



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA JÚLIO DE
MESQUITA FILHO**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA DOS
MATERIAIS - PPGCM**

WILLIAN PEREIRA GOMES

**ESTUDO SOBRE A SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE
AZO-ANÁLOGOS DE LIGNANAS NATURAIS**

ILHA SOLTEIRA

2017

WILLIAM PEREIRA GOMES

**ESTUDO SOBRE A SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE AZO-
ANÁLOGOS DE LIGNANAS NATURAIS**

Tese apresentada como requisito para obtenção do título de doutor em Ciência dos Materiais, junto ao Programa de Pós-graduação em Ciência dos Materiais (PPGCM) da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Orientadora: Profa. Dra. Rosângela da Silva de Laurentiz

ILHA SOLTEIRA

2017

FICHA CATALOGRÁFICA

Desenvolvido pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação

G633e Gomes, Willian Pereira.
Estudo sobre a síntese e avaliação biológica de azo-análogos de lignanas naturais / Willian Pereira Gomes. -- Ilha Solteira: [s.n.], 2007
280 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista. Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira. Área de conhecimento: Ciência dos Materiais, 2007

Orientador: Rosangela da Silva de Laurentiz
Inclui bibliografia

1. Micro-ondas. 2. Azo-heterocíclicos. 3. Lignanas. 4. Reação multicomponentes.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: ESTUDO SOBRE A SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE AZO-ANÁLOGOS DE LIGNANAS NATURAIS

AUTOR: WILLIAN PEREIRA GOMES

ORIENTADORA: ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em CIÊNCIA DOS MATERIAIS, área: QUÍMICA DOS MATERIAIS pela Comissão Examinadora:


Profa. Dra. ROSANGELA DA SILVA DE LAURENTIZ
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira


Prof. Dr. FAUZE AHMAD AOUADA
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira


Prof. Dr. JEAN RICHARD DASNOY MARINHO
Departamento de Física e Química / Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira


Prof. Dr. RODRIGO CÁSSIO SOLA VENEZIANI
Núcleo de Pesquisas em Ciências Exatas e Tecnológicas / Universidade de Franca - UNIFRAN


Prof. Dr. SÉRGIO RICARDO AMBRÓSIO
Núcleo de Pesquisas em Ciências Exatas e Tecnológicas / Universidade de Franca - UNIFRAN

Ilha Solteira, 31 de agosto de 2017

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Edson e Antonia e minha irmã Priscila, pelo apoio incondicional. À minha esposa Deigilam pelo amor e compreensão. E minhas filhas Mariana e Maria Alice por me ensinarem como ser pai e um homem melhor.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Edson e Antonia, pela incessante luta durante todo o tempo para proporcionar a mim e minha irmã, Priscila, educação, respeito, dignidade e amor.

A minha irmã Priscila pelo carinho e atenção a mim dedicada, mesmo que o momento não fosse de total harmonia. Aos meus primos, Raphael e Michele, e padrinhos, Benedito e Marcia, que considero sem dúvida alguma meus segundos irmãos e pais. E a todos meus tios, tias e primos que sempre torceram por mim e me apoiaram.

A minha esposa Deigilam pelas conversas, apoio, dedicação, paciência e sendo um exemplo de pessoa para nossas filhas. Sei que muitas vezes não foi fácil, mas sempre estive a meu lado me apoiando.

A Prof^ª. Dra. Rosangela da Silva Laurentiz, que apesar de muitas vezes eu não merecer, sempre me apoiou e me orientou da melhor maneira, na vida acadêmica e pessoal, com conselhos e ideias que levarei por toda minha vida. Obrigado pela orientação, ensinamentos, conversas e pela amizade.

Aos Professores(a) Dr. Luiz Francisco Malmonge, Dr. Walter Katsumi Sakamoto, Dra. Darcy Hiroe Fuji Kanda, Dr. Claudio Luiz Carvalho, Dr. Rafael Zadorosny, Dr. Fauze Ahmad Auoada, Dra. Marcia Regia de Moura Aouada Dra. Maria Angela de Moraes Cordeiro e Dr. Jean Richard Dasnoy Marinho pelo carinho, atenção e

Aos meus amigos de Barretos, Felipe e Priscila, Priscila, Patricia, Allan, Fabricia, Filipe, Pillar, pelos momentos de descontração, nostalgia e alegria durante minhas visitas.

Aos amigos e colegas que fiz em Ilha Solteira, Jô, Gustavo, Felipe, Lucas, Vitor, William, Lucas Marini, Giovana, Isaac e Eduardo, Massayuki, Daniel, Gisele, Cicero, Gabriel, Éder, Felipe, Alex, Lincon, Ricardo Santim e tantos outros que conheci durante esses 6 anos.

Não poderia me esquecer daqueles que não estão mais aqui entre nós, pois agora são anjos e sei que continuam intercedendo por mim, sempre os levarei em meu coração, Gustavo (Frank), Elza, Alice e você Bruna, que até hoje me ensina e me inspira.

Aos amigos e colegas de laboratório de Síntese e Produtos Naturais Regi, Ana, Fernanda, Rodolfo, Alexandre e Aline.

Aos funcionários do DFQ e da FEIS que de forma direta e indireta contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr Carlos H. Gomes Martins da Universidade de Franca pela realização dos ensaios de atividade antimicrobiana.

À Profa Dra. Lizandra Guidi Magalhães da Universidade de Franca pela realização dos ensaios de atividade leishmanicida e esquistossomicida.

À Profa Dra. Flavia Cristina Rodrigues Lisoni pela realização dos ensaios de citotoxicidade .

A CAPES pela bolsa concedida.

A Fapesp (projeto 2014/07493-5) pelo auxílio financeiro para o desenvolvimento do trabalho

EPÍGRAFE

“Um sonho que se sonha só é apenas um sonho
que se sonha só, mas um sonho que se sonha
junto é realidade.”

Raul Seixas

RESUMO

As lignanas apresentam grande variedade estrutural e diversidade de propriedades biológicas, desta forma ocupam um papel de destaque na busca por moléculas bioativas. A introdução de nitrogênio no esqueleto químicos de lignanas ariltetralínicas e arilnaftalênicas fornece compostos azo-heterocíclicos que contém o núcleo quinolínicico e o anel lactônico e, portanto, são lactonas dihidroquinolínicas e quinolínicas. Essas estruturas podem ser potenciais alvos na pesquisa por novas moléculas para o desenvolvimento de fármacos para uma série de enfermidades. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi sintetizar azo-análogos de lignanas ariltetralínicas, de estruturas conhecidas e inéditas, a fim de determinar suas propriedades leishmanicida, esquistossomicida, antimicrobiana e citotóxica contra células tumorais. A síntese dos azo-ariltetralínicos foi realizada a partir da reação multicomponente assistida por micro-ondas entre ácido tetrônico, anilinas substituídas e aldeídos aromáticos. O uso de reação multicomponente assistida por micro-ondas tem a finalidade a obtenção desses compostos de uma forma mais rápida e eficiente em relação às metodologias tradicionais de síntese. Foram obtidos 39 derivados azo-ariltetralínicos, pela variação dos substituintes dos aldeídos e anilinas, em rendimentos que variaram de 70 a 94%. Dentre os ensaios biológicos aos quais esses compostos foram submetidos, deve-se destacar a atividade leishmanicida e atividade antimicrobiana com valores de CI_{50} , para os compostos mais ativos, variando de 1,07-3,57 $\mu\text{g/mL}$ e 12,5-100 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Derivados azo-arilnaftalênicos foram obtidos a partir da oxidação dos azo-ariltetralínicos com DDQ, entretanto maiores rendimentos para esses compostos foram obtidos através do uso de DDQ sem o isolamento dos azo-ariltetralínicos. Todos os azo-derivados obtidos tiveram suas estruturas confirmadas por análise de RMN de ^1H e ^{13}C .

Palavras chave: micro-ondas, azo-heterocíclicos, lignanas, reação multicomponentes

ABSTRACT

Lignans have a great variety of structure and diversity of biological properties, thus they play a prominent role in the search for new bioactive molecules. The introduction of nitrogen into the chemical skeleton of aryltetralin and aryl-naphthalene lignans provides azo-heterocyclic compounds containing the quinolinic nucleus and the lactonic ring and thus are dihydroquinolinic and quinolinic lactones. These structures may be potential targets in the search for novel molecules for the development of drugs for a range of diseases. Thus, the aim of this work was to synthesize azo-analogues of aryltetralin lignans of known and novel structures in order to determine their leishmanicidal, schistosomicidal, antimicrobial and cytotoxic properties against tumor cells. The synthesis of azo-aryltetralinics was carried out from the microwave-assisted multicomponent reaction between tetronic acid, substituted anilines and aromatic aldehydes. The use of microwave-assisted multicomponent reaction has the purpose of obtaining these compounds more quickly and efficiently than traditional synthetic methodologies. Thirty-nine azo-aryltetralin derivatives were obtained by varying the aldehyde and aniline substituents in yields ranging from 70 to 94%. Among the biological assays to which these compounds were submitted, the leishmanicidal activity and antimicrobial activity with IC_{50} values varying of 1.07-3.57 $\mu\text{g/mL}$ and 12.5-100 $\mu\text{g/mL}$, respectively, for the most active compounds, should be highlighted. Azo-arylnaphthalene derivatives were also obtained from the oxidation of azo-aryltetralinics with DDQ, however greater yields for these compounds were obtained through the use of DDQ without the isolation of azo-aryltetralinics. All azo-derivatives obtained had their structures confirmed by ^1H and ^{13}C NMR analysis.

Keywords: Microwaves, azo-heterocyclics, lignans, multicomponent reactions.

LISTA DE ABREVIACOES, FORMULAS, TERMOS TÉCNICOS E SIMBOLOS

A - Constante Pre-exponencial

Ar –Anel Aromático

°C – Graus Celsius

CC₅₀ – Concentração Citotoxica a 50%

CCD – Cromatografia em Camada Delgada

CI₅₀ – Concentração Inibitoria a 50%

CIM – Concentração Inibitoria Minima

d – Dupleto

dd – Duplo Dupleto

ddl – Duplo Dupleto Largo

DDQ – 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona

DEPT 135 – Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

dl – Dupleto largo

DMF – Dimetilformamida

DMSO-*d*₆ – Dimetilsulfóxido Deuterado

ΔG – Variação de Energia Livre de Gibbs

ΔS – Variação da Entropia

ϵ – Constante dielétrica

eV – Elétron Volts

Hz – Hertz

IS – Índice de Seletividade

IUPAC – International Union of Pure and Applied Chemistry

J – Constante de Acoplamento

k – Constante da Velocidade

LE – Luiz Evangelista

m – Multiplete

MEM – Minimum Essential Medium

MO – Micro-ondas

MTT – 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide

PBS – Phosphate buffered saline

Pf- Ponto de Fusão

ppm – Partes por Milhão

R – Constante dos Gases

REMA – Resazurin Microtiter Assay

RMC`s – Reações Multicomponentes

RMN de ¹H – Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

RMN de ¹³C – Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RPMI – Roswell Park Memorial Institute Medium

s – Simpleto

sl – Simpleto Largo

SBF – Soro Fetal Bovino

T – Temperatura Absoluta

t – Tripleto

tan δ – Tangente de Perda

TFA – Trifluoroacetic Acid

THF – Tetrahydrofurano

UFC – Unidade de Formação de Colônia

UV-Vis – Ultravioleta na Região do Visível

W – Watts

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Estruturas da podofilotoxina e quinina	1
Figura 2: Podofilotoxina, quinina e derivados biologicamente ativos.....	2
Figura 3: Estruturas da quinolina, dihidroquinolina, lignanas ariltetralínicas e arilnaftalênicas com seus azo-análogos.....	3
Figura 4: Estrutura básica das lignanas.....	5
Figura 5: Esqueletos químicos das várias classes de lignanas naturais.....	6
Figura 6: Estrutura de lignanas arilnaftalênicas biologicamente ativas.....	7
Figura 7: Compostos heterocíclicos utilizados como fármacos.....	8
Figura 8: Estrutura da quinolina e de alguns derivados conhecidos.....	9
Figura 9: Etapas reacionais em reações clássicas e RMCs.....	10
Figura 10: Mapa térmico apresentando a diferença da distribuição de calor entre o aquecimento convencional e o aquecimento através de MO.....	23
Figura 11: Os 12 princípios básicos da Química Verde.....	24
Figura 12: Efeito da polarização de dipolos realizados pelas MO.....	25
Figura 13: Espectro de RMN de ^1H do composto 4aa em DMSO- d_6 , a 400 MHz.....	77
Figura 14: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 4aa	78
Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4aa em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	79
Figura 16: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4aa com DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	80
Figura 17: Espectro de RMN de ^1H do composto 4ba em DMSO- d_6 , a 500 MHz.....	83
Figura 18: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 4ba	84
Figura 19: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ba em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	85
Figura 20: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4ba em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	86
Figura 21: Espectro de RMN ^1H do composto 4ca em DMSO- d_6 , a 400 MHz.....	89
Figura 22: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 4ca	90

Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ca em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	91
Figura 24: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 4ca em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	92
Figura 25: Espectro de RMN ^1H do intermediário Ia em DMSO- d_6 , a 400 MHz.....	100
Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C do intermediário Ia em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	101
Figura 27: Espectro de RMN DEPT 135 do intermediário Ia em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	102
Figura 28: Espectro de RMN ^1H do intermediário Ib em DMSO- d_6 , a 400 MHz.....	105
Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C do intermediário Ib em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	106
Figura 30: Espectro de RMN DEPT 135 do intermediário Ib em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	107
Figura 31: Espectro de RMN de ^1H do composto 5aa em DMSO- d_6 , a 400 MHz.....	111
Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C do composto 5aa em DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	112
Figura 33: Espectro de RMN DEPT 135 do composto 5aa com DMSO- d_6 , a 100 MHz.....	113

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Reação de Strecker.....	12
Esquema 2: Mecanismo geral da reação de Strecker.....	12
Esquema 3: Esquema geral da reação de Hantzsch.....	13
Esquema 4: Mecanismo da reação de Hantzsch.....	14
Esquema 5: Esquema geral da reação de Biginelli.....	14
Esquema 6: Mecanismo da reação de Biginelli para a obtenção de dihidropirimidinas.....	15
Esquema 7: Esquema geral da reação de Mannich.....	16
Esquema 8: Mecanismo da reação de Mannich em meio ácido.....	17
Esquema 9: Mecanismo da reação de Mannich em meio básico.....	17
Esquema 10: Esquema geral da reação de Passerini.....	18
Esquema 11: Mecanismo para a reação de Passerini.....	18
Esquema 12: Esquema geral da reação tetracomponente de Ugi.....	19
Esquema 13: Mecanismo para a reação de Ugi.....	20
Esquema 14: Síntese de Benzotriazóis.....	28
Esquema 15: RMC assistida por MO para a síntese de derivados indólicos.....	29
Esquema 16: Síntese de derivados de dihidropiridinas por RMC assistida por MO e catalisada por La ₂ O ₃	29
Esquema 17: Síntese de cianopiridinas por RMC assistida por MO.....	30
Esquema 18: Síntese de derivados pirazólicos por RMC assistida por MO.....	30
Esquema 19: Mecanismo proposto para a reação de obtenção dos derivados 4	95
Esquema 20: Mecanismo geral da oxidação de 4 por DDQ para fornecer 5	114
Esquema 21: Reação para obtenção de 5 a partir da azo-butenolida.....	116

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Compostos com interesse farmacológicos sintetizados a partir de RMC's.....	21
Tabela 2: Resultados da otimização das reações nos diferentes solventes para as anilinas 2a-d	73
Tabela 3: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto 4aa	76
Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto 4ba	81
Tabela 5: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto 4ca	87
Tabela 6: Síntese de derivados 4 utilizando irradiação por MO em etanol ou água como solvente.....	93
Tabela 7: Comparação dos resultados das reações de obtenção dos derivados 4bc , 4bb e 4bd por aquecimento por MO (resultados do autor) e convencional.....	97
Tabela 8: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto Ia	99
Tabela 9: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o intermediário Ib	104
Tabela 10: Resultado da reação de oxidação de 4aa para a obtenção de 5aa utilizando DDQ variando-se o solvente e o tipo de aquecimento.....	109
Tabela 11: Dados obtidos por RMN de ^1H e ^{13}C para o composto 5aa	110
Tabela 12: Resultado das reações de obtenção de dos derivados 5 a partir de 4	115
Tabela 13: Triagem <i>in vitro</i> da atividade leishmanicida de compostos de esqueleto 4 e intermediários I , na concentração de 50 $\mu\text{g/mL}$, contra as formas promastigotas de <i>L.</i> <i>amazonenses</i>	118
Tabela 14: Avaliação da atividade leishmanicida <i>in vitro</i> de compostos 4 e intermediários I contra as formas promastigotas de <i>L. amazonensis</i> , determinação da CI_{50}	120
Tabela 15: Determinação do CC_{50} dos compostos 4 e intermediários contra macrófagos peritoneais e do índice de seletividade (IS).....	121

Tabela 16: Determinação da CIM dos compostos avaliados frente a bactérias aeróbicas e cepas de <i>Mycobacterium</i>	123
Tabela 17: Resultado da avaliação esquistosomicida para os compostos ativos na concentração de 100 µg/mL.....	126
Tabela 18: Avaliação esquistosomicida em menores concentrações. Resultados apresentados apenas para os compostos ativos.....	127
Tabela 19: Resultado da avaliação de proliferação celular da linhagem SiHa com os derivados 4.....	129

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	1
2 REFERENCIAL TEÓRICO	5
2.1 Lignanas	5
2.2 Compostos heterocíclicos	7
2.3 Reações multicomponentes	9
2.3.1 Histórico das reações multicomponentes	11
2.3.1.1 Strecker (1850)	11
2.3.1.2 Hantzsch (1882)	13
2.3.1.3 Biginelli (1891)	14
2.3.1.4 Mannich (1912)	16
2.3.1.5 Passerini (1921)	18
2.3.1.6 Ugi (1959)	19
2.4 Utilização de micro-ondas como forma de aquecimento	22
2.5 Uso de MO em síntese orgânica	27
3 OBJETIVOS	31
3.1 Objetivo geral	31
3.2 Objetivos específicos	31
4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	32
4.1 Equipamentos e reagentes	32
4.2 Síntese das lactonas dihidroquinolínicas 4	33

4.2.1 Otimização da reação para obtenção dos compostos 4 em função do solvente.....	33
4.2.1.1 Dados de caracterização dos compostos 4aa, 4ba, 4ca, 4da.....	34
4.2.2 Síntese dos derivados 4.....	36
4.2.2.1 Dados de caracterização dos derivados 4.....	37
4.3 Síntese das lactonas quinolínicas 5.....	53
4.3.1 Procedimento para a otimização da reação de obtenção dos derivados quinolínicos 5.....	53
4.3.1.1 Dados de caracterização do composto 5aa.....	54
4.3.2 Procedimento para a obtenção dos derivados quinolínicos 5.....	54
4.3.2.1 Dados de caracterização dos derivados quinolínicos 5.....	55
4.4 Atividades biológicas.....	65
4.4.1 Atividade Leishmanicida.....	65
4.4.1.1 Avaliação da atividade leishmanicida dos derivados 4 contra as formas promastigotas de <i>L. amazonensis</i>	65
4.4.1.2 Ensaios citotóxicos sobre macrófagos peritoneais de camundongos.....	66
4.4.2 Atividade esquistossomicida.....	67
4.4.2.1 Manutenção do ciclo de vida do <i>Schistosoma mansoni</i>	67
4.4.2.2 Avaliação <i>in vitro</i> frente aos vermes adultos de <i>S. mansoni</i>	68
4.4.3 Atividade Antimicrobiana.....	69
4.4.3.1 Determinação da CIM.....	69
4.4.3.2 Microrganismos testados.....	70
4.4.4 Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais, determinação da inibição da proliferação celular.....	71

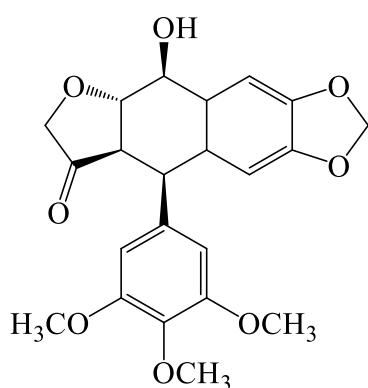
5 RESULTADOS E DISSCUSSÃO.....	72
5.1 Síntese das lactonas dihidroquinolínicas 4.....	72
5.2 Síntese das lactonas quinolínicas 5.....	108
5.3 Avaliação biológica.....	117
5.3.1. Atividade Leishmanicida.....	118
5.3.2 Atividade Antimicrobiana.....	122
5.3.3 Atividade Esquistossomicida.....	125
5.3.4 Citotoxicidade sobre células tumorais.....	128
6 CONCLUSÃO.....	130
REFERÊNCIAS.....	132
ANEXOS	
Anexo 1: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C dos derivados 4.....	151
Anexo 2: Espectros de RMN de ¹H e ¹³C dos derivados 5.....	228

1 INTRODUÇÃO

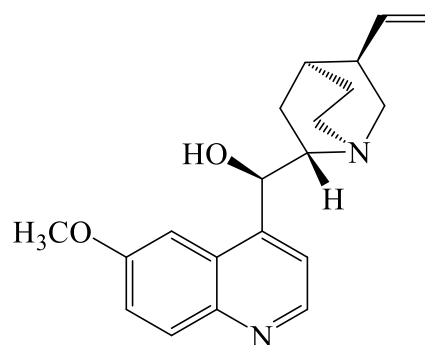
Nas últimas décadas a busca por novas substâncias ativas para o controle e combate a diversas doenças, como o câncer, a leishmaniose e o surgimento de patógenos resistentes, tem se intensificado. Dentre os compostos alvos para o desenvolvimento de novos fármacos, grande destaque tem sido dado àqueles extraídos de plantas, entretanto muitos desses compostos possuem estruturas complexas, o que dificulta suas sínteses totais como forma de obtenção.^{1,2}

Apesar das dificuldades na síntese de vários produtos naturais, muitos deles já foram alvos de vários grupos de pesquisa devido ao desafio sintético imposto pela complexidade estrutural e pelo interesse biológico.³ Dentre os vários produtos naturais com propriedades biológicas, é possível destacar a podofilotoxina⁴ e a quinina,⁵ (Figura 1) que, apesar de possuírem várias rotas sintéticas descritas na literatura para suas sínteses totais,^{6,7} continuam a serem obtidos através da extração das plantas em que ocorrem em maior proporção.^{8,5}

Figura 1: Estruturas da podofilotoxina e quinina



Podofilotoxina
Anticancer
extraída da *Podophyllum peltatum*



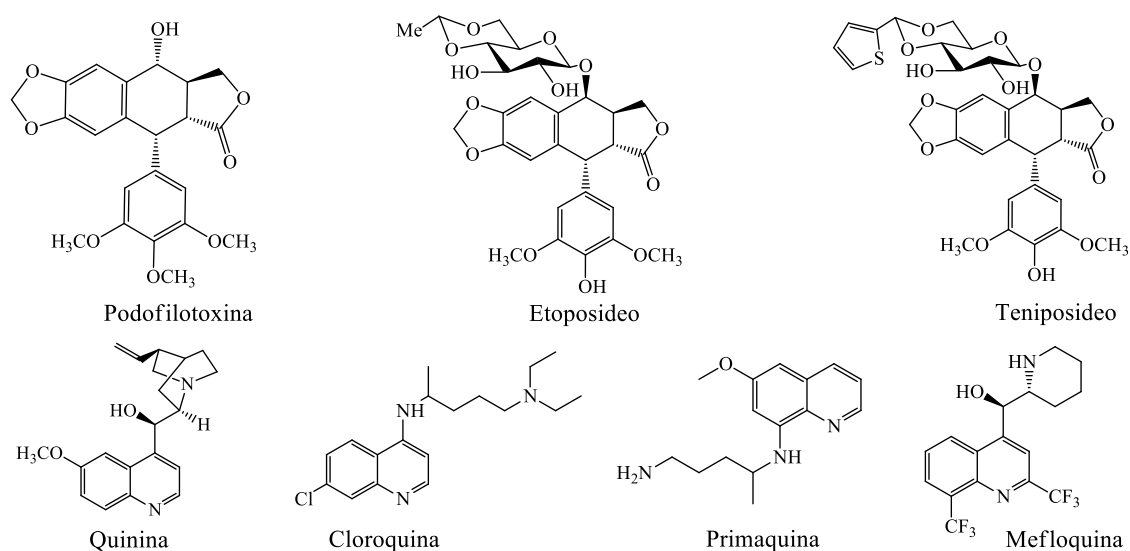
Quinina
Antimalárica
extraída da casca da *Chinchona*

Fonte: Adaptada de Li e Corey (2012)³.

A podofilotoxina apresenta excelente ação contra vários tipos de câncer, entretanto apresenta sérios efeitos colaterais o que a restringe apenas para uso tópico.⁹ Essas propriedades despertaram em muitos pesquisadores o interesse em sintetizar derivados que pudessem ser mais potentes e com menores efeitos colaterais. A modificação estrutural no esqueleto básico da podofilotoxina resultou em uma série de derivados, dentre eles o teniposídeo e o etoposídeo (Figura 2) que são potentes agentes quimioterápicos.¹⁰ A podofilotoxina é um exemplo clássico de como modificações estruturais em compostos com propriedades biológicas, sejam eles naturais ou sintéticos, podem resultar em aumento da atividade biológica aliada à diminuição de efeitos colaterais.¹¹

Assim como a podofilotoxina, a quinina é outro produto natural extraído de plantas e possui ação antimalárica, sendo usada por décadas em alguns países como único fármaco contra a malária.⁶ Entretanto, devido à sua toxicidade, outros derivados mais potentes foram também desenvolvidos, como a cloroquina, primaquina e mefloquina.^{11, 12} que são agora utilizados em associação com outros fármacos para o tratamento da malária (Figura 2).

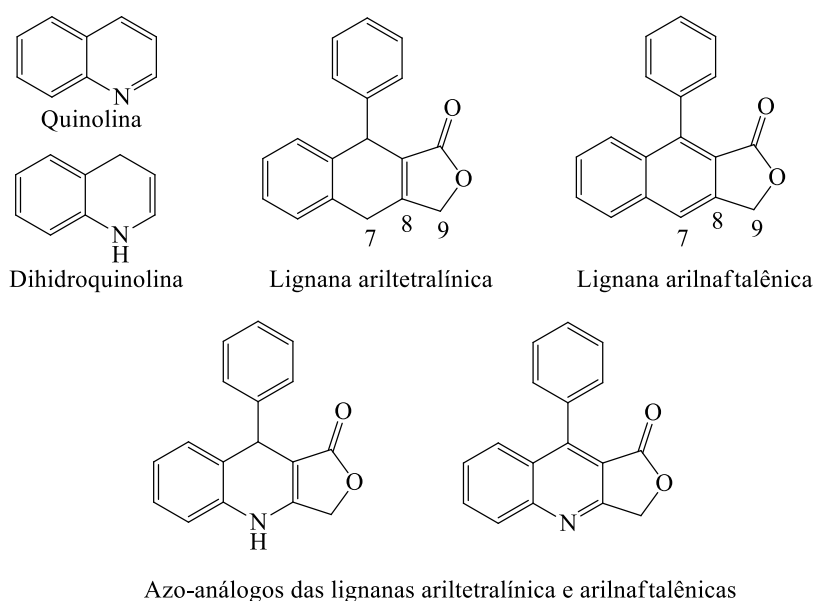
Figura 2: Podofilotoxina, quinina e derivados biologicamente ativos.



Fonte: próprio autor.

Quando se observa o esqueleto carbônico básico da podofilotoxina e o núcleo quinolínico da quinina é possível verificar que a alteração do carbono que contém a hidroxila na estrutura da podofilotoxina, por um nitrogênio, gera um núcleo tetrahydroquinolínico que pode ser transformado em dihydroquinolínico e quinolínico. Essas alterações produzem derivados que contêm o núcleo quinolínico aliado a um anel lactônico, ou seja, dois grupos que possuem características farmacofóricas importantes.¹³ Dentre esses compostos biologicamente ativos estão as lignanas ariltetralínicas,¹⁴ como a podofilotoxina, as lignanas arilnaftalênicas como a Taiwanina A¹⁵ e compostos heterocíclicos nitrogenados.¹⁶ A bioatividade desses compostos está intimamente relacionada à suas estruturas, portanto, variações nessas estruturas podem afetar de forma positiva ou negativa suas propriedades biológicas.¹⁷ A alteração de C7 por nitrogênio na estrutura básica de lignanas ariltetralínicas e arilnaftalênicas produz azo-heterocíclicos de interesse biológico (Figura 3).

Figura 3: Estruturas da quinolina, dihydroquinolina, lignanas ariltetralínicas e arilnaftalênicas com seus azo-análogos.



Fonte: próprio autor.

A obtenção desses azo-análogos, não pode ser realizada por modificação estrutural a partir da podofilotoxina ou da quinolina, mas sim por síntese total. Entretanto, metodologias convencionais de síntese total, envolvendo um grande número de etapas, nem sempre são opções viáveis, principalmente quando envolvem moléculas complexas. Desta forma, sínteses mais eficientes e com menor número de etapas tem sido o principal alvo das pesquisas em síntese orgânica nas últimas décadas.¹⁸ Dentre as principais metodologias de síntese na obtenção de heterocíclicos estão as reações multicomponentes, nas quais três ou mais reagentes num único frasco reacional fornecem moléculas complexas que podem ser obtidas com grande variedade estrutural¹⁹.

Dentre as principais reações multicomponentes estão as reações de Strecker,²⁰ Hantzsch,²¹ Biginelli,²² Mannich,²³ Passerini²⁴ e Ugi,²⁵ que receberam esses nomes em referência a seus descobridores. Nas últimas décadas essas reações têm sido adaptadas para a obtenção de uma grande variedade de compostos heterocíclicos de interesse farmacológico. Essas adaptações aliadas ao uso de catalisadores, ultrassom e micro-ondas tornaram essas reações ainda mais eficientes e com menores tempos reacionais^{26, 27, 28}.

A utilização de rotas mais eficientes e a obtenção dos produtos em menor tempo reacional agiliza o processo de *screening* biológico, contribuindo para o estudo dessa classe de moléculas, a fim de se determinar a possibilidade de usá-los como alvos para o desenvolvimento de novos fármacos.

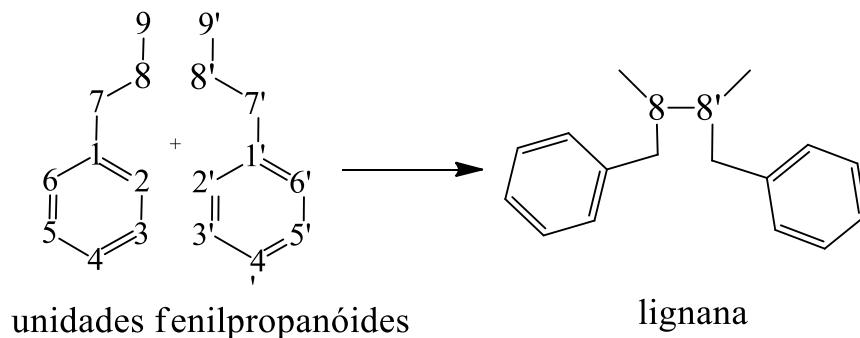
2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Lignanas

Os metabólitos especiais são compostos químicos que estão ligados diretamente ao sistema de defesa do vegetal contra seres herbívoros, microrganismos, outras plantas, condições ambientais e choques mecânicos.^{29, 30} Dentre essas substâncias podemos destacar os alcaloides, flavonoides, terpenos e as lignanas. Esta última classe ocupa uma posição de destaque devido a recentes estudos que indicam sua importância biológica na planta e no homem, como ação purgativa, vermífuga, analgésica, antipirética, antirreumática, diurética, antimicrobiana e antioxidante.³¹

Lignanas são produzidas nas plantas através do acoplamento de duas unidades fenilpropanóides ligadas pelos seus respectivos carbonos na posição 8 (Figura 4).^{32,33}

Figura 4: Estrutura básica das lignanas.

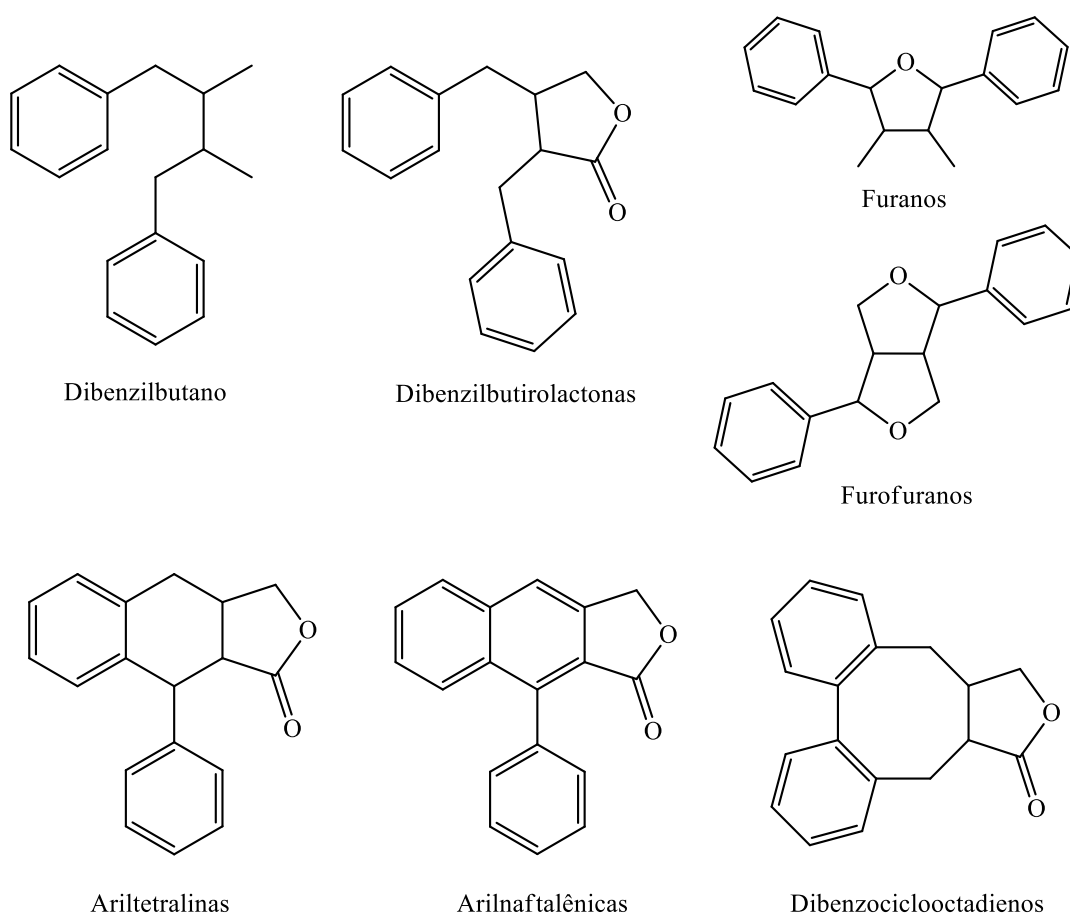


Fonte: Adaptado de Moss (2000).³³

Assim como os outros metabólitos secundários dos vegetais, as lignanas possuem uma estrutura altamente diversificada e complexa, isso ocorre devido à ação de alguns fatores bióticos e abióticos das plantas, como por exemplo, fatores genéticos, ambientais, forma de cultivo e ação de microrganismos que interferem na biossíntese desses compostos.^{31, 34}

Desta forma, as lignanas podem apresentar diferentes configurações no acoplamento entre as unidades fenilpropanóides, possibilidade de conter substituintes nos anéis aromáticos como grupos hidroxí, metoxi e metilenodioxi, além de conter outros grupos em sua estrutura. Os carbonos da posição 9 e 9' geralmente são encontrados oxidados, possibilitando assim uma vasta gama de derivados estruturais (Figura 5).^{31, 34}

Figura 5: Esqueletos químicos das várias classes de lignanas naturais.



