a coordenação do Prof. Dr. Ernest Hamel. Os ensaios antitubulínico e de ligação da [^{3}H]colchicina foram feitos com tubulina de cérebro bovino homogeneizadas por eletroforese (HAMEL e LIN, 1984). O ensaio de montagem (HAMEL, 2003) foi realizado com 10 mM (1,0 mg/mL) de tubulina em glutamato monossódico 0,8 M (pH 6,6 com HCl de solução estoque a 2,0 M), 0,4 mM GTP, e 4% (v/v) de DMSO (como solvente). A tubulina e diferentes concentrações dos compostos **5**, **7**-**15**, **46**, **53**, **64**, **65** e **6** foram pré-incubadas sem GTP por 15 min a 30 °C, as amostras foram colocadas no gelo, e GTP foi adicionado. As amostras foram transferidas para cubetas a 0 °C analisadas em espectrofotômetros Beckman DU7400 e DU7500 de gravação equipado com controladores de temperatura eletrônico. Depois das linhas de base serem estabelecidas em 350 nm, a temperatura foi elevada a 30 °C (menos de 1 min), e a turbidez da amostra foi seguida por 20 min. A IC_{50} foi a concentração dos compostos que reduziram a leitura da turbidez de 20 min em 50% em relação a uma mistura reacional controle sem o composto.

O ensaio de inibição competitiva pela ligação com a colchicina na tubulina foi descrito detalhadamente por Verdier-Pinard e colaboradores em 1998 (VERDIER-PINARD *et al.*, 1998). As misturas reacionais continham um sistema tampão de estabilização da tubulina (VERDIER-PINARD *et al.*, 1998) e 1,0 mM (0,1 mg/mL) de tubulina, 5,0 mM de [^{3}H]colchicina (da Perkin–Elmer), compostos testados a 1,0, 5,0, ou 50 mM em uma concentração final em DMSO de 5% (v/v). Um volume de 0,1 mL de cada mistura reacional foi incubado por 10 min a 37 °C, no momento em que a reação encontra-se de 40-50% completada, na ausência do composto. As reações foram interrompidas com a adição de 3 mL de H_2O gelada, e cada mistura reacional diluída foi filtrada através de dois filtros empilhados de DEAE-celulose da Whatman. A quantidade de colchicina radiomarcada vinculada à tubulina adsorvida aos filtros foi determinada em um contador de cintilação.

4.3.2. Ensaio citotóxico sobre linhagens de células cancerígenas realizado na UFMS

Esse ensaio de atividade citotóxica foi realizado pela doutoranda Danielle Bogo sob a coordenação da Profa. Dra. Maria de F. C. de Matos no CCBS da UFMS. A inibição do crescimento celular, um indicador da citotoxicidade, causada pelos compostos que estão sendo avaliados quanto à atividade antineoplásica, foram visualizados em células 786 (carcinoma de rim), MCF7 (carcinoma de mama), HT-29 (carcinoma de cólon) e PC-3 (carcinoma de próstata). As linhagens foram doadas pelo Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas, CPQBA-Unicamp.

As células foram cultivadas em frascos estéreis na presença de meio de cultura RPMI 1640, contendo 5 % de soro fetal bovino, 100 U/mL de penicilina, 0,1 mg/mL de estreptomicina e 0,25 µg/mL de anfotericina B e mantidas a 37 °C a uma umidade de 5 % em atmosfera de CO_2. Uma vez que estas células são aderentes, é necessário fazer a remoção dessas com a solução de tripsina (0,25% + EDTA 1 mM) em tampão PBS, pH 7,4. Em seguida, foram transferidas para tubos cônicos contendo meio de cultura completo. Após centrifugação a baixa rotação, o meio de cultura e a tripsina foram desprezados e as células ressuspendidas em pequeno volume de meio completo. Foi feita a contagem com uma aliquota dessas células em uma câmara de Neubauer e coradas com Trypan Blue® e diluídas para dar uma densidade final de 100.000 cel/mL (1×10^5 cel/mL). Um volume de 100 µL (10.000 cel/poço ($1x\ 10^4$ cel/poço)) da suspensão celular foi colocado em cada poço de uma placa contento 96 poços.

Após 20 horas, foram adicionadas diferentes concentrações (0,25, 2,5, 25 e 250 µg/mL) dos compostos **7**-**15**, cada uma em triplicata, em soluções de DMSO, de tal forma que a concentração final deste solvente, não excedesse 0,4% (v/v). Em todos os testes foi utilizado como controle positivo doxorrubicina. Todas as placas foram novamente mantidas na mesma incubadora a 37 °C, até o final do período de exposição das células aos compostos-teste (48 h). O teste de citotoxicidade adotado baseia-se na coloração das proteínas, pelo corante sulforodamina B (SRB, Sigma) (SKEHAN *et al.*, 1990). Este corante possui dois

grupos sulfônicos, e liga-se às proteínas das células fixadas na placa, cujas proteínas são precipitadas pelo ácido tricloro acético (TCA – Sigma). E deste modo, em 48 horas o meio foi removido e substituído por 100 μL de TCA 40% por 30 min. As placas foram incubadas por 30 min a 4 °C. A solução TCA foi removida e as placas lavadas 5 vezes com água corrente. Adicionou-se 50 μL de SRB 0,1% (diluída em ácido acético 1%) e novamente incubada por 30 min a t.a. Após a remoção da solução de SRB, as placas foram lavadas 4 vezes com AcOH 1% e secas, sendo adicionado a seguir Tris Base 10 mM (Sigma). Depois da completa dissolução, a absorbância foi medida a 540 nm em leitor de microplacas. A inibição de crescimento - IC (%) de cada amostra-teste foi calculada (MONKS *et al.*, 1991) utilizando-se programa Microsoft Office Excel 2007. A dose que inibe 50% do crescimento celular (IC_{50}) foi determinada graficamente em programa para gráficos e análises de dados Microcal Origin Versão 6.0 e Microsoft Office Excel 2007.

4.3.3. Ensaio citotóxico sobre linhagens de células cancerígenas realizado no NCI

Esse ensaio de citotoxicidade foi realizado no National Cancer Institute (NCI) em Frederick – EUA sob a coordenação do Prof. Dr. Ernest Hamel. As células humanas de câncer mama MCF-7 foram obtidos do NCI pelo programa de *screening* de drogas. Elas foram cultivadas em cultura monocamada no meio RPMI 1640 suplementado com 5% de soro fetal bovino e L-glutamina (2 mM) em atmosfera de 5% CO_2 umidificado a 37 °C. Os compostos foram dissolvidos em DMSO, adicionados em concentrações variadas, com uma concentração final de DMSO a 1% (v/v). Os compostos foram adicionados à células que haviam sido semeadas em placas de 96 poços 24 h antes, a incubação continuou por 48 h. As células foram fixadas com 5% (m/v) de ácido tricloroacético, e as proteínas celulares foram coradas com sulforodamina B (MONKS *et al.*, 1991). As leituras das placas foram realizadas em um leitor de placas Molecular Devices (Spectra Max 340). A IC_{50} foi a concentração de compostos que reduziu o crecimento da proteína celular após 96 h em 50%.

4.3.4. Ensaio sobre formas promastigotas de *Leishmania braziliensis*

Os ensaios foram realizados no Laboratório de Parasitologia no Departamento de Análises Clínicas, Toxicológicas e Bromatológicas da USP de Ribeirão Preto-SP sob a coordenação do Prof. Dr. Sérgio Albuquerque.

Primeiramente formas promastigotas de *L. braziliensis* foram cultivadas a 22 ºC, em meio 199 suplementado com 5% de soro bovino fetal, penicilina e estreptomicina. As formas promastigotas ($1x10^7$/mL) obtidas do cultivo em fase logarítmica foram colocadas em placas de 96 poços a 22 ºC, onde as várias concentrações dos compostos **7**-**15** (0,5, 2, 8, 32 µM) foram adicionadas, sendo as amostras avaliadas após 24 h. Após esse período, a avaliação da atividade foi realizada pela técnica colorimétrica de oxidação do MTT (sal de tetrazólio) (MUELAS-SERRANO *et al.*, 2000). O controle positivo usado foi a afotericina B (nas mesmas concentrações dos compostos testados), no qual DMSO a 1% em solução fisiológica foi usado como controle negativo. Os ensaios foram realizados em triplicata e expressos em porcentagem de atividade (% AE) de acordo com a seguinte fórmula, para a técnica de oxidação por MTT:

%AE = {1-[(AE-CP)/(CN-CP)]} x 100 onde:

AE = absorbância dos poços tratados;

CP= absorbância dos poços contendo meio de cultura;

CN=absorbância dos poços contendo controle negativo.

Os valores de absorbância foram obtidos em leitor de microplacas Sunrise Tecan no comprimento de onda 570 nm. Os experimentos foram realizados em triplicata.

4.3.5. Ensaios sobre larvas de *Anagasta kuehniella*

Os ensaios sobre as larvas de *A. kuehniella* foram realizados no Laboratório de Purificação de Proteínas e suas Funções Biológicas (Departamento de Tecnologia de Alimentos e Saúde Pública, CCBS-UFMS) pelo aluno de doutorado em Ecologia (UFMS) Fernando Gonçalves e a aluna de

iniciação científica Daniele Sassaki (acadêmica do curso de Ciências Biológicas-UFMS) sob a supervisão da Profa. Dra. Maria Ligia Rodrigues Macedo.

4.3.5.1. *Insetos*

Uma cultura de traças da farinha (*Anagasta kuehniella* (Zeller); Phycitinae, Pyralidae, Lepidoptera) foi originalmente fornecida pelo Dr. J. R. P. Parra (Laboratório de Biologia dos Insetos, Escola Superior de Agronomia ‘‘Luiz de Queiroz’’, USP, Piracicaba-SP). Os insetos foram armazenados a 28 °C, a uma umidade relativa de 65–75 % (16 h, fotofase) e rotineiramente mantidos em uma dieta padrão de germe de trigo.

4.3.5.2. *Bioensaio - Ensaio in vivo*

Para as larvas neonatas de *A. kuehniella* foram oferecidas dietas artificiais segundo a metodologia de PARRA (PARRA, 1996). Na preparação das dietas para a determinação do peso e sobrevivência larval foram utilizados concentrações de 1 % dos compostos **9**, **12**, **15**, **47** e **48**. Para o experimento de determinação da DL_{50} e WD_{50} dos compostos **47** e **48** foram utilizados concentrações de 0,05, 0,1 e 0,2 %. Dietas isentas dos compostos foram usadas como tratamentos controle. Os insetos *A. kuehniella* foram mantidos em uma sala de criação a temperatura de 28 ± 1ºC, umidade relativa de 65 - 75% e fotofase de 14 h. Cada tratamento foi composto por 15 repetições, contendo 5 lagartas neonatas (n = 75). Ao atingirem o 4° instar de desenvolvimento, os parâmetros de sobrevivência e peso médio das larvas foram determinados

4.3.5.3. *Análise estatística*

Os dados obtidos com as diferentes etapas do bioensaio, assim como nos ensaios bioquímicos, foram submetidos ao teste de Tukey ao nível de 5 % de probabilidade (ANOVA).

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Foram sintetizados nove análogos da CA-4 contendo o átomo de enxofre ligado à posição C-4 do anel A, sendo três sulfetos (**7**, **8**, e **9**), três sulfóxidos (**10**, **11** e **12**) e três sulfonas (**13**, **14** e **15**), gerados em bons rendimentos. Apenas os compostos **7** e **13** são conhecidos na literatura, porém, foram obtidos por procedimentos diferentes dos apresentados neste trabalho.

Na síntese dos análogos contendo o átomo de enxofre ligado a posição C-5 do anel A. A primeira rota sintética elaborada para a preparação de **4** não foi eficiente na obtenção do intermediário **41**. A segunda rota para síntese de **4** e **5**, também não foi completada pois o intermediário **44** foi obtido com pouca massa inviabilizando o prosseguimento das demais etapas. A terceira rota culminou na preparação de dois análogos, com o grupo nitro (**46**) e a amino (**5**) na posição C-3', obtidos em bons rendimentos. Na preparação dos análogos contendo o átomo de selênio ligado a posição C-5 do anel A, não foi possível preparar análogos com contendo os grupos amino e nitro na posição C3', contudo obteve-se o análogo **6**.

Os análogos **46**, **5** e **6** ainda não foram descritos na literatura. Novas metodologias ainda serão testadas visando a preparação do análogo **4** a partir da amina (**5**). Adicionalmente, foram sintetizados três ariltiossulfonatos (**47**, **48** e **49**) através de reações não descritas para a obtenção destas substâncias. Essa descoberta foi advinda de tentativas de nitração de tióis. O uso de $AgNO_3$ com $BF_3{\cdot}Et_2O$, proporcionou rendimentos maiores (72-76 %) que o uso de $Al(H_2PO_4)_3$ com HNO_3 (56-61 %), e as reações levaram a misturas de fácil purificação.

Os análogos **7**-**15** não mostraram atividade citotóxica significativa sobre as linhagens de células cancerígenas testadas e somente o análogo **9** apresentou uma atividade antitubulínica significativa mas, considerada fraca (IC_{50}= 16 ± 2 μM). A mudança da posição de ligação do átomo enxofre no anel A refletiu em uma diminuição expressiva da atividade antitubulínica quando comparada com os análogos sintetizados em trabalhos anteriores (BARBOSA *et al.*, 2009). Essa alteração afetou também a posição dos grupos metoxila no anel A, que são essenciais para a atividade, modificando a conformação ativa dos compostos (CUSHMAN *et al.*, 1991; CUSHMAN *et al.*, 1992).

Nos ensaios de atividade leishmanicida, observou-se que o sulfeto **7** (IC_{50}= 14,3 μM) e o sulfóxido **12** (IC_{50}= 15,2 μM) foram mais ativos quando comparados ao padrão. Esse estudo mostra um novo caminho para o planejamento de protótipos de fármacos para o combate ao parasita de *L. brazilienses*.

No estudo sobre o efeito dos compostos **9**, **12** e **15** em larvas do inseto *A. kuehniella* foi possível concluir que estes não foram importantes na inibição da sobrevivência das larvas. Apenas o sulfeto **9** e o sulfóxido **12** apresentaram interferência no peso das larvas, resultando em uma diminuição de 48 e 53 %, respectivamente. Apesar de os compostos **9** e **12** não se mostrarem tão ativos, estudos de modificações estruturais nessa classe de compostos podem levar ao aumento da atividade.

A análise citotóxica na linhagem MCF7 dos compostos **5**, **46**, **53**, **64**, **65** e **6**, mostrou que **53**, **64**, **65** (IC_{50}> 10.000 nM) e **46** (IC_{50}= 1.000 nM) são inativos. Os análogos **6** (IC_{50}= 10 nM) e **5** (IC_{50}= 8 ± 3 nM) foram os mais ativos, sendo a atividade de **5** comparada a da CA-4 (IC_{50}= 6 ± 3 nM).

Quanto à atividade antitubulínica, o diarilsselenado **64** não foi considerado ativo (IC_{50}> 20 μM). O dissulfeto **53** apresentou uma atividade antitubulínica moderada (IC_{50}= 5,4 ± 0,4 μM) e uma inibição da colchicina muito baixa (9,0 ± 1 % em 5 μM de inibidor), talvez pela a ausência de grupos mais polares. Contudo, essa análise pode ser interessante para a pesquisa de novos análogos com o grupo espaçador dissulfeto. Adicionalmente, o grupo disselênio em **65** seria outra alternativa, já que apresentou uma atividade antitubulínica forte (1,7 ± 0,06 μM) mesmo sem todos os grupos necessários para uma potente atividade. O análogo **46** também mostrou uma atividade antitubulínica forte (2,8 ± 0,3 μM), mas de concentração superior a CA-4, sendo a inibição da ligação da colchicina moderada (58 ± 0.9 % a 5 μM de inibidor), mostrando que este grupo não foi muito eficiente na ligação ao sítio ativo na tubulina.

O análogo **5** foi mais ativo (IC_{50}= 0,74 ± 0,04 μM) que a CA-4 e a inibição da ligação da colchicina foi mais potente (95 ± 0,1 % a 5 μM e 74 ± 0,5% a 1 μM). Esta substância é muito promissora para o desenvolvimento de fármacos, considerando também a sua alta atividade citotóxica.

O análogo **6** foi o mais ativo dentre todos aqueles testados (IC_{50}= 0,62 ± 0,08 μM) e sua IC_{50} se mostrou menor que a CA-4, a inibição da ligação da colchicina foi considerada eficiente (94 ± 0,06 % a 5 μM e 74 ± 1 % a 1 μM). Esse composto, portanto, sinaliza ser um protótipo muito propício para o desenvolvimento de fármacos, visto que foi ativo para a linhagem de células tumorais MCF7. Ainda são necessários estudos para a inserção de grupos como NH_2 e OH em C-3', o que poderia potencializar ainda mais essa atividade.

O ensaio inseticida dos ariltiossulfonatos revelou que o composto **47** (DL_{50}= 0,10 % (m/m) e WD_{50}= 0,08 % (m/m)) e **48** (DL_{50}= 0,20 % (m/m) e WD_{50}= 0,12 % (m/m)) se mostraram muito tóxicos para as larvas de *A. kuehniella*. Ambos os compostos podem ser posteriormente utilizados na formulação de inseticidas para o combate dessas larvas.

6. CONCLUSÃO

Este estudo contribui de forma significativa para a elaboração de novos protótipos de fármacos no combate a tumores cancerígenos e inseticidas, consolidando as linhas de pesquisas nas áreas de síntese de compostos biologicamente ativos no grupo SINTMOLB e firmando parcerias com grupos de pesquisas nacionais e internacionais. Dessa forma, a pesquisa realizada em nosso estado terá impactos em nível internacional. Os resultados advindos desse trabalho serão divulgados na forma de artigos em periódicos indexados.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AIST: Integrated Spectral Database System of Organic Compounds: http://riodb01.ibase.aist.go.jp/sdbs/cgi-bin/cre_index.cgi?lang=eng, acessado em 04/02/2011.

ALBERTS, B., JOHNSON, A., LEWIS, J., RAFF, M., ROBERTS, K., WALTER, P., **Biologia Molecular da Célula**, 4ª ed., Artmed, Porto Alegre, **2004**.

ALLOATTI, D.; GIANNINI, G; CABRI, W.; LUSTRATI, I; MARZI, M.; CIACCI, A.; GALLO, G.; TINTI, M. O.; MARCELLINI, M.; RICCIONI, T.; GUGLIELMI, M. B.; CARMINATI, P.; PISANO, C. *Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, *51*, 2708.

ANDRALOJC, P. J.; RYAN, J. E.; PARRY, M. A. J.; KEYS, A. J. *Biochemical Journal* **1996**, *316,* 389.

BABU, B.; LEE, M.; LEE, L.; STROBEL, R.; BROCKWAY, O.; NICKOLS, A.; SJOHOLM, R.; TZOU, S.; CHAVDA, S.; DESTA, D.; FRALEY, G.; SIEGFRIED, A.; PENNINGTON, W.; HARTLEY, R. M.; WESTBROOK, C.; MOOBERRY, S. L.; KIAKOS, K.; HARTLEY, J. A.; LEE, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 2359.

BAERLOCHER, F. J.; BAERLOCHER, M. O.; CHAULK, C. L.; LANGLER, R. F.; MACQUARRIE, S. L. *Australian Journal of Chemistry* **2000**, *53*, 399.

BANDGAR, B. P.; PANDIT, S. S. *Journal of Sulfur Chemistry* **2004**, *25*, 347.

BANWELL, M. G., HAMEL, E.; HOCKLESS, D. C. R.; VERDIER-PINARD, P.; WILLISA, A. C.; WONGA, D. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006**, *14*, 4627.

BARBOSA, E. G.; BEGA, L. A. S.; BEATRIZ, A.; SARKAR, T.; HAMEL, E.; DO AMARAL, M. S.; DE LIMA, D. P. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *44*, 2685.

BATES, C.G., GUJADHUR, R. K.; VENKATARAMAN, D. *Organic Letter*, **2002**, *4*, 2803.

BELL, K. H. *Australian Journal of Chemistry* **1985**, *38*, 1209.

BHARADWAJ, S. K.; HUSSAIN, S.; KAR, M.; CHAUDHURI, M. K. *Catalysis Communications* **2008**, *9*, 919.

BILLARD, T.; LANGLOIS, B. R.; LARGE, S.; ANKER, D.; ROIDOT, N.; ROURE, P. *Journal of Organic Chemistry* **1996**, *61*, 7545.

BORDWELL, F. G.; MCKELLIN, W. H. *Journal of the American Chemical Society* **1951**, *73*, 2251.

BOURDAIS, J. **Thiophenols, phenylthiosuccinic acids, and dihydrobenzothiazinonylacetic acids.** FR 1443917 (A), **1996**.

CAI, MING-T.; LV, GUANG-S.; CHEN, JIU-X.; GAO, WEN-X.; DING, JIN-C.; WU, HUA-Y. *Chemistry Letters* **2010**, *39*, 368.

CAMPAIGNE, E.; *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1978**, *15*, 1351.

CARPINO, L. A.; COHEN, B. J.; LIN, YAO-Z.; STEPHENS JR., K. E.; TRIOLO, S. A. *Journal of Organic Chemistry* **1990**, *55*, 257.

CARVALHO, P.; TIRNAUER, J. S.; PELLMAN, D. *Trends in Cell Biology* **2003**, *13*, 229-237.

CASTANET, A., COLOBERT, F. & BROUTIN, P. *Tetrahedron Letters* **2002**, *43*, 5047.

CHAIKOVSKII, V. K.; SKOROKHODOV, V. I.; FILIMONOV, V. D. *Russian Journal of Organic Chemistry* **2001**, *37*, 1503.

CHAPLIN, D. J.; PETTIT, G. R.; PARKINS, C. S.; HILL, S. A. *British Journal of Cancer* **1996**, *27*, S86.

CHEN, S. H.; HONG, J. *Drugs of the Future* **2006**, *31*, 123-150.

CHING, L. M.; JOSEPH, W. R.; ZHUANG, L.; ATWELL, G. J.; REWCASTLE, G. W.; DENNY, W. A.; BAGULEY, B. C. *European Journal of Cancer* **1991**, *27*, 79.

CLENNAN, E. L.; CHEN, X. *Journal of the American Chemical Society* **1989**, *111*, 5787.

COELHO, M. B.; MARANGONI, S.; MACEDO, M. L. *Comparative Biochemistry and Physiology C* **2007**, *146*, 406.

COMBES, A.; FINET, JEAN-P.; SIRI, D. *Journal of the Chemical Society*, *Perkin Transitions 1* **2002**, 38.

CÔRREA, A. G. *Química Nova* **1995**, *18*, 460.

CRETU, O. D.; BARBUCEANU, S. F.; SARAMET, G.; DRAGHICI, C. *Journal of the Serbian Chemical Society* **2010**, *75*, 1463.

CUSHMAN, M.; NAGARATHNAM, D.; GOPAL, D.; CHAKRABORTI, A. K. ; LIN, C. M.; HAMEL, E. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, *34*, 2579.

CUSHMAN, M.; NAGARATHNAM, D.; GOPAL, D.; HE, H. M.; LIN, C. M.; HAMEL, E. *Journal of Medicinal Chemistry* **1992**, *35*, 2293.

CUVILLIER, A.; MIRANDA, J. C.; AMBIT, A.; BARRAL, A.; MERLIN, G. *Cellular Microbiology* **2003**, *5*, 717.

DAYAKER, G.; GROS, F. C. P. C.; MONGIN, F. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8904.

DE MARTINO, G.; LA REGINA, G.; COLUCCIA, A.; EDLER, M. C.; BARBERA, M. C.; BRANCALE, A.; WILCOX, E.; HAMEL, E.; ARTICO, M.; SILVESTRI, R. *Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, *47*, 6120.

DE OLIVEIRA, C. I.; NASCIMENTO, I. P.; BARRAL, A.; SOTO, M.; BARRAL-NETTO, M. *Parasitology International* **2009**, *58*, 319.

DE VITA, V. D.; HELLMAMN, S.; ROSEMBERG, S. A.; **Cancer: Principles and Practice of Oncology**, 4th ed., Vol. 1, Lippincott Company, Philadelphia, **1993**.

DEL REY, B.; RAMOS, A. C.; CABALLERO, E.; INCHAUSTTI, A.; YALUFF, G.; MEDARDE, M.; DE ARIAS, A. R.; FELICIANO, A. S. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **1999**, *9*, 2711.

DENDULURI, N.; SWAIN, S. M. *Expert Opin Investig Drugs* **2008**, *17*, 423.

DETTY, M. R.; MURRAY, B. J. *Journal of the American Chemical Society* **1983**, *105*, 883.

DORR, R. T.; DVORAKOVA, K.; SNEAD, K.; ALBERTS, D. S.; SALMON, S. E.; PETTIT, G. R. *Investigational New Drugs* **1996**, *14*, 131.

DUCKI, S.; RENNISON, D.; WOOA, M.; KENDALL, A.; CHABERT, J. F. D.; MCGOWNB, A. T.; LAWRENCE, N. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2009**, *17*, 7698.

DUDDECK, H. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy* **1995**, *27*, 1.

DUMONTET, C.; JORDAN, M. A. *Nature Reviews Drug Discovery* **2010**, *9*, 790.

EL BAKALI, J.; KLUPSCH, F.; GUÉDIN, A.; BRASSART, B.; FONTAINE, G.; FARCE, A.; ROUSSEL, P.; HOUSSIN, R.; BERNIER, JEAN-L.; CHAVATTE, P.; MERGNY, JEAN-L.; RIOU, JEAN-F.; HÉNICHART, JEAN-P. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 3434.

FORS, B. P.; DOOLEWEERDT, K.; ZENG, Q.; BUCHWALD, S. L. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 6576.

FUJIKI, K.; AKIEDA, S.; YASUDA, H.; SASAKI, Y. *Synthesis* **2001**, 1035.

GERBER, S. M.; CURTIN, D. Y. *Journal of the American Chemical Society* **1949**, *71*, 1499.

GETAHUN, Z.; JURD, L.; CHU, P. S.; LIN, C. M.; HAMEL, E. *Journal of Medicinal Chemistry* **1992**, *35*, 1058.

GLUENZ, E.; GINGER, M. L.; MCKEAN, P. G. *Current Opinion in Microbiology* **2010**, *13*, 473.

GREENE, T. W.; WUTS, P. G. M., **Protective Groups in Organic Synthesis**, 2nd ed., Wiley-Interscience, New York, **1991**.

GRIGGS, J.; METCALFE, J. C.; HESKETH, R. *The Lancet Oncology* **2001**, *2*, 82.

GROZINGER, K.G.; BYRNE, D. P.; NUMMY, L. J.; RIDGES, M. D.; SALVAGNO, A. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **2000**, *37*, 229.

HAMEL, E. *Cell Biochemistry and Biophysics* **2003**, *38*, 1.

HAMEL, E.; LIN, C. M. *Biochemistry* **1984**, *23*, 4173.

HIROYA, K.; MATSUMOTO, S.; SAKAMOTO, T. *Organic Letters* **2004**, *6*, 2953.

HORI, K.; SAITO, S. *British Journal of Cancer*, **2003**, *89*, 1334.

HORNER, L.; GOWECKE, S. *Chemische Berichte* **1961**, *94*, 1267.

HORWITZ, S. B.; FANT, J.; SCHIFF, P. B. *Nature* **1979**, *277*, 665.

INCA (Instituto Nacional de Câncer), Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro, **2007**.

IRANPOOR, N.; FIROUZABADI, H.; POURALI, A. R. *Synlett* **2004**, *2*, 347.

IRANPOOR, N.; FIROUZABADI, H.; POURALI, A. R. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5179.

IRANPOOR, N.; MOHAJER, D.; REZAEIFARD, ABDOL, R. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 3811.

JAFARZADEH, M.; AMANI, K.; NIKPOUR, F. *Canadian Journal of Chemistry* **2005**, *83*, 1808.

JOHNSTON, K. A.; LEE, M. J.; BROUGH, C.; HILDER, V. A.; GATEHOUSE, A. M. R.; GATEHOUSE, J. A. *Insect Biochemistry and Molecular* Biology **1995**, *25*, 375.

KAFFY, J.; PONTIKIS, R.; FLORENT, JEAN-C.; MONNERET, C. *Organic and Biomolecular Chemistry* **2005**, *3*, 2657.

KARADE, N. N.; KATE, S. S.; ADUDE, R. N. *Synlett* **2001**, *10*, 1573.

KHON, M.; KRASSO, O. *Journal of Organic Chemistry* **1946**, *11*, 641.

KINGSTON, D. G. I. *Journal of Natural Products* **2009**, *72*, 507-515.

KIRWAN, I. G.; LOADMAN, P. M.; SWAINE, D. J.; ANTHONEY, D. A.; PETTIT, G. R.; LIPPERT, J. W.; SHNYDER, S. D.; COOPER, P. A.; BIBBY, M. C. *Clinical Cancer Research* **2004**,*10*,1446.

KITA, Y.; TAKADA, T.; MIHARA, S.; TOHMA, H. *Synlett* **1995**, *2*, 211.

KITA, Y.; TAKADA, T.; MIHARA, S.; WHELAN, B. A.; TOHMA, H. *Journal of Organic Chemistry* **1995**, *60*, 7144.

KONG, Y.; WANG, K.; EDLER, M. C.; HAMEL, E.; MOOBERRY, S. L.; PAIGE, M. A.; BROWN, M. L. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2010**, *18*, 971.

KOZUKA, S.; TAKAHASHI, H.; OAE, S. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1970**, *43*, 129.

KRETSCHIK, O.; KUGLER, M.; JAETSCH, T. **Thiosulfonic acid S-esters as material protective agent.** WO 2002048100 A2, **2002**.

LANGLER, R. F.; BAERLOCKER, F. J.; PENN, L. Z. **Preparation and testing of sulfur-containing compounds as antifungal and antiproliferative agents.** WO 2001062668 A2, **2001**.

LANGLER, R. F.; RYAN, D. A.; VERMA, S. D. *Sulfur Letters* **2000**, *24*, 51.

LAWRENCE, N. J.; RENNISON, D.; WOO, M.; MCGOWN, A. T.; HADFIELD, J. A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2001**, *11*, 51.

LEE, M.; BROCKWAY, O.; DANDAVATI, A.; TZOU, S.; SJOHOLM, R.; NICKOLS, A.; BABU, B.; CHAVDA, S.; SATAM, V.; HARTLEY, R. M.; WESTBROOK, C.; MOOBERRY, S. L.; FRALEY, G.; LEE, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2011**, *21*, 2087.

LEE, SANG-I.; KUEM, YUONG-S.; PARK, CHANG-K. *Han'guk Nonghwa Hakhoechi* **1997**, *40*, 249.

LEHNINGER, A .L. **Princípios de Bioquímica**, 2ª ed., Editora Sarvier-SP, São Paulo, **2006**.

LEIFSO, K.; COHEN-FREUE, G.; DOGRA, N.; MURRAY, A.; MCMASTERA, W. R. *Molecular & Biochemical Parasitology* **2007**, *152*, 35.

LI, YAO-W.; LIU, J.; LIU, NA; SHI, D.; ZHON, XIAO-T.; LV, JIA-G.; ZHU, J.; ZHENG, CAN-H., ZHOU, YOU-J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 3579.

LIN, C. M.; SINGH, S. B.; CHU, P. S.; DEMPCY, R. O; SCHMIDT, J. M.; PETTIT, G. R.; HAMEL, E. *Molecular Pharmacology* **1988**, *34*, 200.

LIPPERT, J. W. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, *15*, 605–615.

LIU, Y.; ZHANG, Z. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44*, 4291.

LLAUGER, L. ; HE, H.; KIM, J.; AGUIRRE, J.; ROSEN, N.; PETERS, U.; DAVIES, P.; CHIOSIS, G. *Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, *48*, 2892.

LOTUFO, L. V. C.; WILKE, D. V.; JIMENEZ, P. C.; EPIFANIO, R. A. *Química Nova* **2009**, *32*, 703.

MACEDO, M. L. R.; DURIGAN, R. A.; SILVA, D. S.; FREIRE, M. G. M. *Archives of Insect Biochemistry and Physiology* **2010**, *73*, 213.

MACEDO, M. L. R.; FREIRE, M. G. M.; SILVA, M. B. R.; COELHO, L. C. B. B. *Comparative Biochemistry and Physiology A* **2006**, *146*, 486.

MAKRIYANNIS, A.; FESIK, S. *Journal of the American Chemical Society* **1982**, *104*, 6462.

MANDEVILLE, H. C.; NG, Q.; MILNER, J.; TAYLOR, N. J.; STIRLING, J. J.; PADHANI, A. R.; D'ARCY, A. J.; COLLINS, D. J.; SAUNDERS, M. I.; HOSKIN, P. J. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))* **2007**, *19*, 38.

MARTINS, I. S. L. **Síntese e avaliação citotóxica de compostos orgânicos contendo o grupo funcional seleno-carbonilo (C=Se)**, Dissertação (Mestrado em Química Farmacêutica e Terapêutica), Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa, Lisboa-Portugal, **2010**.

MESSAOUDI, S.; TRÉGUIER, B.; HAMZE, A.; PROVOT, O.; PEYRAT, JEAN-F.; DE LOSADA, J. R.; LIU, JIAN-M.; BIGNON, J.; WDZIECZAK-BAKALA, J.; THORET, S.; DUBOIS, J.; BRION, JEAN-D.; ALAMI, M. *Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, *52*, 4538.

MEYERS, C. Y.; CHAN-YU-KING, R.; HUA, D. H.; KOLB, V. M.; MATTHEWS, W. S.; PARADY, T. E.; HORII, T.; SANDROCK, P. B.; HOU, Y.; XIE, S. *Journal of Organic Chemistry* **2003**, *68*, 500.

MICHELETTI, G.; POLI, M.; BORSOTTI, P.; MARTINELLI, M.; IMBERTI, B.; TARABOLETTI, G.; GIAVAZZI, R. *Cancer Research* **2003**, *63*, 1534.

MONKS, A.; SCUDIERO, D.; SKEHAN, P.; SHOEMAKER, R.; PAULL, K.; VISTICA, D.; HOSE, C.; LANGLEY, J.; CRONISE, P.; VAIGRO-WOLFF, A.; GRAY-GROODICH, M.; CAMPBELL, H.; MAYO, J.; BOYD, M. *Journal of the National Cancer Institute* **1991**, *83*, 757.

MORGAN, M. S.; CRETCHER, L. H. *Journal of the American Chemical Society* **1948**, *70*, 375.

MOUSSET, C.; GIRAUD, A.; PROVOT, O.; HAMZE, A.; BIGNON, J.; LIU, JIAN-M.; THORET, S.; DUBOIS, J.; BRIONA, JEAN-D.; ALAMIA, M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *18*, 3266.

MUELAS-SERRANO, S.; NOGAL-RUIZ, J. J.; GÓMEZ-BARRIO, A. *Parasitology Research* **2000**, *86*, 999.

MUGESH, G.; DU MONT, WOLF-W.; SIES, H. *Chemical Reviews* **2001**, *101*, 2125.

NAIR, V.; AUGUSTINE, A. *Organic Letters* **2003**, *5*, 543.

NAKANISHI, W.; HAYASHI, S.; UEHARA, T. *European Journal of Organic Chemistry* **2001**, 3933.

NAKAYAMA, H.; CABALLERO, E.; MALDONADO, M.; TORRES, S.; SERNA, E.; SANABRIA, L.; MEDARDE, M.; FERREIRA, M. E.; DE ARIAS, A. R.; FELICIANO, A. S. *Revista Latinoamericana de* Química **2009**, *37*, 56.

NAM, NGUYEN-HAI *Current Medicinal Chemistry* **2003**, *10*, 1697.

NOGALES, E. L.; WOLF, S. G.; DOWNING, K. H. *Nature* **1998**, *391*, 199.

O'BOYLE, N. M.; GREENE, L. M.; BERGIN, O.; FICHET, JEAN-B.; MCCABE, T.; LLOYD, D. G.; ZISTERER, D. M.; MEEGAN, M. J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2011**, *19*, 2306.

OAE, S.; TOGO, H. *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **1983**, *56*, 3802.

OAE, S.; TOGO, H.; NUMATA, T.; FUJIMORI, K. *Chemistry Letters* **1980**, *9*, 1193.

OBERHAUSER, T. *Journal of Organic Chemistry* **1997**, *62*, 4504.

OFFER, J.; BODDY, C. N. C.; DAWSON, P. E. *Journal of the American Chemical Society* **2002**, *124*, 4642.

OHSUMI, K.; NAKAGAWA, R.; FUKUDA, Y.; HATANAKA, T.; MORINAGA, Y.; NIHEI, Y.; OHISHI, K.; SUGA, Y.; AKIYAMA, Y.; TSUJI, T. *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *41*, 3022.

OLAH, G. A.; FUNG, A. P.; NARANG, S. C.; OLAH, J. A. *Journal of Organic Chemistry* **1981***, 46*, 3533.

OXIGENE INC., acessado através do site: http://www.oxigene.com, no dia 01/08/2011.

PARASKAR, A. S.; AND SUDALAI, A. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 4907.

PARRA, J. R. P. **Técnicas de criação de insetos para programas de controle biológico**, 3ª ed., FEALQ, Piracicaba-SP, **1996**.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. **Purification of Laboratory Chemicals**, 3th ed., Pergamon Press, Oxford, **1988**.

PETTIT, G. R.; TEMPLE JR., C.; NARAYANAN, V. L.; VARMA, R.; SIMPSON, M. J.; BOYD, M. R.; RENER, G. A.; BANSAL, N. *Anti-Cancer Drug Design* **1995**, *10*, 299.

PETTIT, G. R.; LIPPERT, J. W.; HERALD, D. L.; HAMEL, E.; PETTIT, R. K. *Journal of Natural Products* **2000**, *63*, 969.

PETTIT, G. R.; SINGH, S. B.; HAMEL, E.; LIN, C. M.; ALBERTS, D. S.; G.-KENDALL D. *Experientia* **1989**, *45*, 209.

PETTIT, G. R.; TOKI, B.; HERALD, D. L.; V.-PINARD, P.; BOYD, M. R.; HAMEL, E.; PETTIT, R. K. *Journal of Medicinal Chemistry* **1998**, *41*, 1688.

PEYRONNEAU, M.; ROQUES, N.; MAZIÈRES, S.; ROUX, C. L. *Synlett* **2003**, *5*, 631.

PILAT, M. J. ; LORUSSO, P. M. *Journal of Cellular Biochemistry* **2006**, *99*, 1021.

PINNEY, K. G.; MEJIA, M. P.; VILLALOBOS, V. M.; ROSENQUIST, B. E.; PETTIT, G. R.; VERDIER-PINARD, P.; HAMEL, E. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2000**, *8*, 2417.

POTAPOV, V. A.; KHURIGANOVA, O. I.; AMOSOVA, S. V. *Russian Journal of Organic Chemistry*, **2009**, *45*, 1569.

QUESADA, M. L.; SCHLESSINGER, R. H. *Journal of Organic* Chemistry **1978**, *43*, 346.

RAKITIN, O. A.; ZELINSKY, N. D. *Science of Synthesis* **2007**, *31a*, 975.

RICE, W. G.; TURPIN, J. A.; SCHAEFFER, C. A.; GRAHAM, L.; CLANTON, D.; BUCKHEIT JR., R. W.; ZAHAREVITZ, D.; SUMMERS, M. F.; WALLQVIST, A.; COVELLR, D. G. *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, *39*, 3606.

ROBINSON, M. M.; LUCAS, R. A.; MACPHILLAMY, H. B. **Alkyl 18-desoxy-18-etherified mercapto deserpidates and related compounds.** US 3118892 (A) **1964**.

ROMAGNOLI, R.; BARALDI, P. G.; CARRION, M. D.; CARA, C. L.; PRETI, D.; FRUTTAROLO, F.; PAVANI, M. G.; TABRIZI, M. A.; TOLOMEO, M.; GRIMAUDO, S.; DI CRISTINA, S.; BALZARINI, J.; HADFIELD, J. A.; BRANCALE, A.; HAMEL, E. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50*, 2273.

SEBAHAR, P. R.; WILLARDSEN, A.; ANDERSON, M. B. *Current Bioactive Compounds* **2009**, *5*, 79.

SILVA-LÓPEZ, R. E. *Química Nova On Line* **2010**, *33*, 1541.

SILVERSTEIN, R, M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Espectrometric Identification of Organic Compounds**, 7th ed., John Wiley & Sons, New York, **2005**.

SINGH, D.; DEOBALD, A. M.; CAMARGO, L. R. S.; TABARELLI, G.; RODRIGUES, O. E. D.; BRAGA, A. L. *Organic Letters* **2010**, *12*, 3288.

SIU, T.; YUDIN, A. K. *Organic Letters* **2002**, *4*, 1839.

SKEHAN, P.; STORENG, R.; SCUDIERO, D.; MONKS, A.; MCMAHON, J.; VISTICA, D.; WARREN, J. T.; BOKESCH, H.; KENNEY, S.; BOYD, M. R. *Journal of the National Cancer Institute* **1990**, *82*, 1107.

SOUZA, M.V.N. *Química Nova* **2004**, *27*, 308- 312.

STRATTON, M. R.; CAMPBELL, P. J.; FUTREAL, P. A. *Nature* **2009**, *458*, 719-724.

STYLIANIDES, N.; DANOPOULOS, A. A.; PUGH, D.; HANCOCK, F.; Z.-GEROSA, A. *Organometallics* **2007**, *26*, 5627.

TADA, M.; HIROE, Y.; KIYOHARA, S.; SUZUKI, S. *Agricultural and Biological Chemistry* **1988**, *52*, 2383.

THOMSON, P.; NAYLOR, M. A.; EVERETT, S. A.; STRATFORD, M. R. L.; LEWIS, G.; HILL, S.; PATEL, K. B.; WARDMAN, P.; DAVIS, P. D. *Molecular Cancer Therapeutics* **2006**, *5*, 2886.

TRON, G. C.; PIRALI, T.; SORBA, G.; PAGLIAI, F.; BUSACCA, S.; GENAZZANI, A. A. *Journal of Medicinal Chemistry*, **2006**, *49*, 3033.

UCHIRO, H.; KOBAYASHI, S. *Tetrahedron Letters* **1999**, *40*, 3179.

VERDIER-PINARD, P.; LAI, JING-Y.; YOO, HAE-D.; YU, J.; MARQUEZ, B.; NAGLE, D. G.; NAMBU, M.; WHITE, J. D.; FALCK, J. R.; GERWICK, W. H.; DAY, B. W.; HAMEL, E. *Molecular Pharmacology* **1998**, *53*, 62.

VERMA, A. K.; SINGH, J.; SANKAR, V. K.; CHAUDHARY, R.; CHANDRA, R. *Tetrahedron Letters* **2007**, *48*, 4207.

VOET, D.; VOET, J.; **Biochemistry**, 2th ed., John Wiley & Sons Inc., New York, **1995**.

WANG, H.; MAO, Y.; CHEN, A. Y.; ZHOU, N.; LAVOIE, E. J.; LIU, L. F. *Biochemistry* **2001**, *40*, 3316.

WANI, M. C.; TAYLOR, H. L.; WALL, M. E.; COGGEN, P.; MCPHAIL, A. T.; *Journal of the American Chemical Society* **1971**, *93*, 2325.

WIRTH, H. O.; KÖNIGSTEIN, O.; KERN, W. *Justus Liebigs* Annalen *der Chemie* **1960**, *634*, 84.

XU, Y.; PENG, Y.; SUN, J.; CHEN, J.; DING, J.; WU, H. *Journal of Chemical Research* **2010**, *34*, 358.

YANG, J.; WENG, L.; ZHENG, H. *Synthetic Communications* **2006**, *36*, 2401.

YOUNG, S. L.; CHAPLIN, D. J. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, **2004**, *13*, 1171.

YUSUBOV, M. S.; TVERYAKOVA, E. N. *Synthetic Communications* **2007**, *37*, 1259.

ZEFIROF, N. S.; ZYK, N. V.; BELOGLAZKINA, E. K.; KUTATELADZE, A. G. *Sulfur Reports* **1993**, *14*, 223.

ZHANG, Q.; PENG, Y.; WANG, X. I.; KEENAN, S. M.; ARORA, S.; WELSH, W. J. *Journal of Medicinal Chemistry* **2007**, *50,* 749.

ZHAO, Y. Y.; LIU, F.; YANG, G.; YOU, M. S. *Insect Molecular Biology* **2011**, *20*, 97.

8. ANEXOS

8.1. 1,2,3-trimetoxibenzeno (17)

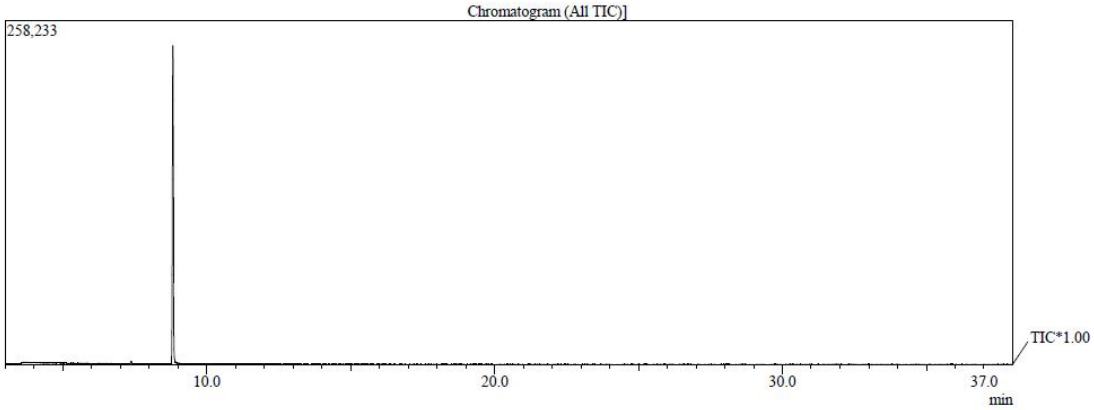
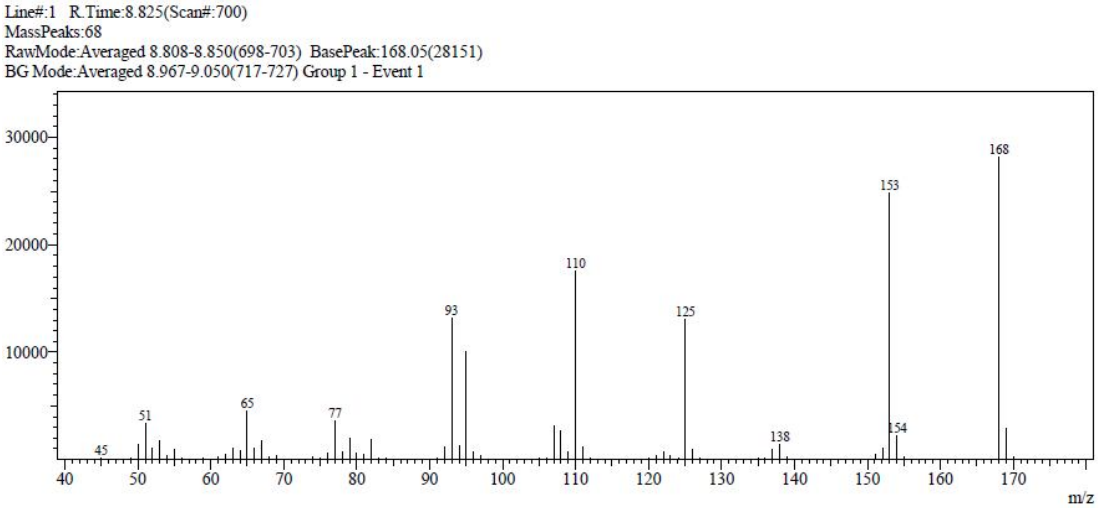
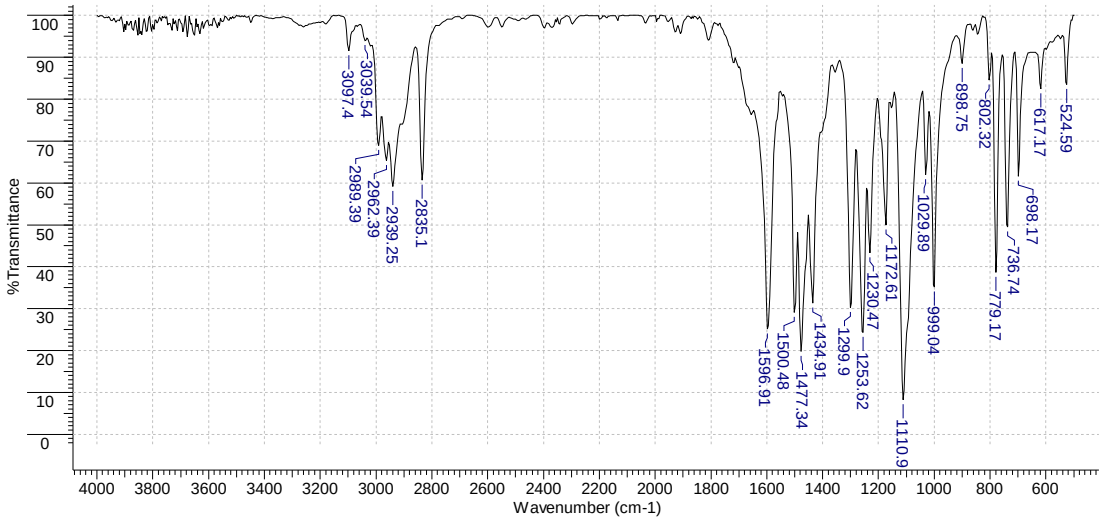


Figura 44 – Cromatograma em fase gasosa de **17** (TR= 8,825 min).



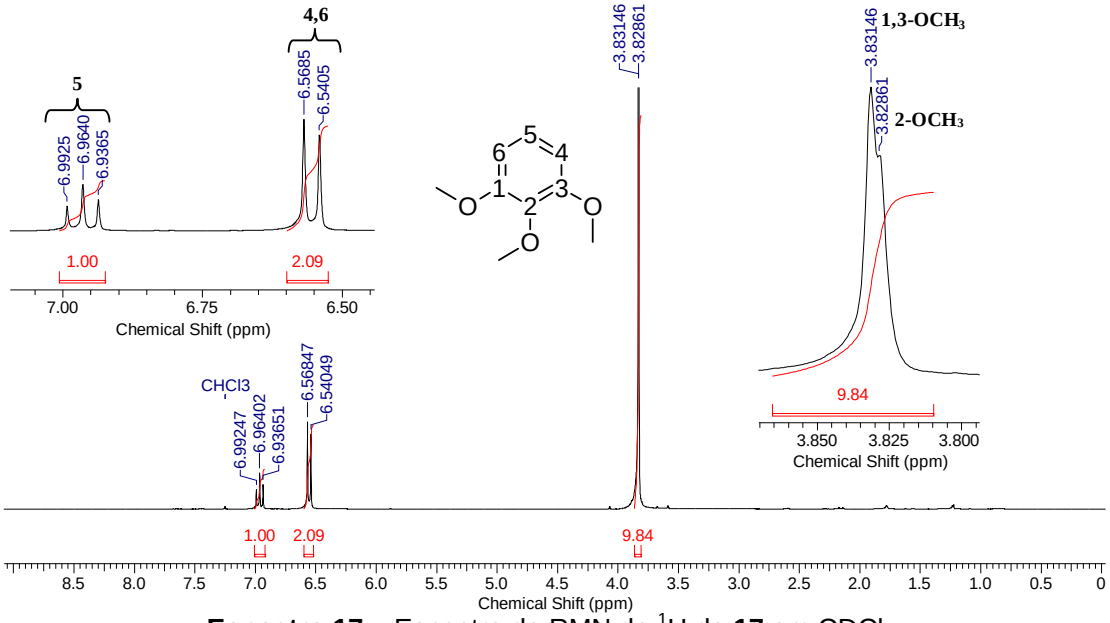
Espectro 15 – Espectro de massas (IE) de **17** (m/z 168 [M^+]).

File Name	ETMB.PRN				
Date	11 Nov 2009 10:22:50	***Technique***	Infrared	***Spectral Region***	IR
X Axis	Wavenumber (cm-1)	***Y Axis***	%Transmittance	***Spectrum Range***	497.5900 - 3999.9999
Points Count	909	***Data Spacing***	3.8573		



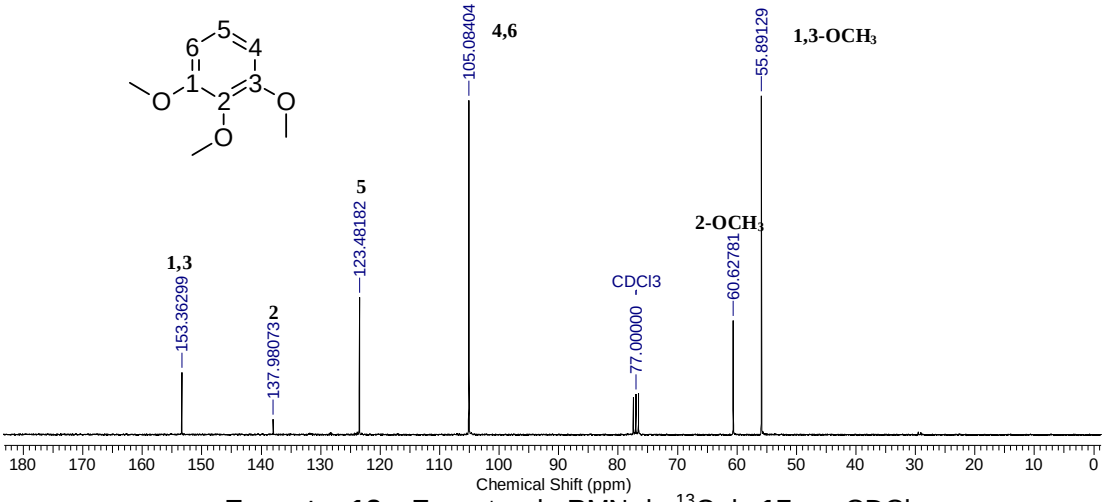
Espectro 16 – Espectro de IV (KBr) de **17**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	01 Nov 2007 10:48:32		
File Name	EAS-RTM\EAS-RTM_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 17 – Espectro de RMN de ^{1}H de **17** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	05 Nov 2007 19:29:04		
File Name	EAS-RTM_003000fid				
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	1706
Original Points Count	16384	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 18 – Espectro de RMN de ^{13}C de **17** em $CDCl_3$.

8.2. 4-iodo-1,2,3-trimetoxibenzeno (18)

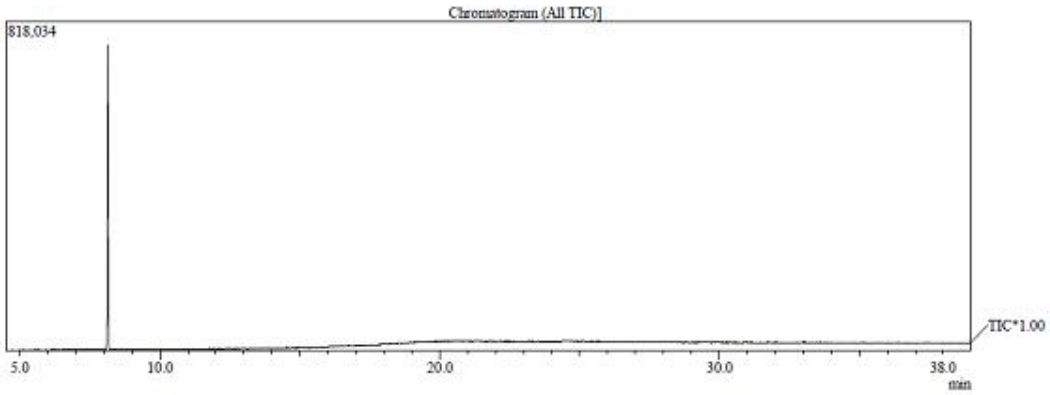
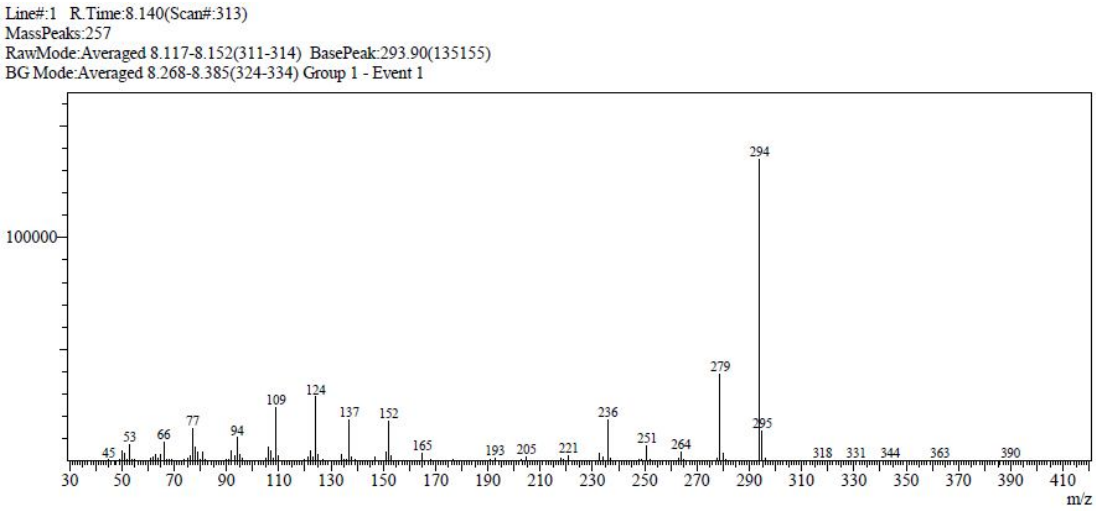
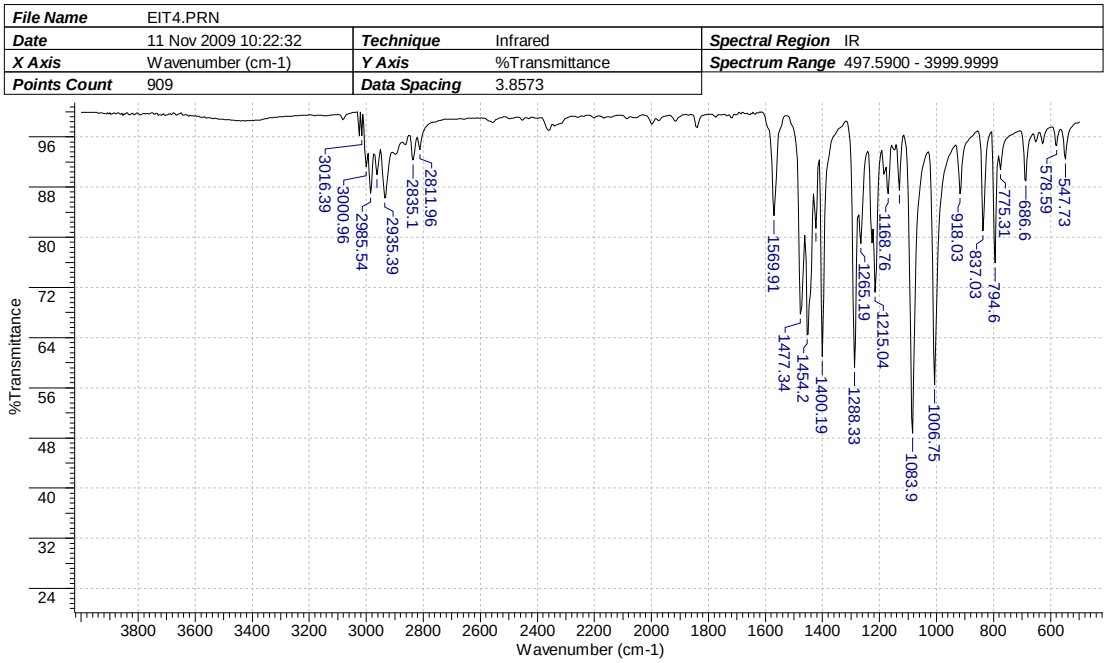


Figura 45 – Cromatograma em fase gasosa de **18** (TR= 8,140 min).

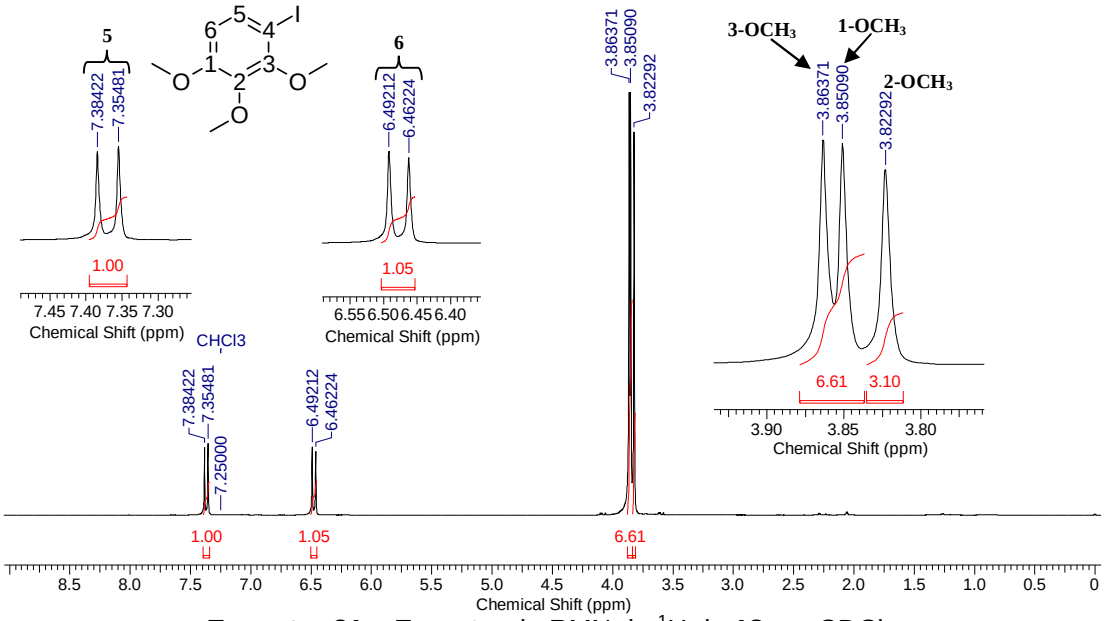


Espectro 19 – Espectro de massas (IE) de **18** (m/z 294 [M^+]).



