



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

CARLOS CANDIDO SANTOS JÚNIOR

**Planejamento, síntese e avaliação anti-*Plasmodium* de novos compostos
híbridos de quinolina-sulfonamidas**

RIO DE JANEIRO

2015

CARLOS CANDIDO SANTOS JÚNIOR

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de pós-
Graduação em Farmacologia e Química
Medicinal da Universidade Federal do
Rio de Janeiro, como parte dos requisitos
necessários à obtenção do título de
Mestre em Ciências Biológicas

Orientadores: Dra. Núbia Boechat
e Dr. Luiz Carlos da Silva Pinheiro

Rio de Janeiro

2015

Júnior, Carlos Candido Santos

. Rio de Janeiro: UFRJ/ICB, 2015.

Dissertação (mestrado) - UFRJ/ICB/Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, Rio de Janeiro, 2015

Orientadores: Dra. Nubia Boechat e Dr. Luiz Carlos da Silva Pinheiro

1. Malária. 2. Quinolina. 3. Atividade Anti- *Plasmodium falciparum* I. Boechat, Nubia & Pinheiro, Luiz Carlos da Silva II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Biomédicas, Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal. III. Título.

" Síntese e atividade antimalárica de novos compostos híbridos "

Carlos Candido Santos Junior

Orientadores:

Prof. Nubia Boechat

Prof. Luiz Carlos da Silva Pinheiro

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas (Farmacologia).

Aprovada por:



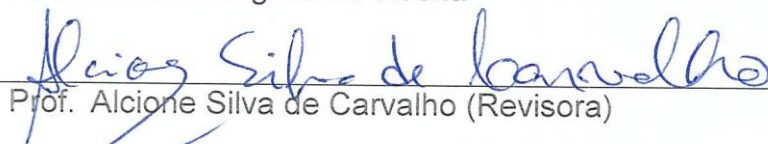
Prof. Carlos Alberto Manssour Fraga



Prof. Mariana Conceição de Souza



Prof. David Rodrigues da Rocha



Prof. Alcione Silva de Carvalho (Revisora)



Prof. Nubia Boechat (orientadora)



Prof. Luiz Carlos da Silva Pinheiro (coorientador)

Rio de Janeiro
26 de novembro de 2015

“Esta dissertação é dedicada aos meus pais Roseli e Carlos, que sempre me apoiaram e me incentivaram; aos meus avós maternos Jocélia e Américo e ao meu amado e querido irmão Caio, por toda paciência e por todos que acreditaram em mim.”

“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas Graças a Deus, não sou o que era antes”. (Marthin Luther King)

AGRADECIMENTOS

A Deus pelo dom da vida.

À Dra. Nubia pela orientação durante a realização deste trabalho, pela atenção e por todas as sugestões que foram fundamentais para o desenvolvimento do projeto.

Ao Dr. Luiz, meu “pai científico”, agradeço por ter me aceito como seu aluno desde a iniciação científica e agora como seu primeiro aluno de mestrado, pela orientação, incentivo, paciência, apoio, amizade, conselhos e ensinamentos. Sou imensamente grato por ter confiado e acreditado em mim.

A Msc. Maria de Lourdes pelo carinho, atenção, ajuda, amizade, conselhos e ensinamentos.

Ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro e ao Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos).

A CAPES pelo auxílio financeiro.

A FAPERJ pelo financiamento do projeto.

À Dra. Antoniana Ursine Krettli pela parceria e pela realização dos testes biológicos no Centro de Pesquisa René Rachou-CPqRR, Fiocruz.

À banca examinadora por terem aceitado prontamente o convite para fazerem parte importante neste trabalho. Muito obrigado.

À Dra. Alcione Silva de Carvalho por ter aceitado ser a revisora deste trabalho, além da atenção de sempre.

Ao Msc. João Mafra, a Msc. Paula Miranda pela amizade, compreensão, pelo incentivo e toda a ajuda.

Aos doutorandos Luis Filipe e Rita pelo auxílio, carinho, atenção, ajuda e momentos felizes.

Às mestrandas Flavia e Thais pelos conselhos, amizade e ajuda.

Às minhas amigas Bruna, Renata e Liviane, companheiras de mestrado, agradeço pelos estudos, conversas, alegrias, conselhos e pela amizade.

Aos amigos do laboratório e alunos de iniciação científica: Arlindo, Michele, Lívia, Natália (Natchê), Simone pela convivência e carinho.

À Lúcia pelo carinho e momentos de alegria.

À Dona Bruna, Elaine e Vanderléia pela ajuda e carinho.

Ao Carvalho por vigiar nossa segurança no laboratório, pelos toques e pela amizade.

Aos meus amigos do laboratório 2, em especial à Sandra, Carol, Débora, Samir, Liviane e Natalia.

À Central Analítica de Farmanguinhos, especialmente a Eliane (Lili) e Charles pela ajuda, por cada espectro e por todos os conselhos.

À Daiane secretária da Pós-Graduação.

A todos os professores do curso de Pós-Graduação, por todos os ensinamentos transmitidos e palavras de incentivo.

A todos que me ajudaram a concluir esta importante etapa da minha vida.

Aos meus grandes amigos Alan e Nélio.

E, por fim, agradeço às pessoas mais importantes da minha vida: meus pais Roseli e Carlos, que são os melhores pais do mundo; aos meus avós maternos Jocélia e Américo, que para mim são exemplos de vida; ao meu amado e querido irmão Caio, por cada palavra de apoio, carinho, paciência. Agradeço, sobretudo, por acreditarem em mim, por me incentivarem e confiarem que eu seria capaz de concluir mais este ciclo em minha vida. Amo vocês eternamente! Mais uma vez obrigado.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Malária no Brasil.....	1
1.2. Ciclo de Vida	2
1.3. Quimioterapia	3
1.3.1. Derivados Quinolínicos	4
1.3.2. Antifolatos	7
2. COMPOSTOS EM ESTUDOS NA FASE PRÉ-CLÍNICA E CLÍNICA COMO ANTIMALÁRICOS	10
2.1 Fase Pré-clínica.....	11
2.2 Fase I	13
2.3 Fase IIa	14
2.4 Fase IIb/III	16
3. TERAPIA COMBINADA PARA O TRATAMENTO DA MALÁRIA.....	17
4. COMPOSTOS HÍBRIDOS	25
5. JUSTIFICATIVA	32
6.OBJETIVO	32
7. PLANEJAMENTO.....	33
8. RESULTADOS E DISCUSSÕES	34
9. ATIVIDADE BIOLÓGICA	71
9.1. Atividade anti- <i>P. falciparum</i>	71
9.2. Atividade antimalárica frente ao <i>P. berghei</i>	73
10. CONCLUSÃO	76
11. EXPERIMENTAL	77
Referência Bibliográfica.....	95
Produções Bibliográficas	104

Índice de Figuras

Figura 1: Ciclo de vida do <i>P. falciparum</i>	3
Figura 2: Fármacos utilizados no tratamento da malária.....	4
Figura 3: Estrutura química do azul de metileno e do composto 15.....	5
Figura 4: Estrutura química da cloroquina, da pamaquina e da quinacrina.....	5
Figura 5: SAR estabelecido para as 4-aminoquinolinas.....	7
Figura 6: Estrutura química do ácido sulfanílico e da sulfanilamida.....	7
Figura 7: Estrutura química de alguns medicamentos que apresentam o grupamento sulfonamidas.....	8
Figura 8: Compostos contendo grupo sulfonamidas que apresenta atividade anti- <i>P. falciparum</i>	10
Figura 9: Compostos em fase pré-clínicos.....	13
Figura 10: Compostos em estudos clínicos de fase I.....	14
Figura 11: Compostos em estudos clínicos de fase IIa.....	16
Figura 12: Estrutura química da tafenoquina.....	16
Figura 13: Associação em DFC SP + CQ.....	17
Figura 14: Associação em DFC SP + AQ.....	18
Figura 15: Associação em DFC atemeter mais lumefantrina	19
Figura 16: Associação em DFC AS + AQ.....	19
Figura 17: Associação em DFC DHA + PPQ.....	20
Figura 18: Associação em DFC AS + MQ.....	20
Figura 19: Associação AS mais DFC de SP.....	21
Figura 20: Associação entre artesunato ou quinina mais antimicrobianos.....	21
Figura 21: Associação entre azitromicina mais cloroquina.....	22
Figura 22: Associação Co-trimexazol.....	23

Figura 23: Associação Pyramax.....	23
Figura 24: Associação Arco.....	24
Figura 25: Associação entre OZ277 mais piperquina	24
Figura 26: Estrutura química do composto 67	26
Figura 27: Estruturas químicas dos derivados 68 e 69	26
Figura 28: Estrutura química do composto 70	27
Figura 29: Estrutura química do composto 71	27
Figura 30: Estruturas químicas dos derivados 72 e 73	28
Figura 31: Estruturas químicas dos derivados 74 e 75 com espaçadores variando de 2 e 3 carbonos metilénicos.....	29
Figura 32: Estrutura química do composto 76	29
Figura 33: Estrutura química do composto 77	30
Figura 34: Estrutura química do composto 78 e 78a	30
Figura 35: Sal híbrido entre mefloquina e artemisinina MEFAS.....	31
Figura 36: Derivados <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)amino)alquil)benzenossulfonamidas 84-98	32
Figura 37: Planejamento dos derivados 84-98	33
Figura 38: Estrutura dos derivados mais ativos 93, 95, 96 e 98	73
Figura 39: Procedimento geral para a síntese das para a preparação dos intermediários 81-83	78
Figura 40: Procedimento geral para a síntese dos produtos finais 84-98	80

Índice de Tabelas

Tabela 1: Rendimento, ponto de fusão e infravermelho dos intermediários 81-83	35
Tabela 2: Dados de RMN unidimensional de ^1H (400,00 MHz) dos intermediários 81-83 em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) estão expressas em Hz.	38
Tabela 3: Dados de RMN unidimensional de ^{13}C (100,00 MHz) dos intermediários 81-83 em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos estão em δ (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	39
Tabela 4: Rendimento, ponto de fusão e dados de infravermelho dos derivados 84-88	41
Tabela 5: Dados de RMN unidimensional de ^1H (400,00 MHz) dos derivados 84-88 em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) estão expressas em Hz.	48
Tabela 6: Dados de RMN unidimensional de ^{13}C (100,00 MHz) dos derivados 84-88 em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos estão em δ (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	49
Tabela 7: Rendimento, ponto de fusão e dados de infravermelho dos derivados 89-93	51
Tabela 8: Dados de RMN unidimensional de ^1H (400,00 MHz) dos derivados 89-93 em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos estão em δ (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) estão expressas em Hz.	58
Tabela 9: Dados de RMN unidimensional de ^{13}C (100,00 MHz) dos derivados 89-93 em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos estão em δ (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hz.....	59
Tabela 10: Rendimento, ponto de fusão e dados de infravermelho dos derivados 89-93	61
Tabela 11: Dados de RMN unidimensional de ^1H (400,00 MHz) dos derivados 89-93 em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos estão em δ (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) estão expressas em Hz.	69

Tabela 12: Dados de RMN unidimensional de ¹³ C (100,00 MHz) dos derivados 94-98 em DMSO-d ₆ . Os deslocamentos químicos estão em δ (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (<i>J</i>) em Hz.....	70
Tabela 13: Dados de espectrometria de massas de alta resolução dos derivados (84-98).....	71
Tabela 14: Resultado da atividade <i>in vitro</i> dos derivados 84-98 anti- <i>P. falciparum</i> frente cepas W2 CQR apresentando IC ₅₀ , MDL ₅₀ , IS.	72
Tabela 15: Resultados da redução da parasitemia dos derivados (93, 95, 96 e 98) frente ao <i>P. berghei</i> após o 5º e o 7º dia de inoculação.	75

Índice de Esquemas

Esquema 1: Síntese dos intermediários N^1 -(7-cloroquinolin-4-il)alquildiaminas (81-83).	34
Esquema 2: Síntese dos derivados N -(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)benzenossulfonamidas (84-88).....	40
Esquema 3: Síntese dos derivados N -(3-((7-cloroquinolin-4-il)amino)propil)benzenossulfonamidas (89-93)	50
Esquema 4: Síntese dos derivados N -(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)butil)benzenossulfonamidas (94-98).	60

Índice de Gráficos

Gráfico 1: Comparação entre os IC ₅₀ dos derivados (84-98) e o da cloroquina.....	73
---	----

ANEXO
(Caderno de espectros)

Espectro 1 Espectro de Infravermelho do intermediário 81	2
Espectro 2 Espectro de Infravermelho do intermediário 82	3
Espectro 3 Espectro de Infravermelho do intermediário 83	4
Espectro 4 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do intermediário 81	5
Espectro 5 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do intermediário 82	6
Espectro 6 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do intermediário 83	7
Espectro 7 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 81	8
Espectro 8 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 81	9
Espectro 9 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 81	10
Espectro 10 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 81	11
Espectro 11 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 82	12
Espectro 12 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 82	13
Espectro 13 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 82	14
Espectro 14 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 82	15
Espectro 15 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 82	16
Espectro 16 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 82	17
Espectro 17 Espectro de RMN bidimensional HMBC do intermediário 82	18
Espectro 18 Espectro de RMN bidimensional HMBC do intermediário 82	19
Espectro 19 Espectro de RMN bidimensional HMBC do intermediário 82	20
Espectro 20 Espectro de RMN bidimensional HSQC do intermediário 82	21
Espectro 21 Espectro de RMN bidimensional HSQC do intermediário 82	22
Espectro 22 Espectro de RMN bidimensional HSQC do intermediário 82	23
Espectro 23 Espectro de RMN bidimensional COSY do intermediário 82	24
Espectro 24 Espectro de RMN bidimensional COSY do intermediário 82	25

Espectro 25 Espectro de RMN bidimensional COSY do intermediário 82	26
Espectro 26 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 83	27
Espectro 27 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 83	28
Espectro 28 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 83	29
Espectro 29 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 83	30
Espectro 30 Espectro de Infravermelho do derivado 84	31
Espectro 31 Espectro de Infravermelho do derivado 85	32
Espectro 32 Espectro de Infravermelho do derivado 86	33
Espectro 33 Espectro de Infravermelho do derivado 87	34
Espectro 34 Espectro de Infravermelho do derivado 88	35
Espectro 35 Espectro de Infravermelho do derivado 89	36
Espectro 36 Espectro de Infravermelho do derivado 90	37
Espectro 37 Espectro de Infravermelho do derivado 91	38
Espectro 38 Espectro de Infravermelho do derivado 92	39
Espectro 39 Espectro de Infravermelho do derivado 93	40
Espectro 40 Espectro de Infravermelho do derivado 94	41
Espectro 41 Espectro de Infravermelho do derivado 95	42
Espectro 42 Espectro de Infravermelho do derivado 96	43
Espectro 43 Espectro de Infravermelho do derivado 97	44
Espectro 44 Espectro de Infravermelho do derivado 98	45
Espectro 45 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 84	46
Espectro 46 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 85	47
Espectro 47 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 86	48
Espectro 48 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 87	49
Espectro 49 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 88	50
Espectro 50 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 89	51

Espectro 51 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 90	52
Espectro 52 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 91	53
Espectro 53 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 92	54
Espectro 54 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 93	55
Espectro 55 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 94	56
Espectro 56 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 95	57
Espectro 57 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 96	58
Espectro 58 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 97	59
Espectro 59 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 98	60
Espectro 60 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 84	61
Espectro 61 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 85	62
Espectro 62 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 86	63
Espectro 63 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 87	64
Espectro 64 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 88	65
Espectro 65 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 89	66
Espectro 66 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 90	67
Espectro 67 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 91	68
Espectro 68 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 92	69
Espectro 69 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 93	70
Espectro 70 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 94	71
Espectro 71 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 95	72
Espectro 72 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 96	73
Espectro 73 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 97	74
Espectro 74 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 98	75
Espectro 75 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 84	76
Espectro 76 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 84	77

Espectro 77 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 84	78
Espectro 78 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 84	79
Espectro 79 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 84	80
Espectro 80 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 84	81
Espectro 81 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 84	82
Espectro 82 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 84	83
Espectro 83 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 84	84
Espectro 84 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 84	85
Espectro 85 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 84	86
Espectro 86 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 84	87
Espectro 87 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 84	88
Espectro 88 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 84	89
Espectro 89 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 84	90
Espectro 90 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 85	91
Espectro 91 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 85	92
Espectro 92 Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 85	93
Espectro 93 Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 85	94
Espectro 94 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 85	95
Espectro 95 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 85	96
Espectro 96 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 85	97
Espectro 97 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 85	98
Espectro 98 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 85	99
Espectro 99 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 85	100
Espectro 100: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 85	101
Espectro 101: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 85	102
Espectro 102: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 85	103

Espectro 103: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 85	104
Espectro 104 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 86	105
Espectro 105 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 86	106
Espectro 106 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 86	107
Espectro 107 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 86	108
Espectro 108 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 86	109
Espectro 109 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 86	110
Espectro 110 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 86	111
Espectro 111 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 86	112
Espectro 112 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 86	113
Espectro 113 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 86	114
Espectro 114 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 86	115
Espectro 115 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 86	116
Espectro 116 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 86	117
Espectro 117 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 86	118
Espectro 118 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 86	119
Espectro 119 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 86	120
Espectro 120 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	121
Espectro 121 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	122
Espectro 122 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	123
Espectro 123 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	124
Espectro 124 Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	125
Espectro 125 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	126
Espectro 126 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	127
Espectro 127 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 87	128
Espectro 128 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 87	129

Espectro 129 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 87	130
Espectro 130 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 87	131
Espectro 131 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 87	132
Espectro 132 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 87	133
Espectro 133 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 87	134
Espectro 134 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 87	135
Espectro 135 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 87	136
Espectro 136 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 87	137
Espectro 137 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 88	138
Espectro 138 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 88	139
Espectro 139 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 88	140
Espectro 140 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 88	141
Espectro 141 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 88	142
Espectro 142 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 88	143
Espectro 143 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 88	144
Espectro 144 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 88	145
Espectro 145 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 88	146
Espectro 146 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 88	147
Espectro 147 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 88	148
Espectro 148 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 88	149
Espectro 149 Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 88	150
Espectro 150 Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 88	151
Espectro 151 Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 88	152
Espectro 152 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 89	153
Espectro 153 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 89	154
Espectro 154 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 89	155

Espectro 155	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 89	156
Espectro 156	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 89	157
Espectro 157	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 89	158
Espectro 158	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 89	159
Espectro 159	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 89	160
Espectro 160	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 89	161
Espectro 161	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 89	162
Espectro 162	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 89	163
Espectro 163	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 89	164
Espectro 164	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 89	165
Espectro 165	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 90	166
Espectro 166	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 90	167
Espectro 167	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 90	168
Espectro 168	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 90	169
Espectro 169	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 90	170
Espectro 170	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 90	171
Espectro 171	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 90	172
Espectro 172	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 90	173
Espectro 173	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 90	174
Espectro 174	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 90	175
Espectro 175	Espectro de RMN bidimensional HSQ do derivado 90	176
Espectro 176	Espectro de RMN bidimensional HSQ do derivado 90	177
Espectro 177	Espectro de RMN bidimensional HSQ do derivado 90	178
Espectro 178	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 91	179
Espectro 179	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 91	180
Espectro 180	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 91	181

Espectro 181	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 91	182
Espectro 182	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 91	183
Espectro 183	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 91	184
Espectro 184	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 91	185
Espectro 185	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 91	186
Espectro 186	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 91	187
Espectro 187	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 91	188
Espectro 188	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 91	189
Espectro 189	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 91	190
Espectro 190	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 91	191
Espectro 191	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 92	192
Espectro 192	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 92	193
Espectro 193	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 92	194
Espectro 194	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 92	195
Espectro 195	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 92	196
Espectro 196	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 92	197
Espectro 197	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 92	198
Espectro 198	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 92	199
Espectro 199	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 92	200
Espectro 200	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 92	201
Espectro 201	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 92	202
Espectro 202	Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 92	203
Espectro 203	Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 92	204
Espectro 204	Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 92	205
Espectro 205	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	206
Espectro 206	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	207

Espectro 207	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	208
Espectro 208	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	209
Espectro 209	Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	210
Espectro 210	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	211
Espectro 211	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	212
Espectro 212	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 93	213
Espectro 213	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 93	214
Espectro 214	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 93	215
Espectro 215	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 93	216
Espectro 216	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 93	217
Espectro 217	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 93	218
Espectro 218	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 94	219
Espectro 219	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 94	220
Espectro 220	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 94	221
Espectro 221	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 94	222
Espectro 222	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 94	223
Espectro 223	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 94	224
Espectro 224	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 94	225
Espectro 225	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 94	226
Espectro 226	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 94	227
Espectro 227	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 94	228
Espectro 228	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 94	229
Espectro 229	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 94	230
Espectro 230	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 94	231
Espectro 231	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 94	232
Espectro 232	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 95	233

Espectro 233 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 95	234
Espectro 234 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 95	235
Espectro 235 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 95	236
Espectro 236 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 95	237
Espectro 237 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 95	238
Espectro 238 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 95	239
Espectro 239 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 95	240
Espectro 240 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 95	241
Espectro 241 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 95	242
Espectro 242 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 95	243
Espectro 243 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 95	244
Espectro 244 Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 95	245
Espectro 245 Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 95	246
Espectro 246 Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 95	247
Espectro 247 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 96	248
Espectro 248 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 96	249
Espectro 249 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 96	250
Espectro 250 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 96	251
Espectro 251 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 96	252
Espectro 252 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 96	253
Espectro 253 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 96	254
Espectro 254 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 96	255
Espectro 255 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 96	256
Espectro 256 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 96	257
Espectro 257 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 96	258
Espectro 258 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 96	259

Espectro 259	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 96	260
Espectro 260	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 97	261
Espectro 261	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 97	262
Espectro 262	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 97	263
Espectro 263	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 97	264
Espectro 264	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 97	265
Espectro 265	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 97	266
Espectro 266	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 97	267
Espectro 267	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 97	268
Espectro 268	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 97	269
Espectro 269	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 97	270
Espectro 270	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 97	271
Espectro 271	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 97	272
Espectro 272	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	273
Espectro 273	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	274
Espectro 274	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	275
Espectro 275	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	276
Espectro 276	Espectro de ¹⁹ F (376 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	277
Espectro 277	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	278
Espectro 278	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	279
Espectro 279	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 98	280
Espectro 280	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 98	281
Espectro 281	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 98	282
Espectro 282	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 98	283
Espectro 283	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 98	284
Espectro 284	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 98	285

Lista de Abreviações e Unidades

- ACT- Combination therapy based on artemisinin (Terapia combinada à base de artemisinina)
- AL- Artemeter-lumefantrina
- AQ- Amodiaquina
- CCF- Cromatografia em Camada Fina
- CDRI- Central Drug Research Institute (Central Instituto de Pesquisa de Drogas)
- COSY- Homonuclear correlation spectroscopy
- CQ- Cloroquina
- CQR- Cloroquina Resistente
- DHA- Diidroartemisinina
- DHPS - Diidropteroato sintase
- DHRF- Diidrofolato redutase
- DMSO_{d6}- Dimetilsulfóxido deuterado
- DNA-Ácido desoxirribonucleico
- DNDi- *Drug for Neglected Diseases initiative* (Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas)
- EC- Effective concentration (Concentração eficaz)
- ED- Effective dose (Dose eficaz)
- h - Horas
- HMBC- Heteronuclear MultipleBond Coherence (Coerência quântica heteronuclear múltipla)
- HPLC- High performance liquid chromatography (Cromatografia líquida de alta performance)
- HSQC- Heteronuclear Single Quantum Coherence (Coerência quântica heteronuclear simples)
- Hz - Hertz
- IC₅₀- Inhibitory concentration for 50% of parasite growth (Concentração inibitória para 50% do crescimento do parasito)
- IS- Índice de Seletividade
- IV- Espectroscopia na região do infravermelho
- J* – Constante de acoplamento
- MDL- Maximum lethal dose (Dose máxima letal)

MIC- Minimum inhibitory concentration (Concentração mínima inibitória)

MQ- Mefloquina

OMS- World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

PABA- Ácido *p*-aminobenzoico

PF- Ponto de Fusão

PfDHODH- Diidroorotato desidrogenase

PPQ- Piperaquina

RMN ¹³C- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

RMN ¹⁹F- Ressonância Magnética Nuclear de Flúor

RMN ¹H- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN- Ressonância Magnética Nuclear

RNA- Ácido ribonucleico

SAR- Structure Activity Relationship (Relação Estrutura Atividade)

SIVEP- Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica

SP- Sulfadoxina-pirimetamina

TEA- Trietilamina

TMS- Trimetilsilano

UV- Ultravioleta

RESUMO

A malária é uma doença parasitária causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, predominante nas regiões tropicais e subtropicais do planeta. Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) indicam que essa doença é um dos mais sérios problemas de saúde pública do mundo. Atualmente o número de medicamentos seguros para o tratamento da malária é limitado, principalmente devido a relatos sobre o desenvolvimento de resistência aos fármacos.

Embora haja novos compostos em fase de testes clínicos, a terapia combinada de fármacos é indicada pela OMS com o intuito prevenir ou retardar o aparecimento de resistência. A obtenção de moléculas híbridas, como alternativa à terapia combinada, é uma estratégia que vem despertado o interesse para a obtenção de novos compostos antimaláricos.

Este trabalho descreve a obtenção de 15 novos compostos híbridos quinolina-sulfonamidas *N*-(7-cloroquinolin-4-il)amino)alquil)benzenossulfonamidas, planejados a partir da hibridação molecular entre os fragmentos farmacofóricos presentes na cloroquina e a sulfadoxina, dois fármacos utilizados no tratamento da malária. Os fragmentos farmacofóricos foram ligados através de um grupo espaçador, contendo de 2-4 carbonos metilênicos. Os substituintes no anel benzenossulfonamida tiveram o intuito de avaliar a importância destes, frente a atividade anti-*P. falciparum*. Os derivados *N*-(7-cloroquinolin-4-il)amino)alquil)benzenossulfonamidas foram sintetizados a partir da 4,7-dicloroquinolina, com rendimentos variando entre 50-84%, em apenas duas etapas reacionais, sendo uma abordagem relevante por se tratar da busca de novas substâncias contra a malária.

Os quinze derivados sintetizados foram testados *in vitro*, contra cepas clone-W2 de *P. falciparum* resistente à cloroquina, e todos foram ativos. Dez compostos apresentaram valores de IC₅₀ na faixa de 0,05-0,40 µM, menores que o IC₅₀ da cloroquina (0,46 µM) e o da sulfadoxina (>15,5 µM). Os derivados *N*-(3-((7-cloroquinolin-4-il)amino)propil)-4-fluorobenzenossulfonamida, *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)butil)-4-metilbenzenossulfonamida, 4-cloro-*N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)butil)benzenossulfonamida e *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)butil)-4-fluorobenzenossulfonamida não apresentaram citotoxicidade e foram os mais ativos, *in vitro*, exibindo os menores valores de IC₅₀ de 0,10; 0,05; 0,09 e 0,15 µM, e maiores valores de IS de 3386; 2489; 1102 e 1031, respectivamente.

Os compostos contendo o espaçador com 4 grupos metilênicos foram os mais ativos da série, apresentando IC₅₀ entre 0,05 - 0,15 µM, seguido daqueles que contém 3 grupos metilênicos, com IC₅₀ variando de 0,10 - 0,35 µM.

Foram selecionados para testes, *in vivo*, contra *P. berghei* os 4 compostos mais ativos e com maiores valores de IS. Na dosagem de 10 mg/kg e após o quinto dia de inoculação os derivados *N*-(3-((7-cloroquinolin-4-il)amino)propil)-4-fluorobenzenossulfonamida e 4-cloro-*N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)butil)benzenossulfonamida inibiram a parasitemia, em 47 e 49%, enquanto os compostos *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)butil)-4-metilbenzenossulfonamida e *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)butil)-4-fluorobenzenossulfonamida inibiram em 27 e 30%, respectivamente. Foram utilizados como padrão a cloroquina e a sulfadoxina que apresentaram valores de 93 e 100%, em concentrações de 20 mg/kg e 1 mg/kg, respectivamente.

ABSTRACT

Malaria is a parasitic disease caused by protozoa of the genus *Plasmodium*, predominant in tropical and subtropical regions of the planet. Data from the World Health Organization (WHO) indicate that this disease is one of the most serious problems of public health in the world. Currently the number of safe medications for treat malaria is limited, due to the already reported cases of resistance against to these drugs.

Although there are some new compounds in clinical phase, the combination therapy of drugs is indicate by WHO in order to prevent or delay the onset of resistance. As alternative of combination therapy, the development of hybrid molecules has been a strategy that has attracted the interest for obtaining new anti-malarial compounds.

This paper describes 15 new quinoline-sulfonamide hybrids compounds *N*-(7-chloroquinolin-4-il)amino)alkyl)benzenossulfonamidas designed from the molecular hybridization between the pharmacophoric fragments present in chloroquine and sulfadoxine, both drugs used for treat malaria. The chloroquine and sulfadoxine pharmacophoric fragments were linked by methylene spacers containing 2-4 carbons. Different substituents on the benzenesulfonamide ring were selected in order to observe the importance of them on the anti-*Plasmodium* activity. Compounds *N*-(7-chloroquinolin-4-il)amino)alkyl)benzenossulfonamidas were synthesized from 4,7-dichloroquinoline in yields ranging from 50-84% in only two steps of reaction. This approach has additional importance since this is a search for obtain new substances against malaria.

The fifteen compounds synthesized were tested *in vitro* against strains of *P. falciparum* W2 clone resistant to chloroquine, and all were active. Ten compounds showed IC₅₀ values in a range of 0.05 to 0.40 μM, smaller than the IC₅₀ of chloroquine (0.46 μM) and sulfadoxine (> 15.5 μM). Compounds *N*-(3-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)propyl)-4-fluorobenzenesulfonamide, *N*-(4-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)butyl)-4-methylbenzenesulfonamide, 4-chloro-*N*-(4-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)butyl)benzenesulfonamide and *N*-(4-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)butyl)-4-fluorobenzenesulfonamide were the most active *in vitro* and no toxic, exhibiting the lowest IC₅₀ values of 0.10; 0.05; 0.09 and 0.15 μM, and higher SI values of 3386; 2489; 1102 and 1031, respectively.

Compounds containing four methylene groups as a spacer were the most active of the series featuring IC₅₀ between 0.05 to 0.15 μM followed by those containing 3 methylenes with IC₅₀ ranging from 0.10 to 0.35 μM.

The four most active with highest IS values *N*-(3-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)propyl)-4-fluorobenzenesulfonamide, *N*-(4-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)butyl)-4-methylbenzenesulfonamide, 4-chloro-*N*-(4-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)butyl)benzenesulfonamide and *N*-(4-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)butyl)-4-fluorobenzenesulfonamide were selected for testing *in vivo* against *P. berghei*. At a dosage of 10mg/kg, after the fifth day of inoculation compounds *N*-(3-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)propyl)-4-fluorobenzenesulfonamide and 4-chloro-*N*-(4-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)butyl)benzenesulfonamide inhibited the parasitaemia at 47 and 49%, while compounds *N*-(4-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)butyl)-4-methylbenzenesulfonamide and *N*-(4-((7-chloroquinolin-4-yl)amino)butyl)-4-fluorobenzenesulfonamide inhibited the parasitaemia at 27 and 30%, respectively. Chloroquine and sulfadoxine were used as standard with values of 93 to 100 % at concentration of 20 mg/kg and 1 mg/kg, respectively.

1. INTRODUÇÃO

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS) a malária é um dos mais sérios problemas de saúde pública. É encontrada em 97 países predominante nas regiões tropicais e subtropicais do planeta, e com destaque para o continente africano (WHO, 2014).

Essa doença parasitária é causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, transmitida ao homem através da picada das fêmeas infectadas do mosquito *Anopheles sp.* São conhecidas cerca de 100 espécies de *Plasmodium sp*, mas somente 5 são responsáveis pela forma da doença no ser humano: *P. falciparum*; *P. vivax*; *P. malariae*, *P. ovale* e *P. knowlesi* (WHO, 2014).

Em 2013, dados da OMS indicavam que cerca de 3,3 bilhões de pessoas estariam em risco de serem infectadas com *Plasmodium sp* e, em média, 198 milhões de casos de malária ocorreriam globalmente, causando a morte de cerca 584 mil. A região africana é a que mais sofre com a mortalidade proveniente da malária com 90% das mortes, onde 78% são crianças com idade inferiores a 5 anos e mulheres grávidas (WHO, 2014).

1.1. Malária no Brasil

A região amazônica é considerada uma área endêmica no país, pois concentram 99 % dos casos de transmissão da doença. A maior parte dos casos notificados são nos estados do Amazonas, Acre, Amapá, Maranhão, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins, região conhecida como Amazônia legal (Portal saúde; Agência Fiocruz).

O *P. vivax* é a espécie causadora de 90% dos casos de malária no Brasil, seguido do *P. falciparum*. Transmissões autóctones de outras espécies de *Plasmodium* não foram registradas. Em 2010, foram notificados também cerca de mil casos de malária mista causadas por *P. vivax* e *P. falciparum* (Ministério da Saúde, 2010).

Segundo dados do Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica (SIVEP-Malária), em 2014 foram notificados 142.557 mil casos de malária (Saúde.gov.br).

Nos meses entre janeiro e março de 2015, fora da área endêmica do país foram notificados 23 casos de malária, causados pelo *P. vivax*, na região serrana do Rio de Janeiro, nos municípios de Nova Friburgo, Miguel Pereira, Petrópolis, Macaé, Teresópolis, Magé e Guapimirim.

1.2. Ciclo de Vida

O *Plasmodium sp* tem um ciclo de vida dividido entre dois hospedeiros, o hospedeiro vertebrado e o inseto vetor. O ser humano é infectado através da picada da fêmea do mosquito *Anopheles*, que inocula os esporozoítos presentes nas suas glândulas salivares na epiderme do hospedeiro humano. Após a entrada dos esporozoítos na corrente sanguínea eles invadem rapidamente as células hepáticas (hepatócitos) iniciando a fase exo-eritrocítica. Nesta fase os esporozoítos se diferenciam e se multiplicam assexuadamente em merozoítos que são liberados na corrente sanguínea após o rompimento dos hepatócitos. Os merozoítos invadem os eritrócitos iniciando a fase eritrocítica do ciclo de reprodução assexuada promovendo infecção aos eritrócitos. Nesta fase ocorre a lise de células vermelhas que podem variar de 48 a 72 horas dependendo da espécie do parasito (WHO, 2014). Essa fase que é responsável pelos sintomas clínicos da malária, febre e calafrios, estão associados à ruptura sincronizada dos eritrócitos infectados. Os “acessos febris” são considerados como um dos principais sintomas da malária (LEITE, *et al*, 2013).

Com a lise dos eritrócitos ocorre a digestão da hemoglobina. O *P. falciparum* depende da digestão da hemoglobina para sobreviver. Durante o catabolismo da hemoglobina, a globina que é uma porção protéica da hemoglobina é digerida por diversas enzimas de protease sendo utilizada como fonte de aminoácidos pelo parasito. Já a fração heme ou também conhecida como ferriprotoporfirina IX, Fe (III)-PPIX, é liberada e oxidada para hematina que é potencialmente tóxica para o parasito por gerar radicais livres. Porém o parasito possui um mecanismo de defesa contra estes radicais livres polimerizando-os em um grupamento inerte, altamente insolúvel e não tóxico conhecido como hemozoína (EGAN *et al*, 2002; PAGOLA *et al*, 2000).

Uma grande parte dos merozoítos liberados na fase eritrocítica invade outros eritrócitos originando outros esquizontes. Alguns destes esquizontes se diferenciam em gametócitos masculinos e femininos. Estes gametócitos permanecem na corrente sanguínea até serem ingeridos pela fêmea do mosquito *Anopheles*, iniciando o ciclo esporogônico (Figura 1) (CDC.GOV).

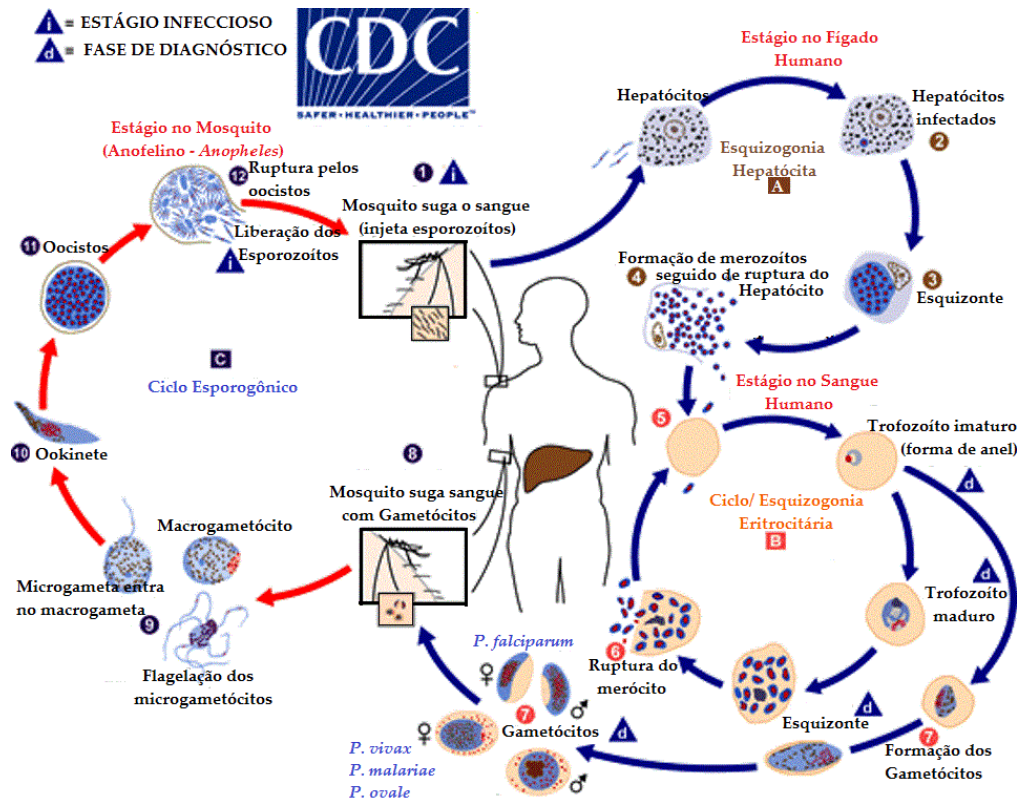


Figura 1: Ciclo de vida do *P. falciparum*.

1.3. Quimioterapia

Muitas estratégias estão sendo realizadas com o objetivo de eliminar ou reduzir a prevalência e impacto da malária, incluindo o controle de vetores, o desenvolvimento de vacinas (RAPPUOLI *et al*, 2011), a quimioprofilaxia e quimioterapia. Atualmente, o número de medicamentos antimaláricos seguros estão presentes em 3 principais classes: 1) os derivados quinolínicos: quinina (1), cloroquina (2), amodiaquina (3), primaquina (4), mefloquina (5) e piperaquina (6); 2) os antifolatos: sulfadoxina (7), pirimetamina (8) e proguanil (9); 3) os derivados artemisínicos: artemisinina (10), diidroartemisinina (11), artemeter (12) e artesunato (13) (Figura 2). O desenvolvimento de fármacos mais acessíveis e eficazes para o tratamento da malária é considerado um grande desafio para pesquisadores de todo o mundo. Isso está atribuído a grande capacidade do *Plasmodium* desenvolver resistência aos fármacos (ARNAUD, 2007; MEUNIER, 2008). O surgimento de resistência do parasito aos fármacos vigentes tem sido um grande desafio para o tratamento da malária durante muitas décadas, necessitando de mudanças periódicas. (SEDER *et al*, 2013; RAJ *et al*, 2014).

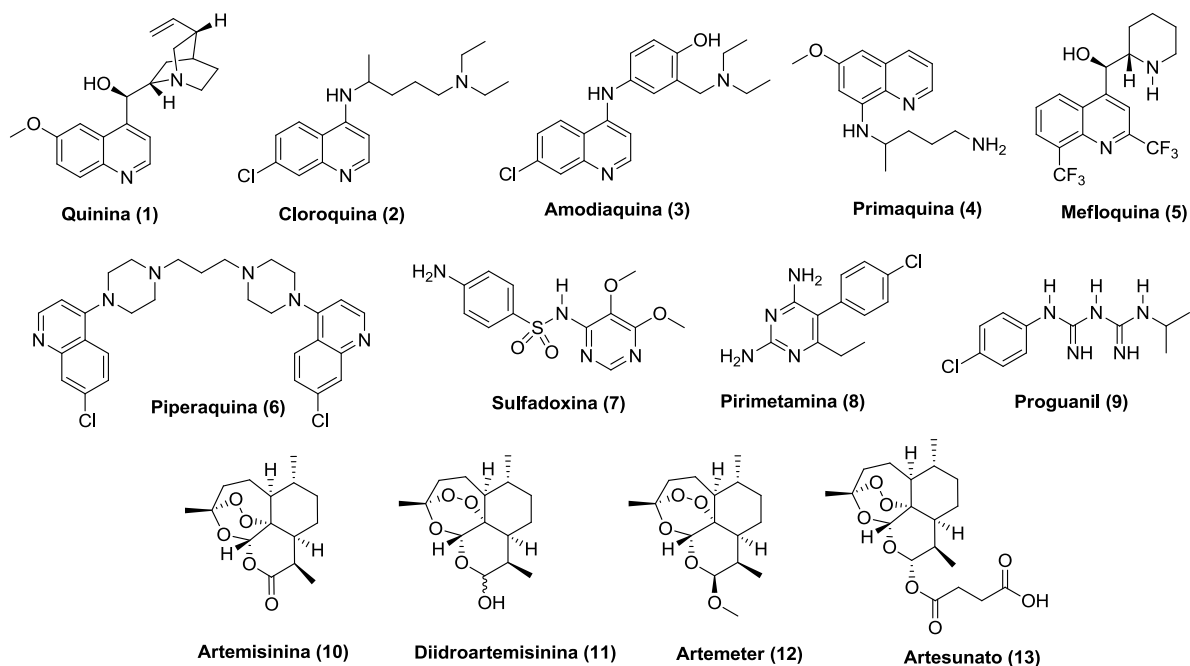


Figura 2: Fármacos utilizados no tratamento da malária.

1.3.1. Derivados Quinolínicos

Historicamente, na classe das quinolinas estão contidos os fármacos mais utilizados no tratamento da malária, entre eles a quinina (**1**), que foi o primeiro quimioterápico utilizado, desde meados do século 19 sendo utilizado até hoje na terapia combinada. Apesar de **1** ter sido utilizada por um longo período, relatos sobre o desenvolvimento de resistência contra ele foram descritos, pela primeira vez, em 1910 (PETERS, 1982).

A síntese total de **1** só foi obtida em 1944, mesmo assim o isolamento do alcaloide, a partir da casca de árvores de cinchona, ainda é economicamente mais viável se comparado à obtenção sintética (ACHAN *et al*, 2011).

No final do século XIX, o tratamento da malária com azul de metileno (**14**) resultou na cura de dois pacientes. Este fato estimulou a companhia farmacêutica Bayer a buscar compostos análogos ao azul de metileno (**14**) com atividade antimalárica. Estas pesquisas revelaram que a troca do grupo dimetilamino por uma cadeia N^1, N^1 -dietiletano-1,2-diamina, no composto **15** melhorou a atividade biológica (Figura 3) (KRAFTS *et al*, 2012).

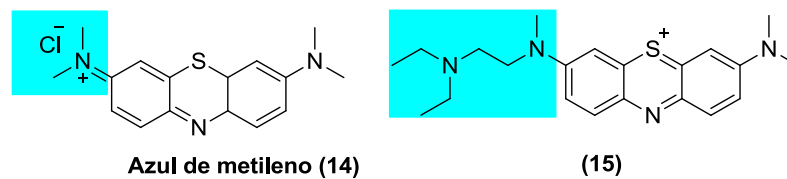


Figura 3: Estrutura química do azul de metileno e do seu análogo 15.

Estas pesquisas deram origem ao primeiro fármaco de origem sintética, a pamaquina (16), uma 8-aminoquinolína que tem a cadeia de dialquilamino ligada ao núcleo quinolínico. Em seguida, no ano de 1931, foi sintetizada a quinacrina (17), largamente utilizada durante a Segunda Guerra Mundial no tratamento de soldados combatentes em regiões tropicais. Três anos depois, a Bayer anunciou a descoberta da cloroquina (2), uma 4-aminoquinolína cuja potência, biodisponibilidade e segurança superavam todos os antimaláricos até então disponíveis (KRAFTS *et al*, 2012).

A importância destas três classes de antimaláricos: 4-aminoquinolinas, 8-aminoquinolinas, e acridinas (Figura 4) ainda é primordial, uma vez que muitos desses compostos ainda são utilizados na clínica, e também servem de protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos. (KRAFTS *et al*, 2012).

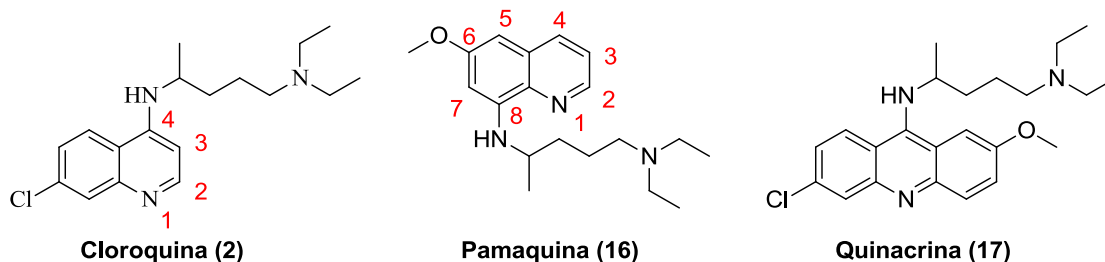


Figura 4: Estrutura química da cloroquina, da primaquina e da quinacrina.

Os derivados 4-aminoquinolínicos se acumulam no vacúolo digestivo do parasito e exercem a sua atividade inibindo a heme polimerase, inativando a formação da hemozoina. Há evidências de que a interação destes antimaláricos com o grupamento heme seja responsável pela toxicidade dos fármacos para o parasito (SILVA *et al*, 2005; SULLIVAN *et al*, 1998).

A cloroquina (**2**) é uma base fraca que se acumula no vacúolo digestivo do parasito e exerce a sua atividade através da ligação com heme livres e inibição da biocristalização da hematina (formação hemozoina), gerando um ambiente hostil para a sobrevivência do parasito (TEIXEIRA *et al*, 2014).

O uso da cloroquina (**2**) teve seu início de forma mais acentuada no início da década de 50, quando a OMS declarou guerra contra a malária, tornando-se o fármaco de primeira escolha, devido a sua alta eficácia, baixo custo, e efeitos adversos toleráveis. O seu uso tem curado bilhões de episódios clínicos de malária, salvando vidas em torno do mundo (KAUR *et al*, 2010).

Apenas 15 anos após a introdução de **2** foram notificados os primeiros casos de *P. falciparum* resistentes a ela, em áreas endêmicas, em contraste à resistência à proguanil (**9**), que surgiu em apenas um ano. (JESSEN *et al*, 2009; CASTELLI *et al*, 2010). O uso abusivo de **2** logo levou a emergência de cepas de parasitos chamados cloroquina-resistentes (CQR) tornando o fármaco inativo em muitas partes do mundo.

Recentemente foram publicadas revisões que abordam a atividade anti-*Plasmodium*, *in vitro e in vivo*, de diversos derivados quinolínicos, bem como as discussões sobre a relação estrutura-atividade obtidas através das modificações estruturais (TEIXEIRA *et al*, 2014; KAUR *et al*, 2010; MUSHTAQUE *et al*, 2010; VANDEKERCKHOVE *et al*, 2015).

Estudos de relação estrutura atividade (SAR) em análogos da cloroquina sugerem que: 1) o núcleo 4-aminoquinolínico é responsável por complexar com grupamento heme. 2) o substituinte Cl, na posição 7 do anel quinolínico, é preferencial, Br ou I diminuem a atividade, F é inativo; 3) a cadeia lateral aminoalquílica é necessária para uma potente atividade, e deve conter nitrogênios que apresentem par de elétrons suscetíveis à protonação. Existe uma grande tolerância para a funcionalidade amina terciária terminal e o comprimento de cadeia lateral de ≤ 3 ou ≥ 10 átomos, exibem melhor atividade contra cepas CQR (Figura 5) (EGAN *et al*, 2000; KASCHULA *et al*, 2002; HOCART *et al*, 2011).

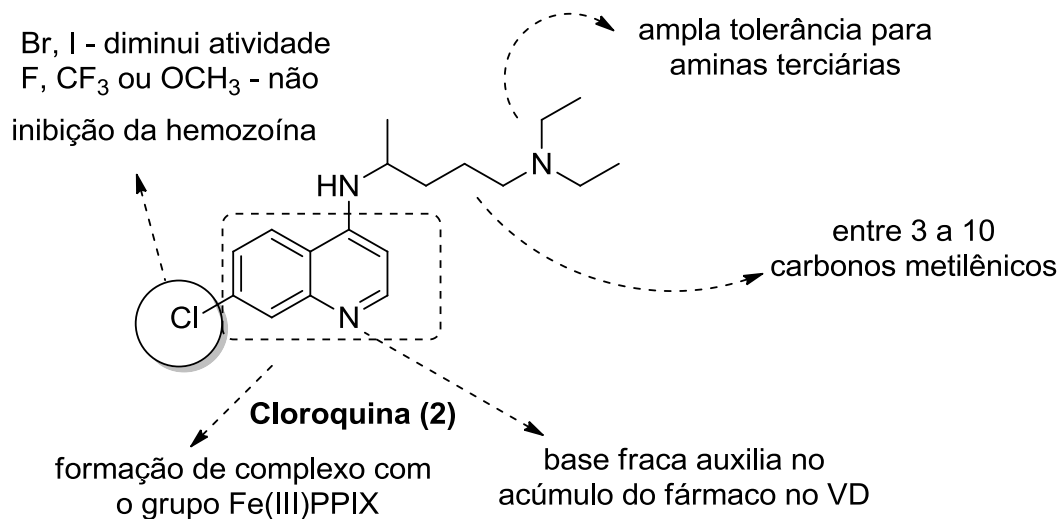


Figura 5: SAR estabelecido para as 4-aminoquinolinas.

A segunda classe de antimaláricos abordados neste trabalho serão os antifolatos, a qual inclui a sulfadoxina (7), uma pirimidina contendo o grupo funcional sulfonamida.

1.3.2. Antifolatos

As sulfonamidas pertencem à classe dos antifolatos e são derivadas do ácido sulfanílico (18). Os antifolatos são considerados os fármacos antimicrobianos mais antigos, os quais foram utilizados para o tratamento de humanos e animais no meado do século XX. As sulfonamidas agem como bacteriostáticos e possuem atividade contra as infecções causadas por bactérias gram-positivas e gram-negativas e alguns protozoários, tais como: *Toxoplasma gondii* e *Plasmodium*. O precursor das sulfonamidas é a sulfanilamida (19), sendo primeiramente sintetizada em 1908 e amplamente utilizada como um intermediário na produção de corantes (Figura 6) (BARAN *et al*, 2011).

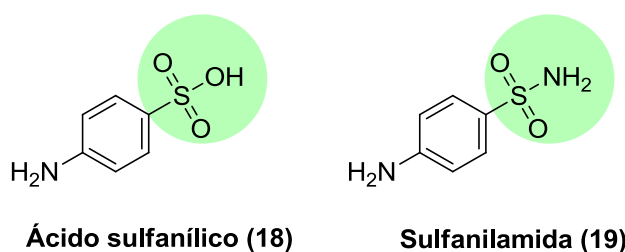


Figura 6: Estrutura química do ácido sulfanílico e da sulfanilamida.

A propriedade antimicrobiana das sulfonamidas foi descoberta em 1935 por G. Domagk (DMITRIENKO *et al*, 2014). Existem mais de 100 fármacos contendo o grupo sulfonamida, que são usados no tratamento de diversas doenças, como exemplo os anti-retrovirais amprenavir (**20**) e darunavir (**21**); os anti-inflamatórios celecoxibe (**22**), flosulida (**23**) e nimesulida (**24**); o antipsicótico levosulpirida (**25**); os antibacterianos mafenida (**26**) e sulfametoxazol (**27**) e ibutilida (**28**) utilizado no tratamento da arritmia cardíaca; (Figura 7) (KÁMMERER, 2009).

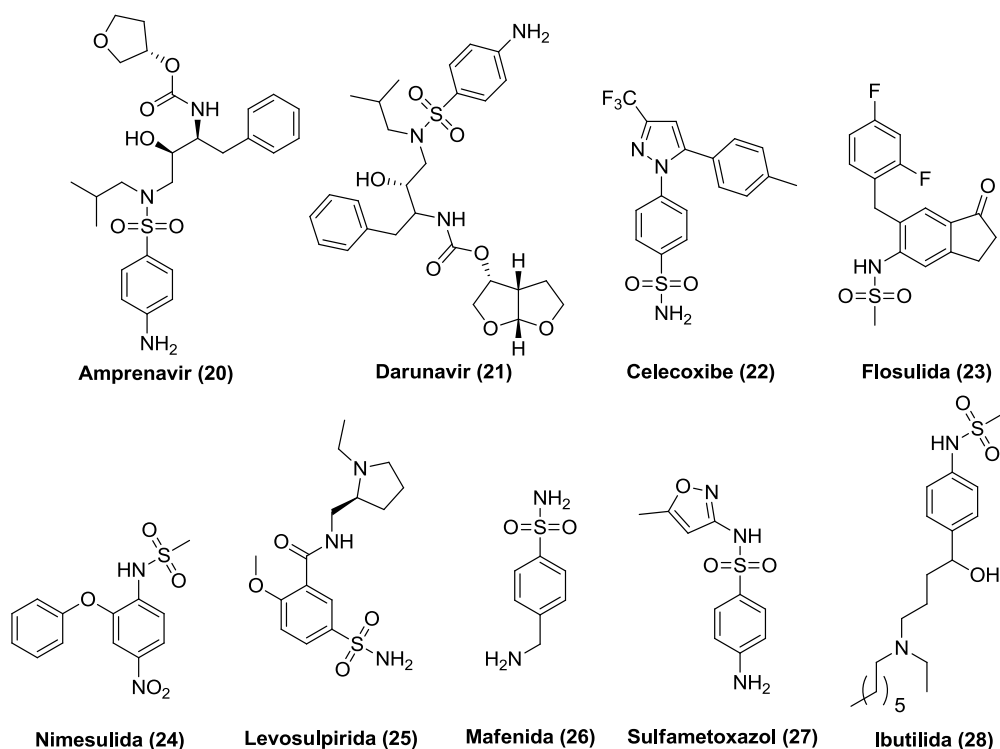


Figura 7: Estrutura química de alguns medicamentos que apresentam o grupamento sulfonamida.

As sulfonamidas agem inibindo competitivamente a enzima diidropteroato sintase (DHPS) que converte o ácido *p*-aminobenzoico (PABA) ao diidropteroato, um precursor para a síntese de ácido fólico. O homem obtém o ácido fólico por meio da alimentação, porém os protozoários têm que sintetizar este ácido, que é importante para o metabolismo do parasito (DELFINO, 2002).

Diversos derivados sulfonamídicos têm apresentado atividade sobre a enzima anidrase carbônica do *P. falciparum* (KRUNGKRAI *et al*, 2011). A anidrase carbônica é uma metaloenzima que realiza uma reação reversível de dióxido de carbono em bicarbonato. Este

bicarbonato produzido é uma fonte metabólica essencial para o crescimento e o desenvolvimento do parasito no eritrócito. Esta conversão é necessária para a síntese de pirimidina e transporte de CO₂, através da membrana do eritrocito. Para o parasito da malária a piridina e as purinas são necessárias para o crescimento intraeritrocítico e para a síntese de DNA/RNA, entre outros metabólitos (AGUDELO *et al*, 2012).

A seguir será exemplificada uma série de compostos que apresentam atividade anti-*P. falciparum* contendo o grupo sulfonamida:

- ✓ O derivado ureia-benzenossulfonamídico (**29**) foi ativo contra o *P. falciparum* e se destacou apresentando coeficiente de inibição (K_i) de 0,18 µM, concentração inibitória (IC₅₀) de 1,0 µM *in vitro* e dose inibitória (ID₅₀) de 10 mg/kg *in vivo* (Figura 8) (KRUNGKRAI *et al*, 2008).
- ✓ Vullo e colaboradores desenvolveram uma série de compostos como inibidores de anidrase carbônica parasitária, o derivado **30** foi o mais ativo com K_i de 581 nM (Figura 8) (VULLO *et al*, 2015).
- ✓ O composto **31**, um derivado 7-cloro-4-aminoquinolínico, ligado ao grupo arilsulfonamida através de uma amina terciária como espaçador foi ativo contra a cepa *P. falciparum* CQR Dd2, apresentando IC₅₀ de 22,7 nM (Figura 8) (KIMBERLY *et al*, 2009).
- ✓ O derivado tiadiazólico **32** apresentou inibição das enzimas protease falcipaina 2 (FP-2) e diidrofolato redutase (DHRF) com valores de IC₅₀ = 2,7 µM e 1,8 µM, respectivamente (Figura 8) (HANG *et al*, 2012).
- ✓ Krungkrai e colaboradores desenvolveram uma série de derivados ureia-benzenossulfonamídicos com atividade antimalárica, destacando o composto **33** que apresentou o menor K_i da série, com valor de 80 nM (Figura 8) (KRUNGKRAI *et al*, 2005).
- ✓ Isoquinolinas ligadas diretamente ao grupo sulfonamida também apresentam atividade anti-*P. falciparum*. Exemplificado pelo composto **34** que possui concentração mínima inibitória (MIC) de 2 mg/Kg (Figura 8) (PARAI *et al*, 2008).
- ✓ A quinoxalina 1,4-dioxido - benzenossulfonamida (**35**) apresentou atividade anti-*P. falciparum* com IC₅₀ de 17,4 µM (Figura 8) (BAREA *et al*, 2011).

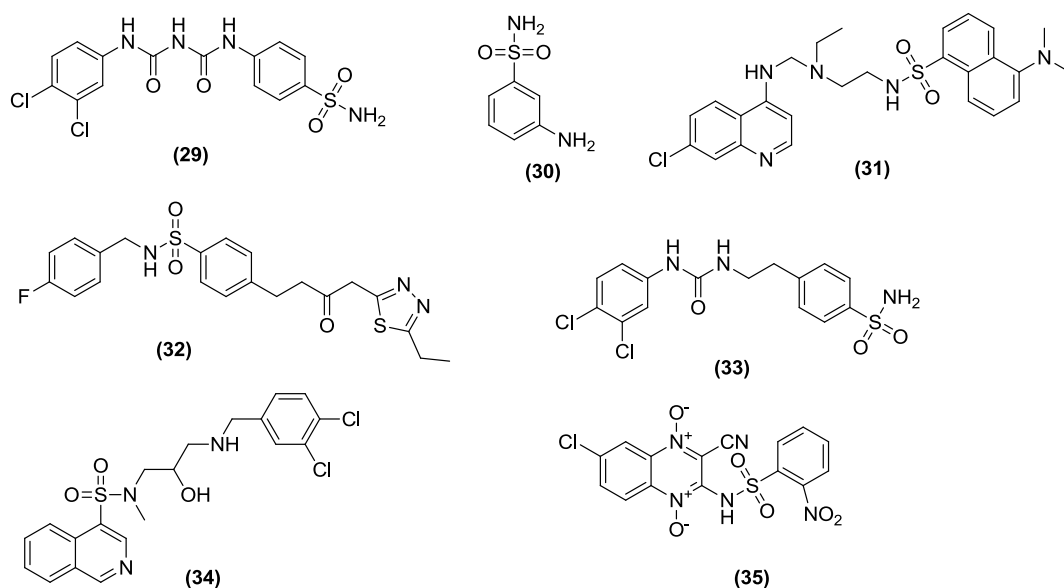


Figura 8: Compostos contendo grupo sulfonamidas que apresentaram atividade anti-*P. falciparum*.

2. COMPOSTOS EM ESTUDOS NA FASE PRÉ-CLÍNICA E CLÍNICA COMO ANTIMALÁRICOS

Considerações e definições para Pesquisa Clínica

Estudo clínico consiste na investigação em seres humanos, objetivando descobrir ou verificar os efeitos farmacodinâmicos, farmacológicos, clínicos e/ou outros efeitos de produto e/ou identificar reações adversas ao produto em investigação, com o objetivo de averiguar sua segurança e/ou eficácia (ANVISA.GOV.BR).

Fases do estudo clínico

Fase Pré-clínica: Aplicação de nova molécula em animais, depois de identificada em experimentações *in vitro* como tendo potencial terapêutico obter informações preliminares sobre atividade farmacológica e segurança. Mais de 90% das substâncias estudadas nesta fase,

são eliminadas: por não demonstrarem atividade farmacológica/terapêutica (ANVISA.GOV.BR).

Fase I: Avaliação inicial em humanos (20 a 100) voluntários saudáveis verificando, maior dose tolerável, menor dose efetiva, relação dose/efeito, duração do efeito, efeitos colaterais (ANVISA.GOV.BR).

Fase II : Primeiros estudos controlados em pacientes(100 a 200), para demonstrar indicação da eficácia, confirmação da segurança e biodisponibilidade e bioequivalência de diferentes formulações (ANVISA.GOV.BR).

Fase III: Estudos internacionais, de larga escala, em múltiplos centros, com diferentes populações de pacientes para demonstrar eficácia e segurança (população mínima aprox. 800). Com este estudo pode-se estabelecer o perfil terapêutico, demonstração de vantagem terapêutica, farmacoeconomia e qualidade de vida (ANVISA.GOV.BR).

Fase IV: é o estudo realizado após aprovação para comercialização do produto afim de detectar eventos adversos pouco frequentes ou não esperadas (vigilância pós-comercialização), estudos de suporte ao marketing, estudos adicionais comparativos com produtos competidores e novas formulações (palatabilidade, facilidade de ingestão) (ANVISA.GOV.BR).

2.1 Fase Pré-clínica

O derivado triazolopirimidínico DSM265 (**36**) inibe seletivamente a diidroorotato desidrogenase do *P. falciparum* (PfdHODH) responsável pela sobrevivência do parasito, apresentando IC₅₀ de 33 nM (BIANMONTE *et al*, 2013) (Figura 9). Apresenta EC₅₀ de 46 nM contra as cepas sensíveis e resistentes 3D7 de *P. falciparum*. Testes *in vivo*, em modelos de camundongos imunossuprimidos SCID infectados com *P. falciparum* apresentou ED₉₀ de 4,9 mg/kg (dose oral uma vez ao dia, por 4 dias).

O composto MK4815 (**37**), desenvolvido pela Merck, atua na cadeia de transporte de elétrons mitocondrial do *P. falciparum* no estágio eritrocítico (Figura 9). O composto apresentou IC₅₀ com valores que variam de 150-300 nM, em várias cepas de *P. falciparum*. Ele também apresentou cura de 100% com dose oral única de 50mg/kg, em camundongos

infectados com *P. berguei* (SCHRADER *et al*, 2012). No entanto, devido à preocupações de segurança, testes em humanos foram adiados.

O antifolato P218 DHFR (**38**) inibe o crescimento de parasitos resistentes aos fármacos presentes na fase eritocítica, com IC₅₀ de 6 nM (SCHRADER *et al*, 2012) (Figura 9). Ele também foi ativo *in vivo*, contra *P. yoelii*, na fase exo-eritocítica, com IC₅₀ <10 nM.

O composto RKA 182 (**39**) é um peróxido sintético com valor de IC₅₀ frente a cepas de *P. falciparum* 3D7 e K1 menor que 1 nM. Em camundongos infectados com *P. berghei* o ED₅₀ / ED₉₀ foi de 1,33 / 4,18 mg/kg (SCHRADER *et al*, 2012) (Figura 9). RKA 182 mostrou atividade *in vitro* (valores de IC₅₀: 2-5 nM) contra cepas isoladas de pacientes, em que a terapia combinada a base de artemisinina (ACT) não foi eficaz.

A substância BCX4945 (**40**) foi ativa contra diversas cepas de *P. falciparum* multi-resistentes, com IC₅₀ na faixa de 130-202 nM (Figura 9). Estudos feitos em macacos infectados com *P. falciparum* mostraram que eliminação da infecção ocorre entre o quarto e o sétimo dia de tratamento, com 50 mg/kg duas vezes por dia. No entanto, todos os animais apresentaram recrudescência quando o tratamento foi cessado (SCHRADER *et al*, 2012).

A trioxaquina SAR116242 (**41**) é um derivado híbrido entre aminoquinolina e 1,2,4-trioxano (Figura 9). Ela apresentou atividade contra o *P. falciparum* CQR *in vitro*, com IC₅₀ de 15 nM. Em teste *in vivo*, com camundongos humanizados infectados com *P. falciparum*, apresentou redução de 100% da parasitemia em doses diárias de 32 mg/kg, durante 4 dias (SCHRADER *et al*, 2012).

O NPC-1161B (**42**) apresentou IC₅₀ de 0,005 µM em cepas de *P. falciparum* resistente e se mostrou mais ativo que seu enantiomero (Figura 9). Testes *in vivo*, contra *P. berghei*, mostraram que após o sexto dia de tratamento, com 3 doses diárias de 1 mg/Kg, não havia mais parasitemia (MCCHESENEY *et al*, 2002; MARCSISIN *et al*, 2014).

O derivado amino-3H-indólico Genz668764 (**43**) apresentou IC₅₀ na faixa de 28-65 nM frente a diversas cepas de *P. falciparum* (Figura 9). Em camundongos infectados com *P. berghei* promoveu a cura com duas doses diárias de 200 mg/kg/dia (BARKER *et al*, 2011).

Anacor (**44**) é um benzoxaborano que apresentou EC₅₀ na faixa de 26-44 nM, e baixa citotoxicidade (Figura 9). Estudos sugerem que a cadeia ácida lateral favoreceu para alta potência antimalárica (SCHRADER *et al*, 2012).

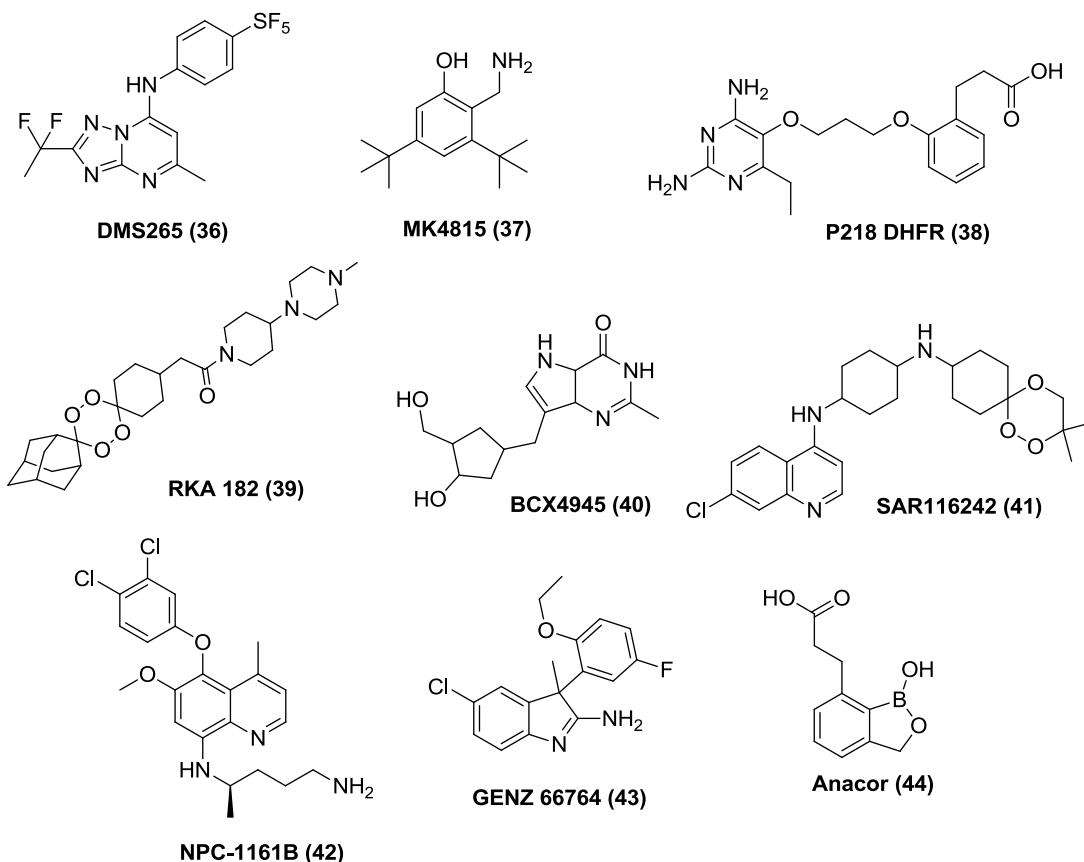


Figura 9: Compostos em fase pré-clínica.

2.2 Fase I

O derivado CDRI 97-78 (**45**) entrou em estudo clínico em 2010 na Índia e hoje se encontra na fase I de estudos clínicos sendo um 1,2,4-trioxano sintético desenvolvido pela Instituto Central de Pesquisa de Drogas (CDRI), na Índia (Figura 10). Este composto apresentou atividade contra cepas multi resistentes de *P. yoelii* e *P. cynomolgi* em testes *in vivo*. Em camundongos com dose diária de 96 mg/kg houve supressão de 100% no 4º dia da infecção e alcançou a cura no 28º de tratamento (SCHRADER *et al*, 2012). O composto GNF 156 (**46**) atua nos estágios do ciclo do parasito exo-eritrocítico e eritrocítico e atua em diferentes cepas de *P. falciparum* W2 e 3D7 com EC₅₀ de 6 nM e 10 nM respectivamente (Figura 10). Em camundongos infectados com *P. berghei*, apresentou ED₅₀ de 0,48 mg/Kg e ED₉₉ de 2,2 mg/Kg (SCHRADER *et al*, 2012).

A aminoquinolina AQ-13 (**47**) é análogo à cloroquina (**2**) com cadeia lateral curta, ativa contra cepas de *P. falciparum* CQR K1, com IC₅₀ variando na faixa de 40-60 nM (Figura 10) (SCHRADER *et al*, 2012).

O composto GSK369796 (**48**), *N-terc*-butilisoquina, apresenta maior estabilidade metabólica que a amodiaquina devido ao grupo *terc*-butilamino. Com IC₅₀ na faixa de 11-17 nM em cepas CQR *in vitro* (Figura 10). Em testes *in vivo* com camundongos infectado com *P. berghei* o ED₅₀ foi de 7,8 µmol/Kg (SCHRADER *et al*, 2012).

ACT-213615 (**49**) é um composto de ação rápida contra todos os estágios da forma assexuada presente nos eritrócitos (Figura 10). Foi ativo *in vivo*, com EC₅₀ de 1,0 nM frente a cepas *P. falciparum* e apresentou cura em camundongos infectados com *P. berghei* com três doses orais diárias de 750 mg/kg (ED₉₀ = 54 mg/kg/dia) (BIAMONTE *et al*, 2013).

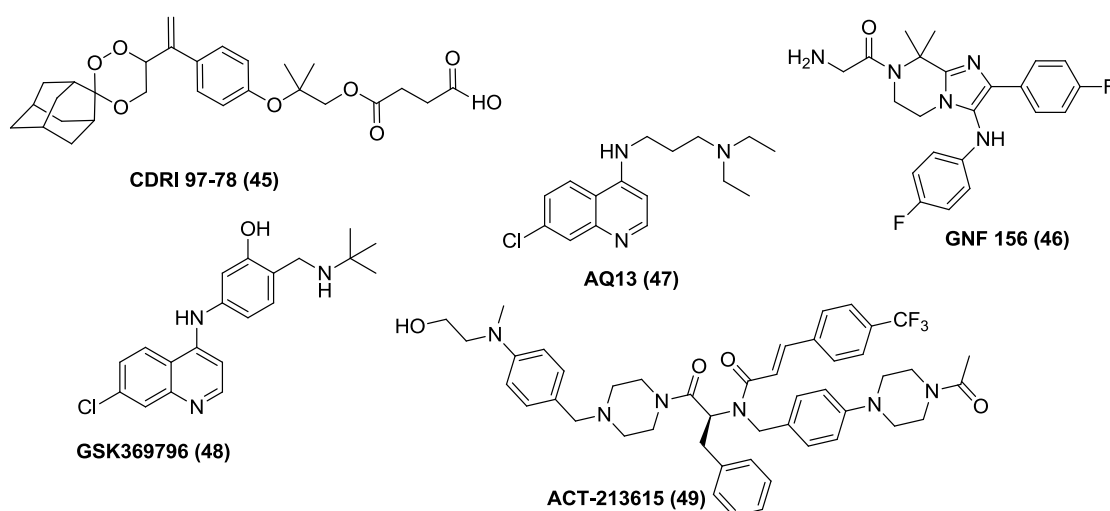


Figura 10: Compostos em estudos clínicos de fase I.

2.3 Fase IIa

A 4-aminoquinolina ferroquina (**50**), desenvolvida Sanofi Aventis, apresentou alta atividade antimalárica contra cepas de *P. falciparum* cloroquina-sensível IC₅₀ de 0,002 nM e IC₅₀ de 0,001 nM para CQR (Figura 11) (FRANCISCO *et al*, 2010). A ferroquina é o primeiro derivado organometálico a entrar em ensaios clínicos como um candidato promissor com ação antimalárica (SUPAN *et al*, 2012; ANTHONY *et al*, 2012).

O composto OZ439 (**51**) apresentou IC₅₀ de 0,001 nM (VENNESTROM *et al*, 2002). Na fase I de estudos clínicos **51** mostrou ser seguro e bem tolerado em doses até 1600 mg, onde observou-se efeitos adversos como, diarreia, náuseas e hipermotilidade gastro-intestinal (Figura 11) (MOEHRLE *et al*, 2013). Na fase clínica IIa, o OZ439 foi eficaz para o tratamento de pacientes com malária não complicada, causada por *P. falciparum* ou *P. vivax*. Atualmente está sendo avaliado em estudos de fase IIb para a determinação da eficácia da dose única combinada com a piperquina (BARNETT *et al*, 2014).

O derivado NITD 609 (**52**) foi desenvolvido pela Novartis, apresentou atividade contra o *P. vivax* e também contra 7 cepas de *P. falciparum*, com IC₅₀ na faixa de 0,5-1,4 nM (Figura 11). Em estudos realizados *in vivo*, frente ao *P. berghei* promoveu a cura em dose única de 100 mg (256 µmol)/kg (SCHRADER *et al*, 2012).

SAR97276 (T3) (**53**) é um composto biscatiônico. Devido à sua natureza permanentemente carregado, T3 não é biodisponível por via oral e, portanto, é avaliada como uma formulação parenteral para o tratamento da malária grave (Figura 11) (SCHRADER *et al*, 2012).

Artemisone (**54**) é um derivado da artemisinina de segunda geração apresentando melhor eficácia, biodisponibilidade, tolerância, segurança com níveis de neurotoxicidade e citotoxicidade baixa (Figura 11). Apresenta IC₅₀ de 1,49 nM em cepas *P. falciparum* e K1 de 1,59 nM em cepas *P. falciparum* TM90-C2A. Artemisone apresentou eficácia contra a malária cerebral em camundongos infectados com *P. berghei* (SCHRADER *et al*, 2012).

Os melhores resultados de uso da fosmidomicina (**55**) foram em combinação com artesunato ou com a clindamicina que produziu altas taxas de cura (Figura 11). A monoterapia deste composto produz altas taxas de recrudescência. Ensaios clínicos entre novas combinações com azitromicina ou piperquina estão sendo realizados (SCHRADER *et al*, 2012).

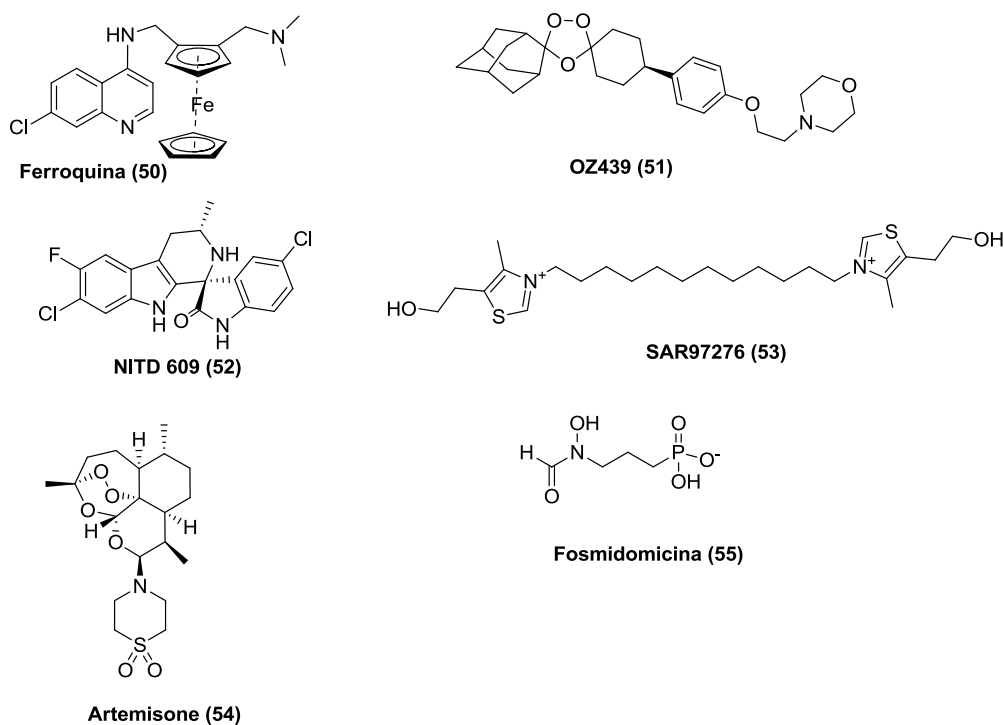


Figura 11: Compostos em estudos clínicos de fase IIa.

2.4 Fase IIb/III

Desenvolvida nos EUA por pesquisadores do Instituto Walter Reed de Pesquisas do Exército, a tafenoquina (**56**) é uma substância promissora com IC_{50} de 0,005 nM frente as cepas de *P. falciparum* resistentes (Figura 12). O seu ensaio clínico de fase II foi concluído com êxito, no final de 2013 (LLANOS-CUENTAS *et al*, 2014). Inicialmente, a tafenoquina (**56**) foi desenvolvida para ser a substituta da primaquina (**4**) para promover a cura radical da malária causada por *P. vivax*. Posteriormente, descobriu-se o seu amplo espectro podendo ser utilizada tanto para a profilaxia em pessoas não imunes, quanto para o tratamento de malária causada por *P. falciparum* multi-resistente (LEMES *et al*, 2008; PETERS, 1999).

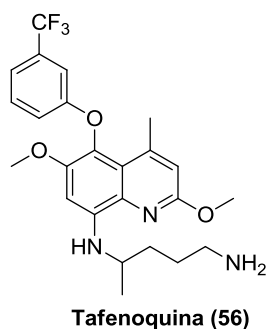


Figura 12: Estrutura química da tafenoquina.

3. TERAPIA COMBINADA PARA O TRATAMENTO DA MALÁRIA

A terapia combinada é indicada pela OMS com o intuito prevenir ou minimizar o aparecimento de resistência aos fármacos. Com a utilização de dois ou mais medicamentos antimaláricos, agindo simultaneamente por mecanismos de ação distintos, em diferentes alvos bioquímicos do parasito. A terapia combinada consegue, na maioria das vezes, excelentes resultados frente à monoterapia. Quando, no curso da infecção, o parasito apresenta resistência a um dos fármacos, o outro age matando-o (WHO, 2010).

Outras combinações que não incluem a artemisinina foram testadas. Combinações entre sulfadoxina (**7**) e pirimetamina (**8**) (SP) com cloroquina (**2**) (SP+CQ) ou amodiaquina (AQ+SP) tiveram sua eficácia comprometida devido aos altos níveis de resistência apresentados por estes medicamentos na monoterapia (Figura 13 e Figura 14). Porém, AQ+SP foi mais eficaz do que os fármacos utilizados isoladamente; entretanto, foi inferior a ACT. Com a SP+CQ não se observou evidências convincentes de que esta combinação forneça qualquer benefício adicional sobre a associação SP, e assim, ela não é recomendada para o tratamento da malária (WHO, 2010).

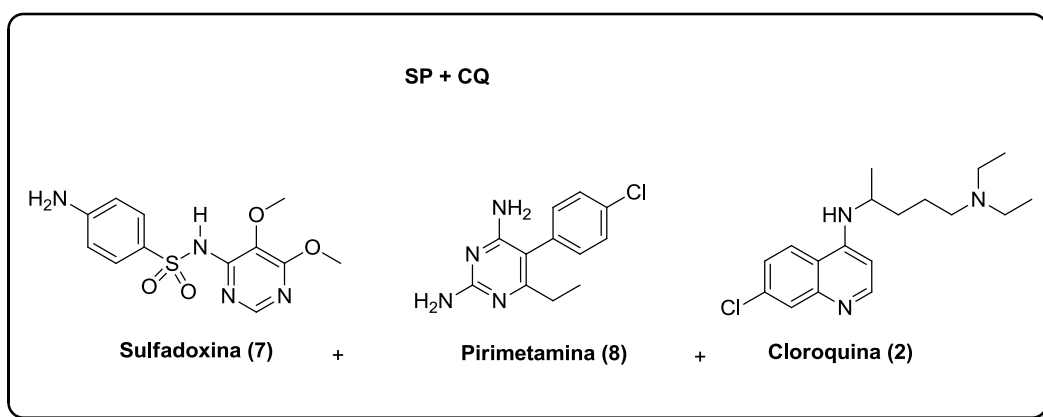


Figura 13: Associação em DFC SP + CQ.

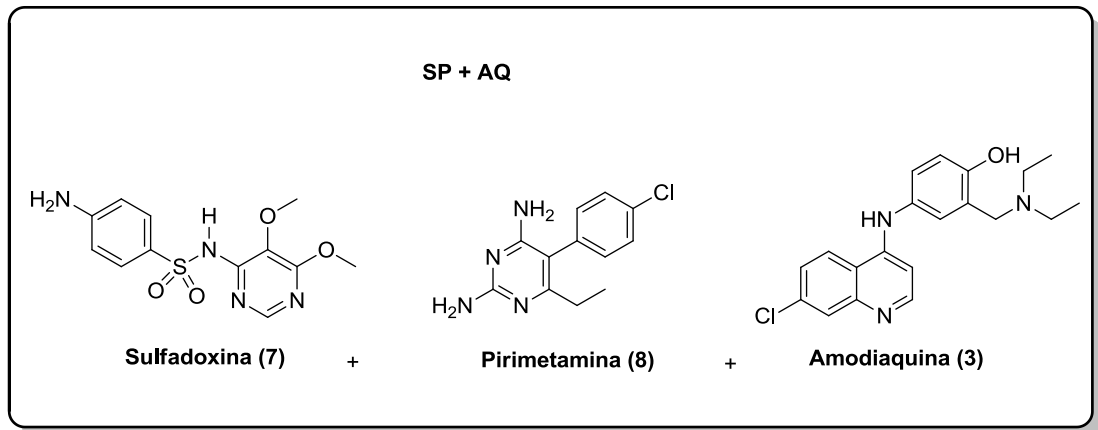


Figura 14: Associação em DFC SP + AQ.

Desde 2006, terapias ACTs são as de primeira escolha para o tratamento de *P. falciparum* e tem substituído, em grande parte, a cloroquina (2) e a SP devido à resistência dos parasitos difundido especialmente na África Subsaariana (WHO, 2010).

Além da artemisinina (10) podem ser utilizados o artesunato que na verdade é o ácido artesúnico (13) o artemeter (12) e a diidroartemisinina (11). Os derivados artemisinínicos reduzem rapidamente a parasitemia de 100 a 1000 vezes por ciclo assexuado do parasita, mais eficaz que os outros antimaláricos, produzindo rápido alívio dos sintomas (WHO, 2010).

Artemisinina (10) e seus derivados são eliminados rapidamente, entretanto o período de tratamento pode ser reduzido de 7 para 3 dias, quando administrado em combinação com antimaláricos que apresentam meia vida ($t_{1/2}$) maior. Com este curso mais curto de 3 dias, a eliminação completa de todos os parasitos depende da eficácia do fármaco combinado (WHO, 2010).

Formulações de DFC são fortemente preferidas e recomendadas sobre combinações em blister ou comprimidos separados, pois facilitam a adesão ao tratamento (WHO, 2010). Formulações de doses fixas combinadas estão agora disponíveis para todos os ACTs recomendados, exceto artesunato mais SP. São recomendadas para o tratamento de malária não complicada causada por *P. falciparum* as ACTs:

- ✓ Coartem[®], DFC produzida pela Novartis, em 2012, se refere à associação entre artemeter (**12**) e lumefantrina (AL) (**57**). Ela também está disponível em forma de dispersão, para uso pediátrico (Figura 15) (WHO, 2010).

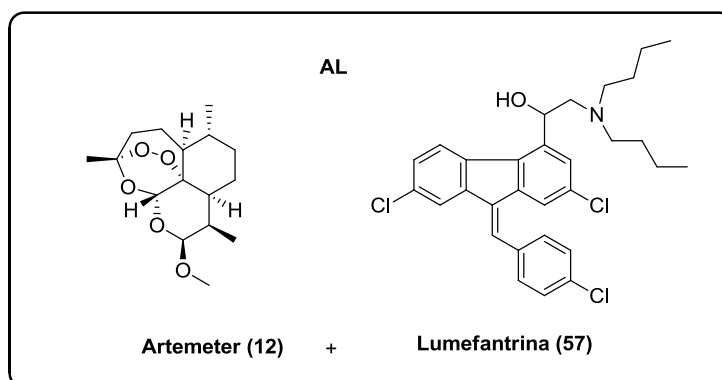


Figura 15: Associação em DFC artemeter + lumefantrina (AL).

- ✓ Artesunato (**13**) mais amodiaquina (**3**) (AS + AQ), (Coarsucam[™] e Winthrop[®]) DFC produzida pela Sanofi aprovada inicialmente em Marrocos, foi pré-qualificado pela WHO em 2008 (Figura 16). Apresentou eficácia e segurança para o tratamento da doença causada por *P. falciparum*, mostrando que a amodiaquina (**3**) é eficaz e aceitável como ACTs (WHO, 2010).

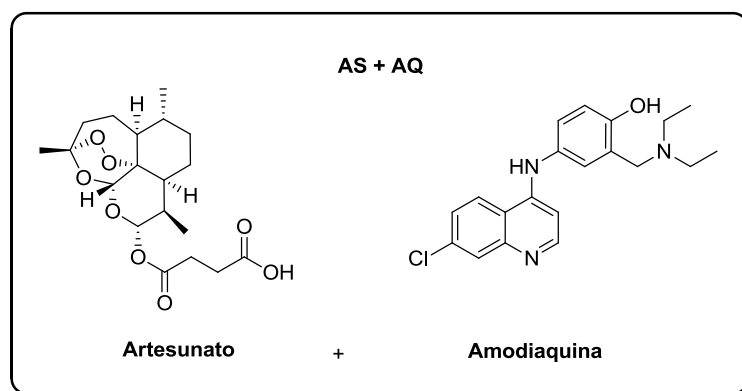


Figura 16: Associação em DFC AS + AQ.

- ✓ A DFC entre diidroartemisinina (**11**) mais piperquina (**6**) (DHA + PPQ) (Eurartesim[®]) (Figura 17) foi desenvolvida pela Sigma-tau, aprovada pela Agência Europeia de Medicamentos (EMA), em 2011 e está incluída nas Diretrizes de Tratamento da Malária de 2014. Esta combinação é pré-qualificada pela OMS para uso nos países endêmicos. A Holley-Cotec produziu outra versão

do DHA + PPQ (Duo Cotecxin[®]). Ensaios clínicos têm mostrado que a Eurartesim[®] é eficaz para *P. falciparum* e *P. vivax*, com taxas de cura acima de 95% (Figura 17) (GARGANO *et al*, 2011).

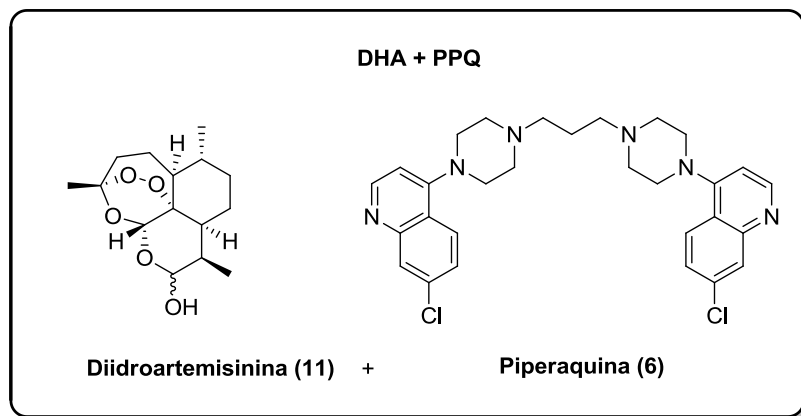


Figura 17: Associação em DFC DHA + PPQ.

Artesunato (13) mais mefloquina (5) (AS + MQ) (Figura 18) uma DFC produzida pela Cephalon/Mepha como uma formulação pediátrica, e pelo Drugs for Neglected Diseases initiative (DNDi), em parceria com Farmanguinhos para uso no Brasil, obteve a pré-qualificação pela OMS em setembro de 2012.

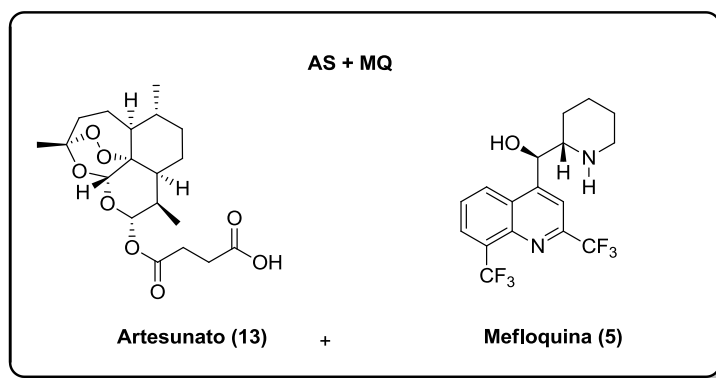


Figura 18: Associação em DFC AS + MQ.

- ✓ Combinação artesunato (13) mais sulfadoxina-pirimetamina (7-8) (AS + SP) (Figura 19), está sendo feita, porém ainda não está disponível em formulações de dose fixa combinada. Este está disponível na forma de comprimidos separados e identificados contendo artesunato e comprimidos contendo a DFC de sulfadoxina e pirimetamina.

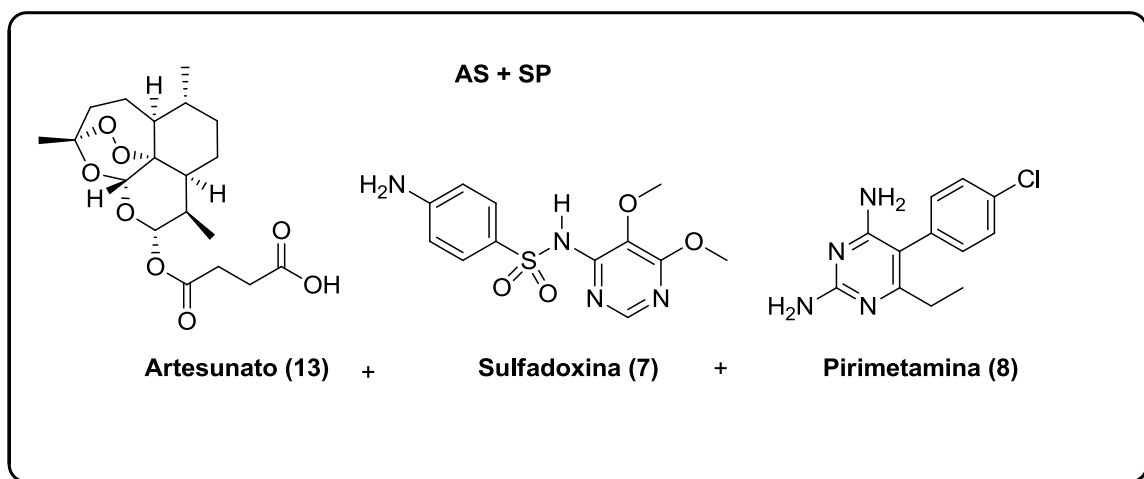


Figura 19: Associação AS mais DFC de SP.

Em casos de malária grave, causada por *P. falciparum*, o tratamento parenteral ou via retal, com derivados da artemisinina tem mostrado significativa redução do risco de morte, em comparação a quinina, que também é recomendado para estes casos, inclusive para o tratamento de crianças. O uso parenteral de cloroquina ou da combinação sulfadoxina-pirimetamina não é recomendado devido à alta incidência de resistência (WHO, 2014).

Como tratamento de segunda escolha pode-se utilizar as combinações de artesunato (13) ou quinina (1) com um dos antibióticos: tetraciclina (58), doxiciclina (59) ou clindamicina (60) (Figura 20) (WHO, 2014).

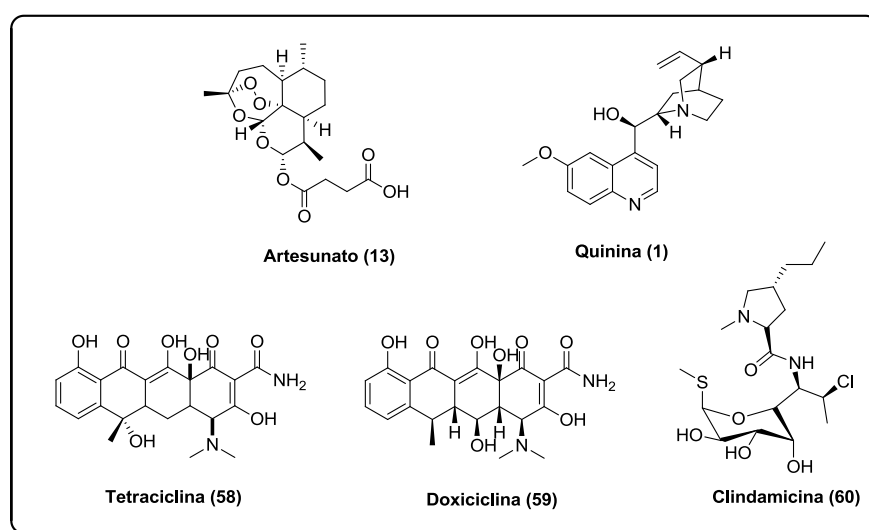


Figura 20: Associação entre artesunato (13) ou quinina (1) mais antimicrobianos.

A primaquina (**4**) é o fármaco de primeira escolha para o tratamento da malária não complicada, causada pelo *P. vivax*. Para prevenir a reincidência, causados pelos hipnozoítos, e alcançar uma cura eficaz, deve ser dado em combinação com a CQ. Esse tratamento também é empregado para a malária causada por *P. ovale*, que também há formação de hipnozoítos, enquanto para *P. malariae*, recomenda-se somente a cloroquina (WHO, 2014).

Tratamento com ACTs também são eficazes para *P. vivax*, com exceção do artesunato (**13**) mais sulfadoxina-pirimetamina (**7-8**) (AS + SP) pois existem suspeitas que o *P. vivax* tenha desenvolvido resistência à ASSP, mais rapidamente que o *P. falciparum*, uma vez que o ASSP não está sendo eficaz em algumas áreas (WHO, 2014).

No caso de malária causada por *P. vivax* CQR, são recomendadas as ACTs: artesunato (**13**) mais amodiaquina (**3**) (AS + AQ), artesunato (**13**) mais mefloquina (**5**) (AS + MQ), di-idroartemisinina (**11**) mais piperquina (**6**) (DHA + PPQ) (WHO, 2014).

Infeções de malária mistas por *P. falciparum* e *P. vivax* são tratadas com ACTs e primaquina, para evitar reincidência (WHO, 2014).

A azitromicina (**61**) é um antibiótico da classe dos macrolídeos considerado seguro para crianças e mulheres grávidas. Assim como outros antimicrobianos **61** atua inibindo a biossíntese proteica do parasito. A combinação **61** - **2**, desenvolvida pela Pfizer, tem se mostrado sinérgica *in vivo* em estudos clínicos na fase IIb/III (Figura 21) (DUNNE *et al*, 2005).

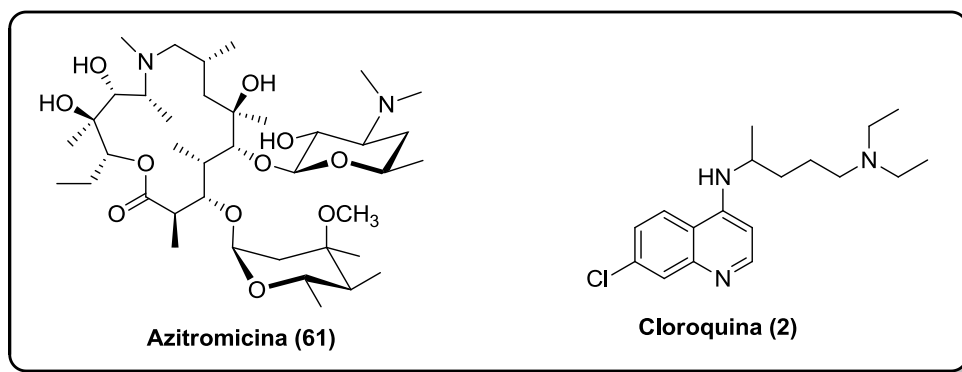


Figura 21: Associação entre azitromicina (**61**) mais cloroquina(**2**).

O Instituto de Medicina Tropical está realizando estudos clínicos na fase IIb/III para determinar a eficácia da profilaxia diária do cotrimoxazol para a prevenção da malária durante a gravidez. Cotrimoxazol é outra combinação dos antifolatos: sulfametoxazol (**62**) e trimetoprima (**63**) e é amplamente usado em terapia antibacteriana (LEARY *et al*, 2009).

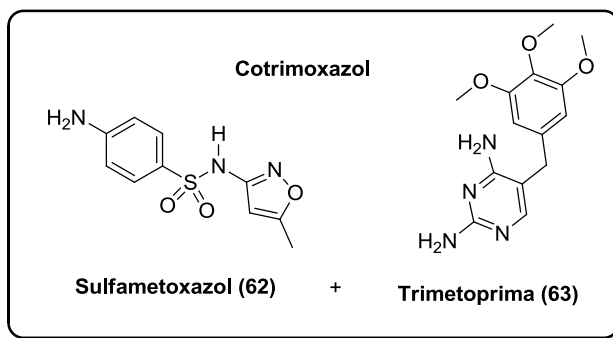


Figura 22: Associação Cotrimoxazol.

A combinação artesunato (**13**) e pironaridina (**64**) (Pyramax[®]) (Figura 23) já pré-qualificada pela OMS foi desenvolvida pela Shin Poong Pharmaceuticals e foi aprovada pela Korean Food & Drugs Administration (KFDA), em 2011. Em 2012 ela foi aprovada pela EMA, para utilização em países onde a doença é endêmica (WHO, 2014).

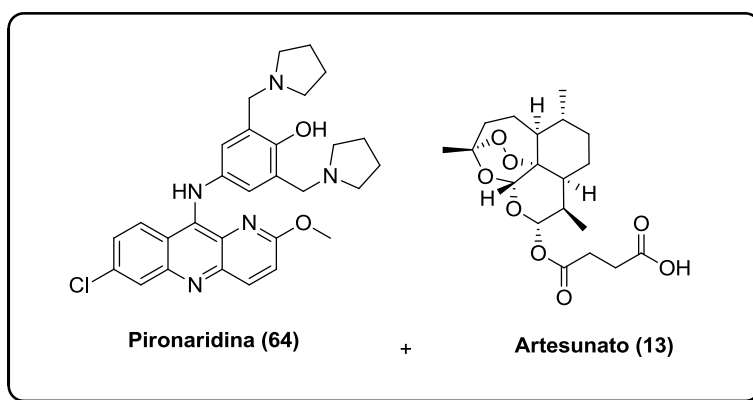


Figura 23: Associação Pyramax[®].

O Arco[®] é a combinação da naftoquina (**65**) com artemisinina (**10**) disponível na África como um tratamento em dose única, para adultos com malária não complicada, causada por *P. falciparum* (Figura 24). A combinação ainda não foi submetida à aprovação,

pois existem poucos dados disponíveis sobre a eficácia e segurança da naftoquina (SULLIVAN *et al*, 1998).

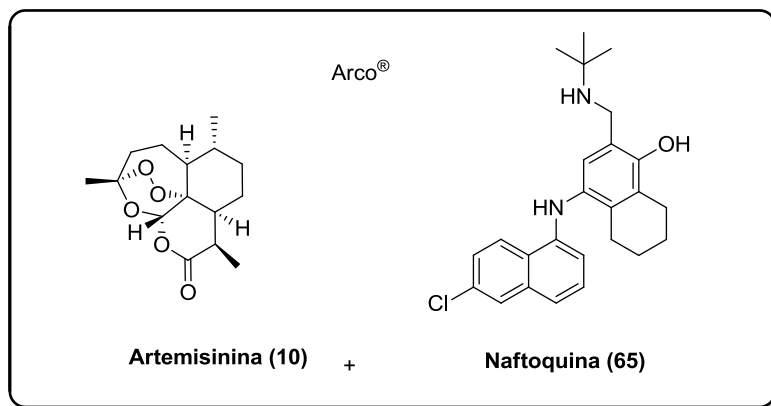


Figura 24: Associação Arco®.

O primeiro endoperóxido usado na clínica foi o OZ277 (Rbx11160 ou arterolane, **66**) que mostrou atividade em ensaios de Fase IIa em malária causada por *P. falciparum* não complicada. Mesmo com a atividade clínica inferior a **10**, os estudos de Fase III foram concluídos, na Índia, utilizando a combinação entre **66** e **6** (Figura 25). Casos de resistência a **6** foram relatados devido, provavelmente à baixa eficácia de **66** (VALECHA *et al*, 2012). Quando se combinou 150 mg de maleato de arterolane com 750 mg de fosfato de piperquina, observou-se a cura de 94,4% de casos de malária, causada por *P. falciparum* (VALECHA *et al*, 2012).

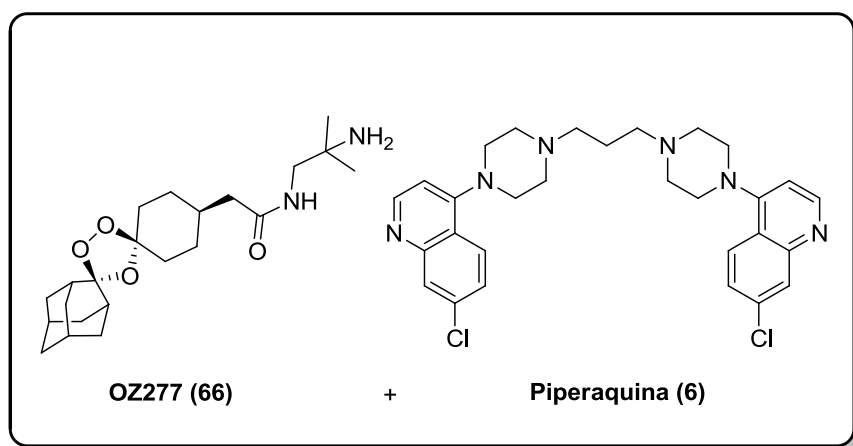


Figura 25: Associação entre OZ277 (**66**) mais piperaquina (**6**).

4. COMPOSTOS HÍBRIDOS

Uma estratégia considerada emergente na química medicinal para a descoberta de novo fármaco é a hibridação molecular, que consiste na combinação de dois ou mais fragmentos farmacofóricos distintos em uma única molécula (KAUR *et al*, 2010).

A obtenção de moléculas híbridas tem despertado o amplo interesse para a obtenção de novos compostos antimaláricos, como estratégia para combater a resistência do parasito aos medicamentos atualmente utilizados (BENOIT-VICAL *et al*, 2007).

Existem algumas vantagens de empregar moléculas híbridas no lugar da terapia em multicomponentes. Compostos híbridos podem apresentar dupla ação, atuando em alvos distintos. Outra vantagem é o baixo risco de interações adversas entre fármacos, em comparação com terapias multicomponentes (MORPHY *et al*, 2005; ARAUJO *et al*, 2009; BARREIRO & FRAGA, 2015).

Moléculas híbridas podem ser classificadas como:

1. As conjugadas: Aquelas em que as estruturas moleculares, que contêm os farmacóforos para cada alvo são separadas por um grupo de ligação distinto, que não é encontrado em qualquer um dos fármacos individuais. A maioria dos conjugados contém um ligante metabolicamente estável (MORPHY *et al*, 2005).

2. As conjugadas de clivagem: Aquelas que têm um ligante concebido para ser metabolizado para liberar os dois fármacos, para interagir de forma independente com cada alvo (MORPHY *et al*, 2005).

3. As fundidas: aquelas que têm o tamanho do ligante diminuído de tal modo que os fragmentos farmacofóricos estejam unidos (MORPHY *et al*, 2005).

4. As híbridas mescladas: aquela que têm suas estruturas fundidas aproveitando-se partes comuns nas estruturas originais, que formam moléculas menores e mais simples.

A seguir serão apresentados alguns exemplos de compostos híbridos entre fármacos que são empregados no tratamento da malária (MORPHY *et al*, 2005).

Da hibridação molecular entre a artemisinina (**10**) e a quinina (**1**) obteve-se o composto (**67**), que apresentou atividade, contra cepas resistentes do *P. falciparum* em testes *in vitro* (IC₅₀ = 0,008 µM (3D7) e 0,009 µM (FcB1)) (Figura 26). Os resultados apresentados demonstram que o derivado híbrido apresenta potência superior aos fármacos artemisinina e

quinina separadamente ou a uma mistura 1:1 destes fármacos. O IC_{50} da quinina foi de 0,149 μM para cepas 3D7 e de 0,096 μM para cepas FcB1, o IC_{50} da artemisinina foi de 0,049 μM para cepas 3D7 e de 0,050 μM para cepas FcB1 (WALSH, 2007).

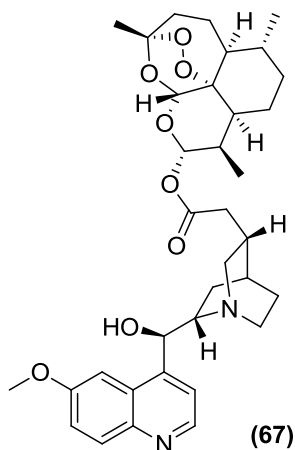


Figura 26: Estrutura química do composto 67.

Os compostos (68 e 69) são dois híbridos entre a primaquina (4) e a artemisinina (10) (Figura 27). Estes apresentaram atividade *in vivo* anti-*P. berghei*, superior aos fármacos quando utilizados na monoterapia. Já os testes contra cepas de *P. falciparum* W2 apresentaram IC_{50} de 12,5 e 9,1 nM, respectivamente, mostrando ser tão potentes quanto a artemisinina. Apesar dos dados já descritos ainda não há relatos de estudos pré-clínicos destes híbridos. A primaquina apresentou IC_{50} de 3,30 nM e a artemisinina apresentou IC_{50} de 8,2 nM contra cepas de *P. falciparum* W2 (CAPELA *et al*, 2011).

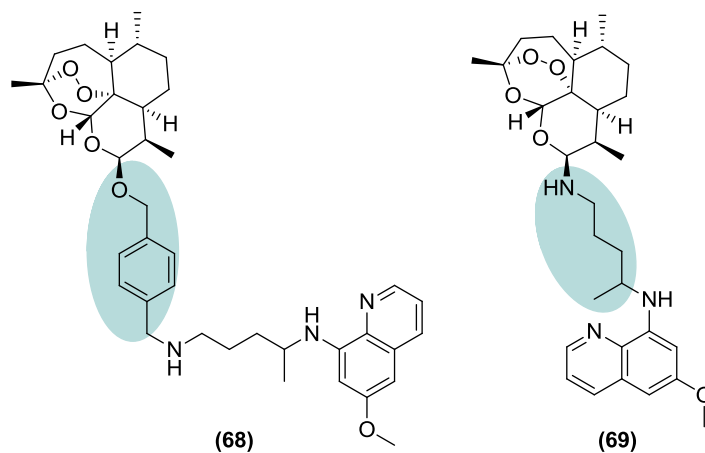


Figura 27: Estruturas químicas dos compostos 68 e 69.

O híbrido (**70**) entre primaquina (**4**) e cloroquina (**2**) foi capaz de interromper o desenvolvimento de *P. berghei* na fase exo-eritrocítica e de gametócitos, em cepas *P. falciparum* 3D7, Dd2, e K1 com IC₅₀ de 0,64, 0,58, e 0,08 μM, respectivamente (Figura 28) (LODIGE *et al*, 2013). O híbrido **70** apresentou atividade *in vitro* contra a cepa K1 de *P. falciparum* CQR com atividade superior a combinação equimolar da primaquina (**4**) com cloroquina (**2**). Também foi ativo *in vivo* contra a parasitemia no fígado e na fase sanguínea de infecção, além de ser capaz, experimentalmente, de tratar os sintomas da malária cerebral. O IC₅₀ da cloroquina e da primaquina para cepas *P. falciparum* 3D7, Dd2, e K1 foi de 0,03, 0,26, 0,146, 3,11, 1,12 e 0,46 μM, respectivamente (LODIGE *et al*, 2013).

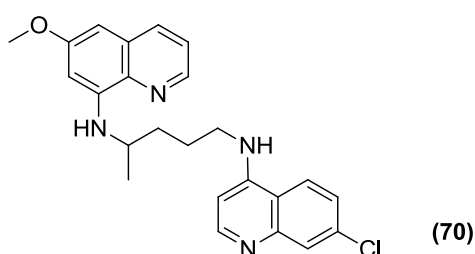


Figura 28: Estrutura química do composto **70**.

Girault e colaboradores sintetizaram uma série de compostos híbridos bis(9-amino-6-cloro-2-metoxiacridinas), ligando dois núcleos acridina através de diferentes espaçadores. O derivado **71** (Figura 29) foi o mais ativo da série, apresentando IC₅₀ de 0,017 μM, frente à cepa *P. falciparum* FcB1R (DORN *et al*, 1998).

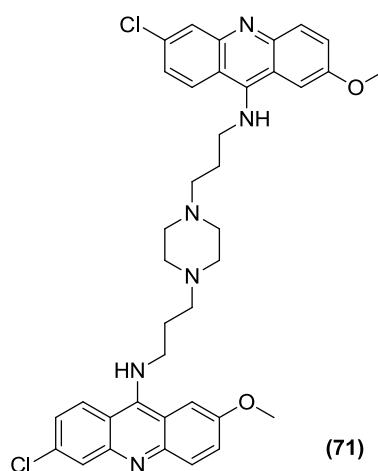


Figura 29: Estrutura química do composto **71**.

Baseado na estrutura da bis-quinacrina, Kumar e colaboradores desenvolveram uma série de derivados híbridos entre a quinolina (2) e acridina. Para os derivados **72** e **73** usou-se como espaçadores, benzeno-diamina e piperazina, entre os fragmentos farmacofóricos apresentando atividade frente a cepa NF54 de *P. falciparum* com MIC de 1,0 e 0,25 mg/mL, respectivamente (Figura 30). A cloroquina apresentou MIC de 0,125 mg/mL (KUMAR *et al*, 2010).

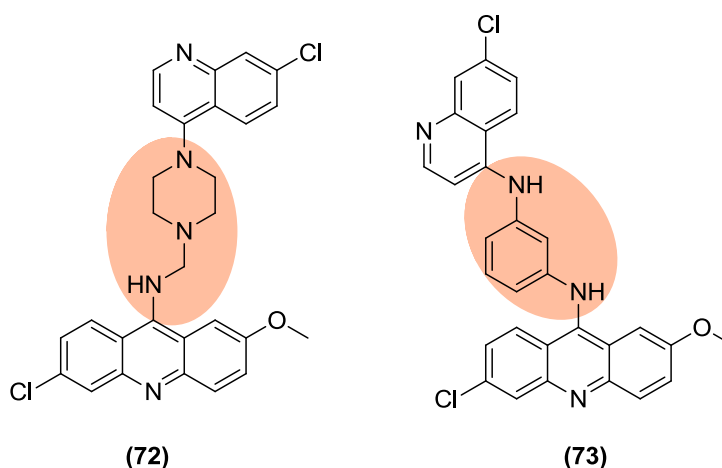


Figura 30: Estruturas químicas dos compostos **72** e **73**.

O'Neill e colaboradores desenvolveram os híbridos **74** utilizando a quinacrina (**17**) e a artemisinina (**10**) ligados entre si por uma série de espaçadores (Figura 31). Estes compostos apresentaram atividade anti-*P. falciparum* contra cepas 3D7 CQ-sensível e K1 CQR com IC₅₀ na faixa de 12,3-16,3 nM e 14,3-20,2 nM, respectivamente. Com o intuito de estudar a atividade de híbridos contendo o grupamento endoperóxido, estes autores também descreveram os derivados híbridos **75** (Figura 31) que apresentaram IC₅₀ na faixa de 9,67-12,52 nM e 6,76-11,10 nM, frente as cepas 3D7 e K1, respectivamente (COSLÉSDAN *et al*, 2008; ARAUJO *et al*, 2009).

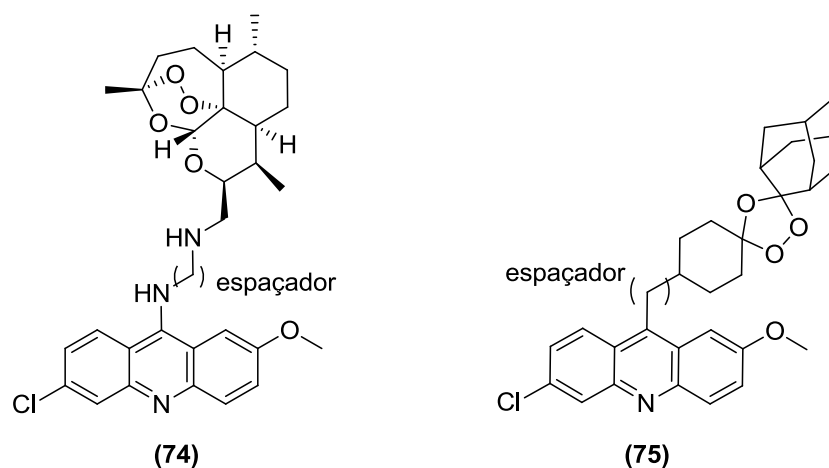


Figura 31: Estruturas químicas dos compostos **74** e **75** com espaçadores variando de 2 e 3 carbonos metilénicos.

Lategan e colaboradores desenvolveram uma série de compostos híbridos entre o núcleo 4-aminoquinolina e a artemisinina (**10**), ligados através diversos espaçadores. Todos os derivados híbridos obtidos foram testados contra as cepas CQ-sensível D10 e contra as cepas CQR Dd2. O híbrido **76** foi o que apresentou a melhor atividade, com IC_{50} de 12,18 e 17,12 nM, respectivamente (Figura 32). O IC_{50} da cloroquina e da artemisinina para cepas D10 e cepas Dd2 foi de 21,54, 157,9, 5,11 e 2,09 nM, respectivamente (LOMBARD *et al*, 2011).

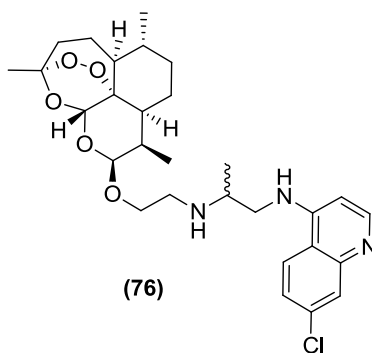


Figura 32: Estrutura química do composto **76**.

O derivado **77** entre o arterolane (**66**) com a cloroquina (**2**) (Figura 33) apresentou atividade anti-*P. falciparum*, *in vitro*, com IC_{50} de 0,012 e 0,009 μ M, respectivamente. A grande vantagem é que este derivado **77** atinge dois alvos moleculares distintos do parasito. A cloroquina apresentou IC_{50} 0,187 e 0,018 μ M contra cepas de *P. falciparum* e k1 (ARAÚJO *et al*, 2009).

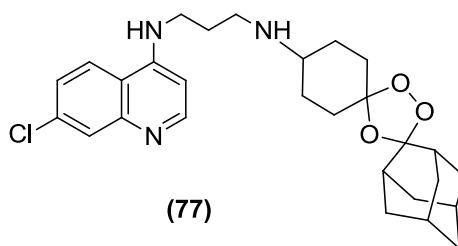


Figura 33: Estrutura química do composto **77**.

Musonda e colaboradores desenvolveram híbridos entre a cloroquina (**2**) e o astemizol (**78a**), que é um potente inibidor de *P. falciparum* *in vitro* e *in vivo*. O derivado **78** teve a melhor atividade, apresentando IC₅₀ de 23 nM contra cepas de *P. falciparum* CQ-resistente K1 (Figura 34). A cloroquina apresentou IC₅₀ de 230 nM contra cepas de *P. falciparum* CQ-resistente K1 (TEIXEIRA *et al*, 2014; MUSONDA *et al*, 2009).

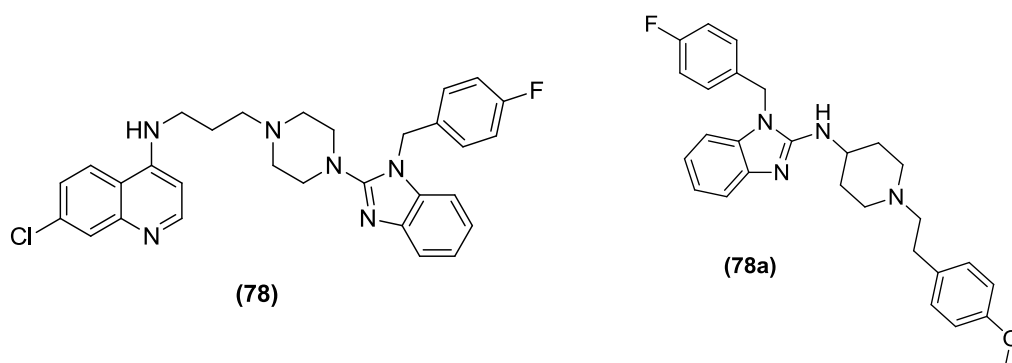


Figura 34: Estrutura química do composto **78** e **78a**.

O MEFAS (**79**), desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa, é um sal híbrido ativo contra *P. falciparum* CQ sensível 3D7 e CQR W2 apresentando o valor de IC₅₀ de 0,001 μM para ambas as cepas (Figura 35). Nos testes *in vivo* em camundongos infectados com *P. berghei* foi observado a cura após o tratamento a uma dosagem de 10 mg/kg, sem apresentar reincidência da parasitemia (BOECHAT *et al*, 2008).

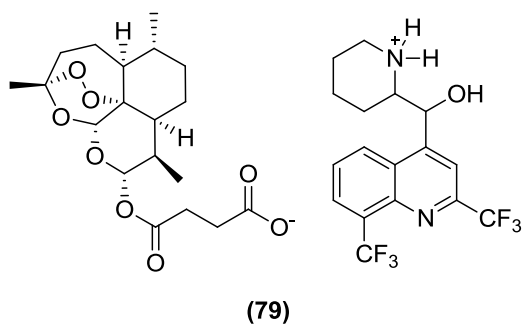


Figura 35: Sal híbrido entre mefloquina e artemisinina MEFAS.

Diante do exposto, podemos observar que grandes avanços foram alcançados com a busca de compostos com atividade antimalárica para diversas cepas, porém ainda não se encontrou uma quimioterapia ideal, já que todos os fármacos possuem cepas resistentes ou toxicidade para os pacientes. Por isso a importância da pesquisa de novos compostos com ação antiplasmódica.

5. JUSTIFICATIVA

Com o surgimento de cepas do *P. falciparum* CQR, a inexistência das vacinas e a falta de interesse das grandes indústrias farmacêuticas em desenvolver fármacos baratos e acessíveis contra a malária, não é difícil entender porque esta doença ainda é considerada uma emergência global de saúde pública (THE MALERA CONSULTATIVE GROUP ON DRUGS, 2011; WHO, 2014).

A implementação de um projeto na área de química medicinal, que integra áreas interdisciplinares são essenciais para a descoberta de novos fármacos para o tratamento de doenças parasitárias.

Apesar do grande esforço e dos progressos obtidos na quimioterapia contra doenças parasitárias ainda é importante à busca de novos fármacos mais seletivos, eficazes e menos tóxicos.

6. OBJETIVO

Este projeto teve por objetivo geral a obtenção de 15 novos derivados híbridos quinolina-sulfonamidas **84-98** (Figura 36), como agentes anti-*P. falciparum*.

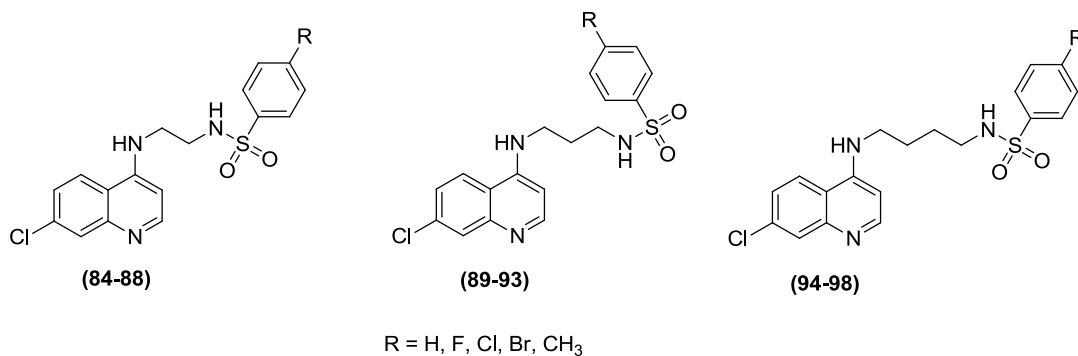


Figura 36: Derivados *N*-(7-cloroquinolin-4-il)alquil)benzenossulfonamidas **84-98**.

6.1. Objetivos específicos:

- ✓ Síntese dos 15 derivados *N*-(7-cloroquinolin-4-il)alquil)benzenossulfonamidas a partir de uma rota simples de apenas 2 etapas;
- ✓ Avaliação *in vitro* da atividade anti-*P. falciparum* dos 15 derivados sintetizados;

- ✓ Avaliação *in vivo* da atividade anti-*P. berghei* dos derivados mais ativos e com maior índice de seletividade (IS);

7. PLANEJAMENTO

Os derivados híbridos *N*-(7-cloroquinolin-4-il)amino)alquil)benzenossulfonamidas (**84-98**) propostos neste projeto foram planejados explorando-se os conceitos de hibridação molecular entre os fragmentos farmacofóricos presentes na cloroquina (**2**) e a sulfadoxina (**7**), fármacos utilizados no tratamento da malária, que atuam por mecanismos de ação distintos (Figura 37).

No anel quinolinico, presente na cloroquina (**2**), manteve-se o átomo de Cl na posição 7 que é essencial para a atividade antimalárica (MADRID, 2005). Na posição 4-, deste anel, foram introduzidos grupos metilênicos $(\text{CH}_2)_x$, onde $x = 2-4$ carbonos, com intuito de investigar a importância da distância entre os dois fragmentos farmacofóricos da cloroquina (**2**) e da benzenossulfonamida, presente na sulfadoxina (**7**) (Figura 37).

Os substituintes $\text{R} = \text{H, F, Cl, Br e CH}_3$, no grupo benzenossulfonamida, foram eleitos afim de avaliar os possíveis efeitos eletrônicos nestas novas classes de substâncias.

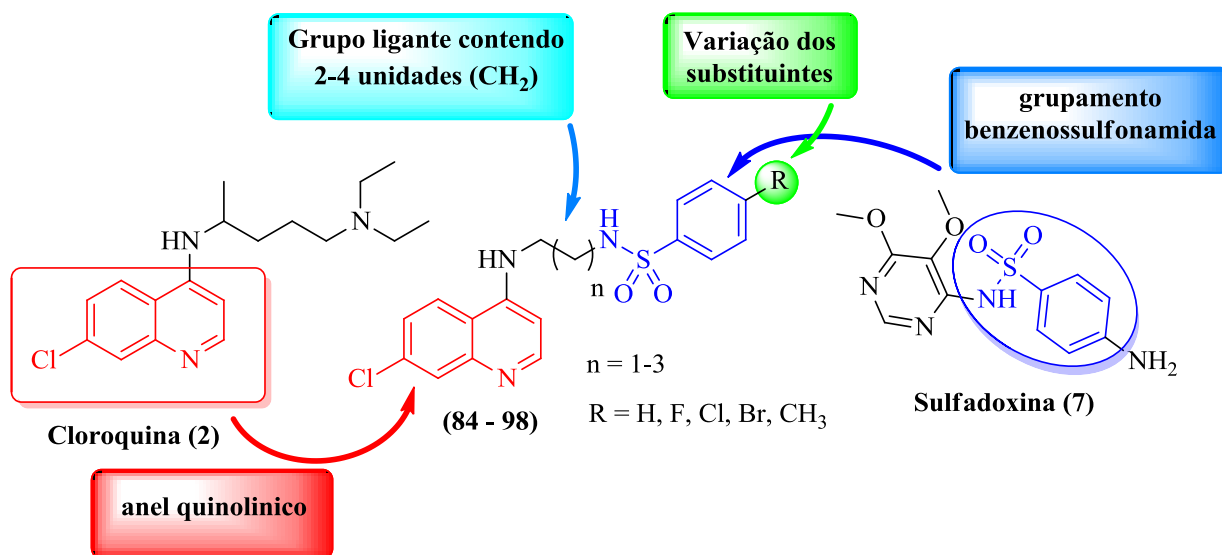
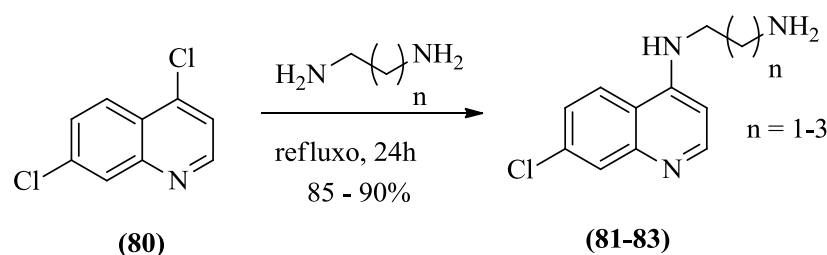


Figura 37: Planejamento dos derivados **84-98**.

8. RESULTADOS E DISCUSSÕES

A síntese dos derivados *N*-(7-cloroquinolin-4-il)alquil)benzenossulfonamidas (**84-98**) foi desenvolvida em duas etapas.

Na primeira etapa, os intermediários *N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)alquildiaminas (**81-83**) foram obtidos com rendimento na faixa de 85-90%, através da reação de substituição nucleofílica aromática, sem solvente, entre a matéria prima 4,7-dicloroquinolina (**80**) e as apropriadas alquildiaminas: 1,2-etilenodiamina, 1,3-propanodiamina e 1,4-butanodiamina, a temperatura de refluxo é de 120, 140 e 165 °C, respectivamente (NAVA-ZUAZO *et al.*, 2010) (Esquema 1).



Esquema 1: Síntese dos intermediários *N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)alquildiaminas (**81-83**).

O ataque nucleofílico ocorre preferencialmente no carbono 4 do anel quinolínico, pois este o carbono é mais eletrofílico, por estar ligado ao átomo de cloro (que será o grupo de saída) e em posição *para* ao nitrogênio do anel quinolínico, que suporta a carga negativa gerada na formação do complexo σ . O ataque no átomo de cloro ligado ao carbono 7 é desfavorável devido a perda da aromaticidade do anel durante a formação do complexo σ .

No espectro de infravermelho (IV), por exemplo, (Figuras 1-3, Páginas 2-4 do caderno anexo) observou-se na região de 3062 - 3253 cm^{-1} absorções referente à deformação axial de N-H. Foram observadas também absorções na faixa de 2922 - 2935 cm^{-1} referente à deformação axial de C-H, absorções na faixa entre 1610 - 1614 cm^{-1} referente à deformação axial de C=C, absorções na faixa de 1584 - 1575 cm^{-1} referente à deformação axial de C=N (Tabela 1).

Os rendimentos, pontos de fusão e as principais absorções dos derivados na região do IV estão ilustrados na Tabela 1. Cabe ressaltar que todos os intermediários tiveram seus pontos de fusão comparados aos da literatura.

Tabela 1: Rendimentos, pontos de fusão e principais absorções na região do infravermelho (IV) dos intermediários **81-83**.

Derivado N°	Rendimento %	P F °C (literatura)	P F °C (obtido)	IV (cm ⁻¹)
81	85	145 - 147 (de SOUZA <i>et al</i> , 2009)	147 - 148	3233 (N-H)
				2922 (C-H)
				1614 (C=C)
				1584 (C=N)
82	90	124 - 127 (MUSONSA <i>et al</i> , 2006)	125 - 127	3253 (N-H)
				2935 (C-H)
				1610 (C=C)
				1581 (C=N)
83	90	122 - 124 (SOLOMON <i>et al</i> , 2005)	121 - 123	3062 (N-H)
				2931 (C-H)
				1610 (C=C)
				1575 (C=N)

Os dados obtidos dos espectros de RMN de ¹H (400,00 MHz, solvente DMSO-d₆) dos intermediários **81-83** estão descritos na Tabela 2 e os seus respectivos espectros estão relacionados aos Espectros 7-8, 11-12 e 26-27 páginas 8-9, 12-13 e 27-28, do caderno de espectro, em anexo.

Esses intermediários apresentam em comum, na sua estrutura, os hidrogênios H2, H3, H5, H6, H8 e hidrogênios metilênicos (CH₂) além dos hidrogênios ligados ao nitrogênio dos grupos amina e terão seus valores de deslocamento químico (δ) discutidos a seguir, simultaneamente.

Os dois dupletos foram atribuídos aos hidrogênios H2 e H3, que acoplam entre si com constante de acoplamento $J = 5,4$ Hz. Ao hidrogênio H2 dos intermediários **81-83** foram

atribuídos os valores em 8,39; 8,38; 8,37 ppm, respectivamente, que correspondem aos dupletos mais desblindados, devido à ligação do C2 com o átomo de nitrogênio.

Ao hidrogênio H3 dos intermediários **81-83** foram atribuídos os valores dos dupletos em 6,49; 6,47 e 6,43 ppm, respectivamente.

Para os hidrogênios H6 dos intermediários **81-83** foram atribuídos os duplos dupletos centrados em 7,43; 7,43 e 7,40 ppm, respectivamente, devido aos acoplamentos com H5 à curta distância, com constante de acoplamento $J = 9,0$ Hz, e com H8 a longa distância, com constante de acoplamento $J = 2,0$ Hz.

Ao hidrogênio H5 dos intermediários **81-83** foram atribuídos os valores dos dupletos centrados em 8,28; 8,23 e 8,25 ppm, respectivamente.

Ao hidrogênio H8 dos intermediários **81-83** foram atribuídos os valores dos dupletos centrados em 7,77 ppm, respectivamente.

Os hidrogênios metilênicos H9 do intermediário **81** apresentaram δ junto com a água do solvente. Os hidrogênios metilênicos H10 foi atribuído o valor do quarteto centrado em 2,85 ppm com J de 6,3 .

Aos hidrogênios metilênicos H9 e H11 do intermediário **82** foram atribuídos os valores dos tripletos centrados em 3,32, 1,77 ppm com J de 6,5 e 6,9, respectivamente. Ao hidrogênio metilênico H10 foi atribuído o multiplete na faixa de 1,70-1,77 ppm.

Aos hidrogênios metilênicos H9 e H12 do intermediário **83** foram atribuídos os valores dos quartetos centrados em 3,24, 2,60 ppm com J de 7,0 e 6,8, respectivamente. Aos hidrogênios metilênicos H10 e H11 foram atribuídos os multiplotos na faixa de 1,73-1,50, 1,65-1,72 ppm, respectivamente.

Os espectros de RMN de ^{13}C (100,00 MHz, solvente DMSO- d_6) dos derivados **81-83** estão relacionados aos Espectros 9-10, 13-14 e 28-29, nas páginas 10-11, 14-15 e 29-30, no caderno de espectro, em anexo, e os dados estão descritas na Tabela 3.

O carbono C2 dos intermediários **81-83** apresentaram δ em 151,8; 151,8 e 151,7 ppm, respectivamente, pois esse carbono está ligado diretamente a um átomo de nitrogênio, justificando assim a sua desblindagem.

O carbono C3 dos intermediários **81-83** apresentaram δ em 98,6; 98,4 e 98,5 ppm, respectivamente. Os carbonos C5 e C6 do intermediário **81** tiveram os seus δ muito próximos

podendo ser em 123,9 ou 124,1 ppm. Os carbonos C5 e C6 do intermediário **82** tiveram os seus δ muito próximos podendo ser em 123,8 ou 123,9 ppm. Os carbonos C5 e C6 do intermediário **83** tiveram os seus δ muito próximos podendo ser em 123,7 ou 123,9 ppm. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC pela correlação a curta distância com o hidrogênio H3.

Os carbonos C4 dos intermediários **81-83** tiveram os seus δ em 150,2; 150,0 e 150,0 ppm, respectivamente.

Os carbonos C8a dos intermediários **81-83**, sendo quaternário não apresentaram correlação direta com nenhum hidrogênio, quando se utilizou a técnica bidimensional HSQC e tiveram os seus δ em 149,0; 148,9 e 149,0 ppm, respectivamente.

O carbono quaternário C7 dos intermediários **81-83** está ligado diretamente a um átomo de cloro, justificando assim a sua desblindagem e com o auxílio da técnica HSQC pode-se observar que não apresenta correlação a curta distância com nenhum hidrogênio. Então para o carbono quaternário C7 dos intermediários **81-83** foram atribuídos os valores em 133,1; 133,2 e 133,2 ppm, respectivamente (Espectros 20-22, Páginas 21-23 no caderno de espectro, em anexo).

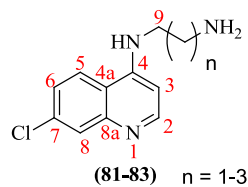
Os carbonos C8 dos intermediários **81-83** tiveram seus δ em 127,4; 127,3 e 127,3 ppm. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento bidimensional HSQC, pela correlação à curta distância com H8 (Espectros 20-22, Páginas 21-23 no caderno de espectro, em anexo).

Os 2 carbonos metilênicos ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) do intermediário **81** tiveram seus δ em 40,1 e 45,6 ppm.

Os 3 carbonos metilênicos ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) do intermediário **82** tiveram seus δ em 30,3; 40,1 e 40,5 ppm.

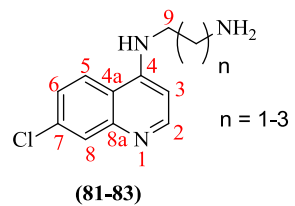
Os 4 carbonos metilênicos ($\underline{\text{C}}\text{H}_2$) do intermediário **83** tiveram seus δ em 25,2; 30,5; 41,1 e 42,3 ppm.

Tabela 2: Dados de RMN unidimensional de ^1H (400,00 MHz) dos intermediários **81-83** em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) estão expressas em Hz.



H	(81) 2CH ₂	(82) 3CH ₂	(83) 4CH ₂
	δ ^1H ; (m; J Hz)	δ ^1H ; (m; J Hz)	δ ^1H ; (m; J Hz)
2	8,39; (d; 1H; 5,4)	8,38; (d; 1H; 5,4)	8,37; (d; 1H; 5,4)
3	6,49; (d; 1H; 5,4)	6,47; (d; 1H; 5,4)	6,43; (d; 1H; 5,4)
5	8,28 (d; 1H; 9,0)	8,23; (d; 1H; 9,0)	8,25; (d; 1H; 9,0)
6	7,43; (dd; 1H; 2,0; 9,0)	7,43; (dd; 2,0; 9,0)	7,40 (dd; 1H; 9,0)
8	7,77; (d; 1H; 2,0)	7,77 (d; 1H; 2,0)	7,77 (d; 1H; 2,0)
H9	----	3,32 (t; 2H; 6,9)	3,24 (q; 2H; 7,0)
H10	2,85; (q; 2H; 6,3)	1,70-1,77 (m; 2H)	1,43-1,50 (m; 2H)
H11	****	2,69 (t; 2H; 6,5)	1,65-1,72 (m; 2H)
H12	****	****	2,60 (q; 2H; 6,8)

Tabela 3: Dados de RMN unidimensional de ^{13}C (100,00 MHz) dos intermediários **81-83** em DMSO-d₆. Os deslocamentos químicos estão em δ (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

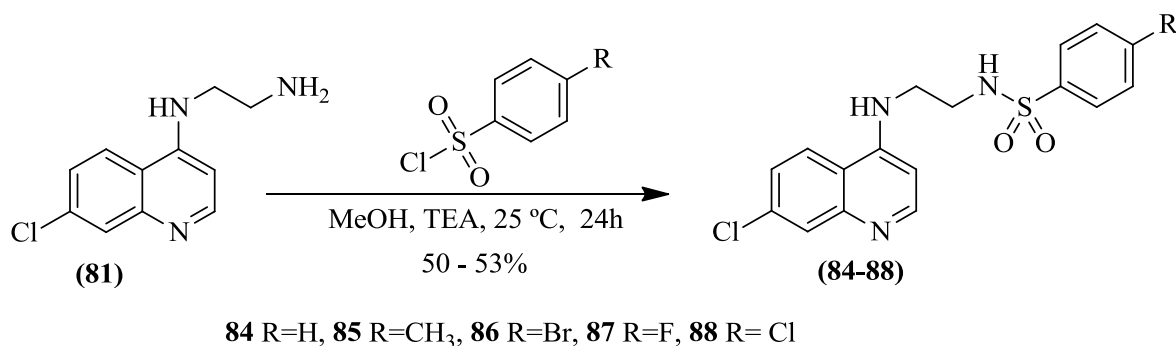


C	81	82	83
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
2	151,8	151,8	151,7
3	98,6	98,4	98,5
4	150,2	150,0	150,0
5	a	123,8	b
6	a	123,9	b
7	133,1	133,2	133,2
8	127,4	127,3	127,3
4^a	117,4	117,3	117,4
8^a	149,0	148,9	149,0
9	40,1	30,3	25,2
10	45,6	40,2	30,5
11	--	40,5	41,1
12	--	--	42,3

a) 123,9 ou 124,1 ppm; b) 123,7 e 123,9 ppm.

Na segunda e última etapa, os derivados *N*-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)alquil)benzenossulfonamidas (**84-98**) foram divididos em 3 séries, contendo na sua estrutura química 2-4 carbonos metilênicos como espaçador.

Os derivados *N*-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)benzenossulfonamidas (**84-88**) foram obtidos, com rendimentos na faixa de 50 - 53%, através da reação entre o intermediário *N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina (**81**) com os apropriados cloretos de sulfonila, utilizando trietilamina (TEA) e metanol como solvente sob agitação por 24 horas a uma temperatura de 25 °C (Esquema 2) (BOECHAT *et al*, 2011).



Esquema 2: Síntese dos derivados (**84-88**).

Todos os produtos obtidos foram purificados por cromatografia em coluna a vácuo em sílica gel com eluente clorofórmio:metanol (95:5 V/V).

Na região de 3224 - 3429 cm⁻¹ dos espectros de infravermelho dos derivados **84-88** (Espectros 30-34, Páginas 31-35 do caderno anexo) foi observado absorções referente à deformação axial de N-H.

Foram observadas também absorções na faixa entre 1610 - 1630 cm⁻¹ referente à deformação axial de C=N, absorções na faixa de 1367 - 1352 cm⁻¹ e em 1352 - 1138 cm⁻¹ referente ao grupo sulfonamida. Absorções na faixa de 1210-1238 cm⁻¹ referente à deformação axial de C-N (Tabela 4).

Os rendimentos de todos os produtos inéditos **84-88**, com os seus respectivos pontos de fusão e as principais absorções na região do infravermelho estão ilustrados na Tabela 4.

Tabela 4: Rendimentos, pontos de fusão e dados de infravermelho dos derivados **84-88**.

Derivado N°		Rendimento %	PF °C	IV (cm ⁻¹)
84	R = H	52	245-247	NH 3224; C=N 1630; SO ₂ NH 1367/1163; C-N 1138.
85	R = CH ₃	50	175-177	NH 3245; C=N 1630; SO ₂ NH 1367; C-N 1210.
86	R = Br	52	216-217	NH 3427; C=N 1610; SO ₂ NH 1352/1158;
87	R = F	53	204-206	NH 3427; C=N 1611; SO ₂ NH 1353/1163; C-N 1153.
88	R = Cl	50	181-183	NH 3429; C=N 1612; SO ₂ NH 1352; C-N 1149.

Os dados obtidos dos espectros de RMN de ¹H (400,00 MHz, solvente DMSO-d₆) dos derivados **84-88** estão descritos na Tabela 5 e os seus respectivos espectros estão relacionados aos Espectros 75-76, 90-91, 104-105, 120-121 e 137-138, nas páginas 76-77, 91-

92, 105-106, 121-122 e 138-139, do caderno de espectro, em anexo, e os dados estão descritas na Tabela 5.

Esses derivados apresentam, em comum, na sua estrutura, os hidrogênios H2, H3, H5, H6, H8, H2', H3', H4', H5' e H6' além dos 4 hidrogênios metilênicos (CH_2) e terão seus valores de deslocamento químico (δ) discutidos a seguir, simultaneamente.

Os dois dupletos, observados nos espectros, foram atribuídos aos hidrogênios H2 e H3, que acoplam entre si com constante de acoplamento $J = 7,1; 7,1; 6,0; 5,4$ e $5,4$ Hz. Ao hidrogênio H2 dos derivados **84-88** foram atribuídos os valores dos dupletos centrados em 8,52; 8,51; 8,42; 8,37 e 8,37 ppm, respectivamente, que correspondem aos dupletos mais desblindados, devido à ligação do C2 com o átomo de nitrogênio. Ao hidrogênio H3 dos derivados **84-88** foram atribuídos os valores dos dupletos centrados em 6,81; 6,81; 6,53; 6,40 e 6,41 ppm, respectivamente. A correlação entre esses hidrogênios foi observada com o auxílio da técnica bidimensional COSY (Espectros 149-151, Páginas 150-152 no caderno de espectro, em anexo).

Para os hidrogênios H6 dos derivados **85-88** foram atribuídos os duplo dupletos centrados em 7,77; 7,55; 7,45 e 7,43 ppm, respectivamente, devido aos acoplamentos com H5 à curta distância, com constante de acoplamento (J) igual a 9,0 Hz, e com H8 a longa distância, com $J = 2,0$ Hz.

O sinal referente ao hidrogênio H6 do derivado **84** teve deslocamento químico junto com os hidrogênios da fenila, como multipletos na faixa de 7,44 - 7,78 ppm, com integral correspondente a 6 hidrogênios.

Ao hidrogênio H5 dos derivados **84-88** foram atribuídos os valores dos dupletos centrados em 8,62; 8,51; 8,22; 8,14 e 8,11 ppm, respectivamente, devido ao seu acoplamento com H6 com $J = 9,0$ Hz. Ao hidrogênio H8 dos derivados **84-88** foram atribuídos os valores dos dupletos centrados em 8,08; 8,03; 7,83; 7,78; 7,78 ppm, respectivamente, devido ao acoplamento com H6 com $J = 2,0$ Hz.

Os hidrogênios H2' - H6' e H3' - H5' do derivado **85** acoplam entre si com $J = 8,0$ Hz. Foi atribuído o dupletos centrado em 7,60 ppm para H2' - H6' e para os hidrogênios H3' - H5' foi atribuído o dupletos centrado em 7,20 ppm.

Para os hidrogênios H2' - H6' e H3' - H5' do derivado **86** foi atribuído o simpleto em 7,68 ppm, com integral de 4 hidrogênios. Possivelmente o grupo sulfonamida e o

substituinte Br interferiram no ambiente químico fazendo com que estes 4 hidrogênios apresentassem o mesmo deslocamento químico.

Para os hidrogênios H2' - H6' e H3' - H5' do derivado **87** foram atribuídos, os multipletos na faixa de 7,82 - 7,85 ppm e 7,30 - 7,36 ppm, respectivamente, devido ao acoplamento desses hidrogênios com o átomo de flúor.

Os hidrogênios H2' - H6' e H3' - H5' do derivado **88** acoplam entre si com $J = 8,0$ Hz. Foi atribuído o duplete centrado em 7,56 ppm para H2' - H6' e para os hidrogênios H3' - H5' foi atribuído o duplete centrado em 7,77 ppm.

No espectro de RMN de ^1H do derivado **85** foi observado um simpleto em 2,26 ppm referente aos 3 hidrogênios da metila (CH_3).

Aos hidrogênios metilênico (CH_2) H9 ligados à amina (NH) dos derivados **84-86**, **88** foram atribuídos os valores referentes aos quartetos centrados em 3,62, 3,61, 3,44, 3,37 ppm com J de 5,9, 5,8, 6,1, 6,3, respectivamente, pois acoplam com o hidrogênio do grupo N-H ligado ao anel quinolínico. O hidrogênio do grupo N-H dos derivados **84-86** e **88** foram atribuídos os valores dos tripletos centrados em 8,10; 7,92; 7,89 e 7,17 ppm com J de 5,9, 5,9, 5,0, e 5,5, respectivamente. A correlação entre esses hidrogênios foi observada com o auxílio da técnica bidimensional COSY (espectros 149-151, Páginas 150-152 no caderno de espectro, em anexo)

Aos hidrogênios metilênico (CH_2) H9 ligados à amina (NH) do derivado **87** apresentou deslocamento químico junto com o sinal referente a água do solvente DMSO- d_6 .

Aos hidrogênios metilênicos (CH_2) H10 ligados ao grupo sulfonamida dos derivados **84-86** e **88** foram atribuídos os valores referentes aos quartetos centrados em 3,11, 3,11, 3,08, 3,08 ppm com J de 5,9, 5,9, 6,2, 3,0, respectivamente, pois acoplam com o hidrogênio do grupo sulfonamida. O hidrogênio do grupo sulfonamida dos derivados **84-86** e **88** foram atribuídos os valores dos tripletos centrados em 9,58; 9,44; 8,04 e 7,86 ppm com J de 5,6, 5,7, 5,8, 5,8, respectivamente. A correlação entre esses hidrogênios foi observada com o auxílio da técnica bidimensional COSY (espectros 149-151, Páginas 150-152 no caderno de espectro, em anexo)

Aos hidrogênios metilênico (CH_2) H10 ligados ao grupo sulfonamida do derivado **87** foi atribuído o valor do triplete centrado em 3,03 ppm com J de 6,0.

Ao hidrogênio amina (NH) dos derivados **87** foi atribuído o valor do tripleto centrado em 7,28 ppm com *J* de 5,6.

Os espectros de RMN de ¹³C (100,00 MHz, solvente DMSO-d₆) dos derivados **84-88** estão relacionados aos Espectros 77-78, 92-93, 106-107, 122-123 e 139-140, nas páginas 78-79, 93-94, 107-108, 123-124 e 140-141, no caderno de espectro, em anexo, e os dados estão descritas na Tabela 6.

As observações feitas sobre alguns deslocamentos químicos estão listadas logo após a respectiva Tabela 6.

O carbono C2 dos derivados **84-88** apresentou em δ 142,8; 142,6; 149,0; 151,7 e 151,5 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC pela correlação à curta distância com o hidrogênio H2 (Espectros 86-89, 100-103, 115-119, 132-136 e 146-148, Páginas 87-90, 101-104, 116-120, 133-137 e 147-149 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C3 dos derivados **84-88** apresentou em δ 98,5; 98,4; 98,4; 98,4 e 98,5 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC pela correlação à curta distância com o hidrogênio H3 (Espectros 86-89, 100-103, 115-119, 132-136 e 146-148, Páginas 87-90, 101-104, 116-120, 133-137 e 147-149 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C4 dos derivados **84-88** apresentou em δ 155,4; 155,3; 151,3; 148,9 e 149,7 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HMBC pela correlação a longa distância com os hidrogênios H9.

O carbono C5 dos derivados **84-88** apresentou em δ 125,9; 125,3; 124,3; 123,8 e 123,8 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC, pela correlação a curta distância com H5 (Espectros 86-89, 100-103, 115-119, 132-136 e 146-148, Páginas 87-90, 101-104, 116-120, 133-137 e 147-149 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C6 dos derivados **84-88** apresentou em δ 126,7; 125,7; 124,8; 124,0 e 124,1 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC, pela correlação a curta distância com H6 (Espectros 86-89, 100-103, 115-119, 132-136 e 146-148, Páginas 87-90, 101-104, 116-120, 133-137 e 147-149 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono quaternário C7 dos derivados **84-88** está ligado diretamente a um átomo de cloro, justificando assim a sua desblindagem e com o auxílio da técnica HSQC pode-se observar que não apresenta correlação a curta distância com nenhum hidrogênio. Com o auxílio da técnica bidimensional HMBC pode-se observar a correlação a longa distância de C7 com o H5, H6 e H8. Então para o carbono quaternário C7 dos derivados **84-88** foram atribuídos os valores em 137,9; 137,8; 134,7; 149,5 e 133,5 ppm respectivamente (Espectros 81-85, 96-99, 110-114, 127-131 e 143-145, Páginas 82-86, 97-100, 111-115, 128-312 e 144-146 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C8 dos derivados **84-88** apresentou em δ 119,0; 118,8; 124,9; 127,4 e 127,3 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento bidimensional HSQC, pela correlação a curta distância com H8 (Espectros 86-89, 100-103, 115-119, 132-136 e 146-148, Páginas 87-90, 101-104, 116-120, 133-137 e 147-149 no caderno de espectro, em anexo).

Com o auxílio do experimento de RMN bidimensional HSQC pode-se observar que o carbono quaternário C4a não apresenta correlação a curta distância com nenhum hidrogênio e com auxílio da técnica bidimensional HMBC pode-se observar a correlação a longa distância com H3. Então para o carbono quaternário C4a dos derivados **84-88** foram atribuídos os valores em 115,5; 115,3; 116,6; 117,3 e 117,3 ppm, respectivamente.

O carbono C8a dos derivados **84-88** foi identificado como quaternário com o auxílio do experimento de RMN bidimensional HSQC, pois não apresenta correlação com nenhum hidrogênio. E tiveram seus em δ 138,5; 142,4; 145,7; 133,3 e 148,7 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento bidimensional HMBC, pela correlação a longa distância com o hidrogênio H5 (Espectros 81-85, 96-99, 110-114, 127-131 e 143-145, Páginas 82-86, 97-100, 111-115, 128-132 e 144-146 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C1' foi identificado como quaternário com o auxílio da técnica HSQC, pois não está ligado a nenhum hidrogênio. A elucidação do descolamento químico deste carbono foi realizada com o auxílio da técnica HMBC pela correlação a longa distância com os hidrogênios da fenila.

Ao carbono C1' do derivado **84, 85 e 88** apresentaram em δ 140,2, 138,2 137,2 ppm, respectivamente.

O carbono C1' do derivado **87** teve seu deslocamento centrado em δ 136,6 ppm com $J = 3,0$ Hz devido ao acoplamento em *para* com o átomo de flúor.

Os carbonos C1' e C4' do derivado **86** tiveram seus deslocamentos em δ 126,0 ou 139,5 ppm. E não puderam ser identificados pela técnica de HMBC, pois hidrogênios H2' - H6' e H3' - H5' do derivado **86** foi atribuído o simpleto.

O carbono C4' dos derivados **85-88** foram identificados como quaternário com o auxílio da técnica HSQC, pois não está ligado a nenhum hidrogênio. A elucidação do deslocamento químico deste carbono foi realizada com o auxílio da técnica HMBC pela correlação a longa distância com os hidrogênios da fenila.

O carbono C4' dos derivados **85** e **88** apresentaram seus deslocamentos em δ 137,2 e 139,2 ppm respectivamente. A elucidação de C4' do derivado **85** foi possível, pois o mesmo acopla a longa distância com os hidrogênios da metila.

O C4' do derivado **87** apresentou um duplete centrado em δ 163,9 ppm com $J = 249,0$ Hz com deslocamento pois este carbono está diretamente ligado a um átomo de flúor.

Foi possível observar as correlações entre o carbono C4' do derivado **84** com os hidrogênios da fenila com o auxílio da técnica HSQC então foi atribuído o sinal δ em 132,2 ppm.

Os sinais atribuídos aos carbonos C2' - C6' e C3' - C5' foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC, à curta distância, com os hidrogênios H2' - H6' e H3' - H5' Os carbonos C2' - C6' ou C3' - C5' dos derivados **84**, **85** e **88** tiveram seus deslocamentos em δ 126,3; 126,2 e 128,3 ou 129,1, 129,3 e 129,2 ppm respectivamente.

Os carbonos C2' - C6' do derivado **87** teve seu deslocamento centrado em δ 129,3 ppm com $J = 9,4$ Hz devido ao acoplamento em *meta* com o átomo de flúor ligado a C4'.

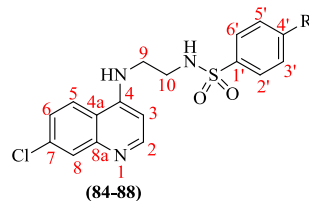
Os carbonos C3' - C5' do derivado **87** teve seu deslocamento centrado em δ 116,2 ppm, com $J = 22$ Hz devido ao acoplamento em *orto* com o átomo de flúor ligado a C4'.

Os carbonos C2' - C6' e C3' - C5' do derivado **86** tiveram seus deslocamentos em δ 128,3 ou 132,1 ppm. E não puderam ser confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC, a curta distância, pois os hidrogênios H2' - H6' e H3' - H5' apresentaram no espectro de RMN ^1H um simpleto. O carbono da metila do derivado **85** teve seu deslocamento em δ 20,7 ppm.

O carbono C9 dos derivados **84-88** teve seus deslocamentos em δ 40,7; 40,6; 40,6; 40,6 e 40,7 ppm respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC, a curta distância, pela correlação com os hidrogênios metilênicos de C9. (Espectros 86-89, 100-103, 115-119, 132-136 e 146-148, Páginas 87-90, 101-104, 116-120, 133-137 e 147-149 no caderno de espectro, em anexo).

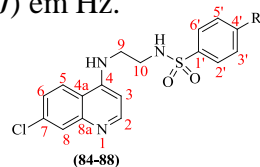
O carbono C10 dos derivados **84-88** tiveram seus deslocamentos em δ 42,8; 42,6; 42,1; 41,9 e 42,0 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC pela correlação à curta distância com os hidrogênios metilênicos H9 (Espectros 86-89, 100-103, 115-119, 132-136 e 146-148, Páginas 87-90, 101-104, 116-120, 133-137 e 147-149 no caderno de espectro, em anexo).

Tabela 5: Dados de RMN unidimensional de ^1H (400,00 MHz) dos derivados **84-88** em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos (δ) estão em ppm relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) estão expressas em Hz.



H	84 R = H	85 R = CH₃	86 R = Br	87 R = F	88 R = Cl
	δ ^1H ; (m; J Hz)	δ ^1H ; (m; J Hz)	δ ^1H ; (m; J Hz)	δ ^1H ; (m; J Hz)	δ ^1H ; (m; J Hz)
2	8,52; (d; 1H; 7,1)	8,51; (d; 1H; 7,1)	8,42; (d; 1H; 6,0)	8,37; (d; 1H; 5,4)	8,37; (d; 1H; 5,4)
3	6,81; (d; 1H; 7,1)	6,81; (d; 1H; 7,1)	6,53; (d; 1H; 6,0)	6,40; (d; 1H; 5,4)	6,41; (d; 1H; 5,4)
5	8,62; (d; 1H; 9,0)	8,51; (d; 1H; 9,0)	8,22; (d; 1H; 9,0)	8,14; (d; 1H; 9,0)	8,11; (d; 1H; 9,0)
6	7,44-7,78; (m; 2H)	7,77; (dd; 1H; 2,0; 9,0)	7,55; (dd; 1H; 2,0; 9,0)	7,45; (dd; 1H; 2,0; 9,0)	7,43; (dd; 1H; 2,0; 9,0)
8	8,08; (d; 1H; 2,0)	8,03; (d; 1H; 2,0)	7,83; (d; 1H; 2,0)	7,78; (d; 1H; 2,0)	7,78; (d; 1H; 2,0)
2', 6'	7,44-7,78; (m)	7,60; (d; 2H; 8,0)	7,68; (s; 4H)	7,82-7,85; (m; 2H);	7,77; (d; 2H; 8,0)
3', 5'	7,44-7,78; (m)	7,20; (d; 2H; 8,0)	7,68; (s; 4H)	7,30-7,36; (m; 2H)	7,56; (d; 2H; 8,0)
4'	7,44-7,78; (m)	--	--	--	--
H9	3,62 (q; 2H; 5,9)	3,61 (q; 2H; 5,8)	3,44; (q; 2H; 6,1)	--	3,37;(q; 2H; 6,3)
H10	3,11 (q; 2H; 5,9)	3,11; (q; 2H; 5,9)	3,08; (q; 2H; 6,2)	3,03; (t; 2H; 6,5)	3,08; (q; 2H; 6,0)
CH₃	--	2,26; (s; 3H)	--	--	--
NH	8,10; (t; 1H; 5,9)	7,92; (t; 1H; 5,9)	7,89; (t; 1H; 5,0)	7,28; (t; 1H; 5,6)	7,27; (t; 1H; 5,5)
SO₂NH	9,58; (t; 1H; 5,6)	9,44; (t; 1H; 5,7)	8,03; (t; 1H; 5,8)	--	7,94; (t; 1H; 5,8)

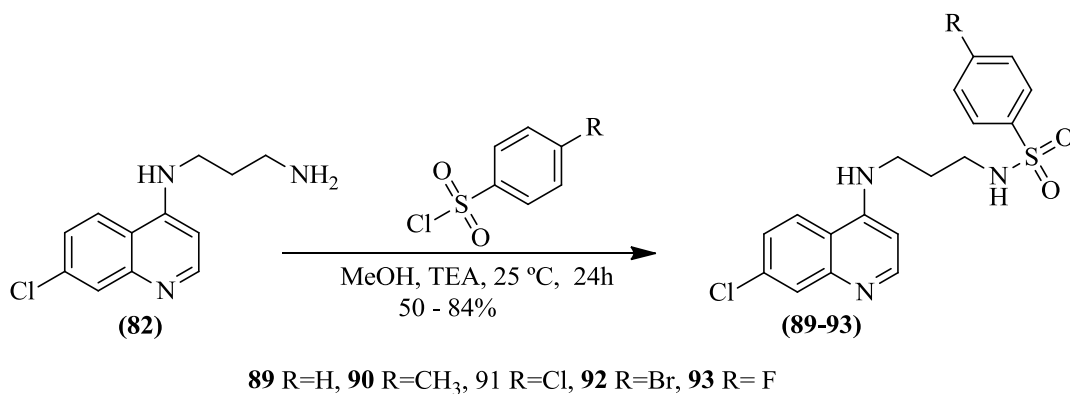
Tabela 6: Dados de RMN unidimensional de ^{13}C (100,00 MHz) dos derivados **84-88** em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos estão em δ (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hz.



C	84 R = H	85 R = CH ₃	86 R = Br	87 R = F	88 R = Cl
	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
2	142,8	142,6	149,0	151,7	151,5
3	98,5	98,4	98,4	98,4	98,5
4	155,4	155,3	151,3	148,9	149,7
5	125,9	125,3	124,3	123,8	123,8
6	126,7	125,7	124,8	124,0	124,1
7	137,9	137,8	134,7	149,5	133,5
8	119,0	118,8	124,9	127,4	127,3
4 ^a	115,5	115,3	116,6	117,3	117,3
8 ^a	138,5	142,4	145,7	133,3	148,7
2', 6'	126,3	126,2	a, b	129,3; (d; $J = 9,4$)	128,3
3', 5'	129,1	129,3	a, b	116,1; (d; $J = 22,0$)	129,2
1'	140,2	138,2	c, d	136,6; (d; $J = 3,0$)	137,2
4'	132,2	137,2	c, d	163,9; (d; $J = 249,0$)	139,2
9	40,7	40,6	40,6	40,6	40,7
10	42,8	42,6	42,1	41,9	42,0
<u>CH</u> ₃	--	20,7	--	--	--

a) 128,3 ppm; b) 132,1 ppm; c) 126,0 ppm; d) 139,5 ppm.

Os derivados *N*-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)propil)benzenossulfonamidas (**89-93**) foram obtidos, com rendimentos na faixa de 50 - 84%, através da reação entre o intermediário *N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)propano-1,3-diamina (**82**) com os apropriados cloretos de sulfonila, utilizando trietilamina (TEA) e metanol como solvente sob agitação por 24 horas a uma temperatura de 25 °C (Esquema 3) (BOECHAT *et al*, 2011).



Esquema 3: Síntese dos derivados (**89-93**).

Todos os produtos **89-93** obtidos, foram purificados por cromatografia em coluna a vácuo com eluentes clorofórmio:metanol (95:5 V/V).

No espectro de infravermelho observou-se absorções na região de 3086-3403 cm⁻¹ referente à deformação axial de N-H. Absorções na faixa entre 1609-1630 cm⁻¹ referente à deformação axial de C=N, absorções na faixa de 1367-1360 e em 1168-1156 referente ao grupo sulfonamida também foram detectadas. Absorções na faixa de 1210-1238 referente à deformação axial de C-N foram observadas (Tabela 7).

Na Tabela 7 encontra-se os rendimentos de todos os produtos **89-93** com os seus respectivos pontos de fusão e as principais absorções na região de infravermelho.

Tabela 7: Rendimento, ponto de fusão e dados de infravermelho dos derivados **89-93**.

Derivado N°	Rendimento %	PF °C	IV (cm⁻¹)
89	50	122-123	NH 3403; C=N 1630; SO ₂ NH 1364/1157; C-N 1137.
90	58	165-167	NH 3086; C=N 1611; SO ₂ NH 1367/1156; C-N 1138.
91	84	120-121	NH 3409; C=N 1610; SO ₂ NH 1366/1157; C-N 1141.
92	53	127-128	NH 3083; C=N 1609; SO ₂ NH 1370/1158; C-N 1215.
93	50	109-111	NH 3249; SO ₂ NH 1360/1168.

Os dados obtidos dos espectros de RMN de ^1H (400,00 MHz, solvente DMSO- d_6) dos compostos **89-83** estão descritos na Tabela 8 e os seus respectivos espectros estão relacionados aos espectros 152-153, 165-166, 178-179, 191-192 e 205-206, nas páginas 153-154, 166-167, 179-180, 192-193 e 206-207, do caderno de espectro, em anexo.

Esses derivados apresentam, em comum, na sua estrutura, os hidrogênios H2, H3, H5, H6, H8, H2', H3', H4', H5', H6' além dos 6 hidrogênios metilênicos (CH_2) e terão seus valores de deslocamento químico (δ) discutidos a seguir, simultaneamente.

Os dois dupletos, observados nos espectros, foram atribuídos aos hidrogênios H2 e H3, que acoplam entre si com constante de acoplamento $J = 5,5; 5,7; 5,6; 6,0$ e $5,6$ Hz. Ao hidrogênio H2 dos derivados **89-93** foram atribuídos os valores dos dupletos centrados em 8,38; 8,40; 8,42; 8,44 e 8,40 ppm, respectivamente, que correspondem aos dupletos mais desblindados, devido à ligação do C2 com o átomo de nitrogênio. Ao hidrogênio H3 dos derivados **89-93** foram atribuídos os valores dos dupletos centrados em 6,41; 6,45; 6,49; 6,55 e 6,45 ppm, respectivamente. A correlação entre estes hidrogênios foi observada com o auxílio da técnica bidimensional COSY (Espectros 202-204, Páginas 203-205 no caderno de espectro, em anexo).

Para os hidrogênios H6 dos derivados **89-93** foram atribuídos os duplos dupletos centrados em 7,45; 7,49; 7,52; 7,55 e 7,48 ppm, respectivamente, devido aos acoplamentos com H5 à curta distância, com constante de acoplamento $J = 9,0$ Hz, e com H8 a longa distância, com constante de acoplamento $J = 2,0$ Hz.

Ao hidrogênio H5 dos derivados **89-93** foram atribuídos os valores dos dupletos centrados em 8,21; 8,27; 8,29; 8,35 e 8,26 ppm, respectivamente, devido ao seu acoplamento com H6 com $J = 9,0$ Hz.

Ao hidrogênio H8 dos derivados **89-93** foram atribuídos os valores dos dupletos centrados em 7,81; 7,83; 7,86 e 7,80 ppm, respectivamente, devido ao seu acoplamento com H6 com $J = 2,0$ Hz.

O sinal referente ao hidrogênio H8 do derivado **89** apresentou deslocamento químico junto com os hidrogênios do grupo fenila, como multipletos na faixa de 7,74 - 7,79 ppm, com integral correspondente a 3 hidrogênios.

O multipletos observado na faixa de 7,53 - 7,63 ppm, no espectro do derivado **89** foi atribuído aos hidrogênios H2' - H6' e H4'.

Para os hidrogênios H2' e H6' do derivado **93** foi atribuído o multiplete na faixa de 7,87 - 7,86 ppm, respectivamente. Para os hidrogênios H3' e H5' do derivado **93** foi atribuído o multiplete na faixa de 7,41 - 7,36 ppm, respectivamente, devido ao acoplamento desses hidrogênios com o átomo de flúor.

Para os hidrogênios H2' - H6' dos derivados **90**, **91** e **92** foi atribuído o duplete centrado em 7,65; 7,78 e 7,69 ppm, respectivamente, com constantes de acoplamento de $J = 8,0$ Hz acoplando com H3' e H5'. Para os hidrogênios H3' e H5' dos derivados **90**, **91** e **92** foi atribuído o duplete centrado em 7,32; 7,61 e 7,75 ppm, respectivamente, com constantes de acoplamento de $J = 8,0$ Hz com H2' - H6'.

No espectro de RMN de ^1H do derivado **90** foi observado um simpleto em 2,33 ppm referente aos 3 hidrogênios da metila (CH_3).

Aos hidrogênios metilênico (CH_2) H9 ligados à amina (NH) dos derivados **89** e **93** foram atribuídos os valores dos quartetos centrados em 3,25, 3,28 ppm com J de 6,6 pois acoplam com o hidrogênio do grupo N-H ligado ao anel quinolínico. O hidrogênio do grupo N-H dos derivados **89** e **93** foram atribuídos os valores dos tripletos centrados em 7,70, 7,76 ppm com J de 5,8, e 5,7, respectivamente. A correlação entre esses hidrogênios foi observada com o auxílio da técnica bidimensional COSY. (Espectros 202-204, Páginas 203-205 no caderno de espectro, em anexo).

Aos hidrogênios metilênico (CH_2) H9 ligados à amina (NH) dos derivados **90-92** foram atribuídos os valores dos quartetos centrados em 3,28, 3,30, 3,34, ppm com J de 6,6, 6,6, 6,5, respectivamente.

Aos hidrogênios metilênicos (CH_2) H10 dos derivados **89-93** foram atribuídos os valores referentes aos multipletos na faixa de 2,86 - 2,91; 2,84 - 2,89; 2,88 - 2,93; 2,88 - 2,92 e 2,87 - 2,92 ppm, respectivamente.

Aos hidrogênios metilênicos (CH_2) H11 ligados ao grupo sulfonamida dos derivados **89** e **93** foram atribuídos os valores dos quartetos centrados em 2,89, 2,90 ppm com J de 6,7 pois acoplam com o hidrogênio do grupo sulfonamida.

O hidrogênio do grupo sulfonamida dos derivados **89** e **93** foram atribuídos os valores dos tripletos centrados em 7,31, 7,52 ppm com J de 5,3, e 5,0, respectivamente. A correlação entre esses hidrogênios foi observada com o auxílio da técnica bidimensional COSY. (Espectros 202-204, Páginas 203-205 no caderno de espectro, em anexo).

O hidrogênio do grupo N-H ligado ao anel quinolíico dos derivados **90-92** foram atribuídos os multipletos em 7,52-7,62, 7,84-7,85, 8,07-8,08 ppm, respectivamente.

Ao hidrogênio do N-H ligado ao grupo sulfonamida do derivado **91** foi atribuído o valor do multiplete em 7,82 - 7,85. Para o derivado **92** foi atribuído o valor do multiplete em 7,83 - 7,86 ppm, respectivamente, ambos sinais junto com H8.

Ao hidrogênio do N-H ligado grupo sulfonamida dos derivados **93** foram atribuídos os multipletos em 7,57-7,62, 7,79-7,75, 7,83-7,85 ppm, respectivamente.

Os espectros de RMN de ^{13}C (100,00 MHz, solvente DMSO- d_6) dos derivados **89-93** estão relacionados aos Espectros 154-155, 167-168, 180-181, 193-194, 207-208, nas páginas 155-156, 168-169, 181-182, 194-195 e 208-209, no caderno de espectro, em anexo, e os dados estão descritas na Tabela 9.

As observações feitas sobre alguns deslocamentos químicos estão listadas logo após a respectiva Tabela 9.

O carbono C2 dos derivados **89-93** apresentou δ em 151,4; 150,3; 149,6; 148,4 e 150,6 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC pela correlação a curta distância com o hidrogênio H2 (Espectros 161-164, 175-177, 188-190, 199-201 e 215-217, Páginas 162-165, 176-177, 189-191 ,200-202 e 216-218 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C3 dos derivados **89-93** teve seu δ em 98,5; 98,6; 98,6; 98,6 e 98,5 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC pela correlação a curta distância com o hidrogênio H3 (Espectros 161-164, 175-177, 188-190, 199-201 e 215-217, Páginas 162-165, 176-177, 189-191 ,200-202 e 216-218 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C4 dos derivados **89-93** apresentou δ em 150,0; 150,8; 151,2; 151,9 e 147,5 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HMBC pela correlação a longa distância com os hidrogênios H9.

O carbono C5 dos derivados **89-93** apresentou δ em 123,9; 124,3; 124,4; 124,6 e 124,1 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC, à curta distância, pela correlação com o hidrogênio H5 (Espectro

161-164, 175-177, 188-190, 199-201 e 215-217, Páginas 162-165, 176-177, 189-191 ,200-202 e 216-218 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C6 dos derivados **89-93** apresentou δ em 124,0; 124,4; 124,7; 125,1 e 124,3 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC, à curta distância, pela correlação com o hidrogênio H6 (Espectros 161-164, 175-177, 188-190, 199-201 e 215-217, Páginas 162-165, 176-177, 189-191 ,200-202 e 216-218 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono quaternário C7 dos derivados **89-93** está ligado diretamente a um átomo de cloro, justificando assim a sua desblindagem e com auxílio do experimento de RMN bidimensional HSQC pode-se observar que não apresenta correlação à curta distância com nenhum hidrogênio. Com o auxílio do experimento de RMN bidimensional HMBC pode-se observar a correlação a longa distância de C7 com o hidrogênio H5, H6 e H8. Então para o carbono quaternário C7 dos derivados **89-93** foram atribuídos os valores em 133,4; 134,1; 134,5; 135,1 e 133,8 ppm, respectivamente (Espectros 158-160, 171-174, 184-187, 197-198 e 212-214, Páginas 159-161, 172-175, 185-188, 198-199 e 213-215 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C8 dos derivados **89-93** apresentou δ em 127,0; 126,1; 125,4; 124,2; 126,2 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC pela correlação a curta distância com o hidrogênio H8 (Figuras 161-164, 175-177, 188-190, 199-201 e 215-217, Páginas 162-165, 176-177, 189-191, 200-202 e 216-218 no caderno de espectro, em anexo).

Com auxílio do experimento de RMN bidimensional HSQC pode-se observar que o carbono quaternário C4a não apresenta correlação a curta distância com nenhum hidrogênio e com o auxílio do experimento de RMN bidimensional HMBC pode-se observar a correlação a longa distância entre C4a e H3. Então para o carbono quaternário C4a dos derivados **89-93** foram atribuídos os valores em 117,2; 117,1; 116,9; 116,6 e 117,0 ppm, respectivamente (Espectros 158-160, 171-174, 184-187, 197-198 e 212-214, Páginas 159-161, 172-175, 185-188, 198-199 e 213-215 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C8a dos derivados **89-93** foi identificado como quaternário com o auxílio do experimento de RMN bidimensional HSQC, pois não está ligado a nenhum hidrogênio. E teve seus δ em 148,4, 147,3, 146,4, 144,9, e 150,5 ppm, respectivamente. Estes

assinalamentos foram confirmados pelo experimento bidimensional HMBC a longa distância, pela correlação com o hidrogênio H5 (Espectros 158-160, 171-174, 184-187, 197-198 e 212-214, Páginas 159-161, 172-175, 185-188, 198-199 e 213-215 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C1' foi identificado como quaternário com o auxílio da técnica HSQC, pois não está ligado a nenhum hidrogênio. A elucidação do descolamento químico deste carbono foi realizada com o auxílio da técnica HMBC pela correlação a longa distância com os hidrogênios da fenila.

O carbono C1' do derivado **89**, **90** apresentou δ em 140,2; 137,4ppm, respectivamente.

O carbono C1' dos derivados **91 e 92** apresentaram δ em 137,2; 139,2; 126,1 ou 139,6 ppm, respectivamente.

O carbono C1' do derivado **93** teve seu δ centrado em 136,6 ppm, com $J = 3,0$ Hz devido ao acoplamento em *para* com o átomo de flúor ligado a C4' (Espectros 205-206, Páginas 206-207 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C4' dos derivados **90-93** foram identificados como quaternário com o auxílio da técnica HSQC, pois não está ligado a nenhum hidrogênio. A elucidação do descolamento químico deste carbono foi realizada com o auxílio da técnica HMBC pela correlação a longa distância com os hidrogênios da fenila.

Foi possível observar as correlações entre o carbono C4' do derivado **89** com os hidrogênios da fenila com o auxílio da técnica HSQC então foi atribuído o sinal com δ em 132,2 ppm.

A elucidação de C4' do derivado **90** com δ em 142,5 ppm foi possível, pois o mesmo acopla a longa distância com os hidrogênios da metila

O carbono C4' dos derivados **91 e 92** apresentaram δ em 137,2; 139,2; 126,1 ou 139,6 ppm, respectivamente.

O C4' do derivado **93** apresentou um duplete com $J = 249,0$ Hz com δ centrado em 163,9 ppm, devido ao acoplamento com o átomo de flúor.

Os sinais atribuídos aos carbonos C2' - C6' e C3' - C5' foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC, a curta distância, com os hidrogênios H2' - H6' e

H3' - H5'. Os carbonos C2' - C6' e C3' - C5' do derivado **89** apresentaram δ em 129,0 e 126,3 ppm, respectivamente.

Os carbonos C2' - C6' e C3' - C5' do derivado **90** apresentaram δ em 129,5 e 126,4 ppm, respectivamente.

Os carbonos C2' - C6' ou C3' - C5' dos derivados **91-92** apresentaram seus δ em 128,4; 129,3 e 128,5; 132,2 ppm, respectivamente.

Os carbonos C2' - C6' do derivado **93** teve seu δ centrado em 129,3 ppm com $J = 9,0$ Hz devido ao acoplamento em *meta* com o átomo de flúor ligado a C4'.

Os carbonos C3' e C5' do derivado **93** teve seu δ centrado em 126,2 ppm, com $J = 22,0$ Hz devido ao acoplamento em *orto* com o átomo de flúor ligado a C4' (Espectros 207-208, Páginas 208-209 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono da metila do derivado **91** teve seu δ em 20,9 ppm (Espectros 167-168, Páginas 168-169 no caderno de espectro, em anexo).

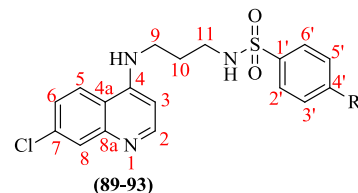
Os assinalamentos de C9, C10 e C11 foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC pela correlação a curta distância com os respectivos hidrogênios metilênicos H9, C10 e C11 (Espectros 161-164, 175-177, 188-190, 199-201 e 215-217, Páginas 162-165, 176-177, 189-191, 200-202 e 216-218 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C9 dos derivados **89-93** apresentaram δ em 39,7, 39,8, 39,8, 39,9 e 39,6 ppm, respectivamente.

Os carbonos C10 dos derivados **89-93** apresentaram δ em 27,6; 27,6; 27,6; 27,6 e 27,5 ppm, respectivamente.

Os carbonos C11 dos derivados **89-93** apresentaram δ em 40,4, 40,4, 40,4, 40,3 e 40,3 ppm, respectivamente.

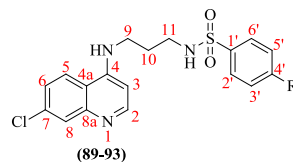
Tabela 8: Dados de RMN unidimensional de ^1H (400,00 MHz) dos derivados **89-93** em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos estão em δ (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) estão expressas em Hz.



H	89 R = H δ ^1H ; (m, J Hz)	90 R = <i>p</i> -CH ₃ δ ^1H ; (m, J Hz)	91 R = <i>p</i> -Cl δ ^1H ; (m, J Hz)	92 R = <i>p</i> -Br δ ^1H ; (m, J Hz)	93 R = <i>p</i> -F δ ^1H ; (m, J Hz)
2	8,38; (d; 1H; 5,5)	8,40; (d; 1H; 5,6)	8,42; (d; 1H; 5,7)	8,44; (d; 1H, 6,1)	8,40; (d; 1H, 5,6)
3	6,41; (d; 1H; 5,5)	6,45; (d; 1H; 5,6)	6,49; (d; 1H; 5,7)	6,55; (d; 1H 6,1)	6,45; (d; 1H, 5,6)
5	8,21; (d; 1H; 9,0)	8,27; (d; 1H; 9,0)	8,29; (d; 1H; 9,0)	8,35; (d; 1H, 9,0)	8,26; (d; 1H, 9,0)
6	7,45; (dd; 1H; 9,0)	7,49; (dd; 1H; 2,0; 9,0)	7,52; (dd; 1H; 2,0; 9,0)	7,55; (dd; 1H, 2,0; 9,0)	7,48; (dd; 1H, 2,0; 9,0)
8	A	7,81; (d; 1H; 2,0)	7,83 (d; 1H; 2,0)	7,86 (d, 1H; 2,0)	7,80; (d; 1H, 2,2)
2', 6'	B	7,65; (d; 2H; 8,0)	7,78; (d; 2H; 8,0)	7,69; (d; 2H; 8,0)	7,83-7,86; (m; 2H)
3', 5'	A	7,32; (d; 2H; 8,0)	7,61; (d; 2H; 8,0)	7,55; (d; 2H; 8,0)	7,36-7,41;(m; 2H)
4'	B	--	--	--	--
H9	3,25; (q; 2H; 6,6)	3,28; (q; 2H; 6,6)	3,30; (q; 2H; 6,6)	3,34; (q; 2H; 6,6)	3,28; (q; 2H; 6,6)
H10	1,73-1,80; (m; 2H)	1,72-1,79; (m; 2H)	1,73-1,80; (m; 2H)	1,74-1,81; (m; 2H)	1,73-1,80; (m; 2H)
H11	2,89; (q; 2H; 6,7)	2,87; (q; 2H; 6,7)	2,90; (q; 2H; 6,6)	2,90; (q; 2H; 6,6)	2,90; (q; 2H; 6,7)
CH₃	--	2,33; (s; 3H)	--	--	--
NH	7,70; (t; 1H; 5,8)	7,57-7,62; (m; 2H)	7,84-7,85; (m; 3H)	8,07-8,08;(m; 1H)	7,76; (t; 1H; 5,7)
SO₂NH	7,31; (t; 1H; 5,3)	7,57-7,62; (m; 2H)	7,79-7,75; (m; 1H)	7,83-7,85; (m; 1H)	7,52; (t; 1H; 5,0)

a) 7,77-7,79 ppm; b) 7,53-7,63 ppm

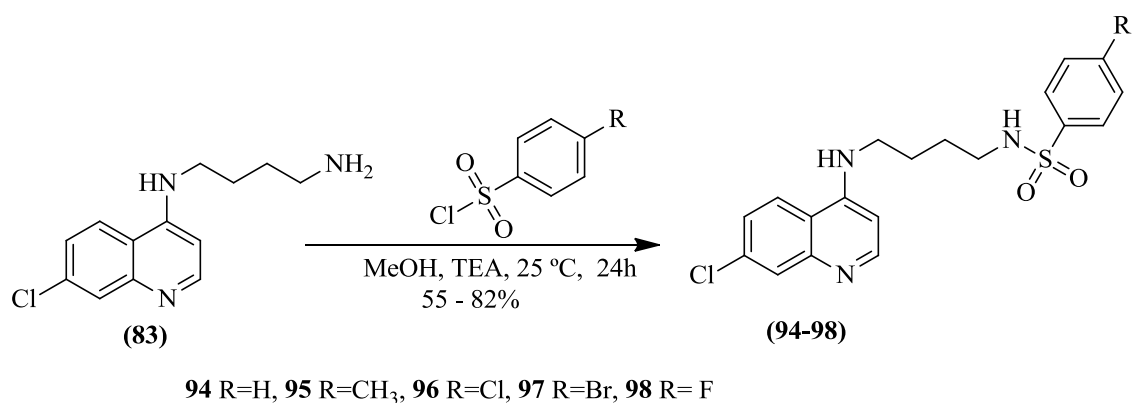
Tabela 9: Dados de RMN unidimensional de ^{13}C (100,00 MHz) dos derivados **89-93** em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos estão em δ (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hz.



	89 R = H	90 R = <i>p</i> -CH ₃	91 R = <i>p</i> -Cl	92 R = <i>p</i> -Br	93 R = <i>p</i> -F
C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$; (m, J Hz)
2	151,4	150,3	149,6	148,4	150,6
3	98,5	98,6	98,6	98,6	98,5
4	150,0	150,8	151,2	151,9	147,5
5	123,9	124,3	124,4	124,6	124,1
6	124,0	124,4	124,7	125,1	124,3
7	133,4	134,1	134,5	135,1	133,8
8	127,0	126,1	125,4	124,2	126,2
4a	117,2	117,1	116,9	116,6	117,0
8a	148,4	147,3	146,4	144,9	150,5
2', 6'	129,0	126,4	A	c	129,3; (d; 9,0)
3', 5'	126,3	129,5	A	c	126,2; (d; 22,4)
1'	140,2	137,4	B	d	136,6; (d; 3,0)
4'	132,2	142,5	B	d	163,9; (d; 249)
9	39,7	39,8	39,8	39,9	39,6
10	27,6	27,6	27,6	27,6	27,5
11	40,4	40,4	40,4	40,3	40,3
CH₃	***	20,9	***	***	***

a) 128,4 ou 129,3 ppm; b) 137,2 ou 139,2 ppm; c) 128,5 ou 132,2 ppm; d) 126,1 ou 139,6ppm

Os derivados *N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)butil)benzenossulfonamidas (**94-98**) foram obtidos, com rendimentos na faixa de 50 - 82%, através da reação entre o intermediário *N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)butano-1,4-diamina (**83**) com os apropriados cloretos de sulfonila, utilizando trietilamina (TEA) e metanol como solvente sob agitação por 24 horas a uma temperatura de 25 °C (Esquema 4) (BOECHAT *et al*, 2011).



Esquema 4: Síntese dos derivados **94-98**.

Todos os produtos obtidos foram purificados utilizando cromatografia em coluna, a vácuo em sílica com eluentes clorofórmio:metanol (95:5 V/V).

No espectro de infravermelho com absorções na região de 3401 - 3420 cm⁻¹ referente à deformação axial de N-H (Espectros 40- 44, Páginas 41-45 do caderno anexo). Foram observadas também absorções na faixa entre 1609 - 1612 cm⁻¹ referente à deformação axial de C=N, absorções na faixa de 1369 - 1325 e em 1154 - 1131 referentes ao grupo sulfonamida. Absorções na faixa de 1214-1235 referente à deformação axial de C-N (Tabela 10).

Os rendimentos de todos os produtos **94-98**, com os seus respectivos pontos de fusão e as principais absorções na região de infravermelho estão ilustrados na Tabela 10.

Tabela 10: Rendimentos, pontos de fusão e dados de infravermelho dos derivados 94-98.

Derivado N°	Rendimento	PF° C	IV (cm⁻¹)
94	55%	189-190	NH 3403; C=N 1610; SO ₂ NH 1364/1155; C-N 1235
95	53%	159-160	NH 3420; C=N 1609; SO ₂ NH 1367/1134; C-N 1230.
96	82%	157-158	NH 3401; C=N 1612; SO ₂ NH 1369/1154; C-N 1214.
97	61	170-170,4	NH 3418; C=N 1609; SO ₂ NH 1352/1154; C-N 1228.
98	50	163-165	NH 3418; C=N 1609 SO ₂ NH 1352/1154; C-N 1228

Os dados obtidos dos espectros de RMN de ^1H (400,00 MHz, solvente DMSO- d_6) dos compostos **94-98** estão descritos na Tabela 11 e os seus respectivos espectros estão relacionados aos Espectros 218-219, 232-233, 247-248, 260-261 e 272-273, nas páginas 219-220, 233-234, 248-249, 261-262, 273-274, do caderno de espectro, em anexo.

Esses derivados apresentam, em comum, na sua estrutura, os hidrogênios H2, H3, H5, H6, H8, H2', H3', H4', H5' e H6' além dos 6 hidrogênios metilênicos (CH_2) e terão seus valores de deslocamento químico (δ) discutidos a seguir, simultaneamente.