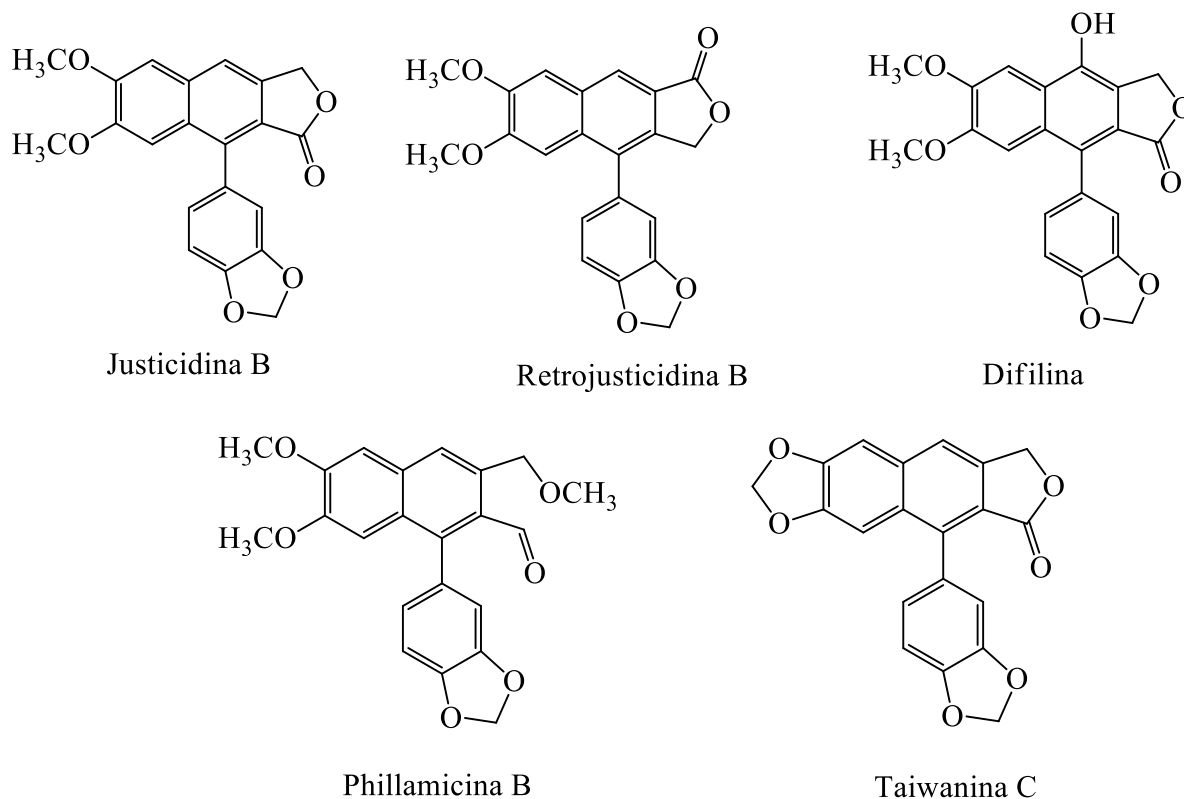
Fonte: Adaptado de Umezawa (2003).³⁴

Dentre as várias classes de lignanas,^{34, 35} um destaque especial tem sido dado às ariltetralínicas e arilnaftalênicas, principalmente por sua ação citotóxica contra células tumorais.^{4, 9, 10, 36, 37}

As lignanas arilnaftalênicas são de menor ocorrência em relação às ariltetralínicas, mas são frequentemente encontradas como constituintes das cascas de algumas árvores do

gênero *Justicia*, *Cleistanthus* e *Phyllanthus*.^{38, 39} As lignanas arilnaftalênicas justicidina B, retrojusticidina B, difilina, taiwanina C e phillamicina B (Figura 6), apresentam importantes propriedades biológicas como ação antiviral, antitumoral e antiparasitária^{37, 40, 41} além de possuir ação inibitória ao processo de transcriptase reversa do vírus HIV⁴².

Figura 6: Estrutura de lignanas arilnaftalênicas biologicamente ativas.



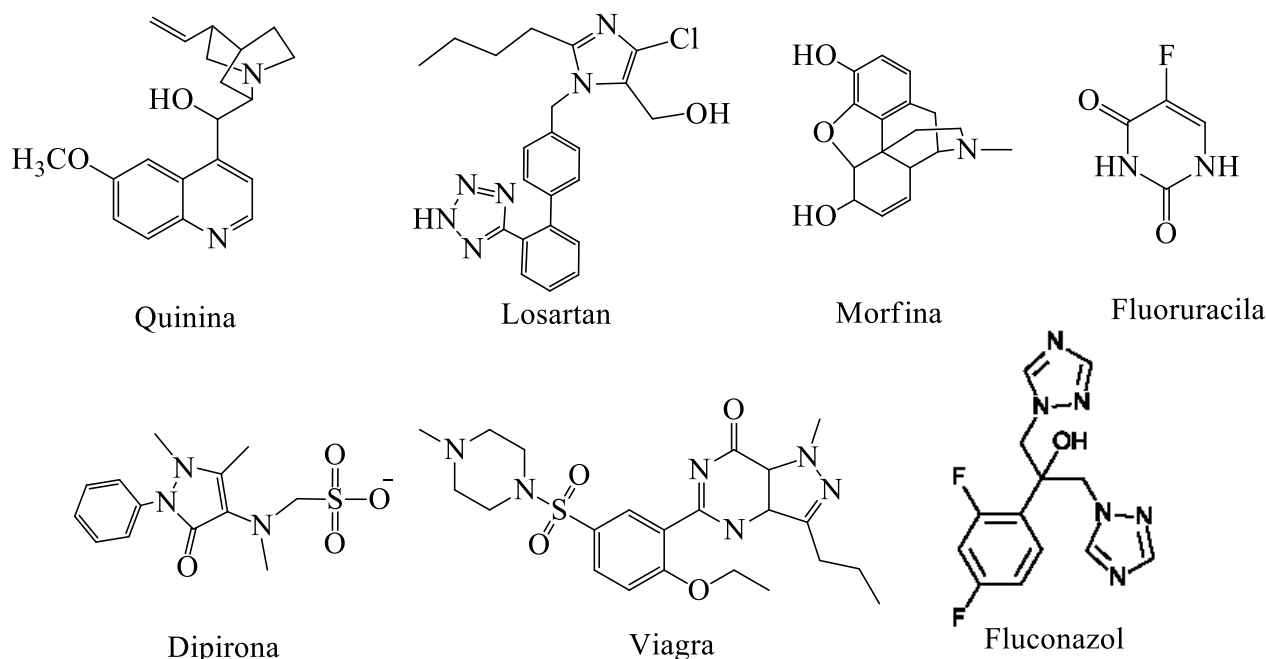
Fonte: próprio autor

2.2 Compostos heterocíclicos.

Os compostos heterocíclicos são compostos que possuem em sua estrutura carbônica cíclica pelo menos um heteroátomo. Representam metade de todos os compostos orgânicos conhecidos e possuem grande importância comercial e farmacológica, sendo utilizados em praticamente todas as áreas da ciência e da natureza.^{43, 44, 45} Os heterocíclicos que possuem o

nitrogênio como heteroátomo apresentam ampla aplicação medicinal (Figura 7),⁴⁶ como os derivados quinolínicos,⁴⁷ indólicos,⁴⁸ pirimidínicos,⁴⁹ e triazólicos.⁵⁰

Figura 7: Compostos heterocíclicos utilizados como fármacos.

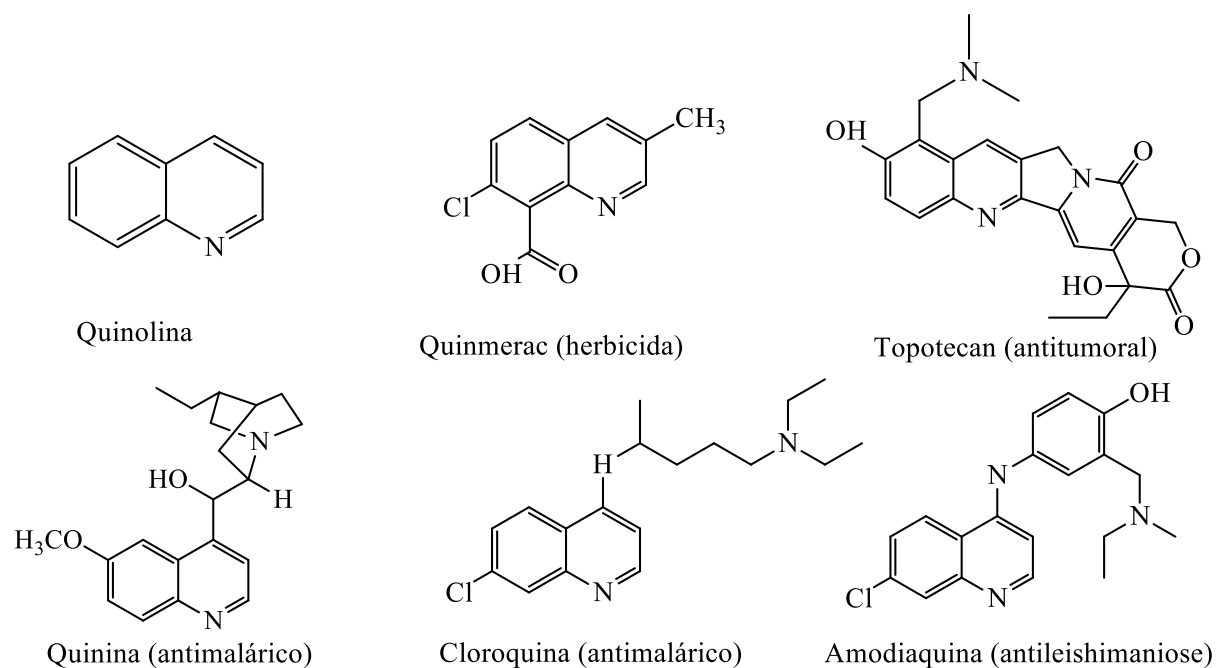


Fonte: próprio autor.

Dentre os vários compostos azo-heterocíclicos, os derivados quinolínicos naturais e sintéticos tem sido extensivamente estudados (Figura 8), devido à grande diversidade de propriedades biológicas que apresentam, assim como as atividades antimicrobiana, antimalárica, antiinflamatória, antitumoral, leishmanicida, anti-HIV, herbicida, entre outros^{47,}

51, 52, 53, 54

Figura 8: Estrutura da quinolina e de alguns derivados conhecidos.



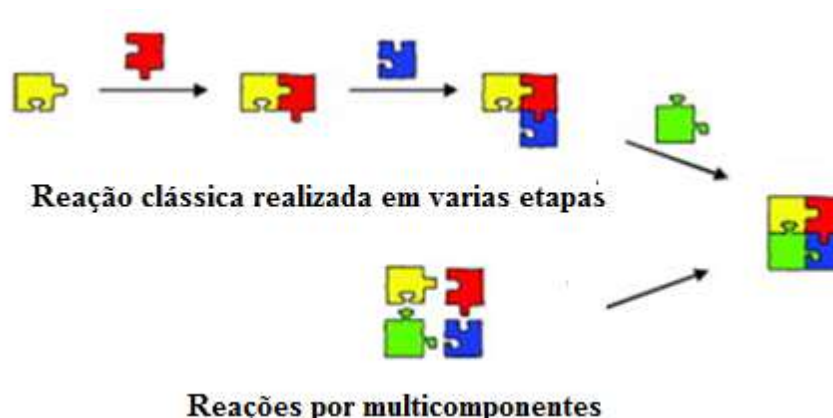
Fonte: próprio autor.

Entretanto, a obtenção desses compostos por síntese total nem sempre é um processo economicamente viável, pois demanda inúmeras etapas reacionais, processos de purificação, longos tempos reacionais e baixos rendimentos. Portanto, a busca por rotas sintéticas mais efetivas e processos mais limpos para a síntese de azo-heterocíclicos vem de encontro ao uso das reações multicomponentes.^{55, 56, 57}

2.3 Reações multicomponentes

Reações multicomponentes (RMC) são definidas como reações convergentes onde três ou mais materiais de partida são misturados em um sistema *one pot* (de uma única vez) para a formação preferencial de um único produto. Diferente das reações clássicas que ocorrem em várias etapas as RMC's ocorrem geralmente em uma única etapa e os átomos dos reagentes utilizados estão, em sua grande maioria, presentes no produto final (Figura 9).⁵⁸

Figura 9: Etapas reacionais em reações clássicas e RMCs.



Fonte: Adaptado de Strubing (2005)⁵⁹.

Esse processo sintético fornece, além da economia atômica, inúmeras outras vantagens quando comparado ao processo de síntese em várias etapas, como por exemplo a utilização de quantidades geralmente equimolares de reagentes, menor produção de subprodutos, maior rendimento e menor tempo reacional.⁶⁰

Nas RMCs a quebra e a formação de ligações químicas acontecem no mesmo recipiente reacional, por isso etapas de isolamento e purificação dos produtos intermediários não são necessárias. Todas essas vantagens estão ligadas diretamente a relação custo benefício das RMCs. A sustentabilidade do processo se deve principalmente ao conceito de economia atômica, que é a medida da eficiência sintética de uma reação, considerando a quantidade de átomos do reagente que são incorporados no produto, visando a menor formação de resíduos, contribuindo para processos mais limpos e sustentáveis.^{58, 60}

As RMCs também podem ser realizadas através de adições sucessivas de reagentes ao mesmo frasco reacional, onde o intermediário originado de uma RMC inicial, reage com o reagente adicionado posteriormente.⁶¹

A eficiência e o acesso comprovado na manipulação da estrutura química dos produtos resultantes das sínteses por RMCs, além de todas as vantagens já apresentadas, tornam esse

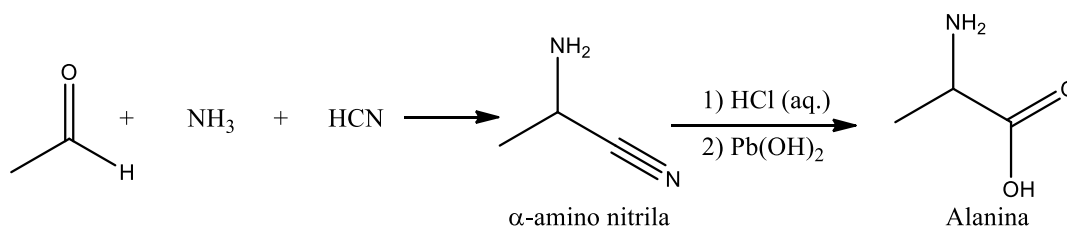
tipo de reação uma ferramenta de grande utilidade na síntese de compostos heterocíclicos complexos, usados como alvos para o desenvolvimento de novas drogas.^{62, 63, 64}

2.3.1 Histórico das reações multicomponentes

A divulgação e uso das RMCs, tornou-se um processo muito conhecido devido às suas inúmeras vantagens, gerando uma vasta biblioteca de compostos e diferentes metodologias.^{62, 63, 64} Os primeiros relatos da utilização das reações multicomponentes datam de meados do século XIX com o seu descobrimento acidental por Strecker, em 1850²⁰. A evolução da utilização das RMCs ocorreu devido a trabalhos que apresentaram grandes inovações científicas. Os exemplos mais clássicos e mais utilizados são as reações de Hantzsch (1882) para a síntese de dihidropiridinas,²¹ Biginelli para a obtenção de dihidropirimidinas (1891),²² reação de Mannich (1912) para a produção de compostos aminocarbonílicos,²³ Passerini (1921) para a síntese de isocianatos²⁴ e finalmente Ugi (1959) com o uso de reações tetra-componentes para obtenção de isocianatos.²⁵

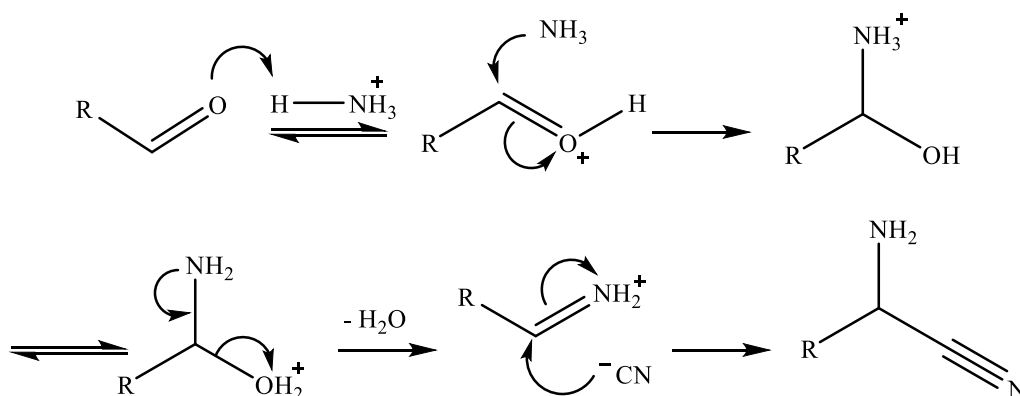
2.3.1.1 Strecker (1850)

A primeira reação multicomponente foi descoberta pelo químico alemão Adolf Strecker em 1850, que, a partir da reação entre acetaldeído e amônia, seguida da posterior adição de ácido cianídrico (Esquema Esquema 1), forneceu a alanina como único produto, sendo que o produto desejado era o ácido láctico.²⁰



Esquema 1: Reação de Strecker.

A reação envolve o tratamento de acetaldeído com amônia, seguido pela adição de ácido cianídrico. De acordo com o mecanismo ocorre a formação da imina pela reação do aldeído com a amônia, que posteriormente sofre o ataque do íon cianeto gerando a α -amino nitrila (Esquema 2). A α -amino nitrila pode ser facilmente hidrolisada para a formação do α -aminoácido.



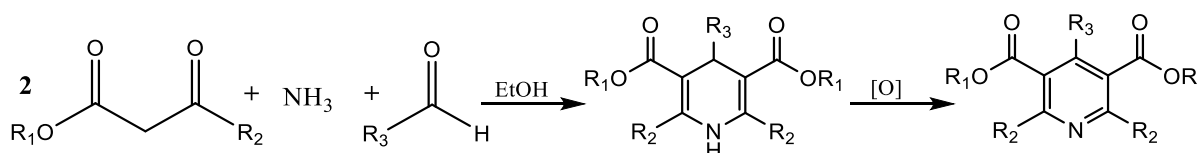
Esquema 2: Mecanismo geral da reação de Strecker.

Este é um dos métodos mais utilizados para sínteses de α -aminoácidos e muitos outros compostos bioativos. Entretanto, apesar de extremamente útil a síntese de Strecker fornece apenas misturas racêmicas. Desta forma, adaptações na metodologia original permitiram a obtenção de α -aminoácidos de forma enantiosseletiva. Em geral, duas abordagens têm sido usadas para obter α -amino nitrilas opticamente ativas. A primeira é a adição de cianeto a iminas quirais na forma de um enantiômero^{65, 66} e a segunda é a cianação catalítica enantiosseletiva de iminas não quirais.⁶⁷

Os recentes avanços na reação assimétrica de Strecker forneceram metodologias simples e eficientes para a síntese de α -aminoácidos opticamente puros, ácidos nucleicos e compostos heterocíclicos de interesse farmacêutico ^{68, 69}.

2.3.1.2 Hantzsch (1882)

A reação desenvolvida pelo químico alemão Arthur Rudolf Hantzsch em 1882, entre acetaldeído, amônia e dois equivalentes de acetoacetato de etila forneceu um composto dihidropiridínico simétrico e totalmente substituído, e após oxidação a respectiva piridina (Esquema Esquema 3). ²¹

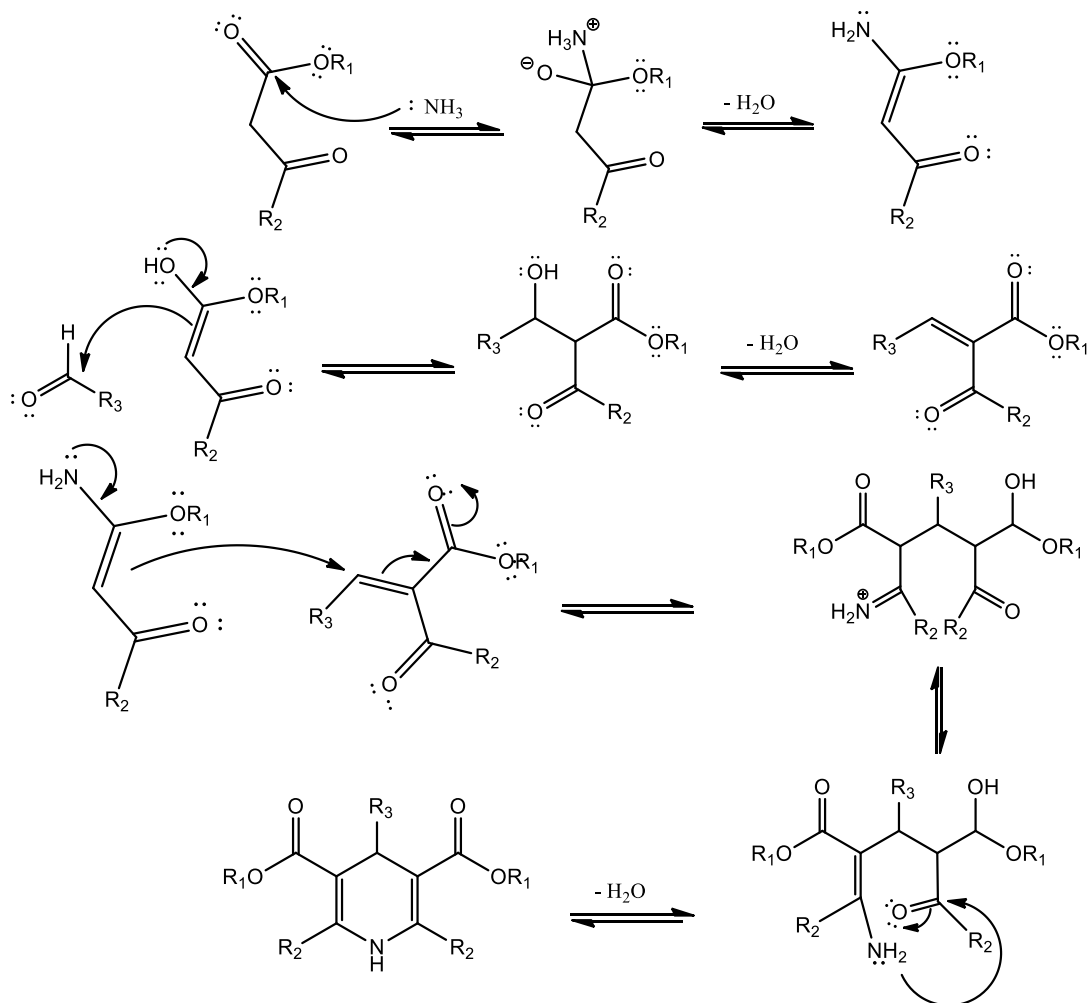


Esquema 3: Esquema geral da reação de Hantzsch.

Originalmente essa reação fornece compostos simétricos, entretanto, o uso de β -ceto ésteres distintos, derivatização seletiva do produto final ou o uso de β -ceto ésteres distintos, podem gerar produtos não simétricos. ⁷⁰

A primeira etapa na reação de Hantzsch é a formação da enamina pela reação entre a amônia e um equivalente de acetoacetato de etila. A seguir outra molécula de acetoacetato de etila reage com o aldeído para a formação de um composto carbonílico α,β -insaturado, que após reação com a enamina formada anteriormente fornece a correspondente dihidropiridina (Esquema 4Esquema).

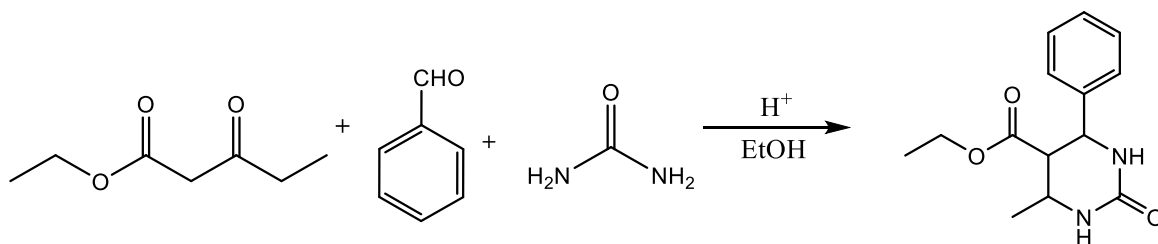
Através da reação de Hantzsch foi possível a obtenção de inúmeras moléculas bioativas, incluindo fármacos, pela variação dos grupos R dos materiais de partida. ^{71, 72, 73}



Esquema 4: Mecanismo da reação de Hantzch.

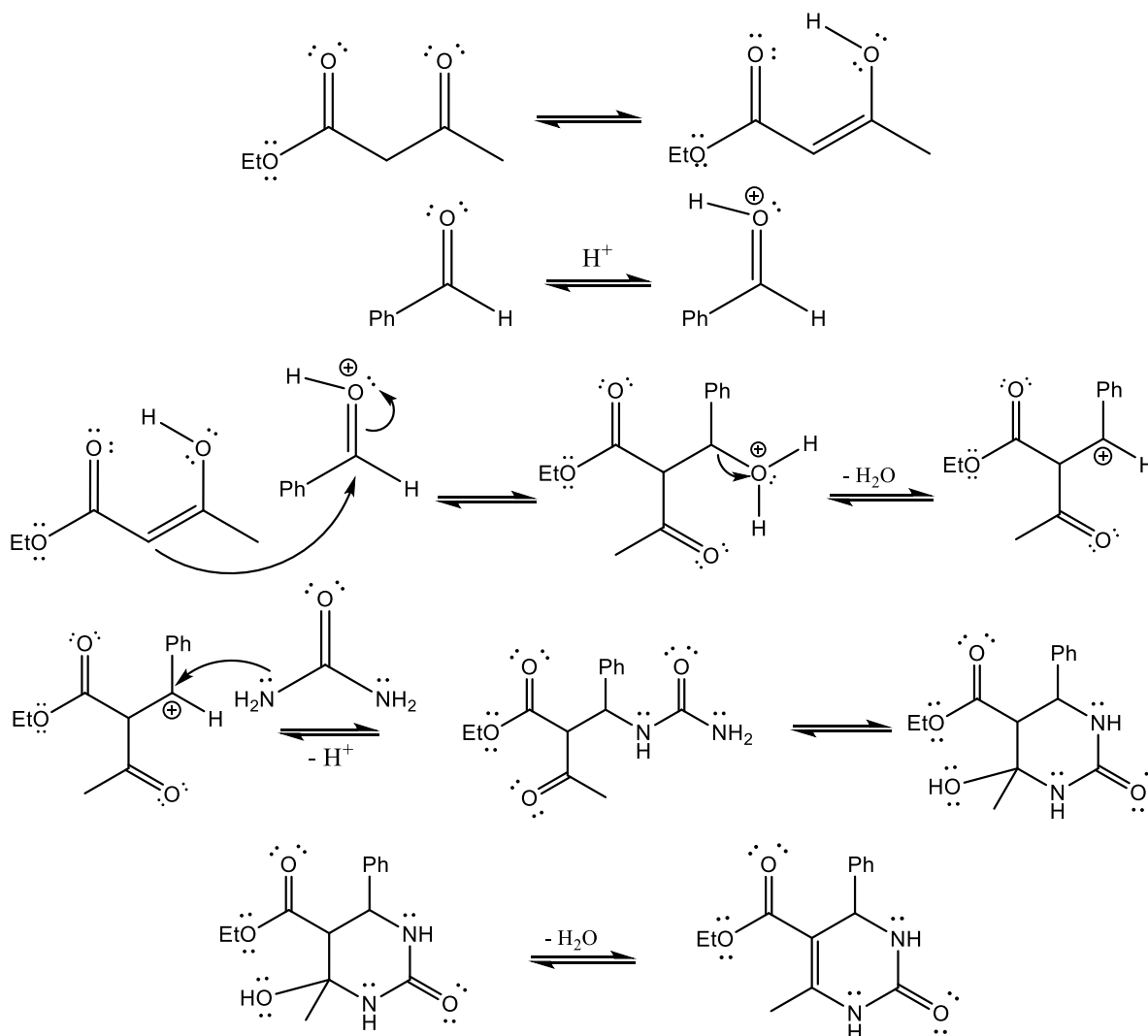
2.3.1.3 Biginelli (1891)

Em 1891 o químico Pietro Biginelli obteve uma 3,4-di-hidropirimidina-2-(1H)-ona a partir da RMC entre um aldeído aromático, acetoacetato de etila e ureia (Esquema 5).²²



Esquema 1: Esquema geral da reação de Biginelli.

Vários mecanismos foram propostos para essa reação, entretanto o mais aceito atualmente é o que passa pelo intermediário de Knoevenagel (Esquema 6).⁷⁴

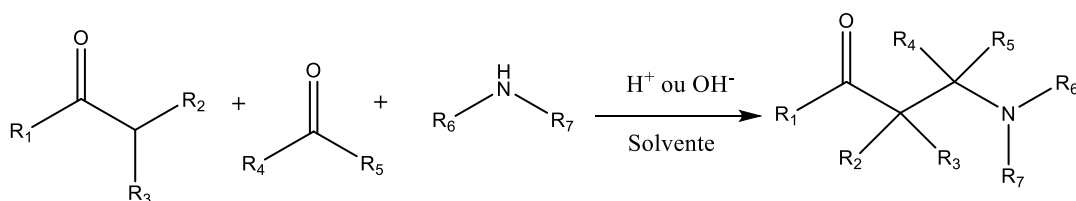


Esquema 6: Mecanismo da reação de Biginelli para a obtenção de dihidropirimidinas.

A funcionalização dos materiais de partida e o uso de catalisadores permitiram a obtenção de uma grande variedade de dihidropirimidinas com as mais diversificadas propriedades biológicas. A atividade biológica demonstrada pelas dihidropirimidinas, tem feito nas últimas décadas, crescer o número de publicações com adaptações da reação de Biginelli, mostrando a importância dessa reação no desenvolvimento de novas drogas.^{75, 76}

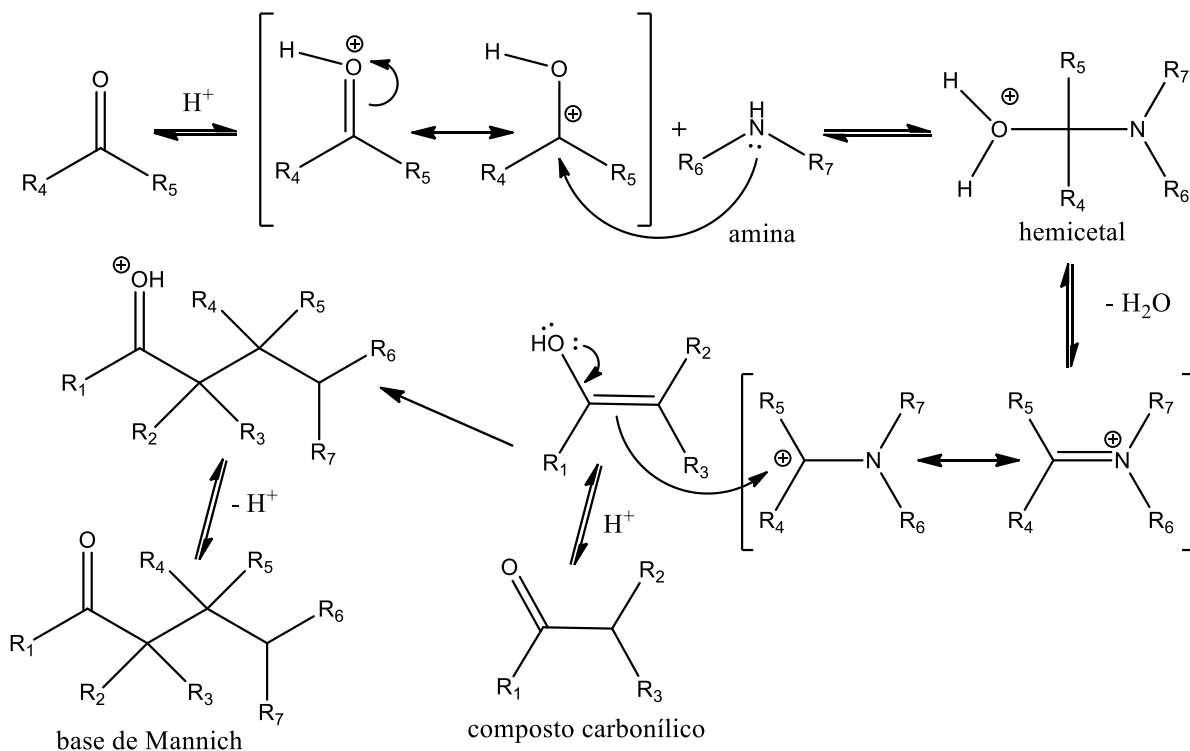
2.3.1.4 Mannich (1912)

Mannich em 1912 sintetizou compostos aminocarbonílicos através da condensação de um composto carbonílico (usualmente aldeídos ou cetonas com hidrogênio enolizável), aminas ou amônia e um composto carbonílico não enolizável (Esquema Esquema 7).²³



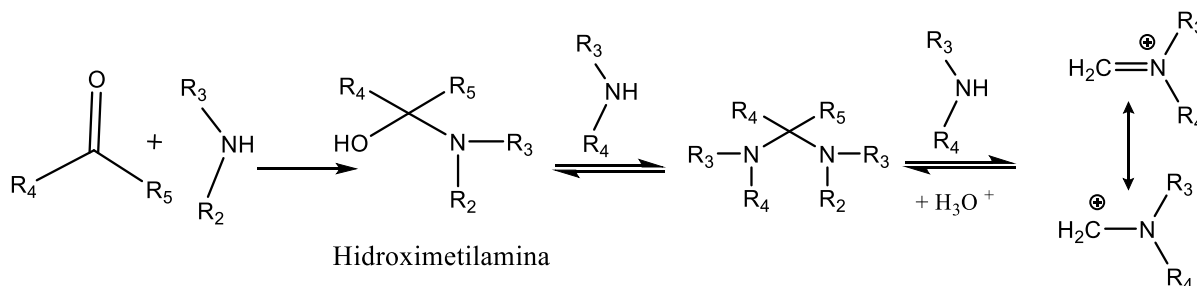
Esquema 7: Esquema geral da reação de Mannich.

Essa reação pode ser realizada em meio ácido ou básico. Em meio ácido inicialmente ocorre a protonação do composto carbonílico não ionizável que sofre então o ataque pela amina com a formação do hemiacetal. Este hemiacetal perde água formando o íon imínio, que é o eletrófilo da reação e reage com o composto carbonílico enolizável (nucleófilo) em uma reação do tipo aldol, para formar a base de Mannich (Esquema 8Esquema).⁷⁶



Esquema 8: Mecanismo da reação de Mannich em meio ácido.

Em meio básico, a hidroximetilamina é o intermediário reativo que em seguida reage com o enolato do composto carbonilado (Esquema 9).⁷⁷

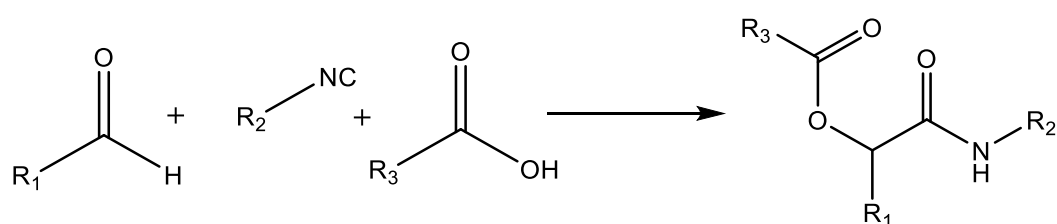


Esquema 9: Mecanismo da reação de Mannich em meio básico.

A utilização de auxiliares quirais, variações nos grupos R dos compostos carbonílicos e da amina na reação de Mannich, tornaram possível a obtenção de inúmeros compostos quirais bioativos como o analgésico Tramadol,⁷⁸ Taxol⁷⁹ e Vernolepina⁸⁰ com propriedades antitumorais.