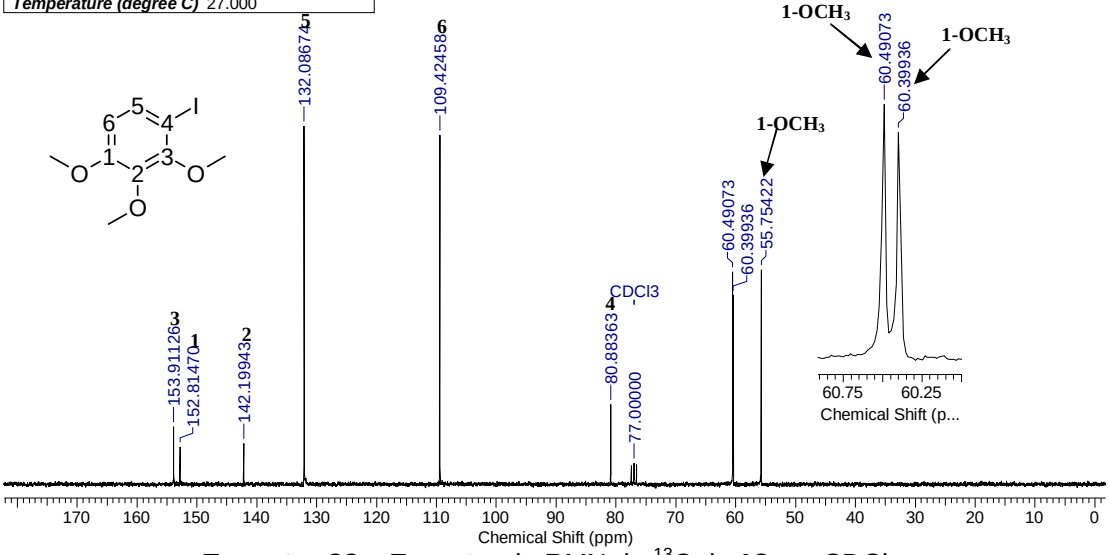
Espectro 20 – Espectro de IV (KBr) de **18**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	16 Apr 2008 19:58:56		
File Name	IODAFR18-30\IODAFR18-30_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 21 – Espectro de RMN de ^{1}H de **18** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	16 Apr 2008 20:01:04		
File Name	IODAFR18-30\IODAFR18-30_003000fid				
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C		
Number of Transients	39	***Original Points Count***	16384		
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30		
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39		
Temperature (degree C)	27.000				



Espectro 22 – Espectro de RMN de ^{13}C de **18** em $CDCl_3$.

8.3. 1,2,3-trimetoxi-4-(feniltio)benzeno (7)

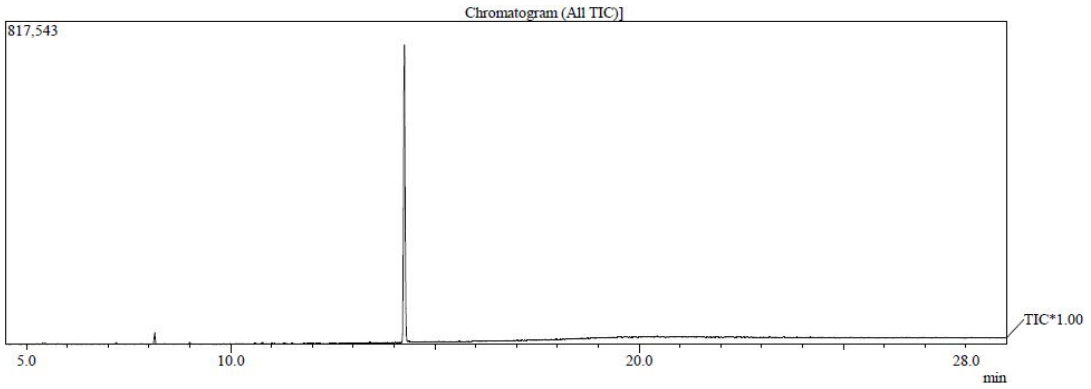
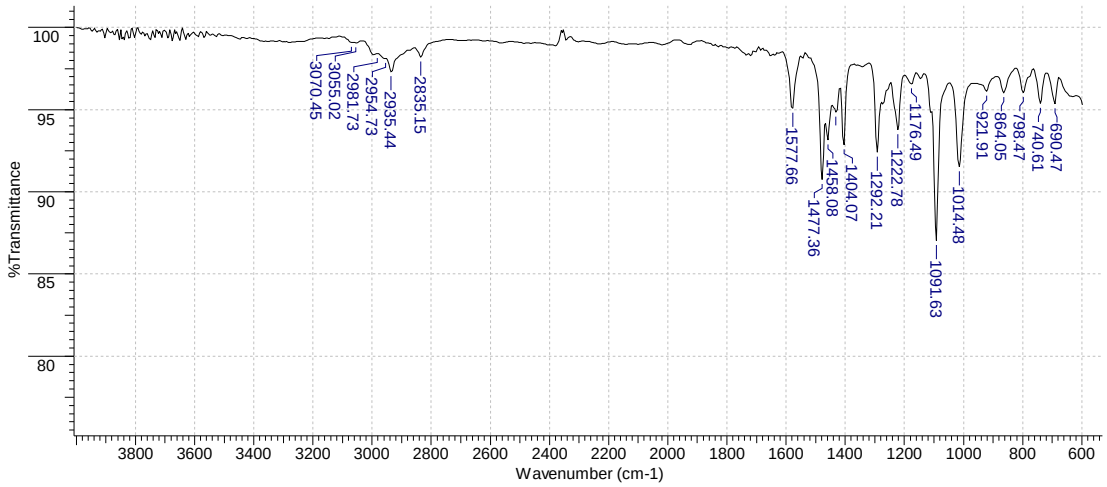


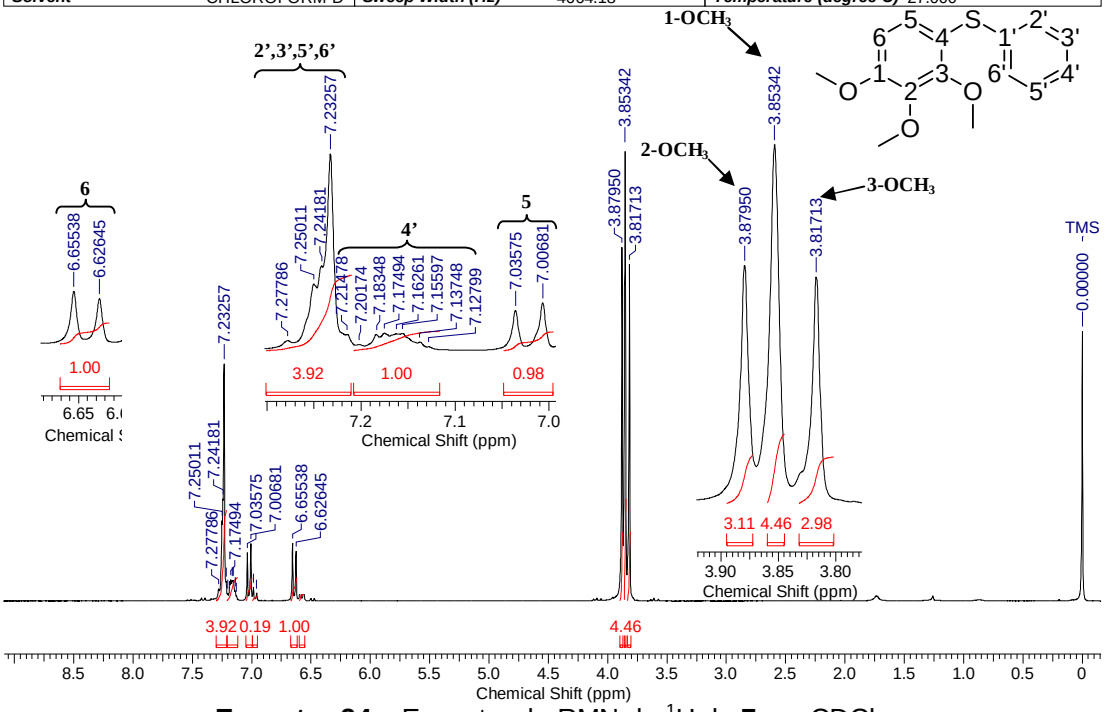
Figura 46 – Cromatograma em fase gasosa de **7** (TR= 14,253 min).

File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\USUARIO\MEUS DOCUMENTOS\EDSON\DOUTORADO\IV\EASATIOL.SPC				
Date Stamp	17/03/2010 15:24:00	***Date***	18 Mar 2010 16:53:26	***Technique***	Infrared
Instrument	MB	***Spectral Region***	IR	***X Axis***	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	***Spectrum Range***	597.8890 - 4000.0704	***Points Count***	883
Data Spacing	3.8573				



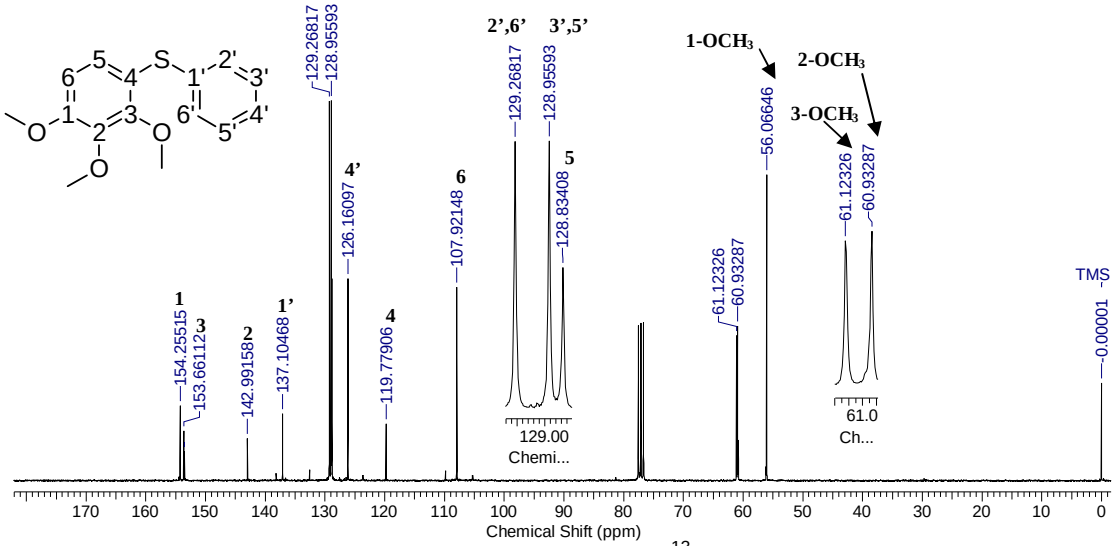
Espectro 23 – Espectro de IV (filme) de **7**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	13 Apr 2009 10:43:56		
File Name	\EAS-ATIOL125_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



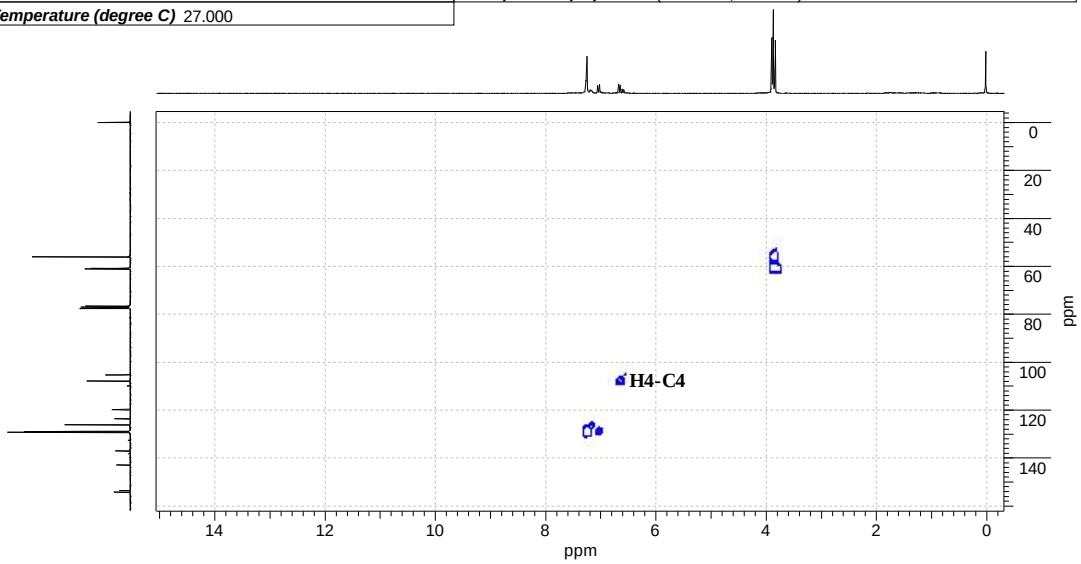
Espectro 24 – Espectro de RMN de ^{1}H de **7** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	13 Apr 2009 13:15:08		
File Name	\EAS-ATIOL125_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	5205
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000

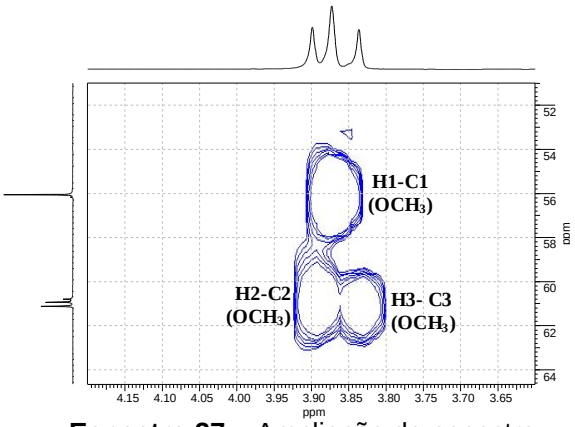


Espectro 25 – Espectro de RMN de ^{13}C de **7** em $CDCl_3$.

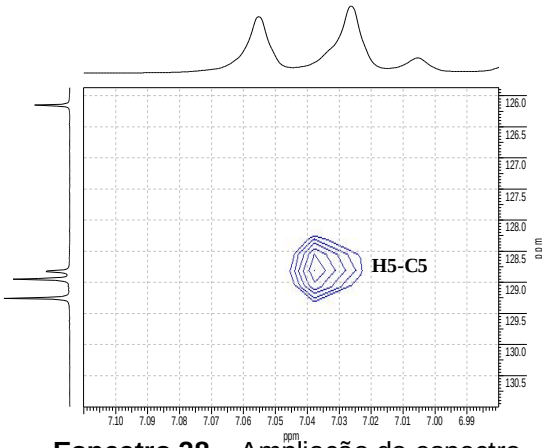
Date	16 Apr 2009 09:40:58	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.2195)
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-ATIOL125\5\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	40	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hsqcedetgp
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 4664.18)
Temperature (degree C)	27.000		



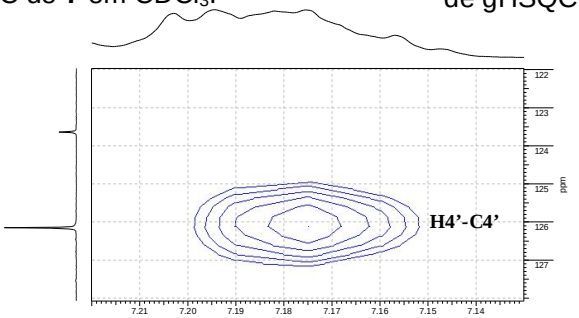
Espectro 26 – Espectro de gHSQC de **7** em $CDCl_3$.



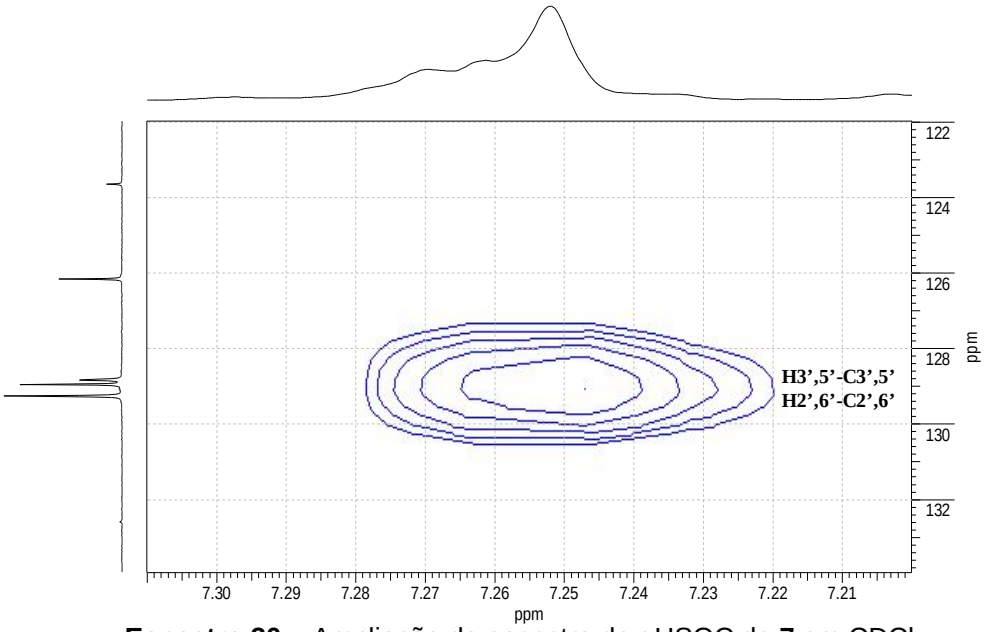
Espectro 27 – Ampliação do espectro de gHSQC de **7** em $CDCl_3$.



Espectro 28 – Ampliação do espectro de gHSQC de **7** em $CDCl_3$.

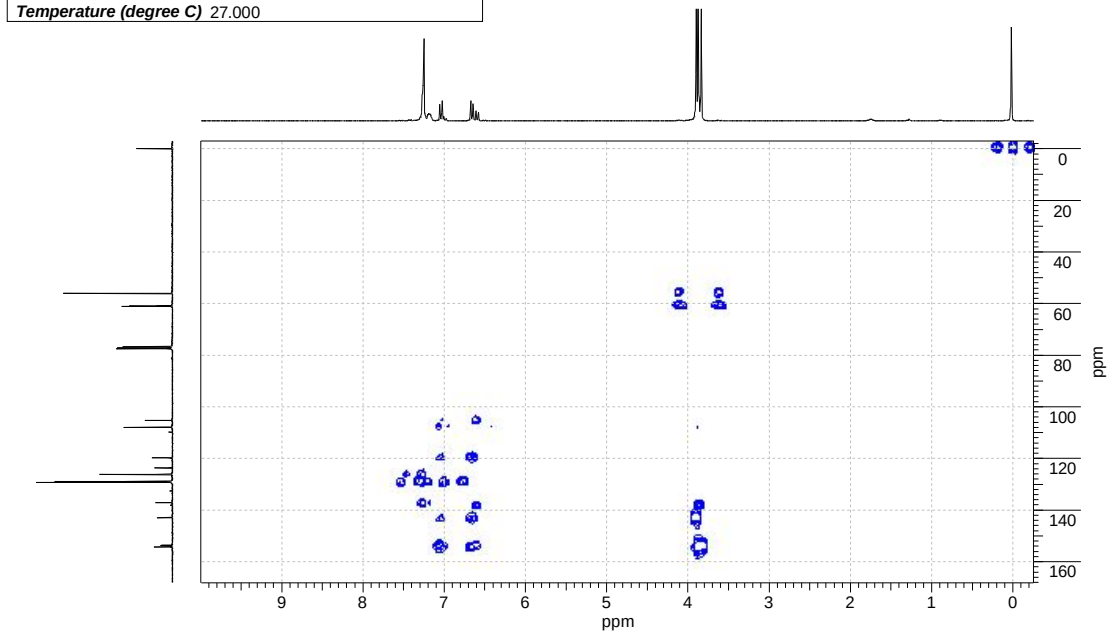


Espectro 29 – Ampliação do espectro de gHSQC de **7** em $CDCl_3$.

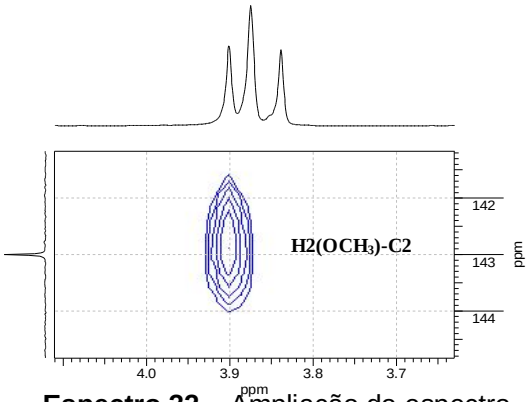


Espectro 30 – Ampliação do espectro de gHSQC de **7** em $CDCl_3$.

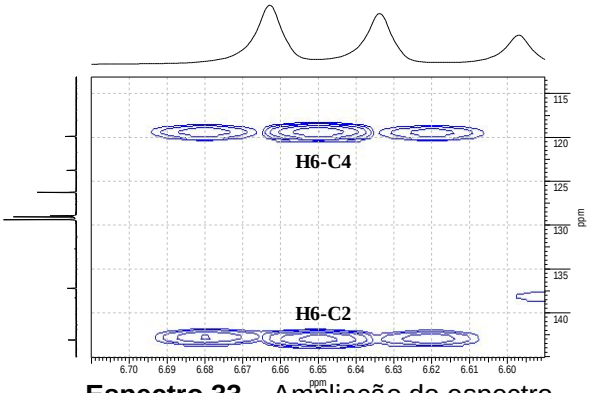
Date	16 Apr 2009 14:03:52	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.2195)
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-ATIOL125\6\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	64	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hmbcgpndqf
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 4664.18)
Temperature (degree C)	27.000		



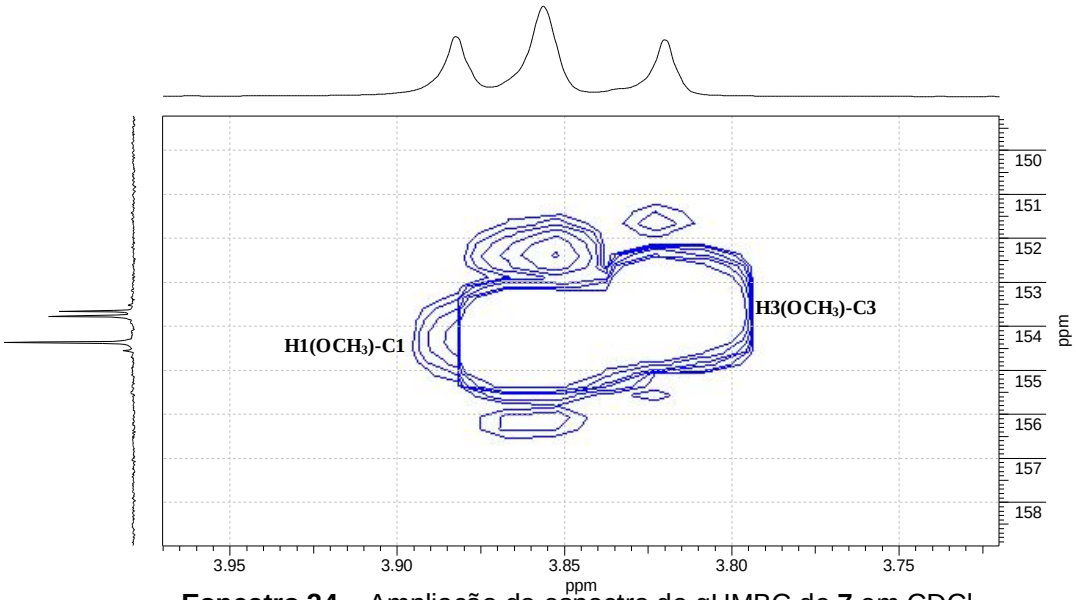
Espectro 31 – Espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.



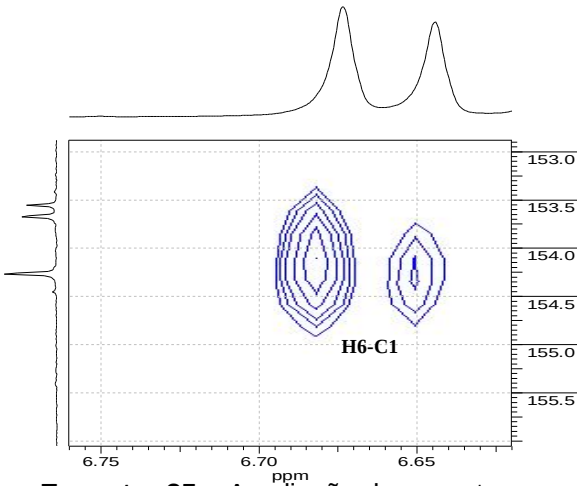
Espectro 32 – Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.



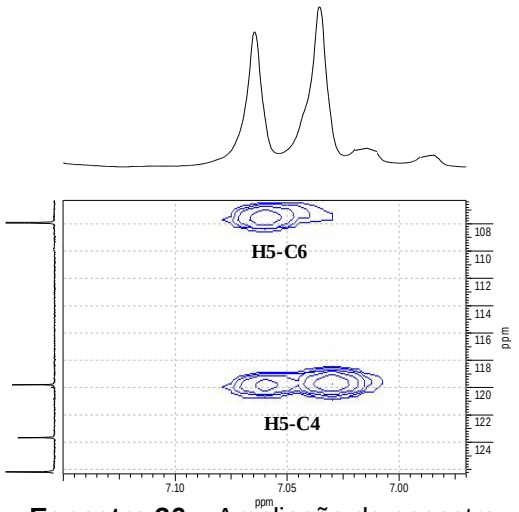
Espectro 33 – Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.



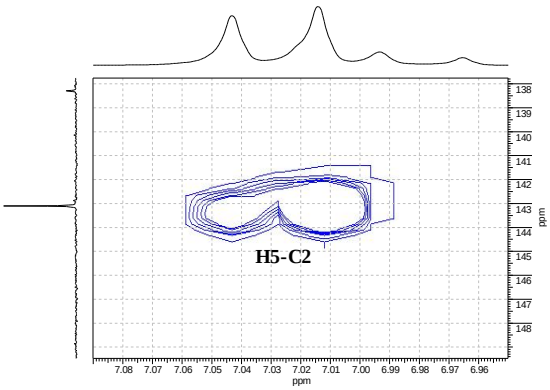
Espectro 34 – Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.



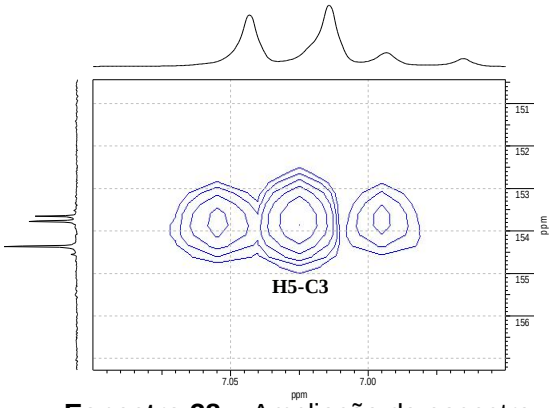
Espectro 35 – Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.



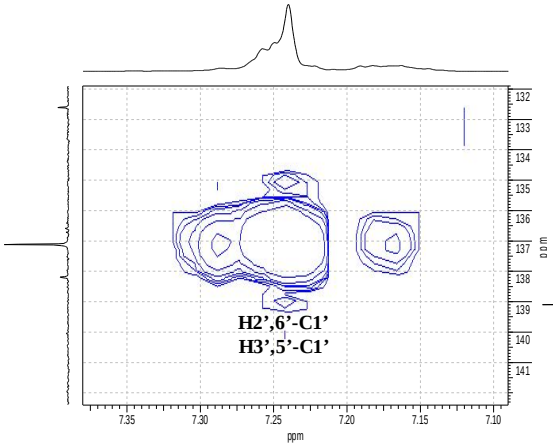
Espectro 36 – Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.



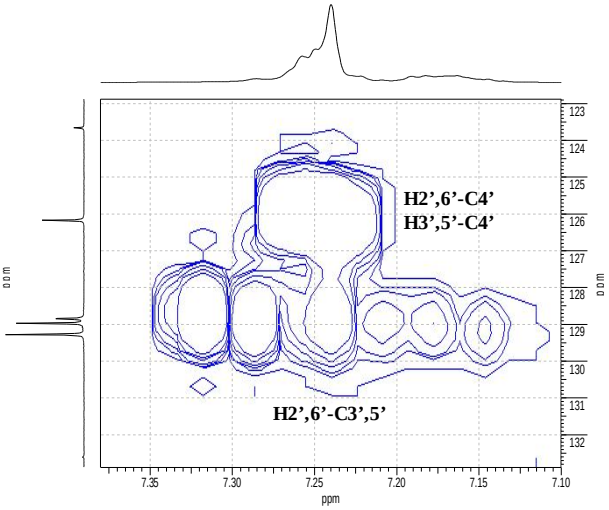
Espectro 37 – Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.



Espectro 38 – Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.



Espectro 39 – Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.



Espectro 40 – Ampliação do espectro de gHMBC de **7** em $CDCl_3$.

8.4. 1,2,3-trimetoxi-4-(fenilsulfinil)benzeno (10)

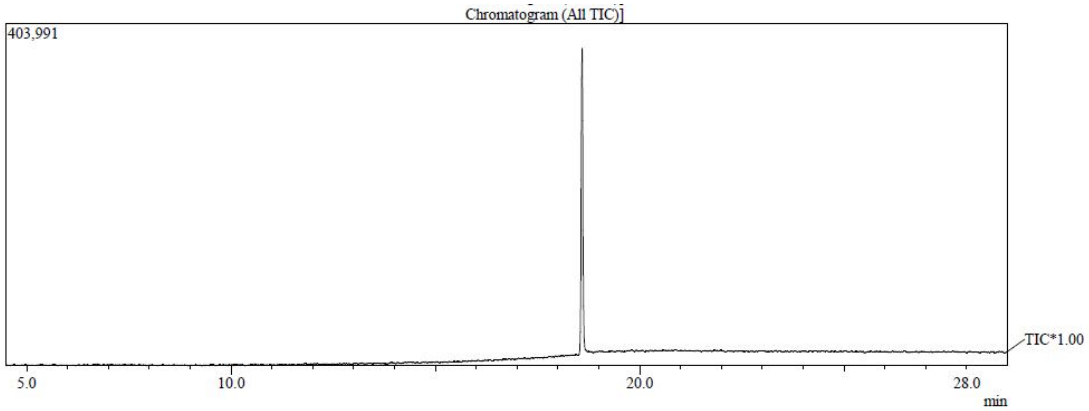
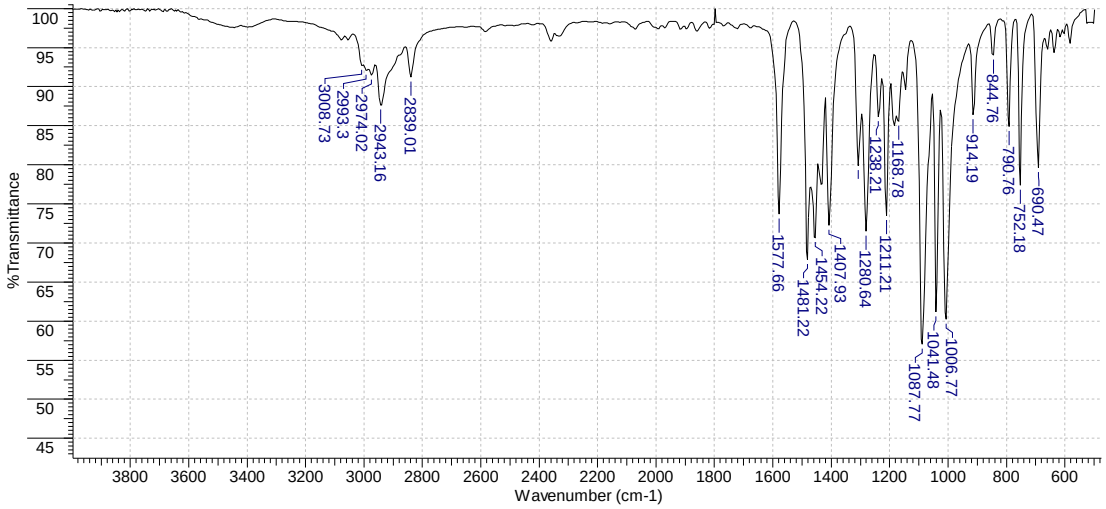


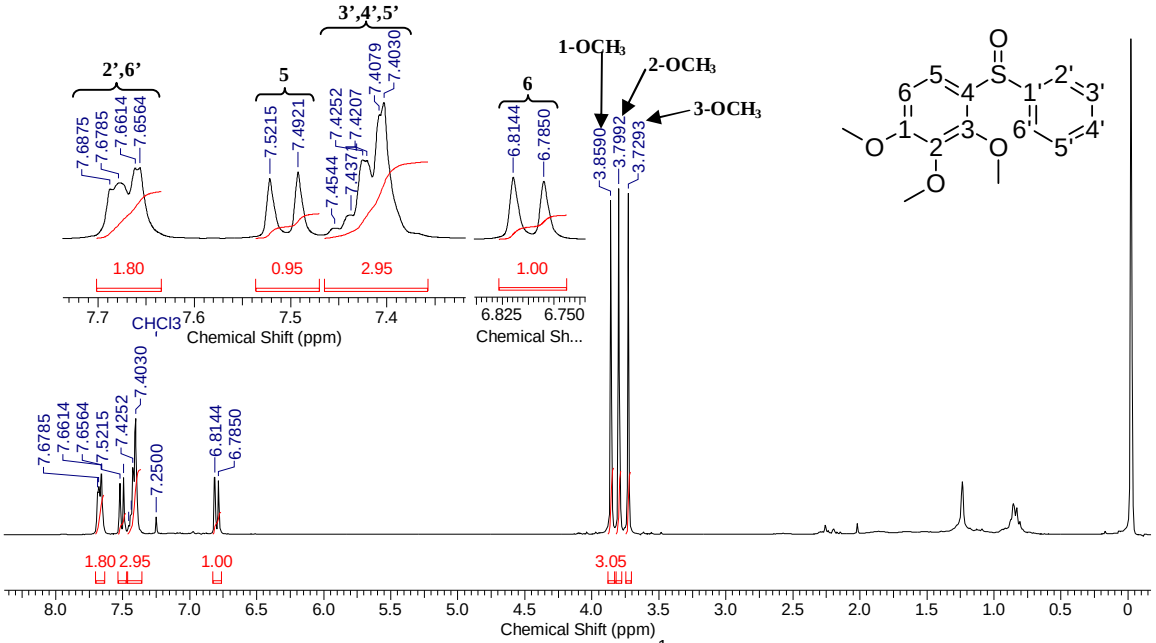
Figura 47 – Cromatograma em fase gasosa de **10** (TR= 18,593 min).

File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\USUARIO\MEUS DOCUMENTOS\EDSON\DOUTORADO\IV\1ESO.SPC				
Date Stamp	18/03/2010 09:40:00	***Date***	18 Mar 2010 15:19:26	***Technique***	Infrared
Instrument	MB	***Spectral Region***	IR	***X Axis***	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	***Spectrum Range***	497.5979 - 4000.0706	***Points Count***	909
Data Spacing	3.8573				



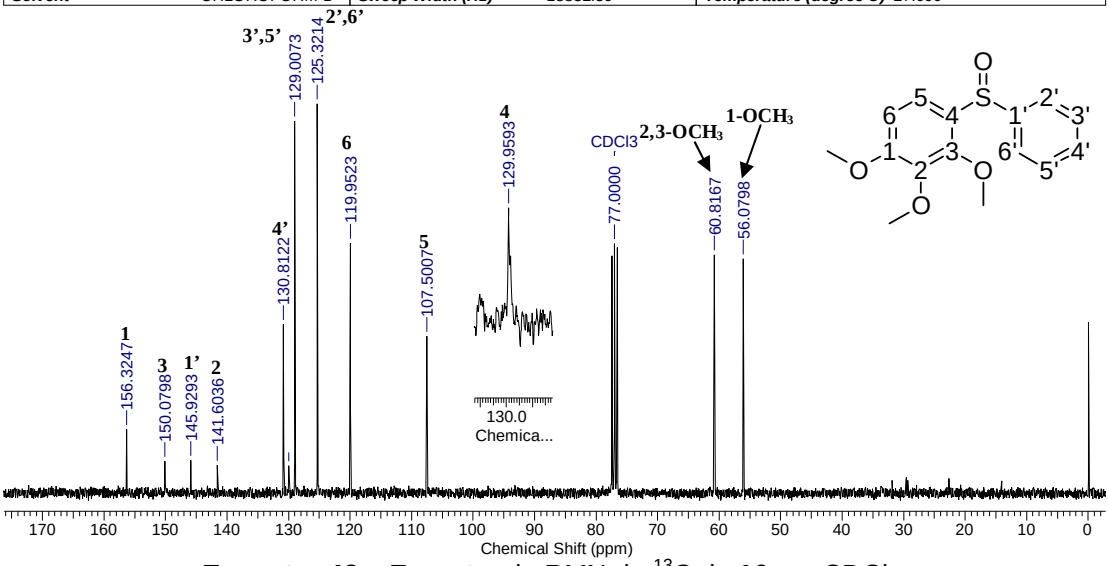
Espectro 41 – Espectro de IV (KBr) de **10**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	25 May 2009 07:52:04		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SOTIOL_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



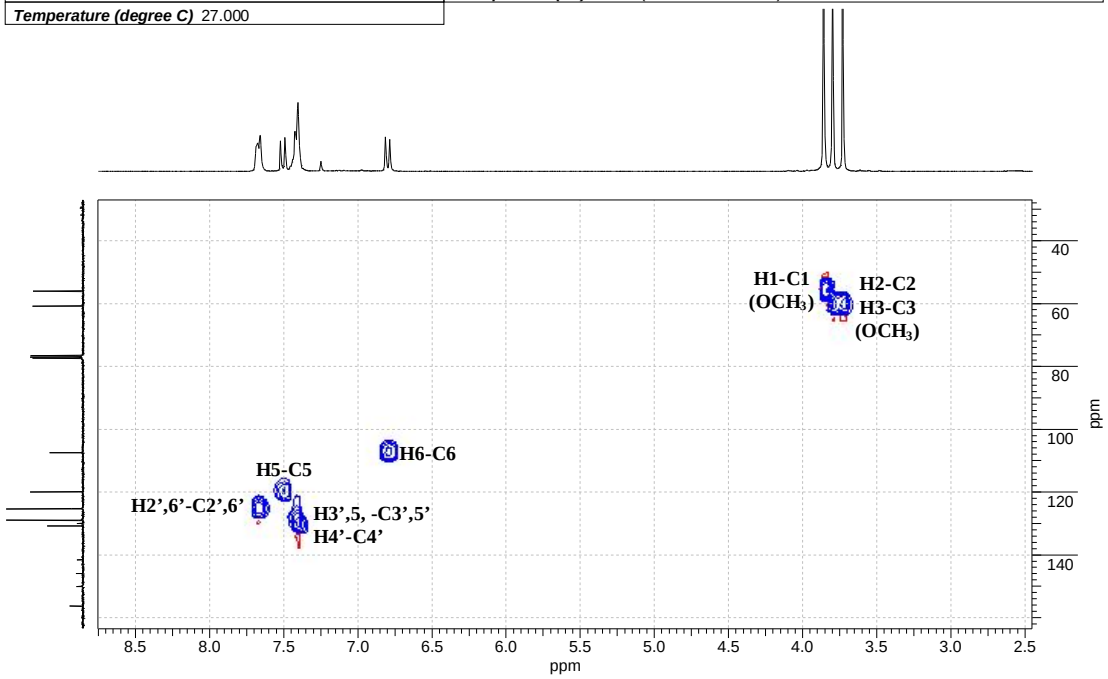
Espectro 42 – Espectro de RMN de ^{1}H de **10** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	25 May 2009 13:44:42		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SOTIOL_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	830
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



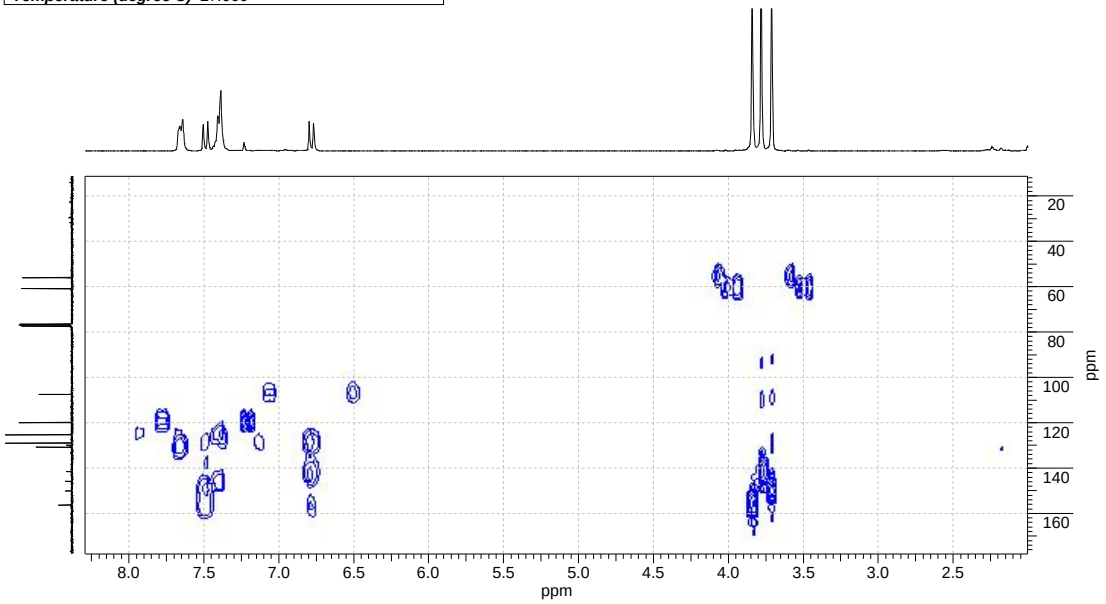
Espectro 43 – Espectro de RMN de ^{13}C de **10** em $CDCl_3$.

Date	26 May 2009 15:28:04	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.2195)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SOTIOL\5\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	40	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hsqcedetgp
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 4664.18)
Temperature (degree C)	27.000		

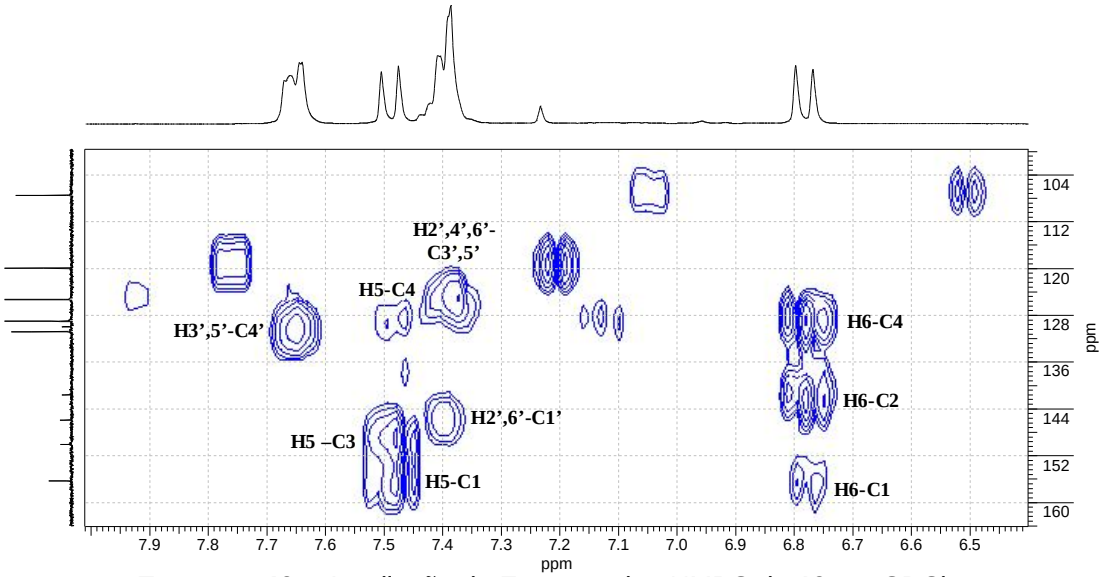


Espectro 44 – Espectro de gHSQC de **10** em $CDCl_3$.

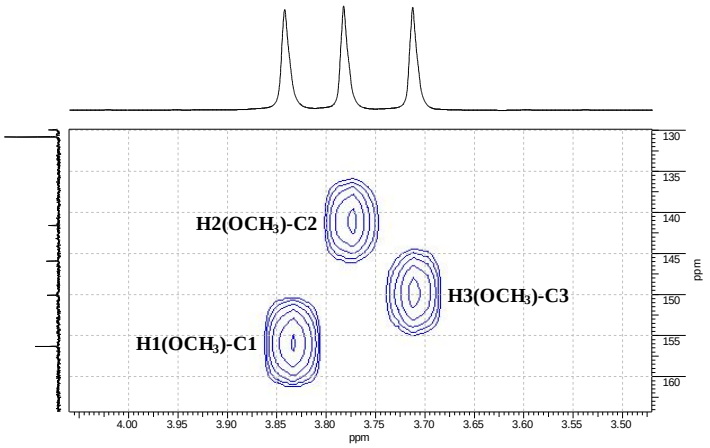
Date	26 May 2009 16:37:26	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.2195)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SOTIOL\6\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	64	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hmbcgpndqf
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 4664.18)
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 45 – Espectro de gHMBC de **10** em $CDCl_3$.



Espectro 46 – Ampliação do Espectro de gHMBC de **10** em $CDCl_3$.



Espectro 47 – Ampliação do espectro de gHMBC de **10** em $CDCl_3$.

8.5. 1,2,3-trimetoxi-4-(fenilsulfonil)benzeno (13)

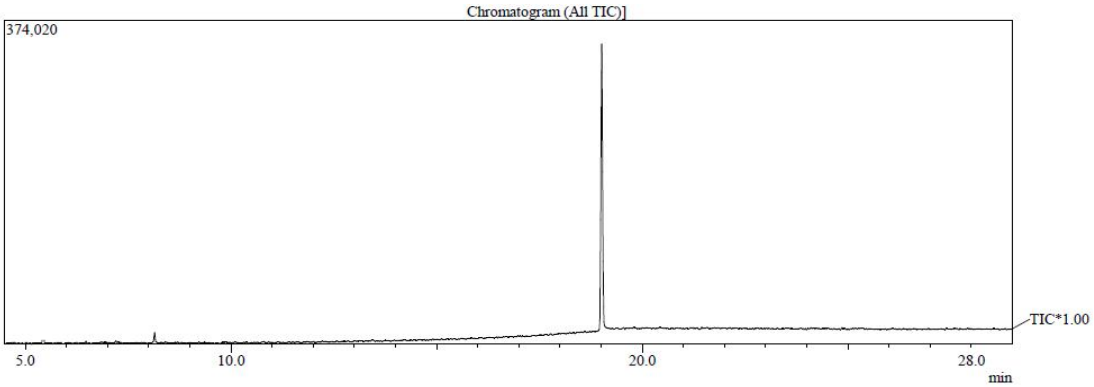
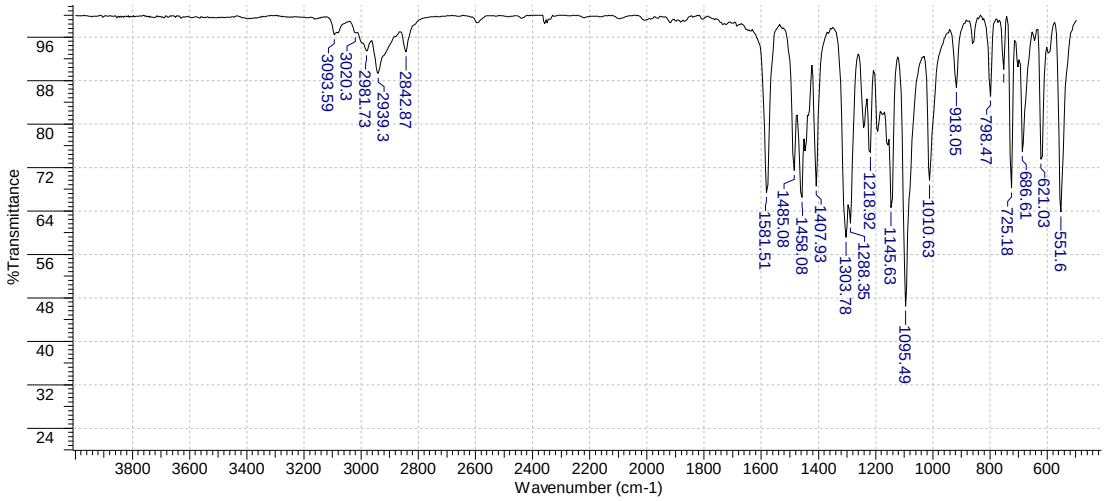


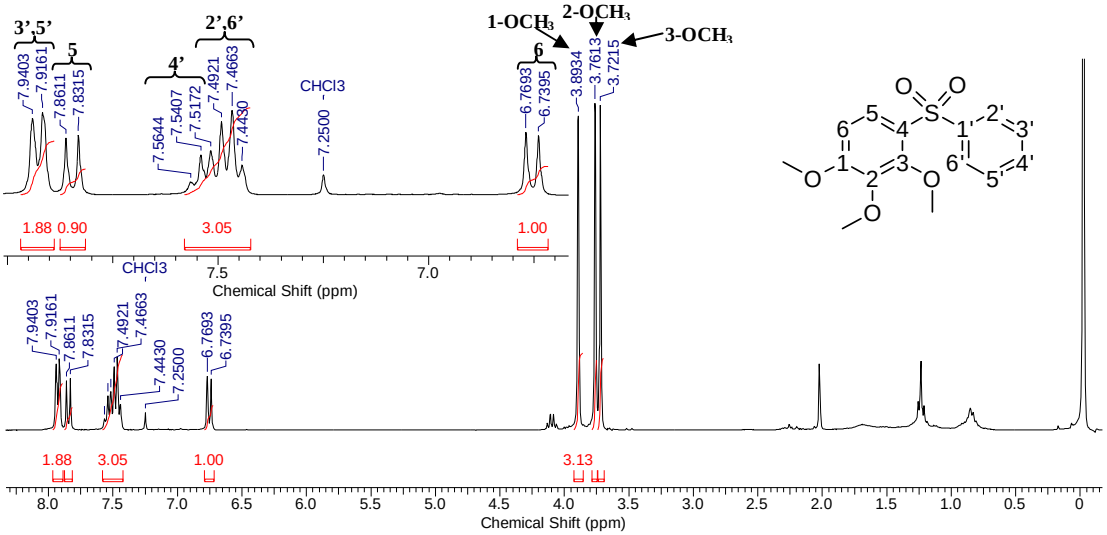
Figura 48 – Cromatograma em fase gasosa de **13** (TR= 19,013 min).

File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\USUARIO\MEUS DOCUMENTOS\EDSON\DOUTORADO\IV\1ESO2.SPC				
Date Stamp	18/03/2010 08:36:00	***Date***	18 Mar 2010 15:19:30	***Technique***	Infrared
Instrument	MB	***Spectral Region***	IR	***X Axis***	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	***Spectrum Range***	497.5979 - 4000.0706	***Points Count***	909
Data Spacing	3.8573				



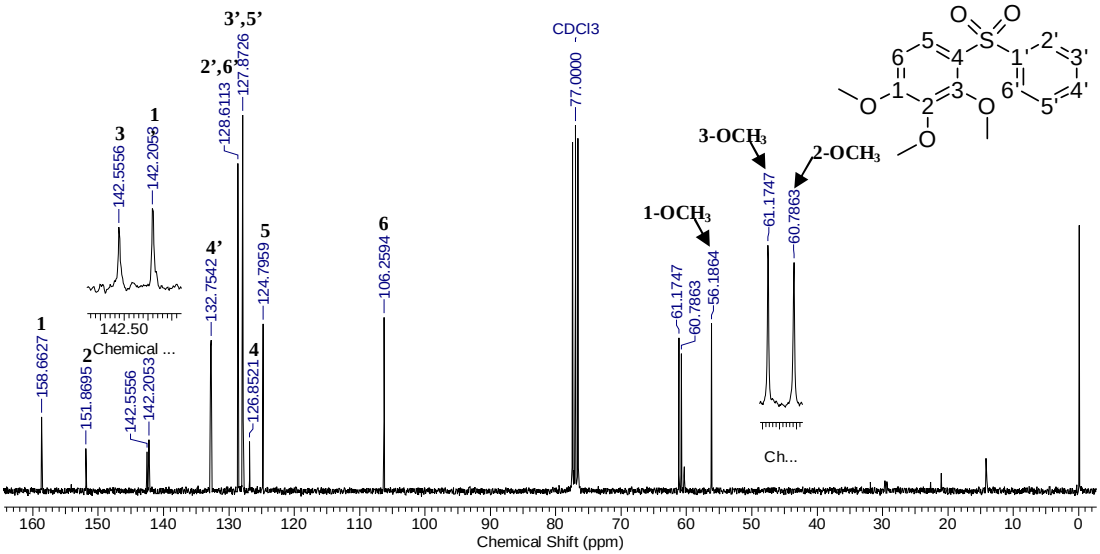
Espectro 48 – Espectro de IV (KBr) de **13**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	04 Jun 2009 08:29:56		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SO2TIOL_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



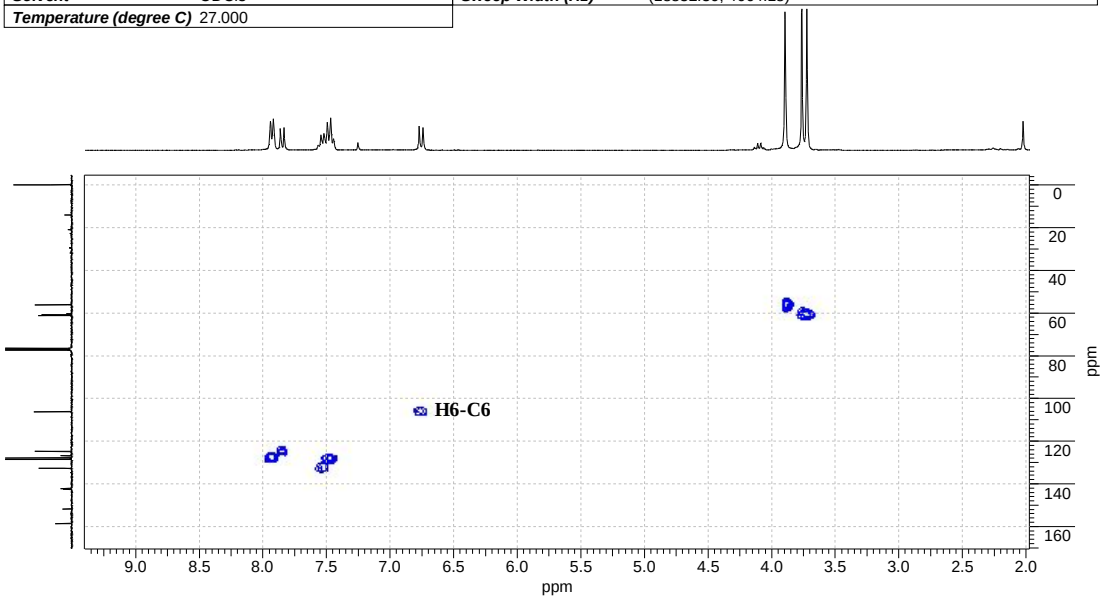
Espectro 49 – Espectro de RMN de ^{1}H de **13** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	04 Jun 2009 09:20:24		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SO2TIOL_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	1729
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000

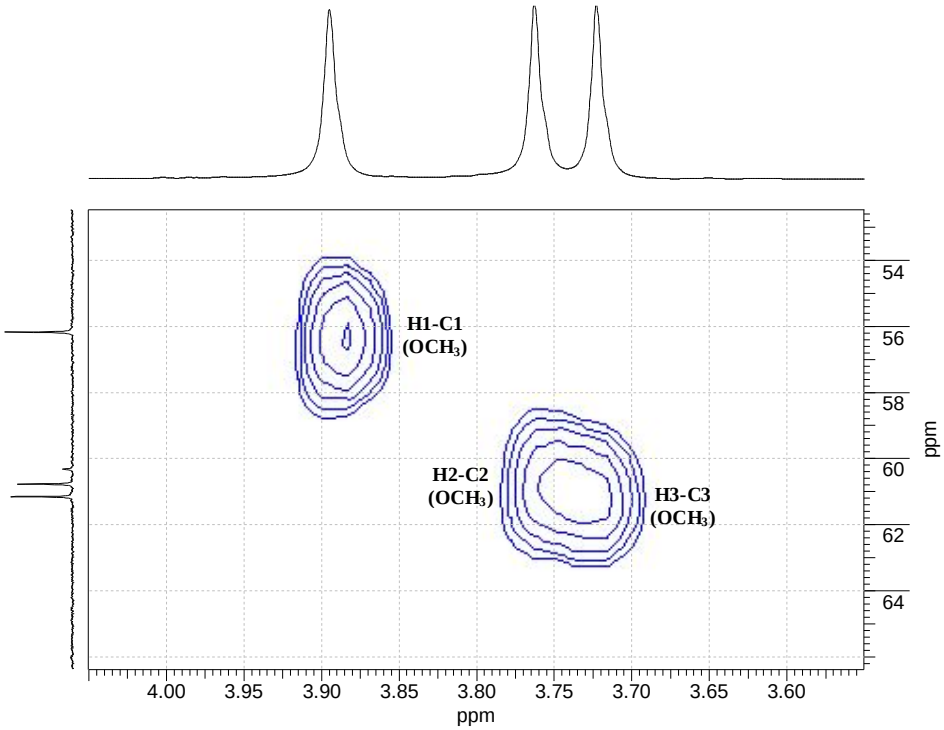


Espectro 50 – Espectro de RMN de ^{13}C de **13** em $CDCl_3$.

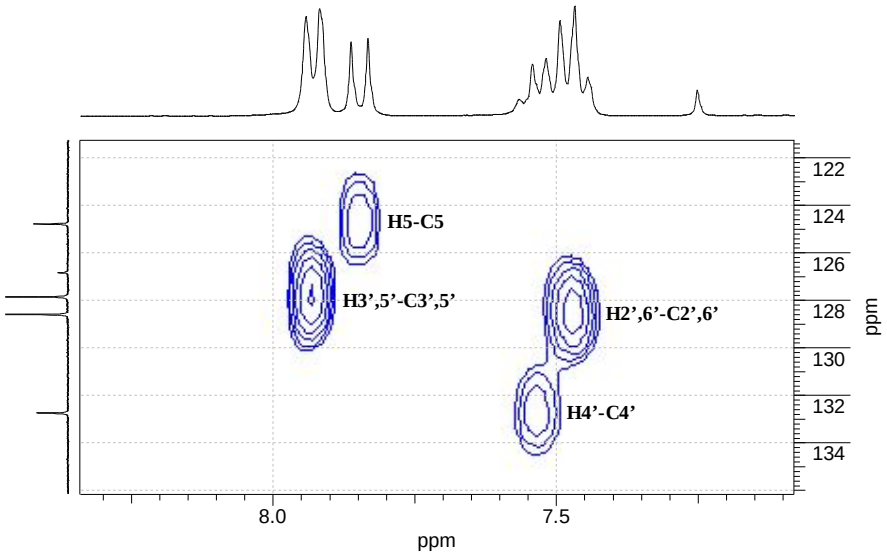
Date	24 Jun 2009 15:19:14	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.2195)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SO2TIOL\5\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	40	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hsqcedetgp
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 4664.18)
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 51 – Espectro de gHSQC de **13** em $CDCl_3$.

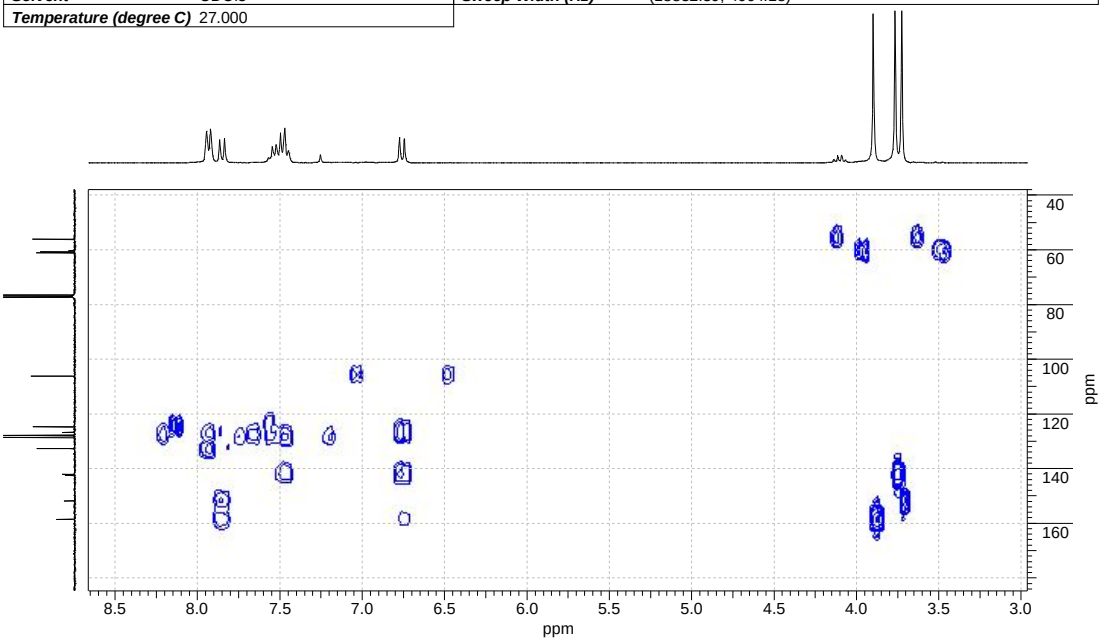


Espectro 52 – Ampliação do espectro de gHSQC de **13** em $CDCl_3$.

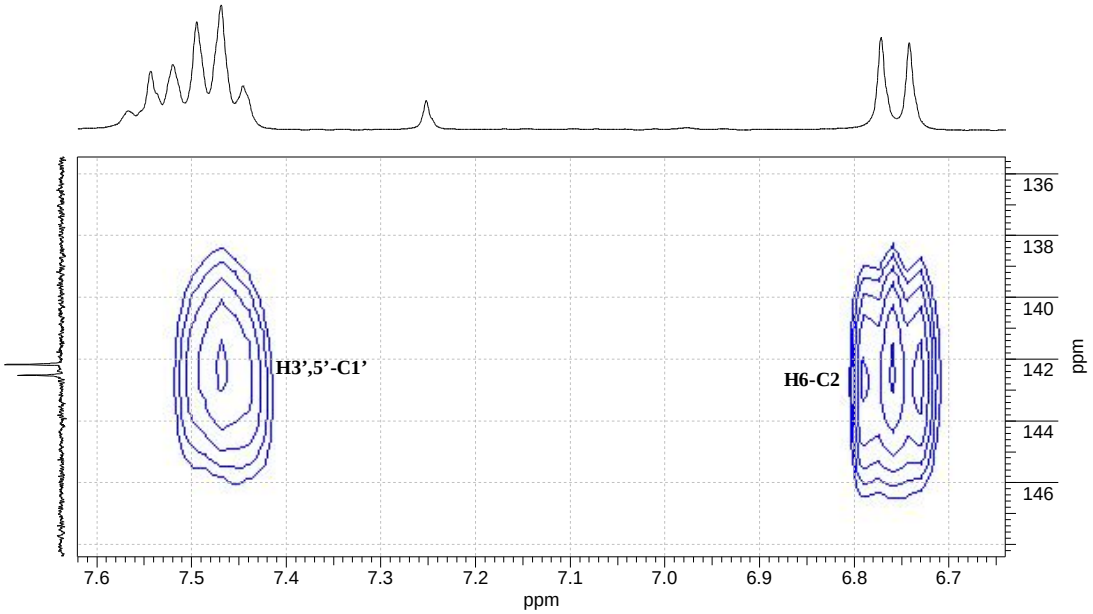


Espectro 53 – Ampliação do espectro de gHSQC de **13** em $CDCl_3$.