Os dois dupletos, observados nos espectros, foram atribuídos aos hidrogênios H2 e H3, que acoplam entre si com constante de acoplamento $J = 5,4; 5,6; 5,7; 5,5$ e $5,5$ Hz. Ao hidrogênio H2 dos derivados **94-98** foram atribuídos os valores em 8,37; 8,38; 8,40; 8,38 e 8,38 ppm, respectivamente, que correspondem aos dupletos mais desblindados, devido à ligação do C2 com o átomo de nitrogênio (Espectros 218-219, 232-233, 247-248, 260-261 e 272-273, Páginas 219-220, 233-234, 248-249, 261-262, 273-274 no caderno de espectro, em anexo).

Ao hidrogênio H3 dos derivados **94-98** foram atribuídos os valores dos dupletos em 6,42; 6,45; 6,49; 6,43 e 6,43 ppm, respectivamente. A correlação entre estes hidrogênios foi observada com o auxílio da técnica bidimensional COSY (Espectros 244-246, Páginas 245-247 no caderno de espectro, em anexo).

Para os hidrogênios H6 dos derivados **94-98** foram atribuídos os duplo dupletos centrados em 7,44; 7,45; 7,49; 7,48 e 7,44 ppm, respectivamente, devido aos acoplamentos com H5 à curta distância, com constante de acoplamento $J = 9,0$ Hz, e com H8 a longa distância, com constante de acoplamento $J = 2,2$ Hz.

Ao hidrogênio H5 dos derivados **94-98** foram atribuídos os valores dos dupletos centrados em 8,24; 8,26; 8,30; 8,24 e 8,24 ppm, respectivamente, devido ao seu acoplamento com H6 com $J = 9,0$ Hz (Espectros 218-219, 232-233, 247-248, 260-261 e 272-273, Páginas 219-220, 233-234, 248-249, 261-262, 273-274 no caderno de espectro, em anexo).

Ao hidrogênio H8 dos derivados **95, 96, 97 e 98** foram atribuídos os valores dos dupletos centrado em 7,78; 7,79; 7,79 e 7,77 ppm, respectivamente, devido ao seu acoplamento com H6 a longa distância, com constante de acoplamento $J = 2,2$ Hz. O sinal de H8 do derivado **97** apresentou deslocamento químico junto com H2' - H6' ou H3' - H5' com

integral de 3 hidrogênios. O sinal de H8 do derivado **95** apresentou deslocamento químico junto com H2' - H6' ou H3' - H5' e NH com integral de 4 hidrogênios.

O multiplete com δ na faixa de 7,54-7,63 ppm foi atribuído aos hidrogênios H2' - H6', H4' e NH quinolínico do derivado **94** com integral de 4 hidrogênios.

O multiplete com δ na faixa de 7,77-7,79 ppm foi atribuído aos hidrogênios H3' - H5' e H8 quinolínico do derivado **94** com integral de 3 hidrogênios.

Os hidrogênios H2' - H6' e H3' - H5' do derivado **95** acoplam entre si com $J = 8,0$ Hz. Foi atribuído o duplete centrado em 7,34 e 7,65 ppm, respectivamente.

Para os hidrogênios H2' e H6' ou H3' e H5'; H8 e NH quinolínico do derivado **96** foi atribuído o multiplete em 7,73-7,80 ppm, com integral de 4 hidrogênios.

Para os hidrogênios H2' e H6' ou H3' e H5' do derivado **96** foi atribuído o duplete em 7,64 ppm, com integral de 2 hidrogênios.

Os hidrogênios H2' - H6'; H3' - H5' H8 e NH do derivado **97** aparecem na forma de 2 multipletos com δ na faixa de 7,62-7,74 e 7,77-7,80 ppm, com integral de 3 hidrogênios cada multiplete.

Para os hidrogênios H2' - H6' e H3' - H5' do derivado **98** foram atribuídos, os multipletos na faixa de 7,82 - 7,85 ppm e 7,38 - 7,45 ppm, respectivamente, devido ao acoplamento desses hidrogênios com o átomo de flúor (Espectros 272-273, Páginas 273-274 no caderno de espectro, em anexo).

No espectro de RMN de ^1H do derivado **95** foi observado um simpleto em 2,34 ppm referente aos 3 hidrogênios da metila (CH_3).

Aos hidrogênios metilênico (CH_2) H9 ligados à amina (NH) dos derivados **94** e **97** foram atribuídos os valores dos quartetos centrados em 3,21, 3,25, ppm com J de 6,6, 6,6, respectivamente. Aos hidrogênios metilênico (CH_2) H9 ligados à amina (NH) dos derivados **95**, **96** e **98** foram atribuídos os valores dos quartetos centrados em 3,22, 3,25, 3,21, ppm com J de 6,6 pois acoplam com o hidrogênio do grupo N-H ligado ao anel quinolínico. O hidrogênio do grupo N-H dos derivados **95**, **96** e **98** foram atribuídos os valores dos tripletos centrados em 7,50, 7,59, 7,65 ppm com J de 5,9, 5,0 e 5,8, respectivamente. A correlação entre esses hidrogênios foi observada com o auxílio da técnica bidimensional COSY (Espectros 244-246, Páginas 245-247 no caderno de espectro, em anexo).

Aos hidrogênios metilênicos (CH_2) H11 dos derivados **94-98** foram atribuídos os valores referentes aos multipletos na faixa de 1,47-1,51, 1,46-1,52, 1,46-1,53, 1,47-1,53 e 1,45-1,52 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional COSY pela correlação entre H11 e H9 (Espectros 244-246, Páginas 245-247 no caderno de espectro, em anexo).

Aos hidrogênios metilênicos (CH_2) H10 dos derivados **94-98** foram atribuídos os valores referentes aos multipletos na faixa de 1,59-1,65, 1,59-1,64, 1,60-1,67, 1,59-1,65 e 1,59-1,66 ppm, respectivamente. Aos hidrogênios metilênicos (CH_2) H12 ligados ao grupo sulfonamida dos derivados **94-98** foram atribuídos os valores dos quartetos centrados em 2,79, 2,76, 2,80, 2,81, 2,79 ppm com J de 6,7, 6,7, 6,6, 6,6, 6,7, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional COSY pela correlação entre H10 e H12 (Espectros 218-219, 232-233, 247-248, 260-261 e 272-273, Páginas 219-220, 233-234, 248-249, 261-262, 273-274 no caderno de espectro, em anexo).

Ao hidrogênio do N-H ligado ao anel quinolínico do derivado **95** foi atribuído o tripleto centrado em 7,50 ppm com J de 5,9.

Ao hidrogênio do N-H ligado ao anel quinolínico do derivado **97** foi atribuído o valor do multiplete em 7,69-7,74 ppm com deslocamento químico na mesma região de H2' - H6' ou H3' - H5' com integral de 3H.

Ao hidrogênio do N-H ligado ao grupo sulfonamida do derivado **95** apresentou o mesmo deslocamento químico de H2', H6' ou H3', H5' com o valor do multiplete em 7,33-7,39 com integral de 3H.

Ao hidrogênio do N-H ligado ao grupo sulfonamida do derivado **97** foi atribuído o tripleto centrado em 7,28 ppm com J de 5,2.

Os espectros de RMN de ^{13}C (100,00 MHz, solvente DMSO- d_6) dos derivados **94-98** estão relacionados aos Espectros 220-221, 234-235, 249-250, 262-263 e 274-275, nas páginas 221-222, 235-236, 250-251, 263-264 e 275-276, no caderno de espectro, em anexo, e os dados estão descritas na Tabela 12.

As observações feitas sobre alguns deslocamentos químicos estão listadas logo após a respectiva Tabela 12.

O carbono C2 dos derivados **94-98** apresentou δ em 151,8, 151,1, 150,2, 151,8 e 151,7 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de

RMN bidimensional HSQC pela correlação a curta distância com o hidrogênio H2 (Espectros 228-231, 241-243, 256-259, 269-271 e 282-284, Páginas 229-232, 242-244, 257-260, 270-272 e 283-285 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C3 dos derivados **94-98** apresentou δ em 98,6, 98,5, 98,6, 98,6 e 98,6; ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC pela correlação à curta distância com o hidrogênio H3 (Espectros 228-231, 241-243, 256-259, 269-271 e 282-284, Páginas 229-232, 242-244, 257-260, 270-272 e 283-285 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C4 dos derivados **94-98** apresentou δ em 149,9, 150,2, 150,7, 150,0 e 150,0 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN ^1H e ^{13}C bidimensional HMBC a longa distância, pela correlação com os hidrogênios de H9.

O carbono C5 dos derivados **94-98** apresentou δ em 123,9; 124,0; 124,3; 124,0 e 124,0 ppm, respectivamente. Este assinalamento foi confirmado pelo experimento de RMN bidimensional HSQC, a curta distância, pela correlação com o hidrogênio H5 (Espectros 228-231, 241-243, 256-259, 269-271 e 282-284, Páginas 229-232, 242-244, 257-260, 270-272 e 283-285 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C6 dos derivados **94-98** apresentou δ em 124,0; 124,0; 124,4; 124,0; e 124,0 ppm, respectivamente. Este assinalamento foi confirmado pelo experimento de RMN bidimensional HSQC, à curta distância, pela correlação com o hidrogênio H6 (Espectros 228-231, 241-243, 256-259, 269-271 e 282-284, Páginas 229-232, 242-244, 257-260, 270-272 e 283-285 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono quaternário C7 dos derivados **94-98** está ligado diretamente a um átomo de cloro, justificando assim a sua desblindagem e com auxílio do experimento de RMN bidimensional HSQC pode-se observar que não apresenta correlação à curta distância com nenhum hidrogênio. Com o auxílio do experimento de RMN bidimensional HMBC pode-se observar a correlação a longa distância de C7 com o hidrogênio H5, H6 e H8. Então para o carbono quaternário C7 dos derivados **94-98** foram atribuídos os valores em 132,2; 133,5; 134,0; 133,4 e 133,3 ppm, respectivamente (Espectros 224-227, 238-240, 253-225, 266-268 e 279-281, Páginas 225-228, 239-241, 254-256, 267-269 e 280-282 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono C8 dos derivados **94-98** apresentou δ em 127,3; 126,8; 126,2; 127,4 e 127,3 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC pela correlação à curta distância com o hidrogênio H8 (Espectros 228-231, 241-243, 256-259, 269-271 e 282-284, Páginas 229-232, 242-244, 257-260, 270-272 e 283-285 no caderno de espectro, em anexo).

Com auxílio do experimento de RMN bidimensional HSQC pode-se observar que o carbono quaternário C4a não apresenta correlação a curta distância com nenhum hidrogênio e com o auxílio do experimento de RMN bidimensional HMBC pode-se observar a correlação a longa distância entre C4a e o hidrogênio H3. Então para o carbono quaternário C4a dos derivados **94-98** foram atribuídos os valores em 117,4; 117,2; 117,1; 117,4 e 117,4 ppm, respectivamente.

O carbono C8a dos derivados **94-98** foi identificado como quaternário com o auxílio do experimento de RMN bidimensional HSQC, pois não está ligado a nenhum hidrogênio. E apresentou δ em 149,0; 148,2; 147,4; 148,9 e 148,9 ppm, respectivamente. Estes assinalamentos foram confirmados pelo experimento bidimensional HMBC a longa distância, pela correlação com o hidrogênio H5.

O carbono C1' foi identificado como quaternário com o auxílio da técnica HSQC, pois não está ligado a nenhum hidrogênio. A elucidação do descolamento químico deste carbono foi realizada com o auxílio da técnica HMBC pela correlação a longa distância com os hidrogênios da fenila.

O carbono C1' dos derivados **94, 95** apresentou δ em 140,5; 137,6 ppm.

Os carbonos C1' e C4' do derivado **96 e 97** apresentou δ em 137,1 ou 139,4 e 126,6 ou 139,8 ppm, respectivamente.

O carbono C1' do derivado **98** apresentou seu δ centrado em 136,9 ppm, com $J = 3,0$ Hz devido ao acoplamento em *para* com o átomo de flúor ligado a C4'.

O carbono C4' do derivado **95** foi identificado como quaternário com o auxílio da técnica HSQC, pois não está ligado a nenhum hidrogênio e apresentou δ em 137,6 ppm, respectivamente. A elucidação foi possível, pois o mesmo acopla a longa distância com os hidrogênios da metila.

O C4' do derivado **98** está ligado diretamente a um átomo de flúor por isso apresentou um duplete centrado com δ em 164,0 ppm e $J = 248,8$ Hz. Por meio da técnica HMBC pode-se observar a correlação a longa distância entre C4' com o H3' - H5' que auxilia na atribuição deste sinal.

Os sinais atribuídos aos carbonos C2' - C6' e C3' - C5' foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC, à curta distância, com os hidrogênios H2' - H6' e H3' - H5'. Os carbonos C2' - C6' e C3' - C5' dos derivados **94 e 95** apresentaram seus δ em 129,1, 126,3 e 126,3, 129,4 respectivamente (Espectros 218-219 e 232-233, Páginas 219-220 e 233-234 no caderno de espectro, em anexo).

Os carbonos C2' - C6' ou C3' - C5' dos derivados **96 e 97** apresentaram seus δ em 137,1 ou 139,4 e 128,4 ou 132,2 respectivamente (Espectros 247-248 e 260-261, páginas 248-249 e 261-262 no caderno de espectro, em anexo).

Os carbonos C2' - C6' do derivado **98** teve seu δ centrado em 129,4 ppm com $J = 9,4$ Hz devido ao acoplamento em *meta* com o átomo de flúor ligado a C4' (Espectros 272-273, Páginas 273-274).

Os carbonos C3' e C5' do derivado **98** teve seu δ centrado em 116,2 ppm, com $J = 22,5$ Hz devido ao acoplamento em *orto* com o átomo de flúor ligado a C4' (Espectros 272-273, Páginas 273-274 no caderno de espectro, em anexo).

O carbono da metila do derivado **95** apresentou seu δ em 20,8 ppm.

Os assinalamentos de C9, C10, C11 e C12 foram confirmados pelo experimento de RMN bidimensional HSQC pela correlação à curta distância com os respectivos hidrogênios metilênicos H9, H10, H11 e H12 e pelo experimento de RMN bidimensional HMBC e COSY (Espectros 224-227, 238-240, 253-255, 266-268, 279-281 e 244-246, Páginas 225-228, 239-241, 254-256, 267-269, 280-282 e 245-247 no caderno de espectro, em anexo).

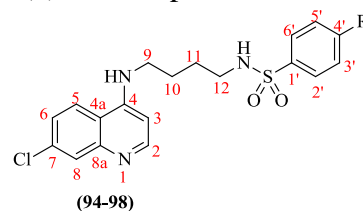
O carbono C9 dos derivados **94-98** apresentou δ em 41,8, 41,8, 41,9, 41,8 e 41,9 ppm, respectivamente.

O carbono C10 dos derivados **94-98** apresentou δ em 24,8ppm.

O carbono C11 dos derivados **94-98** apresentou δ em 26,6, 26,5, 26,6, 26,6 e 26,6 ppm, respectivamente.

O carbono C12 dos derivados **94** e **98** apresentou δ em 42,2, 42,1, 42,2, 42,3 e 42,2 ppm, respectivamente.

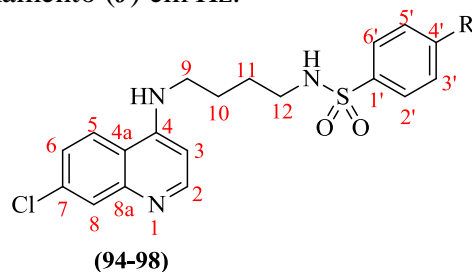
Tabela 11: Dados de RMN unidimensional de ^1H (400,00 MHz) dos derivados **94-98** em DMSO-d_6 . Os deslocamentos químicos estão em δ (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) estão expressas em Hz.



	94 R = H	95 R = CH_3	96 R = Cl	97 R = Br	98 R = F
H	δ ^1H ; (m; J Hz)	δ ^1H ; (m; J Hz)	δ ^1H ; (m; J Hz)	δ ^1H ; (m; J Hz)	δ ^1H ; (m; J Hz)
2	8,37; (d; 1H; 5,4)	8,38; (d; 1H; 5,6)	8,40; (d; 1H; 5,7)	8,38; (d; 1H; 5,5)	8,38; (d; 1H; 5,5)
3	6,42; (d; 1H; 5,4)	6,45; (d; 1H; 5,6)	6,49; (d; 1H; 5,7)	6,43; (d; 1H; 5,5)	6,43; (d; 1H; 5,5)
5	8,24; (d; 1H; 9,0)	8,26; (d; 1H; 9,0)	8,30; (d; 1H; 9,0)	8,24; (d; 1H; 9,0)	8,24; (d; 1H; 9,0)
6	7,44; (dd; 1H; 2,2; 9,0)	7,45; (dd; 1H; 2,2; 9,0)	7,49; (dd; 1H; 2,2; 9,0)	7,48; (dd; 1H; 2,2; 9,0)	7,44; (dd; 1H; 2,2; 9,0)
8	a	7,78; (d; 1H; 2,2)	7,64; (d; 1H; 2,2)	7,79; (d; 1H; 2,2)	7,77; (d; 1H; 2,2)
2', 6'	b	7,34; (d; 1H; 8,0)	d; e (m)	f; g	7,82-7,85; (m; 2H)
3', 5',	a	7,65; (d; 1H; 8,0)	d, e (m)	f; g	7,38-7,43; (m; 2H)
4'	b	***	***	***	***
H9	3,21; (q; 2H; 6,6)	3,22; (q; 2H; 6,6)	3,25 (q; 2H; 6,6)	3,25; (q; 2H; 6,6)	3,21; (m; 2H; 6,6)
H10	1,59-1,65; (m; 2H)	1,59-1,65; (m; 2H)	1,60-1,67; (m; 2H)	1,59-1,65; (m; 2H)	1,59-1,66; (m; 2H)
H11	1,47-1,51; (m; 2H)	1,47-1,52; (m; 2H)	1,46-1,53; (m; 2H)	1,47-1,53; (m; 2H)	1,45-1,52; (m; 2H)
H12	2,79; (q; 2H; 6,7)	2,76; (q; 2H; 6,7)	2,80; (q; 2H; 6,6)	2,81; (q; 2H; 6,6)	2,79; (q; 2H; 6,7)
CH₃	***	2,34; (s; 3H)	***	***	***
NH	b	7,50; (t; 1H; 5,9)	7,59; (t; 1H; 5,0)	g	7,65; (t; 1H; 5,8)
SO₂NH	7,25; (t; 1H; 5,2)	7,38-739; (1H)	d	7,28; (t; 1H; 5,2)	7,28; (t; 1H; 5,2)

a) 7,77-7,79 ppm; b) 7,54-7,63 ppm; d) 7,73-7,80 ppm; e) 7,63-7,66 ppm; f) 7,77-7,80 ppm; g) 7,62-7,74 ppm;

Tabela 12: Dados de RMN unidimensional de ^{13}C (100,00 MHz) dos derivados **94-98** em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos estão em δ (ppm) relativos ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hz.



	94 R = H	95 R = CH ₃	96 R = Cl	97 R = Br	98 R = F
C	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^{13}\text{C}$
2	151,8	151,1	150,2	151,8	151,7
3	98,6	98,5	98,6	98,6	98,6
4	149,9	150,2	150,7	150,0	150,0
5	123,9	124,0	124,3	124,0	124,0
6	124,0	124,0	124,4	124,0	124,0
7	133,2	133,5	134,0	133,4	133,3
8	127,3	126,8	126,2	127,4	127,3
4^a	117,3	117,2	117,1	117,4	117,4
8^a	149,0	148,2	147,4	148,9	148,9
2', 6'	129,1	129,4	a	c	129,4; (d; 9,4 Hz)
3', 5'	126,3	126,3	a	c	116,3; (d; 22,5 Hz)
1'	140,3	142,3	b	d	136,9; (d; 3,0 Hz)
4'	132,1	137,6	b	d	164,0; (d; 248,8 Hz)
C9	41,7	41,8	41,9	41,8	41,8
C10	24,7	24,8	24,8	24,8	24,8
C11	26,5	26,5	26,6	26,6	26,6
C12	42,2	42,1	42,2	42,3	42,2
CH₃	***	20,8	***	***	***

a) 128,3 ou 129,3 ppm; b) 137,1 ou 139,4 ppm; c) 128,4 ou 132,2 ppm; d) 127,3 ou 139,8 ppm; e) 124,0 ppm.

Nos espectros de massas de alta resolução (HRMS) dos derivados **84-98**, observou-se a presença do respectivo íon molecular. Os valores obtidos estão de acordo com os valores calculados (Tabela 13, Espectros 45-59, Páginas 46-60 no caderno de espectro, em anexo).

Tabela 13: Dados de HRMS dos derivados **84-89**.

Derivados		Valor calculado (<i>m/z</i>)	Valor encontrado ESI [M+1] ⁺
84	n = 1 R = H	361,0652	362,0734
85	n = 1 R = CH ₃	375,0808	376,0894
86	n = 1 R = Br	440,9736	441,9815
87	n = 1 R = F	379,0558	380,0634
88	n = 1 R = Cl	395,0262	396,0339
89	n = 2 R = H	375,0808	376,0877
90	n = 2 R = CH ₃	389,0965	390,1033
91	n = 2 R = Cl	409,0419	410,0485
92	n = 2 R = Br	452,9913	453,9981
93	n = 2 R = F	393,0714	394,0783
94	n = 3 R = H	389,0965	390,1036
95	n = 3 R = CH ₃	403,1121	404,1189
96	n = 3 R = Cl	423,0575	424,0640
97	n = 3 R = Br	469,0049	470,0117
98	n = 3 R = F	407,0871	408,0951

Os derivados **84-89** foram analisados pela técnica de Cromatografia líquida de alta performance (HPLC) comprovando os seus graus de pureza. (Espectros 60-75, Páginas 61-76 no caderno de espectro em anexo).

9. ATIVIDADE BIOLÓGICA

Uma vez preparados e purificados todos os 15 derivados foram enviados para estudos de atividade biológica em parceria com a Dra. Antoniana Krettli do Centro de Pesquisas René-Rachou – Fiocruz em Belo Horizonte.

9.1. Atividade anti-*P. falciparum*

Os 15 derivados sintetizados **84-98** foram testados *in vitro* contra o *P. falciparum*, cepas clone-W2 CQR e quanto à avaliação da citotoxicidade (MDL₅₀) foram utilizadas células BGM. Os valores encontram-se resumidos na Tabela 14.

Tabela 14: Resultado da atividade *in vitro* dos derivados **84-98** anti-*P. falciparum* frente as cepas W2 CQR.

Derivados	IC ₅₀ (μM)	MDL ₅₀ (μM)	IS
84 n = 1 R = H	1,63 ± 0,02	121,8 ± 2,76	74,7
85 n = 1 R = CH ₃	0,48 ± 0,00	125,3 ± 23,99	261,0
86 n = 1 R = Br	1,21 ± 0,09	88,8 ± 36,44	73,3
87 n = 1 R = F	1,13 ± 0,10	203,1 ± 2,63	179,7
88 n = 1 R = Cl	0,68 ± 0,12	116,4 ± 17,72	171,1
89 n = 2 R = H	0,35 ± 0,02	274,6 ± 18,6	784,5
90 n = 2 R = CH ₃	0,28 ± 0,02	95,0 ± 17,99	339,2
91 n = 2 R = Cl	0,27 ± 0,00	102,6 ± 19,55	380,0
92 n = 2 R = Br	0,29 ± 0,00	22,0 ± 2,20	75,8
93 n = 2 R = F	0,10 ± 0,02	338,6 ± 48,33	3386,0
94 n = 3 R = H	0,40 ± 0,07	> 257,0 ± 0,00	642,5
95 n = 3 R = CH ₃	0,05 ± 0,007	106,6 ± 37,21	2489,0
96 n = 3 R = Cl	0,09 ± 0,00	99,2 ± 11,81	1102,2
97 n = 3 R = Br	0,15 ± 0,00	14,9 ± 0,00	99,3
98 n = 3 R = F	0,15 ± 0,05	154,7 ± 22,10	1031,3
cloroquina (2)	0,46 ± 0,039	385,3 ± 39,78	837,74
sulfadoxina (7)	>15,5 ± 0,00	>310,3 ± 0,00	20

Todos os derivados apresentaram atividade *in vitro* anti-*P. falciparum*, sendo que 10 deles apresentaram valores de IC₅₀ na faixa de 0,05-0,40 μM, menores do que os IC₅₀ da cloroquina (**2**) (0,46 μM) e que o da sulfadoxina (**7**) (>15,5 μM) fármacos utilizados como controle. Os derivados **93**, **95**, **96** e **98** foram os mais ativos *in vitro* exibindo os menores valores de IC₅₀ 0,10; 0,05; 0,09 e 0,15 μM e maiores valores de IS de 3386,0; 2489,0; 1102,2 e 1031,3, respectivamente (Figura 38).

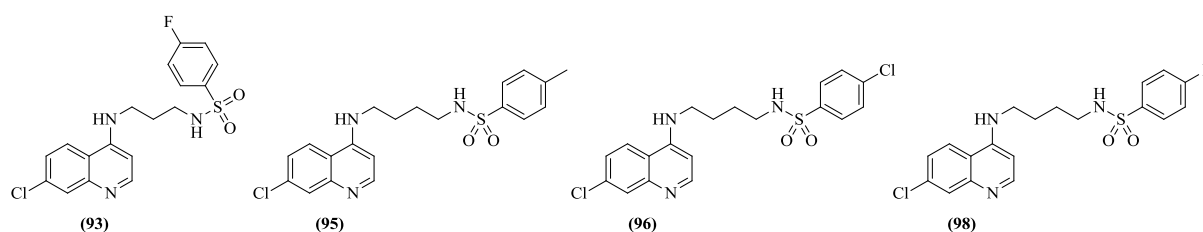
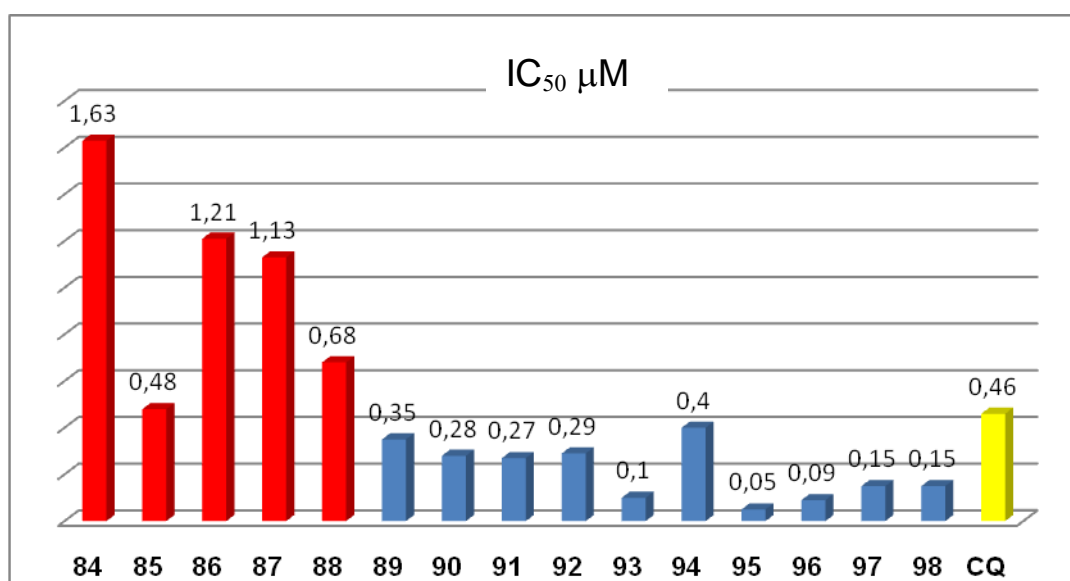


Figura 38: Estrutura dos derivados **93**, **95**, **96** e **98**.

No Gráfico 1 tem-se a comparação entre os valores de IC₅₀ dos derivados **84-98** e da cloroquina (**2**). (O IC₅₀ da sulfadoxina (**7**) é muito alto, por isso não foi incluído).

Gráfico 1: Comparação entre os IC₅₀ dos derivados **84-98** e **2**.



A relação entre a estrutura química e atividade biológica dos novos derivados pode ser estabelecida entre o aumento do número de carbonos metilênicos (CH₂), utilizando como espaçador e aos diferentes substituintes ligados ao grupo benzenossulfonamida

Os derivados **89-98** com 3 e 4 carbonos metilênicos (CH₂) (n = 2, 3) apresentaram maior atividade anti-*P. falciparum* do que a cloroquina (**2**), a série de derivados com 2 carbonos metilênicos **84-87** foram menos ativos que **2** (IC₅₀ 0,46 µM).

Derivados **94-98** contendo 4 carbonos metilênicos como espaçador foram os mais ativos da série, com valores de IC₅₀ variando entre 0,05 - 0,15 µM, com exceção do composto **94** (R = H) que apresentou IC₅₀ = 0,40 µM. Os derivados **89-93** com 3 carbonos metilênicos como espaçador apresentaram valores de IC₅₀ variando de 0,10 - 0,35 µM. Os derivados **84-88** com 2 carbonos metilênicos como espaçador apresentam IC₅₀ na faixa de 0,48 - 1,63 µM, a única série com valores de IC₅₀ maiores que **2**.

Com isso, pode-se verificar a importância da distância entre os 2 grupamentos farmacofóricos nesta nova série de derivados. Corroborando com a literatura, que descreve a existência de uma distância ideal entre os possíveis sítios de ligação de análogos da cloroquina (EGAN *et al*, 2000; KASCHULA *et al*, 2002; HOCART *et al*, 2011).

Os derivados **84**, **89** e **95** sem substituinte no grupo benzenossulfonamida (R = H) foram os menos ativos das três séries. Assim, a introdução do substituinte na posição 4 do grupo benzenossulfonamida torna-se fundamental para o aumento da atividade destes derivados.

Os derivados fluorados **87**, **93** e **98** foram os menos tóxicos, já os derivados bromados **86**, **92** e **97** apresentaram maior toxicidade das 3 séries.

9.2. Atividade antimalárica frente ao *P. berghei*

Foram selecionados para testes preliminares *in vivo* os derivados **93**, **95**, **96** e **98**, que apresentaram menor IC₅₀ maior valor de IS *in vitro*.

Os resultados da atividade *in vivo* dos derivados enviados foram obtidos através da redução da parasitemia em camundongos infectados com *P. berghei*

comparados com a cloroquina (**2**) e a sulfadoxina (**7**) utilizados como controle (Tabela 15).

Tabela 15: Resultados da redução da parasitemia dos derivados **93**, **95**, **96** e **98** contra ao *P. berghei* após o 5º e o 7º dia de inoculação.

Derivados	5 dias após a inoculação	7º dia Taxa de
	%	recrudescência
		%
93 R = F ^a	47	27
95 R = CH ₃ ^a	27	0
96 R = Cl ^a	49	33
98 R = F ^a	30	7
cloroquina (2) ^b	93	76
sulfadoxina (7) ^c	100	96

a) (10 mg/kg); b) (20 mg/kg) c) (1 mg/kg)

Os valores mais expressivos de redução da parasitemia de todos os derivados foram observados após o 5º dia de inoculação, inclusive dos controles. Os derivados **93** e **96** inibiram a parasitemia em 47 e 49%, respectivamente, enquanto que os derivados **95** e **98** inibiram a parasitemia em 27 e 30%, respectivamente, utilizando a dose de 10mg/Kg.

No 7º dia de inoculação houve uma perda de inibição de todos os derivados, inclusive dos controles. Os derivados **93** e **96** continuaram sendo os mais ativos com 27 e 33 % de inibição, respectivamente. Porém, cabe ressaltar, que este resultado é promissor, já que o controle cloroquina (**2**) foi utilizada a uma dosagem de 20mg/Kg.

10. CONCLUSÃO

O objetivo deste trabalho foi totalmente alcançado. Foram obtidos 15 novos híbridos quinolina - sulfonamida **84-98** com rendimento entre 50 e 84%.

A rota sintética escolhida para a síntese destes derivados mostrou ser viável e de baixo custo, com apenas duas etapas reacionais. Isso sendo de grande relevância já que se trata da busca de novas substâncias bioativas para o tratamento da malária.

Todos os derivados foram testados *in vitro*, e apresentaram atividade anti-*P. falciparum* contra cepas W2 CQR e não apresentaram citotoxicidade para as células BGM.

Os derivados **89-98** apresentaram *in vitro* IC₅₀ na faixa de 0,05-0,40 µM, valores menores do que os dos fármacos de controle, a cloroquina (**2**) (IC₅₀ = 0,46 µM) e a sulfadoxina (**7**) (IC₅₀ >15,5 µM).

Os derivados **93, 95, 96 e 98** foram os mais ativos *in vitro*, exibindo os menores valores de IC₅₀ 0,10; 0,05; 0,09 e 0,15 µM e maiores valores de IS de 3386,0; 2489,0; 1102,2 e 1031,3 respectivamente

Com estes resultados, pôde-se concluir que os derivados contendo os espaçadores de 3 e 4 carbonos metilênicos entre o anel quinolínico e o grupo benzenossulfonamida apresentaram melhor atividade anti-*Plasmodium*. A introdução dos substituintes na posição 4 do grupo benzenossulfonamida é de extrema importância, já que os derivados não substituídos são os menos ativos.

Os derivados **93 e 95** foram os mais ativos *in vivo* e inibiram a parasitemia após o 5º dia de inoculação em 47 e 49 %, respectivamente, na dosagem de 10 mg/kg. Foram utilizados como controle a cloroquina (**2**) e a sulfadoxina (**7**) a uma dosagem de 20 mg/kg e 1 mg/kg, respectivamente, que apresentaram inibição de 93 e 100 %. Após o 7º dia de inoculação houve um decréscimo de inibição de todos os derivados, inclusive dos controles.

Estes resultados sugerem que os derivados **93 e 95** são promissores, pois foi utilizada a metade da dose quando comparados com cloroquina (**2**).

Com esse estudo conseguiu alcançar parâmetros importantes para o desenvolvimento e planejamento de novas substâncias anti-*P. falciparum*.

11. EXPERIMENTAL

Os solventes e reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos da Aldrich, Vetec ou Tedia.

O processo de monitoramento das reações foi realizado através da Cromatografia em Camada Fina (C.C.F.); foram utilizadas cromatofolhas de alumínio de Kieseigel 60 F-254 com espessura de 0,25 mm com sílica gel em alumínio e indicador para UV (254 nm), marca Merck. Os eluentes foram preparados volume a volume (V/V) e a visualização das substâncias em C.C.F. foi realizada em lâmpada de UV (254-366 nm).

Para purificação dos produtos obtidos foi utilizado cromatografia em coluna, a vácuo com sílica gel 60 (0,040-0,063 mm) Merck cujo eluentes foram clorofórmio/metanol.

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho Buchi modelo B -545.

Os dados espectrais foram obtidos em espectrofotômetro de reflectância de IV marca Shimadzu IR - 21 Prestige, com pastilhas de KBr anidro. Os valores para as absorções foram expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}).

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) foram obtidos em aparelho Bruker Avance equipado com uma sonda de 5 mm, operando a uma frequência de 400,00 MHz para ^1H , 100,00 MHz para ^{13}C e 376,00 MHz para ^{19}F . As amostras foram dissolvidas em DMSO- d_6 . Os deslocamentos químicos (δ) foram referidos em partes por milhão (ppm) em relação ao tetrametilsilano (TMS), utilizado como padrão interno; e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz), à temperatura ambiente ou a 40° C, se necessário para espectros de ^1H , em tubos de RMN de 5 mm.

As análises de espectrometria de massas de alta resolução de foram determinadas pelo aparelho LC-MS-Bruker Daltonics MicroTOF.

As análises de HPLC: Sistema de Cromatografia a Líquido: Shimadzu com 2 bombas LC-10AD, degaseificador DGU-12A, injetor automático SIL-10AD, forno de colunas CTO-10A, detector por arranjo de diodos SPD-M10A. Os dados foram adquiridos por interface SCL-10A. Aquisição de dados e controle pelo software Shimadzu CLASS-VP versão 6.13 SP2. Coluna: Hypersil BDS C18 250 x 4,6 mm, 5

µm Cód.PMA: CL0062 Pré-coluna: Symmetry RP 18 Fase Móvel Eluente (A): Água + TFA 0,05% Eluente (B): Acetonitrila Programação: Eluição no modo gradiente por 55 minutos. 0 a 5 min. mantendo 10% de B, 5 a 17 min. com 10 a 60% de B, 17 a 27 min. mantendo 60% de B, retornando à condição inicial de 27 a 40 min. a 10% de B, mantendo nessa condição por mais 15 min. Temperatura do forno: 30°C Vazão: 1,0 mL/min Concentração da amostra: As 2,0 mg de amostra foram adicionadas 1000 µL de metanol e agitado em vortex (Conc. de 2mg/mL). Em seguida foi tomada uma alíquota de 100µL dessa primeira diluição e adicionada 900µL (diluição a 1:10) de fase móvel na concentração inicial (10% de acetonitrila). Concentração final 0,2 mg/mL. Posteriormente foi filtrada em membrana PVDF de 0,45 µm e injetada.

Metodologias sintéticas

Procedimento geral para a síntese das N^1 -(7-cloroquinolin-4-il)alquildiaminas **81-83**.

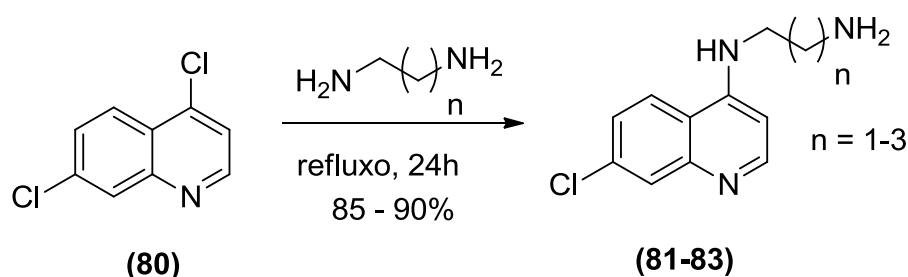


Figura 39: Procedimento geral para a síntese dos intermediários **81-83**.

Em um balão de 50 mL, adaptado a um condensador de refluxo, foram adicionadas a mistura de 5 g (0,025 mol) de 4,7-dicloroquinolina e 15 mL da apropriada alquildiamina: 1,2-etilenodiamina, 1,3-propanodiamina ou 1,4-butanodiamina, foi aquecida sob refluxo por 12 horas, sem o uso de solvente. O término da reação foi evidenciada por CCF, utilizando o sistema de eluição clorofórmio:metanol (9:1). A mistura reacional foi vertida em 20 mL de água destilada. O precipitado foi filtrado a

vácuo e lavado com 50 mL de água destilada e posteriormente seco em auto vácuo, para obtenção de um sólido de cor branca.

*N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,3-diamina (**81**)

Rendimento: 85 %

P.F. Lit.: 145-147 °C

P.F.: 147-148 °C

IV (cm⁻¹): 3233 (NH); 2922 (C-H alifático); 1614 (C=C); 1584 (C=N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 2,85 (q; 2H; *J* = 6,3 Hz, H10); 6,49 (d; 1H; *J* = 5,4 Hz; H3); 7,43 (dd; *J* = 2,0; 9,0 Hz; H6); 7,77 (d; 1H; *J* = 2,0 Hz; H8); 8,28 (d; 1H; *J* = 9,0 Hz; H5); 8,39 (d; 1H; *J* = 5,4 Hz; H2).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm): 40,1 (CH₂); 45,6 (CH₂); 98,6 (C3); 117,4 (C4a); 123,9 (C5 ou C6); 124,1 (C5 ou C6); 127,4 (C8); 133,1 (C7); 149,0 (C8a); 150,2 (C4); 151,8 (C2).

*N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)propano-1,3-diamina (**82**)

Rendimento: 90 %

P.F. Lit.: 124-127 °C

P.F.: 125-127 °C

IV (cm⁻¹): 3253 (NH); 2935 (C-H alifático); 1610 (C=C); 1581 (C=N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 1,70 (m; 2H; H10); 2,69 (t; 2H; *J* = 6,5 Hz, H11); 3,32 (t; 2H; *J* = 6,9 Hz, H11); 6,47 (d; 1H; *J* = 5,4 Hz; H3); 7,43 (dd; *J* = 2,0; 9,0 Hz; H6); 7,77 (d; 1H; *J* = 2,0 Hz; H8); 8,23 (d; 1H; *J* = 9,0 Hz; H5); 8,38 (d; 1H; *J* = 5,4 Hz; H2).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm): 30,3 (CH₂); 40,2 (CH₂); 40,5 (CH₂); 98,4 (C3); 117,4 (C4a); 123,9 (C6); 123,8 (C5); 127,3 (C8); 133,2 (C7); 148,9 (C8a); 150,0 (C4); 151,8 (C2).

*N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)butano-1,4-diamina (**83**)

Rendimento: 86 %

P.F. Lit.: 122-124 °C

P.F.: 121 – 123 °C

IV (cm⁻¹): 3062 (N-H); 2931 (C-H alifático); 1610 (C=C); 1575 (C=N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 1,43-1,50 (m; 2H; H10); 1,65-1,72 (m; 2H; H11); 2,60 (q; 1H; *J* = 7,0 Hz; H2); 3,24 (q; 1H; *J* = 7,0 Hz; H9); 6,43 (d; 1H; *J* = 5,4 Hz; H3); 7,40 (dd; *J* = 2,0; 9,0 Hz; H6); 7,77 (d, 1H; *J* = 2,0 Hz; H8); 8,25 (d, 1H; *J* = 9,0 Hz; H5); 8,37 (d; 1H; *J* = 5,4 Hz; H2).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm): 25,2 (CH₂); 30,5 (CH₂); 41,1 (CH₂); 42,3 (CH₂); 98,5 (C3); 117,4 (C4a); 123,7 (C5 ou C6); 123,9 (C5 ou C6); 127,3 (C8); 133,2 (C7); 149,0 (C8a) 150,0 (C4); 151,7 (C2).

Procedimento geral para a síntese das *N*-(7-cloroquinolin-4-il(amino)alquil)benzenossulfonamidas (**84-98**).

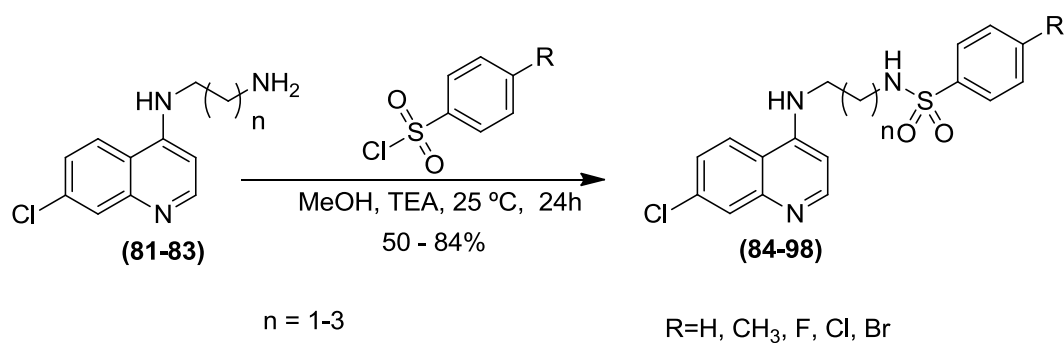


Figura 40: Procedimento geral para a síntese dos produtos finais **84-98**.

Em um balão de 50 mL, adaptado a um condensador de refluxo, foram adicionadas a mistura de 0,001 mol da apropriada *N*¹-(7-cloroquinolin-4-il)alquildiamina (**81-83**), 0,0015 mol dos respectivos cloretos de sulfonila e 0,3 mL de trietilamina (TEA) em 20 mL de metanol foi agitada por 24 horas a temperatura ambiente. O término da reação foi evidenciado por CCF, utilizando o sistema de eluição

clorofórmio/metanol (9:1). O precipitado foi filtrado a vácuo e lavado com 50 mL de água destilada e posteriormente seco em auto vácuo.

N-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)benzenossulfonamida (**84**)

Sólido branco

Rendimento: 52%

P. F.: 245 - 247 °C

IV (cm⁻¹): 3224 (SO₂NH); 1630 (C=N); 1367 (SO₂NH); 1163(SO₂NH); 1138 (C-N).

RMN ¹H (400,00 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 3,11 (q; 2H; *J* = 5,9 Hz; H10); 3,62 (q; 2H; *J* = 5,9 Hz; H9); 6,81 (d; 1H; *J* = 7,1 Hz; H3); 7,44-7,53 (m; 3H, H2' - H6' e H4'); 7,74-7,78 (m; 2H; H6); 8,08 (d; 1H; *J* = 7,1 Hz; H8); 8,10 (t; 1H; *J* = 5,9 Hz; NH); 8,52 (d; 1H; *J* = 7,1 Hz; H2); 8,62 (d; 1H; *J* = 9,0 Hz; H5); 9,58 (t; 1H; *J* = 5,6 Hz; NH).

RMN ¹³C (100,00 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm): 40,7 (C9); 42,8 (C10); 98,5 (C3); 115,5 (C4a); 119,0 (C8); 125,9 (C5); 126,3 (C2' - C6'); 126,7 (C6); 129,1 (C3' - C5'); 132,2 (C4'); 137,9 (C8a); 138,5 (C7); 140,2 (C1'); 142,8 (C2); 155,4 (C4).

HRMS (ESI): valor calculado para C₁₇H₁₆ClN₃O₂S 361,0652; valor encontrado [M+1]⁺362,0734.

HPLC: 100%

N-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-4-metilbenzenossulfonamida (**85**)

Sólido amarelo claro

Rendimento: 50%

P. F.: 175 - 177°C

IV (cm⁻¹): IV (cm⁻¹): 3245 (NH da sulfonamida); 1630 (C=N); 1367 (SO₂NH); 1210 (C-N).

RMN ¹H (400,00 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 2,26 (s; 3H; CH₃); 3,11 (q; 2H; *J* = 5,8 Hz; H10); 3,61 (q; 2H; *J* = 5,9 Hz; H9); 6,81 (d; 1H; *J* = 7,1 Hz; H3); 7,20 (d;

2H; $J = 8,0$ Hz; H3' - H5'); 7,60 (d; 2H; $J = 8,0$ Hz; H2' - H6'); 7,77 (dd; $J = 2,0; 9,0$ Hz; H6); 7,92 (t; 1H; $J = 5,9$ Hz; NH); 8,03 (d; 1H; $J = 2,0$ Hz; H8); 8,51 (s; H2); 8,51 (d; 1H; $J = 9,0$ Hz; H5); 9,44 (t; 1H; $J = 5,7$ Hz; NH).

RMN ^{13}C (100,00 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 20,7 (CH₃); 40,6 (C9); 42,6 (C10); 98,4 (C3); 115,3 (C4a); 118,8 (C8); 125,3 (C5); 125,7 (C6); 126,2 (C2' - C6'); 129,3 (C3' - C5); 137,2 (C4'); 137,8 (C7); 138,2 (C1'); 142,4 (C8a); 142,6 (C2); 155,3 (C4).

HRMS (ESI): valor calculado para C₁₈H₁₈ClN₃O₂S 375,0808; valor encontrado [M+1]⁺376,0894.

HPLC: 100%

4-bromo-*N*-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)benzenessulfonamida (**86**)

Sólido amarelo claro

Rendimento: 52 %

P. F.: 216 - 217 °C

IV (cm⁻¹): IV (cm⁻¹): 3427 (NH da sulfonamida); 1610 (C=N); 1352 (SO₂NH); 1158 (SO₂NH).

RMN ^1H (400,00 MHz, DMSO- d_6 , TMS, δ em ppm): 3,08 (q; 2H; $J = 6,2$ Hz; H10); 3,44 (q; 2H; $J = 6,1$ Hz; H9); 6,53 (d; 1H; $J = 6,0$ Hz; H3); 7,55 (dd; 1H; $J = 2,0; 9,0$ Hz; H6); 7,68 (s; 4H, H2' - H6' e H3' - H5'); 7,83 (d; 1H; $J = 2,0$ Hz; H8); 7,89 (t; 1H; $J = 7,89$ Hz; NH); 8,03 (t; 1H; $J = 5,8$ Hz; NH); 8,22 (d; 1H; $J = 9,0$ Hz; H5); 8,42 (d; 1H; $J = 6,0$ Hz; H2).

RMN ^{13}C (100,00 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 40,6 (C9); 42,1 (C10); 98,4 (C3); 116,6 (C4a); 124,3 (C5); 124,8 (C6); 124,9 (C8); 126,0 (C1' ou C4'); 128,3 (C2', C6' ou C3', C5'); 132,1 (C2' - C6' ou C3' - C5'); 134,7 (C7); 139,5 (C1' ou C4'); 145,7 (C8a); 149,0 (C2); 151,3 (C4).

HRMS (ESI): valor calculado para C₁₇H₁₅BrClN₃O₂S 440,9736; valor encontrado [M+1]⁺441,9815.

HPLC: 100%

N-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)-4-fluorobenzenossulfonamida (**87**)

Sólido amarelo claro

Rendimento: 53 %

P. F.: 204 - 206 °C

IV (cm⁻¹): 3428 (NH da sulfonamida); 1611 (C=N); 1363 (SO₂NH); 1163 (SO₂NH); 1153 (C-N).

RMN ¹H (400,00 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 3,03 (t; 2H; *J* = 6,5 Hz; H10); 6,40 (d; 1H; *J* = 5,4 Hz; H3); 7,28 (t; 1H; *J* = 5,6 Hz; NH); 7,30-7,36 (m; 2H; H3' - H5'); 7,45 (dd; *J* = 2,0; 9,0 Hz; H6); 7,78 (d; 1H; *J* = 2,0 Hz; H8); 7,82-7,85 (m; 2H; H2' - H6'); 8,14 (d; 1H; *J* = 9,0 Hz; H5); 8,37 (d; 1H; *J* = 5,4 Hz; H2).

RMN ¹³C (100,00 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm): 40,6 (C9); 41,9(C10); 98,4 (C3); 116,1 (d, *J* = 22 Hz C3' - C5'); 117,3 (C4a); 123,8 (C5); 124,0 (C6); 127,4 (C8); 129,3 (C2' - C6'); 133,3 (C8a); 136,6 (d, *J* = 3,0 Hz C1'); 148,9 (C4); 149,5 (C7); 151,7 (C2); 163,9 (d, *J* = 249,0 Hz C4').

RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm): -106, 88.

HRMS (ESI): valor calculado para C₁₇H₁₅ClFN₃O₂S 379, 0558; valor encontrado [M+1]⁺380, 0634.

HPLC: 96,2%

4-cloro-*N*-(2-((7-cloroquinolin-4-il)amino)etil)benzenossulfonamida (**88**)

Sólido amarelo claro

Rendimento: 50 %

P. F.: 181 - 183 °C

IV (cm⁻¹): IV (cm⁻¹): 3429 (NH da sulfonamida); 1612 (C=N); 1352 (SO₂NH); 1149 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 3,08 (q; 2H; *J* = 6,0 Hz; H10); 3,37 (q; 2H; *J* = 6,3 Hz; H9); 6,41 (d; 1H; *J* = 5,4 Hz; H3); 7,27 (t; 1H; *J* = 5,5 Hz; NH); 7,43 (dd; 1H, *J* = 2,0 Hz e 9,0 Hz; H6); 7,56 (d; 2H; *J* = 8,0 Hz; H3' - H5'); 7,77 (d;

2H; $J = 8,0$ Hz; H2', H4'); 7,78 (d; 1H; $J = 2,0$ Hz; H8); 7,94 (t; 1H; $J = 5,8$ Hz; NH); 8,11 (d; 1H; $J = 9,0$ Hz; H5); 8,37 (d; 1H; $J = 5,4$ Hz; H2).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 40,7 (C9); 42,0 (C10); 98,5 (C3); 117,3 (C4a); 123,8 (C5); 124,1 (C6); 127,3 (C8); 128,3 (C2' - C6'); 129,2 (C3' - C5'); 133,5 (C7); 137,2 (C1' ou C4'); 139,2 (C1' ou C4'); 148,7 (C8a); 149,7 (C4); 151,5 (C2).

HRMS (ESI): valor calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 395,0262; valor encontrado $[\text{M}+1]^+$ 396,0339.

HPLC: 100%

N-(3-((7-cloroquinolin-4-il)amino)propil)benzenossulfonamida (**89**)

Sólido amarelo claro

Rendimento: 50 %

P. F.: 122 - 123 °C

IV (cm^{-1}): 3403 (NH da sulfonamida); 1613 (C=N); 1364 (SO_2NH); 1157 (SO_2NH); 1137 (C-N).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS, δ em ppm): 1,73-1,80 (m; 2H; H10); 2,89 (q; 2H; $J = 6,7$ Hz; H11); 3,25 (q; 2H; $J = 6,6$ Hz; H9); 6,41 (d; 1H; $J = 5,5$ Hz; H3); 7,31 (t; 1H; $J = 5,3$ Hz; NH); 7,45 (dd; 1H; $J = 2,0; 9,0$ Hz; H6); 7,53-7,63 (m; 3H; H2' - H6' e H4'); 7,70 (t; 1H; $J = 5,8$ Hz; NH); 7,77-7,79 (m; 3H; H3' - H5' e H8); 8,21 (d; 1H; $J = 9,0$ Hz; H5); 8,38 (d; 1H; $J = 5,5$ Hz; H2).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 27,6 (C10); 39,7 (C9); 40,4 (C11); 98,5 (C3); 117,2 (C4a); 123,9 (C5); 124,0 (C6); 126,3 (C3' - C5'); 127,0 (C8); 129,0 (C2' - C6'); 132,2 (C4'); 133,4 (C7); 140,2 (C1'); 148,4 (C8a); 150,0 (C2); 151,4 (C4).

HRMS (ESI): valor calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$ 375,0808; valor encontrado $[\text{M}+1]^+$ 376,0877.

HPLC: 97,7%

N-(3-((7-cloroquinolin-4-il)amino)propil)-4-metilbenzenossulfonamida (**90**)

Sólido amarelo claro

Rendimento: 58 %

P. F.: 165 - 167 °C

IV (cm⁻¹): 3086 (NH da sulfonamida); 1611 (C=N); 1367 (SO₂NH); 1156 (SO₂NH); 1138 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 1,72-1,79 (m; 2H; H10); 2,33 (s; 3H; CH₃); 2,87 (q; 2H; *J* = 6,7 Hz; H11); 3,28 (q; 2H; *J* = 6,6 Hz; H9); 6,45 (d; 1H, *J* = 5,6 Hz; H3); 7,32 (d; 2H; *J* = 8,0 Hz; H3' - H5'); 7,49 (dd; 1H; *J* = 2,0; 9,0 Hz; H6); 7,57-7,62 (m; 2H; NH), 7,65 (d; 2H; *J* = 8,0 Hz; H2' - H6'); 7,81 (d; 1H; *J* = 2,0 Hz; H8); 8,27 (d; 1H; *J* = 9,0 Hz; H5); 8,40 (d; 1H; *J* = 5,6 Hz; H2).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm): 20,9 (C10); 27,6 (C9); 39,8 (C11); 40,4 (CH₂-NH); 98,6 (C3); 117,1 (C4a); 124,3 (C5); 124,4 (C6); 126,1 (C8); 126,4 (C2' - C6'); 129,5 (C3' - C5'); 134,1 (C7); 137,4 (C1'); 142,5 (C4'); 147,3 (C8a); 150,3 (C2); 150,8 (C4).

HRMS (ESI): valor calculado para C₁₉H₂₀ClN₃O₂S 389,0965; valor encontrado [M+1]⁺390,1033.

HPLC: 100%

4-cloro-*N*-(3-((7-cloroquinolin-4-il)amino)propil)benzenossulfonamida (**91**)

Sólido branco

Rendimento: 84%

P. F.: 120 - 121 °C

IV (cm⁻¹): 3409 (NH da sulfonamida); 1610 (C=N); 1366 (SO₂NH); 1157 (SO₂NH); 1141 (C-N).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 1,73-1,80 (m; 2H; H10); 2,90 (q; 2H; *J* = 6,7 Hz; H11); 3,30 (q; 2H; *J* = 6,6 Hz; H9); 6,49 (d; 1H; *J* = 5,7 Hz; H3); 7,52 (dd; 2H; *J* = 2,0; 9,0 Hz; H6); 7,61 (d; 2H; *J* = 8,0 Hz; H3' - H5'); 7,78 (d; 2H; *J* = 8,0 Hz; H2' - H6'); 7,79-7,85 (m; 1H; NH); 7,83 (d; 1H; *J* = 2,0 Hz; H8); 7,84-7,85 (m; 1H; NH); 8,29 (d; 1H; *J* = 9,0 Hz; H5); 8,42 (d; 1H; *J* = 5,6 Hz; H2).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 27,6 (C10); 39,8 (C9); 40,4 (C11); 98,6 (C3); 116,9 (C4a); 124,4 (C5); 124,7 (C6); 125,4 (C8); 128,4 (C2' - C6' ou C3' - C5'); 129,3 (C2' - C6' ou C3' - C5'); 134,5 (C7), 137,2 (C1' ou C4'); 139,2 (C1' ou C4'); 146,4 (C8a); 149,6 (C2); 151,2 (C4)

HRMS (ESI): valor calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ 409,0419; valor encontrado $[\text{M}+1]^+$ 410,0485.

HPLC: 100%

4-bromo-*N*-(3-((7-cloroquinolin-4-il)amino)propil)benzenossulfonamida (**92**)

Sólido branco

Rendimento: 55%

P. F.: 127 - 128 °C

IV (cm^{-1}): 3083 (NH da sulfonamida); 1609 (C=N); 1370 (SO_2NH); 1215 (C-N); 1158 (SO_2NH).

RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS, δ em ppm): 1,74-1,81 (m; 2H; H10); 2,90 (q; 2H; $J = 6,6$ Hz; H11); 3,34 (q; 2H; $J = 6,6$ Hz; H9); 6,55 (d; 1H; $J = 6,1$ Hz; H3); 7,55 (dd; 1H; $J = 2,1; 9,0$ Hz; H6); 7,69 (d; 2H; $J = 8,0$ Hz; H2' - H6'); 7,75 (d; 2H; $J = 8,0$ Hz; H3' - H5'); 7,83-7,85 (m; 1H; NH); 7,86 (d; 1H; $J = 2,0$ Hz; H8); 8,07-8,08 (m; 1H; NH); 8,35 (d; 1H; $J = 9,0$ Hz; H5); 8,44 (d; 1H; $J = 6,1$ Hz; H2).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 27,6 (C10); 39,9 (C9); 40,3 (C11); 98,6 (C3); 116,6(C4a); 124,2 (C8); 124,6 (C5); 125,1 (C6); 126,1(C1' ou C4'); 128,5 (C2' - C5' ou C3' - C5'); 132,2 (C2', C6' ou C3', C5'); 135,1 (C7); 139,6 (C1' ou C4'); 144,9 (C8a); 148,4 (C2); 151,9 (C4).

HRMS (ESI): valor calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{BrClN}_3\text{O}_2\text{S}$ 452,9913; valor encontrado $[\text{M}+1]^+$ 453,9981.

HPLC: 100%

N-(3-((7-cloroquinolin-4-il)amino)propil)-4-fluorobenzenossulfonamida (**93**)

Sólido branco

Rendimento: 71 %

P. F.: 109 - 111 °C

IV (cm⁻¹): 3249 (NH da sulfonamida); 1360 (SO₂NH); 1168 (SO₂NH).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 1,73-1,80 (m; 2H; H11); 2,90 (q; 2H; *J* = 6,7 Hz; H10); 3,28 (q; 2H; *J* = 6,6 Hz; H9); 6,45 (d; 1H; *J* = 5,6 Hz; H3); 7,36-7,41 (m; 2H, H3' - H5'); 7,48 (dd; 1H; *J* = 2,0, 9,0 Hz; H6); 7,52 (t; 1H; *J* = 5,0 Hz; NH); 7,76 (t; 1H; *J* = 5,7 Hz; NH); 7,80 (d; 1H, *J* = 2,0 Hz; H8); 7,83-7,86 (m; 2H, H2' - H6'); 8,26 (d; 1H; *J* = 9,0 Hz; H5); 8,40 (d; 1H; *J* = 5,6 Hz; H2).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm): 27,5 (C10); 39,6 (C9); 40,3 (C11); 98,5 (C3); 117,0 (C4a); 124,1 (C5); 124,3 (d, *J* = 22,4 Hz, C3' - C5'); 126,2 (C8); 129,3 (d, *J* = 9,0 Hz, C2' - C6'); 133,8 (C7); 136,6 (d, *J* = 3,0 Hz, C1'); 147,5 (C4); 150,5 (C8a); 150,6 (C2); 163,9 (d, *J* = 249,0 Hz, C4').

RMN ¹⁹F (376 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm): -107,05.

HRMS (ESI): valor calculado para C₁₈H₁₇ClFN₃O₂S 393,0714; valor encontrado [M+1]⁺394,0783.

HPLC: 97,7%

N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)butil)benzenossulfonamida (**94**)

Sólido amarelo claro

Rendimento: 55 %

P. F.: 189 - 190 °C

IV (cm⁻¹): 3410 (NH da sulfonamida); 1610 (C=N); 1354 (SO₂NH); 1235(C-N). 1155 (SO₂NH).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 1,47-1,52 (m; 2H; H11); 1,59-1,65 (m; 2H; H10); 2,79 (q; 2H; *J* = 6,7 Hz; H12); 3,21 (q; 2H; *J* = 6,6 Hz; H9); 6,42 (d; 1H; *J* = 5,4 Hz; H3); 7,25 (t; 1H; *J* = 5,2 Hz; NH), 7,44 (dd; 1H; *J* = 2,2; 9,0 Hz; H6); 7,54-7,63 (m; 4H; H2' - H6', H4' e NH); 7,77-7,79 (m; 3H; H3' - H5' e H8); 8,24 (d; 1H; *J* = 9,0 Hz; H5); 8,37 (d; 1H; *J* = 5,3 Hz; H2).

RMN ¹³C (125 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm): 24,7 (C10); 26,5 (C11); 41,7 (C9); 42,2 (C12); 98,6 (C3); 117,3 (C4a); 123,9 (C5); 124,0 (C6); 126,3 (C3' - C5'); 127,3 (C8); 129,1 (C2' - C6'); 132,1 (C4'); 133,2 (C7); 140,3 (C1'); 149,0 (C8a); 149,9 (C4); 151,8 (C2).

HRMS (ESI): valor calculado para C₁₉H₂₀ClN₃O₂S 389,0965; valor encontrado [M+1]⁺390,1036.

HPLC: 100%

N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)butil)-4-metilbenzenossulfonamida (**95**)

Sólido branco

Rendimento: 53 %

P. F: 159 - 160 °C

IV (cm⁻¹): 3420 (NH da sulfonamida); 1609 (C=N); 1350 (SO₂NH); 1230 (C-N); 11134 (SO₂NH).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 1,47-1,52 (m; 2H; H11); 1,59-1,65 (m; 2H; H10); 2,34 (s; 3H; CH₃); 2,76 (q; 2H; *J* = 6,7 Hz; H12); 3,21 (q; 2H; *J* = 6,6 Hz; H9); 6,45 (d; 1H; *J* = 5,6 Hz; H3); 7,34 (d; 2H; *J* = 8,0 Hz; H2' - H6'); 7,38-739 (m; 1H; NH); 7,45 (dd; 1H; *J* = 2,0; 9,0 Hz; H6); 7,50 (t; 1H; *J* = 5,9 Hz; NH), 7,65 (d; 2H; *J* = 8,0 Hz; H3' - H5'); 7,78 (d; 1H; *J* = 2.0 Hz; H8); 8,26 (d; 1H; *J* = 9,0 Hz; H5); 8,38 (d; 1H; *J* = 5,6 Hz; H2).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm): 20,8 (CH₃); 24,8 (C10); 26,5 (C11); 41,8 (C9); 42,1 (C12); 98,5 (C3); 117,2 (C4a); 124,0 (C5 e C6); 126,3 (C3' - C5'); 126,8 (C8); 129,4 (C2' - C6'); 133,5 (C7); 137,6 (C1'); 142,3 (C4'); 148,2 (C8a); 150,2 (C4); 151,1 (C2).

HRMS (ESI): valor calculado para C₂₀H₂₂ClN₃O₂S 403,1121; valor encontrado [M+1]⁺404,1189.

HPLC: 100%

4-cloro-*N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)butil)benzenossulfonamida (**96**)

Sólido amarelo claro

Rendimento: 82 %

P. F.: 157 - 158 °C

IV (cm⁻¹): 3401 (NH da sulfonamida); 1612 (C=N); 1369 (SO₂NH); 1214 (C-N); 1154 (SO₂NH).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 1,46-1,53 (m; 2H; H11); 1,60-1,67 (m; 2H; H10); 2,76 (q; 2H; *J* = 6,7 Hz; H12); 3,25 (q; 2H; *J* = 6,6 Hz; H9); 6,49 (d; 1H; *J* = 5,7 Hz; H3); 7,49 (dd; 1H; *J* = 2,2; 9,0 Hz; H6); 7,59 (t; 1H; *J* = 5,0 Hz; NH), 7,63-7,66 (m; 2H; H2' - H6' ou H3' - H5'); 7,64; (d; 1H; *J* = 2,2 Hz; H8); 7,73-7,80 (m; 3H; *J* = 8,6 Hz; H2' - H6' ou H3' - H5' e NH); 8,30 (d; 1H; *J* = 9,0 Hz; H5); 8,40 (d; 1H; *J* = 5,7 Hz; H2).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm): 24,8 (C10); 26,6 (C11); 41,9 (C9); 42,2 (C12); 98,6 (C3); 117,1 (C4a); 124,3 (C5); 124,4 (C6); 126,2 (C8); 128,3 (C2' - C6' ou C3' - C5'); 129,2 (C2' - C6' ou C3' - C5'); 134,0 (C7); 137,1 (C1' ou C4'); 139,4 (C1' ou C4'); 147,4 (C8a); 150,2 (C2); 150,7 (C4).

HRMS (ESI): valor calculado para C₁₉H₁₉Cl₂N₃O₂S 423,0575; valor encontrado [M+1]⁺424,0640.

HPLC: 100%

4-bromo-*N*-(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)butil)benzenossulfonamida (**97**)

Sólido branco

Rendimento: 61 %

P. F.: 170 - 170,4 °C

IV (cm⁻¹): 3418 (NH da sulfonamida); 1609 (C=N); 1352 (SO₂NH); 1228 (C-N); 1154 (SO₂NH).

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, TMS, δ em ppm): 1,47-1,55 (m, 2H, H11); 1,59-1,65 (m, 2H, H10); 2,81 (q; 2H; *J* = 6,6 Hz; H12); 3,25 (q; 2H; *J* = 6,6 Hz; H9); 6,43 (d; 1H; *J* = 5,5 Hz; H3); 7,28 (t; 1H; *J* = 5,2 Hz; NH), 7,48 (dd; 1H, *J* = 2,2, 9,0 Hz; H6); 7,62-7,74 (m; 3H, H2' - H6' ou H3' - H5' e NH); 7,77-7,80 (m; 2H; H2' - H6' ou H3' - H5')

); 7,79 (d, 1H; $J = 2,2$ Hz; H8) 8,24 (d; 1H; $J = 9,0$ Hz; H5); 8,38 (d; 1H; $J = 5,5$ Hz; H2).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 24,8 (C10); 26,6 (C11); 41,8 (C9); 42,3 (C12); 98,6 (C3); 117,4 (C4a); 124,0 (C5); 124,0 (C6); 126,0 (C1' ou C4'); 127,4 (C8); 128,5 (C2' - C6' ou C3' - C5'); 132,2 (C2' - C6' ou C3' - C5'); 133,4 (C7); 139,8 (C1' ou C4'); 148,9 (C8a); 150,0 (C4); 151,8 (C2).

HRMS (ESI): valor calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{BrClN}_3\text{O}_2\text{S}$ 469,0049; valor encontrado $[\text{M}+1]^+ 470,0117$.

HPLC: 100%

N-(4-((7-cloroquinolin-4-il)amino)butil)-4-fluorobenzenossulfonamida (**98**)

Sólido branco

Rendimento: 70 %.

P. F.: 163 - 165 °C.

IV (cm^{-1}): 3419 (NH da sulfonamida); 1325 (SO_2NH); 1207 (C-N); 1151 (SO_2NH).

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , TMS, δ em ppm): 1,45-1,52 (m; 2H; H11); 1,59-1,66 (m; 2H; H10); 2,79 (q; 2H; $J = 6,7$ Hz; H12); 3,21 (q; 2H; $J = 6,6$ Hz; H9); 6,43 (d; 1H; $J = 5,4$ Hz; H3); 7,28 (t; 1H; $J = 5,2$ Hz; NH); 7,38-7,41 (m; 2H; H3' - H5'); 7,44 (dd; 1H; $J = 2,2; 9,0$ Hz; H6); 7,65 (t; 1H; $J = 5,8$ Hz; NH); 7,77 (d; 1H; $J = 2,2$ Hz; H8); 7,82-7,85 (m; 2H; H2' - H6'); 8,24 (d; 1H; $J = 9,0$ Hz; H5); 8,38 (d; 1H; $J = 5,4$ Hz; H2).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): 24,8 (C10); 26,6 (C11); 41,8 (C9); 42,2 (C12); 98,6 (C3); 116,3 (d, $J = 22,2$ Hz, C3' - C5'); 117,4 (C4a); 124,0 (C5 ou C6); 124,0 (C6 ou C5); 127,3 (C8); 129,4 (d, $J = 9,3$ Hz, C2' - C6'); 133,3 (C7); 136,9 (d, $J = 2,8$ Hz, C1'); 148,9 (C8a); 150,0 (C4); 151,7 (C2); 164,0 (d, $J = 248,8$ Hz, C4').

RMN ^{19}F (376 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm): -107,19.

HRMS (ESI): valor calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{ClFN}_3\text{O}_2\text{S}$ 407,0871; valor encontrado $[\text{M}+1]^+ 408,0951$

HPLC: 98,4%

✓ Teste de atividade *in vitro*, anti-*P. falciparum*.

- Cultivo contínuo de fases intraeritrocitárias do parasito

Nos ensaios de atividade antimalárica foram utilizadas formas sanguíneas de um clone de *P. falciparum* CQ-resistente (W2). Os parasitos foram cultivados em hemácias humanas sob condições estabelecidas por Trager and Jensen, 1976, com pequenas modificações, utilizando um protocolo previamente padronizado no laboratório de malária do CPqRR (de Andrade-Neto *et al.*, 2004). Os parasitos foram cultivados em placas de petri (Corning, Santa Clara, CA, EUA) com hematócrito a 2%, diluído em meio de cultura RPMI 1640 (Sigma-Aldrich) suplementado com 25 μ M de HEPES (Sigma-Aldrich), 21 μ M de bicarbonato de sódio (Sigma-aldrich), 11 μ M de glicose (Sigma-Aldrich) e 40 μ g/mL de gentamicina (Schering-Plough, Kenilworth, New Jersey, EUA) e 10% (v/v) de plasma humano A⁺ inativado. As placas foram mantidas em dessecadores, à 37°C ou em mistura gasogênica contendo 5% de O₂, 5% de CO₂ e 90% de N₂. Diariamente, foram realizadas trocas do meio de cultura e a parasitemia monitorada em esfregaços, fixados com metanol, corados com Giemsa e visualizados em microscópio óptico com imersão (1.000x).

- Sincronização dos parasitos para utilização nos testes *in vitro*.

Os cultivos com predomínio de anéis utilizados nos ensaios de quimioterapia foram sincronizados conforme descrito por Lambros and Vanderberg, 1979. Resumidamente, o meio de cultura foi retirado da placa de petri e 10 mL de uma solução de sorbital 5% e glicose 0,5% foram adicionadas ao sedimento contendo o sangue parasitado. O conteúdo foi transferido para um tubo de ensaio de cultura tipo Falcon de 15 mL e incubado à 37°C por 10 min. Após esse período o tubo foi centrifugado por 5 min, 70g à temperatura ambiente. O sobrenadante foi retirado e o *pellet* ressuspenso com meio RPMI suplementado com plasma humano A⁺ inativado, ajustando-se o hematócrito para 5%. Essa solução foi novamente transferida para uma placa de petri, e deixada em repouso a 37°C por aproximadamente 10 min para que as hemácias sedimentassem. Posteriormente, foi realizado um esfregaço sanguíneo para

determinação da parasitemia. O hematócrito e a parasitemia, pré-determinados para cada teste, foram ajustados com a adição de hemácias e meio RPMI completo em quantidades adequadas.

- Preparo das placas para os ensaios de novos quimioterápicos.

Culturas sincronizadas foram distribuídas em microplacas de 96 poços (Corning, Santa Clara, CA, USA) adicionando-se 180µL/poço de meio de cultura RPMI contendo (i) 1% de parasitemia e 1% de hematócrito para teste de incorporação de hipoxantina tritiada e (ii) 0,05% de parasitemia e 1,5% de hematócrito para teste de ELISA anti-HRP2. Anteriormente a adição da suspensão dos parasitos, 20µL dos derivados a serem testados foram acrescentados a placa teste em triplicata, e em diferentes concentrações (400-0,625 µg/mL). Os poços controles continham hemácias normais não infectadas (controle negativo), ou hemácias infectadas sem adição dos compostos-testes (controle-positivo). O antimalárico padrão, cloroquina (CQ), foi testado em paralelo em todos os experimentos realizados.

- ✓ Ensaios *in vitro* de citotoxicidade

- Cultivo de linhagens celulares

As linhagens celulares de HepG2 (derivada de um hepatoma humano) e BGM (célula basal renal de macaco verde africano) foram cultivadas como recomendado (Calvo-Calle *et al.* 1994). As mesmas foram mantidas em garrafas de cultura de 75cm² (Corning), suplementadas em RPMI contendo 5% de Soro Bovino Fetal (SBF) (Gibco/Invitrogen, Carisbad, CA, EUA) e 40µg/L de gentamicina (Schering-Plough). As células foram mantidas em estufa com 5% de CO₂, à 95% de umidade e à 37°C. O meio das garrafas foi substituído a cada dois dias. Após confluência de 80%, a cultura de células foi repicada, ou utilizada na realização de ensaios de citotoxicidade. Quando necessário, o congelamento das células foi realizado em ampolas de criopreservação, com uma solução contendo 95% de SBF e 5% de DMSO.

- Índice de Seletividade

O índice de seletividade (IS) das amostras testadas foi obtido calculando-se a razão entre o valor de MDL₅₀ e o valor de IC₅₀. Valores maiores que 10 foram considerados indicativos de ausência de toxicidade, enquanto substâncias com valores abaixo de 10 foram consideradas tóxicas (BÉZIVIN *et al*, 2003).

- ✓ Testes antimaláricos *in vivo* anti-*P. berghei*

- Comitê de ética para uso de animais

Os experimentos envolvendo o uso de animais de laboratório neste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética para Uso de Animais da Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz (CEUA L-0046/08).

- Teste esquizotocida sanguíneo *in vivo* com *P. berghei*

Camundongos suíços Webster, fêmeas, pesando 20 ± 2 g, provenientes do biotério de produção do CPqRR, foram inoculados com hemácias infectadas com *P. berghei*, cepa NK65, originalmente recebida da Universidade de Nova Iorque (EUA) e mantida em camundongos por passagens sanguíneas semanais. Cada camundongo foi inoculado com 10^5 hemácias parasitadas (0,2mL), via intraperitoneal (1º dia de experimento). Aproximadamente 24h após a inoculação os animais foram divididos, aleatoriamente, em grupos de seis camundongos por gaiola. Em cada experimento, foram utilizados dois grupos controles: um não-tratado, e um tratado com CQ, utilizando 3 a 5 animais por grupo. Nos 2º, 3º e 4º dias após a inoculação, os camundongos foram tratados por via oral com os derivados testes e com o controle (CQ), em diferentes concentrações. A parasitemia foi avaliada nos 5º e 7º dias de 19 experimento pela contagem dos parasitos em esfregaços sanguíneos em microscópio óptico (objetiva de imersão a 1.000x). A atividade antimalárica foi determinada pela percentagem de redução da parasitemia dos animais tratados em relação aos controles. Inibição de 30% do crescimento dos parasitos, quando comparado o grupo controle com

o grupo teste, foi considerada como indicador de uma amostra ativa (de ANDRADE *et al.*, 2004).

- Determinação da parasitemia

Para avaliação da parasitemia os esfregaços sanguíneos dos camundongos foram secos ao ar, fixados com metanol e corados com solução recém diluída de Giemsa, na proporção de duas gotas para cada 1mL de água tamponada (pH 6,8). Após 10min, as lâminas foram lavadas em água corrente, secas ao ar e examinadas ao microscópio óptico com objetiva de imersão (1.000x). A parasitemia foi determinada através da contagem do número de hemácias infectadas. Nesse caso, a avaliação foi realizada pela estimativa do número total de hemácias visualizadas em cada campo microscópico, sendo quantificados os parasitos em 50 a 100 campos. A parasitemia foi expressa em percentagem de hemácias parasitadas.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

1. ACHAN, J.; TALISUNA, A. O.; ERHART, A.; YEKA, A.; TIBENDERANA, J. K.; *et al.* Quinine, an old anti-malarial drug in a modern world: role in the treatment of malaria. *Malar. J.* **2011**, *10*, 144-156.
2. Adaptado de: <http://www.cdc.gov/malaria/about/biology>. Acessado em maio de 2015.
3. AGUDELO, C. D. R.; CORENA, M.; ROBLEDO, S. M. R.; Anhidrasa Carbónica de *Plasmodium falciparum*: Un Blanco Útil Para El Diseño De Medicamentos Antimaláricos Y Compuestos Bloqueadores De La Transmisión De Malaria. *Revista de La Facultad de Química Farmacéutica.* **2012**, *17*, 91-100.
4. ANTHONY, M. P.; BURROWS, J. N.; DUPARC, S.; MOERLE, J. J.; WELLS, T. N. C. The global pipeline of new medicines for the control and elimination of malaria. *Malar. J.* **2012**, *11*, 316-341.
5. ARAUJO, N. C.; BARTON, V.; JONES, M.; STOCKS, P. A.; WARD, S. A.; *et al.* Semi-synthetic and synthetic 1,2,4-trioxaquines and 1,2,4-trioxolaquines: synthesis, preliminary SAR and comparison with acridine endoperoxide conjugates. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 2038-2043.
6. ARNAUD, C. H. Drug hybrids enter the fray *Sci. Technol.* **2007**, *85*, 46-48.
7. BAREA, C.; PABÓN, A.; CASTILHO, D.; ZIMIC, M.; QUILIANO, M.; *et al.* New salicylamide and sulfonamide derivatives of quinoxaline 1,4-di-N-oxide with antileishmanial and antimalarial activities. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 4498-4502.
8. BARKER JR, R. H.; URGONKAR, S.; MAZITSCHKEK, R.; CELATKA, C.; SKERLJ, R.; *et al.* Aminoindoles, a Novel Scaffold with Potent Activity against *Plasmodium falciparum*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 2612-2622.
9. BARNETT, D. S.; GUY, R. K. Antimalarials in Development in 2014. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 11221-11241.
10. BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Química Medicinal As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos. 3º ed. *Artmed.* Porto Alegre **2015**.
11. BENOIT-VICAL, F.; LELIEVRE, J.; LELIEÈVRE, J.; BERRY, A.; DEYMIER, C.; *et al.* Trioxaquines Are New Antimalarial Agents Active on All

- Erythrocytic Forms, Including Gametocyte. *Antimicrob Agents Chemother.* **2007**, *51*, 1463-1472.
12. BÉZIVIN C., TOMASI S., LOHÉZIC-LE F.D., BOUSTIE J. Cytotoxic activity of some lichen extracts on murine and human cancer cell lines. *Phytomedicine.* **2003**, *10*, 499.
 13. BIAMONTE, M. A.; WANNER, J.; ROCH, K. G. L. Recent advances in malaria drug discovery. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 2829-2843.
 14. BOECHAT, N.; PINHEIRO, L.C. S.; SANTOS-FILHO, O. A.; SILVA, I. C. Design and Synthesis of New *N*-(5-Trifluoromethyl)-1*H*-1,2,4-triazol-3-yl Benzenesulfonamides as Possible Antimalarial Prototypes. *Molecules.* **2011**, *16*, 8083-8097.
 15. BOECHAT, N.; VAROTTI, F.P.; BOTELHO, A. C. C.; ANDRADE, A. A.; DE PAULA, R. C.; *et al.* Synthesis, Antimalarial Activity, and Intracellular Targets of MEFAS, a New Hybrid Compound Derived from Mefloquine and Artesunate. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, *52*, 3868-3874.
 16. CAPELA, R.; CABAL, G. G.; ROSENTHAL, P. J.; GUT, J.; MOTA, M. M.; *et al.* Design and Evaluation of Primaquine-Artemisinin Hybrids as a Multistage Antimalarial Strategy. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 4698-4706.
 17. CASTELLI, F.; ODOLINI, S.; AUTINO, B.; FOCA, E.; RUSSO, R. Malaria Prophylaxis: A Comprehensive Review. *Pharmaceuticals.* **2010**, *3*, 3212-3239.
 18. COSLÉDAN, F.; FRAISSE, L.; PELLET, A.; GUILLOU, F.; MORDMULLER, B.; *et al.* Selection of a trioxaquine as an antimalarial drug candidate. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2008**, *105*, 17579- 17584.
 19. de ANDRADE-NETO V. F., GOULART M. O., da SILVA FILHO J.F., da SILVA M. J., PINTO C., *et al.* Antimalarial activity of phenazines from lapachol, beta-lapachone and its derivatives against *Plasmodium falciparum* *in vitro* and *Plasmodium berghei* *in vivo*. *Chem Lett.* **2004**, *14*, 1145-1149.
 20. de SOUZA, V. N. M.; PAIS, C. K.; KAISER, R. C.; PERALTA, A. M.; de L FERREIRA, M.; *et al.* Synthesis and *in vitro* antitubercular activity of a series of quinoline derivatives. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 1474-1480.
 21. DELFINO, R. T.; SANTOS-FILHO, O. A.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. J. Type 2 Antifolates in the Chemotherapy of falciparum Malaria. *Braz. Chem. Soc.* **2002**, *13*, 6, 727-741.

22. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/medicamentos/pesquisa/def.htm>. Acessado em Agosto de 2015.
23. Disponível em: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/wmr-2014-no-profiles.pdf?ua=1. Acessado em junho de 2014.
24. DMITRIENKO. S.; G.; KOCHUK. E.; V.; APYARI, V.; V.; TOLMACHEVA. V.; V.; ZOLOTOV. Y.; A. Recent advances in sample preparation techniques and methods of sulfonamides detection – A review. *Analytica Chimica Acta*. **2014**, 850, 6-25.
25. DORN, A.; VIPPAGUNTA, S. R.; MATILE, H.; JAQUET, C.; VENNERTSTROM, J. L.; RIDLEY, R. G. An Assessment of Drug-Haematin Binding as a Mechanism for Inhibition of Haematin Polymerisation by Quinoline Antimalarials. *Biochem. Pharmacol.* **1998**, 55, 727-736.
26. DUNNE, M.W.; SINGH, N.; SHUKLA, M.; VALECHA, N.; BHATTACHARYYA, P. C.; *et al.* A Multicenter Study of Azithromycin, Alone and in Combination with Chloroquine, for the Treatment of Acute Uncomplicated *Plasmodium falciparum* Malaria in India. *J. Infect. Dis.* **2005**, 191, 1582-1588.
27. EGAN, T. J.; COMBRINCK, J. M.; EGAN, J.; HEARNE, G. R.; MARQUES, H. M.; *et al.* Fate of haem iron in the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. *Journal of Biochemistry*, **2002**, 365, 343-347.
28. EGAN, T. J.; HUNTER, R.; KASCHULA, C. H.; MARQUES, H. M.; MISPLON, A.; WALDEN, J. Structure-function relationships in aminoquinolines: effect of amino and chloro groups on quinoline-hematin complex formation, inhibition of beta-hematin formation, and antiplasmodial activity. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 283-291.
29. ELMES, N. J.; NASVELD, P. E.; KITCHENER, S. J.; KOCISKO, D. A.; EDSTEIN, M. D. Randomized Dose-Ranging Study of the Safety and Efficacy of WR 238605 (Tafenoquine) in the Prevention of Relapse of *Plasmodium vivax* Malaria in Thailand. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2008, 102, 1095-1101.
30. FRANÇA, T. C. C.; DOS SANTOS, M. G.; FIGUEROA-VILLAR, J. D. Malária: aspectos históricos e quimioterapia. *Quím. Nova*. **2008**, 31, 1271-1278.
31. FRANCISCO, A. I.; VARGAS, M. D. Ferroquina: O Antimalárico do Futuro. *RVq*. **2010**, 2, 118-129.

32. GARGANO, N.; CENCI, F.; BASSAT, Q. Antimalarial efficacy of piperazine-based antimalarial combination therapies: facts and uncertainties. *Trop. Med. Int. Health.* **2011**, *16*, 1466-1473.
33. GUTTERIDGE, W. E. *Malaria: New Medicines for its Control and Eradication.* **2012**.
34. HANG, H.; LU, W.; LI, X.; CONG, X.; MA, H.; *et al.* Design and synthesis of small molecular dual inhibitor of falcipain-2 and dihydrofolate reductase as antimalarial agent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 958-962.
35. HOCART, S. J.; LIU, H.; DENG, H.; DE, D.; KROGSTAD, F. M.; KROGSTAD, D. J. 4-Aminoquinolines Active against Chloroquine-Resistant *Plasmodium falciparum*: Basis of Antiparasite Activity and Quantitative Structure-Activity Relationship Analyses. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2011**, *55*, 2233-2244.
36. <http://dw.saude.gov.br/>, acessado em abril de 2015.
37. <http://portalsaude.saude.gov.br/> Acesso em: abril **2015**.
38. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/marco/23/monitoramento-RJ.pdf>. Acesso em: abril **2015**.
39. <http://www.agencia.fiocruz.br/mal%C3%A1ria> Acesso em: abril **2015**.
40. JENSEN, M.; MEHLHORN, H. Seventy-five years of Resochin in the fight against malaria. *Parasitol. Res.* **2009**, *105*, 609-627.
41. KASCHULA, C. H.; EGAN, T. J.; HUNTER, R.; BASILICO, N.; PARAPINI, S.; *et al.* Structure-activity relationships in 4-aminoquinoline antiplasmodials. The role of the group at the 7-position. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 3531-3539.
42. KAUR, K.; JAIN, M.; REDDY, R. P.; JAIN, R. Quinolines and structurally related heterocycles as antimalarials. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, *45*, 3245-3264.
43. KIMBERLY, K. E-K., YERICK, K.; IWANIUK, D. P.; NATARAJAN, J. K.; ALUMASA, J.; *et al.* Synthesis and antimalarial activity of new 4-amino-7-chloroquinolyl amides, sulfonamides, ureas and thioureas. *Bioorg Med Chem.* **2009**, *17*, 270-283.
44. KRAFTS, K.; HEMPELMANN, E.; SKORSKA-STANIA, A. From methylene blue to chloroquine: a brief review of the development of an antimalarial therapy. *Parasitol. Res.* **2012**, *111*, 65-77.

45. KRUNGKRAI, J.; SCOZZAFAVA, A.; REUNGPRAPAVUT, S.; KRUNGKARAI, S. R.; RATTANAJAK, R.; *et al.* Carbonic anhydrase inhibitors. Inhibition of *Plasmodium falciparum* carbonic anhydrase with aromatic sulfonamides: towards antimalarials with a novel mechanism of action? *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 483-489.
46. KRUNGKRAI, P.; KRUNGKRAI, S. R.; SUPURAN, C. T. Carbonic anhydrase inhibitors: inhibition of *Plasmodium falciparum* carbonic anhydrase with aromatic/heterocyclic sulfonamides-*in vitro* and *in vivo* studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 5466-5471.
47. KRUNGKRAI, S. R.; KRUNGKRAI, J. Malaria parasite carbonic anhydrase: inhibition of aromatic/heterocyclic sulfonamides and its therapeutic potential. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine.* **2011**, *3*, 233-242.
48. KUMAR, A.; SRIVASTAVA, K.; KUMAR, S. R.; PURI, S. K.; CHAUHAN, P. M. S. Synthesis of new 4-aminoquinolines and quinoline-acridine hybrids as antimalarial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 7059-7063.
49. KUMMERER, K. Antibiotics in the aquatic environment – A review – Part I. *Chemosphere.* **2009**, *75*, 417-434.
50. LEARY, K. J.; RIEL, M. A.; ROY, M. J.; CANTILENA, L. R.; BI, D.; BRATER, D. C.; *et al.* A randomized double-blind, safety and tolerability study to assess the ophthalmic and renal effects of tafenoquine 200mg weekly versus placebo for 6 months in healthy volunteers. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2009**, *81*, 356-362.
51. LEITE, F. H. A.; FONSECA, A.; NUNES, R. R.; JÚNIOR, M. C.; VAROTTI, F. P.; TARANTO, A. G. Malaria: From Old Drugs To New Molecular Targets. *Biochem. Biotechnol. Rep.* **2013**, *2*, 59-76.
52. LLANOS-CUENTAS, A.; LACERDA, M. V.; RUEANGWEERAYUT, R.; KRUDSOOD, S.; GUPTA, S. K.; *et al.* Tafenoquine plus chloroquine for the treatment and relapse prevention of *Plasmodium vivax* malaria (DETECTIVE): a multicentre, double-blind, randomised, phase 2b dose-selection study. *Lancet.* **2014**, *383*, 1049-1058.
53. LÖDIGE, M.; LEWIS, M. D.; PAULSEN, E. S.; ESCH, H. L.; PRADEL, G.; *et al.* A primaquine-chloroquine hybrid with dual activity against *Plasmodium* liver and blood stages. *J. Med. Microbiol.* **2013**, *303*, 539-547.

54. LOMBARD, M. C.; N'DA, D. D.; BREYTENBACH, J. C.; SMITH, P. J.; LATEGAN, C. A. Synthesis, in vitro antimalarial and cytotoxicity of artemisinin-aminoquinoline hybrids. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 1683-1686.
55. MADRID, P. B.; SHERRILL, J.; LIOU, A. P.; WEISMAN, J. L.; DERISI, J. L.; GUY, R. K. Synthesis of ring-substituted 4-aminoquinolines and evaluation of their antimalarial activities. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1015-1018.
56. MARCSISIN, S. R.; SOUSA, J. C.; REICHARD, G. A.; CARIDHA, D.; ZENG, Q.; *et al.* Tafenoquine and NPC-1161B require CYP 2D metabolism for anti-malarial activity: implications for the 8-aminoquinoline class of anti-malarial compounds *S. Malar. J.* **2014**, *13*, 2-9.
57. MCCHESENEY, J.; NANAYAKKARA, D. N.; BARTLETT, M.; AGER, A. L. USPatent 6376511, **2002**.
58. MEUNIER, B. Hybrid Molecules with a Dual Mode of Action: Dream or Reality? *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 69-77.
59. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Guia prático de tratamento da malária no Brasil. Brasília, **2010**, 7-9. Disponível em: <http://bvsa.org/portal/resource/pt/lil-619070> Acesso em: abril **2015**.
60. MOEHRLE, J. J.; DUPARC, S.; SIETHOFF, C.; VAN-GIERSBERGEN, P. L.; CRAFT, J. C. First-in-man safety and pharmacokinetics of synthetic ozonide OZ439 demonstrates an improved exposure profile relative to other peroxide antimalarials. *Br. J. Clin. Pharmacol.* **2013**, *75*, 524-537.
61. MORPHY, R.; RANKOVIC, Z. Designed Multiple Ligands. An Emerging Drug Discovery Paradigm. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 6523-6543.
62. MUSHTAQUE, MD.; SHAHJAHAN. Reemergence of chloroquine (CQ) analogs as multi-targeting antimalarial agents: A review. *Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *90*, 280-295.
63. MUSONDA, C. C.; GUT, J.; ROSENTHAL, P. J.; YARDLEY, V.; de SOUZA, R. C. C. Application of multicomponent reactions to antimalarial drug discovery. Part 2: New antiplasmodial and antitrypanosomal 4-aminoquinoline γ - and δ -lactams via a 'catch and release' protocol. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 5605-5615.

64. MUSONDA, C. C.; WHITLOCK, G. A.; WITTY, M. J.; BRUN, R.; KAISER, M. Chloroquine–astemizole hybrids with potent in vitro and in vivo antiparasitic activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 481-484.
65. NAVA-ZUAZO, C.; ESTRADA-SOTO, S.; GUERRERO-ALVAREZ, J.; LEÓN-RIVERA, I.; MOLINA-SALINAS, G. M.; *et al.* Design, synthesis, and in vitro antiparasitic, antimycobacterial activities of N-{2-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]ethyl}ureas. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, *18*, 6398-6403.
66. PAGOLA, S.; STEPHENS, P. W.; BOHLE, D. S.; KOSAR, A. D.; MADSEN, S. K. The structure of malaria pigment bold beta-haematin. *Letters to Nature*, **2000**, *404*, 307-310.
67. PARAI, M. K.; PANDA, G.; SRIVATAVA, K.; PURI, S. K. Design, synthesis and antimalarial activity of benzene and isoquinoline sulfonamide derivatives. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 776-781.
68. PETERS, W. Antimalarial drug resistance: an increasing problem. *Br. Med. Bull.* **1982**, *38*, 187-192.
69. PETERS, W. J. R. The evolution of tafenoquine--antimalarial for a new millennium? *Soc. Med.* **1999**, *92*, 345-352.
70. RAJ, D. K.; NIXON, C. P.; NIXON, C. E.; DVORIN, J. D.; DIPETRILLO, C. G.; *et al.* Antibodies to pfsa-1 block parasite egress from rbc's and protect against malaria infection. *Science*. **2014**, *344*, 871-877.
71. RAPPUOLI, R.; ADEREM, A. A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria. *Nature*. **2011**, *473*, 463-469.
72. SCHRADER, F. C., BARHO, M.; STEINER, I.; ORTMANN, R.; SCHLITZER, M. The antimalarial pipeline – An update. *Int. Jour. of Med. Micro.* **2012**, *302*, 165-171.
73. SEDER, R. A.; CHANG, L.-J.; ENAMA, M. E.; ZEPHIR, K. L.; SARWAR, U. N.; *et al.* Protection against malaria by intravenous immunization with a nonreplicating sporozoite vaccine. *Science*. **2013**, *341*, 1359-1365.
74. SILVA, T.H.A; OLIVEIRA, M.T.; dos SANTOS, H. F.; de OLIVEIRA, B. A.; de ALMEIDA, W. B. Estudo de modelagem molecular de complexos ferriprotoporfirina-IX e quinolinocarbinolaminas antimaláricas: proposta de um farmacóforo. *Quím. Nova*. **2005**, *28*, 244-249.

75. SOLOMON; V. R.; PURI. S. K.; SRIVASTAVA. K.; KATTI. S. B. Design and synthesis of new antimalarial agents from 4-aminoquinoline. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 2157-2165.
76. SULLIVAN, D. J.; MATILE, H.; RIDLEY, R.G.; GOLBERG, D. E. A common mechanism for blockade of heme polymerization by antimalarial quinolines *J. Biol. Chem.* **1998**, *273*: 31103-31107.
77. SUPAN, C.; MOMBO-NGOMA, G.; DAL-BIANCO, M. P.; OSPINA SALAZAR, C.L.; ISSIFOU, S.; *et al.* Pharmacokinetics of ferroquine, a novel 4-aminoquinoline, in asymptomatic carriers of plasmodium falciparum infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2012**, *56*, 3165-3171.
78. TEIXEIRA, C.; VALE, N.; PÉREZ, B.; GOMES, A.; GOMES, J. R. B.; *et al.* “Recycling” Classical Drugs for Malaria *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 1164-11220.
79. The malERA Consultative Group on Drugs, 2011. A research agenda for malaria eradication: drugs. *PLoS Medicine*, **2011**, *8*, e1000402.
80. VALECHA, N.; KRUDSOOD, S.; TANGPUKDEE, N.; MOHANTY, S.; SHARMA, S. K.; *et al.* Arterolane Maleate Plus Piperaquine Phosphate for Treatment of Uncomplicated Plasmodium falciparum Malaria: A Comparative, Multicenter, Randomized Clinical Trial. *Clin Infect Dis.* **2012**, *55*, 663-671.
81. VANDEKERCKHOVE, S.; D’HOOGHE, M. *BIOORG.* Quinoline-based antimalarial hybrid compounds. *Med. Chem.* **2015**, *23*, 5098-5119.
82. VENNESTROM, J. L.; DONG, Y.; CHOLLET, J.; MATILE, H. *US.* 6486199, 2002.
83. VULLO, D.; PRETE, S. D.; FISHE, G. M.; ANDREWS, K. T.; POULSEN, S-A.; *et al.* Sulfonamide inhibition studies of the η -class carbonic anhydrase from the malaria pathogen Plasmodium falciparum. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2015**, *23*, 526-531.
84. WALSH, J. J.; COUGHLAN, D.; HENEGHAN, N.; GAYNOR, C.; BELL, A. A novel artemisinin-quinine hybrid with potent antimalarial activity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, *17*, 3599-3602.
85. World Health Organization, World Malaria Report **2014**. Disponível em: http://www.who.int/malaria/publications/world_malaria_report_2014/ Acesso em: abril **2015**.

86. World Health Organization. Guidelines For The Treatment of Malaria, 2nd ed.;
World Health Organization: Geneva, 2010.
<http://www.who.int/malaria/areas/treatment/en/> Accessed: Jan/2014.

Produções Bibliográfica:

Boechat, N; Ferreira M. L. G., Pinheiro, L. C. S.; Jesus, A. M. L.; Leite, M. M. M.; **Junior, C. C. S.**; Aguiar, A. C. C. New Compounds Hybrids 1H-1,2,3-Triazole-Quinoline Against *Plasmodium falciparum*. *Chem Biol Drug Des*, **2014**, *84*, 325-332.

Luiz C. S. Pinheiro, Núbia Boechat, Maria de Lourdes G. Ferreira, **Carlos C. S. Júnior**, Antônio M. L. Jesus, Milene M. M. Leite, Nicolli B. Souza, Antoniana U. Krettli, Anti-*Plasmodium falciparum* activity of quinoline - sulfonamide hybrids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2015**, *17*, 5979-5984.



New Compounds Hybrids 1*H*-1,2,3-Triazole-Quinoline Against *Plasmodium falciparum*

Núbia Boechat^{1,*}, Maria de Lourdes G. Ferreira¹, Luiz C. S. Pinheiro¹, Antônio M. L. Jesus¹, Milene M. M. Leite¹, Carlos C. S. Júnior¹, Anna C. C. Aguiar^{2,3}, Isabel M. de Andrade² and Antoniana U. Krettl^{2,3}

¹Departamento de Síntese de Fármacos, Instituto de Tecnologia em Fármacos – Farmanguinhos, FIOCRUZ, Rua Sizenando Nabuco 100, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ 21041-250, Brazil

²Laboratório de Malária, Centro de Pesquisas René Rachou, FIOCRUZ, Belo Horizonte, MG 31090-002, Brazil

³Programa de Pós Graduação em Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG 30000-000, Brazil

*Corresponding author: Núbia Boechat, boechat@far.fiocruz.br

Bioorganic & Medicinal Chemistry 23 (2015) 5979–5984



Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmc



Anti-*Plasmodium falciparum* activity of quinoline–sulfonamide hybrids



Luiz C. S. Pinheiro^a, Núbia Boechat^{a,*}, Maria de Lourdes G. Ferreira^a, Carlos C. S. Júnior^{a,b}, Antônio M. L. Jesus^a, Milene M. M. Leite^a, Nicolli B. Souza^c, Antoniana U. Krettl^{c,d,*}

^aDepartamento de Síntese de Fármacos, Instituto de Tecnologia em Fármacos, Farmanguinhos–FIOCRUZ, Rua Sizenando Nabuco 100, Manguinhos, Rio de Janeiro, RJ 21041-250, Brazil

^bPrograma de Pós Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil

^cCentro de Pesquisas René Rachou, CPqRR–FIOCRUZ, Belo Horizonte, MG 30190-002, Brazil

^dPrograma de Pós Graduação em Medicina Molecular, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:
Received 29 April 2015
Revised 12 June 2015
Accepted 20 June 2015
Available online 2 July 2015

Keywords:
Malaria
Quinoline
Sulfonamide
Hybrids
Plasmodium falciparum

ABSTRACT

Fifteen quinoline–sulfonamide hybrids, with a 7-chloroquinoline moiety connected by a linker group to arylsulfonamide moieties with different substituents in the 4-position were synthesized and assayed against *Plasmodium falciparum*. The compounds displayed high schizonticidal blood activity in vitro, with IC₅₀ values ranging from 0.05 to 1.63 μM, in the anti-HPR2 assay against clone W2-chloroquine-resistant; ten of them showed an IC₅₀ (ranging from 0.05 to 0.40 μM) lower than that of chloroquine and sulfadoxine. Among them, two compounds inhibited *Plasmodium berghei* parasitemia by 47% and 49% on day 5 after mice inoculation. The most active, in vivo, hybrid **13** is considered to be a new prototype for the development of an antimalarial drug against chloroquine-resistant parasites.

© 2015 Elsevier Ltd. All rights reserved.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

CARLOS CANDIDO SANTOS JÚNIOR

**Planejamento, síntese e avaliação anti-*Plasmodium* de novos
compostos**

híbridos de quinolina-sulfonamidas

Caderno anexo

RIO DE JANEIRO

2015

ANEXO

(Caderno de espectros)

Espectro 1 Espectro de Infravermelho do intermediário 81	2
Espectro 2 Espectro de Infravermelho do intermediário 82	3
Espectro 3 Espectro de Infravermelho do intermediário 83	4
Espectro 4 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do intermediário 81	5
Espectro 5 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do intermediário 82	6
Espectro 6 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do intermediário 83	7
Espectro 7 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 81	8
Espectro 8 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 81	9
Espectro 9 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 81	10
Espectro 10 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 81	11
Espectro 11 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 82	12
Espectro 12 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 82	13
Espectro 13 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 82	14
Espectro 14 Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 82	15
Espectro 15 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 82	16
Espectro 16 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 82	17
Espectro 17 Espectro de RMN bidimensional HMBC do intermediário 82	18
Espectro 18 Espectro de RMN bidimensional HMBC do intermediário 82	19
Espectro 19 Espectro de RMN bidimensional HMBC do intermediário 82	20
Espectro 20 Espectro de RMN bidimensional HSQC do intermediário 82	21
Espectro 21 Espectro de RMN bidimensional HSQC do intermediário 82	22
Espectro 22 Espectro de RMN bidimensional HSQC do intermediário 82	23
Espectro 23 Espectro de RMN bidimensional COSY do intermediário 82	24

Espectro 24	Espectro de RMN bidimensional COSY do intermediário 82	25
Espectro 25	Espectro de RMN bidimensional COSY do intermediário 82	26
Espectro 26	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 83	27
Espectro 27	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 83	28
Espectro 28	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 83	29
Espectro 29	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do intermediário 83	30
Espectro 30	Espectro de Infravermelho do derivado 84	31
Espectro 31	Espectro de Infravermelho do derivado 85	32
Espectro 32	Espectro de Infravermelho do derivado 86	33
Espectro 33	Espectro de Infravermelho do derivado 87	34
Espectro 34	Espectro de Infravermelho do derivado 88	35
Espectro 35	Espectro de Infravermelho do derivado 89	36
Espectro 36	Espectro de Infravermelho do derivado 90	37
Espectro 37	Espectro de Infravermelho do derivado 91	38
Espectro 38	Espectro de Infravermelho do derivado 92	39
Espectro 39	Espectro de Infravermelho do derivado 93	40
Espectro 40	Espectro de Infravermelho do derivado 94	41
Espectro 41	Espectro de Infravermelho do derivado 95	42
Espectro 42	Espectro de Infravermelho do derivado 96	43
Espectro 43	Espectro de Infravermelho do derivado 97	44
Espectro 44	Espectro de Infravermelho do derivado 98	45
Espectro 45	Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 84	46
Espectro 46	Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 85	47
Espectro 47	Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 86	48
Espectro 48	Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 87	49
Espectro 49	Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 88	50

Espectro 50 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 89	51
Espectro 51 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 90	52
Espectro 52 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 91	53
Espectro 53 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 92	54
Espectro 54 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 93	55
Espectro 55 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 94	56
Espectro 56 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 95	57
Espectro 57 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 96	58
Espectro 58 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 97	59
Espectro 59 Espectro de Massas de Alta (MeOH/H ₂ O) do derivado 98	60
Espectro 60 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 84	61
Espectro 61 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 85	62
Espectro 62 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 86	63
Espectro 63 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 87	64
Espectro 64 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 88	65
Espectro 65 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 89	66
Espectro 66 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 90	67
Espectro 67 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 91	68
Espectro 68 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 92	69
Espectro 69 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 93	70
Espectro 70 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 94	71
Espectro 71 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 95	72
Espectro 72 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 96	73
Espectro 73 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 97	74
Espectro 74 Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado 98	75
Espectro 75 Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 84	76

Espectro 76	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 84	77
Espectro 77	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 84	78
Espectro 78	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 84	79
Espectro 79	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 84	80
Espectro 80	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 84	81
Espectro 81	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 84	82
Espectro 82	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 84	83
Espectro 83	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 84	84
Espectro 84	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 84	85
Espectro 85	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 84	86
Espectro 86	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 84	87
Espectro 87	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 84	88
Espectro 88	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 84	89
Espectro 89	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 84	90
Espectro 90	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 85	91
Espectro 91	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 85	92
Espectro 92	Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 85	93
Espectro 93	Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 85	94
Espectro 94	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 85	95
Espectro 95	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 85	96
Espectro 96	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 85	97
Espectro 97	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 85	98
Espectro 98	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 85	99
Espectro 99	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 85	100
Espectro 100:	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 85	101
Espectro 101:	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 85	102

Espectro 102: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 85	103
Espectro 103: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 85	104
Espectro 104 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 86	105
Espectro 105 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 86	106
Espectro 106 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 86	107
Espectro 107 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 86	108
Espectro 108 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 86	109
Espectro 109 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 86	110
Espectro 110 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 86	111
Espectro 111 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 86	112
Espectro 112 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 86	113
Espectro 113 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 86	114
Espectro 114 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 86	115
Espectro 115 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 86	116
Espectro 116 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 86	117
Espectro 117 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 86	118
Espectro 118 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 86	119
Espectro 119 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 86	120
Espectro 120 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	121
Espectro 121 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	122
Espectro 122 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	123
Espectro 123 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	124
Espectro 124 Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	125
Espectro 125 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	126
Espectro 126 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 87	127
Espectro 127 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 87	128

Espectro 128 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 87	129
Espectro 129 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 87	130
Espectro 130 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 87	131
Espectro 131 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 87	132
Espectro 132 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 87	133
Espectro 133 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 87	134
Espectro 134 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 87	135
Espectro 135 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 87	136
Espectro 136 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 87	137
Espectro 137 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 88	138
Espectro 138 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 88	139
Espectro 139 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 88	140
Espectro 140 Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 88	141
Espectro 141 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 88	142
Espectro 142 Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 88	143
Espectro 143 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 88	144
Espectro 144 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 88	145
Espectro 145 Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 88	146
Espectro 146 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 88	147
Espectro 147 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 88	148
Espectro 148 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 88	149
Espectro 149 Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 88	150
Espectro 150 Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 88	151
Espectro 151 Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 88	152
Espectro 152 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 89	153
Espectro 153 Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 89	154

Espectro 154	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 89	155
Espectro 155	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 89	156
Espectro 156	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 89	157
Espectro 157	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 89	158
Espectro 158	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 89	159
Espectro 159	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 89	160
Espectro 160	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 89	161
Espectro 161	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 89	162
Espectro 162	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 89	163
Espectro 163	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 89	164
Espectro 164	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 89	165
Espectro 165	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 90	166
Espectro 166	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 90	167
Espectro 167	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 90	168
Espectro 168	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 90	169
Espectro 169	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 90	170
Espectro 170	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 90	171
Espectro 171	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 90	172
Espectro 172	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 90	173
Espectro 173	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 90	174
Espectro 174	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 90	175
Espectro 175	Espectro de RMN bidimensional HSQ do derivado 90	176
Espectro 176	Espectro de RMN bidimensional HSQ do derivado 90	177
Espectro 177	Espectro de RMN bidimensional HSQ do derivado 90	178
Espectro 178	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 91	179
Espectro 179	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 91	180

Espectro 180	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 91	181
Espectro 181	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 91	182
Espectro 182	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 91	183
Espectro 183	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 91	184
Espectro 184	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 91	185
Espectro 185	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 91	186
Espectro 186	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 91	187
Espectro 187	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 91	188
Espectro 188	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 91	189
Espectro 189	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 91	190
Espectro 190	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 91	191
Espectro 191	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 92	192
Espectro 192	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 92	193
Espectro 193	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 92	194
Espectro 194	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 92	195
Espectro 195	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 92	196
Espectro 196	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 92	197
Espectro 197	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 92	198
Espectro 198	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 92	199
Espectro 199	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 92	200
Espectro 200	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 92	201
Espectro 201	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 92	202
Espectro 202	Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 92	203
Espectro 203	Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 92	204
Espectro 204	Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 92	205
Espectro 205	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	206

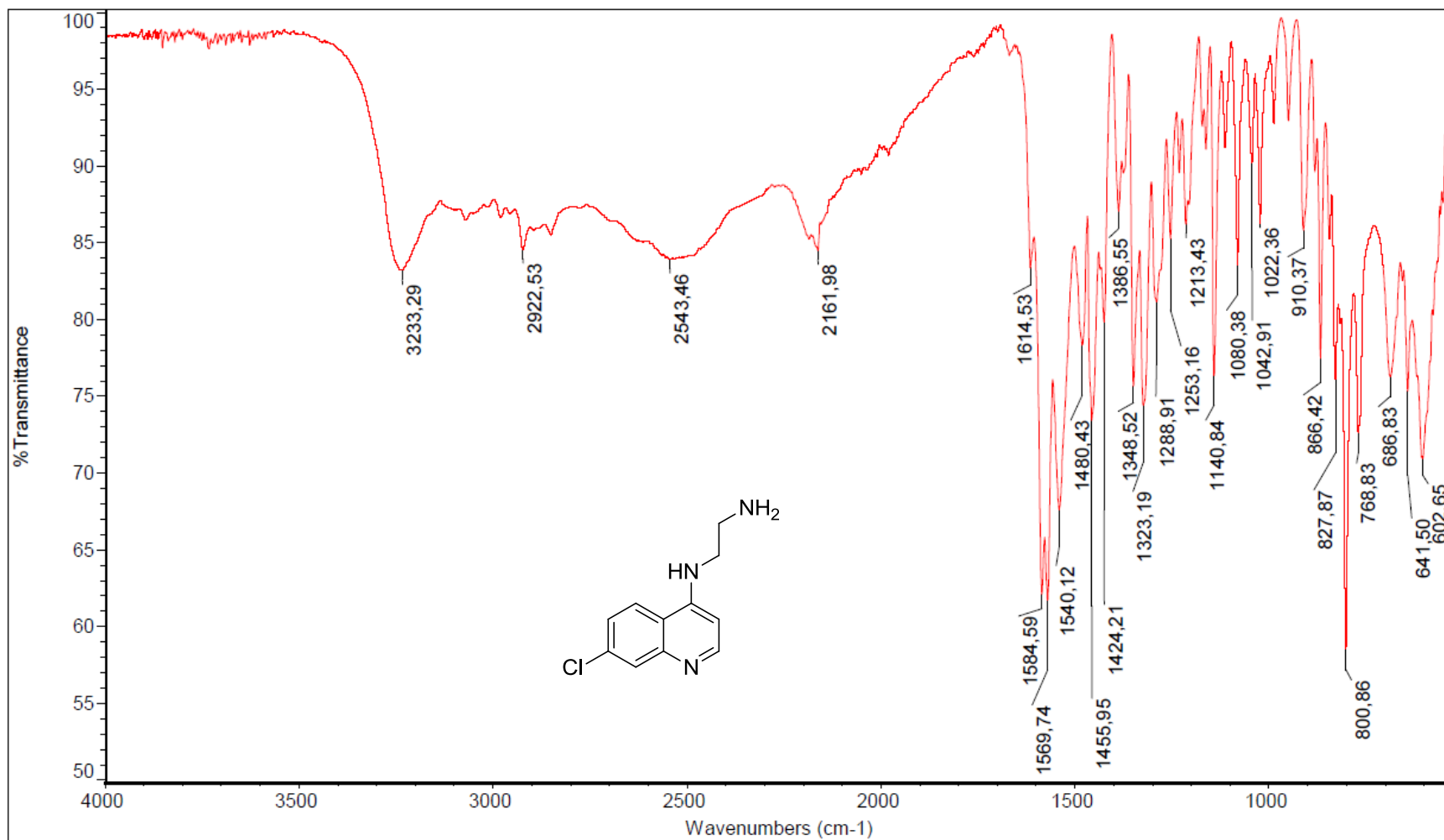
Espectro 206	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	207
Espectro 207	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	208
Espectro 208	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	209
Espectro 209	Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	210
Espectro 210	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	211
Espectro 211	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 93	212
Espectro 212	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 93	213
Espectro 213	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 93	214
Espectro 214	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 93	215
Espectro 215	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 93	216
Espectro 216	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 93	217
Espectro 217	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 93	218
Espectro 218	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 94	219
Espectro 219	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 94	220
Espectro 220	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 94	221
Espectro 221	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 94	222
Espectro 222	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 94	223
Espectro 223	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 94	224
Espectro 224	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 94	225
Espectro 225	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 94	226
Espectro 226	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 94	227
Espectro 227	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 94	228
Espectro 228	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 94	229
Espectro 229	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 94	230
Espectro 230	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 94	231
Espectro 231	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 94	232

Espectro 232	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 95	233
Espectro 233	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 95	234
Espectro 234	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 95	235
Espectro 235	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 95	236
Espectro 236	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 95	237
Espectro 237	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 95	238
Espectro 238	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 95	239
Espectro 239	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 95	240
Espectro 240	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 95	241
Espectro 241	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 95	242
Espectro 242	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 95	243
Espectro 243	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 95	244
Espectro 244	Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 95	245
Espectro 245	Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 95	246
Espectro 246	Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado 95	247
Espectro 247	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 96	248
Espectro 248	Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado 96	249
Espectro 249	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 96	250
Espectro 250	Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 96	251
Espectro 251	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 96	252
Espectro 252	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado 96	253
Espectro 253	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 96	254
Espectro 254	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 96	255
Espectro 255	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 96	256
Espectro 256	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 96	257
Espectro 257	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 96	258

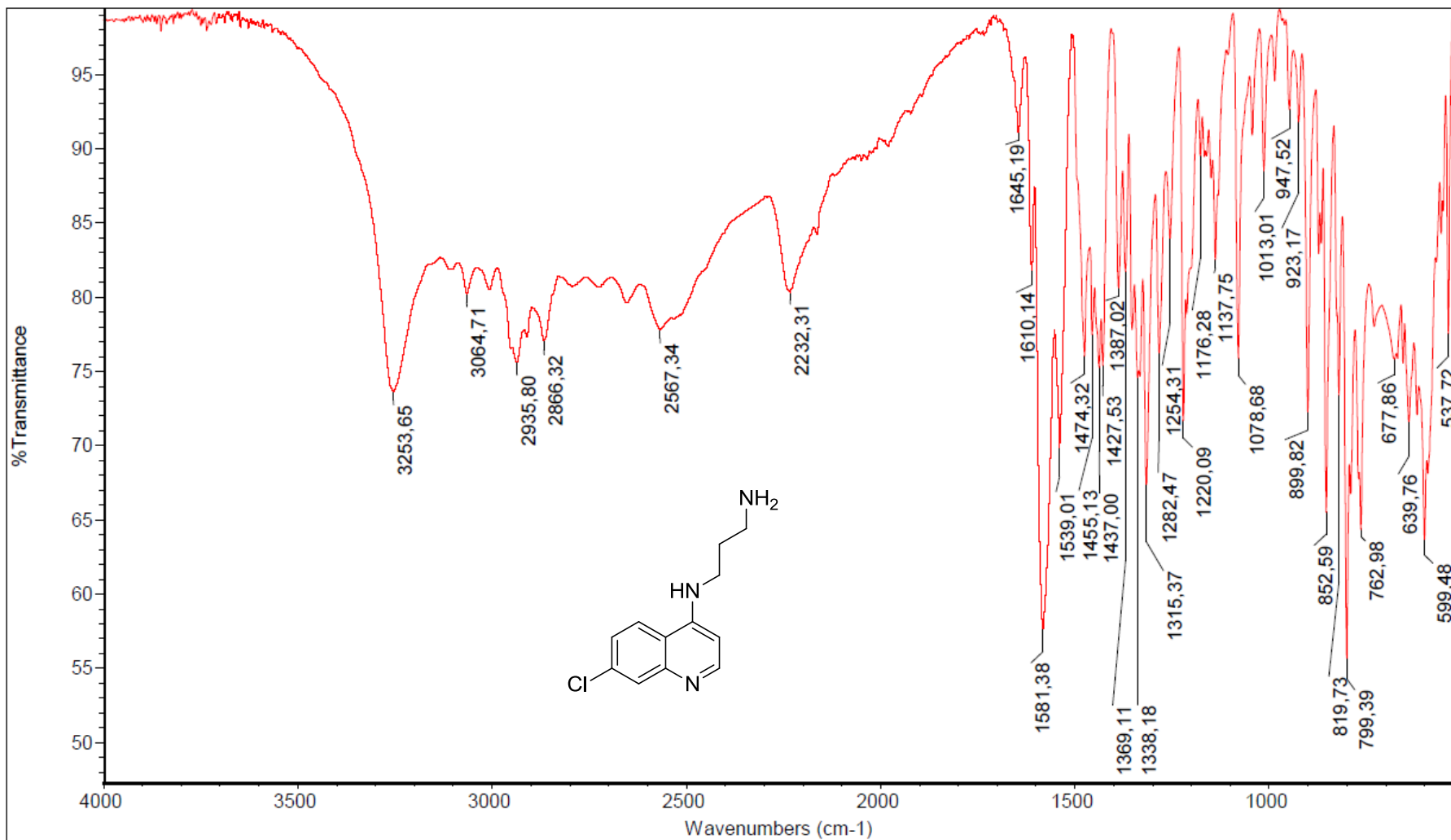
Espectro 258	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 96	259
Espectro 259	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 96	260
Espectro 260	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 97	261
Espectro 261	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 97	262
Espectro 262	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 97	263
Espectro 263	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 97	264
Espectro 264	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 97	265
Espectro 265	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 97	266
Espectro 266	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 97	267
Espectro 267	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 97	268
Espectro 268	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 97	269
Espectro 269	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 97	270
Espectro 270	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 97	271
Espectro 271	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 97	272
Espectro 272	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	273
Espectro 273	Espectro de RMN ¹ H (400 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	274
Espectro 274	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	275
Espectro 275	Espectro de RMN ¹³ C (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	276
Espectro 276	Espectro de ¹⁹ F (376 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	277
Espectro 277	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	278
Espectro 278	Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d ₆) do derivado 98	279
Espectro 279	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 98	280
Espectro 280	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 98	281
Espectro 281	Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 98	282
Espectro 282	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 98	283
Espectro 283	Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 98	284

Espectro 284 Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 98	285
---	-----

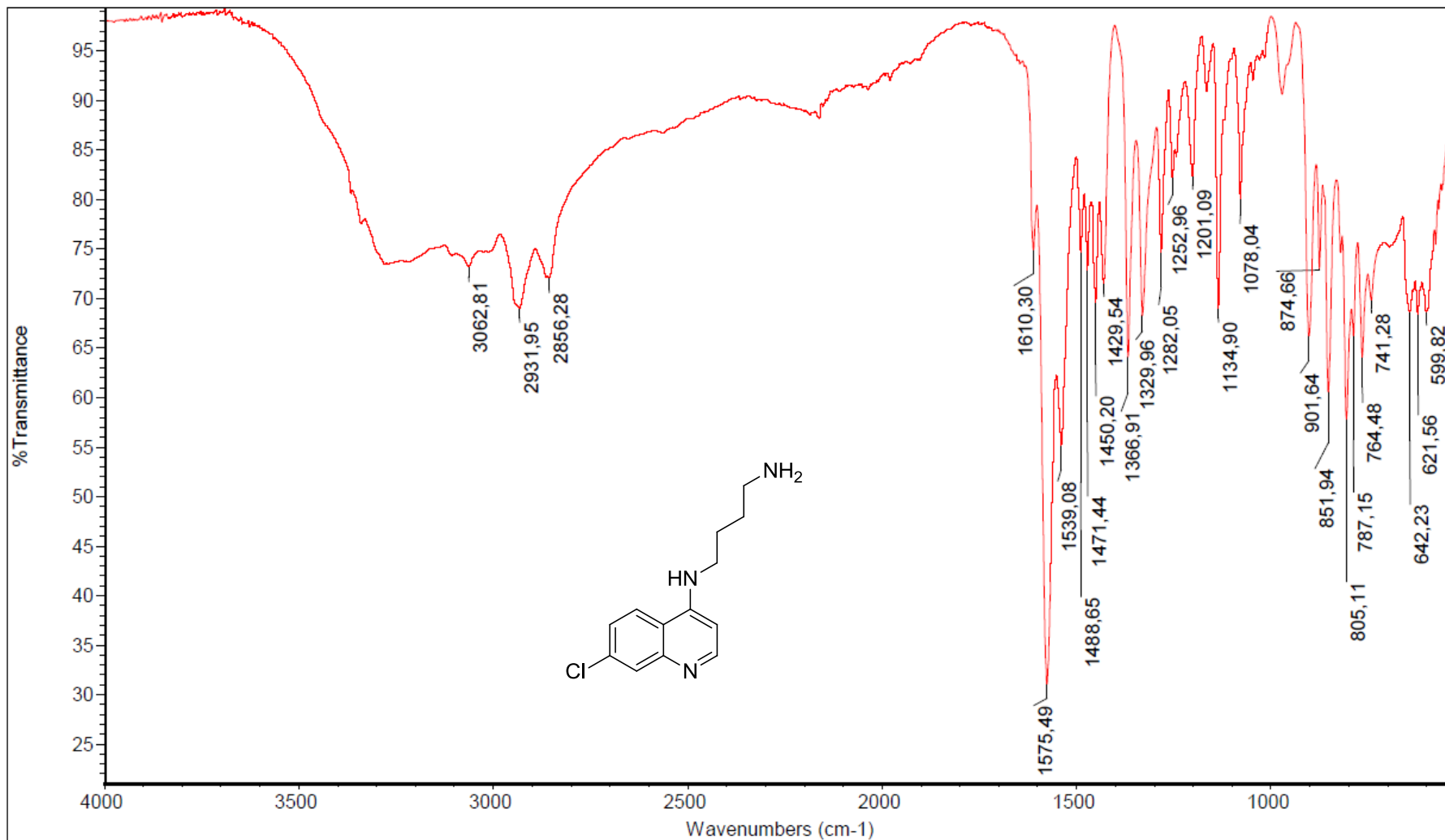
Espectros dos intermediários **81-83**
&
Espectros dos produtos finais **84-98**



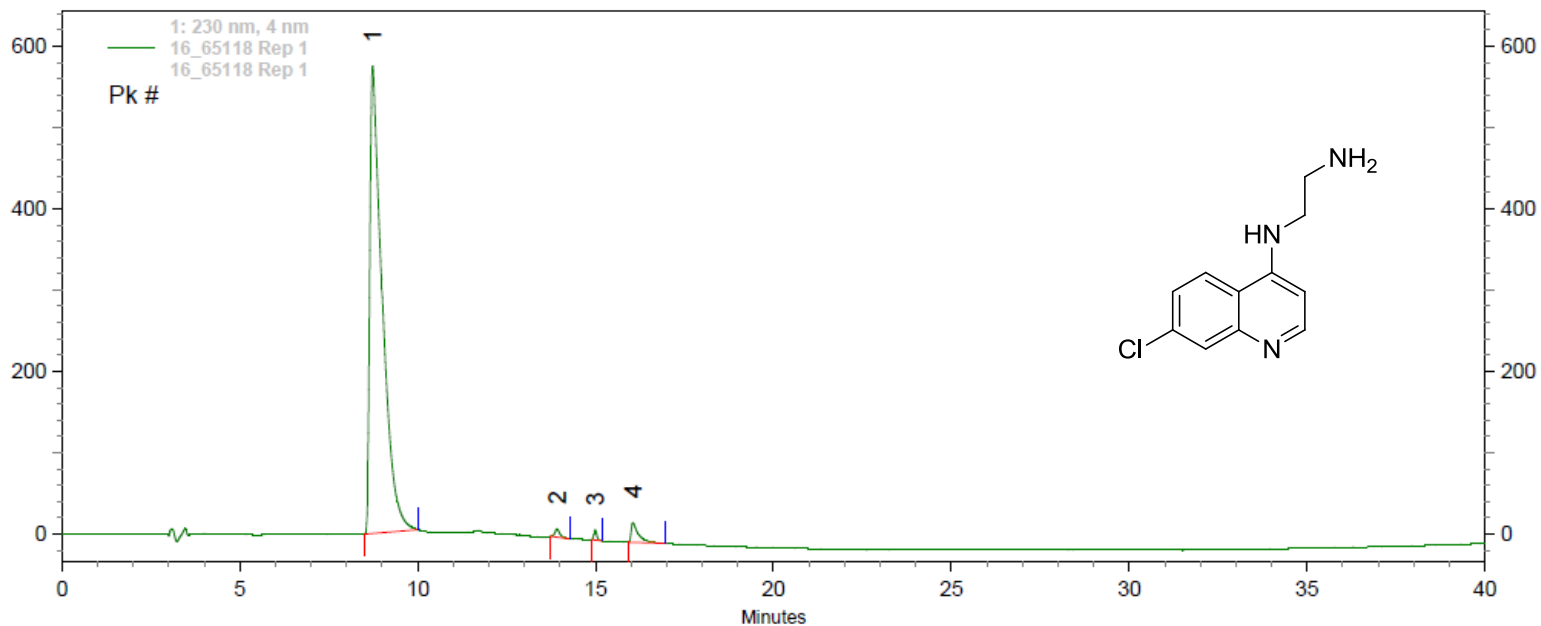
Espectro 1: Espectro de Infravermelho do intermediário **81**.



Espectro 2: Espectro de Infravermelho do intermediário **82**.



Espectro 3: Espectro de Infravermelho do intermediário 83.

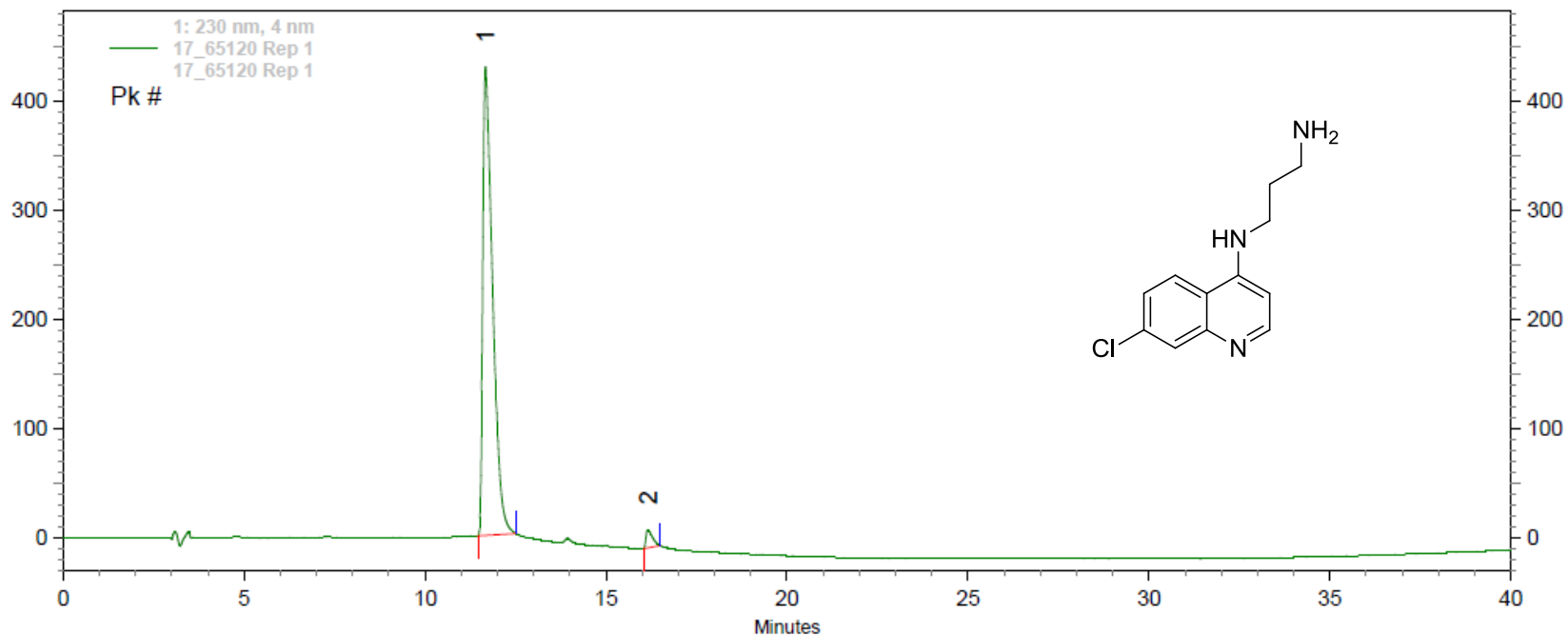


1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	8.736	14057841	96.454	574575	92.475
2	13.920	102615	0.704	10276	1.654
3	14.987	72045	0.494	12366	1.990
4	16.053	342214	2.348	24112	3.881

Totals		14574715	100.000	621329	100.000
--------	--	----------	---------	--------	---------

Espectro 4: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do intermediário **81**.

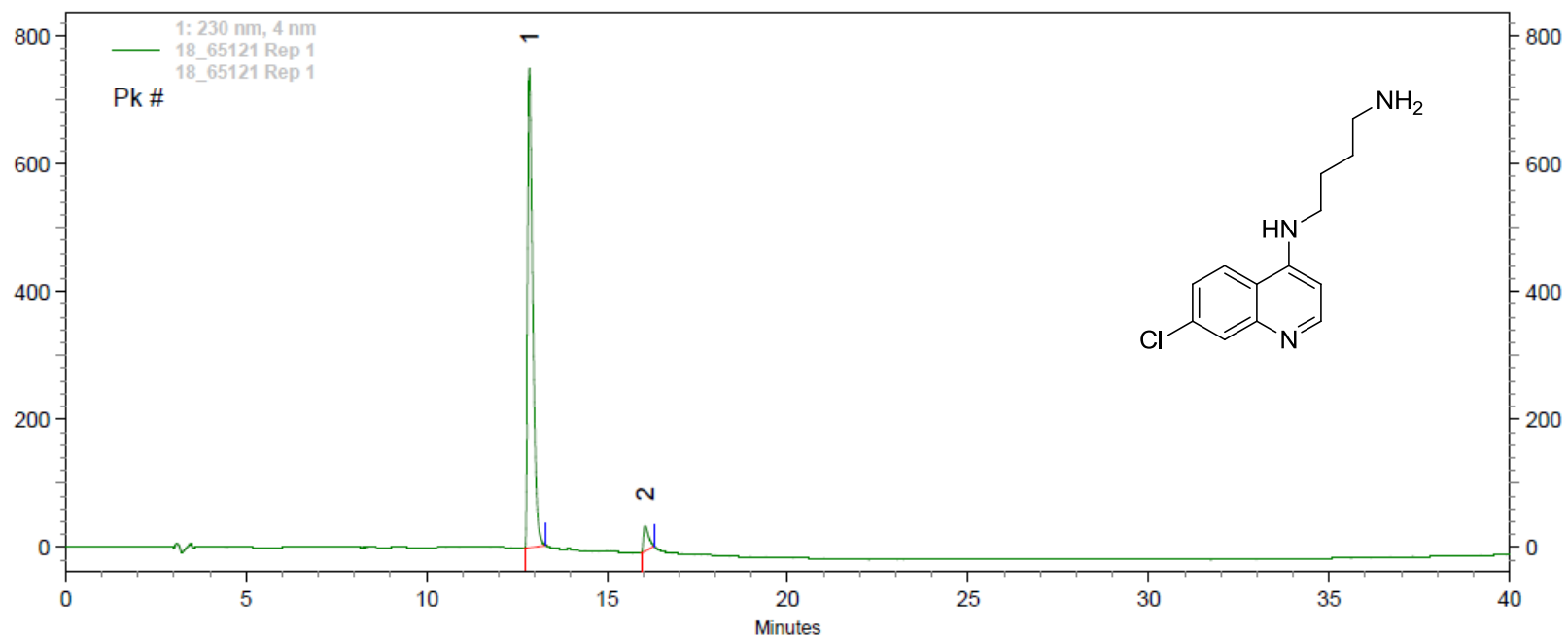


1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	11.669	8190849	97.533	429553	96.261
2	16.160	207147	2.467	16684	3.739

Totals		8397996	100.000	446237	100.000
--------	--	---------	---------	--------	---------

Espectro 5: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do intermediário **82**.

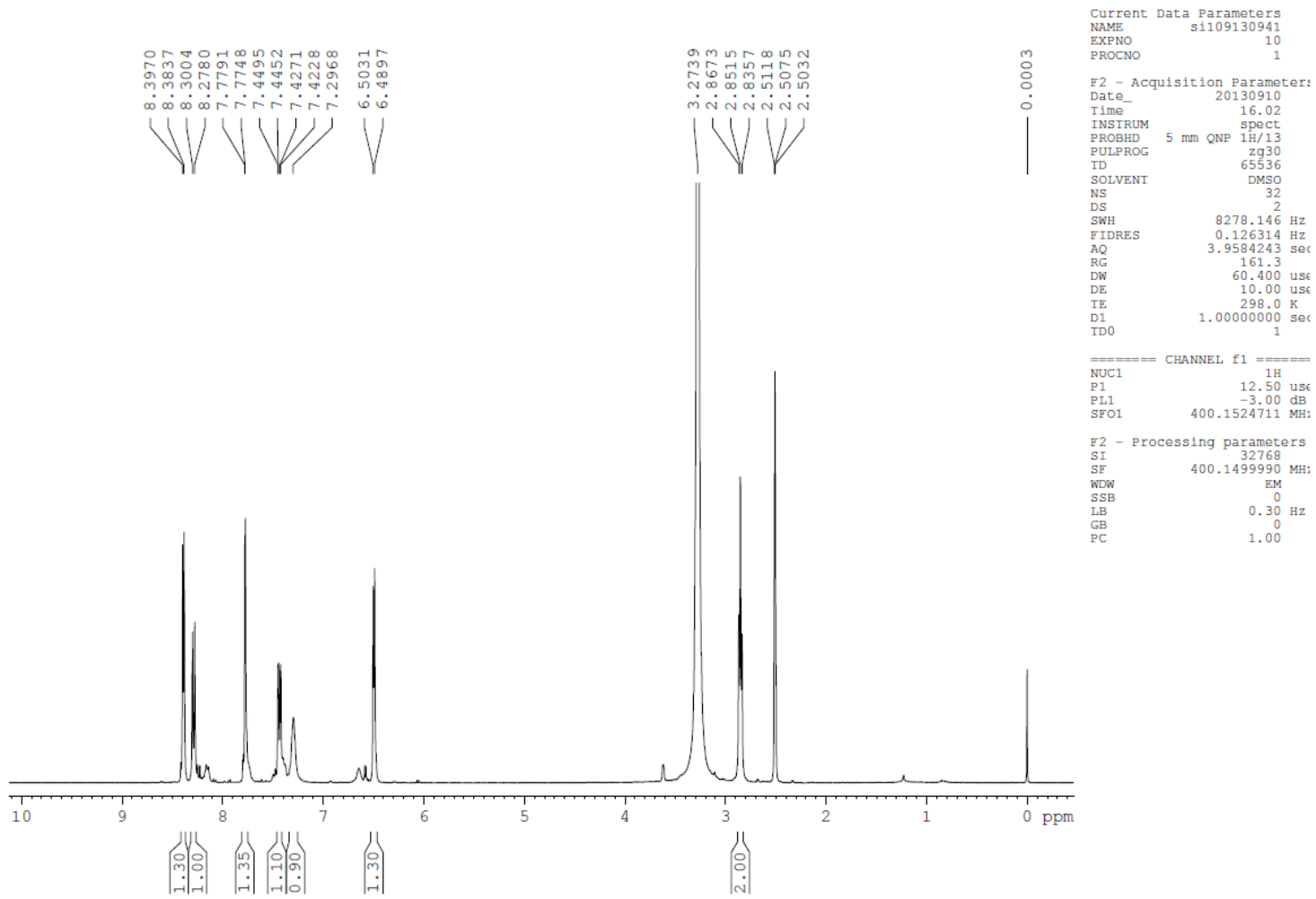


1: 230 nm, 4 nm

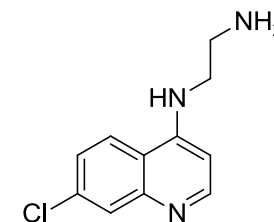
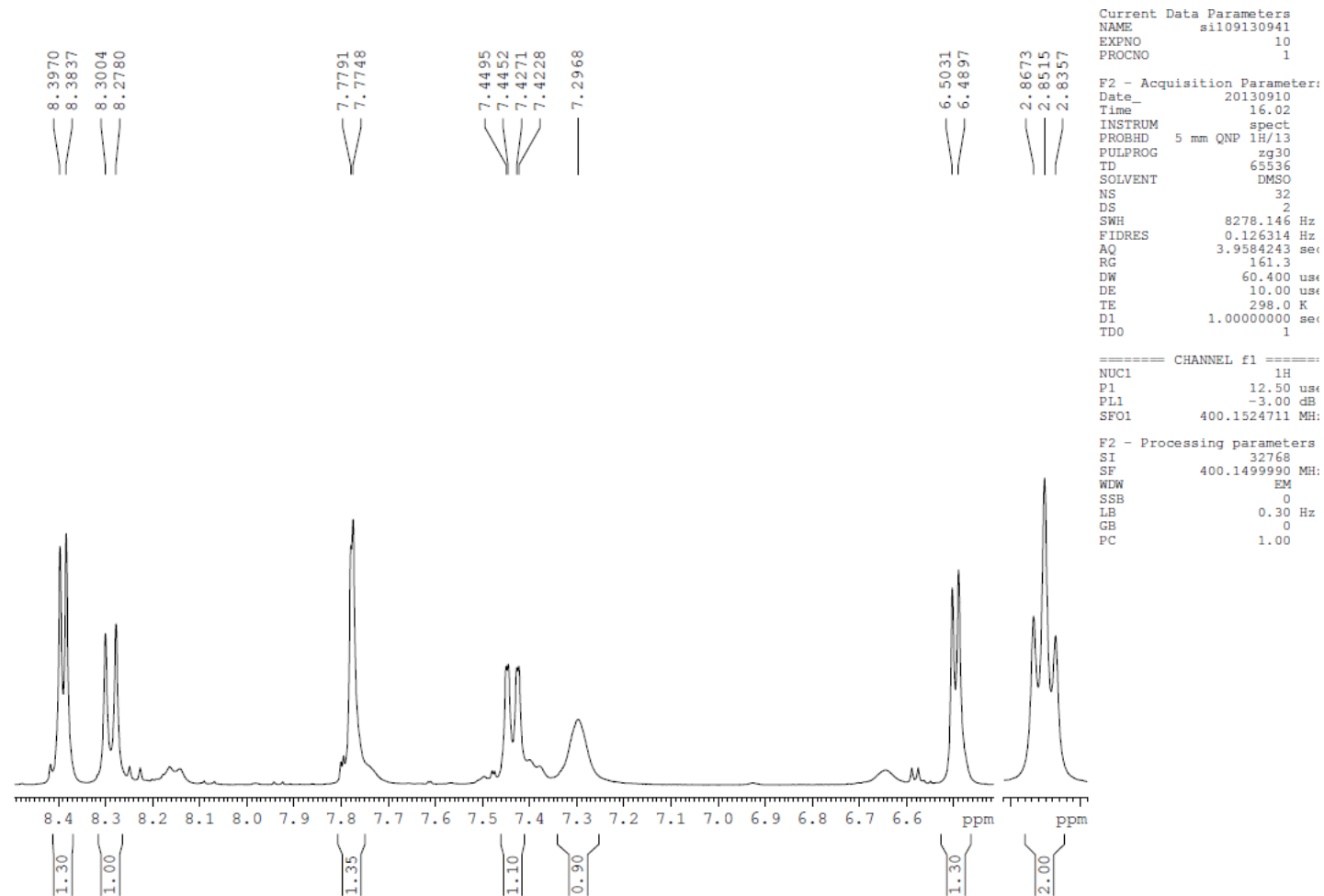
Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	12.843	7275448	94.918	749900	94.983
2	16.053	389538	5.082	39606	5.017

Totals		7664986	100.000	789506	100.000
--------	--	---------	---------	--------	---------

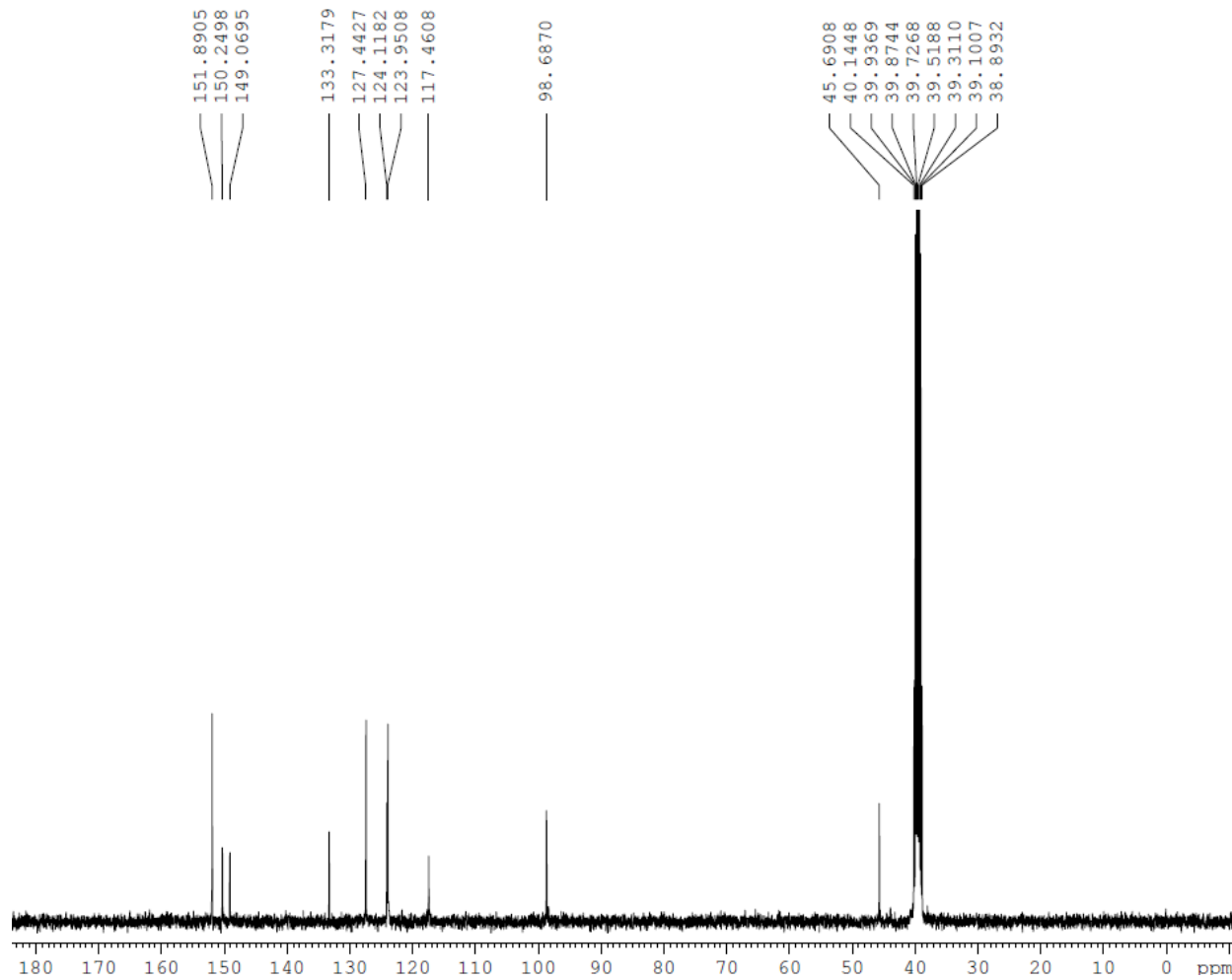
Espectro 6: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do intermediário **83**.



Espectro 7: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do intermediário com **81**.



Espectro 8: Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do intermediário **81**.



```

Current Data Parameters
NAME      si109130941
EXPNO    11
PROCNO   1

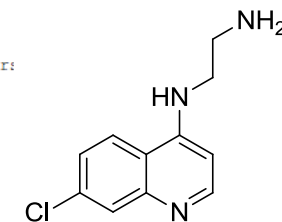
F2 - Acquisition Parameter:
Date_    20130910
Time     14.31
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  DMSO
NS       3800
DS       0
SWH      23980.814 Hz
FIDRES   0.731836 Hz
AQ       0.6832628 sec
RG       16384
DW       20.850 usec
DE       6.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    0.89999998 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       7.80 usec
PL1      -4.00 dB
SFO1     100.6278593 MH:

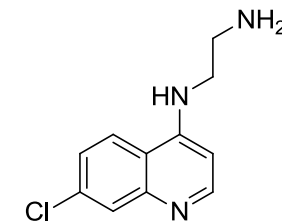
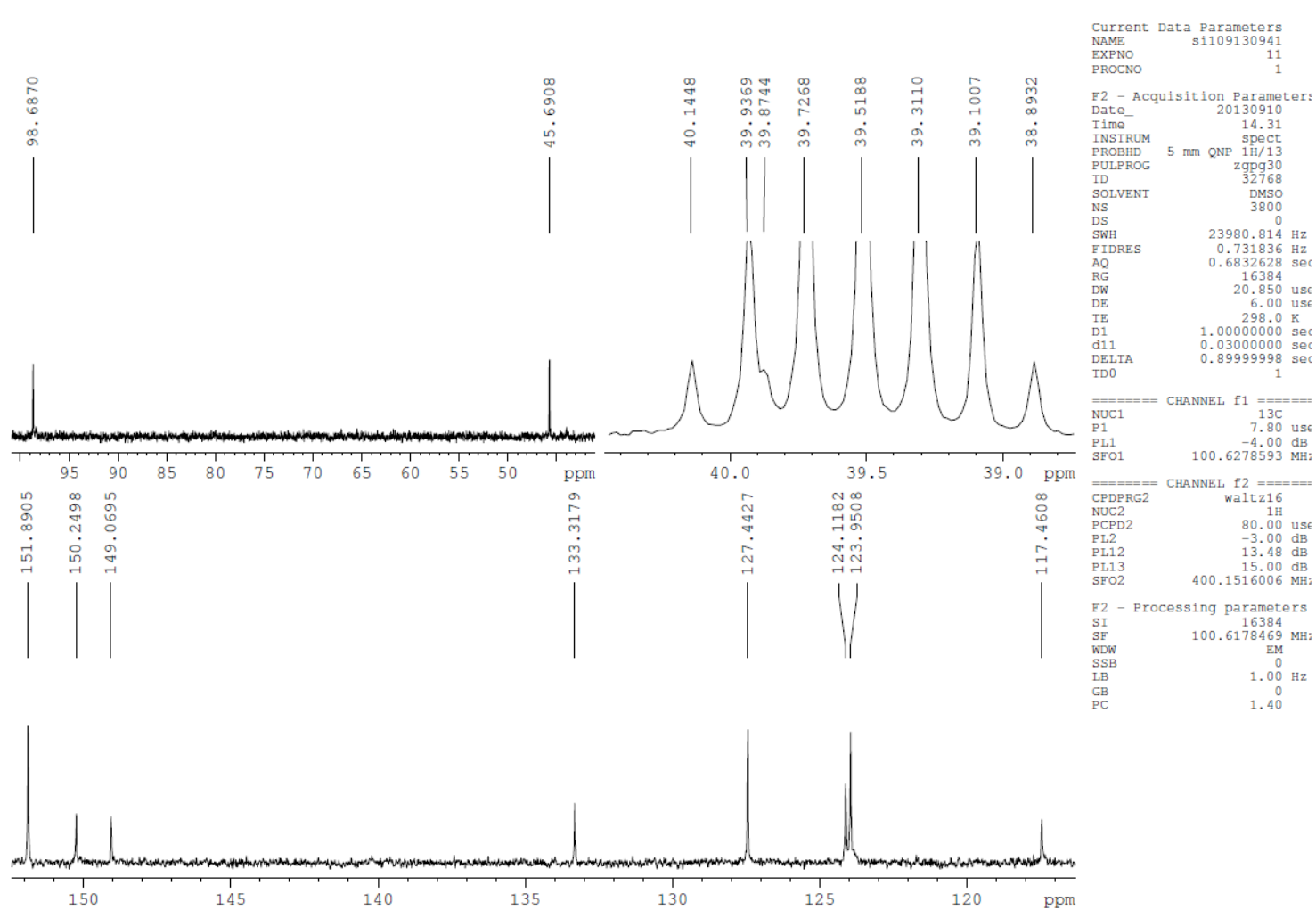
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    80.00 usec
PL2      -3.00 dB
PL12     13.48 dB
PL13     15.00 dB
SFO2     400.1516006 MH:

F2 - Processing parameters
SI       16384
SF       100.6178469 MH:
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

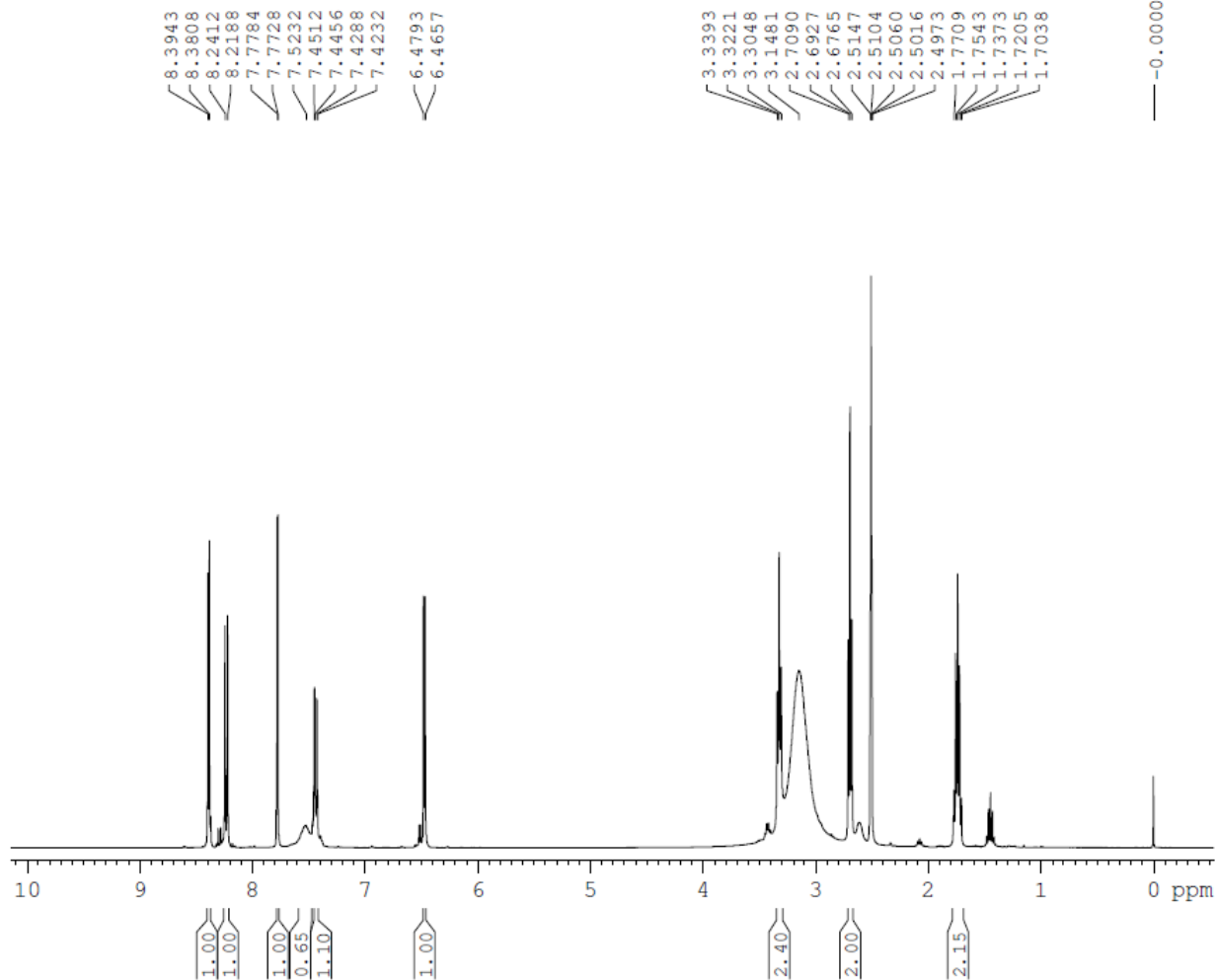
```



Espectro 9: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do intermediário **81**.



Espectro 10: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do intermediário **81**.



```

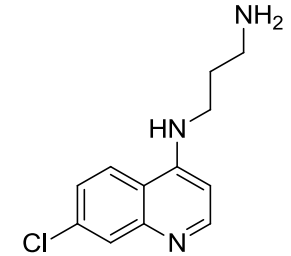
Current Data Parameters
NAME      sl104150435
EXPNO     10
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150405
Time      10.40
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         128
DS         2
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     0.122266 Hz
AQ         4.0894465 sec
RG         132.74
DW         62.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
TDO        1

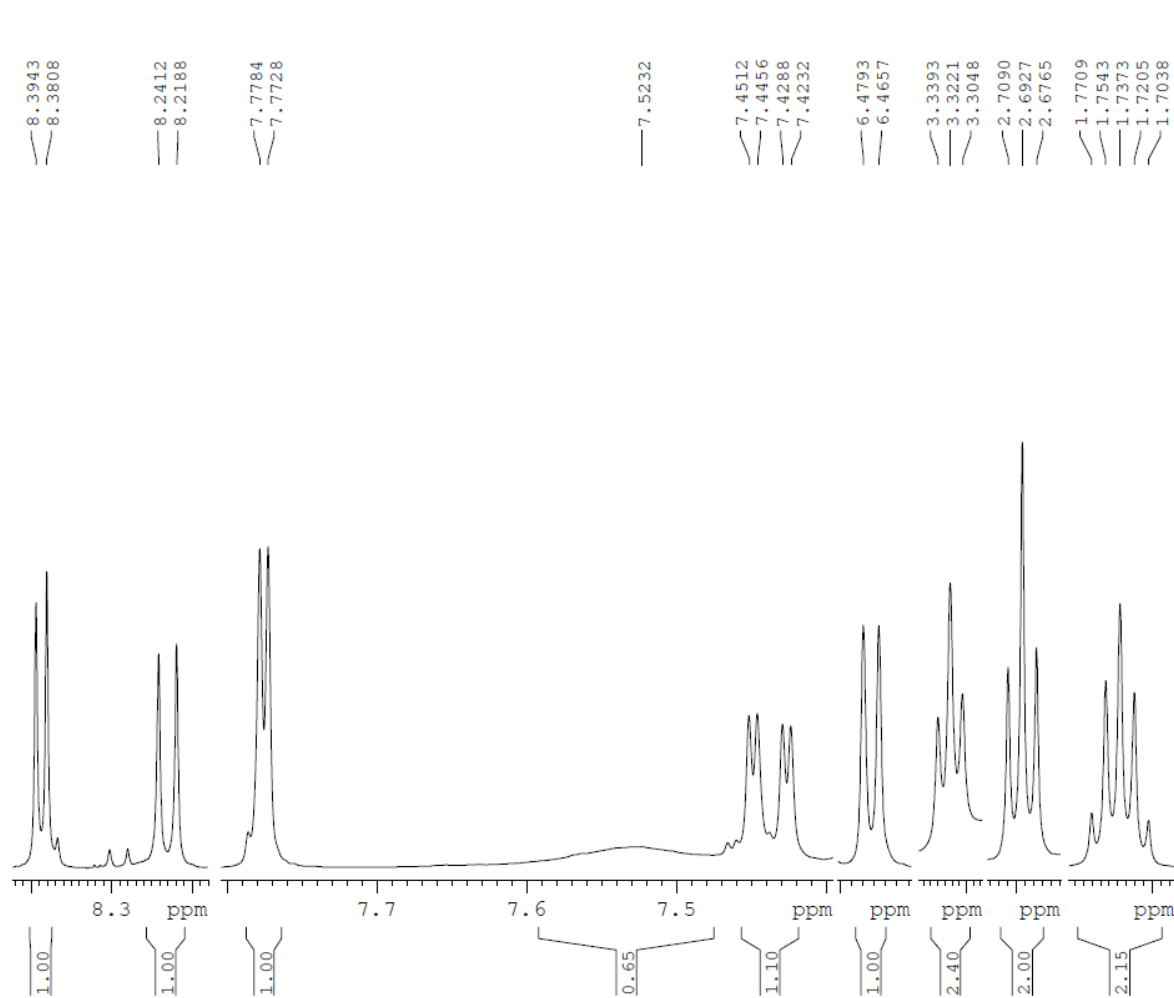
----- CHANNEL f1 -----
SF01      400.1524711 MHz
NUC1       1H
P1         12.00 usec
PLW1       7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         400.1500009 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```



Espectro 11: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do intermediário **82**.



```

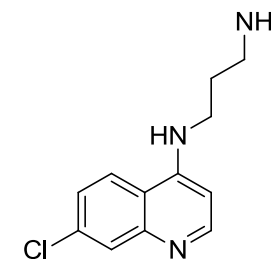
Current Data Parameters
NAME      sii04150435
EXPNO    10
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150405
Time     10.40
INSRUM   spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zg30
ID       65536
SOLVENT  DMSO
NS       128
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       132.74
DW       62.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

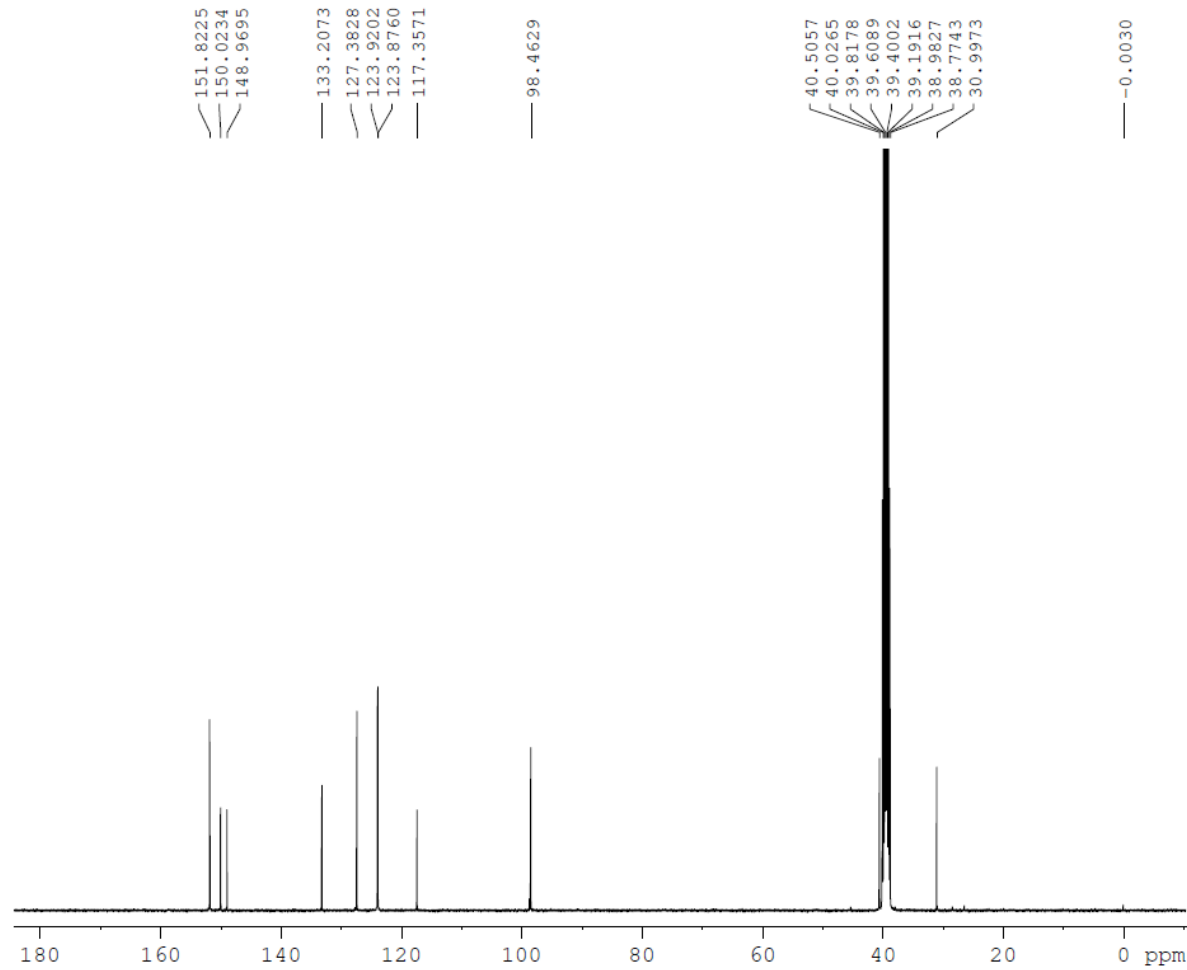
===== CHANNEL f1 =====
SF01    400.1524711 MHz
NUC1     1H
P1       12.00 usec
PLW1    7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       400.1500009 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```



Espectro 12: Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do intermediário **82**.



```

Current Data Parameters
NAME      si104150435
EXPNO     11
PROCNO    1

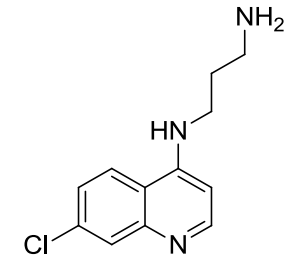
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150405
Time      16.13
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zgpg30
ID        65356
SOLVENT   DMSO
NS         8192
DS         4
SWH       24038.461 Hz
FIDRES    0.367808 Hz
AQ        1.3594048 sec
RG         46.47
DW        20.800 usec
DE        18.00 usec
TE        298.0 K
D1        1.00000000 sec
D11       0.03000000 sec
TD0       1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6278588 MHz
NUC1      13C
P1        10.00 usec
PLW1      35.50000000 W

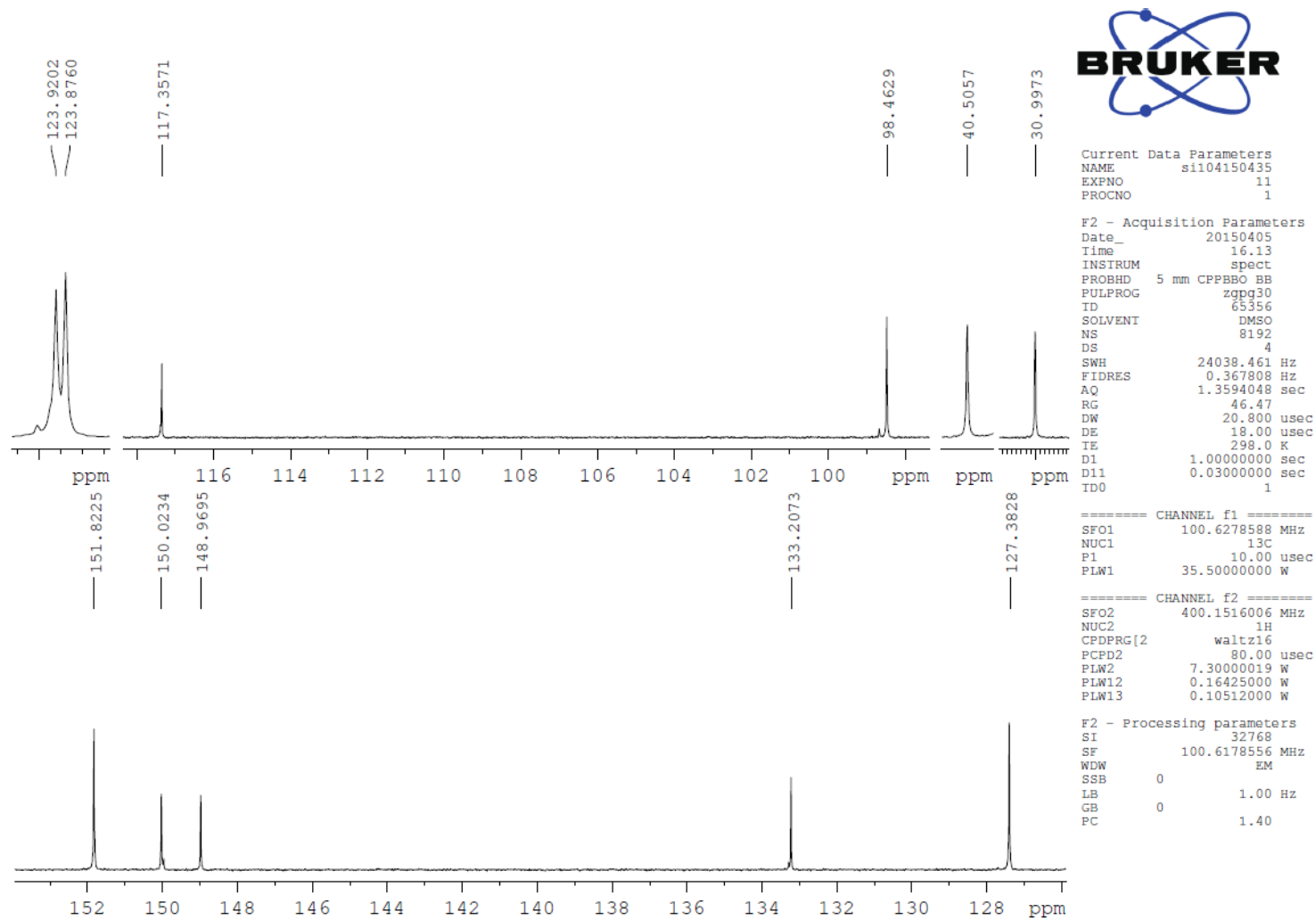
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1516006 MHz
NUC2      1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2     80.00 usec
PLW2      7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W
PLW13     0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        100.6178556 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40

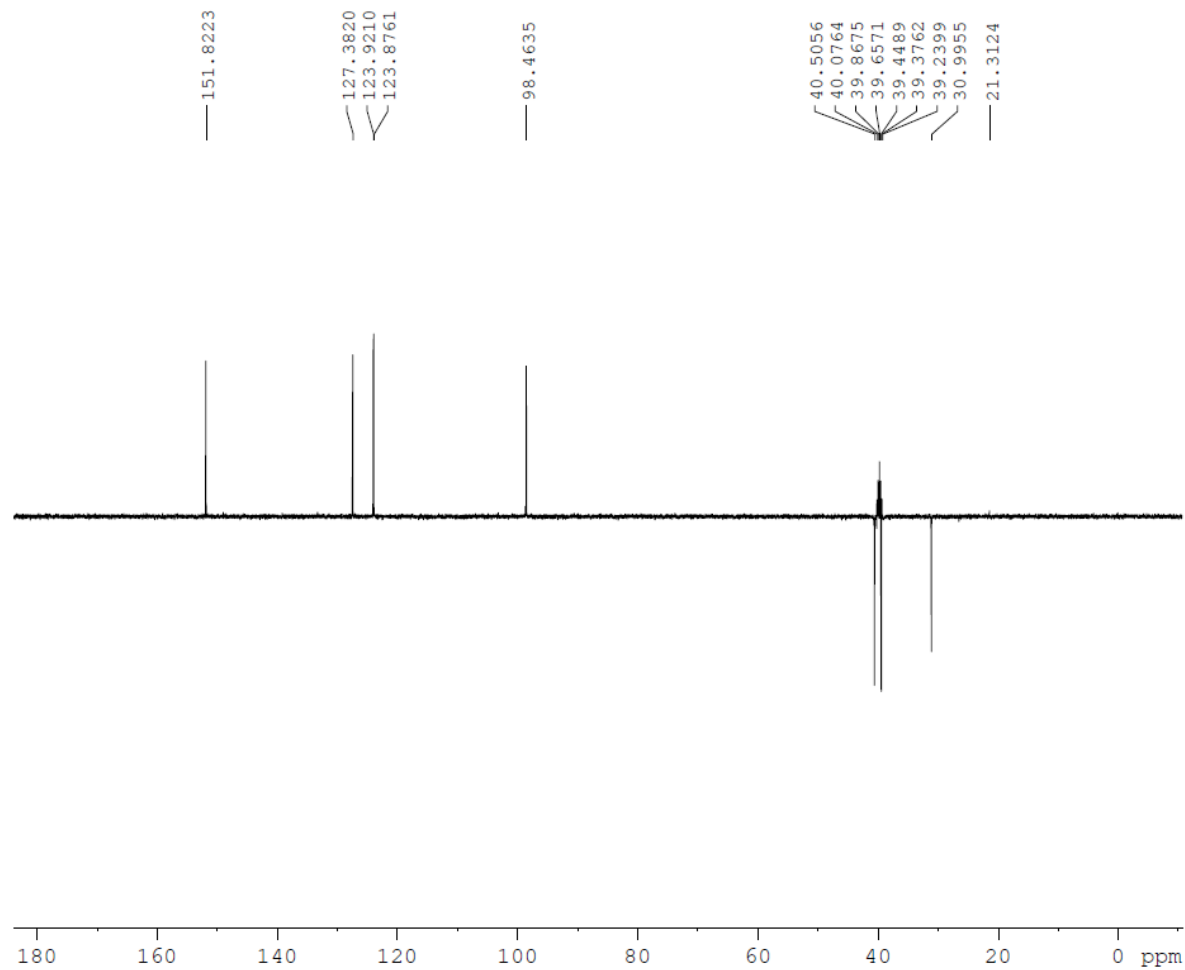
```



Espectro 13: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do intermediário **82**.



Espectro 14: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do intermediário **82**.



```

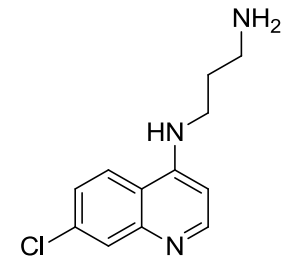
Current Data Parameters
NAME      si1104150435
EXPNO     12
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150405
Time      17.03
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   deptspi35
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         512
DS         8
SWH        22058.824 Hz
FIDRES     0.336591 Hz
AQ         1.4854827 sec
RG         66.74
DW         22.667 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
CNST2     145.000000
D1         4.0000000 sec
D2         0.00344828 sec
D12        0.00002000 sec
ID0        1

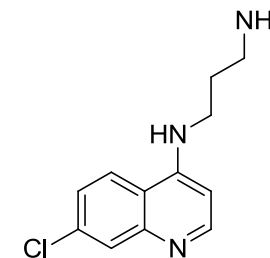
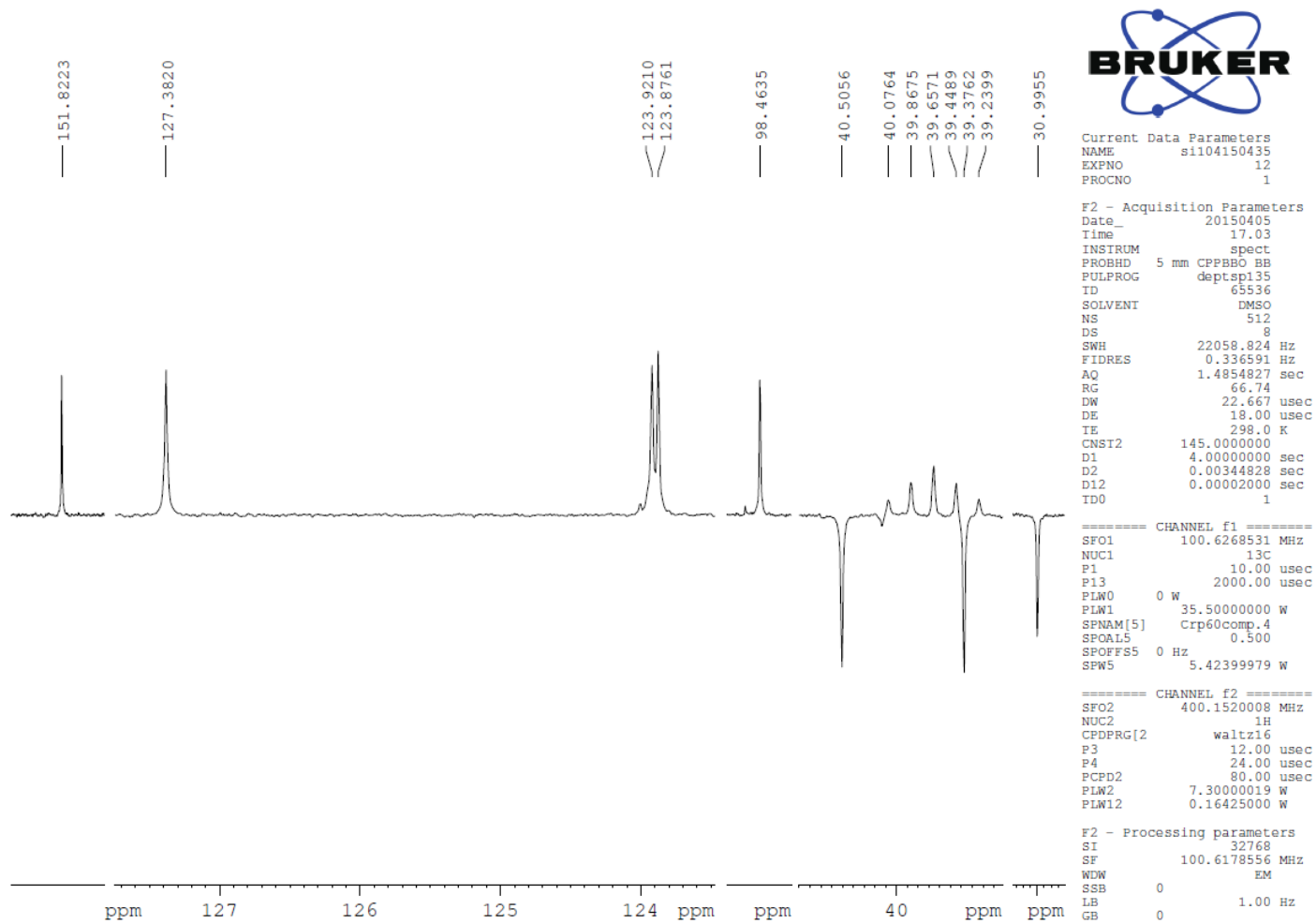
===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6268531 MHz
NUC1      13C
P1        10.00 usec
P13       2000.00 usec
PLW0      0 W
PLW1      35.5000000 W
SPNAM[5]  Crp60comp.4
SPOAL5    0.500
SPOFFS5   0 Hz
SPW5      5.42399979 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1520008 MHz
NUC2      1H
CPDPRG[2] waltz16
P3        12.00 usec
P4        24.00 usec
PCPD2     80.00 usec
PLW2      7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W

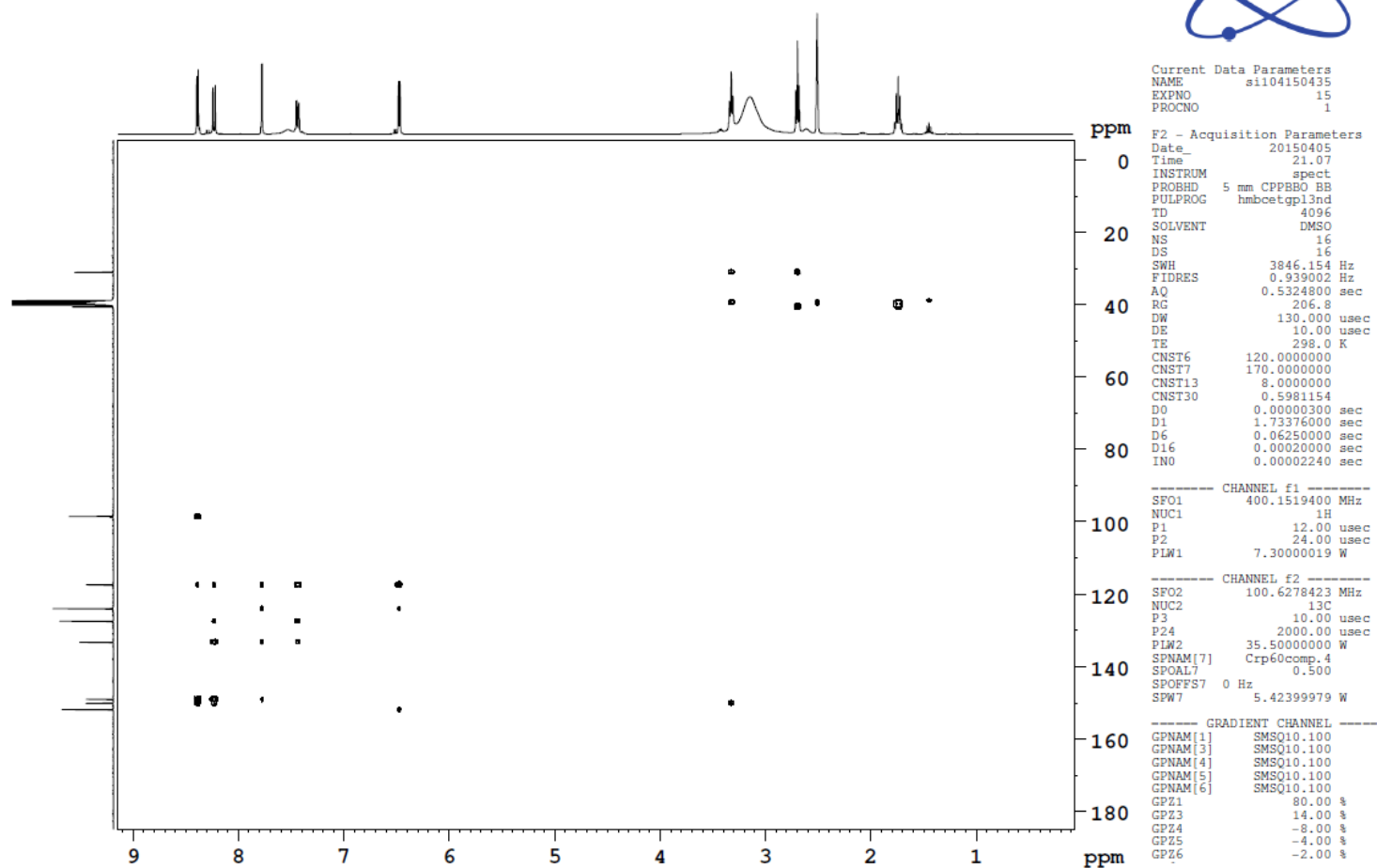
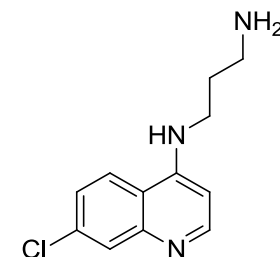
F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        100.6178556 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        n
  
```



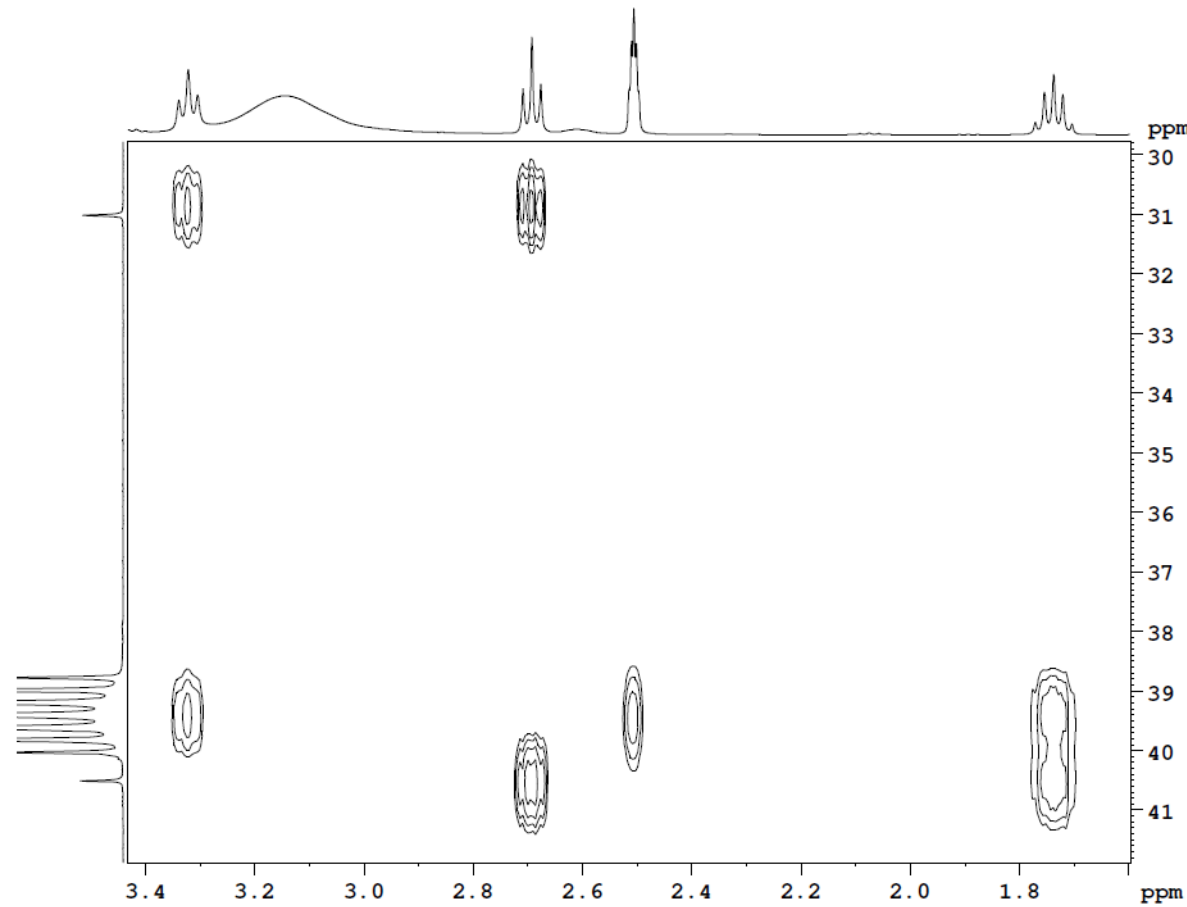
Espectro 15: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do intermediário **82**.



Espectro 16: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do intermediário **82**.



Espectro 17: Espectro de RMN bidimensional HMBC do intermediário **82**.



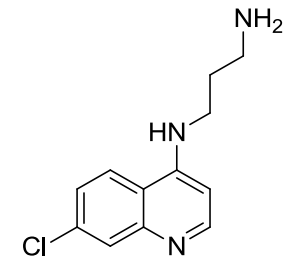
Current Data Parameters
NAME s1104150435
EXPNO 15
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150405
Time 21.07
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 16
SWH 3846.154 Hz
FIDRES 0.939002 Hz
AQ 0.5324800 sec
RG 206.8
DW 130.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.0000000
CNST7 170.0000000
CNST13 8.0000000
CNST30 0.5981154
D0 0.00000300 sec
D1 1.73376000 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

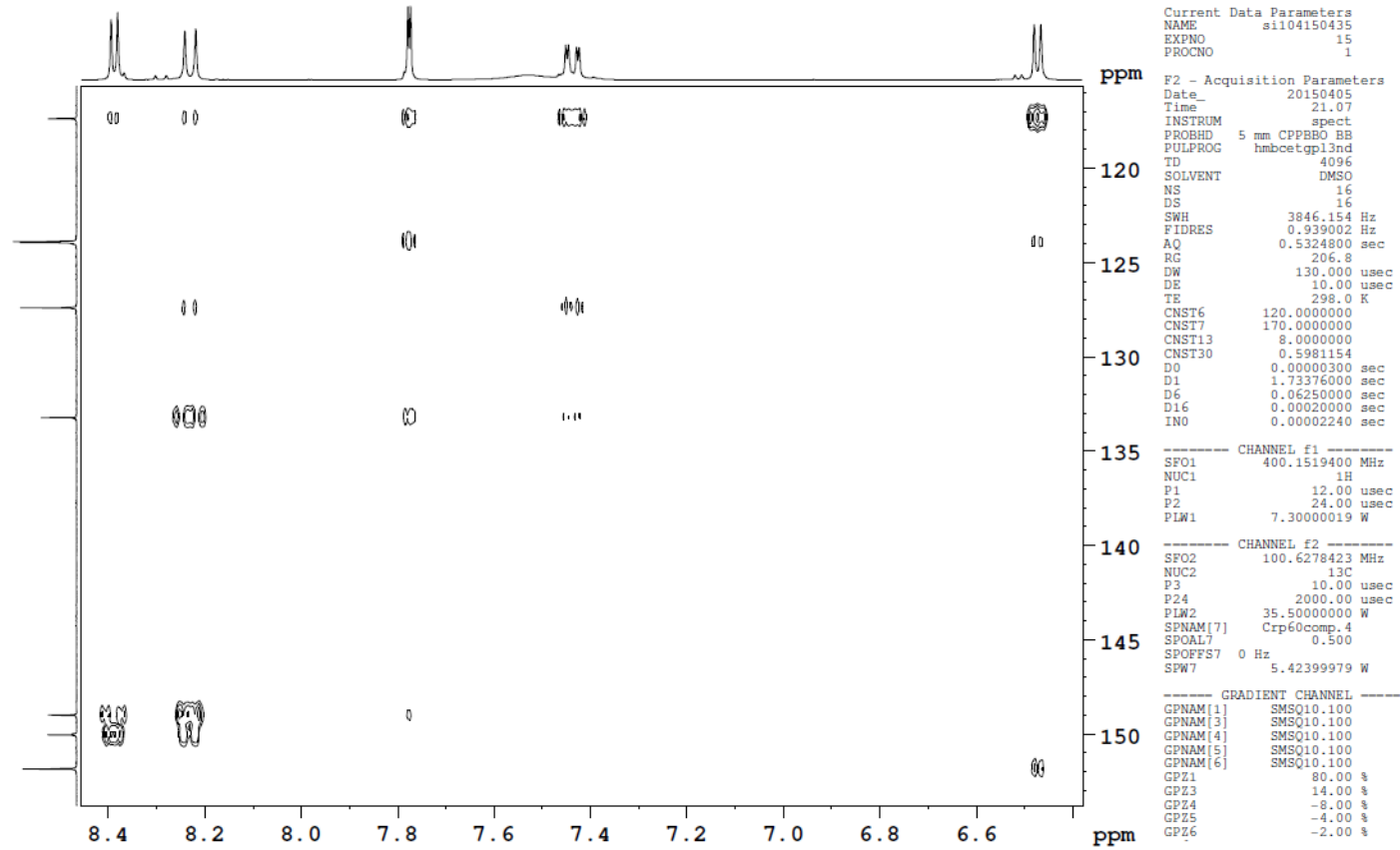
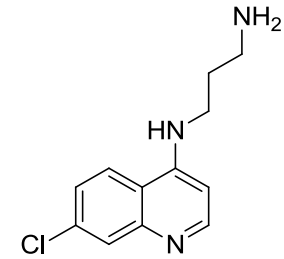
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1519400 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P24 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %



Espectro 18: Espectro de RMN bidimensional HMBC do intermediário **82**.