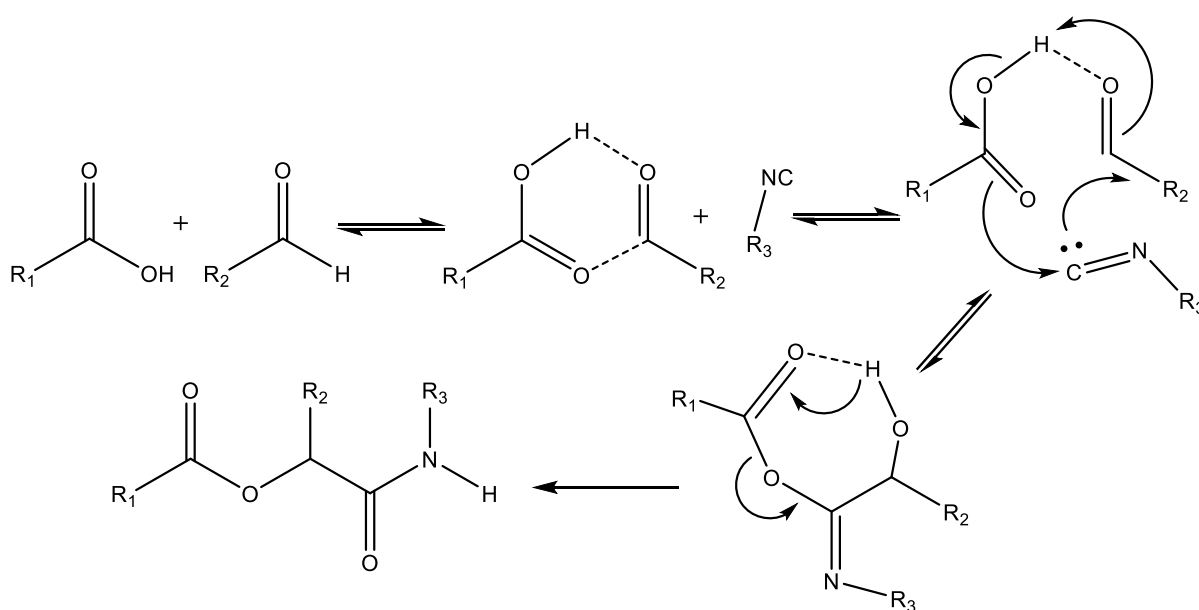
2.3.1.5 Passerini (1921)

No século XX, o químico italiano Mario Passerini obteve α -aciloxicarboxamidas, a partir da reação entre isocianetos, ácidos carboxílicos e compostos carbonílicos (Esquema 10).²⁴ Foi a primeira RMC a utilizar isocianetos e desempenha hoje papel central na química combinatória, como na produção de dendrímeros⁸¹ e organocalcogênicos com atividade antitumoral.⁸²



Esquema 2: Esquema geral da reação de Passerini.

Essa reação é acelerada em solventes apróticos, portanto não é iônica. A carbonila do aldeído (ativado) sofre um ataque nucleofílico do isocianeto (Esquema 11), fornecendo um intermediário nitrila, que é então atacado pelo carboxilato.⁸³

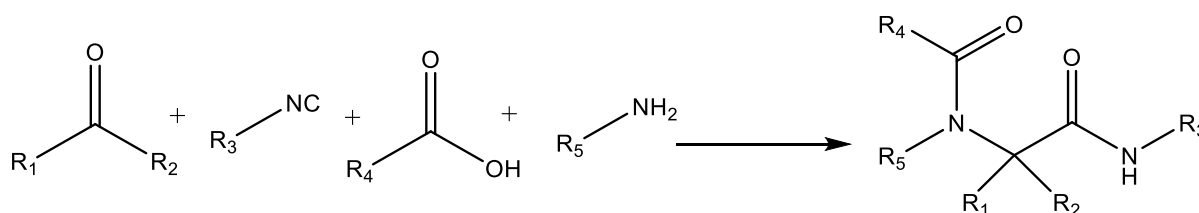


Esquema 11: Mecanismo para a reação de Passerini.

Nas últimas décadas modificações da reação de Passerini através da troca do ácido carboxílico por fenóis,⁸⁴ variações no grupo R⁸⁵ e uso de catalisadores quirais⁸⁶ forneceram inúmeras rotas sintéticas para a obtenção de compostos de diferentes classes químicas e várias aplicações.

2.3.1.6 Ugi (1959)

O químico Ivar Karl Ugi em 1959 realizou a primeira reação tetracomponente entre isocianeto, ácido carboxílico, composto carbonílico e amina produzindo α -acilaminocarboxamidas (Esquema 12).⁸⁷

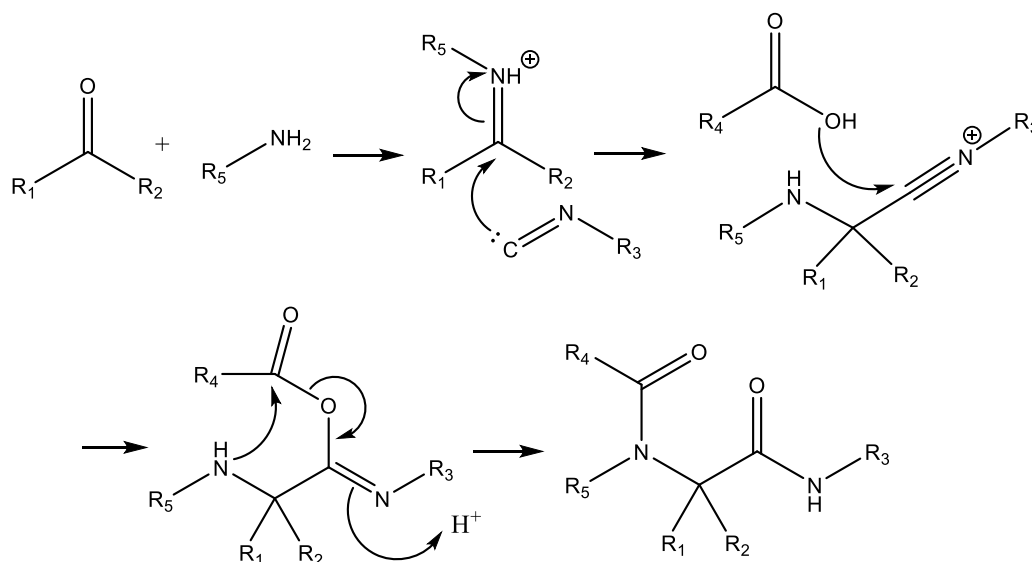


Esquema 12: Esquema geral da reação tetracomponente de Ugi.

A reação acontece inicialmente pela formação de uma imina (pela reação entre a amina e o composto carbonílico), seguido pelo ataque nucleofílico do isocianeto, resultando na formação do intermediário nitrila altamente reativo. Essa nitrila é então atacada pelo ácido carboxílico e, como resultado do rearranjo intramolecular, a reação produz uma di-amida (Esquema 13).

Variações nos grupos R forneceram outras reações baseada na reação de Ugi sendo as mais importantes as reações de Ugi-Heck,⁸⁸ Ugi-Diels-Alder,⁸⁹ Ugi-Clique⁹⁰ e Ugi-Buchwald-Hartwig.⁹¹ Essas adaptações permitiram a obtenção de moléculas bioativas como a lidocaína,⁹² o imunossupressor (-)-FR901483,⁹³ a grandilodina C, utilizada no tratamento de

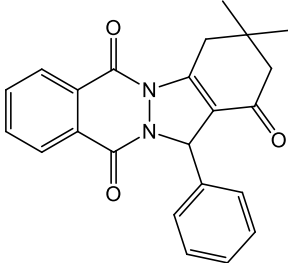
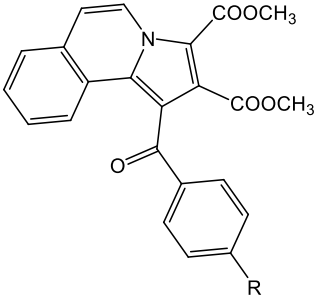
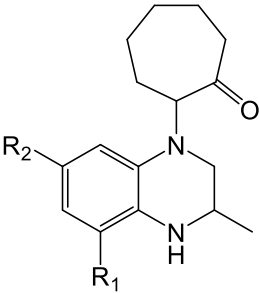
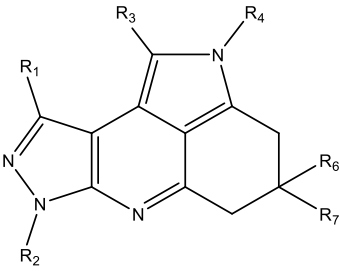
artrite, amidalite, hipertensão e edema ⁹⁴ e uma grande variedade de pequenas moléculas incluindo inibidores da quinase, ⁹⁵ inibidores da topoisomerase, ⁹⁶ potentes antibacterianos ⁹⁷ e sondas fluorescentes. ⁹⁸

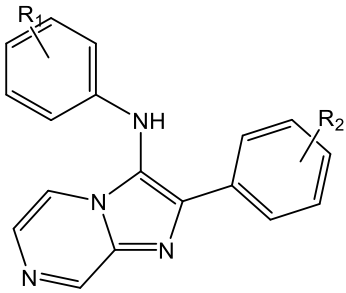
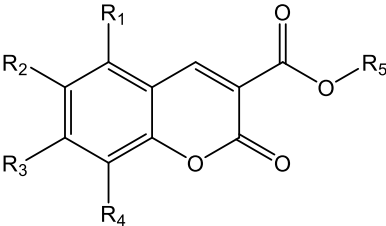
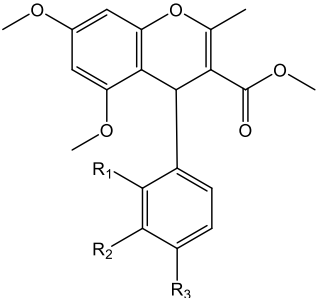


Esquema 13: Mecanismo para a reação de Ugi. ⁹⁹

Todas essas RMCs contribuíram de forma significativa para o desenvolvimento da Síntese Orgânica, e apesar de terem sido descoberta a mais de 50 anos, são reações atuais onde o uso de catalisadores, aquecimento por micro-ondas, variações nos grupos funcionais dos materiais de partida e solventes as tem tornado cada vez mais eficientes e versáteis (Tabela 1). ^{18, 28, 74, 75.}

Tabela 1: Compostos com interesse farmacológicos sintetizados a partir de RMC's.

Estruturas	Classe química	Atividade Biológica	Ref.
	Ftalizinas	Anticonvulsivas, antitumor, cardiotônico e vaso relaxantes.	100
	Indolizinas	Antibacteriana, antivirais, antileishmania, antiinflamatória, analgésica, antitumoral, antioxidante, bloqueador dos canais de cálcio e antagonista receptor de histamina H ₃	101
	dihidroquinoxalinas	antibactericida	102
	Pirazolpiridinas	Antimalárica, antiviral, inibidores da transcriptase reversa do HIV, antagonistas de CCR1, inibidores da proteína quinase.	103

	Pirazinas	Broncodilatador, agente inotrópico, anti- inflamatório, anti hipertensivo, relaxante uterino, anticâncer, antimalárico.	104
	Ésteres de cumarinas	anticâncer, antioxidantes, anti-HIV, antifúngicas, antihelmínticas, antivirais e antibacterianas.	105
	Cromenos	Antimicrobianas, antifúngicas, antioxidantes, antitumorais, antiproliferativos, tratamento de Alzheimer e distúrbio de esquizofrenia	106

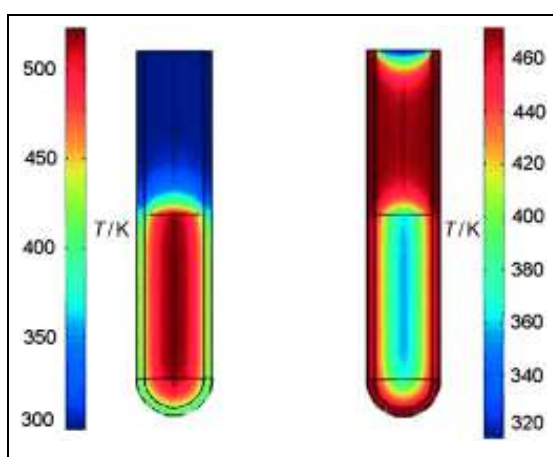
Fonte: próprio autor.

2.4 Utilização de micro-ondas como forma de aquecimento

O aquecimento convencional de reações utilizando banhos de óleo ou mantas aquecedoras ocorre sem uniformidade da temperatura fornecida, pois o aquecimento ocorre de fora para dentro e, portanto, existem zonas de diferentes temperaturas as quais os reagentes são submetidos com formação de subprodutos, menor rendimento e maior tempo reacional. Com o intuito de maximizar a eficiência do aquecimento em processos reacionais, o uso de

radiação de micro-ondas (MO) vem sendo cada vez mais utilizado.^{107, 108} O aquecimento por MO se baseia no fato de que o calor é gerado no interior, ou mais especificamente nas moléculas do material de partida das reações e no solvente, desta forma o aquecimento gerado é uniforme e constante durante todo o período reacional (Figura 10).¹⁰⁹

Figura 10: Mapa térmico apresentando a diferença da distribuição de calor entre o aquecimento convencional (direita) e o aquecimento através de MO (esquerda).



Fonte: Kappe (2004).¹¹⁰

O uso de MO em química teve início na década de 70, mais especificamente na área da química analítica, sendo utilizada nos processos de digestão de amostras para análise elementar, dessorção térmica de vários compostos e a extração de diversas substâncias. Atualmente, devido ao crescente apelo do uso de processos voltados à Química Verde^{111, 112}, (Figura 11), os reatores de micro-ondas estão sendo utilizados como forma de aquecimento em reações de síntese orgânica e em processo de extração de produtos naturais, ambos de forma mais efetiva do que pelo aquecimento convencional.^{113, 120}

A utilização do reator de micro-ondas como um método alternativo ao aquecimento convencional em reações de síntese se destaca, principalmente, pela redução do tempo de reação, possibilidade de maiores rendimentos, maior seletividade e maior pureza dos produtos

obtidos. ^{114,115} As MO são ondas eletromagnéticas não ionizantes que interagem com os compostos orgânicos (polares) gerando calor.

Figura 11: Os 12 princípios básicos da Química Verde.



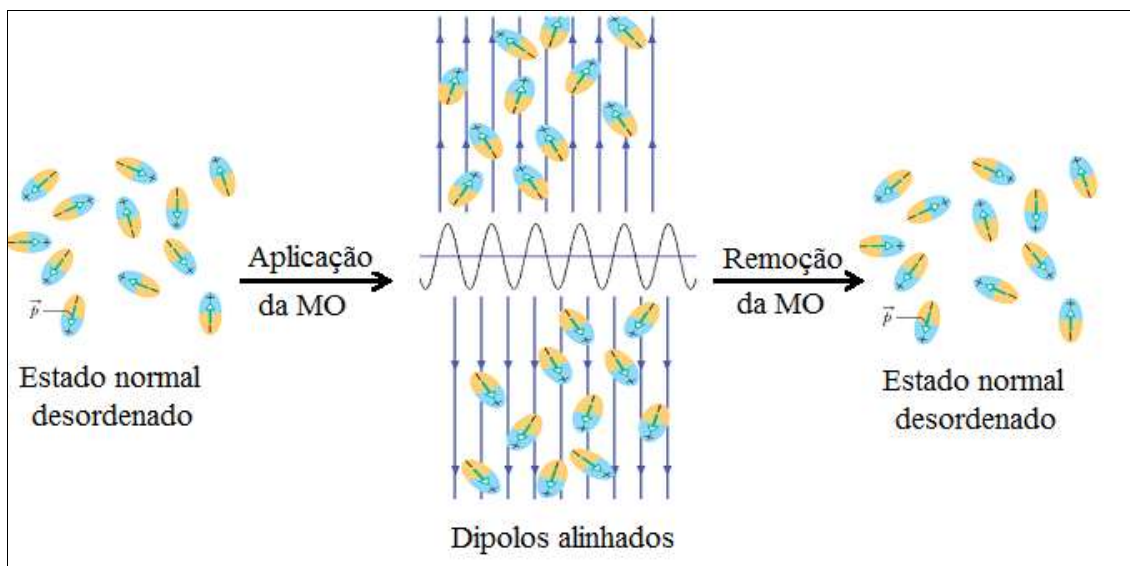
Fonte: próprio autor, adaptado de Correa e Zuin, 2009. ¹¹¹

Existem três grupos de matérias que interagem de forma diferentes com as MO: materiais geralmente compostos por metais ou ligas metálicas, que são aqueles que refletem as MO e possuem alta organização estrutural; materiais vítreos, cerâmicos e poliméricos que não absorvem as MO e que possuem estrutura com baixa organização; e os materiais dielétricos que absorvem as MO, e que, portanto, apresentam as características exigidas para os mecanismos desse tipo de aquecimento. ¹¹⁶ Os materiais dielétricos são os que conseguem rapidamente converter a energia das MO em calor e são, portanto, a classe mais importante de materiais para serem utilizados nos processos de aquecimento por MO. ¹¹⁷

Em moléculas polares, a rotação do dipolo gera um campo elétrico que pode interagir com o campo elétrico das MO. Se a energia entre o nível rotacional em que a molécula se

encontra for igual à energia do fóton da MO, então pode ocorrer absorção de energia. A energia absorvida pela molécula pode ser transferida através das colisões, distribuindo a energia absorvida com outra molécula e aumentando a temperatura do sistema. O processo de aquecimento por MO é chamado de aquecimento dielétrico, e a conversão da energia eletromagnética em calor ocorre devido a dois mecanismos primordiais, a polarização de dipolos (Figura 12) e a condução iônica ou elétrica.^{118, 119}

Figura 12: Efeito da polarização de dipolos realizados pelas MO.



Fonte: Próprio autor

Quando um solvente é aquecido, a constante dielétrica diminui à medida que a temperatura aumenta. A água tem uma constante dielétrica que diminui de 78 a 25° C para 20 a 300 ° C, por isso, a temperaturas elevadas e em sistemas pressurizados a água se comporta como um solvente pseudo-orgânico.¹¹⁹

Solventes apolares e materiais apolares não são aquecidos pelas MO, entretanto, a adição de pequenas quantidades de um solvente polar, geralmente resulta em taxas de aquecimento maiores para toda a mistura, proporcionando um meio eficaz para utilizar solventes apolares em aquecimento por MO.¹²⁸ O aquecimento de um solvente apolar por

MO pode também ser resultado da polaridade das moléculas dos materiais de partida. A adição de sais e de líquidos iônicos também contribuem para favorecer o aquecimento deste tipo de solvente por MO.

De acordo com a literatura o aquecimento gerado pelas MO pode ser explicado através de três diferentes efeitos: térmicos; térmicos específicos de MO e efeitos não térmicos de MO⁻¹²⁰.

Os efeitos térmicos são o resultado direto das temperaturas atingidas quando um material polar é irradiado por MO. A diminuição dos tempos de reação em função do aumento da temperatura, podem ser explicados pela Lei de Arrhenius (Equação 1):

$$k = A e^{-\Delta G/RT} \quad (1)$$

Onde k = constante da velocidade, A = constante pré-exponencial, ΔG = variação da energia livre de Gibbs, R = constante dos gases e T = temperatura absoluta.

A Equação 1 indica que velocidade de uma reação química (k) só pode ser aumentada de duas formas: pelo A , que representa a mobilidade das moléculas e está relacionada com a frequência na qual essas moléculas vibram durante a reação, e pelo ΔG , pois as MO afetam a variação da entropia (ΔS) do sistema inicial.

Os efeitos térmicos específicos de MO não são reproduzidos no aquecimento convencional, sendo classificados em:

- **superaquecimento** de líquidos polares que podem ser aquecidas na faixa de 13-26 °C acima do ponto de ebulição normal. Este efeito é resultado do aquecimento localizado nas moléculas do solvente e assim evitando a formação de gradientes de temperatura formados no aquecimento convencional.

- **"hot spots"** que surgem como uma consequência da falta de homogeneidade do campo aplicado, resultando em "pontos" em que há zonas de temperatura mais elevadas que a temperatura macroscópica.

- **aquecimento seletivo.** As MO geram aquecimento intenso de substâncias polares, enquanto as substâncias apolares não absorvem a radiação e não são aquecidos, utilizando dessas características esse processo tem sido explorado em solventes, catalisadores e reagentes apolares.

Os efeitos não-térmicos de MO são assim classificados, pois não se enquadram nos efeitos térmicos, ou seja, não são resultado do aquecimento do sistema, mas sim pela movimentação causada pela orientação das moléculas. Também estão relacionados com a Equação 1, porque a mudança sucessiva da orientação molecular causada pelo campo elétrico das MO apresenta dois resultados: aumenta a probabilidade dos choques efetivos entre as moléculas, influenciando no A e o aumento da ΔS inicial do sistema, resultando na diminuição do ΔG da reação.^{131, 121}

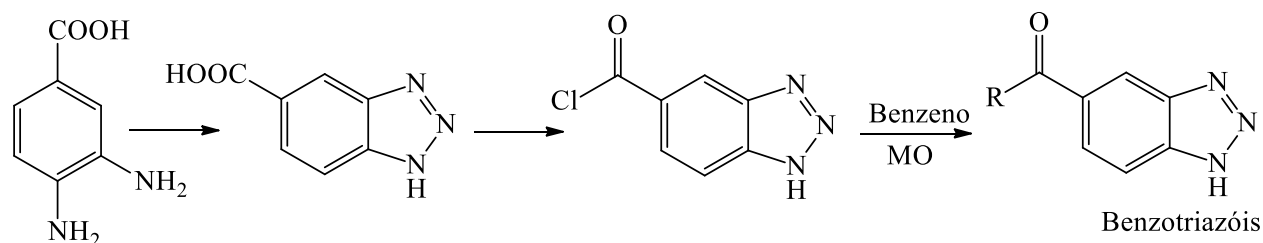
Os efeitos exclusivos das MO (térmico ou não-térmico) são controversos e necessitam de estudos para o esclarecimento e compreensão de como ocorrem. Desta forma, a discussão sobre a existência ou não desses efeitos, ainda é constante na literatura.^{122, 123, 124}

2.5 Uso de MO em síntese orgânica

A utilização de MO em reações de síntese orgânica geralmente proporciona maiores rendimentos, menores tempos reacionais, processos mais limpos e com isso menor custo. Todas essas vantagens fazem das MO uma das ferramentas mais usadas na otimização de rotas sintéticas, tanto em reações de múltiplas etapas quanto em RMCs.^{125, 126, 127}

Shah e Mohanraj (2014)¹²⁸ ao compararem a obtenção de benzotriazóis pelo método tradicional de síntese e pela utilização de MO na última etapa do processo, constataram um aumento nos rendimentos dos produtos variando de 15 a 35% pelo uso da MO, mas o principal resultado foi a economia de tempo, pois o uso das MO baixou o tempo reacional de

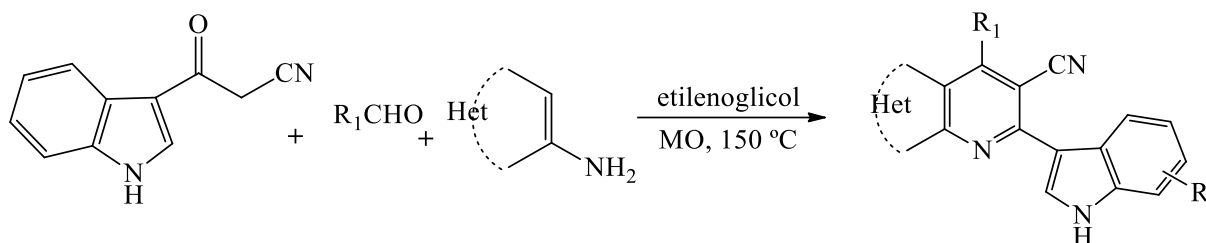
4-5 h para 4-11 minutos (Esquema 14). Esses produtos foram obtidos após 3 etapas reacionais, em que somente a última etapa foi avaliada e teve seu tempo reacional diminuído.



Esquema 14: Síntese de Benzotriazol.

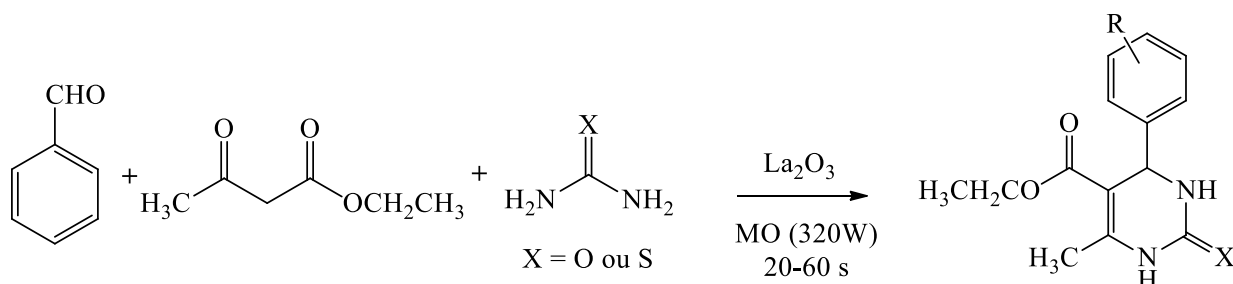
O exemplo citado acima descreve a vantagem do uso das MO em apenas uma das etapas de síntese, portanto aliar essas vantagens ao caráter único das RMCs, tem frequentemente auxiliado na síntese de compostos heterocíclicos de grande complexidade, principalmente aqueles contendo nitrogênio, de forma mais eficiente e em menor tempo reacional.^{129, 130, 131}

Derivados indólicos também foram obtidos através da adaptação da RMC de Passerini utilizando MO e aquecimento convencional (Esquema 15).¹⁴⁰ As reações com MO apresentaram tempo reacional extremamente menor (6 – 15 minutos) além de produtos com melhores rendimentos (67 – 88%) do que apresentado pelo método convencional (8 – 16 horas e 60 – 75%)



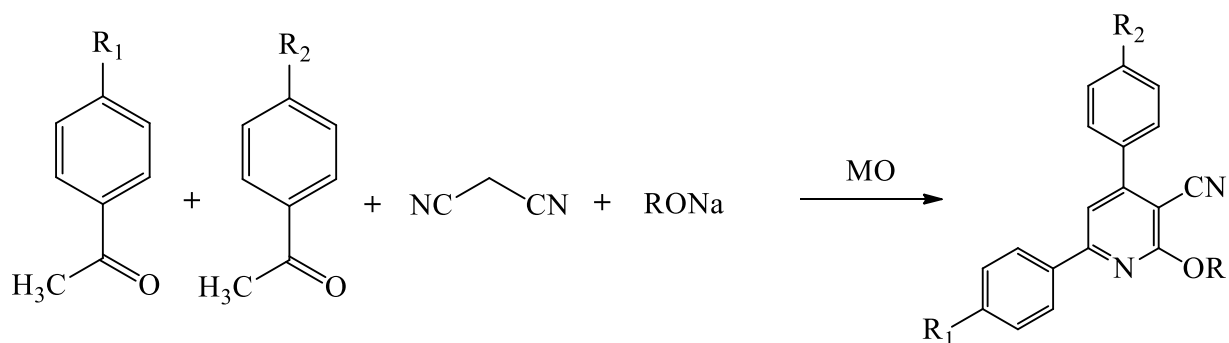
Esquema 15: RMC assistida por MO para a síntese de derivados indólicos.

Recentes estudos têm demonstrado a aplicação de RMCs assistidas por MO para a síntese de derivados de dihidropiridinas, como a metodologia descrita por Kuraitheerthakumaran e colaboradores (2016)¹³² que utilizaram uma adaptação da reação de Biginelli, aliada ao uso de catalisador. Os compostos de interesse foram obtidos em tempos reacionais variando de 20 a 60 segundo e rendimentos de 91-98%. Nesta reação além das MO também foi utilizado um catalisador de lantânio (Esquema 16).



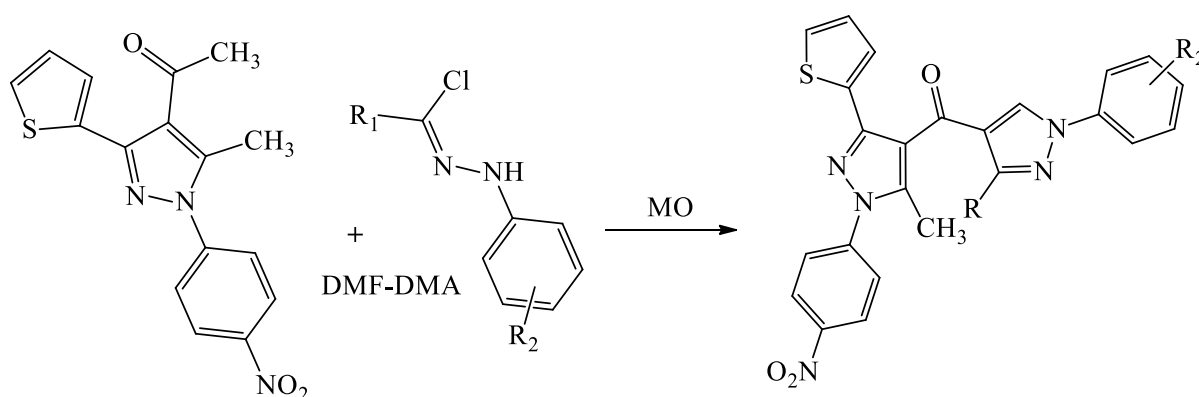
Esquema 16: Síntese de derivados de dihidropiridinas por RMC assistida por MO e catalisada por La_2O_3 .

Amer e Abdelhamid (2017)¹³³ sintetizaram derivados de cianopiridinas através de uma RMC utilizando aquecimento tradicional e também MO. Os autores descrevem que o uso de MO não altera significativamente os rendimentos dos produtos, entretanto os tempos reacionais diminuíram drasticamente de horas (3 a 9 h) para minutos (1 a 9 min) e a pureza dos compostos obtidos por MO foi muito superior à dos obtidos pelo método de aquecimento convencional (Esquema 17).



Esquema 17: Síntese de cianopiridinas por RMC assistida por MO.

Gomha e colaboradores (2017)¹³⁴ descrevem a comparação entre a RMC de acetil pirazol com dimetilacetal de dimetilformamida (DMF-DMA) e nitrila amina, realizada em tolueno por aquecimento convencional (10-15 h) e por MO. As reações realizadas por metodologia convencional e por MO forneceram os derivados pirazólicos em rendimentos variando de 66-70 e 84-90%, respectivamente (Esquema 18). O tempo reacional da reação por MO foi de 4 a 10 minutos, enquanto por aquecimento convencional foi de 10 a 15 horas. Na comparação entre as duas metodologias é possível observar que o uso de MO afetou os rendimentos, mas o maior efeito das MO foi a extrema redução nos tempos reacionais.



Esquema 18: Síntese de derivados pirazólicos por RMC assistida por MO

Essas metodologias e muitas outras^{135, 136, 137,} demonstram a versatilidade, facilidade e economia de tempo e recursos na síntese dessa grande variedade de compostos heterocíclicos de interesse biológico.

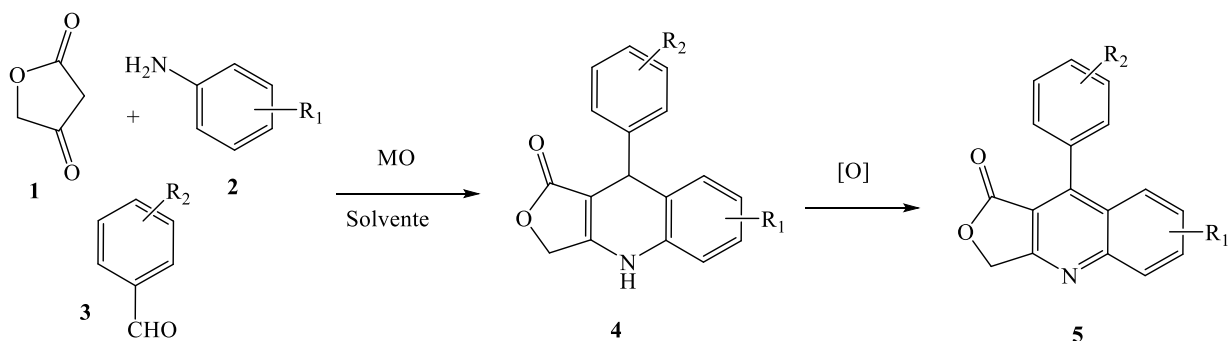
3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Sintetizar lactonas dihidroquinolínicas substituídas **4**, através da reação multicomponente assistida por MO entre o ácido tetrônico (**1**), anilina (**2**) e aldeídos aromáticos (**3**), para a avaliação da citotoxicidade contra células tumorais, atividades leishmanicida, esquistossomicida e antimicrobiana.

3.2 Objetivos específicos

- 1- Comparar a síntese assistida por MO com metodologias já descritas na literatura para a obtenção de **4**;
- 2- Avaliar o efeito dos substituintes nos materiais de partida sobre os tempos reacionais, pureza e rendimentos de **4**;
- 3- Sintetizar derivados análogos de lignanas arilnaftalênicas **5** a partir da oxidação de **4**, para que esses compostos possam ter posteriormente seu potencial biológico avaliados em um *screening* de atividades biológicas.



4 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1 Equipamentos e reagentes

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos de fontes comerciais (Alfa Aesar, Sigma-Aldrich e Synth) e usados sem purificação adicional. As reações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando placas de sílica gel Merck 60 F₂₅₄. A visualização das placas foi realizada por detecção por UV com auxílio de uma lanterna de emissão de radiação UV 254 nm e 365 nm BOITTON ou por revelação com solução de vanilina sulfúrica seguida de aquecimento em chapa com agitação magnética Marconi, modelo MA 085, na qual também foram realizadas as reações que envolviam aquecimento convencional.

Os espectros de ressonância magnética nuclear (RMN de ¹H e ¹³C) foram obtidos em espectrômetro Bruker DRX-400 e 500 MHz, alocado no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Departamento de Química da Faculdade de Filosofia, Ciências e Letras de Ribeirão Preto (USP). Os deslocamentos químicos (δ) estão relatados em parte por milhão (ppm), nos espectros de RMN de ¹H são colocados entre parênteses a multiplicidade de acordo com as normas recomendadas pela AUREMN (2011) ¹³⁸ (s = simpleto, sl = simpleto largo, d = duplete, dl = duplete largo, dd = duplo duplete, ddl = duplo duplete largo, t = tripleto, m= multipleto), o número de hidrogênios foi deduzido da integral relativa e a constante de acoplamento (*J*) dada em Hertz (Hz). Para as análises de RMN de ¹H e ¹³C foi utilizado como padrão interno o sinal do DMSO-d₆ (2,5 ppm e 39,5 ppm) ou do CDCl₃ (7,24 ppm e 77,23 ppm).

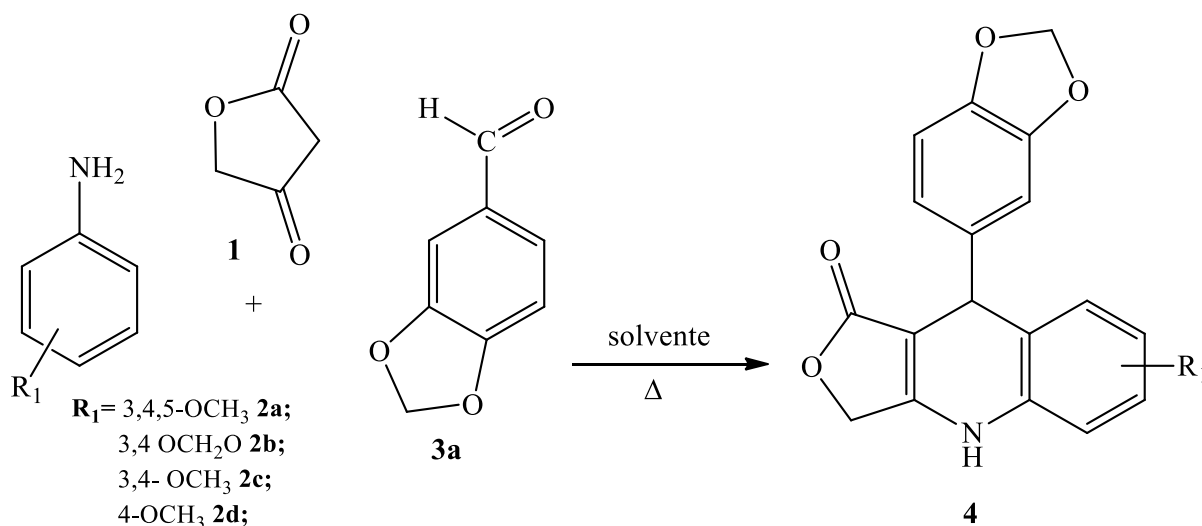
Todas as reações utilizando irradiação por MO foram realizadas em um reator DISCOVER "REFLUX", CEM Corporation com potência máxima de 300W em frasco

aberto. Os solventes das reações foram removidos em rotaevaporador BUCHI, modelo R210, acoplado a bomba de vácuo Brinkmann, modelo B-169. Todos os pontos de fusão foram realizados no equipamento Fisatom modelo 431, com temperatura máxima de 300 °C. Todos esses equipamentos se encontram alocados no Laboratório de Síntese Orgânica localizado no Departamento de Física e Química da Faculdade de Engenharia de Ilha Solteira (FEIS-UNESP).

A numeração dos compostos foi realizada para facilitar a atribuição dos átomos de carbono e hidrogênio a partir dos espectros de RMN e não obedeceu a nenhuma regra da IUPAC. As letras colocadas após o número para a indicação do composto indicam respectivamente, a anilina e o aldeído de origem.