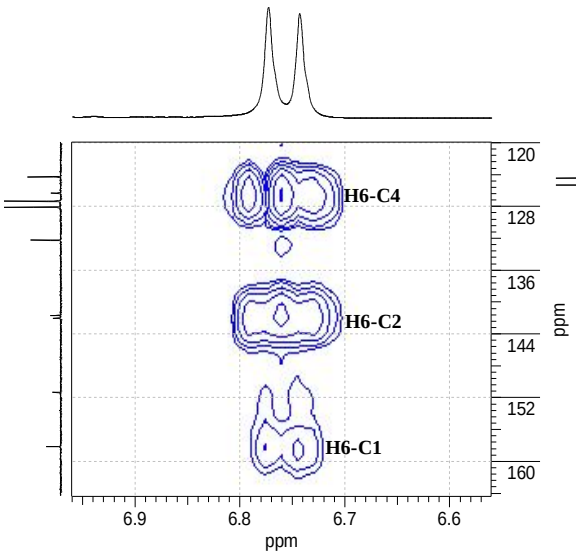
Date	24 Jun 2009 16:39:36	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.2195)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SO2TIOL\6\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	64	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hmbcgpndqf
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 4664.18)
Temperature (degree C)	27.000		



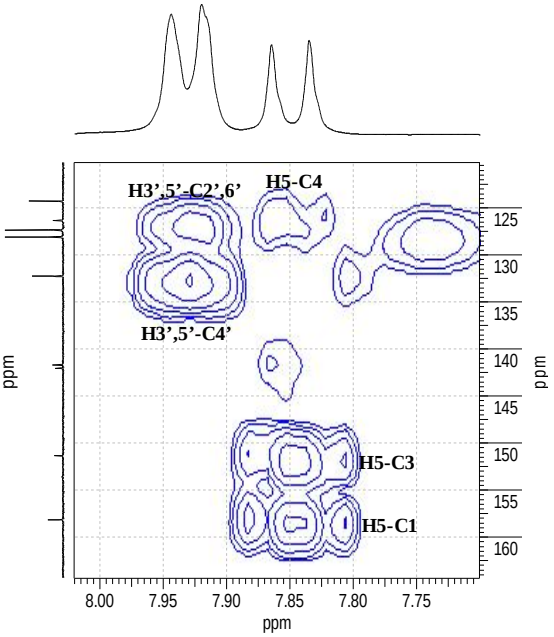
Espectro 54 – Espectro de gHMBC de **13** em $CDCl_3$.



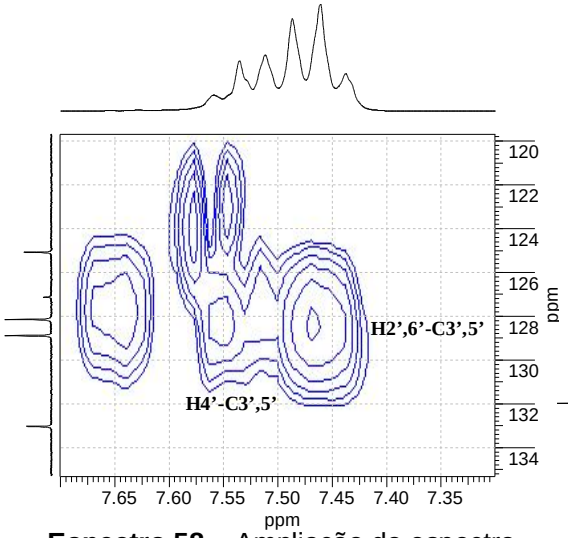
Espectro 55 – Ampliação do espectro de gHMBC de **13** em $CDCl_3$.



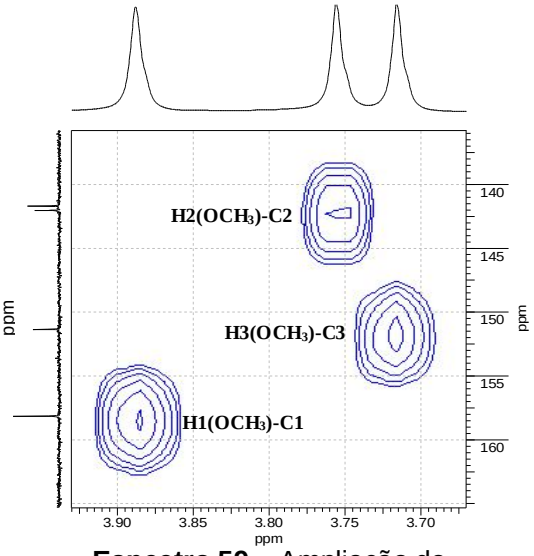
Espectro 56 – Ampliação do espectro de gHMBC de **13** em $CDCl_3$.



Espectro 57 – Ampliação do espectro de gHMBC de **13** em $CDCl_3$.



Espectro 58 – Ampliação do espectro de gHMBC de **13** em $CDCl_3$.



Espectro 59 – Ampliação do espectro de gHMBC de **13** em $CDCl_3$.

8.6. 1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metilfenil)tio]benzeno (8)

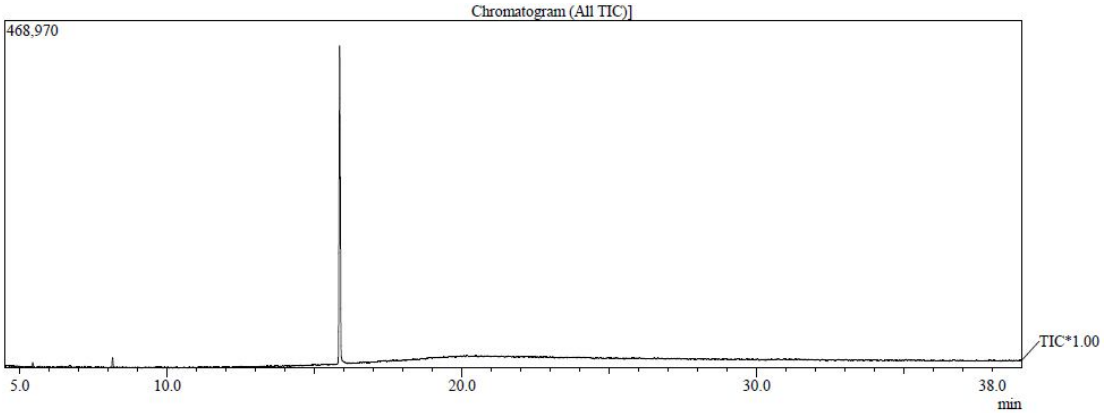
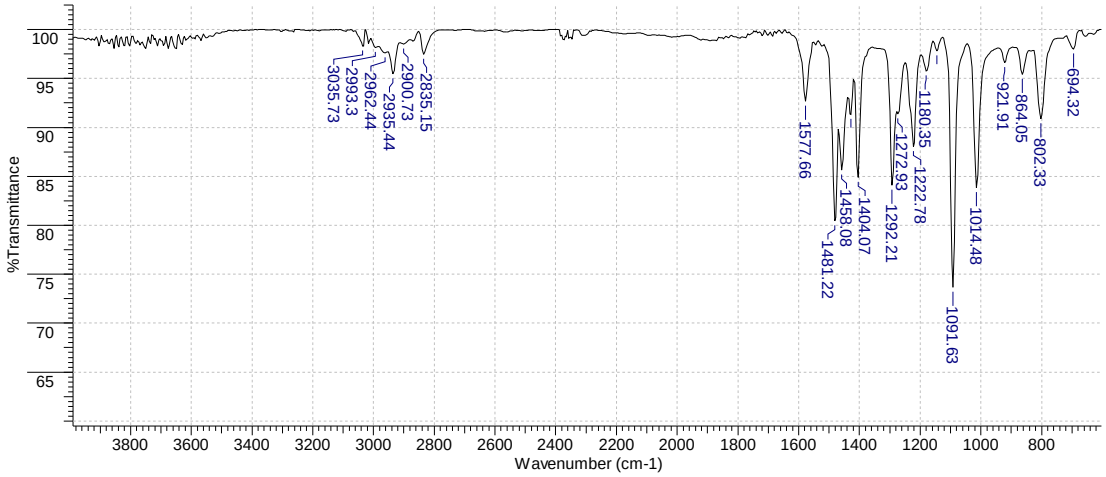


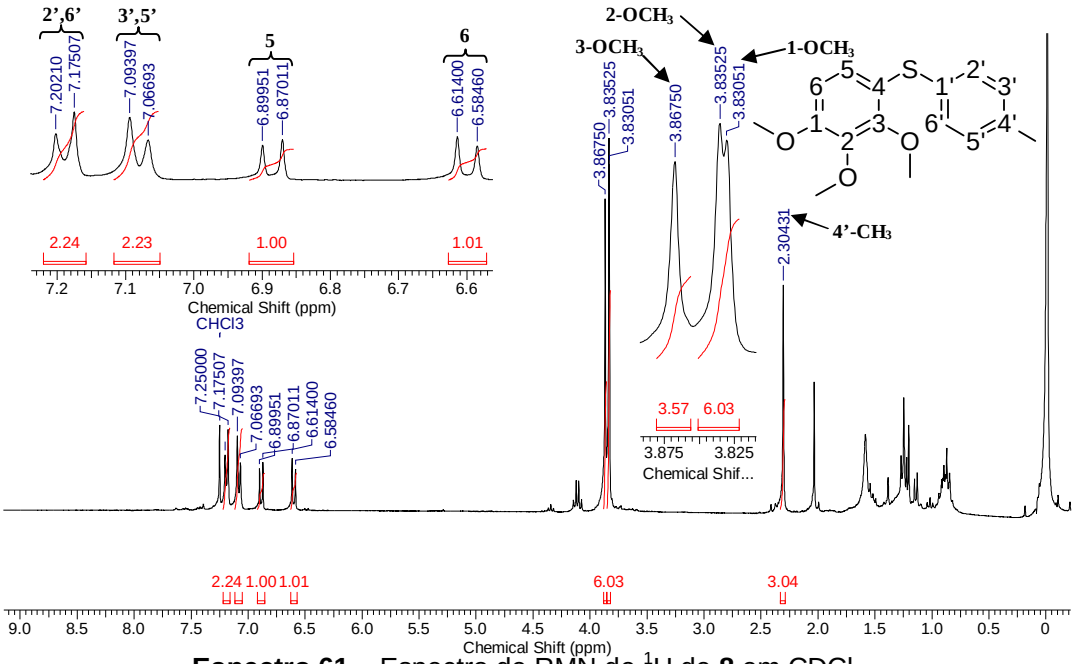
Figura 49 – Cromatograma em fase gasosa de **8** (TR= 15,852 min).

File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\USUARIO\MEUS DOCUMENTOS\EDSON\DOUTORADO\IV\1ECS.SPC				
Date Stamp	17/03/2010 15:10:00	***Date***	18 Mar 2010 15:19:10	***Technique***	Infrared
Instrument	MB	***Spectral Region***	IR	***X Axis***	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	***Spectrum Range***	597.8890 - 4000.0704	***Points Count***	883
Data Spacing	3.8573				



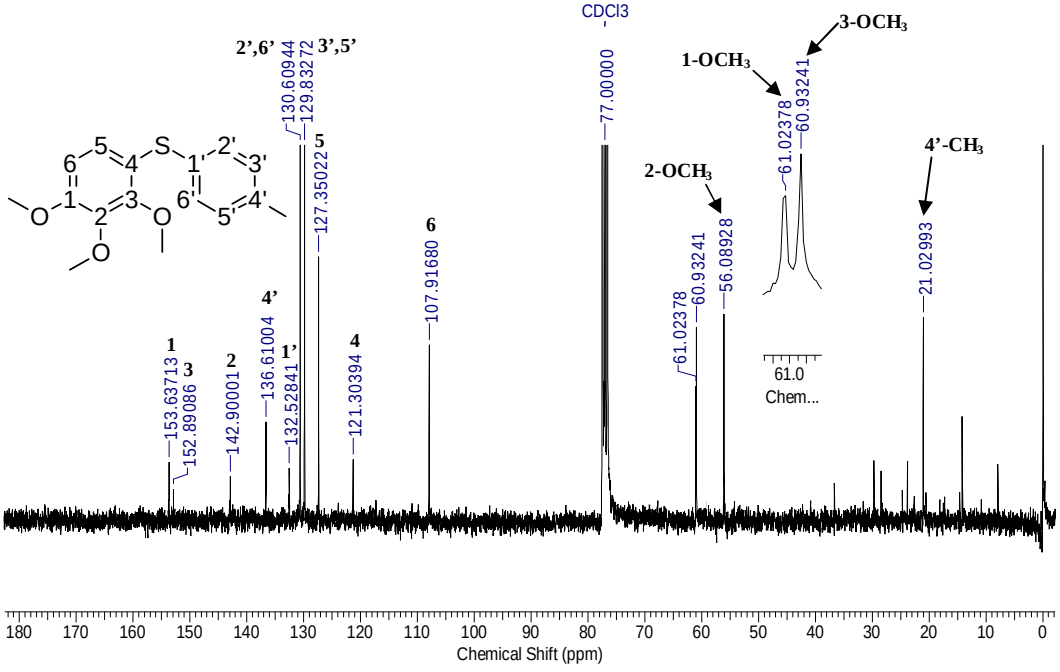
Espectro 60 – Espectro de IV (filme) de **8**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	14 Oct 2008 19:26:56		
File Name	EAS-CRA6\EAS-CRA6_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



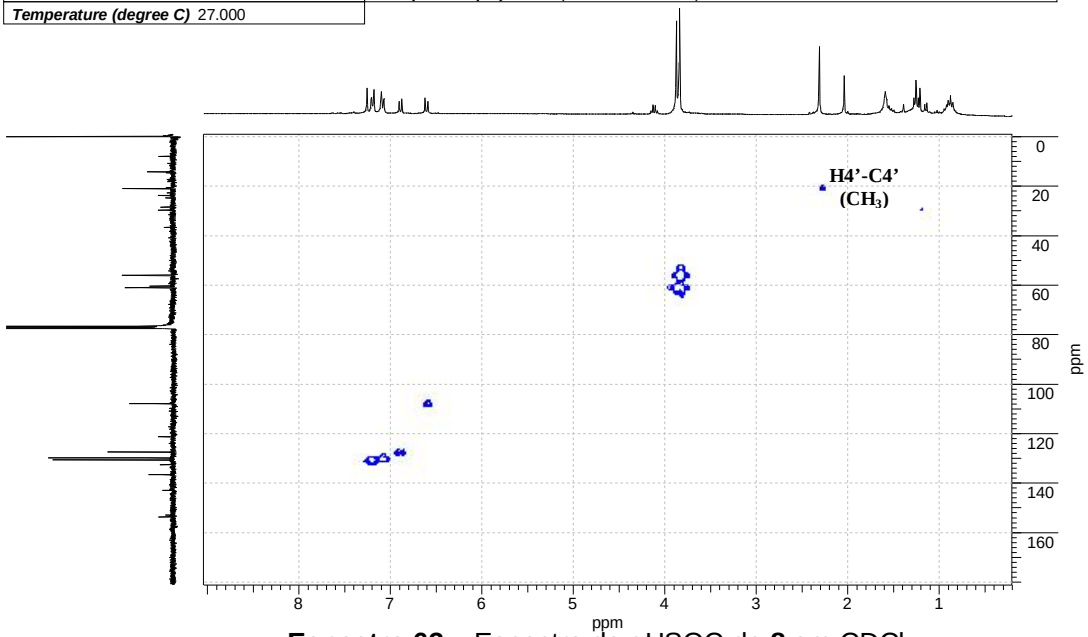
Espectro 61 – Espectro de RMN de ^{1}H de **8** em $CDCl_3$..

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	14 Oct 2008 19:29:04		
File Name	EAS-CRA6\EAS-CRA6_003000fid				
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	11765
Original Points Count	16384	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000

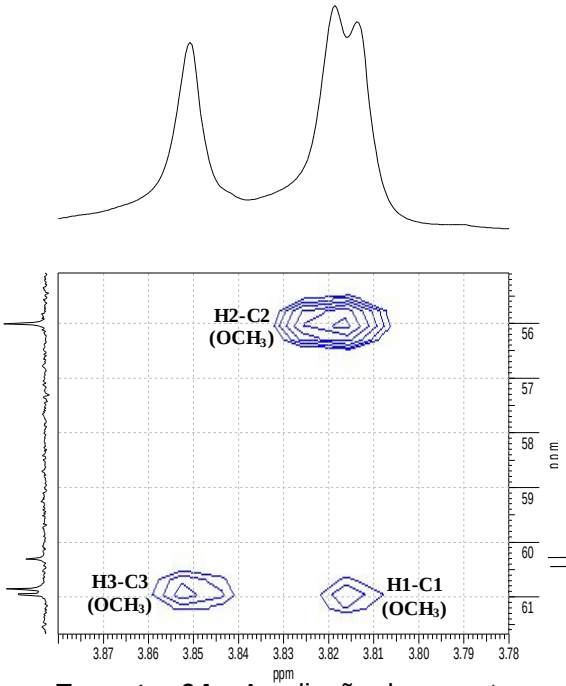


Espectro 62 – Espectro de RMN de ^{13}C de **8** em $CDCl_3$.

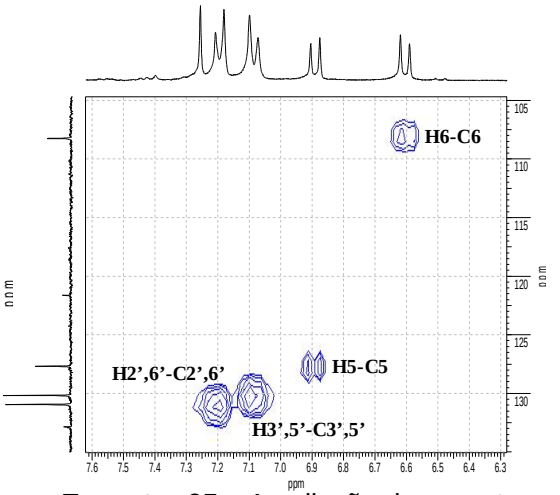
Acquisition Time (sec)	(0.0136, 0.1806)	***Date***	17 Oct 2008 00:27:12
File Name	EAS-CRA6\5\ser		
Frequency (MHz)	(75.48, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	50	***Original Points Count***	(256, 512)
Points Count	(256, 512)	***Pulse Sequence***	hsqcedetgp
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 2834.47)
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 63 – Espectro de gHSQC de **8** em $CDCl_3$.

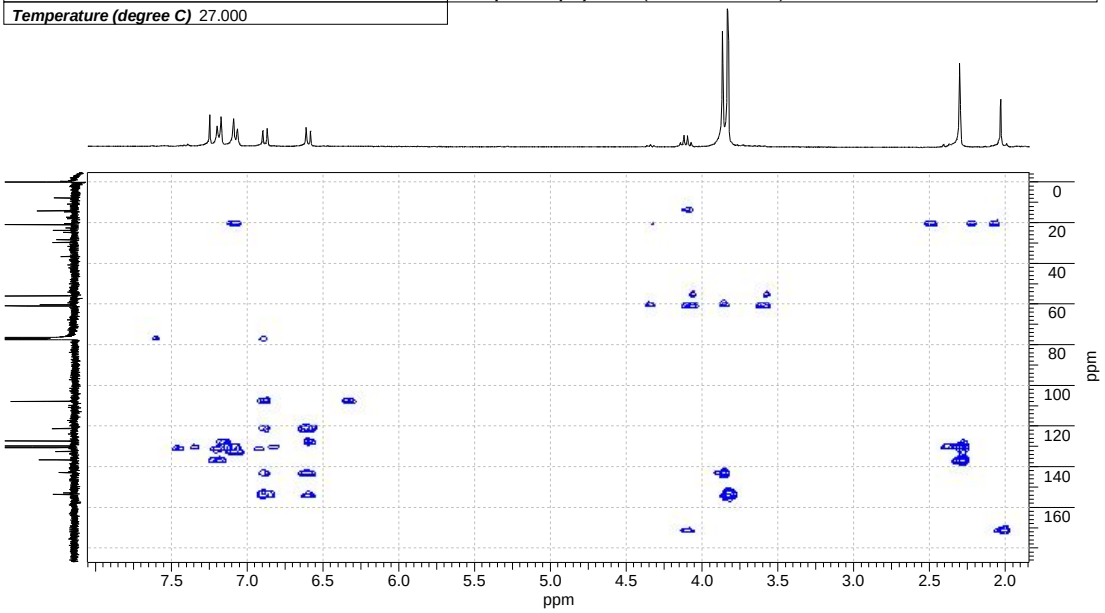


Espectro 64 – Ampliação do espectro de gHSQC de **8** em $CDCl_3$.

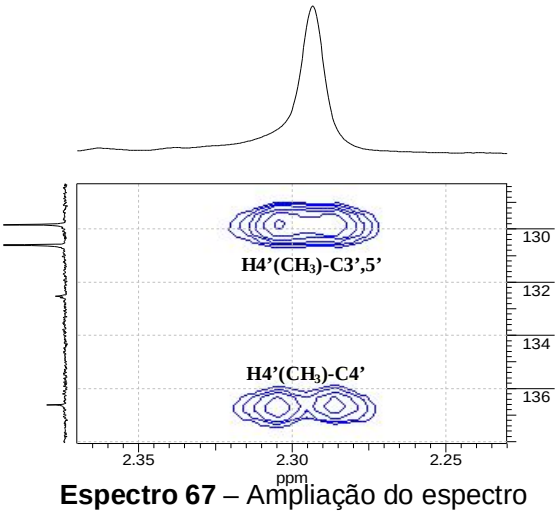


Espectro 65 – Ampliação do espectro de gHMBC de **8** em $CDCl_3$.

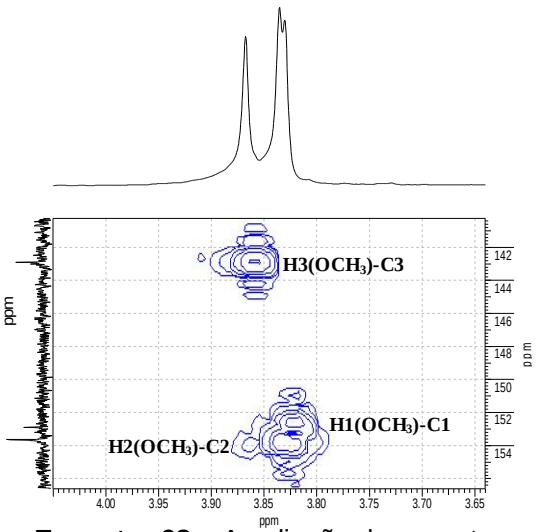
Date	17 Oct 2008 07:24:18	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.3613)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-CRA6\6\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	64	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hmbcgpndqf
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 2834.47)
Temperature (degree C)	27.000		



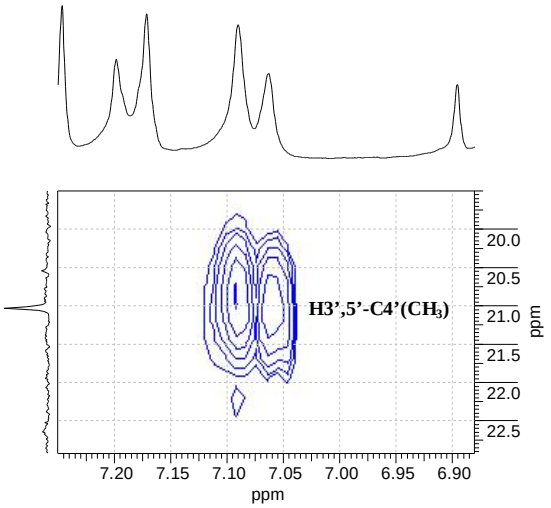
Espectro 66 – Espectro de gHMBC de **8** em $CDCl_3$.



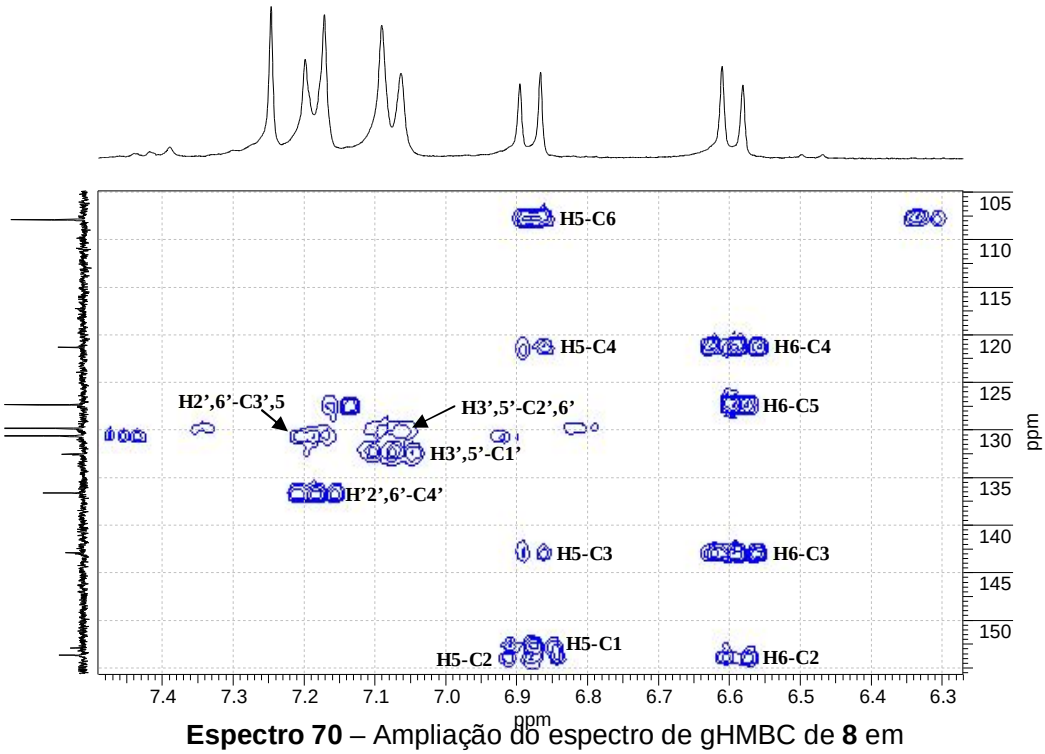
Espectro 67 – Ampliação do espectro de gHMBC de **8** em $CDCl_3$.



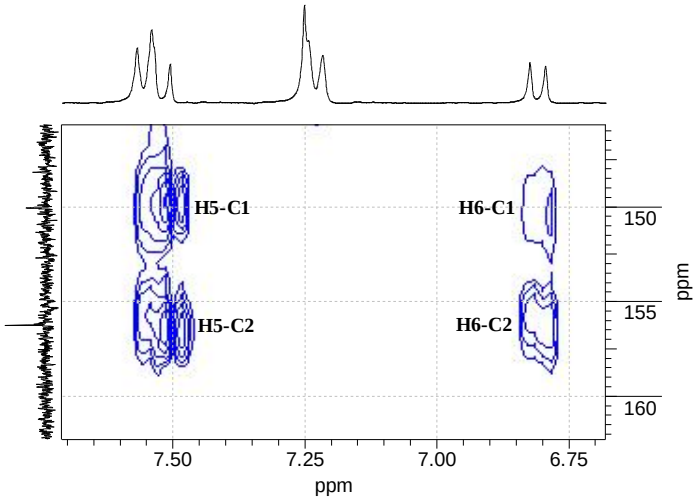
Espectro 68 – Ampliação do espectro de gHMBC de **8** em $CDCl_3$.



Espectro 69 – Ampliação do espectro de gHMBC de **8** em $CDCl_3$.



Espectro 70 – Ampliação do espectro de gHMBC de **8** em $CDCl_3$.



Espectro 71 – Ampliação do espectro de gHMBC de **8** em $CDCl_3$.

8.7. 1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metilfenil)sulfinil]benzeno (11)

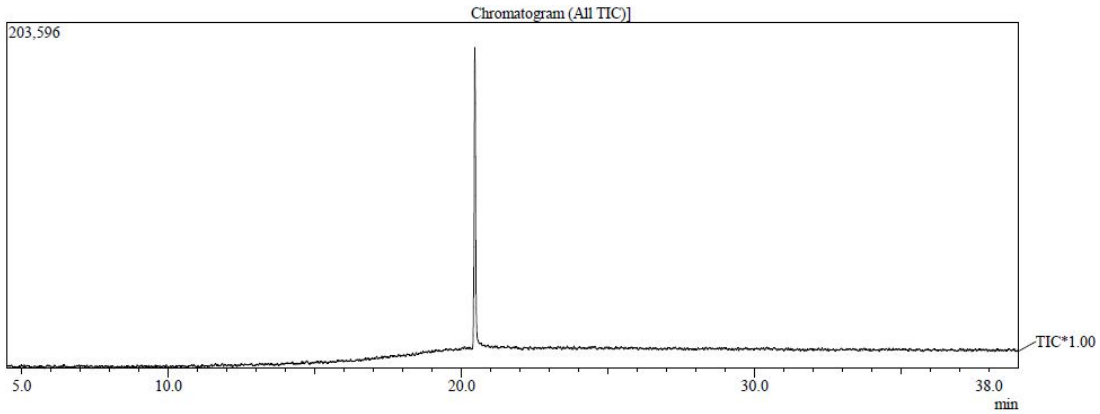
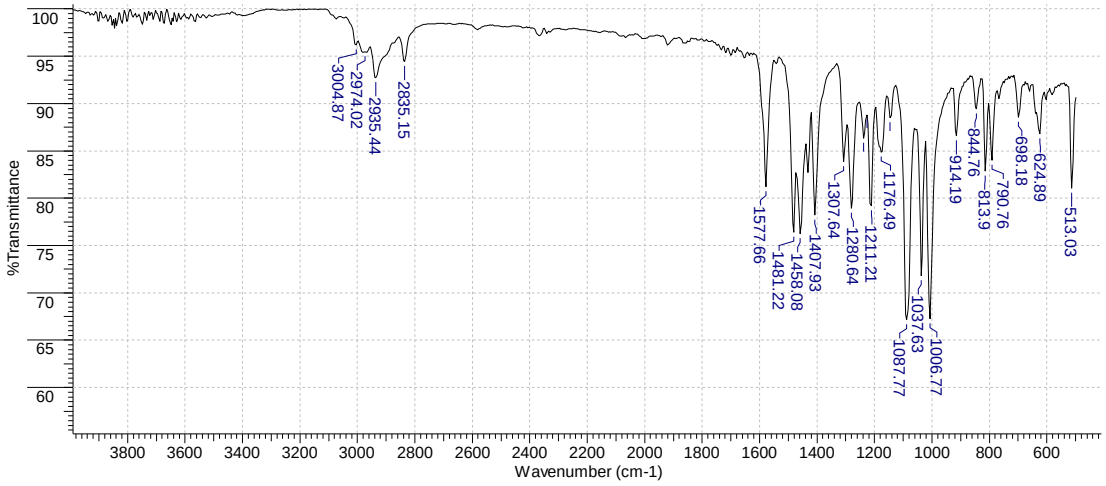


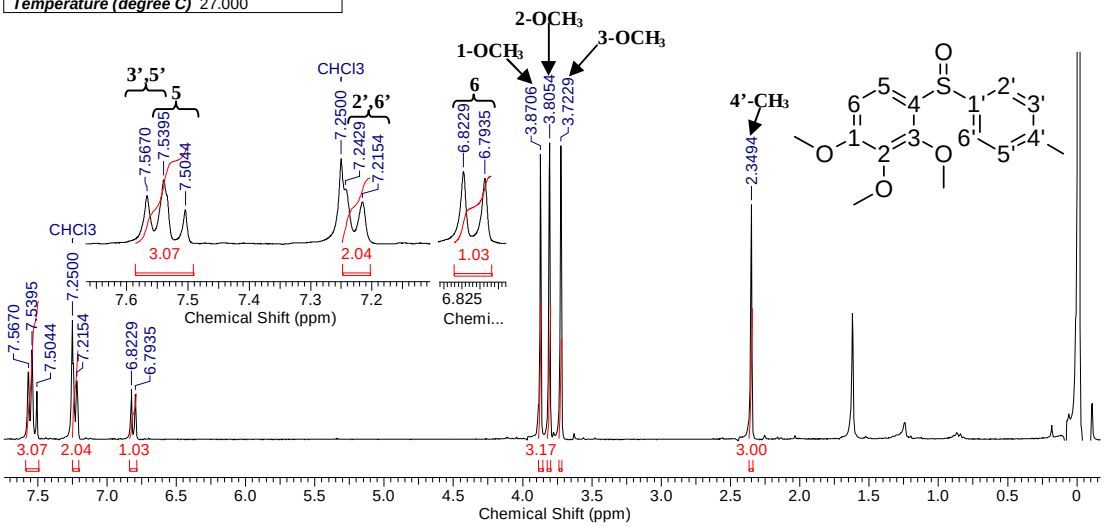
Figura 50 – Cromatograma em fase gasosa de **11** (TR= 20,460 min).

File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\USUARIO\MEUS DOCUMENTOS\EDSON\DOUTORADO\IV\1ECSO.SPC				
Date Stamp	18/03/2010 09:13:00	***Date***	18 Mar 2010 15:19:14	***Technique***	Infrared
Instrument	MB	***Spectral Region***	IR	***X Axis***	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	***Spectrum Range***	497.5979 - 4000.0706	***Points Count***	909
Data Spacing	3.8573				



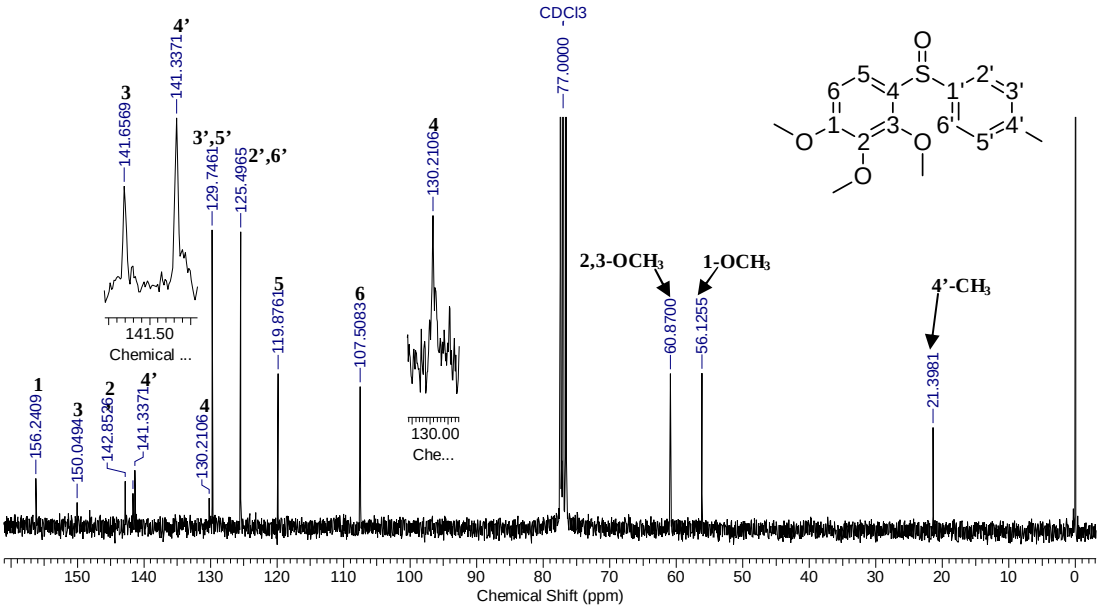
Espectro 72 – Espectro de IV (KBr) de **11**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	23 Jun 2009 08:57:46		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SOCRE_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	4664.18
Temperature (degree C)	27.000				



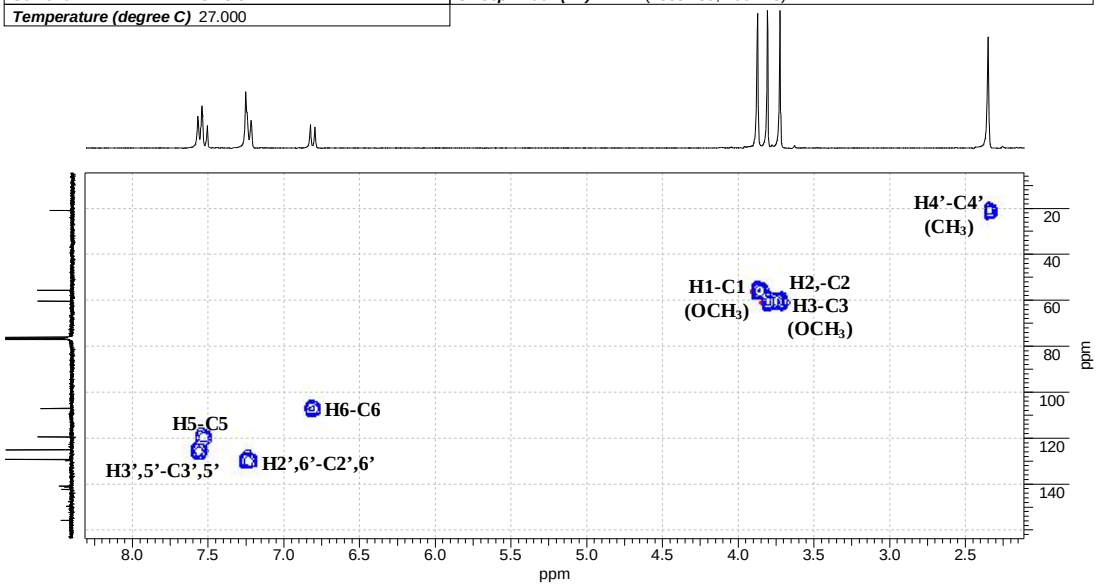
Espectro 73 – Espectro de RMN de ^{1}H de **11** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	23 Jun 2009 09:04:52		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SOCRE_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	2872
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



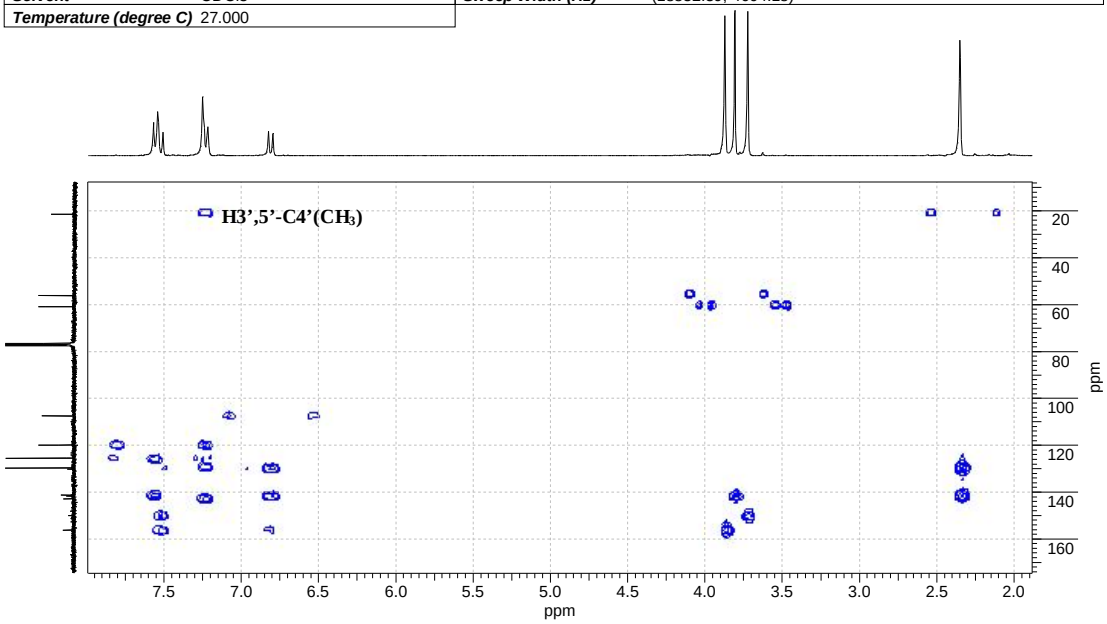
Espectro 74 – Espectro de RMN de ^{13}C de **11** em $CDCl_3$.

Date	24 Jun 2009 09:47:46	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.2195)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SOCRE\5\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	40	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hsqcedetgp
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 4664.18)
Temperature (degree C)	27.000		

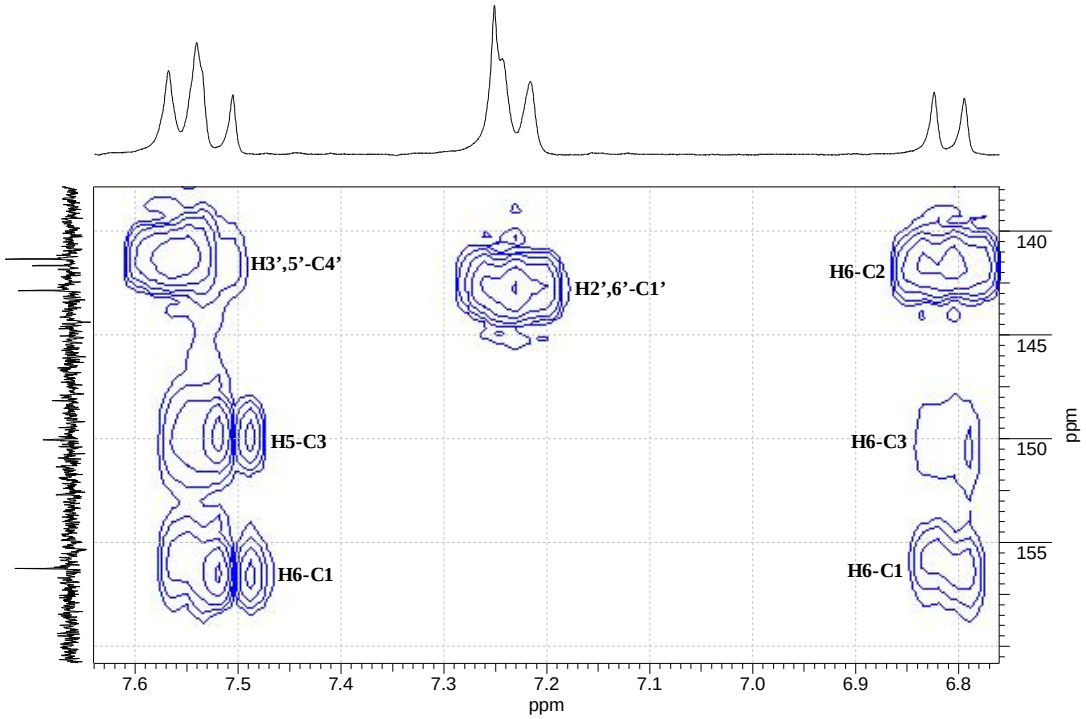


Espectro 75 – Espectro de gHSQC de **11** em $CDCl_3$.

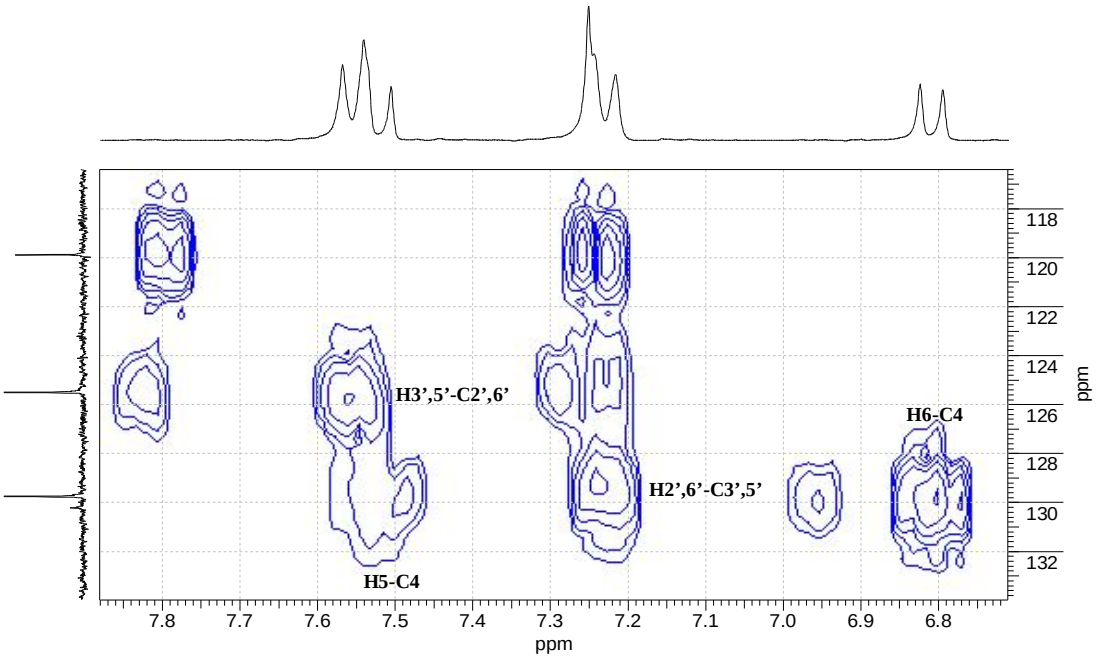
Date	24 Jun 2009 13:17:36	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.2195)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SOCRE\6\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	64	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hmbcgpndqf
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 4664.18)
Temperature (degree C)	27.000		



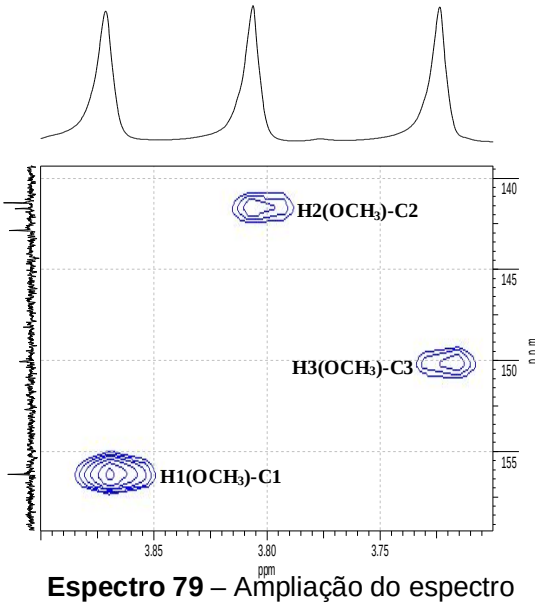
Espectro 76 – Espectro de gHMBC de **11** em $CDCl_3$.



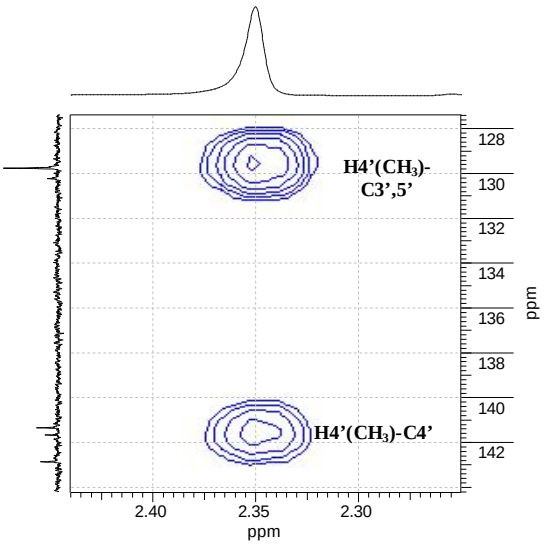
Espectro 77 – Ampliação do espectro de gHMBC de **11** em $CDCl_3$.



Espectro 78 – Ampliação do espectro de gHMBC de **11** em $CDCl_3$.



Espectro 79 – Ampliação do espectro de gHMBC de **11** em $CDCl_3$.



Espectro 80 – Ampliação do espectro de gHMBC de **11** em $CDCl_3$.

8.8. 1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metilfenil)sulfonil]benzeno (14)

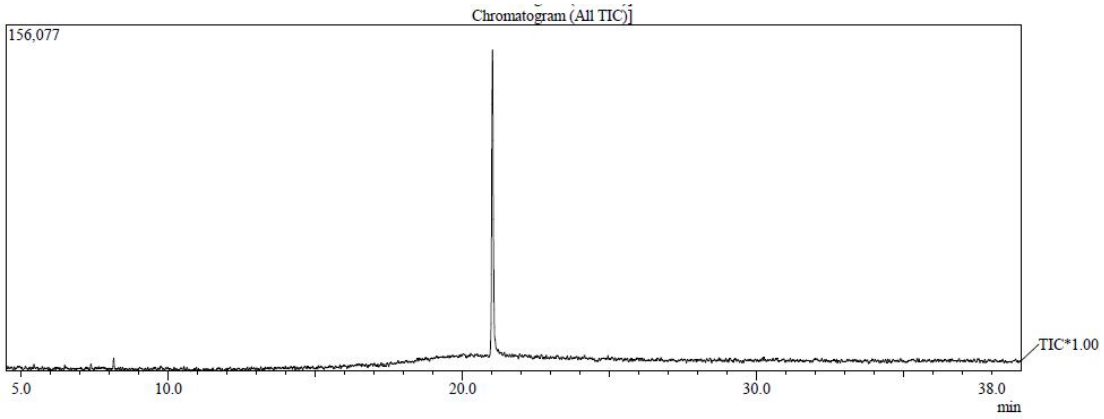
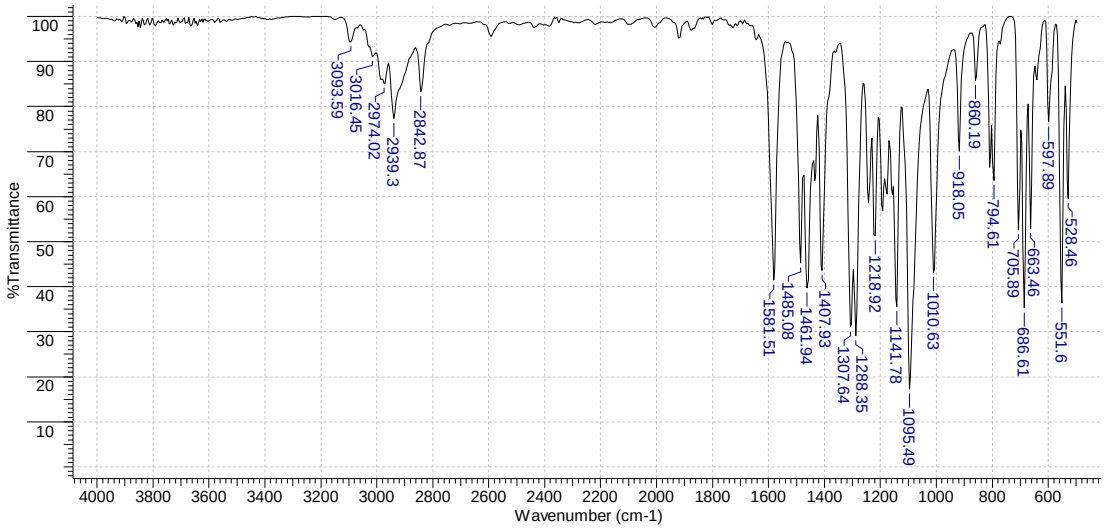


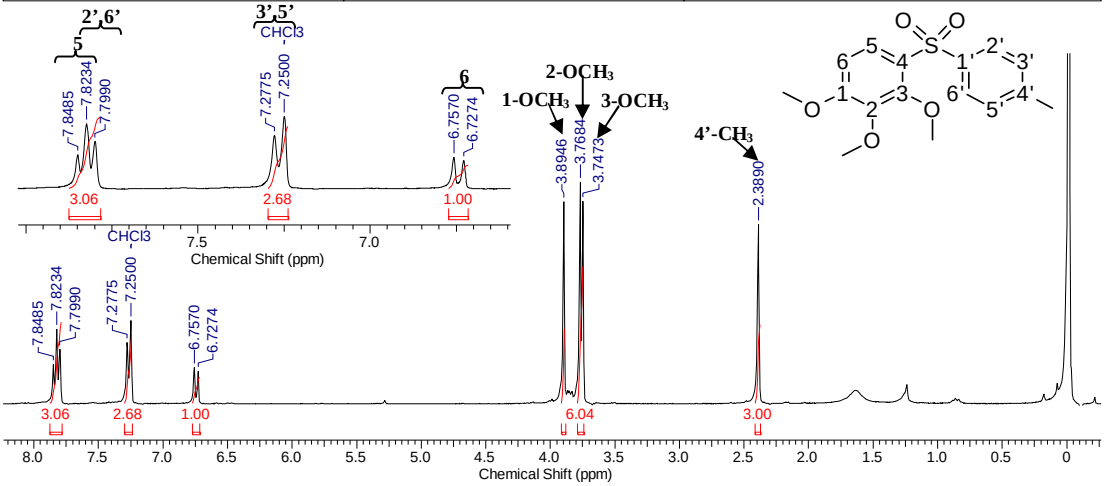
Figura 51 – Cromatograma em fase gasosa de **14** (TR= 21,020 min).

File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\USUARIO\MEUS DOCUMENTOS\EDSON\DOUTORADO\IV\1ECSO2.SPC				
Date Stamp	18/03/2010 08:00:00	***Date***	18 Mar 2010 15:19:18	***Technique***	Infrared
Instrument	MB	***Spectral Region***	IR	***X Axis***	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	***Spectrum Range***	497.5979 - 4000.0706	***Points Count***	909
Data Spacing	3.8573				



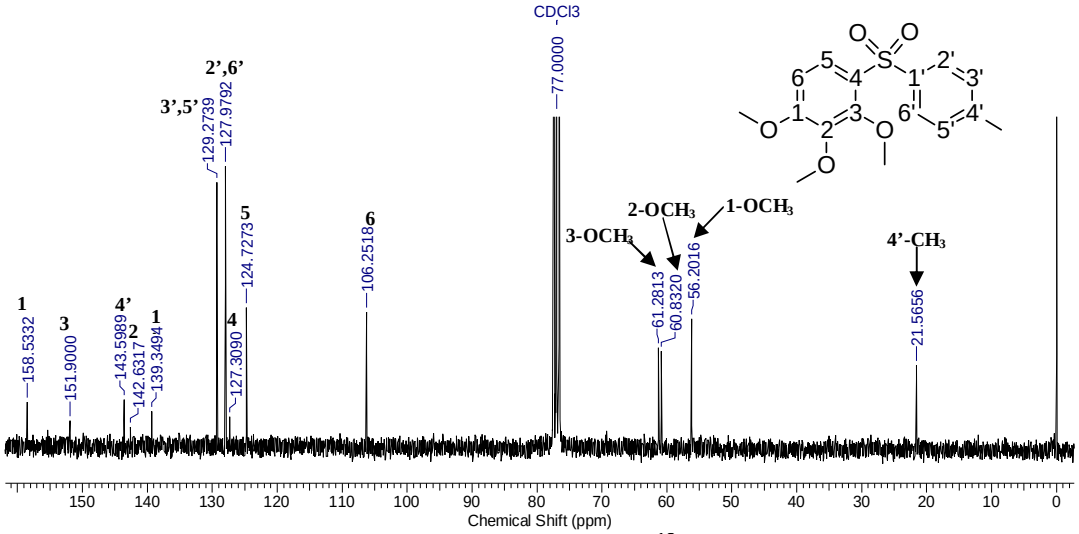
Espectro 81 – Espectro de IV (KBr) de **14**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	22 Jun 2009 15:46:20		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-RSO2CRE_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



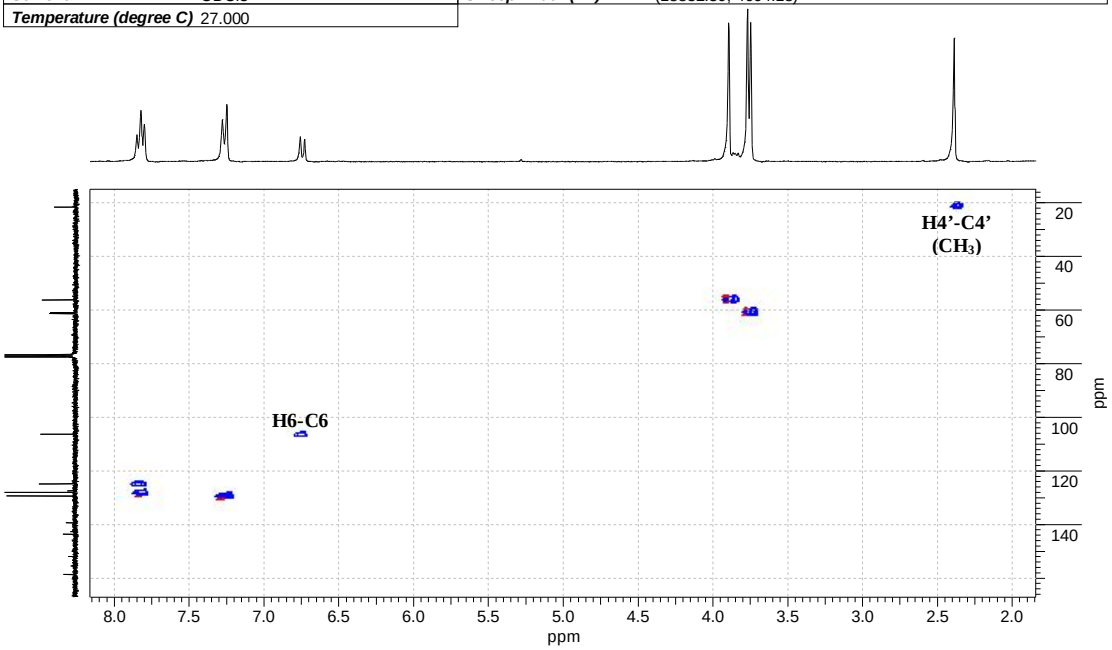
Espectro 82 – Espectro de RMN de ^{1}H de **14** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	22 Jun 2009 16:31:16		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-RSO2CRE_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	1917
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000

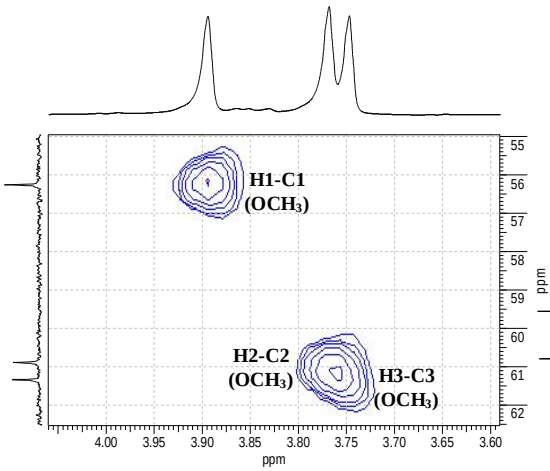


Espectro 83 – Espectro de RMN de ^{13}C de **14** em $CDCl_3$.

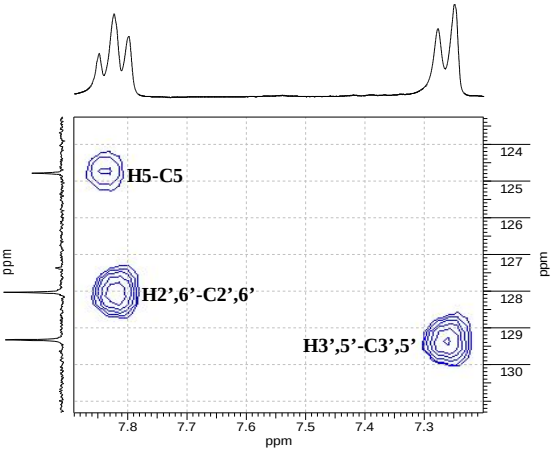
Date	04 May 2010 17:25:30	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.2195)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-RSO2CRE\5\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	40	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hsqcedetgp
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 4664.18)
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 84 – Espectro de gHSQC de **14** em $CDCl_3$.

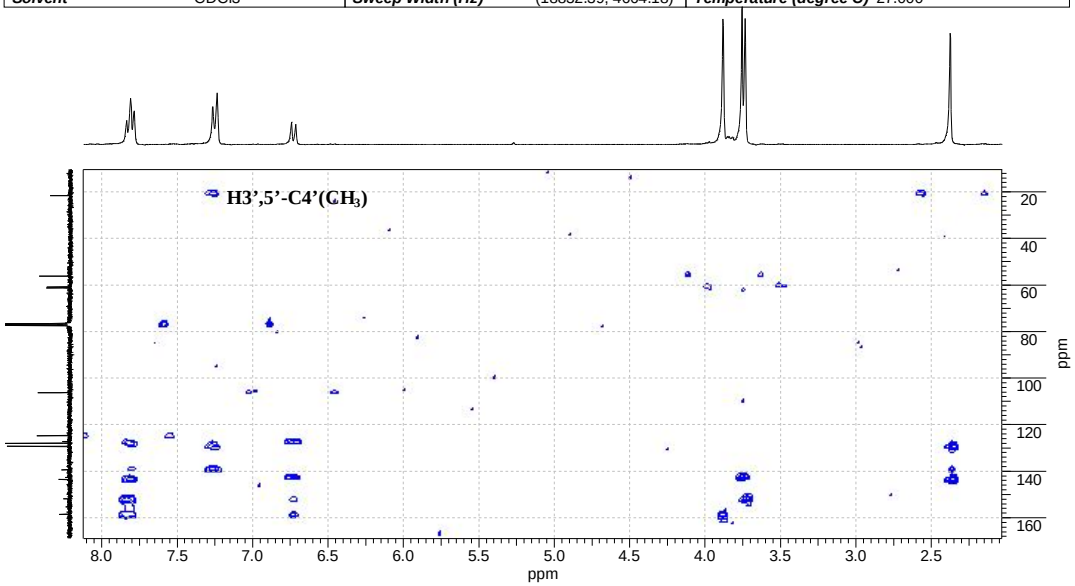


Espectro 85 – Ampliação do espectro de gHSQC de **14** em $CDCl_3$.