Espectro 19: Espectro de RMN bidimensional HMBC do intermediário **82**.

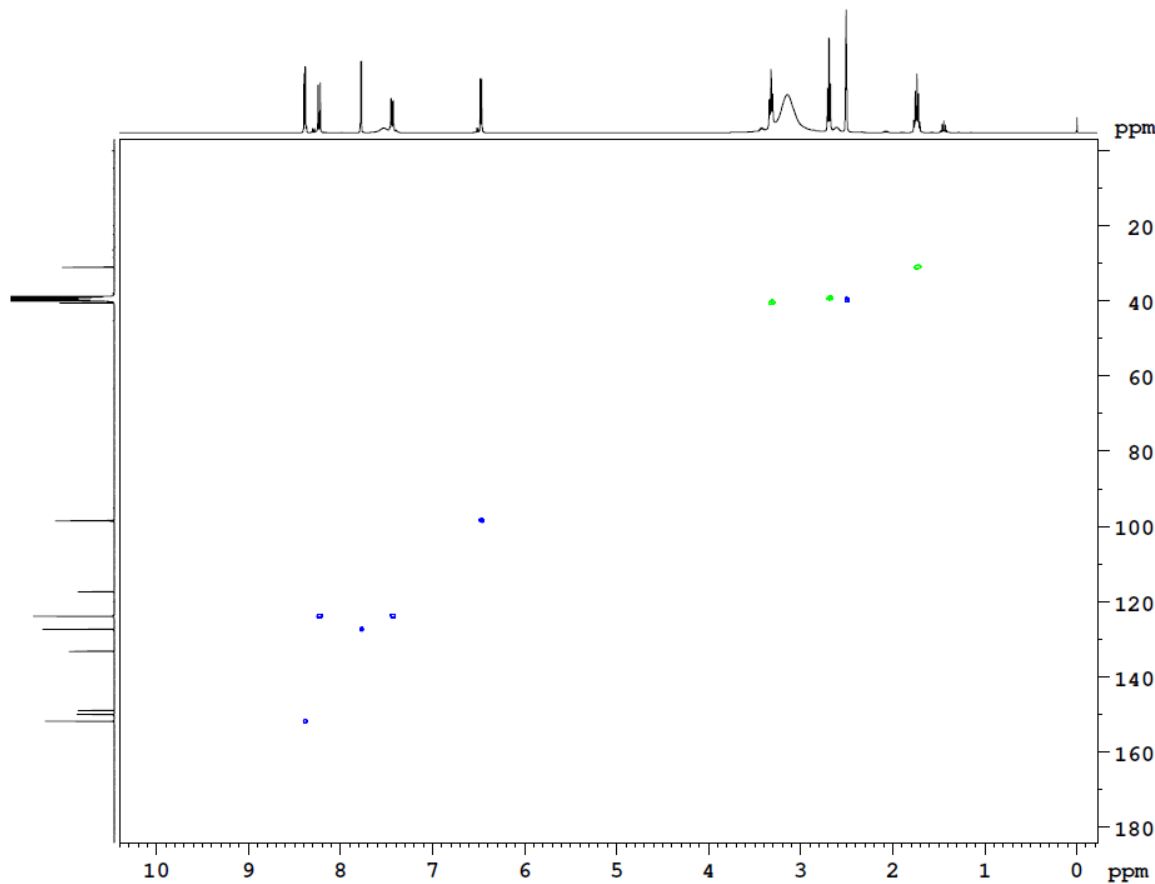
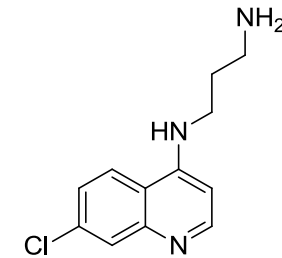


Current Data Parameters
NAME: si104150435
EXPNO: 14
PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_: 20150405
Time: 19.10
INSTRUM: spect
PROBHD: 5 mm CPPBBO BB
PULPROG: hsqcedetgpsi2.2
TD: 2048
SOLVENT: DMSO
NS: 16
DS: 32
SWH: 6410.256 Hz
FIDRES: 3.130008 Hz
AQ: 0.1597440 sec
RG: 206.8
DW: 78.000 usec
DE: 10.00 usec
TE: 298.0 K
CNST2: 145.0000000
CNST17: -0.5000000
D0: 0.00000300 sec
D1: 1.50000000 sec
D4: 0.00172414 sec
D11: 0.03000000 sec
D16: 0.00020000 sec
D21: 0.00360000 sec
D24: 0.00089000 sec
IN0: 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1: 400.1518807 MHz
NUC1: 1H
P1: 12.00 usec
P2: 24.00 usec
P28: 0 usec
PLW1: 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2: 100.6268531 MHz
NUC2: 13C
CPDPRG[2]: garp
P3: 10.00 usec
P14: 500.00 usec
P24: 2000.00 usec
PCPD2: 65.00 usec
PLW0: 0 W
PLW2: 35.50000000 W
PLW12: 0.84024000 W
SPNAM[3]: Crp60, 0.5, 20.1
SFOAL3: 0.500
SPOFFS3: 0 Hz
SPW3: 5.42399979 W
SPNAM[7]: Crp60comp. 4
SFOAL7: 0.500
SPOFFS7: 0 Hz
SPW7: 5.42399979 W



Espectro 20: Espectro de RMN bidimensional HSQC do intermediário **82**.

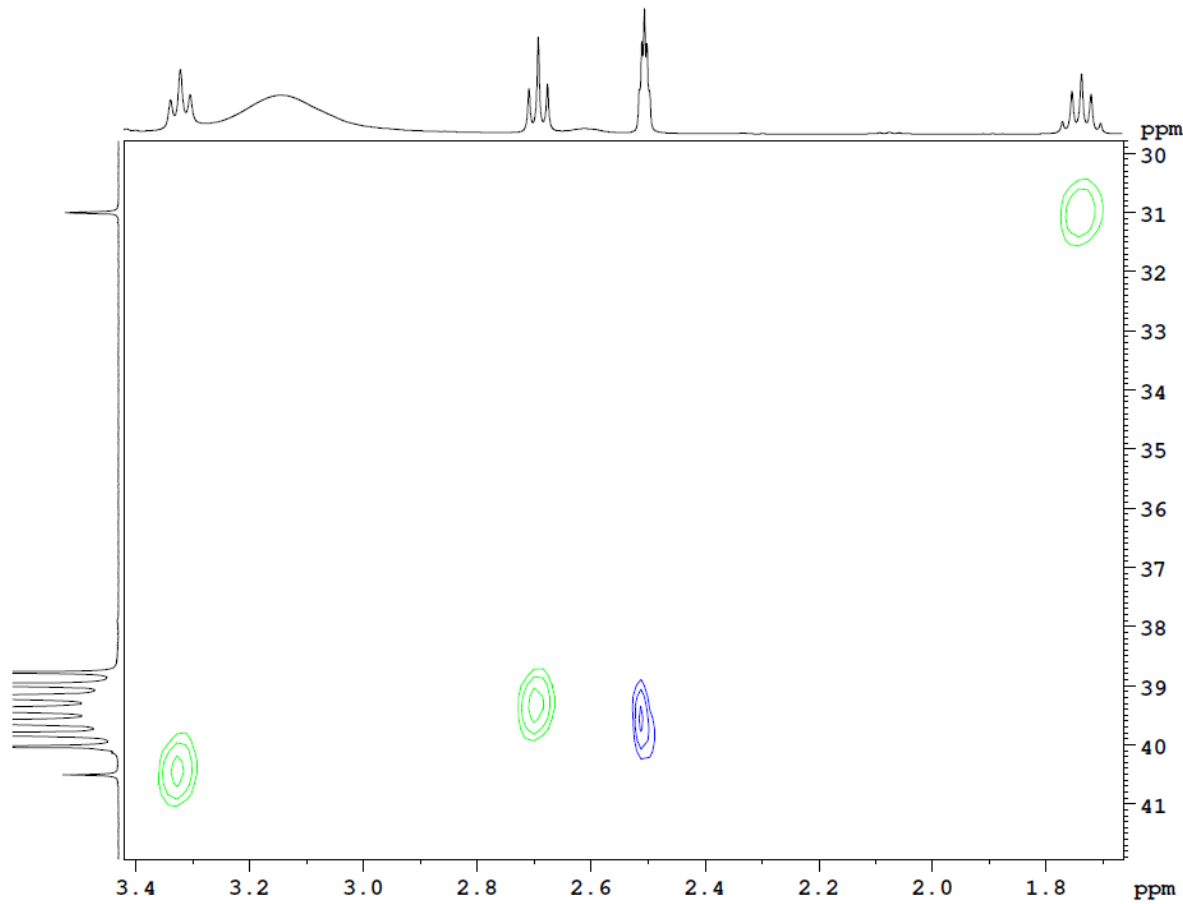
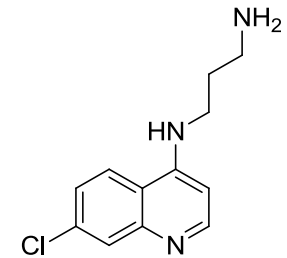


Current Data Parameters
NAME sil04150435
EXPNO 14
PROCNO 1

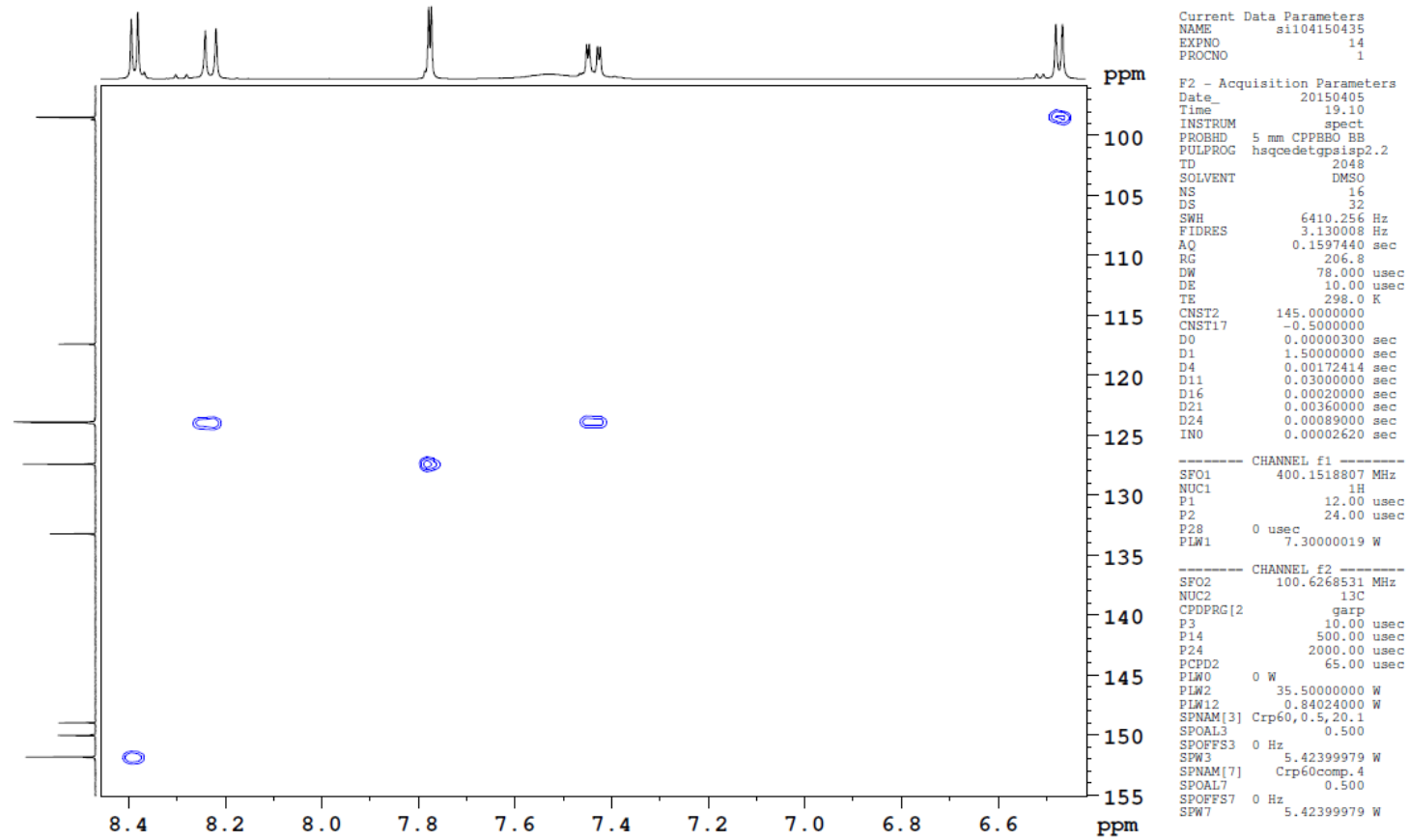
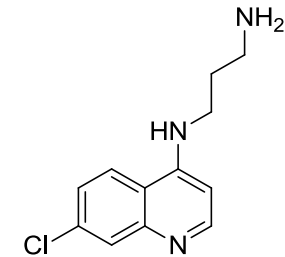
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150405
Time 19.10
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetdgpisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
INO 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

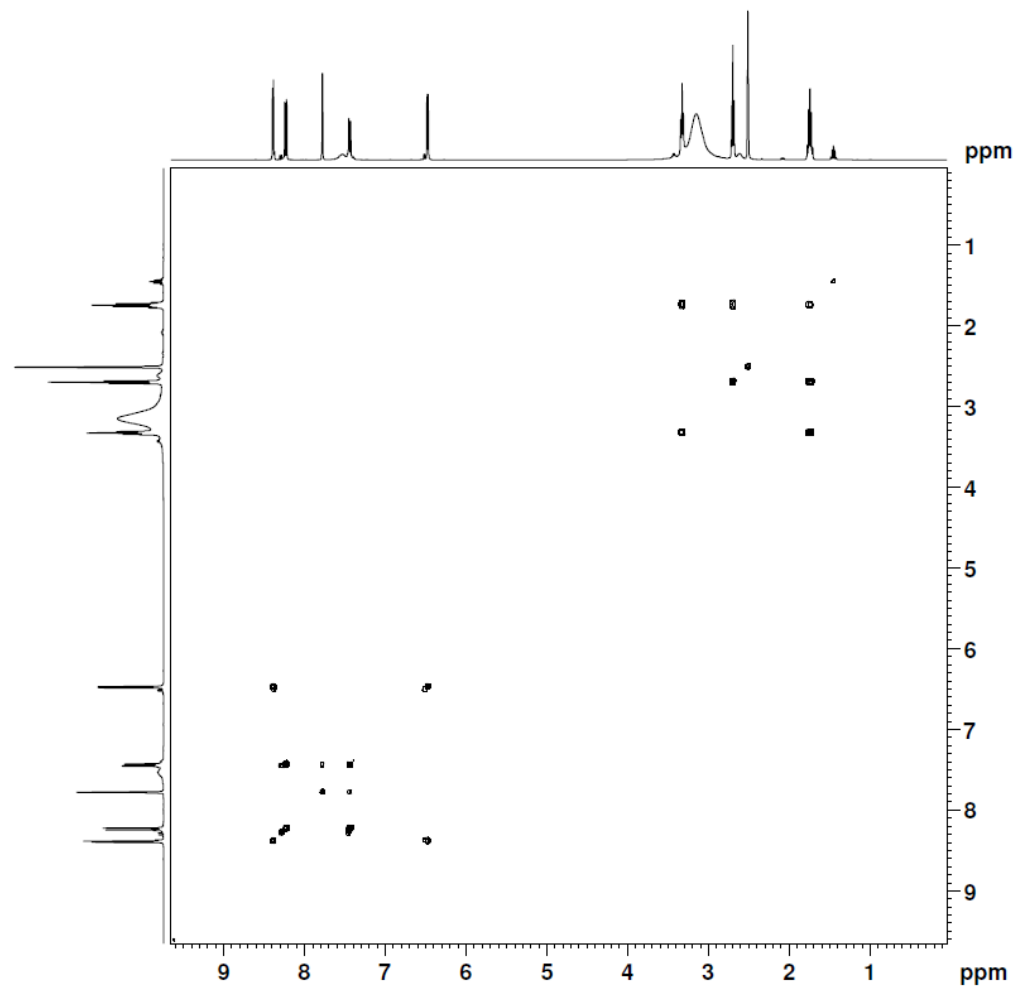
----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W



Espectro 21: Espectro de RMN bidimensional HSQC do intermediário **82**.



Espectro 22: Espectro de RMN bidimensional HSQC do intermediário 82.



```

Current Data Parameters
NAME      sil04150435
EXPNO    13
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150405
Time     17.06
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  cosygpcqf
TD       2048
SOLVENT  DMSO
NS       16
DS       8
SWH      3846.154 Hz
FIDRES   1.878005 Hz
AQ       0.2662400 sec
RG       66.74
DW       130.000 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
D0       0.00000300 sec
D1       1.48976004 sec
D13      0.00000400 sec
D16      0.00020000 sec
IN0      0.00026000 sec
  
```

```

----- CHANNEL f1 -----
SF01    400.1519400 MHz
NUC1     1H
P0      12.00 usec
P1      12.00 usec
PLW1    7.30000019 W
  
```

```

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
CPZ1    10.00 %
P16     1000.00 usec
  
```

```

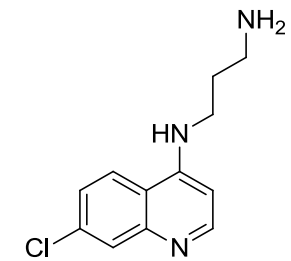
F1 - Acquisition parameters
TD      256
SF01    400.1519 MHz
FIDRES  15.024038 Hz
SW      9.612 ppm
FnMODE  QF
  
```

```

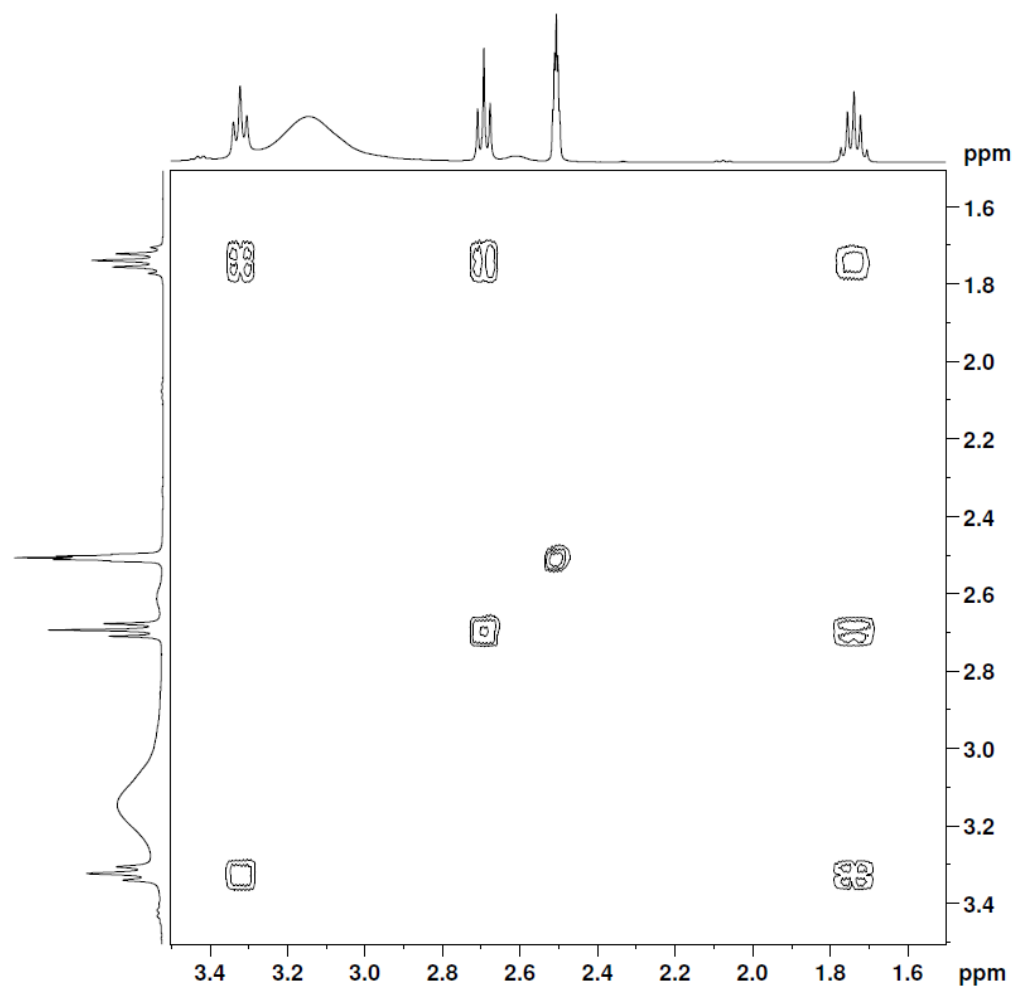
F2 - Processing parameters
SI      2048
SF      400.1500010 MHz
WDW     QSINE
SSB     0
LB      0 Hz
GB      0
PC      0.60
  
```

```

F1 - Processing parameters
SI      1024
MC2     QF
SF      400.1500010 MHz
WDW     QSINE
SSB     0
LB      0 Hz
GR      0
  
```



Espectro 23: Espectro de RMN bidimensional COSY do intermediário **82**.



```

Current Data Parameters
NAME          s1104150435
EXPNO         13
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20150405
Time          17.06
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPPBBO BB
PULPROG       cosygpgf
TD            2048
SOLVENT       DMSO
NS            16
DS            8
SWH           3846.154 Hz
FIDRES        1.878005 Hz
AQ            0.2662400 sec
RG            66.74
DW            130.000 usec
DE            10.00 usec
TE            298.0 K
D0            0.00000300 sec
D1            1.48976004 sec
D13           0.00000400 sec
D16           0.00020000 sec
IN0           0.00026000 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1          400.1519400 MHz
NUC1           1H
P0            12.00 usec
P1            12.00 usec
PLW1          7.30000019 W

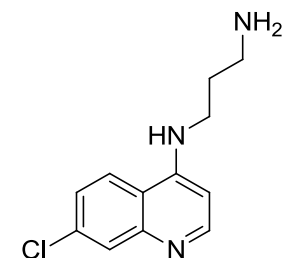
----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1]      SMSQ10.100
GPZ1          10.00 %
P16           1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
TD            256
SFO1          400.1519 MHz
FIDRES        15.024038 Hz
SW            9.612 ppm
FrMODE        QF

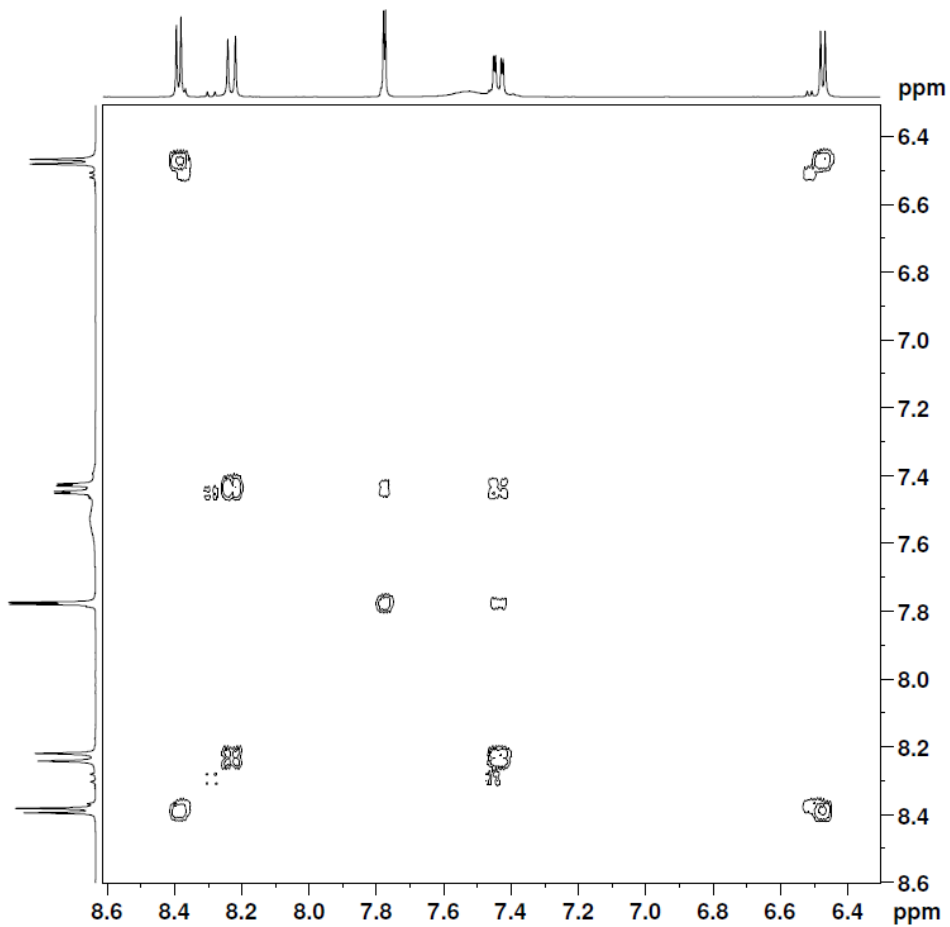
F2 - Processing parameters
SI            2048
SF            400.1500010 MHz
WDW           QSINE
SSB           0
LB            0 Hz
GB            0
PC            0.60

F1 - Processing parameters
SI            1024
MC2           QF
SF            400.1500010 MHz
WDW           QSINE
SSB           0
LB            0 Hz
GB            0

```



Espectro 24: Espectro de RMN bidimensional COSY do intermediário **82**.



```

Current Data Parameters
NAME      si104150435
EXPNO     13
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150405
Time      17.06
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   cosyppqf
TD         2048
SOLVENT   DMSO
NS         16
DS         8
SWH        3846.154 Hz
FIDRES     1.878005 Hz
AQ         0.2662400 sec
RG         66.74
DW         130.000 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
DO         0.00000300 sec
D1         1.48976004 sec
D13        0.00000400 sec
D16        0.00020000 sec
IN0        0.00026000 sec
  
```

```

----- CHANNEL f1 -----
SFO1      400.1519400 MHz
NUC1      1H
PO        12.00 usec
P1        12.00 usec
PLW1      7.30000019 W
  
```

```

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1]  SMSQ10.100
GPZ1      10.00 %
P16       1000.00 usec
  
```

```

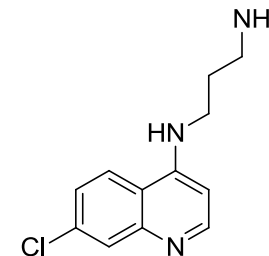
F1 - Acquisition parameters
TD         256
SFO1      400.1519 MHz
FIDRES     15.024038 Hz
SW         9.612 ppm
FnMODE     QF
  
```

```

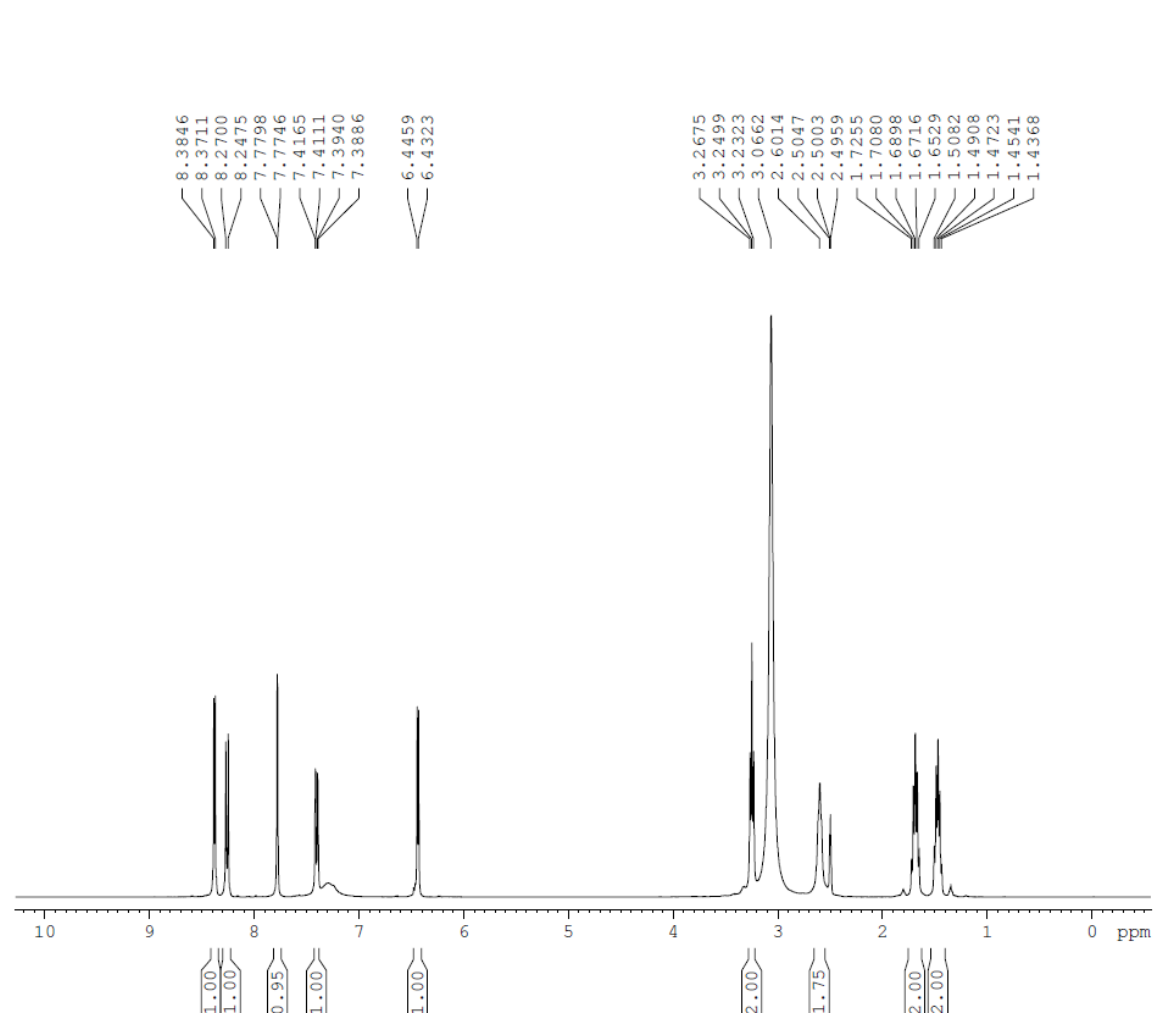
F2 - Processing parameters
SI         2048
SF         400.1500010 MHz
WDW        QSINE
SSB        0
LB         0 Hz
GB         0
PC         0.60
  
```

```

F1 - Processing parameters
SI         1024
MC2        QF
SF         400.1500010 MHz
WDW        QSINE
SSB        0
LB         0 Hz
GB         0
  
```



Espectro 25: Espectro de RMN bidimensional COSY do intermediário **82**.



```

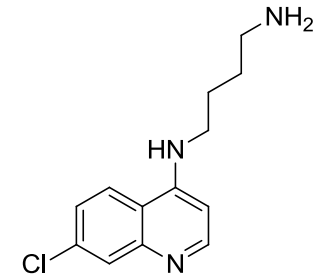
Current Data Parameters
NAME          si107130739
EXPNO         12
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20130716
Time          17.12
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zg30
TD            65536
SOLVENT       DMSO
NS            32
DS            2
SWH           8278.146 Hz
FIDRES        0.126314 Hz
AQ            3.9584243 sec
RG            90.5
DW            60.400 usec
DE            10.00 usec
TE            312.9 K
D1            1.00000000 sec
ID0           1

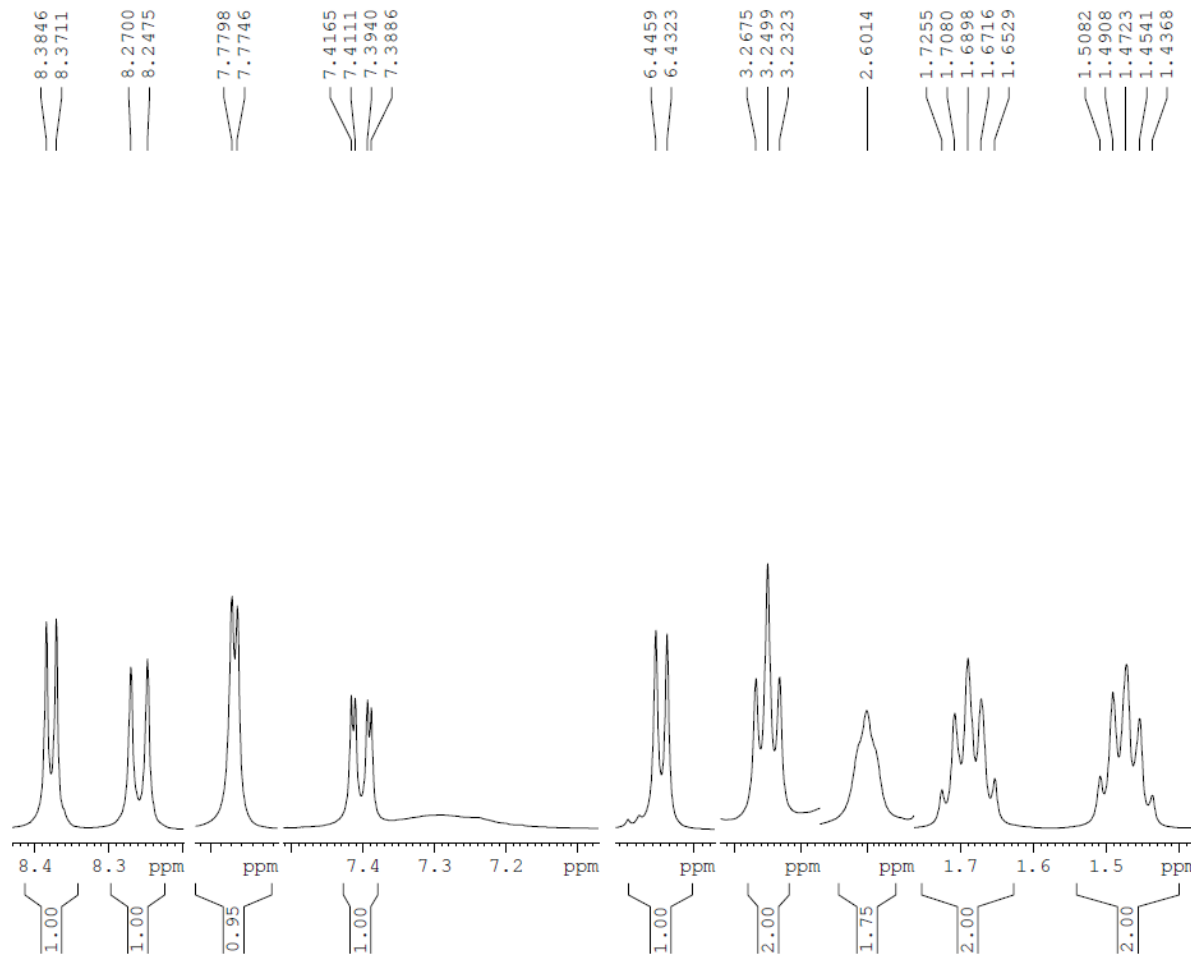
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            12.50 usec
PL1           -3.00 dB
SFO1          400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            400.1500023 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00

```



Espectro 26: Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do intermediário **83**.



```

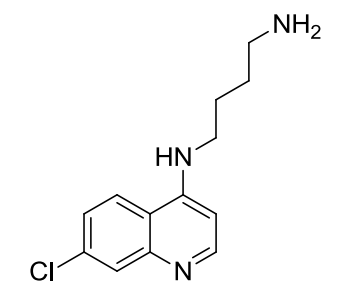
Current Data Parameters
NAME      si107130739
EXPNO     12
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130716
Time      17.12
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
ID        65536
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         2
SWH        8278.146 Hz
FIDRES     0.126314 Hz
AQ         3.9584243 sec
RG         90.5
DW         60.400 usec
DE         10.00 usec
TE         312.9 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

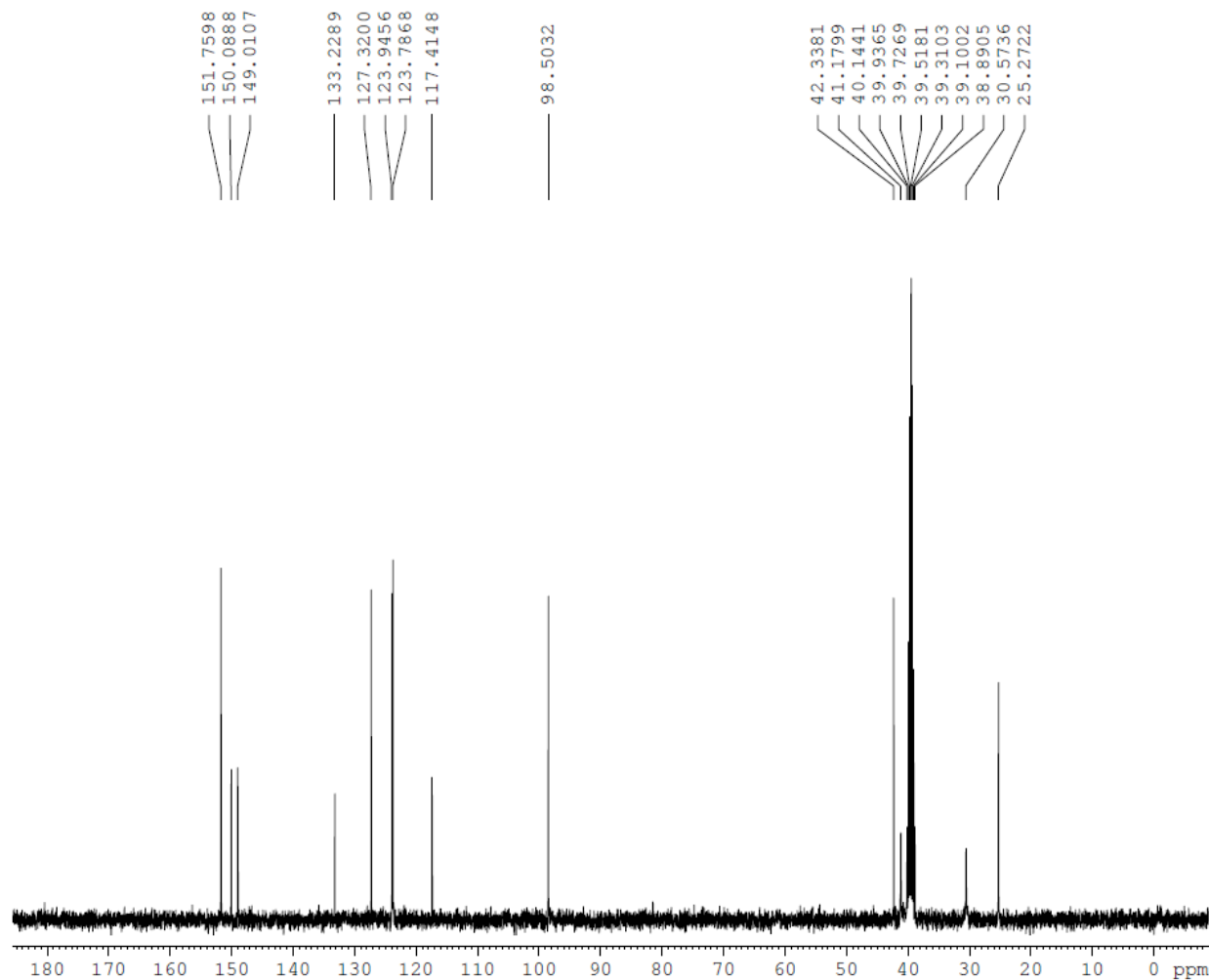
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         12.50 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.1500023 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```



Espectro 27: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do intermediário **83**.



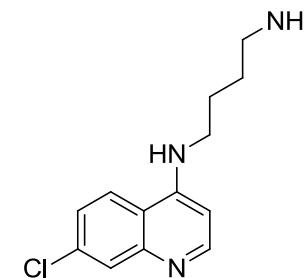
Current Data Parameters
 NAME si107130739
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130716
 Time 16.54
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG zgpg30
 ID 32768
 SOLVENT DMSO
 NS 512
 DS 0
 SWH 23980.814 Hz
 FIDRES 0.731836 Hz
 AQ 0.6832628 sec
 RG 16384
 DW 20.850 usec
 DE 6.00 usec
 TE 312.9 K
 D1 1.00000000 sec
 d11 0.03000000 sec
 DELTA 0.89999998 sec
 TD0 1

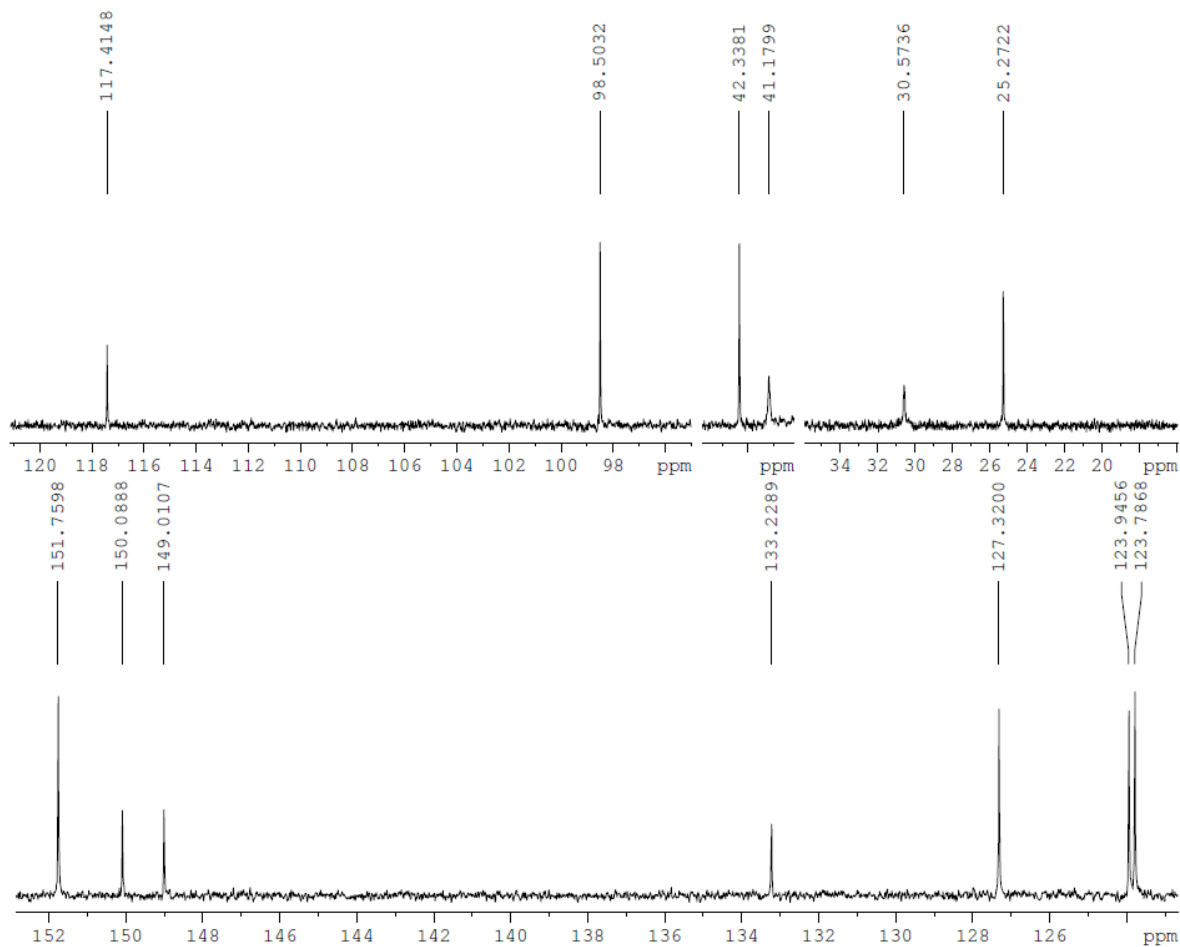
===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 13C
 P1 7.80 usec
 PL1 -4.00 dB
 SFO1 100.6278593 MHz

===== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 waltz16
 NUC2 1H
 PCPD2 80.00 usec
 PL2 -3.00 dB
 PL12 13.48 dB
 PL13 15.00 dB
 SFO2 400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
 SI 16384
 SF 100.6178573 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



Espectro 28: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do intermediário 83.



```

Current Data Parameters
NAME      sii107130739
EXPNO    11
PROCNO   1

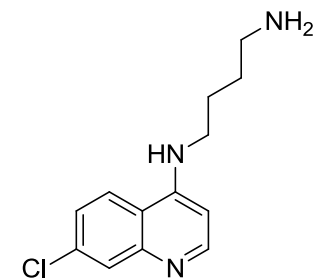
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20130716
Time     16.54
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
ID       32768
SOLVENT  DMSO
NS       512
DS       0
SWH      23980.814 Hz
FIDRES   0.731836 Hz
AQ       0.6832628 sec
RG       16384
DW       20.850 usec
DE       6.00 usec
TE       312.9 K
D1       1.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    0.89999998 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     13C
P1       7.80 usec
PL1      -4.00 dB
SF01     100.6278593 MHz

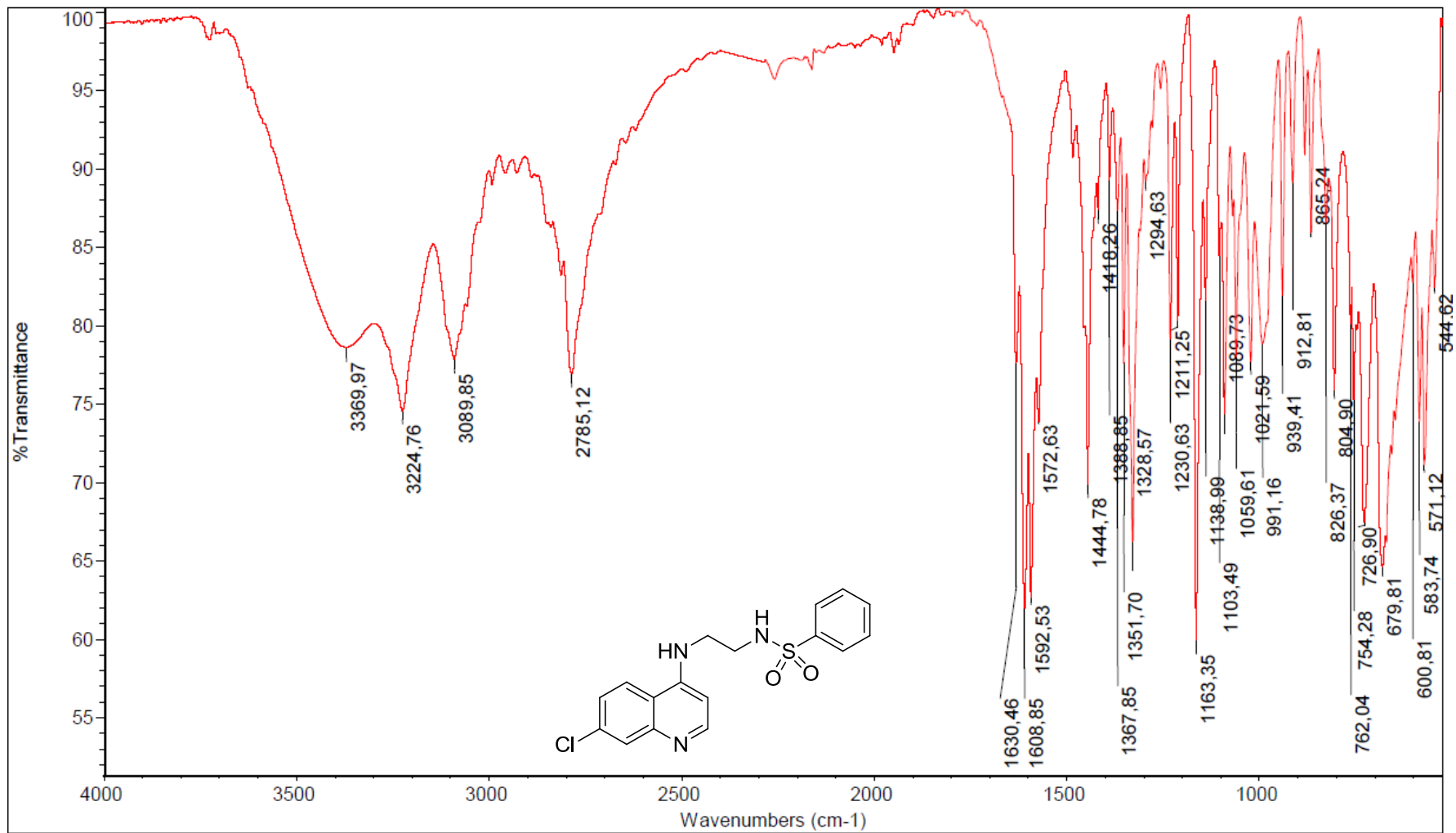
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    80.00 usec
PL2      -3.00 dB
PL12     13.48 dB
PL13     15.00 dB
SF02     400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI       16384
SF       100.6178573 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

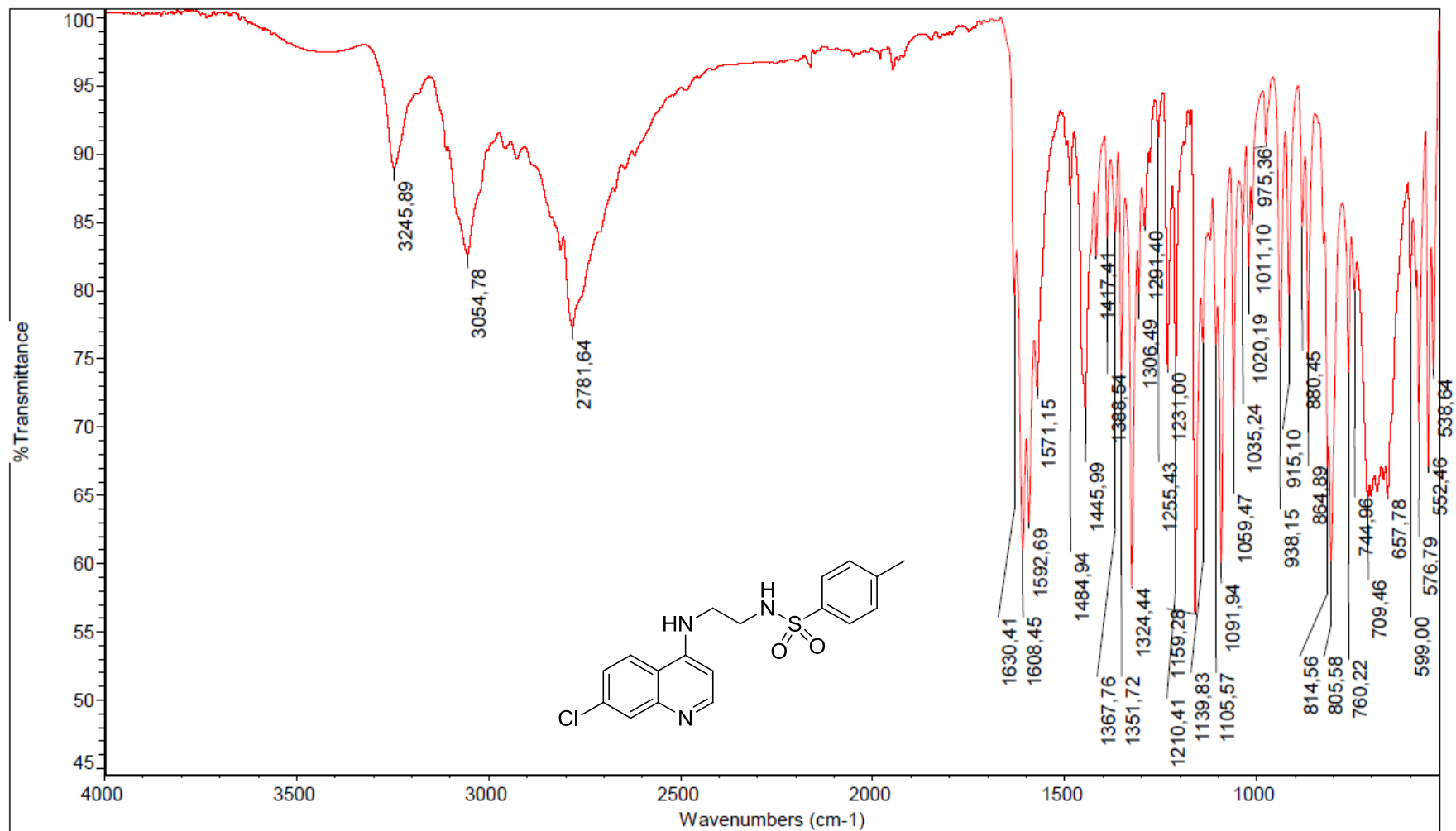
```



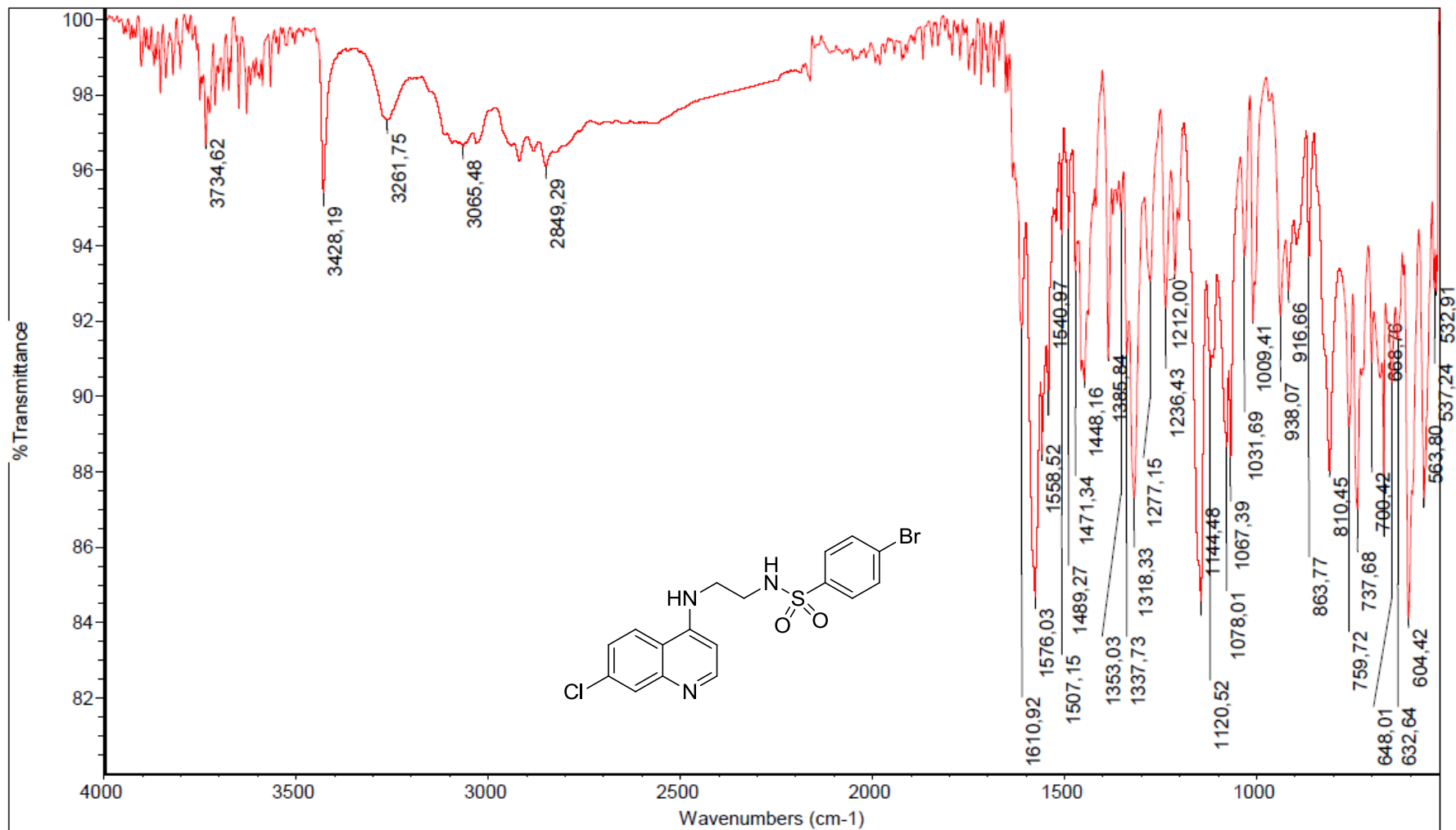
Espectro 29: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do intermediário **83**.



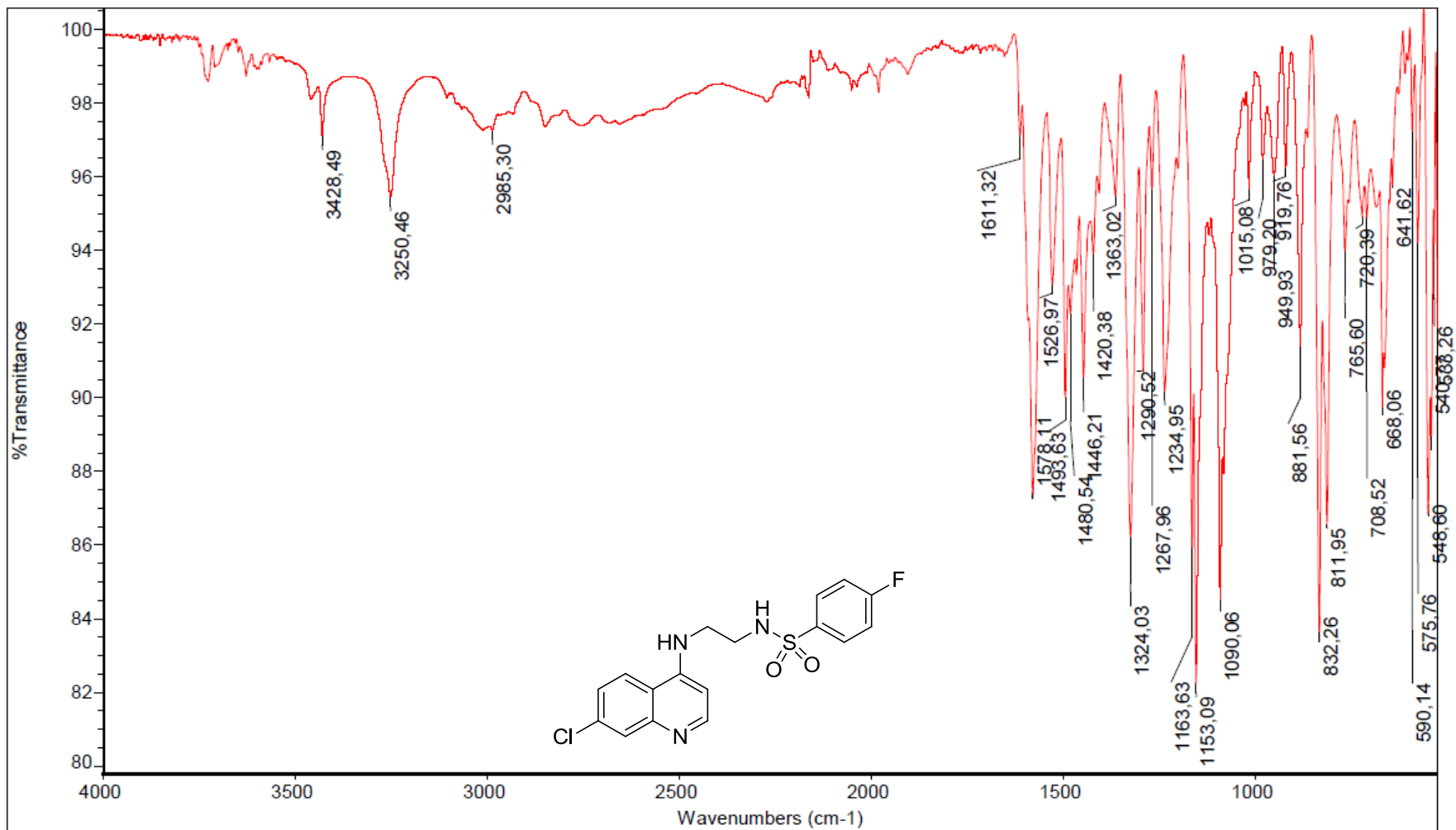
Espectro 30: Espectro de Infravermelho do derivado **84**.



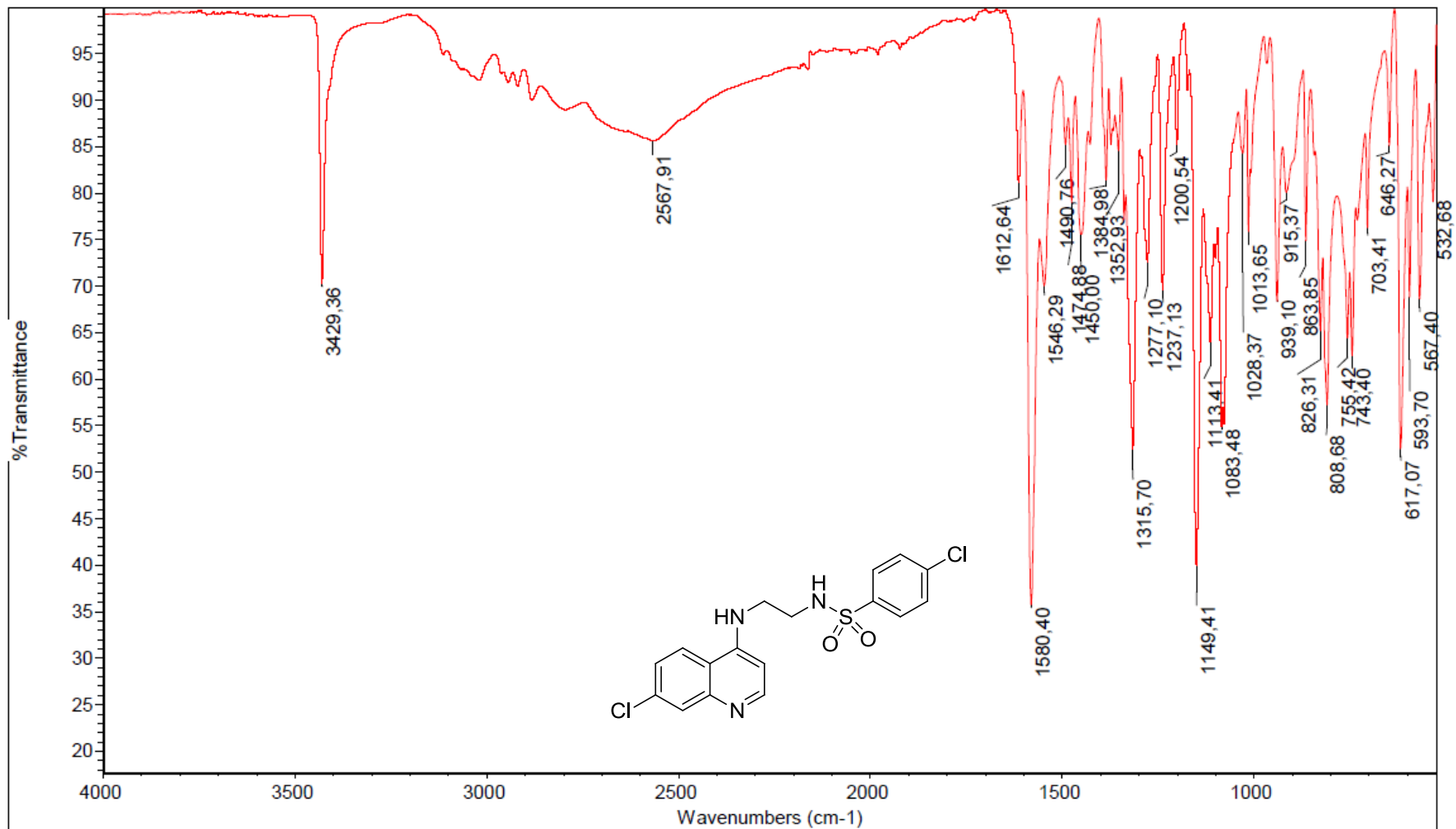
Espectro 31: Espectro de Infravermelho do derivado **85**.



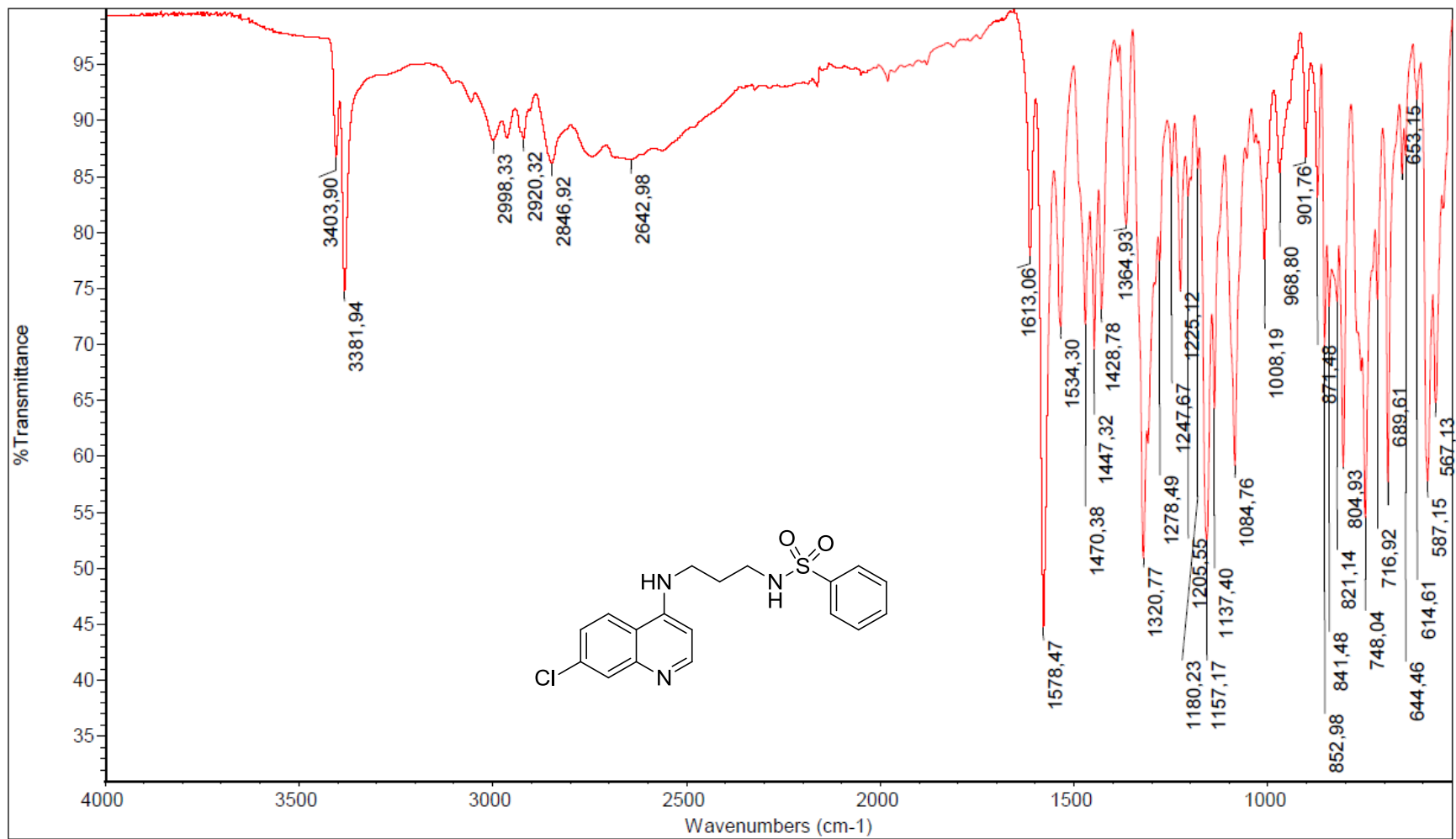
Espectro 32: Espectro de Infravermelho do derivado **86**.



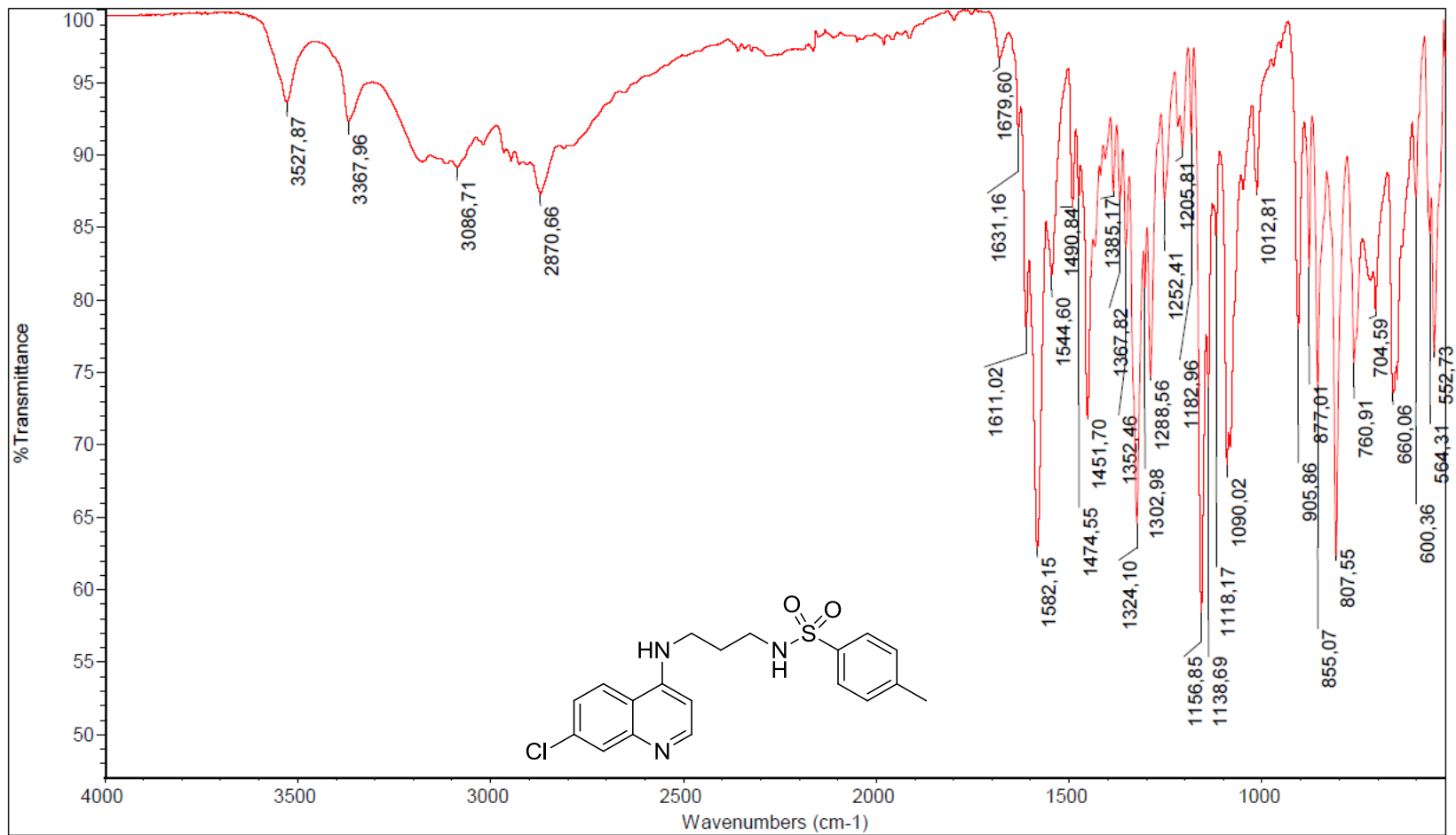
Espectro 33: Espectro de Infravermelho do derivado **87**.



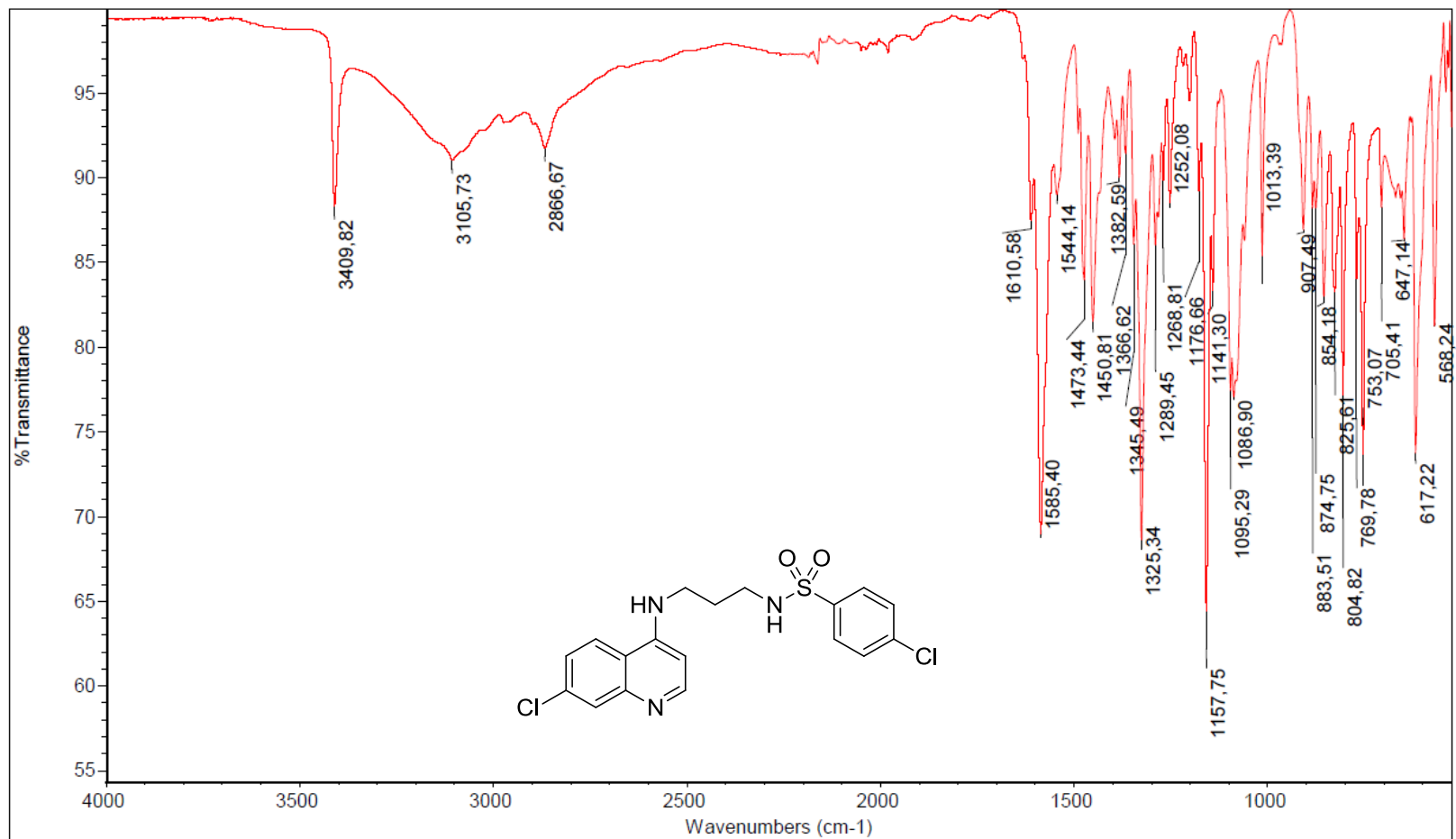
Espectro 34: Espectro de Infravermelho do derivado **88**.



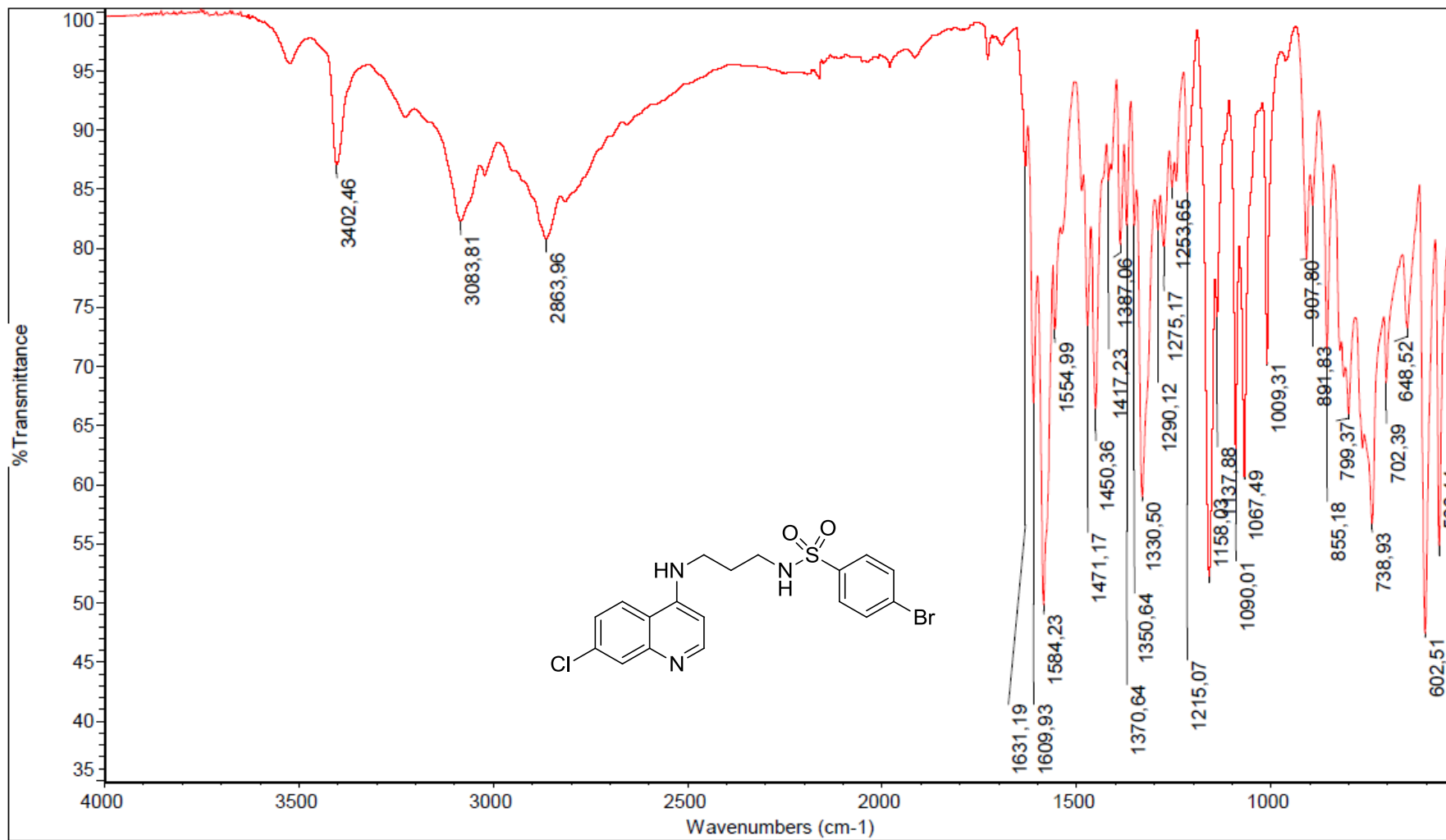
Espectro 35: Espectro de Infravermelho do derivado **89**.



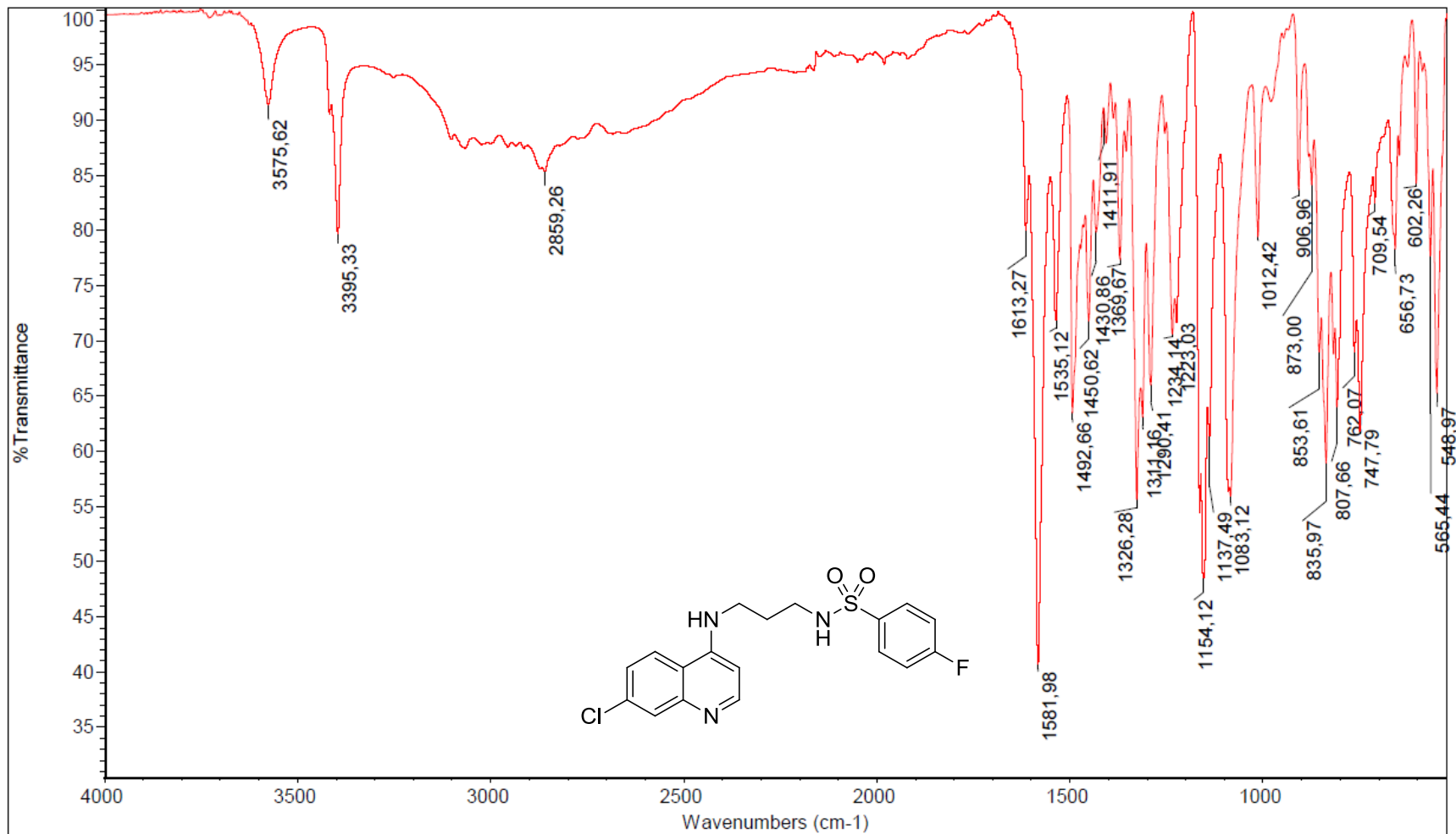
Espectro 36: Espectro de Infravermelho do derivado **90**.



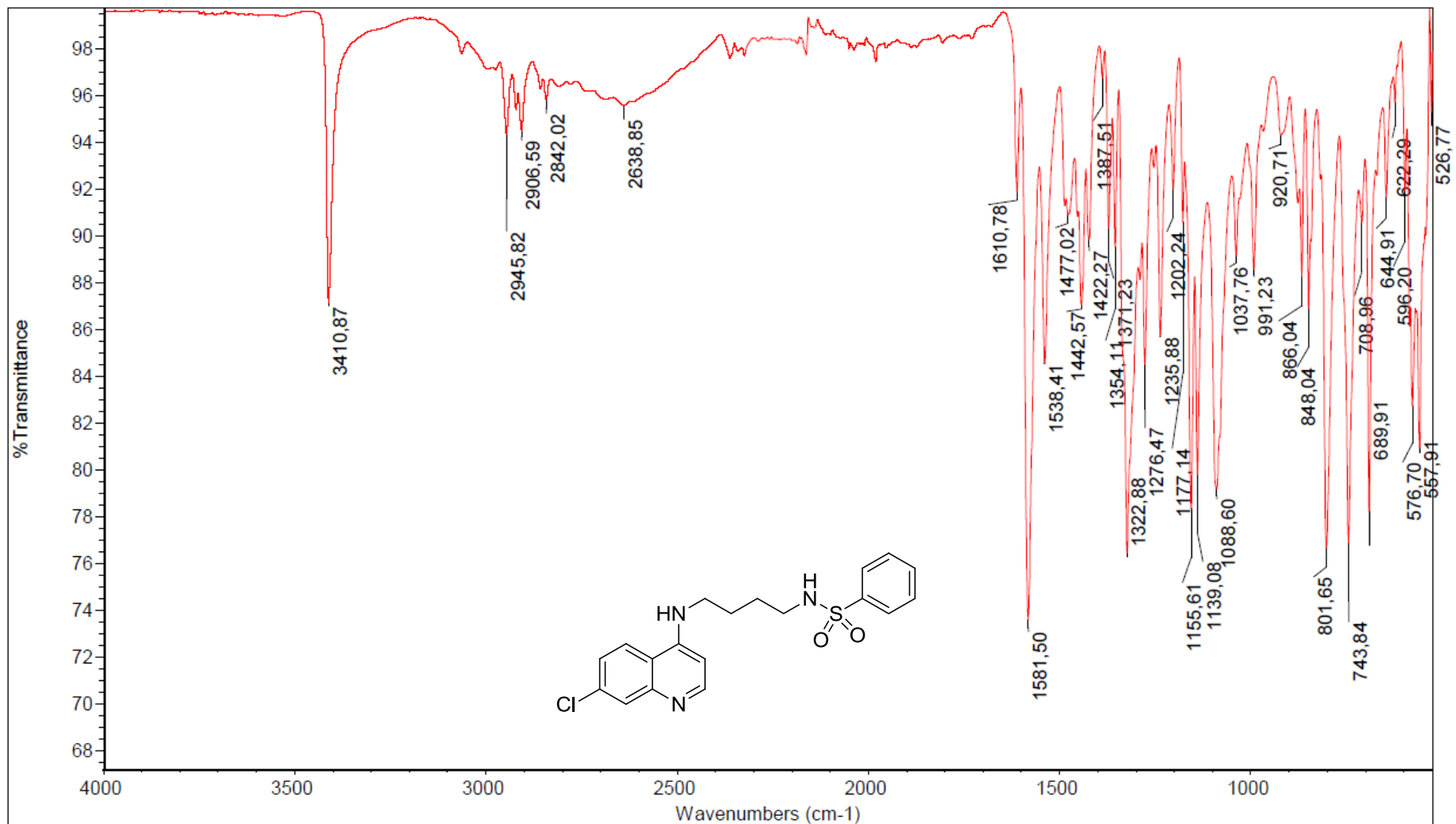
Espectro 37: Espectro de Infravermelho do derivado **91**.



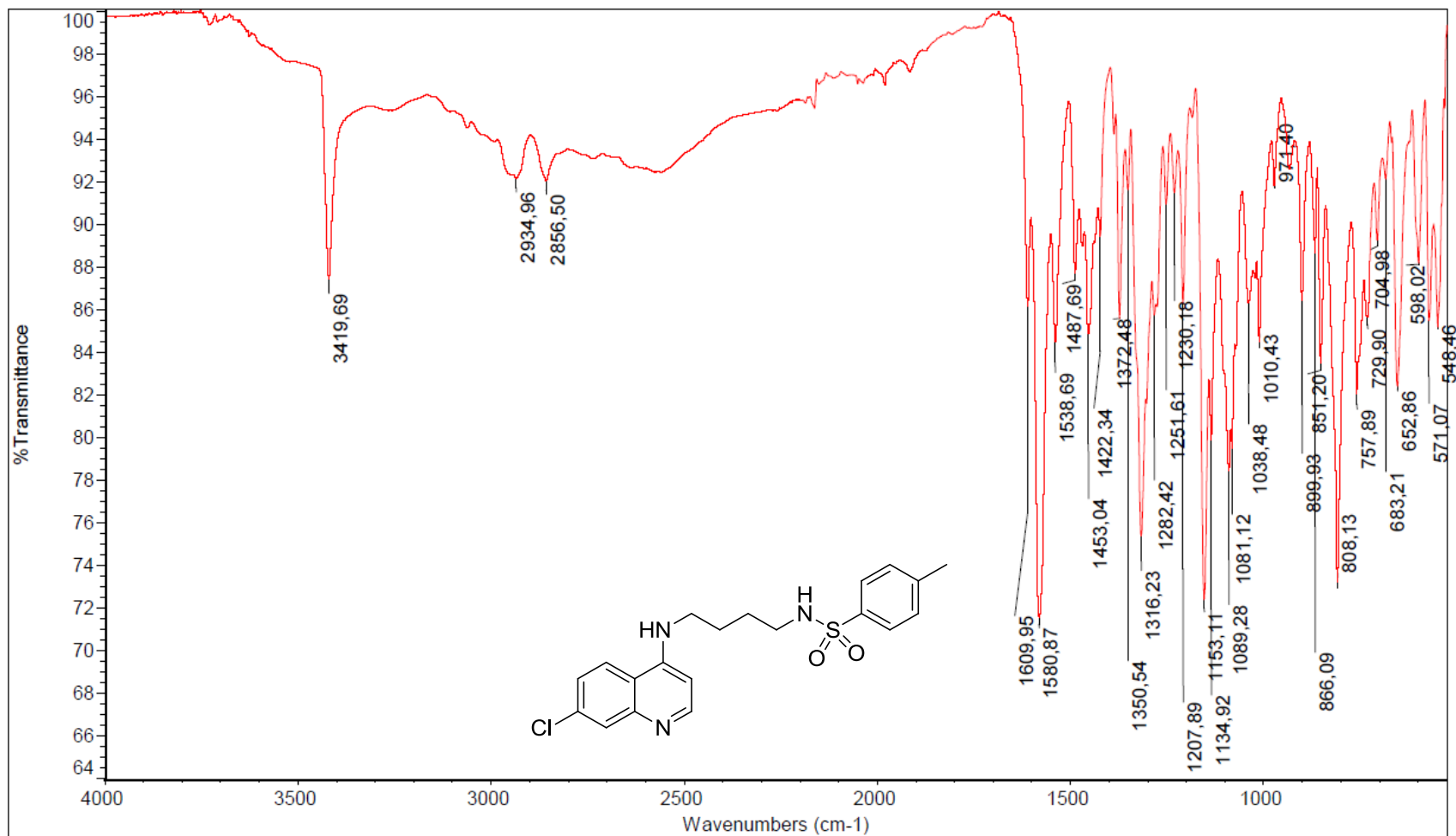
Espectro 38: Espectro de Infravermelho do derivado **92**.



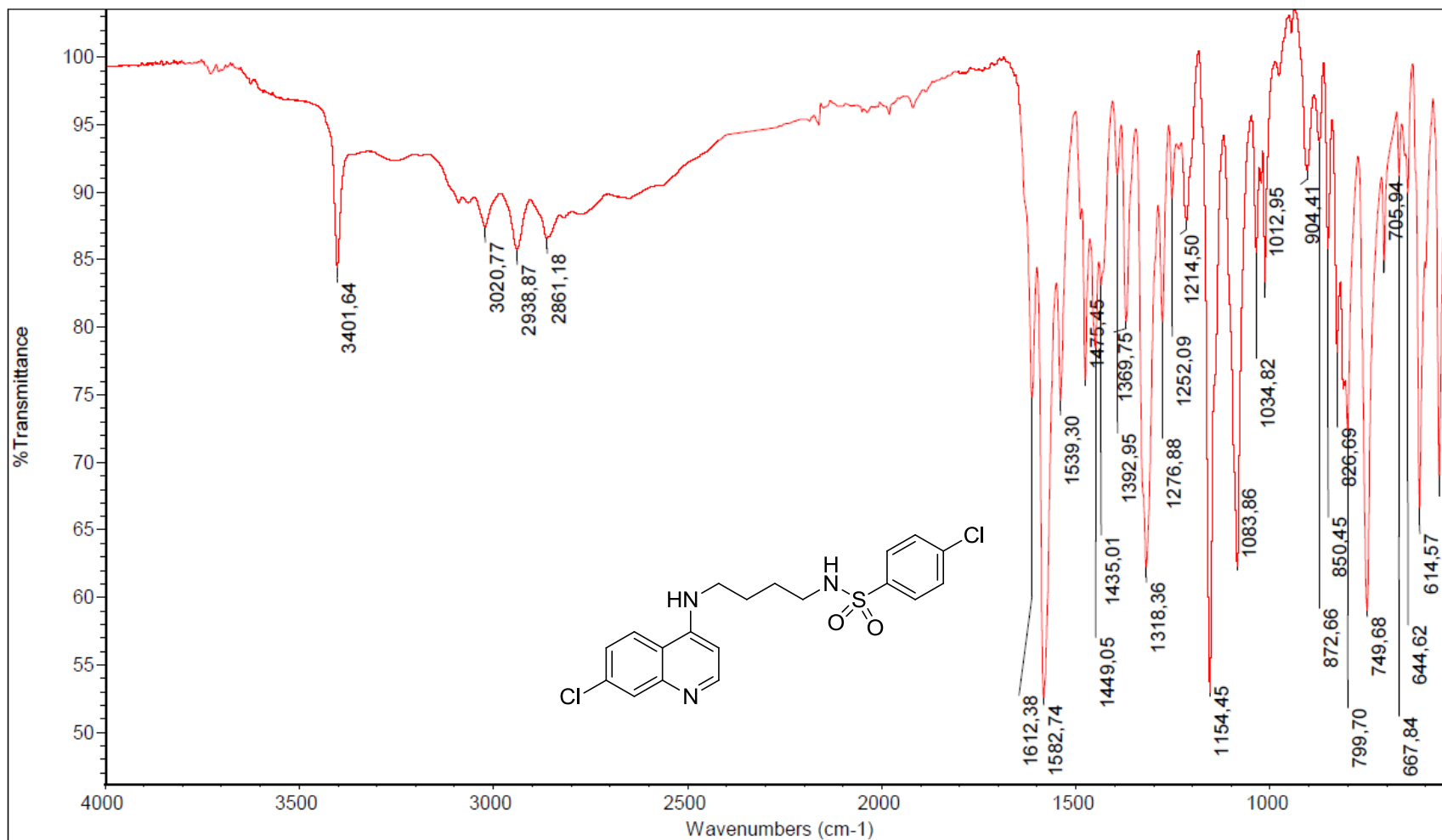
Espectro 39: Espectro de Infravermelho do derivado **93**.



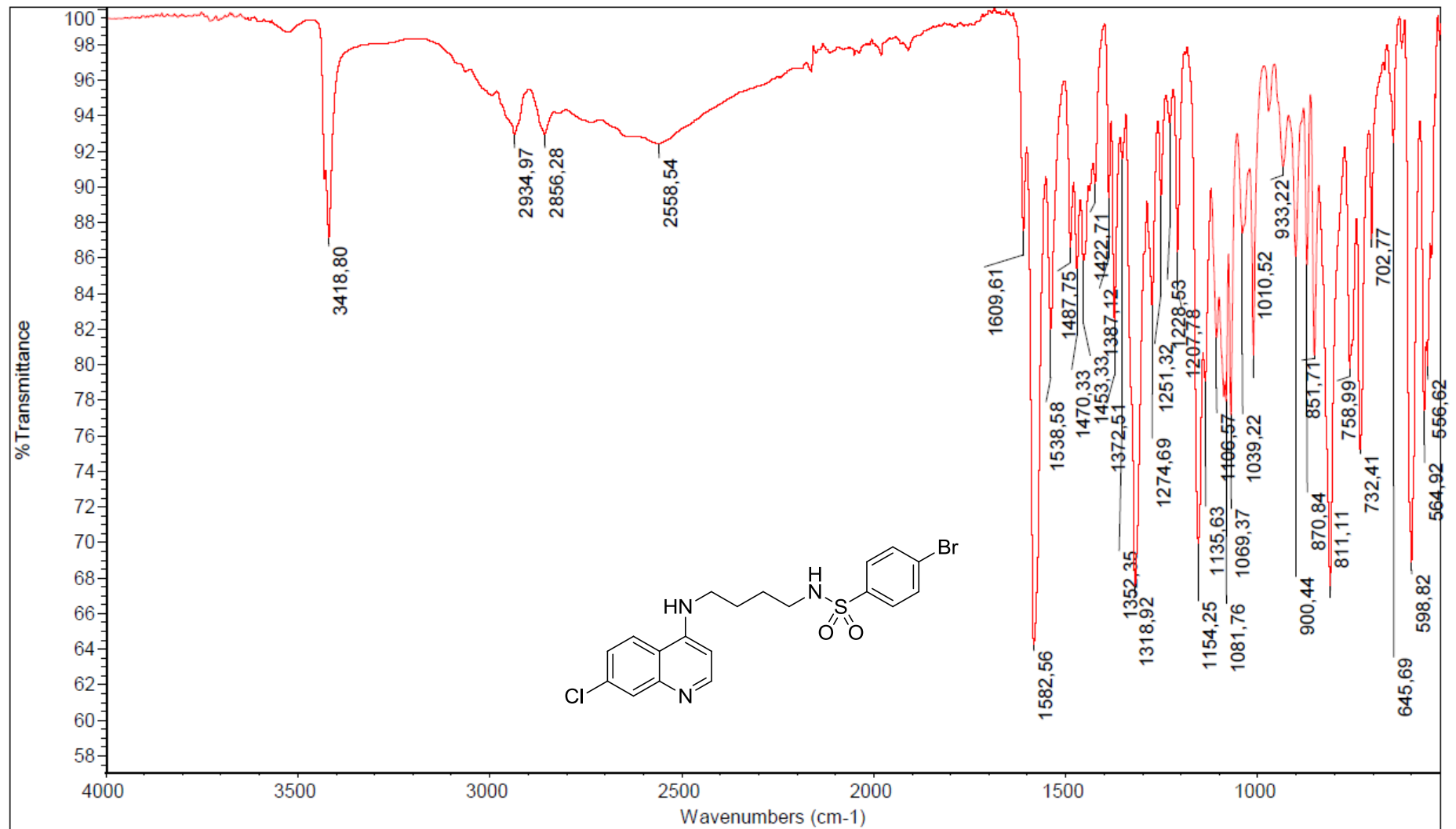
Espectro 40: Espectro de Infravermelho do derivado **94**.



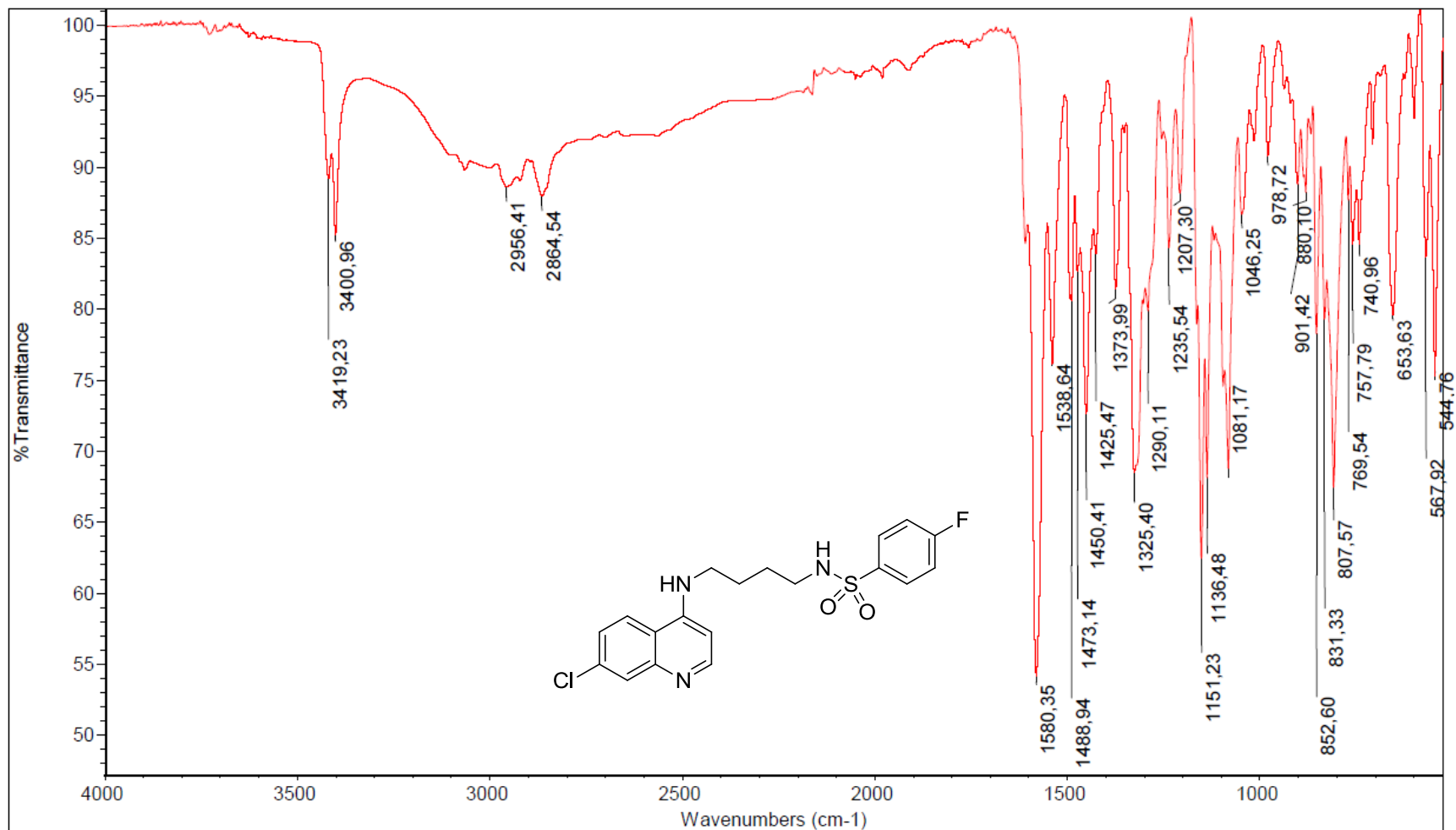
Espectro 41: Espectro de Infravermelho do derivado **95**.



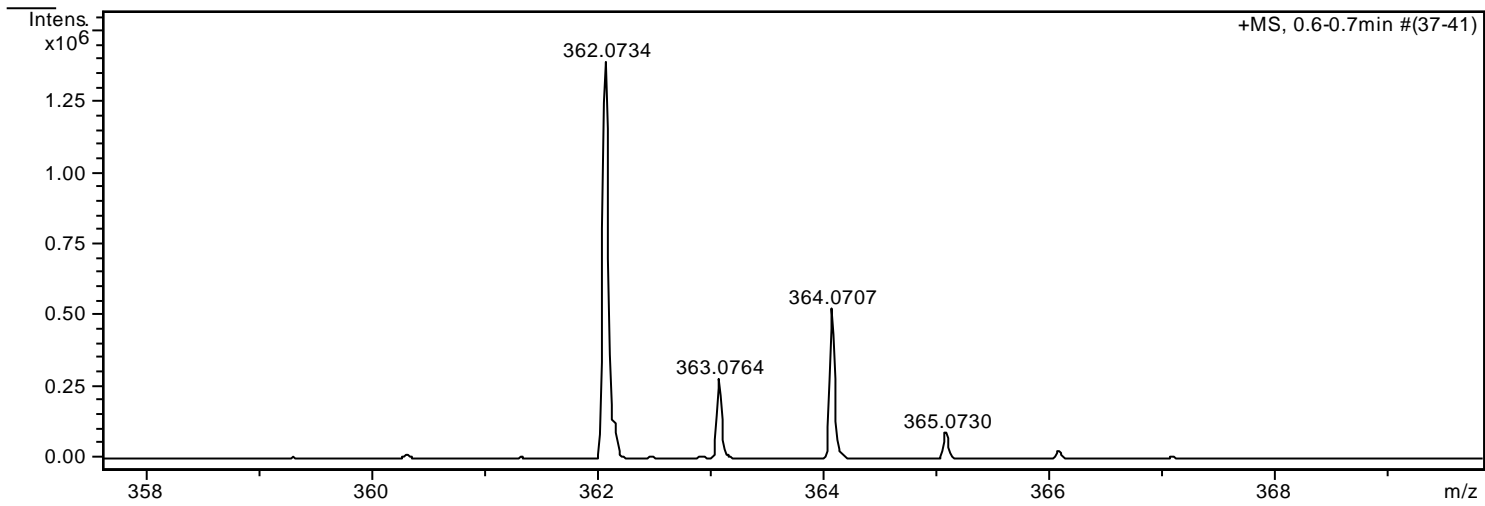
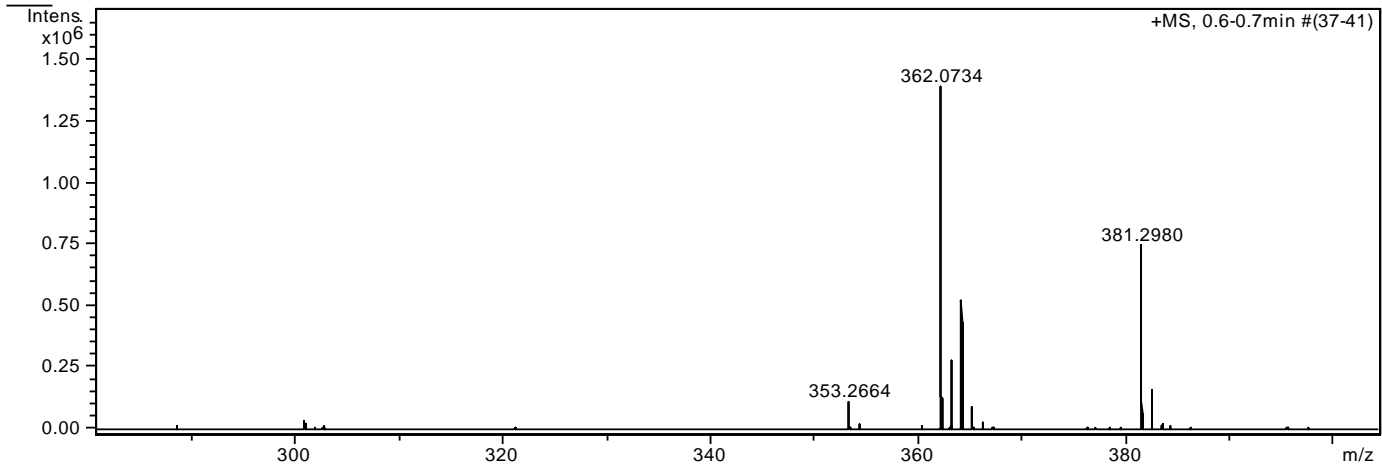
Espectro 42: Espectro de Infravermelho do derivado **96**.



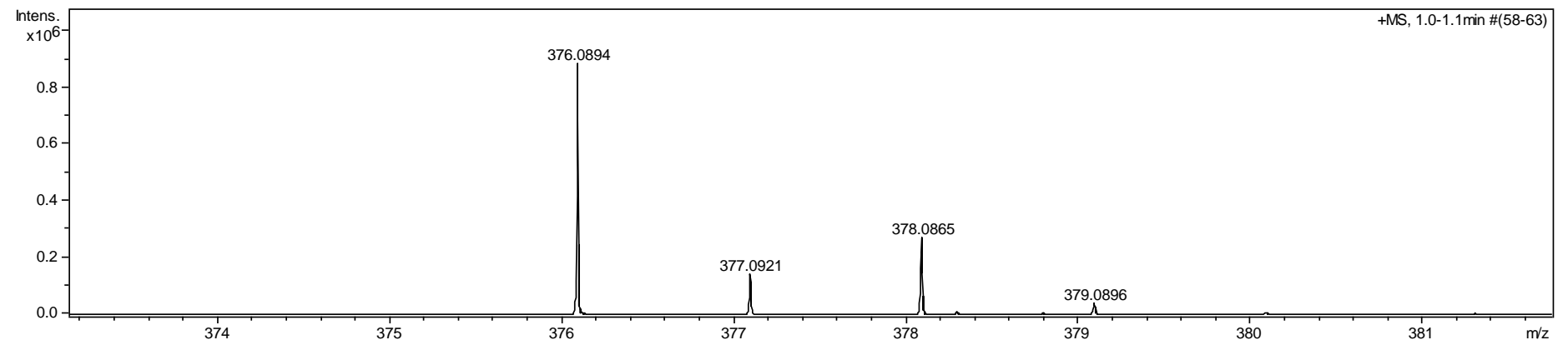
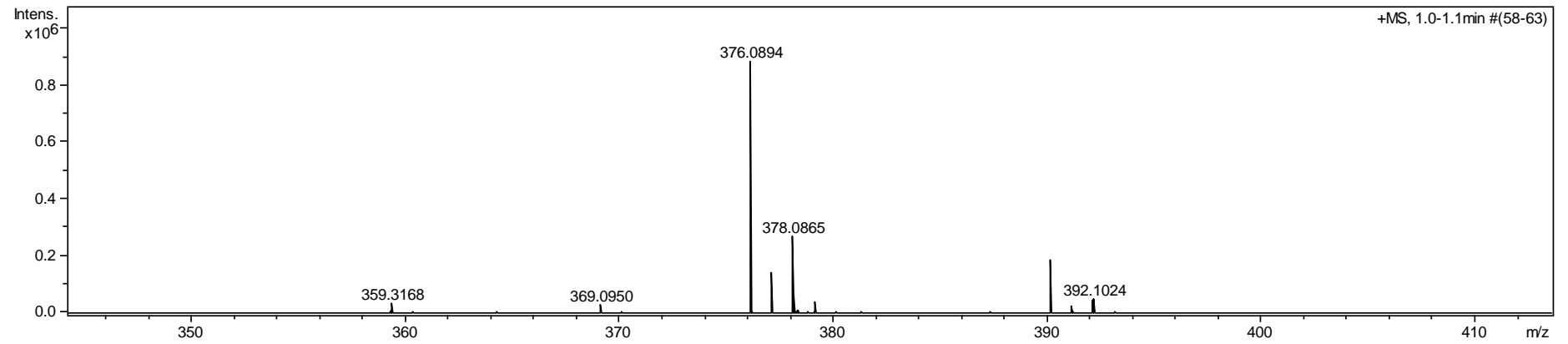
Espectro 43: Espectro de Infravermelho do derivado **97**.



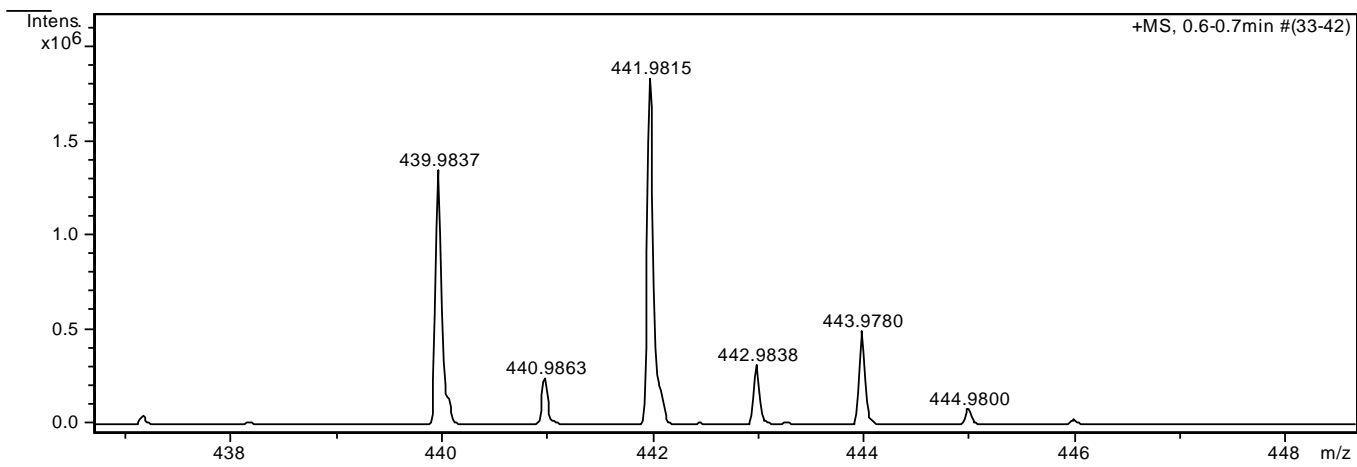
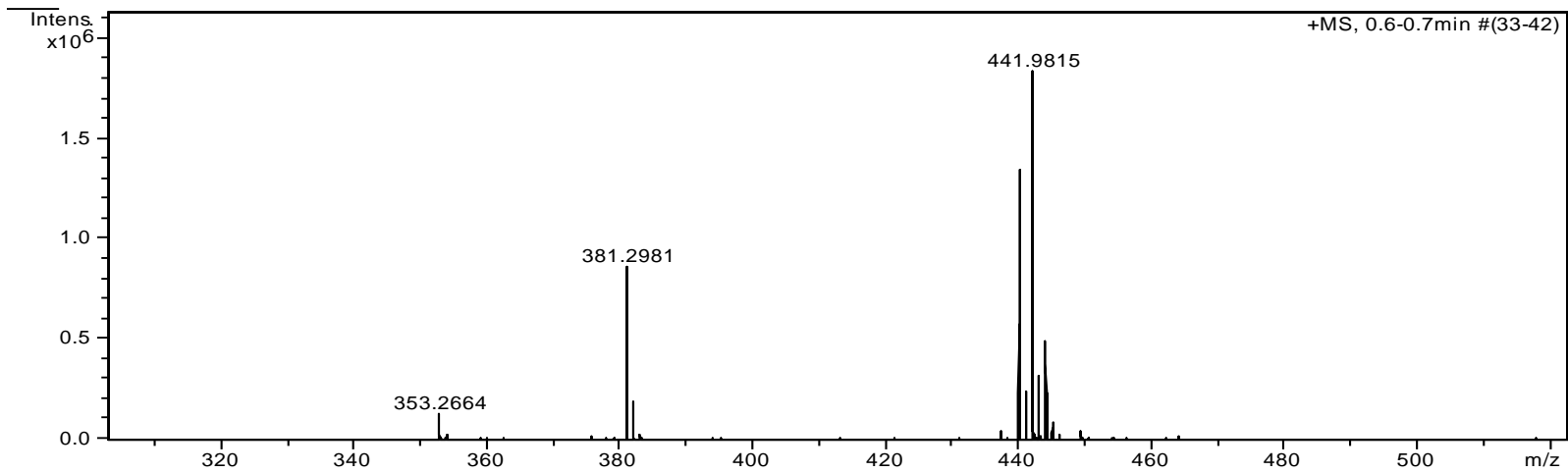
Espectro 44: Espectro de Infravermelho do derivado **98**.



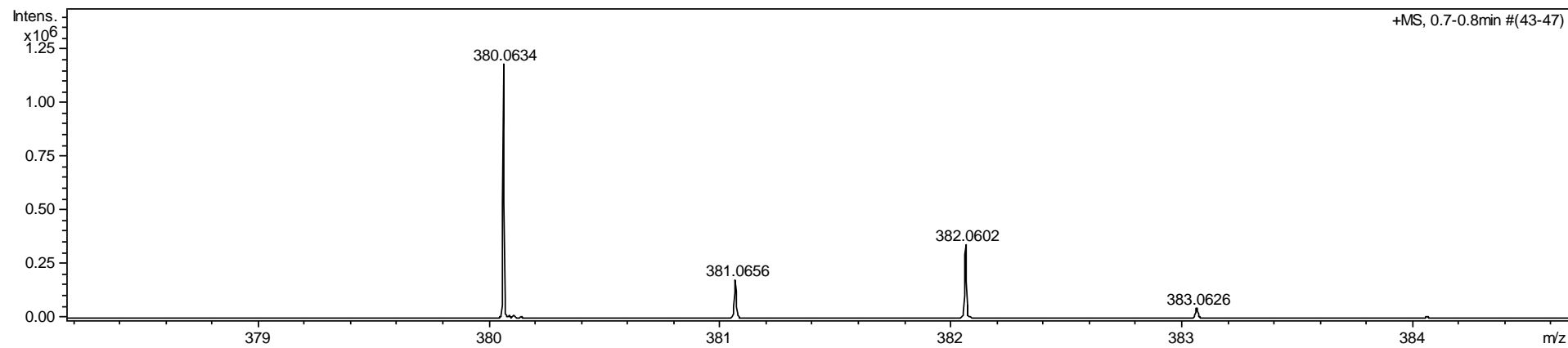
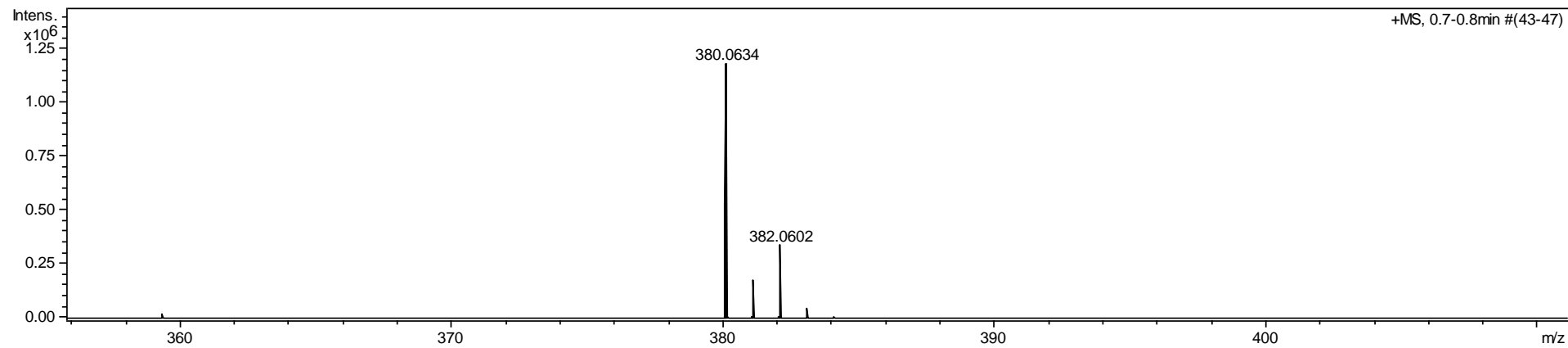
Espectro 45: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **84**.



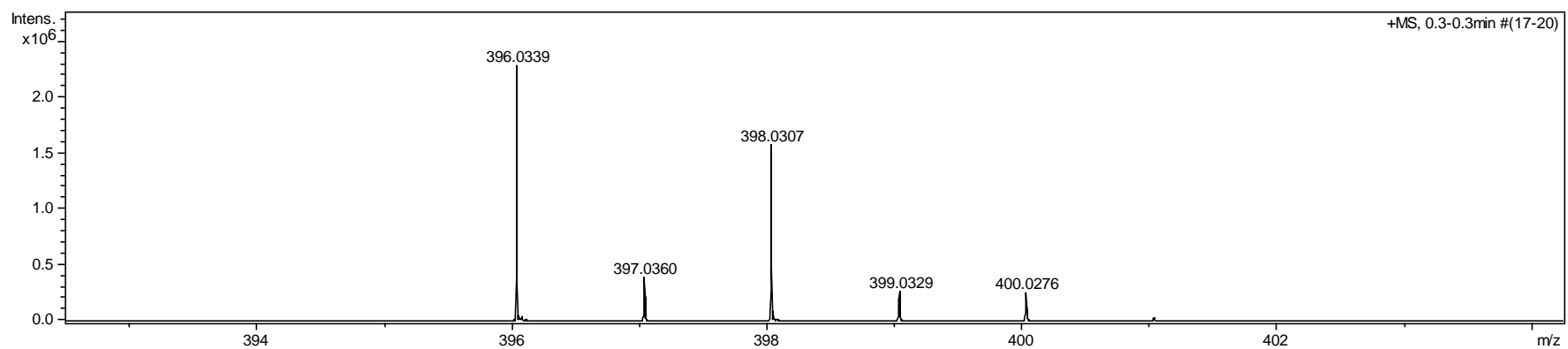
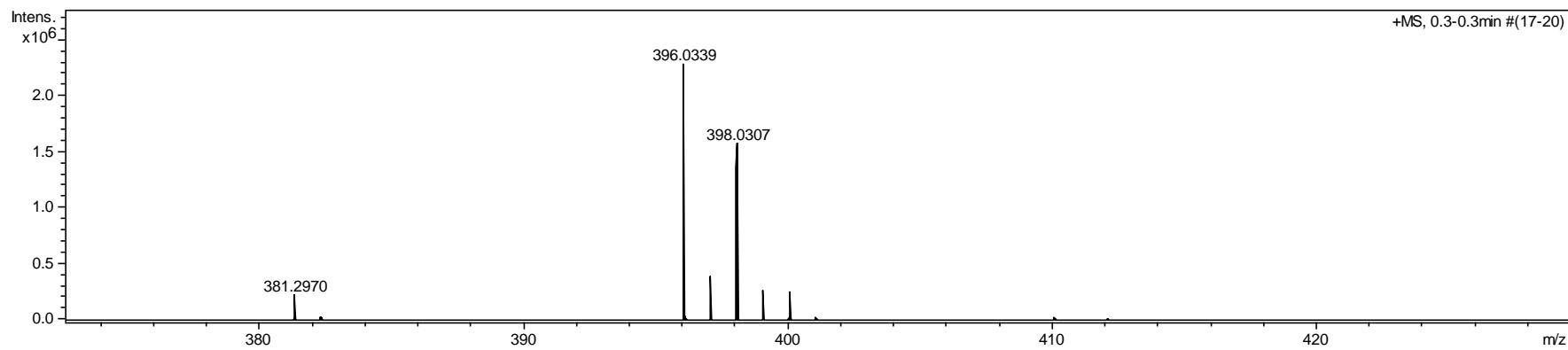
Espectro 46: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **85**.



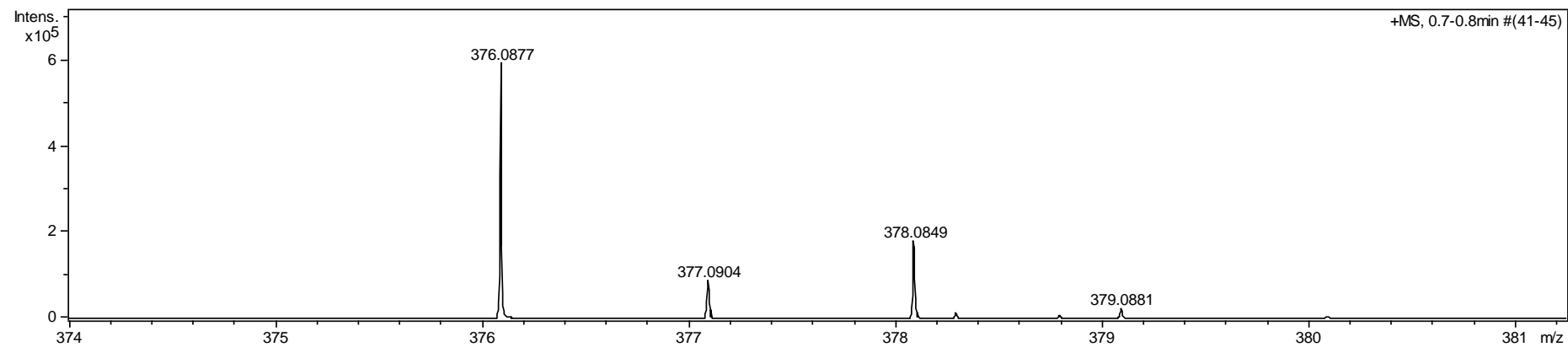
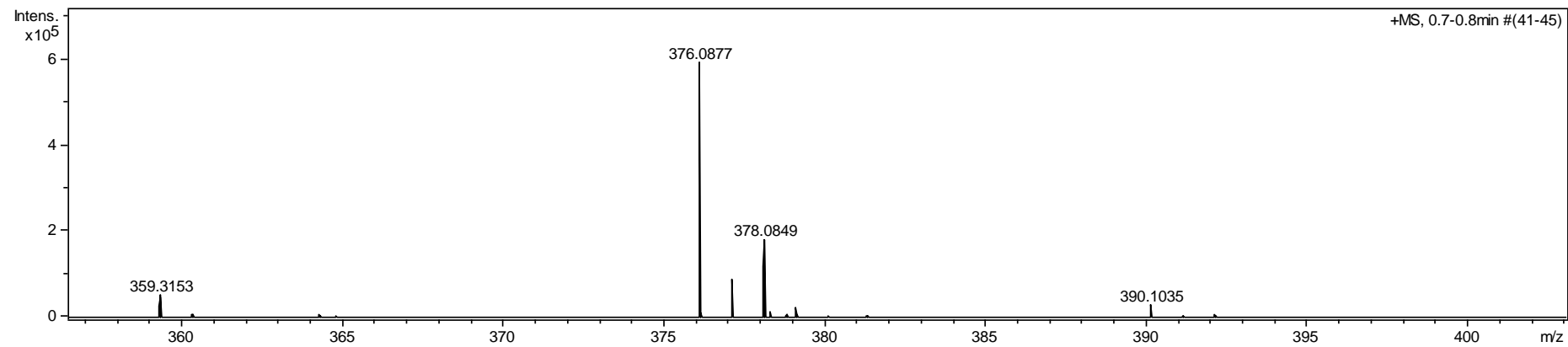
Espectro 47: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **86**.



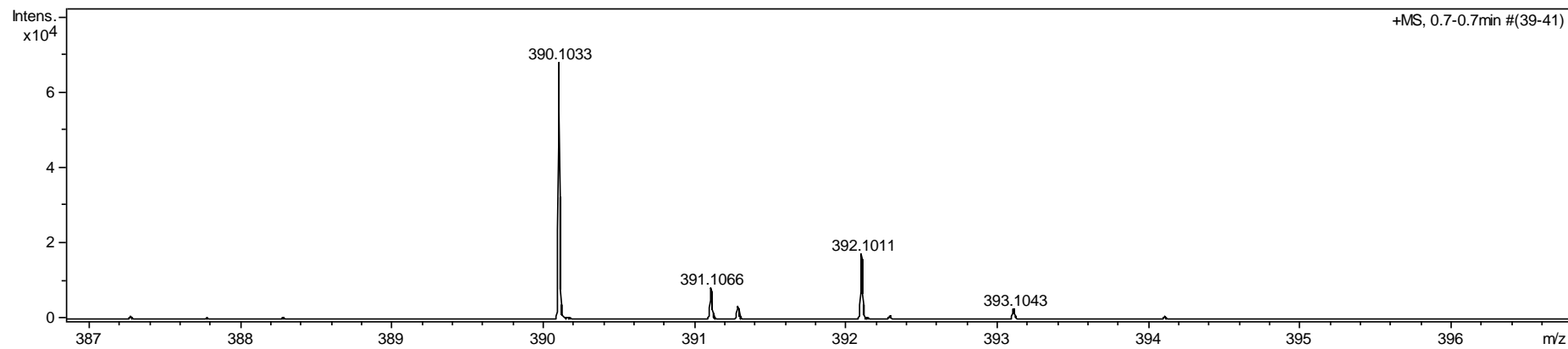
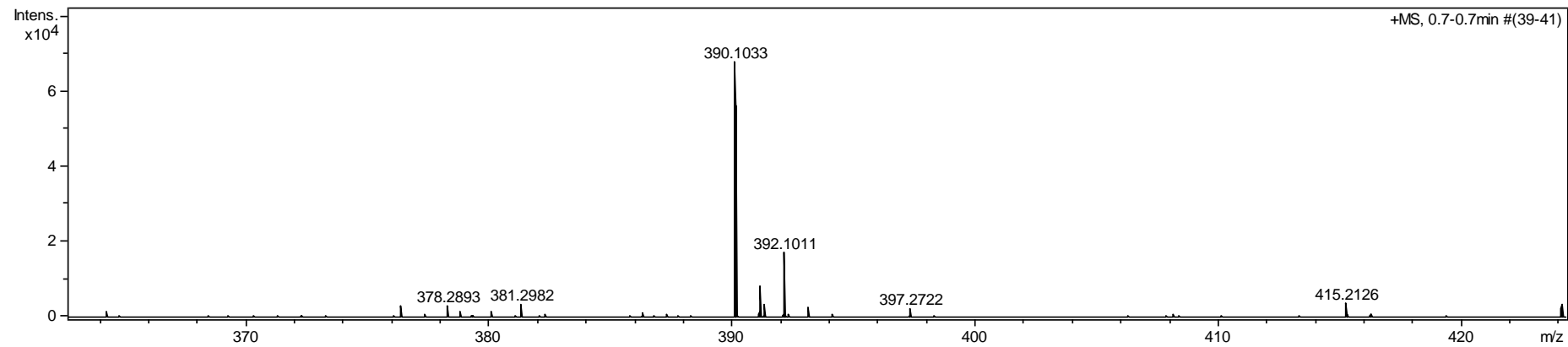
Espectro 48: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **87**.



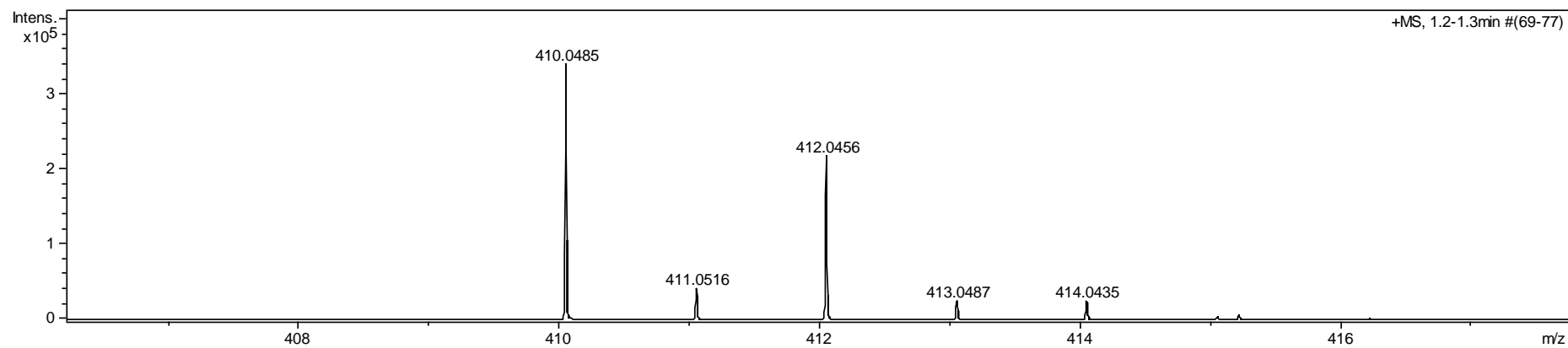
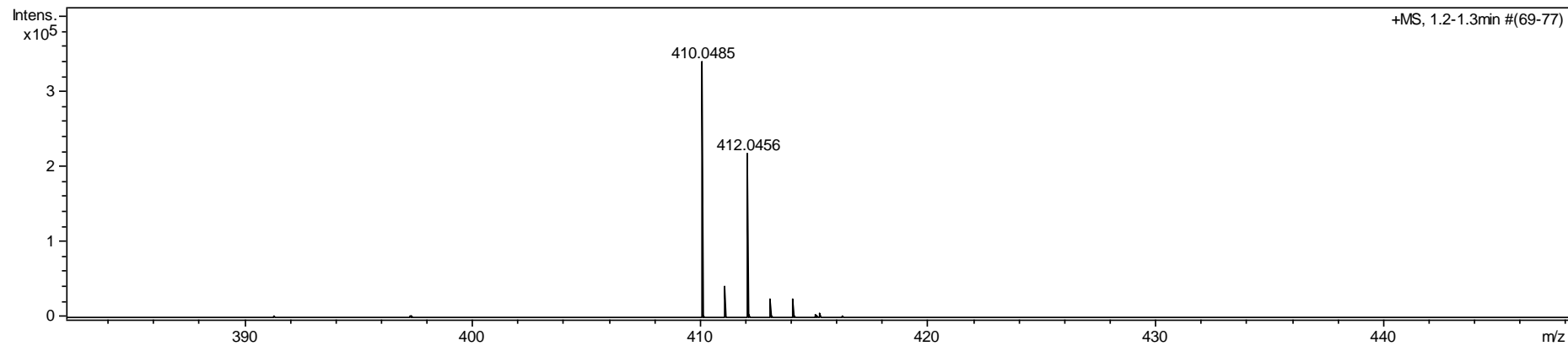
Espectro 49: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **88**.



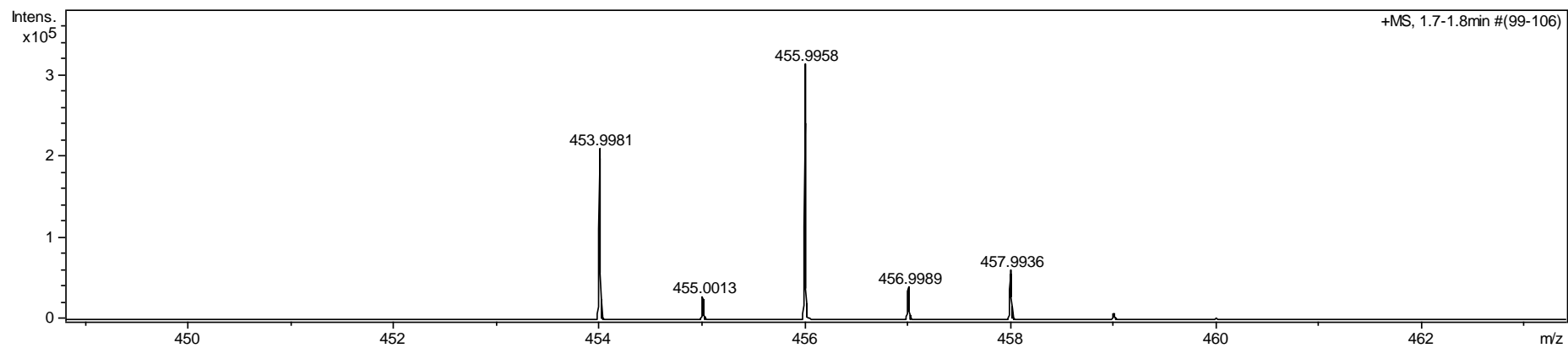
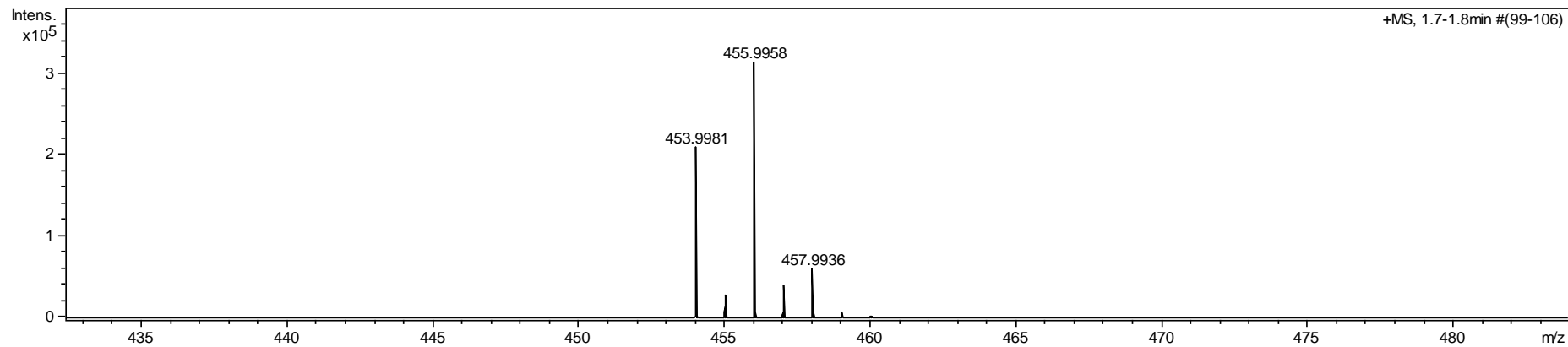
Espectro 50: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **89**.



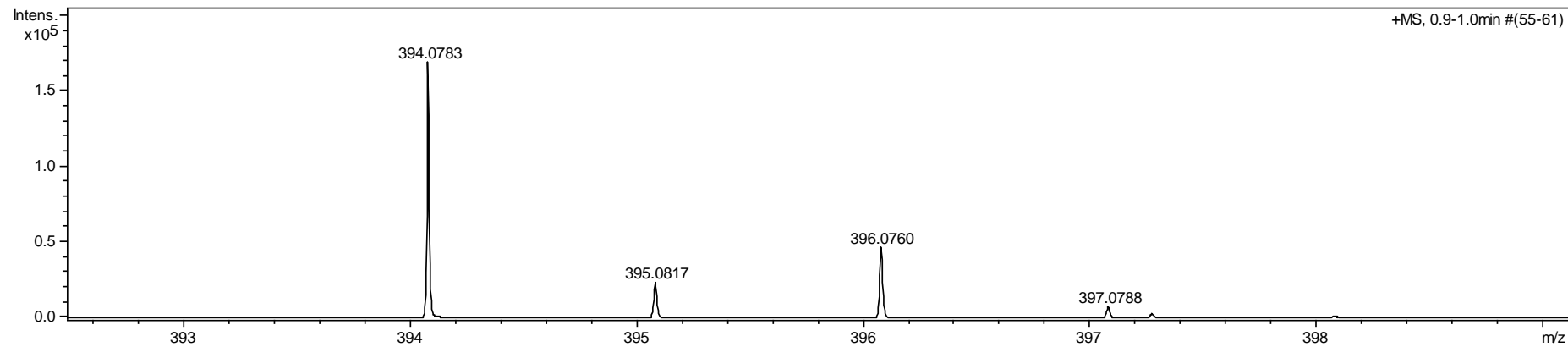
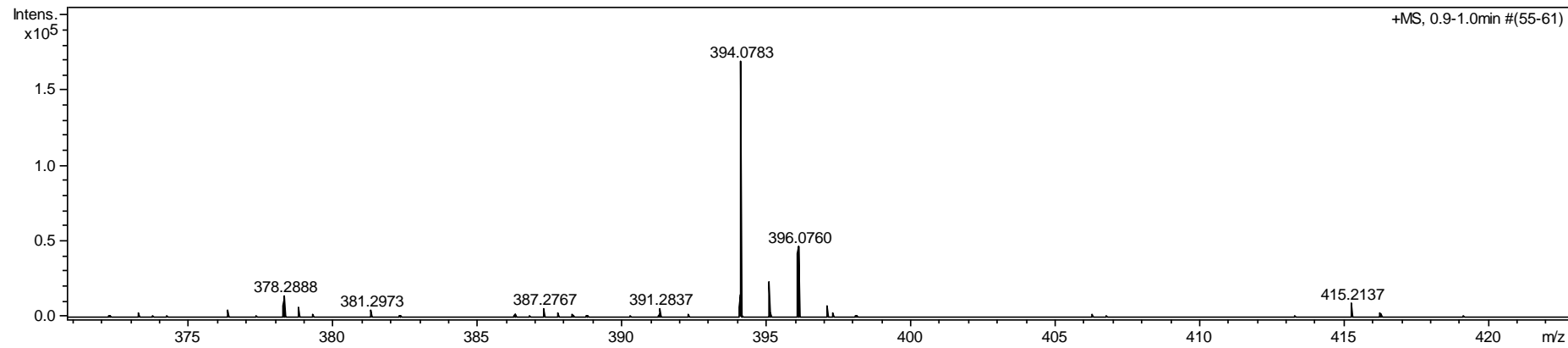
Espectro 51: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **90**.



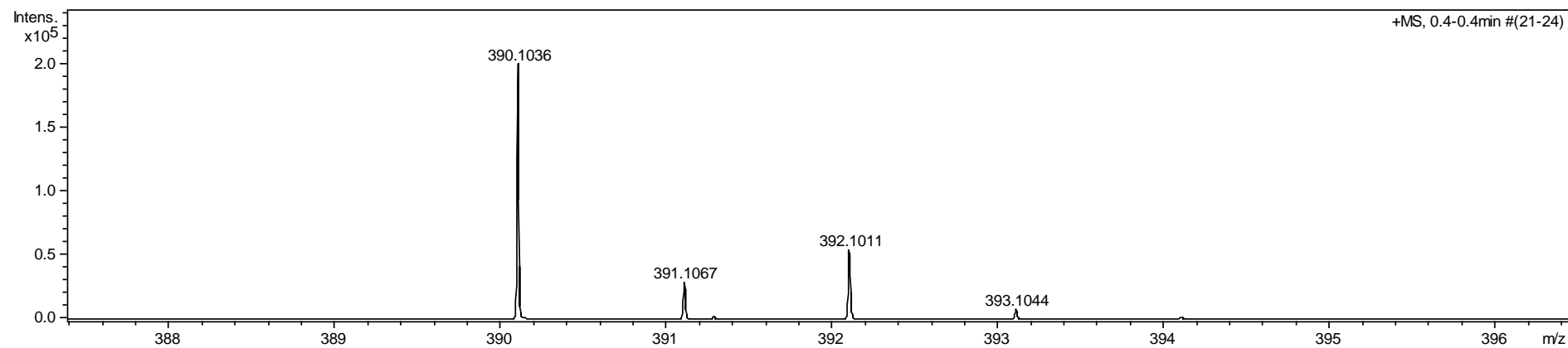
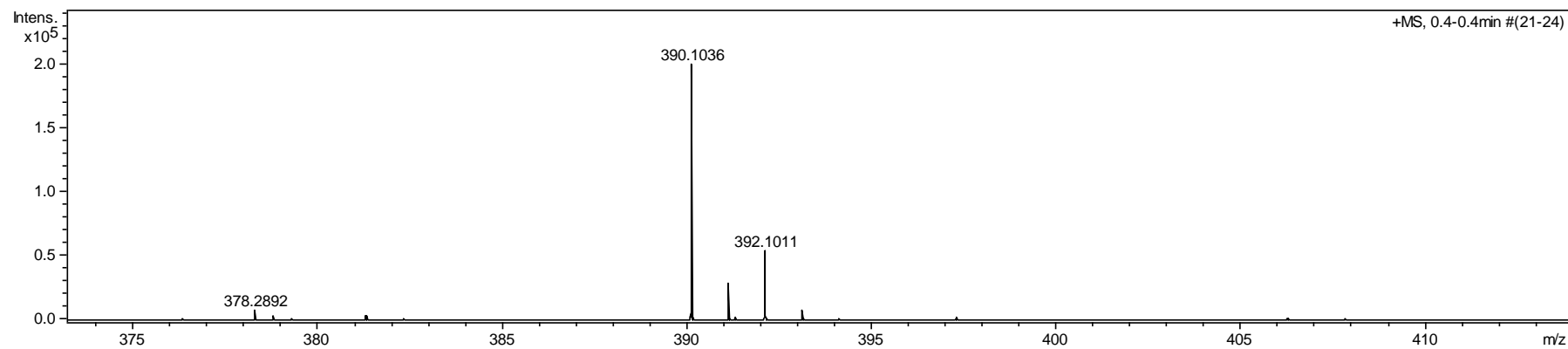
Espectro 52: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **91**.



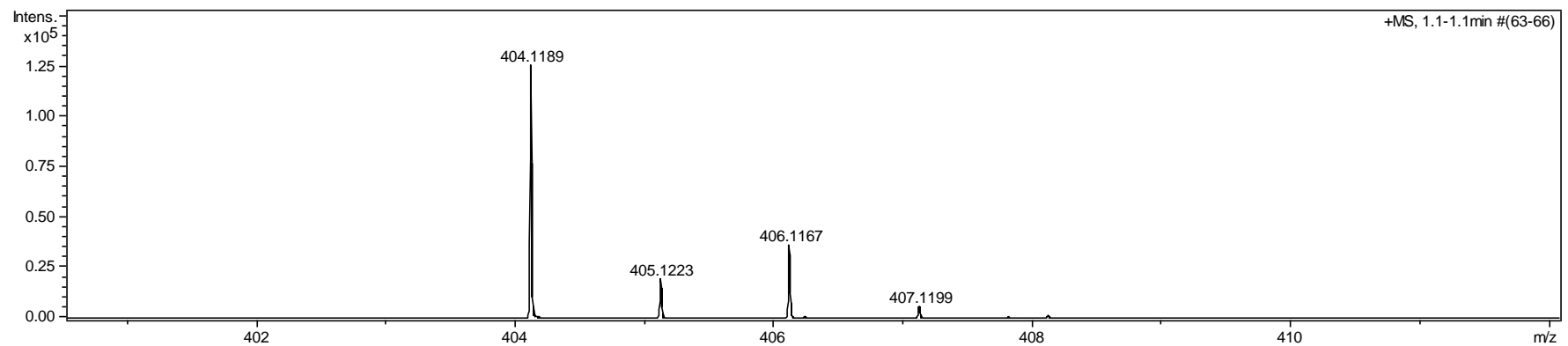
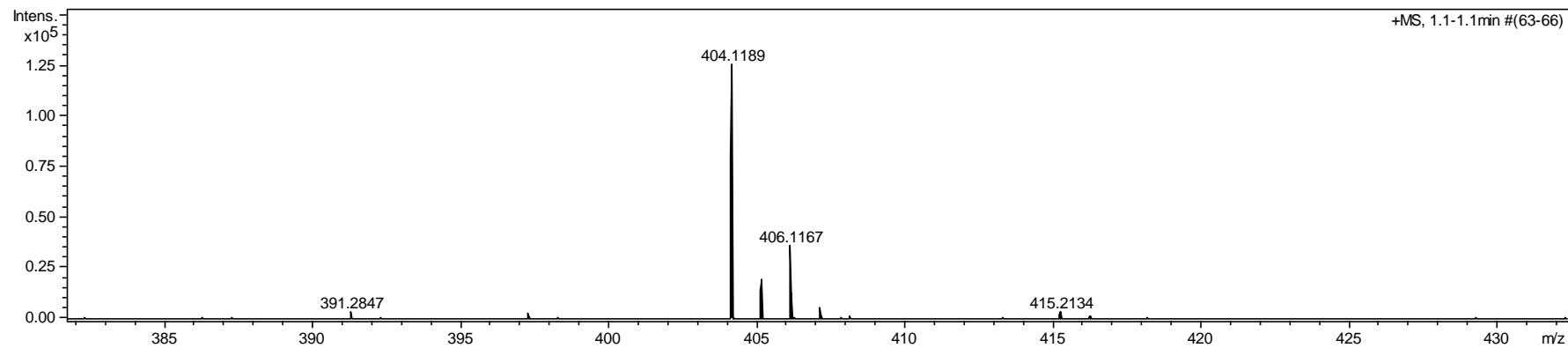
Espectro 53: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **92**.



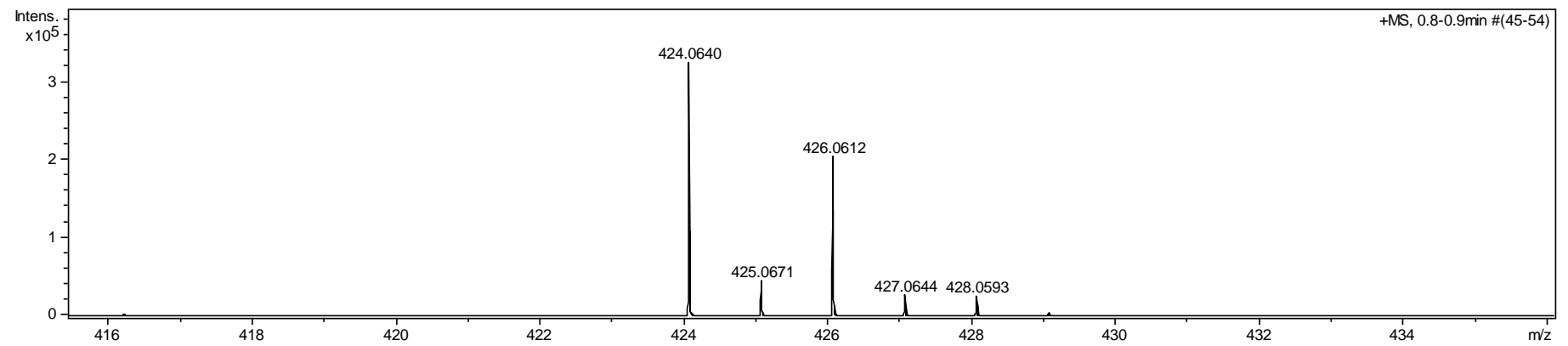
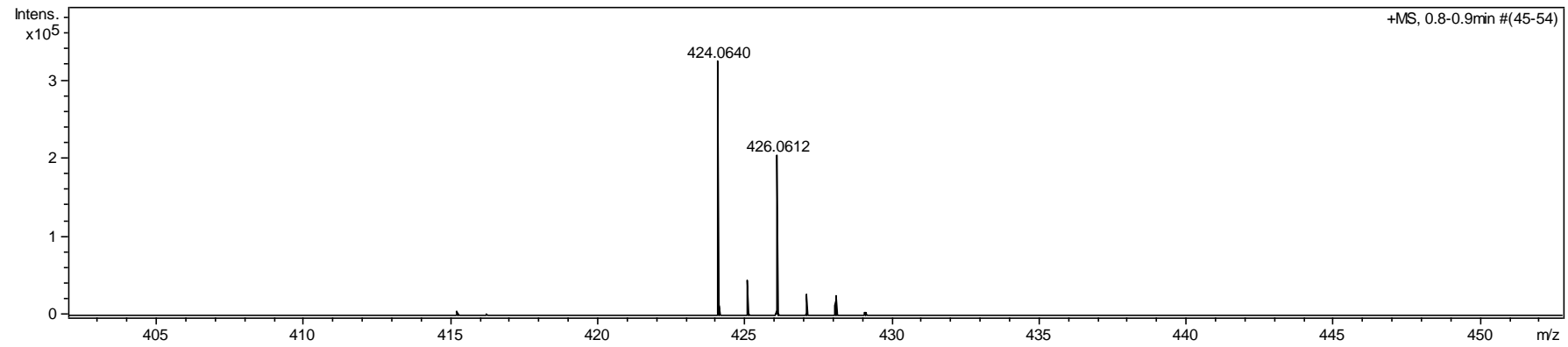
Espectro 54: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **93**.



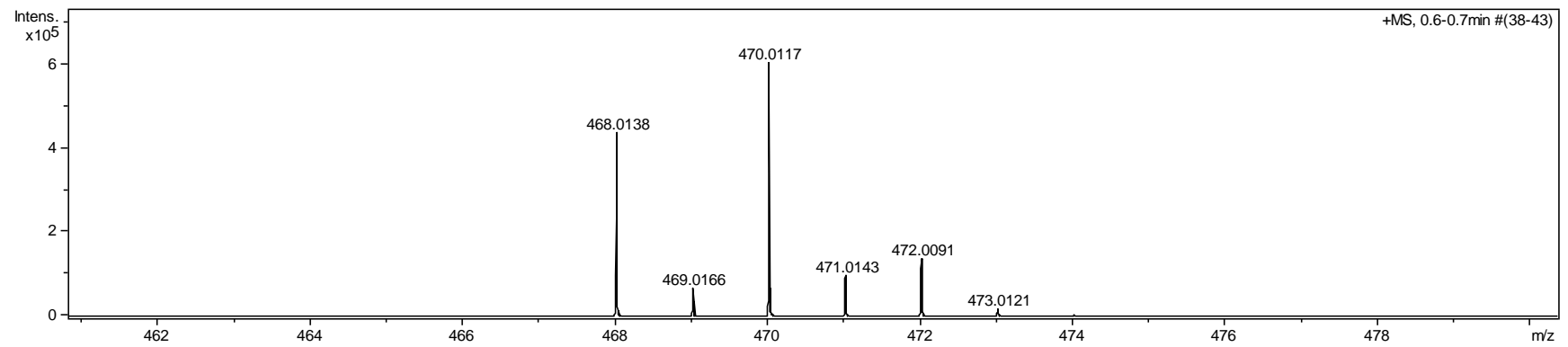
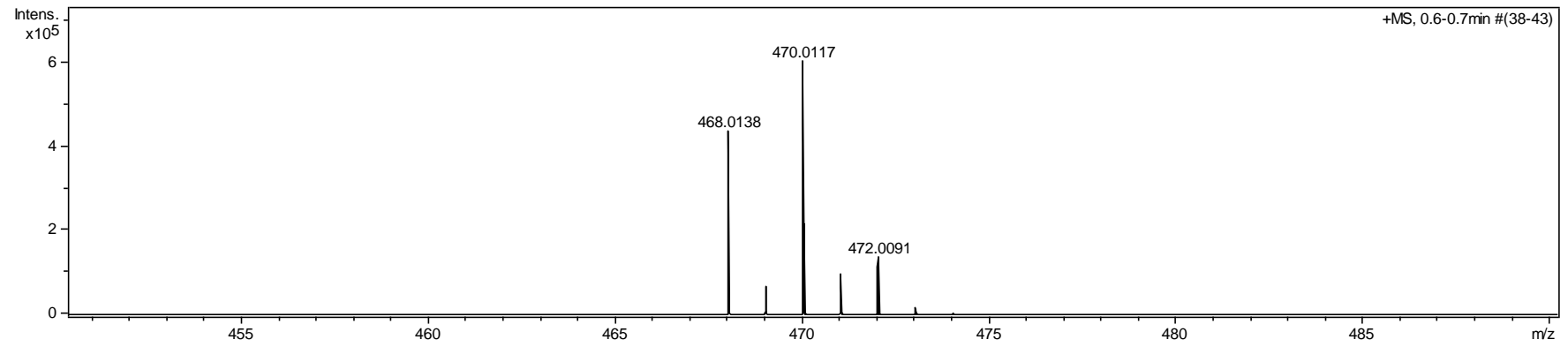
Espectro 55: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **94**.



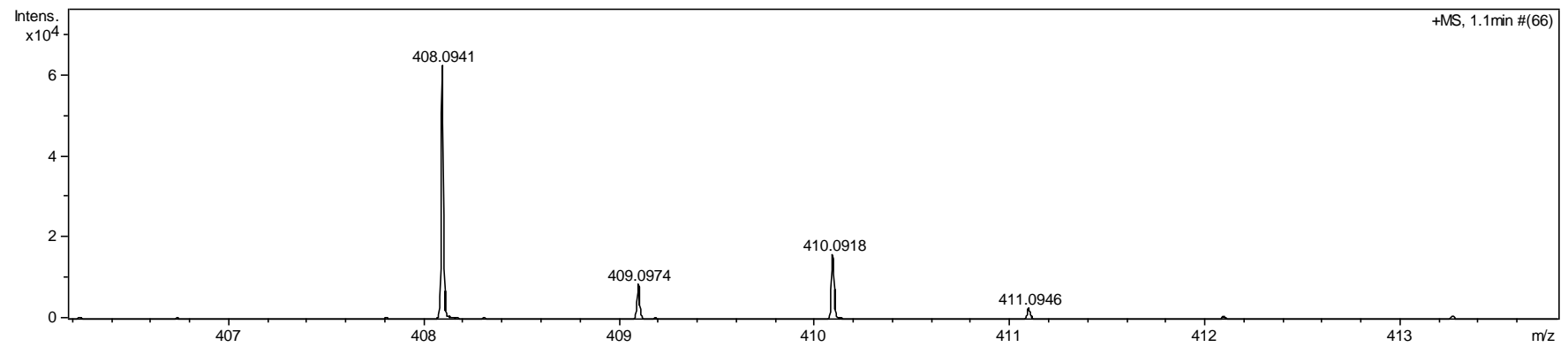
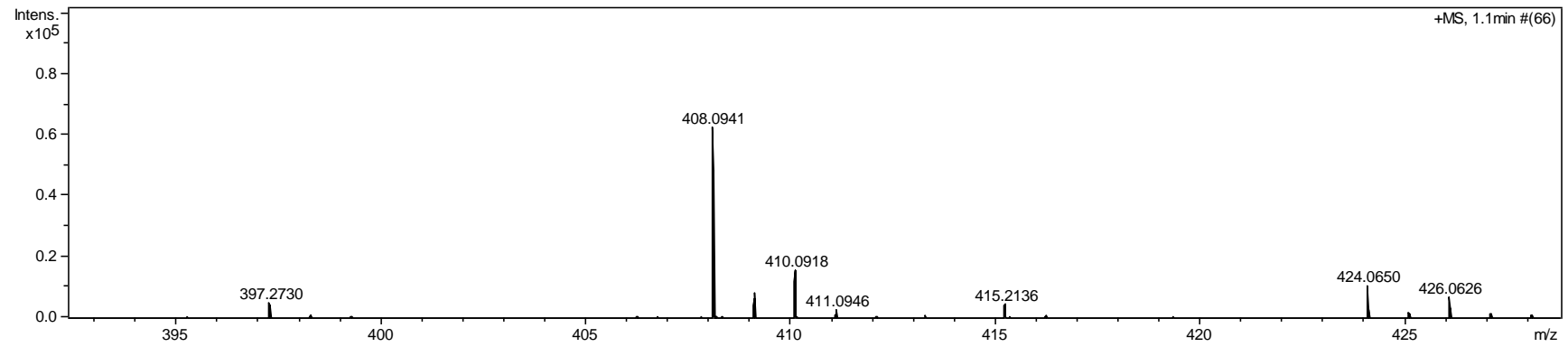
Espectro 56: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **95**.



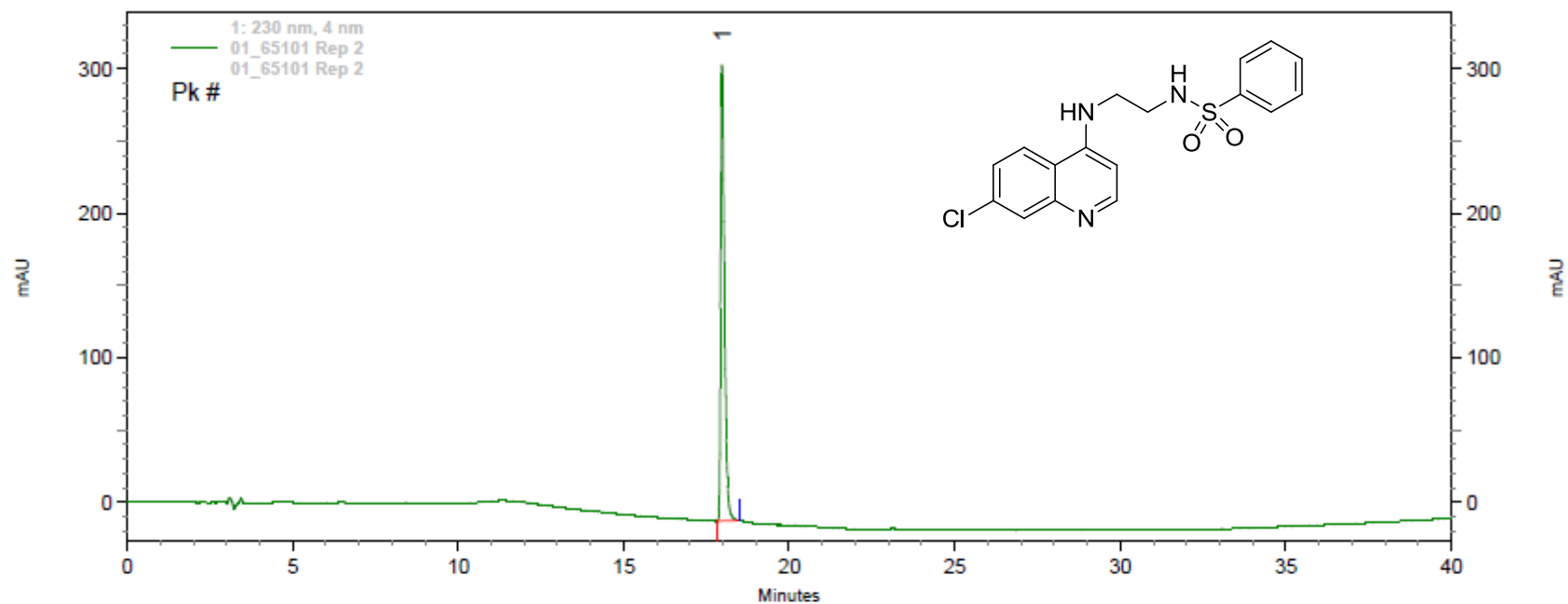
Espectro 57: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **96**.



Espectro 58: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **97**.



Espectro 59: Espectro de Massas de Alta (MeOH/H₂O) do derivado **98**.

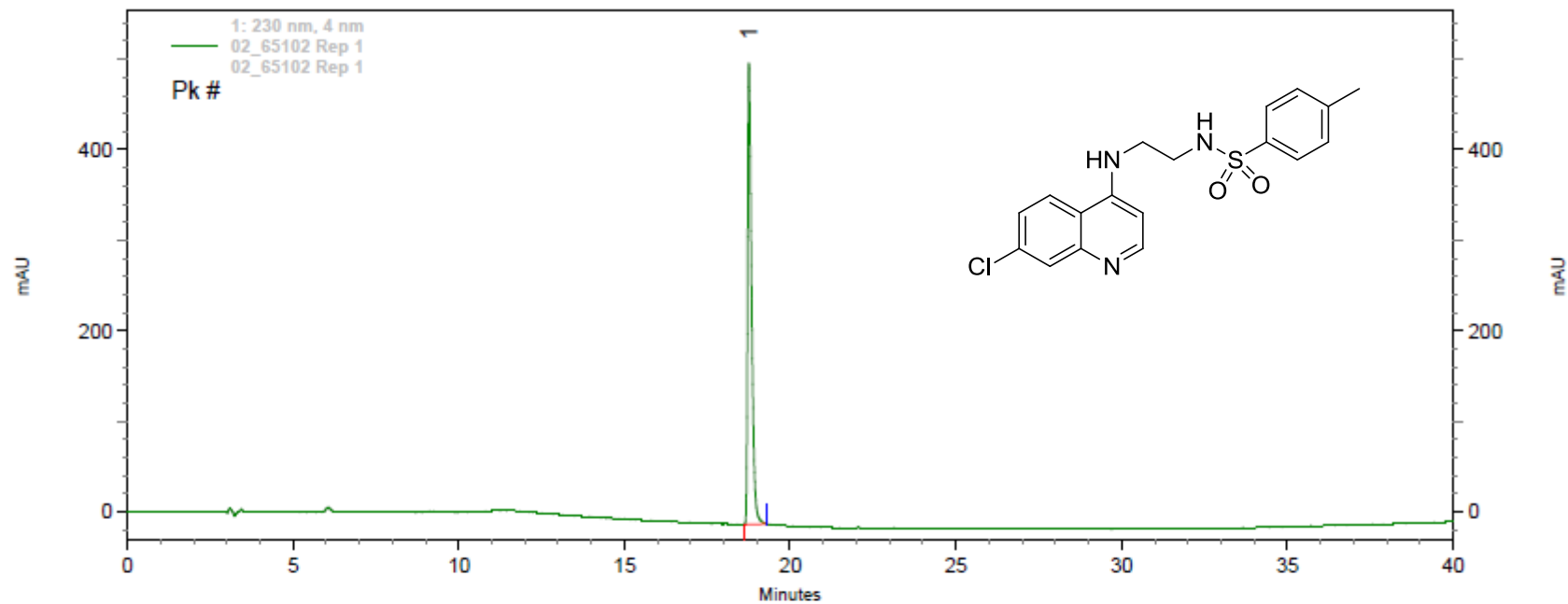


1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	17.973	2576302	100.000	315025	100.000

Totals		2576302	100.000	315025	100.000
--------	--	---------	---------	--------	---------

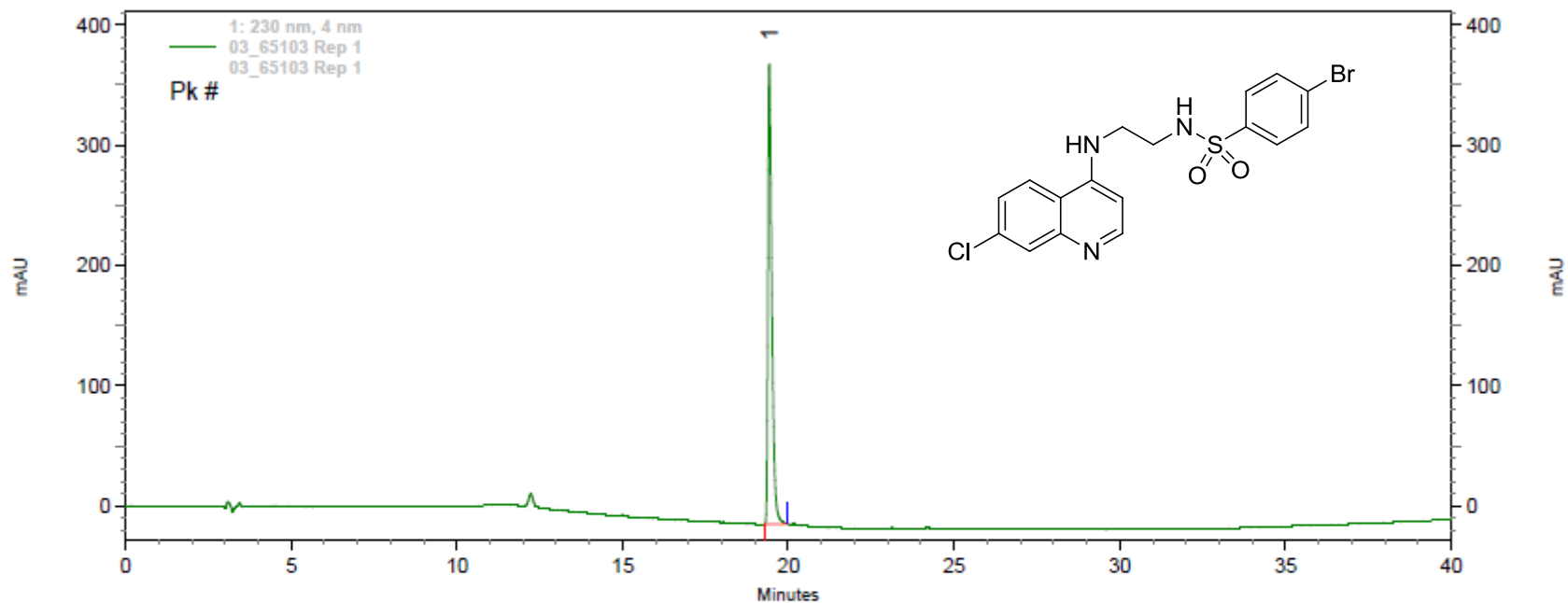
Espectro 60: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **84**.



1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	18.752	4174857	100.000	509386	100.000
Totals		4174857	100.000	509386	100.000

Espectro 61: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **85**.

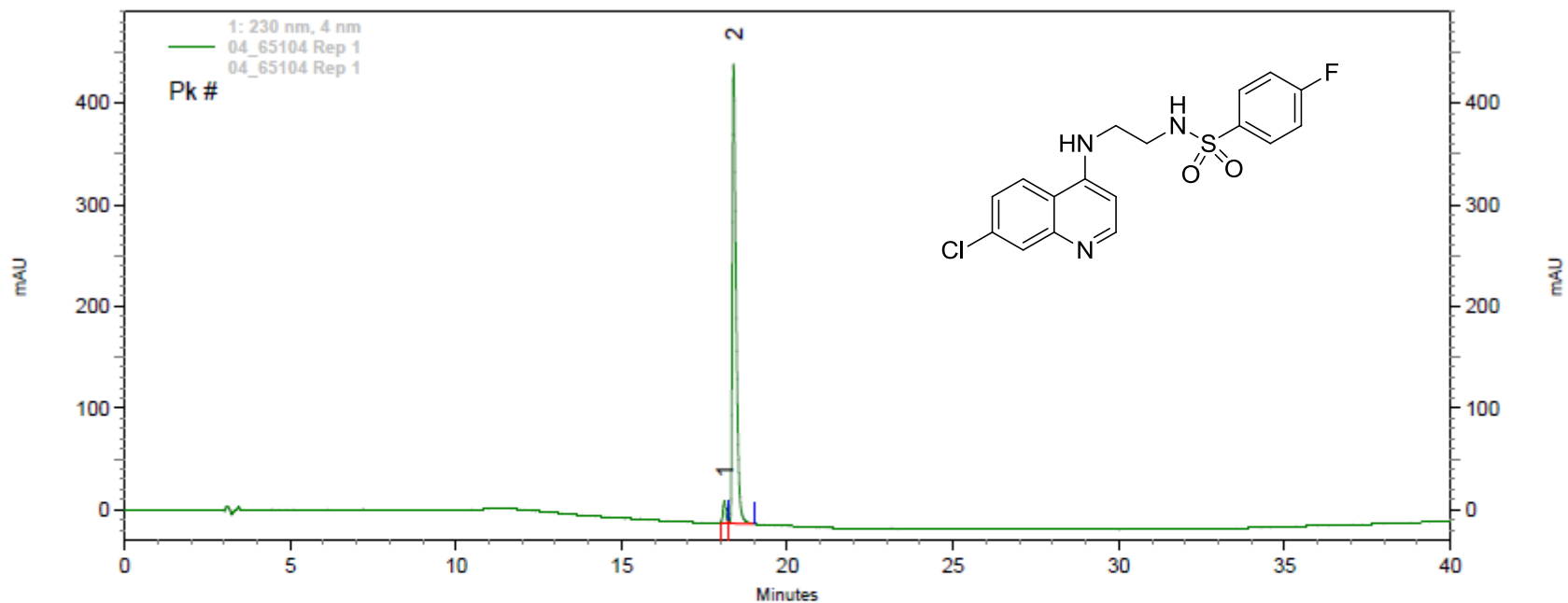


1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	19.424	3149410	100.000	382363	100.000

Totals		3149410	100.000	382363	100.000
--------	--	---------	---------	--------	---------

Espectro 62: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **86**.

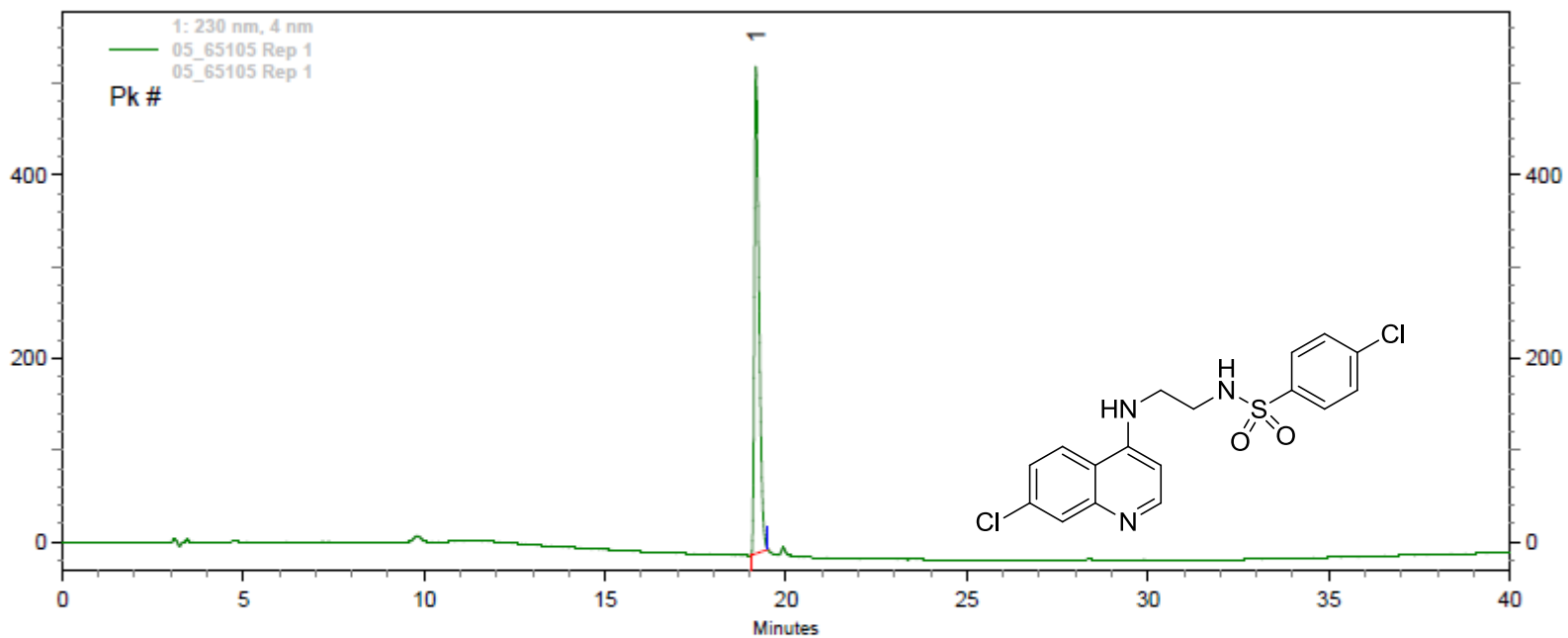


1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	18.101	135949	3.701	21549	4.554
2	18.379	3537245	96.299	451611	95.446

Totals		3673194	100.000	473160	100.000
--------	--	---------	---------	--------	---------

Espectro 63: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **87**.

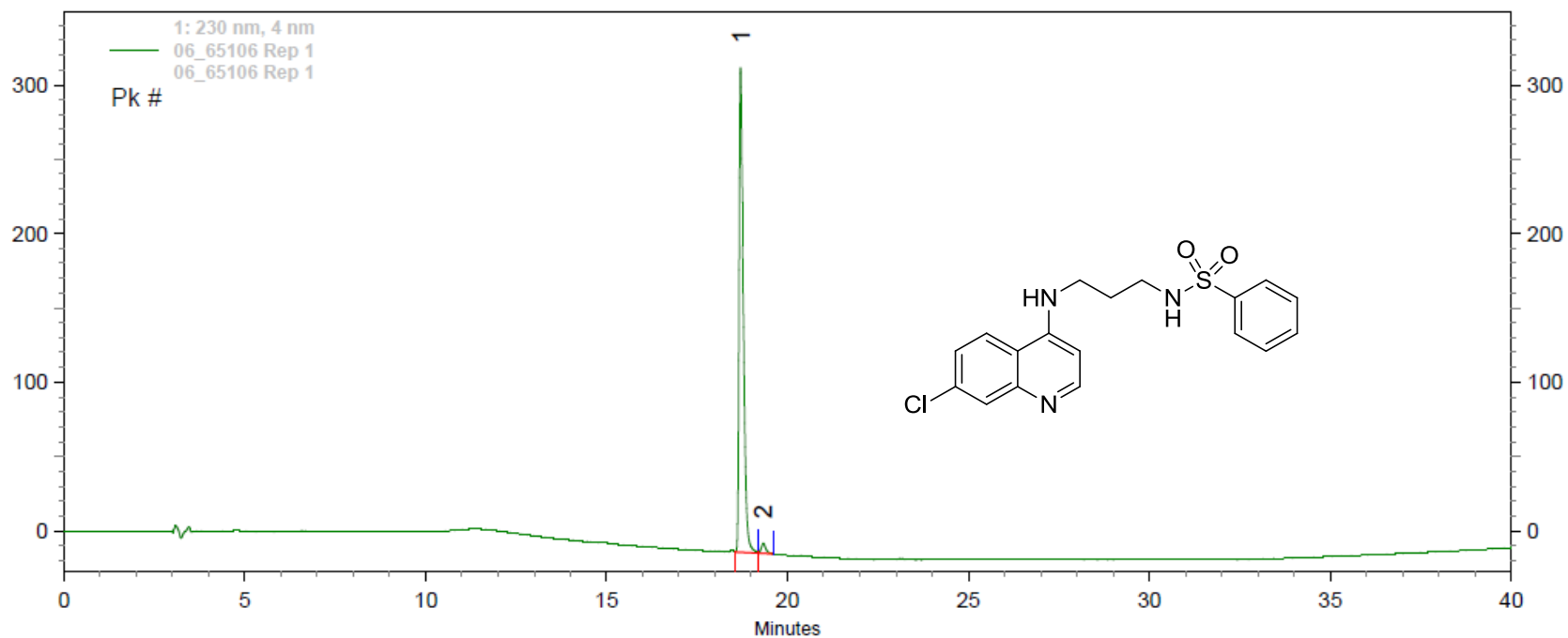


1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	19.168	4563784	100.000	530461	100.000

Totals		4563784	100.000	530461	100.000
--------	--	---------	---------	--------	---------

Espectro 64: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **88**.

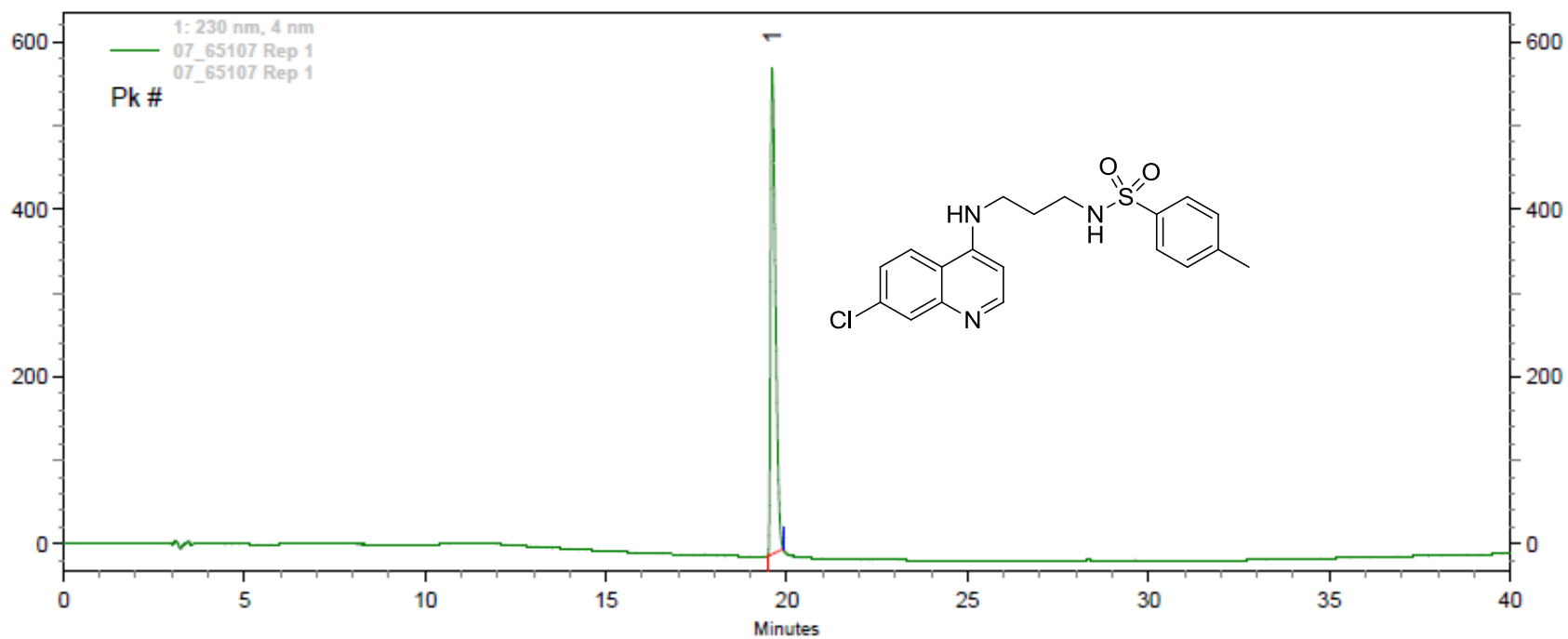


1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	18.709	2575733	97.720	325530	97.980
2	19.328	60103	2.280	6712	2.020

Totals		2635836	100.000	332242	100.000
--------	--	---------	---------	--------	---------

Espectro 65: Espectro de (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **89**.

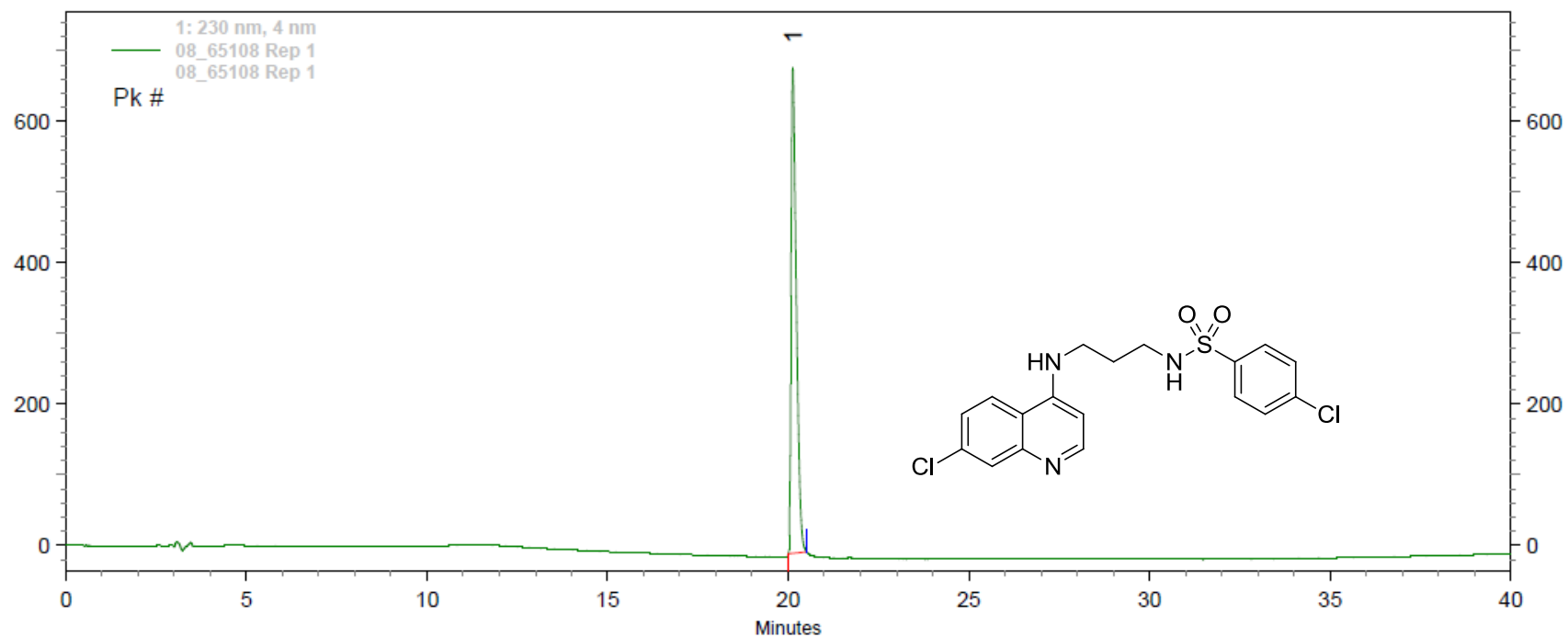


1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	19.595	5183542	100.000	581514	100.000

Totals		5183542	100.000	581514	100.000
--------	--	---------	---------	--------	---------

Espectro 66: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **90**.

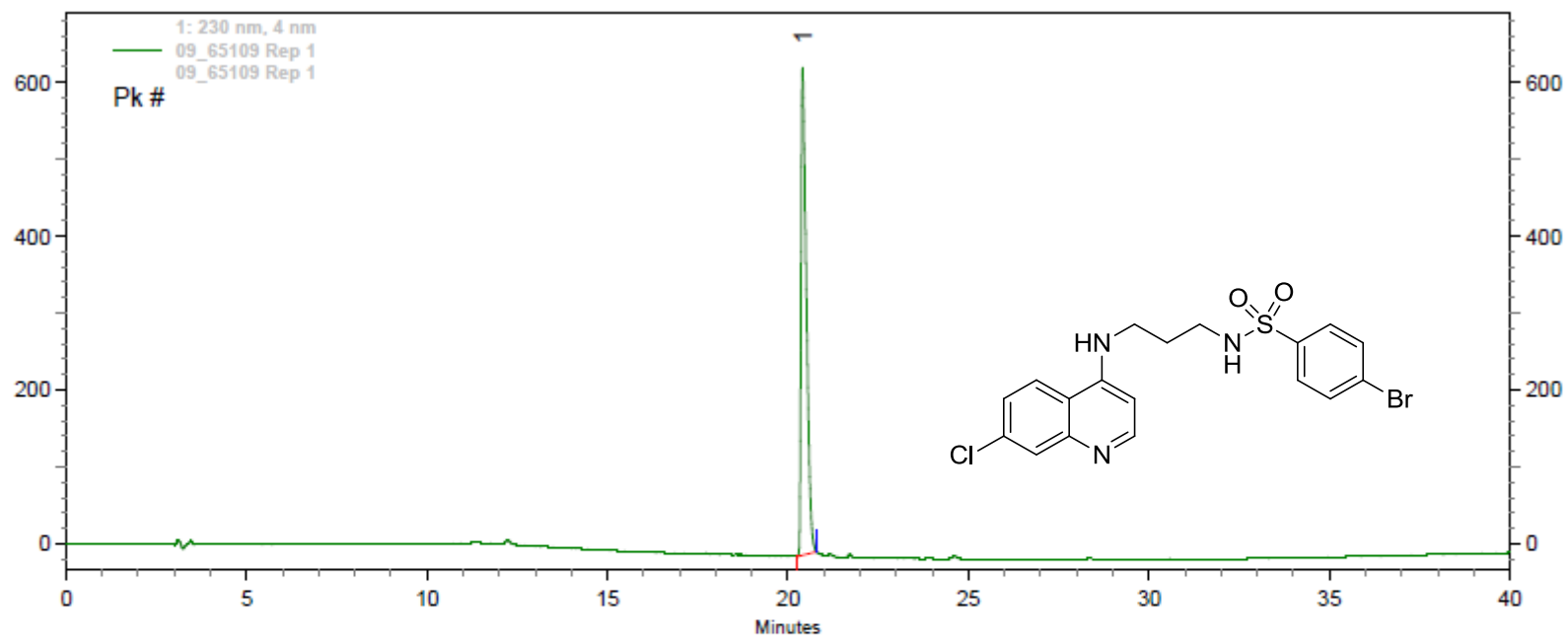


1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	20.128	6943905	100.000	687103	100.000

Totals		6943905	100.000	687103	100.000
--------	--	---------	---------	--------	---------

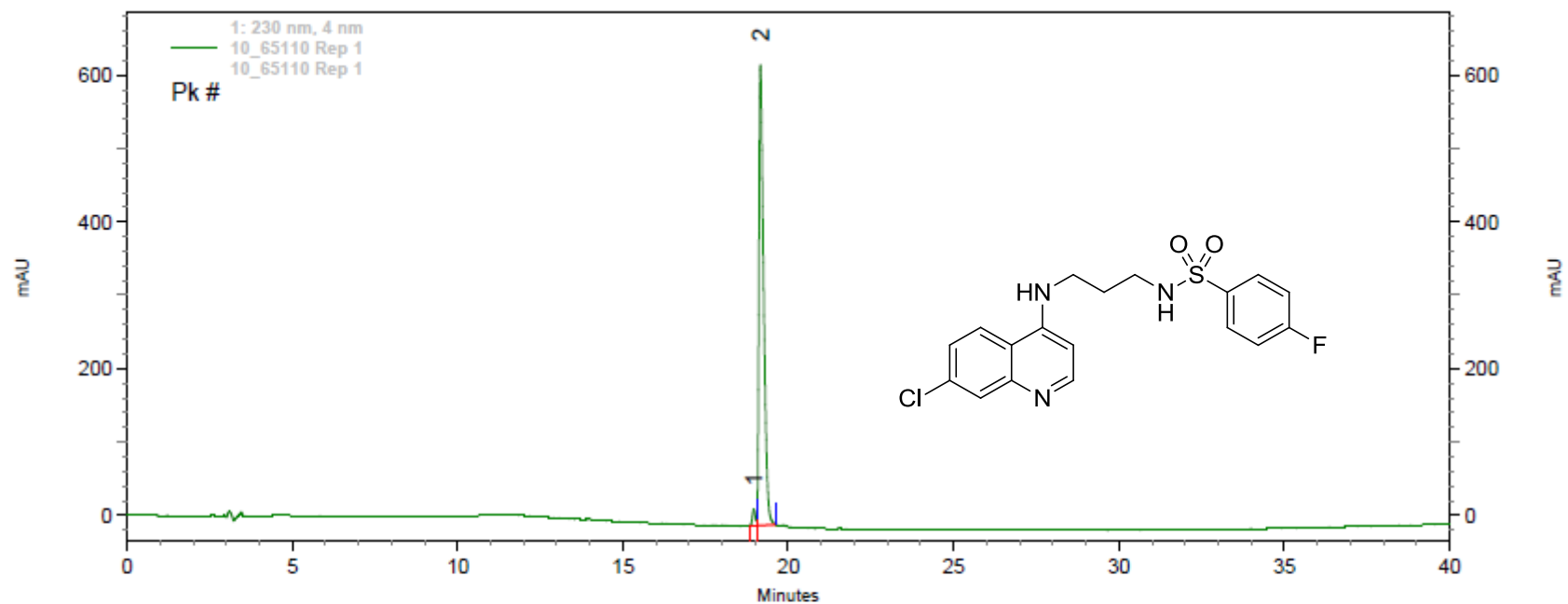
Espectro 67: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **91**.



1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	20.405	6320961	100.000	633378	100.000
Totals		6320961	100.000	633378	100.000

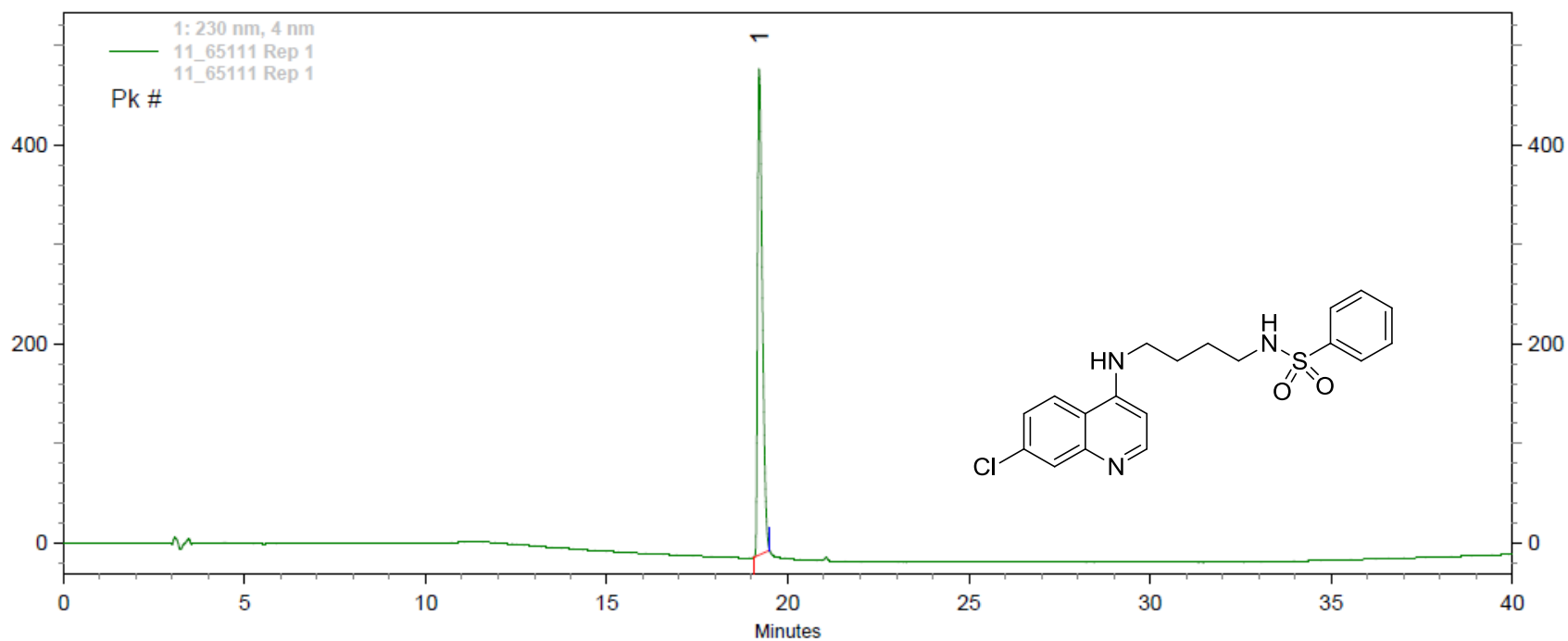
Espectro 68: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **92**.



1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	18.955	140982	2.257	22986	3.538
2	19.157	6104531	97.743	626658	96.462
Totals		6245513	100.000	649644	100.000

Espectro 69: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **93**.

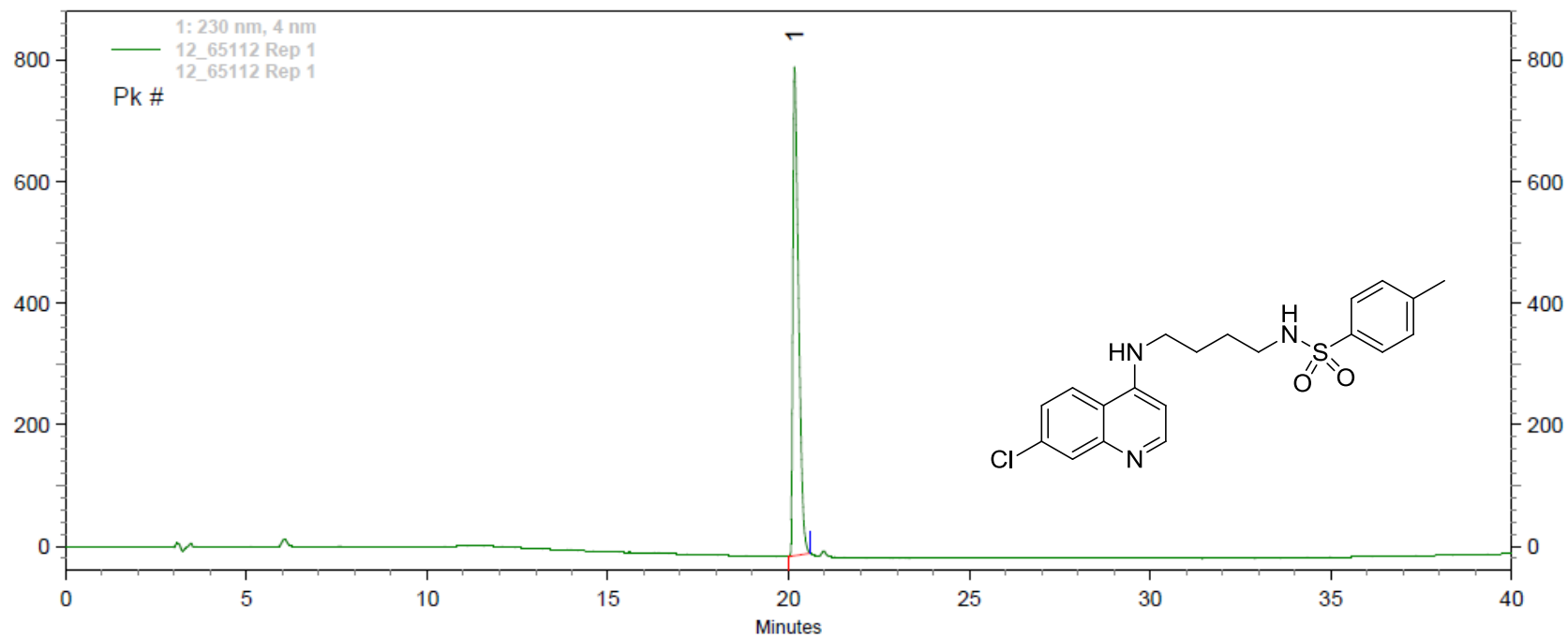


1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	19.211	4312382	100.000	488718	100.000

Totals		4312382	100.000	488718	100.000
--------	--	---------	---------	--------	---------

Espectro 70: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **94**.

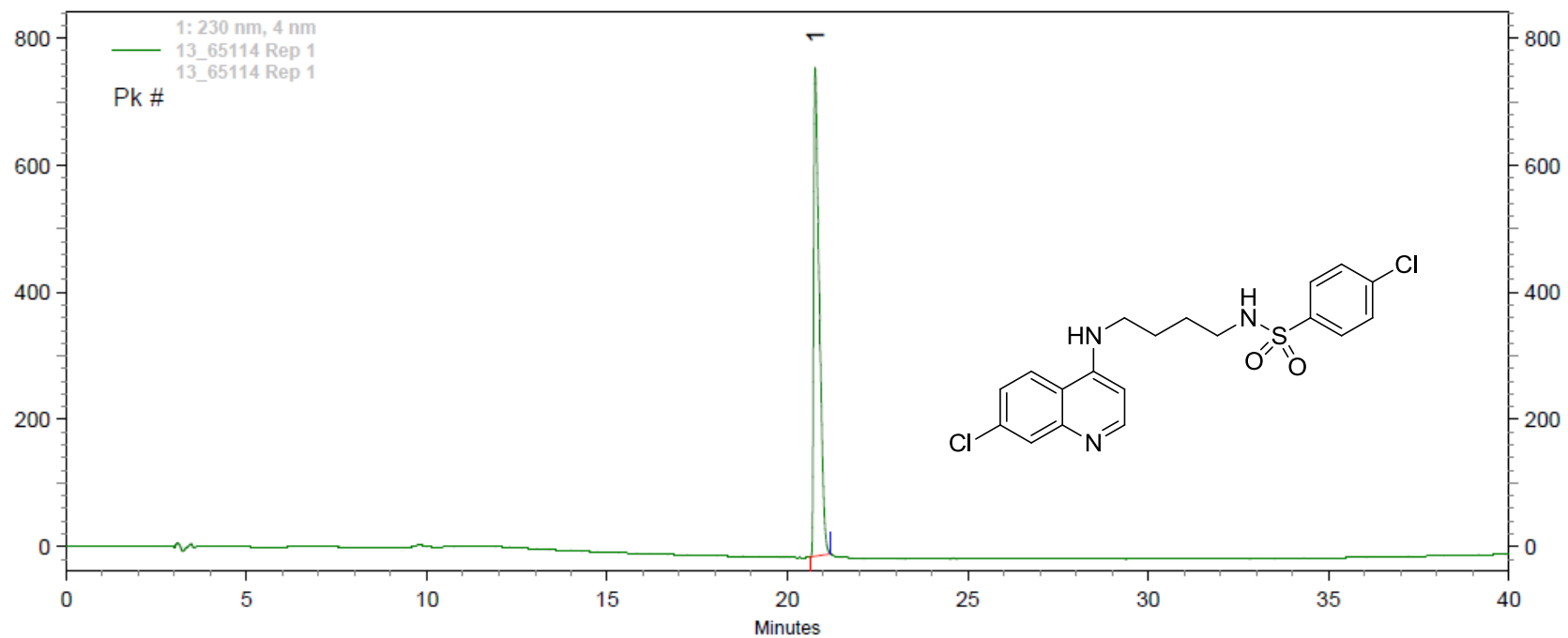


1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	20.160	8902079	100.000	803374	100.000

Totals		8902079	100.000	803374	100.000
--------	--	---------	---------	--------	---------

Espectro 71: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **95**.

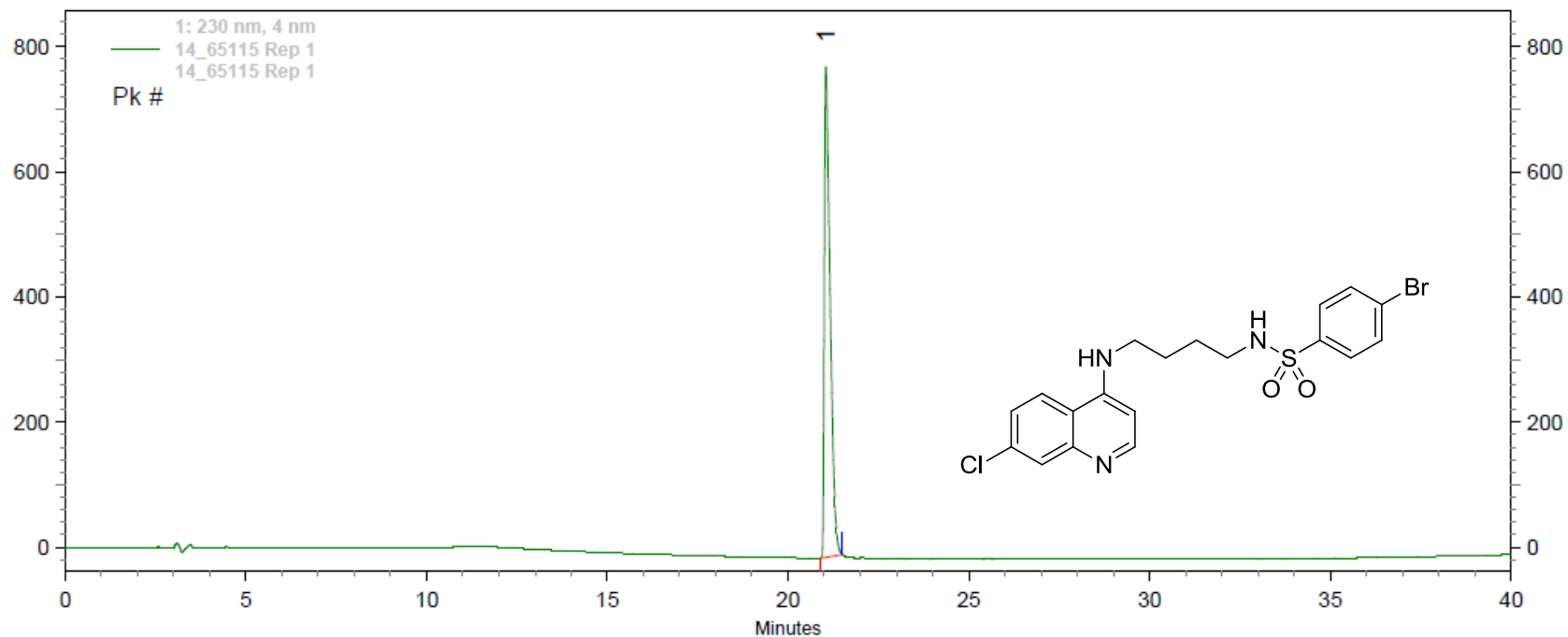


1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	20.768	8299385	100.000	768358	100.000

Totals		8299385	100.000	768358	100.000
--------	--	---------	---------	--------	---------

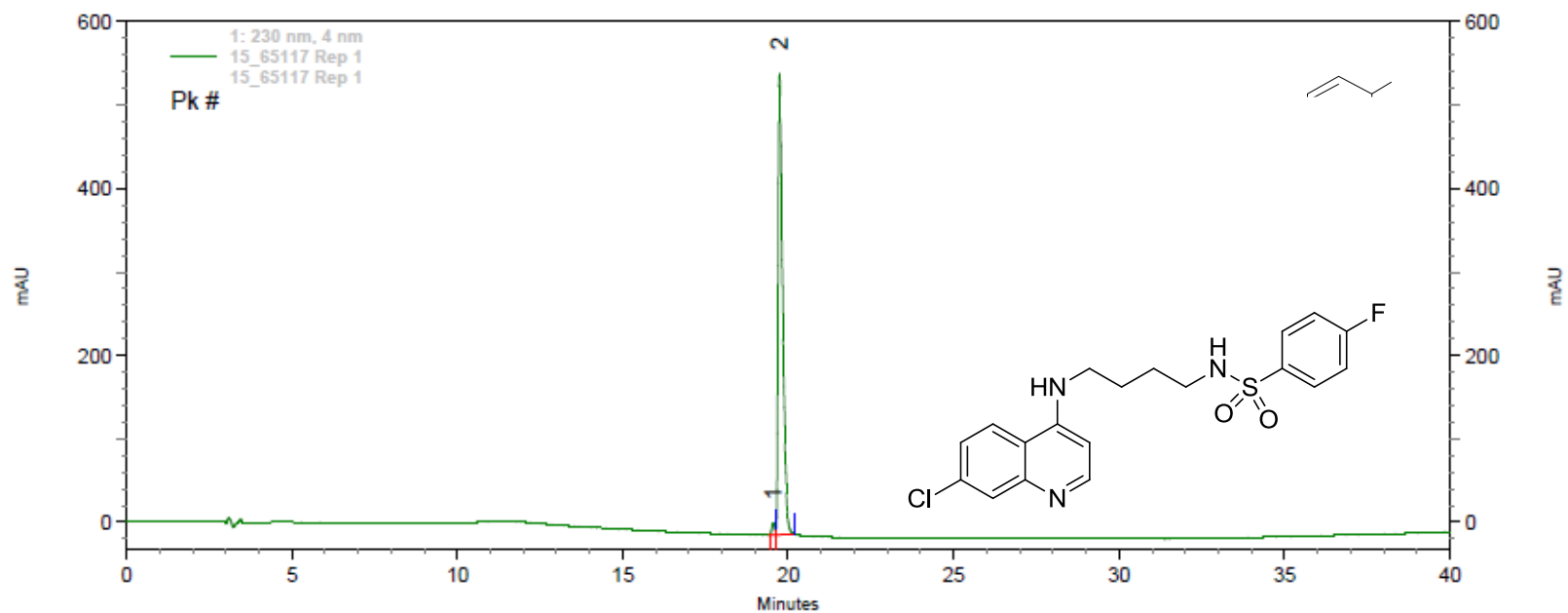
Espectro 72: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **96**.



1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	21.045	8935927	100.000	783205	100.000
Totals		8935927	100.000	783205	100.000

Espectro 73: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **97**.

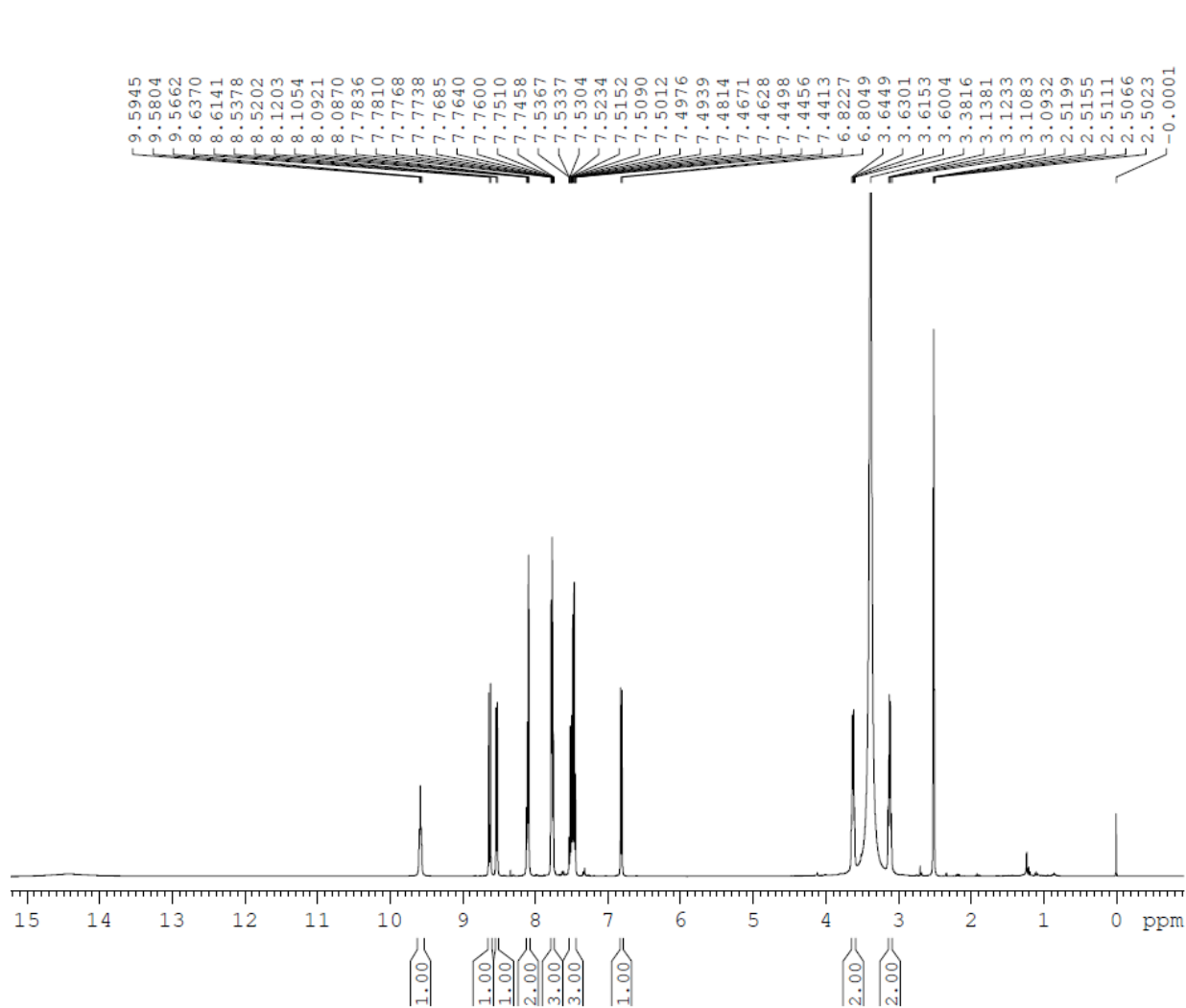


1: 230 nm, 4 nm

Pk #	Retention Time	Area	Area %	Height	Height %
1	19.541	86038	1.579	14638	2.581
2	19.733	5361461	98.421	552525	97.419

Totals		5447499	100.000	567163	100.000
--------	--	---------	---------	--------	---------

Espectro 74: Espectro de HPLC (MeOH/TFA 0,005%) do derivado **98**.

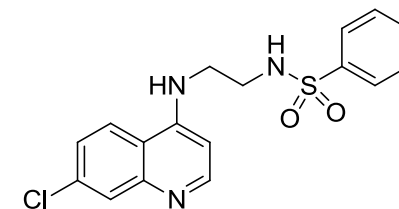


Current Data Parameters
 NAME s1103150343
 EXPNO 10
 PROCNO 1

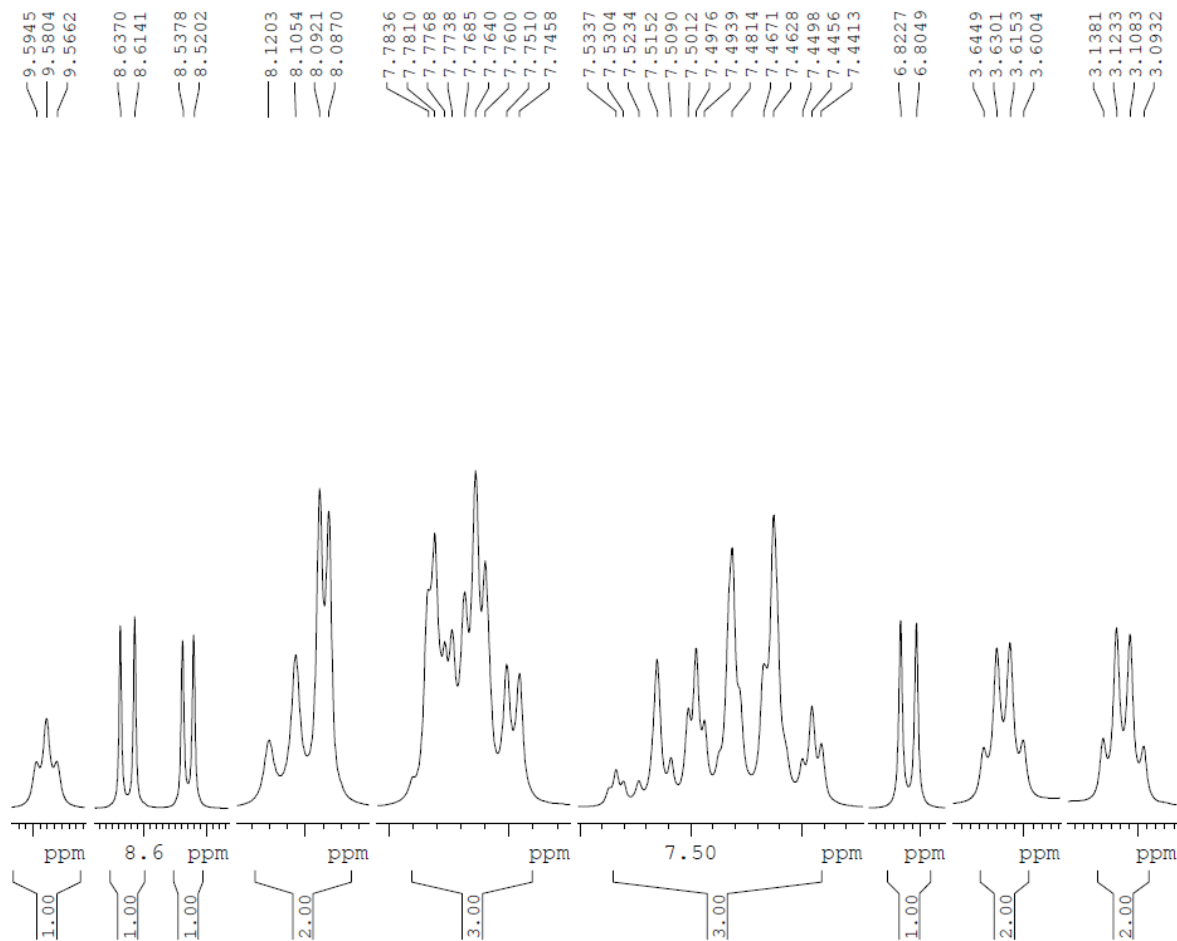
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150316
 Time 15.50
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 102.91
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SF01 400.1524711 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1499990 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Espectro 75: Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado **84**.