4.2 Síntese das lactonas dihidroquinolínicas 4

4.2.1 Otimização da reação para obtenção dos compostos 4 em função do solvente

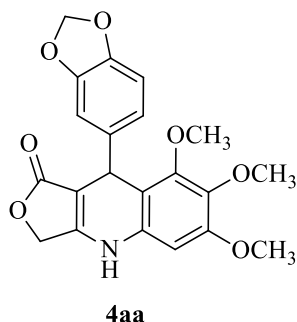


A um balão de fundo redondo de 5 mL, adaptado com condensador de refluxo, foram adicionados o ácido tetrônico (**1**) (1 mmol), a anilina (1 mmol), o piperonal **3a** (1 mmol) e 3 mL de solvente (água, etanol, acetonitrila, ácido acético ou butanol). O balão reacional foi

irradiado em um reator de MO utilizando a potência de 200 W e temperatura de refluxo do solvente. O tempo reacional foi determinado por CCD avaliando-se o consumo da anilina e/ou a formação de subprodutos. Após o término da reação o balão reacional foi resfriado, o solvente rotaevaporado e o produto purificado por lavagem com hexano:acetato de etila (8:2). A confirmação da estrutura dos produtos obtidos para as diferentes anilinas foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C .

4.2.1.1 Dados de caracterização dos compostos 4aa, 4ba, 4ca, 4da

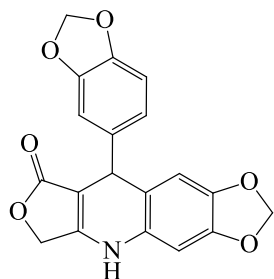
9-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6,7,8-trimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4aa)



Pf 271-273 °C. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,93 (s, 1H, NH); 6,77 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,63 (d, 1H, $J = 1,7$ Hz); 6,54 (dd, 1H, $J = 7,9$ e 1,7 Hz); 6,38 (s, 1H); 5,94 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz); 5,93 (d, 1H, $J = 0,9$ Hz); 4,90 (d, 1H $J = 15,7$ Hz); 4,88 (s, 1H); 4,79 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 3,79 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,42 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 171,94; 157,59; 152,77; 151,66; 146,84; 145,27; 141,11; 137,47; 132,99; 120,37; 110,05; 108,00; 107,69; 95,92; 95,48; 64,84; 60,31; 60,01; 55,64; 34,92.

9-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6,9-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(5H)-ona

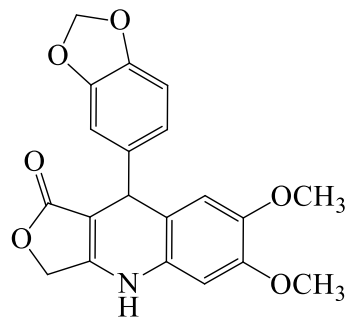
(4ba)



4ba

Pf 288-289 °C. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,87 (s, 1H, NH); 6,78 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,73 (s, 1H); 6,65 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,58 (s, 1H); 6,52 (s, 1H); 5,94 (d, 2H, $J = 6,3$ Hz); 5,91 (d, 2H, $J = 20,0$ Hz); 4,94 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 4,83 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 4,83 (s, 1H). RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 172,56; 158,70; 147,82; 147,00; 146,17; 143,80; 141,75; 130,94; 120,92; 117,27; 110,03; 108,51; 108,40; 101,68; 101,29; 97,79; 94,94; 65,43; 40,52

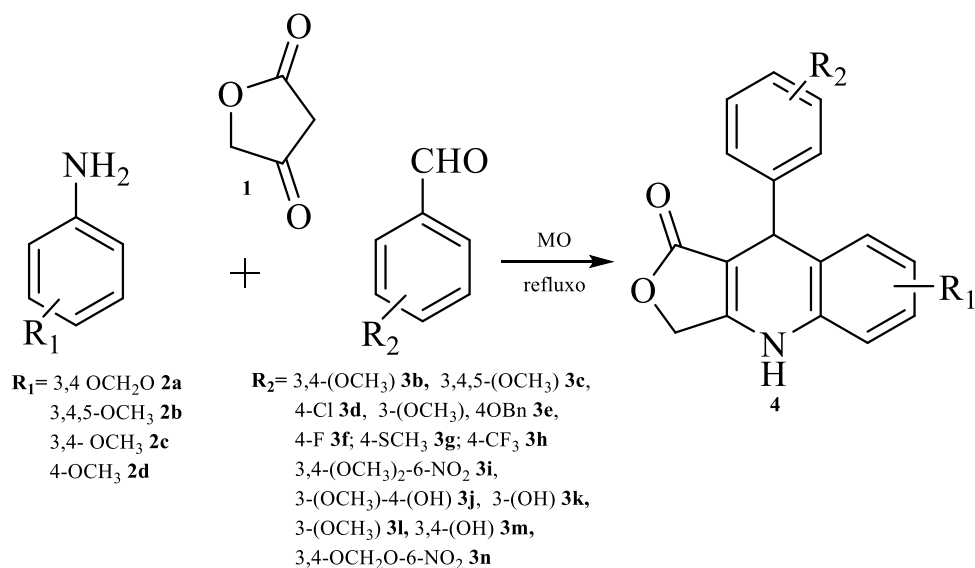
9-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6,7-dimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4ca)



4ca

Pf 287-289 °C. RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 9,85 (s, 1H, NH); 6,79 (d, 1H, $J = 7,9$ Hz); 6,73 (d, 1H, $J = 1,6$ Hz), 6,66 (dd, 1H, $J = 7,9$ e 1.6 Hz); 6,62 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 5,95 (s, 1H); 5,94 (s, 1H); 4,95 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz); 4,87 (s, 1H); 4,84 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz); 3,73 (s, 3H); 3,60 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ (ppm) 172,15; 158,20; 148,16; 147,19; 145,51; 144,92; 141,15; 129,63; 120,35; 115,44; 113,71; 107,97; 107,85; 100,72; 100,34; 99,46; 64,92; 55,84; 55,43; 38,86.

4.2.2 Síntese dos derivados 4



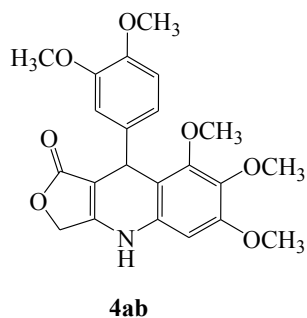
A metodologia realizada em aquecimento por MO, descrita no item 4.2.1, foi repetida utilizando etanol ou água como solvente para a obtenção dos derivados **4**, a partir da reação entre as anilinas **2a-c** e aldeídos **3b-n**. As reações foram acompanhadas por CCD, a cada 2 minutos, para indicar o tempo reacional ideal para cada anilina e aldeído utilizado. A confirmação da estrutura dos produtos obtidos foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C .

A reação da anilina **2d** com os aldeídos **3f** e **3l** foi repetida utilizando butanol como solvente, num tempo reacional de 30 a 45 minutos sob aquecimento por MO. A confirmação da estrutura dos produtos obtidos foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C .

A mesma metodologia descrita acima foi realizada para algumas anilinas **2** e aldeídos **3** utilizando aquecimento convencional em etanol como solvente, para fins de comparação com dados da literatura e dos obtidos por MO. As reações foram acompanhadas por CCD, a cada 15 minutos, para indicar o tempo reacional ideal para cada anilina **2** e aldeído **3** utilizado. A confirmação da estrutura dos produtos obtidos foi realizada por RMN de ^1H e ^{13}C .

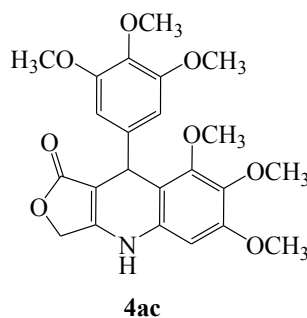
4.2.2.1 Dados de caracterização dos derivados 4.

9-(3,4-dimetoxifenil)-6,7,8-trimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona (4ab)



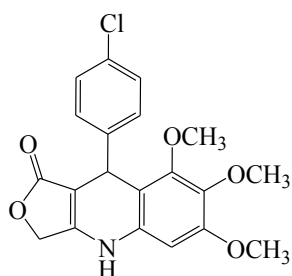
Pf 258-260 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,89 (s, 1H, NH); 6,80 (d, 1 H, *J* = 8,2 Hz); 6,80 (d, 1 H, *J* = 1,8 Hz); 6,51 (dd, 1H, *J* = 1,8 e 8,2 Hz); 6,38 (s, 1H); 4,90 (s, 1H); 4,88 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,78 (d, 1 H, *J* = 15,7 Hz); 3,78 (s, 3H); 3,68 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 3,39 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 172,12; 157,58; 152,70; 151,67; 148,10; 147,08; 139,68; 137,52; 133,02; 119,42; 111,76; 111,66; 101,13; 99,11; 95,53; 64,87; 64,83; 60,32; 59,98; 55,69; 55,46; 34,70.

6,7,8-trimetoxi-9-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona (4ac)



Pf 229-231 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,91 (s, 1H, NH); 6,40 (s, 3H); 4,97 (s, 1H); 4,92 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,79 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 3,80 (s, 3H); 3,67 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,47 (s, 3H); 3,46 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 172,06; 157,87; 152,78; 152,40; 151,73; 142,48; 136,45; 135,88; 133,15; 109,53; 104,85; 95,72; 95,50; 64,83; 60,32; 60,02; 59,91; 55,74; 55,66; 35,33.

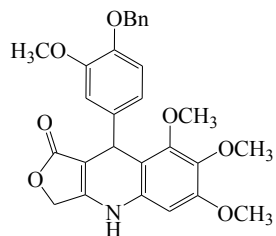
9-(4-clorofenil)-6,7,8-trimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4ad)



4ad

Pf >300 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,99 (s, 1H, NH); 7,31 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 7,13 (d, 2H, $J = 8,4$ Hz); 6,39 (s, 1H); 4,96 (s, 1H); 4,90 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 4,81 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 3,79 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 3,38 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 171,86; 157,79; 152,97; 151,66; 145,76; 137,46; 132,97; 130,46; 129,34; 127,91; 109,47; 95,51; 95,37; 64,92; 60,30; 59,94; 55,63; 34,95.

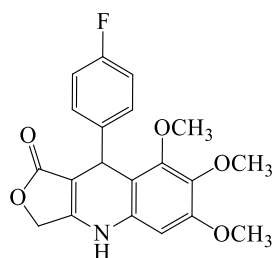
9-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-6,7,8-trimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4ae)



4ae

Pf >300 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,89 (s, 1H, NH), 7,43 – 7,28 (m, 5H); 6,88 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz); 6,83 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz); 6,49 (dd, 1H, $J = 2,0$ e 8,3 Hz); 6,38 (s, 1H); 5,00 (s, 1H); 4,89 (d, 1H, $J = 16,0$ Hz); 4,79 (s, 1H, $J = 16,0$ Hz); 3,79 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,38 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 172,03; 157,55; 152,70; 151,69; 148,53; 146,01; 140,18; 137,48; 137,23; 133,06; 128,31; 127,70; 119,38; 113,56; 112,01; 110,07; 96,03; 95,47; 69,97; 64,81; 60,30; 59,94; 55,65; 55,53; 34,78.

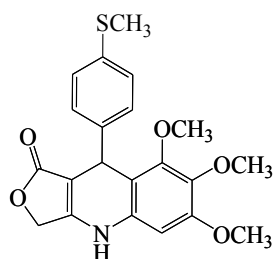
9-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4af)



4af

Pf >300 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,96 (s, 1H, NH); 7,17-7,11 (m, 2H); 7,10-7,03 (m, 2H); 6,39 (s, 1H); 4,96 (s, 1H); 4,89 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,81 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 3,79 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 3,36 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,93; 161,69; 159,28; 157,70; 152,89; 151,66; 143,11; 143,08; 137,49; 132,95; 129,26; 129,18; 114,71; 114,50; 109,82; 95,67; 95,51; 64,89; 60,29; 59,91; 55,65; 34,71.

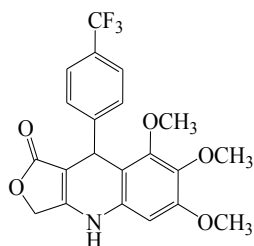
6,7,8-trimetoxi-9-(4-(metiltio)fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4ag)



4ag

Pf 221-223 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,94 (s, 1H, NH); 7,14 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,06 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 6,39 (s, 1H); 4,91 (s, 1H); 4,89 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz); 4,80 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz); 3,79 (s, 3H); 3,63 (s, 3H); 3,39 (s, 3H); 2,41 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,91; 157,64; 152,81; 151,67; 143,76; 137,46; 135,24; 133,02; 128,09; 125,75; 109,88; 95,75; 95,49; 64,86; 60,30; 59,96; 55,64; 34,87; 14,81.

6,7,8-trimetoxi-9-(4-(trifluormetil)fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4ah)

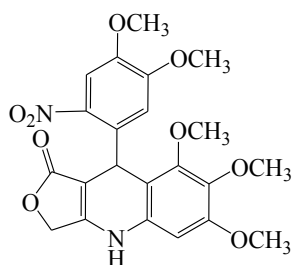


4ah

Pf > 300 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10,05 (s, 1H, NH); 7,63 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz); 7,34 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz); 6,41 (s, 1H); 5,07 (s, 1H); 4,91 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz); 4,83 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz); 3,80 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,77 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,82; 157,99; 153,12; 151,65; 151,13; 137,46; 133,01; 128,31; 124,96; 124,93; 109,07; 95,57; 95,02; 64,98; 60,31; 59,89; 55,67; 35,54.

9-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-6,7,8-trimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona

(4ai)

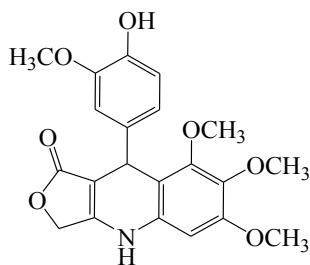


4ai

Pf 284-286 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,99 (s, 1H, NH); 7,45 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 6,37 (s, 1H); 6,00 (s, 1H); 4,92 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz); 4,83 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz); 3,81 (s, 3H); 3,78 (s, 3H); 3,65 (s, 3H); 3,60 (s, 3H); 3,40 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,50; 158,33; 153,13; 152,42; 151,63; 146,65; 140,13; 137,32; 135,28; 132,87; 112,49; 109,25; 107,24; 95,63; 94,65; 64,96; 60,34; 59,91; 55,92; 55,72; 55,68; 30,00.

9-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6,7,8-trimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona

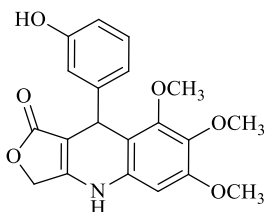
(4aj)



4aj

Pf 216-218°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,86 (s, 1H, NH); 8,72 (br s, 1H, OH); 6,77 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz); 6,62 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz); 6,41 (dd, 1H, *J* = 1,9 e 8,1 Hz); 6,37 (s, 1H); 4,89 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,87 (s, 1H); 4,78 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 3,79 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,39 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,06; 157,44; 152,61; 151,70; 146,90; 144,71; 138,25; 137,50; 133,05; 119,75; 115,09; 112,12; 110,39; 96,29; 95,48; 64,78; 63,28; 59,95; 55,66; 55,63; 34,67.

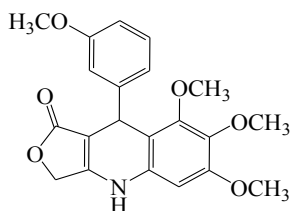
9-(3-hidroxifenil)-6,7,8-trimetoksi-4,9-dihidrofuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona (4ak)



4ak

Pf 263-265°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,90 (s, 1H, NH); 9,19 (s, 1H, OH); 7,01 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz); 6,56 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz); 6,54-6,48 (m, 2H); 6,38 (s, 1H); 4,88 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,86 (s, 1H); 4,79 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 3,79 (s, 3H); 3,64 (s, 3H); 3,37 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 171,88; 157,58; 156,98; 152,72; 151,70; 148,25; 137,53; 133,13; 128,71; 118,31; 114,56; 112,95; 110,14; 96,00; 95,52; 64,79; 60,30; 59,88; 55,68; 35,22.

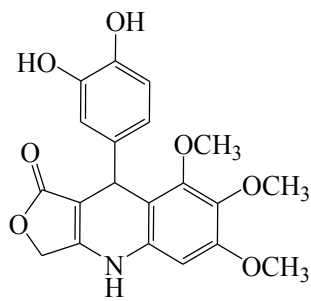
6,7,8-trimetoksi-9-(3-metoxifenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona (4al)



4al

Pf 231-233 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,93 (s, 1H, NH); 7,15 (t, 1H, *J* = 8,2 Hz); 6,73 – 6,69 (m, 1H); 6,67 (brd, 1H, *J* = 1,4 Hz); 6,68-6,65 (m, 2H); 6,39 (s, 1H); 4,93 (s, 1H); 4,89 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz); 4,79 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz); 3,79 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,36 (s, 3H); 3,38 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 171,89; 158,92; 157,73; 152,80; 151,67; 148,35; 137,50; 133,12; 128,95; 119,82; 113,85; 110,67; 109,84; 95,81; 95,54; 64,83; 60,31; 59,91; 55,68; 54,83; 35,26.

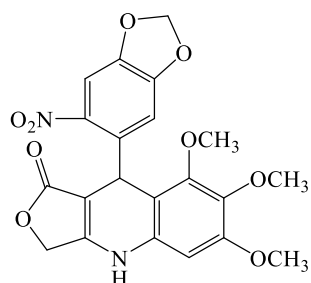
9-(3,4-dihidroxifenil)-6,7,8-trimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona (4am)



4am

Pf 272-274 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 9,85 (s, 1H, NH); 8,70 (s, 1H, OH); 8,59 (s, 1H, OH); 6,57 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 6,50 (d, 1H, *J* = 2,1 Hz); 6,38 (dd, 1H, *J* = 2,1 e 8,0 Hz); 6,36 (s, 1H); 4,86 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz); 4,77 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz); 4,77 (s, 1H); 3,78 (s, 3H); 3,64 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 171,97; 157,24; 152,53; 151,72; 144,58; 143,38; 138,27; 137,54; 133,04; 118,25; 115,11; 114,91; 110,72; 96,48; 95,47; 64,72; 60,28; 59,94; 55,67; 34,48.

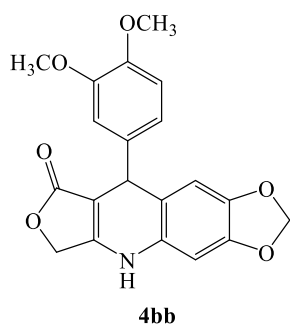
6,7,8-trimetoxi-9-(6-nitrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-4,9-dihidrofuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-one (4an)



4an

Pf 265-266 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 10,03 (s, 1H, NH); 7,48 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 6,37 (s, 1H); 6,12 (d, 2H, *J* = 4,7 Hz); 5,94 (s, 1H); 4,93 (d, 1H, *J* = 15,7); 4,83 (d, 1H, *J* = 15,7) 3,79 (s, 3H); 3,61 (s, 3H); 3,44 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 171,35; 158,42; 153,24; 151,58; 151,21; 145,75; 141,38; 137,74; 137,28; 132,76; 109,18; 109,18; 104,17; 103,00; 95,71; 94,48; 65,00; 60,35; 59,92; 30,11.

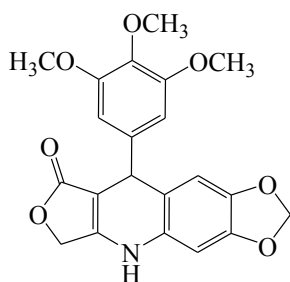
9-(3,4-dimetoxifenil)-6,9-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(5H)-ona (4bb)



4bb

Pf 289-291 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,84 (s, 1H, NH); 6,88 (s, 1H); 6,82 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz); 6,62 (brd, 1H); 6,62 (s, 1H); 6,52 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 4,96 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,85 (s, 1H) 4,84 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 3,71 (s, 3H); 3,69 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,11; 158,12; 148,44; 147,25; 146,34; 143,16; 139,78; 130,30; 119,41; 116,88; 111,86; 111,47; 109,58; 101,10; 97,19; 94,41; 64,85; 55,47; 55,44; 39,10.

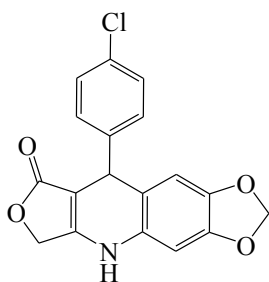
9-(3,4,5-trimetoxi)-6,9-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(5H)-ona (4bc)



4bc

Pf 271-274 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,86 (s, 1H, NH); 6,67 (s, 1H); 6,53 (s, 1H); 6,48 (s, 2H); 5,95 (d, 1H, *J* = 0,7 Hz); 5,90 (d, 1H, *J* = 0,7 Hz); 4,98 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,85 (s, 1H); 4,84 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 3,70 (s, 6H); 3,60 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,18; 158,41; 152,74; 146,44; 143,22; 142,68; 136,04; 130,25; 116,50; 109,49; 104,82; 101,24; 101,14; 97,28; 94,14; 64,92; 59,86; 55,82; 39,76.

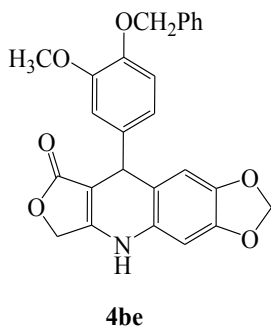
9-(4-clorofenil)-6,9-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(5H)-ona (4bd)



4bd

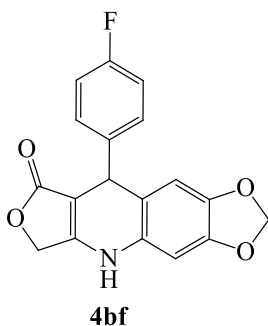
Pf 290-292°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,93 (s, 1H, NH); 7,33 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,22 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 6,58 (s, 1H); 6,54 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 4,96 (s, 1H); 4,96 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,86 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,98; 158,37; 146,61; 145,72; 143,36; 130,90; 130,48; 129,34; 128,24; 116,05; 109,53; 101,22; 97,35; 93,92; 64,97; 38,95.

9-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-6,9-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(5H)-ona (4be)



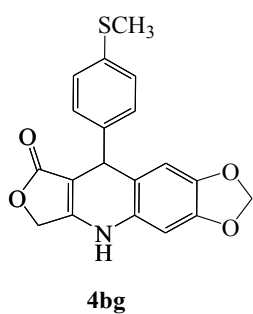
Pf >300 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,85 (s, 1H, NH); 7,45- 7,29 (m, 5H); 6,92 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz); 6,90 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 6,63 (s, 1H); 6,59 (dd, 1H, *J* = 1,9 e 8,4 Hz); 6,52 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 5,90 (s, 1H); 5,01 (s, 2H); 4,96 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,85 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,86 (s, 1H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,12; 158,16; 148,76; 146,36; 146,29; 143,18; 140,17; 137,26; 130,31; 128,36; 127,75; 127,66; 119,36; 116,82; 113,52; 111,73; 109,58; 101,11; 97,20; 94,38; 69,91; 64,86; 55,53; 39,11.

9-(4-fluorfenil)-6,9-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(5H)-ona (4bf)



Pf >300 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,90 (s, 1H, NH); 7,24-7,19 (m, 2H); 7,11-7,04 (m, 2H); 6,56 (s, 1H); 6,53 (s, 1H); 5,95 (s, 1H); 5,90 (s, 1H); 4,95 (s, 1H); 4,94 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,85 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,99; 158,24; 146,55; 143,33; 143,08; 143,05; 130,49; 129,29; 129,21; 116,35; 115,04; 114,83; 109,54; 101,19; 97,31; 94,23; 64,93; 38,81.

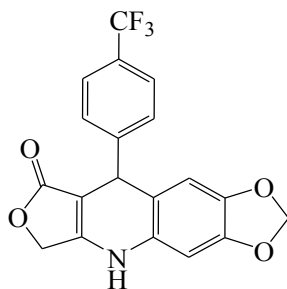
9-(4-(metiltio)fenil)-6,9-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(5H)-ona (4bg)



Pf 277-280 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,89 (s, 1H, NH); 7,18-7,12 (m, 4H); 6,56 (s, 1H); 6,53 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 5,90 (s, 1H); 4,94 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,89 (s, 1H); 4,85 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 2,43 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,02; 158,22; 146,47; 143,75; 143,27; 135,71; 130,42; 128,08; 126,08; 116,48; 109,56; 101,16; 97,27; 94,18; 64,91.

9-(4-(trifluorometil)fenil)-6,9-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(5H)-ona

(4bh)

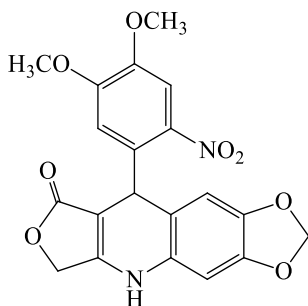


4bh

Pf >300 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,98 (s, 1H, NH); 7,64 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 7,43 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz); 6,58 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 5,97 (s, 1H); 5,91 (s, 1H); 5,08 (s, 1H); 4,96 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,88 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,95; 158,54; 146,75; 143,45; 130,57; 128,35; 125,29; 125,26; 115,53; 109,54; 101,27; 97,45; 93,70; 65,05; 39,47.

9-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-6,9-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(5H)-one

(4bi)

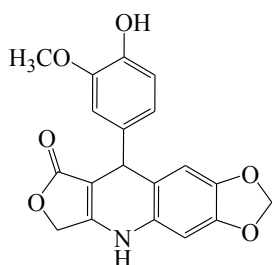


4bi

Pf 243-244 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,96 (s, 1H, NH); 7,43 (s, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 5,96 (d, 2H, *J* = 9,8 Hz); 5,69 (s, 1H); 4,93 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,84 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 3,83 (s, 3H); 3,71 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,65; 158,39; 152,68; 147,14; 146,87; 143,56; 140,69; 134,45; 130,86; 115,11; 112,95; 108,86; 107,10; 101,34; 97,63; 93,76; 64,99; 56,01; 55,89; 34,32.

9-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6,9-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(5H)-ona

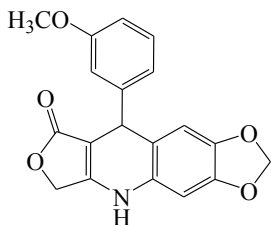
(4bj)



4bj

Pf 279-281 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,80 (s, 1H, NH); 8,76 (s, 1H, OH); 6,84 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz); 6,64 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 6,61 (s, 1H); 6,51 (s, 1H); 6,49 (dd, 1H, *J* = 1,8 e 8,0 Hz); 5,95 (s, 1H); 5,90 (s, 1H); 4,94 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,83 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,79 (s, 1H); 3,3 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,12; 158,02; 47,24; 146,28; 144,97; 143,14; 38,31; 130,30; 119,72; 117,14; 115,33; 111,89; 109,57; 101,06; 97,15; 94,61; 64,81; 55,63; 39,12.

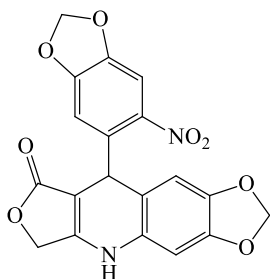
9-(3-metoxifenil)-6,9-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(5H)-ona (4bl)



4bl

Pf 289-292 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,89 (s, 1H, NH); 7,18 (t, 1H, *J* = Hz); 6,80-6,71 (m, 3H); 6,62 (s, 1H); 6,53 (s, 1H); 5,96 (s, 1H); 5,90 (s, 1H); 4,97 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz); 4,88 (s, 1H); 4,85 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz); 3,71 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,02; 159,21; 158,31; 148,44; 146,46; 143,23; 130,45; 129,35; 119,76; 116,46; 113,70; 111,06; 109,54; 101,14; 97,27; 94,26; 64,90; 54,90; 39,55.

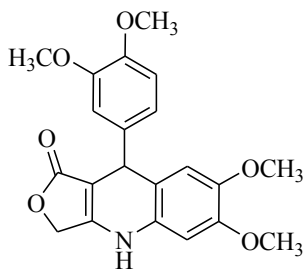
9-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6,9-dihidro-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(5H)-ona (4bn)



4bn

Pf 225-227 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 10,00 (s, 1H, NH); 7,47 (s, 1H); 6,71 (s, 1H); 6,58 (s, 2H); 6,16 (d, 1H, *J* = 0,8 Hz); 6,14 (d, 1H, *J* = 0,8 Hz); 5,98 (d, 1H, *J* = 0,7 Hz); 6,94 (d, 1H, *J* = 0,7 Hz); 5,62 (s, 1H); 4,92 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz); 4,85 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,62; 158,38; 151,50; 147,00; 146,18; 143,66; 141,87; 136,94; 130,84; 114,89; 109,64; 108,85; 103,84; 103,16; 101,39; 97,68; 93,72; 68,08; 34,15.

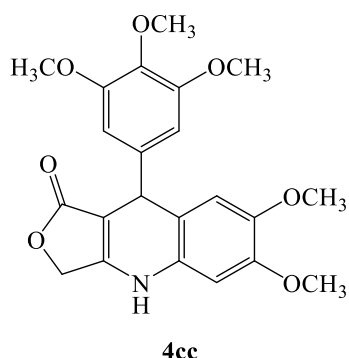
9-(3,4-dimetoxifenil)-6,7-dimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4cb)



4cb

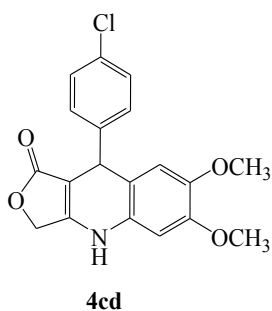
Pf 228-230 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,82 (s, 1H, NH); 6,89 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz); 6,81 (d, 1H, *J* = 8,3Hz); 6,66 (s, 1H); 6,60 (dd, 1H, *J* = 8,3 e 1,9 Hz); 6,56 (s, 1H); 4,95 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,88 (s, 1H); 4,84 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 3,73 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,69 (s, 3H); 3,60 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,22; 158,18; 148,40; 148,07; 147,16; 144,85; 139,59; 29,62; 119,35; 115,56; 113,78; 111,71; 111,49; 100,29; 94,48; 64,88; 55,83; 55,44; 55,42; 38,74.

6,7-dimetoxi-9-(3,4,5-trimetoxifenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona



Pf 236-238 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,83 (s, 1H, NH); 6,85 (s, 1H); 6,73 (s, 1H); 6,52 (s, 1H); 6,50 (s, 1H); 5,00 (d, 1H, *J*=15,5 Hz); 4,89 (s, 1H); 4,85 (d, 1H, *J* = 15,5 Hz); 3,73 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,62 (s, 3H); 3,61 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 17,22; 158,51; 15,70; 148,20; 144,87; 142,49; 135,95; 129,63; 115,17; 113,83; 107,62; 104,78; 100,78; 94,11; 64,94; 59,85; 56,08; 55,99; 55,93; 55,8; 55,45; 18,52.

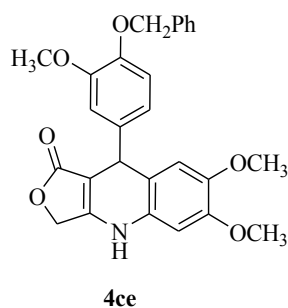
9-(4-clorofenil)-6,7-dimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4cd)



Pf 265-267 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,88 (s, 1H, NH); 7,31 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,21 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 6,58 (s, 1H); 6,52 (s, 1H); 4,97 (s, 1H); 4,94 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,85 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 3,73 (s, 3H); 3,57 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,04; 158,34; 148,37; 145,63; 145,08; 130,78; 129,79; 129,35; 128,18; 114,78; 113,83; 100,52; 94,09; 64,99; 55,89; 55,48; 38,66.

9-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-6,7-dimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona

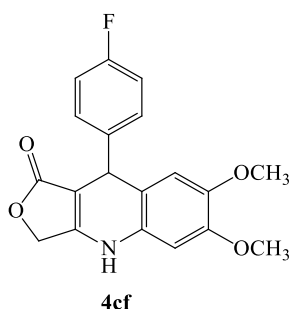
(4ce)



Pf 232-234 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,80 (s, 1H, NH); 7,44-7,28 (m, 5H); 6,92 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz); 6,89 (d, 1H, *J* = 8,3Hz); 6,66 (s, 1H); 6,56 (dd, 1H, *J* = 8,3 e 1,9 Hz); 6,50 (s, 1H); 4,99 (s, 1H); 4,94 (d, 1H, *J* = 15,6Hz); 4,87 (s, 1H); 4,83 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,95; 158,19; 148,81; 148,16; 146,27; 144,92; 140,02; 137,27; 129,70; 128,34; 127,73;

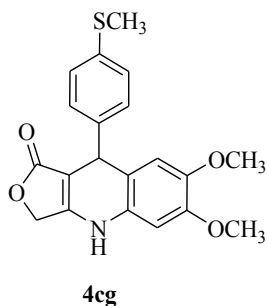
127,68; 119,36; 115,56; 113,93; 113,56; 111,89; 100,41; 94,50; 69,98;
64,89; 55,91; 55,61; 55,48; 38,76.

9-(4-fluorofenil)-6,7-dimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4cf)

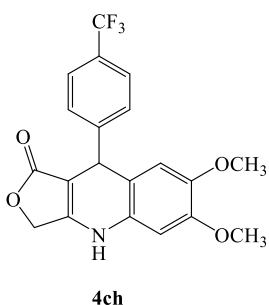


Pf 257-258 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,87 (s, 1H, NH); 7,24-7,20 (m, 2H); 7,11-7,06 (m, 2H); 6,59 (s, 1H); 6,53 (s, 1H); 4,98 (s, 1H); 4,94 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,85 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 3,73 (s, 3H); 3,58 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,08; 158,24; 147,83; 145,05; 14,98; 142,95; 129,79; 129,28; 129,20; 115,98; 114,98; 114,77; 113,90; 100,50; 94,35; 64,95; 55,90; 55,49; 38,50.

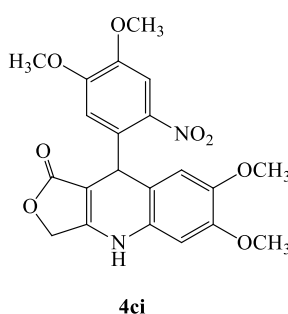
6,7,8-trimetoxi-9-(4-(metiltio)fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4cg)



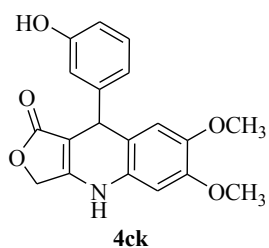
Pf 286-287 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,85 (s, 1H, NH); 7,17- 7,12 (m, 4H); 6,58 (s, 1H); 6,52 (s, 1H); 4,93 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,91 (s, 1H); 4,84 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 3,73 (s, 3H); 3,58 (s, 3H); 2,42 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,13; 158,22; 148,25; 145,01; 143,65; 135,55; 129,74; 128,08; 126,03; 115,25; 113,86; 100,47; 94,37; 64,94; 55,89; 55,44; 55,49; 38,74; 14,78.

6,7-dimetoxi-9-(4-(trifluorometil)fenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4ch)

Pf 255-256°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,95 (s, 1H, NH); 7,64 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 7,43 (d, 2H, *J* = 8,1 Hz); 6,60 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 5,10 (s, 1H); 4,97 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 4,87 (d, 1H, *J* = 15,7 Hz); 3,75 (s, 3H); 3,58 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 172,02; 158,53; 150,96; 148,49; 145,16; 130,67; 129,88; 128,33; 125,21; 125,18; 114,30; 113,83; 100,61; 93,85; 65,07; 55,88; 55,48; 39,15.

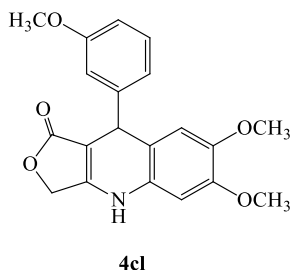
9-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-6,7-dimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4ci)

Pf 249-251 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,94 (s, 1H, NH); 7,45 (s, 1H); 6,68 (s, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,57 (s, 1H); 5,73 (s, 1H); 4,95 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,85 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 3,83 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,70 (s, 3H); 3,57 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 171,77; 158,48; 152,61; 148,53; 147,01; 145,11; 140,69; 134,52; 130,04; 113,93; 112,98; 112,75; 107,00; 100,63; 93,87; 65,04; 55,95; 55,83; 55,69; 55,42; 33,81.

