



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
CENTRO DE CIÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

GISELE ROCHA AGUIAR

SÍNTESE, ATIVIDADES BIOLÓGICAS E ESTUDO *IN SILICO* FRENTE AO COVID-19 DOS ÁCIDOS DEOXCÓLICO, QUENODEOXICÓLICO E SEUS DERIVADOS

FORTALEZA
2022

GISELE ROCHA AGUIAR

SÍNTESE, ATIVIDADES BIOLÓGICAS E ESTUDO *IN SILICO* FRENTE AO COVID-19 DOS ÁCIDOS DEOXCÍLICO, QUENODEOXCÍLICO E SEUS DERIVADOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Orientadora: Prof^a. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos.

Coorientador: Prof. Dr. Francisco José Queiroz Monte

FORTALEZA

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Sistema de Bibliotecas

Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

- A229s Aguiar, Gisele Rocha.
Síntese, atividades biológicas e estudo in silico frente ao COVID-19 dos ácidos deoxicólico, quenodeoxicólico e seus derivados / Gisele Rocha Aguiar. – 2022.
248 f. : il. color.
- Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Centro de Ciências, Programa de Pós-Graduação em Química, Fortaleza, 2022.
Orientação: Profa. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos.
Coorientação: Prof. Dr. Francisco José Queiroz Monte.
1. Ácido deoxicólico. 2. Ácido quenodeoxicólico. 3. Acetilcolinesterase. 4. Citotoxicidade. 5. COVID-19. I. Título.

CDD 540

GISELE ROCHA AGUIAR

SÍNTESE, ATIVIDADES BIOLÓGICAS E ESTUDO *IN SILICO* FRENTE AO COVID-19 DOS ÁCIDOS DEOXCÍLICO, QUENODEOXCÍLICO E SEUS DERIVADOS

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutor em Química. Área de concentração: Química Orgânica.

Aprovada em: 19/ 07/ 2022.

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dra. Telma Leda Gomes de Lemos
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Francisco José Queiroz Monte
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof. Dr. Aluísio Marques da Fonseca
Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB)

Prof^a. Dra. Fátima Miranda Nunes
Universidade Federal do Ceará (UFC)

Prof^a. Dra. Maria Teresa Salles Trevisan
Universidade Federal do Ceará (UFC)

AGRADECIMENTOS

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001, e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq.

Agradeço primeiramente a Deus por minha família e amigos que sempre estiveram ao meu lado quando precisei.

Ao meu esposo André, pelo companheirismo, amizade, amor, paciência, conselhos, e meu maior presente, meu filho Heitor.

Aos meus pais Audenia e Ivaldo, pelos estudos proporcionados, por sempre me apoiarem e incentivarem a buscar o melhor. Nesta minha conquista vocês são tão merecedores quanto.

Aos meus irmãos Karine e Murilo, pela amizade e união que nunca deixamos de possuir.

Aos meus sobrinhos Eduardo, Gustavo, Gabriel, Pedro e Maria Clara, por dias divertidos vividos e que viveremos.

Aos meus amigos que construí dentro e fora da universidade, principalmente, os do laboratório LBPN, pela ajuda na pesquisa, amizade e brincadeiras.

À minha orientadora Prof^a Dra. Telma Leda, por todos esses anos de aprendizado e amizade.

Ao meu coorientador Prof^o Dr. Chico Monte, pela ajuda na pesquisa.

RESUMO

Os ácidos biliares (ABs) são moléculas anfipáticas com 24 átomos de carbono que consistem em um núcleo esteroide rígido hidrofóbico com um grupo hidroxila no carbono C-3 e uma cadeia lateral alifática de ácido flexível anexada. No presente trabalho são destacados os ácidos biliares deoxicólico e quenodeoxicólico que possuem grupos hidroxila adicionais nos carbonos C-12 e C-7, respectivamente. Modificações químicas realizadas nos grupos hidroxila nos carbonos C-3, C-7, C-12 e no grupo carboxila (C-24) dos respectivos ácidos biliares permitiram a produção de vinte e nove derivados semissintéticos, sendo vinte derivados do ácido deoxicólico e nove do ácido quenodeoxicólico, dos quais treze são inéditos na literatura e para seis, os dados de RMN de ^{13}C estão sendo descritos pela primeira vez. Todos os derivados obtidos foram caracterizados por métodos espectroscópicos de IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C -BB, RMN de ^{13}C -DEPT 135° ou JMOD e, espectrométrico, UPLC-QTOF-MS. Todos foram submetidos ao ensaio qualitativo para inibição da enzima acetilcolinesterase, no qual, os compostos **ADC-16**, **ADC-17**, **AQDC**, **AQDC-1** e **AQDC-2** foram os que obtiveram melhores resultados com valores de halos de inibição próximos ou superiores (9-11 mm) ao padrão sal de Eserina (10 mm). Também foram submetidos ao teste de citotoxicidade, e nove apresentaram efeito antiproliferativo satisfatório, com destaque para o produto **ADC-5** com valor de CI_{50} de 19,98 μM . Adicionalmente foi realizado um estudo computacional envolvendo docking molecular, parâmetros físico-químicos/ drogabilidade e dinâmica molecular. Neste, o composto **AQDC-3** apresentou boa bioafinidade (afinidade vinculante) receptor-ligante (glicoproteína S-derivado) e bom resultado de drogabilidade, mostrando-se um ligante promissor na busca por compostos bioativos para o tratamento da COVID-19.

Palavras-chave: ácido deoxicólico; ácido quenodeoxicólico; acetilcolinesterase; Alzheimer; citotoxicidade; COVID-19.

ABSTRACT

Bile acids (ABs) are amphipathic molecules with 24 carbon atoms that consist of a rigid hydrophobic steroid core with a hydroxyl group at the C-3 carbon and an attached flexible aliphatic acid side chain. In the present work, deoxycholic and chenodeoxycholic bile acids are highlighted, which have additional hydroxyl groups at carbons C-12 and C-7, respectively. Chemical modifications carried out in the hydroxyl groups at carbons C-3, C-7, C-12 and in the carboxyl group (C-24) of the respective bile acids allowed the production of twenty-nine semi-synthetic derivatives, being twenty derivatives of deoxycholic acid and nine of chenodeoxycholic acid, of which thirteen are unpublished in the literature and for six, ^{13}C NMR data are being described for the first time. All derivatives obtained were characterized by IR spectroscopic methods, ^1H NMR, ^{13}C -BB NMR, ^{13}C -DEPT 135° NMR or JMOD and, spectrometrically, UPLC-QTOF-MS. All were submitted to the qualitative assay for inhibition of the enzyme acetylcholinesterase, in which the compounds **ADC-16**, **ADC-17**, **AQDC**, **AQDC-1** and **AQDC-2** were the ones that obtained the best results with values of inhibition halos close or higher (9-11 mm) to the standard Eserine salt (10 mm). They were also submitted to the cytotoxicity test, and nine showed a satisfactory antiproliferative effect, especially the **ADC-5** product with an IC_{50} value of 19.98 μM . Additionally, a computational study involving molecular docking, physicochemical/drugability parameters and molecular dynamics was carried out. In this, the **AQDC-3** compound showed good bioaffinity (binding affinity) receptor-ligand (S glycoprotein-derived) and good drugability result, showing a promising ligand in the search for bioactive compounds for the treatment of COVID-19.

Keywords: deoxycholic acid; chenodeoxycholic acid; acetylcholinesterase; Alzheimer's; cytotoxicity; COVID-19.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Núcleo fundamental dos esteroides	24
Figura 2 -	Estrutura dos ácidos biliares primários	26
Figura 3 -	Estrutura dos ácidos biliares secundários	26
Figura 4 -	Ácidos biliares terciários	26
Figura 5 -	Estrutura do coronavirus	35
Figura 6 -	Estrutura do ácido deoxicólico	37
Figura 7 -	Mecanismo geral da reação de esterificação de Fischer	39
Figura 8 -	Mecanismo geral da reação de oxidação pelo método de Jones	40
Figura 9 -	Mecanismo geral da reação de formilação	41
Figura 10 -	Mecanismo geral da reação de acetilação com anidrido acético	41
Figura 11 -	Mecanismo geral da reação de esterificação de Steglich	42
Figura 12 -	Estrutura química do (<i>R</i>)-4-((3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> - ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-17-il)pentanoato de metila	44
Figura 13 -	Estrutura química do (<i>R</i>)-4-((3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> - ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-17-il)pentanoato de isopropila	45
Figura 14 -	Estrutura química do ácido (<i>R</i>)-4-((5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-10,13-dimetil-3,12-dioxohexadecahidro-1 <i>H</i> - ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-17-il)pentanóico	46
Figura 15 -	Estrutura química do ácido (<i>R</i>)-4-((3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-3,12-bis(formiloxi)-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> - ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-17-il)pentanóico	47
Figura 16 -	Estrutura química do ácido (<i>R</i>)-4-((3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-3,12-diacetoxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> - ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-17-il)pentanóico	48
Figura 17 -	Estrutura química do como 4-fluorobenzoato de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-12-hidroxi-17-((<i>R</i>)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)- 10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ila	49
Figura 18 -	Estrutura química do 4-clorobenzoato de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> ,	

	13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-12-hidroxi-17-((<i>R</i>)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)- 10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ila	51
Figura 19 -	Estrutura química do bis(4-clorobenzoato) de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-17-((<i>R</i>)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)- 10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantrene-3,12-diila ..	52
Figura 20 -	Estrutura química do bis(4-bromobenzoato) de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-17-((<i>R</i>)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)- 10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantrene-3,12-diila ..	53
Figura 21 -	Estrutura química do 4-metilbenzoato de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)12-hidroxi-17-((<i>R</i>)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13- dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantrene-3-ila (ADC-10.1) e bis(4-metilbenzoato) de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-17-((<i>R</i>)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro- 1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantrene-3,12-diila (ADC-10.2)	55
Figura 22 -	Estrutura química do 4-metoxibenzoato de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-12-hidroxi-17-((<i>R</i>)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)- 10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ila	56
Figura 23 -	Estrutura química do bis(4-metoxibenzoato) de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-17-((<i>R</i>)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13- dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantrene-3,12-diila	58
Figura 24 -	Estrutura química do bis(4-nitrobenzoato) de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-17-((<i>R</i>)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13- dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantrene-3,12-diila	59
Figura 25 -	Estrutura química do como 4-fluorobenzoato de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-12-hidroxi-17-((<i>R</i>)-5-isopropoxi-5- oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> - ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ila	60
Figura 26 -	Estrutura química do bis(4-fluorobenzoato) de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-17-((<i>R</i>)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13- dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantrene-3,12-diila	62
Figura 27 -	Estrutura química do 4-clorobenzoato de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-12-hidroxi-17-((<i>R</i>)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)- 10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ila	63

Figura 28 - Estrutura química do 4-metilbenzoato de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-12-hidroxi-17-((<i>R</i>)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ila	64
Figura 29 - Estrutura química do bis(4-metilbenzoato) de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-17-((<i>R</i>)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantrene-3,12-diila	65
Figura 30 - Estrutura química do 4-metoxibenzoato de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-12-hidroxi-17-((<i>R</i>)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ila	67
Figura 31 - Estrutura química do bis(4-nitrobenzoato) de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-17-((<i>R</i>)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantrene-3,12-diila	68
Figura 32 - Estrutura do ácido quenodeoxicólico	69
Figura 33 - Estrutura química do (<i>R</i>)-4-((3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 12 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-17-il)pentanoato de metila	71
Figura 34 - Estrutura química do (<i>R</i>)-4-((3 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-3,7-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-17-il)pentanoato de isopropila	72
Figura 35 - Estrutura química do ácido (<i>R</i>)-4-((5 <i>S</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-10,13-dimetil-3,17-dioxohexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-17-il)pentanóico	73
Figura 36 - Estrutura química do ácido (<i>R</i>)-4-((3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-3-(formiloxi)-7-hidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-17-il)pentanóico	74
Figura 37 - Estrutura química do ácido (<i>R</i>)-4-((3 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-3,7-diacetoxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-17-il)pentanóico	75
Figura 38 - Estrutura química do 4-fluorobenzoato de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-7-hidroxi-17-((<i>R</i>)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ila	77
Figura 39 - Estrutura química do bis(4-fluorobenzoato) de (3 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-17-((<i>R</i>)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3,7-diila	78

Figura 40 - Estrutura química do 4-clorobenzoato de (3 <i>R</i> , 5 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-7-hidroxi-17-((<i>R</i>)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3-ila	79
Figura 41 - Estrutura química do bis(4-clorobenzoato) de (3 <i>R</i> , 5 <i>S</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i> , 9 <i>S</i> , 10 <i>S</i> , 13 <i>R</i> , 14 <i>S</i> , 17 <i>R</i>)-17-((<i>R</i>)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1 <i>H</i> -ciclopenta[<i>a</i>]fenantren-3,7-dila	81
Figura 42 - Método de Ellman	82
Figura 43 - Reação de redução do MTT a formazan	84
Figura 44 - Representação gráfica da CI_{50} (μ M) das substâncias em diferentes linhagens celulares	85
Figura 45 - A) Ligante nativo BLA (cor vermelho) e os derivados de ADC (cor amarela) em um complexo receptor-ligante dentro do sítio ativo da glicoproteína S; B) Ligante nativo BLA (cor azul) e os derivados de AQDC (cor amarela) em um complexo receptor-ligante dentro do sítio ativo da glicoproteína	88
Figura 46 - Gráfico de simulação de DM para o composto AQDC-3 ; B) Gráfico de simulação de DM para o composto AQDC-9	92
Figura 47 - A) Interação 2D entre AQDC-3 e a glicoproteína S; B) Interação 2D entre AQDC-9 e a glicoproteína S, ambos em competição com o ligante BLA, na simulação de docking molecular	92
Figura 48 - RMSD dos ligantes AQDC-3 e AQDC-9 , os quais obtiveram os melhores resultados no docking molecular e com simulação de DM ...	95
Figura 49 - Espectro na região do IV de ADC	129
Figura 50 - Espectro de RMN de 1H (300 MHz, CD_3OD) de ADC	129
Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CD_3OD) de ADC	130
Figura 52 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CD_3OD) de ADC	130
Figura 53 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC	131
Figura 54 - Espectro na região do IV de ADC-1	131
Figura 55 - Espectro de RMN de 1H (300 MHz, $CDCl_3$) de ADC-1	132
Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, $CDCl_3$) de ADC-1	132
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135 $^\circ$ (75 MHz, $CDCl_3$) de ADC-1	133
Figura 58 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-1	133

Figura 59 - Espectro na região do IV de ADC-2	134
Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-2	134
Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-2	135
Figura 62 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3) de ADC-2	135
Figura 63 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-2	136
Figura 64 - Espectro na região do IV de ADC-3	136
Figura 65 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-3	137
Figura 66 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-3	137
Figura 67 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3) de ADC-3	138
Figura 68 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-3	138
Figura 69 - Espectro na região do IV de ADC-4	139
Figura 70 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-4	139
Figura 71 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-4	140
Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-4	140
Figura 73 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-4	141
Figura 74 - Espectro na região do IV de ADC-5	141
Figura 75 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-5	142
Figura 76 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-5	142
Figura 77 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3) de ADC-5	143
Figura 78 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-5	143
Figura 79 - Espectro na região do IV de ADC-6	144
Figura 80 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-6	144
Figura 81 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-6	145
Figura 82 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-6	145
Figura 83 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-6	146
Figura 84 - Espectro na região do IV de ADC-7	146
Figura 85 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-7	147
Figura 86 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-7	147
Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-7	148

Figura 88 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-7	148
Figura 89 - Espectro na região do IV de ADC-8	149
Figura 90 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-8	149
Figura 91 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-8	150
Figura 92 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-8	150
Figura 93 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-8	151
Figura 94 - Espectro na região do IV de ADC-9	151
Figura 95 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-9	152
Figura 96 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-9	152
Figura 97 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-9	153
Figura 98 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-9	153
Figura 99 - Espectro na região do IV de ADC-10	154
Figura 100 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-10	154
Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-10	155
Figura 102 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3) de ADC-10 ..	155
Figura 103 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-10	156
Figura 104 - Espectro na região do IV de ADC-11	156
Figura 105 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-11	157
Figura 106 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-11	157
Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3) de ADC-11 ..	158
Figura 108 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-11	158
Figura 109 - Espectro na região do IV de ADC-12	159
Figura 110 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-12	159
Figura 111 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-12	160
Figura 112 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3) de ADC-12 ..	160
Figura 113 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-12	161
Figura 114 - Espectro na região do IV de ADC-13	161
Figura 115 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-13	162
Figura 116 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-13	162

Figura 117 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-13	163
Figura 118 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-13	163
Figura 119 - Espectro na região do IV de ADC-14	164
Figura 120 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-14	164
Figura 121 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-14	165
Figura 122 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-14	165
Figura 123 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-14	166
Figura 124 - Espectro na região do IV de ADC-15	166
Figura 125 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-15	167
Figura 126 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-15	167
Figura 127 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-15	168
Figura 128 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-15	168
Figura 129 - Espectro na região do IV de ADC-16	169
Figura 130 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-16	169
Figura 131 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-16	170
Figura 132 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-16	170
Figura 133 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-16	171
Figura 134 - Espectro na região do IV de ADC-17	171
Figura 135 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-17	172
Figura 136 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-17	172
Figura 137 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-17	173
Figura 138 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-17	173
Figura 139 - Espectro na região do IV de ADC-18	174
Figura 140 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-18	174
Figura 141 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-18	175
Figura 142 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-18	175
Figura 143 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-18	176
Figura 144 - Espectro na região do IV de ADC-19	176
Figura 145 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-19	177

Figura 146 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-19	177
Figura 147 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) de ADC-19	178
Figura 148 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-19	178
Figura 149 - Espectro na região do IV de ADC-20	179
Figura 150 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-20	179
Figura 151 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-20	180
Figura 152 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-20	180
Figura 153 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-20	181
Figura 154 - Espectro na região do IV de AQDC	181
Figura 155 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) de AQDC	182
Figura 156 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CD_3OD) de AQDC	182
Figura 157 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (75 MHz, CD_3OD) de AQDC ..	183
Figura 158 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de AQDC	183
Figura 159 - Espectro na região do IV de AQDC-1	184
Figura 160 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-1	184
Figura 161 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-1	185
Figura 162 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-1 .	185
Figura 163 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de AQDC-1	186
Figura 164 - Espectro na região do IV de AQDC-2	186
Figura 165 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-2	187
Figura 166 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-2	187
Figura 167 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-2	188
Figura 168 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de AQDC-2	188
Figura 169 - Espectro na região do IV de AQDC-3	189
Figura 170 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-3	189
Figura 171 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-3	190
Figura 172 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-3	190
Figura 173 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de AQDC-3	191
Figura 174 - Espectro na região do IV de AQDC-4	191
Figura 175 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-4	192

Figura 176 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de AQDC-4	192
Figura 177 - Espectro na região do IV de AQDC-5	193
Figura 178 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-5	193
Figura 179 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-5	194
Figura 180 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-5	194
Figura 181 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de AQDC-5	195
Figura 182 - Espectro na região do IV de AQDC-6	195
Figura 183 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-6	196
Figura 184 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-6	196
Figura 185 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-6	197
Figura 186 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de AQDC-6	197
Figura 187 - Espectro na região do IV de AQDC-7	198
Figura 188 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-7	198
Figura 189 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-7	199
Figura 190 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-7	199
Figura 191 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de AQDC-7	200
Figura 192 - Espectro na região do IV de AQDC-8	200
Figura 193 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-8	201
Figura 194 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-8	201
Figura 195 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-8	202
Figura 196 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de AQDC-8	202
Figura 197 - Espectro na região do IV de AQDC-9	203
Figura 198 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-9	203
Figura 199 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-9	204
Figura 200 - Estrutura do ácido deoxicólico e seus derivados	245
Figura 201 - Estrutura do ácido quenodeoxicólico e seus derivados	247

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Registros na literatura dos derivados semissintéticos do ADC <i>continua</i>	27
Tabela 2 - Registros na literatura dos derivados semissintéticos do AQDC <i>continua</i>	31
Tabela 3 - Padrão de hidrogenação dos carbonos determinados por comparação entre os espectros de RMN de ¹³ C-BB e APT de ADC (75 MHz, CD ₃ OD)	38
Tabela 4 - Padrão de hidrogenação dos carbonos determinados por comparação entre os espectros de RMN de ¹³ C-BB e APT de AQDC (75 MHz, CD ₃ OD)	70
Tabela 5 - Resultado do teste de inibição da enzima acetilcolinesterase	83
Tabela 6 - Percentual de inibição (%) do ADC , AQDC e derivados <i>in vitro</i> pelo ensaio do MTT, no período de 72 h, frente a três linhagens de câncer humano na concentração de 250 µM	84
Tabela 7 - Valores de CI ₅₀ (µM) de derivados do ADC e AQDC em diferentes linhagens celulares	86
Tabela 8 - Energias de afinidade de ligação estimada do AQDC e derivados com a glicoproteína S	89
Tabela 9 - Energias de afinidade de ligação estimada do ADC e derivados com a glicoproteína S	89
Tabela 10 - Propriedades físico-químicas calculadas com o programa SwissADME para os compostos AQDC e derivados	90
Tabela 11 - Propriedades físico-químicas calculadas com o programa SwissADME para os compostos ADC e derivados	91
Tabela 12 - Competição entre o composto nativo BLA e os derivados AQDC-3 e AQDC-9 com os resíduos de aminoácidos na glicoproteína, no estudo de docking molecular	93
Tabela 13 - Competição entre o composto nativo BLA e os derivados ADC-3 e ADC-17 com os resíduos de aminoácidos na glicoproteína, no estudo de docking molecular	94
Tabela 14 - Dados para obtenção dos derivados ADC-6 a ADC-13	102
Tabela 15 - Dados para obtenção dos derivados ADC-14 a ADC-20	104

Tabela 16 - Dados para obtenção dos derivados AQDC-6 a AQDC-9	109
Tabela 17 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-1 em CDCl_3	205
Tabela 18 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-2 em CDCl_3	206
Tabela 19 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-3 em CDCl_3	207
Tabela 20 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-4 em CDCl_3	208
Tabela 21 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-5 em CDCl_3	209
Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-6 em CDCl_3	210
Tabela 23 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-7 em CDCl_3	211
Tabela 24 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-8 em CDCl_3 <i>continua</i>	212
Tabela 25 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-9 em CDCl_3 <i>continua</i>	214
Tabela 26 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-10.1 em CDCl_3	216
Tabela 27 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-10.2 em CDCl_3 <i>continua</i>	217
Tabela 28 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-11 em CDCl_3	219
Tabela 29 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-12 em CDCl_3 <i>continua</i>	220
Tabela 30 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-13 em CDCl_3 <i>continua</i>	222
Tabela 31 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-14 em CDCl_3	224
Tabela 32 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-15 em CDCl_3 <i>continua</i>	225
Tabela 33 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-16 em CDCl_3	227
Tabela 34 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-17 em CDCl_3	228
Tabela 35 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-18 em CDCl_3 <i>continua</i>	229
Tabela 36 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-19 em CDCl_3	231
Tabela 37 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de ADC-20 em CDCl_3 <i>continua</i>	232
Tabela 38 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de AQDC-1 em CDCl_3	234
Tabela 39 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de AQDC-2 em CDCl_3	235
Tabela 40 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de AQDC-3 em CDCl_3	236
Tabela 41 - Dados de RMN de ^1H de AQDC-4 em CDCl_3	237
Tabela 42 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de AQDC-5 em CDCl_3	238
Tabela 43 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de AQDC-6 em CDCl_3	239
Tabela 44 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de AQDC-7 em CDCl_3 <i>continua</i>	240
Tabela 45 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de AQDC-8 em CDCl_3	242
Tabela 46 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de AQDC-9 em CDCl_3	243
Tabela 47 - Dados de RMN de ^{13}C dos derivados do ácido deoxicólico	246
Tabela 48 - Dados de RMN de ^{13}C dos derivados do ácido quenodeoxicólico	248

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABs	Ácidos biliares
AChE	Acetilcolinesterase
ADC	Ácido deoxicólico
AQDC	Ácido quenodeoxicólico
ARG	Arginina
ASN	Asparagina
BLA	Biliverdina ix alfa
CCD	Cromatografia de camada delgada
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CD ₃ OD	Metanol deuterado
CH ₂ Cl ₂	Diclorometano
CI	Concentração inibitória
DCC	<i>N,N'</i> -diciclohexilcarbodiimida
DEPT	<i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>
DLH	Doadores de ligações de hidrogênio
DM	Dinâmica molecular
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
HI	Halo de inibição
HIS	Histidina
IV	Infravermelho
LHA	Ligações de hidrogênio aceitáveis
p.f.	Ponto de fusão
ppm	Partes por milhão
RMN de ¹³ C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN de ¹ H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMSD	Root Mean Square Deviation
SARS	Severe Acute Respiratory Syndrome
SER	Serina
TIP3P	Transferable intermolecular potential with 3 points
TPSA	Topological Polar Surface Area

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	22
2	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	24
2.1	Esteroides	24
2.2	Ácidos biliares	24
2.3	Ácido deoxicólico	26
2.3.1	<i>Registros na literatura dos derivados do ácido deoxicólico</i>	27
2.4	Ácido quenodeoxicólico	30
2.4.1	<i>Registros na literatura dos derivados do ácido quenodeoxicólico</i>	31
2.5	Atividades biológicas	32
2.5.1	<i>Atividade anticolinesterásica e doença de Alzheimer</i>	32
2.6	Atividade citotóxica	33
2.7	Estudo computacional	34
2.8	SARS-CoV-2 e COVID-19	35
2.9	Proteína <i>Spike</i>	36
3	RESULTADOS E DISCUSSÃO	37
3.1	Identificação estrutural do ácido deoxicólico (ADC)	37
3.2	Reações de modificação estrutural	38
3.2.1	<i>Reação de esterificação de Fischer</i>	39
3.2.2	<i>Reação de oxidação</i>	40
3.2.3	<i>Reação de formilação</i>	40
3.2.4	<i>Reação de acetilação</i>	41
3.2.5	<i>Reação de esterificação de Steglich</i>	42
3.3	Caracterização dos compostos	43
3.3.1	<i>Caracterização estrutural de ADC-1</i>	43
3.3.2	<i>Caracterização estrutural de ADC-2</i>	44
3.3.3	<i>Caracterização estrutural de ADC-3</i>	45
3.3.4	<i>Caracterização estrutural de ADC-4</i>	46
3.3.5	<i>Caracterização estrutural de ADC-5</i>	47
3.3.6	<i>Caracterização estrutural de ADC-6</i>	48
3.3.7	<i>Caracterização estrutural de ADC-7</i>	50

3.3.8	Caracterização estrutural de ADC-8	51
3.3.9	Caracterização estrutural de ADC-9	52
3.3.10	Caracterização estrutural de ADC-10	54
3.3.11	Caracterização estrutural de ADC-11	55
3.3.12	Caracterização estrutural de ADC-12	57
3.3.13	Caracterização estrutural de ADC-13	58
3.3.14	Caracterização estrutural de ADC-14	59
3.3.15	Caracterização estrutural de ADC-15	61
3.3.16	Caracterização estrutural de ADC-16	62
3.3.17	Caracterização estrutural de ADC-17	63
3.3.18	Caracterização estrutural de ADC-18	64
3.3.19	Caracterização estrutural de ADC-19	66
3.3.20	Caracterização estrutural de ADC-20	67
3.4	Identificação estrutural do ácido quenodeoxicólico (AQDC)	68
3.4.1	Caracterização estrutural de AQDC-1	70
3.4.2	Caracterização estrutural de AQDC-2	71
3.4.3	Caracterização estrutural de AQDC-3	72
3.4.4	Caracterização estrutural de AQDC-4	73
3.4.5	Caracterização estrutural de AQDC-5	74
3.4.6	Caracterização estrutural de AQDC-6	76
3.4.7	Caracterização estrutural de AQDC-7	77
3.4.8	Caracterização estrutural de AQDC-8	78
3.4.9	Caracterização estrutural de AQDC-9	79
3.5	Atividades biológicas	81
3.5.1	Atividade anticolinesterásica	81
3.5.2	Ensaio de citotoxicidade	83
3.6	Estudo in silico	87
3.6.1	Docking molecular	88
3.6.2	Propriedades físico-químicas e regra de Lipinski	89
3.6.3	Simulações de dinâmica molecular	91
4	PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	96

4.1	Material	96
4.2	Métodos cromatográficos	96
4.2.1	<i>Cromatografia de adsorção</i>	96
4.3	Métodos espectroscópicos e espectrométricos	97
4.3.1	<i>Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)</i>	97
4.3.2	<i>Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)</i>	97
4.3.3	<i>Espectrometria de massas</i>	98
4.4	Métodos físicos	98
4.4.1	<i>Ponto de fusão</i>	98
4.4.2	<i>Rotação óptica específica</i>	98
4.5	Semissíntese dos derivados do ácido deoxicólico (ADC)	98
4.5.1	<i>Obtenção do (R)-4-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 12S, 13R, 14S, 17R)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanoato de metila (ADC-1)</i>	98
4.5.2	<i>Obtenção do (R)-4-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 12S, 13R, 14S, 17R)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanoato de isopropila (ADC-2)</i>	99
4.5.3	<i>Obtenção do ácido (R)-4-((5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-10,13-dimetil-3,12-dioxohexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanóico (ADC-3)</i>	99
4.5.4	<i>Obtenção do ácido (R)-4-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 12S, 13R, 14S, 17R)-3,12-bis(formiloxi)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanóico (ADC-4)</i>	100
4.5.5	<i>Obtenção do ácido (R)-4-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 12S, 13R, 14S, 17R)-3,12-diacetoxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanóico (ADC-5)</i>	100
4.5.6	<i>Procedimento geral para a semissíntese dos derivados ADC-6 a ADC-13</i>	101
4.5.7	<i>Procedimento geral para a semissíntese dos derivados ADC-14 a ADC-20</i>	101
4.6	Semissíntese dos derivados do ácido quenodeoxicólico (AQDC)	106

4.6.1	<i>Obtenção do (R)-4-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 12S, 13R, 14S, 17R)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanoato de metila (AQDC-1)</i>	106
4.6.2	<i>Obtenção do (R)-4-((3R, 5S, 7R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3,7-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanoato de isopropila (AQDC-2)</i>	106
4.6.3	<i>Obtenção do ácido (R)-4-((5S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-10,13-dimetil-3,17-dioxohexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanóico (AQDC-3)</i>	107
4.6.4	<i>Obtenção do ácido (R)-4-((3R, 5R, 7R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-(formiloxi)-7-hidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanóico (AQDC-4)</i>	107
4.6.5	<i>Obtenção do ácido (R)-4-((3R, 5S, 7R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3,7-diacetoxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanóico (AQDC-5)</i>	107
4.6.6	<i>Procedimento geral para a semissíntese dos derivados AQDC-6 a AQDC-9</i>	108
4.7	Atividades biológicas	110
4.7.1	<i>Ensaio qualitativo para inibição da enzima acetilcolinesterase</i>	110
4.7.2	<i>Avaliação do potencial citotóxico</i>	110
4.8	Estudo in silico	111
4.8.1	<i>Preparação dos ligantes e proteínas</i>	111
4.8.2	<i>Docking molecular</i>	112
4.8.3	<i>Dinâmica molecular</i>	113
4.8.4	<i>Propriedades físico-químicas e drogabilidade</i>	114
5	CONCLUSÃO	115
	REFERÊNCIAS	116
	ANEXO A – DADOS ESPECTROSCÓPICOS E ESPECTROMÉTRICOS DE ADC, AQDC E SEUS DERIVADOS	129
	ANEXO B – TABELAS COM DADOS DE RMN DE ¹H E RMN DE ¹³C DOS DERIVADOS DE ADC E AQDC	205
	ANEXO C – DADOS DE ADC, AQDC E SEUS DERIVADOS	245

1 INTRODUÇÃO

O interesse na química dos ácidos biliares cresceu ao longo dos anos chamando a atenção da ciência farmacêutica, principalmente devido a variedade de aplicações que estes e seus derivados possuem no tratamento de inúmeras doenças.

Os ácidos biliares são esteroides fisiologicamente ativos provenientes do metabolismo do colesterol, e estão envolvidos na digestão e absorção de gordura através do intestino. São usados como carreadores de medicamentos principalmente por possuírem uma química bem controlada, presença de muitos grupos funcionais, biocompatibilidade, rigidez e anfifilicidade. Funcionam também como compostos reguladores e interagem com uma grande quantidade de moléculas de sinalização, como farnesoide X, vitamina D, pregnano X e receptores acoplados à proteína G. No futuro, esses compostos podem ser de grande valia em doenças hepáticas, colestática, doença de Alzheimer, aterosclerose, obesidade e distúrbios metabólicos como substâncias farmacologicamente ativas (ANTONENKO *et al.*, 2020; ALTINKOK *et al.*, 2020; TRIFUNOVIC *et al.*, 2016).

Na literatura é relatada diversas atividades biológicas associadas a estes, como: antimicrobiana, antiviral, antifúngica, anticâncer, entre outras (AGARWAL *et al.*, 2018; ALTINKOK *et al.*, 2020; VATMURGE *et al.*, 2008).

Os ácidos biliares são divididos em primários, secundários e terciários. Segundo Bjedov e colaboradores (2017) os ABs secundários (ácido deoxicólico e litocólico) são considerados citotóxicos e induzem necrose nas células em altas concentrações e em baixa causam apoptose, em especial o ácido deoxicólico considerado promotor de tumor de cólon, fato também mostrado por Salomatina *et al.* (2021). Entretanto, o ácido ursodeoxicólico, AB terciário e isômero do ácido quenodeoxicólico (primário), possui efeito quimioprotetor em células normais, o que nos leva a crer que mudança nas estruturas do ABs pode afetar significativamente a atividade biológica destes (BJEDOV *et al.*, 2017).

Diante do exposto apresentado acerca dos ácidos biliares, suas vantagens e atividades biológicas, foi escolhido dois ácidos biliares, o ácido deoxicólico e quenodeoxicólico, como materiais de partida para a obtenção de derivados com modificações nos grupos hidroxila dos carbonos C-3, C-7 e C-12 do esqueleto esteroidal e no grupo carboxila (cadeia lateral), através de reações de oxidação, acetilação, formilação e esterificação.

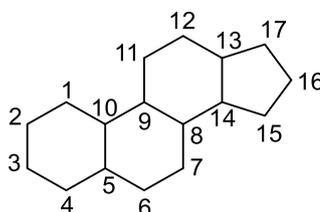
As reações de esterificação foram conduzidas utilizando as metodologias de esterificação de Fischer e de Steglich. A primeira, em presença de ácido sulfúrico e do respectivo álcool em excesso e, a segunda, uma variação de reação tendo *N,N'*-diclohexilcarbodiimida (DCC) como reagente de acoplamento e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalisador. Todos os derivados obtidos foram caracterizados por suas constantes físicas, ponto de fusão e alfa, bem como métodos espectroscópicos e espectrométricos tais como: IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C -BB, RMN de ^{13}C -DEPT 135°, RMN de ^{13}C -JMOD e UPLC-QTOF-MS. Por fim foi realizado suas atividades anticolinesterásica e citotóxica, e estudo *in silico* dos derivados obtidos frente a glicoproteína *Spike* do SARS-CoV-2, conhecido como COVID-19.

2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1 Esteroides

Os esteroides são um grupo de diversos compostos, que incluem: corticosteróides, progestágenos, estrogênios, androgênios, vitamina D e colesterol. Esse compostos são particularmente interessantes por causa das suas variadas propriedades farmacológicas e sua capacidade de permear a bicamada lipídica das células, além do fato de que uma alteração na estrutura dessas moléculas resulta em diversos efeitos biológicos (GRANATO *et al.*, 2018). A estrutura básica comum aos esteroides é mostrada na Figura 1.

Figura 1 - Núcleo fundamental dos esteroides



Estes são compostos naturais com várias aplicações importantes em muitos campos de pesquisa, como química medicinal, farmacologia, química supramolecular e nanotecnologia. Em particular, os ácidos biliares, que são moléculas derivadas do colesterol e biossintetizados nos hepatócitos do fígado. A literatura descreve uma grande quantidade de aplicações farmacológicas para os derivados de ácidos biliares, como antimicrobiano, antifúngico e antitumoral (CATENI *et al.*, 2016).

2.2 Ácidos biliares

Os ácidos biliares são moléculas anfifílicas caracterizados pela presença de um esqueleto esteroide rígido e uma distribuição peculiar das regiões hidrofóbicas e hidrofílicas. Uma porção carregada representa o principal grupo hidrofílico, que faz parte de uma cadeia curta ligada ao sistema de anel condensado. Outros grupos hidrofílicos constituídos por grupos hidroxila estão localizados em uma, duas ou três posições neste sistema, conferindo-lhes características parcialmente polares. Este equilíbrio hidrofóbico-hidrofílico dos ácidos biliares é crucial em sua atividade biológica (DI GREGORIO *et al.*, 2013).

Os ABs são compostos enantiomericamente puros, abundantes e de baixo custo com uma vasta gama de atividades biológicas. O interesse farmacológico nesses ácidos está diretamente relacionado ao fato de as células do fígado poder reconhecer especificamente tais ligantes naturais. Este fato torna-os blocos de construção ideais para a síntese de novas moléculas que podem ser reconhecidas ao nível molecular (FERNÁNDEZ *et al.*, 2016; POSPIESZNY; KOENING, 2021).

Sintetizados no fígado, os ABs representam os principais produtos metabólicos endógenos de colesterol, melhoram a solubilização e absorção de lipídios, nutrientes e vitaminas solúveis em gordura no trato intestinal, podendo atuar também na sinalização de moléculas. Regulam não só a sua própria síntese, mas também têm um papel importante na síndrome metabólica, obesidade e diabetes, ou seja, atuam como moduladores dos níveis de colesterol e triglicerídeos em seres humanos e animais (RODRÍGUES *et al.*, 2016; SHI *et al.*, 2016; GIOIELLO *et al.*, 2014).

Por apresentarem atividades anticancerígenas, estes têm atraído atenção de pesquisadores, e muitos derivados de ABs têm sido relatados apresentando atividade antiproliferativa em várias células cancerosas humanas, como câncer de próstata, câncer de colo, carcinoma da mama, entre outras (MAO *et al.*, 2016; MARKOV *et al.*, 2019; NAVACCHIA; MARCHESI; PERRONE, 2021; SALOMATINA *et al.*, 2021).

Eles são divididos em três grupos: primários, secundários e terciários. Os ABs primários (Figura 2, p. 26), ácido cólico (AC) e quenodeoxicólico (AQDC), são formados a partir do esqueleto do colesterol exclusivamente em hepatócitos do fígado, e encontram-se quase que completamente na forma conjugada com glicina ou taurina. Já os secundários (Figura 3, p. 26), ácido deoxicólico (ADC) e litocólico (ALC), são produtos de uma modificação enzimática de ácidos biliares primários por bactérias entéricas. Além destes, há os terciários (Figura 4, p. 26), os ácidos hiodeoxicólico (AHDC) e ursodeoxicólico (AUDC) (BJEDOV *et al.*, 2017; GRANATO *et al.*, 2018).

Figura 2 - Estrutura dos ácidos biliares primários

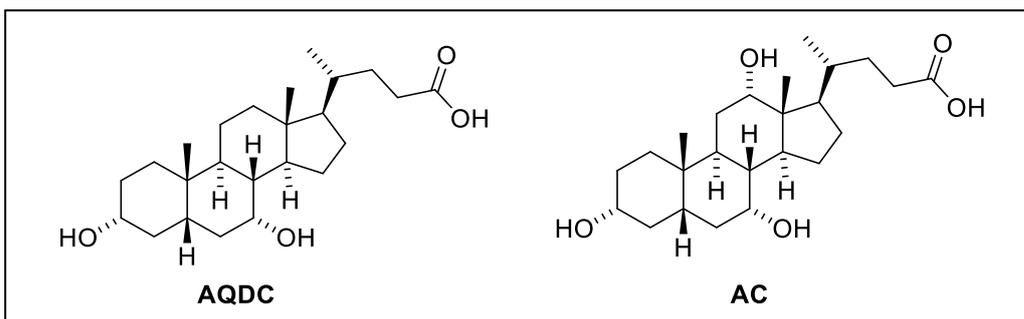


Figura 3 - Estrutura dos ácidos biliares secundários

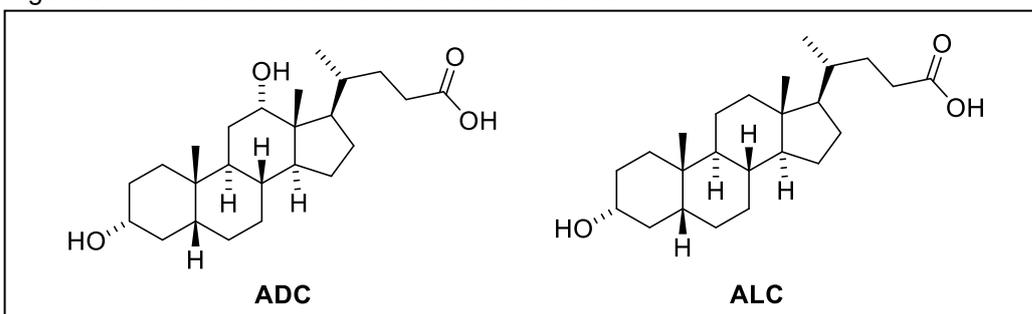
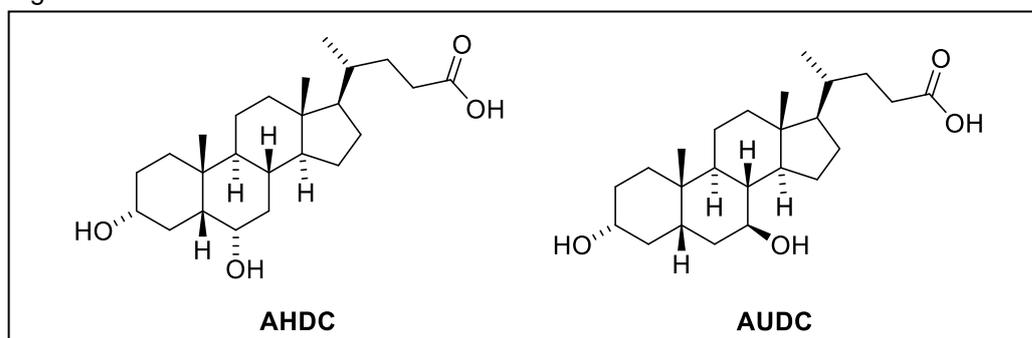


Figura 4 - Ácidos biliares terciários



Além da importância biológica dos ABs nos organismos, espera-se que eles enriqueçam o campo da farmacologia com o desenvolvimento de novos medicamentos ou melhore a farmacocinética dos medicamentos já existentes (GRANATO *et al.*, 2018).

2.3 Ácido deoxicólico

O ADC é um ácido biliar endógeno secundário que possui em sua estrutura dois grupos hidroxila nas posições C-3 e C-12, sendo aplicado em muitas condições patológicas. De acordo com Alam *et al.* (2014), o ácido deoxicólico e seus derivados intensificam o efeito da absorção do fármaco no intestino devido à sua capacidade de aumentar a hidrofobicidade do fármaco alvo e sua interação efetiva com o

transportador de ácido biliar, ASBT (Apical sodium bile acid transporter), no intestino delgado.

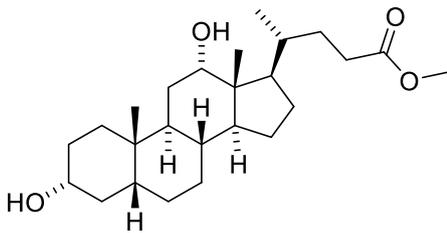
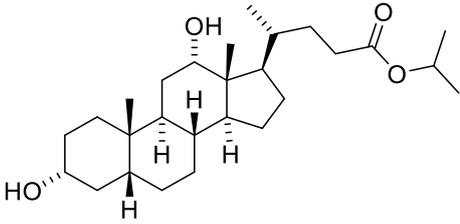
Na literatura são relatadas algumas atividade biológicas para seus derivados, como: antimalária (TERZIC *et al.*, 2007), citotóxica (MARKOV *et al.*, 2019; KUHAJDA *et al.*, 2009), anticolinesterásica (BORIONI *et al.*, 2020), anticancer (CENTOURI; MARTINEZ, 2014; NAVACCHIA; MARCHESI; PERRONE, 2021), antiviral (CHEN *et al.*, 2017).

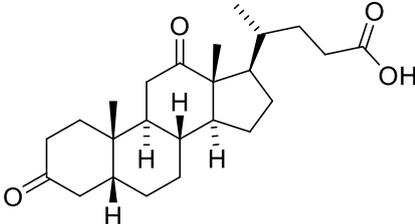
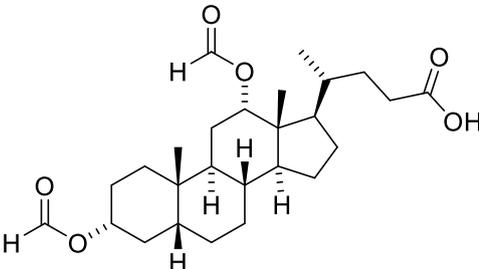
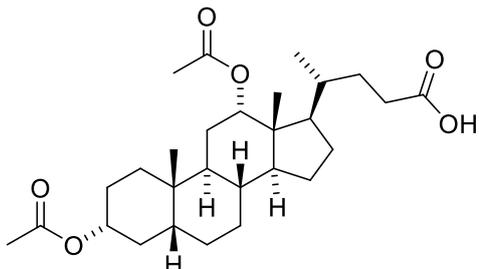
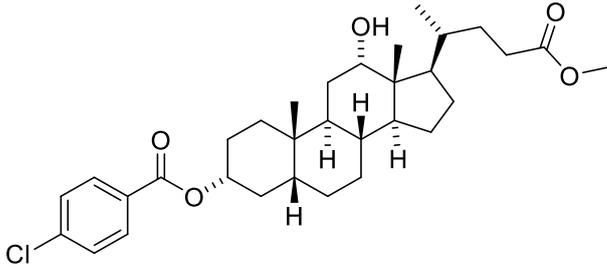
São surfactantes biológicos, também utilizados na regulação dos níveis de colesterol, dissolução de cálculos biliares, tratamento do câncer como promotores do câncer de cólon (ANANDKUMAR; RAJAKUMAR, 2017; PAI; TARNAWSKI; TRAN, 2004).

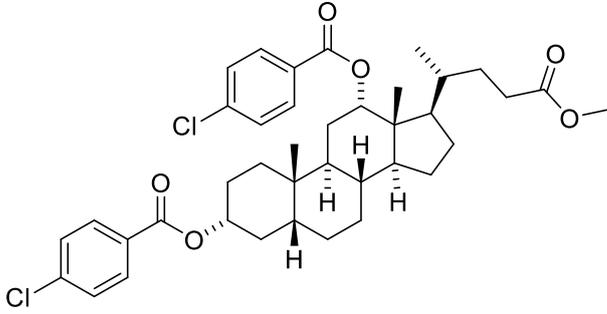
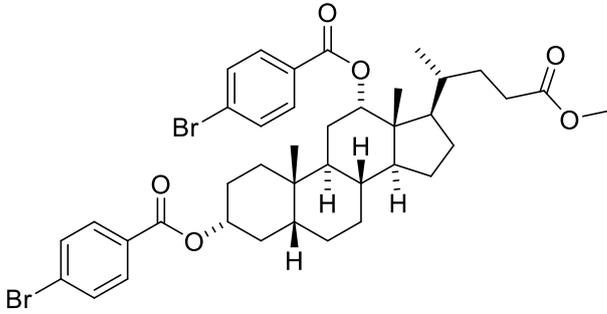
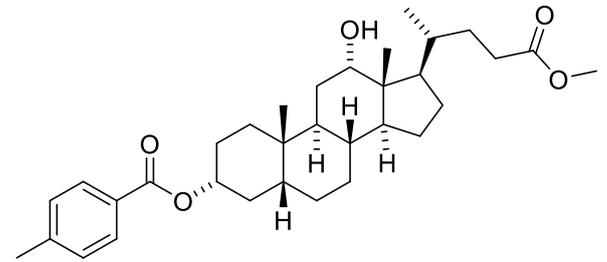
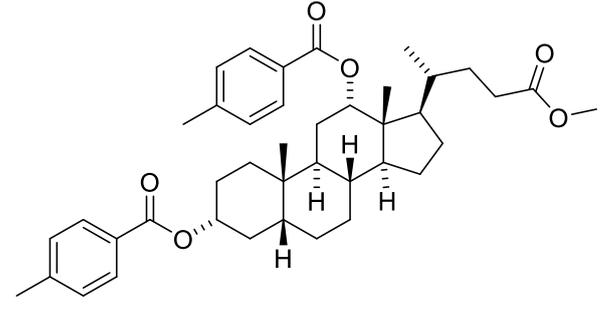
2.3.1 Registros na literatura dos derivados do ácido deoxicólico

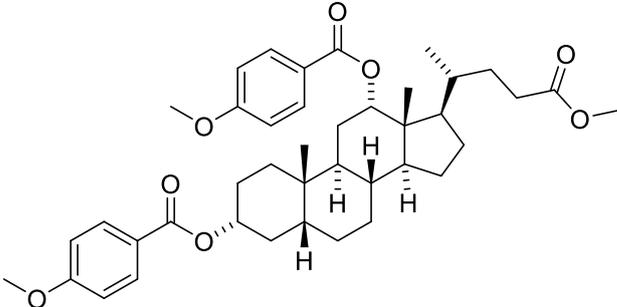
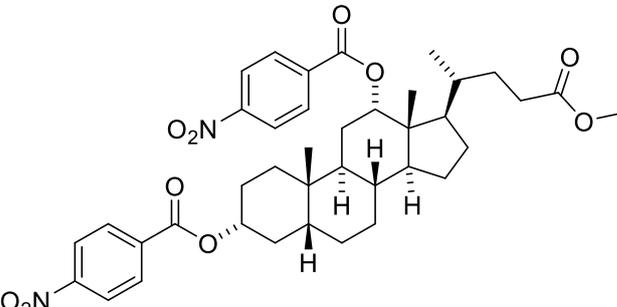
Dos vinte derivados semissintéticos obtidos neste estudo, onze encontram-se descritos na literatura. Utilizando a ferramenta SciFinder como banco de dados, foi possível extrair informações sobre seus registros nos últimos cinco anos (2017-2021). Devido a quantidade de publicações, para alguns compostos foram mostrados referências anteriores e/ou apenas as dez referências mais recentes (Tabela 1).

Tabela 1 - Registros na literatura dos derivados semissintéticos do **ADC** *continua*

Derivados	Referências
 <p data-bbox="517 1653 603 1682">ADC-1</p>	<p data-bbox="908 1406 1433 1621">VASILJEVIC <i>et al.</i>, 2021; ZHANG <i>et al.</i>, 2021; LAI <i>et al.</i>, 2020; SEROKA <i>et al.</i>, 2020; CONCELLÓN <i>et al.</i>, 2019; LIU <i>et al.</i>, 2018; BRUNEL; BLANCHET; MARC, 2018; BRUNEL; BLANCHET; MARC, 2018</p>
 <p data-bbox="517 2011 603 2040">ADC-2</p>	<p data-bbox="908 1809 1433 1935">NÉGREL; BRUNEL, 2021; BLANCHET <i>et al.</i>, 2018; BRUNEL; BLANCHET; MARC, 2018; BRUNEL; BLANCHET; MARC, 2018</p>

Derivados	Referências
	<p>XIAO <i>et al.</i>, 2021; GOLFAKHRABADI <i>et al.</i>, 2021; VASILJEVIC <i>et al.</i>, 2021; POLAND <i>et al.</i>, 2020; FRANCO <i>et al.</i>, 2019; CARAZO <i>et al.</i>, 2017; TRIFUNOVIC <i>et al.</i>, 2016; HAN; YUN, 2016; COSTA <i>et al.</i>, 2016; TRIFUNOVIC; BORCIC; MIKOV, 2017</p>
ADC-3	
	<p>KOZANECKA-OKUPNIK <i>et al.</i>, 2017; MAITRA; CHAKRABARTY, 2011; NOVÁKOVÁ <i>et al.</i>, 2011; BURNS; SORENSEN; HOYE, 2011; ON <i>et al.</i>, 2009; CHATTOPADHYAY; NAGPAL; PANDEY, 2008; CHATTOPADHYAY; PANDEY, 2006; BABU; MAITRA, 2005; SANGEETHA <i>et al.</i>, 2004</p>
ADC-4	
	<p>TORRES; ARTEAGA, 2020; SALOMATINA <i>et al.</i>, 2019; SAKIYAMA <i>et al.</i>, 2018; KOZANECKA-OKUPNIK <i>et al.</i>, 2017; CARAZO <i>et al.</i>, 2017; TORRES <i>et al.</i>, 2016; FERNÁNDEZ <i>et al.</i>, 2016; LIÑARES <i>et al.</i>, 2015</p>
ADC-5	
	<p>CHEN <i>et al.</i>, 2008</p>
ADC-7	

Derivados	Referências
	LIU, X.L.; ZHAO; ZENG, 2007
ADC-8	
	LIU, X.L.; ZHAO; ZENG, 2007
ADC-9	
	CHEN <i>et al.</i> , 2008
ADC-10 (ADC-10.1)	
	LIU, X.L.; ZHAO; ZENG, 2007
ADC-10 (ADC-10.2)	

Derivados	Referências
 <p data-bbox="512 734 611 763">ADC-12</p>	<p data-bbox="908 495 1433 613">LIU, X.L.; ZHAO; ZENG, 2007; GAWRONSKI; GAWRONSKA; KIELCZEWSKI, 1976</p>
 <p data-bbox="512 1137 611 1167">ADC-13</p>	<p data-bbox="908 943 1433 1016">LIU, X.L.; ZHAO; ZENG, 2007; LIU; ZHAO; CHEN, 2007; LIU; ZHAO, 2007</p>

Entretanto, para os derivados denominados **ADC-6, ADC-11, ADC-14, ADC-15, ADC-16, ADC-17, ADC-18, ADC-19, ADC-20** não há relatos na literatura.

2.4 Ácido quenodeoxicólico

O AQDC é um ácido biliar primário sintetizado no fígado, com estrutura contendo grupos hidroxila nas posições C-3 e C-7. Este possui dois isômeros, os ácidos hiodeoxicólico (AHDC) e ursodeoxicólico (AUDC), que diferem apenas na posição do grupo OH e estereoestrutura (6 α e 7 β , respectivamente), e tem mostrado diferenças significativas nas atividades biológicas, o que nos sugere que as posições e estereoestruturas dos grupos hidroxila em ABs desempenham um papel crucial nas ações farmacológicas (LIANG *et al.*, 2020).

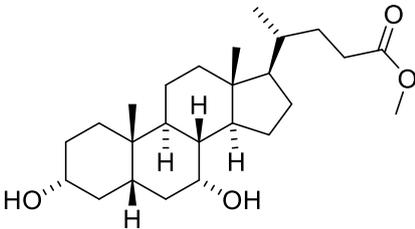
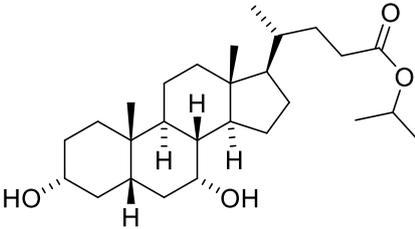
Segundo Brossard e colaboradores (2010), derivados de ácidos biliares primários (AC e AQDC) tem demonstrado efeitos antitumorais em células cancerosas do estômago, glioblastoma multiforme, câncer de cólon, câncer de mama, células T leucêmicas, câncer de próstata, carcinoma cervical e carcinoma hepatocelular.

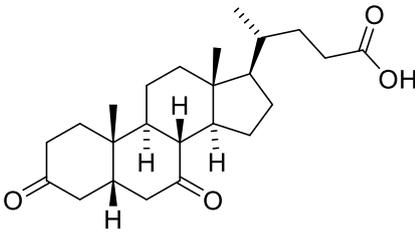
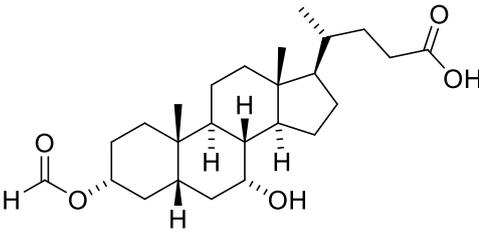
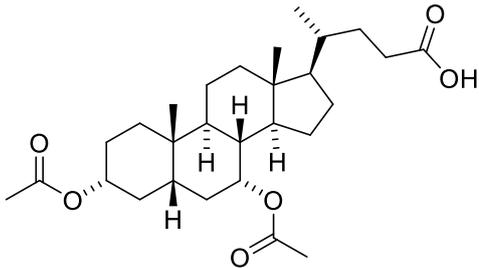
Em estudos realizados, o AQDC mostrou atuar como promotor de tumor em modelos animais, aumentando a transformação celular e induzindo apoptose em várias células tumorais diferentes, além de seu sal ser amplamente utilizado como promotor de absorção em formulações de drogas, aumentando a solubilidade do mesmo, bem como alguns de seus derivados sintéticos induziram apoptose de células de carcinoma de mama humano e células de câncer de próstata humano (HUANG *et al.*, 2014; LIÑARES *et al.*, 2015).

2.4.1 Registros na literatura dos derivados do ácido quenodeoxicólico

Dos nove derivados semissintéticos do ácido quenodeoxicólico obtidos neste estudo, cinco encontram-se descritos na literatura. A pesquisa foi realizada utilizando a ferramenta SciFinder como banco de dados para extrair informações sobre os seus registros descritos na literatura (2017-2021). Devido a quantidade de publicações, para alguns compostos foram mostrados apenas as dez referências mais recentes (Tabela 2).

Tabela 2 - Registros na literatura dos derivados semissintéticos do **AQDC** *continua*

Derivados	Referência
 <p data-bbox="507 1480 612 1509">AQDC-1</p>	<p data-bbox="908 1211 1445 1473">HUANG <i>et al.</i>, 2021; LEUENBERGER <i>et al.</i>, 2021; ADHIKARI <i>et al.</i>, 2020; NÉGREL; BRUNEL, 2021; NAKHI <i>et al.</i>, 2021; FENG; ZHUO; ZHANG, 2019; ALTINKOK <i>et al.</i>, 2020; QIU <i>et al.</i>, 2018; MASSARENTI <i>et al.</i>, 2017; STOLTZ <i>et al.</i>, 2017</p>
 <p data-bbox="507 1845 612 1874">AQDC-2</p>	<p data-bbox="908 1644 1445 1765">ZHANG <i>et al.</i>, 2020; BRUNEL; BLANCHET; MARC, 2018; BRUNEL; BLANCHET; MARC, 2018</p>

Derivados	Referência
	VASILJEVIC <i>et al.</i> , 2021; POLAND <i>et al.</i> , 2020; FENG; ZHUO; ZHANG, 2019; FRANCO <i>et al.</i> , 2019; DOUSA <i>et al.</i> , 2018; HAN; YUN, 2017; TRIFUNOVIC <i>et al.</i> , 2016; BAKONYI; HUMMEL; GROSS, 2018.
AQDC-3	
	GALBRAITH <i>et al.</i> , 1981
AQDC-4	
	NAKHI <i>et al.</i> , 2019; SAKIYAMA <i>et al.</i> , 2018; TORRES; ARTEAGA, 2020; SALOMATINA <i>et al.</i> , 2019; STOLTZ <i>et al.</i> , 2017; CARAZO <i>et al.</i> , 2017
AQDC-5	

Tendo em vista a ausência de relatos na literatura, os derivados **AQDC-6**, **AQDC-7**, **AQDC-8** e **AQDC-9** foram considerados inéditos.

2.5 Atividades biológicas

2.5.1 Atividade anticolinesterásica e doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer é um transtorno neurodegenerativo que está associado com “déficits” dos diversos neurotransmissores cerebrais, como a acetilcolina, serotonina e noradrenalina. Ainda não há medicamento capaz de conter o avanço da doença, e seu tratamento sintomático envolve, primeiramente, a restauração da função colinérgica. Pesquisas já realizadas sugerem que um aumento no nível da acetilcolina poderia ser útil para melhorar um dos sinais da doença, a deficiência de aprendizagem (BONIFÁCIO *et al.*, 2020; TREVISAN; MACEDO, 2003).

As colinesterases são enzimas importantes, uma vez que algumas delas estão envolvidas na regulação das características chave do sistema nervoso. Um exemplo é a acetilcolinesterase (AChE), a qual é responsável pela degradação fisiológica do neurotransmissor acetilcolina nas sinapses de muitos organismos. A inibição deste resulta em grave comprometimento da neurotransmissão, uma vez que ocorre o acúmulo do neurotransmissor acetilcolina nas fendas sinápticas levando à superestimulação nervosa (NUNES *et al.*, 2018).

Atualmente, substâncias consideradas inibidoras da enzima acetilcolinesterase demonstram uma maior eficiência no tratamento clínico da doença. Algumas drogas provenientes de produtos naturais, são eficazes no tratamento desta doença, como exemplo o medicamento galantamina, que se mostrou um inibidor de longa ação, sendo seletivo, reversível e competitivo, cujos efeitos terapêuticos permanecem após o término do tratamento (MORAIS *et al.*, 2013). Com isso, aumentaram as buscas por novos compostos capazes de suprimir a atividade da enzima acetilcolinesterase, e conseqüentemente, promissores no tratamento da doença de Alzheimer.

Relatos sugerem que duas classes de compostos, os esteroides e os alcaloides além de possuírem uma excelente atividade biológica, são considerados inibidores da enzima AChE (BORIONI *et al.*, 2020). Segundo Sadeghi e colaboradores (2020), o sal do ácido deoxicólico (SDC) inibiu significativamente a atividade hidrolítica da enzima AChE, provavelmente devido a acessibilidade do substrato ao sítio ativo, fato também confirmado através do estudo de docking molecular. Eles concluíram que o SDC pode ser um potencial adjuvante terapêutico para pacientes que tratam a doença de Alzheimer ou outros distúrbios cognitivos relacionados.

2.6 Atividade citotóxica

O câncer é uma das principais causas de mortalidade em todo o mundo, sendo responsável por quase 10 milhões de mortes em 2020. Neste ano, as mortes mais comuns ocorreram devido aos cânceres de: pulmão (1,80 milhões), cólon e reto (916 mil), fígado (830 mil), estômago (769 mil) e mama (685 mil) (OMS, 2022).

São relatados mais de 100 tipos distintos de câncer, os quais são categorizados de acordo com o tecido originário da célula tumoral. Podem ser carcinoma, quando originária da pele ou de tecidos que revestem os órgãos internos, como exemplo os adenocarcinomas; sarcoma, quando provem de tecidos de suporte

como ossos, cartilagens, músculos e outros; leucemia, quando se origina de células da medula óssea, provocando a formação de células sanguíneas brancas anormais; linfoma, quando se tem origem de células conhecidas como linfócitos, encontradas em glândulas linfáticas e sangue; mieloma, quando se forma a partir de células do sistema imune, principalmente medula óssea; e do sistema nervoso central, que engloba os tecidos cerebrais e a medula espinhal (NCI, 2015).

Diante da problemática, a busca por novos agentes anticâncer tem sido feita continuamente. Os ácidos biliares fazem parte de uma classe de produtos naturais farmacologicamente ativos com moléculas susceptíveis a modificações e análises da relação estrutura-atividade (ZHAO *et al.*, 2017).

2.7 Estudo computacional

Desde 1980 a análise computacional vem ganhando espaço devido aos seus métodos intensivos de aprimoramento em screening virtual, simulação de ADMET, entre outros. Avaliações de forças de energia de campo são amplamente utilizadas para determinar conformações energeticamente mais favoráveis e prever a energia da posição dentro do sítio de ligação, diminuindo assim o tempo e financiamento gasto na pesquisa clínica, selecionando os melhores compostos, baseados na estrutura do receptor e do ligante, com potencial custo benefício (TRIFUNOVIC *et al.*, 2016).

A busca virtual consiste em pré-selecionar compostos com o auxílio do computador usando banco de dados virtuais com grande número e moléculas. Assim, somente os compostos pré-selecionados são submetidos a testes *in vitro*. Esta pré-seleção é realizada prevendo-se, virtualmente, a atividade biológica de interesse (PICCIRILLO; DO AMARAL, 2018).

Dentre as técnicas computacionais disponíveis, destaca-se o docking molecular, onde uma das suas principais características é a capacidade de simular vários modos de ligação que são observados experimentalmente. Ele propicia a investigação de possíveis orientações que uma molécula pode assumir dentro do sítio de ligação de receptores, enzimas, proteínas ou ácidos nucleicos (TRIFUNOVIC *et al.*, 2016).

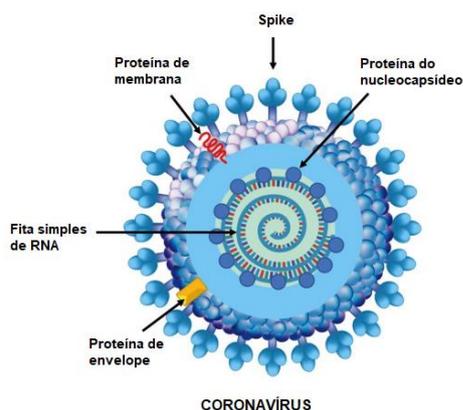
Além deste, parâmetros ADMET (Absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade), baseados na regra de Lipinski, de candidatos a fármacos

podem ser avaliados, levando-se em conta os seus valores de drogabilidade (RANJITH; RAVIKUMAR, 2019).

2.8 SARS-CoV-2 e COVID-19

SARS-CoV-2 (Figura 5) é um novo tipo de coronavírus responsável pela doença COVID-19 e seus principais sintomas são síndrome respiratória aguda grave (SARS), problemas digestivos e sistêmicos, e em casos graves podendo chegar a óbito (COSTA *et al.*, 2021). A maioria das pessoas infectadas com o vírus apresentará doença respiratória leve a moderada e se recuperará sem precisar de tratamento especial. No entanto, alguns ficarão gravemente doentes e exigirão atenção médica. Os idosos e aqueles com condições médicas pré-existent, como doenças cardiovasculares, diabetes, doenças respiratórias crônicas ou câncer, são mais propensos a desenvolver doenças graves (OMS, 2022).

Figura 5 - Estrutura do coronavírus



Fonte: ROSSI *et al.*, 2020

Os tratamentos atuais se concentram no gerenciamento de sintomas e terapias de suporte (ARUN *et al.*, 2021), além de vacinas desenvolvidas para o tratamento profilático da doença. Até o presente momento, já são 530.266.292 casos confirmados (OMS, 2022), e número só vem aumentando apesar dos esforços para conter essa disseminação específica, que vão desde o uso de máscaras, álcool em gel e isolamento social em casos positivos, até restrições, devido às mutações ocorridas no vírus original mencionado (GIMENEZ JUNIOR *et al.*, 2021).

A ligação do SARS-CoV-2 com a célula-alvo ocorre através da glicoproteína de pico que faz contato com a enzima conversora de angiotensina do receptor da célula proteica 2 (ACE2), presente principalmente nas células pulmonares

(UZUNIAN, 2020). O mecanismo viral do SARS-CoV-2 está relacionado à interação de HR1 e HR2, localizada na proteína *Spike* (STERNBERG *et al.*, 2020). Na busca de inibidores virais potentes, estudos de inibidores de fusão baseados em anticorpos identificaram um inibidor que visa predominantemente o domínio HR1 do SARS-CoV-2 (XIA *et al.*, 2020).

2.9 Proteína *Spike*

A proteína *Spike* (proteína S), é uma proteína de fusão trimérica de classe I, e consiste em duas subunidades funcionais, uma subunidade distal a membrana S1 N-terminal e uma subunidade S2 proximal a membrana C-terminal. A subunidade S1 contém os domínios S1^A, S1^B, S1^C e S1^D. O domínio S1^A também conhecido como domínio N-terminal (NTD), reconhece carboidratos tal como o ácido siálico, fundamental para a ligação do vírus com a célula hospedeira (WATANABE *et al.*, 2020; GURUPRASAD, 2021; ROSA *et al.*, 2021).

Para além do NTD, a subunidade S1 contém também o domínio de ligação ao receptor, do inglês receptor-binding domain (RBD), onde é encontrado a principal ligação ao receptor, do inglês receptor-binding motif (RBM). Já a subunidade S2 que contém os elementos de fusão é compreendida pela região de conexão (CR), hélice central (CH), peptídeo de fusão (FP), repetição heptada 1 (HR1) e repetição heptada 2 (HR2) (DAI; GAO, 2021).

Estudos anteriores sobre a proteína S (BENTON *et al.*, 2020; CHAMBERS *et al.*, 2020; QIAO; DE LA CRUZ, 2020) mostraram que o reconhecimento e a ligação ao receptor do hospedeiro à enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) se dá pelo RBD em S1, seguida de uma segunda clivagem proteolítica no local S2, e em seguida, a proteína S sofre mudanças conformacionais. Consequentemente isso induz a fusão vírus-célula hospedeira para infectividade do vírus (DAI; GAO, 2021; ZHANG *et al.*, 2021; GOBEIL *et al.*, 2021). Esta proteína S se tornou um alvo-chave para estudo de desenvolvimentos de novos tratamentos contra a COVID-19 (WATANABE *et al.*, 2020; DAI; GAO, 2021).

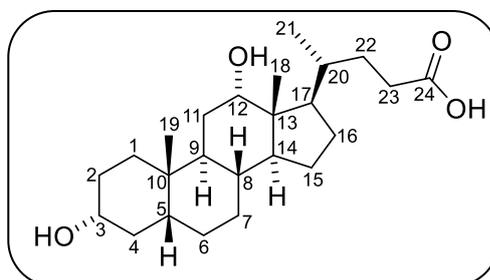
3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Identificação estrutural do ácido deoxicólico (ADC)

O **ácido deoxicólico** (Figura 6) é um sólido branco amorfo, solúvel em MeOH, com ponto de fusão na faixa de 166-168 °C e rotação óptica $[\alpha]_D^{18} = -22,9$ (c 0,11; CH₂Cl₂). O referido composto, cognominado como **ADC**, possui coloração azul em CCD quando revelado em solução de vanilina em ácido perclórico e etanol.

O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Fig. 49, anexo A, p. 129) de **ADC** apresentou duas bandas em 3549 e 3342 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação O-H de álcool; duas bandas intensas em 2933 e 2862 cm⁻¹ relativas às deformações axiais de ligação C_{sp3}-H de grupos alifáticos; uma absorção intensa em 1714 cm⁻¹ associada à presença de deformação axial de ligação C=O de ácido carboxílico; duas absorções em 1450 e 1385 cm⁻¹ referentes as deformações angulares de CH₂ e CH₃, respectivamente; e bandas entre 1163 e 1009 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C_{sp3}-O de álcool.

Figura 6 - Estrutura do ácido deoxicólico



No espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) [300 MHz, CD₃OD] (Fig. 50, anexo A, p. 129) de **ADC** observou-se um multipletto em δ_H 3,52 (H-3) e um singletto largo em δ_H 3,96 (H-12) associados a hidrogênios ligados a átomos de carbonos oxigenados, e dois multipletos centrados em δ_H 2,20 e δ_H 2,35 referentes aos hidrogênios diastereotópicos do carbono C-23. Os sinais múltiplos na região de δ_H 0,71 - 1,99 foram atribuídos a átomos de hidrogênio ligados a carbonos *sp*³ metílicos, metilênicos e metínicos característicos de esqueleto esteroidal. Os dois singletos em δ_H 0,71 (H-18) e δ_H 0,93 (H-19) foram atribuídos aos dois grupos metila ligados a átomos de carbonos não hydrogenados e o dupletto em δ_H 1,00 (d, $J = 6,3$ Hz, H-21) referente aos hidrogênios do grupo metila ligado ao átomo de carbono metínico.

O espectro de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN de ^{13}C -BB) [75 MHz, CD_3OD] (Fig. 51, anexo A, p. 130) de **ADC** apresentou sinais correspondentes a 24 átomos de carbono. Após comparação com o espectro de RMN de ^{13}C -APT (Fig. 52, anexo A, p. 130) foi estabelecido o padrão de hidrogenação que permitiu inferir sobre a presença de oito carbonos metínicos, dez metilênicos e três carbonos metílicos em δ_{C} 23,9 (C-19), 17,7 (C-21) e 13,4 (C-18). Os três sinais restantes foram identificados como carbonos não hidrogenados, sendo um característico de carbono carbonílico (δ_{C} 178,4) (Tabela 3). Além destes, verificou-se que os carbonos δ_{C} 74,2 (C-12) e δ_{C} 72,7 (C-3) tratavam-se de carbonos metínicos sp^3 oxigenados (carbonos carbinólicos), confirmando a estrutura do ácido deoxicólico.

Tabela 3 - Padrão de hidrogenação dos carbonos determinados por comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C -BB e APT de **ADC** (75 MHz, CD_3OD)

C	CH_2	CH_3	CH	Fórmula molecular
178,4 (C=O)	37,3	23,8	74,2 (C-O)	
47,7	37,3	17,7	72,7 (C-O)	
35,4	36,6	13,4	49,4	
	32,2		48,3	
	32,2		43,7	
	30,0		36,8	
	28,7		36,8	
	28,7		34,9	
	27,6			
	25,0			
3 C	10 CH_2	3 CH_3	8 CH	$\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$

O espectro de massas de alta resolução de **ADC** obtido através da ionização por eletrospray (Fig. 53, anexo A, p. 131) no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 415,2824 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, correspondente à molécula adicionada do íon sódio, condizente com a fórmula molecular $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{O}_4$.

3.2 Reações de modificação estrutural

As reações de modificações estruturais ocorreram nos grupos funcionais dos carbonos C-3, C-12 e C-24 do substrato **ADC** o que permitiu a obtenção de vinte derivados; no caso de **AQDC**, nos grupos dos carbonos C-3, C-7 e C-24 levando a

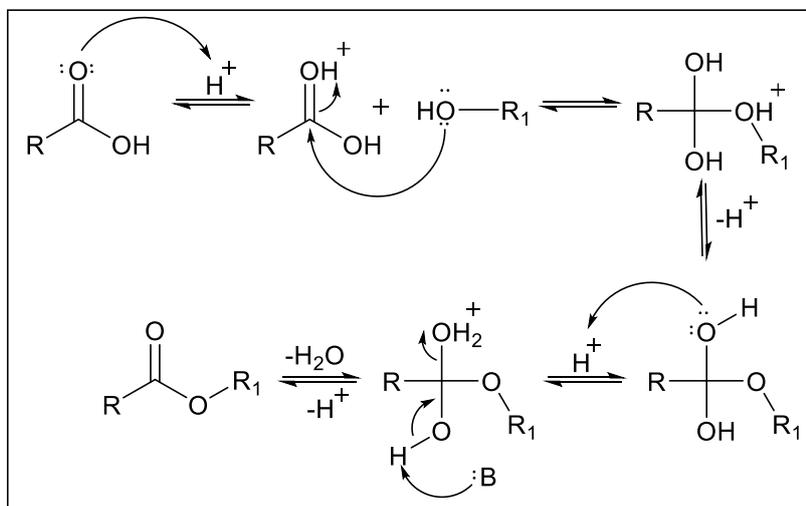
síntese de nove derivados. De modo a simplificar suas caracterizações, para os compostos que não são inéditos, serão mostradas apenas as diferenças ocorridas em seus espectros, sejam por desaparecimento ou aparecimento de sinal.

3.2.1 Reação de esterificação de Fischer

Nas reações de esterificação de Fischer de **ADC** e **AQDC** foi utilizada a metodologia descrita nos itens 4.5.1 (p. 98) e 4.5.2 (p. 99), e 4.6.1 e 4.6.2 (p. 106), respectivamente, com modificações (NASCIMENTO *et al.*, 2018).

A esterificação de Fischer consiste na conversão do grupo ácido carboxílico em grupo éster, tendo como reagente e também como solvente, o álcool em excesso e sob refluxo, de modo a favorecer o éster desejado. A necessidade de colocar o álcool em excesso surge pelo fato de se tratar de uma reação reversível, e como a água está presente no meio, poderá haver uma competição nucleofílica entre os nucleófilos (álcool e água) em solução, dificultando o processo de formação do produto desejado. O mecanismo geral é descrito na Figura 7.

Figura 7 - Mecanismo geral da reação de esterificação de Fischer



Esta reação ocorre via S_N2 (substituição nucleofílica) usando ácido como catalisador, o qual protona o oxigênio da carbonila, tornando-a um melhor eletrófilo. O álcool (metanol ou isopropanol) presente no meio ataca o carbono carbonílico deslocando a dupla ligação e formando o intermediário tetraédrico que por prototropismo converte o OH em H_2O^+ (bom grupo de saída) e este é expulso. A base

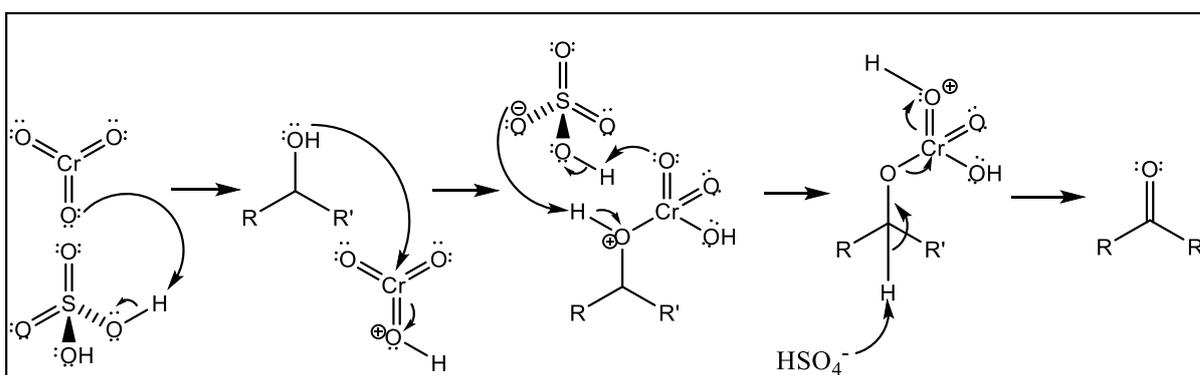
presente em solução remove um próton, regenerando o catalisador e formando o éster desejado.

3.2.2 Reação de oxidação

Nas reações de oxidação do **ADC** e **AQDC** foi utilizada a metodologia descrita nos itens 4.5.3 (p. 99) e 4.6.3 (p. 107), respectivamente, com modificações (JIN *et al.*, 2011).

A oxidação de Jones é uma reação que converte álcoois secundários e primários em cetonas e ácidos carboxílicos, respectivamente. O reagente de Jones consiste na mistura de trióxido de cromo (CrO_3) em ácido sulfúrico diluído formando o ácido crômico. Este por sua vez ao reagir com o álcool forma um éster de cromato que sofre rearranjo intermolecular e na presença de uma base, produz o composto oxidado. O mecanismo geral é descrito na Figura 8.

Figura 8 - Mecanismo geral da reação de oxidação pelo método de Jones

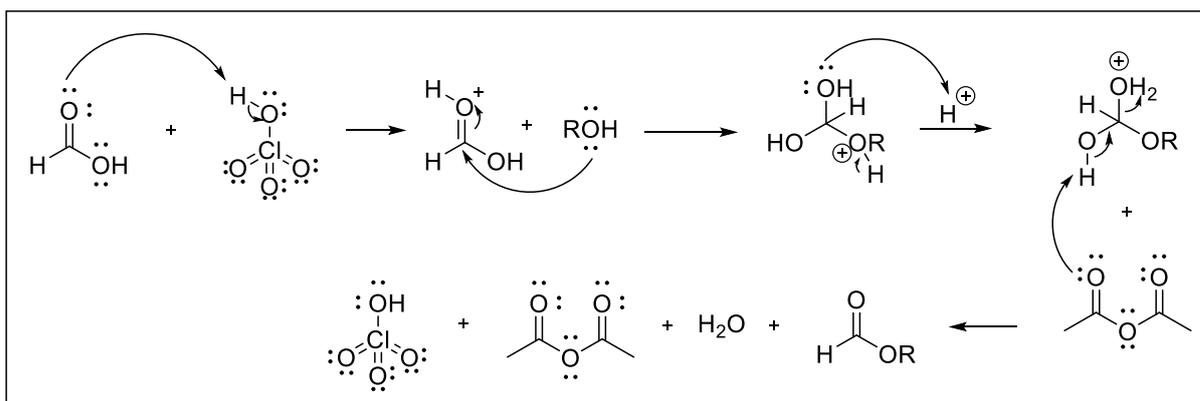


3.2.3 Reação de formilação

Nas reações de formilação do **ADC** e **AQDC** foi utilizada a metodologia descrita nos itens 4.5.4 (p. 100) e 4.6.4 (p. 107), respectivamente, com modificações (NASCIMENTO *et al.*, 2018).

A reação de formilação é um caminho para aldeídos (C-CH=O), formamidas (N-CH=O) e ésteres de formiato (O-CH=O). A reação consiste na protonação do ácido fórmico pelo ácido perclórico tornando a carbonila mais eletrofílica e, portanto, mais susceptível ao ataque do grupo OH do álcool. Em seguida um intermediário tetraédrico é formado e por prototropismo converte o OH em H_2O^+ (bom grupo de saída) e este é expulso. A base presente em solução remove um próton, formando o éster desejado. O mecanismo geral é descrito na Figura 9 (p. 41).

Figura 9 - Mecanismo geral da reação de formilação

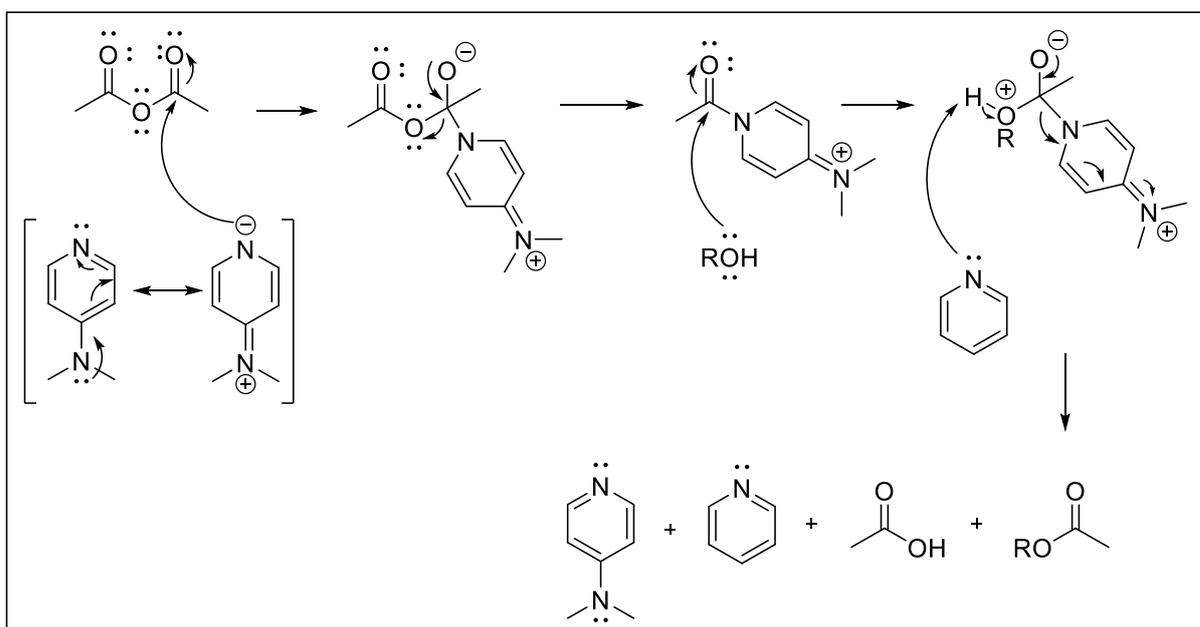


3.2.4 Reação de acetilação

Nas reações de acetilação do **ADC** e **AQDC** foi utilizada a metodologia descrita nos itens 4.5.5 (p. 100) e 4.6.5 (p. 107), respectivamente, com modificações (NASCIMENTO *et al.*, 2018).

A reação de acetilação consiste na proteção de um álcool pela adição de um grupo acetil, formando um éster, e é feita, geralmente, ao se reagir o álcool com anidrido acético na presença de piridina e DMAP. A reação ocorre inicialmente pelo ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio da molécula de DMAP a uma carbonila do anidrido, formando um intermediário tetraédrico e tornando a carbonila mais reativa. Este sofre o ataque nucleofílico do álcool (derivado), gerando o produto acetilado, um ácido e a regeneração dos catalisadores (Figura 10).

Figura 10 - Mecanismo geral da reação de acetilação com anidrido acético

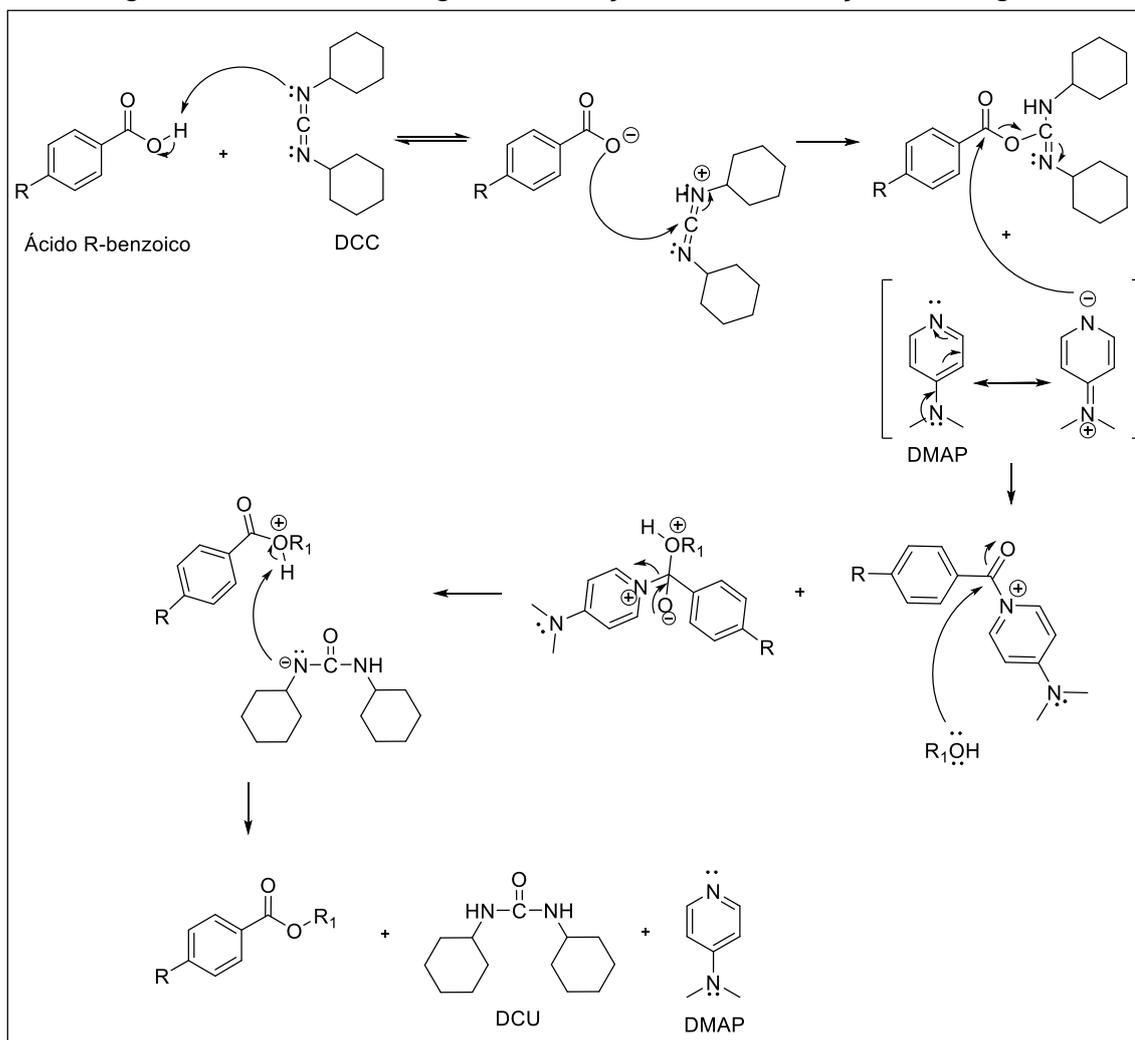


3.2.5 Reação de esterificação de Steglich

Nas reações de esterificação de Steglich de **ADC** e **AQDC** foi utilizada a metodologia descrita nos itens 4.5.6 e 4.5.7 (p. 101), e 4.6.6 (p. 108), respectivamente, com modificações (NARENDER *et al.*, 2009).

A esterificação de Steglich permite a obtenção de ésteres à temperatura ambiente utilizando DCC como reagente de acoplamento e DMAP como catalisador. Inicialmente, o DCC age como base ionizando o ácido carboxílico, formando um intermediário reativo O-acilado derivado da ureia. A seguir, este intermediário sofre ataque nucleofílico do DMAP ao sítio eletrofílico formado pela carbonila com a liberação de diciclohexilureia (DCU), um composto bastante estável e, portanto, um bom grupo de saída, originando o intermediário acil-piridínio, altamente reativo. Finalmente, este reage com o álcool produzindo o éster desejado, com a consequente liberação do catalisador DMAP. O mecanismo geral é descrito na Figura 11.

Figura 11 - Mecanismo geral da reação de esterificação de Steglich



3.3 Caracterização dos compostos

De modo a simplificar a caracterização espectral, para os compostos que não são inéditos, serão mostradas apenas as diferenças ocorridas em seus espectros, sejam por desaparecimento ou aparecimento de sinal.

3.3.1 Caracterização estrutural de ADC-1

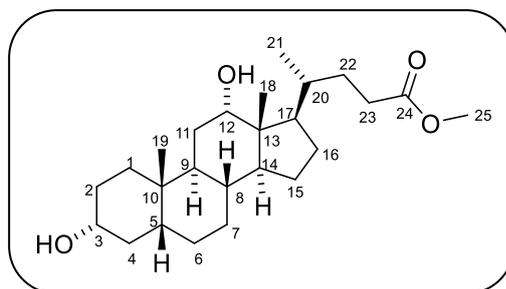
A reação de **ADC** com metanol em presença de ácido sulfúrico resultou na esterificação clássica no grupo carboxila (C-24) originando o éster metílico cognominado **ADC-1**, como uma resina amarela (638,8 mg, 61.7% de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂ e com rotação óptica $[\alpha]_D^{19} = -26.2$ (c 0,12; CH₂Cl₂).

O espectro de IV em KBr de **ADC-1** (Fig. 54, anexo A, p. 131) em comparação a **ADC** mostrou o aparecimento da banda em 1718 cm⁻¹ característica de deformação axial de ligação C=O de éster. No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Fig. 55, anexo A, p. 132) de **ADC-1** observou-se o surgimento de um singlete intenso em δ_H 3,66 (3H, H-25) referente aos hidrogênios do grupo metoxila. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 56, anexo A, p. 132) e DEPT 135° [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 57, p. 133) de **ADC-1**, o surgimento do sinal em δ_C 51,7 (C-25) referente ao carbono do grupo metoxila, e o deslocamento do sinal do carbono carbonílico para δ_C 174,9 (C-24) confirmaram a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-1** obtido através da ionização por eletrospray (Fig. 58, anexo A, p. 133) no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 407,3136 [M + H]⁺, correspondente à molécula protonada, condizente com a fórmula molecular C₂₅H₄₂O₄.

A partir dos dados obtidos de RMN de ¹H e ¹³C-BB (Tabela 17, anexo B, p. 205) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (HE *et al.*, 2017), pôde-se inferir que **ADC-1** tratava-se do (*R*)-4-((3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanoato de metila, cuja estrutura está mostrada na Figura 12 (p. 44).

Figura 12 - Estrutura química do (*R*)-4-((3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanoato de metila



3.3.2 Caracterização estrutural de ADC-2

A reação de **ADC** com isopropanol em presença de ácido sulfúrico resultou na esterificação do grupo carboxila (C-24), originando o éster isopropílico cognominado **ADC-2**, como uma resina amarela (762,1 mg, 68.7% de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂ e com rotação óptica $[\alpha]_D^{18} = -36.7$ (c 0,11; CH₂Cl₂).

O espectro de IV em KBr de **ADC-2** (Fig. 59, anexo A, p. 134) em comparação a **ADC** mostrou o aparecimento de uma banda em 2975 cm⁻¹ característica de deformação axial de ligação C_{sp3}-H de grupo alifático; surgimento da banda em 1733 cm⁻¹ associada à presença de deformação axial de ligação C=O de éster alifático; e surgimento de bandas na região de 1256 a 1044 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C_{sp3}-O de éster.

No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Fig. 60, anexo A, p. 134) de **ADC-2** observou-se o aparecimento de um multipeto em δ_H 4,99 (1H, H-25) referente ao hidrogênio ligado ao carbono metínico oxigenado e um dupeto em δ_H 1,22 (d, *J*= 6.27 Hz, 6H, H-25'/25'') referente aos seis hidrogênios ligados aos carbonos metílicos do grupo isopropila.

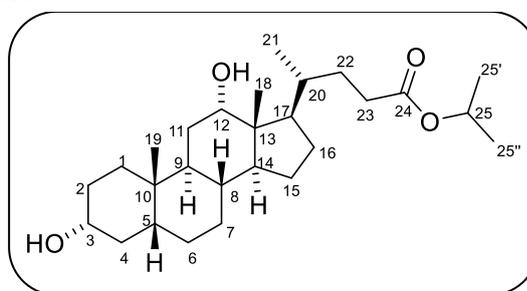
A análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 61, anexo A, p. 135) e DEPT 135° [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 62, anexo A, p. 135) de **ADC-2**, mostraram o deslocamento do sinal do carbono carbonílico para δ_C 174,0 (C-24), bem como o surgimento do sinal em δ_C 67,6 (C-25) referente ao carbono sp³ metínico oxigenado, e o sinal em δ_C 22,1 (C-25'/25'') referente aos dois carbonos metílicos do grupo isopropila, confirmando a formação do composto derivado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-2** obtido através da ionização por eletrospray (Fig. 63, anexo A, p. 136) no modo positivo, forneceu o pico

correspondente ao íon molecular em m/z 435,3474 $[M + H]^+$, correspondente à molécula protonada, condizente com a fórmula molecular $C_{27}H_{46}O_4$.

A análise dos dados obtidos de RMN de 1H e ^{13}C -BB (Tabela 18, anexo B, p. 206) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (BLANCHET *et al.*, 2018), permitiram identificar o produto esterificado denominado **ADC-2** como o (*R*)-4-((3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanoato de isopropila (Figura 13).

