

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

Luciana de Carvalho Tavares

***NOVOS DERIVADOS XANTÔNICOS E QUINOLÍNICOS:
ESTUDO DE OBTENÇÃO EMPREGANDO, PRINCIPALMENTE,
METODOLOGIA HETEROGÊNEA E INVESTIGAÇÃO DAS
PROPRIEDADES BIOLÓGICAS***

Tese submetida ao programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) para a obtenção do Grau de Doutor em Química.

Orientador: Prof. Dr. Moacir G. Pizzolatti
Co-orientadora: Prof^a Dr^a Mara E. F. Braibante

Florianópolis-SC
2011.

Catálogo na fonte pela Biblioteca Universitária
da
Universidade Federal de Santa Catarina

T231n Tavares, Luciana de Carvalho
Novos derivados xantônicos e quinolínicos [tese] : estudo de obtenção empregando, principalmente, metodologia heterogênea e investigação das propriedades biológicas / Luciana de Carvalho Tavares ; orientador, Moacir Geraldo Pizzolatti. - Florianópolis, SC, 2011.
224 p.: il., grafs., tabs., mapas

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, Centro de Ciências Físicas e Matemáticas. Programa de Pós-Graduação em Química.

Inclui referências

1. Química. 2. Xantona. 3. Quinolinas. 4. Atividade biológica. I. Pizzolatti, Moacir Geraldo. II. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de Pós-Graduação em Química. III. Título.

CDU 54

Luciana de Carvalho Tavares

***NOVOS DERIVADOS XANTÔNICOS E QUINOLÍNICOS:
ESTUDO DE OBTENÇÃO EMPREGANDO, PRINCIPALMENTE,
METODOLOGIA HETEROGÊNEA E INVESTIGAÇÃO DAS
PROPRIEDADES BIOLÓGICAS***

Esta Tese de Doutorado foi Julgada e aprovada como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Química no Programa de Pós-graduação em Química da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 02 de setembro de 2011.

Prof. Dr. Almir Spinelli
Coordenador do Programa

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Moacir G. Pizzolatti
(DQ-UFSC)
Orientador

Prof^a Dr^a Mara E. F. Braibante
(DQ-UFSC)
Co-orientadora

Prof. Dr. Ademir F. Morel
(DQ-UFSC)
Relator

Prof^a Dr^a Miriam I. Marchi
(DQ-UNIVATES)

Prof^a Dr^a Maria da Graça
Nascimento.
(QMC- UFSC)

Prof^a Dr^a Inês M. Costa Brighente
(QMC- UFSC)

Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado
(QMC- UFSC)

Ao meu amado pai João Tavares, que sempre esteve ao meu lado, obrigada pelo seu amor, por me ensinar todos os bons princípios e à minha querida mãe Elaine (in memoriam) dedico esta Tese de Doutorado.

Meu eterno amor!!

Obrigada meu amado noivo Vinicius Ilha por todo teu amor, carinho e apoio em todos os momentos... Tu és o encanto da minha vida!!

Ao Prof. Dr. Moacir G. Pizzolatti meu agradecimento pela orientação, amizade e essencial contribuição na minha formação e execução deste trabalho.

Minha sincera gratidão!

À Prof^ª Dr.^ª Mara F. Braibante e ao Prof. Hugo T. Braibante, meu agradecimento pela Co-orientação, amizade e essencial contribuição na minha formação e execução deste trabalho.

Minha sincera gratidão!

AGRADECIMENTOS

Obrigada Senhor meu Deus por confortar meu coração nos momentos difíceis, por cada dia me proporcionar um novo aprendizado nos bons caminhos...

À toda minha família pelo incentivo, compreensão e apoio em todos os momentos.

Aos colegas e ex-colegas de laboratório da UFSM André Carpes, Giovanna Stefanello, Graci Maldaner, Karine Schuck e Marci Zanatta; aos colegas e ex-colegas de laboratório da UFSC Aldo Sena, Analice, Ana P. Ruani, Andressa Gilioli, Cristian Soldi, Dalila Venzke (Lila..heheh), Fabi Missau, Fran Kanumfre, Gabriela Mafra (polly..heheh), Giulliani Sachinelli, Gustavo S. Queiroz (baiano...tchê!!!heheh), Guilherme Colla, Henrique Moresco, Heros Horst, Ingrid, Leandro Espindola (Leko Domenecke...hehe), Liza Bretanha (Jaraguá do sul...hehe), Mauro W. Oliveira Suellen Burato e Tiago Schambach, pelo companheirismo no período de execução deste trabalho. A todos estes colegas e também aos meus amigos meu carinho e muito obrigada pela convivência e aprendizado!!!!

A todos meus amigos queridos que mesmo distantes compartilharam da minha vida no decorrer desta jornada.

A todos os pesquisadores e alunos que colaboraram na realização dos ensaios biológicos e obtenção das estruturas de raios X:

-Ao Guilherme Colla pela realização da análise da atividade tóxica frente à Artemia salina Leach, determinação da atividade complexante de íons Fe^{2+} e investigação da atividade inibitória da AChE (Universidade Federal de Santa Catarina –UFSC);

-À pesquisadora Patrícia S. Cisalpino, à pesquisadora Tânia M. A. Alves e à pós-doutoranda Susana Johann pela avaliação da atividade antifúngica e citotóxica (Centro de Pesquisa René Rachou-Fiocruz-MG e Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG-MG);

-À pesquisadora Fátima M. B. Silva e à doutoranda Dani Pereira pela determinação da atividade anti-hiperglicêmica;

-Ao pesquisador Adailton Bortoluzzi e Robert A. Burrow pela determinação das estruturas cristalográficas por difração de raios X (Universidade Federal de Santa Catarina–UFSC e Universidade Federal de Santa Maria-UFSM);

-Ao pesquisador Giovanni F. Caramori pela determinação de alguns parâmetros físico-químicos (Universidade Federal de Santa Catarina –UFSC);

-Ao pesquisador Eduardo M. Dalmarco e Juliana Dalmarco pela avaliação da atividade antibacteriana (Universidade Regional de Blumenau- SC).

À Universidade Federal de Santa Catarina-UFSC e à Universidade Federal de Santa Maria- UFSM pela oportunidade de executar este trabalho e ao CNPq pelo suporte financeiro.

Aos professores membros da banca Prof^ª Dr^ª Inês M. Costa Brighente, Prof^ª Dr^ª Maria da Graça Nascimento, Prof^ª Dr^ª Miriam I. Marchi, Prof. Dr. Ademir F. Morel e Prof. Dr. Vanderlei Gageiro Machado, por terem aceito o convite.

Aos funcionários da coordenação do Curso de Pós-Graduação em Química da UFSC, Jadir e Grace, pela ajuda na parte burocrática.

*À Central de Análises do Departamento de Química da UFSC e ao RMN da UFSM pelas análises de RMN e IV.
E a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.*

Muito Obrigada!

RESUMO

AUTOR: Luciana de Carvalho Tavares
ORIENTADOR: Prof. Dr. Moacir G. Pizzolatti

Neste trabalho foi sintetizada uma série de sistemas heterocíclicos da classe das xantonas e quinolinas empregando, principalmente, metodologia heterogênea (K-10, montmorillonita). Foram obtidos os derivados xantônicos: 2-enamino xantonas e 2-imino xantonas. Os heterociclos quinolínicos da classe das 6-quinolinil chalconas e seus derivados N-óxido e sais N-metil foram eficientemente sintetizados. Esses compostos foram submetidos a reações de epoxidação e adição de Michael usando diferentes metodologias em meio heterogêneo e homogêneo (K-10, hidrotalcita). As epoxi chalconas foram obtidas com rendimentos excelentes e submetidas a estudos de aminólise frente ao dinucleófilo cloridrato de fenil hidrazina resultando em sistemas heterocíclicos polifuncionalizados da classe dos pirazóis. O emprego de metodologia heterogênea, suporte sólido montmorillonita, proporcionou condições brandas de reação, facilidade de isolamento e rendimentos significativos. Os compostos sintetizados foram submetidos a diferentes atividades biológicas *in vitro* e *in vivo*, tais como atividade inibidora da acetilcolinesterase, toxicidade frente à *Artemia* salina, atividade antimicrobiana, citotóxica e também avaliação do potencial hipoglicêmico.

Palavras-chave: xantonas, quinolinas, K-10, atividade biológica.

ABSTRACT

AUTHOR: Luciana de Carvalho Tavares
ADVISOR: Prof. Dr. Moacir G. Pizzolatti

In this work was synthesized a series of heterocyclic systems of xanthenes and quinolines class using mainly heterogeneous methodology (K-10, montmorillonite). The xanthone derivatives 2-enamine and 2-imino xanthenes were obtained. The quinolinic heterocycles of the class 6-quinolinyl chalcones and their derivatives N-oxide and N-methyl salts were efficiently synthesized. These compounds were subjected to epoxidation reactions and Michael addition using different methodologies in heterogeneous and homogeneous medium (K-10, hydrotalcite). The epoxy-chalcones were obtained with excellent yield and subjected to aminolysis studies with the dinucleophile phenylhydrazine hydrochloride, resulting in the polyfunctionalized heterocyclic systems of pyrazoles class. The use of heterogeneous methodology, solid support montmorillonite, provided mild reaction conditions, easy isolation and significant yields. The synthesized compounds were subjected to different biological activities *in vitro* and *in vivo*, such as acetylcholinesterase inhibitory activity, toxicity against the *Arthemisa* saline, antimicrobial and cytotoxic activity and also evaluation of the hypoglycemic potential.

keywords: xanthenes, quinolines, K-10, biological activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estrutura do núcleo xantônico numerado.	23
Figura 2: Xantonas que representam os diferentes grupos de classificação.	24
Figura 3: Métodos gerais para obtenção de xantonas.	26
Figura 4: Estrutura do núcleo quinolínico numerado.	33
Figura 5: Estrutura dos derivados quinolínicos (componentes farmacêuticos).	34
Figura 6: Estrutura geral das quinolina chalconas.	35
Figura 7: Estrutura primária que faz parte da constituição de um argilo mineral.	39
Figura 8: Estrutura secundária que faz parte da constituição de um argilo mineral.	39
Figura 9: Estrutura lamelar da montmorillonita, K-10.	40
Figura 11: Representação do ciclo catalítico da reação de Ullmann.	53
Figura 12: Representação ORTEP obtida por difração de raios X dos compostos 3b e 3d .	53
Figura 13: Espectro de RMN de HMQC em CDCl ₃ da enamino xantona 10e .	63
Figura 14: Espectros de RMN de ¹ H (a) a 400 MHz e ¹³ C (b) a 100 MHz em CDCl ₃ da enamino xantona 10e .	64
Figura 15: Representação ORTEP obtida por difração de raios X do composto 10c .	67
Figura 17: Região do núcleo xantônico susceptível a distorção.	70
Figura 18: Espectros de RMN de ¹ H (a) a 400 MHz e ¹³ C (b) a 100 MHz em CDCl ₃ da 6-carbaldeído quinolina 14 .	76
Figura 19: Espectros de RMN de ¹ H (a) a 400 MHz e ¹³ C (b) a 100 MHz em CDCl ₃ do heterociclo imino xantônico 15a .	77
Figura 20: Espectros de RMN de ¹ H (a) a 200 MHz e ¹³ C (b) a 50 MHz em CDCl ₃ da 6-quinolina chalcona 20c .	84
Figura 21: Estrutura da cloroquina e o derivado N-óxido.	85
Figura 22: Espectros de RMN de ¹ H (a) a 400 MHz e ¹³ C (b) a 100 MHz em CDCl ₃ do N-óxido 6-quinolina chalcona 21c .	87
Figura 23: Espectros de RMN de ¹ H (a) a 400 MHz e ¹³ C (b) a 100 MHz em DMSO-d ₆ do sal N-metil chalcona 22c .	88
Figura 24: Representação ORTEP obtida por difração de raios X da 6-quinolina chalcona 20b e do N-óxido quinolina chalcona 21f .	89
Figura 25: Espectros de RMN de ¹ H (a) a 400 MHz e ¹³ C (b) a 100 MHz em CDCl ₃ da epoxi-chalcona 23c .	96

Figura 26: Estruturas dos compostos heterocíclicos submetidos aos bioensaios.	104
Figura 27: Gráfico do poder complexante de Fe ²⁺ (%) pelos compostos investigados 6a e 10b-d .	109
Figura 28: Representação espacial das taxas brutas da incidência de câncer no Brasil, para homens e mulheres, estimadas para o ano 2010/2011. Fonte: INCA	120

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Rendimentos e tempos reacionais da obtenção dos derivados diaril-éteres 3a-d .	52
Tabela 2: Rendimentos e tempos reacionais da obtenção das 2-nitro xantonas 5a-d .	54
Tabela 3: Rendimentos e tempos reacionais da obtenção das 2-amino xantonas 6a-b,d .	55
Tabela 4: Dados espectroscópicos de ¹ H e de ¹³ C dos compostos dicarbonílicos 7b , 7d-e e do β-oxotioxo éster 8 .	58
Tabela 5: Dados espectroscópicos de ¹ H e de ¹³ C das enamino xantonas 10a-f e 12a-b .	65
Tabela 6: Comprimentos teóricos e experimentais de algumas ligações do composto 10c .	68
Tabela 7: Ligação de hidrogênio (Å e °).	69
Tabela 8: Dados espectroscópicos de ¹ H e de ¹³ C do composto 6-carbaldeído quinolina 14 e dos heterociclos imino xantônicos 15a-b .	78
Tabela 9: Cálculo da solubilidade e permeabilidade dos derivados xantônicos 10a-f , 12a-b e 15a-b conforme as regras de Lipinski e Veber.	79
Tabela 10: Metodologias empregadas, rendimentos e tempos reacionais para obtenção dos derivados 6-quinolina chalconas 20a-g .	81
Tabela 11: Metodologias empregadas, rendimentos e tempos reacionais para obtenção dos derivados epoxi chalconas 23b-c,e-g .	93
Tabela 12: Dados espectroscópicos de ¹ H e de ¹³ C dos derivados quinolínicos 20c , 21c , 22c e 23c .	97
Tabela 13: Dados espectroscópicos de ¹ H e de ¹³ C do derivado quinolínic 24c .	99
Tabela 14: Rendimentos e tempos reacionais da obtenção dos pirazolil-quinolinas 25b-c,f-g .	100

Tabela 15: Cálculo da solubilidade e permeabilidade dos sistemas quinolínicos 20a-g, 21a-g, 23b-c,e-g e 25b-c,f-g conforme as Regras de Lipinski e Veber.	103
Tabela 16: Resultados da toxicidade dos derivados xantônicos 10a-f e 15a-b frente à <i>Artemia salina</i> L.	106
Tabela 17: Resultados da toxicidade dos derivados quinolínicos 18, 20a-g, 21a-g, 22a-g e 23b-c,e-g frente à <i>Artemia salina</i> L.	107
Tabela 18: Resultados do potencial antibacteriano dos derivados xantônicos 10a-f e 15a-b frente a seis bactérias.	112
Tabela 19: Resultados do potencial antibacteriano dos derivados quinolínicos 20a-g, 21a-g, 22a-g e 23b-c, d-f frente a duas bactérias.	115
Tabela 20: Resultados do potencial antifúngico dos derivados quinolínicos 20a-g, 21a-g e 22a-g frente a fungos.....	116 116
Tabela 21: Efeito da adição de sorbitol sob a concentração inibitória mínima dos derivados quinolínicos mais ativos 20a,b,g, 21c,e,g e 22b-g (CIM \leq 31,2 μ g/mL).	118
Tabela 22: Resultados da potencial anticancerígeno das séries quinolínicas 20a-g 21a-g e 22a-g frente a cinco linhagens de células tumorais humanas.	123
Tabela 23: Resultados da potencial inibitório de alguns compostos das séries xantônicas 6a, 10a,c-f e quinolínicas 20b-c,e-g, 21b,f, 22a-c,e-g e 23f-g frente a enzima acetilcolinesterase.	126
Tabela 24: Efeito agudo das 6-quinolona chalconas 20b,e e N-óxido chalconas 21b,e em ratos hiperglicêmicos.....	130
Tabela 25: Efeito agudo em ratos diabéticos induzidos por aloxano.	131

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

δ	deslocamento químico relativo ao padrão
μM	micromolar
)))	energia de ultra-som
ADME	Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção
ATCC	American Type Culture Collection
CCD	cromatografia em camada delgada
CHN	análise elementar
CI ₅₀	Concentração inibitória de 50%
CIM	Concentração inibitória mínima
col.	colaboradores
d	dubleto
DL ₅₀	Dose letal a 50%
DM	diabetes melito
DMSO	dimetilsulfóxido
DNA	ácido desoxirribonucléico
EDTA	ácido etileno diamino tetra-acético
EPZG	Suporte sólido polimérico de marca registrada
g	microgramas
GHz	Giga Hertz
HIV	Vírus da imunodeficiência
HL60	Leucemia promielocítica humana
HMQC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HOMO	Orbital Molecular Ocupado de mais Baixa Energia
Hz	Hertz
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry
IV	Infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento
Jurkat	linfócitos T leucêmicos humanos
LUMO	Orbital Molecular Desocupado de mais Alta Energia
m	múltiplo
MAO	enzima monoaminoxidase
MCF-7	linhagem de célula humana de câncer de mama
MHz	Mega hertz

p.f.	Ponto de fusão
PPA	ácido polifosfórico
ppm	partes por milhão
q	quarteto
qui	quinteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RNA	ácido ribonucléico
s	singleto
sl	singleto largo
t	triplete
t.a	temperatura ambiente
TBAOH	Hidróxido de tetra-n-butil amônio
THF	tetrahidrofurano
TK-10	linhagem de célula humana de câncer renal
TMS	tetrametilsilano
UACC-62	linhagem de célula humana de câncer melanoma
UFC	Unidade Formadora de Colônia
W	Watts

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

1- INTRODUÇÃO	20
2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	23
<i>2.1- Heterociclos Xantônicos</i>	23
<i>2.2- Heterociclos Quinolínicos</i>	33
<i>2.3- Suporte Sólido Montmorillonita, K-10.</i>	38
<i>2.4- Utilização de Ultra-som em Reações Orgânicas</i>	42
<i>2.5- Algumas Propriedades Vinculadas à Ação Biológica.</i>	44
3- OBJETIVOS	47
4-APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS	48
<i>4.1-Síntese dos Derivados 2-amino xantônicos (Enaminos e Iminas)</i>	49
<i>4.1.1-Síntese das 2-enamino xantonas substituídas</i>	50
<i>4.1.2-Síntese das 2-imino xantonas</i>	71
<i>4.2-Síntese e Reatividade de Derivados Quinolínicos α,β-Insaturados</i>	80
<i>4.3-Avaliação da Atividade Biológica in vitro e in vivo</i>	104
4.3.1- Determinação da Atividade Tóxica Frente à <i>Artemia salina</i> Leach	105
4.3.2- Determinação da Atividade Complexante de Íons Fe^{2+}	108
4.3.3- Determinação da Atividade Antimicrobiana (antibacteriana e antifúngica).....	109
4.3.3.1- Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) pelo método de Microdiluição	109
4.3.3.2- Estudo de Mecanismo de Ação (ensaio de proteção com o sorbitol)	117
4.3.4- Determinação da Atividade Citotóxica Contra Linhagens de Células Cancerígenas Humanas.....	119
4.3.5-Determinação da Atividade Inibitória da Enzima Acetilcolinesterase	124
4.3.6- Determinação da Atividade Anti-hiperglicêmica	127
4.3.6.1- Estudo das 6-quinolina chalconas 20b,e e N-óxido chalconas 21b,e em Ratos Diabéticos Induzidos Experimentalmente	128
5- CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	132

6-PARTE EXPERIMENTAL	135
6.1- Instrumentação Geral.....	135
6.2- Reagentes e Solventes	135
6.3- Compostos Sintetizados.....	136
6.3.1- Rota de Síntese das 2-amino xantonas 6a-b,d	136
6.3.1.1- Síntese dos diaril-éteres 3a-d.....	136
6.3.1.1.1- 2-(4-Nitro-fenoxi) benzoato de etila (3a)	136
6.3.1.1.2- 5-Metil-2-(4-nitro-fenoxi) benzoato de etila (3b)	136
6.3.1.1.3- 5-Metoxi-2-(4-nitro-fenoxi) benzoato de etila (3c).....	137
6.3.1.1.4- 5-Cloro-2-(4-nitro-fenoxi) benzoato de etila (3d).....	137
6.3.1.2- Síntese das 2-nitro xantonas 5a-d	137
6.3.1.2.1- 2-Nitro-9H-xanten-9-ona (5a)	137
6.3.1.2.2- 7-Metil-2-nitro-9H-xanten-9-ona (5b)	138
6.3.1.2.3- 7-Metoxi-2-nitro-9H-xanten-9-ona (5c).....	138
6.3.1.2.4- 7-Cloro-2-nitro-9H-xanten-9-ona (5d).....	138
6.3.1.3- Síntese das 2-amino xantonas 6a-b, d.....	138
6.3.1.3.1- 2-Amino-9H-xanten-9-ona (6a).....	139
6.3.1.3.2- 2-Amino-7-metil-9H-xanten-9-ona (6b)	139
6.3.1.3.3- 2-Amino-7-cloro-9H-xanten-9-ona (6d)	139
6.3.2- Rota de Síntese das Benzoil acetonas <i>p</i> -substituídas 7a-f e do β -oxotioxo éster 8	139
6.3.2.1- Síntese das Benzoil acetonas <i>p</i> -substituídas 7a-e	139
6.3.2.1.1- 4-Hidroxi-4-fenil-3-buten-2-ona (7a)	140
6.3.2.1.2- 4-Hidroxi-4-(4-metil-fenil)-3-buten-2-ona (7b)	140
6.3.2.1.3- 4-Hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-3-buten-2-ona (7c).....	140
6.3.2.1.4- 4-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-3-buten-2-ona (7d).....	140
6.3.2.1.5 - 4-(4-Bromo-fenil)-4-hidroxi-3-buten-2-ona (7e)	140
6.3.2.2- Síntese da <i>p</i> -nitro benzoil acetona 7f.....	140
6.3.2.2.1 -4-Hidroxi-4-(4-nitro-fenil)-3-buten-2-ona (7f)	140
6.3.2.3- Síntese do β -oxotioxo éster 8	141
6.3.2.3.1-O-etil ditiocarbonato de potássio.....	141
6.3.2.3.2- Síntese do O-etil S-metil ditiocarbonato	141
6.3.2.3.3- Síntese do O-etil 3-oxo 3-fenil propanotiolato (β -oxotioxo éster 8).....	141
6.3.3- Rota de síntese das Enamino xantonas 10a-f e 12a-b	142
6.3.3.1- Procedimento Geral	142
6.3.3.1.1-2-{[(1Z)-1-Metil-3-oxo-3-fenil-1-propen-1-il]amino}-9H-xanten-9-ona (10a)	142
6.3.3.1.2-2-{[(1Z)-1-Metil-3-(4-metil-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]amino}-9H-xanten-9-ona (10b).....	143

6.3.3.1.3-2-[[<i>(1Z)</i>-3-(4-Metoxi-fenil)-1-metil-3-oxo-1-propen-1-il] amino]-9H-xanten-9-ona (10c)	143
6.3.3.1.4-2-[[<i>(1Z)</i>-1-Metil-3-(4-nitro-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il] amino]-9H-xanten-9-ona (10d)	144
6.3.3.1.5-2-[[<i>(1Z)</i>-3-(4-Cloro-fenil)-1-metil-3-oxo-1-propen-1-il] amino]-9H-xanten-9-ona (10e)	144
6.3.3.1.6-2-[[<i>(1Z)</i>-3-(4-Bromo-fenil)-1-metil-3-oxo-1-propen-1-il] amino]-9H-xanten-9-ona (10f)	144
6.3.3.1.7- Etil-3-[(9-oxo-9H-xanten-2-il)amino]-2-butenoato (12a)	145
6.3.3.1.8-Etil-2-cloro-3-[(9-oxo-9H-xanten-2-il)amino]-2-butenoato (12b)	145
6.3.4- Síntese do Derivado Quinolínico 14.....	145
6.3.4.1- 6-Carbaldeído quinolina (14)	145
6.3.5- Síntese das Imino xantonas 15a-b	146
6.3.5.1- Procedimento Geral	146
6.3.5.1.1- 2-[[<i>(6-Quinolinilmetileno)</i>amino]-9H-xanten-9-ona (15a)	146
6.3.5.1.2-2-Metil-7-[[<i>(6-quinolinilmetileno)</i>amino]-9H-xanten-9-ona (15b)	147
6.3.6- Síntese do Derivado Quinolínico 16.....	147
6.3.6.1- 6-metil-8-nitro-quinolina (16)	148
6.3.7- Síntese do Derivado Quinolínico 18.....	148
6.3.7.1- 3-(2-metil-fenoxi) quinolina (18)	148
6.3.8- Rota de Síntese dos Derivados Quinolínicos 20a-g, 21a-g, 22a-g, 23b-c,e-g, 24c e 25b-c,e-g.	148
6.3.8.1- Síntese das 6-quinolina chalconas 20a-g	148
6.3.6.1.1- (2E)-1-Fenil-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20a)	149
6.3.6.1.2-(2E)-1-(4-Metil-fenil)-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20b)	149
6.3.6.1.3-(2E)-1-(4-Metoxi-fenil)-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20c)	150
6.3.6.1.4-(2E)-1-(4-Nitro-fenil)-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20d)	150
6.3.6.1.5-(2E)-1-(4-Cloro-fenil)-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20e)	150
6.3.6.1.6-(2E)-1-(4-Bromo-fenil)-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20f)	151
6.3.6.1.7-(2E)-1-(4-Flúor-fenil)-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20g)	151
6.3.6.2- Síntese Geral das 6-quinolina N-óxido chalconas 21a-g	151
6.3.6.2.1- (2E)-3-(1-Óxido-6-quinolinil)-1-fenil-2-propen-1-ona (21a)	152

6.3.6.2.2- (2E)- 1-(4-Metil-fenil)-3-(1-óxide-6-quinolinil)-2-propen-1-ona (21b)	152
6.3.6.2.3-(2E)-1-(4-Metóxi-fenil)-3-(1-óxido-6-quinolinil)-2-propen-1-ona (21c)	152
6.3.6.2.4-(2E)-1-(4-Nitro-fenil)-3-(1-óxido-6-quinolinil)-2-propen-1-ona (21d)	153
6.3.6.2.5-(2E)-1-(4-Cloro-fenil)-3-(1-óxido-6-quinolinil)-2-propen-1-ona (21e)	153
6.3.6.2.6-(2E)-1-(4-Bromo-fenil)-3-(1-óxido-6-quinolinil)-2-propen-1-ona (21f)	154
6.3.6.2.7-(2E)-1-(4-Flúor-fenil)-3-(1-óxide-6-quinolinil)-2-propen-1-ona (21g)	154
6.3.6.3- Síntese Geral dos Sais N-metil chalconas 22a-g.....	154
6.3.6.3.1- Iodeto de 6-[(1E)-3-oxo-3-fenil-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22a)	155
6.3.6.3.2- Iodeto de 6-[(1E)-3-(4-metil-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22b)	155
6.3.6.3.3- Iodeto de 6-[(1E)-3-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22c)	155
6.3.6.3.4-Iodeto de 6-[(1E)-3-(4-nitro-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22d)	156
6.3.6.3.5-Iodeto de 6-[(1E)-3-(4-cloro-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22e)	156
6.3.6.3.6- Iodeto de 6-[(1E)-3-(4-bromo-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22f)	156
6.3.6.3.7-Iodeto de 6-[(1E)-3-(4- flúor-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22g)	157
6.3.6.4- Síntese das Epoxi chalconas 23b-c,e-g.....	157
6.3.6.4.1- 4-Metil-fenil-[3-(6-quinolinil)-2-oxiranil] metanona (23b)	158
6.3.6.4.2- 4-Metoxi-fenil-[3-(6-quinolinil)-2-oxiranil] metanona (23c)	158
6.3.6.4.3- 4-Cloro-fenil-[3-(6-quinolinil)-2-oxiranil] metanona (23e)	159
6.3.6.4.4- 4-Bromo-fenil-[3-(6-quinolinil)-2-oxiranil] metanona (23f)	159
6.3.6.4.5- 4-Flúor-fenil-[3-(6-quinolinil)-2-oxiranil] metanona (23g)	159
6.3.6.5- Síntese do Derivado Quinolínico 24c.....	160
6.3.6.5.1-2-[2-Hidróxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-1-(quinolin-6-il)propilamino]-9H-xanten-9-ona (24c)	160

6.3.6.6- Síntese dos Sistemas pirazolil-quinolinas 25b-c,f-g	160
6.3.6.6.1- 6-[3-(4-Metil-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il] quinolina (25b)	161
.....	161
6.3.6.6.2-6-[3-(4-Metoxi-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il]quinolina (25c)	161
.....	161
6.3.6.6.3-6-[3-(4-Bromo-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il] quinolina (25f)	161
.....	161
6.3.6.6.4-6-[3-(4-Flúor-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il] quinolina (25g)	162
.....	162
6.4- Ensaios Biológicos	162
6.4.1- Determinação da Atividade Tóxica Frente à <i>Artemia salina</i>	
Leach	162
6.4.2- Determinação da Atividade Complexante de Íons Fe ²⁺	163
6.4.3- Determinação da Atividade Antimicrobiana	163
6.4.3.1- Cultura	163
6.4.3.2- Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)	
.....	164
6.4.3.3- Determinação do Ensaio de Proteção da Parede Celular	
Fúngica com o Sorbitol	164
6.4.4- Determinação da Atividade Citotóxica Contra Linhagens de	
Células Cancerígenas Humanas.....	165
6.4.4.1- As Linhagens Celulares	165
6.4.4.2- Ensaio com Linhagens Celulares de Câncer Humano	165
6.4.5- Determinação da Atividade Inibitória da Enzima	
Acetilcolinesterase.....	167
6.4.6- Determinação da Atividade Anti-Hiperglicêmica	167
6.4.6.1- Animais	167
6.4.6.2- Teste Oral de Tolerância a Glicose	168
6.4.6.3- Animais Diabéticos Induzidos com Aloxano.....	168
ANEXOS.....	169

1- INTRODUÇÃO

Nos últimos anos a busca por novos protótipos a fármacos e compostos biologicamente ativos que aliviem as moléstias causadas por doenças que assolam a humanidade, vem chamando a atenção e aumentando o interesse de pesquisadores das mais diversas áreas da ciência, principalmente a dos químicos de produtos naturais e sintéticos.

Neste contexto, o presente grupo de pesquisa de Produtos Naturais (LQPN) tem produzido vários trabalhos científicos em contribuição aos estudos quimiotaxonômicos e de impacto na ecologia química de espécies vegetais da flora catarinense, bem como o seu uso folclórico na medicina popular através da comprovação com base científica das propriedades medicinais. Dentre estes estudos dos constituintes químicos destacam-se a presença de uma variedade de metabólitos secundários que contém núcleos xantônicos, os quais vêm apresentando consideráveis atividades biológicas.¹

Xanten-9-onas (dibenzo- γ -pironas), usualmente conhecidas como xantonas, constituem uma importante classe de sistemas heterocíclicos oxigenados encontradas na natureza em fungos, líquens e plantas superiores, sendo, nestas últimas restritas a algumas famílias vegetais, tendo, assim, importância taxonômica.² Estes compostos apresentam uma ampla gama de atividades biológicas importantes, o que justifica o grande empenho dos químicos sintéticos em conseguí-los com alto grau de pureza.

Dentre os diferentes padrões de substituição dos núcleos xantônicos naturais ou sintéticos que são bioativos foi possível destacar os poli-idroxilados e/ ou substituídos com o grupo prenila, os quais apresentam ação antifúngica,³ antibacteriana,⁴ antiparasitária,⁵ pronunciado efeito antitumoral⁶ e anti-inflamatório,⁷ atividade anti-HIV⁸ e significativa ação inibitória sobre uma série de enzimas importantes, por exemplo contra a enzima monoaminoxidase (MAO) que está

¹Pinheiro, T. R.; Cechinel, V.; Santos, A.R.S.; Calixto, J.B.; Delle, F.; Pizzolatti, M.G.; Yunes, R.A. *Phytochemistry* **1998**, 48, 725.

²Cardona, M. L.; Fernandez, M. I.; Scrrano, A. *Phytochemistry* **1990**, 29, 3003.

³Gopalakrishnan, G.; Banumathi, B.; Suresh, G. *J. Nat. Prod.* **1997**, 60, 519.

⁴Rukachaisirikul, V.; Kamkawe, M.; Sukavisit, D. *J. Nat. Prod.* **2003**, 66, 1531.

⁵Mbwambo, Z. H.; Kapingu, M. C.; Moshi, M. J.; Machumi, F.; Apers, S.; Cos, P. *J. Nat. Prod.* **2006**, 69, 369.

⁶Cerqueira, F.; Sousa, M.E.; Nascimento, M.S. *J. Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3725.

⁷Peres, V.; Nagem, T. J.; Oliveira, F.F. *Phytochemistry* **2000**, 15, 683.

⁸Groweiss, A.; Cardllina, J.H.; Boyd, M.R. *J. Nat. Prod.* **2000**, 63, 1537.

relacionada com o tratamento de estados depressivos.⁹ Outros derivados xantônicos importantes são os amino substituídos, porém, pouco descritos na literatura. Estes sistemas heterocíclicos têm apresentado potencial ação inibitória contra linhagens de células cancerígenas^{10a-b} e como promissores agentes contra enzima acetilcolinesterase,¹¹ a qual é vinculada a desordens neurodegenerativas. Os núcleos quinolínicos são outra classe de compostos heterocíclicos aromáticos de grande impacto farmacológico que tem sido alvo de muitas pesquisas no meio científico por décadas. Um dos primeiros compostos de origem natural, que apresentava o anel quinolínico na sua estrutura molecular, que foi relatado com ação biológica expressiva (potente antimalárico) foi o alcalóide quinina.¹² A partir dessa descoberta muitos estudos foram e são realizados em busca de derivados bem como novos protótipos com vários substituintes nas diferentes posições deste anel com a finalidade de investigar suas possíveis atividades biológicas. Dentre esses inúmeros heterociclos descritos na literatura com bioatividade, tais como antimalarial,^{13a-b,15} anti-tuberculose,¹⁴ antileishmanial,¹⁵ antimicrobial,^{16a-c,15} anti-cancer,^{17,15} anti-HIV¹⁸ e anti-inflamatório^{19,17} as

⁹ Gnerre, C. *Helv. Chim. Acta* **2001**, 84, 552.

^{10 a)} Giannouli, V.; Kostakis, I.K.; Pouli, N.; Marakos, P.; Kousidou, O.C.; Tzanakakis, G.N.; Karamanos, N.K. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 1716. ^{b)} Kostakis, I.K.; Tenta, R.; Pouli, N.; Marakos, P.; Skaltsounis, A.L.; Pratsinis, H.; kletsas, D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 5057. ¹¹ Piazi, L.; Belluti, F.; Bisi, A.; Gobbi, S.; Rizzo, S.; Bartolini, M.; Andrisano, V.; Recanatini, M.; Rampa, A. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 575.

¹² França, T.C.C.; Santos, M.G.; Villar, J.D.F. *Quim. Nova* **2008**, 31, 1271.

^{13 a)} Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Jain, M.; Singh, S.; Singh, P.P.; Kaul, C.P.; Jain, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 239. ^{b)} Lavrado, J.; Cabal, G.G.; Prudêncio, M.; Mota, M.M.; Gut, J.; Rosenthal, P.J. Diaz, C.; Guedes, R.C.; Santos, D.J.V.A.; Bichenkova, E.; Douglas, K.T.; Moreira, R.; Paulo, A. *J. Med. Chem.* **2011**, 54, 734. ¹⁴ Nayyar, A.; Monga, V.; Malde, A.; Coutinho, E.; Jain, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 626. ¹⁵ Kaur, K.; Patel, S.R.; Patil, P.; Jain, M.; Khan, S.I.; Jacob, M.R.; Ganesan, S.; Tekwani, B.L.; Jain, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, 15, 915. ^{16 a)} Donnell, F.O.; Smyth, T.J.P.; Ramachandran, V.N.; Smyth, W.F. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2010**, 35, 30. ^{b)} Singh, S.; Kumar, A.; Sharma, S.; Dua, P. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 31, 3605. ^{c)} Roopan, S.M.; Khana, F.R.N.; Rajeshb, R. *J. Pharm. Res.* **2010**, 3, 1442. ¹⁷ Mulchin, B.J.; Newton, C.G.; Baty, J.W.; Grasso, C.H.; Martin, W.J.; Walton, M.C.; Dangerfield, E.M.; Plunkett, C.H. Berridge, M.V.; Harper, J.L.; Timmer, M.S.M.; Stocker, B.L. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 3238. ¹⁸ Ahmed, N.; Brahmabhatt, K.G.; Sabde, S.; Mitra, D.; Singh, I.P.; Bhutani, K.K. *Bioorg. Med. Chem.* **2010**, 18, 2872. ¹⁹ Mazzoni, O.; Esposito, G.; Diurno, M.V.; Brancaccio, D.; Carotenuto, A.; Grieco, P.; Novellino, E.; Filippelli, W. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, 10, 561.

quinolinil-chalconas têm apresentado significativa importância. Estes compostos quinolínicos α,β -insaturados (quinolinil-chalconas) têm sido estudados quanto a seus potenciais farmacológicos e pouco descritos como versáteis intermediários sintéticos.

As chalconas nas posições 3, 4 e 7 do núcleo quinolínicos têm demonstrado ação antimalarial, antimicrobiana, antileishmaniana, anti-diabética entretanto nenhum estudo foi descrito até o momento sobre a posição 6.^{20a-g}

Neste contexto, justifica-se o empenho dos cientistas de diversas áreas da química pela busca de novos sistemas heterocíclicos da classe xantônica e quinolínicos. Nas últimas décadas, o emprego de metodologia heterogênea, principalmente usando argilos minerais em diversos tipos de reações, vem se destacando pela eficiência, seletividade e bons rendimentos. Um dos suportes sólidos mais empregados, é a montmorillonita, K-10, um argilo mineral pertencente à série dos K-catalisadores derivados de um mineral de hidrosilicato de alumínio que devido as suas camadas de aluminossilicatos catalisam reações em numerosos caminhos. Esse argilo mineral apresenta uma camada octaédrica, intercalada entre duas camadas de sílica de estrutura tetraédrica. Entre essas "folhas" existe um espaço lamelar, onde as moléculas de água, ou eventualmente solvente e/ou reagentes podem penetrar, produzindo expansão acentuada da estrutura. Entre outras características do K-10 pode-se destacar a sua acidez superficial de Brønsted podendo substituir ácidos minerais em reações orgânicas, e a sua superfície com partículas muito finas (dimensão média de 2 μm).²¹

^{20a)} Li, R.; Kenyon, G.L.; Cohen, F.E.; Chen, X.; Gong, B.; Dominguez, J.N.; Davidson, E.; Kurzban, G.; Miller, R.E.; Nuzum, E.O.; Rosenthal, P.J.; McKerrow, J.H. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 5031. ^{b)} Dominguez, J.N.; Charris, J.E.; Lobo, G.; Dominguez, N.G.; Moreno, M.M.; Riggione, F.; Sanchez, E.; Olson, J.; Rosenthal, P.J. *Eur. J. Med. Chem.* **2001**, 36, 555. ^{c)} Chikhaliya, K.H.; Patel, M.J.; Vashi, D.B. *Arkivoc* **2008**, 13, 189. ^{d)} Kotra, V.; Ganapaty, S.; Adapa, S.R. *Ind. J. Chem.* **2010**, 49, 1109. ^{e)} Rizvi, S.U.F.; Siddiqui, H.L.; Parvez, M.; Ahmad, M.; Siddiqui, W.A.; Yasinzaï, M.M. *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 301. ^{f)} Srikanth, L.; Raghunandan, N.; Srinivas, P.; Reddy, G.A. *Int. J. Pharma Biol. Sciences* **2010**, 4, 120. ^{g)} Hayat, F.; Moseley, E.; Salahuddin, A.; Zyl, R.L.V.; Azam, A. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1897.

²¹ Lazlo, P. *Preparative Chemistry Using Supported Reagents*, Academic Press, U.S.A., **1987**.

2- REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1- Heterociclos Xantônicos

Xanten-9-onas (dibenzo- γ -pironas), usualmente conhecidas como xantonas, constituem uma importante classe de sistemas heterocíclicos oxigenados encontrados na natureza em fungos, líquens e plantas superiores, sendo nessas últimas restritas a algumas famílias vegetais, tendo assim importância taxonômica.^{2 7}

A IUPAC (International Union of Pure and Applied Chemistry) publicou em 2004 uma recomendação que estabelece uma numeração padrão para o núcleo xantônico, conforme demonstra a Figura 1. Os anéis benzênicos são denominados A e B e o anel central, - γ -pirona, é denominado C.

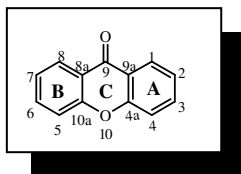


Figura 1: Estrutura do núcleo xantônico numerado.

Em 2005, Vieira e Kijjoa²² descreveram que os derivados xantônicos de origem natural são classificados e subdivididos de acordo com a natureza de seus substituintes. Essa classificação divide as xantonas em seis grandes grupos: xantonas simples, glicosiladas, preniladas, xantonolignóides, bis-xantonas e xantonas mistas. A Figura 2 ilustra alguns compostos que fazem parte desses grupos, os quais apresentam inúmeras atividades farmacológicas. A mangiferina,²³ por exemplo, que é extraída da casca do tronco da *Mangifera indica*, popularmente conhecida como mangueira, apresenta uma ampla gama

²² Vieira, L.M.M.; Kijjoa, A. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2413.

²³ Cruz, J.W.; Moraes, L.R.; Santos, M.H.; Silva, G.A.; Brigaga, M.R.P.L.; Ellena, J.; Doriguetto, A.C. *Helv. Chim. Acta* **2008**, 91, 144. ²⁴ Sato, T.; Kawamoto, A.; Tamura, A.; Tatsumi, Y.; Tanigawa, K.; Okada, M. *Chem. Pharm. Bull.* **1992**, 40, 721. ²⁵ Guha, S.; Ghosal, S.; Chattopadhsara, U. *Chemotherapy* **1996**, 42, 443. ²⁶ Yoosook, C.; Bunyapraphatsara, N.; Boonyakiat, Y.; Kan-tasuk, C. *Phytomedicine* **2000**, 6, 411. ²⁷ Ichiki, H.; Miura, T.; Kubo, M.; Ishihara, E.; Komatsu, Y.; Tanigawa, K.; Okada, M. *Biol. Pharm. Bull.* **1998**, 21, 1389.

²⁸ Jiang, D.J.; Dai, Z.; Li, Y.J. *Card. Drug Rev.* **2004**, 22, 91.

de propriedades biológicas tais como anti-oxidante,²⁴ anti-HIV,²⁵ antiviral,^{25,26} anti-diabética,²⁷ também potente ação contra doenças cardiovasculares,²⁸ entre outras.

A classe das xantonas preniladas é outro grupo que apresenta ação farmacológica significativa. O composto alvo de várias investigações e que representa bem essa classe de xantonas é a mangostina, a qual é isolada do fruto do mangostão. O nome científico do mangostão é *Garcinia mangostana* e é uma espécie de planta nativa do sudeste asiático.²⁹

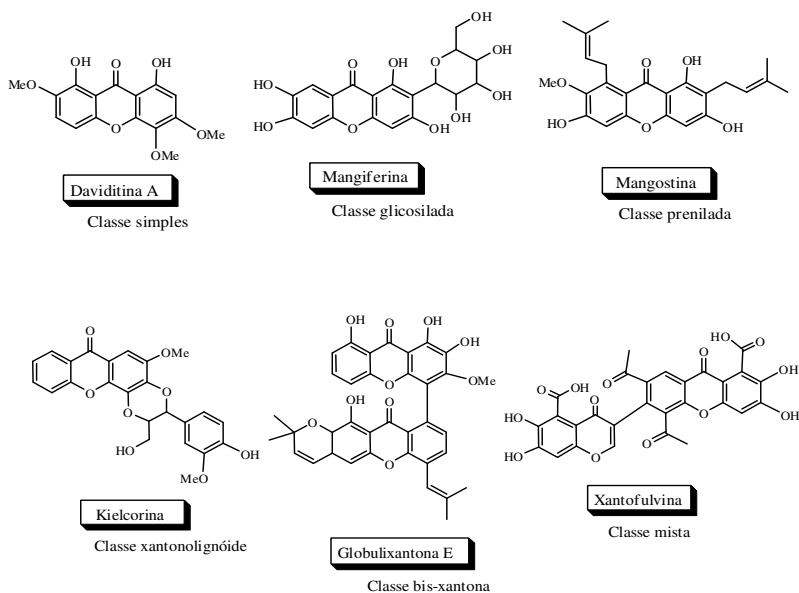


Figura 2: Xantonas que representam os diferentes grupos de classificação.

²⁹ Balunas, M.J.; Su, B.; Brueggemeier, R.W.; Kinghorn, A.D. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1161.

Considerando as seis classes descritas de xantonas naturais (Figura 2) apenas as mistas não foram obtidas a partir de espécies de plantas. Até o presente momento, esses derivados xantônicos foram encontrados somente em espécies de fungos, sendo que um dos representantes dessa classe é a xantofulvina que foi isolada de *Penicillium sp.*e apresenta atividade antibiótica.³⁰

Devido à importância dessa classe de compostos como potenciais fármacos para o arsenal terapêutico atual, muitos trabalhos acerca da síntese desses sistemas heterocíclicos vem sendo realizado com muito sucesso. Em recente trabalho (2011), Pinto e col.³¹ realizaram a síntese de derivados xantônicos polihidroxilados/ metilados em várias posições do núcleo, os quais foram investigados quanto as suas propriedades antifúngicas contra várias linhagens de microorganismos patogênicos. A resistência crescente de fungos patogênicos aos compostos antifúngicos e o número reduzido de medicamentos disponíveis levou à busca por novos derivados.³¹ Nesse trabalho, o heterociclo 1,2-diidroxixantona foi o mais potente frente todas as cepas testadas.

A síntese de heterociclos xantônicos a partir de métodos padrões ocorre via intermediários benzofenona (**I**) e diaril éter (**II**) (Figura 3).³² Grover e col.³³ descreveram o método de síntese de xantonas a partir da condensação entre um ácido benzóico orto-oxigenado e um fenol com oxicloreto de fósforo e cloreto de zinco (a). O intermediário benzofenona (**I**) também é obtido através da condensação por acilação de Friedel-Crafts de cloretos de benzoila apropriadamente substituídos com derivados fenólicos (b).³⁴ A ciclização da benzofenona 2,2-dioxigenada (**I**) ocorre via processo de desidratação (c).

Através do método diaril (síntese de Ullmann) foi gerado o intermediário diaril éter (**II**), que cicliza por meio do uso de um agente condensante (d).³⁵

³⁰ Kumagai, K.; Hosotani, N.; Kikuchi, K.; Kimura, T.; Saji, I. *J. Antibiot.* **2003**, 56, 610.

³¹ Pinto, E.; Afonso, C.; Duarte, S.; Silva, L.V.; Costa, E.; Sousa, E.; Pinto, M. *Chem. Biol. Drug Des.* **2011**, 77, 212.

³² Pedro, M.; Cerqueira, F.; Sousa, M.E.; Nascimento, M.S.J.; Pinto, M. *Bioorg. Med. Chem.* **2002**, 10, 3725.

³³ Grover, P.K.; Shah, G.D.; Shah, R.C. *J. Chem. Soc.* **1955**, 3982.

³⁴ Quillinan, A.J.; Scheinmann, F. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1973**, 1329.

³⁵ Kostakis, I.K.; Pouli, N.; Marakos, P.; Skaltsounis, A.L.; Pratsinisc, H.; Kletsasc, D. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 2910.

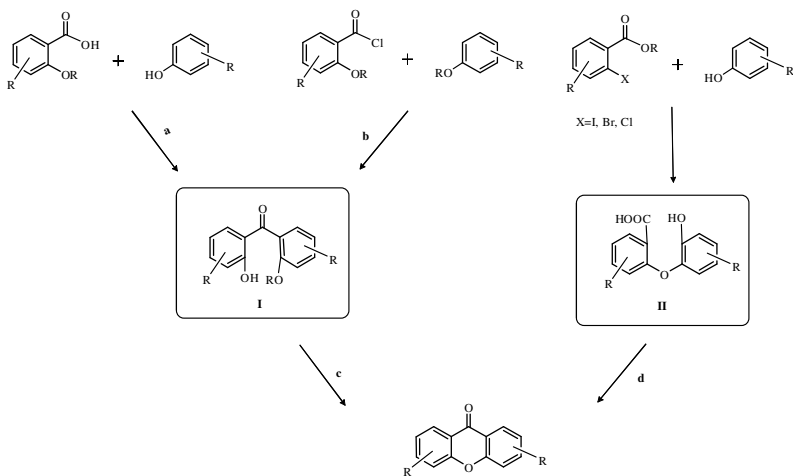
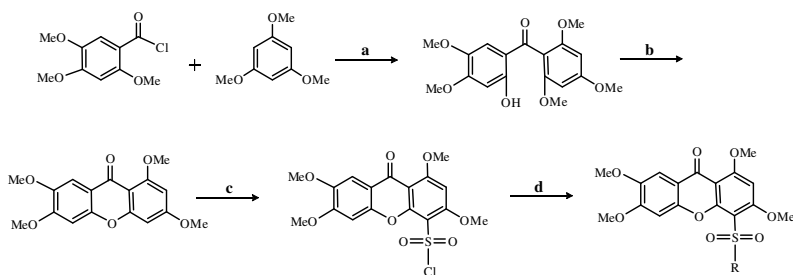


Figura 3: Métodos gerais para obtenção de xantonas.

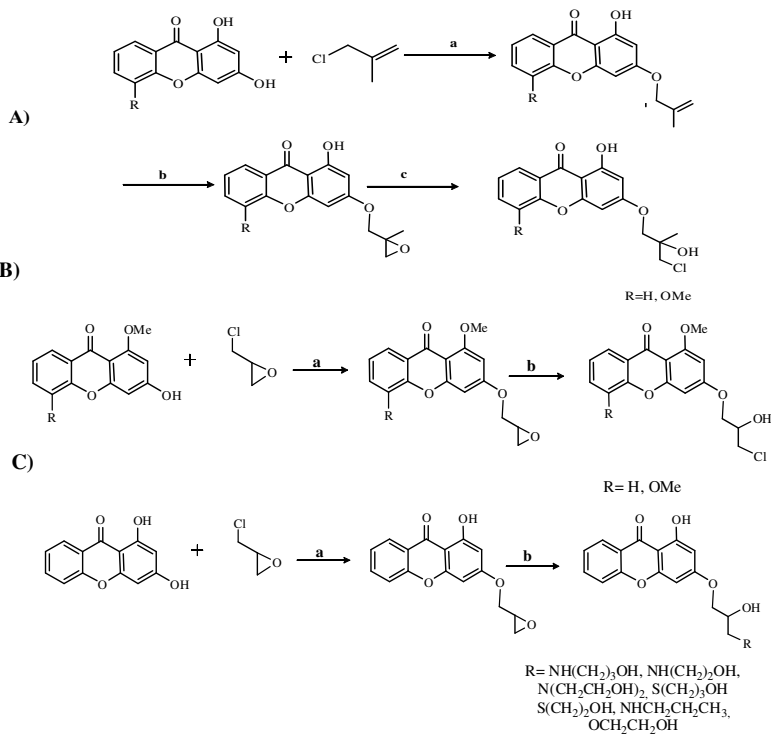
Em outro trabalho recente, Hu e col.³⁶ através dos métodos reacionais descritos na Figura 3 sintetizaram novos derivados xantônicos poli-metoxilados (Esquema 1) e investigaram a sua ação como inibidores da enzima colesterol aciltransferase (ACAT). O colesterol sintetizado no fígado e esterificado por essa enzima e assim transportado pelo meio biológico.



Esquema 1: Reagentes e condições- **(a)** AlCl_3 , Et_2O , 48h-t.a., 72%; **(b)** hidróxido de tetra-n-butil amônio (TBAOH) (25% em H_2O), piridina- H_2O (1:1), refluxo-4h, 95%; **(c)** HSO_3Cl , 0°C , 30min, 80%; **(d)** amina primária e secundária, 1,4-dioxano, 1h-t.a., 90-98%.

³⁶ Hu, H.; Liao, H.; Zhang, J.; Wu, W.; Yan, J.; Yan, Y.; Zhao, Q.; Zou, Y.; Chai, X.; Yu, S.; Wu, Q. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 3094.

Woo e col.³⁷ sintetizaram novos derivados xantônicos 1,5 hidroxí ou metoxi 3-substituídos com eficiência (Esquema 2). Em geral, esses compostos apresentaram potencial ação citotóxica contra várias linhagens de células de câncer humano. Esse mesmo grupo de pesquisa realizou recente estudo de abertura destes anéis oxiranos com diferentes nucleófilos, entre eles aminas, tiois e álcoois (Esquema 2- Rota C). Os novos derivados obtidos apresentaram significativa inibição da enzima topoisomerase I.³⁸



Esquema 2: Reagentes e condições- Rota **A)**³⁷ (**a**) K₂CO₃, acetona, refluxo-*overnight*, 66,8% (R=H) e 59,6% (R=OMe); (**b**) *m*-CPBA, CH₂Cl₂, t.a.-3h, 38%(R=H) e 43,5% (R=OMe); (**c**) 1M-HCl/AcOEt, t.a-30min, 89,1%(R=H) e 85,5% (R=OMe); Rota **B)**³⁷ K₂CO₃, acetona, refluxo-15h, 26% (R=H) e 37% (R=OMe); (**b**) 1M-HCl/AcOEt, t.a-

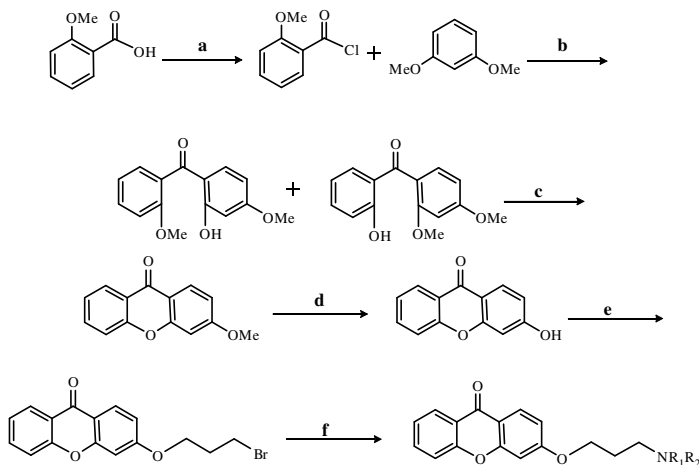
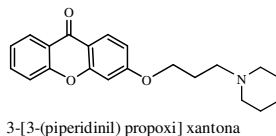
³⁷ Woo, S.; Kang, D.; Nam, J.N.; Lee, C.S.; Ha, E.; Lee, E.; Kwon, Y.; Na, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 4221.

³⁸ Jun, K.Y.; Lee, E.; Jung, M.J.; Lee, O.H.; Lee, E.S.; Choo, H.Y.P.; Na, Y.; Kwon, Y. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 6, 1964.

30min, 71,3 (R=H) e 90% (R=OMe); Rota C)³⁸ K₂CO₃, acetona, refluxo-*overnight*.; (b) aminas, tiois e álcoois, CH₂Cl₂/ acetona ou CH₂Cl₂/ DMF-40-70 °C, 1h a *overnight*, 10,9% a 93,5%.

O grupo de pesquisa de Cheng e col.³⁹ realizou o estudo de síntese e análise da atividade antitumoral de derivados xantônicos substituídos na posição três do anel, conforme o Esquema 3.

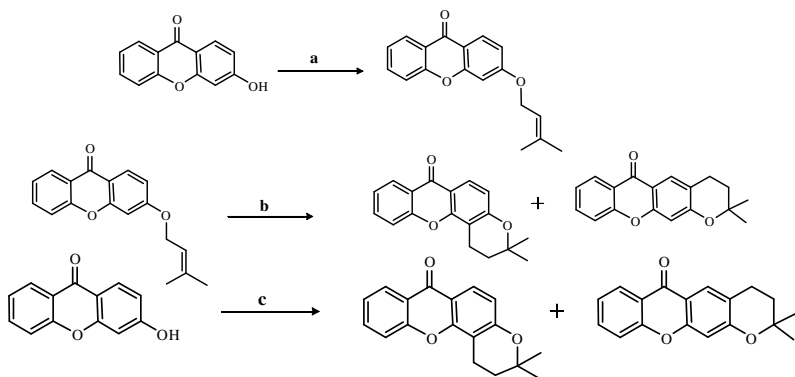
Os resultados dos testes citotóxicos e estudo sugerem que o antioxidante 3-[3-(piridinil) propoxi] xantona pode ser utilizado como agente anticâncer para melhorar a eficácia terapêutica dos agentes antineoplásicos e reduzir seus efeitos colaterais.³⁹



Esquema 3: Reagentes e condições- (a) cloreto de oxalila, benzeno, 2h-t.a, (b) AlCl₃, Et₂O, 8h-t.a., 65%; (c) hidróxido de tetra-n-metil amônio (TMAOH), piridina 10%, refluxo-36h, 83%; (d) fenol, HI, 8h-160 °C; (e) NaOH, H₂O, n-BuOH, 1,3-dibromopropano, refluxo-5 h; (f) EtOH, aminas, 5h- (60 -70 °C), 30 a 43%.

³⁹ Cheng , J.H.; Huang, A.M.; Hour, T.C.; Yang, S.S.; Pu, Y.S.; Lin, C.N. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, 46, 1222.

Castanheiro e col.⁴⁰ realizaram o estudo de síntese de derivados 3,3-dimetil-2,3-dihidro-1*H*,7*H*-pirano[2,3-*c*]xanten-7-ona e 2,2-dimetil-3,4-dihidro-2*H*,6*H*-pirano[3,2-*b*]xanten-6-ona utilizando diferentes metodologias. Em solução (ZnCl₂/ *o*-xileno/ 200 °C) foram obtidos 5% e 2% dos derivados; em meio heterogêneo (K-10), associado à energia de microondas, os derivados foram obtidos em condições brandas, em tempo reacional reduzido com maior rendimento de 25% e 9% (Esquema 4).

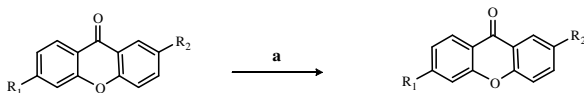


Esquema 4: Reagentes e condições- (a) brometo de prenila, K₂CO₃, acetona, refluxo, 72%; (b) ZnCl₂, *o*-xileno, 200 °C; 5% e 2%; (c) montimorillonita (K-10), brometo de prenila, CHCl₃, microondas, 20min, 25% e 9%.

Os heterociclos 2-derivados xantônicos foram sintetizados em rendimentos entre 55-70% por Marona e col.⁴¹ conforme o Esquema 5. Esses novos derivados apresentaram significativo efeito antifúngico e antibacteriano.

⁴⁰ Castanheiro, R.A.P.; Pinto, M.M.; Cravo, S.M.M.; Pinto, D.C.G.A.; Silva, A.M.S.; Kijjoa, A. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3848.

⁴¹ Marona, H.; Szkaradek, N.; Karczewska, E.; Trojanowska, D.; Budak, A.; Bober, P.; Przepiórka, W.; Cegła, M. Szneler, E. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2009**, 342, 9.



R ₁	R ₂	R ₁	R ₂
H		H	
H		H	
H		H	
Cl	CH ₂ Br	H	
Cl	COCl	H	
OMe	CH ₂ Br	Cl	
		Cl	
		Cl	
		OMe	

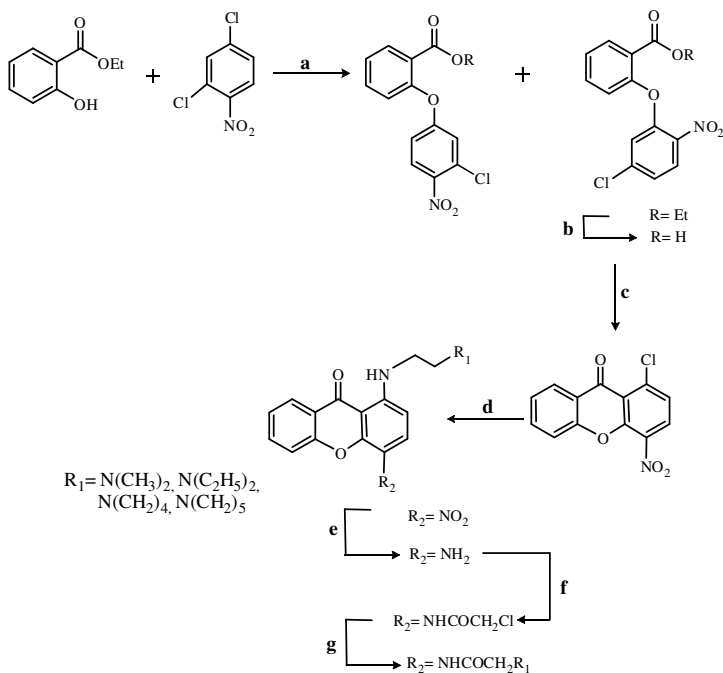
Esquema 5: Reagentes e condições- (a) aminas primárias (NH₂Et, NH₂C₃H₅), K₂CO₃, tolueno, refluxo, 55-70%.

Todas essas recentes pesquisas que foram descritas, acerca da síntese e investigação da bioatividade de novos derivados xantônicos hidroxilados, metoxilados, prenilados e outros, resumem o grande número de trabalhos científicos realizados e enfatizam o empenho da comunidade científica na busca de novos potenciais candidatos a fármacos.

Dentre a classe de xantonas, outros derivados que merecem destaque são os amino substituídos, porém são pouco descritos na literatura.

O grupo de pesquisa de Kostakis e col.,^{10a-b,35,42} em destaque, vem estudando a obtenção e investigação biológica de xantonas amino derivadas. Em 2006,³⁵ esse grupo sintetizou xantonas 1-amino derivadas bem como anéis fundidos ao núcleo xantônico (Esquema 6). Esses derivados apresentaram ação citotóxica significativa *in vitro* contra linhagens de células cancerígenas.

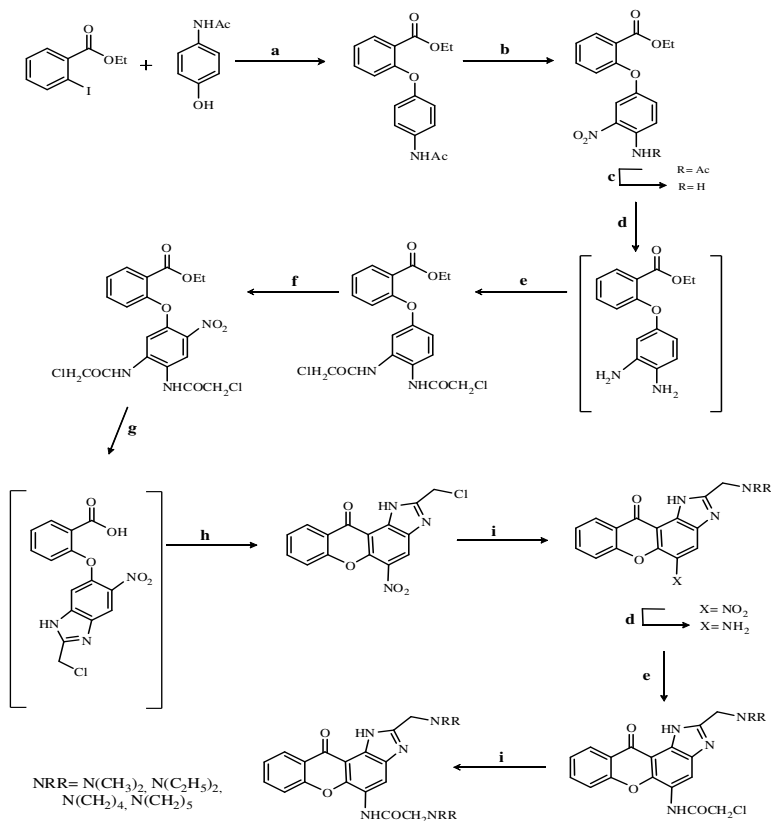
⁴² Kostakis, I. K.; Pouli, N.; Marakos, P.; Kousidou, O.C.; Roussidis, A.; Tzanakakisc, G.N.; Karamanos, N.K. *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3445.



Esquema 6: Reagentes e condições- (a) K_2CO_3 , Cu_2O , DMF, $110\text{ }^\circ C$ -8h; (b) EtOH, NaOH 40%, t.a.-30min; (c) PPA, $110\text{ }^\circ C$ -1h; (d) $H_2NCH_2CH_2R_1$, piridina-1-3h; (e) H_2 , Pd/C 10%, EtOH, 50 psi, t.a.-3-4h; (f) $ClCOCH_2Cl$, Et_3N , THF, t.a.-90min; (g) aminas secundárias, EtOH, refluxo-10-12h.

Em trabalho mais recente Kostakis e col.⁴² estudaram a geração de xantonas amino derivadas e sua atividades antiproliferativas (Esquema 7).

Estes derivados apresentaram efeito inibitório dose-dependente no crescimento de células de câncer de mama. Acima da concentração de $30\text{ }\mu M$ as células não apresentam qualquer alteração morfológica, o que sugere um efeito citostático ao invés de um efeito citotóxico. O derivado xantônico dietilamino teve um efeito inibitório significativo no crescimento celular CI_{50} ($28\text{ }\mu M$) em comparação com o derivado dimetilamino ($46\text{ }\mu M$). Os derivados xantônicos que apresentam o grupo pirrolidina e piperidina demonstraram valores semelhantes de CI_{50} (16 - $18\text{ }\mu M$). Estes compostos apresentaram a maior atividade antiproliferativa dentre todos os compostos testados.⁴²



Esquema 7: Reagentes e condições- (a) 4-acetamidofenol, K_2CO_3 , KI, Cu, DMF, $110\text{ }^\circ\text{C}$ -12h; (b) ácido acético glacial, HNO_3 fumegante, t.a.-20min; (c) EtOH, HCl 9%, refluxo-12h; (d) H_2 , Pd/C, 50 psi, EtOH, 7h; (e) $ClCH_2COCl$, Et_3N , CH_2Cl_2 , t.a-5h; (f) H_2SO_4 98% / ácido acético glacial 1/5, HNO_3 fumegante, t.a.-25min; (g) H_2SO_4 50%, $110\text{ }^\circ\text{C}$ -3h; (h) H_2SO_4 98%, $110\text{ }^\circ\text{C}$, 2h; (i) aminas secundárias, EtOH, refluxo-4-5h.

2.2- Heterociclos Quinolínicos

Os núcleos quinolínicos compreendem uma classe de compostos heterocíclicos aromáticos de grande impacto farmacológico e que tem sido alvo de muitas pesquisas no meio científico por décadas. A Figura 4 apresenta o esqueleto básico dessa classe de compostos.

O alcalóide quinina foi um dos primeiros compostos de origem natural, extraído da casca da *Cinchona ssp*, que apresentava o núcleo quinolínico a ser relatado com potente ação ao combate a malária, uma doença tropical de grande incidência. É um alcalóide de importância histórica que por séculos foi empregado contra a malária causada pelo *Plasmodium falciparum*.

Até meados do século passado, era o principal quimioterápico utilizado no combate à malária. Seu uso só foi reduzido em função da sua alta toxicidade e com o surgimento de cepas de *P. falciparum* resistentes. Outros derivados sintéticos ganharam evidência nesse cenário postulado ao combate a malária. Dentre eles, destacam-se a Cloroquina (Atabrine®), Mefloquina (Lariam®), Amodiaquina, Pamaquina e Primaquina (Figura 5).¹²

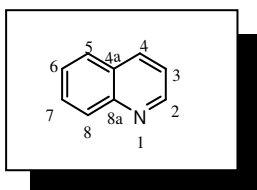


Figura 4: Estrutura do núcleo quinolínico numerado.

Outros sistemas heterocíclicos que possuem o núcleo quinolínico com vários substituintes nas diferentes posições do anel são descritos com inúmeras atividades farmacológicas importantes, tais como anti-tuberculose,¹⁴ antileishmanial,¹⁵ antimicrobial,^{15,16a-c} anti-câncer,^{15,17} anti-HIV¹⁸ e anti-inflamatório^{17,19} O derivado quinolínico dibucaina ou cinchocaína (Nupercainal®), por exemplo, é um fármaco utilizado pela medicina como anestésico local e a Cloxiquina que é um componente farmacêutico antibacteriano (Figura 5).⁴³

⁴³ Latosińska, J.N.; Latosińska, M.; Tomczak, M.A.; Seliger J.; Zaga, V. *J. Mol. Model.* **2010**, 16,

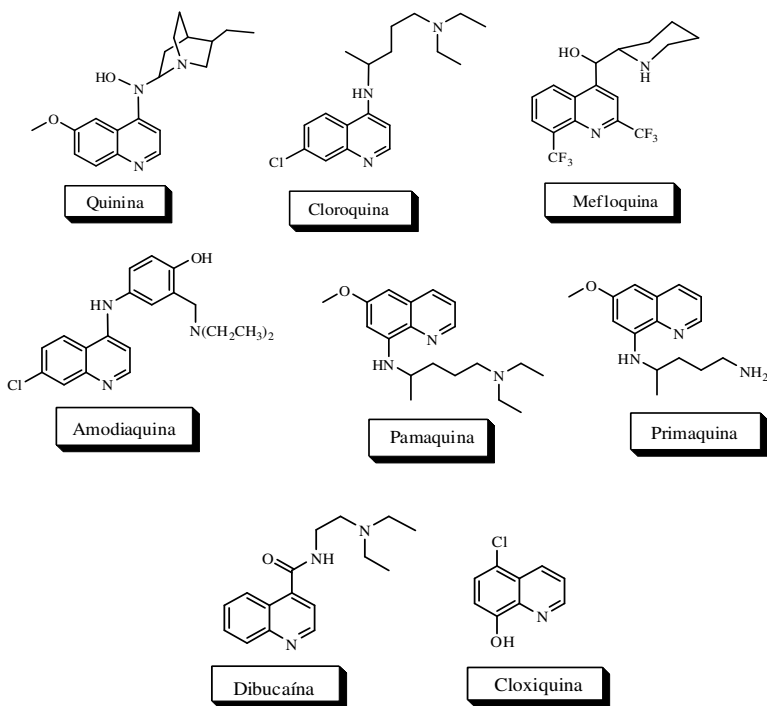


Figura 5: Estrutura dos derivados quinolínicos (componentes farmacêuticos).