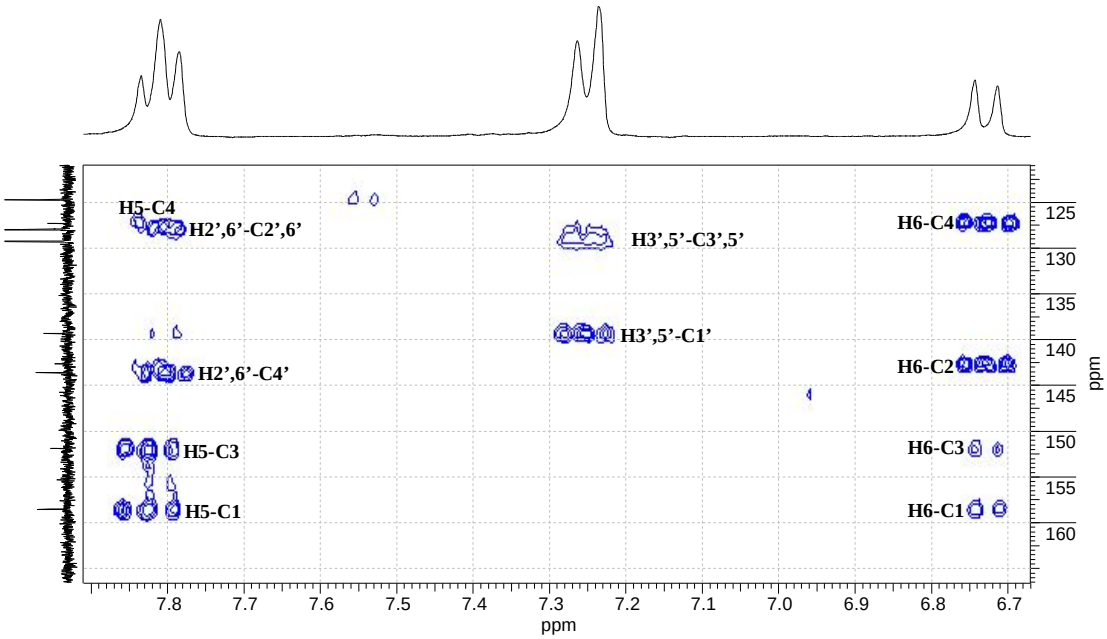


Espectro 86 – Ampliação do espectro de gHSQC de **14** em $CDCl_3$.

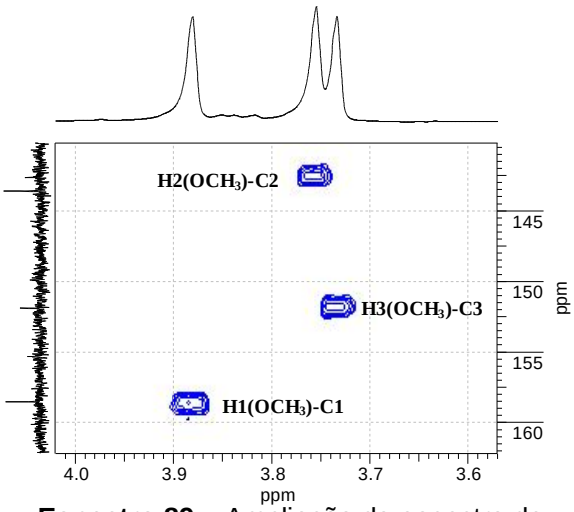
Acquisition Time (sec)	(0.0544, 0.4391)	***Comment***		***Date***	03 May 2010 14:46:30
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-RSO2CRE\6\pdata\1\2rr				
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)	***Number of Transients***	8
Original Points Count	(1024, 2048)	***Points Count***	(1024, 2048)	***Pulse Sequence***	hmbcgplpndqf
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 4664.18)	***Temperature (degree C)***	27.000



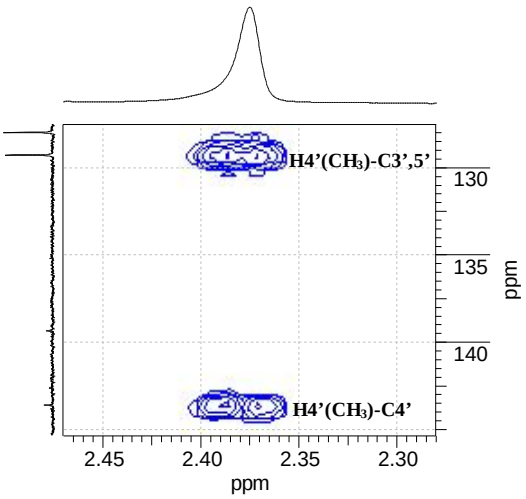
Espectro 87 – Espectro de gHMBC de **14** em $CDCl_3$.



Espectro 88 – Ampliação do espectro de gHMBC de **14** em $CDCl_3$.



Espectro 89 – Ampliação do espectro de gHMBC de **14** em $CDCl_3$.



Espectro 90 – Ampliação do espectro de gHMBC de **14** em $CDCl_3$.

8.9. 1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metoxifenil)tio]benzeno (9)

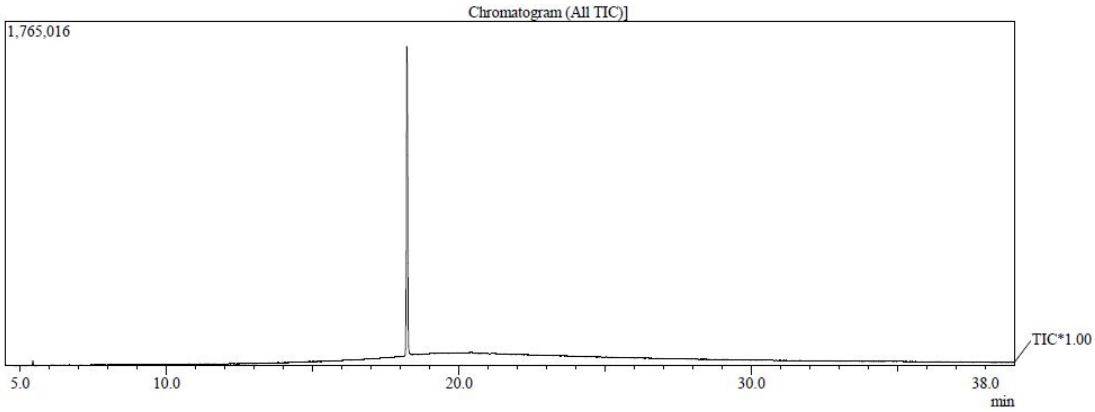
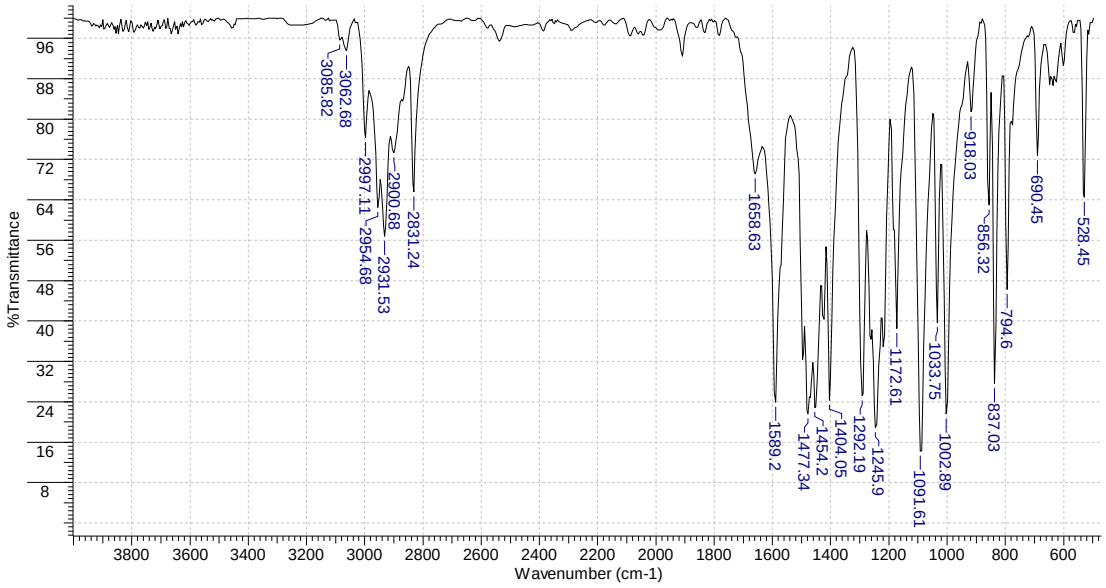


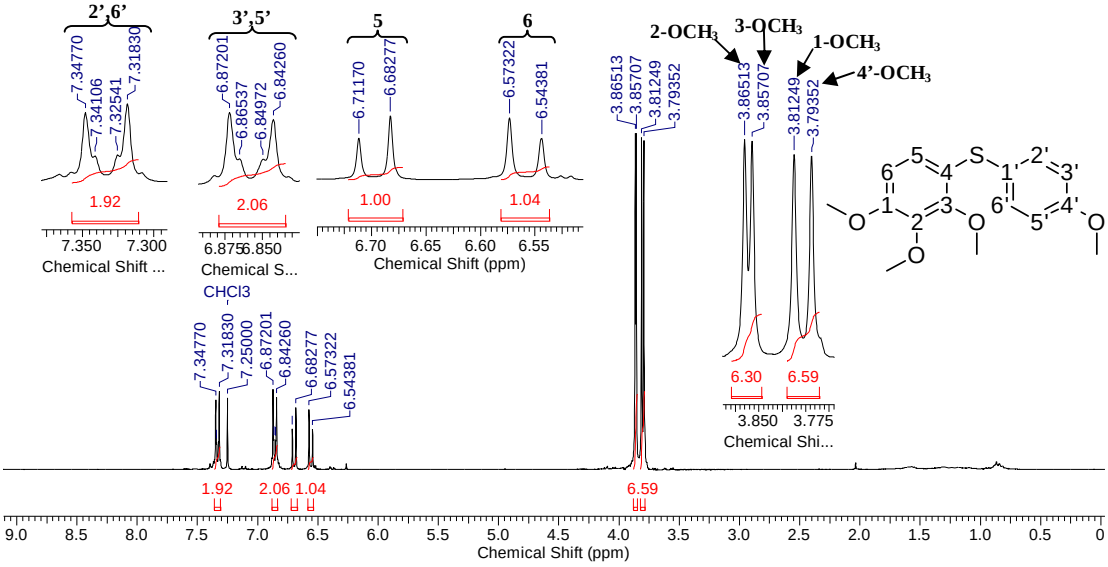
Figura 52 – Cromatograma em fase gasosa de **9** (TR= 18,220 min).

File Name	C:\DOCUMENTS AND SETTINGS\USUARIO\MEUS DOCUMENTOS\EDSON\DOUTORADO\IV\EMS.PRN				
Date	11 Nov 2009 10:22:36	***Technique***	Infrared	***Spectral Region***	IR
X Axis	Wavenumber (cm-1)	***Y Axis***	%Transmittance	***Spectrum Range***	497.5900 - 3999.9999
Points Count	909	***Data Spacing***	3.8573		



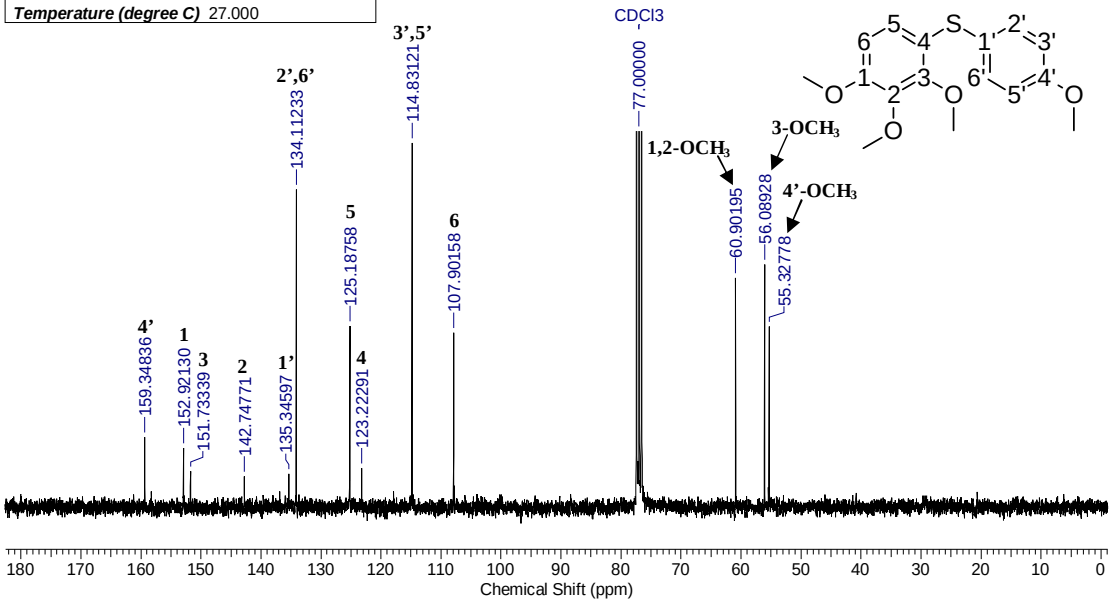
Espectro 91 – Espectro de IV (KBr) de **9**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	05 Aug 2008 10:42:08		
File Name	RIACOFR50\RIACOFR50_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



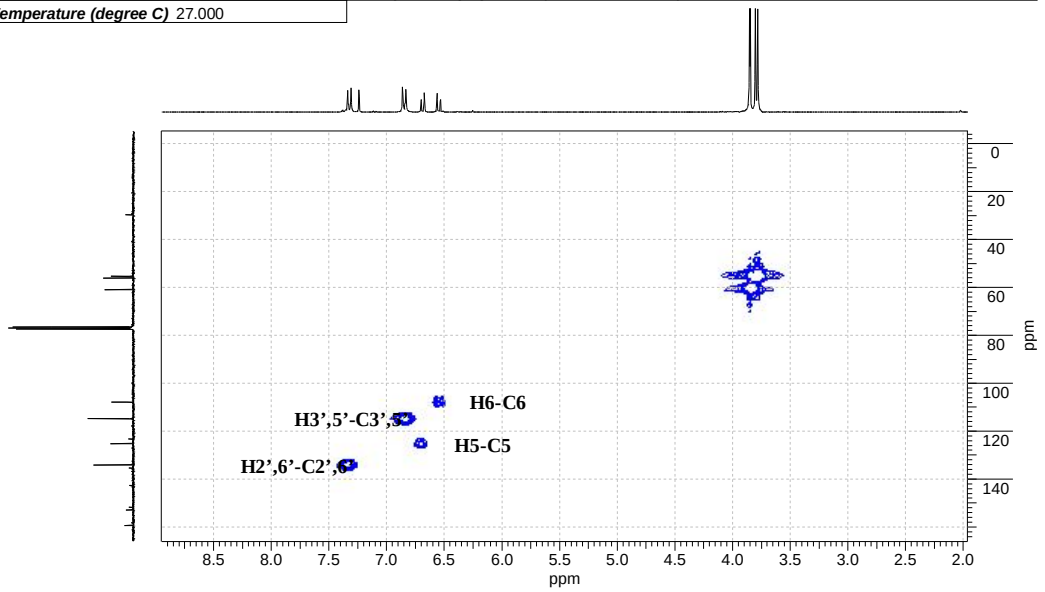
Espectro 92 – Espectro de RMN de ^{1}H de **9** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	07 Aug 2008 16:29:52
File Name	RIACOFR50\RIACOFR50_003000fid		
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C
Number of Transients	3715	***Original Points Count***	16384
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39
Temperature (degree C)	27.000		

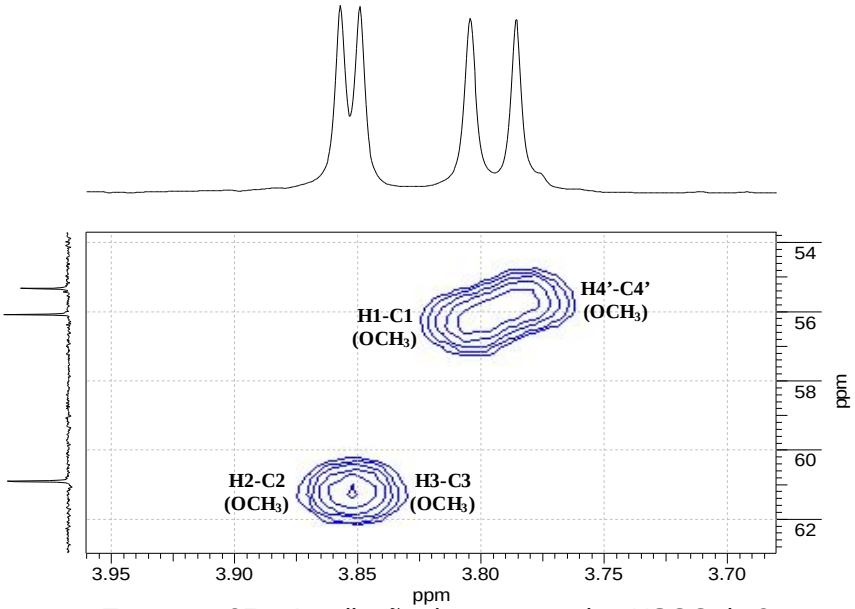


Espectro 93 – Espectro de RMN de ^{13}C de **9** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	(0.0099, 0.1819)	***Date***	19 Aug 2008 13:10:38
File Name	RIACOFR50\5\ser		
Frequency (MHz)	(75.48, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	30	***Original Points Count***	(187, 512)
Points Count	(256, 512)	***Pulse Sequence***	hsqcedetgp
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 2815.32)
Temperature (degree C)	27.000		

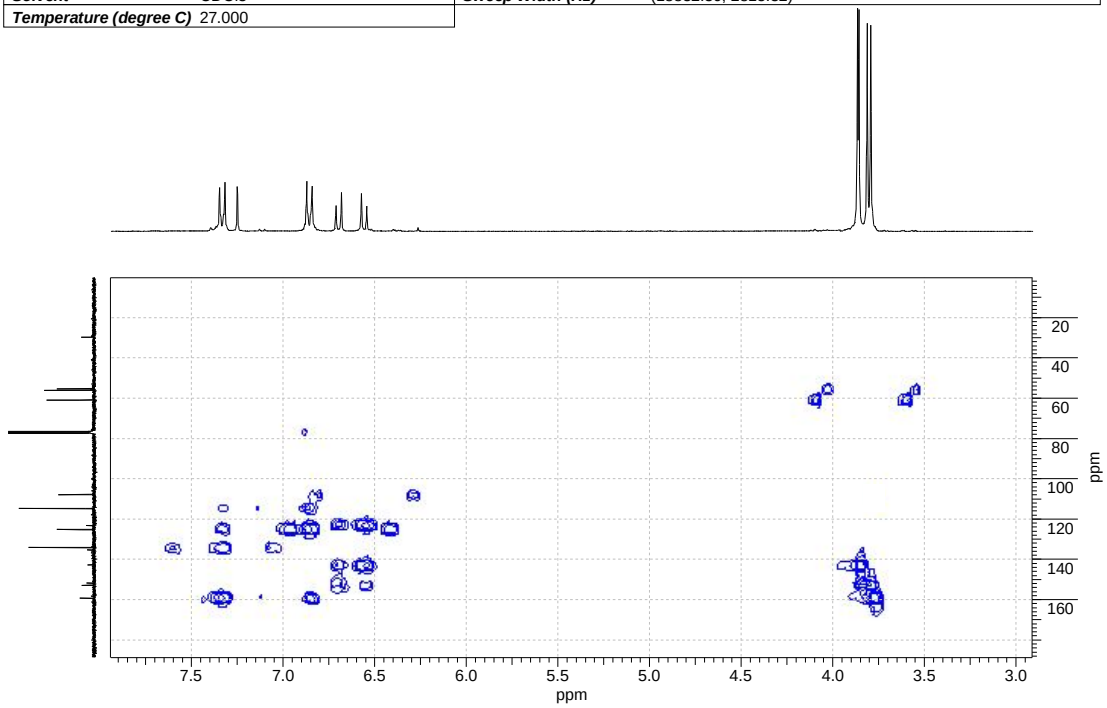


Espectro 94 – Espectro de gHSQC de **9** em $CDCl_3$.

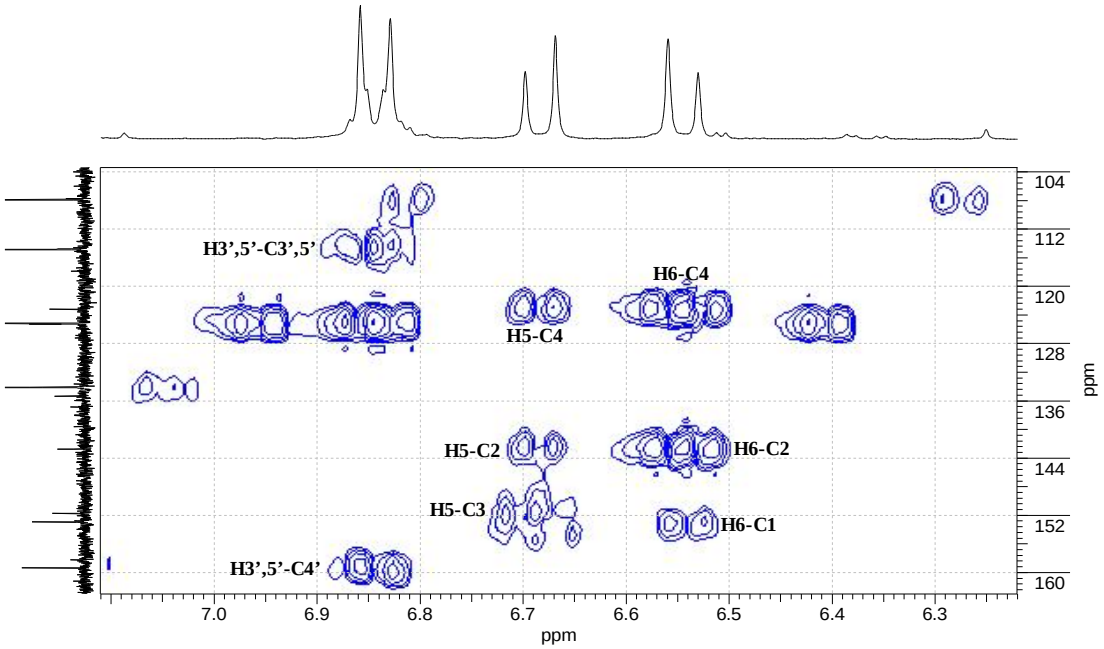


Espectro 95 – Ampliação do espectro de gHSQC de **9** em $CDCl_3$.

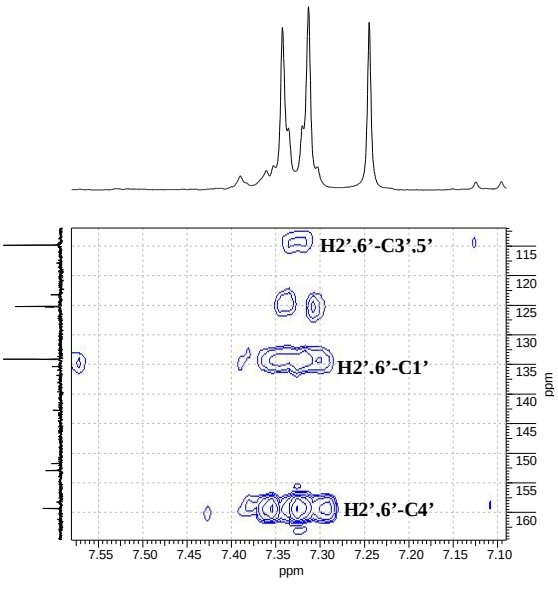
Date	19 Aug 2008 15:46:54	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.3637)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\Ricardo\RIACOFR50\6\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	64	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hmbcgpndqf
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 2815.32)
Temperature (degree C)	27.000		



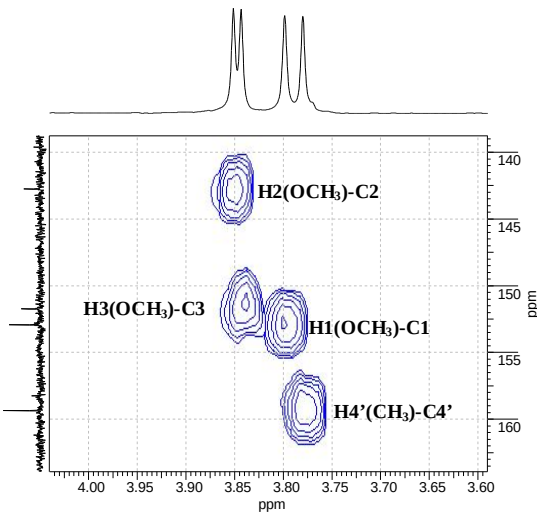
Espectro 96 – Espectro de gHMBC de **9** em $CDCl_3$.



Espectro 97 – Ampliação do espectro de gHMBC de **9** em $CDCl_3$.



Espectro 98 – Ampliação do espectro de gHMBC de **9** em $CDCl_3$.



Espectro 99 – Ampliação do espectro de gHMBC de **9** em $CDCl_3$.

8.10. 1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metoxifenil)sulfinil]benzeno (12)

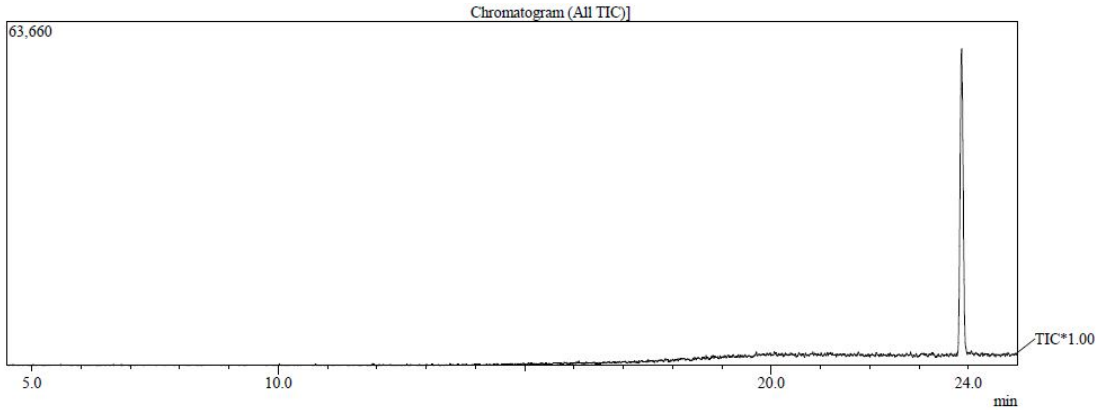
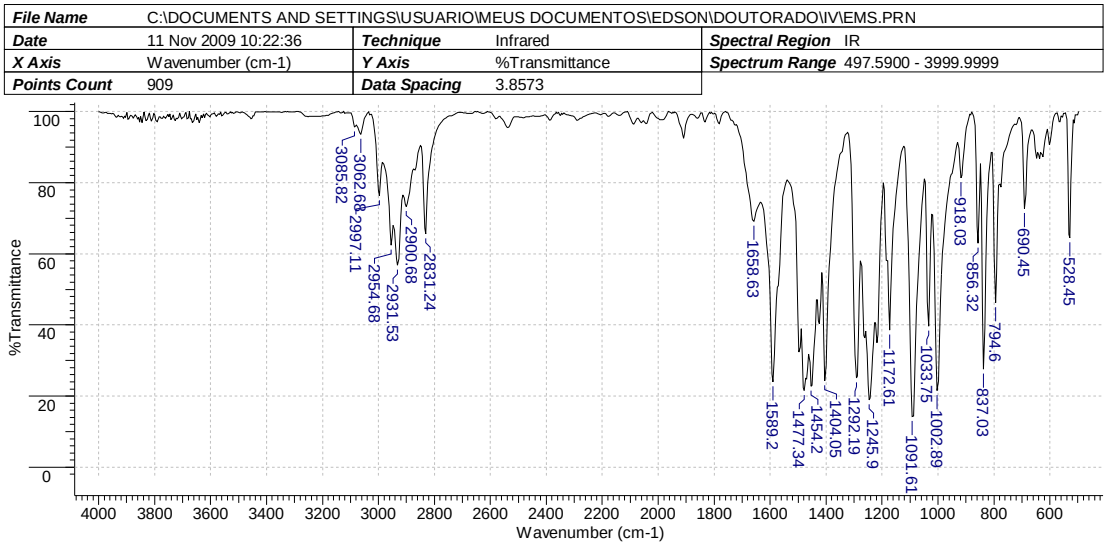
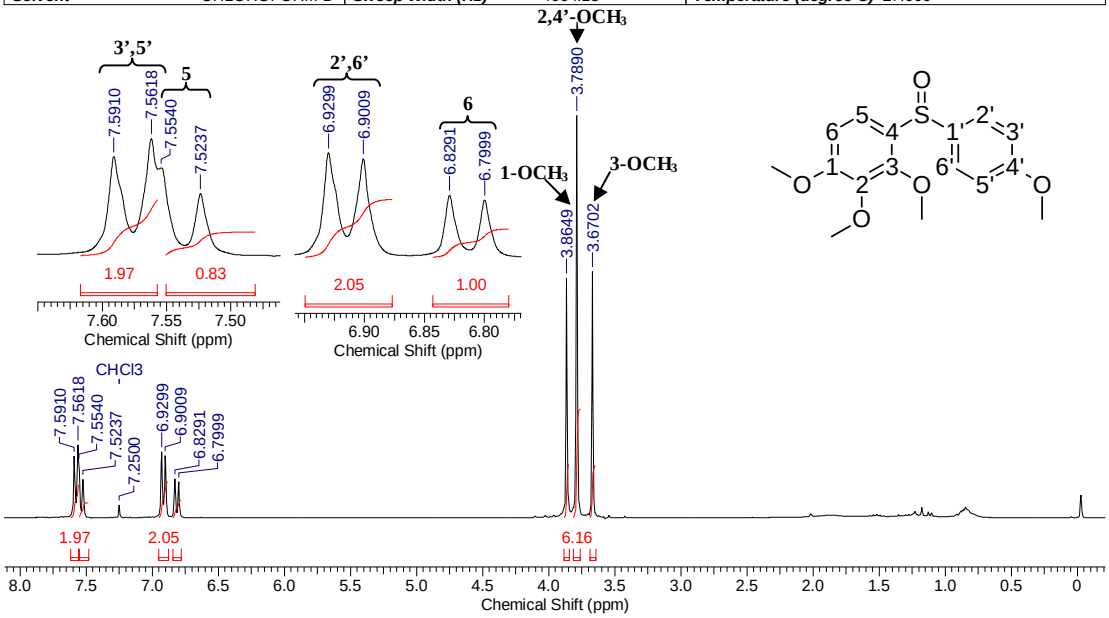


Figura 53 – Cromatograma em fase gasosa de **12** (TR= 23,867 min).



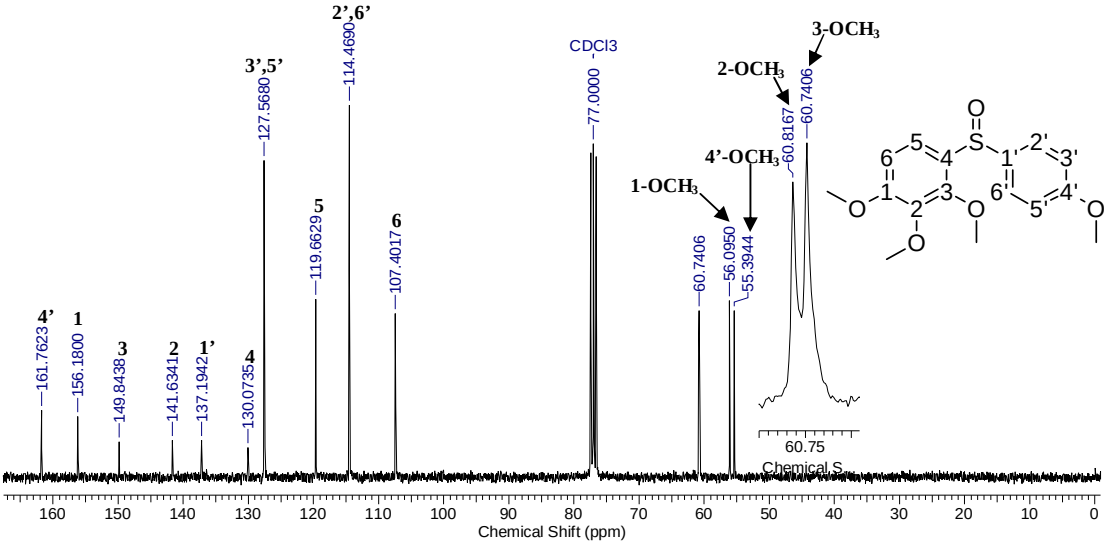
Espectro 100 – Espectro de IV (KBr) de **12**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	27 Aug 2009 09:10:32		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SAO6184_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



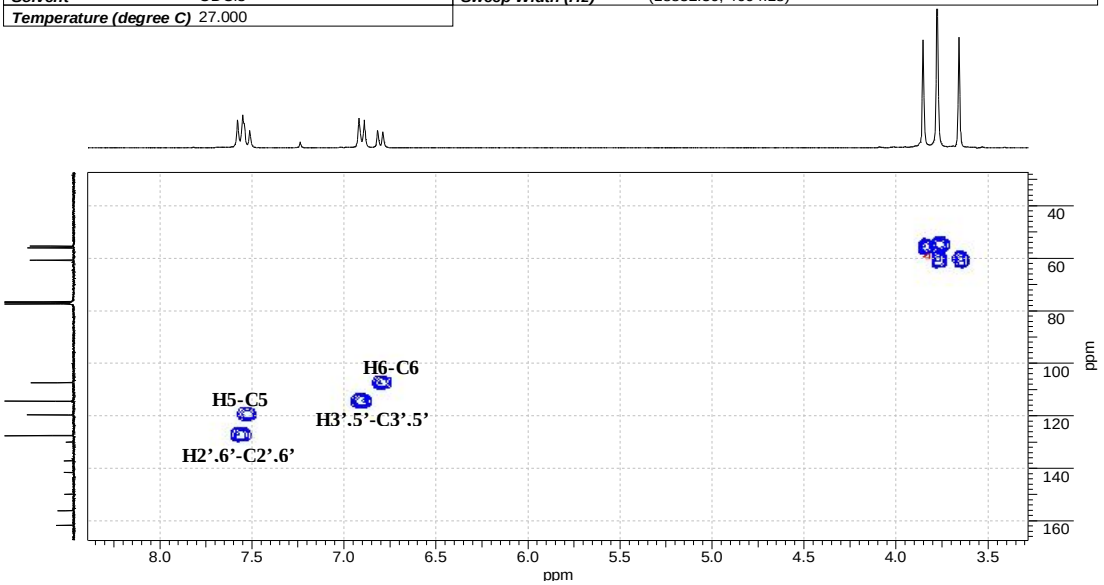
Espectro 101 – Espectro de RMN de ^{1}H de **12** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	28 Aug 2009 11:32:32		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SAO6184_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	2016
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000

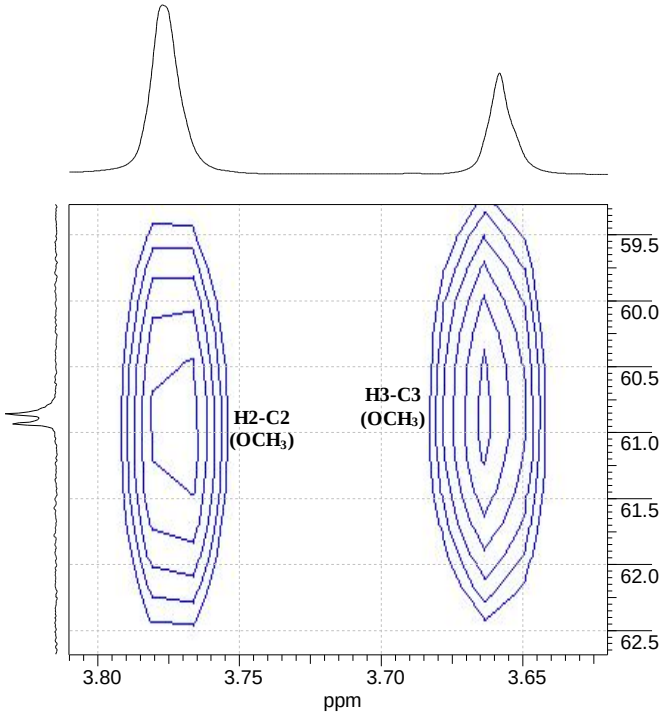


Espectro 102 – Espectro de RMN de ^{13}C de **12** em $CDCl_3$.

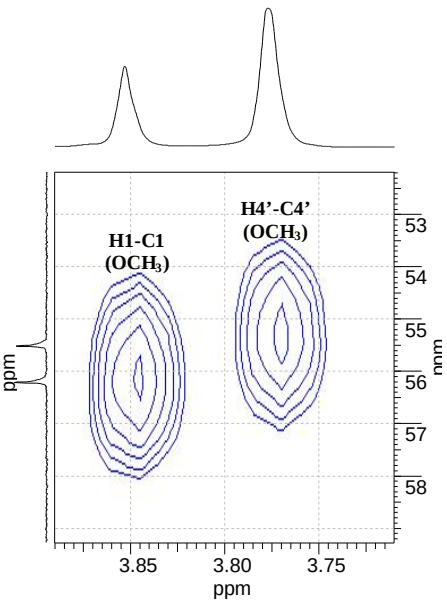
Date	01 Sep 2009 16:44:36	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.2195)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SAO6184\5\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	40	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hsqcedetgp
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 4664.18)
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 103 – Espectro de gHSQC de **12** em $CDCl_3$.

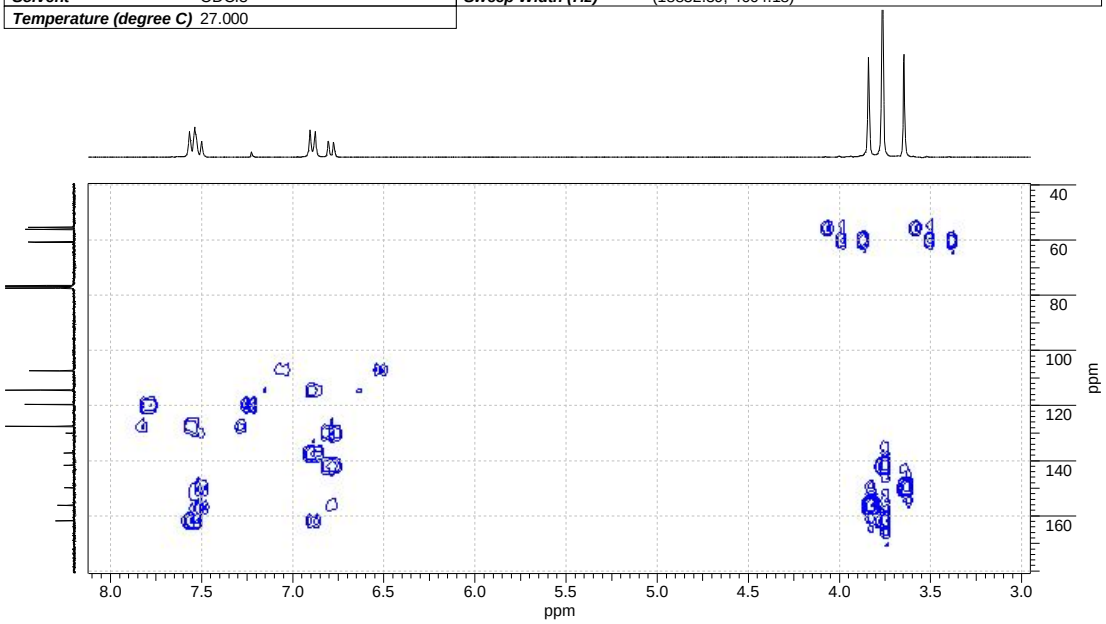


Espectro 104 – Ampliação do espectro de gHSQC de **12** em $CDCl_3$.

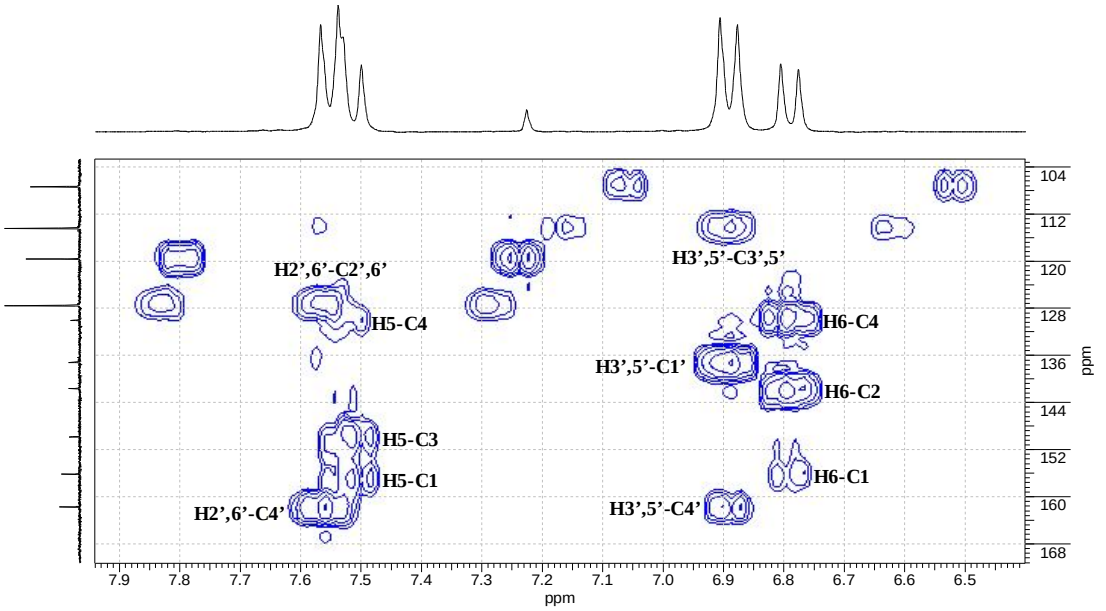


Espectro 105 – Ampliação do espectro de gHSQC de **12** em $CDCl_3$.

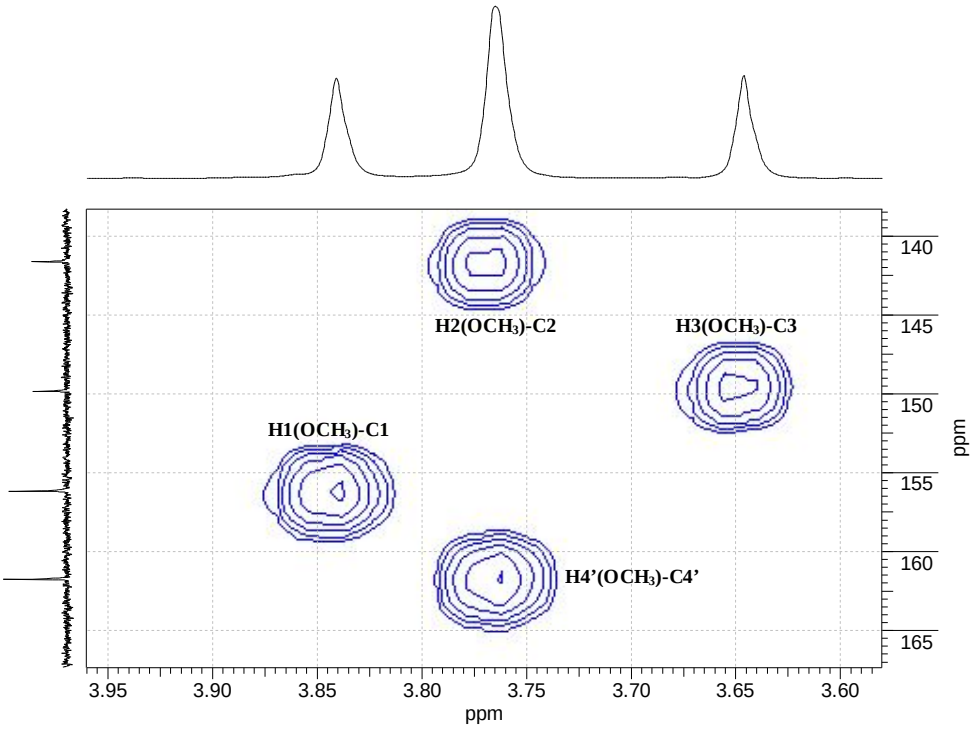
Date	30 Sep 2009 16:10:26	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.2195)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-SAO6184\6\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	200	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hmbcgpndqf
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 4664.18)
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 106 – Espectro de gHMBC de **12** em $CDCl_3$.



Espectro 107 – Ampliação do espectro de gHMBC de **12** em $CDCl_3$.



Espectro 108 – Ampliação do espectro de gHMBC de **12** em $CDCl_3$.

8.11. 1,2,3-trimetoxi-4-[(4-metoxifenil)sulfonil]benzeno (15)

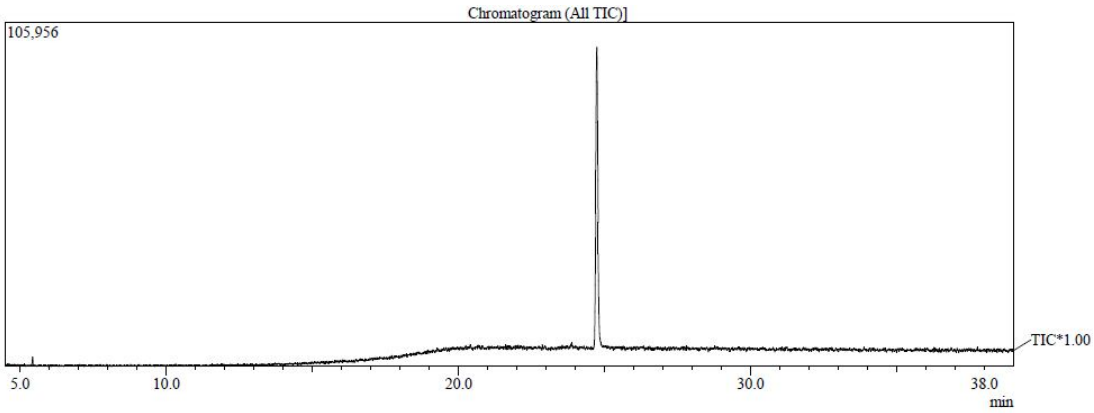
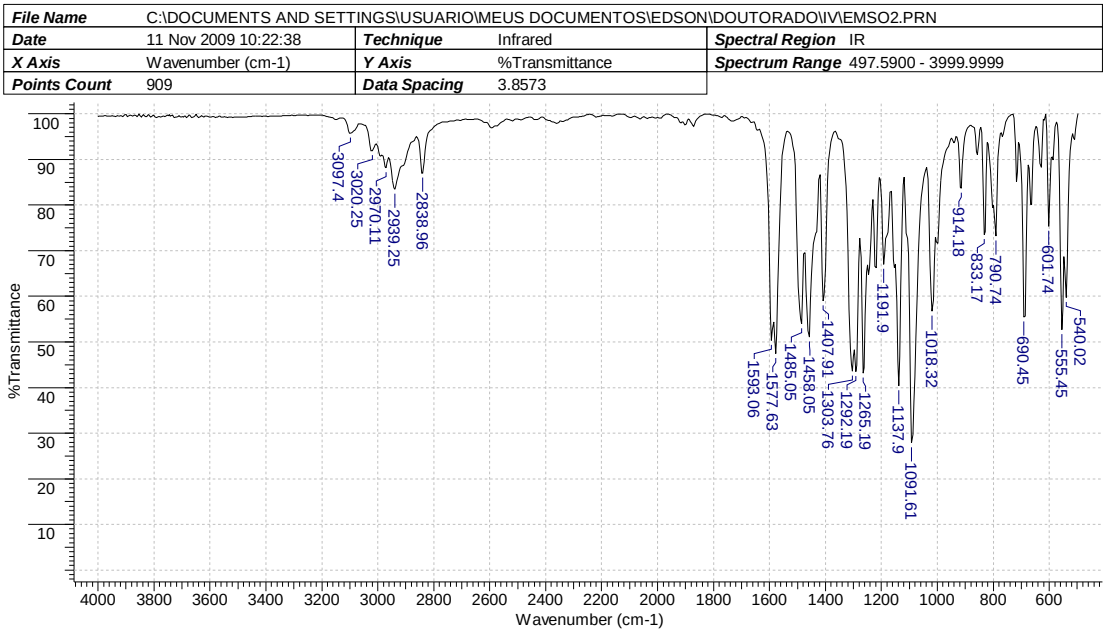
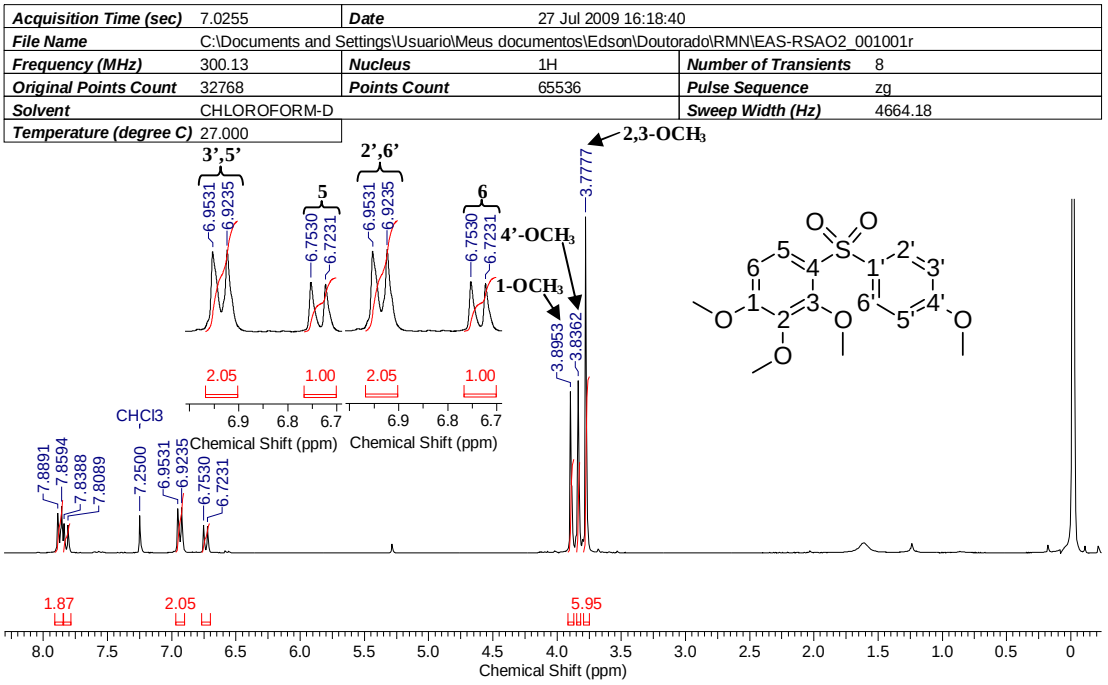


Figura 54 – Cromatograma em fase gasosa de **15** (TR= 24,742 min).

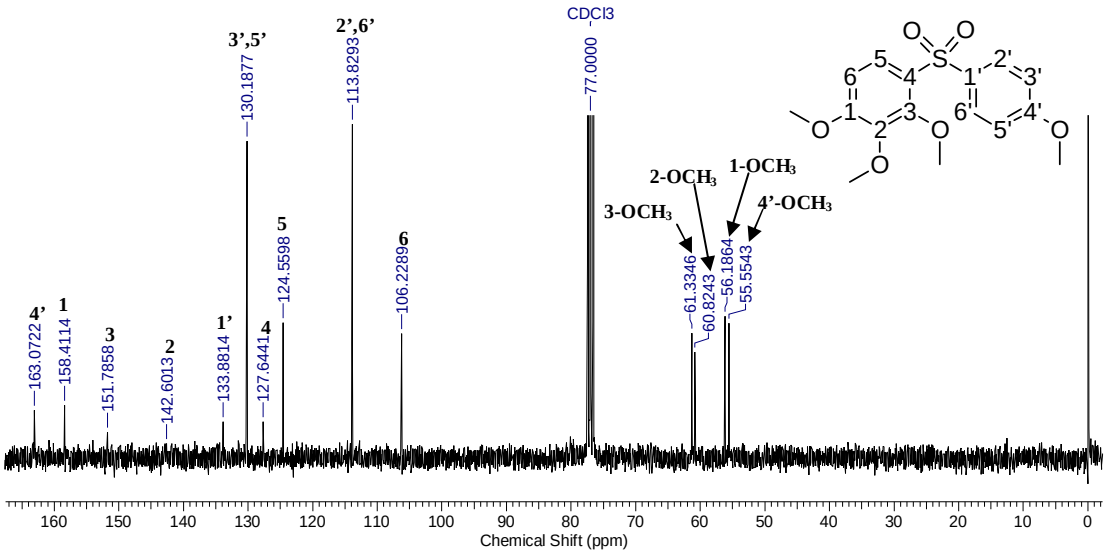


Espectro 109 – Espectro de IV (KBr) de **15**.



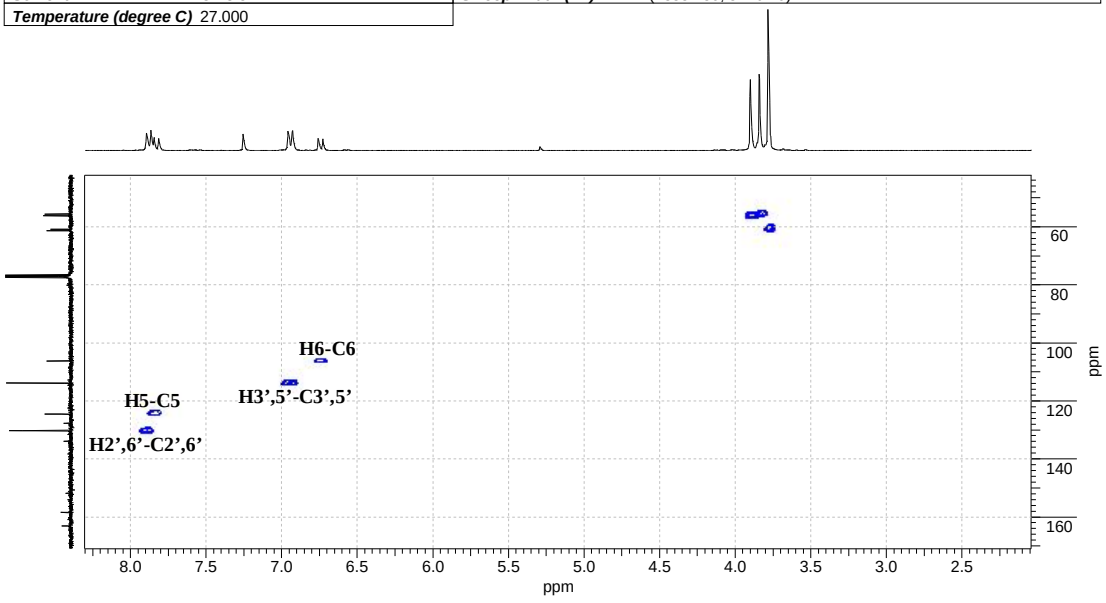
Espectro 110 – Espectro de RMN de ^{1}H de **15** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	21 Aug 2009 09:22:02		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-RSAO2_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	1364
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000

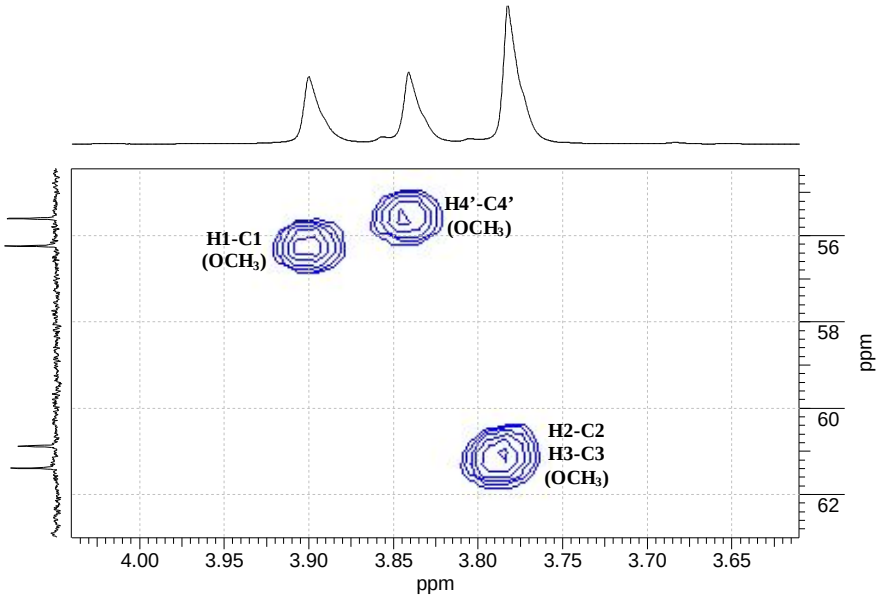


Espectro 111 – Espectro de RMN de ^{13}C de **15** em $CDCl_3$.

Date	03 Sep 2009 10:49:00	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.3260)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-RSAO2\5\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	15	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hsqcedetgp
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 3140.70)
Temperature (degree C)	27.000		

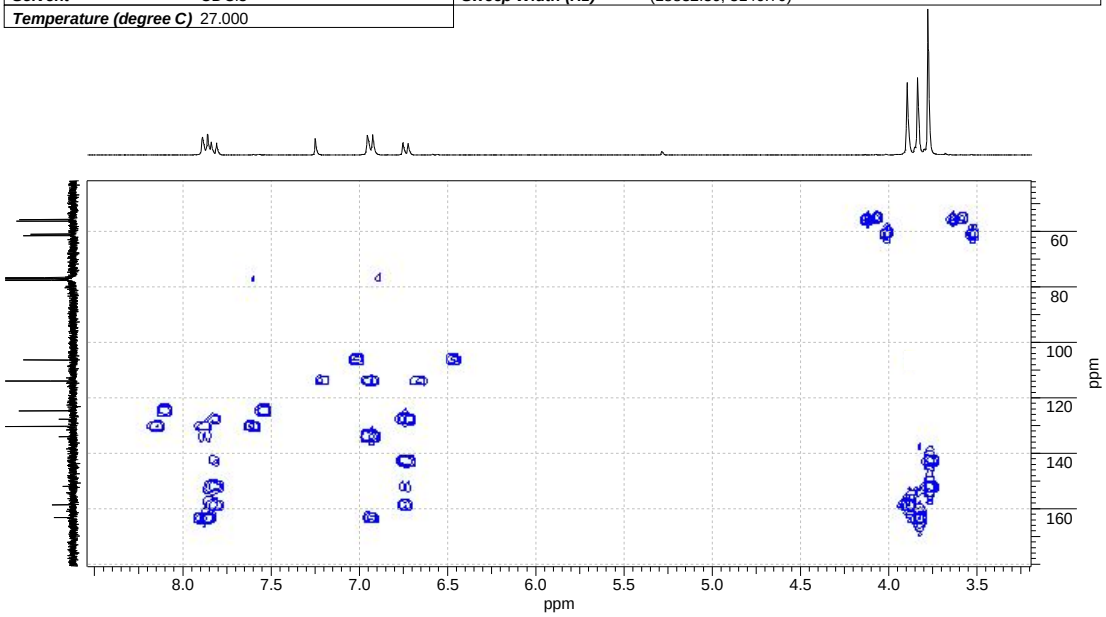


Espectro 112 – Espectro de gHSQC de **15** em $CDCl_3$.

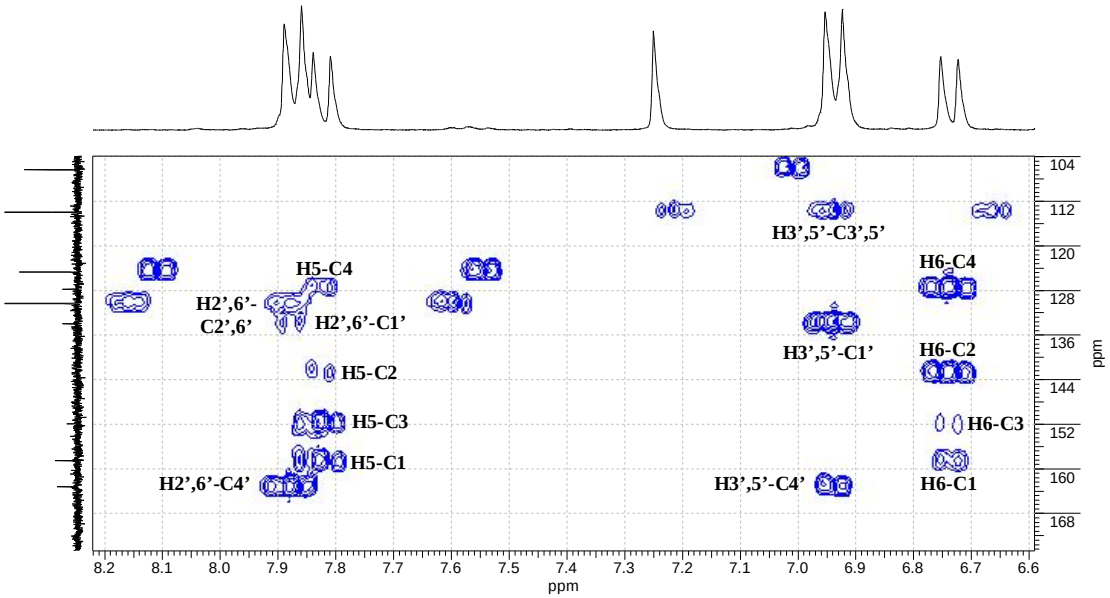


Espectro 113 – Ampliação do espectro de gHSQC de **15** em $CDCl_3$.

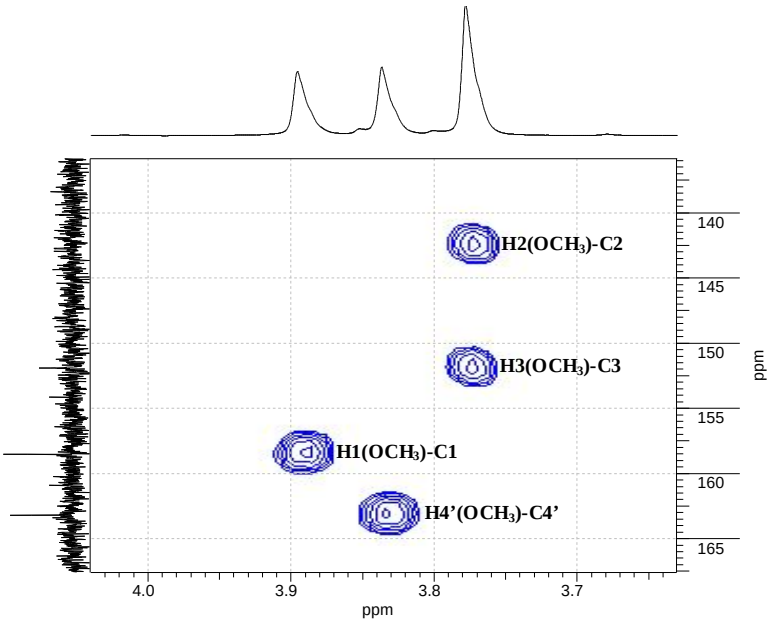
Date	03 Sep 2009 13:14:42	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.3260)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-RSAO2\6\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	64	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hmbcgpndqf
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 3140.70)
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 114 – Espectro de gHMBC de **15** em $CDCl_3$.