```

Current Data Parameters
NAME      si103150343
EXPNO     10
PROCNO    1

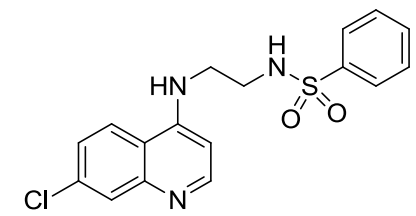
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150316
Time      15.50
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CFPBBO BB
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         16
DS         2
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     0.122266 Hz
AQ         4.0894465 sec
RG         102.91
DW         62.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
ID0        1
  
```

```

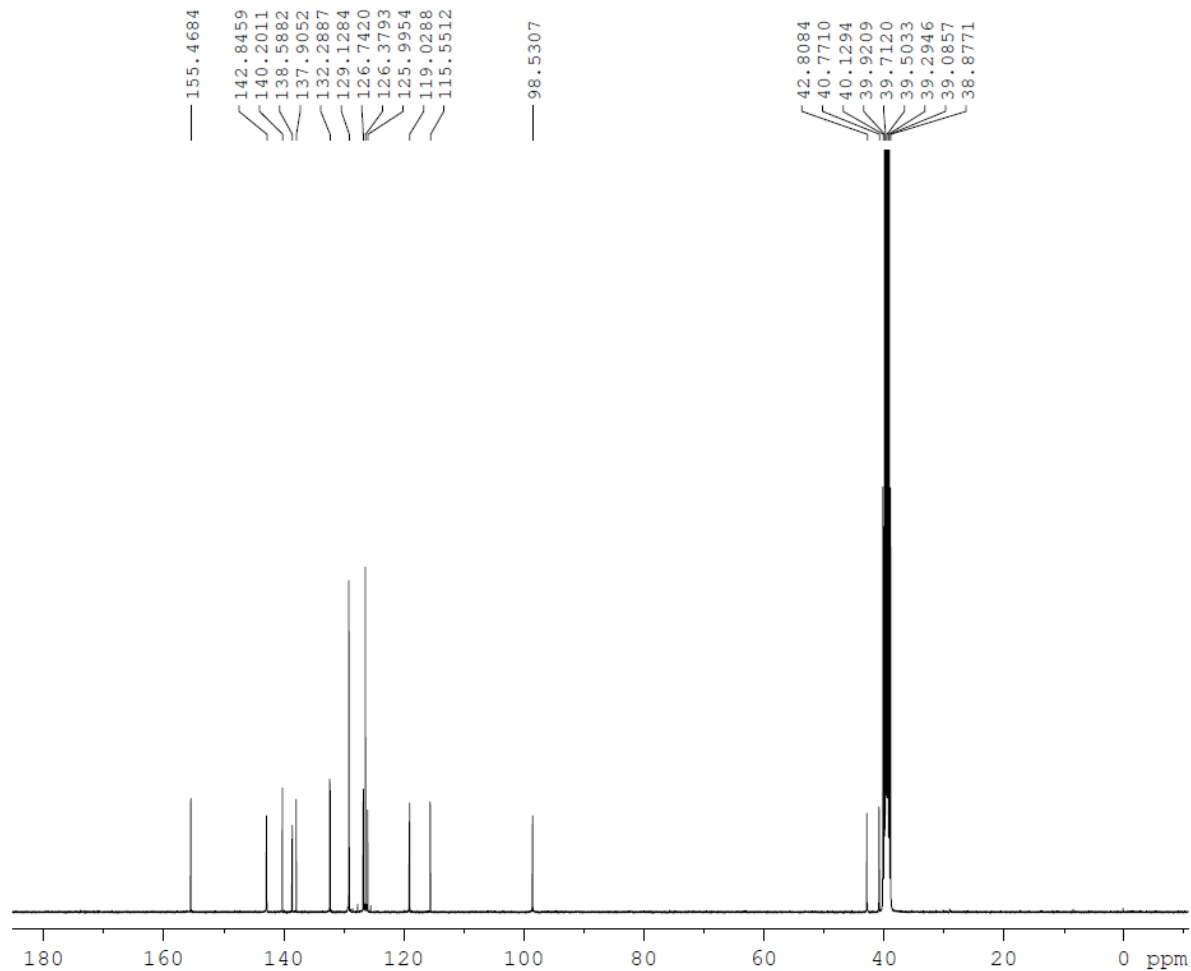
===== CHANNEL f1 =====
SFO1      400.1524711 MHz
NUC1       1H
P1         12.00 usec
PLW1      7.30000019 W
  
```

```

F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         400.1499990 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```



Espectro 76: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **84**.



```

Current Data Parameters
NAME      si103150343
EXPNO     11
PROCNO    1

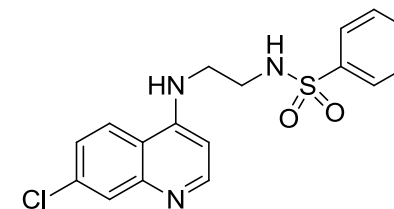
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150316
Time      16.09
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zgpg30
ID        65356
SOLVENT   DMSO
NS        12000
DS        4
SWH       24038.461 Hz
FIDRES    0.367808 Hz
AQ        1.3594048 sec
RG        46.47
DW        20.800 usec
DE        18.00 usec
TE        298.0 K
D1        1.00000000 sec
D11       0.03000000 sec
TD0       1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6278588 MHz
NUC1      13C
P1        10.00 usec
PLW1      35.50000000 W

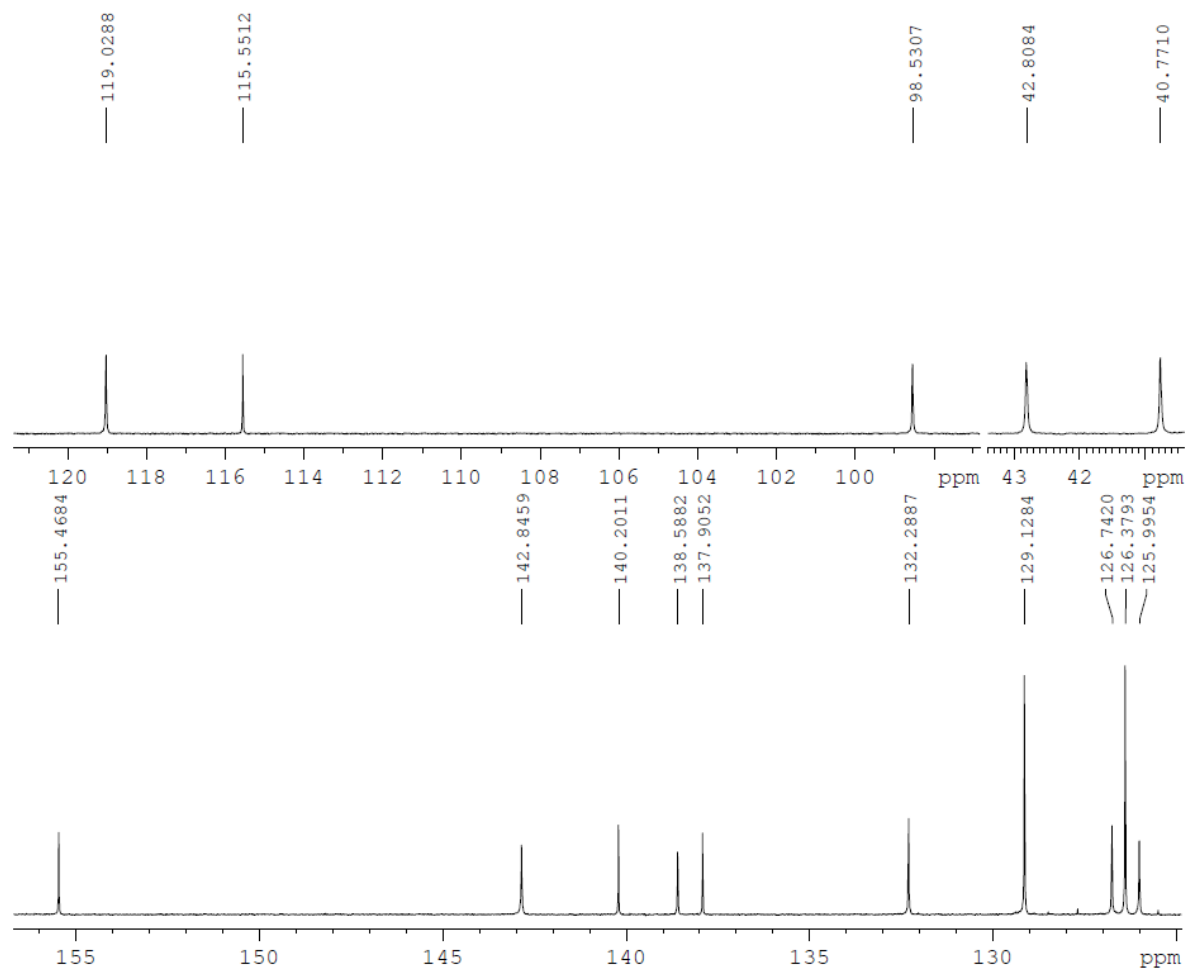
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1516006 MHz
NUC2      1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2     80.00 usec
PLW2      7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W
PLW13     0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        100.6178437 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40

```



Espectro 77: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **84**.



```

Current Data Parameters
NAME      sii103150343
EXPNO    11
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150316
Time     16.09
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zgpg30
ID       65356
SOLVENT  DMSO
NS       12000
DS       4
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.367808 Hz
AQ       1.3594048 sec
RG       46.47
DW       20.800 usec
DE       18.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
D11      0.03000000 sec
TD0      1

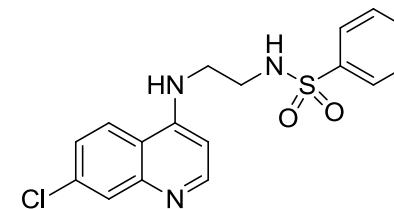
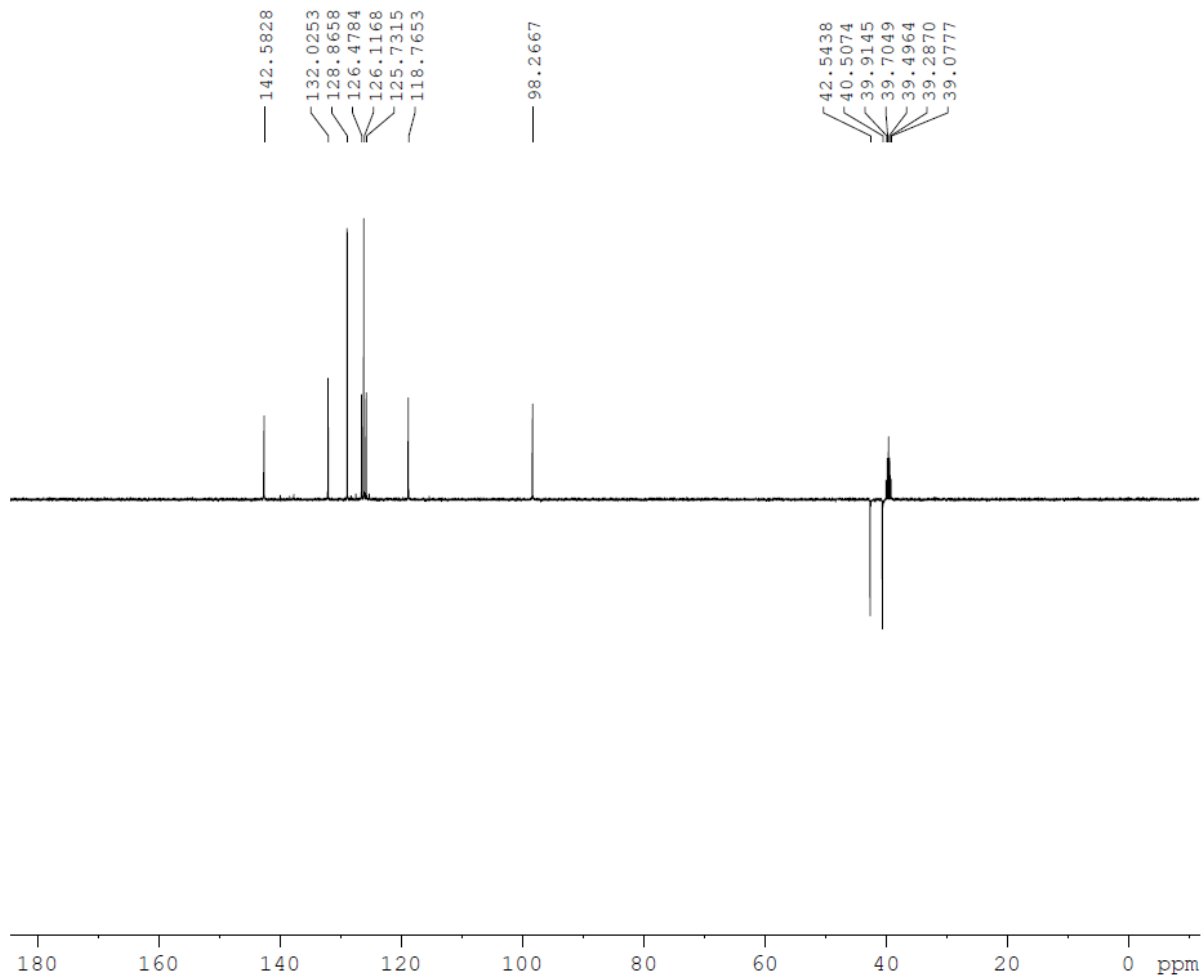
===== CHANNEL f1 =====
SFO1     100.6278588 MHz
NUC1     13C
P1       10.00 usec
PLW1     35.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2     400.1516006 MHz
NUC2     1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2    80.00 usec
PLW2     7.30000019 W
PLW12    0.16425000 W
PLW13    0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       100.6178437 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```

Espectro 78: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **84**.



```

Current Data Parameters
NAME      si103150343
EXPNO     12
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150317
Time      1.31
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   deptsp135
TD        65536
SOLVENT   DMSO
NS        1024
DS        8
SWH       22058.824 Hz
FIDRES    0.336591 Hz
AQ        1.4854827 sec
RG        206.8
DW        22.667 usec
DE        18.00 usec
TE        298.0 K
CNST12    145.0000000
D1        4.0000000 sec
D2        0.00344828 sec
D12       0.00002000 sec
TD0       1

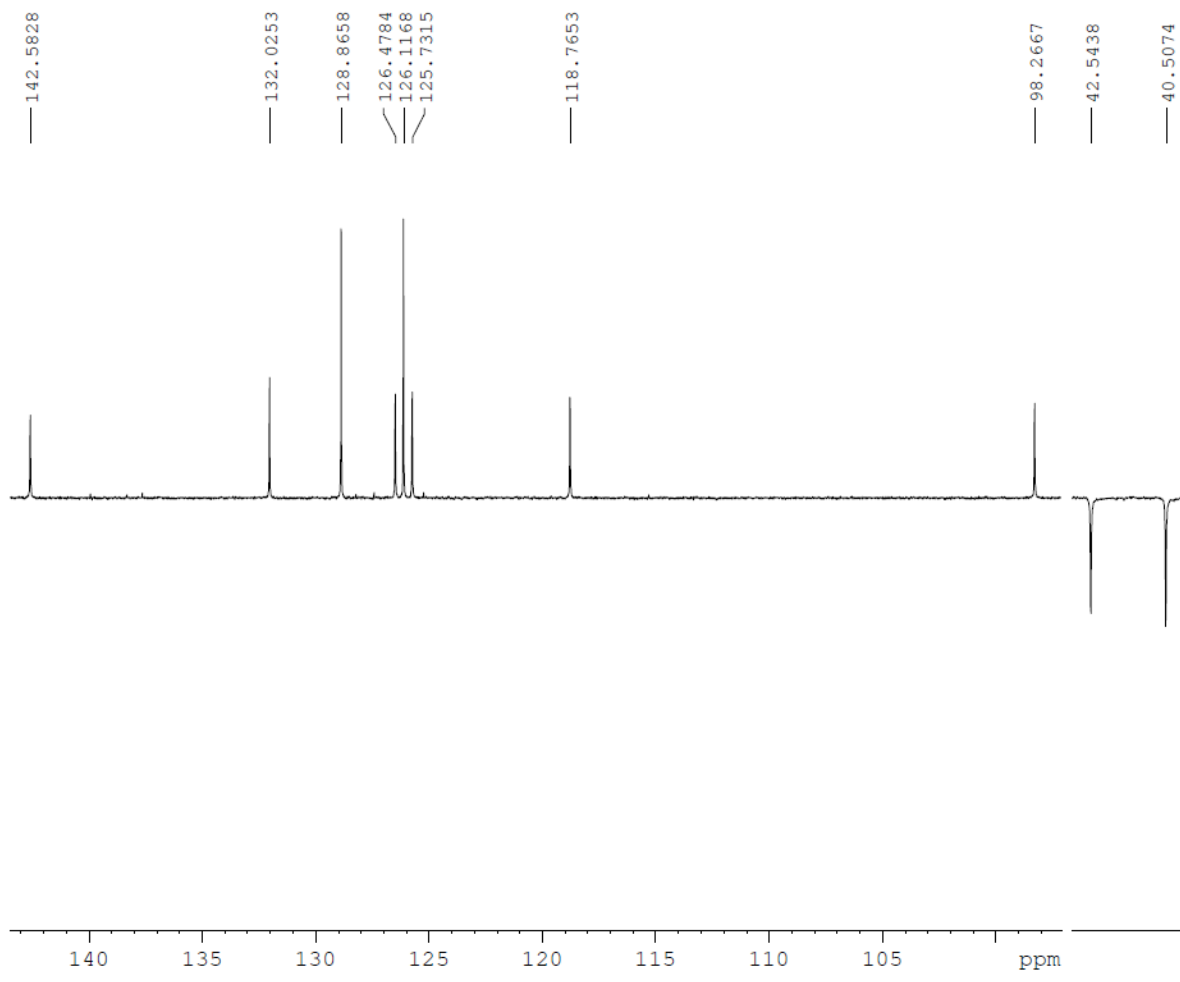
===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6268531 MHz
NUC1      13C
P1        10.00 usec
P13       2000.00 usec
PLW0      0 W
PLW1      35.50000000 W
SPNAM[5]  Crp60comp.4
SPOAL5    0.500
SPOFFS5   0 Hz
SPW5      5.42399979 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1520008 MHz
NUC2      1H
CPDPRG[2] waltz16
P3        12.00 usec
P4        24.00 usec
PCPD2     80.00 usec
PLW2      7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        100.6178702 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz

```

Espectro 79: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **84**.



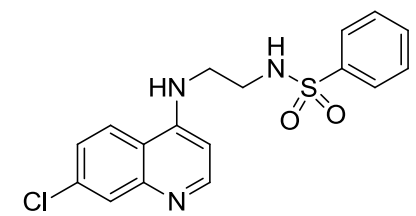
Current Data Parameters
 NAME s1103150343
 EXPNO 12
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150317
 Time 1.31
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG deptsp135
 ID 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 1024
 DS 8
 SWH 22058.824 Hz
 FIDRES 0.336591 Hz
 AQ 1.4854827 sec
 RG 206.8
 DW 22.667 usec
 DE 18.00 usec
 TE 298.0 K
 CNST2 145.0000000
 D1 4.00000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

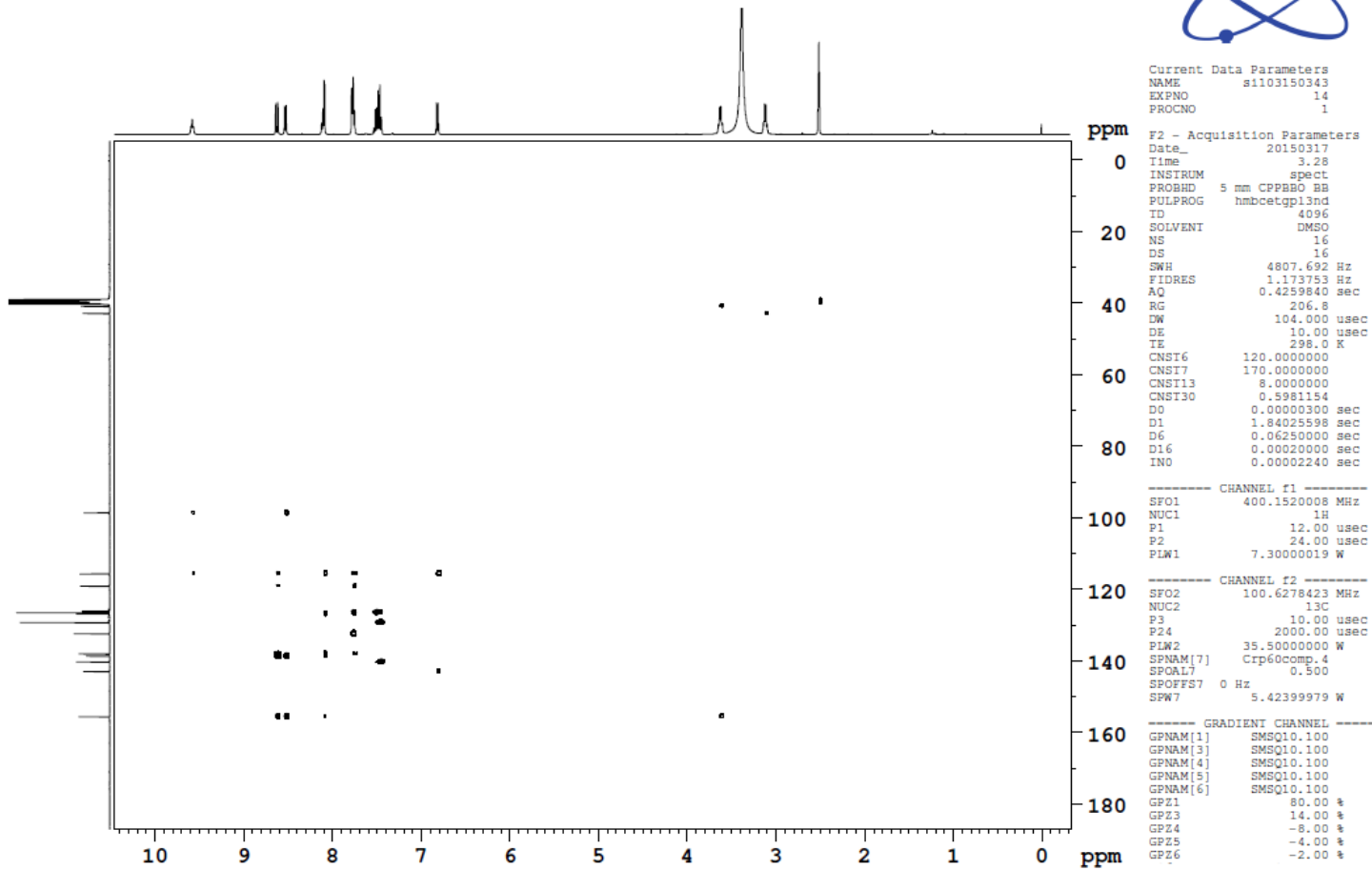
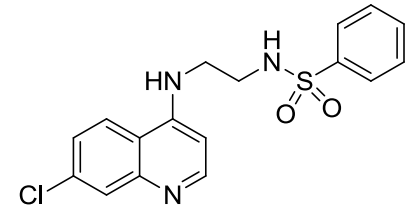
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6268531 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 35.50000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOAL5 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 5.42399979 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.1520008 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 12.00 usec
 P4 24.00 usec
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 7.30000019 W
 PLW12 0.16425000 W

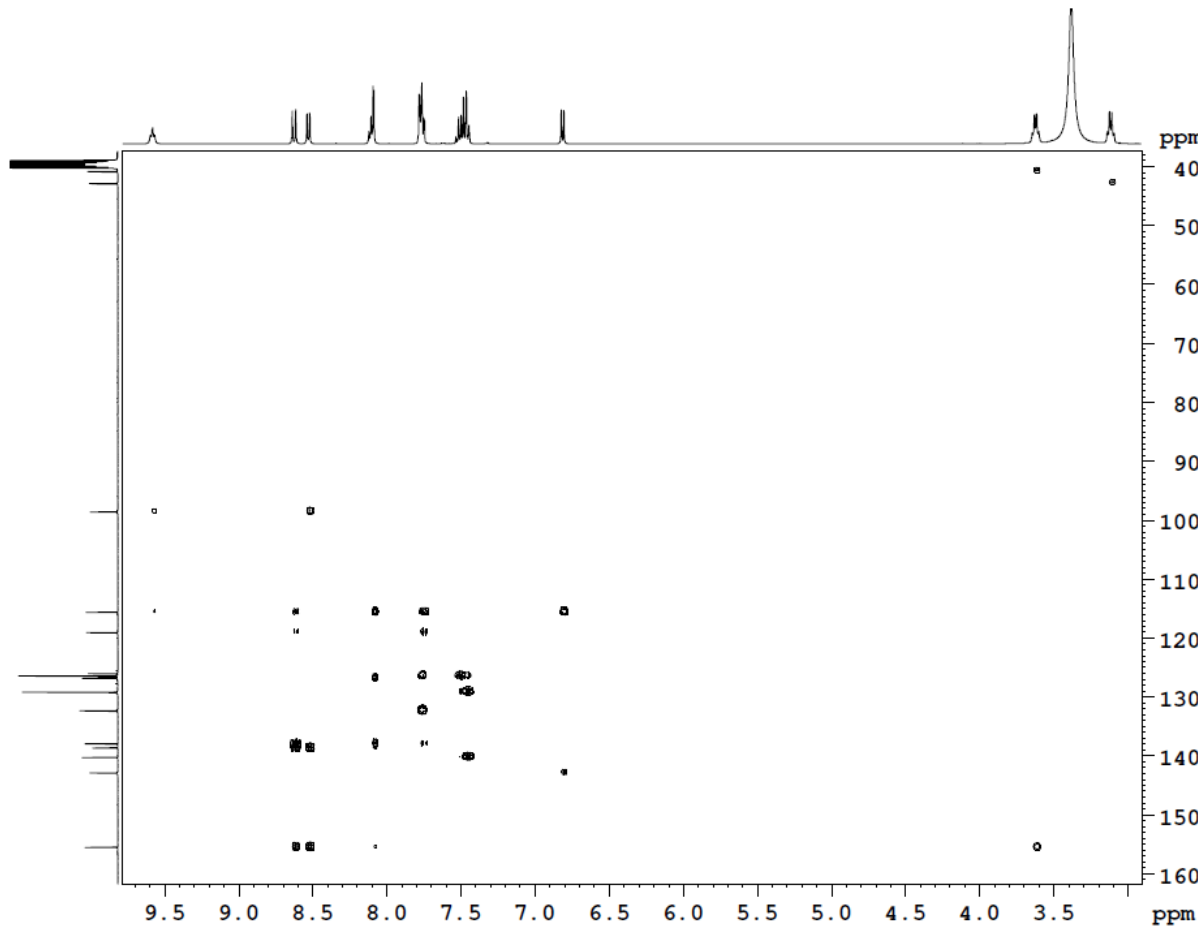
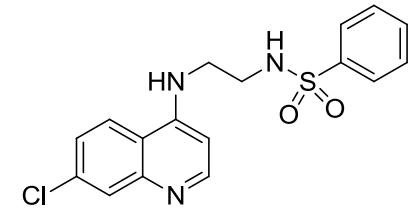
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6178702 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 CB 0



Espectro 80: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **84**.



Espectro 81: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **84**.



Current Data Parameters
NAME si103150343
EXPNO 14
PROCNO 1

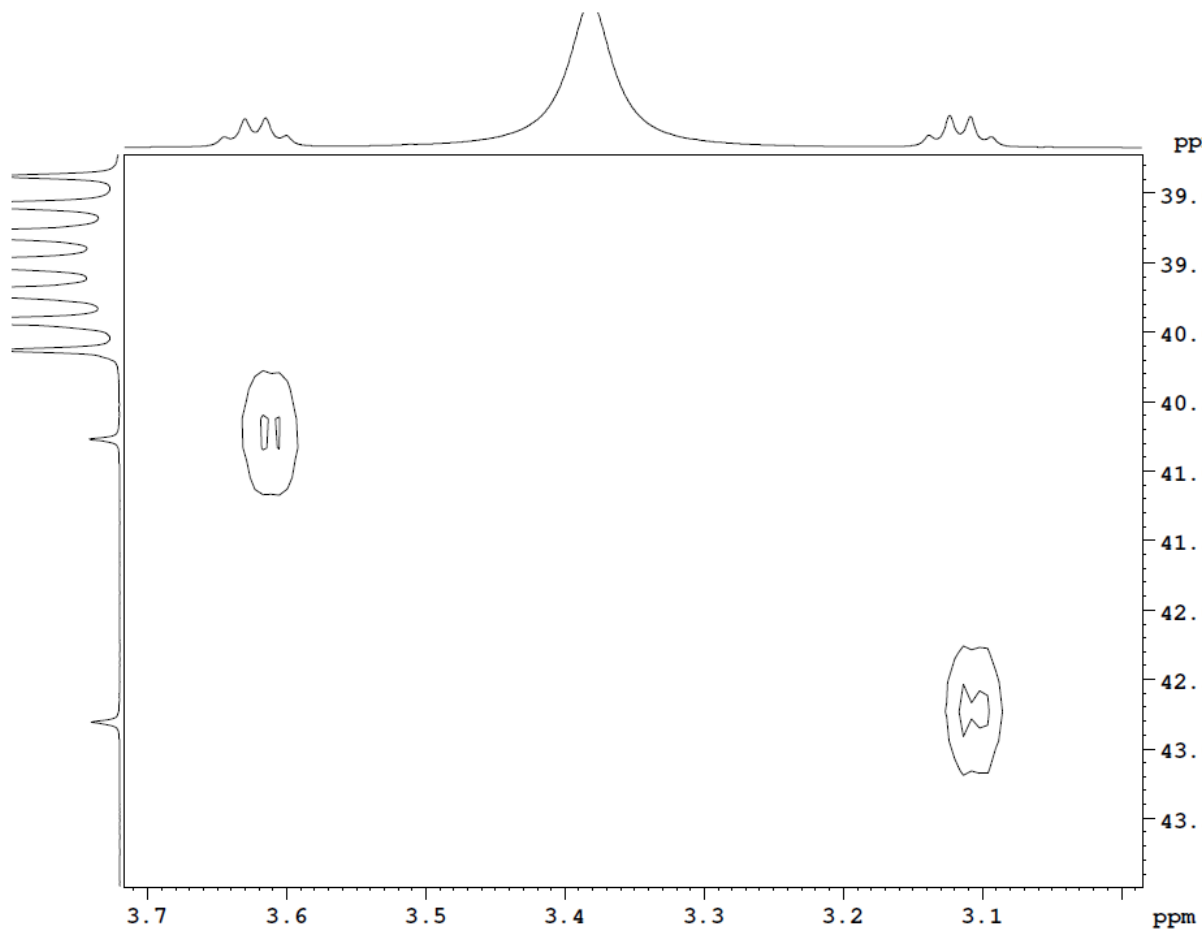
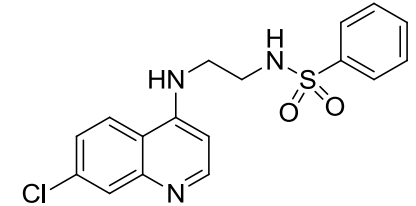
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150317
Time 3.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcstgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 16
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 1.173753 Hz
AQ 0.4259840 sec
RG 206.8
DW 104.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.0000000
CNST7 170.0000000
CNST13 8.0000000
CNST30 0.5981154
D0 0.00000300 sec
D1 1.84025598 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1520008 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P24 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %

Espectro 82: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **84**.



Current Data Parameters
NAME si103150343
EXPNO 14
PROCNO 1

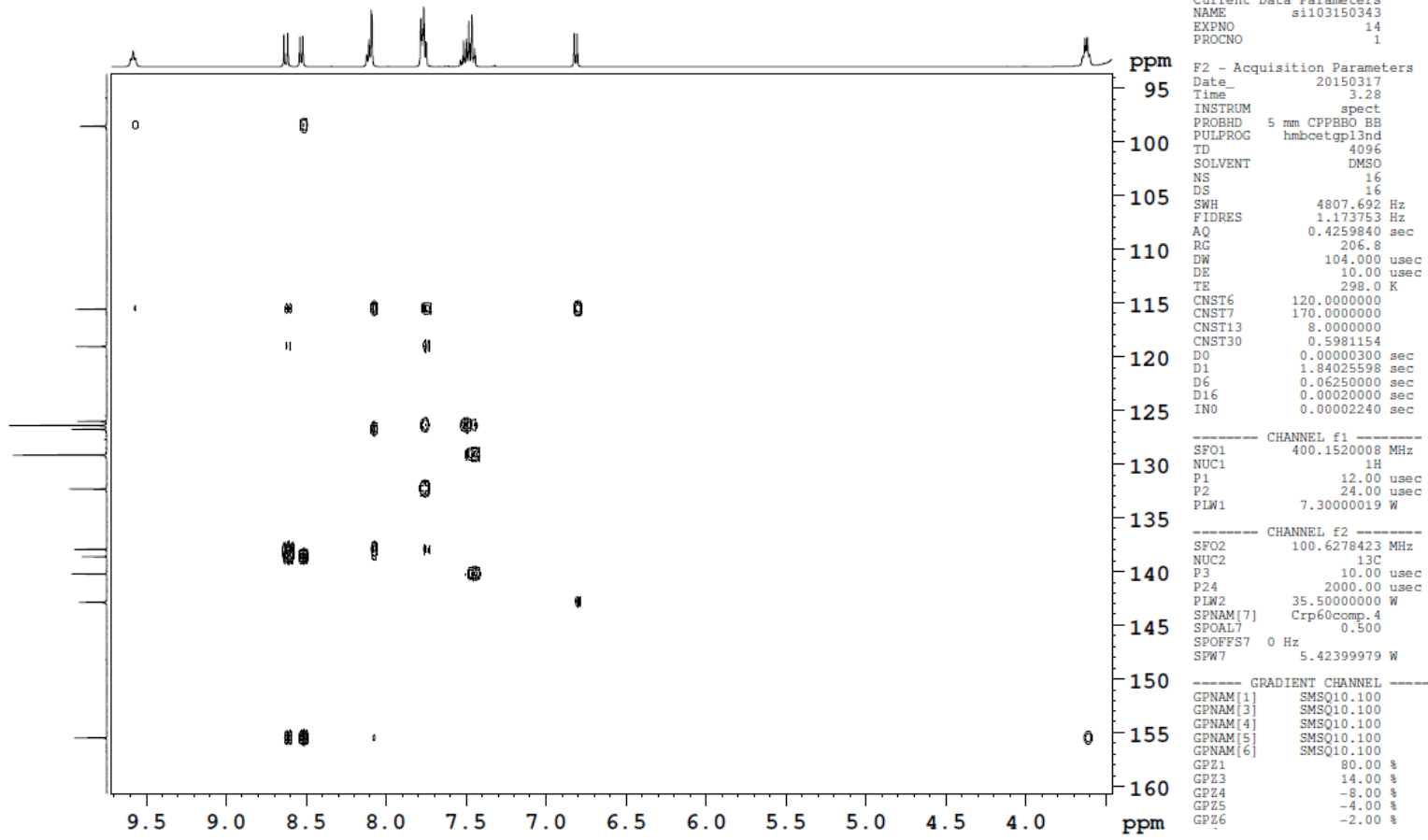
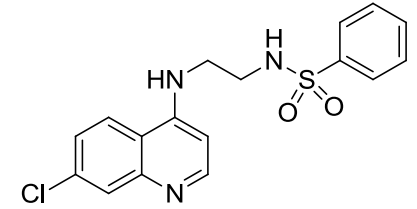
ppm F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150317
Time 3.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 16
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 1.173753 Hz
AQ 0.4259840 sec
RG 206.8
DW 104.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.0000000
CNST7 170.0000000
CNST13 8.0000000
CNST30 0.5981154
D0 0.00000300 sec
D1 1.84025598 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1520008 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

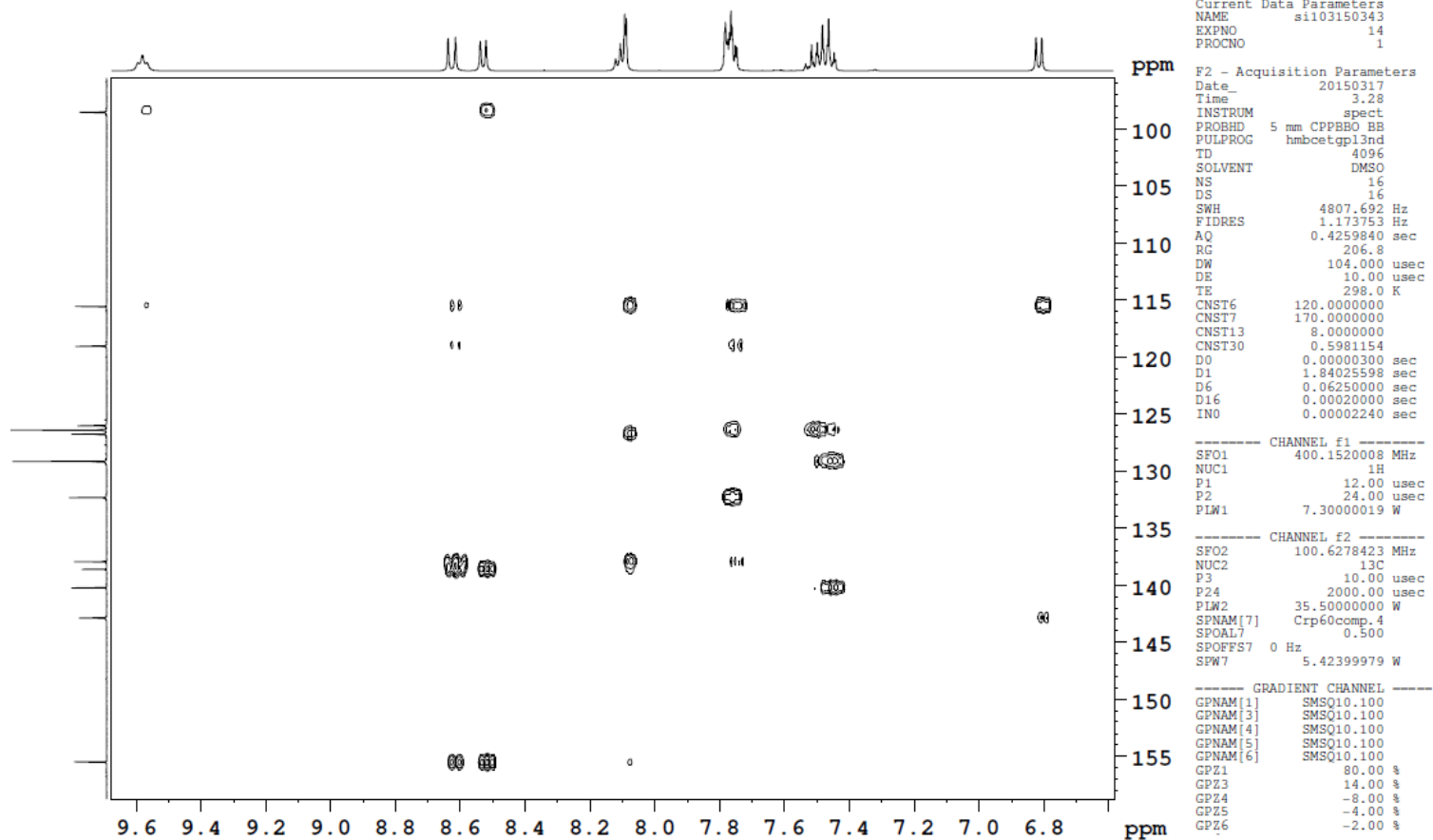
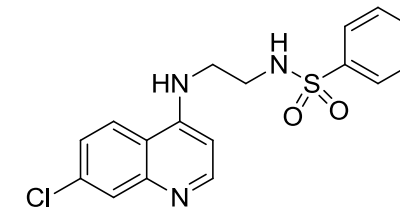
----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P4 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM[7] Crp60ccomp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %

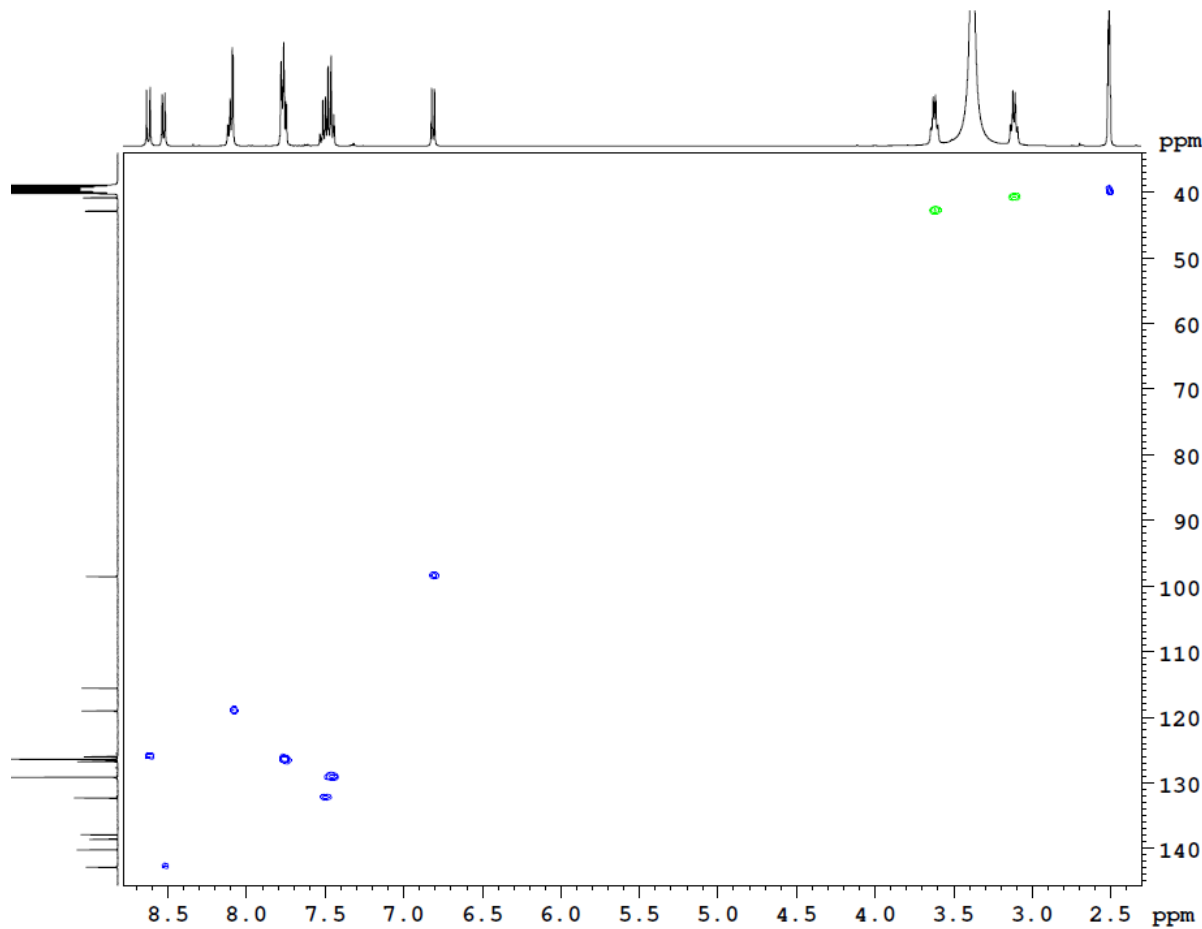
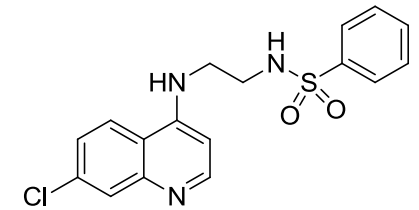
Espectro 83: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **84**.



Espectro 84: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **84**.



Espectro 85: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 84.



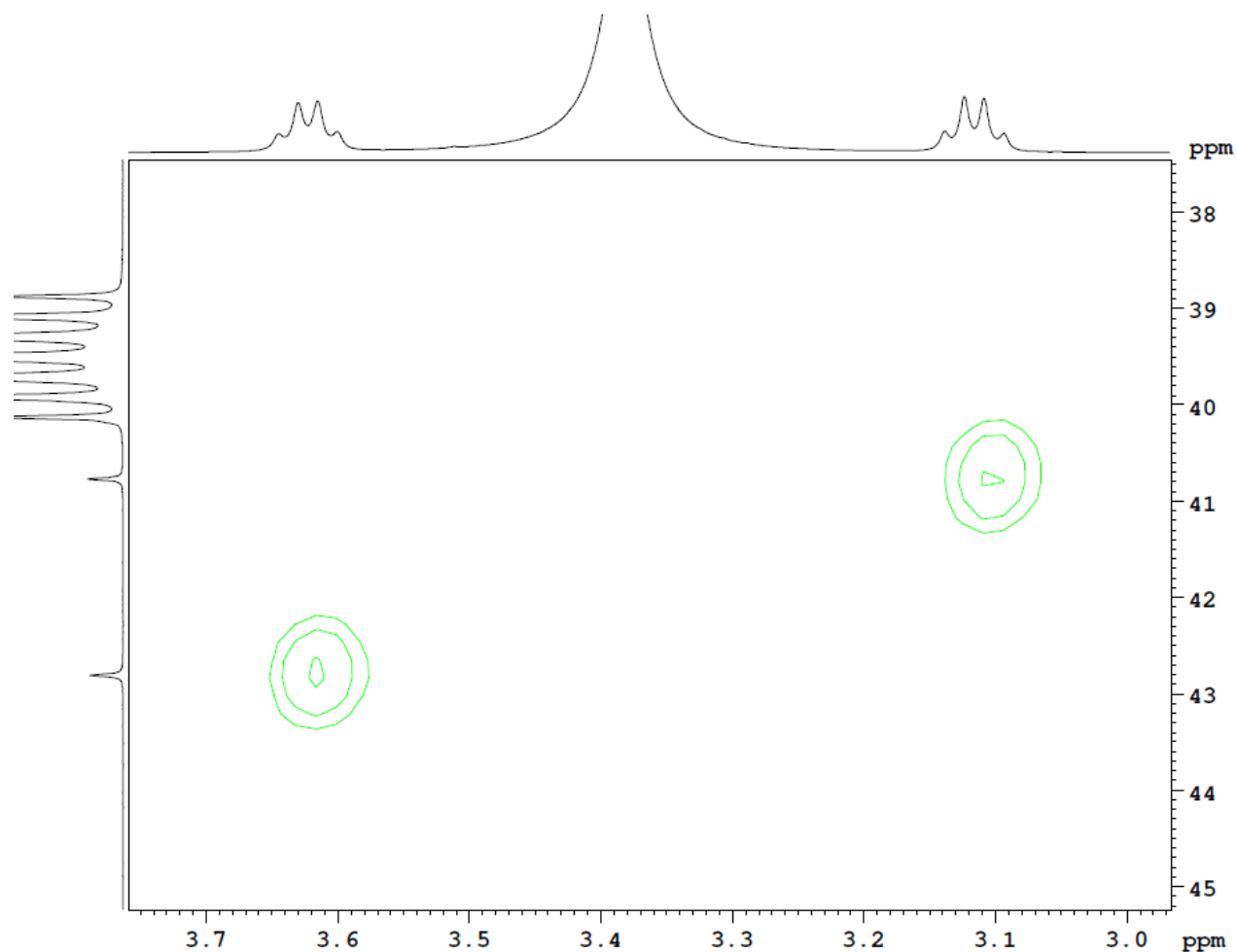
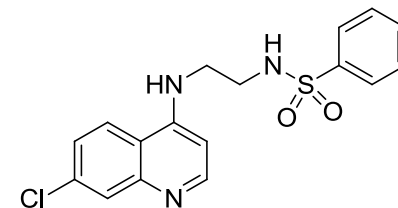
Current Data Parameters
NAME si103150343
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150317
Time 1.32
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcedetgppisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 86: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **84**.



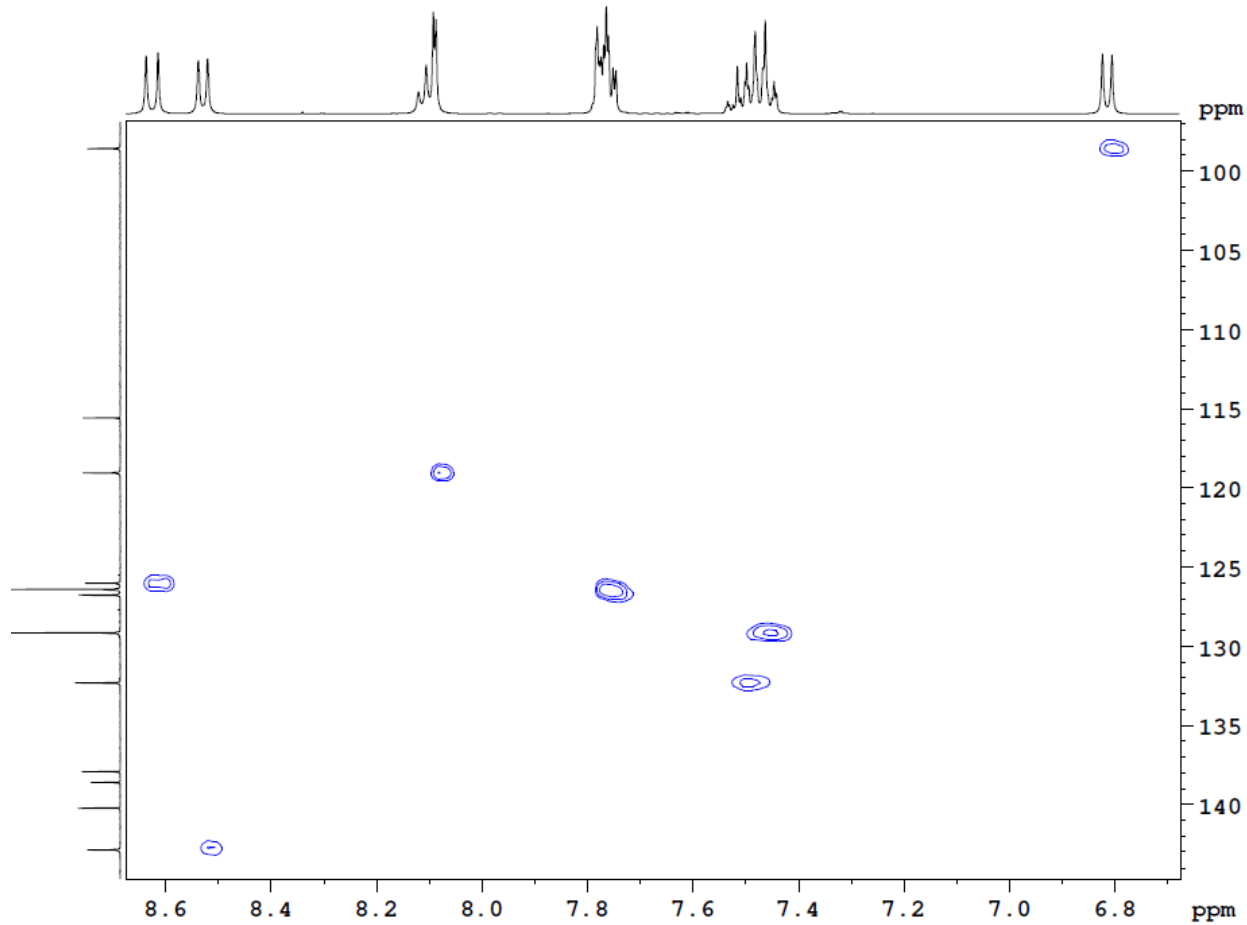
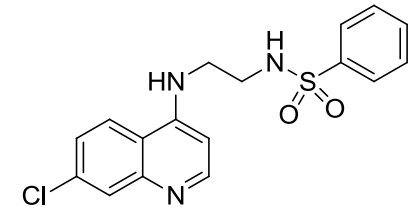
Current Data Parameters
NAME s1103150343
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150317
Time 1.32
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcedetgpsisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.000000
CNST17 -0.500000
D0 0.0000300 sec
D1 1.5000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
INO 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garrp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60, 0.5, 20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SEW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp. 4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 87: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **84**.



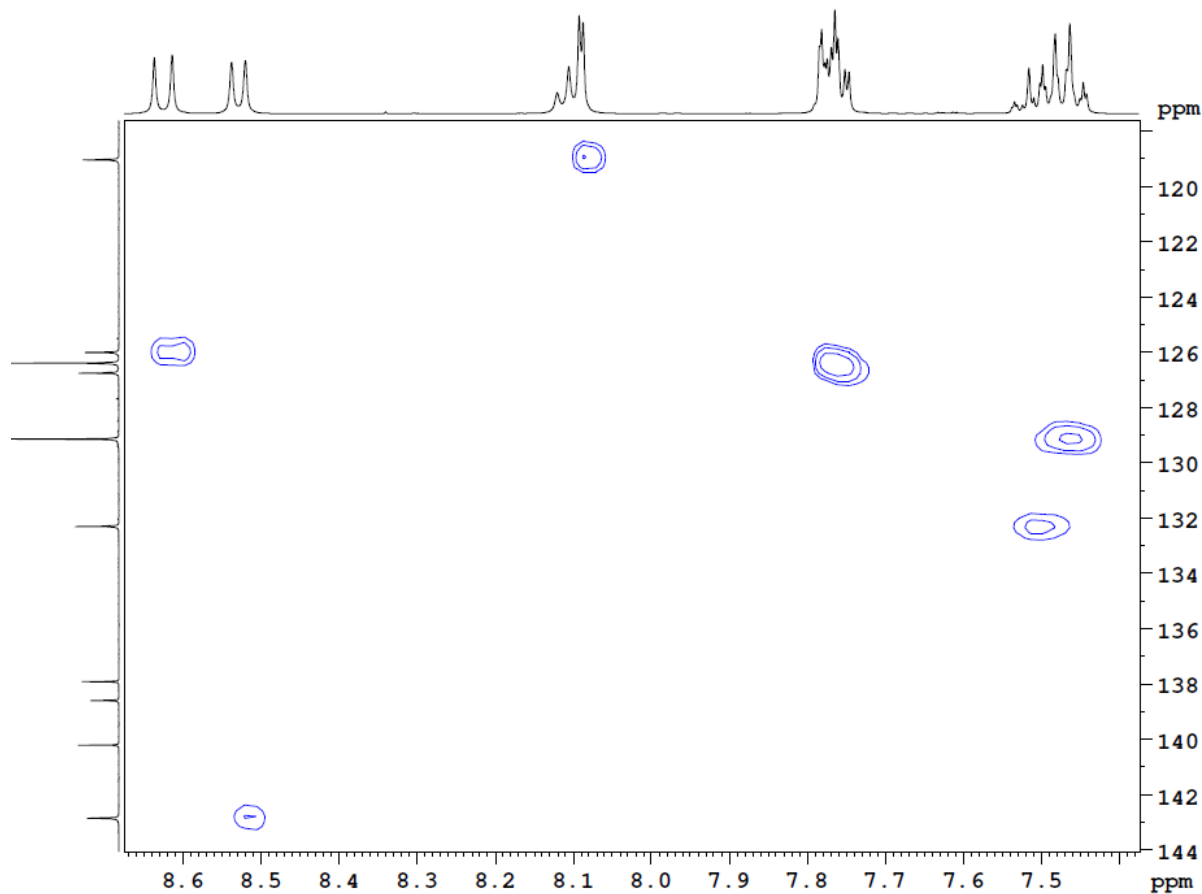
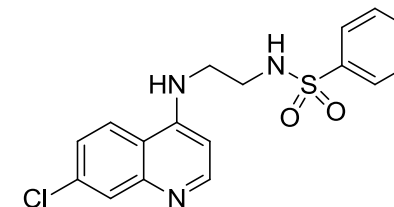
Current Data Parameters
NAME si103150343
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150317
Time 1.32
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetdgpasp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 88: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **84**.



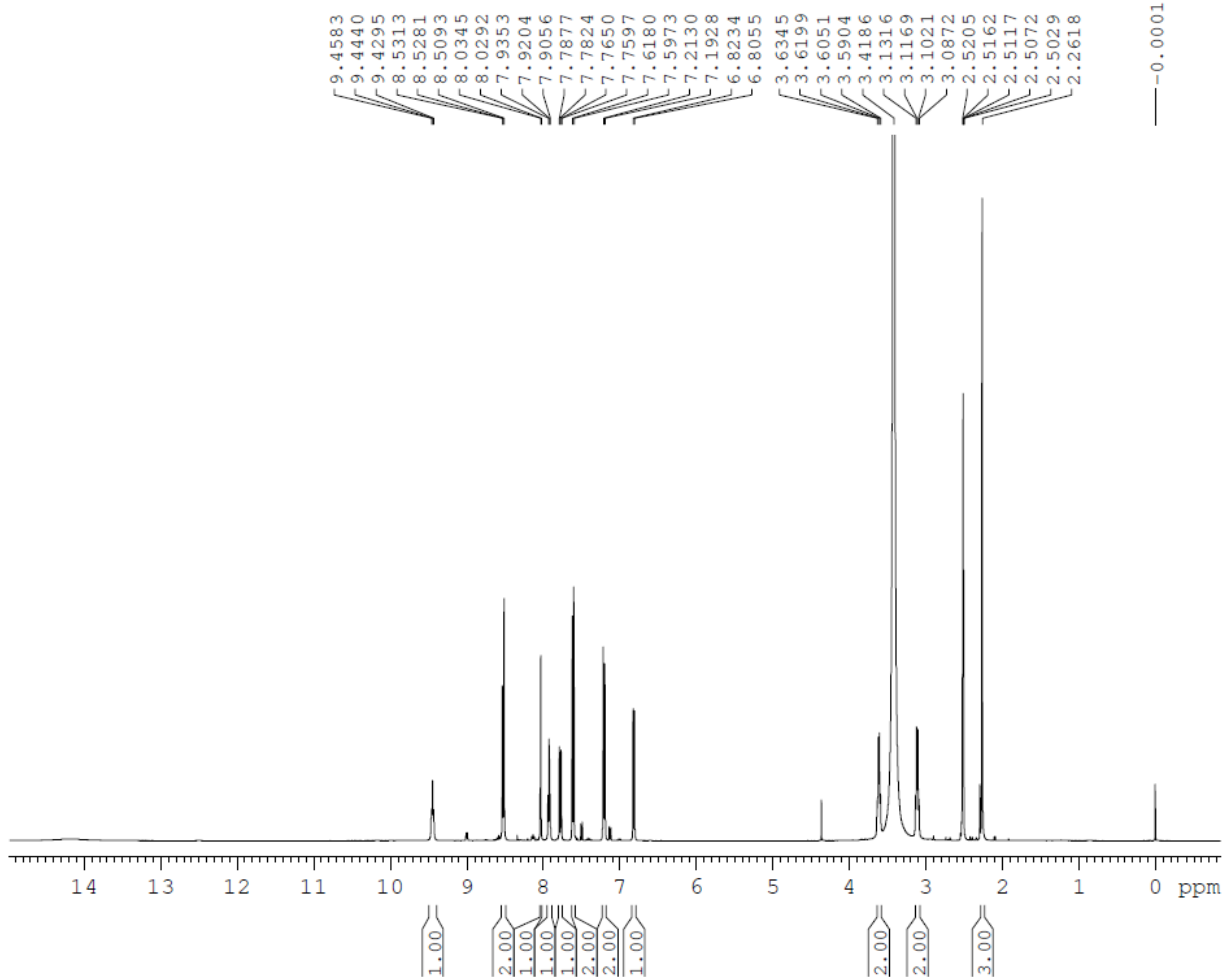
Current Data Parameters
NAME si103150343
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150317
Time 1.32
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG haqcqdetgpgsisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
INO 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garrp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60ccomp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 89: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **84**.

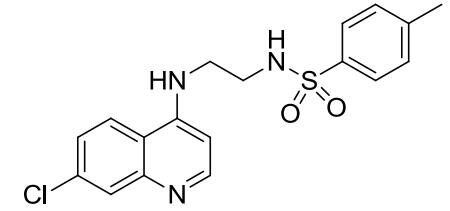


Current Data Parameters
 NAME si103150317
 EXPNO 10
 PROCNO 1

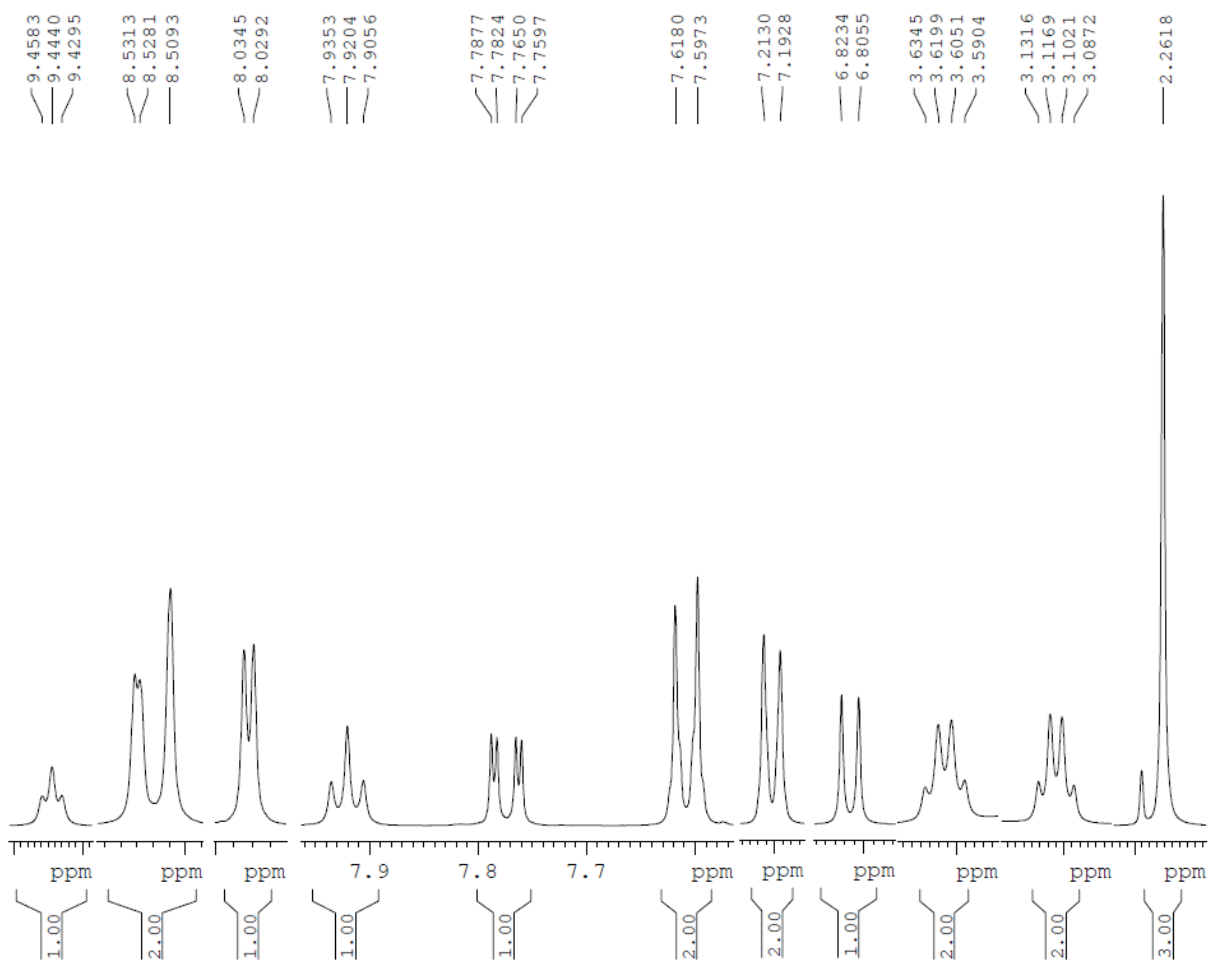
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150311
 Time_ 8.23
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 64
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 66.74
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SF01 400.1524711 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1499989 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Espectro 90: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **85**.



```

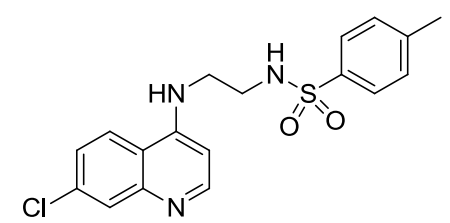
Current Data Parameters
NAME      si103150317
EXPNO    10
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150311
Time     8.23
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  DMSO
NS       64
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       66.74
DW       62.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

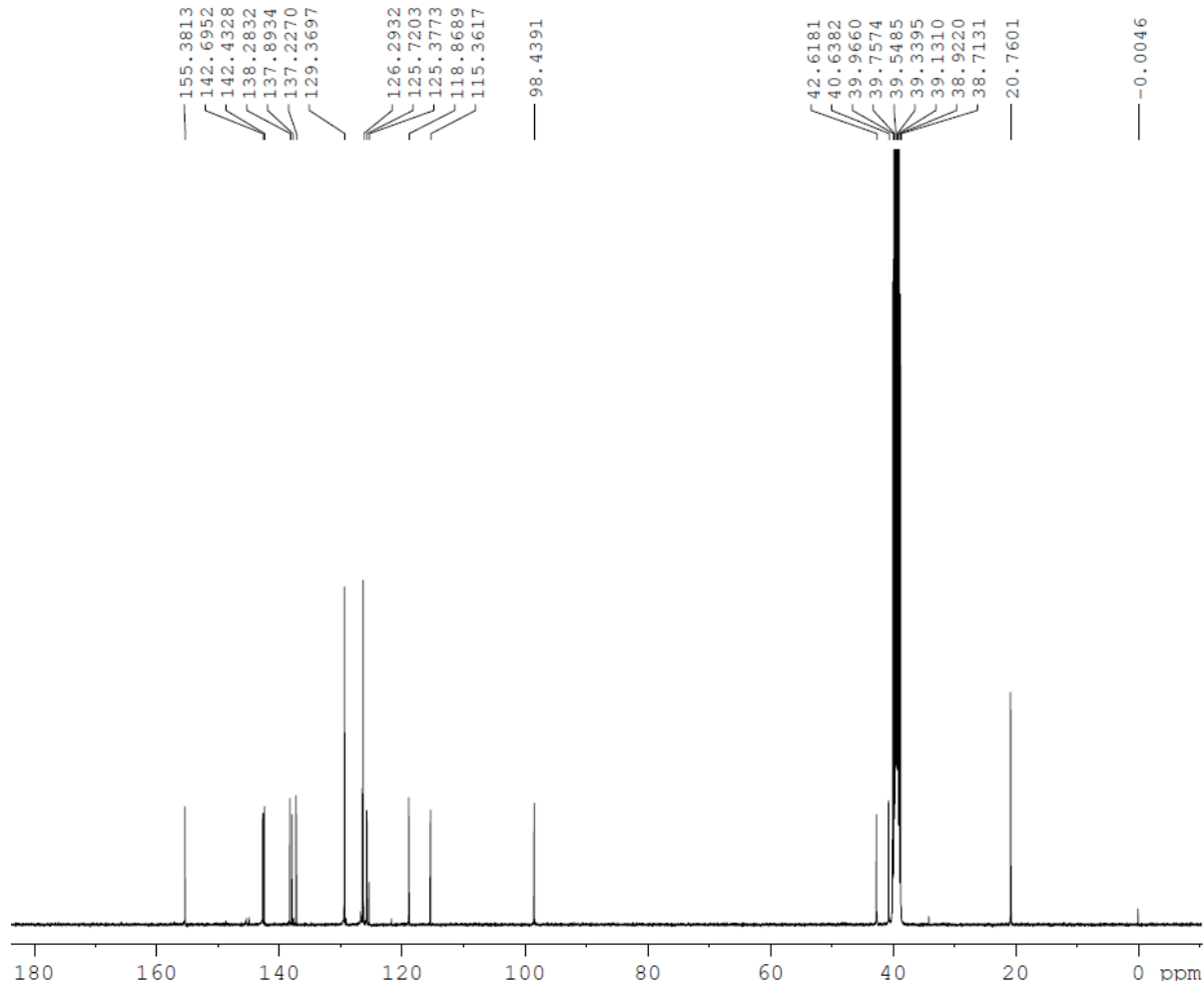
===== CHANNEL f1 =====
SFO1    400.1524711 MHz
NUC1     1H
P1      12.00 usec
PLW1    7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI      65536
SF      400.1499989 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      0.30 Hz
GB      0
PC      1.00

```



Espectro 91: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **85**.



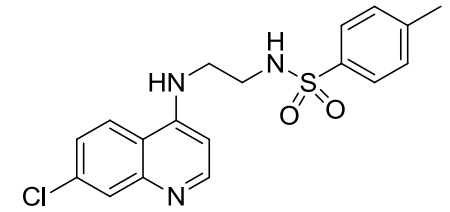
Current Data Parameters
NAME si103150317
EXPNO 11
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150310
Time 15.56
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG zgpg30
TD 65356
SOLVENT DMSO
NS 12000
DS 4
SWH 24038.461 Hz
FIDRES 0.367808 Hz
AQ 1.3594048 sec
RG 66.74
DW 20.800 usec
DE 18.00 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1

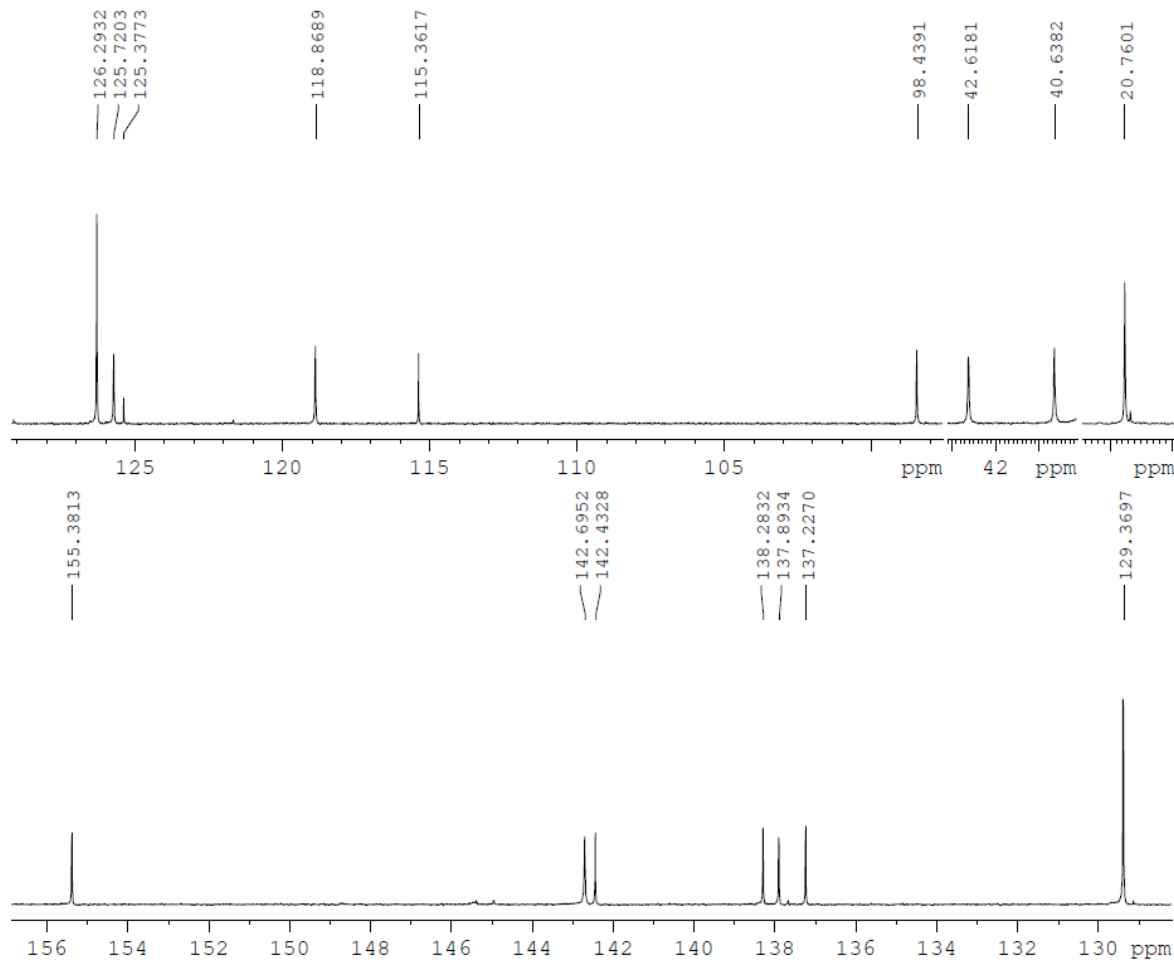
===== CHANNEL f1 =====
SFO1 100.6278588 MHz
NUC1 13C
P1 10.00 usec
PLW1 35.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2 400.1516006 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2 80.00 usec
PLW2 7.30000019 W
PLW12 0.16425000 W
PLW13 0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 100.6178556 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



Espectro 92: Espectro de RMN ^{13}C (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado **85**.



```

Current Data Parameters
NAME      sii103150317
EXPNO     11
PROCNO    1

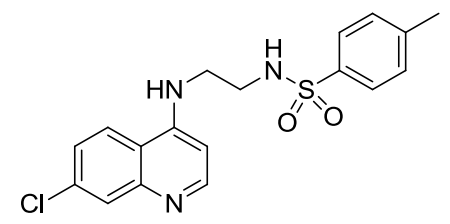
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150310
Time      15.56
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zgpg30
ID         65356
SOLVENT   DMSO
NS         12000
DS         4
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.367808 Hz
AQ         1.3594048 sec
RG         66.74
DW         20.800 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6278588 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PLW1      35.50000000 W

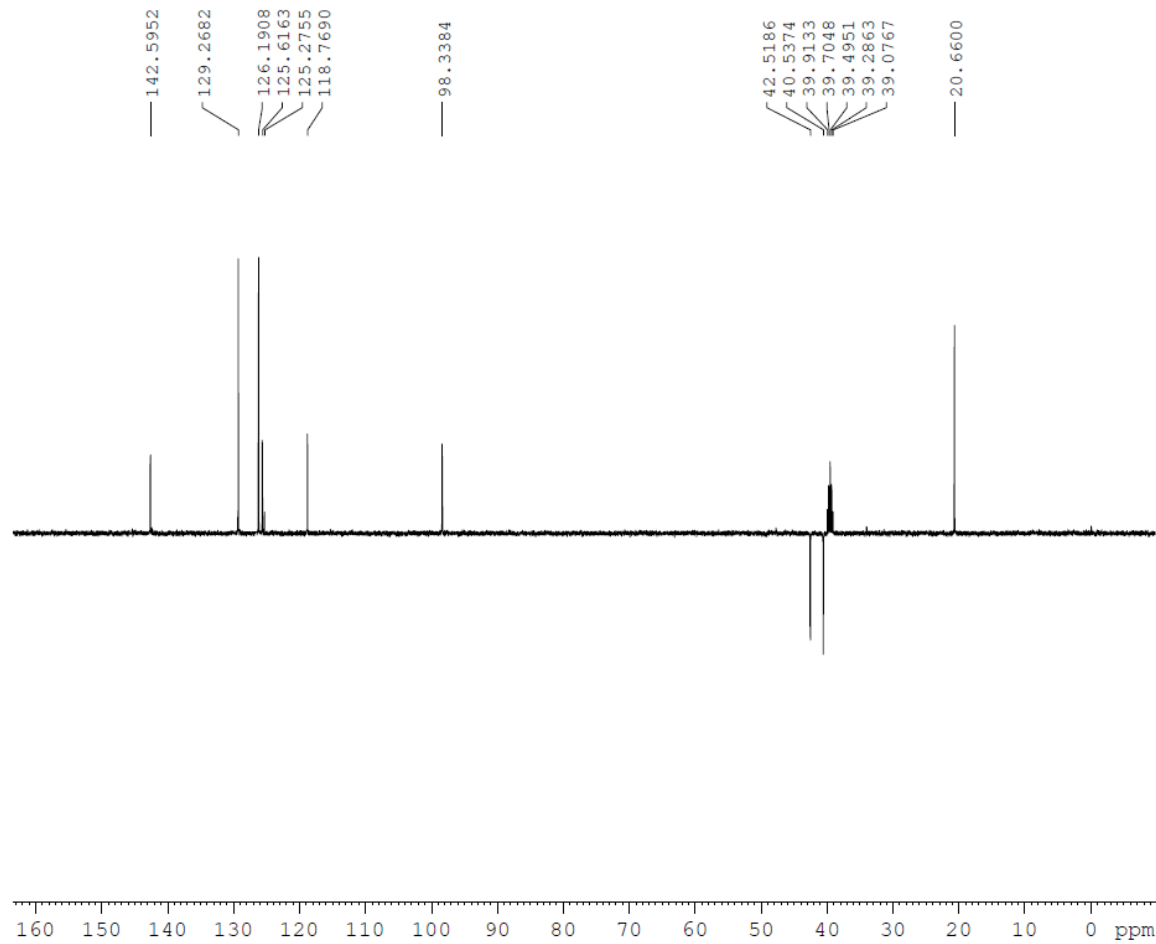
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1516006 MHz
NUC2       1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2     80.00 usec
PLW2      7.30000019 W
PLW12    0.16425000 W
PLW13    0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178556 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```



Espectro 93: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **85**.



```

Current Data Parameters
NAME      sil03150317
EXPNO    12
PROCNO    1

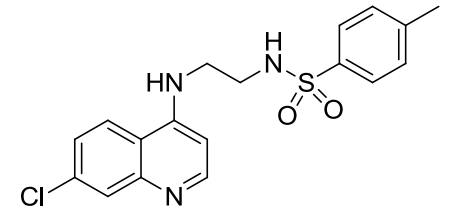
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150311
Time      0.43
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   deptsp135
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         512
DS         8
SWH        22058.824 Hz
FIDRES     0.336591 Hz
AQ         1.4854827 sec
RG         66.74
DW         22.667 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
CNST2     145.0000000
D1         4.0000000 sec
D2         0.00344828 sec
D12        0.00002000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6268531 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
P13        2000.00 usec
PLW0       0 W
PLW1       35.50000000 W
SPNAM[5]   Crp60comp.4
SPOALS5    0.500
SPOFFS5    0 Hz
SPW5       5.42399979 W

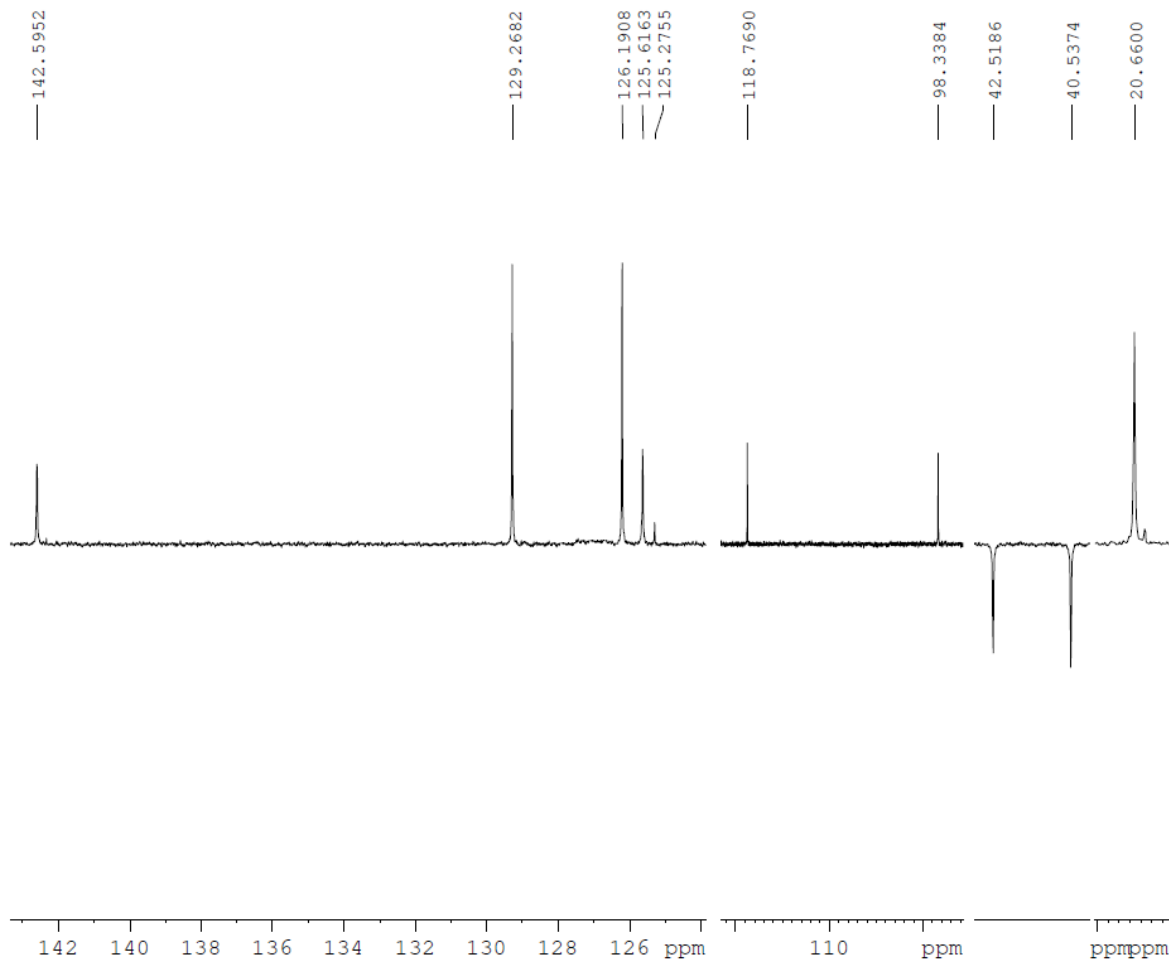
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1520008 MHz
NUC2       1H
CPDPRG[2]  waltz16
P3         12.00 usec
P4         24.00 usec
PCPD2      80.00 usec
PLW2       7.30000019 W
PLW12      0.16425000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178658 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz

```



Espectro 94: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **85**.



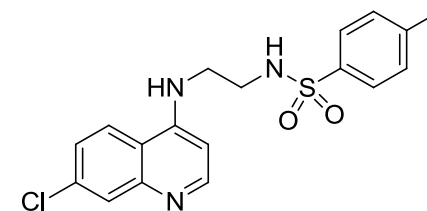
Current Data Parameters
 NAME s1103150317
 EXPNO 12
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150311
 Time 0.43
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG deptsp135
 ID 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 512
 DS 8
 SWH 22058.824 Hz
 FIDRES 0.336591 Hz
 AQ 1.4854827 sec
 RG 66.74
 DW 22.667 use
 DE 18.00 use
 TE 298.0 K
 CNST2 145.0000000
 D1 4.0000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 ID0 1

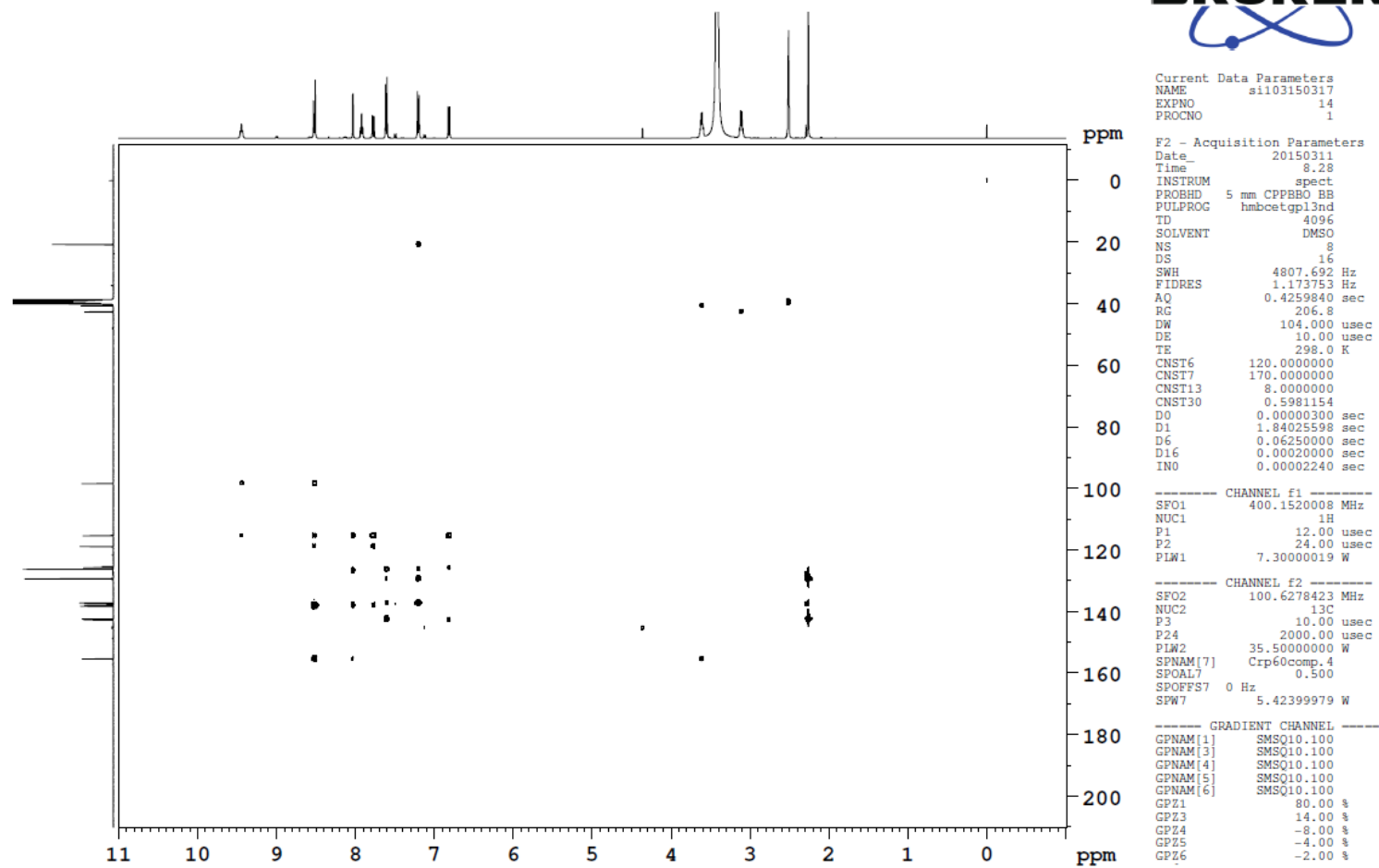
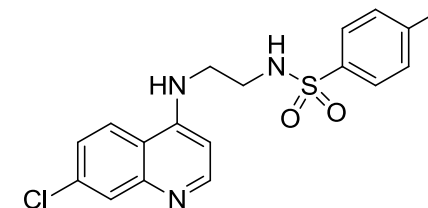
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6268531 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 use
 P13 2000.00 use
 PLW0 0 W
 PLW1 35.50000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOAL5 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 5.42399979 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.1520008 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 12.00 use
 P4 24.00 use
 PCPD2 80.00 use
 PLW2 7.30000019 W
 PLW12 0.16425000 W

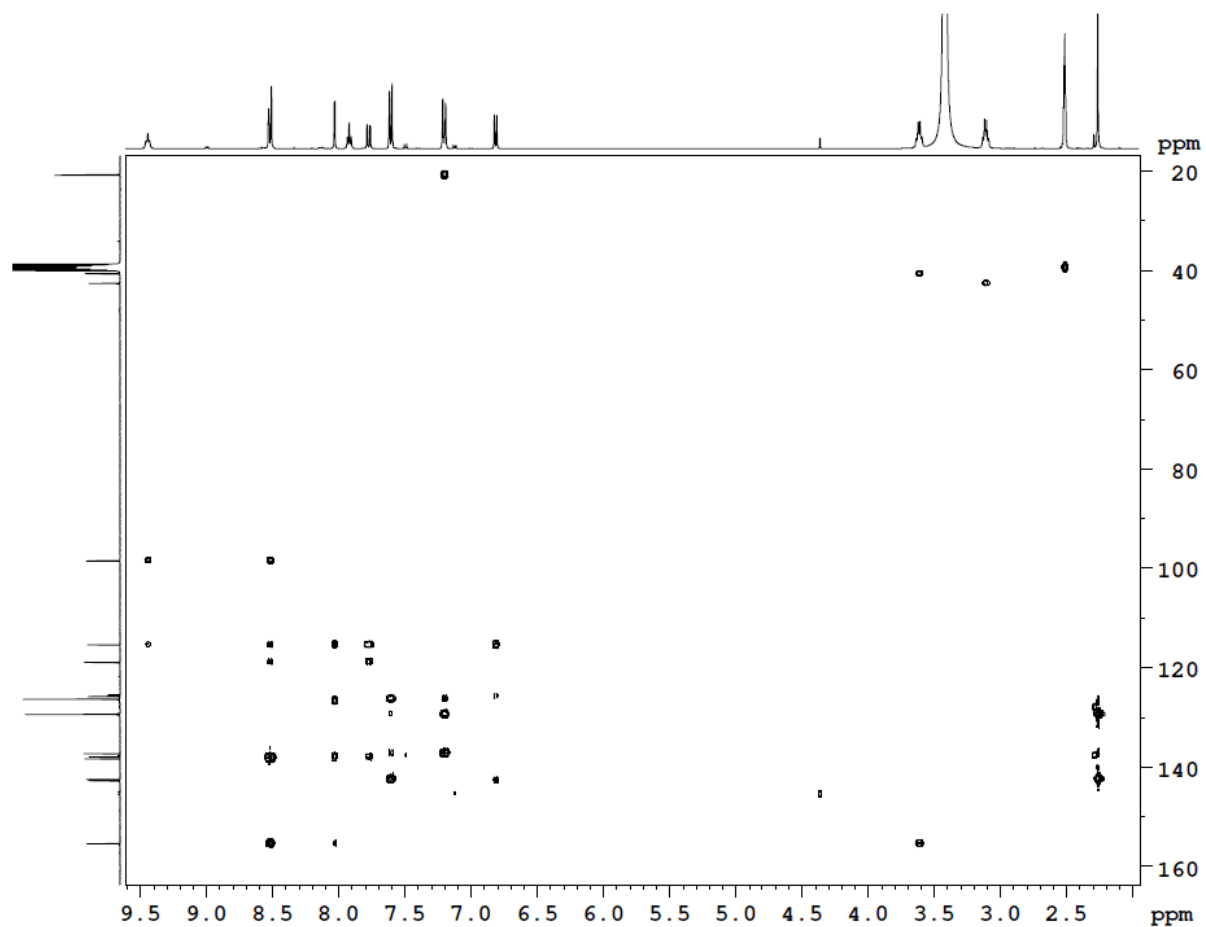
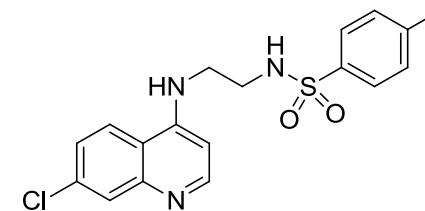
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6178658 MHz
 WDM EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0



Espectro 95: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **85**.



Espectro 96: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **85**.



Current Data Parameters
NAME si103150317
EXPNO 14
PROCNO 1

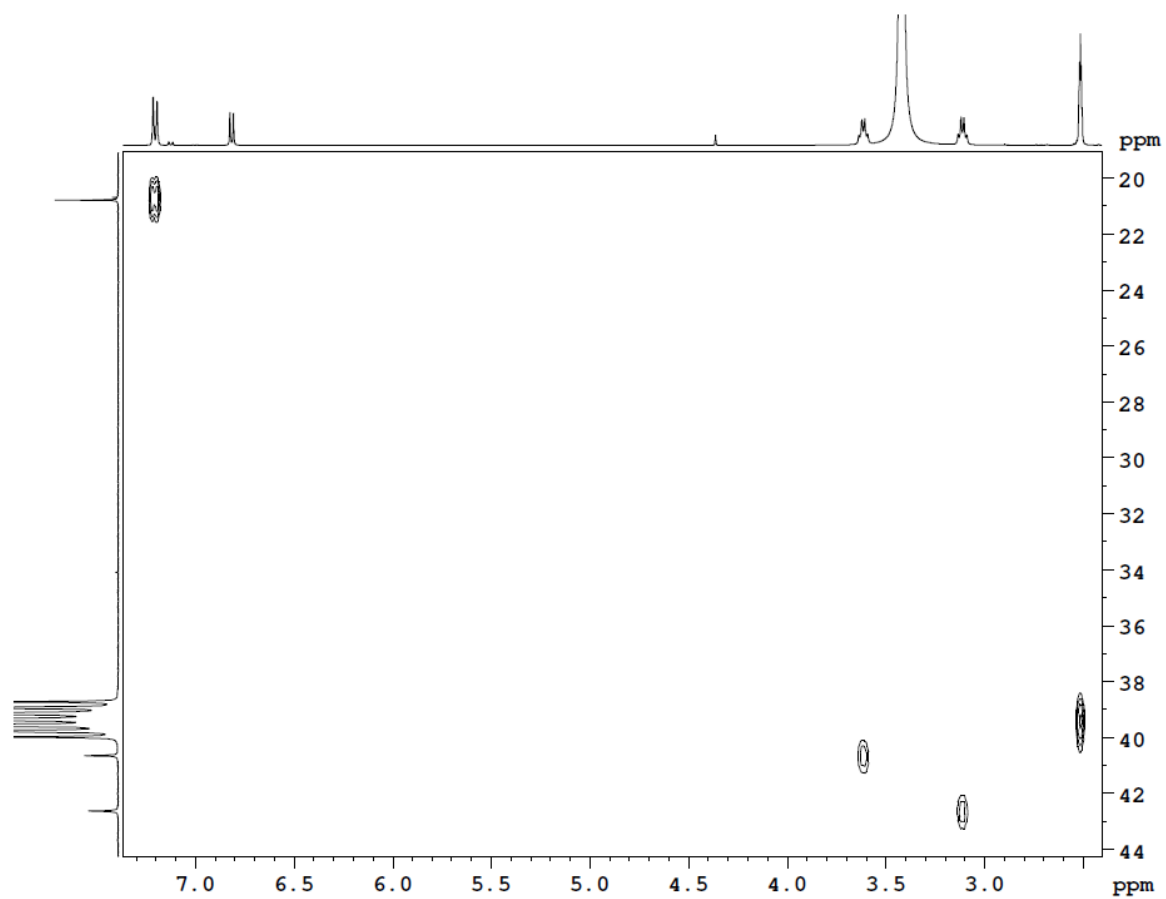
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150311
Time 8.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 8
DS 16
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 1.173753 Hz
AQ 0.4259840 sec
RG 206.8
DW 104.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.0000000
CNST7 170.0000000
CNST13 8.0000000
CNST30 0.5981154
D0 0.00000300 sec
D1 1.84025598 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1520008 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P24 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SFOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %

Espectro 97: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **85**.



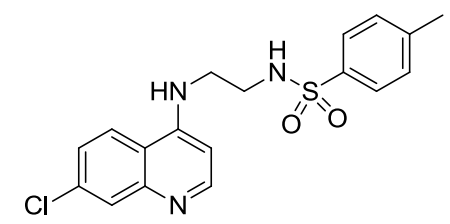
Current Data Parameters
 NAME si103150317
 EXPNO 14
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150311
 Time 8.28
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG hmbcetgp13nd
 TD 4096
 SOLVENT DMSO
 NS 8
 DS 16
 SWH 4807.692 Hz
 FIDRES 1.173753 Hz
 AQ 0.4259840 sec
 RG 206.8
 DW 104.000 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 CNST6 120.0000000
 CNST7 170.0000000
 CNST13 8.0000000
 CNST30 0.5981154
 D0 0.00000300 sec
 D1 1.84025598 sec
 D6 0.06250000 sec
 D16 0.00020000 sec
 IN0 0.00002240 sec

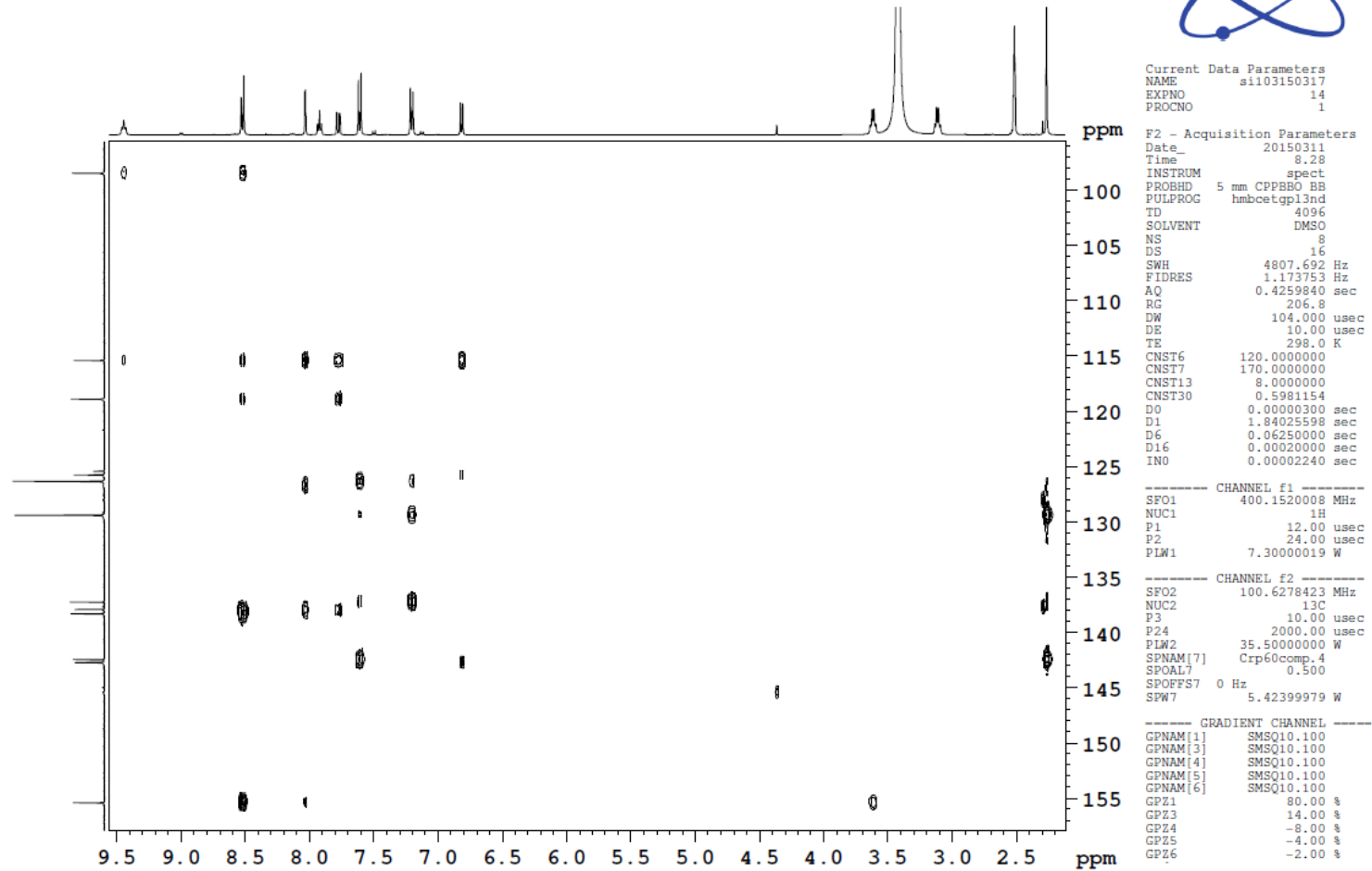
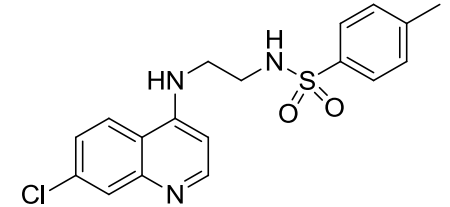
----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 400.1520008 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 P2 24.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 100.6278423 MHz
 NUC2 13C
 P2 10.00 usec
 P24 2000.00 usec
 PLW2 35.50000000 W
 SPNAM[7] Crp60comp.4
 SPOAL7 0.500
 SPOFFS7 0 Hz
 SPW7 5.42399979 W

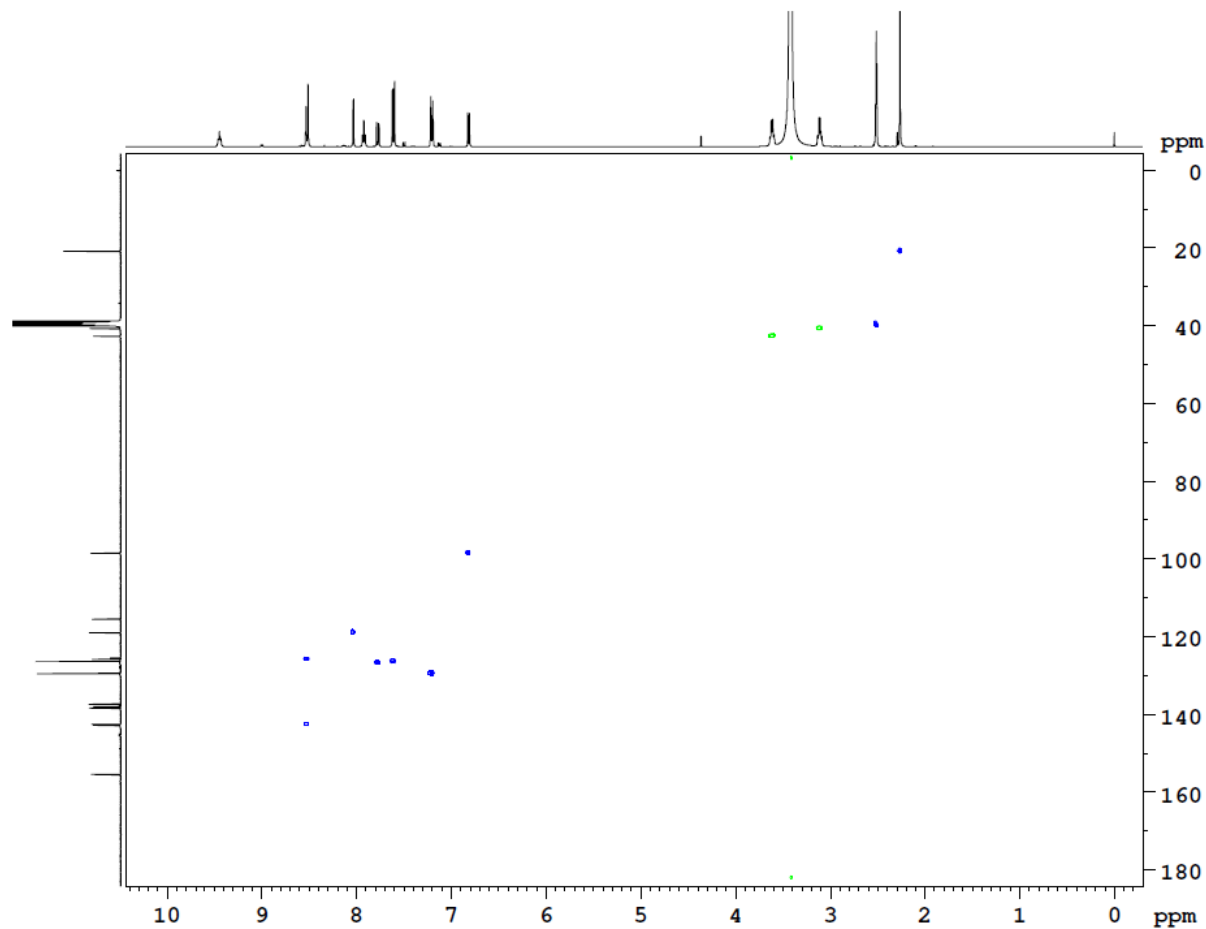
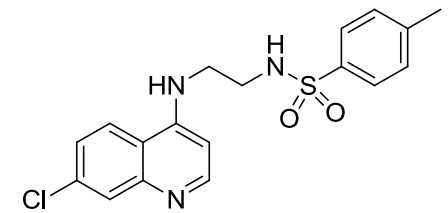
----- GRADIENT CHANNEL -----
 GPNAM[1] SMSQ10.100
 GPNAM[3] SMSQ10.100
 GPNAM[4] SMSQ10.100
 GPNAM[5] SMSQ10.100
 GPNAM[6] SMSQ10.100
 GPZ1 80.00 %
 GPZ3 14.00 %
 GPZ4 -8.00 %
 GPZ5 -4.00 %
 GPZ6 -2.00 %



Espectro 98: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **85**.



Espectro 99: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **85**.



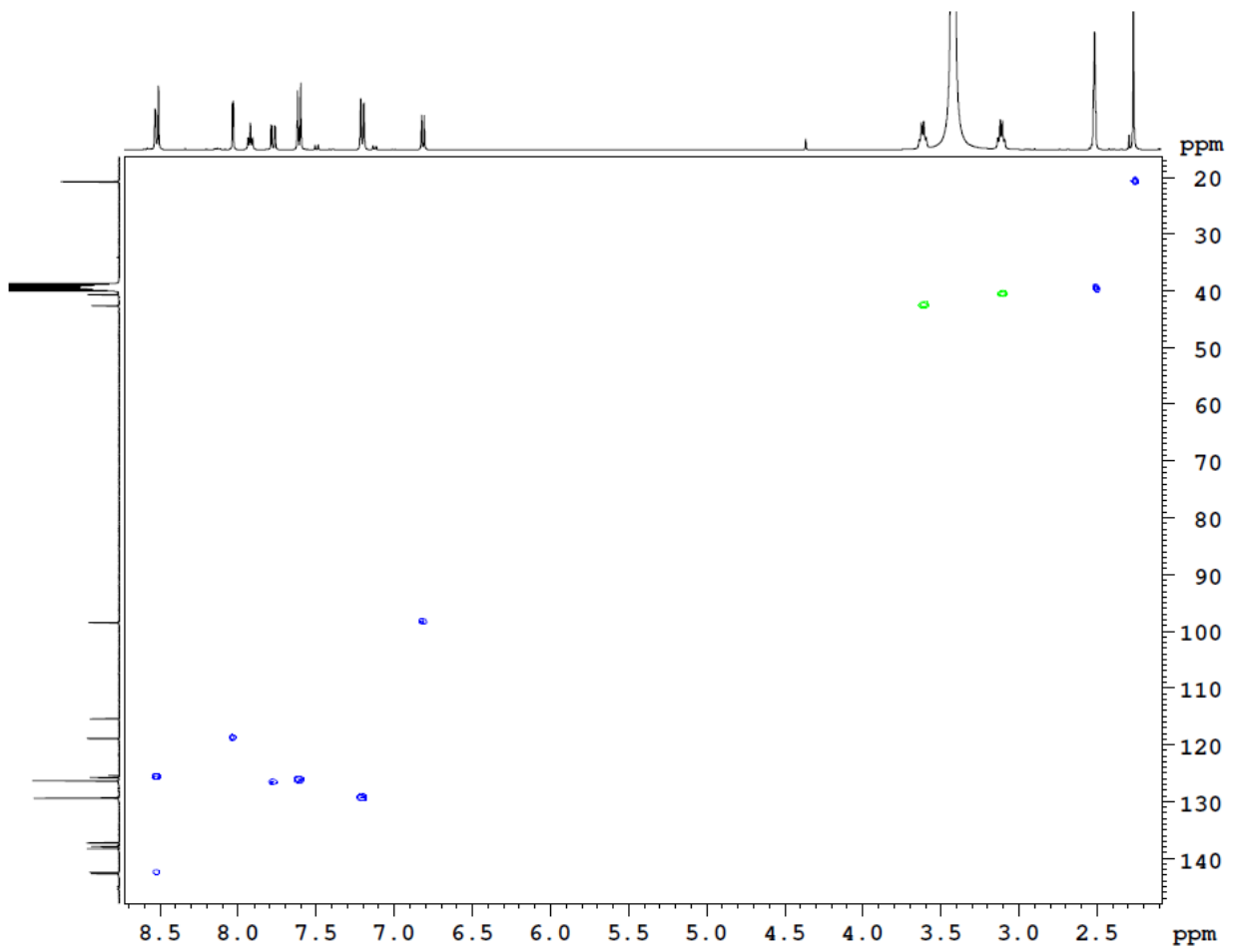
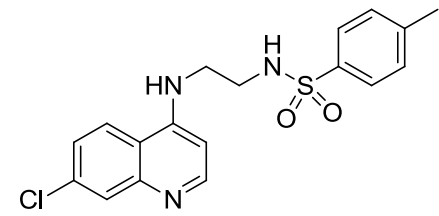
Current Data Parameters
NAME si103150317
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150311
Time 0.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetgppisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 100: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **85**.



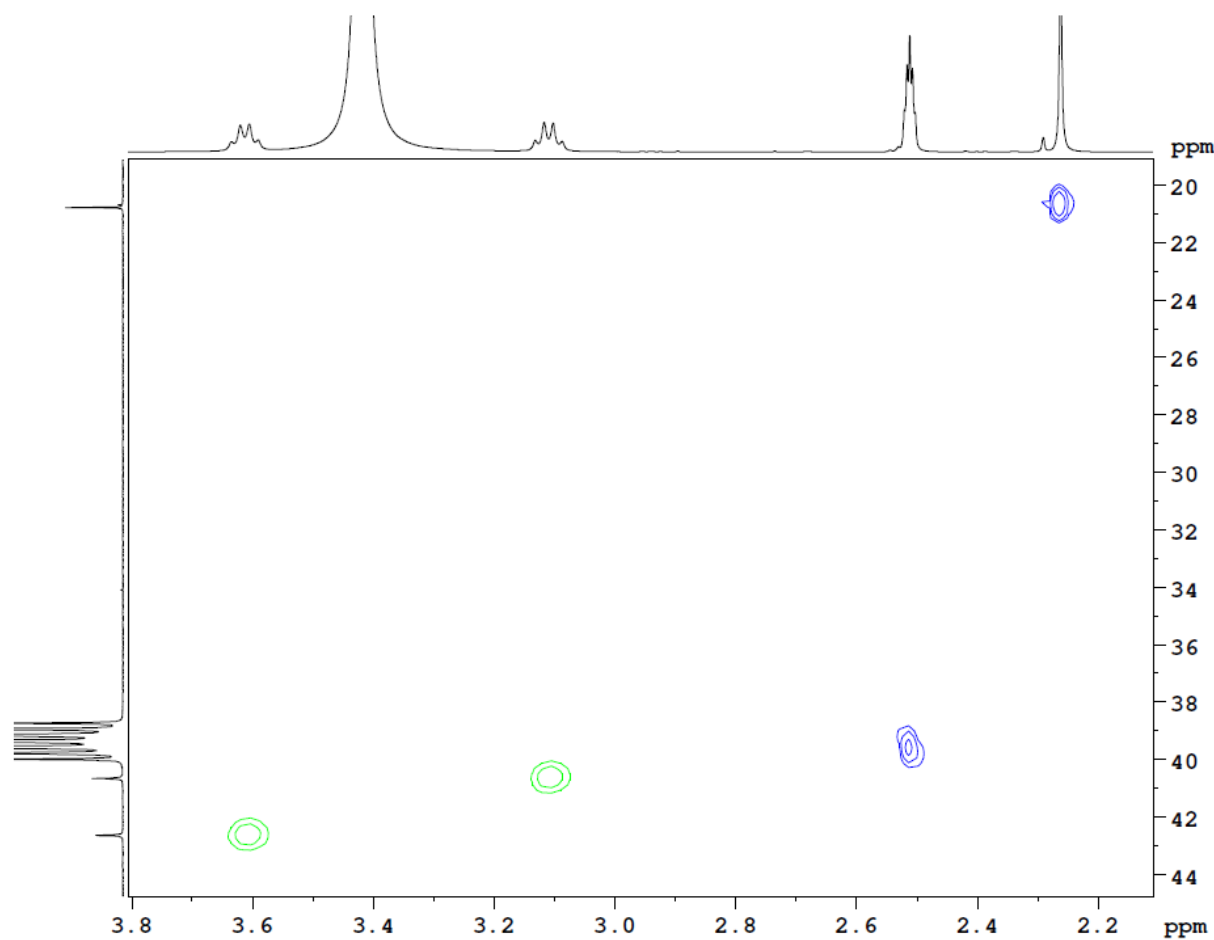
Current Data Parameters
NAME sil03150317
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150311
Time 0.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetgpcisap2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
INO 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 101: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 85.

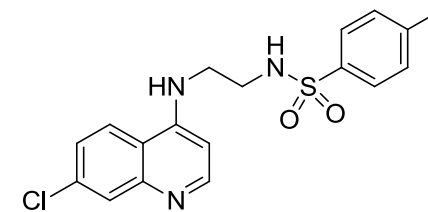


Current Data Parameters
 NAME si103150317
 EXPNO 13
 PROCNO 1

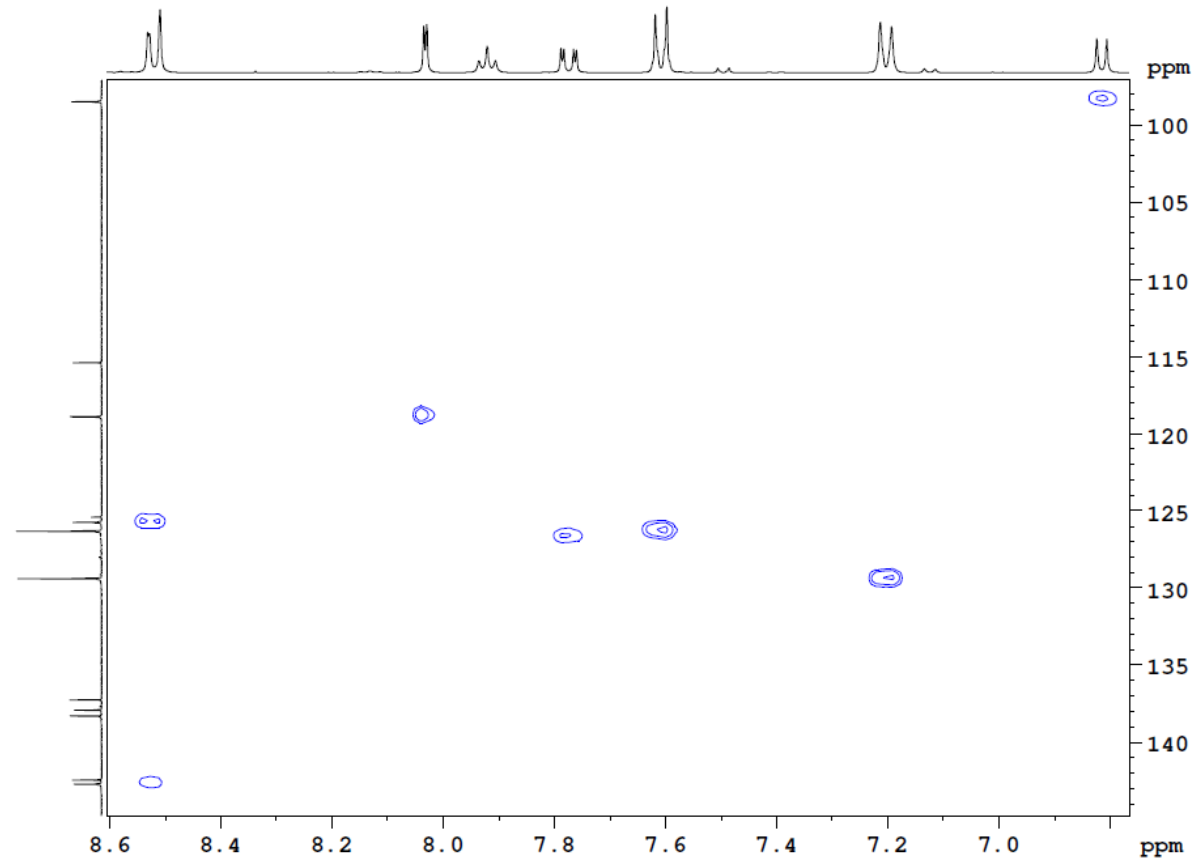
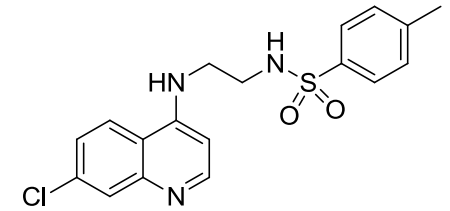
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150311
 Time 0.44
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG hsqcedetgpsisp2.2
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 32
 SWH 6410.256 Hz
 FIDRES 3.130008 Hz
 AQ 0.1597440 sec
 RG 206.8
 DW 78.000 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 CNST2 145.0000000
 CNST17 -0.5000000
 D0 0.00000300 sec
 D1 1.50000000 sec
 D4 0.00172414 sec
 D11 0.03000000 sec
 D16 0.00020000 sec
 D21 0.00360000 sec
 D24 0.00089000 sec
 INO 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 400.1518807 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 P2 24.00 usec
 P28 0 usec
 PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 100.6268531 MHz
 NUC2 13C
 CPDPRG[2] garp
 P3 10.00 usec
 P14 500.00 usec
 P24 2000.00 usec
 PCPD2 65.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW2 35.50000000 W
 PLW12 0.84024000 W
 SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
 SPOAL3 0.500
 SPOFFS3 0 Hz
 SPW3 5.42399979 W
 SPNAM[7] Crp60comp.4
 SPOAL7 0.500
 SPOFFS7 0 Hz
 SPW7 5.42399979 W



Espectro 102: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **85**.



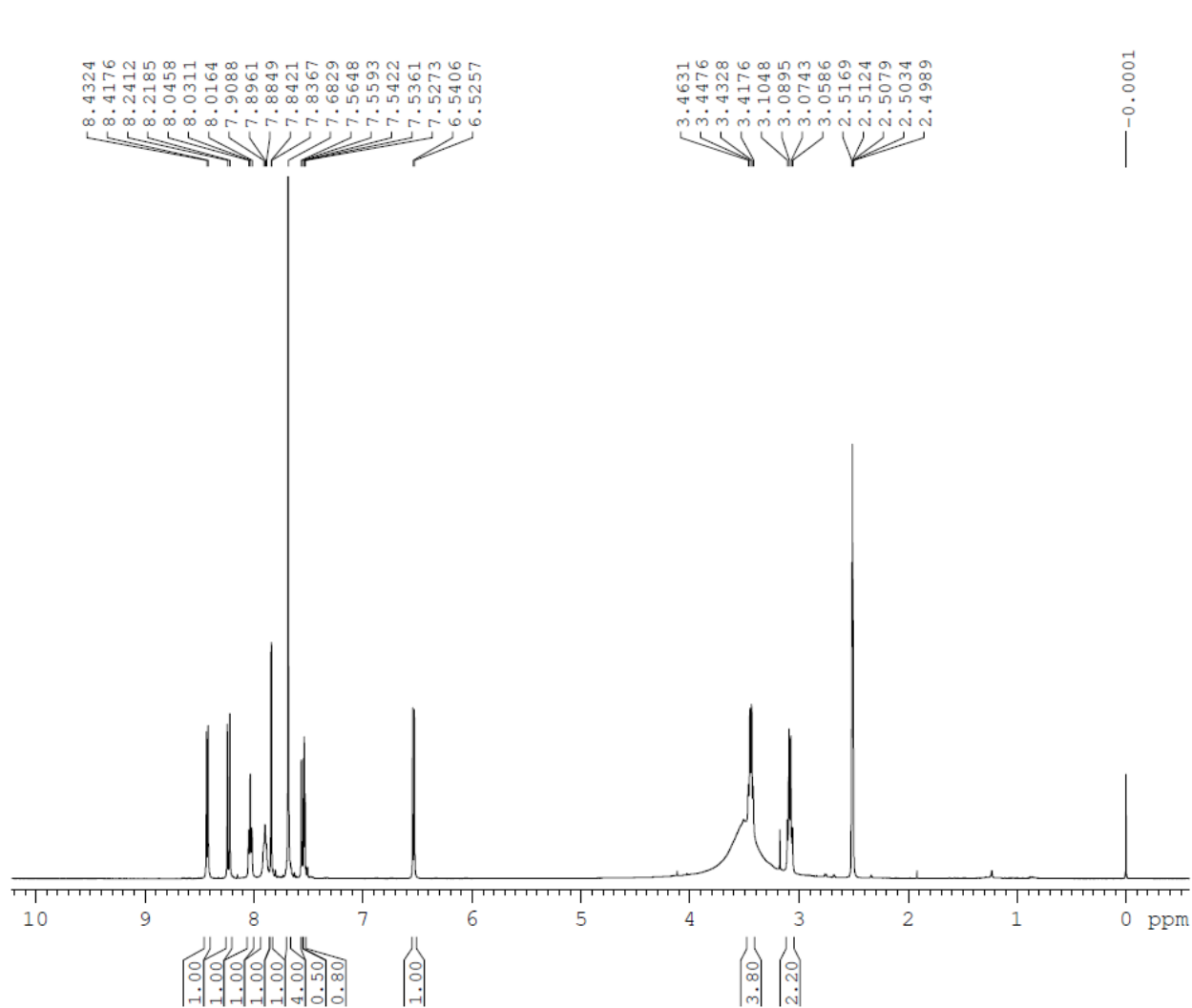
Current Data Parameters
NAME si103150317
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150311
Time 0.44
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcedetgpaia2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SFOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SFOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 103: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **85**.



```

Current Data Parameters
NAME      sii103150320
EXPNO    10
PROCNO   1

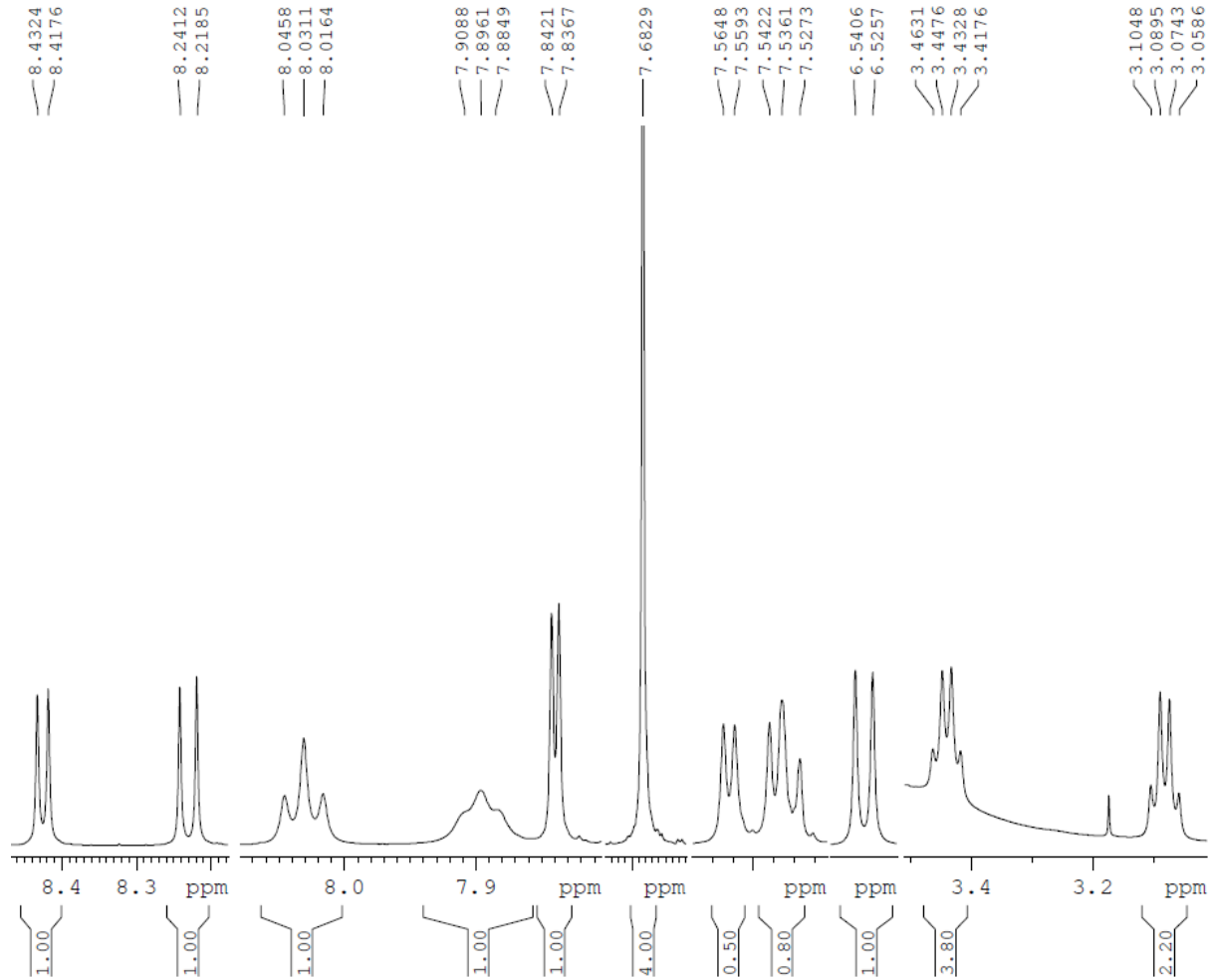
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150311
Time     16.25
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zg30
ID       65536
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       102.91
DW       62.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD       1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1    400.1524711 MHz
NUC1    1H
P1      12.00 usec
PLW1    7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI      65536
SF      400.1500002 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      0.30 Hz
GB      0
PC      1.00

```

Espectro 104: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **86**.

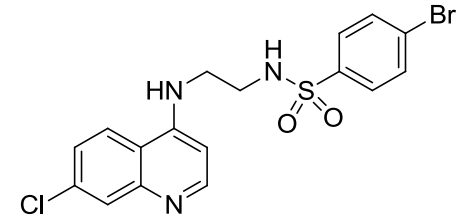


Current Data Parameters
 NAME s1103150320
 EXPNO 10
 PROCNO 1

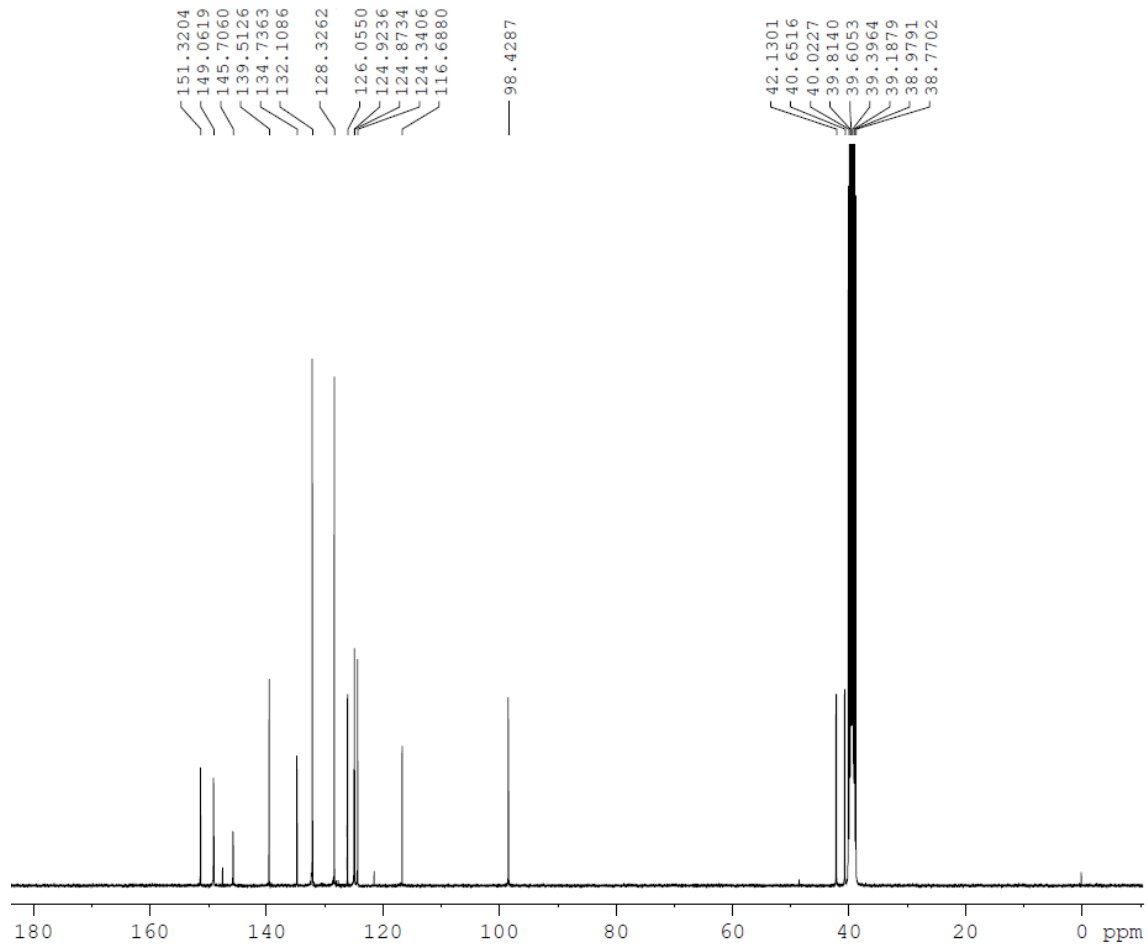
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150311
 Time 16.25
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 102.91
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SF01 400.1524711 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1500002 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Espectro 105: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **86**.



```

Current Data Parameters
NAME      si103150320
EXPNO     11
PROCNO    1

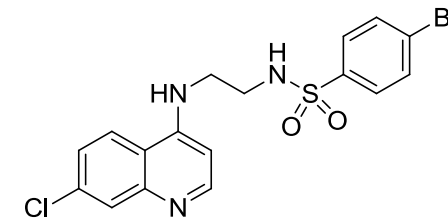
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150312
Time      1.51
INSIRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zgpg30
TD         65356
SOLVENT   DMSO
NS         14000
DS         4
SWH       24038.461 Hz
FIDRES    0.367808 Hz
AQ         1.3594048 sec
RG         206.8
DW         20.800 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6278588 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PLW1       35.50000000 W

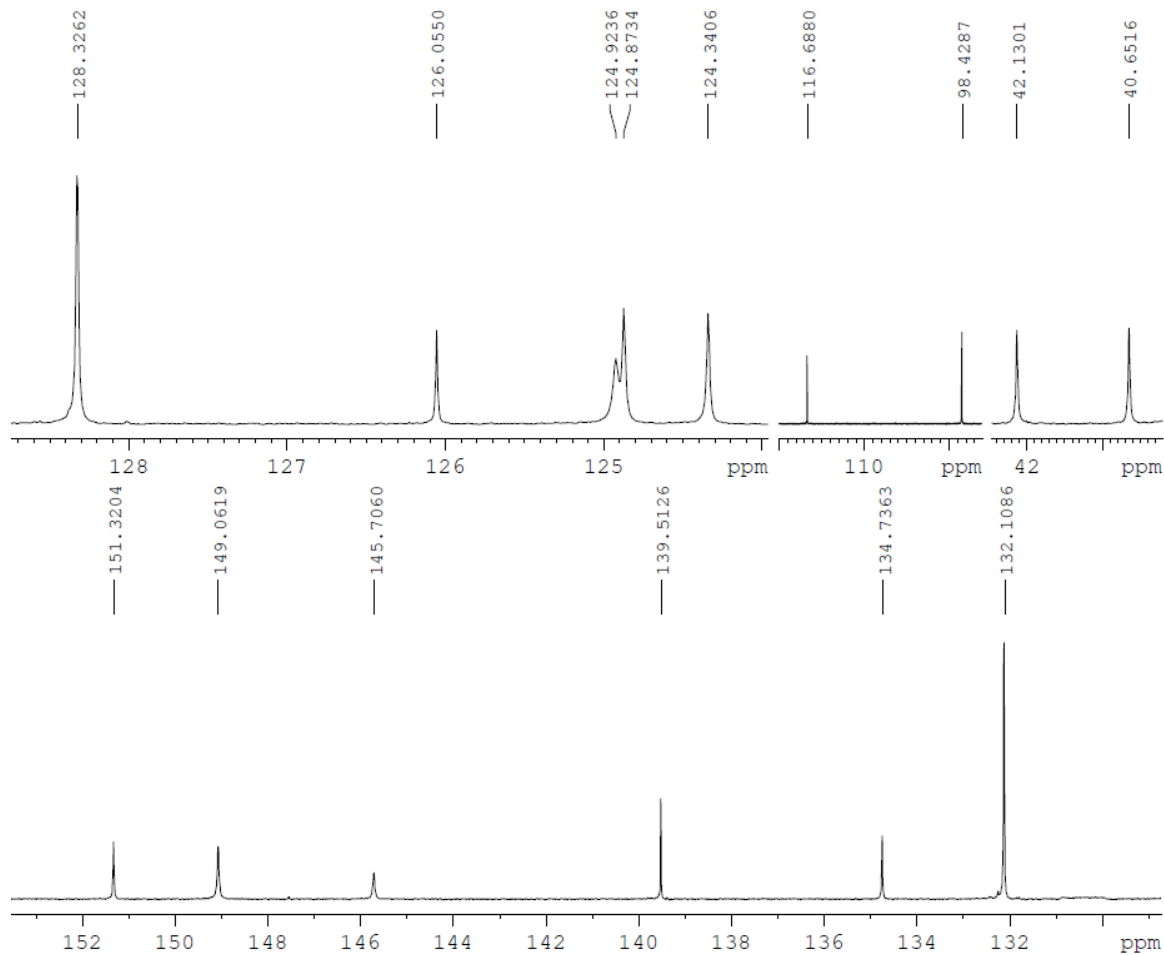
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1516006 MHz
NUC2       1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2     80.00 usec
PLW2       7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W
PLW13     0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178557 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```



Espectro 106: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **86**.



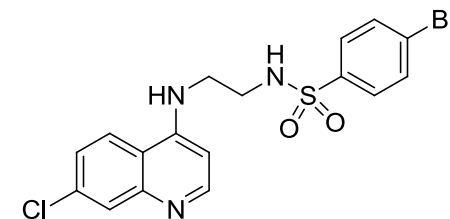
Current Data Parameters
 NAME si103150320
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150312
 Time 1.51
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zgpg30
 TD 65356
 SOLVENT DMSO
 NS 14000
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.367808 Hz
 AQ 1.3594048 sec
 RG 206.8
 DW 20.800 usec
 DE 18.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

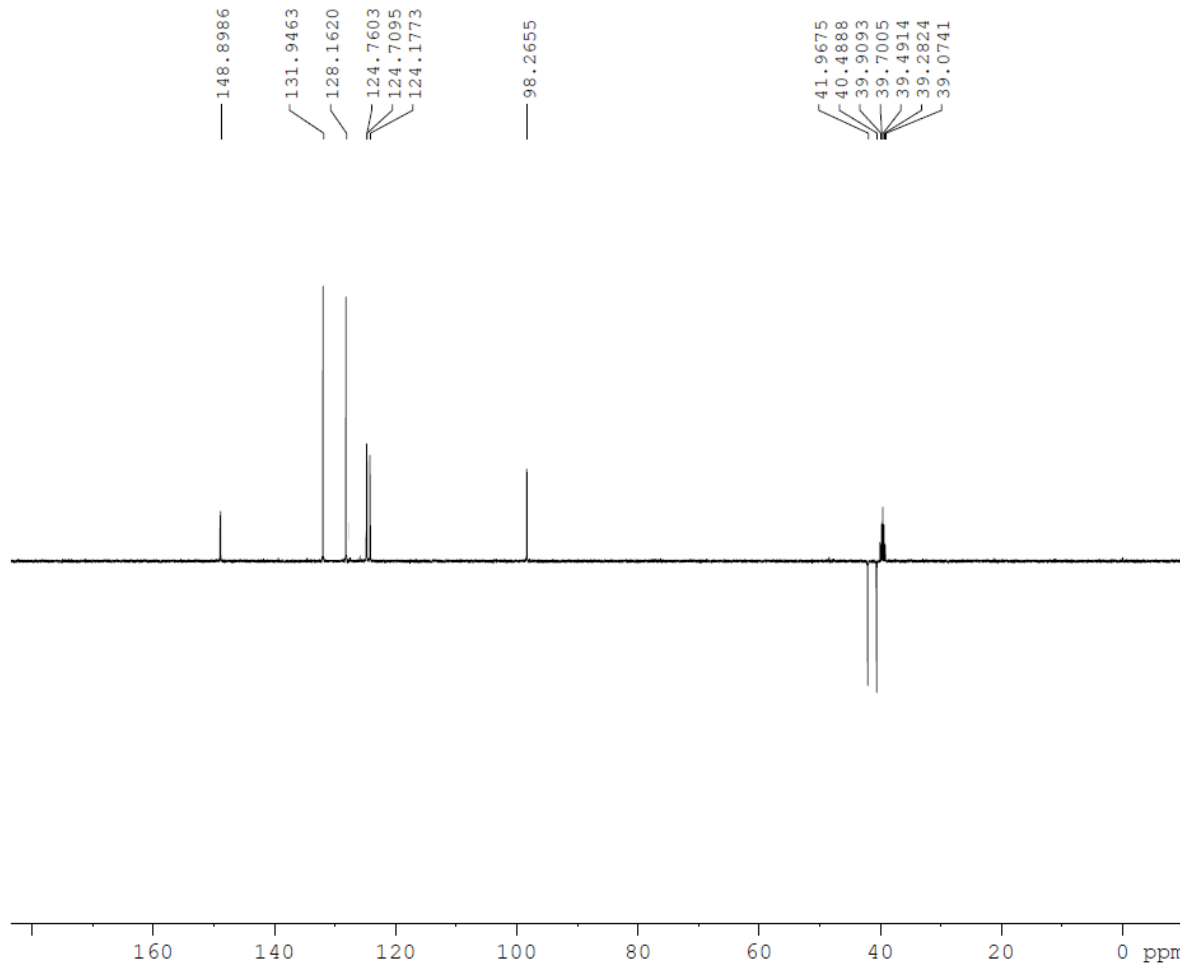
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6278588 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 35.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.1516006 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 7.30000019 W
 PLW12 0.16425000 W
 PLW13 0.10512000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6178557 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



Espectro 107: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **86**.