Os compostos quinolínicos α,β -insaturados (chalconas) têm sido estudados quanto a seus potenciais farmacológicos e são pouco descritos como versáteis intermediários sintéticos. As chalconas nas posições 3, 4 e 7 do núcleo quinolínico (Figura 6) têm apresentado ação antiprotozoária, antimicrobiana, antileishmaniana, anticâncer, anti-inflamatória, anti-diabética e nenhum estudo foi descrito até o momento sobre a posição 6.^{20a-g}

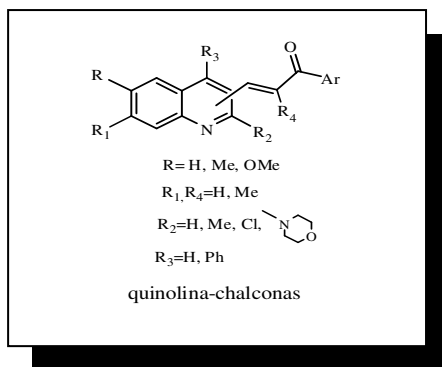
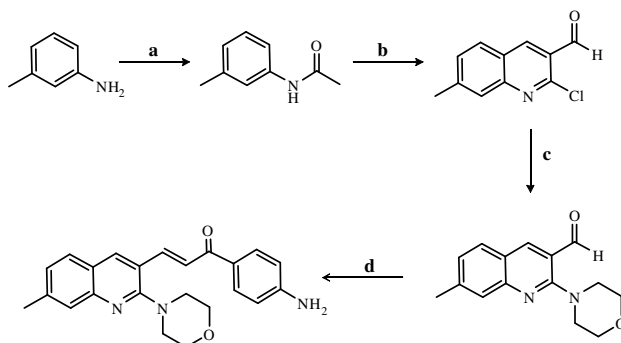
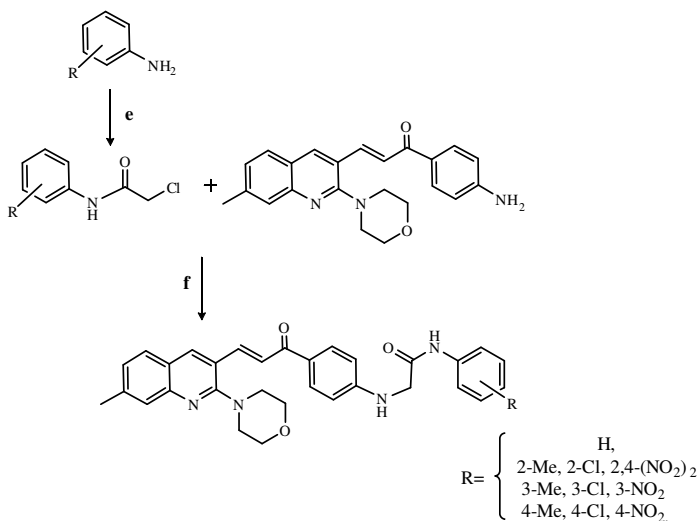


Figura 6: Estrutura geral das quinolina chalconas.

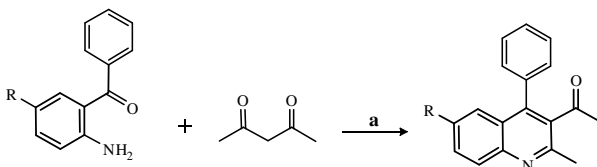
Chikhalia e col.^{20c} sintetizaram novas chalconas quinolinil substituídas e avaliaram estes compostos quanto a suas atividades antimicrobianas contra bactérias gram-positivas e gram-negativas. A presença do grupo doador de elétrons no anel aromático na série obtida em geral diminuiu a atividade antimicrobiana em comparação com os derivados com grupos retiradores de elétrons. Os compostos e a rota sintética são representados no Esquema 8.

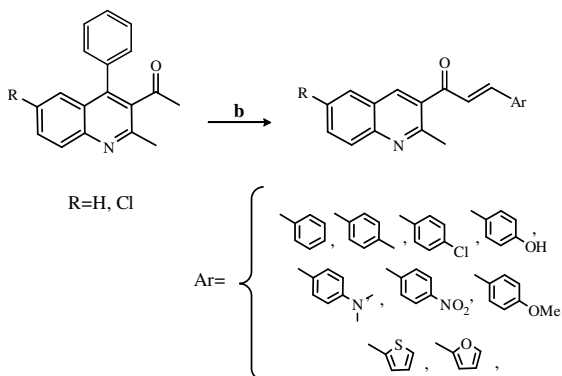




Esquema 8: Reagentes e condições- **(a)** Ac₂O, AcOH, refluxo-2h; **(b)** DMF, POCl₃, refluxo-6h, 80-90 °C; **(c)** morfolina, DMF, K₂CO₃, refluxo-3h. **(d)** *p*-aminoacetofenona, NaOMe, MeOH, 20% NaOH, 24h; **(e)** cloreto de cloroacetila, benzeno, Et₃N, refluxo-3h, 90 °C; **(f)** K₂CO₃, DMF, refluxo- 4h.

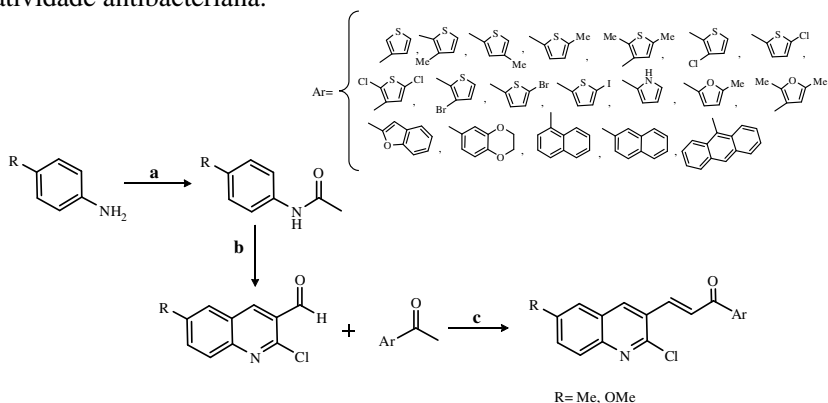
No estudo realizado por Kotra e col.^{20d} as novas chalconas quinolinil substituídas obtidas foram avaliadas quanto ao potencial anti-inflamatório e ação anticâncer (Esquema 9). Em geral, os compostos que possuíam o anel de cinco membros na estrutura e R=H apresentaram efeito anti-inflamatório significativo. O derivado com R=H e Ar=*p*-ClPh foi o composto de maior ação anticâncer dentre toda a série investigada.





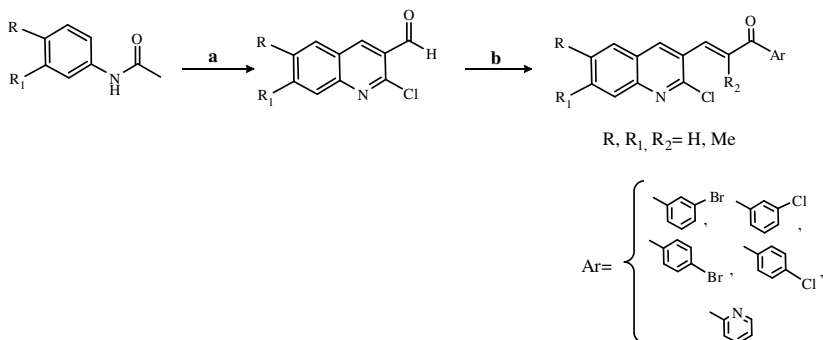
Esquema 9: Reagentes e condições- **(a)** ácido cítrico, 100 °C/5-6h, 95% R=H e 83% R=Cl; **(b)** aldeídos aromáticos, EtOH, 40% KOH, 24h, 55-80%

Em 2010, Rizvi e col.^{20e} sintetizaram 3-quinolona chalconas substituídas e investigaram o efeito antimicrobiano e antileishmanicida desses novos derivados (Esquema 10). Os derivados, em geral, R=Me, OMe e Ar=H, orto-Me ou dois átomos de cloro apresentaram o menor efeito leishmanicida dentre a série testada. Já frente aos fungos somente os compostos com átomo de cloro no anel tio-aromático apresentaram atividade antifúngica. A grande maioria dos compostos demonstrou boa atividade antibacteriana.



Esquema 10: Reagentes e condições- **(a)** AcOH, H₃PO₃ refluxo; **(b)** DMF, POCl₃, refluxo; **(c)** cetonas aromáticos, MeOH, 10% NaOH, 4h (t.a.), 24h (0 °C), 44-96%.

Hayat e col.^{20g} estudaram recentemente (2011) a obtenção de uma nova série de cloroquinolina chalconas e avaliaram *in vitro* as atividades antiamebíca e antimalárica. Os resultados demonstraram que dentre a série avaliada, quatro compostos (Ar=*p*-ClPh, *m*-BrPh, *m*-ClPh e piridínico) foram 16 a 29 vezes mais ativos que o padrão metronidazol contra a *Entamoeba histolítica*. Já frente ao ensaio antimalárico os derivados indicaram atividade relativamente baixa quando comparados aos controles cloroquina e a quinina. O Esquema 11 apresenta a rota de obtenção desses derivados.



Esquema 11: Reagentes e condições- (a) DMF, POCl₃, refluxo-75 °C, 17h; (b) cetonas aromáticos, EtOH, 10% NaOH, 24h, 74-89%.

2.3- Suporte Sólido Montmorillonita, K-10.

- Utilização de Suportes Sólidos em Reações Químicas

Os químicos têm utilizado reagentes imobilizados em sólidos finamente divididos, os quais foram chamados de suportes sólidos por Posner,⁴⁴ em 1978. Os suportes sólidos podem ser divididos em dois grupos segundo a sua natureza: polímeros orgânicos, nos quais os reagentes são ligados covalentemente ao suporte (resina de Merrifield,⁴⁵ EPZG) e os sólidos inorgânicos nos quais os reagentes são adsorvidos no suporte, dentre estes podem-se destacar os argilo minerais, os quais ocorrem abundantemente na natureza e suas propriedades têm sido exploradas para aplicações catalíticas durante as últimas décadas. As estruturas atômicas dos argilo minerais comuns têm sido determinadas por

⁴⁴ Posner, G.H. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1978**, 17, 487.

⁴⁵ Merrifield, R.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 85, 2149.

inúmeros investigadores, que se basearam em estudos generalizados feitos por Pauling,⁴⁶ sobre a estrutura das micas e minerais relacionados.

Os argilo minerais geralmente apresentam duas unidades estruturais básicas: a estrutura primária e a estrutura secundária. A estrutura primária consiste em duas folhas formadas por oxigênios e/ou hidroxilas, com as quais um cátion metálico (alumínio, ferro ou magnésio) está coordenado octaédricamente. O cátion fica equidistante dos seis oxigênios ou hidroxilas (Figura 7a). Já a estrutura secundária é constituída de tetraedros de sílica. Em cada tetraedro, o átomo é equidistante dos quatro oxigênios ou hidroxilas (Figura 8a).

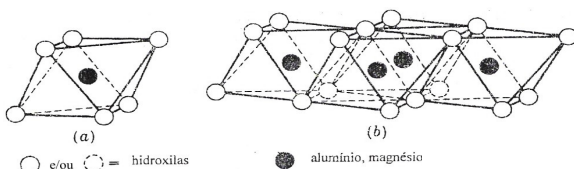


Figura 7: Estrutura primária que faz parte da constituição de um argilo mineral.

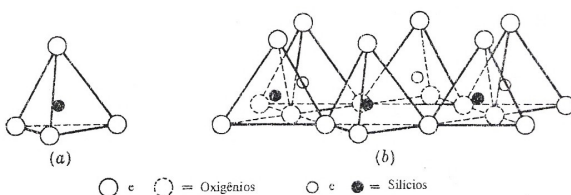


Figura 8: Estrutura secundária que faz parte da constituição de um argilo mineral.

⁴⁶ Pauling, L. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1930**, 36, 578.

Os argilos minerais são classificados de acordo com o número relativo de folhas tetraédricas e octaédricas que constituem suas camadas.⁴⁷ Os três principais arranjos encontrados são:

- as camadas constituídas por uma folha tetraédrica alternada com uma folha octaédrica (estrutura conhecida como 1:1). Ex.: caolinitas;
- as camadas constituídas na forma de “sanduíche” nas quais uma folha octaédrica encontra-se entre duas folhas tetraédricas (estrutura conhecida como 2:1). Ex.: montmorillonita;
- as camadas constituídas por estruturas 2:1 alternadas com estruturas 2:1:1. Ex.: clorita.

Uma das argilas mais utilizadas em aplicações catalíticas na química orgânica é a montmorillonita, K-10, que pertence a classe dos K-catalisadores derivados de um mineral de hidrosilicato de alumínio. Os tetraedros de sílica da estrutura secundária estão ligados uns aos outros por meio de três vértices, formando uma rede hexagonal (Figura 8b). O quarto vértice de cada tetraedro está associado a um vértice de um octaedro de alumina da estrutura primária, formando uma camada em comum (Figura 9).

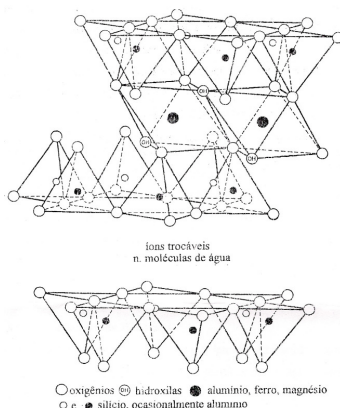


Figura 9: Estrutura lamelar da montmorillonita, K-10.

⁴⁷ Martin, D.F.; Janusonis, G.A.; Martin, B.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, 83, 73.

Como na unidade empilhada de sílica-alumina-sílica, os oxigênios de cada tetraedro ou octaedro são adjacentes aos oxigênios da camada vizinha, têm-se uma fraca ligação e uma excelente clivagem entre elas.

A estrutura da montmorillonita apresenta uma importante característica, onde a água e outras moléculas polares, como certas moléculas orgânicas podem penetrar entre as camadas causando sua expansão. Os cátions trocáveis localizam-se entre essas camadas e o tamanho do espaço interlamelar da montmorillonita completamente desidratada depende somente do tamanho dos cátions interlamelares. Os principais cátions presentes em argilas montmorilloníticas são Na^+ , K^+ , H_3O^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Al^{3+} e Fe^{3+} .

Uma das principais propriedades das argilas refere-se a sua superfície, contendo partículas muito finas, com dimensão média de $2\mu\text{m}$. Conseqüentemente, as argilas apresentam superfície extremamente grande; no caso da montmorillonita (K-10) a superfície varia em média de $500\text{-}760\text{ m}^2/\text{g}$.

Na superfície do K-10 há característica de acidez superficial. Essa acidez é decorrente de grupos hidroxilas terminais e da interação entre oxigênios, da estrutura secundária da montmorillonita, que lhe confere um caráter ácido de Brönsted. A acidez também é resultante da estrutura primária da argila, devido à presença de cátions metálicos (Al^{3+} , Mg^{2+}), que atuam como sítios ácidos de Lewis. Além disso, outros cátions metálicos podem estar presentes na camada interlamelar da argila também agindo como ácidos de Lewis.

Reações orgânicas em meio heterogêneo, utilizando montmorillonita, K-10, como suporte sólido e/ou catalisador possuem algumas vantagens com relação a reações em solução como: condições brandas de reação, os produtos podem ser facilmente removidos no final da reação através de uma simples filtração; observa-se melhora na seletividade da reação devido à estrutura rígida da argila, que tem área superficial grande e partículas muito finas; a remoção da água formada é facilitada devido a sua capacidade de expansão lamelar; a frequência de choques entre reagentes aumenta a medida em que eles se difundem na superfície da argila, verificando-se um aumento na velocidade da reação.

A superfície da argila com seus respectivos íons forma uma dupla camada elétrica que é equivalente a um cátodo mergulhado em uma solução eletrolítica, faltando apenas a corrente elétrica contínua. Portanto, a reação de oxi-redução realmente deve ocorrer nessa superfície, se a mesma contiver energia disponível, e essa energia pode surgir da reorganização da rede cristalina da argila. A forma mais

simples de oxidação de moléculas aromáticas é devido à ação de cátions de metais de transição presentes ou induzidos nos silicatos. Os sistemas mais empregados são montmorillonita impregnada com nitrato de ferro III (K-10/ Fe(NO₃)₂), denominado Clayfen e com nitrato de cobre II (K-10/ Cu(NO₃)₂) denominado Claycop.⁴⁸⁻⁴⁹ Obtenção de álcoois,⁵⁰ formação de lactonas,⁵¹ obtenção de compostos β -enamino a partir de β -dicarbonílicos,^{52a-c} proteção de grupos funcionais como alcoóis, tiois, aminas,⁵³ proteção de grupos carbonílicos,^{54a-b} alquilações e acilações de anéis aromáticos em presença de ácidos de Lewis,⁵⁵ obtenção de heterociclos,^{40, 56a-c, 57a-b} e transesterificações de β -cetoéster⁵⁸ são alguns exemplos de reações nas quais utiliza-se montmorillonita, K-10.

2.4- Utilização de Ultra-som em Reações Orgânicas

- Revisão e Aspectos Gerais

Em 1950, foram comercializados os primeiros aparelhos geradores de ondas ultra-sonoras, o que possibilitou estudar o efeito destas ondas sobre os sistemas químicos. O estudo da influência das ondas ultra-sonoras sobre sistemas químicos é denominado sonoquímica e a aplicação destas ondas sonicação.⁵⁹

No aparelho de ultra-som, o “banho”, a fonte de energia ultrasonora é uma cerâmica piezelétrica disposta entre duas chapas metálicas este sistema constitui o transdutor piezelétrico. O gerador de frequência

⁴⁸ Cornelis, A.; Laszlo, P. *Synthesis* **1985**,10, 909.

⁴⁹ Cornelis, A.; Herzé, P.Y.; Laszlo, P.; Monthy, A. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5035.

⁵⁰ Adams, J.M.; Graham, S.H.; Clement, D.E. *Clays Clay Miner.* **1982**, 30, 129.

⁵¹ Adams, J.M.; Davies, M.; Graham, S.H.; Thomas, J.M. *J. Catalysis* **1982**, 78, 179.

⁵² a) Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Salvatore, S.J.S.A. *Quim. Nova* **1990**, 13, 67. b)

Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Missio, L.; Andricopulo, A. *Synthesis* **1994**, 898. c)

Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Valduga, C.; Squizani, A. *Synthesis* **1998**, 1019.

⁵³ Lí, T.S.; Li, A.X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 1913.

⁵⁴ a) Mansilla, H.; Regás, D. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2195. b) Gogoi, S.; Borah, J. C.; Barua, N. C. *Synlett.* **2004**, 9, 1592

⁵⁵ Varma, R.S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 1235.

⁵⁶ a) Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Valduga, C. J. *J. Heterocycl. Chem.* **1997**, 34, 1453.

b) Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Valduga, C. J.; Santis, D.B. *J. Heterocycl. Chem.* **1999**,

36, 505. c) Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Costa, C.C.; Martins, D.B. *Tetrahedron Lett.*

2002, 43, 8079.

⁵⁷ a) Dabiri, M.; Azimi, S. C.; Bazgir, A. *Chem. Paper.* **2008**, 62, 522. b) Sharifi, A.; Abaee, M.S.; Tavakkoli, A.; Mirzaei, M.; Zolfaghari, A. *Synth. Commun.*, **2008**, 38, 2958. c) Habibi, D.; Mahmoudi, N.; Marvi, O. *Synth. Commun.* **2007**, 37, 3165.

⁵⁸ Jin, T.; Zhang, S.; Li, T. *Green Chem.* **2002**, 4, 32.

⁵⁹ Barboza, J.C.S.; Serra, A.A. *Quim. Nova* **1992**, 15, 302.

transmite um sinal à cerâmica piezolétrica, que transforma ondas elétricas em ondas mecânicas, as chapas metálicas amplificam estes sinais, o transdutor transmite a energia ultra-sonora através de um líquido, normalmente água ao sistema reacional. A sensibilidade do ouvido humano está na faixa de 16 Hz a 16 kHz, a frequência característica de ultra-som, em geral, está no intervalo de 16 kHz a 1 MHz. Sendo que frequências de 1 a 10 MHz correspondem à região de alta frequência. O símbolo internacional de ultra-som é)))

A propagação das ondas ultra-sônicas é baseada no processo de criar, aumentar e implodir cavidades (microbolhas) de vapor e gases, denominado cavitação, em um líquido promovendo efeitos de ativação em reações químicas.⁶⁰ Durante a propagação da radiação ultra-sônica no meio reacional ocorre uma variação de pressão, esta variante cria ciclos de compressão-expansão que gera as cavidades características do fenômeno da cavitação.⁶¹

Num líquido com partículas sólidas dispersas, os gases são adsorvidos nos poros das partículas.⁶⁰ Na etapa de compressão os gases ou vapores, no interior da cavidade, são comprimidos para o interior da partícula e na etapa de expansão esses gases ou vapores são dirigidos para fora da partícula. A cavidade aumenta de tamanho em direção ao interior do líquido e separa-se da partícula. Ciclos periódicos de compressão e expansão causam o aumento do tamanho da cavidade, que ao atingir um tamanho crítico implode liberando grande quantidade de calor e pressão num curto período de tempo e em pontos localizados do líquido.

Em sistemas heterogêneos os principais fenômenos físicos, responsáveis pela eficiência das ondas ultra-sonoras, evidenciados a partir de numerosos estudos, são: criação de emulsão na interface líquido-líquido; erosão cavitacional e limpeza da interface sólido-líquido; produção de ondas de choque suscetíveis de provocar deformações na superfície sólida; crescimento de superfícies devido à fragmentação de sólidos e favorecimento do transporte de massa devido a turbulência e aos micromovimentos simultâneos.⁵⁹ Em reações químicas o ultra-som pode desempenhar um papel importante, aumentando o rendimento, diminuindo o tempo reacional e favorecendo reações que não ocorrem em condições normais. Reações catalisadas por

⁶⁰ Martines, M.A.U.; Davolos, M.R.; Jafelicci, M.J. *Quim. Nova* **2000**, 23, 251.

⁶¹ Sulisck, K.S. *Scientific Amer.* **1989**, 2, 80.

metais de transição,^{59,62} reações de oxidação,⁶³ e de redução⁵⁹ são alguns exemplos da utilização do ultra-som em reações químicas.

2.5- Algumas Propriedades Vinculadas à Ação Biológica.

- Aspectos Gerais

Entre as propriedades físico-químicas mais importantes para o estabelecimento da atividade biológica de fármacos citam-se a distribuição eletrônica e a hidrofobicidade. Cada uma destas propriedades contribui com maior ou menor intensidade para o estabelecimento da ação biológica.⁶⁴⁻⁶⁵

Estudos de QSAR (“Quantitative Structure-Activity Relationships”) vêm sendo desenvolvidos durante as últimas décadas. Na atualidade são amplamente aplicados para descrever quantitativamente as relações entre a estrutura química de moléculas e o seu efeito biológico, a fim de planejar racionalmente compostos com efeitos terapêuticos desejáveis.^{66a-d}

-Hidrofobicidade

A resposta biológica produzida por biocompostos está diretamente relacionada com os mecanismos de absorção, distribuição e atividade intrínseca. Os processos de absorção e distribuição de fármacos são regulados basicamente pela sua hidrofobicidade, visto que é preciso que se dissolvam e atravessem as membranas biológicas que formam os tecidos dos seres vivos, e alcancem seus respectivos sítios de ação.⁶⁴⁻⁶⁵

A lipofilicidade associada ao coeficiente de partição ($\log P$), representa a passagem do meio extracelular para o meio intracelular através da bicamada lipídica.

⁶² Bonrath, W. *Ultrason. Sonochem.* **2005**, 12, 103.

⁶³ Brown, H.C.; Racherla, U.S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4311.

⁶⁴ Tavares, L.C. *Quim. Nova* **2004**, 27, 631.

⁶⁵ Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.M. *Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos*, 2ª Ed., Artmed, Porto Alegre, **2008**.

⁶⁶ a) Hansch, C.; Fujita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, 86, 1616. b) Tute, M.S. *Adv. Drug Res.* **1971**, 6, 1. c) Hansch, C.; Leo, A.; Taft, R.W. *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165. d) Kubinyi, H. *Prog. Drug Res.* **1979**, 23, 97.

-Coeficiente de partição

O coeficiente de partição de um composto é definido como sendo a razão entre as concentrações que se estabelecem nas condições de equilíbrio de uma substância química quando dissolvida em sistema constituído por uma fase orgânica e uma aquosa. Esta relação pode ser expressa pela equação que segue:

$$P = \frac{C(\text{orgânica})}{C(\text{aquosa})}$$

P é o coeficiente de partição do composto analisado; $C(\text{orgânica})$ a concentração do composto na fase orgânica nas condições de equilíbrio; $C(\text{aquosa})$ a concentração da substância na fase aquosa nas condições de equilíbrio.⁶⁴⁻⁶⁵

-Regras de Lipinski^{67a-b}

As regras de Lipinski e col.^{67a-b} são baseadas nas propriedades físico-químicas de compostos que formam a base de dados USAN (*United States Adopted Names Directory*), que apresentam moléculas que passaram a fase 1 de testes clínicos. Estudos de fase 1 envolvem determinação de aspectos relacionados à toxicidade e farmacocinética (ADME*). Compostos que chegam à fase 2 apresentam absorção e toxicidade tolerável.

As regras de Lipinski, também denominada de “regra dos cinco”, analisam alguns parâmetros a fim de predizer satisfatoriamente a solubilidade e permeabilidade de compostos e estabelecem os seguintes critérios:

- ✓ $\log P \leq 5,0$
- ✓ Doadores de ligação de hidrogênio (NH, OH) $\leq 5,0$
- ✓ Aceptores de ligação de hidrogênio (O, N) $\leq 10,0$
- ✓ Massa molecular $\leq 500,0$

Candidatos a fármacos apresentam, em geral, baixa absorção e permeabilidade se infringir dois destes critérios das regras de Lipinski.

^{67 a)} Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney, P.J. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **1997**, 23, 3. ^{b)} Lipinski, C.A.; Lombardo, F.; Dominy, B.W.; Feeney, P.J. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* **2001**, 46, 3.

* Propriedades ADME que se referem aos processos farmacocinéticos de absorção (A), Distribuição (D), Metabolismo (M) e Excreção (E) nos estágios iniciais do processo de descoberta de candidatos a fármacos.

-Regras de Veber ⁶⁸

As regras de Veber e col. estabelecem que um composto para apresentar biodisponibilidade oral em ratos deve satisfazer os seguintes critérios:

✓ Área de superfície polar (PSA^{*}) $\leq 140\text{Å}^2$.

✓ Número de ligações rotáveis (nrot) ≤ 10 .

* Área de superfície polar (PSA, do inglês *polar surface area*).

Apesar de não ser conclusivo, o estudo de Veber propõe que o aumento da biodisponibilidade oral, com a diminuição do número de ligações rotáveis (nrot) seja um efeito entrópico. Assim, um composto com nrot ≤ 10 apresenta um custo entrópico menor quando muda a conformação para apresentar uma situação adequada à interação com a membrana.

⁶⁸ Veber, D.F.; Johnson, S.R.; Cheng, H.Y.; Smith, B.R.; Ward, K.W.; Kopple, K.D. *J Med Chem.* **2002**, 45, 2615.

3- OBJETIVOS

3.1- Objetivo Geral:

Realizar o estudo de obtenção de novos sistemas xantônicos 2-amino derivados bem como de núcleos quinolínicos empregando diferentes metodologias e avaliar o possível efeito farmacológico dos intermediários e dos novos heterociclos obtidos.

3.2- Objetivos específicos:

- ✓ Sintetizar novos sistemas xantônicos 2-amino derivados, dos grupos enamino e imino, utilizando a metodologia de reações em meio heterogêneo, K-10, associado ao uso de energia de ultra-som.
- ✓ Realizar o estudo de obtenção de derivados quinolínicos α,β -insaturados da classe das chalconas, N-óxidos e sais N-metil empregando metodologias em meio homogêneo e heterogêneo.
- ✓ Investigar o emprego da metodologia homogênea e heterogênea na obtenção dos derivados quinolínicos da classe epoxi chalconas. No meio heterogêneo usar hidrotalcita, como catalisador básico, associada a diferentes sais de amônio quaternário.
- ✓ Realizar a investigação da reatividade dos sistemas quinolínicos da classe das chalconas e N-óxidos sintetizados frente ao nucleófilo 2-amino xantona em reações de adição conjugada empregando metodologias homogêneas e heterogêneas, a fim de obter novos derivados quinolínico-xantônicos.
- ✓ Estudar as reações de aminólise das epoxi chalconas sintetizadas com a 2-amino xantona utilizando meio homogêneo e heterogêneo, com a finalidade de obter novos derivados quinolínico-xantônicos.
- ✓ Estudar as reações de abertura das epoxi chalconas sintetizadas pelo dinucleófilo cloridrato de fenil hidrazina utilizando a metodologia de reações em meio heterogêneo, K-10, associado ao uso de energia de ultra-som, objetivando novos derivados quinolínico-pirazóis.
- ✓ Obter os novos sistemas heterocíclicos xantônicos e quinolínicos dentro das regras de Lipinski e Veber.
- ✓ Investigar a possível atividade biológica *in vitro e in vivo* dos novos sistemas xantônicos e quinolínicos obtidos por meio de diferentes bioensaios:

-Ensaio *in vitro*: atividade tóxica frente à *Artemia salina* Leach, atividade antimicrobiana, citotóxica, determinação da atividade inibitória da enzima acetilcolinesterase (AChE) e determinação da atividade complexante de íons Fe^{2+} .

-Ensaio *in vivo*: atividade anti-hiperglicêmica.

Nesses ensaios, visou-se promover uma possível correlação estrutura-atividade bem como realizar a análise de alguns parâmetros físico- químicos vinculados ao estudo da relação estrutura-atividade (REA) dos novos sistemas xantônicos e quinolínicos obtidos que possuem diferentes padrões de substituição.

4-APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

No desenvolvimento deste trabalho foi investigada a síntese de sistemas xantônicos 2-amino derivados empregando a metodologia de reações sob suporte sólido, K-10, quando conveniente, bem como estudado a obtenção e a reatividade de derivados quinolínicos α,β -insaturados utilizando metodologia homogênea e heterogênea. Também como parte deste trabalho foi realizada a investigação do possível efeito biológico desses heterociclos xantônicos e quinolínicos obtidos frente a diferentes ensaios biológicos *in vitro* e *in vivo*.

O estudo realizado está subdividido em três tópicos principais que descrevem: a síntese dos derivados 2-amino xantônicos (enaminos e iminas), a obtenção e a reatividade de derivados quinolínico α,β -insaturados e os bioensaios *in vitro* e *in vivo*.

Torna-se importante salientar que este trabalho contou com a colaboração de vários grupos de pesquisa que fazem parte desta instituição (UFSC), bem como de outros grupos de diferentes instituições do país, os quais compreendem:

-Universidade Federal de Santa Maria- UFSM-RS.

-Grupo de Síntese e Reatividade de Enamino Compostos (co-orientação da pesquisadora Mara E. F. Braibante).

-Grupo de Materiais Inorgânicos- Pesquisador Robert A. Burrow (determinação da estrutura cristalográfica por difração de raios X).

-Universidade Federal de Minas Gerais- UFMG-MG.

-Grupo de Biologia de Microrganismos- Pesquisadora Patrícia S. Cisalpino (Avaliação da atividade antifúngica)

- Centro de Pesquisa René Rachou- Fiocruz-MG.

-Grupo de Produtos Naturais- Pesquisadora Tânia M. A. Alves (avaliação da atividade citotóxica e antifúngica).

- Universidade Regional de Blumenau- FURB-SC.

-Laboratório de Microbiologia Clínica- Pesquisador Eduardo M. Dalmarco (avaliação da atividade antibacteriana).

-Universidade Federal de Santa Catarina- UFSC- SC.

-Grupo de Bioinorgânica e Equilíbrio- Pesquisador Adailton Bortoluzzi (determinação das estruturas cristalográficas por difração de raios X).

-Grupo de Estrutura Eletrônica e Molecular-GEEM- Pesquisador Giovanni F. Caramori (determinação de alguns parâmetros físico-químicos).

-Laboratório de Hormônios & Transdução de Sinais- Pesquisadora Fátima M. Barreto (avaliação da atividade anti-hiperglicêmica).

A seguir será abordado separadamente cada um dos três tópicos, já mencionados, que fundamentaram o presente trabalho.

4.1-Síntese dos Derivados 2-amino xantônicos (Enaminos e Iminas)

No presente tópico será descrito, a obtenção de uma série de enamino xantonas substituídas, através de uma síntese convergente, e a geração de imino xantonas empregando o suporte sólido K-10 associado ao uso de ultra-som.

Faz-se necessário salientar que o estudo de obtenção de β -enamino compostos utilizando a metodologia em meio heterogêneo é amplamente aplicada no grupo de pesquisa de Síntese e Reatividade de Enamino Compostos da Universidade Federal de Santa Maria sob coordenação da Prof.^a Mara E. F. Braibante e do Prof. Hugo T. S. Braibante, os quais têm produzido inúmeros trabalhos científicos justificando o eficiente emprego desse suporte sólido K-10.^{69a-c}

^{69 a)} Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Tavares, L.C.; Rohte, S.F.; Costa, C.C.; Morel, A.F.; Stuker, C.Z.; Burrow, R.A. *Synthesis* **2007**, 16, 2485. ^{b)}Braibante, M.E.F.; Braibante, H.T.S.; Roza, J.K.; Henriques, D.M.; Tavares, L.C. *Synthesis* **2003**, 8, 1160. ^{c)} Braibante, H.T.S.; Braibante, M.E.F.; Rosso, G.B.; Oriques, D.A. *J. Braz. Chem. Soc.* **2003**, 6, 994.

O termo β -enamino carbonílico é utilizado para indicar qualquer composto que apresenta o sistema conjugado descrito na Figura 10, o qual é utilizado para definir o produto da reação entre aminas com 1,3-dicetona, β -cetoéster ou reagentes 1,3-bifuncionais similares.⁷⁰ A literatura descreve^{70,71} que a condensação de aminas e β -dicarbonílicos com remoção azeotrópica da água formada é o método mais direto para a síntese de enamino compostos. Dependendo da reatividade das aminas utilizadas e do ambiente estérico do ceto composto, outros métodos sintéticos são descritos empregando autoclave e altas temperaturas, o que conduz à formação de produtos secundários em altas proporções.

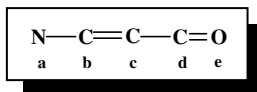


Figura 10: Estrutura de um composto β -enamino carbonílico.

Neste contexto, este trabalho investigou o emprego da metodologia heterogênea associado ao uso de ultra-som na obtenção de 2-enamino xantonas substituídas e imino xantonas.

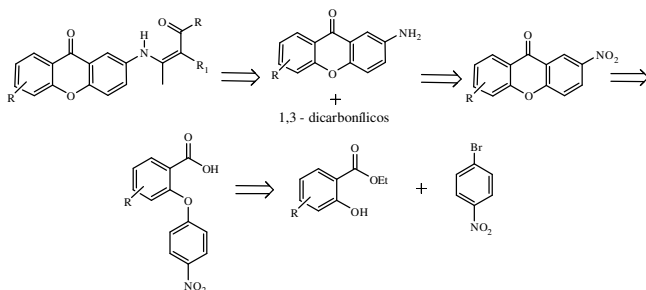
4.1.1-Síntese das 2-enamino xantonas substituídas

Na rota de preparação das 2-enamino xantonas foi realizado a construção dos núcleos 2-amino xantônicos e posterior condensação dos mesmos com compostos 1,3-dicarbonílicos e com o composto carbonílico β -heterosubstituído.

Através da análise retrossintética aplicável a 2-enamino xantonas foi planejado a rota reacional para a obtenção dos requeridos sistemas cuja seqüência de síntese termina com as reações das 2-amino xantonas substituídas com compostos 1,3-dicarbonílicos conforme o Esquema 12.

⁷⁰ Greenhill, J.V. *Chem. Soc. Rev.* **1977**, 6, 277.

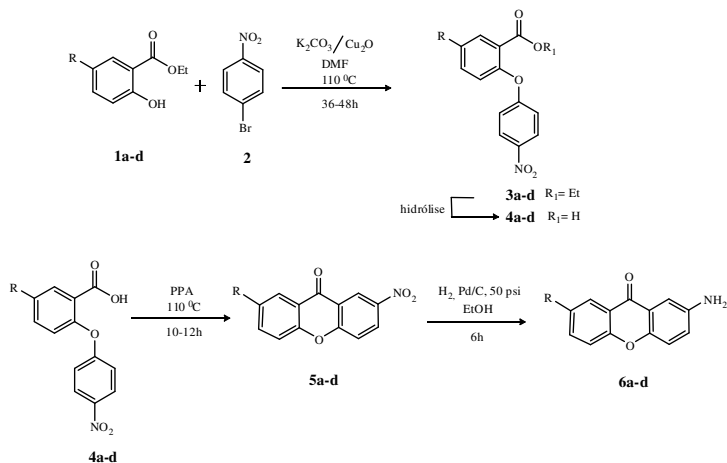
⁷¹ Ferraz, H.M.C.; Pereira, F.L.C. *Quim. Nova* **2004**, 27, 89.



Esquema 12: Análise retróssintética das enamino xantonas substituídas.

A formação dos compostos **5a-d** envolveu as reações de diferentes salicilatos de etila **1a-d**, obtidos das reações de esterificação dos ácidos salicílicos,⁷² com 4-bromo-nitrobenzeno **2** utilizando condições de Ullmann⁷³ para a construção dos intermediários diaril-éteres **3a-d**, os quais foram submetidos a uma hidrólise básica gerando os respectivos derivados de ácido benzóico **4a-d** (Esquema 13).

Os derivados **4a-d** foram submetidos à ciclização intramolecular com ácido polifosfórico (PPA) a 110 °C gerando as 2-nitro xantonas **5a-d**, que posteriormente foram hidrogenadas cataliticamente com Pd/C aos requeridos núcleos 2-amino xantônicos **6a-d** conforme o Esquema 13.



Esquema 13: Obtenção das 2-amino xantonas **6a-d**.

⁷² Vogel, Arthur Israel *Practical Organic Chemistry*, 5th Ed., New York , 1989.

⁷³ Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, 40, 1433.

Os salicilatos de etila **1a-d** foram gerados na forma de líquidos com odor característico a partir dos ácidos salicílicos. Os compostos diaril-éteres **3a-d** foram obtidos, conforme procedimento da literatura,⁴² em rendimentos relativamente baixos e em tempos reacionais entre 36-48 horas (Tabela 1). Esses compostos foram purificados por coluna cromatográfica usando uma mistura de solventes AcOEt/ hexano entre 10-15%.

Tabela 1: Rendimentos e tempos reacionais da obtenção dos derivados diaril-éteres **3a-d**.

Procedimento via condensação de Ullmann		
Rendimento (%) / tempo reacional (h)		
diaril-éteres	Substituente	
3a-d	R	
3a	H	24/36
3b	Me	19/40
3c	OMe	12/48
3d	Cl	15/37

A literatura cita⁷⁴ que um dos mecanismos propostos para as reações de Ullmann ocorre através de adição oxidativa do haleto de arila ao cobre (I). A proposta para esse ciclo catalítico consiste, em um primeiro passo, na adição oxidativa do haleto de arila (Ar-X) ao cobre (I) resultando em uma espécie intermediária de Cu (III). Posteriormente, o haleto presente na espécie de cobre (III) é substituído pelo nucleófilo formando outro intermediário. A última etapa ocorre através de uma eliminação redutiva gerando o produto de acoplamento e regenerando o catalisador de cobre (I). A Figura 11 apresenta o ciclo catalítico descrito.

⁷⁴ Sperotto, E.; Klink, G.P.M.V.; Koten, G.V.; Vries, J.G. *Dalton Trans.* **2010**, 39, 10338.

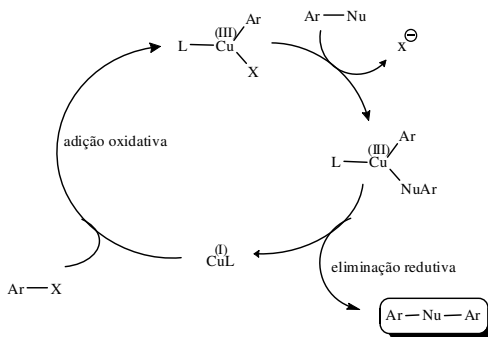


Figura 11: Representação do ciclo catalítico da reação de Ullmann.

Todas as estruturas dos derivados diaril-éteres **3a-d** foram caracterizadas através de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C em CDCl_3 (ANEXOS).

Cada um dos derivados **3b** e **3d** cristalizaram através da evaporação lenta da mistura de solventes AcOEt/ hexano (1:2) à temperatura ambiente (Figura 12).

A partir dos dados de raios X obtidos para o derivado **3b** pode-se identificar como um sistema cristalino monoclinico de grupo espacial $\text{C}2/c$ com parâmetros da cela unitária $a = 23,730(4) \text{ \AA}$, $b = 7,291(5) \text{ \AA}$, $c = 18,414(2) \text{ \AA}$ e ângulos $\alpha = \gamma = 90^\circ$ e $\beta = 110.281(10)^\circ$.

Os dados de raios X obtidos a partir do derivado **3d** revelaram tratar-se de um sistema cristalino monoclinico de grupo espacial $\text{P}21/n$ com parâmetros da cela unitária $a = 4,775(5) \text{ \AA}$, $b = 18,7532(11) \text{ \AA}$, $c = 16,1728(14) \text{ \AA}$ e ângulos $\alpha = \gamma = 90^\circ$ e $\beta = 91.07(2)^\circ$.

Os demais dados estruturais obtidos a partir da difração de raios X para esses derivados estão descritos nas Tabelas A1 e A2 nos ANEXOS.

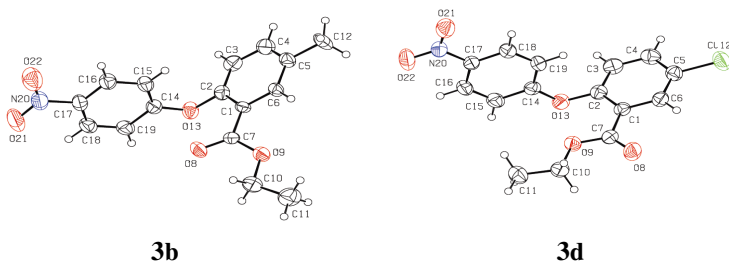


Figura 12: Representação ORTEP obtida por difração de raios X dos compostos **3b** e **3d**.

Na sequência reacional, todos os compostos **3a-d** foram hidrolisados conforme condições reacionais da literatura⁷² gerando os derivados de ácido benzóico **4a-d**, os quais foram confirmados, qualitativamente, por análise em cromatografia de camada delgada (CCD). Subseqüentemente, os derivados **4a-d** foram submetidos à ciclização intramolecular com ácido polifosfórico (PPA) a temperatura de 110 °C formando os requeridos derivados 2-nitro xantonas **5a-d**. Esses compostos **5a-d** foram gerados em bons rendimentos com tempos de reação entre 10-12 horas conforme a Tabela 2. Os rendimentos relatados foram obtidos após purificação por coluna cromatográfica utilizando como eluente a mistura de solventes AcOEt/ hexano.entre 20-25%.

Tabela 2: Rendimentos e tempos reacionais da obtenção das 2-nitro xantonas **5a-d**.

		Condensação intramolecular
		Rendimento (%) / tempo reacional (h)
2-nitro xantonas 5a-d	Substituinte R	
5a	H	75/ 12
5b	Me	60/ 10
5c	OMe	53/ 10
5d	Cl	62/ 10

As estruturas dos sistemas 2-nitro xantonas **5a-d** foram caracterizadas através de espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C em CDCl₃ (ANEXOS).

A última etapa da rota de obtenção das 2-amino xantonas **6a-b,d** compreendeu a reação de hidrogenação catalítica (Pd/C 10%) à pressão de 50 psi em um hidrogenador do *tipo Parr* dos derivados 2-nitro xantonas **5a-b,d**. Os sistemas heterocíclicos **6a-b,d** foram gerados eficientemente com rendimentos entre 77-84 % após 6 horas no hidrogenador (Tabela 3).

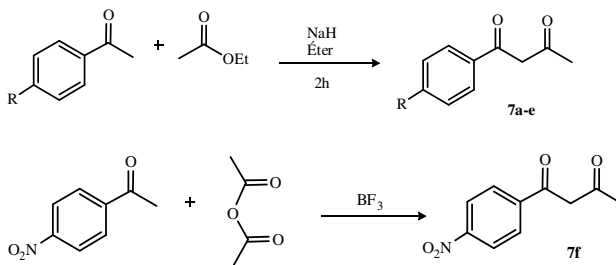
Tabela 3: Rendimentos e tempos reacionais da obtenção das 2-amino xantonas **6a-b,d**.

Hidrogenação catalítica (Pd/C 10%) Rendimento (%) / tempo reacional (h)		
2-amino xantonas 6a-b,d	Substituinte R	
6a	H	84/6
6b	Me	81/6
6d	Cl	77/6

As estruturas dos heterociclos 2-amino xantonas **6a-b,d** foram caracterizadas através de espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C em CDCl_3 (ANEXOS).

Após a síntese dos sistemas 2-amino xantônicos **6a-b,d** realizou-se a reação de obtenção dos compostos 1,3-dicarbonílicos descritos a seguir (Esquema 14).

A síntese dos 1,3-dicarbonílicos (benzoi acetonas *p*-substituídas) **7a-f** e do composto carbonílico β -heterosubstituído (β -oxotioxió éster) **8** foi realizada conforme a literatura.^{69,75}

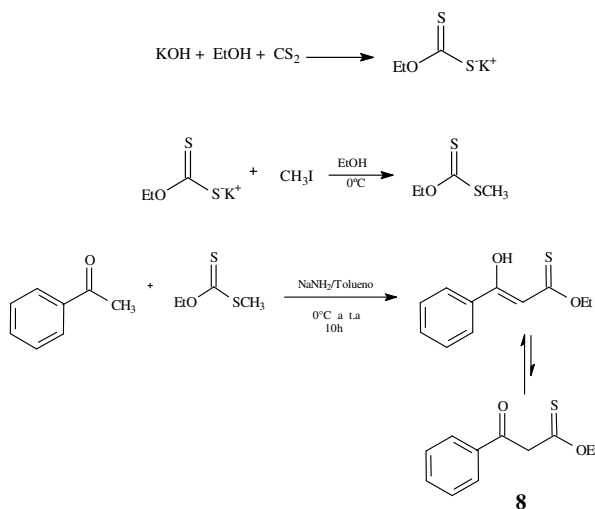


	a	b	c	d	e	f
R	H	Me	OMe	Cl	Br	NO_2
%	72	83	65	60	63	67

Esquema 14: Obtenção dos compostos 1,3-dicarbonílicos **7a-f**.

⁷⁵ Valduga, C. J. *Dissertação de Mestrado*, UFSM, Santa Maria, 1996.

Já a obtenção do β -tioxo éster envolveu a reação do etóxido de potássio com dissulfeto de carbono, fornecendo o *O*-etil ditiocarbonato de potássio o qual foi submetido à agitação com iodeto de metila, resultando no *O*-etil *S*-metil ditiocarbonato com 85% de rendimento. A preparação do β -oxotioxo éster **8** ocorreu através da etoxitiocarbonilação de enolatos com *O*-etil *S*-metil ditiocarbonato, usando amideto de sódio como base e tolueno como solvente, conforme o Esquema 15.



Esquema 15: Obtenção do β -oxotioxo éster **8**.

Os compostos dicarbonílicos **7a-f** e o β -oxotioxo éster **8** foram obtidos eficientemente conforme as rotas sintéticas apresentadas. Estes dicarbonílicos **7a**, **7c** e **7f** tiveram suas estruturas confirmadas através da comparação do ponto de fusão obtido e o relatado na literatura. Os compostos **7a**, **7c** e **7f** apresentaram os seguintes pontos de fusão:

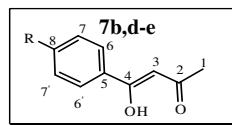
- 7a** p.f.= 59,8-61,2 °C; (p.f. lit.⁷⁵ = 60-61 °C);
- 7c** p.f.= 53,7-54,9 °C; (p.f. lit.⁷⁵ = 54,0 °C; p.f. lit.⁷⁶ = 55-56 °C);
- 7f** p.f.= 111,0-112,0; (p.f. lit.⁷⁵ = 111,3-112,0 °C);

⁷⁶ Haddadin, M.J.; Taha, M.U.; Jarrar, A.A.; Issidorides, C.H. *Tetrahedron* **1976**, 32, 719.

Já as estruturas dos compostos **7b,d-e** foram caracterizadas através de espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C em CDCl_3 (ANEXOS) e os respectivos deslocamentos químicos estão listados na Tabela 4.

Pode-se observar que para esses derivados 1,3-dicarbonílicos e o β -oxotioxo éster a forma enólica é predominante sobre a forma ceto, devido à formação de ligação de hidrogênio intramolecular.

Na análise dos espectros de RMN de ^1H , foi possível verificar a formação dos sistemas **7b,d-e** e **8** através dos sinais sob forma de singletos alargados atribuídos a forma enolizada dos compostos (OH). Observou-se ainda o sinal na forma de um singlete na região entre 6,14-6,35 ppm atribuído ao hidrogênio vinílico (H-3) para os compostos **7b,d-e** e H-4 para o composto **8**. Para o β -oxotioxo éster observou-se os sinais característicos ao grupo etoxi, um tripleto na região de 1,40 ppm atribuído ao hidrogênio metílico (H-1) e o quarteto na região de 4,51 ppm atribuído ao hidrogênio metilênico (H-2).

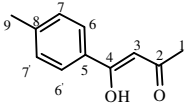
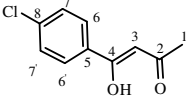
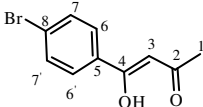
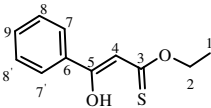


Na análise dos espectros de RMN de ^{13}C , pode-se observar o sinal na região de 96,23 ppm e 96,60 ppm atribuídos ao carbono vinílico (C-3) dos compostos **7b** e **7d**, respectivamente. Observou-se também o sinal referente à presença da carbonila (C-2) na região de 192,96 ppm e 193,68 ppm para os compostos **7b** e **7d**, respectivamente. Os carbonos aromáticos hidrogenados (C-6,6, C-7,7) aparecem na região entre 126,98-129,25 ppm. Já os carbonos aromáticos não hidrogenados (C-5 e C-8) aparecem na região entre 132,11-142,96 ppm.

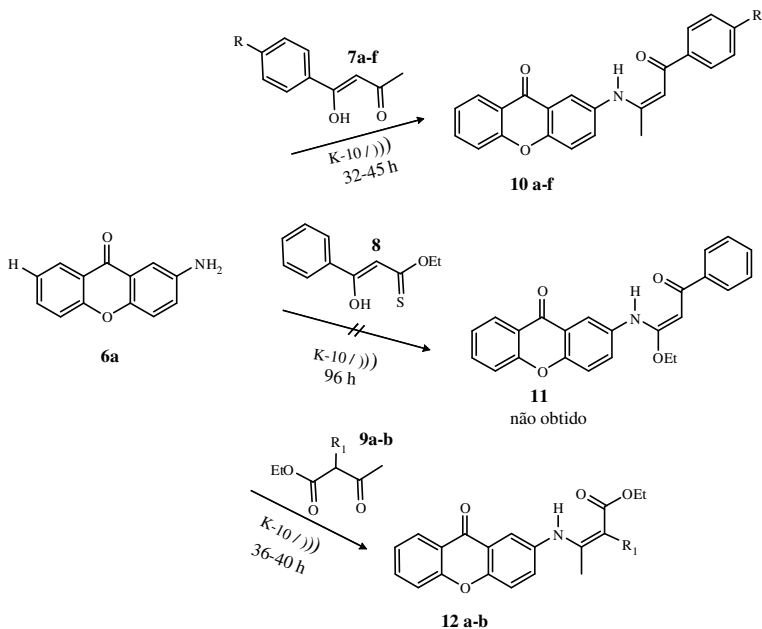
Devido aos baixos rendimentos na obtenção dos compostos difenil éteres **3b-d**, os quais são os compostos precursores na construção do anel 2-amino xantônico substituído, foi promissor trabalhar na sequência reacional posterior apenas com o derivado 2-amino xantônico **6a** sem substituição.

A rota de obtenção dos sistemas 2-enaminos xantônicos desejados foi realizada a partir da reação das diferentes 1,3-dicetonas **7a-f**, do β -oxotioxo éster **8** e dos 3-ceto ésteres **9a-b** (reagentes comerciais) frente a 2-amino xantona **6a** utilizando montmorillonita como suporte sólido associado ao uso de ultra-som. Conforme o Esquema 16, obteve-se os requeridos derivados nas condições empregadas, exceto a partir do β -tioxo éster **8**.

Tabela 4: Dados espectroscópicos de ^1H e de ^{13}C dos compostos dicarbonílicos **7b**, **7d-e** e do β -oxotioxi éster **8**.

Estrutura*/Composto	RMN^1H ($CDCl_3/TMS$) δ (ppm), J (Hz)	$RMN^{13}C$ ($CDCl_3/TMS$) δ (ppm)
 <p style="text-align: center;">7b</p>	2,17 (s, 3 H, H-1) 2,39 (s, 3 H, H-9) 6,14 (s, 1 H, H-3) 7,2 (d, 2 H, $J=8,1$, H-7,7'); 7,8 (d, 2 H, $J=8,1$, H-6,6') 16,22 (sl, 1 H, OH).	21,48 (C-9); 25,54 (C-1); 96,23 (C-3); 126,98 (C-6,6'); 129,25 (C-7,7'); 132,11 (C-5); 142,96 (C-8); 183,66 (C-4); 192,96 (C-2).
 <p style="text-align: center;">7d</p>	2,20 (s, 3 H, H-1) 6,14 (s, 1 H, H-3) 7,4 (d, 2 H, $J=8,8$, H-6,6'); 7,8 (d, 2 H, $J=8,6$, H-7,7') 16,07 (sl, 1 H, OH).	25,75 (C-1); 96,60 (C-3); 128,35 (C-7,7'); 128,91 (C-6,6'); 133,40 (C-5); 138,54 (C-8); 182,28 (C-4); 193,68 (C-2).
 <p style="text-align: center;">7e</p>	2,2 (s, 3 H, CH_3 , H-1) 6,14 (s, 1 H, CH, H-3) 7,6 (d, 2 H, $J=8,8$, H-6,6'); 7,7 (d, 2 H, $J=8,8$, H-7,7') 16,06 (sl, 1 H, OH).	-
 <p style="text-align: center;">8</p>	1,40 (t, 3 H, $J=7,2$, H-1) 4,51 (q, 2 H, $J=7,2$, H-2) 6,35 (s, 1 H, H-4); 7,37-7,46 (m, 3 H, H-8,8', H-9); 7,79-7,84 (m, 2 H, H-7,7') 14,15 (sl, 1 H, OH).	-

*A numeração acima foi utilizada apenas para atribuição de sinais.



10a-f							12a-b		
	a	b	c	d	e	f	a	b	
R	H	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	R ₁	H	Cl
%	55	47	53	40	46	49	%	31	13

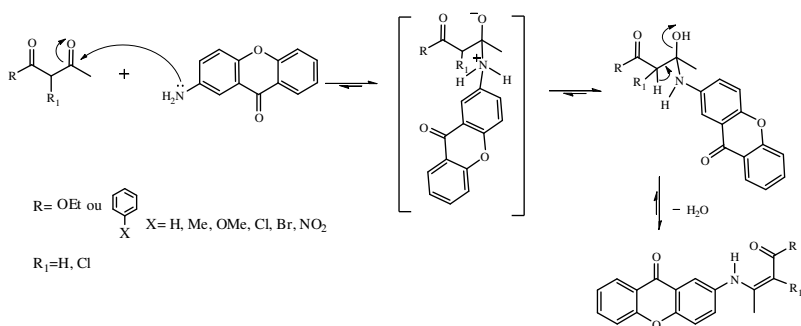
Esquema 16: Reações para obtenção das 2-enamino xanthenas **10a-f**, **11** e **12a-b** em meio heterogêneo.

A metodologia empregada na obtenção destes sistemas heterocíclicos, 2-enamino xanthenas, demonstrou facilidade no isolamento da reação e conduziu à formação destes compostos em tempos reacionais de 32-45 horas com bons rendimentos (40-55%) com exceção dos enamino ésteres **12a-b** (31-13%), o que denota a eficiência da nova metodologia empregada e rota adotada.

Outro aspecto relevante ao emprego da montmorillonita, como suporte sólido, é o fato desse argilo mineral possuir propriedades de adsorver água e/ou moléculas orgânicas em seu espaço interlamelar, favorecendo o deslocamento do equilíbrio químico para a formação dos produtos desejados.

Conforme mencionado não foi obtido a enamino xantona **11** a partir do β -tioxo éster **8** nas condições empregadas. Essa reação foi

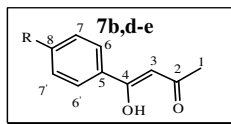
investigada em tempos reacionais de até 96 horas sem qualquer formação de produto (acompanhado por CCD). Esse resultado não era esperado, pois a literatura^{69b} relata a obtenção de enamino compostos a partir da reação de aminas secundárias aromática e alifática com o β -oxotioxi éster **8** em condições heterogêneas (K-10) utilizando o banho de ultra-som em bons rendimentos. O mecanismo proposto para formação das 2-enamino xantonas consiste no ataque nucleofílico do par de elétrons livres do nitrogênio da amina ao carbono carbonílico com posterior eliminação de água, conforme o Esquema 17.



Esquema 17: Mecanismo proposto para obtenção dos sistemas 2-enamino xantonas **10a-f** e **12a-b**.

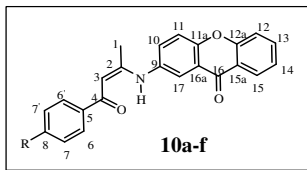
As estruturas dos sistemas 2-enamino xantonas **10a-f** sintetizados por nós foram caracterizadas através de espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C em CDCl₃ (ANEXOS). Os respectivos deslocamentos químicos destes derivados estão listados na Tabela 5.

Na análise dos espectros de RMN de ¹H foi possível detectar a formação das 2-enamino xantonas **10a-f** através dos sinais sob forma de singletos alargados característicos de átomos de hidrogênio ligados a átomos de nitrogênio que aparecem geralmente na região de 8-14 ppm quando estão realizando ligação de hidrogênio, neste caso com o oxigênio da carbonila. A proteção no deslocamento químico do hidrogênio vinílico (H-3) de 6,14 ppm nos compostos de partida **7b**, **7d-e** para 5,90-5,97 ppm nas enamino xantonas **10a-f**.



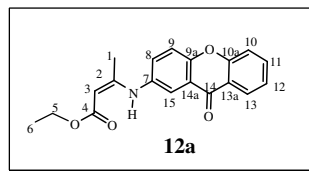
Observou-se também a presença dos sinais referentes ao sistema xantônico [H-(10-17)] na região entre 7,40 -8,35 ppm.

Na análise dos espectros de RMN de ^{13}C dos compostos **10a-f**, a confirmação de que o ataque nucleofílico do par de elétrons livre do nitrogênio da 2-amino xantona aconteceu no C-2 dos compostos de partida **7b** e **7d** resultando nos compostos **10b** e **10e** é devido a proteção observada no deslocamento químico do C-2 de 192,62 e 193,68 ppm para 161,29 e 162,20 ppm respectivamente, as demais enamino xantonas **10a,c,d** o C-2 aparece na região entre 161,71-160,92 ppm. Observou-se também a desproteção no deslocamento químico do C-4 dos compostos de partida **7b** e **7d** de 183,66 e 182,28 ppm para 189,01 e 187,51 ppm nos derivados enamino xantônicos **10b** e **10e** respectivamente, referente a presença da carbonila. Nas demais enamino xantonas **10a,c,e** o C-4 aparece na região entre 187,67-189,15 ppm. Os sinais atribuídos aos carbonos do sistema xantônico aparecem na região de 176,69- 118,05 ppm. Pela análise de RMN bidimensional heteronuclear HMQC do heterociclo **10e** (Figura 13), que correlaciona 1J H-C, foi possível observar a correlação do hidrogênio metílico (H-1) com o respectivo carbono metílico (C-1) e o hidrogênio vinílico (H-3) com o respectivo carbono vinílico (C-3) conforme o esperado. Também pode-se observar as correlações dos hidrogênios aromáticos do sistema xantônico (H-10 a H-17) com os respectivos carbonos aromáticos (C-10 a C-17).

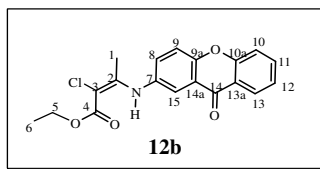


A título de exemplo dentre a série **10a-f** a Figura 14 esboça os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para o derivado enamino xantônico **10e**.

Através da análise dos espectros de RMN de ^1H dos heterociclos **12a** e **12b** foi possível verificar a formação destes compostos através do sinal sob forma de singlete alargado (NH) realizando ligação de hidrogênio que aparece na região de 10,50 ppm e 10,84 ppm respectivamente. Observou-se o sinal referente ao hidrogênio vinílico (H-3) com deslocamento químico de 4,77 ppm para o derivado **12a**. Também foi identificado os sinais pertencentes ao grupo etóxi na forma de tripleto referente ao hidrogênio metílico (H-6) na região de 1,3 ppm e 1,4 ppm e o sinal na forma de quarteto atribuído ao hidrogênio metilênico (H-5) na região de 4,2 ppm e 4,3 ppm para os dois derivados.



Os sinais atribuídos ao anel xantônico [H-(8-15)] aparecem na região característica de hidrogênios aromáticos entre 7,40 -8,3 ppm para esses compostos. Na análise do espectro de RMN de ^{13}C do composto **12a** foi observado que o C-2 aparece na região de 158,36 ppm e o C-4 em 170,39 ppm. Pode-se verificar também os sinais dos carbonos atribuídos a etoxila, o carbono metílico C-6 aparece em 14,54 ppm e o carbono metilênico C-5 em 58,94 ppm. Os sinais atribuídos aos carbonos do sistema xantônico aparecem na região de 176,17- 117,91 ppm.



Todos os espectros de infravermelho (IV) dos compostos **10a-f** foram realizados em pastilha de KBr. As análises desses espectros revelaram bandas na faixa 3441-3447 cm^{-1} relativos a vibração de estiramento N-H, característicos para aminas secundárias. Bandas na faixa de 1611 – 1612 cm^{-1} referentes aos estiramentos de C=O (uma C=O do núcleo xantônico e uma C=O do sistema enamino cetona).

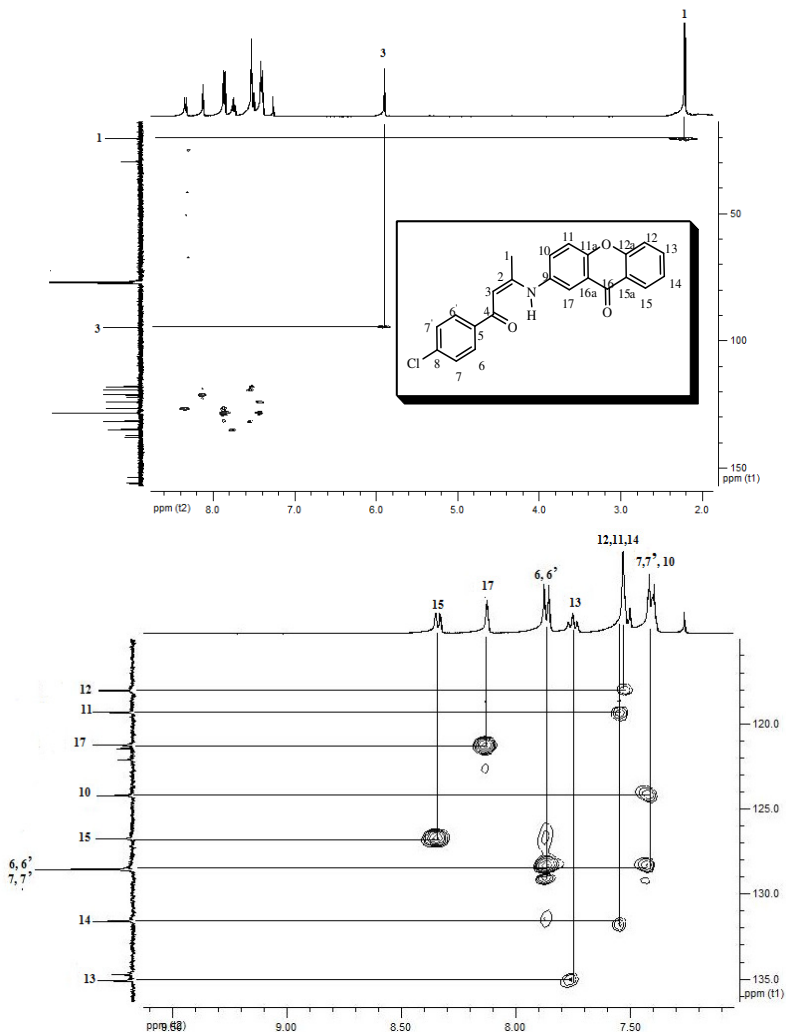


Figura 13: Espectro de RMN de HMQC em CDCl_3 da enamino xantona 10e.

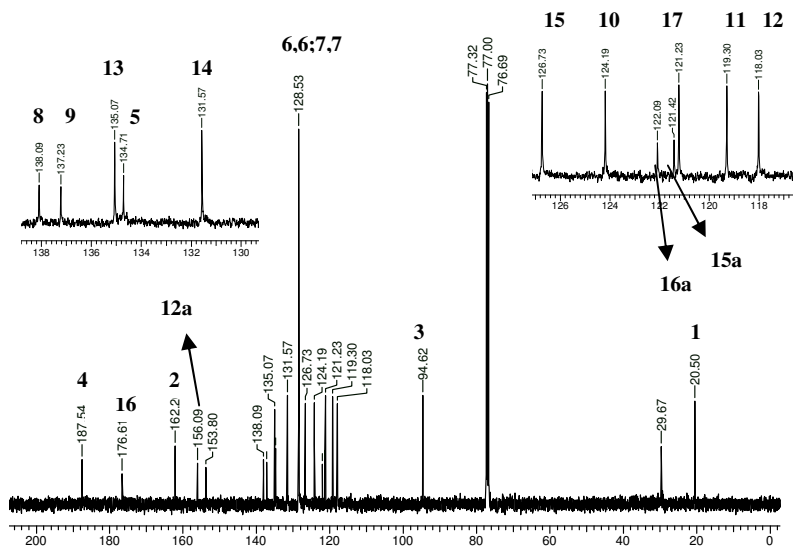
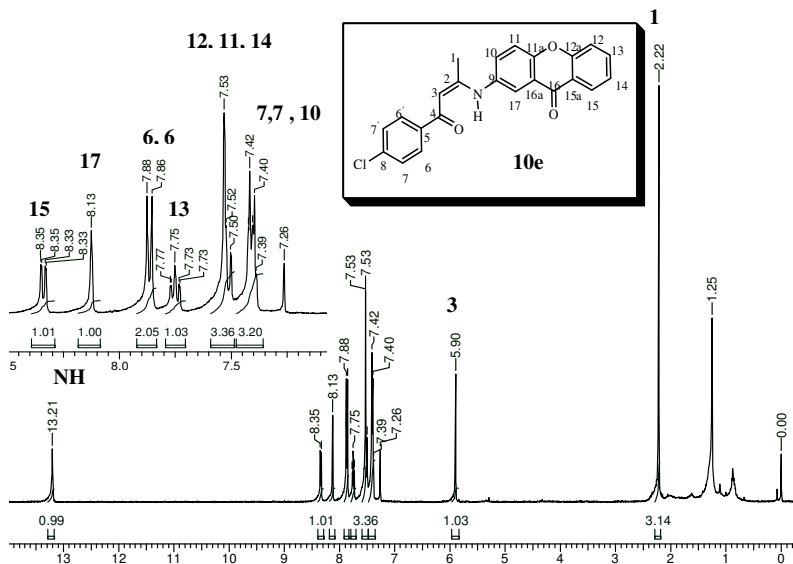
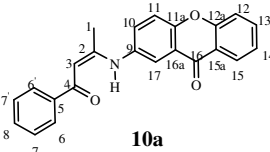
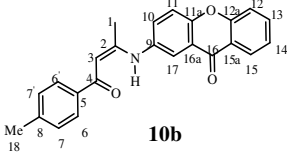
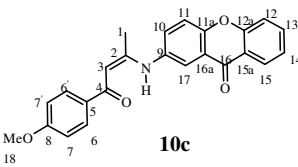
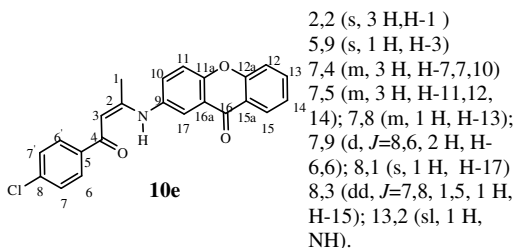
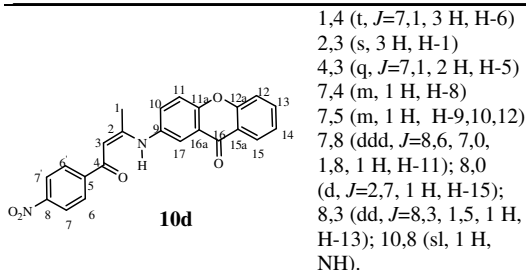


Figura 14: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da enamino xantona **10e**.