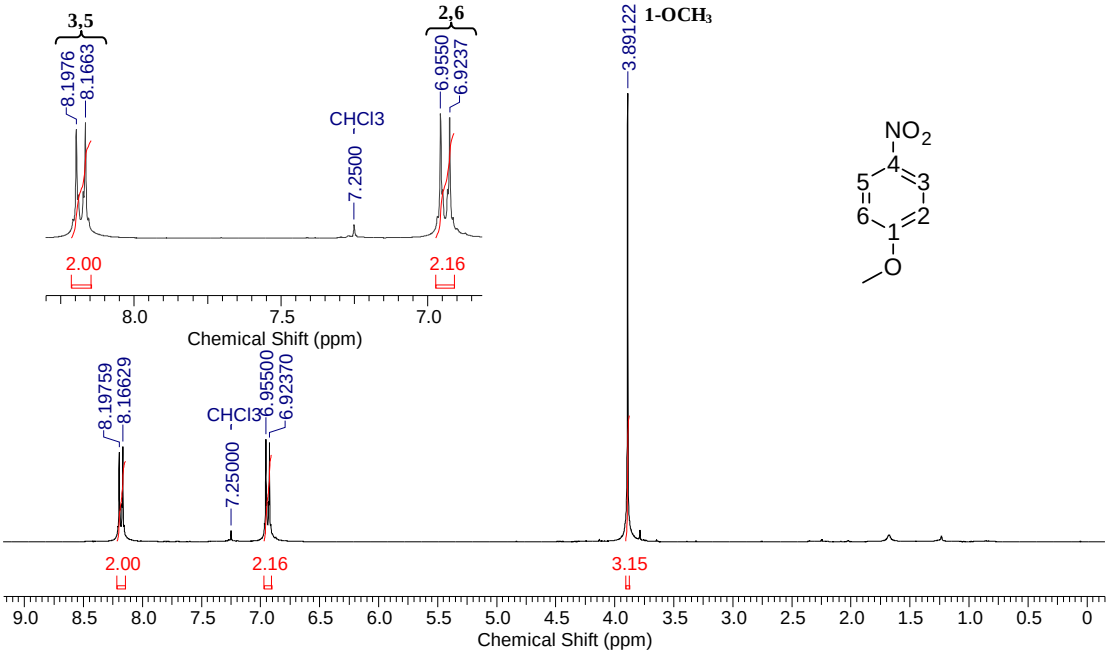
Espectro 115 – Ampliação do espectro de gHMBC de **15** em $CDCl_3$.



Espectro 116 – Ampliação do espectro de gHMBC de **15** em $CDCl_3$.

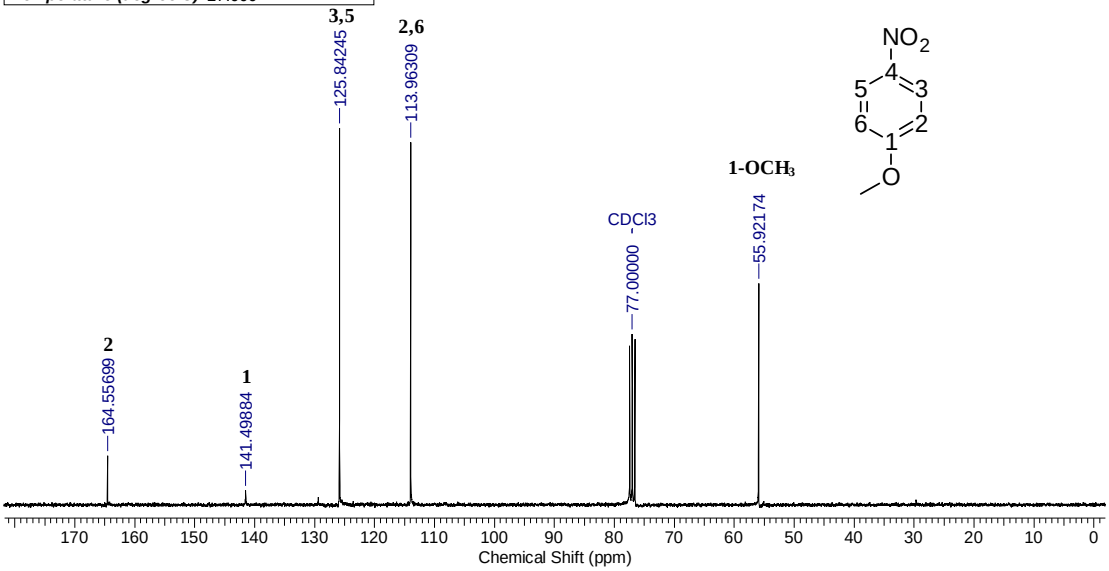
8.12. 4-nitroanisol (23)

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	20 Feb 2008 11:09:52		
File Name	EAS-NO1123\EAS-NO1123_011000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 117 – Espectro de RMN de ^{1}H de **23** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	20 Feb 2008 12:48:00
File Name	EAS-NO1123\EAS-NO1123_003000fid		
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C
Number of Transients	3479	***Original Points Count***	16384
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 118 – Espectro de RMN de ^{13}C de **41** em $CDCl_3$.

8.13. 2-nitroanisol (24)

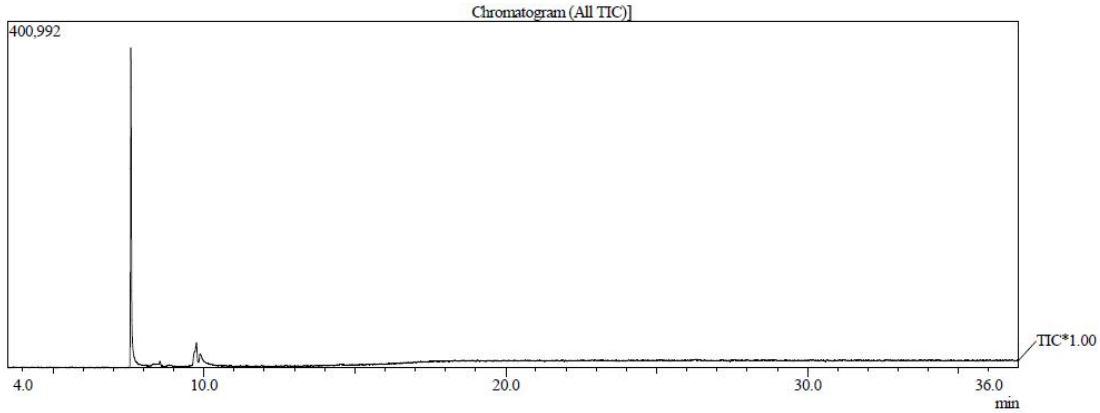
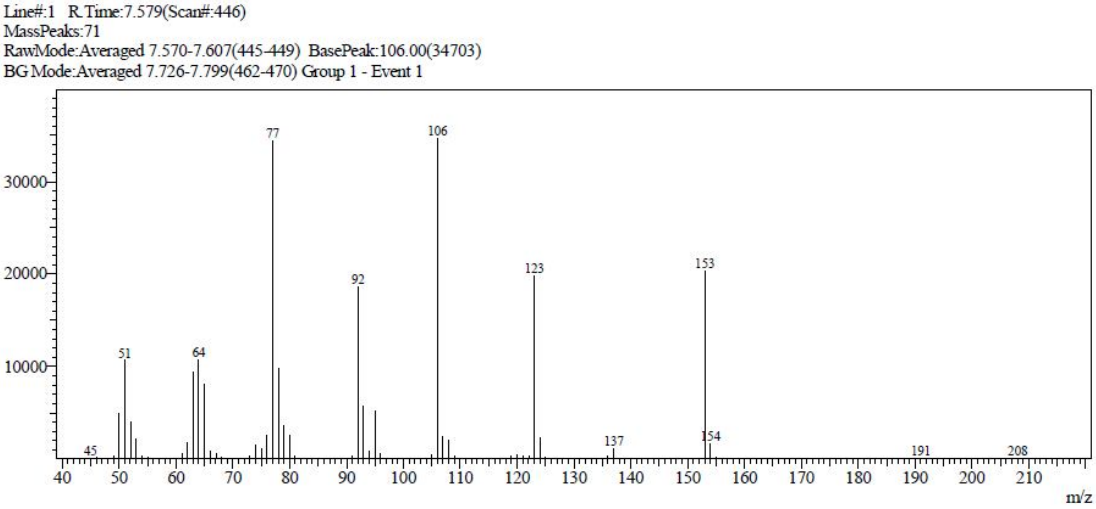
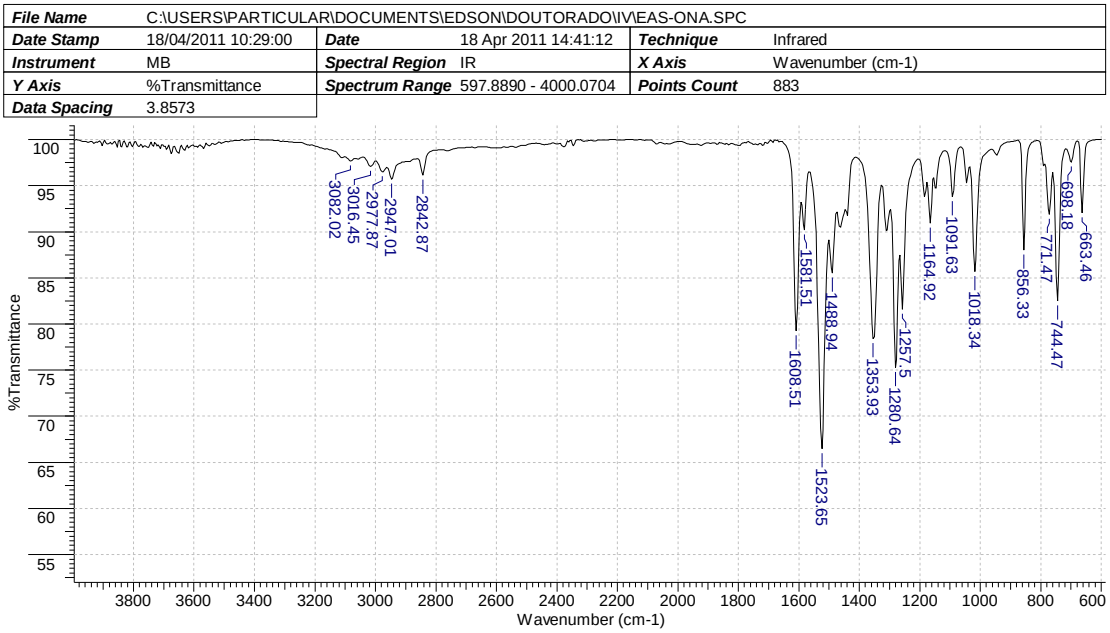


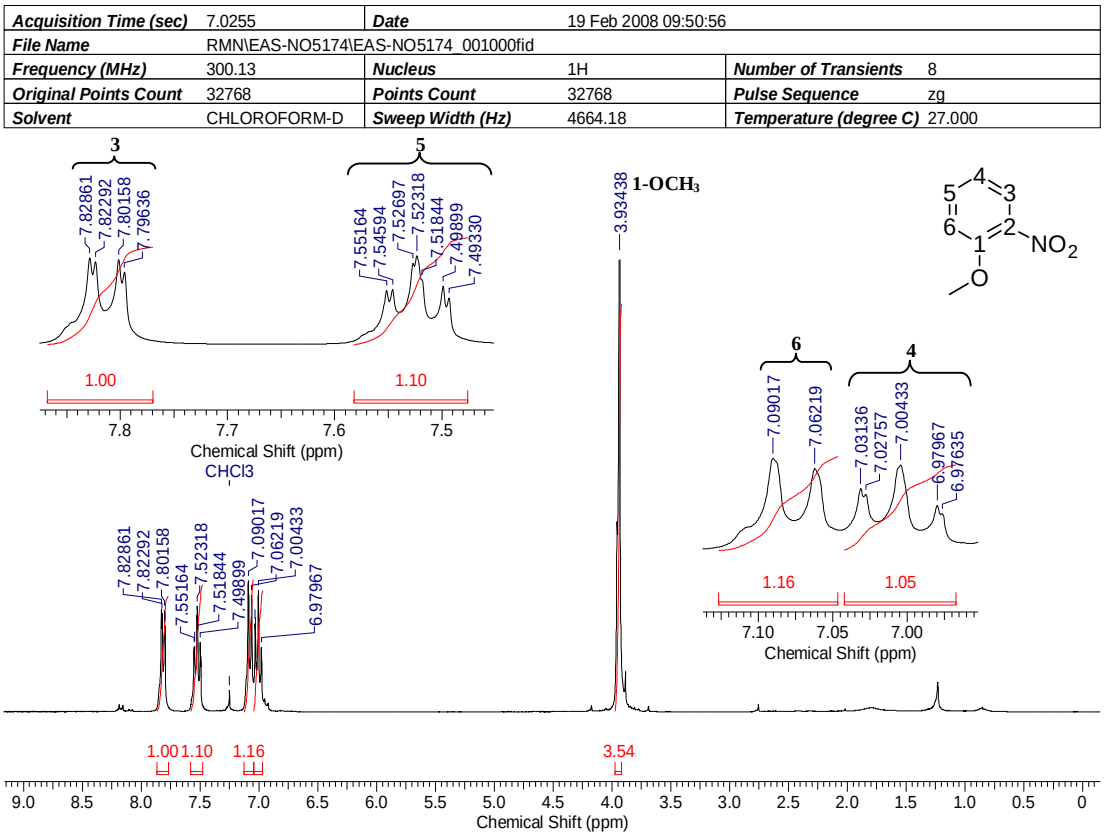
Figura 55 – Cromatograma em fase gasosa de **24** (TR= 7,579 min).



Espectro 119 – Espectro de massas (EI) de **24** (m/z 153 [M^+]).

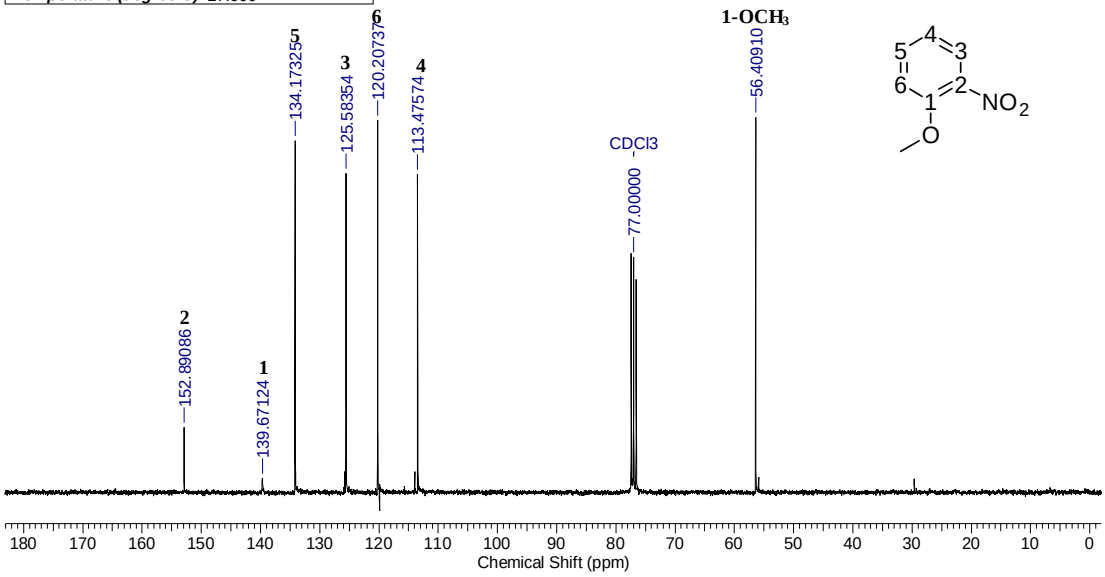


Espectro 120 – Espectro de IV (filme) de **24**.



Espectro 121 – Espectro de RMN de ^{1}H de **24** em $CDCl_3$.

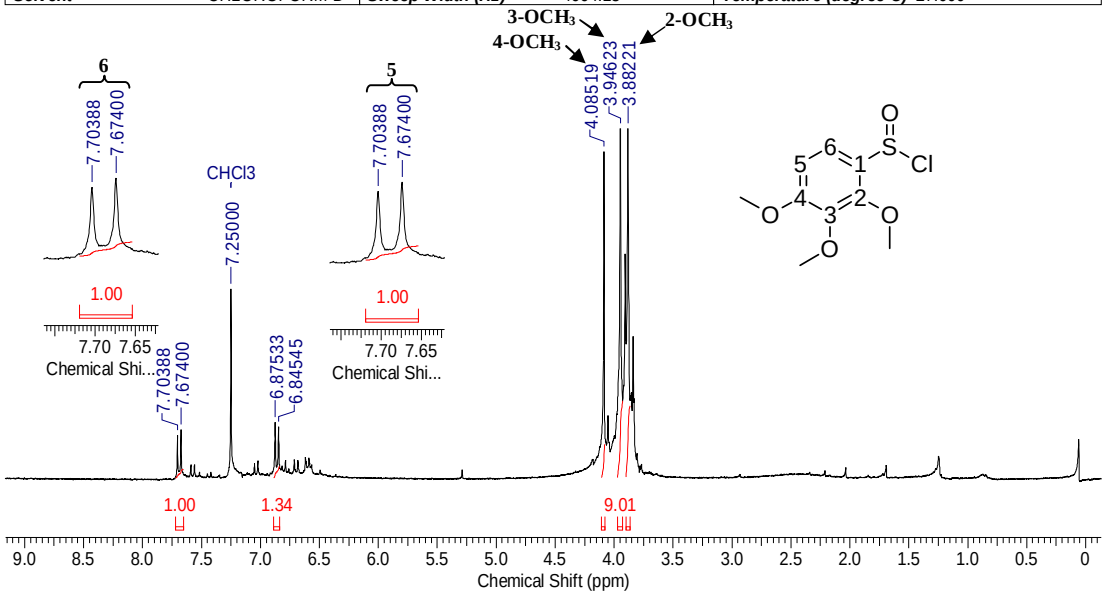
Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	20 Feb 2008 14:53:52
File Name	EAS-NO5174\EAS-NO5174_003000fid		
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C
Number of Transients	3076	***Original Points Count***	16384
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 122 – Espectro de RMN de ^{13}C de **24** em $CDCl_3$.

8.14. Cloreto de 2,3,4-trimetoxibenzenosulfinila (26)

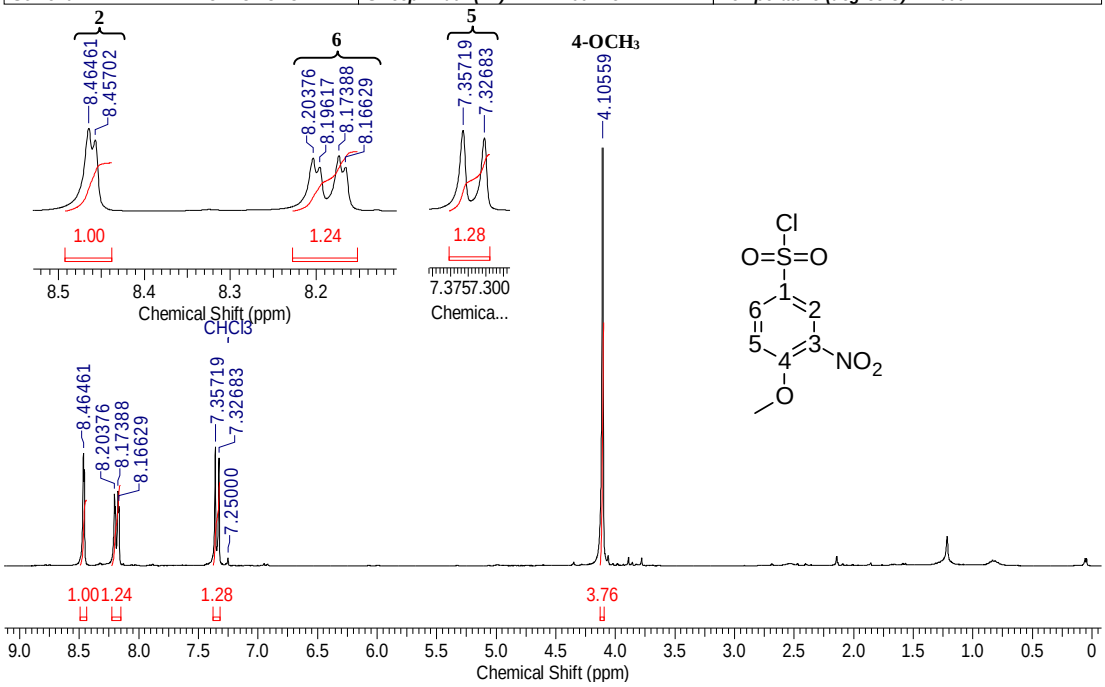
Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	29 Aug 2008 17:21:04		
File Name	WR04\WR04_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 123 – Espectro de RMN de ^{1}H de **26** em $CDCl_3$.

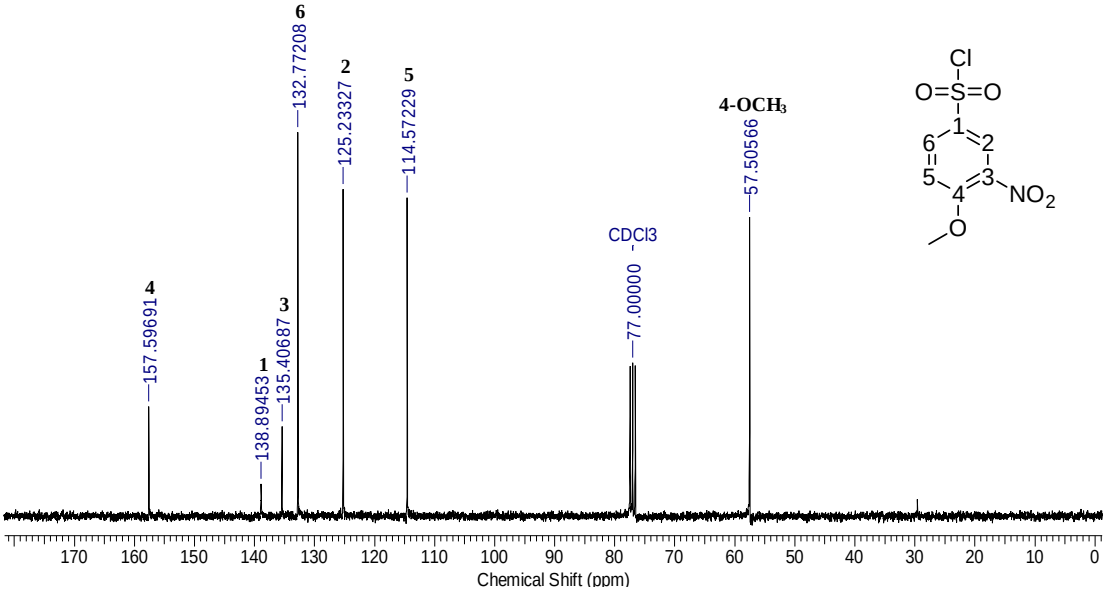
8.15. Cloreto de 4-metoxi-3-nitrobenzenosulfonila (29)

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	22 Sep 2008 11:31:12		
File Name	WR08\WR08_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 124 – Espectro de RMN de ^{1}H de **29** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	01 Oct 2008 12:56:32		
File Name	Wanderley\WR08\WR08_003000fid				
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	308
Original Points Count	16384	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 125 – Espectro de RMN de ^{13}C de **29** em $CDCl_3$.

8.16. 1,5-diiodo-2,3,4-trimetoxibenzeno (32)

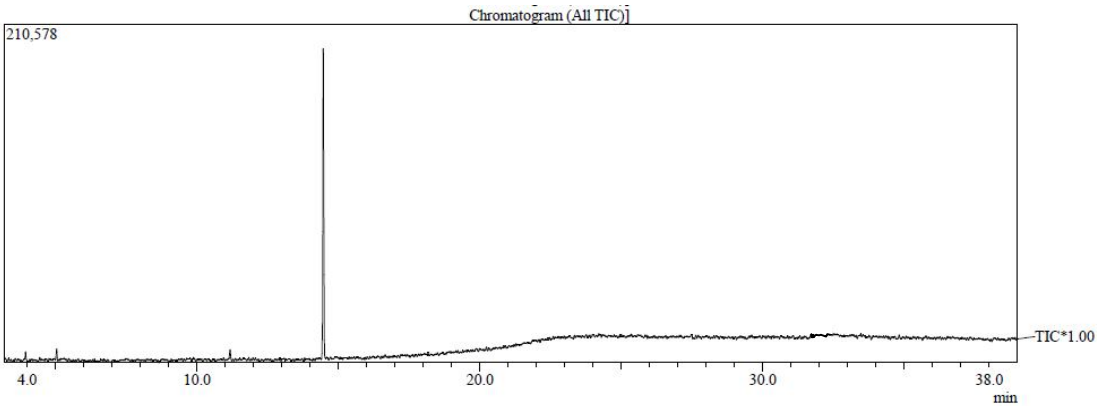
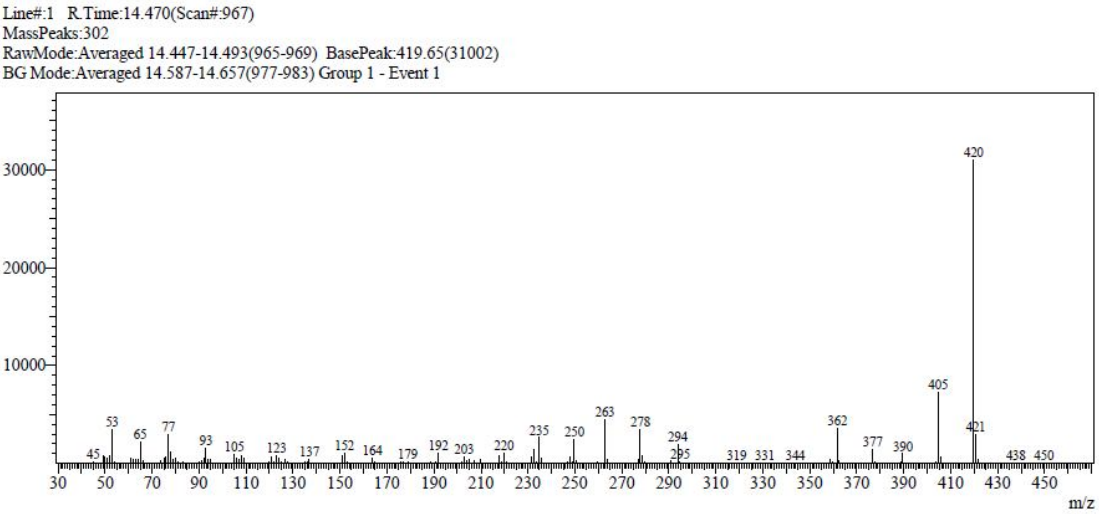
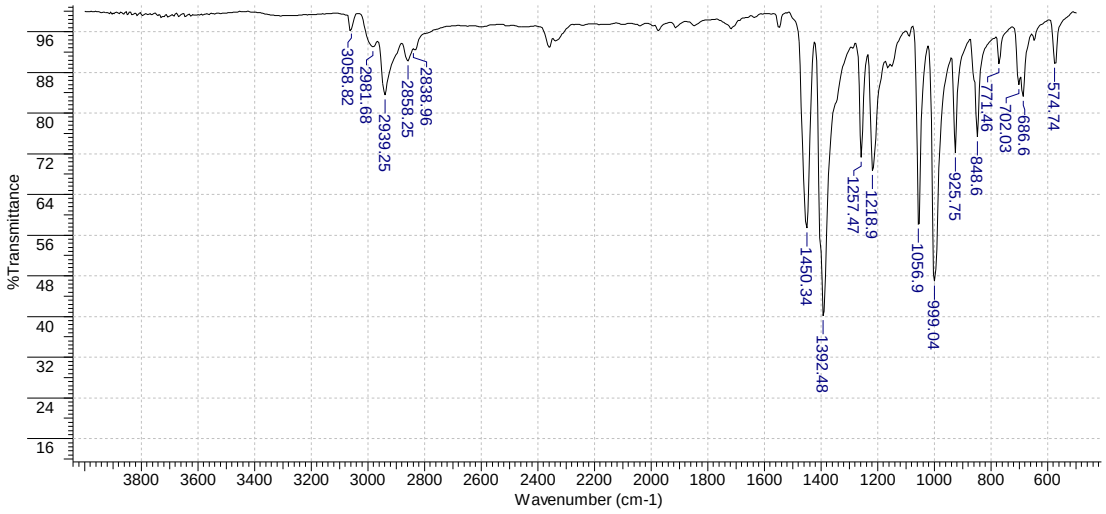


Figura 56 – Cromatograma em fase gasosa de **32** (RT= 14,470 min).



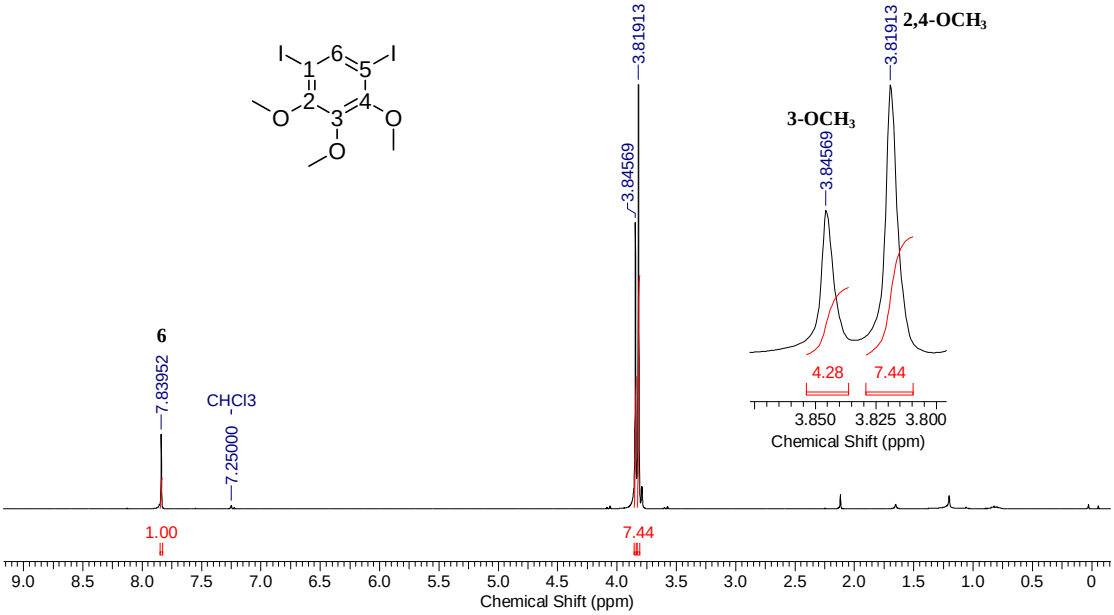
Espectro 126 – Espectro de massas (EI) de **32** (m/z 420 [M^+]).

File Name	EIIT.PRN				
Date	11 Nov 2009 10:29:24	***Technique***	Infrared	***Spectral Region***	IR
X Axis	Wavenumber (cm-1)	***Y Axis***	%Transmittance	***Spectrum Range***	497.5900 - 3999.9999
Points Count	909	***Data Spacing***	3.8573		



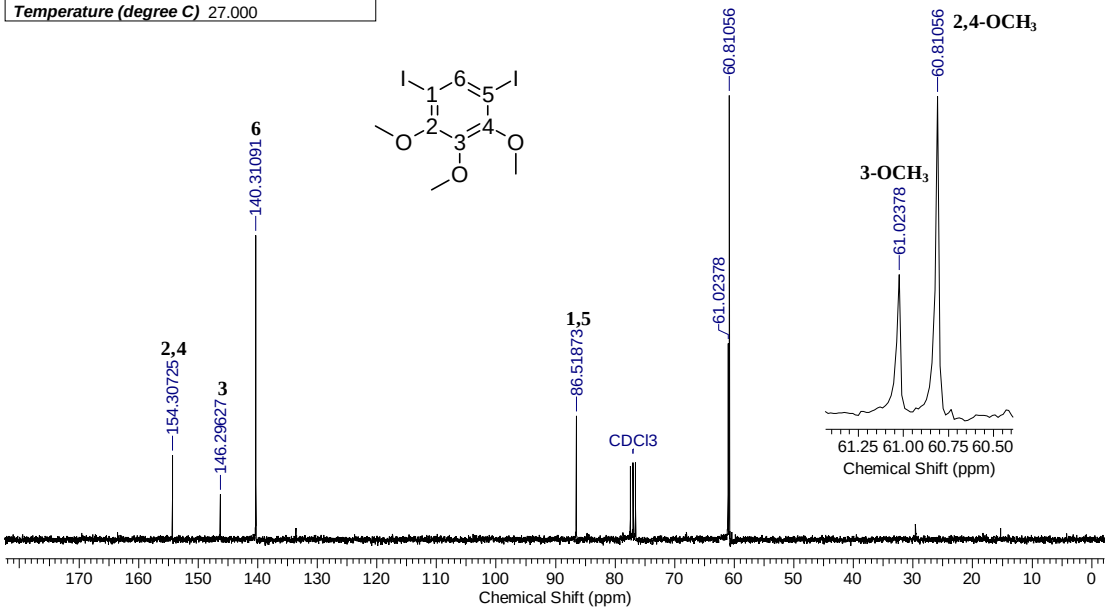
Espectro 127 – Espectro de IV (KBr) de **32**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	16 Apr 2008 20:05:20		
File Name	IODAFR07-14\IODAFR07-14_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 128 – Espectro de RMN de ^{1}H de **32** em $CDCl_3$.

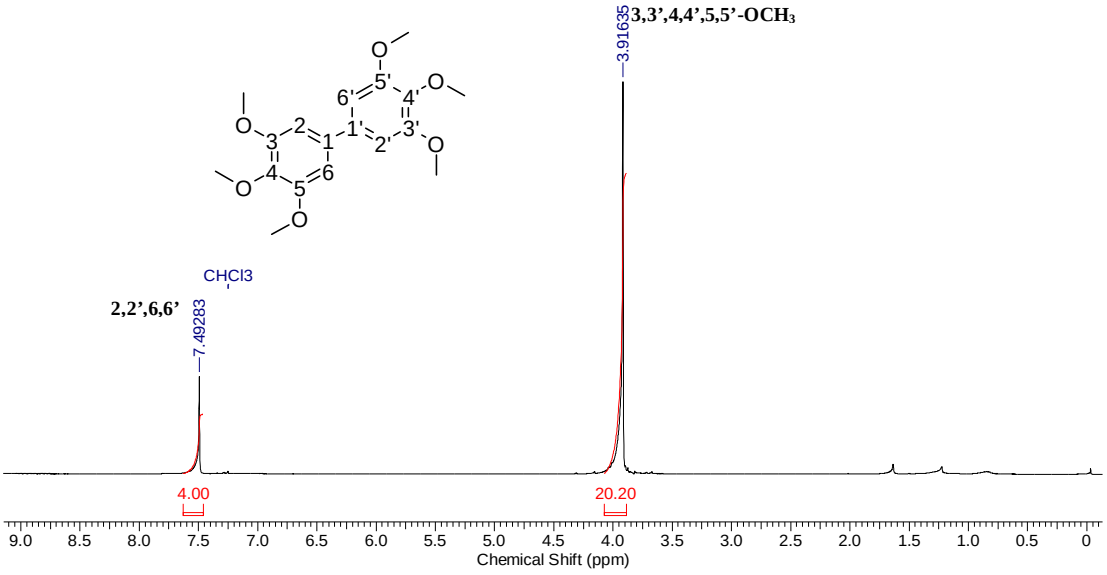
Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	17 Apr 2008 13:11:28
File Name	IODAFR07-14\IODAFR07-14_003000fid		
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C
Number of Transients	138	***Original Points Count***	16384
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 129 – Espectro de RMN de ^{13}C de **32** em $CDCl_3$.

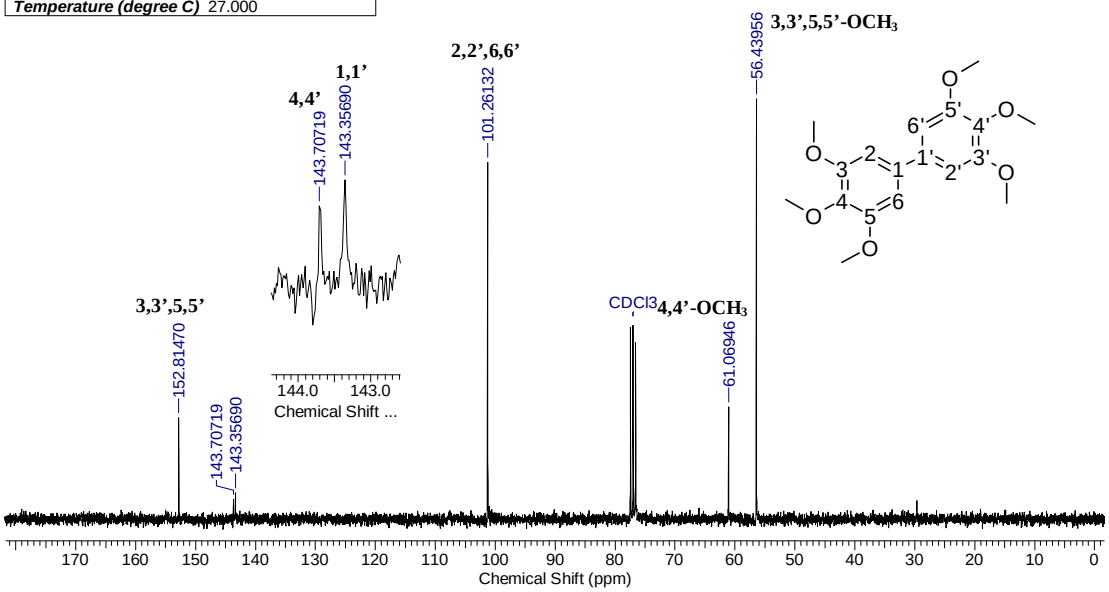
8.17. 3,3’,4,4’,5,5’-hexametoxi-1,1’-bifenila (33)

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	16 Apr 2008 19:50:24		
File Name	IODAFR43-58\IODAFR43-58_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 130 – Espectro de RMN de ^{1}H de **33** em $CDCl_3$.

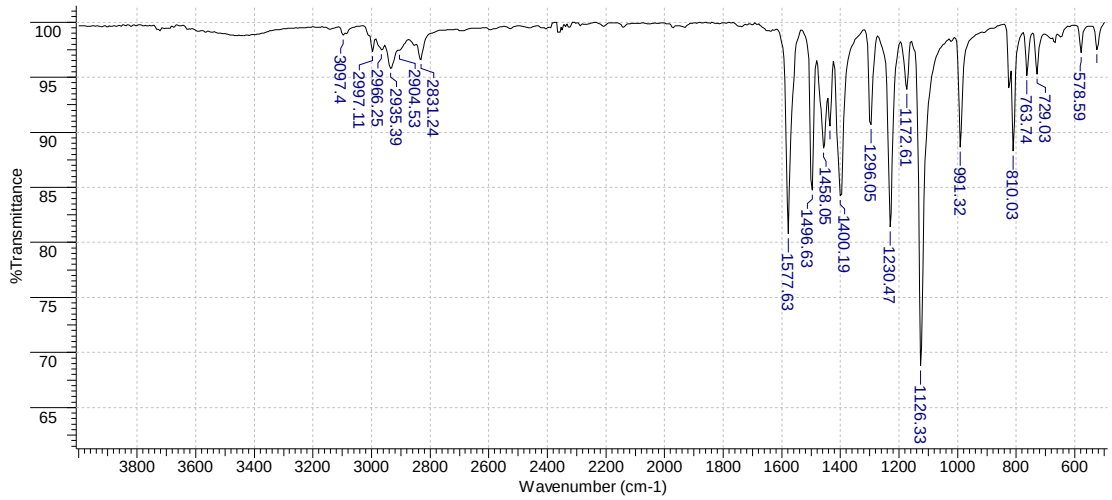
Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	17 Apr 2008 11:39:44
File Name	IODAFR43-58\IODAFR43-58_003000fid		
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C
Number of Transients	327	***Original Points Count***	16384
Points Count	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 131 – Espectro de RMN de ^{13}C de **33** em $CDCl_3$.

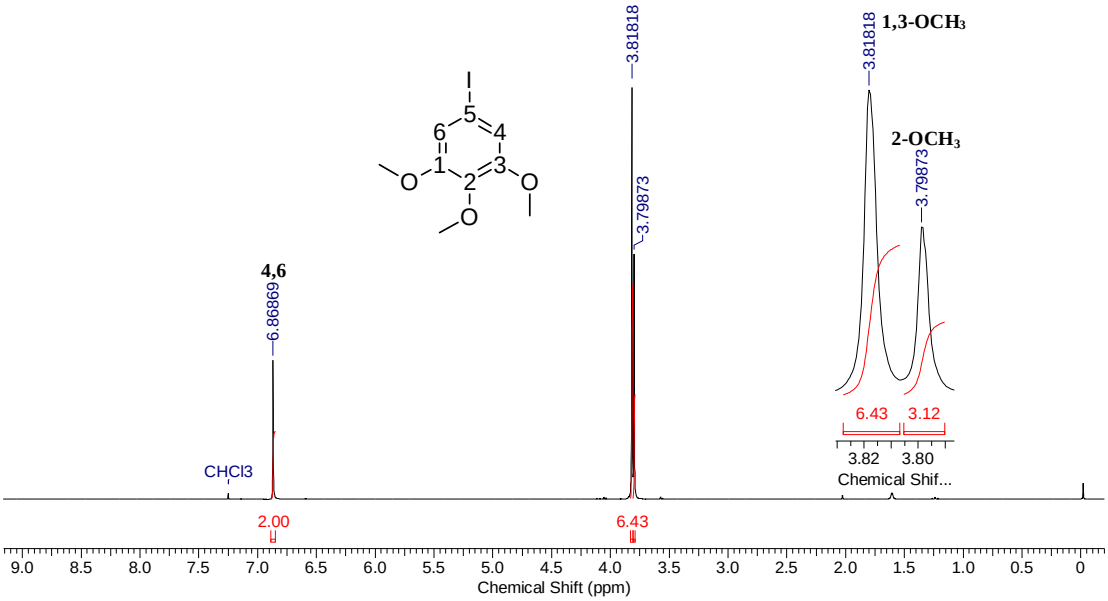
8.18. 5-iodo-1,2,3-trimetoxibenzeno (31)

File Name	C:\USERS\PARTICULAR\DOCUMENTS\EDSON\DOUTORADO\IV\EIT5.PRN				
Date	11 Nov 2009 10:22:34	***Technique***	Infrared	***Spectral Region***	IR
X Axis	Wavenumber (cm-1)	***Y Axis***	%Transmittance	***Spectrum Range***	497.5900 - 3999.9999
Points Count	909	***Data Spacing***	3.8573		



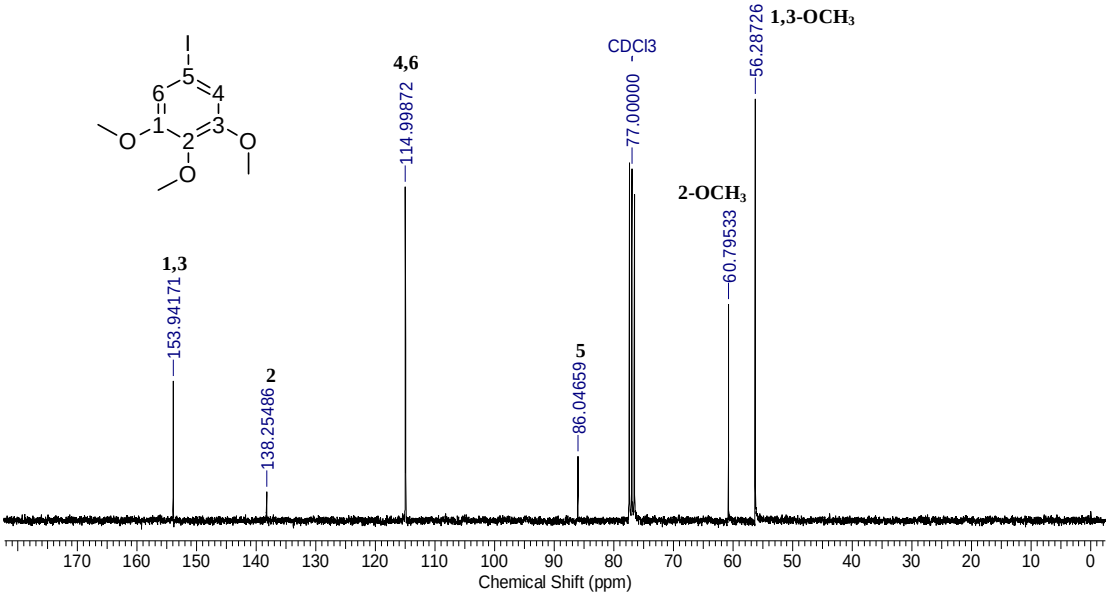
Espectro 132 – Espectro de IV (KBr) de **31** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	15 Apr 2008 16:14:56		
File Name	\EAS-ITMB\EAS-ITMB_001000fid				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 133 – Espectro de RMN de ^{1}H de **31** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	17 Apr 2008 17:12:32		
File Name	EAS-ITMB\EAS-ITMB_031000fid				
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	983
Original Points Count	16384	***Points Count***	16384	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 134 – Espectro de RMN de ^{13}C de **31** em $CDCl_3$.

8.19. *O*-etil-*S*-(3-hidroxi-4-metoxifenil)tiossulfito (38)

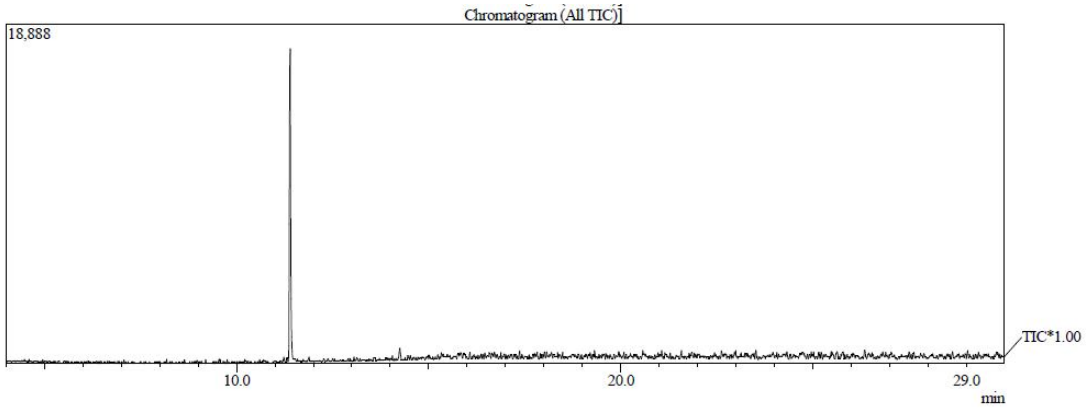
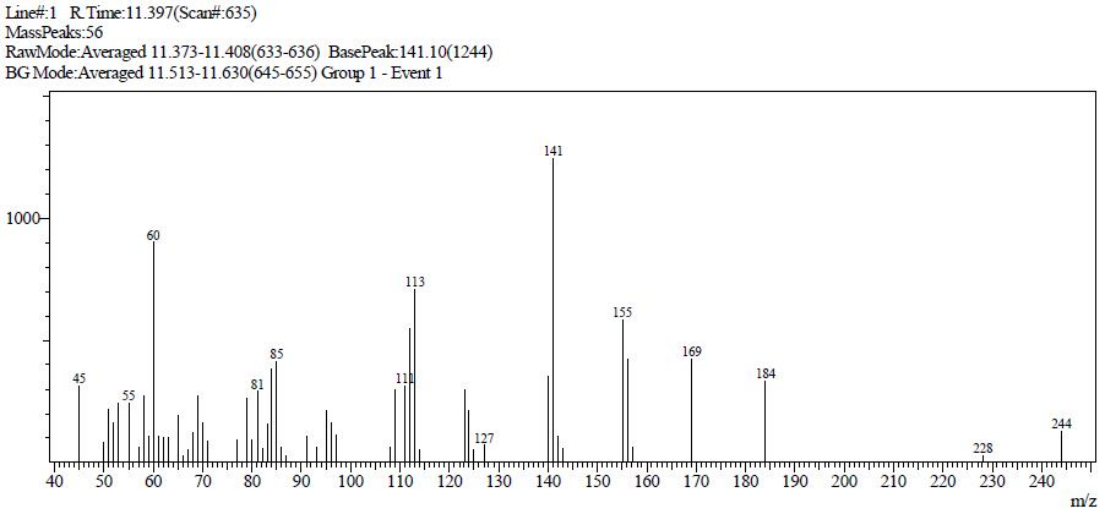
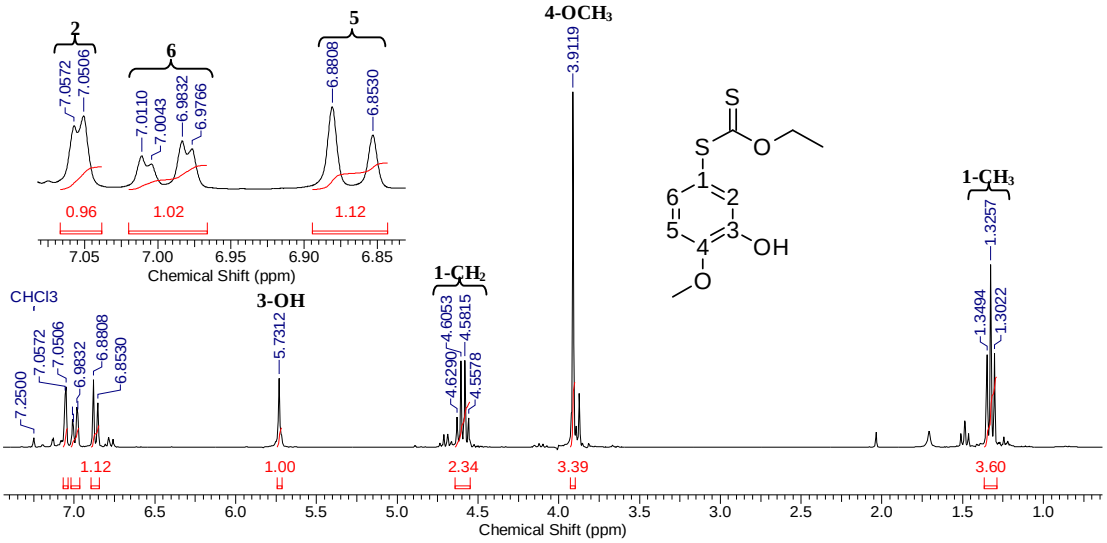


Figura 57 – Cromatograma em fase gasosa de **38** (TR= 11,397 min).



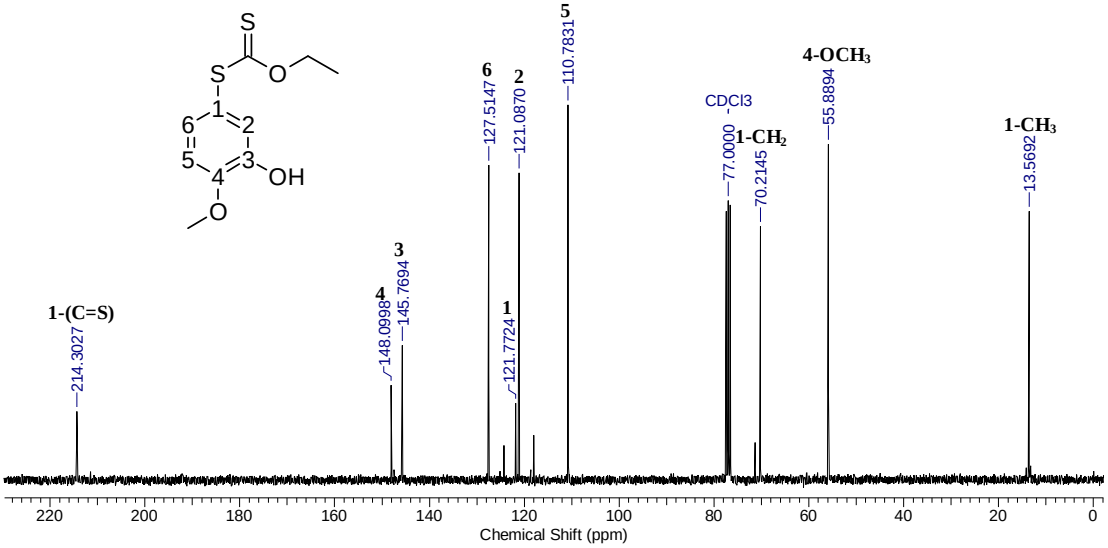
Espectro 135 – Espectro de massas (IE) de **38** (m/z 244 [M^+]).

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	22 Sep 2009 14:20:06		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-XAN20120_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 136 – Espectro de RMN de ^{1}H de **38** em $CDCl_3$.

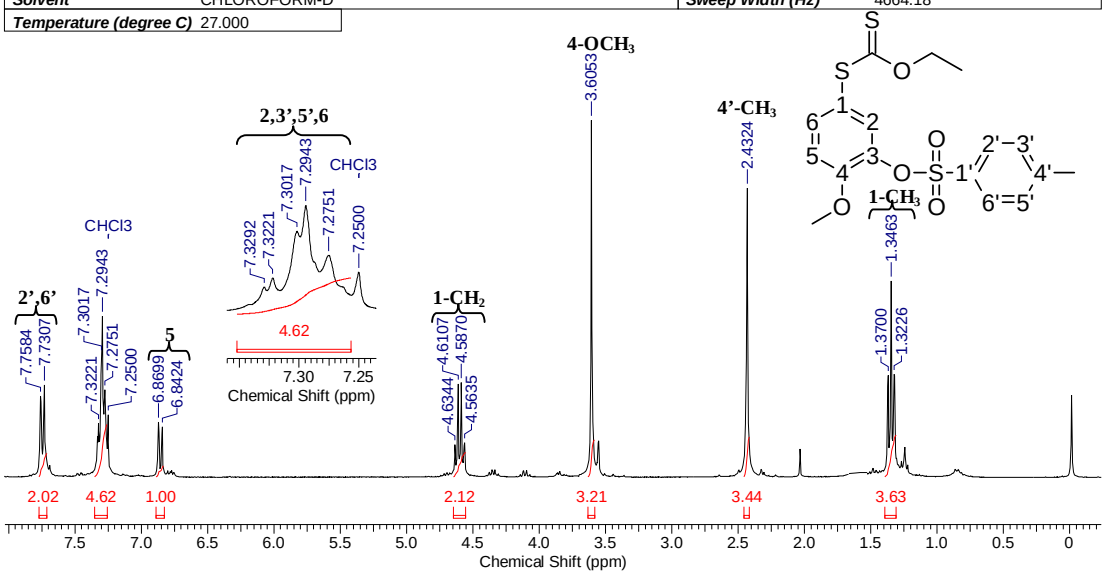
Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	22 Sep 2009 14:42:28		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-XAN20120_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	698
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 137 – Espectro de RMN de ^{13}C de **38** em $CDCl_3$.

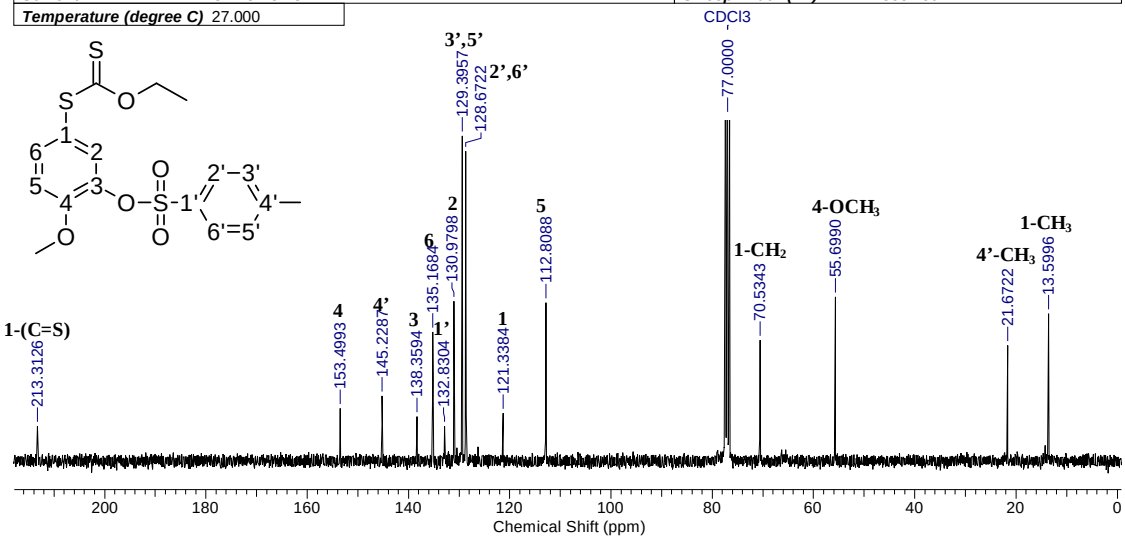
8.20. 5-[(etoxisulfinil)tio]-2-metoxifenil-4-metilbenzenossulfonato (40)

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	02 Mar 2010 15:12:04		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-RPTS_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	4664.18
Temperature (degree C)	27.000				



Espectro 138 – Espectro de RMN de ^{1}H de **40** em $CDCl_3$.

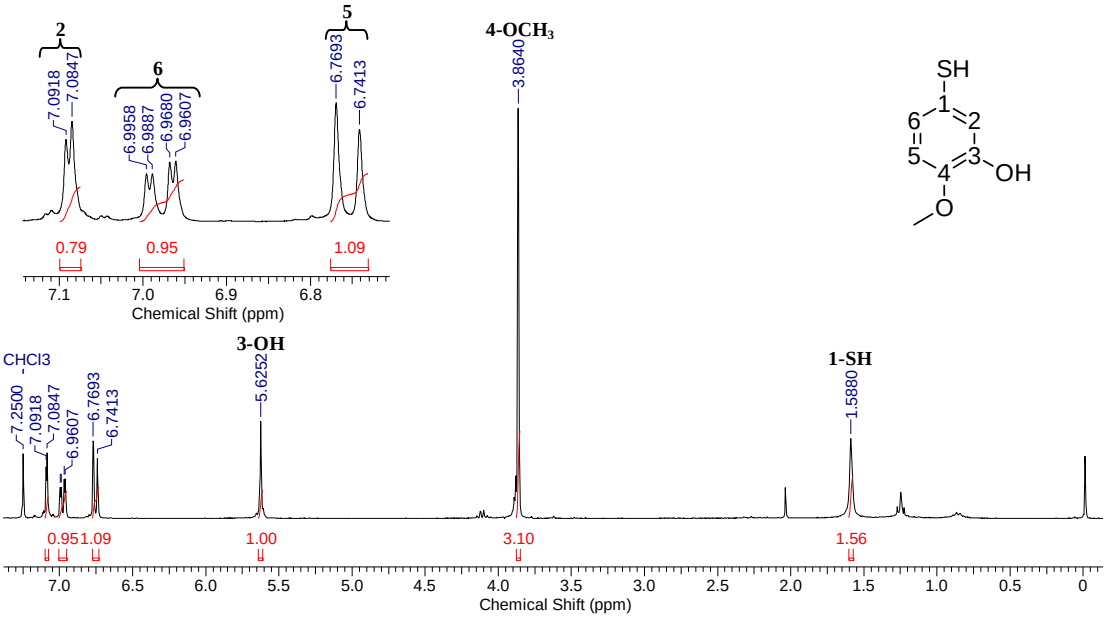
Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	30 Mar 2010 09:46:44		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-RPTS_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	3420
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	18832.39
Temperature (degree C)	27.000				



Espectro 139 – Espectro de RMN de ^{13}C de **40** em $CDCl_3$.

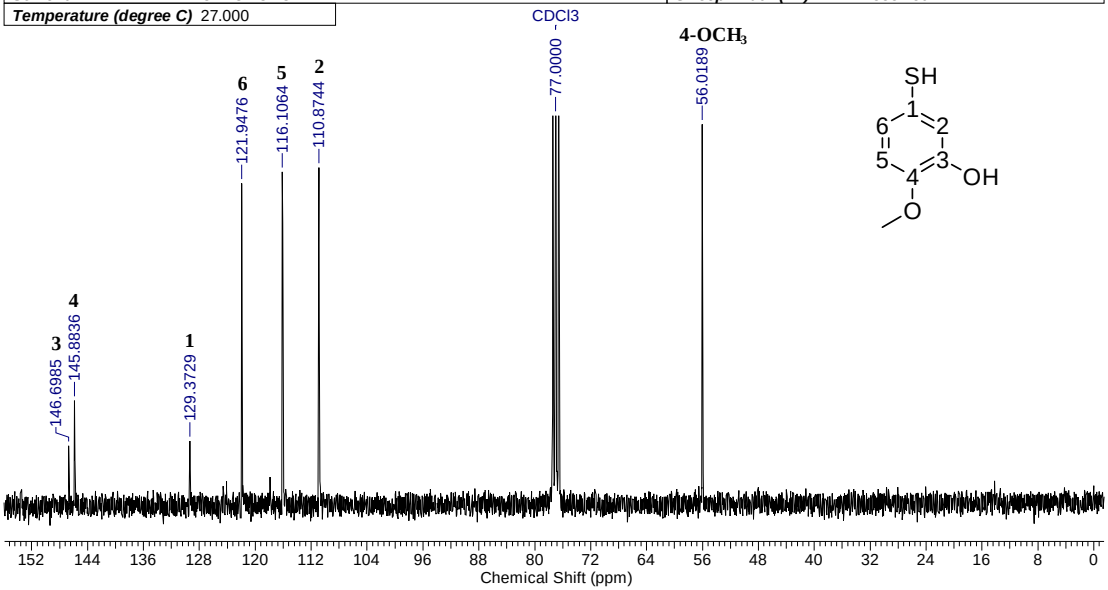
8.21. 3-hidroxi-4-metoxibenzenotiol (43)

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	23 Oct 2009 14:59:30		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-HLEU2535_011001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 140 – Espectro de RMN de ^{1}H de **43** em $CDCl_3$.