9-(3-hidroxifenil)-6,7-dimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4ck)

Pf 242-245 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,82 (s, 1H, NH); 9,23 (s, 1H, OH); 7,03 (t, 1H, *J* = 7,6 Hz); 6,65 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz); 6,59 (s, 1H); 6,53 (d, 2H, *J* = 7,9 Hz); 6,52 (s, 1H); 4,93 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz); 4,84 (d, 1H, *J* = 15,8 Hz); 4,83 (s, 1H); 3,74 (s, 3H); 3,59 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 170,07; 158,12; 157,25; 148,23; 148,22; 144,94; 129,83; 129,03; 118,25; 115,43; 114,48; 113,93; 113,19; 100,46; 94,62; 64,88; 55,91; 55,50; 39,28.

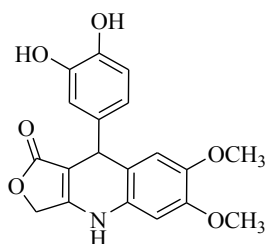
6,7-dimetoxi-9-(3-metoxifenil)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4cl)



4cl

Pf 260-263 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,85 (s, 1H, NH); 7,17 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,78-6,76 (m, 1H); 6,76-6,71 (m, 2H); 6,64 (s, 1H); 6,52 (s, 1H); 4,96 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 4,90 (s, 1H); 4,84 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 3,73 (s, 3H); 3,71 (s, 3H); 3,59 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 172,10; 159,18; 158,33; 148,33; 148,24; 144,95; 129,78; 129,27; 119,76; 115,22; 113,90; 113,71; 110,97; 100,47; 94,38; 64,93; 55,91; 55,48; 54,89; 39,21.

9-(3,4-dihidroxifenil)-6,7-dimetoxi-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4cm)

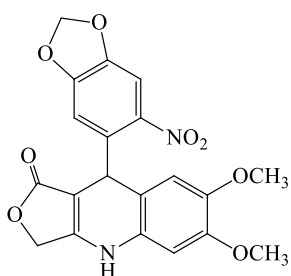


4cm

Pf 244-246 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,76 (s, 1H, NH); 8,71 (s, 1H, OH); 8,66 (s, 1H, OH); 6,59 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz); 6,56 (s, 1H); 6,52 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz); 6,50 (s, 1H); 6,47 (dd, 1H, $J = 8,0$ e $2,0$ Hz); 4,91 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 4,83 (d, 1H, $J = 15,7$ Hz); 4,73 (s, 1H); 3,73 (s, 3H); 3,59 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 172,14; 157,76; 148,06; 144,92; 144,89; 143,63; 138,27; 129,70; 118,19; 116,06; 115,10; 115,03; 113,95; 100,35; 94,98; 64,73; 55,87; 55,49; 38,67.

6,7-dimetoxi-9-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)-4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona

(4cn)

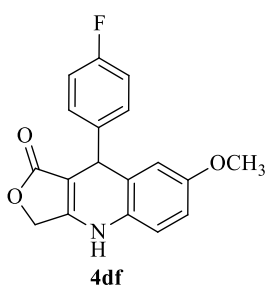


4cn

Pf 245-246 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,98 (s, 1H, NH); 6,67 (s, 1H); 6,65 (s, 1H); 6,56 (s, 1H); 6,15 (s, 1H); 6,14 (s, 1H); 5,64 (s, 1H); 4,94 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 4,87 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 3,75 (s, 3H); 3,58 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 171,74; 158,50; 141,45; 148,63; 146,08; 145,21; 141,84; 137,00; 129,97;

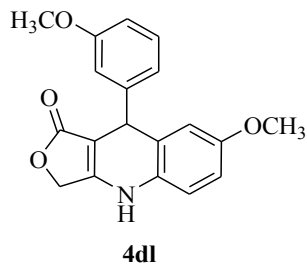
113,75; 112,95; 109,53; 103,88; 103,14; 100,71; 93,78; 65,13; 55,69;
55,45; 33,73.

9-(4-fluorfenil)-7-metoxi 4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4df)



RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,95 (s, 1H, NH); 7,23 (m, 2H); 7,08 (m, 2H), 6,89 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 6,76 (dd, 1H, $J = 2,8$ e $8,7$ HZ), 6,59 (d, 1H, $J = 2,8$ Hz), 6,49 (s, 1H), 5,02 (s, 1H); 4,95 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz), 4,85 (d, 1H, $J = 15,6$ Hz); 3,34 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 172,03; 161,95; 158,42; 155,29; 142,90; 142,87; 129,75; 129,31; 129,23; 125,32; 71,17,11; 115,69; 115,06; 114,85; 113,25; 93,61; 64,95; 55,19, 55,49, 39,84.

9-(3-metoxifenil)-7-metoxi 4,9-dihidrofuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (4dl)

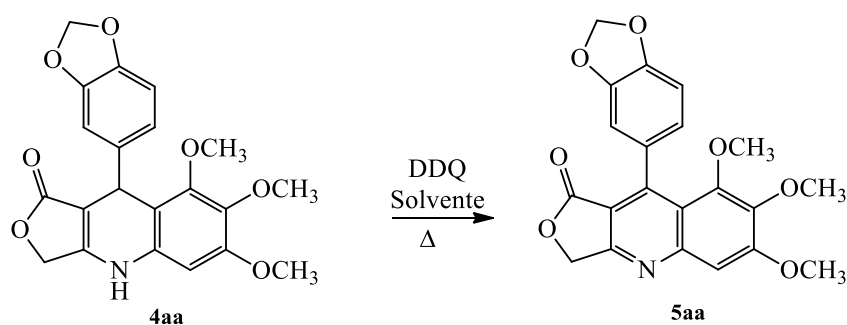


Pf 223-225 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,93 (s, 1H, NH); 7,18 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz); 6,89 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz); 6,76 (m, 4H), 6,65 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz); 4,98 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz); 4,97 (s, 1H); 4,85 (d, 1H, $J = 15,5$ Hz). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 172,07; 159,21; 158,47; 155,22; 148,23; 129,73; 129,36; 125,39; 119,78; 117,02; 115,69; 113,75; 111,06; 93,65; 64,93; 55,19; 54,90, 39,15.

4.3 Síntese das lactonas quinolínicas 5

4.3.1 Procedimento para a otimização da reação de obtenção dos derivados quinolínicos

5



Em um balão de 5 ml foram adicionados o composto **4aa**, 2,3-dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona (DDQ) (1,2 equivalentes) e 3,0 ml de solvente, a mistura foi colocada sob agitação magnética e aquecida.

Rota 1. Aquecimento convencional em tolueno.

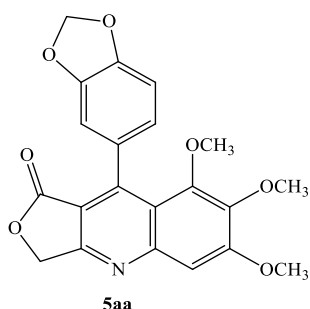
Rota 2. Aquecimento por MO em tolueno.

Rota 3. Aquecimento por MO em etanol.

As reações foram acompanhadas por CCD, a cada 30 minutos para a reação por aquecimento convencional e a cada 5 minutos para a reação aquecida por MO. Após o consumo total do material de partida o balão foi resfriado à temperatura ambiente e o solvente removido sob pressão reduzida. Todas as reações forneceram o mesmo produto que foi purificado por lavagem com etanol, éter etílico e caracterizado por RMN de ^1H e ^{13}C .

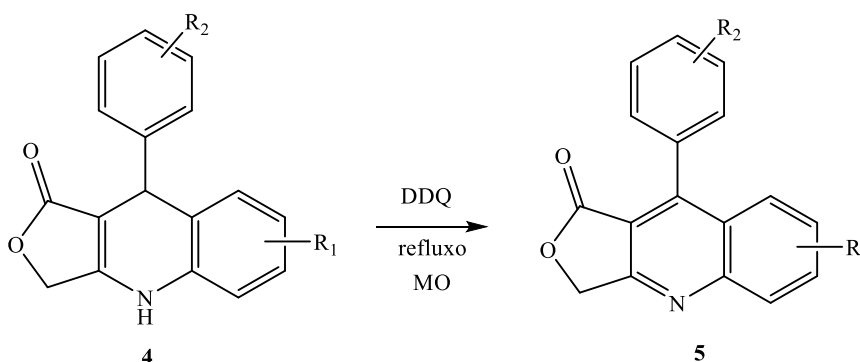
4.3.1.1 Dados de caracterização do composto 5aa

9-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-6,7,8-trimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5aa)



Pf 239-241 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,43 (s, 1H); 6,96 (d, 1H, *J* = 7,9 Hz); 6,91 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz); 6,74 (dd, 1H, *J* = 1,5 e 7,9 Hz); 6,11 (d, 2H, *J* = 10,0 Hz); 5,39 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,81 (s, 3H); 3,31 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,52; 163,52; 158,07; 150,18; 149,42; 148,25; 146,45; 146,00; 142,35; 129,43; 121,20; 117,28; 112,97; 108,74; 107,00; 104,54; 100,88; 68,53; 60,81; 60,69; 56,34.

4.3.2 Procedimento para a obtenção dos derivados quinolínicos 5

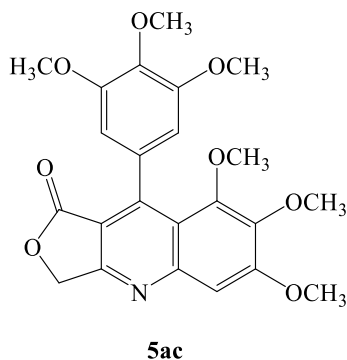


R₁ = 3,4,5-OCH₃ **2a** **R**₂ = 3,4-(OCH₃) **3b**, 3,4,5-(OCH₃) **3c**,
 3,4 OCH₂O **2b** 4-Cl **3d**, 3-(OCH₃), 4OBn **3e**,
 3,4- OCH₃ **2c** F **3f**; 4-SCH₃ **3g**; 4-CF₃ **3h**,
 3,4-(OCH₃)₂-6-NO₂ **3i**,
 3-(OCH₃)-4-(OH) **3j**, 3-(OH) **3k**,
 3-(OCH₃) **3l**, 3,4-(OH) **3m**,
 3,4-OCH₂O-6-NO₂ **3n**

A reação descrita no item 4.3.1, com o uso de etanol como solvente, foi repetida utilizando alguns derivados **4** para a obtenção do seu respectivo análogo **5**. Todas as reações foram acompanhadas por CCD. Os produtos obtidos em cada reação foram purificados por lavagem com etanol, éter etílico e caracterizados por RMN de ¹H e ¹³C.

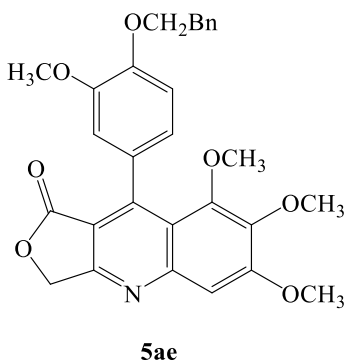
4.3.2.1 Dados de caracterização dos derivados quinolínicos 5

6,7,8-trimetoxi-9-(3,4,5-trimetoxifenil)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5ac)

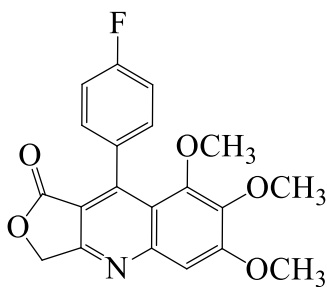


Pf. 207-208 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,44 (s, 1H); 6,61 (s, 2H); 5,40 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,75 (s, 3H); 3,72 (s, 6H); 3,35(s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,39; 163,50; 158,15; 151,72; 150,21; 149,40; 148,50; 143,05; 142,29; 132,12; 131,62; 122,87; 117,13; 112,72; 105,54; 104,44; 68,53; 60,98; 60,66; 60,12; 59,72; 56,37; 55,91.

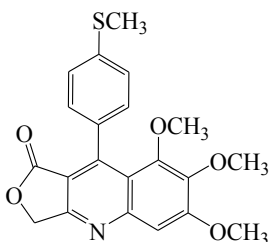
9-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-6,7,8-trimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5ae)



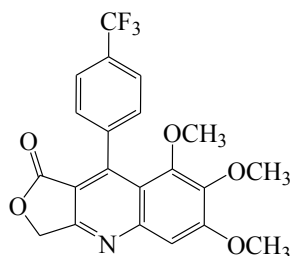
Pf. 169-272 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,53-7,51 (m, 2H); 7,45-7,41 (m, 3H); 7,34 (s, 1H); 7,09 (d, 1H, *J* = 8,2 Hz); 6,96 (d, 1H, *J* = 2,0 Hz); 6,81 (dd, 1H, *J* = 2,0 e 8,2 Hz); 5,40 (s, 2H); 5,17 (s, 2H); 4,04 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,73 (s, 3H); 3,24 (s, 3H) RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,54; 163,55; 158,05; 150,30; 149,44; 148,63; 147,72; 147,08; 142,30; 137,21; 128,68; 128,37; 128,29; 127,86; 127,81; 120,24; 117,24; 112,84; 112,54; 112,29; 104,50; 69,95; 68,47; 60,82; 60,68; 56,33; 55,639; 54,86;

9-(4-fluorfenil)-6,7,8-trimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5af)**5af**

Pf. 281-282 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,46 (s, 1H), 7,39-7,35 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 2H), 5,42 (s, 2H), 4,04 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,24 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,61; 163,55; 158,18; 150,01; 149,42; 147,46; 142,32; 132,14; 132,11; 129,74; 129,66; 117,02; 113,83; 113,61; 112,92; 104,60; 68,65; 60,72; 60,58; 56,39.

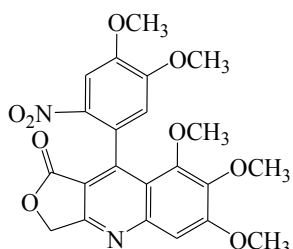
9-(4-metiltiofenil)-6,7,8-trimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5ag)**5ag**

Pf 249-250 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,45 (s, 1H); 7,30 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 7,25 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz); 5,41 (s, 1H); 4,03 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,22 (s, 3H); 2,55 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,59; 163,68; 158,12; 150,15; 149,44; 148,08; 142,29; 137,09; 132,33; 128,32; 124,08; 117,04; 112,77; 104,59; 68,60; 60,71; 56,37; 14,55.

9-(4-(trifluormetil)fenil)-6,7,8-trimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5ah)**5ah**

Pf 210-212 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,46 (s, 1H); 7,39-7,34 (m, 2H); 7,30-7,23 (m, 2H); 5,42 (s, 2H); 4,04 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,24 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,42; 163,48; 158,27; 149,61; 149,31; 146,38; 140,59; 128,26; 123,68; 123,65; 123,61; 123,58; 116,55; 112,60; 104,53; 68,81; 60,65; 60,38; 56,37.

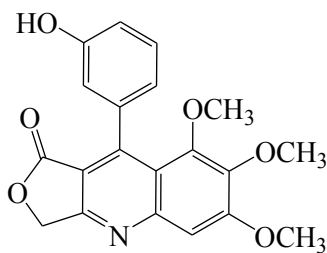
9-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-6,7,8-trimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5ai)



5ai

Pf 253-255 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,90 (s, 1H); 7,48 (s, 1H); 7,00 (s, 1H); 5,53 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 5,44 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,05 (s, 3H); 3,99 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,31 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,80; 163,57; 158,23; 152,99; 149,55; 149,28; 147,85; 145,89; 141,80; 138,42; 127,41; 116,47; 112,26; 111,73; 106,94; 104,61; 69,19; 60,71; 60,69; 56,50; 56,45; 56,10.

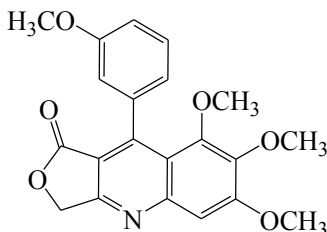
9-(3-hidroxifenil)-6,7,8-trimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5ak)



5ak

Pf 253-254 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,42 (s, 1H, OH); 7,44 (s, 1H); 7,21 (t, 1H, *J* = 7,8 Hz); 6,81 (m, 1H); 6,68 (brd, *J* = 7,8 Hz); 6,67 (d, 1H, *J* = 1,9 Hz). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,38; 163,58; 158,10; 155,93; 150,21; 149,34; 148,60; 142,27; 137,28; 127,87; 118,32; 117,03; 114,51; 114,14; 112,59; 104,48; 68,56; 60,77; 60,64; 56,34.

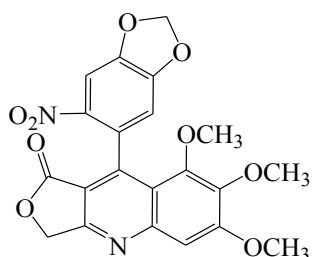
9-(3-metoxifenil)-6,7,8-trimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5al)



5al

Pf 205-207 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,44 (s, 1H); 7,34 (t, 1H, *J* = 8,1 Hz); 6,99 – 6,96 (m, 1H); 6,86 (brd, 1H, *J* = 1,4 Hz); 6,87-6,84 (m, 2H); 5,40 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,76 (s, 3H); 3,26 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,39; 163,55; 158,16; 157,89; 150,15; 149,37; 148,23; 137,44; 127,94; 119,96; 117,01; 113,30; 112,67; 112,60; 104,48; 68,59; 60,75; 60,65; 59,72; 56,37; 55,02.

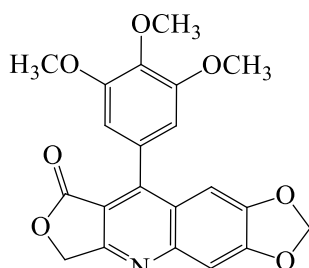
9-(6-nitrobenzo[*d*][1,3]dioxol-5-yl)-6,7,8-trimetoxifuro[3,4-*b*]quinolin-1(3*H*)-ona (5an)



5an

Pf 258-261 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,93 (s, 1H); 7,47 (s, 1H); 7,03(s, 1H); 6,37 (s, 1H); 6,34 (s, 1H); 5,53 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 5,44 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,04 (s, 3H); 3,80 (s, 3H); 3,38 (s, 3H).). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 167,81; 163,58; 158,27; 151,82; 149,39; 149,28; 147,49; 145,57; 141,78; 139,98; 129,66; 116,29; 111,63; 109,153; 104,66; 104,38; 103,79; 69,27; 60,78; 60,76; 56,47.

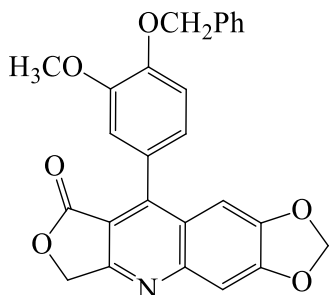
9-(3,4,5-trimetoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]furo[3,4-*b*]quinolin-8(6*H*)-ona (5bc)



5bc

Pf 278-280 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,54 (s, 1H); 7,08 (s, 1H); 6,74 (s, 2H); 6,30 (s, 2H); 5,43 (s, 2H); 3,79 (s, 3H); 3,77 (s, 6H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 167,82; 162,87; 153,36; 153,08; 152,62; 150,00; 148,63; 147,75; 137,78; 127,61; 123,41; 111,97; 107,20; 104,91; 103,07; 101,71; 68,90; 60,10; 56,05.

9-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]furo[3,4-*b*]quinolin-8(6*H*)-ona (5be)

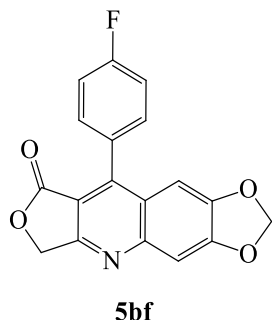


5be

Pf 229-232 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 7,55-7,52 (m, 3H); 7,47-7,43 (m, 2H); 7,37 (s, 1H); 7,25 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz); 7,08 (d, 2H, *J* = 6,9 Hz); 6,97 (d, 1H *J* = 8,4 Hz); 6,30 (s, 2H) 5,43 (s, 2H); 5,19 (s, 2H); 3,76 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ (ppm) 167,99; 166,64; 163,00; 152,99; 150,02; 148,58; 148,48; 148,44; 147,79; 136,94; 128,45; 128,29; 127,98; 124,64; 124,61; 123,50; 122,20; 113,92; 112,73; 111,92;

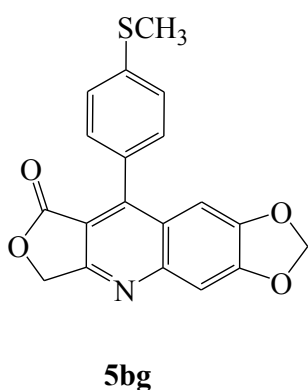
104,96; 103,04; 101,64; 69,95; 68,86; 55,68.

9-(4-fluorfenil)-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(6H)-ona (5bf)



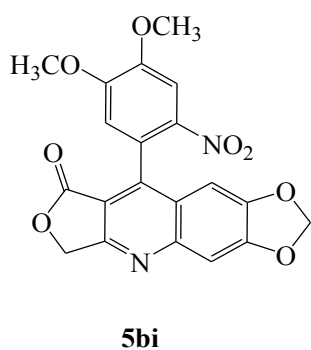
Pf 249-250 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,56 (s, 1H); 7,50 (m, 2H); 7,41 (m, 2H); 6,94 (s, 1H); 6,30 (s, 2H); 5,44 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,97; 162,89; 161,28; 153,11; 150,07; 148,77; 146,58; 131,90; 131,81; 128,45; 128,41; 123,35; 115,32; 115,11; 112,07; 105,04; 103,12; 101,23; 69,03.

9-(4-(metiltio)fenil)-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(6H)-ona (5bg)



Pf 253-255°C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,55 (s, 1H); 7,43 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 7,38 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz); 6,97 (s, 1H); 6,29 (s, 1H); 5,43 (s, 2H); 2,57 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 168,01; 163,00; 153,06; 150,06; 148,70; 147,21; 136,67; 130,18; 128,25; 125,01; 123,26; 111,80; 105,05; 103,10; 101,31; 68,97; 14,20.

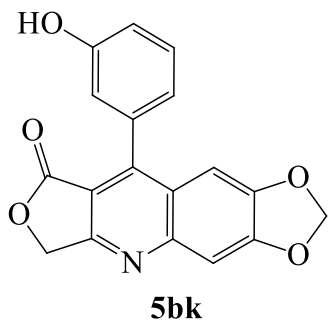
9-(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(6H)-ona (5bi)



Pf 241-243 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,91 (s, 1H); 7,58 (s, 1H); 7,02 (s, 1H); 6,91 (s, 1H); 6,30 (d, 2H, *J* = 3,2 Hz); 5,55 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 5,46 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,00 (s, 3H); 3,82 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 168,09; 162,48; 153,43; 153,34; 150,27; 148,93; 145,19; 144,51; 140,01; 123,07; 122,45; 113,38; 111,65; 107,82; 105,02;

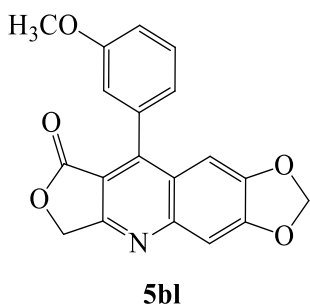
103,17; 101,18; 77,48; 69,51; 56,57; 56,20

9-(3-hidroxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(6H)-ona (5bk)



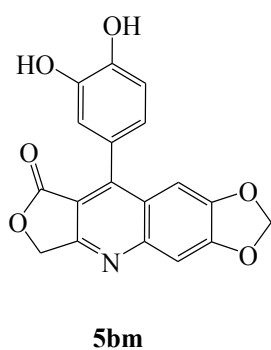
Pf 281-283 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,70 (s, 1H, OH); 7,54 (s, 1H); 7,35 (t, 1H, *J* = 7,7 Hz); 6,95-6,93 (m, 1H); 6,93 (s, 1H); 6,80-6,77 (m, 3H); 6,28 (s, 2H) 5,43 (s, 1H).
RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,81; 162,96; 157,00; 153,08; 149,97; 148,58; 147,75; 133,53; 129,30; 123,31; 120,00; 116,27; 115,88; 111,79; 104,97; 103,09; 101,37; 68,99.

9-(3-metoxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(6H)-ona (5bl)



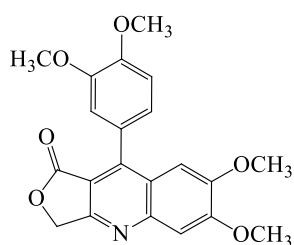
Pf 252-254 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,57 (s, 1H); 7,49 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz); 7,13 (dd, *J* = 2,6 e 8,0); 6,98 (m, 2H); 6,93 (s, 1H); 6,30 (s, 2H); 5,45 (s, 2H) 3,81 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,82; 162,91; 158,88; 153,10; 150,01; 148,65; 147,41; 133,63; 129,34; 123,29; 121,54; 115,12; 114,46; 111,94; 104,98; 103,10; 101,36; 69,01; 55,19.

9-(3,4-dihidroxifenil)-[1,3]dioxolo[4,5-g]furo[3,4-b]quinolin-8(6H)-ona (5bm)



Pf >300 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,37 (s, 1H, OH); 9,20 (s, 1H, OH); 7,51 (s, 1H); 7,07 (s, 1H); 6,90 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz); 6,79 (d, 1H, *J* = 1,8 Hz); 6,68 (dd, 1H, *J* = 1,8 e 8,0 Hz); 6,28 (s, 2H); 5,39 (s, 2H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,98; 163,09; 152,88; 148,44; 148,42; 146,28; 144,85; 123,57; 122,83; 121,16; 117,26; 115,32; 111,65; 104,93; 103,00; 101,72; 68,78.

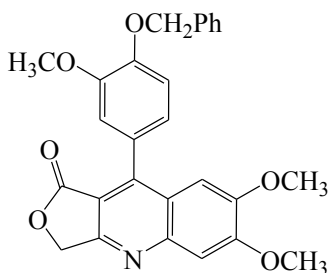
9-(3,4-dimetoxifenil)-6,7-dimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5cb)



5cb

Pf 247-249 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,55 (s, 1H); 7,16 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz); 7,13 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz); 7,08 (dd, 1H, *J* = 8,3 e 1,7 Hz); 5,49 (s, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,88 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,75 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 168,18; 162,82; 154,58; 149,79; 149,40; 148,59; 148,16; 147,39; 124,06; 122,70; 121,58; 113,88; 111,35; 111,20; 107,64; 104,53; 68,82; 56,15; 55,65; 55,46.

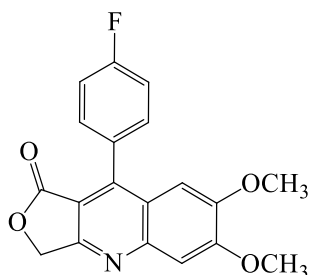
9-(4-(benziloxi)-3-metoxifenil)-6,7-dimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5ce)



5ce

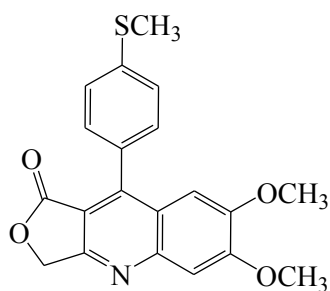
Pf >300 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,56-7,50 (m, 3H); 7,47-7,34 (m, 3H); 7,25 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz); 7,17 (s, 1H); 7,15 (d, 1H, *J* = 1,7 Hz); 7,07 (dd, 1H, *J* = 1,7 e 8,3 Hz); 5,42 (s, 2H); 5,19 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,77 (s, 3H); 3,74 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 168,18; 162,82; 154,59; 150,79; 149,79; 148,60; 148,48; 147,32; 136,90; 128,40; 128,06; 127,96; 124,45; 122,62; 121,57; 114,10; 112,73; 111,35; 107,64; 104,52; 101,60; 69,94; 68,84; 59,72; 56,15; 55,71; 55,45.

9-(4-fluorfenil)-6,7-dimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5cf) ,

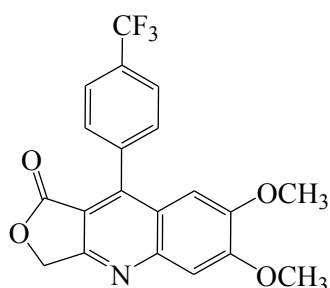


5cf

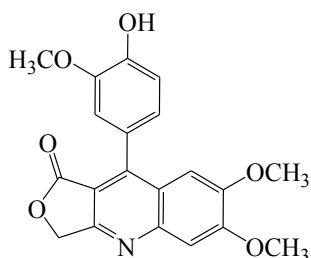
Pf 219-221 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,61-7,53 (m, 3H); 7,42 (m, 2H); 6,98 (s, 1H); 5,44 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,72 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 168,17; 162,69; 154,70; 150,01; 148,62; 146,09; 132,11; 132,03; 128,37; 121,48; 115,32; 115,11; 111,58; 107,70; 103,96; 69,04; 56,19; 55,45.

6,7-dimetoxi-9-(4-(metiltio)fenil)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5cg)**5cg**

Pf 229-231 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7,56 (s, 1H); 7,49-7,42 (m, 4H); 7,07 (s, 1H); 5,44 (s, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,74 (s, 3H); 2,59 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 168,19; 162,80; 154,64; 149,19; 148,61; 146,75; 139,73; 130,40; 128,09; 124,88; 121,38; 111,35; 107,71; 104,11; 68,96; 56,16; 55,47; 54,12.

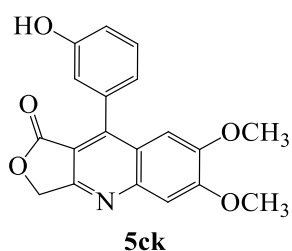
6,7-dimetoxi-9-(4-(trifluorometil)fenil)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5ch)**5ch**

Pf 241-242 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 7,96 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,76 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz); 7,60 (s, 1H); 6,92 (s, 1H); 5,48 (s, 2H); 4,03 (s, 3H); 3,72 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 168,08; 162,62; 154,84; 150,21; 148,68; 145,19; 136,50; 130,67; 125,10; 125,03; 124,99; 121,94; 111,59; 107,76; 103,67; 69,21; 56,23; 55,52.

9-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-6,7-dimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5cj)**5cj**

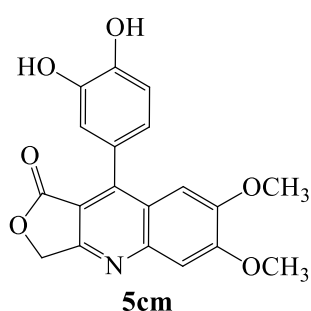
Pf 260-262 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 9,47 (s, 1H, OH); 7,54 (s, 1H); 7,22 (s, 1H); 7,10 (d, 1H, $J = 1,2$ Hz); 6,99-6,93 (m, 2H); 5,41 (s, 2H); 4,01 (s, 3H); 3,79 (s, 3H); 3,76 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 168,22; 162,87; 154,52; 149,70; 148,58; 147,81; 147,48; 147,15; 123,01; 122,59; 121,63; 115,18; 114,51; 111,22; 107,62; 104,66; 68,79; 56,12; 55,75; 55,43.

9-(3-hidroxifenil)-6,7-dimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5ck)



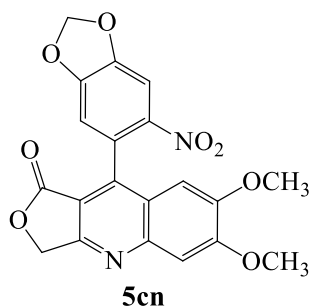
Pf 247-249 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): 9,69 (s, 1H, OH); 7,56 (s, 1H); 7,38 (t, 1H, *J* = 7,9 Hz); 7,04 (s, 1H); 6,96 (d, 1H, *J* = 8,0); 6,87 (d, 2H, *J* = 8,0); 5,44 (s, 2H); 4,02 (s, 3H); 3,72 (s, 3H).
 RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 167,98; 162,76; 156,98; 154,65; 149,81; 148,55; 147,36; 133,42; 129,24; 151,50; 120,14; 116,51; 115,95; 111,31; 107,64; 104,25; 68,98; 56,15; 54,41.

9-(3,4-dihidroxifenil)-6,7-dimetoxifuro[3,4-b]quinolin-1(3H)-ona (5cm)



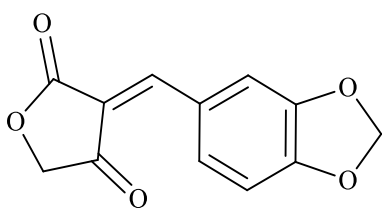
Pf 269-271 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 9,35 (s, 1H, OH); 9,20 (s, 1H, OH); 7,52 (s, 1H); 7,18 (s, 1H); 6,91 (d, 1H, *J* = 4,0 Hz); 6,87 (d, 1H, *J* = 1,5 Hz); 6,76 (dd, 1H, *J* = 4,0 e 1,5 Hz); 5,39 (s, 2H); 4,00 (s, 3H); 3,74 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 168,16; 162,90; 154,48; 149,62; 148,53; 148,04; 146,31; 144,85; 122,77; 121,73; 121,36; 117,54; 115,34; 111,12; 107,60; 104,62; 68,78; 56,10; 55,41.

6,7-dimetoxi-9-(6-nitrobenzo[d][1,3]dioxol-5-il)furo[3,4-b]quinolin-1(3H)-one (5cn)



Pf 265-267 °C. RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 7,97 (s, 1H); 7,59 (s, 1H); 7,13 (s, 1H); 6,85 (s, 1H); 6,40 (s, 1H); 5,56 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 5,47 (d, 1H, *J* = 15,6 Hz); 4,03 (s, 3H); 3,75 (s, 3H). RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): δ (ppm) 168,21; 162,26; 154,98; 152,17; 150,31; 148,76; 148,64; 144,22; 142,04; 124,42; 121,10; 111,14; 110,38; 107,82; 105,32; 104,04; 103,37; 69,56; 56,24; 55,76.

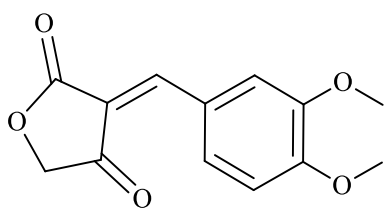
3-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetileno)furan-2,4(3H,5H)-diona (Ia)



Ia

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8,41 (dl, 1H, $J = 1,7$ Hz); 7,81 (sl, 1H); 7,75 (ddl, 1H, $J = 1,7$ e 8,2 Hz); 6,90 (d, 1H, $J = 8,2$); 6,08 (s, 2H) 4,54 (s, 2H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 194,37; 170,82; 155,83; 154,79; 148,51; 134,99; 128,16; 113,97; 112,77; 109,05; 102,69; 71,67.

3-(3,4-dimetoxibenzilidena)furan-2,4(3H,5H)-diona (Ib)



Ib

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 8,77 (dl, 1H, $J = 1,9$ Hz); 7,92 (sl, 1H); 7,76 (ddl, 1H, $J = 1,9$ e 8,5 Hz); 7,00 (d, 1H, $J = 8,5$); 4,63 (s, 2H); 4,04 (s, 3H); 4,03 (s, 3H). RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): δ (ppm) 194,70; 171,07; 156,24; 153,92; 149,02; 133,11; 126,98; 115,47; 113,48; 110,93; 71,65; 56,41; 56,01.

4.4 Atividades biológicas

Os ensaios de atividade leishmanicida e esquistossomicida foram realizados em colaboração com do grupo de pesquisa da Profa Dra. Lizandra Guidi Magalhães da Universidade de Franca.

4.4.1 Atividade Leishmanicida

4.4.1.1 Avaliação da atividade leishmanicida dos derivados 4 contra as formas promastigotas de *L. amazonensis*

Os bioensaios foram realizados utilizando cepas de *Leishmania amazonensis* MHOM / BR / PH8. As formas promastigotas de *L. amazonensis* foram incubadas em meio RPMI 1640 (invitrogen), suplementado com L-glutamina (2 mM), NaHCO₃ (10 mM), penicilina (100 UI / mL), estreptomicina (100 µg / mL) e 10 % de soro fetal bovino (Gibco). Após 6 dias de inoculação inicial, as formas promastigotas (2×10^6 parasitas / mL) foram incubadas em placas de microtitulação de 96 poços contendo as amostras testadas. Os derivados 4 foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) e diluídos no meio, para concentrações finais de 100 µg / mL. As placas foram incubadas a 22 ° C durante 24 h, e a porcentagem de lise foi determinada por contagem na câmera Neubauer em 24 e 48 h. Os bioensaios foram realizados em triplicata, utilizando meio RMPI 1649 com 0,1% de DMSO como controle negativo e anfotericina B como grupo controle positivo.

Os compostos que apresentaram valores de porcentagem de lise acima de 80% foram submetidos a outro ensaio com concentrações de 50 a 3,12 µg/mL com a finalidade de determinar a concentração citotóxica 50% (CI₅₀).