```

Current Data Parameters
NAME      si103150320
EXPNO    12
PROCNO   1

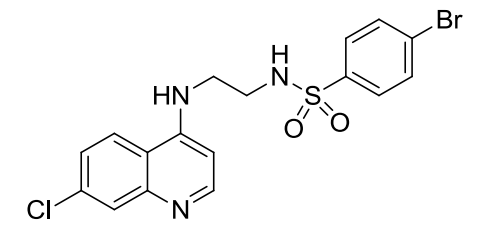
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150312
Time     3.26
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  depts135
TD       65536
SOLVENT  DMSO
NS       1024
DS       8
SWH      22058.824 Hz
FIDRES   0.336591 Hz
AQ       1.4854827 sec
RG       206.8
DW       22.667 usec
DE       18.00 usec
TE       298.0 K
CNST2    145.0000000
D1       4.0000000 sec
D2       0.00344828 sec
D12      0.00002000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     100.6268531 MHz
NUC1     13C
P1       10.00 usec
P13      2000.00 usec
PLW0     0 W
PLW1     35.50000000 W
SPNAM[5] Crp60comp.4
SPOALS5  0.500
SPOFFS5  0 Hz
SPW5     5.42399979 W

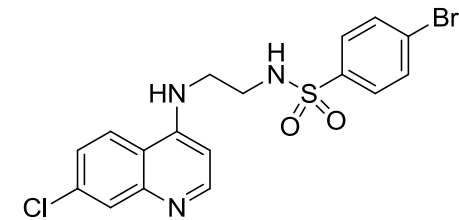
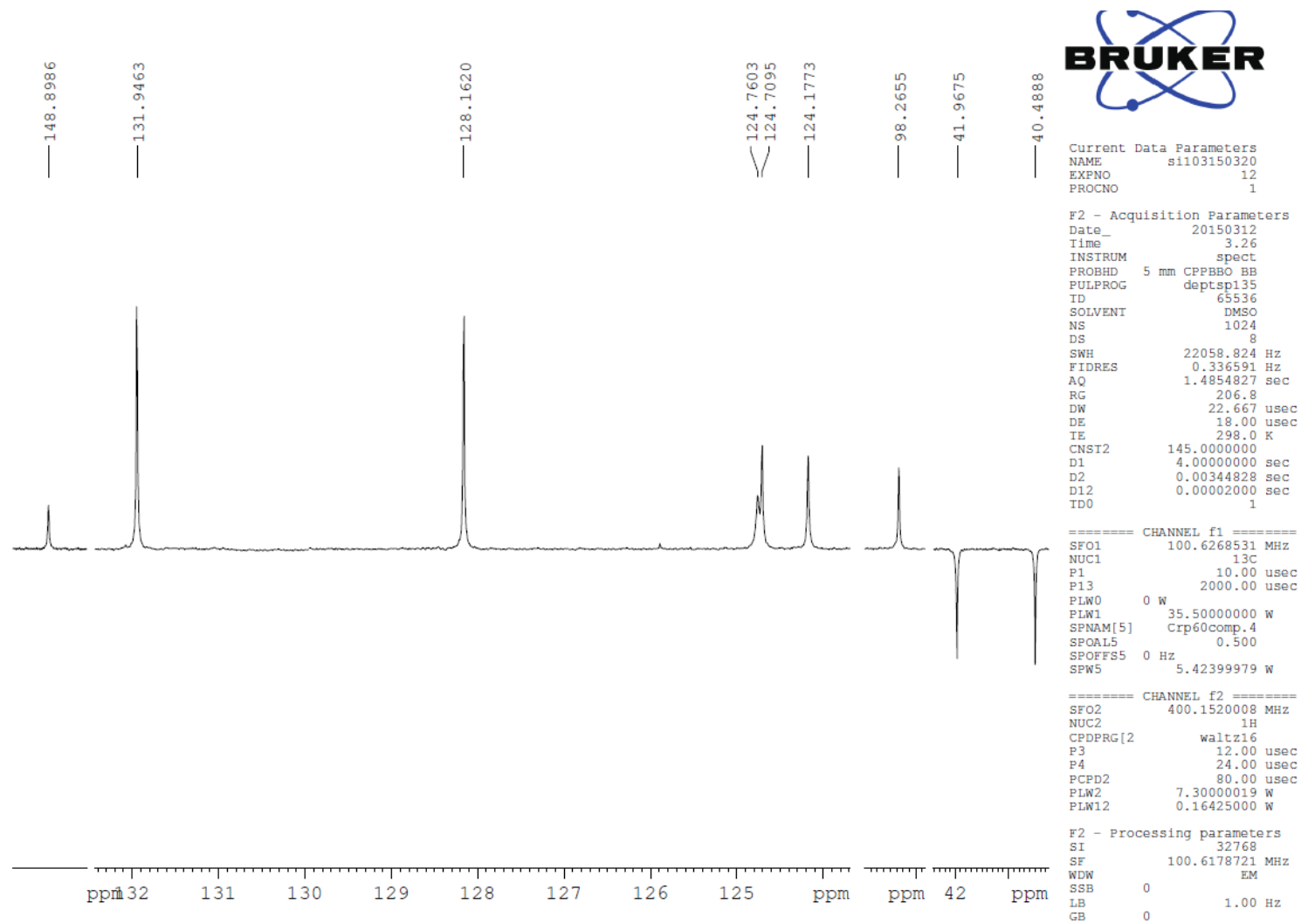
===== CHANNEL f2 =====
SFO2     400.1520008 MHz
NUC2     1H
CPDPRG[2] waltz16
P3       12.00 usec
P4       24.00 usec
PCPD2    80.00 usec
PLW2     7.30000019 W
PLW12    0.16425000 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       100.6178721 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0

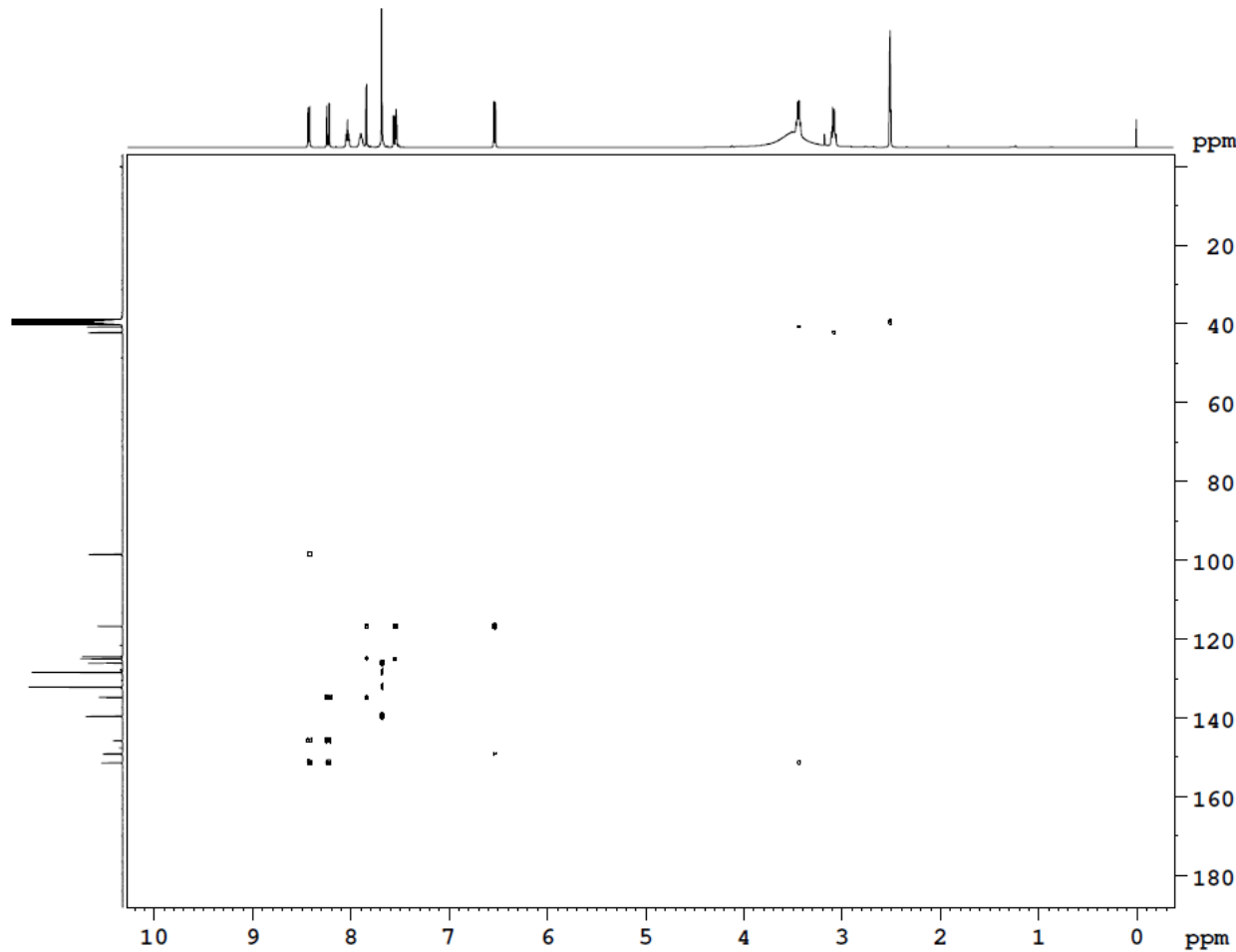
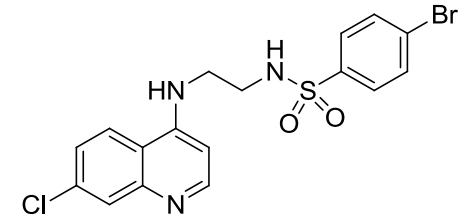
```



Espectro 108: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **86**.



Espectro 109: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **86**.



Current Data Parameters
NAME sil03150320
EXPNO 14
PROCNO 1

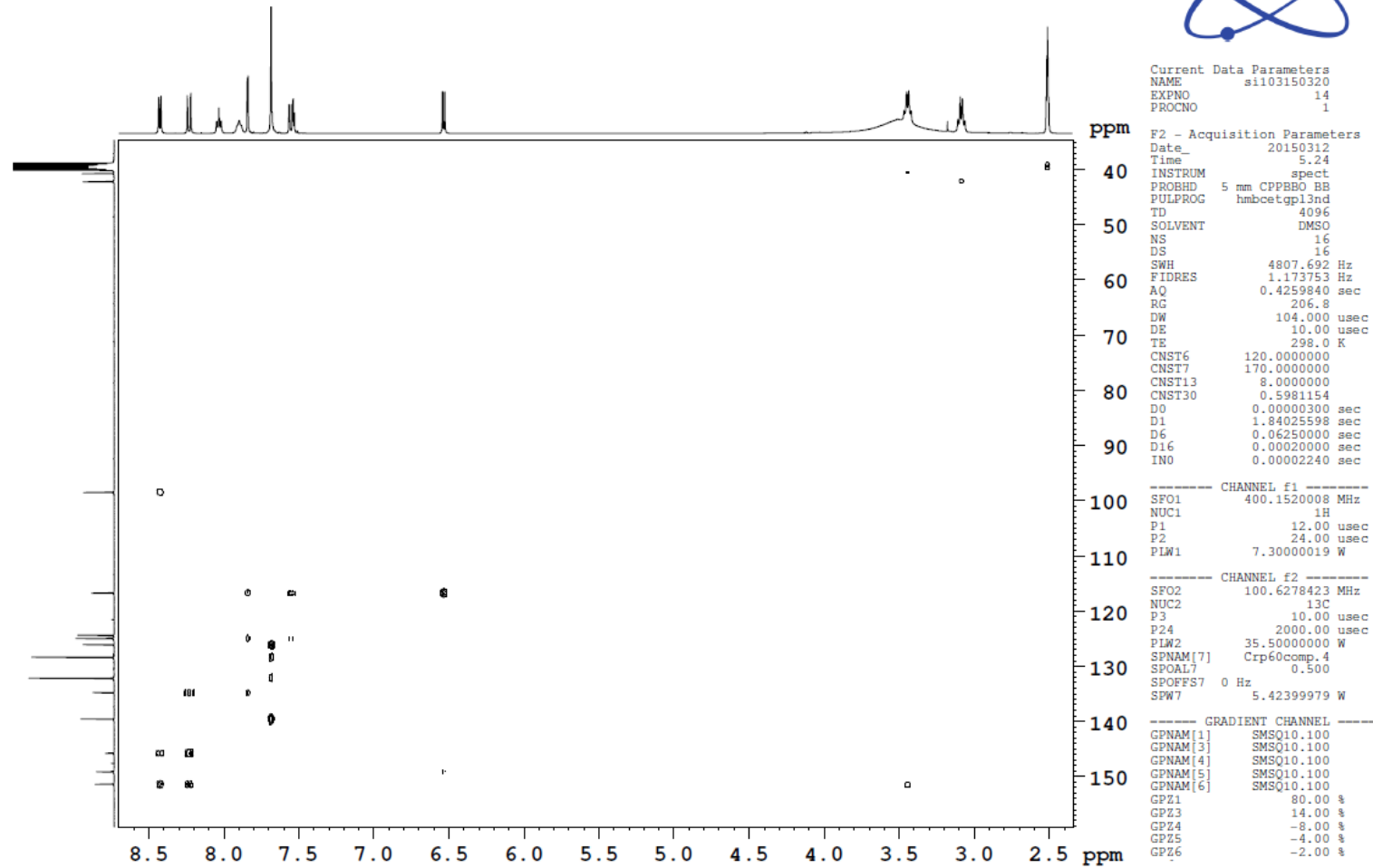
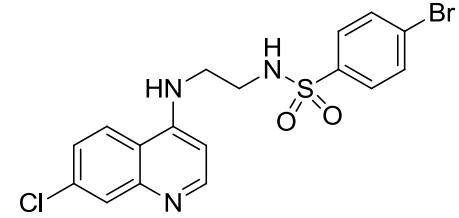
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150312
Time 5.24
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgpl3nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 16
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 1.173753 Hz
AQ 0.4259840 sec
RG 206.8
DW 104.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.0000000
CNST7 170.0000000
CNST13 8.0000000
CNST30 0.5981154
D0 0.00000300 sec
D1 1.84025598 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1520008 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

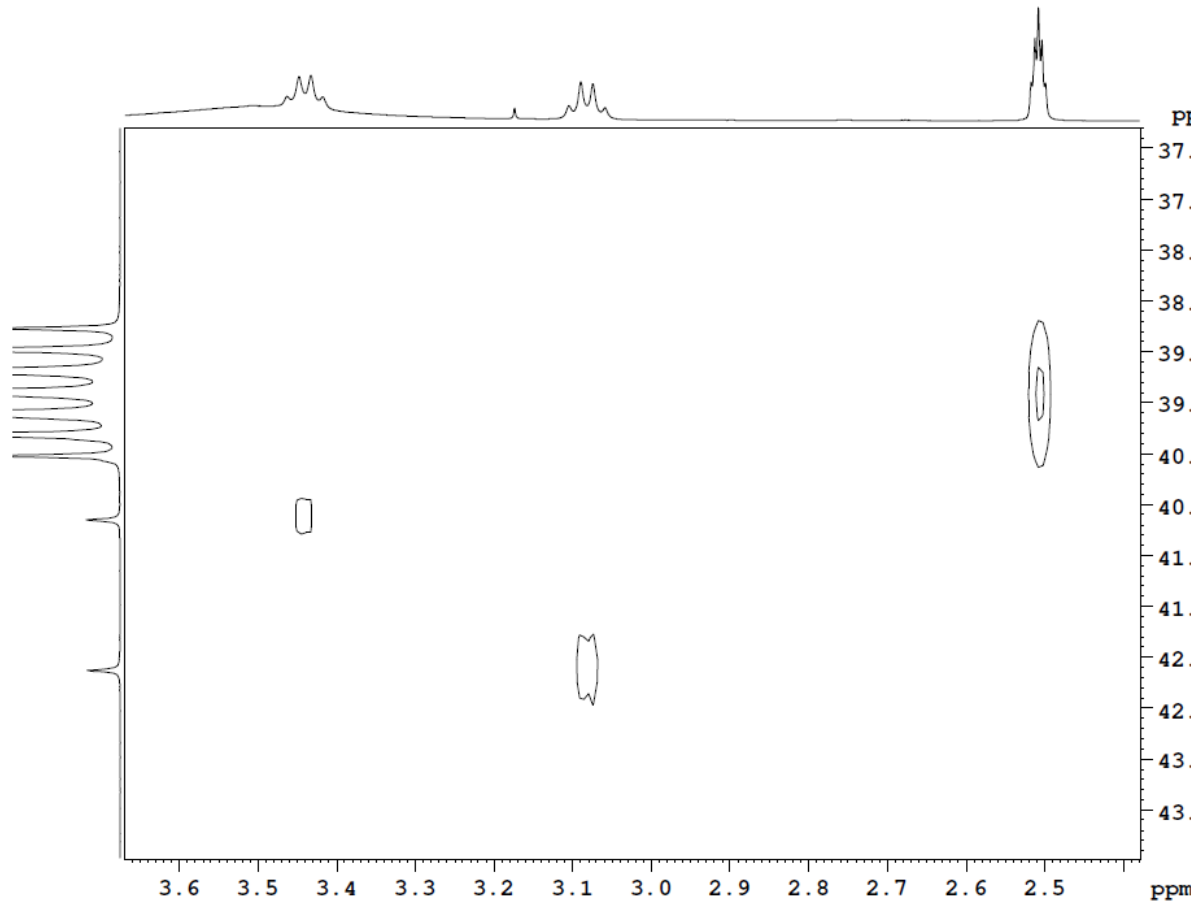
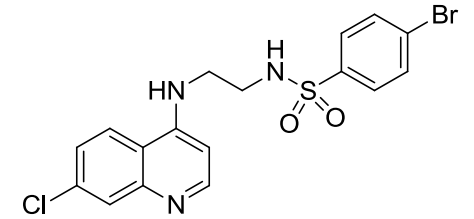
----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P24 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM[7] Crp60ccomp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %

Espectro 110: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **86**.



Espectro 111: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **86**.



Current Data Parameters
NAME si103150320
EXPNO 14
PROCNO 1

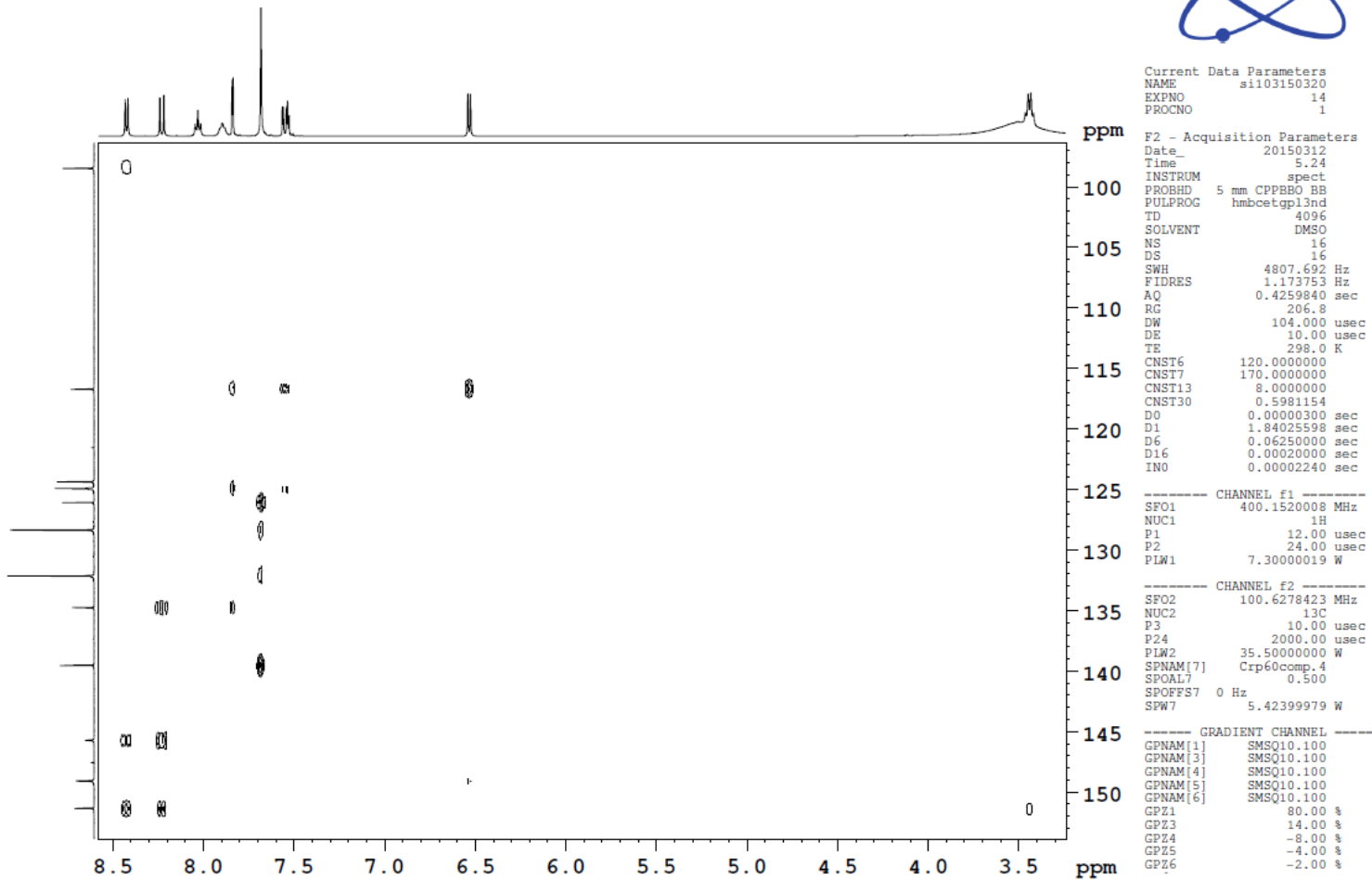
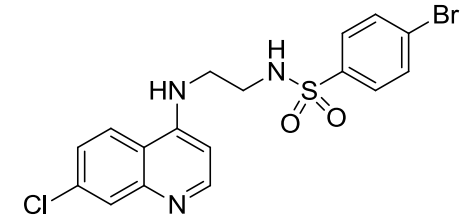
ppm F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150312
Time 5.24
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 16
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 1.173753 Hz
AQ 0.4259840 sec
RG 206.8
DW 104.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.000000
CNST7 170.000000
CNST13 8.000000
CNST30 0.5981154
D0 0.00000300 sec
D1 1.84025598 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1520008 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

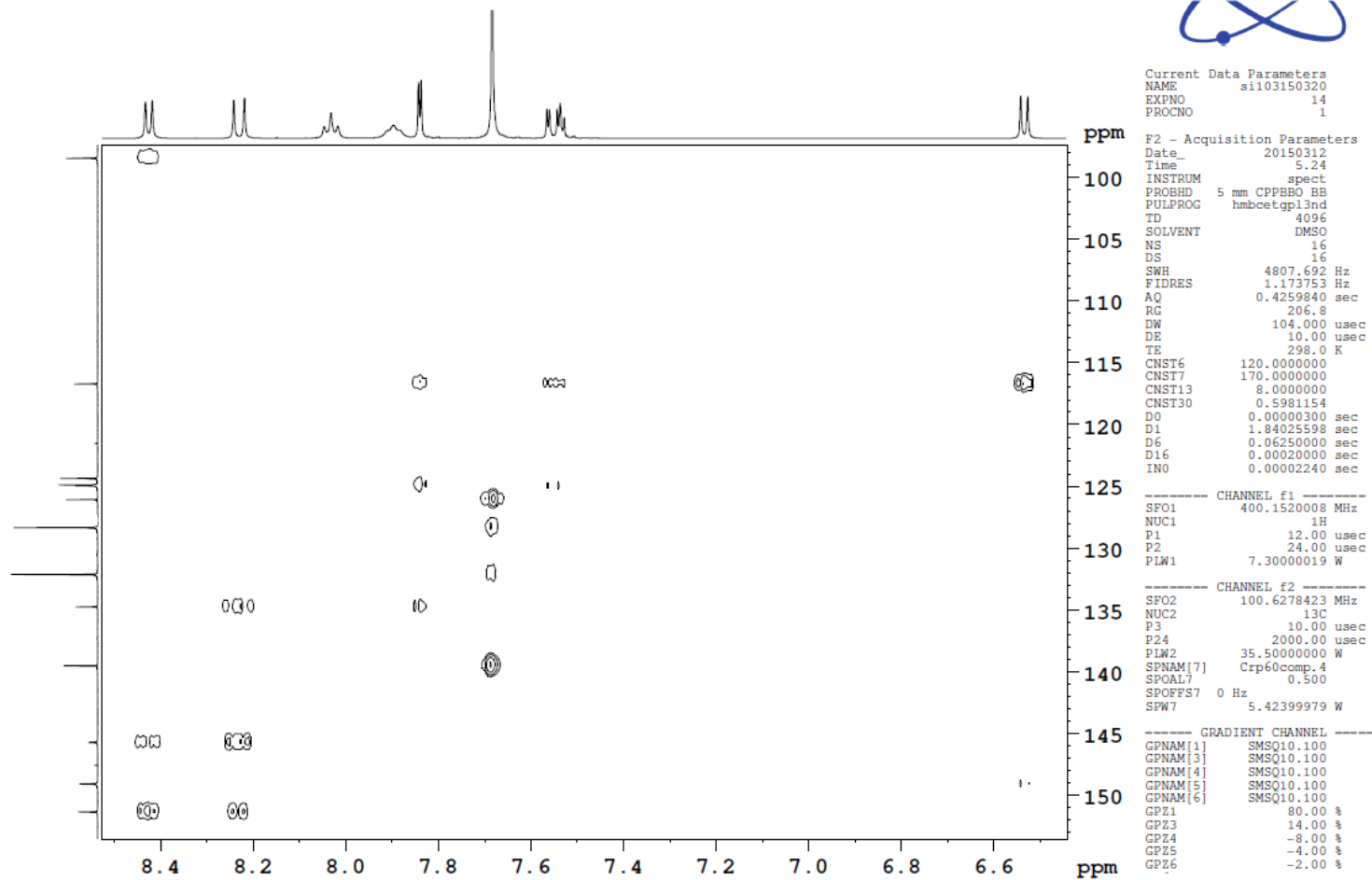
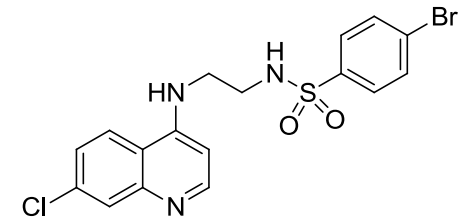
----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P4 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %

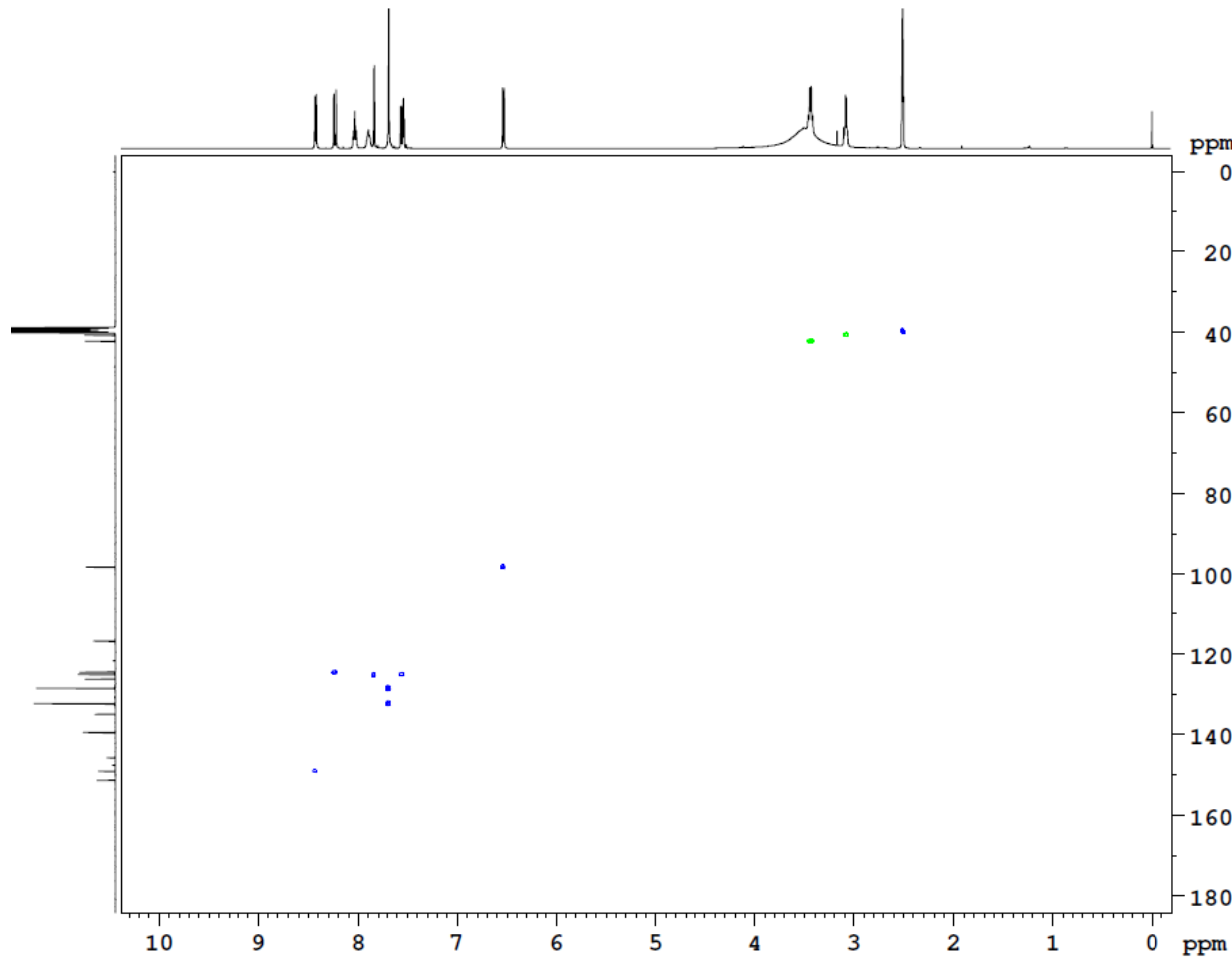
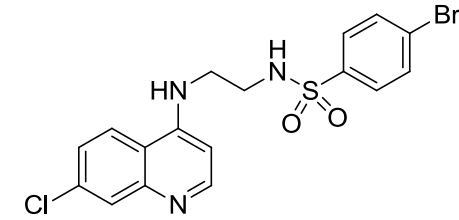
Espectro 112: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **86**.



Espectro 113: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **86**.



Espectro 114: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **86**.



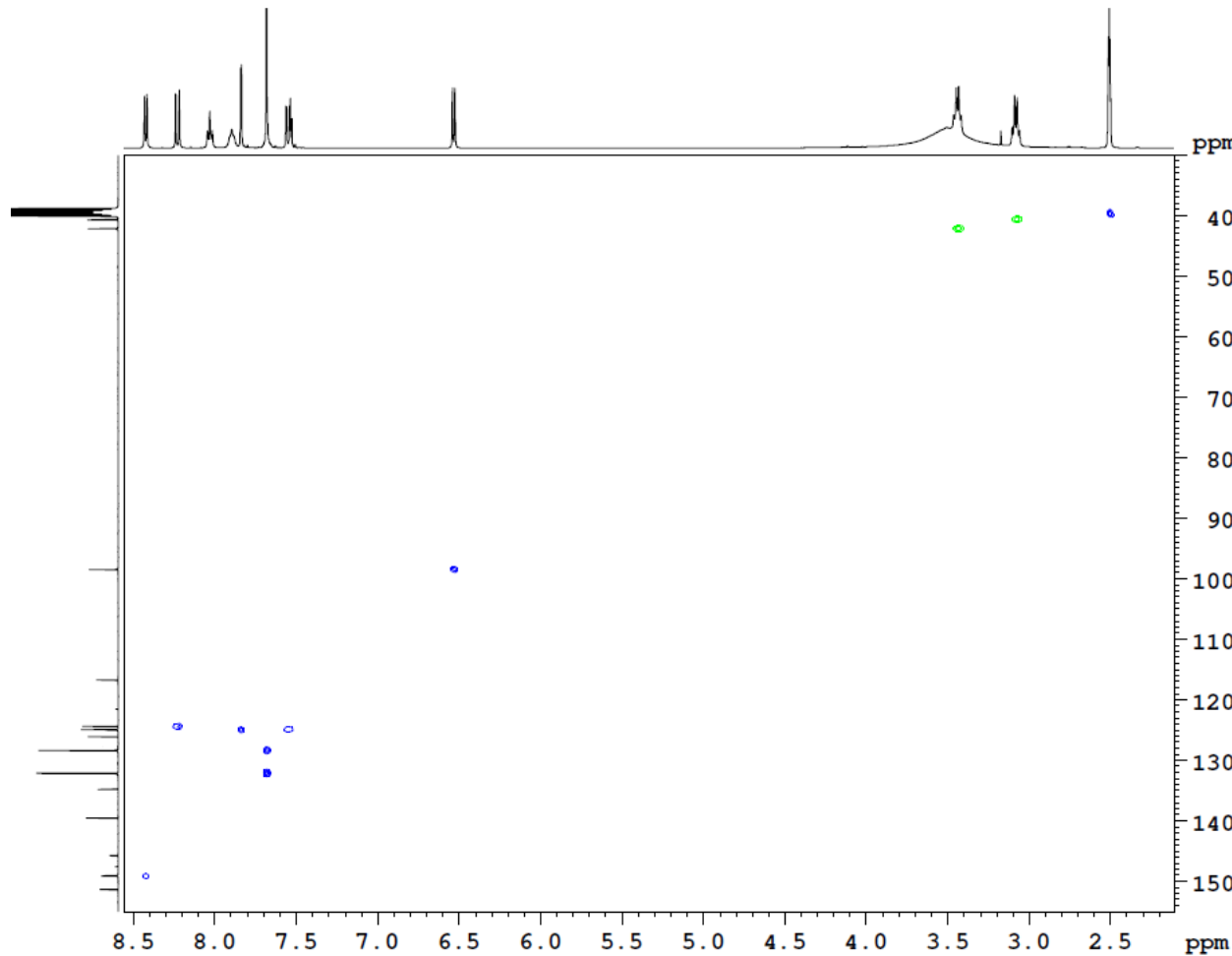
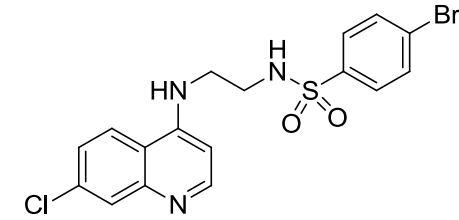
Current Data Parameters
NAME si103150320
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150312
Time 3.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetdppisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 115: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **86**.



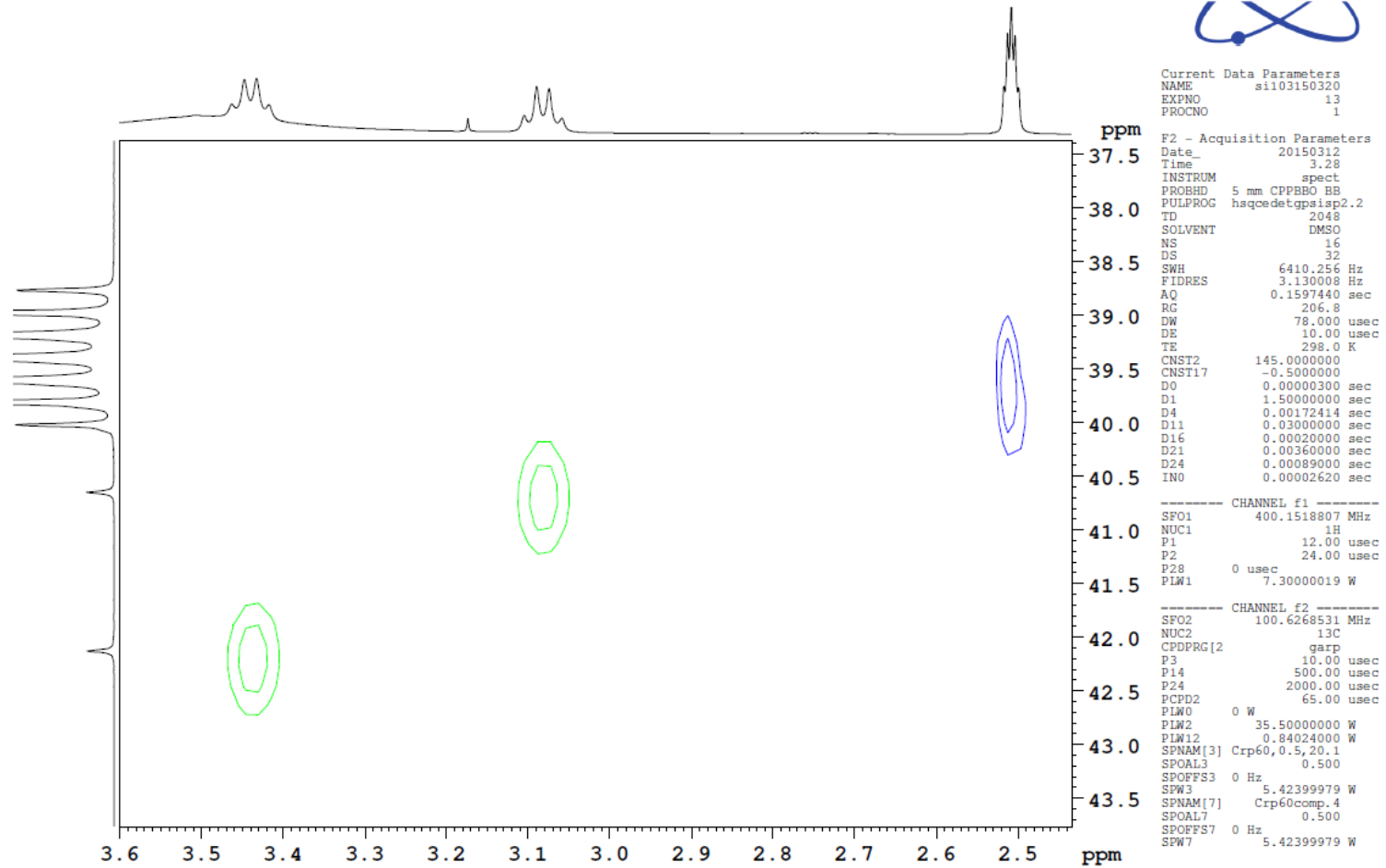
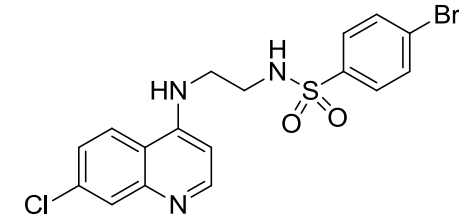
Current Data Parameters
NAME si103150320
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150312
Time 3.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetdgpisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002620 sec

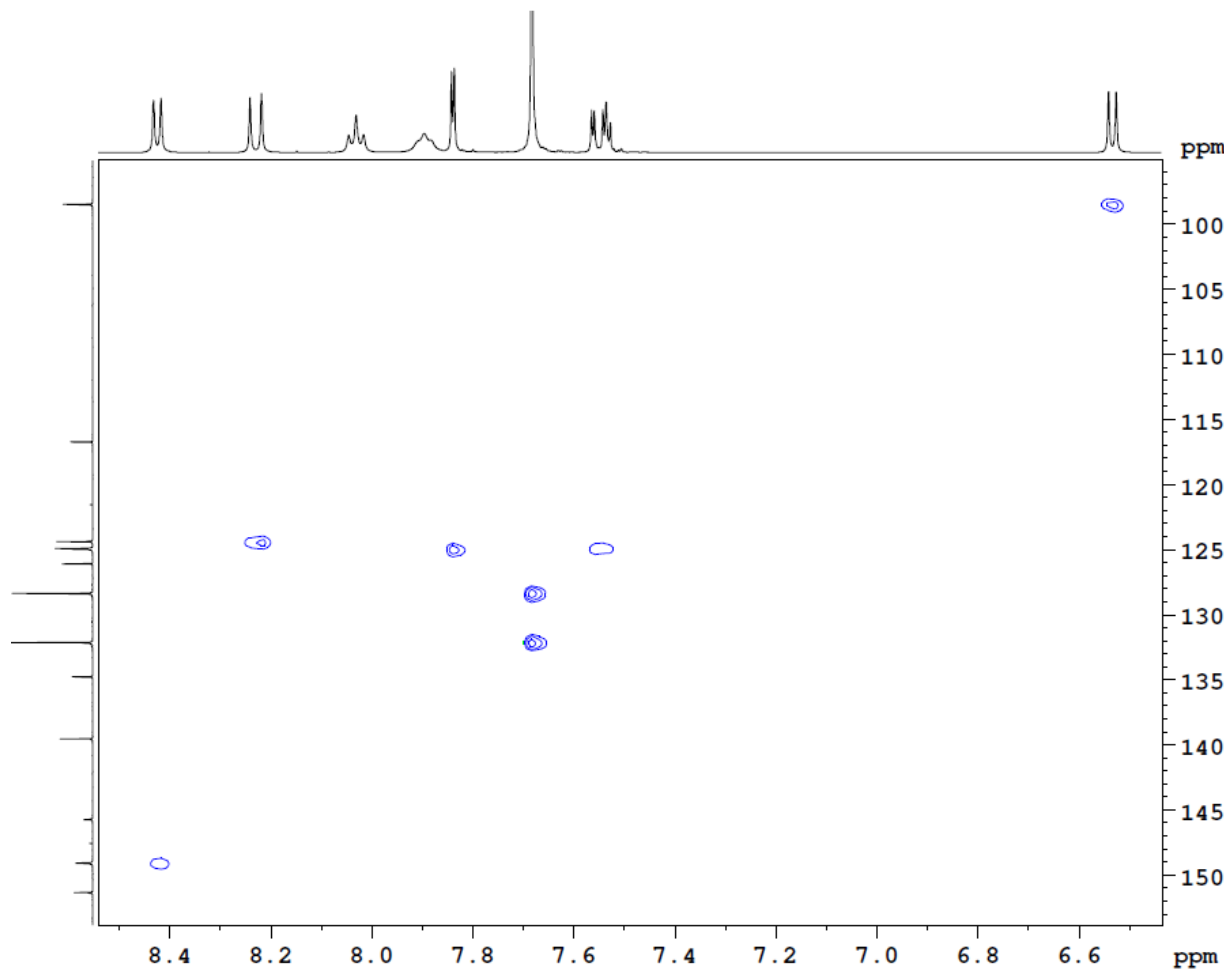
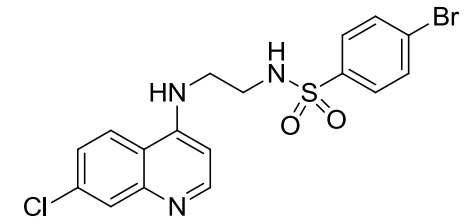
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SEW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SEW7 5.42399979 W

Espectro 116: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **86**.



Espectro 117: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **86**.



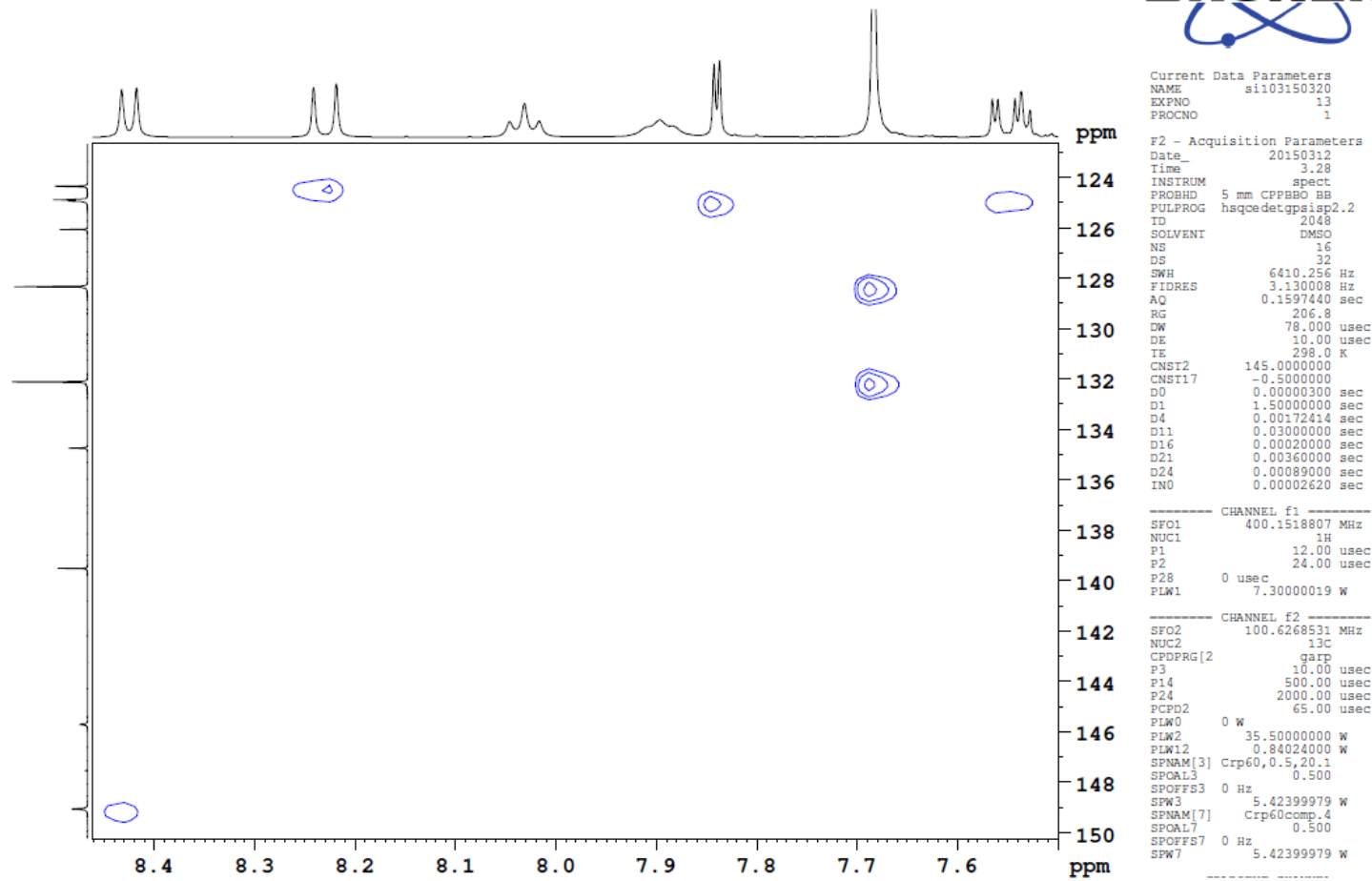
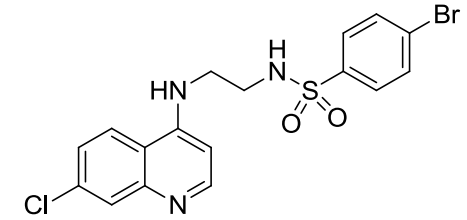
Current Data Parameters
NAME si103150320
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150312
Time 3.28
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetdcpisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002620 sec

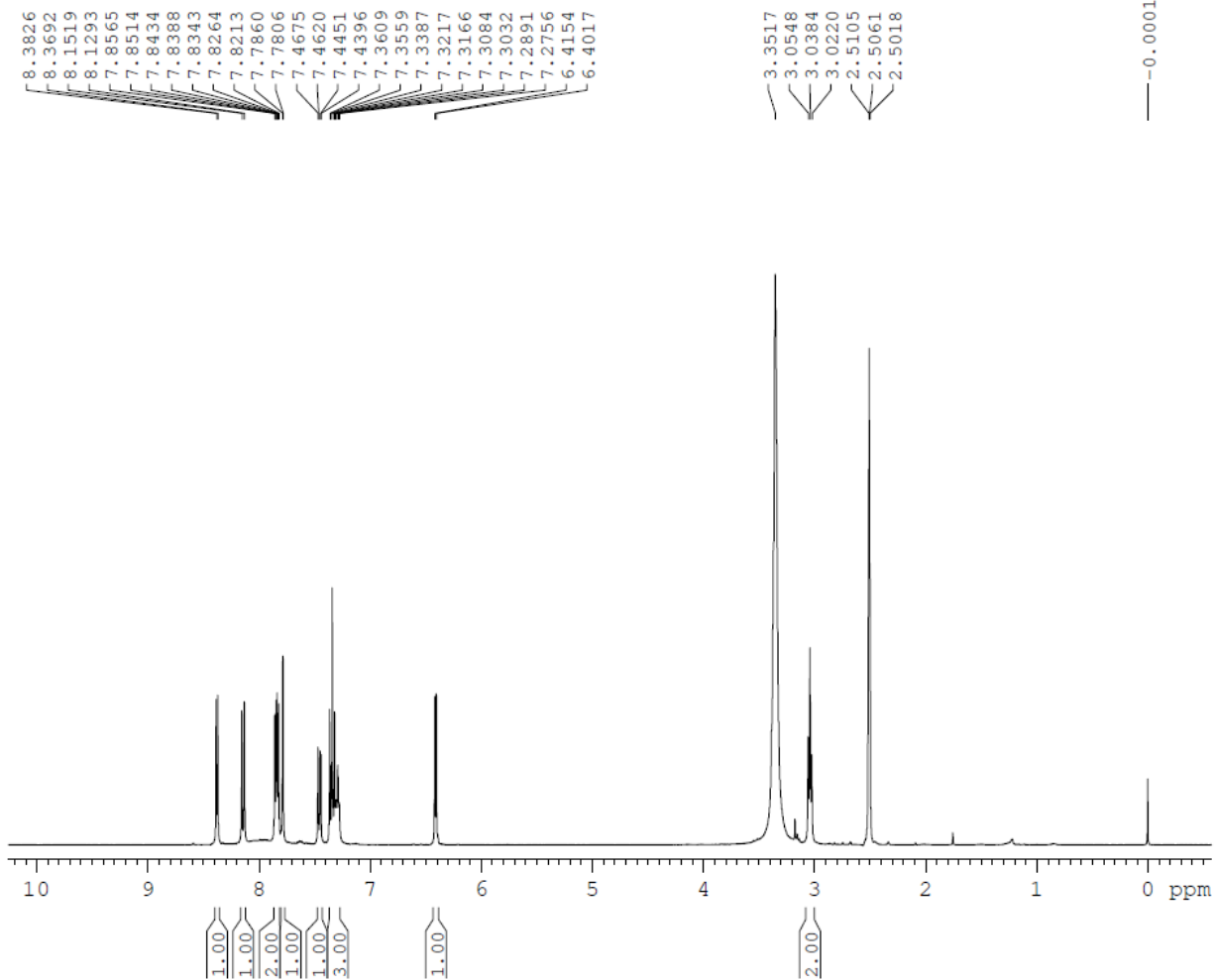
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG2 garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 118: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **86**.



Espectro 119: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **86**.

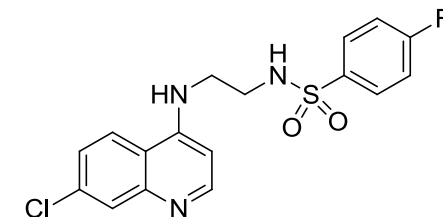


Current Data Parameters
 NAME si103150310
 EXPNO 10
 PROCNO 1

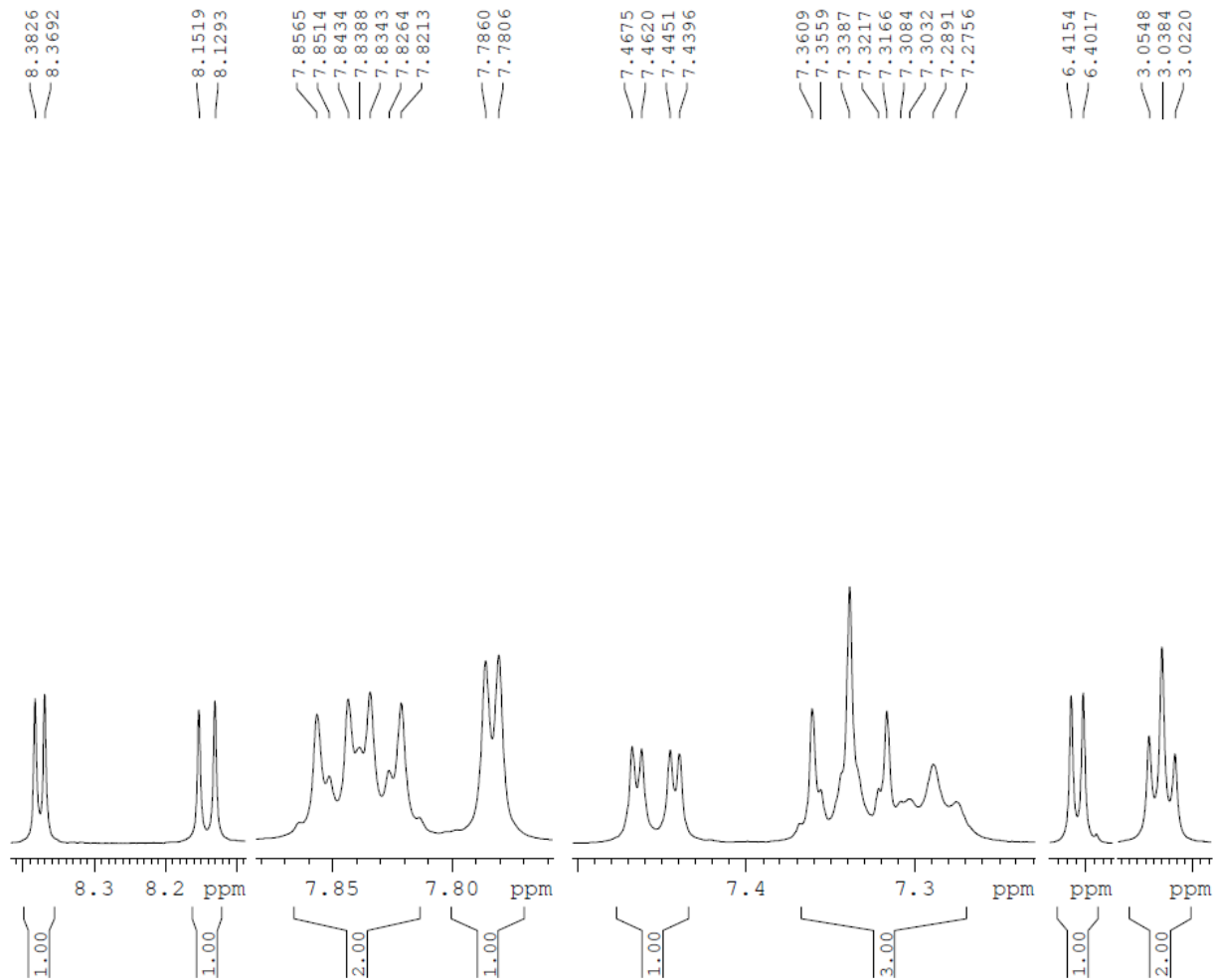
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150306
 Time 16.23
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 132.74
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 400.1524711 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1500011 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Espectro 120: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **87**.

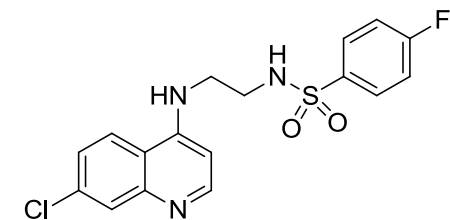


Current Data Parameters
 NAME si103150310
 EXPNO 10
 PROCNO 1

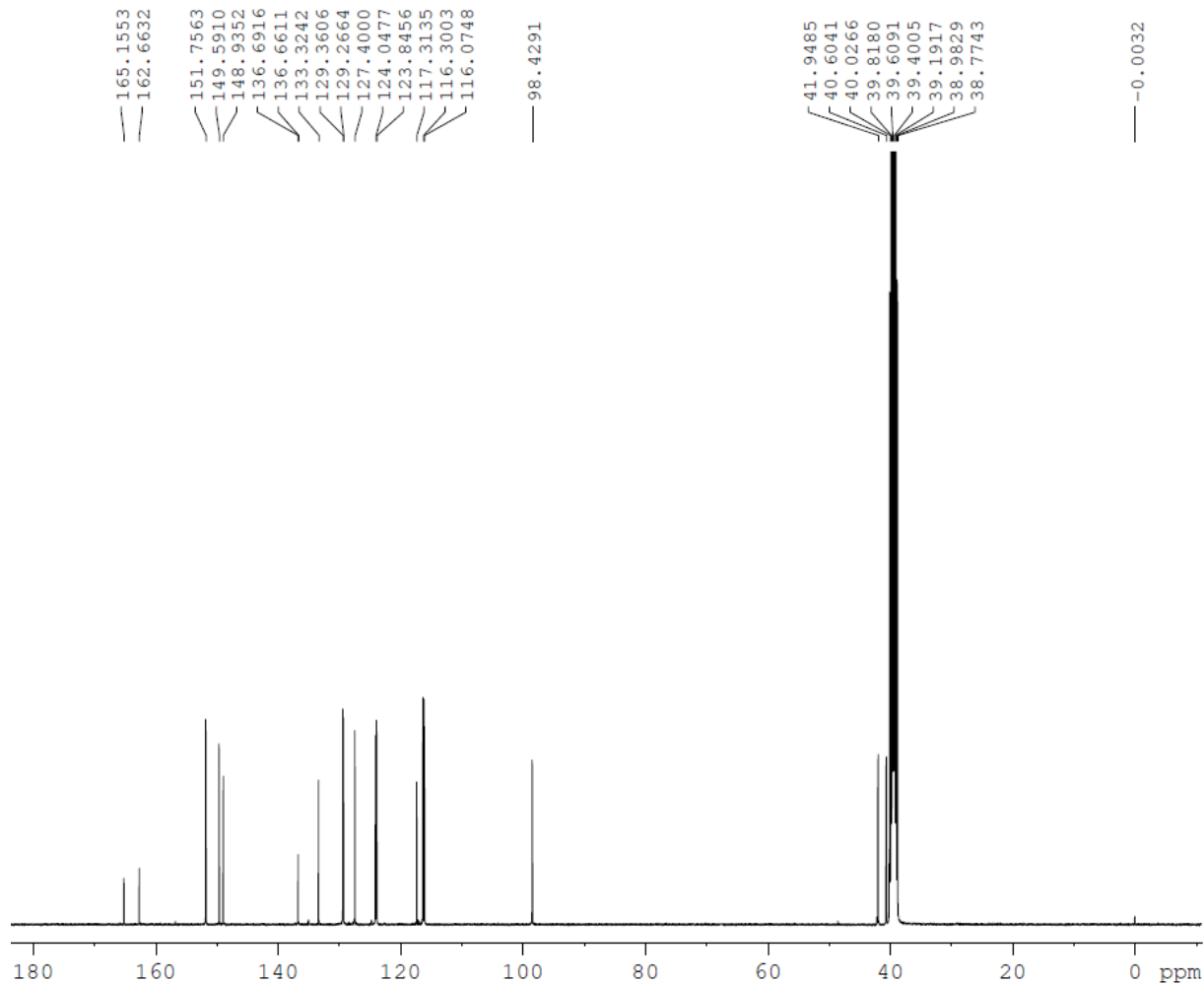
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150306
 Time 16.23
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 132.74
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 400.1524711 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1500011 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Espectro 121: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **87**.



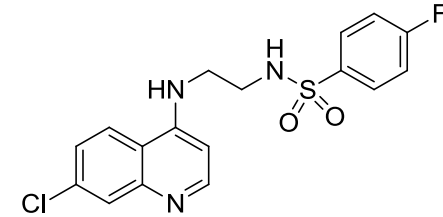
Current Data Parameters
 NAME si103150310
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150307
 Time_ 14.28
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zgpg30
 TD 65356
 SOLVENT DMSO
 NS 32768
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.367808 Hz
 AQ 1.3594048 sec
 RG 206.8
 DW 20.800 usec
 DE 18.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

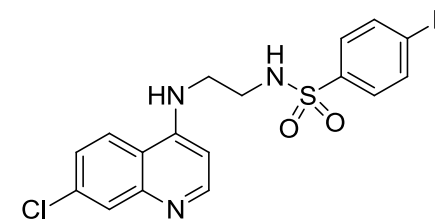
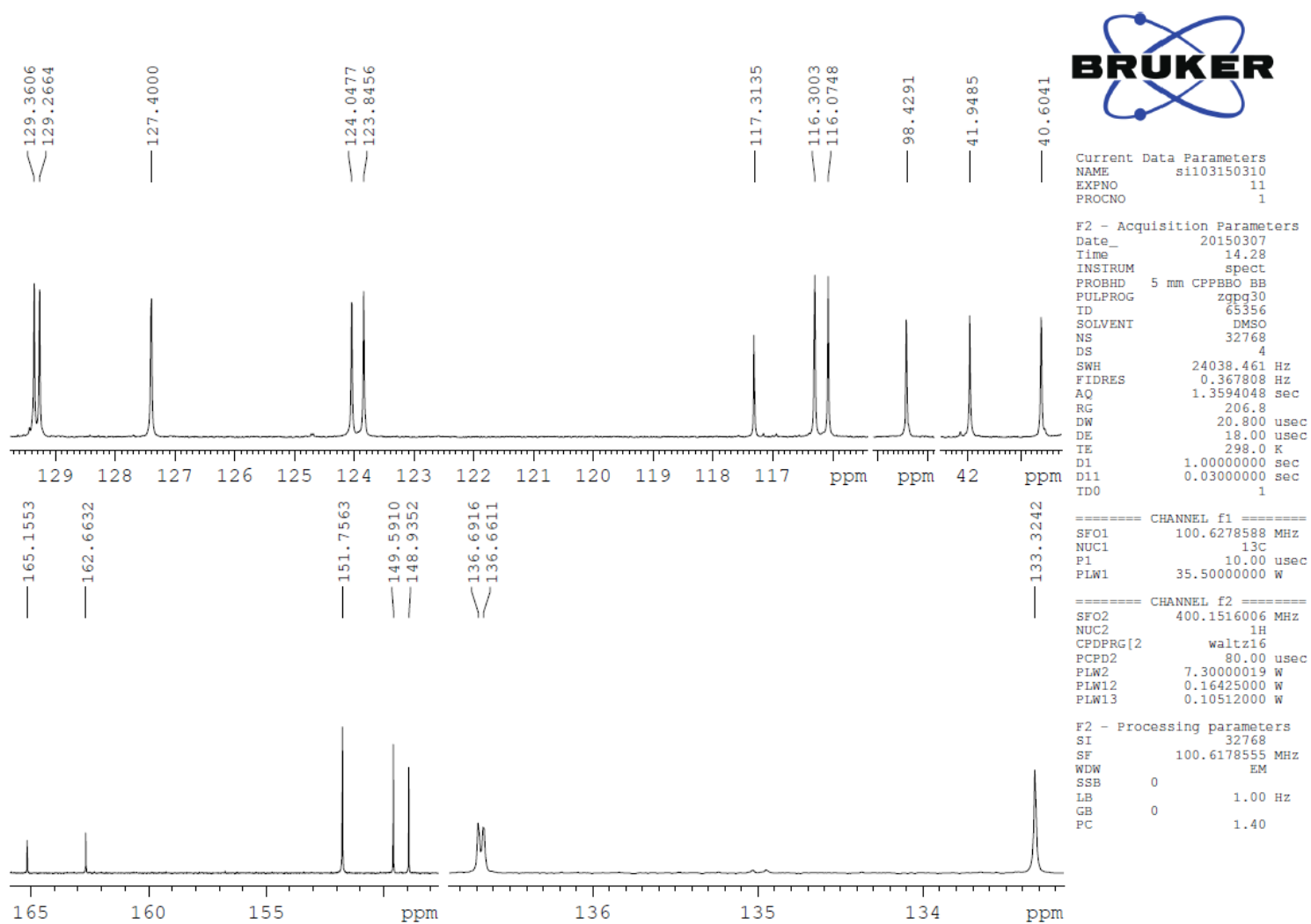
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6278588 MHz
 NUC1 13C
 F1 10.00 usec
 PLW1 35.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.1516006 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG2 waltz16
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 7.30000019 W
 PLW12 0.16425000 W
 PLW13 0.10512000 W

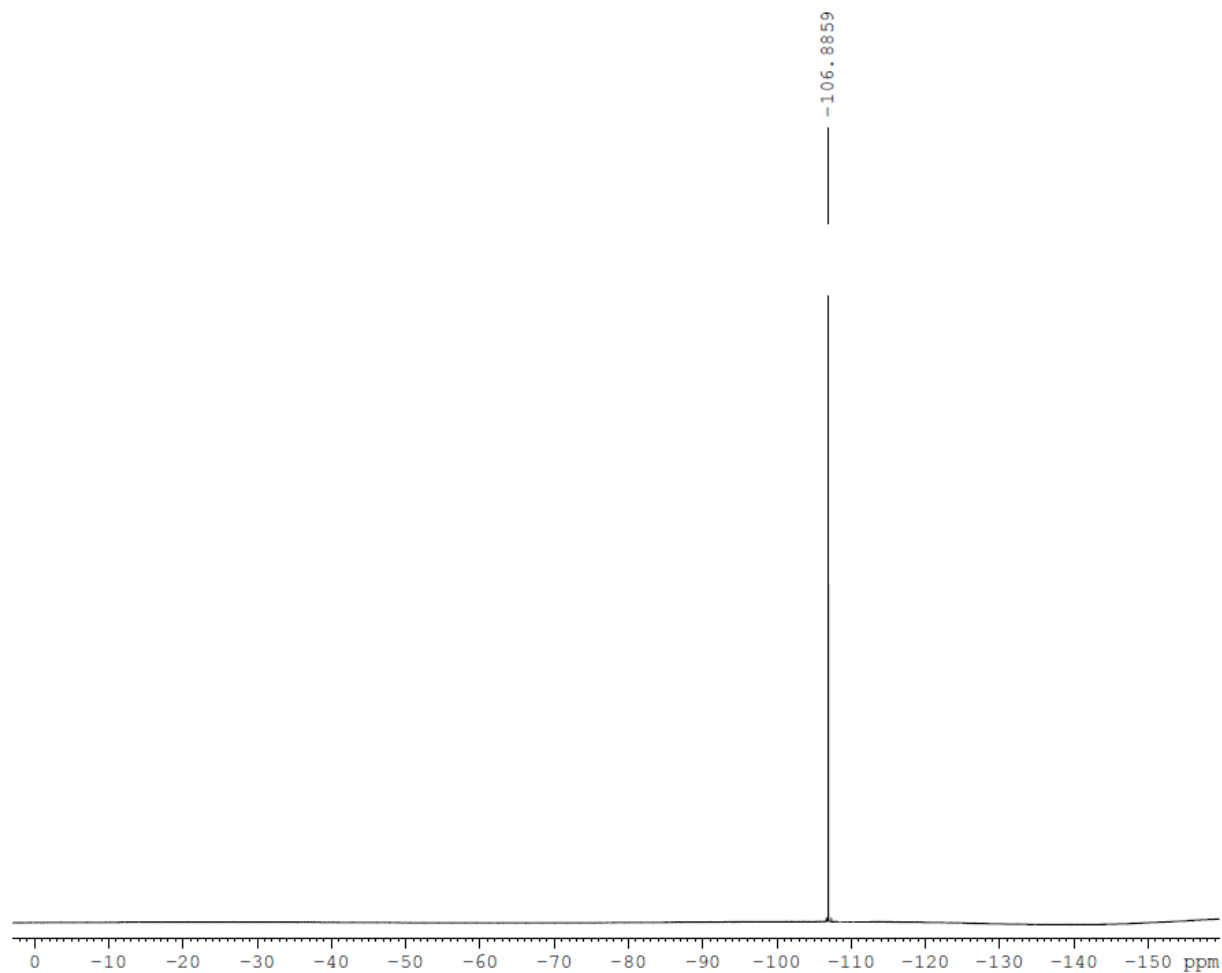
F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6178555 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



Espectro 122: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **87**.



Espectro 123: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **87**.



```

Current Data Parameters
NAME      si108130800
EXPNO     12
PROCNO    1

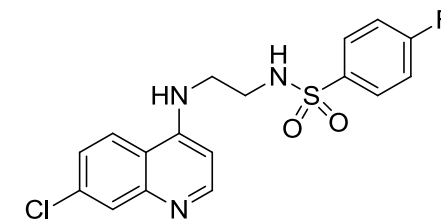
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130806
Time      7.40
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgfhigqn
TD        65536
SOLVENT   DMSO
NS        64
DS        0
SWH       75187.969 Hz
FIDRES    1.147277 Hz
AQ        0.4358644 sec
RG        645.1
DW        6.650 usec
DE        6.00 usec
TE        298.0 K
D1        1.0000000 sec
d11       0.0300000 sec
d12       0.0000200 sec
TD0       1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1      19F
P1        15.00 usec
PL1       -4.00 dB
SFO1      376.4832865 MHz

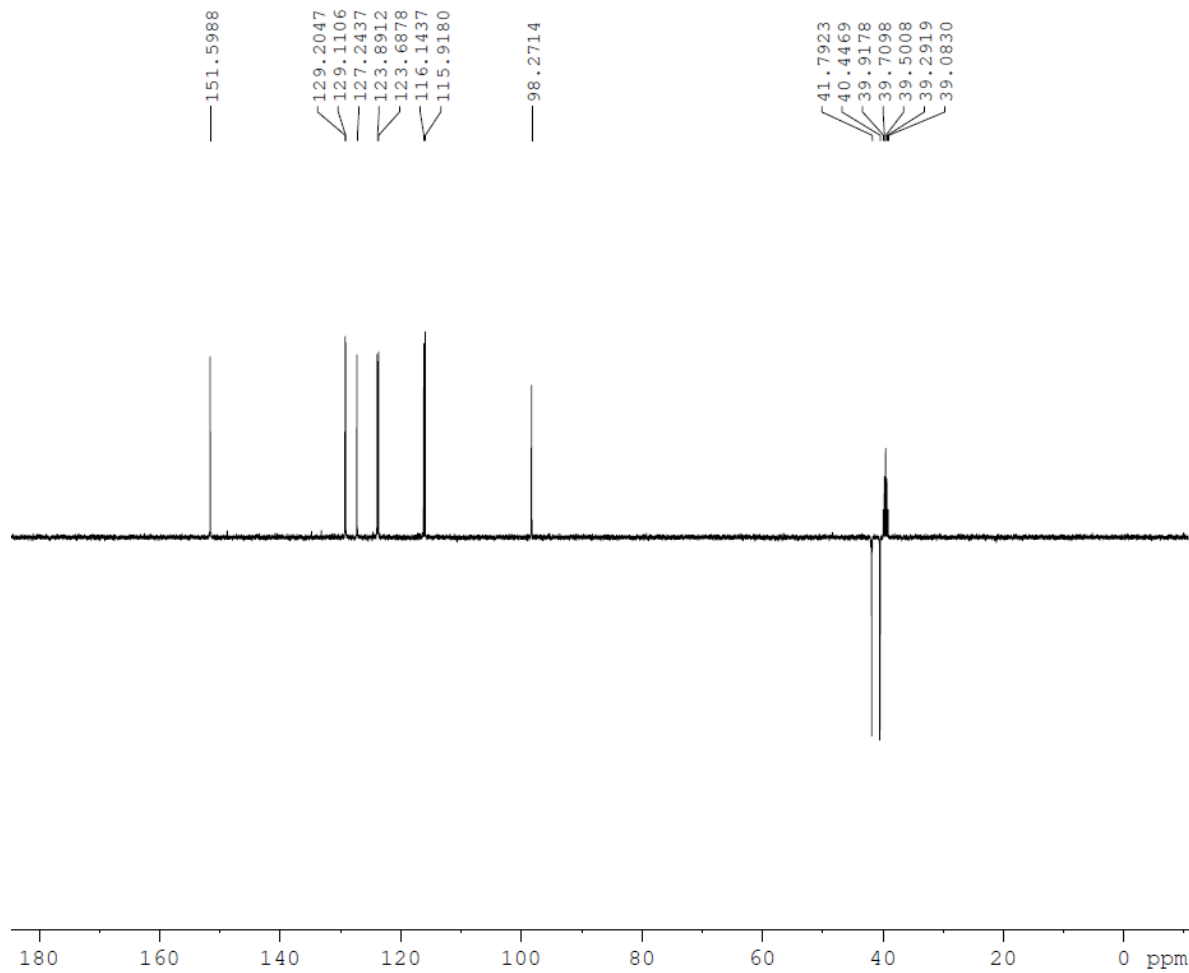
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2      1H
PCPD2     80.00 usec
PL2       -3.00 dB
PL12      13.48 dB
SFO2      400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        376.5171730 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.00

```



Espectro 124: Espectro de RMN ¹⁹F (376 MHz; DMSO-d₆) do derivado **87**.



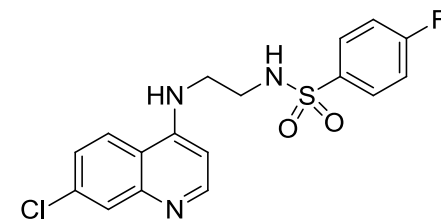
Current Data Parameters
 NAME si103150310
 EXPNO 12
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150307
 Time 16.03
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG deptsp135
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 1024
 DS 8
 SWH 22058.824 Hz
 FIDRES 0.336591 Hz
 AQ 1.4854827 sec
 RG 206.8
 DW 22.667 usec
 DE 18.00 usec
 TE 298.0 K
 CNST2 145.0000000
 D1 4.00000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

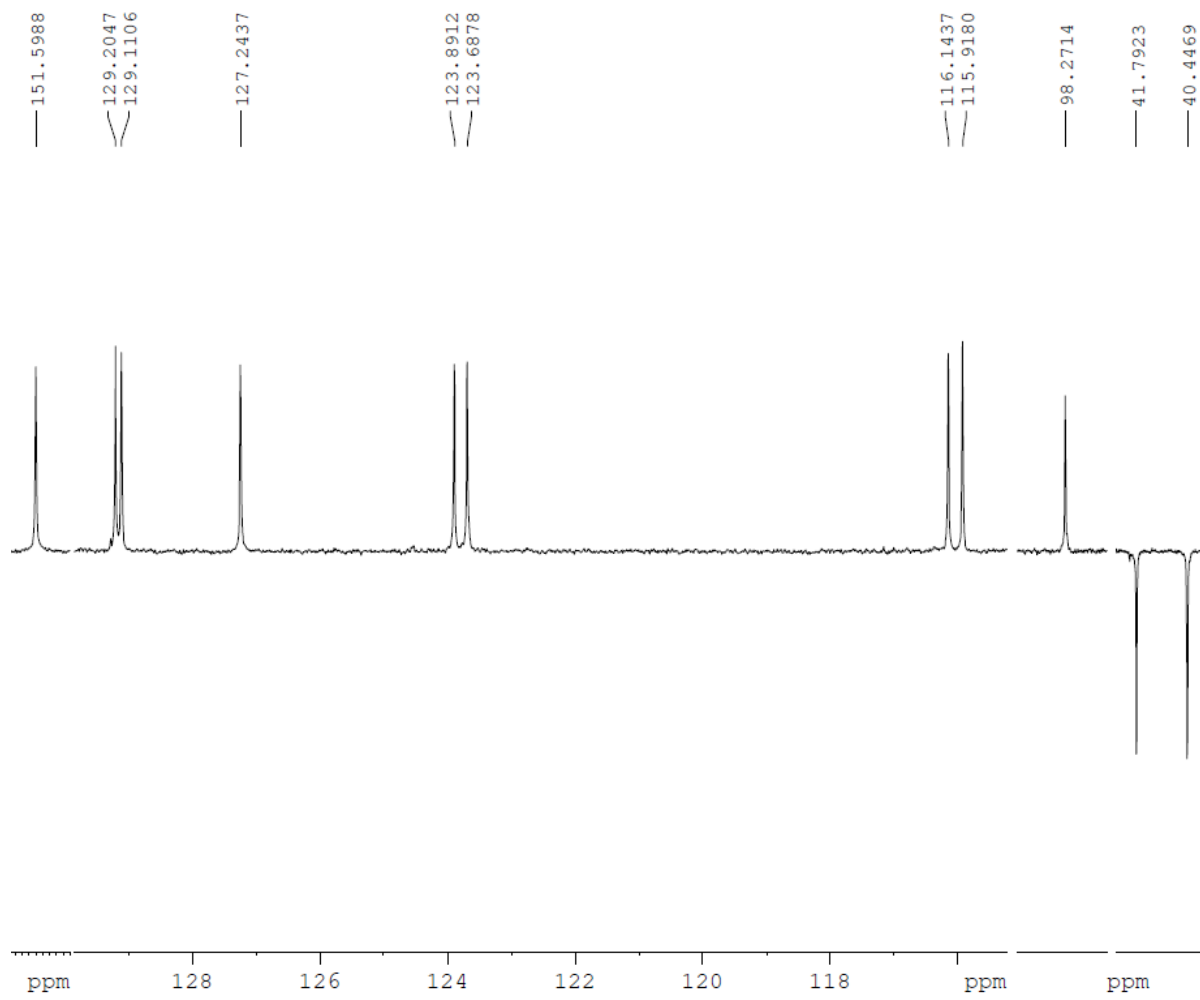
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6268531 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 35.50000000 W
 SPMAM[5] Crp60comp.4
 SPCAL5 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 5.42399979 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.1520008 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 12.00 usec
 P4 24.00 usec
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 7.30000019 W
 PLW12 0.16425000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6178713 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0



Espectro 125: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **87**.



```

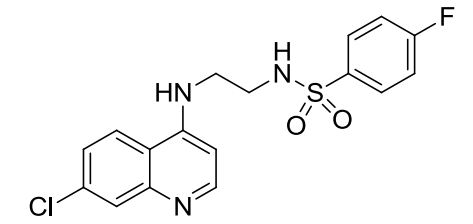
Current Data Parameters
NAME      si103150310
EXPNO     12
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150307
Time      16.03
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   deptspl35
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         1024
DS         8
SWH        22058.824 Hz
FIDRES     0.336591 Hz
AQ         1.4854827 sec
RG         206.8
DW         22.667 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
CNST2     145.0000000
D1         4.0000000 sec
D2         0.00344828 sec
D12        0.00002000 sec
TD0        1

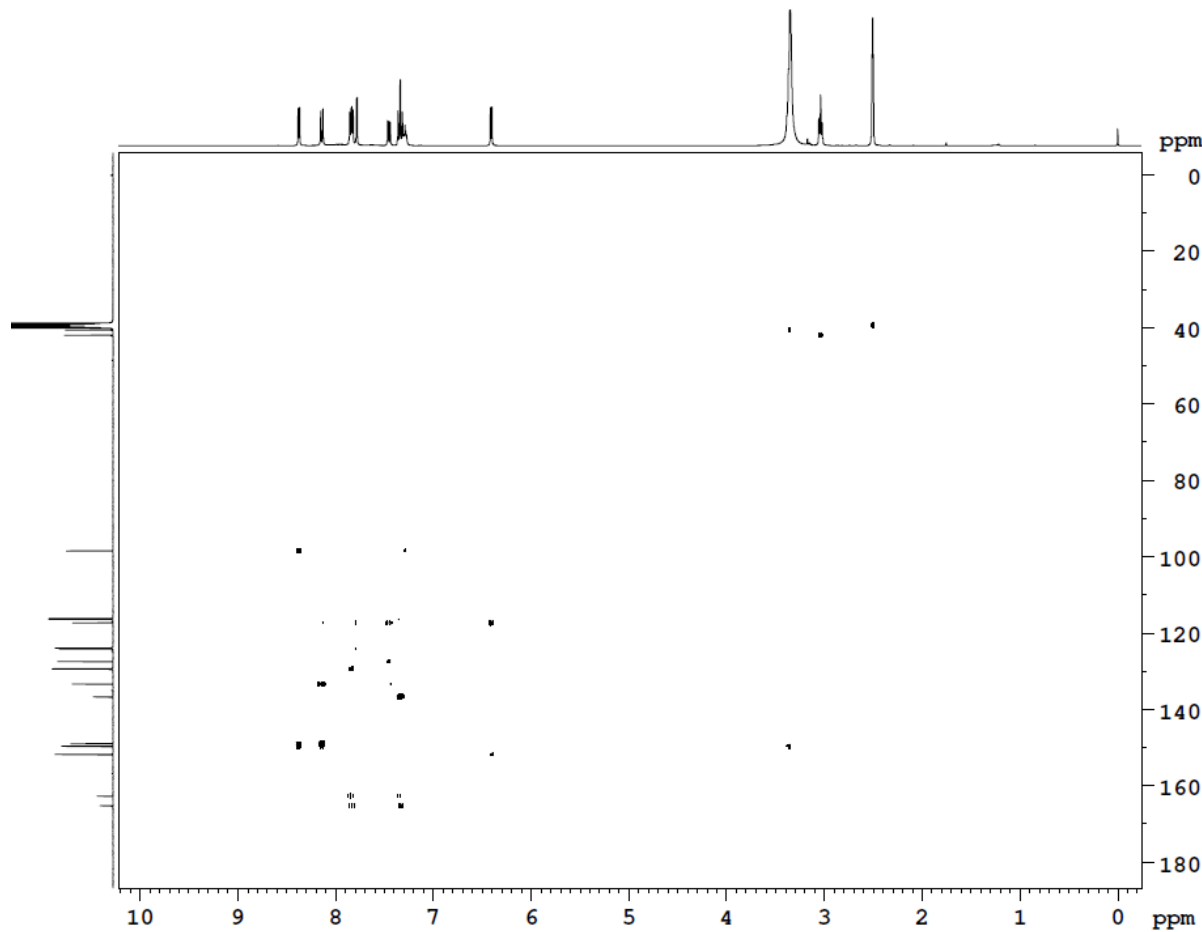
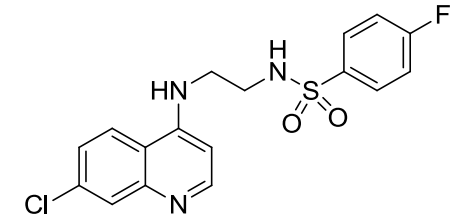
===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6268531 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
P13        2000.00 usec
PLW0       0 W
PLW1       35.50000000 W
SPNAM[5]   Crp60comp.4
SFOALS     0.500
SPOFFS5    0 Hz
SPW5       5.42399979 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1520008 MHz
NUC2       1H
CPDPRG[2]  waltz16
P3         12.00 usec
P4         24.00 usec
PCPD2      80.00 usec
PLW2       7.30000019 W
PLW12      0.16425000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178713 MHz
WDW        EM
LB         1.00 Hz
GB         0
  
```



Espectro 126: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **87**.



Current Data Parameters
NAME si103150310
EXPNO 14
PROCNO 1

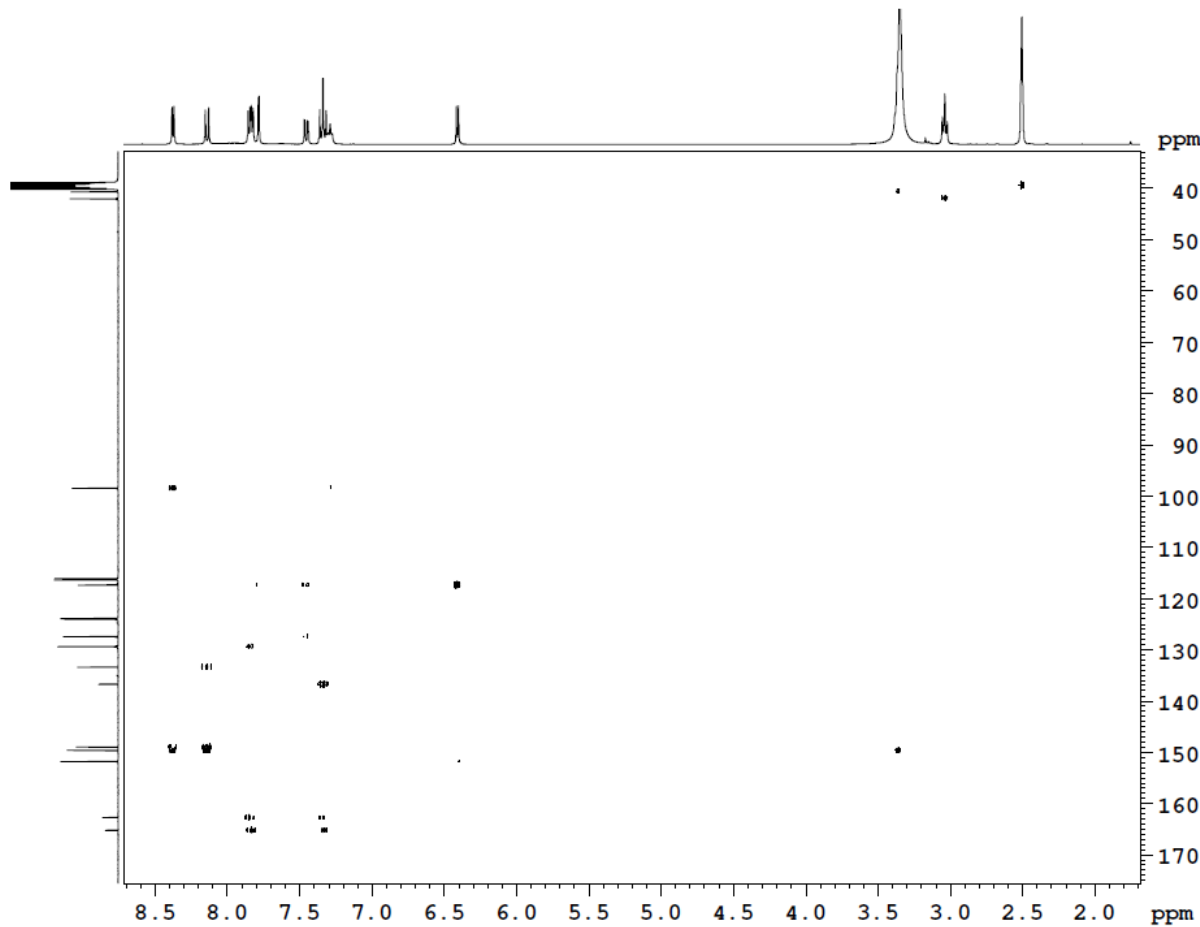
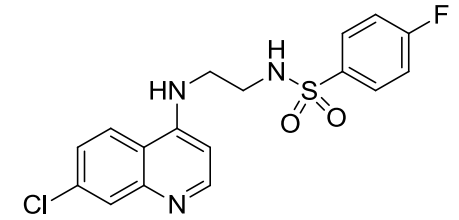
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150307
Time 19.57
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 16
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 1.173753 Hz
AQ 0.4259840 sec
RG 206.8
DW 104.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.000000
CNST7 170.000000
CNST13 8.000000
CNST30 0.5981156
D0 0.00000300 sec
D1 2.00000000 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
INO 0.00002240 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1522408 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P24 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SFOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %

Espectro 127: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **87**.



Current Data Parameters
NAME sil03150310
EXPNO 14
PROCNO 1

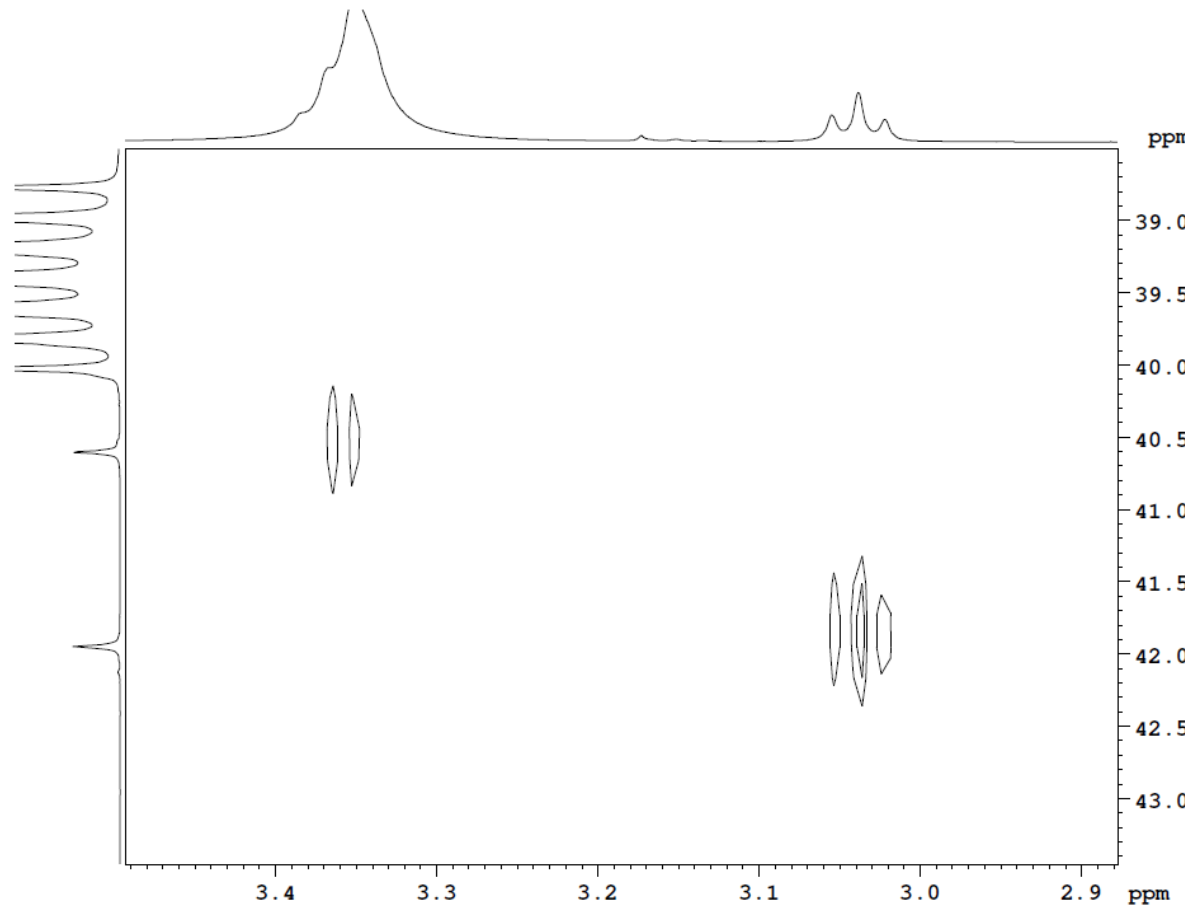
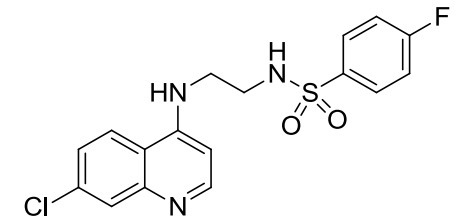
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150307
Time 19.57
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 16
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 1.173753 Hz
AQ 0.4259840 sec
RG 206.8
DW 104.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.0000000
CNST7 170.0000000
CNST13 8.0000000
CNST30 0.5981156
D0 0.00000300 sec
D1 2.00000000 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1522408 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P24 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %

Espectro 128: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **87**.



Current Data Parameters
NAME s1103150310
EXPNO 14
PROCNO 1

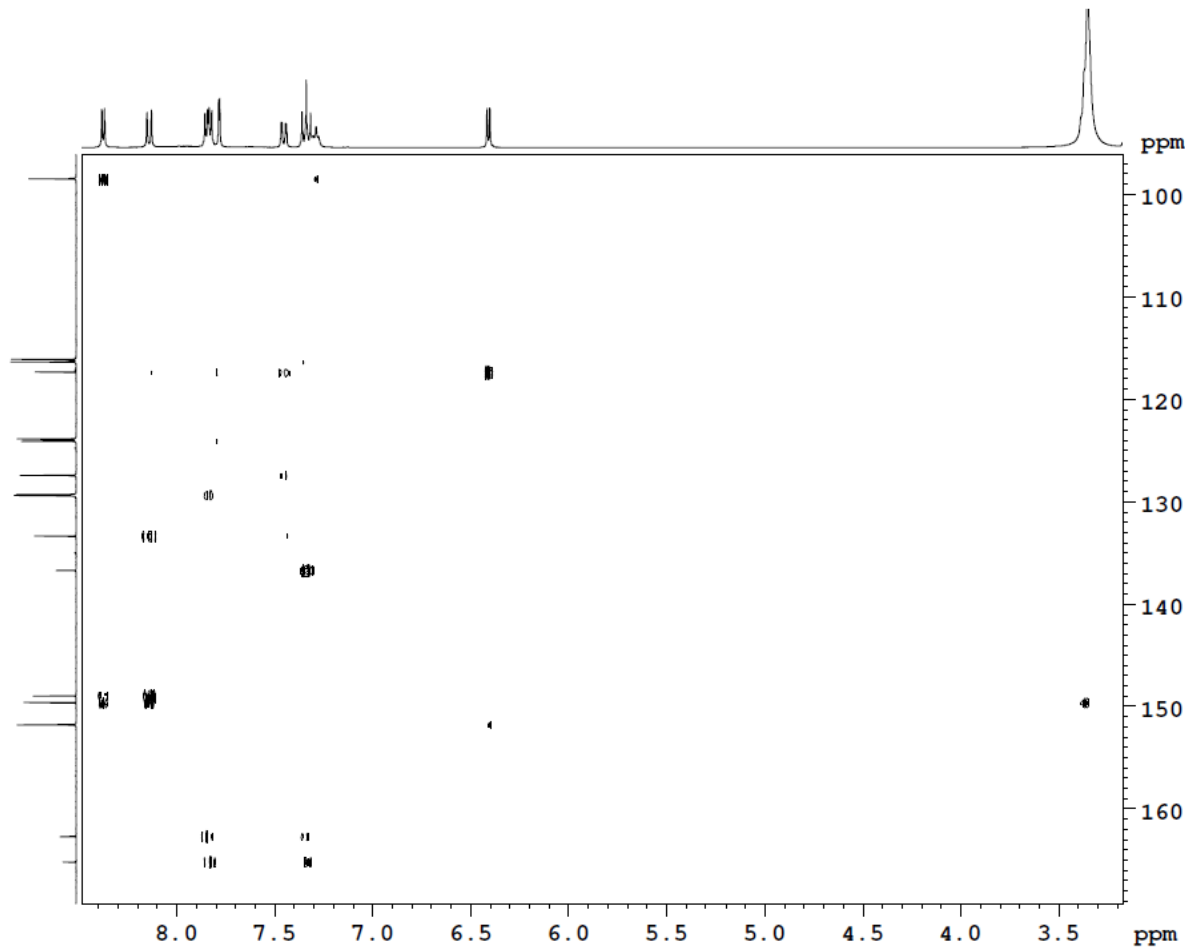
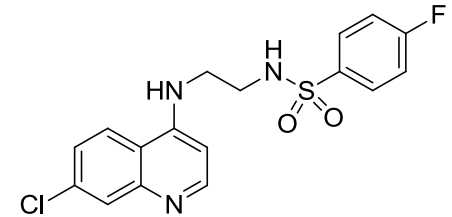
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150307
Time 19.57
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 16
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 1.173753 Hz
AQ 0.4259840 sec
RG 206.8
DW 104.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.0000000
CNST7 170.0000000
CNST13 8.0000000
CNST30 0.5981156
D0 0.00000300 sec
D1 2.00000000 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1522408 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P24 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SFOAL[7] Crp60comp. 4
SFOAL7 0.500
SFOFFS7 0 Hz
SFW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %

Espectro 129: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **87**.



Current Data Parameters
NAME s1103150310
EXPNO 14
PROCNO 1

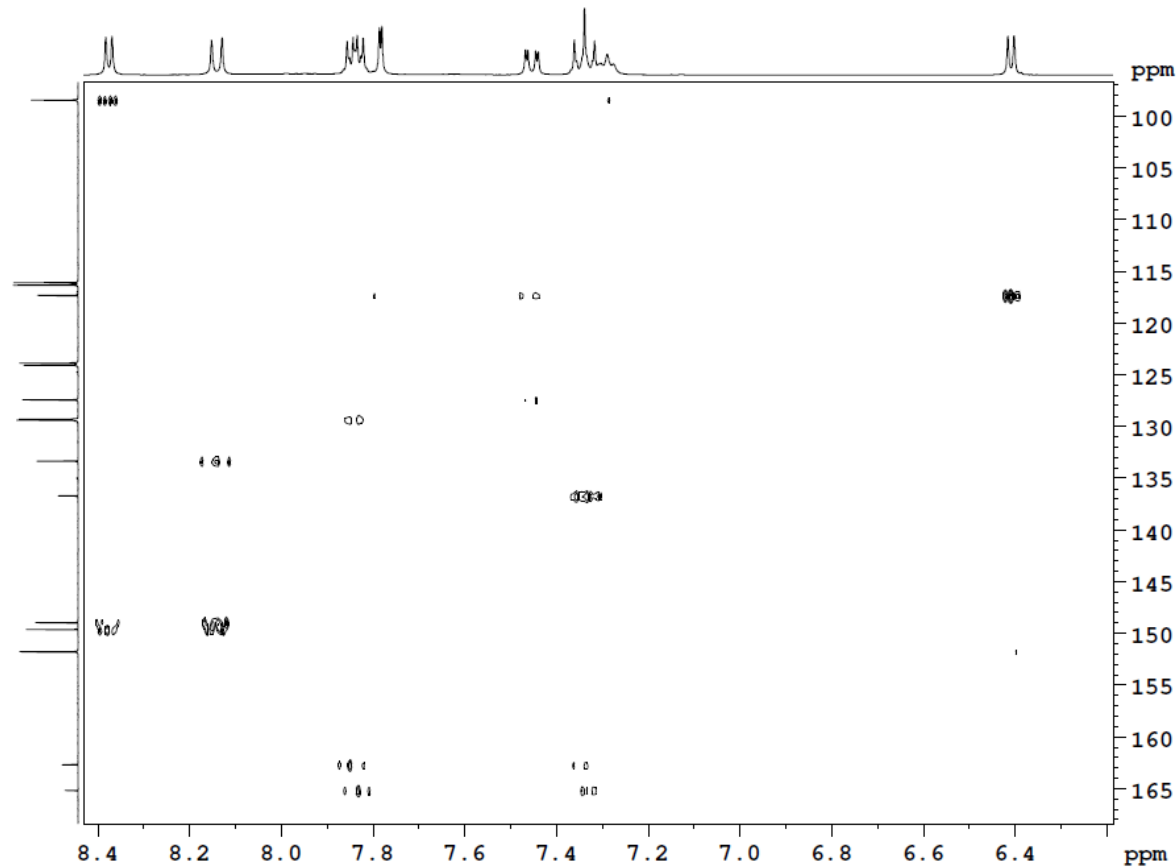
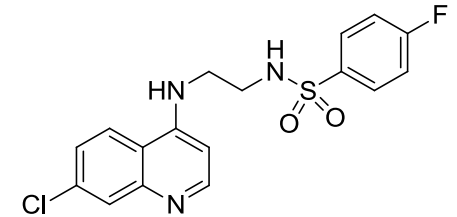
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150307
Time 19.57
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 16
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 1.173753 Hz
AQ 0.4259840 sec
RG 206.8
DW 104.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.0000000
CNST7 170.0000000
CNST13 8.0000000
CNST30 0.5981156
D0 0.00000300 sec
D1 2.00000000 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1522408 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

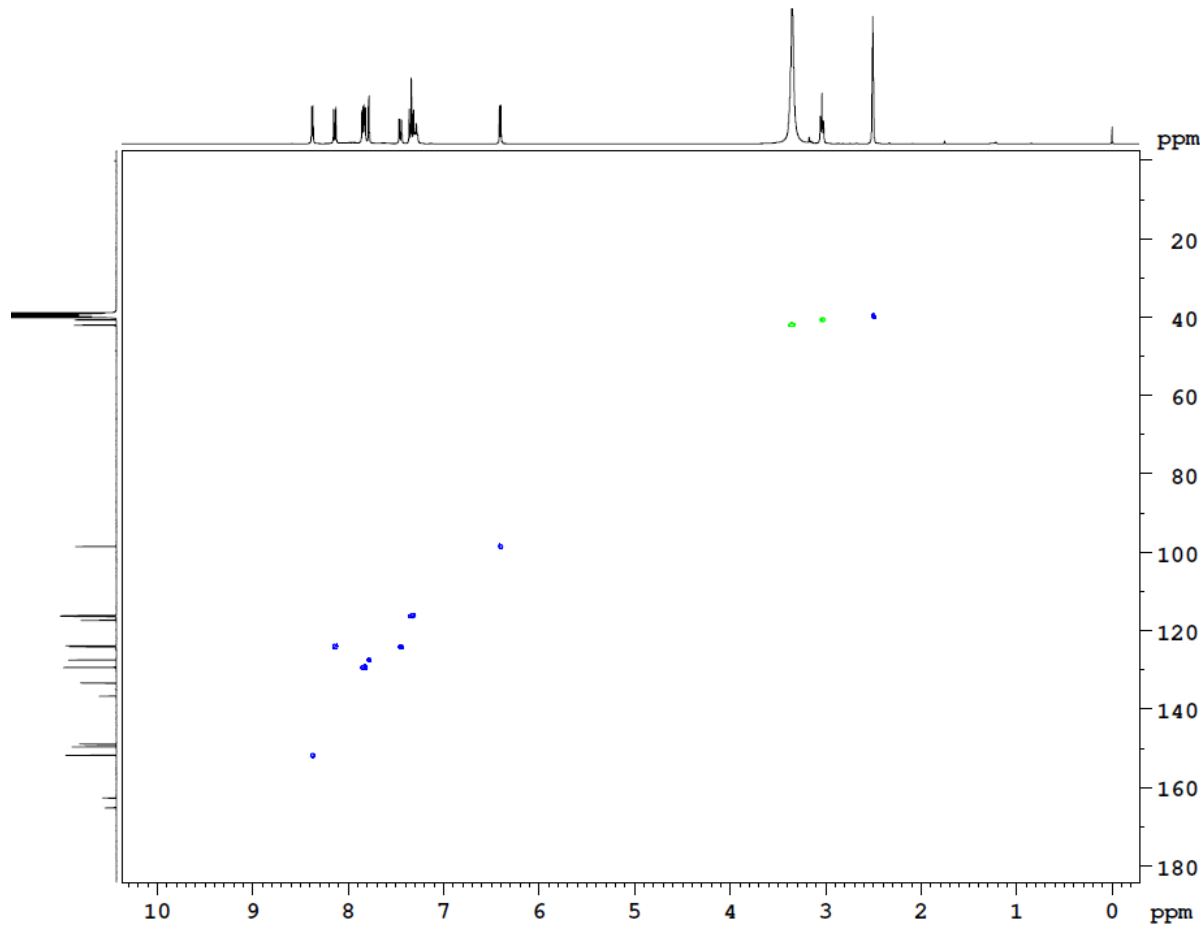
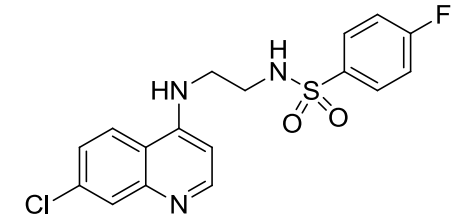
----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P24 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %

Espectro 130: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **87**.



Espectro 131: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **87**.



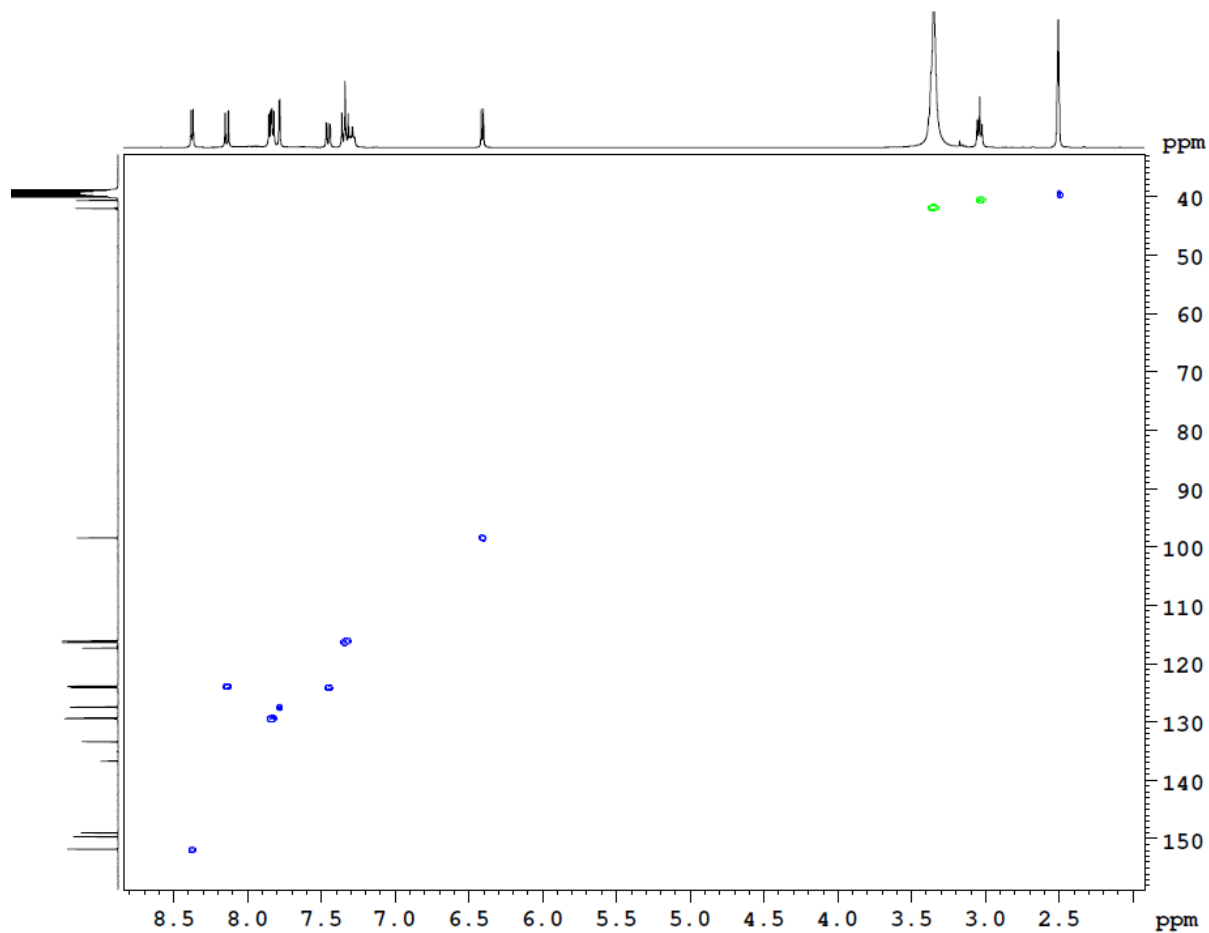
Current Data Parameters
NAME si103150310
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150307
Time 16.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetgpgpsisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
INO 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 132: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 87.



```

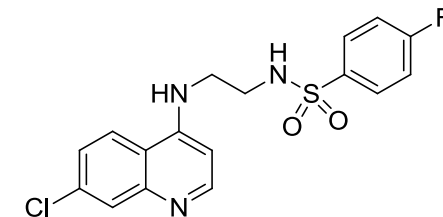
Current Data Parameters
NAME      si103150310
EXPNO     13
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150307
Time      16.05
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   hsqcedetgpsisp2.2
TD        2048
SOLVENT   DMSO
NS        32
DS        32
SWH       6410.256 Hz
FIDRES    3.130008 Hz
AQ        0.1597440 sec
RG        206.8
DW        78.000 usec
DE        10.00 usec
TE        298.0 K
CNST2    145.000000
CNST17   -0.5000000
D0        0.00000300 sec
D1        1.50000000 sec
D4        0.00172414 sec
D11       0.03000000 sec
D16       0.00020000 sec
D21       0.00360000 sec
D24       0.00089000 sec
INO       0.00002620 sec

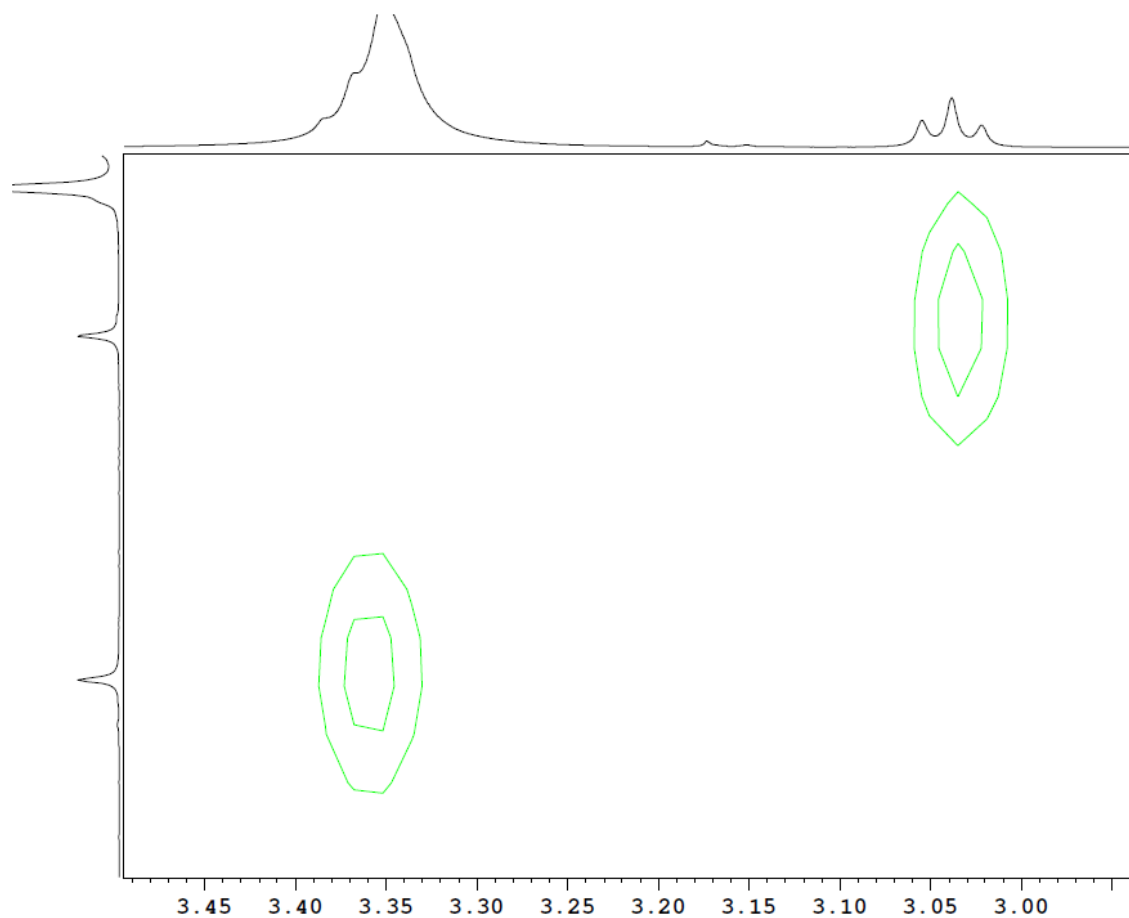
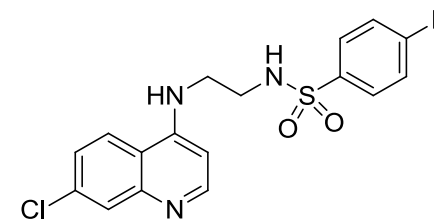
----- CHANNEL f1 -----
SFO1     400.1518807 MHz
NUC1      1H
P1       12.00 usec
P2       24.00 usec
P28      0 usec
PLW1     7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2     100.6268531 MHz
NUC2     13C
CPDPRG[2]  garp
P3       10.00 usec
P14      500.00 usec
P24      2000.00 usec
PCPD2    65.00 usec
PLW0     0 W
PLW2     35.50000000 W
PLW12    0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3   0.500
SPOFFS3  0 Hz
SPW3     5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7   0.500
SPOFFS7  0 Hz
SPW7     5.42399979 W

```



Espectro 133: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **87**.



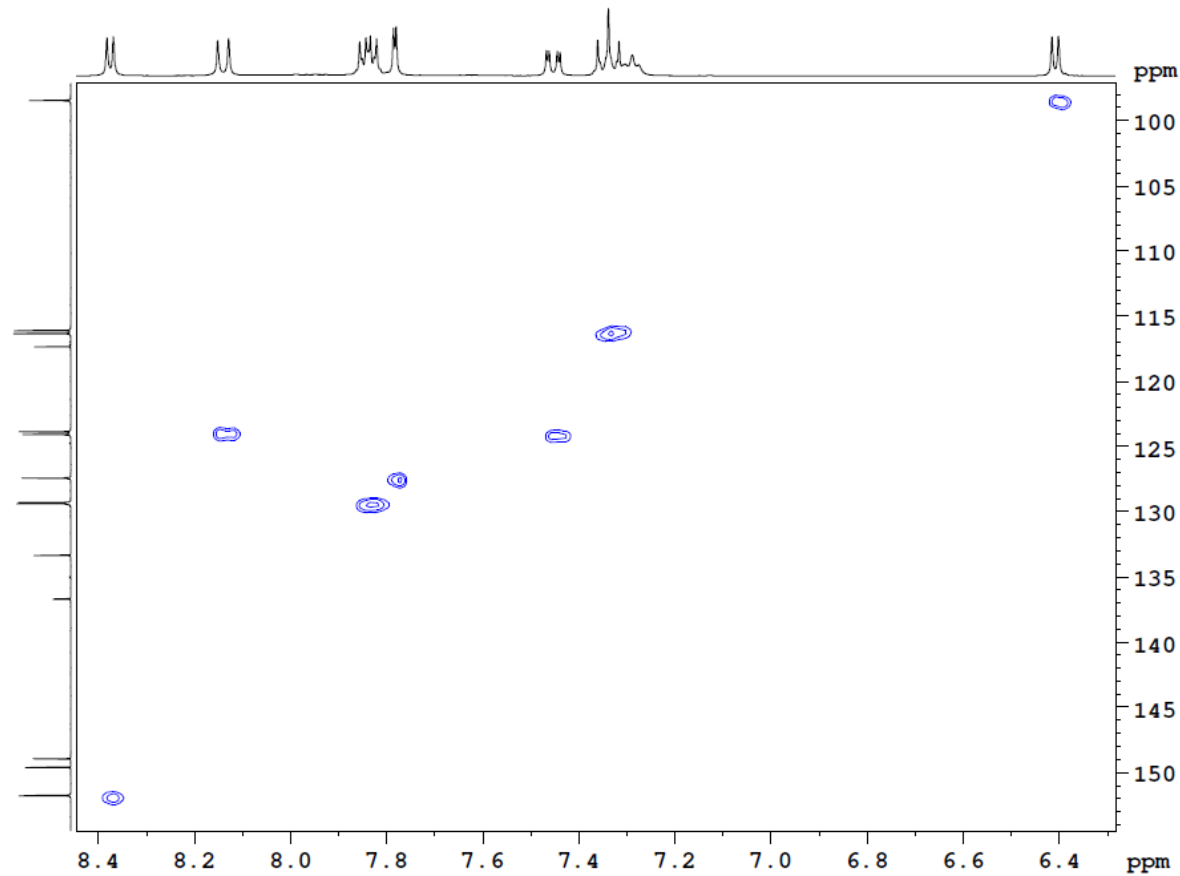
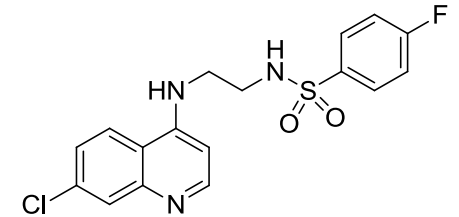
Current Data Parameters
NAME si103150310
EXPNO 13
PROCNO 1

ppm F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150307
Time 16.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetgpgpsisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
INO 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 134: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 87.



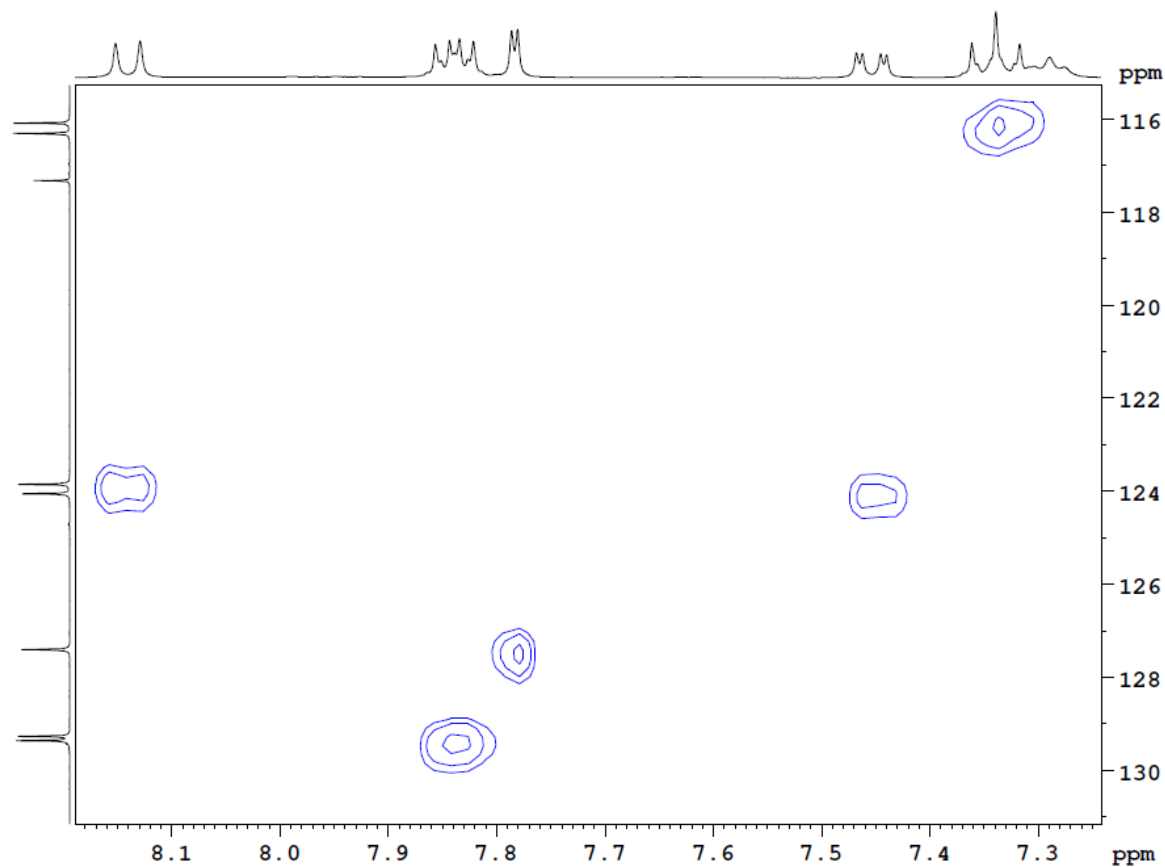
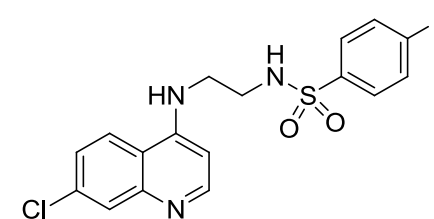
Current Data Parameters
NAME si103150310
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150307
Time 16.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetdtpsisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 135: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 87.



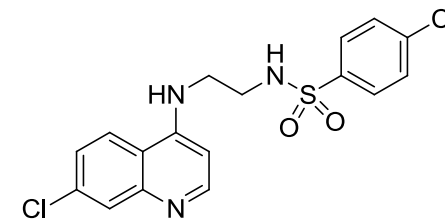
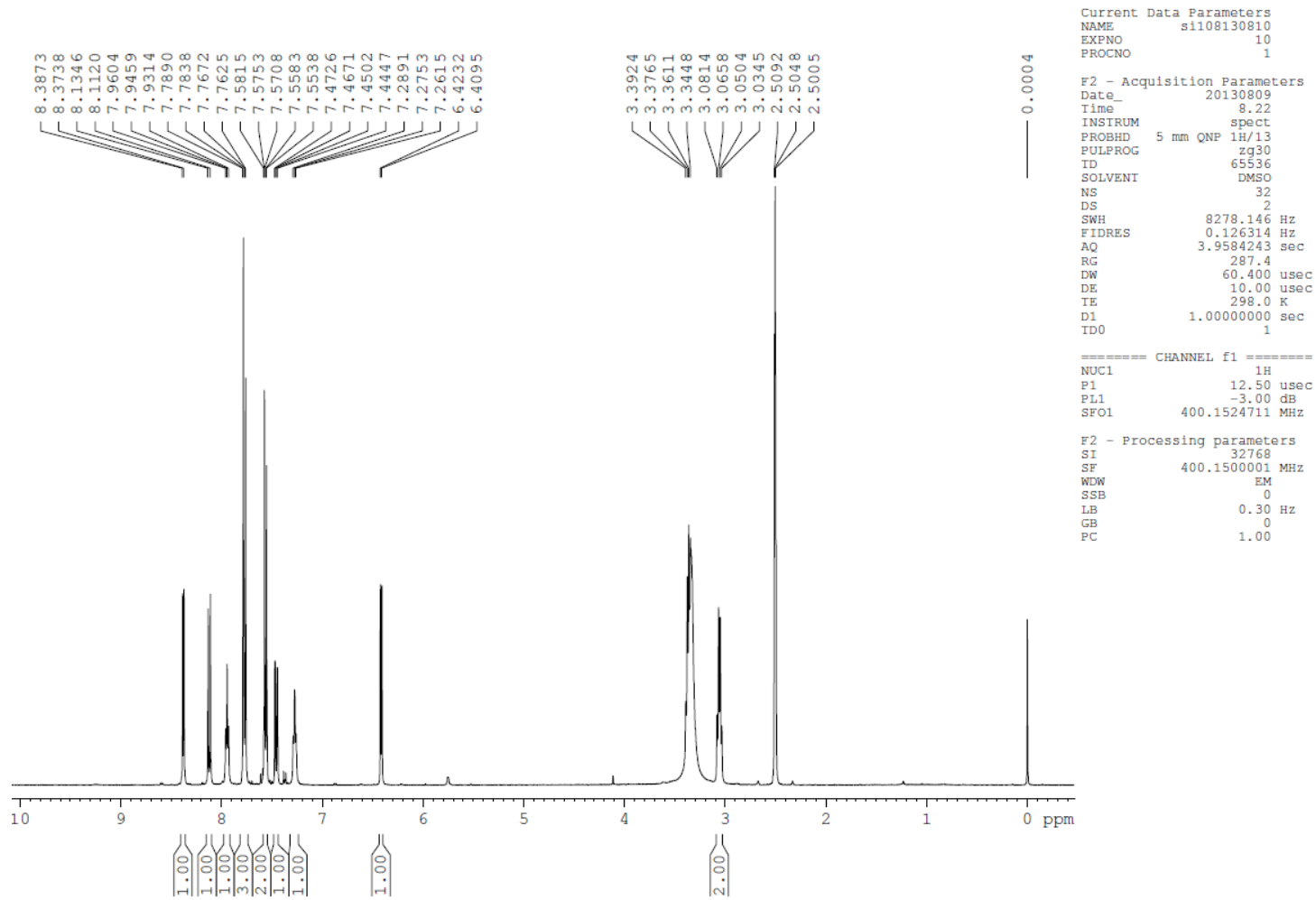
Current Data Parameters
NAME si103150310
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150307
Time 16.05
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetgpcisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 32
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
INO 0.00002620 sec

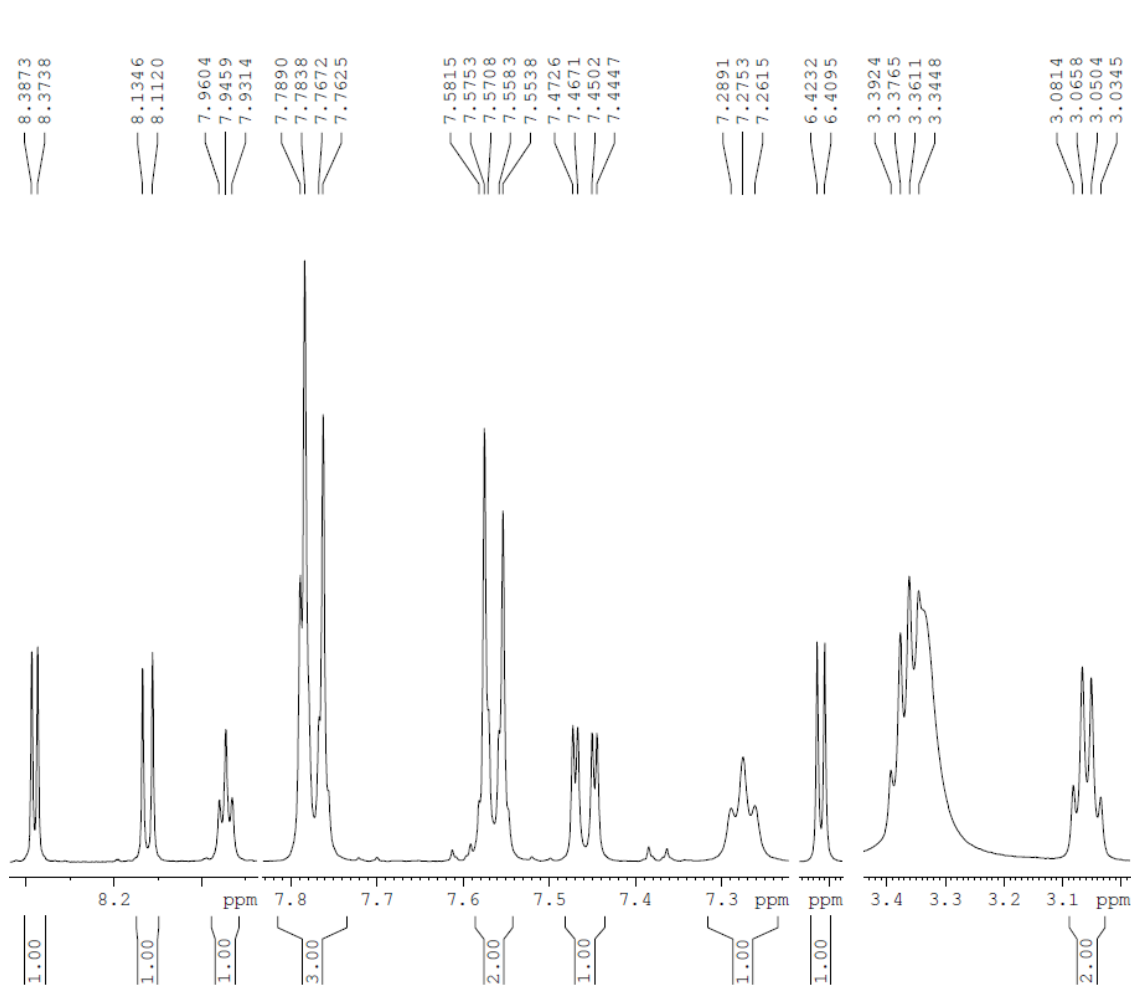
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PIW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 136: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **87**.



Espectro 137: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **88**.



```

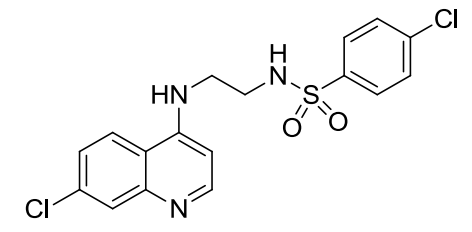
Current Data Parameters
NAME      s1108130810
EXPNO     10
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130809
Time      8.22
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
ID        65536
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         2
SWH       8278.146 Hz
FIDRES    0.126314 Hz
AQ        3.9584243 sec
RG         287.4
DW        60.400 usec
DE        10.00 usec
TE        298.0 K
D1        1.00000000 sec
TD0       1

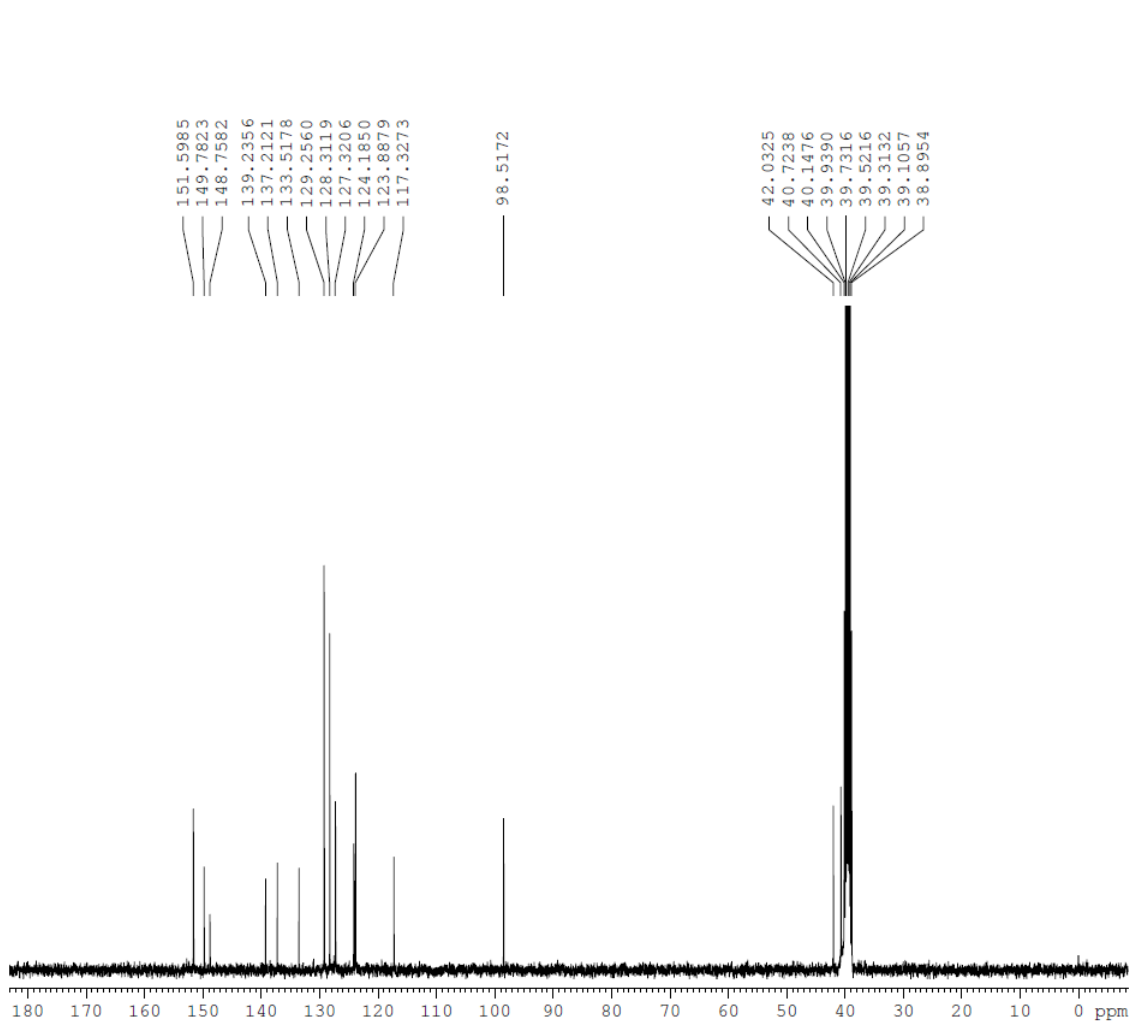
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1        12.50 usec
PL1       -3.00 dB
SFO1      400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF        400.1500001 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```



Espectro 138: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **88**.



```

Current Data Parameters
NAME      s1108130810
EXPNO     11
PROCNO    1

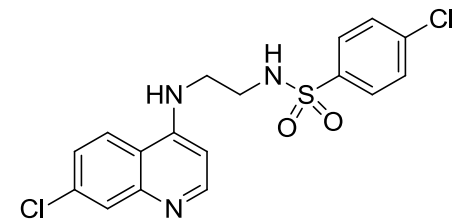
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130808
Time      16.23
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         8192
DS         0
SWH        23980.814 Hz
FIDRES     0.731836 Hz
AQ         0.6832628 sec
RG         16384
DW         20.850 usec
DE         6.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA     0.89999998 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         7.80 usec
PL1        -4.00 dB
SFO1       100.6278593 MHz

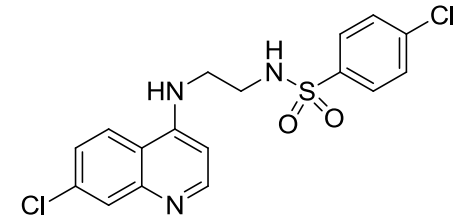
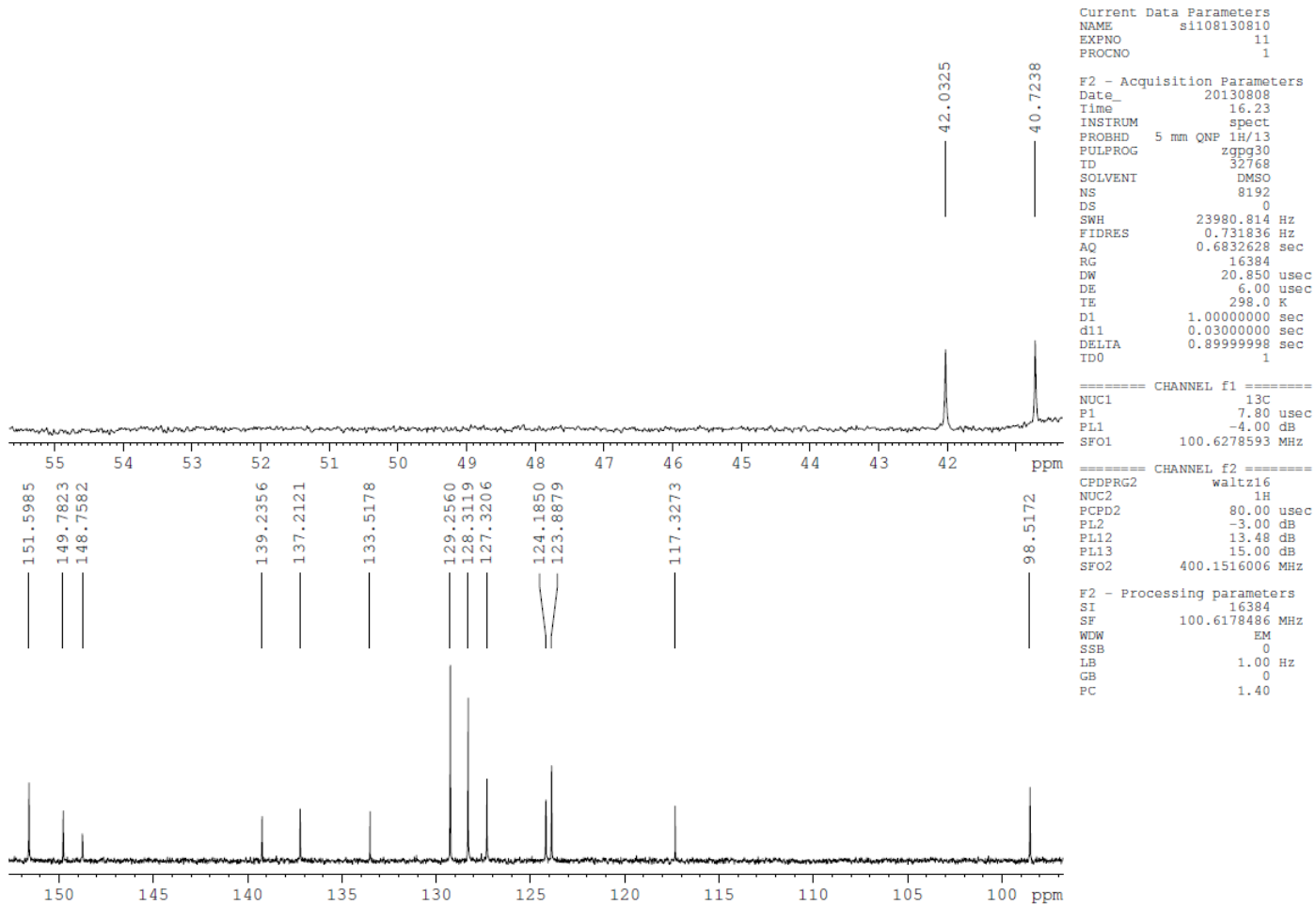
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     80.00 usec
PL2        -3.00 dB
PL12       13.48 dB
PL13       15.00 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         16384
SF         100.6178486 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

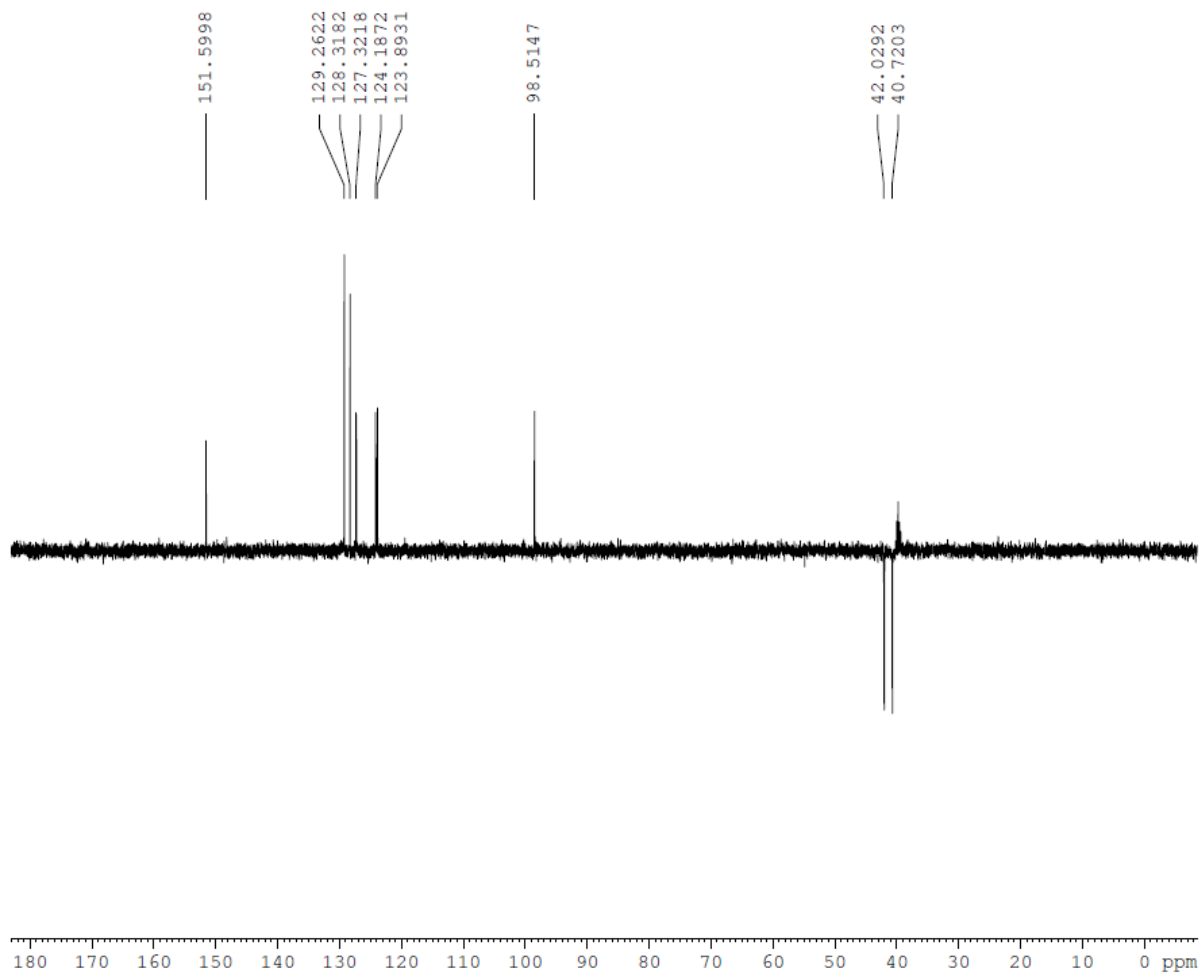
```



Espectro 139: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **88**.



Espectro 140: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **88**.



```

Current Data Parameters
NAME      si108130810
EXPNO     12
PROCNO    1

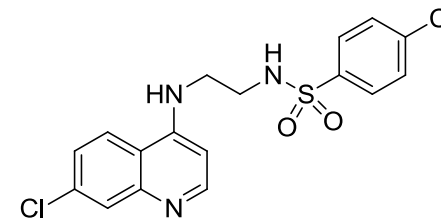
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130808
Time      22.17
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   dept135
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         2048
DS         4
SWH        24154.590 Hz
FIDRES     0.368570 Hz
AQ         1.3566452 sec
RG         6502
DW         20.700 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
CNST2     145.0000000
D1         2.00000000 sec
d2         0.00344828 sec
d12        0.00002000 sec
DELTA     0.00000993 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         7.80 usec
p2         15.60 usec
PL1        -4.00 dB
SFO1       100.6278598 MHz

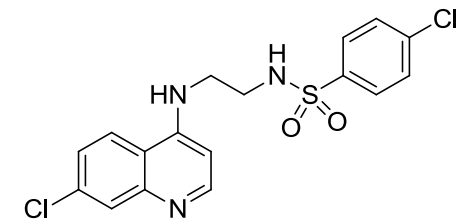
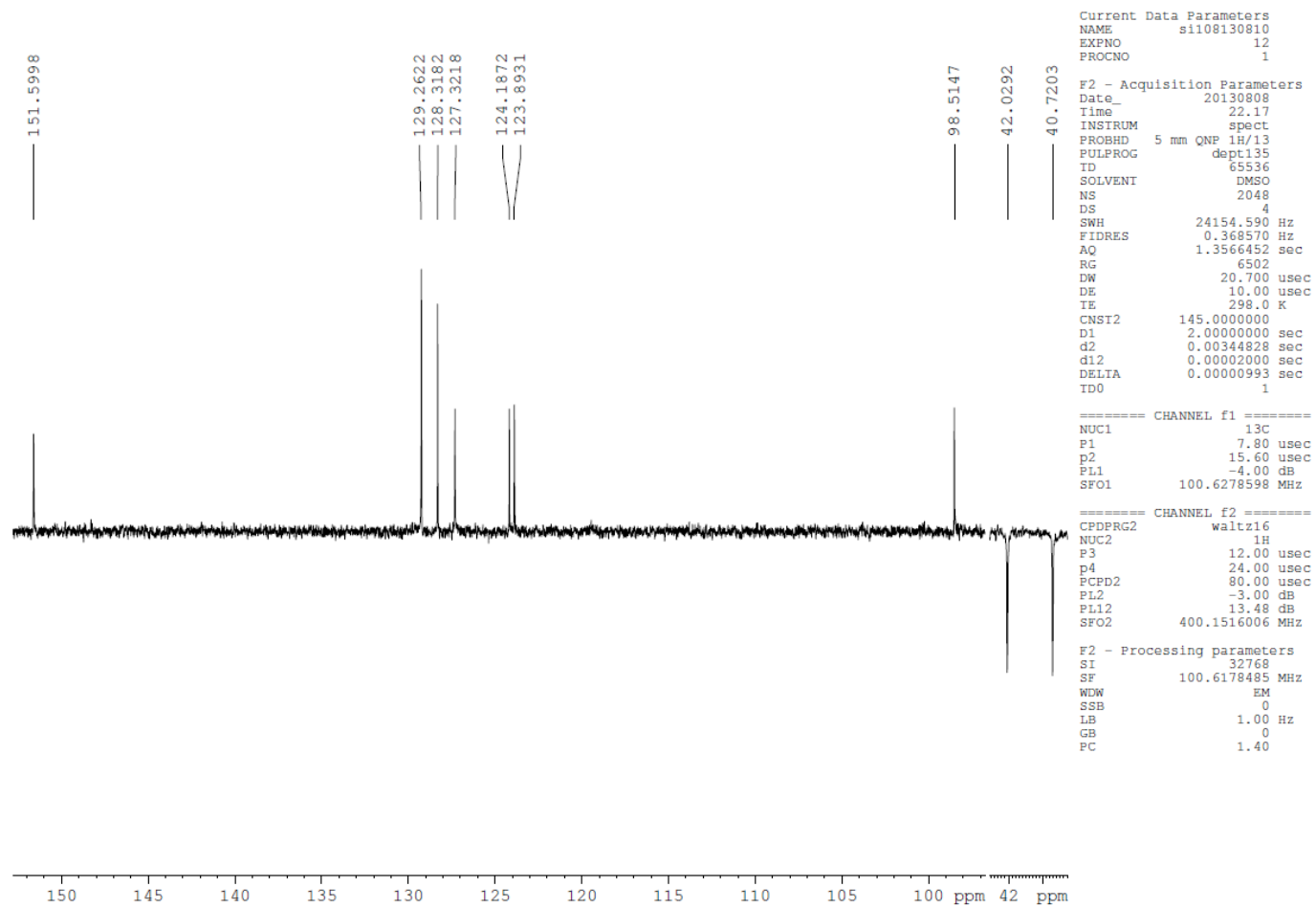
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
P3         12.00 usec
p4         24.00 usec
PCPD2      80.00 usec
PL2        -3.00 dB
PL12       13.48 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178485 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

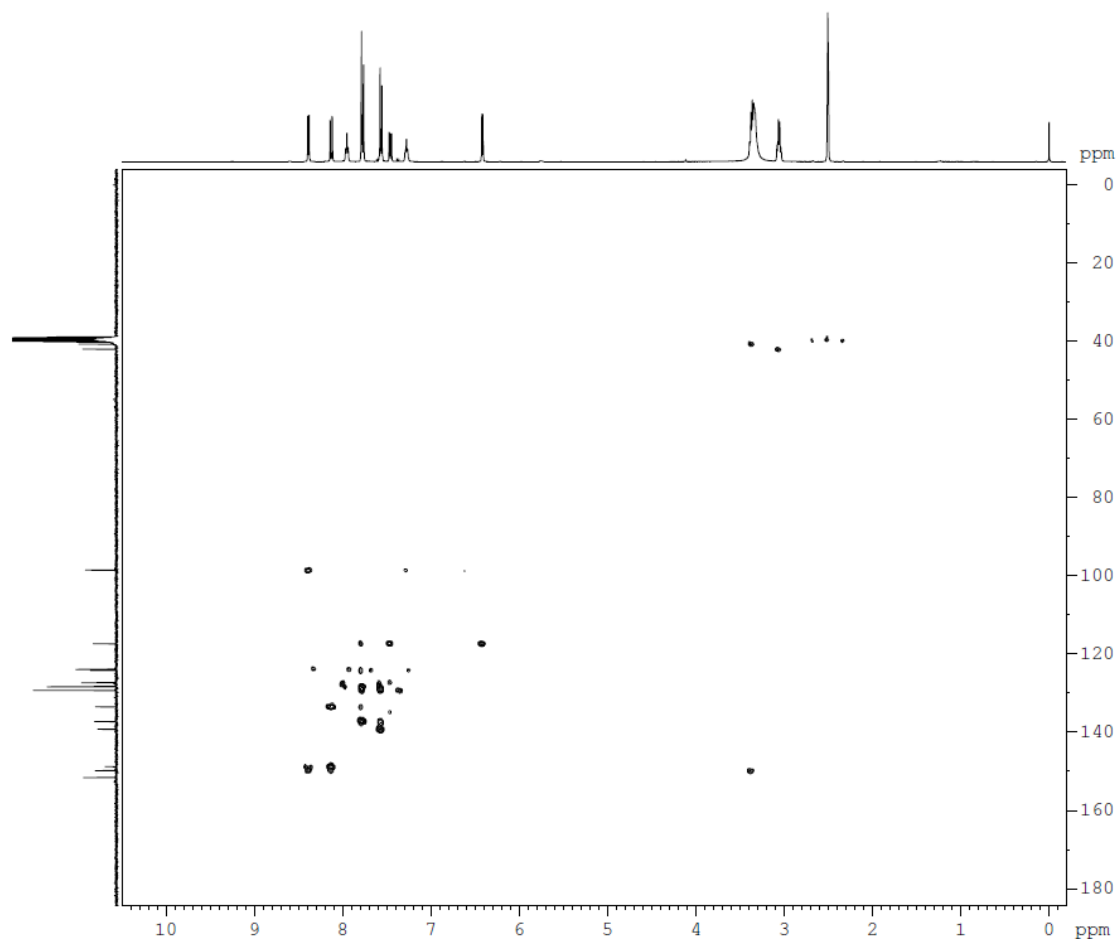
```



Espectro 141: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **88**.



Espectro 142: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **88**.



```

Current Data Parameters
NAME      s1108130810
EXPNO     15
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130809
Time      4.10
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   hmbcgp1pndqf
TD         2048
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         8
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     3.912510 Hz
AQ         0.1278452 sec
RG         4597.6
DW         62.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
CNST2     145.0000000
CNST13    10.0000000
d0         0.00000300 sec
d1         1.50000000 sec
d2         0.00344828 sec
d6         0.05000000 sec
D16        0.00010000 sec
IN0        0.00002070 sec

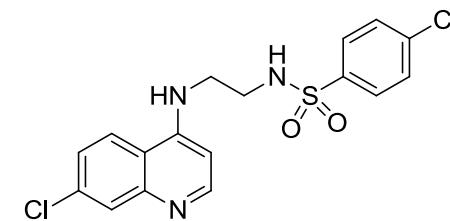
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         12.50 usec
p2         25.00 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1528010 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2       13C
P3         7.80 usec
PL2        -4.20 dB
SFO2       100.6278598 MHz

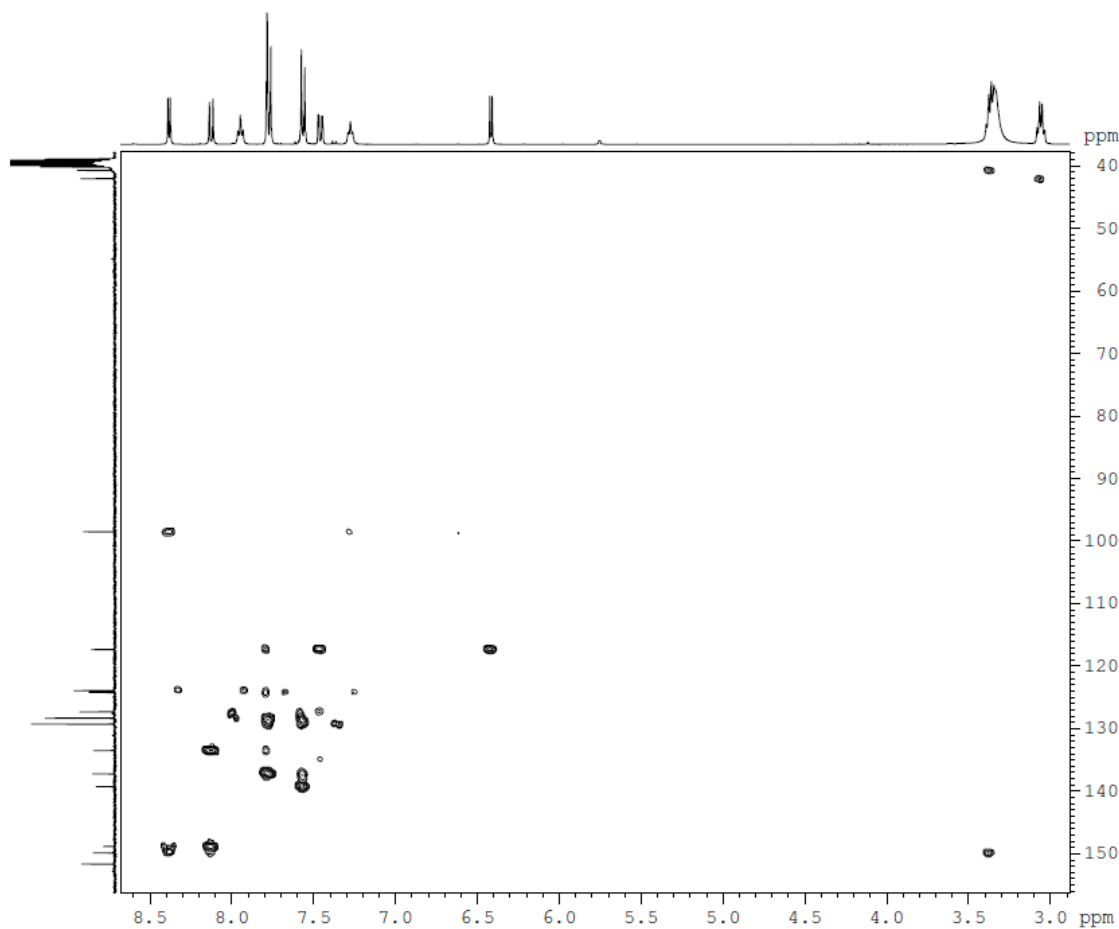
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1     SINE.100
GPNAM2     SINE.100
GPNAM3     SINE.100
GPZ1       50.00 %
GPZ2       30.00 %
GPZ3       40.10 %
P16        1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0        2
TD         256
SFO1       100.6279 MHz

```



Espectro 143: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **88**.



```

Current Data Parameters
NAME      sil08130810
EXPNO    15
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130809
Time      4.10
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   hmbcgp1pndqf
TD         2048
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         8
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     3.912510 Hz
AQ         0.1278452 sec
RG         4597.6
DW         62.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
CNST2     145.0000000
CNST13    10.0000000
d0         0.00000300 sec
D1         1.50000000 sec
d2         0.00344828 sec
d6         0.05000000 sec
D16        0.00010000 sec
IN0        0.00002070 sec

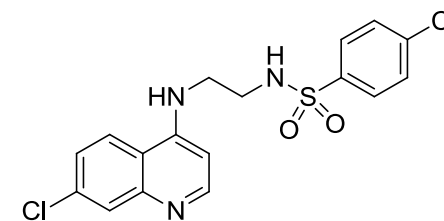
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         12.50 usec
p2         25.00 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1528010 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2       13C
P3         7.80 usec
PL2        -4.20 dB
SFO2       100.6278598 MHz

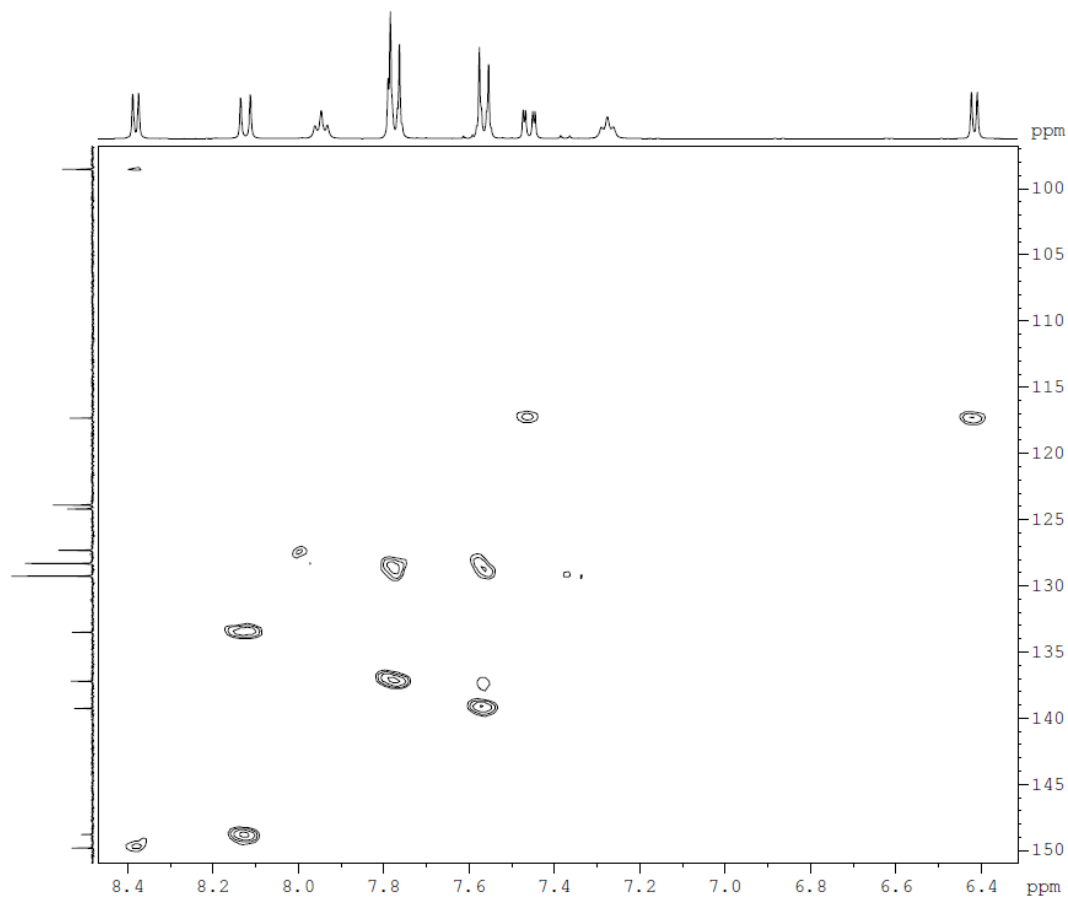
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1     SINE.100
GPNAM2     SINE.100
GPNAM3     SINE.100
GPZ1       50.00 %
GPZ2       30.00 %
GPZ3       40.10 %
P16        1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
NDO        2
TD         256
SFO1       100.6279 MHz

```



Espectro 144: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **88**.



```

Current Data Parameters
NAME      si108130810
EXPNO    15
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20130809
Time     4.10
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  hmbcgp1pndqf
ID       2048
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       8
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   3.912510 Hz
AQ       0.1278452 sec
RG       4597.6
DW       62.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
CNST12   145.0000000
CNST13   10.0000000
d0       0.00000300 sec
D1       1.50000000 sec
D2       0.00344828 sec
d6       0.05000000 sec
D16      0.00010000 sec
IN0      0.00002070 sec

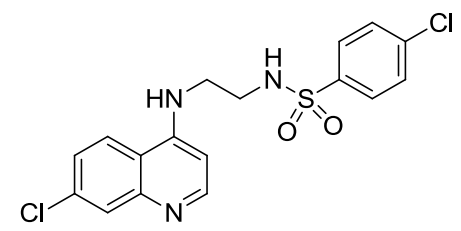
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       12.50 usec
P2       25.00 usec
PL1      -3.00 dB
SFO1     400.1528010 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2     13C
P3       7.80 usec
PL2      -4.20 dB
SFO2     100.6278598 MHz

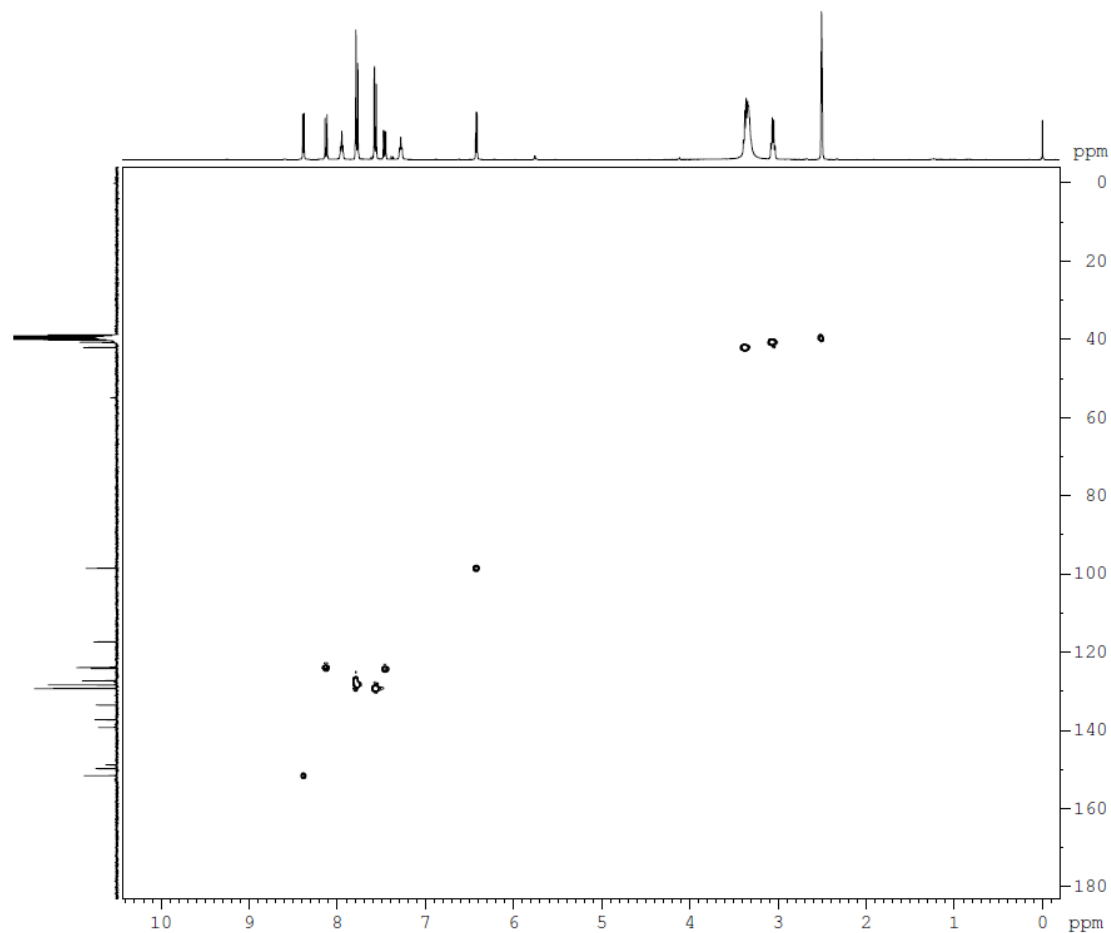
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1   SINE.100
GPNAM2   SINE.100
GPNAM3   SINE.100
GPZ1     50.00 %
GPZ2     30.00 %
GPZ3     40.10 %
P16      1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0      2
ID       256
SFO1     100.6279 MHz

```



Espectro 145: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **88**.



```

Current Data Parameters
NAME      s1108130810
EXPNO    14
PROCNO    1

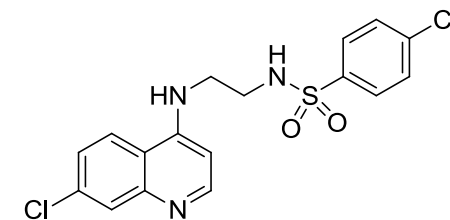
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130809
Time      0.25
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   hsqcetgp
TD         2048
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         32
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     3.912510 Hz
AQ         0.1278452 sec
RG         8192
RW         62.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
CNST2     145.0000000
d0         0.00000300 sec
d1         1.50000000 sec
d4         0.00172414 sec
d11        0.03000000 sec
d13        0.00000400 sec
d16        0.00010000 sec
DELTA     0.00113100 sec
DELTA1    0.00071614 sec
IN0        0.00002090 sec
ST1CNT    128
ZGOPINS

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         12.50 usec
p2         25.00 usec
P28        1000.00 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1528010 MHz

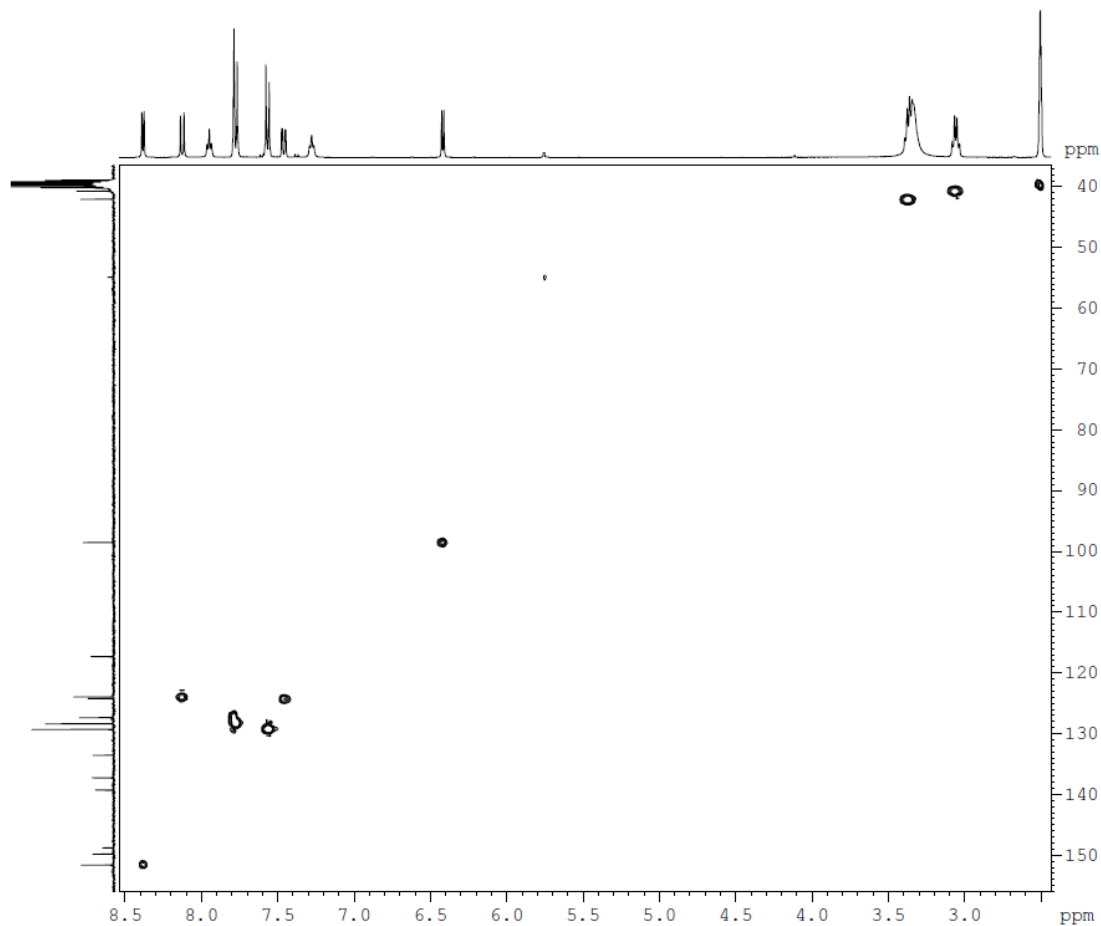
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    garp
NUC2       13C
P3         7.80 usec
p4         15.60 usec
PCPD2     70.00 usec
PL2        -4.20 dB
PL12       14.50 dB
SFO2       100.6277592 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1     SINE.100
GPNAM2     SINE.100
GPZ1       80.00 %

```



Espectro 146: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **88**.



```

Current Data Parameters
NAME      s1108130810
EXPNO     14
PROCNO    1

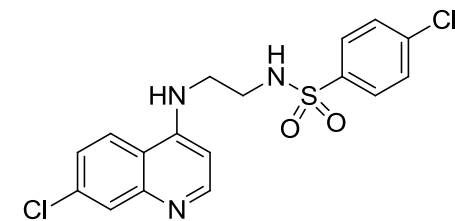
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130809
Time      0.25
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   hsqcetgp
ID         2048
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         32
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     3.912510 Hz
AQ         0.1278452 sec
RG         8192
DW         62.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
CNST2     145.0000000
d0         0.00000300 sec
d1         1.50000000 sec
d4         0.00172414 sec
d11        0.03000000 sec
d13        0.00000400 sec
d16        0.00010000 sec
DELTA     0.00113100 sec
DELTA1    0.00071614 sec
IN0       0.00002090 sec
ST1CNT    128
ZGOPSIS

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         12.50 usec
p2         25.00 usec
P28        1000.00 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1528010 MHz

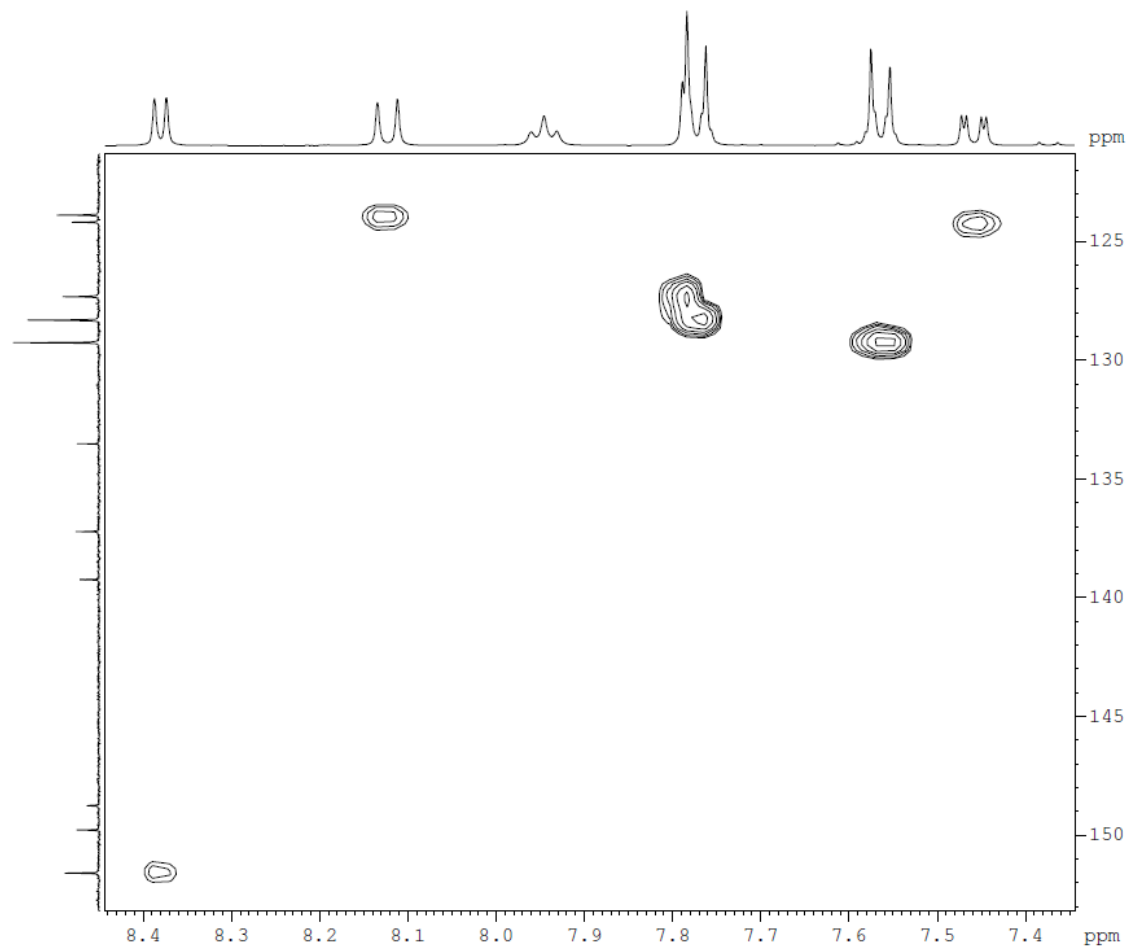
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    garp
NUC2       13C
P3         7.80 usec
p4         15.60 usec
PCPD2      70.00 usec
PL2        -4.20 dB
PL12       14.50 dB
SFO2       100.6277592 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1     SINE.100
GPNAM2     SINE.100
GPZ1       80.00 %

```



Espectro 147: Espectro de RMN bidimensional HSQ do derivado **88**.



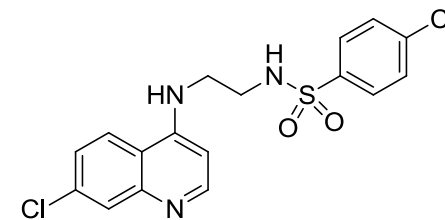
Current Data Parameters
 NAME si108130810
 EXPNO 14
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130809
 Time 0.25
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG hsqcetgp
 ID 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 32
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 3.912510 Hz
 AQ 0.1278452 sec
 RG 8192
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 CNST2 145.0000000
 d0 0.0000300 sec
 D1 1.5000000 sec
 d4 0.00172414 sec
 d11 0.03000000 sec
 d13 0.00000400 sec
 D16 0.00010000 sec
 DELTA 0.00113100 sec
 DELTA1 0.00071614 sec
 IN0 0.00002090 sec
 ST1CNT 128
 ZGOPINS

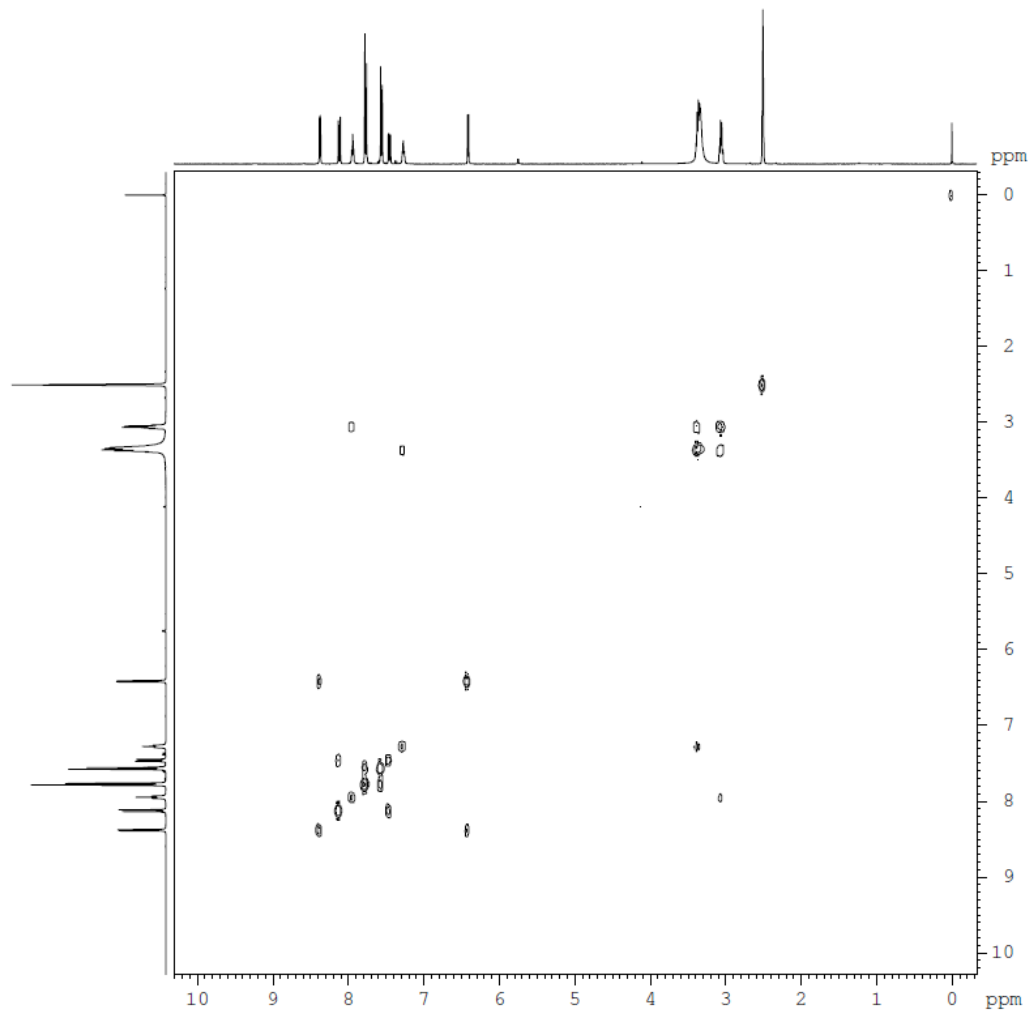
==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 12.50 usec
 p2 25.00 usec
 P28 1000.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1528010 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 garp
 NUC2 13C
 P3 7.80 usec
 p4 15.60 usec
 PCPD2 70.00 usec
 PL2 -4.20 dB
 PL12 14.50 dB
 SFO2 100.6277592 MHz

==== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPNAM2 SINE.100
 GPZ1 80.00 %



Espectro 148: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **88**



```

Current Data Parameters
NAME      sil108130810
EXPNO     13
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130808
Time      22.18
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   cosygpgqf
TD         4096
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         0
SWH        5995.204 Hz
FIDRES     1.463673 Hz
AQ         0.3416564 sec
RG         574.7
DW         83.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
d0         0.00000300 sec
D1         1.48689198 sec
d13        0.00000400 sec
D16        0.00010000 sec
IN0        0.00016660 sec

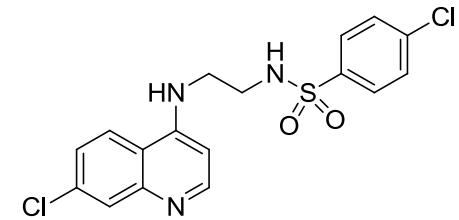
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P0         12.50 usec
P1         12.50 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1528010 MHz

===== GRADIEN CHANNEL =====
GPNAM1     SINE.100
GPZ1       10.00 %
F16        1000.00 usec

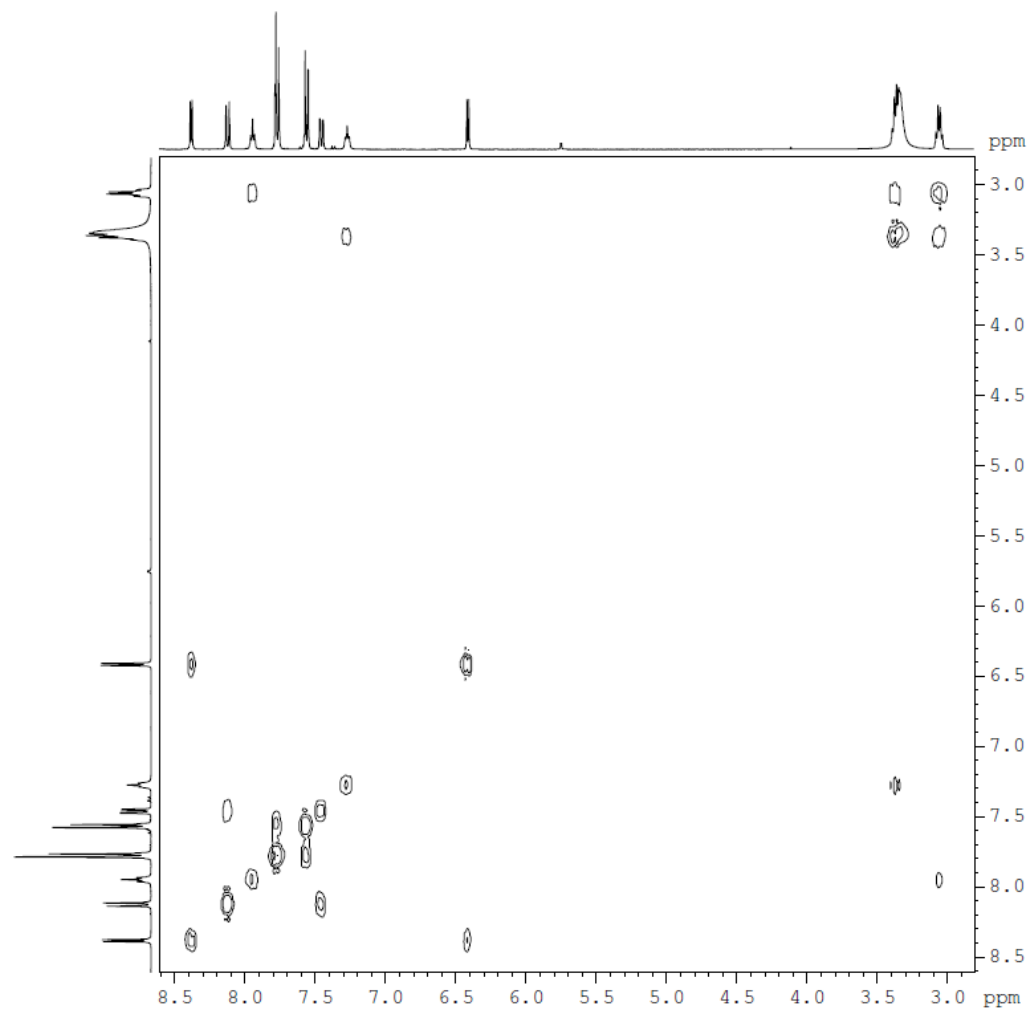
F1 - Acquisition parameters
ND0        1
TD         128
SFO1       400.1528 MHz
FIDRES     46.893757 Hz
SW         15.000 ppm
FnmODE     QF

F2 - Processing parameters
SI         1024
SF         400.1499966 MHz
WDW        SINE
SSB        0
LB         0.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```



Espectro 149: Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado **88**.



Current Data Parameters
 NAME si108130810
 EXPNO 13
 PROCNO 1

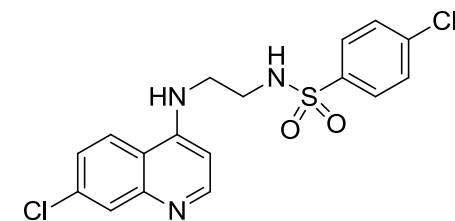
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130808
 Time 22.18
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG cosygpgf
 ID 4096
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 0
 SWH 5995.204 Hz
 FIDRES 1.463673 Hz
 AQ 0.3416564 sec
 RG 574.7
 DW 83.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 d0 0.00000300 sec
 D1 1.48689198 sec
 d13 0.00000400 sec
 D16 0.00010000 sec
 IN0 0.00016660 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P0 12.50 usec
 P1 12.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1528010 MHz

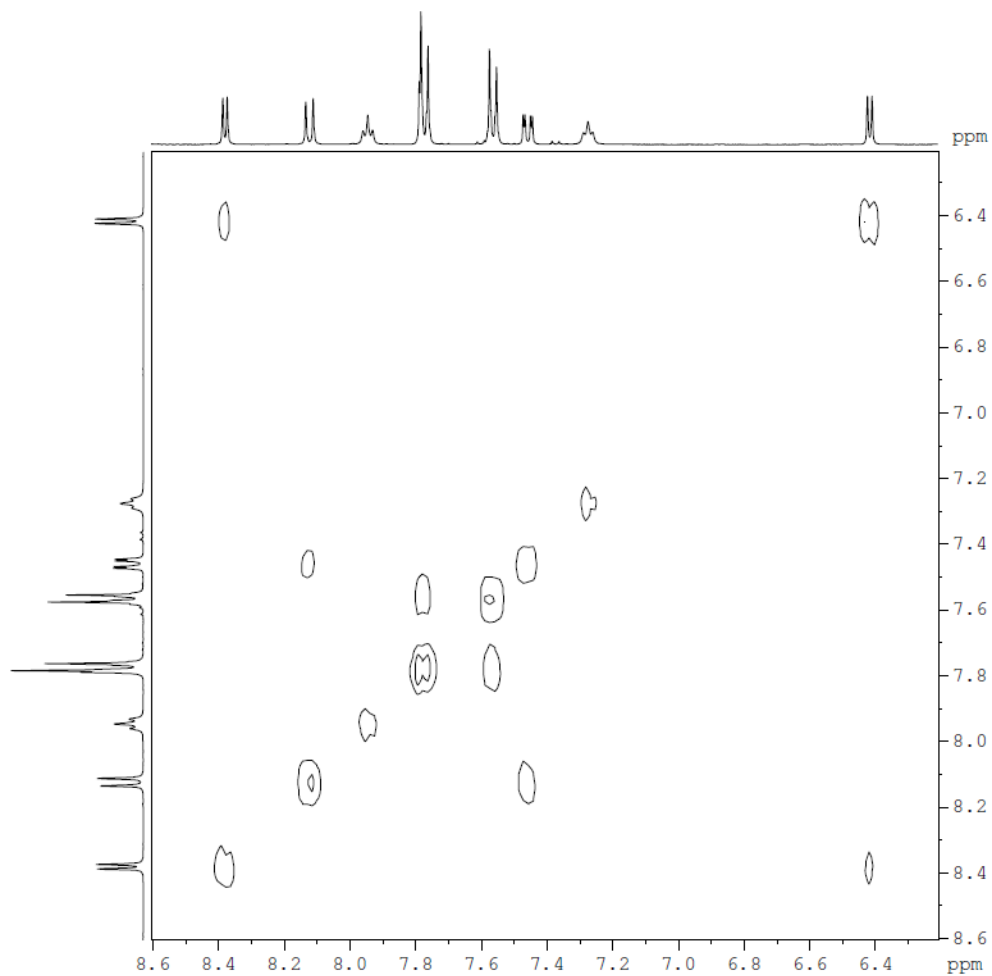
===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAME1 SINE.100
 GPZ1 10.00 %
 P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 ND0 1
 ID 128
 SFO1 400.1528 MHz
 FIDRES 46.893757 Hz
 SW 15.000 ppm
 FMODE QF

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 400.1499966 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



Espectro 150: Espectro de RMN bidimensional do derivado **88**.



```

Current Data Parameters
NAME      s1108130810
EXPNO    13
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20130808
Time     22.18
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  cosygpgf
TD       4096
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       0
SWH      5995.204 Hz
FIDRES   1.463673 Hz
AQ       0.3416564 sec
RG       574.7
DW       83.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
d0       0.00000300 sec
D1       1.48689198 sec
d13      0.00000400 sec
D16      0.00010000 sec
IN0      0.00016660 sec

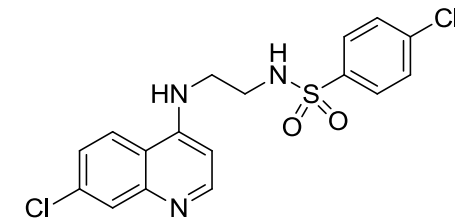
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P0       12.50 usec
P1       12.50 usec
PL1      -3.00 dB
SFO1     400.1528010 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1   SINE.100
GPZ1     10.00 %
P16      1000.00 usec

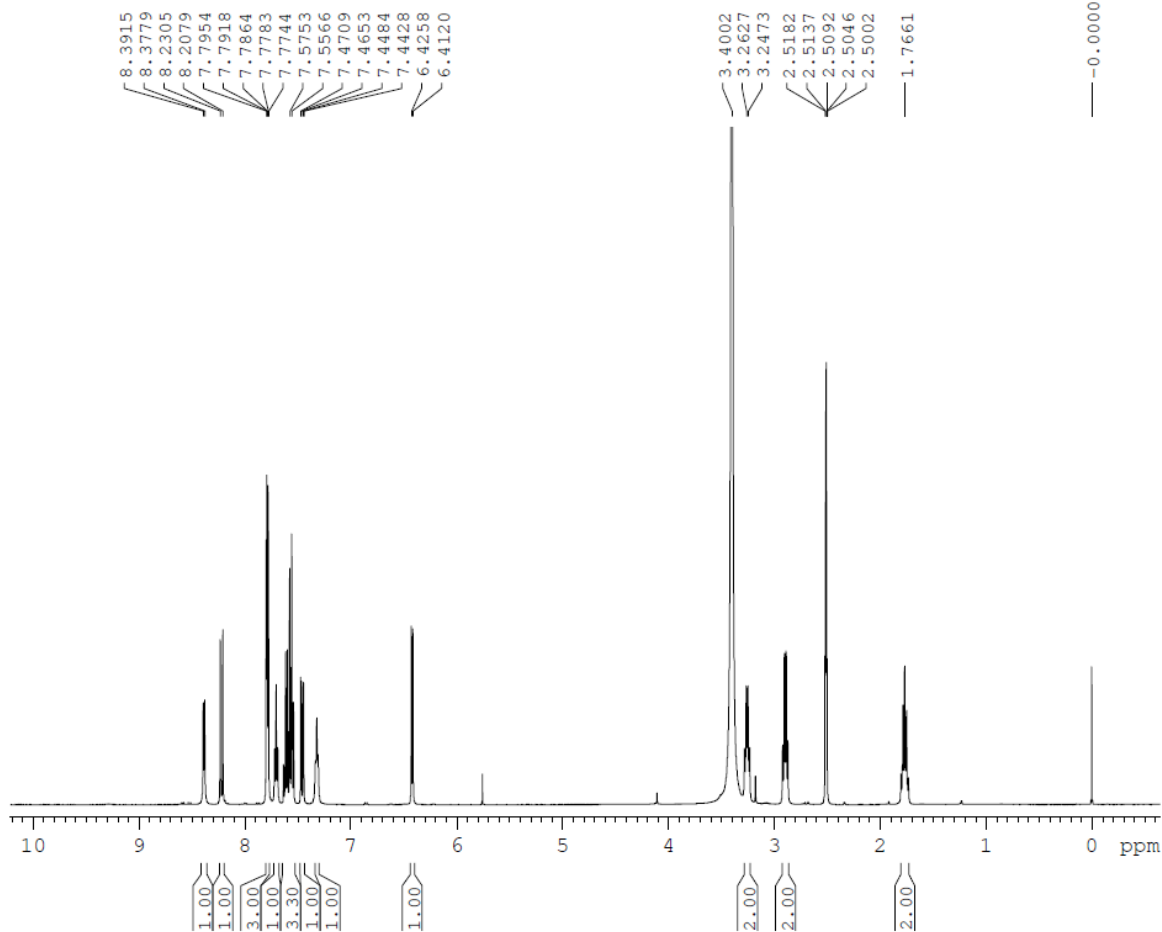
F1 - Acquisition parameters
ND0      1
TD       128
SFO1     400.1528 MHz
FIDRES   46.893757 Hz
SW       15.000 ppm
FnMODE   QF

F2 - Processing parameters
SI       1024
SF       400.1499966 MHz
WDW      SINE
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```



Espectro 151: Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado **88**.



```

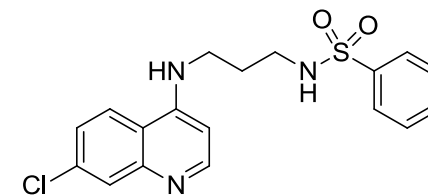
Current Data Parameters
NAME      sil03150396
EXPNO     10
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150327
Time      5.14
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zg30
TD        65536
SOLVENT   DMSO
NS        32
DS        2
SWH       8012.820 Hz
FIDRES    0.122266 Hz
AQ        4.0894465 sec
RG        91.38
DW        62.400 usec
DE        10.00 usec
TE        298.0 K
D1        1.00000000 sec
TD0       1

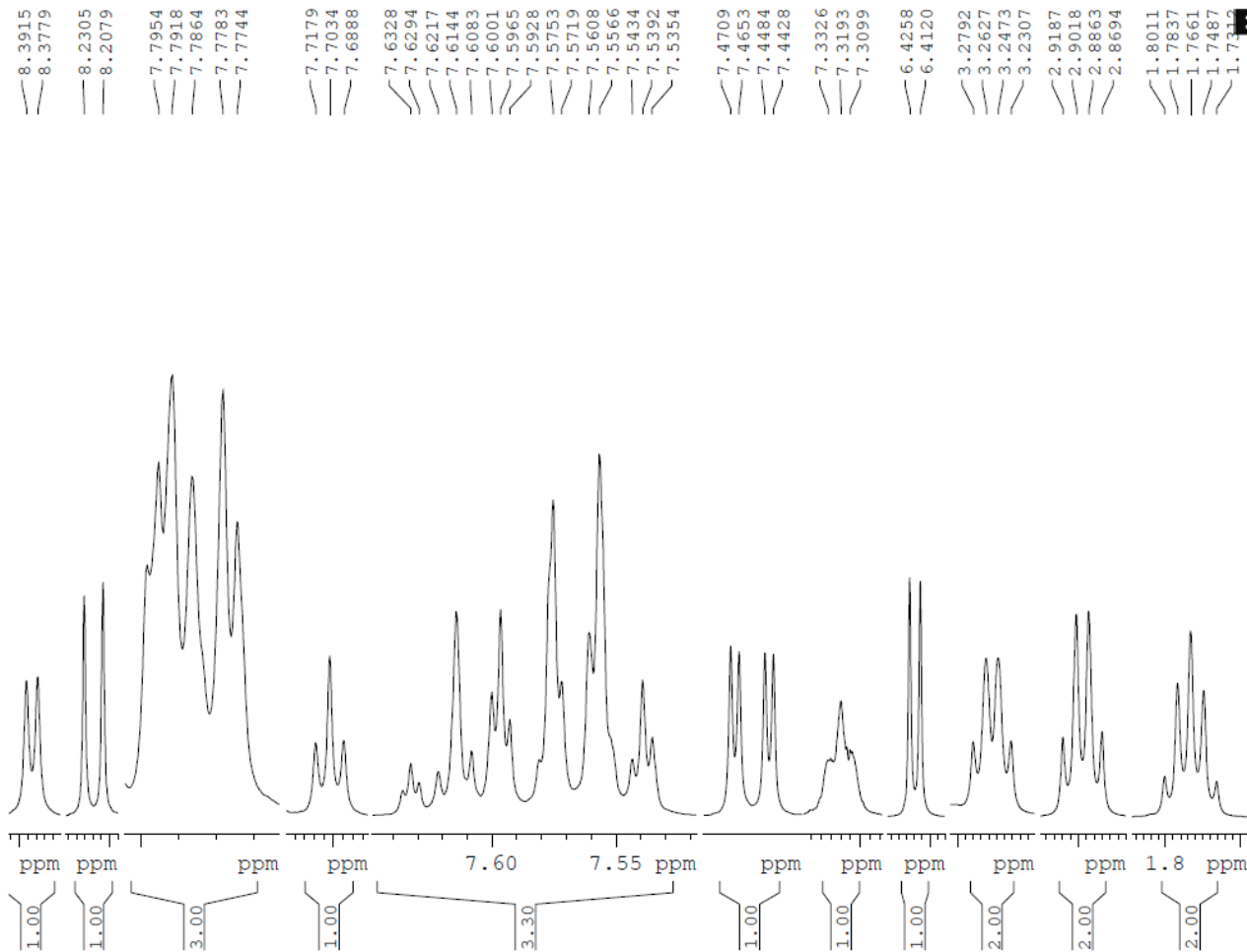
===== CHANNEL f1 =====
SF01      400.1524711 MHz
NUC1      1H
P1        12.00 usec
PLW1      7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI        65536
SF        400.1499997 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00

```



Espectro 152: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **89**.



```

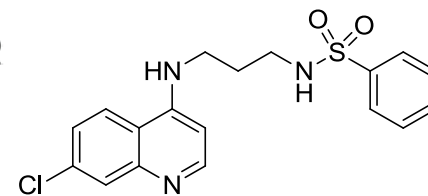
Current Data Parameters
NAME          si103150396
EXPNO         10
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20150327
Time          5.14
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CFPBBO BB
PULPROG       zg30
TD            65536
SOLVENT       DMSO
NS            32
DS            2
SWH           8012.820 Hz
FIDRES        0.122266 Hz
AQ            4.0894465 sec
RG            91.38
SW           62.400 usec
DE           10.00 usec
TE            298.0 K
D1            1.00000000 sec
TD0           1

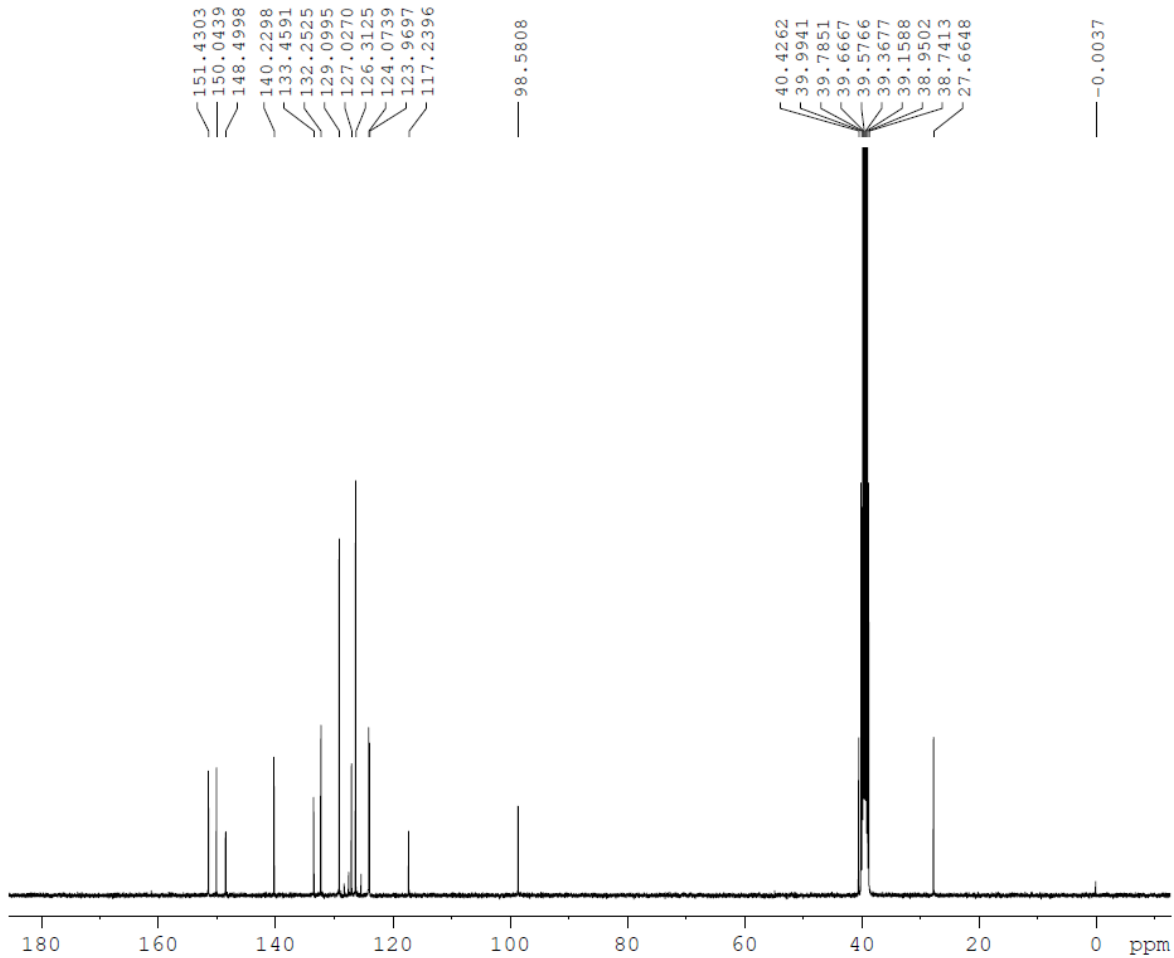
===== CHANNEL f1 =====
SFO1          400.1524711 MHz
NUC1          1H
P1            12.00 usec
PLM1          7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI            65536
SF            400.1499997 MHz
WDM          2M
SSB           0
LB            0.30 Hz
GB            0
PC            1.00

```



Espectro 153: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **89**.



```

Current Data Parameters
NAME      sii03150396
EXPNO     11
PROCNO    1

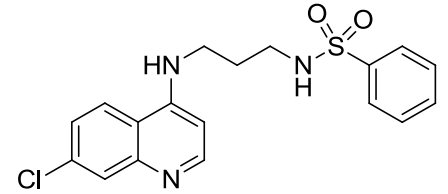
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150327
Time      6.39
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zgpg30
TD         65356
SOLVENTI  DMSO
NS         2048
DS         4
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.367808 Hz
AQ         1.3594048 sec
RG         66.74
DW         20.800 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6278588 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PLW1      35.50000000 W

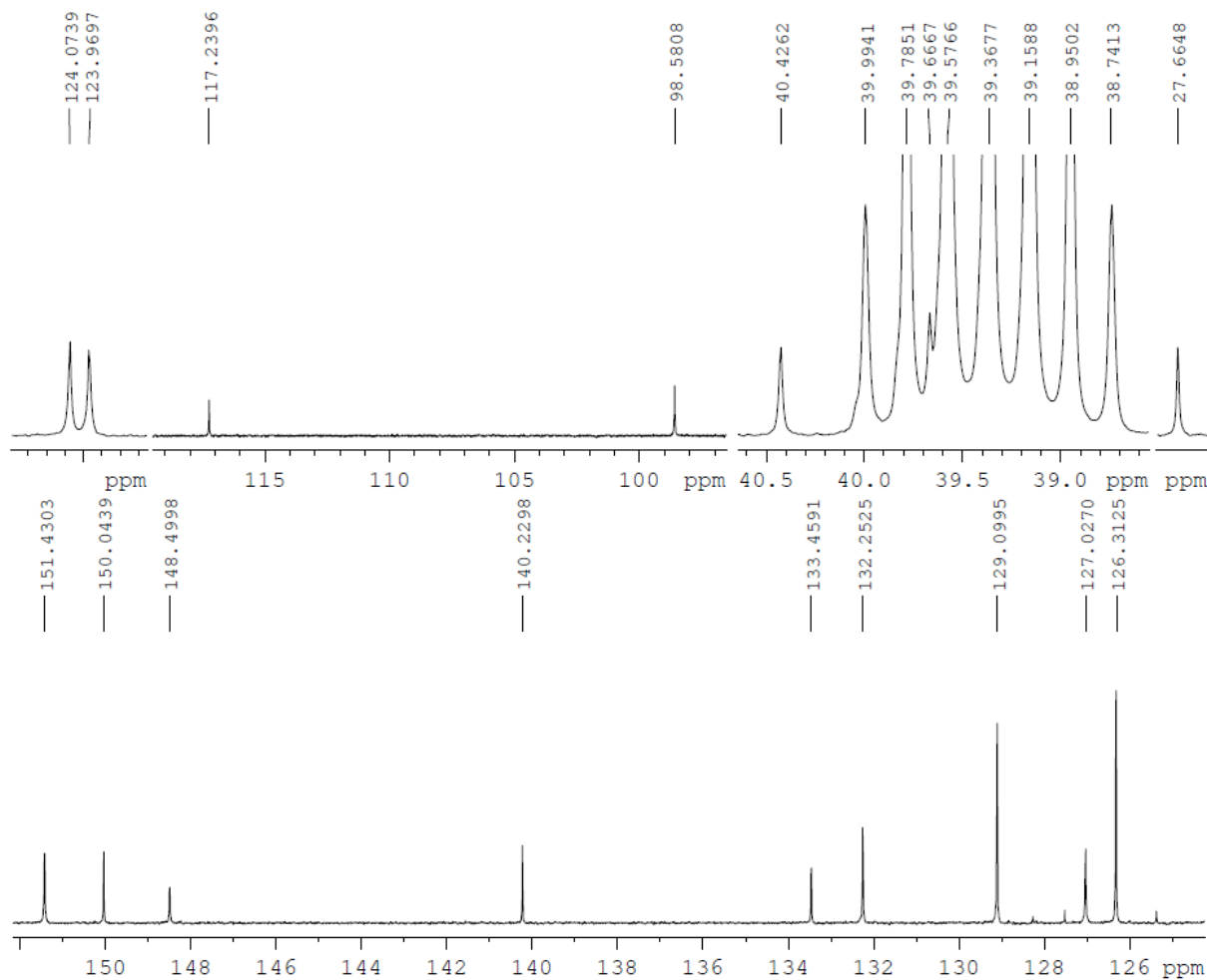
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1516006 MHz
NUC2       1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2     80.00 usec
PLW2      7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W
PLW13     0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178555 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```



Espectro 154: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **89**.



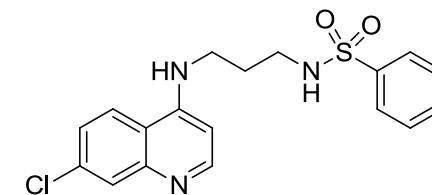
Current Data Parameters
 NAME sil103150396
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150327
 Time 6.39
 INSIRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zgpg30
 ID 65356
 SOLVENT DMSO
 NS 2048
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.367808 Hz
 AQ 1.3594048 sec
 RG 66.74
 DW 20.800 use
 DE 18.00 use
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 TD0 1

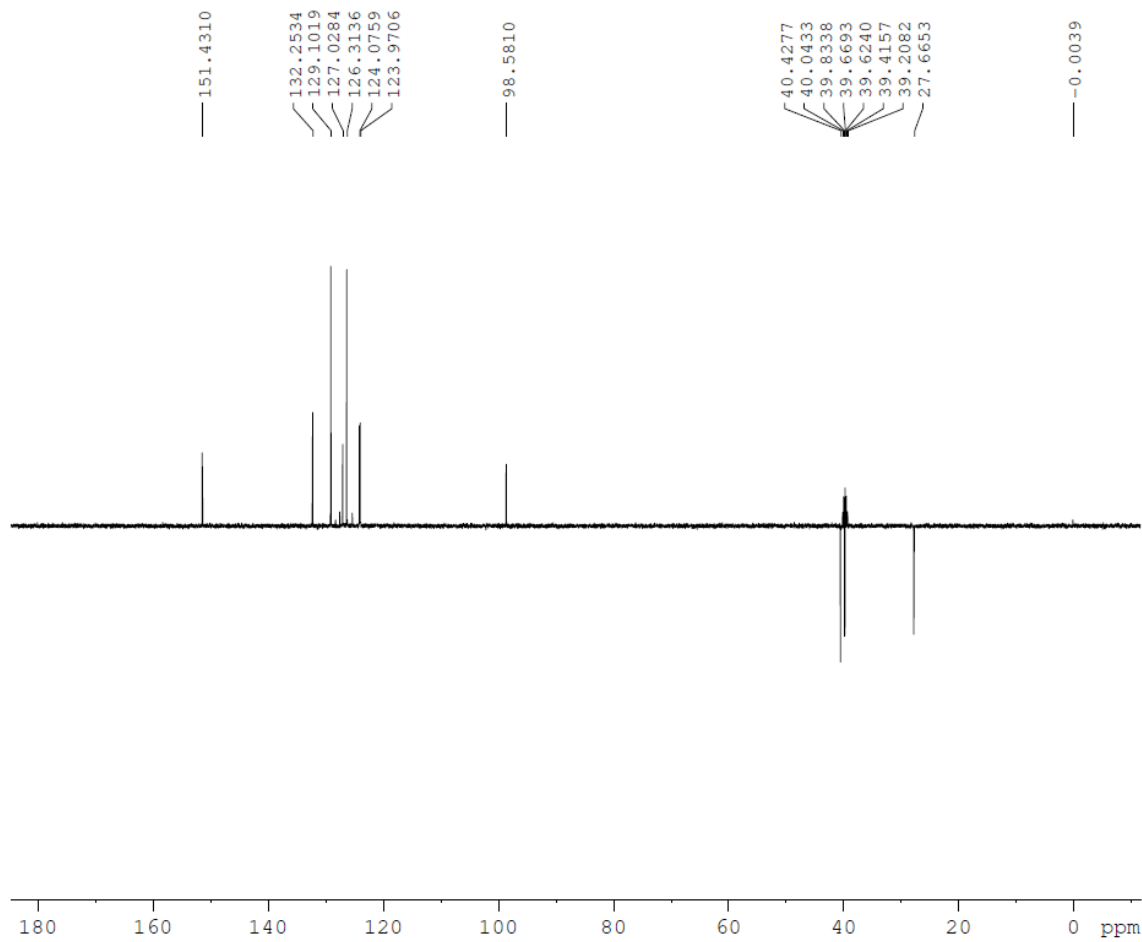
==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6278588 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 use
 PLW1 35.50000000 W

==== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.1516006 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 80.00 use
 PLW2 7.30000019 W
 PLW12 0.16425000 W
 PLW13 0.10512000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6178555 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



Espectro 155: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **89**.



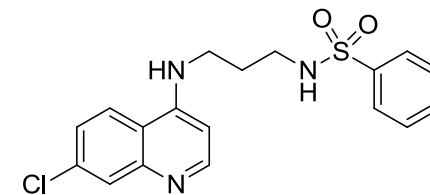
Current Data Parameters
 NAME s1103150396
 EXPNO 12
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150327
 Time 7.05
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG deptsp135
 ID 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 256
 DS 8
 SWH 22058.824 Hz
 FIDRES 0.336591 Hz
 AQ 1.4854827 sec
 RG 74.8
 DW 22.667 usec
 DE 18.00 usec
 TE 298.0 K
 CNST2 145.000000
 D1 4.0000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

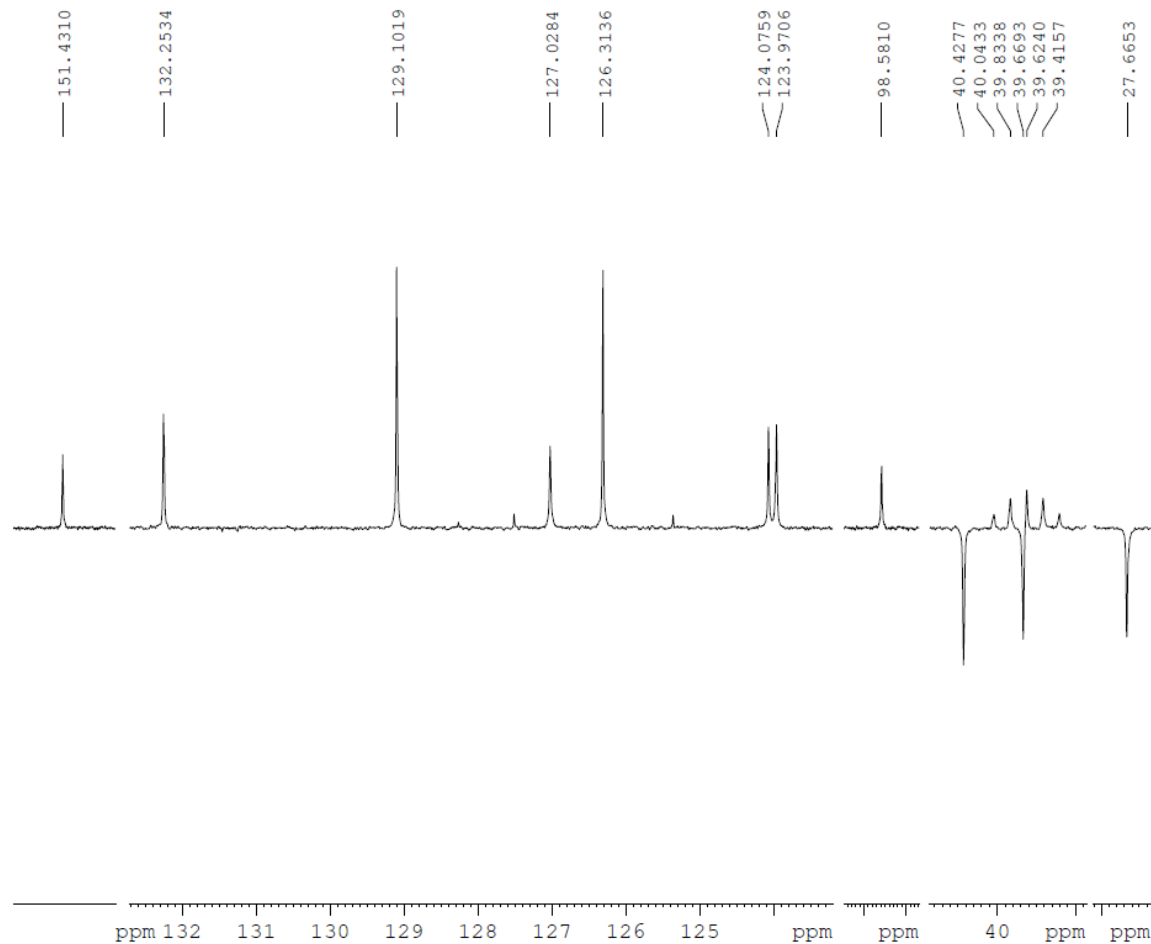
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6268531 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 35.50000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOAL5 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 5.42399979 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.1520008 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 12.00 usec
 P4 24.00 usec
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 7.30000019 W
 PLW12 0.16425000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6178554 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0



Espectro 156: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **89**.