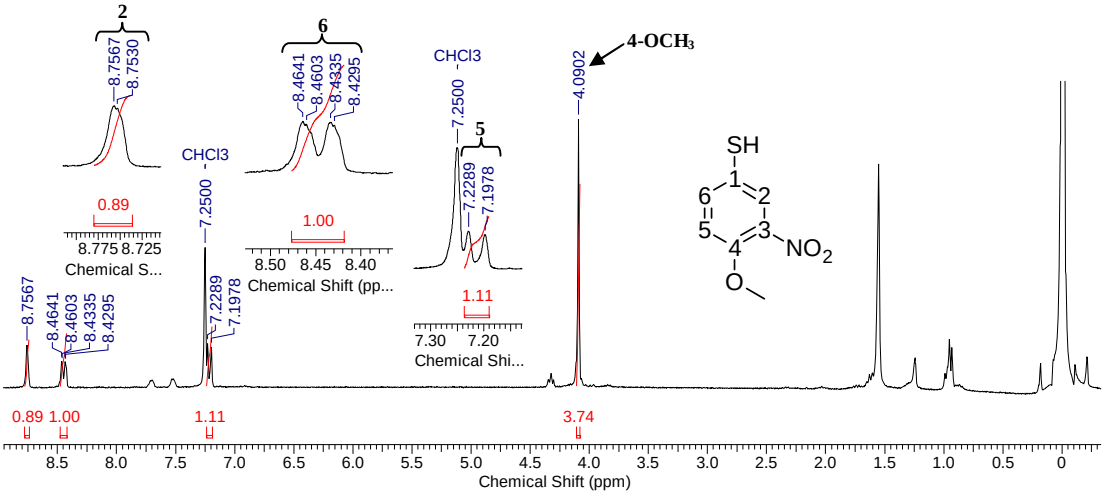
Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	23 Oct 2009 08:24:26		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\EAS-HLEU2535_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	1118
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	18832.39
Temperature (degree C)	27.000				



Espectro 141 – Espectro de RMN de ^{13}C de **43** em $CDCl_3$.

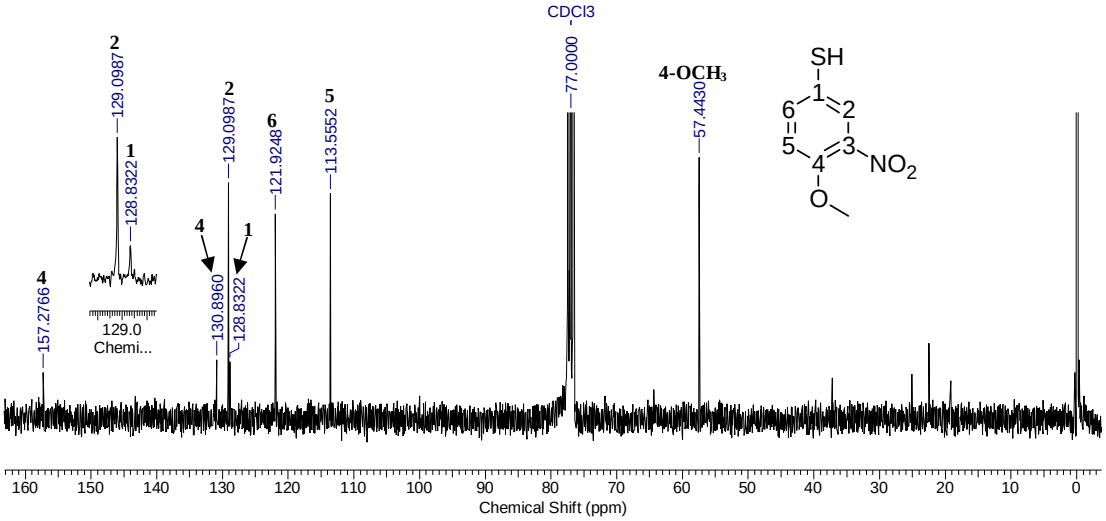
8.22. 3-nitro-4-metoxibenzenotiol (44)

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	17 Mar 2009 13:54:02		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-RNSH8594_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 142 – Espectro de RMN de ^{1}H de **44** em $CDCl_3$.

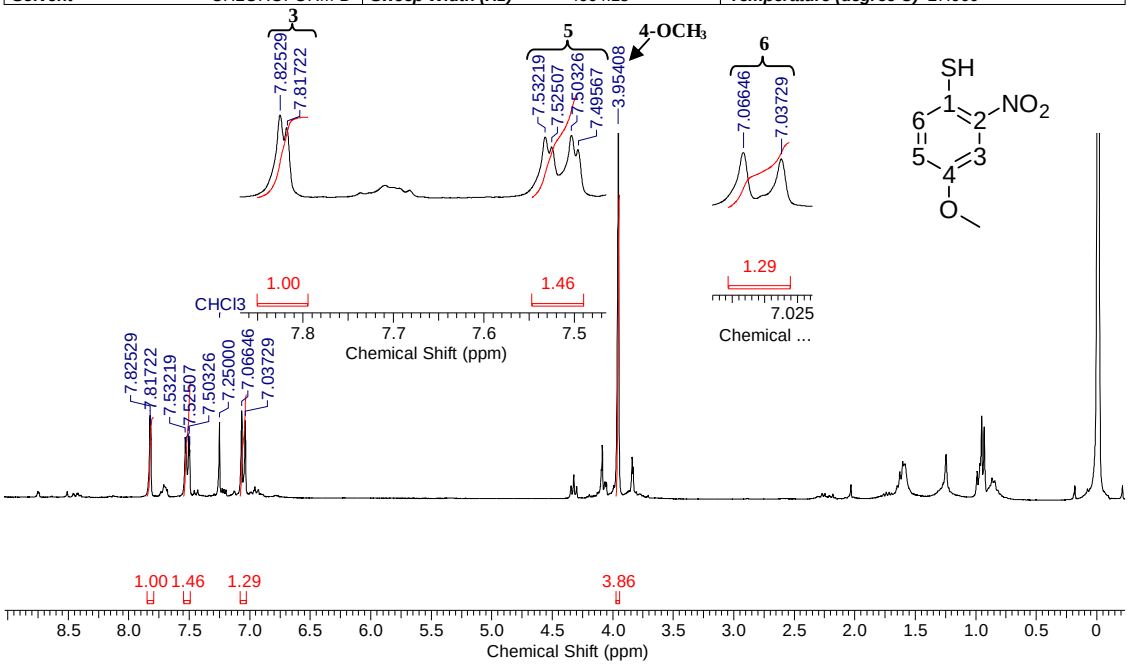
Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	24 Mar 2009 13:32:10		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-RNSH8594_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	5965
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 143 – Espectro de RMN de ^{13}C de **44** em $CDCl_3$.

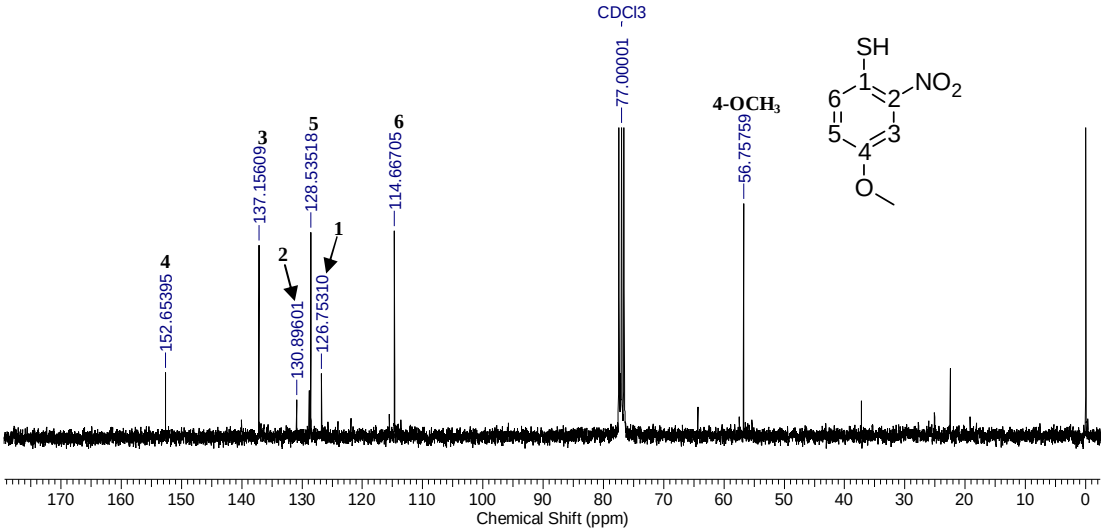
8.23. 2-nitro-4-metoxibenzenotiol (45)

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	16 Mar 2009 09:53:14		
File Name	EAS-RNSH159_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 144 – Espectro de RMN de ^{1}H de **45** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	16 Mar 2009 10:55:56		
File Name	EAS-RNSH159_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	2125
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 145 – Espectro de RMN de ^{13}C de **45** em $CDCl_3$.

8.24. *S*-(4-metoxifenil)-4-metoxibenzenossulfonotioato (47)

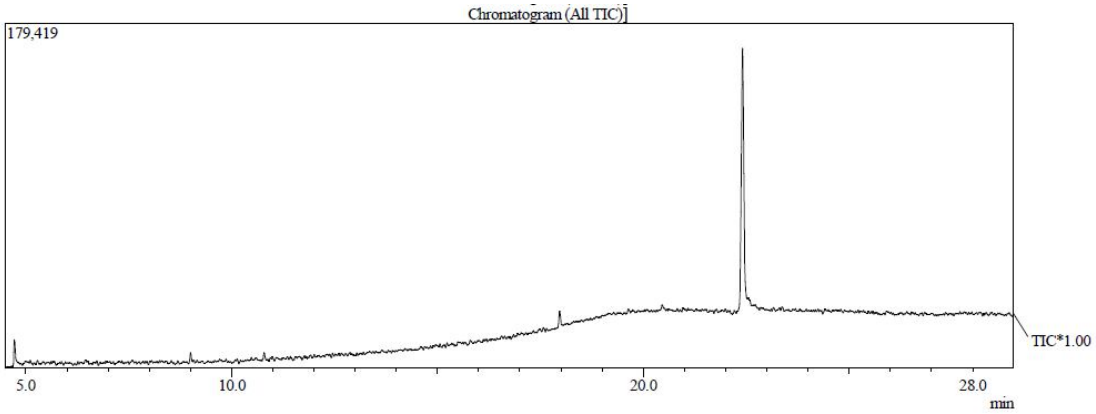
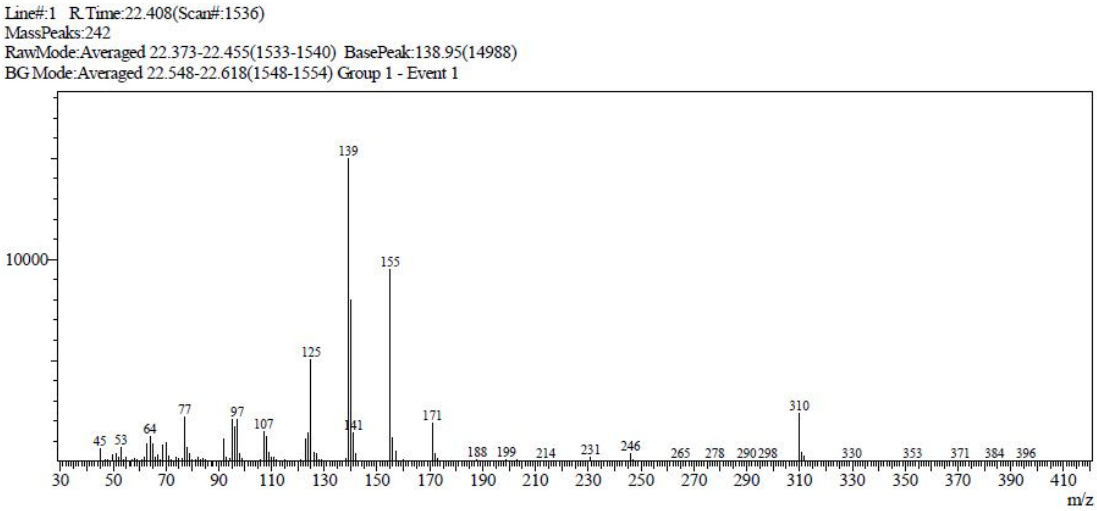
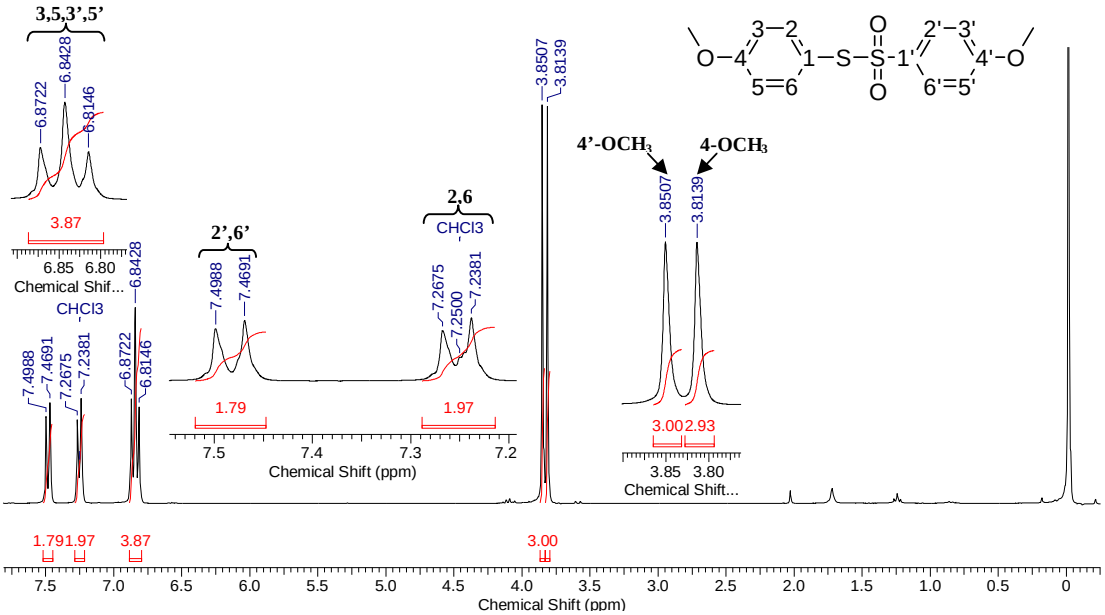


Figura 58 – Cromatograma em fase gasosa de **47** (TR= 22,408 min).



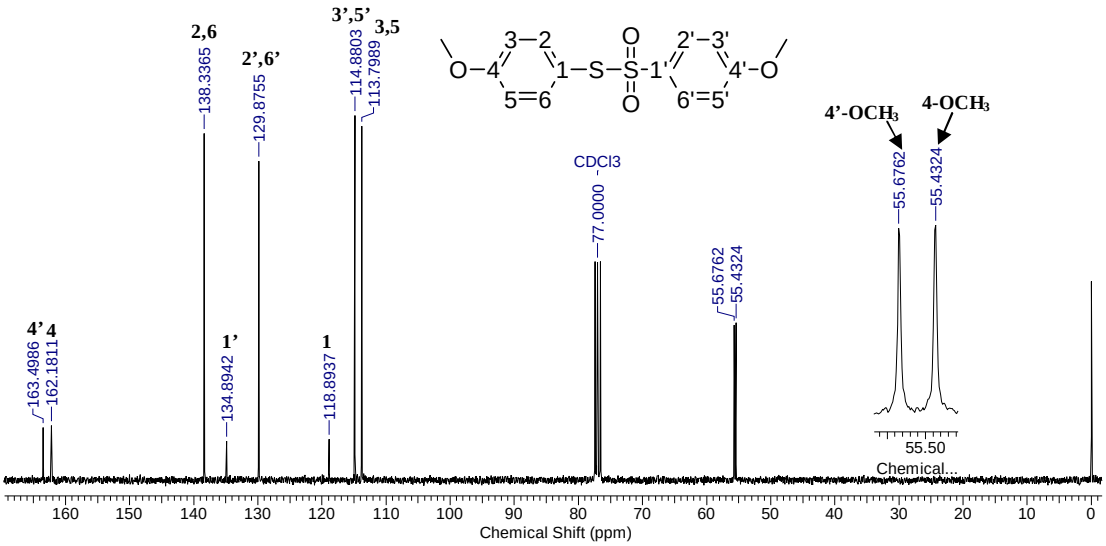
Espectro 146 – Espectro de massas (EI) de **47** (*m*/*z* 310 [M^+]).

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	25 May 2009 16:05:30		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-RNAg6134_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 147 – Espectro de RMN de ^{1}H de **47** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	25 May 2009 16:36:52		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\EAS-RNAg6134_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	1172
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 148 – Espectro de RMN de ^{13}C de **47** em $CDCl_3$.

8.25. *S*-(4-metilfenil)-4-metilbenzenossulfonotioato (48)

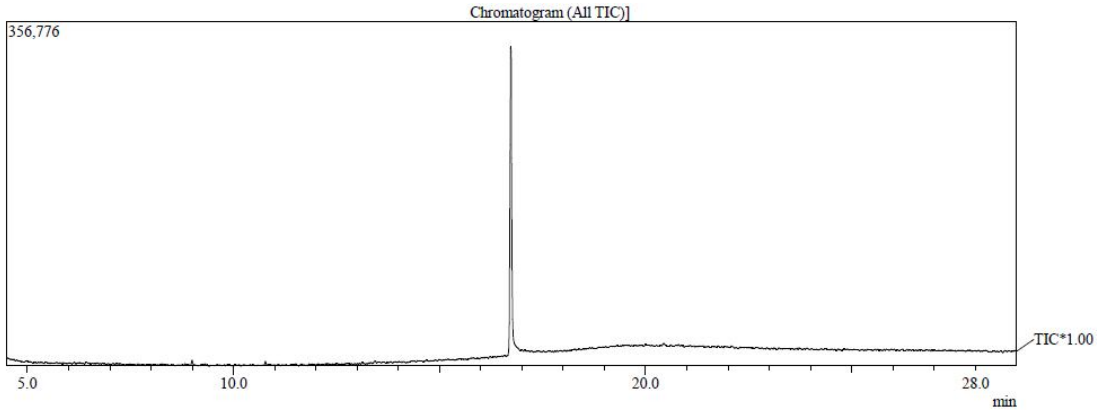
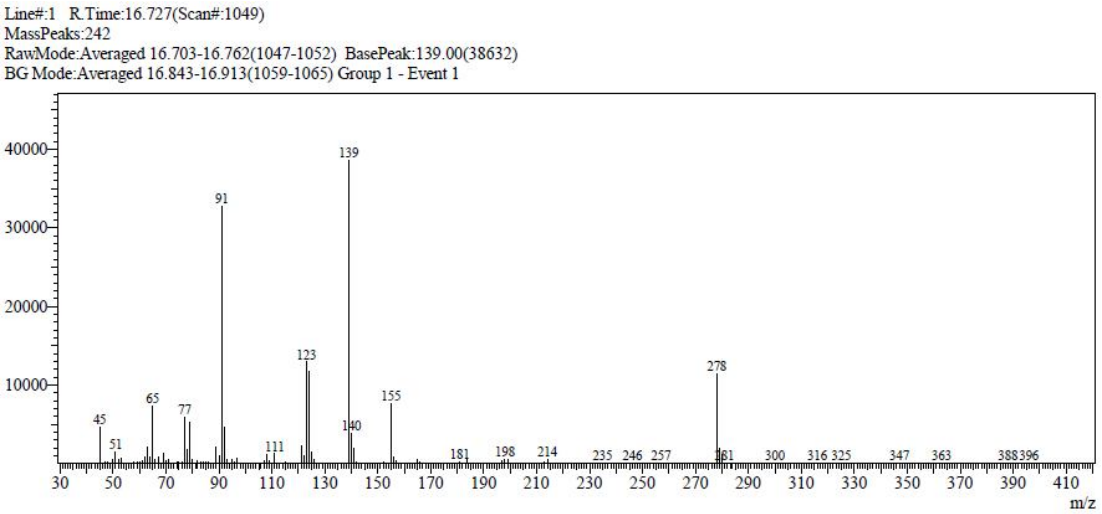
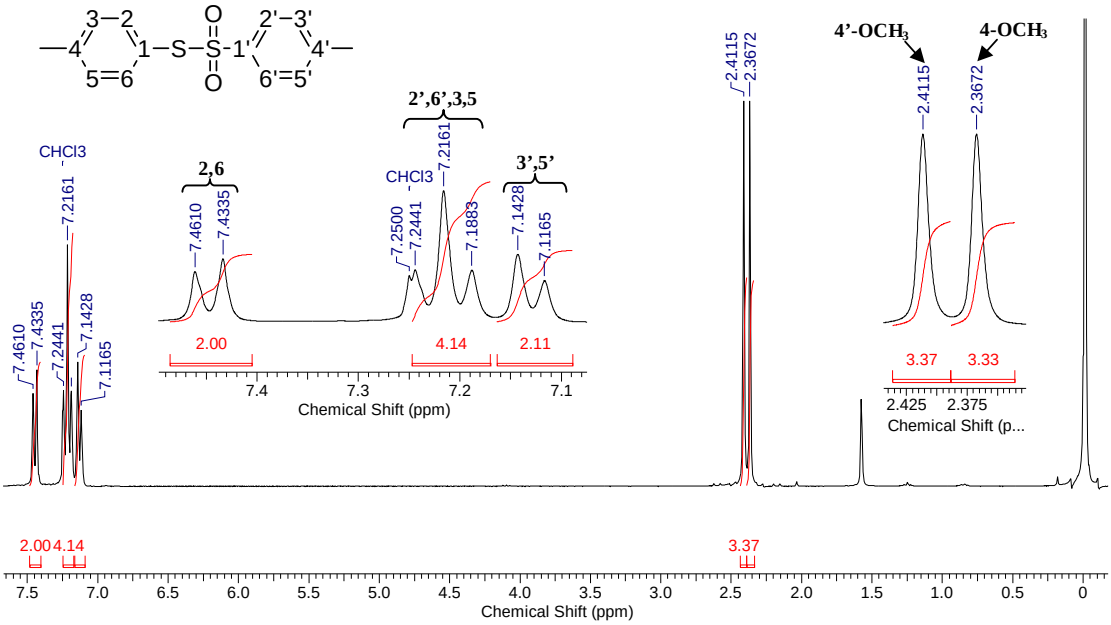


Figura 59 – Cromatograma em fase gasosa de **48** (TR= min).



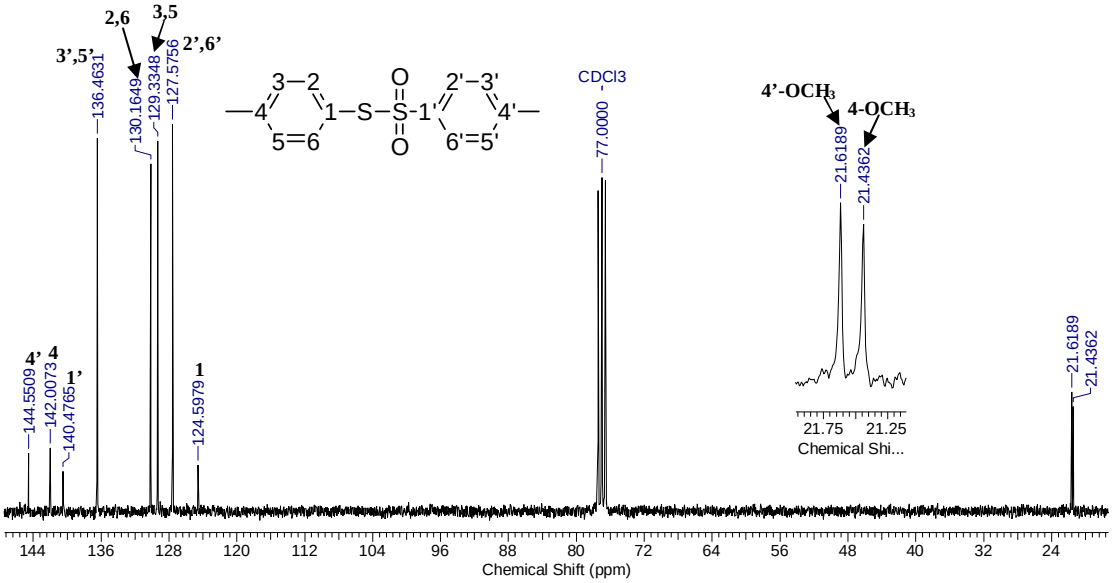
Espectro 149 – Espectro de massas (EI) de **48** (*m*/*z* 278 [M^+]).

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	26 May 2009 07:42:40		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\PCPACN62A130_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	4664.18	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 150 – Espectro de RMN de ^{1}H de **48** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	01 Jul 2009 13:20:44		
File Name	C:\Documents and Settings\Usuario\Meus documentos\Edson\Doutorado\RMN\PCPACN62A130_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	1024
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 151 – Espectro de RMN de ^{13}C de **48** em $CDCl_3$.

8.26. *S*-fenilbenzenossulfonotioato (49)

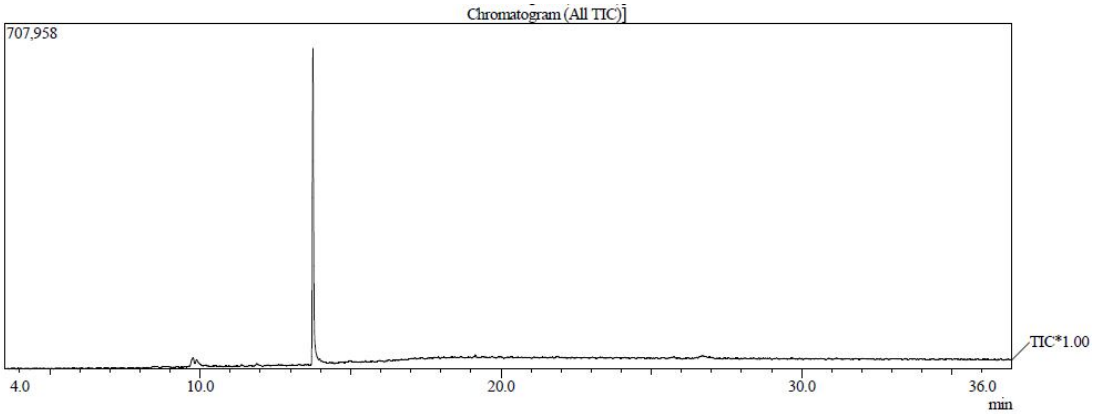
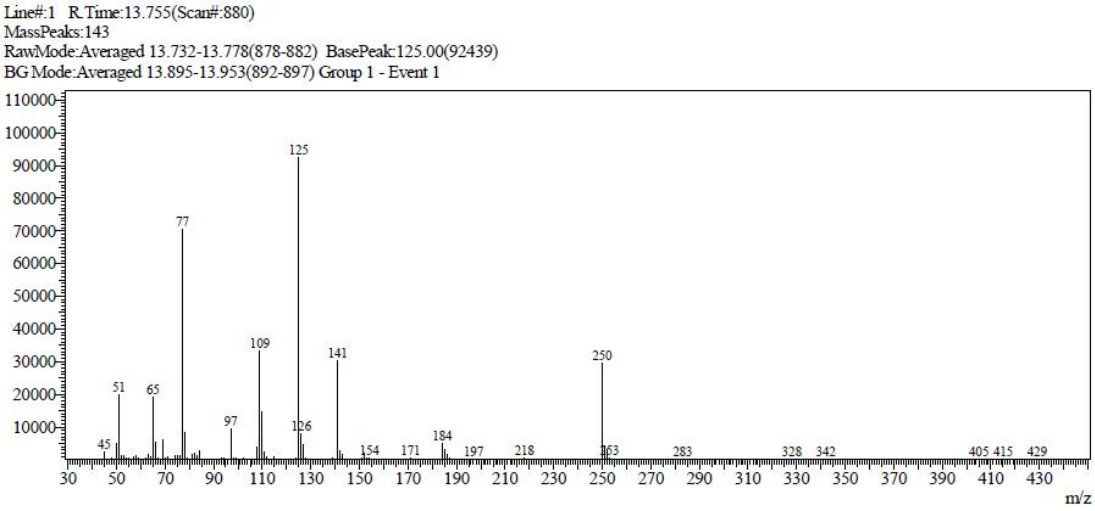
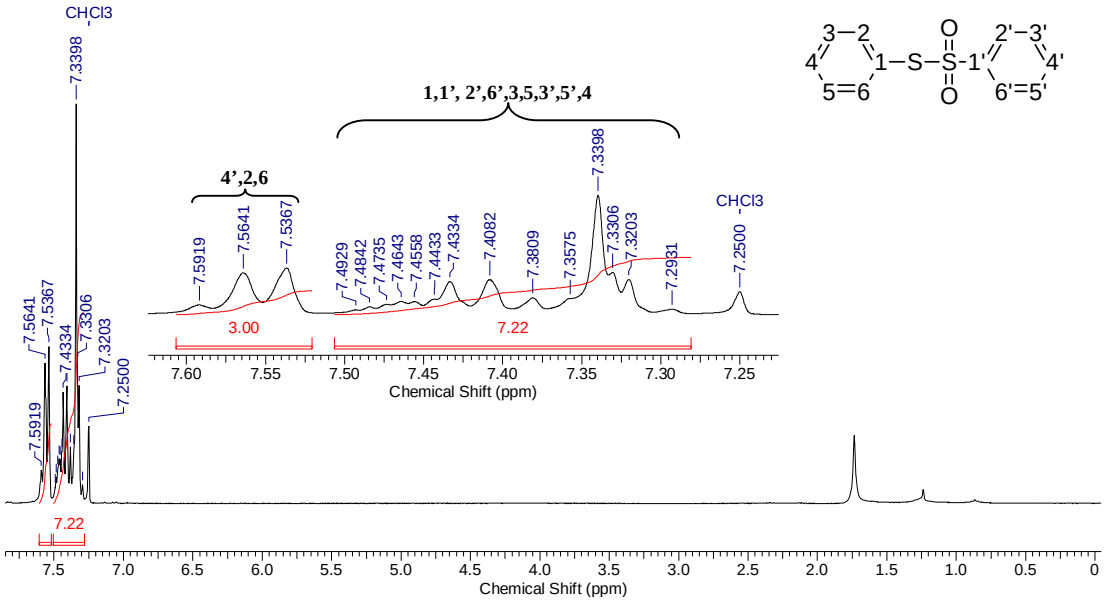


Figura 60 – Cromatograma em fase gasosa de **49** (TR= 13,755 min).



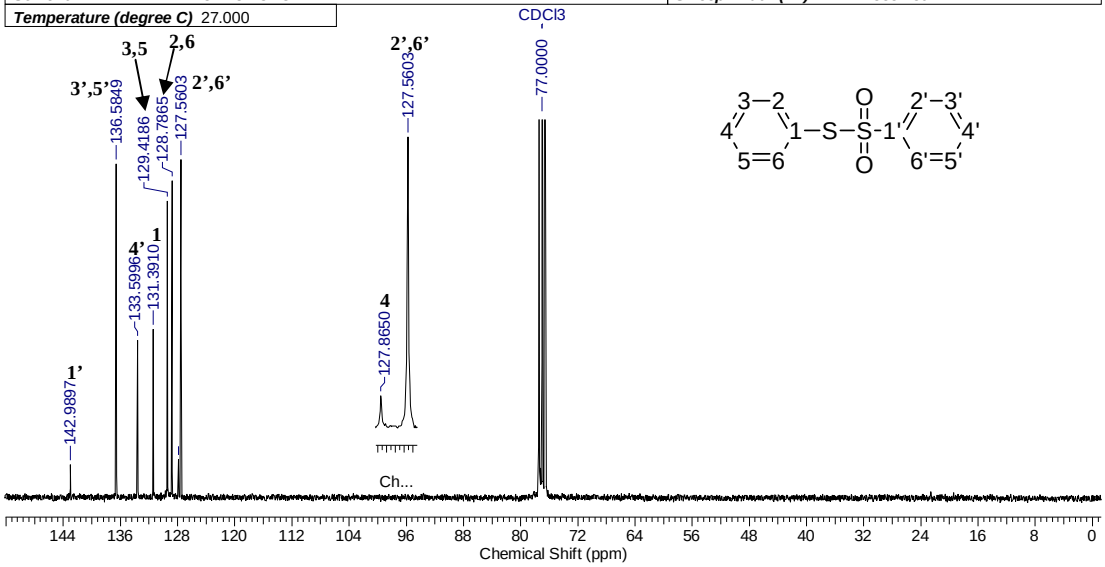
Espectro 152 – Espectro de massas (IE) de **49** (*m*/*z* 250 [M^+]).

Acquisition Time (sec)	9.5945	***Date***	03 May 2010 12:42:28		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\PCPACTIO41-83_010001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	3415.30
Temperature (degree C)	27.000				



Espectro 153 – Espectro de RMN de ^{1}H de **49** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	26 Mar 2010 15:14:02		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN\PCPACTIO41-83_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	6133
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	18832.39
Temperature (degree C)	27.000				



Espectro 154 – Espectro de RMN de ^{13}C de **49** em $CDCl_3$.

8.27. 3-nitro-4-metoxi-iodobenzeno (50)

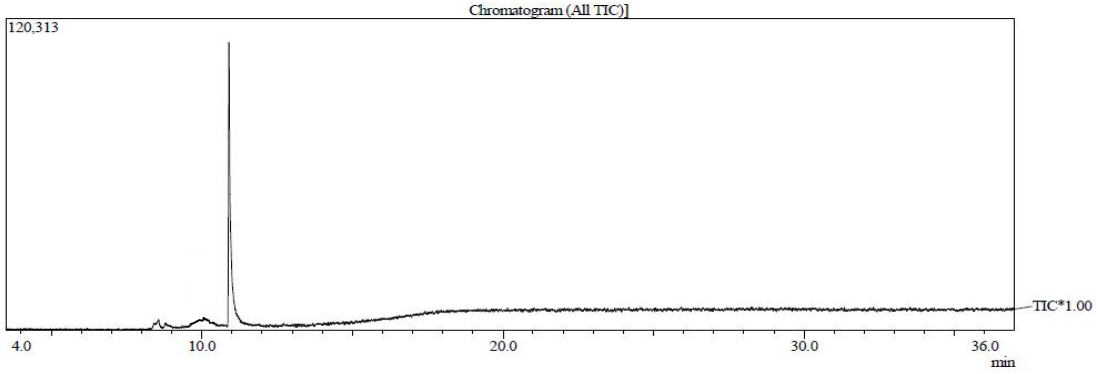
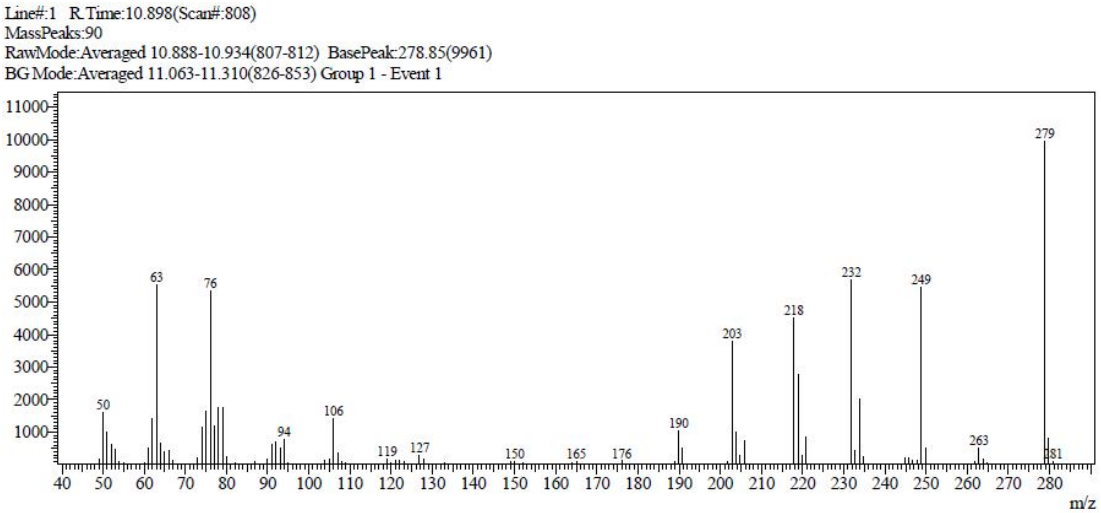
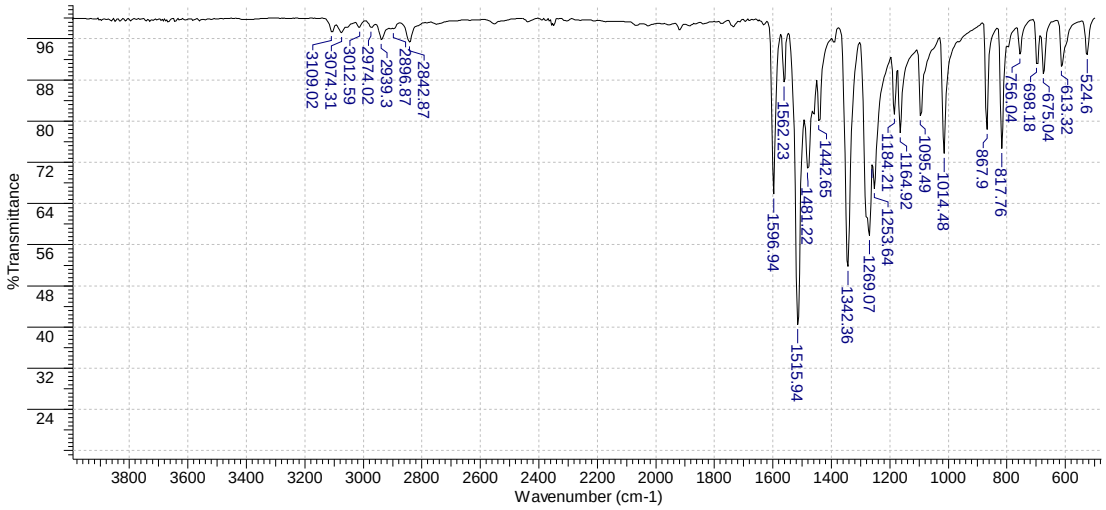


Figura 61 – Cromatograma em fase gasosa de **50** (TR= 10,898 min).



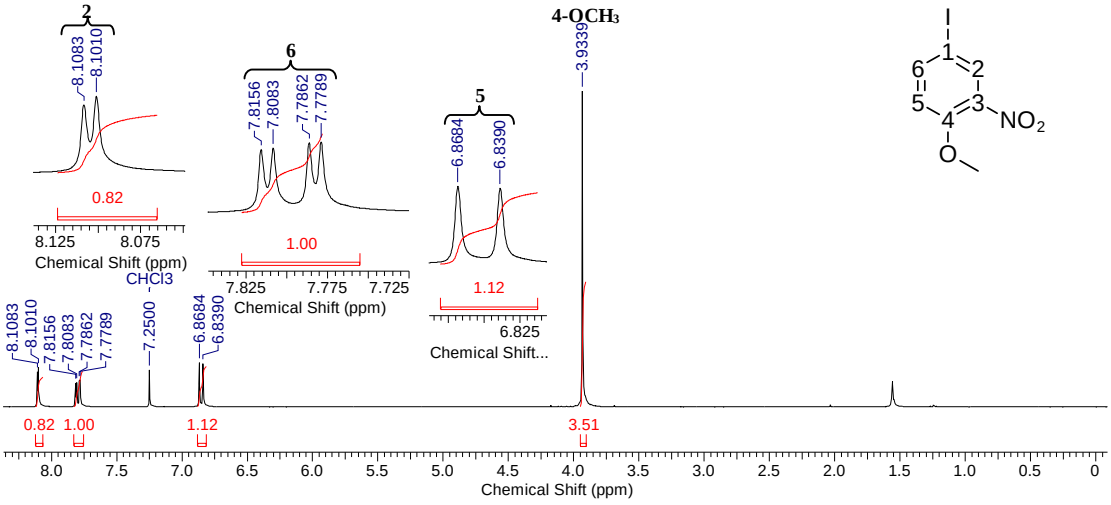
Espectro 155 – Espectro de massas (IE) de **50** (*m/z* 279 [M+]).

File Name	C:\USERS\PARTICULAR\DOCUMENTS\EDSON\DOUTORADO\IV\EAS-RINIS2B.SPC				
Date Stamp	18/04/2011 13:54:00	***Date***	18 Apr 2011 14:40:26	***Technique***	Infrared
Instrument	MB	***Spectral Region***	IR	***X Axis***	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	***Spectrum Range***	497.5979 - 4000.0706	***Points Count***	909
Data Spacing	3.8573				



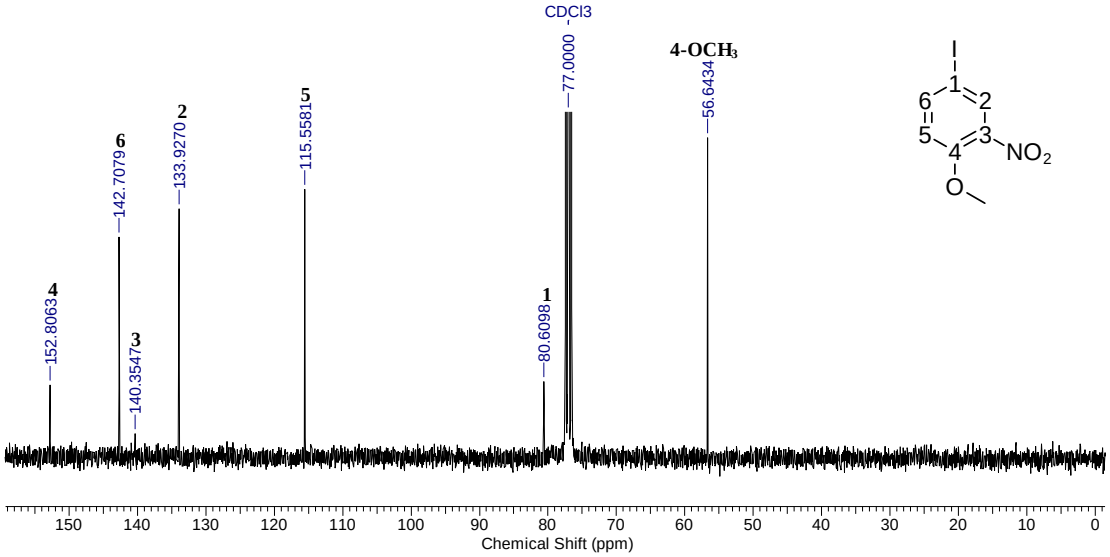
Espectro 156 – Espectro de IV (KBr) de **50**.

Acquisition Time (sec)	6.8420	***Date***	15 Apr 2011 09:28:16		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-RINI52B_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	4789.27
Temperature (degree C)	27.000				



Espectro 157 – Espectro de RMN de ^{1}H de **50** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	15 Apr 2011 10:52:00		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-RINI52B_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	2398
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 158 – Espectro de RMN de ^{13}C de **50** em $CDCl_3$.

8.28. *O*-etil-*S*-(3,4,5-trimetoxifenil)tiossulfito (51)

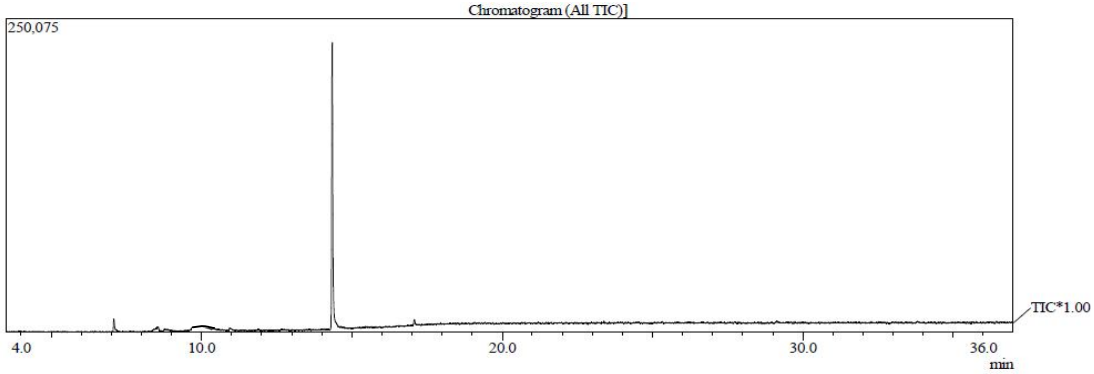
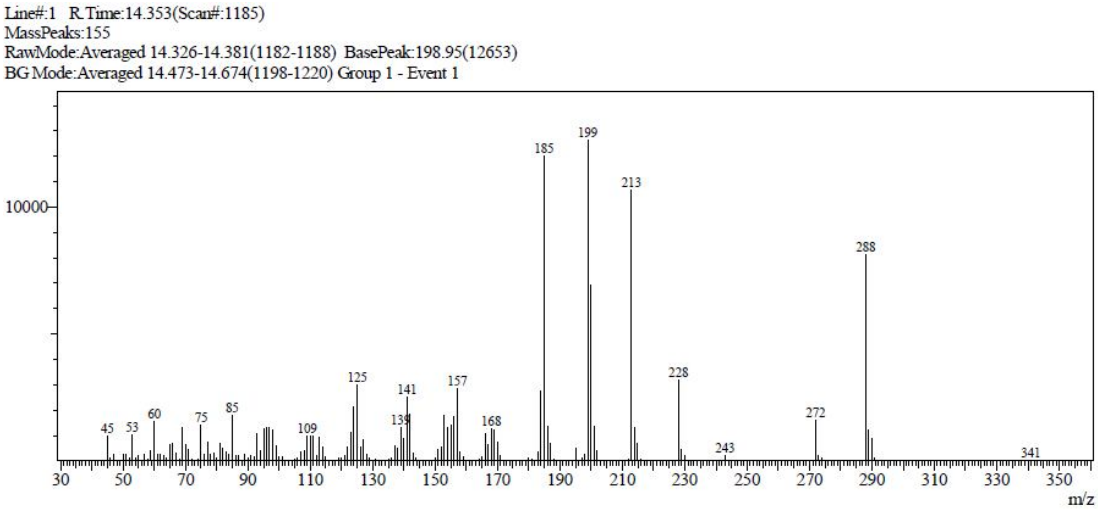
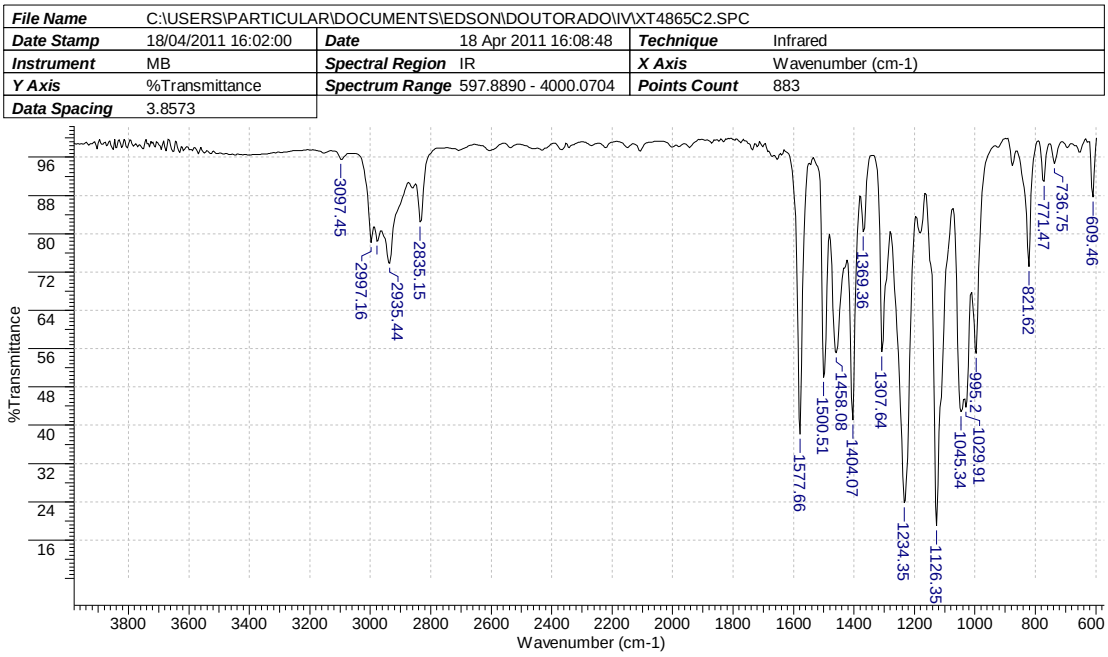


Figura 62 – Cromatograma em fase gasosa de **51** (TR= 14,353 min).

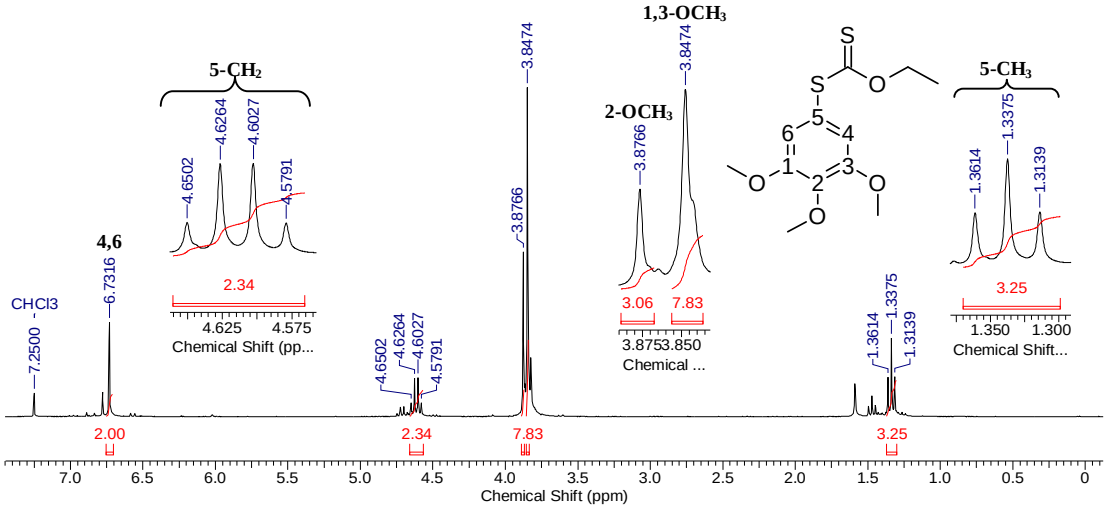


Espectro 159 – Espectro de massas (IE) de **51** (*m/z* 288 [M+]).



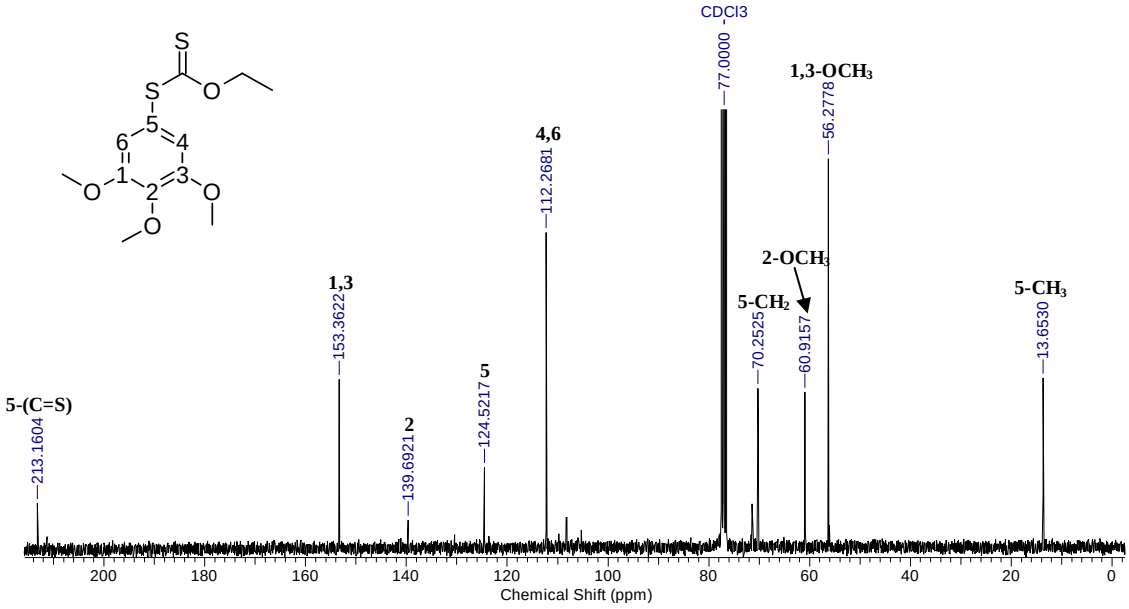
Espectro 160 – Espectro de IV (KBr) de **51**.

Acquisition Time (sec)	6.8420	***Date***	15 Apr 2011 14:13:06		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-XT4865C_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	4789.27
Temperature (degree C)	27.000				



Espectro 161 – Espectro de RMN de ^{1}H de **51** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	15 Apr 2011 16:06:58		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-XT4865C_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	2836
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 162 – Espectro de RMN de ^{13}C de **51** em $CDCl_3$.

8.29. 3,4,5-trimetoxibenzenotiol (52)

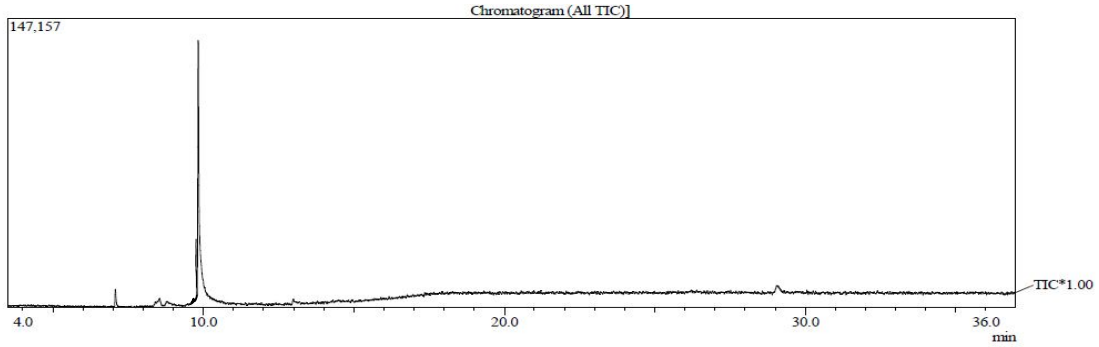
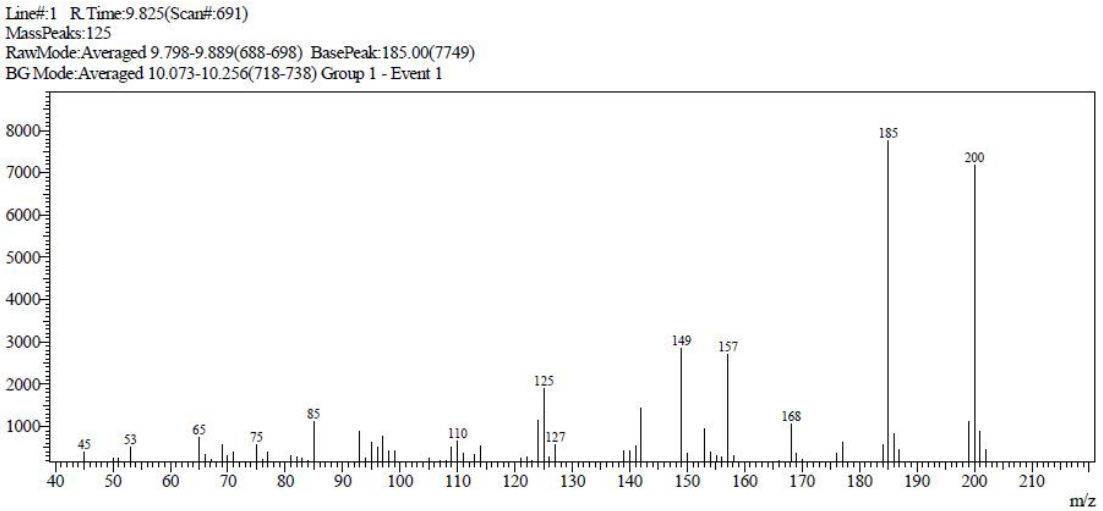
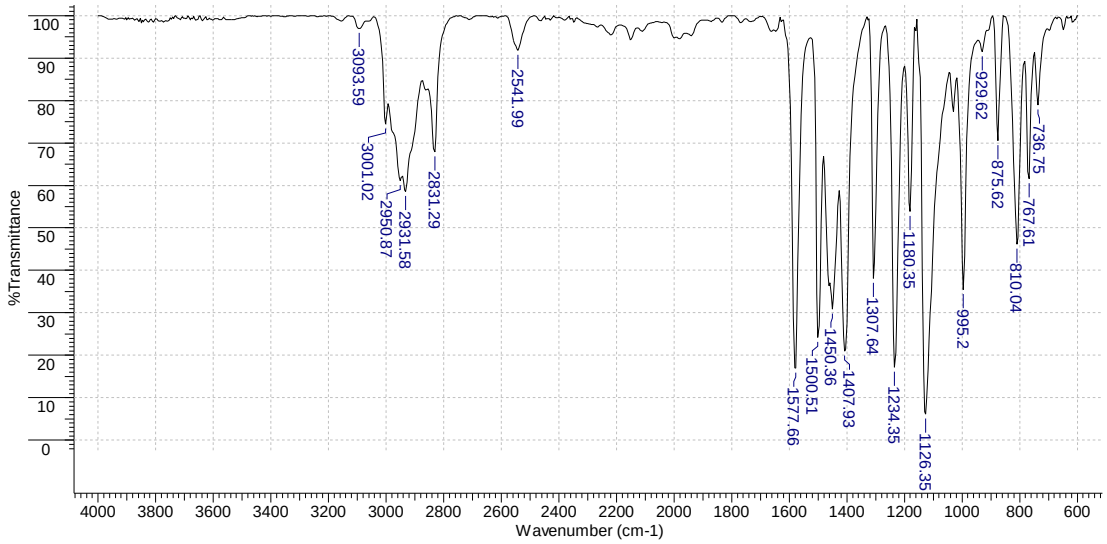


Figura 63 – Cromatograma em fase gasosa **52** (TR= 9,825 min).



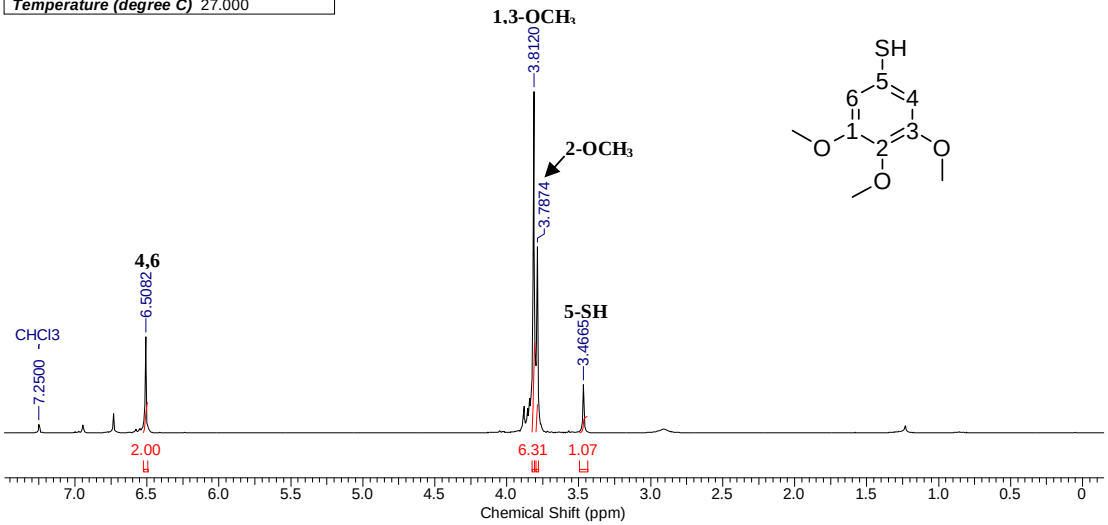
Espectro 163 – Espectro de massas (IE) de **52** (*m/z* 200 [M+]).

File Name	C:\USERS\PARTICULAR\DOCUMENTS\EDSON\DOUTORADO\IV\EAS-65.SPC				
Date Stamp	02/05/2011 10:00:00	***Date***	02 May 2011 10:03:58	***Technique***	Infrared
Instrument	MB	***Spectral Region***	IR	***X Axis***	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	***Spectrum Range***	597.8890 - 4000.0704	***Points Count***	883
Data Spacing	3.8573				



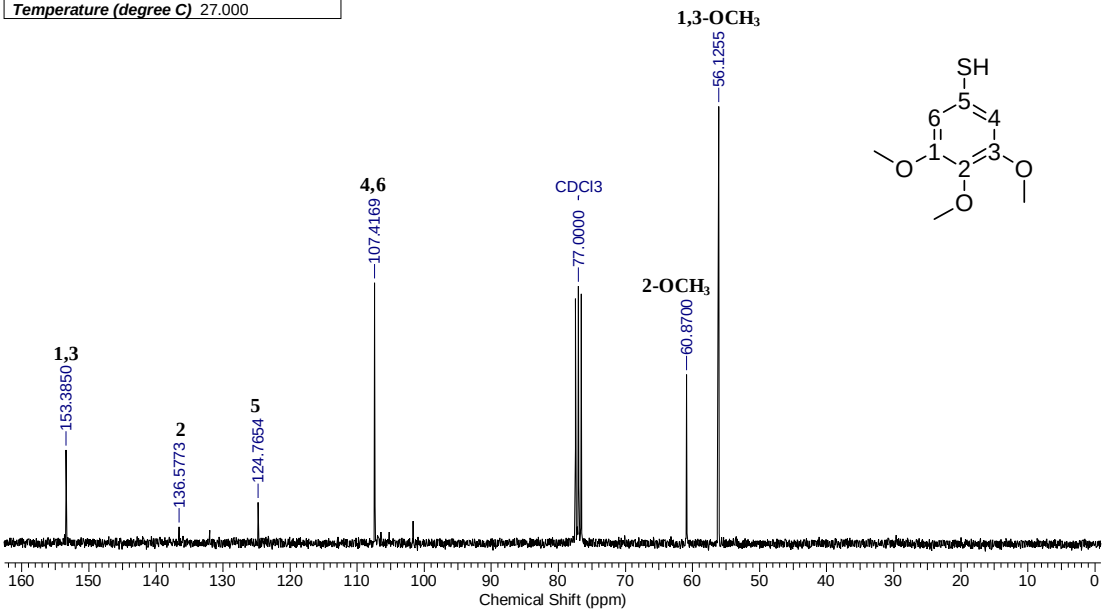
Espectro 164 – Espectro de IV (KBr) de **52**.