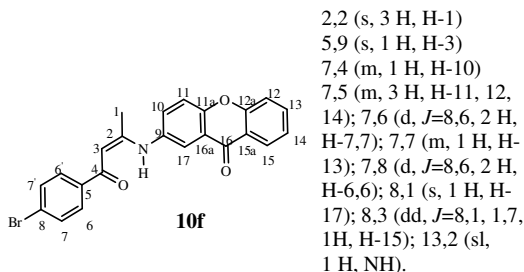
Tabela 5: Dados espectroscópicos de ^1H e de ^{13}C das enamino xantonas **10a-f** e **12a-b**.

Estrutura*/Composto	RMN^1H (CDCl_3/TMS) $\delta(\text{ppm}), J(\text{Hz})$	RMN^{13}C (CDCl_3/TMS) $\delta(\text{ppm})$
 <p>10a</p>	<p>2,2 (s, 3 H, H-1) 6,0 (s, 1 H, H-3) 7,4 (m, 4 H, H-7,10,8) 7,5 (m, 3 H, H-12,14); 7,8 (ddd, $J=8,4, 7,0,$ 1,7, 1 H, H-13); 7,9 (dd, $J=7,9, 1,6, 2$ H, H-6,6); 8,1 (d, $J=1,2, 1$ H, H- 17); 8,4 (dd, $J=8,1, 1,7,$ 1 H, H-15); 13,2 (sl, 1 H, NH).</p>	<p>20,53 (C-1); 95,01 (C-3); 118,04(C-12); 119,27 (C- 11); 121,11 (C-17); 121,47 (C-15a); 122,11 (C-16a); 124,17 (C-10); 126,77 (C- 15); 127,14 (C-7,7); 128,33 (C-6,6); 131,12 (C-8); 131,61 (C-14); 134,96 (C- 5); 135,06 (C-13); 139,78 (C-9); 153,74 (C-11a); 156,14 (C-12a); 161,71 (C- 2); 176,69 (C-16); 189,15 (C-4).</p>
 <p>10b</p>	<p>2,2 (s, 3 H, H-1) 2,4 (s, 3 H, H-18) 6,0 (s, 1 H, H-3) 7,2 (d, $J=9,0, 2$ H, H- 7,7); 7,4 (dd, $J=7,6, 1,0,$ 1 H, H-10); 7,5 (m, 3 H, H-11,12,14); 7,8 (m, 1 H, H-13); 7,8 (d, $J=8,1,$ 2 H, H-6,6); 8,1 (d, $J=2,0, 1$ H, H-17); 8,3 (dd, $J=8,1, 1,5, 1$ H, H- 15); 13,2 (sl, 1 H, NH).</p>	<p>20,54 (C-1); 21,48 (C-18); 94,91 (C-3); 118,05 (C-12); 119,25 (C-11); 120,94 (C- 17); 121,48 (C-15a); 122,10 (C-16a); 124,16 (C-10); 126,77 (C-15); 127,22 (C- 7,7); 129,06 (C-6,6); 131,57 (C-14); 135,03 (C-13); 135,11 (C-5); 137,07 (C-9); 141,59 (C-8); 153,66 (C- 11a); 156,14 (C-12a); 161,30 (C-2); 176,71 (C- 16); 189,02 (C-4).</p>
 <p>10c</p>	<p>2,2 (s, 3 H, H-1) 3,9 (s, 3 H, H-18) 5,9 (s, 1 H, H-3) 7,0 (d, $J=8,8, 2$ H, H- 7,7); 7,4 (m, 1 H, H-10) 7,5 (m, 3 H, H-1,12,14) 7,8 (ddd, $J=8,5, 7,0,$ 1,6, 1 H, H-13.); 7,9 (d, $J=8,8, 2$ H, H-6,6) 8,1 (d, $J=1,5, 1$ H, H-17); 8,4 (dd, $J=7,9, 1,6, 1$ H, H-15); 13,2 (sl, 1 H, NH).</p>	<p>20,57 (C-1); 55,38 (C-18); 94,61 (C-3); 113,56 (C-7,7); 118,04 (C-12); 119,22 (C- 11); 120,80 (C-17); 121,46 (C-15a); 122,08 (C-16a); 124,13 (C-10), 126,75 (C- 15); 129,09 (C-6,6); 131,52 (C-14); 132,42 (C-5); 135,01 (C-13); 135,18 (C- 9); 153,59 (C-11a); 156,13 (C-12a); 160,92 (C-2); 162,15 (C-8); 176,70 (C- 16); 188,26 (C-4).</p>

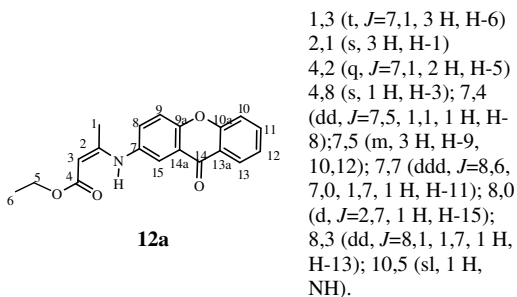
Continuação da Tabela 5

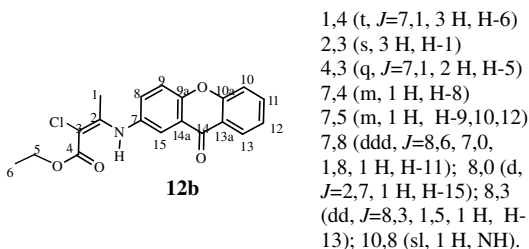


20,52 (C-1); 94,65 (C-3);
 118,05 (C-12); 119,33 (C-
 11); 121,25 (C-17); 121,45
 (C-15a); 122,12 (C-16a);
 124,22 (C-10); 126,76 (C-
 15); 128,56 (C-6,6; C-7,7);
 131,60 (C-14); 134,74 (C-
 5); 135,10 (C-13); 137,26
 (C-9); 138,12 (C-8); 153,83
 (C-11a); 156,12 (C-12a);
 162,23 (C-2); 176,64 (C-
 16); 187,57 (C-4).



20,52 (C-1); 94,62 (C-3);
 118,05 (C-12); 119,34 (C-
 11); 121,28 (C-17); 121,46
 (C-15a); 122,12 (C-16a);
 124,23 (C-10); 125,81 (C-
 8); 126,77 (C-15); 128,76
 (C-7,7); 131,55 (C-6,6);
 131,60 (C-14); 134,72 (C-
 5); 135,11 (C-13); 138,57
 (C-8); 153,85 (C-11a);
 156,13 (C-12a); 156,12 (C-
 12a); 162,30 (C-2); 176,65
 (C-16); 187,67 (C-4).





*A numeração acima foi utilizada apenas para atribuição de sinais.

O derivado xantônico **10c** foi obtido na forma de um cristal de coloração amarelo intenso bem definido, o que permitiu sua identificação através da análise pelo método de difração de raios X. A cristalização ocorreu através da evaporação lenta da mistura de solventes AcOEt/ éter di-isopropílico (1:2) contendo a 2-enamino xantona **10c** à temperatura ambiente. A Figura 15 apresenta a estrutura obtida para este composto.

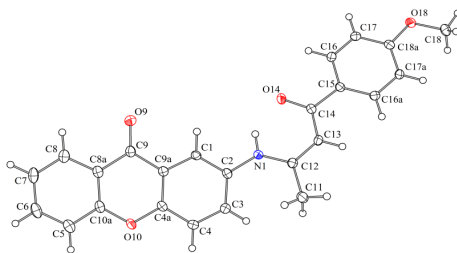


Figura 15: Representação ORTEP obtida por difração de raios X do composto **10c**.

Os dados cristalográficos do sistema heterocíclico 2-enamino xantona **10c** revelaram tratar-se de um sistema cristalino ortorrômbico de grupo espacial $P2_12_12_1$ com parâmetros da cela unitária $a = 4.8442(2)$ Å, $b = 13.0000(7)$ Å, $c = 28.4268(15)$ Å e ângulos $\alpha=\beta=\gamma=90^\circ$. Pode-se observar que o valor do comprimento da ligação N1-C12 (1,3558 (17)

Å) é menor que N1-C2 (1,4049 (17) Å devido a deslocalização de elétrons π (caráter parcial de dupla) conforme a Tabela 6.

Também foi evidenciado através da análise destes dados obtidos por a difração de raios X que há diferenças nos comprimentos teóricos e experimentais de algumas das ligações (Tabela 6). Os diferentes comprimentos dessas ligações podem ser atribuídos as diferenças entre os tipos de empacotamento na molécula, pois para o cálculo teórico a molécula é analisada isolada no vácuo e para a análise cristalográfica os dados são obtidos em um empacotamento cristalino. Os demais dados cristalográficos estão descritos na Tabela A3 (ANEXOS).

Tabela 6: Comprimentos teóricos e experimentais de algumas ligações do composto **10c**.

Ligação	Comprimento da ligação Teórico* (Å)	Comprimento da ligação experimental (Å)
N1-C12	1,4315	1,3558 (17)
N1-C2	1,3838	1,4049 (17)
C4a-O10	1,3709	1,3792(16)
C4a-C9a	1,4200	1,3925(18)
C8a-C10a	1,4213	1,3920(2)
C8a-C9	1,4571	1,4717(19)
C9-O9	1,2246	1,2272(17)
C9-C9a	1,4650	1,4702(19)
C10a-O10	1,3650	1,3705(17)
C11-C12	1,5224	1,4900(2)
C12-C13	1,3697	1,3782(19)
C13-C14	1,4619	1,4254(19)
C14-O14	1,1951	1,2566(17)

*Cálculos realizados através do programa ChemOffice

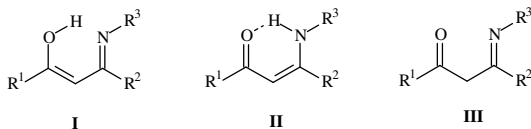
A investigação cristalográfica para este derivado xantônico **10c** confirmou que o enamino está realizando ligação de hidrogênio intramolecular, conforme já tinha sido verificado pela análise espectroscópica de RMN de hidrogênio. A Tabela 7 apresenta os comprimentos de ligação de hidrogênio para este composto.

Tabela 7: Ligação de hidrogênio (Å e °).

D-H...A	d(D-H)	d(H...A)	d(D...A)	<(DHA)
N(1)-H(1N)...O(14)	0,88	1,88	2,6102(15)	139,0

Os valores experimentais que foram observados para o grupo enamino, mencionados nas Tabelas 6 e 7, corroboram com os valores descritos na literatura.⁷⁷

Faz-se necessário salientar que enamino compostos acíclicos primários e secundários podem apresentar, teoricamente, três formas tautoméricas: forma iminoenol (**I**), forma cetamino (**II**) e forma oxoimino (**III**) (Figura 16).



- A) R¹, R² = CH₃; R³ = C₆H₅
 B) R¹, R² = CH₃; R³ = *p*-NO₂C₆H₄
 C) R¹ = C₆H₅; R² = CH₃; R³ = H
 D) R¹ = C₆H₅; R², R³ = CH₃
 E) R¹, R³ = C₆H₅; R² = CH₃.

Figura 16: Formas tautoméricas dos enamino compostos acíclicos **I-III**.

A literatura⁷⁸ concluiu através de estudos termoquímicos e cristalográficos realizados para os compostos **A-E**, que no estado cristalino o tautômero **II** está presente.

Em solução, a forma tautomérica que predomina nos β-enamino compostos acíclicos é a forma **II**, conforme estudos espectroscópicos de RMN de ¹H, realizados por Dudek.⁷⁹ Essa conclusão foi assegurada pelo fato do autor constatar que nos espectros de RMN de ¹H em CCl₄ haviam sinais mais desprotegidos que só poderiam ser atribuídos a hidrogênios fazendo parte de ligações de hidrogênio.

⁷⁷ Xiao, Z.P.; Fang, R.Q.; Li, h.q.; Xue, J. Y.; Zheng, Y.; Zhu, H.L. *Eur. J. Med. Chem.* **2008**, 48, 1828.

⁷⁸ Silva, M.A.V.R.; Silva, M.D.M.C.R.; Paiva, J.P.A. *J. Chem. Soc. Perkin Trans 2* **1993**, 1765.

⁷⁹ Dudek, G.O.; Holm, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 475.

O derivado enamino xantônico **10c** foi observado na sua forma tautomérica **II** em solução, conforme constatado pelos dados de RMN de ^1H já descritos, e no estado cristalino investigado.

O núcleo xantônico que constitui a relatada estrutura molecular **10c** teve seus dados cristalográficos descritos pela primeira vez em 1990.⁸⁰ De acordo com a análise estrutural deste sistema observou-se que o anel central (anel pirenóide) apresenta um caráter parcialmente aromático. Foi constatado que o ângulo de ligação C4a-O10-C10a apresenta o valor de 119,4 (6) Å, enquanto o valor dos comprimentos das ligações C4a-O10 (1,35 (1) Å) e C10a-O10 (1,37 (1) Å) são um pouco menores do que o valor esperado para diaril éteres ($\text{C}_{\text{Ar}}\text{-O-C}_{\text{Ar}}$ = 1,39 Å), evidenciando a deslocalização eletrônica nesse núcleo.

A introdução de substituintes no núcleo xantônico pode causar ligeiras alterações na conformação da sua estrutura. Frequentemente, o sistema de três anéis pode estar ligeiramente torcido tomando como referência uma linha longitudinal que passa pelos átomos O10, C9 e O9 cortando pelo anel central (Figura 17). No sistema xantônico essa é a única região da molécula que está susceptível a distorção, pois os demais anéis são rígidos. A distorção na molécula pode ser atribuída a fatores estéricos, interações intra e intermoleculares.^{81a-b}

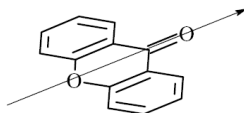


Figura 17: Região do núcleo xantônico susceptível a distorção.

⁸⁰ Onuma, S.; Iijima, K.; Oonishi, I. *Acta cryst. C* **1990**, 46, 1725.

^{81 a)} Gales, L.; Castanheiro, R.A.P.; Pinto, M.M.M.; Damas, A.M. *Acta Cryst. E* **2009**, 65, 2718.

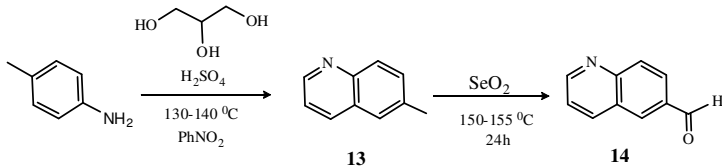
^{b)} Gales, L.; Damas, A.M. *Curr. Med. Chem.* **2005**, 12, 2499.

4.1.2-Síntese das 2-imino xantonas

Será descrito na seqüência a obtenção dos derivados imino xantônicos sendo este o segundo item do presente tópico Síntese dos Derivados 2-amino xantônicos.

Na estratégia sintética adotada, primeiramente foi sintetizada a 6-metil quinolina **13** através do método de Skraup.⁸² Nesta síntese partiu-se da reação da *p*-toluidina com glicerol utilizando ácido sulfúrico como agente desidratante para formar acroleína. A acroleína gerada *in situ* sofre adição 1,4 do par de elétrons livres do nitrogênio da *p*-toluidina gerando um aldeído saturado, o qual sofre ciclização intramolecular. Com a subsequente desidratação e oxidação, foi obtida a 6-metil quinolina **13** (Esquema 18). Na seqüência reacional, sintetizou-se a 6-carbaldeído quinolina conforme procedimento da literatura.⁸³ A 6-metil quinolina **13** foi submetida à reação de oxidação com dióxido de selênio (SeO₂) gerando o requerido composto 6-carbaldeído quinolina **14** em tempo reacional de 24 horas com rendimento de 47% após recristalização com AcOEt/ éter di-isopropílico (1:2) (Esquema 18).

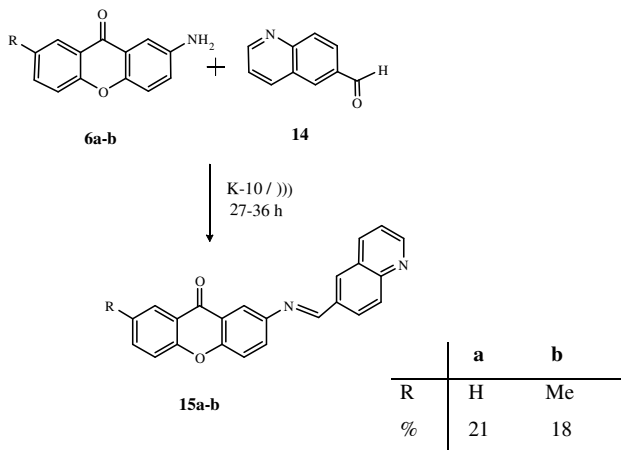
Para a obtenção dos heterociclos imino xantônicos, foi realizada a reação entre a quinolina **14** e as 2-amino xantonas **6a-b** utilizando a metodologia de reações em meio heterogêneo (K-10) associado ao uso de ultra-som conforme o Esquema 19. Foram obtidos os requeridos derivados imino xantônicos **15a-b**, após purificação em placa preparativa (AcOEt/ hexano 25%), com rendimentos relativamente baixos (18 e 21%), porém muito significativos devido à importância da metodologia empregada e rota sintética adotada. Cabe salientar que foram utilizadas somente as 2-amino xantonas **6a-b** que foram anteriormente obtidas com melhores rendimentos.



Esquema 18: Rota para obtenção do composto 6-carbaldeído quinolina **14**.

⁸² Organikum 689, 2ª Ed., Edit. Fundação Caloust Glibenkiani, 1997.

⁸³ J.K. Lynch patent 2005/0187387.



Esquema 19: Obtenção das 2-imino xantonas **15a-b** em meio heterogêneo.

Com objetivo de investigar o emprego da metodologia heterogênea na formação de outros derivados imino xantônicos que contivessem em sua estrutura o núcleo quinolínico, foram realizadas duas rotas para obtenção de novas carbaldeído quinolinas.

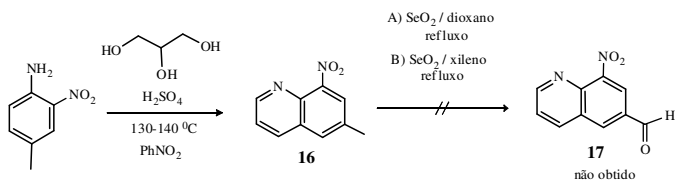
As estratégias sintéticas utilizadas foram a partir do 6-metil-8-nitro quinolina **16** e da 3-(2-metil-fenoxi)-quinolina **18**. A seqüência reacional para a obtenção da 6-metil 8-nitro quinolina **16** foi a partir da 2-nitro *p*-toluidina. Todos os intermediários para a obtenção da 2-nitro *p*-toluidina foram sintetizados conforme a literatura⁸⁴ e confirmados através da comparação dos pontos de fusão obtidos e o citado na referência mencionada. A próxima etapa reacional consistiu na reação da 2-nitro *p*-toluidina utilizando condições de Skraup⁸² para a formação da 6-metil-8-nitro quinolina **16** (Esquema 20). Este composto foi confirmado através do p.f. descrito na parte experimental.

Para a obtenção do requerido composto carbaldeído-quinolina, foi realizado a reação da 6-metil-8-nitro quinolina **16** com o agente oxidante SeO₂ em duas condições reacionais diferentes (A e B) conforme a literatura.⁸⁵ Esta reação foi estudada nestas duas condições reacionais

⁸⁴ Zou, X.; Qiu, Z. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 116, 173.

⁸⁵ Melero, C.P.; Maya, A.B.S.; Rey, B.; Peláez, R.; Caballero, E.; Medarde, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, 14, 3771.

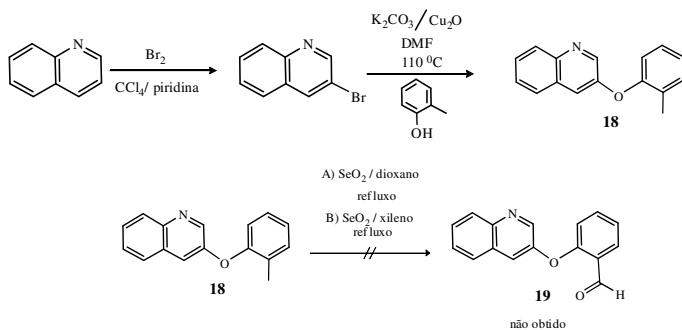
com tempos de reação de até 24 horas, porém não foi observado a formação do produto **17**.



Esquema 20: Rota proposta para obtenção do composto 6-carbaldeído 8-nitro quinolina.

A outra rota que foi desenvolvida, objetivando a geração de um novo derivado carbaldeídoquinolina, consistiu na síntese da 3-(2-metil-fenoxi) quinolina **18**. As etapas reacionais para sua obtenção ocorreram via a bromação do núcleo quinolínico (reagente comercial) e posterior reação com o-cresol utilizando condições de Ullmann⁷³ (Esquema 21). O composto 3-(2-metil-fenoxi) quinolina **18** foi caracterizado através de espectroscopia de RMN de ¹H em CDCl₃ (ANEXOS).

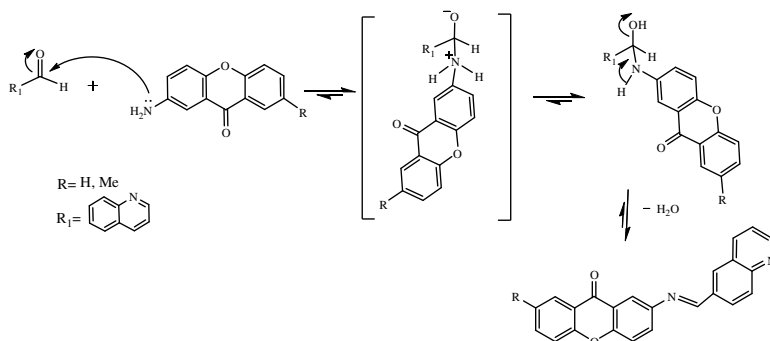
A última etapa para a obtenção do composto carbaldeído quinolina, ocorreu através da reação entre o derivado quinolínico **18** com o agente oxidante SeO₂ em duas condições reacionais (A e B) diferentes como foi descrito anteriormente para a obtenção de **17**. Também foram investigados tempos reacionais de até 24 horas para essa etapa de oxidação, não sendo possível identificar a formação do produto **19**.



Esquema 21: Rota proposta para obtenção do composto **19**.

Cabe ressaltar, novamente, que um dos aspectos relevantes ao uso do K-10, como suporte sólido, é o fato desse argilo mineral possuir propriedades de adsorver água em seu espaço interlamelar, favorecendo o deslocamento do equilíbrio químico para a formação dos produtos desejados, como no caso dos compostos imino xantônicos.

O mecanismo sugerido para formação dos heterociclos 2-imino xantônicos **15a-b** consiste no ataque nucleofílico do par de elétrons livres do nitrogênio da amina das 2-amino xantonas **6a** ou **6b** ao carbono da função aldeído com subsequente eliminação de água (Esquema 22).

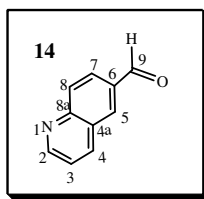


Esquema 22: Mecanismo proposto para obtenção dos sistemas 2-imino xantônicos **15a-b**.

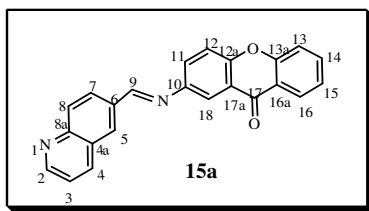
As estruturas do composto 6-carbaldeído quinolina **14** e dos heterociclos imino xantônicos **15a-b** sintetizados por nós foram caracterizadas através de espectroscopia de RMN de 1H e de ^{13}C em $CDCl_3$ (ANEXOS). Os respectivos deslocamentos químicos do derivado **15a** estão listados na Tabela 8.

Na análise dos espectros de RMN de 1H , foi possível identificar a formação das 2-imino xantonas **15a-b** através da proteção no deslocamento químico do sinal referente ao H-9 de 10,21 ppm no precursor 6-carbaldeído quinolina **14** para 8,8 ppm para **15a** e **15b**. Evidenciou-se também o aumento no número de sinais relativos aos hidrogênios aromáticos que aparecem na região entre 7,40-8,40 ppm atribuídos ao sistema xantônico [H-(11-18)].

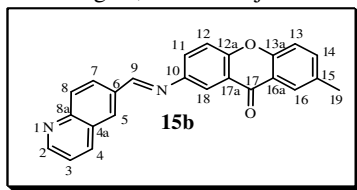
Na análise dos espectros de RMN de ^{13}C destes derivados **15a-b**, a confirmação de que o ataque nucleofílico do par de elétrons livre do nitrogênio



da 2-amino xantona aconteceu no C-9 do composto de partida **14** gerando os heterociclos **15a** e **15b** é devido a proteção observada no deslocamento químico do C-9 de 191,45 ppm para 160,08 ppm e 159,97 ppm, respectivamente. Os sinais atribuídos aos carbonos do núcleo xantônico aparecem na região de 177,19- 115,64 ppm. As Figuras 18 e 19 representam os espectros dos compostos 6-carbaldeído quinolina **14** e 2-imino xantona **15a**. Faz-se necessário salientar que foram alcançados satisfatoriamente os



objetivos de obtenção de novos derivados 2-amino xantônicos utilizando o suporte sólido K-10 associado ao uso de ultra-som que seguissem as regras de Lipinski e Veber (**10a-f**, **12a-b** e **15a-b**). Essas regras, conforme já foi relatado no Capítulo 1 na revisão da literatura, estão associadas à solubilidade e permeabilidade que um composto precisa apresentar para ser um possível candidato a fármaco. A Tabela 9 apresenta os valores dos parâmetros calculados para cada derivado confirmando que estes violam apenas uma destas regras (apresentaram $\text{Clog } P > 5$), com exceção dos compostos **12a** e **12b** que não violam nenhuma das regras.



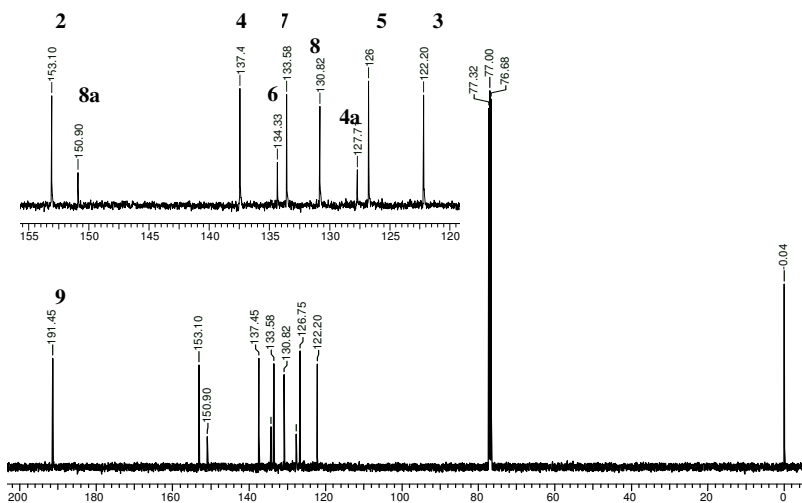
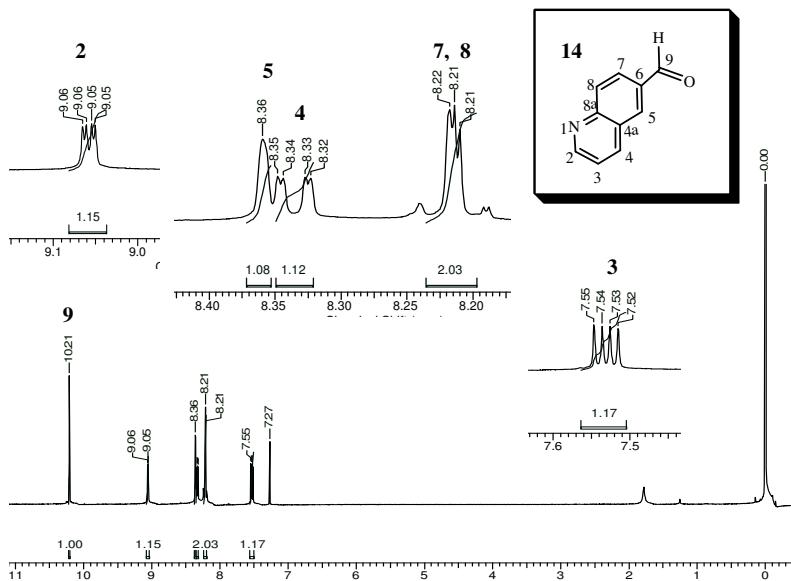


Figura 18: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da 6-carbaldeído quinolina **14**.

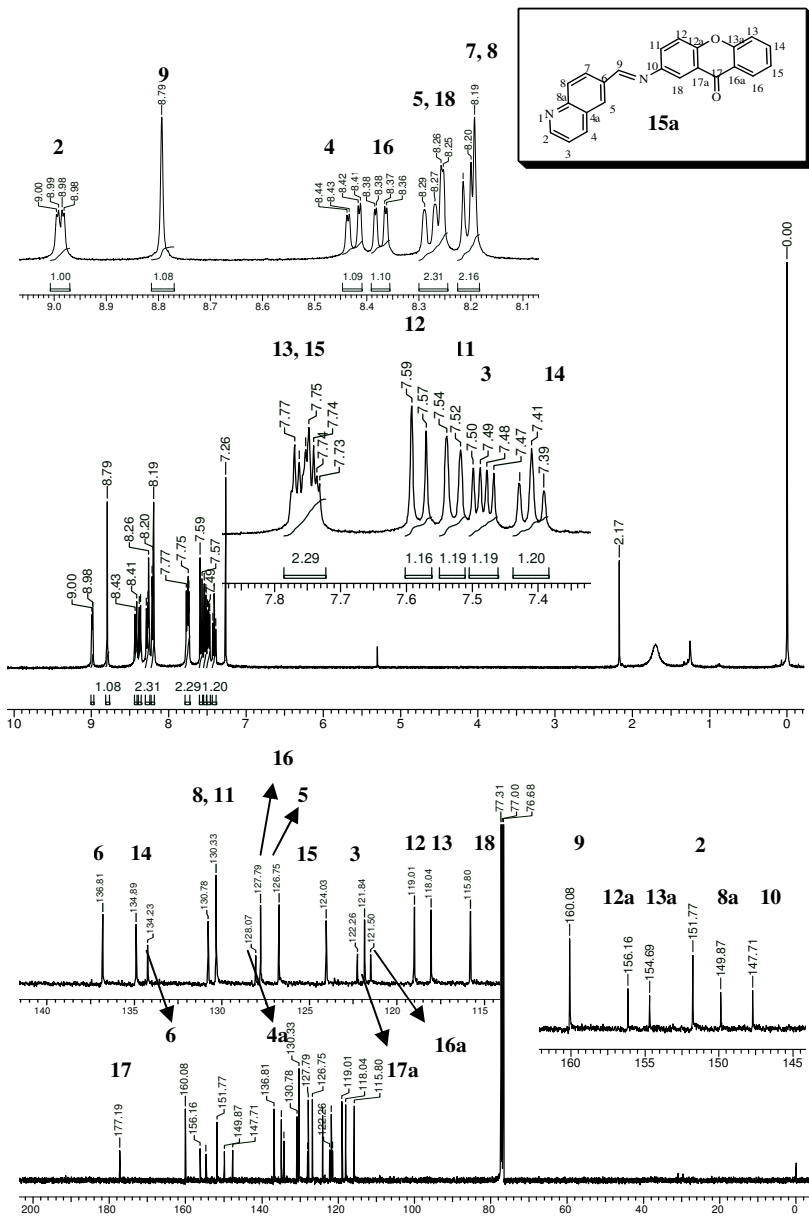


Figura 19: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do heterociclo imino xantônico **15a**.

Tabela 8: Dados espectroscópicos de ^1H e de ^{13}C do composto 6-carbaldeído quinolina **14** e dos heterociclos imino xantônicos **15a-b**.

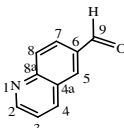
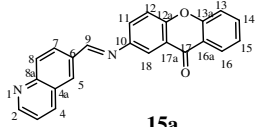
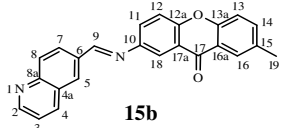
<i>Estrutura*/Composto</i>	<i>RMN ^1H</i> <i>(CDCl$_3$/ TMS)</i> <i>δ(ppm), J (Hz)</i>	<i>RMN ^{13}C</i> <i>(CDCl$_3$/ TMS)</i> <i>δ(ppm)</i>
 <p>14</p>	7,5 (dd, $J=8,3, 4,2$, 1 H, H-3); 8,2 (m, 2 H, H-7, H-8); 8,3 (dd, $J=8,3, 1,7$, 1 H, H-4); 8,4 (s, 1 H, H-5); 9,1 (dd, $J=4,2, 1,7$, 1 H, H-2); 10,2 (s, 1H, H-9).	122,20 (C-3); 126,75 (C-5); 127,71 (C-4a); 130,82 (C-8); 133,58 (C-7); 134,33 (C-6); 137,45 (C-4); 150,90 (C-8a); 153,10 (C-2); 191,45 (C-9).
 <p>15a</p>	7,4 (m, 1 H, H-14) 7,5 (dd, $J=8,2, 4,3$, 1 H, H-3); 7,5 (d, $J=8,3$, 1 H, H-11); 7,6 (d, $J=8,8$, 1 H, H-12); 7,7 (m, 2 H, H-13,15); 8,2 (m, 2 H, H-7,8); 8,3 (m, 2 H, H-5,18); 8,4 (dd, $J=7,8, 1,5$, 1 H, H-16); 8,4 (dd, $J=8,8, 1,7$, 1 H, H-4); 8,8 (s, 1 H, H-9); 9,0 (dd, $J=4,3, 1,6$, 1 H, H-2).	115,80 (C-18); 118,04 (C-13); 119,01 (C-12); 121,50 (C-16a); 121,84 (C-3); 122,26 (C-17a); 124,03 (C-15); 126,75 (C-5); 127,79 (C-16); 128,07 (C-4a); 130,33 (C-8,11); 130,78 (C-7); 134,23 (C-6); 134,89 (C-14); 136,81 (C-4); 147,71 (C-10); 149,87 (C-8a); 151,77 (C-2); 154,69 (C-13a); 156,16 (C-12a); 160,08 (C-9); 177,19 (C-17).
 <p>15b</p>	2,5 (s, 3 H, H-19); 7,4 (d, $J=8,6$, 1 H, H-11); 7,5 (dd, $J=8,2, 4,3$, 1 H, H-3); 7,6 (d, $J=8,8, 2$ H, H-12, 13); 7,7 (dd, $J=8,8, 2,7$, 1 H, H-14); 8,2 (m, 3 H, H-8, 5,18,); 8,3 (d, $J=1,7$, 1 H, H-16); 8,3 (dd, $J=8,7, 1,1$, 1 H, H-7); 8,4 (dd, $J=8,8, 2,0$, 1 H, H-4); 8,8 (s, 1 H, H-9); 9,0 (dd, $J=4,3, 1,6$, 1 H, H-2).	20,84 (C-19); 115,77 (C-18); 117,81 (C-13); 118,98 (C-12); 121,17 (C-16a); 121,83 (C-3); 122,24 (C-17a); 126,05 (C-5); 127,82 (C-16); 128,10 (C-4a); 130,23 (C-11); 130,37 (C-8), 130,73 (C-7); 133,88 (C-15); 134,30 (C-6); 136,19 (C-14); 136,79 (C-4); 147,57 (C-10); 149,93 (C-8a); 151,78 (C-2); 154,43 (C-13a); 154,76 (C-12a); 159,97 (C-9); 177,28 (C-17).

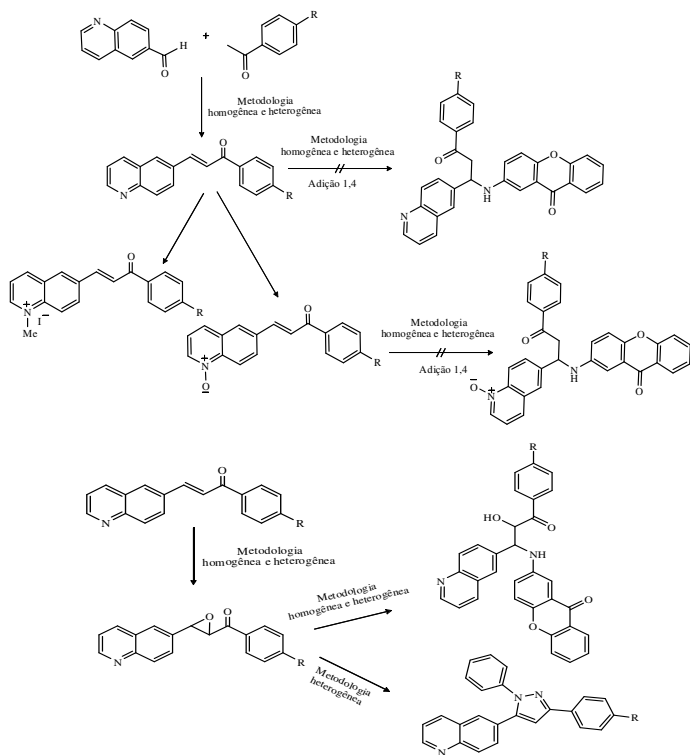
Tabela 9: Cálculo da solubilidade e permeabilidade dos derivados xantônicos **10a-f**, **12a-b** e **15a-b** conforme as regras de Lipinski e Veber.

Derivados xantônicos	Substituinte	Parâmetros								
		PM	n.atom	Clog <i>P</i> ^a	n.ON ^b	n.OHNH ^c	n.rot ^d	PSA ^e	Vol. ^f	n.viol. ^g
10a	H	355,39	27	5,18	4	1	4	59,31	319,35	1
10b	Me	369,42	28	5,42	4	1	4	59,31	335,91	1
10c	OMe	385,42	29	5,13	5	1	5	68,54	344,89	1
10d	Cl	389,83	28	5,72	4	1	4	59,31	332,89	1
10e	Br	434,29	28	5,73	4	1	4	59,31	337,27	1
10f	NO ₂	400,39	30	5,20	7	1	5	105,13	342,68	1
12a	H	323,35	24	4,64	5	1	5	68,54	290,29	1
12b	Cl	357,79	25	4,98	5	1	5	68,54	303,83	0
15a	H	350,37	27	5,26	4	0	2	55,47	307,08	0
15b	Me	364,40	28	5,53	4	0	2	55,47	323,64	1

^avalor de Clog *P* calculado através do site <http://www.vcclab.org/lab/alogps/> (programa ALOGPS 2.1); ^bSoma do número de aceptores de ligação de hidrogênio; ^cSoma do número de doadores de ligação de hidrogênio; ^dNúmero de ligações rotáveis.; ^eÁrea de superfície polar; ^fVolume molecular; ^gNúmero de violações. Parâmetros calculados através do site

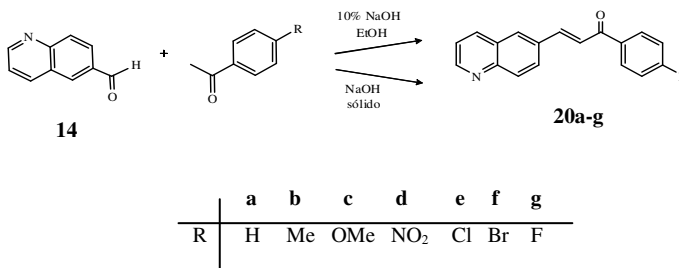
4.2-Síntese e Reatividade de Derivados Quinolínicos α,β -Insaturados

Neste tópico será relatado o estudo realizado para a obtenção de uma série de derivados quinolínicos α,β -insaturados da classe das chalconas e a reatividade destes sistemas frente a reações de adição conjugada com os heterociclos 2-amino xantônicos utilizando metodologia homogênea e heterogênea. Também será discutida a geração de derivados epóxidos a partir dessas chalconas empregando metodologia de reações em meio homogêneo e heterogêneo, bem como a reação de abertura dos anéis oxiranos com os heterociclos 2-amino xantônicos e o dinucleófilo cloridrato de fenil hidrazina. O Esquema 23 demonstra, de forma geral, as reações citadas que serão estudadas detalhadamente no decorrer deste tópico.



Esquema 23: Esquema geral de síntese e reatividade dos sistemas quinolínicos α,β -insaturados da classe das chalconas.

Na rota de obtenção dos compostos quinolínicos α,β -insaturados, realizou-se a síntese das 6-quinolina chalconas através da reação de condensação aldólica do composto 6-carbaldeído quinolina **14** com diferentes acetofenonas comerciais (Esquema 24). Os requeridos compostos **20a-g** foram obtidos satisfatoriamente a partir das duas metodologias empregadas em bons rendimentos após recristalização com a mistura de solventes CHCl_3 /éter di-isopropílico.



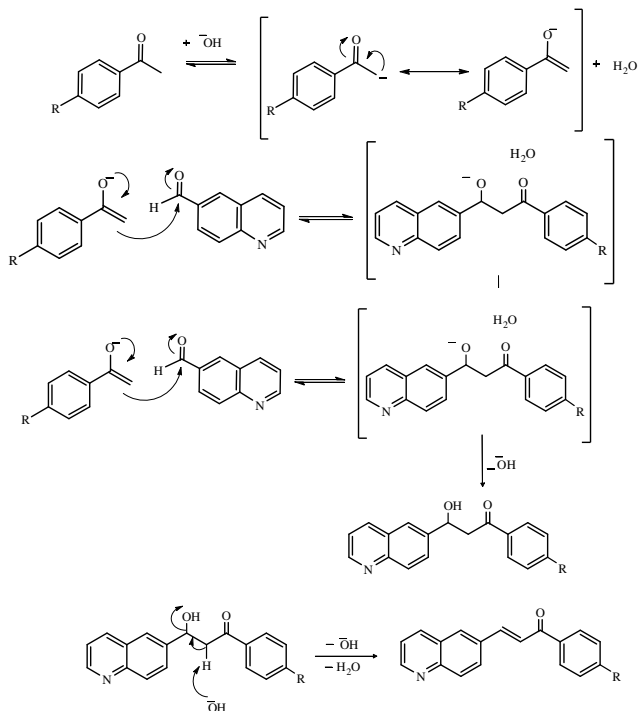
Esquema 24: Obtenção dos sistemas 6-quinolínicos chalconas **20a-g**.

É importante destacar que a utilização do meio heterogêneo gerou os compostos em tempos reacionais de 10 minutos, sendo assim um método conveniente para a geração desses derivados (Tabela 10), apesar dos menores rendimentos.

Tabela 10: Metodologias empregadas, rendimentos e tempos reacionais para obtenção dos derivados 6-quinolina chalconas **20a-g**.

6-quinolina chalconas 20a-g	Procedimento homogêneo e heterogêneo	
	Rendimento (%) / tempo reacional	
	10% NaOH/ Etanol	NaOH micropérolas
	(A)	(B)
20a	73/ 15 h	47/ 10 min
20b	62/ 15 h	34/ 10 min
20c	58/ 15 h	33/ 10 min
20d	66/ 15 h	35/ 10 min
20e	51/ 15 h	40/ 10 min
20f	61/ 15 h	48/ 10 min
20g	57/ 15 h	46/ 10 min

O mecanismo sugerido para formação das 6-quinolina chalconas ocorre a partir do ataque nucleofílico do enolato formado *in situ* ao carbono eletrofílico do composto 6-carbaldeído quinolina gerando uma β -hidroxi cetona. A β -hidroxi cetona sofre desidratação em meio básico gerando a requerida chalcona (Esquema 25).

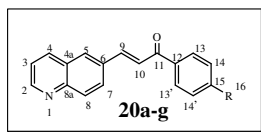


Esquema 25: Mecanismo proposto para a obtenção dos sistemas 6-quinolina chalconas **20a-g**.

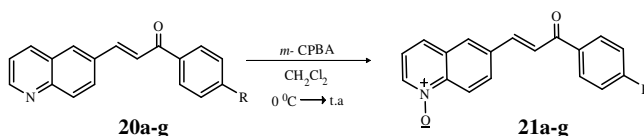
As estruturas das 6-quinolina chalconas **20a-g** sintetizadas foram caracterizadas através de espectroscopia de infravermelho, espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C em CDCl_3 (ANEXOS) e análise elemental (descrita na parte experimental). Através da análise dos espectros de infravermelho, pode-se observar que todos os compostos apresentaram banda de absorção característica ($1654\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$ (C=O), $1570\text{-}1575\text{ cm}^{-1}$ (C=C)).

Conforme a análise dos espectros de RMN de ^1H , verificou-se a formação das 6-quinolina chalconas **20a-g** através da proteção no

deslocamento químico do sinal referente ao H-9 de 10,21 ppm no precursor 6-carbaldeído quinolina **14** para 8,08-7,94 ppm nas chalconas. Observou-se ainda que os sinais, sob forma de dubletos, atribuídos aos hidrogênios olefínicos H-9 e H-10 que aparecem na região entre 8,08-7,94 ppm e 7,6-7,7 ppm, respectivamente, apresentam constantes de acoplamento entre si de 15,7-15,9 Hz característicos da geometria *trans*. Evidenciou-se também os sinais relativos a hidrogênios aromáticos atribuídos a H-14,14 e H-13,13 que aparecem na região entre 7,0-8,0 ppm. Através da análise dos espectros de RMN de ^{13}C dessas chalconas **20a-g** foi confirmado que o ataque nucleofílico do enolato aconteceu no C-9 do sistema 6-carbaldeído quinolina **14** gerando as 6-quinolina chalconas **20a-g** devido à proteção observada no deslocamento químico do C-9 de 191,45 ppm para a região entre 142,70-144,28 ppm. Os sinais atribuídos ao carbono carbonílico C-11 do núcleo chalcona aparecem na região de 188,12-190,09 ppm. A Figura 20 apresenta os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **20c** representando a série.



Os demais derivados quinolínicos α,β -insaturados requeridos foram obtidos a partir das reações das 6-quinolina chalconas **20a-g** com o agente oxidante ácido *m*-cloro perbenzóico (*m*-CPBA) com tempos reacionais de 13 horas. Todos os novos derivados N-óxido chalconas **21a-g** foram obtidos satisfatoriamente com rendimentos entre 65,0-78,0%, após purificação em coluna cromatográfica (Esquema 26).



	a	b	c	d	e	f	g
R	H	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	F
%	65	78	73	70	77	67	73

Esquema 26: Obtenção dos N-óxido chalconas **21a-g**.

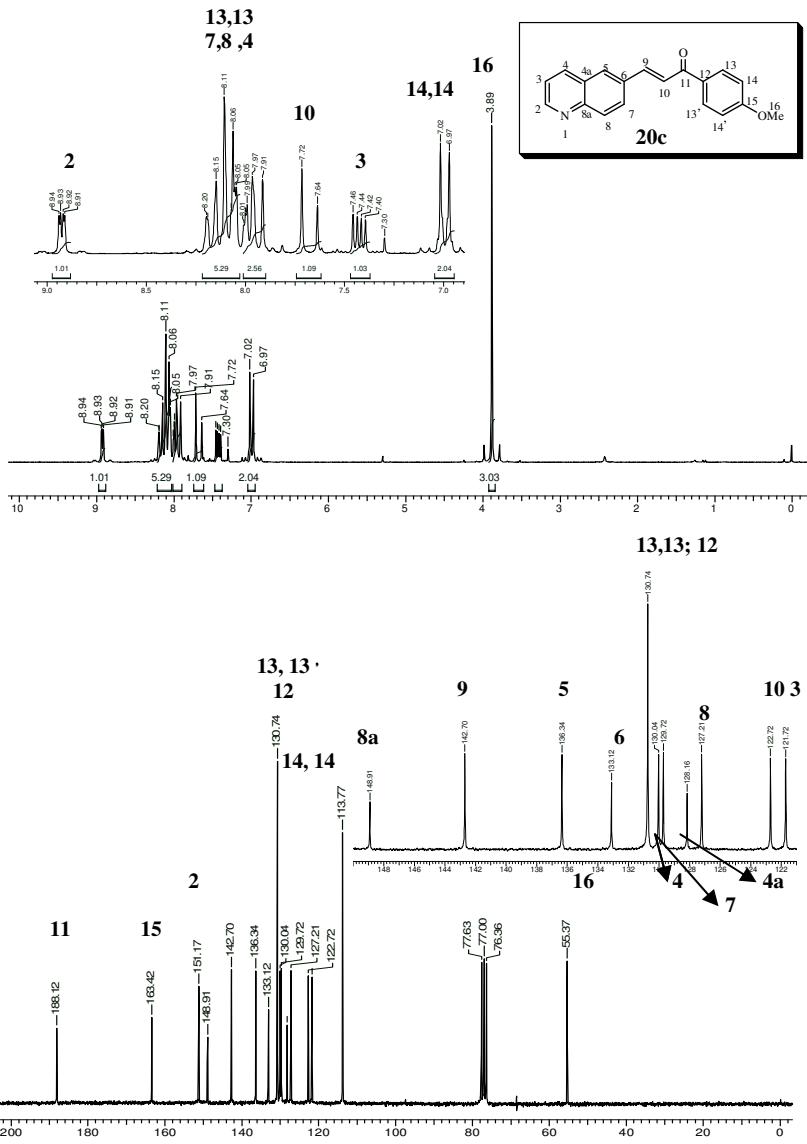


Figura 20: Espectros de RMN de ^1H (a) a 200 MHz e ^{13}C (b) a 50 MHz em CDCl_3 da 6-quinolina chalcona **20c**.

O particular interesse na obtenção de derivados da classe N-óxido quinolina⁸⁶ reside do fato de que estas espécies apresentam significativas ações farmacológicas, tais como anticâncer,^{86a} antiviral,^{86b} antimalárica,^{86c} inibição da proteína quinase^{86d} entre outras. Por exemplo, o potente antimalarial cloroquina (Figura 21) apresentou atividade superior quando o anel quinolínico foi oxidado ao derivado N-óxido. Nesse contexto, um dos objetivos deste trabalho foi investigar o potencial biológico dos novos derivados 6-quinolina chalconas e dos derivados com o anel N-oxidado. Os resultados das análises biológicas são abordados, neste capítulo, no próximo tópico que descreve os bioensaios *in vitro* e *in vivo*.

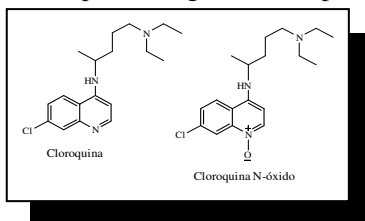
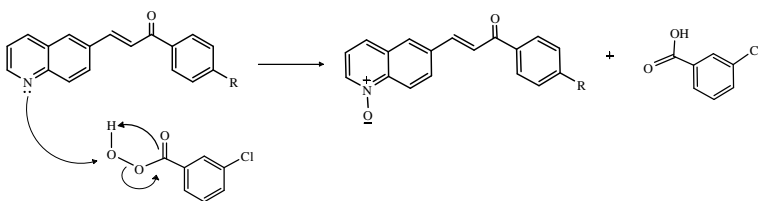


Figura 21: Estrutura da cloroquina e o derivado N-óxido.

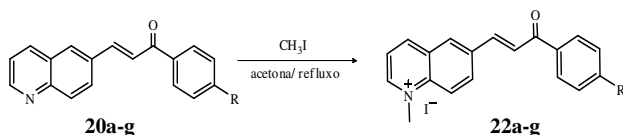
O mecanismo sugerido para a N-oxidação por perácido gerando os heterociclos N-óxido chalconas **21a-g** consiste no ataque nucleofílico do par de elétrons livres do nitrogênio do núcleo quinolínico ao oxigênio eletrofílico do peroxiácido com posterior eliminação de ácido benzóico, como apresenta o Esquema 27.



Esquema 27: Mecanismo proposto para a obtenção dos N-óxido chalconas **21a-g**.

⁸⁶ a) Capraro, V.P.; Furet, P.; Garcia-Echeverria, C.; Stauffer, F. **2005**, WO 2005054238. b) Albrecht, T.; Spleelman, D.J.; Ramanujam V.M.S.; Lund, H.W.; Legator, M.S.; Trieff, N.M. *Terat. Carcin. Mut.* **1980**, 1, 161. c) Mouaddib, A.; Joseph, J.; Hasnaoui, A.; Mérour, Y.J. *Synthesis* **2000**, 4, 549. d) Andreev, V.P.; Korvacheva, E.G.; Nizhnik, Y.P. *Pharm. Chem. J.* **2006**, 40, 347.

Também como alvo do presente estudo, foi realizado a síntese de sais N-metil chalconas **22a-g** através da reação entre os heterociclos 6-quinolina chalconas **20a-g** e o reagente iodeto de metila (MeI) utilizando acetona como solvente. A série destes sais **22a-g** foi gerada eficientemente em altos rendimentos após o tempo reacional de 10 horas (Esquema 28).



	a	b	c	d	e	f	g
R	H	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	F
%	89	79	82	82	84	91	81

Esquema 28: Obtenção dos sais N-metil chalconas **22a-g**.

As estruturas dos N-óxidos **21a-g** e sais N-metil **22a-g** quinolínicos foram caracterizadas através de espectroscopia de RMN de ¹H e de ¹³C em CDCl₃ ou DMSO-d₆ (ANEXOS) e análise elementar (descrita na parte experimental).

Através da análise dos espectros de RMN de ¹H e de ¹³C foi possível detectar a formação dos N-óxidos **21a-g** devido a proteção do deslocamento químico das posições 2, 4, 5 e 7 do anel quinolínico, confirmando a N-oxidação. A deslocalização dos elétrons do átomo de oxigênio no sentido do anel aromático confere a esta ligação algum caráter de ligação dupla. A deslocalização destes elétrons do oxigênio vai conduzir a um aumento da densidade eletrônica no anel, principalmente nas posições já mencionadas.

Através da análise dos espectros de RMN de ¹H dos sais N-metil **22a-g** verificou-se a presença de um sinal na forma de singlete (H-17) na região de 4,66-4,68 ppm indicando a formação destes produtos. Na análise dos espectros de RMN de ¹³C destes sais, foi possível identificar um sinal na região de 45,33-45,49 ppm atribuído ao C-17, confirmado a geração desses produtos.

A Figura 22 e 23 apresenta os espectros de RMN de ¹H e de ¹³C dos compostos **21c** e **22c** representando as séries.

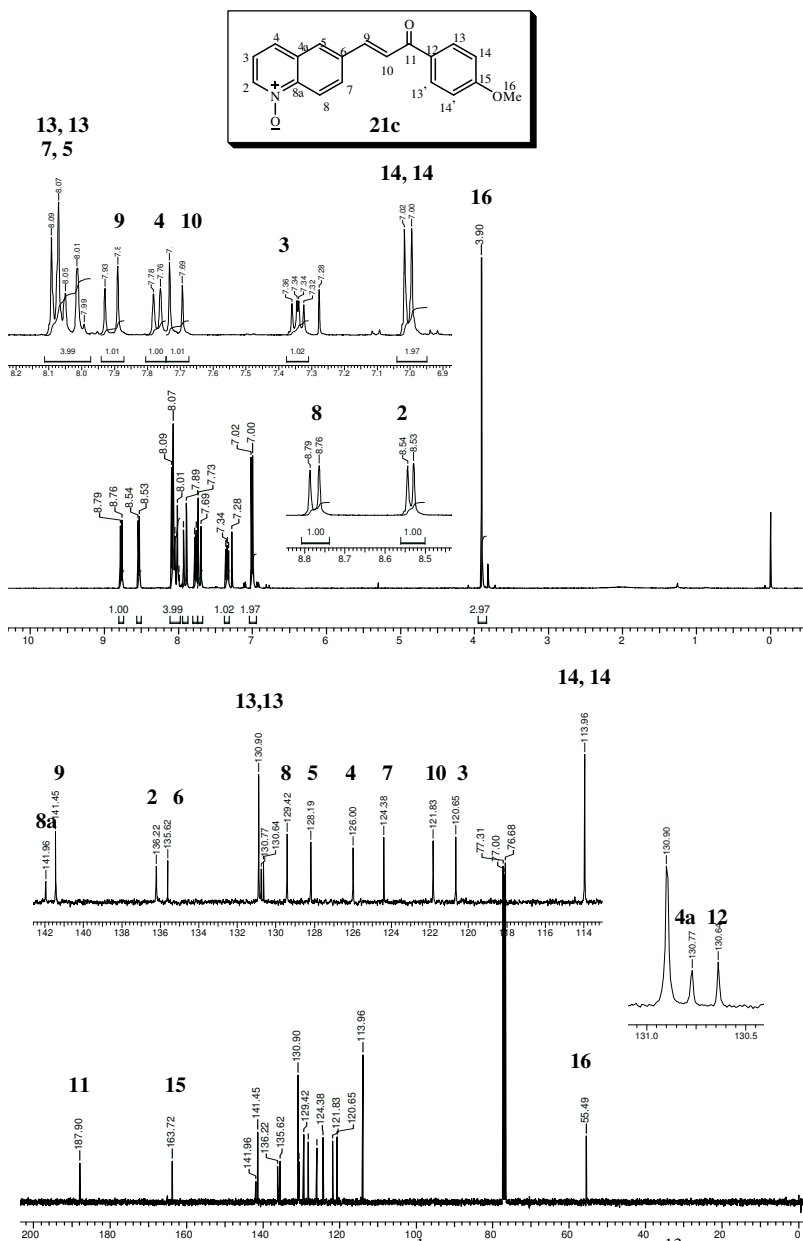


Figura 22: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do N-óxido 6-quinolína chalcona **21c**.

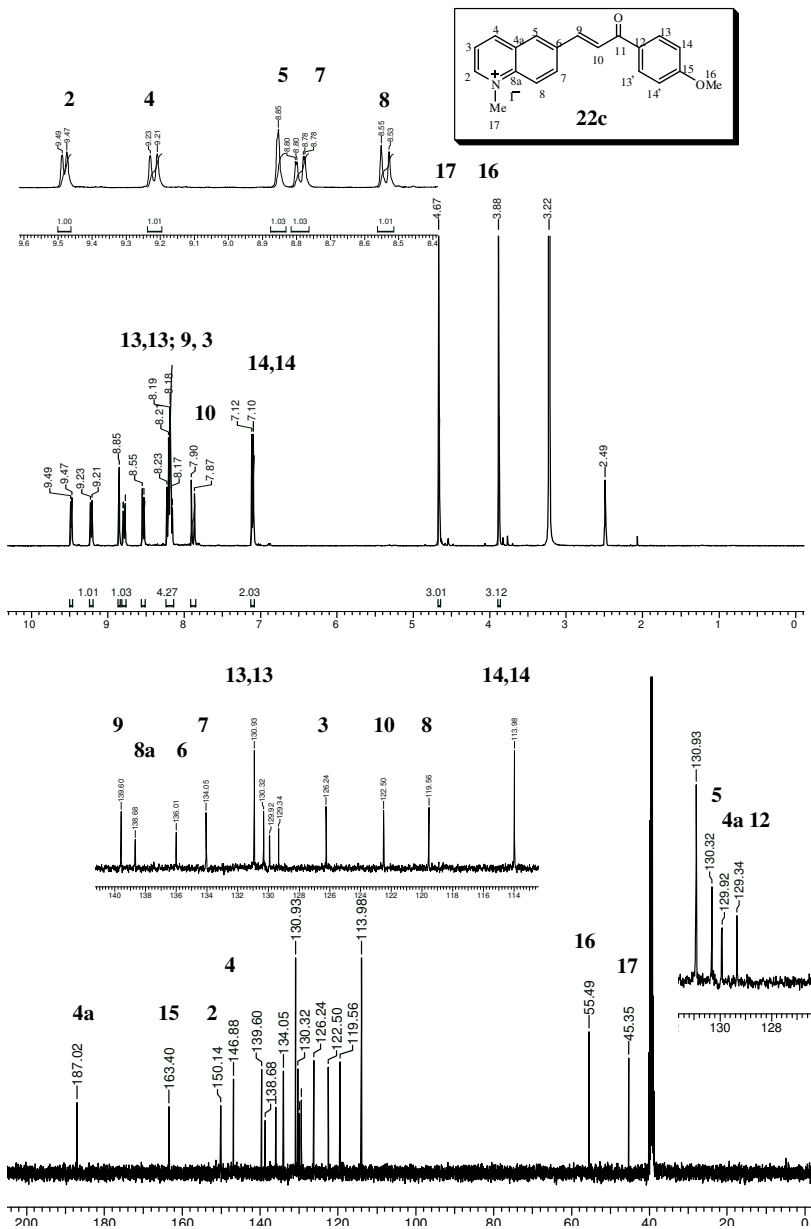


Figura 23: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em DMSO- d_6 do sal N-metil chalcona **22c**.

A resolução das estruturas cristalográficas **20b** e **21f** confirmou que ambos os compostos apresentam configuração *E* conforme identificado pela análise dos espectros de RMN de ^1H . A cristalização ocorreu através da evaporação lenta, em temperatura ambiente, da mistura de solventes $\text{CHCl}_3/\text{éter di-isopropílico}$ (1:1) contendo o derivado quinolínico **20b** e da mistura de solventes $\text{CHCl}_3/\text{éter di-isopropílico}$ (1:2) **21f**. A Figura 24 representa as estruturas obtidas para estes compostos. Os demais dados estruturais obtidos a partir da difração de raios X para esses dois derivados estão descritos nas Tabelas A3 e A4 (ANEXOS).

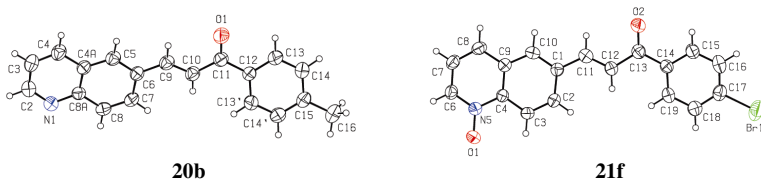


Figura 24: Representação ORTEP obtida por difração de raios X da 6-quinolína chalcona **20b** e do N-óxido quinolína chalcona **21f**.

Conforme já foi mencionado na introdução deste tópico, além do estudo de obtenção dos diferentes sistemas quinolínicos α,β -insaturados da classe das chalconas também investigou-se a reatividade destes compostos frente a reações de adição conjugada com o heterociclo 2-amino xantônico utilizando metodologias homogênea e heterogênea.

As metodologias investigadas nessas reações de adição de Michael aplicam-se a adição de aminas aromáticas, pouco nucleofílicas, a sistemas α,β -insaturados. A literatura^{87a-c} descreveu a obtenção do produto da adição conjugada com aminas aromáticas substituídas e tiofenóis em altos rendimentos. A literatura também cita⁸⁸ o eficiente emprego do argilo mineral K-10 como catalisador em reações de adição de aminas alifáticas a compostos α,β -insaturados, porém, sem sucesso quando utilizam-se aminas aromáticas como nucleófilo.

O Esquema 29 demonstra as metodologias testadas na obtenção do produto da adição de Michael a partir das reações entre as 6-

⁸⁷ a) Mansour, E.M.E.; Sadany, S. K.; Kassem, A.A.; Maksoud, H.A. *J. Chem. Eng. Data* **1989**, 34, 368. b) Ai, X.; Wang, X.; Liu, J.M. Ge, Z.; Cheng, T.; Li, R. *Tetrahedron* **2010**, 66, 5373. c) Khatik, G.L.; Sharma, G.; Kumar, R.; Chakraborti, A.K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 1200.

⁸⁸ Shaikh, N.S.; Deshpande, V.H.; Bedekar, A.V. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9045.

quinolina chalconas **20a-b**, **20e**, os derivados N-óxido chalconas **21a-b**, com o heterociclo 2-amino xantona **6a**.

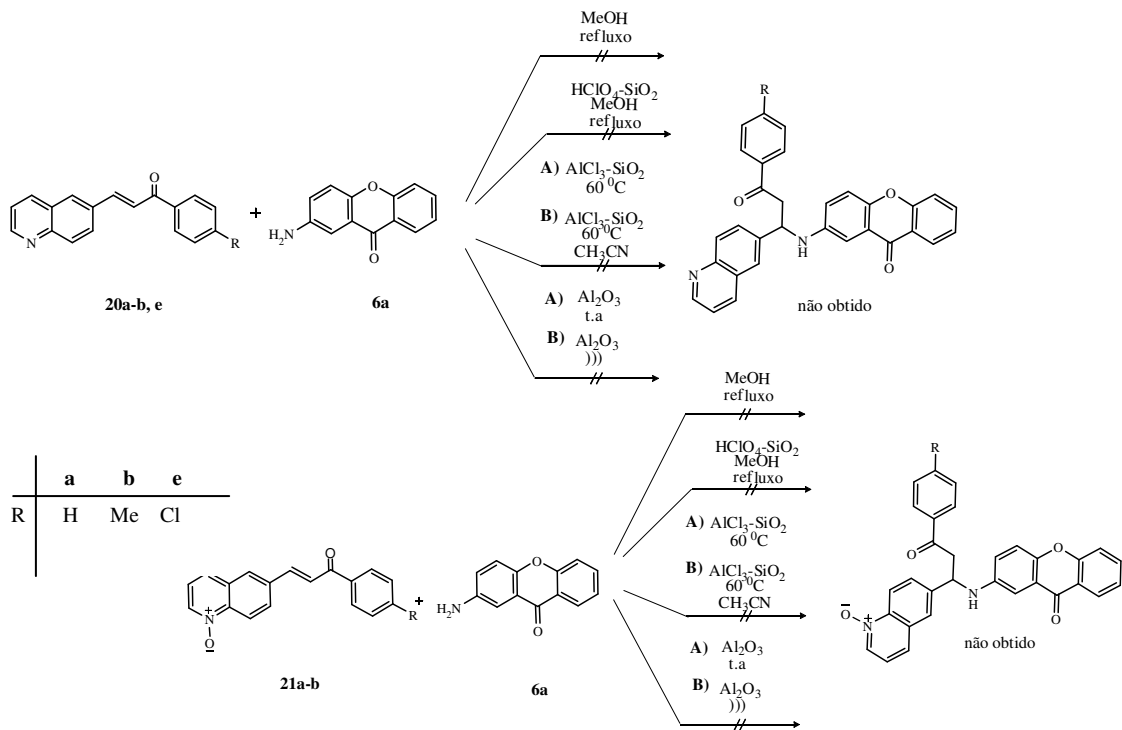
Não foi possível obter o produto requerido a partir de nenhuma destas condições reacionais empregadas, isolou-se a mistura dos materiais de partida em todas as rotas. As reações foram investigadas com longos tempos reacionais (até 96 horas- acompanhado por CCD) e também com o emprego da energia de ultra-som que, o qual não é mencionado pela literatura. A energia de ultra-som foi utilizada nos procedimentos descritos como eficientes em temperatura ambiente, com a finalidade de promover menor tempo reacional e comparar os rendimentos dos possíveis produtos.

Devido ao estudo de obtenção dos produtos da adição conjugada apresentado não ter sido efetivo (Esquema 29), foi realizada a reação da 6-quinolina chalcona **20a** frente à anilina como nucleófilo empregando as seguintes metodologias: MeOH/ refluxo, AlCl₃-SiO₂/ 60 °C/ CH₃CN e Al₂O₃/)) em tempos reacionais de até 72 horas. Não foi observada a formação do produto requerido nas condições reacionais mencionadas (acompanhado por CCD). Há a possibilidade de que devido à planaridade dos substratos e dos nucleófilos (2-amino xantona, anilina) ocorra um impedimento estérico e, assim, não seja efetivo o ataque do nucleófilo ao carbono- β eletrofílico.

Como parte deste trabalho foi realizado o estudo da obtenção de epóxidos a partir dos sistemas 6-quinolina chalconas **20b-c,e-g** empregando meio homogêneo e heterogêneo (hidrotalcita associado a diferentes agentes surfactantes). O suporte sólido aniônico do tipo hidrotalcita que foi utilizado neste estudo é um hidróxido duplo lamelar de magnésio e alumínio intercalado por ânion carbonato tendo como fórmula geral Mg₆Al₂(OH)₁₆CO₃. 4H₂O.

A literatura^{89a-c} relata a obtenção eficiente de sistemas epóxidos a partir de diferentes olefinas empregando o uso da hidrotalcita associados ou não à energia de microndas. A reação procede via um sistema trifásico: fase orgânica que contém o substrato olefínico, fase aquosa onde encontra-se o peróxido de hidrogênio (H₂O₂) e o suporte sólido hidrotalcita.

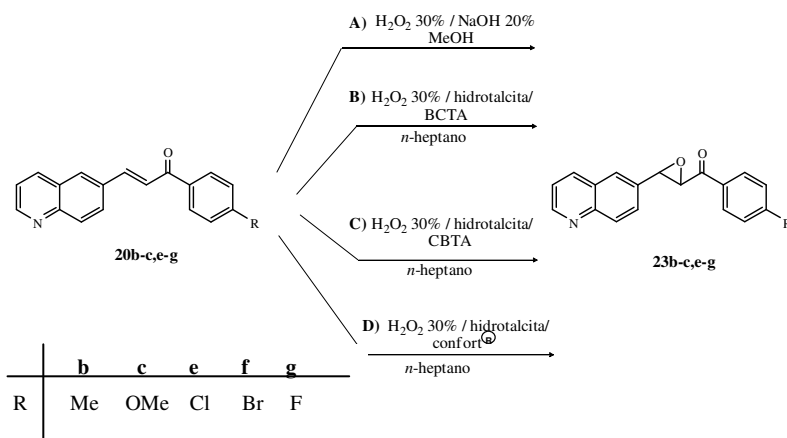
⁸⁹ a) Yamaguchi, k.; Mori, K.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 6897. ^{b)} Honma, T.; Nakajo, M.; Mizugaki, T.; Ebitani, K.; Kaneda, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43 6229. ^{c)} Pillai, U.R.; Demessie, E. S.; Varma, R.S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2909.