Figura 13 - Estrutura química do (*R*)-4-((3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanoato de isopropila



3.3.3 Caracterização estrutural de ADC-3

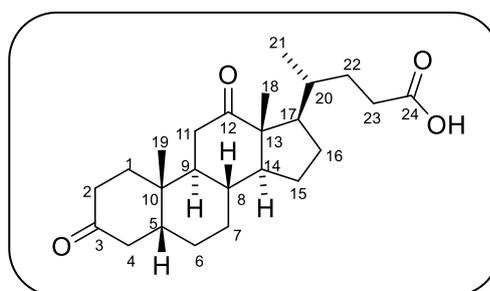
A reação de oxidação de Jones dos grupos hidroxila secundários em C-3 e C-12 de **ADC**, resultou na formação de um sólido amarelo (48,6 mg, 95.3% de rendimento), solúvel em CH_2Cl_2 e com rotação óptica $[\alpha]_D^{19} -28.8$ (c 0.1; CH_2Cl_2), cognominado como **ADC-3**.

O espectro de IV em KBr de **ADC-3** (Fig. 64, anexo A, p. 136) em comparação a **ADC** mostrou o desaparecimento das bandas na região de hidroxila de álcool; em adição, apresentou uma banda em 1700 cm^{-1} característica de deformação axial de ligação $C=O$ de cetona. Na análise dos espectros de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Fig. 65, anexo A, p. 137), RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Fig. 66, anexo A, p. 137) e DEPT 135° [75 MHz, $CDCl_3$] (Fig. 67, anexo A, p. 138) de **ADC-3** observou-se a confirmação da oxidação das hidroxilas em C-3 e C-12 a partir do desaparecimento dos sinais em δ_H 3,52 (m, 1H, H-3) e δ_H 3,96 (s, 1H, H-12) presentes no espectro de RMN de 1H de **ADC**, e surgimento dos sinais em δ_C 212,4 e δ_C 214,4 no espectro de RMN de ^{13}C referentes aos carbonos carbonílicos em C-3 e C-12 de **ADC-3**.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-3** obtido através da ionização por eletrospray (Fig. 68, anexo A, p. 138) no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 389,2692 $[M + H]^+$, correspondente à molécula protonada, condizente com a fórmula molecular $C_{24}H_{36}O_4$.

A análise dos dados obtidos de RMN de 1H e ^{13}C -BB (Tabela 19, anexo B, p. 207) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (HAN; YUN, 2016), permitiram identificar o produto denominado **ADC-3** como ácido (*R*)-4-((5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-10,13-dimetil-3,12-dioxohexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanóico (Figura 14).

Figura 14 - Estrutura química do ácido (*R*)-4-((5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-10,13-dimetil-3,12-dioxohexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanóico



3.3.4 Caracterização estrutural de ADC-4

A reação de formilação de **ADC** (C-3 e C-12) com ácido fórmico e ácido perclórico na presença de anidrido acético resultou na formação do formiato esperado, um sólido branco (80,7 mg, 70.4% de rendimento), solúvel em CH_2Cl_2 e com rotação óptica $[\alpha]_D^{18} +11.8$ (c 0.11; CH_2Cl_2), cognominado como **ADC-4**.

O espectro de IV em KBr de **ADC-4** (Fig. 69, anexo A, p. 139) em comparação a **ADC** mostrou o desaparecimento da banda quase por completo em 3431 cm^{-1} ; em adição, o surgimento das bandas de deformação axial de ligação C=O de aldeído em 1723 cm^{-1} e em 1186 cm^{-1} associada a ligação $C_{sp^3}-O$.

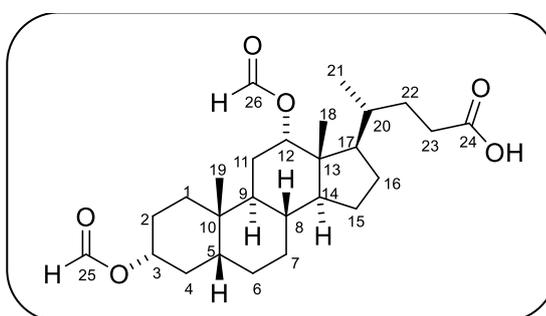
No espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] (Fig. 70, anexo A, p. 139) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_H 3,52 (m, 1H, H-3) e δ_H 3,96 (s, 1H, H-12) no **ADC**, para δ_H 4,82 (m, H-3) e δ_H 5,24 (s, H-12) em **ADC-4** devido a desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de dois singletos em δ_H 8,03 (s, 1H, H-25) e δ_H 8,13 (s, 1H, H-26) referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos do grupo formiato. A estrutura do produto também foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Fig. 71, anexo A, p. 140) e JMOD [75 MHz, $CDCl_3$]

(Fig. 72, anexo A, p. 140) no qual mostraram a presença dos sinais em δ_C 160,93 (C-25) e δ_C 160,80 (C-26) atribuídos aos carbonos carbonílicos dos grupos formiato em **ADC-4**.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-4** obtido através da ionização por eletrospray (Fig. 73, anexo A, p. 141) no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 471,2723 $[M + Na]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $C_{26}H_{40}O_6$.

A análise dos dados obtidos de RMN de 1H e ^{13}C -BB (Tabela 20, anexo B, p. 208) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (BURNS; SORENSEN; HOYE, 2011), permitiram identificar o produto esterificado denominado **ADC-4** como ácido (*R*)-4-((3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,12-bis(formiloxi)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanóico (Figura 15).

Figura 15 - Estrutura química do ácido (*R*)-4-((3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,12-bis(formiloxi)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanóico



3.3.5 Caracterização estrutural de ADC-5

A reação de acetilação dos grupos hidroxila em C-3 e C-12 de **ADC** com anidrido acético, piridina e DMAP, resultou na formação do acetilado esperado, um sólido branco (421,1 mg, 81.3% de rendimento), solúvel em CH_2Cl_2 e com rotação óptica $[\alpha]_D^{19} +17.8$ (c 0.11; CH_2Cl_2), cognominado como **ADC-5**.

O espectro de IV em KBr de **ADC-5** (Fig. 74, anexo A, p. 141) em comparação a **ADC** mostrou o desaparecimento da banda de deformação axial de ligação O-H; em adição, o aparecimento das bandas de deformação axial de ligação C=O e C-O de éster em 1736 cm^{-1} e em 1242 e 1192 cm^{-1} , respectivamente.

No espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] de **ADC-5** (Fig. 75, anexo A, p. 142) observou-se o deslocamento dos sinais em δ_H 3,52 (m, H-3) e δ_H 3,96 (s, H-

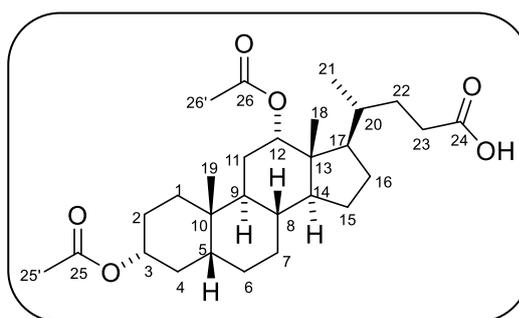
12) do **ADC**, para δ_H 4,70 (m, H-3) e δ_H 5,08 (s, H-12) devido a desproteção induzida pela carbonila, e o aparecimento de dois singletos em δ_H 2,04 (s, 3H, H-26') e δ_H 2,11 (s, 3H, H-25') referente aos hidrogênios metílicos dos grupos acetato.

A estrutura do produto também foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Fig. 76, anexo A, p. 142) e DEPT 135° [75 MHz, $CDCl_3$] (Fig. 77, anexo A, p. 143) no qual mostraram a presença dos sinais em δ_C 170,86 (C-25) e δ_C 170,73 (C-26), e δ_C 21,7 (C-25') e δ_C 21,6 (C-26') atribuídos aos carbonos carbonílicos e metílicos, respectivamente, do grupo acetato em **ADC-5**.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-5** obtido através da ionização por eletrospray (Fig. 78, anexo A, p. 143) no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 499,3036 $[M + Na]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $C_{28}H_{44}O_6$.

A análise dos dados obtidos de RMN de 1H e ^{13}C -BB (Tabela 21, anexo B, p. 209) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (KOZANECKA-OKUPNIK *et al.*, 2017), permitiram identificar o produto esterificado denominado **ADC-5** como ácido (*R*)-4-((3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,12-diacetoxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanóico (Figura 16).

Figura 16 - Estrutura química do ácido (*R*)-4-((3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,12-diacetoxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanóico



3.3.6 Caracterização estrutural de ADC-6

A reação de esterificação de **ADC-1** (C-3) com ácido 4-fluorobenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico esperado, um sólido bege (43,3 mg, 30.6% de rendimento), solúvel em CH_2Cl_2 , com rotação óptica $[\alpha]_D^{19} +46.3$ (c 0.1; CH_2Cl_2) e p.f. 74-76 °C, cognominado como **ADC-6**.

O espectro de IV em KBr de **ADC-6** (Fig. 79, anexo A, p. 144) em comparação a **ADC-1** mostrou o aparecimento das bandas em 1735 cm^{-1} associada

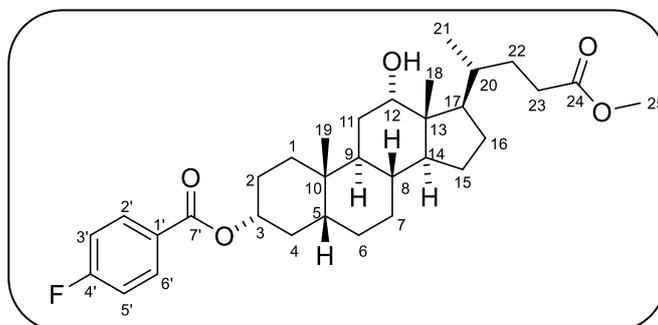
a deformação axial de ligação C=O de éster conjugado com fenila, e das bandas em 1636 e 1468 cm^{-1} relativas a deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos; em adição, uma absorção em 1109 cm^{-1} característica de deformação axial de ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-F}$ conjugada.

No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] de **ADC-6** (Fig. 80, anexo A, p. 144) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_{H} 7,10 (t, $J = 8.37$ Hz, 2H, H-3'/5') e δ_{H} 8,05 (dd, $J = 7,95$ e 5,67 Hz, 2H, H-2'/6'), e o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,60 (m, H-3) do **ADC-1**, para δ_{H} 4,95 (m, H-3) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Fig. 81, anexo A, p. 145) e JMOD [75 MHz, CDCl_3] (Fig. 82, anexo A, p. 145) de **ADC-6** em comparação a **ADC-1**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_{C} 115,4 a δ_{C} 167,5 confirmam a presença do anel aromático e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-6** obtido através da ionização por eletrospray (Fig. 83, anexo A, p. 146) no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 551,3149 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $\text{C}_{32}\text{H}_{45}\text{O}_5\text{F}$.

A análise dos dados obtidos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB (Tabela 22, anexo B, p. 210) permitiram identificar o produto denominado **ADC-6** como 4-fluorobenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila, substância ainda não relatada na literatura, cuja estrutura está mostrada na Figura 17.

Figura 17 - Estrutura química do como 4-fluorobenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila



3.3.7 Caracterização estrutural de ADC-7

A reação de esterificação de **ADC-1** (C-3) com ácido 4-clorobenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico esperado, um sólido bege (22,1 mg, 16.0% de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂, com rotação óptica $[\alpha]_D^{18} +35.2$ (c 0.12; CH₂Cl₂) e p.f. 103-105 °C, cognominado como **ADC-7**.

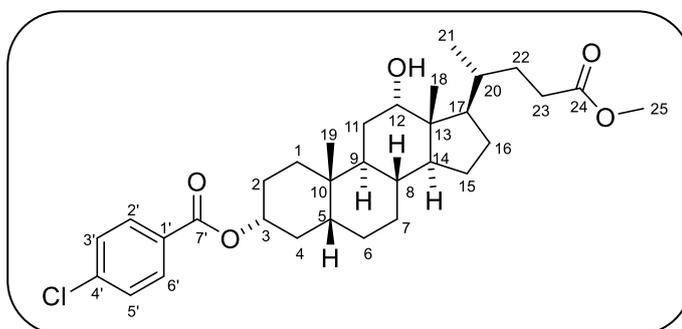
O espectro de IV em KBr de **ADC-7** (Fig. 84, anexo A, p. 146) em comparação a **ADC-1** mostrou o surgimento das bandas em 1743 e 1703 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C=O de éster; aparecimento das bandas em 1596 e 1453 cm⁻¹ relativas a deformação axial de ligação C=C de anel aromático; bandas em 1282 e 1170 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C-O de éster; absorção em 1122 cm⁻¹ de deformação axial de ligação C_{sp2}-Cl conjugada; e absorção de deformação angular de ligação C_{sp2}-H em 853 cm⁻¹ característica de anel aromático *p*-substituído.

No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] de **ADC-7** (Fig. 85, anexo A, p. 147) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_H 7,41 (d, *J*= 5,04 Hz, 2H, H-3'/5') e δ_H 7,98 (d, *J*= 4,98 Hz, 2H, H-2'/6'), e o deslocamento do sinal em δ_H 3,60 (m, H-3) do **ADC-1**, para δ_H 4,96 (m, H-3) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 86, anexo A, p. 147) e JMOD [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 87, anexo A, p. 148) de **ADC-7** em comparação a **ADC-1**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_C 128,8 a δ_C 165,5 confirmaram a presença do anel aromático e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-7** obtido através da ionização por eletrospray (Fig. 88, anexo A, p. 148) no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em *m/z* 545,3034 [M + H]⁺, correspondente à molécula protonada, condizente com a fórmula molecular C₃₂H₄₅O₅Cl.

A análise dos dados obtidos de RMN de ¹H e ¹³C-BB (Tabela 23, anexo B, p. 211) permitiram identificar o produto denominado **ADC-7** como 4-clorobenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila (Figura 18, p. 51), substância já relatada na literatura (CHEN *et al.*, 2008), porém, seus dados de carbono 13 estão sendo descritos pela primeira vez.

Figura 18 - Estrutura química do 4-clorobenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila



3.3.8 Caracterização estrutural de ADC-8

A reação de esterificação de **ADC-1** (C-3 e C-12) com ácido 4-clorobenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico esperado, um sólido bege (36,8 mg, 21.2% de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂, com rotação óptica $[\alpha]_D^{19} +21.7$ (c 0.11; CH₂Cl₂) e p.f. 159,3-160°C, cognominado como **ADC-8**.

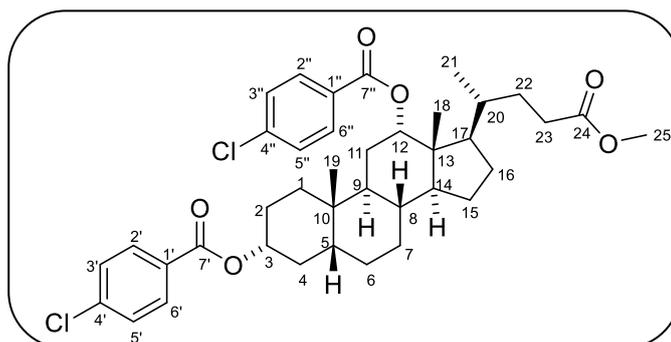
O espectro de IV em KBr de **ADC-8** (Fig. 89, anexo A, p. 149) em comparação a **ADC-1** mostrou o aparecimento das bandas em 1736 e 1714 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C=O de éster; em adição, bandas em 1591 e 1487 cm⁻¹ relativas a deformação axial de ligação C=C de anel aromático; bandas em 1274 e 1172 cm⁻¹ de deformação axial de ligação C-O de éster; absorções entre 1117 e 1010 cm⁻¹ de deformação axial de ligação C_{sp2}-Cl conjugada; e absorção de deformação angular de ligação C_{sp2}-H em 853 cm⁻¹ característica de anel aromático *p*-substituído.

No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] de **ADC-8** (Fig. 90, anexo A, p. 149) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_H 7,42 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H, H-3''/5''), δ_H 7,48 (d, *J* = 8,52 Hz, 2H, H-3'/5'), δ_H 7,81 (d, *J* = 8,55 Hz, 2H, H-2''/6'') e δ_H 8,04 (d, *J* = 8,52 Hz, 2H, H-2'/6'), e o deslocamento dos sinais em δ_H 3,60 (m, H-3) e δ_H 3,98 (sl, H-12) do **ADC-1**, para δ_H 4,88 (m, H-3) e δ_H 5,38 (sl, H-12) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 91, anexo A, p. 150) e JMOD [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 92, anexo A, p. 150) de **ADC-8** em comparação a **ADC-1**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_C 128,9 a δ_C 165,3 confirmaram a presença de dois anéis aromáticos e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-8** obtido através da ionização por eletrospray (Fig. 93, anexo A, p. 151) no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 705,2726 $[M + Na]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $C_{39}H_{48}O_6Cl_2$.

A análise dos dados obtidos de RMN de 1H e ^{13}C -BB (Tabela 24, anexo B, p. 212) permitiram identificar o produto denominado **ADC-8** como bis(4-clorobenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila (Figura 19), substância já relatada na literatura (LIU; ZHAO; ZENG, 2007), porém, seus dados de carbono 13 estão sendo descritos pela primeira vez.

Figura 19 - Estrutura química do bis(4-clorobenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila



3.3.9 Caracterização estrutural de ADC-9

A reação de esterificação de **ADC-1** (C-3 e C-12) com ácido 4-bromobenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico esperado, um sólido bege (32,9 mg, 17.9% de rendimento), solúvel em CH_2Cl_2 , com rotação óptica $[\alpha]_D^{19} +15.6$ (c 0.11; CH_2Cl_2) e p.f. 161-163 °C, cognominado como **ADC-9**.

O espectro de IV em KBr de **ADC-9** (Fig. 94, anexo A, p. 151) em comparação a **ADC-1** mostrou o desaparecimento da banda na região de ligação O-H de álcool e surgimento das bandas em 1738 e 1710 cm^{-1} de deformação axial de ligação C=O de éster; em adição, o aparecimento das bandas em 1590 e 1484 cm^{-1} relativas a deformação axial de ligação C=C de anel aromático; absorções entre 1272 e 1103 cm^{-1} características de deformação axial de ligação C-O de éster; bandas em 1067 e 1010 cm^{-1} de deformação axial de ligação C_{sp^2} -Br conjugada; e absorção de

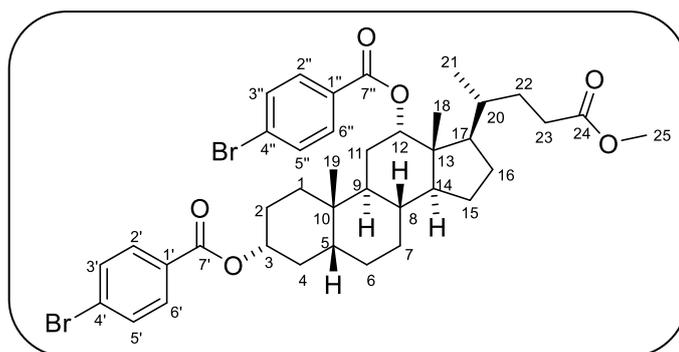
deformação angular de ligação $C_{sp^2}-H$ em 855 cm^{-1} característica de anel aromático *p*-substituído.

No espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] de **ADC-9** (Fig. 95, anexo A, p. 152) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_H 7,60 (d, $J= 8,55$ Hz, 2H, H-3''/5''), δ_H 7,64 (d, $J= 8,49$ Hz, 2H, H-3'/5'), δ_H 7,74 (d, $J= 8,52$ Hz, 2H, H-2'/6') e δ_H 7,96 (d, $J= 8,49$ Hz, 2H, H-2''/6''), e o deslocamento dos sinais em δ_H 3,60 (m, H-3) e δ_H 3,98 (sl, H-12) do **ADC-1**, para δ_H 4,88 (m, H-3) e δ_H 5,37 (sl, H-12) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Fig. 96, anexo A, p. 152) e JMOD [75 MHz, $CDCl_3$] de **ADC-9** (Fig. 97, anexo A, p. 153) em comparação a **ADC-1**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_C 128,0 a δ_C 165,4 confirmaram a presença de dois anéis aromáticos e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-9** obtido através da ionização por eletrospray (Fig. 98, anexo A, p. 153) no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 771,1896 $[M + H]^+$, correspondente à molécula protonada, condizente com a fórmula molecular $C_{39}H_{48}O_6Br_2$.

A análise dos dados obtidos de RMN de 1H e ^{13}C -BB (Tabela 25, anexo B, p. 214) permitiram identificar o produto denominado **ADC-9** como bis(4-bromobenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila (Figura 20), substância já relatada na literatura (LIU; ZHAO; ZENG, 2007), porém, seus dados de carbono 13 estão sendo descritos pela primeira vez.

Figura 20 - Estrutura química do bis(4-bromobenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila



3.3.10 Caracterização estrutural de ADC-10

A reação de esterificação de **ADC-1** (C-3 e C-12) com ácido 4-metilbenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico, um sólido branco como mistura (25,2 mg, 12.7% de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂ e cognominado como **ADC-10**.

O espectro de IV em KBr de **ADC-10** (Fig. 99, anexo A, p. 154) em comparação a **ADC-1** mostrou o aparecimento das bandas em 1740 e 1714 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C=O de éster; em adição, o surgimento da banda em 1612 cm⁻¹ relativa a deformação axial de ligação C=C de anel aromático; absorção em 1379 cm⁻¹ característica de grupo metila; absorções entre 1276 e 1020 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C-O de éster; e absorção de deformação angular de ligação C_{sp2}-H em 842 cm⁻¹ característica de anel aromático *p*-substituído.

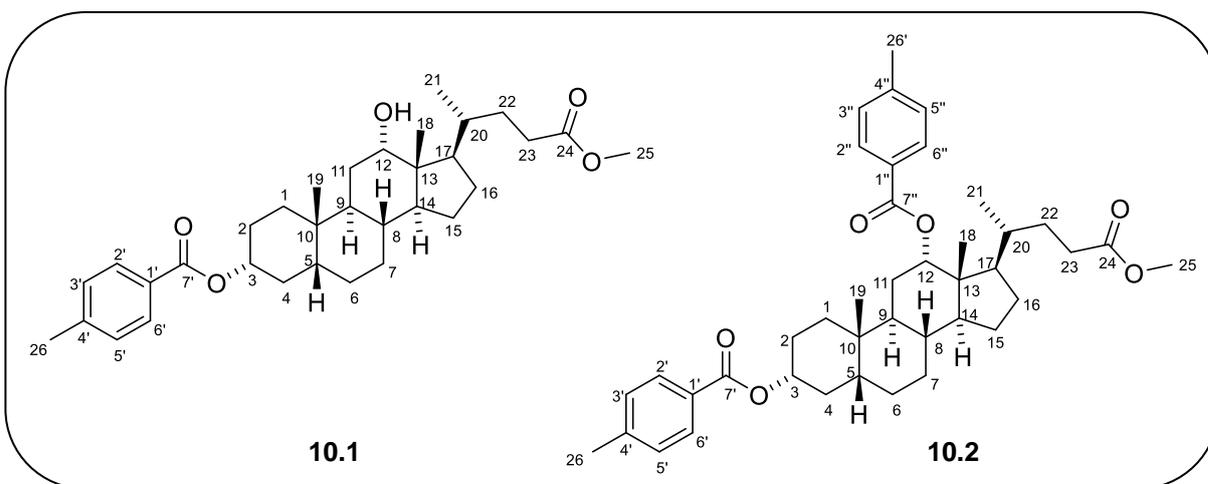
No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] de **ADC 10** (Fig. 100, anexo A, p. 154) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_H 7,28 (d, *J*= 8,10 Hz, 2H, H-3'/5') e δ_H 7,98 (d, *J*= 8,10 Hz, 2H, H-2'/6') [**ADC-10.1**]; δ_H 7,19 (d, *J*= 8,50 Hz, 2H, H-3''/5''), δ_H 7,23 (d, *J*= 8,10 Hz, 2H, H-3'/5'), δ_H 7,80 (d, *J*= 8,50 Hz, 2H, H-2''/6'') e δ_H 7,95 (d, *J*= 8,10 Hz, 2H, H-2'/6') [**ADC-10.2**]; o deslocamento do sinal em δ_H 3,60 (m, 1H, H-3) do **ADC-1**, para δ_H 4,90 (m, 2H, H-3) e, o surgimento do sinal em δ_H 5,36 (sl, 1H, H-12) em **ADC-10** devido a desproteção induzida pela carbonila, confirmando a presença da mistura; o surgimento de dois singletos intensos em δ_H 2,41 (9H, 26/26') e 3,62 (3H, H-25) referentes aos hidrogênios dos carbonos metílicos ligados ao anel aromático e aos hidrogênios do grupo metoxila, respectivamente. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 101, anexo A, p. 155) e DEPT 135° [75 MHz, CDCl₃] de **ADC-10** (Fig. 102, anexo A, p. 155) em comparação a **ADC-1**, a presença dos sinais em δ_C 74,8 e δ_C 73,4 [**ADC-10.1**] e, δ_C 74,6 e δ_C 76,4 [**ADC-10.2**] atribuídos aos carbonos carbinólicos, bem como o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_C 128,4 a δ_C 166,5, e sinais dobrados na região de carbonos saturados, confirmaram a presença de uma mistura e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-10** (Fig. 103, anexo A, p. 156) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico

correspondente ao íon molecular em m/z 665,3818 $[M + Na]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $C_{41}H_{54}O_6$.

A análise dos dados obtidos de RMN de 1H e ^{13}C -BB (Tabela 26 e 27, anexo B, p. 216 e 217, respectivamente) permitiram identificar o produto denominado **ADC-10** como uma mistura composta pelo 4-metilbenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3-ila (**ADC-10.1**) e bis(4-metilbenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila (**ADC-10.2**), substâncias já relatadas na literatura (CHEN *et al.*, 2008; LIU; ZHAO; ZENG, 2007), porém, seus dados de carbono 13 estão sendo descritos pela primeira vez (Figura 21).

Figura 21 - Estrutura química do 4-metilbenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3-ila (**ADC-10.1**) e bis(4-metilbenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila (**ADC-10.2**)



3.3.11 Caracterização estrutural de ADC-11

A reação de esterificação de **ADC-1** (C-3) com ácido 4-metoxibenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico esperado, um sólido branco (33,0 mg, 21.2 % de rendimento), solúvel em CH_2Cl_2 , com rotação óptica $[\alpha]_D^{25} +0.063$ (c 0.011; CH_2Cl_2) e p.f. 128-130 °C, cognominado como **ADC-11**.

O espectro de IV em KBr de **ADC-11** (Fig. 104, anexo A, p. 156) em comparação a **ADC-1** mostrou o aparecimento das bandas em 1739 e 1710 cm^{-1} características de deformação axial de ligação C=O de éster; em adição, o surgimento das bandas em 1606 e 1512 cm^{-1} relativas a deformação axial de ligação C=C de anel

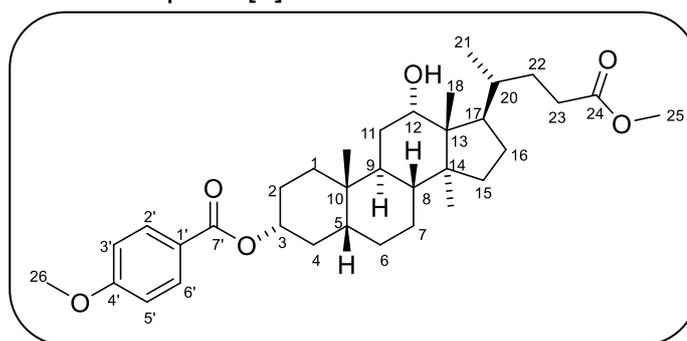
aromático; duas bandas fortes em 1280 e 1168 cm^{-1} associadas a deformação axial de ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-O-C}$ de éter conjugado; e absorção de deformação angular de ligação $\text{C}_{\text{sp}^2}\text{-H}$ em 843 cm^{-1} característica de anel aromático *p*-substituído.

No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] de **ADC-11** (Fig. 105, anexo A, p. 157) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_{H} 6,91 (d, $J = 8,85$ Hz, 2H, H-3'/5') e δ_{H} 8,00 (d, $J = 8,82$ Hz, 2H, H-2'/6'); o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,60 (m, H-3) do **ADC-1**, para δ_{H} 4,94 (m, H-3) devido a desproteção induzida pela carbonila, e o surgimento de um singlete intenso em δ_{H} 3,87 (3H, H-26) referente aos hidrogênios do grupo metoxila ligado ao anel. Na análise do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Fig. 106, anexo A, p. 157) e DEPT 135° [75 MHz, CDCl_3] (Fig. 107, anexo A, p. 158) de **ADC-11** em comparação a **ADC-1**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_{C} 113,7 a δ_{C} 166,2 confirmaram a presença do anel aromático e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-11** (Fig. 108, anexo A, p. 158) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 563,3349 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $\text{C}_{33}\text{H}_{48}\text{O}_6$.

A análise dos dados obtidos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB (Tabela 28, anexo B, p. 219) permitiram identificar o produto denominado **ADC-11** como 4-metoxibenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila (Figura 22), substância ainda não relatada na literatura.

Figura 22 - Estrutura química do 4-metoxibenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila



3.3.12 Caracterização estrutural de ADC-12

A reação de esterificação de **ADC-1** (C-3 e C-12) com ácido 4-metoxibenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico, um sólido azul (38,9 mg, 20.0 % de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂, com rotação óptica $[\alpha]_D^{25} +0.021$ (c 0.03; CH₂Cl₂) e p.f. 152-154 °C, cognominado como **ADC-12**.

O espectro de IV em KBr de **ADC-12** (Fig. 109, anexo A, p. 159) em comparação a **ADC-1** mostrou o surgimento das bandas em 1737 e 1708 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C=O de éster; em adição, o aparecimento das bandas em 1609 e 1510 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C=C de anel aromático; duas bandas fortes em 1283 e 1162 cm⁻¹ associadas a deformação axial de ligação C_{sp2}-O-C de éter conjugado; e absorção de deformação angular de ligação C_{sp2}-H em 858 cm⁻¹ característica de anel aromático *p*-substituído.

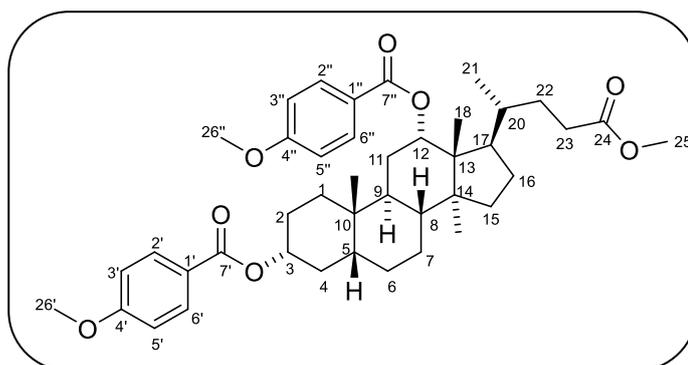
No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] de **ADC-12** (Fig. 110, anexo A, p. 159) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_H 6,89 (d, *J*= 8,79 Hz, 2H, H-3''/5''), δ_H 6,99 (d, *J*= 8,73 Hz, 2H, H-3'/5'), δ_H 7,84 (d, *J*= 8,76 Hz, 2H, H-2''/6'') e δ_H 8,07 (d, *J*= 8,73 Hz, 2H, H-2'/6'); o deslocamento dos sinais em δ_H 3,60 (m, H-3) e δ_H 3,98 (sl, H-12) do **ADC-1**, para δ_H 4,85 (m, H-3) e δ_H 5,35 (sl, H-12) devido a desproteção induzida pela carbonila, e o surgimento de dois singletos intensos em 3,85 (3H, H-26'') e δ_H 3,87 (3H, H-26') referentes aos hidrogênios dos grupos metoxila ligados ao anel. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 111, anexo A, p. 160) e DEPT 135° [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 112, anexo A, p. 160) de **ADC-12** em comparação a **ADC-1**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_C 113,6 a δ_C 165,9 confirmaram a presença de dois anéis aromáticos e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-12** (Fig. 113, anexo A, p. 161) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em *m/z* 697,3716 [M + Na]⁺, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular C₄₁H₅₄O₈.

A análise dos dados obtidos de RMN de ¹H e ¹³C-BB (Tabela 29, anexo B, p. 220), permitiram identificar o produto denominado **ADC-12** como bis(4-metoxibenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-metoxi-5-

oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila (Figura 23), substância já relatada na literatura (LIU; ZHAO; ZENG, 2007), porém, seus dados de carbono 13 estão sendo descritos pela primeira vez.

Figura 23 - Estrutura química do bis(4-metoxibenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila



3.3.13 Caracterização estrutural de ADC-13

A reação de esterificação de **ADC-1** (C-3 e C-12) com ácido 4-nitrobenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico esperado, um sólido laranja (46,8 mg, 24.0 % de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂, com rotação óptica $[\alpha]_D^{19} +16,8$ (*c* 0.32; CH₂Cl₂) e p.f. 156-158 °C, cognominado como **ADC-13**.

O espectro de IV em KBr de **ADC-13** (Fig. 114, anexo A, p. 161) em comparação a **ADC-1** mostrou o aparecimento das bandas em 1611 e 1457 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C=C de anel aromático; em adição, o surgimento das bandas intensas em 1527 e 1345 cm⁻¹ características de deformação axial de nitrocompostos conjugados com anel aromático; aumento da intensidade das bandas entre 1317 e 1100 cm⁻¹ associadas a deformação axial de ligação C-O de éster; e absorção de deformação angular de ligação C_{sp²}-H em 871 cm⁻¹ característica de anel aromático *p*-substituído.

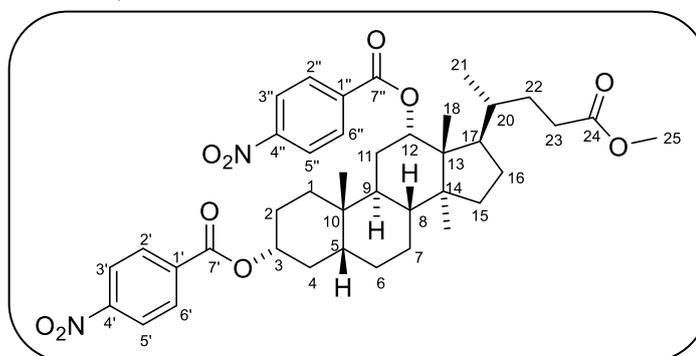
No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] de **ADC-13** (Fig. 115, anexo A, p. 162) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_H 8,04 (d, *J* = 8,79 Hz, 2H, H-2'/6'), δ_H 8,25 (d, *J* = 2,31 Hz, 2H, H-2''/6''), δ_H 8,28 (d, *J* = 2,43 Hz, 2H, H-3'/5') e δ_H 8,35 (d, *J* = 8,82 Hz, 2H, H-3''/5''), bem como o deslocamento dos sinais em δ_H 3,60 (m, H-3) e δ_H 3,98 (sl, H-12) de **ADC-1**, para δ_H 4,92 (m, H-3) e δ_H 5,44 (sl, H-12) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 116, anexo A, p. 162) e

JMOD [75 MHz, CDCl₃] de **ADC-13** (Fig. 117, anexo A, p. 163) em comparação a **ADC-1**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_c 123,7 a δ_c 164,3 confirmaram a presença de dois anéis aromáticos e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-13** (Fig. 118, anexo A, p. 163) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 705,3387 [M + H]⁺, correspondente à molécula protonada, condizente com a fórmula molecular C₃₉H₄₈O₁₀N₂.

A análise dos dados obtidos de RMN de ¹H e ¹³C-BB (Tabela 30, anexo B, p. 222), permitiram identificar o produto denominado **ADC-13** como bis(4-nitrobenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila (Figura 24), substância já relatada na literatura (LIU; ZHAO; ZENG, 2007), porém, seus dados de carbono 13 estão sendo descritos pela primeira vez.

Figura 24 - Estrutura química do bis(4-nitrobenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-metoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila



3.3.14 Caracterização estrutural de ADC-14

A reação de esterificação de **ADC-2** (C-3) com ácido 4-fluorobenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico esperado, um sólido bege (29,7 mg, 20.3 % de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂, com rotação óptica $[\alpha]_D^{18}$ -22.1 (c 0.11; CH₂Cl₂) e p.f. 118-120 °C, cognominado como **ADC-14**.

O espectro de IV em KBr de **ADC-14** (Fig. 119, anexo A, p. 164) em comparação a **ADC-2** mostrou o surgimento das bandas em 1730 e 1700 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C=O de éster; em adição, o surgimento das bandas em 1602 e 1506 cm⁻¹ relativas a deformação axial de ligação C=C de

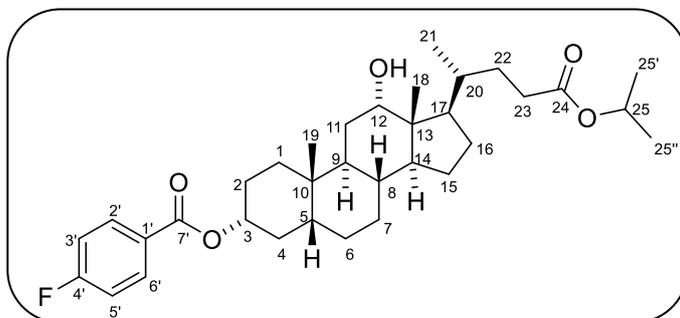
compostos aromáticos; bandas entre 1154 e 1093 cm^{-1} características de deformação axial de ligação $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-F}$ conjugada; e absorção de deformação angular de ligação $\text{C}_{\text{sp}2}\text{-H}$ em 859 cm^{-1} característica de anel aromático *p*-substituído.

No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] de **ADC-14** (Fig. 120, anexo A, p. 164) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_{H} 7,10 (t, $J = 8,58$ Hz, 2H, H-3'/5') e δ_{H} 8,06 (dd, $J = 8,52$ e 5,64 Hz, 2H, H-2'/6'), bem como o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,61 (m, H-3) de **ADC-2**, para δ_{H} 4,94 (m, H-3) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Fig. 121, anexo A, p. 165) e JMOD [75 MHz, CDCl_3] (Fig. 122, anexo A, p. 165) de **ADC-14** em comparação a **ADC-2**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_{C} 115,4 a δ_{C} 167,5 confirmaram a presença do anel aromático e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-14** (Fig. 123, anexo A, p. 166) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 557,3642 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{F}$.

A análise dos dados obtidos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB (Tabela 31, anexo B, p. 224) permitiram identificar o produto denominado **ADC-14** como 4-fluorobenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila (Figura 25), substância ainda não relatada na literatura.

Figura 25 - Estrutura química do como 4-fluorobenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila



3.3.15 Caracterização estrutural de ADC-15

A reação de esterificação de **ADC-2** (C-3 e C-12) com ácido 4-fluorobenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico esperado, um sólido bege (48,6 mg, 27.3 % de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂, com rotação óptica $[\alpha]_D^{19} +34,3$ (c 0.11; CH₂Cl₂) e p.f. 107-109 °C, cognominado como **ADC-15**.

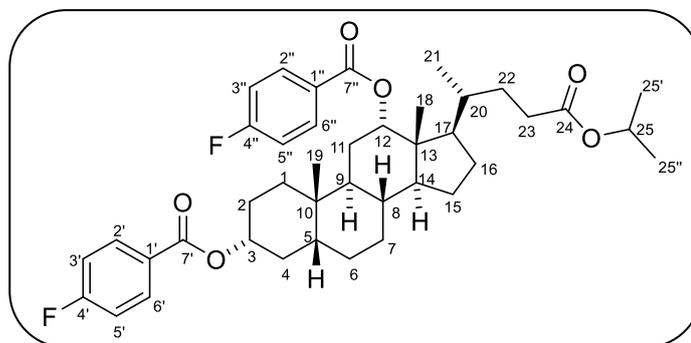
O espectro de IV em KBr de **ADC-15** (Fig. 124, anexo A, p. 166) em comparação a **ADC-2** mostrou o surgimento das bandas em 1725 e 1716 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C=O de éster; em adição, o surgimento das bandas em 1602 e 1505 cm⁻¹ relativas a deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos; bandas entre 1228 e 1113 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C_{sp2}-F conjugada; e absorção de deformação angular de ligação C_{sp2}-H em 857 cm⁻¹ característica de anel aromático *p*-substituído.

No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] de **ADC-15** (Fig. 125, anexo A, p. 167) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_H 7,09 (tl, *J*= 8,49 Hz, 2H, H-3'/5'), δ_H 7,18 (tl, *J*= 8,43 Hz, 2H, H-3''/5''), δ_H 7,88 (tl, *J*= 5,61 Hz, 2H, H-2''/6'') e δ_H 8,14 (tl, *J*= 5,61 Hz, 2H, H-2'/6'), bem como o deslocamento dos sinais em δ_H 3,61 (m, H-3) e δ_H 3,98 (sl, H-12) de **ADC-2**, para δ_H 4,87 (m, H-3) e δ_H 5,37 (sl, H-12) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 126, anexo A, p. 167) e JMOD [75 MHz, CDCl₃] de **ADC-15** (Fig. 127, anexo A, p. 168) em comparação a **ADC-2**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_C 115,4 a δ_C 167,6 confirmaram a presença de dois anéis aromáticos e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-15** (Fig. 128, anexo A, p. 168) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em *m/z* 701,3630 [M + Na]⁺, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular C₄₁H₅₂O₆F₂.

A análise dos dados obtidos de RMN de ¹H e ¹³C-BB (Tabela 32, anexo B, p. 225) permitiram identificar o produto denominado **ADC-15** bis(4-fluorobenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila (Figura 26, p. 62) substância ainda não relatada na literatura.

Figura 26 - Estrutura química do bis(4-fluorobenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila



3.3.16 Caracterização estrutural de ADC-16

A reação de esterificação de **ADC-2** (C-3) com ácido 4-clorobenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico esperado, um sólido branco (93,4 mg, 87.1 % de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂, com rotação óptica $[\alpha]_D^{19} -51.5$ (c 0.10; CH₂Cl₂) e p.f. 131-133 °C, cognominado como **ADC-16**.

O espectro de IV em KBr de **ADC-16** (Fig. 129, anexo A, p. 169) em comparação a **ADC-2** mostrou o surgimento das bandas em 1724 e 1701 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C=O de éster; em adição, o surgimento da banda em 1596 e 1453 cm⁻¹ relativas a deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos; bandas entre 1171 e 1012 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C_{sp2}-Cl conjugada; e absorção de deformação angular de ligação C_{sp2}-H em 853 cm⁻¹ característica de anel aromático *p*-substituído.

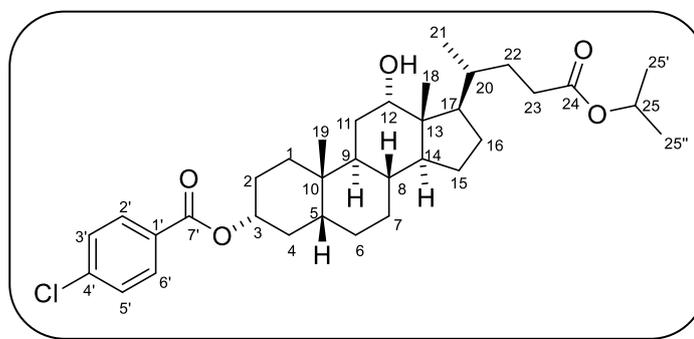
No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] de **ADC-16** (Fig. 130, anexo A, p. 169) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em $\delta_H 7,41$ (d, *J* = 8,34 Hz, 2H, H-3'/5') e $\delta_H 7,98$ (d, *J* = 8,34 Hz, 2H, H-2'/6'), bem como o deslocamento do sinal em $\delta_H 3,61$ (m, H-3) de **ADC-2**, para $\delta_H 4,94$ (m, H-3) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 131, anexo A, p. 170) e JMOD [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 132, anexo A, p. 170) de **ADC-16** em comparação a **ADC-2**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de $\delta_C 128,8$ a $\delta_C 165,5$ confirmaram a presença do anel aromático e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-16** (Fig. 133, anexo A, p. 171) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico

correspondente ao íon molecular em m/z 595,3166 $[M + Na]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $C_{34}H_{49}O_5Cl$.

A análise dos dados obtidos de RMN de 1H e ^{13}C -BB (Tabela 33, anexo B, p. 227) permitiram identificar o produto denominado **ADC-16** como 4-clorobenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila (Figura 27), substância ainda não relatada na literatura.

Figura 27 - Estrutura química do 4-clorobenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila



3.3.17 Caracterização estrutural de ADC-17

A reação de esterificação de **ADC-2** (C-3) com ácido 4-metilbenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico esperado, um sólido bege (21,7 mg, 21.1 % de rendimento), solúvel em CH_2Cl_2 , com rotação óptica $[\alpha]_D^{18}$ -18.5 (c 0.12; CH_2Cl_2) e p.f. 80-82 °C, cognominado como **ADC-17**.

O espectro de IV em KBr de **ADC-17** (Fig. 134, anexo A, p. 171) em comparação a **ADC-2** mostrou o surgimento da banda em 1732 e 1696 cm^{-1} características de deformação axial de ligação C=O de éster; em adição, o surgimento das bandas em 1611 e 1452 cm^{-1} relativas a deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos; e absorção em 1378 cm^{-1} característica de grupo metila.

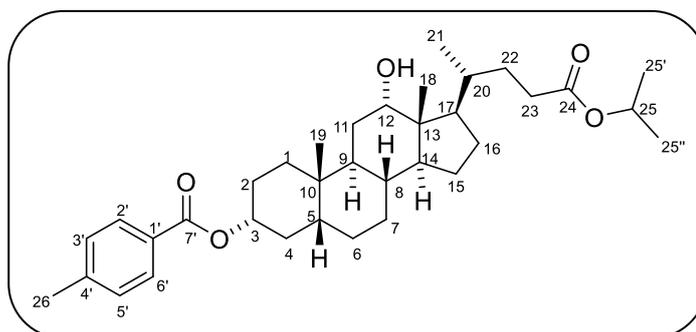
No espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] de **ADC-17** (Fig. 135, anexo A, p. 172) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_H 7,41 (d, J = 8,34 Hz, 2H, H-3'/5') e δ_H 7,98 (d, J = 8,34 Hz, 2H, H-2'/6'), bem como o deslocamento do sinal em δ_H 3,61 (m, H-3) de **ADC-2**, para δ_H 4,98 (m, H-3) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Fig. 136, anexo A, p. 172) e JMOD [75 MHz, $CDCl_3$] (Fig. 137, anexo A,

p. 173) de **ADC-17** em comparação a **ADC-2**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_C 128,4 a δ_C 166,5 confirmaram a presença do anel aromático e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-17** (Fig. 138, anexo A, p. 173) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 553,3893 $[M + Na]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $C_{35}H_{52}O_5$.

A análise dos dados obtidos de RMN de 1H e ^{13}C -BB (Tabela 34, anexo B, p. 228) permitiram identificar o produto denominado **ADC-17** como 4-metilbenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila (Figura 28), substância ainda não relatada na literatura.

Figura 28 - Estrutura química do 4-metilbenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila



3.3.18 Caracterização estrutural de ADC-18

A reação de esterificação de **ADC-2** (C-3 e C-12) com ácido 4-metilbenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico esperado, um sólido branco (17,2 mg, 13,8 % de rendimento), solúvel em CH_2Cl_2 , com rotação óptica $[\alpha]_D^{19} +29,6$ (c 0.11; CH_2Cl_2) e p.f. 81-83 °C, cognominado como **ADC-18**.

O espectro de IV em KBr de **ADC-18** (Fig. 139, anexo A, p. 174) em comparação a **ADC-2** mostrou o surgimento da banda em 1717 cm^{-1} característica de estiramento C=O de ésteres conjugados com fenila; em adição, o surgimento da banda em 1611 cm^{-1} relativa a deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos; absorções entre 1279 e 1017 cm^{-1} características de deformação axial de

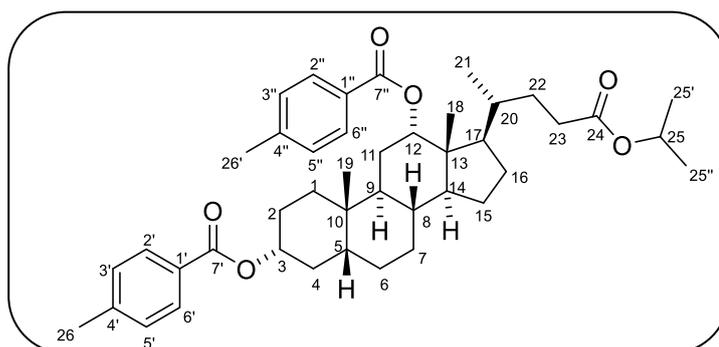
ligação C-O de éster; e absorção de deformação angular de ligação C_{sp2}-H em 848 cm⁻¹ característica de anel aromático *p*-substituído.

No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] de **ADC-18** (Fig. 140, anexo A, p. 174) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_H 7,20 (d, *J*= 7,98 Hz, 2H, H-3''/5''), δ_H 7,29 (d, *J*= 9,84 Hz, 2H, H-3'/5'), δ_H 7,81 (d, *J*= 8,13Hz, 2H, H-2''/6'') e δ_H 7,99 (d, *J*= 8,13 Hz, 2H, H-2'/6'), bem como o deslocamento dos sinais em δ_H 3,61 (m, H-3) e δ_H 3,98 (sl, H-12) de **ADC-2**, para δ_H 4,87 (m, H-3) e 5,37 (sl, H-12) devido a desproteção induzida pela carbonila, e o surgimento de um singlete intenso em δ_H 2,41 (6H, H-26'/26'') referentes aos hidrogênios dos grupos metoxila ligados aos anéis. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 141, anexo A, p. 175) e JMOD [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 142, anexo A, p. 175) de **ADC-18** em comparação a **ADC-2**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_C 128,4 a δ_C 166,3 confirmaram a presença de dois anéis aromáticos e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-18** (Fig. 143, anexo A, p. 176) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em *m/z* 693,4131 [M + Na]⁺, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular C₄₃H₅₈O₆.

A análise dos dados obtidos de RMN de ¹H e ¹³C-BB (Tabela 35, anexo B, p. 229) permitiram identificar o produto denominado **ADC-18** como bis(4-metilbenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila (Figura 29), substância ainda não relatada na literatura.

Figura 29 - Estrutura química do bis(4-metilbenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila



3.3.19 Caracterização estrutural de ADC-19

A reação de esterificação de **ADC-2** (C-3) com ácido 4-metoxibenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico esperado, um sólido bege (22,5 mg, 21.5 % de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂, com rotação óptica $[\alpha]_D^{21} +89,2$ (c 0.10; CH₂Cl₂) e p.f. 97-99 °C, cognominado como **ADC-19**.

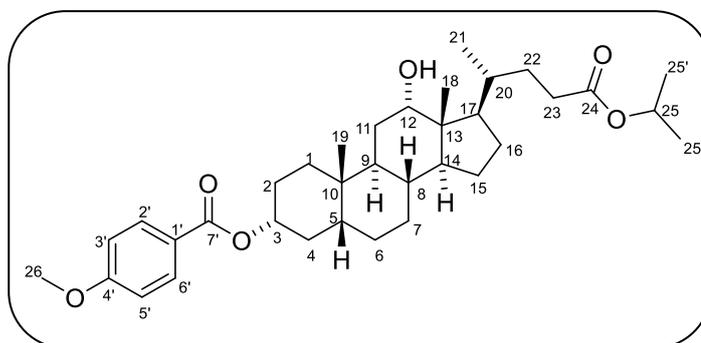
O espectro de IV em KBr de **ADC-19** (Fig. 144, anexo A, p. 176) em comparação a **ADC-2** mostrou o surgimento da banda em 1711 cm⁻¹ característica de deformação axial de ligação C=O de éster conjugado com fenila; em adição, o aparecimento das bandas em 1607 e 1514 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C=C de anel aromático; duas bandas fortes em 1254 e 1167 cm⁻¹ associadas a deformação axial de ligação C_{sp2}-O-C de éter conjugado; e absorção de deformação angular de ligação C_{sp2}-H em 846 cm⁻¹ característica de anel aromático *p*-substituído.

No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] de **ADC-19** (Fig. 145, anexo A, p. 177) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em $\delta_H 6,90$ (d, $J = 8,25$ Hz, 2H, H-3'/5') e $\delta_H 7,99$ (d, $J = 8,55$ Hz, 2H, H-2'/6'), bem como o deslocamento do sinal em $\delta_H 3,61$ (m, H-3) de **ADC-2**, para $\delta_H 4,96$ (m, H-3) devido a desproteção induzida pela carbonila, e o surgimento de um singlete intenso em $\delta_H 3,85$ (3H, H-26) referente aos hidrogênios do grupo metoxila ligado ao anel. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 146, anexo A, p. 177) e APT [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 147, anexo A, p. 178) de **ADC-19** em comparação a **ADC-2**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de $\delta_C 113,7$ a $\delta_C 166,2$ confirmaram a presença do anel aromático e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-19** (Fig. 148, anexo A, p. 178) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em $m/z 591,3662$ [M + Na]⁺, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular C₃₅H₅₂O₆.

A análise dos dados obtidos de RMN de ¹H e ¹³C-BB (Tabela 36, anexo B, p. 231) permitiram identificar o produto denominado **ADC-19** como 4-metoxibenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila (Figura 30, p. 67), substância ainda não relatada na literatura.

Figura 30 - Estrutura química do 4-metoxibenzoato de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-12-hidroxi-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila



3.3.20 Caracterização estrutural de ADC-20

A reação de esterificação de **ADC-2** (C-3 e C-12) com ácido 4-nitrobenzoico, DCC e DMAP, resultou na formação do éster benzoico esperado, um sólido amarelo (65,0 mg, 37,9 % de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂, com rotação óptica $[\alpha]_D^{19} +85,0$ (*c* 0.10; CH₂Cl₂) e p.f. 176-178 °C, cognominado como **ADC-20**.

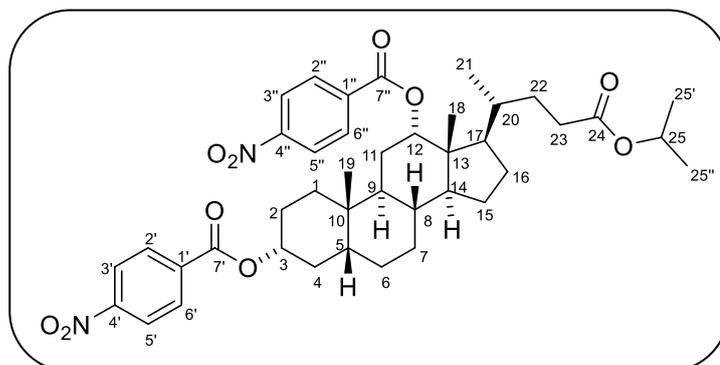
O espectro de IV em KBr de **ADC-20** (Fig. 149, anexo A, p. 179) mostrou a eliminação da banda intensa em 3422 cm⁻¹ (deformação axial de ligação O-H) presente no espectro IV de **ADC-2**; em adição, o surgimento da banda em 1720 cm⁻¹ característica de deformação axial de ligação C=O de éster conjugado com fenila; bandas em 1651 e 1607 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C=C de anel aromático; bandas intensas em 1528 e 1348 cm⁻¹ características de deformação axial de nitrocompostos conjugados com anel aromático; e absorção de deformação angular de ligação C_{sp2}-H em 872 cm⁻¹ característica de anel aromático *p*-substituído.

No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] de **ADC-20** (Fig. 150, anexo A, p. 179) observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_H 8,04 (d, *J* = 8,73 Hz, 2H, H-2'/6'), δ_H 8,26 (d, *J* = 8,91 Hz, 2H, H-2''/6''), δ_H 8,27 (d, *J* = 8,82 Hz, 2H, H-3'/5') e δ_H 8,35 (d, *J* = 8,73 Hz, 2H, H-3''/5''), bem como o deslocamento dos sinais em δ_H 3,61 (m, H-3) e δ_H 3,98 (sl, H-12) de **ADC-2**, para δ_H 4,96 (m, H-3) e δ_H 5,43 (sl, H-12) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 151, anexo A, p. 180) e JMOD [75 MHz, CDCl₃] de **ADC-20** (Fig. 152, anexo A, p. 180) em comparação a **ADC-2**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_C 123,5 a δ_C 164,1 confirmaram a presença de dois anéis aromáticos e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **ADC-20** (Fig. 153, anexo A, p. 181) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 733,3700 $[M + Na]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $C_{41}H_{52}O_{10}N_2$.

A análise dos dados obtidos de RMN de 1H e ^{13}C -BB (Tabela 37, anexo B, p. 232) permitiram identificar o produto denominado **ADC-20** como bis(4-nitrobenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila (Figura 31), substância ainda não relatada na literatura.

Figura 31 - Estrutura química do bis(4-nitrobenzoato) de (3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantrene-3,12-diila

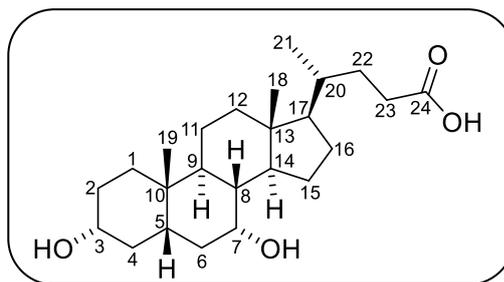


A partir dos dados de RMN de ^{13}C obtidos dos derivados de **ADC**, construiu-se uma Tabela (Tabela 47, anexo C, p. 246) a título de comparação e registro dos dados na literatura. Suas respectivas estruturas encontram-se na Figura 200 (anexo C, p. 245).

3.4 Identificação estrutural do ácido quenodeoxicólico (AQDC)

O **ácido quenodeoxicólico** (Fig. 32, p. 69) é um sólido branco amorfo, solúvel em MeOH, com ponto de fusão na faixa de 107-109 °C e rotação óptica $[\alpha]_D^{18} = -57,6$ (c 0.10; CH_2Cl_2). O referido composto, cognominado **AQDC**, possui coloração roxo em CCD quando revelado em solução de vanilina em ácido perclórico e etanol.

Figura 32 - Estrutura do ácido quenodeoxicólico



O espectro de absorção na região do infravermelho (IV) em KBr (Fig. 154, anexo A, p. 181) de **AQDC** apresentou uma banda larga em 3429 cm^{-1} característica de deformação axial de ligação O-H de álcool; duas bandas intensas em 2930 e 2868 cm^{-1} relativas às deformações axiais de ligação $C_{sp^3}\text{-H}$ de grupos alifáticos; uma absorção intensa em 1701 cm^{-1} associada à presença de deformação axial de ligação $C=O$ de ácido carboxílico; duas absorções em 1449 e 1378 cm^{-1} referentes as deformações angulares de CH_2 e CH_3 , respectivamente; e uma banda em 1076 cm^{-1} de deformação axial de ligação $C_{sp^3}\text{-O}$ de álcool.

No espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) [300 MHz, CD_3OD] (Fig. 155, anexo A, p. 182) de **AQDC** observou-se um multipeto em $\delta_{\text{H}} 3,37$ (H-3) e um singlete largo em $\delta_{\text{H}} 3,80$ (H-7) associados a hidrogênios ligados a átomos de carbonos oxigenados, e dois multipletos na região entre $\delta_{\text{H}} 2,16$ - $2,26$ (2H, H-23) referentes aos hidrogênios diastereotópicos ligados ao carbono 23. Os sinais múltiplos na região de $\delta_{\text{H}} 0,70$ - $1,99$ foram atribuídos a átomos de hidrogênio ligados a carbonos sp^3 metílicos, metilênicos e metínicos característicos de esqueleto esteroidal. Os dois singletos em $\delta_{\text{H}} 0,70$ (H-18) e $\delta_{\text{H}} 0,94$ (H-19) foram atribuídos aos dois grupos metila ligados a átomos de carbonos não hydrogenados e, o duplete em $\delta_{\text{H}} 0,97$ (d, $J = 6,50\text{ Hz}$, H-21) referente aos hidrogênios do grupo metila ligado ao átomo de carbono metínico.

O espectro de ressonância magnética nuclear de carbono 13 (RMN de ^{13}C -BB) [75 MHz, CD_3OD] (Fig. 156, anexo A, p. 182) de **AQDC** apresentou sinais correspondentes a 24 átomos de carbono. Após comparação com o espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (Fig. 157, anexo A, p. 183) estabeleceu-se o padrão de hidrogenação que permitiu inferir sobre a presença de oito carbonos metínicos, dez metilênicos e três carbonos metílicos em $\delta_{\text{C}} 23,5$ (C-19), $18,9$ (C-21) e $12,3$ (C-18). Os três sinais restantes foram identificados como carbonos não hydrogenados, sendo um

característico de carbono carbonílico (δ_C 178,4) (Tabela 4). Além destes, verificou-se que os carbonos δ_C 69,2 (C-7) e δ_C 73,02 (C-3) tratavam-se de carbonos metínicos sp^3 oxigenados (carbonos carbinólicos), confirmando a estrutura do ácido quenodeoxicólico.

Tabela 4 - Padrão de hidrogenação dos carbonos determinados por comparação entre os espectros de RMN de ^{13}C -BB e APT de **AQDC** (75 MHz, CD_3OD)

C	CH ₂	CH ₃	CH	Fórmula molecular
178,4 (C=O)	41,2	23,5	73,0 (C-O)	
43,8	40,6	18,9	69,2 (C-O)	
36,3	36,7	12,3	57,5	
	36,0		51,7	
	32,5		43,3	
	32,2		40,9	
	31,5		36,9	
	29,3		34,2	
	24,7			
	21,9			
3 C	10 CH₂	3 CH₃	8 CH	C₂₄H₄₀O₄

O espectro de massas de alta resolução de **AQDC** (Fig. 158, anexo A, p. 183) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 415,2824 $[M + Na]^+$, correspondente à molécula adicionada do íon sódio, condizente com a fórmula molecular $C_{24}H_{40}O_4$.

3.4.1 Caracterização estrutural de **AQDC-1**

A reação de **AQDC** com metanol em presença de ácido sulfúrico resultou na esterificação do grupo carboxila (C-24), originando o éster metílico cognominado **AQDC-1**, como uma resina amarela (245,4 mg, 23.7 % de rendimento), solúvel em CH_2Cl_2 e com rotação óptica $[\alpha]_D^{25} +0,070$ (c 0,102; CH_2Cl_2).

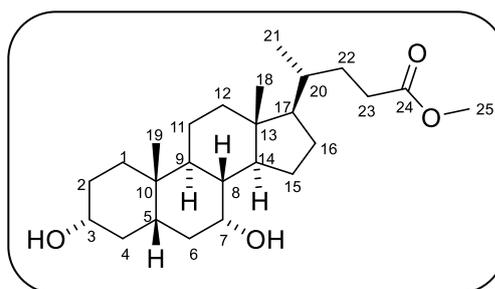
O espectro de IV em KBr de **AQDC-1** (Fig. 159, anexo A, p. 184) em comparação a **AQDC** mostrou o surgimento da banda em 1742 cm^{-1} associada à presença de deformação axial de ligação C=O de éster alifático; em adição, o surgimento da banda em 1155 cm^{-1} associada à deformação axial de ligação $C_{sp^3}-O$ de éster. No espectro de RMN de 1H [300 MHz, $CDCl_3$] de **AQDC-1** (Fig. 160, anexo

A, p. 184) em comparação ao espectro de **AQDC**, observou-se o surgimento de um singlete intenso em δ_H 3,67 (3H, H-25) referente aos hidrogênios do grupo metoxila. Na análise do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, $CDCl_3$] (Fig. 161, anexo A, p. 185) e DEPT 135° [75 MHz, $CDCl_3$] de **AQDC-1** (Fig. 162, anexo A, p. 185) em comparação a **AQDC**, o surgimento do sinal em δ_C 51,7 (C-25) referente ao carbono do grupo metoxila, e o deslocamento do sinal do carbono carbonílico para δ_C 174,9 (C-24) confirmaram a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **AQDC-1** obtido através da ionização por eletrospray (Fig. 163, anexo A, p. 186) no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 429,2981 $[M + Na]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $C_{25}H_{42}O_4$.

A análise dos dados obtidos de RMN de 1H e ^{13}C -BB (Tabela 38, anexo B, p. 234) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (TURKYILMAZ; GENC, 2014), permitiram identificar o produto denominado **AQDC-1** como (*R*)-4-((3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,7-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanoato de metila (Figura 33), substância já relatada na literatura.

Figura 33 - Estrutura química do (*R*)-4-((3*R*, 5*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 12*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanoato de metila



3.4.2 Caracterização estrutural de AQDC-2

A reação de **AQDC** com isopropanol em presença de ácido sulfúrico resultou na esterificação do grupo carboxila (C-24), originando o éster isopropílico cognominado **AQDC-2**, como uma resina amarela (479,2 mg, 47.1 % de rendimento), solúvel em CH_2Cl_2 e com rotação óptica $[\alpha]_D^{25} +0,061$ (c 0,01; CH_2Cl_2).

O espectro de IV em KBr de **AQDC-2** (Fig. 164, anexo A, p. 186) em comparação a **AQDC** mostrou o surgimento da banda em 1732 cm^{-1} associada à presença de deformação axial de ligação $C=O$ de éster alifático; em adição, o

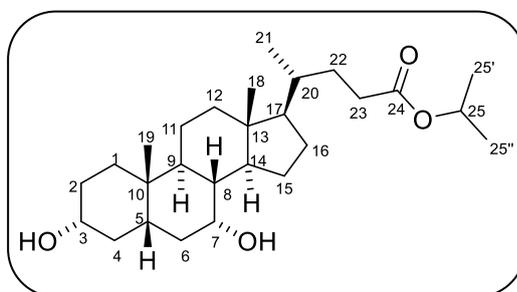
surgimento das bandas em 1255 e 1109 cm^{-1} associadas à deformação axial de ligação C-O de éster.

No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] de **AQDC-2** (Fig. 165, anexo A, p. 187) em comparação ao espectro de **AQDC**, observou-se o surgimento dos sinais em δ_{H} 1,22 (d, $J= 6,24$ Hz, 6H, H-25'/25'') e δ_{H} 4,99 (m, 1H, H-25) referentes a dois grupos metila e um hidrogênio metínico, respectivamente. Na análise do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Fig. 166, anexo A, p. 187) e DEPT 135° [75 MHz, CDCl_3] de **AQDC-2** (Fig. 167, anexo A, p. 188) em comparação a **AQDC**, o surgimento dos sinais em δ_{C} 67,5 e δ_{C} 22,1 correspondentes a átomos de carbonos do grupo isopropila e, o deslocamento do sinal do carbono carbonílico para δ_{C} 174,1 (C-24) confirmaram a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **AQDC-2** obtido através da ionização por eletrospray (Fig. 168, anexo A, p. 188) no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 457,3294 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $\text{C}_{27}\text{H}_{46}\text{O}_4$.

A análise dos dados obtidos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB (Tabela 39, anexo B, p. 235) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (BRUNEL; BLANCHET; MARC, 2018), permitiram identificar o produto denominado **AQDC-2** como (*R*)-4-((3*R*, 5*S*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,7-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanoato de isopropila (Figura 34), substância já relatada na literatura.

Figura 34 - Estrutura química do (*R*)-4-((3*R*, 5*S*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,7-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanoato de isopropila



3.4.3 Caracterização estrutural de AQDC-3

A reação de oxidação de Jones dos grupos hidroxila secundários em C-3 e C-7 de **AQDC**, resultou na formação de um sólido bege (970,9 mg, 98.1 % de

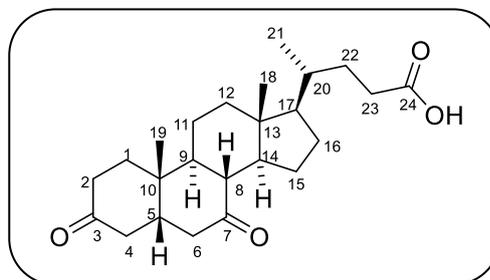
rendimento), solúvel em CH_2Cl_2 , com rotação óptica $[\alpha]_D^{25} -0,095$ (c 0.114; CH_2Cl_2) e p.f. 154-156,5 °C, cognominado como **AQDC-3**.

O espectro de IV em KBr de **AQDC-3** (Fig. 169, anexo A, p. 189) em comparação a **AQDC** mostrou o surgimento da banda em 1704 cm^{-1} característica de deformação axial de ligação $\text{C}=\text{O}$ de cetona. Na análise dos espectros de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Fig. 170, anexo A, p. 189), RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Fig. 171, anexo A, p. 190) e DEPT 135° [75 MHz, CDCl_3] (Fig. 172, anexo A, p. 190) de **AQDC-3** observou-se a confirmação da oxidação das hidroxilas em C-3 e C-7 a partir do desaparecimento dos sinais em δ_{H} 3,37 (m, 1H, H-3) e δ_{H} 3,80 (s, 1H, H-7) presentes no espectro de RMN de ^1H de **AQDC** e, o surgimento dos sinais em δ_{C} 210,5 e δ_{C} 211,4 referentes aos carbonos carbonílicos em C-3 e C-7 de **AQDC-3**.

O espectro de massas de alta resolução de **AQDC-3** (Fig. 173, anexo A, p. 191) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 411,2511 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $\text{C}_{24}\text{H}_{36}\text{O}_4$.

A análise dos dados obtidos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB (Tabela 40, anexo B, p. 236) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (HAN; YUN, 2017), permitiram identificar o produto denominado **AQDC-3** como o ácido (*R*)-4-((5*S*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-10,13-dimetil-3,17-dioxohexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanóico (Figura 35), substância já relatada na literatura.

Figura 35 - Estrutura química do ácido (*R*)-4-((5*S*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-10,13-dimetil-3,17-dioxohexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanóico



3.4.4 Caracterização estrutural de AQDC-4

A reação de **AQDC** com o ácido fórmico e ácido perclórico em presença de anidrido acético, resultou na formilação do carbono C-3 originando o composto

cognominado como **AQDC-4**, como um sólido branco (15,0 mg, 13.3 % de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂ e com rotação óptica $[\alpha]_D^{19} +52,7$ (*c* 0.10; CH₂Cl₂).

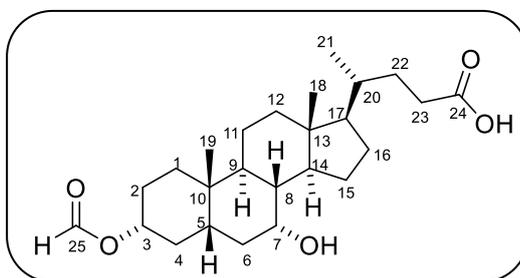
O espectro de IV em KBr de **AQDC-4** (Fig. 174, anexo A, p. 191) em comparação a **AQDC** mostrou o surgimento das bandas em 1771 e 1721 cm⁻¹ característica de deformação axial de ligação C=O; em adição, o aparecimento da banda em 1181 cm⁻¹ associada à deformação axial de ligação C-O de álcool.

No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] (Fig. 175, anexo A, p. 192) de **AQDC-4** em comparação ao espectro de **AQDC**, observou-se o deslocamento do sinal em δ_H 3,37 (m, 1H, H-3) de **AQDC**, para δ_H 4,86 (m, 1H, H-3) devido a desproteção induzida pela carbonila, bem como o aparecimento de um singlete em δ_H 8,05 (s, 1H, H-25) referente ao hidrogênio ligado ao carbono do grupo formiato.

O espectro de massas de alta resolução de **AQDC-4** (Fig. 176, anexo A, p. 192) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em *m/z* 421,2962 [M + H]⁺, correspondente à molécula protonada, condizente com a fórmula molecular C₂₅H₄₀O₅.

A análise dos dados obtidos de RMN de ¹H (Tabela 41, anexo B, p. 237) e em comparação com dados descritos na literatura (GALBRAITH *et al.*, 1981), permitiram identificar o produto denominado **AQDC-4** como ácido (*R*)-4-((3*R*, 5*R*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3-(formiloxi)-7-hidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanóico (Figura 36), substância já relatada.

Figura 36 - Estrutura química do ácido (*R*)-4-((3*R*, 5*R*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3-(formiloxi)-7-hidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanóico



3.4.5 Caracterização estrutural de AQDC-5

A reação de **AQDC** com anidrido acético, piridina e DMAP, resultou na acetilação dos carbonos C-3 e C-7, originando o composto acetilado cognominado de **AQDC-5**, como um sólido branco (29,7 mg, 44.1 % de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂ e com rotação óptica $[\alpha]_D^{25} -0,022$ (*c* 0,03; CH₂Cl₂) e p.f. 182,2-184 °C.

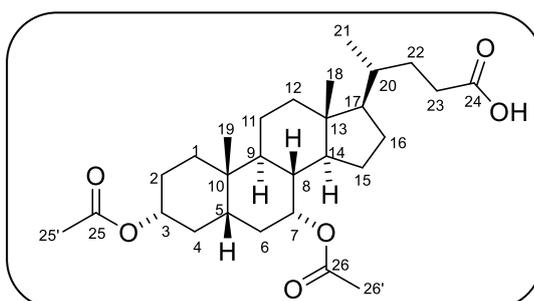
O espectro de IV em KBr de **AQDC-5** (Fig. 177, anexo A, p. 193) em comparação a **AQDC** mostrou o surgimento de uma banda em 1734 cm^{-1} característica de deformação axial de ligação C=O de éster; em adição, o surgimento das bandas em 1250 e 1026 cm^{-1} associadas à deformação axial de ligação C-O de éster.

No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] (Fig. 178, anexo A, p. 193) de **AQDC-5** em comparação ao espectro de **AQDC**, observou-se o deslocamento dos sinais em $\delta_{\text{H}} 3,37$ (m, 1H, H-3) e $\delta_{\text{H}} 3,80$ (s, 1H, H-7) de **AQDC**, para $\delta_{\text{H}} 4,59$ (m, 1H, H-3) e $\delta_{\text{H}} 4,87$ (s, 1H, H-7) devido a desproteção induzida pela carbonila, bem como o aparecimento de dois singletos em $\delta_{\text{H}} 2,04$ (s, 3H, H-26') e $\delta_{\text{H}} 2,06$ (s, 3H, H-25') referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos do grupo acetila. Na análise do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Fig. 179, anexo A, p. 194) e DEPT 135° [75 MHz, CDCl_3] de **AQDC-5** (Fig. 180, anexo A, p. 194) em comparação a **AQDC**, o surgimento de dois sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados em $\delta_{\text{C}} 170,9$ e $\delta_{\text{C}} 170,7$ confirmaram a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **AQDC-5** (Fig. 181, anexo A, p. 195) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em $m/z 499,3036$ $[\text{M} + \text{Na}]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $\text{C}_{28}\text{H}_{44}\text{O}_6$.

A análise dos dados obtidos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB (Tabela 42, anexo B, p. 238) e em comparação com dados espectrais descritos na literatura (KARABULUT; RASHDAN; DIAS, 2007), permitiram identificar o produto denominado **AQDC-5** como ácido (*R*)-4-((3*R*, 5*S*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,7-diacetoxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanóico (Figura 37), substância já relatada na literatura.

Figura 37 - Estrutura química do ácido (*R*)-4-((3*R*, 5*S*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-3,7-diacetoxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-17-il)pentanóico



3.4.6 Caracterização estrutural de AQDC-6

A reação de **AQDC-2** com ácido 4-fluorobenzoico, DCC e DMAP, resultou na esterificação do carbono C-3, originando o éster benzoico cognominado **AQDC-6**, como um sólido beje (13,2 mg, 20.6 % de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂, com rotação óptica $[\alpha]_D^{25} -0,106$ (c 0.01; CH₂Cl₂) e p.f. 80-82 °C.

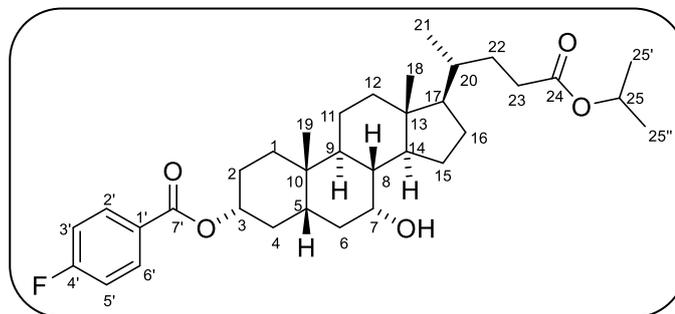
O espectro de IV em KBr de **AQDC-6** (Fig. 182, anexo A, p. 195) em comparação a **AQDC-2** mostrou o surgimento da banda em 1717 cm⁻¹ associada a deformação axial de ligação C=O de éster conjugado com fenila; em adição, o aparecimento das bandas em 1604 e 1512 cm⁻¹ associadas à deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos; bandas em 1229 e 1109 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C_{sp2}-F conjugada; e absorção de deformação angular de ligação C_{sp2}-H em 854 cm⁻¹ característica de anel aromático *p*-substituído.

No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] de **AQDC-6** (Fig. 183, anexo A, p. 196) em comparação ao espectro de **AQDC-2**, observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_H 7,09 (t, *J*= 8,58 Hz, 2H, H-3'/5') e δ_H 8,06 (dt, *J*= 5,52 e 2,13 Hz, 2H, H-2'/6'), bem como o deslocamento do sinal em δ_H 3,46 (m, H-3) de **AQDC-2**, para δ_H 4,83 (m, H-3) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 184, anexo A, p. 196) e DEPT 135° [75 MHz, CDCl₃] de **AQDC-6** (Fig. 185, anexo A, p. 197) em comparação a **AQDC-2**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_C 115,4 a δ_C 165,4 confirmaram a presença de um anel aromático e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **AQDC-6** (Fig. 186, anexo A, p. 197) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em *m/z* 579,3462 [M + Na]⁺, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular C₃₄H₄₉O₅F.

A análise dos dados obtidos de RMN de ¹H e ¹³C-BB (Tabela 43, anexo B, p. 239) permitiram identificar o produto denominado **AQDC-6** como 4-fluorobenzoato de (3*R*, 5*R*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-7-hidroxi-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila (Figura 38, p. 77), substância ainda não relatada na literatura.

Figura 38 - Estrutura química do 4-fluorobenzoato de (3*R*, 5*R*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-7-hidroxi-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila



3.4.7 Caracterização estrutural de AQDC-7

A reação de **AQDC-2** com ácido 4-fluorobenzoico, DCC e DMAP, resultou na esterificação dos carbonos C-3 e C-7, originando o éster benzoico cognominado **AQDC-7**, como um sólido branco (12,4 mg, 15,8 % de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂ e com rotação óptica $[\alpha]_D^{25} -0,095$ (*c* 0,023; CH₂Cl₂).

O espectro de IV em KBr de **AQDC-7** (Fig. 187, anexo A, p. 198) em comparação a **AQDC-2** mostrou a eliminação da banda em 3424 cm⁻¹ (deformação axial de O-H); em adição, o surgimento da banda em 1704 cm⁻¹ associada a deformação axial de ligação C=O de éster conjugado com fenila; surgimento das bandas em 1610 e 1500 cm⁻¹ relativas a deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos; bandas entre 1239 e 1109 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C_{sp2}-F conjugada; e absorção de deformação angular de ligação C_{sp2}-H em 855 cm⁻¹ característica de anel aromático *p*-substituído.

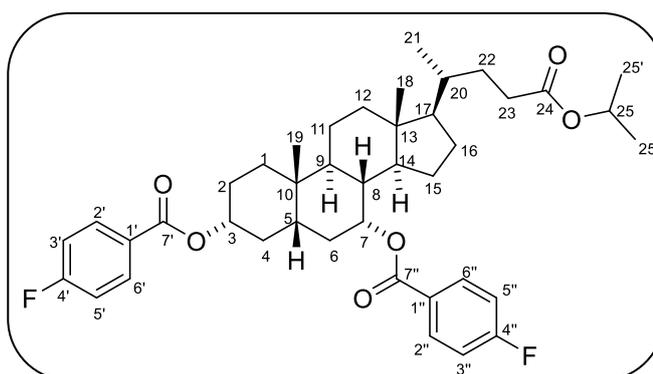
No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] de **AQDC-7** (Fig. 188, anexo A, p. 198) em comparação ao espectro de **AQDC-2**, observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_H 7,06 (t, *J*= 6,69 Hz, 2H, H-3'/5'), δ_H 7,12 (t, *J*= 8,58 Hz, 2H, H-3''/5''), δ_H 7,92 (dt, *J*= 5,46 e 2,07 Hz, 2H, H-2''/6'') e δ_H 8,09 (dt, *J*= 5,43 e 2,04 Hz, 2H, H-2'/6'), bem como o deslocamento dos sinais em δ_H 3,46 (m, H-3) e δ_H 3,85 (sl, H-7) de **AQDC-2**, para δ_H 4,82 (m, H-3) e δ_H 5,18 (sl, H-7) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 189, anexo A, p. 199) e DEPT 135° [75 MHz, CDCl₃] de **AQDC-7** (Fig. 190, anexo A, p. 199) em comparação a **AQDC-2**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_C 115,4 a δ_C 167,5

confirmaram a presença de dois anéis aromáticos e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **AQDC-7** (Fig. 191, anexo A, p. 200) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 701,3630 $[M + Na]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $C_{41}H_{52}O_6F_2$.

A análise dos dados obtidos de RMN de 1H e ^{13}C -BB (Tabela 44, anexo B, p. 240) permitiram identificar o produto denominado **AQDC-7** como bis(4-fluorobenzoato) de (3*R*, 5*S*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3,7-diila (Figura 39), substância ainda não relatada na literatura.

Figura 39 - Estrutura química do bis(4-fluorobenzoato) de (3*R*, 5*S*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3,7-diila



3.4.8 Caracterização estrutural de AQDC-8

A reação de **AQDC-2** com ácido 4-clorobenzoico, DCC e DMAP, resultou na esterificação do carbono C-3, originando o éster benzoico cognominado **AQDC-8**, como um sólido branco (40,3 mg, 58.8 % de rendimento), solúvel em CH_2Cl_2 , com rotação óptica $[\alpha]_D^{25} +0.058$ (c 0.023; CH_2Cl_2) e p.f. 97-99 °C.

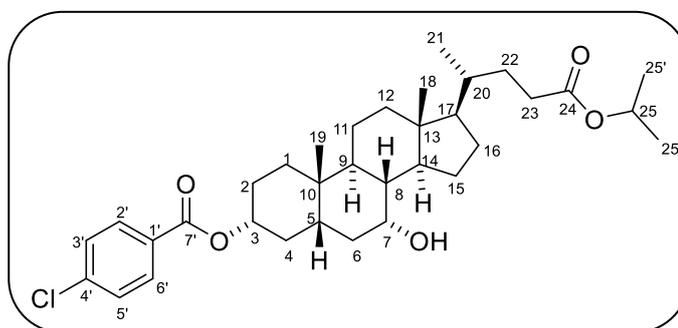
O espectro de IV em KBr de **AQDC-8** (Fig. 192, anexo A, p. 200) em comparação a **AQDC-2** mostrou o surgimento da banda em 1721 cm^{-1} característica de deformação axial de ligação C=O de éster conjugado com fenila; em adição, o aparecimento da banda em 1588 cm^{-1} associada a deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos; bandas em 1106 e 1008 cm^{-1} características de deformação axial de ligação $C_{sp^2}-Cl$ conjugada; e absorção de deformação angular de ligação $C_{sp^2}-H$ em 848 cm^{-1} característica de anel aromático *p*-substituído.

No espectro de RMN de ^1H [300 MHz, CDCl_3] de **AQDC-8** (Fig. 193, anexo A, p. 201) em comparação ao espectro de **AQDC-2**, observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_{H} 7,39 (d, $J= 8,52$ Hz, 2H, H-3'/5') e δ_{H} 7,97 (d, $J= 8,49$ Hz, 2H, H-2'/6'), bem como o deslocamento do sinal em δ_{H} 3,46 (m, H-3) de **AQDC-2**, para δ_{H} 4,83 (m, H-3) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ^{13}C -BB [75 MHz, CDCl_3] (Fig. 194, anexo A, p. 201) e DEPT 135 $^\circ$ [75 MHz, CDCl_3] de **AQDC-8** (Fig. 195, anexo A, p. 202) em comparação a **AQDC-2**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_{C} 128,7 a δ_{C} 165,5 confirmaram a presença de um anel aromático e a formação do derivado esterificado.

O espectro de massas de alta resolução de **AQDC-8** (Fig. 196, anexo A, p. 202) obtido através da ionização por eletrospray no modo positivo, forneceu o pico correspondente ao íon molecular em m/z 595,3166 $[\text{M} + \text{Na}]^+$, correspondente à molécula adicionada de íon sódio, condizente com a fórmula molecular $\text{C}_{34}\text{H}_{49}\text{O}_5\text{Cl}$.

A análise dos dados obtidos de RMN de ^1H e ^{13}C -BB (Tabela 45, anexo B, p. 242) permitiram identificar o produto denominado **AQDC-8** como 4-clorobenzoato de (3*R*, 5*R*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-7-hidroxi-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila (Figura 40), substância ainda não relatada na literatura.

Figura 40 - Estrutura química do 4-clorobenzoato de (3*R*, 5*R*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-7-hidroxi-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3-ila



3.4.9 Caracterização estrutural de AQDC-9

A reação de **AQDC-2** com ácido 4-clorobenzoico, DCC e DMAP, resultou na esterificação dos carbonos C-3 e C-7, originando o éster benzoico cognominado

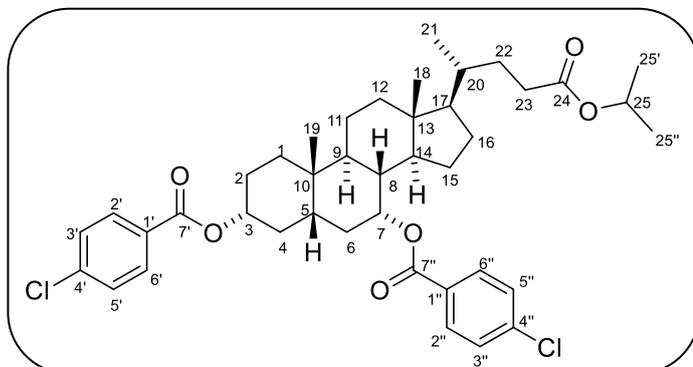
AQDC-9, como um sólido branco (19,8 mg, 23.2 % de rendimento), solúvel em CH₂Cl₂ e com rotação óptica $[\alpha]_D^{25} -0,020$ (*c* 0.028; CH₂Cl₂).

O espectro de IV em KBr de **AQDC-9** (Fig. 197, anexo A, p. 203) em comparação a **AQDC-2** mostrou a eliminação da banda em 3424 cm⁻¹ (deformação axial de O-H); em adição, o surgimento da banda em 1713 cm⁻¹ associada a deformação axial de ligação C=O de éster conjugado com fenila; absorção em 1595 cm⁻¹ relativa a deformação axial de ligação C=C de compostos aromáticos; bandas em 1113 e 1008 cm⁻¹ características de deformação axial de ligação C_{sp2}-Cl conjugada; e absorção de deformação angular de ligação C_{sp2}-H em 841 cm⁻¹ característica de anel aromático *p*-substituído.

No espectro de RMN de ¹H [300 MHz, CDCl₃] de **AQDC-9** (Fig. 198, anexo A, p. 203) em comparação ao espectro de **AQDC-2**, observou-se o surgimento dos sinais na região de hidrogênios aromáticos em δ_H 7,39 (d, *J*= 2,28 Hz, 2H, H-3'/5'), δ_H 7,42 (d, *J*= 2,28 Hz, 2H, H-3''/5''), δ_H 7,84 (d, *J*= 8,55 Hz, 2H, H-2''/6'') e δ_H 8,00 (d, *J*= 8,55 Hz, 2H, H-2'/6'), bem como o deslocamento dos sinais em δ_H 3,46 (m, H-3) e δ_H 3,85 (sl, H-7) de **AQDC-2**, para δ_H 4,83 (m, H-3) e δ_H 5,18 (sl, H-7) devido a desproteção induzida pela carbonila. Na análise do espectro de RMN de ¹³C-BB [75 MHz, CDCl₃] (Fig. 199, anexo A, p. 204) em comparação a **AQDC-2**, o surgimento de sinais correspondentes a átomos de carbonos insaturados na faixa de δ_C 128,8 a δ_C 165,3 confirmaram a presença de dois anéis aromáticos e a formação do derivado esterificado.

A análise dos dados obtidos de RMN de ¹H e ¹³C-BB (Tabela 46, anexo B, p. 243) permitiram identificar o produto denominado **AQDC-9** como bis(4-clorobenzoato) de (3*R*, 5*S*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3,7-diila (Figura 41, p. 81), substância ainda não relatada na literatura.

Figura 41 - Estrutura química do bis(4-clorobenzoato) de (3*R*, 5*S*, 7*R*, 8*R*, 9*S*, 10*S*, 13*R*, 14*S*, 17*R*)-17-((*R*)-5-isopropoxi-5-oxopentan-2-il)-10,13-dimetilhexadecahidro-1*H*-ciclopenta[*a*]fenantren-3,7-diila



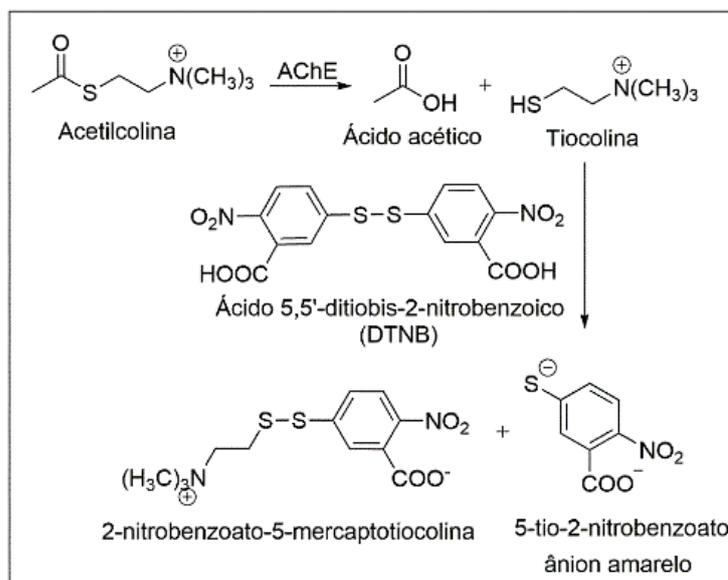
A partir dos dados de RMN de ^{13}C obtidos dos derivados de **AQDC**, construiu-se uma Tabela (Tabela 48, anexo C, p. 248) a título de comparação e registro dos dados na literatura. Suas respectivas estruturas encontram-se na Figura 201 (anexo C, p. 247).

3.5 Atividades biológicas

3.5.1 Atividade anticolinesterásica

Para este ensaio foi utilizado a metodologia descrita por Ellman *et al.* (1961) e adaptado para CCD por Rhee *et al.* (2001). O método consiste em utilizar a enzima acetilcolinesterase para hidrolisar a acetilcolina em tiocolina, a qual reage com o reagente de Ellman (ácido 5,5'-ditiobis-2-nitrobenzoico) formando o 2-nitrobenzoato-5-mercaptotiocolina e o ânion 5-tio-2-nitrobenzoato, substância de coloração amarela que absorve em 412 nm (Figura 42, p. 82). Em compostos capazes de inibir a acetilcolinesterase é observado a formação de halo branco ao redor dos “spots” das substâncias na cromatoplaça (ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016).

Figura 42 - Método de Ellman



Fonte: ARAÚJO; SANTOS; GONSALVES, 2016

Os resultados da avaliação qualitativa do **ADC**, **AQDC** e seus vinte e nove derivados encontram-se descritos na Tabela 5 (p. 83).

De acordo com a Tabela, dos trinta e um compostos analisados, apenas cinco não apresentaram formação do halo de inibição (**ADC-10**, **ADC-11**, **ADC-18**, **AQDC-3** e **AQDC-5**); três apresentaram tamanho de halo ≤ 5 mm (**ADC-6**, **ADC-8** e **ADC-14**); dezoito apresentaram tamanho de halo de inibição entre 6-8 mm (**ADC**, **ADC-1** a **ADC-5**, **ADC-7**, **ADC-9**, **ADC-12**, **ADC-13**, **ADC-15**, **ADC-19**, **ADC-20**, **AQDC-4**, **AQDC-6** a **AQDC-9**); e cinco (**ADC-16**, **ADC-17**, **AQDC**, **AQDC-1** e **AQDC-2**) apresentaram melhores resultados de inibição da enzima acetilcolinesterase com valores próximos (9 mm) e até superiores (11 mm) ao padrão sal de Eserina (10 mm).

Esta metodologia permite a verificação do potencial de inibição da enzima AChE, a qual está relacionada ao tratamento da doença de Alzheimer, logo, os derivados **ADC-16**, **ADC-17**, **AQDC**, **AQDC-1** e **AQDC-2** mostraram-se como possíveis potenciais alvos terapêuticos na inibição da AChE. Como esses ácidos fazem parte do metabolismo de humanos, constituintes da bile, a possibilidade de efeitos tóxicos são mínimas.

Tabela 5 - Resultado do teste de inibição da enzima acetilcolinesterase

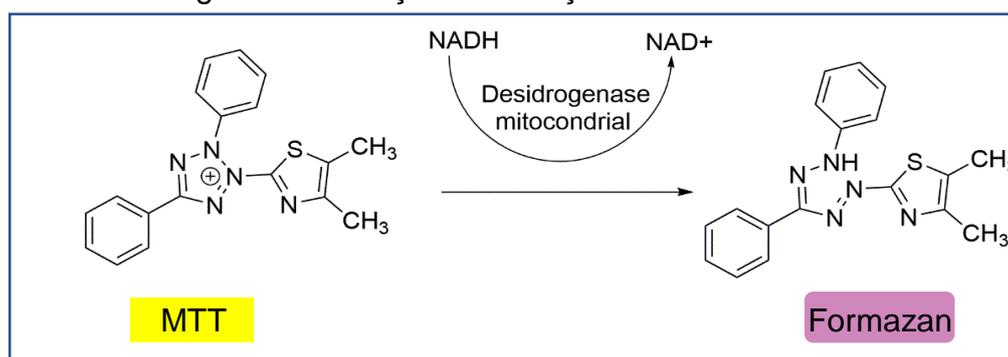
Compostos	Tamanho do halo (mm)	Resultado	Compostos	Tamanho do halo (mm)	Resultado
ADC	7	Positivo	ADC-16	9	Positivo
ADC-1	6	Positivo	ADC-17	10	Positivo
ADC-2	7	Positivo	ADC-18	**	Negativo
ADC-3	6	Positivo	ADC-19	7	Positivo
ADC-4	8	Positivo	ADC-20	7	Positivo
ADC-5	8	Positivo	AQDC	11	Positivo
ADC-6	5	Positivo	AQDC-1	9	Positivo
ADC-7	6	Positivo	AQDC-2	9	Positivo
ADC-8	5	Positivo	AQDC-3	**	Negativo
ADC-9	7	Positivo	AQDC-4	8	Positivo
ADC-10	**	Negativo	AQDC-5	**	Negativo
ADC-11	**	Negativo	AQDC-6	8	Positivo
ADC-12	8	Positivo	AQDC-7	6	Positivo
ADC-13	7	Positivo	AQDC-8	7	Positivo
ADC-14	<4	Positivo	AQDC-9	8	Positivo
ADC-15	6	Positivo	Eserina	10	Positivo

** Não ocorreu formação de halo branco

3.5.2 Ensaio de citotoxicidade

A fim de avaliar o potencial citotóxico dos ácidos deoxicólico, quenodeoxicólico e seus 29 derivados, foi realizada uma triagem em três linhagens de células tumorais: HCT-116 (côlon), SNB-19 (glioblastoma) e PC-3 (próstata), onde os compostos foram expostos às células tumorais num período de 72h e na concentração única de 250 μ M (Tabela 6, p. 84). Posteriormente, estes foram avaliados quanto a sua viabilidade através do método do MTT, um teste colorimétrico que consiste na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas (Figura 43, p. 84).