```

Current Data Parameters
NAME      sii103150396
EXPNO     12
PROCNO    1

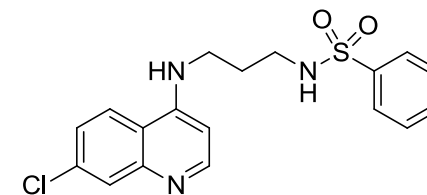
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150327
Time      7.05
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   deptsp135
ID        65536
SOLVENT   DMSO
NS        256
DS        8
SWH       22058.824 Hz
FIDRES    0.336591 Hz
AQ        1.4854827 sec
RG        74.8
DW        22.667 usec
DE        18.00 usec
TE        298.0 K
CNST2     145.0000000
D1        4.0000000 sec
D2        0.00344828 sec
D12       0.00002000 sec
TD0       1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6268531 MHz
NUC1      13C
P1        10.00 usec
P13       2000.00 usec
PLW0      0 W
PLW1      35.50000000 W
SPNAM[5]  Crp60comp.4
SPOAL5    0.500
SPOFFS5   0 Hz
SPW5      5.42399979 W

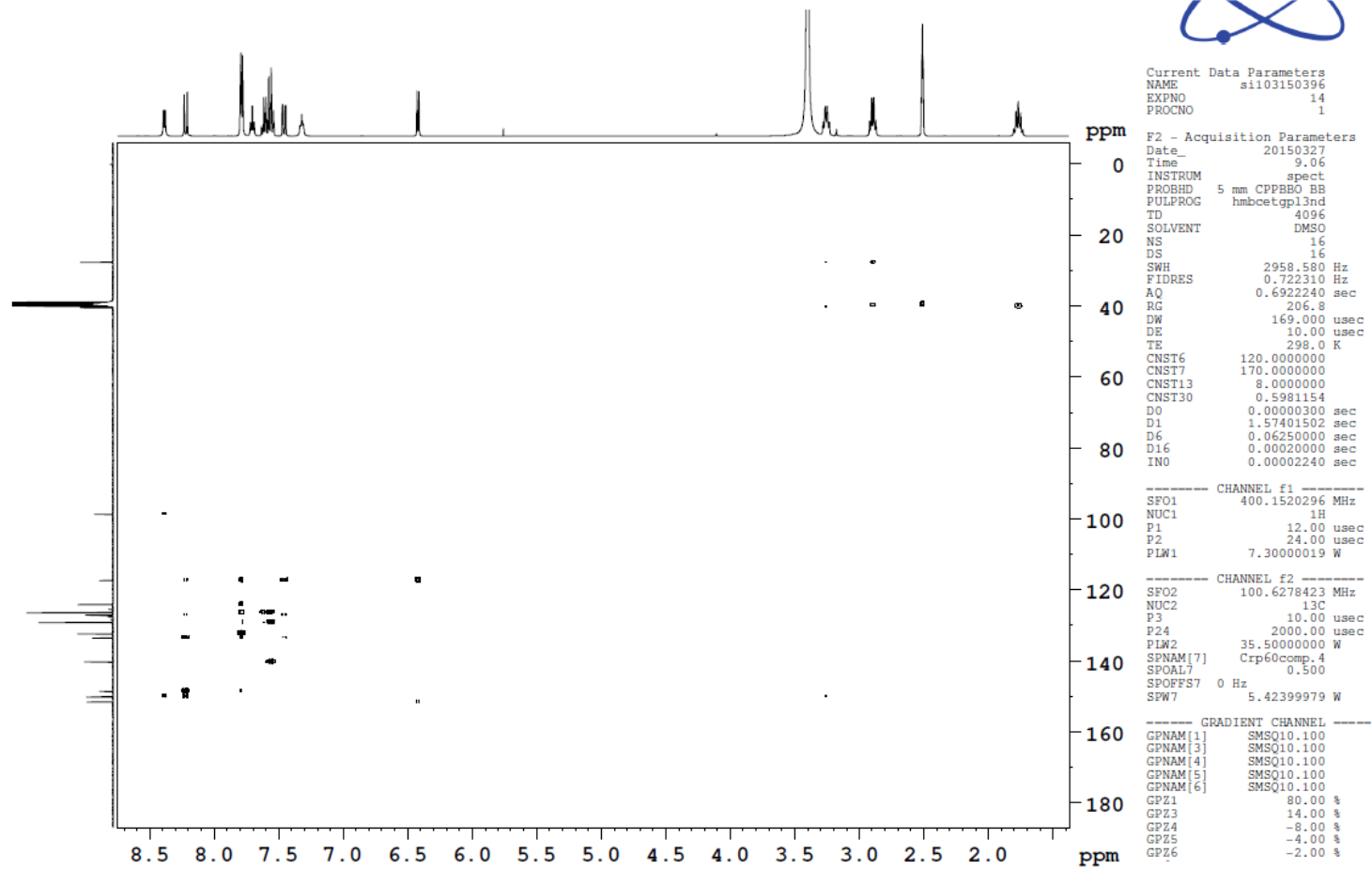
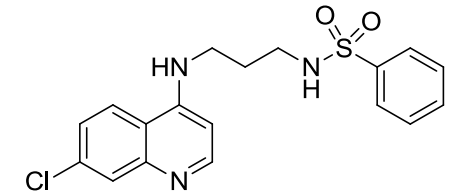
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1520008 MHz
NUC2      1H
CPDPRG[2] waltz16
P3        12.00 usec
P4        24.00 usec
PCPD2     80.00 usec
PLW2      7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        100.6178554 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0

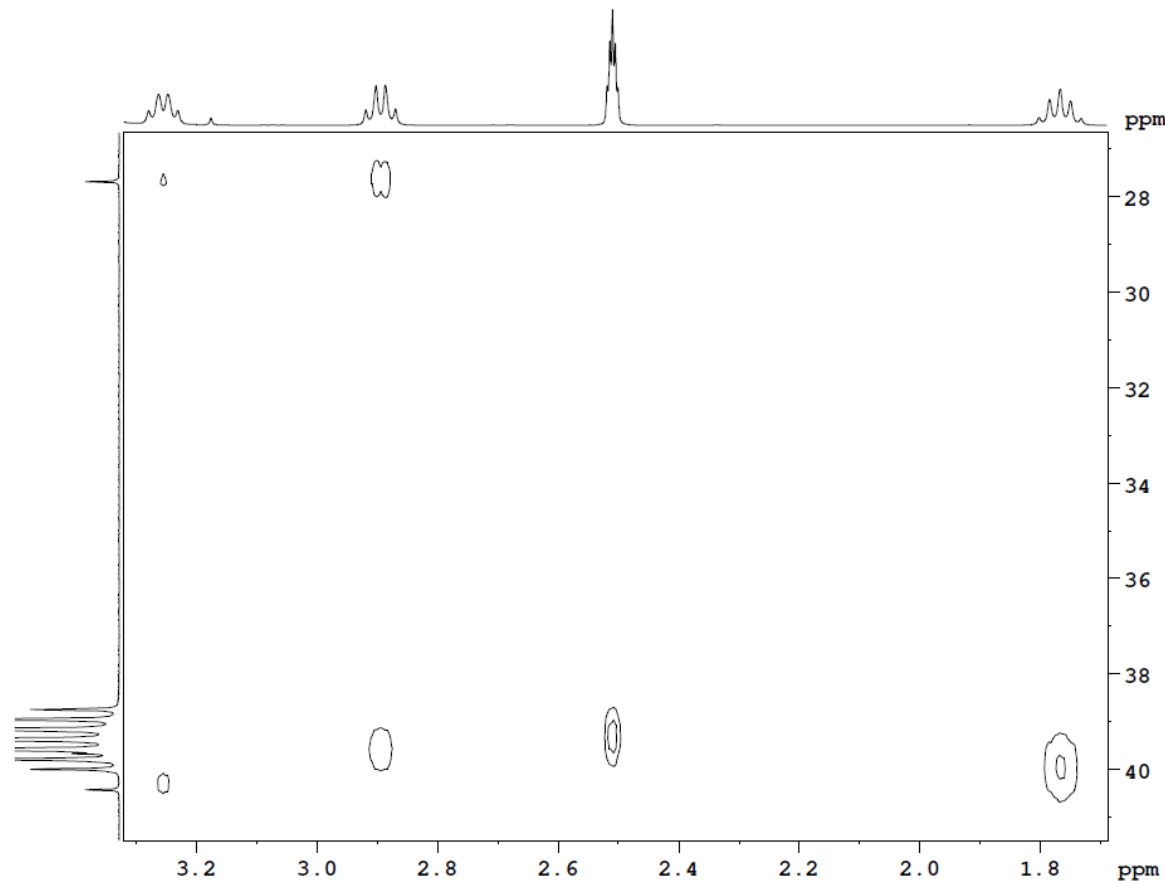
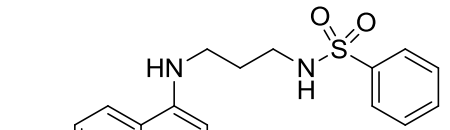
```



Espectro 157: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **89**.



Espectro 158: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **89**.



Current Data Parameters
NAME s1103150396
EXPNO 14
PROCNO 1

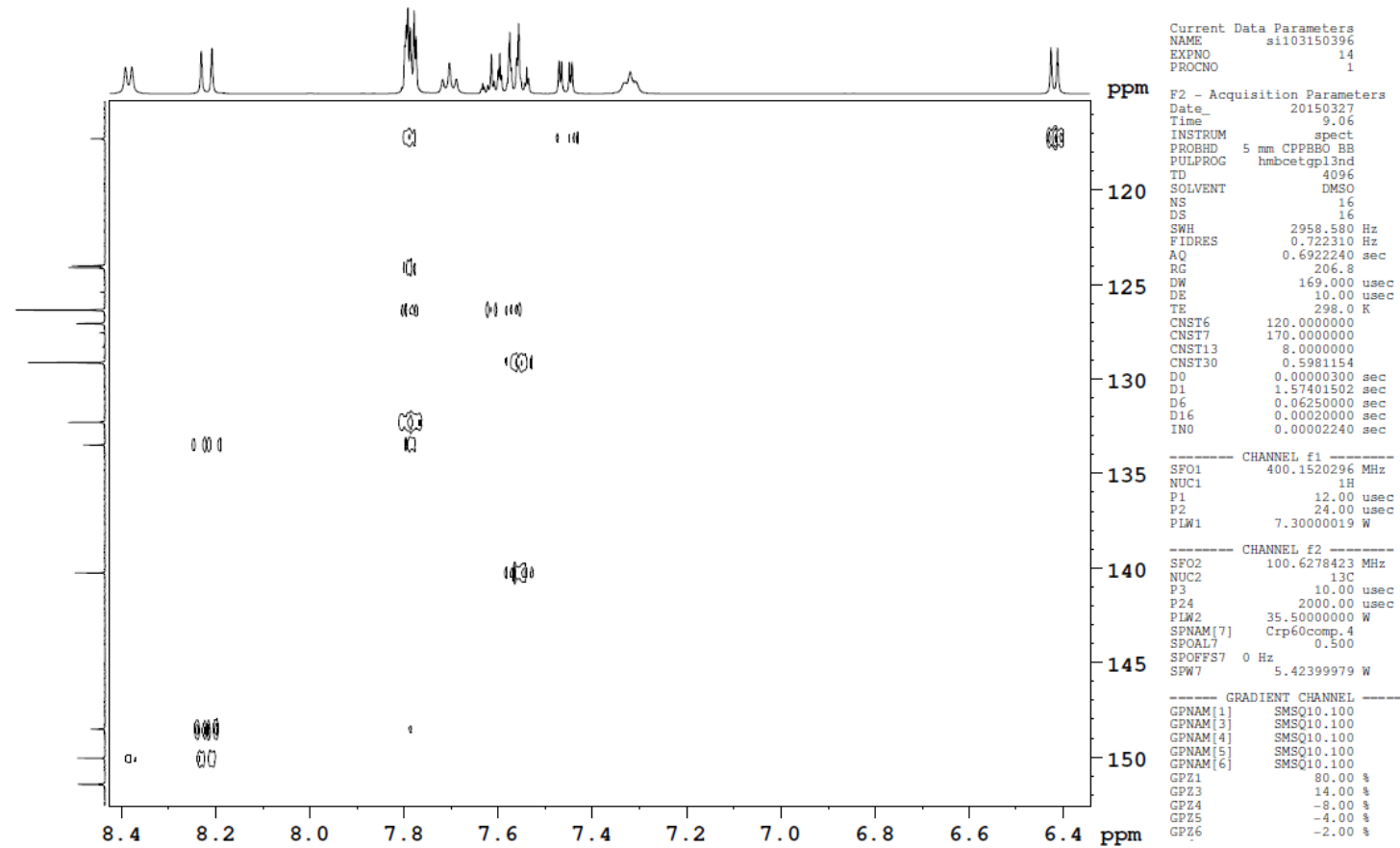
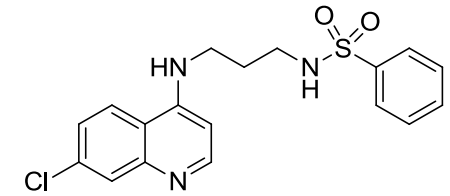
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150327
Time 9.06
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcctgpl3nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 16
SWH 2958.580 Hz
FIDRES 0.722310 Hz
AQ 0.6922240 sec
RG 206.8
DW 169.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.0000000
CNST7 170.0000000
CNST13 8.0000000
CNST30 0.5981154
D0 0.00000300 sec
D1 1.57401502 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

----- CHANNEL F1 -----
SFO1 400.1520296 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

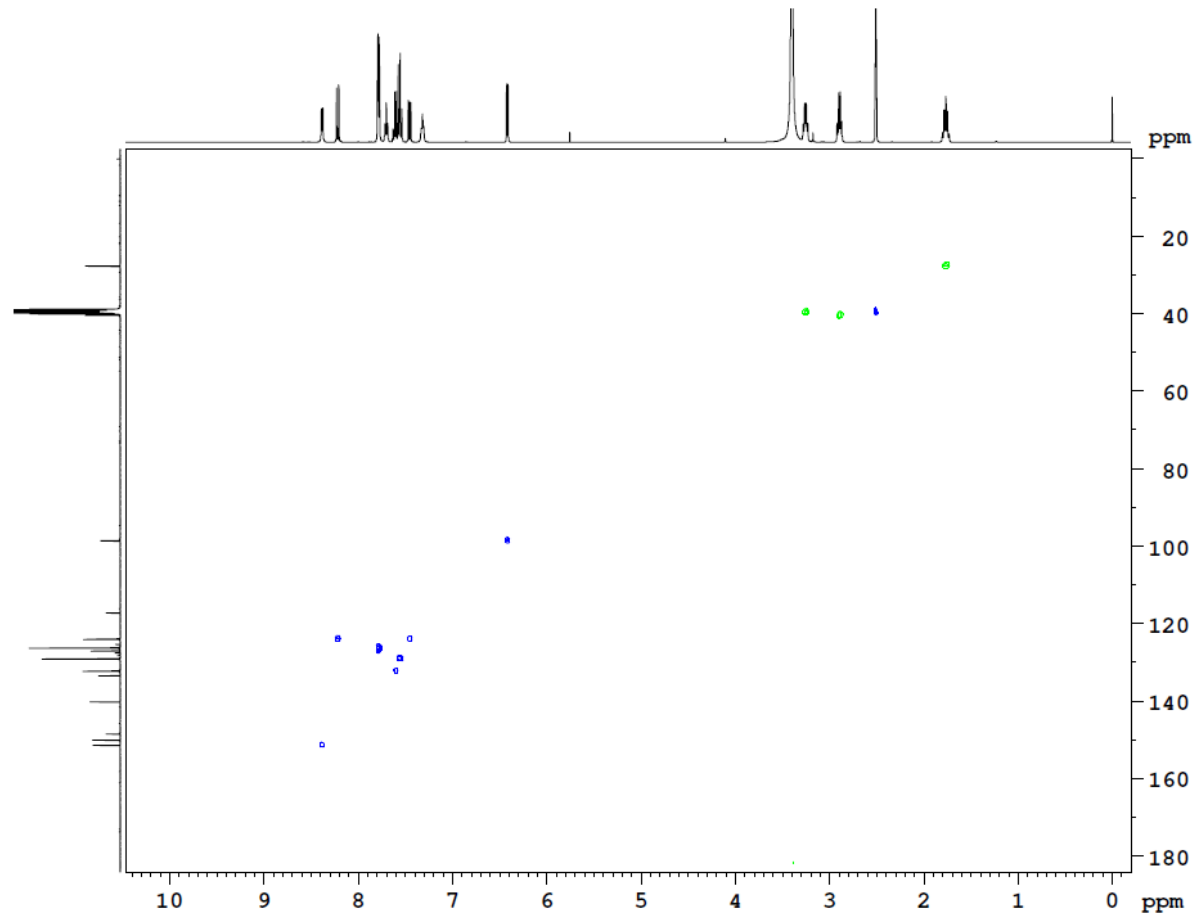
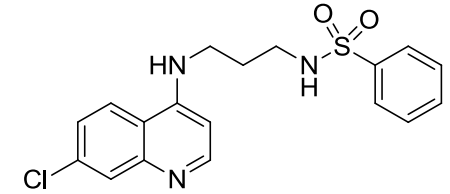
----- CHANNEL F2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
PZ4 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM(7) Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %

Espectro 159: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **89**.



Espectro 160: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **89**.



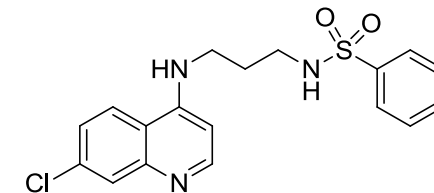
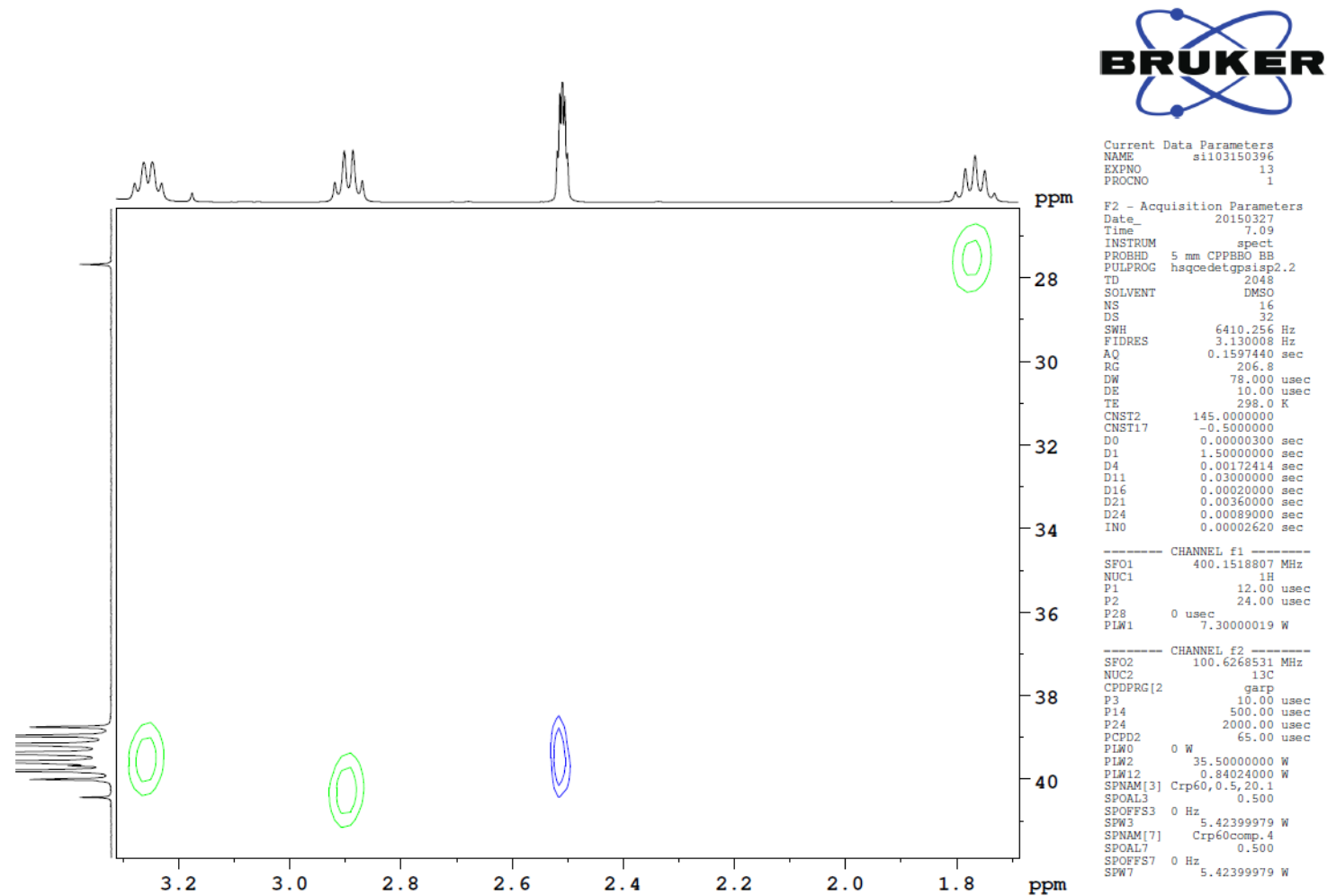
Current Data Parameters
NAME sil103150396
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150327
Time 7.09
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPMRBO BB
PULPROG hsqcetdcp2sp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.000000
CNST17 -0.500000
DO 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
INO 0.00002620 sec

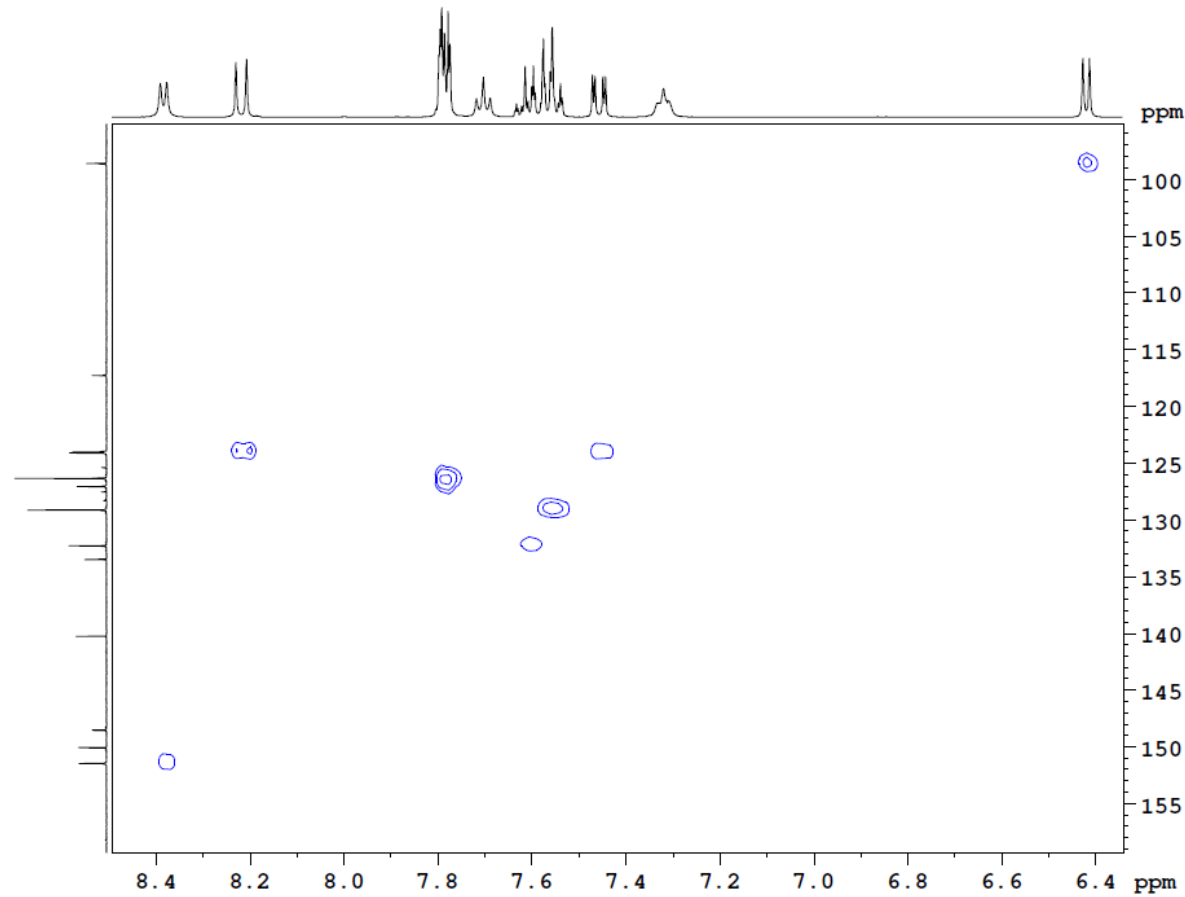
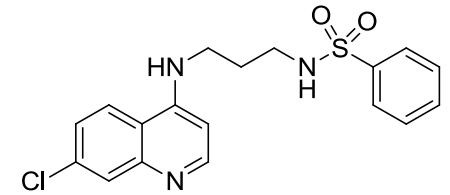
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garfp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60ccomp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 161: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 89.



Espectro 162: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **89**.



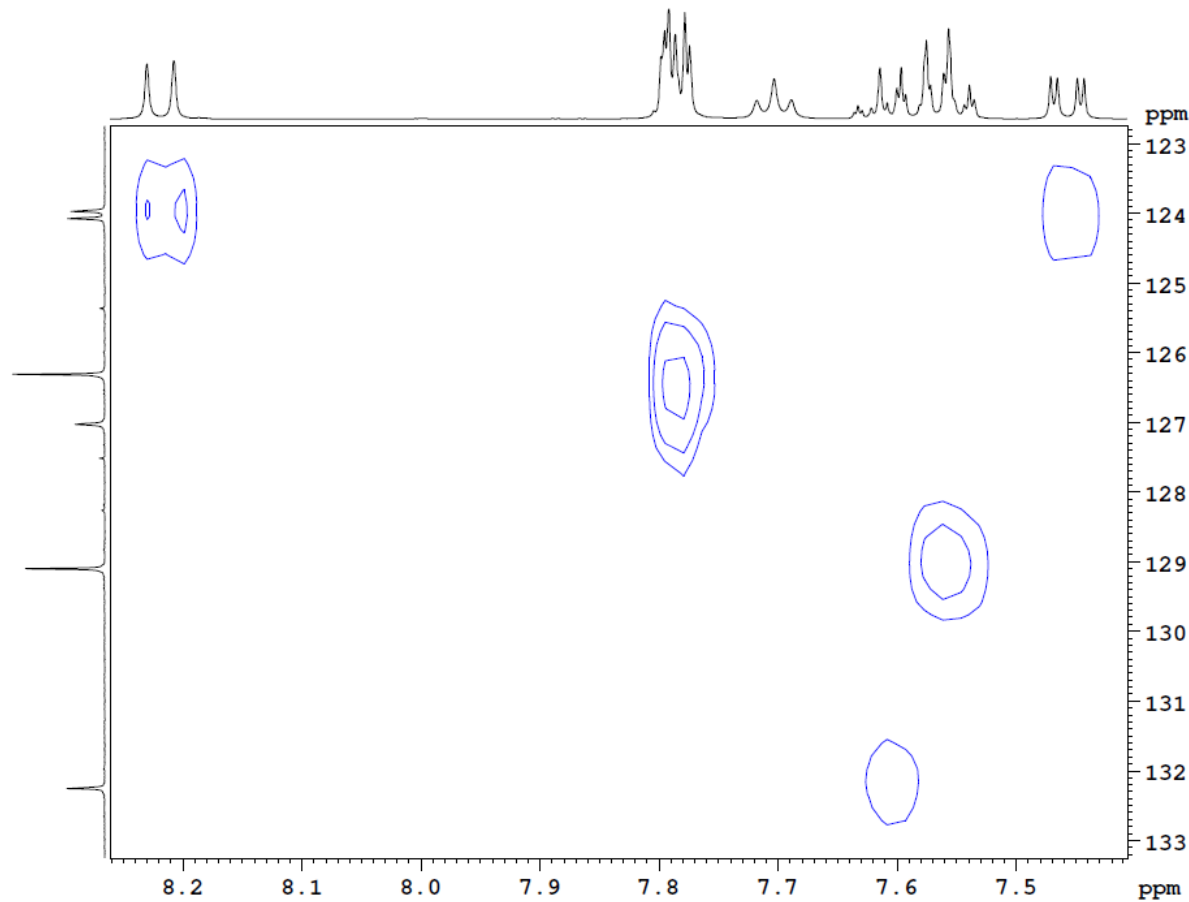
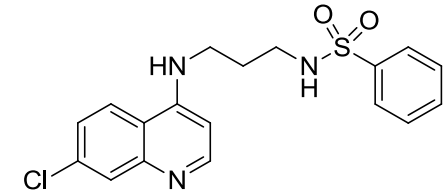
Current Data Parameters
NAME si103150396
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150327
Time 7.09
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetgpsi2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
INO 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 163: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **89**.



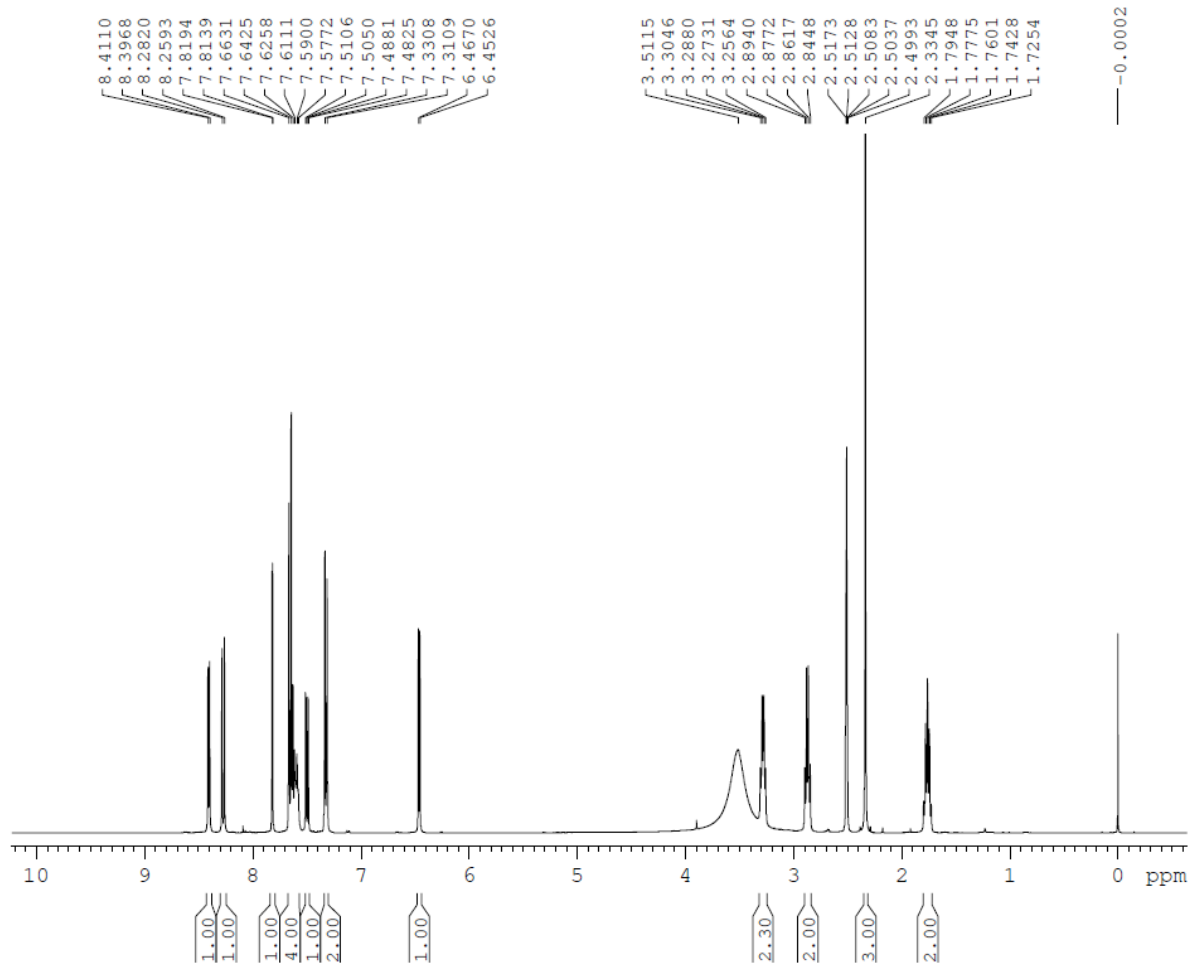
Current Data Parameters
NAME si103150396
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150327
Time 7.09
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO HB
PULPROG hsqcetdtpsisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.0000300 sec
D1 1.5000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60, 0.5, 20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 164: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **89**.



```

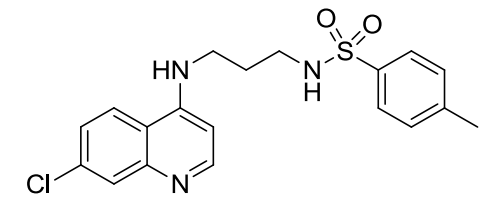
Current Data Parameters
NAME      si103150383
EXPNO    10
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150325
Time     6.10
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zg30
ID       65536
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       102.91
DW       62.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

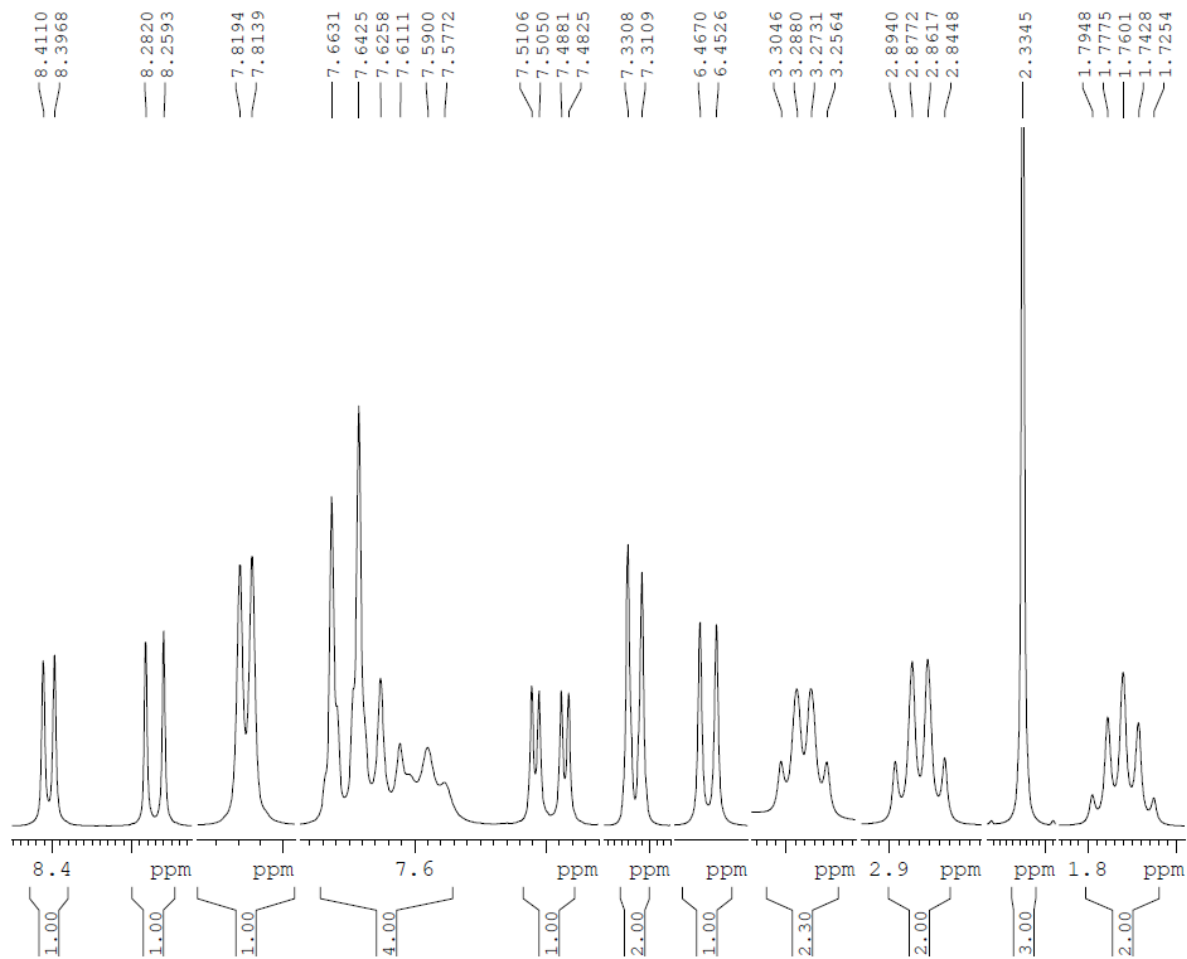
===== CHANNEL f1 =====
SFO1     400.1524711 MHz
NUC1     1H
P1       12.00 usec
PLW1     7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       400.1499999 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```



Espectro 165: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **90**.



```

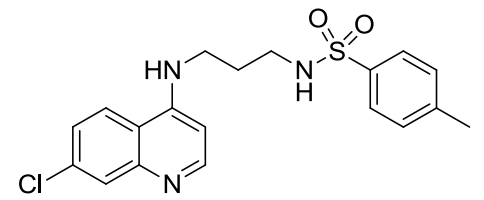
Current Data Parameters
NAME      si103150383
EXPNO     10
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150325
Time      6.10
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zg30
ID        65536
SOLVENT   DMSO
NS        32
DS        2
SWH       8012.820 Hz
FIDRES    0.122266 Hz
AQ        4.0894465 sec
RG        102.91
DW        62.400 usec
DE        10.00 usec
TE        298.0 K
D1        1.00000000 sec
TD0       1

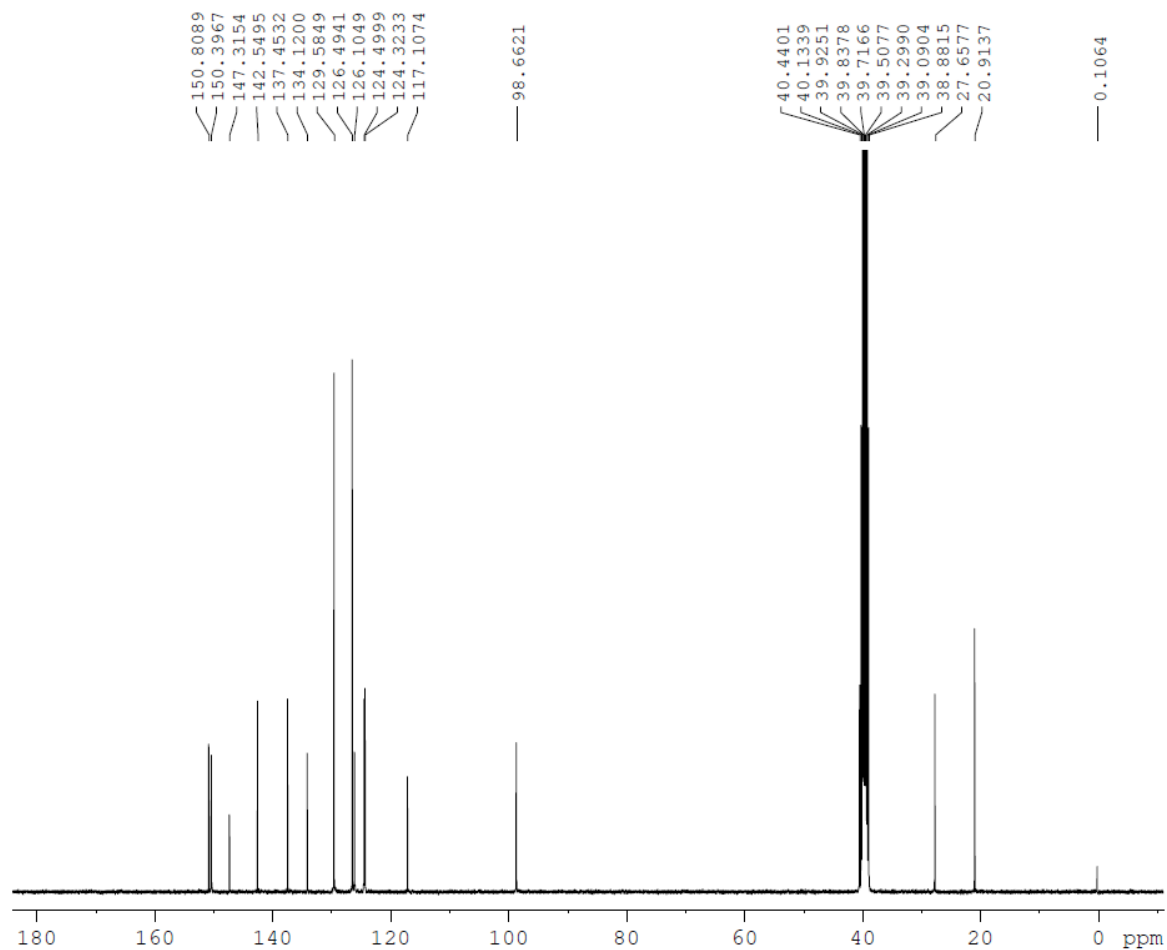
===== CHANNEL f1 =====
SFO1      400.1524711 MHz
NUC1      1H
P1        12.00 usec
PLW1      7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI        65536
SF        400.1499999 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00

```



Espectro 166: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **90**.



```

Current Data Parameters
NAME      si103150383
EXPNO     11
PROCNO    1

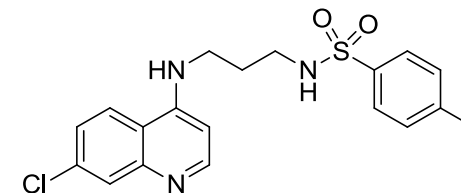
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150325
Time      8.57
INSIRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zgpg30
TD         65356
SOLVENT   DMSO
NS         4096
DS         4
SWH       24039.461 Hz
FIDRES    0.367808 Hz
AQ         1.3594048 sec
RG         59.25
DW         20.800 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
ID0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6278588 MHz
NUC1      13C
P1        10.00 usec
PLW1      35.50000000 W

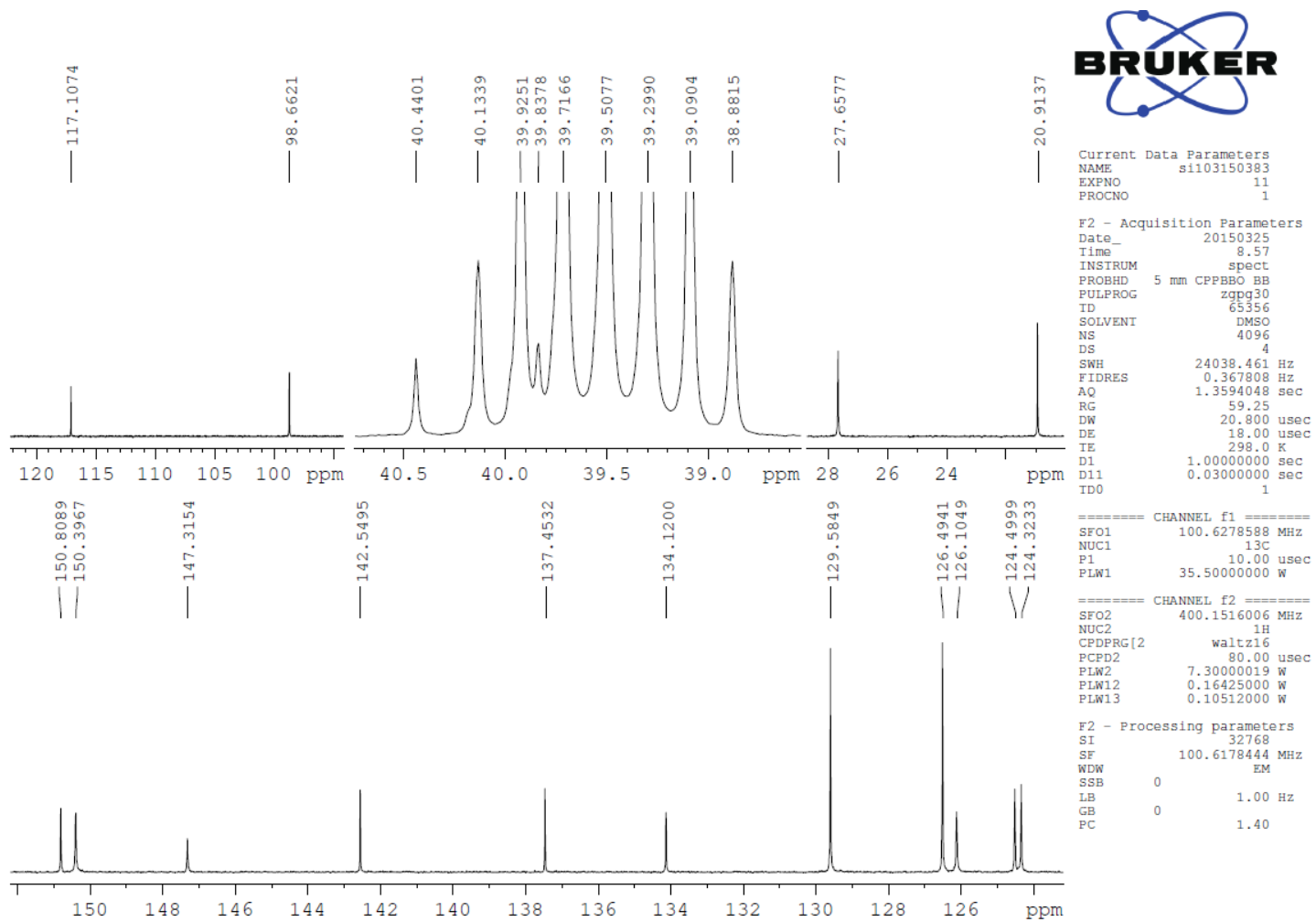
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1516006 MHz
NUC2      1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2     80.00 usec
PLW2      7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W
PLW13     0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178444 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

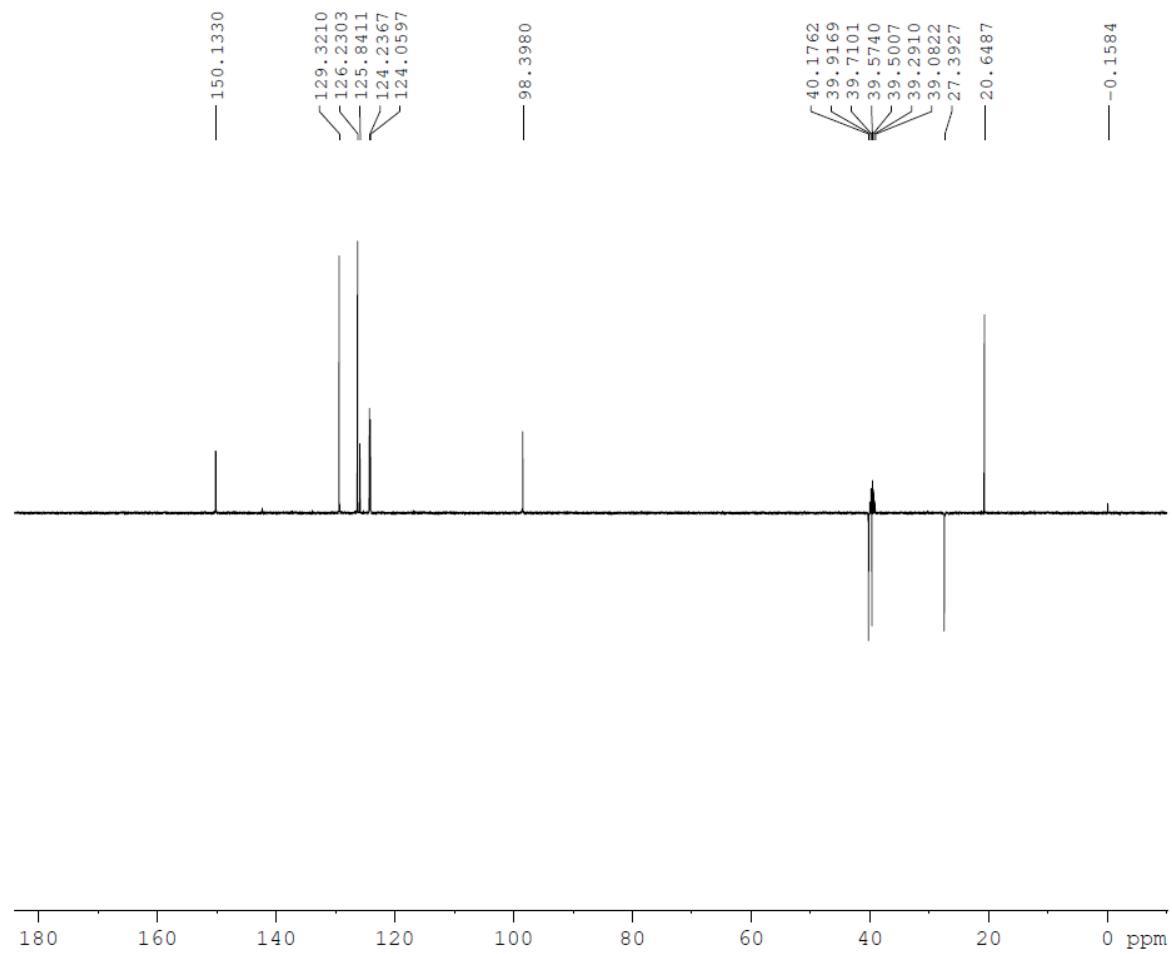
```



Espectro 167: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **90**.



Espectro 168: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **90**.



```

Current Data Parameters
NAME      s1103150383
EXPNO     12
PROCNO    1

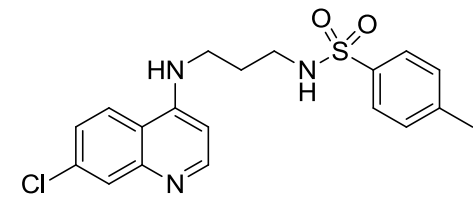
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150325
Time      9.47
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   deptspi135
ID         65536
SOLVENT   DMSO
NS         512
DS         8
SWH        22058.824 Hz
FIDRES     0.336591 Hz
AQ         1.4854827 sec
RG         66.74
DW         22.667 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
CNST2     145.0000000
D1         4.00000000 sec
D2         0.00344828 sec
D12        0.00002000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6268531 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
P13        2000.00 usec
PLW0       0 W
PLW1       35.50000000 W
SPNAM[5]   Crp60comp.4
SFOAL5     0.500
SPOFFS5    0 Hz
SPW5       5.42399979 W

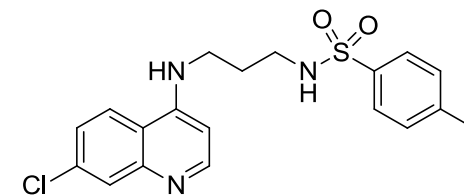
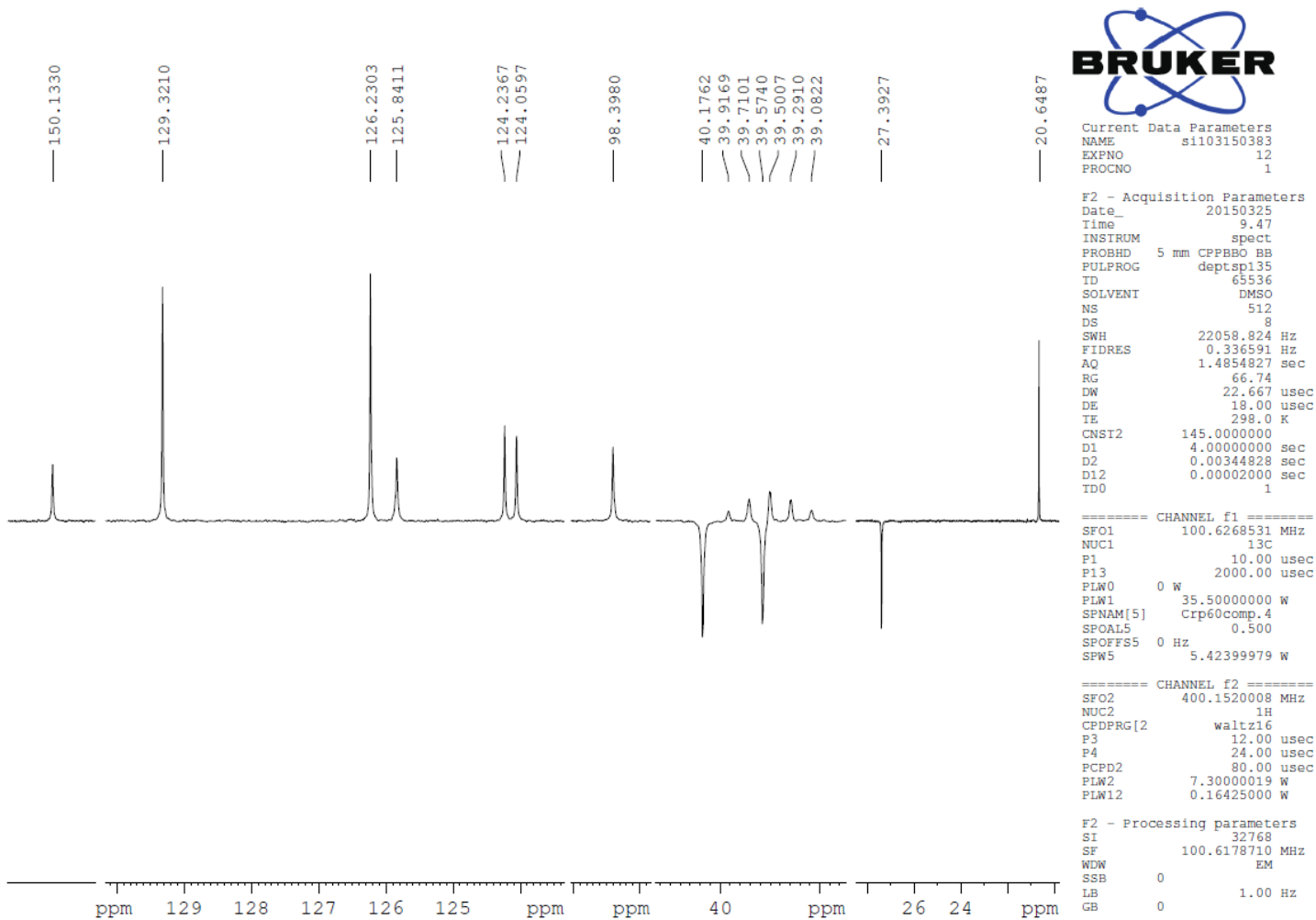
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1520008 MHz
NUC2       1H
CPDPRG[2]  waltz16
P3         12.00 usec
P4         24.00 usec
PCPD2      80.00 usec
PLW2       7.30000019 W
PLW12      0.16425000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178710 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0

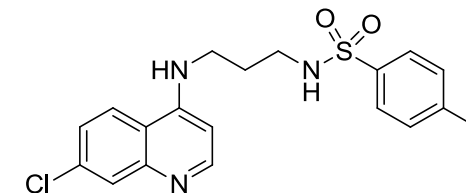
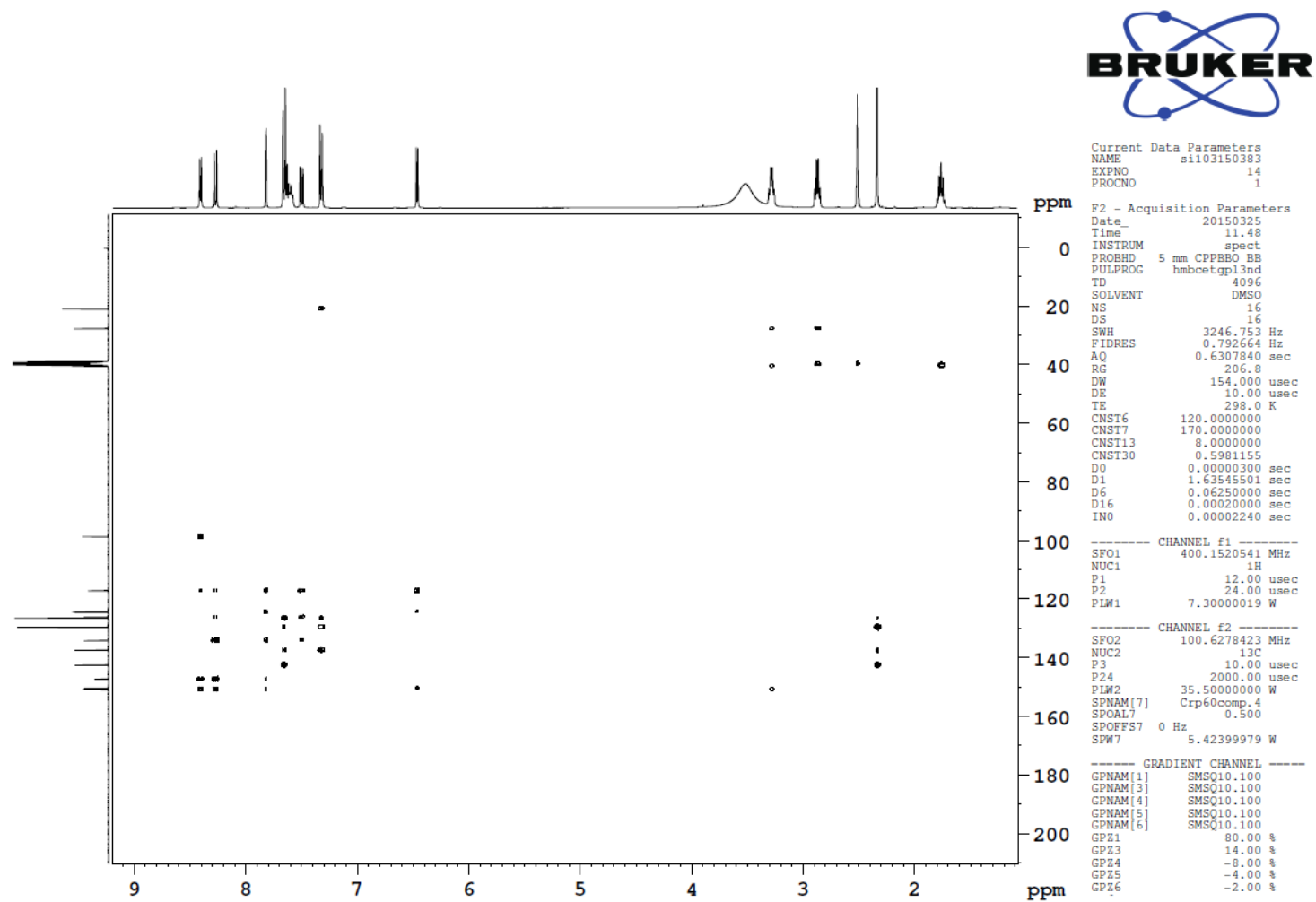
```



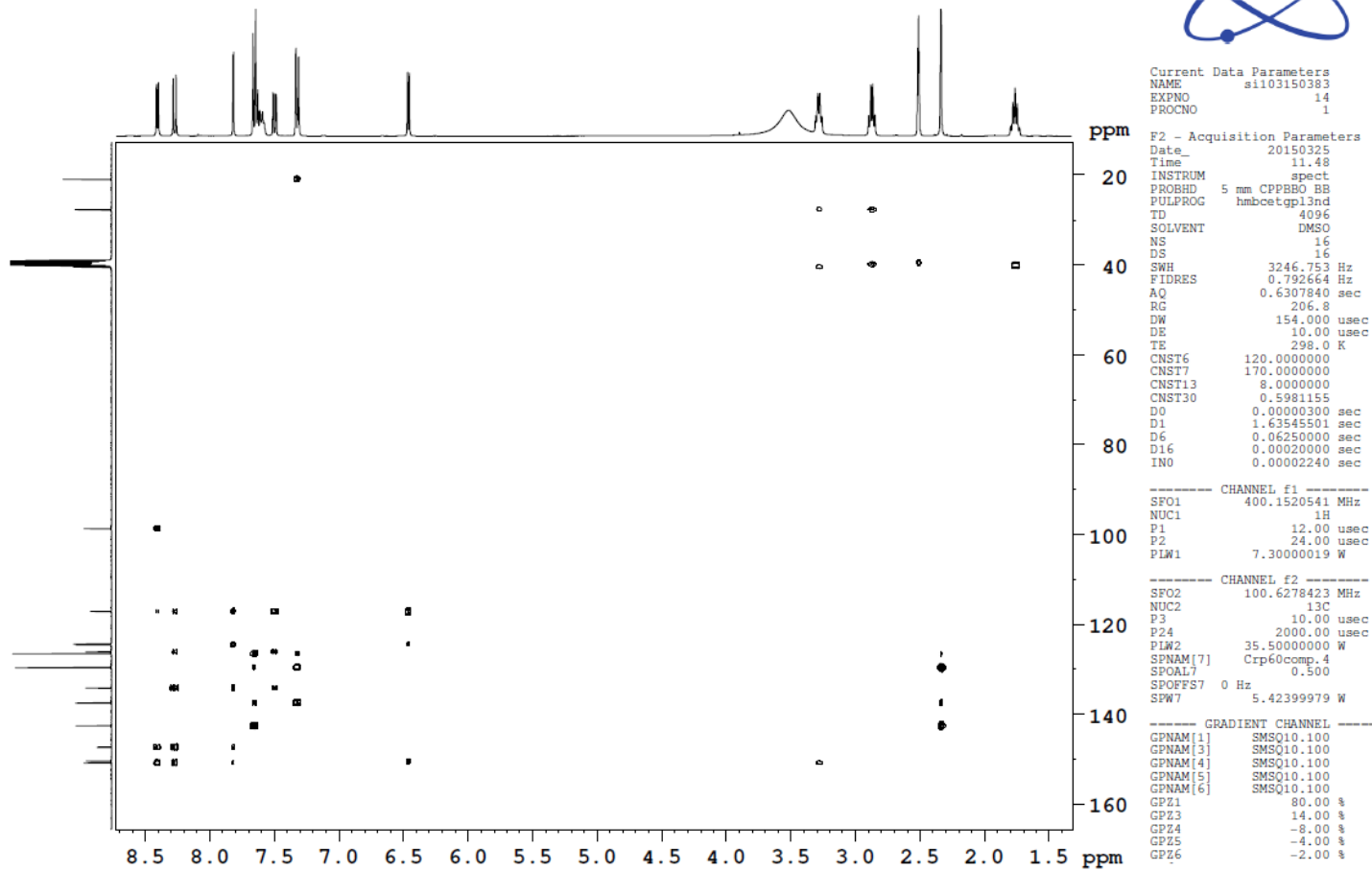
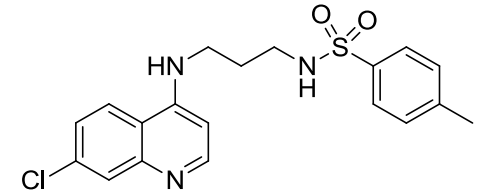
Espectro 169: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **90**.



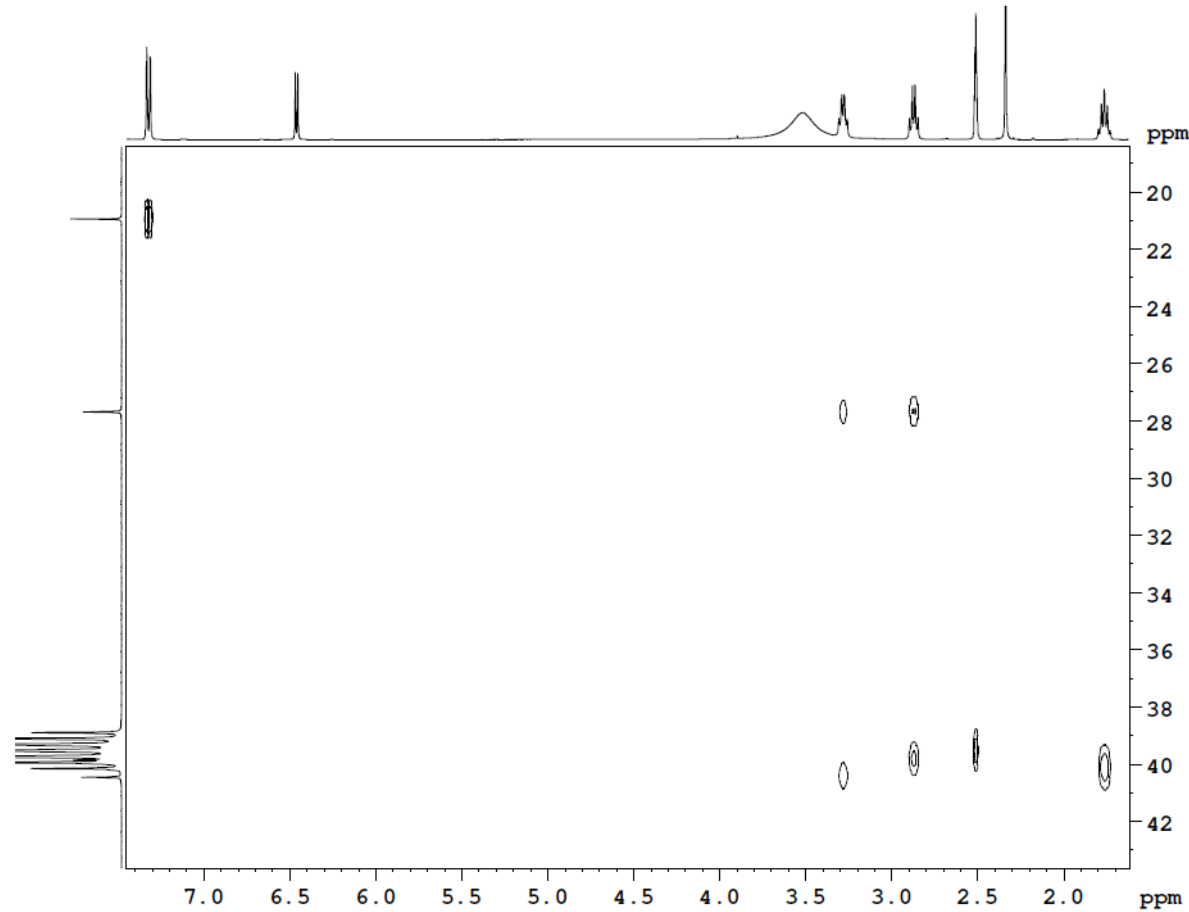
Espectro 170: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **90**.



Espectro 171: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **90**.



Espectro 172: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **90**.



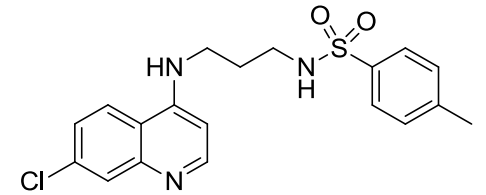
Current Data Parameters
NAME s1103150383
EXPNO 14
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150325
Time 11.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 16
SWH 3246.753 Hz
FIDRES 0.792664 Hz
AQ 0.6307840 sec
RG 206.8
DW 154.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.0000000
CNST7 170.0000000
CNST13 8.0000000
CNST30 0.5981155
D0 0.00000300 sec
D1 1.63545501 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

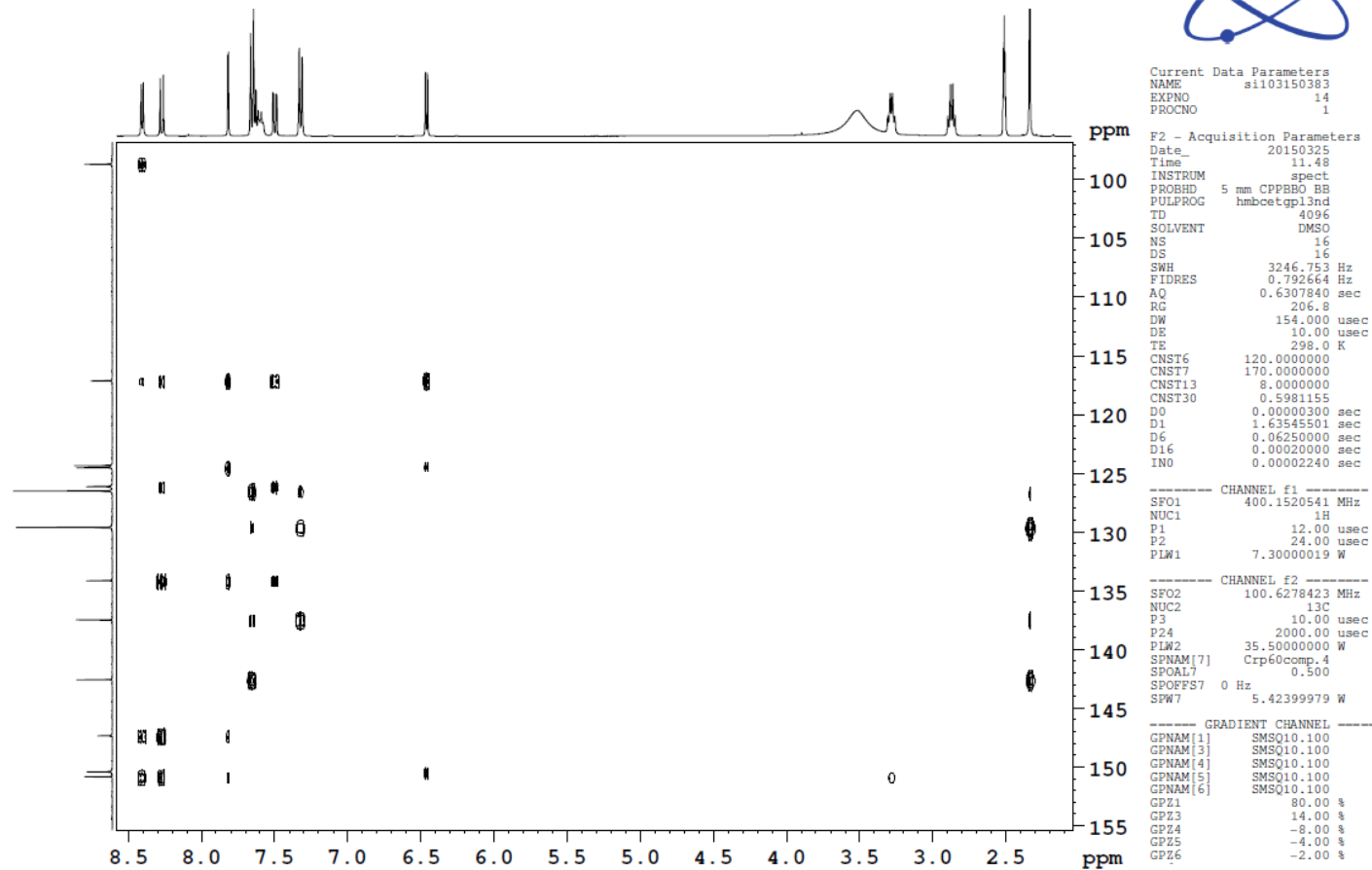
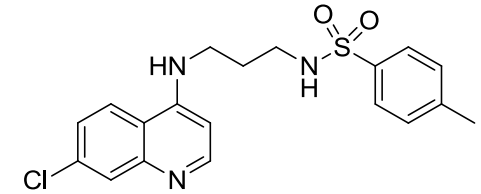
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1520541 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P24 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

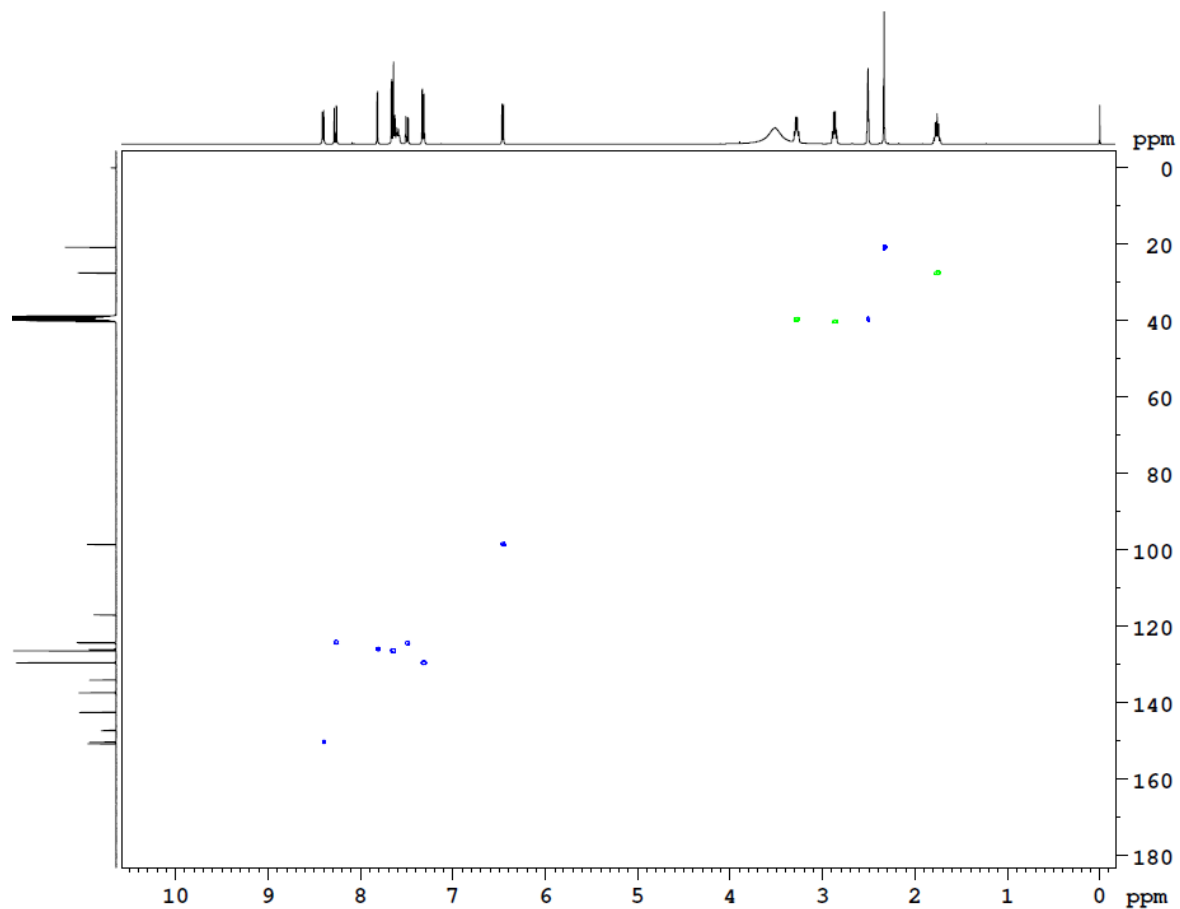
----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %



Espectro 173: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **90**.



Espectro 174: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **90**.

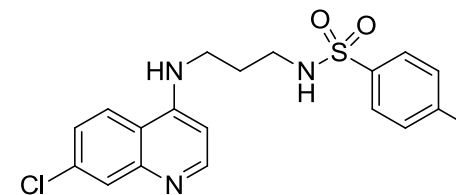


Current Data Parameters
 NAME si103150383
 EXPNO 13
 PROCNO 1

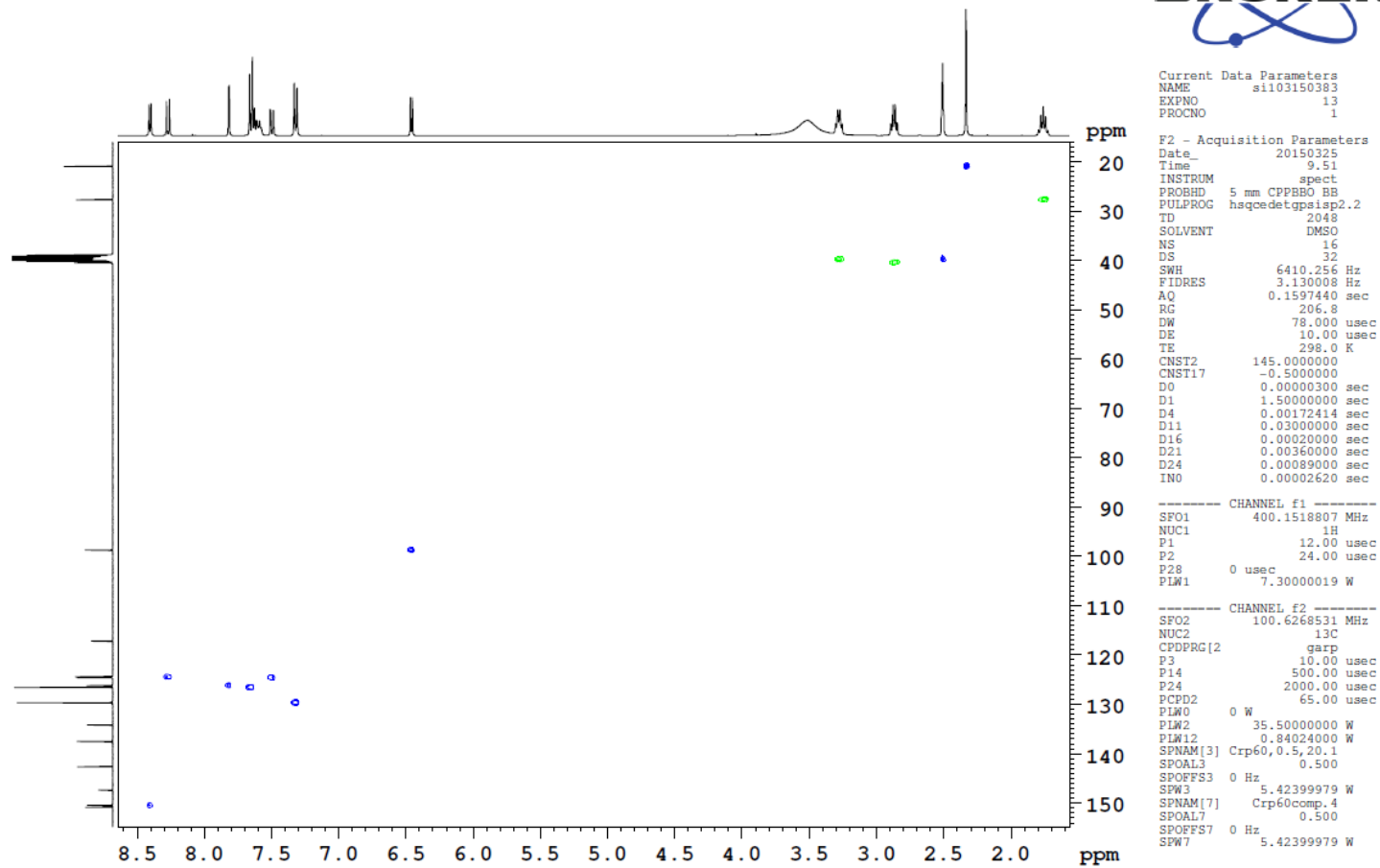
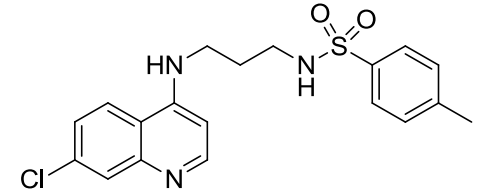
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150325
 Time 9.51
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPMRBO BB
 PULPROG hsqcetdgpisp2.2
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 32
 SWH 6410.256 Hz
 FIDRES 3.130008 Hz
 AQ 0.1597440 sec
 RG 206.8
 DW 78.000 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 CNST2 145.0000000
 CNST17 -0.5000000
 D0 0.00000300 sec
 D1 1.50000000 sec
 D4 0.00172414 sec
 D11 0.03000000 sec
 D16 0.00020000 sec
 D21 0.00360000 sec
 D24 0.00089000 sec
 IN0 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 400.1518807 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 P2 24.00 usec
 P28 0 usec
 PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 100.6268531 MHz
 NUC2 13C
 CPDPRG[2] garp
 P3 10.00 usec
 P14 500.00 usec
 P24 2000.00 usec
 PCPD2 65.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW2 35.50000000 W
 PLW12 0.84024000 W
 SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
 SPOAL3 0.500
 SPOFFS3 0 Hz
 SPW3 5.42399979 W
 SPNAM[7] Crp60comp.4
 SPOAL7 0.500
 SPOFFS7 0 Hz
 SPW7 5.42399979 W



Espectro 175: Espectro de RMN bidimensional HSQ do derivado **90**.



Espectro 176: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **90**.

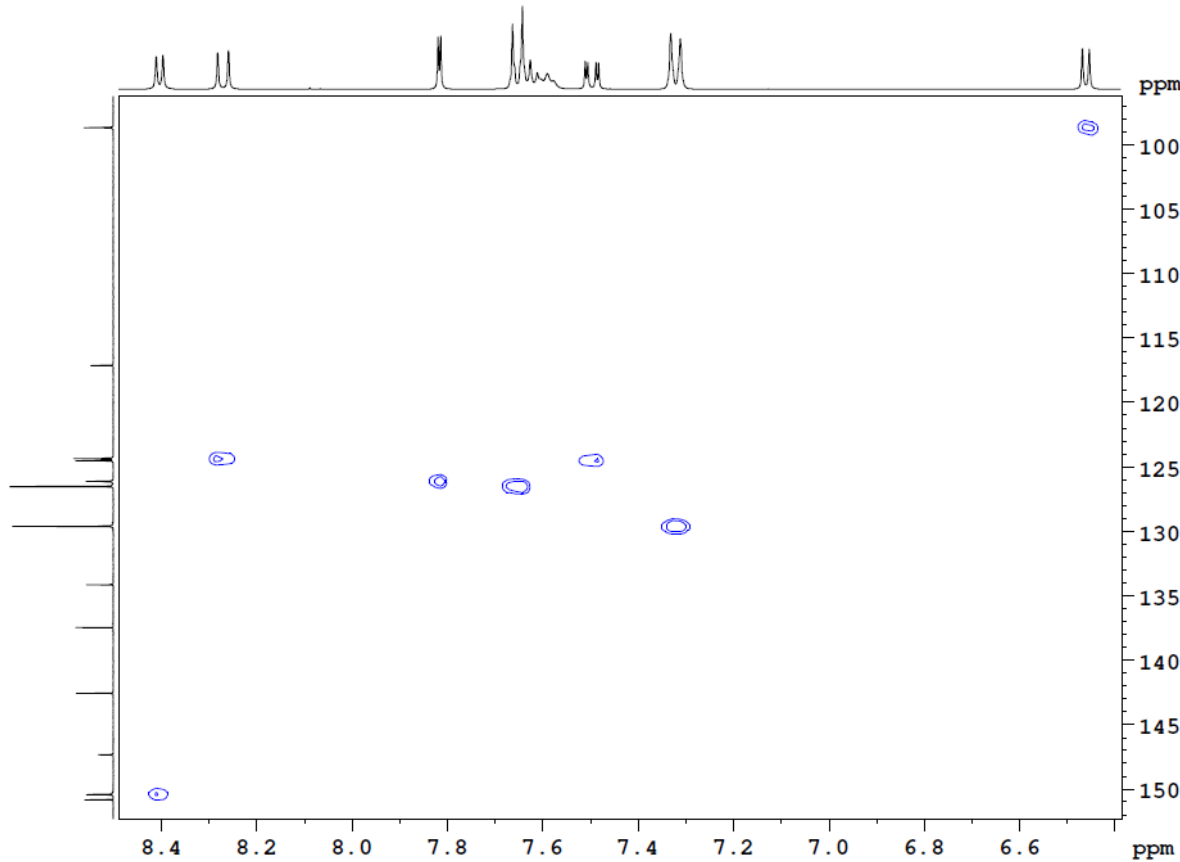
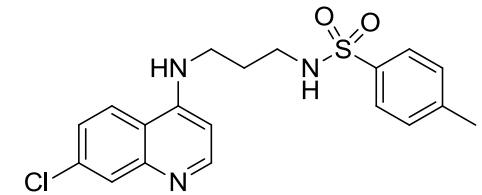


Current Data Parameters
NAME si103150383
EXPNO 13
PROCNO 1

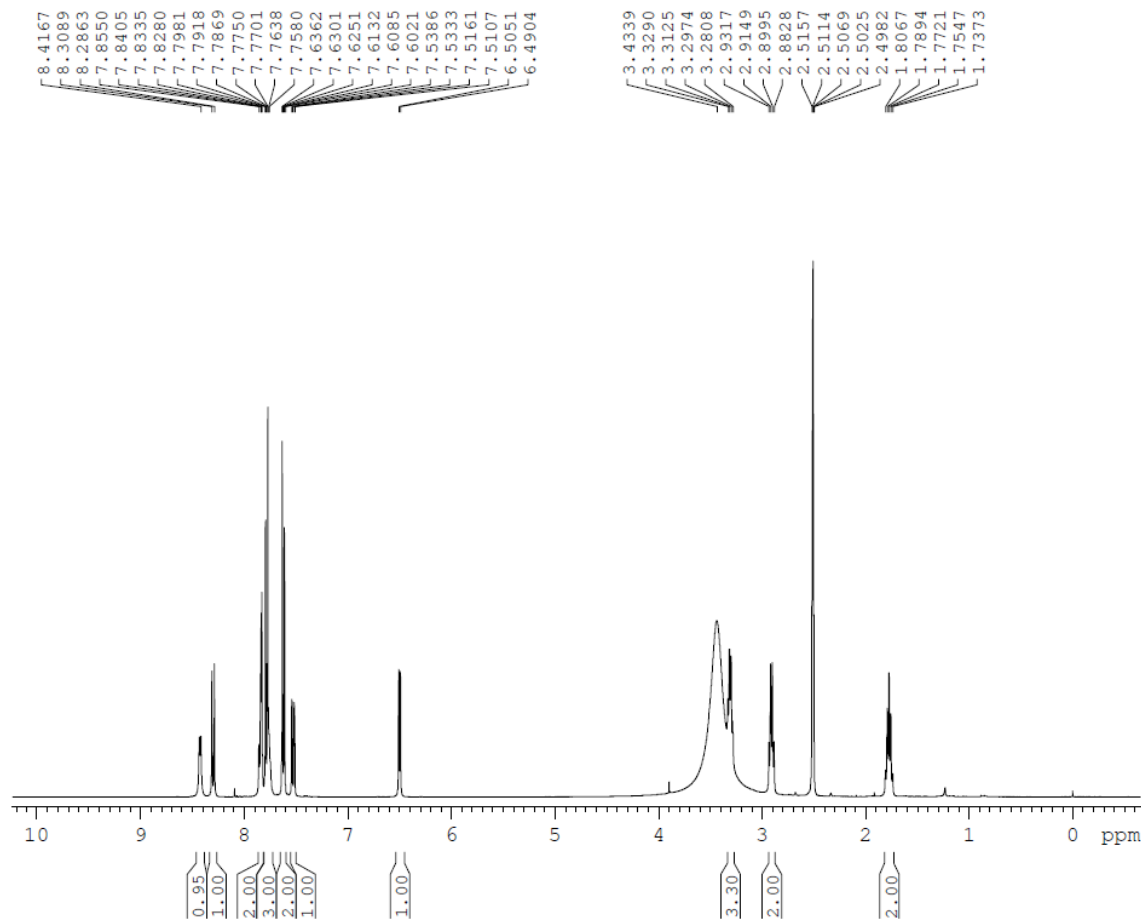
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150325
Time 9.51
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetgpaisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.000000
CNST17 -0.500000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60, 0.5, 20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp. 4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W



Espectro 177: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **90**.

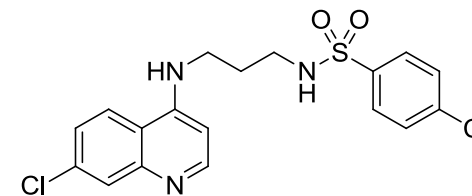


Current Data Parameters
 NAME sil04150422
 EXPNO 10
 PROCNO 1

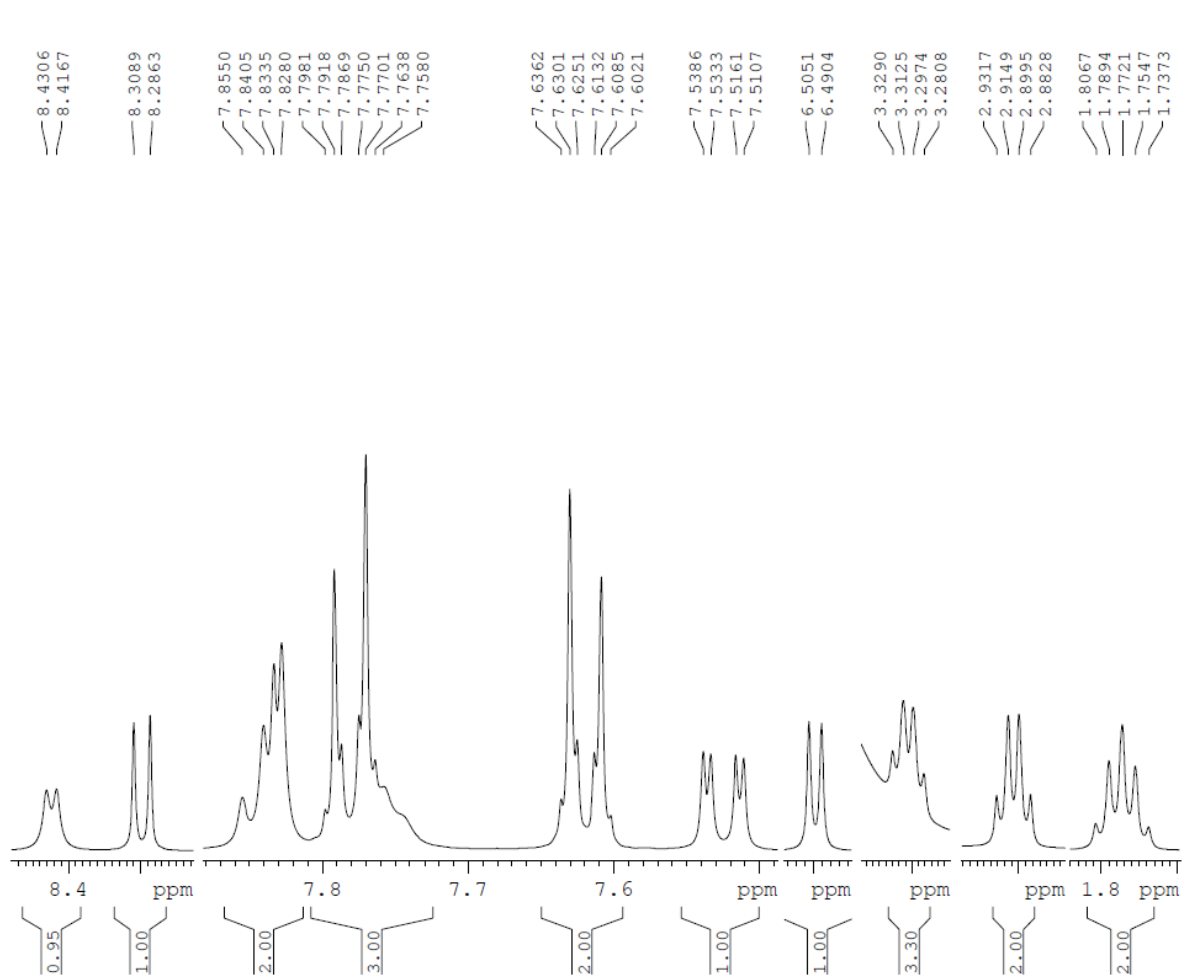
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150331
 Time 17.59
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 132.74
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 ID0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SF01 400.1524711 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1500004 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Espectro 178: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **91**.



```

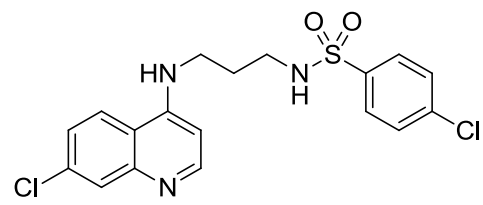
Current Data Parameters
NAME      si104150422
EXPNO    10
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150331
Time     17.59
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zg30
TD        65536
SOLVENT  DMSO
NS        32
DS        2
SWH       8012.820 Hz
FIDRES    0.122266 Hz
AQ        4.0894465 sec
RG        132.74
DW        62.400 usec
DE        10.00 usec
TE        298.0 K
D1        1.00000000 sec
TD0       1

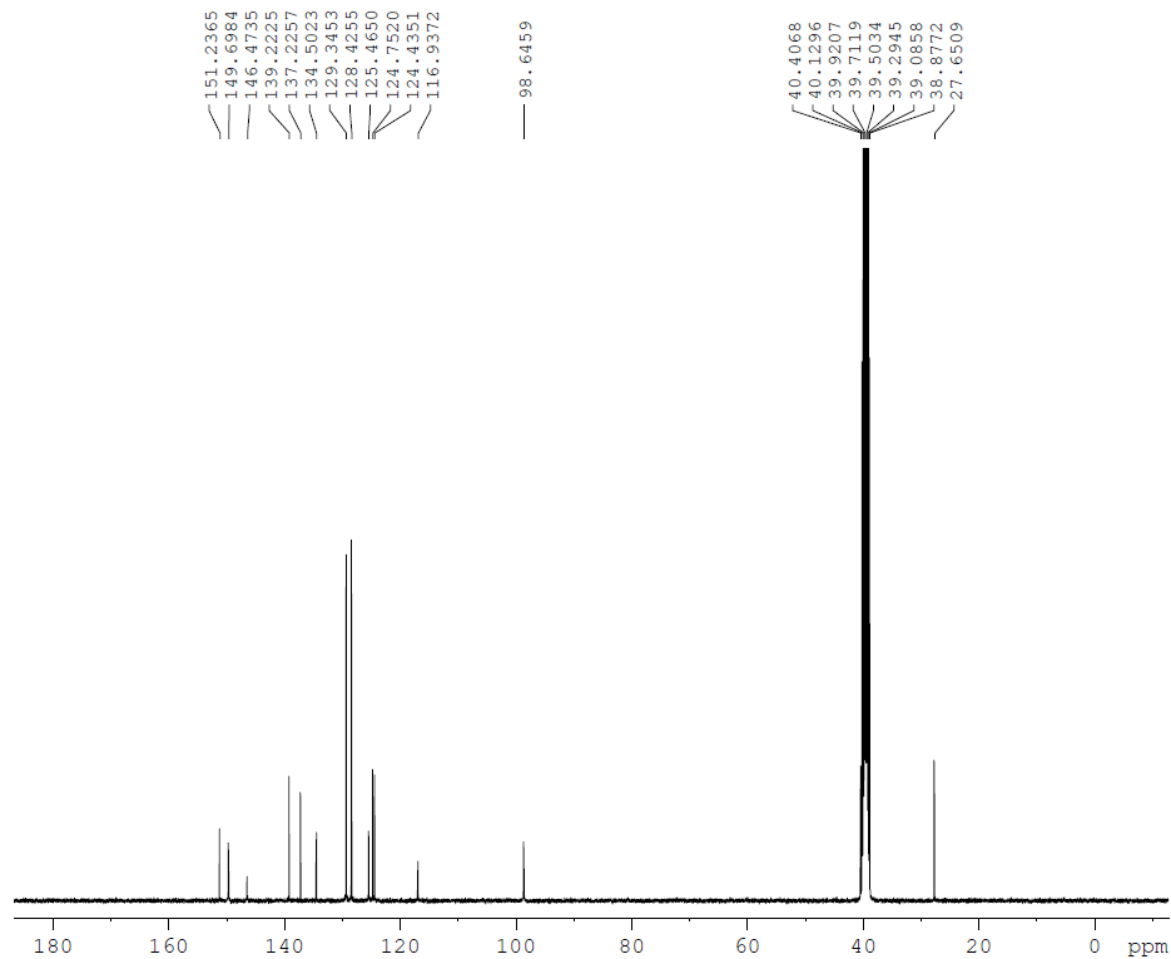
===== CHANNEL f1 =====
SFO1     400.1524711 MHz
NUC1      1H
P1        12.00 usec
PLW1     7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI        65536
SF        400.1500004 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00

```



Espectro 179: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **91**.



```

Current Data Parameters
NAME      sii104150422
EXPNO     11
PROCNO    1

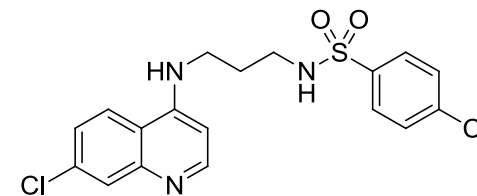
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150331
Time      20.46
INSIRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zgpg30
ID         65356
SOLVENT   DMSO
NS         4096
DS         4
SWH       24039.461 Hz
FIDRES    0.367808 Hz
AQ         1.3594048 sec
RG         81.86
DW         20.800 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
ID0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6278588 MHz
NUC1      13C
P1         10.00 usec
PLW1      35.50000000 W

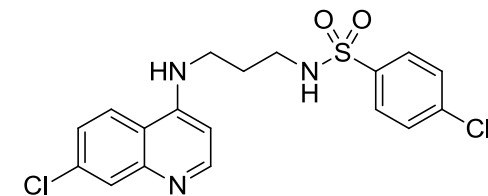
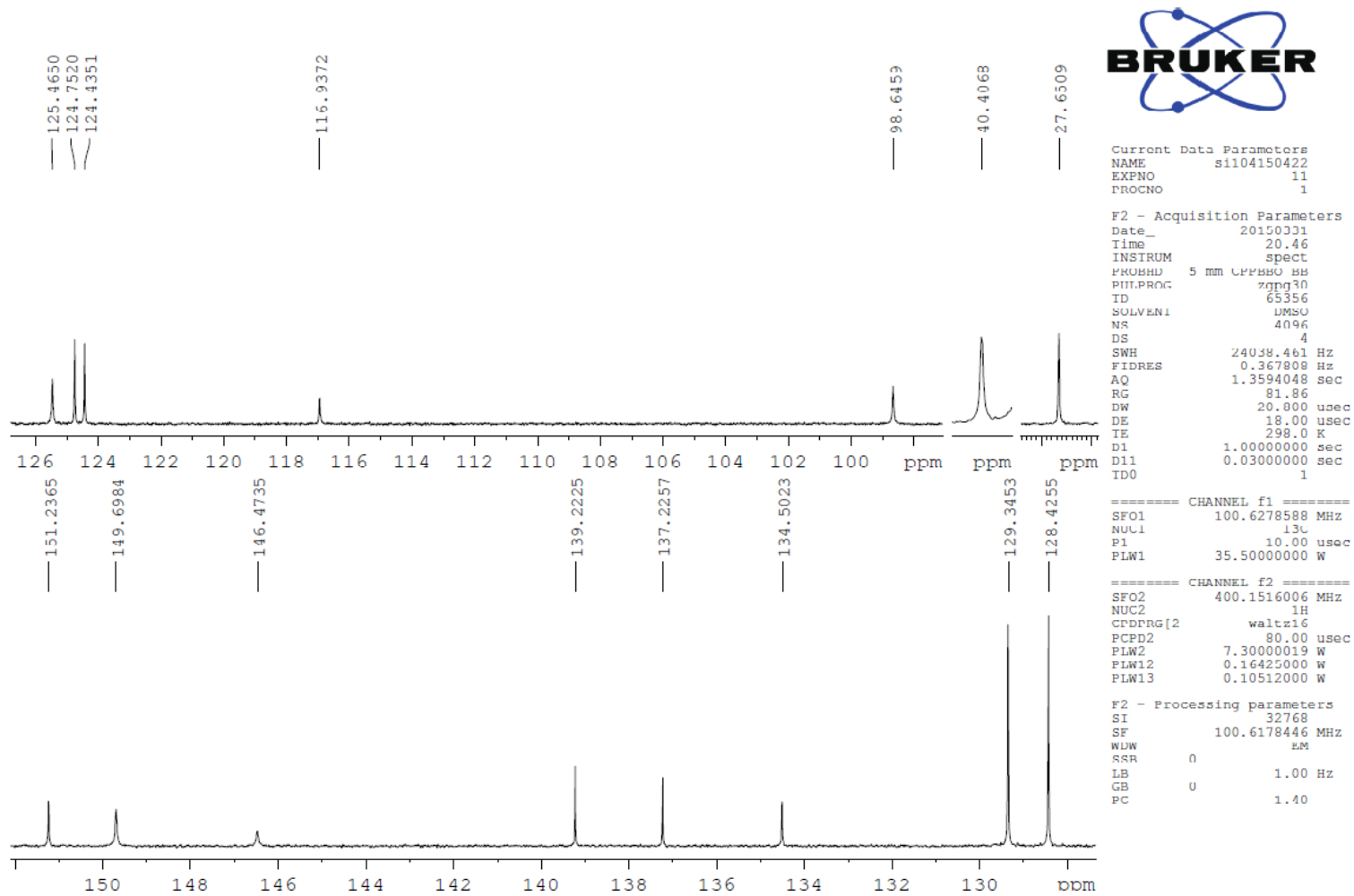
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1516006 MHz
NUC2      1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2     80.00 usec
PLW2      7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W
PLW13     0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178446 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

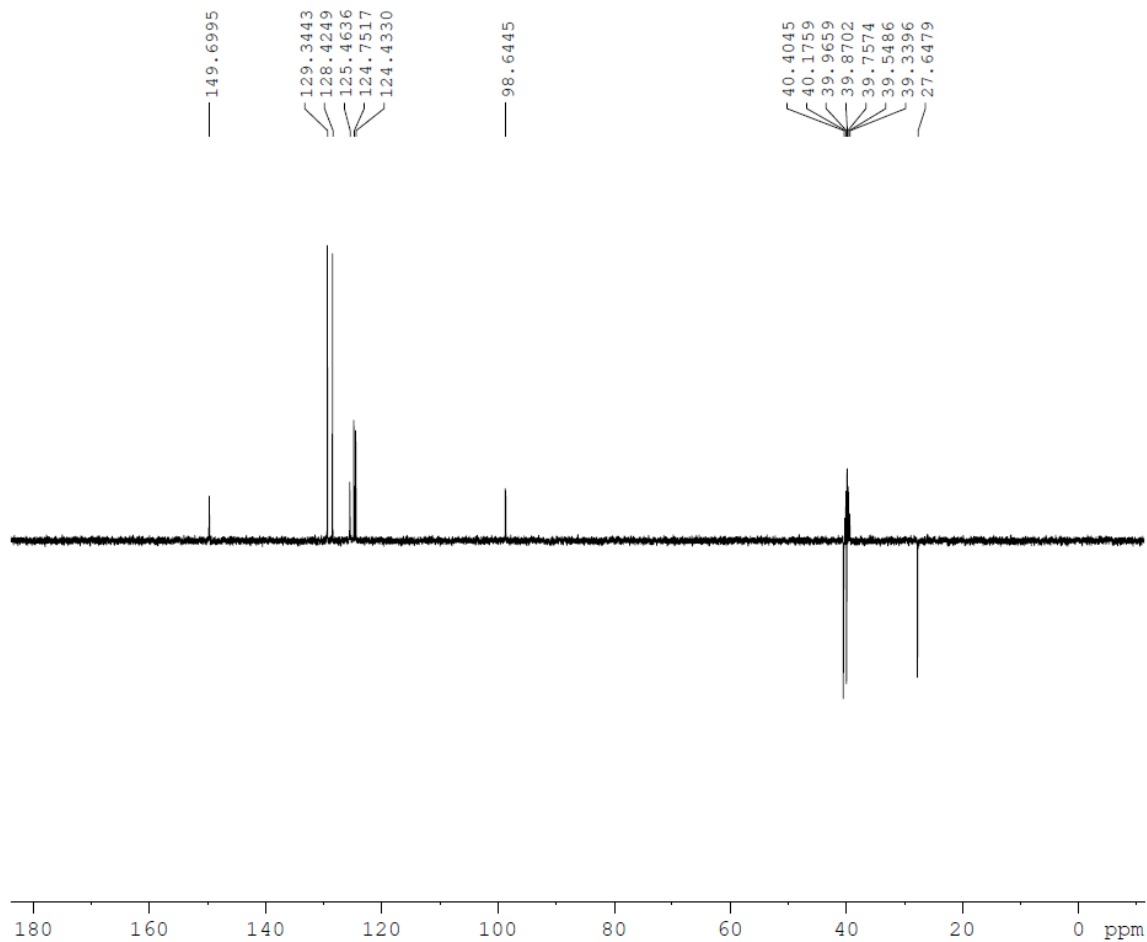
```



Espectro 180: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **91**.



Espectro 181: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **91**.



```

Current Data Parameters
NAME      sii104150422
EXPNO     12
PROCNO    1

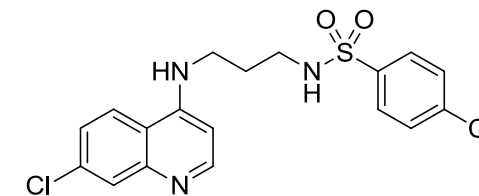
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150331
Time      21.13
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   deptspl35
ID         65536
SOLVENT   DMSO
NS         256
DS         8
SWH        22058.824 Hz
FIDRES     0.336591 Hz
AQ         1.4854827 sec
RG         74.8
DW         22.667 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
CNST1     145.0000000
D1         4.0000000 sec
D2         0.00344828 sec
D12        0.00002000 sec
ID0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6268531 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
P13        2000.00 usec
PLW0       0 W
PLW1       35.5000000 W
SPNAM[5]   Crip60comp.4
SFOALS5    0.500
SPOFFS5    0 Hz
SPW5       5.42399979 W

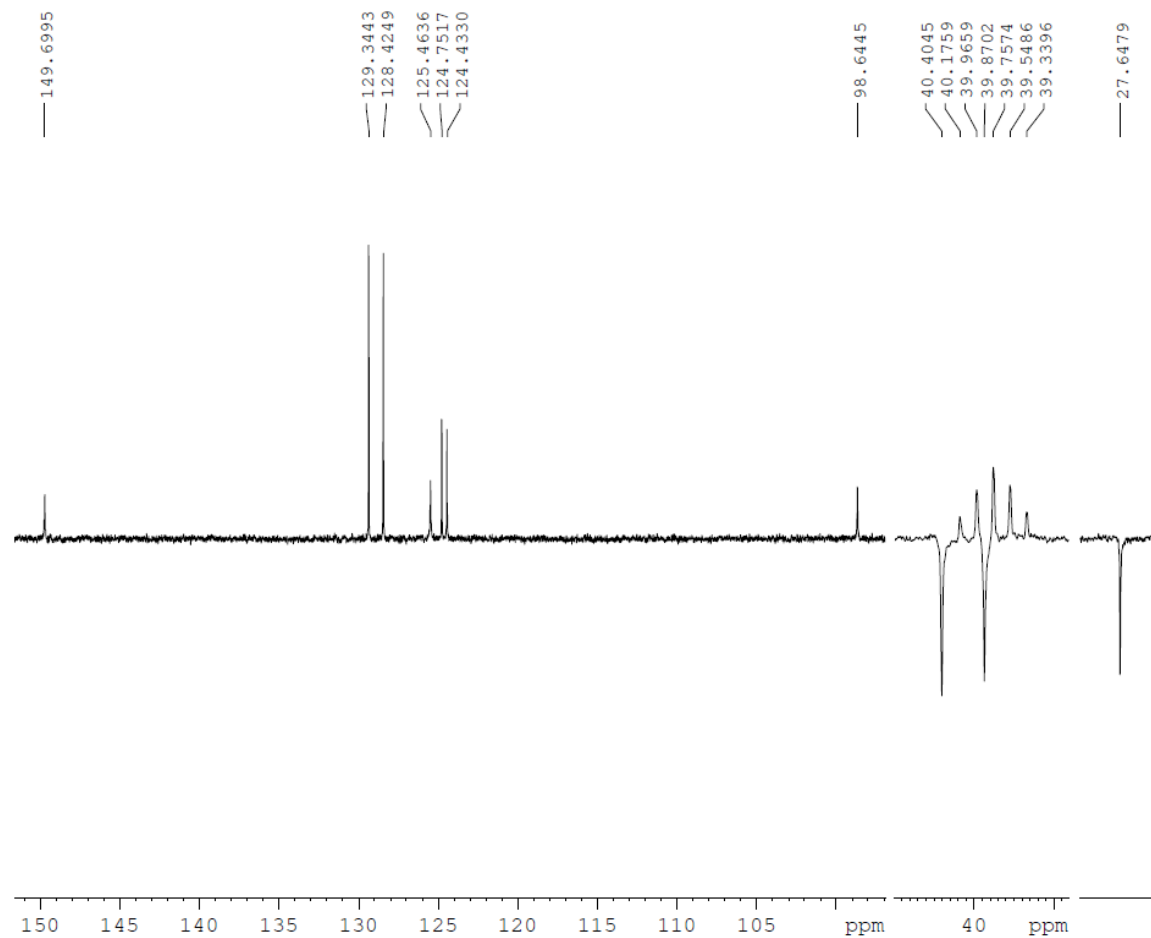
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1520008 MHz
NUC2       1H
CPDPRG[2]  waltz16
P3         12.00 usec
P4         24.00 usec
PCPD2      80.00 usec
PLW2       7.30000019 W
PLW12      0.16425000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178447 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz

```



Espectro 182: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **91**.



```

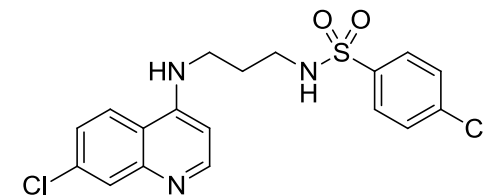
Current Data Parameters
NAME      si104150422
EXPNO     12
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150331
Time      21.13
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   deptsp135
ID         65536
SOLVENT   DMSO
NS         256
DS         8
SWH        22058.824 Hz
FIDRES     0.336591 Hz
AQ         1.4854827 sec
RG         74.8
DW         22.667 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
CNS12     145.0000000
D1         4.0000000 sec
D2         0.00344828 sec
D12        0.00002000 sec
TD0        1

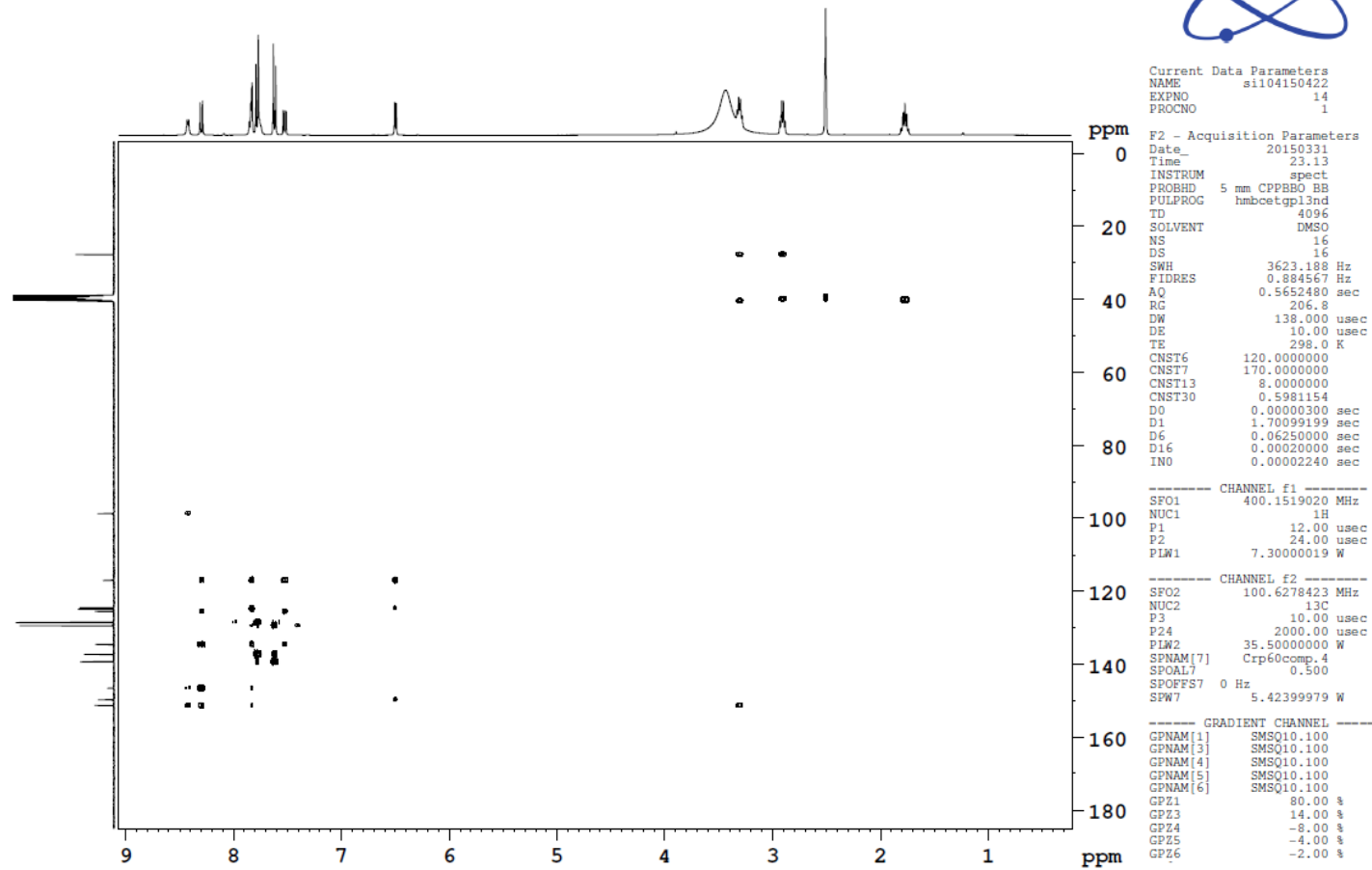
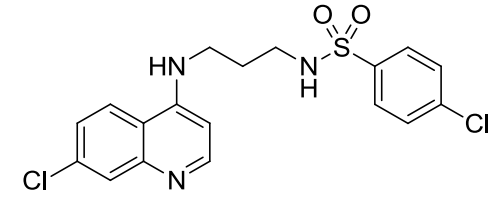
===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6268531 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
P13        2000.00 usec
PLW0       0 W
PLW1       35.5000000 W
SPNAM[5]   Crp60comp.4
SPOAL5     0.500
SPOFFS5    0 Hz
SPW5       5.42399979 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1520008 MHz
NUC2       1H
CPDPRG[2]  waltz16
P3         12.00 usec
P4         24.00 usec
PCPD2      80.00 usec
PLW2       7.30000019 W
PLW12      0.16425000 W

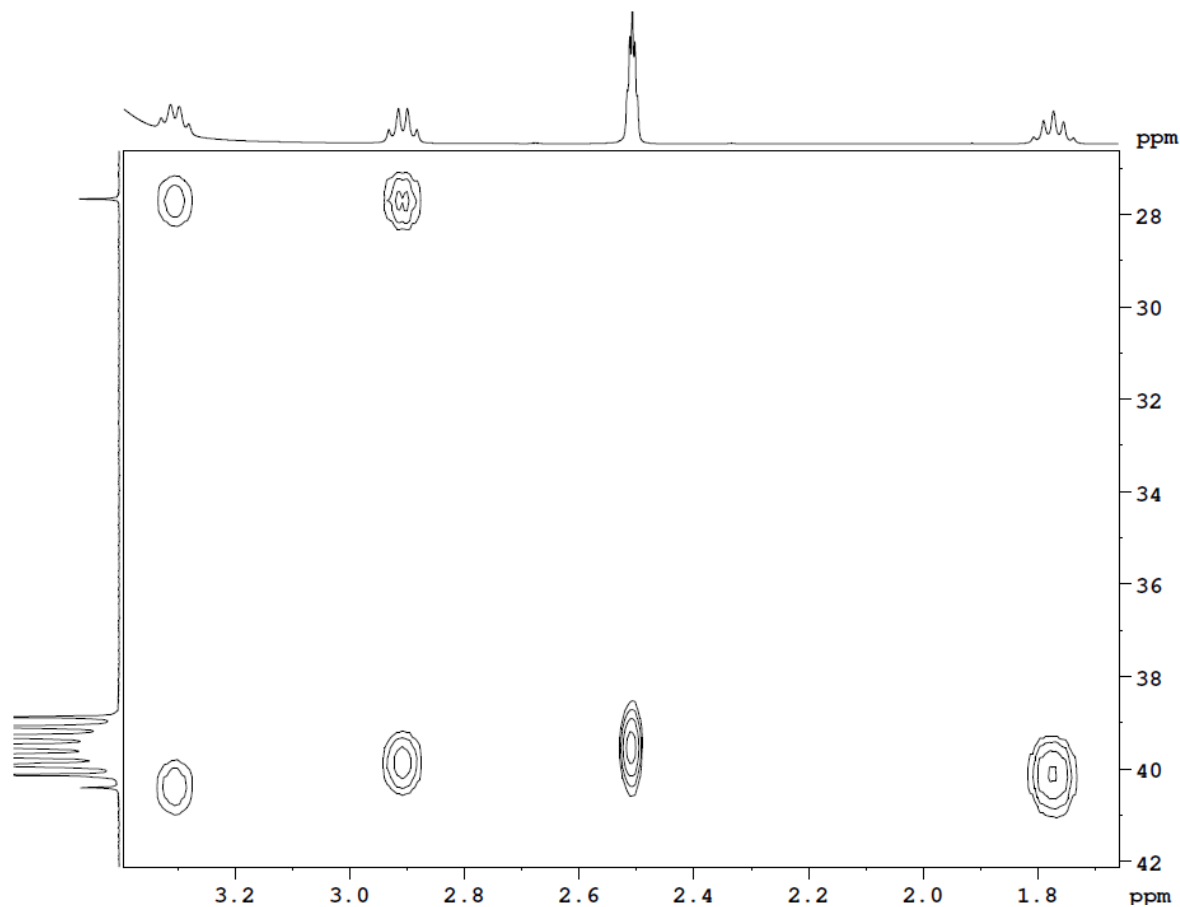
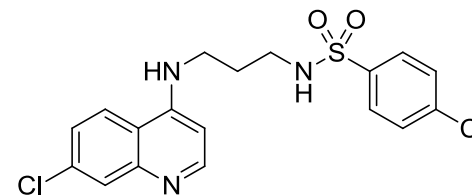
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178447 MHz
WDW        EM
SSB        0
GB         1.00 Hz
  
```



Espectro 183: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **91**.



Espectro 184: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **91**.



Current Data Parameters
NAME sil04150422
EXPNO 14
PROCNO 1

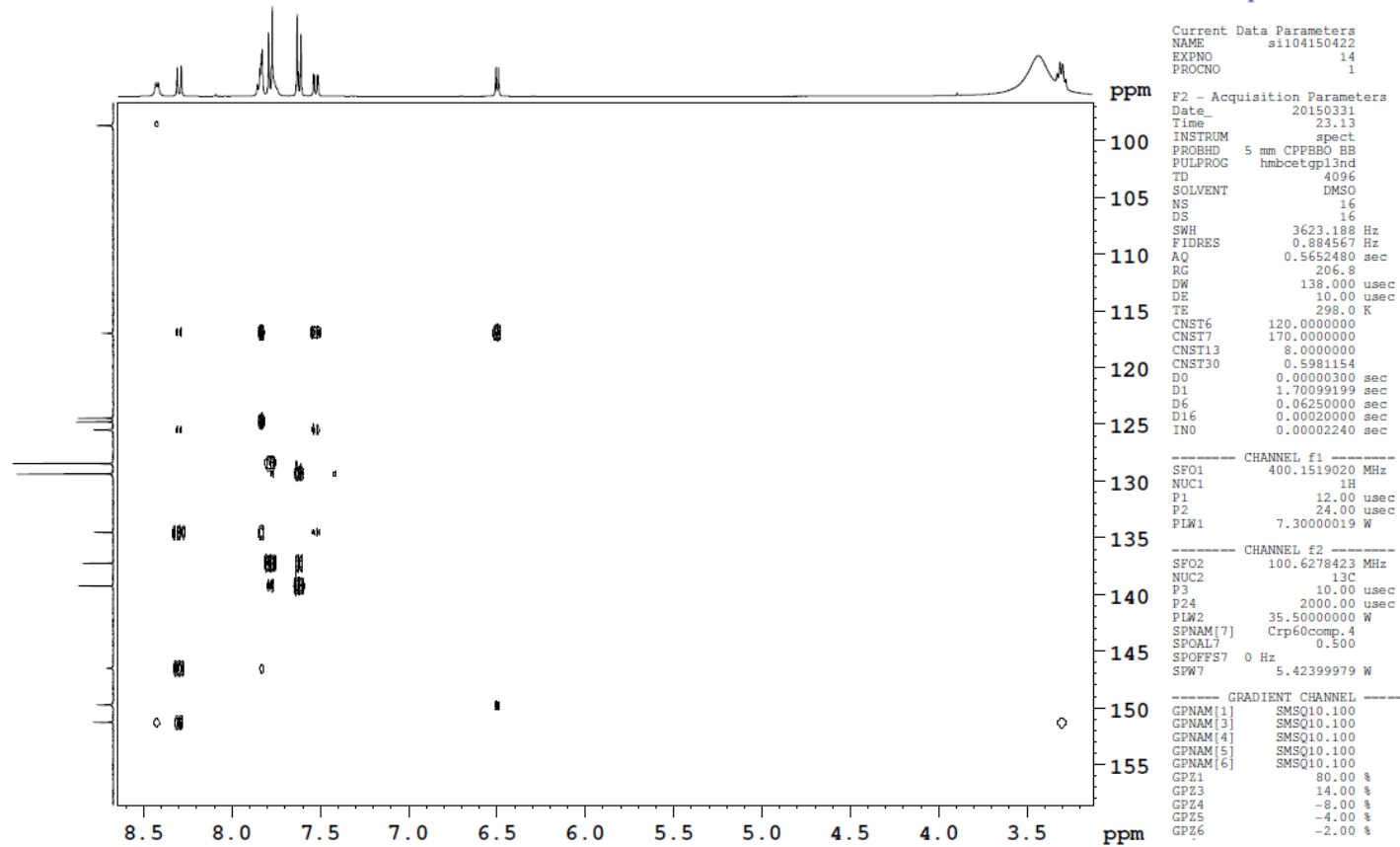
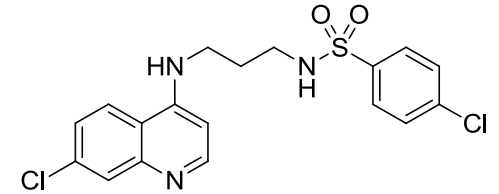
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150331
Time 23.13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 16
SWH 3623.188 Hz
FIDRES 0.884567 Hz
AQ 0.5652480 sec
RG 206.8
DW 138.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.000000
CNST7 170.000000
CNST13 8.000000
CNST30 0.5981154
D0 0.00000300 sec
D1 1.70099199 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1519020 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

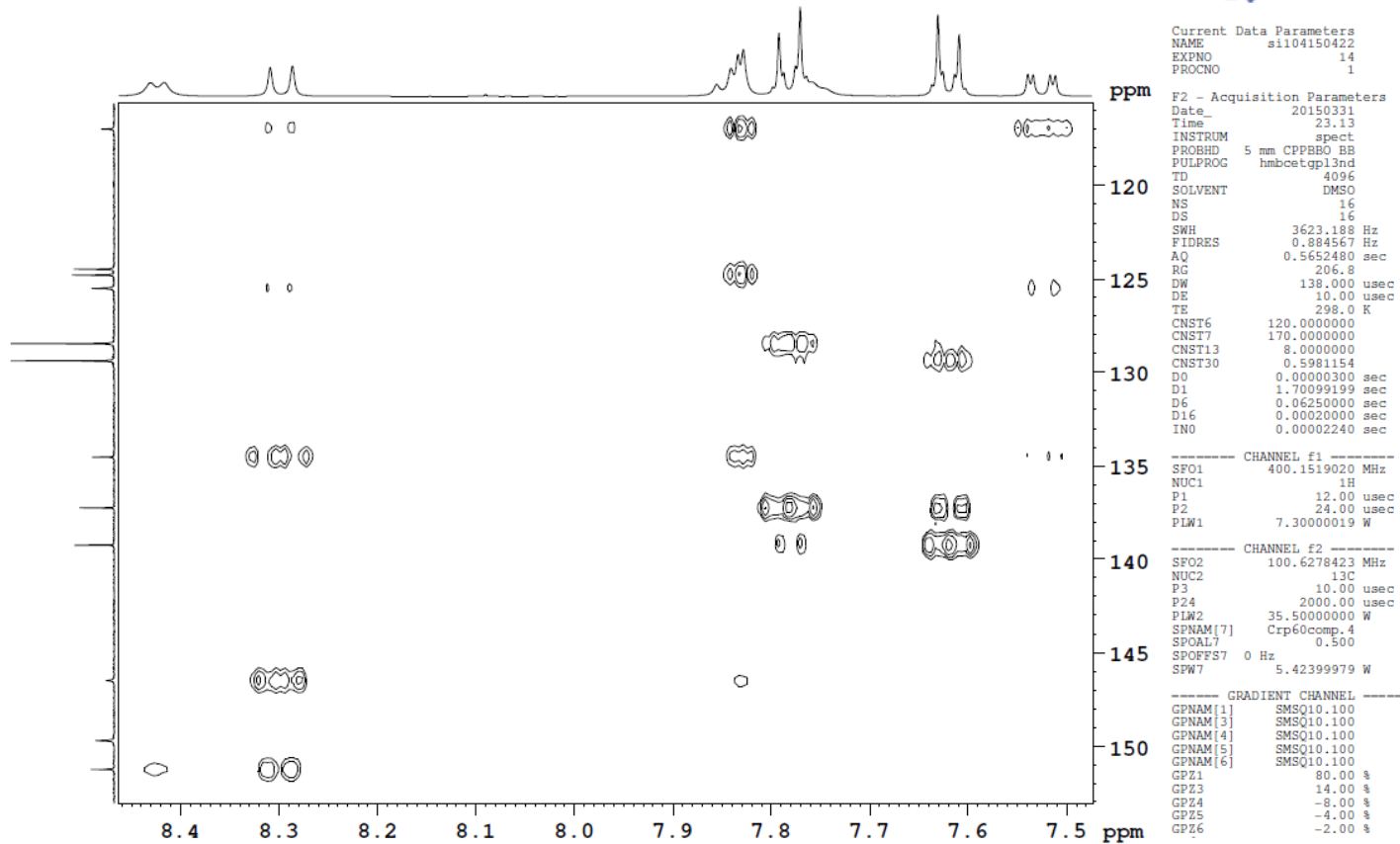
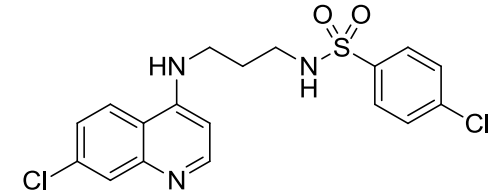
----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P4 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %

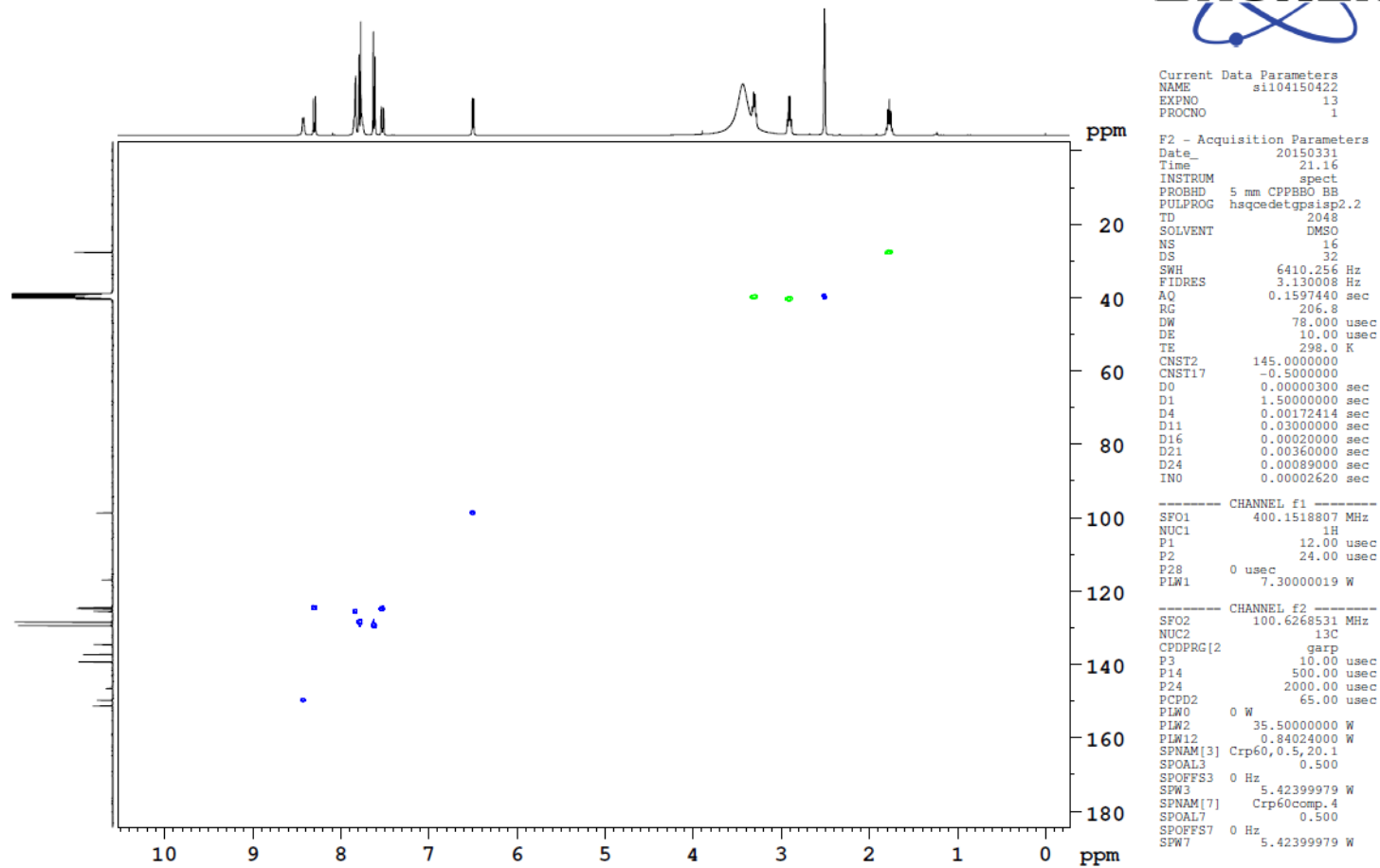
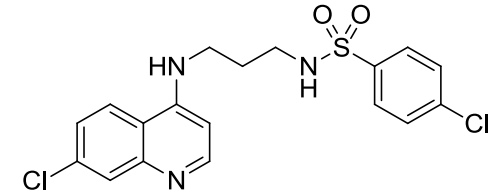
Espectro 185: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **91**.



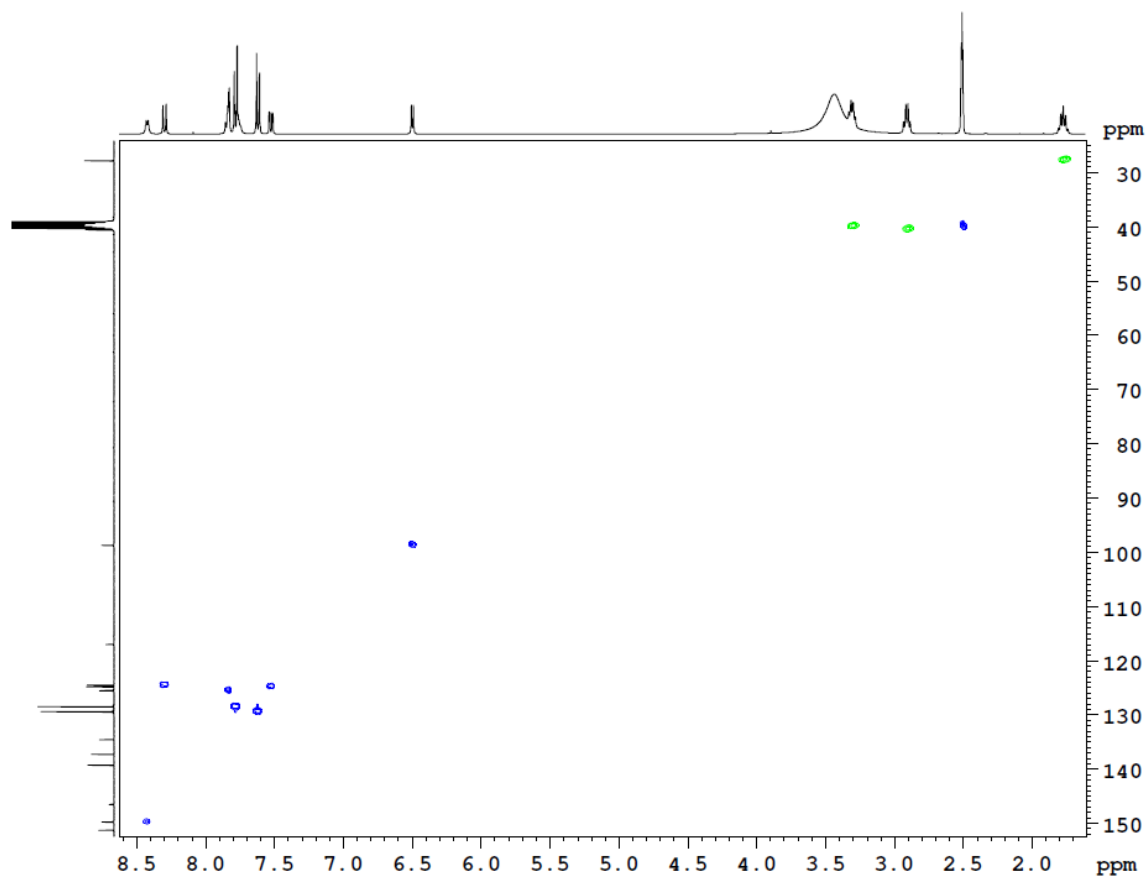
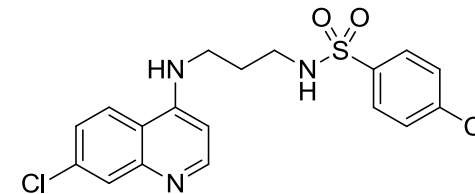
Espectro 186: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **91**.



Espectro 187: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **91**.



Espectro 188: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **91**.



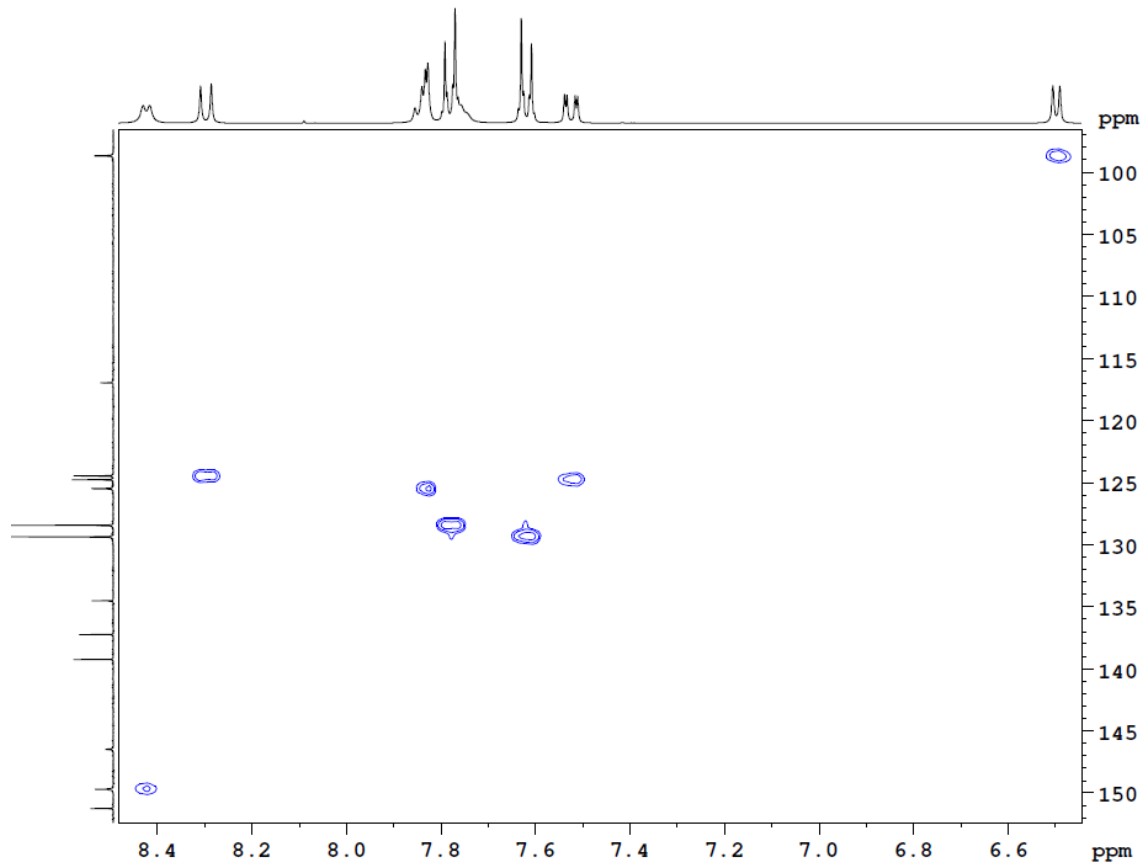
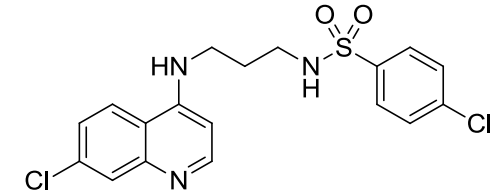
Current Data Parameters
NAME si104150422
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150331
Time 21.16
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcedetgpsi2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60, 0.5, 20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60ccomp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 189: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **91**.



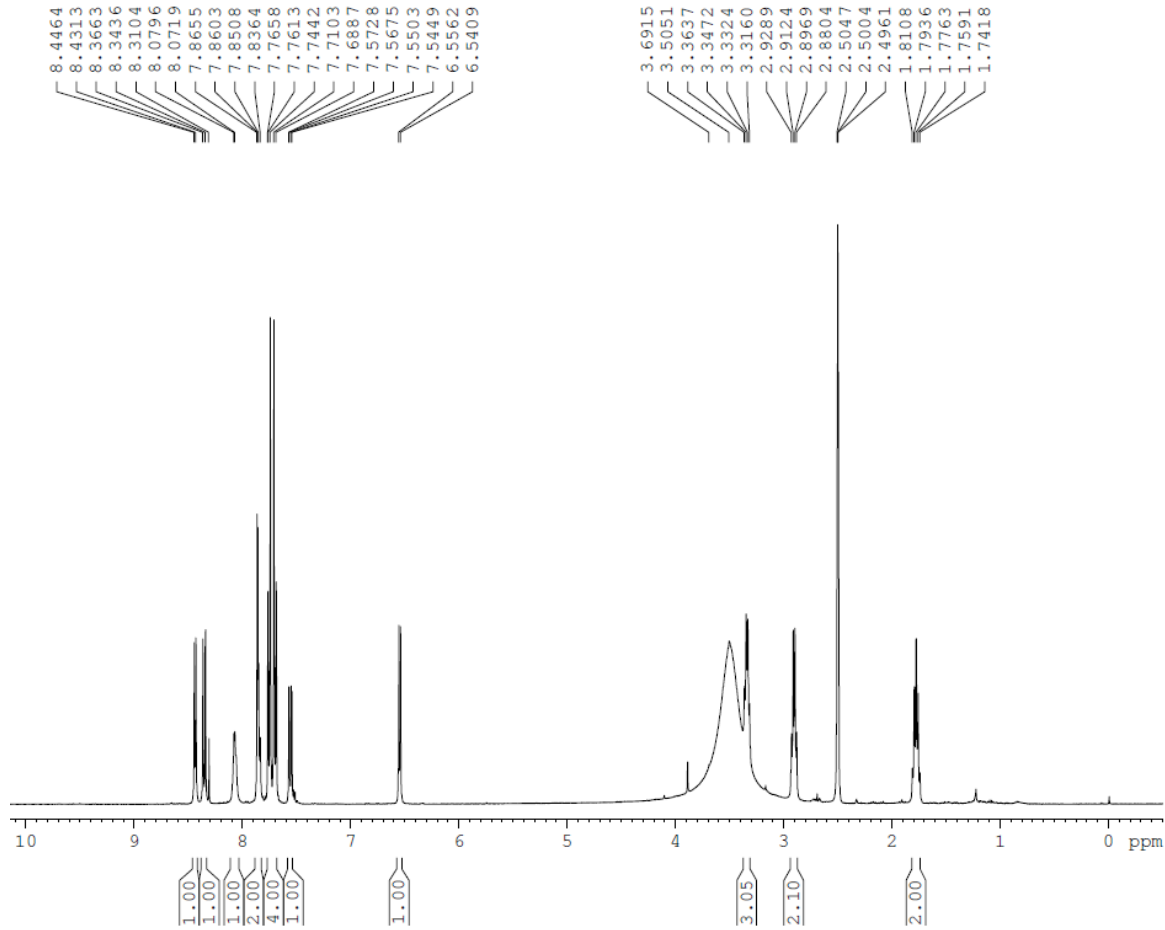
Current Data Parameters
NAME si104150422
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150331
Time 21.16
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcedetppisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
INO 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 190: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **91**.



```

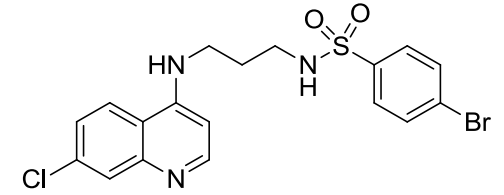
Current Data Parameters
NAME      s1108130799
EXPNO     10
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130808
Time      8.51
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         2
SWH        8278.146 Hz
FIDRES     0.126314 Hz
AQ         3.9584243 sec
RG         143.7
DW         60.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.1 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

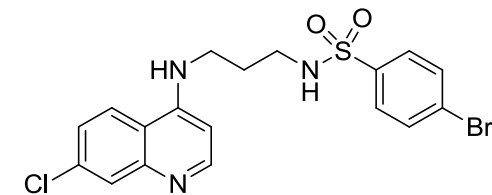
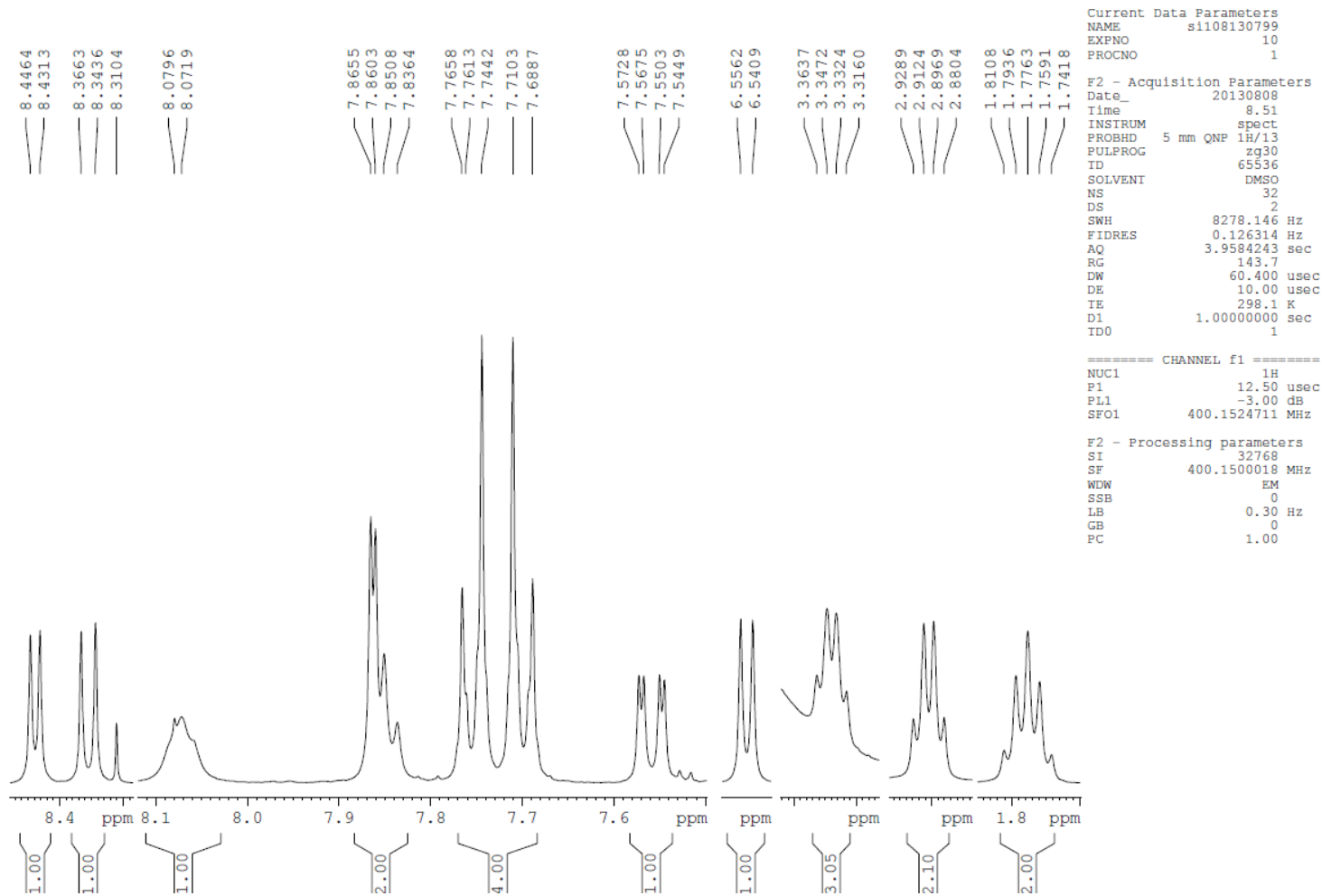
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         12.50 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.1500018 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

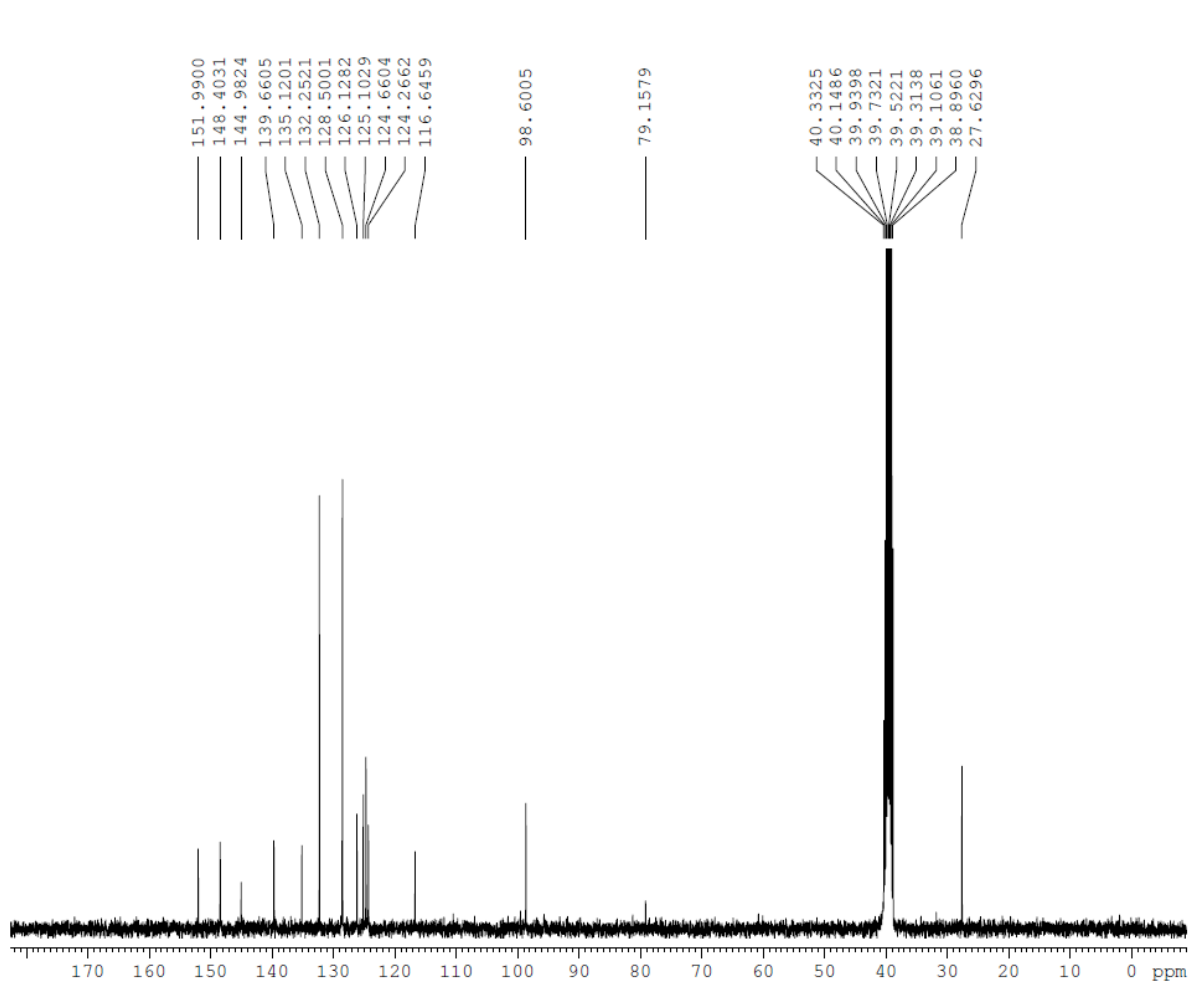
```



Espectro 191: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **92**.



Espectro 192: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **92**.



```

Current Data Parameters
NAME      s1108130799
EXPNO     11
PROCNO    1

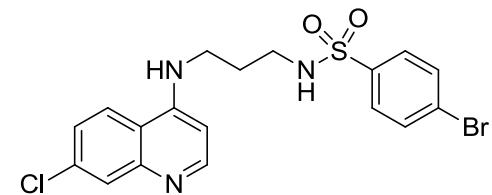
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130806
Time      14.34
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         3099
DS         0
SWH        23980.814 Hz
FIDRES     0.731836 Hz
AQ         0.6832628 sec
RG         16384
DW         20.850 use
DE         6.00 use
TE         298.0 K
D1         1.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
DELTA     0.89999999 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         7.80 use
PL1        -4.00 dB
SFO1       100.6278593 MHz

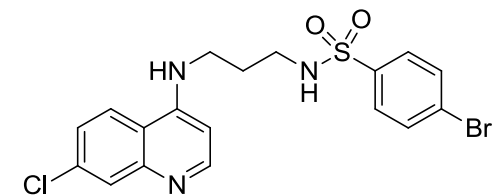
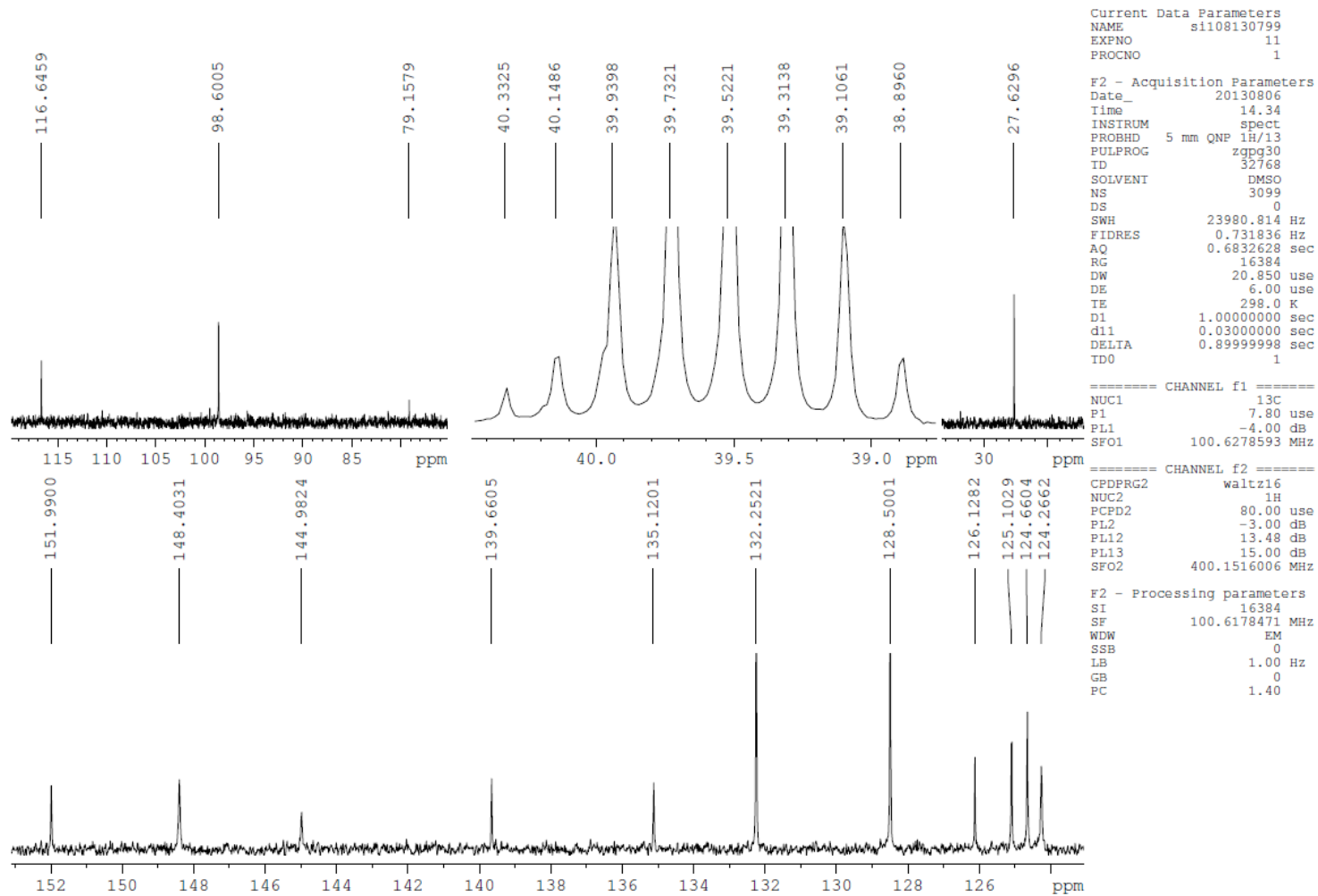
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      80.00 use
PL2        -3.00 dB
PL12       13.48 dB
PL13       15.00 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         16384
SF         100.6178471 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

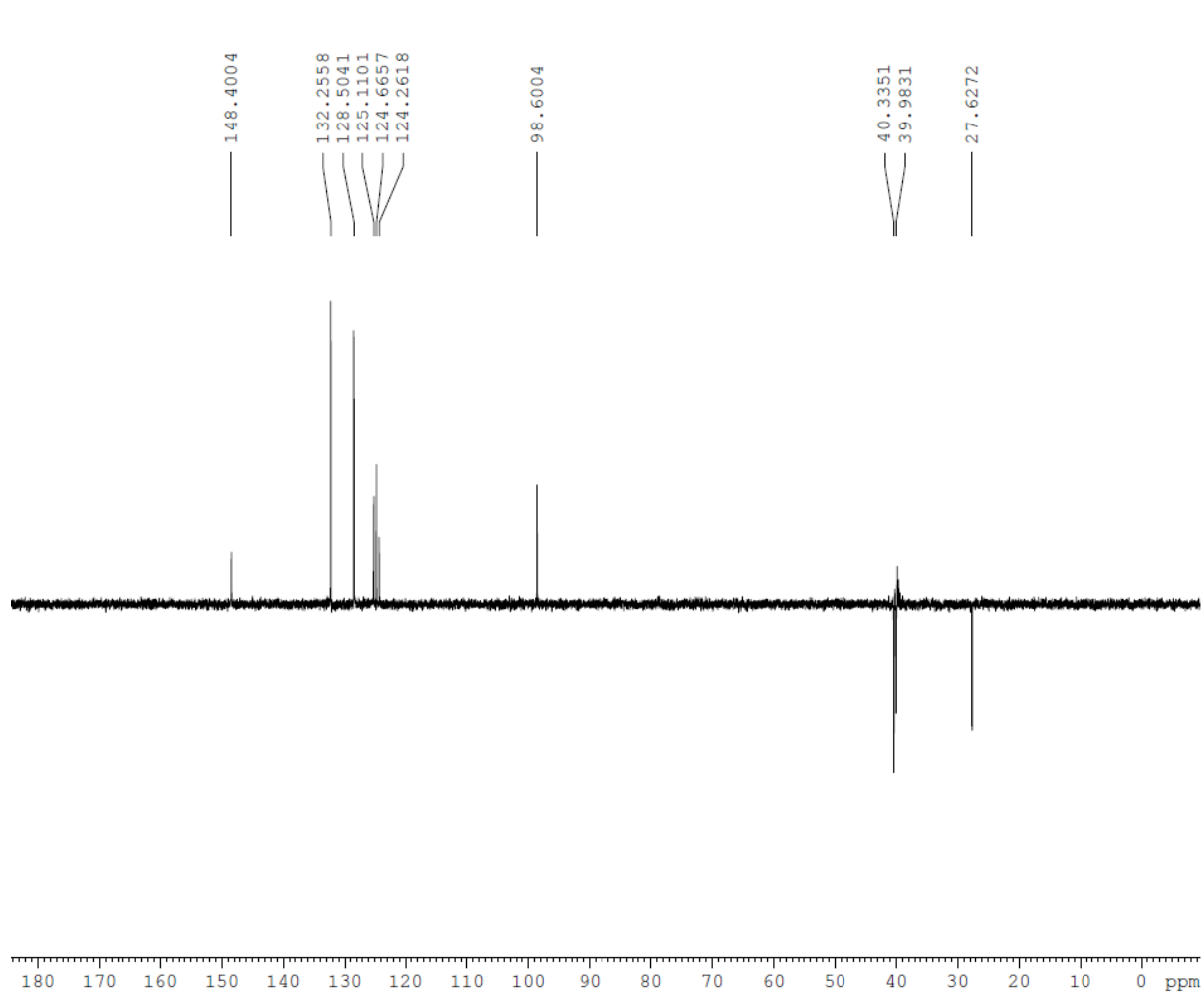
```



Espectro 193: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **92**.



Espectro 194: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **92**.



```

Current Data Parameters
NAME      si108130799
EXPNO     12
PROCNO    1

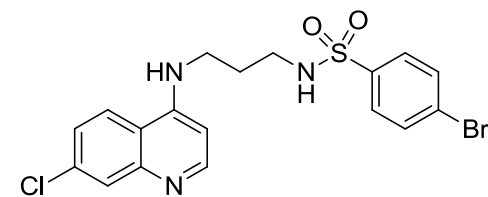
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130806
Time      16.27
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   dept135
ID         65536
SOLVENT   DMSO
NS         2048
DS         4
SWH        24154.590 Hz
FIDRES     0.368570 Hz
AQ         1.3566452 sec
RG         6502
DW         20.700 use
DE         10.00 use
TE         298.0 K
CNST2     145.0000000
D1         2.0000000 sec
d2         0.00344828 sec
d12        0.00002000 sec
DELTA     0.00000993 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         7.80 use
p2         15.60 use
PL1        -4.00 dB
SFO1       100.6278598 MHz

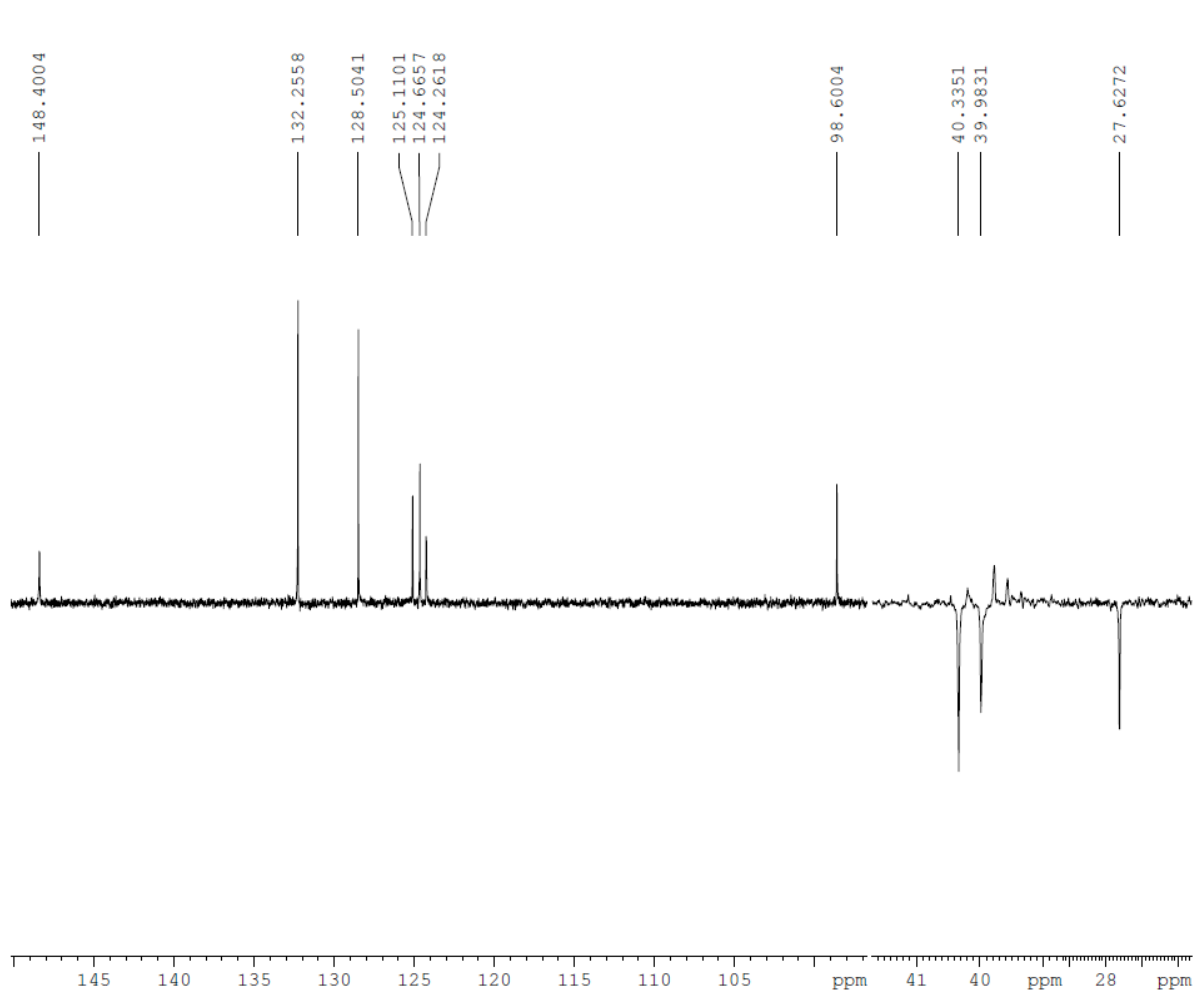
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
P3         12.00 use
P4         24.00 use
PCPD2      80.00 use
PL2        -3.00 dB
PL12       13.48 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178467 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```



Espectro 195: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **92**.



```

Current Data Parameters
NAME      sii108130799
EXPNO     12
PROCNO    1

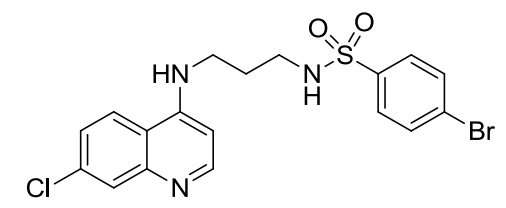
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130806
Time      16.27
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   dept135
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         2048
DS         4
SWH        24154.590 Hz
FIDRES     0.368570 Hz
AQ         1.3566452 sec
RG         6502
DW         20.700 use
DE         10.00 use
TE         298.0 K
CNST1     145.0000000
D1         2.00000000 sec
d2         0.00344828 sec
d12        0.00002000 sec
DELTA     0.00000993 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         7.80 use
p2         15.60 use
PL1        -4.00 dB
SFO1       100.6278598 MHz

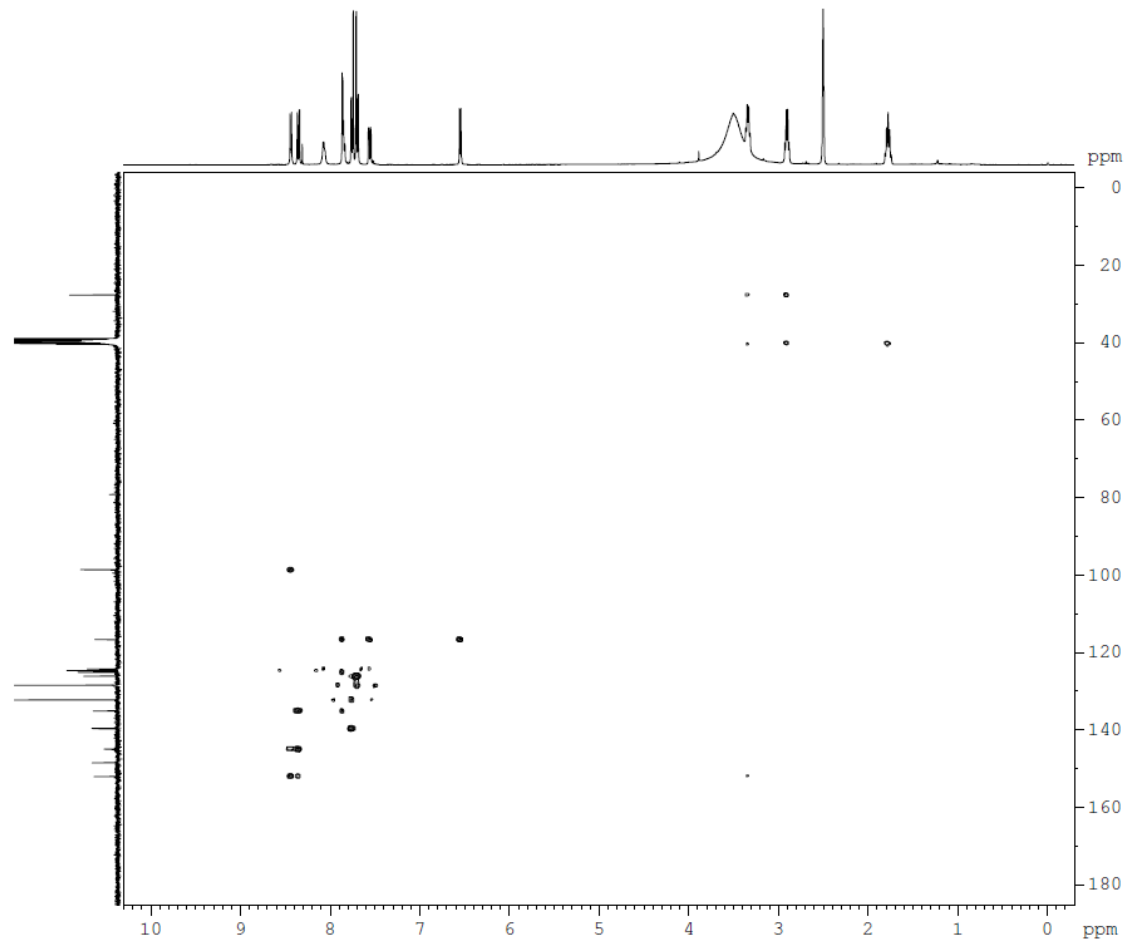
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
P3         12.00 use
P4         24.00 use
PCPD2      80.00 use
PL2        -3.00 dB
PL12       13.48 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178467 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```



Espectro 196: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **92**.



```

Current Data Parameters
NAME      si108130799
EXPNO    15
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130807
Time      1.52
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   hmbcgp1pndqf
TD        2048
SOLVENT   DMSO
NS        32
DS        8
SWH       8012.820 Hz
FIDRES    3.912510 Hz
AQ        0.1278452 sec
RG        20642.5
DW        62.400 usec
DE        10.00 usec
TE        298.1 K
CNST2     145.0000000
CNST13    10.0000000
d0        0.00000300 sec
D1        1.50000000 sec
D2        0.00344828 sec
D6        0.05000000 sec
D16       0.00010000 sec
IN0       0.00002070 sec

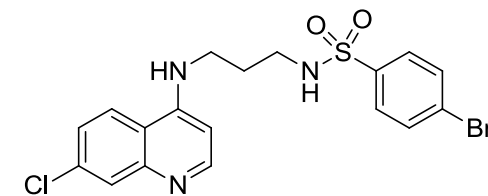
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        12.50 usec
p2        25.00 usec
PL1       -3.00 dB
SFO1     400.1528010 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2      13C
P3        7.80 usec
PL2       -4.20 dB
SFO2     100.6278598 MHz

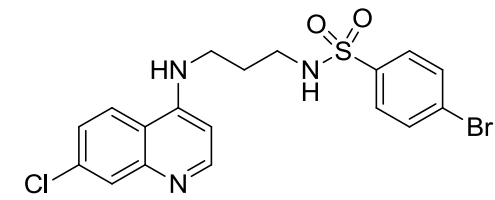
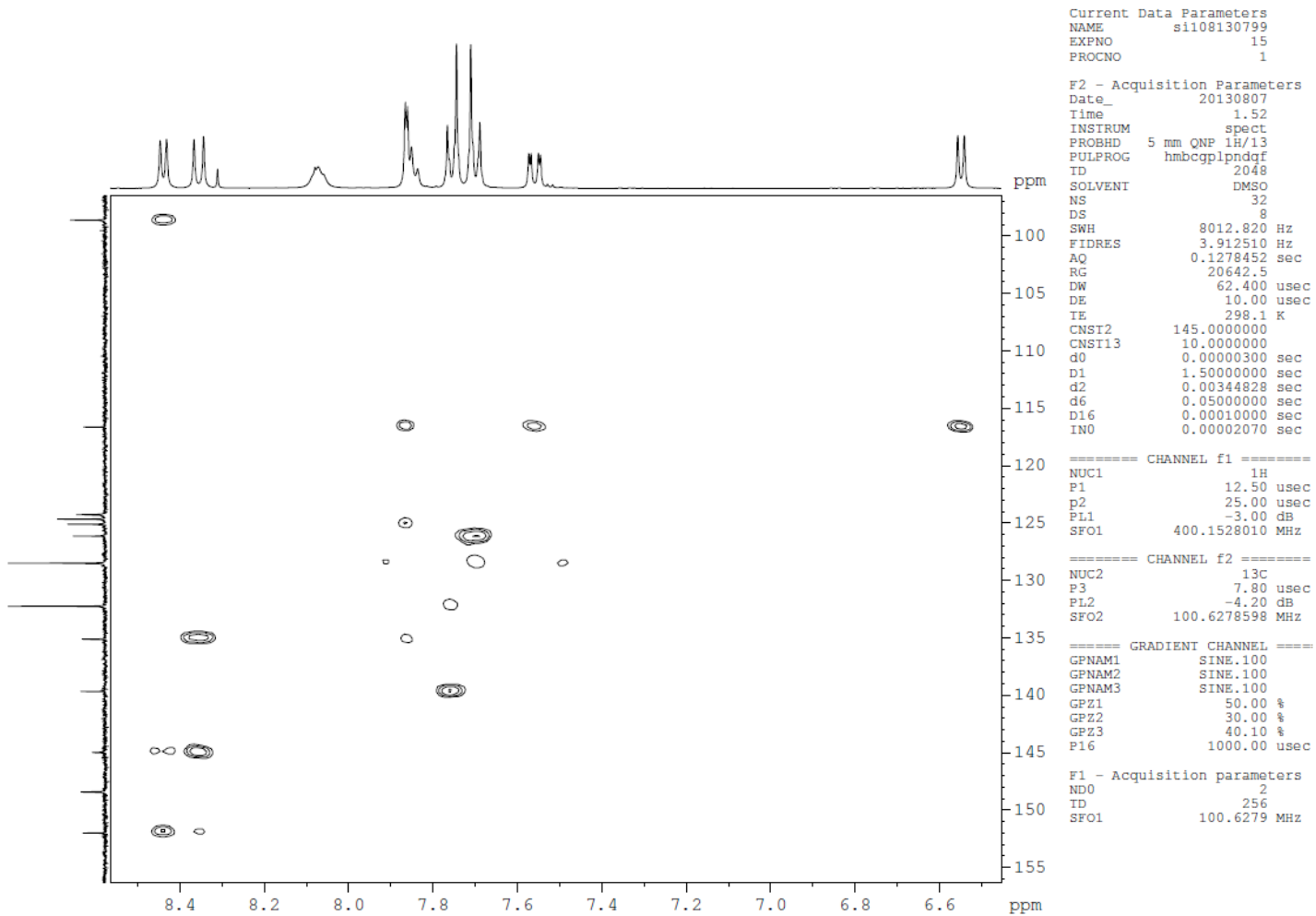
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1    SINE.100
GPNAM2    SINE.100
GPNAM3    SINE.100
GPZ1      50.00 %
GPZ2      30.00 %
GPZ3      40.10 %
P16       1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0       2
ID        256
SFO1     100.6279 MHz

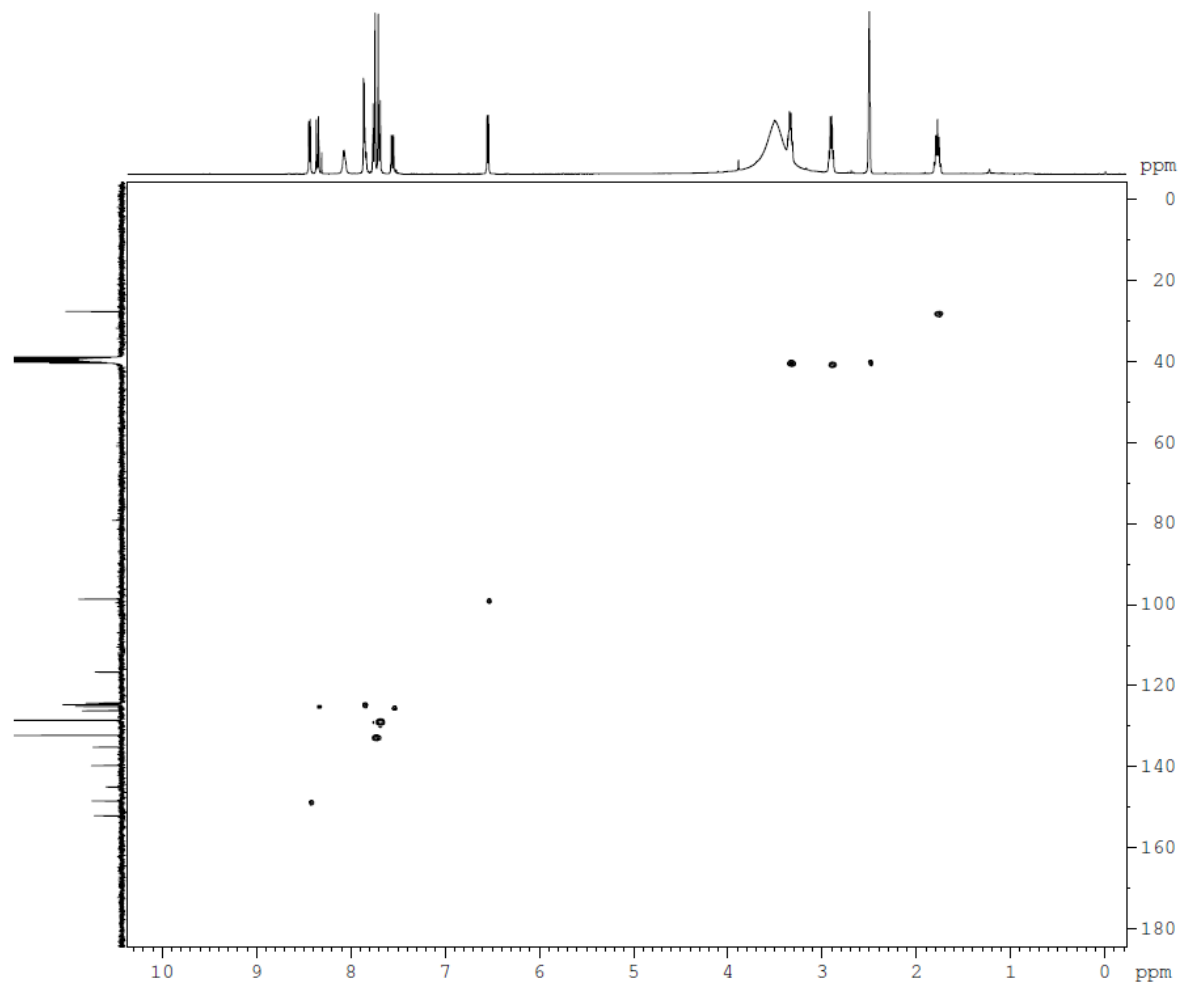
```



Espectro 197: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **92**.