Esquema 29: Metodologias que foram testadas na obtenção dos produtos da Adição de Michael.

Os derivados quinolínicos α,β -insaturados **20b-c,e-g** foram submetidos às condições reacionais descritas no Esquema 30 e na Tabela 11 para obtenção dos requeridos epóxidos. A solução aquosa H_2O_2 30% é considerada o agente oxidante ideal devido seu baixo custo e por formar água como subproduto. A metodologia com a utilização de H_2O_2 é geralmente empregada na obtenção de epóxidos de sistemas α,β -insaturados. A dupla ligação desses compostos é pouco nucleofílica devido à conjugação com a carbonila e não reage de forma eficiente com perácidos.

Foram gerados eficientemente os derivados quinolínicos da classe epoxi chalconas **23b-c,e-g** nas diferentes condições reacionais empregadas (**A, B, C** e **D**) com tempos reacionais entre 6-22 horas. Em geral, os menores rendimentos observados foram obtidos a partir das reações em meio homogêneo (28-43%) e pode-se constatar que não houve influência significativa no rendimento das reações o emprego dos dois diferentes sais de amônio (SBCTA e SCBTA), conforme a Tabela 11. É preciso ressaltar que o isolamento da reação com o uso do confort® foi dificultado devido a outros interferentes que fazem parte da composição química deste produto comercial, e dessa forma justificando, em parte, os rendimentos inferiores as condições **B** e **C**. O emprego da hidrotalcita, nas metodologias mencionadas, propiciou os melhores resultados apesar de apresentar tempos reacionais maiores quando comparado às reações em solução.



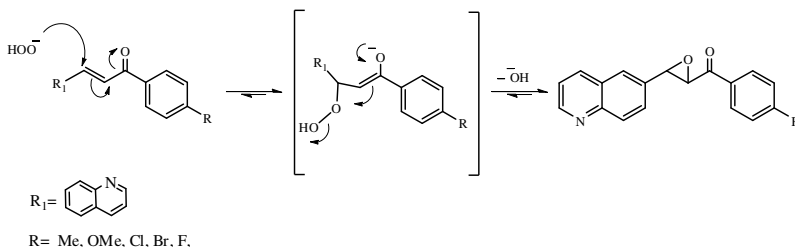
Esquema 30: Obtenção dos derivados epoxi chalconas **23b-c,e-g** em meio homogêneo e heterogêneo.

Tabela 11: Metodologias empregadas, rendimentos e tempos reacionais para obtenção dos derivados epoxi chalconas **23b-c,e-g**.

Derivados epoxi chalconas 23b-c, e-g	Sistema homogêneo e trifásico			
	Rendimento (%) / tempo reacional (h)			
	H ₂ O ₂ 30%/ NaOH 20 % MeOH (A)	H ₂ O ₂ 30%/ hidrotalcita/ <i>n</i> -heptano	H ₂ O ₂ 30%/ hidrotalcita/ <i>n</i> -heptano	H ₂ O ₂ 30%/ hidrotalcita/ <i>n</i> -heptano
		SBCTA ^a (B)	SCBTA ^b (C)	confort® (D)
23b	30/ 6	52/ 18	53/ 21	37/ 22
23c	43/ 7	47/ 19	49/ 22	40/ 21
23e	37/ 6	53/ 22	50/ 24	36/ 22
23f	28/ 7	57/ 20	55/ 24	42/ 22
23g	33/ 7	61/ 22	58/ 22	41/ 19

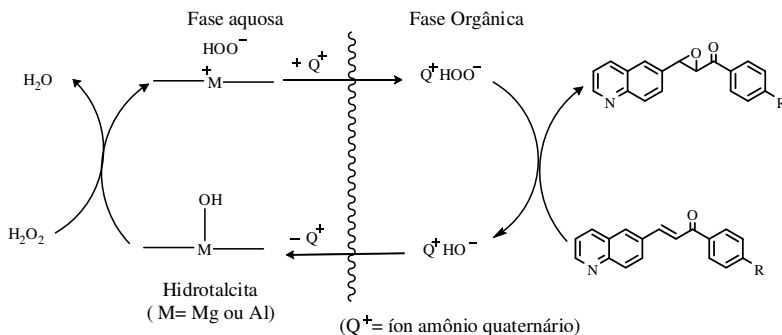
^a SBCTA- (sal de amônio comercial- brometo de cetil trimetil amônio); ^b SCBTA- (sal de amônio comercial-cloreto de benzil trimetil amônio); confort®- produto comercial que contém sal de amônio.

Os mecanismos propostos para a formação destes derivados epóxidos **23b-c,e-g** estão descritos nos Esquemas 31 e 32. O mecanismo para a reação em meio homogêneo consiste do ataque nucleofílico do ânion peridroxil (⁻OOH), formado a partir da reação do H₂O₂ em meio básico, ao carbono eletrofílico da posição β do sistema chalcona gerando um intermediário que é convertido no epóxido esperado com a regeneração do meio básico.



Esquema 31: Mecanismo proposto para obtenção dos derivados epoxi chalconas **23b-c,e-g** em meio homogêneo.

Em meio trifásico, o possível mecanismo para a reação de epoxidação pode ocorrer como descrito na sequência. O H_2O_2 reage com o hidróxido presente na superfície do catalisador (hidrotalcita) formando o ânion peridroxil (OOH^-). Esta espécie aniônica reage com o substrato via um ataque nucleofílico ao carbono eletrofílico da posição $\text{C}-\beta$ da chalcona, seguido pela formação do anel oxirano com a regeneração do HO^- na superfície da hidrotalcita. Essa etapa reacional só foi possível devido à interação do ânion peridroxil com o surfactante empregado.



Esquema 32: Mecanismo proposto para obtenção dos derivados epoxi chalconas **23b-c,e-g** em meio trifásico.

As estruturas das epoxi chalconas **23b-c,e-g** foram caracterizadas através de espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C em CDCl_3 (ANEXOS).

Através da análise dos espectros de RMN de ^1H , foi possível detectar a formação das epoxi chalconas **23b-c,e-g** a partir da proteção no deslocamento químico dos hidrogênios vinflicos (H-9 e H-10), pois nos precursores aparecem na região entre 8,08-7,94 ppm e para os epóxidos aparecem entre 4,40-4,30 ppm. Observou-se ainda que estes hidrogênios apresentam-se na forma de dubletos com constantes de acoplamento de 1,8-2,0 Hz e, desta forma, sugerindo a geometria *trans*. Conforme a análise dos espectros de RMN de ^{13}C dos derivados **23b-c,e-g**, a confirmação de que o ataque nucleofílico do ânion do peróxido aconteceu no carbono vinflico C-9 das chalconas precursoras resultando nestes derivados é devido à proteção observada no deslocamento químico do C-9 e C-10. O carbono C-9 aparece na região entre 143,72-144,28 ppm nos precursores **20b-c,e-g** e nos epóxidos 60,87-61,06 ppm,

o carbono C-10 apresenta deslocamento químico entre 122,20-123,09 ppm nos precursores e nos epóxidos 58,90-59,02 ppm.

A Tabela 12 apresenta os dados espectroscópicos de ^1H e ^{13}C dos derivados quinolínicos **20c**, **21c**, **22c** e **23c**, representando cada uma das séries que fazem parte. A Figura 25 apresenta os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C do composto **23c** representando a série.

A última etapa do proposto estudo, que compreende este tópico de Síntese e Reatividade de Derivados Quinolínicos α,β -Insaturados, consistiu na realização das reações de aminólise das epoxi chalconas **23b-c,e-g** frente ao nucleófilo 2-amino xantona **6a** e ao dinucleófilo cloridrato de fenil hidrazina empregando procedimentos em meio homogêneo e heterogêneo.

Classicamente, a abertura do anel epóxido com um excesso de amina em temperaturas elevadas leva a formação da importante classe dos compostos β -amino álcoois.⁹⁰

É descrito pela literatura^{91,92,93} a abertura de anéis epóxidos com aminas aromáticas utilizando um ácido de Lewis (catalisador) em meio homogêneo ou heterogêneo, com alta temperatura, temperatura ambiente ou associado à energia de ultra-som.

No Esquema 33 a apresentação das metodologias (**A**, **B**, **C**, **D** e **E**) empregadas na rota de aminólise das epoxi chalconas **23b-c,e-g**. Foi gerado somente o β -amino álcool **24c** após 48 horas de reação a partir da metodologia **B** que utilizou como solvente acetato de etila e cloreto férrico como catalisador associados a energia de ultra-som.

Este produto **24c** foi obtido com rendimento de 6% após ter sido purificado em placa preparativa utilizando a mistura de solventes AcOEt/ hexano 25%. Não foi possível identificar a formação dos demais produtos (**24b** e **24e**) com os substituintes R= Me e R=Cl, respectivamente, em nenhuma das metodologias investigadas com tempos reacionais de até 96 horas.

⁹⁰ Clang, L.; Ganesan, A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1997**, 7, 1511.

⁹¹ Li, J.T.; Sun, M.X.; Yin, Y. *Ultras. Sonochem.* **2010**, 17, 359.

⁹² Kamal, A.; Adil, S.F.; Ariefuddin, M. *Ultras. Sonochem.* **2005**, 12, 429.

⁹³ Pachón, LD.; Gamez, P.; Brussel, J.J.M.V.; Reedijk; J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 6025.

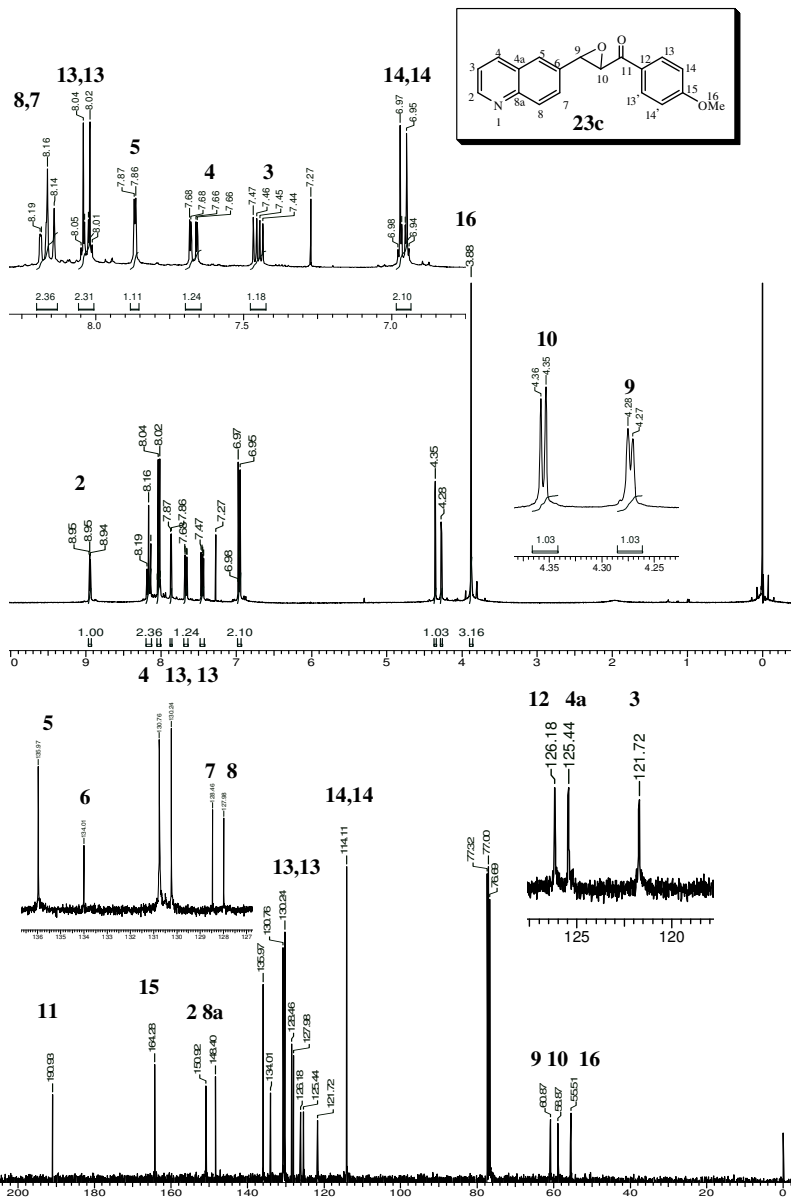
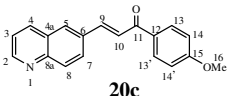
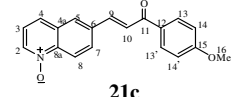
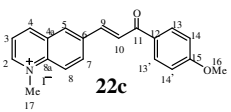
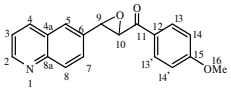
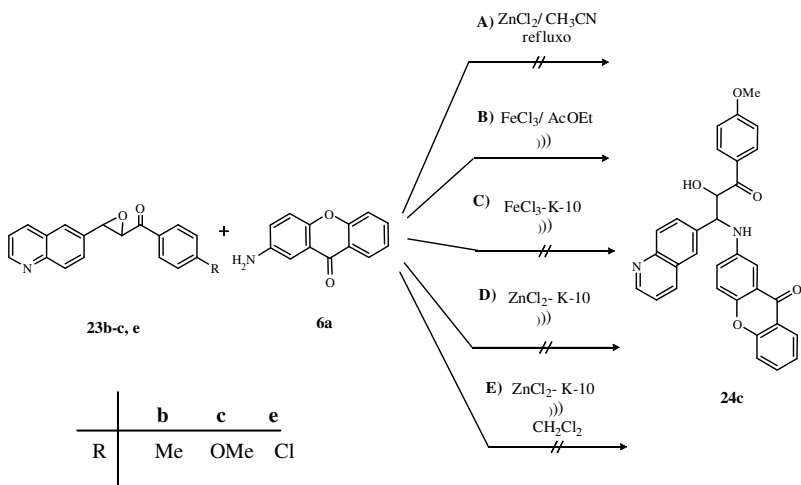


Figura 25: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da epoxi-chalcona **23c**.

Tabela 12: Dados espectroscópicos de ^1H e de ^{13}C dos derivados quinolínicos **20c**, **21c**, **22c** e **23c**.

Estrutura*/Composto	RMN ^1H (CDCl_3/TMS ou $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm), J (Hz)	RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS ou $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm)
 <p>20c</p>	3,9 (s, 3 H, H-16); 7,0 (d, $J=8,8$, 2 H, H-14,14); 7,4 (dd, $J=8,2$, 4,3, 1 H, H-3); 7,7 (d, $J=15,7$, 1 H, H α , H-10); 8,01-7,91 (m, 2 H, 1H-5, 1 H β , H-9); 8,20-8,05 (m, 5 H, H-13,13, H-7,H-8, H-4); 8,9 (dd, $J=4,2$, 1,5, 1 H, H-2).	55,37 (C-16); 113,70 (C-14,14); 121,72 (C-3); 122,72 (C-10); 127,21 (C-8); 128,16 (C-4a); 129,72 (C-7); 130,04 (C-4); 130,74 (C-13,13, C-12); 133,12 (C-6); 136,34 (C-5); 142,70 (C-9); 148,91 (C-8a); 151,17 (C-2); 163,42 (C-15); 188,12 (C-11).
 <p>21c</p>	3,9 (s, 3 H, H-16); 7,0 (d, $J=8,8$, 2 H, H-14,14); 7,3 (dd, $J=8,3$, 6,1, 1 H, H-3); 7,7 (d, $J=15,7$, 1 H, H α , H-10); 7,8 (d, $J=8,3$, 1 H, H-4); 7,9 (d, $J=15,7$, 1 H, H β , H-9); 8,00-8,05 (m, 4 H, H-13,13, H-7, H-5); 8,5 (d, $J=5,9$, 1 H, H-2); 8,8 (d, $J=9,0$, 1 H, H-8).	55,49 (C-16); 113,96 (C-14,14); 120,65 (C-3); 121,83 (C-10); 124,38 (C-7); 126,00 (C-4); 128,19 (C-5); 129,42 (C-8); 130,64 (C-12); 130,77 (C-4a); 130,90 (C-13,13); 135,62 (C-6); 136,22 (C-2); 141,45 (C-9); 141,96 (C-8a); 163,72 (C-15); 187,90 (C-11).
 <p>22c</p>	3,9 (s, 3 H, H-16); 4,7 (s, 3 H, H-17), 7,1 (d, $J=8,8$, 2 H, H-14,14); 7,9 (d, $J=15,7$, 1 H, H α , H-10); 8,2-8,1 (m, 4 H, H-13,13, H-9, H-3); 8,5 (d, $J=9,3$, 1 H, H-8); 8,8 (dd, $J=9,2$, 1,8, 1 H, H-7); 8,9 (s, 1 H, H-5); 9,2 (d, $J=8,3$, 1 H, H-4); 9,5 (d, $J=5,6$, 1 H, H-2).	45,35 (C-17); 55,49 (C-16); 113,98 (C-14,14); 119,56 (C-8); 122,50 (C-10); 126,24 (C-3); 129,34 (C-12); 129,92 (C-4a); 130,32 (C-5); 130,93 (C-13,13); 134,05 (C-7); 136,01 (C-6); 138,68 (C-8a); 139,60 (C-9); 146,88 (C-4), 150,14 (C-2); 163,40 (C-15), 187,02 (C-11).
 <p>23c</p>	3,9 (s, 3 H, H-16); 4,3 (d, $J=2,0$, 1 H, H-9); 4,4 (d, $J=1,8$, 1 H, H-10); 7,0 (d, $J=9,0$, 2 H, H-14,14); 7,5 (dd, $J=8,3$, 4,4, 1 H, H-3); 7,7 (dd, $J=8,6$, 2,0, 1 H, H-4); 7,9 (d, $J=1,8$, 1 H, H-5); 8,0 (d, $J=9,2$, 2 H, H-13,13); 8,19-8,15 (m, 2 H, H-7, H-8); 9,0 (dd, $J=4,2$, 1,7, 1H, H-2).	55,51, (C-16); 58,87 (C-10); 60,87 (C-9); 114,11 (C-14,14); 121,72 (C-3); 125,44 (C-4a); 126,18 (C-12); 127,98 (C-8); 128,46 (C-7); 130,24 (C-13,13); 130,76 (C-4); 134,01 (C-6); 135,97 (C-5); 148,40 (C-8a); 150,92 (C-2); 164,28 (C-15); 190,93 (C-11)



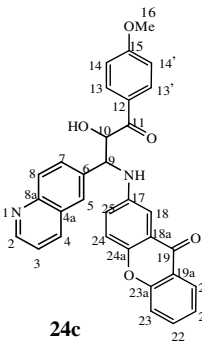
Esquema 33: Metodologias testadas na aminólise das epoxi chalconas **23b-c,e**.

A estrutura do produto **24c** da reação de aminólise foi caracterizada através de espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C em CDCl₃ (ANEXOS).

Através da análise do espectro de RMN de ¹H, pode-se observar a formação do produto **24c** a partir da desproteção dos hidrogênios H- α (H-10) e H- β (H-9). No epóxido de partida H-9 aparece na região de 4,30 ppm e no produto 5,4 ppm, já o H-10 apresenta deslocamento químico de 4,40 ppm e no produto 5,7 ppm. Observou-se também que estes hidrogênios metínicos H-9 e H-10 apresentam constantes de acoplamento entre si de 2,5 Hz sugerindo a configuração *trans* para este derivado **24c**, conforme estudos realizados por Nikpour e col.⁹⁴ Pode-se identificar a presença dos sinais referentes ao sistema xantônico [H-(18-28)] na região entre 7,40-8,35 ppm. Na análise do espectro de RMN de ¹³C, a confirmação de que o ataque nucleofílico do par de elétrons livre do nitrogênio da 2-aminoxantona **6a** aconteceu no C-9 do epóxido resultando na abertura do anel oxirano é devido a desproteção observada no deslocamento químico do C-10 de 58,87 ppm para 75,46 ppm. Os sinais atribuídos aos carbonos do núcleo xantônico aparecem na região de 177,03- 106,62 ppm.

⁹⁴ Nikpour, F.; Mozafari, R.; Mogaddam, B.M. *J. Chin. Chem. Soc.* **2009**, 56, 404.

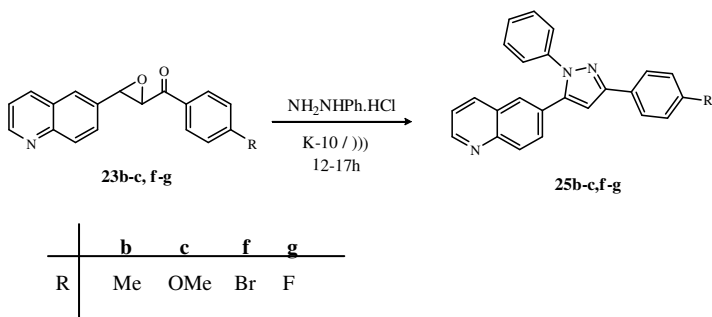
Tabela 13: Dados espectroscópicos de ^1H e de ^{13}C do derivado quinolínicco **24c**.

<i>Estrutura*/ Composto</i>	<i>RMN ^1H (CDCl_3/TMS) δ(ppm), J (Hz)</i>	<i>RMN ^{13}C (CDCl_3/TMS) δ(ppm)</i>
 <p>24c</p>	3,4 (s, 3 H, H-16)	55,67 (C-16); 60,62 (C-9); 75,46
	5,2 (s, 1 H, NH)	(C-10); 106,62 (C-18); 113,59
	5,4 (d, $J=2,5$, 1 H, H-9)	(C-25); 114,69 (C-14,14); 115,77
	5,7 (d, $J=2,7$, 1 H, H-10); 7,1 (d, $J=8,6$, 2 H, H-14,14); 7,1 (dd, $J=8,9$, 2,6, 1 H, H-25);	(C-3); 117,80 (C-21); 119,03 (C-23); 121,17 (C-18a); 122,21 (C-19a); 123,34 (C-24); 126,49 (C-8); 126,69 (C-20); 127,72 (C-7);
	7,3 (m, 3 H, H-21,H-23,H-24); 7,4 (m, 3 H, H-3, H-4, H-18); 7,6 (m, 1 H, H-22); 7,9 (m, 5 H, H-13,13, H-8, H-7, H-5); 8,2 (dd, $J=8,1$, 1,7, 1 H, H-20); 8,8 (dd, $J=4,1$, 1,6, 1 H, H-2).	128,94 (C-12); 129,26 (C-5); 130,99 (C-13,13); 132,09 (C-4a); 134,29 (C-4); 134,52 (C-22); 136,23 (C-6); 142,52 (C-17); 147,71 (C-24a); 149,58 (C-8a); 150,26 (C-23a); 155,99 (C-2); 164,71 (C-15); 177,03 (C-19); 196,26 (C-11).

*A numeração acima foi utilizada apenas para atribuição de sinais.

No outro estudo, as reações de abertura α,β -epoxi cetonas **23b-c,f-g** foram realizadas empregando o suporte sólido K-10 associado à energia de ultra-som frente ao nucleófilo cloridrato de fenil hidrazina (Esquema 34). A literatura^{95a-b} relata a obtenção de 5-aryl-1,3 difenil pirazóis a partir de epoxi chalconas em meio homogêneo empregando energia de ultra-som ou aquecimento. Neste trabalho foi investigado o uso da metodologia heterogênea já descrita.

^{95 a)} Ahlstrom, M.M; Ridderstrom, I.Z.; Luthman, K. *J. Med. Chem.* **2007**, 50, 4444. ^{b)} Li, J.T.; Yin, Y.; Li, L.; Sun, M.X. *Ultras. Sonochem.* **2010**, 17, 11.



Esquema 34: Obtenção dos compostos pirazolil-quinolínicos **25b-c,f-g**.

Estes sistemas heterocíclicos **25b-c,f-g** foram gerados em bons rendimentos com tempos reacionais entre 12-17 horas conforme a Tabela 14. Os rendimentos foram obtidos após purificação por coluna cromatográfica utilizando como eluente a mistura de solventes CH_2Cl_2 /hexano entre 30-35%.

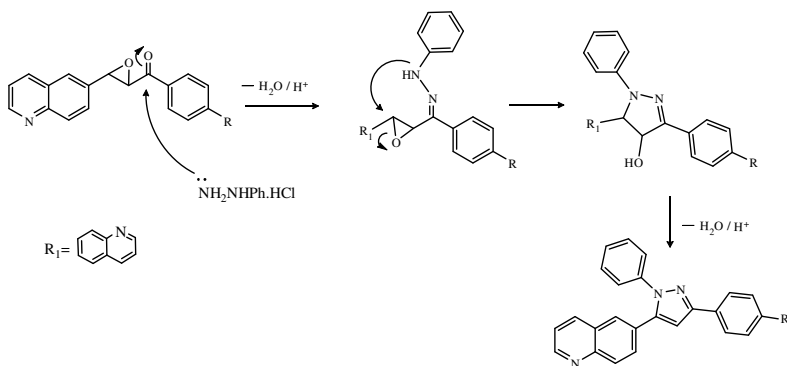
Tabela 14: Rendimentos e tempos reacionais da obtenção dos pirazolil-quinolinas **25b-c,f-g**.

		Formação dos pirazolil-quinolinas
		Rendimento (%) / tempo reacional (h)
Heterociclos 25b-c,f-g	Substituinte R	
25b	Me	43/ 12
25c	OMe	37/ 13
25f	Br	35/ 12
25g	F	40/ 17

Conforme já foi evidenciado anteriormente, o fato do K-10 possuir propriedades de adsorver água em seu espaço interlamelar favorece o deslocamento do equilíbrio químico para a formação dos produtos desejados.

O mecanismo proposto para a reação de obtenção dos derivados pirazolil-quinolinas **25b-c,f-g** está descrito no Esquema 35 e fundamenta-se no ataque inicial do par de elétrons livres do nitrogênio

mais nucleofílico do cloridrato de fenil hidrazina ao carbono carbonílico, com perda de $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$ seguido pela ciclização com eliminação de $\text{H}_2\text{O}/\text{H}^+$.

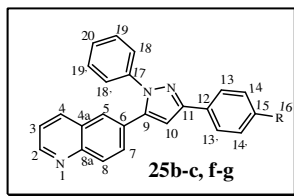
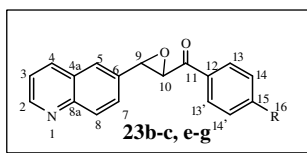


Esquema 35: Mecanismo proposto para obtenção dos heterociclos pirazolil-quinolinas **25b-c,f-g**.

As estruturas dos heterociclos pirazolil-quinolinas **25b-c,f-g** foram caracterizadas através de espectroscopia de RMN de ^1H e de ^{13}C em CDCl_3 (ANEXOS).

Através da análise dos espectros de RMN de ^1H , foi possível detectar a formação dos heterociclos pirazolil-quinolinas **25b-c,f-g** a partir da desproteção no deslocamento químico e multiplicidade do hidrogênio H-10, pois nos precursores aparecem na região entre 4,40-4,30 ppm e nos produtos se localizam na região entre 7,2-7,0 ppm na forma de um singlete. Observou-se um maior número de sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, indicando a presença de mais um grupo fenila na estrutura gerada.

Pode-se observar na análise dos espectros de RMN de ^{13}C dos derivados **25b-c,f-g** a confirmação de que o ataque nucleofílico do nitrogênio aconteceu no carbono carbonílico C-11 das epoxi chalconas precursoras resultando nestes heterociclos é devido à proteção observada no deslocamento químico do



C-11 de 189-190 ppm para 151,20-151,9 ppm. Também foi possível verificar a presença do sinal do C-10 na região entre 105-106 ppm característico do anel pirazólico. Este carbono aparecia mais protegido nos precursores, com deslocamento químico na região entre 58,90-59,02 ppm. Outro sinal significativo, é o referente ao carbono C-9 que aparece na região entre 143,08-143,6 ppm, já nos precursores aparecia na região entre 60,87-61,06 ppm.

É preciso comentar que foram alcançados satisfatoriamente os objetivos de obtenção de novos derivados quinolínicos que seguissem as regras de Lipinski e Veber (**20a-g**, **21a-g**, **22a-g**, **23b-c,e-g**), utilizando as duas metodologias já relatadas. A Tabela 15 apresenta os valores dos parâmetros calculados para cada um dos derivados confirmando que estes não violam estas regras, com exceção dos compostos da série **25b-c,f-g** que apresentam $Clog P > 5$ e o derivado **24c** que apresenta $PM > 500$ e $Clog P > 5$.

Também foram realizados cálculos quanto à diferença de energia dos orbitais HOMO e LUMO, $Gap_{HOMO-LUMO}$ (Tabela A6 em ANEXOS), visto que este é um importante índice de estabilidade. Um valor alto de Gap implica em alta estabilidade da molécula. Este parâmetro será abordado nos resultados da parte biológica, a fim se sugerir uma possível relação estrutura atividade (REA). Os valores das energias dos orbitais foram calculados *in silico* através do programa Orca pelo grupo de pesquisa do Prof. Giovanni F. Caramori.

Tabela 15: Cálculo da solubilidade e permeabilidade dos sistemas quinolínicos **20a-g**, **21a-g**, **23b-c,e-g** e **25b-c,f-g** conforme as Regras de Lipinski e Veber.

Derivados quinolínicos	Substituinte	Parâmetros								
		PM	n.atom	Clog <i>P</i> ^a	n.ON ^b	n.OHNH ^c	n.rot ^d	tPSA ^e	Vol. ^f	n.viol. ^g
20a	H	259,31	20	3,88	2	0	3	29,96	241,70	0
20b	Me	273,33	21	4,34	2	0	3	29,96	258,25	0
20c	OMe	289,33	22	4,05	3	0	4	39,20	267,23	0
20d	NO ₂	304,30	23	3,84	5	0	4	75,79	265,02	0
20e	Cl	293,75	21	4,64	2	0	3	29,96	246,22	0
20f	Br	338,20	21	4,82	2	0	3	29,96	246,57	0
20g	F	277,30	21	3,90	2	0	3	29,96	246,62	0
21a	H	275,31	20	2,22	3	0	3	42,53	250,19	0
21b	Me	289,33	21	2,68	3	0	3	42,53	266,76	0
21c	OMe	305,33	22	2,39	4	0	4	51,76	275,74	0
21d	NO ₂	320,30	23	2,18	6	0	4	88,35	273,53	0
21e	Cl	309,75	21	2,98	3	0	3	42,53	263,73	0
21f	Br	354,20	21	3,16	3	0	3	42,53	268,08	0
21g	F	293,30	21	2,44	3	0	3	42,53	255,13	0
23b	Me	289,33	22	3,30	3	0	3	42,49	262,63	0
23c	OMe	305,33	23	2,91	4	0	4	51,72	271,61	0
23e	Cl	309,75	22	3,53	3	0	3	42,49	259,60	0
23f	Br	354,20	22	3,66	3	0	3	42,49	263,95	0
23g	F	293,30	22	3,02	3	0	3	42,49	251,00	0
24c	OMe	516,55	39	5,52	7	2	7	101,69	453,83	2
25b	Me	361,44	28	5,46	3	0	3	30,72	335,87	1
25c	OMe	377,42	29	5,04	4	0	4	39,95	344,86	1
25f	Br	426,30	28	5,60	3	0	3	30,72	337,20	1
25g	F	365,40	28	5,10	3	0	3	30,72	324,20	1

^avalor de Clog *P* calculado através do site <http://www.vcclab.org/lab/alogps/> (programa ALOGPS 2.1); ^bSoma do número de aceptores de ligação de hidrogênio; ^c Soma do número de doadores de ligação de hidrogênio; ^d Número de ligações rotáveis.; ^e Área de superfície polar; ^f Volume molecular; ^g Número de violações. Parâmetros calculados a

4.3-Avaliação da Atividade Biológica *in vitro* e *in vivo*

Conforme descrito na revisão da literatura no capítulo 1 deste trabalho, a contribuição das classes heterocíclicas xantônicas e quinolínicas no arsenal terapêutico é muito significativa. Neste contexto, tornou-se imprescindível investigar a ação biológica da grande maioria dos derivados sintetizados neste trabalho. Os sistemas heterocíclicos xantônicos **10a-f** e **15a-b** e os quinolínicos **18**, **20a-g**, **21a-g**, **22a-g** e **23b-c,e-g** (Figura 26) foram submetidos aos bioensaios para determinação das atividades biológicas *in vitro* e *in vivo*. Para tanto, foram utilizadas diferentes análises:

Ensaios *in vitro*:

3.3.1-Determinação da Atividade Tóxica Frente à *Artemia salina* Leach.

3.3.2-Determinação da Atividade Complexante de íons Fe^{2+} .

3.3.3-Determinação da Atividade Antimicrobiana (antibacteriana e antifúngica).

3.3.3.1-Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) pelo método de Microdiluição.

3.3.4-Determinação da Atividade Citotóxica Contra Linhagens de Células Cancerígenas Humanas.

3.3.5-Determinação da Atividade Inibitória da Enzima Acetilcolinesterase (AChE).

Ensaio *in vivo*:

3.3.6-Determinação da Atividade Anti-Hiperglicêmica.

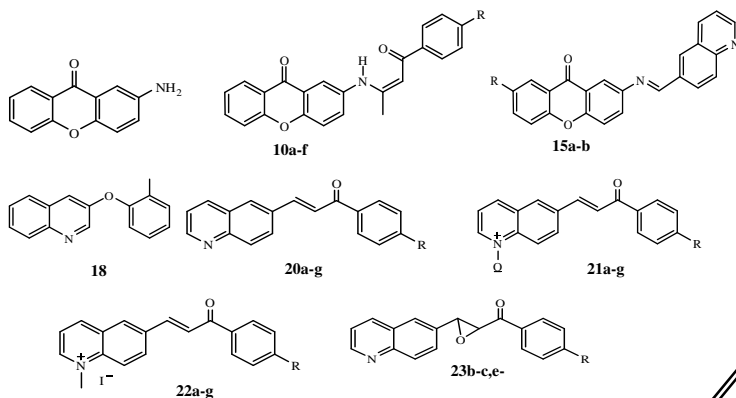


Figura 26: Estruturas dos compostos heterocíclicos submetidos aos bioensaios.

4.3.1- Determinação da Atividade Tóxica Frente à *Artemia salina*

Leach

Artemia salina Leach é um microcrustáceo de água salgada que é utilizado como alimento vivo para peixes. O ensaio de toxicidade frente a esse microcrustáceo é um teste que requer uma pequena quantidade de composto (2 -10 mg) para análise sendo considerados ativos os compostos que apresentarem $DL_{50} \leq 100 \mu\text{g/mL}$.⁹⁶ A simplicidade deste bioensaio, que não requer equipamentos especiais e métodos assépticos, favorece sua utilização rotineira no laboratório sendo de baixo custo e eficiente.⁹⁷

A literatura⁹⁸ descreve que este ensaio tem boa correlação com atividade citotóxica em alguns tumores humanos sólidos e levou à descoberta de uma nova classe de potentes agentes antitumorais. E que outros trabalhos científicos relatam à possibilidade de correlacionar a toxicidade frente *Artemia salina* L. com diferentes atividades tais como antifúngica, antimicrobiana e tripanocida entre outras. Desta forma, tornou-se relevante realizar este *screening*.

Este bioensaio foi realizado no Laboratório de Química de Produtos Naturais (LQPN), do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Na Tabela 16 os resultados desse ensaio para os diferentes sistemas xantônicos **10a-f** e **15a-b** onde foi utilizado o método de Reed-Muench⁹⁹ para calcular o valor de DL_{50} (dose letal que inibi 50% dos microcrustáceos) com intervalo de confiança de 95% (IC_{95}). Foi possível constatar que todos os compostos analisados exibiram toxicidade frente à *Artemia salina* Leach. As enamina xantonas **10a** (R=H) e **10d** (R=NO₂) apresentaram as melhores toxicidades dentre a série investigada com $DL_{50}=31,92 \mu\text{g/mL}$ e $DL_{50}=32,73 \mu\text{g/mL}$, respectivamente.

Outro resultado significativo para esta análise de toxicidade foi observado para os sistemas quinolínicos funcionalizados, onde todos os 27 derivados foram ativos (Tabela 16). Dentre as 6-quinolina chalconas **20a-g**, os compostos **20b** (R=Me) e **20c** (R=OMe) foram os mais ativos

⁹⁶ Meyer, B.N.; Ferrigini, N.R.; Putnan, J.E.; Jacobsen, L.B.; Nichols, D.E.; Mclaughlin, J.L. *Planta Med.* **1982**, 45. 31.

⁹⁷Luna, J.S.; Santos, A.F.; Lima, M.R.F.; Omena, M.C.; Mendonça, F.A.C.; Bieber, L.W.; Santana, A.E.G. *J. Ethnopharmacol.* **2005**, 97, 199.

⁹⁸ Mclaughlin, J.L.; Chang, C.J.; Smith, D.L. *Studies in natural Products Chemistry*, Elsevier, Amsterdam, **1991**.

⁹⁹ Reed-Muench (IPSEN e FEIGI), **1970**.

com $DL_{50}=15,20 \mu\text{g/mL}$ e $DL_{50}=15,07 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. Já na série N-óxido quinolina chalconas **21a-g** os compostos halogenados **21f** ($R=\text{Br}$) com $DL_{50}=26,48 \mu\text{g/mL}$ e **21g** ($R=\text{F}$) com $DL_{50}= 20,89 \mu\text{g/mL}$ apresentaram as melhores toxicidades.

Dentre os sais N-metil das 6-quinolina chalconas, derivados **22a-g**, os compostos mais expressivos foram os com substituintes metil **22b** e flúor **22g** com $DL_{50}=14,49 \mu\text{g/mL}$ e $DL_{50}=14,72 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. Para a outra série investigada, quinolina epóxidos **23b-c,e-g**, foram identificados como os compostos de maior toxicidade os epóxidos com $DL_{50}=10,62 \mu\text{g/mL}$ e $DL_{50}=15,17 \mu\text{g/mL}$ que correspondem aos derivados **23e** ($R=\text{Cl}$) e **23f** ($R=\text{Br}$). O derivado **18** apresentou $DL_{50}=28,44 \mu\text{g/mL}$.

Através da análise de todos os resultados demonstrados pelas séries quinolínicas relatadas anteriormente, foi identificado que os heterociclos halogenados foram, em geral, de maior relevância toxicológica. Ainda foi possível observar que o derivado halogenado **23e** ($R=\text{Cl}$), da série dos epóxidos, exibiu maior potencial tóxico com $DL_{50}=10,62 \mu\text{g/mL}$.

Tabela 16: Resultados da toxicidade dos derivados xantônicos **10a-f** e **15a-b** frente à *Artemia salina* L.

		a	b	c	d	e	f
R		H	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br
	DL₅₀ $\mu\text{g/mL}$ (IC₉₅)						
10a	31,92 (24,74 – 41,17)						
10b	34,04 (27,37 – 42,34)						
10c	48,75 (38,64 – 61,52)						
10d	32,73 (23,46 – 45,67)						
10e	35,73 (27,59 – 46,27)						
10f	46,13 (37,00 – 57,52)						
15a	38,11(30,04– 48,34)						
15b	44,25 (34,25– 56,54)						

Tabela 17: Resultados da toxicidade dos derivados quinolínicos **18**, **20a-g**, **21a-g**, **22a-g** e **23b-c,e-g** frente à *Artemia salina* L.

		a	b	c	d	e	f	g				
		R	H	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	F			
	DL₅₀ µg/mL (IC₉₅)								DL₅₀ µg/mL (IC₉₅)			
18	28,44 (23,79 – 34,00)								22a	50,82 (43,63 – 59,19)		
20a	25,12 (21,64 – 29,16)								22b	14,49 (9,58 – 21,91)		
20b	15,20 (11,81 – 19,57)								22c	30,13 (21,19 – 42,84)		
20c	15,07 (11,96 – 18,97)								22d	40,36 (32,92 – 49,49)		
20d	37,41 (28,76 – 48,66)								22e	31,77 (22,27 – 45,31)		
20e	38,37 (32,39 – 45,46)								22f	38,64 (34,15 – 43,72)		
20f	36,73 (30,69 – 43,95)								22g	14,72 (9,92 – 21,84)		
20g	35,24 (29,57 – 42,00)								23b	18,84 (14,36 – 24,70)		
21a	36,72 (29,88 – 45,14)								23c	20,65 (14,04 – 30,38)		
21b	44,67 (31,69 – 62,97)								23e	10,62 (8,08 – 13,96)		
21c	29,65 (21,37 – 41,14)								23f	15,17 (10,43 – 22,06)		
21d	29,38 (21,61 – 39,93)								23g	18,36 (14,04 – 24,02)		
21e	30,62 (22,86 – 41,02)											
21f	26,48 (18,85 – 37,20)											
21g	20,89 (15,43 – 28,29)											

4.3.2- Determinação da Atividade Complexante de Íons Fe²⁺

O ferro é de grande importância nos sistemas biológicos, uma vez que participa de uma grande variedade de reações de transporte de elétrons. Porém, íons Fe²⁺ podem estimular a produção de radicais livres por diferentes mecanismos.¹⁰⁰ A maior parte do ferro intracelular está na forma férrica (Fe³⁺) ele primeiro precisa ser reduzido para a forma ferrosa (Fe²⁺) para participar, por exemplo, da reação de Fenton.¹⁰¹

O ferro (II) reduz H₂O₂ ao radical hidroxila (HO[•]) (reação de Fenton). O HO[•] é o radical mais reativo encontrado *in vivo* sendo capaz de oxidar carboidratos, lipídios, proteínas e DNA. Os radicais livres estão relacionados com uma variedade de doenças, incluindo câncer, doenças hepáticas, aterosclerose e envelhecimento. Um dos mecanismos de ação antioxidante, de especial relevância, é a capacidade que os compostos têm de se ligarem a metais como íons ferro, podendo então impedir ou minimizar a participação destes íons em reações de Fenton.

A capacidade dos compostos ligarem-se a íons Fe²⁺ foi estimada pelo método de Dinis e col.¹⁰² Como controle negativo foi usado apenas o complexo Fe²⁺-ferrozina. Como controles positivos foram usados EDTA e quercetina, onde o efeito do metal complexado foi inibido. O resultado do efeito do metal ligado foi expresso como porcentagem de inibição do complexo de Fe²⁺-ferrozina (coloração púrpura) e é dado pela seguinte equação:

$$\text{Efeito metal ligante (\%)} = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100\%.$$

Onde A₀ é a absorbância do controle negativo, e A₁ é a absorbância da solução teste, isto é, na presença dos compostos investigados, medidos em comprimento de onda de 562 nm.

Foram submetidos a esse ensaio os derivados xantônicos **6a** e **10b-d**. Todos estes sistemas xantônicos analisados apresentaram ação complexante, como demonstra o gráfico (Figura 27). Dentre todos esses compostos avaliados, a enamino xantona **10d** (R= NO₂) apresentou atividade complexante superior ao antioxidante natural quercetina. Esse resultado sugere que além do possível sítio de quelação entre o oxigênio carbonílico e o nitrogênio ligado ao C-β pode estar havendo também

¹⁰⁰ Minotti, G.; Augst, S.D. *Lipids* **1992**, 27, 226.

¹⁰¹ Kumar, V.; Abbas, A.K.; Robbins, F.N. *Bases patológicas das doenças*, Rio de Janeiro, Elsevier **2006**.

¹⁰² Dinis, T.C.P.; Madeira, V.M.C.; Almeida, L.M. *Arch. Biochem. Biophys.* **1994**, 315, 169.

ligação com o grupo nitro presente na estrutura. Esse teste foi realizado no Laboratório de Química de Produtos Naturais (LQPN), do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

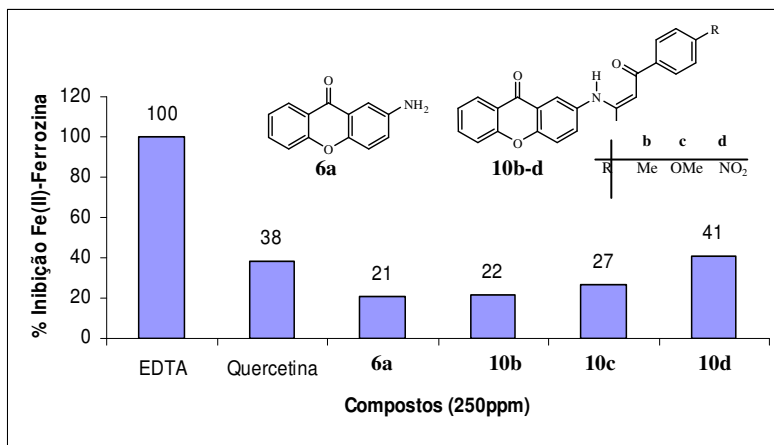


Figura 27: Gráfico do poder complexante de Fe^{2+} (%) pelos compostos investigados **6a** e **10b-d**.

4.3.3- Determinação da Atividade Antimicrobiana (antibacteriana e antifúngica)

4.3.3.1- Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) pelo método de Microdiluição

A determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) pelo método da microdiluição é um ensaio quantitativo *in vitro* aplicado a avaliação da potência da atividade antimicrobiana de misturas ou compostos puros. Este método de microdiluição (100-500 μL) avalia o comportamento de diferentes microrganismos frente a concentrações crescentes dos compostos analisados em meio de cultura líquido. A menor concentração capaz de inibir 100% da multiplicação dos microrganismos é denominada de CIM.^{103a-b} Através do método de microdiluição a CIM é determinada em placas de cultura de 96 poços

¹⁰³ a) Hammer, K.A.; Carson, C.F.; Riley, T.V. *J. Appl. Microbiol.* **1999**, 86, 985. b) Akbas, E.; Berber, I.; Sener, A.; Hasanov, B. *II Farmaco* **2005**, 60, 23.

onde uma série de diluições da amostra é realizada em meio líquido, podendo conter um elemento surfactante. Os poços são então inoculados com uma suspensão microbiana e as placas são incubadas. O crescimento microbiano (turvação) e a CIM são observados visualmente.^{103a-b}

As bactérias e os fungos são responsáveis por várias doenças na atualidade. Estes microrganismos adquiriram resistência ao longo dos anos, principalmente, devido ao uso indiscriminado e continuado de quimioterápicos.

A parede celular das bactérias gram-positivas não constitui um obstáculo à penetração de agentes antimicrobianos, ao contrário das bactérias gram-negativas que apresentam uma barreira adicional de permeabilidade. Os agentes antimicrobianos de elevada massa molecular não conseguem atravessar a membrana exterior das bactérias gram-negativas, tornando-os apenas ativos sobre bactérias gram-positivas. Dentre as bactérias gram-negativas, a *Pseudomonas aeruginosa* está entre as principais causadoras de infecções hospitalares. Ela é considerada um patógeno oportunista e multi-resistente, podendo levar o paciente ao óbito. Os patógenos que lideram no ranking das infecções hospitalares são: *Escherichia coli*, *Pseudomonas sp.* e *Enterobacter sp.*^{103a-b}

As micoses também têm ganhado especial atenção da comunidade científica, pois o aumento de sua incidência está relacionado a pacientes imunodeficientes.¹⁰⁴ A candidose é a micose emergente que tem o maior efeito devido a sua frequência e gravidade do quadro clínico.¹⁰⁴

Candida albicans é a espécie mais comum isolada de infecções humanas e é considerada uma das espécies mais patogênicas para o ser humano, causando um elevado número de infecções oportunistas, principalmente em doentes imunodeprimidos, que podem chegar a ser fatais.^{105, 106, 107}

Outro patógeno importante é o fungo *Cryptococcus gattii* que causa infecção criptocócica principalmente em pacientes imunodebilitados.¹⁰⁸ *Paracoccidioides brasiliensis* é um fungo que ocorre na América Central e do Sul, é responsável pela

¹⁰⁴ Lopez, M. *Clin. Dermatolog.* **2010**, 28, 178.

¹⁰⁵ Baillie, G.S.; Douglas, L.J. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1998**, 8, 1900.

¹⁰⁶ Gilfillan, G.D.; Sullivan, D.J.; Haynes, K.; Parkinson, T.; Coleman, D.C.; Gow, N.A.R. *Microbiology* **1998**, 144, 829.

¹⁰⁷ Lengeler, K.B.; Davidson, R.C.; D'Sousa, C.; Harashima, T.; Shen, W.; Wang, P.; Waugh, M.; Heitman, J. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **2000**, 64, 746.

¹⁰⁸ Lin, X. *Infect. Genet. Evol.* **2009**, 9, 401.

Paracoccidioidomicose (PCM), doença endêmica que pode afetar, pelo menos, 10 milhões de pessoas na América Latina. Os agentes mais comumente usados para tratar pacientes com PCM são sulfonamidas, cetoconazol e anfotericina B. Estes medicamentos podem apresentar toxicidade com longos períodos de tratamento.^{109, 110, 111, 112}

Apesar de novos e mais eficazes medicamentos antibacterianos e antimicóticos lançados no mercado terapêutico, há a necessidade de desenvolver novos agentes mais potentes, mas sobretudo mais seguros que os atuais.¹¹³ A pesquisa deve ser direcionada na busca de compostos que atuem de modo seletivo, que causem a inibição de um processo do patógeno que não exista nos pacientes ou sejam suficientemente diferentes para que metabolismo do ser humano seja pouco afetado.¹¹⁴

Visto estas considerações, os derivados xantônicos **10a-f** e **15a-b** e quinolínicos **20a-g**, **21a-g** e **23b,c,e-g** foram submetidos a avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) através do método de microdiluição frente a uma coleção de onze microrganismos indicadores. Os microrganismos utilizados foram: bactéria gram-positiva: *Staphylococcus aureus*; bactérias gram-negativas: *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella Typhimurium* e os fungos: *Paracoccidioides brasiliensis*, *Cryptococcus gattii*, *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*. Estes microrganismos empregados foram cepas padrões de ATCC (American Type Culture Collection), com exceção do fungo *Paracoccidioides brasiliensis* (Pb18) que é um isolado clínico cedido pela faculdade de medicina, Universidade de São Paulo- Brasil. Foi utilizado como padrão antibacteriano a gentamicina (Gent.) e como antifúngicos a anfotericina B e o trimetoprim/ sulfametoxazol. Estes ensaios foram realizados no Laboratório de Química dos Produtos Naturais do Centro de Pesquisas René Rachou da Fiocruz, no Departamento de Microbiologia da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e no Laboratório de Microbiologia Clínica da Universidade Regional de Blumenau (FURB).

¹⁰⁹ Brummer, E.; Castañeda, E. *Clin. Microbiol. Rev.* **1993**, 6, 89.

¹¹⁰ Lorthay, O.; Denning, D.W.; Dupont, B. *J. Antimicrob. Chemother.* **1999**, 43, 321.

¹¹¹ Paniago, A.M.; Aguiar, J.I.; Aguiar, E.S.; Pereira, G.R.; Londero, A.T. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.* **2003**, 36, 455.

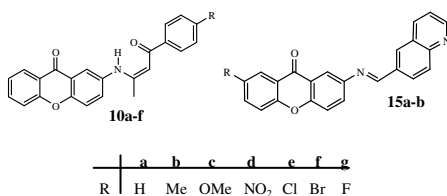
¹¹² Travassos, L.R.; Tabora, C.P.; Colombo, A.L. *Expert. Rev. Anti. Infect. Ther.* **2008**, 6, 251.

¹¹³ Selintrennikoff, C. *Biotechnology of filamentous fungi*, Boston, Butterworth Heinemann **1992**.

¹¹⁴ Yunes, R.A.; Calixto, J.B. *Plantas Medicinais sob a ótica da moderna química medicina*, Argos, Chapecó, **2001**.

Os resultados dos ensaios antibacterianos revelaram que apenas a enamino xantona **10d** (R=NO₂) foi potencialmente ativa dentre a série dos derivados xantônicos **10a-f** analisados. Este composto exibiu moderada ação antibacteriana com CIM=75,0 µg/mL para a bactéria gram-negativa *Pseudomonas aeruginosa*. Os demais heterociclos desta série foram pouco significativos (CIM>100 µg/mL) conforme a Tabela 18. Devido à ação expressiva somente do derivado com substituinte nitro, composto **10d**, algumas considerações em termos de alguns parâmetros físico-químicos foi evidenciado. Este composto, entre a série das enamino xantonas **10a-f**, apresentou uma das menores lipofilicidades (Clog P=5,20), maior área de superfície polar (tPSA=105,13) e o segundo maior peso molecular (PM=400,39), conforme a Tabela 9 descrita anteriormente. Estas observações podem estar correlacionadas com a atividade apresentada por este composto.

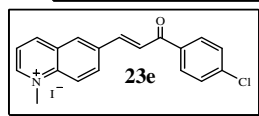
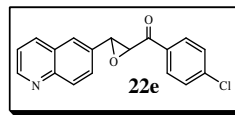
Tabela 18: Resultados do potencial antibacteriano dos derivados xantônicos **10a-f** e **15a-b** frente a seis bactérias.



	CIM (µg/mL)					
	<i>S. aureus</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. freundii</i>	<i>S. typhimurium</i>	<i>E. cloacae</i>
10a	850,0	425,0	425,0	420,0	420,0	420,0
10b	500,0	250,0	120,0	nt	nt	nt
10c	600,0	270,0	270,0	nt	nt	nt
10d	600,0	75,0	300,0	300,0	300,0	300,0
10e	650,0	320,0	320,0	nt	nt	nt
10f	720,0	360,0	360,0	nt	nt	nt
15a	600,0	300,0	300,0	300,0	300,0	300,0
15b	520,0	260,0	260,0	nt	nt	nt
Gent.	1,0	0,39	0,78	-	-	-

nt= não testado.

A análise antibacteriana para os derivados quinolínicos **20a-g**, **21a-g**, **22a-g** e **23b-c,e-g** apresentou-se pouco relevante frente às duas bactérias utilizadas (Tabela 19). Os resultados, em geral, demonstraram CIM>125,0 µg/mL com exceção de dois compostos halogenados, o sal N-metil **22e** (R=Cl) e o epóxido **23e** (R=Cl). O sal **22e** apresentou moderado caráter inibitório com CIM=15,0 µg/mL e CIM=62,0 µg/mL frente às bactérias *S. aureus* e *E. coli*, respectivamente. Já o epóxido **23e** demonstrou atividade moderada apenas frente à bactéria gram-positiva *S. aureus* com CIM=15,0 µg/mL. Devido a estes resultados, pode-se observar que o derivado quinolínico **23e** detém o segundo maior caráter lipofílico (Clog *P*=4,37) entre a série dos epóxidos. A respeito do outro derivado que também apresentou moderada ação inibitória, o sal N-metil **22e**, verificou-se que este também apresenta a segunda maior lipofilicidade (Clog *P*=4,93). Os dois derivados **22e** e **23e** possuem como substituinte o átomo de cloro na estrutura bem como elevados perfis lipofílicos.



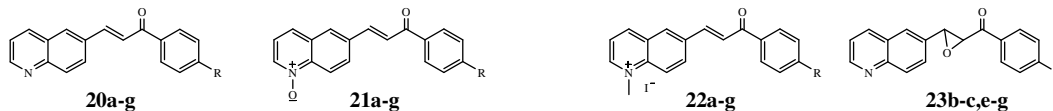
Vale ressaltar que o epóxido **23e** relatado aqui como um dos melhores resultados de inibição antibacteriana também foi o composto que demonstrou maior toxicidade frente ao bioensaio com a *Artemia salina* L. Dessa forma, ratificando a possível correlação da tendência toxicológica no ensaio com este microcrustáceo e a atividade antimicrobiana.

Os resultados observados para a análise antifúngica, Tabela 20, indicaram que as *Candida spp* foram mais resistentes a todos os compostos das duas séries quinolínicas **20a-g** e **21a-g** (CIM > 500,0 µg/mL), sendo sensíveis apenas aos sais **22a-g** (CIM entre 15,6-500,0 µg/mL). Frente ao fungo *C.gattii* os compostos que apresentaram melhor perfil antifúngico foram os da série dos sais N-metil **22a-g** (CIM entre 7,8- 31,2 µg/mL). Observou-se que os melhores resultados da ação inibitória de todos os compostos investigados foram frente ao fungo *P. brasiliensis* (Pb18), onde apenas o **20f** (R=Br) não foi ativo. O derivado quinolínico N-óxido **21g** (R=F) foi o mais significativo com CIM=1,9 µg/mL.

Foi possível através da comparação das atividades antifúngicas dos padrões usados com as séries de compostos analisados, que somente para o fungo *P. brasiliensis* estes derivados foram, significativamente, mais potentes que o Trimetoprim/ sulfametoxazol.

Devido a estas constatações foram investigados algumas propriedades dos derivados mais efetivos que correspondem a quinolina chalcona **20g** e ao N-óxido **21g**. O composto **20g** apresenta o maior valor de $\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}=96,70$ kcal/mol e um dos menores valores de $\text{tPSA}=29,96$ cm^3/mol entre a série das quinolina chalconas **20a-g**. Enquanto que a quinolina **21g** detém o quarto maior valor de $\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}=76,42$ kcal/mol e um dos menores valores de $\text{tPSA}=42,53$ cm^3/mol dentre o grupo N-óxido **21a-g**. Todas as observações a cerca de parâmetros estruturais feitas para os compostos investigados que apresentaram melhor atividade antibacteriana e antifúngica, apresentam-se como indícios para o perfil biológico apresentado por cada composto dentro a sua série e podem estar relacionados com esta bioatividade. Estudos mais específicos e conclusivos, como QSAR, podem ser realizados com o intuito de estabelecer a correlação quantitativa da estrutura-atividade para estes derivados.

Tabela 19: Resultados do potencial antibacteriano dos derivados quinolínicos **20a-g**, **21a-g**, **22a-g** e **23b-c, d-f** frente a duas bactérias.

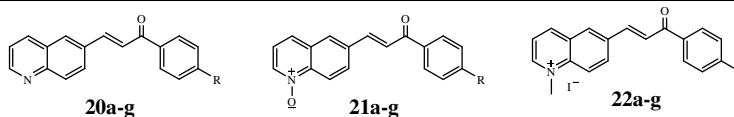


	a	b	c	d	e	f	g
R	H	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	F

CIM (µg/mL)													
	20a	20b	20c	20d	20e	20f	20g	21a	21b	21c	21d	21e	21f
<i>S. aureus</i>	500,0	2000,0	1000,0	2000,0	2000,0	2000,0	2000,0	125,0	125,0	1000,0	500,0	250,0	1000,0
<i>E. coli</i>	2000,0	2000,0	1000,0	2000,0	2000,0	1000,0	1000,0	1000,0	2000,0	1000,0	2000,0	1000,0	1000,0

	21g	22a	22b	22c	22d	22e	22f	22g	23b	23c	23e	23f	23g	Gent.
<i>S. aureus</i>	500,0	125,0	125,0	250,0	250,0	15,0	125,0	125,0	2000,0	2000,0	15,0	500,0	500,0	1,0
<i>E. coli</i>	1000,0	250,0	250,0	250,0	250,0	62,0	500,0	250,0	1000,0	1000,0	250,0	500,0	500,0	0,78

Tabela 20: Resultados do potencial antifúngico dos derivados quinolínicos **20a-g**, **21a-g** e **22a-g** frente a fungos.



	a	b	c	d	e	f	g
R	H	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	F

		CIM (µg/mL)													
		20a	20b	20c	20d	20e	20f	20g	21a	21b	21c	21d	21e	21f	21g
<i>P. brasiliensis</i>		7,8	7,8	62,5	500	62,5	>500	7,8	62,5	125	15,6	500	15,6	62,5	1,9
<i>Crypt. gattii</i>		125	>500	>500	>500	>500	>500	500	250	500	>500	>500	250	62,5	62,5
<i>C. albicans</i>		>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
<i>C. tropicalis</i>		>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
<i>C. parapsilosis</i>		>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500	>500
		22a	22b	22c	22d	22e	22f	22g	Anfotericina B		Trimetoprim/ sulfametoxazol				
<i>P. brasiliensis</i>		500	62,50	125	250	125	31,2	nt	0,0062		300				
<i>Crypt. gattii</i>		31,2	7,8	31,2	31,2	15,6	7,8	31,2	1,2		-				
<i>C. albicans</i>		>500	125	62,5	>500	500,0	250	500	1,0		-				
<i>C. tropicalis</i>		125	15,6	62,5	250	31,2	15,6	62,5	0,25		-				
<i>C. parapsilosis</i>		>500	>500	125	>500	>500	125	>500	0,5		-				

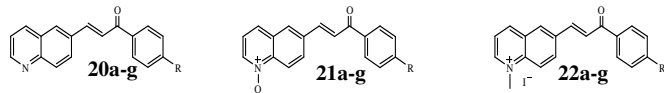
4.3.3.2- Estudo de Mecanismo de Ação (ensaio de proteção com o sorbitol)

Visto os excelentes resultados do potencial antifúngico contra o fungo *P. brasiliensis* bem como frente a *C.gattii* e *Candida tropicalis* de alguns dos compostos aqui estudados, foi realizado um teste de mecanismo de ação dos derivados quinolínicos mais ativos. Foi analisado o efeito destes derivados (CIM ≤ 31,2 µg/mL) que correspondem aos compostos **20a,b,g** da série das 6-quinolina chalconas, os N-óxidos **21c,e,g** e o sais N-metil **22b-g** na parede celular do fungo *P. brasiliensis* (Pb18), *Candida tropicalis* e *C.gattii*.

A parede celular fúngica é um alvo estratégico para o desenvolvimento de antifúngicos, visto que o sistema enzimático necessário para a sua síntese não está presente nas células dos mamíferos.¹¹⁵ Este fato contribui para o desenvolvimento de novos antifúngicos com maior especificidade. Para este teste foi utilizado o ensaio de proteção com o sorbitol.¹¹⁵ O sorbitol (poliálcool) é um protetor osmótico, onde o teste baseia-se que o valor da CIM com o sorbitol fica maior do que a CIM sem este protetor. Este resultado é obtido devido ao fato do sorbitol estar protegendo a célula contra danos na parede celular. Os compostos **20a,b,g**, **21c,e,g** e **22g** investigados contra *P. brasiliensis* não apresentaram diferenças de susceptibilidade quando tratados com sorbitol (CIM igual antes e depois da presença do sorbitol), conforme Tabela 21. Desta forma, estes sistemas quinolínicos não apresentaram ação antifúngica na parede celular. Já os compostos **22b-d,g** frente aos fungos *C. tropicalis* e *C. gattii* apresentaram diferenças devido à presença do sorbitol no meio de cultura (Tabela 21). O teste frente a *C. tropicalis* em meio tratado com **22b** na presença do sorbitol produziu um aumento no valor da CIM de 15,6 µg/mL para 62,5 µg/mL. Os compostos **22b-d,g** apresentaram diferenças dos valores da CIM na presença de sorbitol contra o fungo *C. gattii*. Esses resultados sugerem que a atividade antifúngica do sal N-metil **22b** pode afetar a constituição da parede celular do fungo *C. tropicalis* e os demais derivados **22b-d,g** podem afetar a parede celular do fungo *C. gattii*.

¹¹⁵ George, S.; Selitrennikoff, C.P. *Int. J. Antimicrob. Agents* **2006**, 28, 361.

Tabela 21: Efeito da adição de sorbitol sob a concentração inibitória mínima dos derivados quinolínicos mais ativos 20a,b,g, 21c,e,g e 22b-g (CIM ≤31,2 µg/mL).



	a	b	c	d	e	f	g
R	H	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	F

	CIM (µg/mL)					
	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> (Pb18)	<i>Paracoccidioides brasiliensis</i> (Pb18) + sorbitol 1,0M	<i>Candida tropicalis</i>	<i>Candida tropicalis</i> + sorbitol 1,0M	<i>Cryptococcus gattii</i>	<i>Cryptococcus gattii</i> + sorbitol 1,0M
20a	7,8	7,8	-	-	-	-
20b	7,8	7,8	-	-	-	-
20g	7,8	7,8	-	-	-	-
21c	15,6	15,6	-	-	-	-
21e	15,6	15,6	-	-	-	-
21g	1,9	1,9	-	-	-	-
22b	-	-	15,6	62,5	7,8	15,5
22c	-	-	-	-	31,2	62,5
22d	-	-	-	-	31,2	62,5
22e	-	-	31,2	31,2	15,6	15,6
22f	31,2	31,2	15,6	15,6	7,8	7,8
22g	nt	nt	-	-	15,6	62,5

-: CIM >31,2 µg/mL; nt: não testado.

4.3.4- Determinação da Atividade Citotóxica Contra Linhagens de Células Cancerígenas Humanas

O termo câncer é a tradução latina do grego carcinoma (de karkinos=crustáceo, caranguejo). Foi utilizado esse termo a fim de descrever um tumor maligno de mama, que tinha veias superficiais túrgidas e ramificadas, semelhante às patas de um caranguejo. Atualmente, o câncer está relacionado ao termo neoplasia maligna.¹¹⁶ A neoplasia pode ser entendida como proliferação celular anormal, descontrolada e autônoma, ou seja fora do controle dos mecanismos que regulam a multiplicação celular. As células reduzem ou perdem a capacidade de se diferenciar, em consequência de alterações nos genes que regulam o crescimento e a diferenciação celular.¹¹⁶

O risco do câncer no homem é determinado pela combinação de vários fatores genéticos e ambientais. Muitos dos genes descobertos ao longo da última década fornecem um elo entre os cânceres que são predeterminados (as síndromes cancerosas familiares) e os esporádicos.¹¹⁷

Os tumores podem ter início em diferentes tipos de células. Quando começam em tecidos epiteliais, como pele ou mucosas, são denominados carcinomas. Já os que iniciam nos tecidos conjuntivos, como osso, músculo ou cartilagem, são chamados sarcomas. O melanoma é a neoplasia maligna que se origina das células da pele que produzem pigmento.

A leucemia é o câncer que tem origem nas células da medula óssea que produzem os glóbulos brancos. Nessa doença, a principal característica é o acúmulo de células jovens anormais na medula óssea, que substituem as células sanguíneas normais. Adicionalmente esta neoplasia maligna é subdividida de acordo com o tipo de células do sangue que é atingida. Esta divisão inclui leucemia linfoblástica ou leucemia linfocítica e leucemia mielóide ou leucemia mielocítica.¹¹⁶

Na leucemia linfoblástica ou linfocítica, o câncer causa alteração nas células que originam os linfócitos na medula óssea. Já a leucemia mielóide ou mielocítica o câncer altera tipos celulares da medula óssea que dão origem as células vermelha, alguns tipos de células brancas como granulócitos e plaquetas.

No Brasil, o Instituto Nacional do Câncer (INCA)¹¹⁶ publicou as estimativas de incidência de câncer para o ano de 2010, que serão

¹¹⁶ <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/inca/portal/home>.

¹¹⁷ Bogliolo, L. *Patologia*, Rio de Janeiro, Guanabara Kooan 2006.

válidas também para o ano de 2011, e apontam para a ocorrência de 489.270 novos casos de câncer. Os tipos mais incidentes, à exceção do câncer de pele do tipo não melanoma, serão as neoplasias malignas de mama e do colo do útero para o sexo feminino, de próstata e de pulmão para o sexo masculino.

A distribuição dos novos casos de câncer entre homens e mulheres no Brasil pode ser observada na representação espacial da Figura 28. As regiões Sul e Sudeste, de maneira geral, apresentam as maiores taxas, enquanto que as regiões Norte e Nordeste mostram as menores taxas. Por exemplo, o estado de Santa Catarina tem uma taxa estimada de 322,75 novos casos para cada 100.000 homens e 283,03 novos casos para cada 100.000 mulheres.¹¹⁶

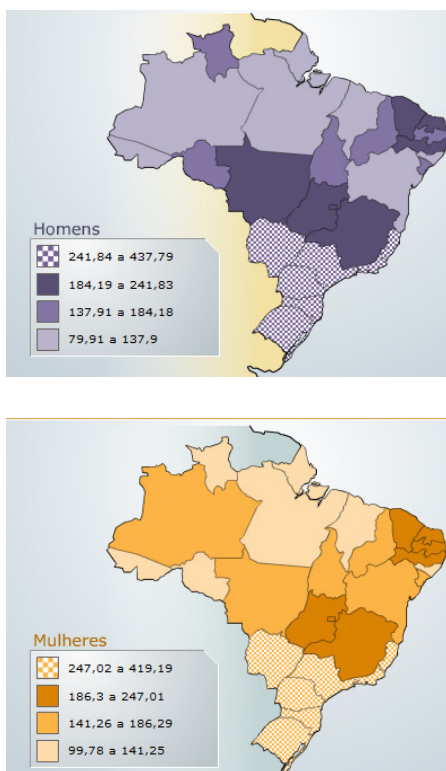


Figura 28: Representação espacial das taxas brutas da incidência de câncer no Brasil, para homens e mulheres, estimadas para o ano 2010/2011. Fonte: INCA

Frente a este cenário e as dificuldades no tratamento das diferentes neoplasias malignas que são, principalmente, a resistência medicamentosa, a toxicidade e a baixa especificidade dos antineoplásicos torna-se imprescindível a pesquisa por novos agentes antitumorais.

Com a perspectiva de contribuir na busca por novos e significativos compostos com ação antitumoral, foi investigado *in vitro* a atividade dos heterociclos quinolínicos **20a-g**, **21a-g** e **22a-g** sobre a proliferação de linhagens de células tumorais humanas.

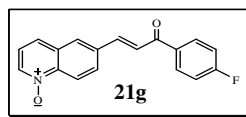
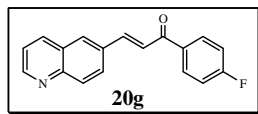
Todos estes compostos foram submetidos ao ensaio de triagem frente às células tumorais nas concentrações entre 20-100 µg/mL. A partir destes dados de triagem, os compostos ativos foram submetidos a um novo ensaio frente às células tumorais para determinar a concentração ativa que inibe o crescimento em 50% (CI₅₀). Esse bioensaio foi realizado no Departamento de Fisiologia e Biofísica do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). As linhagens de células tumorais sólidas e leucêmicas utilizadas foram: MCF-7 (cél. do câncer de mama), TK-10 (cél. cancerígena renal), UACC-62 (cél. do câncer de pele-melanoma) e as leucêmicas HL-60 (linhagem mielocítica) e jurkat (linhagem linfocítica).