4.4.1.2 Ensaios citotóxicos sobre macrófagos peritoneais de camundongos

Para a obtenção dos macrófagos peritoneais, foram aplicados nos camundongos Balb/c 500 μ L de tioglicolato de sódio (Biolog - Americana, BR) a 3% (via intraperitoneal). Após 72 horas, os peritônios dos camundongos foram lavados com 5 mL de tampão fosfato salina (PBS) gelado, e as células obtidas durante a lavagem foram centrifugadas (Eppendorf - Hamburg, DE) a 117 g por 10 minutos a 4° C. O sobrenadante foi removido e no sedimento (células) foram acrescentados 10 mL de meio RPMI 1640 (Gibco) gelado suplementado com 10% de SBF (Cultilab) e 1% de antibiótico penicilina 10.000 UI/mL e estreptomicina 10mg/mL (Cultilab).

As células foram contadas em Câmara de Neubauer (Global Glass) e ajustadas para uma concentração de 2×10^5 células/mL. Em seguida, as células foram semeadas em placa de cultivo de 96 poços (TPP – Trasadingen, Suíça) com meio RPMI 1640 (Gibco) suplementado. As amostras foram previamente dissolvidas em DMSO e adicionadas nas concentrações de 3,12-50 μ g/mL. As culturas foram incubadas a 37°C na presença de 5% de CO₂ por 24h e a viabilidade das células foi determinada pelo método colorimétrico do MTT (Brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio) (Sigma Aldrich – St Louis, EUA,¹³⁹ o qual avalia a capacidade de células metabolicamente ativas de reduzirem o MTT, convertendo seus sais amarelos a cristais de formazan de cor púrpura.

Para determinar a viabilidade, o MTT (Sigma Aldrich) foi dissolvido a 10 mg/mL em PBS e 20 μ L dessa solução foi adicionada em cada poço. As placas foram incubadas a 37° C durante 4 horas, e após esse período o sobrenadante foi totalmente retirado e em seguida 100 μ L de isopropanol (Synth) foi adicionado e homogeneizado para dissolver os cristais de formazan. A absorbância foi determinada utilizando o espectrofotômetro (Libra S12– Biochrom - Holliston, EUA) no comprimento de onda de 570 nm. Como controle negativo foi

utilizado meio RPMI 1640 ou RPMI 1640 (Gibco) contendo 0,1 % de DMSO (Synth) e como controle positivo foi utilizado 25% de DMSO (Synth). Os resultados foram expressos como a média da porcentagem da redução da viabilidade celular em relação ao controle negativo (0,1% DMSO). Foram realizados dois experimentos independentes em triplicata. Os valores de concentração citotóxica 50% (CC_{50}) foram determinados por meio de curvas de regressão não-linear utilizando o software GraphPad Prism versão 5.0 para Windows (GraphPad software, USA).

4.4.2 Atividade esquistossomicida

4.4.2.1 Manutenção do ciclo de vida do *Schistosoma mansoni*

O ciclo biológico de *S. mansoni*, cepa LE (Luiz Evangelista) é rotineiramente mantido pela passagem seriada em moluscos *Biomphalaria glabrata*, hospedeiro invertebrado e em camundongos BALB/c como hospedeiro vertebrado no Laboratório de Pesquisa em Parasitologia da Universidade de Franca. Todos os procedimentos foram realizados de acordo com as recomendações da Comissão de Ética de Uso de Animais da Universidade de Franca, (protocolo n°020/13).

Os ovos de *S. mansoni* presentes nas fezes de camundongos previamente infectados com o parasito foram recolhidos pelo método de Hoffmann e expostos por aproximadamente 1 hora sob luz, para a liberação dos miracídios. Os miracídios foram utilizados para infectar o hospedeiro intermediário, que após 38 a 45 dias liberam a forma infectante do parasito, as cercarias, que por sua vez infectaram o hospedeiro vertebrado. Cerca de 200 cercarias foram inoculadas nos camundongos via subcutânea e após 21 ou 49 dias, os vermes adultos foram

recuperados do sistema porta-hepático e das veias mesentéricas por perfusão¹⁴⁰ Após a coleta, os parasitas foram mantidos em meio RPMI 1640 (Gibco) até o momento do uso.

4.4.2.2 Avaliação *in vitro* frente aos vermes adultos de *Schistosoma mansoni*

Casais de vermes adultos foram recuperados de camundongos BALB/c via perfusão do sistema porta-hepático em condições assépticas após 58 dias de infecção. Em seguida, os parasitas foram lavados em RPMI 1640 tamponados com HEPES 20µM, pH 7,5, suplementados com penicilina (100U/mL), estreptomicina (100µg/mL) e 10% de soro bovino fetal. Posteriormente, um casal de vermes adultos foi transferido para cada poço de uma placa de cultura de 24 poços, contendo o mesmo meio descrito anteriormente, e incubados em atmosfera umidificante a 37°C na presença de 5% CO₂. Após 24 horas de incubação o composto foi previamente dissolvido em DMSO e adicionado ao meio RPMI 1640 em uma faixa de concentração variando de 12,5; 25; 50; 100 e 200 µg/mL.

Os parasitos foram incubados nas mesmas condições descritas anteriormente por 120 horas e monitorados a cada 24 horas usando um microscópio invertido (Zeiss) para avaliar as condições gerais dos parasitos. A viabilidade dos parasitos foi determinada usando a escala de viabilidade de 0-3 como descrito por Ramirez e colaboradores, (2007)¹⁴¹ sendo: 3 = vermes com movimentação normal, 2 = atividade motora diminuída, 1 = atividade motora mínima com movimentos ocasionais; 0 = morte de todos os vermes, sem movimento por mais de 2 minutos de observação. Para a confirmação da mortalidade, após a ausência de movimento por mais de 2 minutos, os parasitos foram lavados com o meio RPMI, transferidos para placas de cultura com o mesmo meio sem o composto e monitorados como descrito anteriormente

Como controle negativo, foram utilizados vermes adultos mantidos em meio RPMI 1640 + 0.1% de DMSO e como controle positivo, foram utilizados vermes adultos incubados com 12,5 µg/mL de Praziquantel (Sigma Aldrich). Foram realizados três experimentos independentes, sendo avaliados oito poços de cultura por concentração ¹⁴³.

4.4.3 Atividade Antimicrobiana

4.4.3.1 Determinação da CIM

A atividade antimicrobiana dos derivados **4** foi avaliada *in vitro* por meio da técnica de microdiluição em microplaca utilizando resazurina como indicador de atividade microbiana (*REMA*- Resazurin Microtiter Assay) ¹⁴⁴, o que permitiu a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) contra os micro-organismos avaliados. Os compostos foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) e diluídos em série em caldo Middlebrook 7H9 antes da inoculação, sendo a concentração final de DMSO menor que 0,3%. O inóculo foi ajustado a cada organismo para produzir uma concentração celular de 10⁵ unidades formadoras de colônias (UFC /mL). As concentrações dos compostos testados variaram de 0,195 µg/mL a 400 µg/mL para as bactérias (anaeróbicas e aeróbicas) e de 31,5 a 2000 µg/mL para os *Mycobacterium*. As microplacas (96 poços) foram incubadas a 37 ° C durante 24 h. Depois disso, 30 µL de solução aquosa de resazurina (0,01%) foi adicionada para indicar a viabilidade de micro-organismos. A CIM foi determinada como a menor concentração do composto capaz de inibir o crescimento do microrganismo.

Clorexidina foi usada como o antibiótico de referência nas concentrações de 0,115µg/mL a 59,0µg/mL nos bioensaios para as bactérias e isoniazida nas concentrações de 0,015µg/mL a 1,0µg/mL para os *Mycobacterium*. O caldo Middlebrook 7H9 contendo DMSO

0,2% foi usado como controle negativo. A microplaca foi selada com parafilme e incubada a 37°C. Após 24h de incubação, 30 µL de uma solução aquosa de resazurina a 0,01% (Sigma-Aldrich) foi adicionada. A microplaca foi novamente incubada a 37°C por mais 24 horas, seguida da leitura colorimétrica visual. Para os *Mycobacterium* a placa foi novamente incubada por mais 3 dias. Os ensaios foram realizados em triplicatas. Os valores de CIM foram definidos como a menor concentração da droga capaz de inibir o crescimento bacteriano.

4.4.3.2 Microrganismos testados

Bactérias aeróbicas

Streptococcus mutans, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus salivariu*.

Bactérias anaeróbicas

Porphyromonas gingivalis, *Prevotella nigrescens*, *Actinomyces naeslundii*, *Bacteroides fragilis*, *Bacteroides thetaiotaomicron*.

Mycobacterium

Mycobacterium tuberculosis, *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium kansasii*

4.4.4 Citotoxicidade contra linhagens de células tumorais, determinação da inibição da proliferação celular

Para analisar o índice de proliferação celular foi realizada uma curva de crescimento para cada concentração dos compostos avaliados (5, 25 e 50 $\mu\text{g/mL}$) com contagem de células (linhagem de câncer de colo de útero SiHa) cultivadas em placas de cultura de 6 poços, semeadas na concentração de 5×10^4 células em 2 mL de meio MEM com 10% de soro fetal bovino.¹⁴⁵ Os derivados 4 foram diluídos em DMSO e PBS para uma concentração final de DMSO menor do que 0,5%. Também foram realizados cultivos das células com controles negativos (PBS e DMSO 0,5 % em PBS). Os valores de % de inibição foram calculados em relação ao valor obtido no controle negativo DMSO 0,5 %. Todas as culturas foram incubadas a 37 ° C numa atmosfera de 5% de CO₂ e 95% de ar. As células foram colhidas e contadas usando um hemocitômetro Neubauer. O mesmo experimento foi repetido duas vezes.

5 RESULTADOS E DISSCUSSÃO

5.1 Síntese das lactonas dihidroquinolínicas **4**

A escolha do solvente é muito importante para a realização de uma reação, pois cada vez mais, reagentes seletivos são usados para transformações químicas e a escolha do solvente pode ser determinante para atingir altas taxas de reação, maior velocidade de reação e alta seletividade.¹⁴⁶ As considerações sobre a toxicidade e reciclagem também influenciam muito a escolha do solvente, principalmente devido ao grande apelo para o uso de solventes de fontes renováveis como água e etanol, que tem menor impacto ambiental.

Portanto, o primeiro parâmetro a ser avaliado na síntese dos derivados **4** foi o solvente. Desta forma, foram avaliados como solvente a água, etanol, acetonitrila, ácido acético e butanol por aquecimento por MO (200 W) em modo refluxo.

As reações de otimização foram realizadas nos solventes descritos acima utilizando como material de partida o ácido tetrônico (**1**), anilinas **2a-d** e piperonal **3a**. A influência da natureza, posição e quantidades dos substituintes das anilinas foi também avaliada.

A Tabela 2 apresenta os tempos reacionais e os rendimentos (%) das reações de otimização para a obtenção dos derivados **4aa-4da** nos diferentes solventes avaliados.

Tabela 2: Resultados da otimização das reações nos diferentes solventes para as anilinas **2a-d**

Solvente	H₂O		HOAc		CH₃CN		EtOH		BuOH	
Temp°	100		118,1		82		78,4		117,7	
Composto	t (min)	%	t (min)	%	t (min)	%	t (min)	%	t (min)	%
4aa	10	92	10	92	11	80	10	88	10	82
4ba	12	66	10	80	11	80	10	84	10	83
4ca	10	91	11	91	11	82	10	85	10	86
4da	30	0	30	0	30	0	30	0	30	0

Fonte: próprio autor.

Os compostos **4aa-4ca** foram obtidos em todos os solventes utilizados, em rendimentos bastante satisfatórios. A variação nos rendimentos não está estreitamente relacionada à natureza do solvente, mas sim à estrutura da anilina utilizada. As anilinas **2a-c** apresentam em suas estruturas grupos fortemente doadores de elétrons nas posições *meta* e *para* em relação ao nitrogênio do anel aromático, enquanto a anilina **4d** possui apenas um grupo doador em posição *para*. A presença de um grupo doador de elétron na posição 3 do anel aromático da anilina é de suma importância como será visto mais adiante na discussão do mecanismo. As variações nos rendimentos em função do solvente são mínimas exceto para a reação com a anilina **2b** em água. Essa diferença de comportamento pode ser atribuída à pequena solubilidade desta anilina neste solvente, comprovada durante a execução das reações, o que dificulta a interação entre os demais reagentes afetando o rendimento do produto. A temperatura de refluxo dos solventes também não influenciou de forma geral os rendimentos.

Desta forma, para dar seguimento às reações dos demais derivados **4**, as condições reacionais de escolha foram baseadas não só nos rendimentos, mas também na facilidade de

purificação do produto, toxicidade e custo do solvente. Em água o produto das anilinas **2a** e **2c**, respectivamente, **4aa** e **4ca** foram facilmente purificados, além disso, a água é um solvente renovável e não tóxico. Entretanto, a água não foi um bom solvente para a reação com a anilina **2b**, cujos maiores rendimentos do produto **4ba**, obtido a partir dela, foram em ácido acético e etanol (Tabela 2). O ácido acético apesar de fornecer o composto **4ba** em maior rendimento possui algumas características que não o tornaram o solvente de escolha para o uso da anilina **2b**. O ácido acético além de seu alto custo apresentou dificuldades na etapa de purificação, não é um solvente de fonte renovável e ainda possui considerável toxicidade. Desta forma, para as reações envolvendo a anilina **2b** o solvente de escolha foi o etanol que é menos tóxico, de fonte renovável, fácil manipulação e de baixo custo.

As reações utilizando anilina **2d** foram acompanhadas por CCD durante 30 minutos em todos os solventes avaliados e em nenhum deles se obteve o produto desejado.

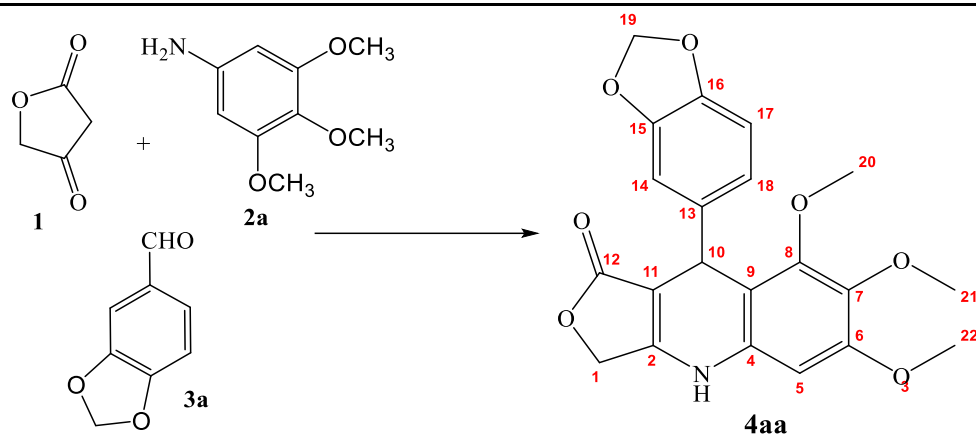
A Tabela 3 apresenta os dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **4aa** obtidos a partir da análise dos espectros apresentados nas Figuras 13 a 16. A estrutura proposta para o composto **4aa** apresenta hidrogênios não aromáticos H1, H3, H10, H20, H21, H22 e dois grupos de hidrogênios presentes nos anéis aromáticos H5, H14, H17, H18 e H19. O sinal referente a H3, que se encontra ligado ao nitrogênio, aparece no espectro como um simpleto em 9,94 ppm, o fato de estar em campo mais baixo, se comparado ao hidrogênio de uma piperidina, se deve ao efeito de desblindagem provocado pelos elétrons da ligação dupla ligada ao nitrogênio. Os sinais em 4,90 e 4,79, são dois dupletos acoplando entre si com $J = 15,6$ Hz ($J_{gem} \text{CH}_2$) o que comprova que não são quimicamente equivalentes. Esses dois hidrogênios são do anel butenolida H1a e H1b e estão em campo mais baixo devido à desblindagem provocada pelos elétrons do sistema α,β -insaturado. O espectro de ^1H não apresenta sinais de hidrogênios vinílicos indicando que a ligação dupla do anel butenolínico é tetrassubstituída. O simpleto em 4,88 ppm integrando para um hidrogênio foi atribuído ao

H10, que também sofre o efeito da desblindagem provocado pelos anéis aromáticos e/ou pelo sistema α,β -insaturado, como pode ser vista pela estrutura na Tabela 3.

Os demais sinais no espectro comprovam a presença dos dois anéis aromáticos na molécula, o simpleto em 6,38 ppm foi atribuído ao H5, que faz parte do núcleo dihidroquinolínico que contém as três metoxilas (simpletos em 3,42 ppm, 3,64 ppm e 3,79 ppm) e os dois dupletos em 5,94 e 5,95 ppm acoplando entre si com $J = 0,9$ Hz, atribuídos aos H19a e H19b do grupo metilenodioxí ligado ao anel aromático que contém o sistema AMX, ou seja, os hidrogênios H14, H17 e H18. O sinal referente a H14 aparece em 6,64 ppm como um duplete com $J_{meta} = 1,8$ Hz referente ao acoplamento com H18, que aparece como um duplo duplete em 6,55 ppm referente a seu acoplamento com H17 em $J_{orto} = 8,0$ Hz e a H14 com $J_{meta} = 1,8$ Hz. H17 aparece como um duplete em 6,77 ppm com $J_{orto} = 8,0$ Hz referente ao seu acoplamento com H18.

O espectro de RMN de ^{13}C não deixa dúvidas quanto à estrutura de **4aa** em relação ao anel butenolínico pela presença dos sinais em 171,94 ppm referente à carbonila, em 157,59 ppm e 95,92 ppm referentes, respectivamente, aos carbonos da ligação dupla C11 e C2 e ao sinal em 64,84 ppm do C1. O sinal em 34,92 ppm foi atribuído ao C10 e os demais sinais confirmam a presença dos anéis aromáticos e de seus substituintes (Tabela 3). Pelo DEPT foi possível confirmar a atribuição dos sinais dos hidrogênios aromáticos (C5, C14, C17 e C18), do C10 e dos CH_2 do grupo metilenodioxí (C19) e do anel butenolínico (C1).

Tabela 3: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **4aa**.



C	C (ppm)	H	H (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
1	64,84	1a	4,90	d	15,7
		1b	4,79	d	15,7
2	157,59	-	-	-	-
-	-	3	9,94	s	-
4	141,11	-	-	-	-
5	95,47	5	6,38	s	-
6	152,77	-	-	-	-
7	132,99	-	-	-	-
8	151,66	-	-	-	-
9	110,05	-	-	-	-
10	34,92	10	4,88	s	-
11	95,92	-	-	-	-
12	171,94	-	-	-	-
13	137,47	-	-	-	-
14	108,00	14	6,64	d	1,8
15	146,84	-	-	-	-
16	145,27	-	-	-	-
17	107,67	17	6,77	d	8,0
18	120,37	18	6,55	dd	8,0 e 1,8
19	100,67	19a	5,94	d	0,9
		19b	5,93	d	0,9
20	60,32	20	3,42 (3H)	s	-
21	60,01	21	3,64 (3H)	s	-
22	55,64	22	3,79 (3H)	s	-

Figura 13: Espectro de RMN de ^1H do composto **4aa** em DMSO-d_6 , a 400 MHz.

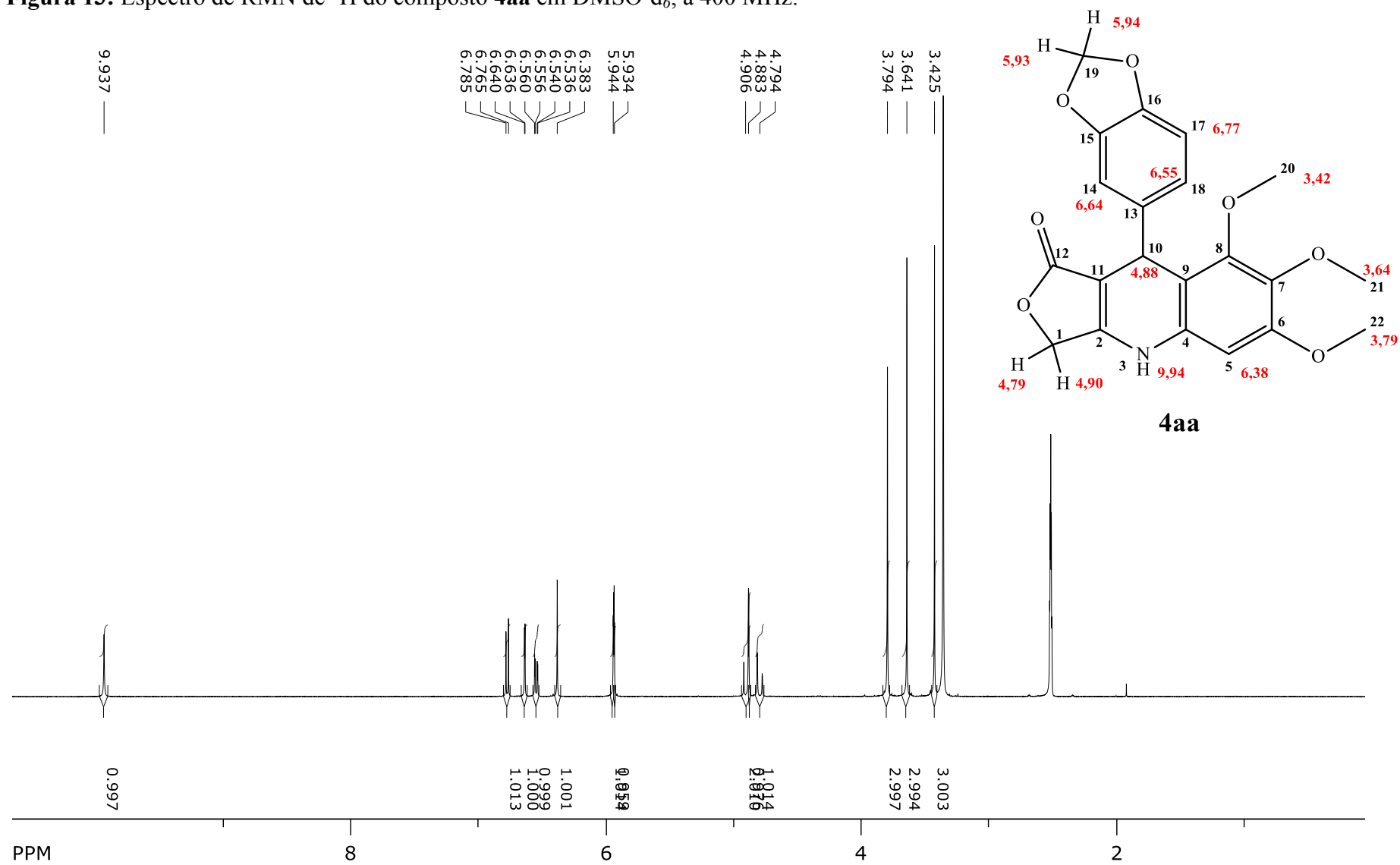


Figura 14: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **4aa**.

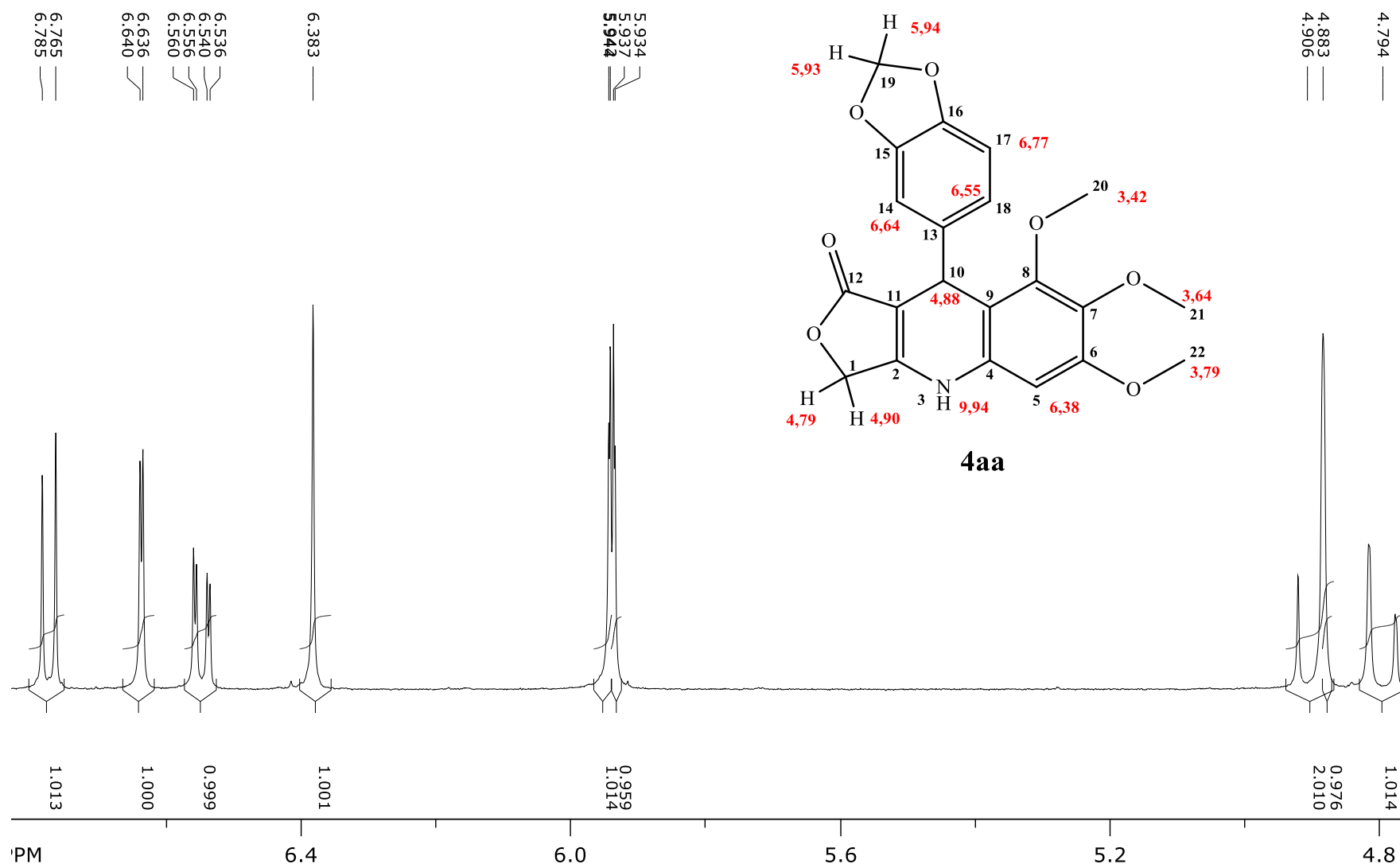


Figura 15: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4aa** em DMSO-d_6 , a 100 MHz.

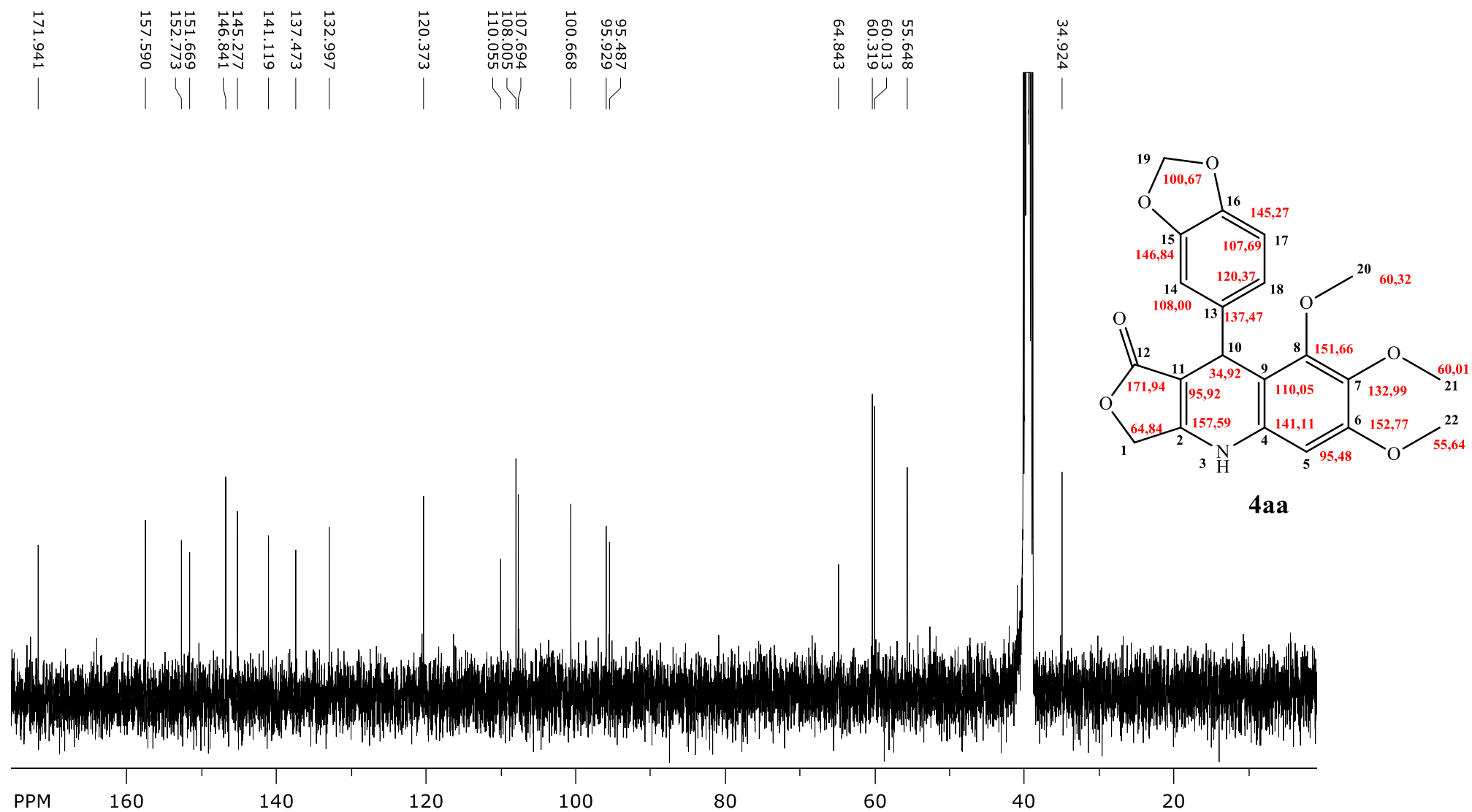
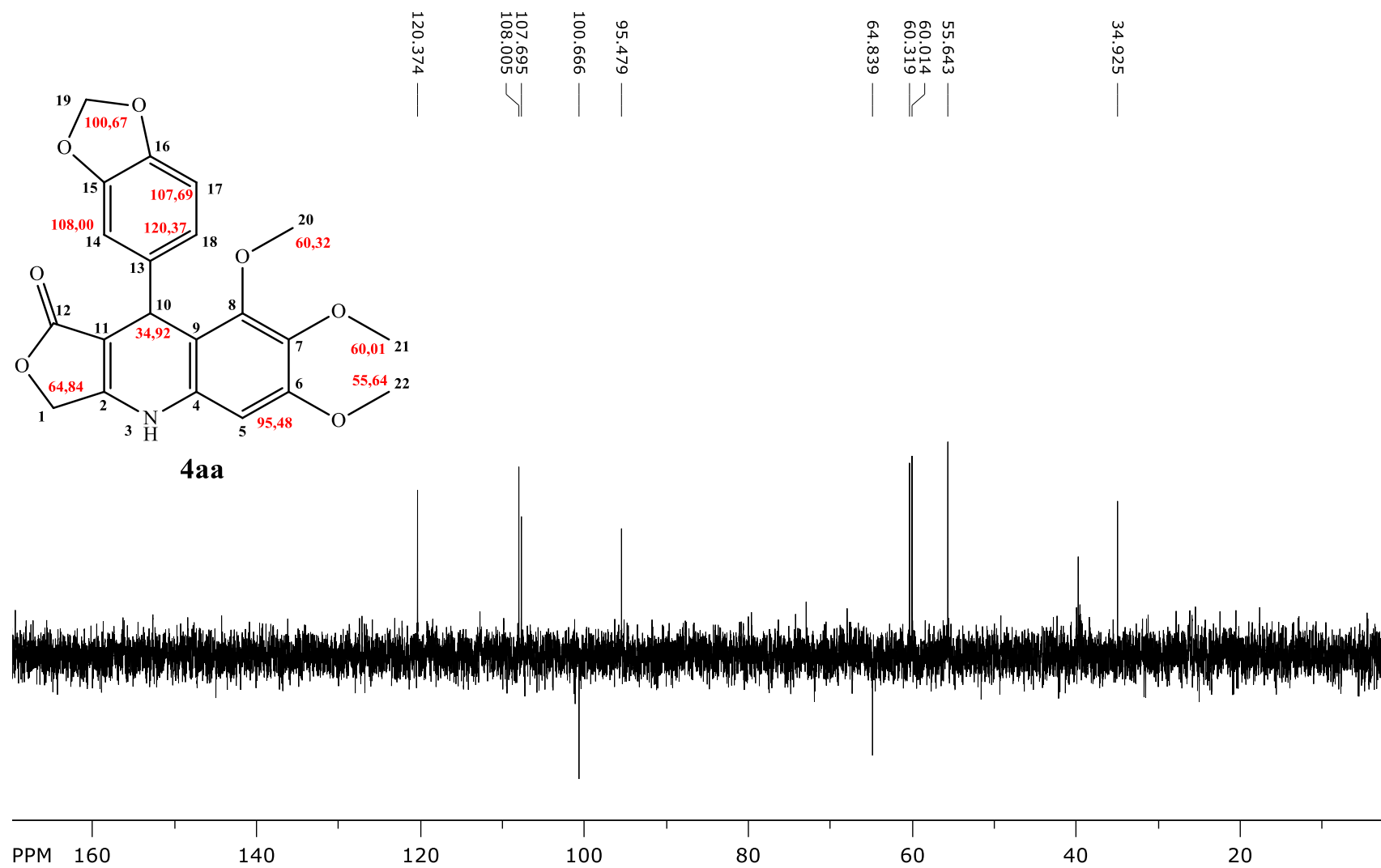
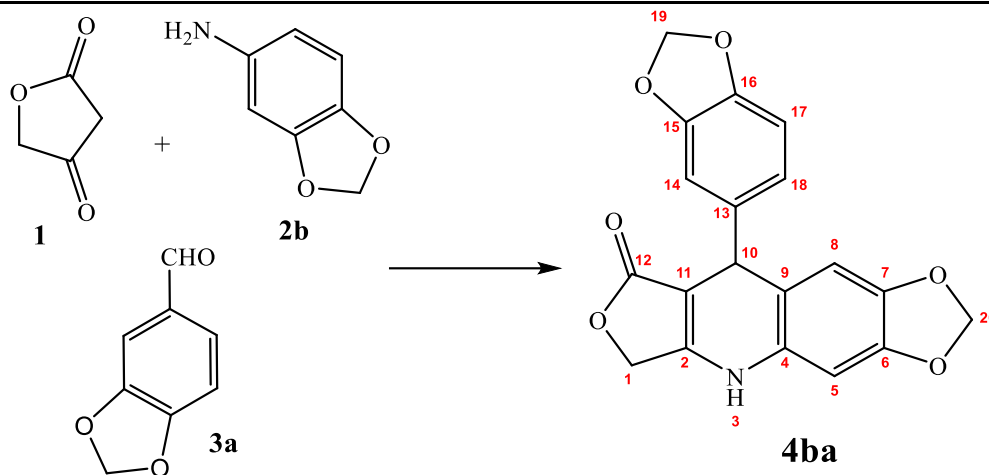


Figura 16: Espectro de RMN DEPT 135 do composto **4aa** com DMSO-d₆, a 100 MHz.



A confirmação da estrutura de **4ba** teve os mesmos parâmetros utilizados na confirmação da estrutura de **4aa** (Tabela 4).

Tabela 4: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **4ba**.