Figura 43 - Reação de redução do MTT a formazan

Tabela 6 - Percentual de inibição (%) do **ADC**, **AQDC** e derivados *in vitro* pelo ensaio do MTT, no período de 72 h, frente a três linhagens de câncer humano na concentração de 250 μ M

Compostos	Linhagens			Compostos	Linhagens		
	HCT-116	PC-3	SNB-19		HCT-116	PC-3	SNB-19
ADC	4,0 \pm 0,3	62,6 \pm 0,9	55,1 \pm 2,2	ADC-16	66,9 \pm 0,6	86,7 \pm 1,0	42,7 \pm 1,4
ADC-1	93,4 \pm 0,4	91,8 \pm 0,2	91,9 \pm 0,5	ADC-17	66,4 \pm 0,3	82,4 \pm 1,7	43,8 \pm 1,0
ADC-2	94,6 \pm 0,2	95,2 \pm 0,1	93,3 \pm 0,0	ADC-18	53,2 \pm 3,9	83,5 \pm 0,3	30,1 \pm 5,0
ADC-3	45,6 \pm 0,9	45,5 \pm 3,3	27,8 \pm 3,5	ADC-19	1,1 \pm 3,2	29,9 \pm 1,1	10,5 \pm 5,6
ADC-4	94,2 \pm 0,5	90,3 \pm 0,7	89,6 \pm 3,5	ADC-20	77,5 \pm 0,3	87,4 \pm 0,4	76,0 \pm 2,4
ADC-5	94,0 \pm 1,2	93,6 \pm 1,6	92,9 \pm 0,1	AQDC	61,8 \pm 1,5	77,3 \pm 2,1	44,1 \pm 1,9
ADC-6	17,7 \pm 4,7	29,3 \pm 2,8	18,0 \pm 2,0	AQDC-1	94,8 \pm 0,1	95,1 \pm 0,5	93,5 \pm 0,2
ADC-7	20,4 \pm 5,4	38,0 \pm 6,7	7,6 \pm 9,3	AQDC-2	95,2 \pm 0,4	94,6 \pm 0,6	93,1 \pm 0,4
ADC-8	66,7 \pm 2,6	83,1 \pm 0,8	59,9 \pm 0,2	AQDC-3	34,6 \pm 5,8	41,9 \pm 1,5	39,6 \pm 0,8
ADC-9	64,0 \pm 1,1	85,6 \pm 1,2	62,6 \pm 2,4	AQDC-4	93,8 \pm 2,5	91,3 \pm 0,4	88,6 \pm 0,7
ADC-10	7,0 \pm 6,8	30,9 \pm 2,6	17,7 \pm 6,0	AQDC-5	94,4 \pm 0,3	94,2 \pm 0,6	88,9 \pm 0,9
ADC-11	46,8 \pm 5,5	62,6 \pm 1,9	52,8 \pm 5,4	AQDC-6	66,5 \pm 1,0	87,1 \pm 1,5	43,7 \pm 6,9
ADC-12	9,7 \pm 3,3	29,3 \pm 1,0	7,4 \pm 2,0	AQDC-7	11,3 \pm 3,5	22,1 \pm 3,6	1,1 \pm 1,0
ADC-13	56,7 \pm 0,9	73,3 \pm 0,9	46,1 \pm 1,2	AQDC-8	4,6 \pm 2,2	31,4 \pm 4,5	6,4 \pm 4,3
ADC-14	8,2 \pm 0,7	35,6 \pm 1,3	14,6 \pm 3,4	AQDC-9	2,8 \pm 3,4	24,4 \pm 4,0	12,6 \pm 2,9
ADC-15	56,8 \pm 1,1	83,7 \pm 1,3	46,8 \pm 1,2				

Foram considerados ativos os compostos que apresentaram inibição acima de 75%. Analisando os compostos **ADC-1** e **AQDC-1** (presença do grupo metila), **ADC-2** e **AQDC-2** (presença do grupo isopropila), **ADC-4** e **AQDC-4** (presença do grupo formila), **ADC-5** e **AQDC-5** (presença do grupo acetila) foi possível observar que a adição desses grupamentos na estrutura dos ácidos biliares padrões (**ADC** e **AQDC**) foi responsável por aumentar a capacidade antiproliferativa nas três linhagens

tumorais testadas, enquanto, a adição do grupo cetona na estrutura dos padrões diminuiu a citotoxicidade dos compostos **ADC-3** e **AQDC-3** em células tumorais. Além destes, oito compostos (**ADC-8**, **ADC-9**, **ADC-15**, **ADC-16**, **ADC-17**, **ADC-18**, **AQDC** e **AQDC-6**) foram seletivos a linhagem do câncer de próstata (PC-3).

Dentre as 31 substâncias testadas, apenas 17 (**ADC-1**, **ADC-2**, **ADC-4**, **ADC-5**, **ADC-8**, **ADC-9**, **ADC-15**, **ADC-16**, **ADC-17**, **ADC-18**, **ADC-20**, **AQDC**, **AQDC-1**, **AQDC-2**, **AQDC-4**, **AQDC-5** e **AQDC-6**) atenderam ao critério acima, e utilizando curvas de concentração-resposta obtidos no ensaio, foram calculados seus valores de CI_{50} (Tabela 7, p. 86). A doxorrubicina foi utilizada como composto de referência. Os graficos de viabilidade celular podem ser observados na Figura 44.

Figura 44 - Representação gráfica da CI_{50} (μM) das substâncias em diferentes linhagens celulares

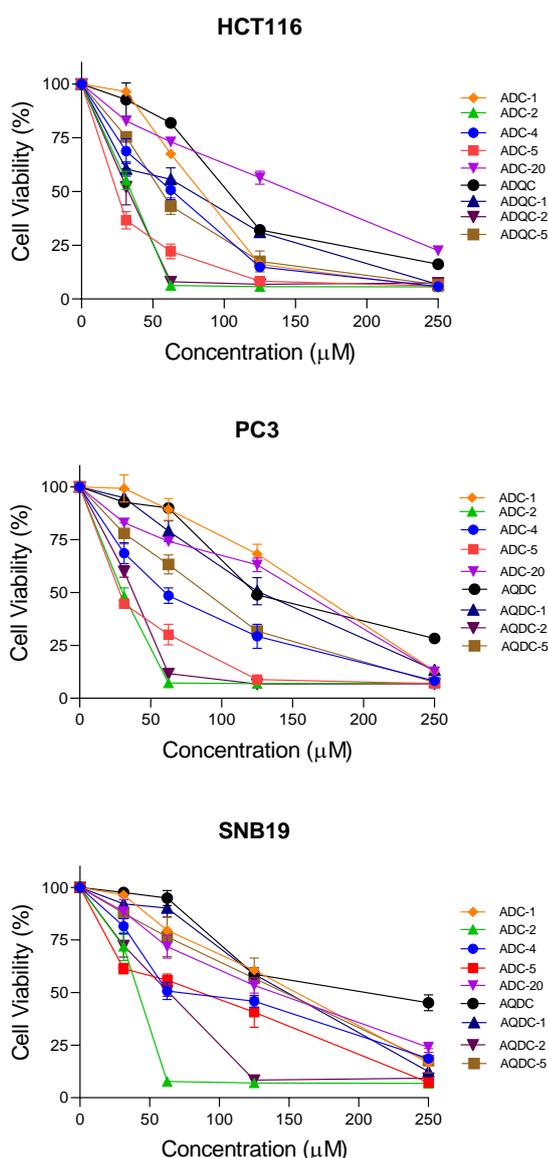


Tabela 7 - Valores de CI_{50} (μM) de derivados do **ADC** e **AQDC** em diferentes linhagens celulares.

Compostos	Linhagens		
	HCT-116	PC-3	SNB-19
ADC-1	77,68 \pm 4,34	151,2 \pm 8,9	133,6 \pm 15,5
ADC-2	31,11 \pm 3,47	30,30 \pm 3,59	38,07 \pm 4,27
ADC-4	56,63 \pm 6,65	58,64 \pm 4,24	84,75 \pm 6,61
ADC-5	19,98 \pm 4,65	27,17 \pm 4,29	62,53 \pm 17,7
ADC-8	>250	>250	>250
ADC-9	>250	>250	>250
ADC-15	>250	>250	>250
ADC-16	>250	>250	>250
ADC-17	>250	>250	>250
ADC-18	>250	>250	>250
ADC-20	189,9 \pm 50,3	223,5 \pm 53,4	136,1 \pm 29,5
AQDC	102,0 \pm 17,38	137,9 \pm 31,4	198,2 \pm 70,7
AQDC-1	30,7 \pm 7,53	33,34 \pm 7,31	54,54 \pm 12,84
AQDC-2	54,28 \pm 18,98	119,9 \pm 16,6	137,6 \pm 16,4
AQDC-4	n.d.	n.d.	n.d.
AQDC-5	53,51 \pm 8,55	78,97 \pm 13,58	127,3 \pm 35,1
AQDC-6	n.d.	n.d.	n.d.
DOX	0,76 \pm 0,34	0,21 \pm 0,13	2,05 \pm 0,72

n.d.: não determinado.

O valor de CI_{50} nos indica a quantidade mínima de composto necessário para inibir 50% o crescimento das células tumorais, logo, quando menor esse valor, mais ativo será o composto.

De acordo com a Tabela 7, os compostos derivados do ácido deoxicólico, **ADC-8**, **ADC-9**, **ADC-15**, **ADC-16**, **ADC-17** e **ADC-18** foram considerados inativos ($CI_{50} > 250 \mu M$). Outra observação é quando fazemos comparações entre os compostos, por exemplo, entre o composto **ADC-2**, o qual possui dois grupos hidroxila nas posições C-3 e C-12, e o composto **ADC-20**, que possui dois ésteres benzoicos nas mesmas posições, vemos que **ADC-2** apresentou atividade citotóxica moderada contra PC-3, HCT-116 e SNB-19 com valores de CI_{50} de 3 a 7 vezes menor que **ADC-20**.

Já quando comparado ao composto **ADC-1**, o composto **ADC-2** apresentou citotoxicidade de 2 a 5 vezes maior, indicando que uma modificação na cadeia lateral pode interferir no efeito antiproliferativo das células.

Com relação aos compostos **ADC-4** (formilado) e **ADC-5** (acetilado), a troca do grupo formila pelo grupo acetila fez com que os valores de CI_{50} diminuíssem em torno de 2 vezes nas linhagens celulares HCT-116 e PC-3. Entre todos os compostos, **ADC-5** foi o que exibiu melhor atividade contra células HCT-116, e um valor de CI_{50} três vezes maior de 62,53 μ M contra células SNB-19, combinando boa atividade e seletividade. Todos os compostos apresentaram valores de CI_{50} superiores à doxorrubicina padrão.

Ao fazermos agora uma correlação entre o ácido quenodeoxicólico e seus derivados, vemos que a modificação de grupos (metila, isopropila ou acetila) na cadeia do ácido padrão (**AQDC**) foi responsável por aumentar sua citotoxicidade em todas as linhagens tumorais. Dentre os quatro compostos testados, **AQDC-1** foi o que obteve uma melhor resposta em todas as linhagens testadas, com destaque para a linhagem tumoral HCT-116 com CI_{50} de 30,7 μ M.

Quando comparado ao composto **AQDC-2**, o composto **AQDC-1** apresentou citotoxicidade de 2 a 3 vezes maior, mostrando que o éster metílico levou a uma melhor resposta citotóxica que o éster isopropílico. No caso de **AQDC-5**, a passagem de grupos hidroxila para acetoxila, fez com que sua ação citotóxica fosse aumentada em torno de 50%, com relação ao esteroide original **AQDC**. Os valores de CI_{50} dos compostos **AQDC-4** e **AQDC-6** não foram determinados.

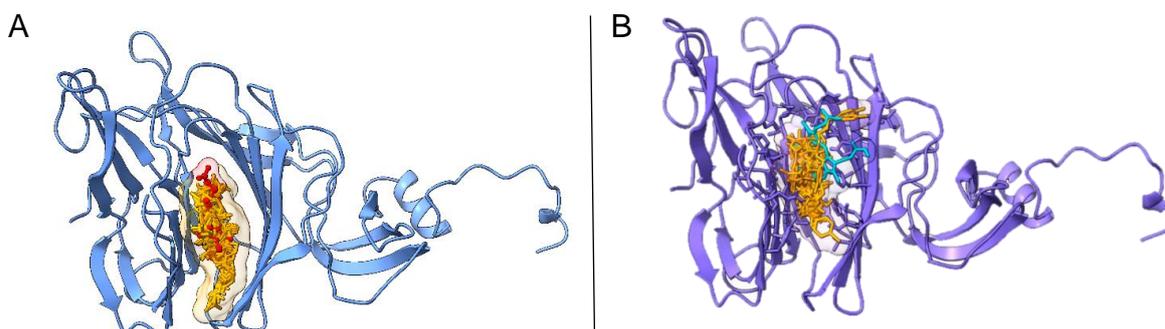
3.6 Estudo in silico

O SARS-CoV-2 é um vírus envelopado cuja interação célula-vírus e replicação no organismo se dá através da sua glicoproteína S (do inglês *Spike*). Esta glicoproteína possui um enrolamento protéico característico, correspondente à sua estrutura tridimensional nativa. Na análise, os ácidos **ADC** e **AQDC**, bem como os seus 29 derivados foram submetidos ao estudo computacional a fim determinar e selecionar os melhores compostos capazes de reduzir e/ou inibir a replicação do vírus da COVID-19.

3.6.1 Docking molecular

Inicialmente foram realizados estudos de docking molecular mostrando a cavidade de ligação usada no complexo receptor-ligante no sítio ativo da glicoproteína *Spike* do ligante nativo BLA e dos ácidos **ADC** e **AQDC** e seus derivados (Figura 45).

Figura 45 - A) Ligante nativo BLA (cor vermelho) e os derivados de **ADC** (cor amarela) em um complexo receptor-ligante dentro do sítio ativo da glicoproteína S; B) Ligante nativo BLA (cor azul) e os derivados de **AQDC** (cor amarela) em um complexo receptor-ligante dentro do sítio ativo da glicoproteína



Tanto os compostos derivados do **ADC** quanto do **AQDC** apresentaram um padrão semelhante de interação com o sítio ativo da glicoproteína S, em comparação com o ligante nativo BLA.

A fim de selecionar os melhores compostos a serem utilizados como possíveis fármacos, foram avaliados suas energias de afinidade com a glicoproteína S, assim como as interações com os resíduos do sítio ativo dentro do alvo. Os resultados obtidos na simulação de docking molecular estão mostrados nas Tabelas 8 e 9, respectivamente.

De acordo com a Tabela 8 (p. 89), os compostos **AQDC-3** e **AQDC-6** a **AQDC-9** obtiveram energias de afinidade menores que o ligante nativo BLA, e se compararmos os compostos **AQDC-8** com **AQDC-9**, e **AQDC-6** com **AQDC-7**, observamos que a diss substituição nas posições C-3 e C-7, aumenta a interação da molécula com o sítio ativo da glicoproteína, causando a diminuição da energia de ligação. Além disso, se aumentarmos a cadeia lateral alquílica também se observa a diminuição da quantidade de energia necessária para ocorrer a ligação, o que influencia consideravelmente a reatividade das moléculas. Esta característica está relacionada a uma técnica chamada de bioisosterismo (ELIAS; DE OLIVEIRA; DA SILVEIRA, 2018), que otimiza e desenvolve compostos protótipos na pesquisa de fármacos.

Tabela 8 - Energias de afinidade de ligação estimada do **AQDC** e derivados com a glicoproteína S

Ligantes	Energia de afinidade (kcal/mol)
AQDC-9	-9.9
AQDC-7	-9.9
AQDC-6	-9.8
AQDC-8	-9.6
AQDC-3	-8.8
BLA	-8.4
AQDC-2	-8.2
AQDC	-7.7
AQDC-1	-7.7
AQDC-5	-7.6
AQDC-4	-7.3

De acordo com a Tabela 9 abaixo, os compostos **ADC-7**, **ADC-10.2**, **ADC-14** a **ADC-18** e **ADC-20** obtiveram energias de afinidade menores que o ligante nativo BLA. Vemos que o mesmo padrão se repete para os derivados de **ADC** ao compararmos **ADC-14** e **ADC-15**, no que diz respeito a diss substituição, porém, não acontece ao se compararmos os compostos **ADC-17** e **ADC-18**.

Tabela 9 - Energias de afinidade de ligação estimada do **ADC** e derivados com a glicoproteína S

Ligantes	Energia de afinidade (kcal/mol)	Ligantes	Energia de afinidade (kcal/mol)	Ligantes	Energia de afinidade (kcal/mol)
ADC-17	-9.7	BLA	-8.7	ADC-12	-8.6
ADC-15	-9.6	ADC-8	-8.7	ADC	-8.3
ADC-7	-9.4	ADC-9	-8.7	ADC-4	-8.1
ADC-18	-9.3	ADC-10.1	-8.7	ADC-19	-8.0
ADC-20	-9.2	ADC-13	-8.6	ADC-2	-8.0
ADC-10.2	-8.9	ADC-3	-8.6	ADC-1	-7.8
ADC-14	-8.8	ADC-5	-8.6	ADC-11	-7.7
ADC-16	-8.8	ADC-6	-8.6		

3.6.2 Propriedades físico-químicas e regra de Lipinski

As propriedades físico-químicas dos compostos foram calculados usando o programa SwissADME. Estas estão associadas a regra de Lipinski, a qual estabelece parâmetros que uma molécula bioativa deve cumprir para ser considerada

um bom fármaco, como por exemplo: valores de Xlog P3 abaixo de 5, sugerindo que possuem uma boa permeabilidade através da membrana celular; peso inferior a 500 Da, implicando facilidade no transporte, difusão e absorção; número de doadores de ligações de hidrogênio e ligações de hidrogênios aceitáveis menor que 5 e 10, respectivamente; valores de TPSA menor ou igual a 140 Å indicando boa biodisponibilidade oral; e valores positivos de “drugscore” maior que 0.55, indicando que as moléculas possuem grupos farmacofóricos que são frequentemente encontrados em produtos farmacêuticos.

A Tabela 10 abaixo mostra os resultados dos parâmetros testados pela regra dos cinco de Lipinski para os derivados do **AQDC**, onde se observa que o composto **AQDC-3** preenche todas as propriedades dentro da faixa estabelecida, dando destaque para sua alta drogabilidade. Já os compostos **AQDC-6** a **AQDC-9**, excedem nas massas moleculares e valores de XlogP.

Tabela 10 - Propriedades físico-químicas calculadas com o programa SwissADME para os compostos **AQDC** e derivados

Ligantes	PM (g/mol)	XLog P3	Lipinski	LHA	DLH	drugscore	Rot B	TPSA (Å)
AQDC-3	388.54	4.22	0 violação	4	1	0.85	4	71.44
AQDC	392.57	3.08	0 violação	4	3	0.56	4	77.76
AQDC-1	420.58	3.67	0 violação	5	2	0.56	6	83.83
AQDC-4	406.60	3.41	0 violação	4	2	0.55	5	66.76
AQDC-2	476.65	4.47	1 violação	6	1	0.56	8	89.90
AQDC-5	436.65	4.49	1 violação	4	2	0.55	6	66.76
AQDC-9	711.75	9.93	2 violações	6	0	0.17	12	78.90
AQDC-7	678.84	8.87	2 violações	8	0	0.17	12	78.90
AQDC-6	556.75	6.54	2 violações	6	1	0.17	9	72.83
AQDC-8	573.20	7.07	2 violações	5	1	0.17	9	72.83

A Tabela 11 (p. 91) mostra os resultados para os derivados do **ADC**, onde se observa que os compostos **ADC**, **ADC-1**, **ADC-3** e **ADC-4**, preenchem todas as propriedades dentro do limite estabelecido, dando destaque para o **ADC-3** devido sua alta drogabilidade. Já os outros compostos, violam a regra de Lipinski.

Tabela 11 - Propriedades físico-químicas calculadas com o programa SwissADME para os compostos **ADC** e derivados

Ligantes	PM (g/mol)	XLog P3	Lipinski	LHA	DLH	drugscore
ADC-3	388.54	4.02	0 violação	4	1	0.85
ADC	392.47	3.69	0 violação	4	3	0.56
ADC-1	392.57	3.69	0 violação	4	3	0.56
ADC-4	448.59	4.13	0 violação	6	1	0.56
ADC-5	476.65	4.59	1 violação	6	1	0.56
ADC-2	434.65	4.69	1 violação	4	2	0.55
ADC-17	552.78	6.59	2 violações	5	1	0.17
ADC-6	528.70	5.99	2 violações	6	1	0.17
ADC-15	678.84	8.36	2 violações	8	0	0.17
ADC-16	573.20	6.81	2 violações	5	1	0.17
ADC-20	653.85	6.82	2 violações	8	0	0.17
ADC-18	670.92	8.29	2 violações	6	0	0.17
ADC-7	545.15	6.21	2 violações	5	1	0.17
ADC-10.2	524.73	6.01	2 violações	5	1	0.17
ADC-12	674.86	5.94	2 violações	8	0	0.17
ADC-14	556.75	6.59	2 violações	6	1	0.17
ADC-8	683.7	7.0	2 violações	6	0	0.17
ADC-9	772.60	8.36	2 violações	6	0	0.17
ADC-10.1	524.73	6.01	2 violações	5	1	0.17
ADC-19	568.78	6.31	2 violações	6	1	0.17
ADC-11	540.73	5.71	2 violações	6	1	0.17
ADC-13	704.81	6.10	3 violações	10	0	0.17

3.6.3 Simulações de dinâmica molecular

Após os estudos de docking molecular e suas propriedades físico-químicas/drogabilidade, foram realizados estudos de dinâmica molecular dos dois principais compostos derivados de **AQDC** selecionados em cada um dos estudos, **AQDC-9** e **AQDC-3**, respectivamente, a fim de se conhecer a estabilidade da ligação dos complexos formados com a bolsa de ligação da glicoproteína S do SARS-CoV-2. Cálculos de DM no software NAMD para **AQDC-9** e **AQDC-3** geraram gráficos de potência para um tempo de simulação de 5 ns, os quais mostram o número de ligações de hidrogênio formadas e seu efeito na estrutura do SARS-CoV-2. Os gráficos e as interações 2D entre os derivados e a glicoproteína S podem ser observados na Figura 46 e 47 (p. 92), respectivamente.

Figura 46 - Gráfico de simulação de DM para o composto **AQDC-3**; B) Gráfico de simulação de DM para o composto **AQDC-9**

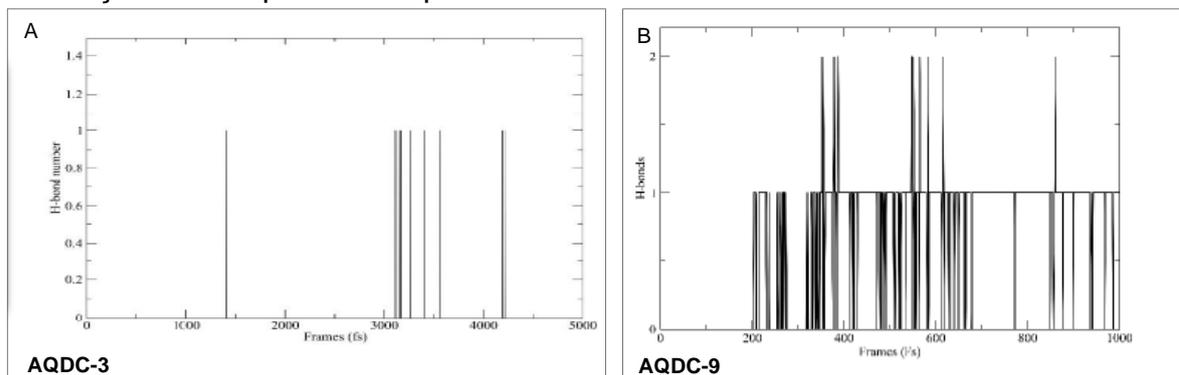
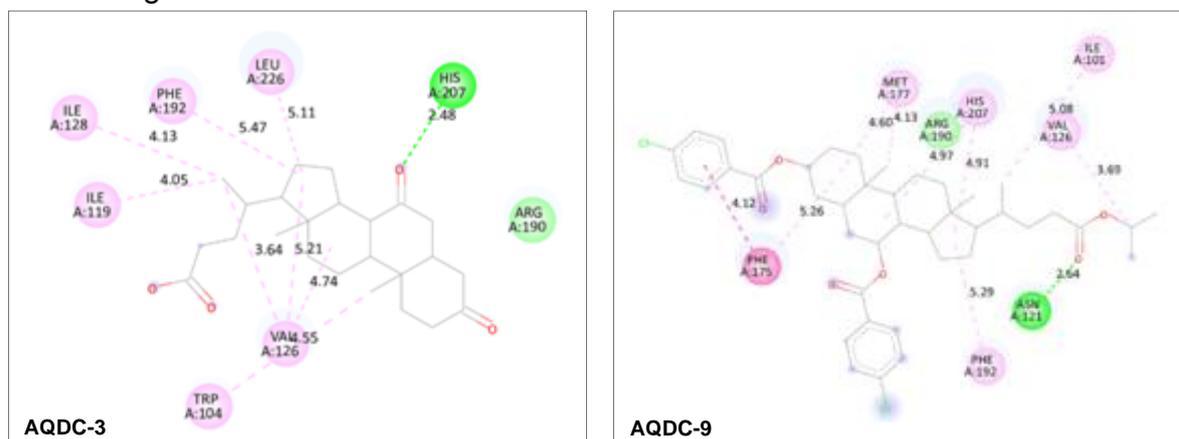


Figura 47 - A) Interação 2D entre **AQDC-3** e a glicoproteína S; B) Interação 2D entre **AQDC-9** e a glicoproteína S, ambos em competição com o ligante BLA, na simulação de docking molecular



De acordo com as Figura 46 e 47, vemos que a ligação de hidrogênio entre o derivado **AQDC-3** e a proteína viral, mostrou que estas foram forjadas em muitas simulações com apenas um resíduo, o HIS 207, enquanto o derivado **AQDC-9** mostrou que as ligações de hidrogênio foram feitas em muitas simulações com dois resíduos de aminoácidos, ou seja, dependendo do momento da simulação, ora ele estará fazendo ligação com o ASN 121, ora com o resíduo ARG 190. O resultado corrobora em parte com os vistos no docking molecular (Tabela 12, p. 93), onde este mostrou evidências de que os resíduos ASN 121, ARG 190 e HIS 207 realizam essas ligações de hidrogênio, as quais são usadas na inativação da proteína e, portanto, na replicação do vírus.

Tabela 12 - Competição entre o composto nativo BLA e os derivados **AQDC-3** e **AQDC-9** com os resíduos de aminoácidos na glicoproteína, no estudo de docking molecular

Interações	Ligantes		
	BLA (ligante nativo)	AQDC-9	AQDC-3
ILE 101	4.98 (π -alquil) com CH ₃	5.08 (π -alquil) com CH ₃	-
	5.49 (π -alquil) com CH ₂ =		
TRP 104	4.62 (π -alquil) com CH ₃	-	4.55
	5.30 (π -alquil) com CH ₂ =		
ILE 119	4.63 (π -alquil) com CH ₃	-	4.05
ASN 121	2.74 (Lig. H) com -N=	2.64 (Lig. H) com C=O	-
VAL 126	3.27 (π - π) com anel pirrol	3.69 (π -alquil) com -CH-	3.64
	3.94 (π - π) com anel pirrol		4.74
ILE 128	-	-	4.13
PHE 175	-	4.12 (π - π) com anel	-
		5.26 (π - π) com anel	
MET 177	4.95 (π -S)	4.13	-
		4.60	
ARG 190	3.30 (Lig. H) com C=O	-	-
PHE 192	5.14 (π - π) com CH ₂ =	5.29	5.47
HIS 207	2.10 (Lig. H) com C=O	4.91	2.48 (Lig. H)
		4.97	
LEU 226	-	-	5.11

De acordo com a Tabela 12, podemos inferir que como os ligantes **AQDC-3** e **AQDC-9** realizaram ligações de hidrogênios com resíduos importantes na inativação da glicoproteína, possivelmente estes também o farão.

Já para os compostos derivados de **ADC** selecionados em cada um dos estudos, **ADC-17** e **ADC-3**, respectivamente, não foram realizadas simulações de dinâmica molecular, porém poderíamos supor que o mesmo mostraria ligações com a glicoproteína S, dependendo do momento da simulação, forjadas em muitas simulações em pelo menos 2 resíduos, o ARG 190 e ASN 121, para o **ADC-17**; e para o **ADC-3** em muitas simulações em pelo menos 4 resíduos, o ARG 190, SER 94, ASN 121 e SER 172, como mostrado na Tabela 13 (p. 94), dos resultados obtidos no docking molecular.

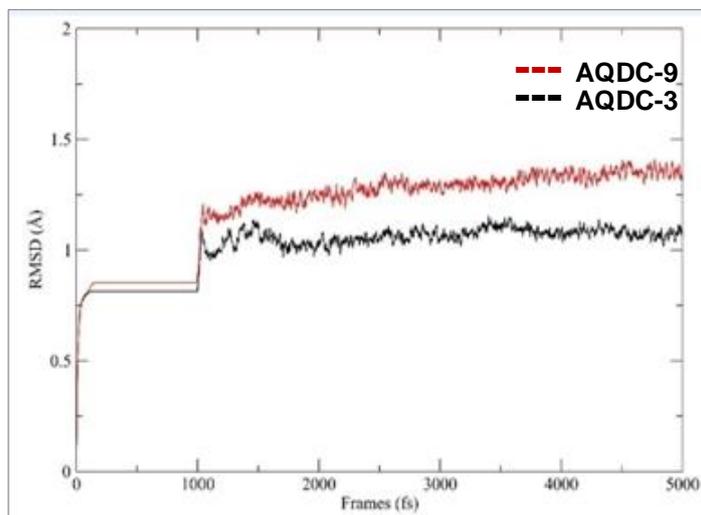
Tabela 13 - Competição entre o composto nativo BLA e os derivados **ADC-3** e **ADC-17** com os resíduos de aminoácidos na glicoproteína, no estudo de docking molecular

Interações	Ligantes		
	BLA (ligante nativo)	ADC-17	ADC-3
ASN 99	2.65 (Lig H)	-	-
GLY 103	2.25 (Lig. H)	-	-
ARG 190	2.45 (Lig. H)	2.21 (Lig. H)	3.51 (Lig. H)
ASN 99	3.34 (Lig. H)	-	-
VAL 126	3.60 (π - σ)	-	-
LEU 226	4.53 (alquil)	-	-
VAL 227	5.21 (π -alquil)	-	-
PHE 175	3.90 (alquil)	-	-
SER 175	4.93 (π -alquil)	-	-
SER 94	-	-	2.27 (Lig. H)
ASN 121	-	2.65 (Lig. H)	1.86 (Lig. H)
SER 172	-	-	3.45 (Lig. H)
TYR 170	-	3.88 (π - σ)	-
MET 177	-	5.21 (π -S)	-
TRP 104	-	4.96 (π -alquil)	-

Assim como para os derivados de **AQDC** (**AQDC-3** e **AQDC-9**), os ligantes **ADC-3** e **ADC-17** podem realizar ligações de hidrogênios com resíduos importantes na inativação da glicoproteína.

Por fim, a avaliação da estabilidade conformacional dos dois compostos selecionados derivados do **AQDC** (**AQDC-3** e **AQDC-9**) no sítio ativo da glicoproteína S foi realizada através da análise do RMSD, o qual foi possível verificar que o complexo permaneceu estável durante o equilíbrio/estabilização na trajetória a partir do tempo de 1000 fs (Figura 48, p. 95), e que entre os dois, o complexo proteína-ligante **AQDC-3** estatisticamente está mais estável, devido ao menor valor de RMSD. Isso pode ser explicado devido a uma baixa quantidade de forças intermoleculares entre o ligante e a estrutura da proteína, o que pode ajudar a manter sua rigidez e torná-la menos flexível, aumentando assim sua estabilidade.

Figura 48 - RMSD dos ligantes **AQDC-3** e **AQDC-9**, os quais obtiveram os melhores resultados no docking molecular e com simulação de DM



Portanto, poderíamos sugerir que o composto **AQDC-3** seria um ligante promissor para futura realização de testes *in vitro*, na busca por novas moléculas capazes de atuar como agentes antivirais, inibindo a replicação do vírus da COVID-19.

4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 Material

O ácido deoxicólico (**ADC**), usado como material de partida nas reações, bem como, todos os reagentes: anidrido acético, sulfato de cobre, cloreto de sódio, e os ácidos fórmico, perclórico, clorídrico, sulfúrico, 4-fluorobenzoico, 4-clorobenzoico, 4-bromobenzoico, 4-nitrobenzoico, 4-metilbenzoico, 4-metoxibenzoico foram de procedência Sigma-Aldrich.

Ácido quenodeoxicólico (**AQDC**), usado como material de partida nas reações, assim como a vanilina, N,N'-diciclohexilcarbodiimida (DCC) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) foram de procedência Aldrich. Os solventes hexano, diclorometano, acetato de etila, acetona e metanol PA são de procedência Synth. O bicarbonato de sódio e o sulfato de sódio anidro foram de procedência Neon. Piridina e isopropanol foram de procedência Vetec.

4.2 Métodos cromatográficos

4.2.1 Cromatografia de adsorção

Para as cromatografias de adsorção foram utilizadas colunas de gel de sílica 60 com granulometria de 70-230 mesh (Vetec) para cromatografia gravitacional, e gel de sílica 60 A° (Vetec) para cromatografia sob média pressão ("flash"). O comprimento e diâmetro das colunas variaram de acordo com as quantidades de amostras e de gel de sílica utilizados.

Na cromatografia em camada delgada (CCD) foram empregadas cromatoplasmas de gel de sílica 60, 2-25 μm , sobre suporte de papel alumínio com indicador de fluorescência F₂₅₄ (Merck). Os solventes utilizados como eluentes foram: hexano, diclorometano, acetato de etila e metanol, puros ou em misturas binárias, em proporções crescentes de polaridade. A remoção dos solventes das frações obtidas das cromatografias foi realizada em evaporador rotativo BUCHI, sob vácuo.

As revelações das substâncias nas cromatoplasmas analíticas foram obtidas por exposição à luz ultravioleta em dois comprimentos de onda (254 e 365 nm), realizada em aparelho da marca Vilber Lourmat, e por imersão em solução de vanilina em ácido perclórico (HClO₄) e etanol, seguida de aquecimento em soprador térmico por aproximadamente 1 minuto.

4.3 Métodos espectroscópicos e espectrométricos

4.3.1 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho (IV)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em espectrômetro Perkin-Elmer, modelo Spectrum 100 FT-IR, na região de 400 a 4000 cm^{-1} e utilizando como suporte pastilhas de brometo de potássio (KBr) em aparelho UATR (Universal Attenuated Total Reflectance), pertencente ao Laboratório de Espectrometria de Massas do Nordeste (LEMANOR) do Departamento de Química Orgânica e Inorgânica da Universidade Federal do Ceará.

4.3.2 Espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN)

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e ressonância magnética nuclear de carbono-13 (RMN de ^{13}C) unidimensional foram obtidos em espectrômetro Bruker, modelo DPX-300, pertencentes ao Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear (CENAUREM), operando na frequência de hidrogênio a 300 MHz e na frequência do carbono a 75 MHz.

Na dissolução das amostras para obtenção dos espectros foram usados como solventes: clorofórmio (CDCl_3) e metanol (CD_3OD) deuterados. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em parte por milhão (ppm) e referenciados nos espectros de RMN de ^1H pelo pico do hidrogênio pertencente à fração não deuterada dos solventes: clorofórmio (δ_{H} , 7,27) e metanol (δ_{H} , 4,87), e para os espectros de RMN de ^{13}C pelos picos centrais dos carbonos dos solventes deuterados: clorofórmio (δ_{C} 77,23) e metanol (δ_{C} 49,15).

As multiplicidades dos sinais de hidrogênio nos espectros de RMN de ^1H foram indicadas segundo a convenção: *s* (singleto), *sl* (singleto largo), *d* (dubleto), *dd* (duplo dubleto), *dt* (duplo tripleto), *td* (triplo dubleto), *t* (tripleto), *q* (quarteto) e *m* (multiplete).

O padrão de hidrogenação dos carbonos foi determinado através da utilização da técnica DEPT 135° (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*) e JMOD, descrito segundo a convenção: C (carbono não hidrogenado), CH (carbono metínico), CH_2 (carbono metilênico) e CH_3 (carbono metílico). Os carbonos não hidrogenados foram identificados por comparação dos sinais dos espectros de DEPT 135° ou JMOD com os de RMN de ^{13}C -BB.

4.3.3 Espectrometria de massas

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos na Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA), em equipamento Acquity UPLC (Waters) acoplado a um espectrômetro de massas QTOF, com fonte de ionização por eletrospray em modo positivo ESI na faixa de 110-1200 Da. As amostras foram injetadas diretamente em uma alíquota de 5 μL em fase de gradiente isocrático composto por 1:1 água deionizada (A) e acetonitrila (B), ambos contendo ácido fórmico (0,1 % v/v). Condições: voltagem capilar em 2,8 kV, voltagem do cone a 50 V, temperatura da fonte a 120 °C, temperatura de dessolvatação a 350 °C, fluxo do gás do cone a 20 L.h⁻¹, fluxo do gás de dessolvatação a 500 L.h⁻¹. O modo de aquisição foi MS^E e o sistema controlado por software MassLynx 4.1 (Waters Corporation).

4.4 Métodos físicos

4.4.1 Ponto de fusão

Os pontos de fusão das substâncias foram determinados em equipamento da Mettler Toledo, modelo FP62. As determinações foram realizadas a uma velocidade de aquecimento de 2 °C/min e não foram corrigidas.

4.4.2 Rotação óptica específica

As rotações ópticas foram determinadas em dois polarímetros operando em comprimento de onda 589 nm. O primeiro, polarímetro Jasco P-2000, utilizando cubeta de 1 mL; e o segundo, polarímetro automático digital CHIMIS modelo Q760M2, utilizando cubeta de 10 mL, pertencentes a Universidade Federal do Ceará (UFC) e Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB), respectivamente.

4.5 Semissíntese dos derivados do ácido deoxicólico (ADC)

4.5.1 Obtenção do (R)-4-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 12S, 13R, 14S, 17R)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanoato de metila (ADC-1)

Em um balão de 250 mL, dissolveu-se 1,0 g do **ADC** (2,55 mmol) em metanol (150 mL) na presença de ácido sulfúrico (1 mL). A mistura reacional foi mantida sob refluxo a 80 °C por um período de 7 horas sob agitação magnética. Logo

após, o solvente foi evaporado à pressão reduzida, e em seguida, adicionou-se 100 mL de água destilada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL). Em seguida, a fase orgânica foi recolhida e particionada com solução de bicarbonato de sódio a 10% (NaHCO₃) (3 x 30 ml), seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotativo (NASCIMENTO *et al.*, 2015). O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel usando hexano/acetato de etila (3:7) como eluente. O composto **ADC-1** (638,8 mg) foi obtido como uma resina amarela com $[\alpha]_D^{19}$ -26,2 (c = 0,12; CH₂Cl₂) e rendimento de 61,7%, o qual foi posteriormente caracterizado por IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e UPLC-QTOF-MS.

4.5.2 Obtenção do (R)-4-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 12S, 13R, 14S, 17R)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanoato de isopropila (ADC-2)

Em um balão de 250 mL, a solução de 1,0 g do **ADC** (2,55 mmol) em isopropanol (150 mL) na presença de ácido sulfúrico (1 mL) foi mantida sob refluxo a 90 °C por um período de 7 horas sob agitação magnética. Após o término, o solvente foi evaporado à pressão reduzida. Adicionou-se 100 mL de água destilada e extraiu-se o produto com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), sendo a fase orgânica recolhida e particionada com solução de NaHCO₃ 10 % (3 x 30 ml), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotativo (NASCIMENTO *et al.*, 2015). Em seguida purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel usando hexano/acetato de etila (3:7) como eluente. Foi obtido 762,1 mg do composto **ADC-2** como uma resina amarela com $[\alpha]_D^{18}$ -36,7 (c = 0,11; CH₂Cl₂) e rendimento de 68,7%, o qual foi posteriormente caracterizado por IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e UPLC-QTOF-MS.

4.5.3 Obtenção do ácido (R)-4-((5R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-10,13-dimetil-3,12-dioxohexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanóico (ADC-3)

Em um balão de 25 mL, a solução de 51,5 mg do **ADC** (0,13 mmol) em acetona (1,5 mL) foi mantida em banho de gelo a 4 °C, sob agitação, durante 10 minutos. Após este período, adicionou-se 1,5 mL do reagente de Jones à reação e deixou-se reagir nas mesmas condições por 3 horas. Em seguida, evaporou-se o

solvente sob pressão reduzida, adicionou-se 20 mL de água destilada e extraiu-se a reação com diclorometano (3 x 20 mL) (JIN *et al.*, 2011). A fase orgânica foi particionada com solução saturada de carbonato de sódio (Na₂CO₃) (3 x 30 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada, obtendo-se 48,6 mg do sólido beje **ADC-3** com p.f. 145-147 °C, [α]_D¹⁹ -28,8 (c = 0,1; CH₂Cl₂) e rendimento 95,3%, o qual foi posteriormente caracterizado por IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e UPLC-QTOF-MS.

4.5.4 Obtenção do ácido (R)-4-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 12S, 13R, 14S, 17R)-3,12-bis(formiloxi)-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanóico (ADC-4)

Em um balão de 25 mL, a solução de 100,3 mg do **ADC** (0,26 mmol) em ácido fórmico (2,0 mL) e ácido perclórico (20 gotas) foi mantida sob agitação magnética em banho maria a 57 °C por 4 horas. Decorrido esse período, a mistura reacional foi resfriada em banho de gelo (0 °C) sob agitação, seguida da adição de anidrido acético (1,7 mL) e água destilada (20 mL), obtendo-se um material sólido que foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada (NASCIMENTO *et al.*, 2015). O precipitado resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂, seco com Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida, obtendo-se 80,7 mg do sólido branco **ADC-4** com p.f. 164-166 °C, [α]_D¹⁸ +11,8 (c = 0,11; CH₂Cl₂) e rendimento 70,4%, o qual foi posteriormente caracterizado por IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e UPLC-QTOF-MS.

4.5.5 Obtenção do ácido (R)-4-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 12S, 13R, 14S, 17R)-3,12-diacetoxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanóico (ADC-5)

Em um balão de 25 mL, adicionou-se 400,3 mg do **ADC** (1,02 mmol), 3 mL de piridina, 1 mL de anidrido acético e traços de 4-dimetilaminopiridina (DMAP). A reação foi posta sob agitação magnética durante 2 horas à temperatura ambiente, seguida da adição de 50 mL de solução saturada de sulfato de cobre (CuSO₄) e extração com CH₂Cl₂ (3 x 50 mL) (NASCIMENTO *et al.*, 2015). A fase orgânica foi particionada com 100 mL de água, seca com Na₂SO₄ anidro e evaporada sob pressão reduzida. Em seguida, o produto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel usando hexano/ acetato de etila (6:4) como eluente para obter 421,1 mg do sólido branco **ADC-5** com p.f. 72-74 °C, [α]_D¹⁹ +17,8 (c = 0,11; CH₂Cl₂) e rendimento 81,3%,

o qual foi posteriormente caracterizado por IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e UPLC-QTOF-MS.

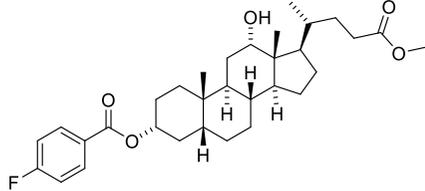
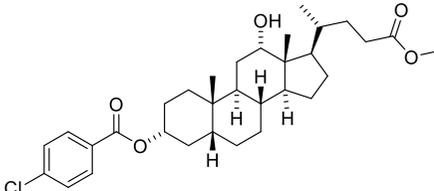
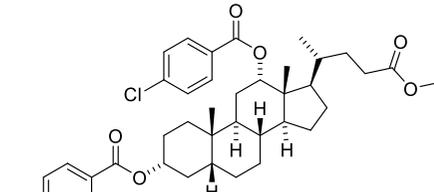
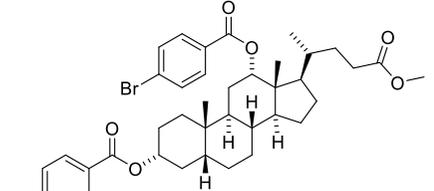
4.5.6 Procedimento geral para a semissíntese dos derivados ADC-6 a ADC-13

Em um balão de 50 mL, adicionou-se certa quantidade de **ADC-1** em 20 mL de diclorometano, seguida de uma distinta quantidade do derivado de ácido benzoico, DCC e DMAP. A mistura foi submetida à agitação magnética por determinado tempo à temperatura ambiente (NARENDER *et al.*, 2009). Decorrido este período, a mistura reacional foi filtrada a vácuo, lavada com CH_2Cl_2 , tratada com soluções de bicarbonato 5%, HCl 5% e H_2O , seca com Na_2SO_4 anidro e evaporada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna “flash” com diferentes polaridades (100 % hexano; 9:1, 8:2, 7:3, 5:5 hexano/AcOEt e 100% AcOEt) para obtenção de ésteres, os quais foram posteriormente caracterizados por IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e UPLC-QTOF-MS. A quantidade de reagente utilizado e seus respectivos produtos podem ser observados na Tabela 14 (p. 102).

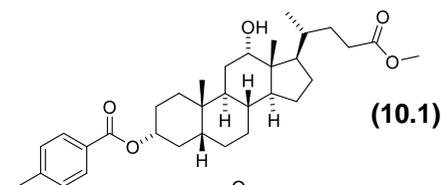
4.5.7 Procedimento geral para a semissíntese dos derivados ADC-14 a ADC-20

Em um balão de 50 mL, adicionou-se certa quantidade de **ADC-2** em 20 mL de diclorometano, seguida de uma distinta quantidade do derivado de ácido benzoico, DCC e DMAP. A mistura foi submetida à agitação magnética por determinado tempo à temperatura ambiente (NARENDER *et al.*, 2009). Decorrido este período, a mistura reacional foi filtrada a vácuo, lavada com CH_2Cl_2 e evaporada sob pressão reduzida. Os produtos foram purificados em coluna cromatográfica de sílica gel usando os eluentes hexano e acetato de etila em diferentes polaridades (100 % hexano; 9:1, 8:2, 7:3 hexano/AcOEt e 100% AcOEt) para obtenção de ésteres, os quais foram posteriormente caracterizados por IV, RMN de ^1H , RMN de ^{13}C e UPLC-QTOF-MS. A quantidade de reagente utilizado e seus respectivos produtos podem ser observados na Tabela 15 (p. 104).

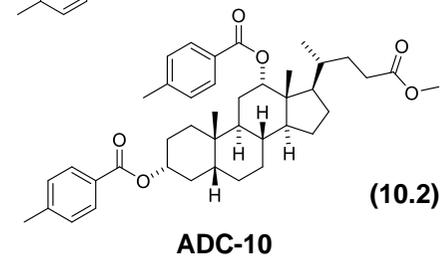
Tabela 14 - Dados para obtenção dos derivados ADC-6 a ADC-13

Massa de ADC-1 (mg)	Ácido	Massa do ácido (mg)	Massa de DCC (mg)	Massa de DMAP (mg)	Tempo reacional (h)	Produto	Massa do produto (rendimento)
108,8	4-fluorobenóico	194,1	295,3	167,1	3:30	 <p>ADC-6</p>	43,3 mg (30.6 %)
						 <p>ADC-7</p>	22,1 mg (16.0 %)
103,1	4-clorobenzoico	206,9	273,6	160,5	2	 <p>ADC-8</p>	36,8 mg (21.2 %)
97,1	4-bromobenzoico	262,1	252,9	162,5	2	 <p>ADC-9</p>	32,9 mg (17.9 %)

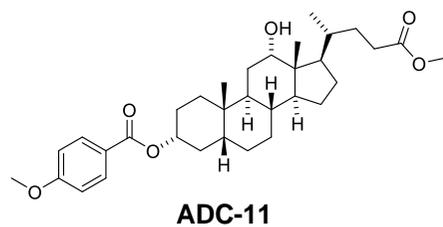
125,6 4-metilbenzoico 257,4 399,8 230,6 **7**



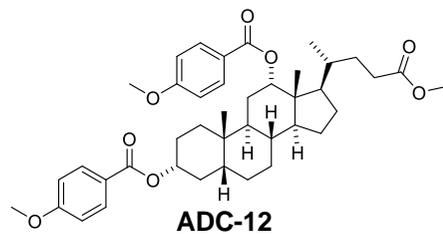
25,2 mg (12.7 %)



117,1 4-metoxibenzoico 280,0 356,7 211,4 **24**

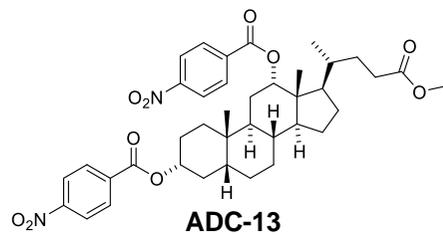


33,0 mg (21.2 %)



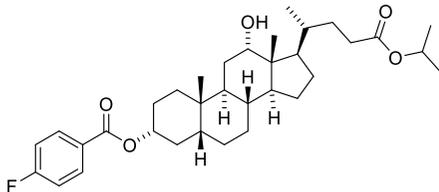
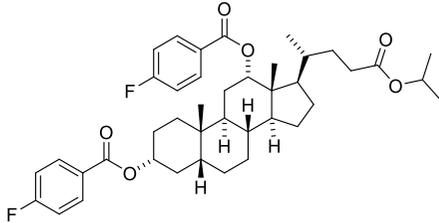
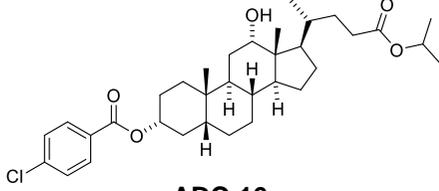
38,9 mg (20.0 %)

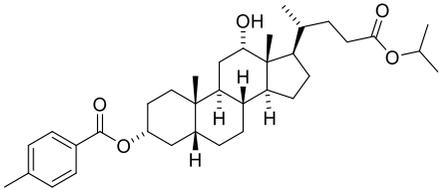
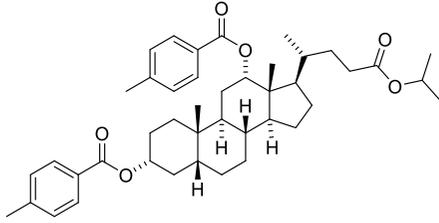
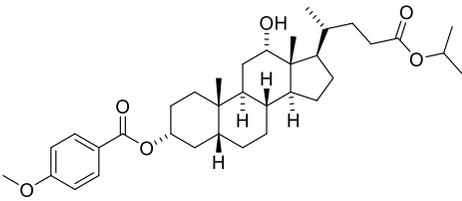
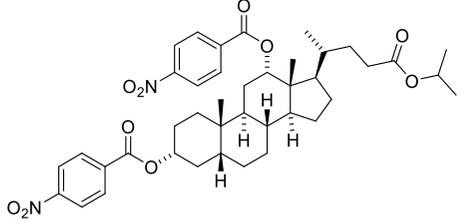
112,3 4-nitrobenzoico 230,7 283,9 198,0 **1:30**



46,8 mg (24.0 %)

Tabela 15 - Dados para obtenção dos derivados **ADC-14** a **ADC-20**

Massa de ADC-2 (mg)	Ácido	Massa do ácido (mg)	Massa de DCC (mg)	Massa de DMAP (mg)	Tempo reacional (h)	Produto	Massa do produto (rendimento)
114,3	4-fluorobenzoico	186,0	273,5	164,9	3	 <p>ADC-14</p>	29,7 mg (20.3 %)
						 <p>ADC-15</p>	48,6 mg (27.3 %)
81,6	4-clorobenzoico	144,5	190,0	113,5	17	 <p>ADC-16</p>	93,4 mg (87.1 %)

							21,7 mg (21.1 %)
						ADC-17	
81,0	4-metilbenzoico	125,9	189,1	112,7	96		17,2 mg (13.8 %)
						ADC-18	
80,0	4-metoxibenzoico	144,2	192,1	119,3	96		22,5 mg (21.5 %)
						ADC-19	
102,0	4-nitrobenzoico	192,9	281,1	141,9	3		65,0 mg (37.9 %)
						ADC-20	

4.6 Semissíntese dos derivados do ácido quenodeoxicólico (AQDC)

4.6.1 Obtenção do (R)-4-((3R, 5R, 8R, 9S, 10S, 12S, 13R, 14S, 17R)-3,12-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanoato de metila (AQDC-1)

Em um balão de 250 mL, dissolveu-se 1,0 g do **AQDC** (2,55 mmol) em metanol (150 mL) na presença de ácido sulfúrico (1 mL). A mistura reacional foi mantida sob refluxo a 80 °C por um período de 7 horas sob agitação magnética. Logo após, o solvente foi evaporado à pressão reduzida, e em seguida, adicionou-se 100 mL de água destilada. A fase aquosa foi extraída com diclorometano (3 x 30 mL). Em seguida, a fase orgânica foi recolhida e particionada com solução de bicarbonato de sódio a 10% (NaHCO₃) (3 x 60 ml), seca com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄) e concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotativo (NASCIMENTO *et al.*, 2018). O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica de sílica gel usando hexano/acetato de etila (5:5) como eluente. O composto **AQDC-1** (245,4 mg) foi obtido como uma resina amarela com $[\alpha]_D^{25} +0,070$ (c = 0,102; CH₂Cl₂) e rendimento de 23,7%, o qual foi posteriormente caracterizado por IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e UPLC-QTOF-MS.

4.6.2 Obtenção do (R)-4-((3R, 5S, 7R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3,7-dihidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanoato de isopropila (AQDC-2)

Em um balão de 250 mL, a solução de 918,9 g do **AQDC** (2,34 mmol) em isopropanol (110 mL) na presença de ácido sulfúrico (1 mL) foi mantida sob refluxo a 90 °C por um período de 7 horas sob agitação magnética. Após o término, o solvente foi evaporado à pressão reduzida. Adicionou-se 100 mL de água destilada e extraiu-se o produto com CH₂Cl₂ (3 x 30 mL), sendo a fase orgânica recolhida e particionada com solução de NaHCO₃ 10 % (3 x 60 ml), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada sob pressão reduzida em evaporador rotativo (NASCIMENTO *et al.*, 2018). Em seguida purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel usando hexano/acetato de etila (4:6) como eluente. Foi obtido 479,2 mg do composto **AQDC-2** como uma resina amarela com $[\alpha]_D^{25} +0,061$ (c = 0,01; CH₂Cl₂) e rendimento de 47,1%, o qual foi posteriormente caracterizado por IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e UPLC-QTOF-MS.

4.6.3 Obtenção do ácido (R)-4-((5S, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-10,13-dimetil-3,17-dioxohexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanóico (AQDC-3)

Em um balão de 25 mL, a solução de 1,0 g do **AQDC** (2,55 mmol) em acetona (13 mL) foi mantida em banho de gelo a 4 °C, sob agitação, durante 10 minutos. Após este período, adicionou-se 13 mL do reagente de Jones à reação e deixou-se reagir nas mesmas condições por 3 horas. Em seguida, evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, adicionou-se 60 mL de água destilada e extraiu-se a reação com diclorometano (3 x 50 mL) (JIN *et al.*, 2011). A fase orgânica foi particionada com solução saturada de bicarbonato de sódio (3 x 50 mL), seca com Na₂SO₄ anidro e concentrada, obtendo-se 970,9 mg do sólido bege **AQDC-3** com p.f. 154-156,5 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -0,095 (c = 0,114; CH₂Cl₂) e rendimento 98,1%, o qual foi posteriormente caracterizado por IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e UPLC-QTOF-MS.

4.6.4 Obtenção do ácido (R)-4-((3R, 5R, 7R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3-(formiloxi)-7-hidroxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanóico (AQDC-4)

Em um balão de 25 mL, a solução de 105,2 mg do **AQDC** (0,27 mmol) em ácido fórmico (2,0 mL) e ácido perclórico (20 gotas) foi mantida sob agitação magnética em banho maria a 57 °C por 4 horas. Decorrido esse período, a mistura reacional foi resfriada em banho de gelo (0 °C) sob agitação, seguida da adição de anidrido acético (1,7 mL) e água destilada (20 mL), obtendo-se um material sólido que foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada. O precipitado resultante foi dissolvido em CH₂Cl₂, seco com com Na₂SO₄ anidro e concentrado sob pressão reduzida (NASCIMENTO *et al.*, 2018). Em seguida purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel usando gradiente de eluente hexano/acetato de etila (6:4; 5:5). Foi obtido 15,0 mg do sólido branco **AQDC-4** com $[\alpha]_D^{19}$ +52,7 (c 0.10; CH₂Cl₂) e rendimento 13,3%, o qual foi posteriormente caracterizado por IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e UPLC-QTOF-MS.

4.6.5 Obtenção do ácido (R)-4-((3R, 5S, 7R, 8R, 9S, 10S, 13R, 14S, 17R)-3,7-diacetoxi-10,13-dimetilhexadecahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-17-il)pentanóico (AQDC-5)

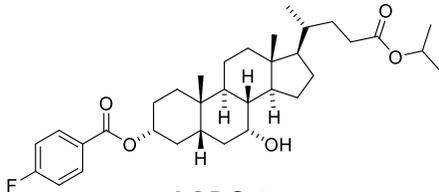
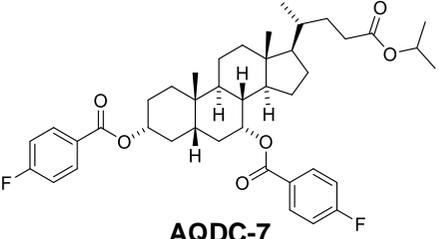
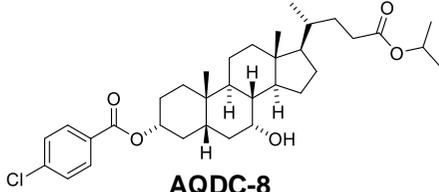
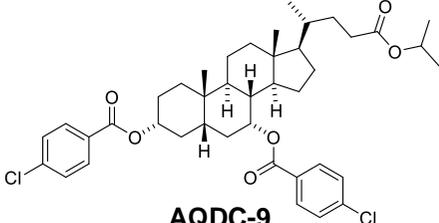
Em um balão de 25 mL, adicionou-se 55,5 mg do **AQDC** (0,14 mmol), 600 µL de piridina, 200 µL de anidrido acético e traços de DMAP. A reação foi posta sob

agitação magnética durante 2 horas à temperatura ambiente, seguida da adição de 40 mL de solução saturada de sulfato de cobre e extração com CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). A fase orgânica foi particionada com 60 mL de água, seca com Na₂SO₄ anidro e evaporada sob pressão reduzida (NASCIMENTO *et al.*, 2018). Em seguida purificou-se o produto em coluna cromatográfica de sílica gel usando hexano/acetato de etila (7:3) como eluente. Foi obtido 29,7 mg do sólido branco **AQDC-5** com p.f. 182,2-184 °C, $[\alpha]_D^{25}$ -0,022 (c 0,03; CH₂Cl₂) e rendimento 44,1%, o qual foi posteriormente caracterizado por IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e UPLC-QTOF-MS.

4.6.6 Procedimento geral para a semissíntese dos derivados AQDC-6 a AQDC-9

Em um balão de 50 mL, adicionou-se certa quantidade de **AQDC-2** em 20 mL de diclorometano, seguida de uma distinta quantidade do derivado de ácido benzoico, DCC e DMAP. A mistura foi submetida à agitação magnética por determinado tempo à temperatura ambiente. Decorrido este período, a mistura reacional foi filtrada a vácuo, lavada com CH₂Cl₂ e evaporada sob pressão reduzida (NARENDER *et al.*, 2009). Em seguida os produtos foram purificados em coluna cromatográfica “flash” usando como eluentes hexano/acetato de etila em diferentes polaridades (100% hexano, 95:5, 9:1: 8:2) para obtenção de ésteres, os quais foram posteriormente caracterizados por IV, RMN de ¹H, RMN de ¹³C e UPLC-QTOF-MS. A quantidade de reagente utilizado e seus respectivos produtos podem ser observados na Tabela 16 (p. 109).

Tabela 16 - Dados para obtenção dos derivados **AQDC-6 a AQDC-9**

Massa de ADC-2 (mg)	Ácido	Massa do ácido (mg)	Massa de DCC (mg)	Massa de DMAP (mg)	Tempo reacional (h)	Produto	Massa do produto (rendimento)
50,1	4-fluorobenzoico	83,0	139,7	67,5	26	 <p>AQDC-6</p>	13,2 mg (20.6 %)
						 <p>AQDC-7</p>	12,4 mg (15.8 %)
52,0	4-clorobenzoico	93,6	100,0	111,3	24	 <p>AQDC-8</p>	40,3 mg (58.8 %)
						 <p>AQDC-9</p>	19,8 mg (23.2 %)

4.7 Atividades biológicas

4.7.1 Ensaio qualitativo para inibição da enzima acetilcolinesterase

Os ensaios foram realizados no Laboratório de Produtos Naturais e Química Medicinal (LPNQUIMED) da Universidade Federal do Ceará, pelo estudante de mestrado Anderson Freitas de Sousa, sob orientação da Profa. Dra. Maria Teresa Salles Trevisan.

O **ADC**, o **AQDC** e seus 29 derivados foram submetidos ao ensaio colorimétrico qualitativo para inibição da enzima acetilcolinesterase. Este ensaio é baseado no procedimento descrito por Ellman *et al.* (1961), e adaptado para CCD por Rhee *et al.* (2001). A metodologia consiste em preparar uma solução de 1 mg/mL de cada amostra, retirar uma alíquota de 5 µL e aplicar em uma cromatoplaça (DC-Alufolien, sílica gel 60 F₂₅₄, 0,2 mm, Merck). Após evaporação do solvente, foi borrifado uma mistura de (1:1) de iodeto de acetilcolina (ATCI) 1mmol/L com o reagente de Ellman (ácido 5,5'-ditiobis-(2-nitrobenzoico) (DTNB) 1mmol/L e deixado em repouso por 3 minutos para a secagem da placa. Em seguida foi borrifado a enzima acetilcolinesterase (10 U/mL). Após 10 minutos, ocorre o surgimento de uma coloração amarela, porém, onde há inibição da enzima, observa-se um halo branco em torno de onde foram aplicadas as amostras. Como controle positivo foi utilizado uma solução do padrão sal de Eserina (1 mg/mL), e como controle negativo foram utilizados os solventes: diclorometano e metanol.

4.7.2 Avaliação do potencial citotóxico

Os testes de citotoxicidade foram realizados pelos estudantes de doutorado Gabriel Gusmão Grisi Rocha e Pedro Mikael da Silva Costa sob orientação do Prof. Dr. Odorico de Moraes Filho, no Laboratório de Oncologia Experimental (LOE) da Universidade Federal do Ceará.

O método colorimétrico que permite analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula foi descrito primeiramente por Mosmann (1983), e é baseado na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas.

As linhagens tumorais utilizadas, HCT-116 (cólon), SNB-19 (glioblastoma) e PC-3 (próstata) e foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA), tendo sido

cultivadas em meio RPMI 1640, suplementadas com 10 % de soro fetal bovino e 1 % de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂.

As amostras foram diluídas em DMSO puro estéril para concentrações de estoque de 6,25 mM e foram testadas na concentração única de 250 µM.

As células foram plaqueadas nas concentrações de 0,7.10⁵, 0,1.10⁶ e 0,1.10⁶ cél/mL para as linhagens HCT-116, SNB-19 e PC-3, respectivamente. As placas foram incubadas com a substância por 72 horas em estufa a 5% de CO₂ a 37 °C. Ao término deste, as mesmas foram centrifugadas e o sobrenadante removido. Em seguida, foram adicionados 100 µL da solução de MTT (sal de tetrazolium), e as placas foram incubadas por 3 horas. Após a incubação as placas foram novamente centrifugadas para retirada da solução de MTT. A absorbância foi lida após dissolução do precipitado de formazan com 100 µL de DMSO puro em espectrofotômetro de placa a 595 nm.

Os experimentos de concentração única foram analisados segundo a média ± desvio padrão (DP) da porcentagem de inibição do crescimento celular (CI%) usando o programa *GraphPad Prism 8.0*.

Em seguida realizou-se o teste do MTT utilizando diluição seriada das amostras. Como controle positivo foi utilizado a doxorubicina. As absorbâncias obtidas no teste foram utilizadas para o cálculo do CI₅₀ (concentração capaz de inibir 50 % do crescimento celular) das amostras através de regressão não-linear usando o programa *GraphPad Prism 8.0.1*. Cada amostra foi testada em triplicada, e os valores da média e desvio padrão da média das CI₅₀ das amostras foram apresentados em uma tabela.

4.8 Estudo in silico

Os ensaios computacionais foram realizados pelo Prof. Dr. Aluísio Marques da Fonseca da Universidade de Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira (UNILAB).

4.8.1 Preparação dos ligantes e proteínas

Os ligantes utilizados na simulação foram criados no software Chem3D (BITENCOURT-FERREIRA; JUNIOR, 2019), seguido da aplicação do campo de força MMFF94S (TROTT; OLSON, 2009) a fim de gerar conformações bioativas por minimização dos conformadores gerados aleatoriamente com o algoritmo Steepest

Descente (PAGADALA; SYED; TUSZYNSKI, 2017) e Step per Update 4 (DURRANT; MCCAMMON, 2011) pelo software AVOGADRO (ELIAS; DE OLIVEIRA; DA SILVEIRA, 2018). Todos os arquivos foram convertidos para os formatos correspondentes (.mol2 e .pdbqt) com a adição de ionização e estados tautoméricos em pH 7,4 usando software OpenBabel ver. 3.0.0 (TUMSKIY; TUMSKAIA, 2021).

O receptor em estudo foi a estrutura da principal glicoproteína *Spike* do SARS-CoV-2, prontamente obtida no repositório Protein Data Bank (PDB) código ID 7B62 (SENGUPTA; CHAUDHURI, 2010), cuja estrutura cristalina foi obtida por difração de raios-X complexa. Para possibilitar o docking molecular, foram removidos os resíduos interferentes, as moléculas de água e o inibidor sintético. Os hidrogênios polares foram adicionados aos ligantes e à proteína, separadamente. Esta técnica visa pesquisar em bancos de dados virtuais por potenciais ligantes de uma proteína alvo específica. O software utilizado foi o AutoDock Tools (HUBBARD; HAIDER, 2010). Portanto, com o objetivo de validar esse método específico, o redocking foi realizado com o ligante biliverdina ix alfa (BLA), que estava no arquivo original da proteína co-cristalizada.

4.8.2 Docking molecular

O docking molecular foi realizado usando o software Molegro Virtual Docker (MVD) (MYERS; PACE, 1996) e o protocolo Autogrid-AutoDock Vina no MGL Tools plataforma ver. 1.5.6 (HUBBARD; HAIDER, 2010; MOSSÉ *et al.*, 2008). O programa MVD tem quatro algoritmos de pesquisa e quatro funções de pontuação nativas. Considerando que podemos ter moléculas de água ou não nas simulações de docking, teríamos um total de 32 protocolos de docking. Assim, a integração dos programas SanDReS (PICCIRILLO; DO AMARAL, 2018) abre a possibilidade de realizar uma análise estatística detalhada dos resultados de docking, o que se soma às capacidades nativas. O MVD foi usado neste estudo apenas para um encaixe rápido primário (cálculo de aptidão) e identificação de ligantes de glicoproteína de pico prospectivo. A pontuação de rerank é uma combinação linear da soma das energias de interação intermolecular (estérica, Van der Waals, ligação de hidrogênio, eletrostática) entre o ligante e a proteína, bem como as energias de interação intramolecular (torção, sp^2-sp^2 , ligação de hidrogênio, Van der Waals, eletrostático) do ligante ponderado por coeficientes predefinidos (DAINA; MICHIELIN; ZOETE, 2017). Os parâmetros padrão das configurações automáticas foram usados para

definir os parâmetros do algoritmo genético. Para encaixar o sítio ativo da proteína (7B62) com raio 5 Å (área de ligação ao redor do inibidor), ligantes de entrada com protonação total foram usados no formato .pdb.

Para o redocking e predição de afinidade de ligação de possíveis inibidores de proteína (com predição de interações proteína-ligante), um protocolo AutoGrid-AutoDock Vina empregando leitura múltipla de 3 vias, Lamarkian Genetic, foi devidamente realizado. Em relação ao acoplamento dos principais parâmetros de protease do SARS-CoV-2 (7B62), usamos o seguinte: número de pontos da grade em xyz (40 40 40), espaçamento (0,642), centro da grade em xyz (21,40381414,571186-18,006419). Outros parâmetros foram definidos como padrão. Os ligantes de entrada com hidrogênios polares foram usados no formato .pdbqt. Foram realizadas entre dez e quarenta execuções de docking molecular, além do número de simulações que se repetiram na mesma região do receptor biológico. Portanto, a fim de validar o desempenho da simulação e quantificar a qualidade dos encaixes, o critério de pontuação RMSD (desvio médio quadrático) foi adotado, o que sugere que um encaixe bem-sucedido exibe um valor $\text{RMSD} \leq 2,0 \text{ \AA}$ (RANJITH; RAVIKUMAR, 2019) e, em paralelo, o uso de uma rede neural NNScore com a medição em concentração molar da melhor pose (MOOIJ; VERDONK, 2005; WATERS CORPORATION, 2009), bem como o critério de menor energia de ligação sugere que no complexo previsto por docking molecular, a menor energia de ligação é assumida como mais próxima do estado nativo do complexo, onde pode ser associado a uma constante de afinidade (AHMAD *et al.*, 2005; BROWN, 2014).

Os dados da simulação com as principais interações receptor-ligante foram visualizados pelo software Discovery Studio (WAHL, 2019) e ChimeraX (PETROVA; SOLOV'EV, 1997).

4.8.3 Dinâmica molecular

As energias de interação entre os resíduos de aminoácidos na região de contato entre os monômeros das enzimas foram necessárias para realizar previamente um estágio de equilíbrio DM. Para tanto, os complexos enzima-ligante obtidos com o programa AutoDock Vina foram utilizados como geometrias iniciais. Além disso, ambos os monômeros foram inseridos em uma caixa d'água cúbica de 20 Å contendo águas TIP3P e íons para a neutralidade e, então, tais simulações foram realizadas de acordo com os seguintes parâmetros: (a) condições de contorno

periódicas, restrição de vibração em ligações covalentes envolvendo átomos de hidrogênio, ângulo HOH e distância de ligação OH de moléculas de água TIP3P (algoritmo SHAKE) (SUTTON; MAHMOOD; WHITE, 2016); (b) intervalos de tempo iguais a 2 fs; (c) corte de interação eletrostática de 9,0 Å para todas as etapas da simulação. Antes da simulação de equilíbrio no conjunto NPT (número de partículas, pressão e temperatura constantes), as geometrias foram otimizadas por estágios sequenciais de minimização, aquecimento e pressurização e as geometrias foram submetidas ao estágio de equilíbrio por 5 ns com pressão constante e temperatura de 1,0 atm e 310 K, juntamente com um conjunto termodinâmico canônico (NVT) usado para equilibrar o modelo com o software NAMD (HANWELL *et al.*, 2012) e visualizador VMD (O'BOYLE *et al.*, 2011).

4.8.4 Propriedades físico-químicas e drogabilidade

Os estudos para o **ADC**, **AQDC** e os ligantes **ADC-1** a **ADC-20** e **AQDC-1** a **AQDC-9** foram realizados usando o programa SwissADME (BERMAN *et al.*, 2000; WRAPP *et al.*, 2020).

5 CONCLUSÃO

Com o presente trabalho foi possível a síntese e caracterização de 20 derivados do ácido deoxicólico (**ADC**) e 9 do ácido quenodeoxicólico (**AQDC**), a partir de reações químicas clássicas e utilizando reagentes comercialmente disponíveis. As modificações estruturais foram realizadas nos grupos funcionais dos carbonos C-3, C-7 e C-12 do esqueleto esteroidal e do carbono C-24 na cadeia lateral, respectivamente. Dos vinte e nove derivados, treze (**ADC-6, ADC-11, ADC-14 a ADC-20 e AQDC-6 a AQDC-9**) são inéditos e para seis (**ADC-7 a ADC-10, ADC-12 e ADC-13**) os dados de RMN de ^{13}C estão sendo descritos pela primeira vez.

Na análise da capacidade inibitória da enzima acetilcolinesterase, cinco derivados (**ADC-16, ADC-17, AQDC, AQDC-1 e AQDC-2**) mostraram resultados satisfatórios com valores de halo de inibição próximos, iguais ou superiores as padrão sal de Eserina (10 nm), sendo, portanto, considerados potenciais compostos a serem utilizados no tratamento da doença de Alzheimer.

O estudo do potencial citotóxico evidenciou que modificações realizadas na estrutura dos ácidos biliares padrões são responsáveis por interferir na capacidade antiproliferativa das substâncias. Dos derivados de **ADC**, o **ADC-5** foi o que exibiu uma melhor resposta frente as linhagens celulares testadas, dando destaque a linhagem HCT-116 com valor de CI_{50} de 19,98 μM , bem como para os derivados do **AQDC**, o **AQDC-1** obteve uma melhor atividade, dando destaque a linhagem HCT-116 com valor de CI_{50} de 30,70 μM .

Concomitantemente, um estudo *in silico* de docking molecular, propriedades físico-químicas/ drogabilidade e dinâmica molecular com os compostos frente ao vírus SARS-CoV-2 foi realizado. Nele, os derivados **ADC-17 e AQDC-9** e mostraram interações competitivas favoráveis com energias mais baixas, em comparação com o ligante nativo (BLA), enquanto, os derivados **ADC-3 e AQDC-3** apresentaram os melhores valores de drogabilidade. No encaixe molecular e simulação dinâmica do SARS-CoV-2 com o ligante **AQDC-3**, a interação que obteve menor valor de distância (2,48) foi conectada com a HIS 207 da cadeia proteica. Como interagiu bem com o sítio do receptor da proteína, este mostrou-se um ligante promissor na busca por compostos bioativos para o tratamento da COVID-19. A análise de dinâmica molecular para os compostos **ADC-3 e ADC-17** não foram realizadas.

REFERÊNCIAS

- AGARWAL, D. S.; KRISHNA, V. S.; SRIRAM, D.; YOGEE SWARI, P.; SAKHUJA, R. Clickable conjugates of bile acids and nucleosides: Synthesis, characterization, in vitro anticancer and antituberculosis studies. **Steroids**, [s. l.], v. 139, p. 35-44, 2018.
- AHMAD, M.; JAHED-MOTLAGH, M. R.; RAHMANI, A. T.; ZOLFAGHARZADEH, M. M.; SHARIATPANAH, P.; CHERMACK, T. J.; COONS, L. M.; COTTER, J.; EYIAH-DONKOR, E.; POTI, V.; DERBYSHIRE, J.; DOLAN, T. E.; FULLER, T.; KISHITA, Y.; MCLELLAN, B. C.; GIURCO, D.; AOKI, K.; YOSHIZAWA, G.; HANDOH, I. C.; KUHMENONEN, T.; KUUSI, O.; LAUHAKANGAS, O.; RUTTAS-KÜTTIM, R.; MASON-D'CROZ, D.; VERVOORT, J.; PALAZZO, A.; ISLAM, S.; LORD, S.; HELFGOTT, A.; HAVLOK, P.; PEOU, R.; SASSEN, M.; VEEGER, M.; SOESBERGEN, A. V.; ARNELL, A. P.; STUCH, B.; ARSLAN, A.; LIPPER, L.; ROPER, J.; TARASTI, E.; DEARDEN, P.; KOWALSKI, B.; LOWE, J.; ROLAND, R.; SURRIDGE, M.; THOMAS, S. S.; JONES, S.; TRAVESSET-BARO, O.; GALLACHEIR, B. P.; JOVER, E.; ROSAS-CASALS, M.; VEENMAN, S.; LEROY, P.; ZACKERY, A.; SHARIATPANAH, P.; ZOLFAGHARZADEH, M. M.; POUREZZAT, A. A.; LEE, C.; PSCHORN, U.; RÖSSLER, E.; SILLESCU, H.; KAUFMANN, S.; SCHAEFER, D.; SPIESS, H. W.; PALIERNE, J. F.; SEO, Y.; PAENG, K.; PARK, S.; REIGNIER, J.; FAVIS, B. D.; MAEDA, H.; UEDA, M.; MORINAGA, T.; MATSUMOTO, T.; MA, Z.; LACROIX-DESMAZES, P.; O'REILLY, J. M.; MATUSINOVIC, Z.; SHUKLA, R.; MANIAS, E.; HOGSHEAD, C. G.; WILKIE, C. A.; YIN, Z.; KOULIC, C.; PAGNOULLE, C.; JÉRÔME, R.; TANAKA, T.; NAKATSURU, R.; KAGARI, Y.; SAITO, N.; OKUBO, M.; SIKKA, M.; PELLEGRINI, N. N.; SCHMITT, E. A.; WINEY, K. I.; RAY, D. K.; HIMANSHU, A. K.; SINHA, T. P.; SOTO-FIGUEROA, C.; RODRÍGUEZ-HIDALGO, M. D. R.; MARTÍNEZ-MAGADÁN, J. M.; UTRACKI, L. A.; KAMAL, M. R.; SHI, G. Z. H.; RODRIGUE, D.; GONZALEZ-NÚÑEZ, R.; LOGOTHETIDIS, S.; ZALLEN, R.; TSAGAROPOULOS, G.; EISENBERG, A.; BOUDENNE, A.; IBOS, L.; CANDAU, Y.; THOMAS, S. S.; SPECTROSCOPY, R.; BARLOW, J. W.; PAUL, D. R.; YE, Y. S.; SHEN, W. C.; TSENG, C. Y.; RICK, J.; HUANG, Y. J.; CHANG, F. C.; HWANG, B. J.; BRAUNECKER, W. A.; PINTAUER, T.; TSAREVSKY, N. V.; KICKELBICK, G.; MATYJASZEWSKI, K.; SCHWAHN, D.; HAN, C. D.; FREED, K. F.; DUDOWICZ, J.; FU, X.; QUTUBUDDIN, S.; GRAEBLING, D.; MULLER, R.; PALIERNE, J. F.; CHERNIKOVA, E.; TERPUGOVA, P.; BUI, C.; CHARLEUX, B.; FAYT, R.; JEROME, R.; TEYSSIÉ, P. H.; COGNARD, J.; LABORDE, J.; DERA EVE, C.; LECOQ, L.; SOURNIA-SAQUET, A.; STIGLIANI, J. L.; ORENA, B. S.; MORI, G.; PRATVIEL, G.; BERNARDES-GÉNISSON, V.; LEE, M.; LODGE, T.; MACOSKO, C.; HEITZ, W.; BRÜGGING, W.; FREUND, L.; GAILBERGER, M.; GREINER, A.; JUNG, H. KAMPSCHULTE, U.; NIEBNER, N.; OSAN, F.; SCHMIDT, H. W.; WICKER, M.; GUO, S.; AIT-KADI, A.; JARAMILLO-SOTO, G.; GARCÍA-MORÁN, P. R.; ENRÍQUEZ-MEDRANO, F.; MALDONADO-TEXTLE, H.; ALBORES-VELASCO, M. E.; GUERRERO-SANTOS, R.; VIVALDO-LIMA, E.; ISHIHARA, N.; SEIMIYA, T.; KURAMOTO, M.; UOI, M.; ROHINI, R.; BOSE, S. Chem3D 15.0 User Guide. **Macromolecules**, Washington, v. 24, p. 1-61, 2005.
- ALAM, F.; AL-HILAL, T.A.; CHUNG, S. W.; SEO, D.; MAHMUD, F.; KIM, H. S.; KIM, S.Y.; BYUN, Y. Oral delivery of a potent anti-angiogenic heparin conjugate by chemical conjugation and physical complexation using deoxycholic acid.

Biomaterials, [s. l.], v. 35, p. 6543-6552, 2014.

ALTINKOK, C.; KARABULUT, H. R. F.; TASDELEN, M. A.; ACIK, G. **Materials Today Communication**, [s. l.], v. 25, p. 1-8, 2020.

ANANDKUMAR, D.; RAJAKUMAR, P. Synthesis and anticancer activity of bile acid dendrimers with triazole as bridging unit through click chemistry. **Steroids**, [s. l.], v. 125, p. 37-46, 2017.

ANTONENKO, T. A.; SHPAKOVSKY, D. B.; BERSENEVA, D. A.; GRACHEVA, Y. A.; DUBOVA, L. G.; SHEVTSOV, P. N.; REDKOZUBOVA, O. M.; SHEVTSOVA, E. F.; TAFEENKO, V. A.; ASLANOV, L. A.; MILAEVA, E. R. Cytotoxic activity of organotin carboxylates based on synthetic phenolic antioxidants and polycyclic bile acids. **Journal of Organometallic Chemistry**, [s. l.], v. 909, p. 1-10, 2020.

ARAÚJO, C. R. M.; SANTOS, V. L. A.; GONSALVES, A.A. Acetilcolinesterase – AChE: Uma enzima de interesse farmacológico. **Revista Virtual de Química**, Rio de Janeiro, v. 8, p. 1818-1834, 2016.

ARUN, K. G.; SHARANYA, C. S.; ABHITHAJ, J.; FRANCIS, D.; SADASIVAN, C. Drug repurposing against SARS-CoV-2 using E-pharmacophore based virtual screening, molecular docking and molecular dynamics with main protease as the target. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, Londres, v. 39, nº 13, p. 4647-4658, 2021.

BABU, P.; MAITRA, U. Synthesis and in vitro cholesterol dissolution by 23- and 24-phosphonobile acids. **Steroids**, [s. l.], v. 70, p. 681-689, 2005.

BAKONYI, D.; HUMMEL, W.; GROSS, R. **Chemical-biocatalytic method for producing ursodeoxycholic acid**. WO2018/036982 A1. Depósito: 22 ago. 2017. Concessão: 1 mar. 2018.

BENTON, D. J.; WROBEL, A. G.; XU, P.; ROUSTAN, C.; MARTIN, S. R.; ROSENTHAL, P. B.; SKEHEL, J. J.; GAMBLIN, S. J. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion. **Nature**, Reino Unido, v. 588, p. 327-330, 2020.

BERMAN, H. M.; WESTBROOK, J.; FENG, Z.; GILLILAND, G.; BHAT, T. N.; WEISSIG, H.; SHINDYALOV, I. N.; BOURNE, P. E. The Protein Data Bank. **Nucleic Acids Research**, Oxford, v. 28, p. 235-242, 2000.

BITENCOURT-FERREIRA, G.; de AZEVEDO JR., W. F. **In Docking Screens for Drug Discovery**. New York: Humana, 2019.

BJEDOV, S.; JAKIMOV, D.; PILIPOVIC, A.; POSA, M.; SAKAC, M. Antitumor activity of newly synthesized oxo and ethylidene derivatives of bile acids and their amides and oxazolines. **Steroids**, [s. l.], v. 120, p. 19-25, 2017.

BLANCHET, M.; BORSELLI, D.; RODALLEC, A.; PEIRETTI, F.; VIDAL, N.; BOLLA, J. M.; DIGIORGIO, C.; MORRISON, K. R.; WUEST, W. M.; BRUNEL, J. M.

Claramines: A new class of broad-spectrum antimicrobial agents with bimodal activity. **ChemMedChem**, Weinheim, v. 13, p. 1018-1027, 2018.

BONIFÁCIO, M. V.; MATTOS, M. E. O.; da COSTA, J. E. P.; TELLES, T. R.; MIGUEL, C. B.; RODRIGUES, W. F.; de GOUVEIA, N. M. Plantas medicinais com promissora atividade anticolinesterásica: uma revisão sistemática. **Revista Saúde Multidisciplinar**, Goiás, v. 8, nº 2, p. 62-68, 2020.

BORIONI, J. L.; CAVALLARO, V.; PIERINI, A. B.; MURRAY, A. P.; PENÉNORY, A. B.; PUIATTI, M.; GARCÍA, M. E. Na activity prediction model for steroidal and triterpenoidal inhibitors of acetylcholinesterase enzyme. **Journal of Computer-Aided Molecular Design**, Suíça, v. 34, p. 1079-1090, 2020.

BROSSARD, D.; KIHIL, L. E.; CLÉMENT, M.; SEBBAHI, W.; KHALID, M.; ROUSSAKIS, C.; RAULT, S. Synthesis of bile acids derivatives and in vitro cytotoxic activity with pro-apoptotic process on multiple myeloma (KMS-11), glioblastoma multiforme (GBM), and colonic carcinoma (HCT-116) human cell lines. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 45, p. 2912-2918, 2010.

BROWN, T. **ChemDraw**. Washington, USA: The Science Teacher, 2014.

BRUNEL, J. M.; BLANCHET, M.; MARC, J. P. **Derives esters de squalamine pour le traitement des infections**. Depositante: VIRBAC Société anonyme. FR pat. 3055801 A1. Depósito: 15 set. 2017. Concessão: 22 mar. 2018.

BRUNEL, J. M.; BLANCHET, M.; MARC, J. P. **Esters of 3-polyamine derivatives of bile acids for the treatment of infections**. Depositante: VIRBAC. WO 2018/050814 A1. Depósito: 15 set. 2016. Concessão: 16 mar. 2018.

BURNS, A. C.; SORENSEN, P. W.; HOYE, T. R. Synthesis and olfactory activity of unnatural, sulfated 5 β -bile acid derivatives in the sea lamprey (*Petromyzon marinus*). **Steroids**, [s. l.], v. 76, p. 291–300, 2011.

CARAZO, A.; HYRSOVA, L.; DUSEK, J.; CHODOUNSKA, H.; HORVATOVA, A.; BERKA, K.; BAZGIER, V.; SCHREIER, H. G.; CHAMULITRAT, W.; KUDOVA, E.; PAVEK, P. Acetylated deoxycholic (DCA) and cholic (CA) acids are potent ligands of pregnane X (PXR) receptor. **Toxicology Letters**, Europa, v. 265, p. 86-96, 2017.

CATENI, F.; ZACCHIGNA, M. PROCIDA, G.; ZILIC, J.; CORDONE, A.; ZANFARDINO, A.; VARCAMONTI, M. Cholane and lanostane derivatives: Antimicrobial evaluation. **Medicinal Chemistry & Drug Discovery**, Europa, v. 1, p. 4856-4860, 2016.

CENTOURI, S. M.; MARTINEZ, J. D. Differential regulation of EGFR-MAPK signaling by deoxycholic acid (DCA) and ursodeoxycholic acid (UDCA) in colon cancer. **Digestive Diseases and Sciences**, Suíça, v. 59, p. 2367-2380, 2014.

CHAMBERS, C.; KROGSTAD, P.; BERTRAND, K.; CONTRERAS, D.; TOBIN, N. H.; BODE, L.; ALDROVANDI, G. Evaluation for SARS-CoV-2 in breast milk from 18 infected women. **JAMA Network**, [s. l.], v. 324, p. 1347-1348, 2020.

CHATTOPADHYAY, P.; NAGPAL, R.; PANDEY, P. S. Recognition properties of flavin analogues with bile acid-based receptors: role of steric effects in hydrogen bond based molecular recognition. **Australian Journal of Chemistry**, Australia, v. 61, p. 216-222, 2008.

CHATTOPADHYAY, P.; PANDEY, P. S. Synthesis and binding ability of bile acid-based receptors for recognition of flavin analogues. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 62, p. 8620-8624, 2006.

CHEN, J.; ZHAO, Z. G.; LIU, X. L.; SHI, Y. Synthesis of molecular clefts based on deoxycholic acid under microwave irradiation. **Chinese Journal of Synthesis Chemistry**, Weinheim, v. 16, p. 423-427, 2008.

CONCELLÓN, C.; MARTÍN, J.; GALLEGOS, M.; MOSTEIRÍN, N. F.; COSTALES, A.; PENDÁS, A. M.; DEL AMO, V. Mimicking enzymes: Asymmetric induction inside a carbamate-based steroidal cleft. **Organic Letters**, Washington, v. 21, p. 3994-3997, 2019.

COSTA, A. N.; DE SÁ, E. R. A.; BEZERRA, R. D. S.; SOUZA, J. L.; LIMA, F. C. A. Constituent of buriti oil (*Mauritia flexuosa* L.) like inhibitors of the SARS-Coronavirus main peptidase: an investigation by docking and molecular dynamics. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, Londres, v. 39, nº 13, 4610-4617, 2021.

COSTA, S.; RODRIGUEZ, M. E.; M.; RUGIERO, I.; de BASTIANI, M.; MEDICI, A.; TAMBURINI, E.; PEDRINI, P. Biotransformations of bile acids with bacteria from Cayambe Slaughterhouse (Ecuador): Synthesis of bendigoles. **Chemistry & Biodiversity**, Suíça, v. 13, p. 1-7, 2016.

DAI, L.; GAO, G. F. Viral targets for vaccines against COVID-19. **Nature Reviews Immunology**, Londres, v. 21, p. 73-82, 2021.

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, druglikeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific Reports**, [s. l.], v. 7, p. 1-13, 2017.

DI GREGORIO, M. C.; PAVEL, N. V.; MIRAGAYA, J.; JOVER, A.; MEIJIDE, F.; TATO, J. V.; TELLINI, V. H. S.; GALANTINI, L. Catanionic Gels Based on Cholic and Derivatives. **Langmuir**, Washington, v. 29, p. 12342-12-351, 2013.

DOUSA, M.; SLAVÍKOVÁ, M.; KUBELKA, T.; CERNÝ, J.; GIBALA, P.; ZEŽULA, J. HPLC/UV/MS method application for the separation of obetiocholic acid and its related compounds in development process and quality control. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [s. l.], v. 149, p. 214-224, 2018.

DURRANT, J. D.; MCCAMMON, J. A. NNScore 2.0: A neural-network receptor-ligand scoring function. **Journal of Chemical Information and Modeling**, Washington, v. 51, p. 2897-2903, 2011.

ELIAS, T. C.; DE OLIVEIRA, H. C. B.; DA SILVEIRA, N. J. F. MB-Isoster: A software for bioisosterism simulation. **Journal of Computational Chemistry**, [s. l.], v. 39, p. 2481-2487, 2018.

ELLMAN, G. L.; COURTNEY, K. D.; JR., V. A.; FEATHERSTONE, R. M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochemical Pharmacology**, [s. l.], v. 7, p 88-90, 1961.

FENG, W. D.; ZHUO, S. M.; ZHANG, F. L. Process research and impurity control strategy for obeticholic acid, a farnesoid X receptor agonist. **Organic Process Research & Development**, Washington, v. 23, p. 1979-1989, 2019.

FERNÁNDEZ, L. R.; SVETAZ, L.; BUTASSI, E.; ZACCHINO, S. A.; PALERMO, J. A.; SÁNCHEZ, M. Synthesis and antifungal activity of bile acid-derived oxazoles. **Steroids**, [s. l.], v. 108, p. 68-76, 2016.

FRANCO, P; PORRU, E; FIORI, J; GIOIELLO, A.; CERRA, B.; RODA, G.; CALICETI, C.; SIMONI, P.; RODA, A. Identification and quantification of oxo-bile acids in human faeces with liquid chromatography-mass spectrometry: A potent tool for human gut acidic sterolbiome studies. **Journal of Chromatography A**, [s. l.], v. 1585, p. 70-81, 2019.

GALBRAITH, M.; HORN, D. S.; KELLY, B.; KINNEAR, J.; MARTIN, M.; MIDDLETON, E.; VIRGONA, C. F. Moulting hormones. LIII. The synthesis and biological activity of some ecdysone analogues. **Australian Journal of Chemistry**, Austrália, v. 34, nº 12, p. 2607-2618, 1981.

GIMENEZ JUNIOR, G. A. A.; ZILLI, P. K.; SILVA, L. F. F.; PASQUALUCCI, C. A.; CAMPO, A. B.; SUEMOTO, C. K. Death trends based on autopsy data compared to the beginning of the coronavirus pandemic in Brazil. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, São Paulo, v. 54, nº 4, p. 1-7, 2021.

GIOIELLO, A.; CERRA, B.; ZHANG, W.; VALLERINI, G. P.; COSTANTINO, G.; FRANCO, F.; PASSERI, D.; PELLICCIARI, R.; SETCHELL, K. D. R. Synthesis of atypical bile acid for use as investigative tools for the genetic defect of 3β -hydroxy- Δ^5 -C₂₇-steroid oxidoreductase deficiency. **Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology**, [s. l.], v. 144, p. 348-360, 2014.

GOBEIL, S. M.-C.; JANOWSKA, K.; MCDOWELL, S.; MANSOURI, K.; PARKS, R.; MANNE, K.; STALLS, V.; KOPP, M. F.; HENDERSON, R.; EDWARDS, R. J.; HAYNES, B. F.; ACHARYA, P. D614G mutation alters SARS-CoV-2 spike conformation and enhances protease cleavage at the S1/S2 junction. **Cell Reports**, EUA, v. 34, p. 1-18, 2021.

GOLFAKHRSBADI, F.; KHALEDI, M.; NAZEMI, M.; SAFDARIAN, M. Isolation, identification, and HPTLC quantification of dehydrodeoxycholic acid from Persian Gulf sponges. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, [s. l.], v. 197, p. 1-8, 2021.

GRANATO, J. T.; dos SANTOS, J. A.; CALIXTO, S. L.; da Silva, N. P.; MARTINS, J. S.; da Silva, A. D.; COIMBRA, E. S. Novel steroid derivatives: synthesis, antileishmanial activity, mechanism of action, and in silico physicochemical and pharmacokinetics studies. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 106, p. 1082-1090, 2018.

GURUPRASAD, L. Human SARS CoV-2 spike protein mutations. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, [s. l.], v. 89, p. 569-579, 2021.

HAN, Y. T.; YUN, H. A Práctical and Eco-friendly Synthesis of Oxo-bile Acids, Organic. **Preparations and Procedures International**, Londres, v. 48, p. 55-61, 2016.

HAN, Y. T.; YUN, H. Consise and efficient synthesis of 3,7-dioxo-5 β -cholanic acid vis C3,C7-selective ketal protection. **Organic Preparations and Procedures International**, Londres, v. 49, p. 163-168, 2017.

HANWELL, M. D.; CURTIS, D. E.; LONIE, D. C.; VANDERMEERSCH, T.; ZUREK, E.; HUTCHISON, G. R. Avogadro: na advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, [s. l.], v. 4, p. 1-17, 2012.