Espectro 198: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **92**.



```

Current Data Parameters
NAME          sii108130799
EXPNO         14
PROCNO        1

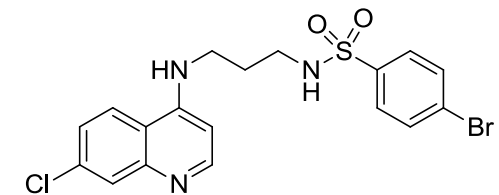
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20130806
Time          22.07
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       hsqcetgp
TD            2048
SOLVENT       DMSO
NS            32
DS            32
SWH           8012.820 Hz
FIDRES        3.912510 Hz
AQ            0.1278452 sec
RG            8192
DW            62.400 usec
DE            10.00 usec
TE            298.0 K
CNST2         145.0000000
d0            0.00000300 sec
D1            1.50000000 sec
d4            0.00172414 sec
d11           0.03000000 sec
d13           0.00000400 sec
D16           0.00010000 sec
DELTA         0.00113100 sec
DELTA1        0.00071614 sec
IN0           0.00002090 sec
ST1CNT        128
ZGOPINS

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           1H
P1             12.50 usec
p2             25.00 usec
P28            1000.00 usec
PL1            -3.00 dB
SFO1           400.1528010 MHz

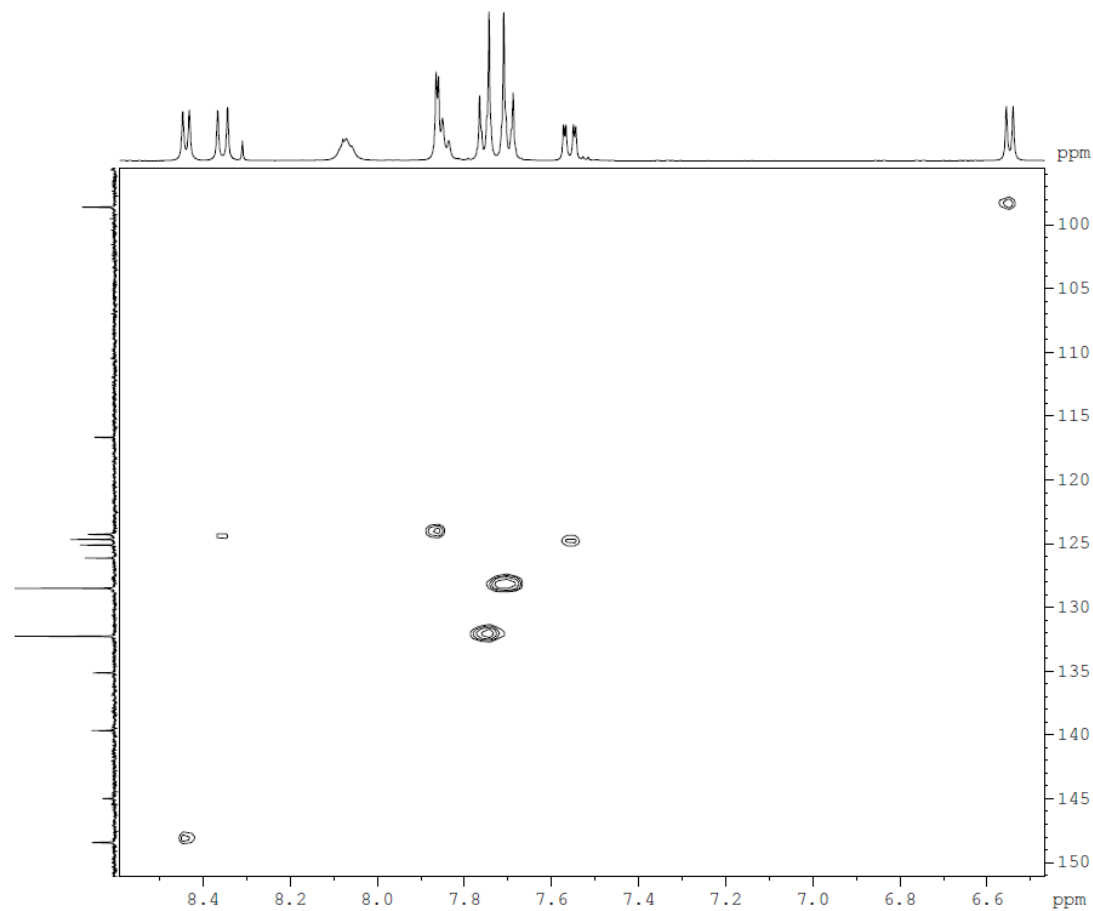
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2        garp
NUC2           13C
P3             7.80 usec
p4            15.60 usec
PCPD2          70.00 usec
PL2            -4.20 dB
PL12           14.50 dB
SFO2           100.6277592 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1         SINE.100
GPNAM2         SINE.100
GPZ1           80.00 %

```



Espectro 199: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **92**.



```

Current Data Parameters
NAME          si108130799
EXPNO         14
PROCNO        1

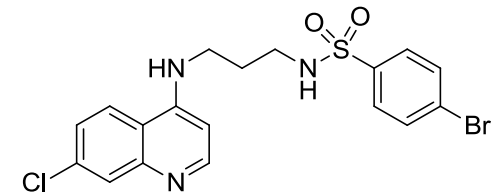
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20130806
Time          22.07
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       hsqcetgp
TD            2048
SOLVENT       DMSO
NS            32
DS            32
SWH           8012.820 Hz
FIDRES        3.912510 Hz
AQ            0.1278452 sec
RG            8192
DW            62.400 usec
DE            10.00 usec
TE            298.0 K
CNST2         145.0000000
d0            0.00000300 sec
d1            1.50000000 sec
d4            0.00172414 sec
d11           0.03000000 sec
d13           0.00000400 sec
d16           0.00010000 sec
DELTA         0.00113100 sec
DELTA1        0.00071614 sec
INO           0.00002090 sec
SI1CNT        128
ZGPTINS

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           1H
P1             12.50 usec
p2             25.00 usec
P28            1000.00 usec
PL1            -3.00 dB
SFO1           400.1528010 MHz

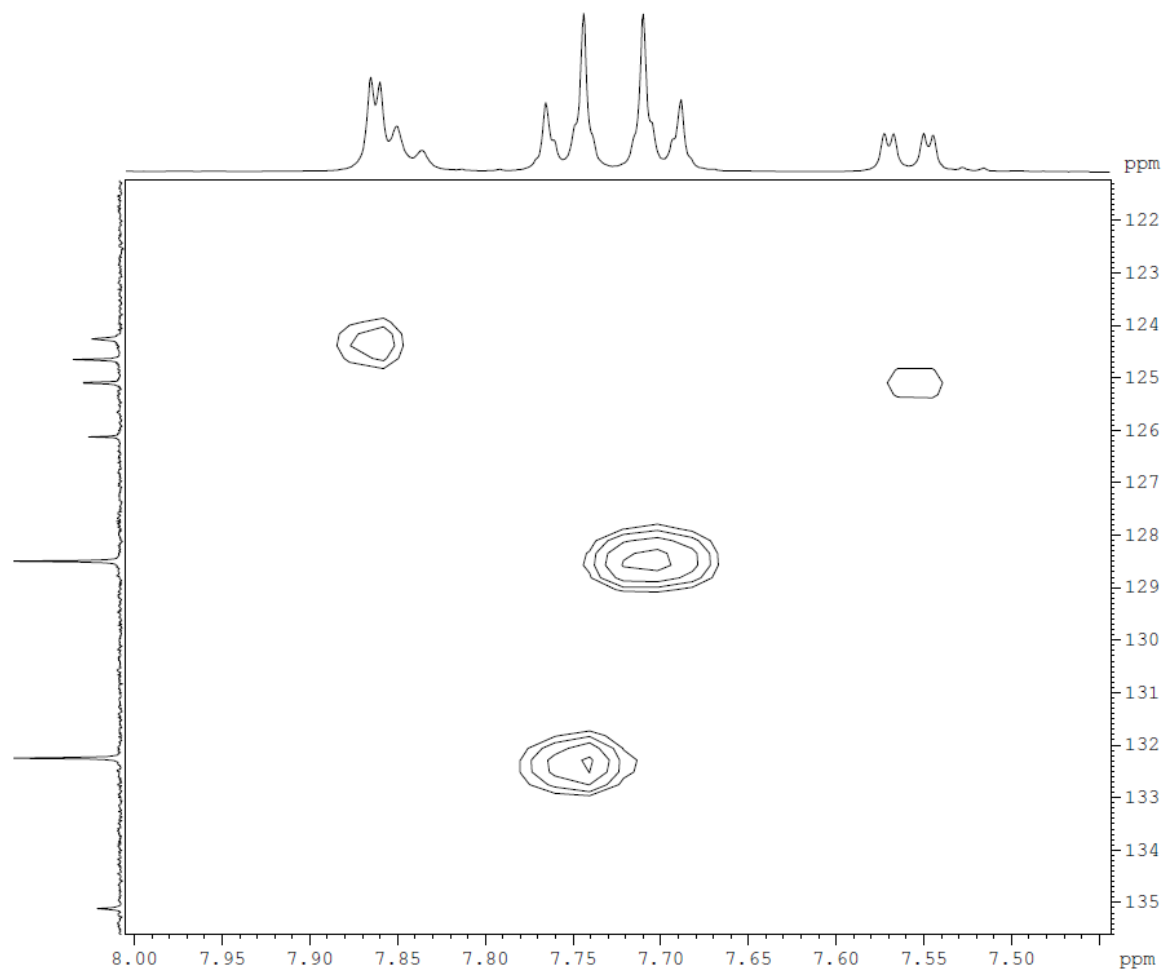
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2        garp
NUC2           13C
P3             7.80 usec
p4             15.60 usec
PCPD2          70.00 usec
PL2            -4.20 dB
PL12           14.50 dB
SFO2           100.6277592 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1         SINE.100
GPNAM2         SINE.100
GPZ1           80.00 %

```



Espectro 200: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **92**.



```

Current Data Parameters
NAME          s1108130799
EXPNO         14
PROCNO        1

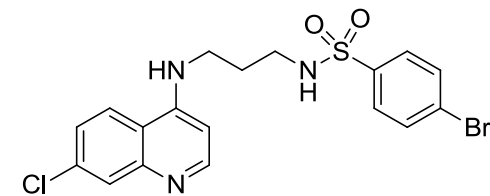
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20130806
Time          22.07
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       hsqcetgp
TD            2048
SOLVENT       DMSO
NS            32
DS            32
SWH           8012.820 Hz
FIDRES        3.912510 Hz
AQ            0.1278452 sec
RG            8192
DW            62.400 usec
DE            10.00 usec
TE            298.0 K
CNST2         145.0000000
d0            0.00000300 sec
D1            1.50000000 sec
d4            0.00172414 sec
d11           0.03000000 sec
d13           0.00000400 sec
D16           0.00010000 sec
DELTA         0.00113100 sec
DELTA1        0.00071614 sec
IN0           0.00002090 sec
ST1CNT        128
ZGPTNS

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            12.50 usec
p2            25.00 usec
P28           1000.00 usec
PL1           -3.00 dB
SFO1          400.1528010 MHz

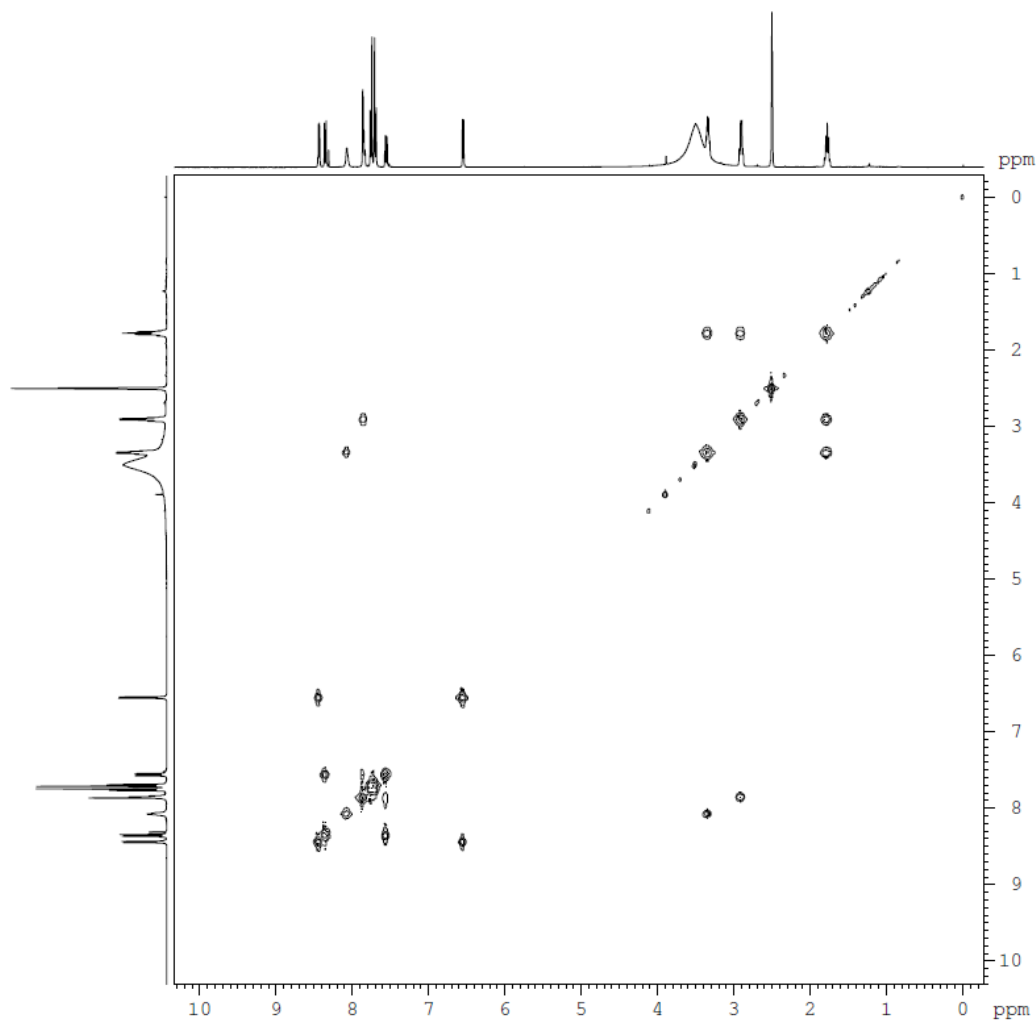
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       garp
NUC2          13C
P3            7.80 usec
p4            15.60 usec
PCPD2         70.00 usec
PL2           -4.20 dB
PL12          14.50 dB
SFO2          100.6277592 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1        SINE.100
GPNAM2        SINE.100
GPZ1          80.00 %

```



Espectro 201: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **92**.



```

Current Data Parameters
NAME      s1108130799
EXPNO     13
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130806
Time      17.53
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   cosygpgf
TD         4096
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         0
SWH        5995.204 Hz
FIDRES     1.463673 Hz
AQ         0.3416564 sec
RG         256
DW         83.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
d0         0.00000300 sec
D1         1.48689198 sec
d13        0.00000400 sec
D16        0.00010000 sec
IN0        0.00016660 sec

```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P0         12.50 usec
P1         12.50 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1528010 MHz

```

```

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1     SINE.100
GPZ1       10.00 %
P16        1000.00 usec

```

```

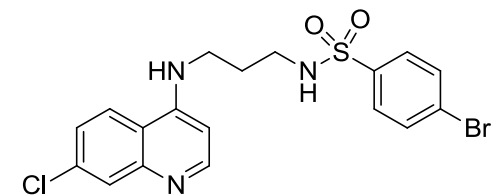
F1 - Acquisition parameters
ND0        1
TD         256
SFO1       400.1528 MHz
FIDRES     23.446878 Hz
SW         15.000 ppm
FnMODE     QF

```

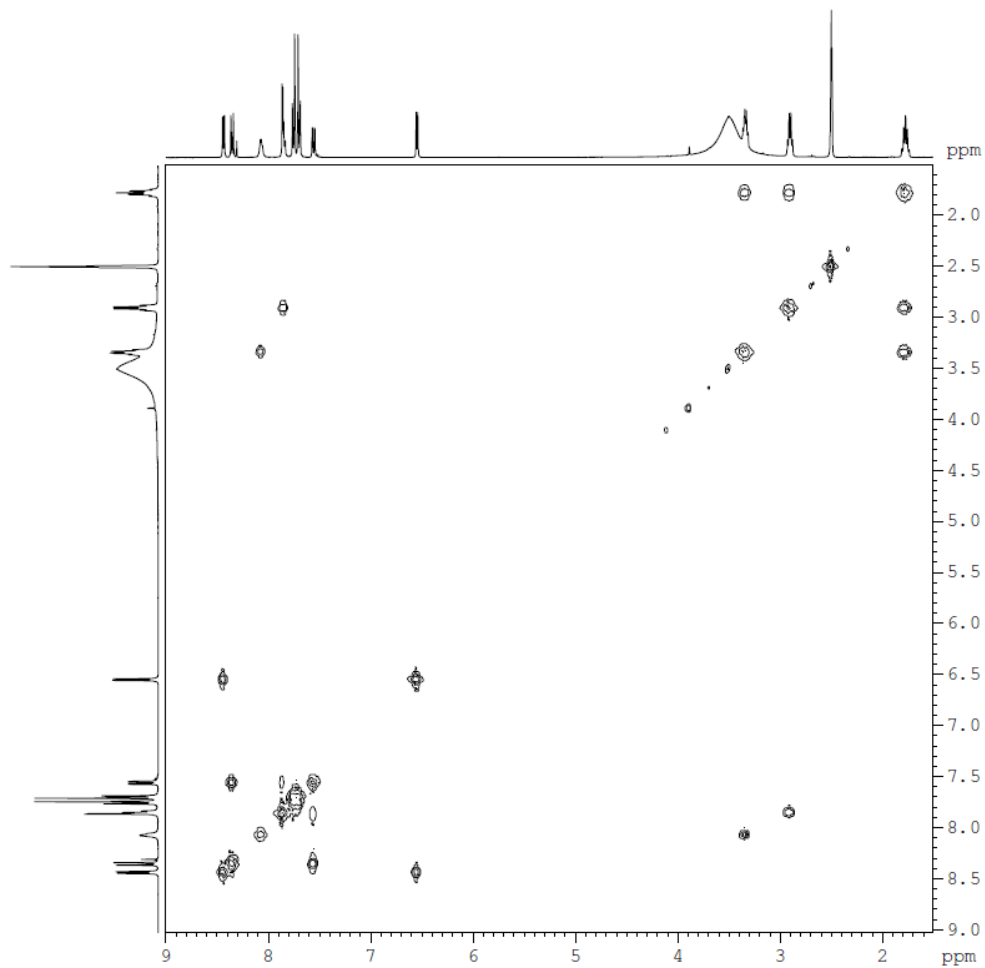
```

F2 - Processing parameters
SI         1024
SF         400.1499993 MHz
WDW        SINE
SSB        0
LB         0.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```



Espectro 202: Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado **92**.



```

Current Data Parameters
NAME      sil08130799
EXPNO    13
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20130806
Time     17.53
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  cosygpgf
TD       4096
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       0
SWH      5995.204 Hz
FIDRES   1.463673 Hz
AQ       0.3416564 sec
RG       256
DW       83.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
d0       0.00000300 sec
d1       1.48689198 sec
d13      0.00000400 sec
d16      0.00010000 sec
IN0      0.00016660 sec

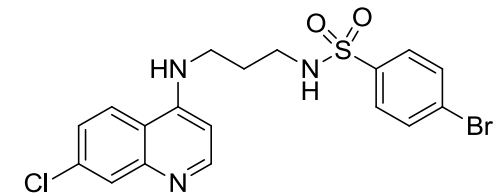
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P0       12.50 usec
P1       12.50 usec
PL1      -3.00 dB
SFO1     400.1528010 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1   SINE.100
GPZ1     10.00 %
P16      1000.00 usec

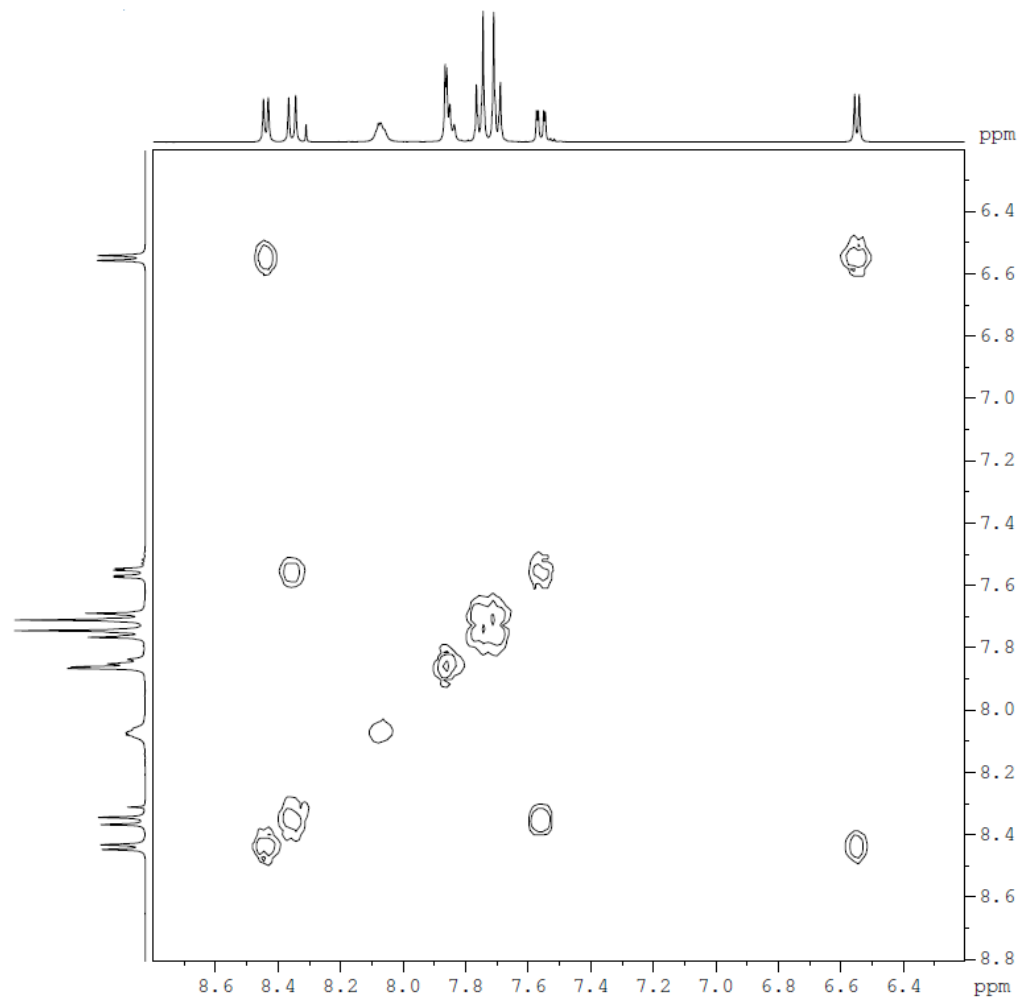
F1 - Acquisition parameters
ND0      1
TD       256
SFO1     400.1528 MHz
FIDRES   23.446878 Hz
SW       15.000 ppm
FnMODE   QF

F2 - Processing parameters
SI       1024
SF       400.1499993 MHz
WDW      SINE
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```



Espectro 203: Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado **92**.



Current Data Parameters
 NAME si108130799
 EXPNO 13
 PROCNO 1

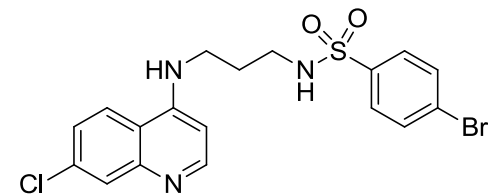
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130806
 Time 17.53
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG cosygpgf
 ID 4096
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 0
 SWH 5995.204 Hz
 FIDRES 1.463673 Hz
 AQ 0.3416564 sec
 RG 256
 DW 83.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 d0 0.00000300 sec
 D1 1.48689198 sec
 d13 0.00000400 sec
 D16 0.00010000 sec
 INO 0.00016660 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P0 12.50 usec
 P1 12.50 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1528010 MHz

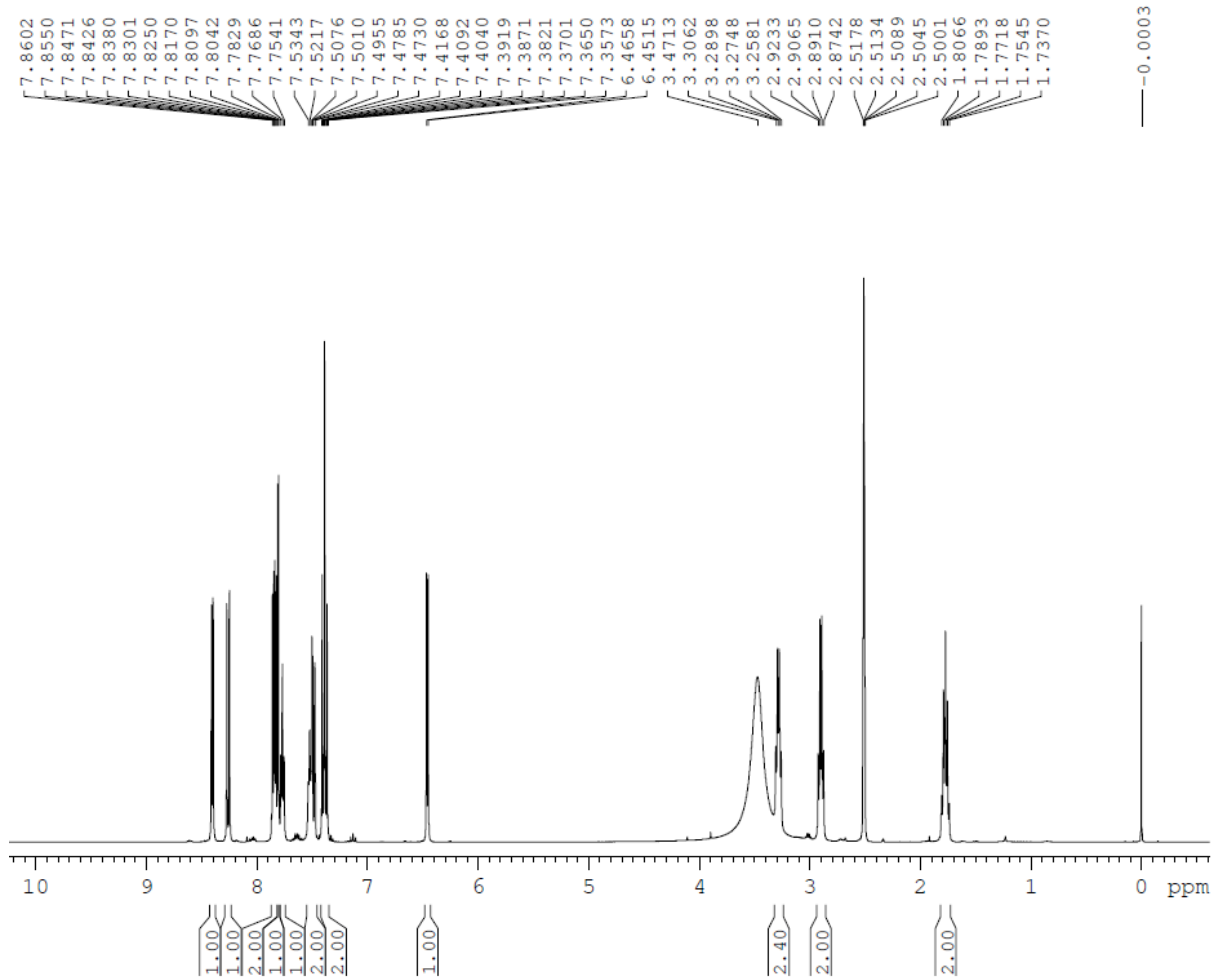
==== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPZ1 10.00 %
 P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 ND0 1
 ID 256
 SFO1 400.1528 MHz
 FIDRES 23.446878 Hz
 SW 15.000 ppm
 F1MODE QF

F2 - Processing parameters
 SI 1024
 SF 400.1499993 MHz
 WDW SINE
 SSB 0
 LB 0.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



Espectro 204: Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado **92**.

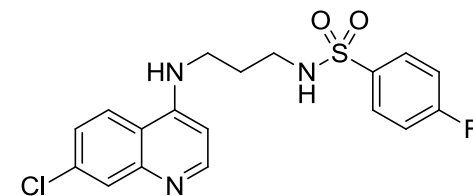


Current Data Parameters
 NAME si103150373
 EXPNO 10
 PROCNO 1

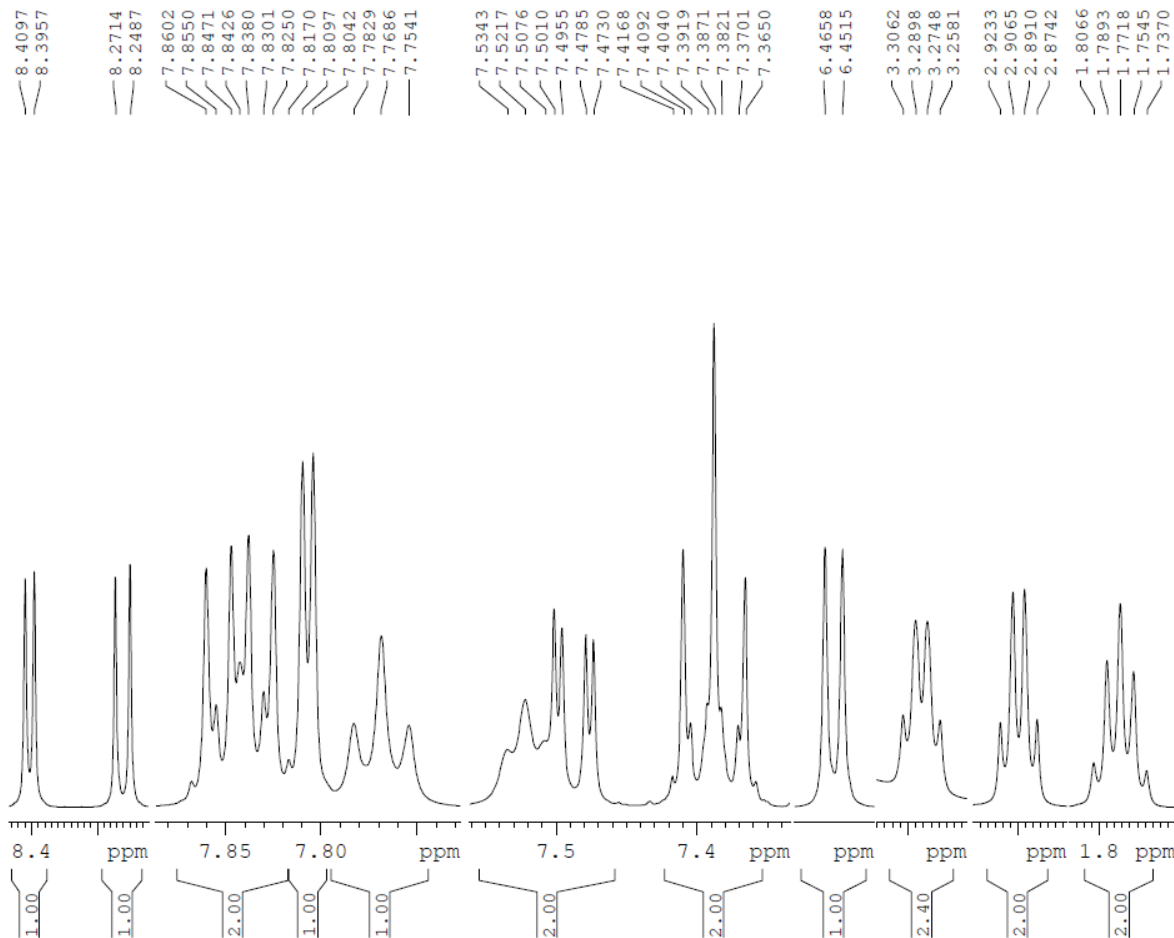
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150323
 Time 19.34
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 116.93
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 400.1524711 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1499997 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Espectro 205: Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado **93**.

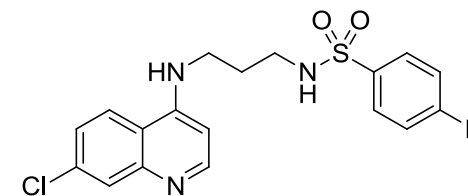


Current Data Parameters
 NAME s1103150373
 EXPNO 10
 PROCNO 1

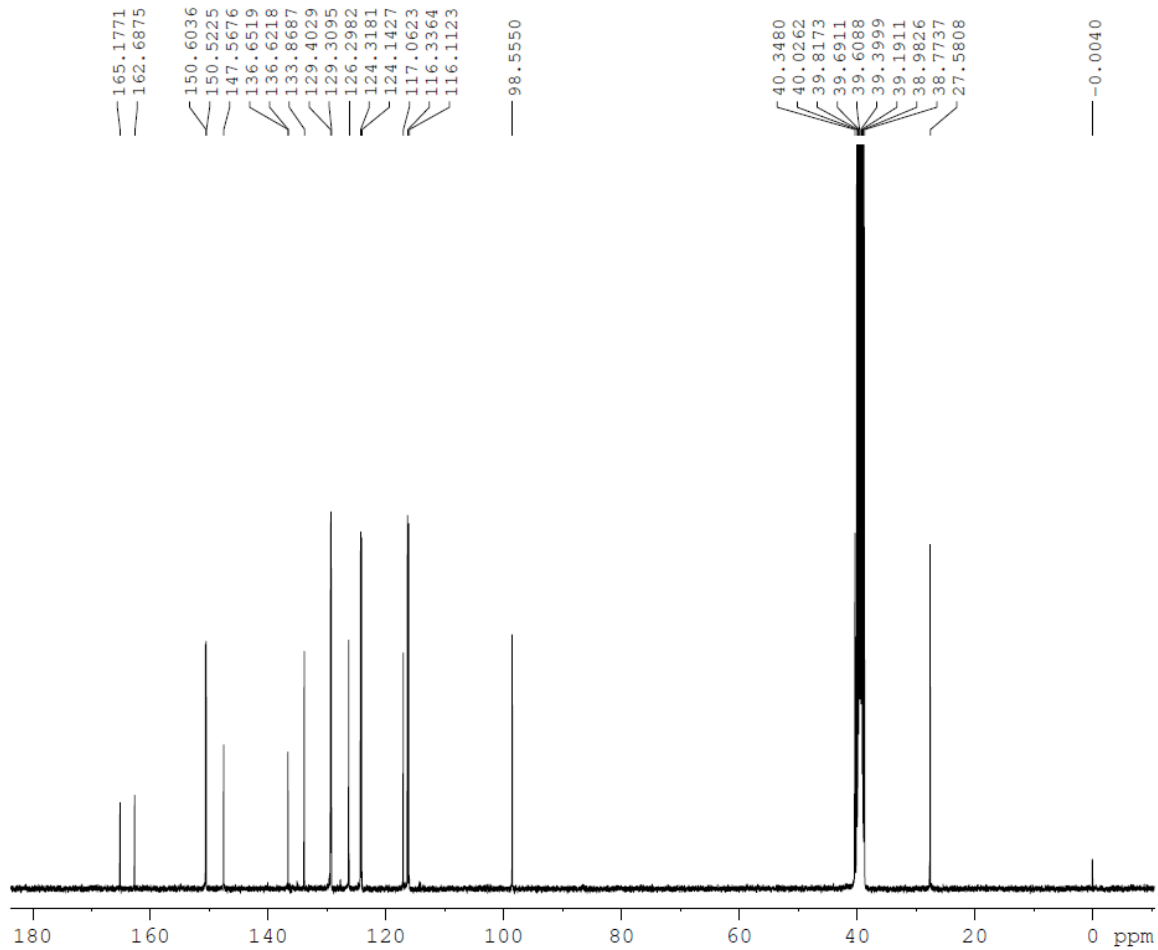
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150323
 Time 19.34
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 116.93
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 400.1524711 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1499997 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Espectro 206: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **93**.



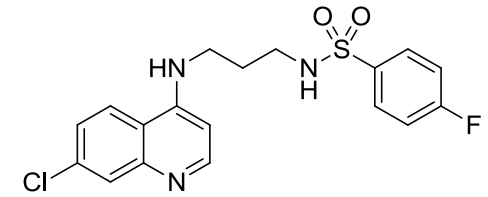
Current Data Parameters
 NAME s1103150373
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150323
 Time 22.21
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zgpg30
 TD 65356
 SOLVENT DMSO
 NS 4096
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.367808 Hz
 AQ 1.3594048 sec
 RG 59.25
 DW 20.800 usec
 DE 18.00 usec
 IE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 ID0 1

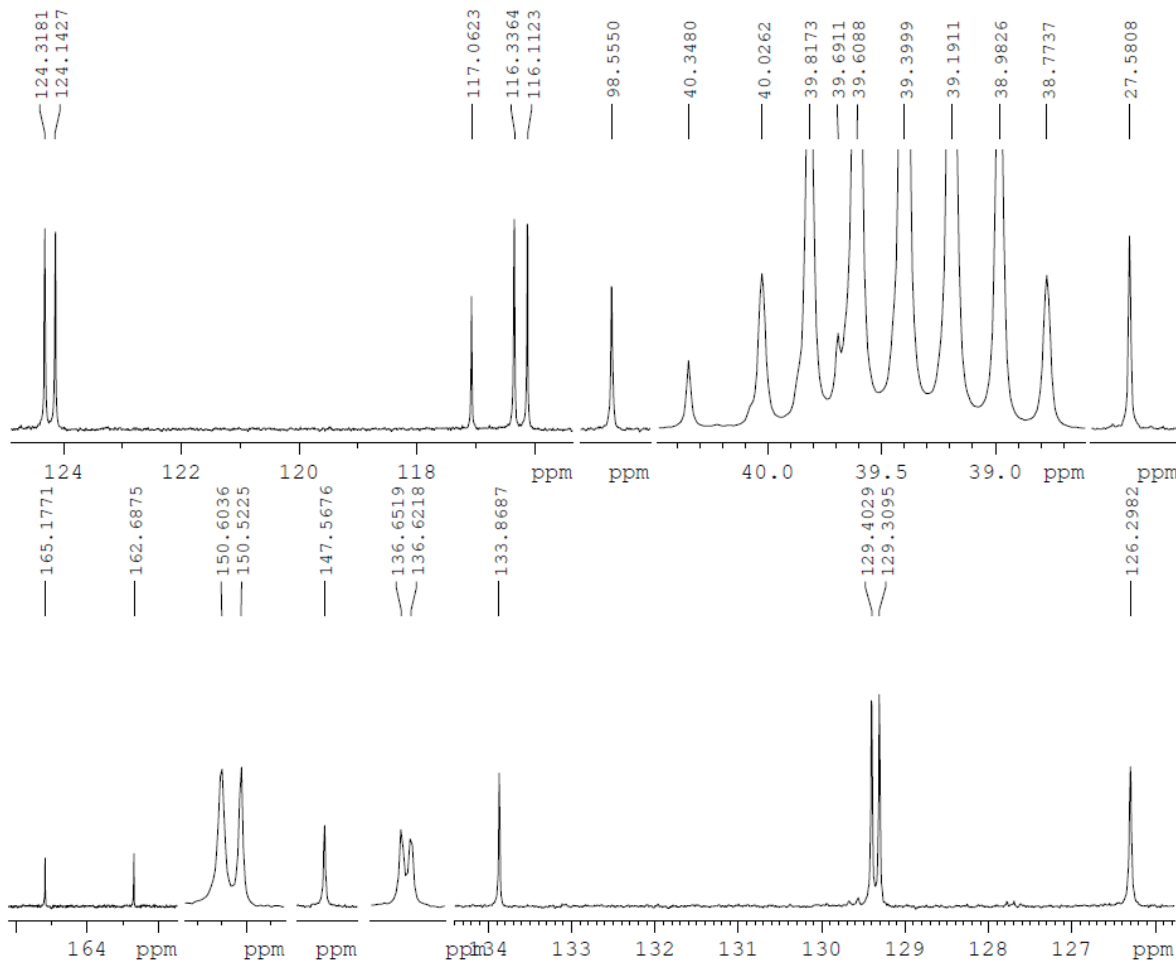
==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6278588 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 35.50000000 W

==== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.1516006 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 7.30000019 W
 PLW12 0.16425000 W
 PLW13 0.10512000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6178552 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



Espectro 207: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **93**.



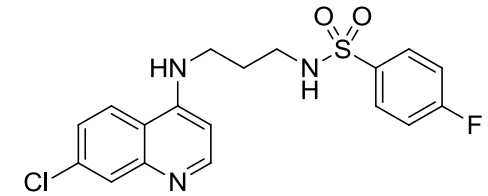
Current Data Parameters
 NAME si103150373
 EXPNO 11
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150323
 Time 22.21
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zgpg30
 TD 65356
 SOLVENT DMSO
 NS 4096
 DS 4
 SWH 24038.461 Hz
 FIDRES 0.367808 Hz
 AQ 1.3594048 sec
 RG 59.25
 DW 20.800 usec
 DE 18.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 D11 0.03000000 sec
 ID0 1

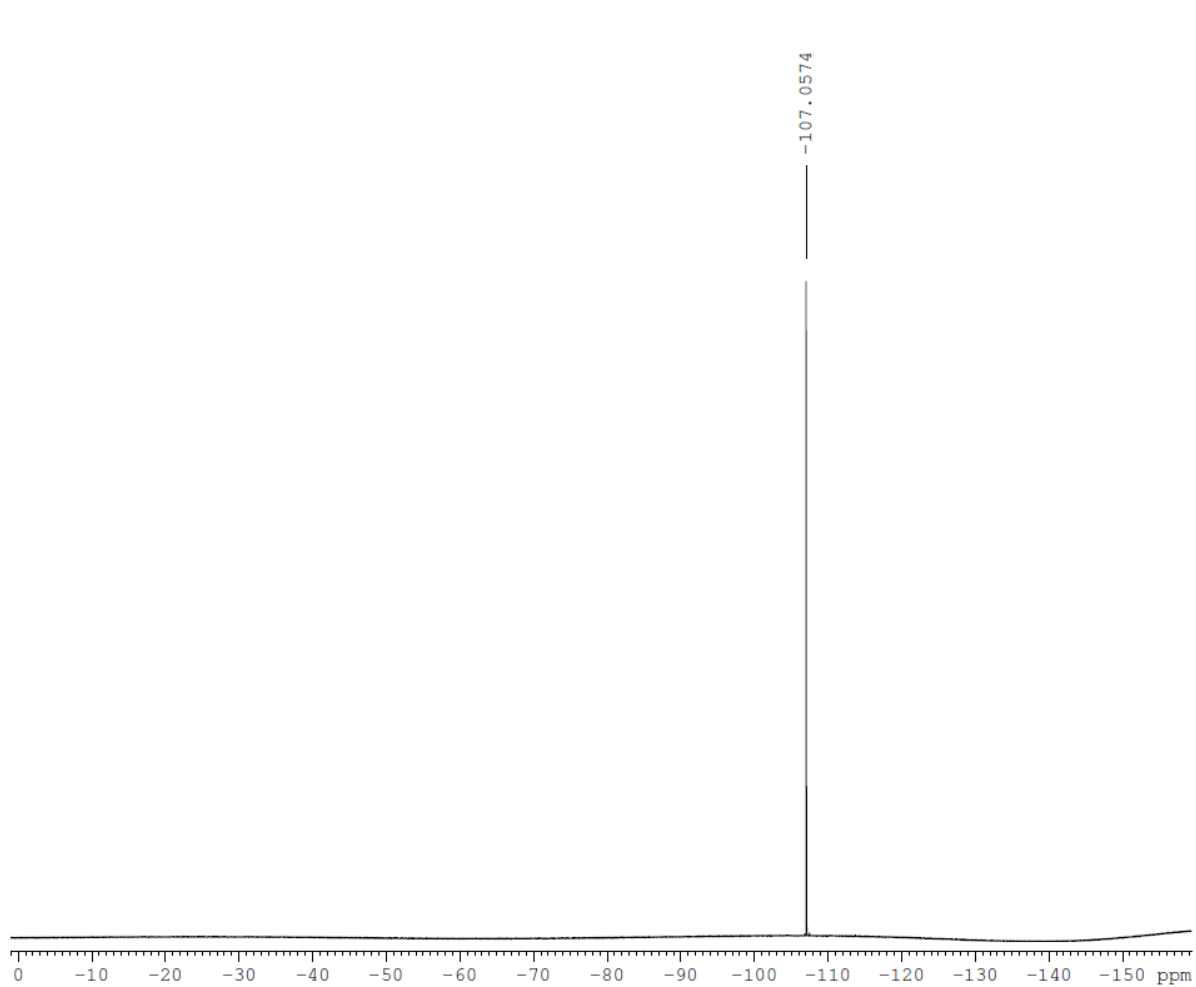
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6278588 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 PLW1 35.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.1516006 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 7.30000019 W
 PLW12 0.16425000 W
 PLW13 0.10512000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6178552 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0
 PC 1.40



Espectro 208: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **93**.



```

Current Data Parameters
NAME      si107130753
EXPNO     12
PROCNO    1

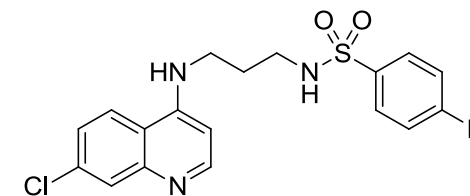
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130718
Time      8.24
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgfhiggn
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         64
DS         0
SWH        75187.969 Hz
FIDRES     1.147277 Hz
AQ         0.4358644 sec
RG         812.7
DW         6.650 use
DE         6.00 use
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
d12        0.00002000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       19F
P1         15.00 use
PL1        -4.00 dB
SFO1       376.4832865 MHz

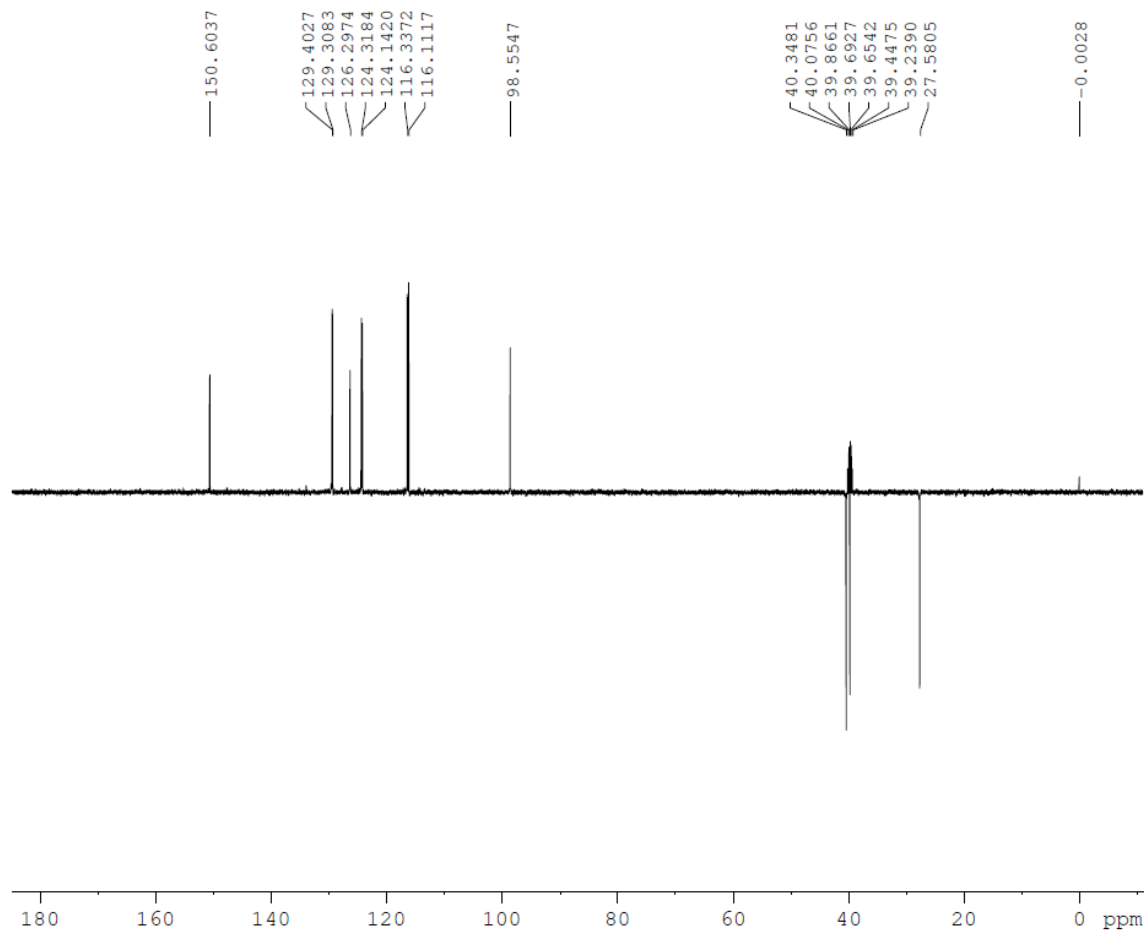
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2        1H
PCPD2       80.00 use
PL2         -3.00 dB
PL12        13.48 dB
SFO2        400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI          32768
SF          376.5171730 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          1.00 Hz
GB          0
PC          1.00

```



Espectro 209: Espectro de RMN ^{19}F (376 MHz; DMSO- d_6) do derivado **93**.



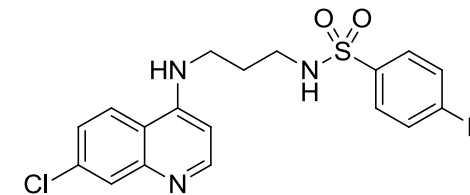
Current Data Parameters
 NAME sii03150373
 EXPNO 12
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150323
 Time 23.12
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CXPBBO BB
 PULPROG deptspl35
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 512
 DS 8
 SWH 22058.824 Hz
 FIDRES 0.336591 Hz
 AQ 1.4854827 sec
 RG 59.25
 DW 22.667 usec
 DE 18.00 usec
 TE 298.0 K
 CNST2 145.0000000
 D1 4.0000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

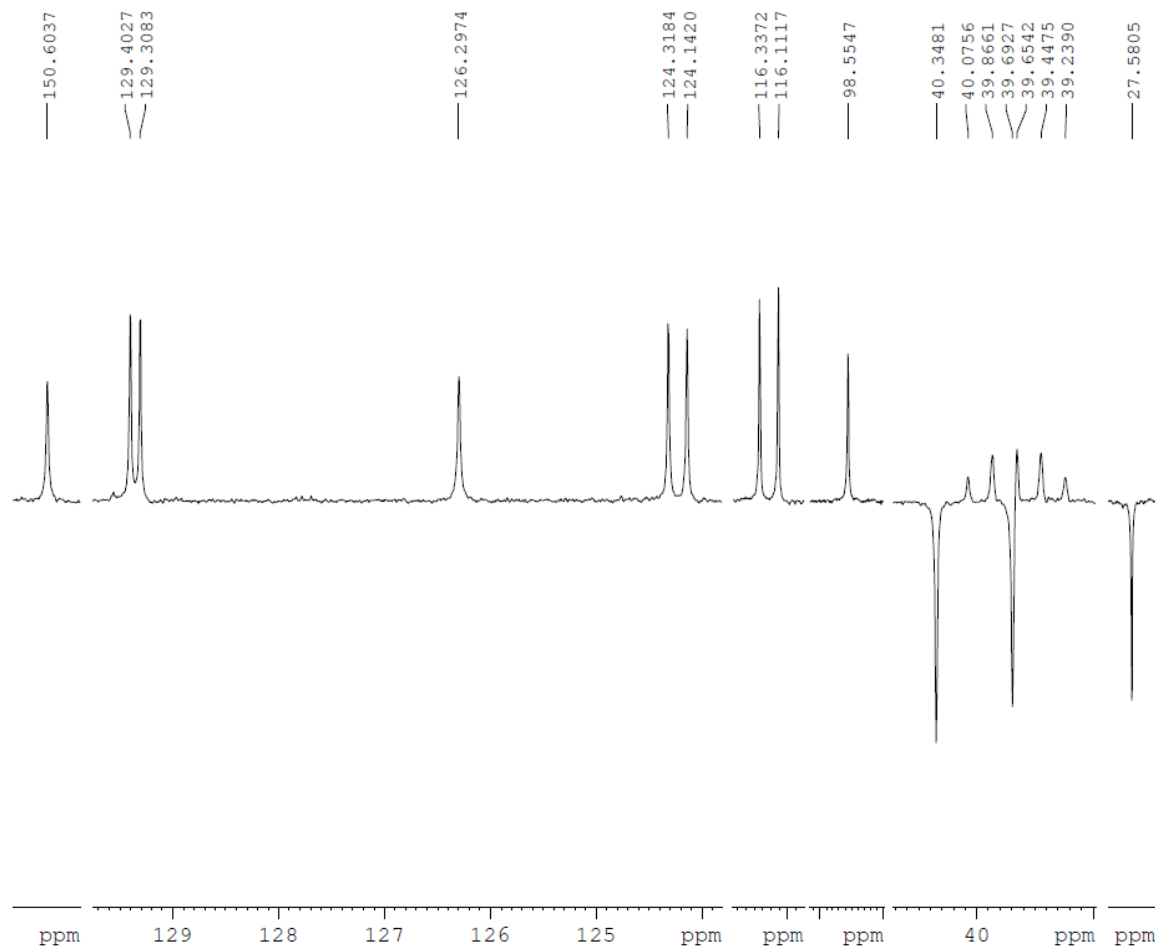
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6268531 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 35.50000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOAL5 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 5.42399979 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.1520008 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 12.00 usec
 P4 24.00 usec
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 7.30000019 W
 PLW12 0.16425000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6178552 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0



Espectro 210: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **93**.



```

Current Data Parameters
NAME      si103150373
EXPNO     12
PROCNO    1

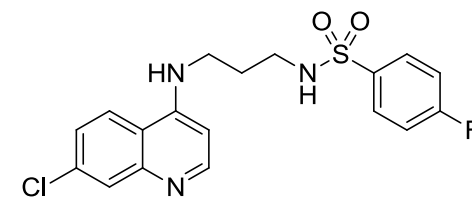
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150323
Time      23.12
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   depts135
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         512
DS         8
SWH        22058.824 Hz
FIDRES     0.336591 Hz
AQ         1.4854827 sec
RG         59.25
DW         22.667 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
CNST2     145.0000000
D1         4.0000000 sec
D2         0.00344828 sec
D12        0.00002000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6268531 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
P13        2000.00 usec
PLW0       0 W
PLW1       35.50000000 W
SPNAM[5]   Crp60comp.4
SFOAL5     0.500
SPOFFS5    0 Hz
SPW5       5.42399979 W

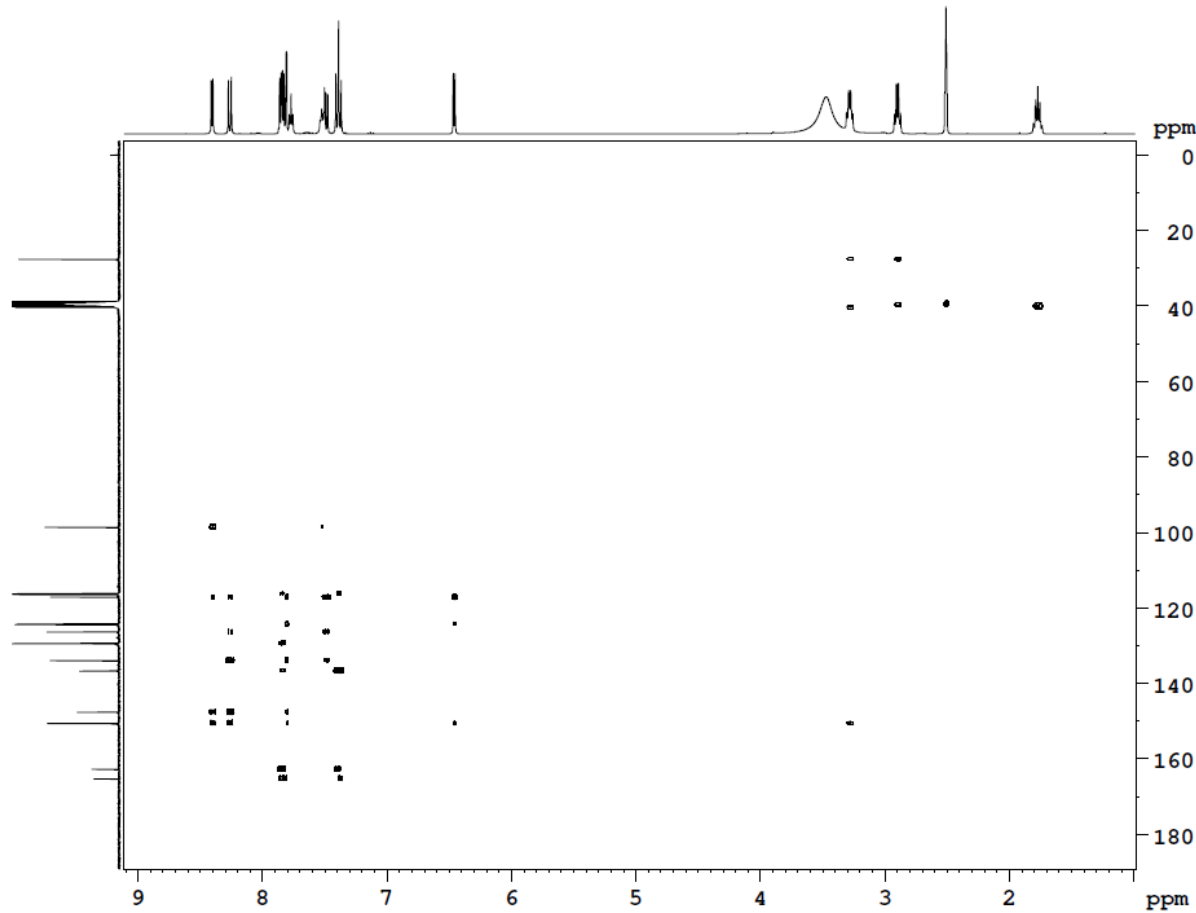
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1520008 MHz
NUC2       1H
CPDPRG[2]  waltz16
P3         12.00 usec
P4         24.00 usec
PCPD2     80.00 usec
PLW2       7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178552 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0

```



Espectro 211: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **93**.



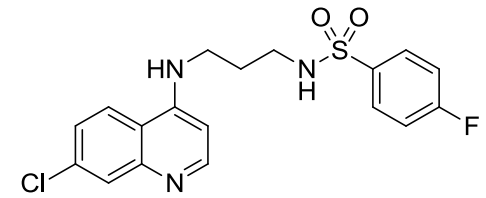
Current Data Parameters
NAME si103150373
EXPNO 14
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150324
Time 1.13
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 16
SWH 3267.974 Hz
FIDRES 0.797845 Hz
AQ 0.626680 sec
RG 206.8
DW 153.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.000000
CNST7 170.000000
CNST13 8.000000
CNST30 0.5981154
D0 0.0000300 sec
D1 1.63955200 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

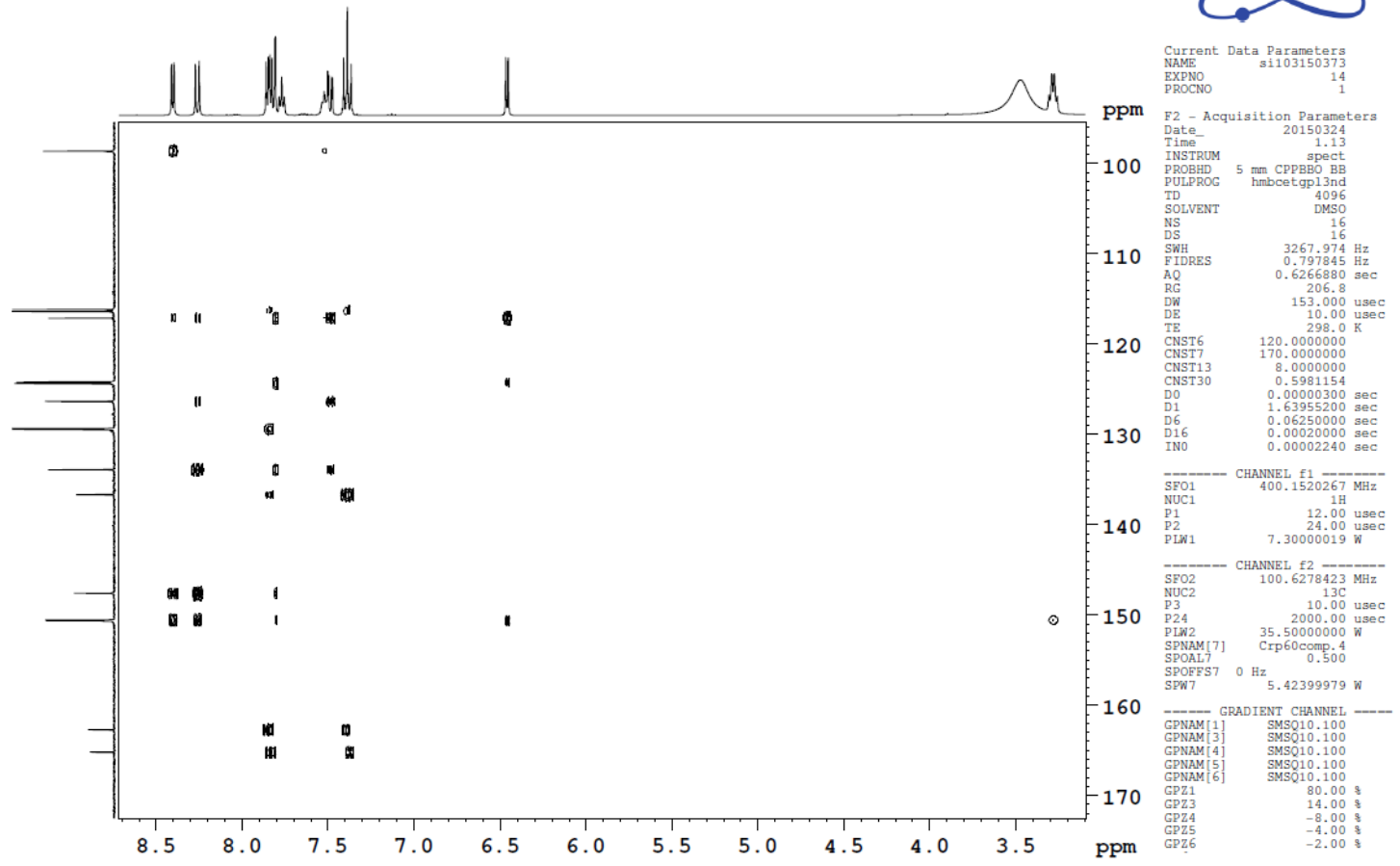
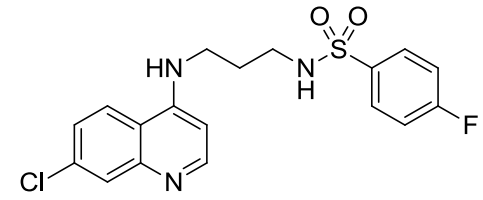
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1520267 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P24 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

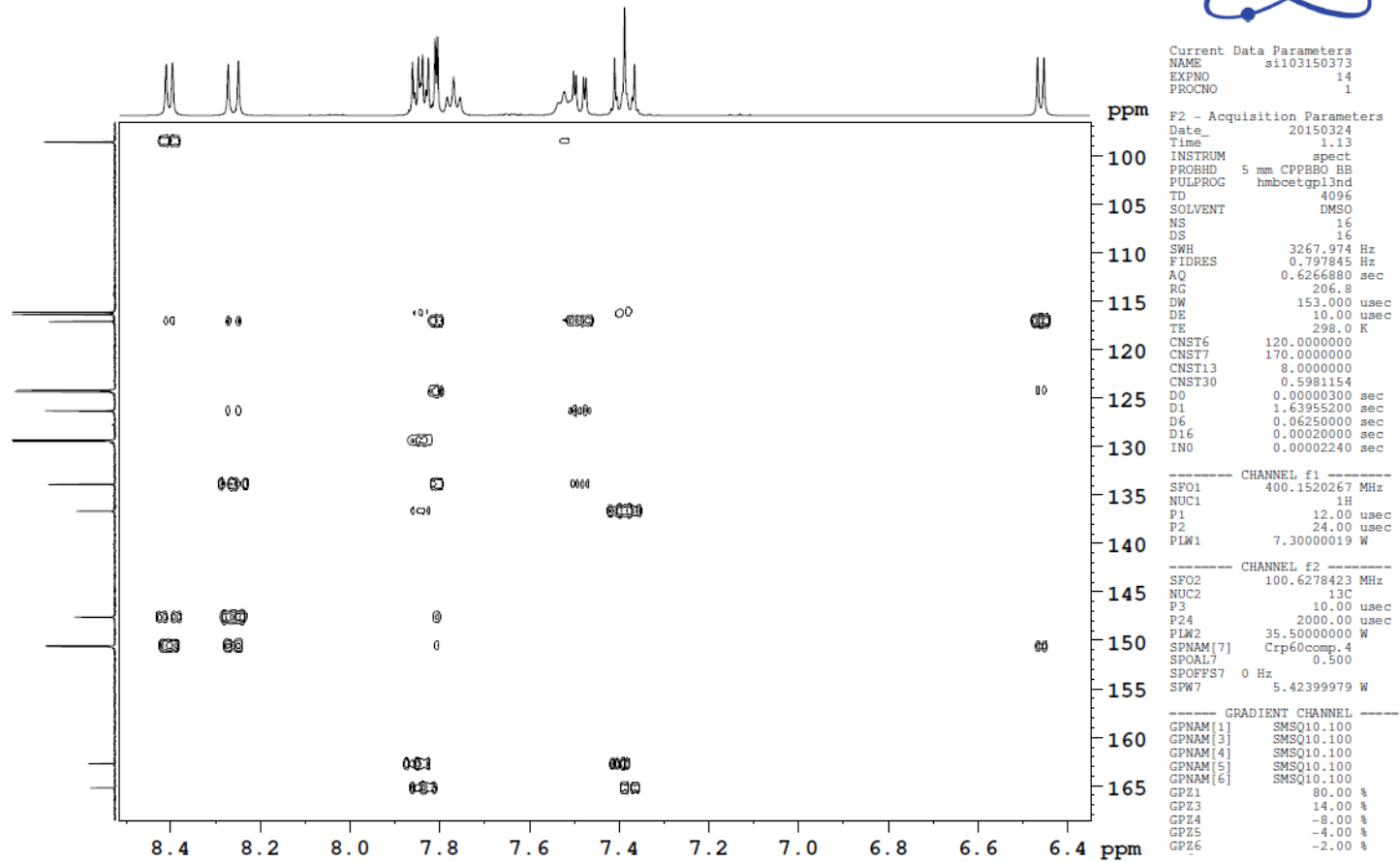
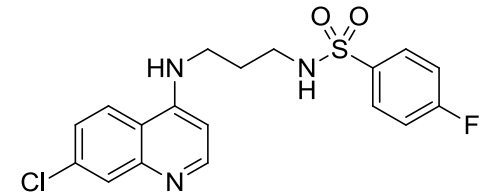
----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %



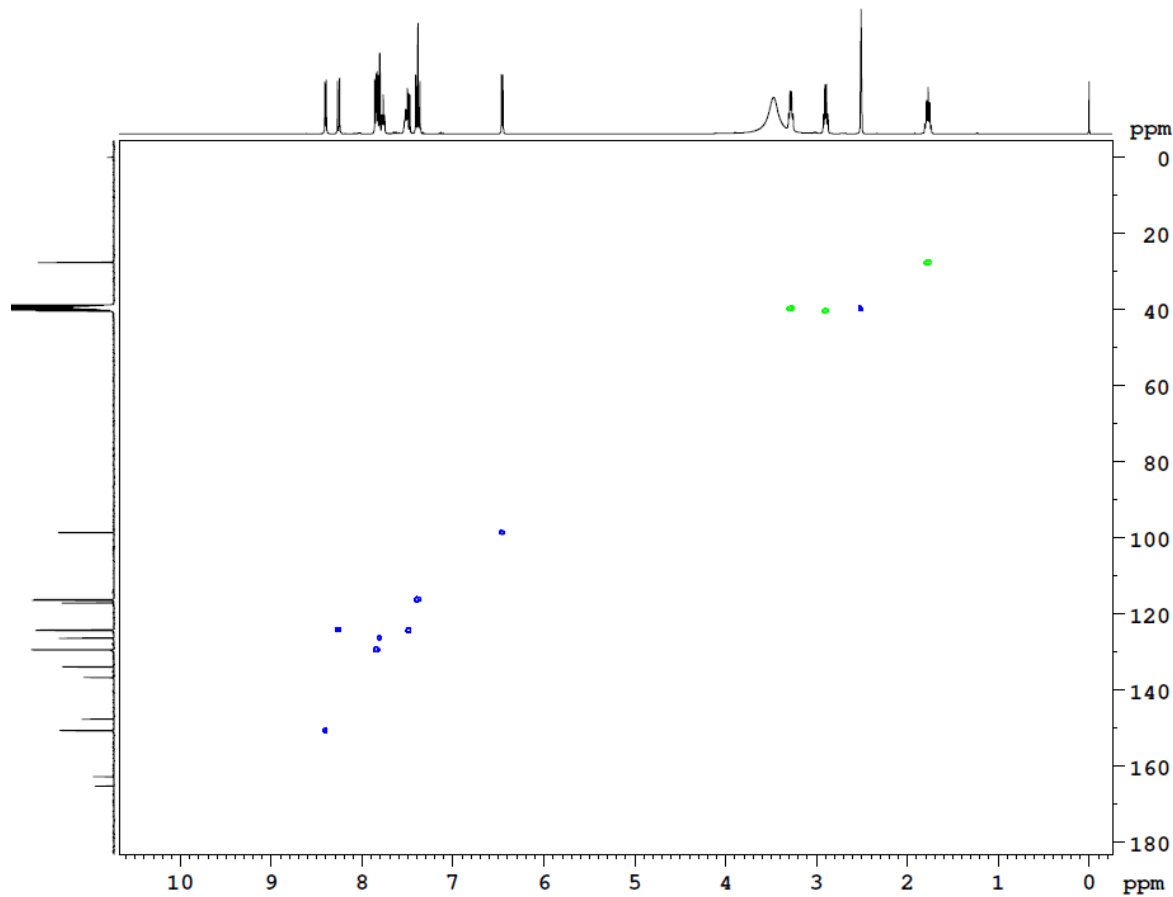
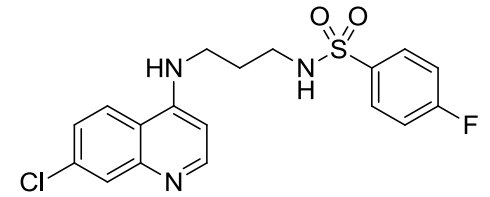
Espectro 212: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **93**.



Espectro 2013: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **93**.



Espectro 214: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **93**.



Current Data Parameters
NAME sil103150373
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150323
Time 23.15
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CFPBBO BB
PULPROG hsqcedetgpsisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
INO 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 215: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **93**.

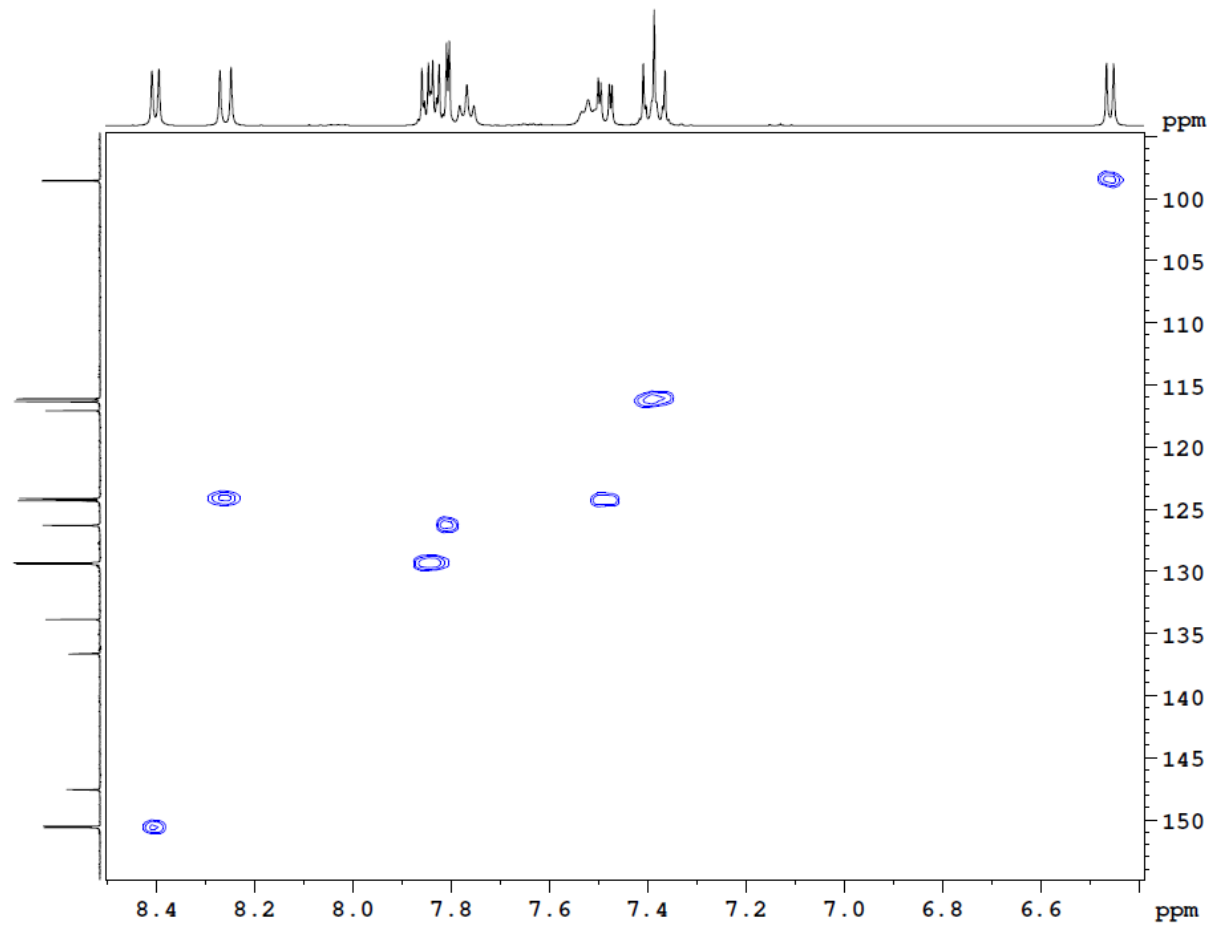
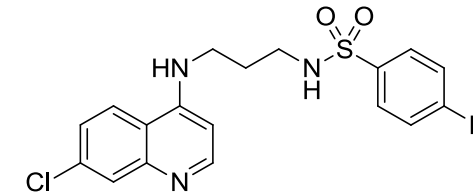


Current Data Parameters
NAME si103150373
EXPNO 13
PROCNO 1

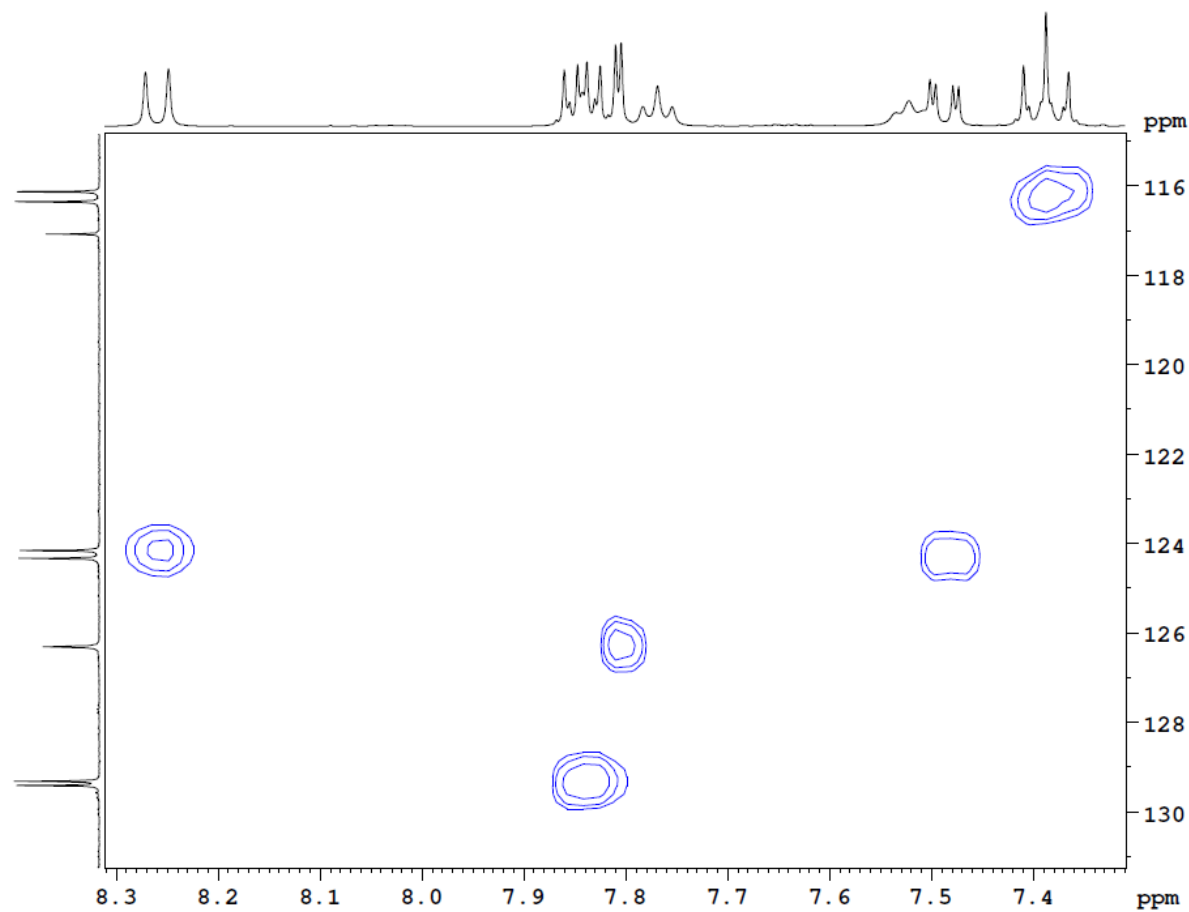
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150323
Time 23.15
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcedetgpsiisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.1330008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
DO 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60, 0.5, 20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60ccomp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W



Espectro 216: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **93**.

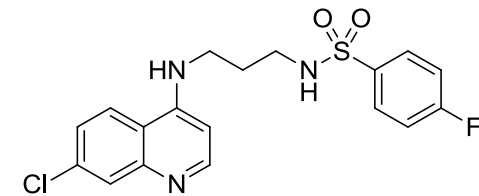


Current Data Parameters
 NAME si103150373
 EXPNO 13
 PROCNO 1

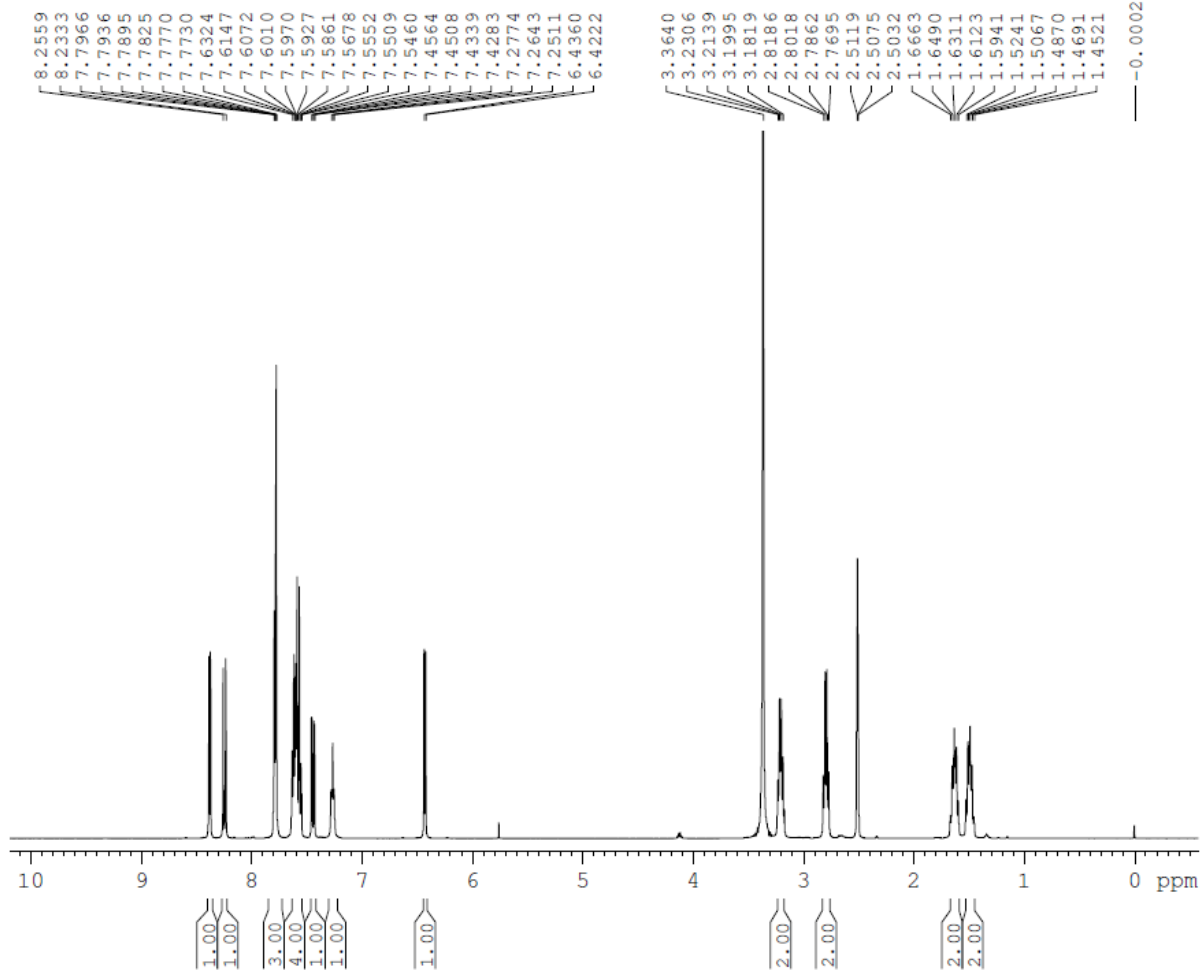
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150323
 Time 23.15
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG hsqcetdgp2sp2.2
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 32
 SWH 6410.256 Hz
 FIDRES 3.130008 Hz
 AQ 0.1597440 sec
 RG 206.8
 DW 78.000 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 CNST2 145.000000
 CNST17 -0.500000
 D0 0.00000300 sec
 D1 1.50000000 sec
 D4 0.00172414 sec
 D11 0.03000000 sec
 D16 0.00020000 sec
 D21 0.00360000 sec
 D24 0.00089000 sec
 INO 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 400.1518807 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 P2 24.00 usec
 P28 0 usec
 PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
 SFO2 100.6268531 MHz
 NUC2 13C
 CPDPRG[2] garp
 P3 10.00 usec
 P14 500.00 usec
 P24 2000.00 usec
 PCPD2 65.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW2 35.50000000 W
 PLW12 0.84024000 W
 SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
 SPOAL3 0.500
 SPOFFS3 0 Hz
 SPW3 5.42399979 W
 SPNAM[7] Crp60comp.4
 SPOAL7 0.500
 SPOFFS7 0 Hz
 SPW7 5.42399979 W



Espectro 217: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **93**.

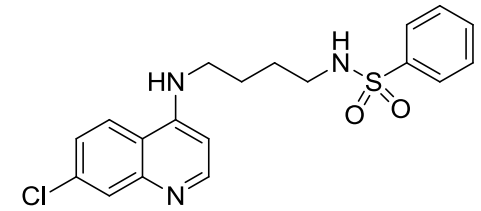


Current Data Parameters
 NAME sil06150580
 EXPNO 10
 PROCNO 1

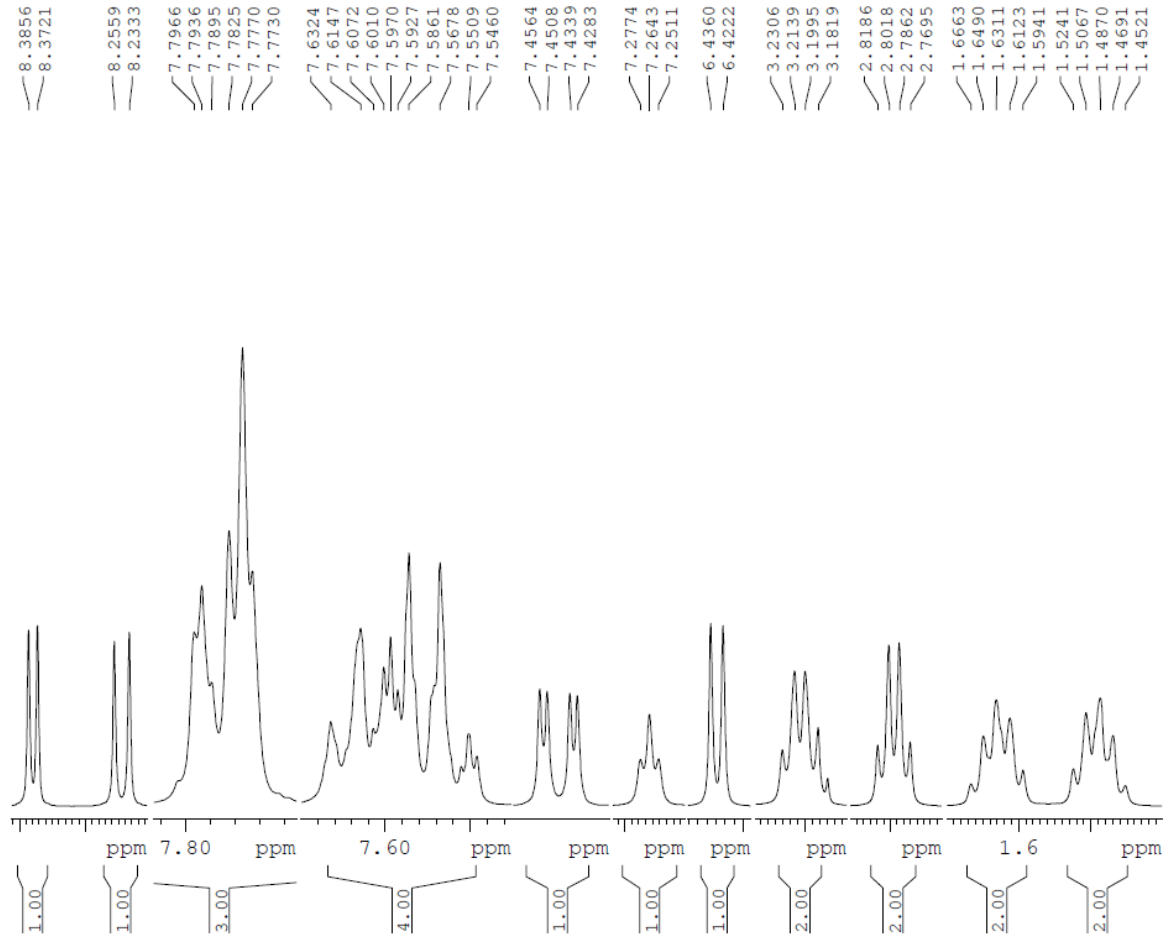
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150610
 Time 7.43
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 102.91
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 400.1520008 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1500002 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Espectro 218: Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado **94**.



```

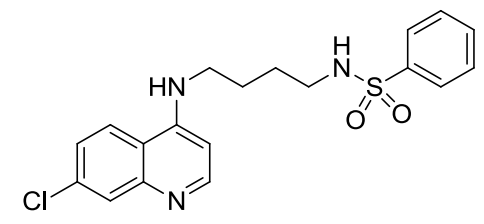
Current Data Parameters
NAME      si106150580
EXPNO     10
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150610
Time      7.43
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zg30
ID        65536
SOLVENT   DMSO
NS        32
DS        2
SWH       8012.820 Hz
FIDRES    0.122266 Hz
AQ        4.0894465 sec
RC        102.91
DW        62.400 usec
DE        10.00 usec
TE        298.0 K
D1        1.00000000 sec
TD        1

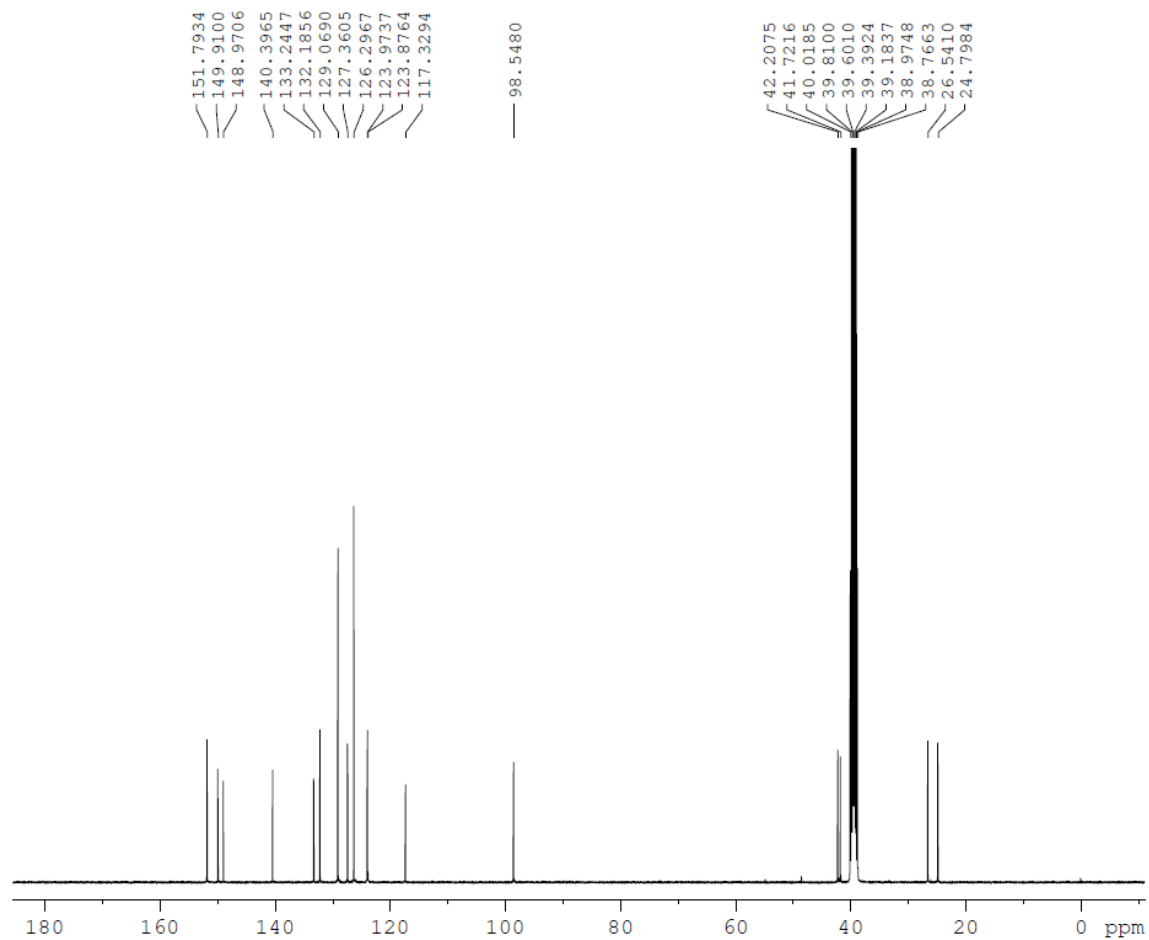
===== CHANNEL f1 =====
SF01      400.1520008 MHz
NUC1      1H
P1        12.00 usec
PLW1      7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI        65536
SF        400.1500002 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        0.30 Hz
GB        0
PC        1.00

```



Espectro 219: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **94**.



```

Current Data Parameters
NAME      si106150580
EXPNO     11
PROCNO    1

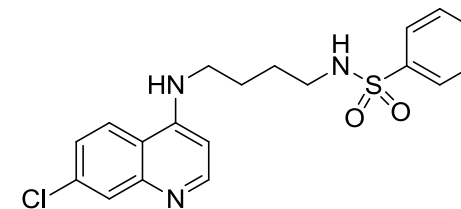
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150609
Time      15.52
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zgpg30
ID        65356
SOLVENT   DMSO
NS        8192
DS        4
SWH       24038.461 Hz
FIDRES    0.367808 Hz
AQ        1.3594048 sec
RG        66.74
DW        20.800 usec
DE        18.00 usec
TE        298.0 K
D1        1.00000000 sec
D11       0.03000000 sec
TD0       1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6278593 MHz
NUC1      13C
P1        10.00 usec
PLW1      35.50000000 W

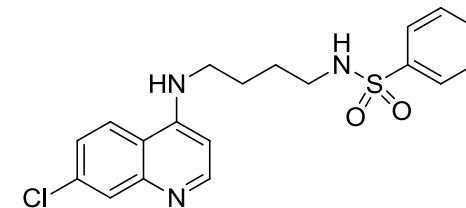
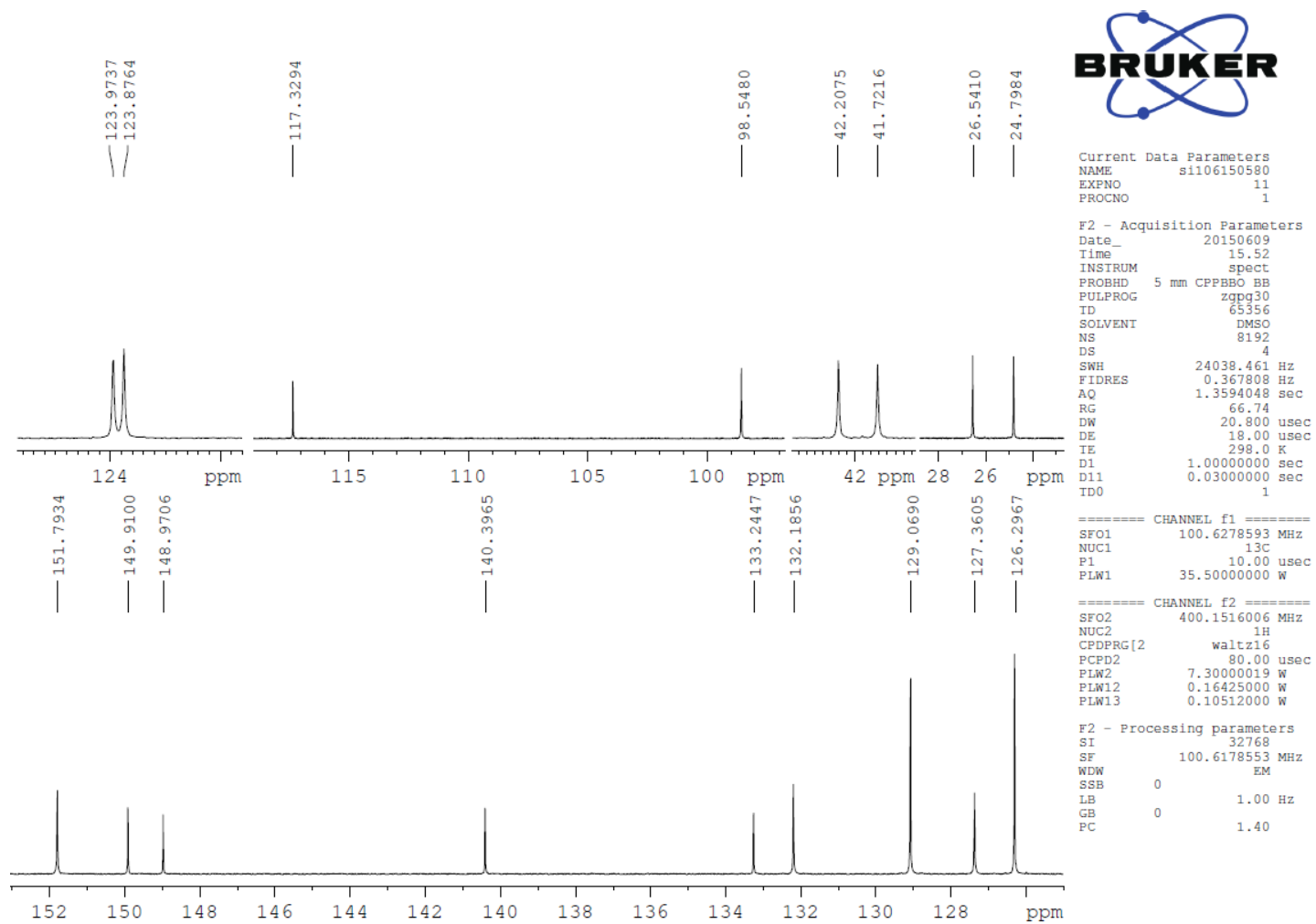
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1516006 MHz
NUC2      1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2     80.00 usec
PLW2      7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W
PLW13     0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        100.6178553 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0
PC        1.40

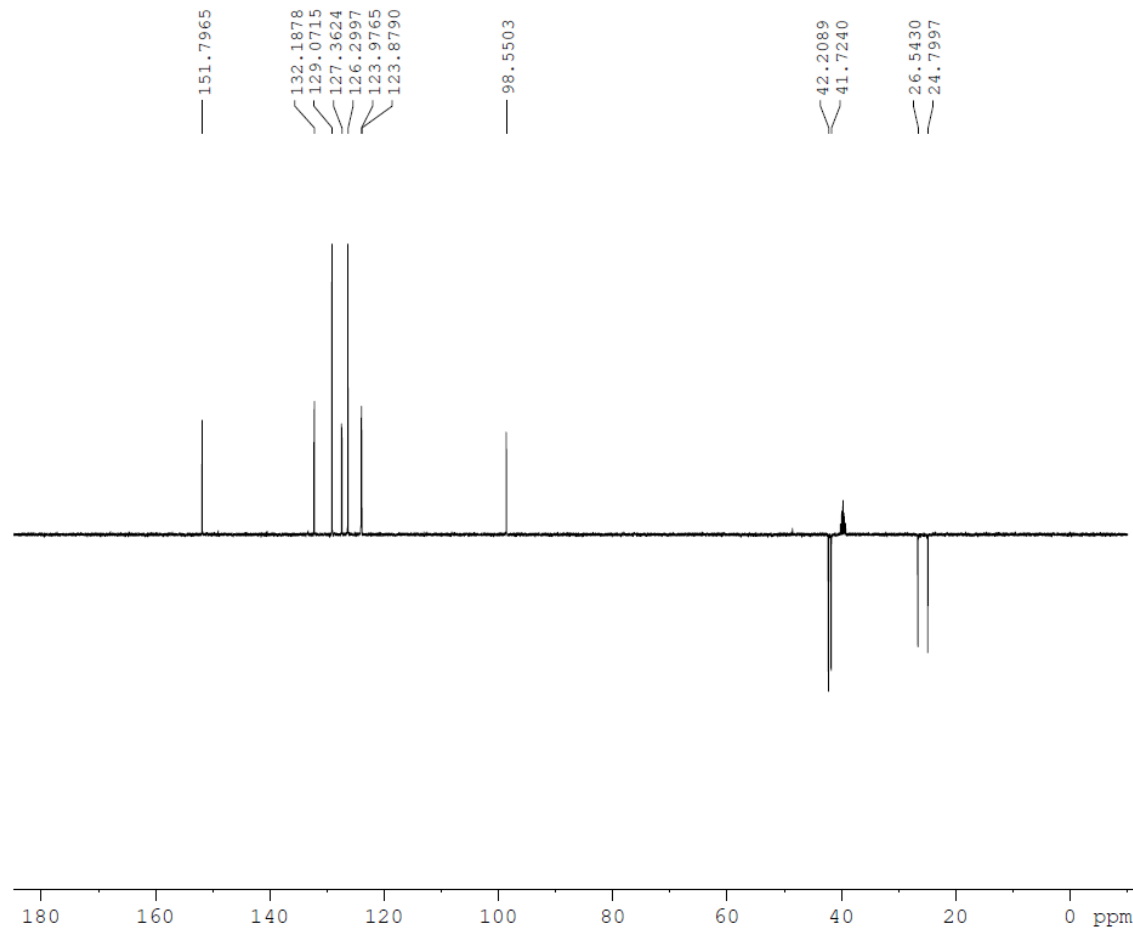
```



Espectro 220: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **94**.



Espectro 221: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **94**.



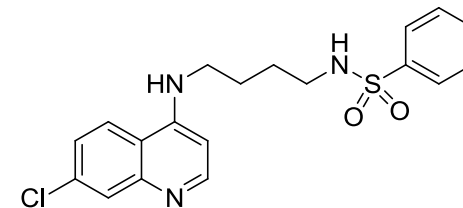
Current Data Parameters
 NAME s1106150580
 EXPNO 12
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150609
 Time 22.09
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG deptsp135
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 512
 DS 8
 SWH 22058.824 Hz
 FIDRES 0.336591 Hz
 AQ 1.4854827 sec
 RG 66.74
 DW 22.667 usec
 DE 18.00 usec
 TE 298.0 K
 CNST2 145.0000000
 D1 4.00000000 sec
 D2 0.00344828 sec
 D12 0.00002000 sec
 TD0 1

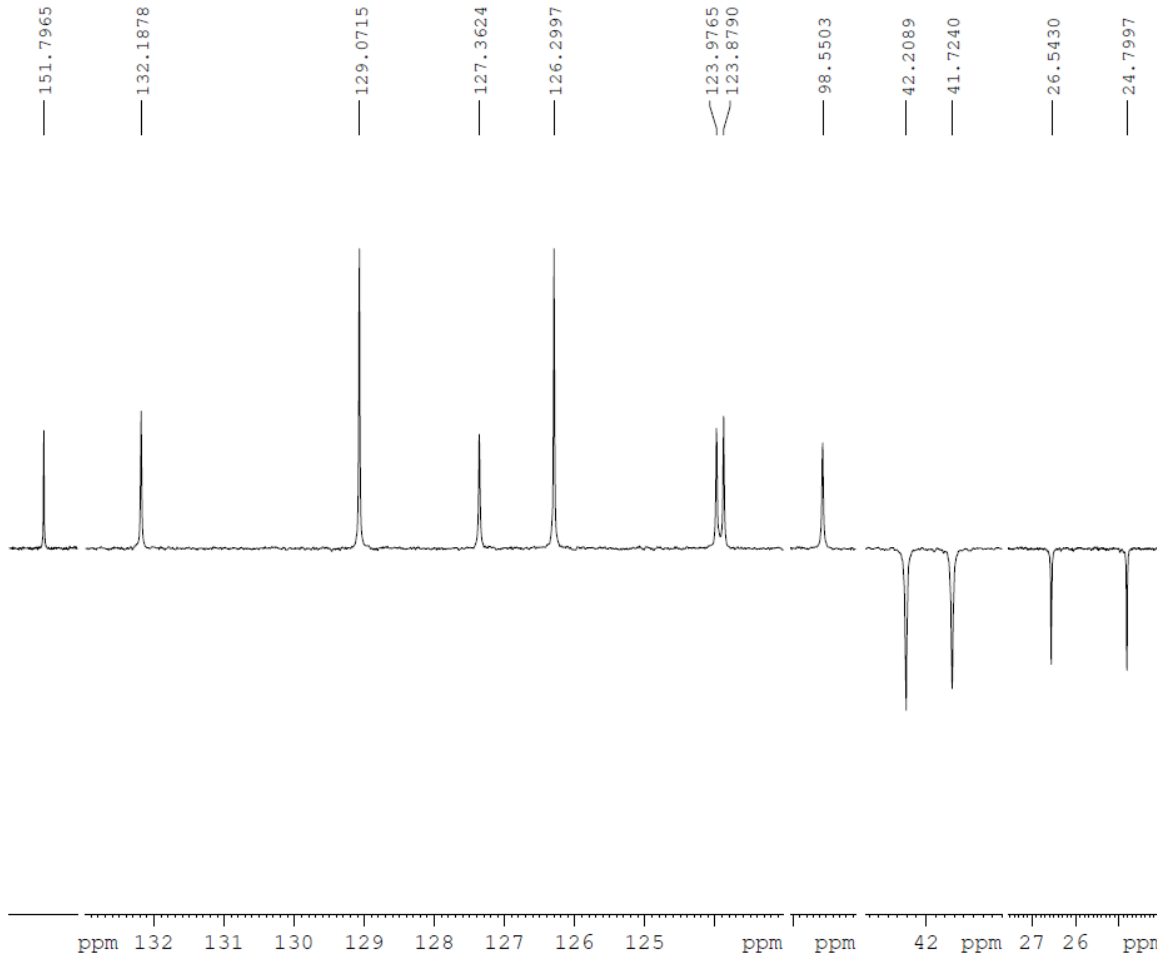
===== CHANNEL f1 =====
 SFO1 100.6278593 MHz
 NUC1 13C
 P1 10.00 usec
 P13 2000.00 usec
 PLW0 0 W
 PLW1 35.50000000 W
 SPNAM[5] Crp60comp.4
 SPOALS 0.500
 SPOFFS5 0 Hz
 SPW5 5.42399979 W

===== CHANNEL f2 =====
 SFO2 400.1520008 MHz
 NUC2 1H
 CPDPRG[2] waltz16
 P3 12.00 usec
 P4 24.00 usec
 PCPD2 80.00 usec
 PLW2 7.30000019 W
 PLW12 0.16425000 W

F2 - Processing parameters
 SI 32768
 SF 100.6178551 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 1.00 Hz
 GB 0



Espectro 222: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **94**.



```

Current Data Parameters
NAME          s1106150580
EXPNO         12
PROCNO        1

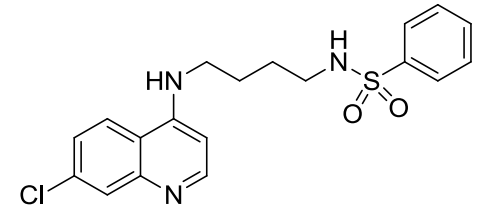
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20150609
Time          22.09
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPPBBO BB
PULPROG       deptsp135
ID            65536
SOLVENT       DMSO
NS            512
DS            8
SWH           22058.824 Hz
FIDRES        0.336591 Hz
AQ            1.4854827 sec
RG            66.74
DW            22.667 usec
DE            18.00 usec
TE            298.0 K
CNST1         145.0000000
D1            4.00000000 sec
D2            0.00344828 sec
D12           0.00002000 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1          100.6278593 MHz
NUC1          13C
F1            10.00 usec
P13           2000.00 usec
PLW0          0 W
PLW1          35.50000000 W
SPNAM[5]      Crp60ccomp.4
SFOAL5        0.500
SPOFFS5       0 Hz
SPW5          5.42399979 W

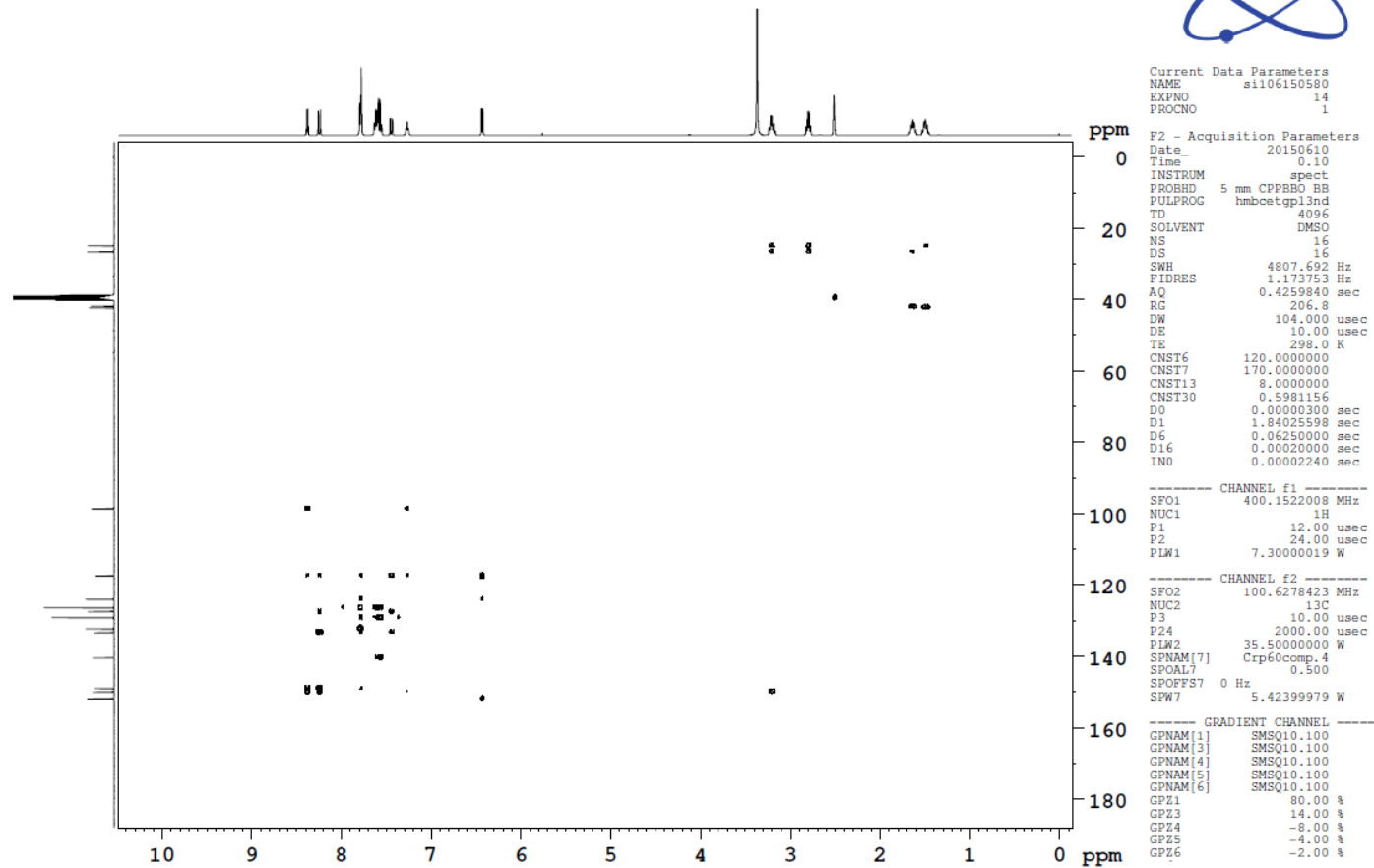
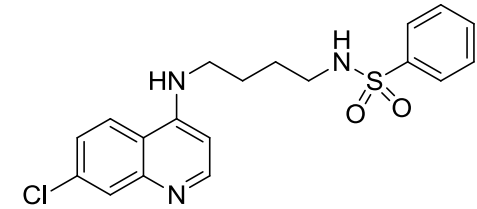
===== CHANNEL f2 =====
SFO2          400.1520008 MHz
NUC2          1H
CPDPRG[2]     waltz16
P3            12.00 usec
P4            24.00 usec
PCPD2         80.00 usec
PLW2          7.30000019 W
PLW12         0.16425000 W

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            100.6178551 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0

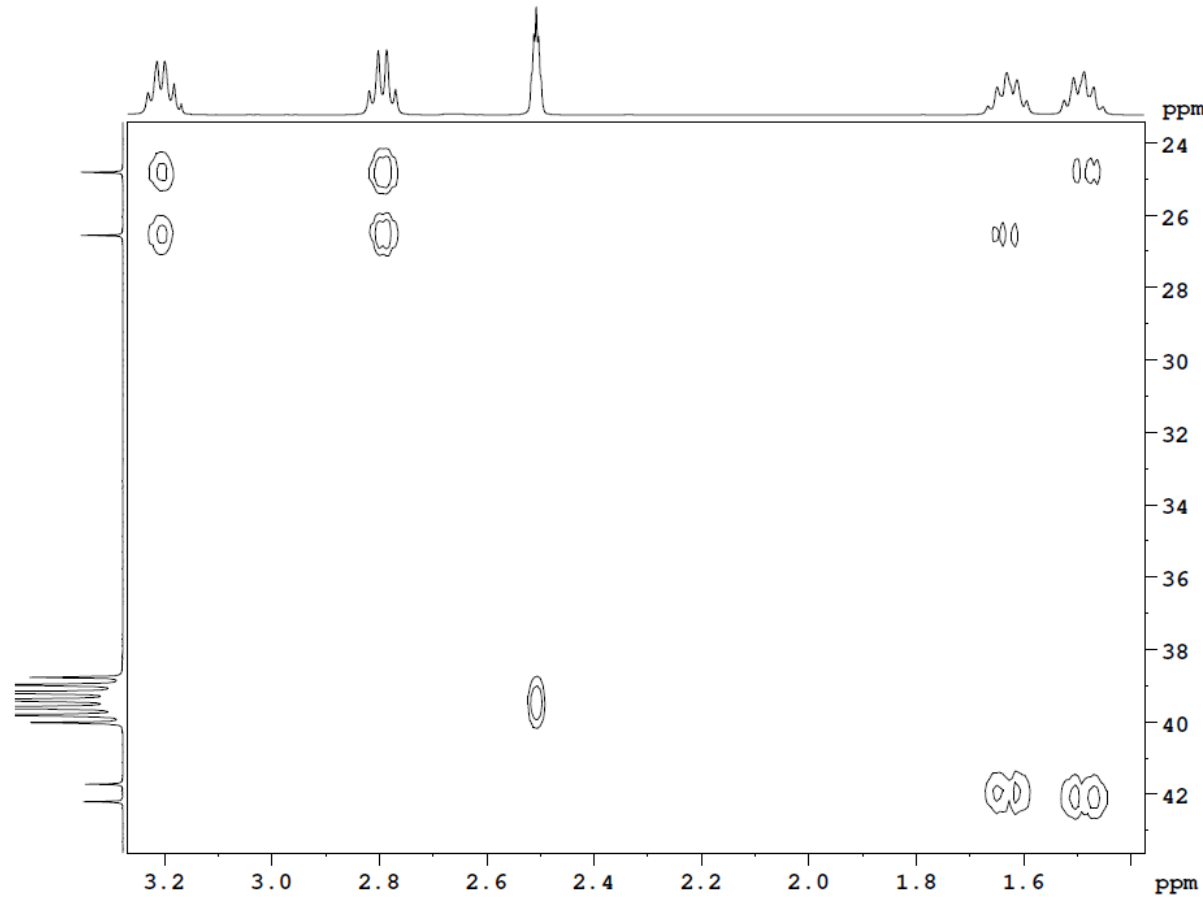
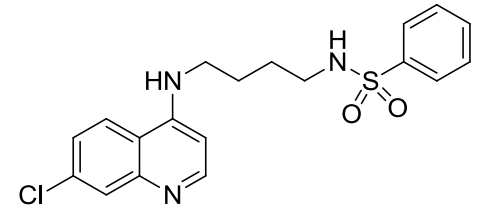
```



Espectro 223: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **94**.



Espectro 224: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **94**.



Current Data Parameters
NAME si106150580
EXPNO 14
PROCNO 1

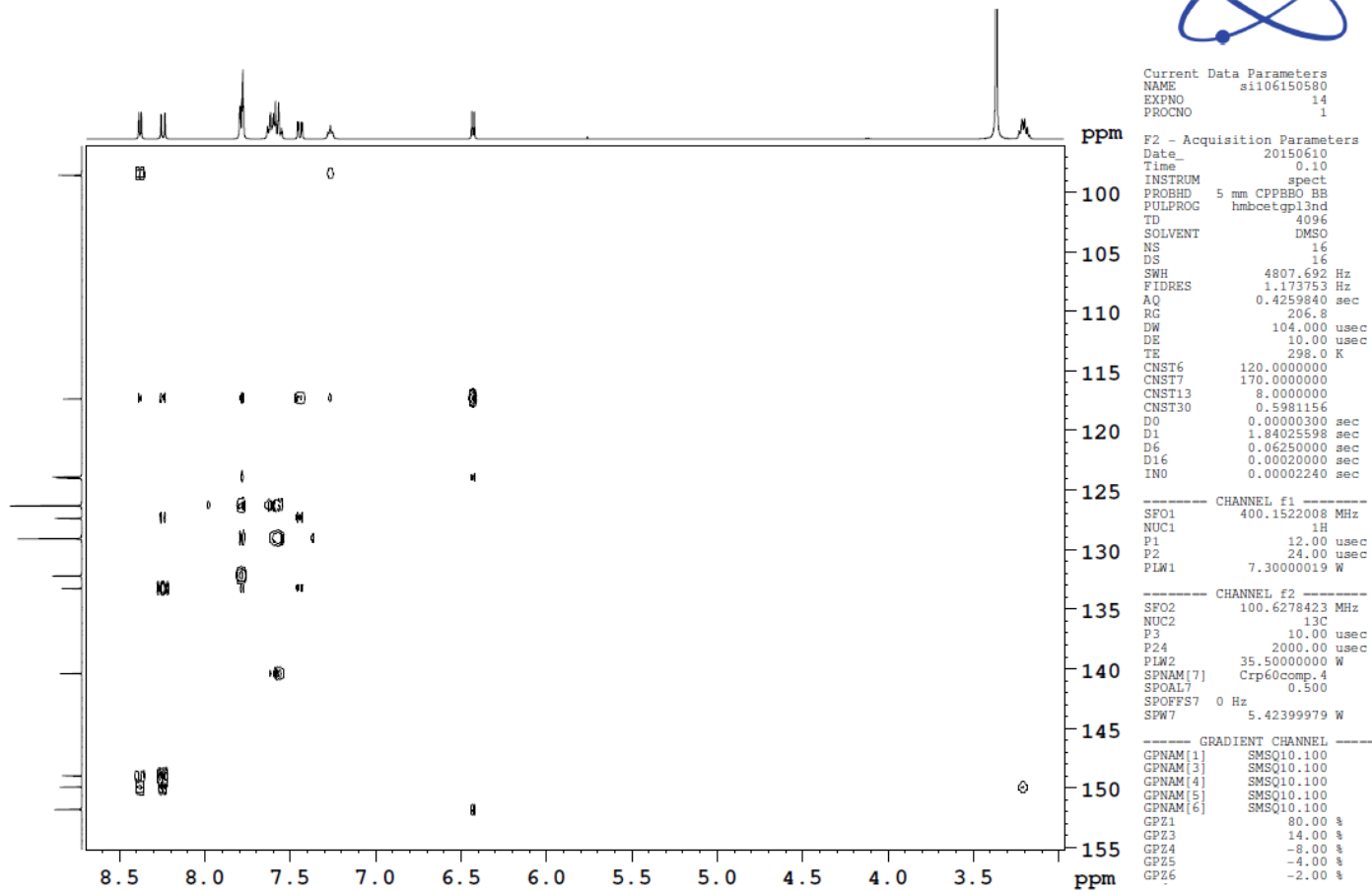
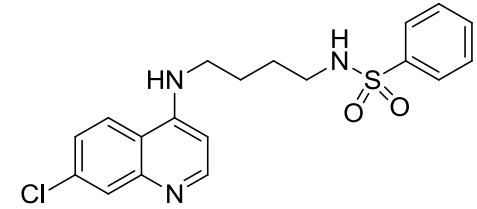
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150610
Time_ 0.10
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 16
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 1.173753 Hz
AQ 0.4259840 sec
RG 206.8
DW 104.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.0000000
CNST7 170.0000000
CNST13 8.0000000
CNST30 0.5981156
D0 0.00000300 sec
D1 1.84025598 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1522008 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

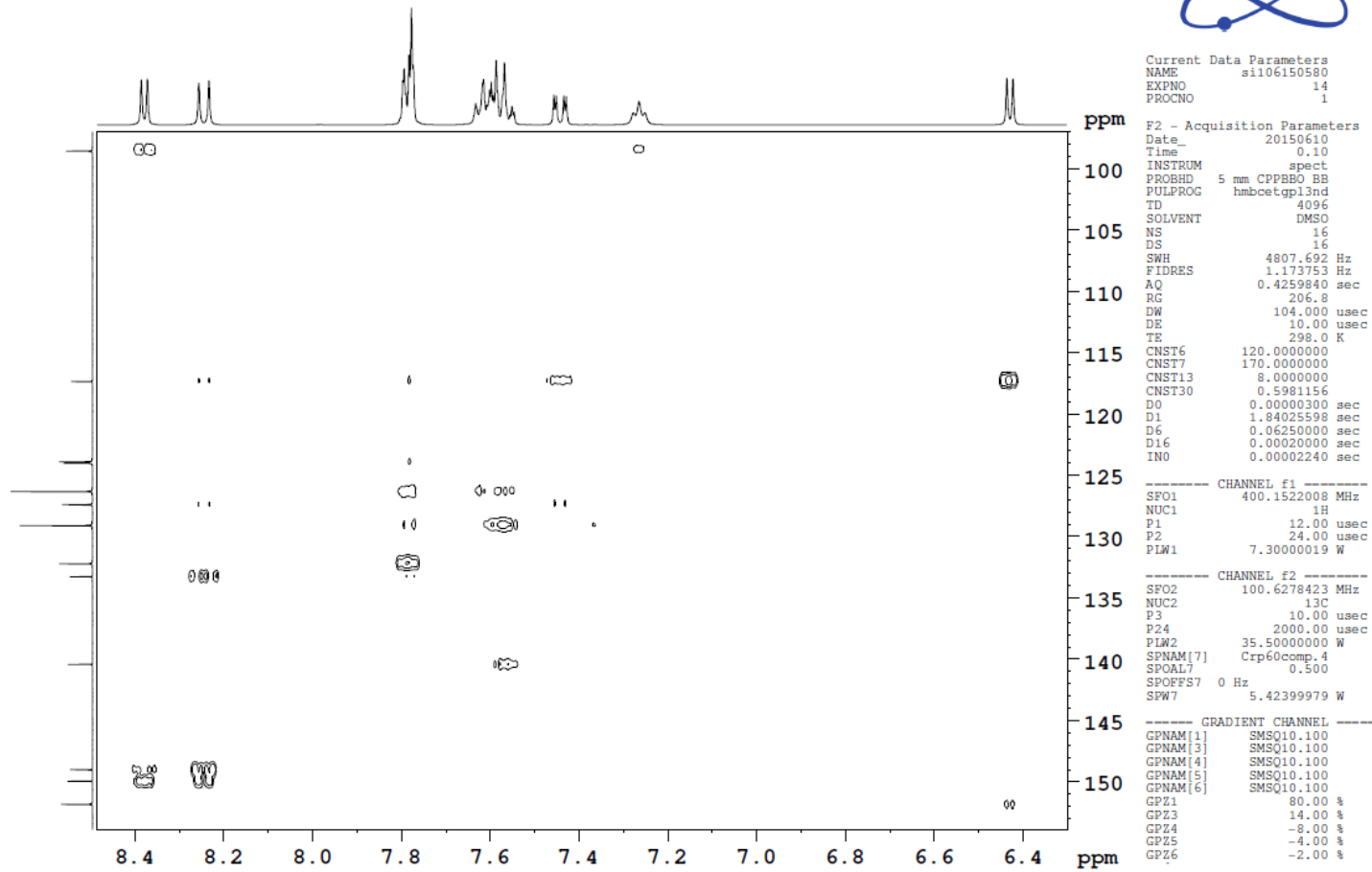
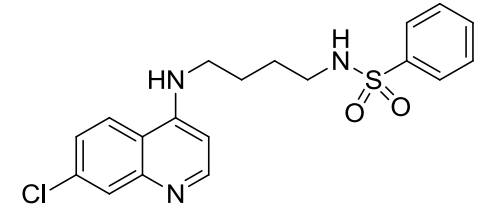
----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P24 2000.00 usec
P24 35.50000000 W
SFOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %

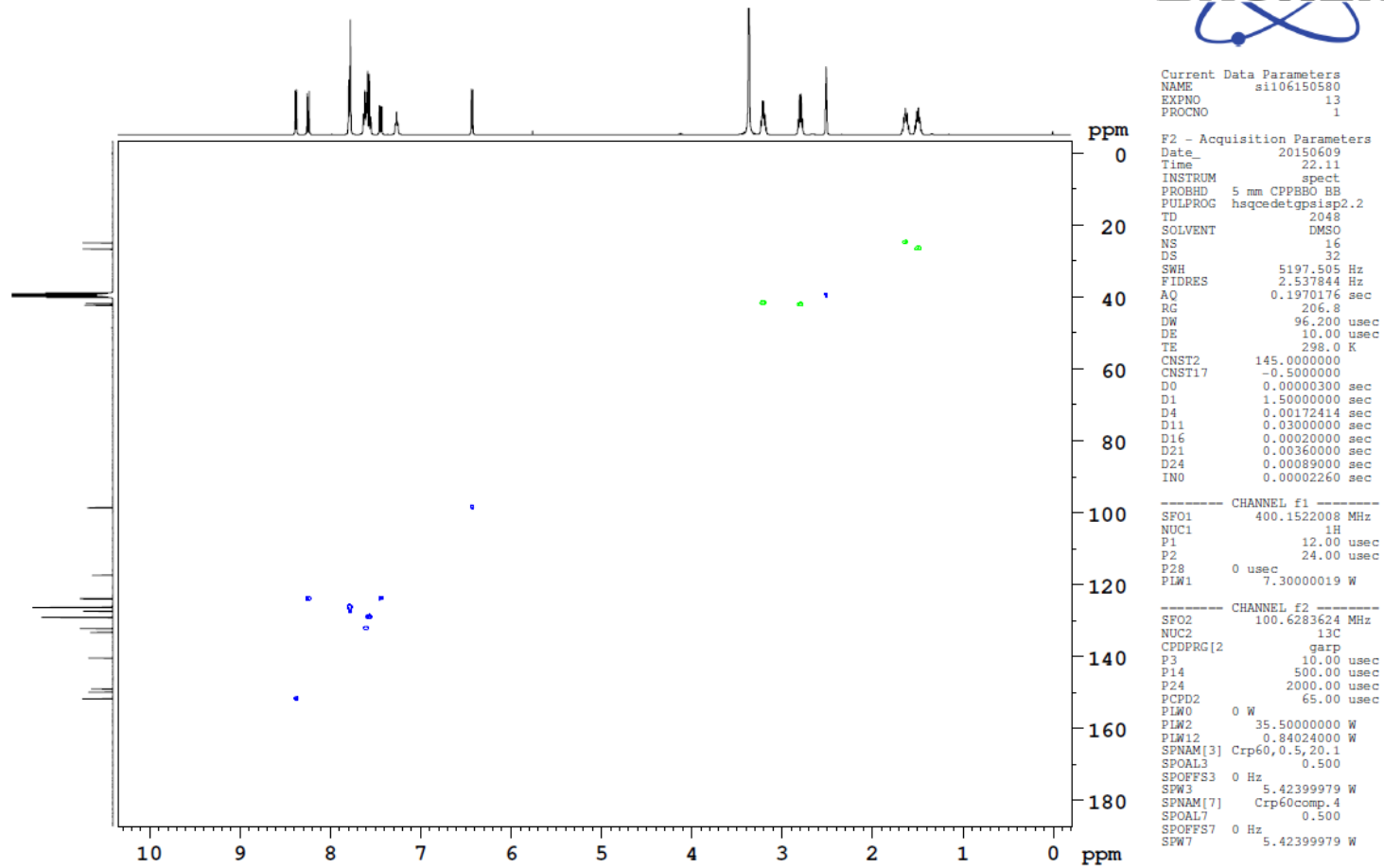
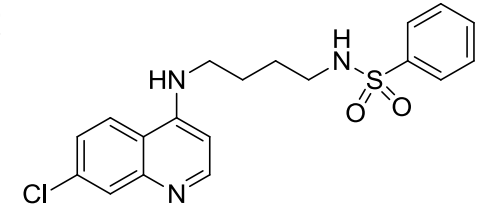
Espectro 225: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **94**.



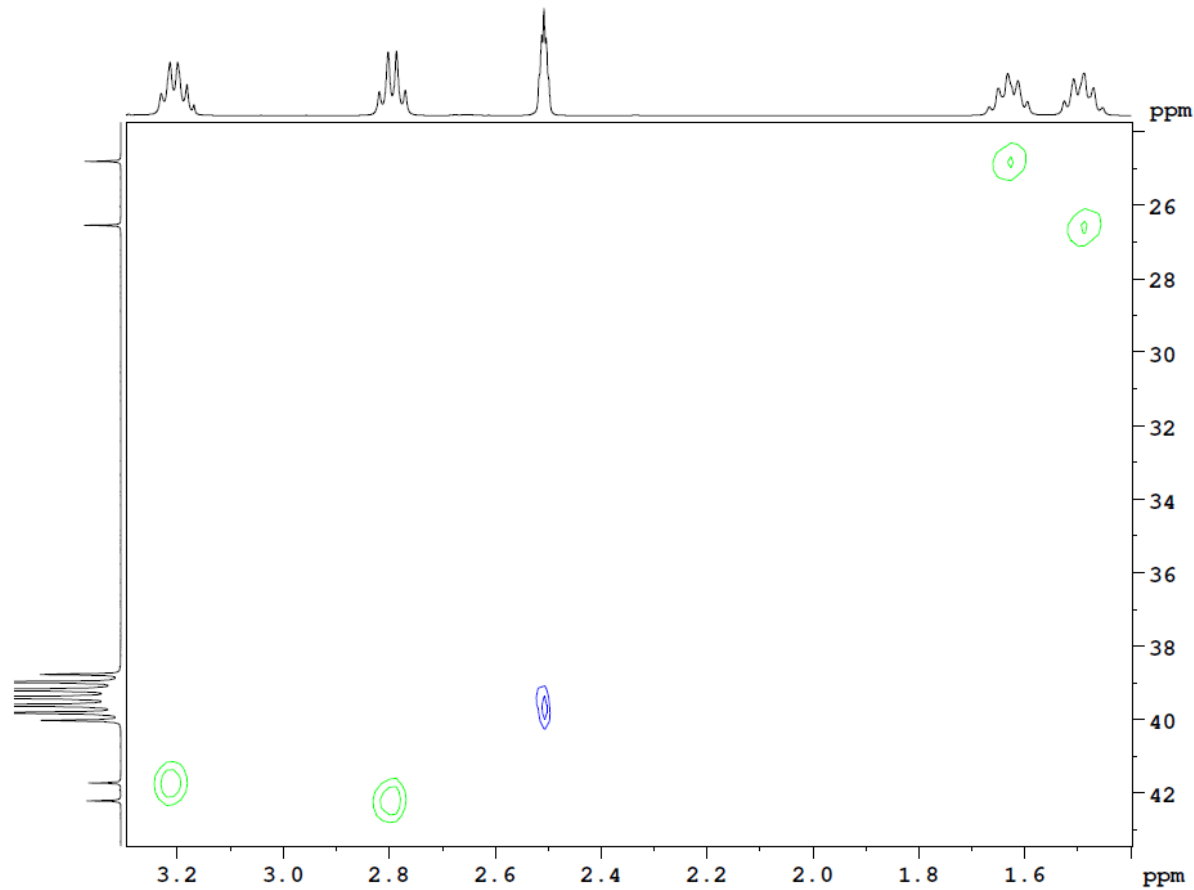
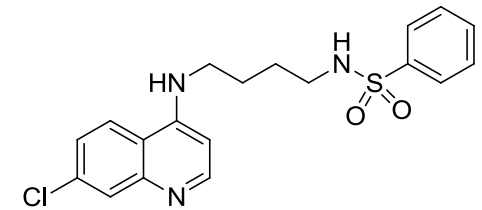
Espectro 226: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **94**.



Espectro 227: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **94**.



Espectro 228: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **94**.



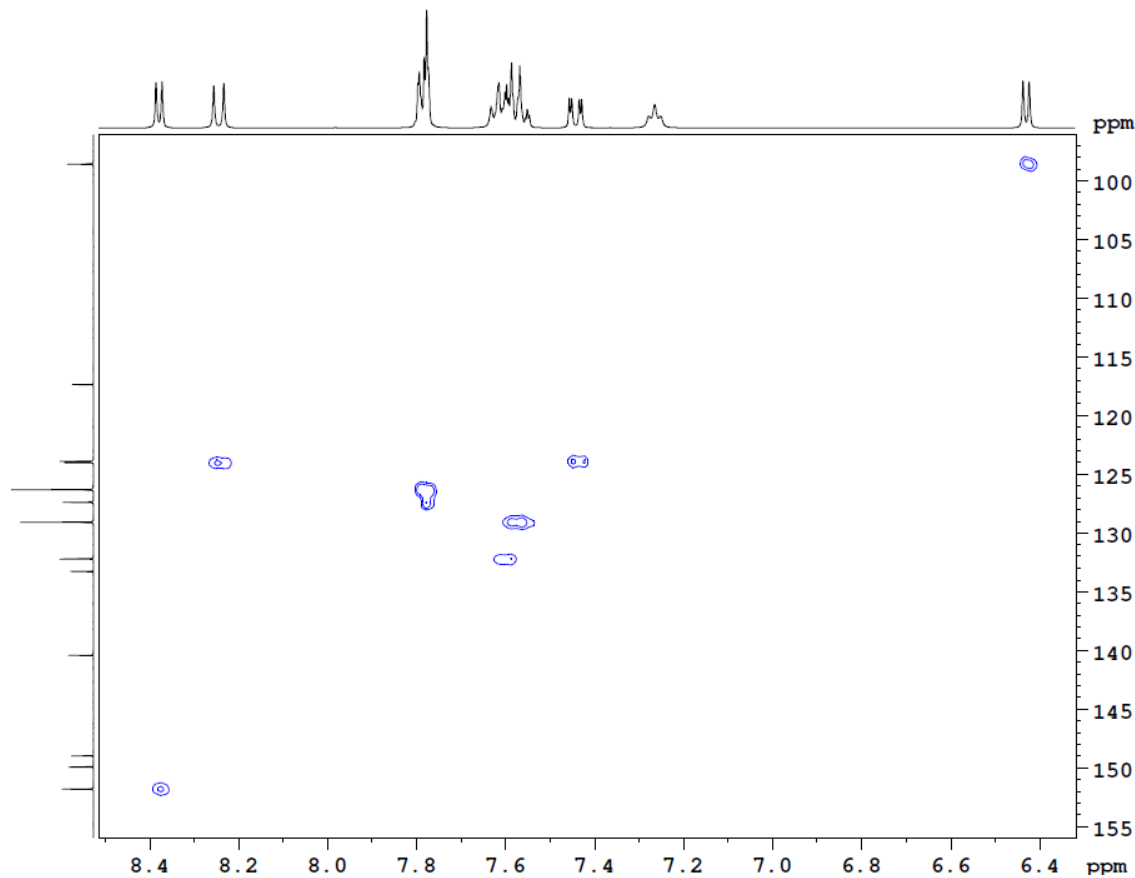
Current Data Parameters
NAME sil106150580
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150609
Time 22.11
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetdgpisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 5197.505 Hz
FIDRES 2.537844 Hz
AQ 0.1970176 sec
RG 206.8
DW 96.200 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.0000300 sec
D1 1.5000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002260 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1522008 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6283624 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 229: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **94**.

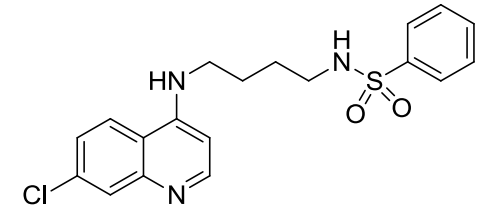


Current Data Parameters
NAME si106150580
EXPNO 13
PROCNO 1

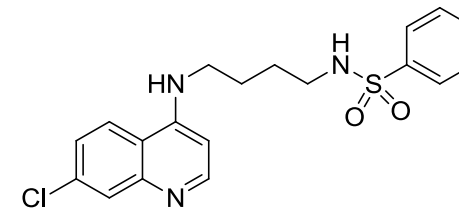
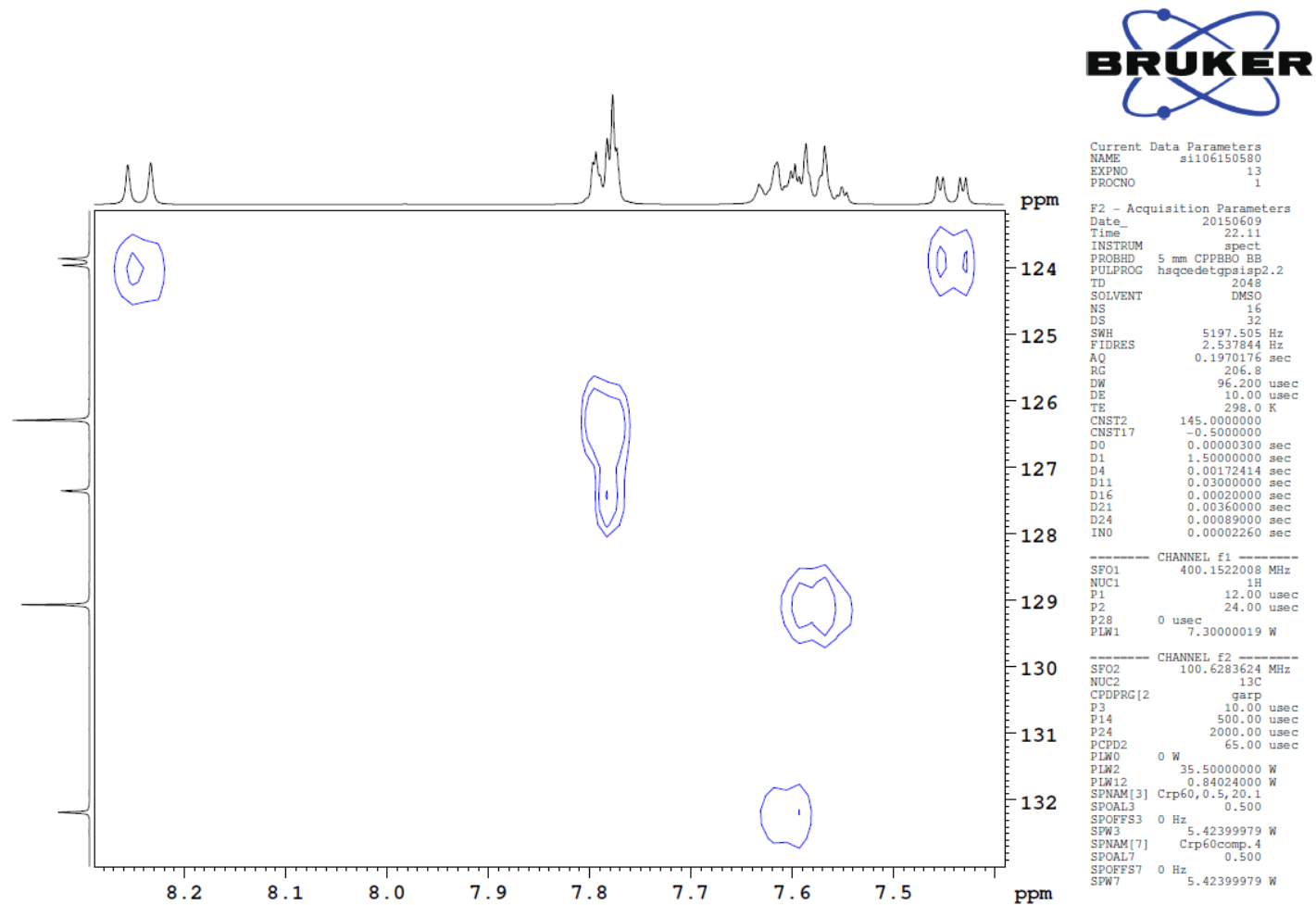
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150609
Time 22.11
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetdgpasp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 5197.505 Hz
FIDRES 2.537844 Hz
AQ 0.1970176 sec
RG 206.8
DW 96.200 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.000000
CNST17 -0.500000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002260 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1522008 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

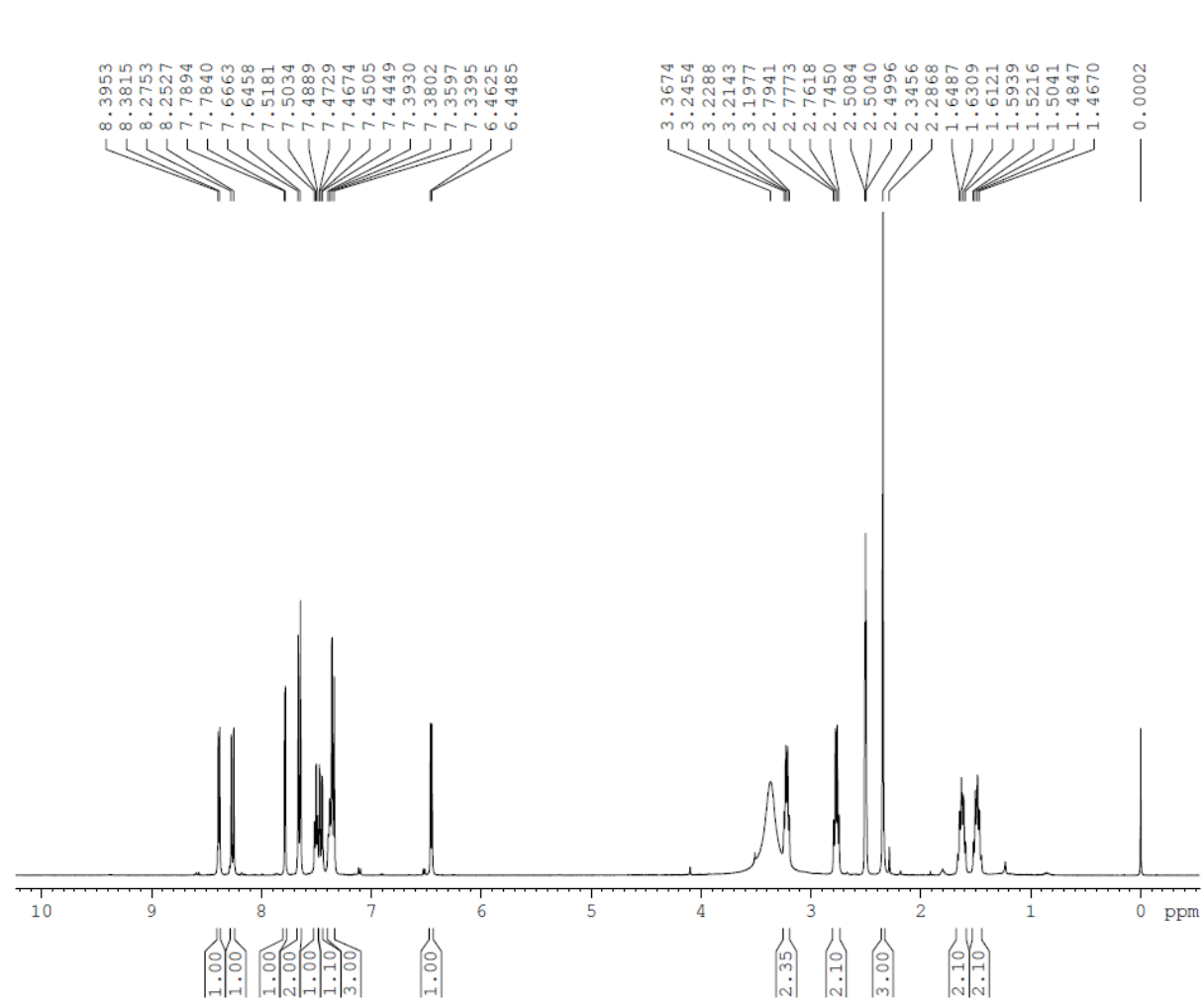
----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6283624 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60, 0.5, 20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp, 4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W



Espectro 230: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **94**.



Espectro 231: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **94**.



```

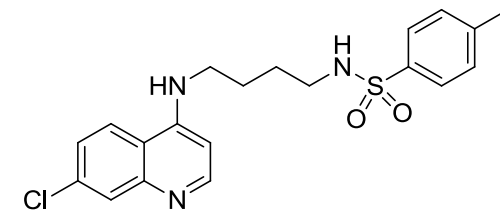
Current Data Parameters
NAME      si108130847
EXPNO     10
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130815
Time      12.45
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         2
SWH        8278.146 Hz
FIDRES     0.126314 Hz
AQ         3.9584243 sec
RG         181
DW         60.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

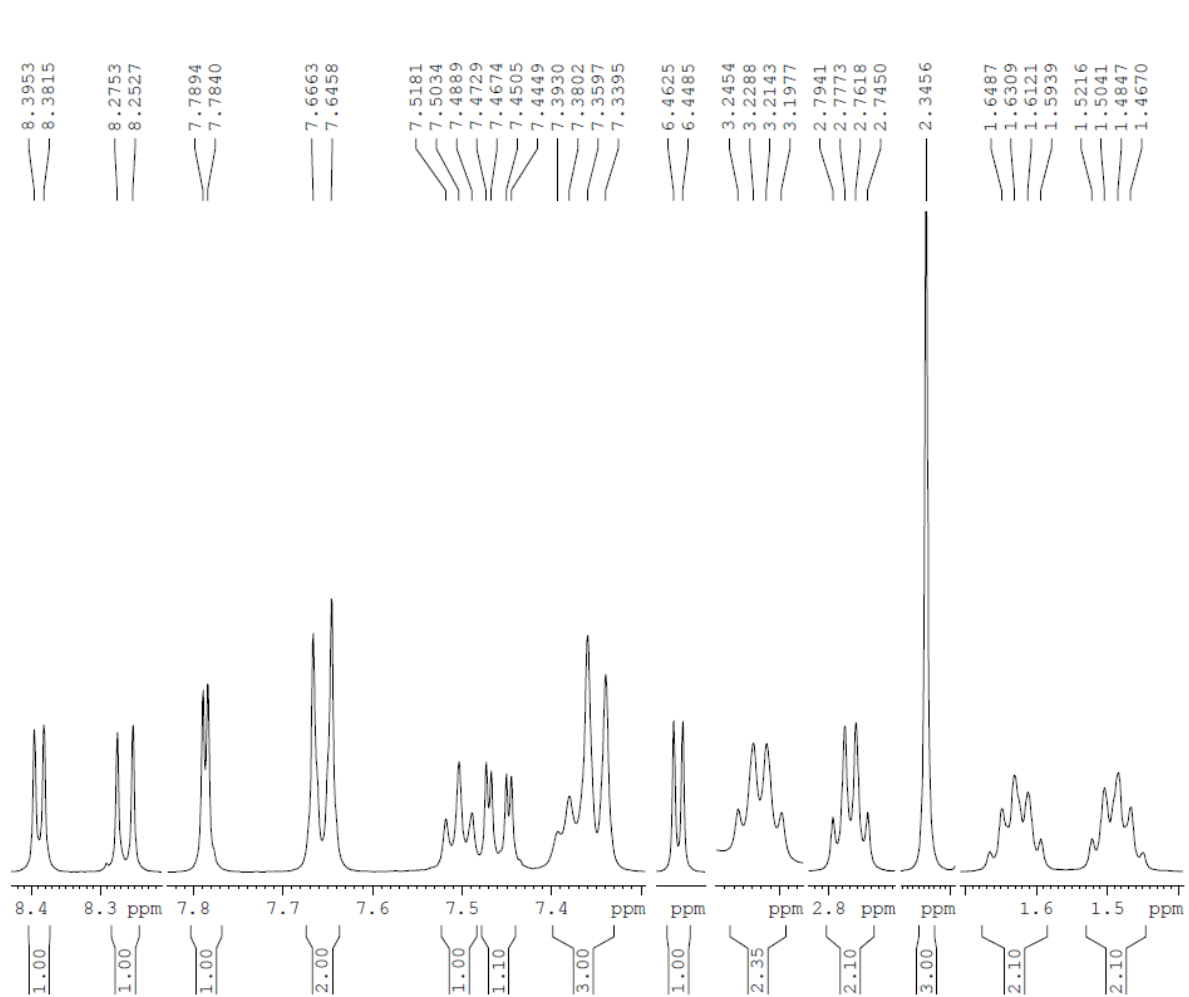
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         12.50 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.1500004 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```



Espectro 232: Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado **95**.



```

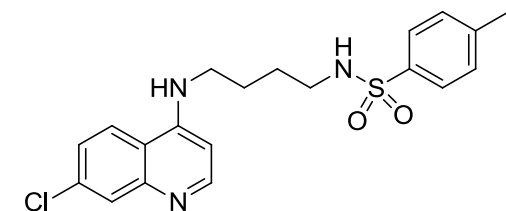
Current Data Parameters
NAME      s1108130847
EXPNO    10
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20130815
Time     12.45
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
ID       65536
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       2
SWH      8278.146 Hz
FIDRES   0.126314 Hz
AQ       3.9584243 sec
RG       181
DW       60.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD       1

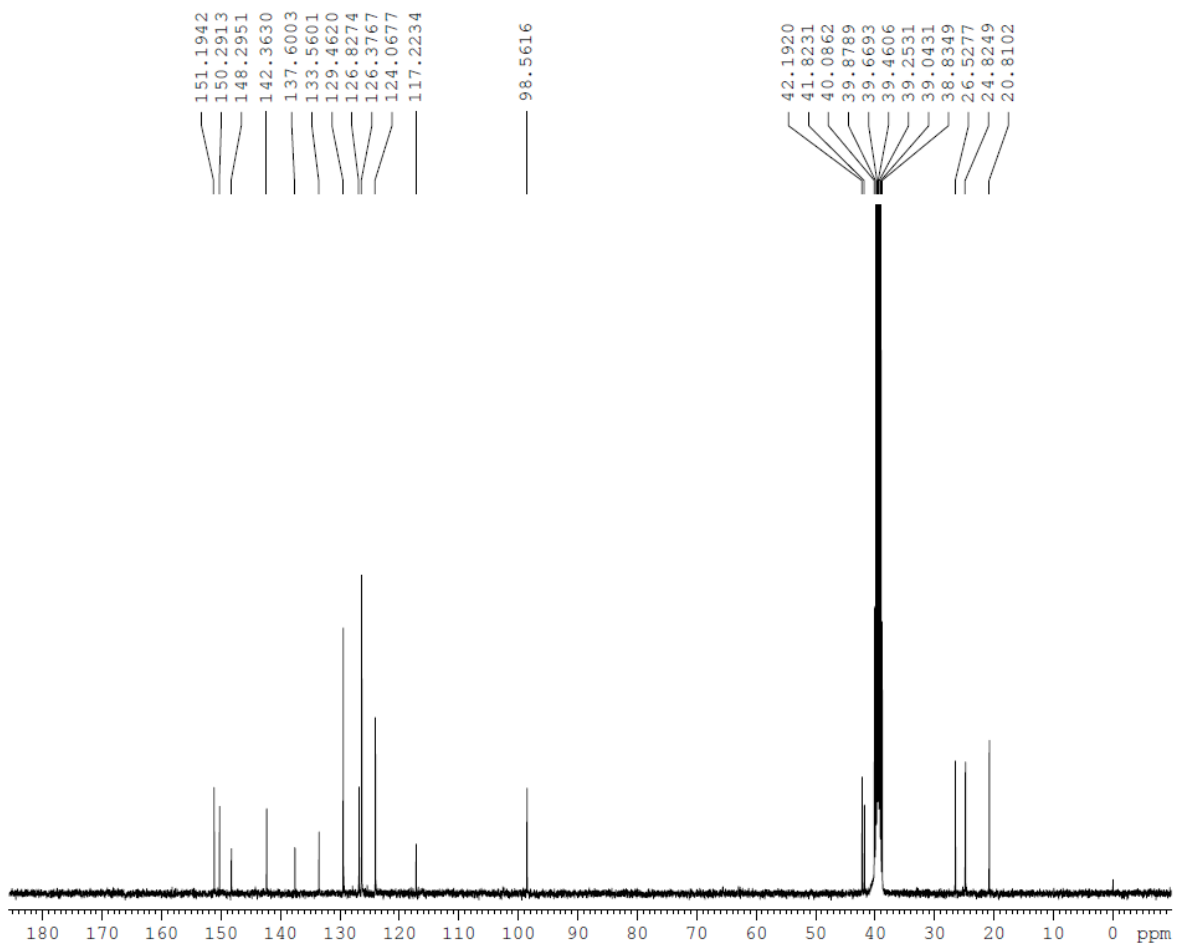
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       12.50 usec
PL1      -3.00 dB
SFO1     400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       400.1500004 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```



Espectro 233: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **95**.



```

Current Data Parameters
NAME      si108130847
EXPNO     11
PROCNO    1

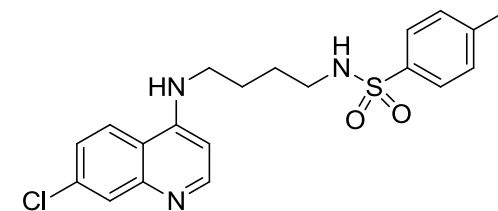
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130814
Time      17.00
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
ID         32768
SOLVENT   DMSO
NS         16384
DS         0
SWH        23980.814 Hz
FIDRES     0.731836 Hz
AQ         0.6832628 sec
RG         16384
DW         20.850 usec
DE         6.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
DELTA     0.89999998 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         7.80 usec
PL1        -4.00 dB
SFO1       100.6278593 MHz

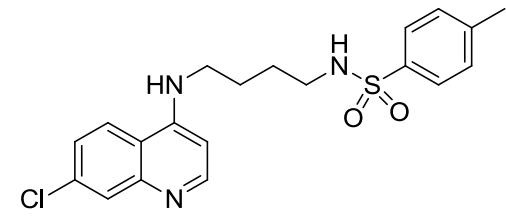
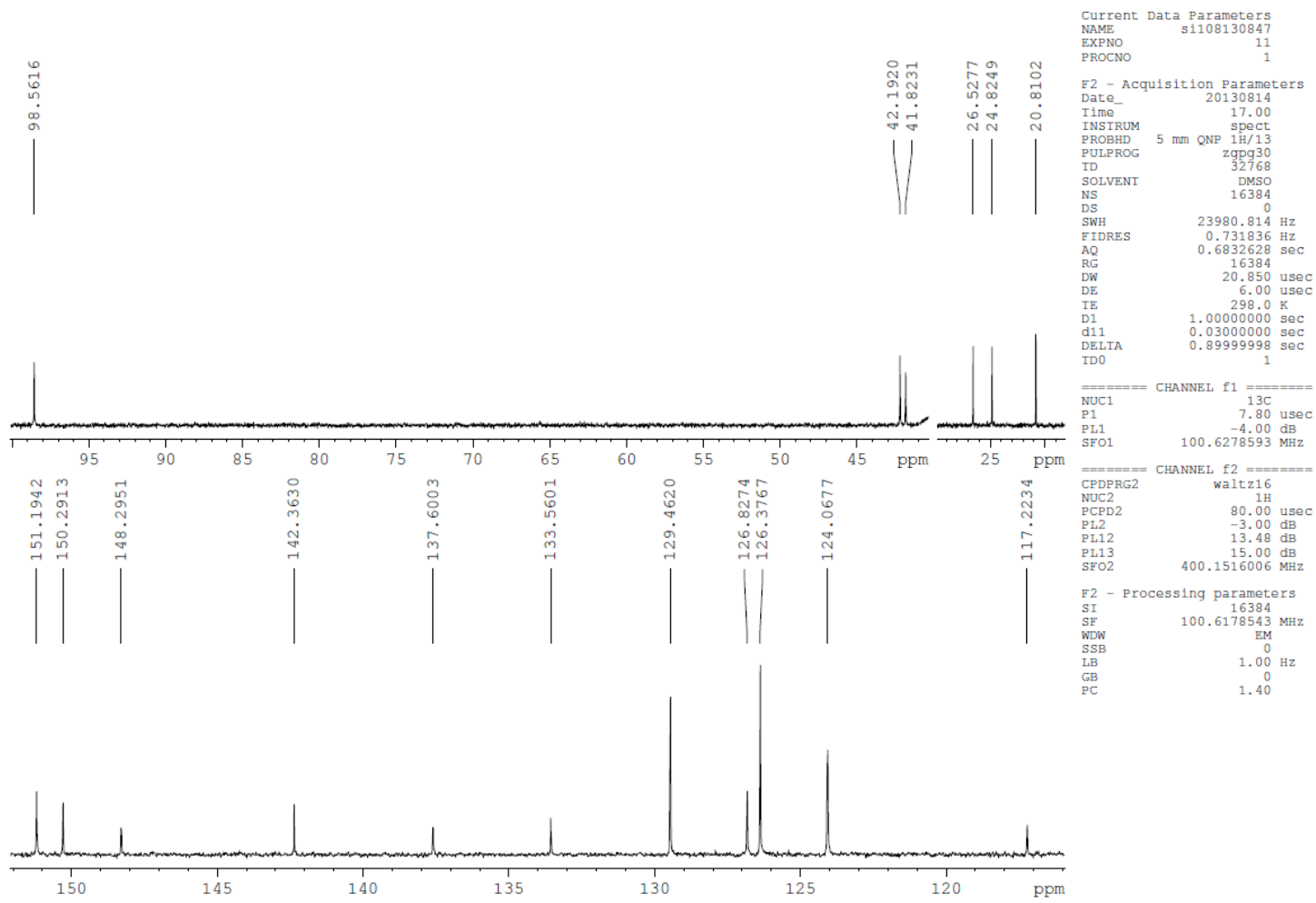
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      80.00 usec
PL2        -3.00 dB
PL12       13.48 dB
PL13       15.00 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         16384
SF         100.6178543 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

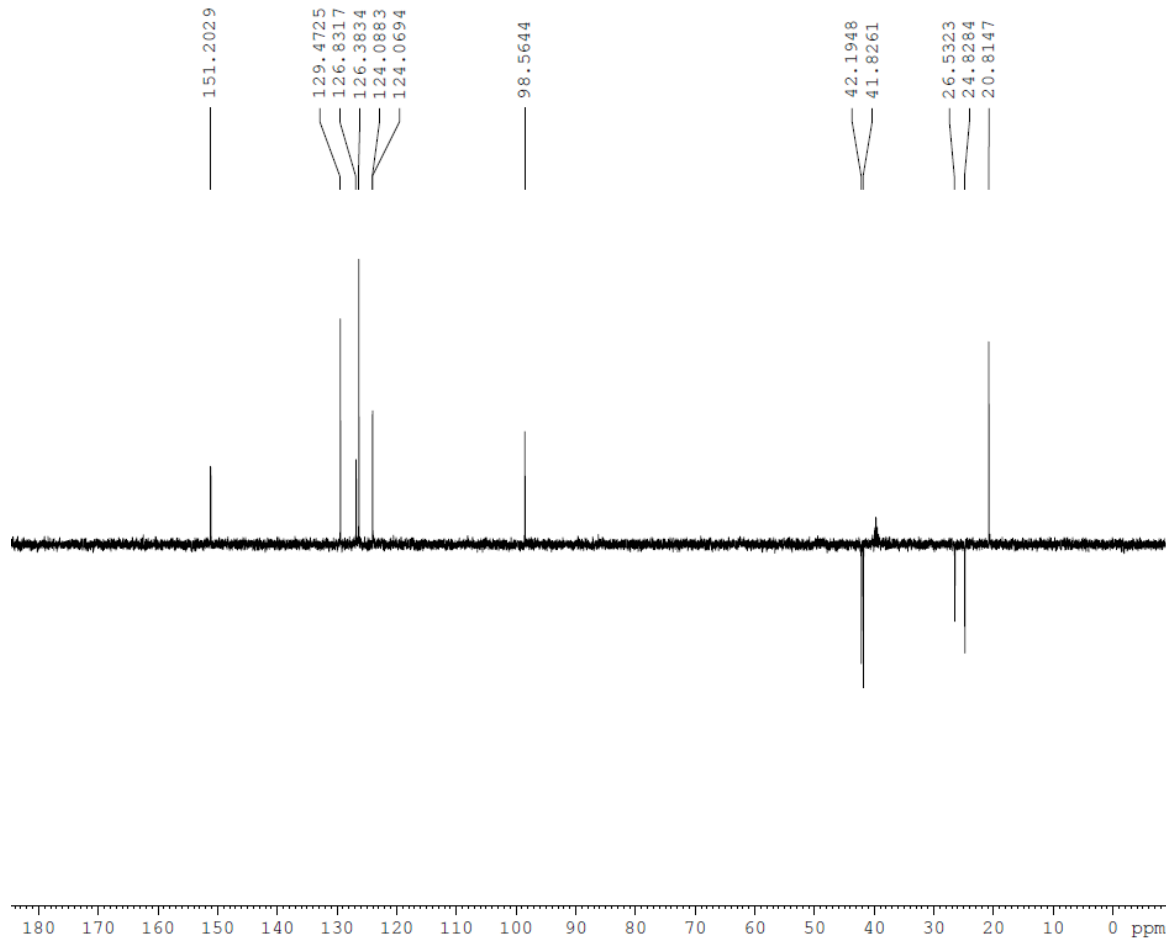
```



Espectro 234: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **95**.



Espectro 235: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **95**.



```

Current Data Parameters
NAME      s1108130847
EXPNO     12
PROCNO    1

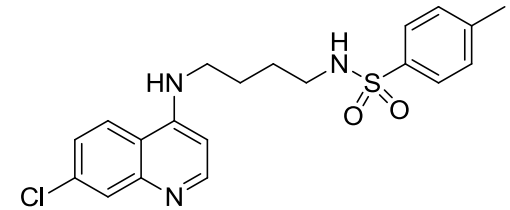
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130815
Time      4.50
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   dept135
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         4096
DS         4
SWH        24154.590 Hz
FIDRES     0.368570 Hz
AQ         1.3566452 sec
RG         6502
DW         20.700 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
CNST2     145.0000000
D1         2.0000000 sec
d2         0.00344828 sec
d12        0.00002000 sec
DELTA     0.00000993 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         7.80 usec
p2         15.60 usec
PL1        -4.00 dB
SFO1       100.6278598 MHz

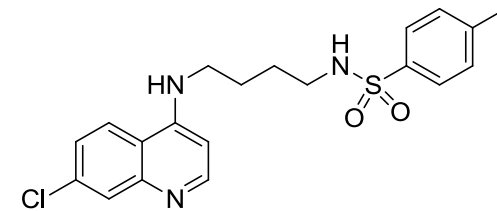
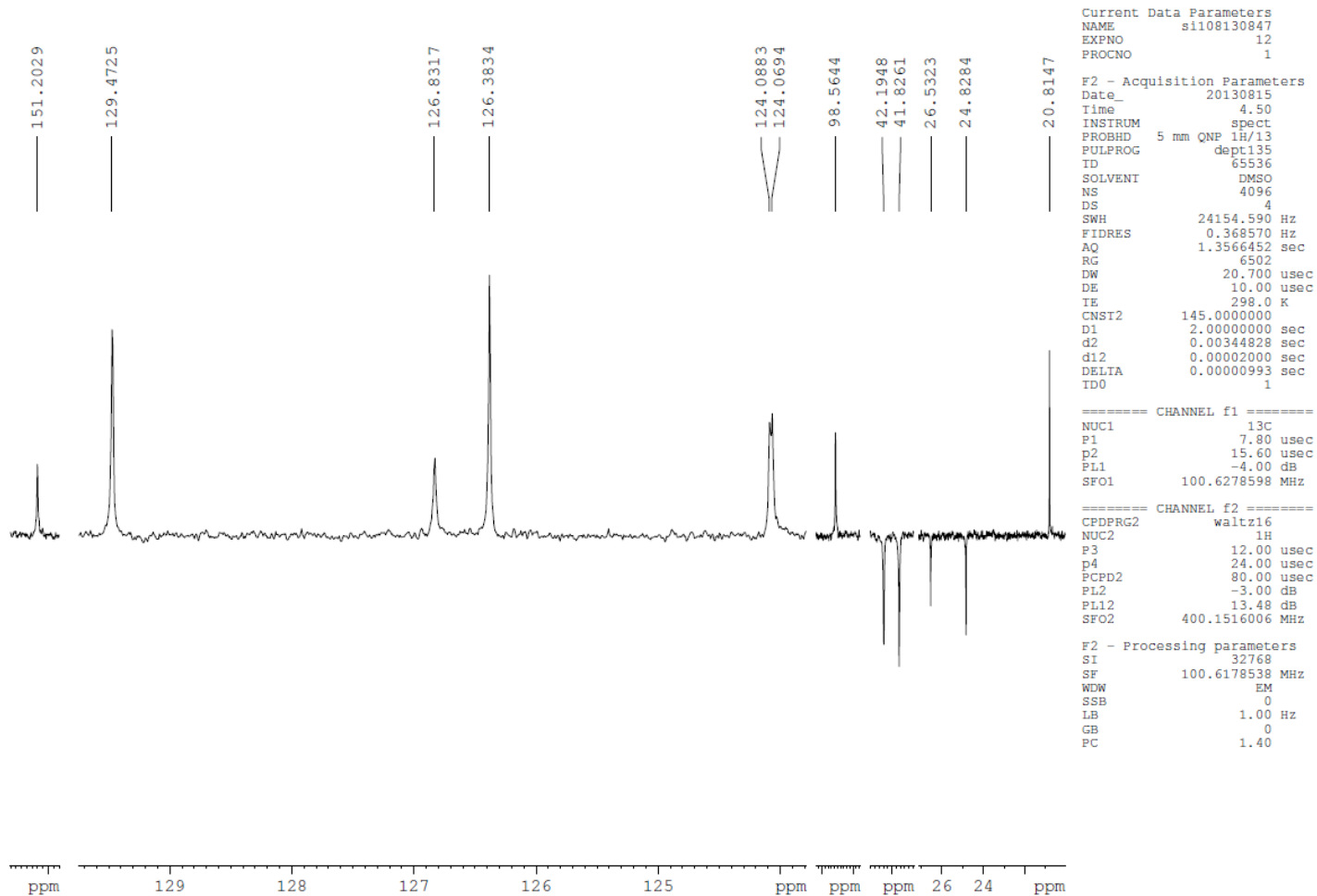
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
P3         12.00 usec
p4         24.00 usec
PCPD2     80.00 usec
PL2        -3.00 dB
PL12       13.48 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178538 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

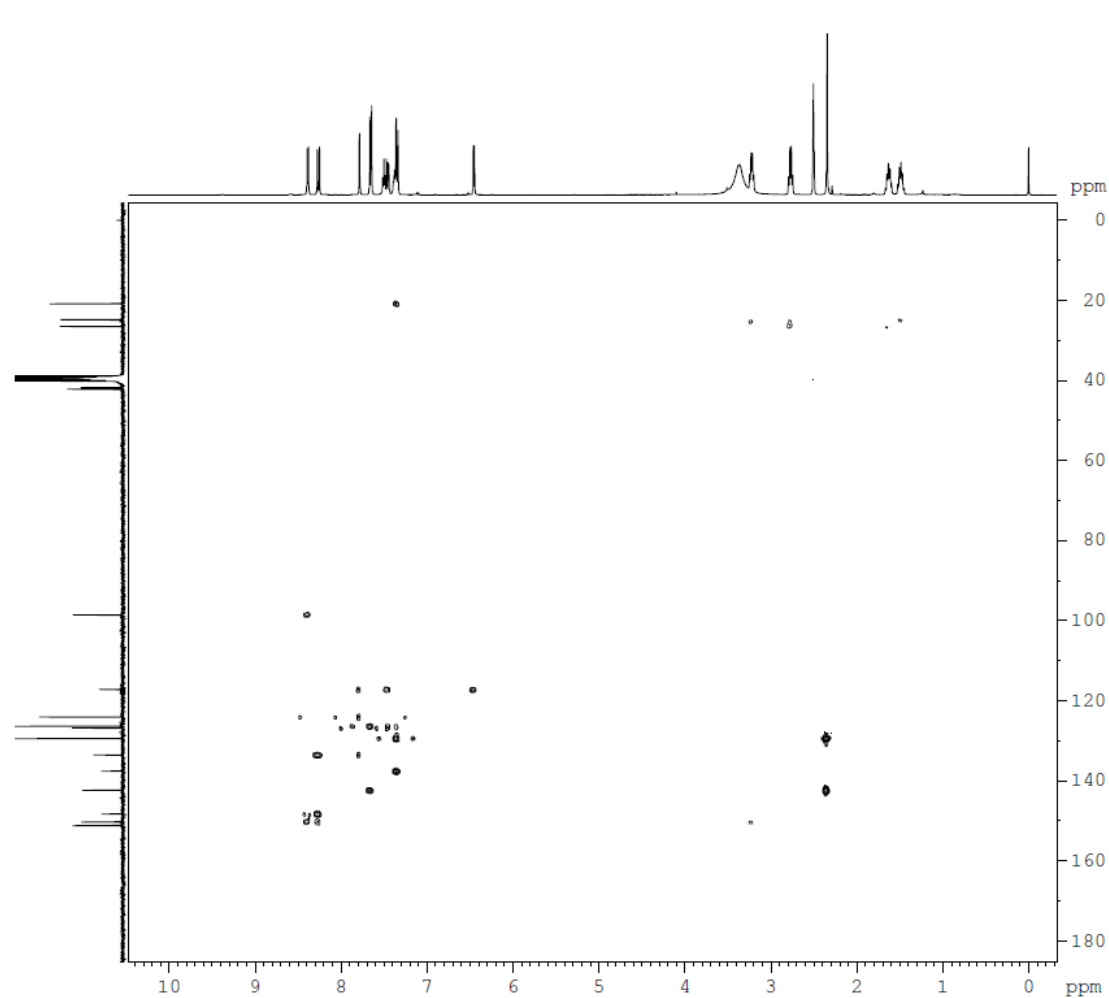
```



Espectro 236: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **95**.



Espectro 237: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **95**.



Current Data Parameters
 NAME s1108130847
 EXPNO 15
 PROCNO 1

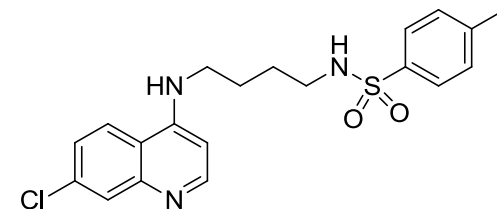
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130815
 Time 8.50
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG hmbcgp1pndqf
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 8
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 3.912510 Hz
 AQ 0.1278452 sec
 RG 20642.5
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.1 K
 CNST2 145.0000000
 CNST13 10.0000000
 d0 0.00000300 sec
 D1 1.50000000 sec
 d2 0.00344828 sec
 d6 0.05000000 sec
 D16 0.00010000 sec
 IN0 0.00002070 sec

==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 12.50 usec
 p2 25.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1528010 MHz

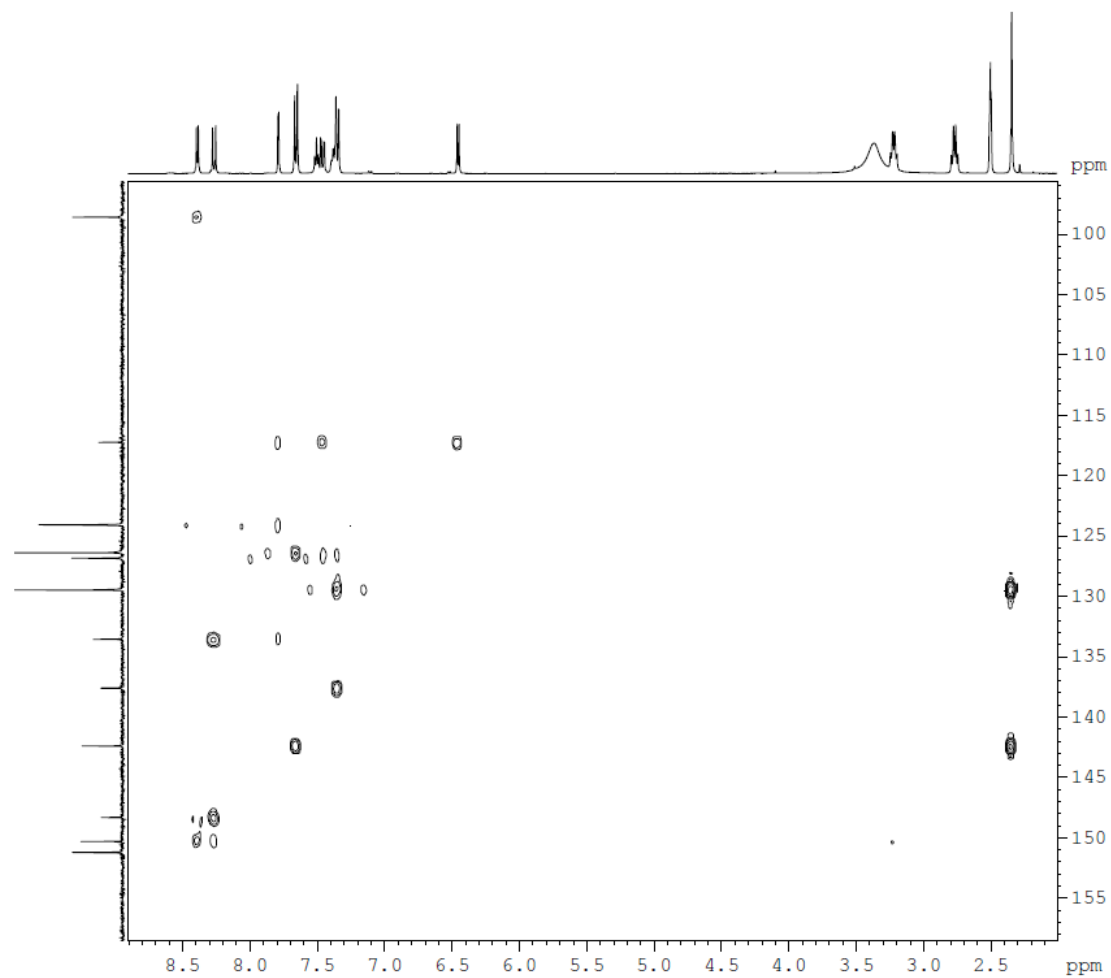
==== CHANNEL f2 =====
 NUC2 13C
 P3 7.80 usec
 PL2 -4.20 dB
 SFO2 100.6278598 MHz

==== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPNAM2 SINE.100
 GPNAM3 SINE.100
 GPZ1 50.00 %
 GPZ2 30.00 %
 GPZ3 40.10 %
 P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 ND0 2
 TD 256
 SFO1 100.6279 MHz



Espectro 238: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **95**.



```

Current Data Parameters
NAME      si108130847
EXPNO    15
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130815
Time      8.50
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   hmbcgp1pdqf
TD        2048
SOLVENT   DMSO
NS        32
DS        8
SWH       8012.820 Hz
FIDRES    3.912510 Hz
AQ        0.1278452 sec
RG        20642.5
DW        62.400 usec
DE        10.00 usec
TE        298.1 K
CNST2     145.0000000
CNST13    10.0000000
d0        0.00000300 sec
D1        1.50000000 sec
d2        0.00344828 sec
d6        0.05000000 sec
D16       0.00010000 sec
IN0       0.00002070 sec

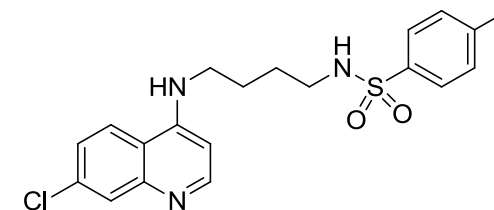
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1        12.50 usec
p2        25.00 usec
PL1       -3.00 dB
SFO1     400.1528010 MHz

===== CHANNEL f2 =====
NUC2      13C
P3        7.80 usec
PL2       -4.20 dB
SFO2     100.6278598 MHz

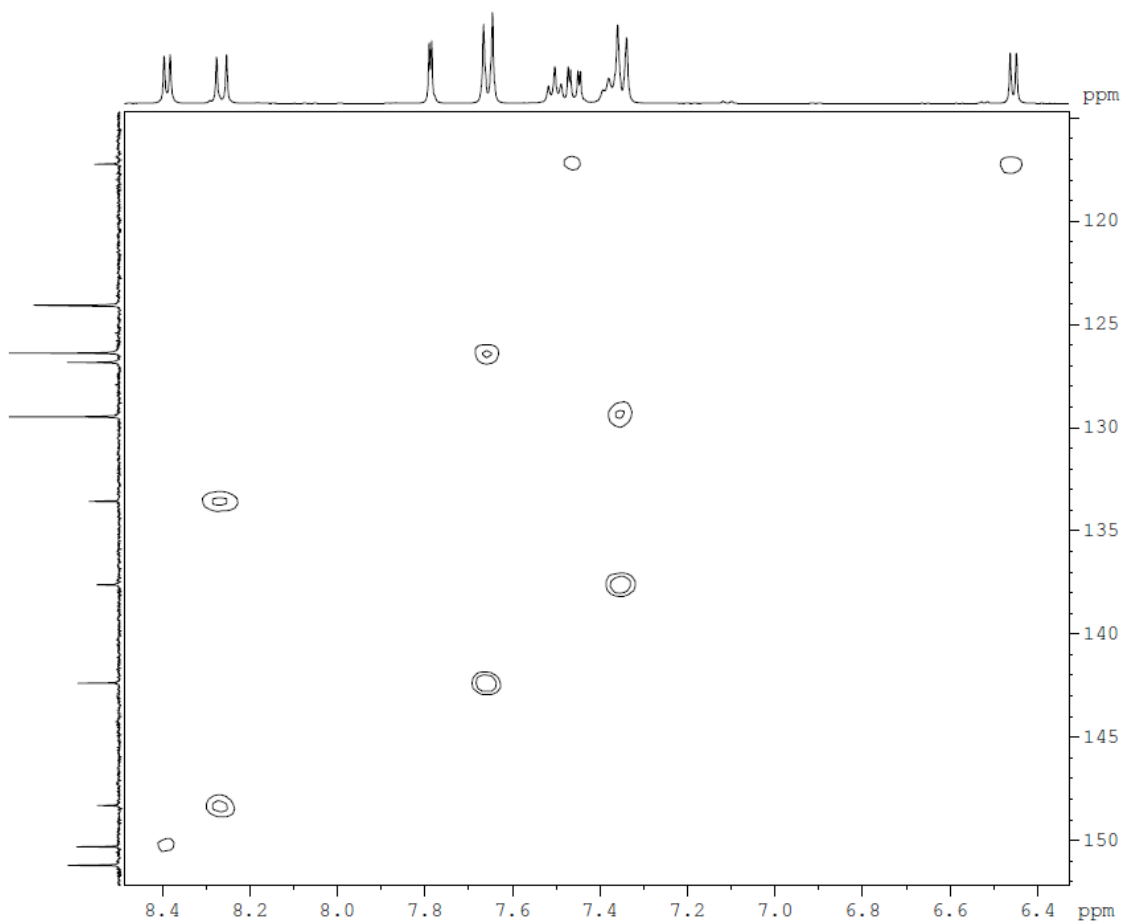
===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1    SINE.100
GPNAM2    SINE.100
GPNAM3    SINE.100
GPZ1      50.00 %
GPZ2      30.00 %
GPZ3      40.10 %
P16       1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
ND0       2
TD        256
SFO1     100.6279 MHz

```



Espectro 239: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **95**.



Current Data Parameters
 NAME s1108130847
 EXPNO 15
 PROCNO 1

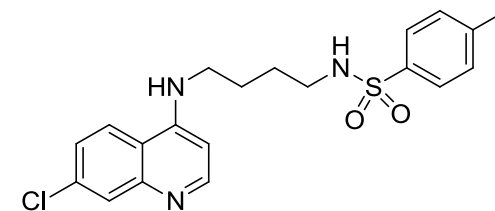
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130815
 Time_ 8.50
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG hmbcgp1pndqf
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 8
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 3.912510 Hz
 AQ 0.1278452 sec
 RG 20642.5
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.1 K
 CNST2 145.0000000
 CNST13 10.0000000
 d0 0.00000300 sec
 D1 1.50000000 sec
 d2 0.00344828 sec
 d6 0.05000000 sec
 D16 0.00010000 sec
 IN0 0.00002070 sec

===== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 12.50 usec
 p2 25.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1528010 MHz

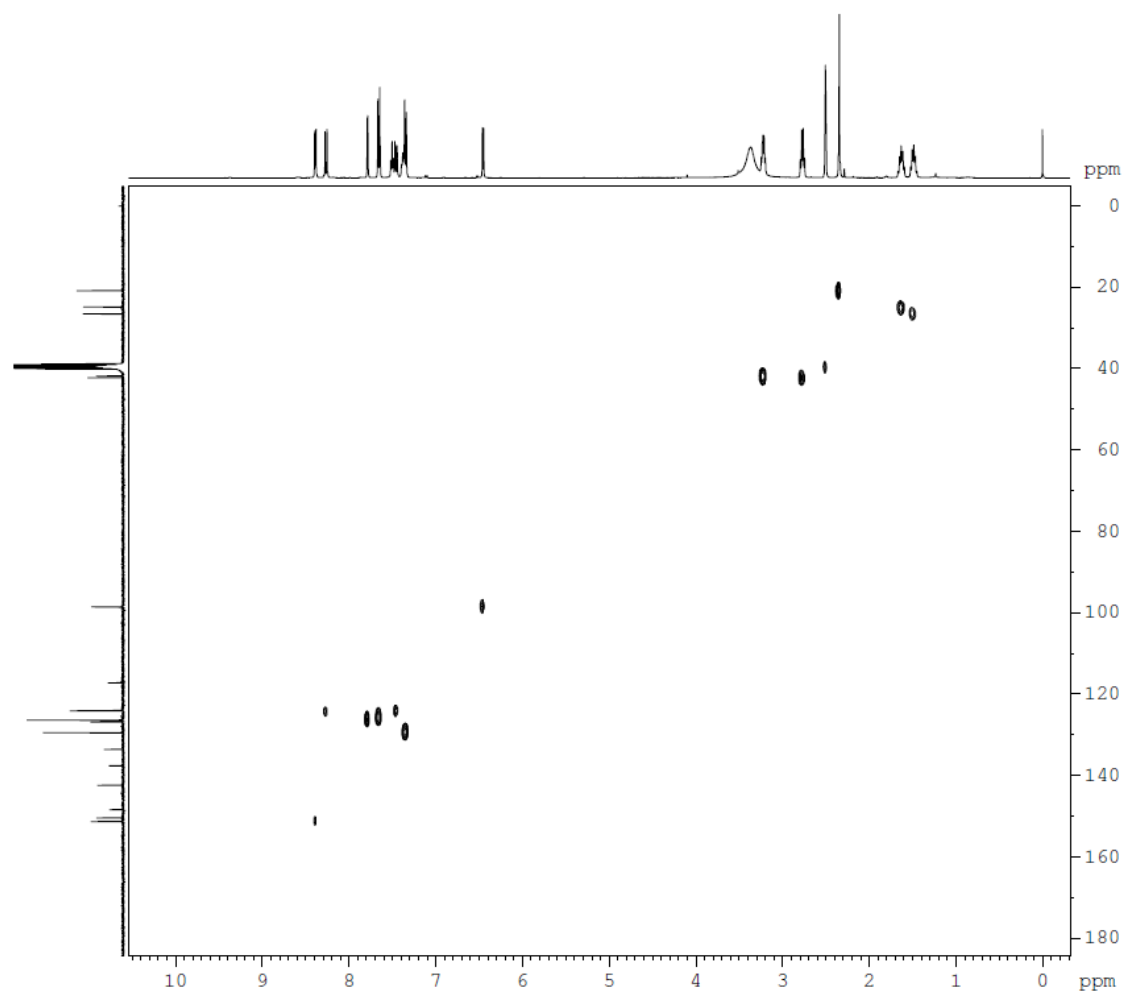
===== CHANNEL f2 =====
 NUC2 13C
 P3 7.80 usec
 PL2 -4.20 dB
 SFO2 100.6278598 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPNAM2 SINE.100
 GPNAM3 SINE.100
 GPZ1 50.00 %
 GPZ2 30.00 %
 GPZ3 40.10 %
 P16 1000.00 usec

F1 - Acquisition parameters
 ND0 2
 ID 256
 SFO1 100.6279 MHz



Espectro 240: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **95**.



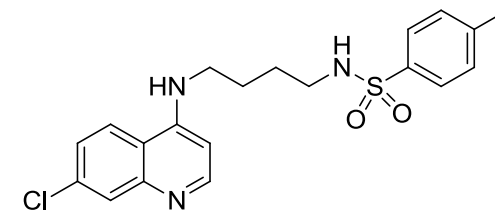
Current Data Parameters
 NAME s1108130847
 EXPNO 14
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20130815
 Time 6.58
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm QNP 1H/13
 PULPROG hsqcetgp
 TD 2048
 SOLVENT DMSO
 NS 32
 DS 32
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 3.912510 Hz
 AQ 0.1278452 sec
 RG 8192
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 CNST2 145.0000000
 d0 0.00000300 sec
 D1 1.50000000 sec
 d4 0.00172414 sec
 d11 0.03000000 sec
 d13 0.00000400 sec
 D16 0.00010000 sec
 DELTA 0.00113100 sec
 DELTA1 0.00071614 sec
 IN0 0.00002090 sec
 ST1CNT 128
 ZGOPINS

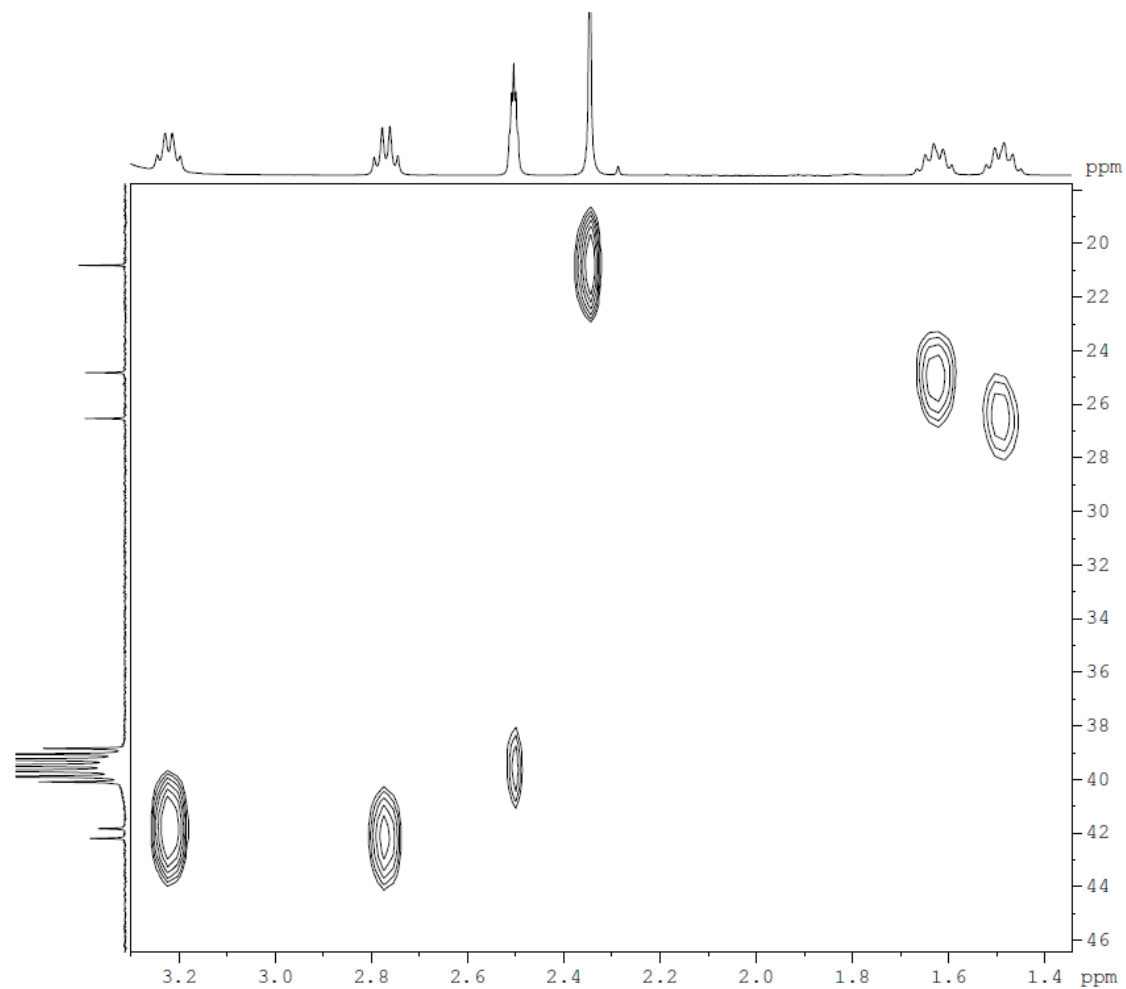
==== CHANNEL f1 =====
 NUC1 1H
 P1 12.50 usec
 p2 25.00 usec
 P28 1000.00 usec
 PL1 -3.00 dB
 SFO1 400.1528010 MHz

==== CHANNEL f2 =====
 CPDPRG2 garp
 NUC2 13C
 P3 7.80 usec
 p4 15.60 usec
 PCPD2 70.00 usec
 PL2 -4.20 dB
 PL12 14.50 dB
 SFO2 100.6277592 MHz

==== GRADIENT CHANNEL =====
 GPNAM1 SINE.100
 GPNAM2 SINE.100
 GPZ1 80.00 %



Espectro 241: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 95.