C	C (ppm)	H	H (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
1	65,46	1a	4,95	d	15,7
		1b	4,84	d	15,7
2	158,70	-	-	-	-
-	-	3	9,87	s	-
4	141,75	-	-	-	-
5	97,79	5	6,58	s	-
6	146,17	-	-	-	-
7	143,80	-	-	-	-
8	110,03	8	6,52	s	-
9	117,27	-	-	-	-
10	40,52	10	4,84	s	-
11	94,95	-	-	-	-
12	172,57	-	-	-	-
13	130,94	-	-	-	-
14	108,51	14	6,74	sl	-
15	147,82	-	-	-	-
16	147,00	-	-	-	-
17	108,40	17	6,79	d	8,0
18	120,92	18	6,66	dl	8,0
19	101,29	19a	5,89	dl	-
		19b	5,93	dl	-
20	101,69	20a	5,94	dl	-
		20b	5,95	dl	-

Em comparação com os espectros de RMN de ^1H de **4aa**, os espectros de **4ba** apresentam diferenças apenas nos deslocamentos dos sinais, mas que não ultrapassaram 0,1 ppm (Figuras 17 e 18). Outra diferença se refere os sinais dos substituintes do anel aromático do núcleo dihidroquinolínico que em **4ba** é um grupo metilenodioxí, cujo sinal aparece em 5,95 ppm como um duplete com $J = 20,0$ Hz (H20). No composto **4ba** o C8 não apresenta substituinte, por isso o sinal em 110,03 ppm foi atribuído a H8. Em relação aos RMN de ^{13}C (Figura 19 e 20) a mesma comparação foi realizada com **4a**, mas as diferenças nos deslocamentos dos carbonos têm maior valor do que para os hidrogênios, principalmente em relação aos deslocamentos dos carbonos do núcleo dihidroquinolínico que são afetados pela natureza e posição do substituinte metilenodioxí (Tabela 4).

Figura 17: Espectro de RMN de ^1H do composto **4ba** em DMSO-d_6 , a 400 MHz.

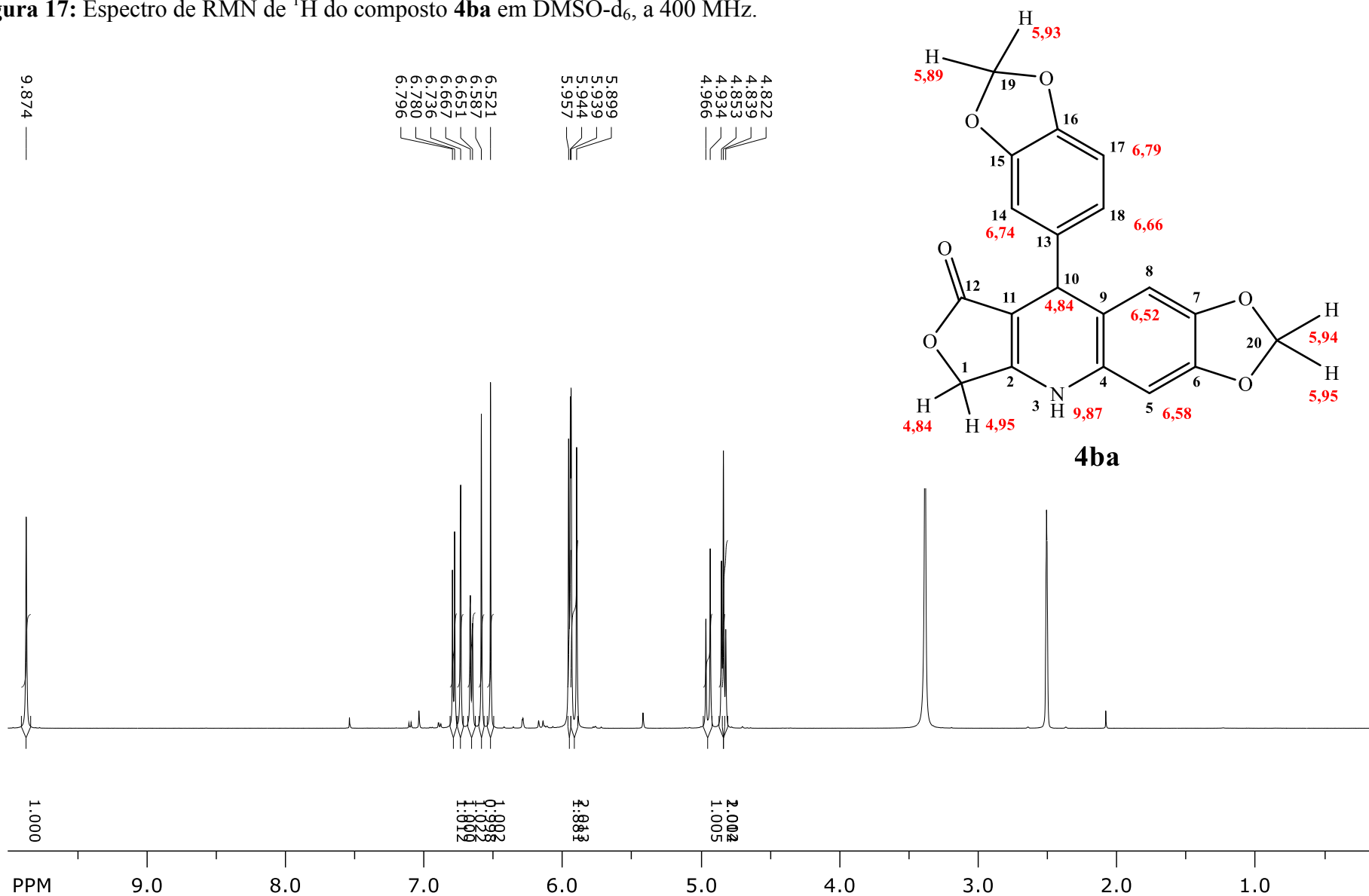


Figura 18: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto **4ba**.

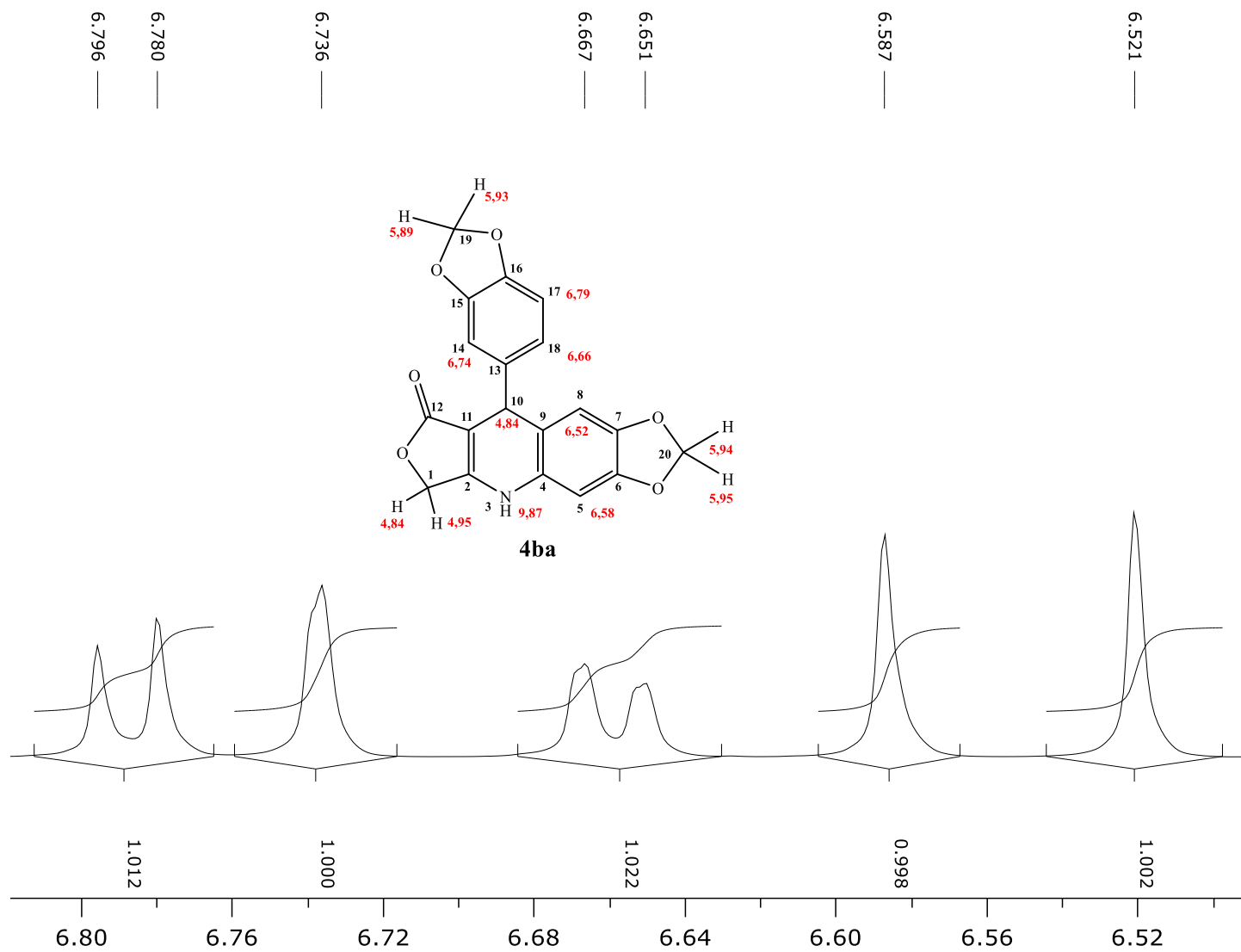


Figura 19: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4ba** em DMSO-d_6 , a 100 MHz.

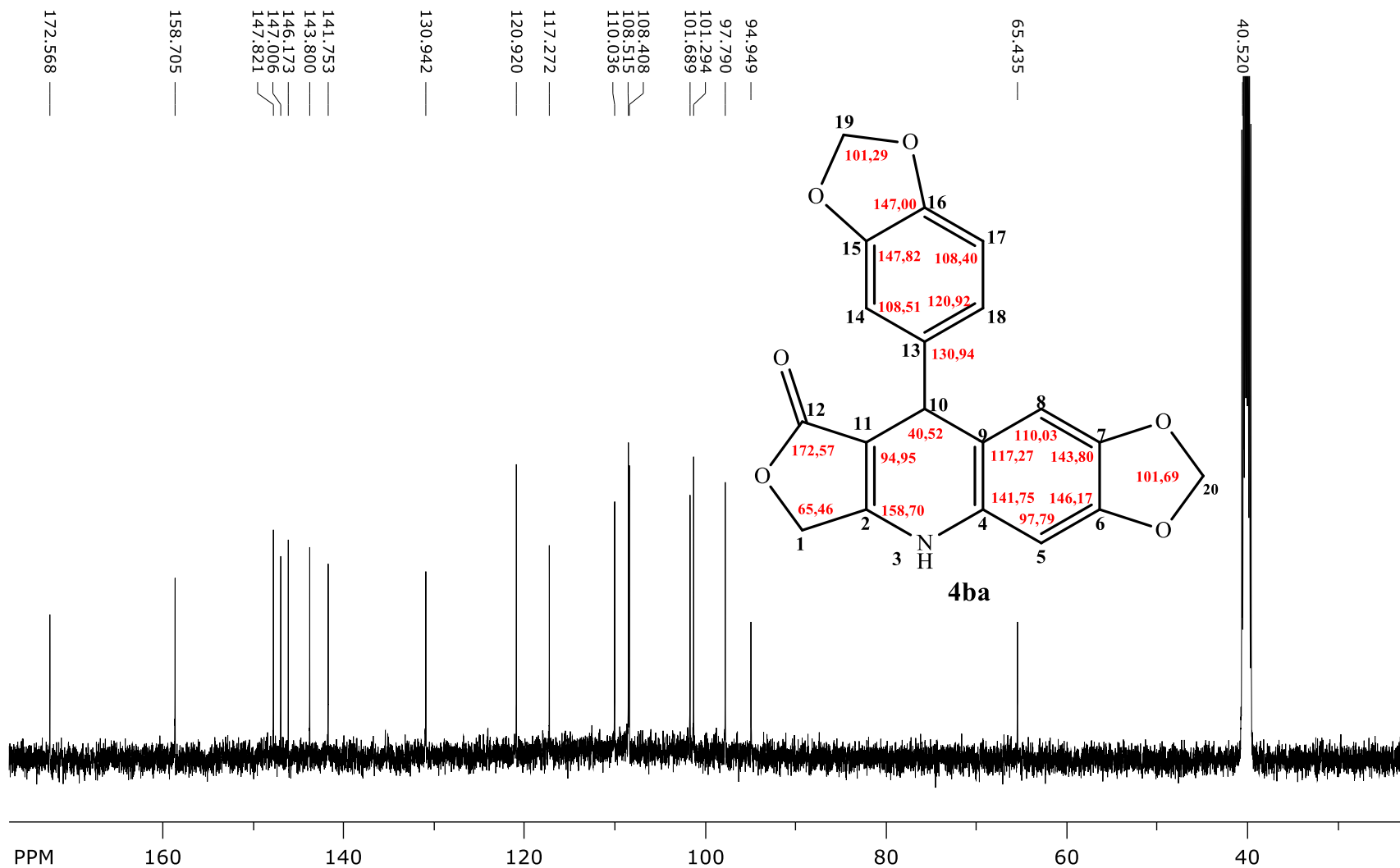
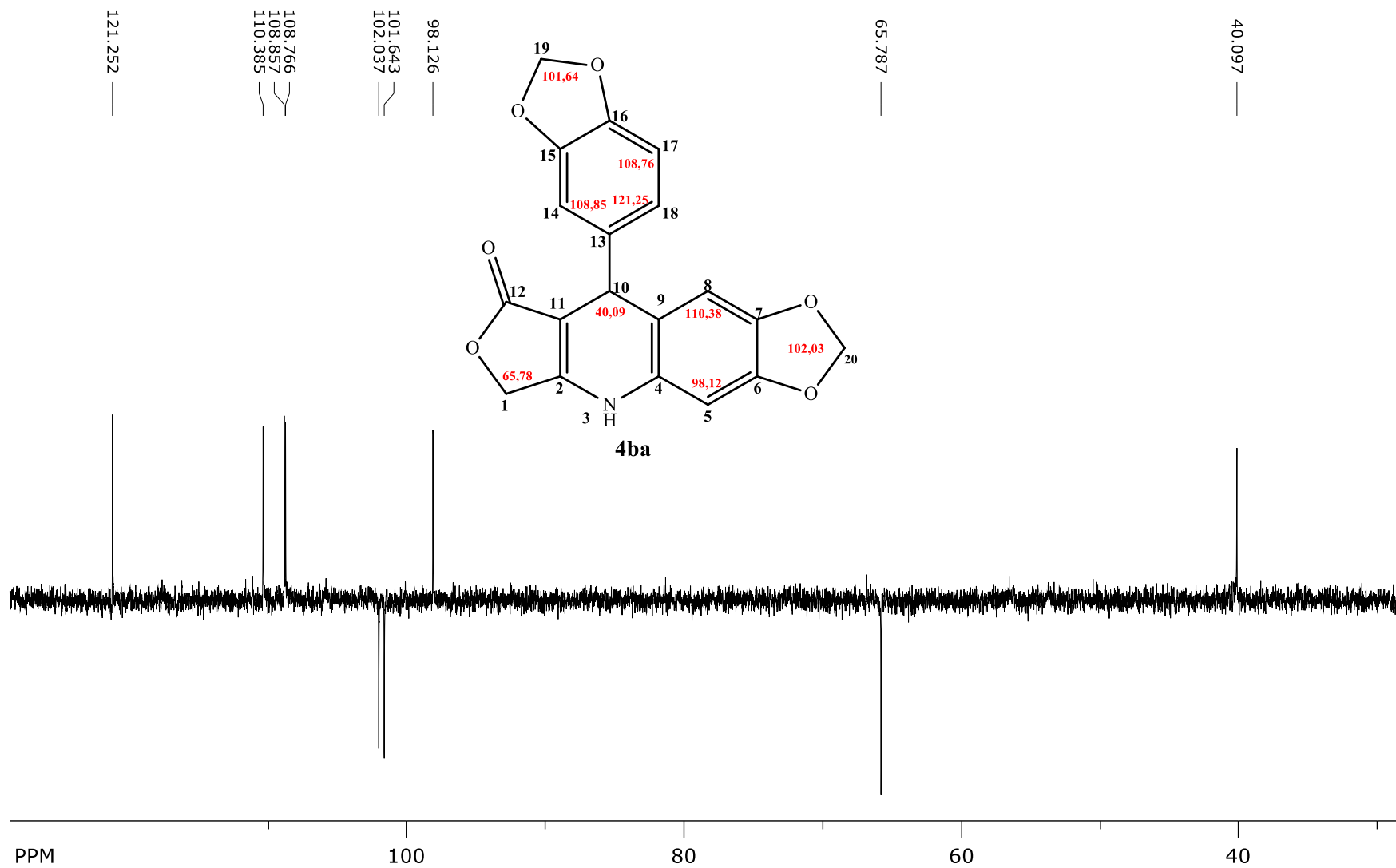
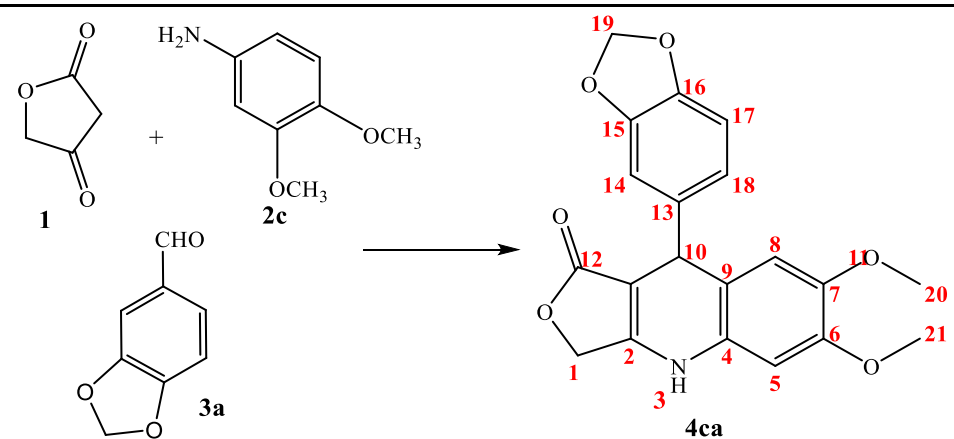


Figura 20: Espectro de RMN DEPT 135 do composto **4ba** em DMSO-d₆, a 100 MHz.



Os valores de deslocamentos químicos, constantes de acoplamento, multiplicidade dos sinais para **4ca** também obedecem ao mesmo padrão de **4aa** e **4ba**, com pequenas diferenças em ppm (Tabela 5).

Tabela 5: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **4ca**.



C	C (ppm)	H	H (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
1	64,92	1a	4,96	d	15,6
		1b	4,84	d	15,6
2	158,20	-	-	-	-
-	-	3	9,85	s	-
4	141,15	-	-	-	-
5	100,34	5	6,62	s	-
6	145,51	-	-	-	-
7	144,92	-	-	-	-
8	113,71	-	6,52	s	-
9	115,44	-	-	-	-
10	38,86	10	4,87	s	-
11	99,46	-	-	-	-
12	172,15	-	-	-	-
13	129,63	-	-	-	-
14	107,97	14	6,6	d	1,60
15	148,16	-	-	-	-
16	147,19	-	-	-	-
17	107,85	17	6,79	d	7,9
18	120,35	18	6,66	dd	7,9 e 1,6
19	100,72	19a	5,95	d	0,85
		19b	5,94	d	0,85
20	55,84	20	3,60 (3H)	s	-
21	55,43	21	3,74 (3H)	s	-

A atribuição dos sinais com base nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (Figuras 21 a 24) para a confirmação da estrutura de **4ca** seguiu os mesmos parâmetros utilizados na confirmação da estrutura dos compostos **4aa** e **4ba**.

A presença das duas metoxilas em 3,60 ppm e 3,74 ppm, ligadas em C7 e C6 afeta mais o deslocamento dos carbonos aos quais estão ligadas e dos carbonos vizinhos (Figura 23).

Figura 21: Espectro de RMN ^1H do composto **4ca** em $\text{DMSO-}d_6$, a 400 MHz.

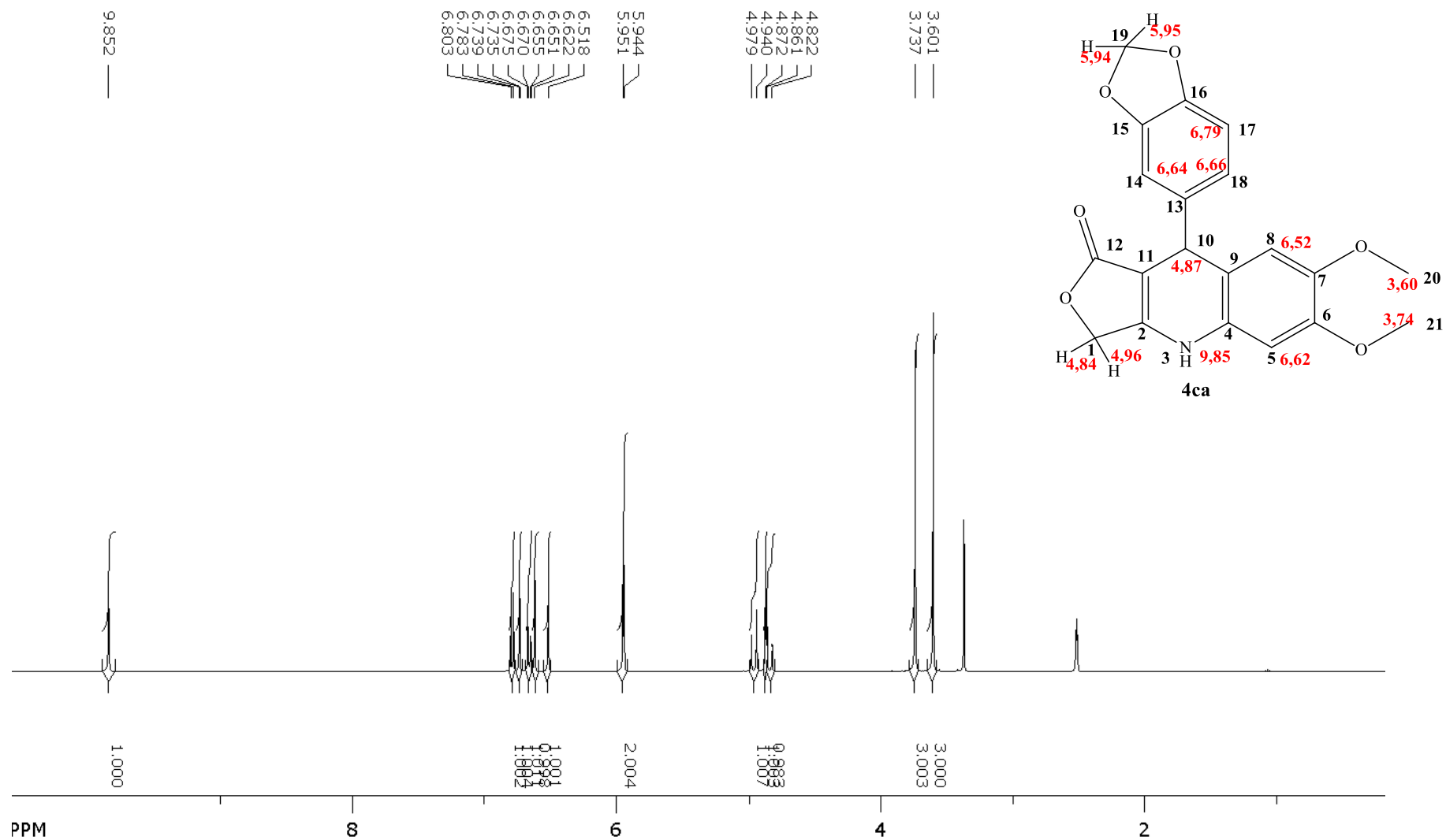


Figura 22: Ampliação do espectro de RMN de ^1H do composto 4ca

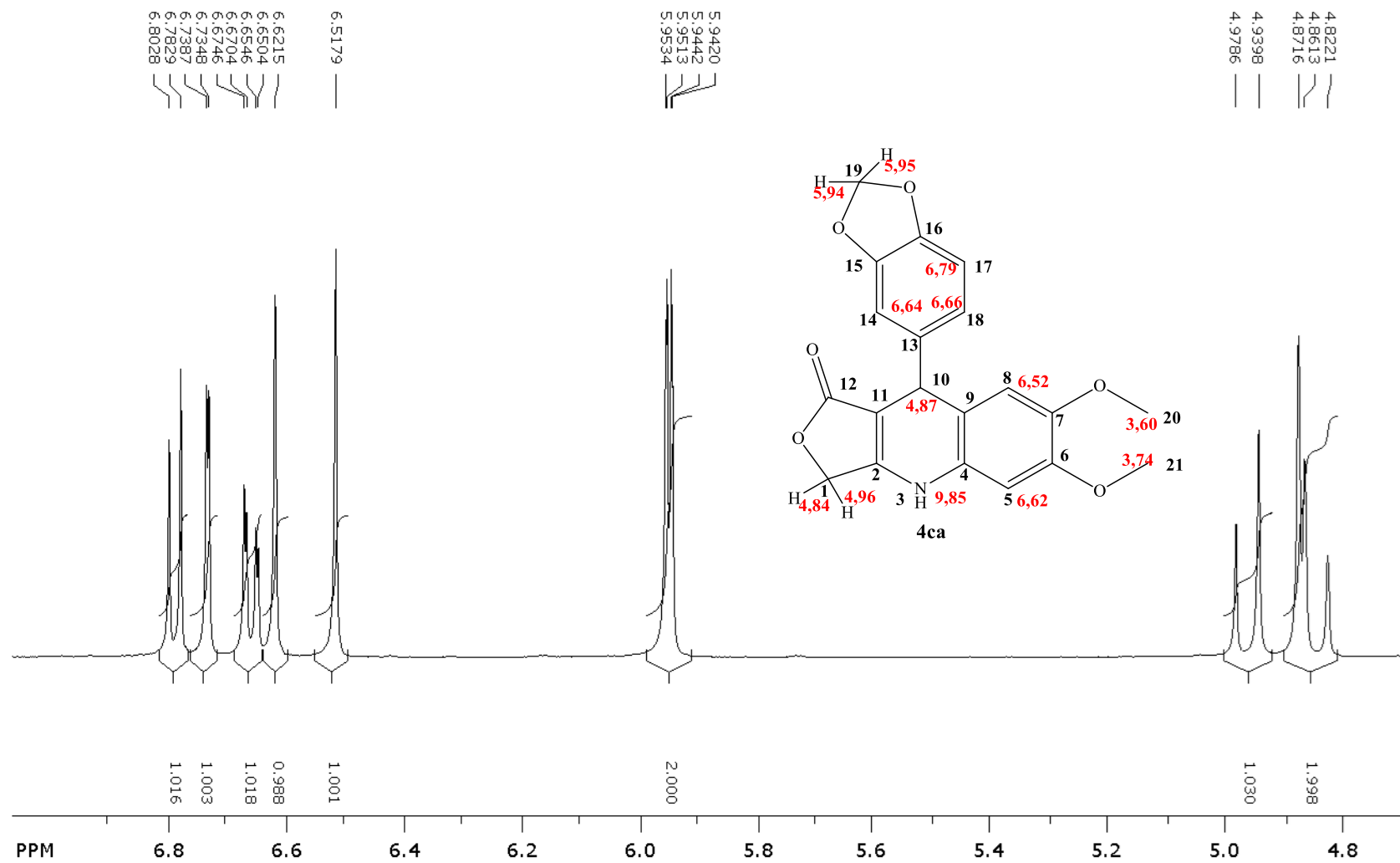


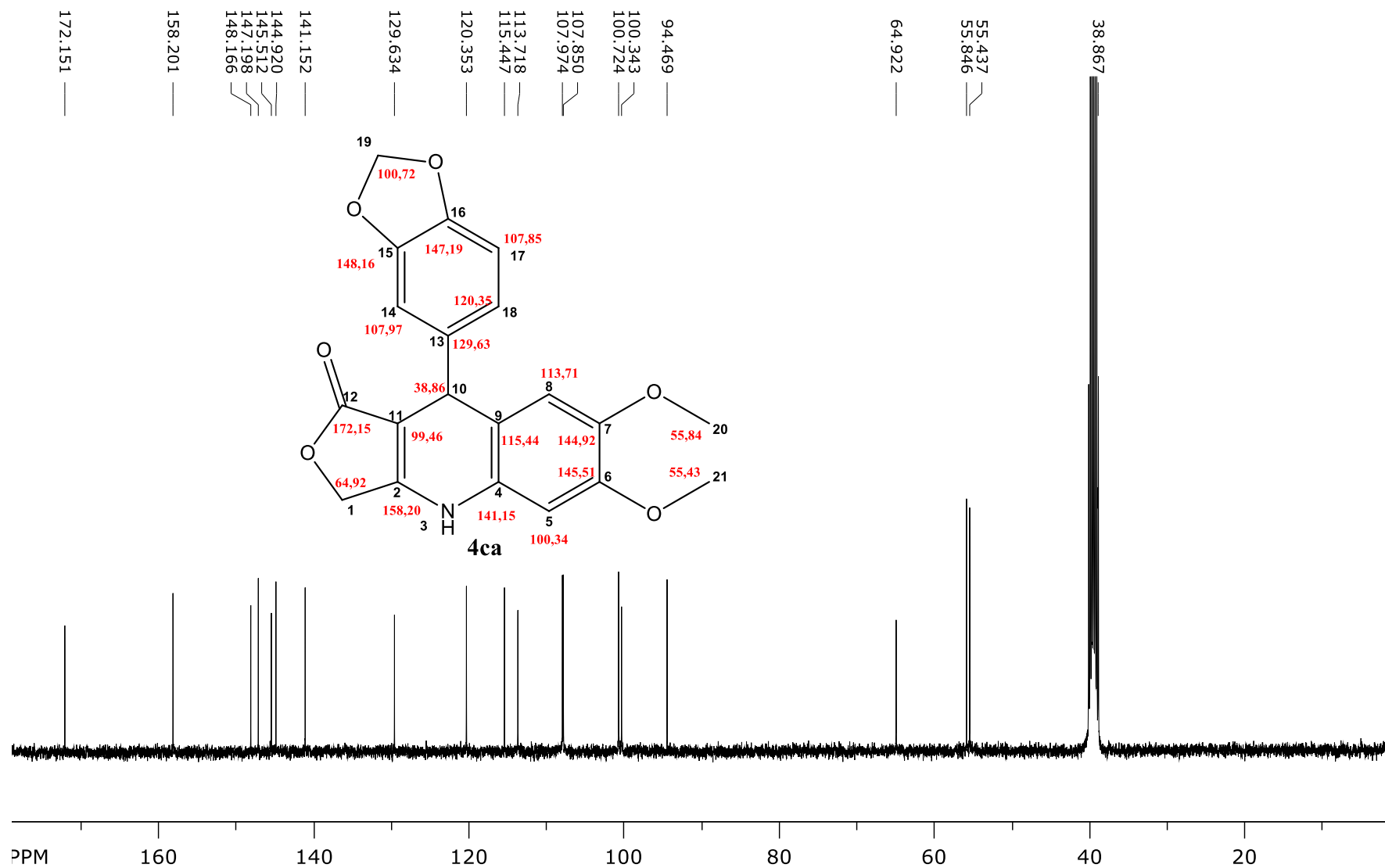
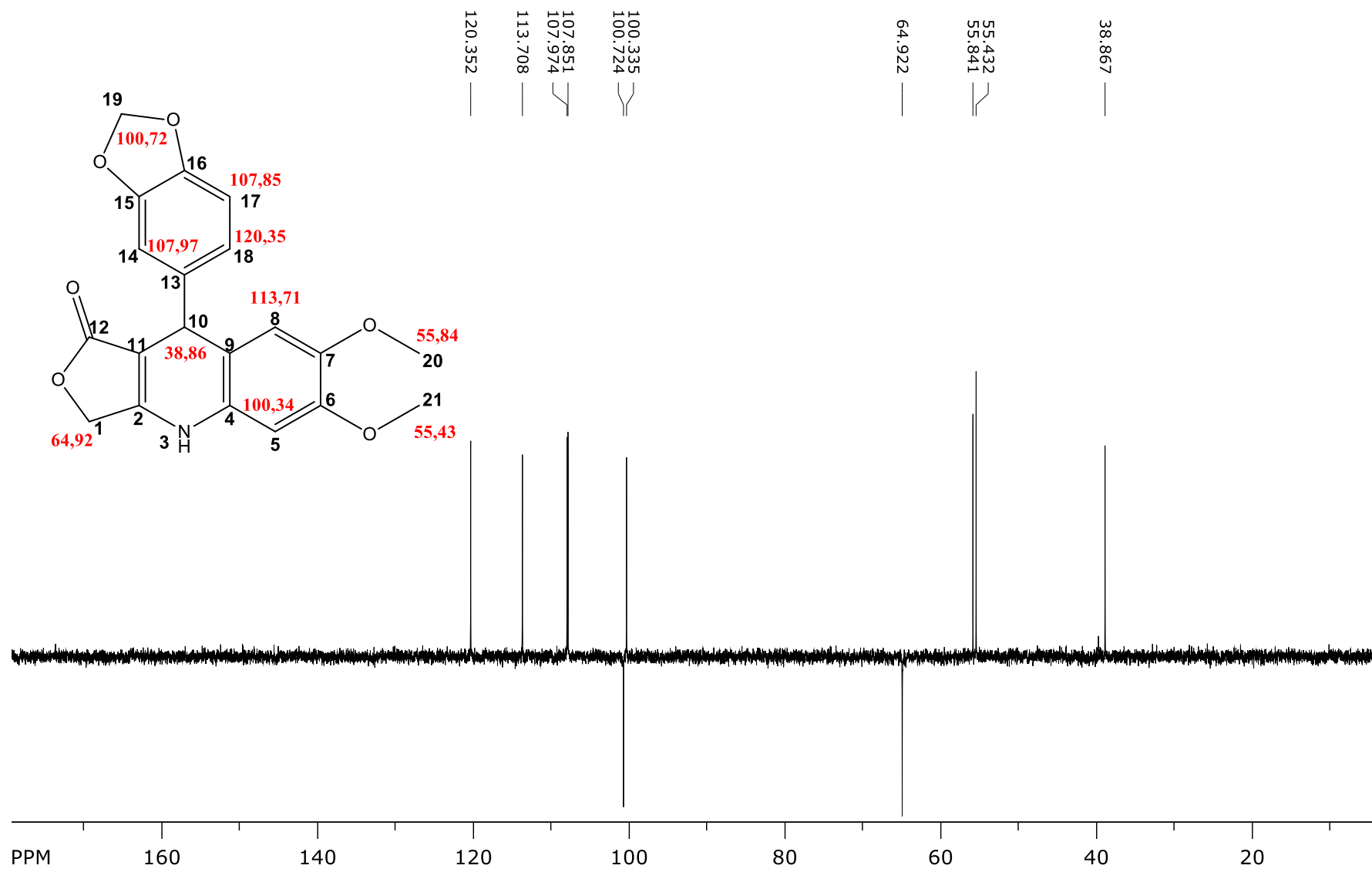
Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4ca** em DMSO-d_6 , a 100 MHz

Figura 24: Espectro de RMN DEPT 135 do composto **4ca** em DMSO-d₆, a 100 MHz



Após a confirmação da estrutura dos compostos **4aa**, **4ba** e **4ca**, outros derivados foram obtidos através da mesma metodologia (Tabela 6). A reação para a obtenção de **4** é uma adaptação da reação multicomponente de Hantzsch onde o composto dicarbonílico é o ácido tetrônico (**1**), a fonte de nitrogênio a anilina **2** e o composto carbonílico é o aldeído aromático **3**. A variação de aldeídos aromáticos e anilinas forneceu trinta e nove compostos contendo um anel butenolida e um núcleo dihidropiridínico, ou seja, azo-análogos de lignanas ariltetraalínicas.