HE, X. L.; XING, Y.; GU, X. Z.; XIAO, J. X.; WANG, Y. Y.; YI, Z.; QIU, W.W. The synthesis and antitumor activity of lithocholic acid and its derivatives. **Steroids**, [s. l.], v. 125, p. 54-60, 2017.

HUANG, Q.; HE, Z.; ZOU, S.; ZHENG, W.; FAN, T. **Synthesis method of chenodeoxycholic acid**. CN 112724188 A. Depositante: Chengdu Organic Chemicals Co Ltd of CAS. Depósito: 31 dez. 2020. Concessão: 30 abr. 2021.

HUANG, Y.; YAO, Q.; CUI, J.; GAN, C.; HUANG, Q.; SU, B.; ZHOU, A. Syntheses of lactam derivatives of chenodeoxycholic acid and in vitro antiproliferative activity. **Chemical Research in Chinese Universities**, China, v. 30, p. 605-613, 2014.

HUBBARD, R. E.; HAIDER, M. K. Hydrogen bonds in proteins: role and strength. In: **Encyclopedia of Life Sciences (ELS)**. Chichester: John Wiley & Sons, 2010.

JIN, Y.; XIN, R.; TONG, L. DU, L.; LI, M. Combination anti-HIV therapy with the self-assemblies of an asymmetric bolaamphiphilic zidovudine/didanosine prodrug. **Molecular Pharmaceutics**, Washington, v. 8, p. 867-876, 2011.

KARABULUT, H. R. F.; RASHDAN, S. A.; DIAS, J. R. Notable chenodeoxycholic acid oligomers-synthesis, characterization, and 7 α -OR steric hindrance evaluation. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 63, p. 5030-5035, 2007.

KOZANECKA-OKUPNIK, W.; JASIEWICZ, B.; POSPIESZNY, T.; MATUSZAK, M.; MRÓWCZYŃSKA, L. Haemolytic activity of formyl- and acetyl-derivatives of bile acids and their gramine salts. **Steroids**, [s. l.], v. 126, p. 50-56, 2017.

KUHAJDA, K. N.; CVJETICANIN, S. M.; DJURENDIC, E. A.; SAKAC, M. N.; GASI, K. M. P.; KOJIC, V. V.; BOGDANOVIC, G. M. Synthesis and cytotoxic activity of a series of bile acid derivatives. **Hemijška Industrija**, [s. l.], v. 63, p. 313-318, 2009.

LAI, Y.; ZHANG, Q.; LONG, H.; HAN, T.; LI, G.; ZHAN, S.; LI, Y.; LI, Z.; JIANG, Y.; LIU, X. Ganghuo kanggan decoction in influenza: Integrating network pharmacology and *in vivo* pharmacological evaluation. **Frontiers in Pharmacology**, [s. l.], v. 11, p. 1-18, 2020.

LEUENBERGER, M.; HAUSLER, S.; HOHN, V.; EULER, A.; STIEGER, B.; LOCHNER, M. Characterization of novel fluorescent bile salt derivatives for studying human bile salt and organic anion transporters. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, [s. l.], v. 377, p. 346-357, 2021.

LIANG, Z.; ZHU, H.; WANG, X.; JING, B.; LI, Z.; XIA, X.; SUN, H.; YANG, Y.; ZHANG, W.; SHI, L.; ZENG, H.; SUN, B. Adjuvants for coronavirus vaccines. **Frontiers in Immunology**, [s. l.], v. 11, p. 1-10, 2020.

LIÑARES, G. G.; ZÍGOLO, M. A.; SIMONETTI, L.; LONGHI, S. A.; BALDESSARI, A. Enzymatic synthesis of bile acid derivatives and biological evaluation against *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 23, p. 4804-4814, 2015.

LIU, S.; WANG, Y.; SU, M.; SONG, S. J.; HONG, J.; KIM, S.; IM, D. S.; JUNG, J. H. A bile acid derivative with PPAR γ -mediated anti-inflammatory activity. **Steroids**, [s. l.], v. 137, p. 40-46, 2018.

LIU, X. L.; ZHAO, Z. G.; CHEN, S. H. Design and synthesis of novel tweezer anion receptors based on deoxycholic acid. **Chinese Chemical Letters**, China, v. 18, p. 287-290, 2007.

LIU, X. L.; ZHAO, Z. G.; ZENG, B. T. Solvent-free synthesis of molecular tweezer artificial receptors derived from deoxycholic acid under microwave irradiation. **Chinese Journal of Organic Chemistry**, Shanghai, v. 27, p. 994-998, 2007.

MAITRA, U.; CHAKRABARTY, A. Protonation and deprotonation induced organo/hydrogelation: Bile acid derived gelators containing a basic side chain. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, Alemanha, v. 7, p. 304-309, 2011.

MAO, S.; CHEN, H.; YU, L.; LV, F.; XING, Y.; LIU, T.; XIE, J.; TANG, J.; YI, Z.; YANG, F. Novel 3,4-seco bile acid diamides as selective anticancer proliferation and migration agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 122, p. 574-583, 2016.

MARKOV, A. V.; BABICH, V. O.; POPADYUK, I. I.; SALOMATINA, O. V.; LOGASHENKO, E. B.; SALAKHUTDINOV, N. F.; ZENKOVA, M. A. Novel derivatives of deoxycholic acid bearing linear aliphatic diamine and aminoalcohol moieties and their cyclic analogs at the C3 position: Synthesis and evaluation of their *in vitro* antitumor potential. **Molecules**, Suíça, v. 24, p. 1-19, 2019.

MASSARENTI, C.; BORTOLINI, O. FANTIN, G.; CRISTOFARO, D.; RAGNO, D.; PERRONE, D.; MARCHESI, E.; TONIOLO, G.; MASSI, A. Fluorous-tag assisted synthesis of bile acid-bisphosphonate conjugates via orthogonal click reactions: an access to potential anti-resorption bone drugs. **Organic & Biomolecular Chemistry**, [s. l.], v. 15, p. 4907-4920, 2017.

MOOIJ, W. T. M.; VERDONK, M. L. General and targeted statistical potentials for protein–ligand interactions. **Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics**, [s. l.], v. 61, p. 272-287, 2005.

MORAIS, S. M.; LIMA, K. S. B.; SIQUEIRA, S. M. C.; CAVALCANTI, E. S. B.; SOUZA, M. S. T.; MENEZES, J. E. S. A.; TREVISAN, M. T. S. Correlação entre as atividades antiradical, antiacetilcolinesterase e o teor de fenóis totais de extratos de plantas medicinais de farmácias vivas. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, São Paulo, v. 15, p. 575-582, 2013.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, Holanda, v. 65, p. 55-63, 1983.

MOSSÉ, Y. P.; LAUDENSLAGER, M.; LONGO, L.; COLE, K. A.; WOOD, A.; ATTIYEH, E. F.; LAQUAGLIA, M. J.; SENNETT, R.; LYNCH, J. E.; PERRI, P.; LAUREYS, G.; SPELEMAN, F.; KIM, C.; HOU, C.; HAKONARSON, H.; TORKAMANI, A.; SCHORK, N. J.; BRODEUR, G. M.; TONINI, G. P.; RAPPAPORT, E.; DEVOTO, M.; MARIS, J. M. Identification of *ALK* as a major familial neuroblastoma predisposition gene. **Nature**, Reino Unido, v. 455, p. 930-935, 2008.

MYERS, J. K.; PACE, C. N. Hydrogen Bonding Stabilizes Globular Proteins. **Biophysical Journal**, EUA, v. 71. P. 2033-2039, 1996.

NAKHI, A.; MCDERMOTT, C. M.; STOLTZ, K. L.; JOHN, K.; HAWKINSON, J. E.; AMBROSE, E. A.; KHORUTS, A.; SADOWSKY, M. J.; DOSA, P. I. 7-Methylation of chenodeoxycholic acid derivatives yields a substantial increase in TGR5 receptor potency. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 62, p. 6824-6830, 2019.

NAKHI, A.; WONG, H. L.; WELDY, M.; KHORUTS, A.; SADOWSKY, M. J.; DOSA, P. I. Structural modifications that increase gut restriction of bile acid derivatives. **RSC Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 12, p. 394-405, 2021.

NARENDER, T.; KHALIQ, T.; SINGH, A. B.; JOSHI, M. D.; MISHRA, P.; CHATURVEDI, J. P.; SRIVASTAVA, A. K.; MAURYA, R.; AGARWAL, S. C. Synthesis of α -amyrin derivatives and their in vivo antihyperglycemic activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 44, p. 1215-1222, 2009.

NASCIMENTO, P. G. G. **Contribuição ao estudo fitoquímico da espécie *Sambucus australis* (Adoxaceae), obtenção de derivados do ácido ursólico, 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de metila, 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de etila e 3 α -hidroxi-5 β -colano-24-oato de isopropila e avaliação das suas atividades biológicas**. 2018. 419 p. Tese (Doutorado em Química) – Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2018.

NASCIMENTO, P. G. G.; LEMOS, T. L. G.; ALMEIDA, M. C. S.; DE SOUZA, J. M. O.; BIZERRA, A. M. C.; SANTIAGO, G. M. P.; DA COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M. Lithocholic acid and derivatives: Antibacterial activity. **Steroids**, [s. l.], v. 104, p. 8-15, 2015.

NAVACCHIA, M. L.; MARCHESI, E.; PERRONE, D. Bile acid conjugates with anticancer activity: Most recent research. **Molecules**, Suíça, v.26, p. 1-19, 2021.

NCI. NATIONAL CANCER INSTITUTE AT THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. **What is cancer?. 2015**. Disponível em: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>. Acesso em: 20 jan. 2022.

NÉGREL, S.; BRUNEL, J. M. Efficient and selective microwaves openier oxidation of sterol derivatives. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 82, p. 1-8, 2021.

NOVÁKOVÁ, Z.; TOMANOVÁ, J.; STERBOVÁ, L.; DRASAR, P. Steroid and bile acids amide conjugates with D-glucosamine. **Institute of Organic Chemistry and Biochemistry**, República Checa, v. 76, p. 65-74, 2011.

NUNES, B.; CASTRO, B. B., GOMES, J.; CARVALHO, T.; GONÇALVES, F. Cholinesterases as environmental biomarkers to address the putative effects of low, realistic levels of waterborne uranium. **Ecological Indicators**, [s. l.], v. 95, p. 1019-1025, 2018.

O'BOYLE, N. M.; BANCK, M.; JAMES, C. A.; MORLEY, C.; VANDERMEERSCH, T.; HUTCHISON, G. R. Open Babel: An open chemical toolbox. **Journal of Cheminformatics**, [s. l.], v. 3, p. 1-14, 2011.

OMS. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer**. Disponível em: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Acesso em 20 jan. 2022.

OMS. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Coronavirus disease (COVID-19)**. Disponível em: https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1. Acesso em 05 jun. 2022.

ON, J. H.; CHO, K. T.; PARK, Y.; HAHM, S.; KIM, W.; CHO, J. Y.; HWANG, J. H.; JUN, Y. M.; CHA, G. S.; NAM, H.; KIM, B. H. Synthesis of 7-deoxycholic amides or cholanes containing distinctive ion-recognizing groups at C3 and C12 and evaluation for ion-selective ionophores. **Tetrahedron**, [s. l.], v. 65, p. 1415-1423, 2009.

PAGADALA, N. S.; SYED, K.; TUSZYNSKI, J. Software for molecular docking: a review. **Biophysical Reviews**, Suíça, v. 9, p. 91-102, 2017.

PAI, R.; TARNAWSKI, A. S.; TRAN, T. Deoxycholic acid activates β -catenin signaling pathway and increases colon cell cancer growth and invasiveness. **Molecular Biology of the Cell**, EUA, v. 15, p. 2156-2163, 2004.

PETROVA, S. S.; SOLOV'EV, A. D. The origin of the method of steepest descent. **Historia Mathematica**, [s. l.], v. 24, p. 361-375, 1997.

PICCIRILLO, E.; DO AMARAL, A. T. Virtual screening of bioactive compounds: concepts and applications. **Química Nova**, São Paulo, v. 41, nº 6, 2018.

POLAND, J. C.; LEAPTROT, K. L.; SHERROD, S. D.; FLYNN, C. R.; MCLEAN, J. A. Collision cross section conformation analyses of bile acids via ion mobility-mass spectrometry. **Journal of the American Society for Mass Spectrometry**, Washington, v. 31, p. 1625-1631, 2020.

POSPIESZNY, T.; KOENING, H. Design, synthesis, spectral and theoretical study of new bile acid-sterol conjugates linked via 1,2,3-triazole ring. **Steroids**, [s. l.], v. 176, p. 1-10, 2021.

QIAO, B.; DE LA CRUZ, M. O. Enhanced binding of SARS-CoV-2 spike protein to receptor by distal polybasic cleavage sites. **ACS Nano**, Washington, v. 14, p. 10616-10623, 2020.

QIU, R.; LUO, G.; LI, X.; ZHENG, F.; LI, H.; ZHANG, J.; YOU, Q.; XIANG, H. Lipid accumulation inhibitory activities of novel isoxazole-based chenodeoxycholic acids: design, synthesis and preliminary mechanism study. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 28, p. 2879-2884, 2018.

RANJITH, D.; RAVIKUMAR, C. SwissADME predictions of pharmacokinetics and drug-likeness properties of small molecules present in *Ipomoea mauritiana* Jacq. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, India, v. 8, nº 5, p. 2063-2073, 2019.

RHEE, I. K.; de MEENT M. V.; INGKANINAN K.; VERPOORTE, R. Screening for acetylcholinesterase inhibitors from Amaryllidaceae using silica gel thin-layer chromatography in combination with bioactivity staining. **Journal of Chromatography A**, [s. l.], v. 915, p.217-223, 2001.

RODRÍGUES, V. A.; RIVOIRA, M. A.; PÉREZ, A. D. V.; MARCHIONATTI, A. M.; TALAMONI, N. G. T. Ursodeoxycholic and deoxycholic acids: Differential effects on intestinal Ca²⁺ uptake, apoptosis and autophagy of rat intestine. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, [s. l.], v. 591, p. 28-34, 2016.

ROSA, A.; PYE, V. E.; GRAHAM, C.; MUIR, L.; SEOW, J.; NG, K. W.; COOK, N. J.; REES-SPEAR, C.; PARKER, E.; DOS SANTOS, M. S.; ROSADAS, C.; SUSANA, A.; RHYS, H.; NANS, A.; MASINO, L.; ROUSTAN, C.; CHRISTODOULOU, E.; ULFERTS, R.; WROBEL, A. G.; SHORT, C. E.; FERTLEMAN, M.; SANDERS, R. W.; HEANEY, J.; SPYER, M.; KJAER, S.; RIDDELL, A.; MALIM, M. H.; BEALE, R.; MACRAE, J. I.; TAYLOR, G. P.; NASTOULI, E.; VAN GILS, M. J.; ROSENTHAL, P. B.; PIZZATO, M.; MCCLURE, M. O.; TEDDER, R. S.; KASSIOTIS, G.; MSCOY, L. E.; DOORES, K. J.; CHEREPANOV, P. SARS-CoV-2 can recruit a heme metabolite to evade antibody immunity. **Science Advances**, Washington, v. 7, p. 1-14, 2021.

ROSSI, G. A.; SACCO, O.; MANCINO, E.; CRISTIANI, L.; MIDILLA, F. Differences and similarities between SARS-CoV and SARS-CoV-2: spike receptor-binding domain recognition and host cell infection with support of cellular serine proteases. **Infection**, Suíça, v. 48, p. 665-669, 2020.

SADEGHI, L.; YEKTA, R.; DEGHAN, G. The inhibitory effects of bile acids on catalytic and non-catalytic functions of acetylcholinesterase as a therapeutic target in Alzheimer's disease. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, Polônia, v. 80, p. 108-116, 2020.

SAKIYAMA, R.; AOYAMA, T.; AKAZAWA, H.; KIKUCHI, N.; OMURA, K.; OHSAKI, A.; YASUKAWA, K.; IIDA, T.; KODOMARI, M. Solvent-free synthesis of 2-alkylbenzothiazoles and bile acid derivatives containing benzothiazole ring by using active carbon/silica gel and microwave. **Journal of Oleo Science**, [s. l.], v. 67, p. 1209-1217, 2018.

SALOMATINA, O. V.; POPADYUK, I. I.; ZAKHARENKO, A. L.; ZAKHAROVA, O. D.; CHEPANOVA A. A.; DYRHEEVA, N. S.; KOMAROVA, A. L.; JÓHANNES, R.; ANARBAEV, R. O.; SALAKHUTDINOV, N. F.; LAVRIK, O. I.; VOLCHO, K. P. Deoxycholic acid as a molecular scaffold for tyrosyl-DNA phosphodiesterase 1 inhibition: A synthesis, structure-activity relationship and molecular modeling study. **Steroids**, [s. l.], v. 165, p. 1-13, 2021.

SALOMATINA, O. V.; ZAKHARENKO, A. L.; POPADYUK, I. I.; DYRHEEVA, N. S.; JOHANNES, R.; VOLCHO, K. P., LAVRIK, O. I.; SALAKHUTDINOV, N. F. **Agents for inhibiting enzyme tyrosyl-DNA-phosphodiesterase 1 based on bile acids**. RU 2689335 C1. Depósito: 16 fev. 2018. Concessão: 27 mai. 2019.

SANGEETHA, N. M.; BHAT, S.; CHOUDHURY, A. R.; MAITRA U.; TERECH, P. Properties of hydrogels derived from cationic analogues of bile acid: remarkably distinct flowing characteristics. **The Journal of Physical Chemistry B**, Washington, v. 108, p. 16056-16063, 2004.

SENGUPTA, P. K.; CHAUDHURI, S. Interactions of therapeutically active plant flavonols with biological targets: Insights from fluorescence spectroscopic studies. **Journal of Indian Chemical Society**, Índia, v. 87, p. 213-220, 2010.

SEROKA, B.; LOTOWSKI, Z.; HRYNIEWICKA, A.; RÁROVÁ, L.; SICINSKI, R. R.; TOMKIEL, A.M.; MORZYCKI, J. W. Synthesis of new cisplatin derivatives from bile acids. **Molecules**, Suíça, v. 25, p. 1-15, 2020.

SHI, L.; WANG, J.; WANG, Y.; FENG, Y. MDG-1, an Ophiopogon polysaccharide, alleviates hyperlipidemia in mice based on metabolic profile of bile acids. **Carbohydrate Polymers**, [s. l.], v. 150, p. 74-81, 2016.

STERNBERG, A.; MCKEE, D. L.; NAUJOKAT, C. Novel drugs targeting the SARS-CoV-2/COVID-19 machinery. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 20, p. 1423-1433, 2020.

STOLTZ, K. L.; ERICKSON, R.; STALEY, C.; WEINGARDEN, A. R.; ROMENS, E.; STEER, C. J.; KHORUTS, A.; SADOWSKY, M. J.; DOSA, P. I. Synthesis and biological evaluation of bile acid analogues inhibitory to *Clostridium difficile* spore germination. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 60, p. 3451-3471, 2017.

SUTTON, R. S.; MAHMOOD, A. R.; WHITE, M. An emphatic approach to the problem of off-policy temporal-difference learning. **Journal of Machine Learning Research**, [s. l.], v. 17, p. 1-29, 2016.

TERZIC, N.; OPSENICA, D.; MILIC, D.; TINANT, B.; SMITH, K. S.; MILHOUS, W. K.; SOLAJA, B. A. Deoxycholic acid-derived tetraoxane antimalarials and antiproliferatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 50, p. 5118-5127, 2007.

TORRES, M. C. M.; ARTEAGA, M. A. I. Application of palladium-catalyzed cross-coupling between bile acids and 2-furanyboronic acid to the synthesis of 24-(2'-furanyl)-24-oxo steroids. **Steroids**, [s. l.], v. 162, p. 1-5, 2020.

TORRES, M. C. M.; RAMOS, R. A.; ÁLAMO, M. F.; ARTEAGA, M. A. I. Crystalline arrays of side chain modified bile acids derivatives. Two novel self-assemblies based on π - π and belly-to-belly interactions. **Steroids**, [s. l.], v. 115, p. 169-176, 2016.

TREVISAN, M. T. S.; MACEDO, F. V. V. Seleção de plantas com atividade anticolinesterase para tratamento da doença de Alzheimer. **Química Nova**, São Paulo, v. 26, p. 301-304, 2003.

TRIFUNOVIC, J.; BORCIC, V.; MIKOV, M. Bile acids and their oxo derivatives: Potential inhibitors of carbonic anhydrase I and II, androgen receptor antagonists and CYP3A4 substrates. **Biomedical Chromatography**, [s. l.], v. 31, p. 1-8, 2017.

TRIFUNOVIC, J.; BORCIC, V.; VUKMIROVIC S.; KON, S. G.; MIKOV, M. Retention data of bile acids and their oxo derivatives in characterization of pharmacokinetic properties and *in silico* ADME modeling. **European Journal of Pharmaceutical Science**, Europa, v. 92, p. 194-202, 2016.

TROTT, O.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Computational Chemistry**, [s. l.], v. 31, p. 455-461, 2009.

TUMSKIY, R. S.; TUMSKAIA, A. V. Multistep rational molecular design and combined docking for discovery of novel classes of inhibitors of SARS-CoV-2 main protease 3CLpro. **Chemical Physics Letters**, [s. l.], v. 780, p. 1-7, 2021.

TURKYILMAZ, M.; GENÇ, F. Multistep synthesis of phosphazene derivative of chenodeoxycholic acid (CDCA). **Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements**, Londres, v. 189, p. 1723-1731, 2014.

UZUNIAN, A. Coronavirus SARS-CoV-2 and Covid-19. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Brasil, v. 56, p. 1-4, 2020.

VASILJEVIC, B. R.; PETRI, E. T.; BEKIC, S. S.; CELIC, A. S.; GRBOVIC, L. M.; PAVLOVIC, K. J. Microwave-assisted green synthesis of bile acid derivatives and evaluation of glucocorticoid receptor binding. **RSC Medicinal Chemistry**, [s. l.], v. 12, p. 278-287, 2021.

VATMURGE, N. S.; HAZRA, B. G.; PORE, V. S.; SHIRAZI, F.; PRADNYA, S.; DESHPANDE, M. V. Synthesis and antimicrobial activity of β -lactam-bile acid conjugates linked via triazole. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, [s. l.], v. 18, p. 2043-2047, 2008.

WAHL, J.; FREYSS, J.; KORFF, M. V.; SANDER, T. Accuracy evaluation and addition of improved dihedral parameters for the MMFF94s. **Journal of Cheminformatics**, [s. l.], v. 11, p. 1-10, 2019.

WATANABE, Y.; ALLEN, J. D.; WRAPP, D.; MCLELLAN, J. S.; CRISPIN, M. Site-specific glycan analysis of the SARS-CoV-2 spike. **Science**, Washington, v. 369, p. 330-333, 2020.

WATERS CORPORATION. **MassLynx Software**. Version 4.1. Cicero, USA: Waters Corporation, 2009.

WRAPP, D.; WANG, N.; CORBETT, K. S.; GOLDSMITH, J. A.; HSIEH, C. L.; ABIONA, O.; GRAHAM, B. S.; MCLELLAN, J. S. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. **Science**, Washington, v. 367, p. 1260-1263, 2020.

XIA, S.; ZHU, Y.; LIU, M.; LAN, Q.; XU, W.; WU, Y.; YING, T.; LIU, S.; SHI, Z.; JIANG, S.; LU, L. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. **Cellular & Molecular Immunology**, [s. l.], v. 17, p. 765-767, 2020.

XIAO, X.; ROTH, J. M.; GREENWOOD, N. S.; VELOPOLCEK, M. K.; AGUIRRE, J.; JALALI, M.; ARIAFARD, A.; WENGRYNIUK, S. E. Bidentate nitrogen-ligated I(V) reagents, Bi(N)-HVIs: preparation, stability, structure, and reactivity. **The Journal of Organic Chemistry**, Washington, v. 86, p. 6566-6576, 2021.

ZHANG, J.; CAI, Y.; XIAO, T.; LU, J.; PENG, H.; STERLING, S. M.; WALSH JR., R. M.; RITS-VOLLOCH, S.; ZHU, H.; WOOSLEY, A. N.; YANG, W.; SLIZ, P.; CHEN, B. Structural impact on SARS-CoV-2 spike protein by D614G substitution. **Science**, Washington, v. 372, p. 525-530, 2021.

ZHANG, N.; ZHANG, Z.; ZHAO, S.; DUAN, C.; FU, B.; LIU, W.; KONG, X.; REN, Y.; MA, X.; YANG, L. **A method for separating chenodeoxycholic acid from duck bile**. CN 111995652 A. Depositante: Shandong Academy of Pharmaceutical Science. Depósito: 12 ago. 2020. Concessão: 27 nov. 2020.

ZHANG, Y.; GE, X.; LU, H.; LI, G. Catalytic decarboxylative C-N formation to generate alkyl, alkenyl, and aryl amines. **Angewandte Chemie International Edition**, [s. l.], v. 60, p. 1845-1852, 2021.

ZHAO, C.; ZHAO, P.; FENG, B.; HOU, X.; ZHAO, L. Discovery and synthesis of amino acids modified deoxycholic acid derivatives and *in vitro* antiproliferative evaluation. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, Japão, v. 65, p. 276-283, 2017.

ANEXO A – DADOS ESPECTROSCÓPICOS E ESPECTROMÉTRICOS DE ADC, AQDC E SEUS DERIVADOS

Figura 49 - Espectro na região do IV de **ADC**

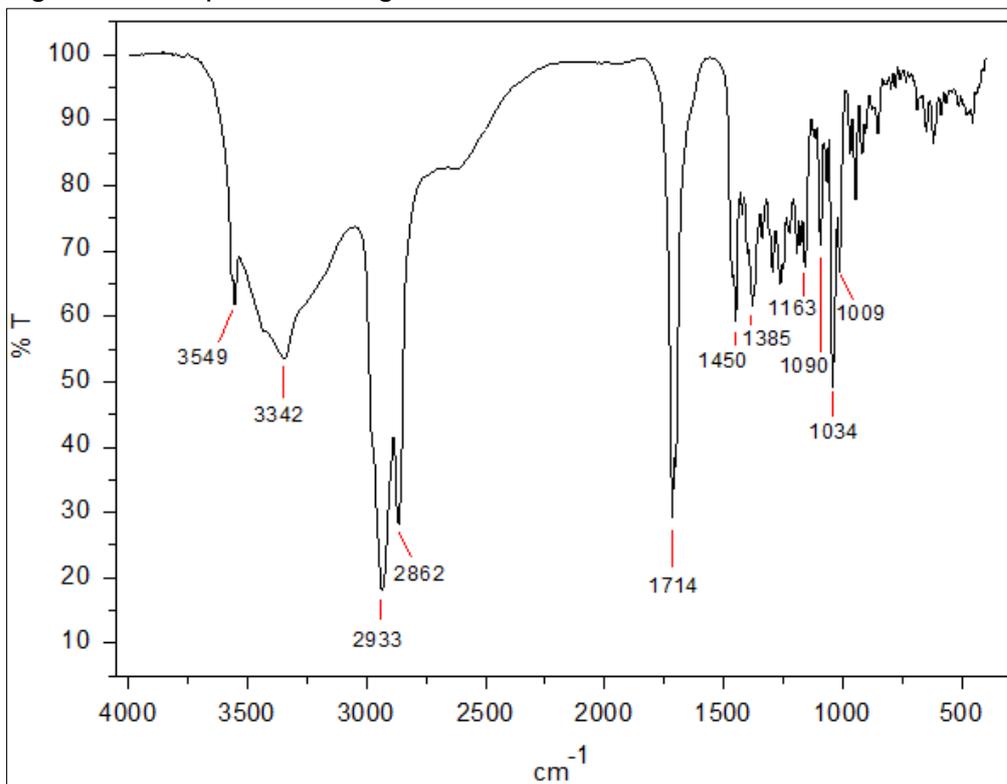


Figura 50 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) de **ADC**

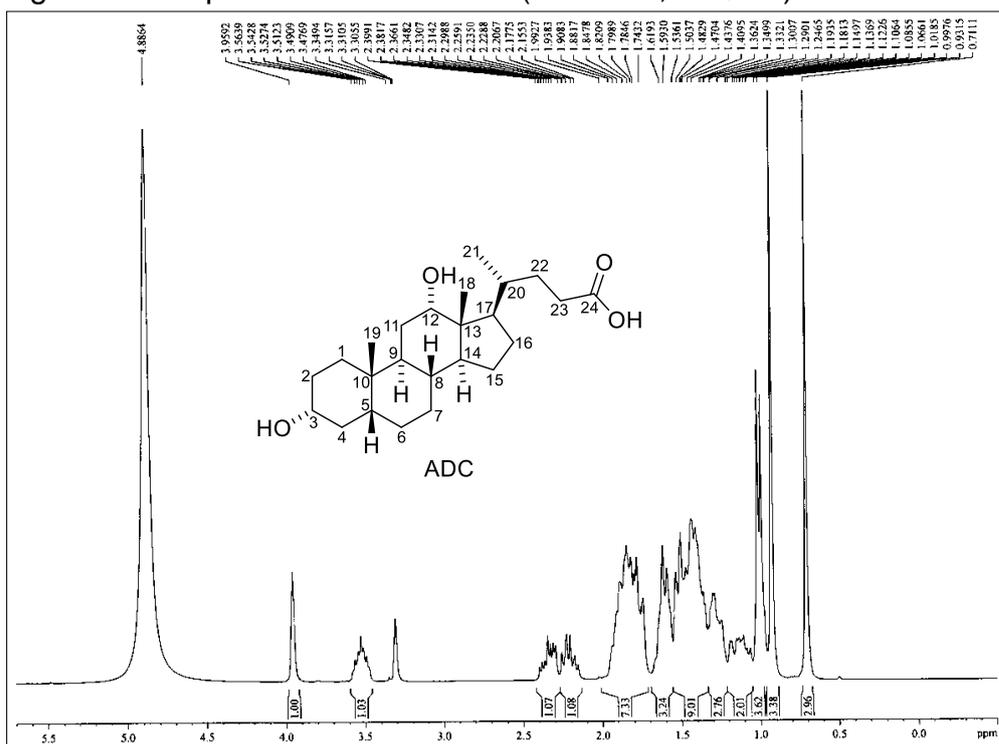


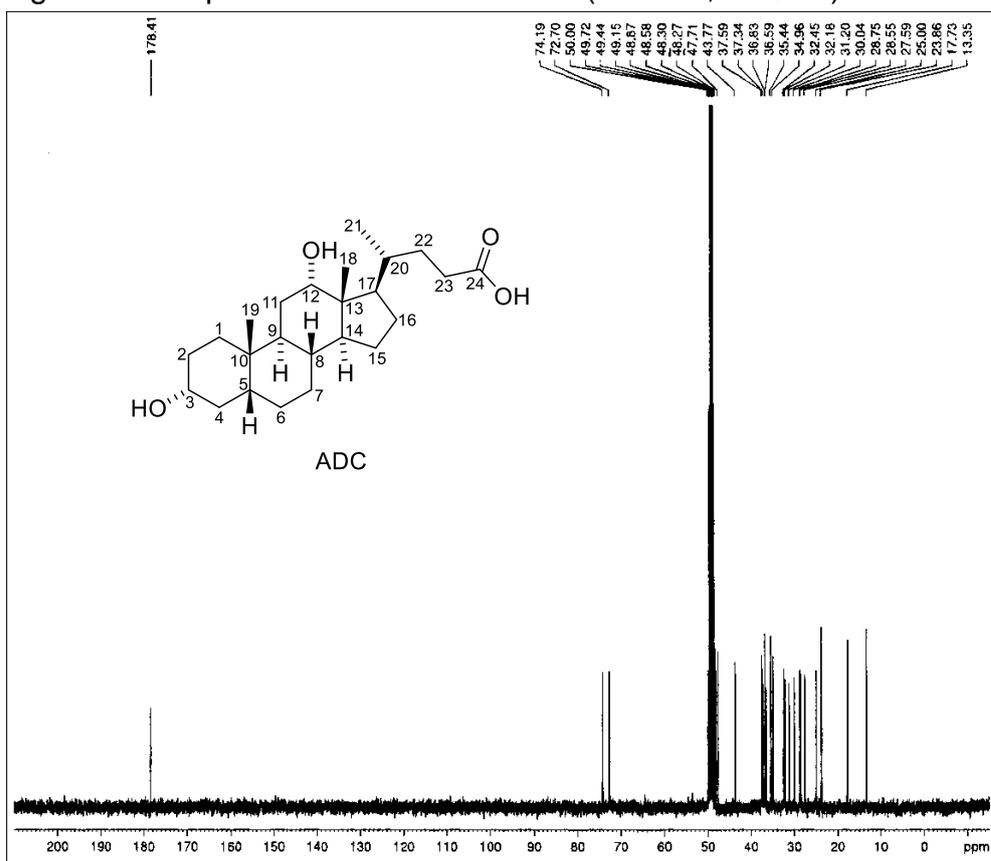
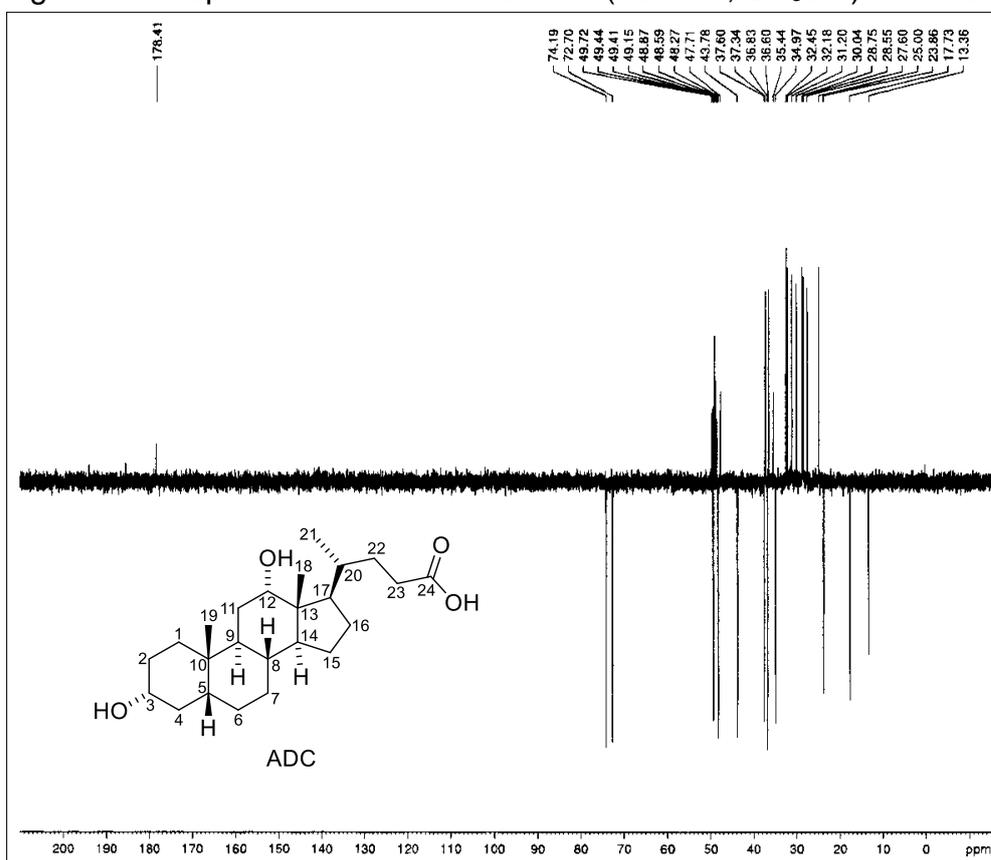
Figura 51 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CD_3OD) de ADCFigura 52 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CD_3OD) de ADC

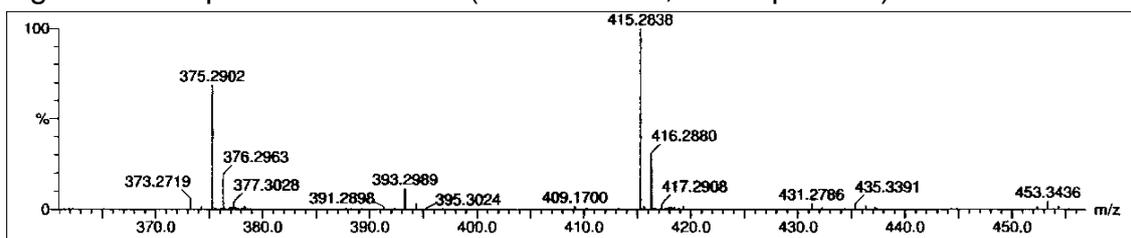
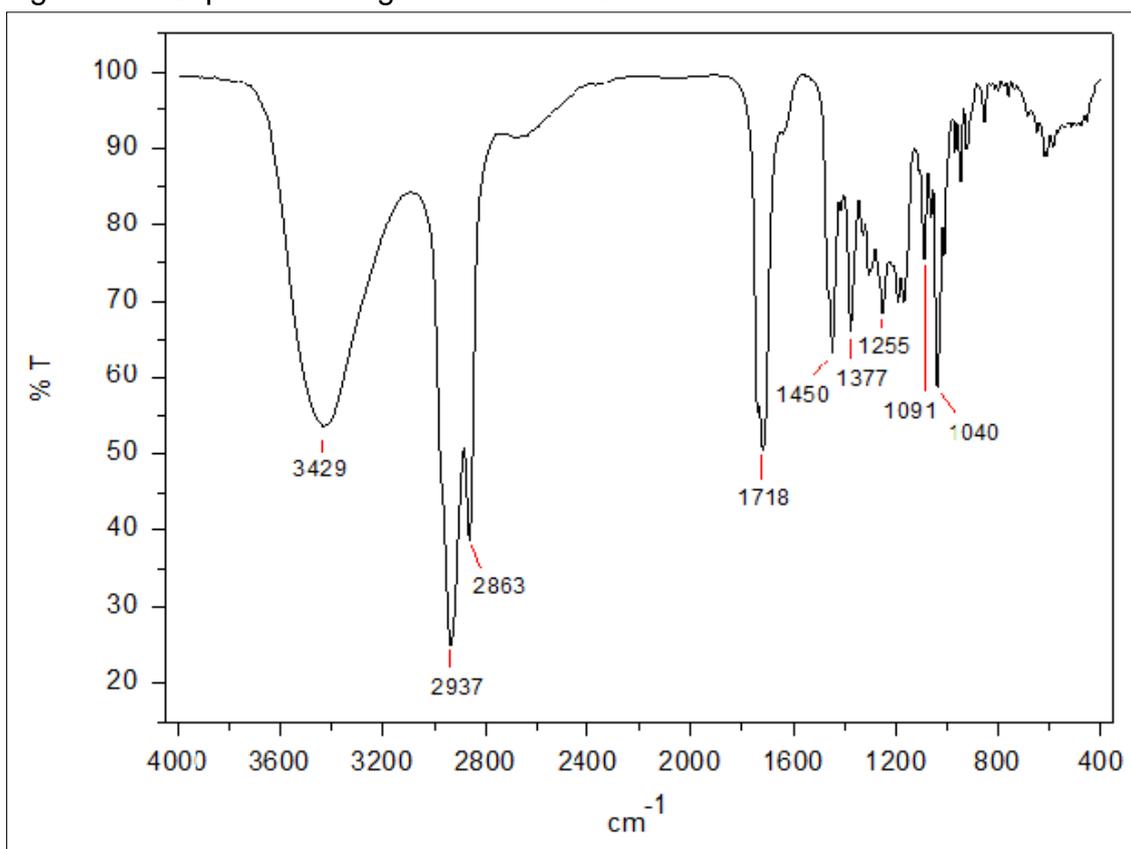
Figura 53 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC**Figura 54 - Espectro na região do IV de **ADC-1**

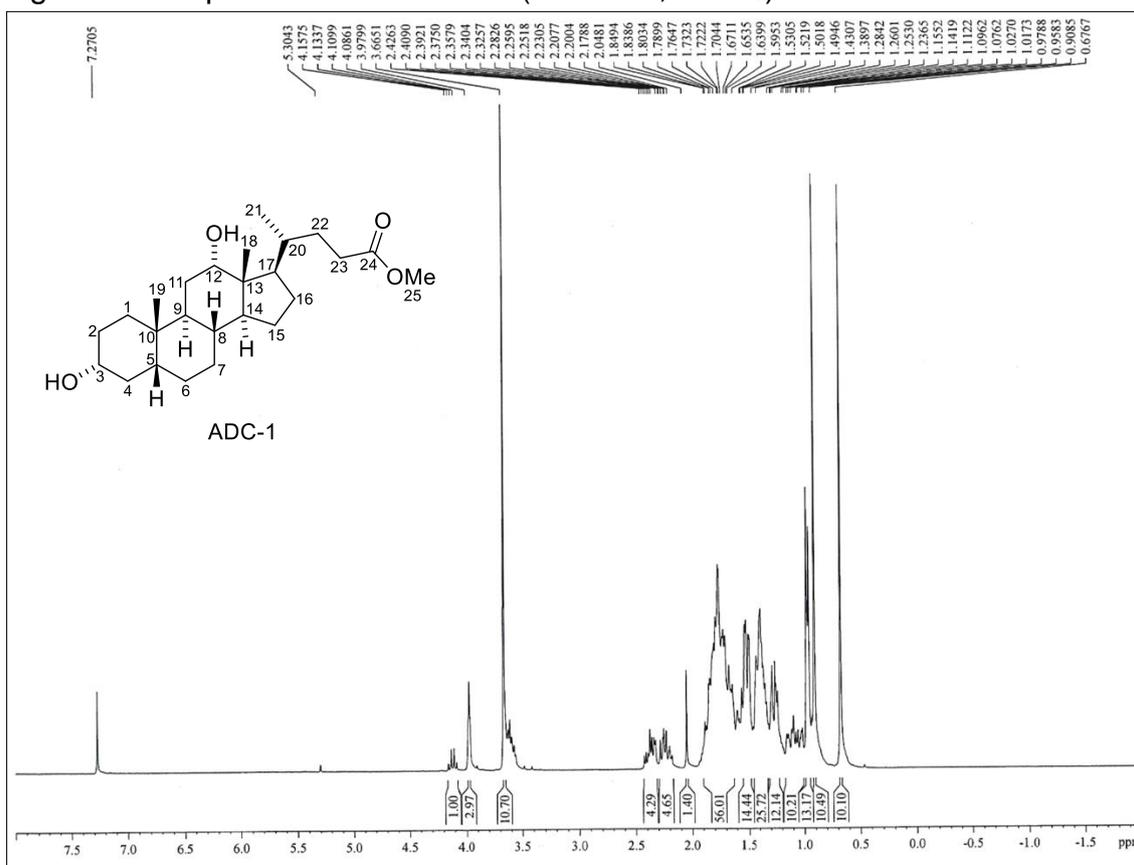
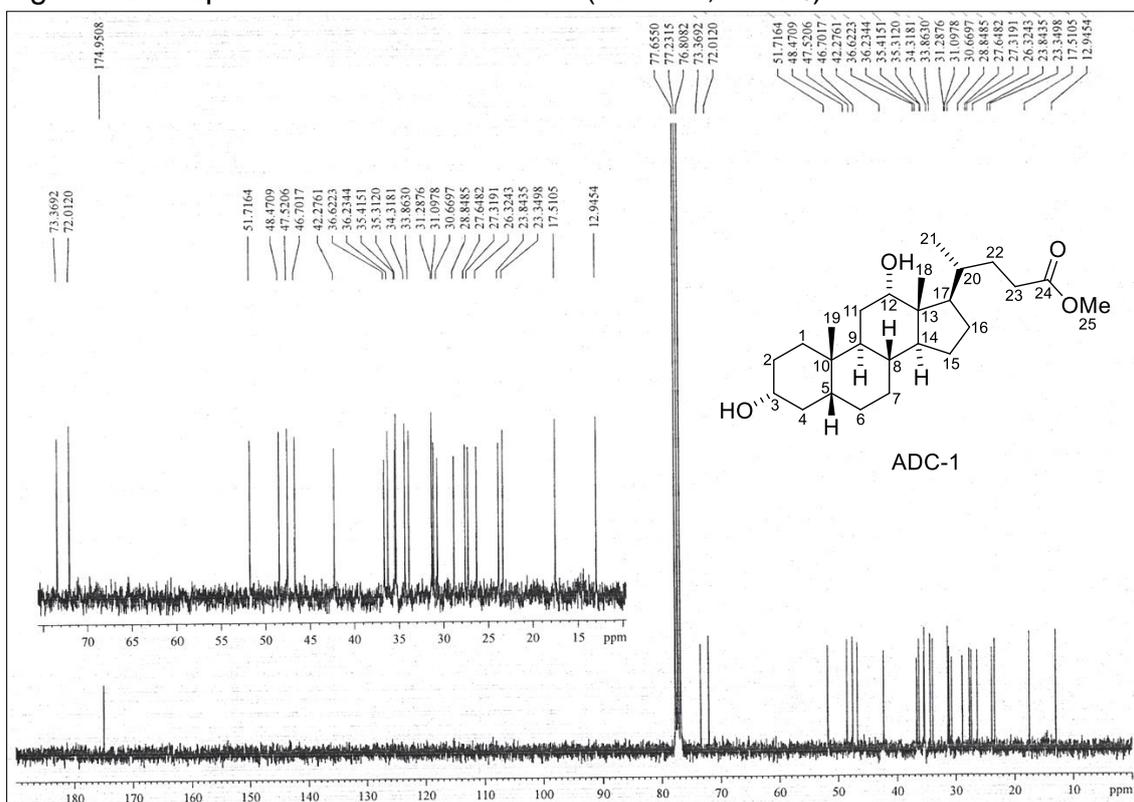
Figura 55 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **ADC-1**Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de **ADC-1**

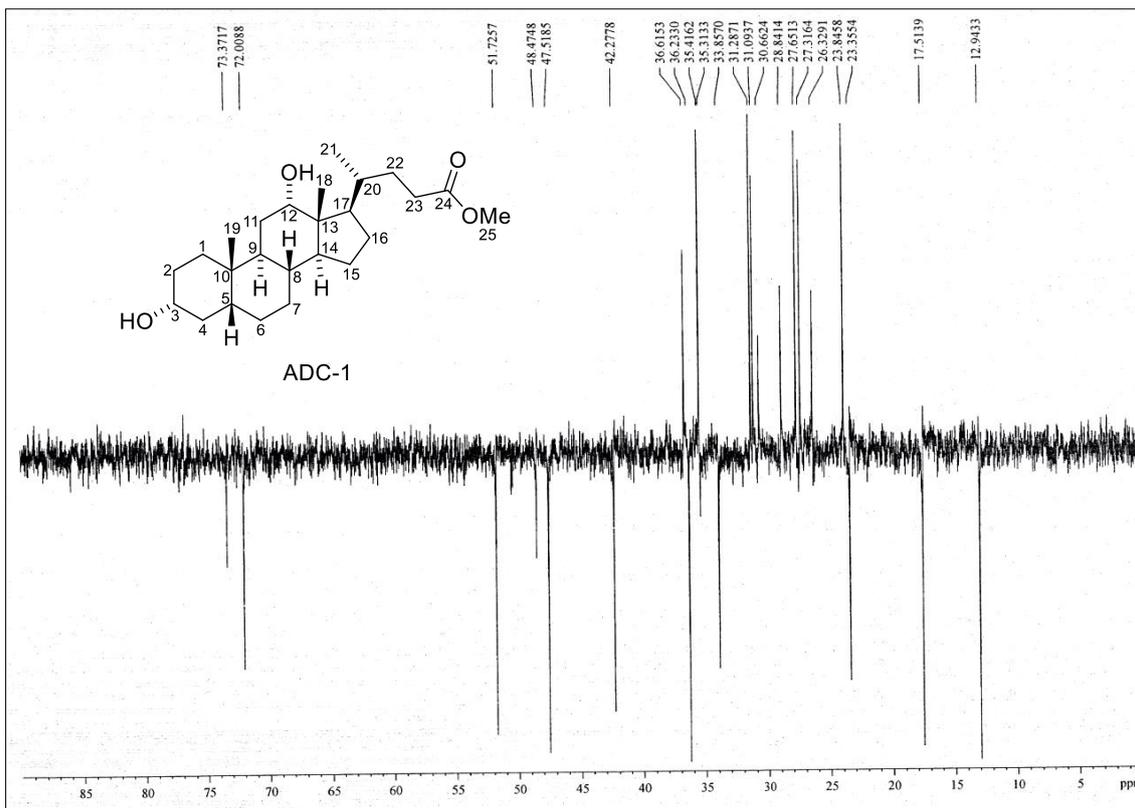
Figura 57 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3) de ADC-1

Figura 58 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-1

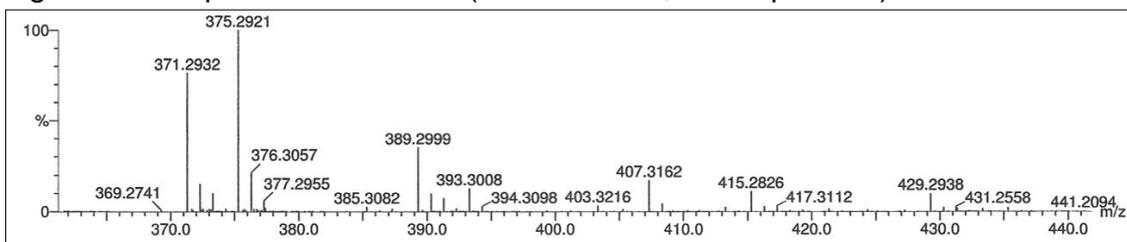


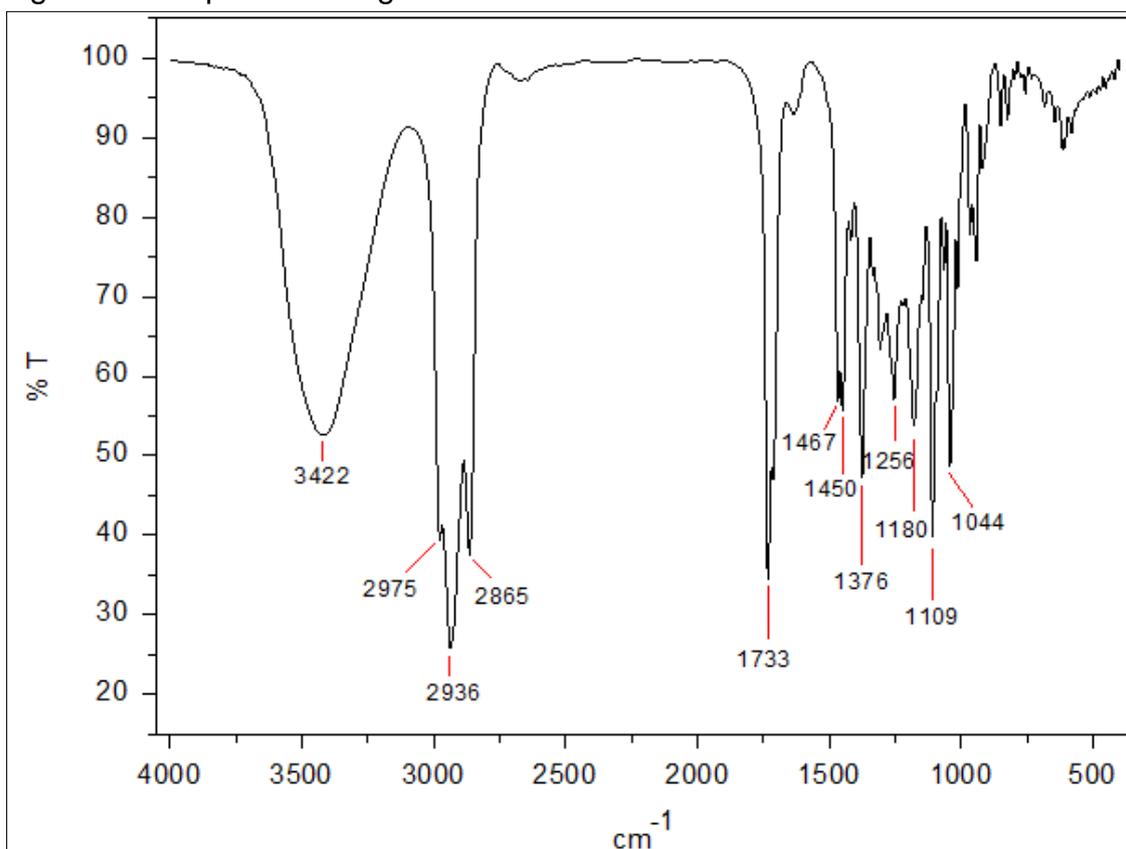
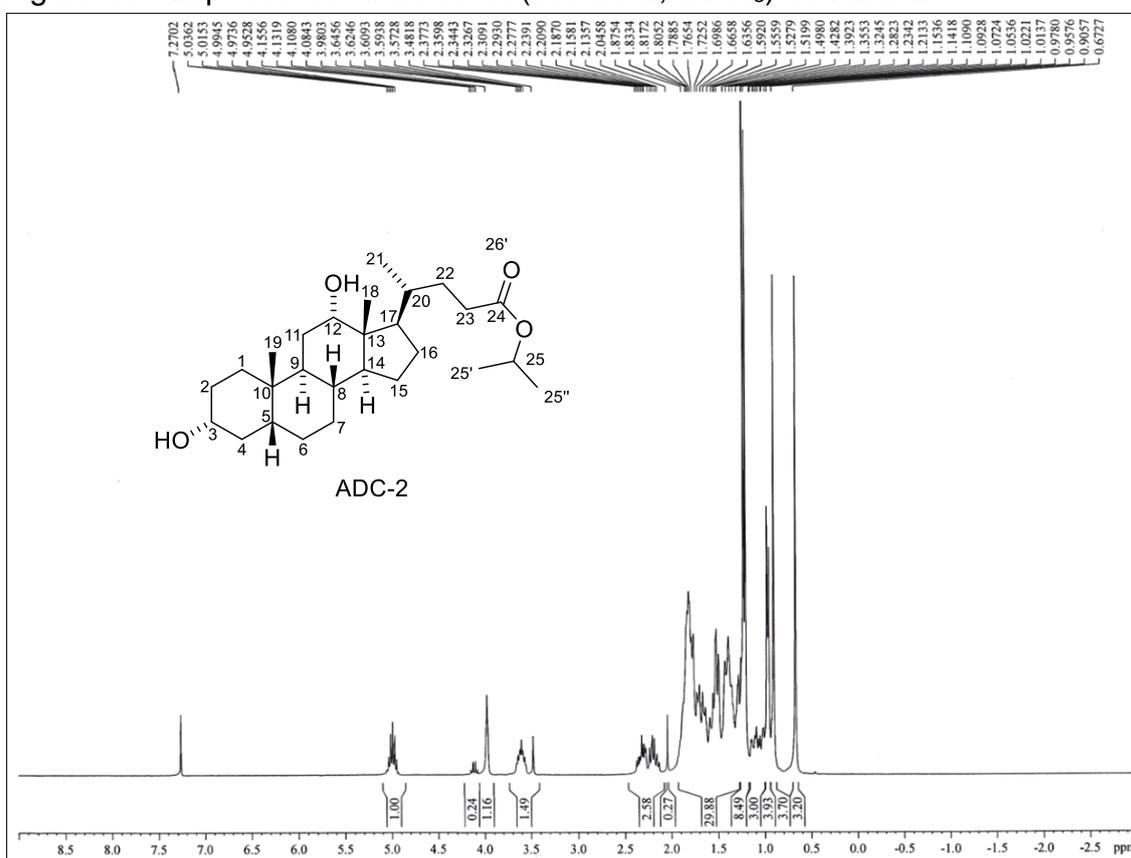
Figura 59 - Espectro na região do IV de **ADC-2**Figura 60 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **ADC-2**

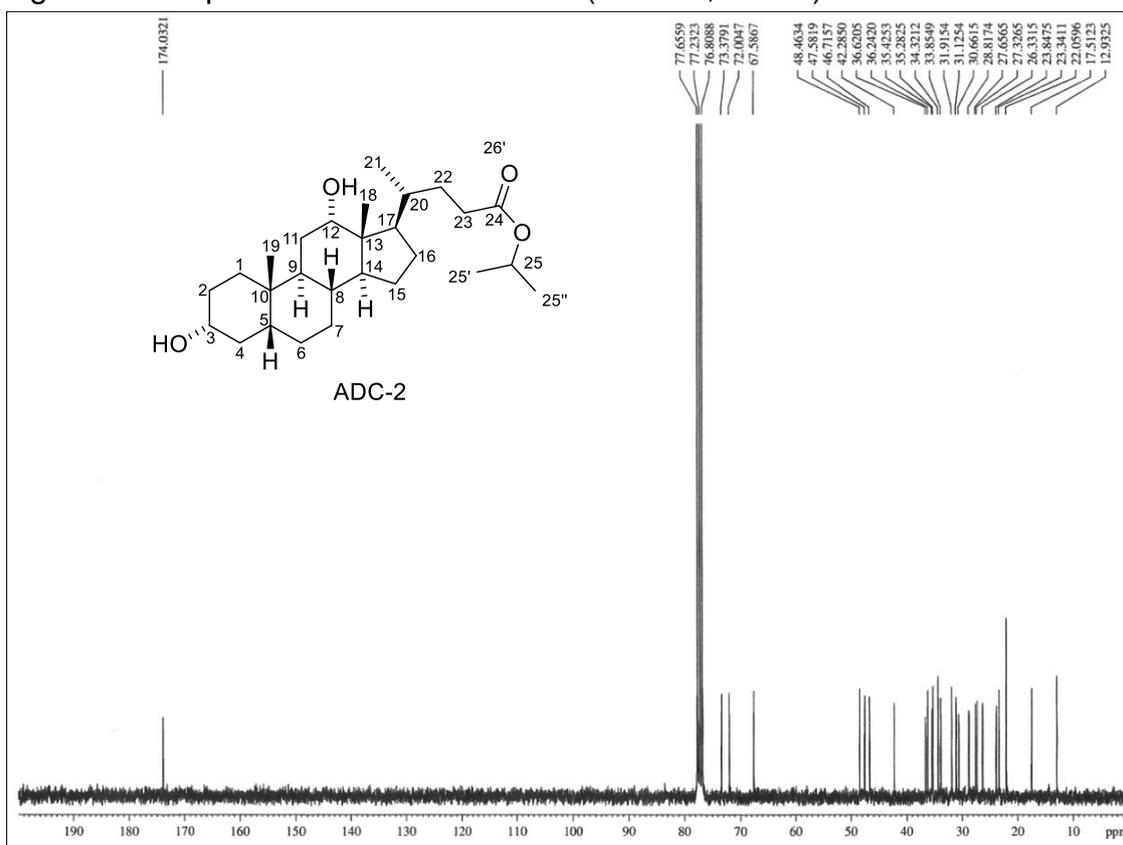
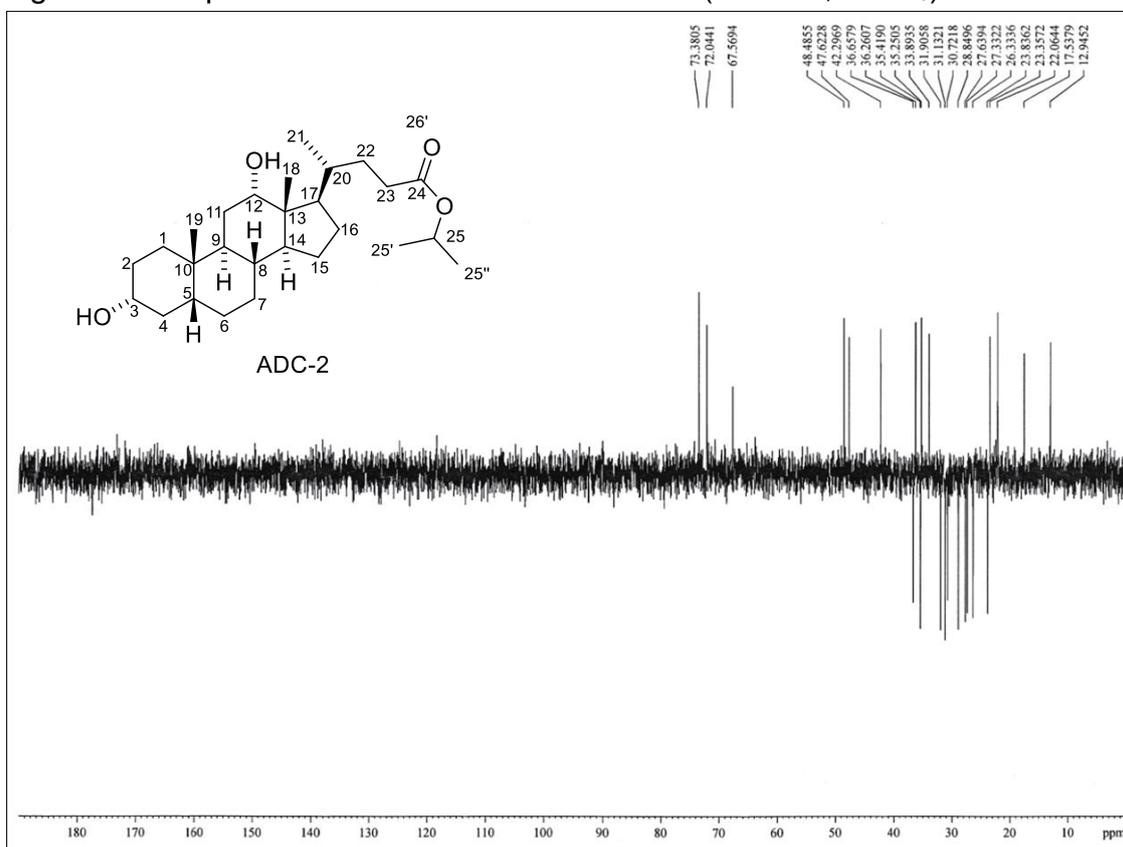
Figura 61 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de **ADC-2**Figura 62 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3) de **ADC-2**

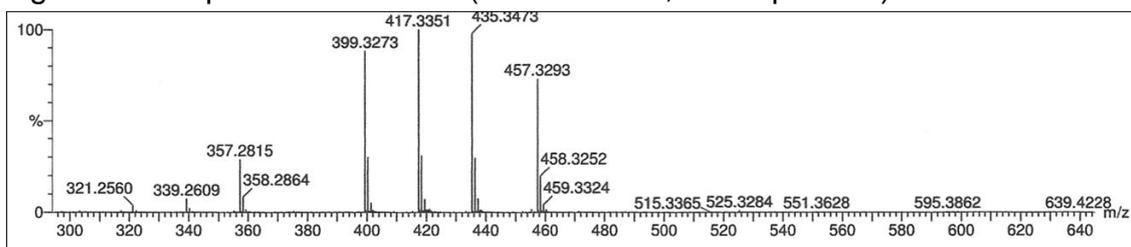
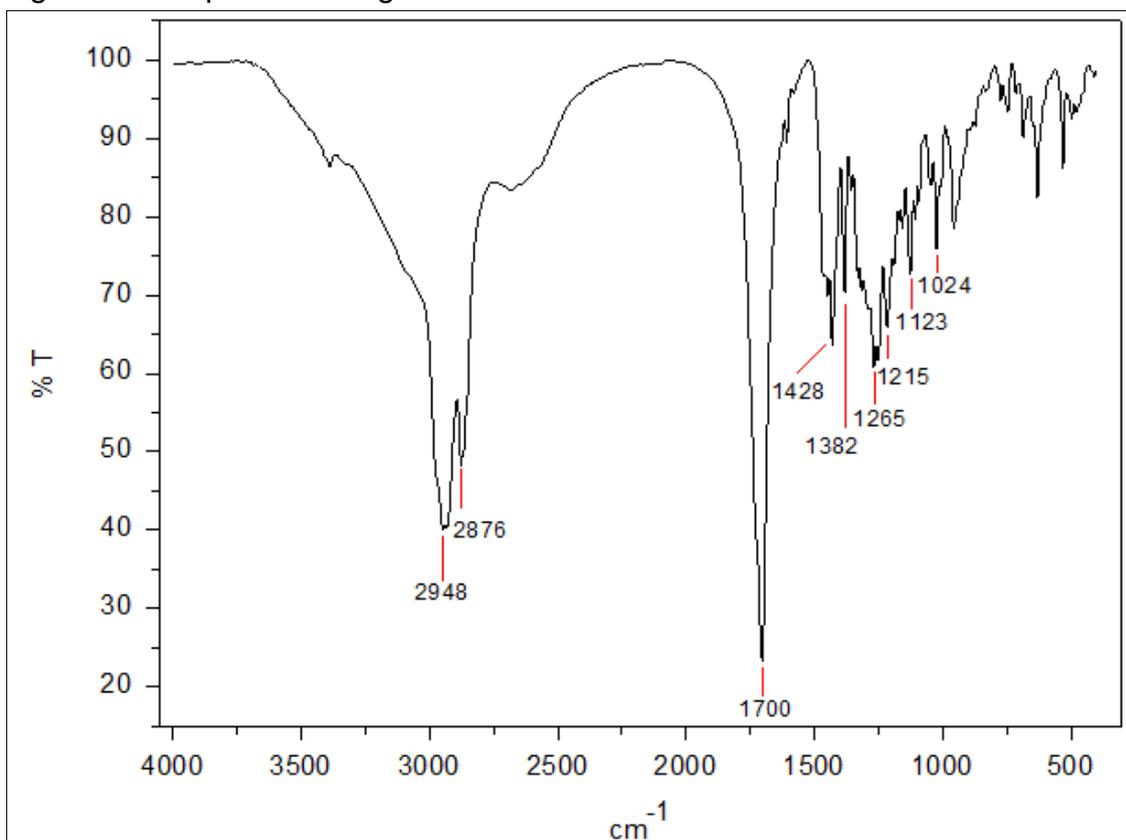
Figura 63 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-2**Figura 64 - Espectro na região do IV de **ADC-3**

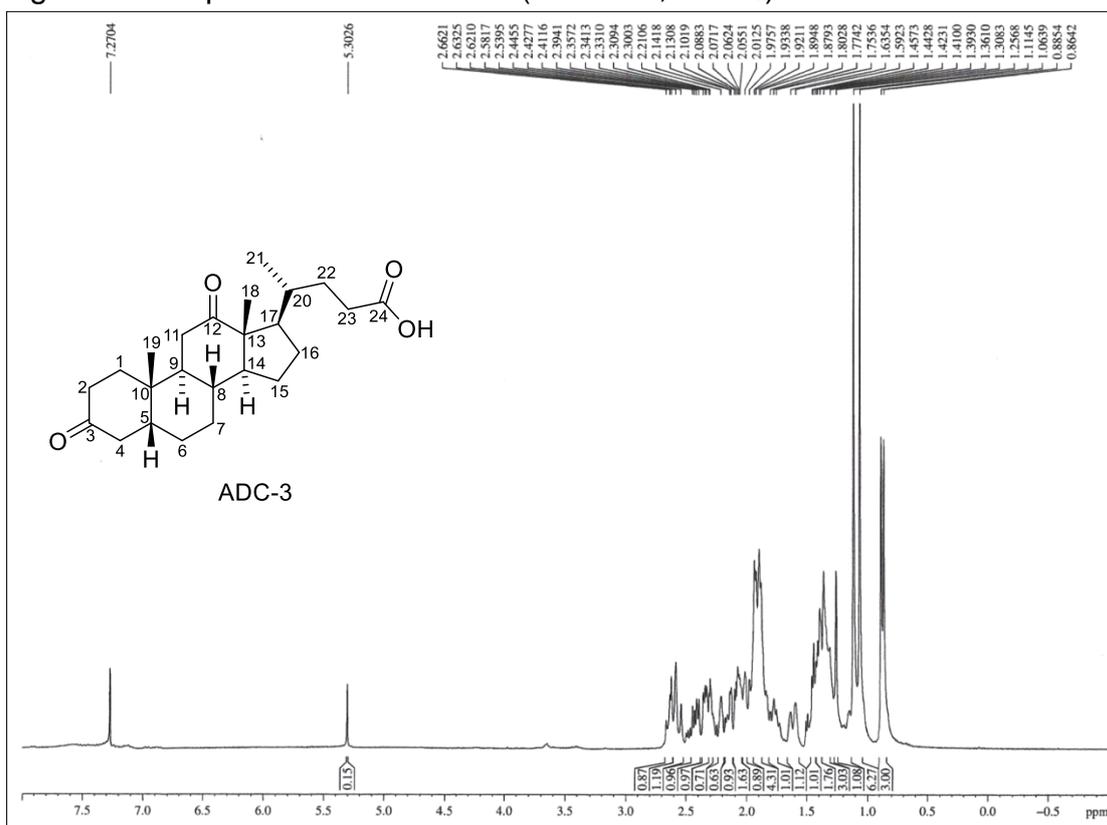
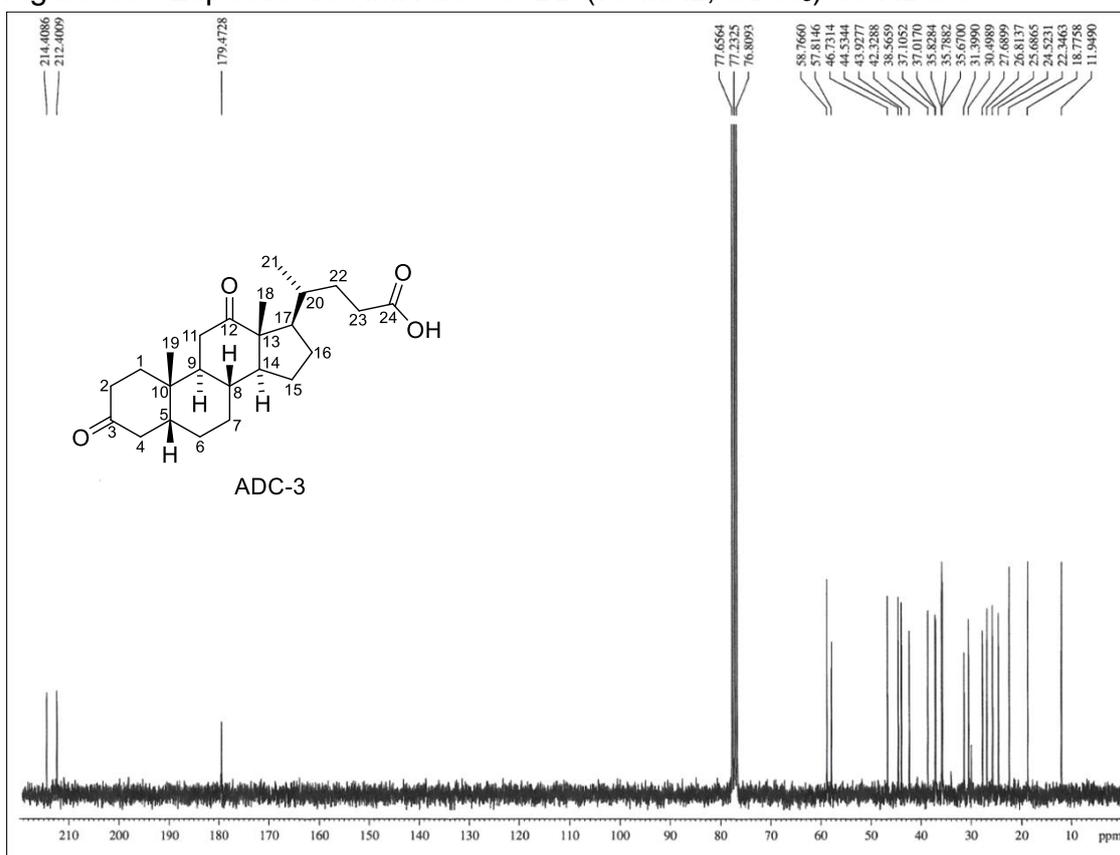
Figura 65 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **ADC-3**Figura 66 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de **ADC-3**

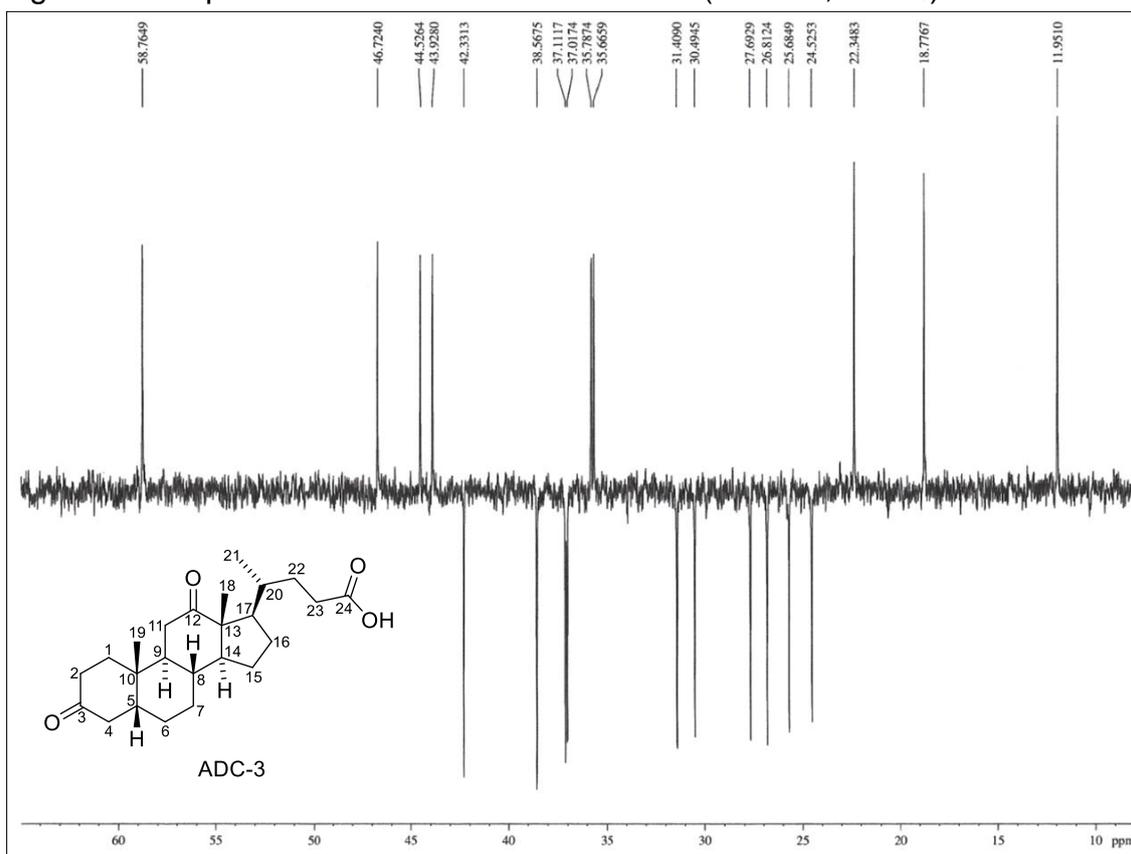
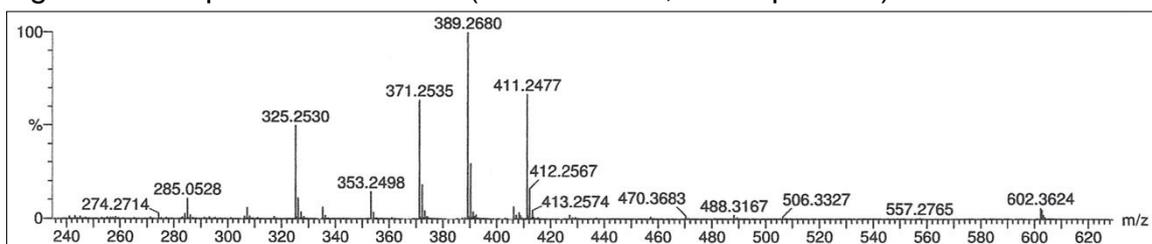
Figura 67 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3) de **ADC-3**Figura 68 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-3**

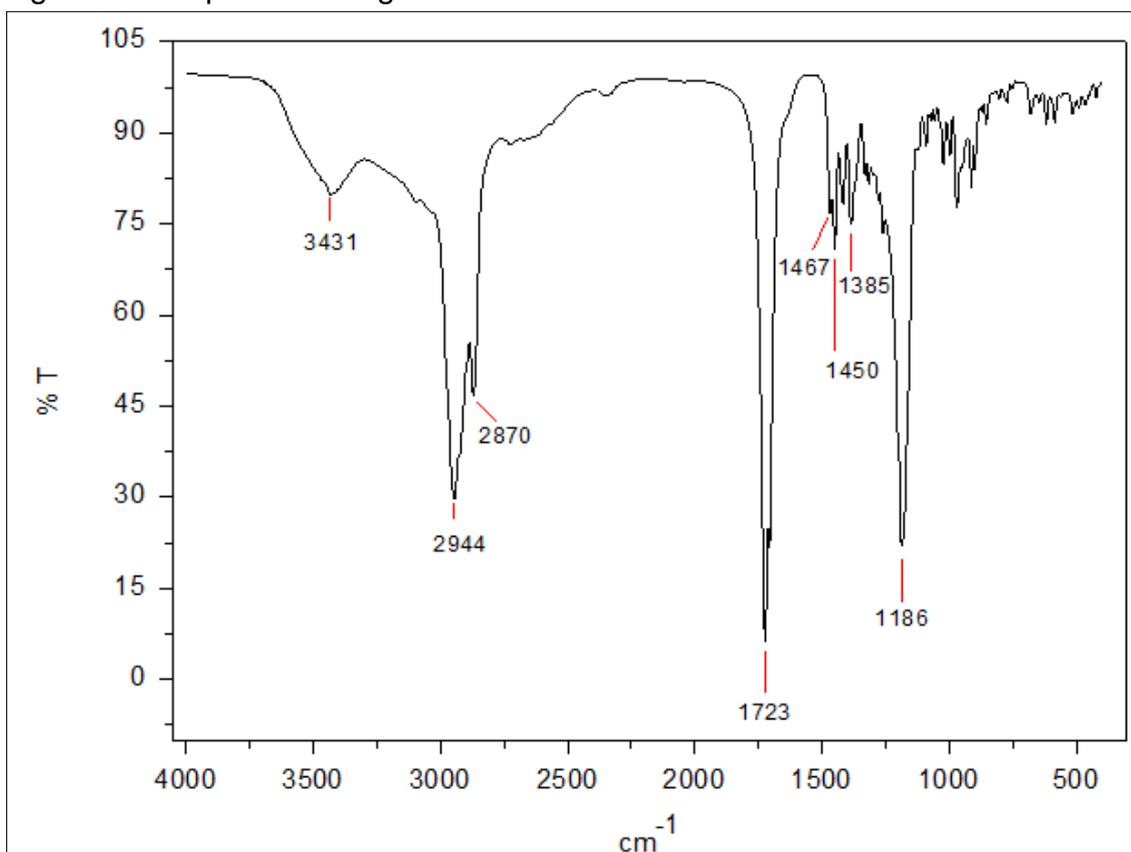
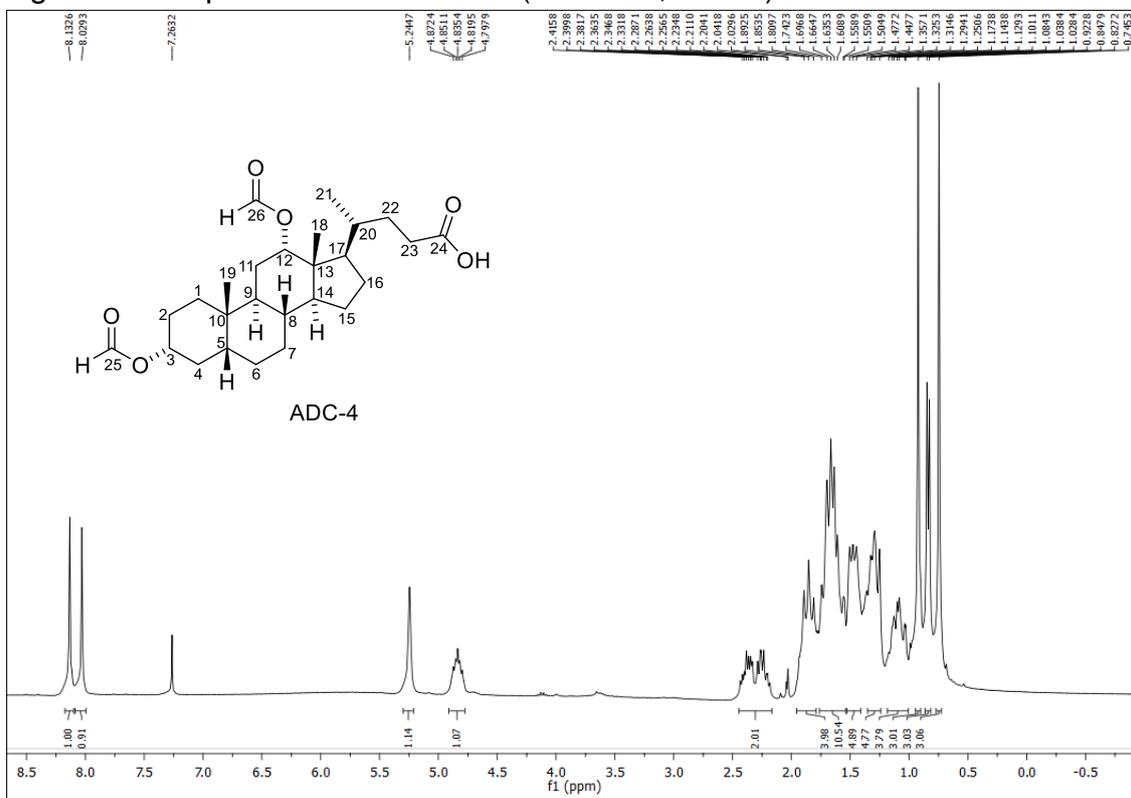
Figura 69 - Espectro na região do IV de **ADC-4**Figura 70 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **ADC-4**

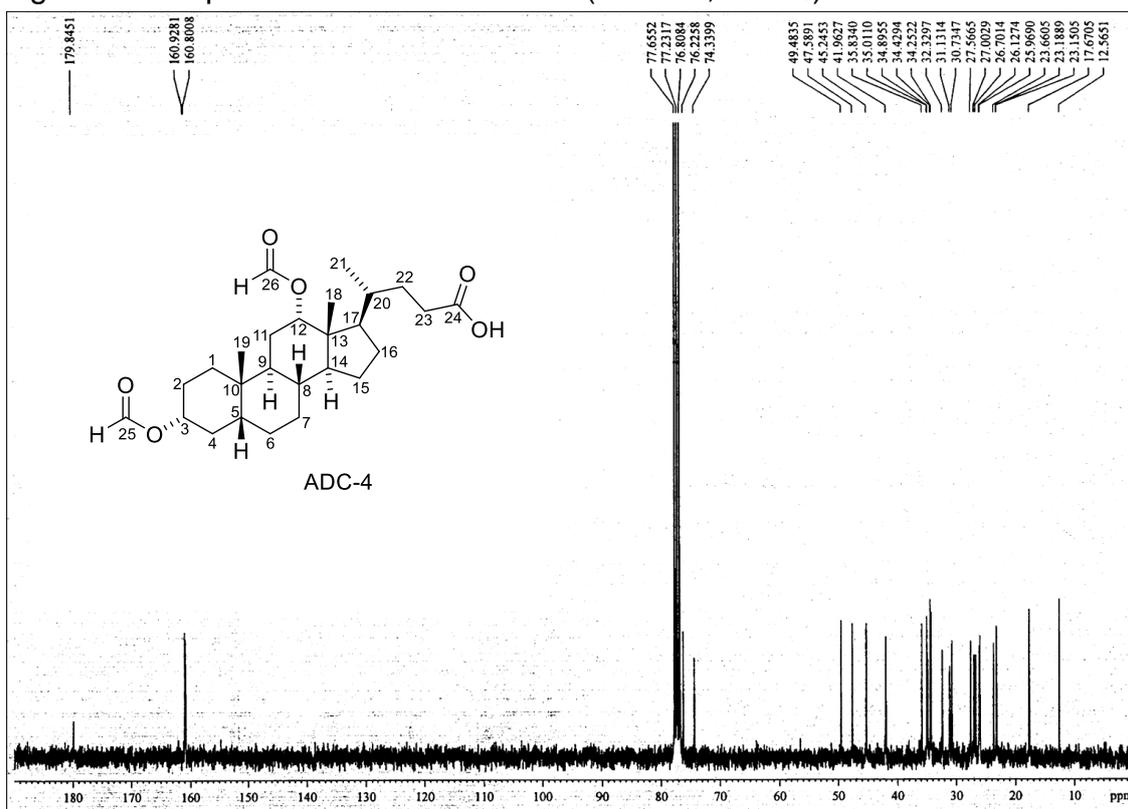
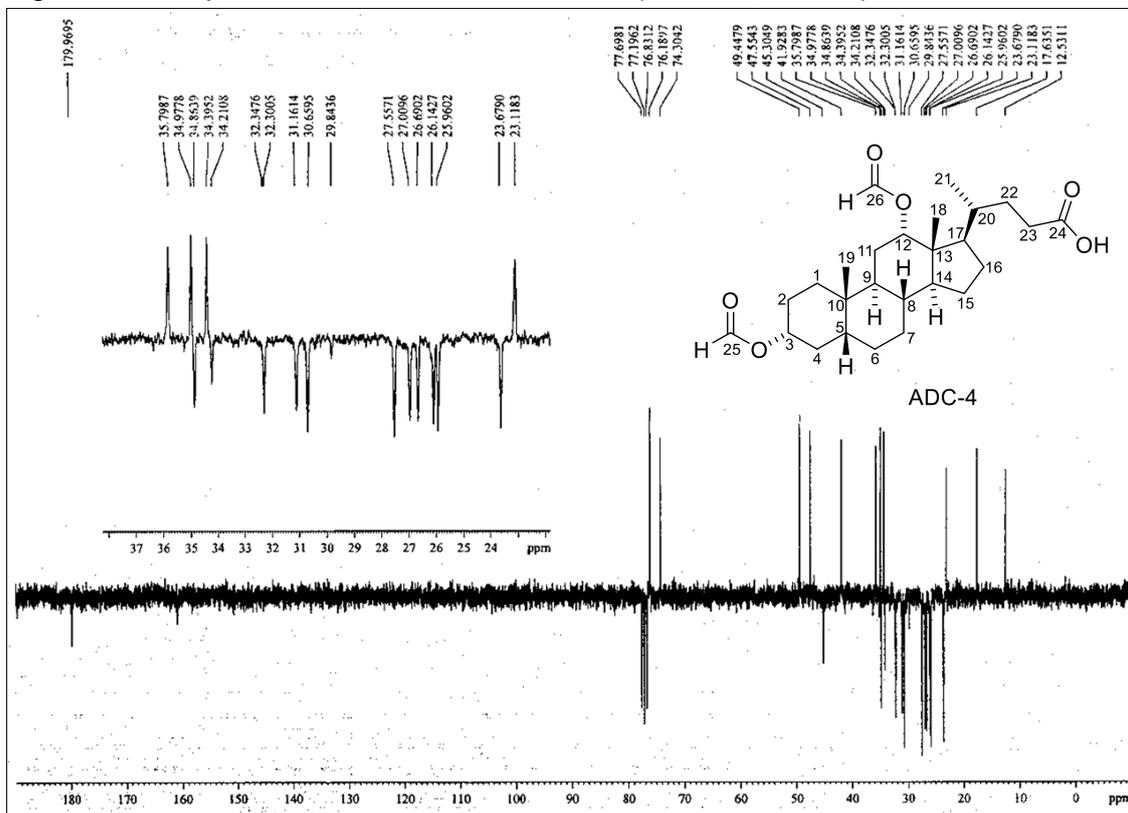
Figura 71 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-4Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-4

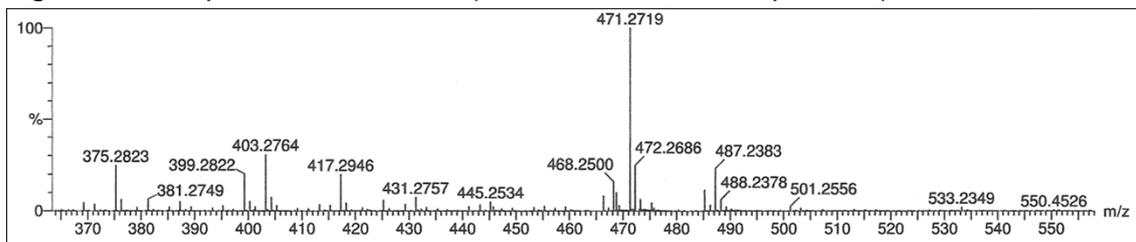
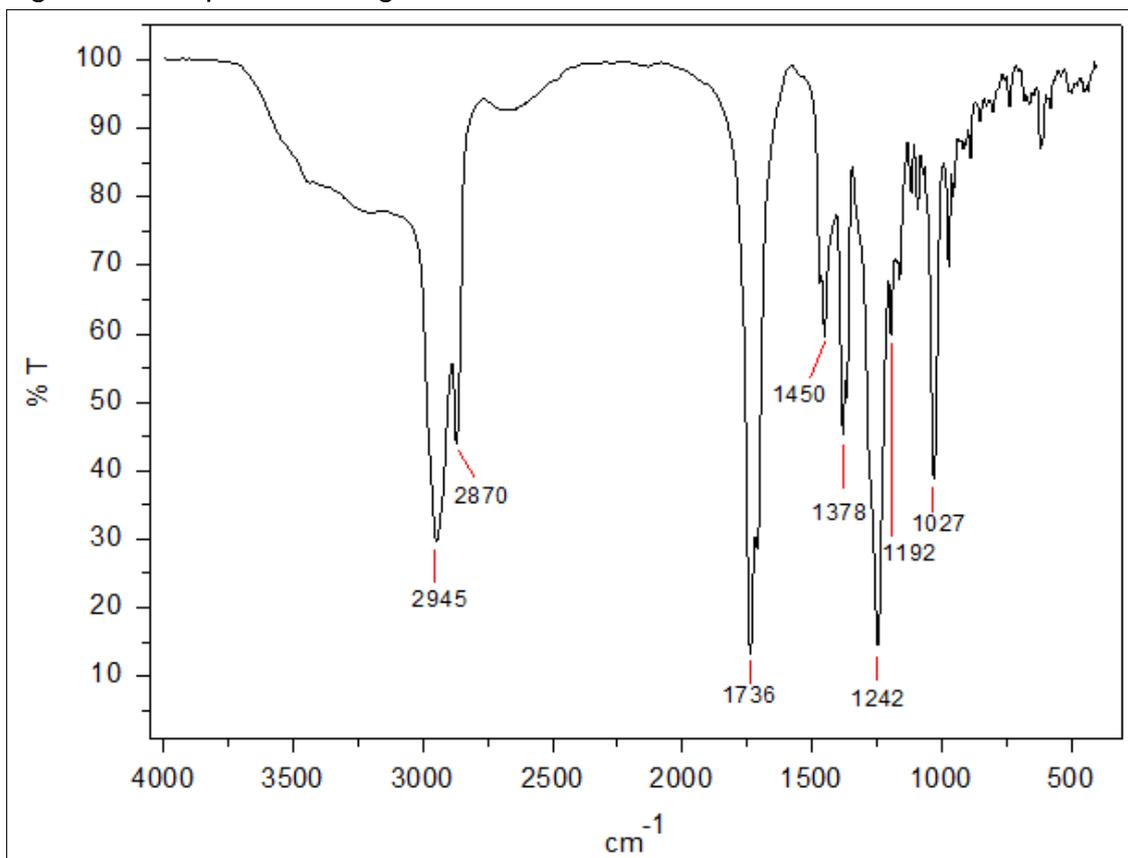
Figura 73 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-4**Figura 74 - Espectro na região do IV de **ADC-5**

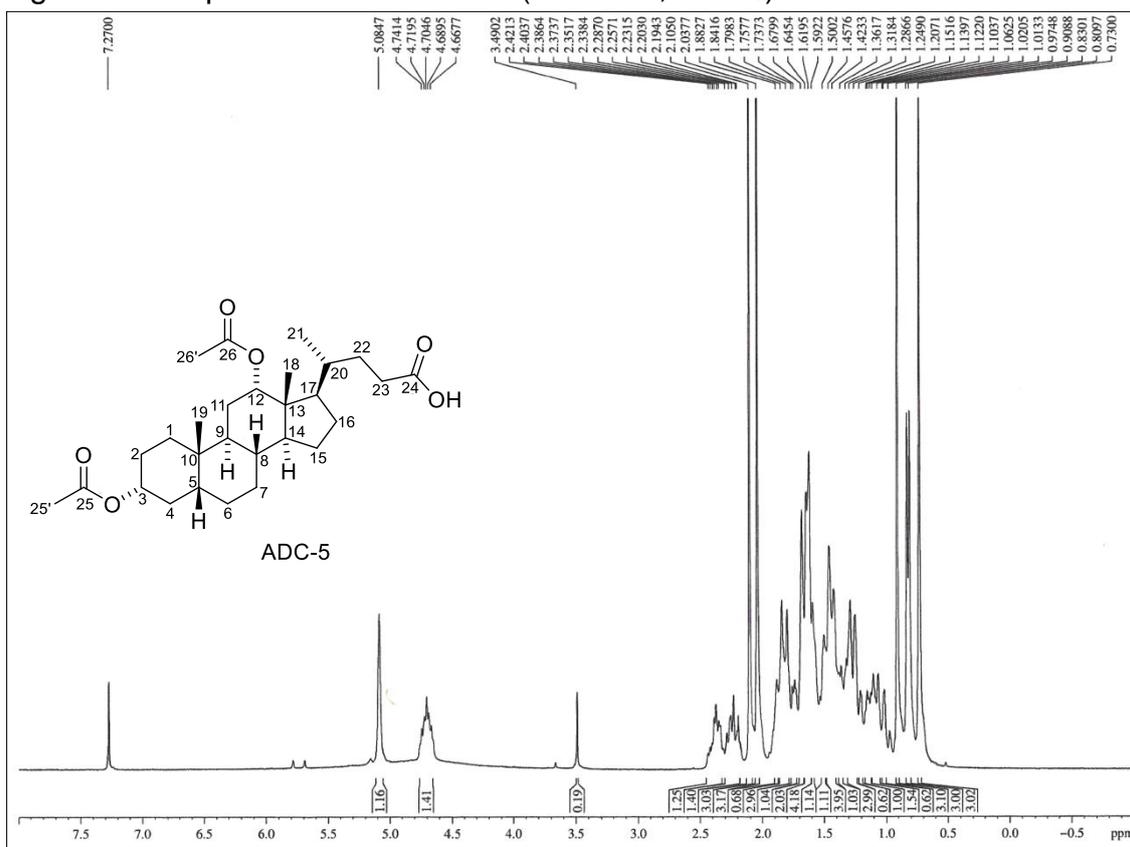
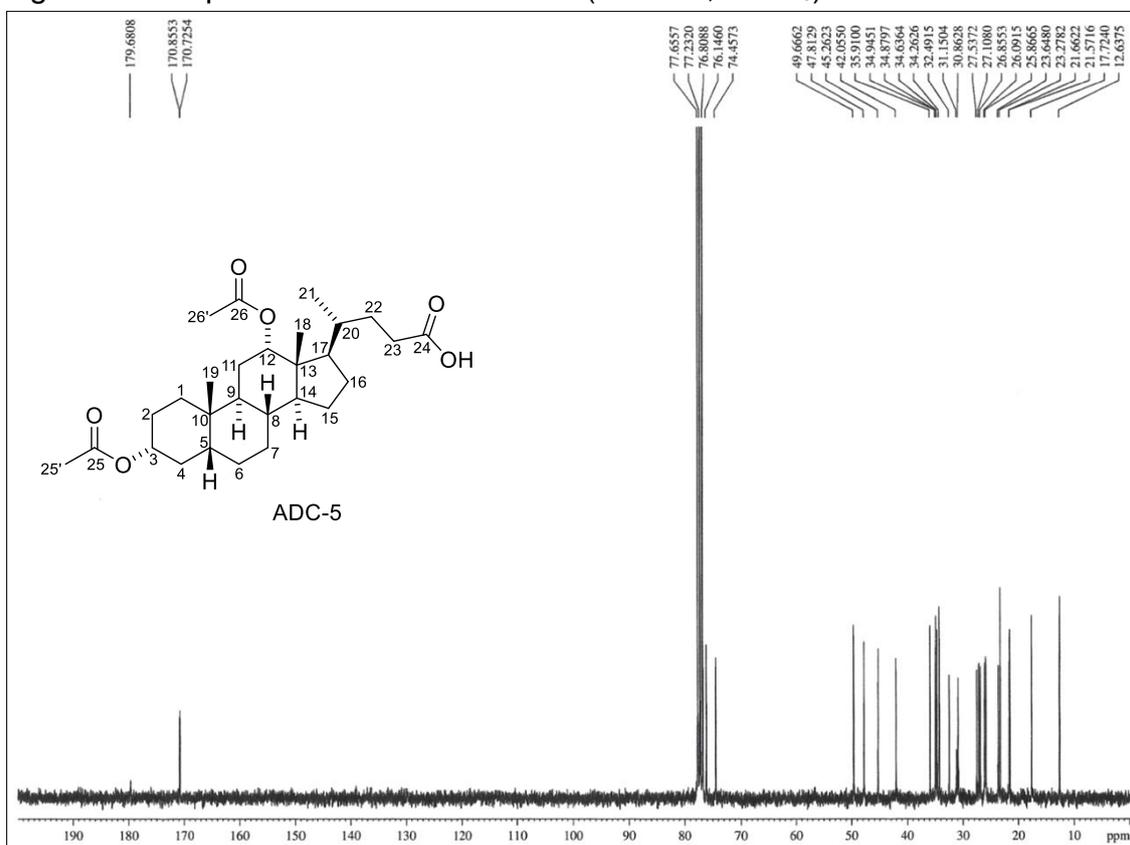
Figura 75 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **ADC-5**Figura 76 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de **ADC-5**