As linhagens de células cancerígenas renal, de mama e melanoma foram, em geral, mais sensíveis ao efeito de inibição dos compostos que as linhagens leucêmicas, conforme a Tabela 22.

Para a linhagem TK-10 foi observado que dentre a série das quinolina chalconas **20a-g**

o composto **20g** (R=F) inibiu o crescimento celular significativamente (CI₅₀=1,0±0,05 µg/mL), e na série quinolina N-óxido também o derivado substituído com átomo

de flúor **21g** foi o mais ativo (CI₅₀=0,19±0,01 µg/mL). Outra evidência de extrema relevância é que todos os compostos que apresentaram atividades antitumorais frente à linhagem celular TK-10, e que estão incluídos nas duas séries quinolínicas **20a-g** e **21a-g**, foram mais potentes que o fármaco etoposídeo (Etop.). Os compostos das duas séries quinolínicas, em geral, demonstraram valores de CI₅₀ entre 0,19±0,01-7,0±0,1 µg/mL, enquanto que o padrão terapêutico etoposídeo apresentou CI₅₀=20,40±0,01 µg/mL. Para a linhagem de melanoma, UACC-62, estes dois derivados **20g** e **21g** também demonstraram um dos melhores perfis antitumorais dentre suas séries

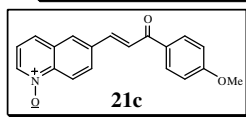
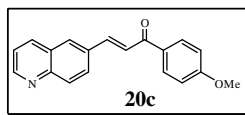


20a-g e **21a-g**. No grupo das quinolina chalconas **20a-g** o composto **20g** foi o segundo mais ativo ($CI_{50}=5,60\pm 0,5 \mu\text{g/mL}$) e o derivado **21g** foi o mais ativo dentre os N-óxidos ($CI_{50}=2,75\pm 0,3 \mu\text{g/mL}$).

Conforme descrito, estas duas quinolinas funcionalizadas **20g** e **21g** foram as que demonstraram maior potencial antifúngico e sendo assim, foram analisadas a cerca de algumas propriedades que podem ser relevantes para a atividade observada. Neste sentido, vale salientar aqui novamente estas propriedades a fim de sugerir a importância destas para a nova atividade, observada. O composto **20g** apresenta o maior valor de $Gap_{\text{HOMO-LUMO}}=96,70 \text{ kcal/mol}$ e um dos menores valores de $t\text{PSA}=29,96 \text{ cm}^3/\text{mol}$ entre a série **20a-g**. Enquanto que o N-óxido **21g** detém o quarto maior valor de $Gap_{\text{HOMO-LUMO}}=76,42 \text{ kcal/mol}$ e um dos menores valores de $t\text{PSA}=42,53 \text{ cm}^3/\text{mol}$ dentre o grupo N-óxido **21a-g**.

Resultado diferente foi obtido para a linhagem de célula do câncer de mama MCF-7, onde os heterociclos **20c** e **21c** com $R=\text{OMe}$ apresentaram os melhores potenciais antiproliferativos dentre suas respectivas séries.

O derivado **20c** com $CI_{50}=0,19\pm 0,01 \mu\text{g/mL}$ e o N-óxido **21c** com $CI_{50}=1,15\pm 0,2 \mu\text{g/mL}$. Em relação a algumas propriedades estruturais evidenciadas sobre estes dois derivados, pode-se descrever que ambos apresentam um dos maiores valores de $t\text{PSA}$



e quarto maior valor de $Gap_{\text{HOMO-LUMO}}$ dentre as séries quinolínicas **20a-g** e **21a-g**. O derivado **20c** demonstra $t\text{PSA}=39,20 \text{ cm}^3/\text{mol}$ e $Gap_{\text{HOMO-LUMO}}=95,89 \text{ kcal/mol}$ enquanto que o N-óxido **21c** apresenta $t\text{PSA}=51,76 \text{ cm}^3/\text{mol}$ e $Gap_{\text{HOMO-LUMO}}=76,42 \text{ kcal/mol}$.

Os resultados também indicaram que nenhum dos sais N-metil **22a-g** avaliados foi ativo frente a estas três linhagens de células de tumores sólidos (MCF-7, TK-10 e UACC-62).

Frente às linhagens leucêmicas HL-60 e Jurkat os heterociclos quinolínicos, das três séries, demonstraram valores de CI_{50} entre $2,60\pm 1,9-71,9\pm 18,0 \mu\text{g/mL}$, os quais são superiores ao do fármaco etoposídeo que apresentou $CI_{50}=0,47\pm 0,25 \mu\text{g/mL}$ para HL-60 e $CI_{50}=2,8\pm 0,8 \mu\text{g/mL}$ para Jurkat (Tabela 22).

Para a linhagem Jurkat os compostos mais ativos foram o N-óxido **21e** e o sal N-metil **22e**, os quais apresentam como substituinte o átomo de cloro. Estes derivados halogenados apresentaram o mesmo valor para a atividade antitumoral que corresponde a $CI_{50}=4,9\pm 0,4 \mu\text{g/mL}$.

Tabela 22: Resultados da potencial anticancerígeno das séries quinolínicas **20a-g**, **21a-g** e **22a-g** frente a cinco linhagens de células tumorais humanas.

	a	b	c	d	e	f	g
R	H	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	F
CI ₅₀ µg/mL							
	MCF-7 (cél. mama)	TK-10 (cél. renal)	UACC-62 (melanoma)	HL-60 (leucêmica)	Jurkat (leucêmica)		
20a	1,10 ± 0,46	7,00±0,10	3,83 ±0,30	-	-		
20b	-	-	-	8,28±0,80	-		
20c	0,19 ± 0,01	-	22,50±3,50	12,60±0,80	19,60±7,50		
20e	0,96±0,10	-	-	8,80±0,70	15,00±3,50		
20g	6,30±0,30	1,00±0,05	5,60±0,50	20,80±3,40	26,50±1,70		
21a	-	-	-	4,90±0,40	-		
21b	8,30±0,20	1,00±0,01	5,30±0,50	20,30±5,70	32,5±4,50		
21c	1,15±0,20	5,25 ±1,0	4,30 ±0,90	14,80±2,10	36,30±0,60		
21e	6,6±0,20	1,70±0,60	4,90±0,90	33,80±0,80	4,90±0,40		
21f	6,6±0,20	1,10±0,10	4,70±0,90	2,60±1,90	65,50±43,90		
21g	4,3±0,20	0,19±0,01	2,75±0,30	-	71,90±18,00		
22a	-	-	-	-	-		
22b	-	-	-	-	-		
22c	-	-	-	25,20±4,80	11,90±1,60		
22d	-	-	-	-	-		
22e	-	-	-	9,90±2,30	4,90±0,40		
22f	-	-	-	-	7,30±1,70		
22g	-	-	-	-	-		
Etop.	0,03±0,01	20,40±0,01	1,40±0,01	0,47±0,25	2,80±0,86		

- : não ativo

4.3.5- Determinação da Atividade Inibitória da Enzima Acetilcolinesterase

O neurotransmissor acetilcolina (ACh) possui um papel crucial no sistema nervoso participando de processos envolvendo comportamento, aprendizado e memória.¹¹⁸ A enzima acetilcolinesterase (AChE) encontra-se presente nos neurônios colinérgicos e catalisa a reação de hidrólise do neurotransmissor acetilcolina, e assim exercendo uma função essencial como enzima regulatória dos eventos fisiológicos promovidos por esse neurotransmissor.¹¹⁹

Alguns agentes anticolinesterásicos, ou seja, inibidores da enzima AChE, têm sido propostos como agentes terapêuticos no controle de doenças neurodegenerativas, tal como a Doença de Alzheimer. A inibição da enzima AChE impede que esta realize sua função catalítica de hidrolisar o neurotransmissor ACh em ácido acético e colina, dessa forma o neurotransmissor se acumula podendo potencializar a atividade colinérgica. Essa potencialização na transmissão de impulsos nervosos está vinculada a tentativa de reverter os “déficits” cognitivos com a perspectiva de amenizar o quadro clínico de perda de habilidades como pensar, memorizar e raciocinar apresentado por pacientes com a Doença de Alzheimer. Galantamina (Reminil[®])¹²⁰ e Rivastigmina (Exelon[®]),¹²¹ por exemplo, são inibidores da acetilcolinesterase.

Devido à importância que a enzima acetilcolinesterase apresenta na neurotransmissão colinérgica, torna-se relevante o estudo de novos compostos que possam inibir a atividade desta enzima em busca de agentes terapêuticos para distúrbios que envolvam o sistema colinérgico. A partir desse aspecto foi investigado *in vitro* o potencial de inibição dos compostos heterocíclicos que compreendem a 2-amino xantona **6a**, a série xantônica **10b-f** e as séries quinolínicas **20b-c,e-g**, **21b,f**, **22a-c,e-g** e **23f-g** sobre a atividade da enzima acetilcolinesterase através do ensaio biológico conforme procedimentos descritos na parte experimental. O presente ensaio foi realizado no Laboratório de

¹¹⁸ Purves, D.; Augustine, G.; Fitzpatrick, D.; Katz, I.; Lamantia, A.; Mcnamara, J.; Williams, S. *Neurociências*,

2^a Ed. Porto Alegre, 728, Artmed **2005**.

¹¹⁹ Das, A.; Dikshit, M.; Nath, C. *Life Sciences* **2001**, 68, 1545.

¹²⁰ Guillou, C.; Mary, A.; Renko, D. Z.; Gras, E.; Thal, C. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **2000**, 10, 637.

¹²¹ Mustazza, C.; Borioni, A.; Giudice, M. R. D.; Gatta, F.; Ferretti, R.; Meneguz, A.; Volpe, M. T.; Lorenzini, P. *Eur. J. Med. Chem.* **2002**, 37, 91.

Química de Produtos Naturais (LQPN), do Departamento de Química da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC).

Entre todos os compostos das séries investigadas no ensaio somente os derivados da série xantônica **10a** (R=H), e as quinolinil chalconas **20b** (R=Me), **20f** (R=Br) e **23g** (R=F) não apresentaram ação inibitória frente a enzima AChE em nenhuma das concentrações avaliadas (100 ppm e 10 ppm). O heterociclo xantônico **10c** (R=OMe) apresentou 72,5% de inibição frente à enzima acetilcolinesterase na maior concentração testada (100 ppm), sendo o derivado de maior potencial inibitório entre série das xantonas (Tabela 23).

Entre as séries das quinolinil chalconas investigadas **20b-c,e-g**, **21b,f**, **22a-c,e-g** e **23f-g** frente a enzima acetilcolinesterase, pode-se observar que os derivados sais N-metil chalconas **22a-c,e-g** foram significativamente mais potentes apresentando porcentagem de inibição na faixa de 61-100% nas duas concentrações testadas (100 ppm e 10 ppm). Estes compostos demonstraram valores de CI_{50} entre 2,0-6,2 $\mu\text{g/mL}$, sendo mais potentes que o padrão terapêutico empregado ($CI_{50}= 9,26 \mu\text{g/mL}$).

Foi possível verificar com a análise dos resultados deste bioensaio, que os derivados **20b,e-g** que apresentaram baixa porcentagem de inibição ou nenhuma inibição frente a enzima AChE passaram a demonstrar forte efeito inibitório quando o anel quinolínico foi N-oxidado, série **21b,f**, e N-metilado, sais **22a-b,e-g**. Quando a dupla ligação presente na estrutura dos compostos aqui investigados foi epoxidada, série **23f,g**, estes não apresentaram atividade inibitória. Estas constatações sugerem a importância da dupla ligação e as N-substituições no anel quinolínico para a bioatividade avaliada.

Tabela 23: Resultados da potencial inibição de alguns compostos das séries xantônicas **6a**, **10a,c-f** e quinolônicas **20b-c,e-g**, **21b,f**, **22a-c,e-g** e **23f-g** frente a enzima acetilcolinesterase.

	a	b	c	d	e	f	g
R	H	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	F
Porcentagem de inibição da enzima acetilcolinesterase- (I%)							
	100 ppm	10 ppm		100 ppm	10 ppm	CI ₅₀	µg/mL
6a	47,4	0,0		21b	96,3	0,0	-
10a	0,0	0,0		21f	37,9	0,0	-
10c	72,5	0,0		22a	94,5	61,0	6,2
10d	12,5	0,0		22b	98,0	90,2	2,0
10e	26,8	0,0		22c	96,9	86,2	2,6
10f	12,4	0,0		22e	95,7	75,4	3,6
20b	0,0	0,0		22f	98,6	84,9	2,7
20c	100,0	0,0		22g	100,0	73,2	4,3
20e	10,2	0,0		23f	4,9	0,0	-
20f	0,0	0,0		23g	0,0	0,0	-
20g	3,2	0,0					
Reminil®	82,7	-			82,7	-	9,26

4.3.6- Determinação da Atividade Anti-hiperglicêmica

Diabetes melito (DM) é uma desordem metabólica caracterizada pelo aumento de glicemia (hiperglicemia) oriunda da diminuição da secreção de insulina e/ou perda da capacidade deste hormônio exercer adequadamente suas funções biológicas.^{122a-b} Esta doença cronicamente está associada à disfunção e falência de vários órgãos, especialmente dos olhos, rins, nervos, coração e vasos sanguíneos.^{122a-b}

A grande maioria dos pacientes diabéticos pertence a uma das duas classes etiopatogênicas: diabetes melito tipo 1 (DM tipo 1) e diabetes melito tipo 2 (DM tipo 2). O diabetes melito tipo 1 desenvolve-se quando mais de 90% das células β -pancreáticas são destruídas, como resultado de um agressão química, viral ou auto-imune. É o chamado diabetes insulino-dependente, pois requer o uso de insulina exógena no seu tratamento. Esta classificação, tipo 1, representa aproximadamente 10% do total de quem tem diabetes.

No tipo 2 (diabetes insulino-não-dependente) o pâncreas diminui a produção de insulina e/ou a insulina produzida não exerce seus efeitos metabólicos de forma eficientemente. Ocorre geralmente em adultos após os 35 anos de idade e representa 90% das pessoas que têm diabetes. Há uma grande relação com a obesidade e o sedentarismo, estima-se que 60% a 90% dos portadores desta doença, tipo 2, sejam obesos.

Segundo o Ministério da Saúde a doença diabetes melito já afeta cerca de 246 milhões de pessoas em todo o mundo. A estimativa é de que, até 2025, esse número aumente para 380 milhões. No Brasil, a ocorrência média de diabetes na população adulta (acima de 18 anos) é de 5,2%, o que representa 6.399.187 de pessoas.¹²³

Neste trabalho foi investigado o efeito dos sistemas heterocíclicos quinolínicos **20a-g**, **21a-g** e **22a-g** sobre a glicemia de ratos através do teste oral de tolerância a glicose. O presente ensaio biológico *in vivo* foi realizado no Laboratório de Hormônios & Transdução de Sinais do Departamento de Bioquímica da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Para os testes foram utilizados ratos machos Wistar entre 50-55 dias de idade, obtidos do Biotério Central da UFSC.

A partir dos resultados do teste oral de tolerância à glicose dos compostos quinolínicos **20a-g**, **21a-g** e **22a-g** foram selecionados como

¹²² a) <http://www.diabetes.org.br/>. b) *American Diabetes Association, 2007.*

¹²³ <http://www.saude.gov.br/>

compostos mais efetivos na redução da glicemia os derivados 6-quinolina chalconas **20b,e** e N-óxido chalconas **21b,e**. A Tabela 24 apresenta os valores do teste oral de tolerância a glicose obtidos com o tratamento destes derivados **20b,e** e **21b,e** em diferentes doses.

Os compostos 6-quinolina chalconas **20b,e** e N-óxido chalconas **21b,e** reduziram a glicemia quando comparados com os respectivos tempos do controle hiperglicêmico, em 15, 30 e 60 minutos após receberem a sobrecarga de glicose. Estes quatro derivados foram efetivos no controle do aumento da glicose sanguínea causada pela sobrecarga de glicose nas três doses testadas (5, 10 e 20 mg/ kg). Estes compostos também foram administrados a ratos diabéticos conforme discute o próximo sub-item.

4.3.6.1- Estudo das 6-quinolina chalconas 20b,e e N-óxido chalconas 21b,e em Ratos Diabéticos Induzidos Experimentalmente

O agente diabetogênico aloxano tem sido utilizado em estudos experimentais para indução ao diabetes melito, pois este composto tem a capacidade de reproduzir em animais de laboratório o quadro de alterações metabólicas e sinais clínicos semelhantes aos que ocorrem na doença naturalmente adquirida.¹²⁴ Os ratos diabéticos induzidos com aloxano apresentam sintomas idênticos aos pacientes diabéticos, estes animais desenvolveram danos no sistema ocular, renal, cardíaco, vascular e nervoso, constituindo assim um importante modelo para o estudo de complicações agudas e crônicas do DM.¹²⁵ O aloxano (5,6-dioxiuracil) é um composto que caracteriza-se por seu efeito tóxico seletivo às células β -pancreáticas.¹²⁶

Para este ensaio, foram considerados diabéticos os ratos que apresentaram níveis glicêmicos na faixa de 350 a 450 mg/ dL após o terceiro dia de indução da diabetes com aloxano. Foi utilizada a dose intermediária (10 mg/ kg) para o tratamento desses animais e os valores de glicemia obtidos com os compostos 6-quinolina chalconas **20b,e** e N-óxido chalconas **21b,e** estão apresentados na Tabela 25.

¹²⁴ Mendes, J.D.; Ramos, H.G. *Arch. Med. Res.* **1994**, 25, 367.

¹²⁵ Biessels, G.J.; Gispen, W.H. *Neurobiol. Aging* **2005**, 26, 36.

¹²⁶ Szkudelski, T. *Physiol. Res.* **2001**, 50, 536.

Os compostos que possuem o substituinte metil, **20b** e **21b**, não foram efetivos na redução da glicemia durante as três horas subsequentes ao tratamento. Já os sistemas quinolínicos **20e** e **21e**, que apresentam como substituinte o cloro, apresentaram leve efeito na glicemia dos animais diabéticos. O composto **20e** reduziu os níveis de glicose sanguínea na primeira e segunda hora subsequente ao tratamento, apresentando um decréscimo de 19 e 14%, respectivamente. Já o N-óxido chalcona **21e** apresentou cerca de 19% de redução na glicemia dos animais diabéticos, contudo, este efeito só foi observado na segunda hora após o tratamento (Tabela 25).

Pode-se observar a influência dos grupos substituintes nos resultados relatados, entre as inúmeras propriedades físico-químicas que podem estar vinculadas aos efeitos biológicos apresentados foi possível evidenciar que os derivados **20b** e **21b** apresentam o segundo maior valor de $\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}$ dentre as séries quinolínicas **20a-g** e **21a-g**, e já os compostos **20e** e **21e** apresentam o quinto maior valor de $\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}$ dentre estas séries **20a-g** e **21a-g**.

A 6-quinolina chalcona **20b** (R=Me) demonstra valor de $\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}=96,10$ kcal/mol e o N-óxido **21b** apresenta valor de $\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}=77,72$ kcal/mol. Já a 6-quinolina chalcona **20e** (R=Cl) possui valor de $\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}=94,40$ kcal/mol, sendo este valor menor que o do derivado **20b**. O mesmo perfil foi observado com o N-óxido **21e** que apresenta valor de $\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}=75,15$ kcal/mol que é menor que o do N-óxido **21b**. Estes quatro derivados apresentam um dos perfis mais lipofílicos dentre suas séries.

Estas observações relatadas podem ser relevantes para a atividade observada sendo que estudos mais específicos e conclusivos, como QSAR, podem ser realizados a fim de estabelecer a correlação estrutura atividade para estes derivados.

Como complemento deste trabalho estão sendo realizados estudos com estes quatro derivados quinolínicos **20b,e** e **21b,e** com o objetivo de identificar por qual mecanismo estão atuando na redução da hiperglicemia.

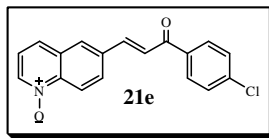
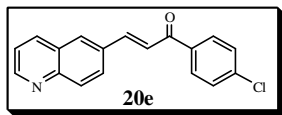
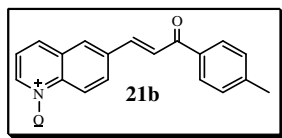
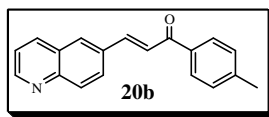
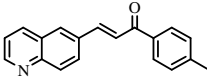
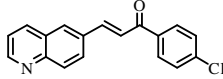
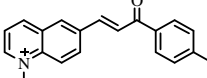
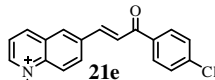


Tabela 24: Efeito agudo das 6-quinolina chalconas **20b,e** e N-óxido chalconas **21b,e** em ratos hiperglicêmicos

	Dose	Tempo (min)				
		0	15	30	60	180
Controle Normoglicêmico	(veículo)	95,5±1,3	121,2±3,7	127,7±3,5	126,5±2,4	115,0±3,0
Controle Hiperglicêmico	4 mg/kg (glicose)	114,0±2,0	170,7±3,2	191,2±4,5	169,7±3,1	128,5±6,9
 20a	5 mg/ kg	106,2±2,3	145,9±4,8 ^C	142,0±8,1 ^C	146,0±10,1 ^C	135,4±3,8
	10 mg/ kg	100,7±1,8	131,6±1,6 ^C	150,1±3,2 ^C	142,6±2,7 ^C	137,9±4,9
	20 mg/ kg	96,0±1,7	131,1±3,2 ^C	136,7±3,4 ^C	146,0±6,5 ^A	124,3±2,6
	5 mg/ kg	105,1±2,2	142,8±5,7 ^B	152,1±3,6 ^B	147,5±5,3 ^A	135,9±3,7
 20e	10 mg/ kg	103,6±2,4	130,4±5,2 ^C	153,7±4,9 ^B	146,3±4,1 ^B	147,1±3,6
	20 mg/ kg	101,1±2,6	141,8±3,2 ^C	144,3±2,5 ^C	141,4±5,0 ^C	136,3±2,4
 21a	5 mg/ kg	101,3±3,3	150,6±6,0 ^A	155,3±3,3 ^B	139,3±5,3 ^B	148,7±4,3
	10 mg/ kg	107,5±0,6	129,8±6,4 ^C	134,8±5,1 ^C	138,3±10,5 ^B	149,7±3,2
	20 mg/ kg	108,8±5,9	129,6±3,3 ^C	135,2±4,7 ^C	136,0±5,1 ^C	124,5±3,6
	5 mg/ kg	125,9±1,7	145,2±2,6 ^B	149,1±1,9 ^C	136,1±3,4 ^C	130,1±4,2
 21e	10 mg/ kg	108,5±1,5	149,2±5,1 ^C	159,5±5,2 ^C	137,4±6,3 ^C	135,6±2,2
	20 mg/ kg	103,6±2,7	114,9±6,0 ^C	127,2±4,2 ^C	129,3±4,1 ^C	126,7±1,6

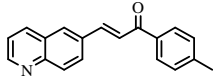
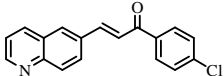
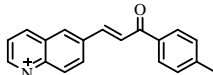
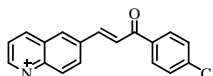
Valores são expressos como a média±E.P.M.; n= 6; em duplicatas para cada grupo.

^A Diferença estatisticamente significativa ao grupo controle hiperglicêmico, $p \leq 0,05$;

^B Diferença estatisticamente significativa ao grupo controle hiperglicêmico, $p \leq 0,01$;

^C Diferença estatisticamente significativa ao grupo controle hiperglicêmico, $p < 0,001$.

Tabela 25: Efeito agudo em ratos diabéticos induzidos por aloxano.

	Dose	Tempo (h)			
		0	1	2	3
 20a	10 mg/ kg	311,7±26,3	322,0±25,8	321,8±25,8	294,5±24,4
 20e	10 mg/ kg	493,8±25,7	402,9±29,8 ^A	407,5±21,7 ^A	431,2±31,2
 21a	10 mg/ kg	378,4±17,7	436,1±23,8	451,4±22,0	448,1±22,2
 21e	10 mg/ kg	393,1±20,8	382,7±18,7	319,8±14,1 ^B	381,9±17,1

Valores são expresso como a média±E.P.M.; n= 6; em duplicatas para cada grupo.

^A Diferença estatisticamente significativa a glicemia de jejum, $p \leq 0,05$;

^B Diferença estatisticamente significativa a glicemia de jejum, $p < 0,001$.

5- CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

CONCLUSÕES

✓ Foram obtidos, significativamente, os novos derivados 2-amino xantônicos (enaminos **10a-f**, **12a-b** e iminas **15a-b**) utilizando o suporte sólido K-10 associado ao uso de ultra-som.

✓ Sob condições brandas (K-10/ ultra-som) e na ausência de solvente foram gerados os requeridos sistemas xantônicos, o que denota a importância da nova metodologia utilizada, além de proporcionar facilidade no isolamento.

✓ Foram obtidos, eficientemente, os novos derivados quinolínicos α,β -insaturados da classe das chalconas **20a-g**, N-óxido chalconas **21a-g**, e sais N-metil chalconas **22a-g** empregando as metodologias clássicas.

✓ Foi eficiente o emprego da metodologia heterogênea na obtenção dos derivados quinolínicos da classe epoxi chalconas **23b-c,e-g**, apesar do tempo reacional maior que a metodologia clássica, em solução, também investigada. Não houve influência no rendimento das reações o emprego de diferentes sais de amônio quaternário associado à hidrotalcita.

✓ O estudo da reatividade dos sistemas quinolínicos da classe das chalconas e N-óxidos frente ao nucleófilo 2-amino xantona em reações de adição conjugada, empregando metodologias homogêneas e heterogêneas, não apresentou a formação dos produtos requeridos. A literatura descreve, com eficiência, a obtenção de produtos da adição de Michael com aminas aromáticas (pouco nucleofílicas). Sugere-se há possibilidade de que a planaridade e o tamanho do anel xantônico tenha influenciado este resultado.

✓ O estudo das reações de aminólise das epoxi chalconas com a 2-amino xantona utilizando diferentes metodologias (homogênea e heterogênea) apresentou a formação de um único produto **24c** com rendimento relativamente baixo, porém um importante resultado para estudos futuros com outras metodologias.

✓ O estudo das reações de aminólise das epoxi chalconas frente a cloridrato de fenil hidrazina utilizando a metodologia de reações em meio heterogêneo, K-10, associado ao uso de energia de ultra-som gerou os produtos requeridos em significativos rendimentos.

✓ Foi alcançada, com eficiência, a obtenção de novos derivados 2-amino xantônicos que seguissem as regras de Lipinski e Veber (**10a-f**, **12a-b** e **15a-b**). Os valores dos parâmetros calculados para cada derivado confirmam que estes violam apenas uma destas regras

(apresentaram $\text{Clog } P > 5$), com exceção dos compostos **12a** e **12b** que não violam nenhuma das regras.

✓ Foram obtidos, satisfatoriamente, os novos derivados quinolínicos que seguissem as regras de Lipinski e Veber (**20a-g**, **21a-g**, **22a-g** e **23b-c,e-g**). Os valores dos parâmetros calculados para cada um dos heterociclos confirmam que estes não violam estas regras, com exceção do composto **24c** que apresenta $\text{PM} > 500$ e $\text{Clog } P > 5$.

✓ Foi possível constatar que todos os compostos analisados da série xantônica **10a-f**, **15a-b** e da série quinolínica **18**, **20a-g**, **21a-g**, **22a-g** e **23b-c,e-g** exibiram toxicidade frente à *Artemia salina* Leach. Das enamino xantonas, os derivados **10a** ($\text{R} = \text{H}$) e **10d** ($\text{R} = \text{NO}_2$) apresentaram as melhores toxicidades. Da série das 6-quinolina chalconas **20a-g**, os compostos **20b** ($\text{R} = \text{Me}$) e **20c** ($\text{R} = \text{OMe}$) foram os mais ativos. Já na série N-óxido **21a-g**, os compostos halogenados **21f** e **21g** apresentaram as melhores toxicidades. Dentre os sais N-metil chalconas **22a-g**, os heterociclos mais expressivos foram os com substituintes metil **22b** e flúor **22g**. Através da análise de todos os resultados demonstrados pelas séries quinolínicas relatadas, foi identificado que os derivados halogenados foram, em geral, de maior relevância toxicológica.

✓ O ensaio do poder complexante de Fe^{2+} (%) pelos compostos xantônicos **6a** e **10b-d** revelou que a enamino xantona **10d** ($\text{R} = \text{NO}_2$) apresentou atividade complexante superior ao antioxidante natural quercetina.

✓ Para os ensaios antibacterianos, entre as xantonas investigadas **10a-g** apenas a enamino xantona **10d** ($\text{R} = \text{NO}_2$) foi potencialmente ativa. Este composto exibiu moderada ação antibacteriana para a bactéria gram-negativa *Pseudomonas aeruginosa*. Este composto, entre a série das enamino xantonas, apresenta uma das menores lipofilicidades, maior área de superfície polar e o segundo maior peso molecular. Estas observações podem estar correlacionadas com a atividade apresentada por este heterociclo. Entre os derivados quinolínicos **20a-g**, **21a-g**, **22a-g** e **23b,c,e-g** analisados, o epóxido **23e** foi o composto de maior relevância antibacteriana, demonstrou atividade moderada apenas frente a bactéria gram-positiva *S. aureus*. O outro derivado que também apresentou moderada ação inibitória foi o sal N-metil **22e**. Estes compostos possuem como substituinte o átomo de cloro na estrutura bem como elevados perfis lipofílicos.

✓ Para os ensaios antifúngicos, pode-se constatar que o fungo *P. brasiliensis* (Pb18) foi o mais sensível frente às séries de compostos quinolínicos **20a-g**, **21a-g** e **22a-g**. Através da comparação dos valores

da atividade antifúngica do padrão usado com as séries de compostos investigados foi possível constatar que os derivados foram, significativamente, mais potentes que o Trimetoprim/ sulfametoxazol. O resultado do estudo de mecanismo de ação (ensaio de proteção com o sorbitol) sugere que a atividade antifúngica do sal N-metil **22b** pode afetar a constituição da parede celular do fungo *C. tropicalis* e os demais derivados **22b-d,g** podem afetar a parede celular do fungo *C. gattii*.

✓ O bioensaio antitumoral revelou que as linhagens de células cancerígenas renal, de mama e melanoma (tumores sólidos) foram, em geral, mais sensíveis ao efeito de inibição dos compostos que as linhagens leucêmicas. Outra evidência de extrema relevância é que todos os compostos que apresentaram atividade antitumoral frente à linhagem celular TK-10, e que estão incluídos nas duas séries quinolínicas **20a-g** e **21a-g**, foram significativamente mais potentes que o fármaco etoposídeo.

✓ Os derivados **20b,e-g** que apresentaram baixa porcentagem de inibição ou nenhuma inibição frente a enzima AChE passaram a demonstrar forte efeito inibitório quando o anel quinolínico foi N-oxidado e N-metilado. Os epóxidos analisados não apresentaram atividade inibitória. Estas constatações sugerem a importância da dupla ligação e as N-substituições no anel quinolínico para a bioatividade avaliada.

✓ O resultado da avaliação anti-hiperglicêmica indicou que os quatro derivados **20b,e** e **21b,e** foram efetivos no controle do aumento da glicose sanguínea causada pela sobrecarga de glicose nas três doses testadas (5, 10 e 20 mg/ kg). Os sistemas quinolínicos **20e** e **21e**, que apresentam como substituinte o cloro, apresentaram leve efeito na glicemia dos animais diabéticos.

PERSPECTIVAS

✓ Serão desenvolvidos estudos de obtenção de novos derivados quinolínicos a partir de reações entre os sistemas α,β -insaturados **20a-g** e **21a-g** com diferentes dinucleófilos (hidrazina, fenil hidrazina *p*-substituída e hidroxilamina) em condições heterogêneas.

✓ A partir dos resultados dos ensaios biológicos apresentados neste trabalho, serão sintetizados novos derivados das séries xantônicas e quinolínicas que apresentem substituintes em diferentes posições do anel aromático.

6-PARTE EXPERIMENTAL

6.1- Instrumentação Geral

A identificação dos compostos foi realizada por métodos espectroscópicos e por cristalografia de raios X. Os espectros de ressonância magnética nuclear de ^1H e de ^{13}C foram registrados em solução de clorofórmio deuterado (CDCl_3) ou dimetil sulfóxido deuterado (DMSO-d_6), em Espectrômetro BRUKER DPX-200 e BRUKER DPX-400 que operam a 200 MHz para ^1H e 50 MHz para ^{13}C e 400 MHz para ^1H e 100 MHz para ^{13}C , respectivamente.

As medidas cristalográficas foram feitas através do aparelho Bruker Kappa-Apex II CCD empregando radiação $\text{Mo K}\alpha$ sendo utilizados os programas SHELXS-97, SHELXL-97 e ROTAX-2001 para refinar e resolver as estruturas. Os pontos de fusão foram determinados em um aparelho Microquímica MQAPF-301 digital com termômetro não aferido.

Para a espectroscopia na região do ultravioleta foi utilizado o aparelho espectrofotômetro da Perkim Elmer UV-VIS, com varredura entre 300 e 700 nm e cubetas de quartzo com caminho óptico de 1 cm.

As reações realizadas em meio heterogêneo foram efetuadas com o suporte sólido Montmorillonita (K-10) da marca Fluka. O ultra-som (água) utilizado foi da marca Thornton, 50-60 Hz, 110/220 volts, 1.0 amps.

6.2- Reagentes e Solventes

As acetofenonas, o iodeto de metila, a 6-metil quinolina e o cloridrato de fenil hidrazina utilizados foram da marca Sigma. Os demais reagentes empregados foram da marca Vetec.

Os solventes (hexano, tolueno, diclorometano, clorofórmio, 1,4-dioxano, xileno, éter di-isopropílico, acetato de etila, metanol, etanol, dimetil formamida) utilizados para a síntese dos compostos em estudo foram de qualidade técnica ou P.A e quando preciso purificados ou secos segundo procedimentos usuais descritos na literatura.¹²⁷

¹²⁷Perrin, D.D.; Armarego, L.F *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd Edition, Pergamon Press, São Paulo, 1988.

6.3- Compostos Sintetizados

6.3.1- Rota de Síntese das 2-amino xantonas 6a-b,d

6.3.1.1- Síntese dos diaril-éteres 3a-d

Em um balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se os respectivos salicilatos de etila **1a-d** (10,05 mmol) em 5,0 mL de DMF, o 1-bromo 4-nitro benzeno **2** (10,0 mmol), o carbonato de potássio (10,05 mmol) e o Cu₂O (1,005 mmol). Deixou-se sob aquecimento (110 °C) por 36-48 h. Posteriormente, a mistura foi filtrada a quente, o sólido lavado com CH₂Cl₂ e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂, lavado com água (3 x 10,0 mL), seco com MgSO₄ e evaporado em evaporador rotatório. Estes derivados foram hidrolisados gerando os ácidos benzóicos **4a-d** que foram sequencialmente submetidos a próxima etapa reacional. Os sistemas de eluentes para purificação, os rendimentos, os p.f. e os dados de RMN ¹H/ ¹³C são descritos a seguir:

6.3.1.1.1- 2-(4-Nitro-fenoxi) benzoato de etila (3a)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 10%; rend.= 24%; p.f.= 67,4-69,0 °C; C₁₅H₁₃NO₅;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,2 (d, J=9,3 Hz, 2 H), 8,0 (dd, J=7,7, 1,6 Hz, 1 H), 7,6 (dd, J=7,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,4 (dd, J=7,6, 1,0 Hz, 1 H), 7,2 (dd, J=8,2, 0,9 Hz, 1 H), 6,9 (d, J=9,3 Hz, 2 H), 4,2 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 1,2 (t, J=7,1 Hz, 3 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 164,73, 163,82, 153,29, 142,39, 134,22, 132,46, 125,97, 125,87, 124,59, 123,23, 116,07, 61,30, 13,96.

6.3.1.1.2- 5-Metil-2-(4-nitro-fenoxi) benzoato de etila (3b)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 10%; rend.= 19%; sólido; p.f.= 72-74 °C; C₁₆H₁₅NO₅;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,2 (d, J=9,3 Hz, 2 H), 7,8 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,4 (dd, J=8,6, 2,0 Hz, 1 H), 7,0 (d, J=8,1 Hz, 1 H), 6,9 (d, J=9,3 Hz, 2 H), 4,2 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 2,4 (s, 3 H), 1,1 (t, J=7,1 Hz, 3 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 164,83, 164,09, 150,90, 142,16, 135,93, 134,81, 132,62, 125,77, 124,06, 123,10, 115,81, 61,16, 20,68, 13,91.

6.3.1.1.3- 5-Metoxi-2-(4-nitro-fenoxi) benzoato de etila (3c)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 15%; rend.= 12%; p.f.= 75-76 °C; C₁₆H₁₅NO₆;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,2 (d, J=9,3 Hz, 2 H), 7,5 (d, J=2,9 Hz, 1 H), 7,1 (m, 1 H), 7,1 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,9 (d, J=9,3 Hz, 2 H), 4,2 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 3,9 (s, 3 H), 1,1 (t, J=7,1 Hz, 3 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 164,49, 164,35, 157,03, 146,36, 142,04, 125,71, 125,04, 124,48, 120,20, 116,12, 115,54, 61,27, 55,75, 13,81.

6.3.1.1.4- 5-Cloro-2-(4-nitro-fenoxi) benzoato de etila (3d)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 10%; rend.= 15%; p.f.= 89-90 °C; C₁₅H₁₂ClNO₅;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,2 (d, J=9,3 Hz, 2 H), 8,0 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 7,6 (dd, J=8,8, 2,7 Hz, 1 H), 7,1 (d, J=8,8 Hz, 1 H), 6,9 (d, J=9,3 Hz, 2 H), 4,2 (q, J=7,1 Hz, 2 H), 1,2 (t, J=7,2 Hz, 3 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 163,44, 163,35, 151,81, 142,60, 134,05, 132,15, 131,37, 125,87, 125,83, 124,60, 116,08, 61,66, 13,88.

6.3.1.2- Síntese das 2-nitro xantonas 5a-d

Em um balão de fundo redondo, adicionou-se os ácidos benzóicos **4a-d** (5,0 mmol) e o ácido polifosfórico (100,0 mmol). Deixou-se sob aquecimento (110 °C) por 10-12 h. Posteriormente, foi coletada a temperatura ambiente e água gelada foi adicionada. Essa mistura foi extraída com acetato de etila (3x 10,0 mL), seca com MgSO₄ e evaporada em evaporador rotatório. Os sistemas de eluentes para purificação, os rendimentos, os p.f. e os dados de RMN ¹H/ ¹³C são descritos a seguir:

6.3.1.2.1- 2-Nitro-9H-xanten-9-ona (5a)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 20%; rend.= 75%; sólido branco; p.f.= 205,5-206,7 °C; C₁₃H₇NO₄;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9,2 (d, J=2,7 Hz, 1 H), 8,6 (dd, J=9,2, 2,9 Hz, 1 H), 8,4 (dd, J=8,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,8 (td, J=7,8, 1,8 Hz, 1 H), 7,7 (d, J=9,2 Hz, 1 H), 7,6 (d, J=8,6 Hz, 1 H), 7,5 (m, 1 H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 175,69, 159,14, 155,81, 135,89, 129,01, 126,92, 125,26, 123,52, 121,66, 121,33, 119,65, 118,18.

6.3.1.2.2- 7-Metil-2-nitro-9H-xanten-9-ona (5b)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 20%; rend.= 60%; sólido branco; p.f.= 198-199 °C; $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_4$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 9,2 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H), 8,5 (dd, $J=9,2, 2,8$ Hz, 1 H), 8,1 (s, 1 H), 7,6 (d, $J=9,3$ Hz, 2 H), 7,4 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 2,5 (s, 3 H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 175,74, 159,16, 154,07, 143,71, 137,08, 135,32, 128,80, 126,23, 123,55, 121,61, 120,99, 119,59, 117,94, 20,85.

6.3.1.2.3- 7-Metoxi-2-nitro-9H-xanten-9-ona (5c)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 25%; rend.= 53%; sólido branco; p.f.= 215-217 °C; $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{NO}_5$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 9,2 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 8,5 (dd, $J=9,2, 2,8$ Hz, 1 H), 7,7 (d, $J=3,2$ Hz, 1 H), 7,6 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 7,5 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 7,4 (dd, $J=9,2, 3,1$ Hz, 1 H), 3,9 (s, 3 H, OCH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 175,64, 159,04, 156,95, 150,64, 143,75, 128,72, 125,84, 123,61, 121,81, 121,03, 119,63, 106,05, 56,05.

6.3.1.2.4- 7-Cloro-2-nitro-9H-xanten-9-ona (5d)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 20%; rend.= 62%; sólido branco; p.f.= 221-223 °C; $\text{C}_{13}\text{H}_6\text{ClNO}_4$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 9,1 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H), 8,6 (dd, $J=9,2, 2,8$ Hz, 1 H), 8,3 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 7,8 (dd, $J=8,8, 2,7$ Hz, 1 H), 7,8 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H), 7,6 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 173,74, 158,10, 153,30, 143,06, 135,15, 129,97, 128,57, 124,93, 122,22, 121,21, 120,30, 119,44, 119,28.

6.3.1.3- Síntese das 2-amino xantonas 6a-b, d

Em um frasco de em um hidrogenador do *tipo Parr*, adicionou-se as respectivas 2-nitro xantonas **5a-b,d** (2,0 mmol) em 10,0 mL de etanol e 0,04g de Pd/C 10%. Deixou-se no hidrogenador por 6 h a pressão de 50 psi. Após este período, a mistura reacional foi filtrada e a fase orgânica concentrada em evaporador rotatório. Os produtos foram

recristalizados em etanol. Os rendimentos, os p.f. e os dados de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ são descritos a seguir:

6.3.1.3.1- 2-Amino-9H-xanten-9-ona (6a)

Rend.= 84%; sólido amarelo; p.f.= 210,3-212,0 °C; $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{NO}_2$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,3 (dd, $J=7,8$, 1,5 Hz, 1 H), 7,7 (ddd, $J=8,5$, 7,0, 1,6 Hz, 1 H), 7,5 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H), 7,5 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H), 7,3 (m, 2 H), 7,1 (dd, $J=8,9$, 2,8 Hz, 1 H), 3,9 (sl, 2 H, NH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 177,21, 156,20, 149,87, 142,81, 134,38, 126,65, 123,59, 122,38, 121,34, 118,88, 117,91, 109,14.

6.3.1.3.2- 2-Amino-7-metil-9H-xanten-9-ona (6b)

Rend.= 81%; sólido amarelo; p.f.= 156-158 °C; $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{NO}_2$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,1 (d, $J=1,2$ Hz, 1 H), 7,5 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H), 7,5 (dd, $J=8,6$, 2,2 Hz, 1 H), 7,3 (dd, $J=10,1$, 8,7 Hz, 3 H), 7,1 (dd, $J=8,8$, 2,9 Hz, 1 H), 3,8 (sl, 2H, NH_2), 2,5 (s, 3H, CH_3).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 177,28, 154,44, 149,91, 142,63, 135,72, 133,12, 125,87, 123,51, 122,31, 120,94, 118,85, 117,67, 109,14, 20,80.

6.3.1.3.3- 2-Amino-7-cloro-9H-xanten-9-ona (6d)

Rend.= 77 %; sólido amarelo; p.f.= 256-257 °C; $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{ClNO}_2$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,3 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H), 7,6 (dd, $J=9,0$, 2,7 Hz, 1 H), 7,5 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H), 7,4 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H), 7,3 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H), 7,1 (dd, $J=9,0$, 2,9 Hz, 1 H), 3,9 (sl, 2 H, NH_2).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 176,14, 154,52, 149,75, 143,13, 134,51, 129,15, 125,94, 123,87, 122,16, 122,05, 119,70, 118,97, 108,99.

6.3.2- Rota de Síntese das Benzoil acetonas *p*-substituídas 7a-f e do β -oxotioxió éster 8

6.3.2.1-Síntese das Benzoil acetonas *p*-substituídas 7a-e

Em um balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se hidreto de sódio (5,0 mmol) sobre 6,0 mL de éter etílico, as respectivas acetofenonas *p*-substituídas (5,0 mmol) em 1,0 mL de éter etílico e (20,0

mmol) de acetato de etila em 2,0 mL de éter etílico. Deixou-se sob refluxo por 2h. Adicionou-se a mistura reacional ainda quente sobre 2,0 g de gelo picado e 0,5 mL de ácido clorídrico, separou-se a fase etérea, lavou-se a mistura com um solução de carbonato de sódio, secou-se com MgSO_4 e evaporou-se em evaporador rotatório. Os produtos foram recristalizados em etanol; com excessão do composto **7b** que foi destilado sob pressão reduzida (p.e.= 90 °C/ 2 mmHg). Os rendimentos, os p.f. e os dados de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ são descritos a seguir:

6.3.2.1.1- 4-Hidroxi-4-fenil-3-buten-2-ona (7a)

Rend.= 55%; p.f.= 59,8-61 °C; $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$;

6.3.2.1.2- 4-Hidroxi-4-(4-metil-fenil)-3-buten-2-ona (7b)

Rend.= 74%; $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_2$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 16,22 (sl, 1 H, OH), 7,8 (d, 2 H, $J=8,1$ Hz, H-6,6'), 7,2 (d, 2 H, $J=8,1$ Hz, H-7,7'), 6,14 (s, 1 H, H-3), 2,39 (s, 3 H, H-9), 2,17 (s, 3 H, H-1).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 192,96 (C-2), 183,66 (C-4), 142,96 (C-8), 132,11 (C-5), 129,25 (C-7,7'), 126,98 (C-6,6'), 96,23 (C-3), 25,54 (C-1), 21,48 (C-9).

6.3.2.1.3- 4-Hidroxi-4-(4-metoxi-fenil)-3-buten-2-ona (7c)

Rend.= 63%; p.f.= 53,7-54,9 °C; $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{O}_3$;

6.3.2.1.4- 4-(4-Cloro-fenil)-4-hidroxi-3-buten-2-ona (7d)

Rend.= 60%; p.f.= 73-74 °C; $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClO}_2$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 16,07 (sl, 1 H, OH), 7,8 (d, 2 H, $J=8,6$ Hz, H-7,7'), 7,4 (d, 2 H, $J=8,8$ Hz, H-6,6'), 6,14 (s, 1 H, H-3), 2,20 (s, 3 H, H-1).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 193,68 (C-2), 182,28 (C-4), 138,54 (C-8), 133,40 (C-5), 128,91 (C-6,6'), 128,35 (C-7,7'), 96,60 (C-3), 25,75 (C-1).

6.3.2.1.5 - 4-(4-Bromo-fenil)-4-hidroxi-3-buten-2-ona (7e)

Rend.= 58%; p.f.= 93,5-95,0 °C; $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrO}_2$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 16,06 (sl, 1 H, OH), 7,7 (d, 2 H, $J=8,8$ Hz, H-7,7'), 7,6 (d, 2 H, $J=8,8$ Hz, H-6,6'), 6,14 (s, 1 H, H-3), 2,20 (s, 3 H, H-1).

6.3.2.2-Síntese da p-nitro benzoil acetona 7f

6.3.2.2.1 -4-Hidroxi-4-(4-nitro-fenil)-3-buten-2-ona (7f)

Rend.= 52%; p.f.= 111,0-112,0 °C; $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{NO}_4$;

6.3.2.3- Síntese do β -oxotioxo éster 8

6.3.2.3.1-O-etil ditiocarbonato de potássio

Em um balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e agitação magnética, colocou-se 8,4 g (0,15 mol) de hidróxido de potássio em pastilhas e 30,0 mL de etanol absoluto, deixou-se sob refluxo por 1 h. Esfriou-se e transferiu-se o líquido para outro frasco seco, adicionou-se lentamente e com constante agitação 11,4 g (9,0 mL, 0,15 mols) de dissulfeto de carbono. Resfriou-se sob gelo, filtrou-se à vácuo o sólido resultante usando funil de vidro sinterizado, lavou-se com éter etílico (3 x 25,0 mL) e secou-se o produto obtido em dessecador a vácuo provido de sílica gel. Depois de seco o sólido adquire uma coloração marrom claro, obteve-se 78 % de rendimento.

6.3.2.3.2- Síntese do *O*-etil *S*-metil ditiocarbonato

Em um balão de fundo redondo, provido de agitação magnética adicionou-se 6,4 g (0,04 mol) de *O*-Etil ditiocarbonato de potássio em 30 mL de etanol absoluto. Adicionou-se sob gelo, 3 mL (0,04 mol) de iodeto de metila gota a gota. Deixou-se sob agitação por uma hora, a temperatura ambiente. Filtrou-se o sólido obtido, lavou-se com diclorometano. Secou-se com sulfato de magnésio anidro e evaporou-se o solvente em evaporador rotatório, obteve-se o produto líquido de coloração castanho escuro com 85% de rendimento.

6.3.2.3.3- Síntese do *O*-etil 3-oxo 3-fenil propanotiolato (β -oxotioxo éster 8)

Uma mistura de *S*-metil *O*-etil ditiocarbonato (6,8 g, 50,0 mmol) e acetofenona (12 g, 100,0 mmol) foi adicionada gota a gota em uma suspensão de NaNH_2 (3,9 g, 100,0 mmol) em tolueno (50,0 mL) sob agitação à 0 °C. Após elevou-se a temperatura da mistura até a t.a. e agitou-se continuamente por 10 h. Adicionou-se a mistura 100,0 mL de água gelada, acidificou-se com HCl diluído (10%) e extraiu-se com éter etílico (50,0 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução saturada de NaCl (50,0 mL), secou-se com sulfato de magnésio anidro e concentrou-se sob vácuo. O sistema de eluente para purificação, o rendimento e os dados de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ são descritos a seguir:

Sistema de eluente= éter de petróleo/acetato de etila 15%; rend.= 79%;
C₁₁H₁₂O₂S;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 14,15 (sl, 1 H, OH), 7,79-7,84 (m, 2 H, H-7,7'), 7,37-7,46 (m, 3 H, H-8,8', H-9), 6,35 (s, 1 H, H-4), 4,51 (q, 2 H, J=7,2 Hz, H-2), 1,40 (t, 3 H, J=7,2 Hz, H-1).

6.3.3- Rota de síntese das Enamino xantonas 10a-f e 12a-b

6.3.3.1- Procedimento Geral

Em um balão de fundo redondo, colocou-se 0,6 g de K-10, impregnou-se com os compostos dicarbonílicos **7a-f** ou **9a-b** (2,0 mmol) e adicionou-se a 2-amino xantona **6a** (3,2 mmol). Deixou-se por 32-45 h em banho de ultra-som. Lavou-se o bruto reacional com diclorometano e filtrou-se a vácuo. Lavou-se o filtrado com H₂O (3 x 10,0 mL), secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo. Os compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel rendendo as 2-enamino xantonas **10a-f** e **12a-b**. Os sistemas de eluentes para purificação, os rendimentos, os p.f., os resultados da análise elementar (CHN) e os dados de RMN ¹H/ ¹³C são descritos a seguir:

6.3.3.1.1-2-[[*(1Z)*-1-Metil-3-oxo-3-fenil-1-propen-1-il]amino}-9H-xanten-9-ona (**10a**)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 20%; rend.= 55%; sólido amarelo; p.f.= 137,2-138,5 °C; Anal. elem. calculada para C₂₃H₁₇NO₃: C, 77,73; H, 4,82; N, 3,94; Obtido: C, 77, 67; H, 4, 84; N, 3,97.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13,2 (sl, 1 H, NH), 8,4 (dd, J=8,1, 1,7 Hz, 1 H, H-15), 8,1 (d, J=1,2 Hz, 1 H, H-17), 7,9 (dd, J=7,9, 1,6 Hz, 2 H, H-6,6), 7,8 (ddd, J=8,4, 7,0, 1,7 Hz, 1 H, H-13), 7,5 (m, 3 H, H-11,12,14), 7,4 (m, 4 H, H-7,7,10,8), 6,0 (s, 1 H, H-3), 2,2 (s, 3 H, H-1).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 189,15 (C-4), 176,69 (C-16), 161,71 (C-2), 156,14 (C-12a), 153,74 (C-11a), 139,78 (C-9), 135,06 (C-13), 134,96 (C-5), 131,61 (C-14), 131,12 (C-8), 128,33 (C-6,6), 127,14 (C-7,7), 126,77 (C-15), 124,17 (C-10), 122,11 (C-16a), 121,47 (C-15a), 121,11 (C-17), 119,27 (C-11), 118,04 (C-12), 95,01 (C-3), 20,53 (C-1).

6.3.3.1.2-2-[[*(1Z)*-1-Metil-3-(4-metil-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il] amino]-9H-xanten-9-ona (10b)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 20%; rend.= 47 %; sólido amarelo; p.f.= 155-157 °C; Anal. elem. calculada para C₂₄H₁₉NO₃: C, 78,03; H, 5,18; N, 3,79; Obtido: C, 78,08; H, 5,14; N, 3,77.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13,2 (sl, 1 H, NH), 8,3 (dd, *J*=8,1, 1,5 Hz, 1 H, H-15), 8,1 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H, H-17), 7,8 (d, *J*=8,1 Hz, 2 H, H-6,6), 7,8 (m, 1 H, H-13), 7,4 (dd, *J*=7,6, 1,0 Hz, 1 H, H-10), 7,5 (m, 3 H, H-11,12,14), 7,2 (d, *J*=9,0 Hz, 2 H, H-7,7), 6,0 (s, 1 H, H-3), 2,4 (s, 3 H, H-18), 2,2 (s, 3 H, H-1).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 189,02 (C-4), 176,71 (C-16), 161,30 (C-2), 156,14 (C-12a), 153,66 (C-11a), 141,59 (C-8), 137,07 (C-9), 135,11 (C-5), 135,03 (C-13), 131,57 (C-14), 129,06 (C-6,6), 127,22 (C-7,7), 126,77 (C-15), 124,16 (C-10), 122,10 (C-16a), 121,48 (C-15a), 120,94 (C-17), 119,25 (C-11), 118,05 (C-12), 94,91 (C-3), 21,48 (C-18), 20,54 (C-1).

6.3.3.1.3-2-[[*(1Z)*-3-(4-Metoxi-fenil)-1-metil-3-oxo-1-propen-1-il] amino]-9H-xanten-9-ona (10c)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 35%; rend.= 53%; sólido amarelo; p.f.= 158-159 °C; Anal. elem. calculada para C₂₄H₁₉NO₄: C, 74,79; H, 4,97; N, 3,63; Obtido: C, 74,32; H, 4,82; N, 3,74;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13,2 (sl, 1 H, NH), 8,4 (dd, *J*=7,9, 1,6 Hz, 1 H, H-15), 8,1 (d, *J*=1,5 Hz, 1 H, H-17), 7,9 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H, H-6,6), 7,8 (ddd, *J*=8,5, 7,0 Hz, 1,6 Hz, 1 H, H-13,), 7,5 (m, 3 H, H-11,12,14), 7,4 (m, 1 H, H-10), 7,0 (d, *J*=8,8 Hz, 2 H, H-7,7), 5,9 (s, 1 H, H-3), 3,9 (s, 3 H, H-18), 2,2 (s, 3 H, H-1).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 188,26 (C-4), 176,70 (C-16), 162,15 (C-8), 160,92 (C-2), 156,13 (C-12a), 153,59 (C-11a), 135,18 (C-9), 135,01 (C-13), 132,42 (C-5), 131,52 (C-14), 129,09 (C-6,6), 126,75 (C-15), 124,13 (C-10), 122,08 (C-16a), 121,46 (C-15a), 120,80 (C-17), 119,22 (C-11), 118,04 (C-12), 113,56 (C-7,7), 94,61 (C-3), 55,38 (C-18), 20,57 (C-1).

6.3.3.1.4-2-[[*(1Z)*-1-Metil-3-(4-nitro-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]amino]-9H-xanten-9-ona (10d)

Sistema de eluente= diclorometano/ acetato de etila 5%; rend.= 40%; sólido alaranjado; p.f.= não obtido; Anal. elem. calculada para C₂₃H₁₆NO₅: C, 69,00; H, 4,03; N, 7,00; Obtido: C, 68,96; H, 4,16; N, 6,91.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13,3 (sl, 1 H, NH), 8,4 (dd, *J*=7,9, 1,6 Hz, 1 H, H-15), 8,3 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H, H-7,7), 8,2 (s, 1 H, H-17), 8,1 (d, *J*=8,6 Hz, 2H, H-6,6), 7,8 (ddd, *J*=8,6, 7,0, 1,3 Hz, 1H, H-13), 7,5 (m, 3 H, H-11,12,14), 7,4 (m, 1 H, H-10), 6,0 (s, 1 H, H-3), 2,2 (s, 3H, H-1).

6.3.3.1.5-2-[[*(1Z)*-3-(4-Cloro-fenil)-1-metil-3-oxo-1-propen-1-il]amino]-9H-xanten-9-ona (10e)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 20%; rend.= 46%; sólido amarelo; p.f.= 209-210 °C; Anal. elem. calculada para C₂₃H₁₆ClNO₃: C, 70,86; H, 4,14; N, 3,59; Obtido: C, 70,58; H, 4,40; N, 3,64.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13,2 (sl, 1 H, NH), 8,3 (dd, *J*=7,8, 1,5 Hz, 1 H, H-15), 8,1 (s, 1 H, H-17), 7,9 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H, H-6,6) 7,8 (m, 1 H, H-13), 7,5 (m, 3 H, H-11,12,14), 7,4 (m, 3 H, H-7,7,10), 5,9 (s, 1 H, H-3), 2,2 (s, 3 H, H-1).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 187,57 (C-4), 176,64 (C-16), 162,23 (C-2), 156,12 (C-12a), 153,83 (C-11a), 138,12 (C-8), 137,26 (C-9), 135,10 (C-13), 134,74 (C-5), 131,60 (C-14), 128,56 (C-6,6; C-7,7), 126,76 (C-15), 124,22 (C-10), 122,12 (C-16a), 121,45 (C-15a), 121,25 (C-17), 119,33 (C-11), 118,05 (C-12), 94,65 (C-3), 20,52 (C-1).

6.3.3.1.6-2-[[*(1Z)*-3-(4-Bromo-fenil)-1-metil-3-oxo-1-propen-1-il]amino]-9H-xanten-9-ona (10f)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 20%; rend.= 49%; sólido amarelo; p.f.= 215,7-217,3 °C; Anal. elem. calculada para C₂₃H₁₆BrNO₃: C, 63,61; H, 3,71; N, 3,23; Obtido: C, 63,65; H, 3,68; N, 3,22.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 13,2 (sl, 1 H, NH), 8,3 (dd, *J*=8,1, 1,7 Hz, 1H, H-15), 8,1 (s, 1 H, H-17), 7,8 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H, H-6,6), 7,7 (m, 1 H, H-13), 7,6 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H, H-7,7), 7,5 (m, 3 H, H-11,12,14), 7,4 (m, 1 H, H-10), 5,9 (s, 1 H, H-3), 2,2 (s, 3 H, H-1).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 187,67 (C-4), 176,65 (C-16), 162,30 (C-2), 156,12 (C-12a), 156,13 (C-12a), 153,85 (C-11a), 138,57(C-8), 135,11 (C-13), 134,72 (C-5), 131,60 (C-

14), 131,55 (C-6,6), 128,76 (C-7,7), 126,77 (C-15), 125,81 (C-8), 124,23 (C-10), 122,12 (C-16a), 121,46 (C-15a), 121,28 (C-17), 119,34 (C-11), 118,05 (C-12), 94,62 (C-3), 20,52 (C-1).

6.3.3.1.7- Etil-3-[(9-oxo-9H-xanten-2-il)amino]-2-butenoato (12a)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 30%; rend.= 31%; sólido amarelo; p.f.= 172-174 °C; C₁₉H₁₇NO₄;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 10,5 (sl, 1 H, NH), 8,3 (dd, *J*=8,1, 1,7 Hz, 1 H, H-13), 8,0 (d, *J*=2,7, 1 H, H-15), 7,7 (ddd, *J*=8,6, 7,0, 1,7 Hz, 1 H, H-11), 7,5 (m, 3 H, H-9,10,12), 7,4 (dd, *J*=7,5, 1,1 Hz, 1 H, H-8), 4,8 (s, 1 H, H-3), 4,2 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H, H-5), 2,1 (s, 3 H, H-1), 1,3 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H, H-6).

6.3.3.1.8-Etil-2-cloro-3-[(9-oxo-9H-xanten-2-il)amino]-2-butenoato (12b)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 30%; rend.= 13%; sólido amarelo; p.f.= 135-136 °C; C₁₉H₁₆ClNO₄;

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ 10,8 (sl, 1 H, NH), 8,3 (dd, *J*=8,3, 1,5 Hz, 1 H, H-13), 8,0 (d, *J*=2,7 Hz, 1 H, H-15), 7,8 (ddd, *J*=8,6, 7,0, 1,8 Hz, 1 H, H-11), 7,5 (m, 1 H, H-9,10,12), 7,4 (m, 1 H, H-8), 4,3 (q, *J*=7,1 Hz, 2 H, H-5), 2,3 (s, 3 H, H-1), 1,4 (t, *J*=7,1 Hz, 3 H, H-6).

6.3.4- Síntese do Derivado Quinolínico 14

Um balão de fundo redondo contendo uma mistura de (1,74g, 12,18 mmol) de 6-metil quinolina **13** e dióxido de selênio (1,42g, 12,78 mmol) foi aquecido a temperatura de 150-160 °C por 24 h. Após esse período, a reação foi coletada a temperatura de 55 °C seguido pela adição de AcOEt. A mistura reacional foi agitada por 5-10 min e logo após esta solução de AcOEt foi decantada, esse procedimento repetido por 5 vezes. Posteriormente as extrações, a fase orgânica foi lavada com uma solução NaHCO₃ 5% e uma solução de NaCl 15%. A solução foi seca com MgSO₄ anidro. O produto puro foi obtido após recristalização com AcOEt/ éter di-isopropílico (1:2). O rendimento, p.f.e dados de RMN ¹H/ ¹³C são descritos a seguir:

6.3.4.1- 6-Carbaldeído quinolina (14)

Rend.= 47%; sólido branco; p.f.=74,0-75,6 °C; (p.f. lit.¹²⁸ = 74-76 °C);
C₁₀H₇NO;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 10,2 (s, 1H, H-9), 9,1 (dd, J=4,2, 1,7 Hz, 1 H, H-2), 8,4 (s, 1 H, H-5), 8,3 (dd, J=8,3 Hz, 1,7, 1 H, H-4), 8,2 (m, 2 H, H-7, H-8), 7,5 (dd, J=8,3, 4,2 Hz, 1 H, H-3).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 191,45 (C-9), 153,10 (C-2), 150,90 (C-8a), 137,45 (C-4), 134,33 (C-6), 133,58 (C-7), 130,82 (C-8), 127,71 (C-4a), 126,75 (C-5), 122,20 (C-3).

6.3.5- Síntese das Imino xantonas 15a-b

6.3.5.1- Procedimento Geral

Em um balão de fundo redondo, colocou-se 0,6 g de K-10, impregnou-se com o composto **14** (2,0 mmol) e adicionou-se as respectivas 2-amino xantonas **6a-b** (2,2 mmol). Deixou-se por 27-32 h em banho de ultra-som. Lavou-se o bruto reacional com diclorometano e filtrou-se a vácuo. Lavou-se o filtrado com H₂O (3 x 10,0 mL), secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo. Os produtos foram purificados através de placa preparativa. Foi necessário eluir duas vezes a placa preparativa para obter melhor separação. Os sistemas de eluentes para purificação, os rendimentos, os p.f. e os dados de RMN ¹H/ ¹³C são descritos a seguir:

*O K-10 que foi filtrado da reação foi deixado por um período de 24 h com 5,0 mL de AcOEt, esse procedimento, utilizando solvente mais polar, foi adotado a fim de extrair do suporte o possível produto que tenha ficado retido. Não foi obtido produto a partir deste procedimento.

6.3.5.1.1- 2-[(6-Quinolinilmetileno)amino]-9H-xanten-9-ona (**15a**)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 25%; rend.= 21%; sólido branco; p.f.= 147-148 °C; C₂₃H₁₄N₂O₂;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9,0 (dd, J=4,3, 1,6 Hz, 1 H, H-2), 8,8 (s, 1 H, H-9), 8,4 (dd, J=8,8, 1,7 Hz, 1 H, H-4), 8,4 (dd, J=7,8, 1,5 Hz, 1 H, H-16), 8,3 (m, 2 H, H-5, 18), 8,2 (m, 2 H, H-7,8), 7,7 (m, 2 H, H-13,15), 7,6 (d, J=8,8 Hz, 1 H, H-

¹²⁸ Bazzini, C.; Brovelli, S.; Caronna, T.; Gambarotti, C.; Giannone, M.; Macchi, P.; Meinardi, F.; Mele, A.; Panzeri, W.; Recupero, F.; Sironi, A.; Tubino, R. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 7, 1247.

12), 7,5 (d, $J=8,3$, 1 H, H-11), 7,5 (dd, $J=8,2$, 4,3 Hz, 1 H, H-3), 7,4 (m, 1 H, H-14).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 177,19 (C-17), 160,08 (C-9), 156,16 (C-12a), 154,69 (C-13a), 151,77 (C-2), 149,87 (C-8a), 147,71 (C-10), 136,81 (C-4), 134,89 (C-14), 134,23 (C-6), 130,78 (C-7), 130,33 (C-8,11), 128,07 (C-4a), 127,79 (C-16), 126,75 (C-5), 124,03 (C-15), 122,26 (C-17a), 121,84 (C-3), 121,50 (C-16a), 119,01 (C-12), 118,04 (C-13), 115,80 (C-18).

6.3.5.1.2-2-Metil-7-[(6-quinolinilmetileno)amino]-9H-xanten-9-ona (15b)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 25%; rend.= 18%; sólido branco; p.f.= 163 -164 °C; $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 9,0 (dd, $J=4,3$, 1,6 Hz, 1 H, H-2), 8,8 (s, 1 H, H-9), 8,4 (dd, $J=8,8$, 2,0 Hz, 1 H, H-4), 8,3 (dd, $J=8,7$, 1,1 Hz, 1 H, H-7), 8,3 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H, H-16), 8,2 (m, 3 H, H-8, 5,18.), 7,7 (dd, $J=8,8$, 2,7 Hz, 1 H, H-14), 7,6 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H, H-12, 13), 7,5 (dd, $J=8,2$, 4,3 Hz, 1 H, H-3), 7,4 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H, H-11), 2,5 (s, 3 H, H-19).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 177,28 (C-17), 159,97 (C-9), 154,76 (C-12a), 154,43 (C-13a), 151,78 (C-2), 149,93 (C-8a), 147,57 (C-10), 136,79 (C-4), 136,19 (C-14), 134,30 (C-6), 133,88 (C-15), 130,73 (C-7), 130,37 (C-8), 130,23 (C-11), 128,10 (C-4a), 127,82 (C-16), 126,05 (C-5), 122,24 (C-17a), 121,83 (C-3), 121,17 (C-16a), 118,98 (C-12), 117,81 (C-13), 115,77 (C-18), 20,84 (C-19).

6.3.6- Síntese do Derivado Quinolínico 16

Em um balão de duas bocas, provido de agitação magnética, adicionou-se 2-nitro *p*-toluidina (0,68 g, 5,43 mmol), o glicerol (1,66 g, 18,0 mmol) e o nitrobenzeno (0,35 mL, 3,39 mmol). Sob esta mistura em agitação, gotejou-se o ácido sulfúrico (0,81 mL, 15,2 mmol). Formou-se uma solução homogênea que foi agitada sob aquecimento (130-140 °C) por 6 h. Posteriormente, sob a mistura resfriada a temperatura ambiente, adicionou-se água (5,0 mL) e amoníaco até pH básico. Formou-se uma emulsão preta. Decantou-se a solução básica e lavou-se com CH_2Cl_2 a quente. Secou-se com MgSO_4 e evaporou-se em evaporador rotatório. O sistema de eluente para purificação, o rendimento e o p.f. são descritos a seguir:

6.3.6.1- 6-metil-8-nitro-quinolina (16)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 35%; rend.= 43%; sólido amarelo; p.f.= 121,3-122,0 °C; (p.f.lit.¹²⁹= 121-122 °C); C₁₀H₈N₂O₂.

6.3.7- Síntese do Derivado Quinolínico 18

Em um balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e agitação magnética, sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se o orto-cresol (1,6 mL, 5,05 mmol) em 2,5 mL de DMF, a 3-bromo quinolina **13** (1,04 g, 5,0 mmol), o carbonato de potássio (5,05 mmol) e o Cu₂O (0,502 mmol). Deixou-se sob aquecimento (110 °C) por 30 h. Posteriormente, a mistura foi filtrada a quente, o sólido lavado com CH₂Cl₂ e o filtrado foi concentrado em evaporador rotatório. O resíduo foi dissolvido em CH₂Cl₂, lavado com água (3 x 5,0 mL), seco com MgSO₄ e evaporado em evaporador rotatório. O sistema de eluente para purificação, o rendimento, o p.f. e os dados de RMN ¹H são descritos a seguir:

6.3.7.1- 3-(2-metil-fenoxi) quinolina (18)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 25%; rend.= 20%; sólido amarelado; p.f.= 131-132 °C; C₁₆H₁₃NO;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,8 (d, J=2,4 Hz, 1 H, H-2), 8,2 (d, J=8,3 Hz, 1 H, H-8), 7,6 (m, 2 H, H-5,6), 7,5 (m, 1 H, H-7), 7,4 (d, J=2,2 Hz, 1 H, H-4), 7,3 (d, J=7,3 Hz, 1 H, H-11), 7,3 (m, 1 H, H-13), 7,2 (m, 1 H, H-12), 7,0 (d, J=7,8 Hz, 1 H, H-14), 2,3 (s, 3 H, H-15).