```

Current Data Parameters
NAME      si108130847
EXPNO    14
PROCNO   1

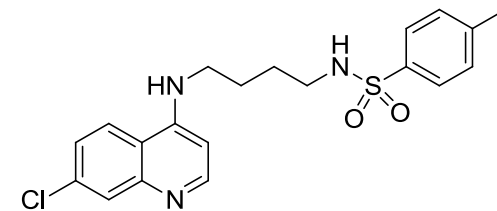
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20130815
Time     6.58
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  hsqcetgp
TD       2048
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       32
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   3.912510 Hz
AQ       0.1278452 sec
RG       8192
DW       62.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
CNST2    145.0000000
d0       0.00000300 sec
D1       1.50000000 sec
d4       0.00172414 sec
d11      0.03000000 sec
d13      0.00000400 sec
D16      0.00010000 sec
DELTA    0.00113100 sec
DELTA1   0.00071614 sec
IN0      0.00002090 sec
ST1CNT   128
ZGPTNS

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       12.50 usec
p2       25.00 usec
P28      1000.00 usec
PL1      -3.00 dB
SFO1     400.1528010 MHz

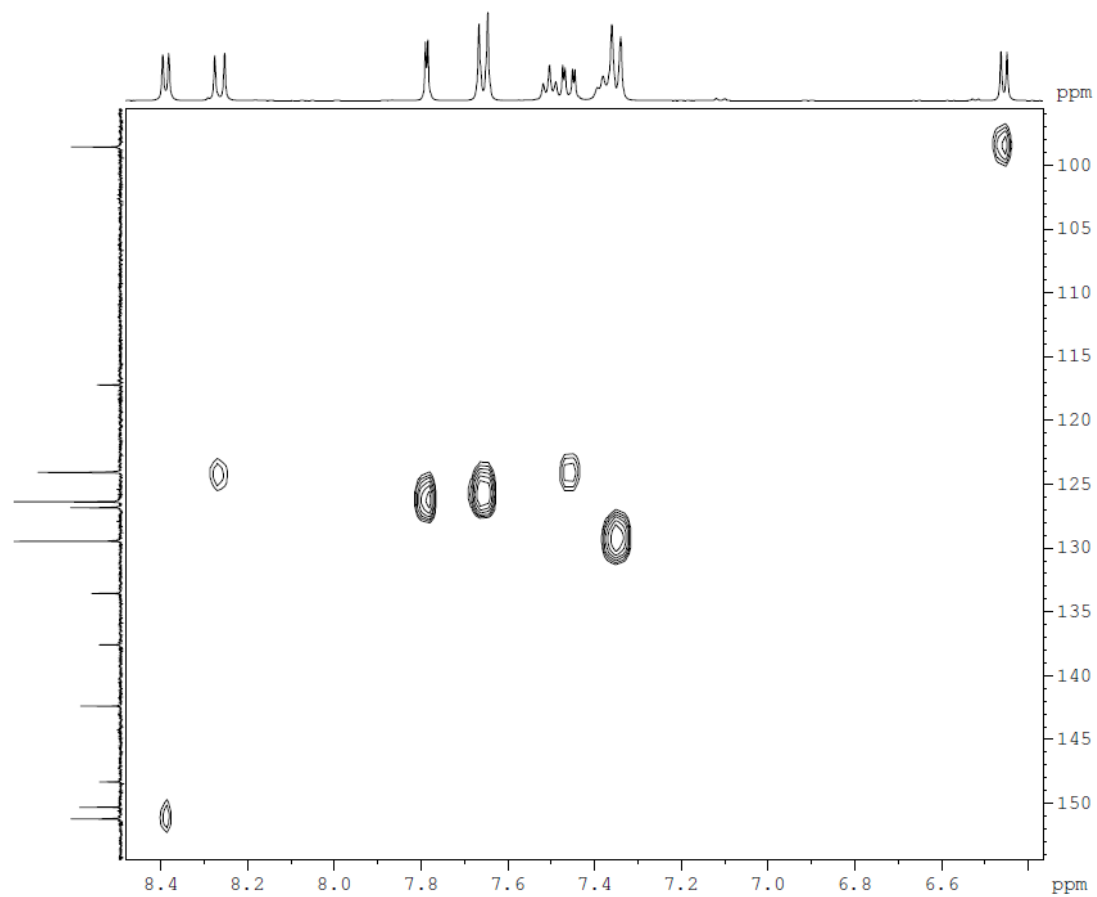
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  garp
NUC2     13C
P3       7.80 usec
p4       15.60 usec
PCPD2    70.00 usec
PL2      -4.20 dB
PL12     14.50 dB
SFO2     100.6277592 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1   SINE.100
GPNAM2   SINE.100
GPZ1     80.00 %

```



Espectro 242: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **95**.



```

Current Data Parameters
NAME      si108130847
EXPNO    14
PROCNO    1

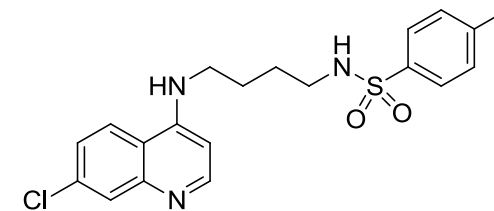
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20130815
Time     6.58
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  hsqcetgp
TD       2048
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       32
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   3.912510 Hz
AQ       0.1278452 sec
RG       8192
DW       62.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
CNST2    145.0000000
d0       0.00000300 sec
D1       1.50000000 sec
d4       0.00172414 sec
d11      0.03000000 sec
d13      0.00000400 sec
D16      0.00010000 sec
DELTA    0.00113100 sec
DELTA1   0.00071614 sec
IN0      0.00002090 sec
ST1CNT  128
ZGOPTNS

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       12.50 usec
p2       25.00 usec
P28      1000.00 usec
PL1      -3.00 dB
SFO1     400.1528010 MHz

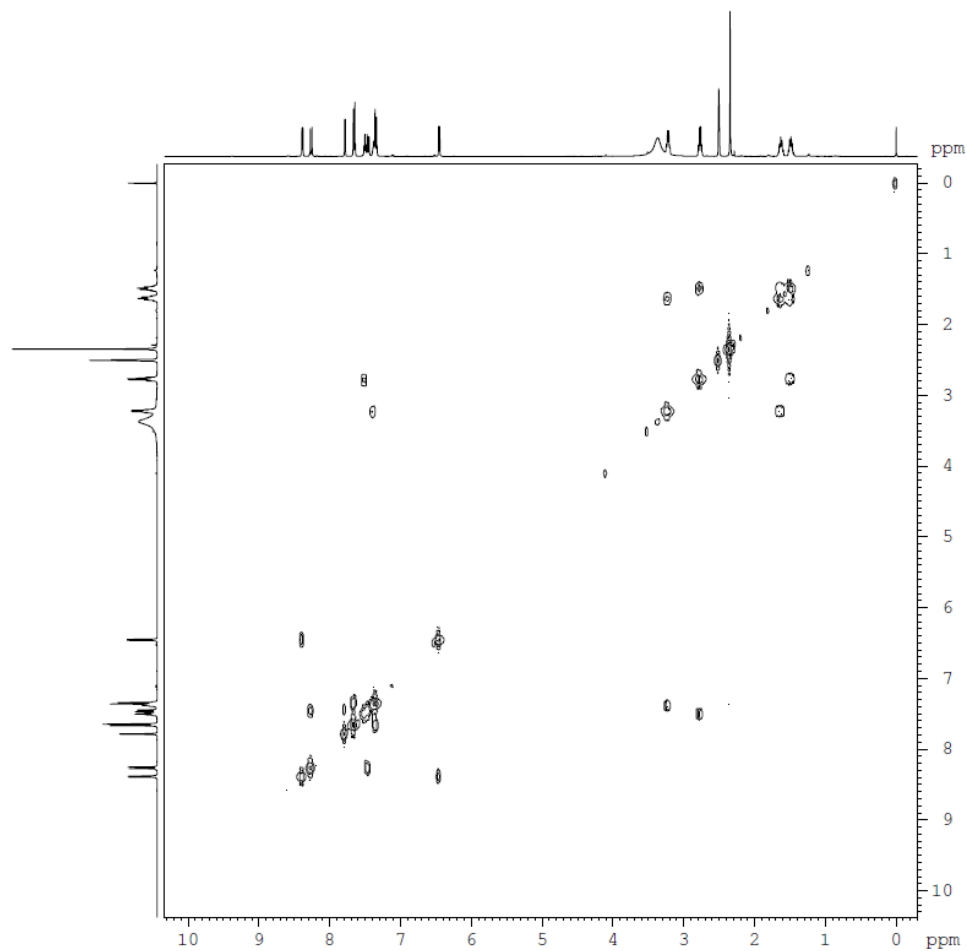
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  garp
NUC2     13C
P3       7.80 usec
p4       15.60 usec
PCPD2    70.00 usec
PL2      -4.20 dB
PL12     14.50 dB
SFO2     100.6277592 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1   SINE.100
GPNAM2   SINE.100
GPZ1     80.00 %

```



Espectro 243: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **95**.



```

Current Data Parameters
NAME      si108130847
EXPNO    13
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20130815
Time     4.51
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  cosygpgqf
TD       4096
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       0
SWH      5995.204 Hz
FIDRES   1.463673 Hz
AQ       0.3416564 sec
RG       256
DW       83.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
d0       0.00000300 sec
D1       1.48689198 sec
d13      0.00000400 sec
D16      0.00010000 sec
IN0      0.00016660 sec

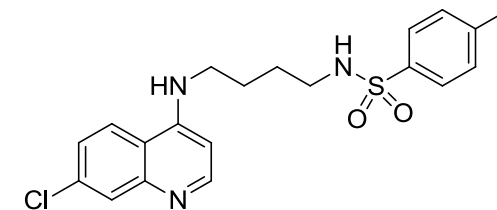
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P0       12.50 usec
P1       12.50 usec
PL1      -3.00 dB
SFO1     400.1528010 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAMI   SINE.100
GPZ1     10.00 %
P16      1000.00 usec

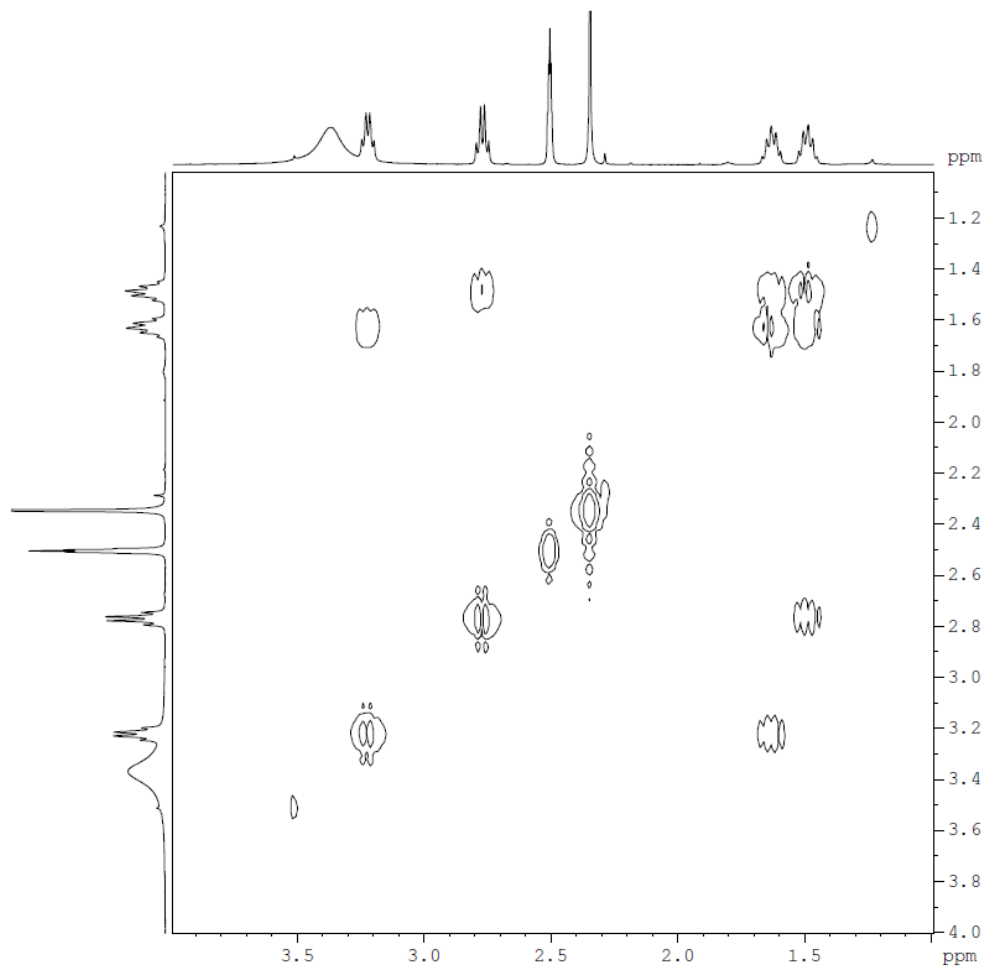
F1 - Acquisition parameters
ND0      1
TD       128
SFO1     400.1528 MHz
FIDRES   46.893757 Hz
SW       15.000 ppm
FnMODE   QF

F2 - Processing parameters
SI       1024
SF       400.1499977 MHz
WDW      SINE
SSB      0
LB       0.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```



Espectro 244: Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado **95**.



```

Current Data Parameters
NAME          s1108130847
EXPNO         13
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20130815
Time          4.51
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       cosyppqf
ID            4096
SOLVENT       DMSO
NS            32
DS            0
SWH           5995.204 Hz
FIDRES        1.463673 Hz
AQ            0.3416564 sec
RG            256
DW            83.400 usec
DE            10.00 usec
TE            298.0 K
d0            0.00000300 sec
D1            1.48689198 sec
d13           0.00000400 sec
D16           0.00010000 sec
IN0           0.00016660 sec

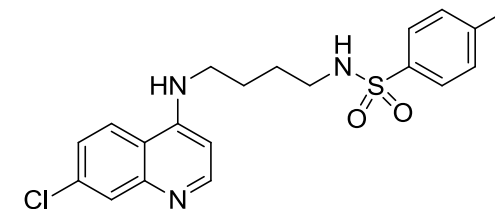
===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P0            12.50 usec
P1            12.50 usec
PL1           -3.00 dB
SFO1          400.1528010 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1        SINE.100
GPZ1          10.00 %
P16           1000.00 usec

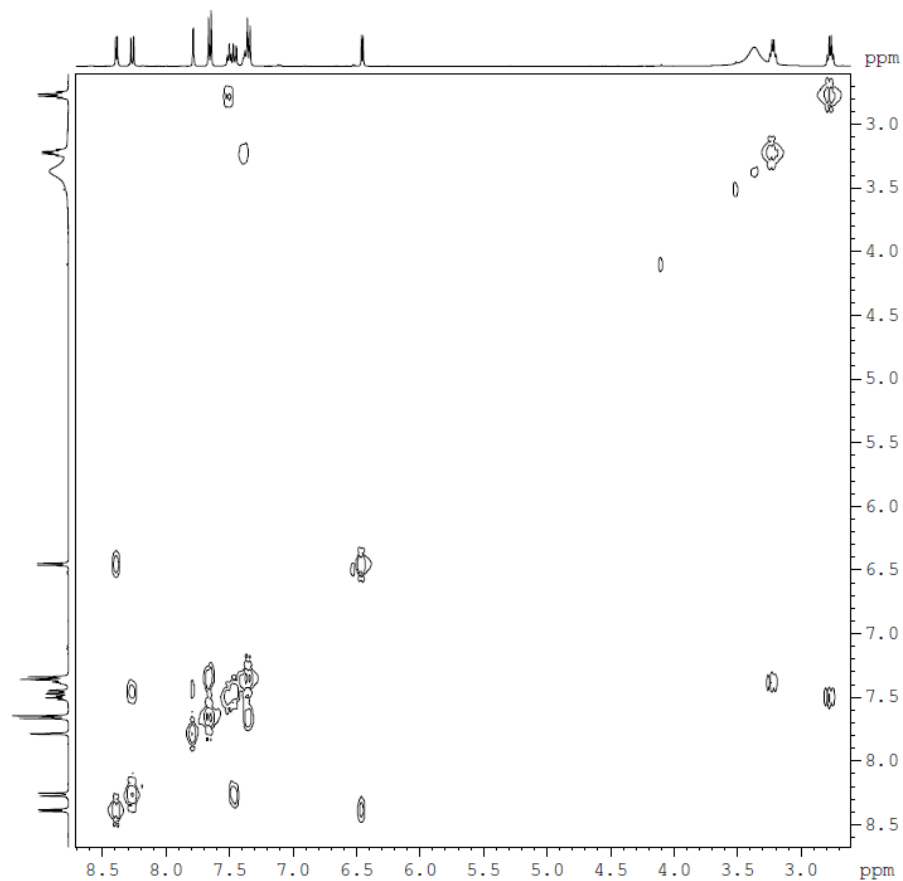
F1 - Acquisition parameters
ND0           1
ID            128
SFO1          400.1528 MHz
FIDRES        46.893757 Hz
SW            15.000 ppm
F1MODE        QF

F2 - Processing parameters
SI            1024
SF            400.1499977 MHz
WDW           SINE
SSB           0
LB            0.00 Hz
GB            0
PC            1.40

```



Espectro 245: Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado **95**.



```

Current Data Parameters
NAME      s1108130847
EXPNO     13
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130815
Time      4.51
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   cosygpgf
TD         4096
SOLVENTI  DMSO
NS         32
DS         0
SWH        5995.204 Hz
FIDRES     1.463673 Hz
AQ         0.3416564 sec
RG         256
DW         83.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
d0         0.00000300 sec
D1         1.48689198 sec
d13        0.00000400 sec
D16        0.00010000 sec
IN0        0.00016660 sec

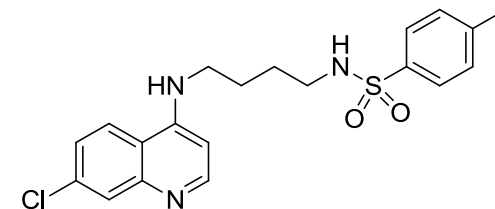
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P0         12.50 usec
P1         12.50 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1528010 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAME1    SINE.100
GPZ1       10.00 %
P16        1000.00 usec

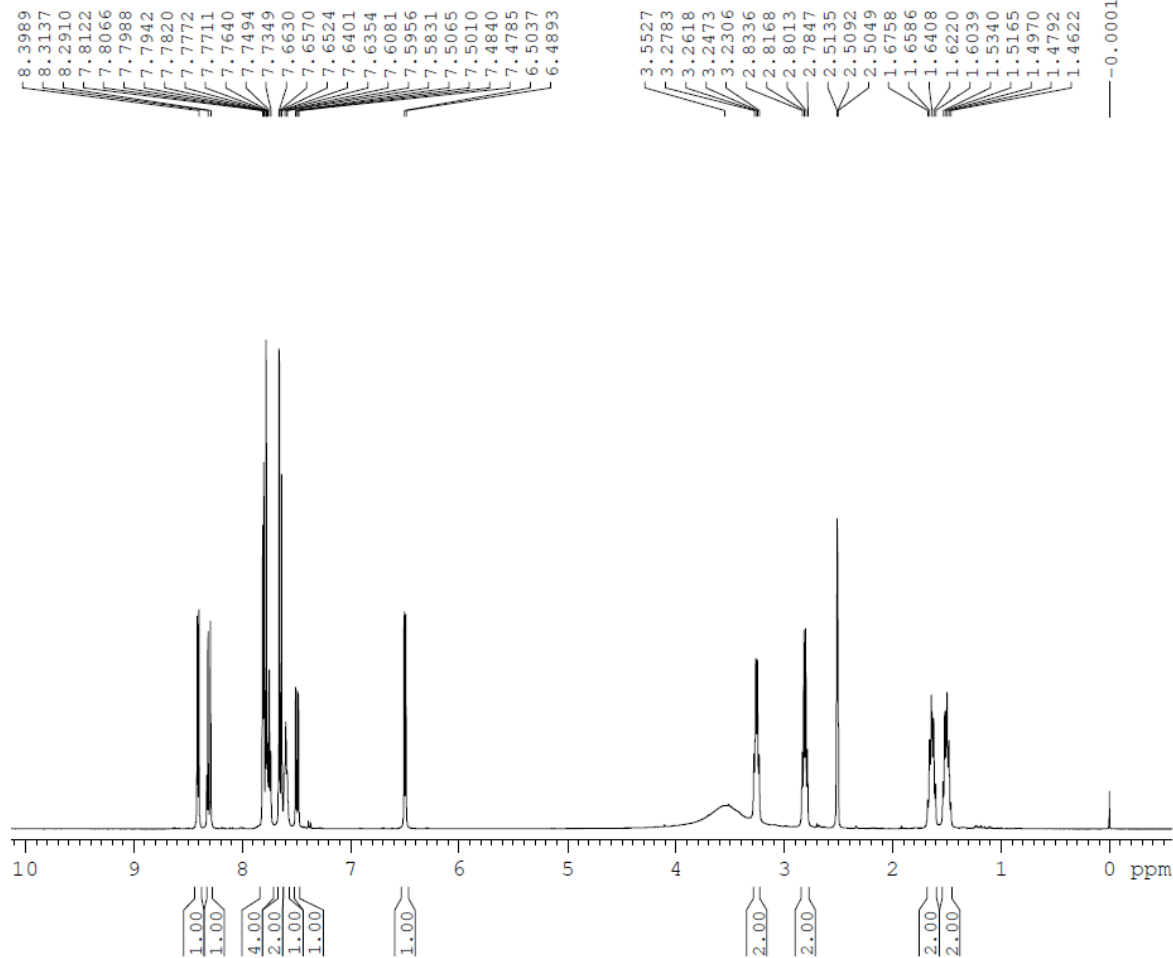
F1 - Acquisition parameters
ND0         1
ID          128
SFO1        400.1528 MHz
FIDRES      46.893757 Hz
SW          15.000 ppm
FnMODE      QF

F2 - Processing parameters
SI          1024
SF          400.1499977 MHz
WDW         SINE
SSB         0
LB          0.00 Hz
GB          0
PC          1.40

```



Espectro 246: Espectro de RMN bidimensional COSY do derivado **95**.

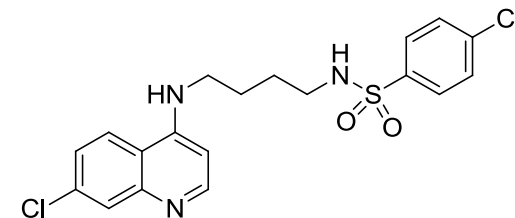


Current Data Parameters
 NAME s1106150578
 EXPNO 10
 PROCNO 1

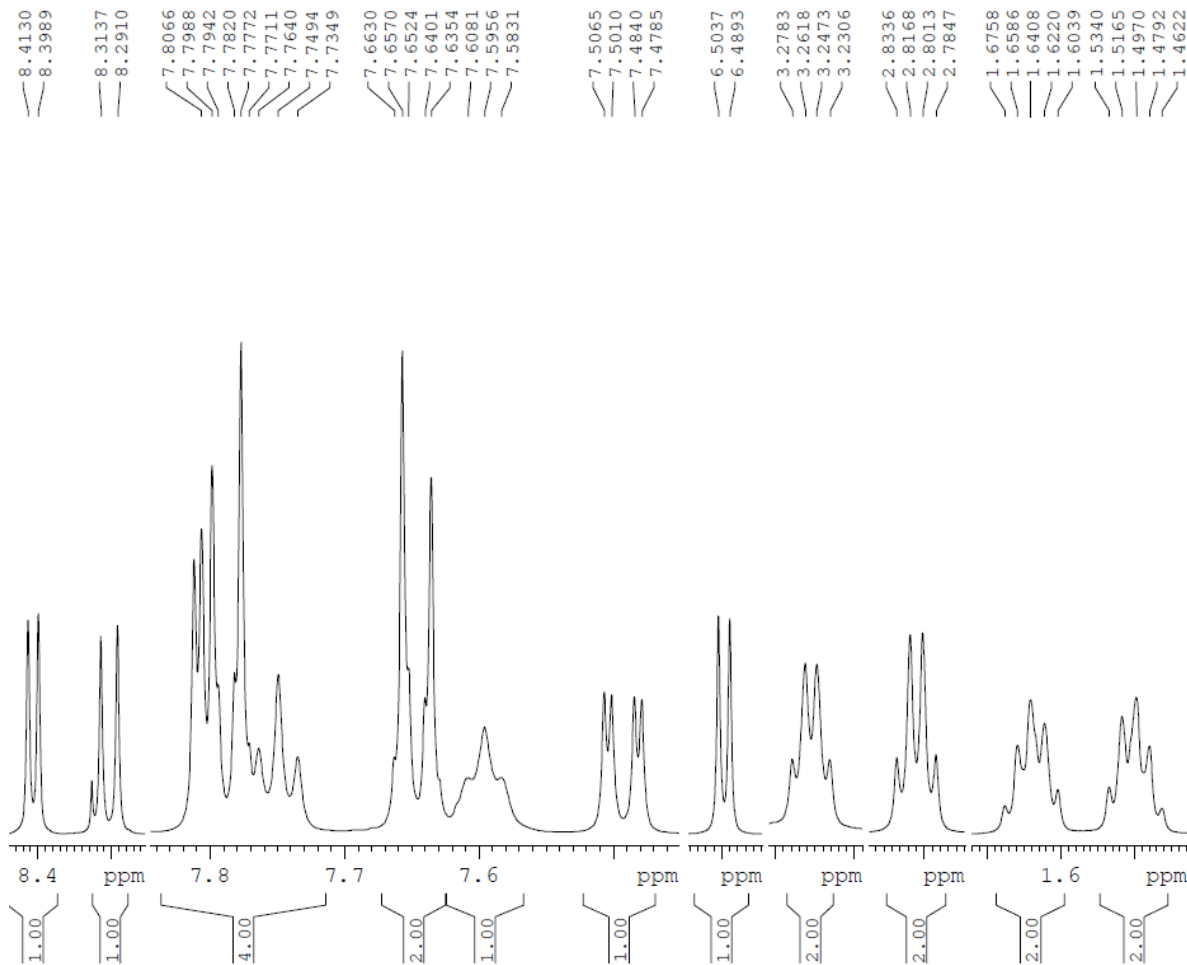
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150609
 Time 15.10
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 206.8
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 400.152008 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1499996 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Espectro 247: Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado **96**.

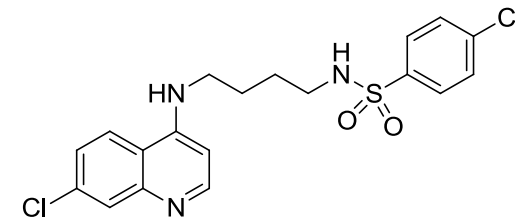


Current Data Parameters
 NAME si106150578
 EXPNO 10
 PROCNO 1

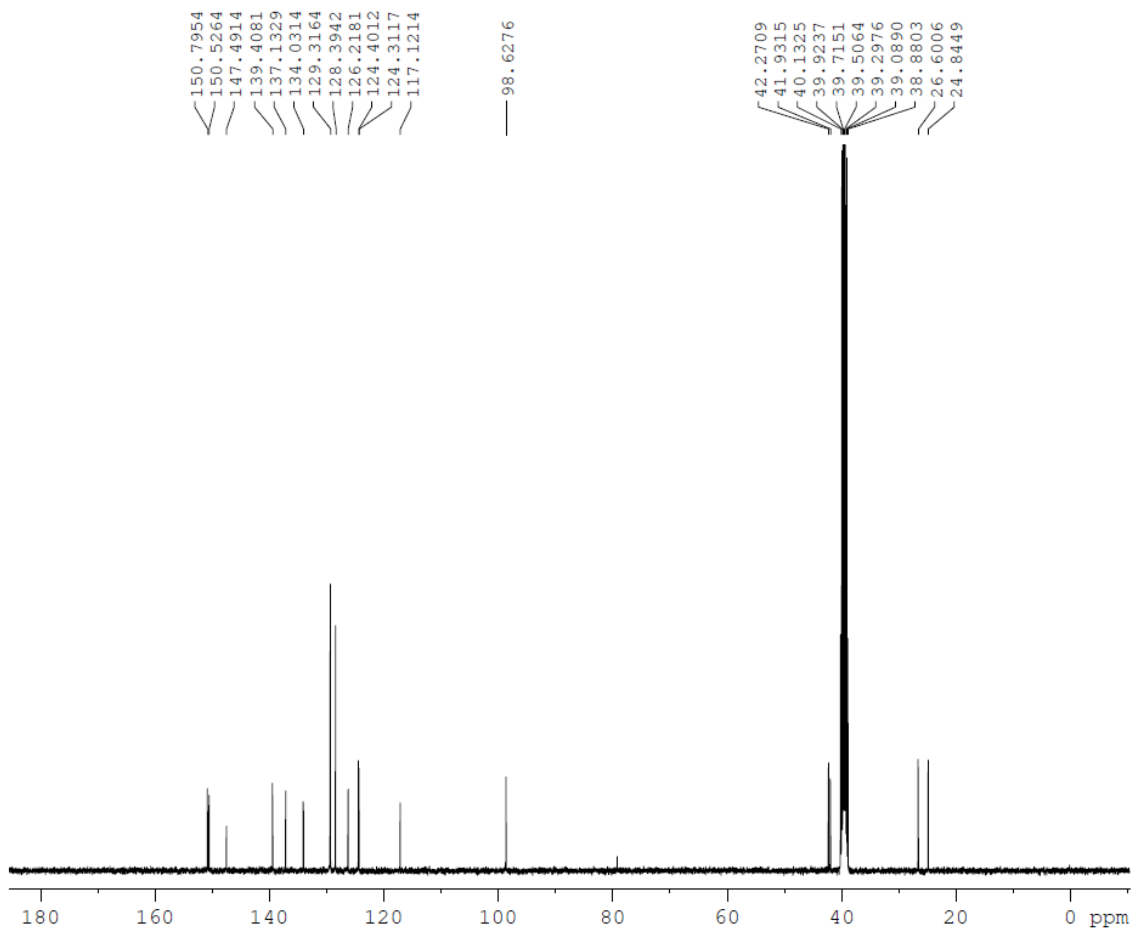
F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20150609
 Time_ 15.10
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zg30
 ID 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 206.8
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 400.1520008 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1499996 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00



Espectro 248: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **96**.



```

Current Data Parameters
NAME      si106150578
EXPNO     11
PROCNO    1

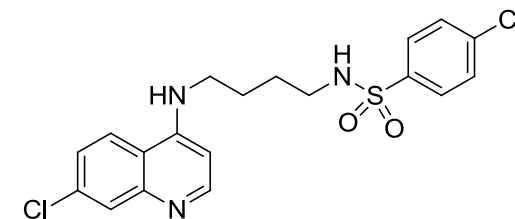
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150609
Time      10.24
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zgpg30
ID         65356
SOLVENT   DMSO
NS         385
DS         4
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.367808 Hz
AQ         1.3594048 sec
RG         66.74
DW         20.800 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6278593 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PLW1      35.50000000 W

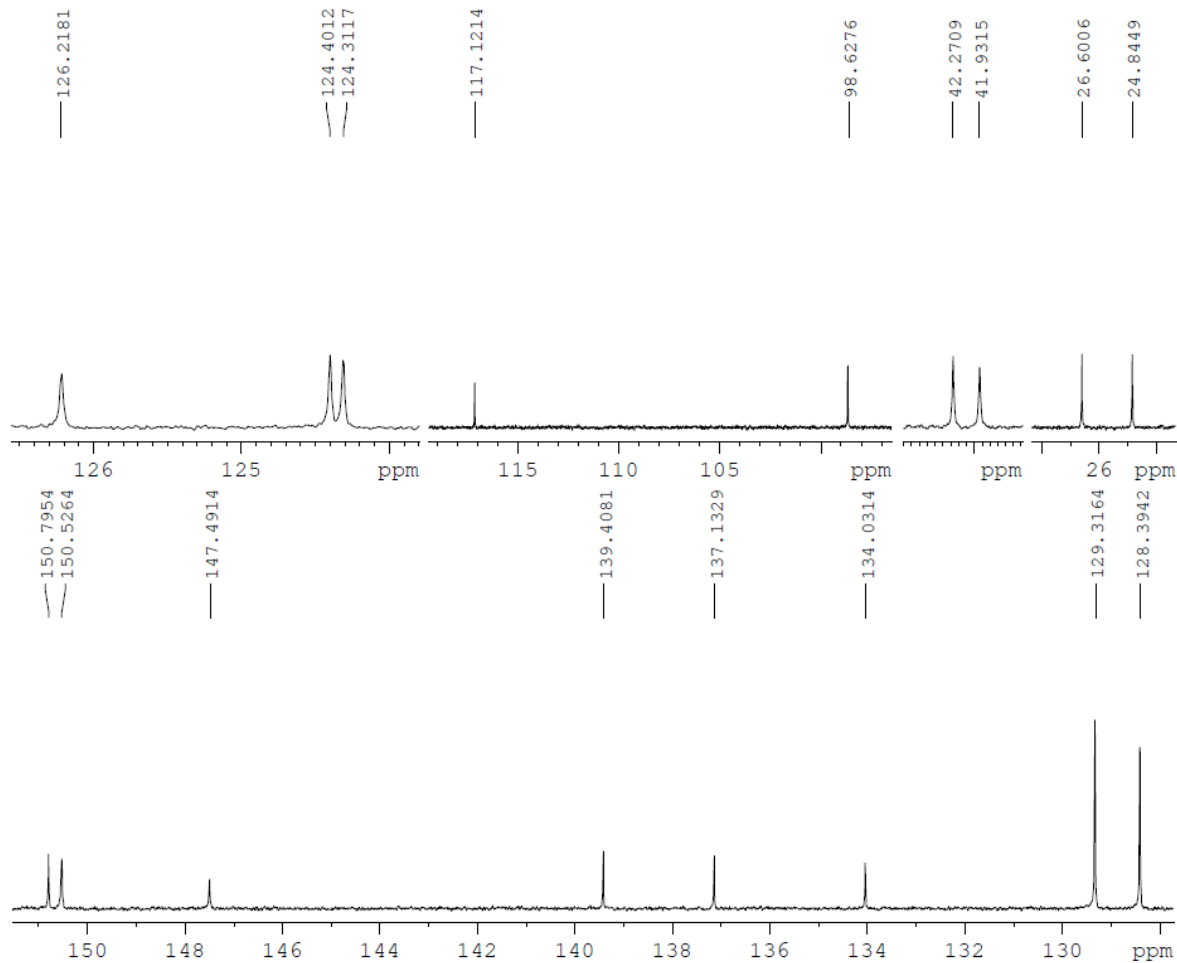
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1516006 MHz
NUC2       1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2     80.00 usec
PLW2      7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W
PLW13     0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178457 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```



Espectro 249: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **96**.



```

Current Data Parameters
NAME      si106150578
EXPNO    11
PROCNO   1

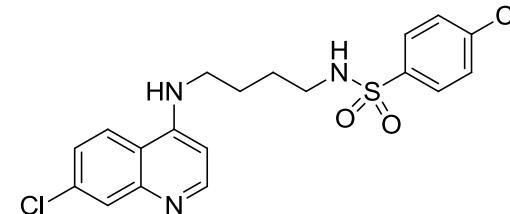
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150609
Time     10.24
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zgpg30
ID       65356
SOLVENT  DMSO
NS       385
DS       4
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.367808 Hz
AQ       1.3594048 sec
RG       66.74
DW       20.800 usec
DE       18.000 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
D11      0.03000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     100.6278593 MHz
NUC1      13C
P1       10.00 usec
PLW1     35.50000000 W

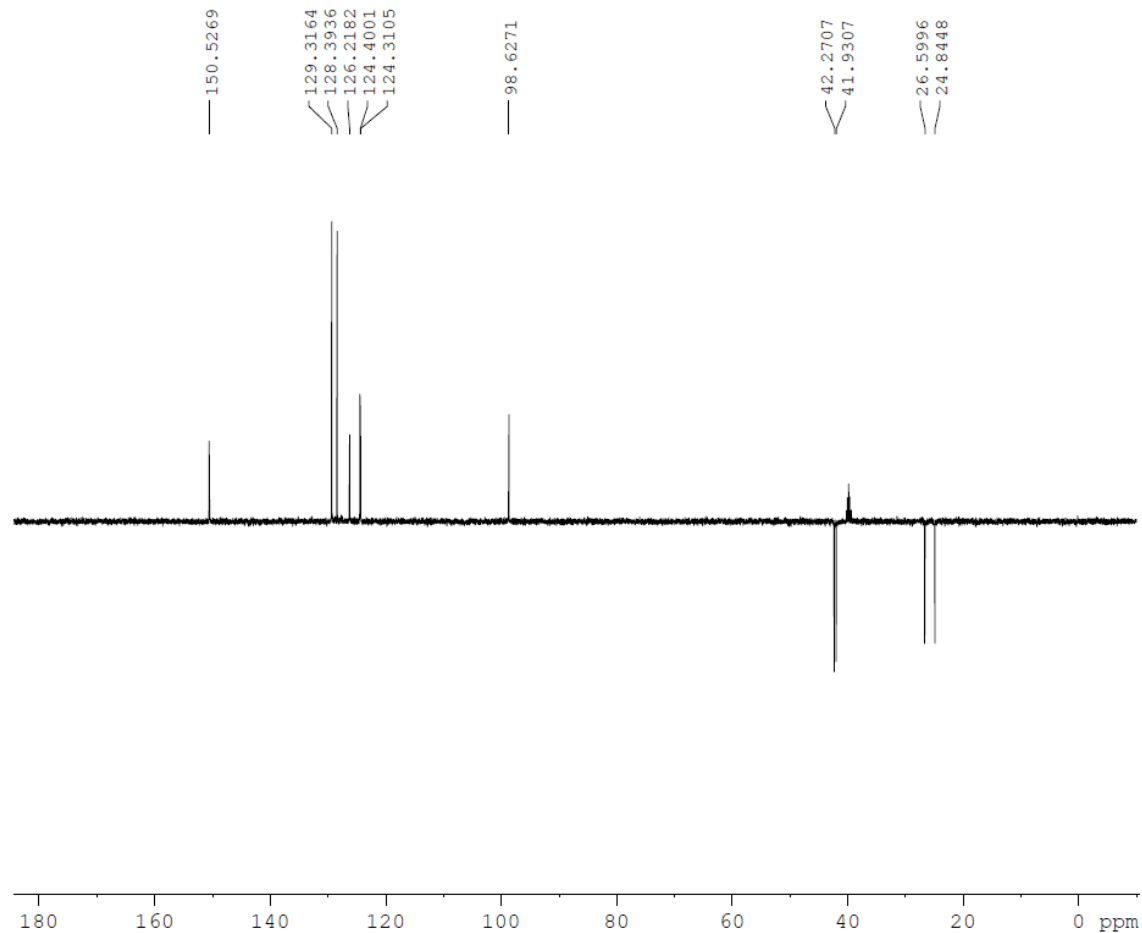
===== CHANNEL f2 =====
SFO2     400.1516006 MHz
NUC2      1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2    80.00 usec
PLW2     7.30000019 W
PLW12    0.16425000 W
PLW13    0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       100.6178457 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```



Espectro 250: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **96**.



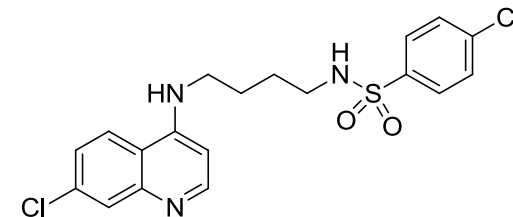
Current Data Parameters
 NAME: s1106150578
 EXPNO: 12
 PROCNO: 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_: 20150609
 Time: 10.53
 INSTRUM: spect
 PROBHD: 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG: deptspl35
 TD: 65536
 SOLVENT: DMSO
 NS: 128
 DS: 8
 SWH: 22058.824 Hz
 FIDRES: 0.336591 Hz
 AQ: 1.4854827 sec
 RG: 91.38
 DW: 22.667 usec
 DE: 18.00 usec
 TE: 298.0 K
 CNST2: 145.0000000
 D1: 4.00000000 sec
 D2: 0.00344828 sec
 D12: 0.00002000 sec
 TD0: 1

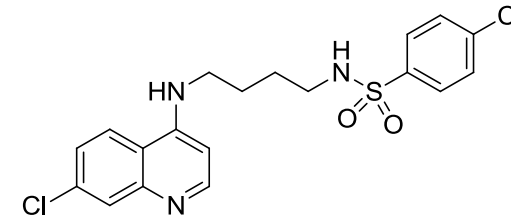
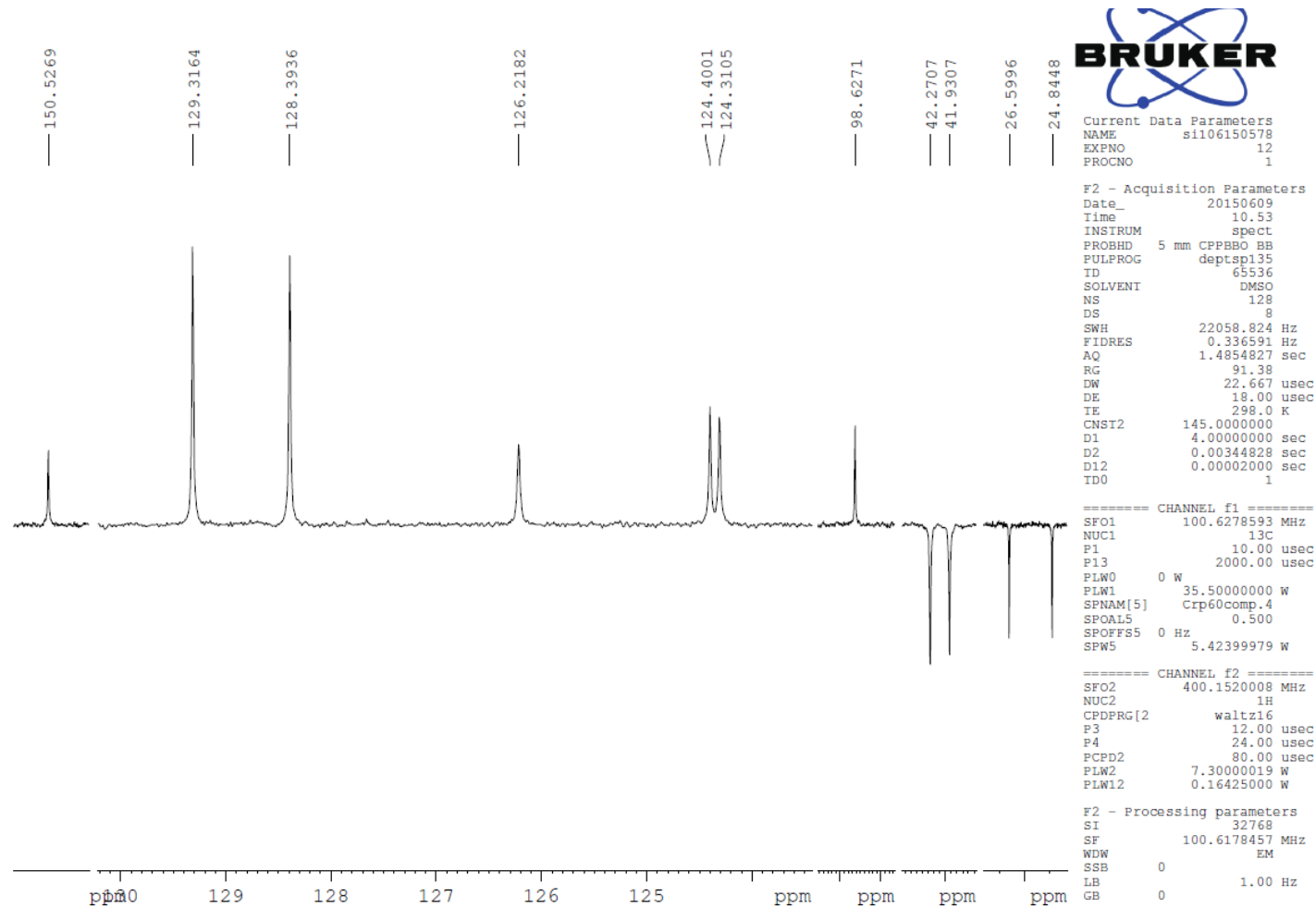
==== CHANNEL f1 =====
 SFO1: 100.6278593 MHz
 NUC1: 13C
 P1: 10.00 usec
 P13: 2000.00 usec
 PLW0: 0 W
 PLW1: 35.50000000 W
 SPNAM[5]: Crp60comp.4
 SPOAL5: 0.500
 SPOFFS5: 0 Hz
 SPW5: 5.42399979 W

==== CHANNEL f2 =====
 SFO2: 400.1520008 MHz
 NUC2: 1H
 CPDPRG[2]: waltz16
 F3: 12.00 usec
 F4: 24.00 usec
 PCPD2: 80.00 usec
 PLW2: 7.30000019 W
 PLW12: 0.16425000 W

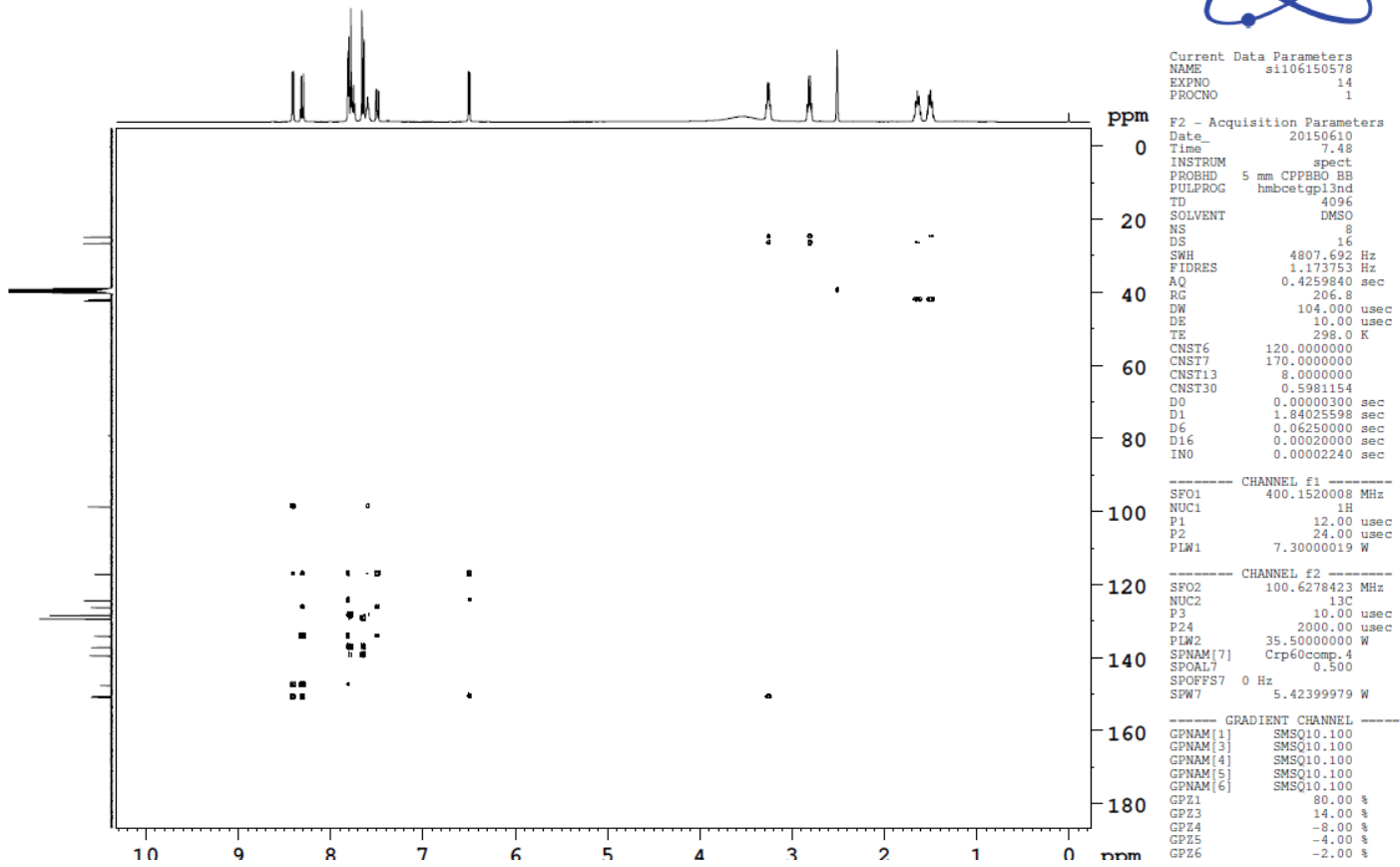
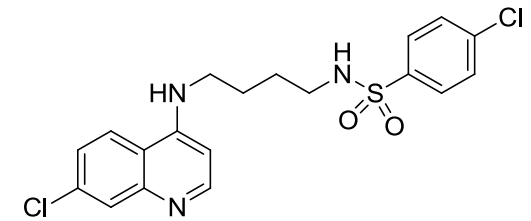
F2 - Processing parameters
 SI: 32768
 SF: 100.6178457 MHz
 WDW: EM
 SSB: 0
 LB: 1.00 Hz
 GB: 0



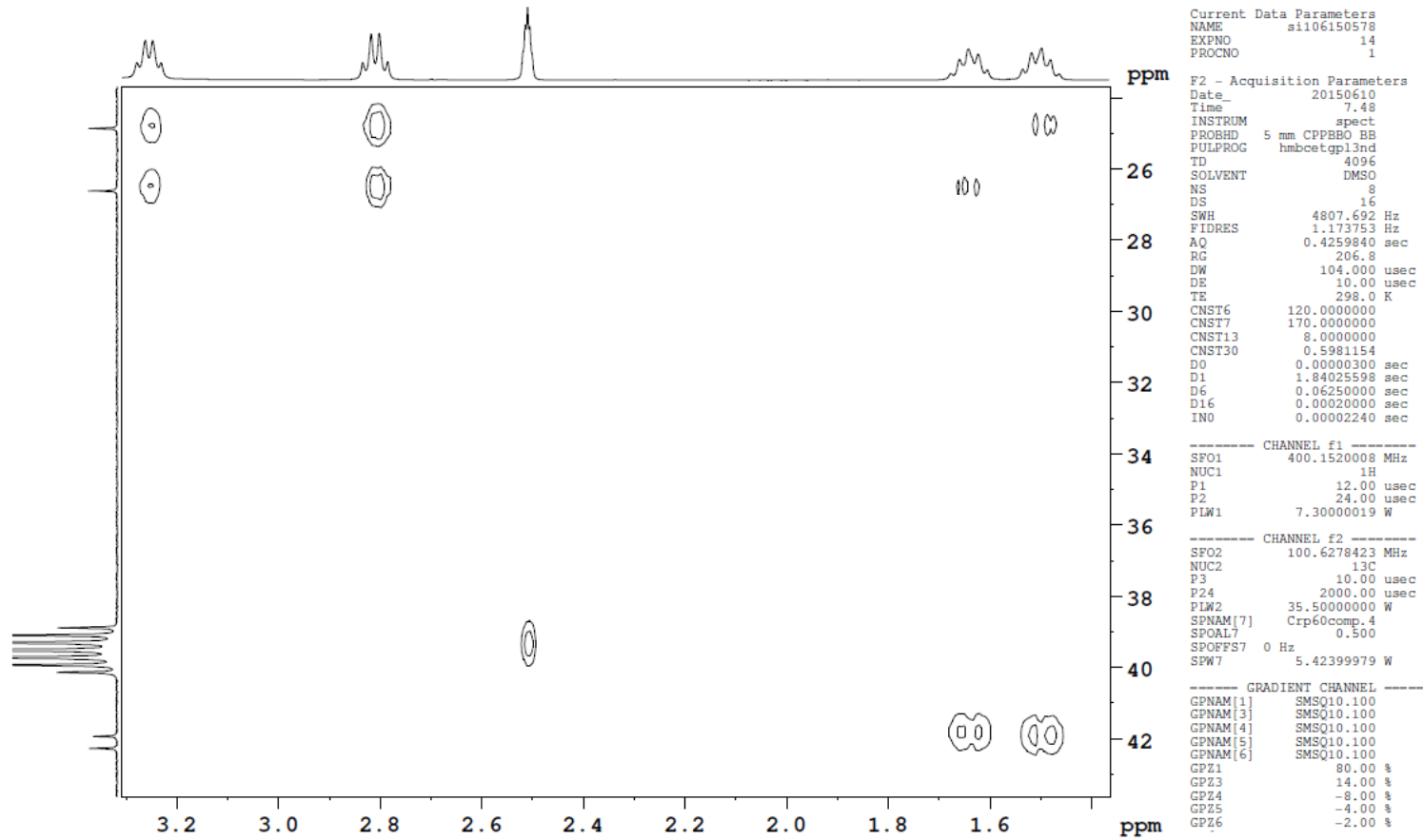
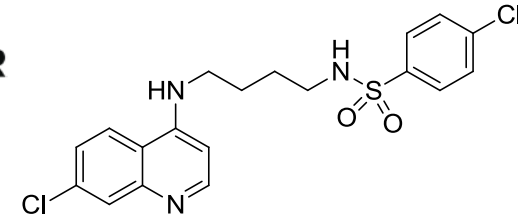
Espectro 251: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **96**.



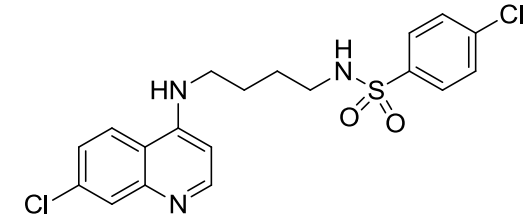
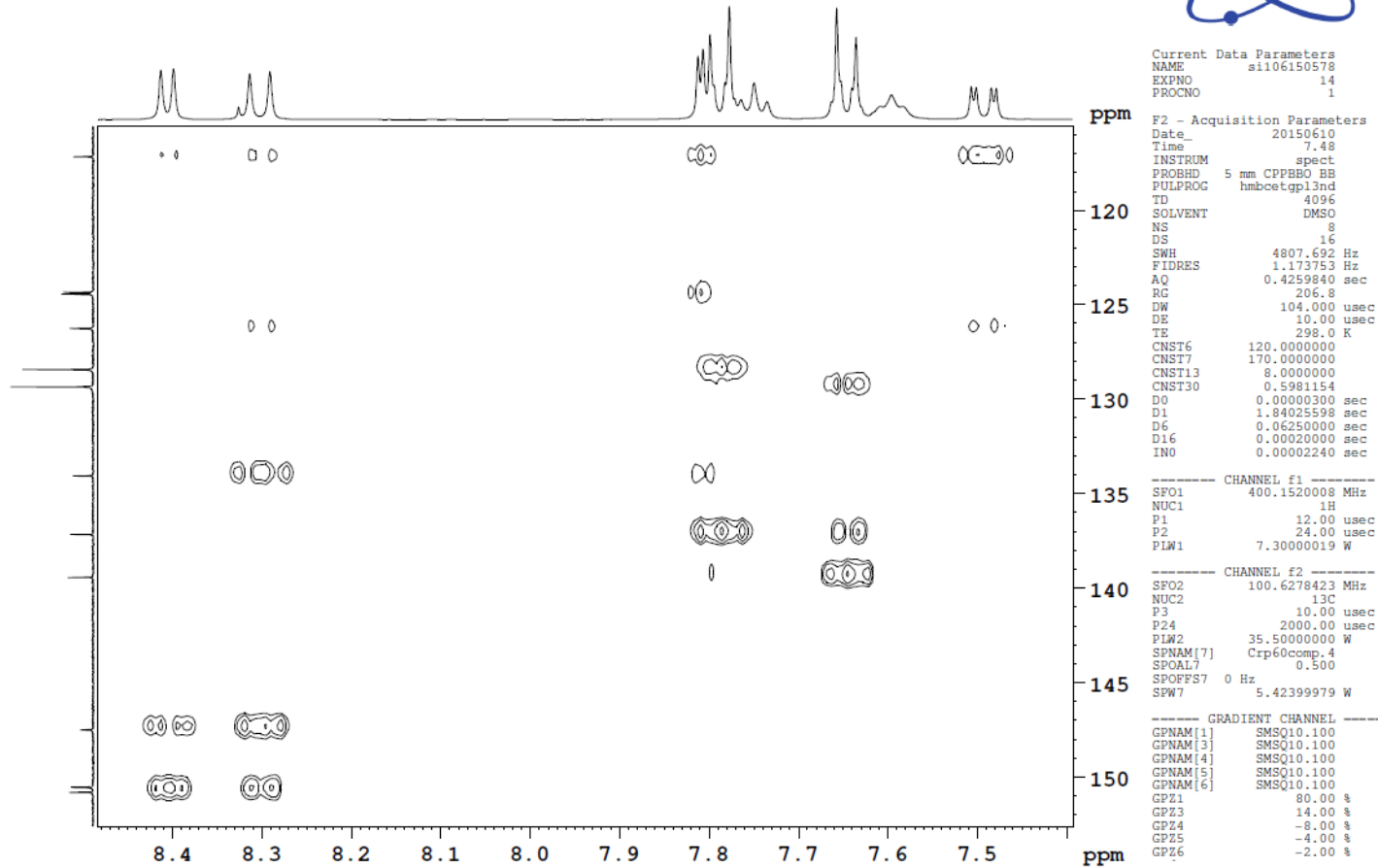
Espectro 252: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **96**.



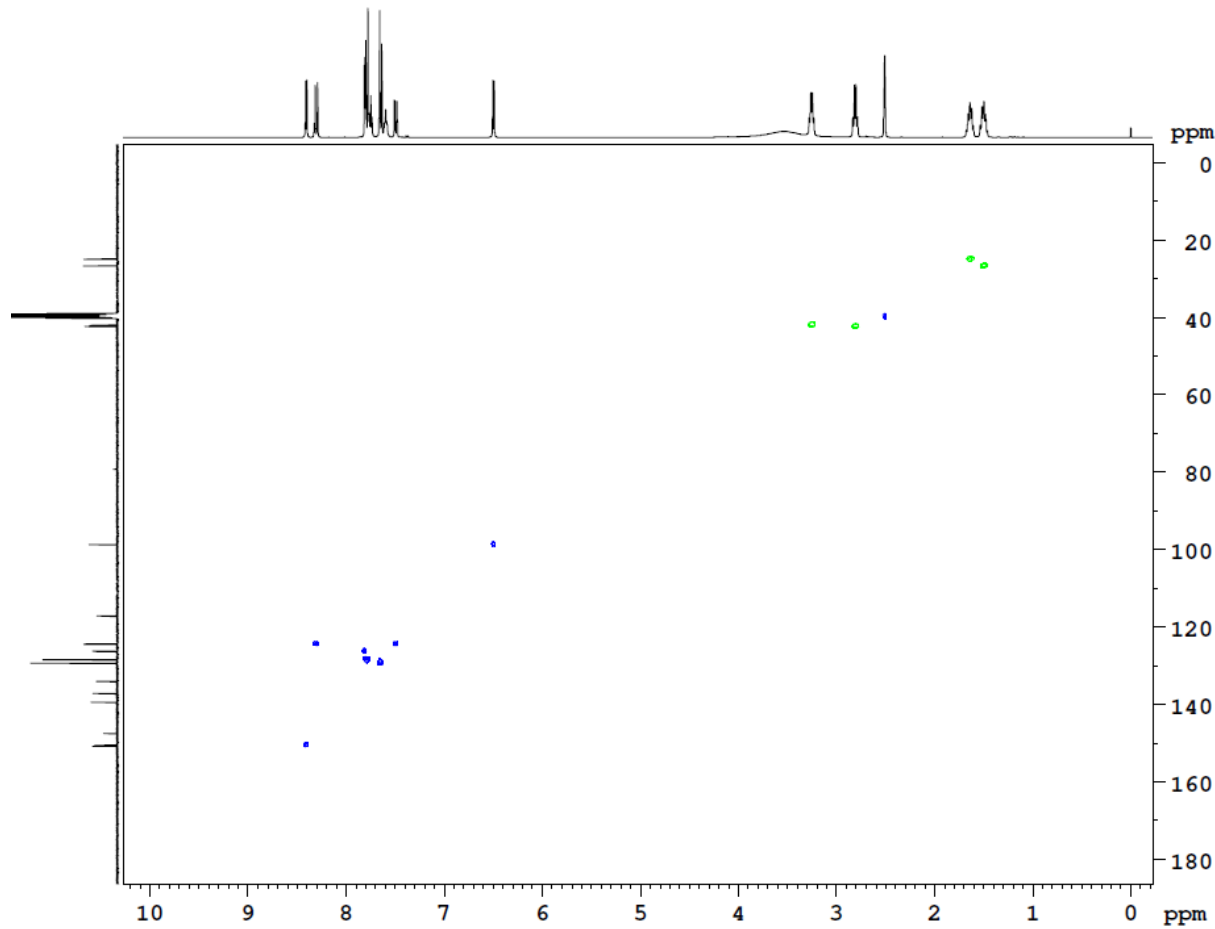
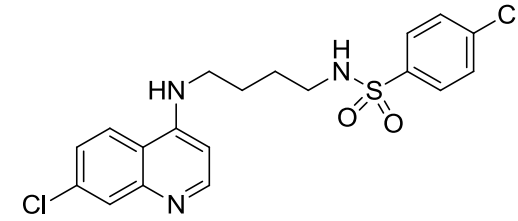
Espectro 253: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **96**.



Espectro 254: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **96**.



Espectro 255: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **96**.



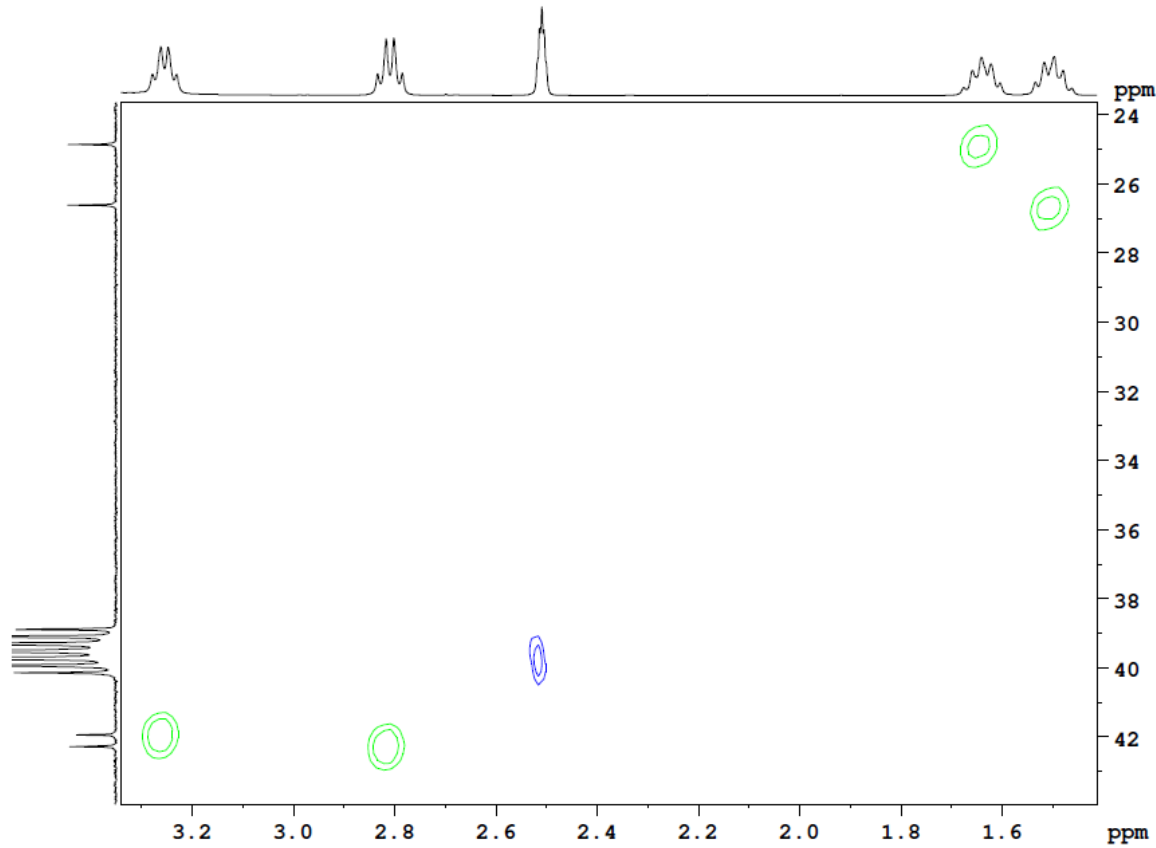
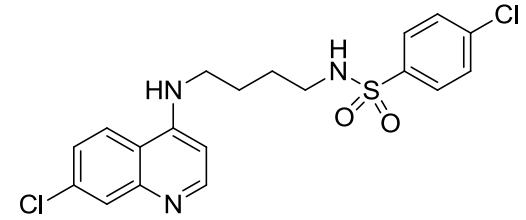
Current Data Parameters
NAME s1106150578
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150609
Time 10.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetgpgsisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 5197.505 Hz
FIDRES 2.537844 Hz
AQ 0.1970176 sec
RG 206.8
DW 96.200 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
INO 0.00002260 sec

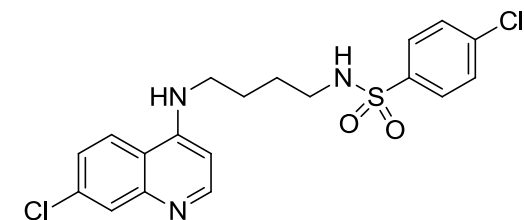
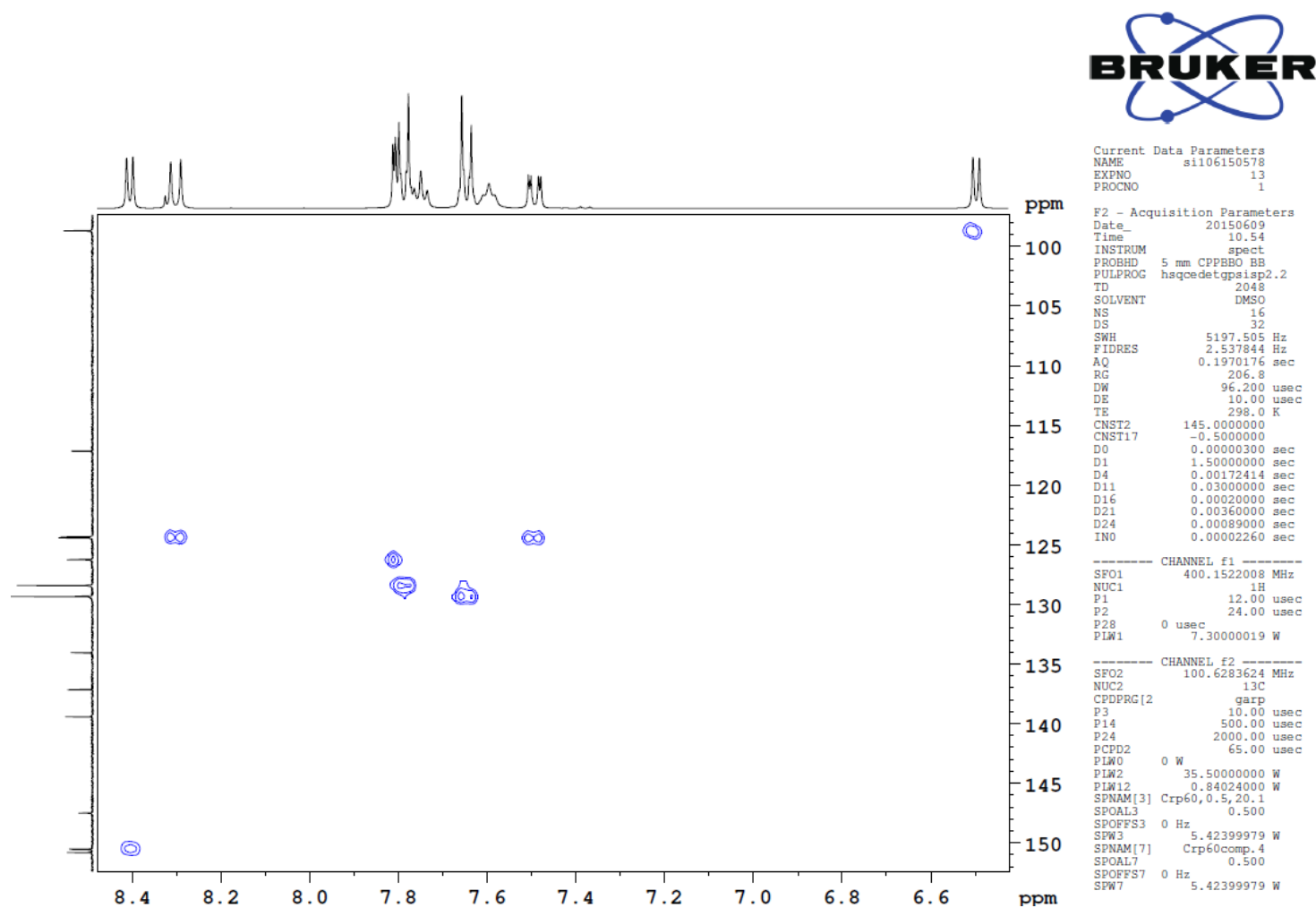
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1522008 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6283624 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60, 0.5, 20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp. 4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 256: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **96**.



Espectro 257: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **96**.



Espectro 258: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **96**.



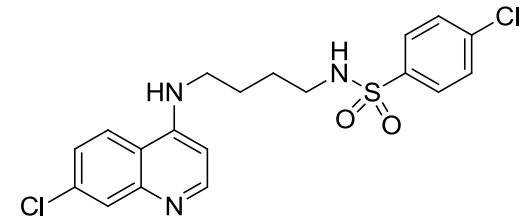
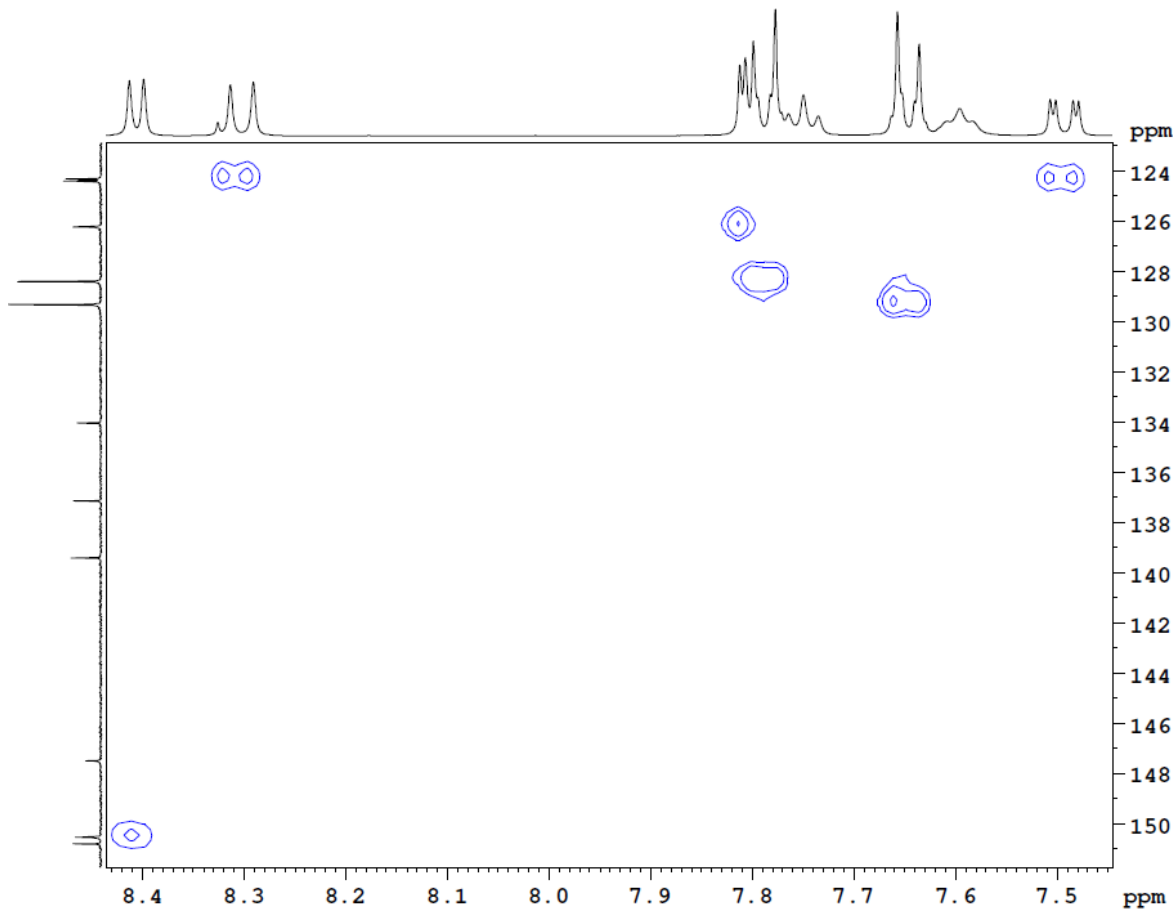
Current Data Parameters
NAME sil106150578
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150609
Time 10.54
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqoedtgpsisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 5197.505 Hz
FIDRES 2.537844 Hz
AQ 0.1970176 sec
RG 206.8
DW 96.200 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002260 sec

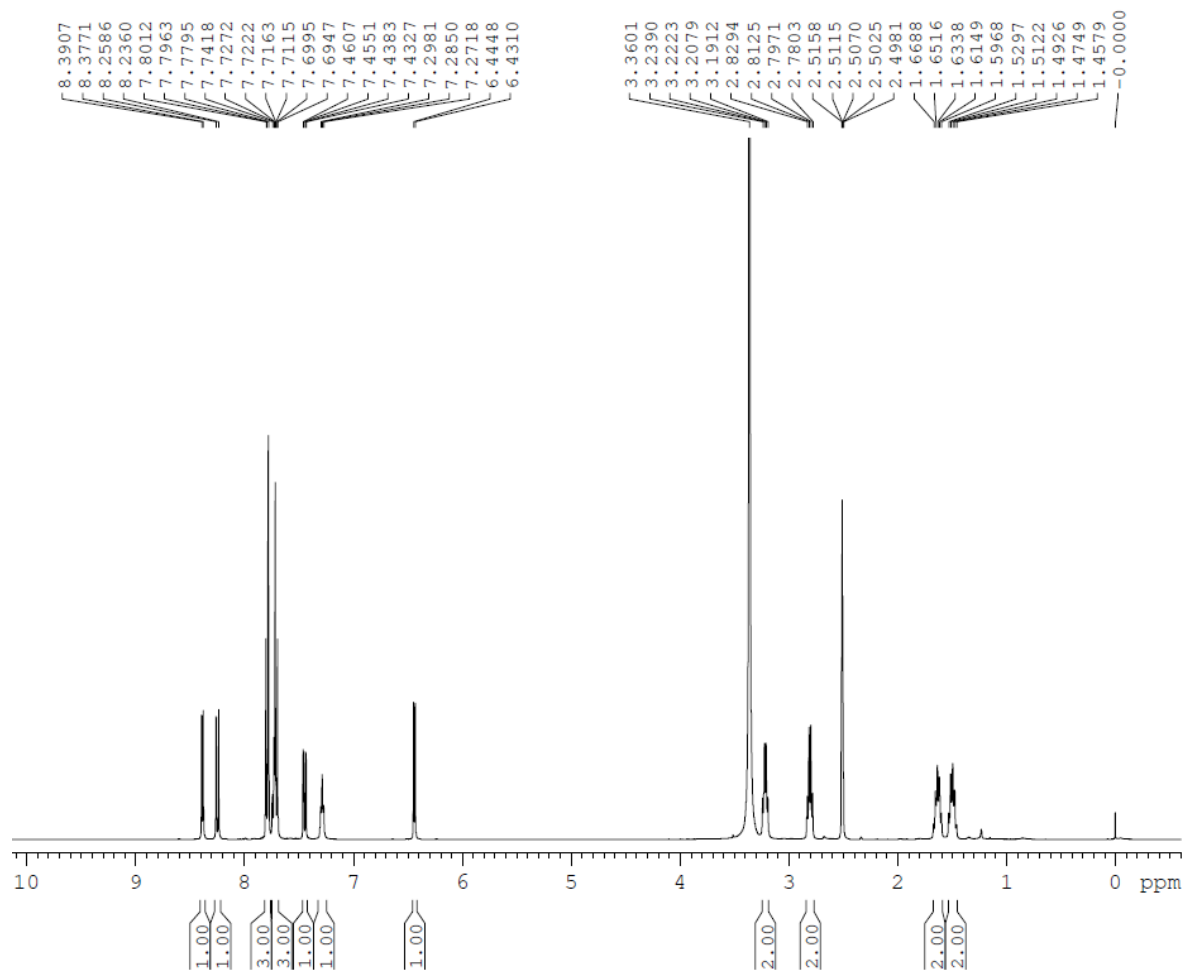
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1522008 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6283624 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W

PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W



Espectro 259: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 96.



```

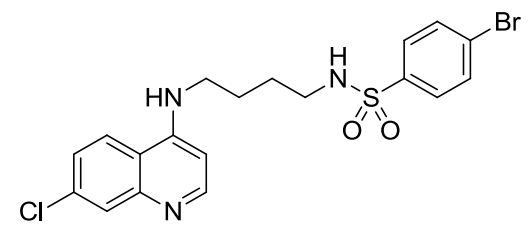
Current Data Parameters
NAME      sil04150436
EXPNO    10
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150405
Time     2.09
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zg30
ID       65536
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       132.74
DW       62.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

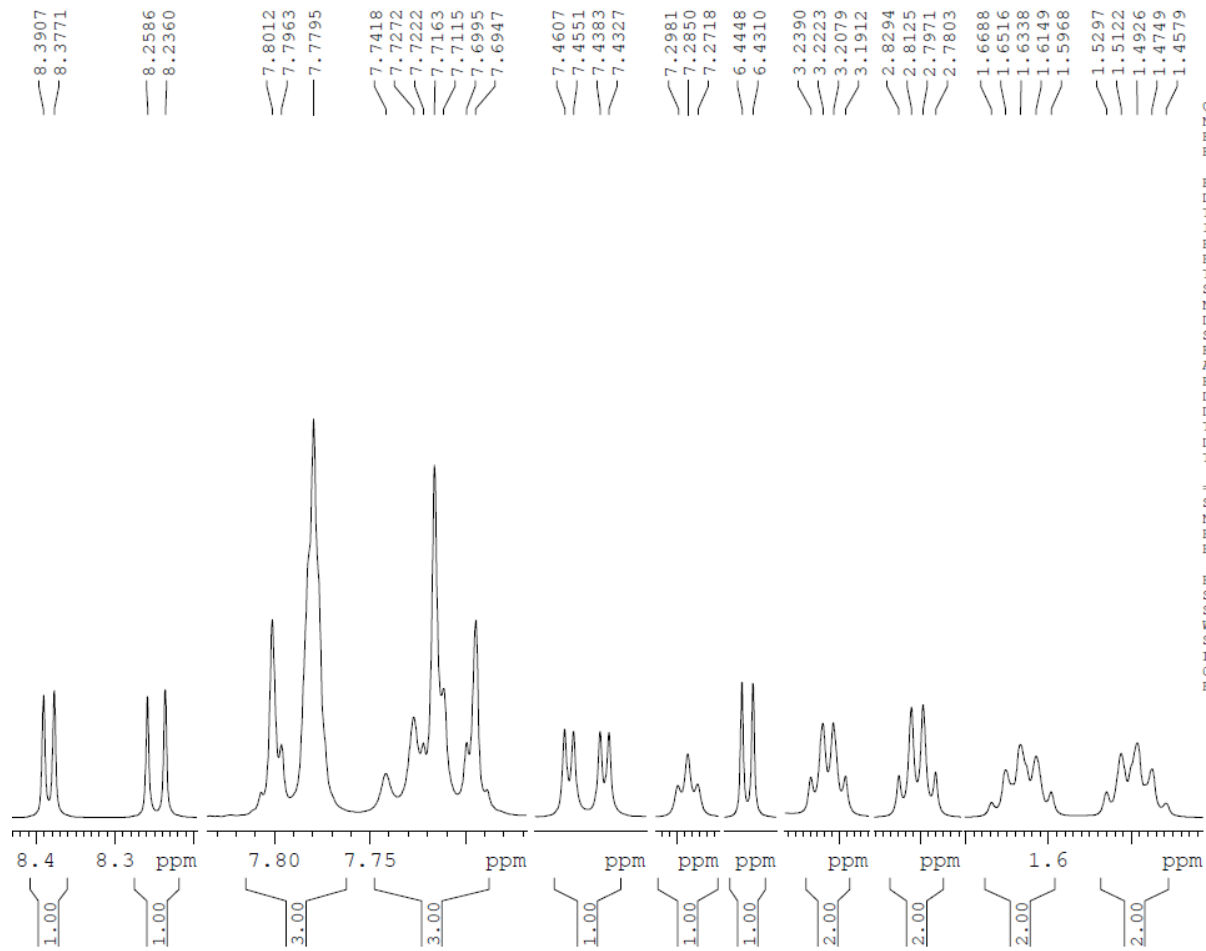
===== CHANNEL f1 =====
SFO1    400.1524711 MHz
NUC1    1H
P1      12.00 usec
PLW1    7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI      65536
SF      400.1500006 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      0.30 Hz
GB      0
PC      1.00

```



Espectro 260: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **97**.



```

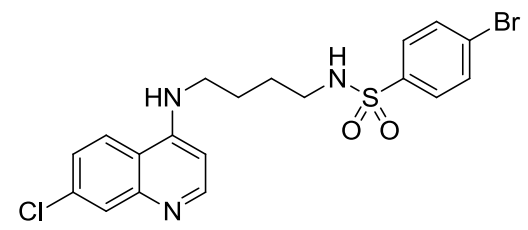
Current Data Parameters
NAME      s1104150436
EXPNO    1
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150405
Time     2.09
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  DMSO
NS       32
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       132.74
DW       62.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

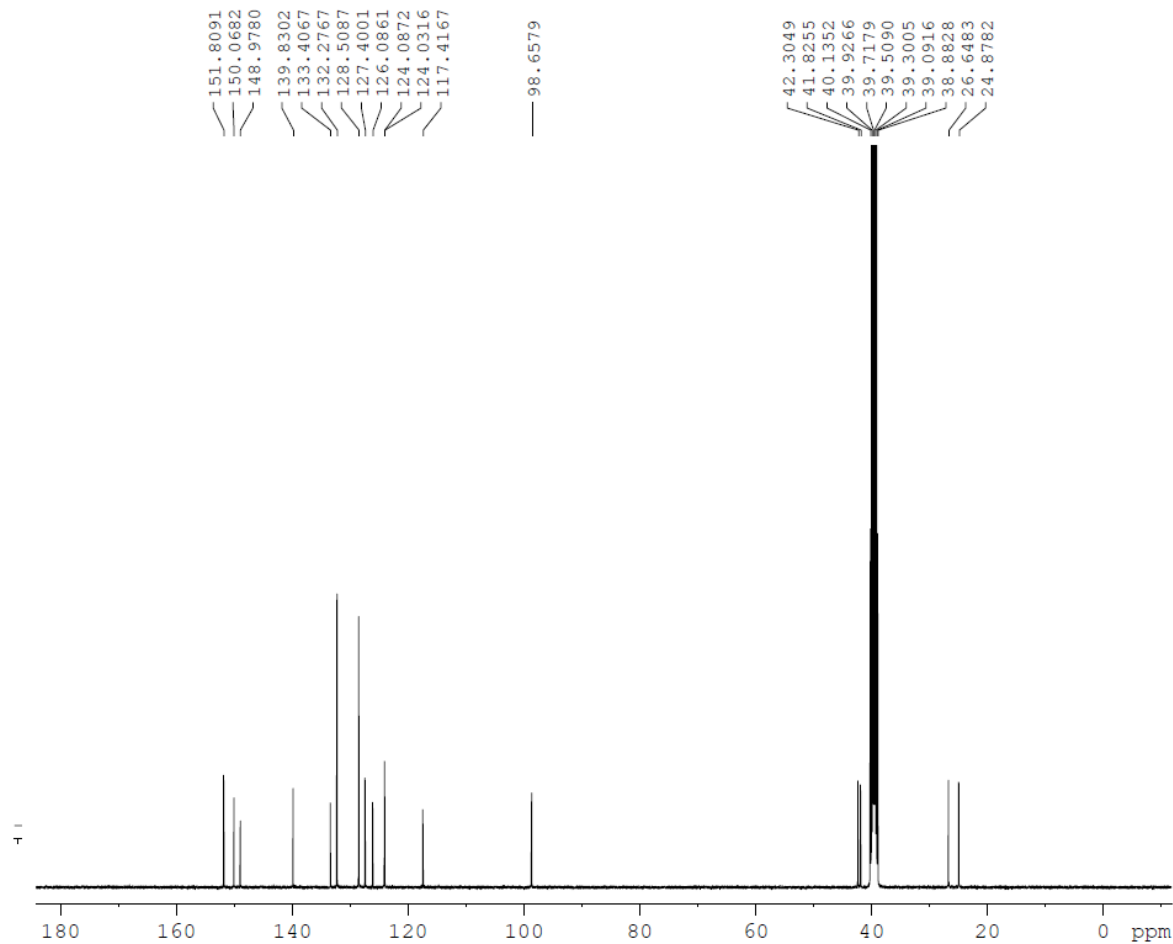
===== CHANNEL f1 =====
SFO1     400.1524711 MHz
NUC1     1H
P1       12.00 usec
PLW1     7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       400.1500006 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```



Espectro 261: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **97**.



```

Current Data Parameters
NAME      s1104150436
EXPNO     11
PROCNO    1

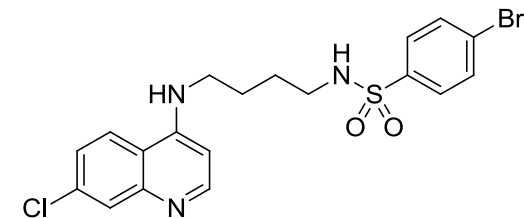
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150405
Time      4.56
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zgpg30
ID         65356
SOLVENT   DMSO
NS         4096
DS         4
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.367808 Hz
AQ         1.3594048 sec
RG         59.25
DW         20.800 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6278588 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PLW1      35.50000000 W

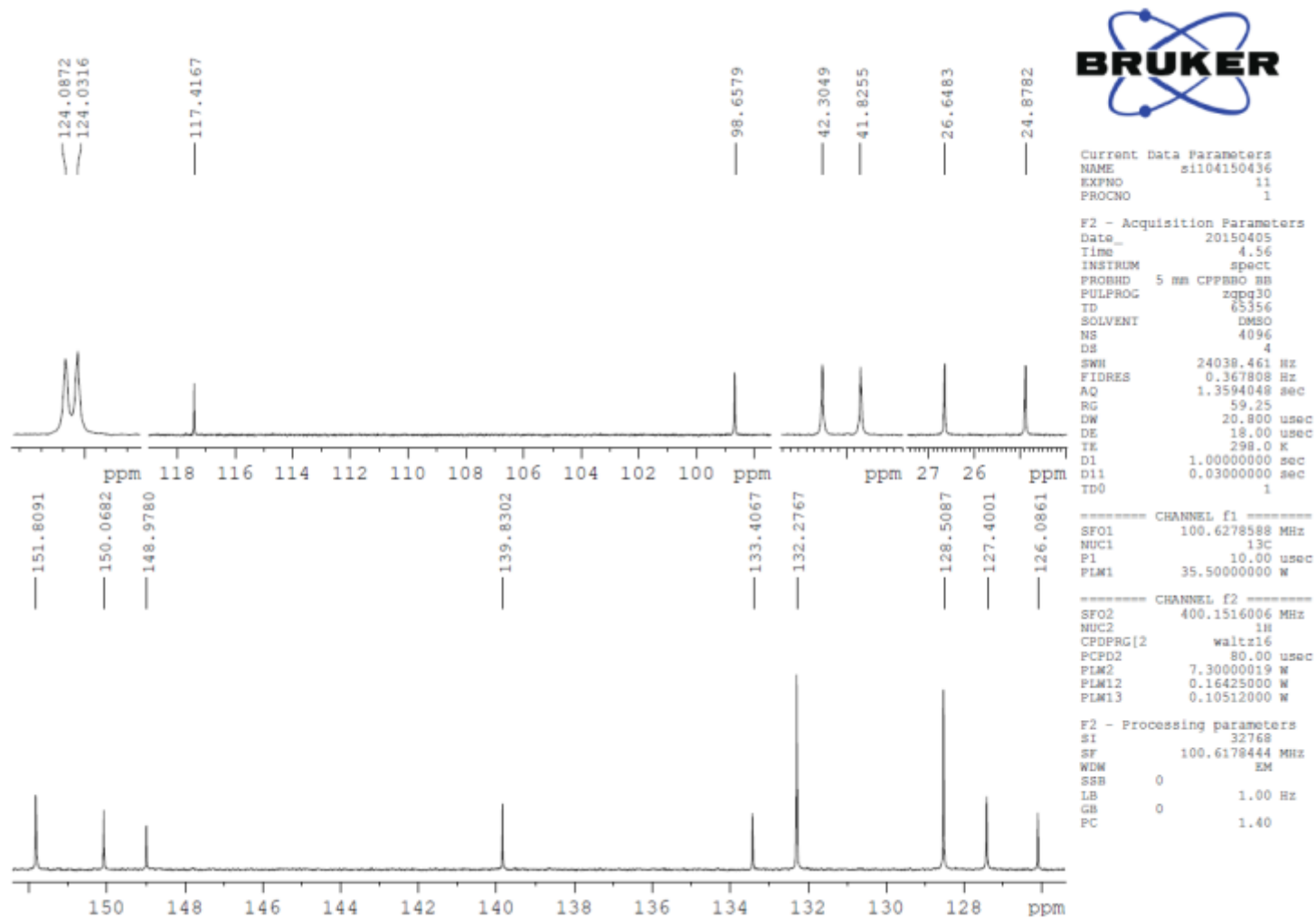
===== CHANNEL F2 =====
SFO2      400.1516006 MHz
NUC2       1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2     80.00 usec
PLW2       7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W
PLW13     0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178444 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

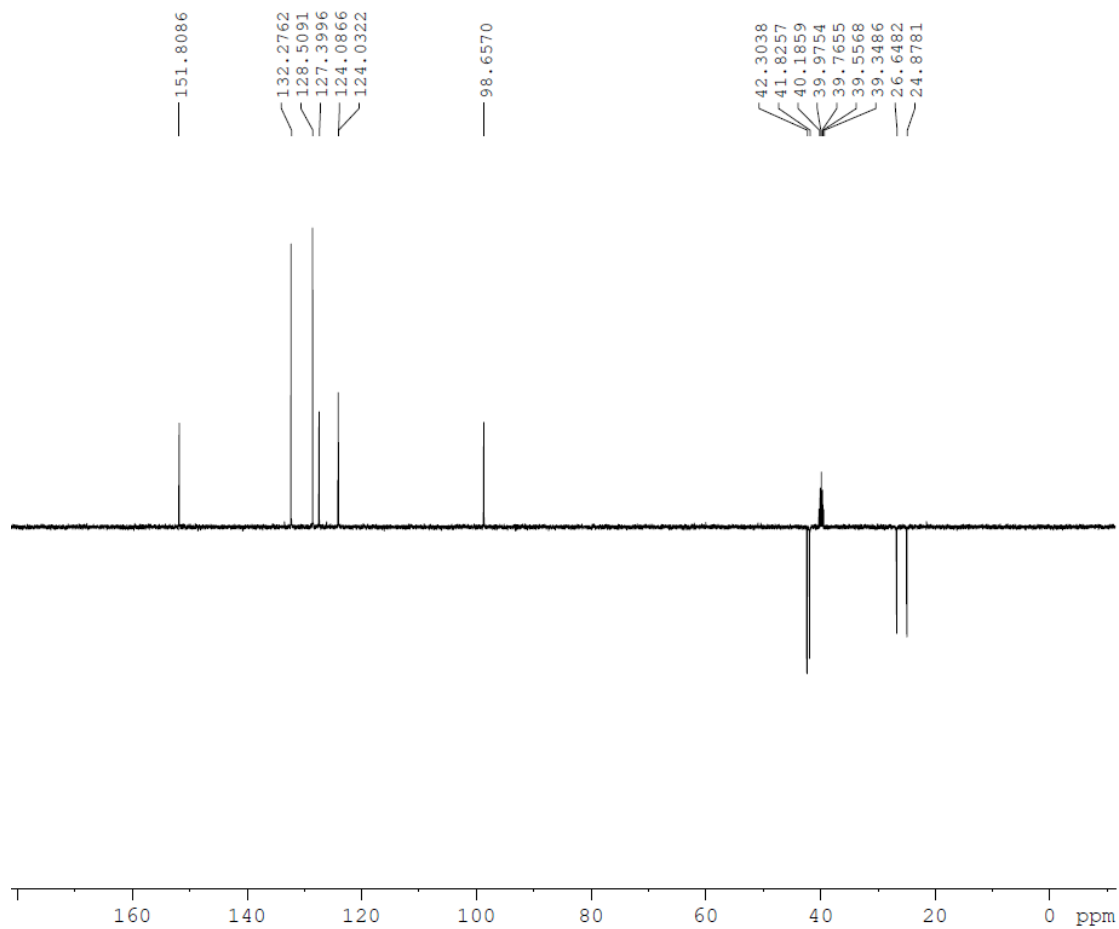
```



Espectro 262: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **97**.

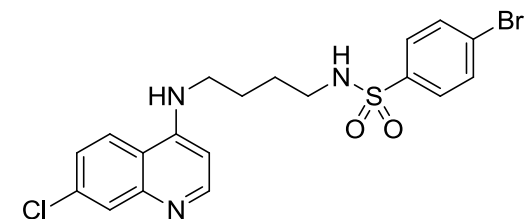


Espectro 263: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **97**

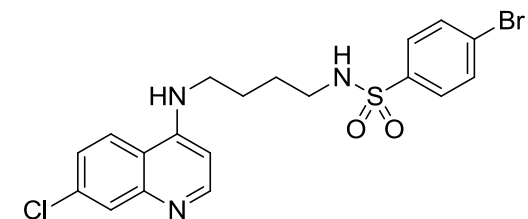
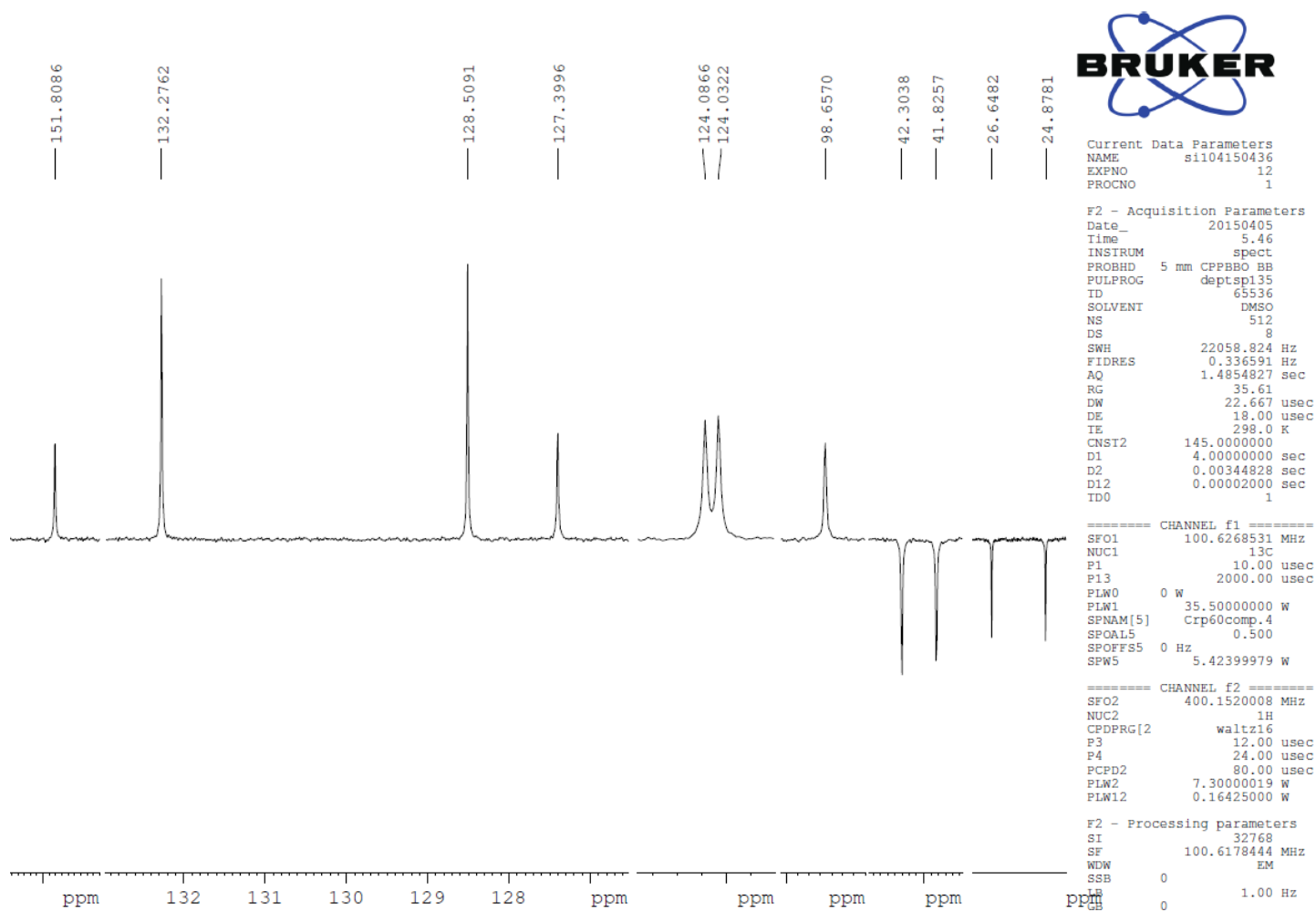


```

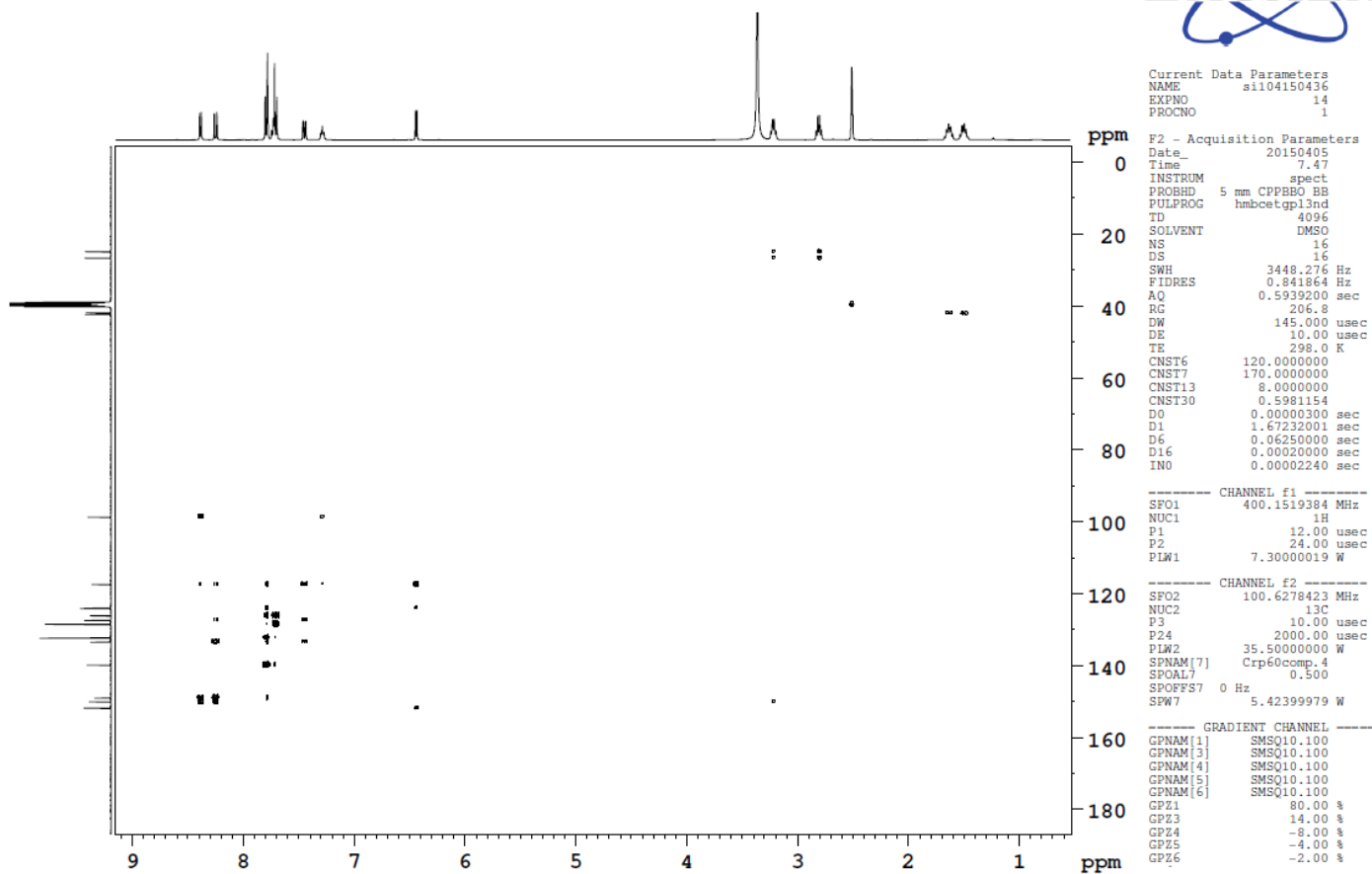
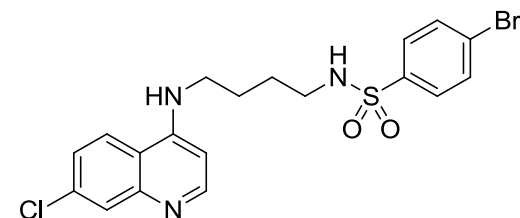
Current Data Parameters
NAME          s1104150436
EXPNO         12
PROCNO        1
=====
F2 - Acquisition Parameters
Date_         20150405
Time          5.46
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm CPPBBO BB
PULPROG       deptsp135
TD            65536
SOLVENT       DMSO
NS            512
DS            8
SWH           22058.824 Hz  C
FIDRES        0.336591 Hz
AQ            1.4854827 sec  ec
RG            35.61        ec
DW            22.667 usec
DE            18.00 usec  C
TE            298.0 K      C
CNST2         145.0000000
D1            4.00000000 sec ==
D2            0.00344828 sec ==
D12           0.00002000 sec z
TD0           1          ec
===== CHANNEL f1 =====
SFO1          100.6268531 MHz ==
NUC1           13C        ==
P1            10.00 usec z
P13           2000.00 usec
PLW0           0 W
PLW1          35.50000000 W  ec
SPNAM[5]      Crp60comp.4
SPOALS5       0.500
SPOFFS5       0 Hz
SPW5          5.42399979 W
===== CHANNEL f2 =====
SFO2          400.1520008 MHz z
NUC2           1H
CPDPRG[2]     waltz16
P3            12.00 usec
P4            24.00 usec
PCPD2         80.00 usec
PLW2          7.30000019 W
PLW12         0.16425000 W
=====
F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            100.6178444 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
  
```



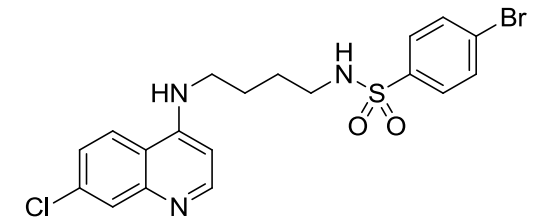
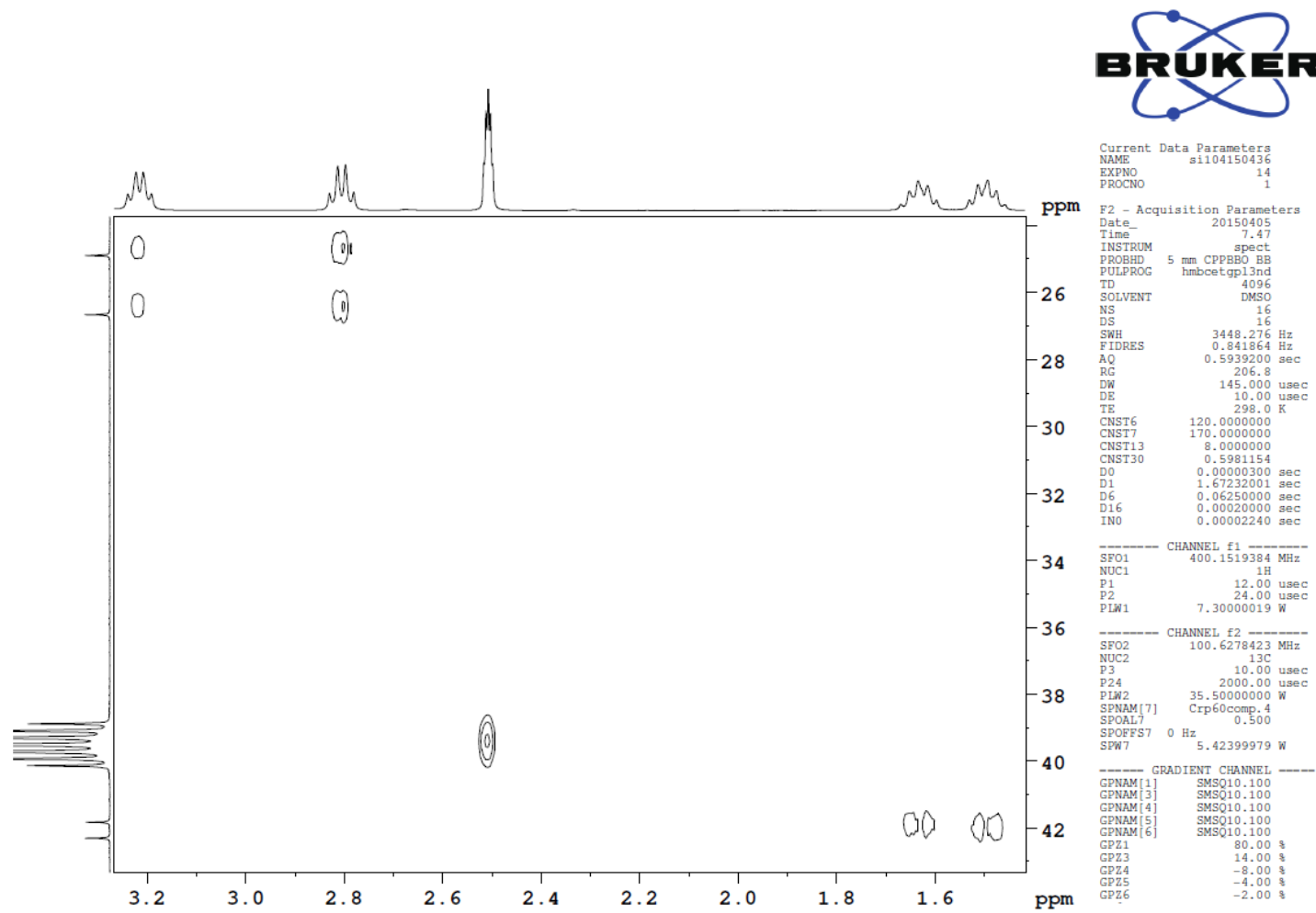
Espectro 264: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **97**.



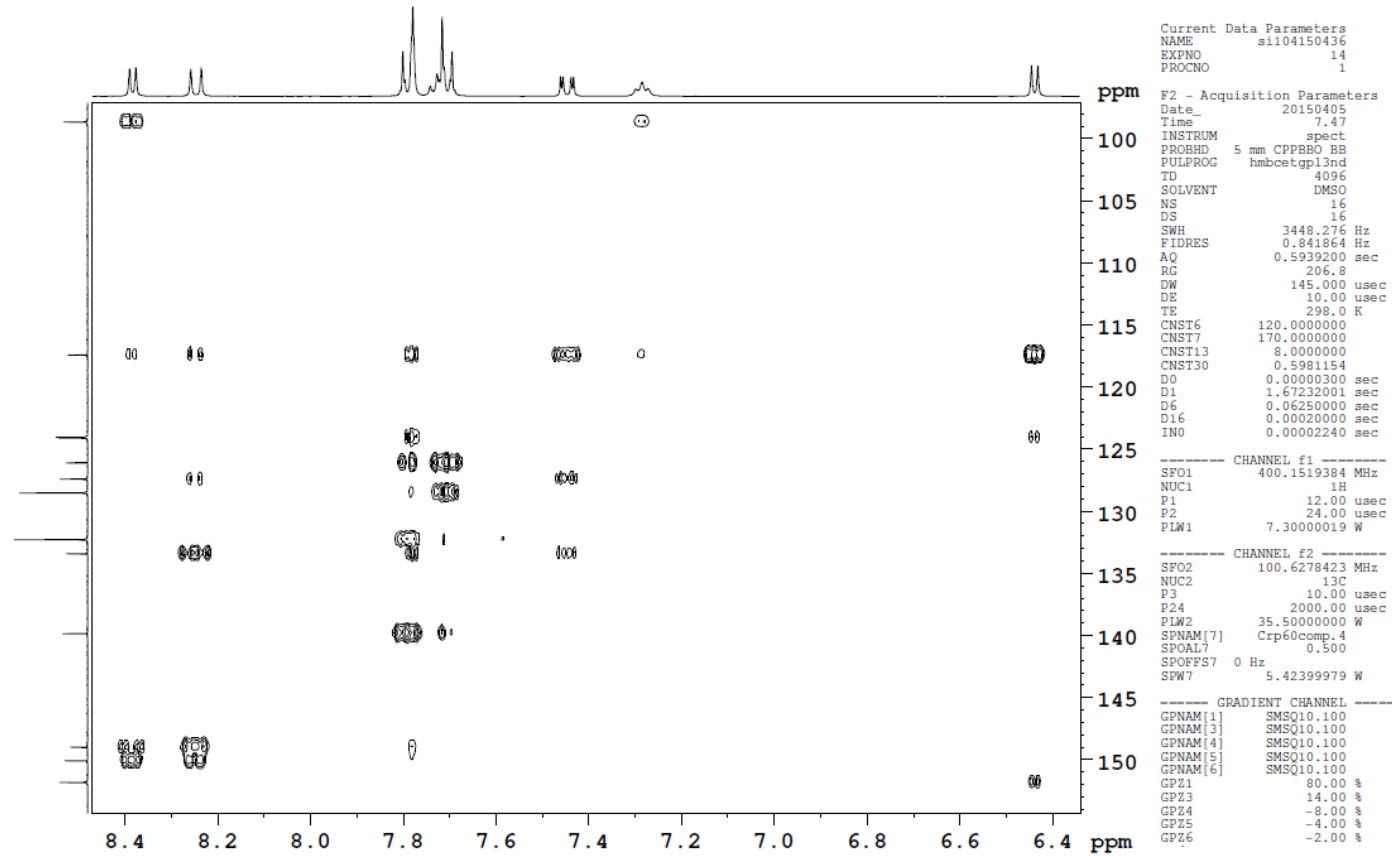
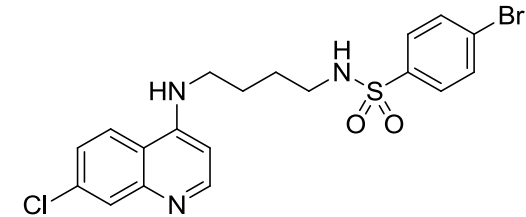
Espectro 265: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **97**.



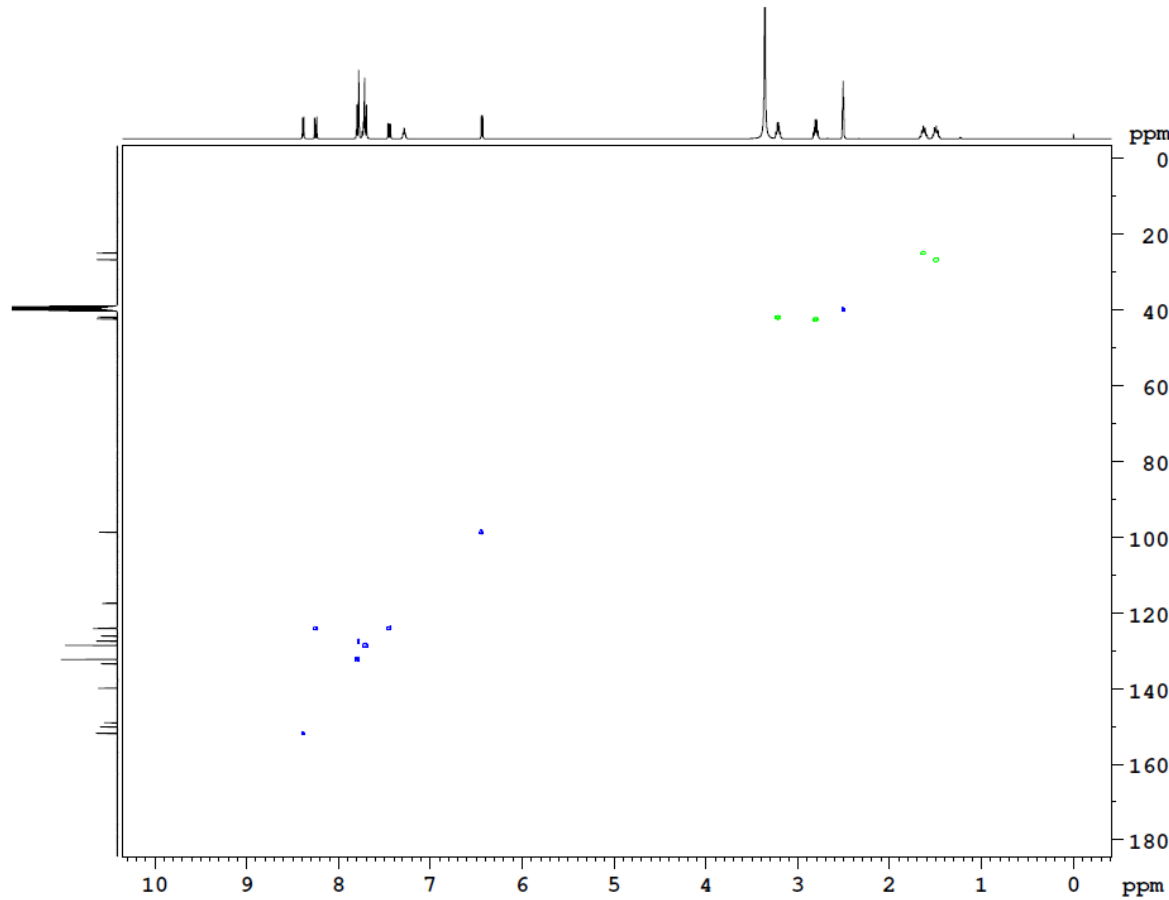
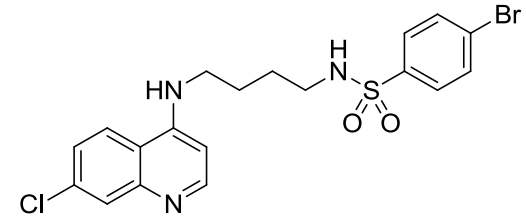
Espectro 266: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **97**.



Espectro 267: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado 97.



Espectro 268: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **97**.



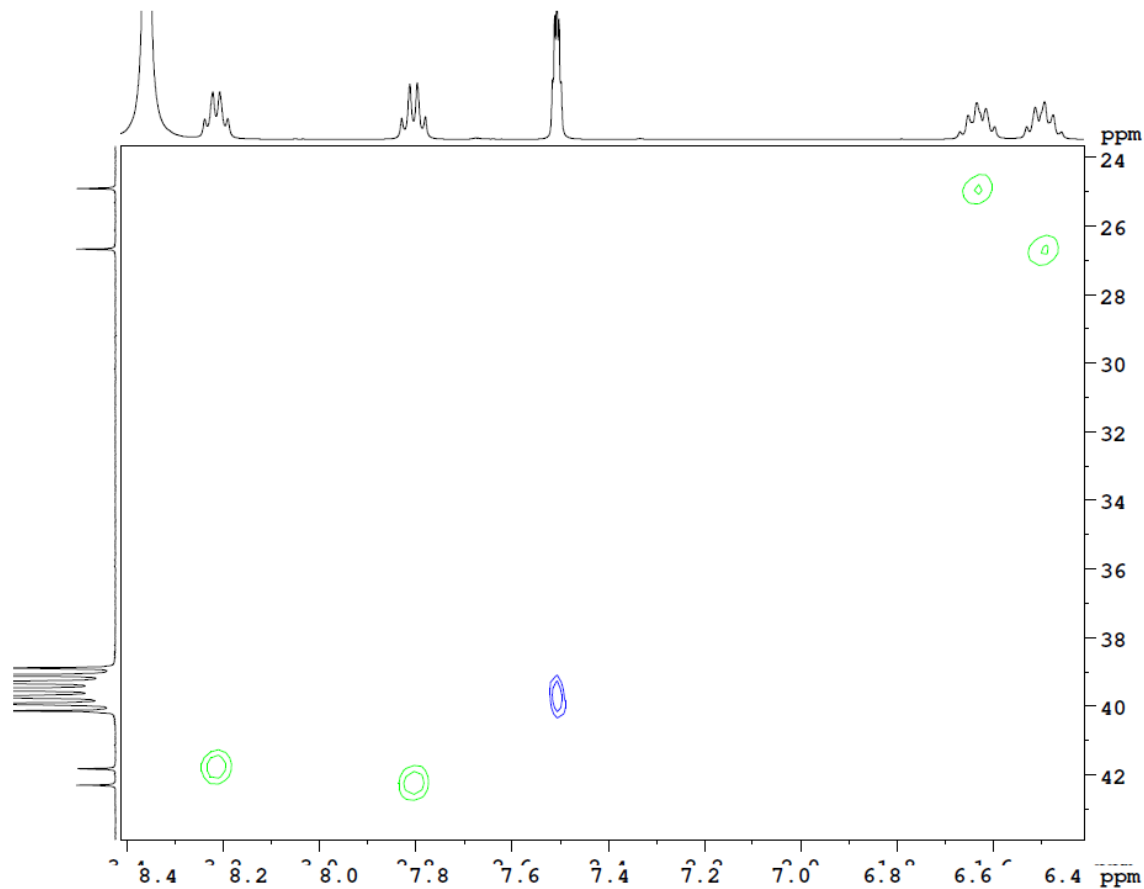
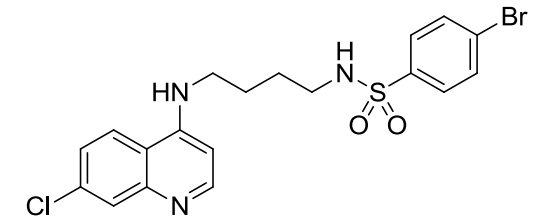
Current Data Parameters
NAME si104150436
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150405
Time 5.50
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcedetgpsisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 6410.256 Hz
FIDRES 3.130008 Hz
AQ 0.1597440 sec
RG 206.8
DW 78.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002620 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1518807 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6268531 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60, 0.5, 20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp. 4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 269: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **97**.



```

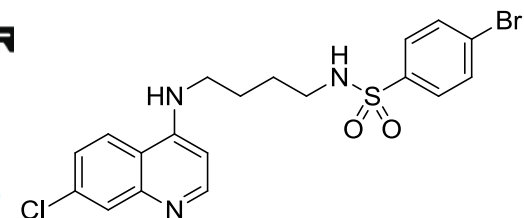
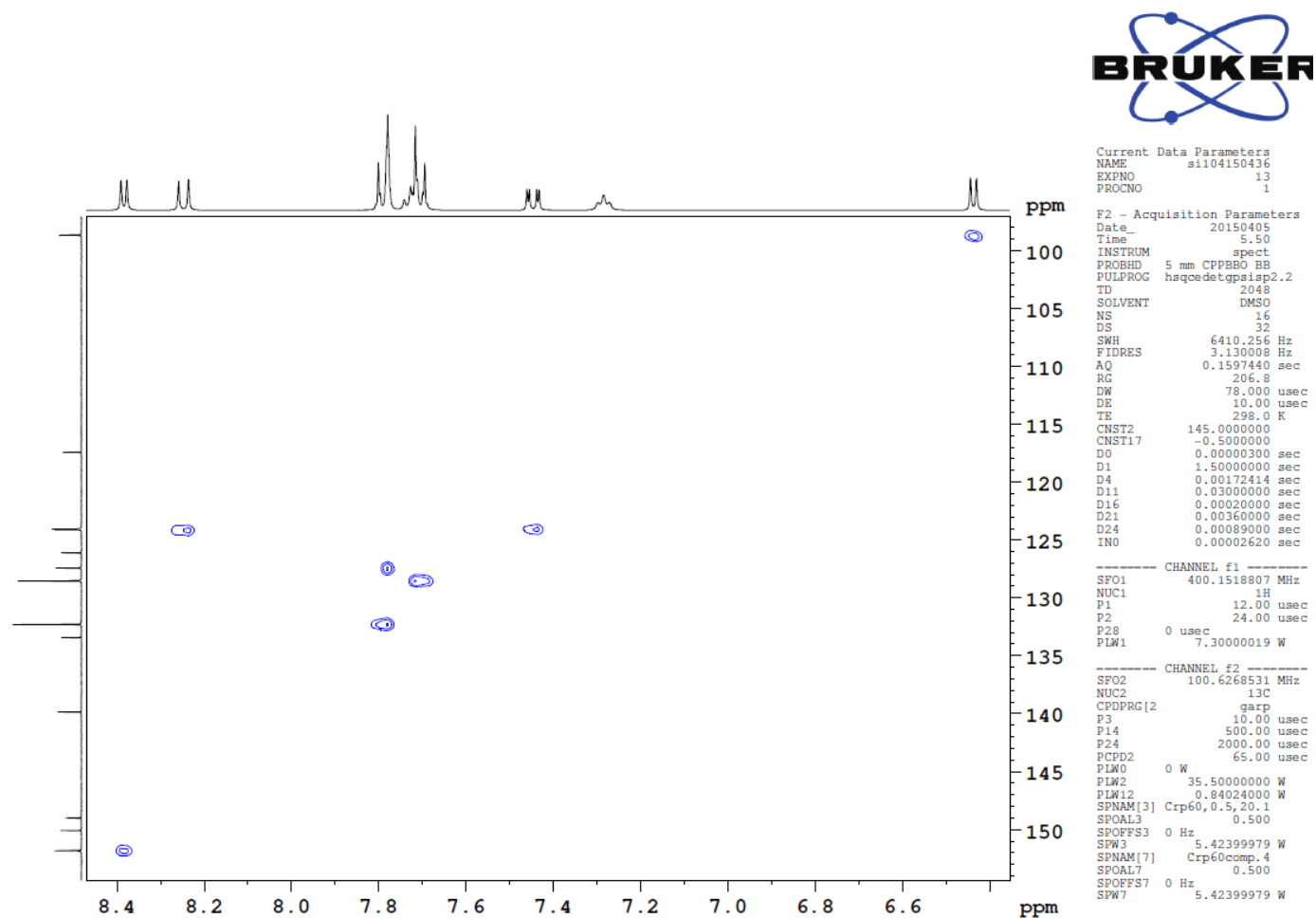
Current Data Parameters
NAME      sii104150436
EXPNO     13
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150405
Time      5.50
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CYPBBO BB
PULPROG   hsqcetgpsiap2.2
TD         2048
SOLVENT   DMSO
NS         16
DS         32
SWH        6410.256 Hz
FIDRES     3.130008 Hz
AQ         0.1597440 sec
RG         206.8
DW         78.000 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
CNST2     145.0000000
CNST17    -0.5000000
D0         0.00000300 sec
D1         1.50000000 sec
D4         0.00172414 sec
D11        0.03000000 sec
D16        0.00020000 sec
D21        0.00360000 sec
D24        0.00089000 sec
IN0        0.00002620 sec

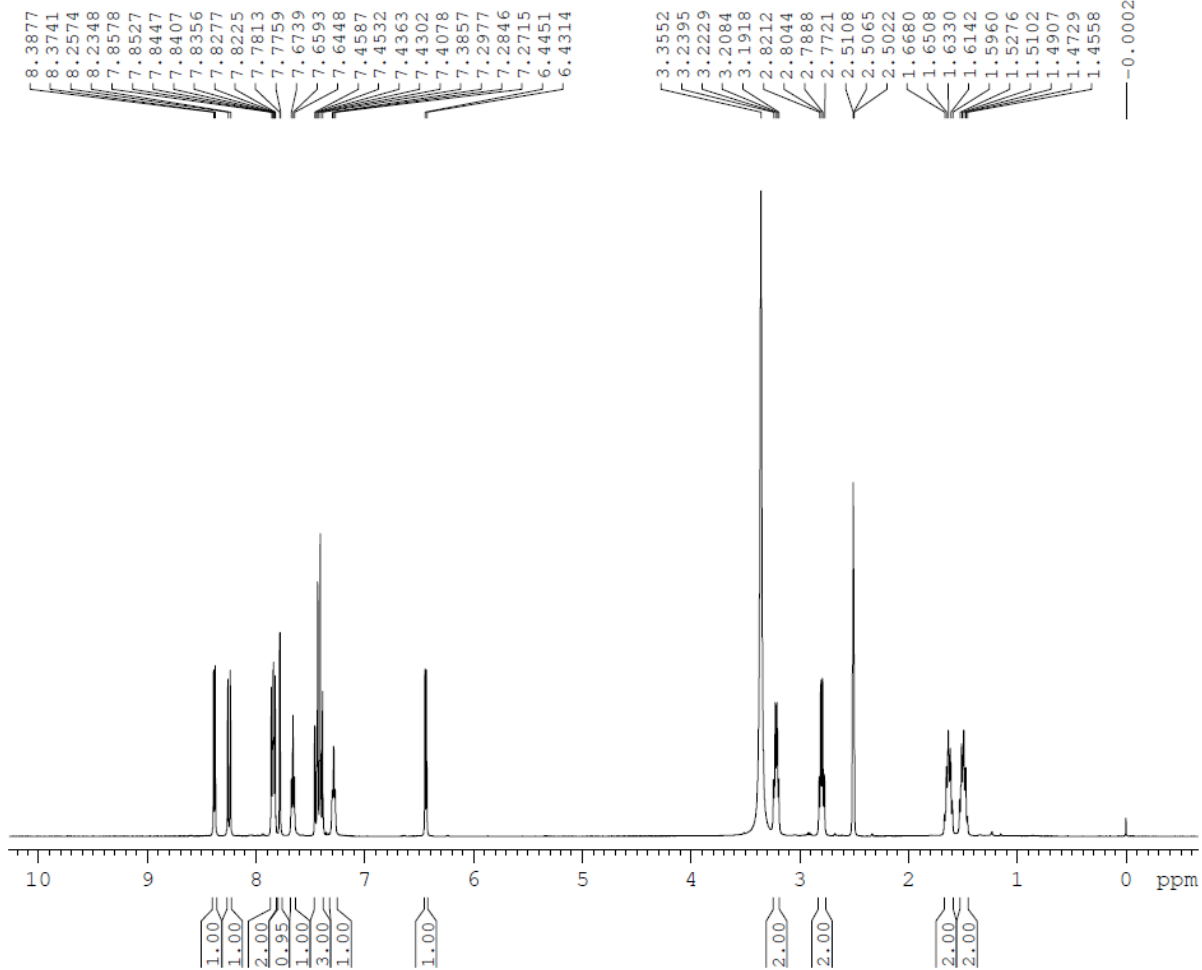
----- CHANNEL f1 -----
SFO1      400.1518807 MHz
NUC1       1H
P1         12.00 usec
P2         24.00 usec
P28        0 usec
PLW1       7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2      100.6268531 MHz
NUC2       13C
CPDPRG[2] gbrp
P3         10.00 usec
P14        500.00 usec
P24        2000.00 usec
PCPD2      65.00 usec
PLW0       0 W
PLW2       35.50000000 W
PLW12      0.84024000 W
SPNAM[3]   Crp60,0.5,20.1
SPOAL3     0.500
SPOFFS3    0 Hz
SPW3       5.42399979 W
SPNAM[7]   Crp60comp.4
SPOAL7     0.500
SPOFFS7    0 Hz
SPW7       5.42399979 W
GPZ6       -2.00 %
  
```

Espectro 270: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado 97.



Espectro 271: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **97**.



```

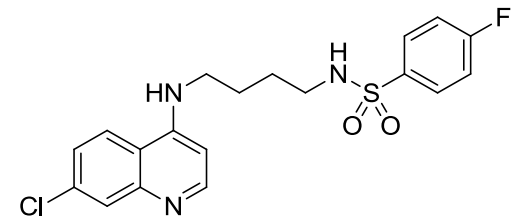
Current Data Parameters
NAME      sii106150591
EXPNO    10
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150611
Time     7.48
INSIRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  DMSO
NS       16
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894465 sec
RG       102.91
DW       62.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

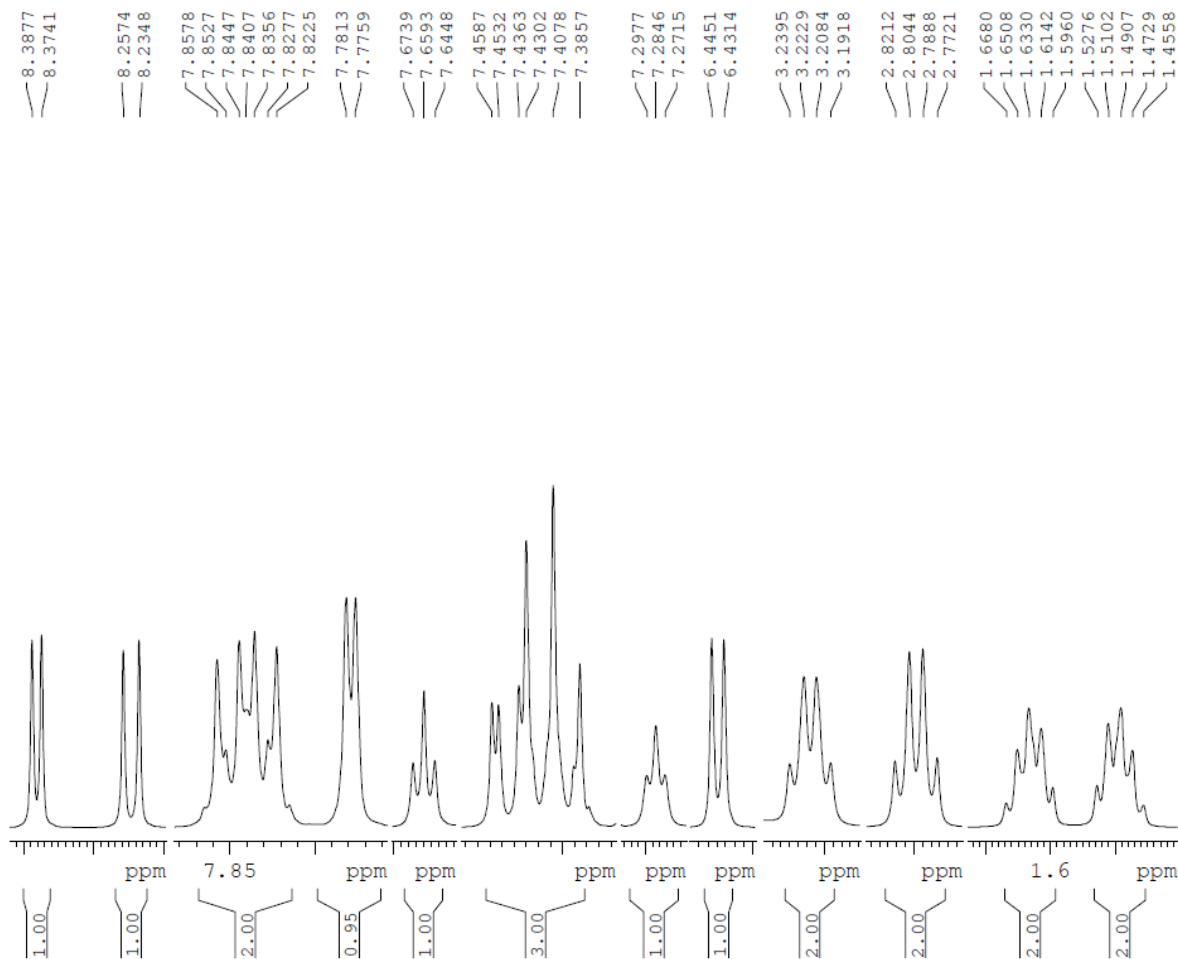
===== CHANNEL f1 =====
SFO1     400.1528010 MHz
NUC1     1H
P1       12.00 usec
PLW1     7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       400.1500006 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```



Espectro 272: Espectro de RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) do derivado **98**.

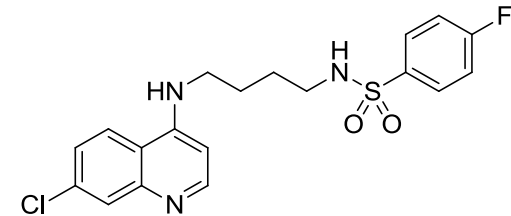


Current Data Parameters
NAME si106150591
EXPNO 10
PROCNO 1

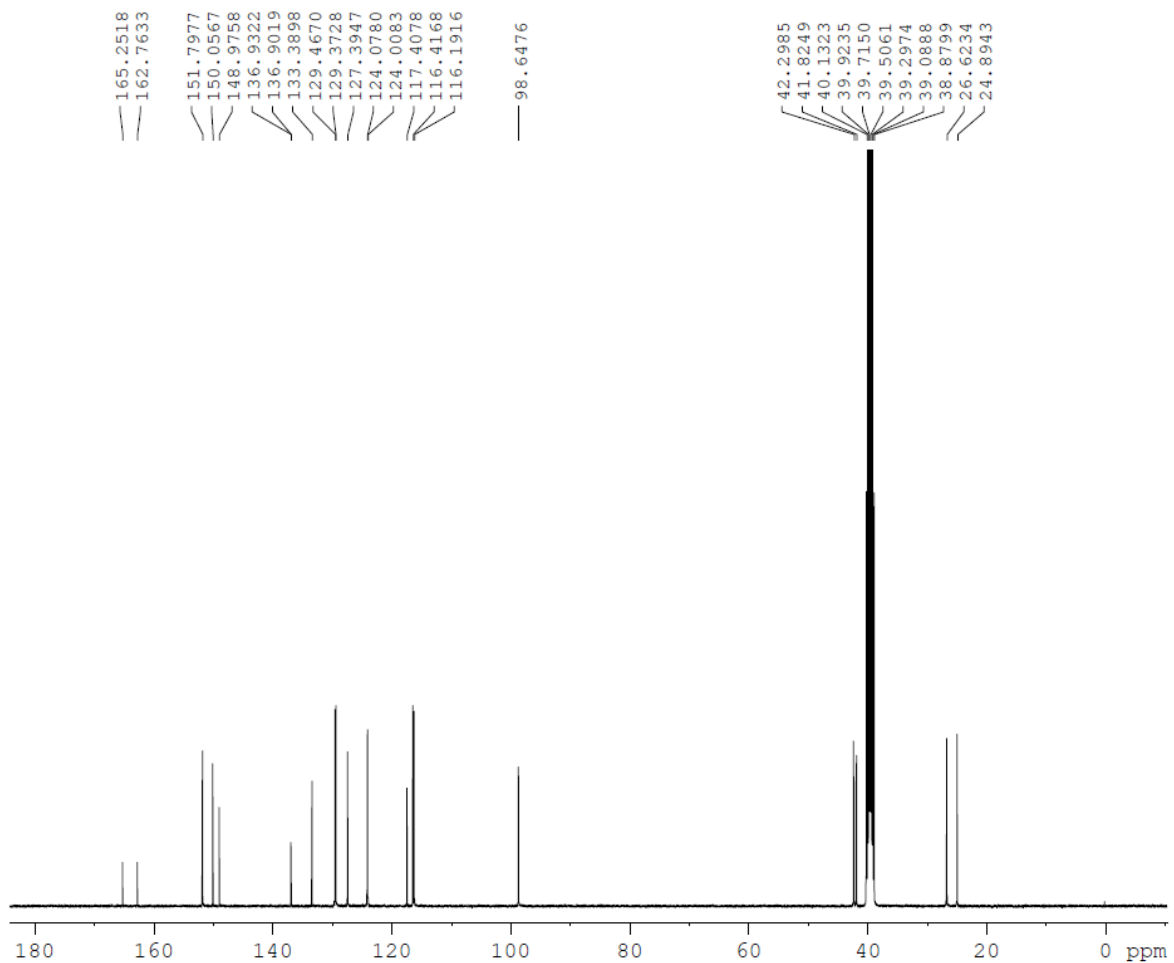
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150611
Time 7.48
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 8012.820 Hz
FIDRES 0.122266 Hz
AQ 4.0894465 sec
RG 102.91
DW 62.400 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
ID0 1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1 400.1528010 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 400.1500006 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



Espectro 273: Espectro de RMN ^1H (400 MHz; DMSO- d_6) do derivado **98**.



```

Current Data Parameters
NAME      si106150591
EXPNO     11
PROCNO    1

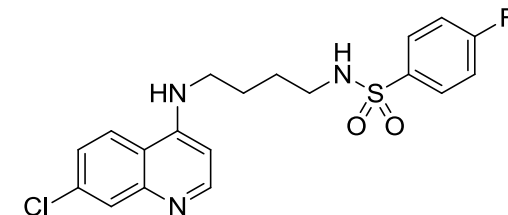
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150610
Time      22.12
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zgpg30
TD         65356
SOLVENT   DMSO
NS         8192
DS         4
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.367808 Hz
AQ         1.3594048 sec
RG         66.74
DW         20.800 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
D11        0.03000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SF01      100.6278593 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PLW1       35.50000000 W

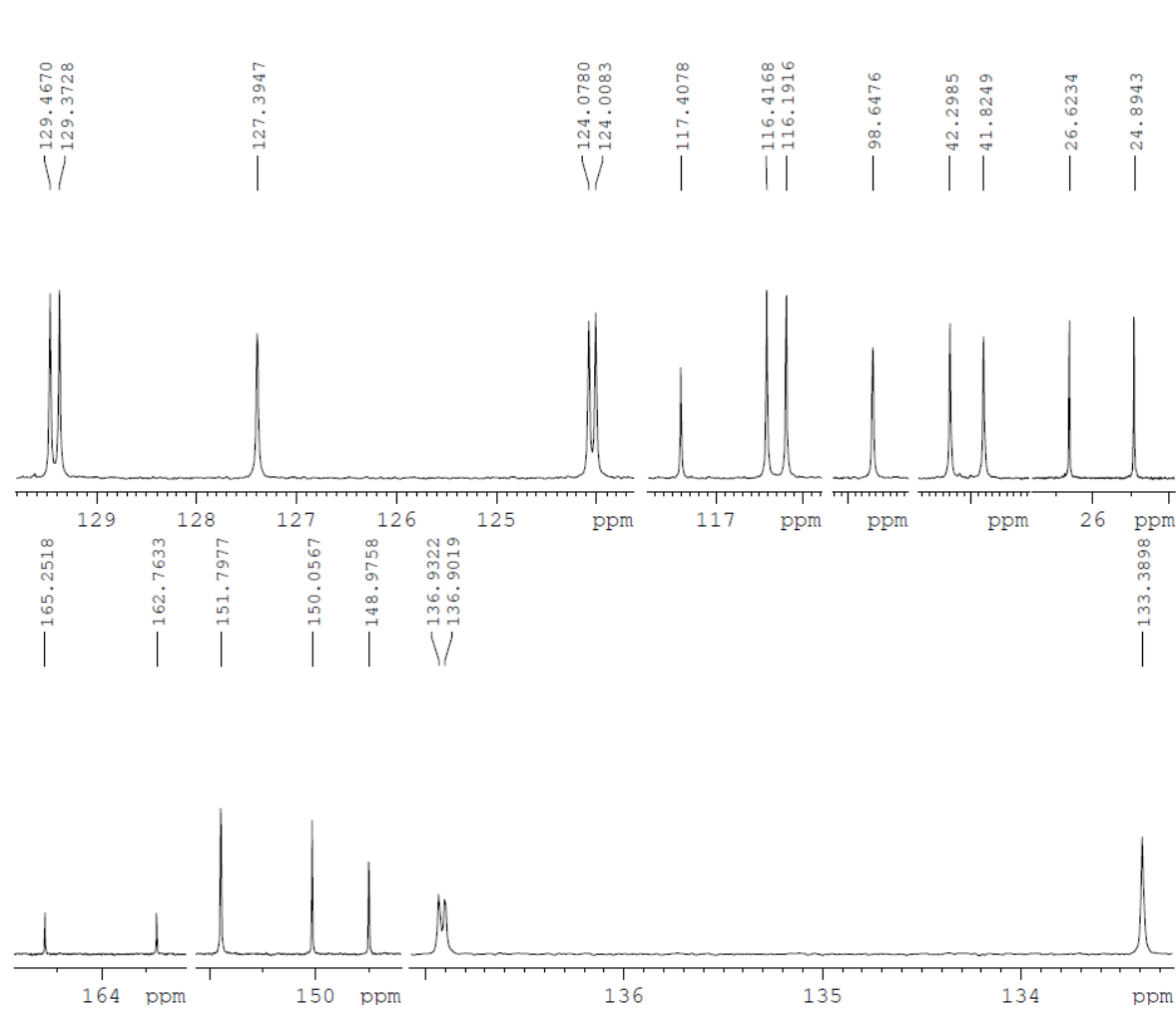
===== CHANNEL f2 =====
SF02      400.1516006 MHz
NUC2       1H
CPDPRG[2]  waltz16
PCPD2     80.00 usec
PLW2       7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W
PLW13     0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178451 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```



Espectro 274: Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz; DMSO- d_6) do derivado **98**.



```

Current Data Parameters
NAME      si106150591
EXPNO    11
PROCNO   1

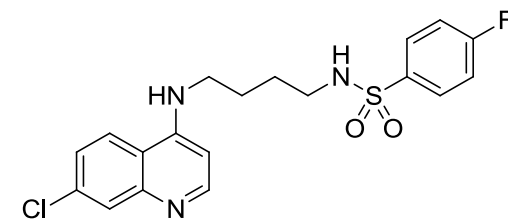
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20150610
Time     22.12
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zgpg30
ID       65356
SOLVENT  DMSO
NS       8192
DS       4
SWH      24038.461 Hz
FIDRES   0.367808 Hz
AQ       1.3594048 sec
RG       66.74
DW       20.800 usec
DE       18.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
D11      0.03000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1     100.6278593 MHz
NUC1     13C
P1       10.00 usec
PLW1     35.50000000 W

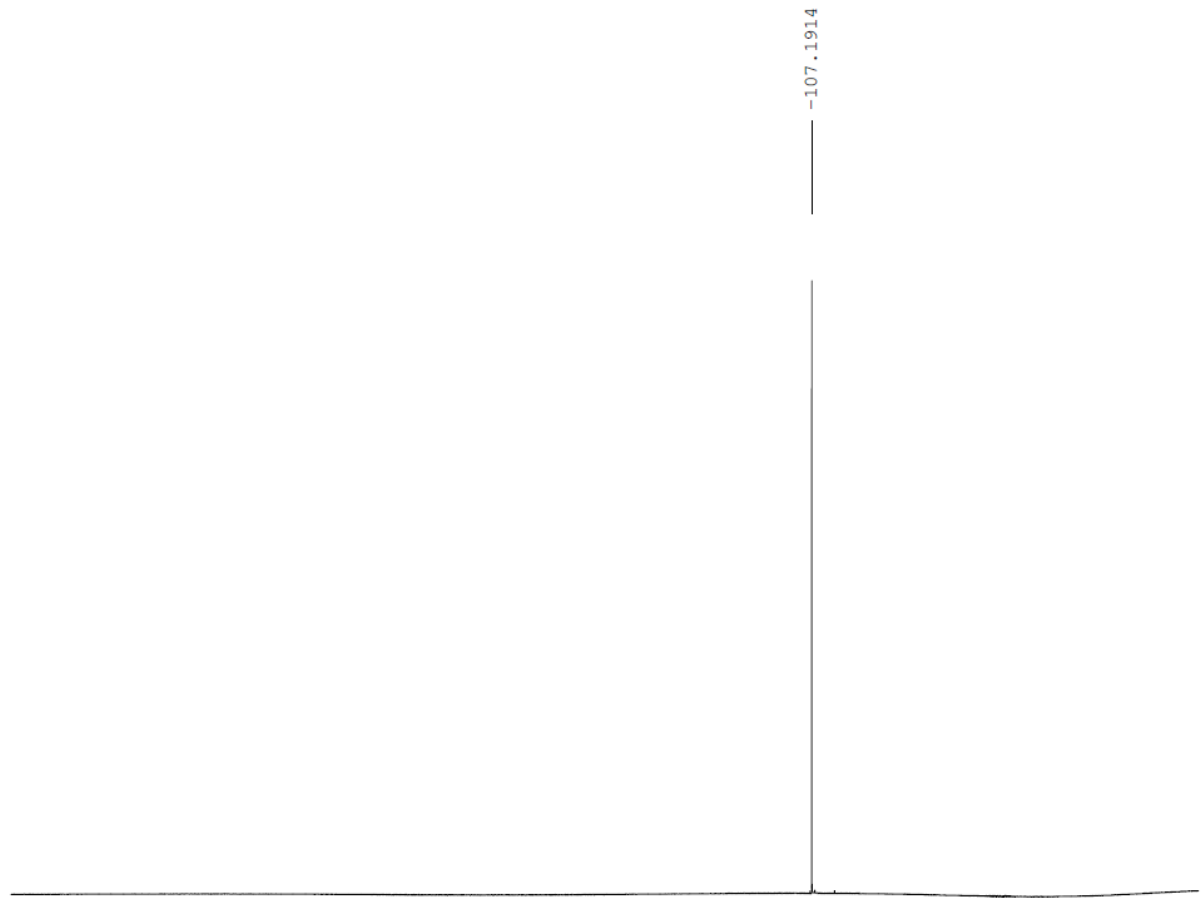
===== CHANNEL f2 =====
SFO2     400.1516006 MHz
NUC2     1H
CPDPRG[2] waltz16
PCPD2    80.00 usec
PLW2     7.30000019 W
PLW12    0.16425000 W
PLW13    0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       100.6178451 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```



Espectro 275: Espectro de RMN ¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **98**.



```

Current Data Parameters
NAME      s1108130846
EXPNO     12
PROCNO    1

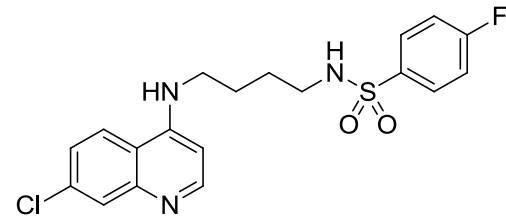
F2 - Acquisition Parameters:
Date_     20130814
Time      16.52
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgfhigqn
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         64
DS         0
SWH        75187.969 Hz
FIDRES     1.147277 Hz
AQ         0.4358644 sec
RG         724.1
DW         6.650 usec
DE         6.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
d12        0.00002000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       19F
P1         15.00 usec
PL1        -4.00 dB
SFO1       376.4832865 MHz

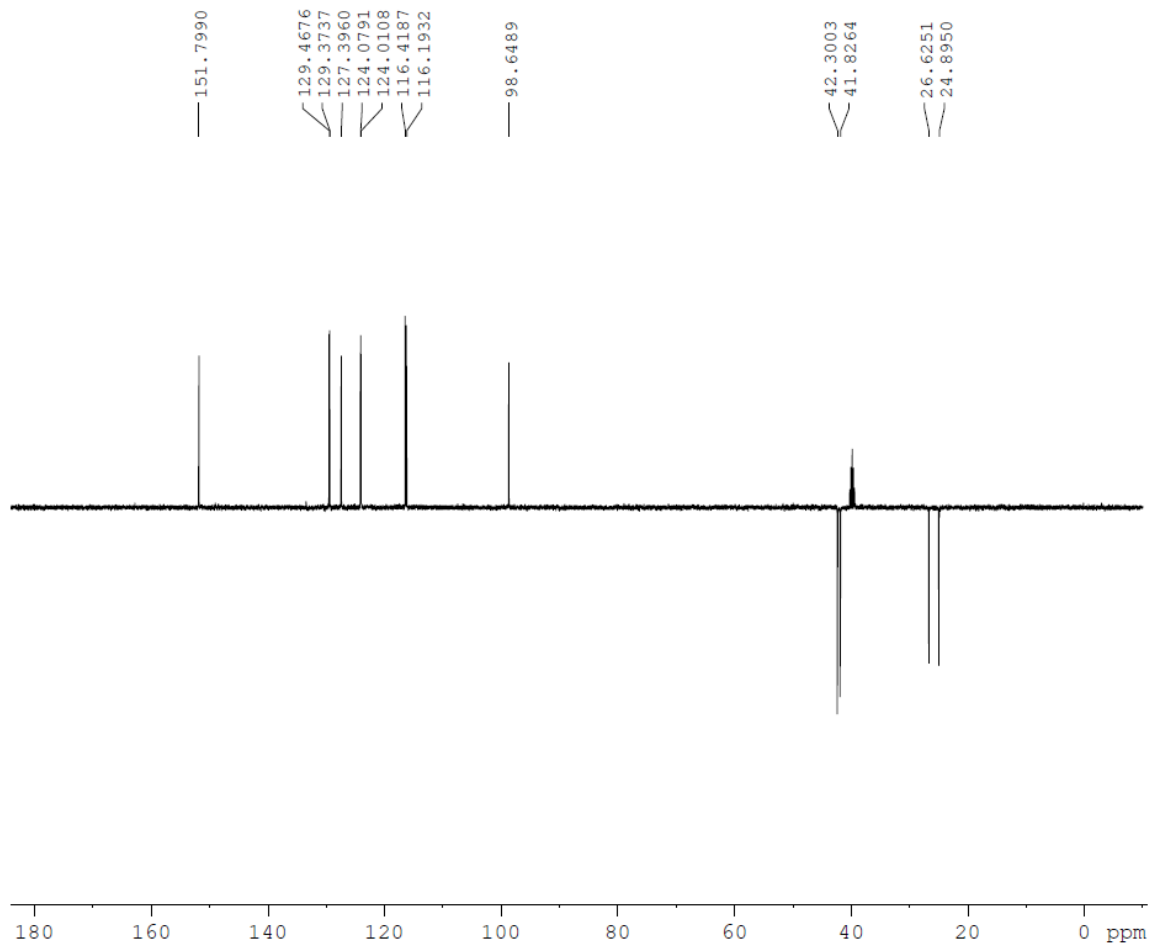
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2        1H
PCPD2       80.00 usec
PL2         -3.00 dB
PL12        13.48 dB
SFO2        400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI          32768
SF          376.5171730 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          1.00 Hz
GB          0
PC          1.00

```



Espectro 276: Espectro de ¹⁹F (376 MHz; DMSO-d₆) do derivado **98**.



```

Current Data Parameters
NAME      si106150591
EXPNO     12
PROCNO    1

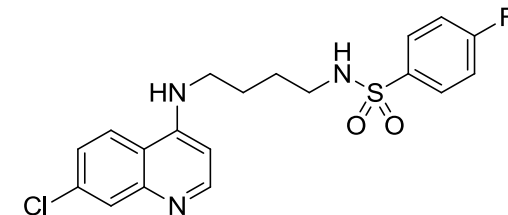
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20150610
Time      23.00
INSIRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   deptsp135
ID        65536
SOLVENT   DMSO
NS        512
DS        8
SWH       22058.824 Hz
FIDRES    0.336591 Hz
AQ        1.4854827 sec
RG        206.8
DW        22.667 usec
DE        18.00 usec
TE        298.0 K
CNST2     145.0000000
D1        4.00000000 sec
D2        0.00344828 sec
D12       0.00002000 sec
TD0       1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6278593 MHz
NUC1      13C
P1        10.00 usec
P13       2000.00 usec
PLW0      0 W
PLW1      35.50000000 W
SPNAM[5]  Crp60comp.4
SPOAL5    0.500
SPOFFS5   0 Hz
SPW5      5.42399979 W

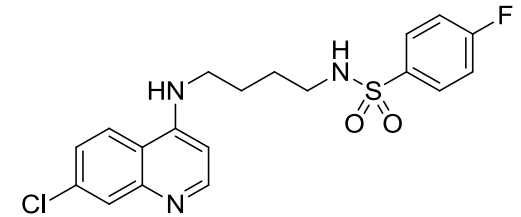
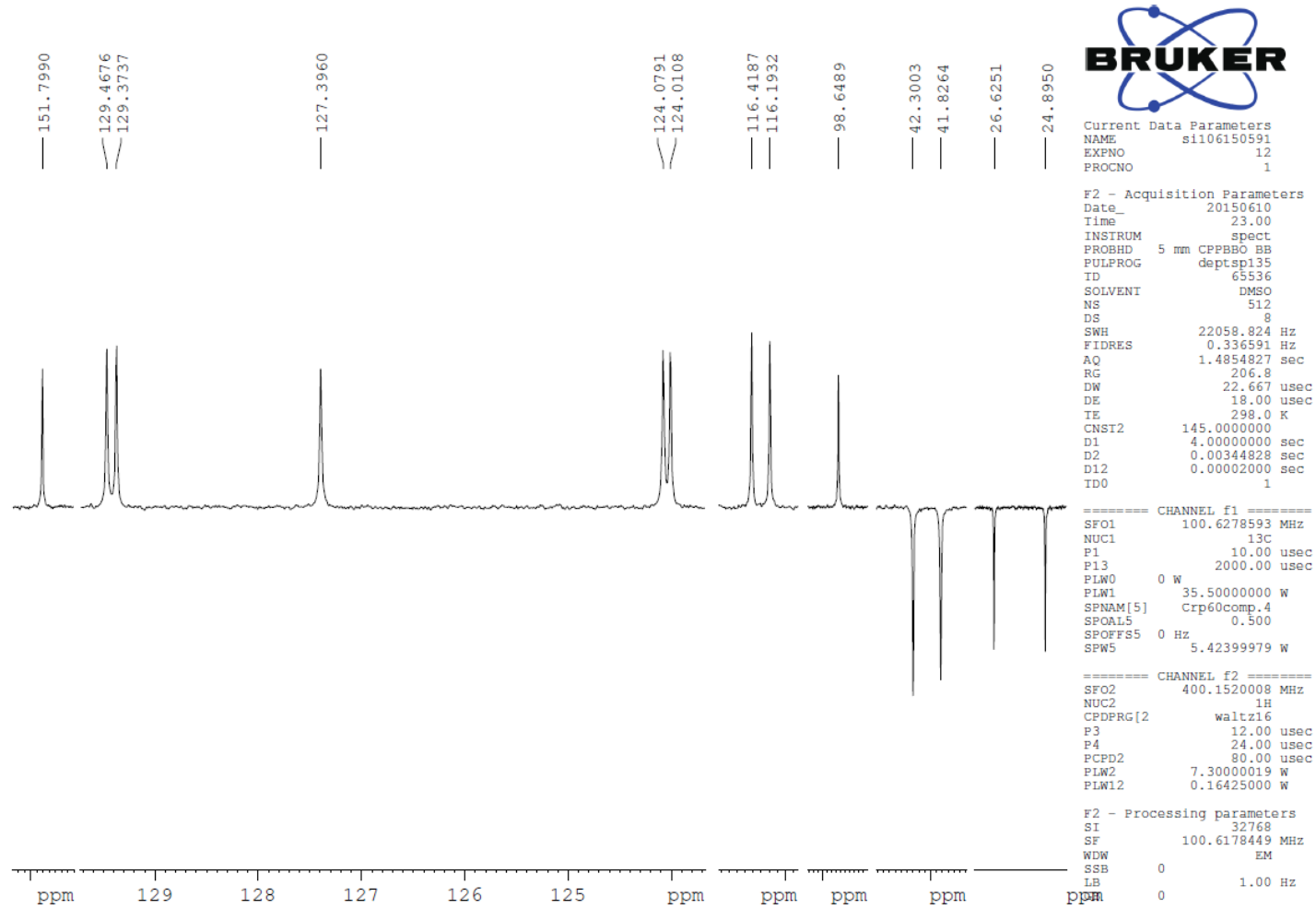
===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1520008 MHz
NUC2      1H
CPDPRG[2] waltz16
P3        12.00 usec
P4        24.00 usec
PCPD2     80.00 usec
PLW2      7.30000019 W
PLW12     0.16425000 W

F2 - Processing parameters
SI        32768
SF        100.6178449 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        1.00 Hz
GB        0

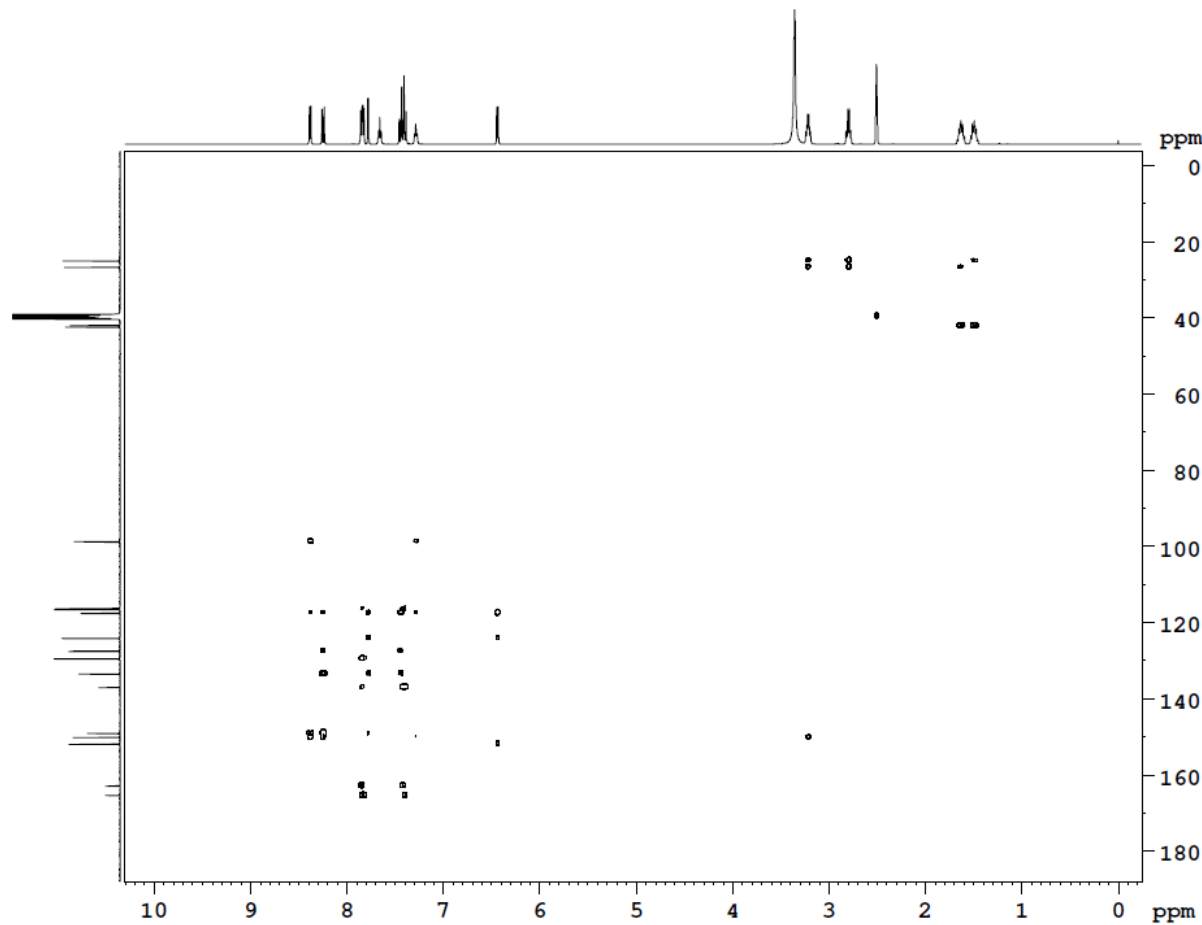
```



Espectro 277: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **98**.



Espectro 278: Espectro de RMN DEPT 135 (100 MHz; DMSO-d₆) do derivado **98**.



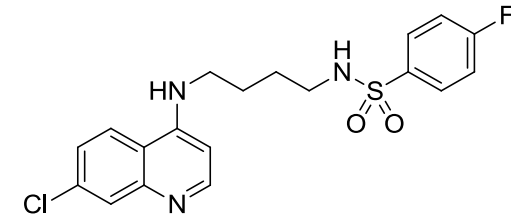
Current Data Parameters
NAME sil106150591
EXPNO 14
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150611
Time 1.00
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 16
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 1.173753 Hz
AQ 0.4259840 sec
RG 206.8
DW 104.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.0000000
CNST7 170.0000000
CNST13 8.0000000
CNST30 0.5981159
D0 0.00000300 sec
D1 1.84025598 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

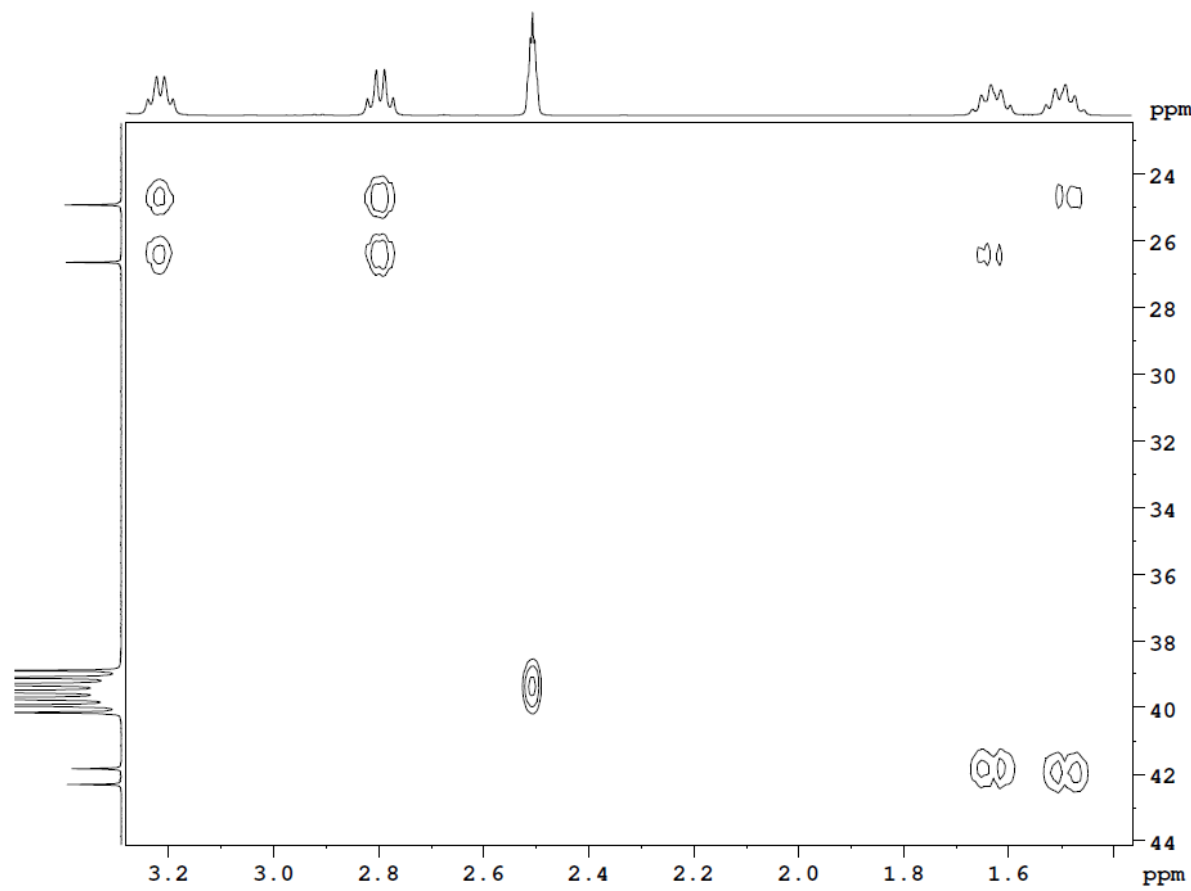
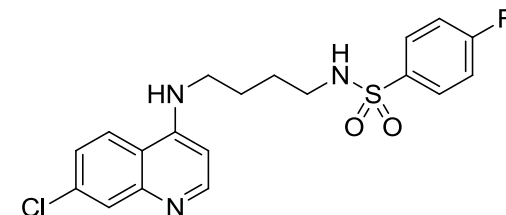
----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1526010 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P24 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SPNAM[7] Crp60ccomp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %



Espectro 279: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **98**.



Current Data Parameters
NAME si106150591
EXPNO 14
PROCNO 1

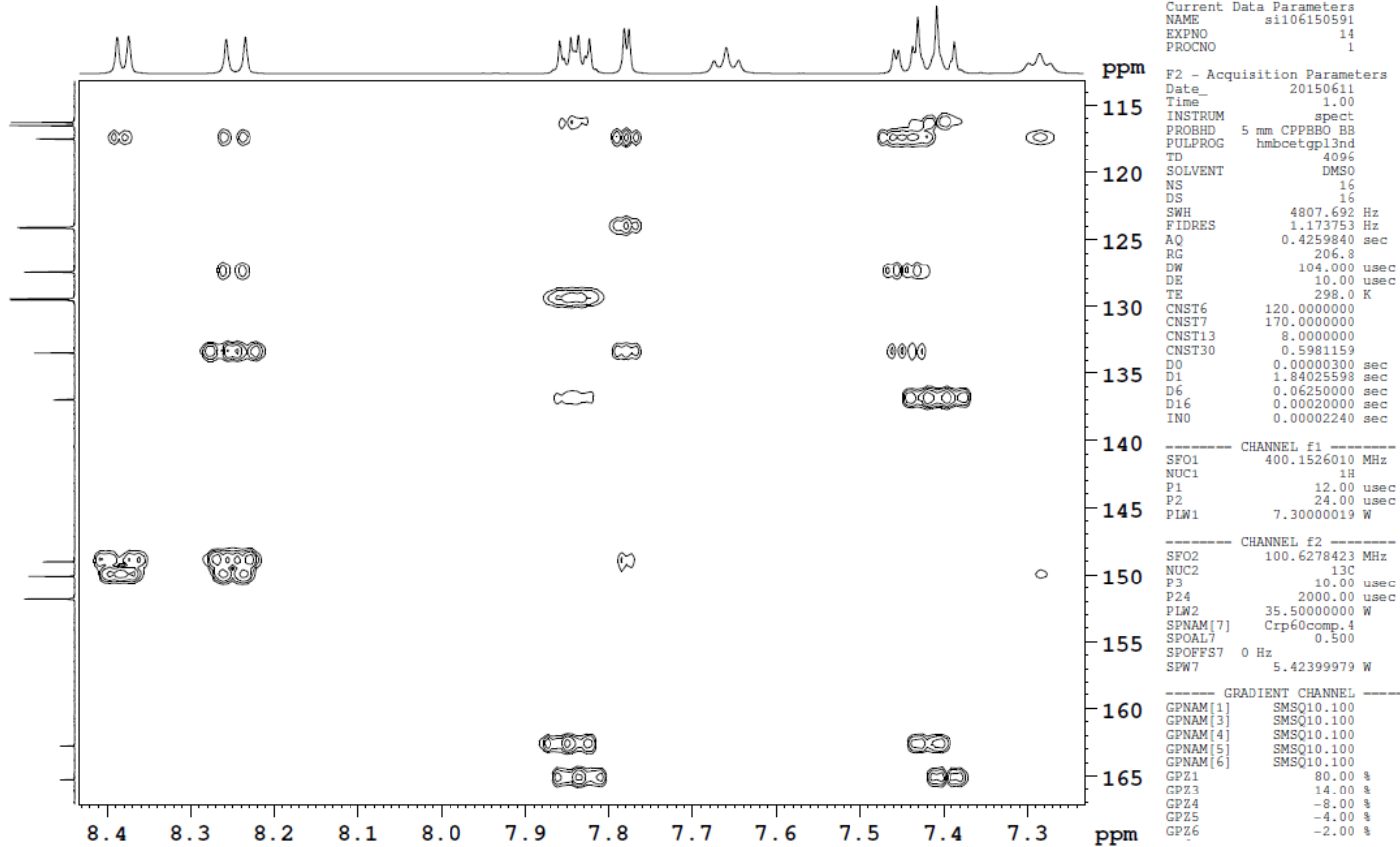
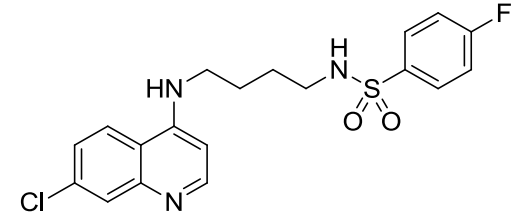
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150611
Time 1:00
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hmbcetgp13nd
TD 4096
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 16
SWH 4807.692 Hz
FIDRES 1.173753 Hz
AQ 0.4259840 sec
RG 206.8
DW 104.000 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST6 120.0000000
CNST7 170.0000000
CNST13 8.0000000
CNST30 0.5981159
D0 0.00000300 sec
D1 1.84025598 sec
D6 0.06250000 sec
D16 0.00020000 sec
IN0 0.00002240 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1526010 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
PLW1 7.30000019 W

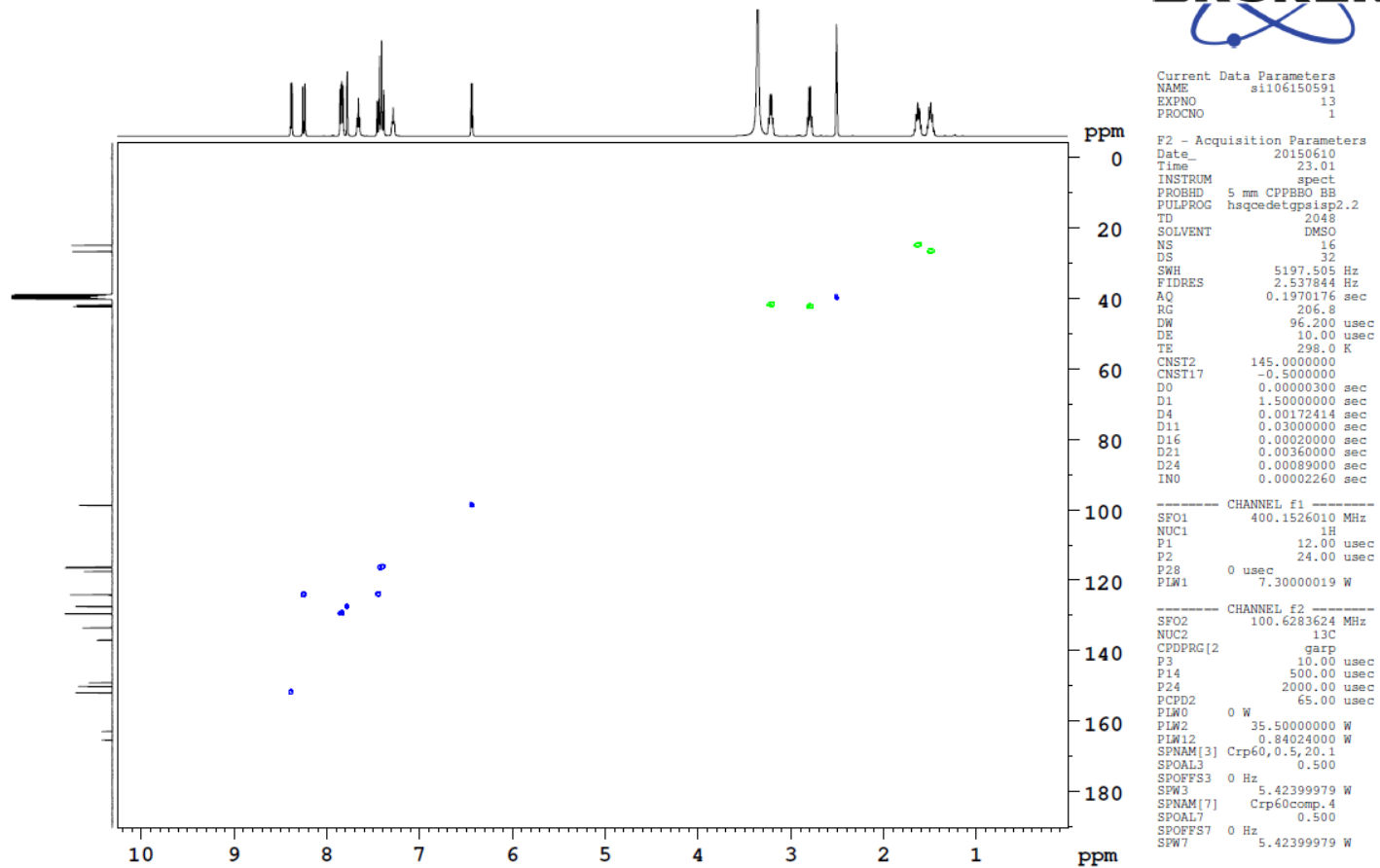
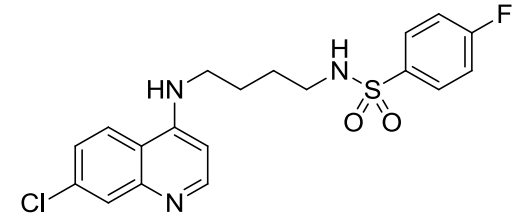
----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6278423 MHz
NUC2 13C
P3 10.00 usec
P4 2000.00 usec
PLW2 35.50000000 W
SFOFFS7 0 Hz
SPOAL7 0.500
SPWF7 5.42399979 W

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM[1] SMSQ10.100
GPNAM[3] SMSQ10.100
GPNAM[4] SMSQ10.100
GPNAM[5] SMSQ10.100
GPNAM[6] SMSQ10.100
GPZ1 80.00 %
GPZ3 14.00 %
GPZ4 -8.00 %
GPZ5 -4.00 %
GPZ6 -2.00 %

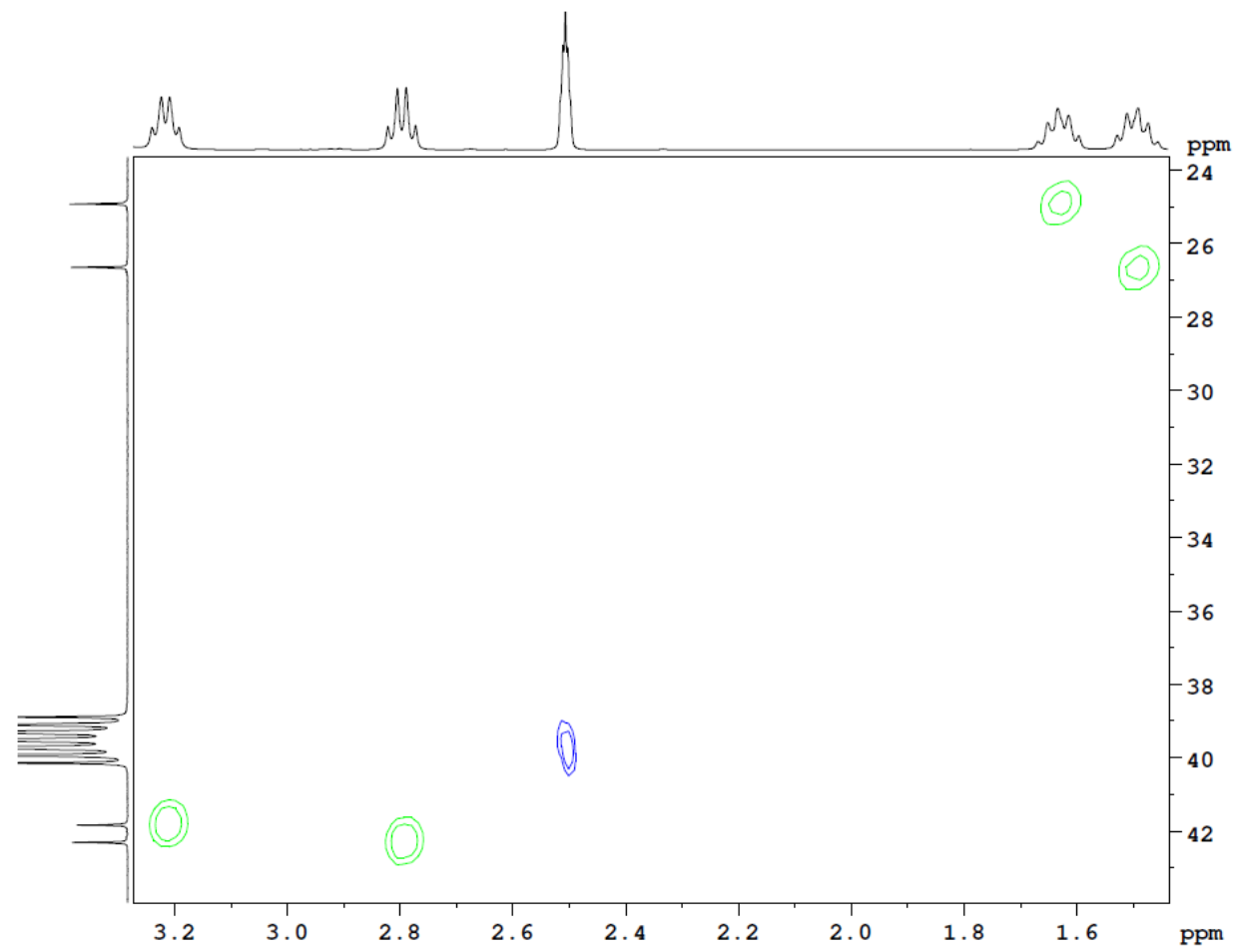
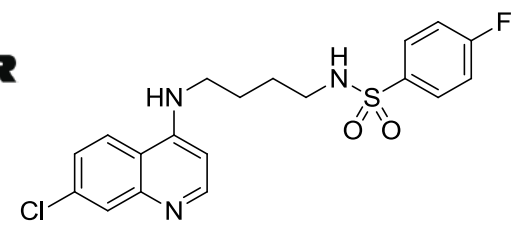
Espectro 280: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **98**.



Espectro 281: Espectro de RMN bidimensional HMBC do derivado **98**.



Espectro 282: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **98**.



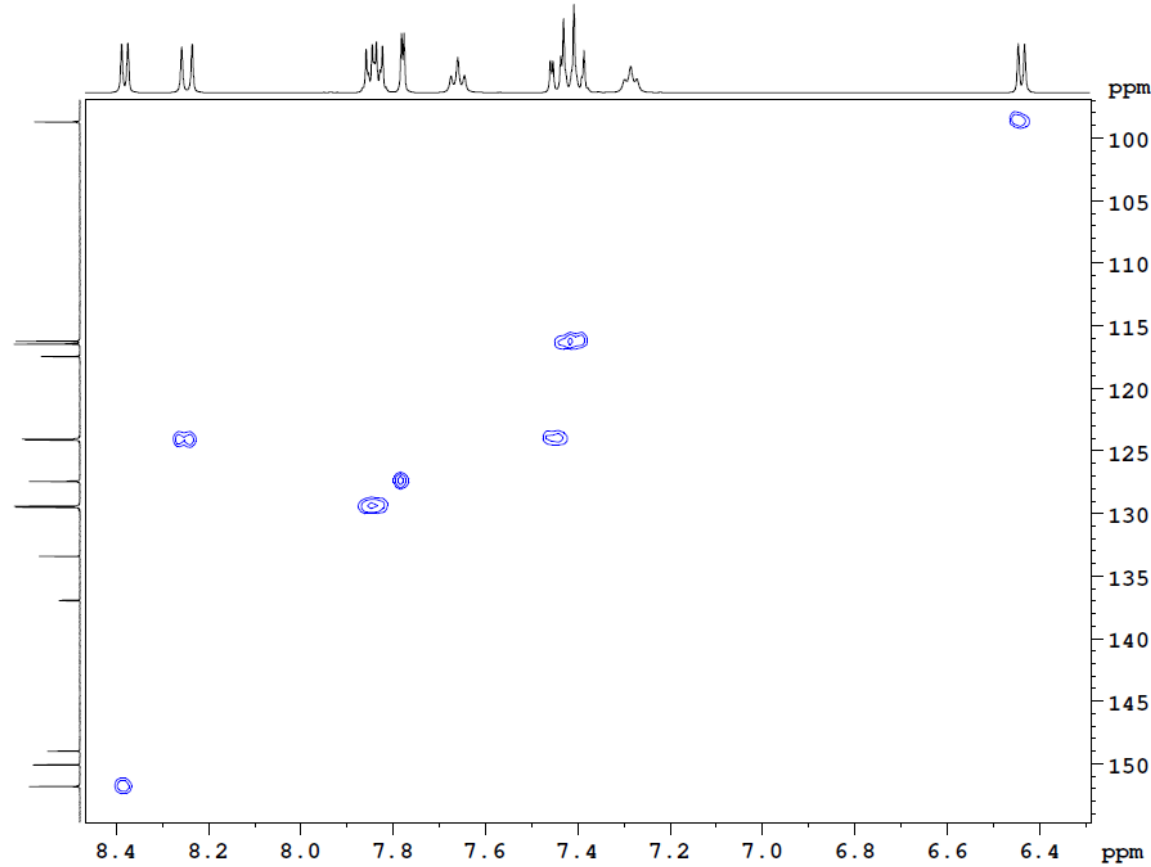
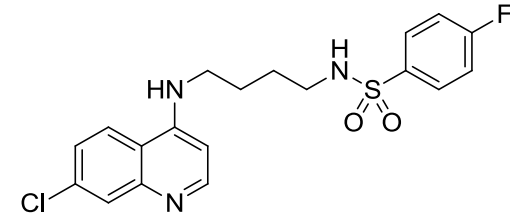
Current Data Parameters
NAME si106150591
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150610
Time 23.01
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetdgpasp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 5197.505 Hz
FIDRES 2.537844 Hz
AQ 0.1970176 sec
RG 206.8
DW 96.200 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002260 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1526010 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6283624 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 283: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **98**.



Current Data Parameters
NAME s1106150591
EXPNO 13
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20150610
Time 23.01
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm CPPBBO BB
PULPROG hsqcetdpsisp2.2
TD 2048
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 32
SWH 5197.505 Hz
FIDRES 2.537844 Hz
AQ 0.1970176 sec
RG 206.8
DW 96.200 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
CNST2 145.0000000
CNST17 -0.5000000
D0 0.00000300 sec
D1 1.50000000 sec
D4 0.00172414 sec
D11 0.03000000 sec
D16 0.00020000 sec
D21 0.00360000 sec
D24 0.00089000 sec
IN0 0.00002260 sec

----- CHANNEL f1 -----
SFO1 400.1526010 MHz
NUC1 1H
P1 12.00 usec
P2 24.00 usec
P28 0 usec
PLW1 7.30000019 W

----- CHANNEL f2 -----
SFO2 100.6283624 MHz
NUC2 13C
CPDPRG[2] garp
P3 10.00 usec
P14 500.00 usec
P24 2000.00 usec
PCPD2 65.00 usec
PLW0 0 W
PLW2 35.50000000 W
PLW12 0.84024000 W
SPNAM[3] Crp60,0.5,20.1
SPOAL3 0.500
SPOFFS3 0 Hz
SPW3 5.42399979 W
SPNAM[7] Crp60comp.4
SPOAL7 0.500
SPOFFS7 0 Hz
SPW7 5.42399979 W

Espectro 284: Espectro de RMN bidimensional HSQC do derivado **98**.