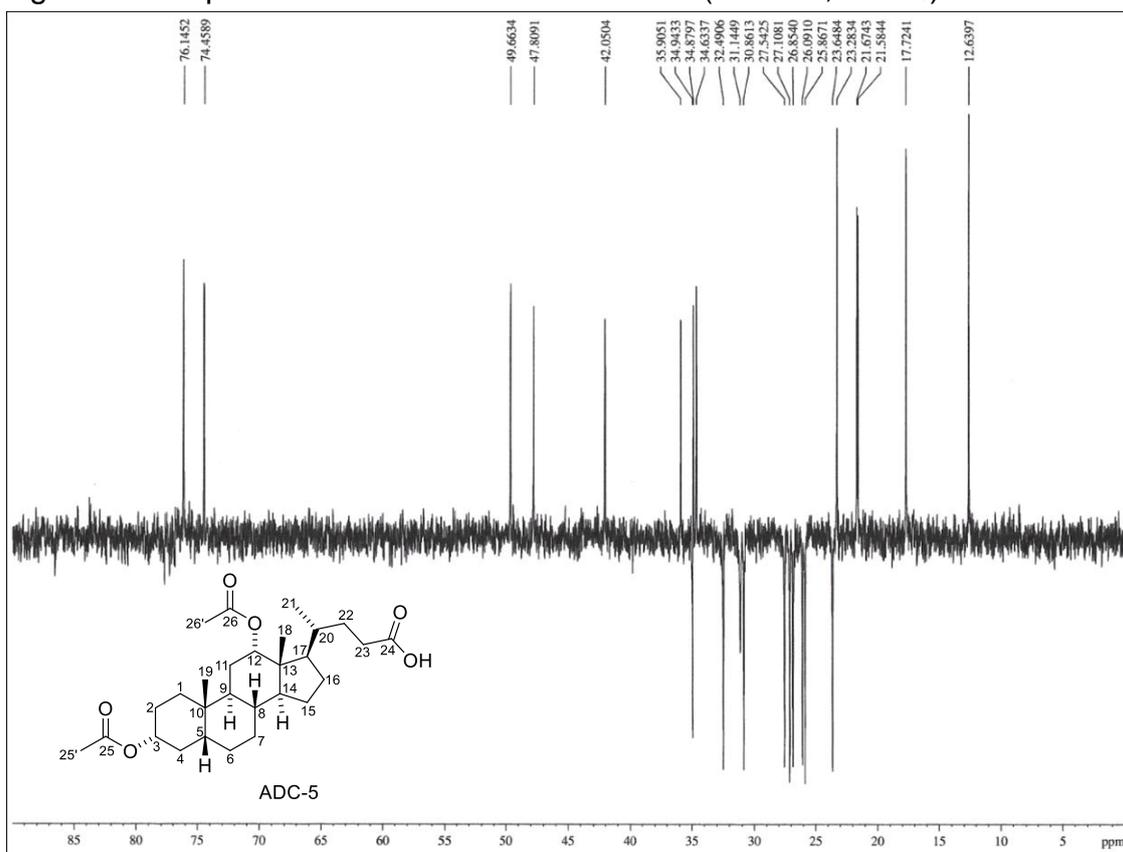
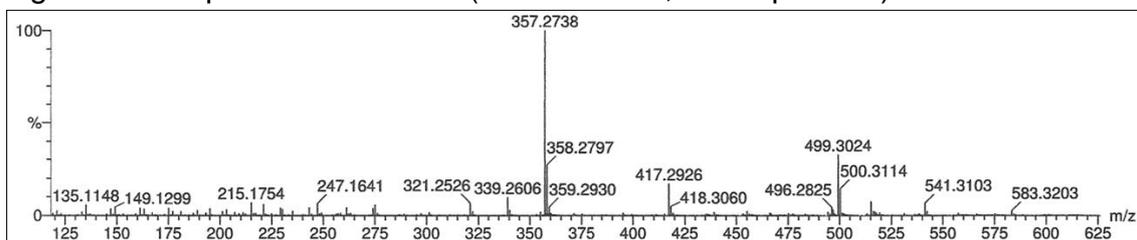
Figura 77 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135 $^{\circ}$ (75 MHz, CDCl_3) de **ADC-5**Figura 78 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-5**

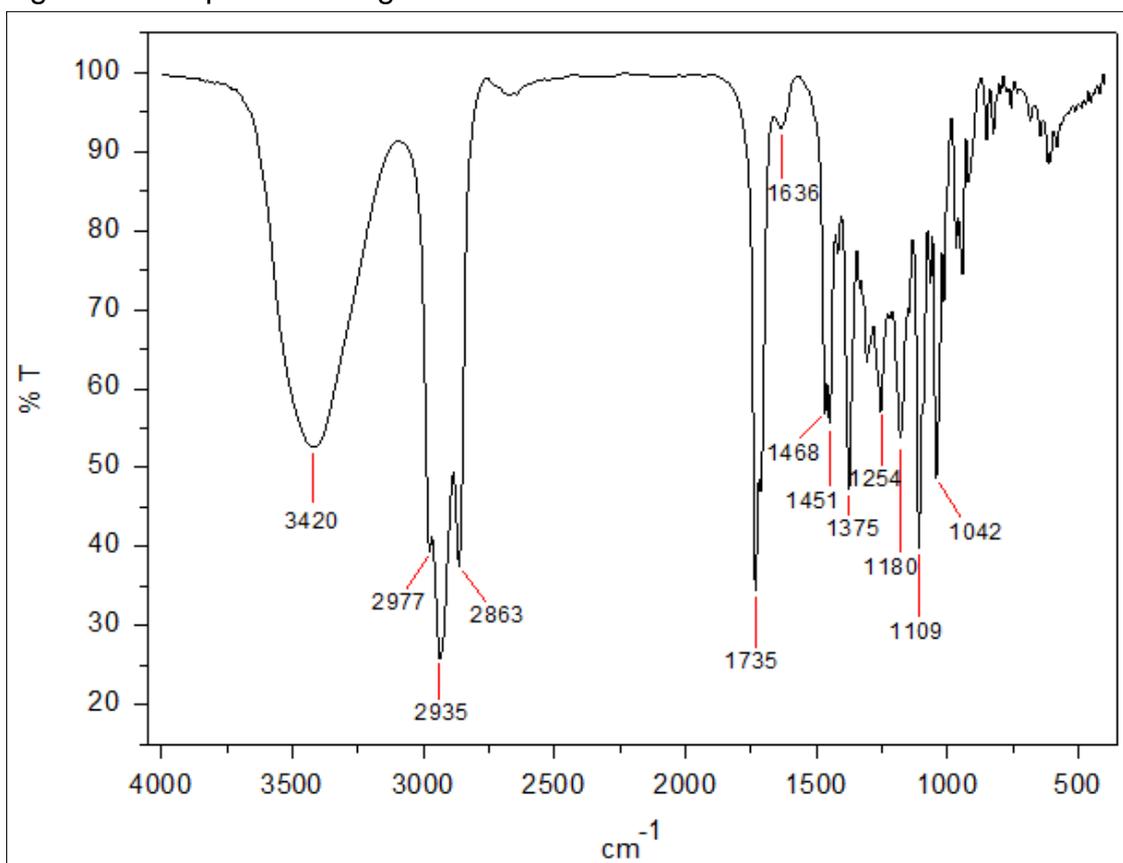
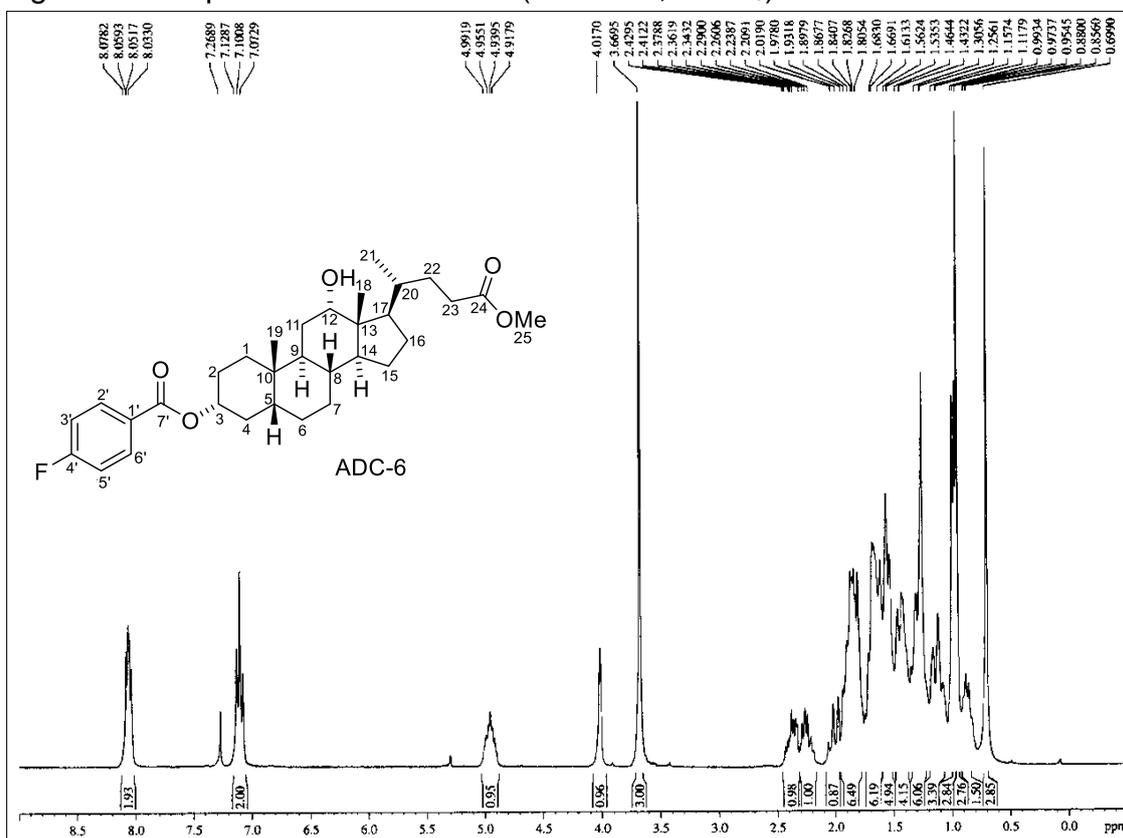
Figura 79 - Espectro na região do IV de **ADC-6**Figura 80 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **ADC-6**

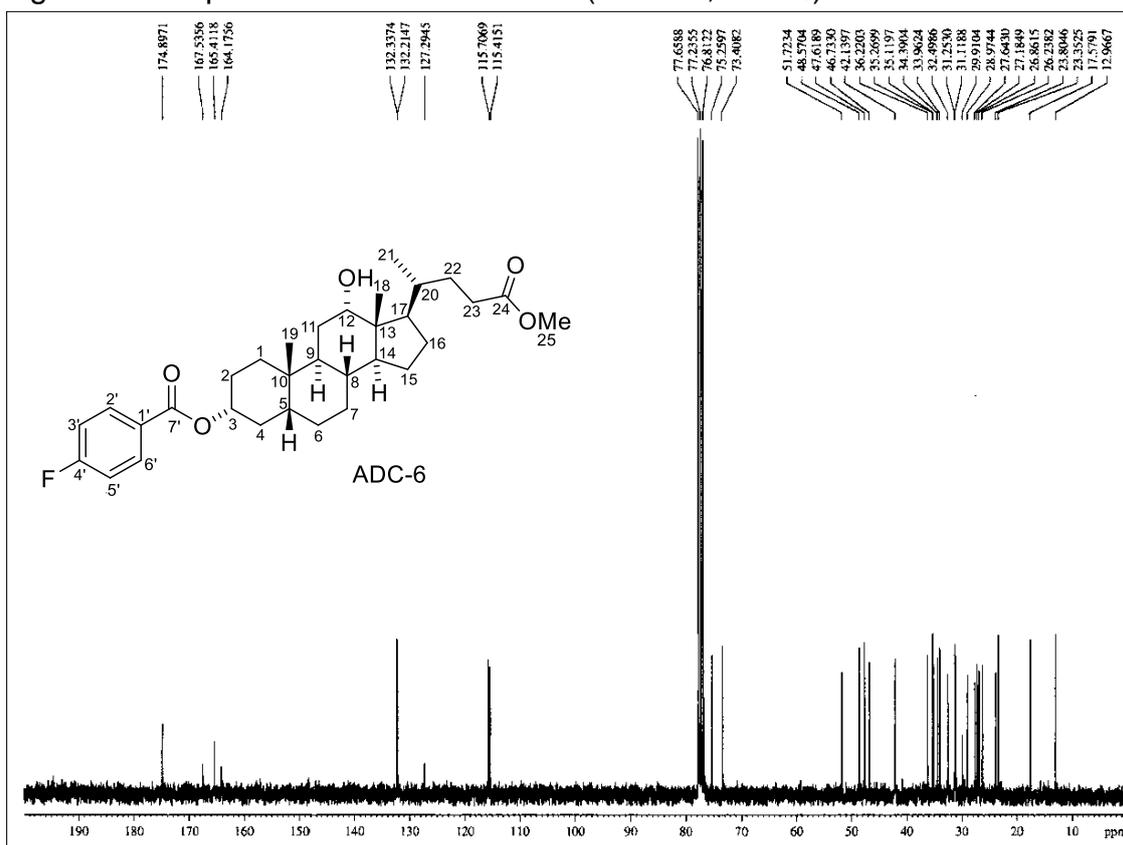
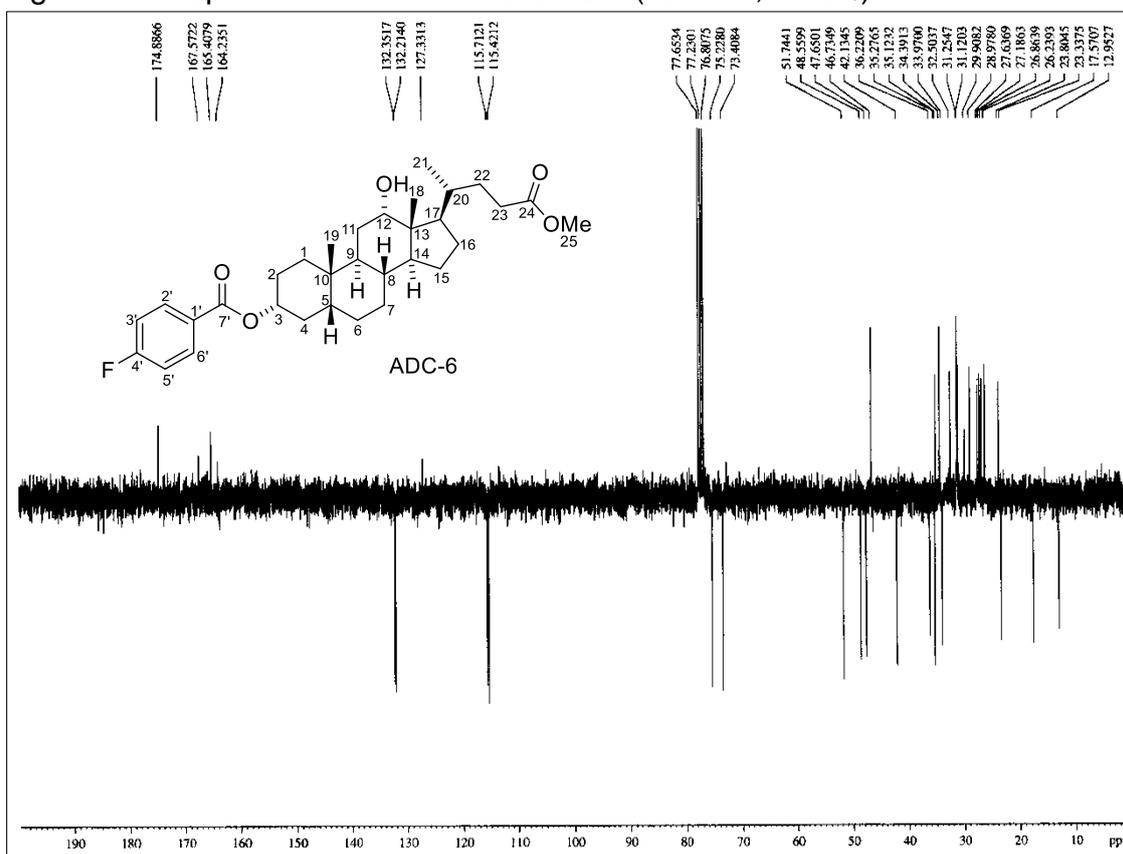
Figura 81 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-6Figura 82 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-6

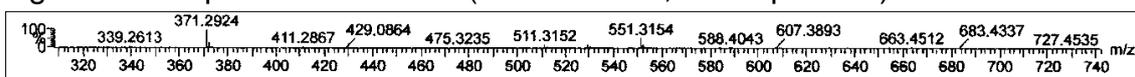
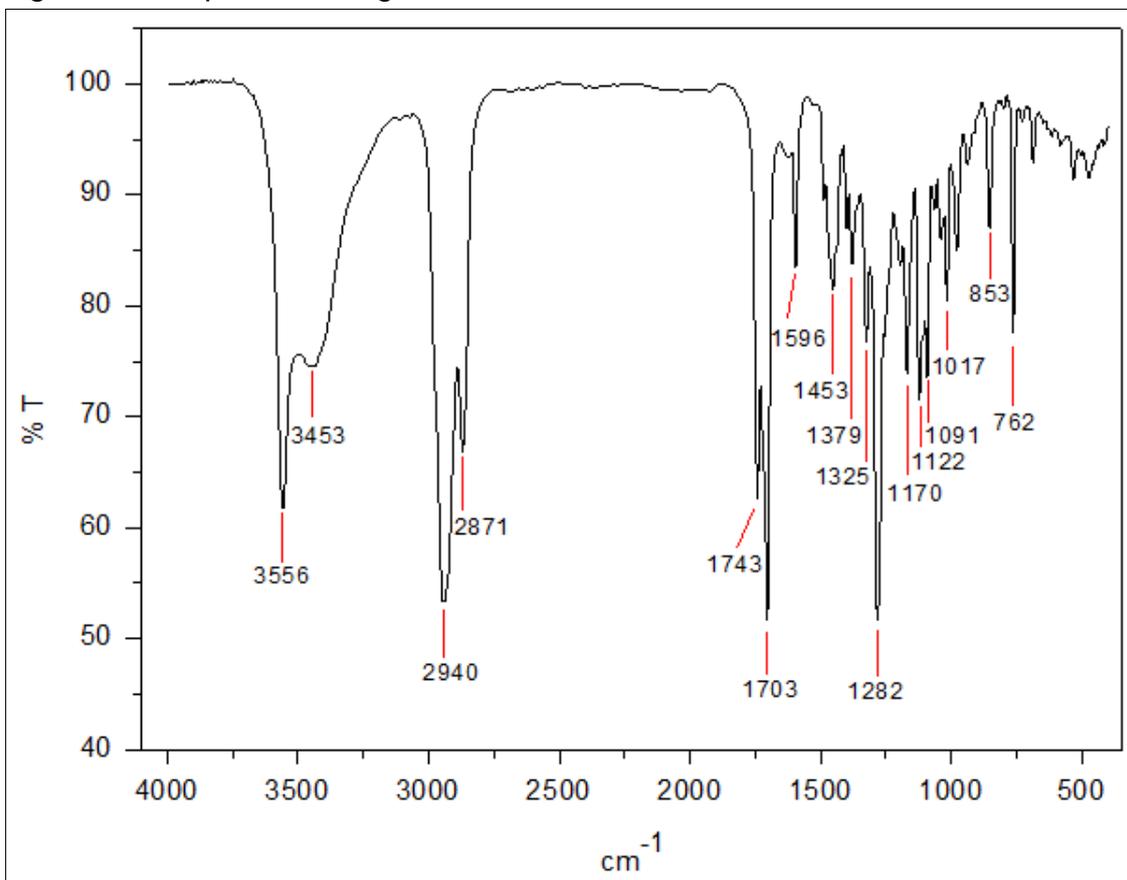
Figura 83 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-6**Figura 84 - Espectro na região do IV de **ADC-7**

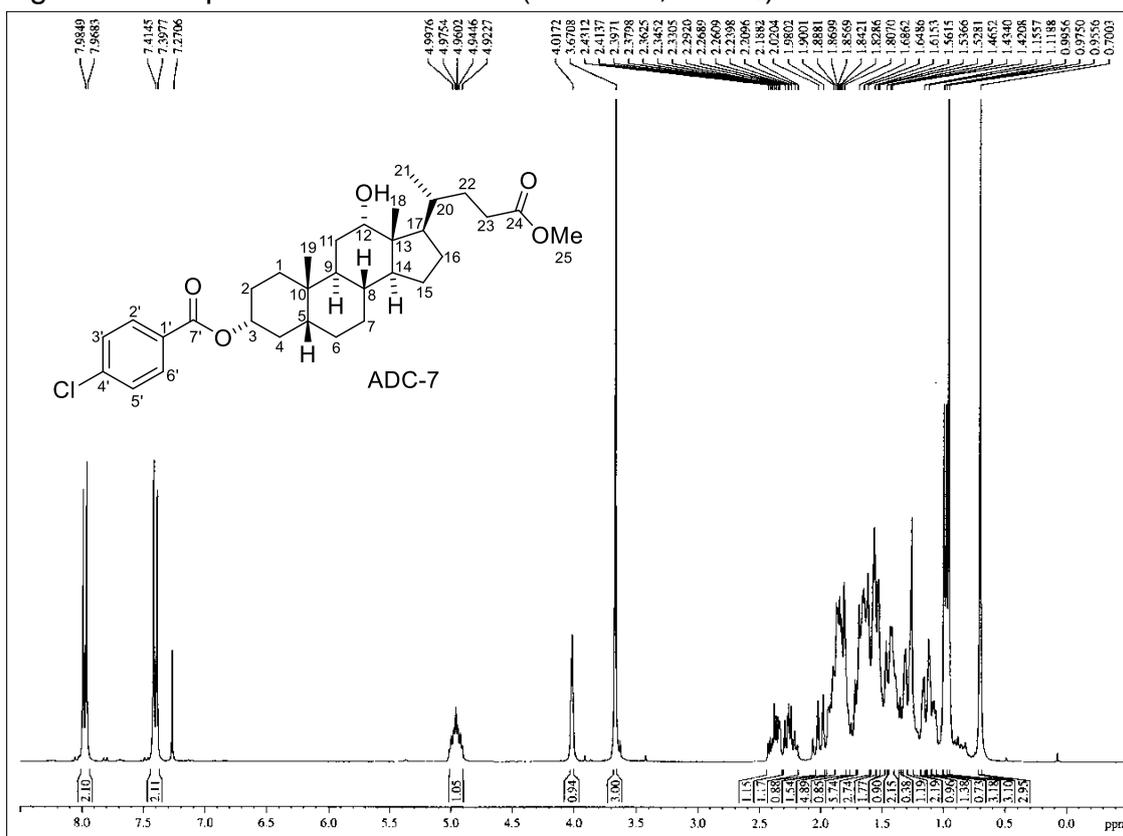
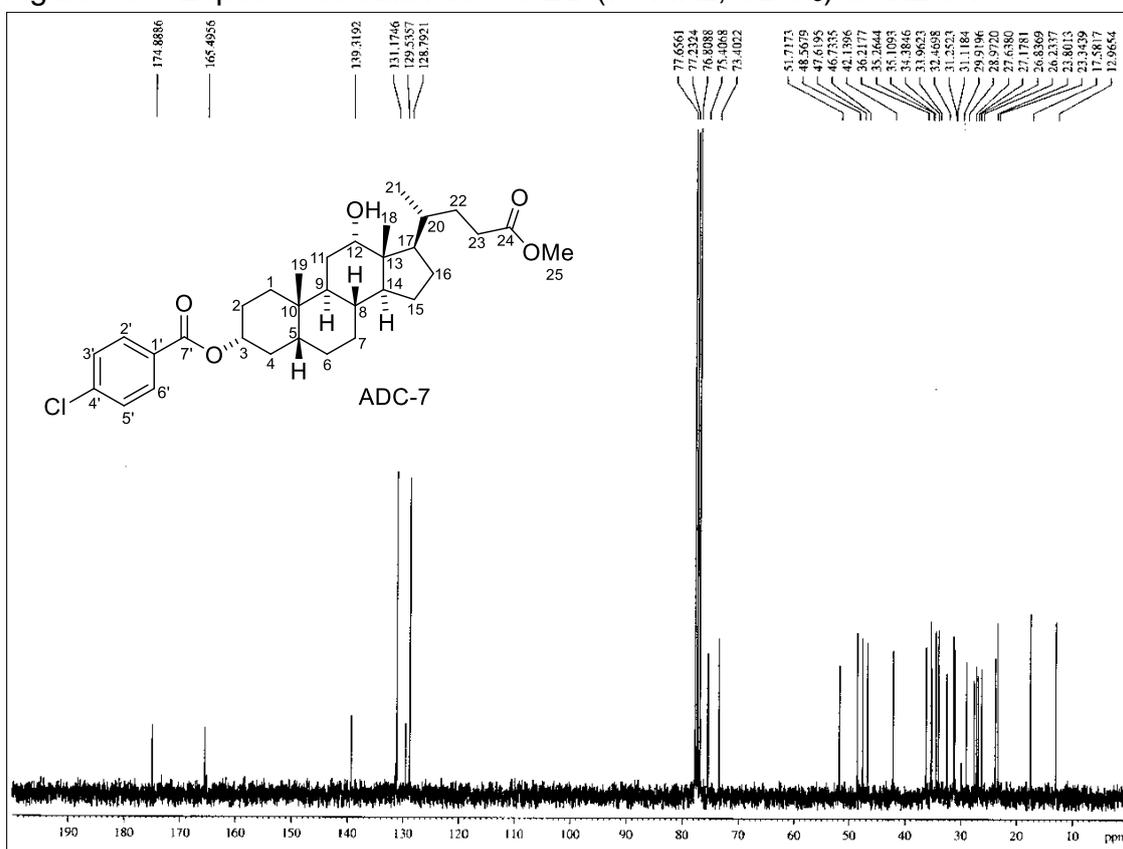
Figura 85 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-7Figura 86 -- Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-7

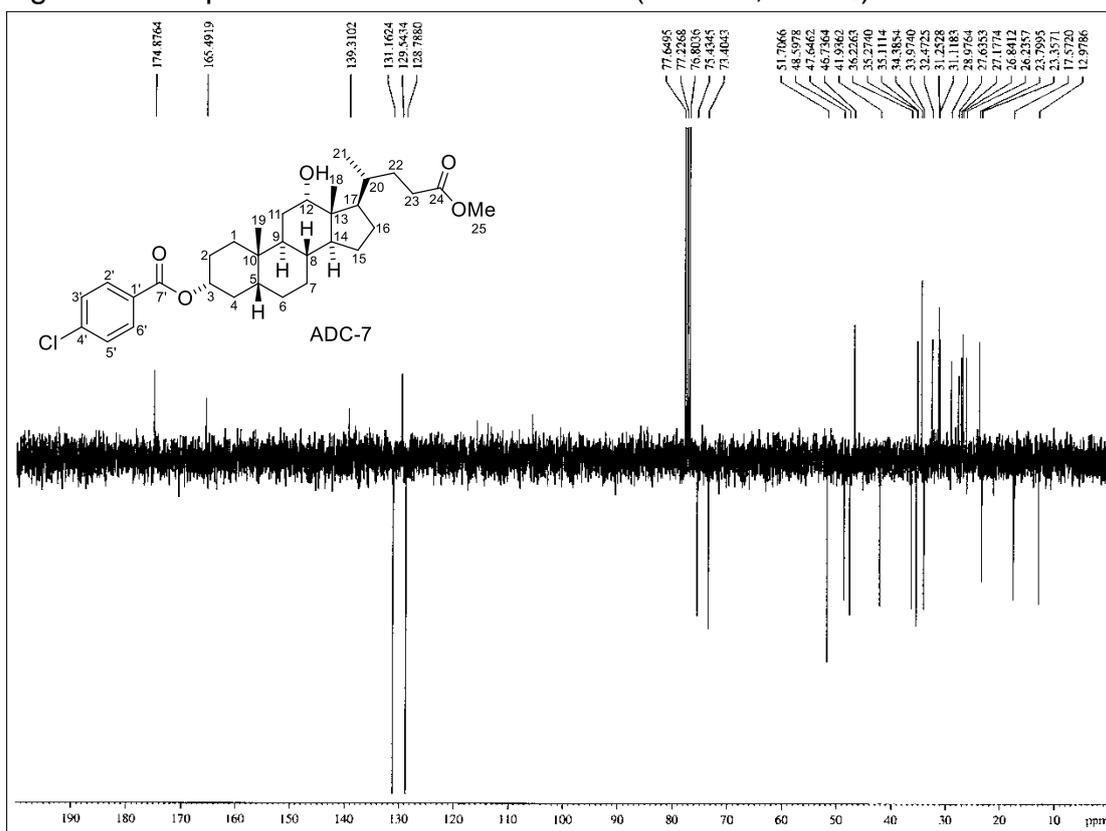
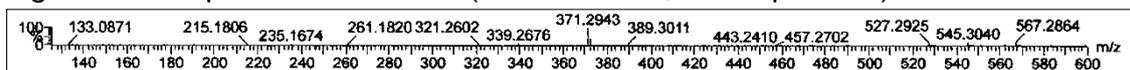
Figura 87 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de **ADC-7**Figura 88 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-7**

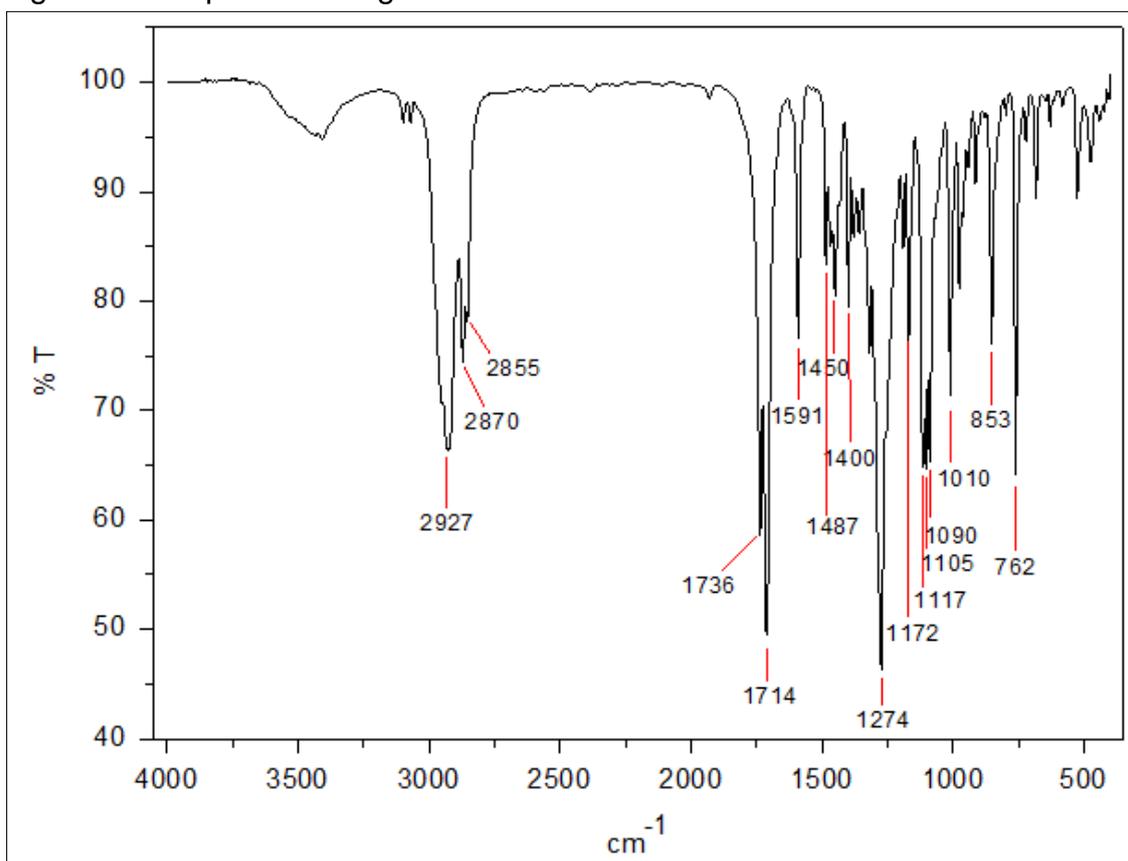
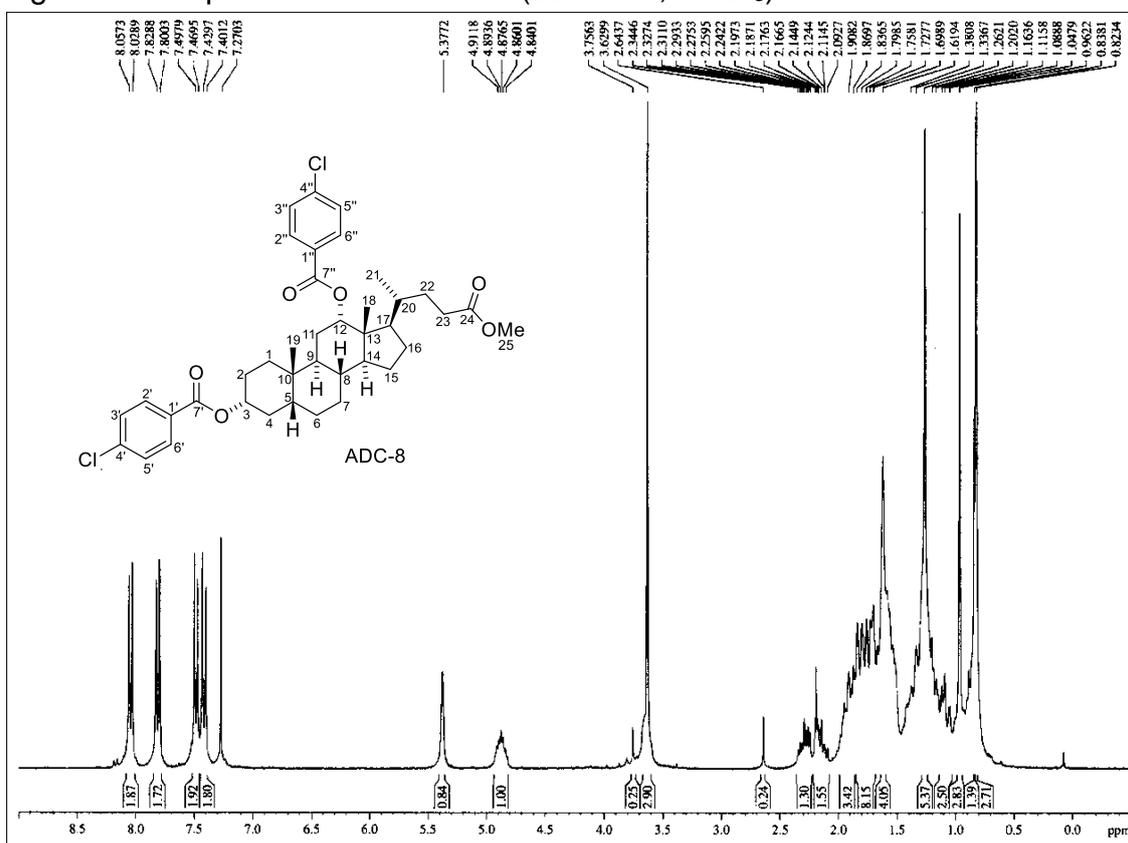
Figura 89 - Espectro na região do IV de **ADC-8**Figura 90 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **ADC-8**

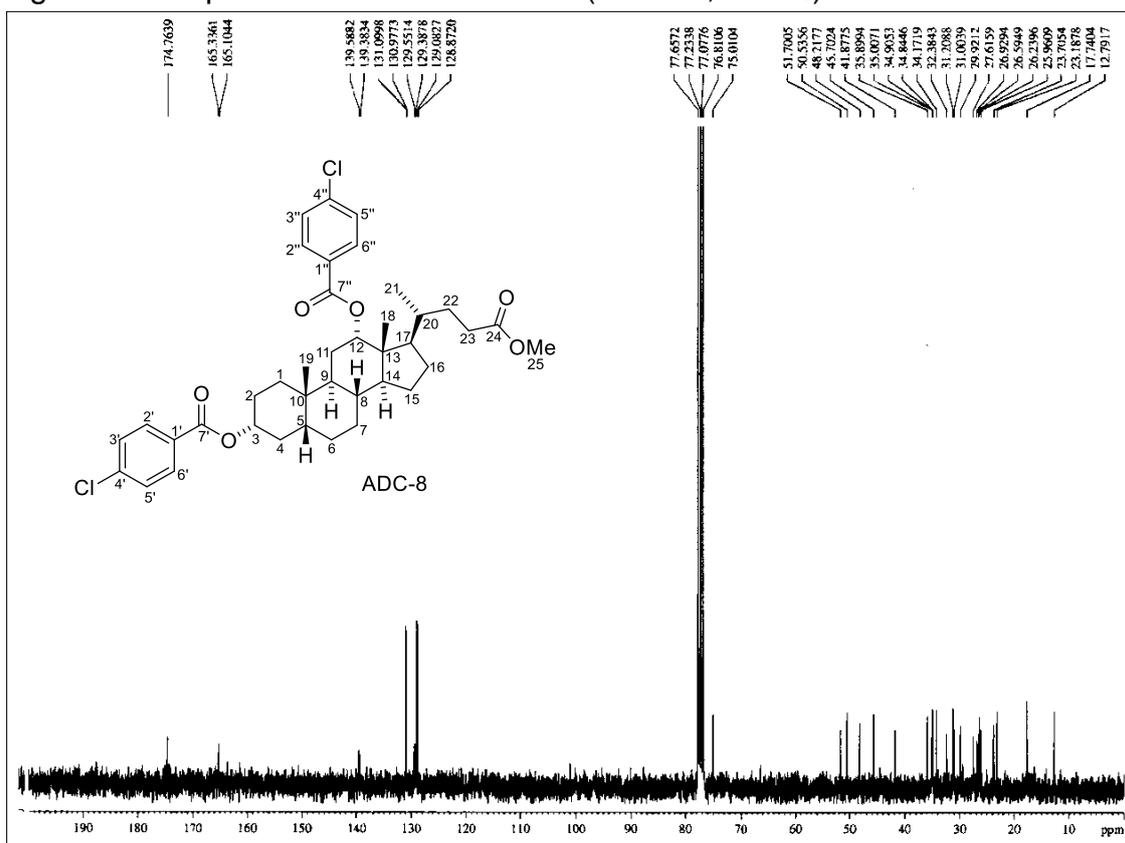
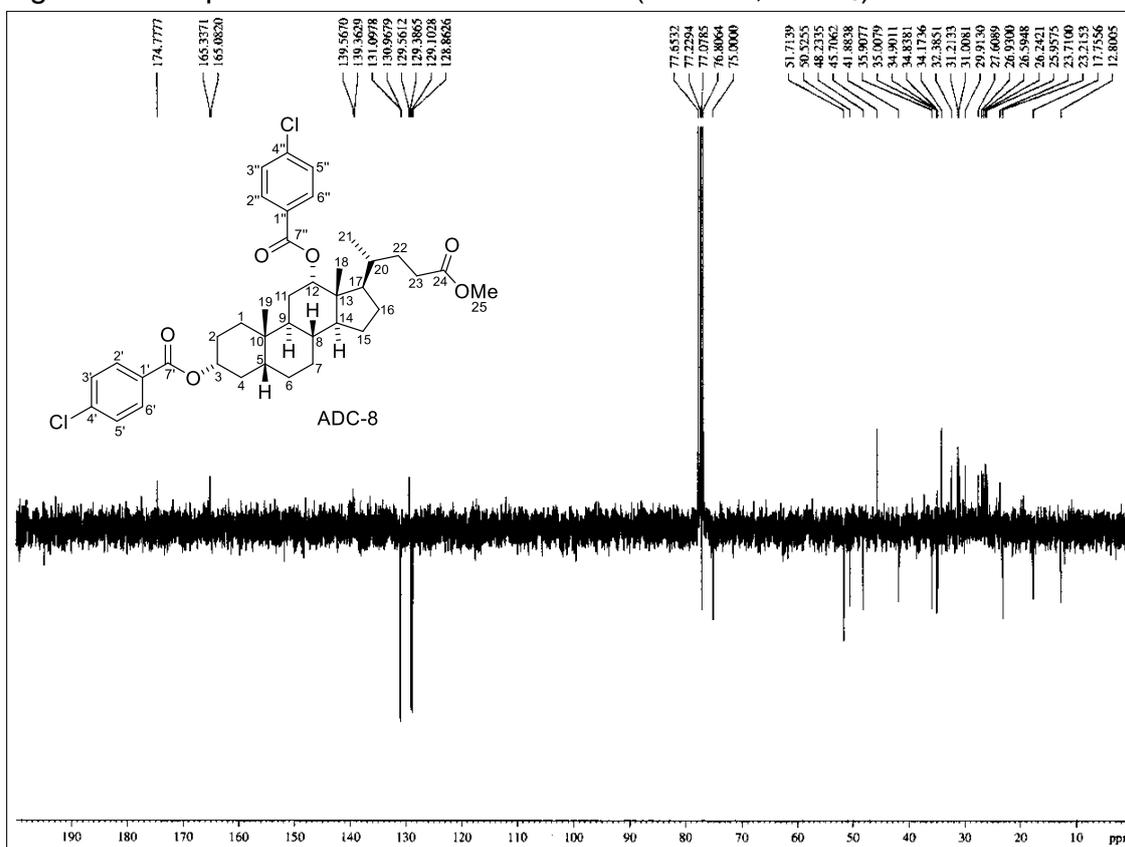
Figura 91 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-8Figura 92 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-8

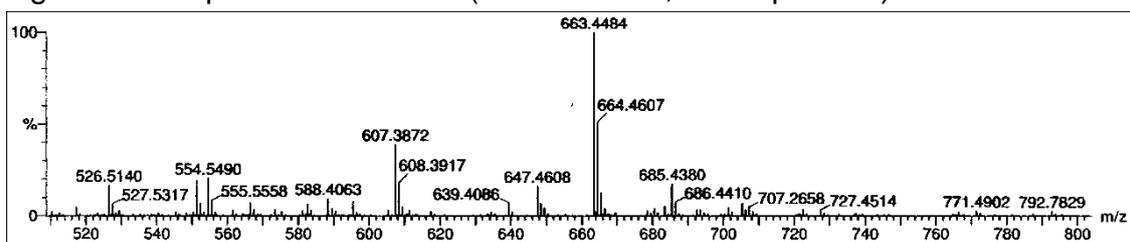
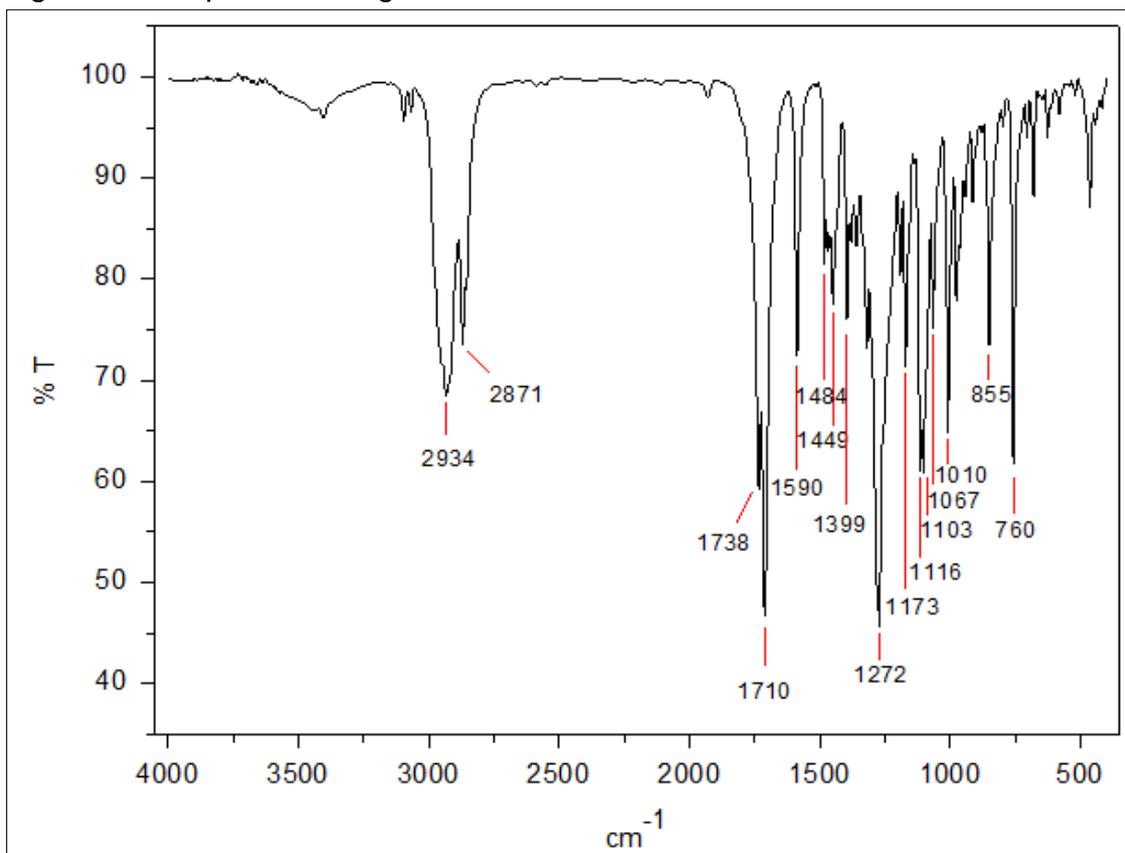
Figura 93 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-8**Figura 94 - Espectro na região do IV de **ADC-9**

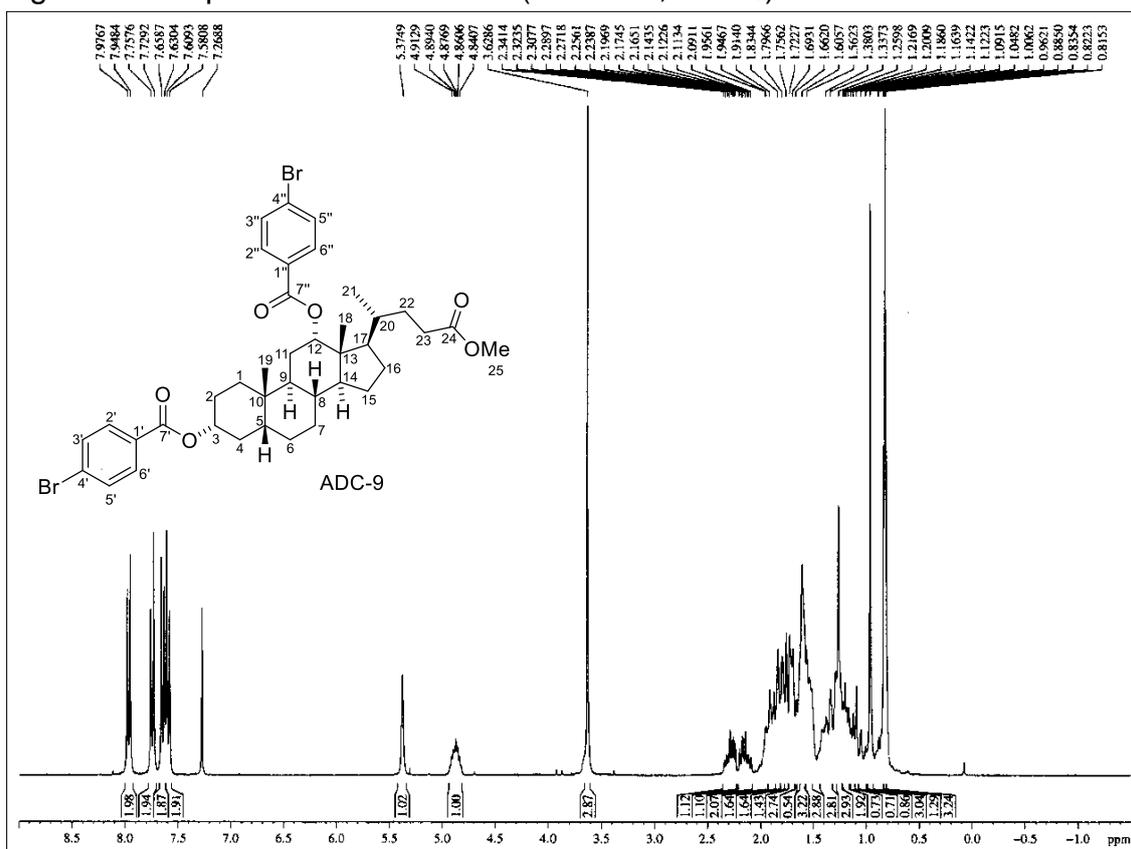
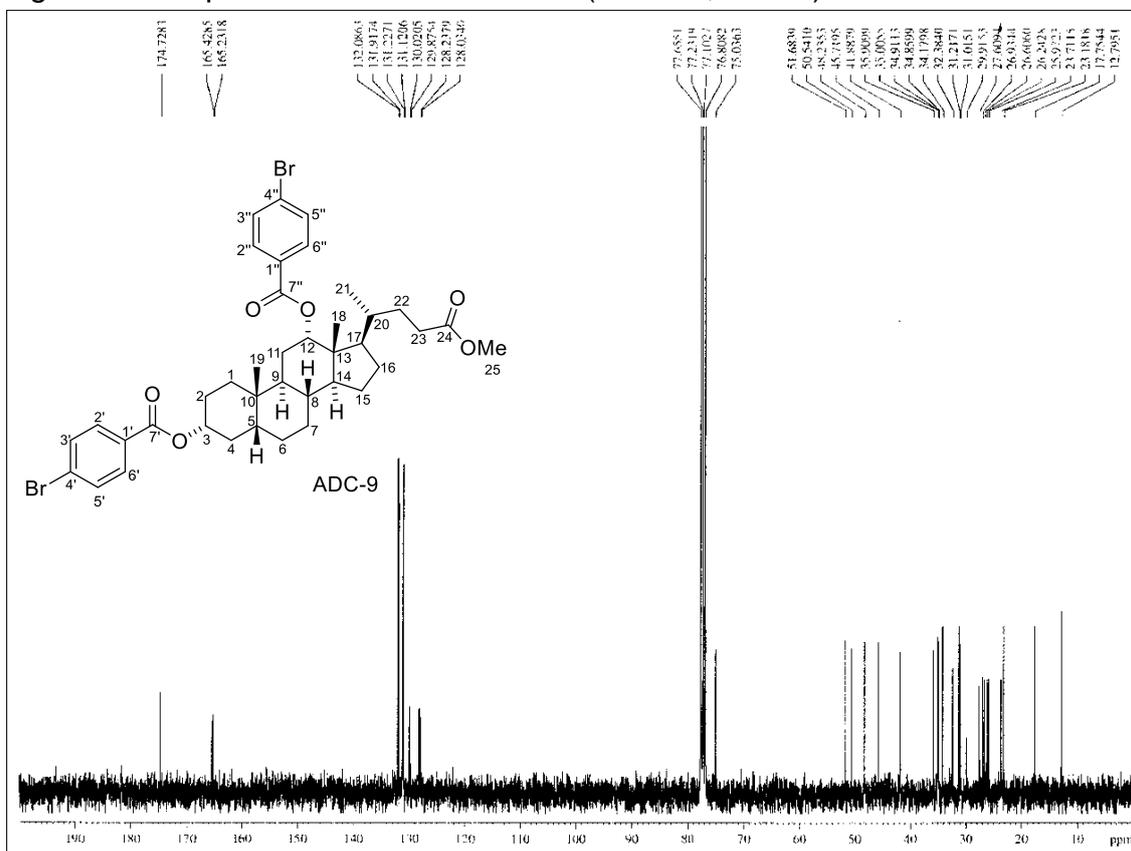
Figura 95 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-9Figura 96 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-9

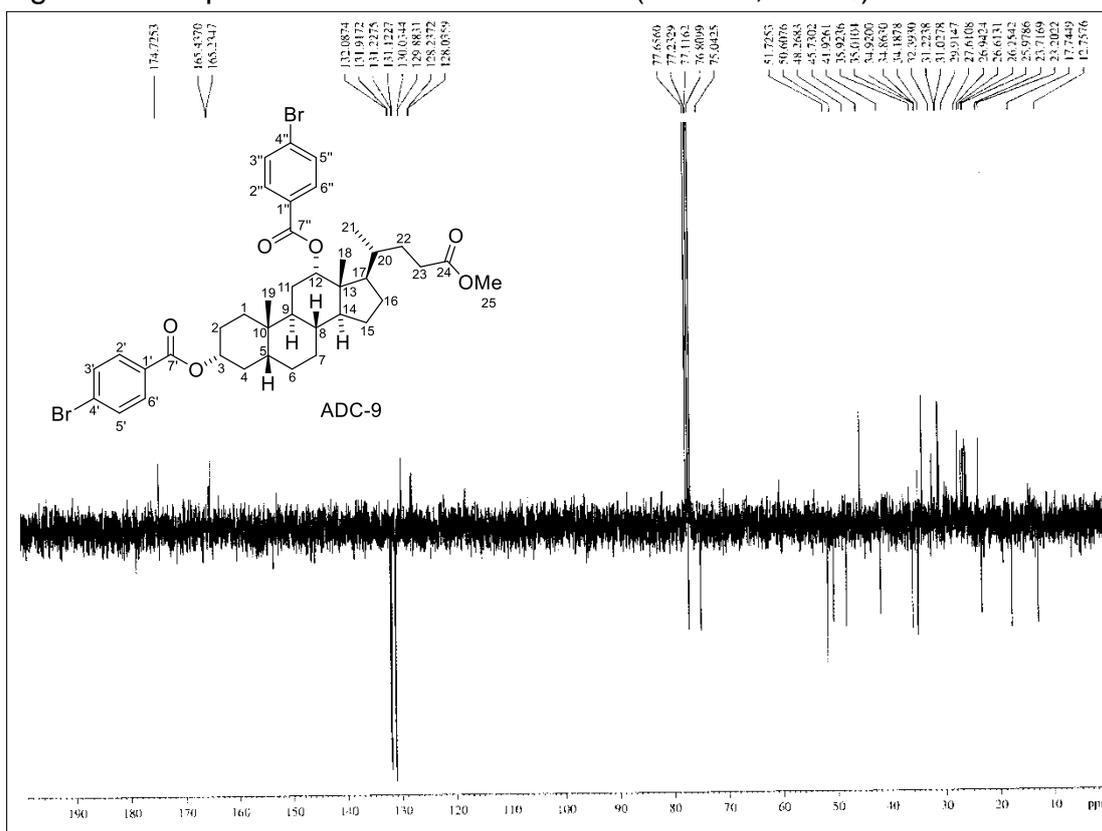
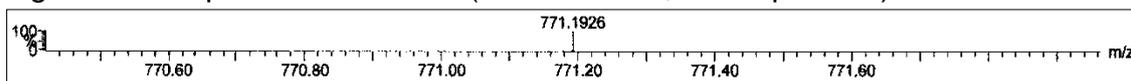
Figura 97 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de **ADC-9**Figura 98 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-9**

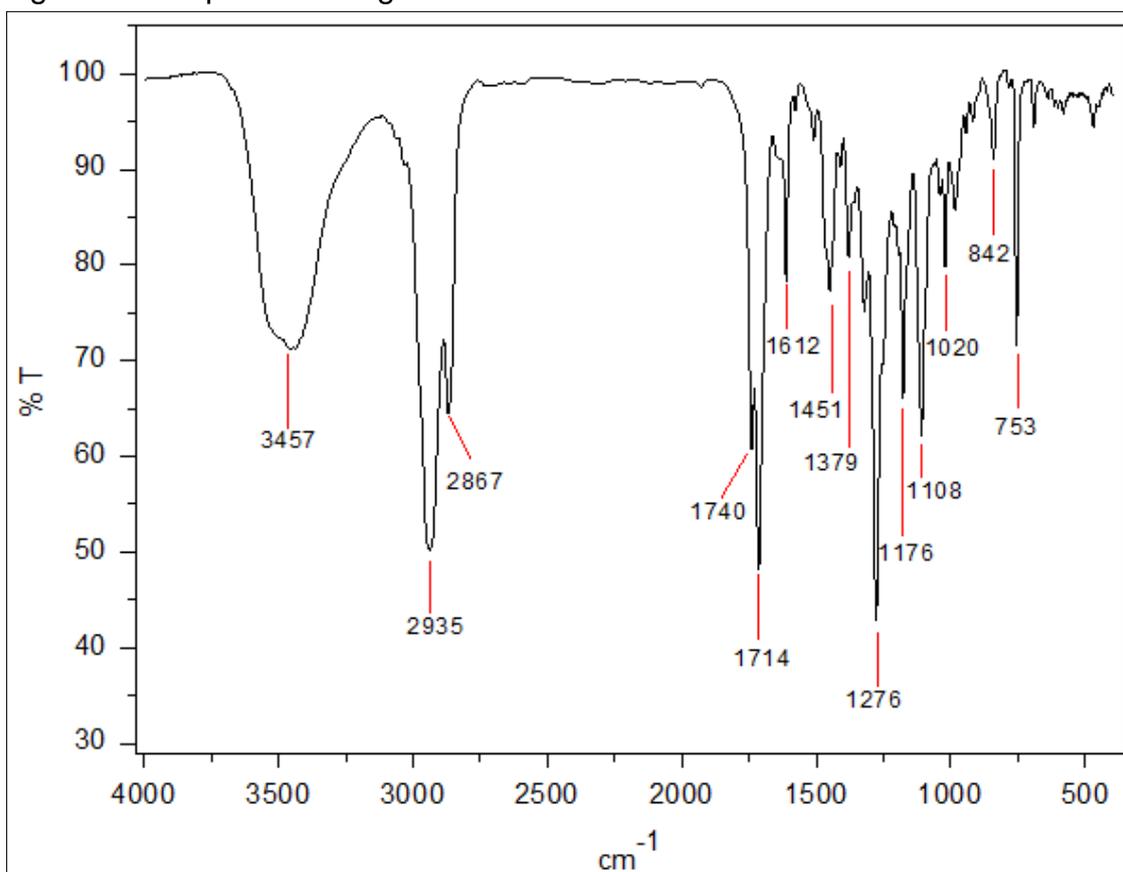
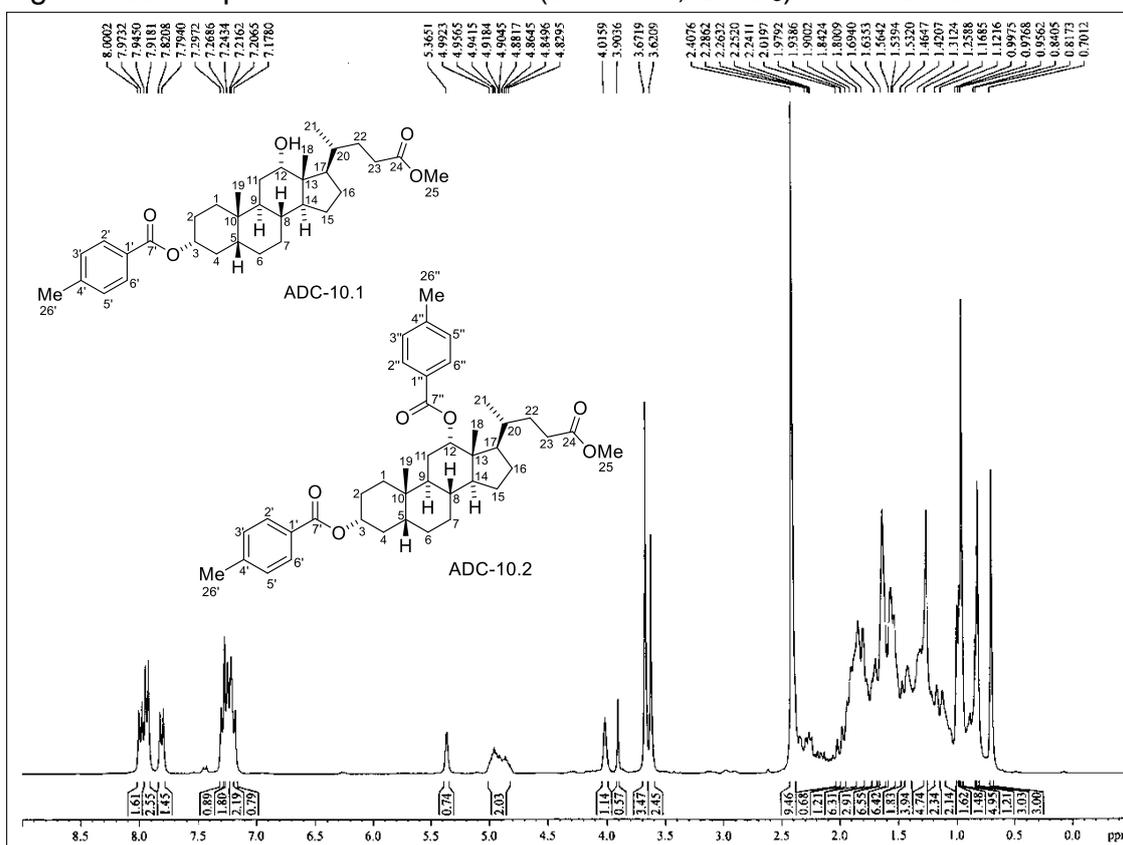
Figura 99 - Espectro na região do IV de **ADC-10**Figura 100 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **ADC-10**

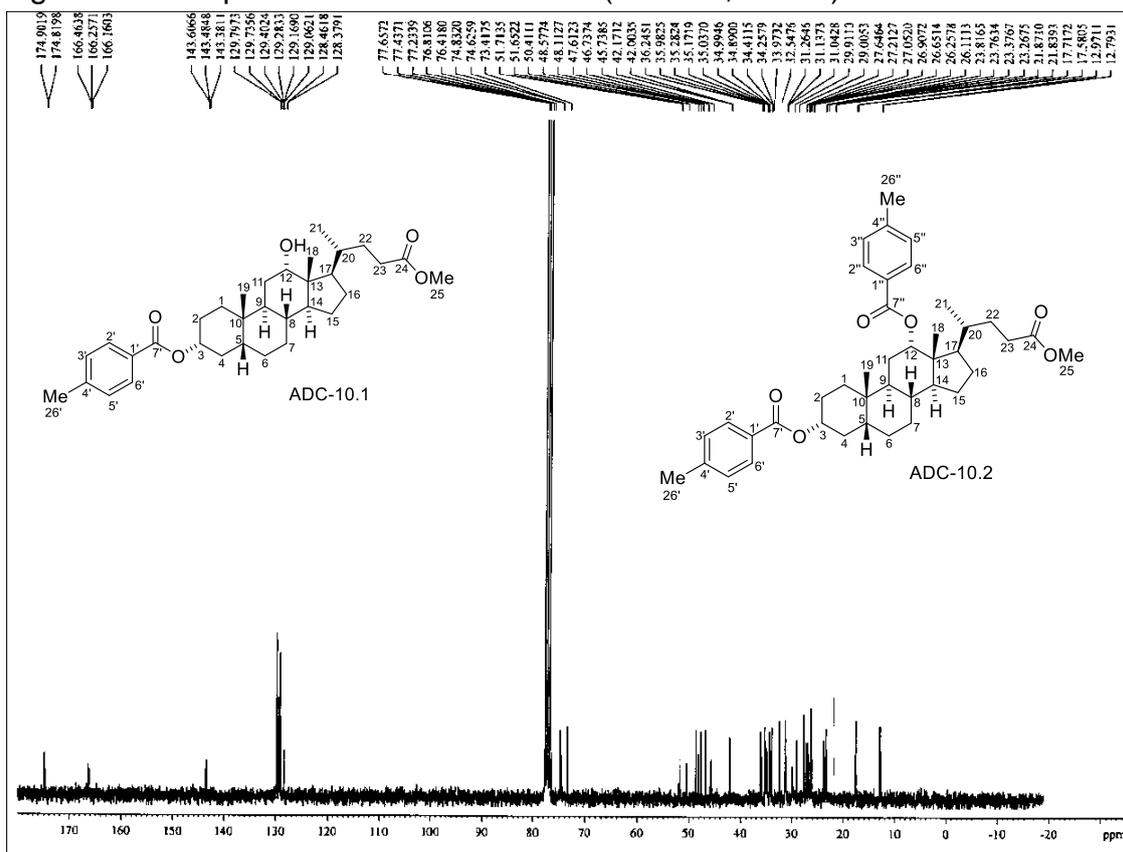
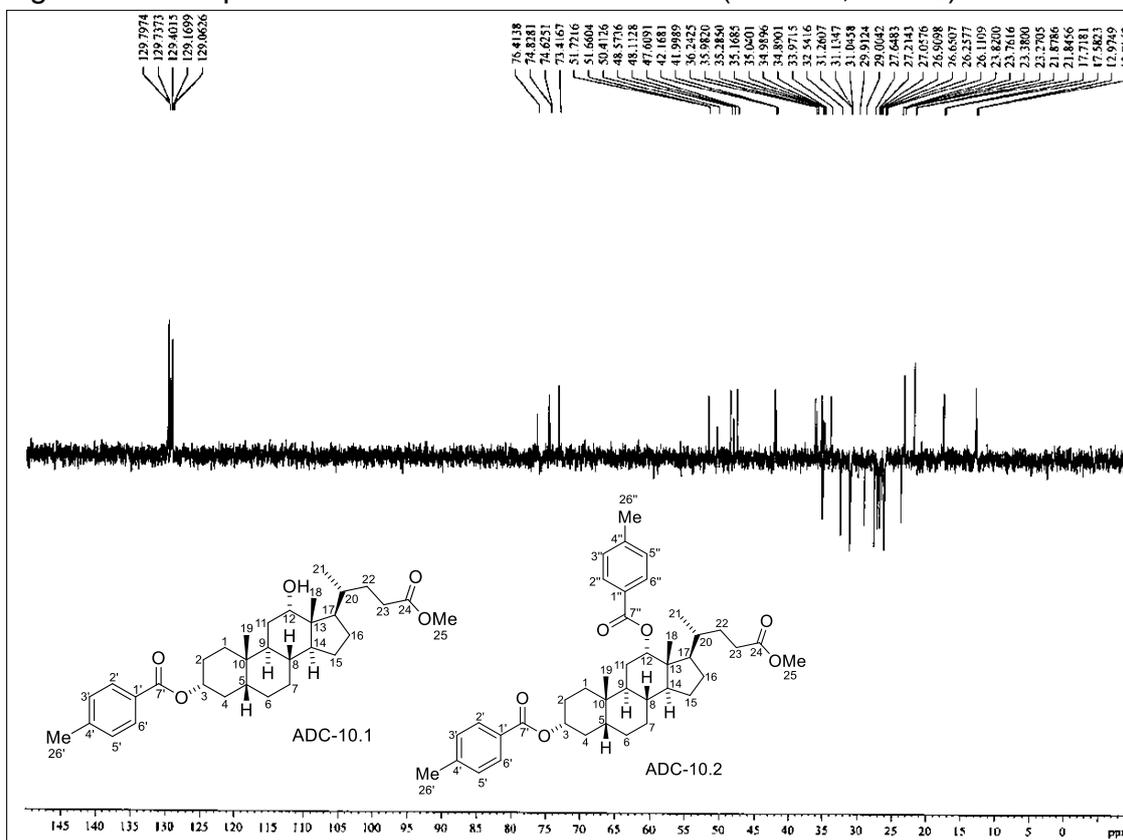
Figura 101 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-10Figura 102 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (75 MHz, CDCl_3) de ADC-10

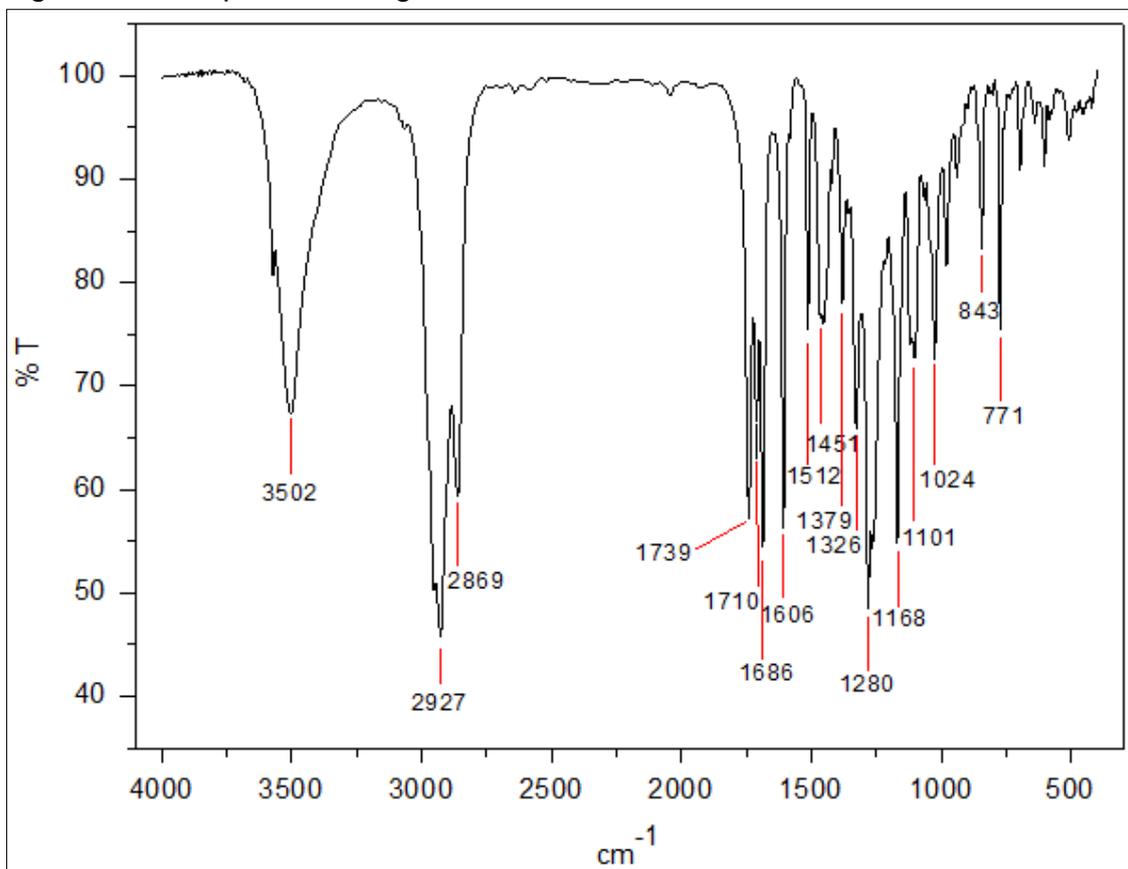
Figura 104 - Espectro na região do IV de **ADC-11**

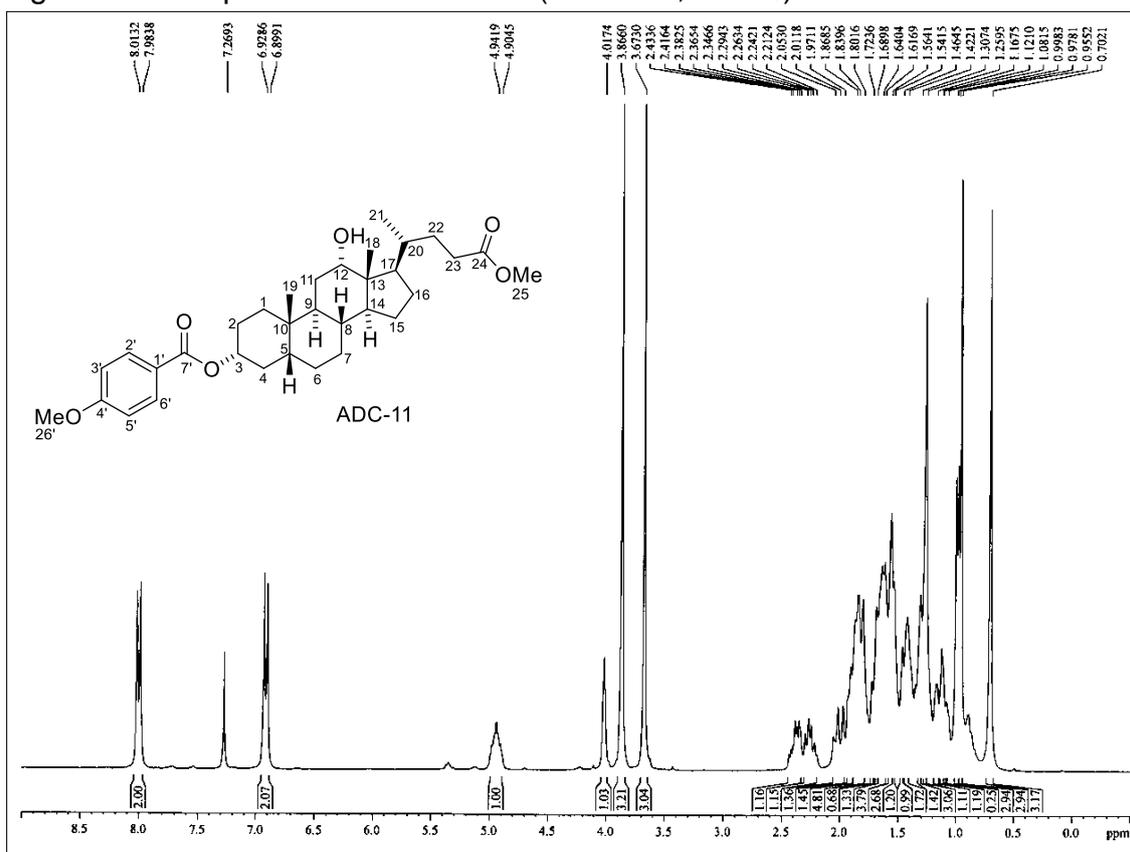
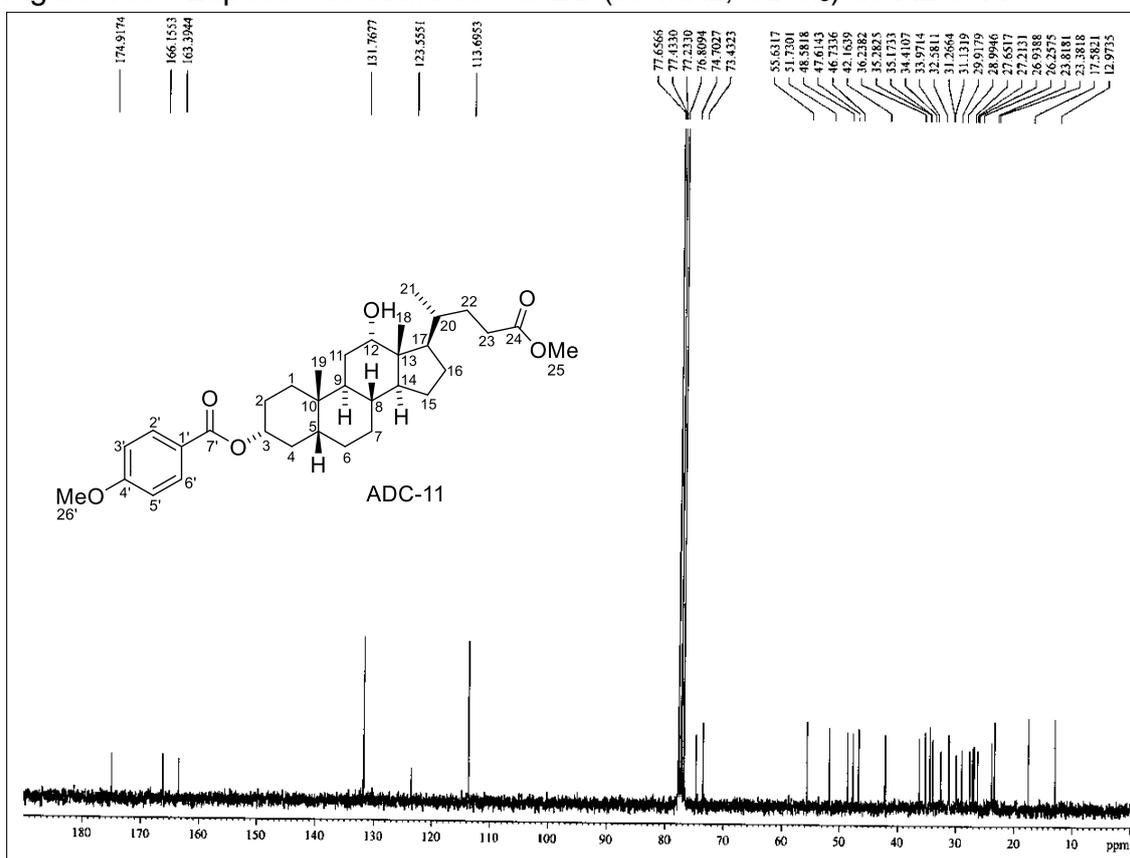
Figura 105 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-11Figura 106 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-11

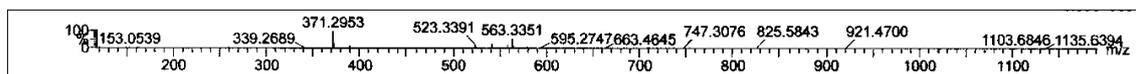
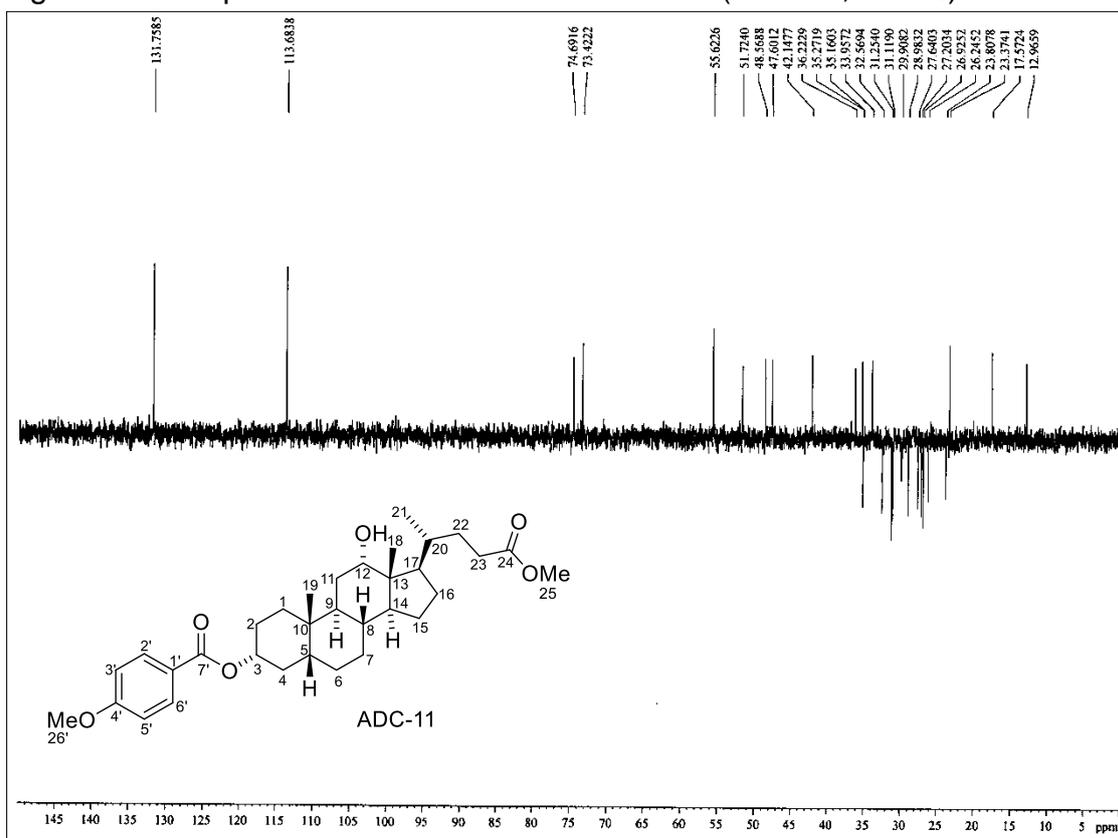
Figura 107 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135 $^{\circ}$ (75 MHz, CDCl_3) de ADC-11

Figura 109 - Espectro na região do IV de ADC-12

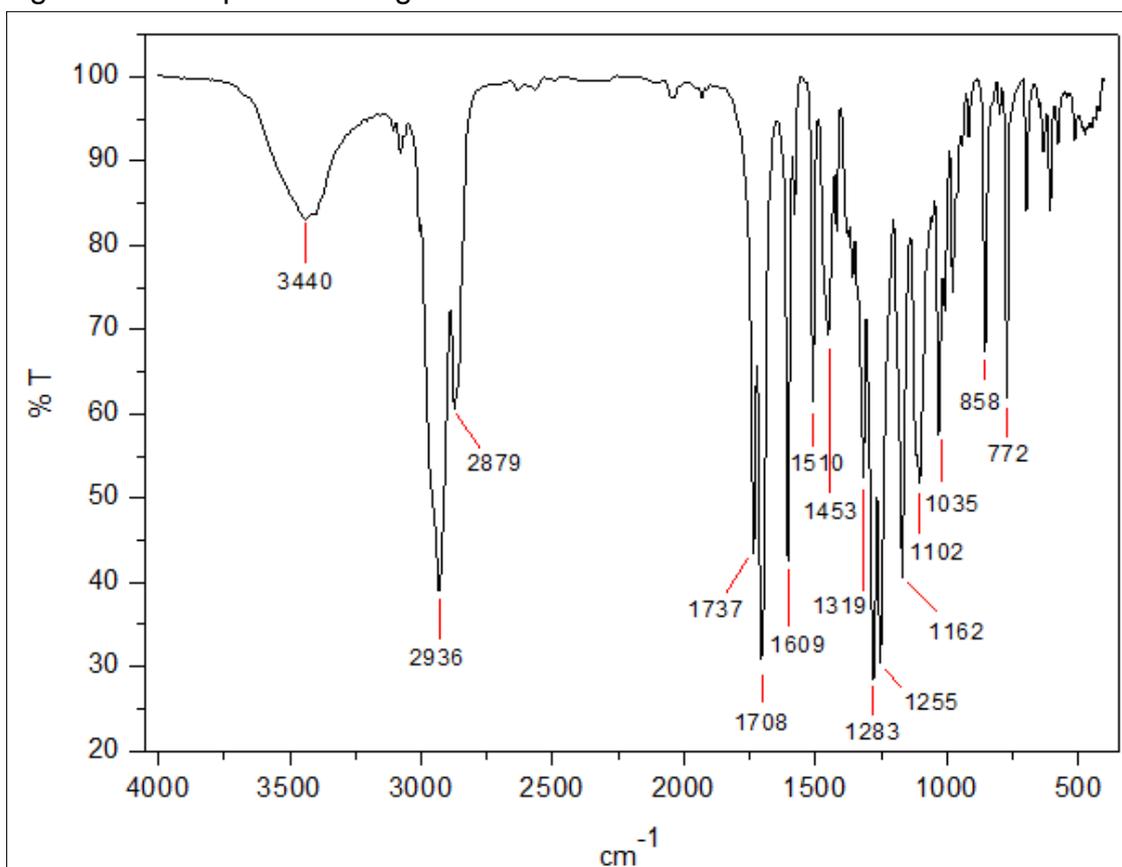
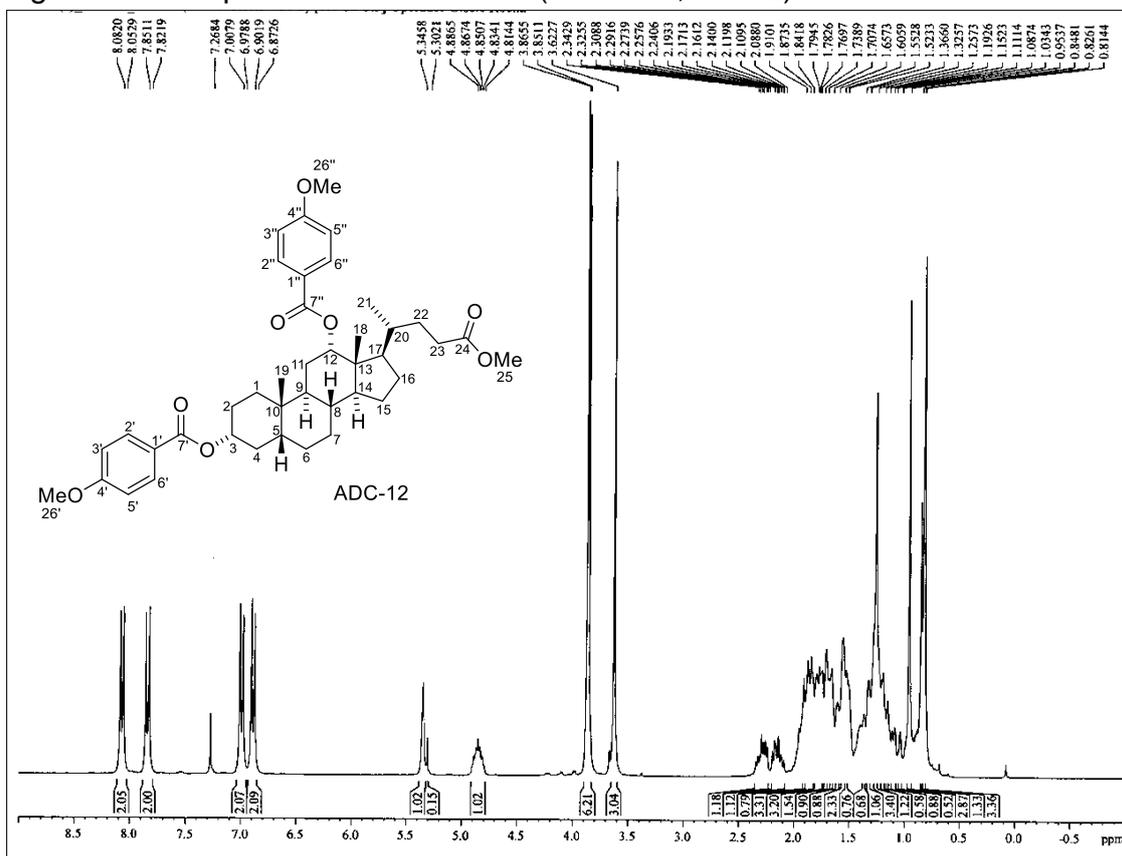
Figura 110 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de ADC-12

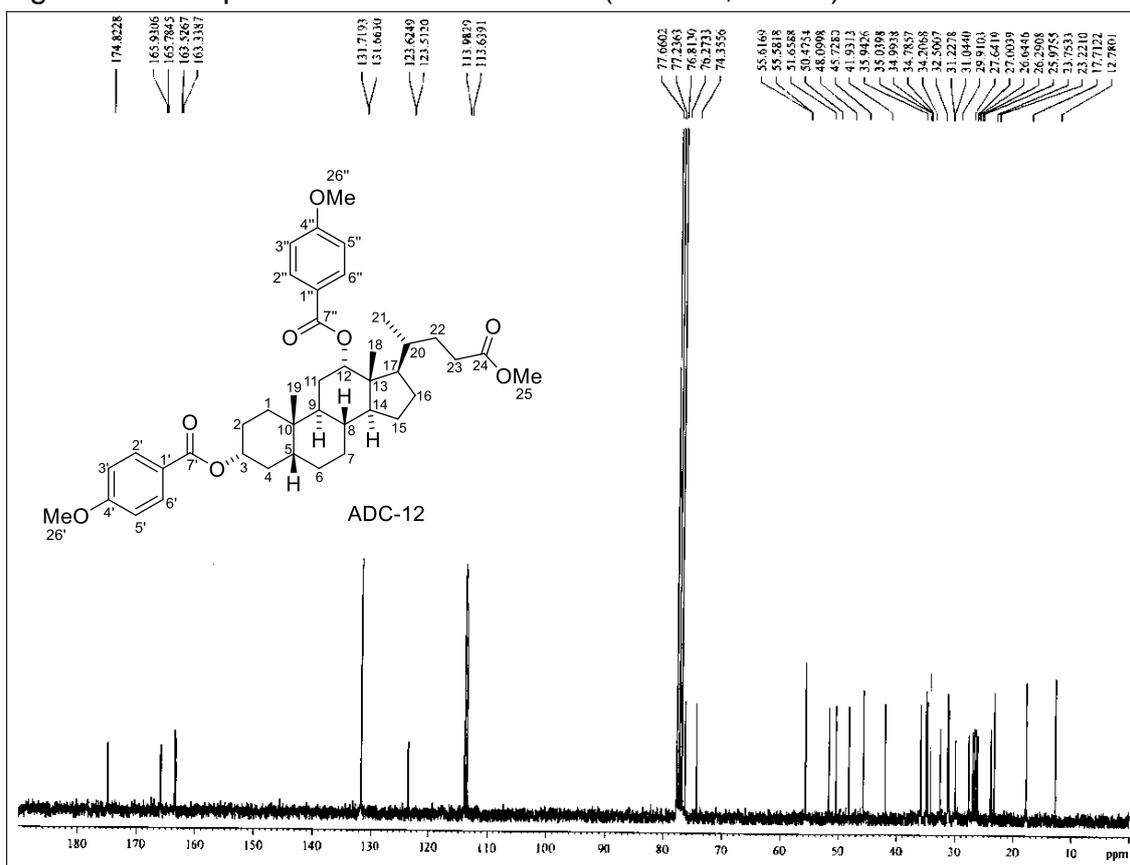
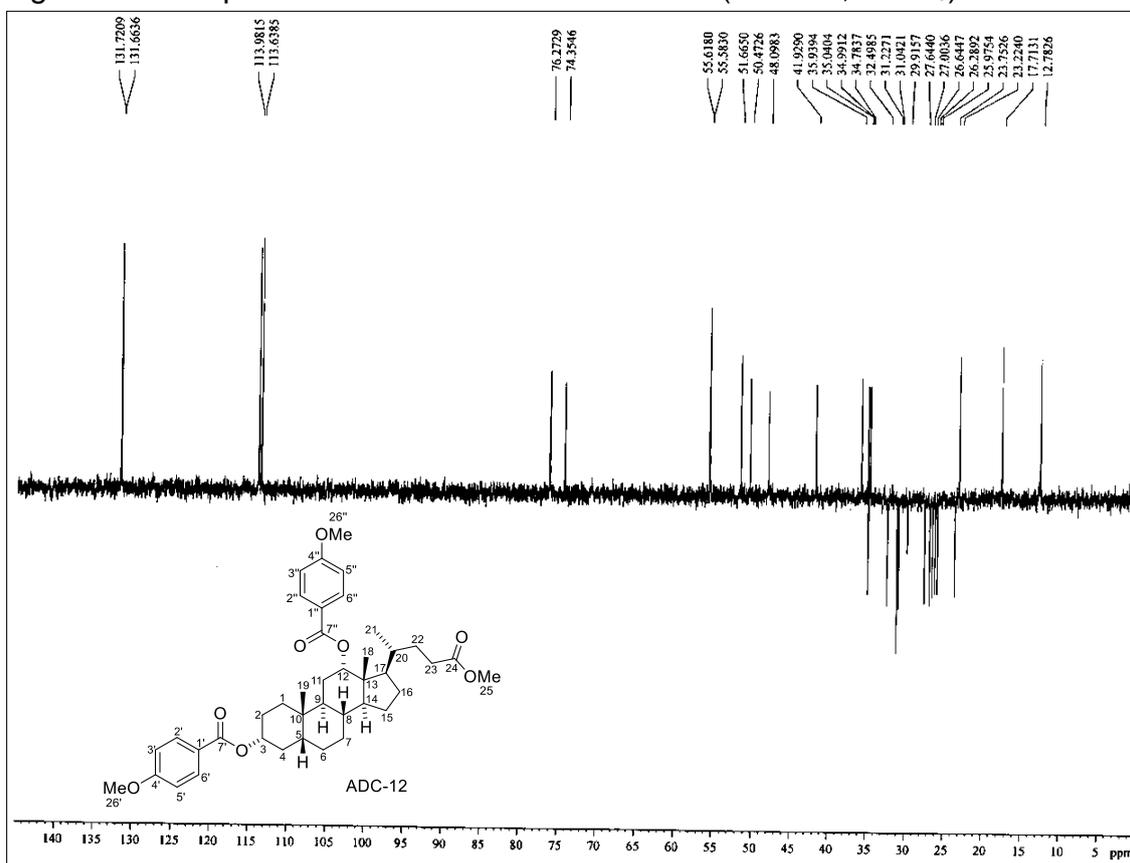
Figura 111 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-12Figura 112 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135 $^\circ$ (75 MHz, CDCl_3) de ADC-12