6.3.8- Rota de Síntese dos Derivados Quinolínicos 20a-g, 21a-g, 22a-g, 23b-c,e-g, 24c e 25b-c,e-g.

6.3.8.1- Síntese das 6-quinolina chalconas 20a-g

-Meio Homogêneo

Um balão de fundo redondo contendo a mistura de 6-carbaldeído quinolina **14** (0,31 g, 2,0 mmol) e as respectivas acetofenonas (2,0 mmol) em 30,0 mL de EtOH, foi resfriado a 0-5 °C e 4,0 mL de uma solução de hidróxido de sódio 10% foi adicionado. A mistura reacional

¹²⁹ Richter, F.; Smith, G.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, 66, 396.

foi agitada a temperatura ambiente por 15 h. O sólido amarelo obtido foi filtrado a vácuo, lavado com água até pH neutro, e posteriormente com EtOH. Os brutos reacionais foram recristalizados a partir da mistura de solventes CH₂Cl₂/ éter di-isopropílico (1:1) gerando analiticamente puro a série de derivados **20a-g**.

-Meio Heterogêneo¹³⁰

Em um gral de porcelana colocaram-se as respectivas acetofenonas (2,5 mmol), o 6-carbaldeído quinolina **14** (0,39 g, 2,5 mmol), o hidróxido de sódio sólido em micropérolas (0,10 g) e macerou-se com o pistilo por até 10 min. A este bruto reacional (pasta dura) adicionou-se 5,0 mL de H₂O e filtrou-se a vácuo. Lavou-se o filtrado com adicionais 15 mL H₂O e secou-se ao ar. Os brutos reacionais foram recristalizados a partir da mistura de solventes CH₂Cl₂/éter di-isopropílico (1:1) gerando analiticamente puro a série de derivados **20a-g**. Os rendimentos em meio homogêneo e (heterogêneo), os p.f., os resultados da anal. CHN e os dados de RMN ¹H/ ¹³C são descritos a seguir:

6.3.6.1.1- (2E)-1-Fenil-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20a)

Rend.= 73% (47%); sólido amarelo; p.f.= 145-146 °C; IV (KBr, cm⁻¹) 1660 (C=O), 1575 (C=C).; Anal. elem. calculada para C₁₈ H₁₃NO: C, 83,37; H, 5,05; N, 5,40; Obtido: C, 83,39; H, 5,06; N, 5,36.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,9 (dd, *J*=4,4, 1,7 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (dd, *J*=8,1, 1,5 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,1 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,0 (m, 5 H, (2 Ar-Qn, 2 Ar, 1 Hβ)), 7,7 (d, *J*=15,7 Hz, 1 H, Hα), 7,6 (m, 1 H, Ar), 7,5 (m, 2 H, Ar), 7,4 (dd, *J*=8,3, 4,2 Hz, 1 H, Ar-Qn).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 190,09, 151,37, 149,13, 143,65, 138,00, 136,41, 133,06, 132,90, 130,26, 129,92, 128,64 (2 C, Ar), 128,48 (2 C, Ar), 128,26, 127,28, 123,09, 121,83.

6.3.6.1.2-(2E)-1-(4-Metil-fenil)-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20b)

Rend.= 62% (34%); sólido amarelo; p.f.= 161-162 °C; IV (KBr, cm⁻¹) 1660 (C=O), 1571 (C=C); Anal. elem. calculada para C₁₉ H₁₅NO: C, 83,49; H, 5,53; N, 5,12; Obtido: C, 83,21; H, 5,83; N, 5,10.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,9 (dd, *J*=4,3, 1,6 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,1 (d, *J*=8,3 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,1 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H,

¹³⁰ Palleros, D.R. *J. Chem. Educ.* **2004**, 9, 1345.

Ar-Qn), 8,0 (m, 1 H, Ar-Qn), 8,0 (d, $J=8,3$ Hz, 2 H, Ar), 7,9 (m, 2 H, (1 Ar-Qn, 1 H β)), 7,6 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H, H α), 7,4 (dd, $J=8,3$, 4,2 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,3 (d, $J=8,1$ Hz, 2 H, Ar), 2,4 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 189,41, 151,17, 148,95, 143,72, 143,10, 136,34, 135,33, 133,08, 130,06, 129,75, 129,26 (2 C, Ar), 128,55 (2 C, Ar), 128,17, 127,23, 122,97, 121,72, 21,54.

6.3.6.1.3-(2E)-1-(4-Metoxi-fenil)-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20c)

Rend.= 58% (33%); sólido amarelo; p.f.= 134-136°C; IV (KBr, cm⁻¹) 1654 (C=O), 1570 (C=C); Anal. elem. calculada para C₁₉ H₁₅NO₂: C, 78,87; H, 5,23; N, 4,84; Obtido: C, 78,96; H, 5,55; N, 4,82.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,9 (dd, $J=4,2$, 1,5 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (m, 5 H, (3 Ar-Qn, 2 Ar)), 8,0 (m, 2 H, (1 Ar-Qn, 1 H β)), 7,7 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H, H α), 7,4 (dd, $J=8,2$, 4,3 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,0 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H, Ar), 3,9 (s, 3 H, OCH₃).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃, ppm): δ 188,12, 163,42, 151,17, 148,91, 142,70, 136,34, 133,12, 130,74 (3 C, Ar), 130,04, 129,72, 128,16, 127,21, 122,72, 121,72, 113,7 (2 C, Ar), 55,37.

6.3.6.1.4-(2E)-1-(4-Nitro-fenil)-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20d)

Rend.= 66% (35%); sólido amarelo; p.f.= 257-258 °C; IV (KBr, cm⁻¹) 1660 (C=O), 1573 (C=C); Anal. elem. calculada para C₁₈H₁₂N₂O₃: C, 71,05; H, 3,97; N, 9,21; Obtido: C, 71,15; H, 4,01; N, 9,17.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9,0 (dd, $J=4,2$, 1,5 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,4 (d, $J=9,05$, 2 H, Ar), 8,2 (m, 7 H, (2 Ar, 4 Ar-Qn, 1 H β)), 7,6 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H, H α), 7,5 (dd, $J=8,3$, 4,2 Hz, 1 H, Ar-Qn).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃ + CD₃OD, ppm): δ 189,01, 151,21, 150,24, 148,78, 145,43, 142,76, 137,13, 132,84, 130,39, 129,77, 129,37 (2 C, Ar), 128,48, 127,60, 123,77 (2 C, Ar), 122,74, 122,08.

6.3.6.1.5-(2E)-1-(4-Cloro-fenil)-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20e)

Rend.= 51% (40%); sólido amarelo; p.f.= 196-198 °C; IV (KBr, cm⁻¹) 1658 (C=O), 1570 (C=C); Anal. elem. calculada para C₁₈ H₁₂ClNO: C, 73,60; H, 4,12; N, 4,77; Obtido: C, 73,10; H, 4,13; N, 4,84.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9,0 (dd, $J=4,3$, 1,6 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (d, $J=7,3$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,1 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,0 (m, 5 H, (2 Ar-Qn, 2 Ar, 1 H β)), 7,6 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H, H α), 7,51 (d, $J=8,6$ Hz, 2H, Ar), 7,5 (dd, $J=8,3$, 4,2 Hz, 1H, Ar-Qn).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 188,73, 151,48, 149,19, 144,16, 139,37, 136,45, 136,28, 132,86, 130,32, 130,14, 129,87 (2 C, Ar), 128,97 (2 C, Ar), 128,26, 127,21, 122,46, 121,90.

6.3.6.1.6-(2E)-1-(4-Bromo-fenil)-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20f)

Rend.= 61% (48%); sólido amarelo; p.f.= 199-200 °C; IV (KBr, cm⁻¹) 1657 (C=O), 1573 (C=C); Anal. elem. calculada para C₁₈H₁₂BrNO: C, 63,92; H, 3,58; N, 4,14; Obtido: C, 63,29; H, 3,66; N, 4,09.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,9 (dd, *J*=4,2, 1,5 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (d, *J*=7,8 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,1 (d, *J*=8,8 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,0 (m, 3 H, (2 Ar-Qn, 1 Hβ)), 7,9 (d, *J*=8,6 Hz, 2 H, Ar), 7,7 (d, *J*=8,3 Hz, 2 H, Ar), 7,6 (d, *J*=15,7 Hz, 1 H, Hα), 7,5 (dd, *J*=8,3, 4,4 Hz, 1 H, Ar-Qn).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 189,01, 151,52, 149,24, 144,28, 136,76, 136,49, 132,91, 131,99 (2 C, Ar), 130,38, 130,19, 130,02 (2 C, Ar), 128,31, 128,11, 127,25, 122,51, 121,95.

6.3.6.1.7-(2E)-1-(4-Flúor-fenil)-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20g)

Rend.= 57% (46%); sólido amarelo; p.f.= 172-174°C; IV (KBr, cm⁻¹) 1660 (C=O), 1573 (C=C); Anal. elem. calculada para C₁₈H₁₂FNO: C, 77,97; H, 4,36; N, 5,05; Obtido: C, 77,53; H, 3,68; N, 5,11.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9,0 (dd, *J*=4,2, 1,7 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (d, *J*=8,3, 1 H, Ar-Qn), 8,1 (m, 5H, (3 Ar-Qn, 2 Ar)), 8,0 (d, *J*=15,7 Hz, 1 H, Hβ), 7,70 (d, *J*=15,7 Hz, 1 H, Hα), 7,5 (dd, *J*=8,3, 4,2 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,2 (m, 2 H, Ar).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 188,45, 166,94, 164,41, 151,46, 149,17, 143,91, 136,48, 134,37, 134,34, 132,96, 131,16, 131,06, 130,31, 130,08, 128,30, 127,25, 122,62, 121,91, 115,92, 115,70.

6.3.6.2- Síntese Geral das 6-quinolina N-óxido chalconas 21a-g

Em um balão de fundo redondo contendo uma mistura das respectivas 6-quinolina chalconas **20a-g** (2,0 mmol) em 8,0 mL de CH₂Cl₂ foi adicionado a 0-5 °C (0,85g, 3,69 mmol) uma solução de *m*-CPBA em 4,0 mL de CH₂Cl₂ por um período de 10 min. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 13 h. Após esse período, foi adicionado 1,0 mL de uma solução 10% de sulfito de sódio e foi agitada por 1-2 min. A reação foi filtrada e o resíduo sólido foi lavado com pequenas porções de CH₂Cl₂. As fases orgânicas combinadas foram lavadas com 10% de solução de Na₂CO₃ (3 x 15,0

mL). A solução foi seca com MgSO₄ anidro. Todos os compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel rendendo as 6-quinolina N-óxido chalconas **21a-g**. Os sistemas de eluentes para purificação, os rendimentos, os p.f., os resultados da anal. CHN e os dados de RMN ¹H/ ¹³C são descritos a seguir:

6.3.6.2.1- (2E)-3-(1-Óxido-6-quinolinil)-1-fenil-2-propen-1-ona (21a)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 30 %; rend.= 65%; sólido amarelo; p.f.= 148 -150 °C; IV (KBr, cm⁻¹) 1674 (C=O), 1571 (C=C), 1204 (N-O); Anal. elem. calculada para C₁₈H₁₃NO₂: C, 78,53; H, 4,76; N, 5,09; Obtido: C, 78,55; H, 4,74; N, 5,13.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,9 (d, J=5,4 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,8 (d, J=9,0 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (d, J=9,3 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,1 (m, 4 H, (2 Ar-Qn, 2 Ar)), 7,9 (d, J=15,7 Hz, 1 H, Hβ), 7,7 (d, J=15,7 Hz, 1 H, Hα), 7,6 (m, 1 H, Ar), 7,5 (m, 2 H, Ar), 7,4 (m, 1 H, Ar-Qn).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 189,83, 142,32, 137,80, 136,49, 135,56, 133,21, 129,63, 128,79, 128,70 (2 C, Ar), 128,59 (2 C, Ar), 128,37, 128,07, 126,37, 124,65, 121,92, 120,81.

6.3.6.2.2- (2E)- 1-(4-Metil-fenil)-3-(1-óxido-6-quinolinil)-2-propen-1-ona (21b)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 30 %; rend.= 78%; sólido amarelo; p.f.= 176-177 °C; IV (KBr, cm⁻¹) 1661 (C=O), 1567 (C=C), 1294 (N-O); Anal. elem. calculada para C₁₉H₁₅NO₂: C, 78,87; H, 5,23; N, 4,84; Obtido: C, 78,38; H, 5,43; N, 4,88.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,8 (d, J=9,0 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,5 (d, J=6,1 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,1 (dd, J=9,0, 1,7 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,0 (s, 1 H, Ar-Qn), 8,0 (d, J=8,1 Hz, 2 H, Ar), 7,9 (d, J=15,7 Hz, 1 H, Hβ), 7,8 (d, J=8,3 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,7 (d, J=15,7 Hz, 1 H, Hα), 7,3 (m, 3 H, (1 Ar-Qn, 2 Ar)), 2,5 (s, 3H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 189,22, 144,14, 142,00, 141,87, 136,23, 135,53, 135,16, 130,77, 129,53, 129,43 (2 C, Ar), 128,69 (2 C, Ar), 128,19, 125,98, 124,51, 121,85, 120,67, 21,67.

6.3.6.2.3-(2E)-1-(4-Metóxi-fenil)-3-(1-óxido-6-quinolinil)-2-propen-1-ona (21c)

Sistema de eluente= hexano/ acetato de etila 45 %; rend.= 73%; sólido amarelo; p.f.= 187-189 °C; IV (KBr, cm⁻¹) 1655 (C=O), 1568 (C=C),

1260 (N-O); Anal. elem. calculada para C₁₉H₁₅NO₃: C, 74,74; H, 4,95; N, 4,59; Obtido: C, 74,66; H, 5,01; N, 4,62.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,8 (d, J=9,0 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,5 (d, J=5,9 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,0 (m, 4 H, (2 Ar-Qn, 2 Ar)), 7,9 (d, J=15,7 Hz, 1 H, Hβ), 7,8 (d, J=8,3 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,7 (d, J=15,7 Hz, 1 H, Hα), 7,3 (dd, J=8,3, 6,1 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,0 (d, J=8,8 Hz, 2 H, Ar), 3,9 (s, 3 H, OCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 187,90, 163,72, 141,96, 141,45, 136,22, 135,62, 130,90 (2 C, Ar), 130,77, 130,64, 129,42, 128,19, 126,00, 124,38, 121,83, 120,65, 113,96 (2 C, Ar), 55,49.

6.3.6.2.4-(2E)-1-(4-Nitro-fenil)-3-(1-óxido-6-quinolinil)-2-propen-1-ona (21d)

Sistema de eluente= diclorometano/ etanol 5%; rend.= 70%; sólido amarelo; p.f.= 256-257 °C; IV (KBr, cm⁻¹) 1664 (C=O), 1571 (C=C), 211 (N-O); Anal. elem. calculada para C₁₈H₁₂N₂O₄: C, 67,50; H, 3,78; N, 8,75; Obtido: C, 67,88; H, 3,52; N, 8,55.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,8 (d, J=9,5 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,6 (d, J=6,1 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,4 (d, J=8,8 Hz, 2 H, Ar), 8,2 (d, J=8,6 Hz, 2 H, Ar), 8,0 (m, 2 H, Ar-Qn), 8,0 (d, J=15,7 Hz, 1 H, Hβ), 7,8 (d, J=8,3 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,6 (d, J=15,7 Hz, 1 H, Hα), 7,4 (dd, J=7,8, 6,4 Hz, 1 H, Ar-Qn).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃ + CD₃OD, ppm): δ 188,39, 150,33, 143,10, 142,09, 139,50, 136,01, 135,03, 131,08, 130,72, 129,97 (2 C), 129,55 (2 C, Ar), 124,83, 123,92 (2 C, Ar), 122,20, 119,71.

6.3.6.2.5-(2E)-1-(4-Cloro-fenil)-3-(1-óxido-6-quinolinil)-2-propen-1-ona (21e)

Sistema de eluente= hexano/acetato de etila 30 %; rend.= 77%; sólido amarelo; p.f.= 180-182 °C; IV (KBr, cm⁻¹) 1668 (C=O), 1566 (C=C), 1222 (N-O); Anal. elem. calculada para C₁₈H₁₂ClNO₂: C, 69,80; H, 3,90; N, 4,52; Obtido: C, 69,92; H, 3,79; N, 4,51.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,8 (d, J=8,8 Hz, 1 H, Ar-Qn); 8,6 (d, J=5,9 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,0 (m, 4 H (2 Ar-Qn, 2 Ar)), 7,9 (d, J=15,7 Hz, 1 H, Hβ), 7,8 (d, J=8,6 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,7 (d, J=15,7 Hz, 1 H, Hα), 7,5 (d, J=8,55, 2 H, Ar), 7,4 (dd, J=8,6, 6,1 Hz, 1 H, Ar-Qn);

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 188,36, 142,75, 142,09, 139,62, 136,30, 135,97, 135,16, 130,72, 129,90 (2 C, Ar), 129,77, 129,02 (2 C, Ar), 128,04, 125,84, 123,84, 121,93, 120,75.

6.3.6.2.6-(2E)-1-(4-Bromo-fenil)-3-(1-óxido-6-quinolinil)-2-propen-1-ona (21f)

Sistema de eluente= hexano/acetato de etila 30 %; rend.= 77%; sólido amarelo; p.f.= 186-188 °C; IV (KBr, cm^{-1}) 1663 (C=O), 1567 (C=C), 1208 (N-O); Anal. elem. calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{BrNO}_2$: C, 61,04; H, 3,41; N, 3,95; Obtido: C, 61,13; H, 3,36; N, 3,93.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,8 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,6 (d, $J=6,1$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,1 (m, 1 H, Ar-Qn), 8,0 (m, 3 H, (1 H β , 2 Ar)), 7,8 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,7 (m, 3 H, (1 H α , 2 Ar)), 7,4 (dd, $J=8,3, 6,1$ Hz, 1 H, Ar-Qn).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 188,68, 142,91, 142,19, 136,46, 136,39, 135,24, 132,09 (2 C, Ar), 130,80, 130,06 (2 C, Ar), 129,85, 128,41, 128,11, 125,91, 123,89, 122,00, 120,87.

6.3.6.2.7-(2E)-1-(4-Flúor-fenil)-3-(1-óxido-6-quinolinil)-2-propen-1-ona (21g)

Sistema de eluente= hexano/acetato de etila 30 %; rend.= 73%; sólido amarelo; p.f.= 216-218 °C; IV (KBr, cm^{-1}) 1668 (C=O), 1566 (C=C), 1222 (N-O); Anal. elem. calculada para $\text{C}_{18}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$: C, 73,71; H, 4,12; N, 4,78; Obtido: C, 73,58; H, 4,23; N, 4,87.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,8 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,6 (d, $J=2,9$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,1 (m, 4 H, (2 Ar-Qn, 2 Ar)), 8,0 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H, H β), 7,8 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,7 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H, H α), 7,4 (m, 1 H, Ar-Qn), 7,2 (m, 2 H, Ar).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 188,10, 167,17, 164,62, 142,44, 141,93, 136,87, 135,54, 134,14, 134,11, 131,29, 131,19, 130,81, 129,70, 128,58, 127,16, 124,29, 121,93, 120,78, 116,08, 115,87.

6.3.6.3- Síntese Geral dos Sais N-metil chalconas 22a-g

Em um balão de fundo redondo contendo uma mistura das respectivas 6-quinolina chalconas **20a-g** (3,0 mmol) em 15,0 mL de acetona foi adicionado (1,0 mL, 15,4 mmol) de iodeto de metila (CH_3I). A mistura reacional foi elevada a temperatura de refluxo e agitada por 10 h. Após esse período, o sólido amarelo obtido foi filtrado e lavado com acetona. Foram obtidos os sais N-metil chalconas **22a-g** puros. Os rendimentos, os p.f., os resultados da anal. CHN e os dados de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ são descritos a seguir:

6.3.6.3.1- Iodeto de 6-[(1E)-3-oxo-3-fenil-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22a)

Rend.= 77%; sólido amarelo; p.f.= 222-224 °C; Anal. elem. calculada para C₁₉H₁₆INO: C, 56,87; H, 4,02; N, 3,49; Obtido: C, 56,81; H, 4,04; N, 3,52.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9,5 (d, J=5,6 Hz, 1 H, Ar-Qn), 9,2 (d, J=8,6 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,9 (s, 1 H, Ar-Qn), 8,9 (dd, J=9,2, 1,8 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,6 (d, J=9,3 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,3 (d, J=15,7 Hz, 1 H, Hβ), 8,2 (d, J=7,1 Hz, 2 H, Ar), 8,0 (d, J=15,9 Hz, 1 H, Hα), 7,7 (m, 1 H, Ar-Qn), 7,6 (m, 2 H, Ar), 7,5 (m, 1 H, Ar), 4,7 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 189,00, 150,47, 147,10, 140,78, 137,10, 135,94, 134,08, 133,57, 130,91, 129,44, 128,89 (2 C, Ar), 128,69 (2 C, Ar), 127,85, 126,11, 122,77, 119,89, 45,49.

6.3.6.3.2- Iodeto de 6-[(1E)-3-(4-metil-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22b)

Rend.= 78%; sólido amarelo; p.f.= 244,6-246,0 °C; Anal. elem. calculada para C₂₀H₁₈INO: C, 57,85; H, 4,37; N, 3,37; Obtido: C, 57,76; H, 4,71; N, 3,46.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9,5 (d, J=5,6 Hz, 1 H, Ar-Qn), 9,2 (d, J=8,1 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,9 (s, 1 H, Ar-Qn), 8,8 (dd, J=9,2, 1,8 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,5 (d, J=9,3 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (m, 2 H, (1 Ar-Qn, 1Hβ)), 8,1 (d, J=8,1 Hz, 2 H, Ar), 7,9 (d, J=15,9 Hz, 1 H, Hα), 7,4 (d, J=8,1 Hz, 2 H, Ar), 4,7 (s, 3 H), 2,4 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 188,25, 150,15, 146,84, 143,79, 140,02, 138,68, 135,86, 134,46, 134,05, 130,37, 129,29, 129,17 (2 C, Ar), 128,58 (2 C, Ar), 126,19, 122,48, 119,54, 45,34, 20,96.

6.3.6.3.3- Iodeto de 6-[(1E)-3-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22c)

Rend.= 82%; sólido amarelo; p.f.= 245-247 °C; Anal. elem. calculada para C₂₀H₁₈INO₂: C, 55,70; H, 4,21; N, 3,25; Obtido: C, 55,98; H, 4,29; N, 3,36.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9,5 (d, J=5,6 Hz, 1 H, Ar-Qn), 9,2 (d, J=8,3 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,9 (s, 1 H, Ar-Qn), 8,8 (dd, J=9,2, 1,8 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,5 (d, J=9,3 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (m, 4 H, (1Hβ 2 Ar, 1 Ar-Qn)), 7,9 (d, J=15,7 Hz, 1 H,

H α), 7,1 (d, $J=8,8$ Hz, 2 H, Ar), 4,7 (s, 3 H, N⁺ CH₃), 3,9 (s, 3 H, OCH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 187,02, 163,40, 150,14, 146,88, 139,60, 138,68, 136,01, 134,05, 130,93 (2 C, Ar), 130,32, 129,92, 129,34, 126,24, 122,50, 119,56, 113,98 (2 C, Ar), 55,49, 45,35.

6.3.6.3.4-Iodeto de 6-[(1E)-3-(4-nitro-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22d)

Rend.= 81%; sólido amarelo; p.f.= 256-257 °C; Anal. elem. calculada para C₁₉H₁₅IN₂O₃: C, 51,14; H, 3,39; N, 6,28; Obtido: C, 51,26; H, 3,35 N, 6,21.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9,5 (d, $J=5,6$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 9,2 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,9 (s, 1 H, Ar-Qn), 8,8 (dd, $J=9,3$, 1,7 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,6 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,4 (s, 4 H, Ar), 8,2 (m, 2 H, (1 Ar-Qn, 1H β)), 8,0 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H, H α), 4,7 (s, 3 H, N⁺ CH₃).

RMN ¹³C(100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 188,29, 150,43, 149,93, 147,02, 141,87, 141,75, 138,91, 135,55, 133,96, 130,96, 129,82 (2 C, Ar), 129,28, 125,96, 123,65 (2 C, Ar), 122,61, 119,70, 45,33.

6.3.6.3.5-Iodeto de 6-[(1E)-3-(4-cloro-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22e)

Rend.= 84%; sólido amarelo; p.f.= 260-262 °C; Anal. elem. calculada para C₁₉H₁₅ClINO: C, 52,38; H, 3,47; N, 3,21; Obtido: C, 52,07; H, 3,78; N, 3,23.

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 9,5 (d, $J=4,6$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 9,2 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,9 (s, 1 H, Ar-Qn), 8,8 (d, $J=8,6$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,6 (d, $J=9,0$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (m, 4 H (1 Ar-Qn, 2 Ar, 1 H β)), 7,9 (d, $J=15,9$ Hz, 1 H, H α), 7,7 (d, $J=7,3$ Hz, 2 H, Ar), 4,7 (s, 3 H, N⁺ CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 187,83, 150,26, 146,88, 140,83, 138,76, 138,26, 135,67, 135,60, 133,98, 130,64, 130,33 (2 C, Ar), 129,26, 128,72 (2 C, Ar), 125,82, 122,53, 119,59, 45,34.

6.3.6.3.6- Iodeto de 6-[(1E)-3-(4-bromo-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22f)

Rend.= 91%; sólido amarelo; p.f.= 244-245 °C; Anal. elem. calculada para C₁₉H₁₅BrINO: C, 47,53; H, 3,15; N, 2,92; Obtido: C, 47,12; H, 3,42; N, 2,89.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 9,5 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 9,2 (d, $J=8,8$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,9 (s, 1 H, Ar-Qn), 8,8 (dd, $J=8,9$, 1,6 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,6 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (m, 2 H, (1 Ar-Qn, 1 H β)), 8,1 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H, Ar), 8,0 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H, H α), 7,8 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H, Ar), 4,7 (s, 3 H, N $^+$ CH $_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 188,12, 150,30, 146,94, 140,90, 138,80, 136,00, 135,74, 133,98, 131,71 (2 C, Ar), 130,66, 130,43 (2 C, Ar), 129,30, 127,44, 125,89, 122,55, 119,61, 45,30.

6.3.6.3.7-Iodeto de 6-[(1E)-3-(4- flúor-fenil)-3-oxo-1-propen-1-il]-1-metil-quinolina (22g)

Rend.= 79%; sólido amarelo; p.f.= 251-252 °C; Anal. elem. calculada para C $_{19}$ H $_{15}$ FINO: C, 54,43; H, 3,61; N, 3,34; Obtido: C, 54,24; H, 3,91; N, 3,46.

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ 9,5 (d, $J=5,4$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 9,2 (d, $J=8,3$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,9 (s, 1 H, Ar-Qn), 8,8 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,6 (d, $J=9,3$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,3 (m, 2 H, (1 Ar-Qn, 1H β)), 8,2 (m, 2 H, Ar), 7,9 (d, $J=15,7$ Hz, 1 H, H α), 7,4 (m, 2 H, Ar), 4,7 (s, 3 H, N $^+$ CH $_3$).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 187,40, 166,27, 163,76, 150,22, 146,86, 140,52, 138,74, 135,73, 133,97, 133,66, 131,52, 131,43, 130,56, 129,26, 125,94, 122,51, 119,58, 115,73, 115,51, 45,33.

6.3.6.4- Síntese das Epoxi chalconas 23b-c,e-g

-Meio Homogêneo

Em um balão de fundo redondo, provido de agitação magnética, foi dissolvido as respectivas 6-quinolina chalconas **20a-g** (2,5 mmol) em 5,0 mL de MeOH. A esta mistura, mantida sob um banho de gelo (0-5 °C), foi adicionado 0,8 mL de uma solução de H $_2$ O $_2$ 35% e em seguida 0,53 mL de uma solução de NaOH 20% por um período de 1-2 min. A mistura reacional foi agitada a temperatura ambiente por 6-7 h. Após esse período, foi adicionado 10,0 mL de CH $_2$ Cl $_2$ e a fase orgânica foi lavada com água (3 x 10,0 mL), com uma solução saturada de NaCl (3 x 10,0 mL) e seca com MgSO $_4$ anidro. Os compostos foram recristalizados partir da mistura de solventes CH $_2$ Cl $_2$ / éter diisopropílico gerando analiticamente puro a série de derivados **23b-c,e-g**.

-Meio Heterogêneo

Em um balão de fundo redondo, provido de condensador de refluxo e agitação magnética, adicionou-se as respectivas 6-quinolina chalconas **20a-g** (2,0 mmol), 0,30 g de hidrotalcita, 10,0 mL de *n*-heptano, 8,0 mL de H₂O destilada, 0,6 mmol dos respectivos sais de amônio e 1,8 mL de uma solução de H₂O₂ 35%. Esta mistura heterogênea foi mantida sob agitação a uma temperatura de 40 °C por 18-24 h. Após esse período, a hidrotalcita foi separada por filtração e uma solução de sulfito de sódio foi adicionada (4,0 mL) ao filtrado, seguido por extração com AcOEt (3 x 15,0 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO₄ anidro e concentrada em evaporador rotatório. Os compostos foram recristalizados partir da mistura de solventes CH₂Cl₂/éter di-isopropílico gerando analiticamente puro a série de derivados **23b-c,e-g**. Os rendimentos de cada derivado nas diferentes condições reacionais estão descritos na discussão dos resultados. Os p.f., os resultados da anal. CHN e os dados de RMN ¹H/ ¹³C são descritos a seguir:

6.3.6.4.1- 4-Metil-fenil-[3-(6-quinolinil)-2-oxiranil] metanona (**23b**)

Sólido branco; p.f.= 116-117 °C; Anal. elem. calculada para C₁₉H₁₅NO₂: C, 78,87; H, 5,23; N, 4,84; Obtido: C, 82,48; H, 5,88; N, 3,86.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,9 (dd, *J*=4,3, 1,8 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (m, 2 H, Ar-Qn), 7,9 (d, *J*=8,2 Hz, 2 H, Ar), 7,9 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,7 (dd, *J*=8,7, 2,1 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,4 (dd, *J*=8,3, 4,2 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,3 (d, *J*=8,0 Hz, 2 H, Ar), 4,4 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 4,3 (d, *J*=2,0 Hz, 1 H), 2,4 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 192,15, 150,92, 148,39, 145,18, 135,93 (2 C, Ar), 133,88, 132,88, 130,23 (2 C, Ar), 129,54, 128,43, 127,95, 126,12, 125,45, 121,70, 60,92, 59,02, 21,75.

6.3.6.4.2- 4-Metoxi-fenil-[3-(6-quinolinil)-2-oxiranil] metanona (**23c**)

Sólido branco; p.f.= 140-142 °C; Anal. elem. calculada para C₁₉H₁₅NO₃: C, 74,74; H, 4,95; N, 4,59; Obtido: C, 74,68; H, 5,36; N, 4,67.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9,0 (dd, *J*=4,2, 1,7 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (m, 2 H, Ar-Qn), 8,0 (d, *J*=9,2 Hz, 2 H, Ar), 7,9 (d, *J*=1,8 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,7 (dd, *J*=8,6, 2,0 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,5 (dd, *J*=8,3, 4,4 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,0 (d, *J*=9,0 Hz, 2 H,

Ar), 4,4 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 4,3 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H), 3,9 (s, 3 H, CH₃).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 190,93, 164,28, 150,92, 148,40, 135,97, 34,01, 130,76, 130,24 (2 C, Ar), 128,46, 127,98, 126,18, 125,44, 121,72, 114,11 (2 C, Ar), 60,87, 58,87, 55,51.

6.3.6.4.3- 4-Cloro-fenil-[3-(6-quinolinil)-2-oxiranil] metanona (23e)

Sólido branco; p.f.= 174-176 °C; Anal. elem. calculada para C₁₈H₁₂ClNO₂: C, 69,80; H, 3,90; N, 4,52; Obtido: C, 69,58; H, 4,12; N, 4,55.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9,0 (dd, $J=4,3$, 1,8 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (m, 2 H, Ar-Qn), 8,0 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H, Ar), 7,9 (d, $J=2,0$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,7 (dd, $J=8,8$, 2,0 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,5 (m, 3 H, (1 H Ar-Qn, 2 H Ar)), 4,3 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H), 4,3 (d, $J=1,8$ Hz, 1 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 191,68, 151,09, 148,49, 140,75, 135,97 (2 C, Ar), 133,54, 130,41 (2C, Ar-Qn), 129,80 (2 C, Ar), 129,28, 127,99, 126,04, 125,56, 121,84, 61,06, 59,10.

6.3.6.4.4- 4-Bromo-fenil-[3-(6-quinolinil)-2-oxiranil] metanona (23f)

Sólido branco; p.f.= 180-182 °C; Anal. elem. calculada para C₁₈H₁₂BrNO₂: C, 61,04; H, 3,41; N, 3,95; Obtido: C, 60,88; H, 2,95; N, 3,68.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9,0 (dd, $J=4,4$, 1,5 Hz, 1 H, Ar-Qn), 8,3 (m, 2 H, Ar-Qn), 7,9 (d, $J=8,8$ Hz, 3H, (1H Ar-Qn, 2H-Ar)), 7,7 (dd, $J=8,7$, 1,8 Hz, 1 H) 7,6 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H, Ar), 7,6 (dd, $J=8,3$, 4,4 Hz, 1 H), 4,3 (d, $J=1,5$ Hz, 1 H), 4,3 (m, 1 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 191,75, 149,64, 146,66, 137,69, 134,49, 133,97, 132,33 (2 C, Ar), 129,87(2 C, Ar), 129,62, 129,10, 128,17, 127,10 125,55, 121,84, 61,06, 58,87.

6.3.6.4.5- 4-Flúor-fenil-[3-(6-quinolinil)-2-oxiranil] metanona (23g)

Sólido branco; p.f.= 138-139 °C; Anal. elem. calculada para C₁₈H₁₂FNO₂: C, 73,71; H, 4,12; N, 4,78; Obtido: C, 73,76; H, 4,21; N, 4,90.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9,0 (s, 1 H, Ar-Qn), 8,2 (m, 2 H, Ar-Qn), 8,1 (m, 2 H, Ar), 7,9 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,7 (dd, $J=8,8$, 2,0 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,5 (dd, $J=8,3$, 4,4 Hz, 1 H, Ar-Qn), 7,2 (m, 2 H, Ar), 4,3 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H), 4,3 (d, $J=1,7$ Hz, 1 H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 191,14, 167,54, 164,99, 150,49, 147,79, 136,56, 133,94, 131,78, 131,75, 131,21, 131,11, 129,87, 128,04, 126,42, 125,54, 121,79, 116,27, 116,04, 61,04, 58,91

6.3.6.5- Síntese do Derivado Quinolínico 24c

Em um balão de fundo redondo colocou-se a epóxi-chalcona **23c** (0,15 g, 0,5 mmol), 1,5 mL de AcOEt, a 2-amino xantona (0,10 g, 0,5 mmol) e adicionou-se o cloreto férrico (0,25 mmol). Deixou-se por 48 h em banho de ultra-som. Após este período, filtrou-se a mistura reacional, lavou-se com H_2O (3 x 5,0 mL), secou-se com MgSO_4 anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo.

O produto foi purificado através de placa preparativa. O sistema de eluente para purificação, o rendimento, o p.f. e os dados de RMN $^1\text{H}/^{13}\text{C}$ são descritos a seguir:

6.3.6.5.1-2-[2-Hidróxi-3-(4-metoxi-fenil)-3-oxo-1-(quinolin-6-il)propilamino]-9H-xanten-9-ona (24c)

Sistema de eluente= hexano/acetato de etila 25 %; rend.= 6%; sólido amarelo pálido; p.f.= 188-189 °C; $\text{C}_{32}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5$;

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 8,8 (dd, $J=4,1$, 1,6 Hz, 1 H, H-2), 8,2 (dd, $J=8,1$, 1,7 Hz, 1 H, H-20), 7,9 (m, 5 H, H-13,13, H-8, H-7, H-5), 7,6 (m, 1 H, H-22), 7,4 (m, 3 H, H-3, H-4, H-18), 7,3 (m, 3 H, H-21,H-23,H-24), 7,1 (dd, $J=8,9$, 2,6 Hz, 1 H, H-25), 7,1 (d, $J=8,6$ Hz, 2 H, H-14,14), 5,7 (d, $J=2,7$ Hz, 1 H, H-10), 5,4 (d, $J=2,5$ Hz, 1 H, H-9), 5,2 (s, 1 H, NH), 3,4 (s, 3 H, H-16).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3 , ppm): δ 196,26 (C-11), 177,03 (C-19), 164,71 (C-15), 155,99 (C-2), 150,26 (C-23a), 149,58 (C-8a), 147,71 (C-24a), 142,52 (C-17), 136,23 (C-6), 134,52 (C-22), 134,29 (C-4), 132,09 (C-4a), 130,99 (C-13,13), 129,26 (C-5), 128,94 (C-12), 127,72 (C-7), 126,69 (C-20), 126,49 (C-8), 123,34 (C-24), 122,21 (C-19a), 121,17 (C-18a), 119,03 (C-23), 117,80 (C-21), 115,77 (C-3), 114,69 (C-14,14), 113,59 (C-25), 106,62 (C-18), 75,46 (C-10), 60,62 (C-9), 55,67 (C-16).

6.3.6.6- Síntese dos Sistemas pirazolil-quinolinas 25b-c,f-g

Em um gral de porcelana colocou-se 0,3 g de K-10, impregnou-se com as respectivas epoxi chalconas **23b-c,f-g** (1,0 mmol) e adicionou-se o cloridrato de fenil hidrazina (0,28 g, 2,0 mmol) e macerou-se. Transferiu-se a mistura para um balão de fundo redondo e deixou-se sob agitação por 4-6 h em banho de ultra-som. Lavou-se o bruto reacional com diclorometano e filtrou-se a vácuo. Lavou-se o filtrado com H₂O (3 x 5,0 mL), secou-se com MgSO₄ anidro e evaporou-se o solvente sob vácuo. Os compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel rendendo os derivados pirazol-quinolínicos **25b-c,f-g**. Os sistemas de eluentes para purificação, os rendimentos, os p.f., e os dados de RMN ¹H/ ¹³C são descritos a seguir:

6.3.6.6.1- 6-[3-(4-Metil-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il] quinolina (25b)

Sistema de eluente= diclorometano/hexano 30 %; rend.= 43%; sólido amarelo; p.f.= 121-122 °C; C₂₅H₁₉N₃;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9,0 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 8,4 (d, J=7,1 Hz, 2 H), 7,9 (d, J=2,0 Hz, 1 H), 7,8 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,7 (dd, J=8,8, 1,7 Hz, 1 H), 7,6 (m, 1 H), 7,3 (m, 7 H), 7,0 (s, 1 H), 2,4 (s, 3 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 152,48, 147,26, 142,39, 140,42, 139,74, 138,15, 132,31, 129,80, 129,44, 129,27, 129,24, 128,46, 128,00, 127,58, 127,34, 125,74, 125,37, 124,86, 121,69, 106,01, 21,32.

6.3.6.6.2-6-[3-(4-Metoxi-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il]quinolina (25c)

Sistema de eluente= diclorometano/hexano 35 %; rend.= 37%; sólido amarelo; p.f.= 135-136 °C; C₂₅H₁₉N₃O;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9,0 (d, J=3,7 Hz, 1 H), 8,4 (m, 2 H), 8,0 (m, 1 H), 7,9 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 7,7 (m, 2 H), 7,4 (s, 5 H), 7,0 (d, J=8,8 Hz, 2 H), 6,9 (s, 1 H), 3,9 (s, 3 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 159,65, 151,99, 150,58, 147,12, 143,28, 139,93, 136,58, 130,11, 129,20, 129,02, 128,03, 127,55, 127,54, 127,05, 125,56, 125,22, 121,66, 114,06, 105,38, 55,25.

6.3.6.6.3-6-[3-(4-Bromo-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il] quinolina (25f)

Sistema de eluente= diclorometano/hexano 30 %; rend.= 35%; sólido amarelo; p.f.= 113-115 °C; C₂₄H₁₆BrN₃;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 9,0 (d, J=3,4 Hz, 1 H), 8,3 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,9 (s, 1 H), 7,8 (d, J=8,6 Hz, 2 H), 7,7 (m, 2 H), 7,6 (d, J=8,3 Hz, 2 H), 7,4 (s, 5 H), 7,0 (s, 1 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 151,29, 147,80, 143,67, 142,81, 140,02, 139,58, 131,87, 131,64, 129,31, 129,15, 128,39, 128,19, 127,45, 127,36, 126,81, 125,32, 124,83, 122,24, 121,76, 105,98.

6.3.6.6.4-6-[3-(4-Flúor-fenil)-1-fenil-1H-pirazol-5-il] quinolina (25g)

Sistema de eluente= diclorometano/hexano 30 %; rend.= 40%; sólido amarelo; p.f.= 118-119 °C; C₂₄H₁₆FN₃;

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃, ppm): δ 8,9 (d, J=5,1 Hz, 1 H), 8,1 (m, 2 H), 7,9 (m, 2 H), 7,8 (d, J=1,7 Hz, 1 H), 7,5 (dd, J=8,7, 1,8 Hz, 1 H), 7,4 (m, 6 H), 7,1 (m, 2 H), 6,9 (s, 1 H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃, ppm): δ 163,96, 161,51, 151,20, 150,74, 147,30, 143,50, 139,81 136,42, 129,93, 129,37, 129,03, 128,73, 127,98, 127,68, 127,58, 127,47, 127,39, 125,17, 121,68, 115,64, 115,43, 105,50.

6.4- Ensaios Biológicos

6.4.1- Determinação da Atividade Tóxica Frente à *Artemia salina* Leach

Para este bioensaio foi utilizado o método de Meyer e col.⁹⁶ com algumas alterações. Os compostos heterocíclicos xantônicos **10a-f** e **15a-b** e os quinolínicos **18**, **20a-g**, **21a-g**, **22a-g** e **23b-c,e-g** foram diluídos em etanol. Água salgada (19,0 g de sal marinho/LH₂O) foi o meio para o cultivo das larvas de *Artemia salina*. As larvas foram utilizadas nos ensaios 72 h após a eclosão. Foram transferidos aproximadamente 5-10 larvas de *A. salina* Leach para uma placa com 24 micropoços contendo a solução salina e as respectivas soluções teste (contendo os compostos submetidos ao ensaio) em diferentes concentrações (µg/mL). Após 24h de incubação foi determinada a % de mortalidade para cada concentração e a DL₅₀ foi determinada graficando-se a % de mortalidade em função do logaritmo da dose utilizada. Utilizou-se o método de Reed Muench⁹⁹ para calcular a DL₅₀ com intervalo de confiança de 95% (IC₉₅). Foi empregado como controle negativo o solvente utilizado para a preparação das soluções analisadas, e como controle positivo uma solução do sal de metal pesado (K₂Cr₂O₇). Esse teste foi realizado em triplicata.

6.4.2- Determinação da Atividade Complexante de Íons Fe²⁺

A ligação de íons Fe²⁺ pelos compostos heterocíclicos xantônicos **6a** e **10b-d** em estudo foi estimada pelo decréscimo na absorbância máxima do ferro (II)-ferrozina. Os compostos analisados (100 µM) foram incubados com 20 µM de Fe²⁺ (sulfato de amônio ferroso) em acetato de amônio 5% (pH=6,9). A reação foi iniciada pela adição de 100 µM de ferrozina e após a mistura ter atingido o equilíbrio (10min), a absorbância a 562 nm foi medida. Como controle negativo foi usado apenas o complexo Fe²⁺-ferrozina. Como controles positivos foram usados EDTA e quercetina, onde o efeito metal complexado foi inibido. O resultado do efeito metal ligado foi expresso como porcentagem de inibição do complexo de Fe²⁺-ferrozina (coloração púrpura) e é dado pela seguinte equação:

$$\text{Efeito metal ligante (\%)} = [(A_0 - A_1) / A_0] \times 100\%.$$

Onde, A₀ é a absorbância do controle negativo, e A₁ é a absorbância da solução teste, isto é, na presença dos compostos investigados.

6.4.3- Determinação da Atividade Antimicrobiana

6.4.3.1- Cultura

Para a avaliação da atividade antimicrobiana foram utilizadas cepas da American Type Culture Collection (ATCC, Rockville, MD, EUA): bactéria gram-positiva: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923); bactérias gram-negativas: *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Citrobacter freundii* (ATCC 6750), *Enterobacter cloacae* (ATCC 13047), *Salmonella Typhimurium* (ATCC 19585) e os fungos *Candida albicans* (ATCC 18804), *Candida tropicalis* (ATCC 750), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) e *Cryptococcus gattii* (ATCC 32608). Todas as cepas fúngicas foram mantidas em Sabouraud Dextrose Agar (SDA, Oxoid, Basingstoke, UK), a 4 °C e as transferências foram feitas em intervalos de três meses. O fungo isolado clínico *P. brasiliensis*-Pb18, cedido pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo-S.P, foi mantido por passagem contínua em meio YPD (peptona, levedura e dextrose) a 37 °C. O fungo *P. brasiliensis* foi utilizado após 7-10 dias de crescimento.

6.4.3.2- Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

Para o bioensaio frente às bactérias, os compostos heterocíclicos xantônicos **10a-f** e **15a-b** e os quinolínicos **20a-g**, **21a-g**, **22a-g** e **23b-c,e-g** foram dissolvidos em dimetil sulfóxido (DMSO) e diluições seriadas foram realizadas em caldo Brain Heart Infusion (BHI) em diferentes concentrações (100 mg/mL a 70 µg/mL). Em cada micropoço de uma placa contendo 96 foi adicionado 100 µL das soluções com os respectivos compostos em diferentes concentrações mais 5 µL do inóculo bacteriano (5×10^5 UFC/mL de cada microrganismo testado). Os experimentos foram realizados em duplicata e as placas incubadas em aerobiose a 37 °C por 24h. Após este período de incubação, foi adicionado 10 µL de cloreto de 2,3,5-trifenil-tetrazóleo (5% v/v) em metanol a cada micropoço da placa utilizada no experimento. Na sequência, foi realizado outra incubação em aerobiose a 37 °C por 30 min, onde foi possível verificar a mudança de coloração para vermelho nos micropoços onde houve presença de bactérias viáveis. Nestes micropoços os compostos não foram capazes de inibir o crescimento bacteriano. A concentração inibitória mínima (CIM) foi considerada a menor concentração onde não se verificou crescimento bacteriano. Foi utilizado como controle positivo o antibiótico gentamicina.

O bioensaio dos compostos **20a-g**, **21a-g** e **22a-g** com todos os fungos foram realizados seguindo as orientações do CLSI M27-A2.¹³¹

Para o ensaio com o fungo *P. brasiliensis* foram feitas modificações sugeridas por Nakai e col.¹³² e Johann e col.¹³³ Anfotericina B e trimetoprim/sulfametoxazol (SMT/ TMP) foram incluídos como controles positivos antifúngicos. Suas soluções estoque foram preparadas em DMSO e água, respectivamente, a partir do qual duplas diluições foram preparadas como descrito no documento CLSI M-27 A2.¹³¹

6.4.3.3- Determinação do Ensaio de Proteção da Parede Celular Fúngica com o Sorbitol

Este ensaio foi realizado apenas para os compostos **20a,b,g** da série das 6-quinolina chalconas, os N-óxidos **21c,e,g** e o sais N-metil **22b-g** que apresentaram os melhores resultados contra os fungos

¹³¹ Wayne, P.A. Clinical Laboratory Standards Institut **2002** /M27-A2.

¹³² Nakai, T.; Uno, J.; Ikeda, F.; Jauregui, A. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2003**, 47, 1376.

¹³³ Johann, S.; Cisalpino, P.S.; Watanabe, G.A.; Cota, B.B.; Siqueira, E.P.; Pizzolatti, M.G.; Zani, C.L.; Resende, M.A. *Pharmac. Biol.* **2010**, 48, 388.

testados (CIM \leq 31,20 $\mu\text{g/mL}$). Os valores de CIM foram determinados através do fungo *P. brasiliensis*-Pb18, *C. tropicalis* (ATCC 750) e *C. gattii* (ATCC 32608), pelo procedimento padrão de microdiluição em caldo descrito no item acima. Placas duplicadas foram preparadas: uma contendo diluições (1000,0-7,8 $\mu\text{g/mL}$) dos compostos e a outra com compostos contendo mais sorbitol 1 M, como um protetor osmótico. As CIMs foram lidas após 2 dias para *C. tropicalis*, 3 dias para *C. gattii* e 10 dias para *P. brasiliensis*, a 37 °C.¹³⁴

6.4.4- Determinação da Atividade Citotóxica Contra Linhagens de Células Cancerígenas Humanas

6.4.4.1- As Linhagens Celulares

As linhagens celulares UACC-62 (melanoma), MCF-7 (mama) e TK-10 (renal) foram adquiridas da National Cancer Institute (Maryland, EUA). As células de leucemia usadas nos estudos incluem células HL60 (leucemia promielocítica humana) e a linhagem imortalizada humana dos linfócitos T (células Jurkat), que foram cedidas pelo Dr. Gustavo Amarante Mendes (Universidade de São Paulo-SP). Todas as linhagens foram cultivadas em fase logarítmica de crescimento em RPMI-1640 Sigma-Aldrich (St. Louis) suplementado com 100 U/mL de penicilina e 100 $\mu\text{g/mL}$ de estreptomomicina (GIBCO BRL, Grand Island, NY), enriquecido com 2 mM de L-glutamina e 10% de soro fetal bovino. Todas as culturas foram mantidas em estufa a 37 °C e 5% de CO₂.

6.4.4.2- Ensaio com Linhagens Celulares de Câncer Humano

O efeito dos compostos 6-quinolina chalconas **20a-g**, N-óxidos chalconas **21a-g** e sais N-metil chalconas **22a-g** sobre a sobrevivência e crescimento de linhagens de células humanas de câncer sólido UACC-62 (melanoma), MCF-7 (mama) e TK-10 (renal) foi determinada utilizando um método colorimétrico desenvolvido no Instituto Nacional do Câncer-EUA.^{135, 136} Resumidamente, as células foram inoculadas em placas de 96 micropoços e incubadas a 37°C durante 24h em atmosfera de 5% de CO₂. As soluções das amostras foram adicionadas aos

¹³⁴ Escalante, A.; Gattuso, M.; Perez, P.; Zacchino, S. *J. Nat. Prod.* **2008**, 71, 1720.

¹³⁵ Monks, A.; Scudiero, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Longley, J.; Cronise, P.; Woff, V. *J. Natl. Cancer Inst.* **1991**, 83, 757.

¹³⁶ Shoemaker, R.H. *Nat. Rev. Cancer* **2006**, 6, 813.

micropoços da cultura para alcançar as concentrações desejadas, e as placas incubadas por 48h. Ácido tricloroacético foi adicionado a cada micropoço para precipitar as proteínas, as quais foram coradas com sulforodamina B.

Depois de lavar o corante, a proteína foi dissolvida com 10 mM Tris e a absorbância medida no comprimento de onda de 515 nm. Os resultados foram calculados utilizando o seu valor medido no testwells (T) em comparação com a dos micropoços de controle correspondente ao inóculo inicial da célula (Ti) e células cultivadas por 48 h sem a droga (Tf), utilizando a fórmula: $[(T-Ti)/(Tf-Ti)] \times 100$. Esta fórmula permite a quantificação da inibição do crescimento (valores entre zero e 100) e a morte celular (valores menores que zero). Cada amostra foi testada em duplicata, em dois experimentos independentes. Os experimentos para determinar as curvas de dose-resposta e metade da concentração máxima inibitória (CI₅₀) foram executados como descrito acima, utilizando 01:02 diluições do teste (com os compostos) para alcançar as concentrações adequadas. Estes experimentos foram realizados em duplicatas e repetidos pelo menos três vezes.

As linhagens de células de leucemia foram cultivadas em placas de 96 micropoços na densidade de 50.000 células/micropoço e 100.000 células/micropoço, respectivamente, em um volume final de 200 µL/micropoço. As placas foram pré-incubadas em atmosfera de 5% CO₂/95% de ar umidificado a 37 °C por 24h para permitir a adaptação das células antes da adição dos compostos submetidos a análise. Todos os compostos foram dissolvidos em dimetil sulfoxido (DMSO) antes da diluição. A metade da concentração máxima inibitória (CI₅₀) foi determinada por uma gama de concentrações (0,1-100 µg/mL). Todas as culturas celulares foram incubadas em atmosfera de 5% CO₂/95% de ar umidificado a 37 °C por 48h.

A viabilidade celular foi calculada medindo a taxa de redução mitocondrial do sal de tetrazólio (cor amarela) MTT (3-(4,5-dimetil-2-il)-2,5 brometo difeniltetrazolim) para insolúveis cristais roxo de formazan.¹³⁷ Após a incubação com os sistemas quinolínicos, a solução de MTT (20 µL, 5 mg/mL) foi adicionada a cada micropoço e foram incubados por 4h. Após este período de incubação, o sobrenadante foi removido e 200 µL de HCl 0,04 M em álcool isopropílico foi adicionado para dissolver os cristais de formazan. A absorbância foi medida em um espectrofotômetro a 590 nm. Os resultados foram normalizados com o controle DMSO (0,05%) e expresso como porcentagem de inibição da

¹³⁷ Mosmann, T. J. *Immunol. Methods* **1983**, 65, 55.

viabilidade celular. Interações dos compostos e meios foram estimados com base nas variações entre o meio contendo a droga e meio sem a droga para controle de resultados falso-positivos ou falso-negativos. Os valores de CI_{50} foram obtidos graficamente a partir de curvas de dose-efeito usando Prism 5.0 (GraphPad Software Inc.). Para comparação, a citotoxicidade do etoposídeo foi avaliado sob as mesmas condições experimentais. Os experimentos foram realizados em triplicata e em três dias diferentes.

6.4.5- Determinação da Atividade Inibitória da Enzima Acetilcolinesterase

O bioensaio de inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE) foi realizado conforme Mata e col.¹³⁸ com modificações. Em uma cubeta adicionou-se o tampão Tris-HCl 50 mM (pH=8), o composto (0,1 mg/mL), e a AChE (do peixe elétrico tipo VI-S, pó liofilizado, Sigma). Após 15 min a temperatura ambiente adicionou-se nesta cubeta o iodeto de acetiltiocolina, e o reagente de Ellman. Decorrido o tempo de 30 min fez-se a leitura em espectrofotômetro UV-VIS a 405 nm. Como controle positivo usou-se a galantamina (0,01 mg/mL) e como controle negativo utilizou-se o mesmo solvente em que foi dissolvido o composto, onde a atividade enzimática foi considerada 100%. Na referência (ou branco) foram utilizados todos os reagentes exceto a AChE.

6.4.6- Determinação da Atividade Anti-Hiperglicêmica

6.4.6.1- Animais

Foram utilizados ratos Wistar machos entre 50-55 dias de idade, obtidos do Biotério Central da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC). Os ratos foram mantidos em gaiolas plásticas e alimentados com ração comercial (Nuvital, Nuvilab CR1, Curitiba-PR), água a vontade em sala climatizada (21 ± 2 °C) e submetidos a um ciclo claro/escuro (12h/ 12h). Os ratos, descritos como jejum, foram privados de comida por 16h, mas com acesso livre à água. Todos os ratos foram monitorados e mantidos em concordância com as recomendações do Conselho Brasileiro de Medicina Veterinária (CMV) e do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA). O protocolo utilizado

¹³⁸ Mata, A.T.; Proença, C.; Ferreira, A.R.; Serralheiro, M.L.M.; Nogueira, J.M.F.; Araújo, M.E.M. *Food Chem*, **2007**, 103, 778.

foi submetido a análise e aprovado pelo Comitê de Ética do Uso de Animais/ UFSC. Protocolo CEUA n° PP00187.

6.4.6.2- Teste Oral de Tolerância a Glicose

Os ratos em jejum foram divididos aleatoriamente em grupos controles e tratados (com seis animais cada). O grupo controle recebeu uma sobrecarga de glicose (4 g/ kg) e o grupo tratado recebeu, ao mesmo tempo, a sobrecarga de glicose e o tratamento de compostos em diferentes doses. Para os tratamentos com as 6-quinolina chalconas **20a-g**, N-óxido chalconas **21a-g** e sais N-metil chalconas **22c,e**, os compostos foram administrados 30 min antes da sobrecarga de glicose. Tanto a glicose como o tratamento foram administrados por gavagem. Amostras de sangue foram coletadas pela cauda nos tempos 0,15, 30,0, 60,0 e 180,0 min após a sobrecarga de glicose.

6.4.6.3- Animais Diabéticos Induzidos com Alozano

A diabetes foi induzida através de uma única injeção intravenosa de monohidrato de alozano (marca Sigma) 5% em soro fisiológico, na dose de 50 mg/kg de peso corporal, em animais sob anestesia etérea. Esta solução foi sempre preparada imediatamente antes do uso. Três dias após a indução da diabetes, a glicemia foi determinada para confirmar o desenvolvimento desta doença. Foram considerados diabéticos apenas os ratos que apresentavam glicemia entre 350-450 mg/dL.¹³⁹ Os ratos que desenvolveram a hiperglicemia foram randomicamente divididos em três grupos: Grupo I, ratos diabéticos (controles); Grupo II, ratos diabéticos que receberam veículo (água 0,5 mL); Grupo III, ratos diabéticos que receberam o tratamento (0,5 mL). A glicemia foi mensurada previamente ao tratamento e nos respectivos tempos de tratamentos estudados (zero, 1, 2 e 3 horas).

¹³⁹ Cazarolli, L.H.; Zanatta, L.; Jorge, A.P.; Sousa, E.D.; Horst, H.; Woel, V.M.; Pizzolatti, M.G.; Szpoganics, B.; Silva, F.R.M.B. *Chem. Biol. Interactions* **2006**, 163, 177.

ANEXOS



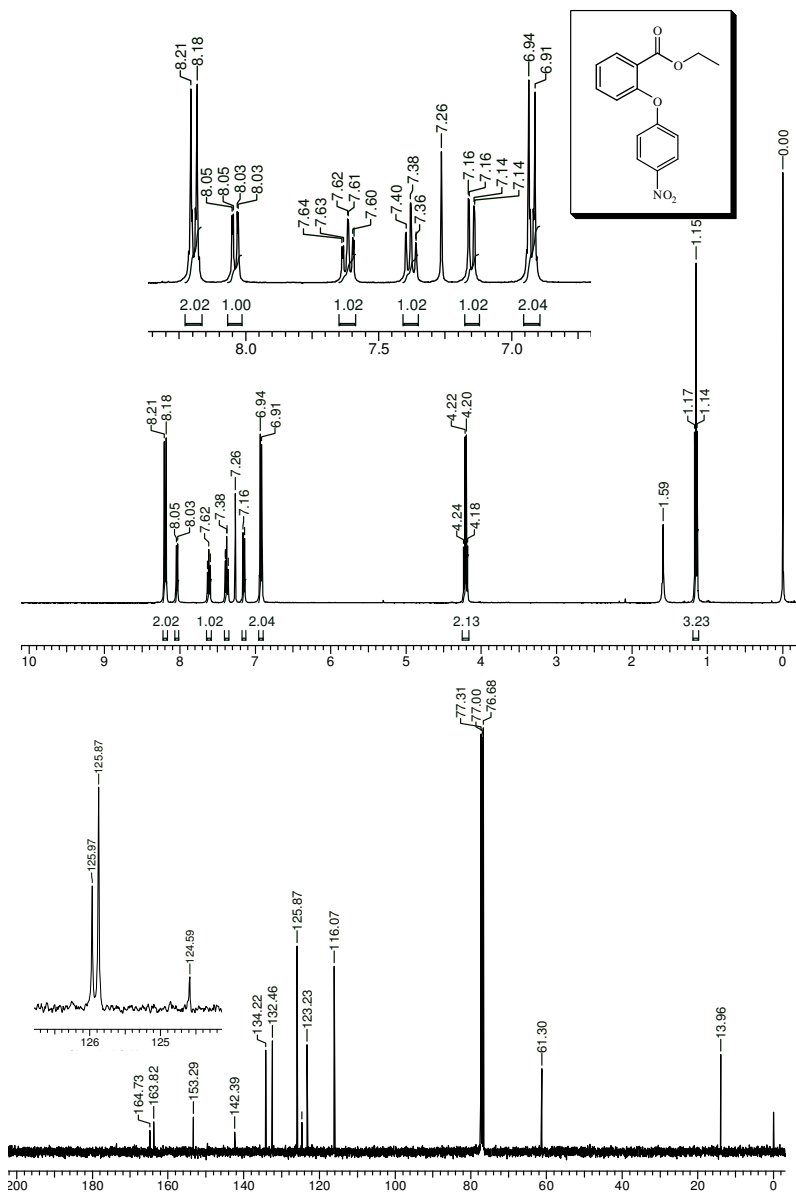


Figura A1: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da difenil-éter **3a**.

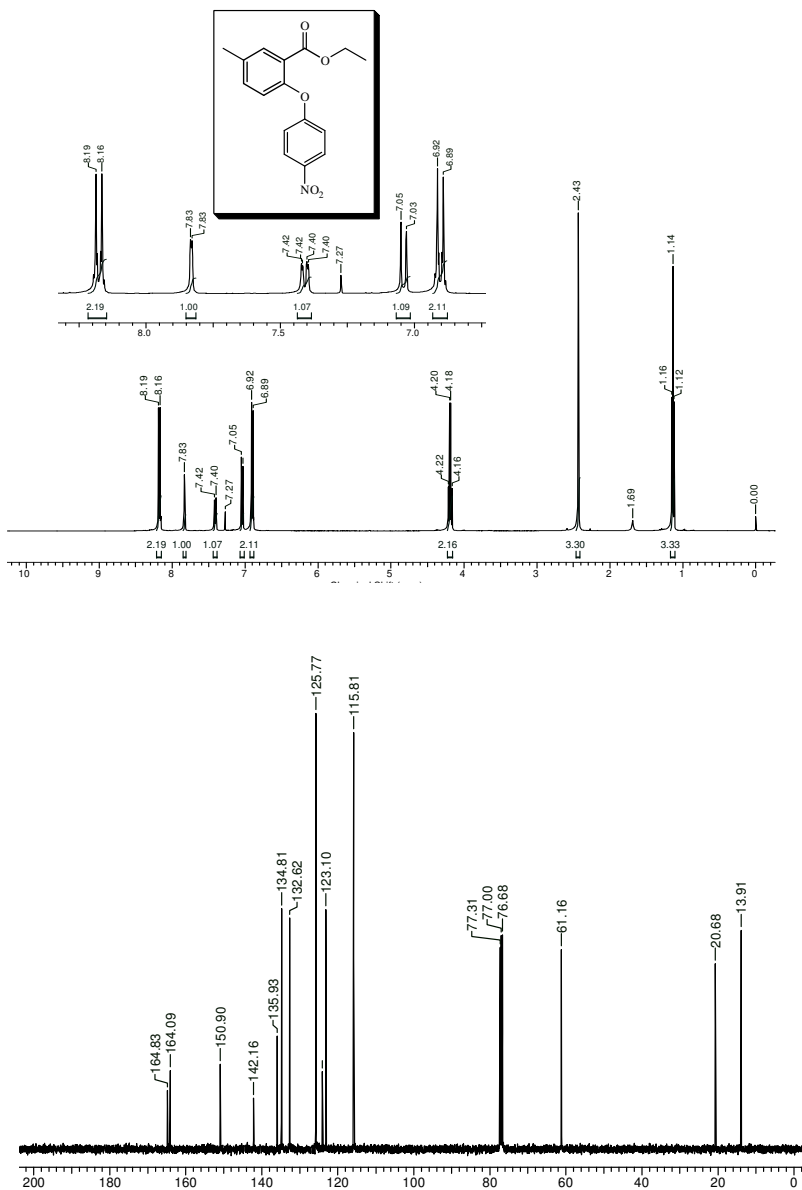


Figura A2: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da difenil-éter **3b**.

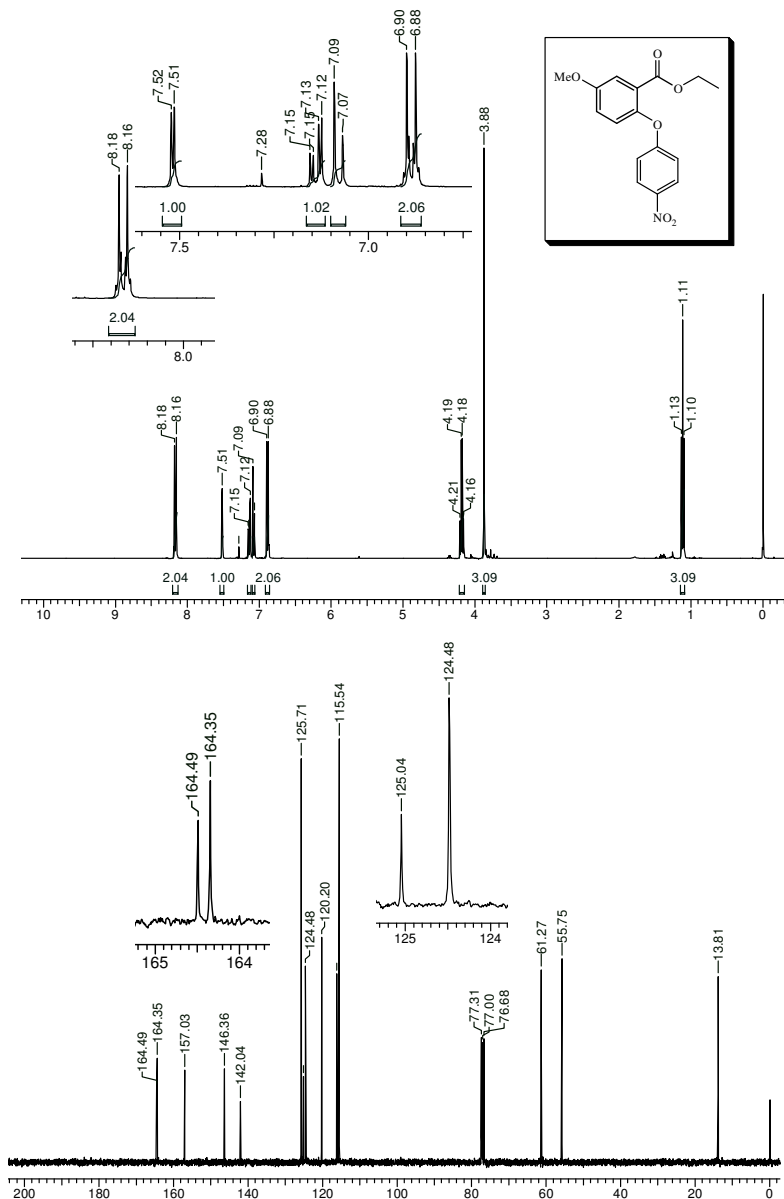


Figura A3: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da difenil-éter **3c**.

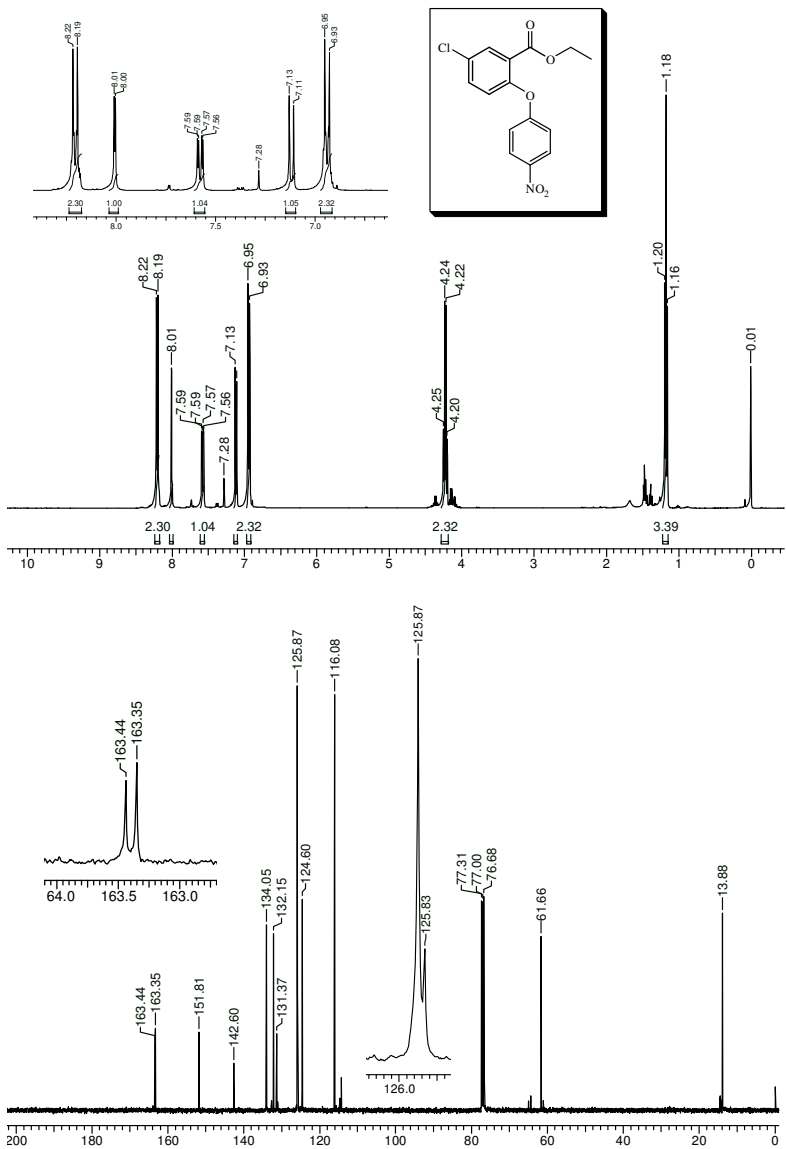


Figura A4: Espectros de RMN de ¹H (a) a 400 MHz e ¹³C (b) a 100 MHz em CDCl₃ da difenil-éter **3d**.