Acquisition Time (sec)	7.0255	***Date***	28 Apr 2011 16:02:46		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-65_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	4664.18
Temperature (degree C)	27.000				



Espectro 165 – Espectro de RMN de ^{1}H de **52** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	28 Apr 2011 16:29:26		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-65_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	1365
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	18832.39
Temperature (degree C)	27.000				



Espectro 166 – Espectro de RMN de ^{13}C de **52** em $CDCl_3$.

8.30. bis(3,4,5-trimetoxifenil)dissulfeto (53)

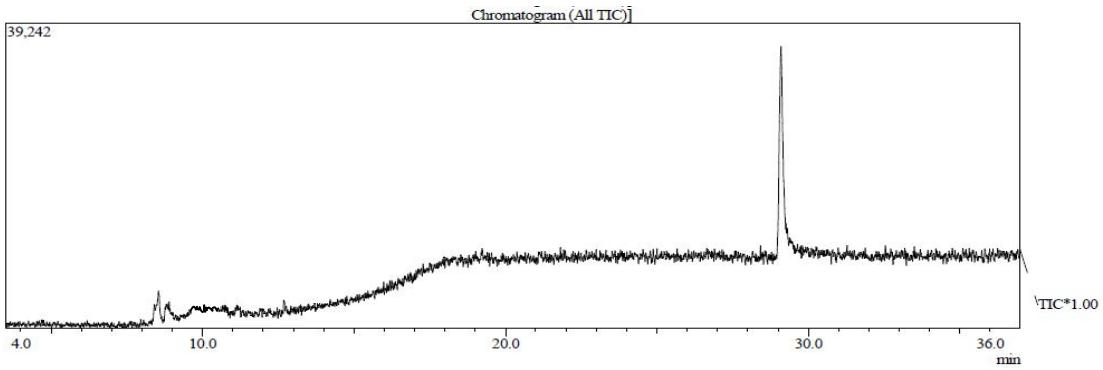
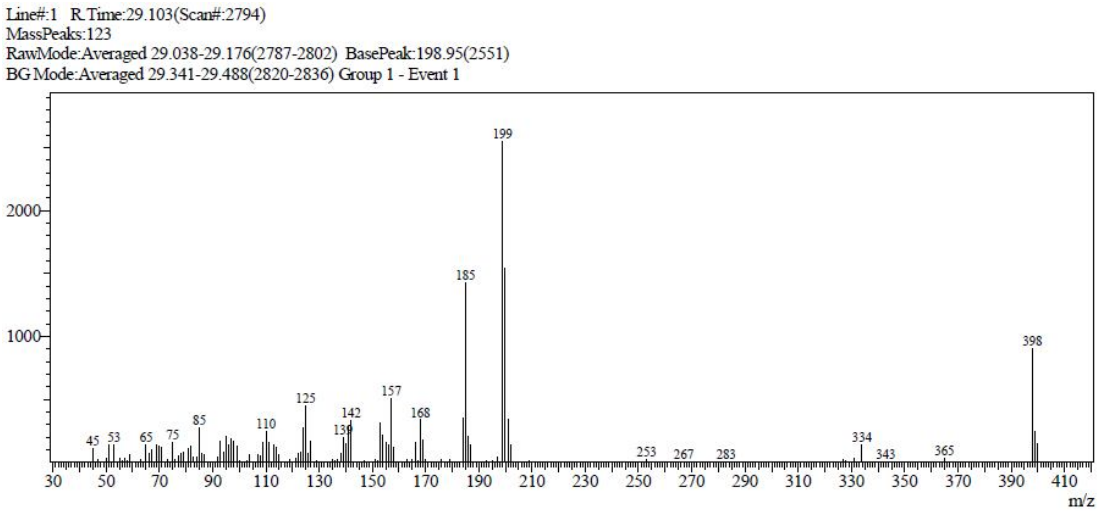
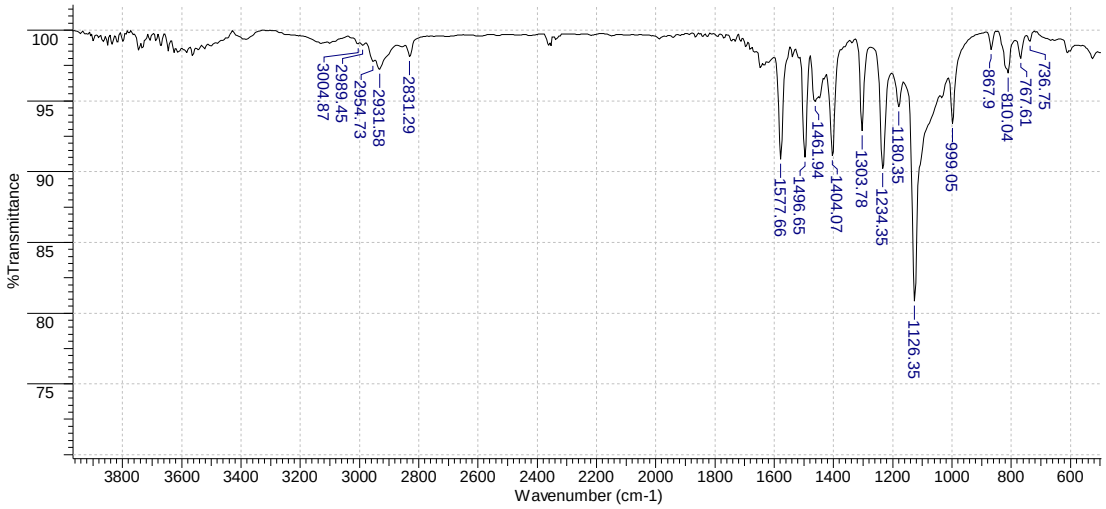


Figura 64 – Cromatograma em fase gasosa de **53** (TR= 29,103 min).



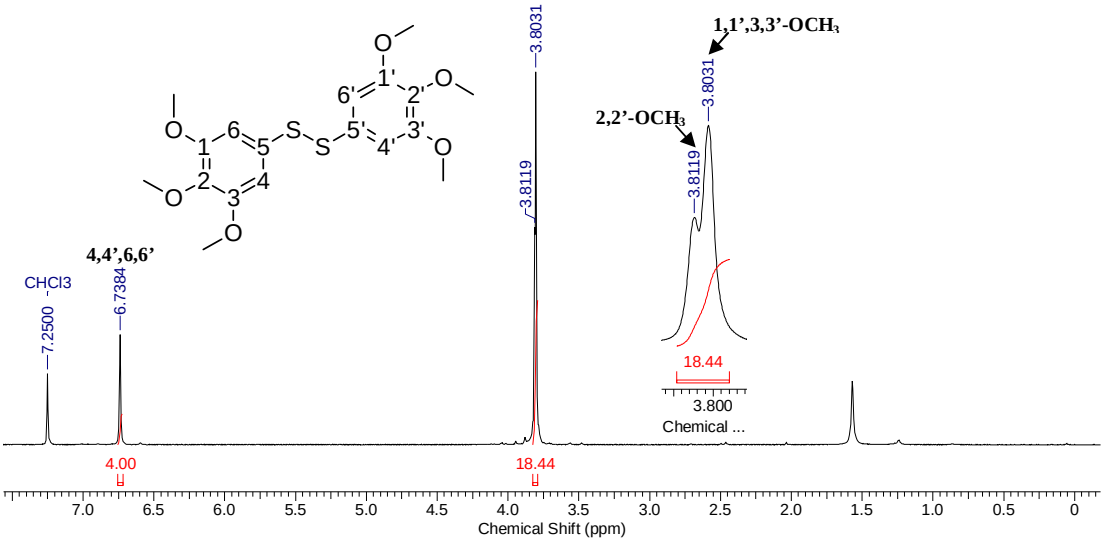
Espectro 167 – Espectro de massas (IE) de **53** (*m/z* 398 [M+]).

File Name	C:\USERS\PARTICULAR\DOCUMENTS\EDSON\DOUTORADO\IV\EAS-63B.SPC				
Date Stamp	18/04/2011 14:20:00	***Date***	18 Apr 2011 14:39:52	***Technique***	Infrared
Instrument	MB	***Spectral Region***	IR	***X Axis***	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	***Spectrum Range***	497.5979 - 4000.0706	***Points Count***	909
Data Spacing	3.8573				



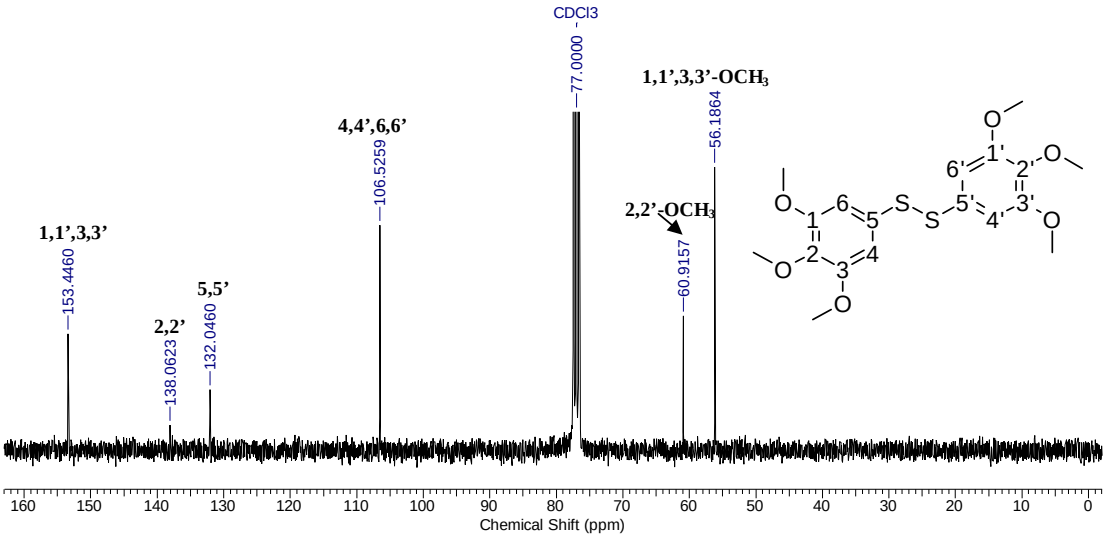
Espectro 168 – Espectro de IV (KBr) de **53**.

Acquisition Time (sec)	6.8420	***Date***	13 Apr 2011 10:22:10		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-63BP_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	4789.27
Temperature (degree C)	27.000				



Espectro 169 – Espectro de RMN de ^{1}H de **53** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	20 Apr 2011 13:18:30		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-63BP_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	5377
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18832.39	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 170 – Espectro de RMN de ^{13}C de **53** em $CDCl_3$.

8.31. 1,2,3-trimetoxi-5-[(4-metoxi-3-nitrofenil)tio]benzeno (46)

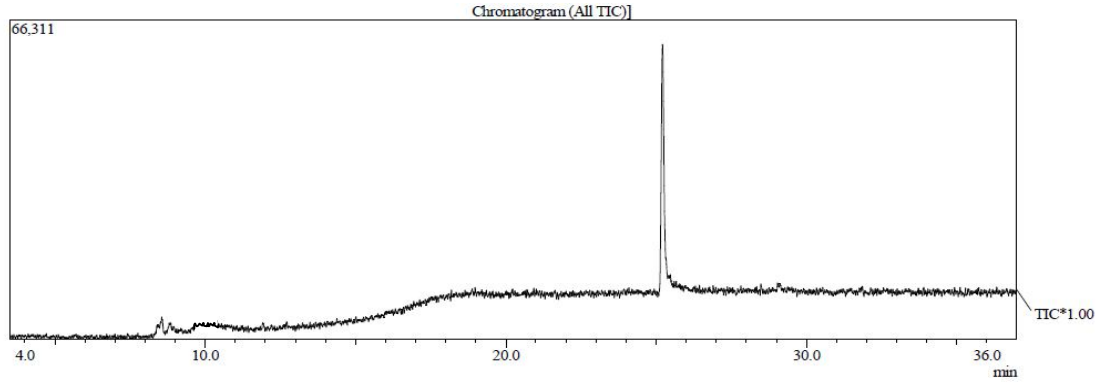
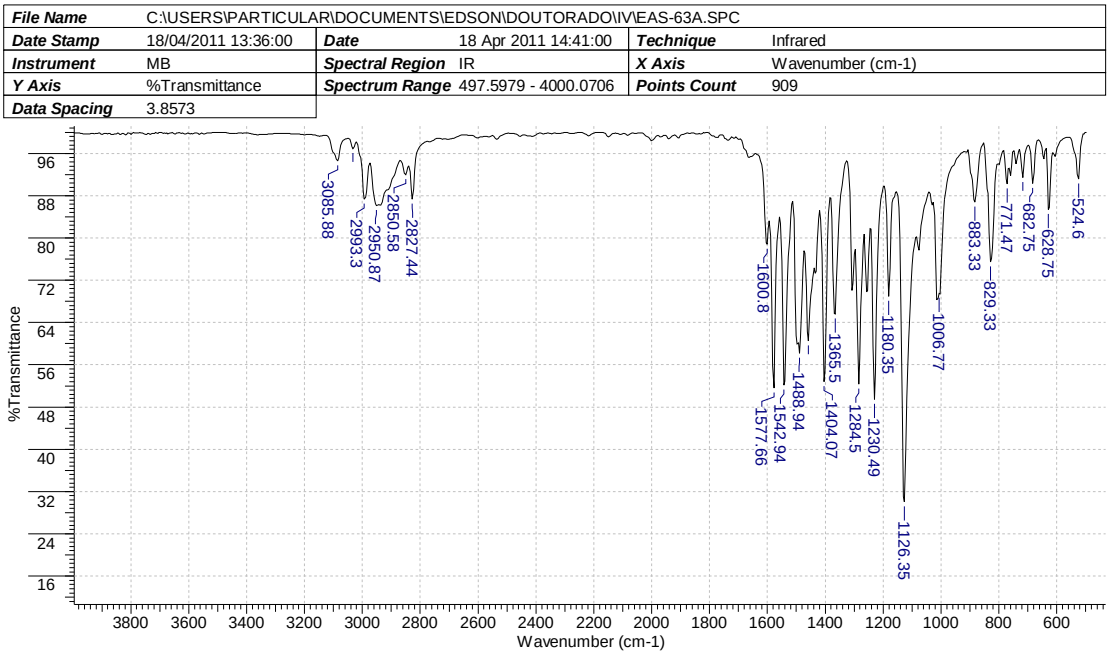
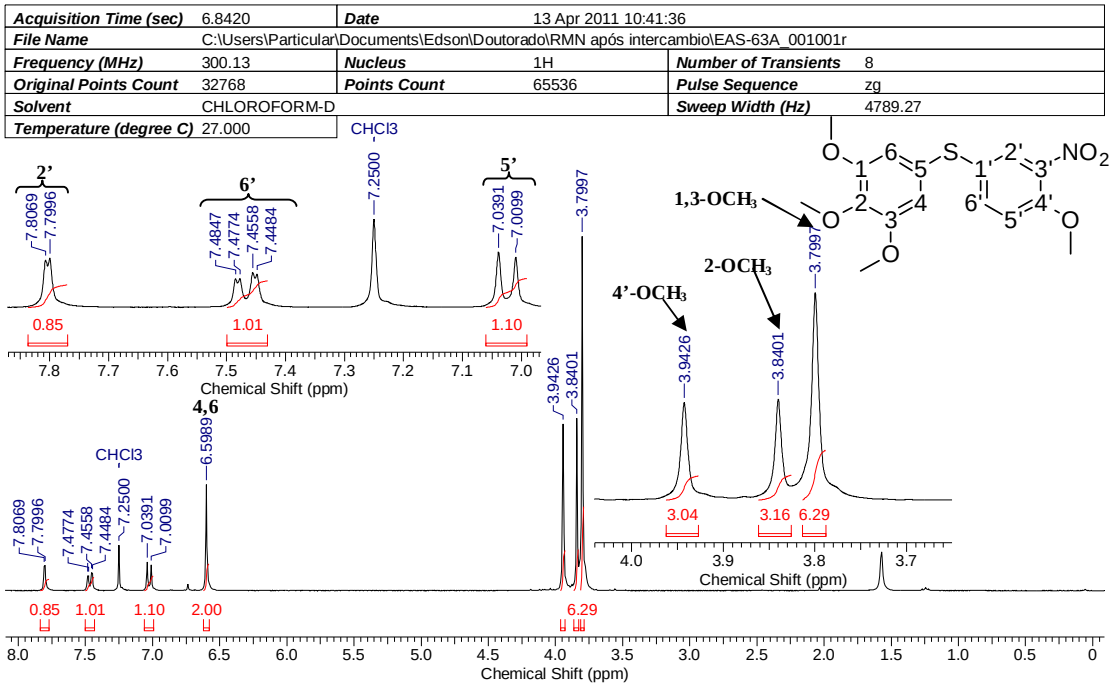


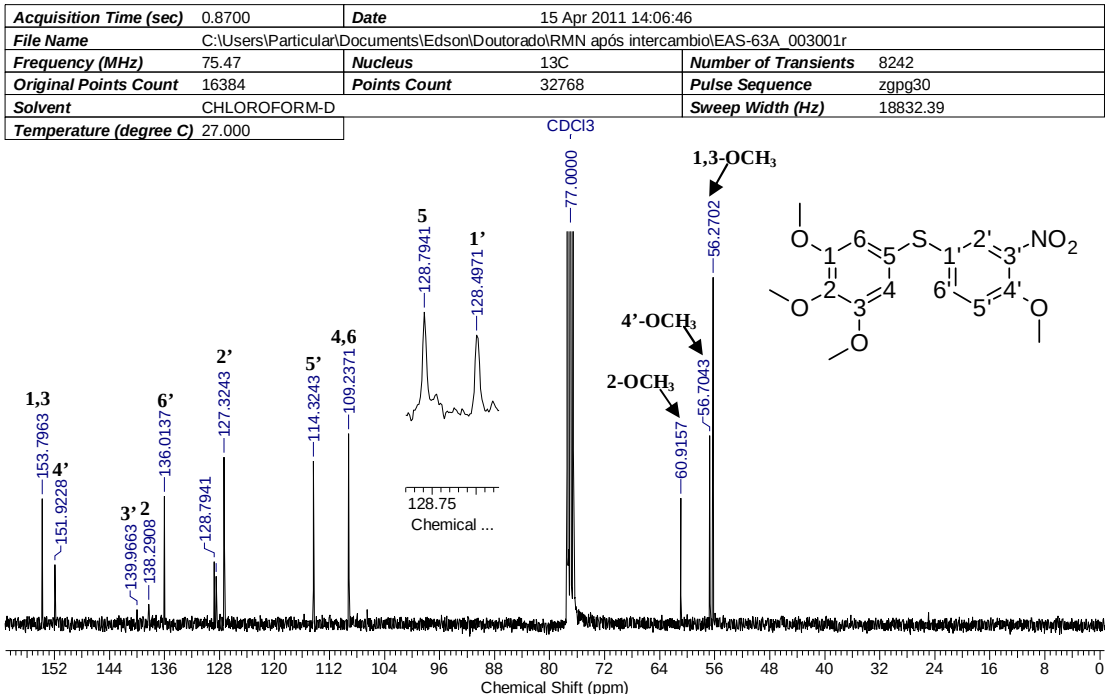
Figura 65 – Cromatograma em fase gasosa de **46** (TR= 25,216 min).



Espectro 171 – Espectro de IV (KBr) de **46**.

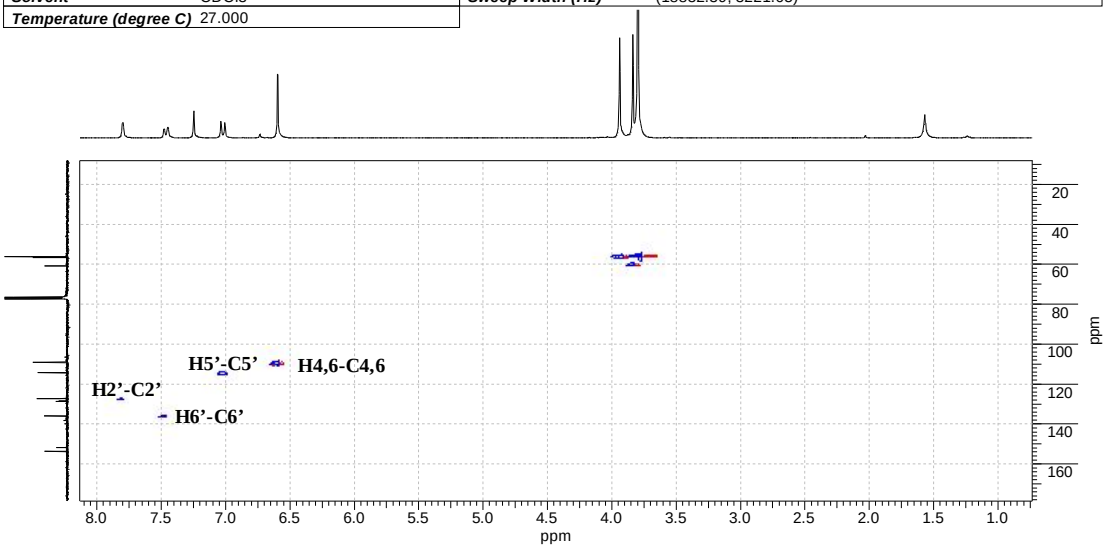


Espectro 172 – Espectro de RMN de ^{1}H de **46** em $CDCl_3$.

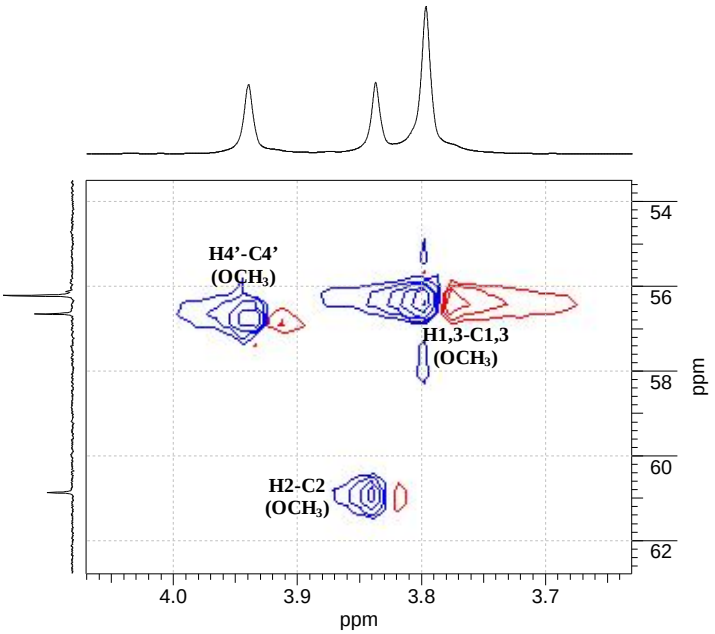


Espectro 173 – Espectro de RMN de ^{13}C de **46** em $CDCl_3$.

Date	13 Apr 2011 17:30:58	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.3178)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-63A\5\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	2	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hsqcetgp
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 3221.65)
Temperature (degree C)	27.000		

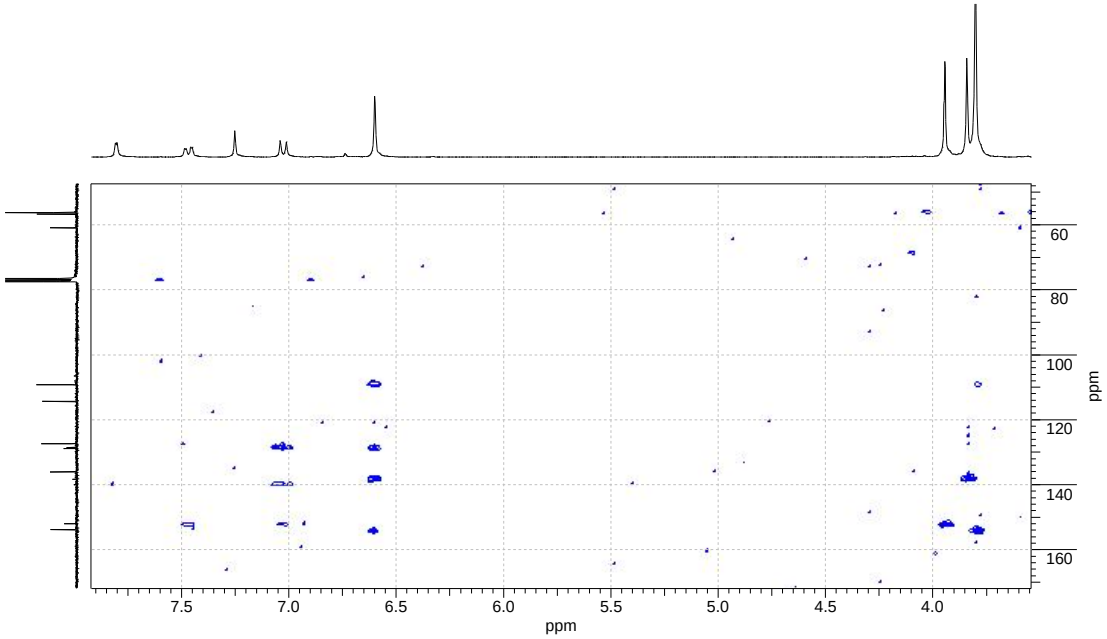


Espectro 174 – Espectro de gHSQC de **46** em $CDCl_3$.

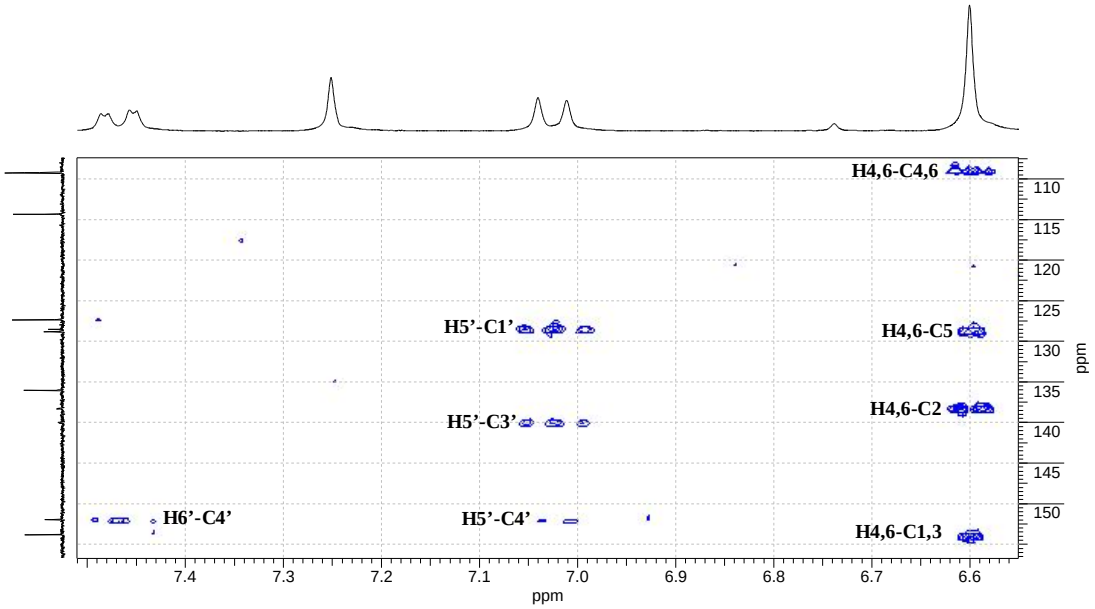


Espectro 175 – Ampliação do espectro de gHSQC de **46** em $CDCl_3$.

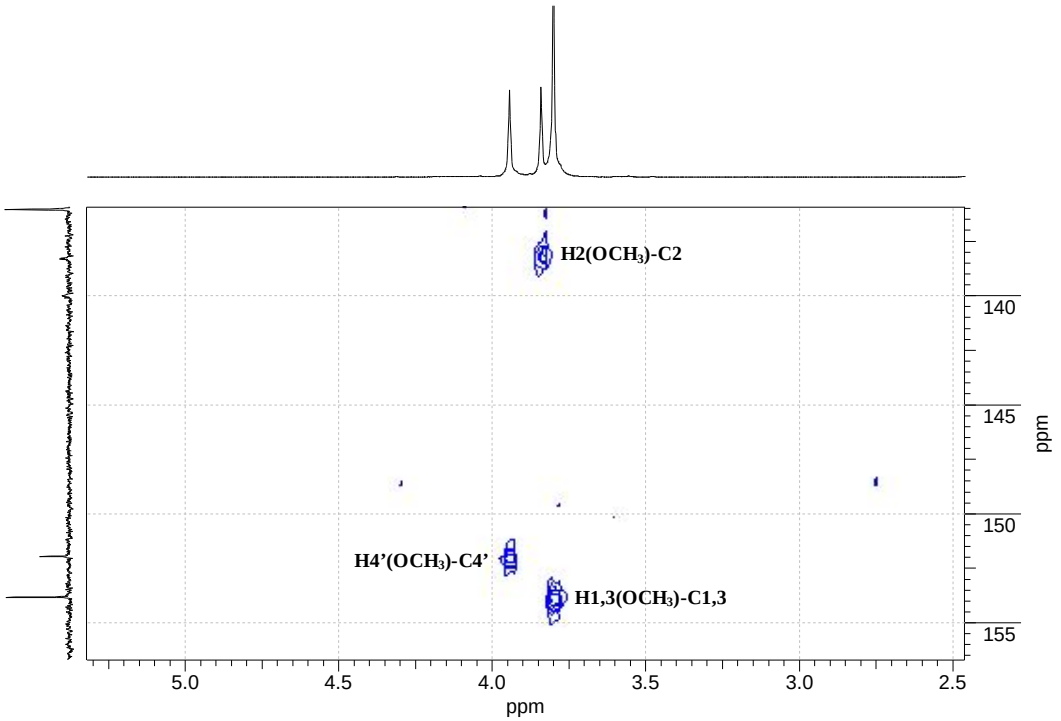
Acquisition Time (sec)	(0.0544, 0.6357)	***Comment***	HMBCGP	***Date***	13 Apr 2011 17:31:12
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-63A\6\pdata\1\2rr				
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)	***Number of Transients***	2
Original Points Count	(1024, 2048)	***Points Count***	(1024, 2048)	***Pulse Sequence***	hmbcgplpndqf
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 3221.65)	***Temperature (degree C)***	27.000



Espectro 176 – Espectro de gHMBC de **46** em $CDCl_3$.



Espectro 177 – Ampliação do espectro de gHMBC de **46** em $CDCl_3$.



Espectro 178 – Ampliação do espectro de gHMBC de **46** em $CDCl_3$.

8.32. 1,2,3-trimetoxi-5-[(4-metoxi-3-aminofenil)tio]benzeno (5)

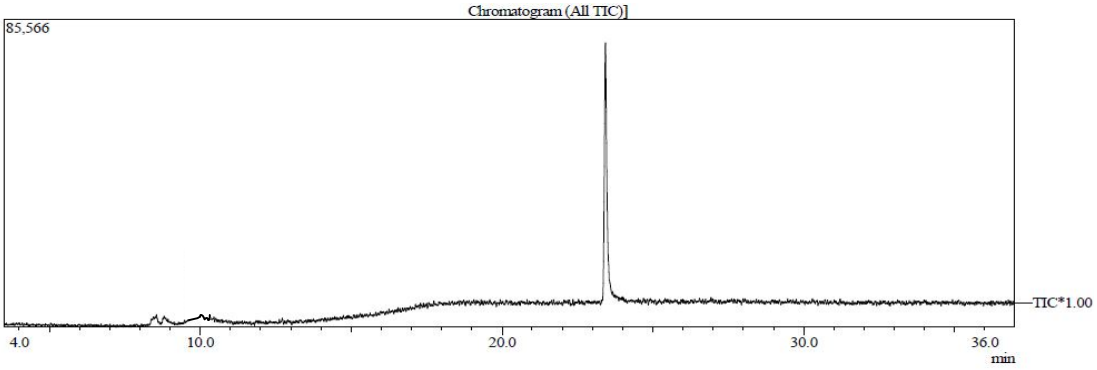
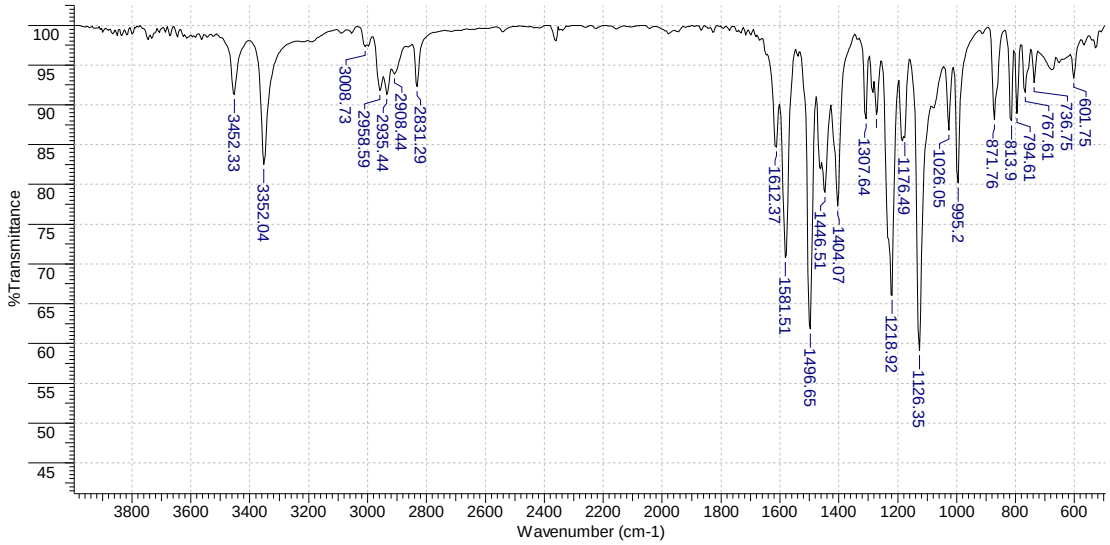


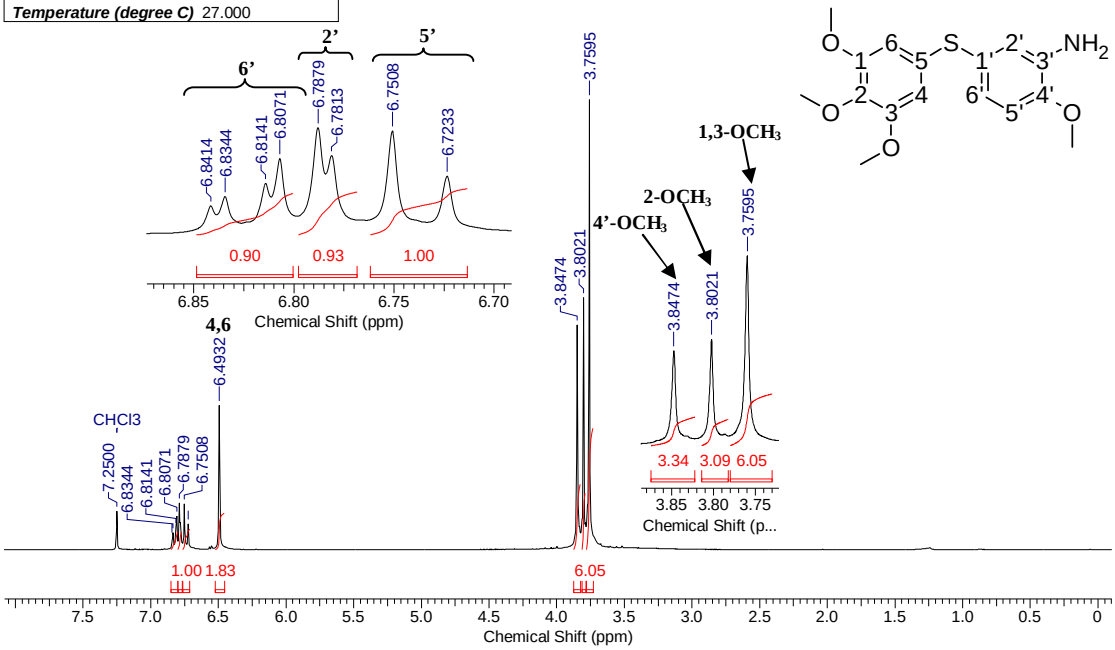
Figura 66 – Cromatograma em fase gasosa de **5** (TR= 23,428 min).

File Name	C:\USERS\PARTICULAR\DOCUMENTS\EDSON\DOUTORADO\IV\EAS-64.SPC				
Date Stamp	02/05/2011 14:52:00	***Date***	02 May 2011 14:53:20	***Technique***	Infrared
Instrument	MB	***Spectral Region***	IR	***X Axis***	Wavenumber (cm-1)
Y Axis	%Transmittance	***Spectrum Range***	497.5979 - 4000.0706	***Points Count***	909
Data Spacing	3.8573				



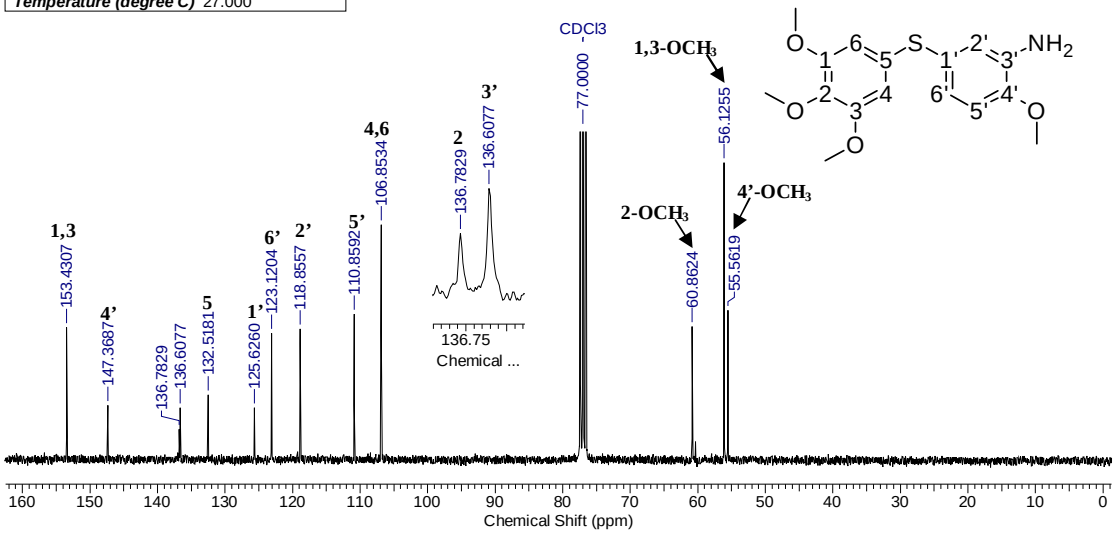
Espectro 179 – Espectro de IV (KBr) de **5**.

Acquisition Time (sec)	6.8420	***Date***	04 May 2011 17:20:56		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-64P_011001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zg
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	4789.27
Temperature (degree C)	27.000				



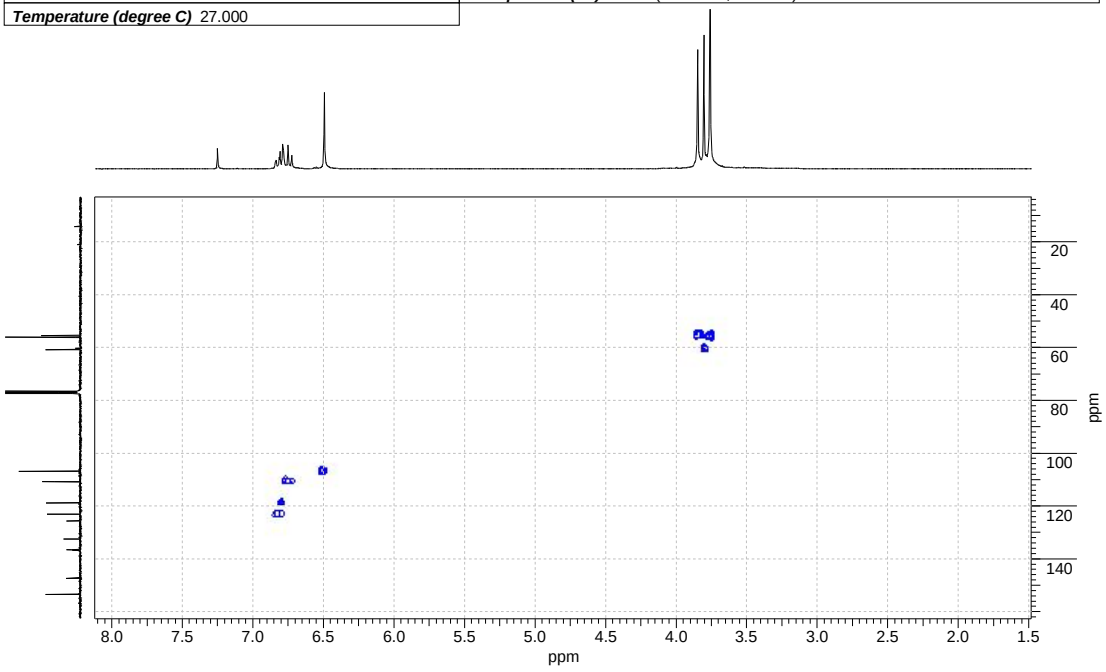
Espectro 180 – Espectro de RMN de ^{1}H de **5** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.8700	***Date***	26 Apr 2011 15:55:20		
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-64P_003001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	2619
Original Points Count	16384	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	18832.39
Temperature (degree C)	27.000				

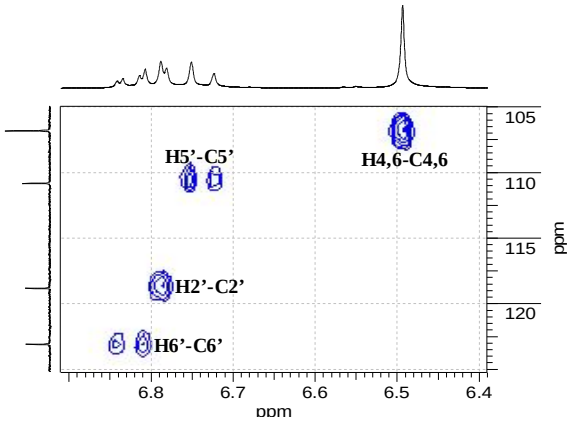


Espectro 181 – Espectro de RMN de ^{13}C de **5** em $CDCl_3$.

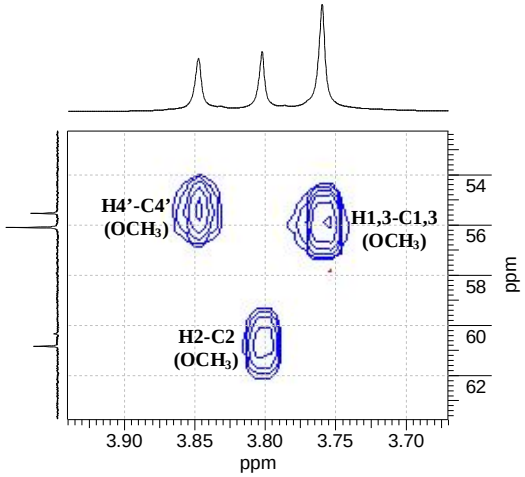
Date	05 May 2011 16:19:04	***Acquisition Time (sec)***	(0.0544, 0.3981)
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-64P\5\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	4	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hsqcetgp
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 2572.02)
Temperature (degree C)	27.000		



Espectro 182 – Espectro de gHSQC de **5** em $CDCl_3$.

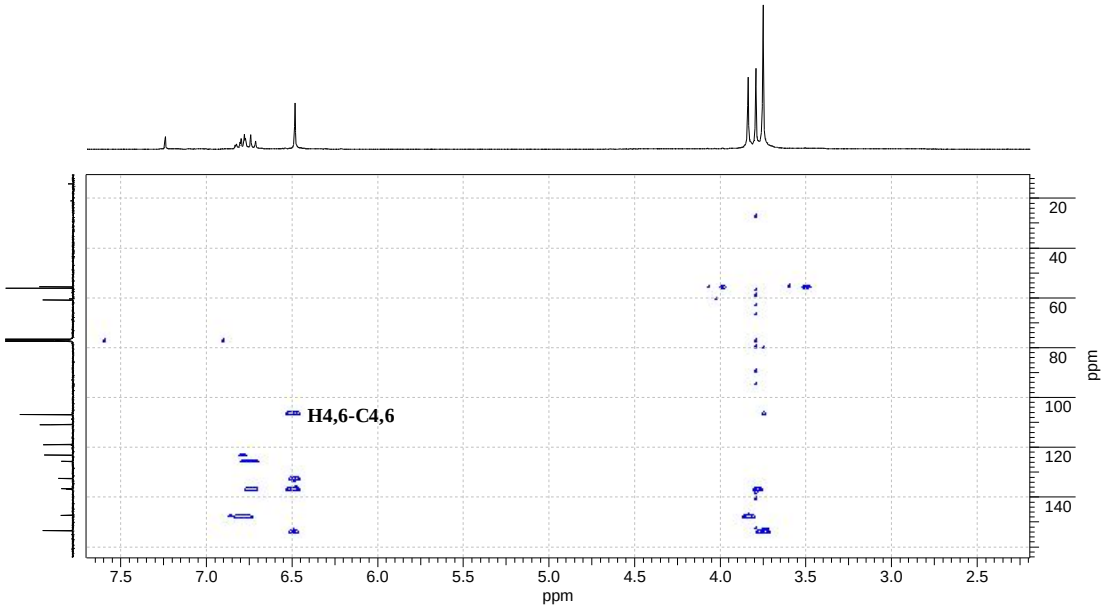


Espectro 183 – Ampliação do espectro de gHSQC de **5** em $CDCl_3$.

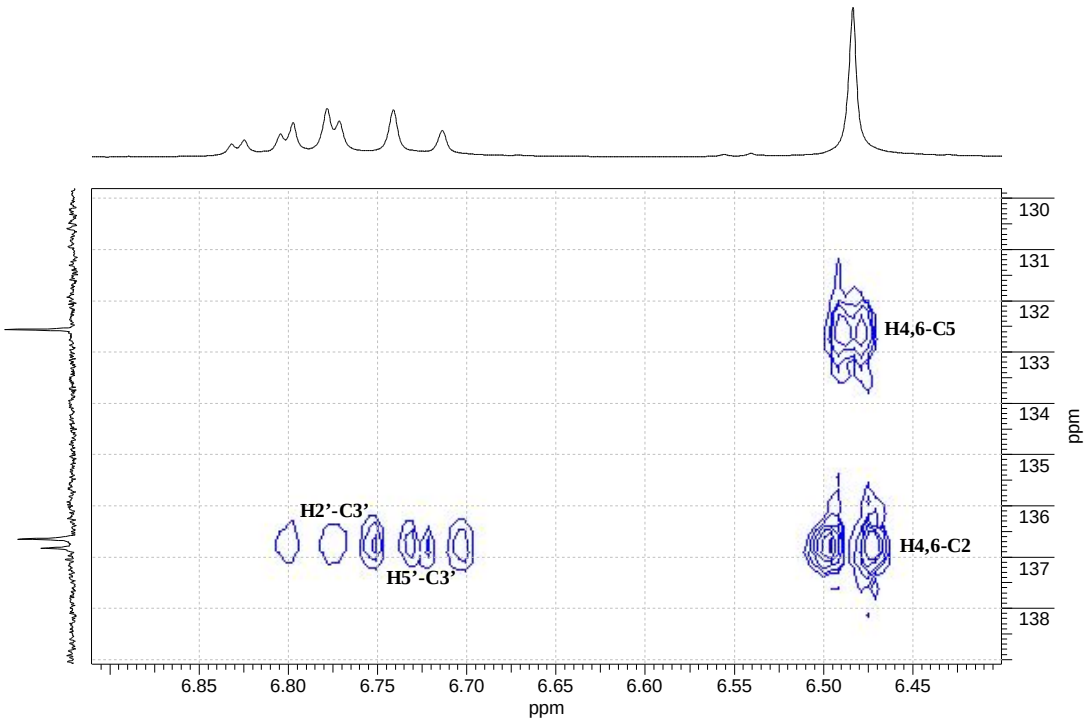


Espectro 184 – Ampliação do espectro de gHSQC de **5** em $CDCl_3$.

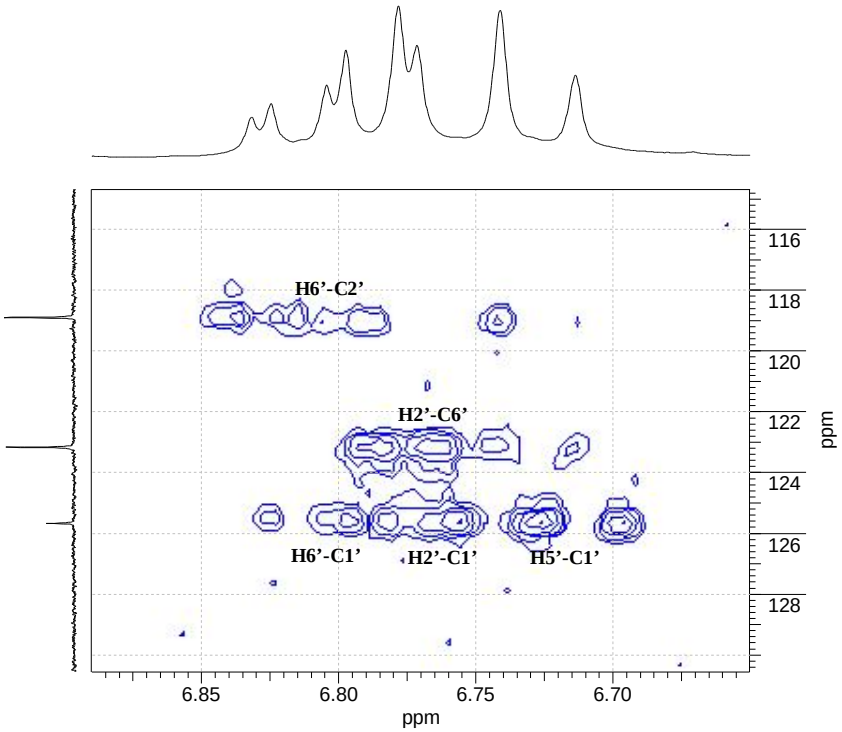
Acquisition Time (sec)	(0.0544, 0.7963)	***Comment***	HMBCGP	***Date***	05 May 2011 17:19:56
File Name	C:\Users\Particular\Documents\Edson\Doutorado\RMN após intercambio\EAS-64P\6\pdata\1\2rr				
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)	***Number of Transients***	4
Original Points Count	(1024, 2048)	***Points Count***	(1024, 2048)	***Pulse Sequence***	hmbcgplpndqf
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(18832.39, 2572.02)	***Temperature (degree C)***	27.000



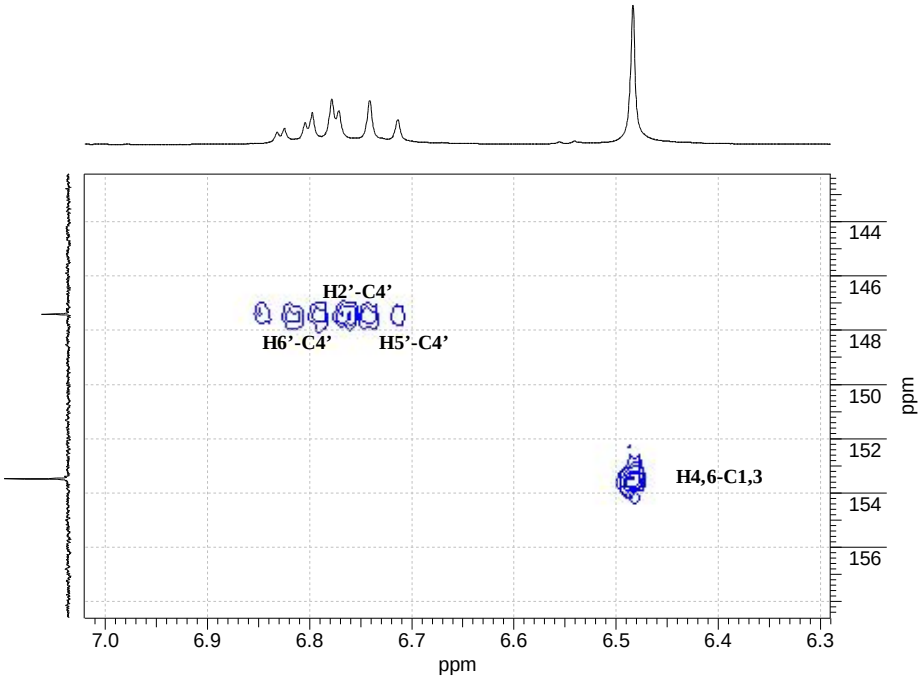
Espectro 185 – Espectro de gHMBC de **5** em $CDCl_3$.



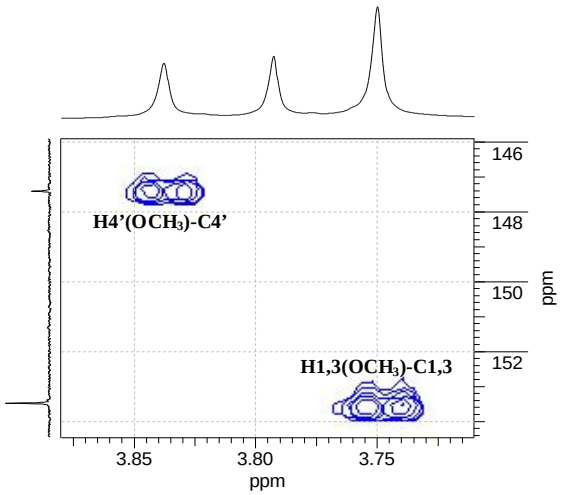
Espectro 186 – Ampliação do espectro de gHMBC de **5** em $CDCl_3$.



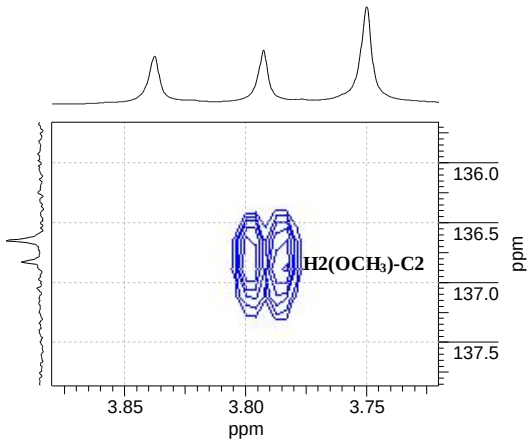
Espectro 187 – Ampliação do espectro de gHMBC de **5** em $CDCl_3$.



Espectro 188 – Ampliação do espectro de gHMBC de **5**.

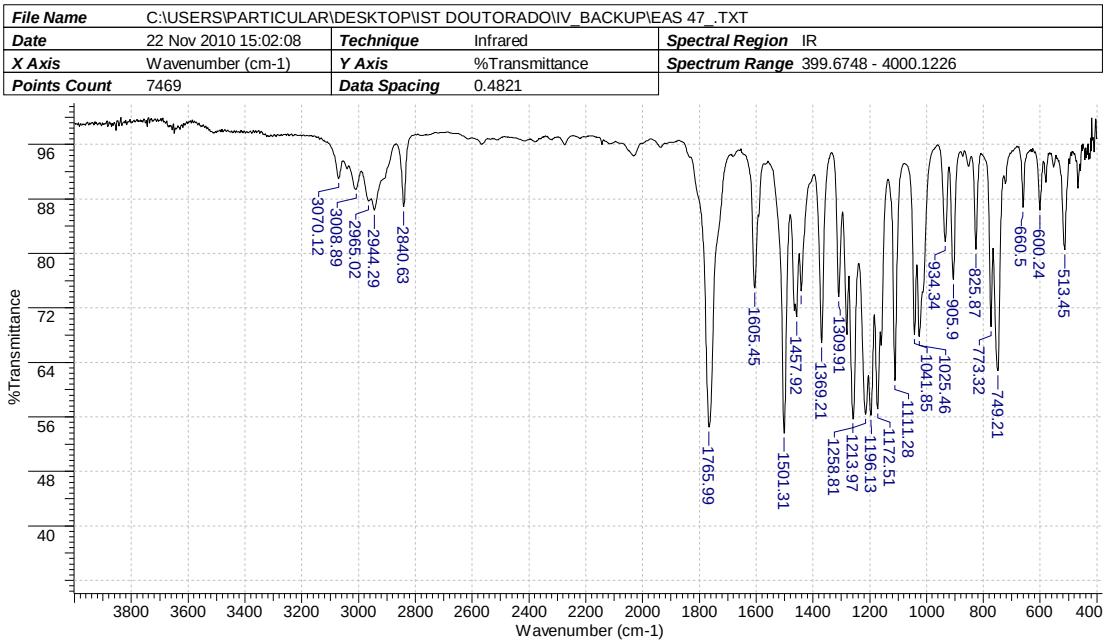


Espectro 189 – Ampliação de espectro de gHMBC de **5** em $CDCl_3$.

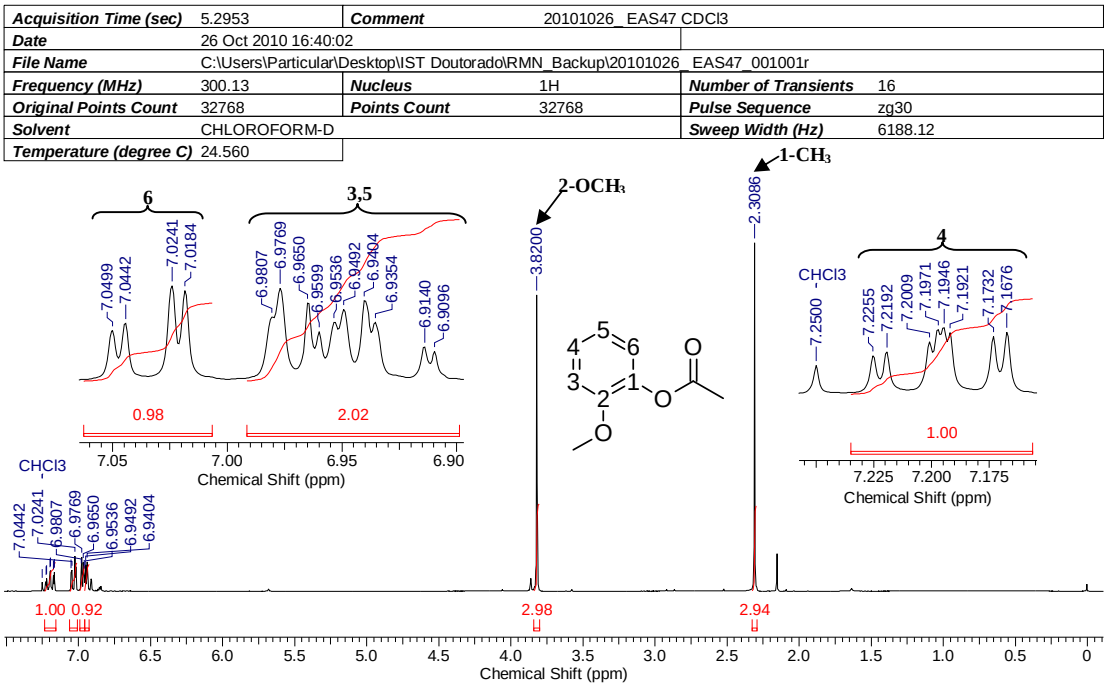


Espectro 190 – Ampliação de espectro de gHMBC de **5** em $CDCl_3$.

8.33. Acetato de 2-metoxifenila (55)

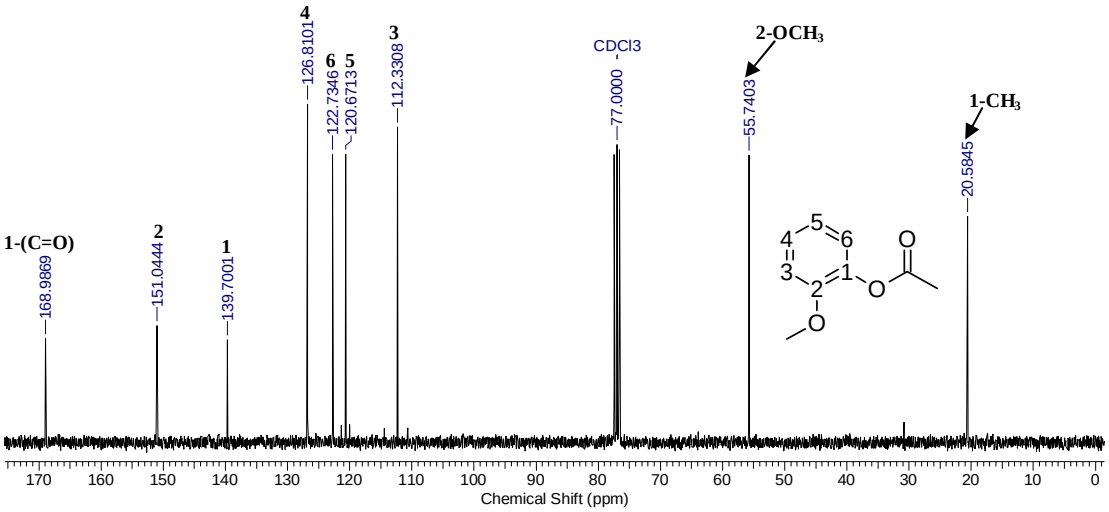


Espectro 191 – Espectro de IV (filme) de **55**.



Espectro 192 – Espectro de RMN de ^{1}H de **55** em $CDCl_3$.