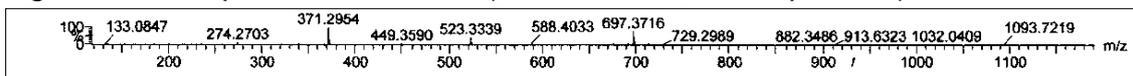
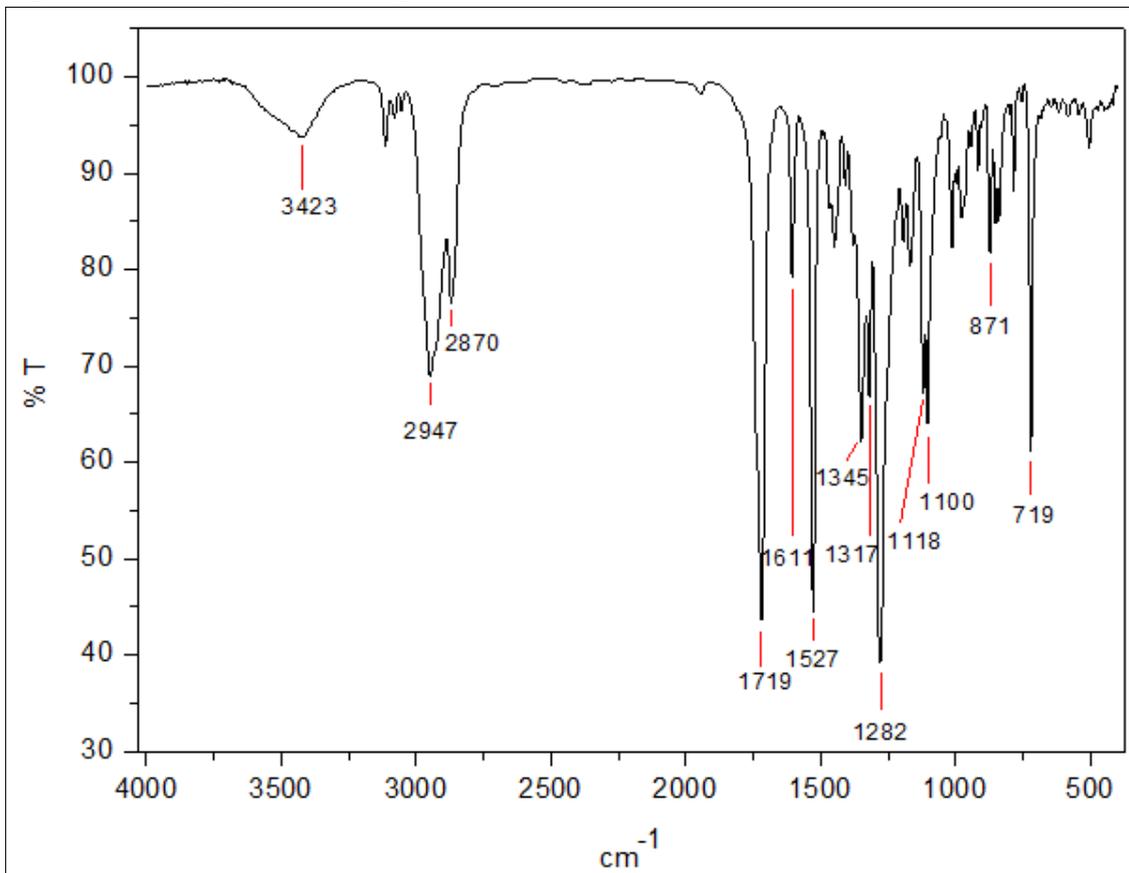
Figura 113 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-12**Figura 114 - Espectro na região do IV de **ADC-13**

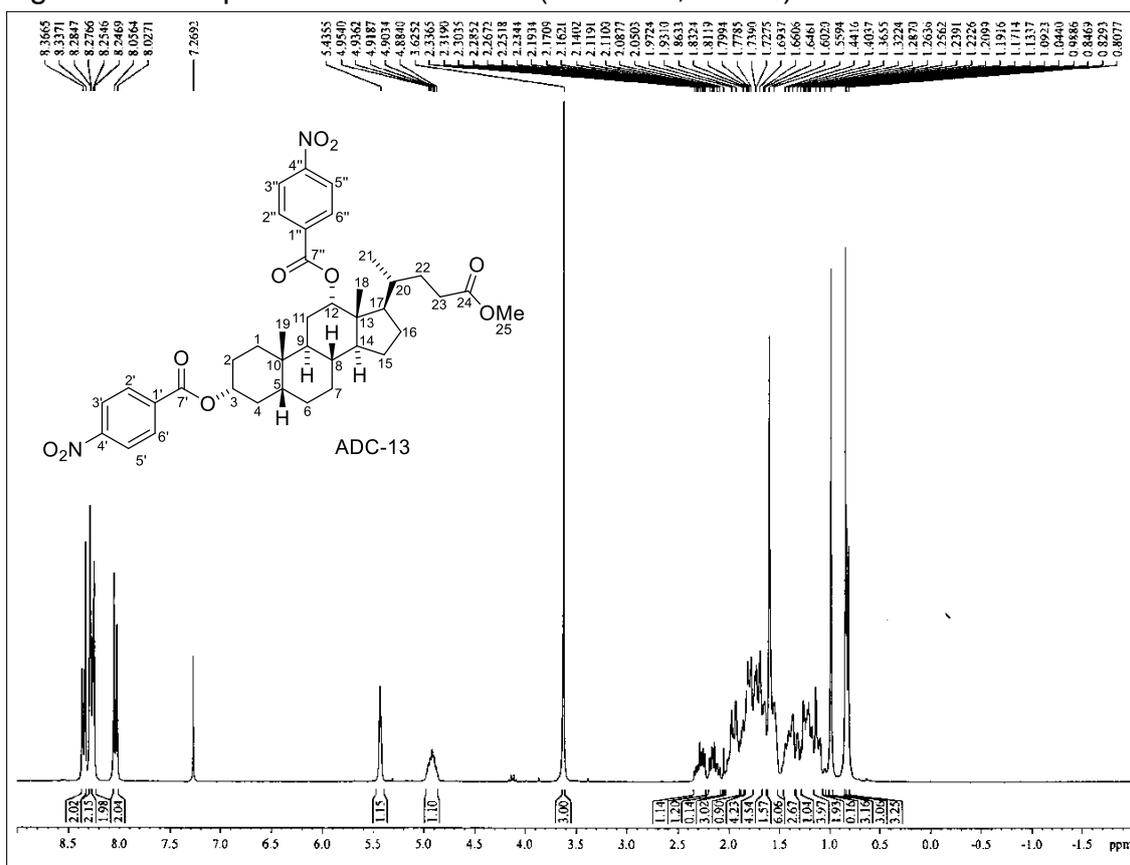
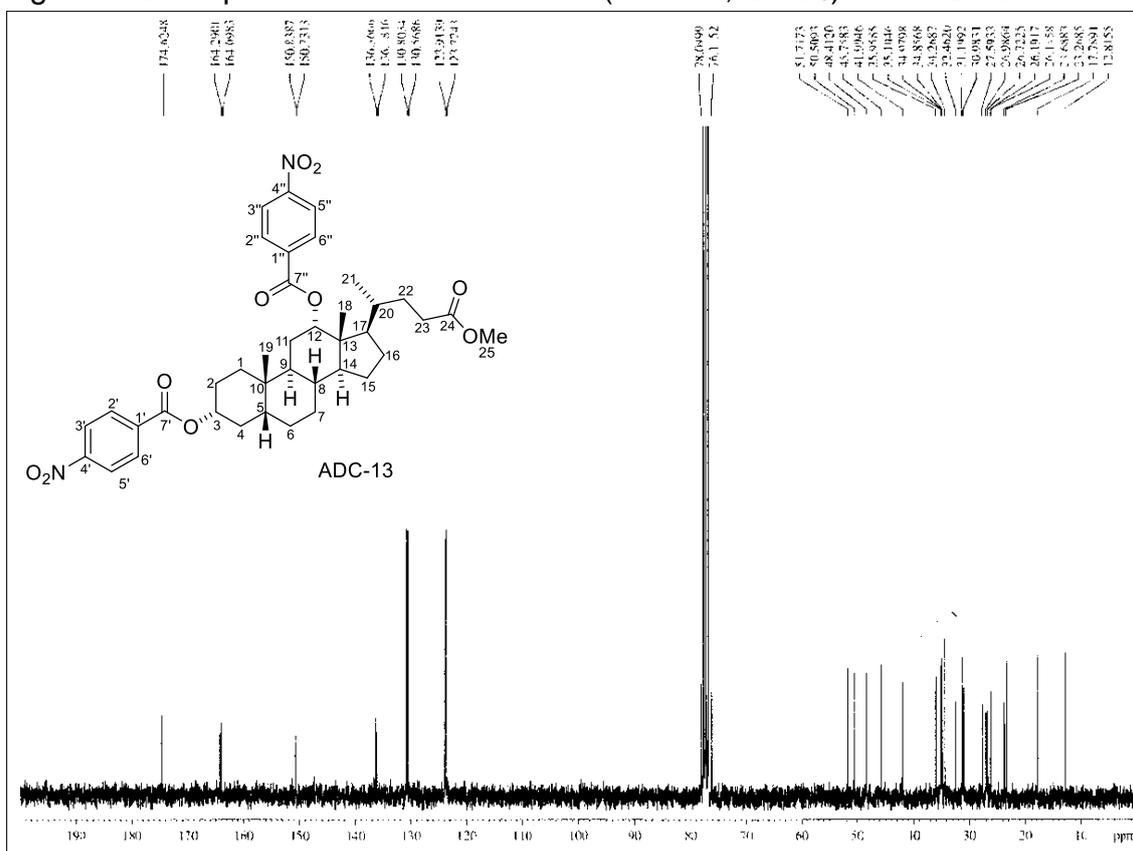
Figura 115 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-13Figura 116 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-13

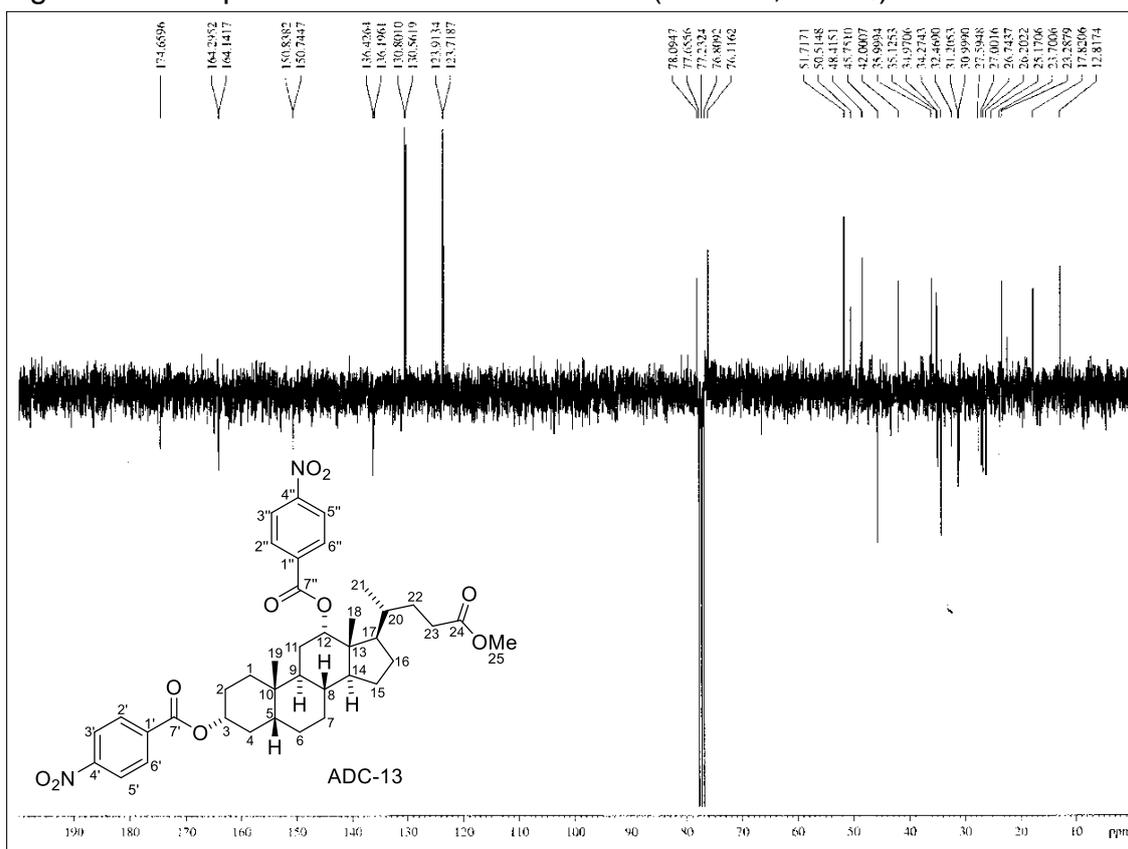
Figura 117 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-13

Figura 118 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-13

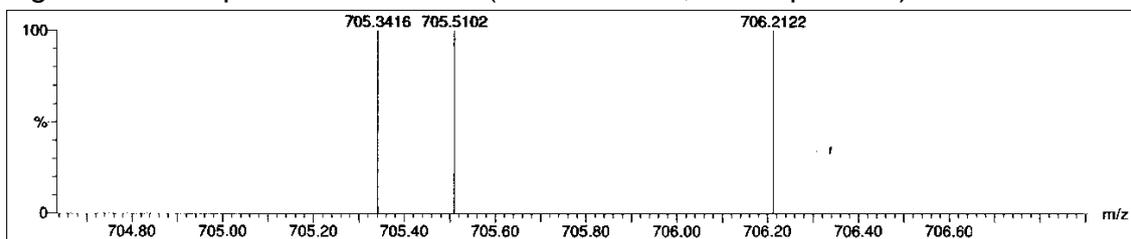


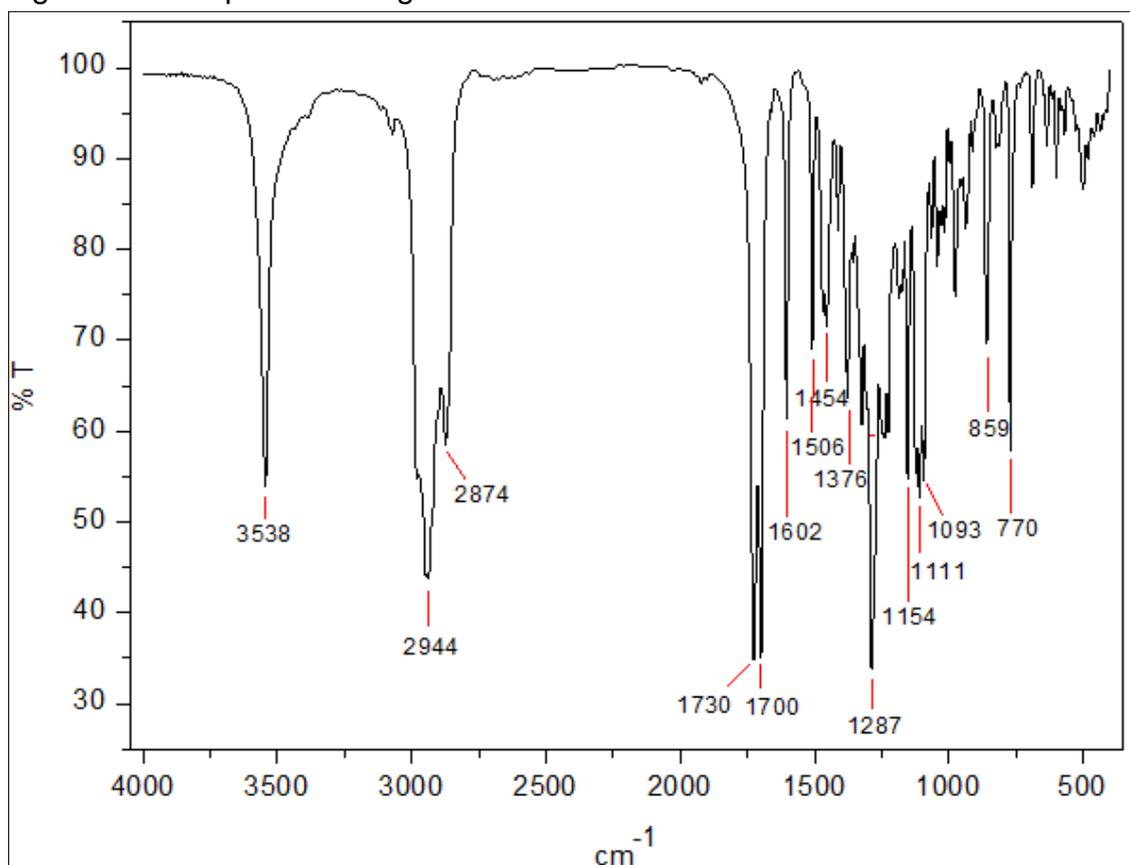
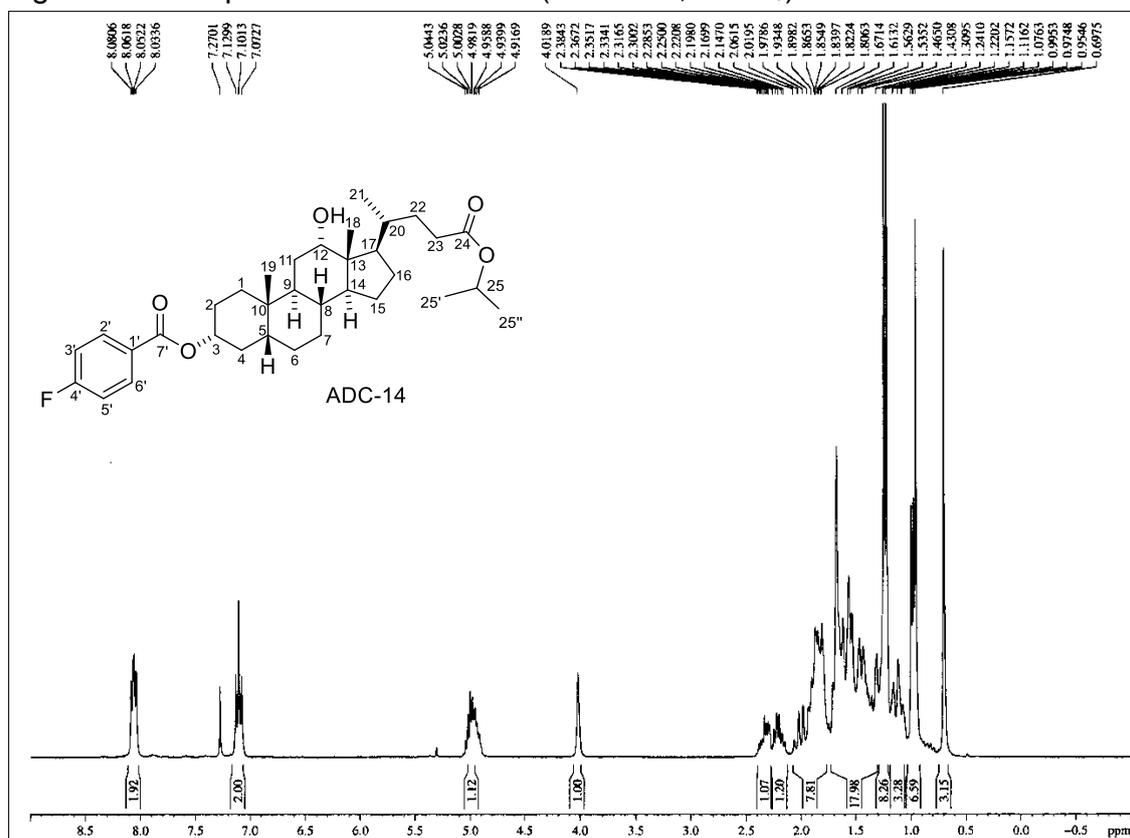
Figura 119 - Espectro na região do IV de **ADC-14**Figura 120 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **ADC-14**

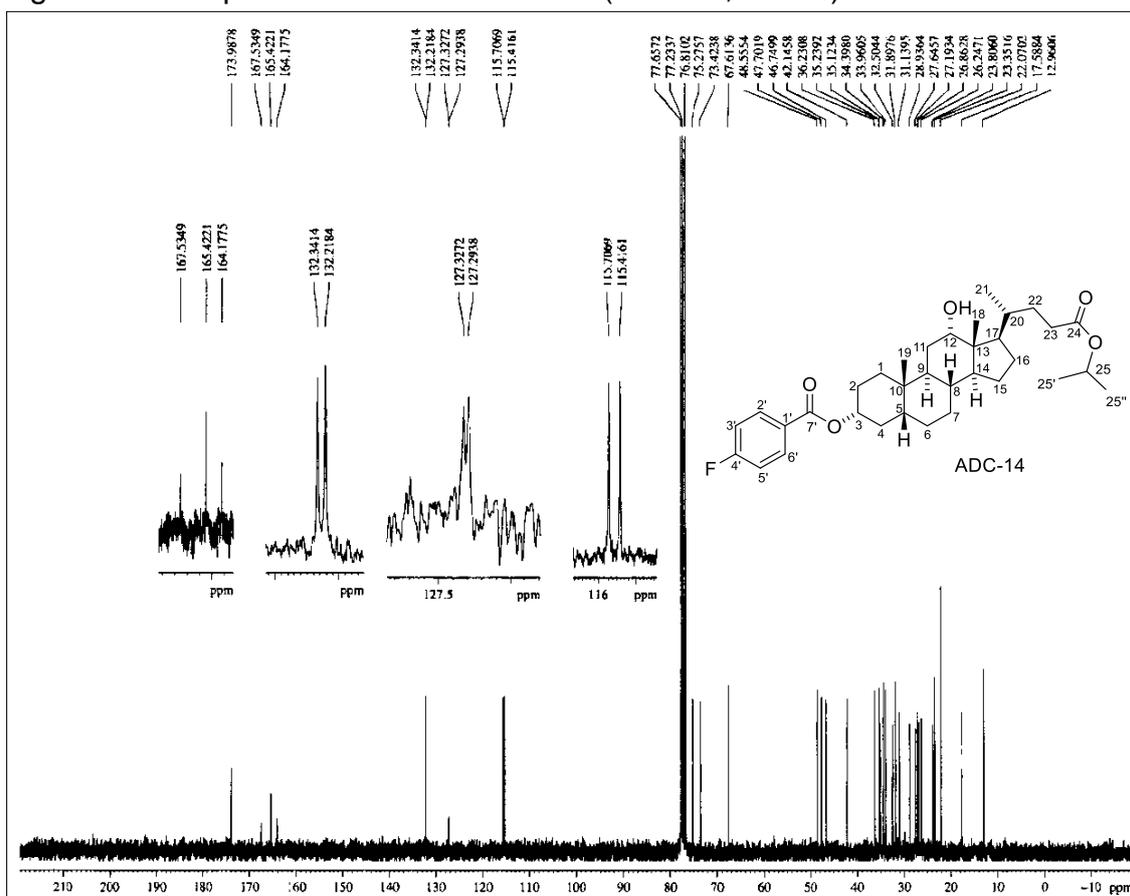
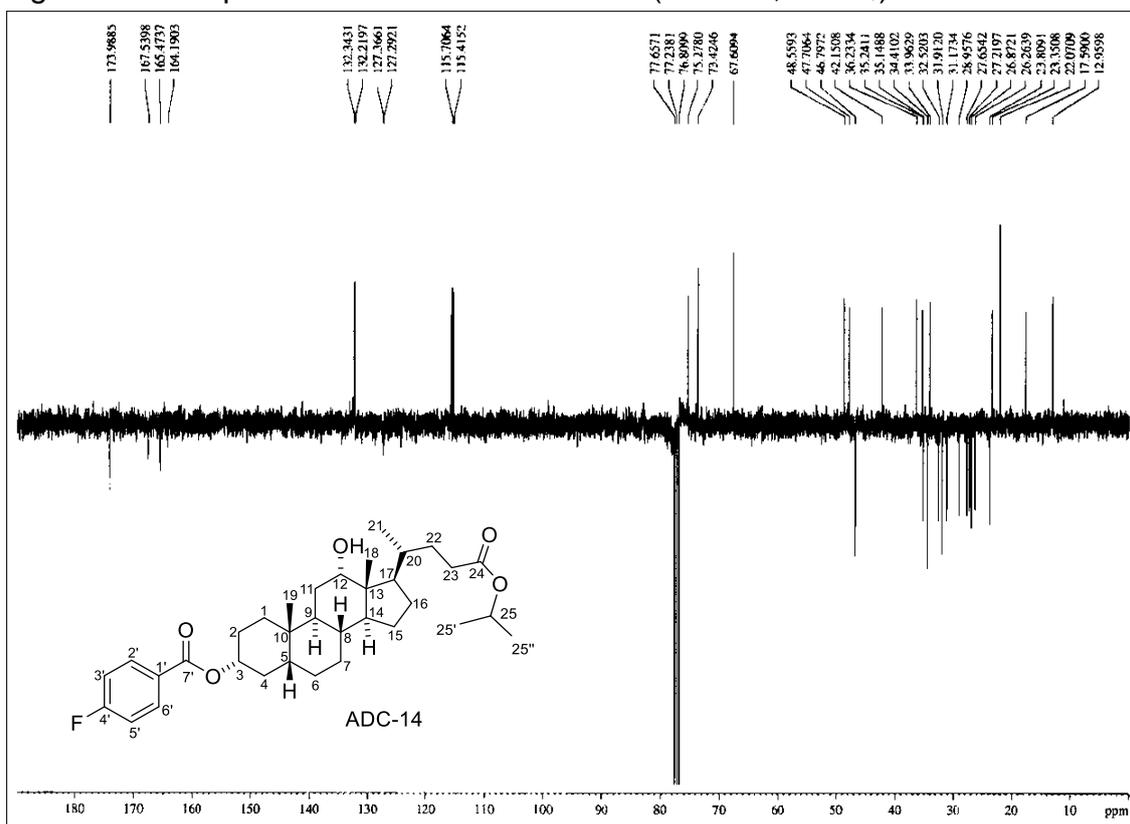
Figura 121 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-14Figura 122 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-14

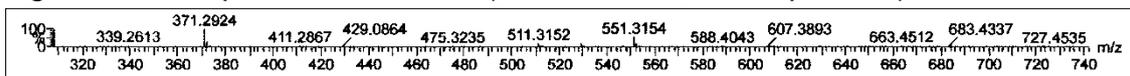
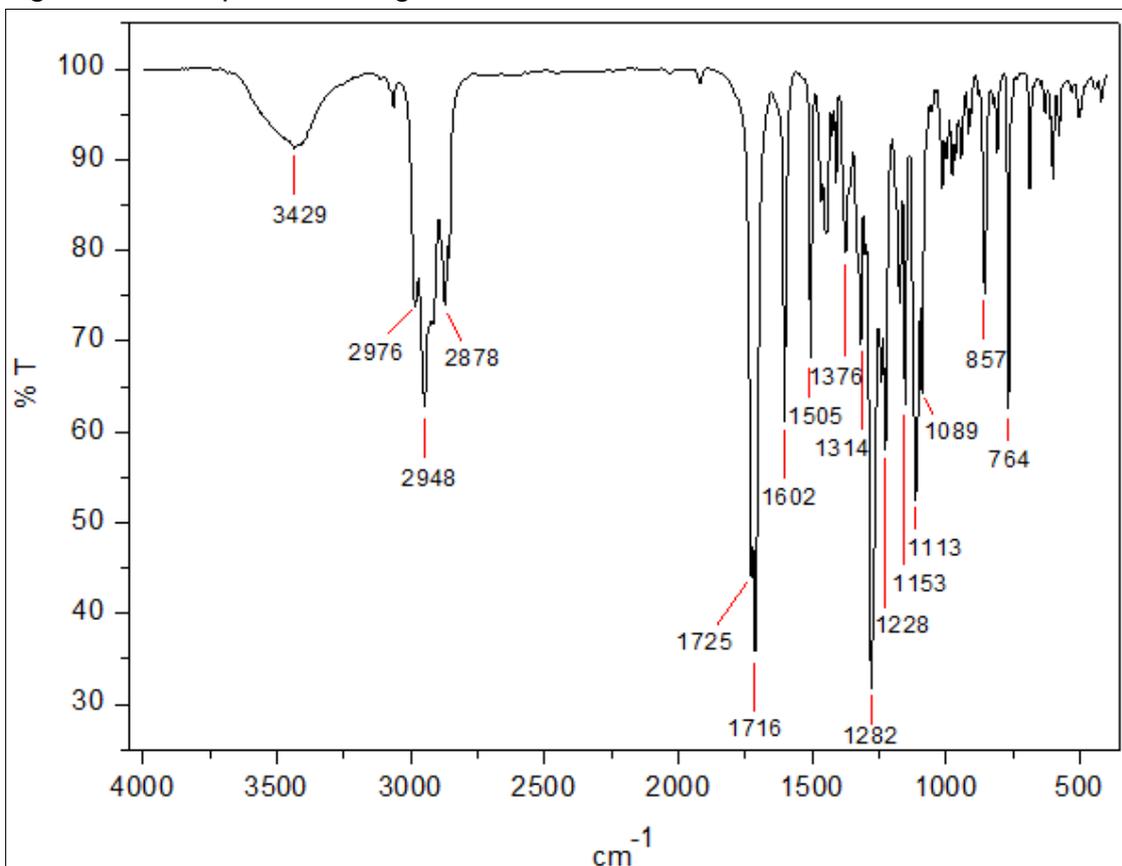
Figura 123 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-14**Figura 124 - Espectro na região do IV de **ADC-15**

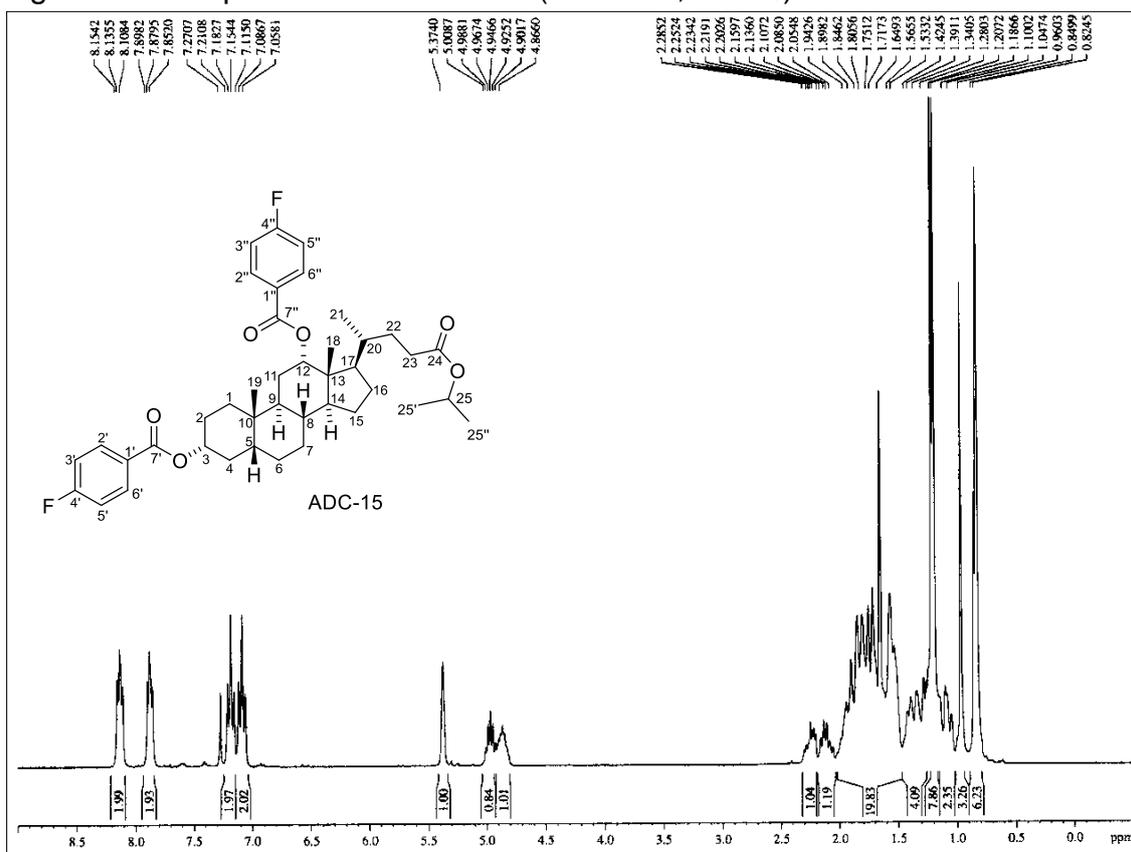
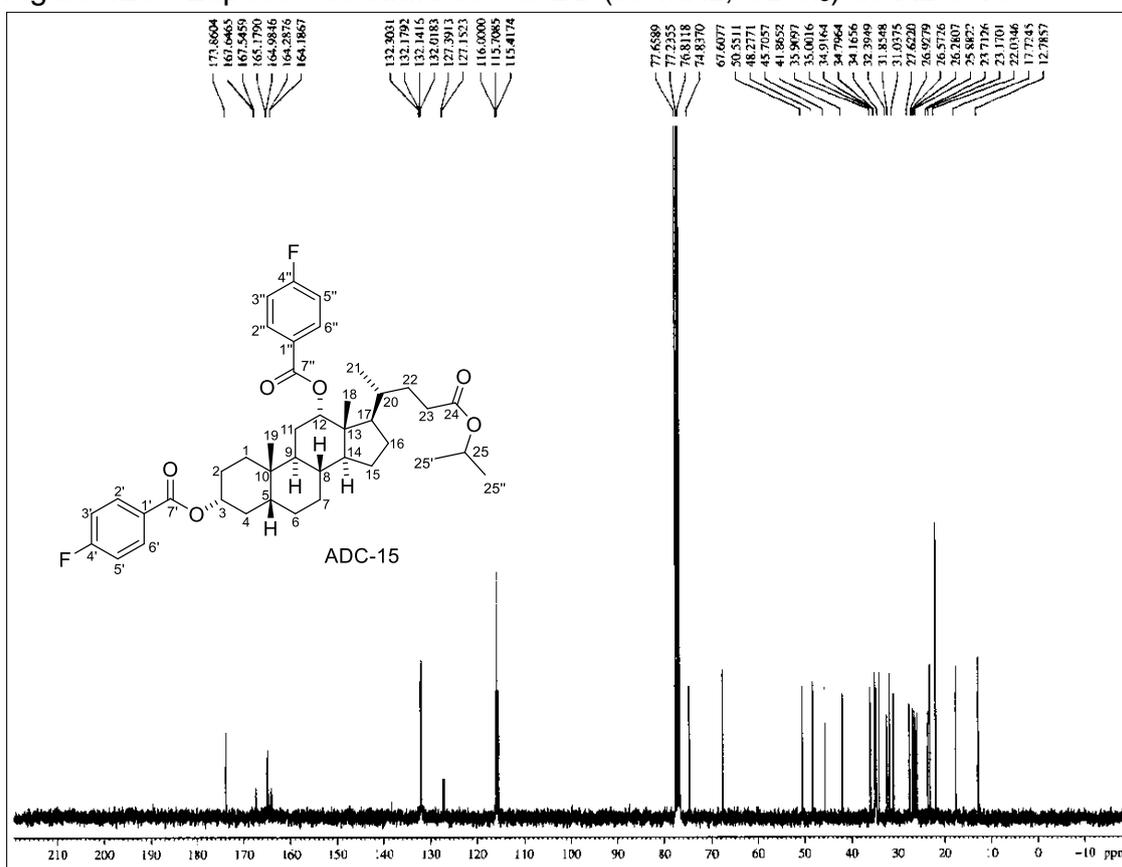
Figura 125 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-15Figura 126 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-15

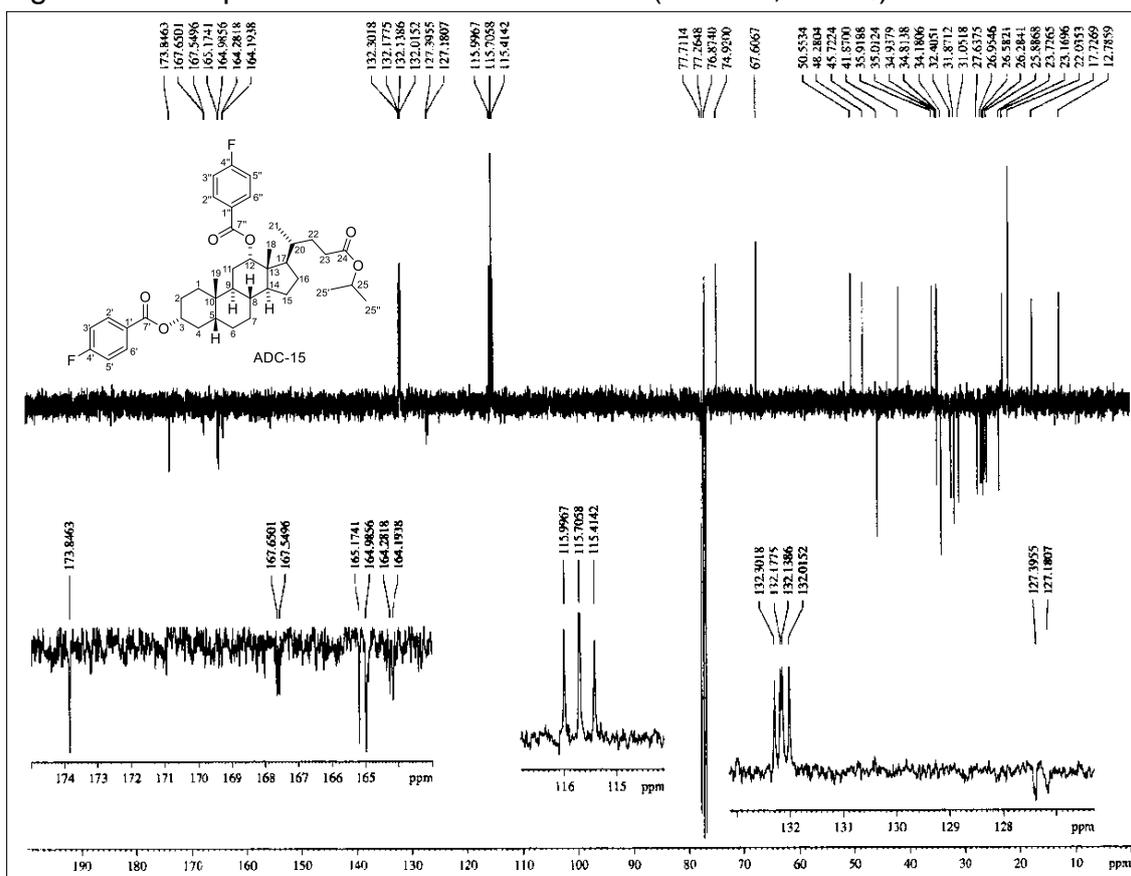
Figura 127 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-15

Figura 128 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-15

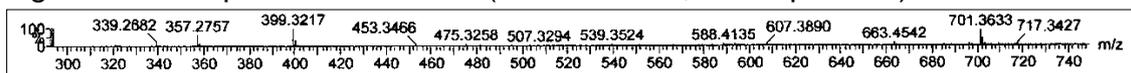


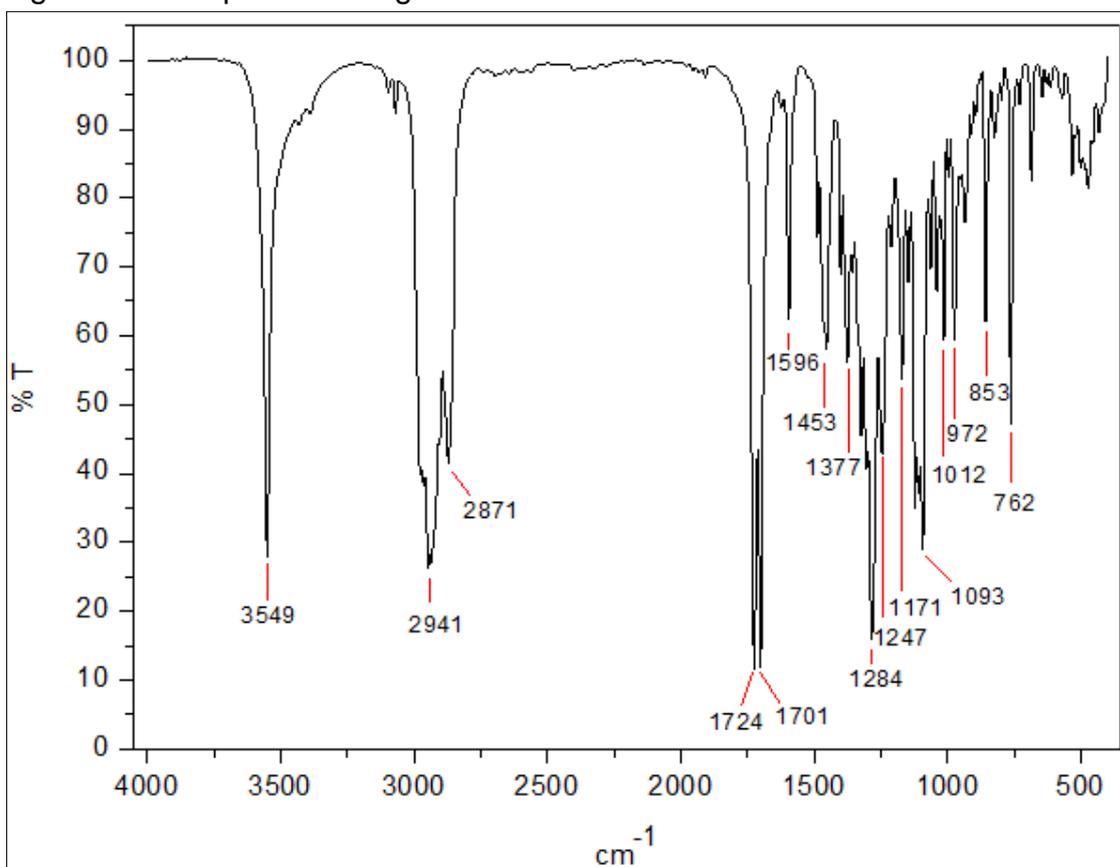
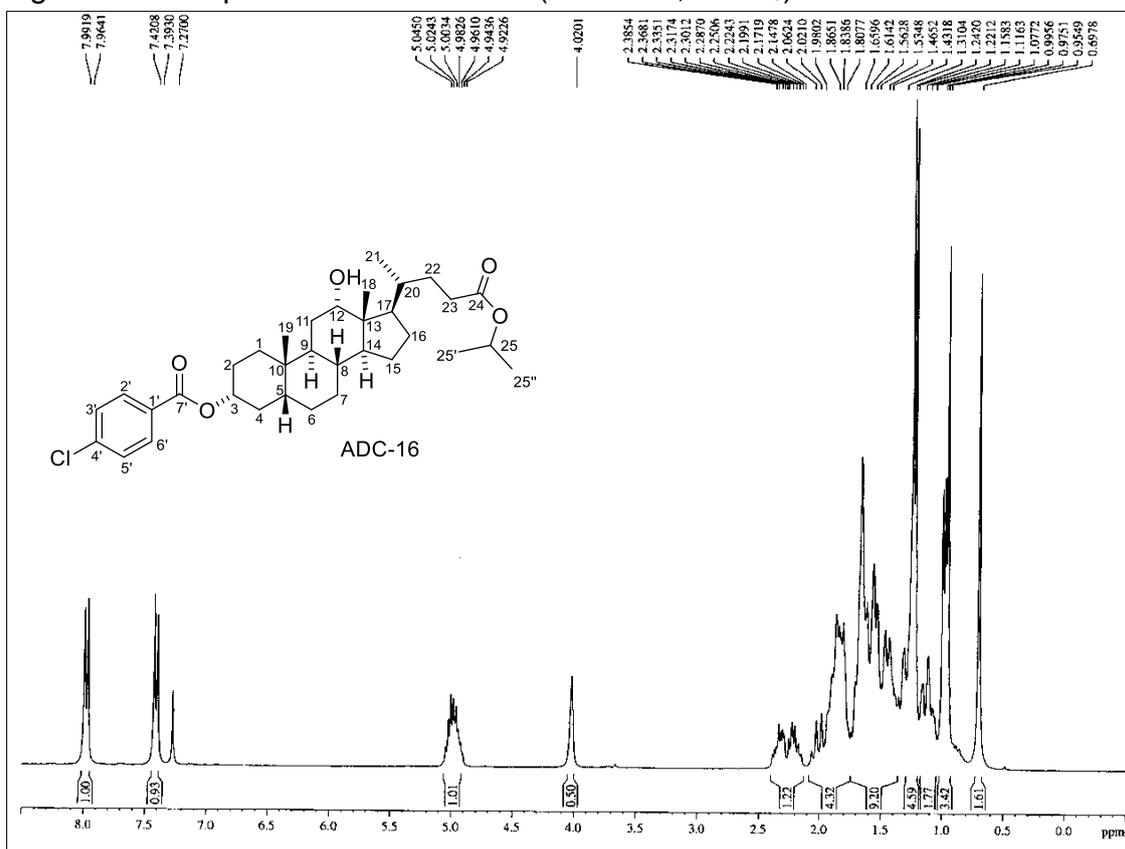
Figura 129 - Espectro na região do IV de **ADC-16**Figura 130 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **ADC-16**

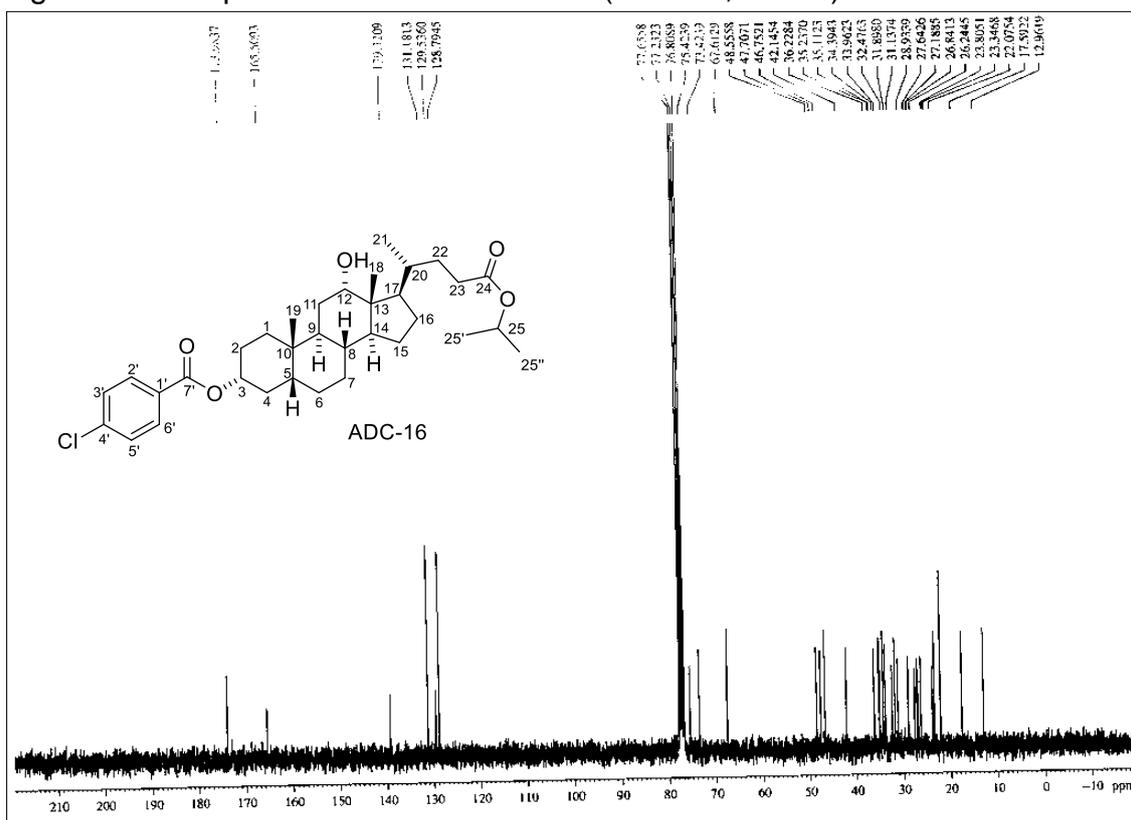
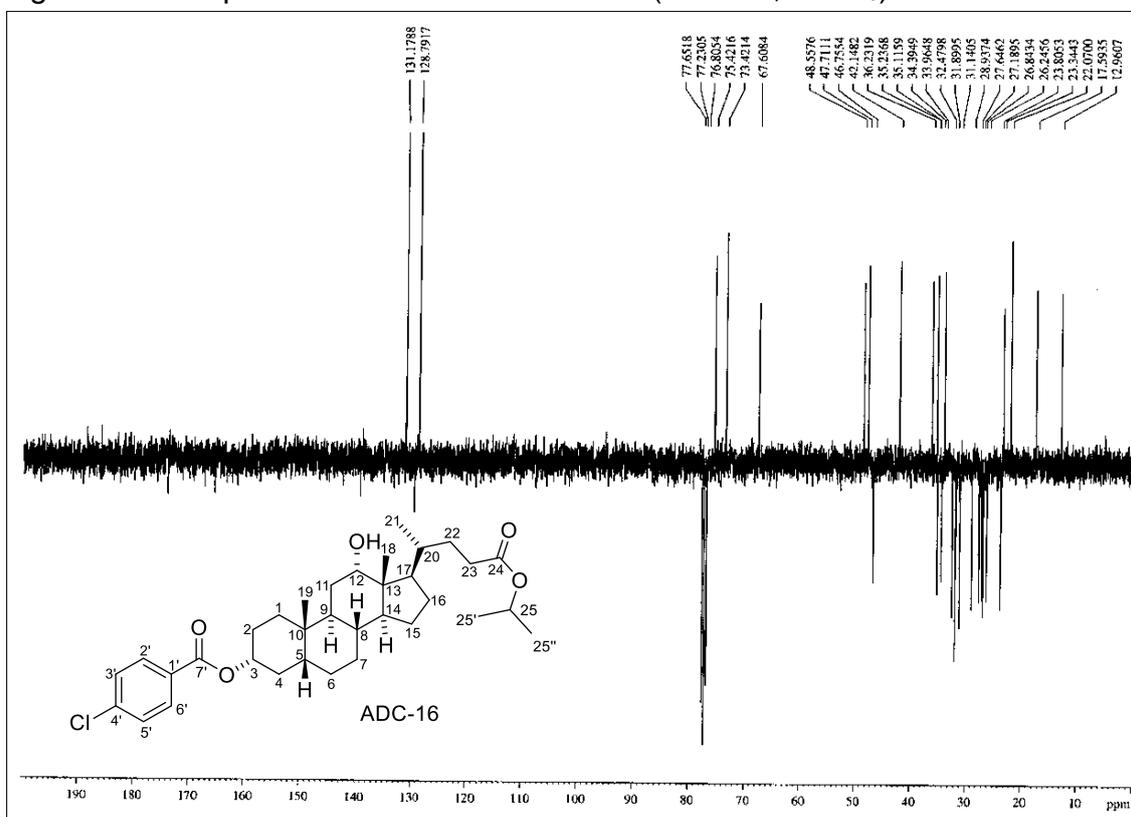
Figura 131 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-16Figura 132 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-16

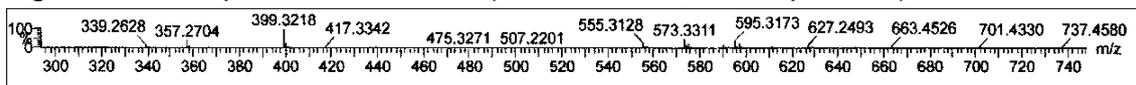
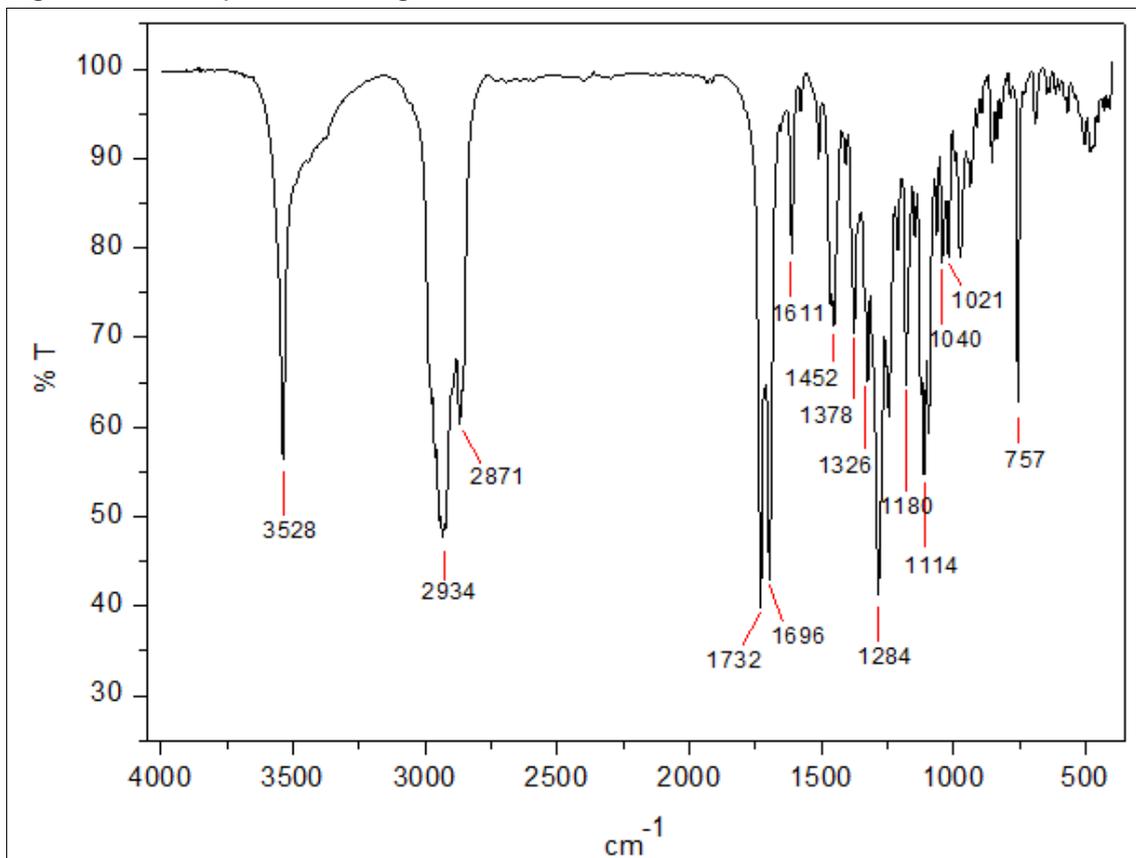
Figura 133 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-16**Figura 134 - Espectro na região do IV de **ADC-17**

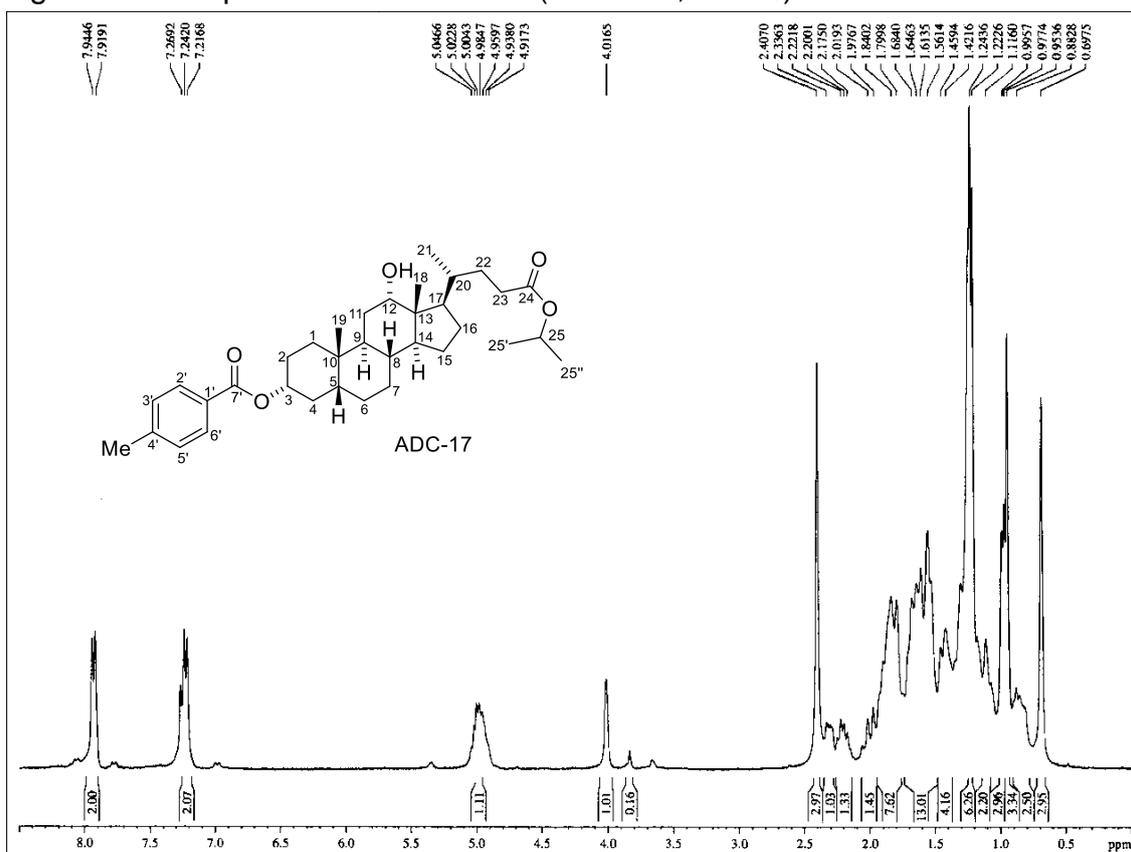
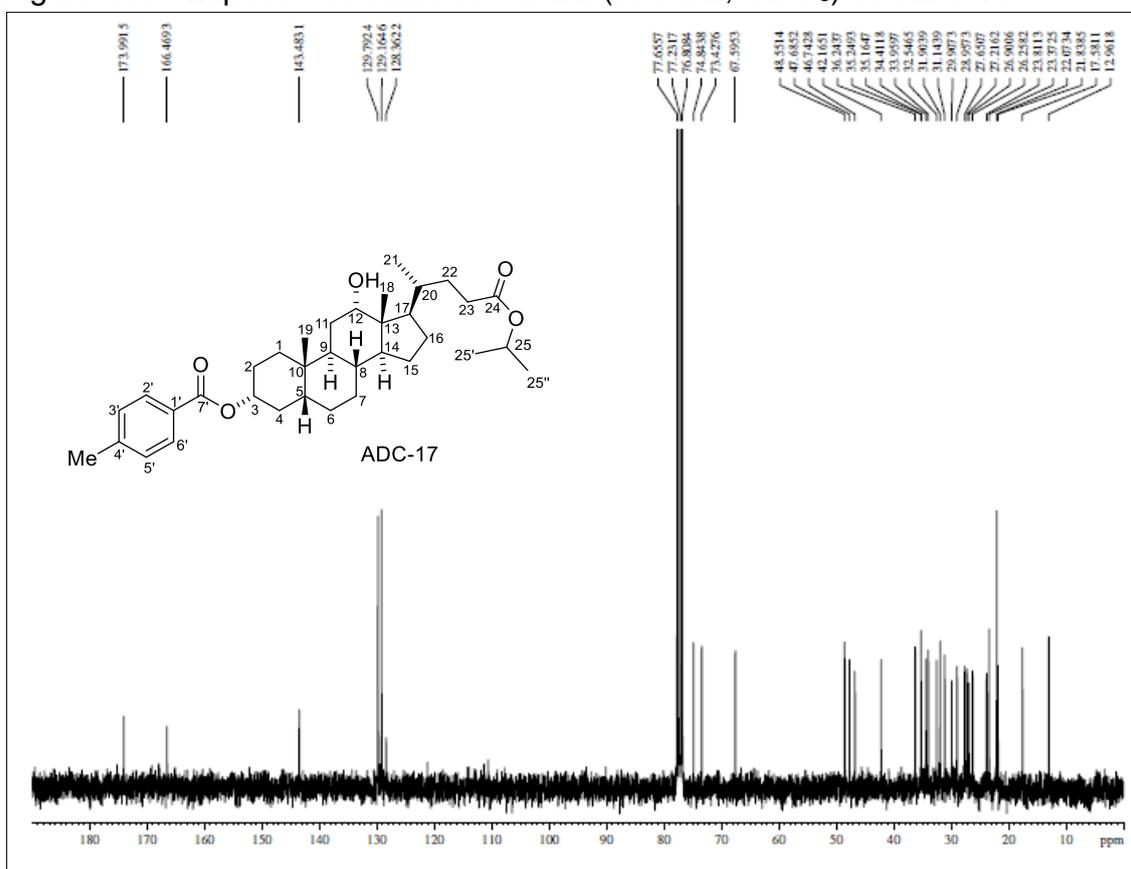
Figura 135 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-17Figura 136 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-17

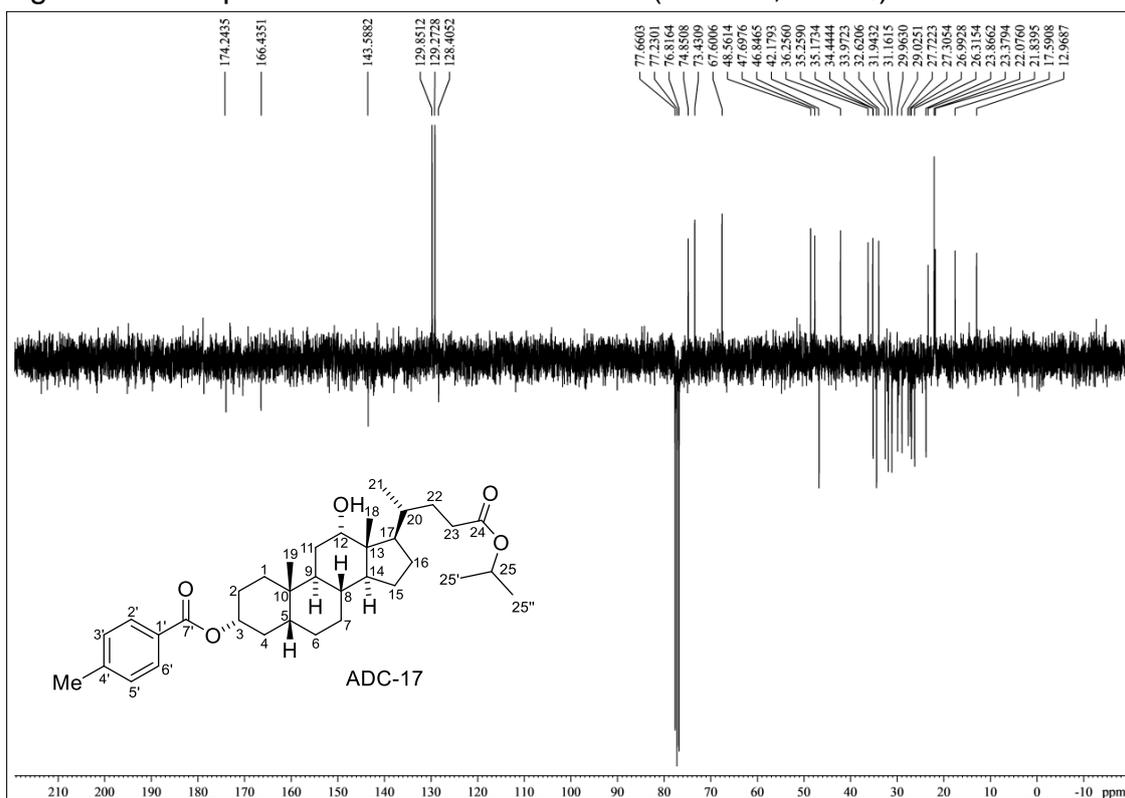
Figura 137 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-17

Figura 138 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de ADC-17

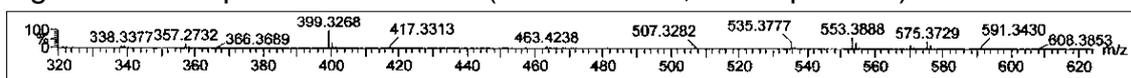


Figura 139 - Espectro na região do IV de ADC-18

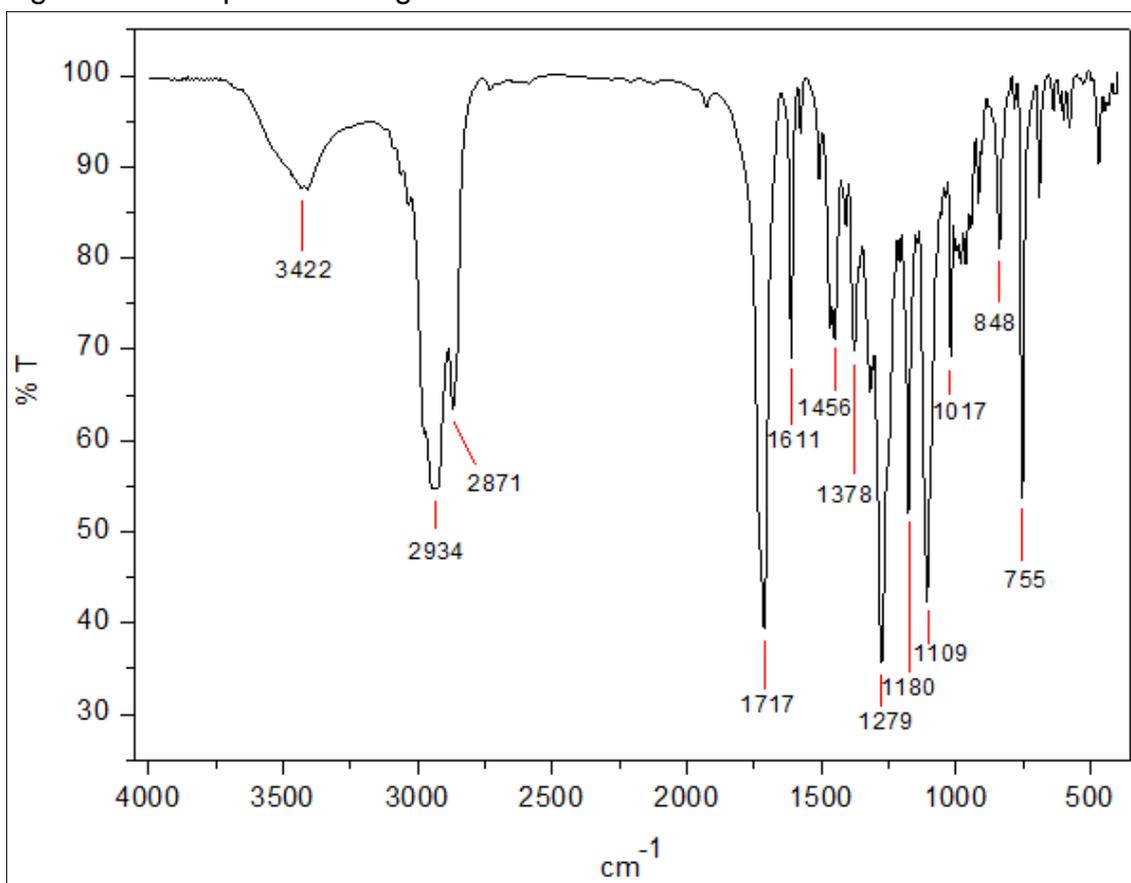
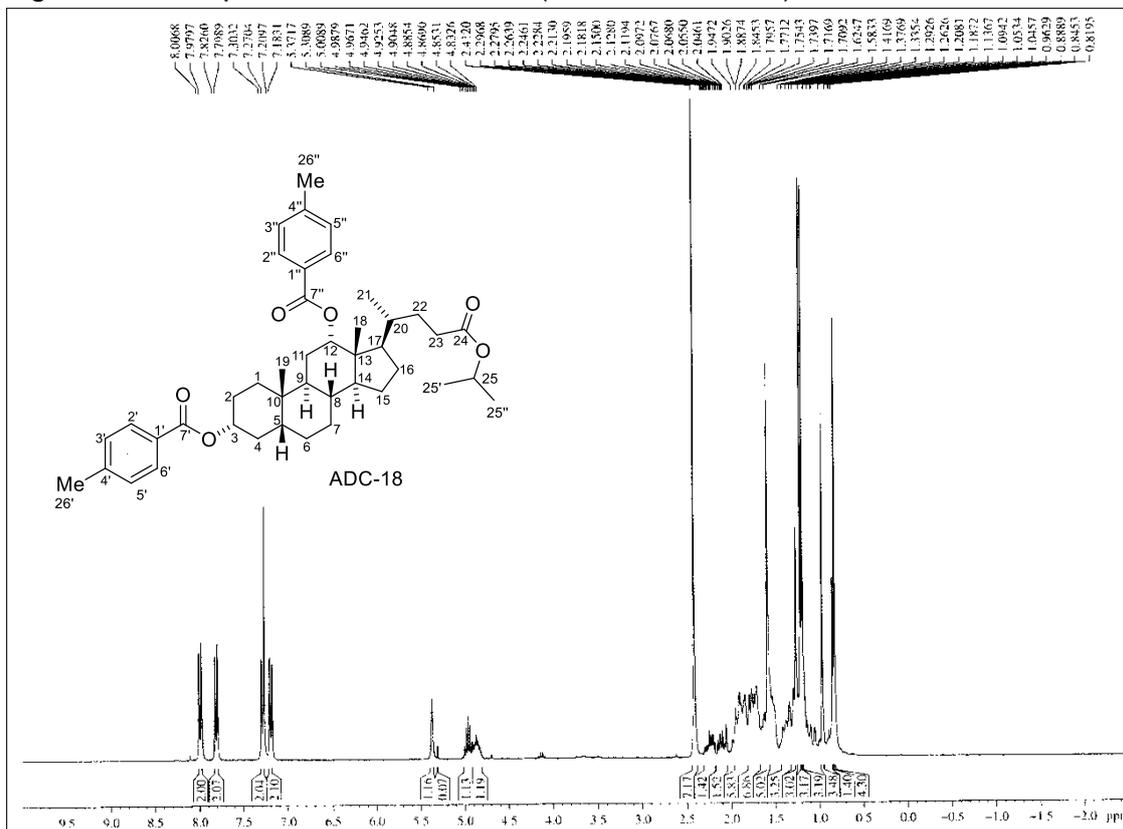
Figura 140 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-18

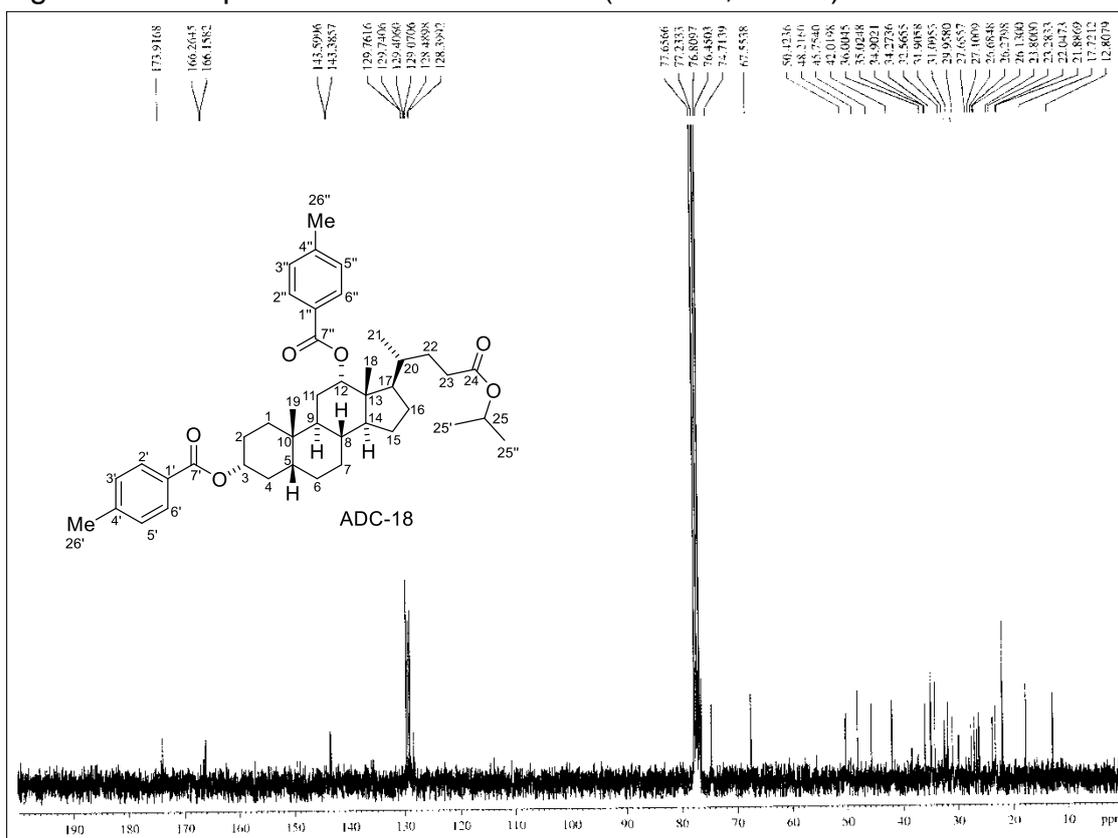
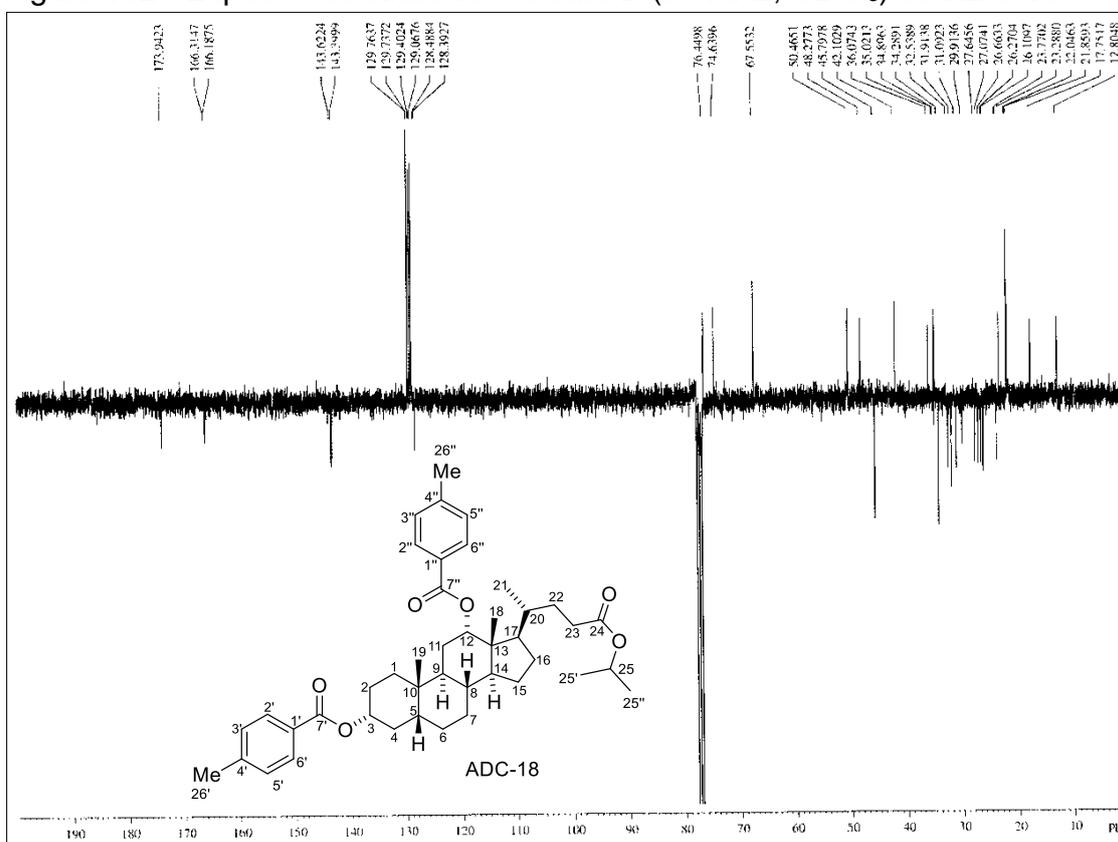
Figura 141 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-18Figura 142 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-18

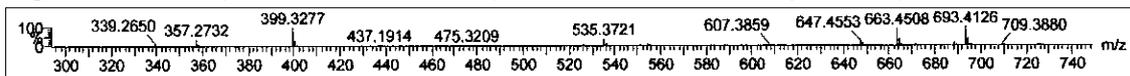
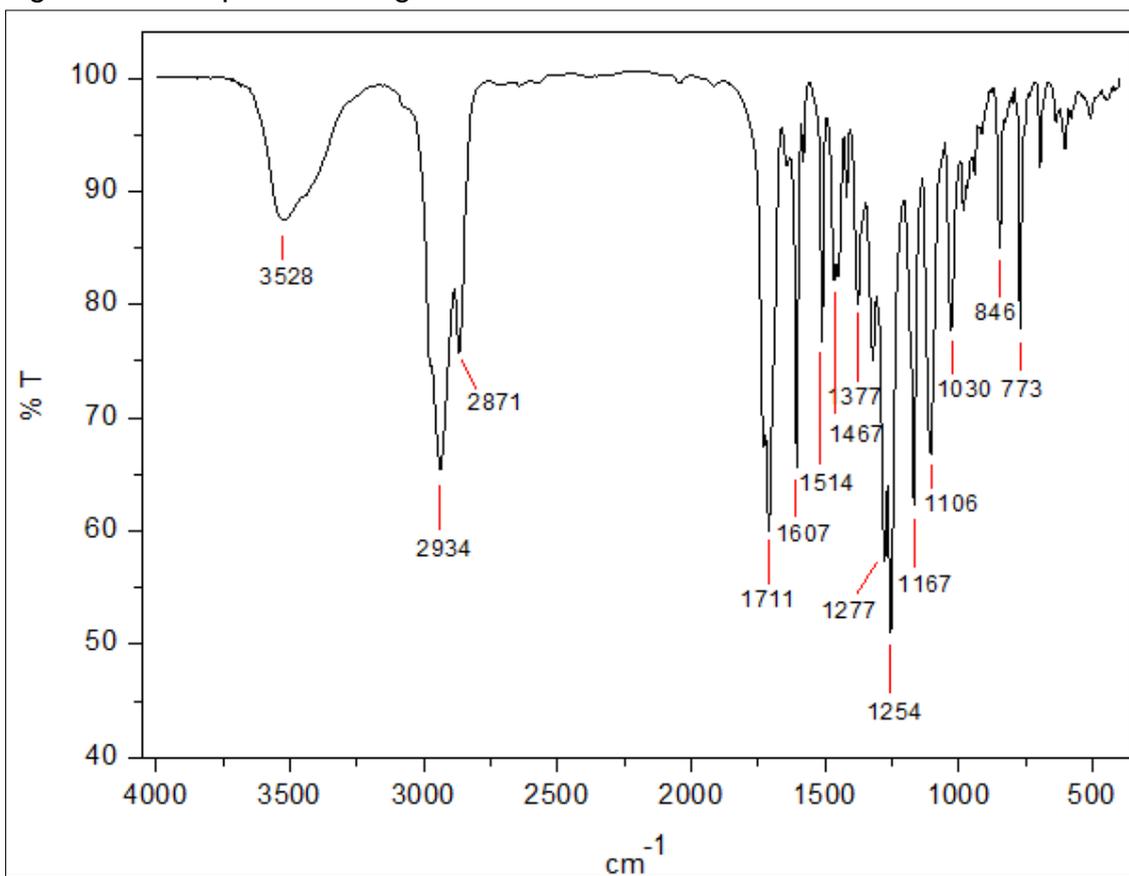
Figura 143 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-18**Figura 144 - Espectro na região do IV de **ADC-19**

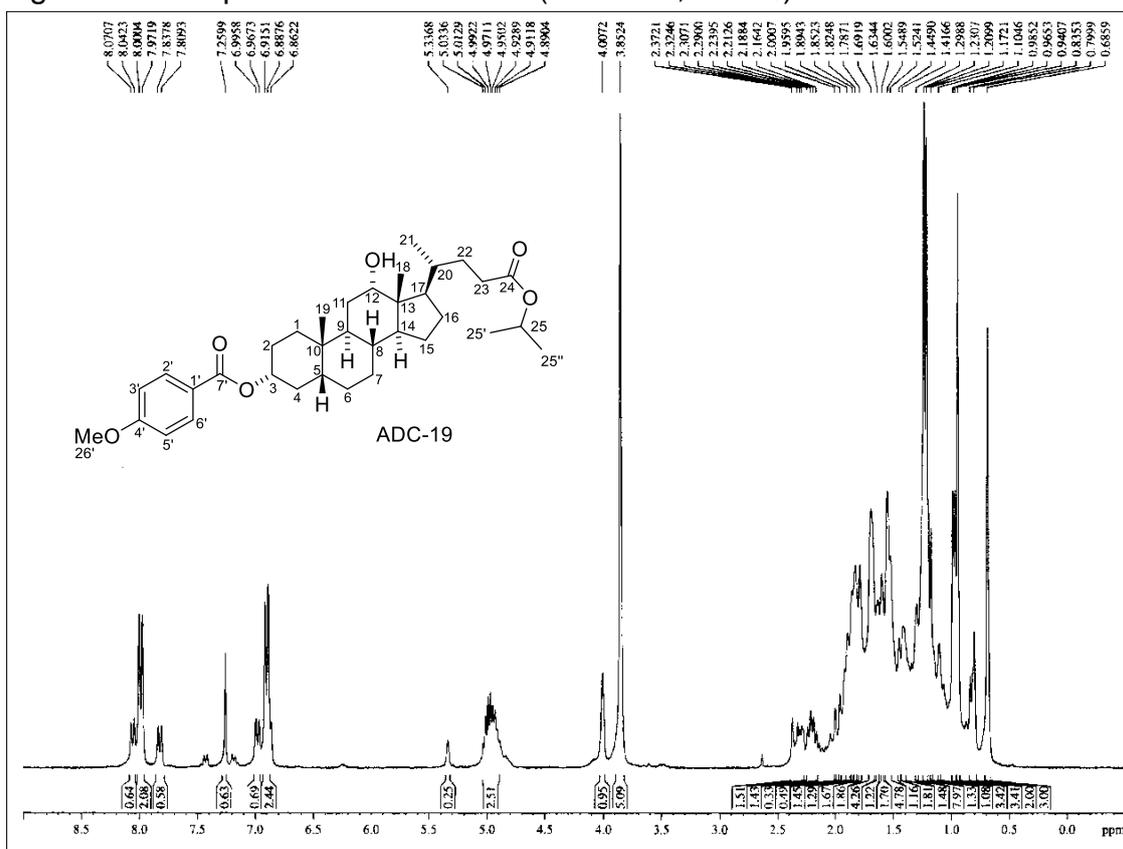
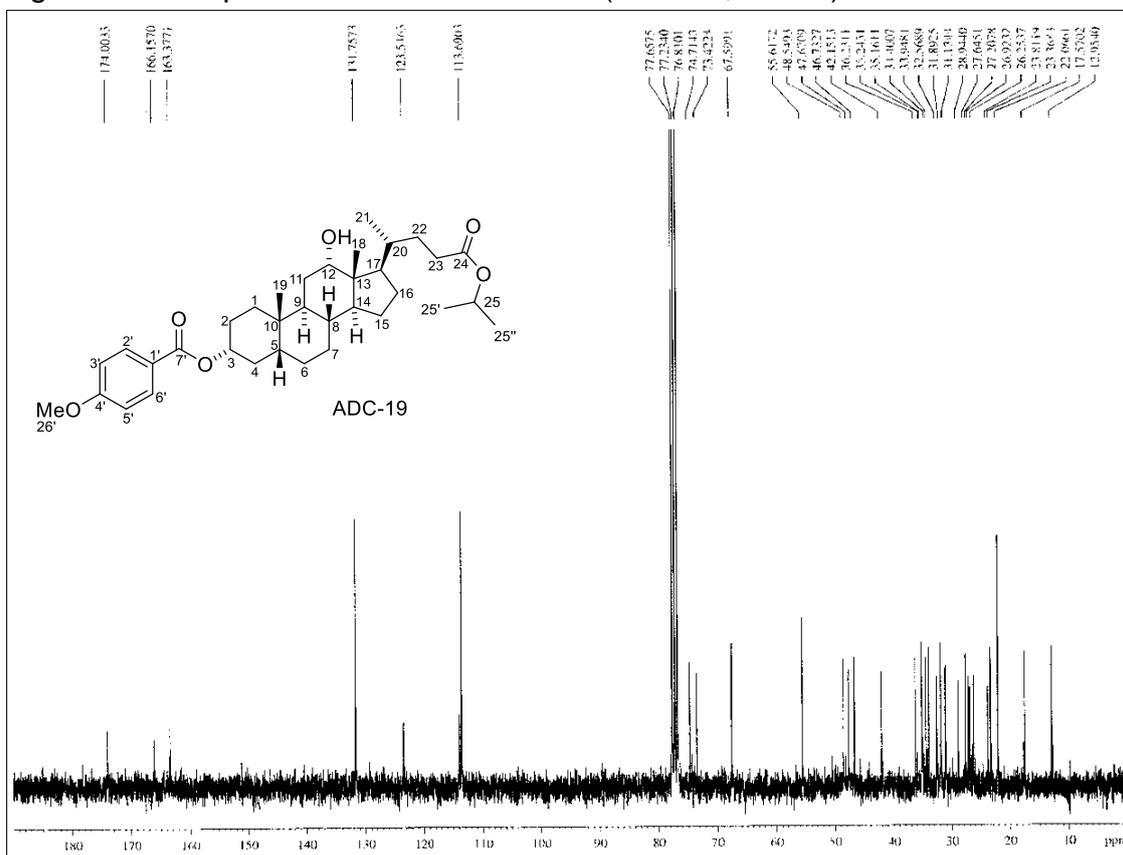
Figura 145 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-19Figura 146 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-19

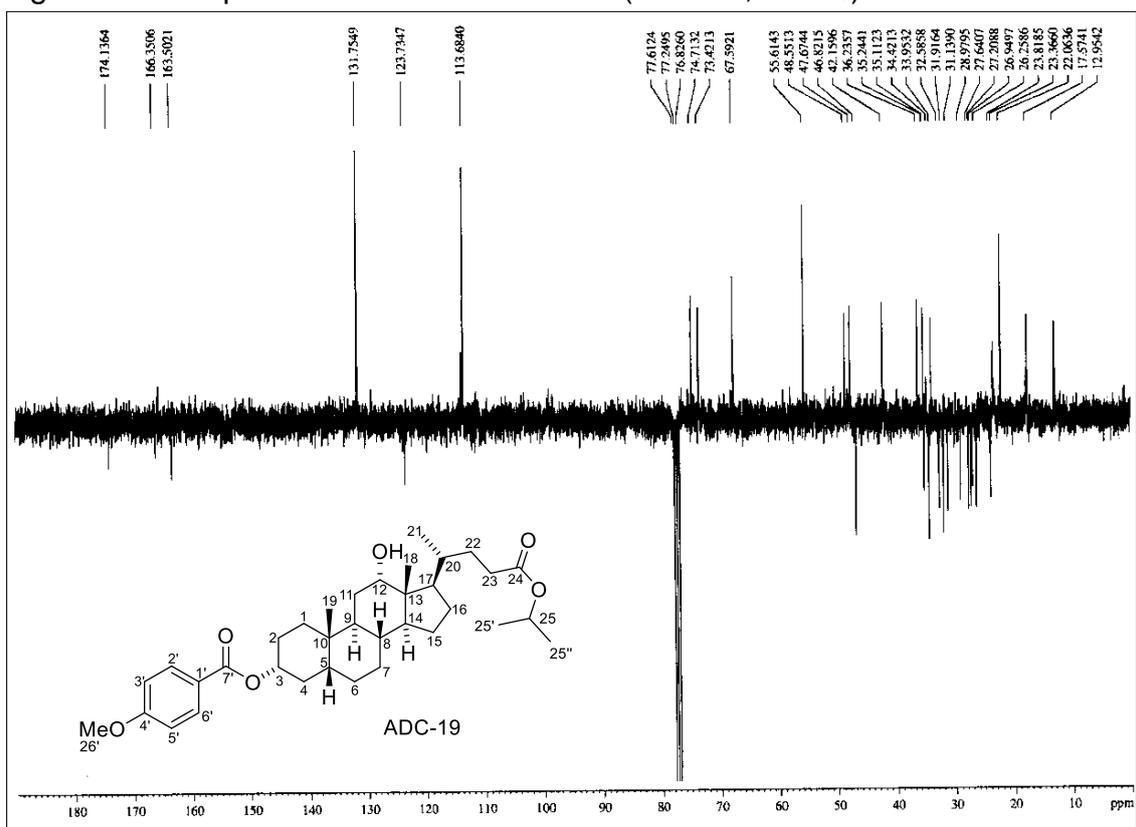
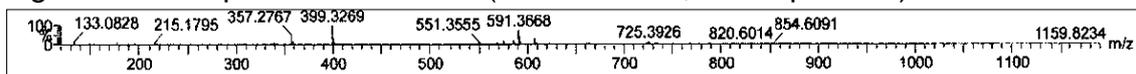
Figura 147 - Espectro de RMN de ^{13}C -APT (75 MHz, CDCl_3) de **ADC-19**Figura 148 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-19**

Figura 149 - Espectro na região do IV de ADC-20

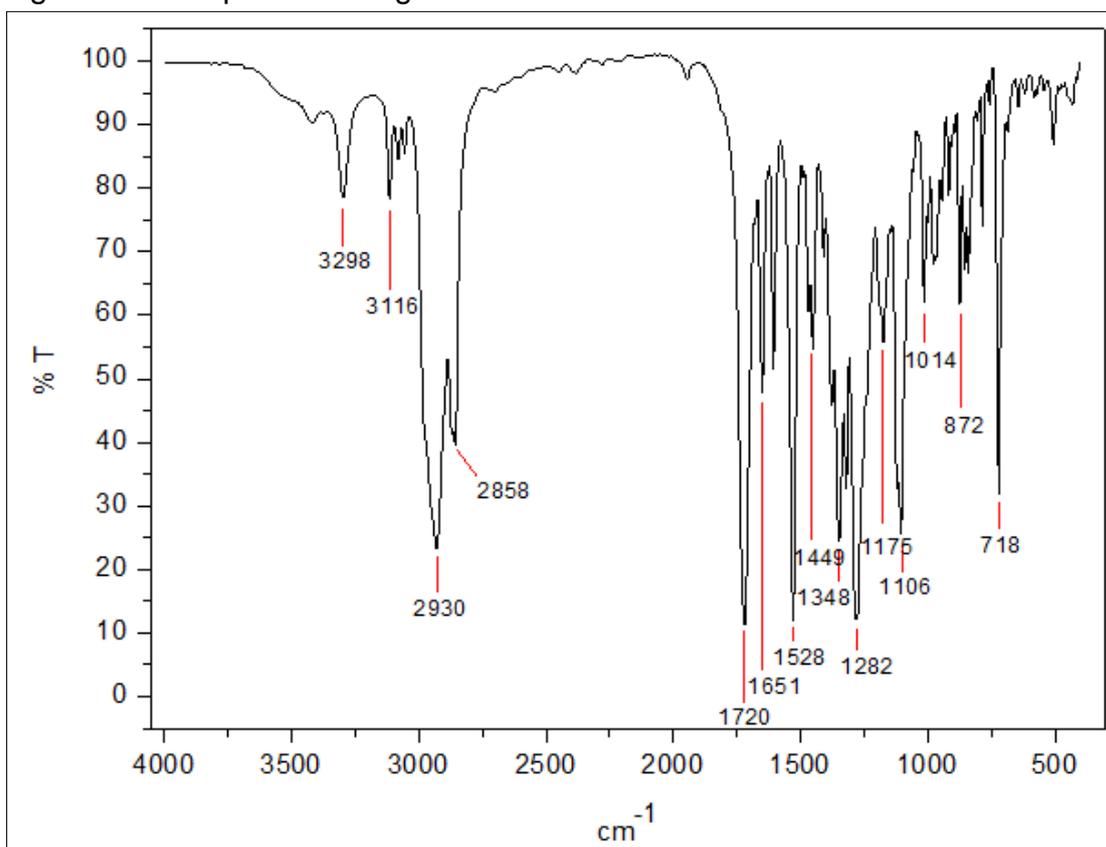
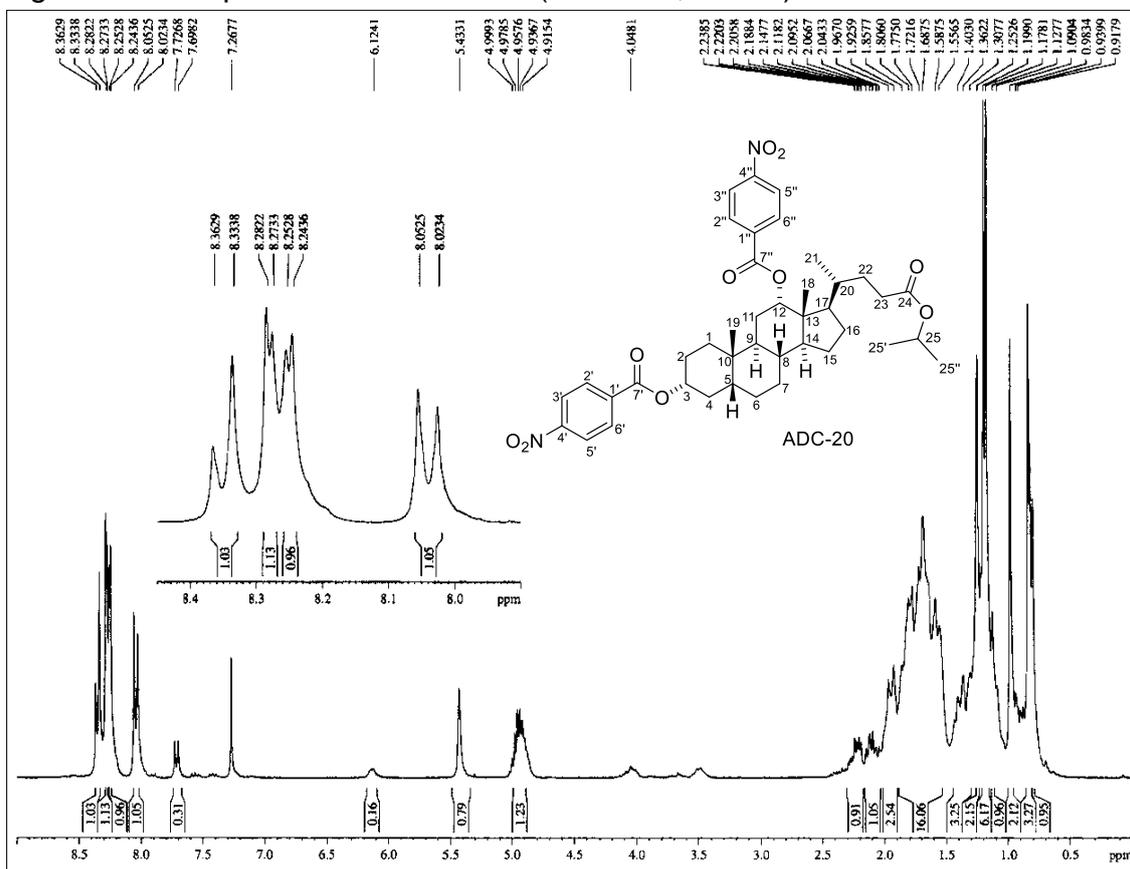
Figura 150 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de ADC-20