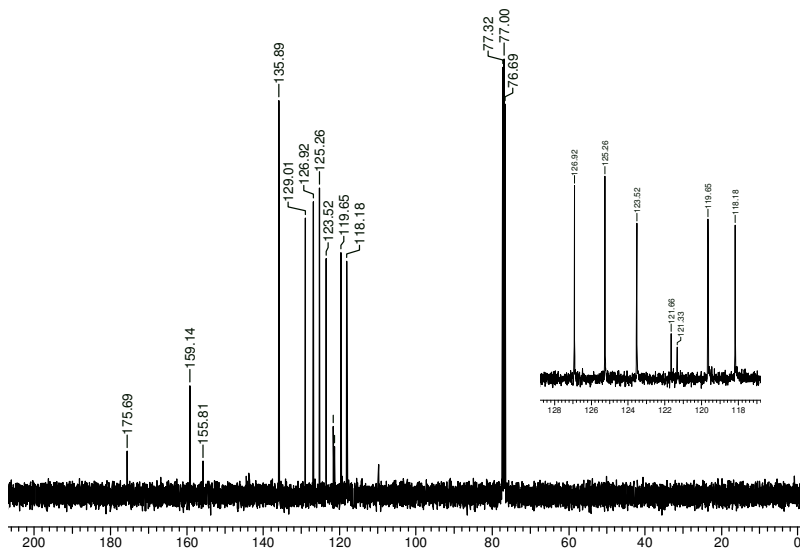
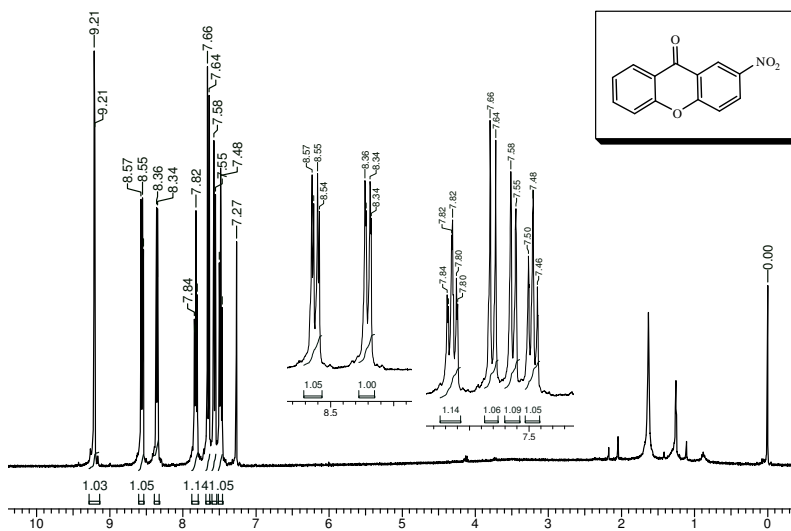


Figura A5: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da 2-nitro xantona **5a**.

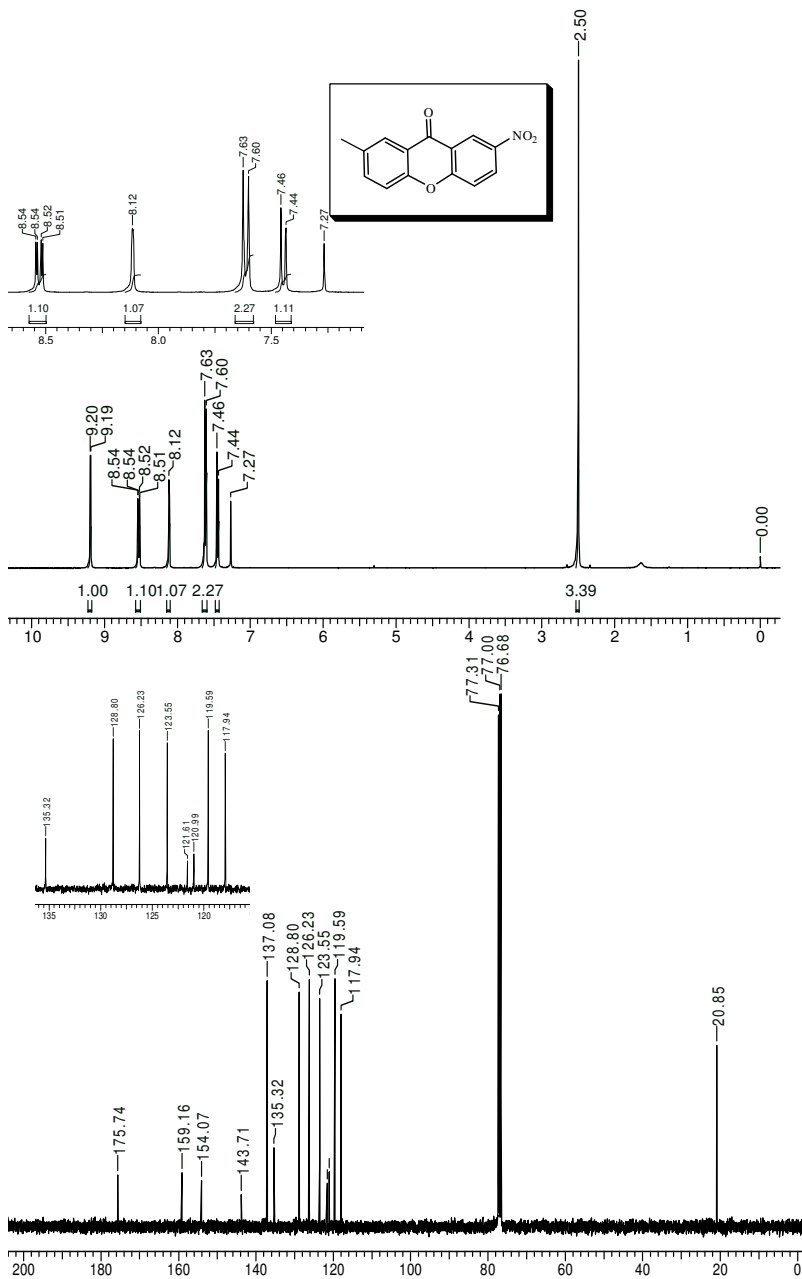


Figura A6: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da 7-metil-2-nitro xantona **5b**.

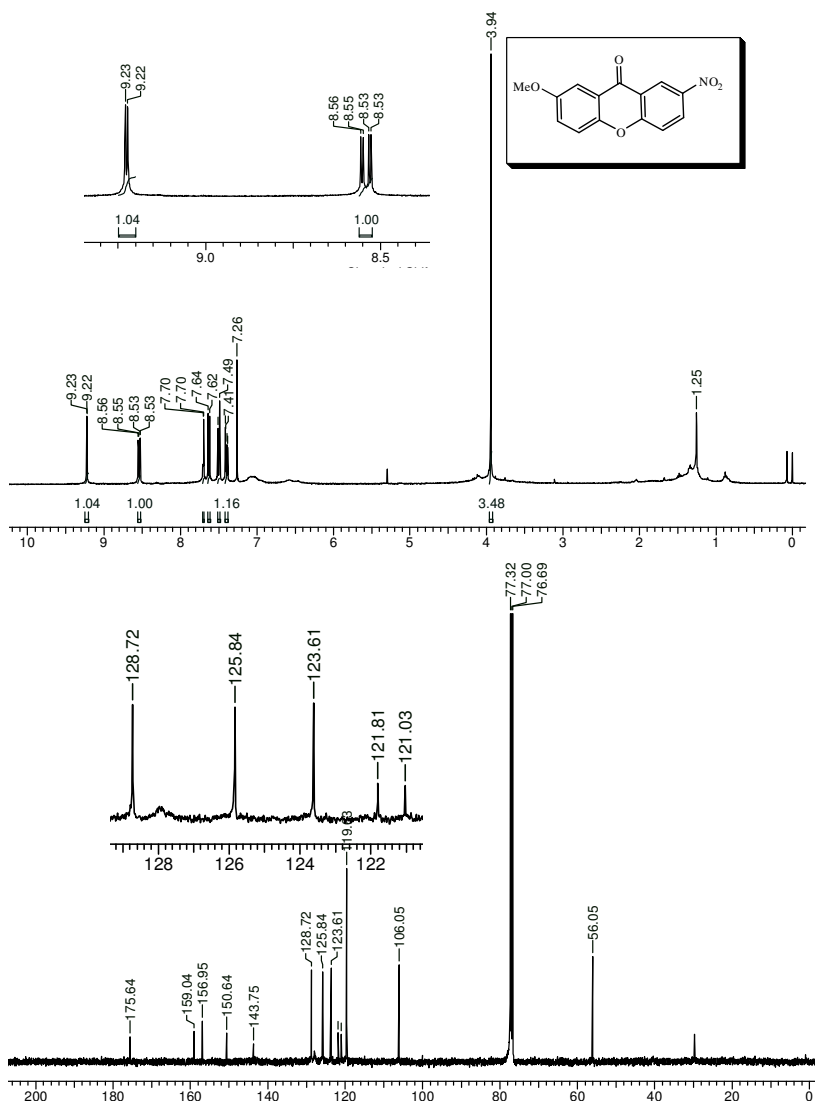


Figura A7: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da 7-metóxi-2-nitro xantona **5c**.

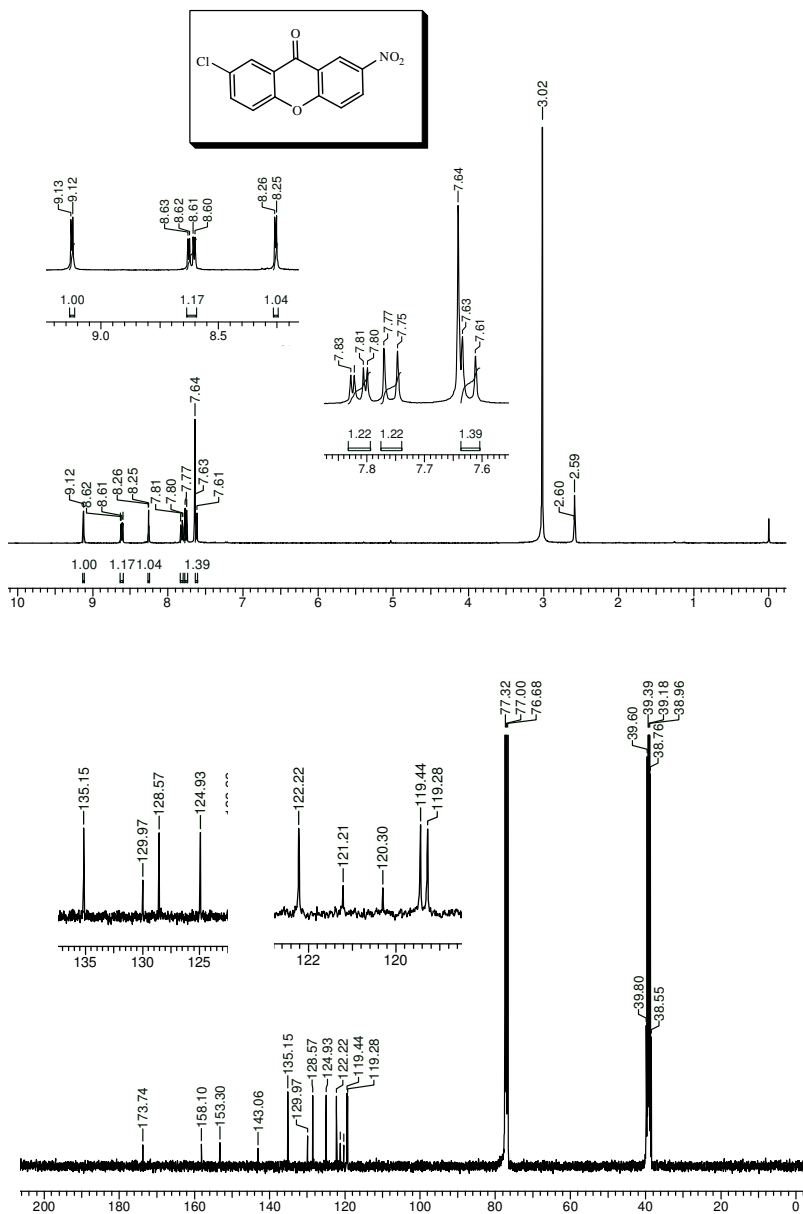


Figura A8: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3 + \text{DMSO-d}_6$ da 7-cloro-2-nitro xantona **5d**.

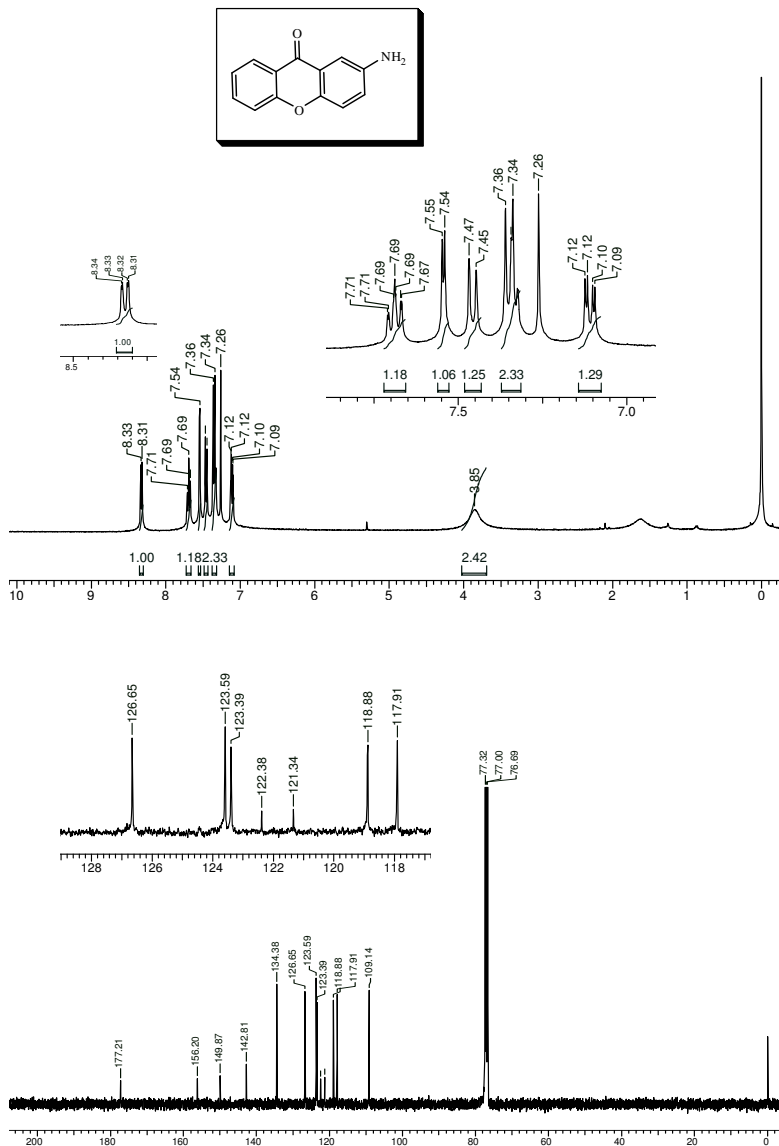


Figura A9: Espectros de RMN de ¹H (a) a 400 MHz e ¹³C (b) a 100 MHz em CDCl₃ da 2-amino xantona **6a**.

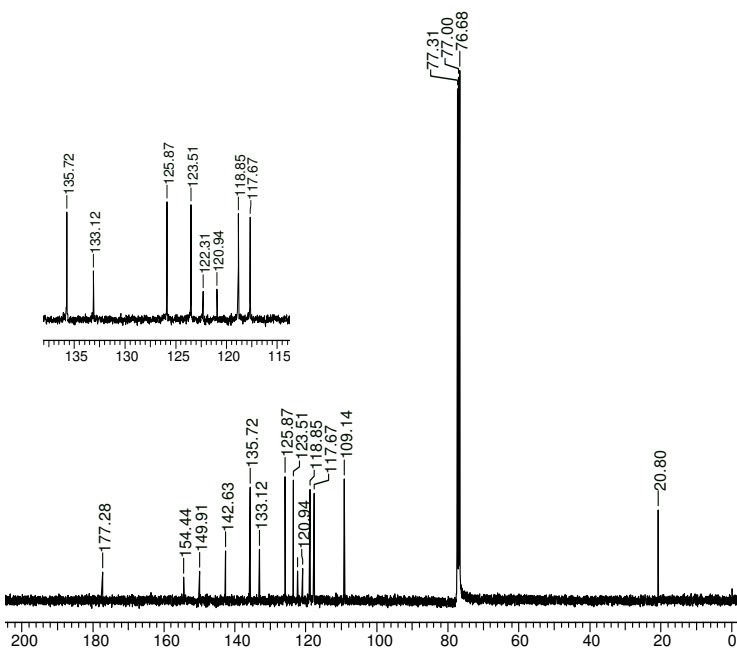
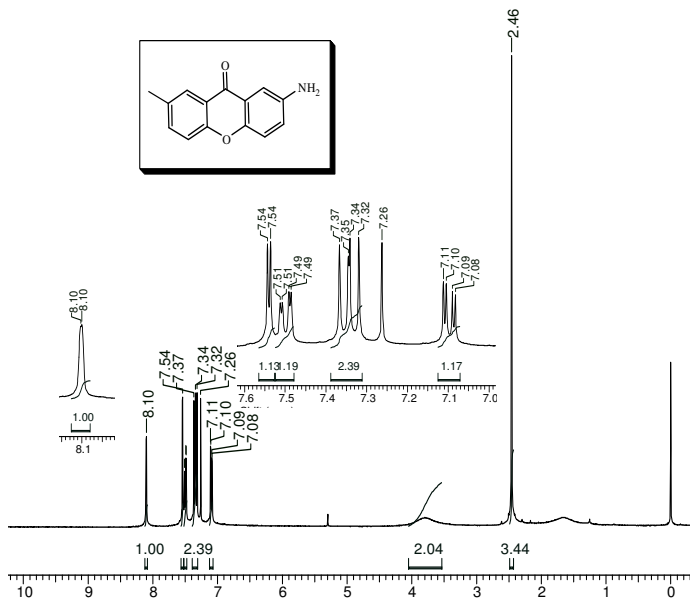


Figura A10: Espectros de RMN de ¹H (a) a 400 MHz e ¹³C (b) a 100 MHz em CDCl₃ da 7-metil-2-amino

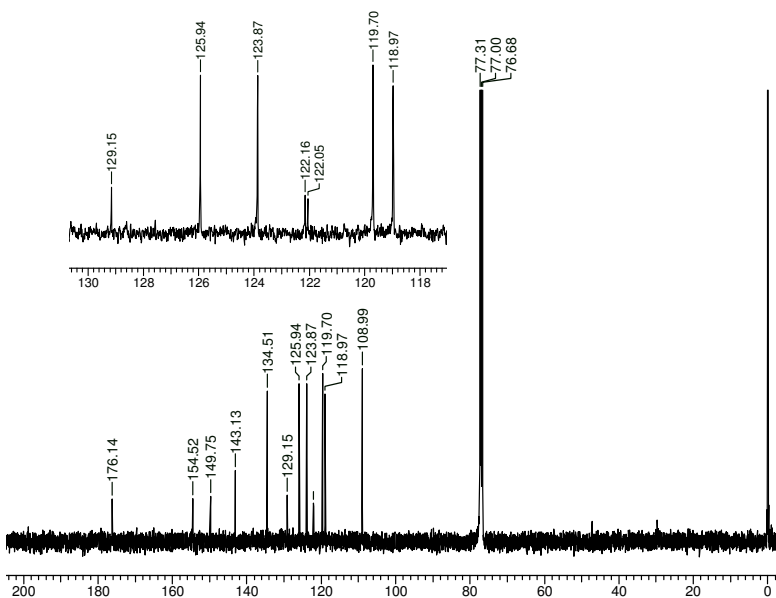
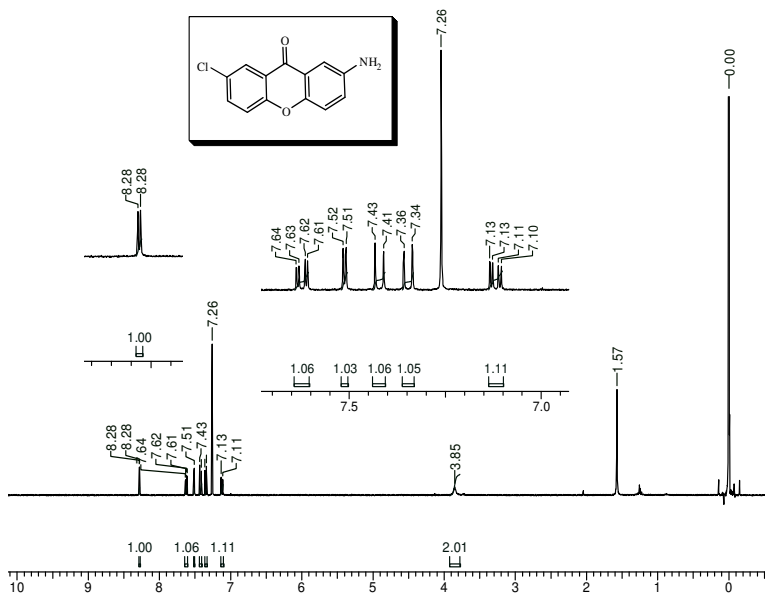


Figura A11: Espectros de RMN de ¹H (a) a 400 MHz e ¹³C (b) a 100 MHz em CDCl₃ da 7-cloro-2-amino xantona **6d**.

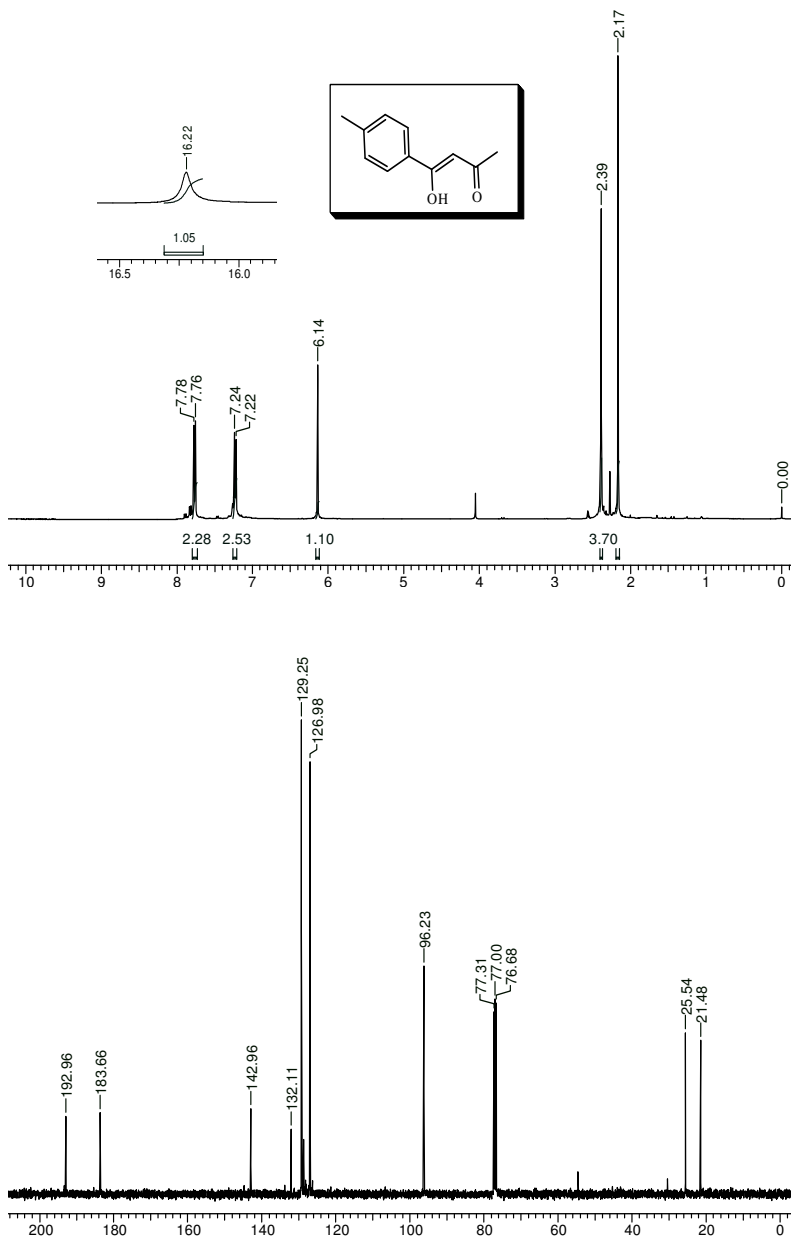


Figura A12: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do dicarbonílico **7b**.

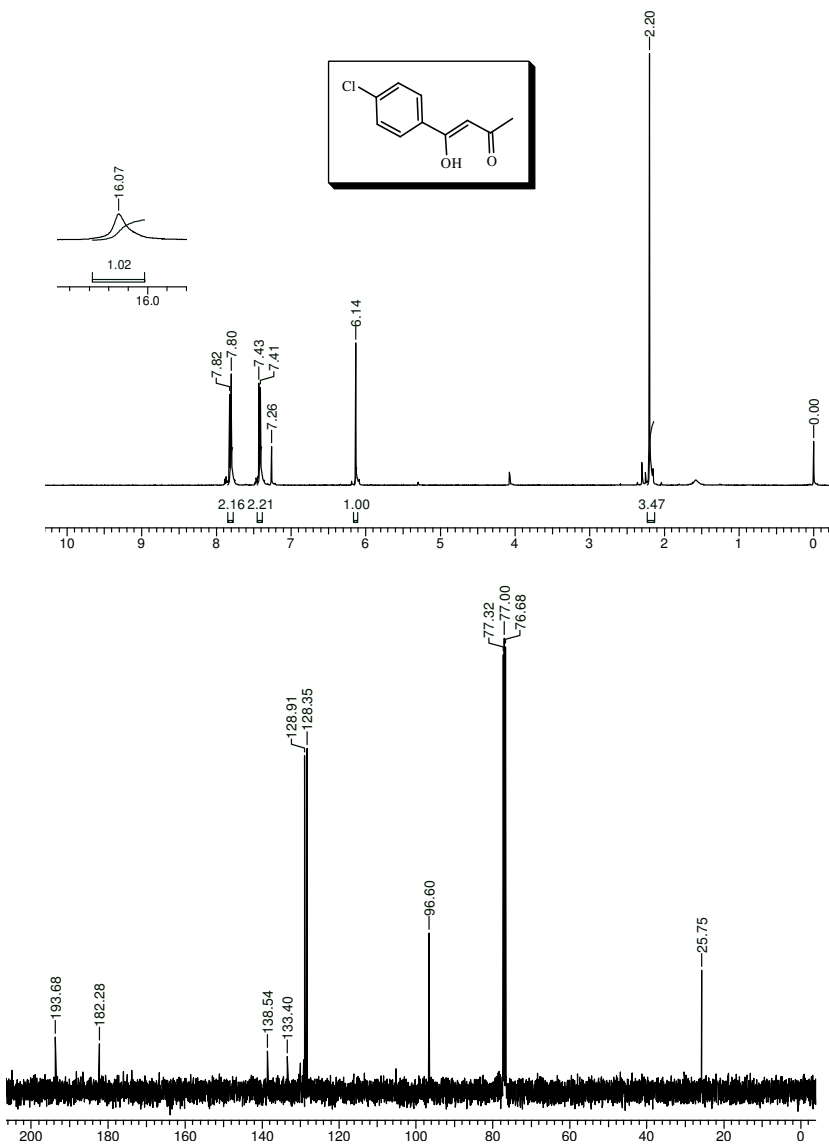


Figura A13: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do dicarbonílico **7d**.

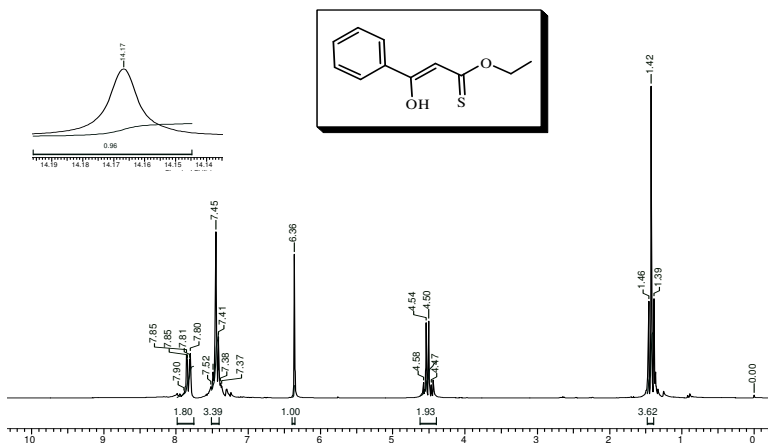
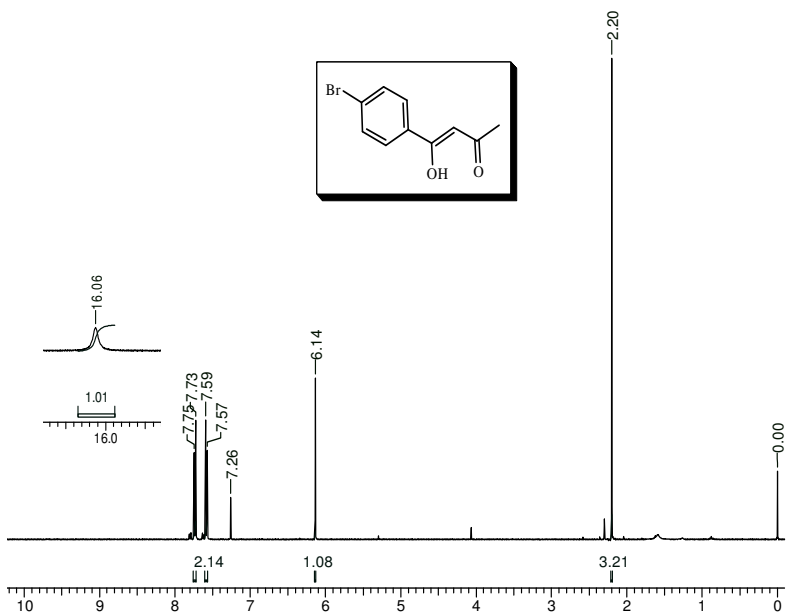


Figura A14: Espectros de RMN de ¹H (a) a 400 MHz dicarbonílico **7e** e ¹H (b) a 200 MHz do β-oxotioxo éster **8** em CDCl₃

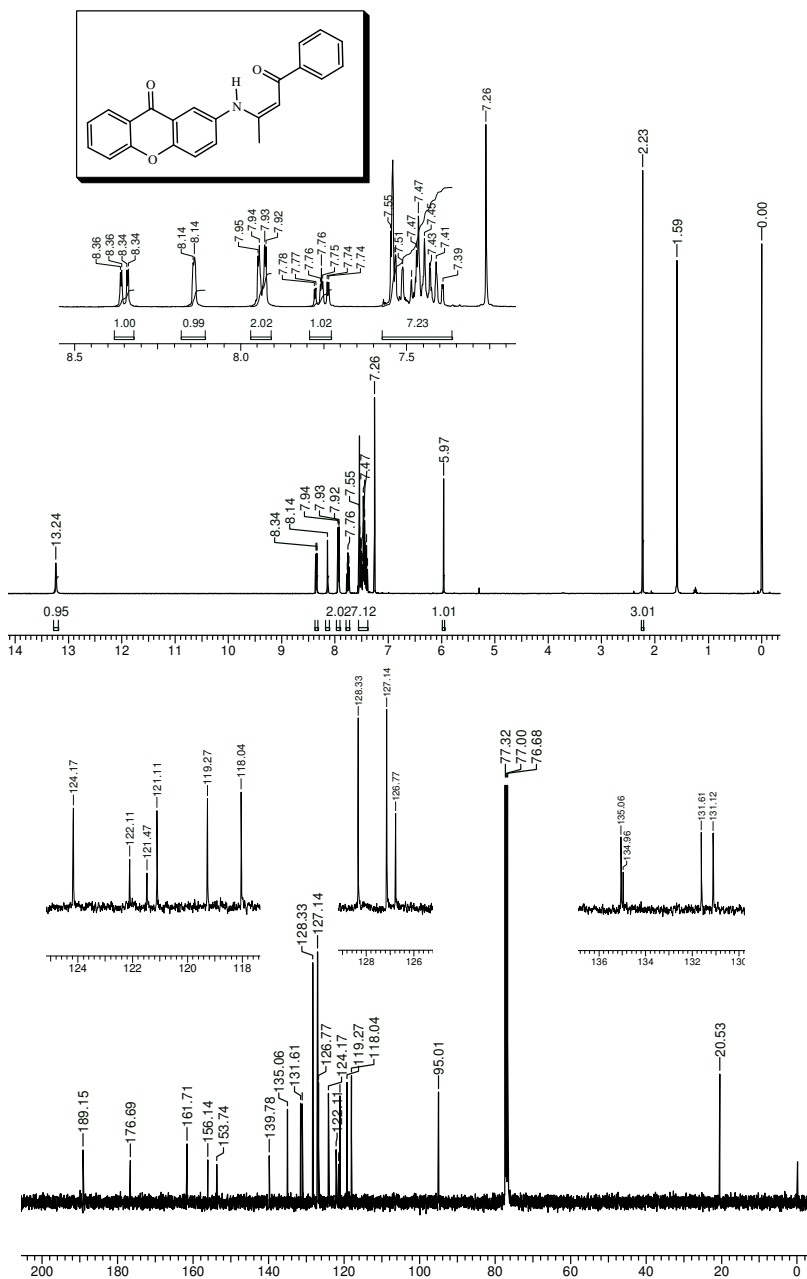


Figura A15: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da 2-enamino xantona **10a**.

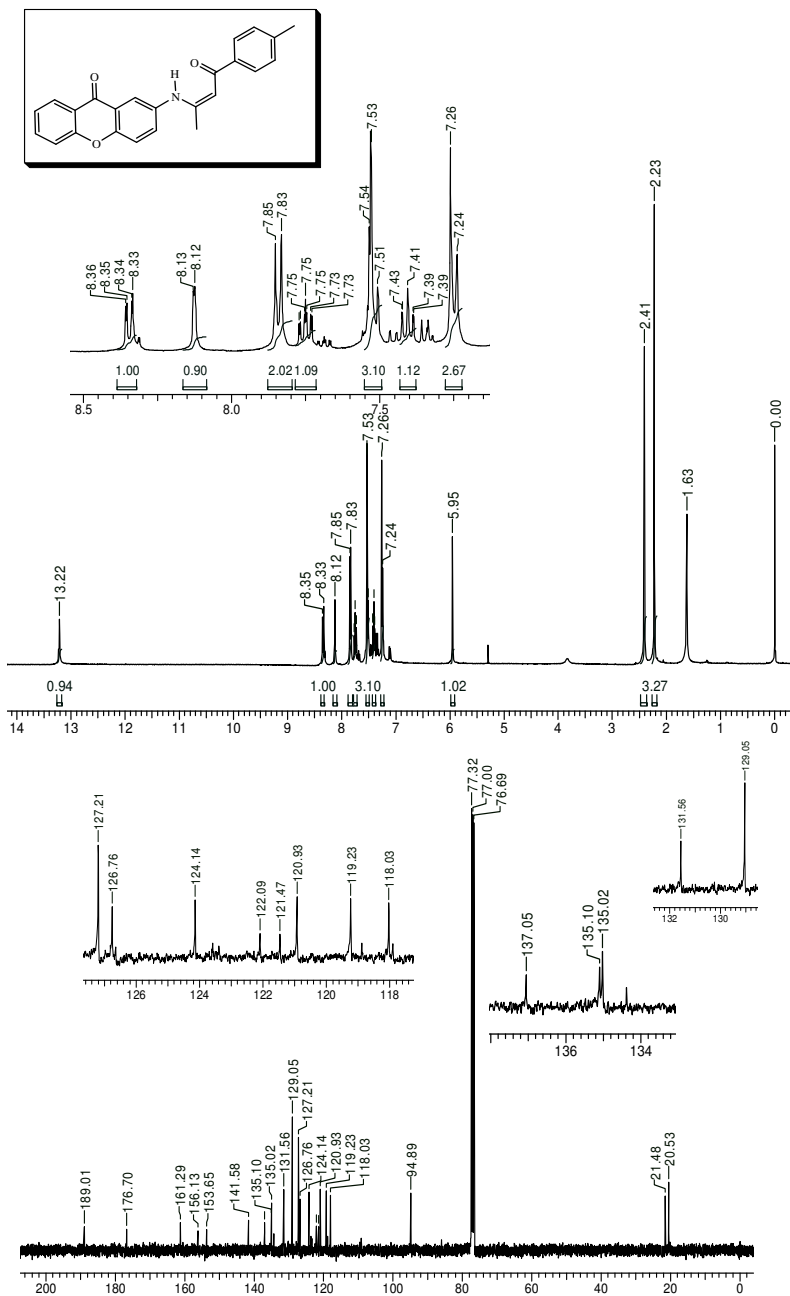


Figura A16: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da 2-enamino xantona **10b**.

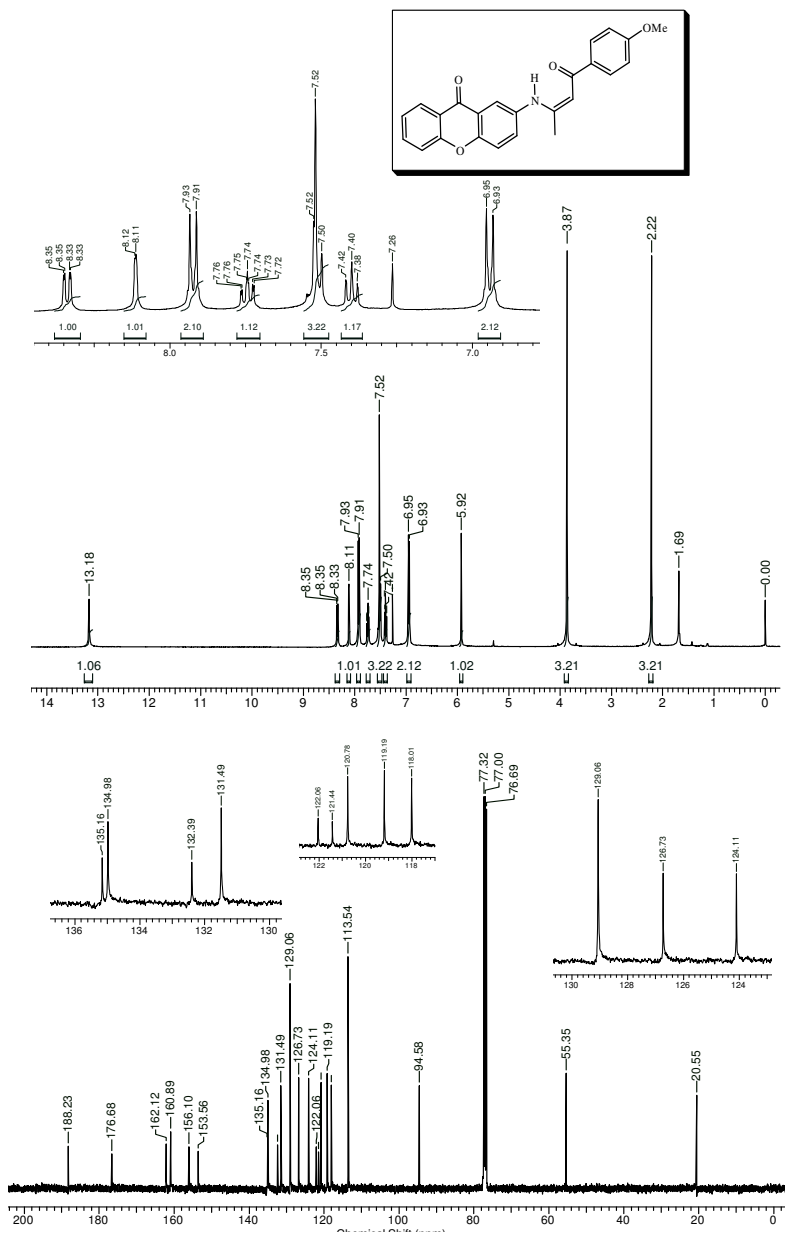


Figura A17: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da 2-enamino xantona **10c**.

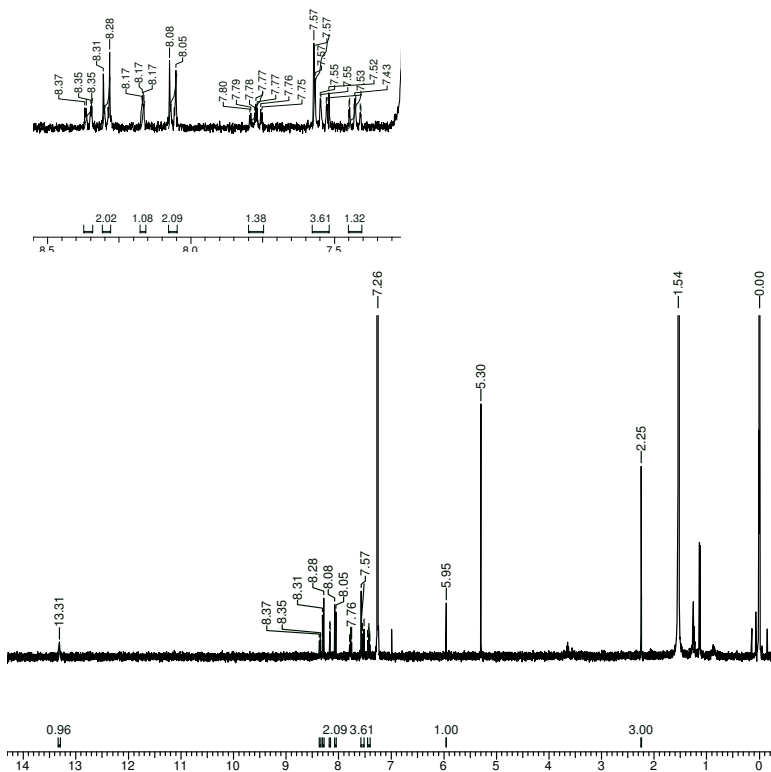
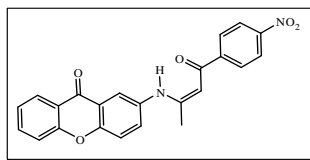


Figura A18: Espectros de RMN de ^1H (a) a 200 MHz em CDCl_3 da 2-enamino xantona **10d**.

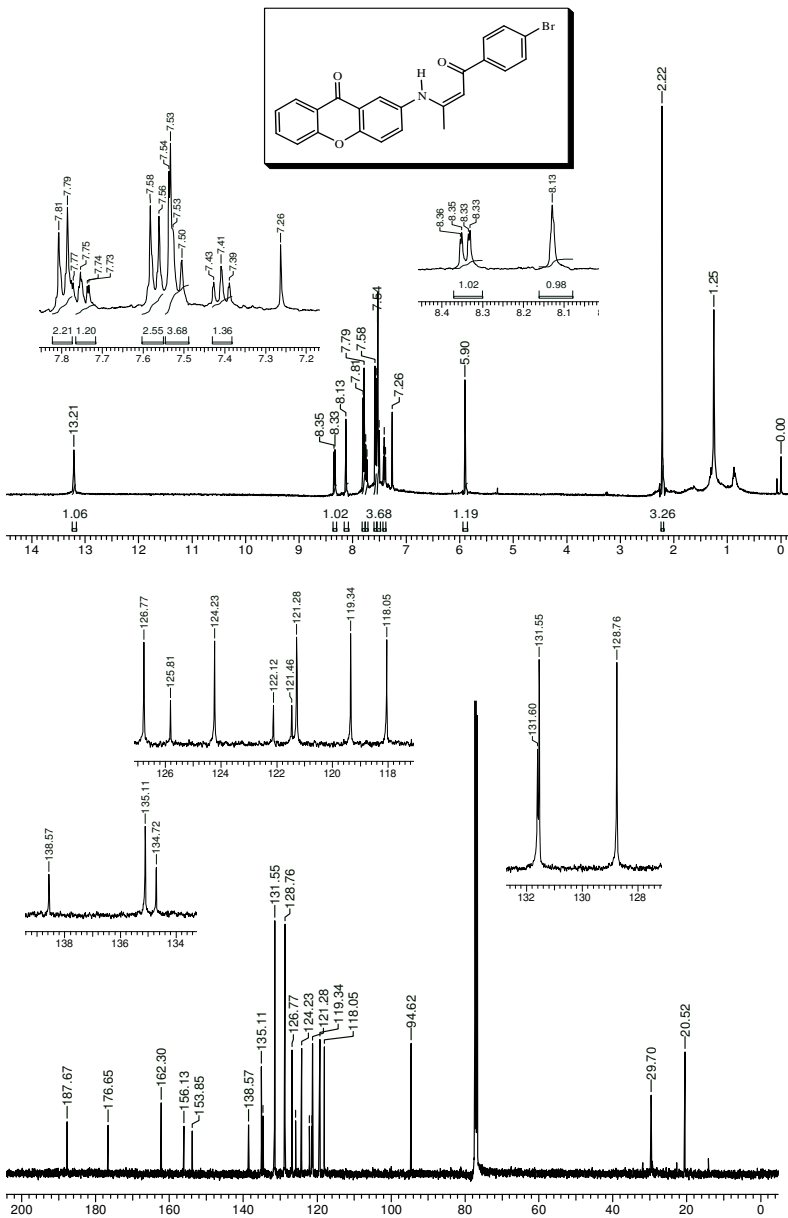


Figura A19: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da 2-enamino xantona **10f**.

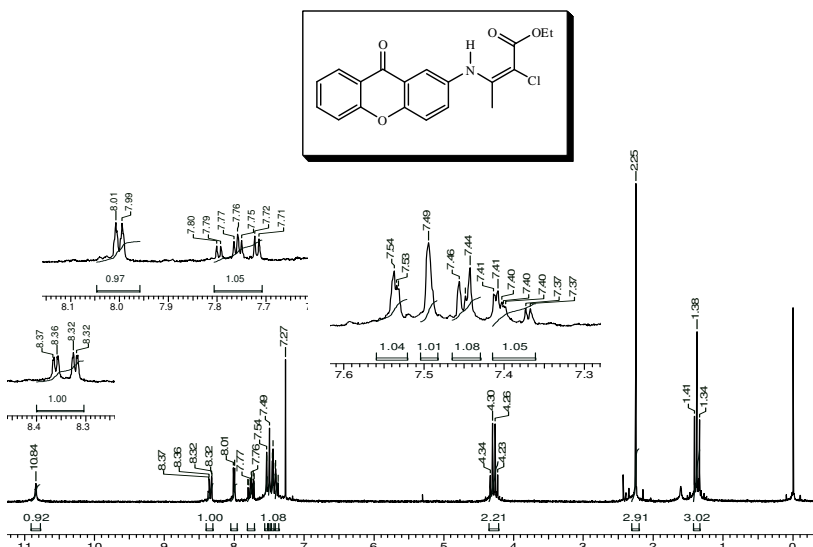
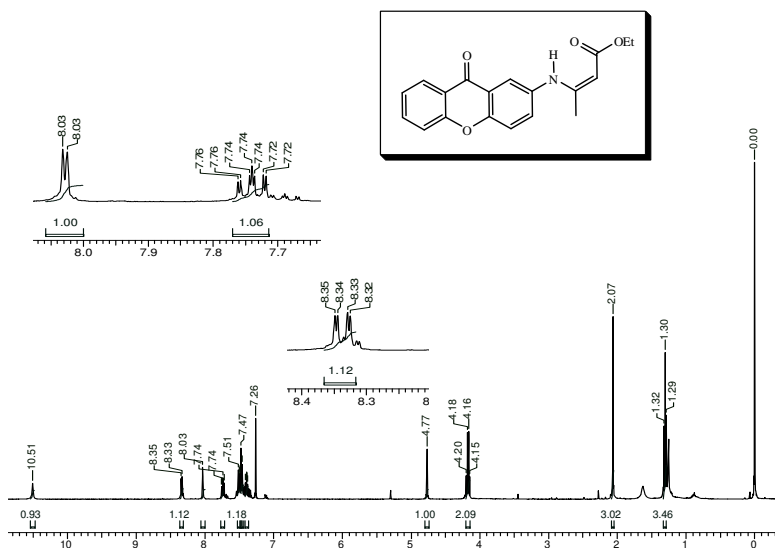


Figura A20: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz da 2-enamino xantona **12a** ^1H (b) a 200 MHz da 2-enamino xantona **12b** em CDCl_3 .

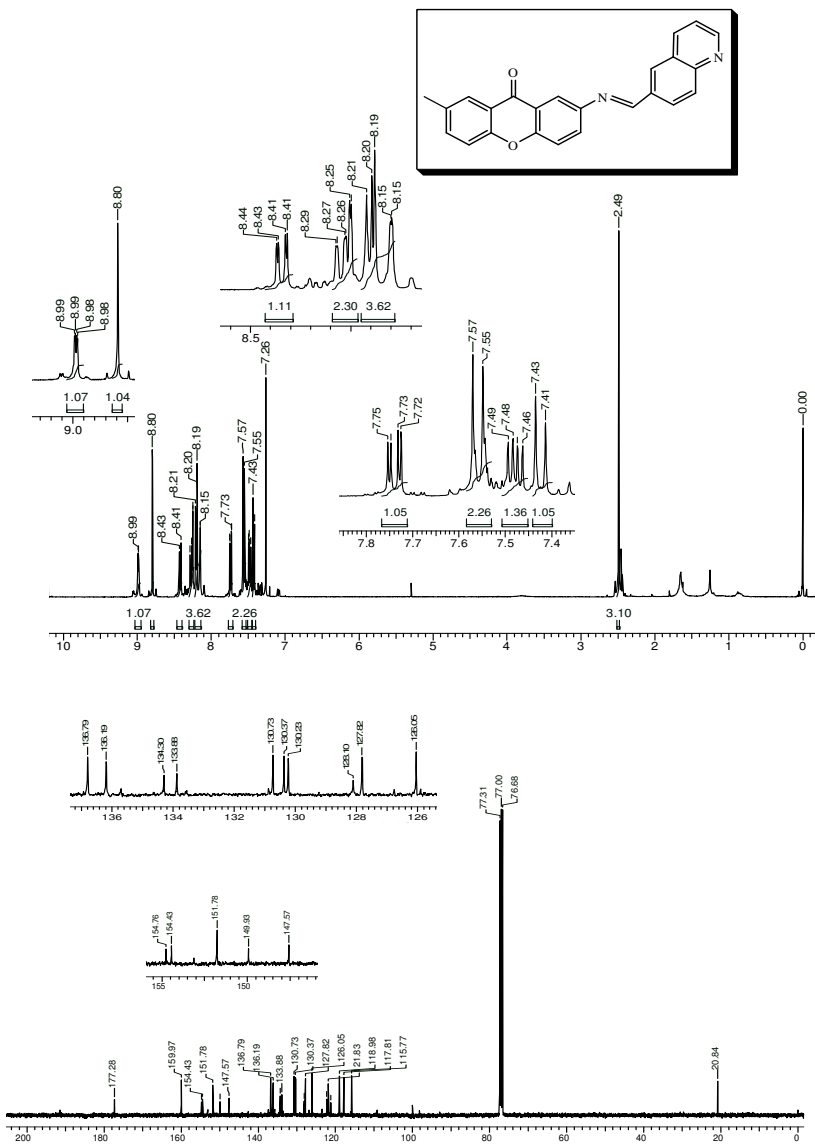


Figura A21 : Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da 2-imino xantona **15b**.

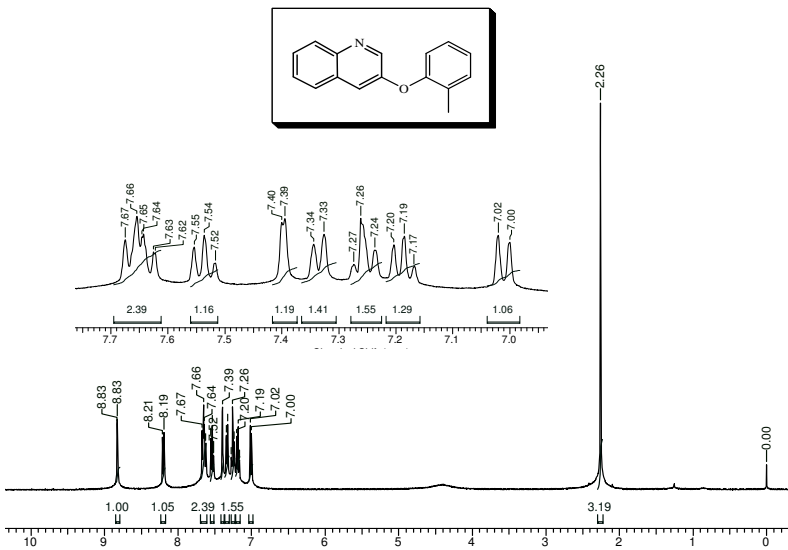


Figura A22: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz em CDCl_3 do derivado quinolínico **18**.

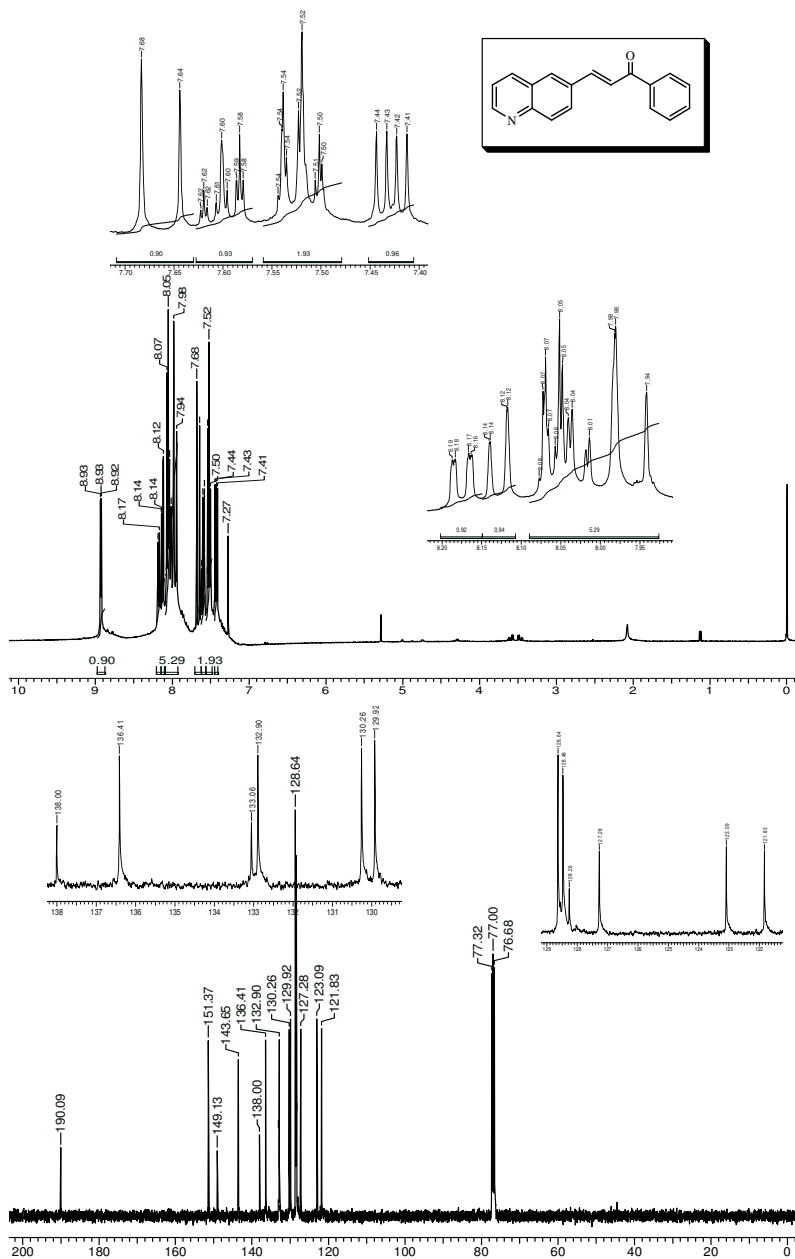


Figura A23: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da chalcona **20a**.

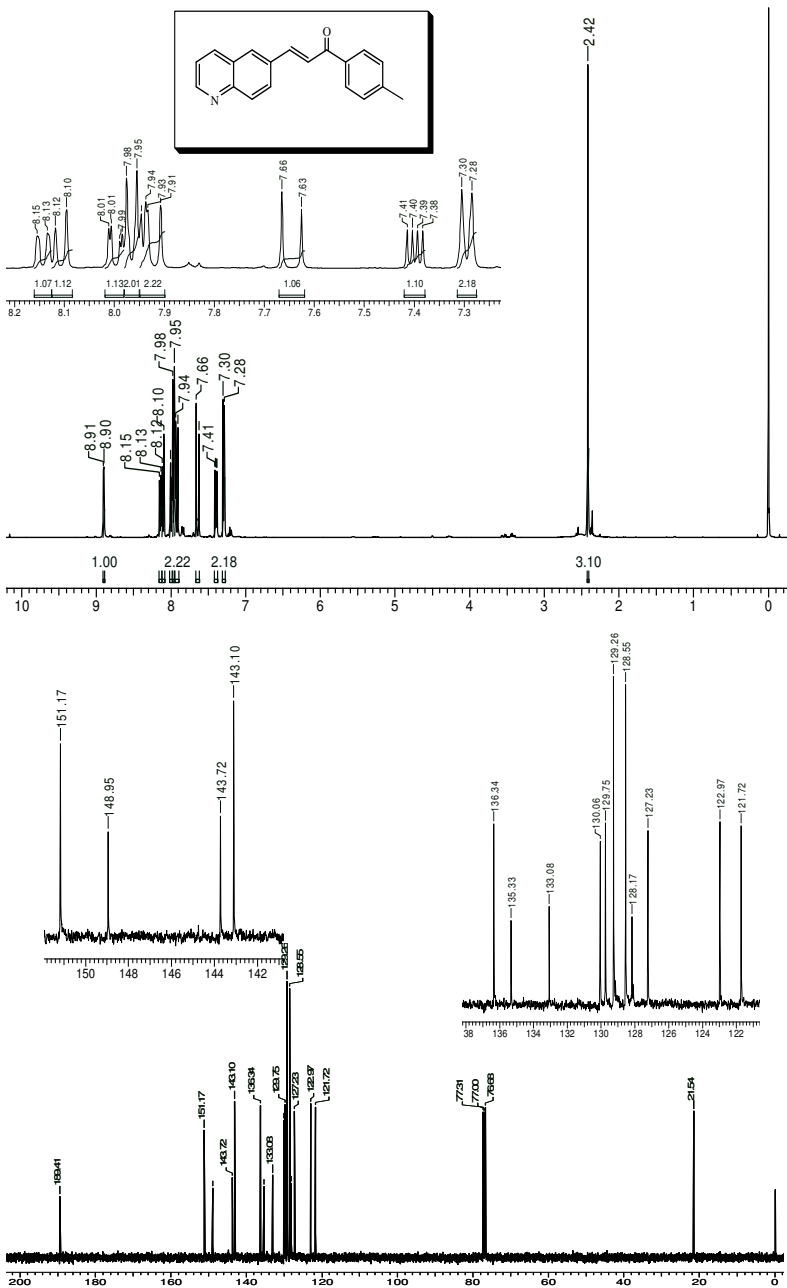


Figura A24: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da chalcona **20b**.

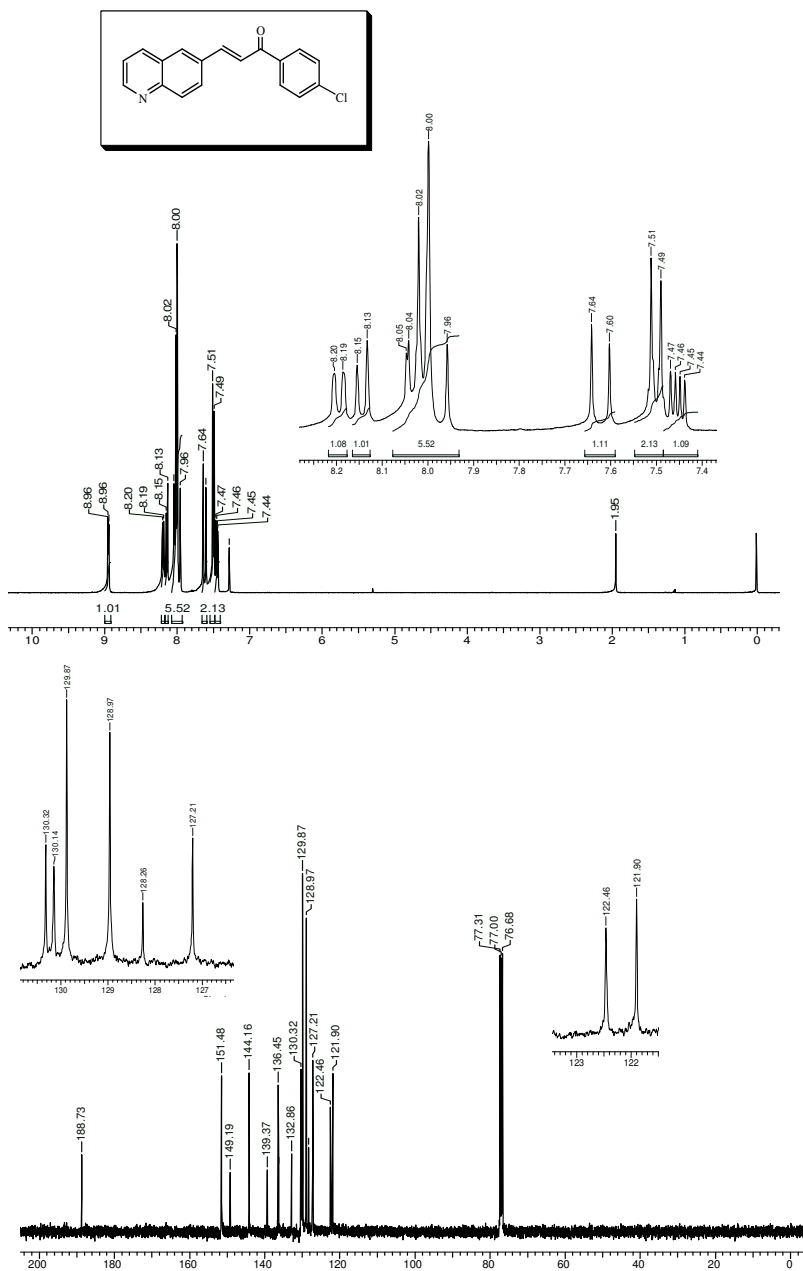


Figura A26: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da chalcona **20e**.

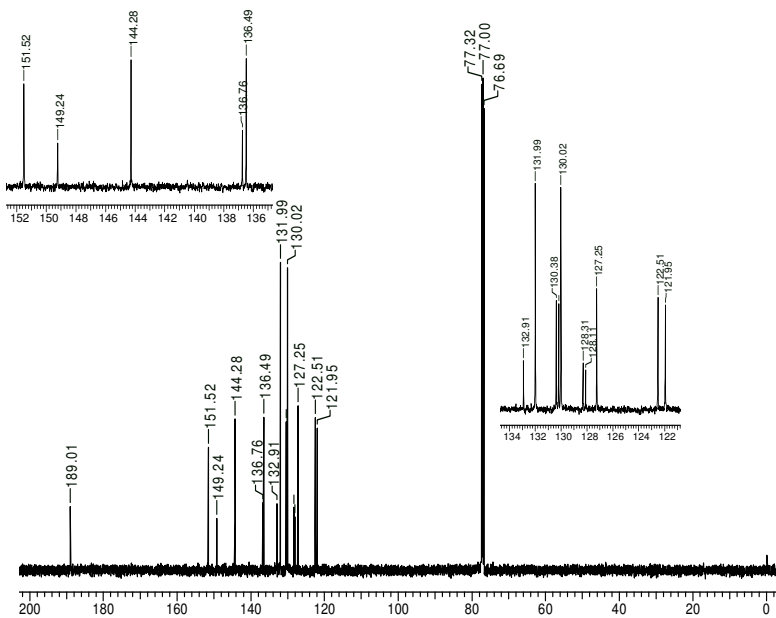
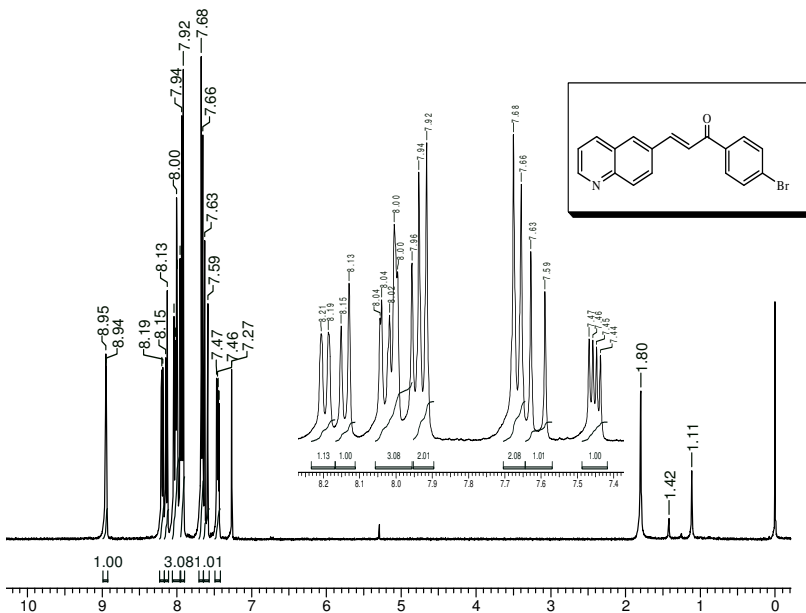


Figura A27: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da chalcona **20f**.

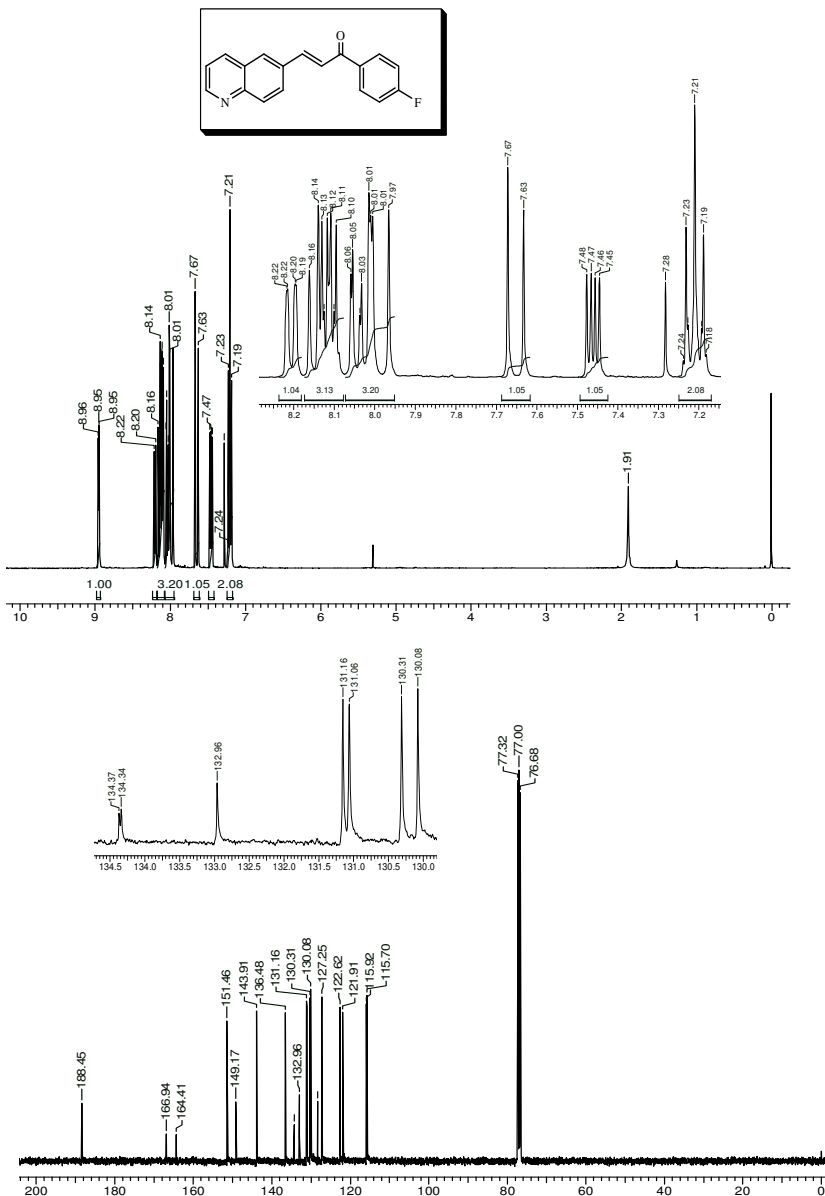


Figura A28: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da chalcona **20g**.