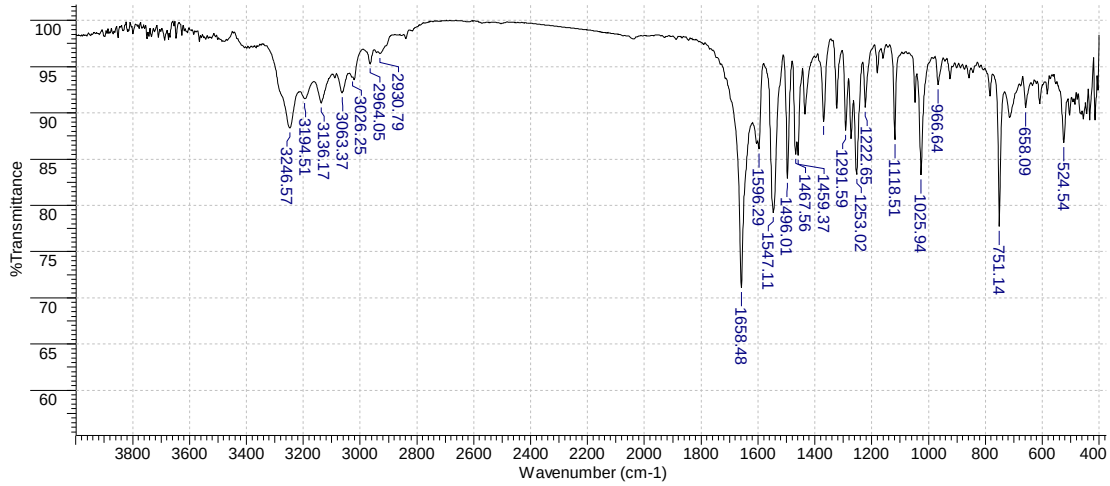
Acquisition Time (sec)	1.8175	***Comment***	20101026_EAS47 CDCl3		
Date	26 Oct 2010 14:53:36				
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN_Backup\20101026_EAS47_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	100
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18028.85	***Temperature (degree C)***	25.060



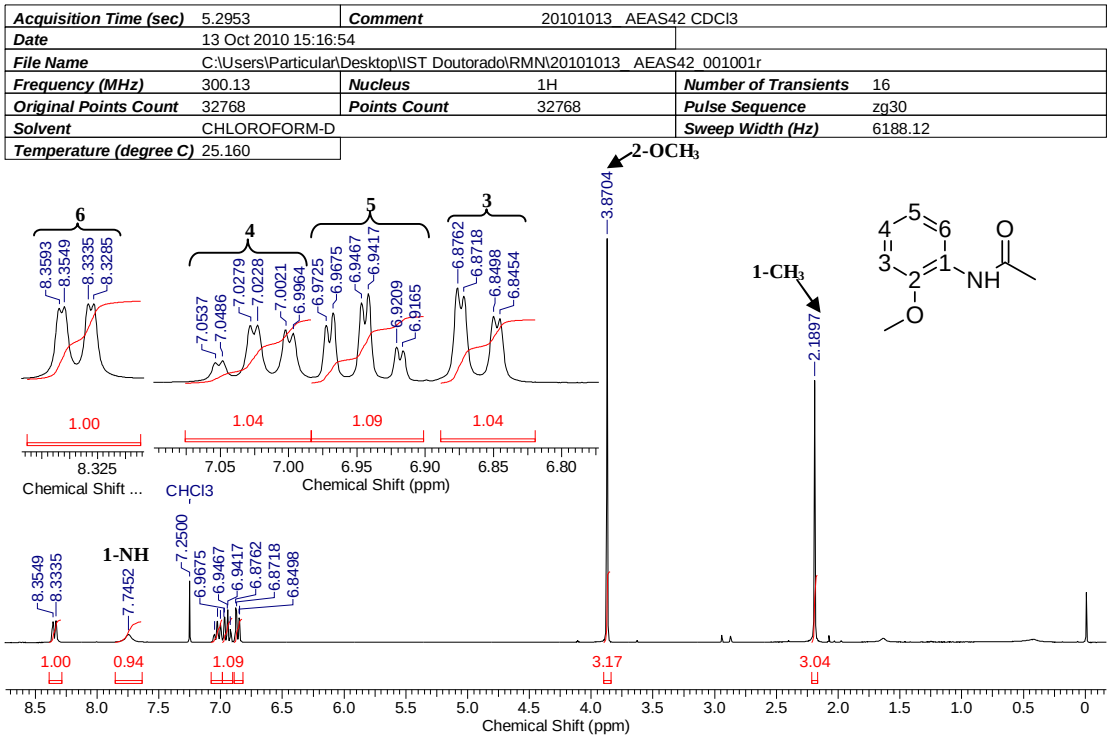
Espectro 193 – Espectro de RMN de ^{13}C de **55** em $CDCl_3$.

8.34. *N*-(2-metoxifenil)acetamida (58)

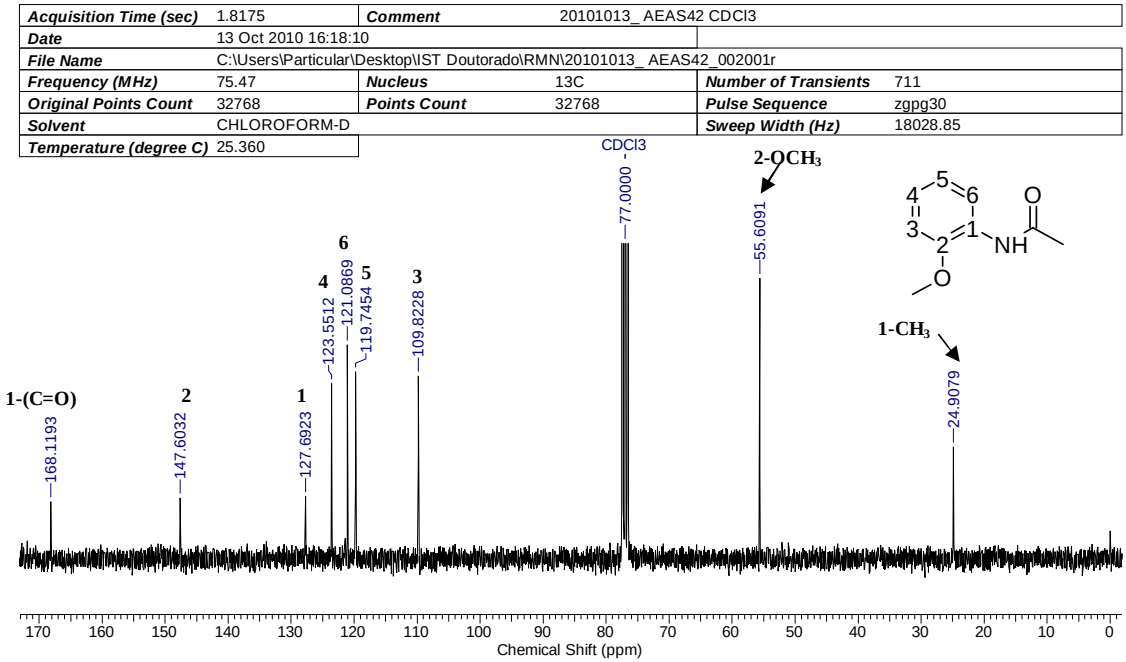
File Name	C:\USERS\PARTICULAR\DESKTOP\IST DOUTORADO\IV_BACKUP\EAS 42_.TXT				
Date	23 Nov 2010 11:01:34	***Technique***	Infrared	***Spectral Region***	IR
X Axis	Wavenumber (cm-1)	***Y Axis***	%Transmittance	***Spectrum Range***	399.6748 - 4000.1226
Points Count	7469	***Data Spacing***	0.4821		



Espectro194 – Espectro de IV (KBr) de **58**.



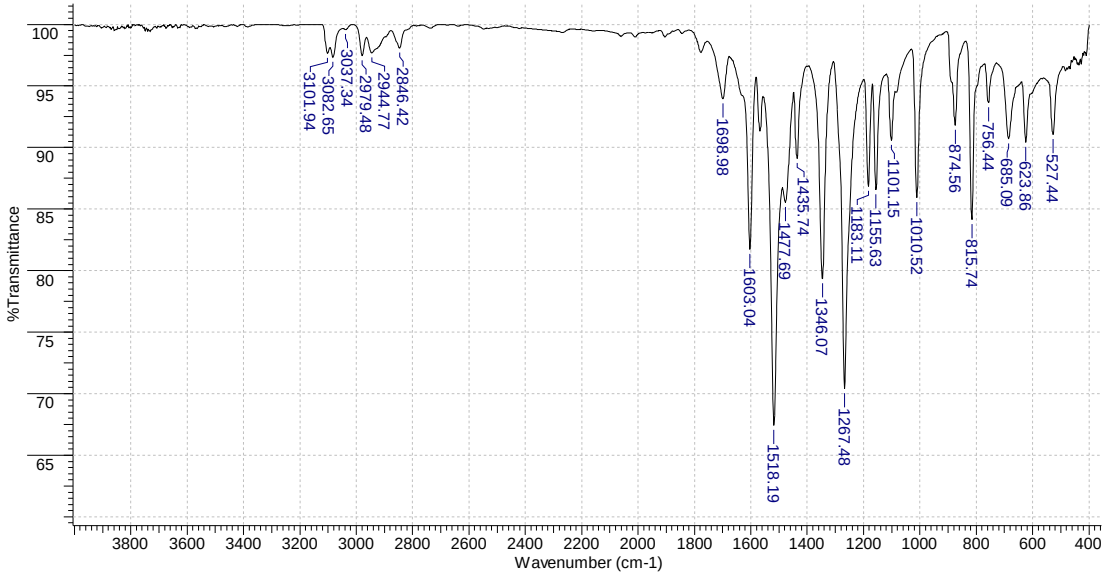
Espectro 195 – Espectro de RMN de ^{1}H de **58** em $CDCl_3$.



Espectro 196 – Espectro de RMN de ^{13}C de **58** em $CDCl_3$.

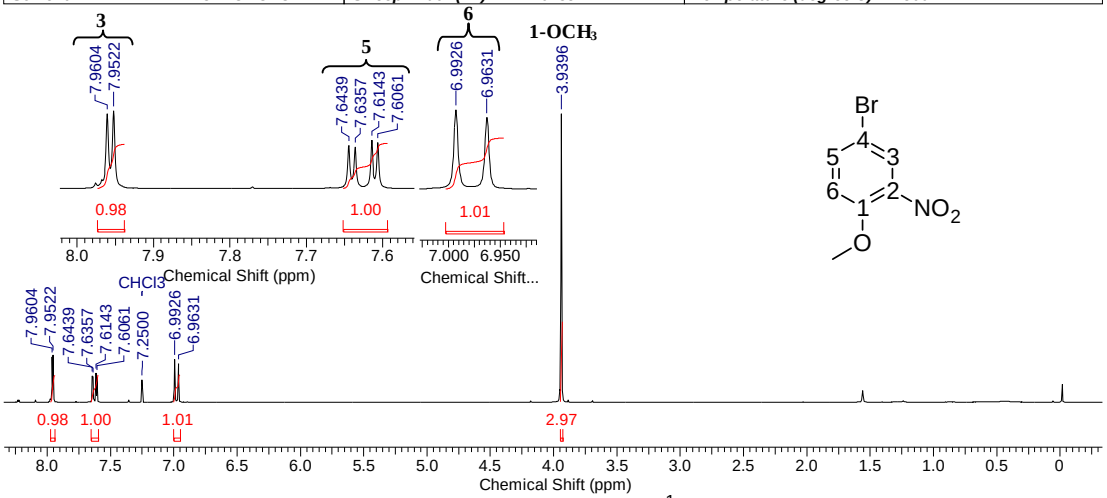
8.35. 4-bromo-1-metoxi-2-nitrobeneno (60)

File Name	C:\USERS\PARTICULAR\DESKTOP\IST DOUTORADO\IV_BACKUP\EAS 52_.TXT				
Date	22 Nov 2010 16:39:02	***Technique***	Infrared	***Spectral Region***	IR
X Axis	Wavenumber (cm-1)	***Y Axis***	%Transmittance	***Spectrum Range***	399.6748 - 4000.1226
Points Count	7469	***Data Spacing***	0.4821		



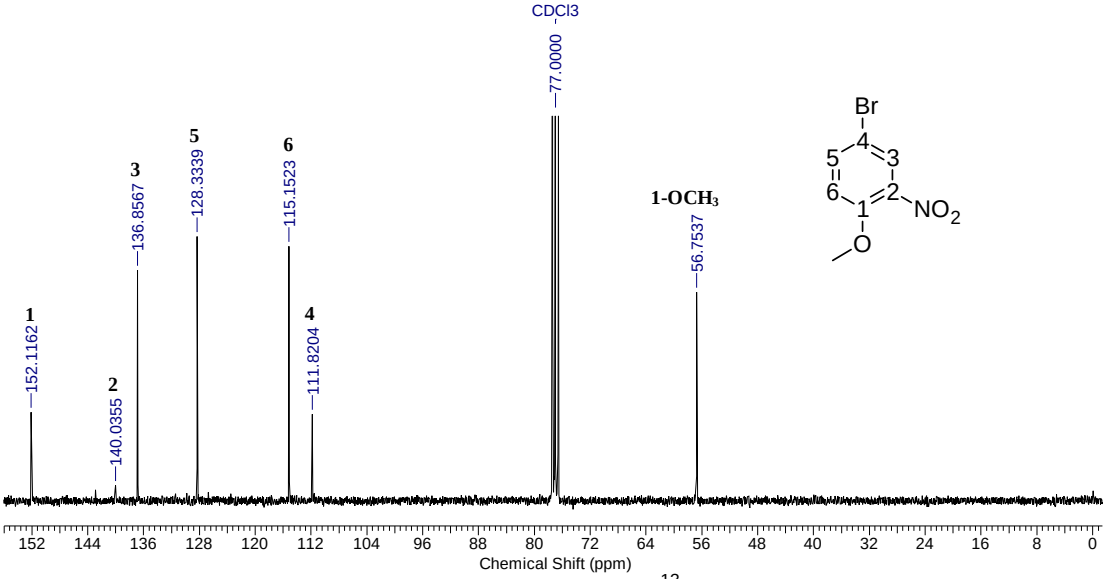
Espectro 197 – Espectro de IV (KBr) de **60**.

Acquisition Time (sec)	5.2953	***Comment***	20101103_ EAS53B CDCl3		
Date	03 Nov 2010 15:06:48				
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN_Backup\20101103_ EAS53B_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	16
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	6188.12	***Temperature (degree C)***	24.360



Espectro 198 – Espectro de RMN de ^{1}H de **60** em $CDCl_3$.

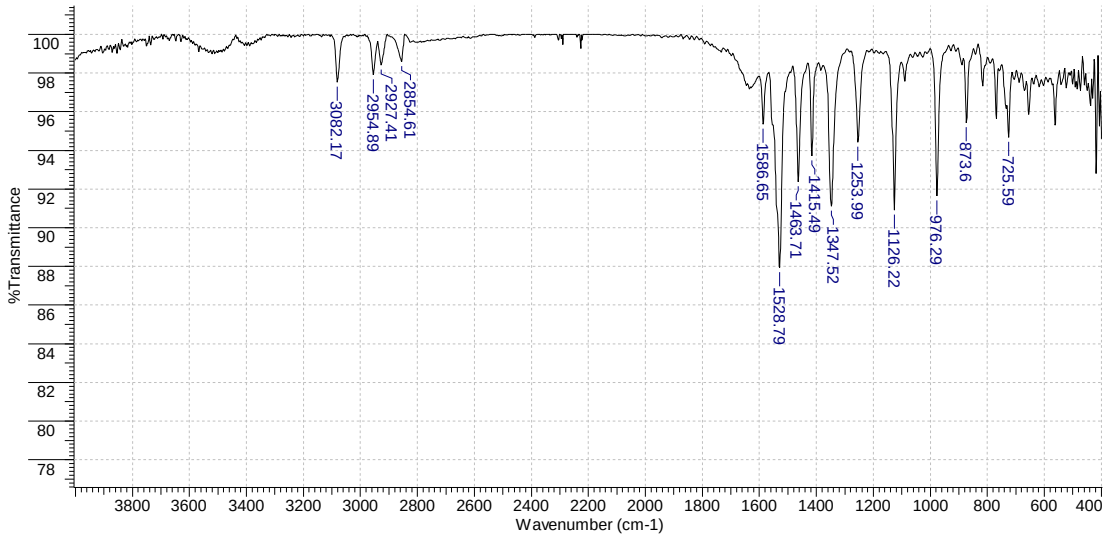
Acquisition Time (sec)	1.8175	***Comment***	20101103_ EAS53B CDCl3		
Date	03 Nov 2010 16:20:48				
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN_Backup\20101103_ EAS53B_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	1024
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18028.85	***Temperature (degree C)***	24.860



Espectro 199 – Espectro de RMN de ^{13}C de **60** em $CDCl_3$.

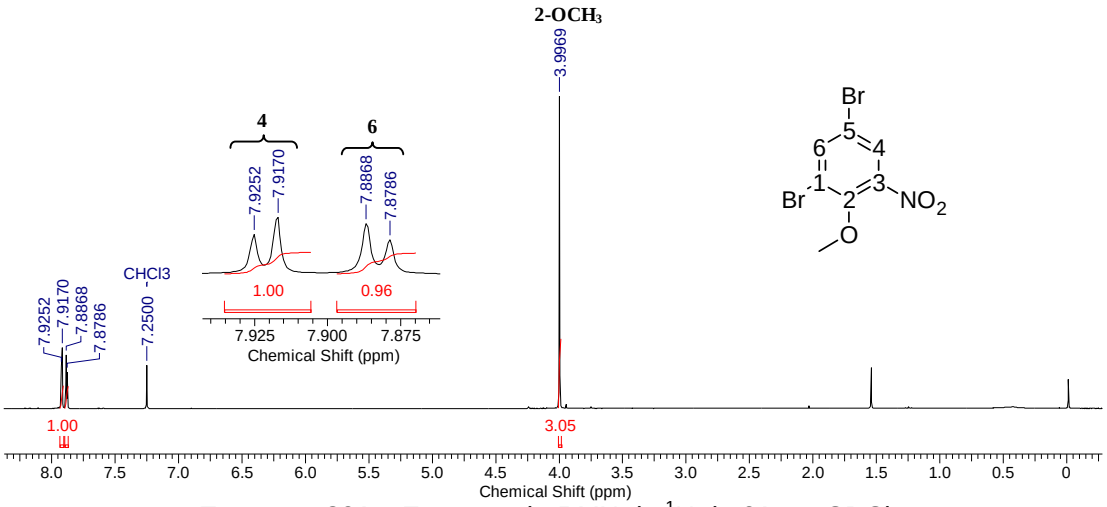
8.36. 1,5-dibromo-2-metoxi-3-nitrobenzeno (61)

File Name	C:\USERS\PARTICULAR\DESKTOP\IST DOUTORADO\IV_BACKUP\EAS 53 D_.TXT				
Date	23 Nov 2010 11:56:14	***Technique***	Infrared	***Spectral Region***	IR
X Axis	Wavenumber (cm-1)	***Y Axis***	%Transmittance	***Spectrum Range***	399.6748 - 4000.1226
Points Count	7469	***Data Spacing***	0.4821		



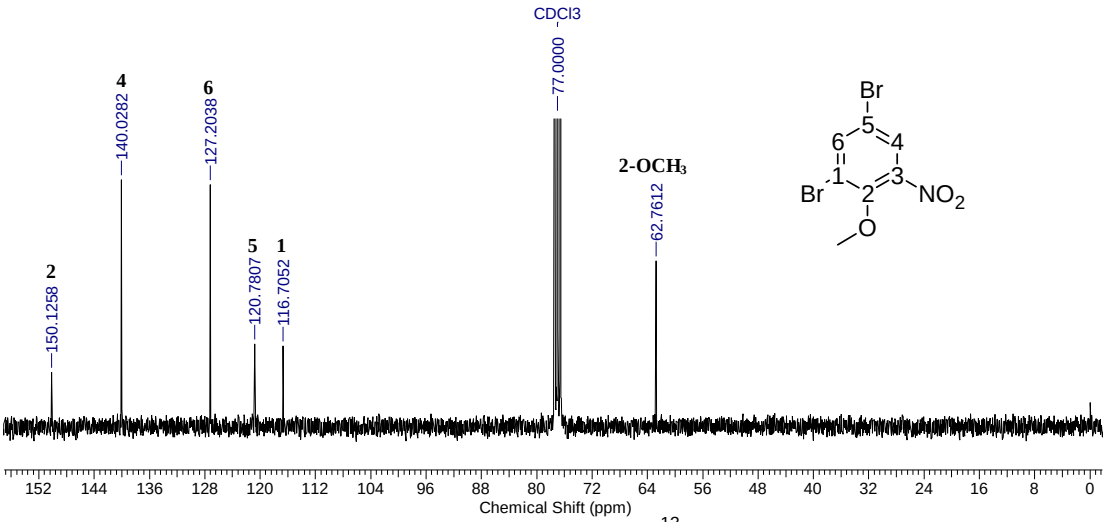
Espectro 200 – Espectro de IV (KBr) de **61**.

Acquisition Time (sec)	5.2953	***Comment***	20101103_ EAS53D CDCl3		
Date	03 Nov 2010 16:29:54				
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN_Backup\300\20101103_ EAS53D_001001r				
Frequency (MHz)	300.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	16
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	6188.12	***Temperature (degree C)***	24.560



Espectro 201 – Espectro de RMN de ^{1}H de **61** em $CDCl_3$.

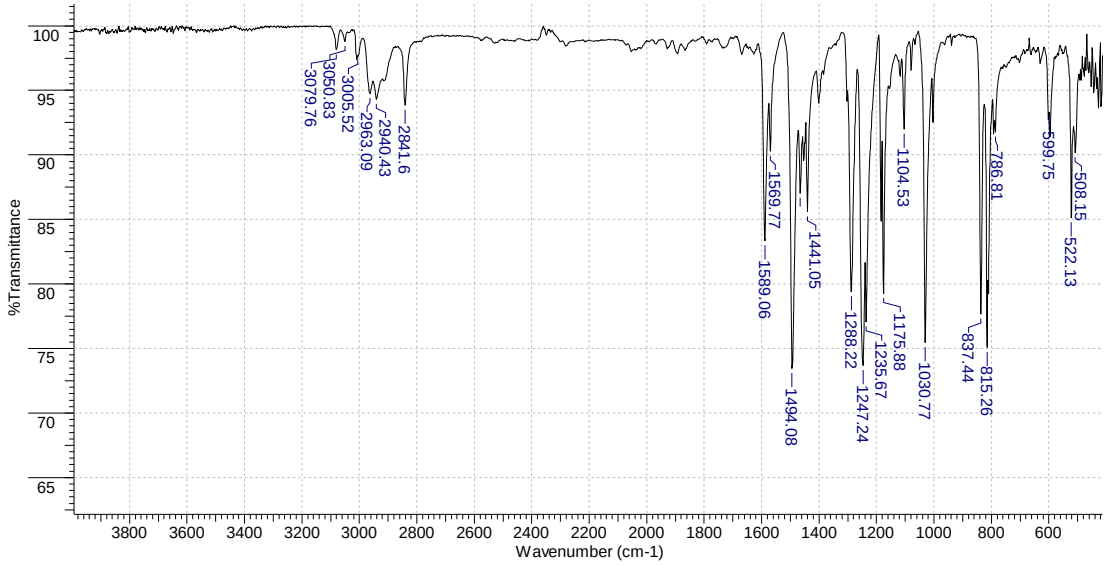
Acquisition Time (sec)	1.8175	***Comment***	20101103_ EAS53D CDCl3		
Date	03 Nov 2010 17:16:58				
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN_Backup\300\20101103_ EAS53D_002001r				
Frequency (MHz)	75.47	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	611
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18028.85	***Temperature (degree C)***	24.760



Espectro 202 – Espectro de RMN de ^{13}C de **61** em $CDCl_3$.

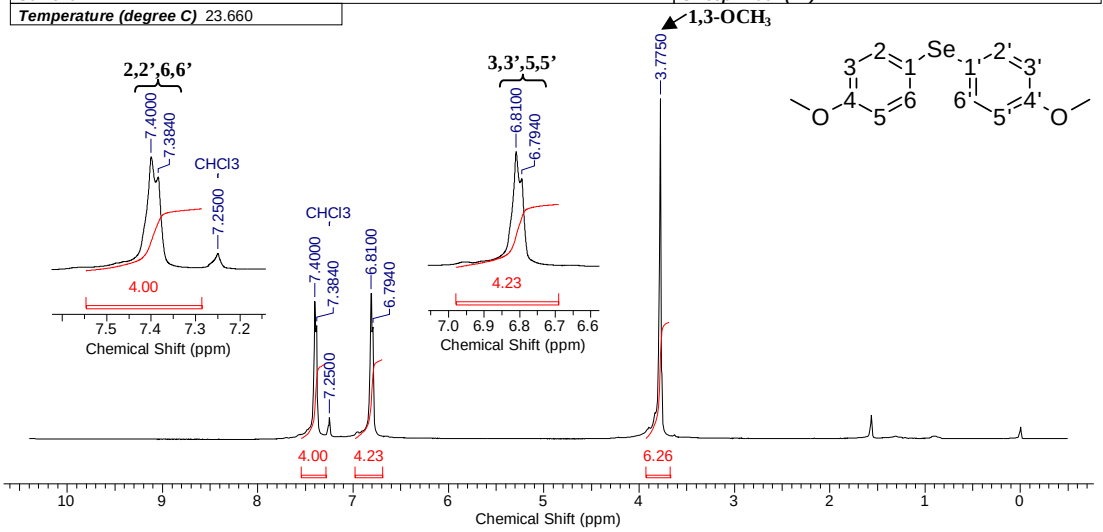
8.37. 1,1'-selenobis(4-metoxibenzeno) (64)

File Name	C:\USERS\PARTICULAR\DESKTOP\IST DOUTORADO\IV_BACKUP\EAS 41 B2_.TXT				
Date	22 Nov 2010 16:36:10	***Technique***	Infrared	***Spectral Region***	IR
X Axis	Wavenumber (cm-1)	***Y Axis***	%Transmittance	***Spectrum Range***	399.6748 - 4000.1226
Points Count	7469	***Data Spacing***	0.4821		



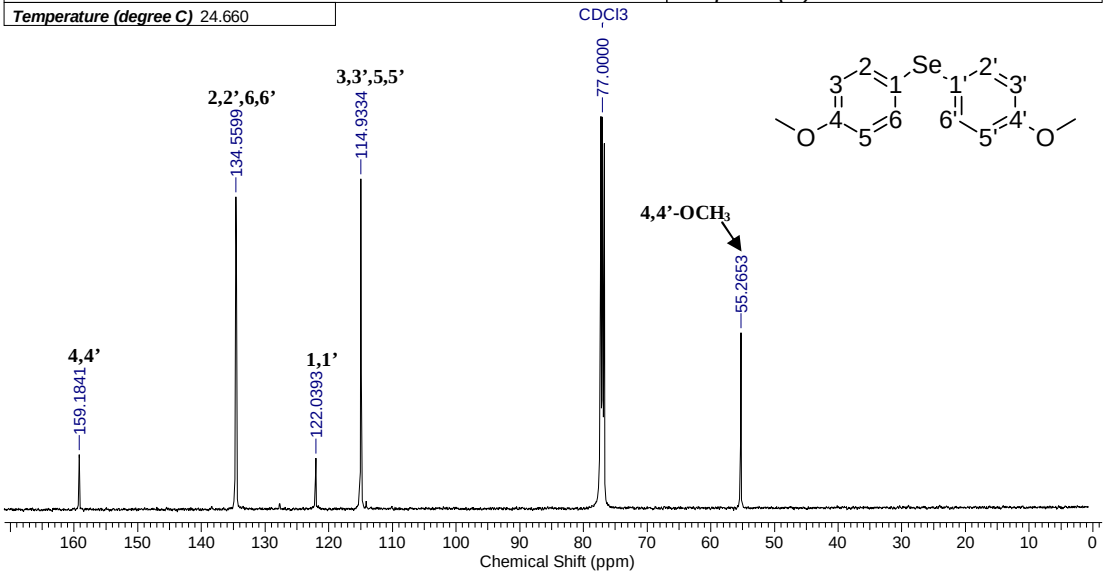
Espectro 203 – Espectro de IV (KBr) de **64**.

Acquisition Time (sec)	6.0118	***Comment***	20101006_EAS41B CDCl3		
Date	28 Mar 2011 15:22:14				
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN_Backup\500\EAS41B_001001r				
Frequency (MHz)	500.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	8
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	5450.58
Temperature (degree C)	23.660				



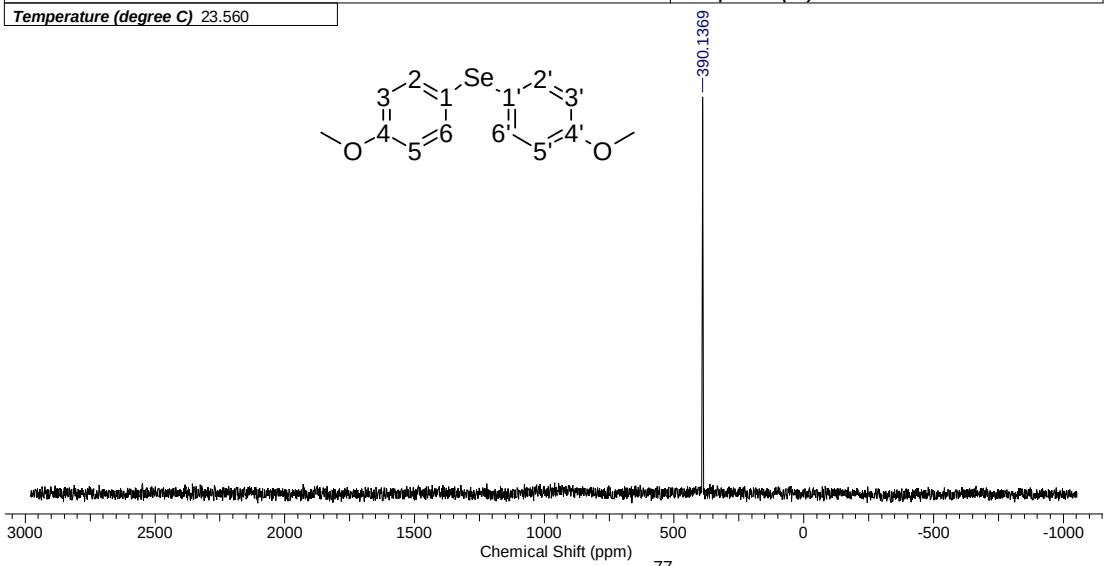
Espectro 204 – Espectro de RMN de ^{1}H de **64** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	1.0486	***Date***	28 Mar 2011 15:22:24		
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN_Backup\500\EAS41B_002001r				
Frequency (MHz)	125.76	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	3072
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	31250.00
Temperature (degree C)	24.660				



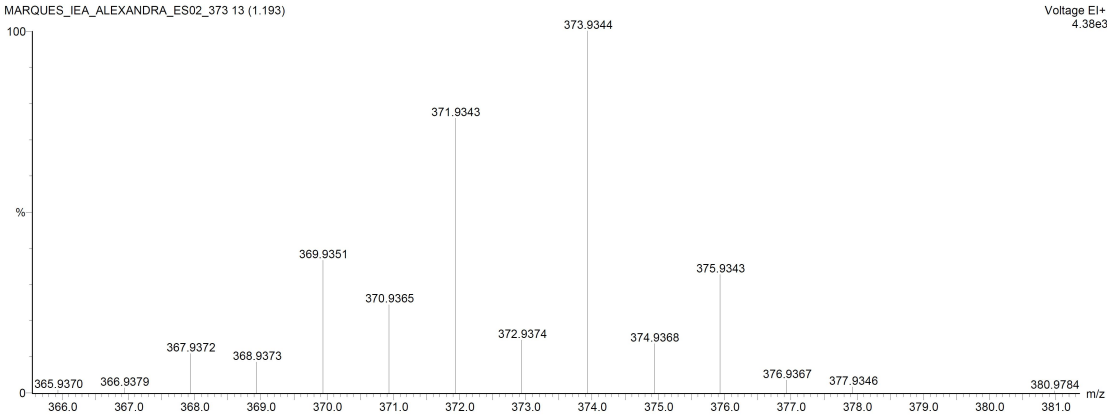
Espectro 205 – Espectro de RMN de ^{13}C de **64** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.1704	***Comment***	77Se NMR	***Date***	28 Mar 2011 15:23:12
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN_Backup\500\EAS41B_022001r				
Frequency (MHz)	95.38	***Nucleus***	UNKNOWN	***Number of Transients***	4689
Original Points Count	65536	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zgpg
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	384615.38
Temperature (degree C)	23.560				

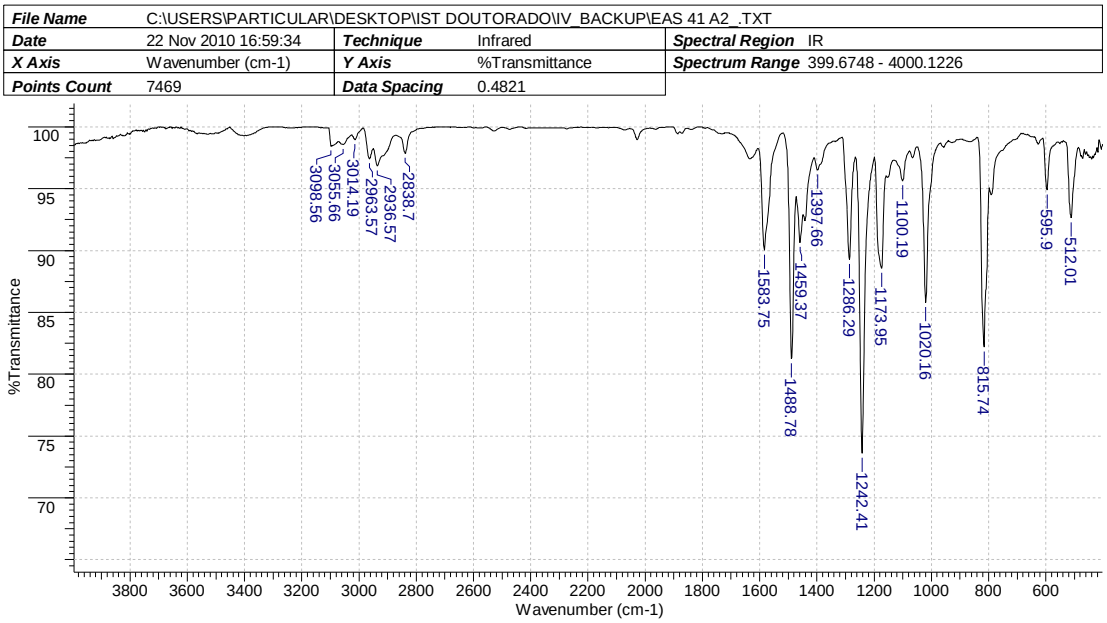


Espectro 206 – Espectro de RMN de ^{77}Se de **64** em $CDCl_3$.

8.38. bis(4-metoxifenil)diselano (65)

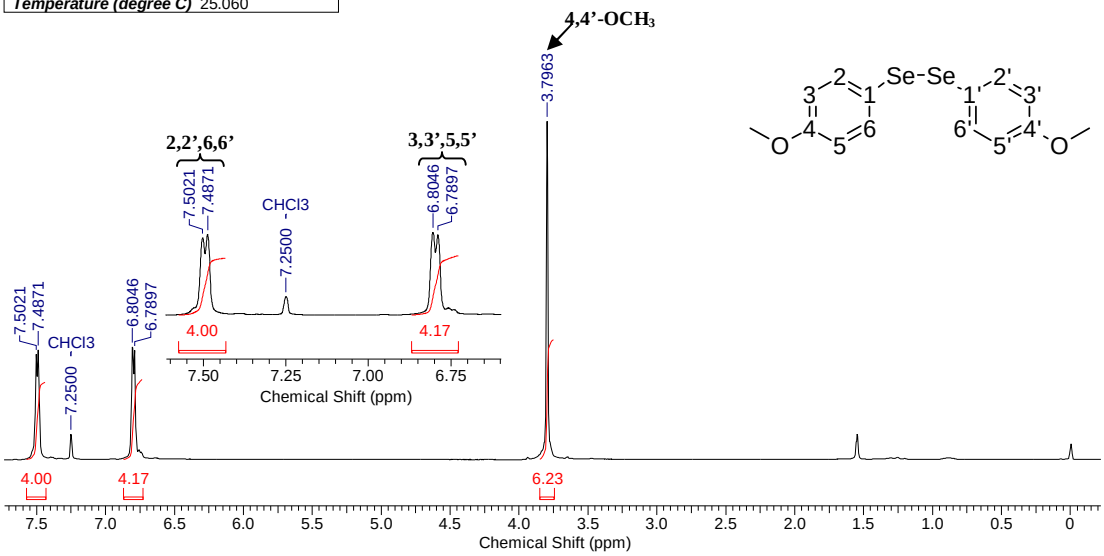


Espectro 207 – Espectro de massa de alta resolução para o diarildisselenado **65**, massa calculada: 373,9324, encontrada (HREI+): 373,9344 (100 %).



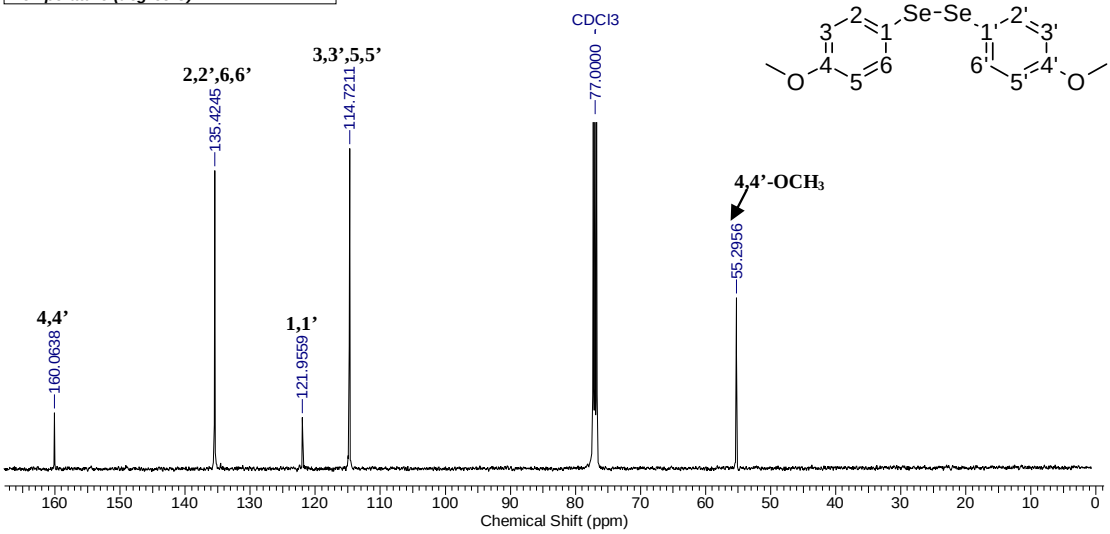
Espectro 208 – Espectro de IV (KBr) de **65**.

Acquisition Time (sec)	6.0118	***Comment***	20101006_EAS41A CDCl3		
Date	28 Mar 2011 15:24:04				
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN_Backup\500\EAS41A_001001r				
Frequency (MHz)	500.13	***Nucleus***	1H	***Number of Transients***	10
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zg30
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	5450.58
Temperature (degree C)	25.060				



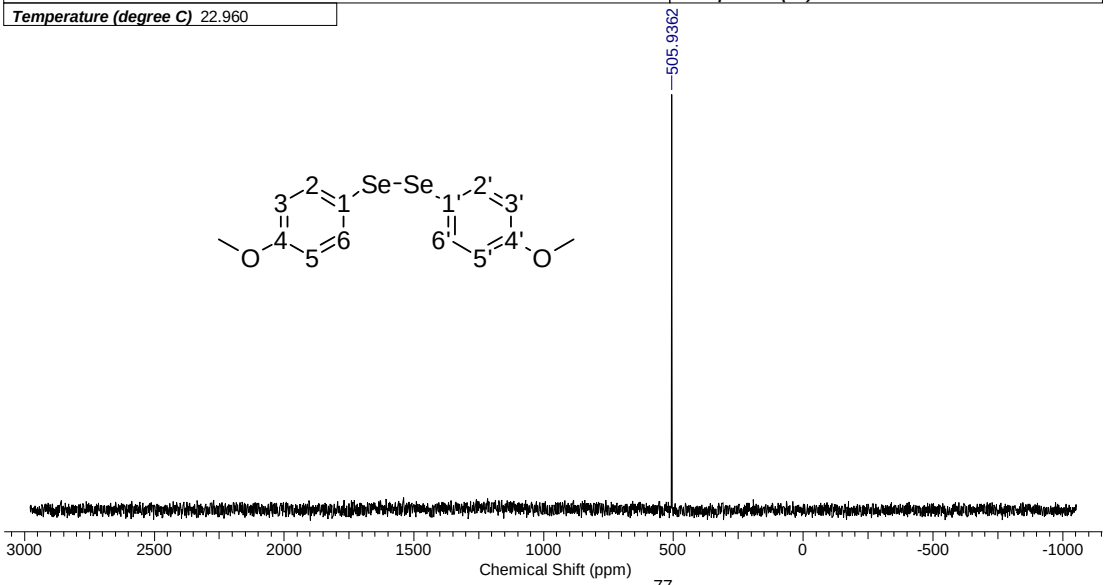
Espectro 209 – Espectro de RMN de ^{1}H de **65** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	1.0486	***Date***	28 Mar 2011 15:24:20		
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN_Backup\500\EAS41A_002001r				
Frequency (MHz)	125.76	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	1024
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	31250.00
Temperature (degree C)	25.560				



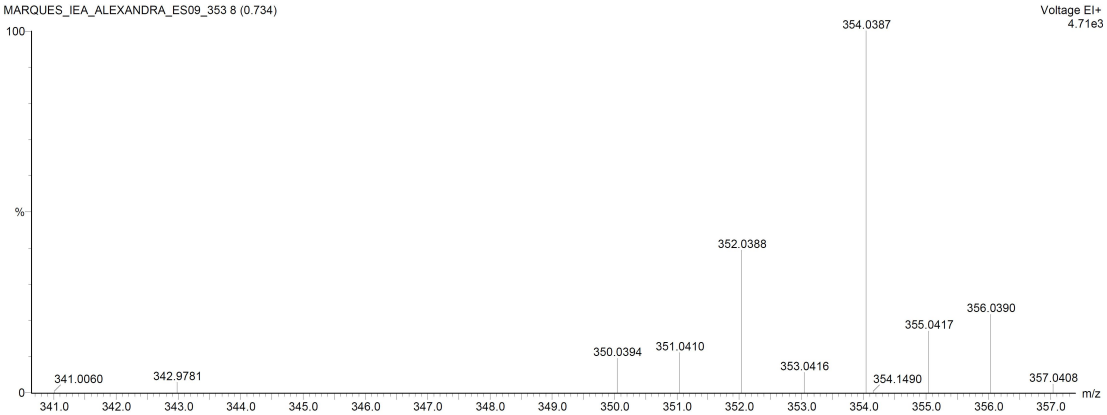
Espectro 210 – Espectro de RMN de ^{13}C de **65** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.1704	***Comment***	77Se NMR	***Date***	28 Mar 2011 15:26:02
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN_Backup\500\EAS41A_022001r				
Frequency (MHz)	95.38	***Nucleus***	UNKNOWN	***Number of Transients***	2163
Original Points Count	65536	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zgpg
Solvent	CHLOROFORM-D			***Sweep Width (Hz)***	384615.38
Temperature (degree C)	22.960				

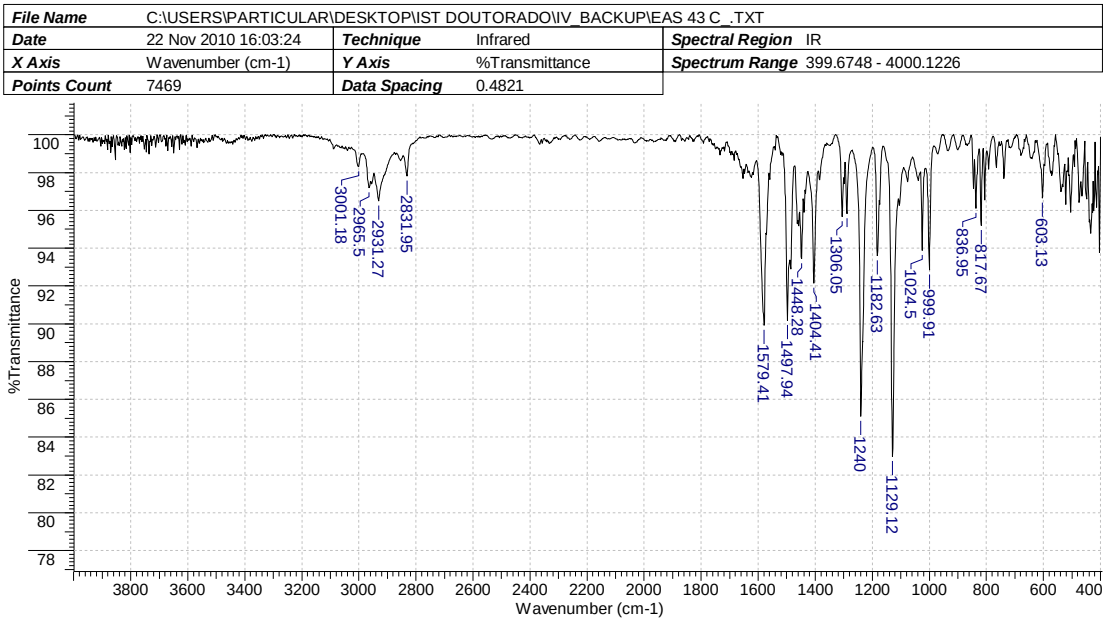


Espectro 211 – Espectro de RMN de ^{77}Se de **65** em $CDCl_3$.

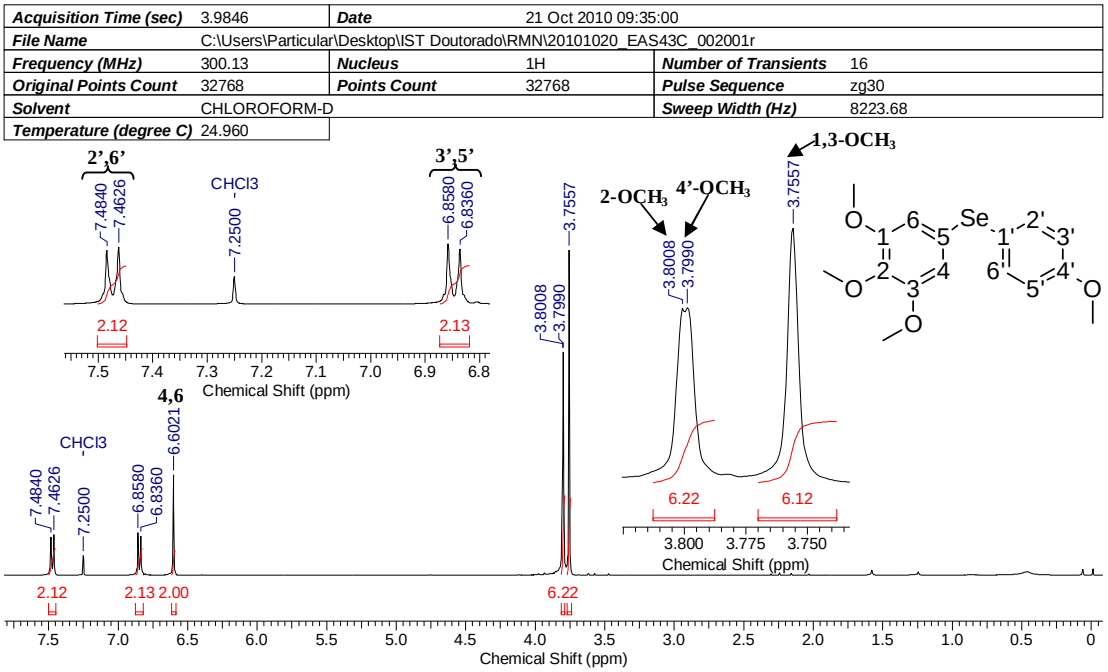
8.39. 1,2,3-trimetoxi-5[(4-metoxifenil)seleno]benzeno (6)



Espectro 212 – Espectro de massa de alta resolução para o diarilsselenado **6**, massa calculada: 354,0370, encontrada (HREI+): 354,0387 (100 %).

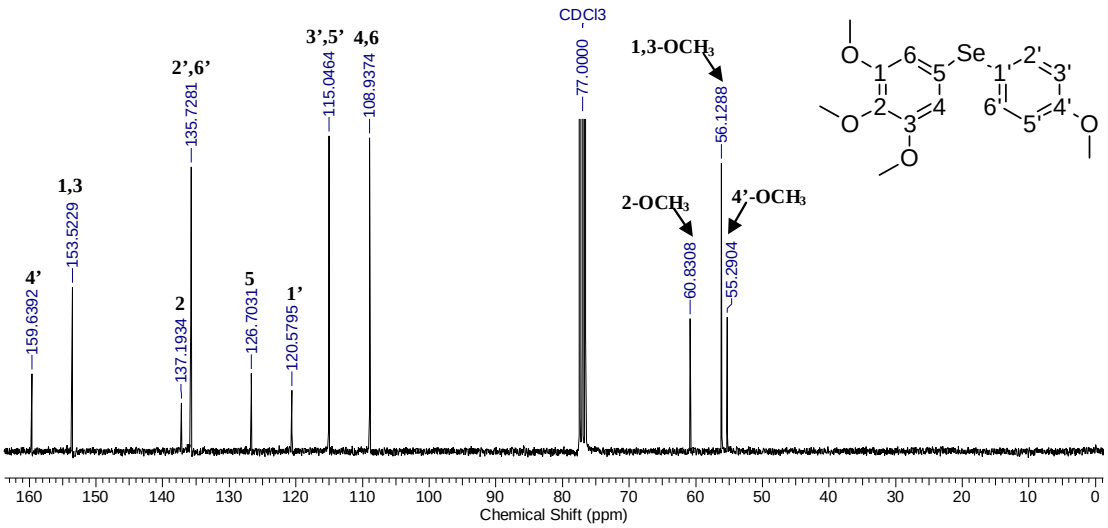


Espectro 213 – Espectro de IV (KBr) de **6**.



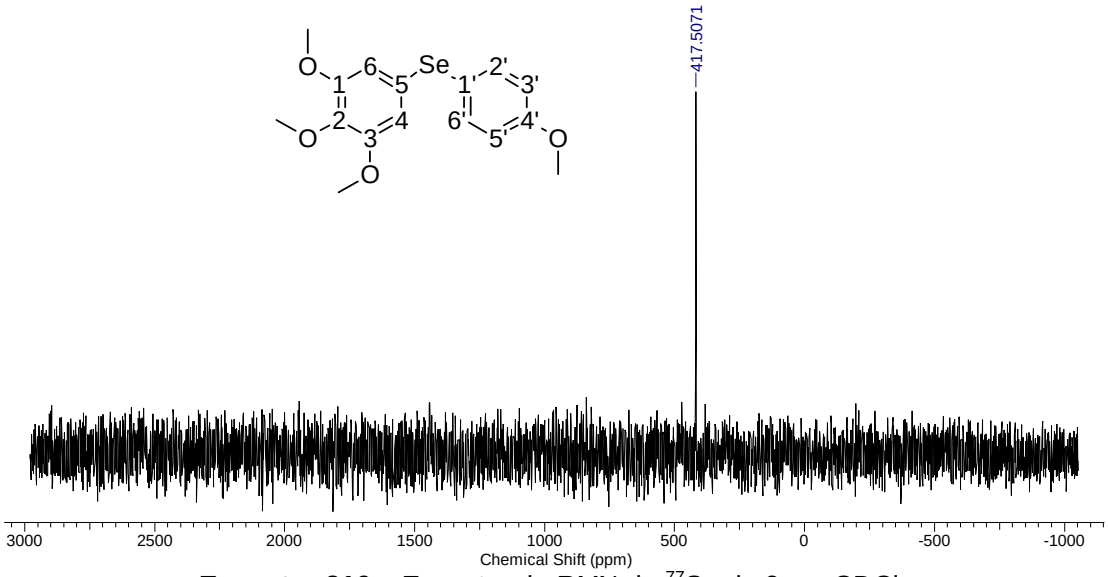
Espectro 214 – Espectro de RMN de ^{1}H de **6** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	1.8175	***Comment***	20101013_ AEAS43C CDCl3		
Date	13 Oct 2010 19:07:44				
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN\20101013_ AEAS43C\20101013_ AEAS43C_002000fid				
Frequency (MHz)	75.48	***Nucleus***	13C	***Number of Transients***	2048
Original Points Count	32768	***Points Count***	32768	***Pulse Sequence***	zgpg30
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	18028.85	***Temperature (degree C)***	25.660



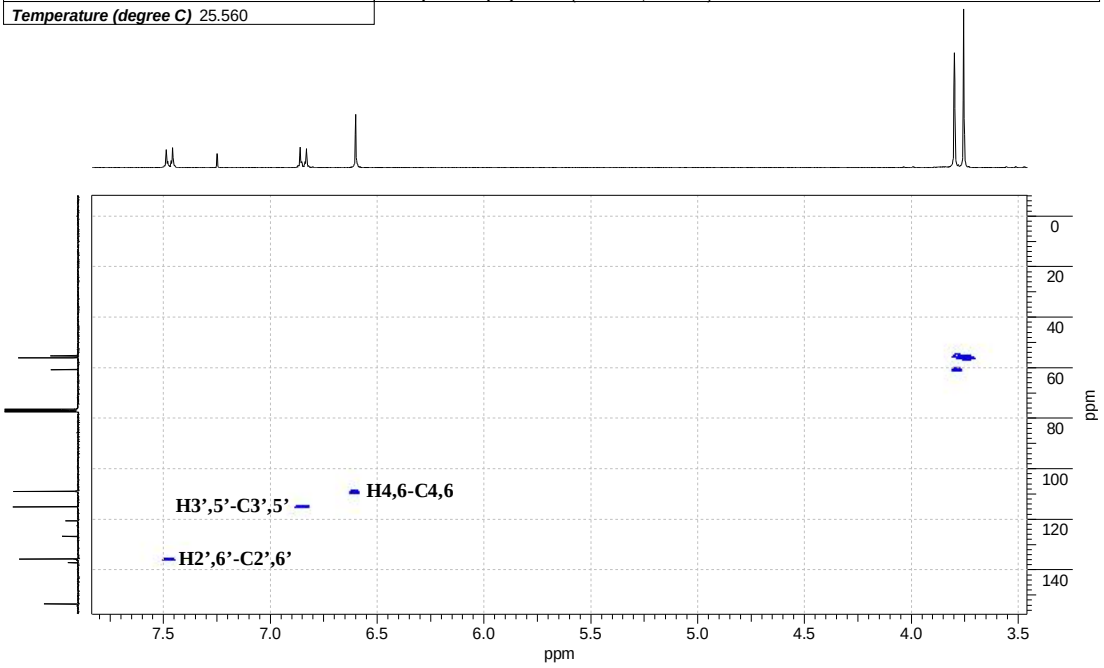
Espectro 215 – Espectro de RMN de ^{13}C de **6** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	0.1704	***Comment***	77Se NMR	***Date***	29 Mar 2011 09:54:22
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN_Backup\500\20101011_EAS43C_021001r				
Frequency (MHz)	95.38	***Nucleus***	UNKNOWN	***Number of Transients***	140
Original Points Count	65536	***Points Count***	65536	***Pulse Sequence***	zgpg
Solvent	CHLOROFORM-D	***Sweep Width (Hz)***	384615.38	***Temperature (degree C)***	24.860

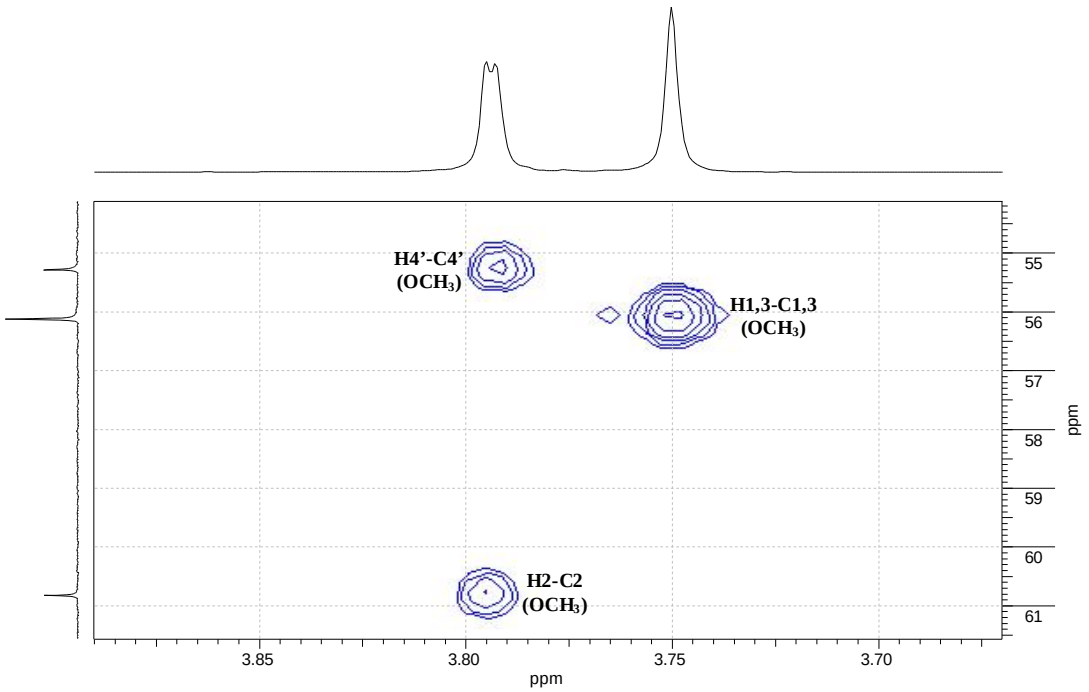


Espectro 216 – Espectro de RMN de ^{77}Se de **6** em $CDCl_3$.

Acquisition Time (sec)	(0.0819, 0.7795)	***Comment***	20101013_ AEAS43C CDCl3 300Mhz
Date	18 Oct 2010 16:43:52		
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN\20101013_ AEAS43C\3\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	16	***Original Points Count***	(1024, 1024)
Points Count	(1024, 1024)	***Pulse Sequence***	hsqcetgp
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(12501.35, 1313.72)
Temperature (degree C)	25.560		

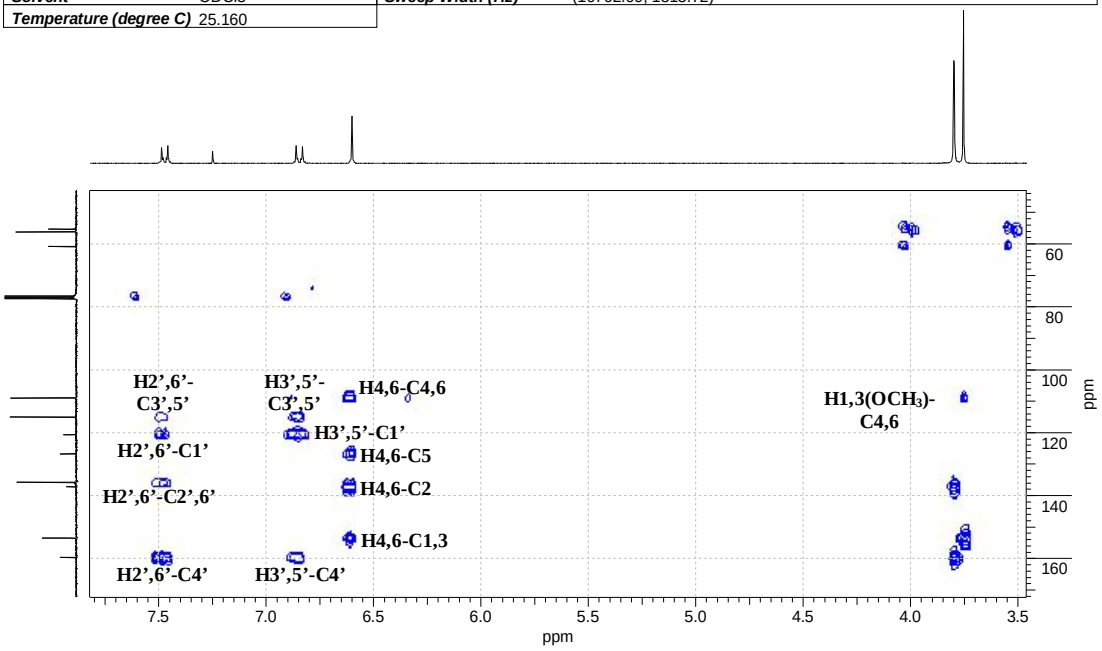


Espectro 217 – Espectro de gHSQC de **6** em $CDCl_3$.

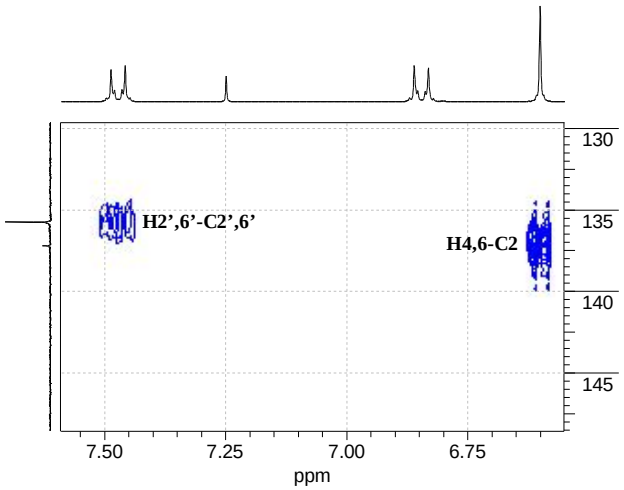


Espectro 218 – Ampliação do espectro de gHSQC de **6** em $CDCl_3$.

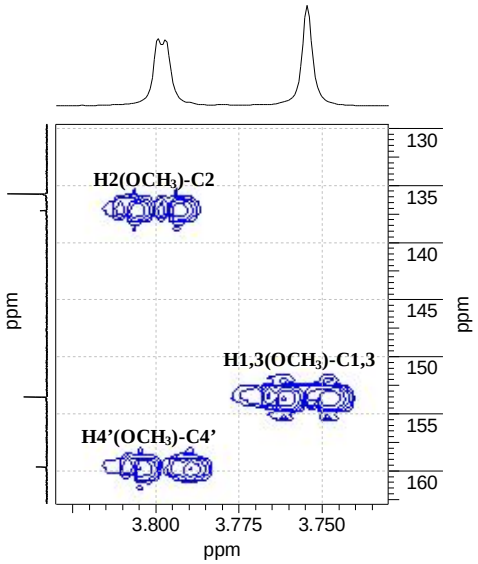
Acquisition Time (sec)	(0.0611, 1.5589)	***Comment***	20101013_ AEAS43C CDCl3 300Mhz
Date	18 Oct 2010 16:47:46		
File Name	C:\Users\Particular\Desktop\IST Doutorado\RMN\20101013_ AEAS43C\4\pdata\1\2rr		
Frequency (MHz)	(75.47, 300.13)	***Nucleus***	(13C, 1H)
Number of Transients	32	***Original Points Count***	(1024, 2048)
Points Count	(1024, 2048)	***Pulse Sequence***	hmbcgplpndqf
Solvent	CDCl3	***Sweep Width (Hz)***	(16762.69, 1313.72)
Temperature (degree C)	25.160		



Espectro 219 – Espectro de gHMBC de **6** em $CDCl_3$.



Espectro 220 – Ampliação do espectro de gHMBC de **6** em $CDCl_3$.



Espectro 221 – Ampliação do espectro de gHMBC de **6** em $CDCl_3$.