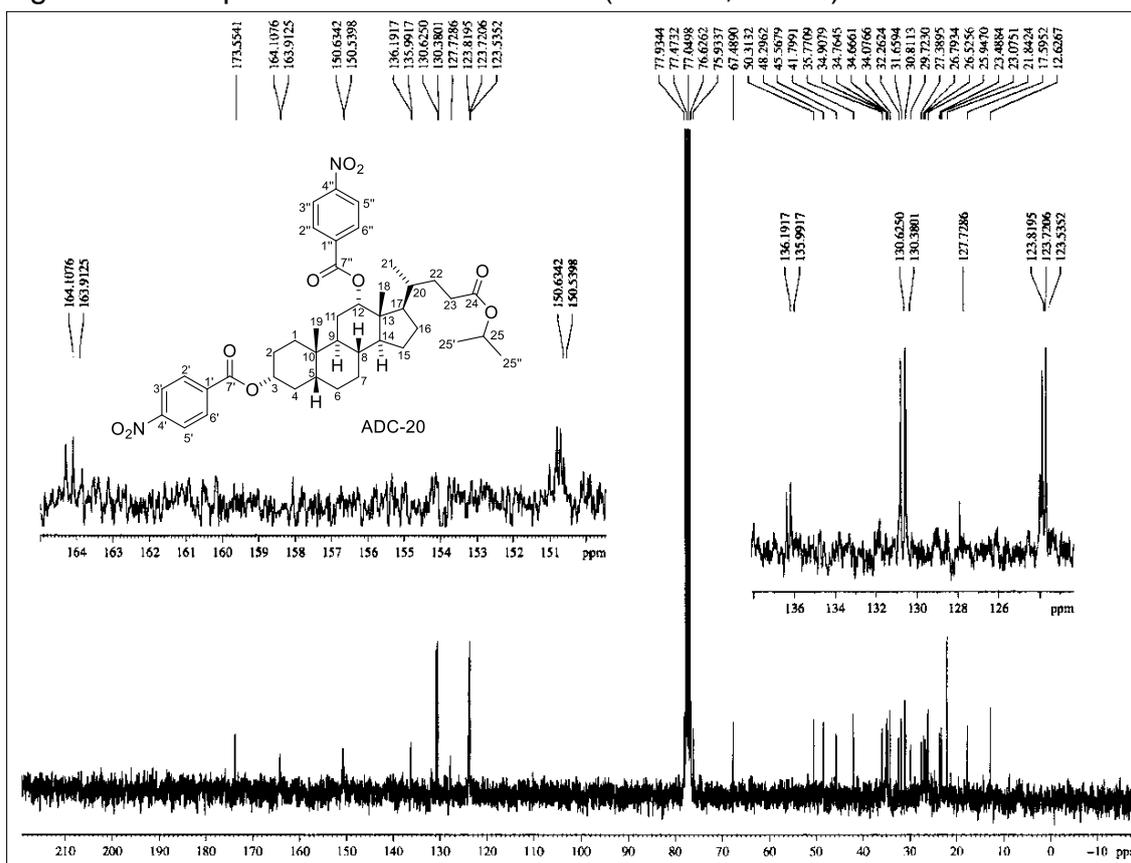
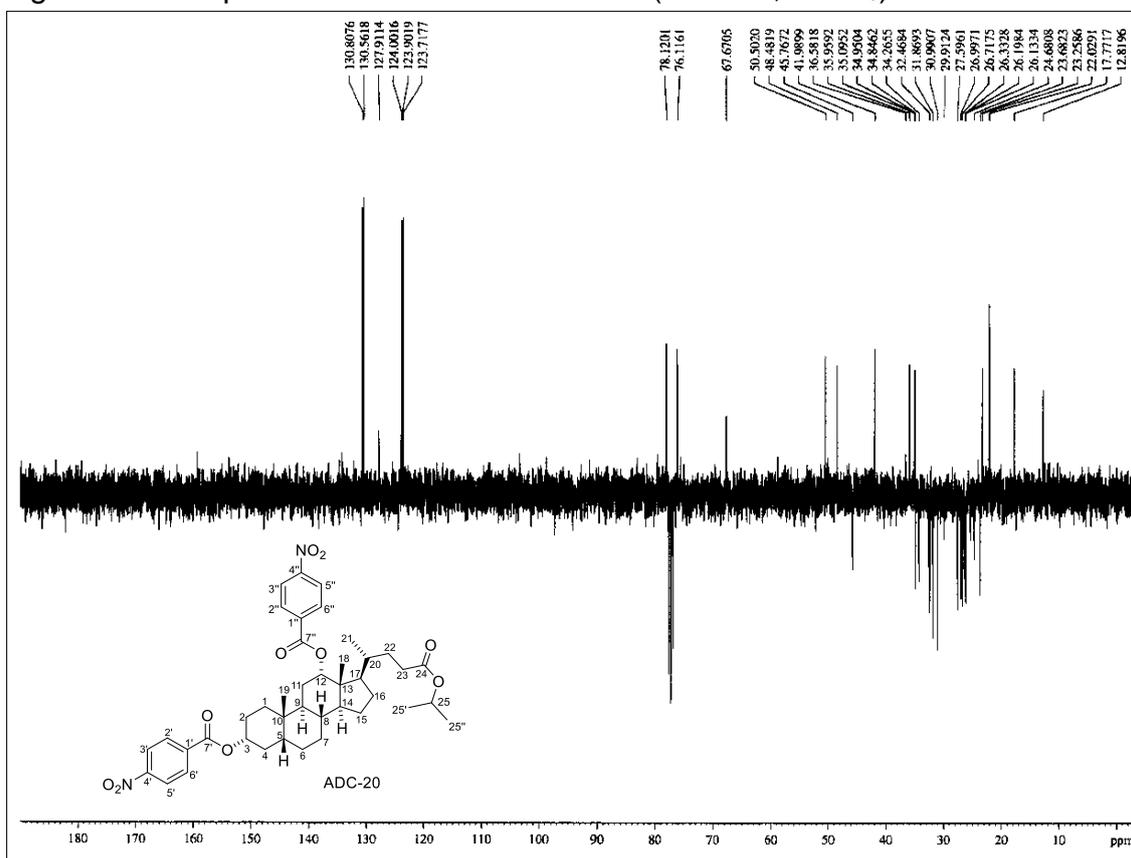
Figura 151 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CDCl_3) de ADC-20Figura 152 - Espectro de RMN de ^{13}C -JMOD (75 MHz, CDCl_3) de ADC-20

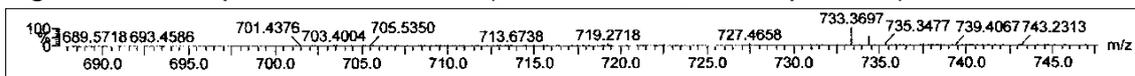
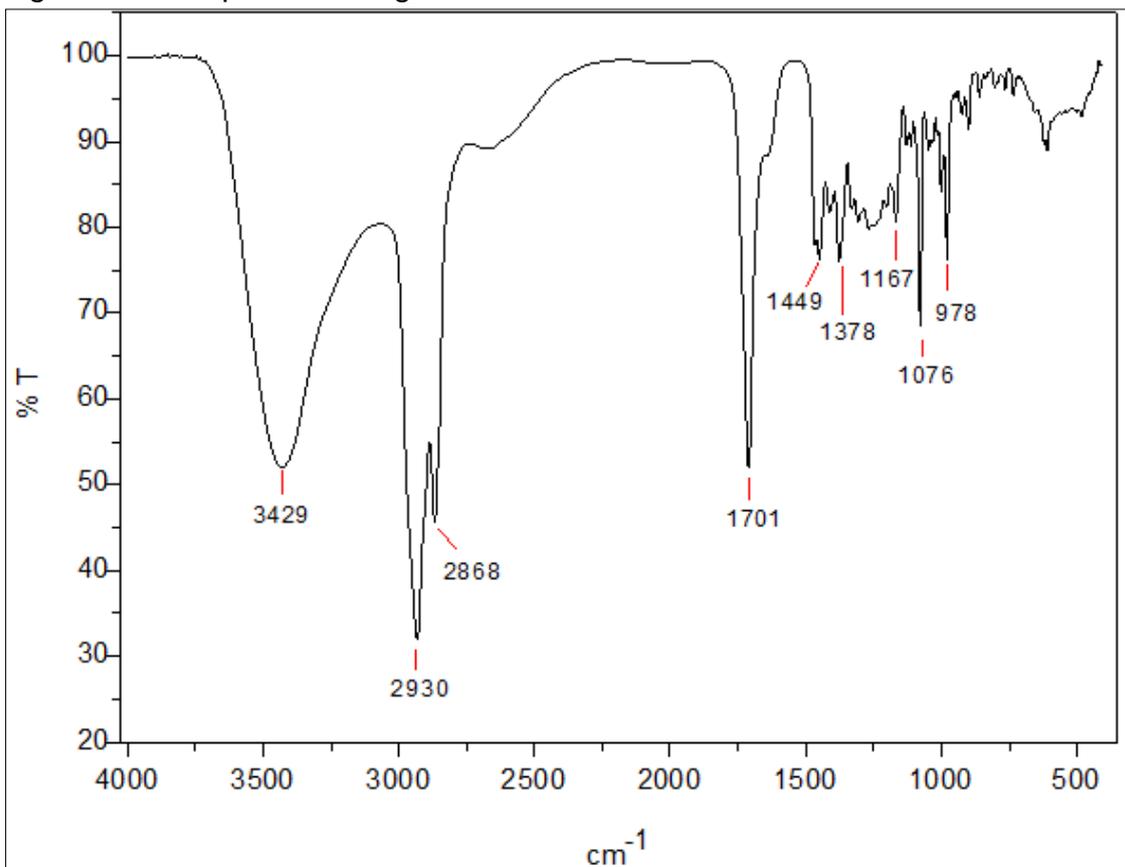
Figura 153 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **ADC-20**Figura 154 - Espectro na região do IV de **AQDC**

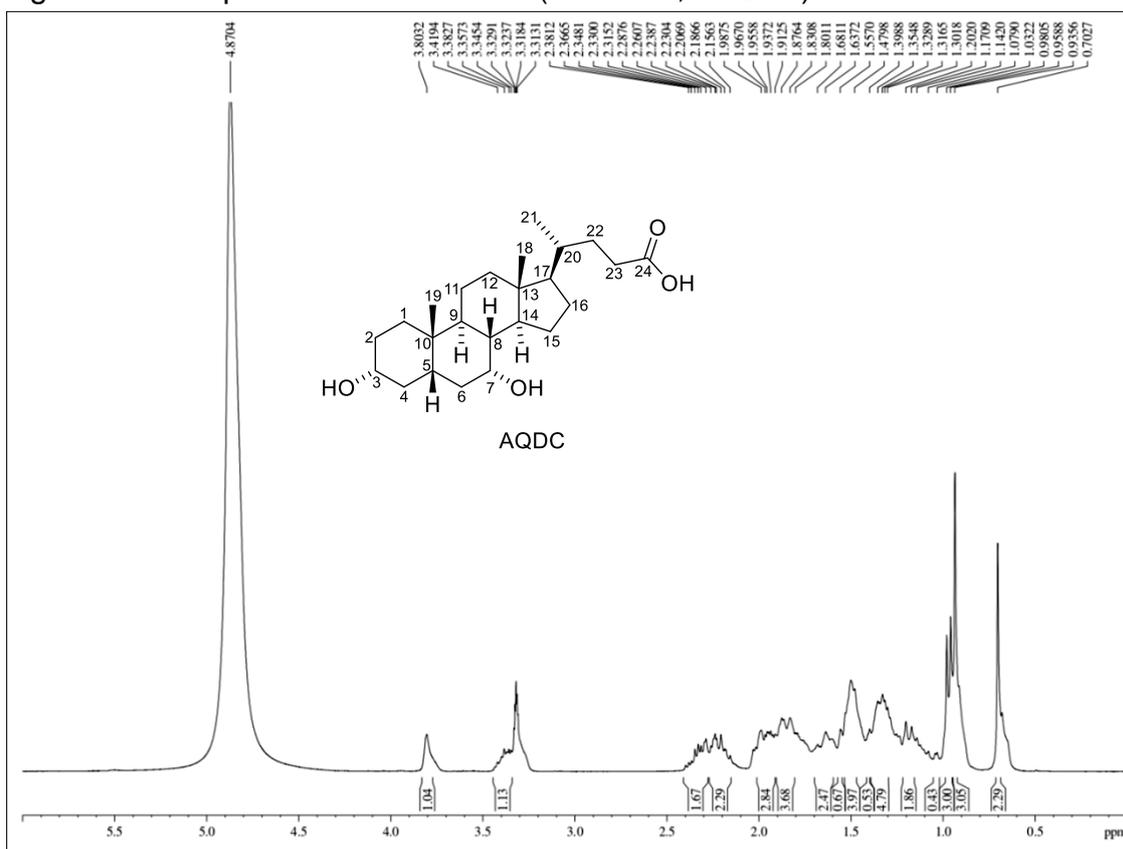
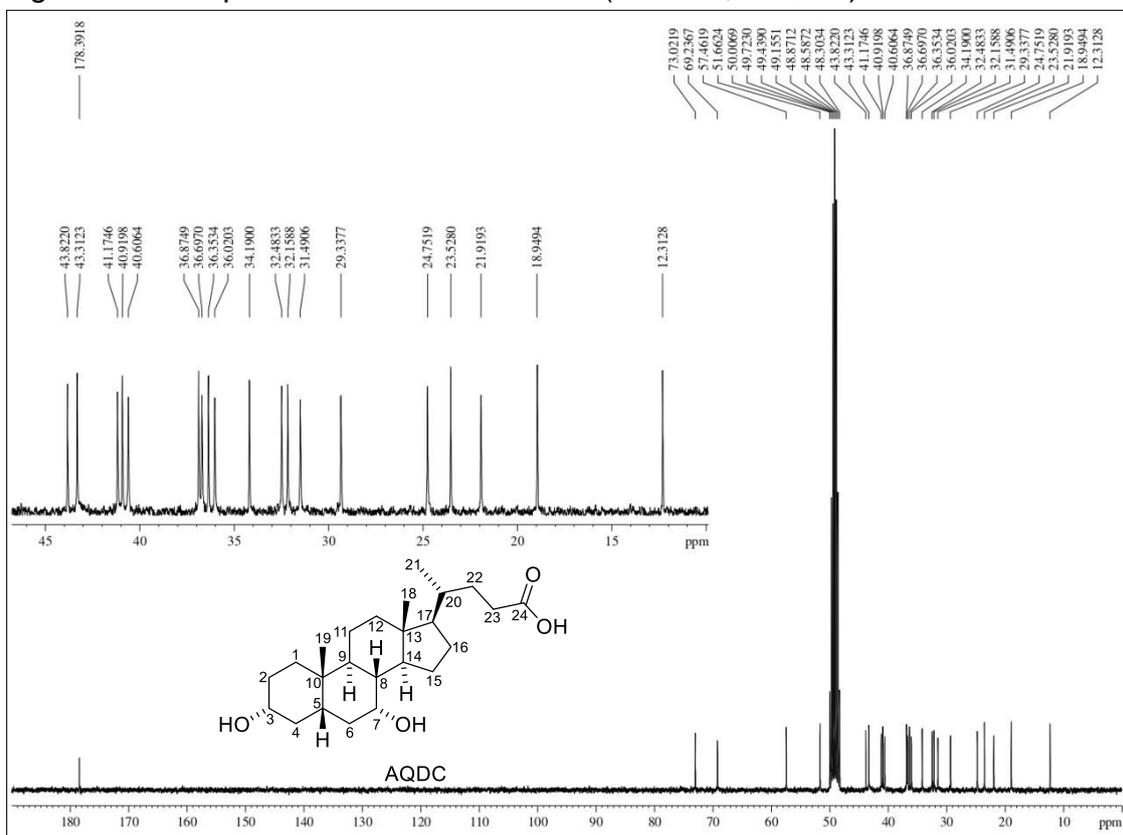
Figura 155 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) de AQDCFigura 156 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (75 MHz, CD_3OD) de AQDC

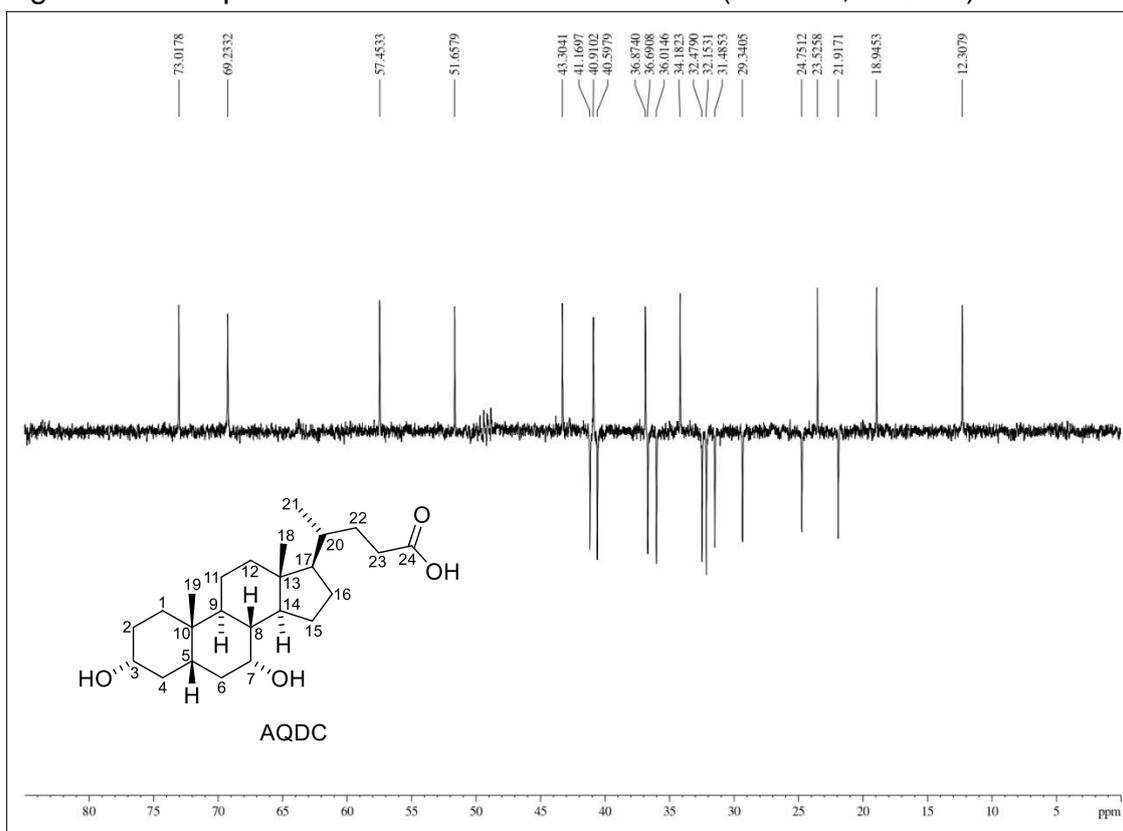
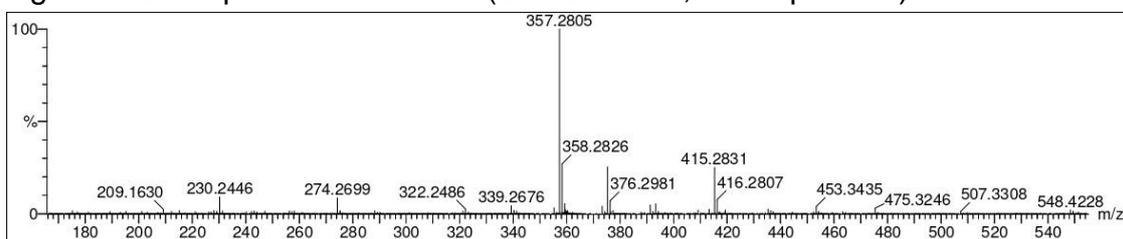
Figura 157 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135 $^{\circ}$ (75 MHz, CD_3OD) de **AQDC**Figura 158 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **AQDC**

Figura 159 - Espectro na região do IV de AQDC-1

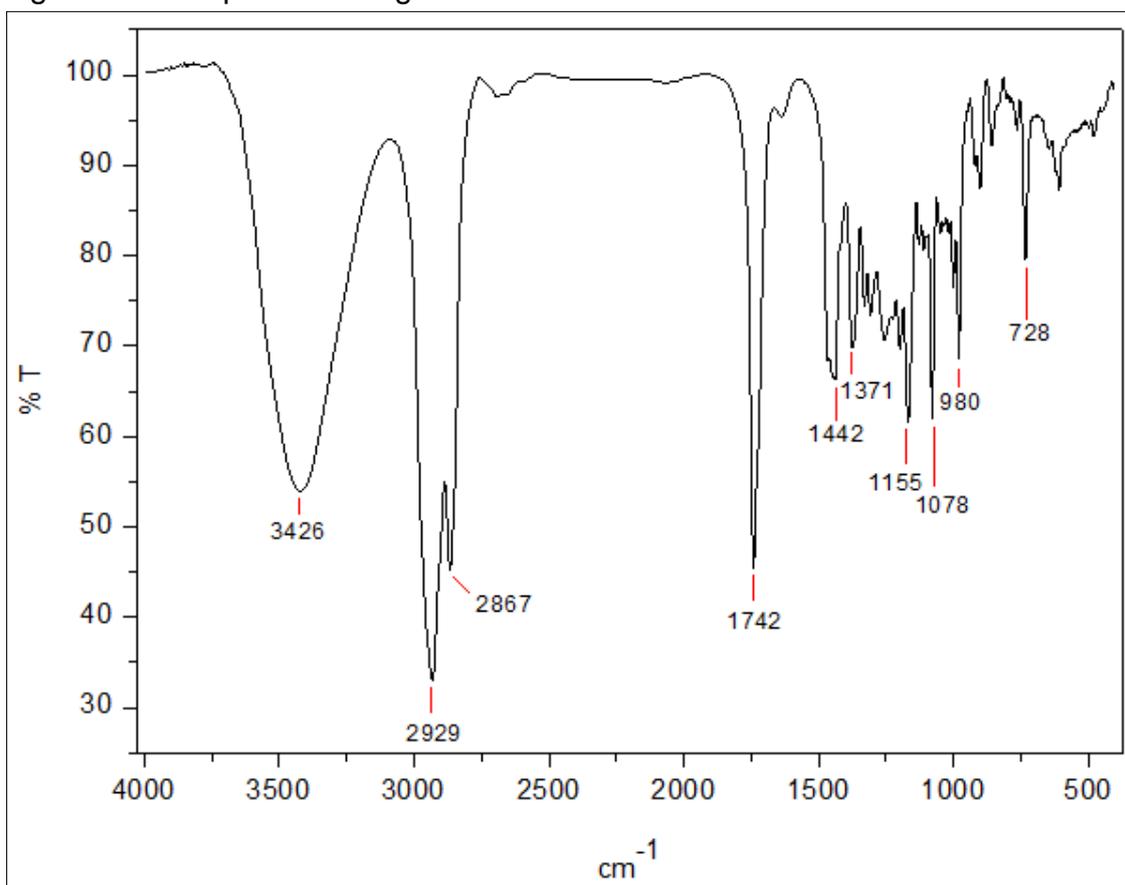
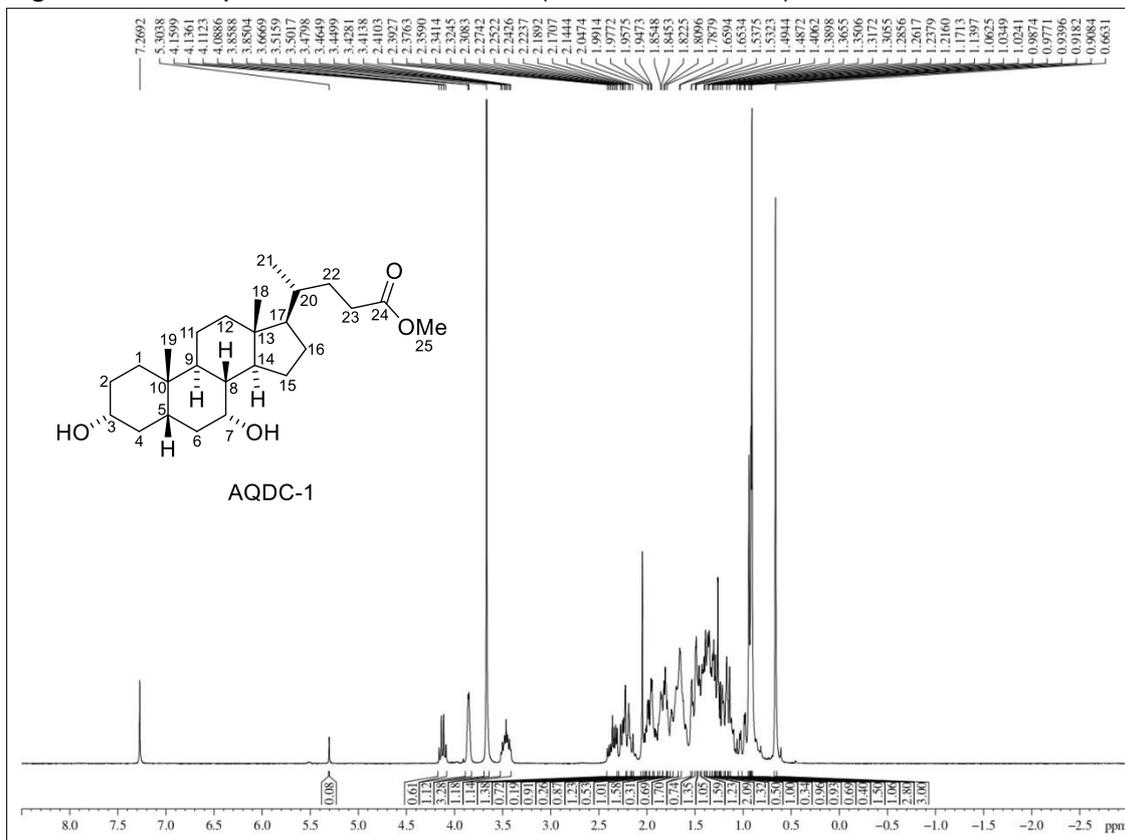
Figura 160 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-1

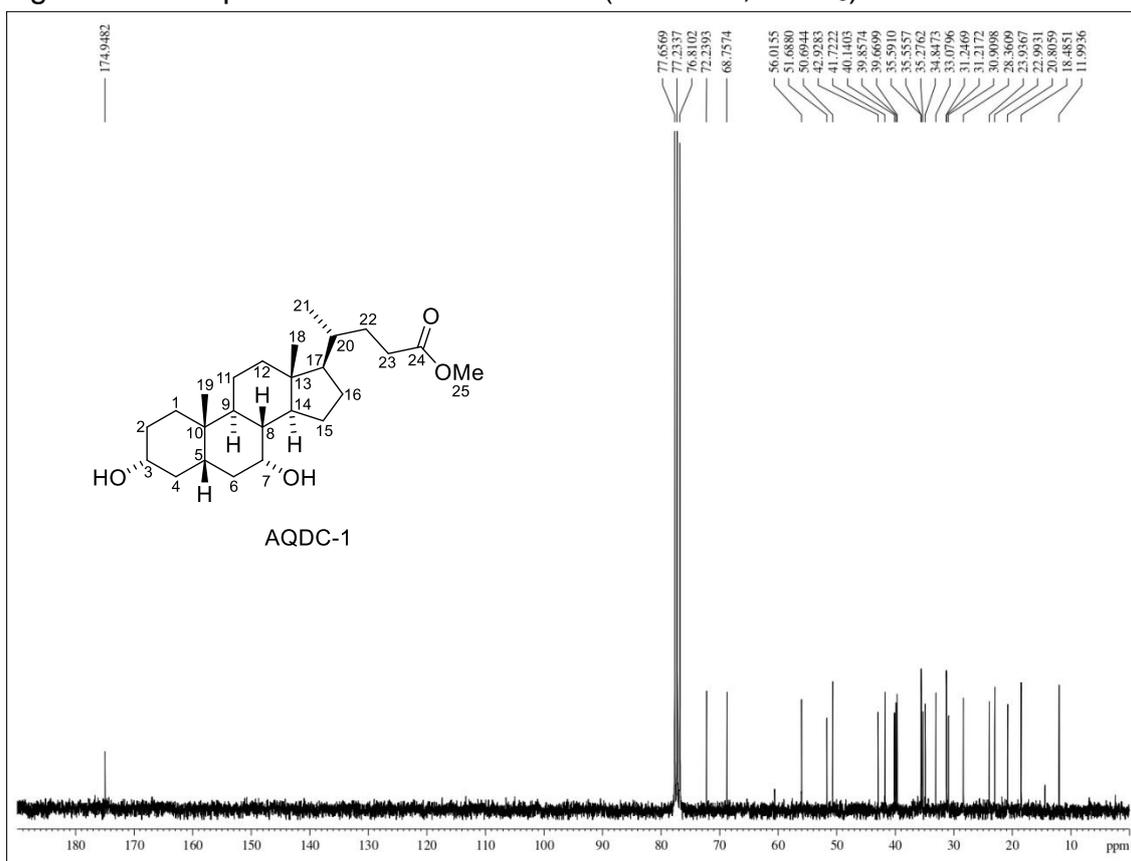
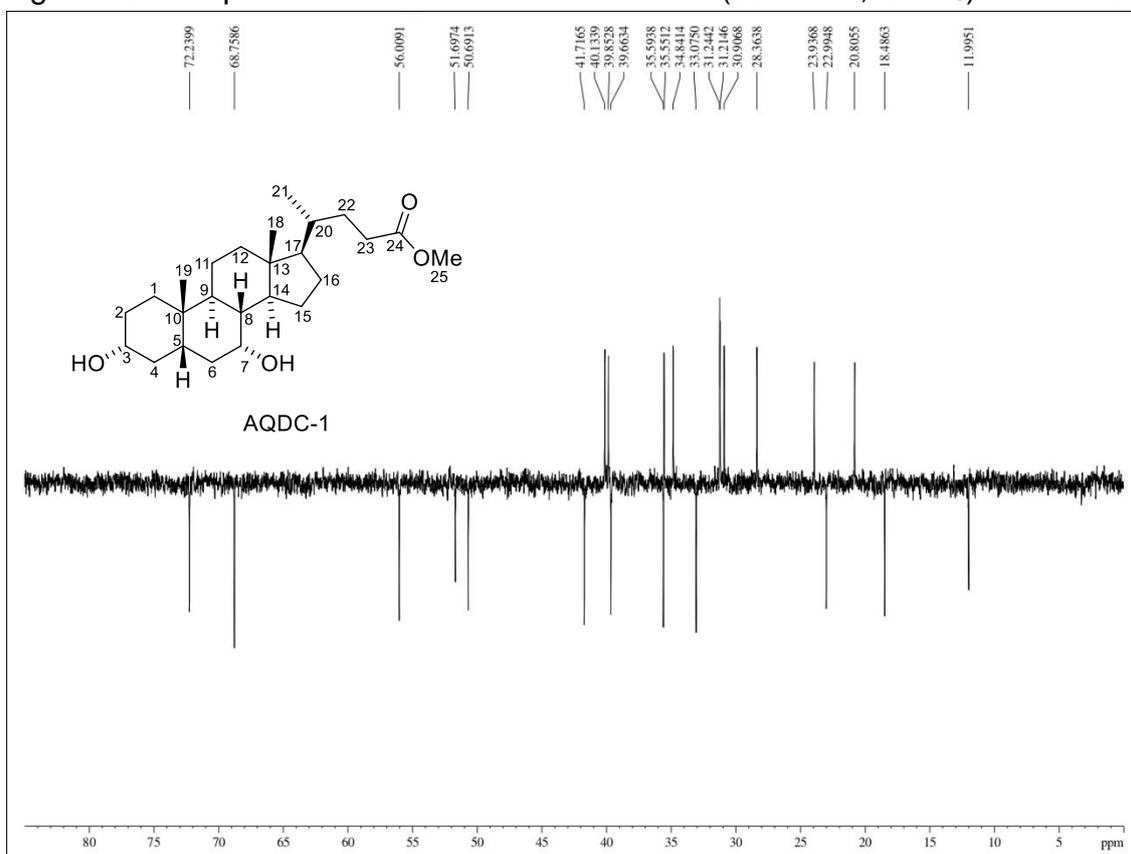
Figura 161 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-1Figura 162 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135 $^\circ$ (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-1

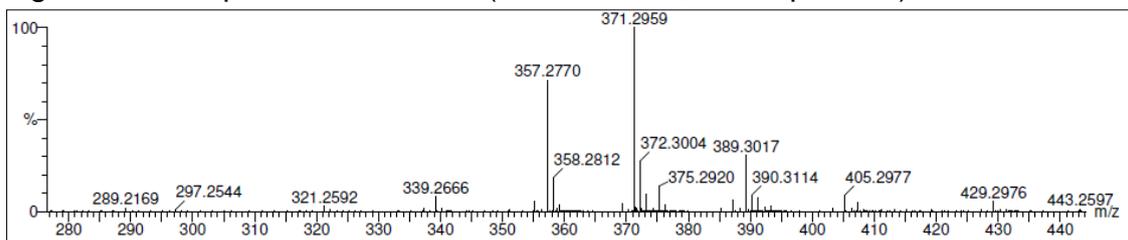
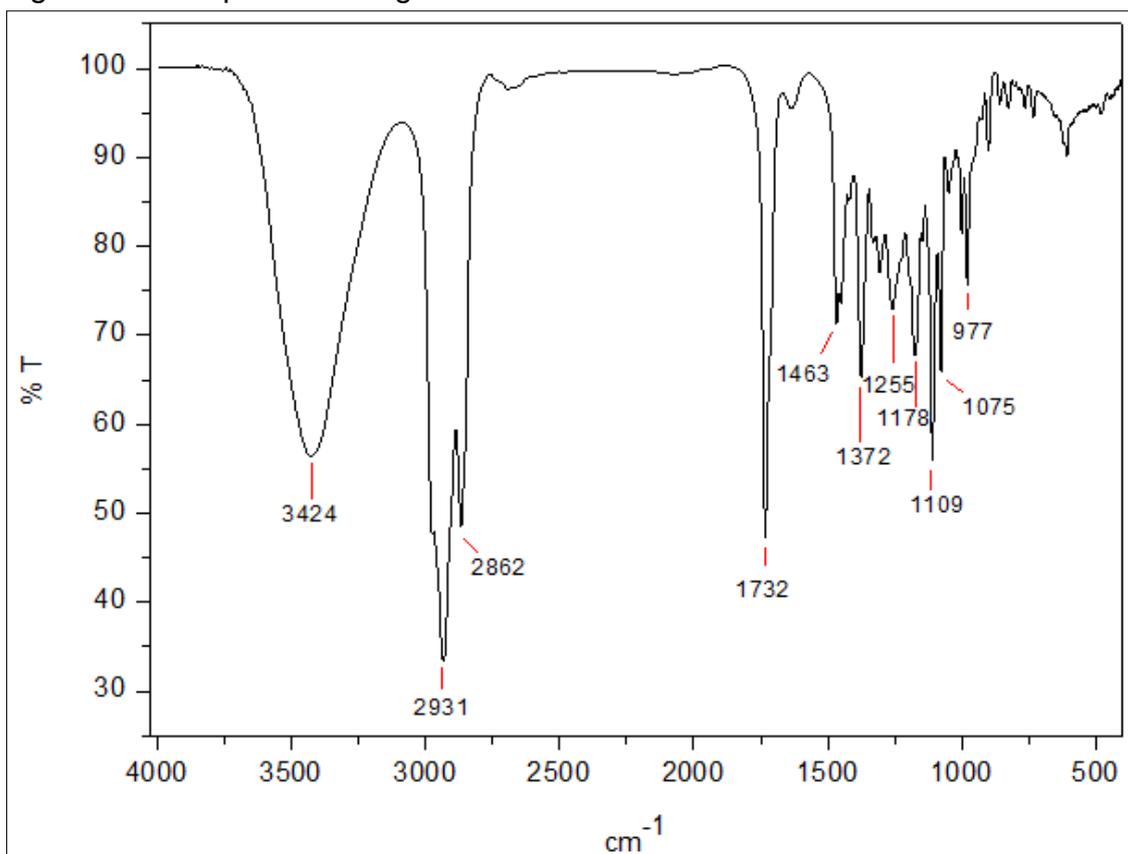
Figura 163 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **AQDC-1**Figura 164 - Espectro na região do IV de **AQDC-2**

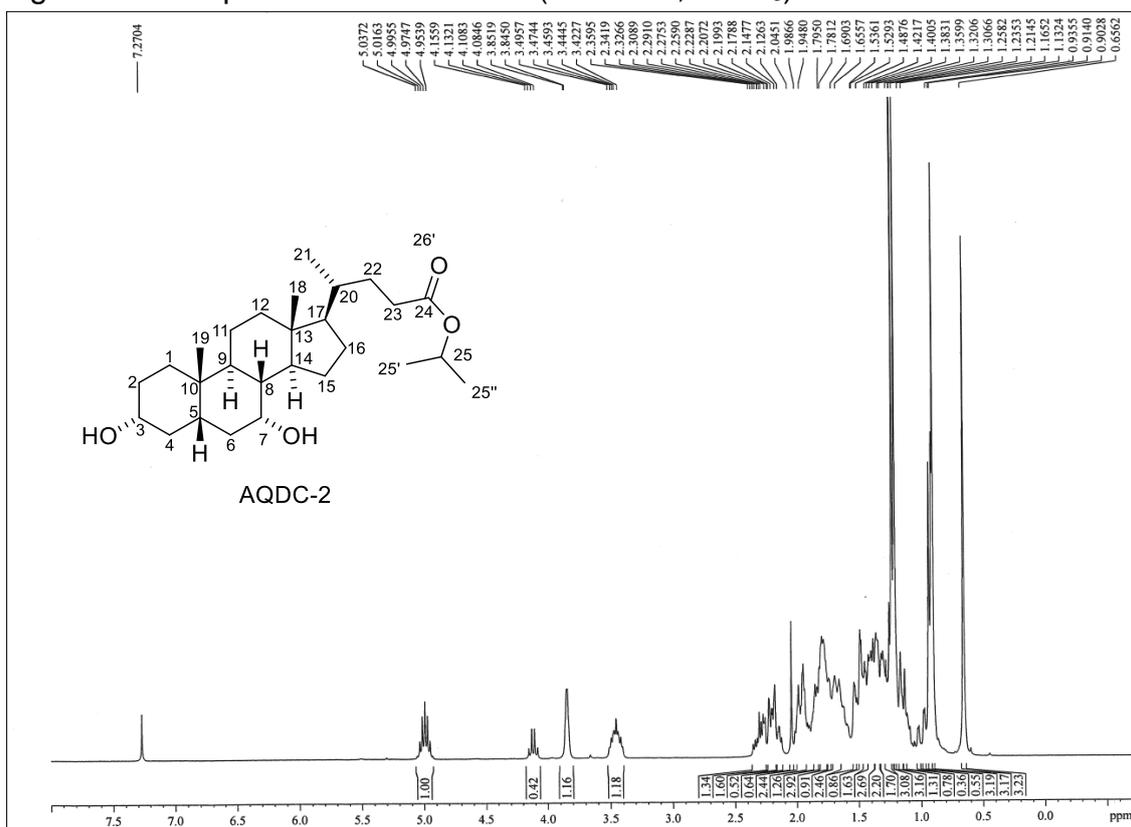
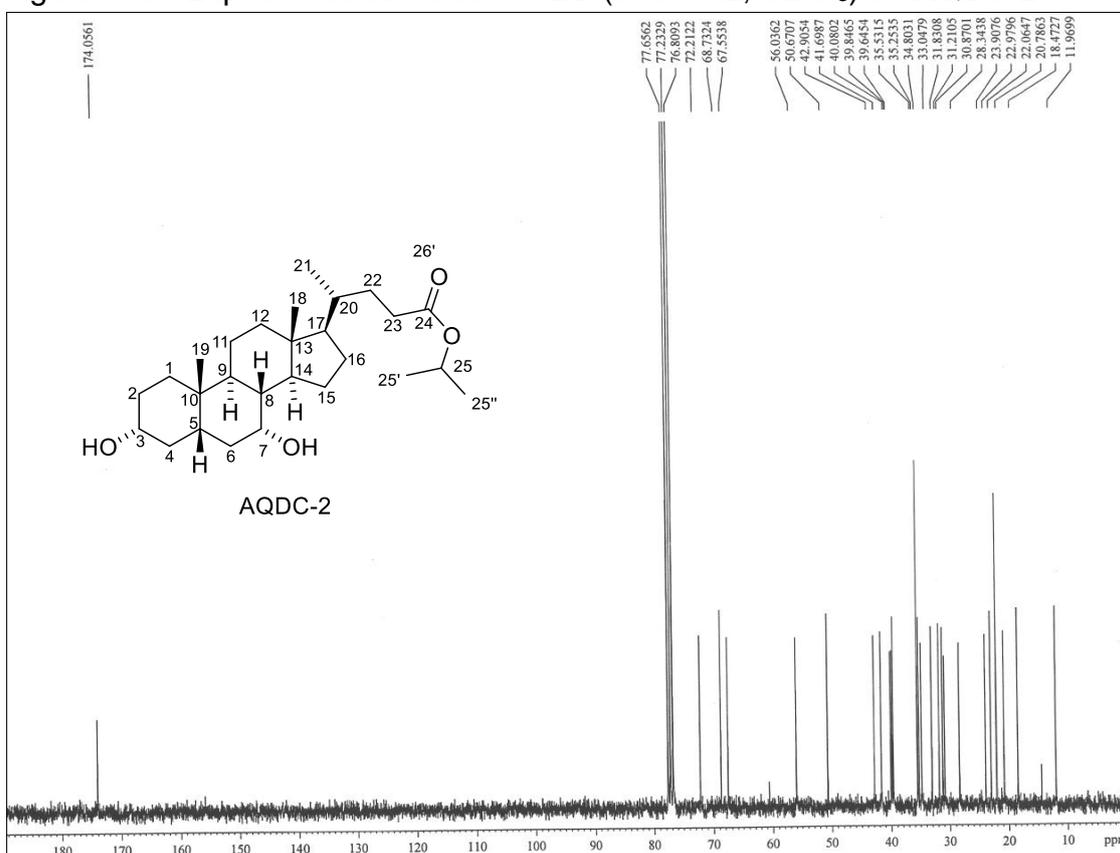
Figura 165 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-2Figura 166 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-2

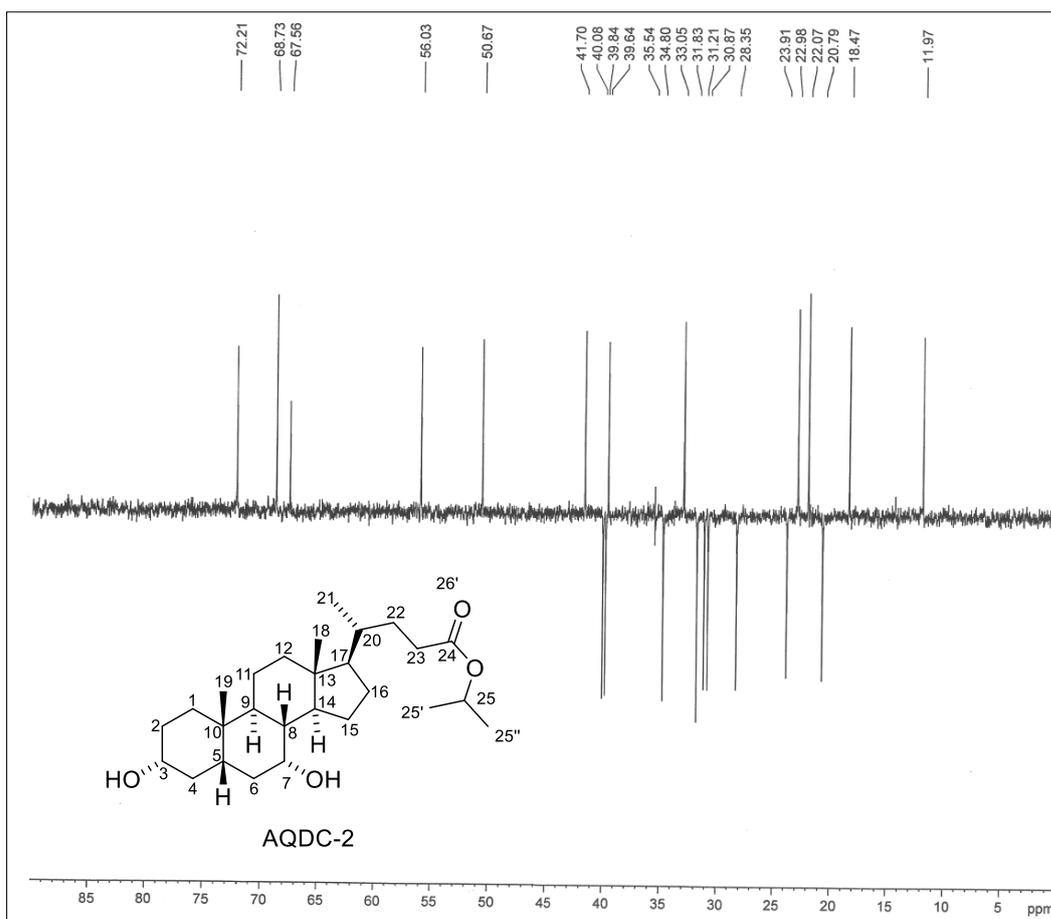
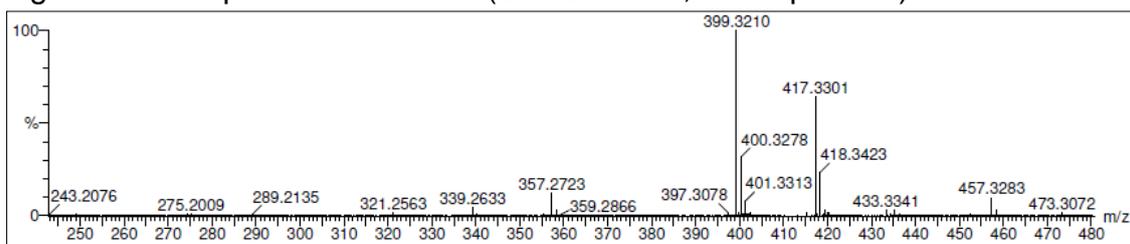
Figura 167 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135 $^\circ$ (300 MHz, CDCl_3) de **AQDC-2**Figura 168 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **AQDC-2**

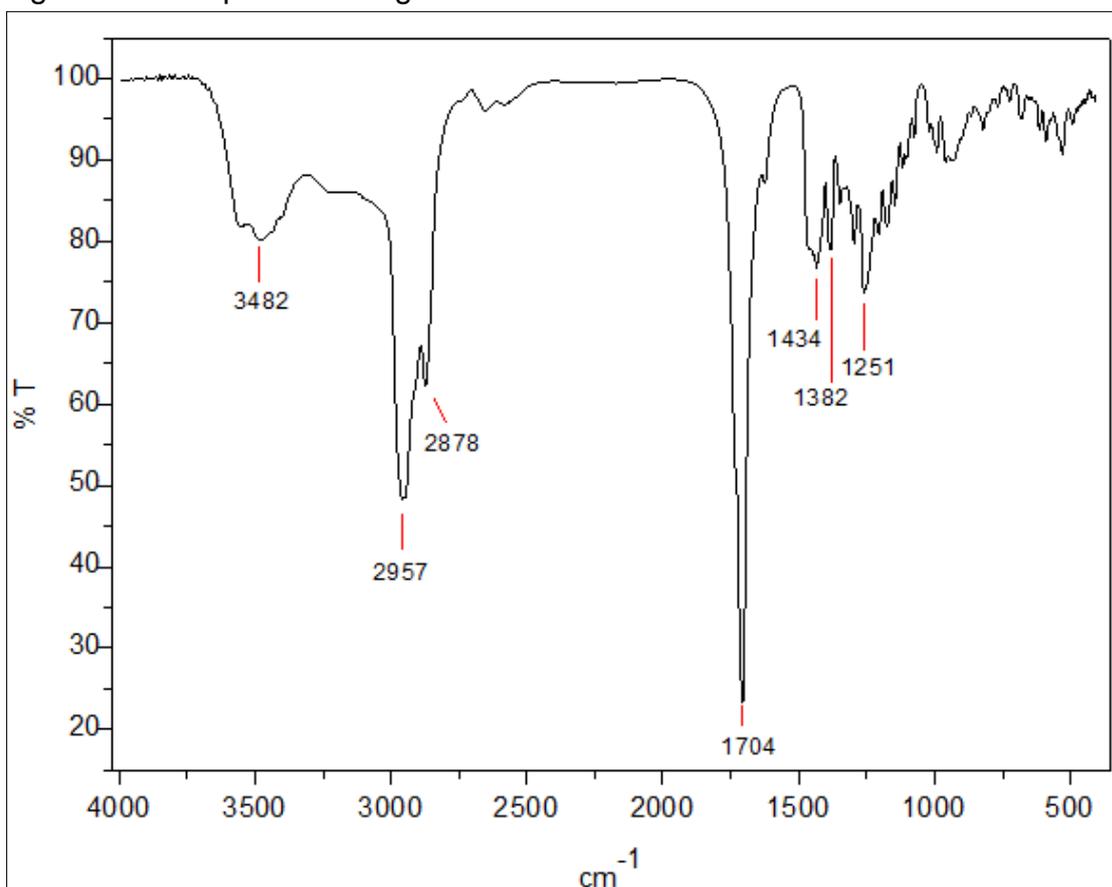
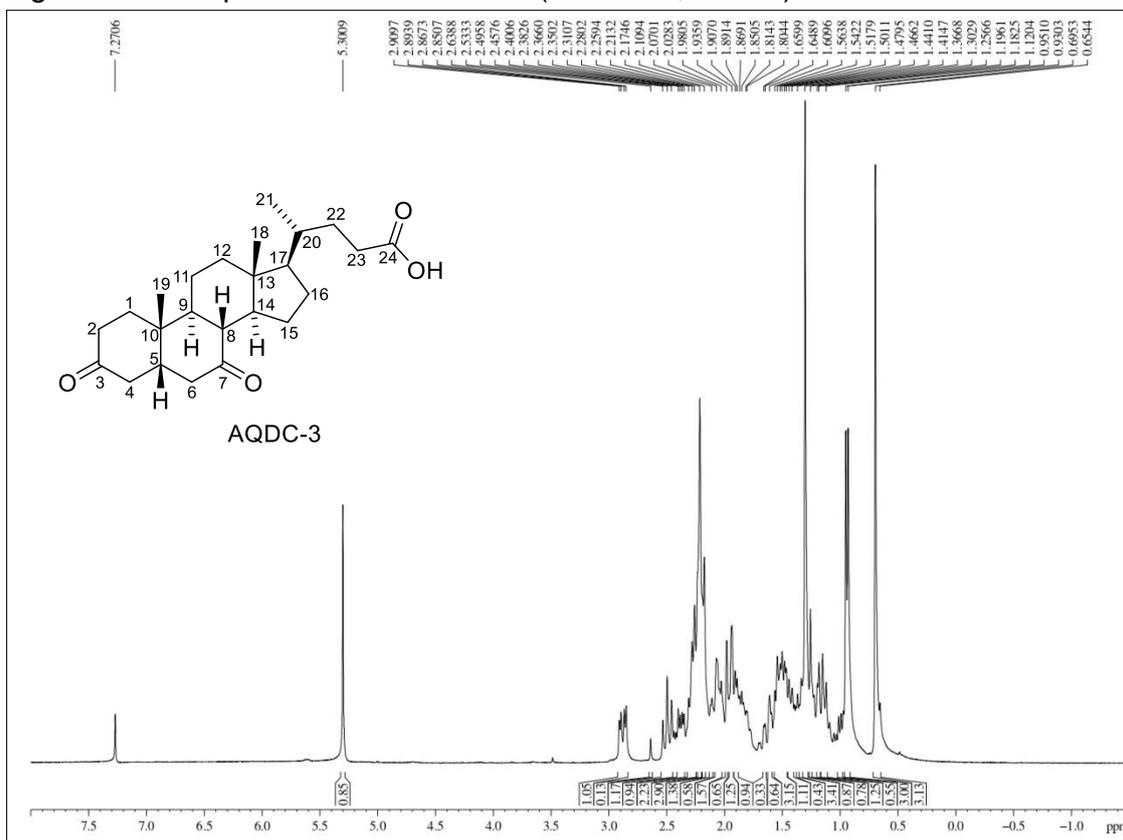
Figura 169 - Espectro na região do IV de **AQDC-3**Figura 170 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AQDC-3**

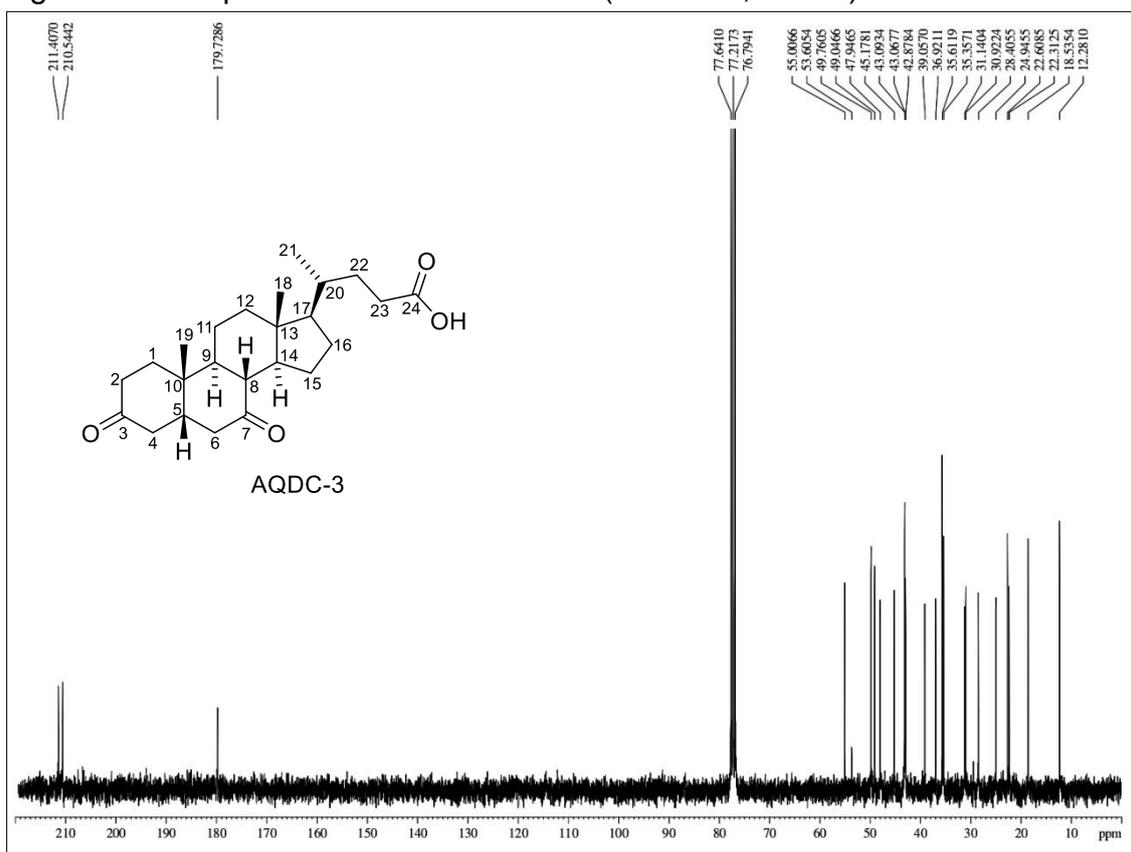
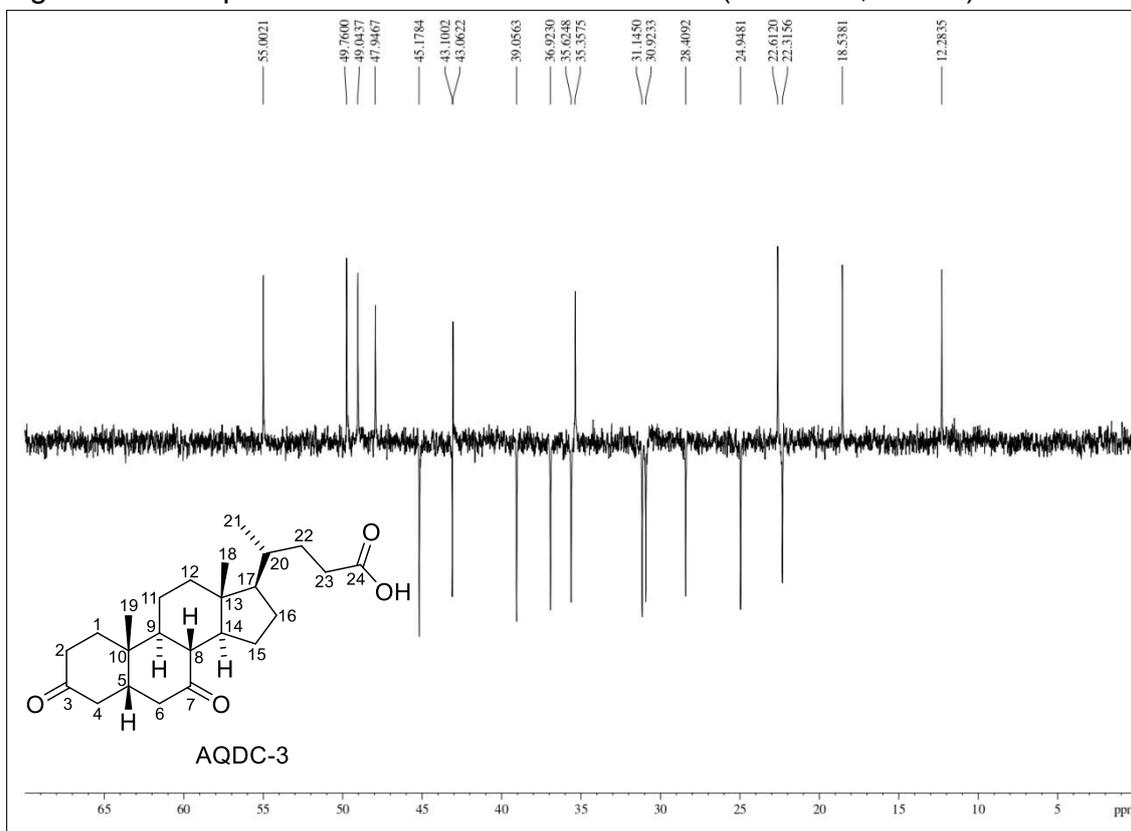
Figura 171 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-3Figura 172 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-3

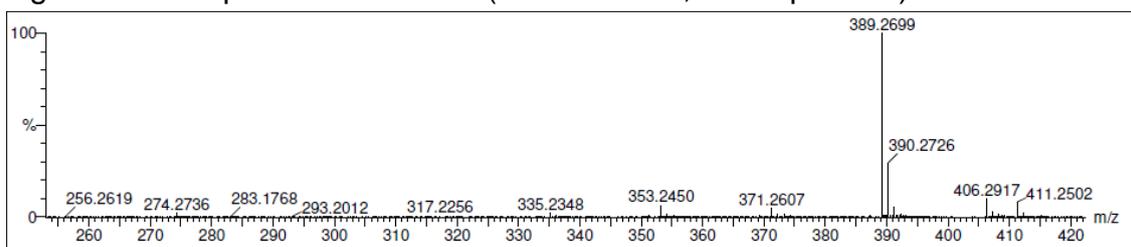
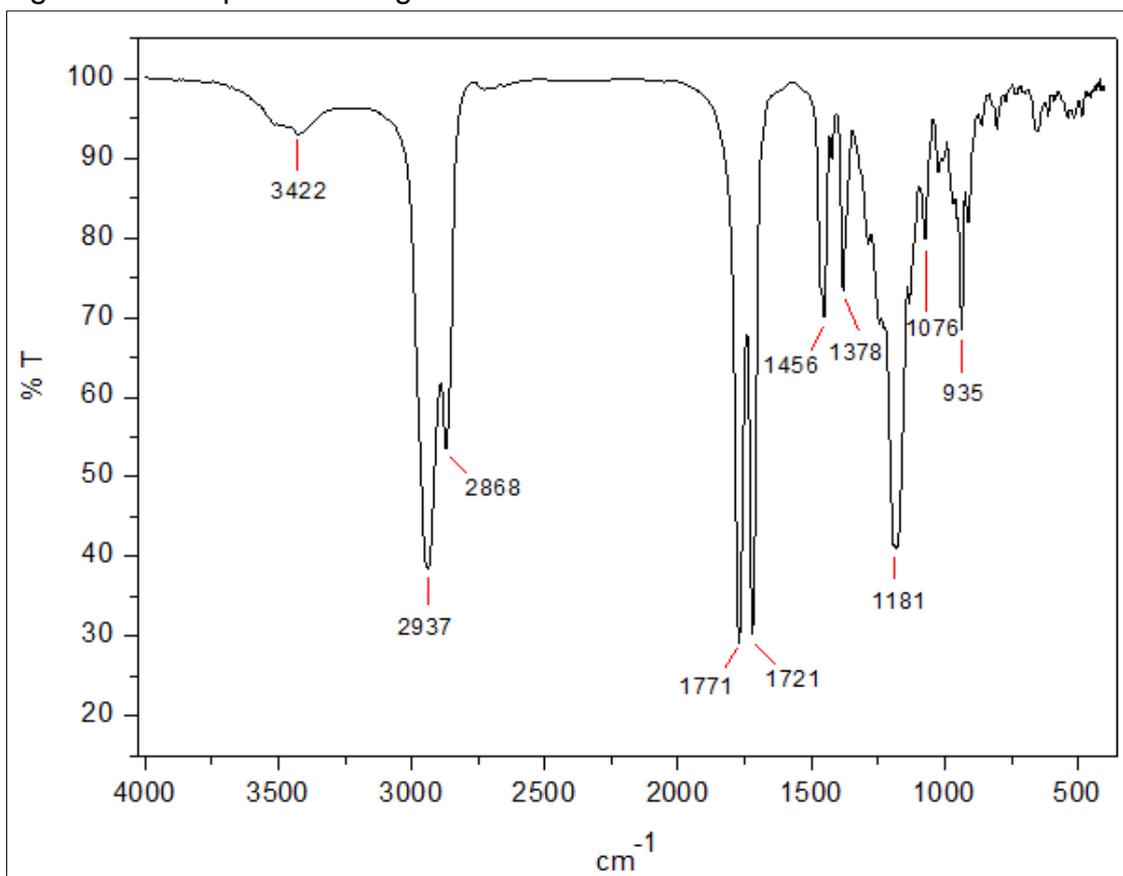
Figura 173 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **AQDC-3**Figura 174 - Espectro na região do IV de **AQDC-4**

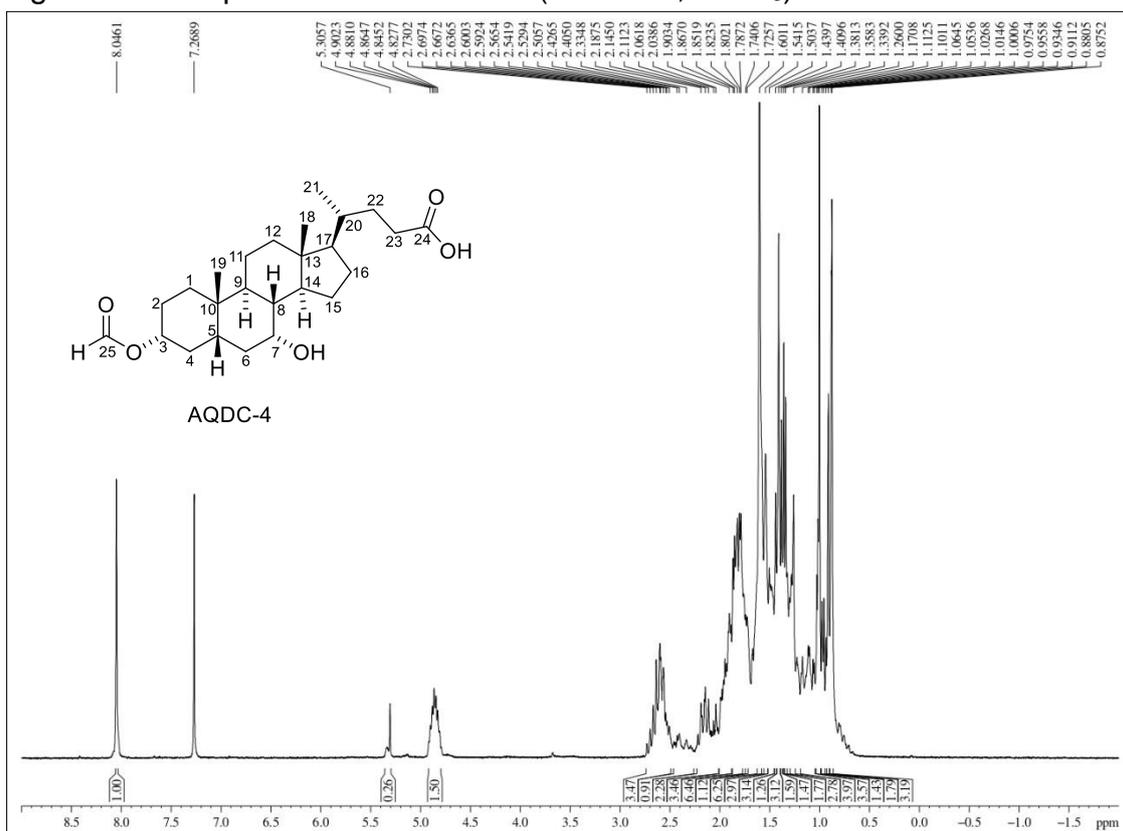
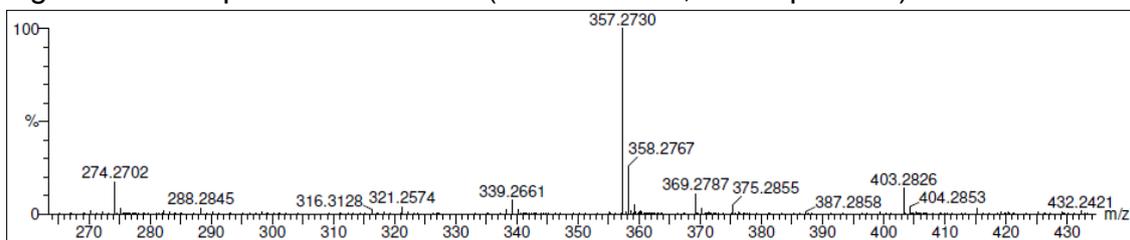
Figura 175 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AQDC-4**Figura 176 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **AQDC-4**

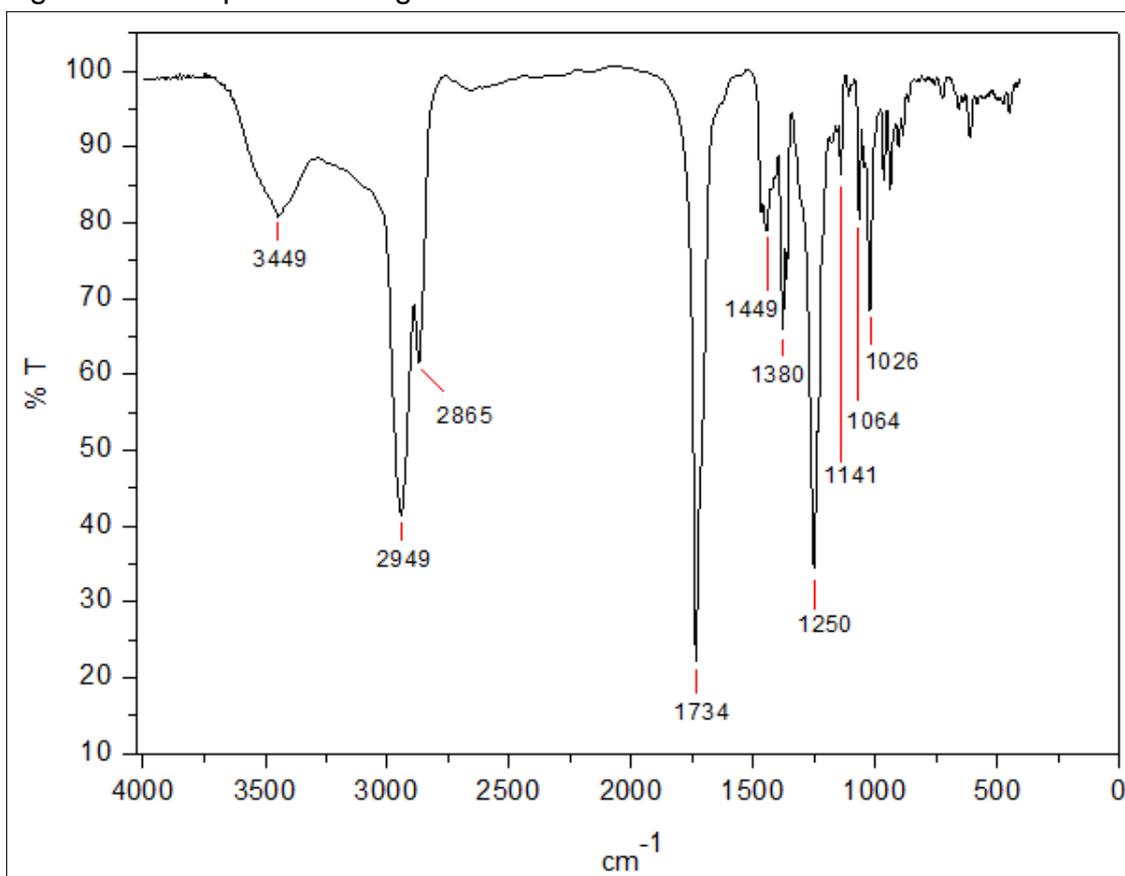
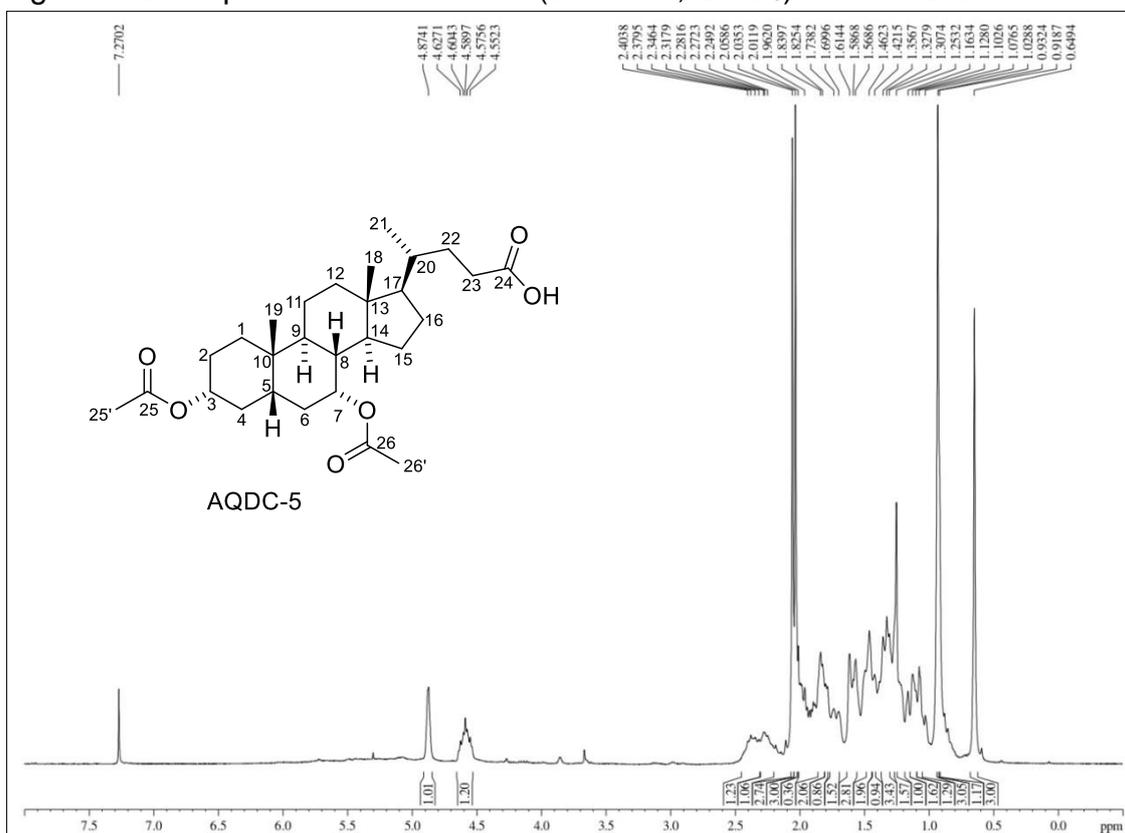
Figura 177 - Espectro na região do IV de **AQDC-5**Figura 178 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AQDC-5**

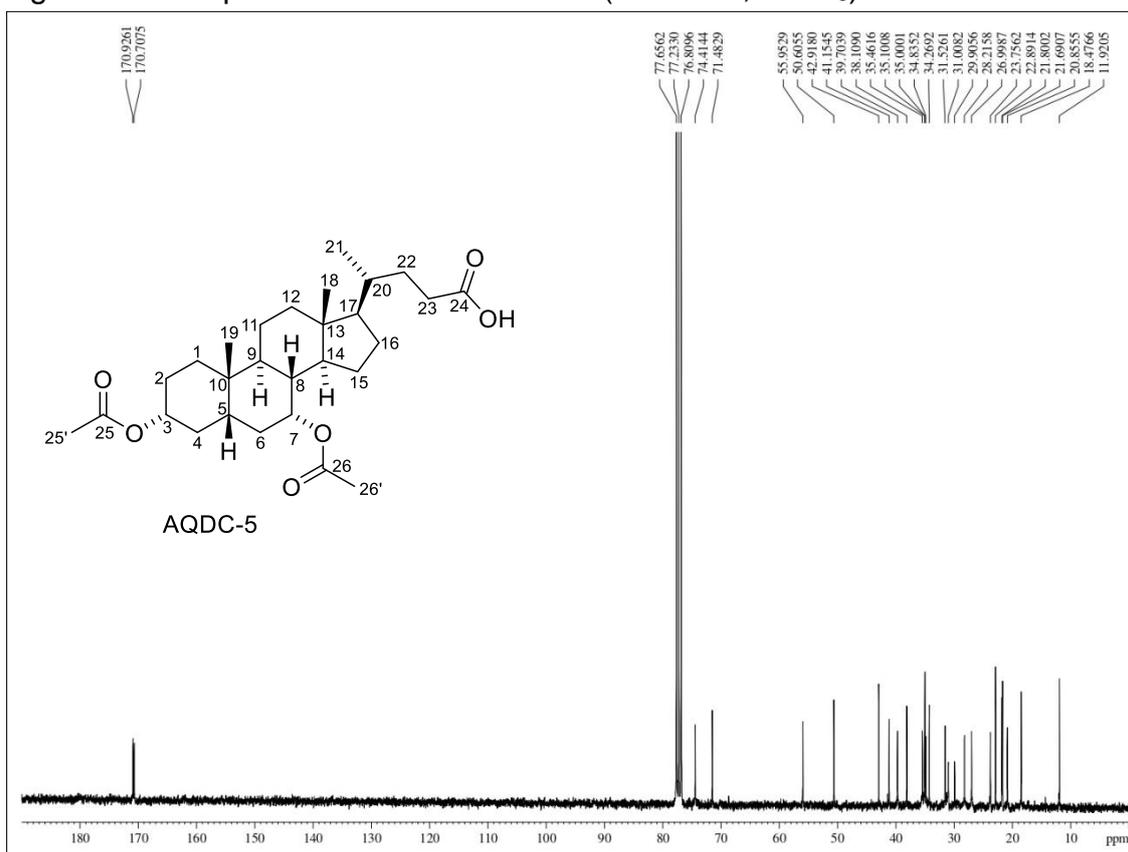
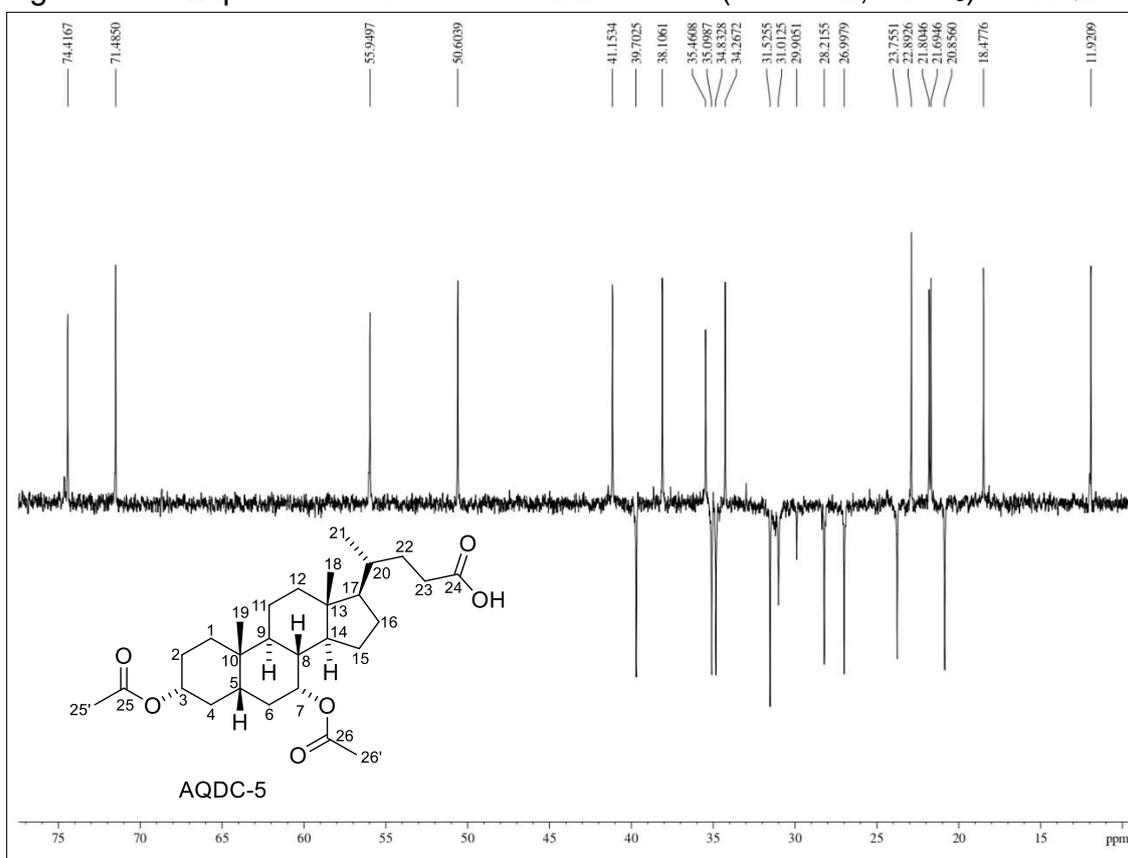
Figura 179 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-5Figura 180 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-5

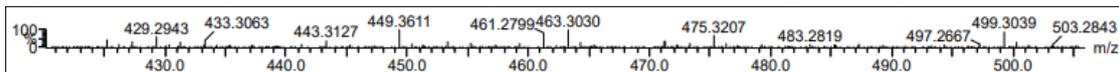
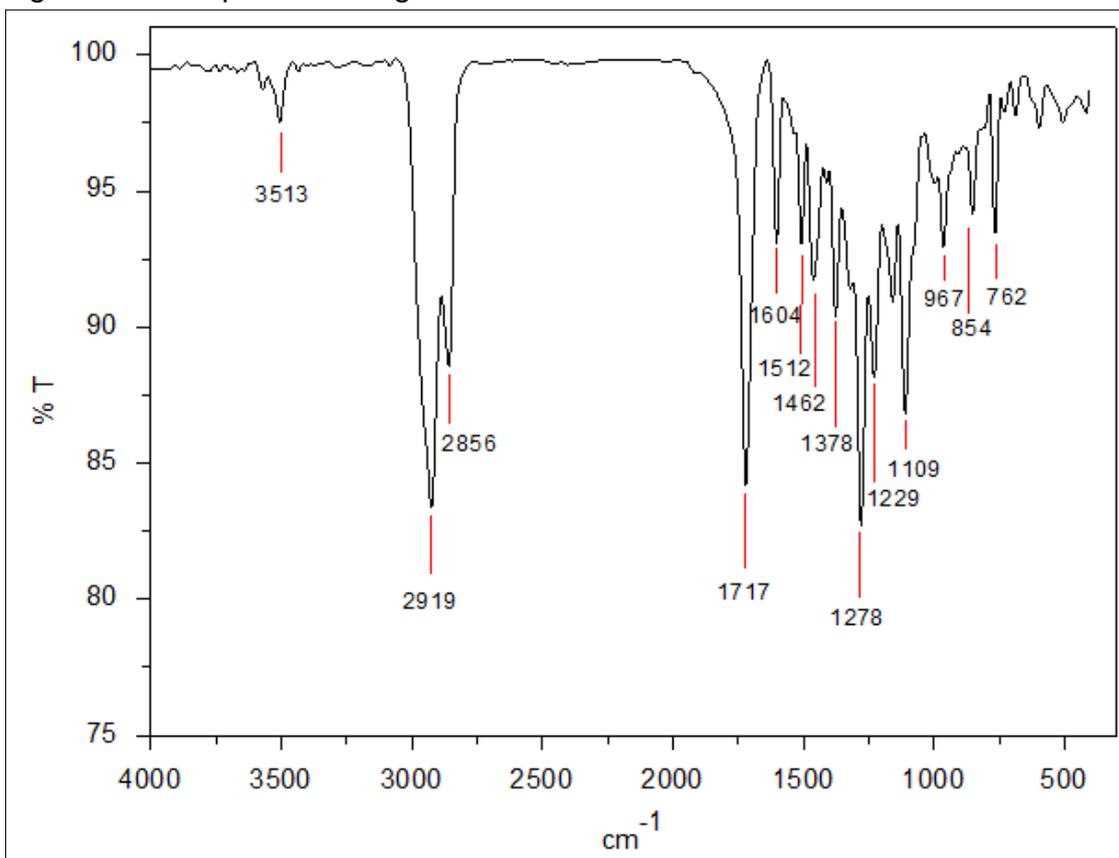
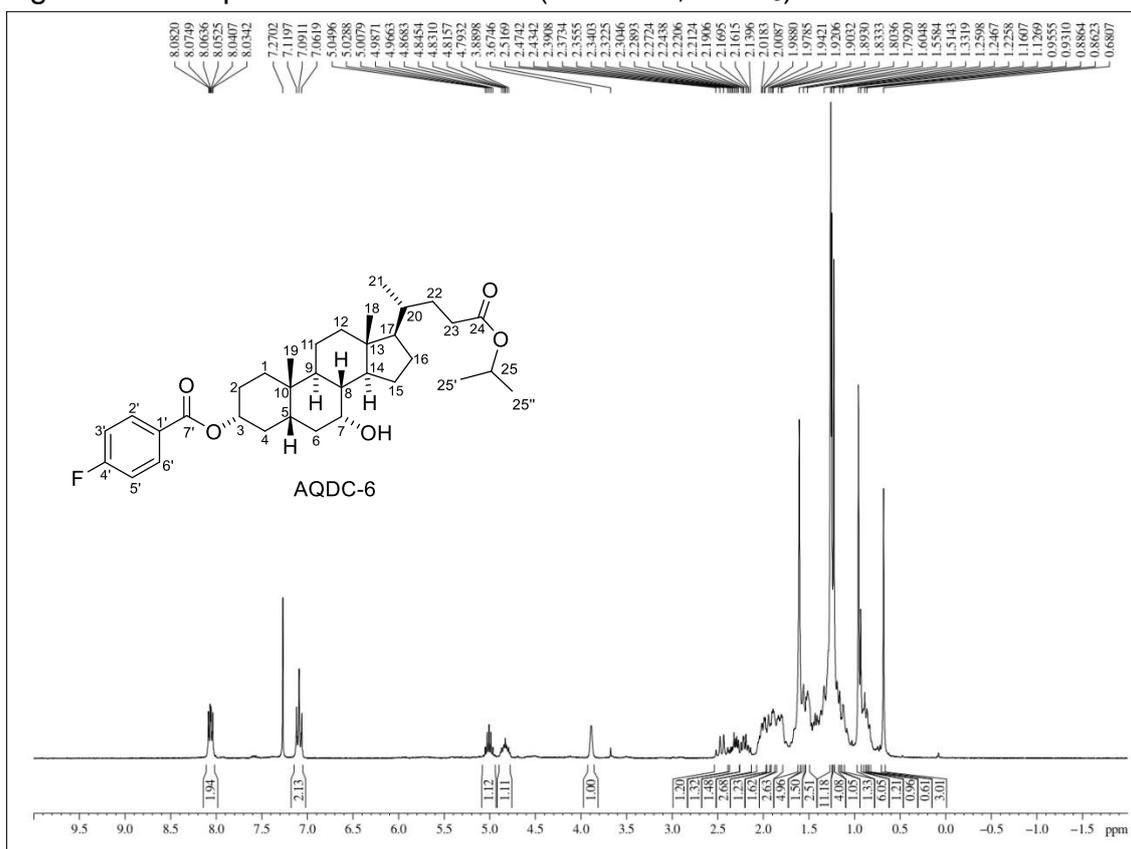
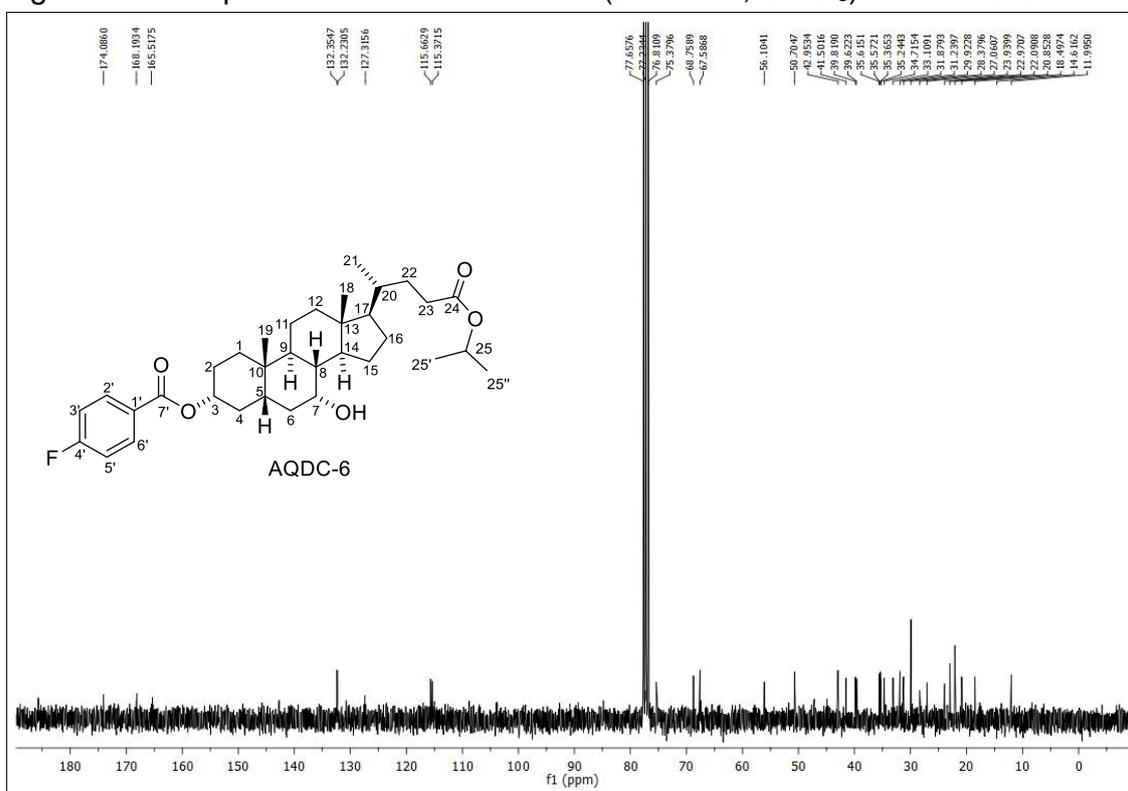
Figura 181 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **AQDC-5**Figura 182 - Espectro na região do IV de **AQDC-6**

Figura 183 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-6Figura 184 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-6

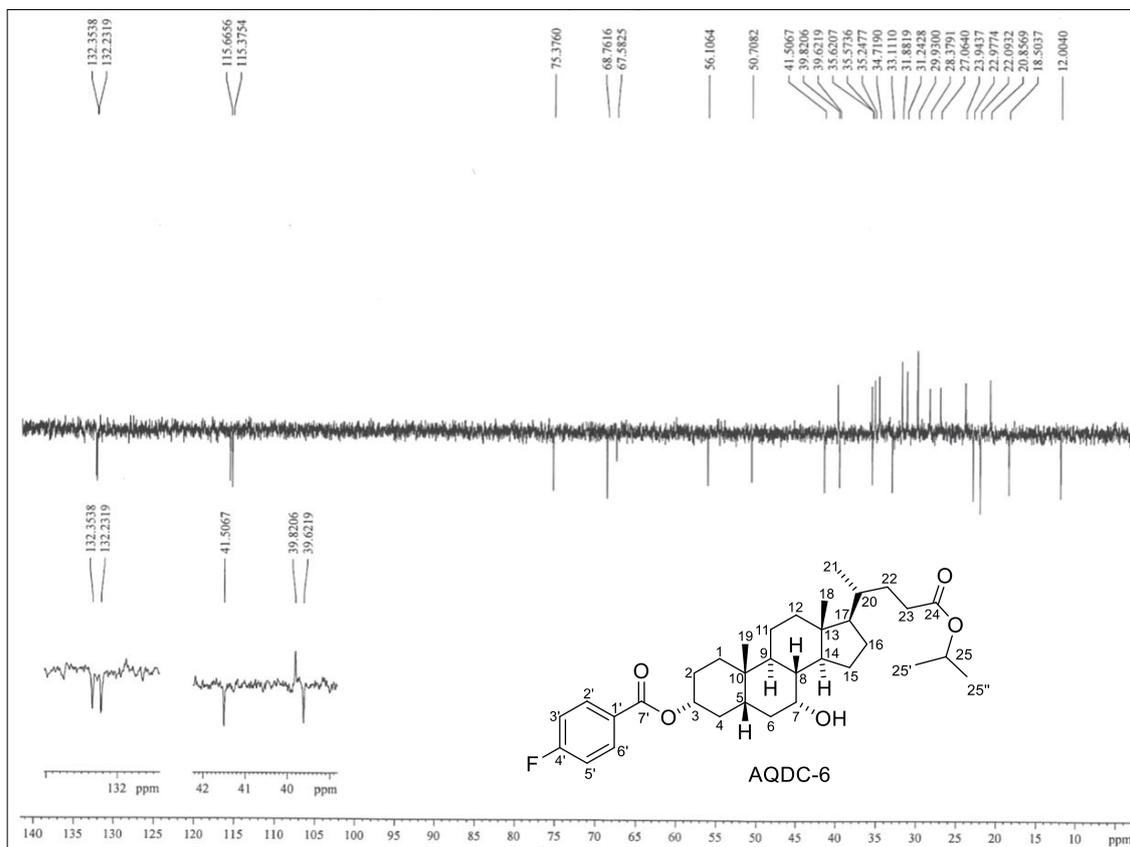


Figura 186 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **AQDC-6**

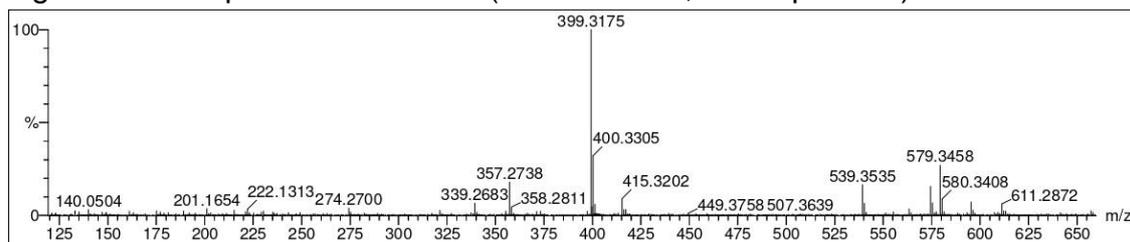


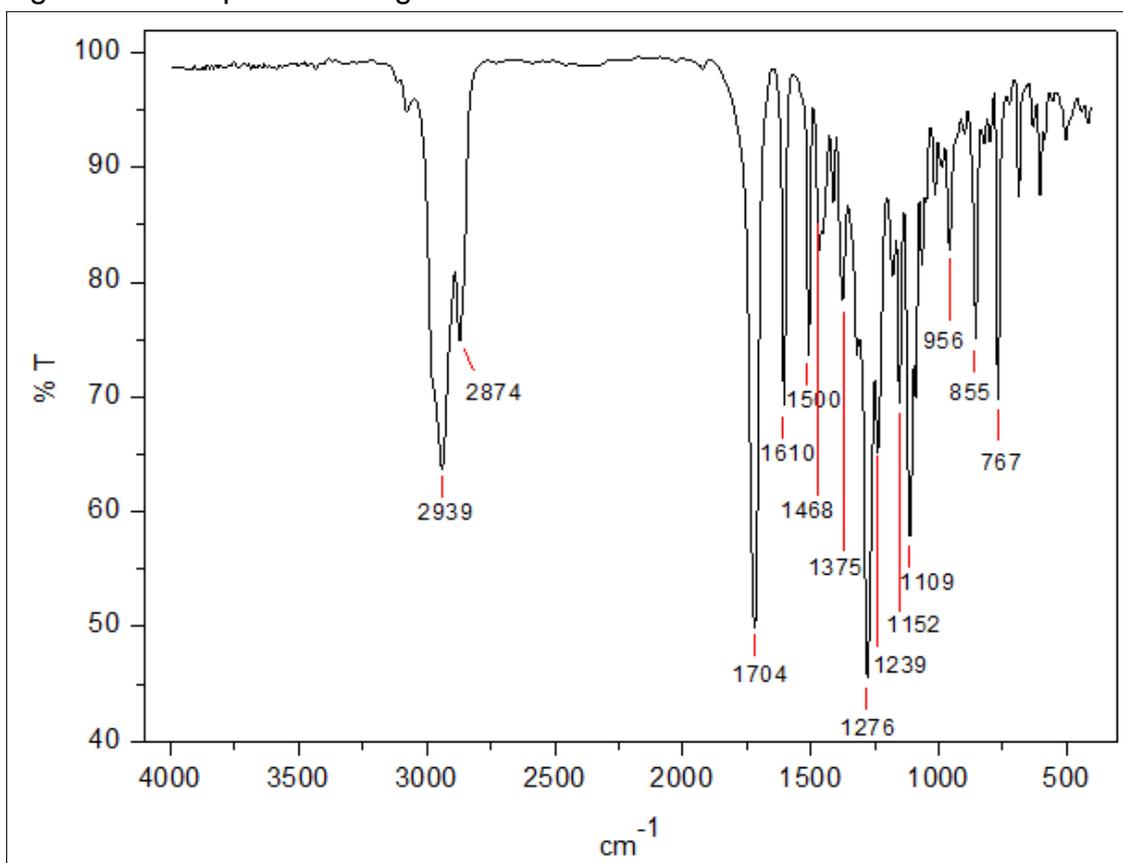
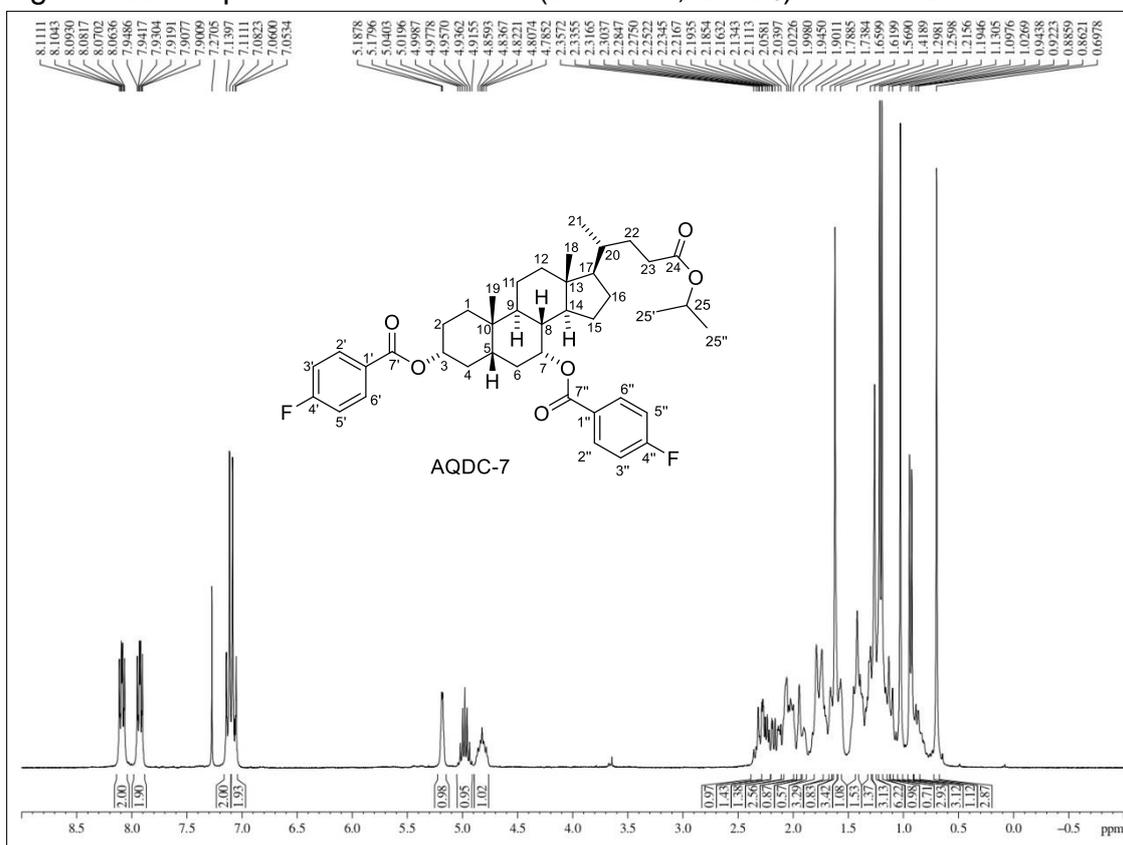
Figura 187 - Espectro na região do IV de **AQDC-7**Figura 188 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de **AQDC-7**