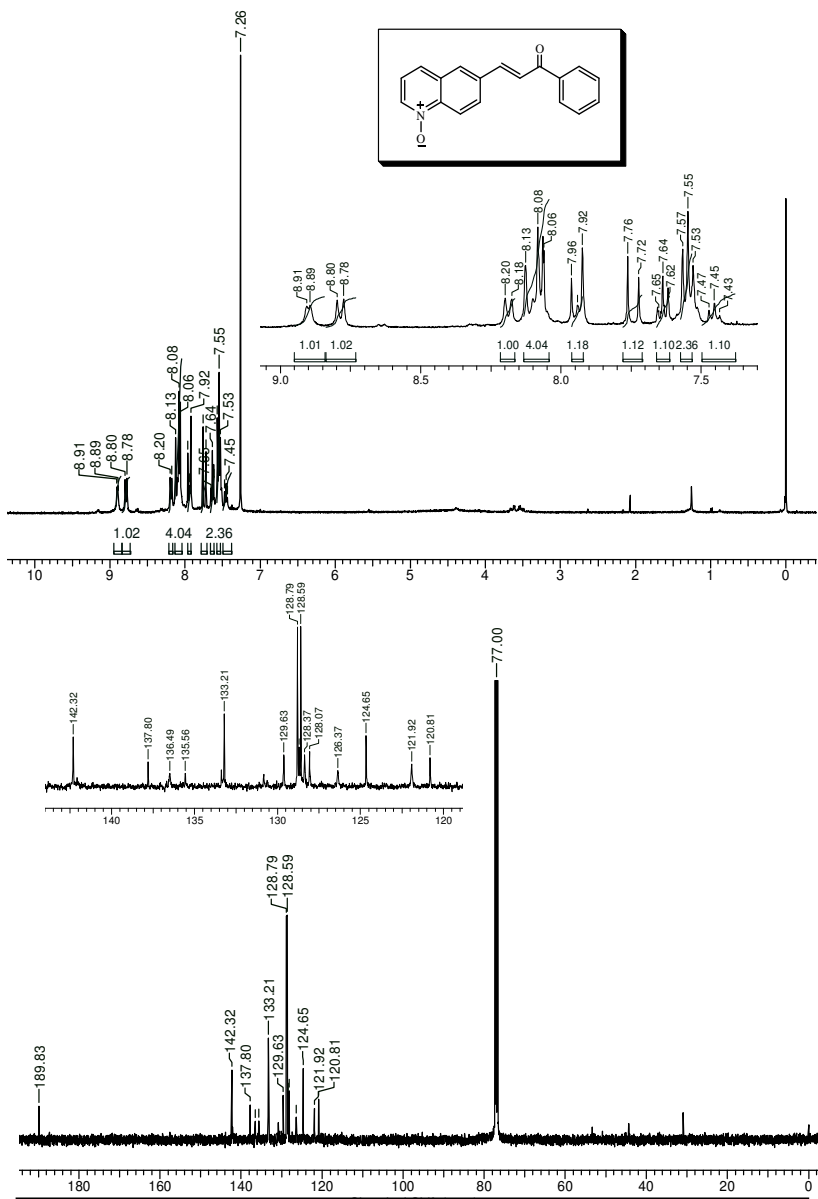


Figura A29: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do N-óxido chalcona **21a**.

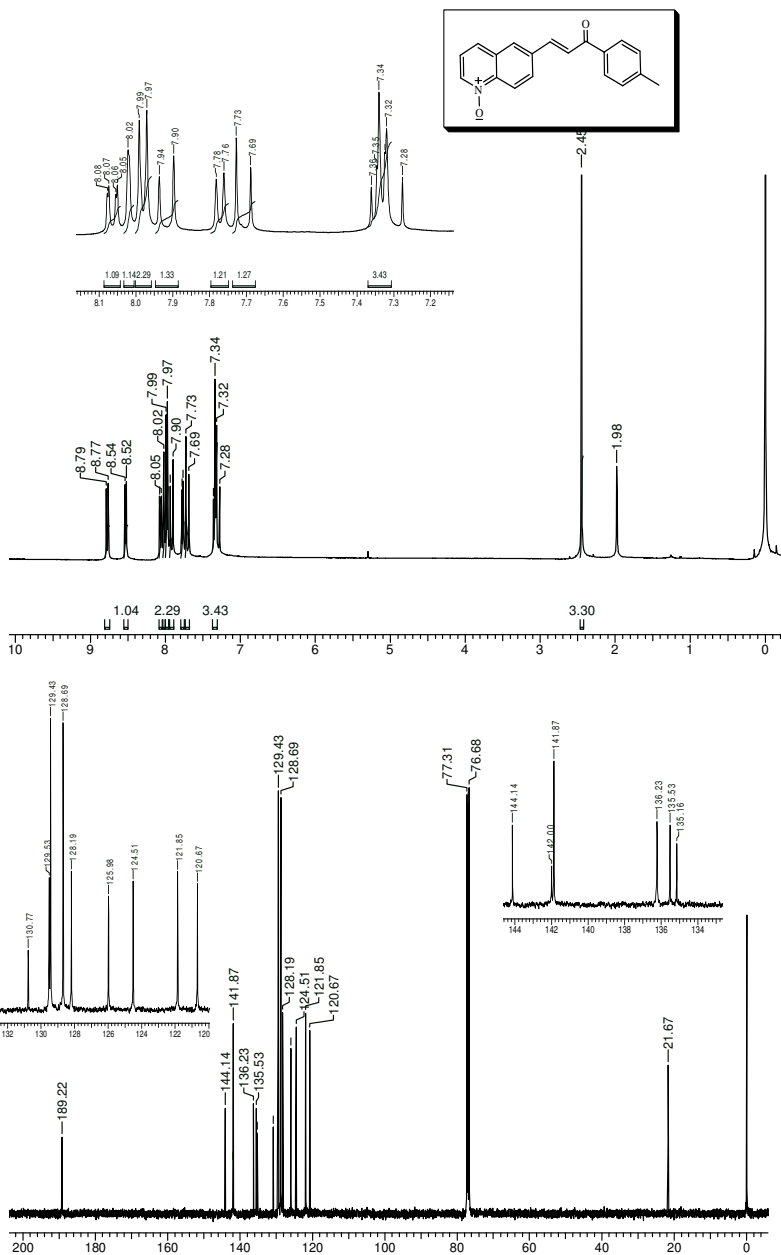


Figura A30: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do N-óxido chalcona **21b**

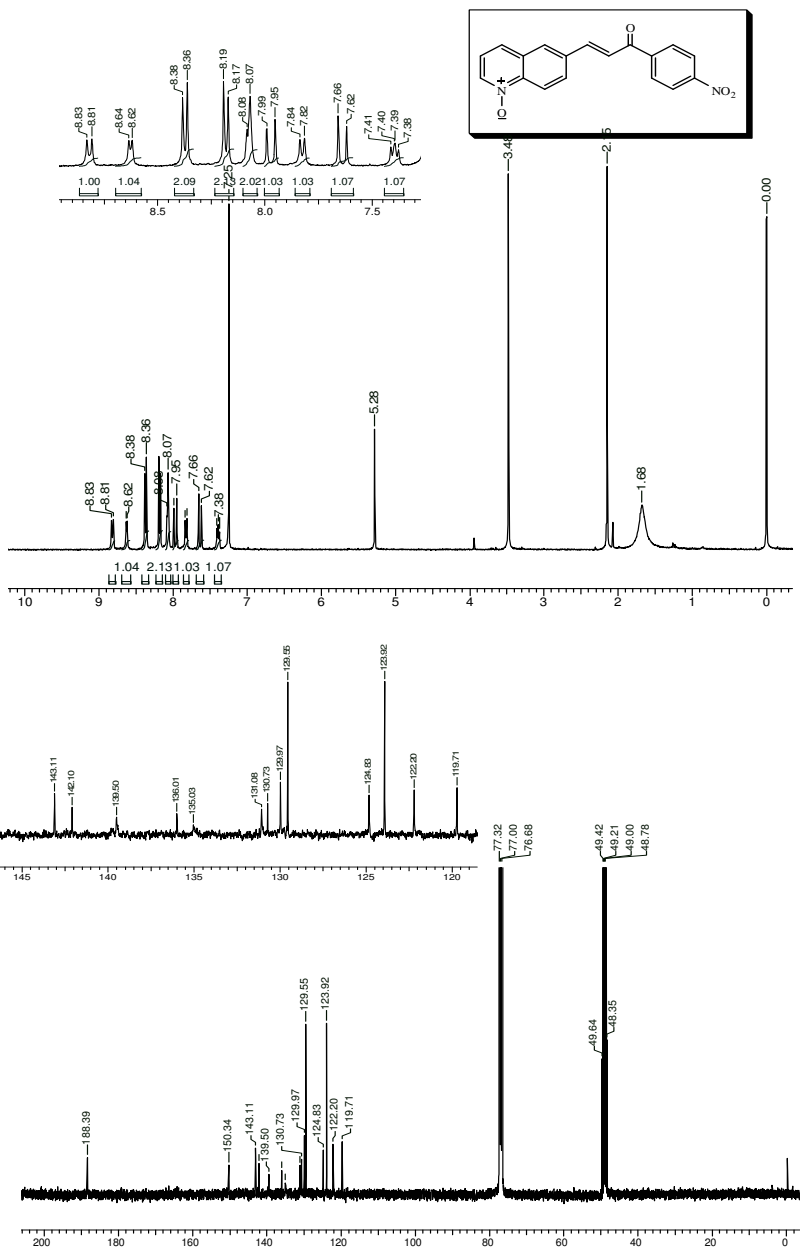


Figura A31: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz em CDCl_3 e ^{13}C (b) a 100 MHz em $\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$ do N-óxido chalcona **21d**.

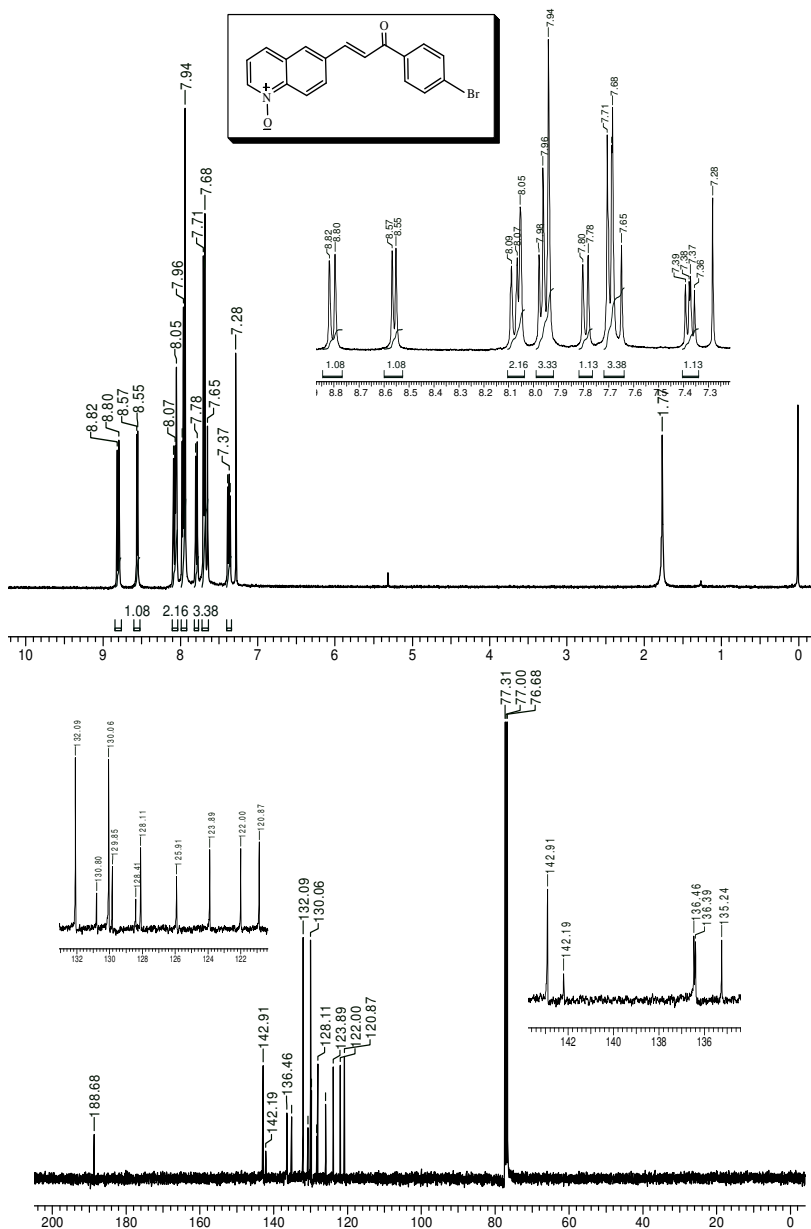


Figura A33: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do N-óxido chalcona **21f**.

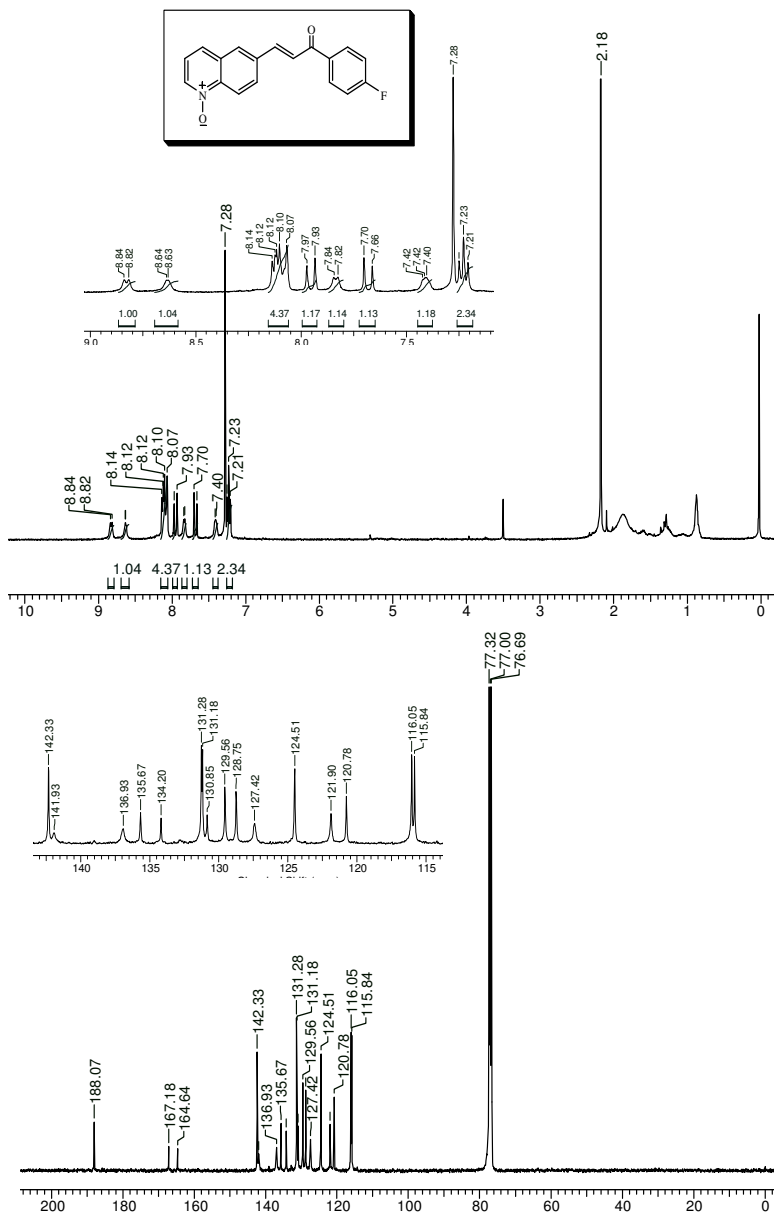


Figura A34: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do N-óxido chalcona **21g**.

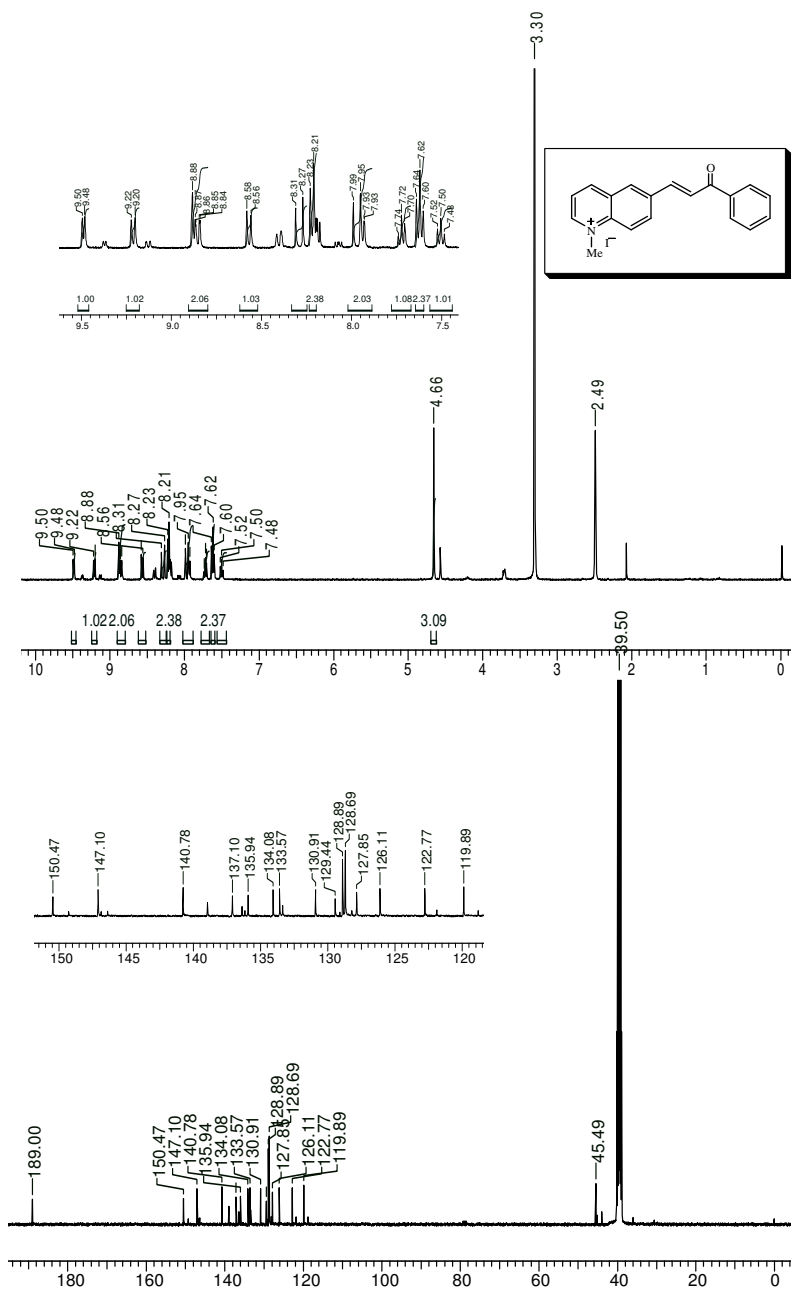


Figura A35: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em DMSO-d_6 do Sal N-metil chalcona **22a**.

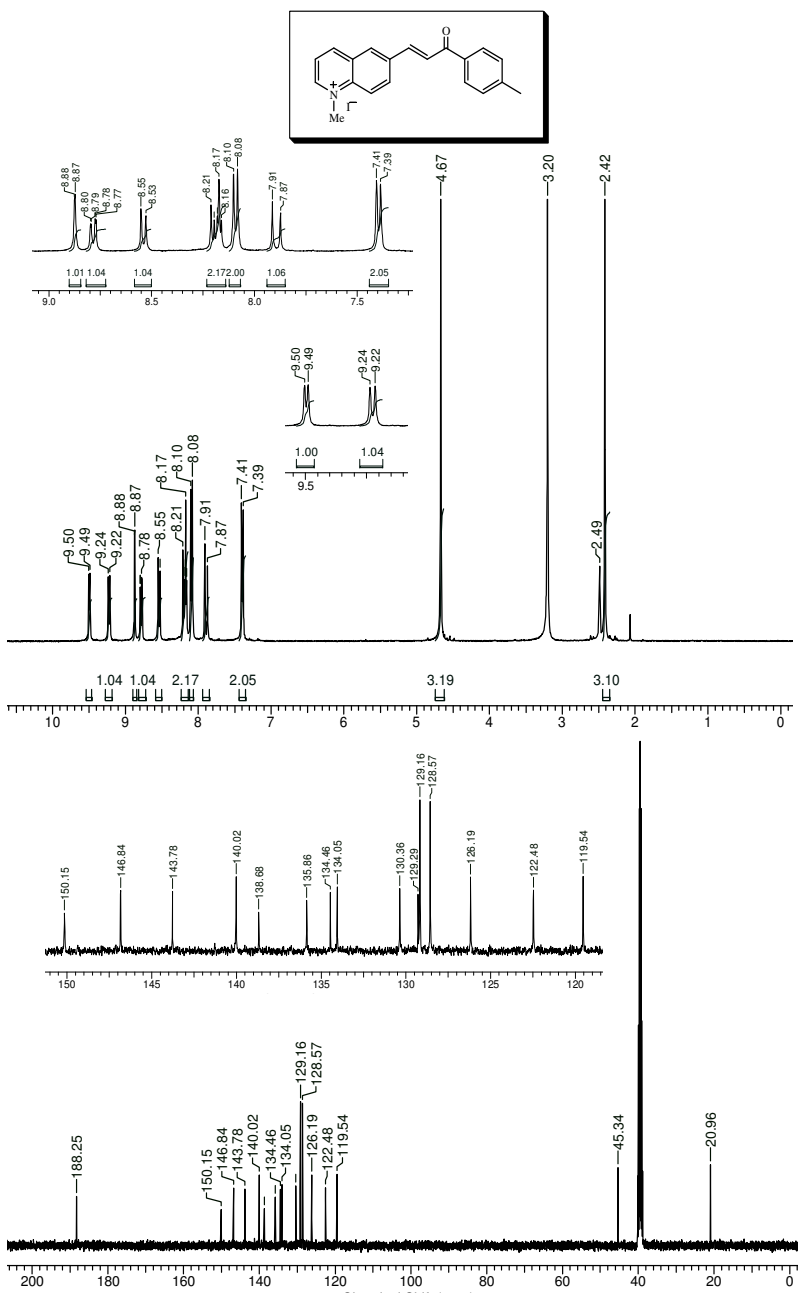


Figura A36: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em DMSO-d_6 do Sal N-metil chalcona **22b**.

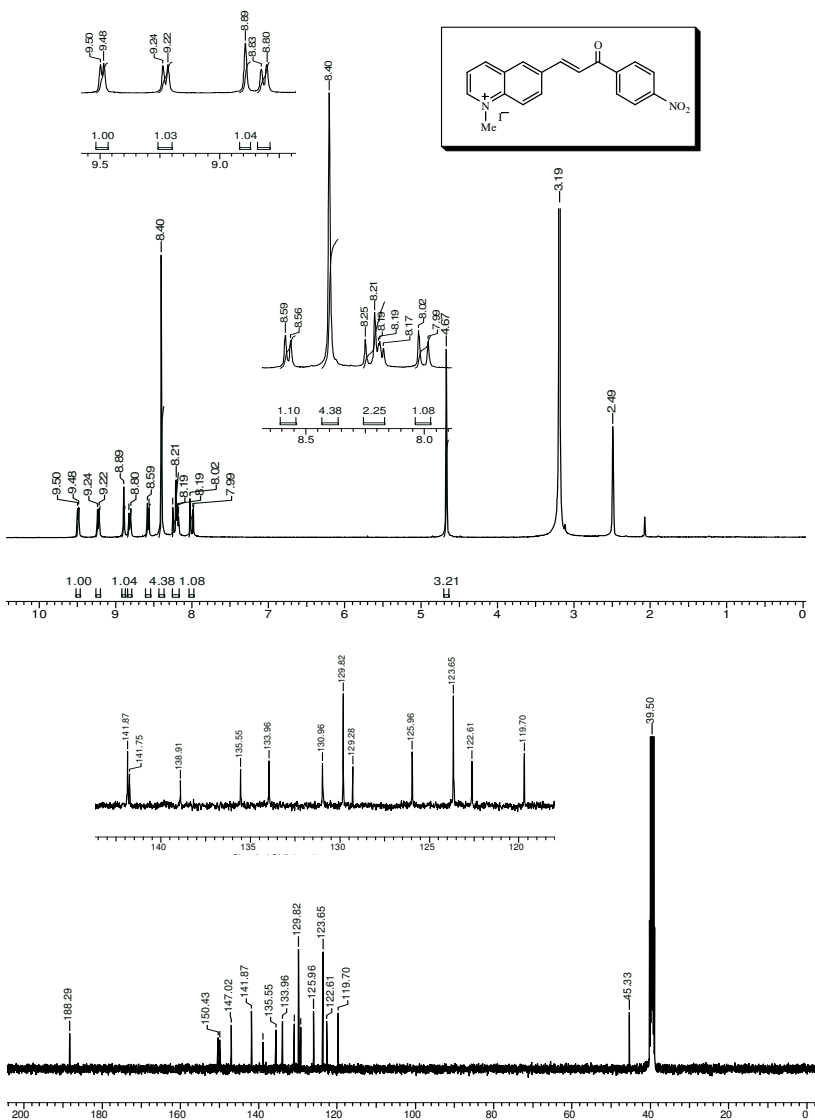


Figura A37: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em DMSO-d_6 do Sal N-metil chalcona **22d**.

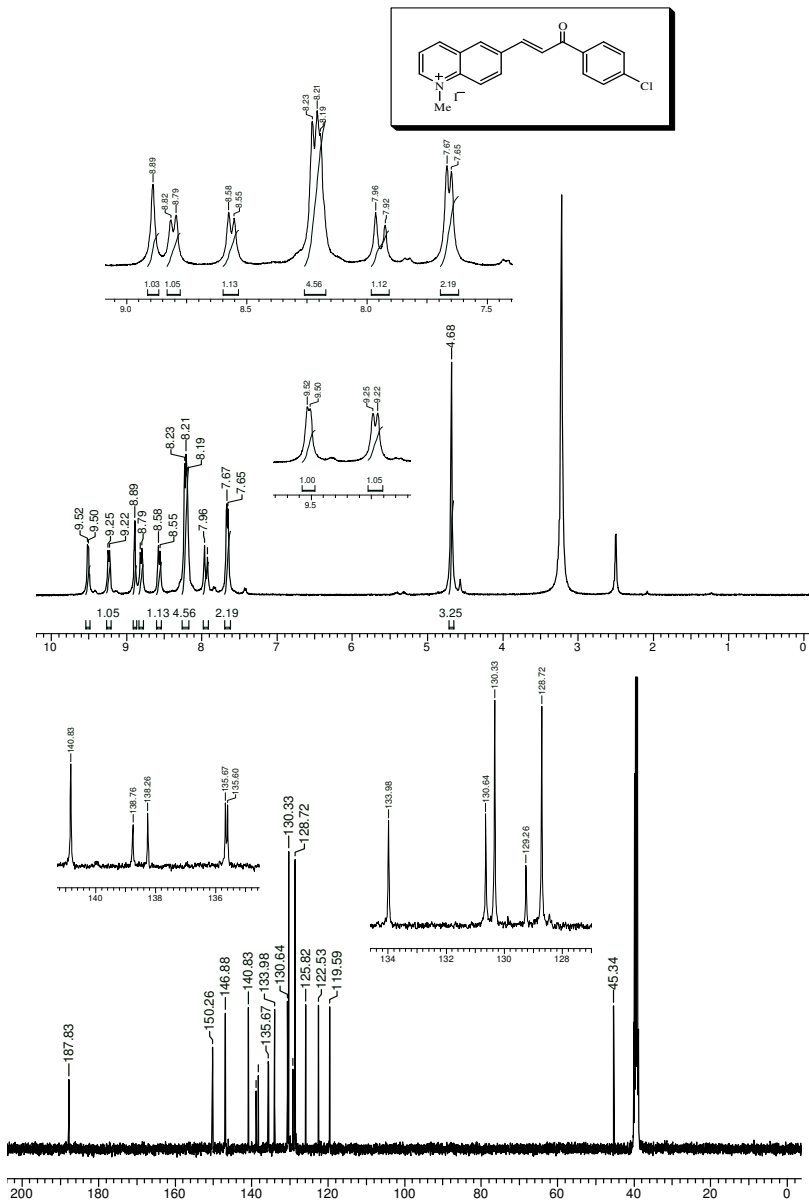


Figura A38: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em DMSO-d_6 do Sal N-metil chalcona **22e**.

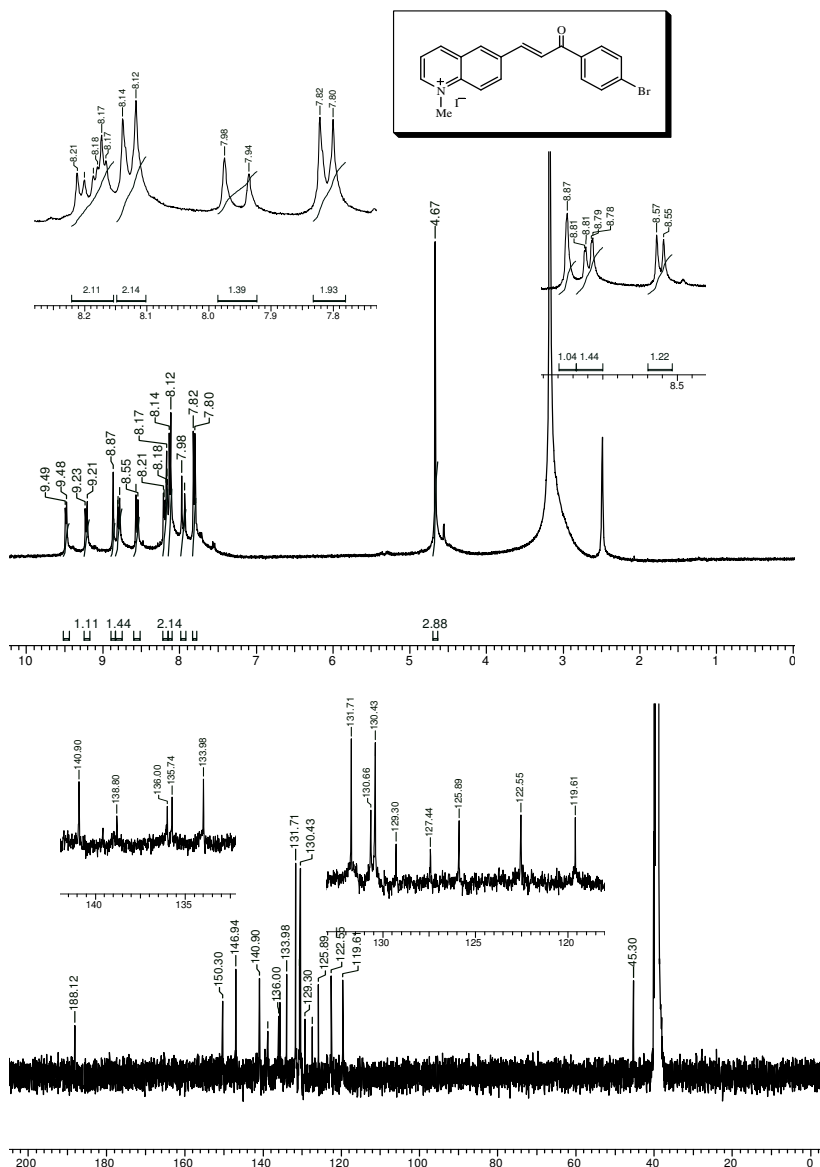


Figura A39: Espectros de RMN de ¹H (a) a 400 MHz e ¹³C (b) a 100 MHz em DMSO-d₆ do Sal N-metil chalcona **22f**.

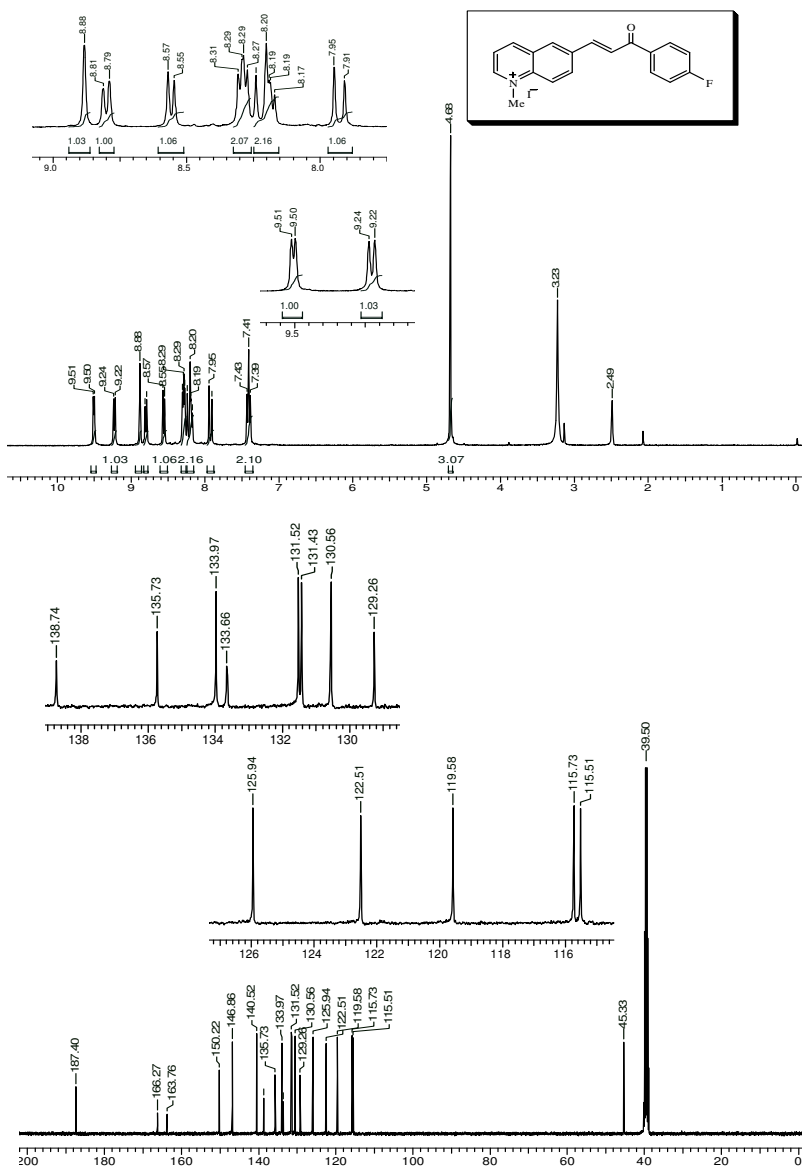


Figura A40: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em DMSO-d_6 do Sal N-metil chalcona **22g**.

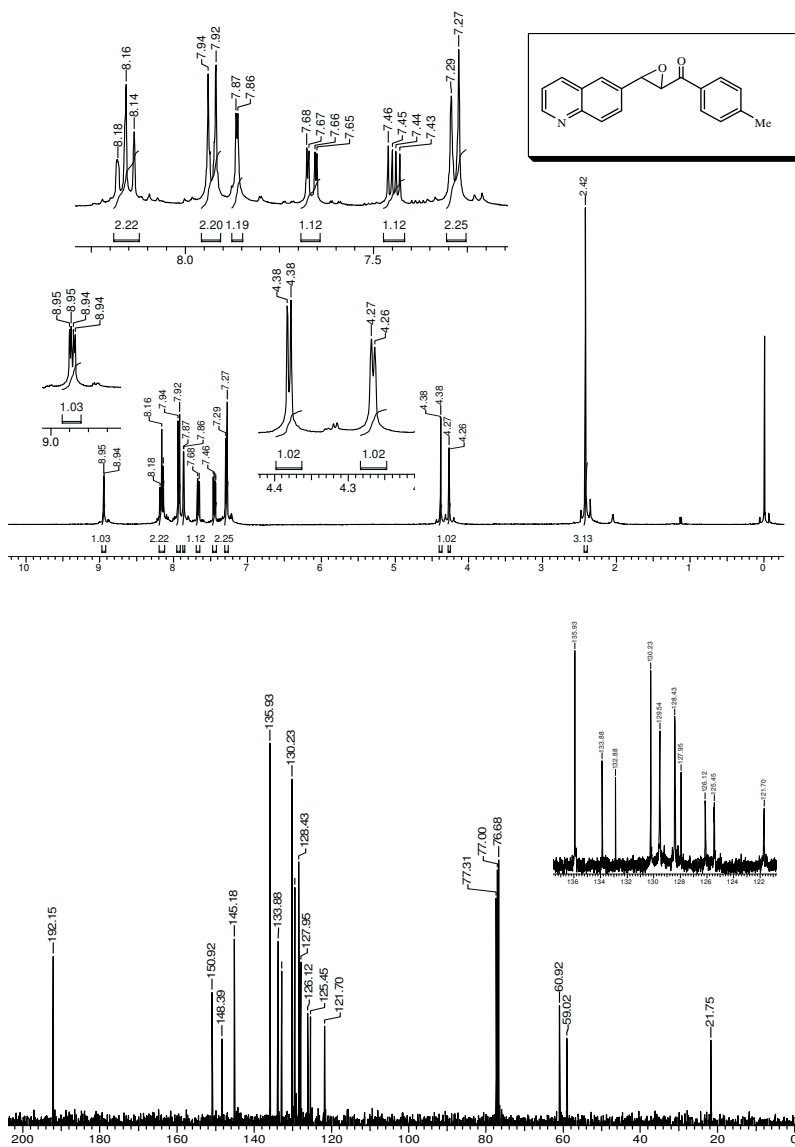


Figura A41: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do Epoxi chalcona **23b**.

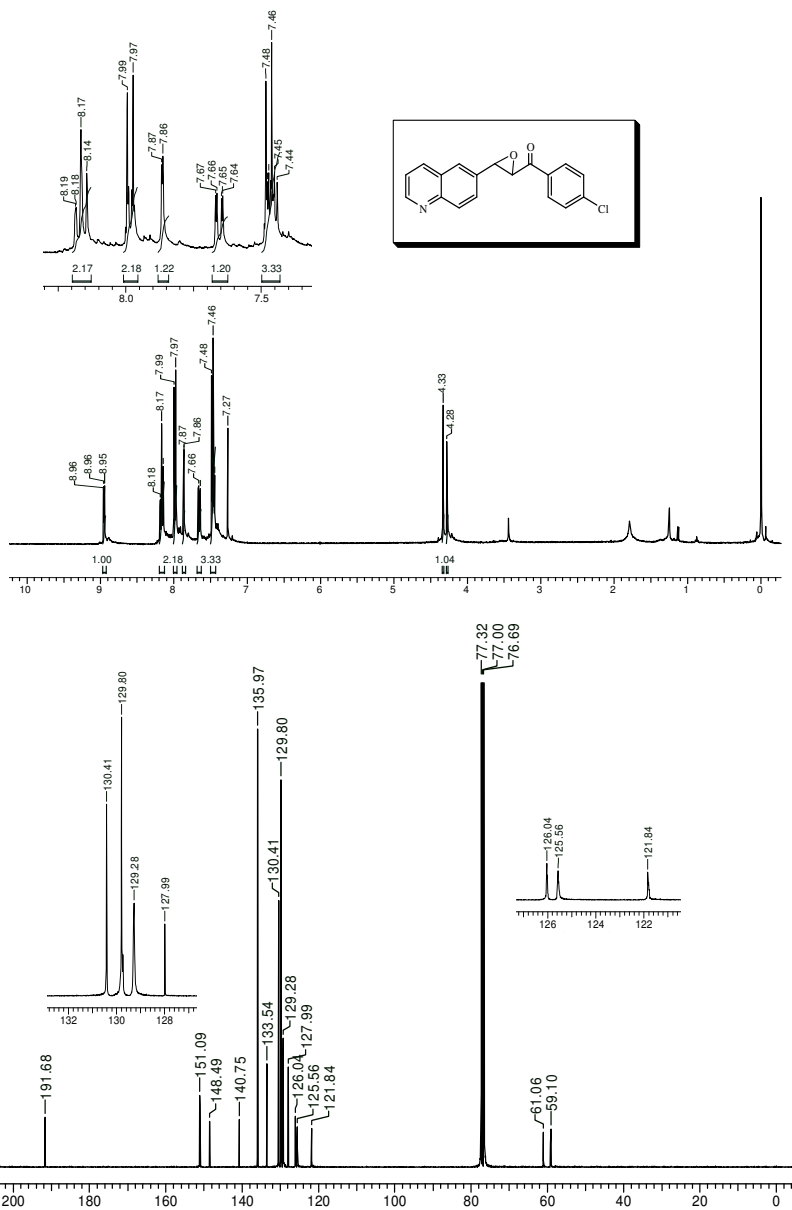


Figura A42: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do Epoxi chalcona **23e**.

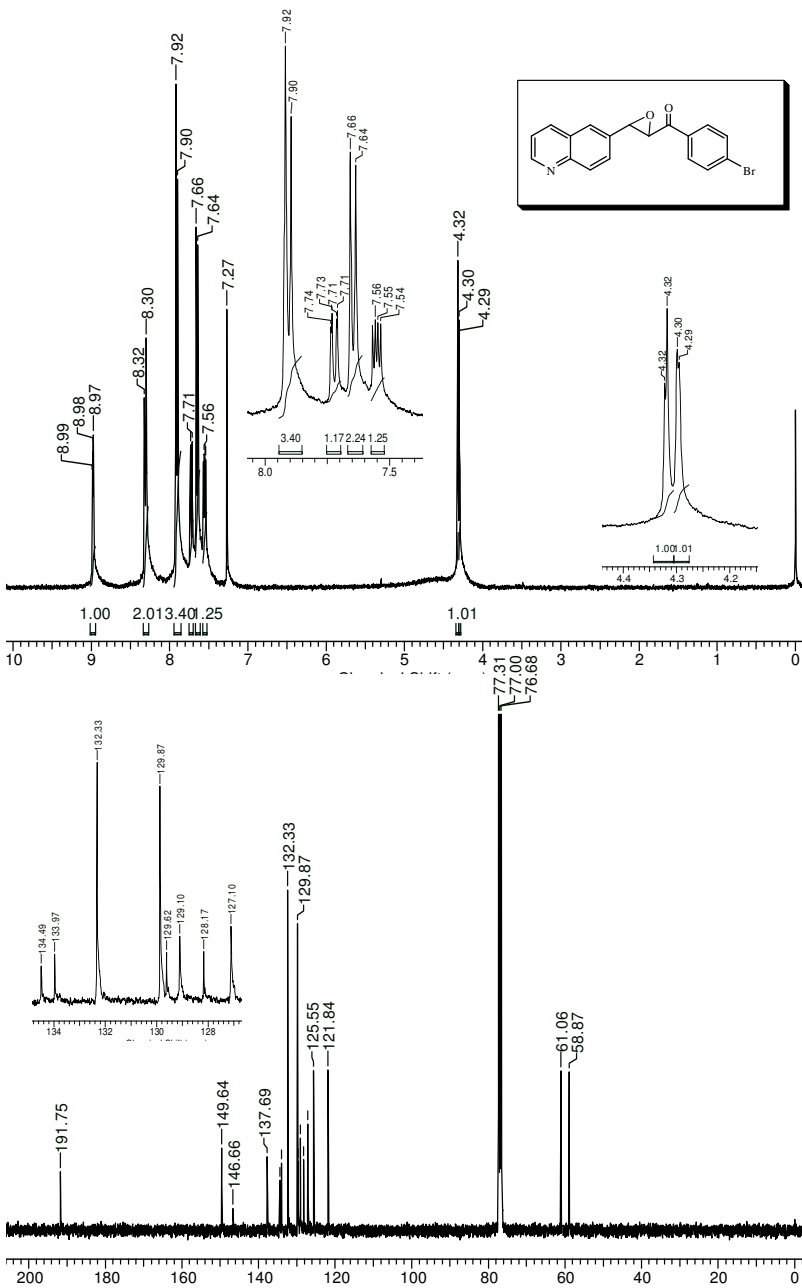


Figura A43: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do Epoxi chalcona **23f**.

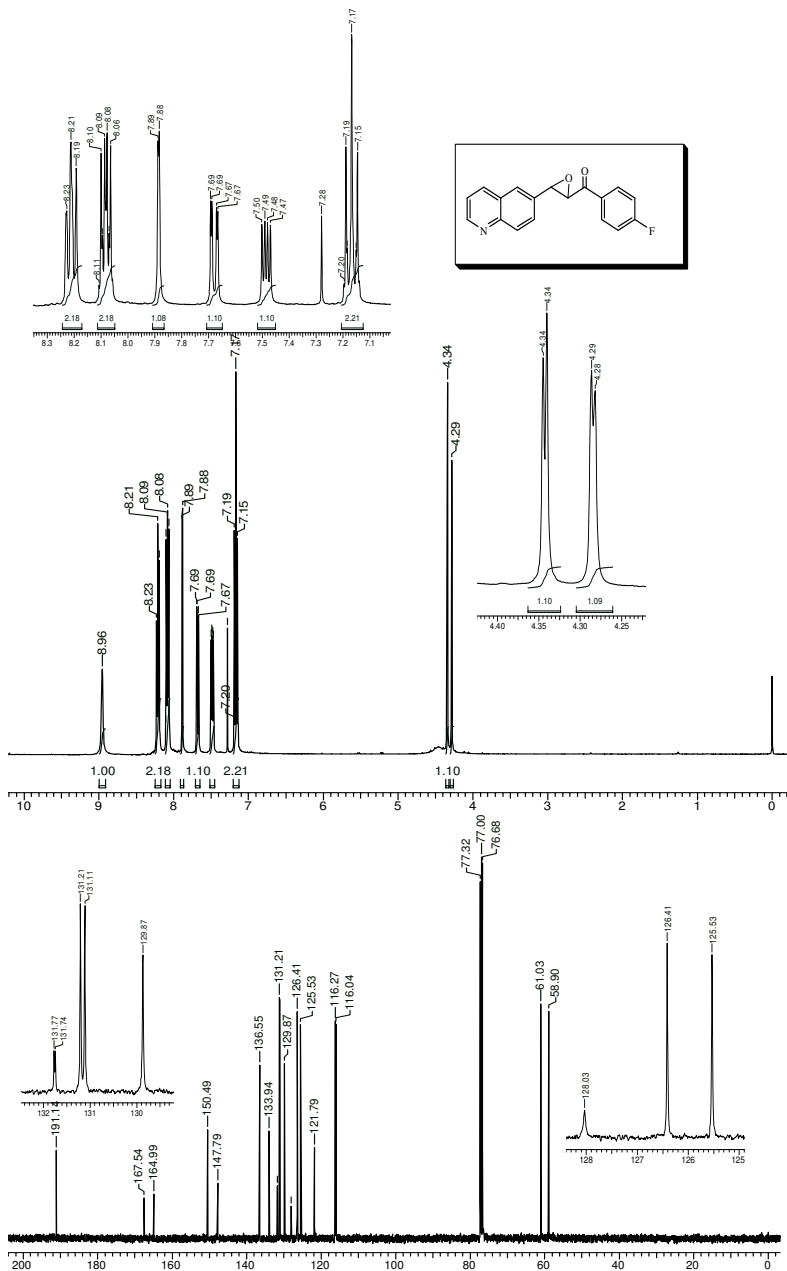


Figura A44: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 do Epoxi chalcona **23g**.

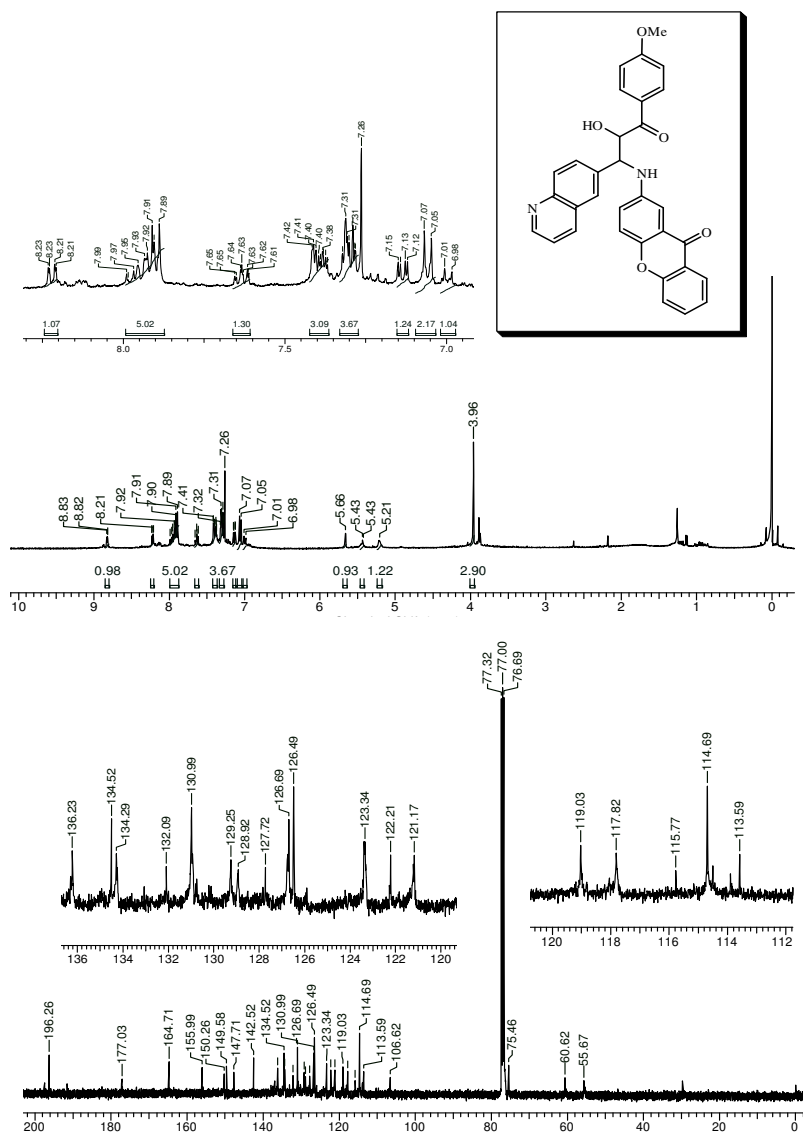


Figura A45: Espectros de RMN de ¹H (a) a 400 MHz e ¹³C (b) a 100 MHz em CDCl₃ da derivado quinolínico **24c**.

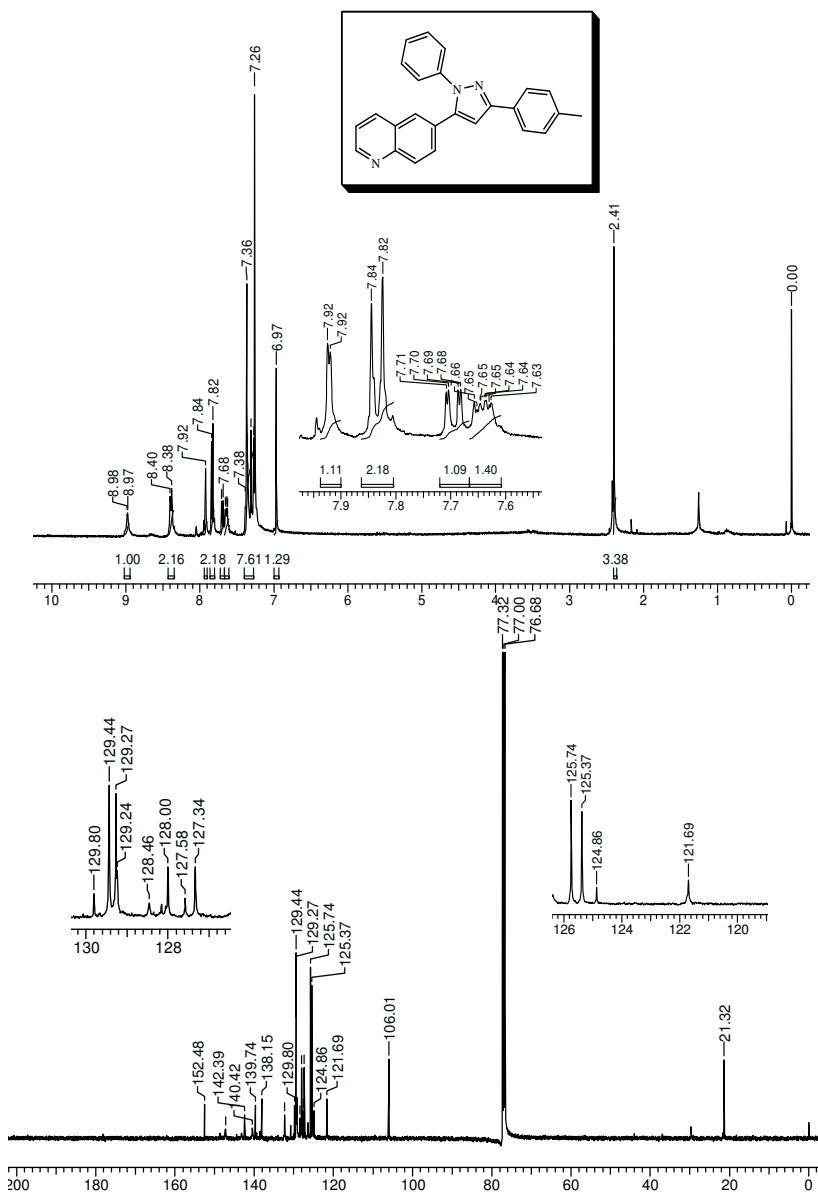


Figura A46: Espectros de RMN de ¹H (a) a 400 MHz e ¹³C (b) a 100 MHz em CDCl₃ da pirazolil-quinolina **25b**

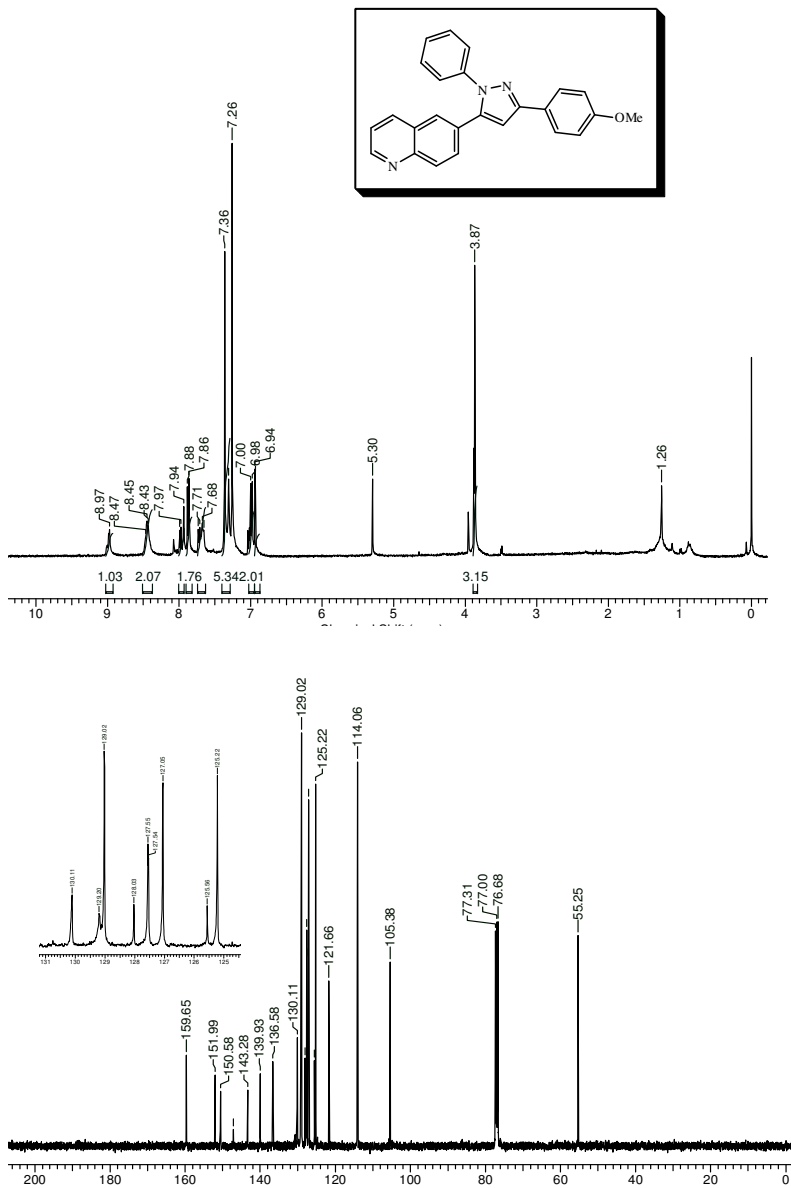


Figura A47: Espectros de RMN de ¹H (a) a 400 MHz e ¹³C (b) a 100 MHz em CDCl₃ da pirazolil-quinolina **25c**.

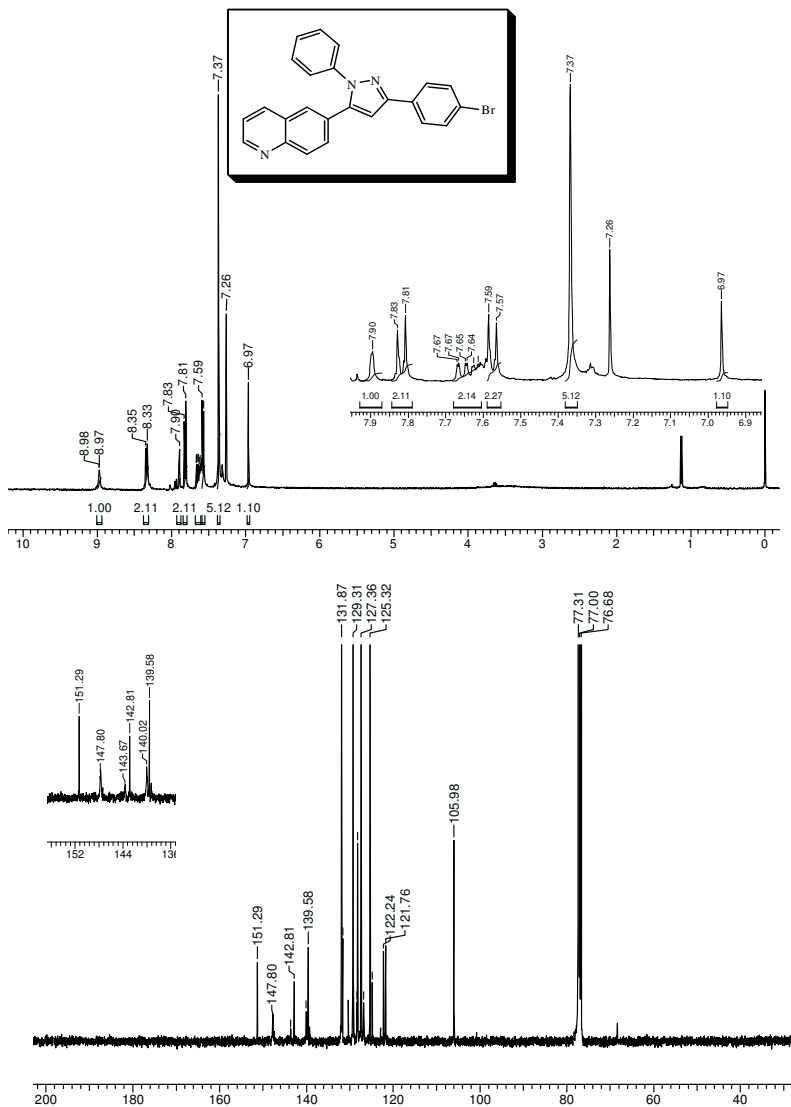


Figura A48: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da pirazolil-quinolina **25f**.

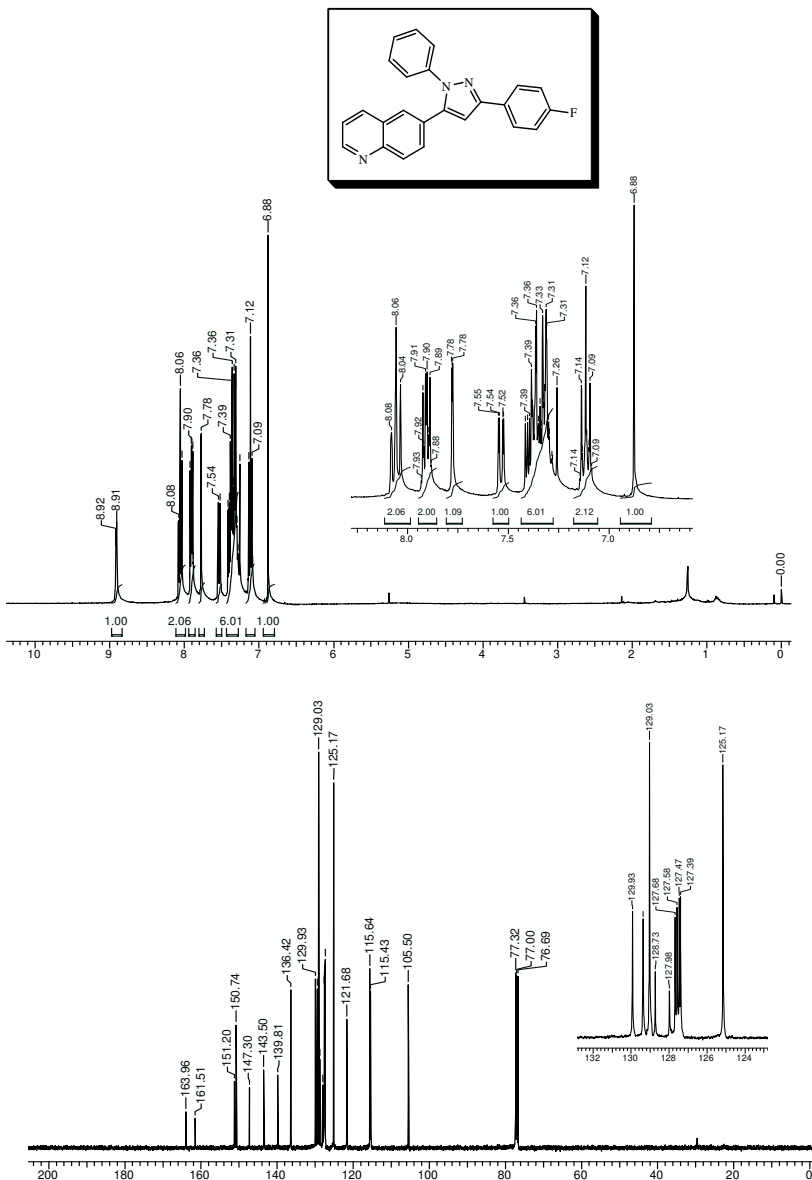


Figura A49: Espectros de RMN de ^1H (a) a 400 MHz e ^{13}C (b) a 100 MHz em CDCl_3 da pirazolil-quinolina **25g**

Tabela A1- Dados da determinação da estrutura do diaril-éter **3b**, desvio padrão entre parênteses.

5-metil-2-(4-nitro-fenoxi) benzoato de etila (3b)	
Fórmula molecular	C ₁₆ H ₁₅ NO ₅
Peso molecular	301,29
Temperatura (K)	293 (2)
Radiação, λ (Å)	0,71069
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	C2/c
Dimensões da célula unitária (Å)	a= 23,730 (4) α=90° b= 7,291 (5) β= 110,281 (10)° c= 18,414 (2) γ=90°
Volume (Å ³)	1458,3 (3)
Z	8
Densidade calculada (Mg/m ³)	1,339
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,101
F(000)	1264
Dimensão do cristal (mm ³)	0,50x 0,36 x 0,13
Região de varredura de θ	1,83 a 31,47°.
Índices limitantes	-32<=h<1;-10<=k<1;-25<=l<0.
Reflexões medidas	2334
Reflexões independentes	2115 [R (int)= 0,0184]
Correção de absorção	nenhum
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restrições/ parâmetros	2115/ 0/ 201
Goodness-of-fit on F ²	1,032
Final R indices [I>2σ(I)]	R ₁ = 0,0502, wR ₂ = 0,1170
R indices (todos os dados)	R ₁ = 0,1016, wR ₂ = 0,1433
Densidade eletrônica residual (e. Å ⁻³)	0,110 e -0,128

Tabela A2- Dados da determinação da estrutura do diaril-éter **3d**, desvio padrão entre parênteses.

5-cloro-2-(4-nitro fenoxi) benzoato de etila (3d)	
Fórmula molecular	C ₁₅ H ₁₂ ClNO ₅
Peso molecular	321,71
Temperatura (K)	293 (2)
Radiação, λ (Å)	0,71069
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Dimensões da célula unitária (Å)	a= 4,775 (5) $\alpha=90^\circ$ b= 18,7532 (11) $\beta= 91,07 (2)^\circ$. c= 16,1728 (14) $\gamma=90^\circ$
Volume (Å ³)	1448,0 (15)
Z	4
Densidade calculada (Mg/m ³)	1,476
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,287
F(000)	664
Dimensão do cristal (mm ³)	0,50x 0,46x 0,46
Região de varredura de θ	1,66 a 25,50°.
Índices limitantes	-5<=h<=5; -22<=k<=0; -19<=l<=0.
Reflexões medidas	2784
Reflexões independentes	2693 [R (int)= 0,0162]
Correção de absorção	nenhum
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restrições/ parâmetros	2693/ 0/ 200
Goodness-of-fit on F ²	1,065
Final R índices [I>2 σ (I)]	R ₁ = 0,0346, wR ₂ = 0,0904
R índices (todos os dados)	R ₁ = 0,0494, wR ₂ = 0,0985
Densidade eletrônica residual (e. Å ⁻³)	0,122 e -0,217

Tabela A3- Dados da determinação da estrutura enamino xantonica **10c** desvio padrão entre parênteses.

2-[[[(1Z)-3-(4-metoxi-fenil)-1-metil-3-oxo-1-propen-1-il] amino]-9H-xanten-9-ona (10c)	
Fórmula molecular	C ₂₄ H ₁₉ NO ₄
Peso molecular	385,40
Temperatura (K)	100 (2)
Radiação, λ (Å)	0,71073
Sistema cristalino	Ortorrômbico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Dimensões da célula unitária (Å)	a= 7,5972 (2) $\alpha=90^\circ$ b= 13,0000 (7) $\beta= 90^\circ$ c= 28,4268 (15) $\gamma=90^\circ$
Volume (Å ³)	1790,17 (15)
Z	4
Densidade calculada (Mg/m ³)	1,430
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,098
F(000)	808
Dimensão do cristal (mm ³)	0,21x 0,13 x 0,12
Região de varredura de θ	1,43 a 30,61°.
Índices limitantes	-6<=h<=6;-18<=k<=18;-40<=l<=40.
Reflexões medidas	40581
Reflexões independentes	5494 [R (int)= 0,0500]
Perfeição para teta=30,61°	99,9%
Correção de absorção	Semi-empirico
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restrições/ parâmetros	5494/ 0/ 265
Goodness-of-fit on F ²	1,031
Final R indices [I>2 σ (I)]	R ₁ = 0,0392, wR ₂ = 0,0846
R indices (todos os dados)	R ₁ = 0,0543, wR ₂ = 0,0915
Densidade eletrônica residual (e. Å ⁻³)	0,265 e -0,244

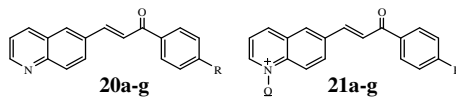
Tabela A4- Dados da determinação da estrutura 6-quinolina chalcona (**20b**), desvio padrão entre parênteses.

(2E)-1-(4-metil-fenil)-3-(6-quinolinil)-2-propen-1-ona (20b),	
Fórmula molecular	C ₁₉ H ₁₅ NO
Peso molecular	273,32
Temperatura (K)	293 (2)
Radiação, λ (Å)	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /c
Dimensões da célula unitária (Å)	a= 7,5972 (8) b= 8,4393 (5) β=98,678 (9)°. c= 23,009 (3)
Volume (Å ³)	1458,3 (3)
Z	4
Densidade calculada (Mg/m ³)	1,245
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,077
F(000)	576
Dimensão do cristal (mm ³)	0,50x 0,50 x 0,33
Região de varredura de θ	1,79 a 25,07°.
Índices limitantes	-8<=h<=9;-10<=k<=0;-27<=l<=0.
Reflexões medidas	2650
Reflexões independentes	2580 [R (int)= 0,0234]
Perfeição para teta=25,07°	99,7%
Correção de absorção	nenhum
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restrições/ parâmetros	2580/ 0/ 190
Goodness-of-fit on F ²	1,041
Final R índices [I>2σ(I)]	R ₁ = 0,0475, wR ₂ = 0,1211
R índices (todos os dados)	R ₁ = 0,1065, wR ₂ = 0,1434
Densidade eletrônica residual (e. Å ⁻³)	0,217 e -0,153

Tabela A5- Dados da determinação da estrutura do N-óxido (**21f**), desvio padrão entre parênteses.

(2 <i>E</i>)-1-(4-bromo-fenil)-3-(1-óxido-6-quinolinil)-2-propen-1-ona (21f)	
Fórmula molecular	C ₁₈ H ₁₄ BrNO ₃
Peso molecular	372,21
Temperatura (K)	293 (2)
Radiação, λ (Å)	0,71073
Sistema cristalino	Monoclínico
Grupo espacial	P2 ₁ /n
Dimensões da célula unitária (Å)	a= 14,8975 (17) b= 6,9382 (8) β =91,936 (8)°. c= 15,3311 (12)
Volume (Å ³)	1583,7 (3)
Z	4
Densidade calculada (Mg/m ³)	1,561
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	2,610
F(000)	752
Dimensão do cristal (mm ³)	0,50x 0,50 x 0,30
Região de varredura de θ	1,87 a 25,06°.
Índices limitantes	-17<=h<=17; -8<=k<=0; -18<=l<=0.
Reflexões medidas	2925
Reflexões independentes	2813 [R (<i>int</i>)= 0,0279]
Perfeição para teta=25,06°	100,0%
Correção de absorção	Psi-scan
Método de refinamento	Full-matrix least-squares on F ²
Data/ restrições/ parâmetros	2813/ 0/ 208
Goodness-of-fit on F ²	1,004
Final R índices [I>2 σ (I)]	R ₁ = 0,0466, wR ₂ = 0,0912
R índices (todos os dados)	R ₁ = 0,1477, wR ₂ = 0,1126
Densidade eletrônica residual (e. Å ⁻³)	0,324 e -0,365

Tabela A6- Valores de $\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}$ (Kcal/mol) para os derivados quinolínicos **20a-g** e **21a-g**



	a	b	c	d	e	f	g
R	H	Me	OMe	NO ₂	Cl	Br	F

^a $\text{Gap}_{\text{HOMO-LUMO}}$
(Kcal/mol)

20a	95,97
20b	96,10
20c	95,89
20d	84,96
20e	94,40
20f	93,54
20g	96,70
21a	76,77
21b	77,72
21c	77,90
21d	66,49
21e	75,15
21f	74,78
21g	76,42

^a valor obtido *in silico* através do programa Orca em um *cluster* de computadores.