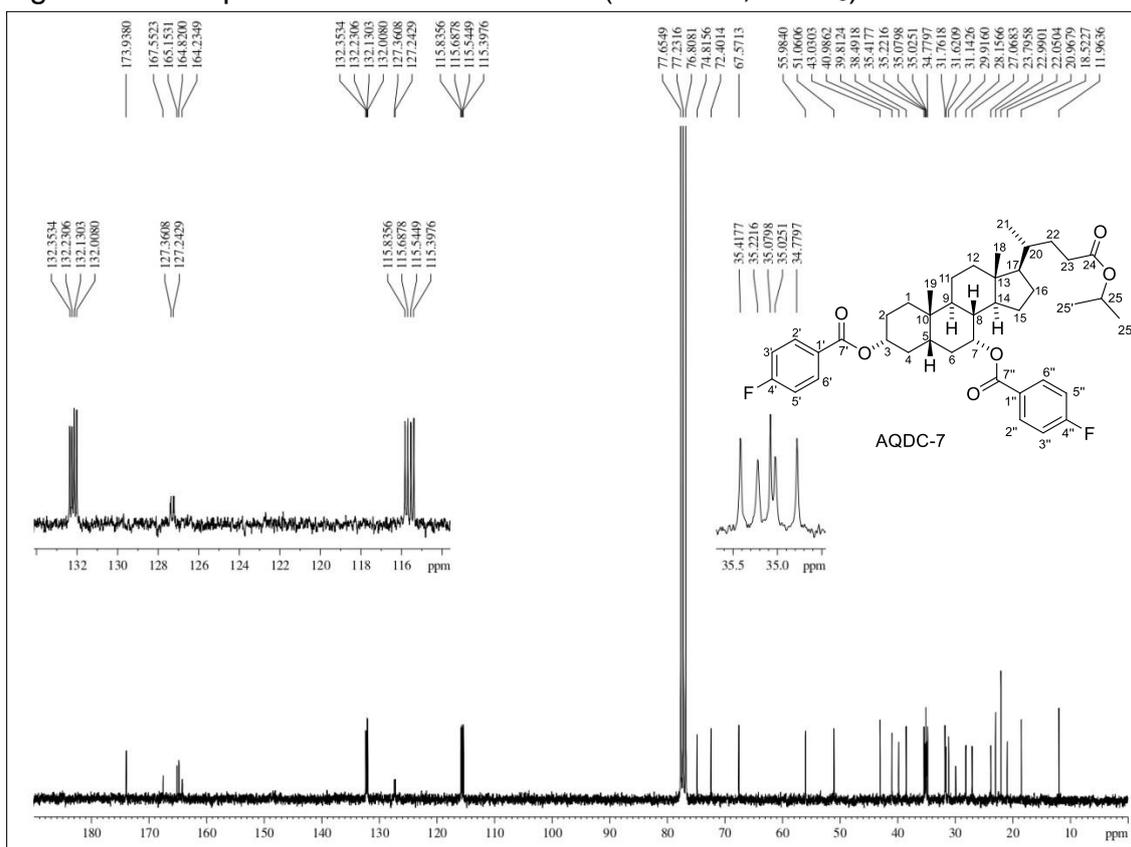
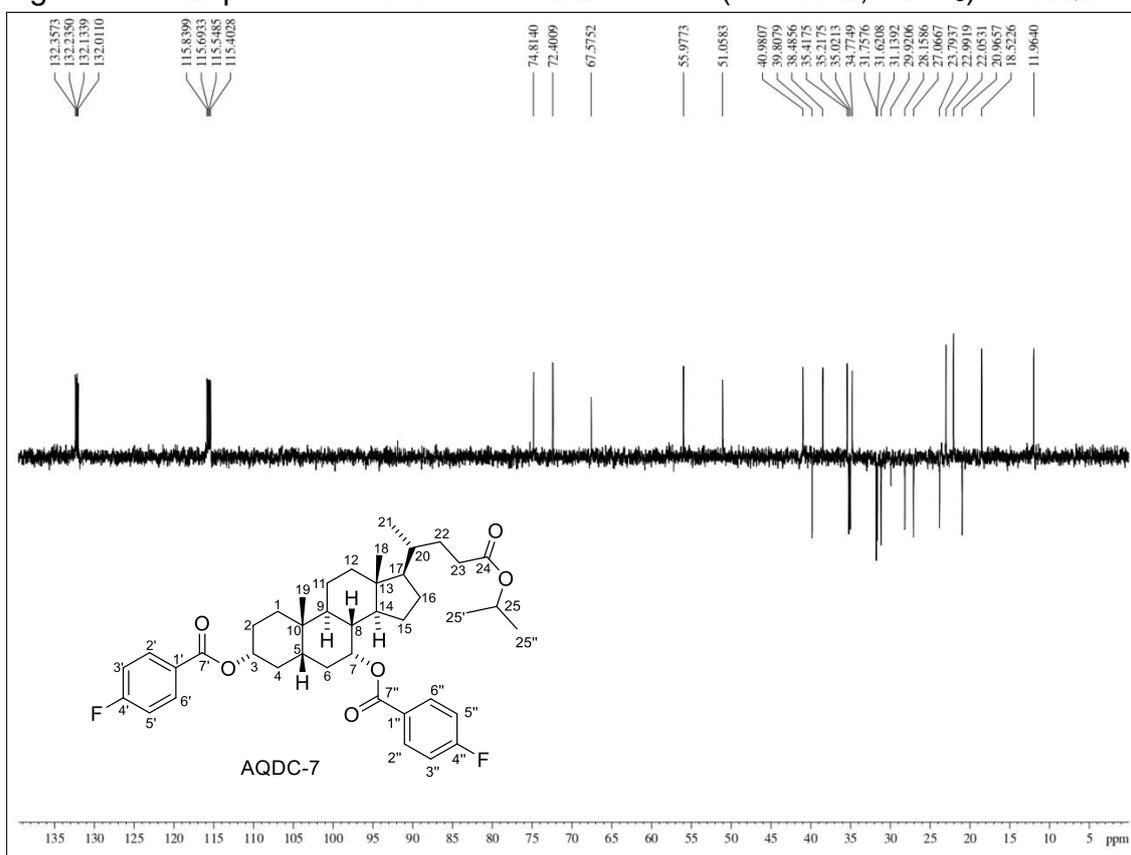
Figura 189 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-7Figura 190 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135° (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-7

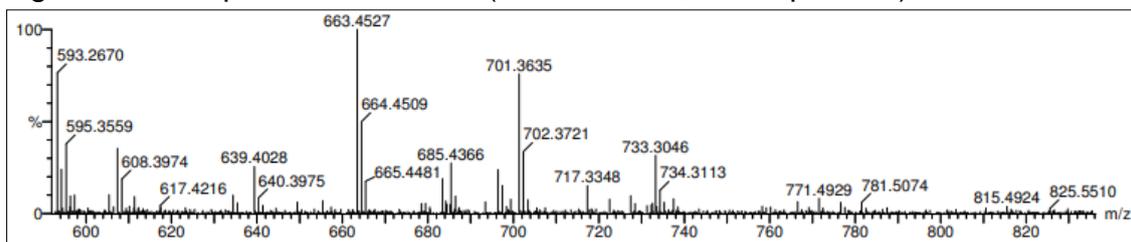
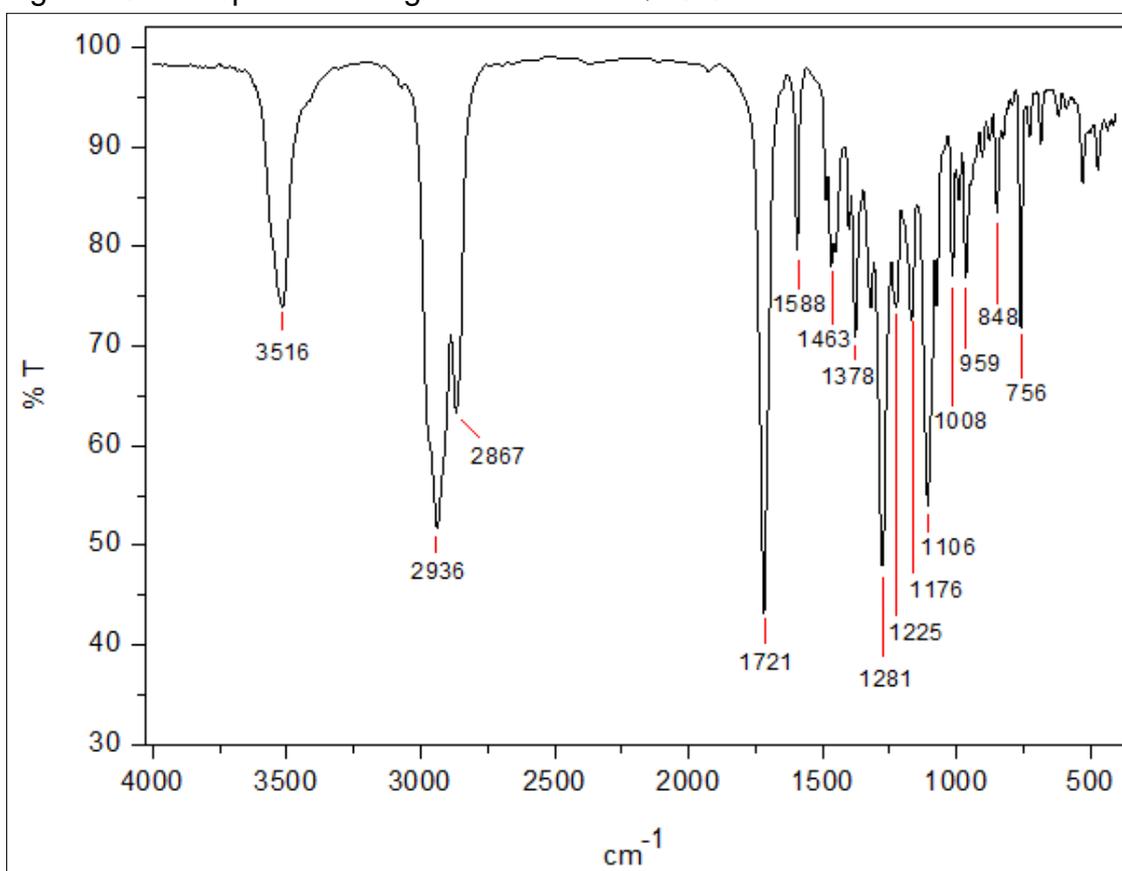
Figura 191 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **AQDC-7**Figura 192 - Espectro na região do IV de **AQDC-8**

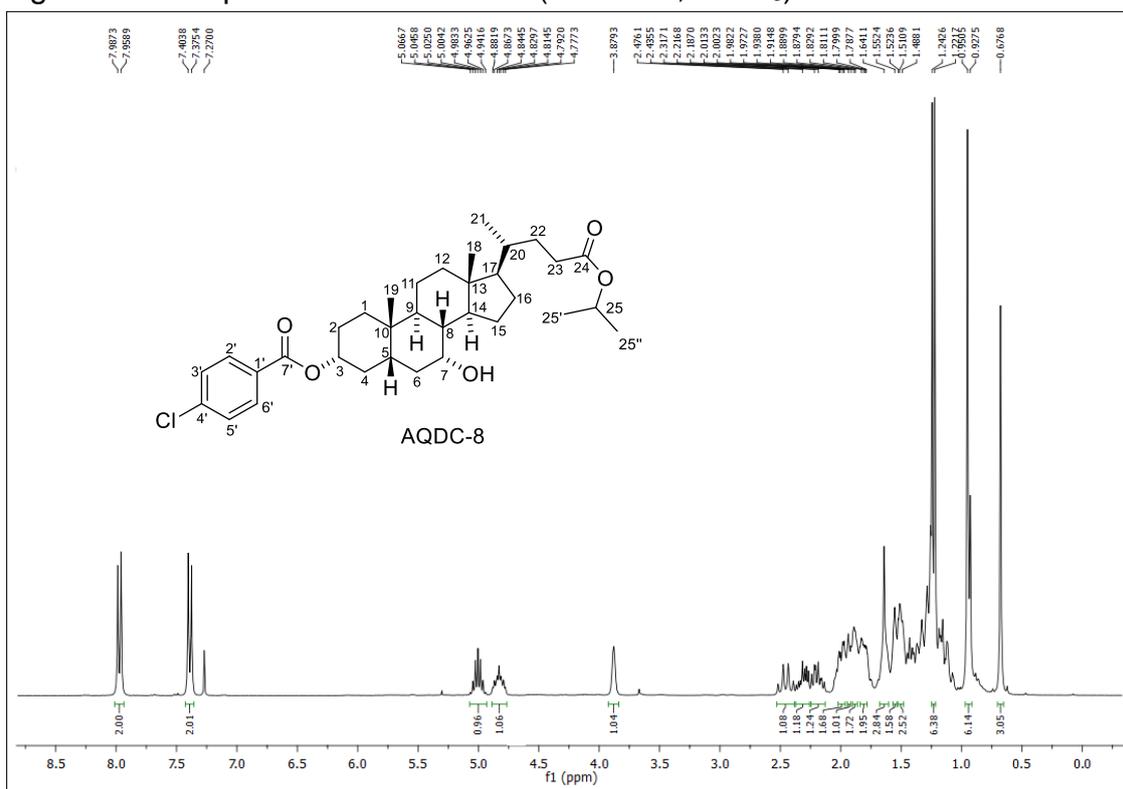
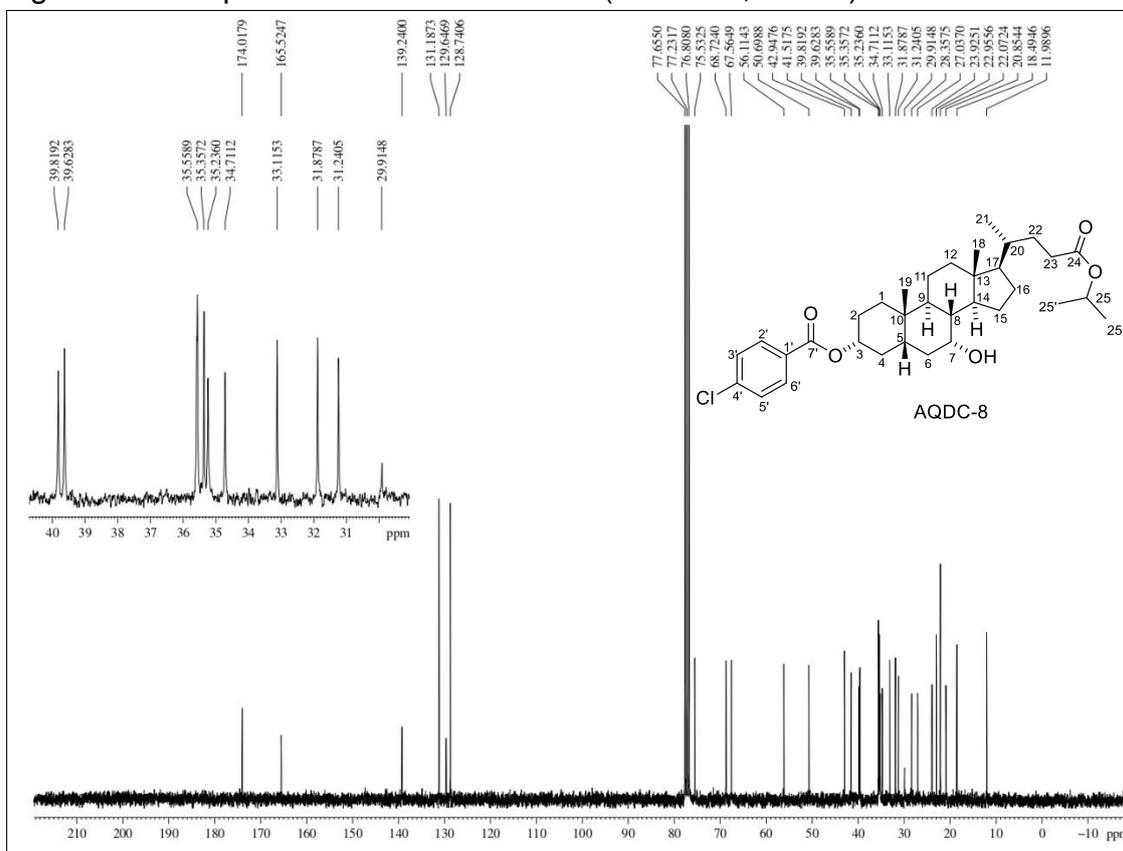
Figura 193 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-8Figura 194 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-8

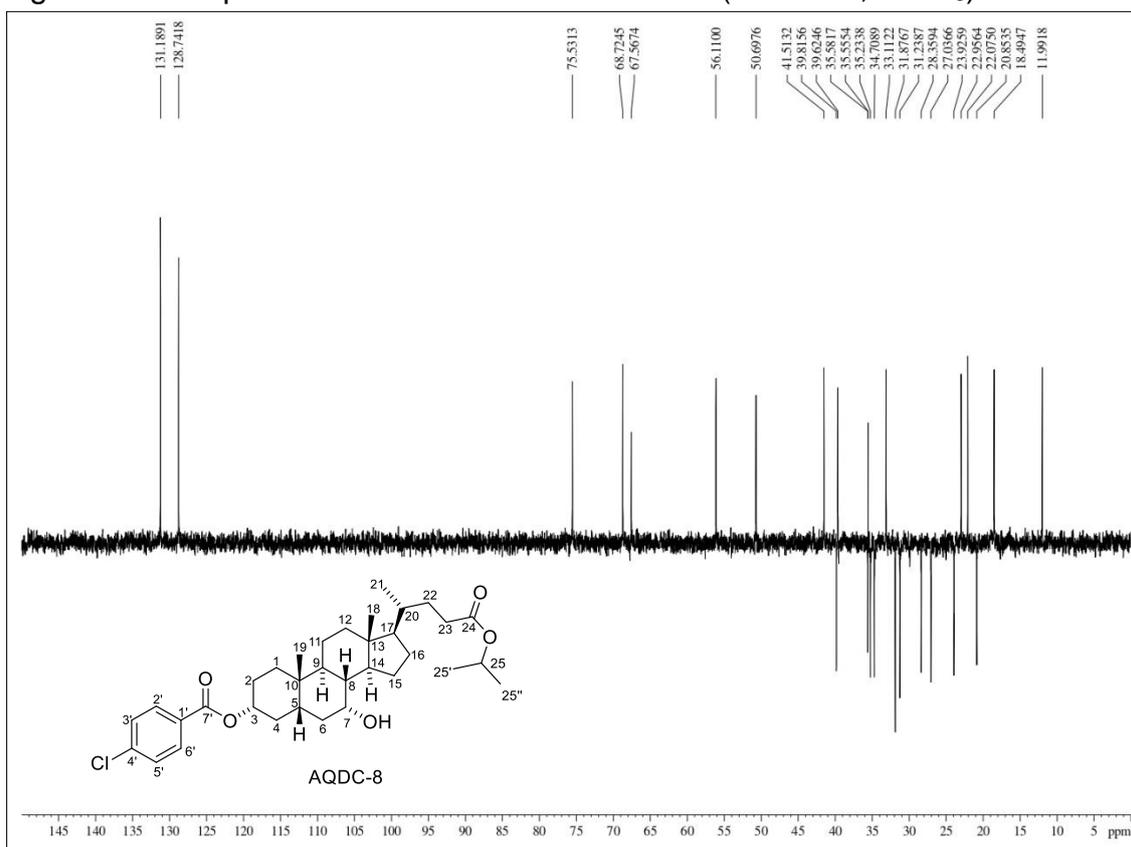
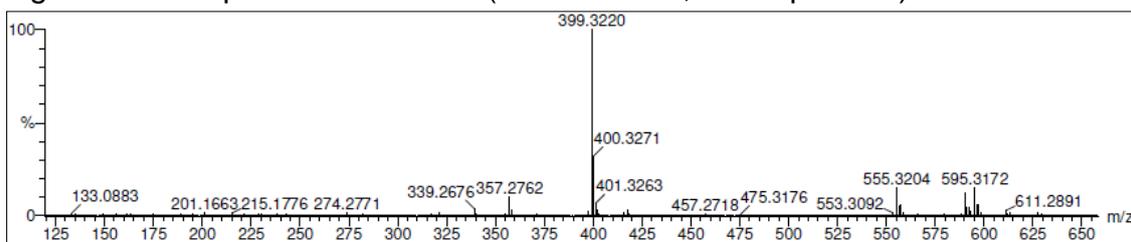
Figura 195 - Espectro de RMN de ^{13}C -DEPT 135 $^{\circ}$ (300 MHz, CDCl_3) de **AQDC-8**Figura 196 - Espectro de massas (UPLC-QTOF, modo positivo) de **AQDC-8**

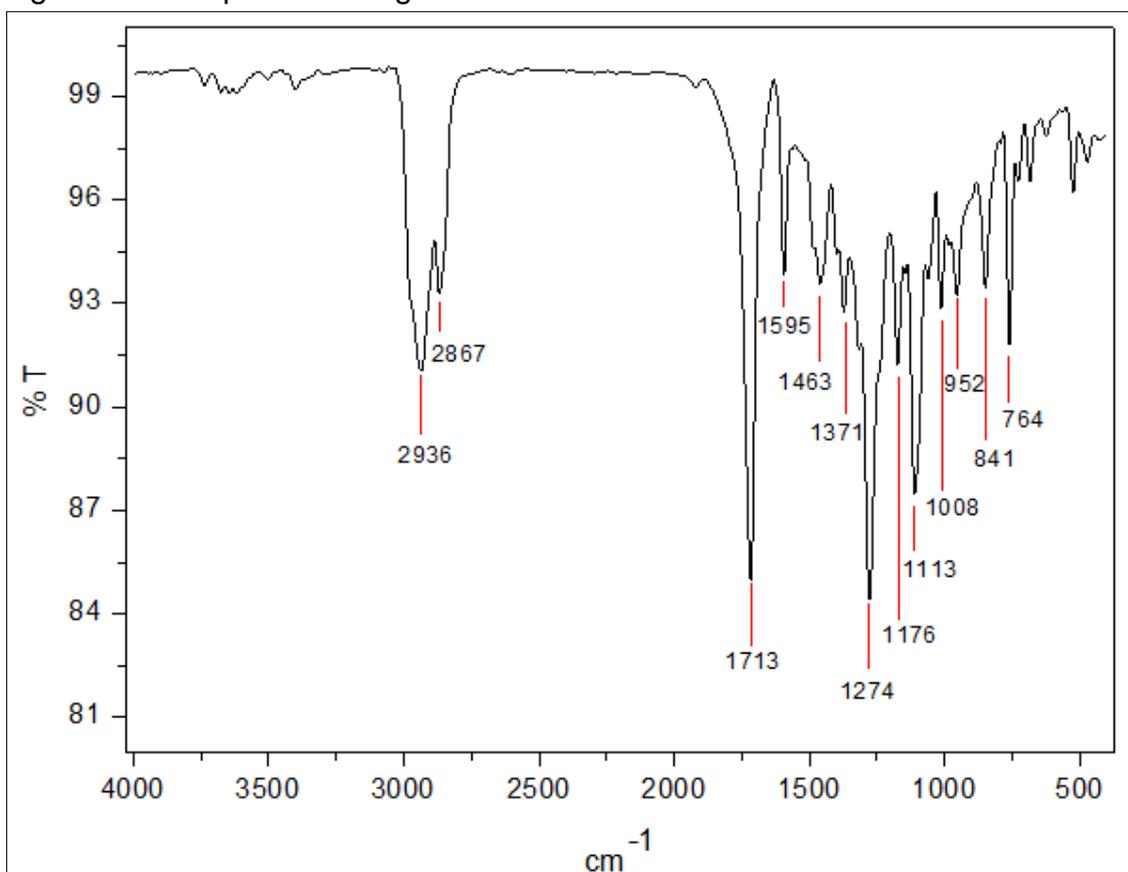
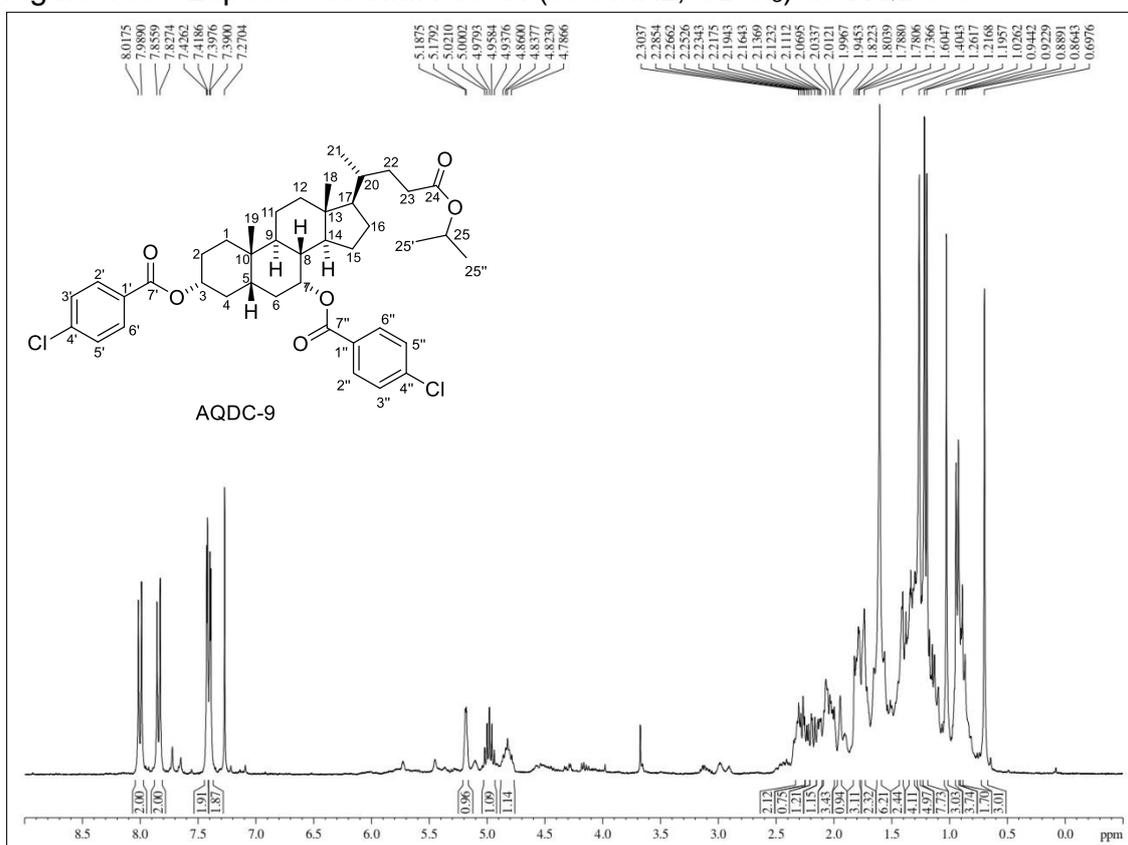
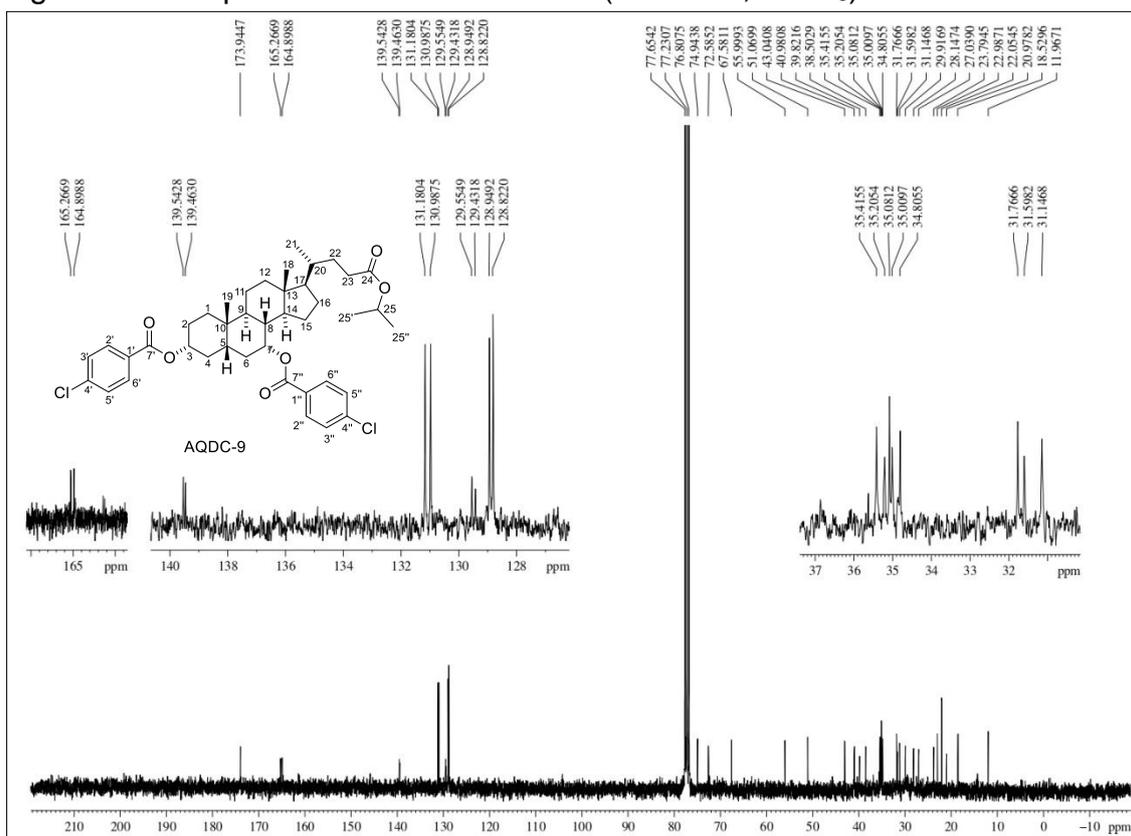
Figura 197 - Espectro na região do IV de **AQDC-9**Figura 198 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) de **AQDC-9**

Figura 199 - Espectro de RMN de ^{13}C -BB (300 MHz, CDCl_3) de AQDC-9

**ANEXO B – TABELAS COM DADOS DE RMN DE ¹H E RMN DE ¹³C DOS
DERIVADOS DE ADC E AQDC**

Tabela 17 - Dados de RMN de ¹H e ¹³C de **ADC-1** em CDCl₃

C	δ_C	δ_H	*δ_C	*δ_H
1	35,4	-	35,3	-
2	30,7	-	30,3	-
3	72,0	3.60 (m, 1H)	71,7	3.64-3.57 (m, 1H)
4	36,6	-	36,4	-
5	42,3	-	42,1	-
6	27,3	-	27,1	-
7	26,3	-	26,1	-
8	36,2	-	36,0	-
9	33,9	-	33,6	-
10	34,3	-	34,1	-
11	28,8	-	28,6	-
12	73,4	3.98 (brs, 1H)	73,1	3.97 (s, 1H)
13	46,7	-	46,5	-
14	48,5	-	48,2	-
15	23,8	-	23,7	-
16	27,6	-	27,5	-
17	47,5	-	47,2	-
18	12,9	0.68 (s, 3H)	12,7	0.67 (s, 3H)
19	23,3	0.91 (s, 3H)	23,1	0.91 (s, 3H)
20	35,3	-	35,2	-
21	17,5	0.97 (d, <i>J</i> = 6.15, 3H)	17,2	0.97(d, <i>J</i> = 6.0, 3H)
22	31,1	-	30,9	-
23	31,3	2.38 e 2.23 (m, 2H)	31,1	-
24 (C=O)	174,9	-	174,8	-
25	51,7	3.67 (s, 3H)	51,5	3.66 (s, 3H)

Deslocamentos químicos (δ_C e δ_H) em ppm e constante de acoplamento (*J*) em Hz

*HE *et al.*, 2017

Tabela 18 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-2** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{C}	* δ_{H}
1	35,4	-	35,2	-
2	30,7	-	30,2	-
3	72,0	3.61 (m, 1H)	71,4	3.53 (m, 1H)
4	36,6	1.80 e 1.38 (m, 2H)	36,2	1.78-0.85 (m, 2H)
5	42,3	-	42,0	-
6	27,3	-	27,1	-
7	26,3	-	26,0	-
8	36,2	-	35,9	-
9	33,8	-	33,4	-
10	34,3	-	34,0	-
11	28,8	-	28,5	-
12	73,4	3.98 (brs, 1H)	72,9	3.92 (m, 1H)
13	46,7	-	46,3	-
14	48,5	-	48,0	-
15	23,8	-	23,6	-
16	27,7	-	27,4	-
17	47,6	-	47,1	-
18	12,9	0.67 (s, 3H)	12,5	0.61 (s, 3H)
19	23,3	0.91 (s, 3H)	23,0	1.78-0.85 (m, 3H)
20	35,3	-	35,1	-
21	17,5	0.97 (d, $J = 6.12$, 3H)	17,1	1.78-0.85 (3H)
22	31,1	-	30,8	-
23	31,9	2.33 e 2.19 (m, 2H)	31,6	2.31–2.09 (m, 2H)
24 (C=O)	174,0	-	173,7	-
25	67,6	5.04 (m, 1H)	67,2	4.94 (m, 1H)
25'/25''	22,1	1.22 (d, $J = 6.27$, 6H)	21,7	1.78-0.85 (6H)

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz*BLANCHET *et al.*, 2018

Tabela 19 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-3** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{C}	* δ_{H}
1	37,0	-	36,9	-
2	37,1	-	37,0	-
3	212,4	3.61 (m, 1H)	212,5	-
4	42,3	1.80 e 1.38 (m, 2H)	42,2	2.45 – 0.80 (m, 2H)
5	43,9	-	43,8	-
6	26,8	-	26,7	-
7	25,7	-	25,6	-
8	35,8	-	35,7	-
9	44,5	-	44,4	-
10	35,8	-	35,7	-
11	38,6	-	38,5	-
12	214,4	3.98 (brs, 1H)	214,5	-
13	57,8	-	57,7	-
14	58,8	-	58,7	-
15	24,5	-	24,4	-
16	27,7	-	27,6	-
17	46,7	-	46,6	-
18	11,9	0.67 (s, 3H)	11,9	1.05 (s, 3H)
19	22,3	0.91 (s, 3H)	22,3	1.10 (s, 3H)
20	35,7	-	35,5	-
21	18,8	0.97 (d, $J= 6.12$, 3H)	18,7	0.86 (d, $J= 6.5$, 3H)
22	31,4	-	31,4	-
23	30,5	2.33 e 2.19 (m, 2H)	30,4	2.59 (m, 2H)
24 (C=O)	179,5	-	179,9	-

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

*HAN; YUN 2016

Tabela 20 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-4** em CDCl_3

C	δ_c	δ_H	* δ_c	* δ_H
1	35,0	-	35,0	-
2	26,7	-	26,7	-
3	74,3	4.82 (m, 1H)	74,3	4.84 (dddd, $J = 11.0, 11.0, 4.5, 4.5, 1\text{H}$)
4	32,3	-	32,3	-
5	42,0	-	41,9	-
6	27,0	-	27,0	-
7	26,1	-	26,1	-
8	35,8	-	35,8	-
9	34,4	-	34,4	-
10	34,2	-	34,2	-
11	26,0	1.60 (m, 2H)	26,0	1.74–1.57 (m, 2H)
12	76,2	5.24 (sl, 1H)	76,2	5.25 (dd, $J = 3.0, 3.0, 1\text{H}$)
13	45,2	-	45,2	-
14	49,5	-	49,5	-
15	23,7	-	23,6	-
16	27,6	-	27,6	-
17	47,6	-	47,6	-
18	12,6	0.74 (s, 3H)	12,6	0.75 (s, 3H)
19	23,1	0.92 (s, 3H)	23,1	0.93 (s, 3H)
20	34,9	-	34,9	-
21	17,7	0.83 (d, $J = 6.06, 3\text{H}$)	17,6	0.84 (d, $J = 6.5, 3\text{H}$)
22	30,7	-	30,7	-
23	31,1	2.23 e 2.38 (m, 2H)	31,1	2.39 (ddd, $J = 15.5, 10.0, 5.5, 1\text{H}$) e 2.25 (ddd, $J = 16.0, 9.5, 7.0, 1\text{H}$)
24 (C=O)	179,8	-	180,2	-
25	160,9	8.03 (s, 1H)	160,9	8.03 (d, $J = 0.5, 1\text{H}$)
26	160,8	8.13 (s, 1H)	160,8	8.14 (s, 1H)

Deslocamentos químicos (δ_c e δ_H) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

*BURNS; SORENSEN; HOYE, 2011

Tabela 21 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-5** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{C}	* δ_{H}
1	34,9	-	34,5	-
2	26,8	-	26,5	-
3	74,5	4.70 (m, 1H)	74,1	4.66 (m, 1H)
4	32,5	-	32,1	-
5	42,0	-	41,7	-
6	27,1	-	26,7	-
7	26,1	-	25,7	-
8	35,9	-	35,5	-
9	34,6	-	34,2	-
10	34,3	-	33,9	-
11	25,9	-	25,5	-
12	76,1	5.08 (brs, 1H)	75,8	5.04 (s, 1H)
13	45,3	-	44,9	-
14	49,7	-	49,3	-
15	23,6	-	23,3	-
16	27,5	-	27,2	-
17	47,8	-	47,4	-
18	12,6	0.73 (s, 3H)	12,3	0.87 (s, 3H)
19	23,3	0.91 (s, 3H)	22,9	0.91 (s, 3H)
20	34,9	-	34,5	-
21	17,7	0.82 (d, $J= 6.12$, 3H)	17,3	0.78 (d, $J= 6.2$, 3H)
22	30,9	-	30,4	-
23	31,1	2.37 e 2.33 (m, 2H)	30,8	2.35 e 2.20 (m, 2H)
24 (C=O)	179,7	-	180,0	-
25	170,8	-	170,5	-
25'	21,7	2.11 (s, 3H)	21,4	2.07 (s, 3H)
26	170,7	-	170,4	-
26'	21,6	2.04 (s, 3H)	21,3	1.99 (s, 3H)

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

* KOZANECKA-OKUPNIK *et al.*, 2017

Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-6** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}
1	35,1	-
2	26,9	-
3	73,4	4.95 (m, 1H)
4	32,5	-
5	42,1	-
6	27,2	-
7	26,2	-
8	36,2	-
9	34,0	-
10	34,4	-
11	29,0	-
12	75,3	4.02 (brs, 1H)
13	46,7	-
14	48,6	-
15	23,8	-
16	27,6	-
17	47,6	-
18	13,0	0.70 (s, 3H)
19	23,3	0.95 (s, 3H)
20	35,3	-
21	17,6	0.98 (d, $J= 5.91$, 3H)
22	31,1	-
23	31,2	-
24 (C=O)	174,9	-
25	51,7	3.67 (s, 3H)
1'	127,3	-
2'/6'	132,3/ 132,2	8.05 (dd, $J= 7.95$ e 5.67 , 2H)
3'/5'	115,7/ 115,4	7.10 (t, $J= 8.37$, 2H)
4'	167,5	-
7'	165,4	-

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

Tabela 23 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-7** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{H}
1	35,1	-	-
2	26,8	-	-
3	73,4	4.95 (m, 1H)	4.99 - 4.92 (m, 1H)
4	32,5	-	-
5	42,1	-	-
6	27,2	-	-
7	26,2	-	-
8	36,2	-	-
9	34,0	-	-
10	34,4	-	-
11	29,0	-	-
12	75,4	4.02 (brs, 1H)	4.01 (s, 1H)
13	46,7	-	-
14	48,6	-	-
15	23,8	-	-
16	27,6	-	-
17	47,6	-	-
18	13,0	0.70 (s, 3H)	0.70 (s, 3H)
19	23,3	0.95 (s, 3H)	0.95 (s, 3H)
20	35,3	-	-
21	17,6	0.98 (d, $J= 5.91$, 3H)	1.02 (d, $J= 6.4$, 3H)
22	31,1	-	-
23	31,2	-	-
24 (C=O)	174,9	-	-
25	51,7	-	3.67 (s, 3H)
1'	139,3	-	-
2'/6'	131,2	8.05 (dd, $J= 7.95$ e 5.67 , 2H)	-
3'/5'	128,8	7.10 (t, $J= 8.37$, 2H)	7.99 - 7.39 (m, 4H)
4'	129,5	-	-
7'	165,5	-	-

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz; *CHEN *et al.*, 2008

Tabela 24 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-8** em CDCl_3 *continua*

C	δ_{C}	δ_{H}	$^*\delta_{\text{H}}$
1	34,9	-	-
2	26,2	-	-
3	75,0	4.88 (m, 1H)	4.91 - 4.83 (m, 1H)
4	32,4	-	-
5	41,9	-	-
6	26,6	-	-
7	26,0	-	-
8	35,9	-	-
9	34,2	-	-
10	34,8	-	-
11	27,6	-	-
12	76,8	5.38 (brs, 1H)	5.38 (s, 1H)
13	45,7	-	-
14	50,5	-	-
15	23,7	-	-
16	26,9	-	-
17	48,2	-	-
18	12,8	0.82 (s, 3H)	0.76 (s, 3H)
19	23,2	0.96 (s, 3H)	0.96 (s, 3H)
20	35,0	-	-
21	17,7	0.84 (d, $J= 6.18$, 3H)	0.83 (d, $J= 6.4$, 3H)
22	31,0	-	-
23	31,2	-	-
24 (C=O)	174,8	-	-
25	51,7	3.63 (s, 3H)	3.63 (s, 3H)
1'	139,4	-	-
2'/6'	131,1	8.04 (d, $J= 8.52$, 2H)	
3'/5'	128,9	7.48 (d, $J= 8.52$, 2H)	8.06-7.39 (m, 4H)
4'	129,6	-	-

C	δ_c	δ_H	conclusão
			* δ_H
7'	165,3	-	-
1''	139,6	-	-
2''/6''	131,0	7.81 (d, $J= 8.55$, 2H)	8.06-7.39 (m, 4H)
3''/5''	129,1	7.42 (d, $J= 8.55$, 2H)	
4''	129,4	-	-
7''	165,1	-	-

Deslocamentos químicos (δ_c e δ_H) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

* LIU;ZHAO; ZENG, 2007

Tabela 25 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-9** em CDCl_3 *continua*

C	δ_{C}	δ_{H}	$^*\delta_{\text{H}}$
1	34,9	-	-
2	26,2	-	-
3	75,0	4.88 (m, 1H)	4.91 - 4.84 (m, 1H)
4	32,4	-	-
5	41,9	-	-
6	26,6	-	-
7	26,0	-	-
8	35,9	-	-
9	34,2	-	-
10	34,9	-	-
11	27,6	-	-
12	76,8	5.37 (brs, 1H)	5.37 (s, 1H)
13	45,7	-	-
14	50,5	-	-
15	23,7	-	-
16	26,9	-	-
17	48,2	-	-
18	12,8	0.84 (s, 3H)	0.75 (s, 3H)
19	23,2	0.96 (s, 3H)	0.96 (s, 3H)
20	35,0	-	-
21	17,8	0.82 (d, $J= 2.10$, 3H)	0.82 (d, $J= 6.4$, 3H)
22	31,0	-	-
23	31,2	-	-
24 (C=O)	174,7	-	-
25	51,7	3.63 (s, 1H)	3.63 (s, 3H)
1'	130,0	-	-
2'/6'	131,9	7.74 (d, $J= 8.52$, 2H)	
3'/5'	131,2	7.64 (d, $J= 8.49$, 2H)	7.98 - 7.57 (m, 4H)
4'	128,0	-	-

C	δ_c	δ_H	conclusão
			* δ_H
7'	165,4	-	-
1''	129,9	-	-
2''/6''	132,1	7.96 (d, $J= 8.49$, 2H)	7.98 - 7.57 (m, 4H)
3''/5''	131,1	7.60 (d, $J= 8.55$, 2H)	
4''	128,2	-	-
7''	165,2	-	-

Deslocamentos químicos (δ_c e δ_H) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

* LIU; ZHAO; ZENG, 2007

Tabela 26 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-10.1** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{H}
1	35,2	-	-
2	26,9	-	-
3	73,4	4.97 (m, 1H)	5.03 - 4.97 (m, 1H)
4	32,5	-	-
5	42,2	-	-
6	27,2	-	-
7	26,3	-	-
8	36,2	-	-
9	34,0	-	-
10	34,4	-	-
11	29,0	-	-
12	74,8	4.00 (s, 1H)	4.01 (s, 1H)
13	46,7	-	-
14	48,6	-	-
15	23,8	-	-
16	27,6	-	-
17	47,6	-	-
18	13,0	0.70 (s, 3H)	0.75 (s, 3H)
19	23,4	0.95 (s, 3H)	1.00 (s, 3H)
20	35,3	-	-
21	17,6	0.98 (d, $J= 6.20$, 3H)	0.93 (d, $J= 6.4$, 3H)
22	31,1	-	-
23	31,3	-	-
24 (C=O)	174,9	-	-
25	51,7	3.67 (s, 3H)	3.67 (s, 3H)
26	21,8	2.41 (s, 3H)	2.34 (s, 3H)
1'	143,5	-	-
2'/6'	129,8	7.98 (d, $J= 8.10$, 2H)	
3'/5'	129,2	7.28 (d, $J= 8.10$, 2H)	8.14 - 8.03 (m, 4H)
4'	128,4	-	-
7'	166,5	-	-

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz; *CHEN *et al.*, 2008

Tabela 27 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-10.2** em CDCl_3 *continua*

C	δ_{C}	δ_{H}	$^*\delta_{\text{H}}$
1	34,9	-	-
2	23,6	-	-
3	74,6	4.86 (m, 1H)	4.90 - 4.82 (m, 1H)
4	32,5	-	-
5	42,0	-	-
6	26,6	-	-
7	26,1	-	-
8	36,0	-	-
9	34,3	-	-
10	35,0	-	-
11	27,6	-	-
12	76,4	5.36 (brs, 1H)	5.33 (s, 1H)
13	45,7	-	-
14	50,4	-	-
15	23,8	-	-
16	27,0	-	-
17	48,1	-	-
18	12,8	0.81 (s, 3H)	0.71 (s, 3H)
19	23,3	0.96 (s, 3H)	0.96 (s, 3H)
20	35,0	-	-
21	17,7	0.83 (d, $J= 6.90$, 3H)	0.85 (d, $J= 6.40$, 3H)
22	29,0	-	-
23	31,0	-	-
24 (C=O)	174,8	-	-
25	51,6	3.62 (s, 3H)	3.62 (s, 3H)
26/26'	21,9	2.41 (s, 6H)	2.41 (s, 6H)
1'	143,4	-	-

C	δ_c	δ_H	conclusão
			* δ_H
2'/6'	129,7	7.95 (d, $J = 8.10$, 2H)	8.00 - 7.18 (m, 4H)
3'/5'	129,1	7.23 (d, $J = 8.10$, 2H)	
4'	128,4	-	-
7'	166,3	-	-
1''	143,6	-	-
2''/6''	129,4	7.80 (d, $J = 8.50$, 2H)	8.00 - 7.18 (m, 4H)
3''/5''	129,3	7.19 (d, $J = 8.50$, 2H)	
4''	128,5	-	-
7''	166,2	-	-

Deslocamentos químicos (δ_c e δ_H) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

* LIU;ZHAO; ZENG, 2007

Tabela 28 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-11** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}
1	35,2	-
2	26,9	-
3	73,4	4.94 (m, 1H)
4	32,6	-
5	42,2	-
6	27,2	-
7	26,3	-
8	36,2	-
9	34,0	-
10	34,4	-
11	29,0	-
12	74,7	4.02 (brs, 1H)
13	46,7	-
14	48,6	-
15	23,8	-
16	27,6	-
17	47,6	-
18	13,0	0.70 (s, 3H)
19	23,4	0.96 (s, 3H)
20	35,3	-
21	17,6	0.99 (d, $J= 6.06$, 3H)
22	31,1	-
23	31,3	-
24 (C=O)	174,9	-
25	51,7	3.67 (s, 3H)
26	55,6	3.87 (s, 3H)
1'	123,6	-
2'/6'	131,8	8.00 (d, $J= 8.82$, 2H)
3'/5'	113,7	6.91 (d, $J= 8.85$, 2H)
4'	163,4	-
7'	166,2	-

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

Tabela 29 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-12** em CDCl_3 *continua*

C	δ_{C}	δ_{H}	$^*\delta_{\text{H}}$
1	34,8	-	-
2	26,3	-	-
3	74,4	4.85 (m, 1H)	4.81 - 4.75 (m, 1H)
4	32,5	-	-
5	41,9	-	-
6	26,6	-	-
7	26,0	-	-
8	35,9	-	-
9	34,2	-	-
10	35,0	-	-
11	27,6	-	-
12	76,3	5.35 (brs, 1H)	5.31 (s, 1H)
13	45,7	-	-
14	50,5	-	-
15	23,7	-	-
16	27,0	-	-
17	48,1	-	-
18	12,8	0.81 (s, 3H)	0.68 (s, 3H)
19	23,2	0.95 (s, 3H)	1.00 (s, 3H)
20	35,0	-	-
21	17,7	0.84 (d, $J= 6.60$, 3H)	0.91 (d, $J= 6.4$, 3H)
22	31,0	-	-
23	31,2	-	-
24 (C=O)	174,8	-	-
25	51,7	3.62 (s, 3H)	3.64 (s, 3H)
26'/26''	55,6	3.87 (s, 3H) 3.85 (s, 3H)	3.83 (s, 6H)
1'	123,6	-	-
2'/6'	131,7	8.07 (d, $J= 8.73$, 2H)	
3'/5'	113,6	6.99 (d, $J= 8.73$, 2H)	7.88 - 6.93 (m, 4H)

C	δ_c	δ_H	conclusão
			* δ_H
4'	163,3	-	-
7'	165,9	-	-
1''	123,5	-	-
2''/6''	131,7	7.84 (d, $J= 8.76$, 2H)	
3''/5''	114,0	6.89 (d, $J= 8.79$, 2H)	7.88 - 6.93 (m, 4H)
4''	163,5	-	-
7''	165,8	-	-

Deslocamentos químicos (δ_c e δ_H) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

* LIU; ZHAO; ZENG, 2007

Tabela 30 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-13** em CDCl_3 *continua*

C	δ_{C}	δ_{H}	$^*\delta_{\text{H}}$
1	34,9	-	-
2	26,2	-	-
3	76,1	4.92 (m, 2H)	4.98 - 4.88 (m, 1H)
4	32,5	-	-
5	42,0	-	-
6	26,7	-	-
7	26,1	-	-
8	36,0	-	-
9	34,3	-	-
10	35,0	-	-
11	27,6	-	-
12	78,1	5.44 (brs, 1H)	5.43 (s, 1H)
13	45,8	-	-
14	50,5	-	-
15	23,7	-	-
16	27,0	-	-
17	48,4	-	-
18	12,8	0.85 (s, 3H)	0.77 (s, 3H)
19	23,3	0.99 (s, 3H)	1.06 (s, 3H)
20	35,1	-	-
21	17,8	0.82 (d, $J= 6.48$, 3H)	0.87 (d, $J= 6.8$, 3H)
22	31,0	-	-
23	31,2	-	-
24 (C=O)	174,6	-	-
25	51,7	3.63 (s, 3H)	3.62 (s, 3H)
1'	136,4	-	-
2'/6'	130,8	8.04 (d, $J= 8.79$, 2H)	
3'/5'	123,7	8.28 (d, $J= 2.43$, 2H)	8.37 - 8.03 (m, 4H)
4'	150,7	-	-

<i>conclusão</i>			
C	δ_C	δ_H	*δ_H
7'	164,3	-	-
1''	136,2	-	-
2''/6''	130,6	8.25 (d, $J= 2.31, 2H$)	
3''/5''	123,9	8.35 (d, $J= 8.82, 2H$)	8.37 - 8.03 (m, 4H)
4''	150,8	-	-
7''	164,1	-	-

Deslocamentos químicos (δ_C e δ_H) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

* LIU; ZHAO; ZENG, 2007

Tabela 31 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-14** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}
1	35,1	-
2	26,9	-
3	73,4	4.94 (m, 1H)
4	32,5	-
5	42,1	-
6	27,2	-
7	26,2	-
8	36,2	-
9	34,0	-
10	34,4	-
11	28,9	-
12	75,3	4.02 (brs, 1H)
13	46,7	-
14	48,6	-
15	23,8	-
16	27,6	-
17	47,7	-
18	13,0	0.70 (s, 3H)
19	23,3	0.95 (s, 3H)
20	35,2	-
21	17,6	0.98 (d, $J= 6.15$, 3H)
22	31,1	-
23	31,9	2.20 e 2.33 (m, 2H)
24 (C=O)	174,0	-
25	67,6	5.01 (m, 1H)
25'/25''	22,1	1.23 (d, $J= 6.24$, 6H)
1'	127,3	-
2'/6'	132,3/ 132,2	8.06 (dd, $J= 8.52$ e 5.64 , 2H)
3'/5'	115,7/ 115,4	8.06 (dd, $J= 8.52$ e 5.64 , 2H)
4'	167,5	-
7'	165,4	-

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

Tabela 32 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-15** em CDCl_3 *continua*

C	δ_{C}	δ_{H}
1	34,9	-
2	26,3	-
3	74,8	4.87 (m, 1H)
4	32,4	-
5	41,9	-
6	26,6	-
7	25,9	-
8	35,9	-
9	34,2	-
10	34,8	-
11	27,6	-
12	76,8	5.37 (brs, 1H)
13	45,7	-
14	50,6	-
15	23,7	-
16	26,9	-
17	48,3	-
18	12,8	0.82 (s, 3H)
19	23,2	0.96 (s, 3H)
20	35,0	-
21	17,7	0.85 (d, $J= 7.60$, 3H)
22	31,0	-
23	31,8	2.11 e 2.29 (m, 2H)
24 (C=O)	173,9	-
25	67,6	4.97 (m, 1H)
25'/25''	22,0	1.20 (d, $J= 6.18$, 6H)
1'	127,4	-
2'/6'	132,3/132,2	8.14 (lt, $J= 5.61$, 2H)
3'/5'	116,0/115,7	7.09 (lt, $J= 8.49$, 2H)
4'	167,6	-

C	δ_C	<i>conclusão</i>
		δ_H
7'	165,2	-
1''	127,1	-
2''/6''	132,1/132,0	7.88 (lt, $J= 5.61, 2H$)
3''/5''	115,7/115,4	7.18 (lt, $J= 8.43, 2H$)
4''	167,5	-
7''	165,0	-

Deslocamentos químicos (δ_C e δ_H) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

Tabela 33 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-16** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}
1	35,1	-
2	26,8	-
3	73,4	4.94 (m, 1H)
4	32,5	-
5	42,1	-
6	27,2	-
7	26,2	-
8	36,2	-
9	34,0	-
10	34,4	-
11	28,9	-
12	75,4	4.02 (s, 1H)
13	46,7	-
14	48,6	-
15	23,8	-
16	27,6	-
17	47,7	-
18	13,0	0.70 (s, 3H)
19	23,3	0.95 (s, 3H)
20	35,2	-
21	17,6	0.99 (d, $J= 6.15$, 3H)
22	31,1	-
23	31,9	-
24 (C=O)	174,0	-
25	67,6	5.01 (m, 1H)
25'/25''	22,1	1.23 (d, $J= 6.24$, 6H)
1'	139,3	-
2'/6'	131,2	7.98 (d, $J= 8.34$, 2H)
3'/5'	128,8	7.41 (d, $J= 8.34$, 2H)
4'	129,5	-
7'	165,5	-

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

Tabela 34 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-17** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}
1	35,2	-
2	26,9	-
3	73,4	4.98 (m, 1H)
4	32,5	-
5	42,2	-
6	27,2	-
7	26,3	-
8	36,2	-
9	34,0	-
10	34,4	-
11	29,0	-
12	74,8	4.02 (s, 1H)
13	46,7	-
14	48,6	-
15	23,8	-
16	27,6	-
17	47,7	-
18	13,0	0.70 (s, 3H)
19	23,4	1.00 (s, 3H)
20	35,3	-
21	17,6	0.97 (d, $J= 7.14$, 3H)
22	31,1	-
23	31,9	-
24 (C=O)	174,0	-
25	67,6	4.98 (m, 1H)
25'/25''	22,1	1.23 (d, $J= 6.30$, 6H)
26	21,8	-
1'	143,5	-
2'/6'	129,8	7.93 (d, $J= 7.65$, 2H)
3'/5'	129,2	7.23 (d, $J= 7.56$, 2H)
4'	128,4	-
7'	166,5	-

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

Tabela 35 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-18** em CDCl_3 *continua*

C	δ_{C}	δ_{H}
1	34,9	-
2	26,3	-
3	74,7	4.87 (m, 1H)
4	32,6	-
5	42,0	-
6	26,7	-
7	26,1	-
8	36,0	-
9	34,3	-
10	35,0	-
11	27,7	-
12	76,4	5.37 (brs, 1H)
13	45,7	-
14	50,4	-
15	23,8	-
16	27,1	-
17	48,2	-
18	12,8	0.82 (s, 3H)
19	23,3	0.96 (s, 3H)
20	35,0	-
21	17,7	0.83 (d, $J = 7.74$, 3H)
22	31,1	-
23	31,9	-
24 (C=O)	173,9	-
25	67,6	4.97 (m, 1H)
25'/25''	22,0	1.20 (d, $J = 6.27$, 6H)
26/26'	21,9	2.41 (s, 6H)
1'	143,4	-
2'/6'	129,8	7.99 (d, $J = 8.13$, 2H)
3'/5'	129,1	7.29 (d, $J = 9.84$, 2H)
4'	128,5	-

C	δ_c	<i>conclusão</i>
		δ_H
7'	166,3	-
1''	143,6	-
2''/6''	129,7	7.81 (d, $J= 8.13$, 2H)
3''/5''	129,4	7.20 (d, $J= 7.98$, 2H)
4''	128,4	-
7''	166,2	-

Deslocamentos químicos (δ_c e δ_H) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

Tabela 36 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-19** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}
1	35,2	-
2	26,9	-
3	73,4	4.96 (m, 1H)
4	32,6	-
5	42,1	-
6	27,2	-
7	26,2	-
8	36,2	-
9	33,9	-
10	34,4	-
11	28,9	-
12	74,7	4.01 (brs, 1H)
13	46,7	-
14	48,6	-
15	23,8	-
16	27,6	-
17	47,7	-
18	12,9	0.69 (s, 3H)
19	23,4	0.94 (s, 3H)
20	35,2	-
21	17,6	0.98 (d, $J= 6.06$, 3H)
22	31,1	-
23	31,9	-
24 (C=O)	174,0	-
25	67,6	4.96 (m, 1H)
25'/25''	22,1	1.22 (d, $J= 6.24$, 6H)
26	55,6	-
1'	123,5	-
2'/6'	131,8	7.99 (d, $J= 8.55$, 2H)
3'/5'	113,7	6.90 (d, $J= 8.25$, 2H)
4'	163,4	-
7'	166,2	-

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

Tabela 37 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **ADC-20** em CDCl_3 *continua*

C	δ_{C}	δ_{H}
1	34,8	-
2	26,5	-
3	75,9	4.96 (m, 1H)
4	32,3	-
5	41,8	-
6	26,8	-
7	25,9	-
8	35,8	-
9	34,1	-
10	34,7	-
11	27,4	-
12	77,9	5.43 (brs, 1H)
13	45,6	-
14	50,3	-
15	23,5	-
16	26,8	-
17	48,3	-
18	12,6	0.80 (s, 3H)
19	23,1	0.98 (s, 3H)
20	34,9	-
21	17,6	0.83 (d, $J= 4.38$, 3H)
22	30,8	-
23	31,7	-
24 (C=O)	173,6	-
25	67,5	4.96 (m, 1H)
25'/25''	21,8	1.19 (d, $J= 6.27$, 6H)
1'	136,2	-
2'/6'	130,6	8.04 (d, $J= 8.73$, 2H)
3'/5'	123,7	8.27 (d, $J= 8.82$, 2H)
4'	150,6	-

C	δ_C	<i>conclusão</i>
		δ_H
7'	164,1	-
1''	136,0	-
2''/6''	130,4	8.26 (d, $J= 8.91$, 2H)
3''/5''	123,5	8.35 (d, $J= 8.73$, 2H)
4''	150,5	-
7''	163,9	-

Deslocamentos químicos (δ_C e δ_H) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

Tabela 38 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AQDC-1** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{C}	* δ_{H}
1	35,5	-	35,2	-
2	30,9	-	30,7	-
3	72,2	3.47 (m, 1 H)	72,0	3.36 (m, 1H)
4	39,8	-	39,8	-
5	41,7	-	41,7	-
6	34,8	-	34,8	-
7	68,8	3.85 (brs, 1 H)	68,5	3.80 (m, 1H)
8	39,7	-	39,5	-
9	33,1	-	33,0	-
10	35,3	-	35,2	-
11	20,8	-	20,8	-
12	40,1	-	39,8	-
13	42,9	-	42,8	-
14	50,7	-	50,6	-
15	23,9	-	23,8	-
16	28,4	-	28,3	-
17	56,0	-	56,0	-
18	12,0	0.66 (s, 3 H)	11,9	0.62 (s, 3H)
19	23,0	0.91 (s, 3 H)	23,0	0.86 (s, 3H)
20	35,6	-	35,5	-
21	18,5	0.93 (d, $J= 6.42$, 3 H)	18,4	0.90 (d, $J= 6.6$, 3H)
22	31,2	-	31,1	-
23	31,2	2.36 e 2.25 (m, 2 H)	31,1	2.36 e 2.25 (m, 2 H)
24 (C=O)	174,9	-	175,0	-
25	51,7	3.67 (s, 3 H)	51,7	3.62 (s, 3H)

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

*TURKYILMAZ; GENÇ, 2014

Tabela 39 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AQDC-2** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{C}	* δ_{H}
1	35,5	-	35,3	-
2	30,9	-	30,8	-
3	72,2	3.46 (m, 1H)	71,9	3.42 (m, 1H)
4	39,8	-	39,7	-
5	41,7	-	41,7	-
6	34,8	-	34,8	-
7	68,7	3.85 (brs, 1H)	68,4	3.82 (m, 1H)
8	39,6	-	39,6	-
9	33,0	-	33,0	-
10	35,2	-	35,1	-
11	20,8	-	20,6	-
12	40,1	-	40,0	-
13	42,9	-	42,7	-
14	50,7	-	50,5	-
15	23,9	-	23,7	-
16	28,3	-	28,1	-
17	56,0	-	56,0	-
18	12,0	0.66 (s, 3H)	11,7	-
19	23,0	0.90 (s, 3H)	22,7	-
20	35,5	-	35,4	-
21	18,5	0.92 (d, $J = 6.45$, 3H)	18,3	-
22	31,8	-	31,7	-
23	31,2	-	31,1	-
24 (C=O)	174,1	-	173,6	-
25	67,5	4.99 (m, 1H)	67,2	4.97 (m, 1H)
25'/25''	22,1	1.22 (d, $J = 6.24$, 6H)	21,8	-

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

*BRUNEL; BLANCHET; MARC, 2018

Tabela 40 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AQDC-3** em CDCl_3

C	δ_c	δ_H	* δ_c	* δ_H
1	35,6	-	35,5	-
2	36,9	-	36,9	-
3	210,5	-	210,7	-
4	43,1	-	42,9	-
5	47,9	-	47,9	-
6	45,2	-	45,1	-
7	211,4	-	211,5	-
8	49,8	-	49,7	-
9	43,1	-	43,0	-
10	35,3	-	35,3	-
11	22,3	-	22,2	-
12	39,1	-	38,9	-
13	42,9	-	42,8	-
14	49,0	-	48,9	-
15	24,9	-	24,9	-
16	28,4	-	28,4	-
17	55,0	-	54,9	-
18	12,3	0.69 (s, 3 H)	12,2	0.69 (s, 3 H)
19	22,6	1.30 (s, 3 H)	22,6	1.30 (s, 3 H)
20	35,4	-	35,3	-
21	18,5	0.94 (d, $J= 6.21$, 3H)	18,5	0.94 (d, $J= 6.4$, 3H)
22	30,9	-	30,8	-
23	31,1	-	31,1	-
24 (C=O)	179,7	-	180,0	-

Deslocamentos químicos (δ_c e δ_H) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

*HAN; YUN, 2017

Tabela 41 - Dados de RMN de ^1H de **AQDC-4** em CDCl_3

C	δ_{H}	* δ_{H}
1	-	-
2	-	-
3	4.86 (m, 1H)	4.72 (m, 1H)
4	-	-
5	-	-
6	-	-
7	-	3.86 (m, 1H)
8	-	-
9	-	-
10	-	-
11	-	-
12	-	-
13	-	-
14	-	-
15	-	-
16	-	-
17	-	-
18	0.88 (s, 3H)	0.67 (s, 3H)
19	-	0.92 (s, 3H)
20	-	-
21	1.00 (d, $J = 4.2$, 3H)	0.95 (d, $J = 5.0$, 3H)
22	-	-
23	-	-
24 (C=O)	-	-
25	8.05 (s, 1H)	8.05 (s, 1H)

Deslocamentos químicos (δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz*GALBRAITH *et al.*, 1981

Tabela 42 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AQDC-5** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}	* δ_{C}	* δ_{H}
1	35,5	-	35,2	-
2	27,0	-	26,8	-
3	74,4	4.59 (m, 1H)	74,2	4.59 (m, 1H)
4	34,8	-	34,6	-
5	41,1	-	40,9	-
6	31,5	-	31,3	-
7	71,5	4.87 (brs, 1H)	71,3	4.89 (s, 1H)
8	38,1	-	37,9	-
9	34,3	-	34,0	-
10	35,0	-	34,9	-
11	20,9	-	20,6	-
12	39,7	-	39,5	-
13	42,9	-	42,7	-
14	50,6	-	50,4	-
15	23,8	-	23,5	-
16	28,2	-	28,0	-
17	55,9	-	55,7	-
18	11,9	0.65 (s, 3H)	11,7	0.64 (s, 3H)
19	22,9	1.25 (s, 3H)	22,7	0.95 (s, 3H)
20	35,1	-	35,1	-
21	18,5	0.93 (d, $J = 4.11$, 3H)	18,2	0.93 (d, 3H)
22	31,0	-	30,9	-
23	29,9	2.32 (m, 2H)	30,7	2.40 (m, 2H)
24 (C=O)	179,7	-	180,0	-
25	170,7	-	170,6	-
25'	21,8	2.06 (s, 3H)	21,6	2.05 (s, 3H)
26	170,9	-	170,8	-
26'	21,7	2.04 (s, 3H)	21,5	2.03 (s, 3H)

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

* KARABULUT; RASHDAN; DIAS, 2007

Tabela 43 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AQDC-6** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}
1	35,6	-
2	29,9	-
3	75,4	4.83 (m, 1H)
4	39,8	-
5	41,5	-
6	34,7	-
7	68,8	3.89 (brs, 1 H)
8	39,6	-
9	31,2	-
10	35,2	-
11	20,9	-
12	39,8	-
13	42,9	-
14	50,7	-
15	23,9	-
16	28,4	-
17	56,1	-
18	12,0	0.68 (s, 3 H)
19	23,0	1.22 (s, 3 H)
20	35,6	-
21	18,5	1.25 (d, $J = 3.93$, 3 H)
22	31,9	-
23	31,2	-
24 (C=O)	174,0	-
25	67,6	5.00 (m, 1 H)
25'/25''	22,1	0.94 (d, $J = 7.35$, 6 H)
1'	127,3	-
2'/6'	132,3/ 132,2	8.06 (dt, $J = 5.52$ e 2.13 , 2 H)
3'/5'	115,7/ 115,4	7.09 (t, $J = 8.58$, 2 H)
4'	168,2	-
7'	165,5	-

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

Tabela 44 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AQDC-7** em CDCl_3 *continua*

C	δ_{C}	δ_{H}
1	35,2	-
2	29,9	-
3	74,8	4.82 (m, 1 H)
4	39,8	-
5	41,0	-
6	34,8	-
7	72,4	5.18 (brs, 1 H)
8	38,5	-
9	31,1	-
10	35,1	-
11	21,0	-
12	39,8	-
13	43,0	-
14	51,1	-
15	23,8	-
16	28,2	-
17	56,0	-
18	12,0	0.70 (s, 3 H)
19	23,0	1.03 (s, 3 H)
20	35,4	-
21	18,5	0.87 (d, $J= 7.14$, 3 H)
22	31,8	-
23	31,6	2.24 e 2.32 (m, 2 H)
24 (C=O)	173,9	-
25	67,6	4.98 (m, 1 H)
25'/25''	22,0	1.20 (d, $J= 6.30$, 6H)
1'	127,4	-
2'/6'	132,3/ 132,2	8.09 (dt, $J= 5.43$ e 2.04 , 2 H)
3'/5'	115,7/ 115,4	7.06 (t, $J= 6.69$, 2 H)
4'	167,5	-
7'	164,8	-

conclusão

C	δ_c	δ_H
1"	127,2	-
2"/6"	132,1/ 132,0	7.92 (dt, $J= 5.46$ e 2.07 , 2 H)
3"/5"	115,8/ 115,5	7.12 (t, $J= 8.58$, 2 H)
4"	165,1	-
7"	164,2	-

Deslocamentos químicos (δ_c e δ_H) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

Tabela 45 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AQDC-8** em CDCl_3

C	δ_{C}	δ_{H}
1	35,4	-
2	29,9	-
3	75,5	4.83 (m, 1 H)
4	39,8	-
5	41,5	-
6	34,7	-
7	68,7	3.88 (s, 1 H)
8	39,6	-
9	33,1	-
10	35,2	-
11	20,8	-
12	39,8	-
13	42,9	-
14	50,7	-
15	23,9	-
16	28,3	-
17	56,1	-
18	12,0	0.68 (s, 3 H)
19	22,9	0.93 (s, 3 H)
20	35,5	-
21	18,5	0.95 (d, $J = 6.15$, 3 H)
22	31,9	-
23	31,2	2.31 e 2.19 (m, 2 H)
24 (C=O)	174,0	-
25	67,6	5.00 (m, 1 H)
25'/25''	22,1	1.23 (d, $J = 6.27$, 6 H)
1'	139,2	-
2'/6'	131,2	7.97 (d, $J = 8.49$, 2 H)
3'/5'	128,7	7.39 (d, $J = 8.52$, 2 H)
4'	129,6	-
7'	165,5	-

Deslocamentos químicos (δ_{C} e δ_{H}) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

Tabela 46 - Dados de RMN de ^1H e ^{13}C de **AQDC-9** em CDCl_3

C	δ_c	δ_H
1	35,2	-
2	29,9	-
3	74,9	4.83 (m, 1 H)
4	39,8	-
5	41,0	-
6	34,8	-
7	72,6	5.18 (brs, 1 H)
8	38,5	-
9	31,1	-
10	35,1	-
11	21,0	-
12	39,8	-
13	43,0	-
14	51,1	-
15	23,8	-
16	28,1	-
17	56,0	-
18	12,0	0.70 (s, 3 H)
19	23,0	1.03 (s, 3 H)
20	35,4	-
21	18,5	0.93 (d, $J= 6.39$, 3 H)
22	31,8	-
23	31,6	2.25 e 2.33 (m, 2 H)
24 (C=O)	173,9	-
25	67,6	4.98 (m, 1 H)
25'/25''	22,0	1.21 (d, $J= 6.33$, 6 H)
1'	139,5	-
2'/6'	131,2	8.00 (d, $J= 8.55$, 2 H)
3'/5'	128,8	7.39 (d, $J= 2.28$, 2 H)
4'	129,5	-
7'	165,3	-

conclusão

C	δ_c	δ_H
1"	139,5	-
2"/6"	131,0	7.84 (d, $J= 8.55$, 2 H)
3"/5"	128,9	7.42 (d, $J= 2.28$, 2 H)
4"	129,4	-
7"	164,9	-

Deslocamentos químicos (δ_c e δ_H) em ppm e constante de acoplamento (J) em Hz

ANEXO C – DADOS DE ADC, AQDC E SEUS DERIVADOS

Figura 200 – Estrutura do ácido deoxicólico e seus derivados

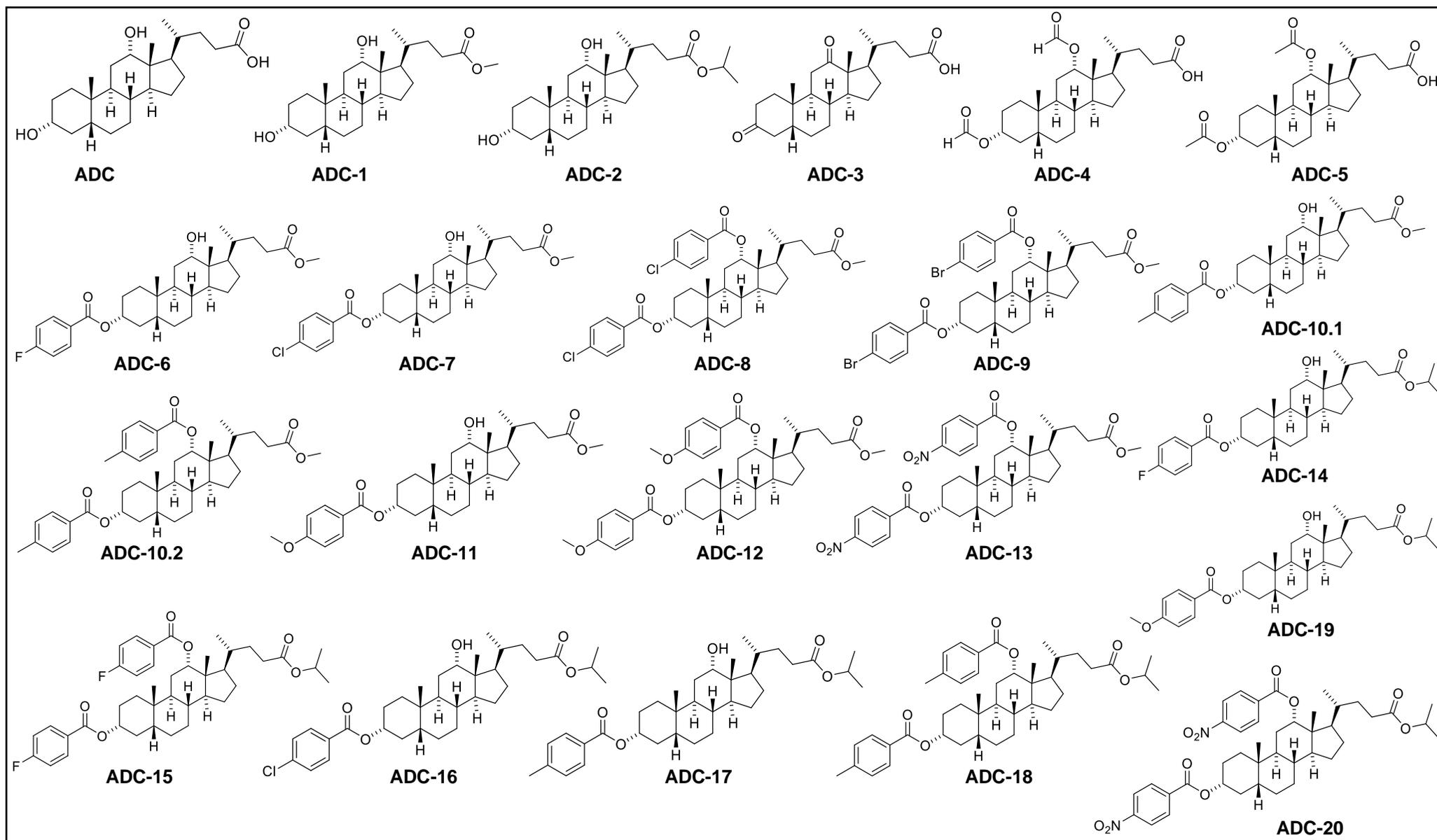


Tabela 47 - Dados de RMN de ¹³C dos derivados do ácido deoxicólico

C	ADC-1	ADC-2	ADC-3	ADC-4	ADC-5	ADC-6	ADC-7	ADC-8	ADC-9	ADC-10.1	ADC-10.2	ADC-11	ADC-12	ADC-13	ADC-14	ADC-15	ADC-16	ADC-17	ADC-18	ADC-19	ADC-20
1	35,4	35,4	37,0	35,0	34,9	35,1	35,1	34,9	34,9	35,2	34,9	35,2	34,8	34,9	35,1	34,9	35,1	35,2	34,9	35,2	34,8
2	30,7	30,7	37,1	26,7	26,8	26,9	26,8	26,2	26,2	26,9	23,6	26,9	26,3	26,2	26,9	26,3	26,8	26,9	26,3	26,9	26,5
3	72,0	72,0	212,4	74,3	74,5	73,4	73,4	75,0	75,0	73,4	74,6	73,4	74,4	76,1	73,4	74,8	73,4	73,4	74,7	73,4	75,9
4	36,6	36,6	42,3	32,3	32,5	32,5	32,5	32,4	32,4	32,5	32,5	32,6	32,5	32,5	32,5	32,4	32,5	32,5	32,6	32,6	32,3
5	42,3	42,3	43,9	42,0	42,0	42,1	42,1	41,9	41,9	42,2	42,0	42,2	41,9	42,0	42,1	41,9	42,1	42,2	42,0	42,1	41,8
6	27,3	27,3	26,8	27,0	27,1	27,2	27,2	26,6	26,6	27,2	26,6	27,2	26,6	26,7	27,2	26,6	27,2	27,2	26,7	27,2	26,8
7	26,3	26,3	25,7	26,1	26,1	26,2	26,2	26,0	26,0	26,3	26,1	26,3	26,0	26,1	26,2	25,9	26,2	26,3	26,1	26,2	25,9
8	36,2	36,2	35,8	35,8	35,9	36,2	36,2	35,9	35,9	36,2	36,0	36,2	35,9	36,0	36,2	35,9	36,2	36,2	36,0	36,2	35,8
9	33,9	33,8	44,5	34,4	34,6	34,0	34,0	34,2	34,2	34,0	34,3	34,0	34,2	34,3	34,0	34,2	34,0	34,0	34,3	33,9	34,1
10	34,3	34,3	35,8	34,2	34,3	34,4	34,4	34,8	34,9	34,4	35,0	34,4	35,0	35,0	34,4	34,8	34,4	34,4	35,0	34,4	34,7
11	28,8	28,8	38,6	26,0	25,9	29,0	29,0	27,6	27,6	29,0	27,6	29,0	27,6	27,6	28,9	27,6	28,9	29,0	27,7	28,9	27,4
12	73,4	73,4	214,4	76,2	76,1	75,3	75,4	76,8	76,8	74,8	76,4	74,7	76,3	78,1	75,3	76,8	75,4	74,8	76,4	74,7	77,9
13	46,7	46,7	57,8	45,2	45,3	46,7	46,7	45,7	45,7	46,7	45,7	46,7	45,7	45,8	46,7	45,7	46,7	46,7	45,7	46,7	45,6
14	48,5	48,5	58,8	49,5	49,7	48,6	48,6	50,5	50,5	48,6	50,4	48,6	50,5	50,5	48,6	50,6	48,6	48,6	50,4	48,6	50,3
15	23,8	23,8	24,5	23,7	23,6	23,8	23,8	23,7	23,7	23,8	23,8	23,8	23,7	23,7	23,8	23,7	23,8	23,8	23,8	23,8	23,5
16	27,6	27,7	27,7	27,6	27,5	27,6	27,6	26,9	26,9	27,6	27,0	27,6	27,0	27,0	27,6	26,9	27,6	27,6	27,1	27,6	26,8
17	47,5	47,6	46,7	47,6	47,8	47,6	47,6	48,2	48,2	47,6	48,1	47,6	48,1	48,4	47,7	48,3	47,7	47,7	48,2	47,7	48,3
18	12,9	12,9	11,9	12,6	12,6	13,0	13,0	12,8	12,8	13,0	12,8	13,0	12,8	12,8	13,0	12,8	13,0	13,0	12,8	12,9	12,6
19	23,3	23,3	22,3	23,1	23,3	23,3	23,3	23,2	23,2	23,4	23,3	23,4	23,2	23,3	23,3	23,2	23,3	23,4	23,3	23,4	23,1
20	35,3	35,3	35,7	34,9	34,9	35,3	35,3	35,0	35,0	35,3	35,0	35,3	35,0	35,1	35,2	35,0	35,2	35,3	35,0	35,2	34,9
21	17,5	17,5	18,8	17,7	17,7	17,6	17,6	17,7	17,8	17,6	17,7	17,6	17,7	17,8	17,6	17,7	17,6	17,6	17,7	17,6	17,6
22	31,1	31,1	31,4	30,7	30,9	31,1	31,1	31,0	31,0	31,1	29,0	31,1	31,0	31,0	31,1	31,0	31,1	31,1	31,1	31,1	30,8
23	31,3	31,9	30,5	31,1	31,1	31,2	31,2	31,2	31,2	31,3	31,0	31,3	31,2	31,2	31,9	31,8	31,9	31,9	31,9	31,9	31,7
24 (C=O)	174,9	174,0	179,5	179,8	179,7	174,9	174,9	174,8	174,7	174,9	174,8	174,9	174,8	174,6	174,0	173,9	174,0	174,0	173,9	174,0	173,6
25	51,7	67,6	-	160,9	170,8	51,7	51,7	51,7	51,7	51,7	51,6	51,7	51,7	51,7	67,6	67,6	67,6	67,6	67,6	67,6	67,5
26	-	-	-	160,8	170,7	-	-	-	-	21,8	21,9	55,6	55,6	-	22,1	22,0	22,1	21,8	21,9	55,6	-
25'/25''	-	22,1	-	-	21,7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	22,1	22,0	22,1	21,8
26'	-	-	-	-	21,6	-	-	-	-	-	21,9	-	-	-	127,3	127,4	139,3	-	21,9	-	-
1'	-	-	-	-	-	127,3	139,3	139,4	130,0	143,5	143,4	123,6	123,6	136,4	132,3/ 132,2	132,3/132,2	131,2	143,5	143,4	123,5	136,2
2'/6'	-	-	-	-	-	132,3/ 132,2	131,2	131,1	131,9	129,8	129,7	131,8	131,7	130,8	115,7/ 115,4	116,0/115,7	128,8	129,8	129,8	131,8	130,6
3'/5'	-	-	-	-	-	115,7/ 115,4	128,8	128,9	131,2	129,2	129,1	113,7	113,6	123,7	167,5	167,6	129,5	129,2	129,1	113,7	123,7
4'	-	-	-	-	-	167,5	129,5	129,6	128,0	128,4	128,4	163,4	163,3	150,7	165,4	165,2	165,5	128,4	128,5	163,4	150,6
7'	-	-	-	-	-	165,4	165,5	165,3	165,4	166,5	166,3	166,2	165,9	164,3	-	-	-	166,5	166,3	166,2	164,1
1''	-	-	-	-	-	-	-	139,6	129,9	-	143,6	-	123,5	136,2	-	-	-	-	-	-	136,0
2''/6''	-	-	-	-	-	-	-	131,0	132,1	-	129,4	-	131,7	130,6	-	-	-	-	-	-	130,4
3''/5''	-	-	-	-	-	-	-	129,1	131,1	-	129,3	-	114,0	123,9	-	-	-	-	-	-	123,5
4''	-	-	-	-	-	-	-	129,4	128,2	-	128,5	-	163,5	150,8	-	-	-	-	-	-	150,5
7''	-	-	-	-	-	-	-	165,1	165,2	-	166,2	-	165,8	164,1	-	-	-	-	-	-	163,9

Figura 201 – Estrutura do ácido quenodeoxicólico e seus derivados

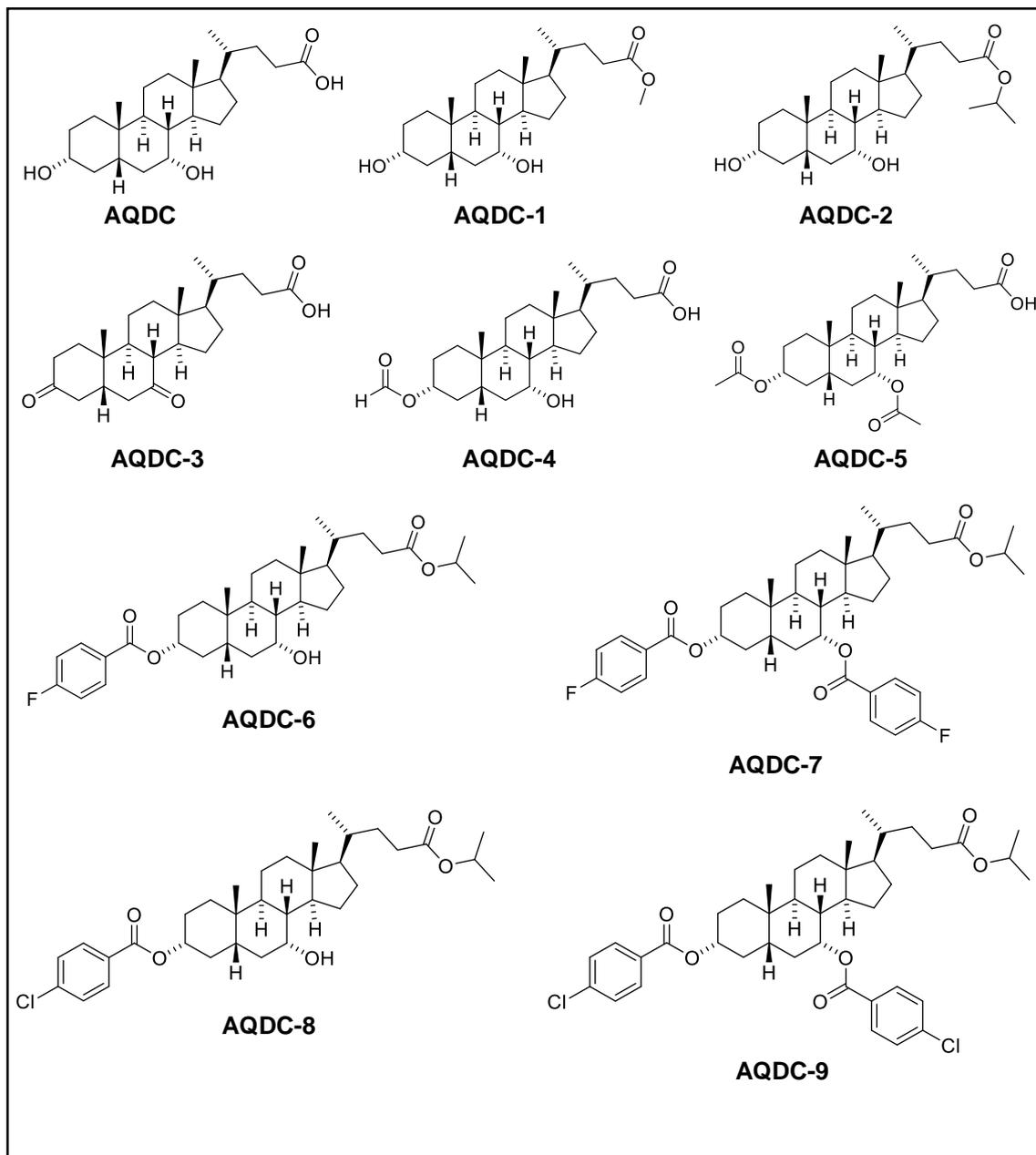


Tabela 48 - Dados de RMN de ^{13}C dos derivados do ácido quenodeoxicólico

C	AQDC-1	AQDC-2	AQDC-3	AQDC-5	AQDC-6	AQDC-7	AQDC-8	AQDC-9
1	35,5	35,5	35,6	35,5	35,6	35,2	35,4	35,2
2	30,9	30,9	36,9	27,0	29,9	29,9	29,9	29,9
3	72,2	72,2	210,5	74,4	75,4	74,8	75,5	74,9
4	39,8	39,8	43,1	34,8	39,8	39,8	39,8	39,8
5	41,7	41,7	47,9	41,1	41,5	41,0	41,5	41,0
6	34,8	34,8	45,2	31,5	34,7	34,8	34,7	34,8
7	68,8	68,7	211,4	71,5	68,8	72,4	68,7	72,6
8	39,7	39,6	49,8	38,1	39,6	38,5	39,6	38,5
9	33,1	33,0	43,1	34,3	31,2	31,1	33,1	31,1
10	35,3	35,2	35,3	35,0	35,2	35,1	35,2	35,1
11	20,8	20,8	22,3	20,9	20,9	21,0	20,8	21,0
12	40,1	40,1	39,1	39,7	39,8	39,8	39,8	39,8
13	42,9	42,9	42,9	42,9	42,9	43,0	42,9	43,0
14	50,7	50,7	49,0	50,6	50,7	51,1	50,7	51,1
15	23,9	23,9	24,9	23,8	23,9	23,8	23,9	23,8
16	28,4	28,3	28,4	28,2	28,4	28,2	28,3	28,1
17	56,0	56,0	55,0	55,9	56,1	56,0	56,1	56,0
18	12,0	12,0	12,3	11,9	12,0	12,0	12,0	12,0
19	23,0	23,0	22,6	22,9	23,0	23,0	22,9	23,0
20	35,6	35,5	35,4	35,1	35,6	35,4	35,5	35,4
21	18,5	18,5	18,5	18,5	18,5	18,5	18,5	18,5
22	31,2	31,8	30,9	31,0	31,9	31,8	31,9	31,8
23	31,2	31,2	31,1	29,9	31,2	31,6	31,2	31,6
24 (C=O)	174,9	174,1	179,7	179,7	174,0	173,9	174,0	173,9
25	51,7	67,5	-	170,7	67,6	67,6	67,6	67,6
26	-	-	-	170,9	-	-	-	-
25'/25''	-	22,1	-	21,8	22,1	22,0	22,1	22,0
26'	-	-	-	21,7	-	-	-	-
1'	-	-	-	-	127,3	127,4	139,2	139,5
2'/6'	-	-	-	-	132,3/ 132,2	132,3/ 132,2	131,2	131,2
3'/5'	-	-	-	-	115,7/ 115,4	115,7/ 115,4	128,7	128,8
4'	-	-	-	-	168,2	167,5	129,6	129,5
7'	-	-	-	-	165,5	164,8	165,5	165,3
1''	-	-	-	-	-	127,2	-	139,5
2''/6''	-	-	-	-	-	132,1/ 132,0	-	131,0
3''/5''	-	-	-	-	-	115,8/ 115,5	-	128,9
4''	-	-	-	-	-	165,1	-	129,4
7''	-	-	-	-	-	164,2	-	164,9