Tabela 6: Síntese dos derivados **4**

Reação	Anilina R1	Aldeído R2	Produto	Rendimento ^b
1		3,4-(OCH ₃) (3b)	4ab	91
2		3,4,5-OCH ₃ (3c)	4ac	89
3		4-Cl (3d)	4ad	79
4		4-Bn, 3-OCH ₃ (3e)	4ae	85
5		4-F (3f)	4af	80
6		4-CH ₃ S (3g)	4ag	81
7	3,4,5-OCH ₃ (2a)	4-CF ₃ (3h)	4ah	79
8		6-NO ₂ -3,4-(OCH ₃) (3i)	4ai	76
9		3-OCH ₃ , 4-OH (3j)	4aj	80
10		3-OH (3k)	4ak	81
11		3-OCH ₃ (3l)	4al	92
12		3,4-OH (3m)	4am	83
13		6-NO ₂ -3,4-(OCH ₂ O) (3n)	4an	70
14		3,4-(OCH ₃) (3b)	4bb	92
15		3,4,5-OCH ₃ (3c)	4bc	90
16		4-Cl (3d)	4bd	80
17		4-Bn, 3-OCH ₃ (3e)	4be	84
18	3,4-(OCH ₂ O) (2b)	4-F (3f)	4bf	81
19		4-CH ₃ S (3g)	4bg	81
20		4-CF ₃ (3h)	4bh	88

21		6-NO ₂ -3,4-(OCH ₃) (3i)	4bi	69
22		3-OCH ₃ , 4-OH (3j)	4bj	81
23		3-OCH ₃ (3l)	4bl	94
24		6-NO ₂ -3,4-(OCH ₂ O) (3n)	4bn	71
25		3,4-(OCH ₃) (3b)	4cb	90
26		3,4,5-OCH ₃ (3c)	4cc	92
27		4-Cl (3d)	4cd	80
28		4-Bn, 3-OCH ₃ (3e)	4ce	82
29	3,4-(OCH₃) (3c)	4-F (3f)	4cf	79
30		4-CH ₃ S (3g)	4cg	81
31		4-CF ₃ (3h)	4ch	79
32		6-NO ₂ -3,4-(OCH ₃) (3i)	4ci	77
33		3-OH (3k)	4ck	80
34		3-OCH ₃ (3l)	4cl	93
35		3,4-OH (3m)	4cm	80
36		6-NO ₂ -3,4-(OCH ₂ O) (3n)	4cn	70

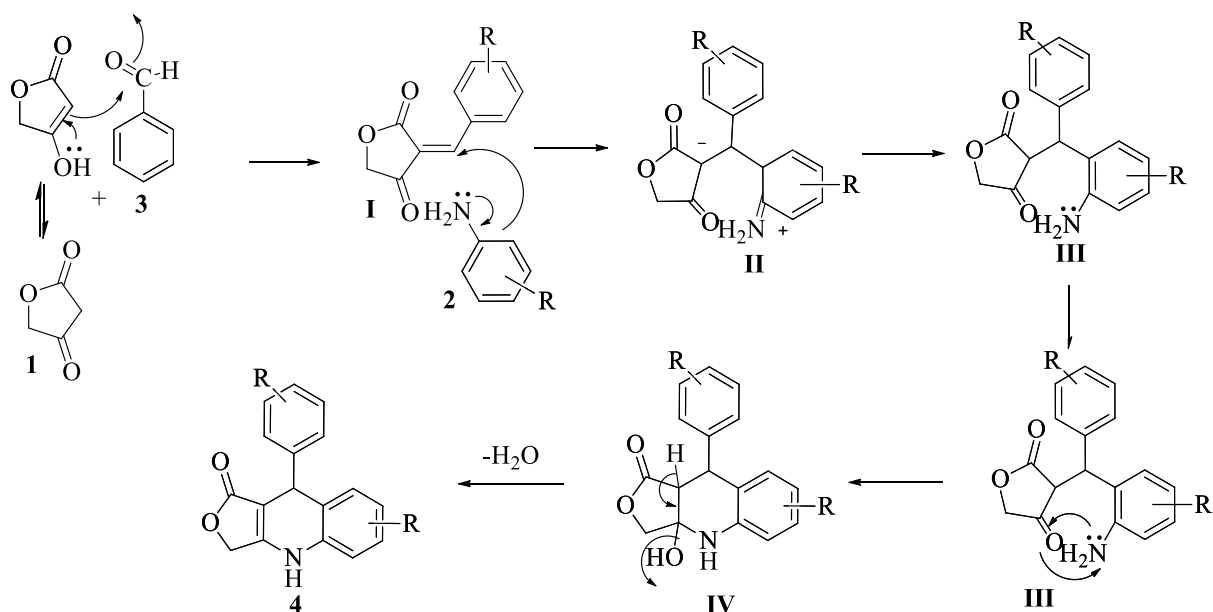
^a Condições reacionais: **1** (1,0 mmol), **2a-c** (1,0 mmol) e **3b-n** (1,0 mmol) irradiação por MO a 200 W em reator de frasco aberto. Temperatura de refluxo do solvente. As reações foram acompanhadas por CCD a cada 2 minutos. Os tempos reacionais variaram de 12 a 18 minutos. As reações com as anilinas **2a** e **2c** foram realizadas em água e com a anilina **2b** em etanol. ^b Rendimento do produto isolado e purificado

A partir dos resultados das sínteses (Tabela 6) foi possível verificar que os menores rendimentos foram obtidos para os derivados contendo o grupo nitro **4ai**, **4an**, **4bi**, **4bn**, **4ci**, **4cn**.

De acordo com o mecanismo proposto para a reação de formação de **4**, (Esquema 19) a reação ocorre inicialmente com o ataque do ácido tetrônico (**1**) à carbonila do aldeído **3** com a formação do intermediário **I**, chamado de aduto de Knoevenagel.¹⁴⁷ O menor rendimento dos produtos derivados de aldeídos contendo grupos nitro pode ter relação com a estabilização que esse grupo causa no aduto de Knoevenagel **I**, pois ao gerar essa estabilidade deixam esse intermediário menos reativo para reação posterior com a anilina.¹⁴⁸

Após a formação de **I** este intermediário é atacado pelo anel aromático da anilina, ou seja, a movimentação do par de elétrons do nitrogênio da anilina proporciona o ataque do carbono da posição *orto* à ligação dupla do intermediário **I**, numa condensação de Michael.¹⁴⁹ Essa etapa do mecanismo esclarece porque a anilina **2d** é pouco reativa, pois a posição *orto* ao

nitrogênio do anel aromático da anilina, que ataca o intermediário **I**, deve estar ativada por um grupo doador de elétrons em posição *para* relativamente a ela.¹⁵⁰ Somente as anilinas **2a**, **2b** e **2c** possuem esse grupo ativando a anilina.



Esquema 19: Mecanismo proposto para a reação de obtenção dos derivados **4**.

Na sequência, o intermediário **II** sofre um rearranjo para obtenção de **III**. Em **III** ocorre o ataque nucleofílico do par de elétrons do nitrogênio à carbonila da função cetona gerando **IV**, que perde uma molécula de água para formar **4**.

A análise da Tabela 6 mostra que houve uma pequena diferença nos rendimentos de outros derivados **4** obtidos a partir de aldeídos contendo grupo retiradores de elétrons. De acordo com o mecanismo proposto, os aldeídos contendo grupos sacadores de elétrons deveriam fornecer maiores rendimentos do produto, pois o efeito retirador de elétrons torna a carbonila do aldeído mais reativa, fornecendo o intermediário **I** mais rapidamente. Entretanto, esse efeito não foi observado, pois com esses aldeídos os rendimentos foram ligeiramente menores. Alguns autores relatam que a natureza do substituinte do aldeído para esse tipo de condensação não influencia no rendimento dos produtos.^{151,152}

Nas reações 8, 9, 13, 22 32, 35 e 36 (Tabela 6) foi observada a formação do respectivo derivado **5** em rendimento de 5 a 10%, como subproduto, o que também afetou os rendimentos dos derivados **4**. A formação desse derivado tem relação com a sua estabilidade, onde **5** é o produto termodinâmico e **4** é o produto cinético. A presença de oxigênio dissolvido no solvente e o efeito catalisador das MO foi suficiente apenas para oxidar uma pequena quantidade de **4** para formação de **5**. Desta forma, na tentativa de otimizar a reação para a obtenção somente de **5**, a reação 35 (Tabela 6) foi repetida, mas agora por um tempo reacional maior. Inicialmente, a reação foi mantida por 30 minutos e o rendimento dos produtos avaliados por análises de RMN de ^1H , constatando a formação de **4** e **5** na proporção de 1:1, indicando que o solvente pode estar agindo como um aceptor de hidretos e facilitando a formação de **5**. Um aumento no tempo reacional até 60 minutos sob MO não alterou essa proporção.

De forma geral, os derivados **4** foram obtidos em excelentes rendimentos com rapidez, maior pureza e com menor custo se comparada à sua obtenção por metodologia convencional como a descrita por Hitotsuyanagi e colaboradores (1999) ¹⁵³ que utilizaram 13 etapas reacionais para a obtenção de azo-derivados da podofilotoxina e obtiveram apenas 1% de rendimento global.

Outros autores descrevem a obtenção de derivados **4** pela mesma RMC utilizando aquecimento convencional ou MO. ^{154, 155}

Kumar e Alegria (2010) ¹⁵⁹ sintetizaram azo-derivados da podofilotoxina também pelo uso de ácido tetrônico, anilinas N-substituída e o aldeídos aromáticos por RMC em etanol por aquecimento convencional. Os autores obtiveram os derivados de interesse após 30 a 90 minutos de reação em rendimentos variando de 49 a 70%, ou seja, menores dos que os obtidos por aquecimento em MO como os descritos na Tabela 6.

Frackenpohl e colaboradores (2009)¹⁵² também obtiveram derivados de esqueleto **4** pela mesma RMC utilizando vários álcoois como solvente, em refluxo, por aquecimento convencional. Esses autores relatam a obtenção de inúmeros derivados com tempo reacional variando de 1 a 2 horas e rendimentos bastante inferiores aos que foram obtidos em nosso laboratório por aquecimento em MO. Esses mesmo autores relatam ainda que o uso de MO não altera o rendimento ou pureza dos produtos. Apesar da afirmação dos autores deste artigo, foi possível verificar que, sobre as mesmas condições reacionais em que eles obtiveram os compostos **4bc**, **4bb** e **4bd**, mas agora com o uso de MO, não só houve redução do tempo reacional, mas também o aumento significativo do rendimento desses produtos (Tabela 7).

Tabela 7: Comparação dos resultados das reações de obtenção dos derivados **4bc**, **4bb** e **4bd** por aquecimento por MO (resultados do autor) e convencional (resultados de Frackenpohl e colaboradores)¹⁵⁵.

Composto	Aquecimento	Tempo (min)	Rendimento (%)
4bb	Convencional	60	67
	MO	15	92
4bc	Convencional	60	77
	MO	15	90
4bd	Convencional	60	23
	MO	15	80

Fonte: próprio autor.

Tu e colaboradores (2010) utilizando um reator de MO de frasco selado sintetizaram derivados de esqueleto **4** em água, utilizando anilinas não ativadas. Os autores relatam a obtenção dos produtos em excelentes rendimentos e tempo reacional em média de 5 minutos. No caso desses autores, o fato da reação ser realizada em tubo selado gera uma certa pressão devido ao refluxo do solvente, que desloca o equilíbrio da reação no sentido do produto, por

isso o tempo de reação é pequeno e a reação ocorre mesmo com anilinas não substituídas, ficando claro neste caso o efeito positivo das MO associado ao aumento da pressão do sistema. Entretanto, esse artigo tem algumas inconsistências como a mistura de dimetilformamida (DMF)-etanol utilizada para a purificação dos derivados **4**. Os derivados **4** são extremamente solúveis em DMF e parcialmente solúveis em etanol, portanto esse processo de purificação pode conduzir a perdas enormes, entretanto, segundo o autor os rendimentos são superiores a 93%. Outra inconsistência é o mecanismo proposto, pois segundo o autor a primeira reação acontece entre o aldeído e a anilina para a formação de uma enamina o que vai contra o mecanismo proposto no esquema 19.

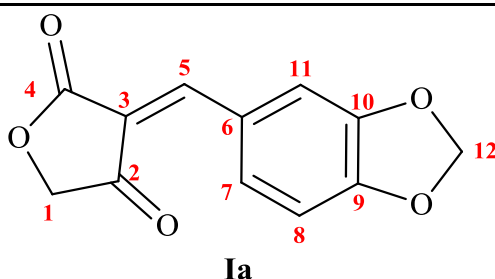
A comprovação de que o mecanismo proposto no esquema 19 está correto, ocorre pela formação do intermediário de Knoevenagel **I** isolado da reação utilizando a anilina **2d** com os aldeídos **3a** e **3b**. Devido a sua baixa reatividade, a anilina **2d** não reage com o intermediário **Ia** e **Ib**, que foram os únicos produtos isolados, respectivamente, das reações com esses dois aldeídos, em rendimento de 90 e 92%. Os intermediários **Ia** e **Ib** tiveram suas estruturas confirmadas por RMN de ^1H e ^{13}C . Nenhum produto da reação entre a anilina **2d** e o aldeído os aldeídos em questão foi obtido.

Na Tabela 8 são apresentados os dados de RMN de ^1H e ^{13}C para **Ia** referentes aos espectros contidos nas Figuras 25 a 27. No espectro de RMN de ^1H (Figura 25), o simpleto integrando para dois hidrogênios em 4,54 ppm é referente ao H1. O simpleto em 6,08 ppm (2H) é referente aos H12, que são quimicamente semelhantes. Os sinais em 6,90 ppm, 7,75 ppm e 7,81 ppm são os sinais dos hidrogênios aromáticos, respectivamente, H8, H7 e H11. H8 acopla com H7 com $J_{orto} = 8,2$ Hz. O H7 além de acoplar com H8 com o mesmo J , acopla ainda com H5 com $J = 1,7$ Hz e com H11, mas com J muito pequeno que não foi possível determinar, mas que alarga o respectivo sinal do H7 (ddl). O duplete largo em 8,41

ppm com $J = 1,7$ Hz é referente a H5 em acoplamento com H7 e em pequeno acoplamento também com H11, cujo J não pode ser mensurado, mas que aumenta a largura do duplete.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 26) o sinal em 194,37 ppm é referente à carbonila da função cetona e em 170,82 ppm da carbonila da lactona. O sinal de C5 aparece em 155,83 ppm que sendo um CH também aparece no DEPT 135 em posição contrária ao sinal do C1 que é um CH_2 e que aparece em 71,67 ppm. O sinal em 113,97 ppm é referente ao C3 que não aparece no DEPT 135. Os demais sinais são dos carbonos sem hidrogênios do anel aromático, que somem no DEPT, e dos CH aromático que aparecem no DEPT em posição contrária ao C12 que é um CH_2 e aparece em 102,69 ppm. Todos esses dados confirmam a estrutura do composto **Ia**, que se encontra na forma de seus isômeros cis e trans na proporção de 1:10, como pode ser visto pela duplicidade dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C .

Tabela 8: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **Ia**.



C	C (ppm)	H	H (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
1	71,67	1	4,54 (2H)	s	-
2	194,37	-	-	-	-
3	113,97	-	-	-	-
4	170,82	-	-	-	-
5	155,83	5	8,41	dl	1,7
6	128,16	-	-	-	-
7	134,99	7	7,75	ddl	1,7 e 8,2
8	109,05	8	6,90	d	8,2
9	154,79	-	-	-	-
10	148,51	-	-	-	-
11	112,77	11	7,81	sl	-
12	102,69	12	6,08 (2H)	s	-

Figura 25: Espectro de RMN ^1H do intermediário **Ia** em CDCl_3 , a 400 MHz.

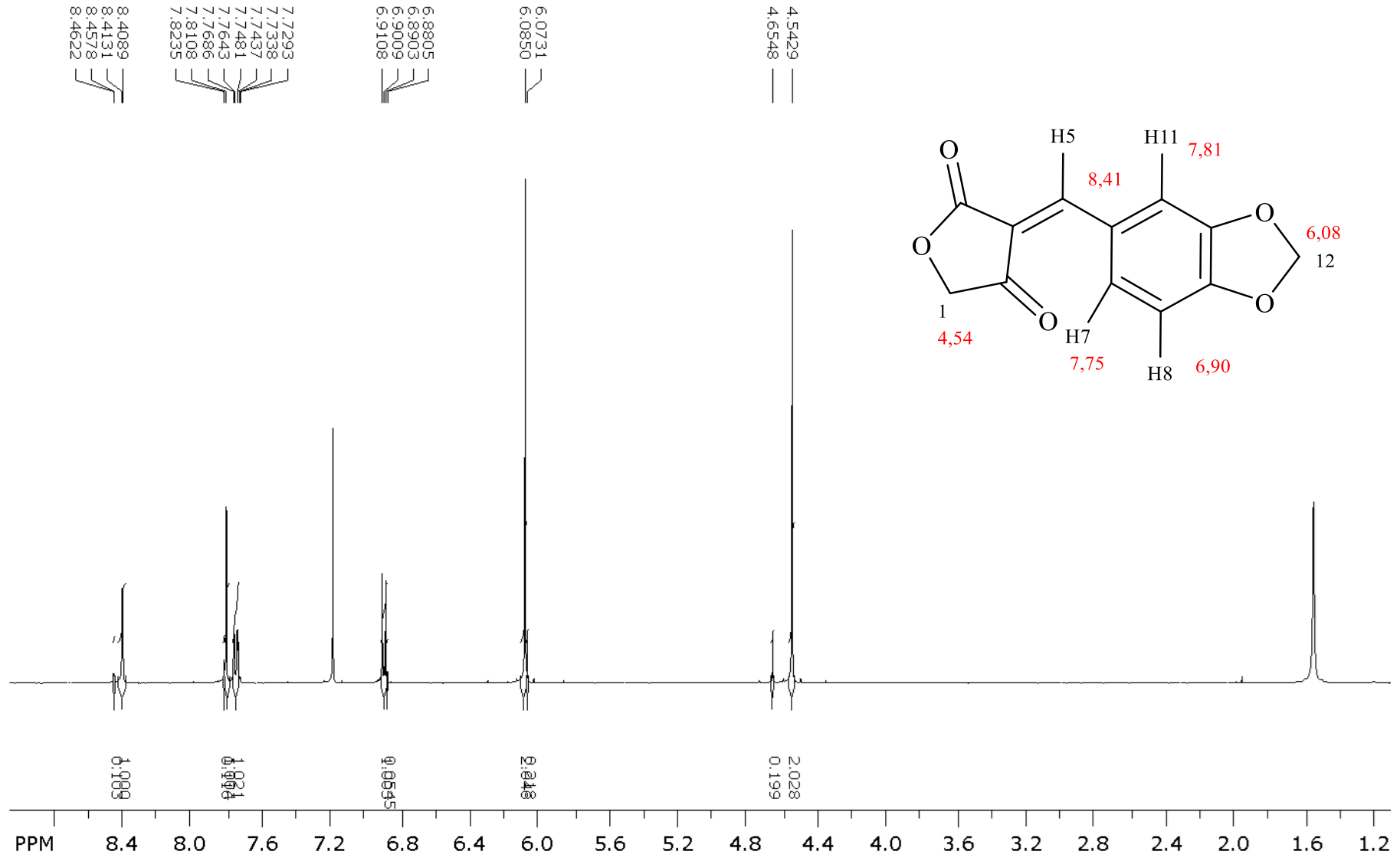


Figura 26: Espectro de RMN de ^{13}C do intermediário **Ia** em CDCl_3 , a 100 MHz

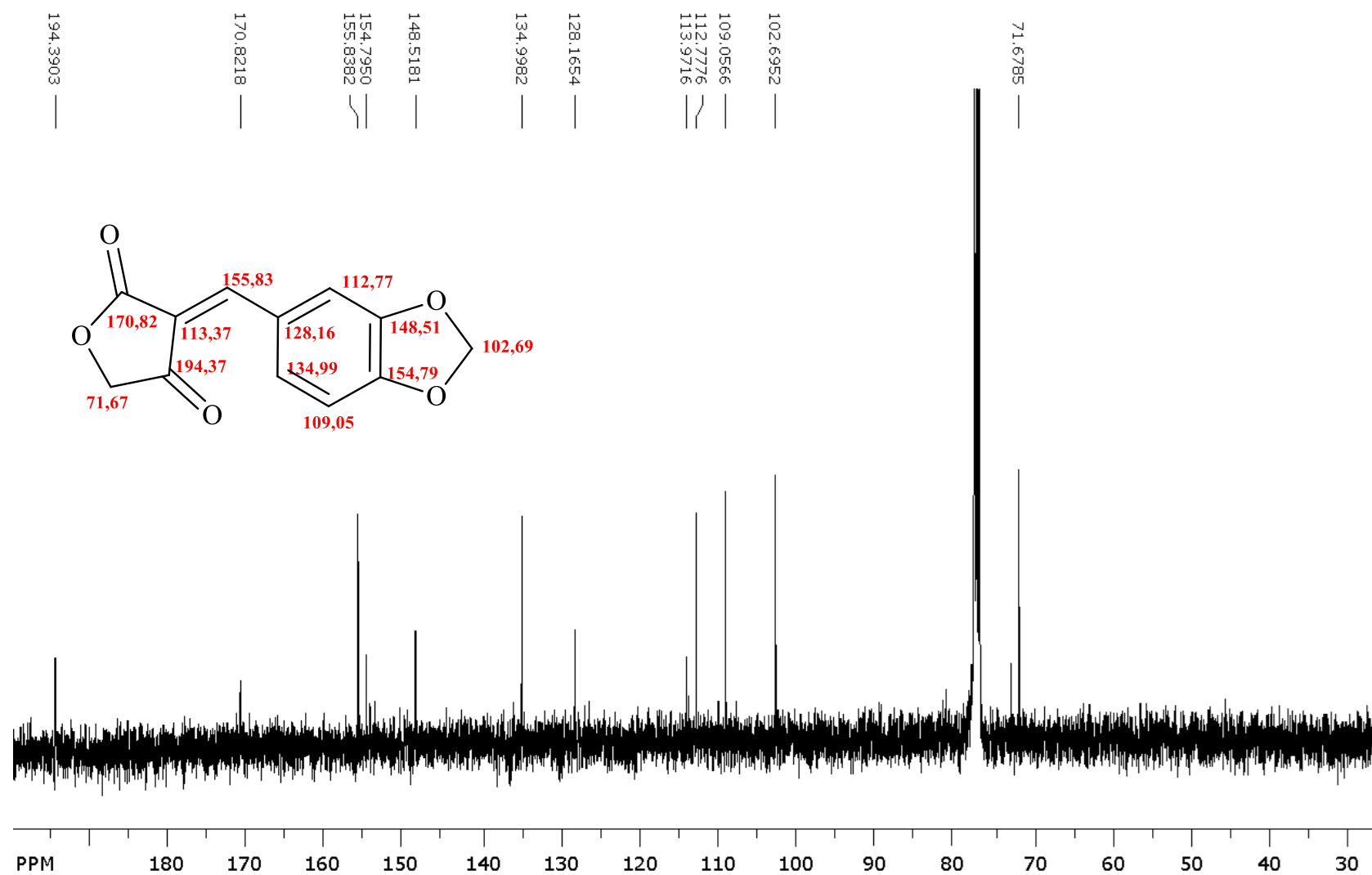
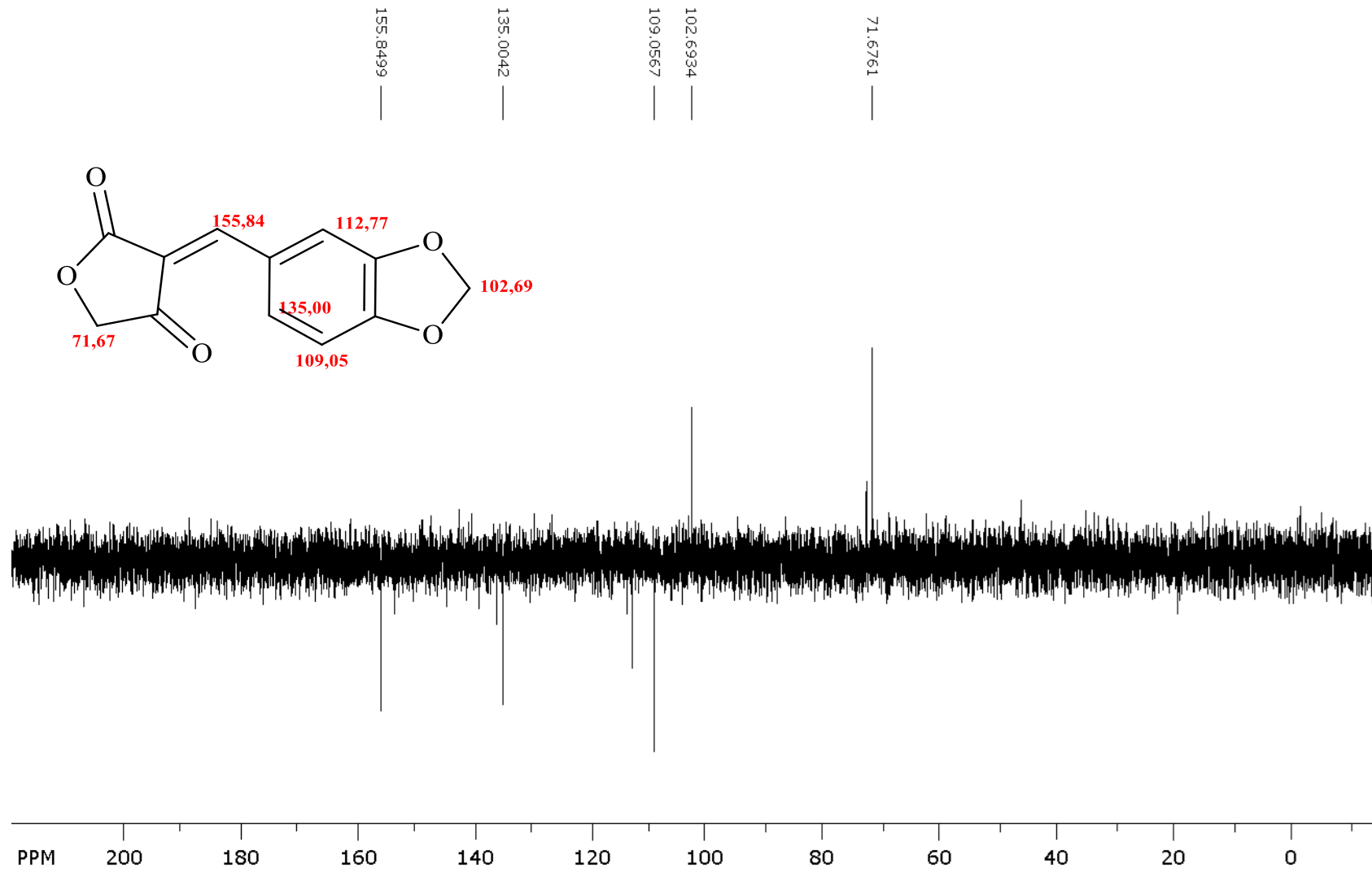


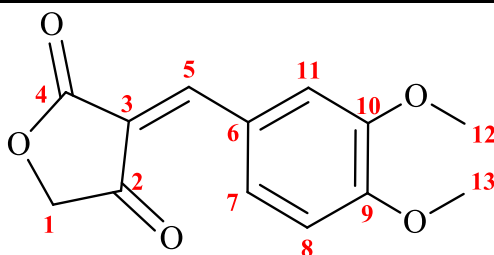
Figura 27: Espectro de RMN DEPT 135 do intermediário **Ia** em CDCl_3 , a 100 MHz.



Acredita-se que o isômero *trans* esteja em maior proporção, devido à sua maior estabilidade (menor impedimento estérico) pois não é possível chegar a essa conclusão pelos valores de J .

Na Tabela 9 são apresentados os dados de RMN de ^1H e ^{13}C do composto **Ib**, referentes aos espectros contidos nas Figuras 28 a 30. No espectro de RMN de ^1H (Figura 28), o simpleto em 4,63 ppm é referente aos dois hidrogênios H1. Os sinais em 7,00 ppm, e 7,92 ppm são referentes aos hidrogênios aromáticos H8, H7 e H11, respectivamente. O sinal referente a H7 aparece como um duplo duplete largo em 7,76 ppm originado do acoplamento em *orto* com H8 ($J_{orto} = 8,5$ Hz), em *meta* com H5 ($J = 1,9$ Hz) e com H11 com J muito pequeno não mensurável, mas que alarga o respectivo sinal. O duplete largo em 8,77 ppm é referente ao H5 acoplado em acoplado com o H7 com $J = 1,9$ Hz e com H11 com J muito pequeno não mensurado. O singleto largo em 7,00 ppm foi atribuído ao H11. Os sinais em 4,04 e 4,03 ppm, ambos integrando para três hidrogênios representam, respectivamente, os H12 e H13 das metoxilas.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 29) o sinal em 194,70 ppm e 171,07 ppm são referentes a C2 e C4, respectivamente. O sinal de C5 aparece em 156,24 ppm e C1 em 71,67 ppm. Os sinais em 56,41 ppm e 56,17 ppm são referentes aos CH_3 das metoxilas. Os demais sinais dos carbonos que confirma a estrutura de **Ib** seguem o mesmo modelo já elucidado de **Ia**. Assim como em **Ia**, **Ib** também está na forma dos seus isômeros *cis* e *trans*, mas em proporção de 1:2, como pode ser visto pelos sinais dos espectro de RMN de ^1H e ^{13}C que aparecem dobrados, bem como pelos valores das integrais desses sinais.

Tabela 9: Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o intermediário **Ib**.**Ib**

C	C (ppm)	H	H (ppm)	Multiplicidade	J (Hz)
1	71,65	1	4,63 (2H)	s	-
2	194,70	-	-	-	-
3	113,48	-	-	-	-
4	171,07	-	-	-	-
5	156,24	5	8,77	dl	1,9
6	126,98	-	-	-	-
7	133,11	7	7,76	ddl	1,9 e 8,5
8	115,47	8	7,00	d	8,5
9	153,92	-	-	-	-
10	149,02	-	-	-	-
11	110,93	11	7,92	sl	-
12	56,41	12	4,04 (3H)	s	-
13	56,17	13	4,03 (3H)	s	-

Figura 28: Espectro de RMN ^1H do intermediário **Ib** em CDCl_3 , a 400 MHz.

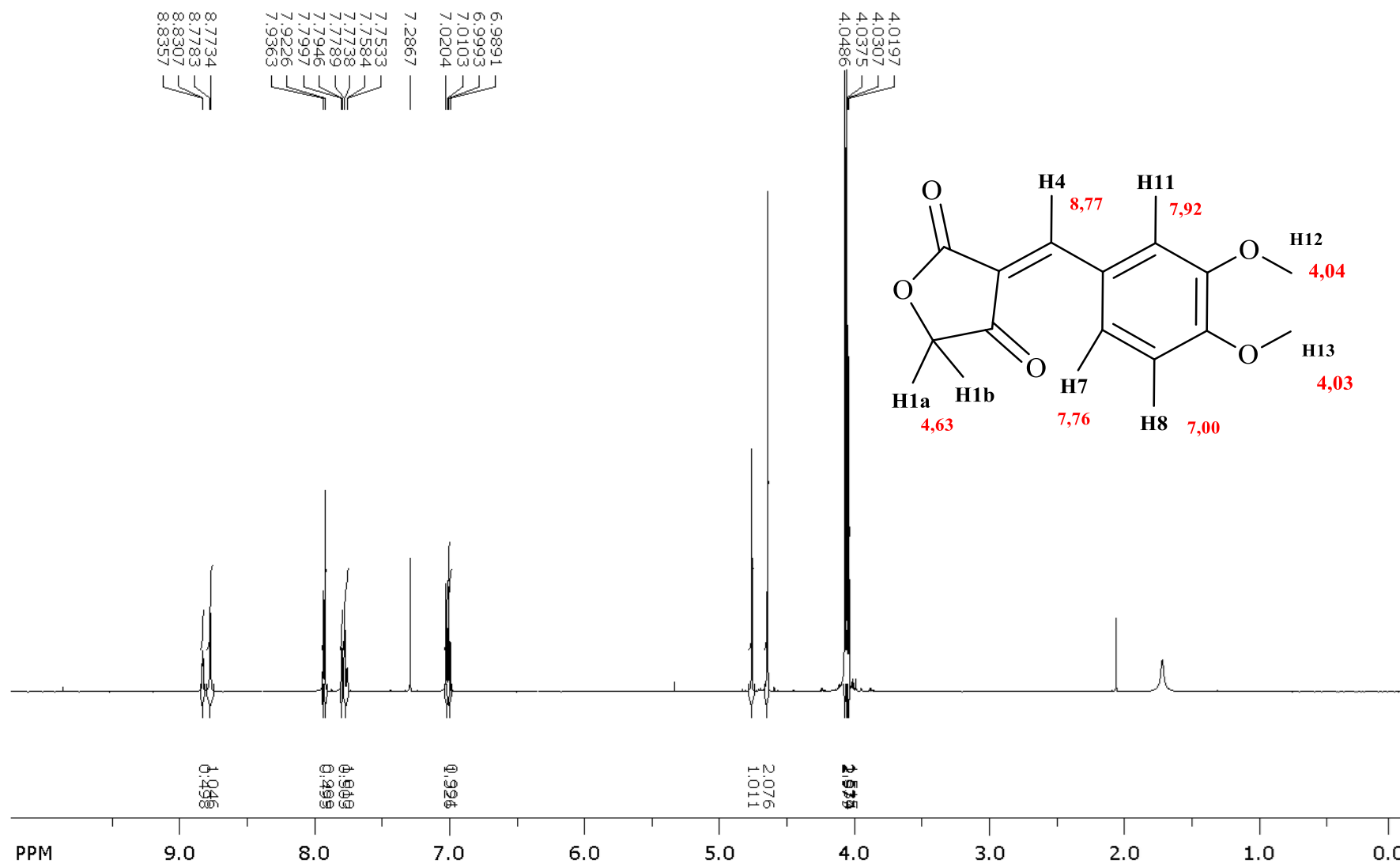


Figura 29: Espectro de RMN de ^{13}C do intermediário **Ib** em CDCl_3 , a 100 MHz

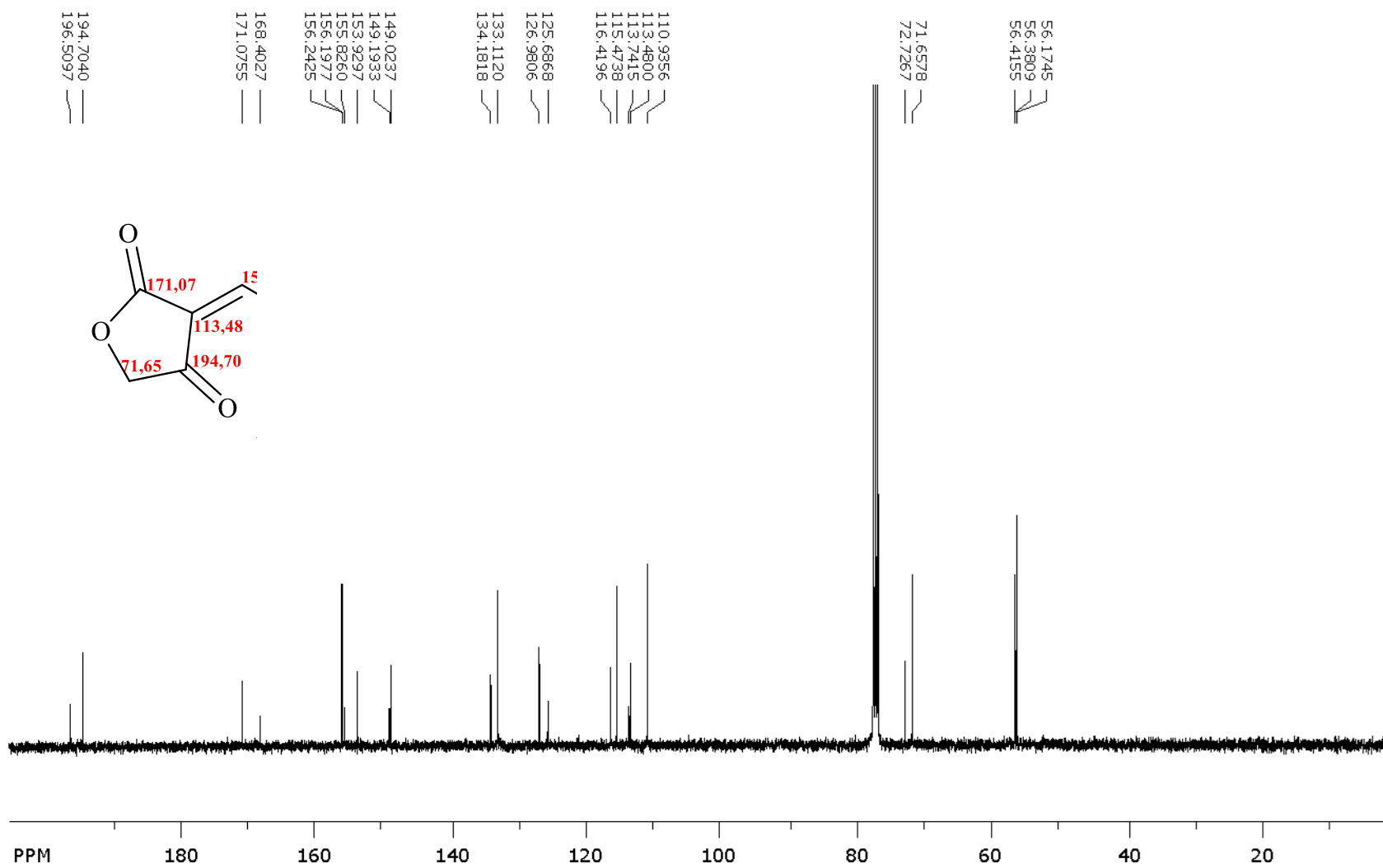
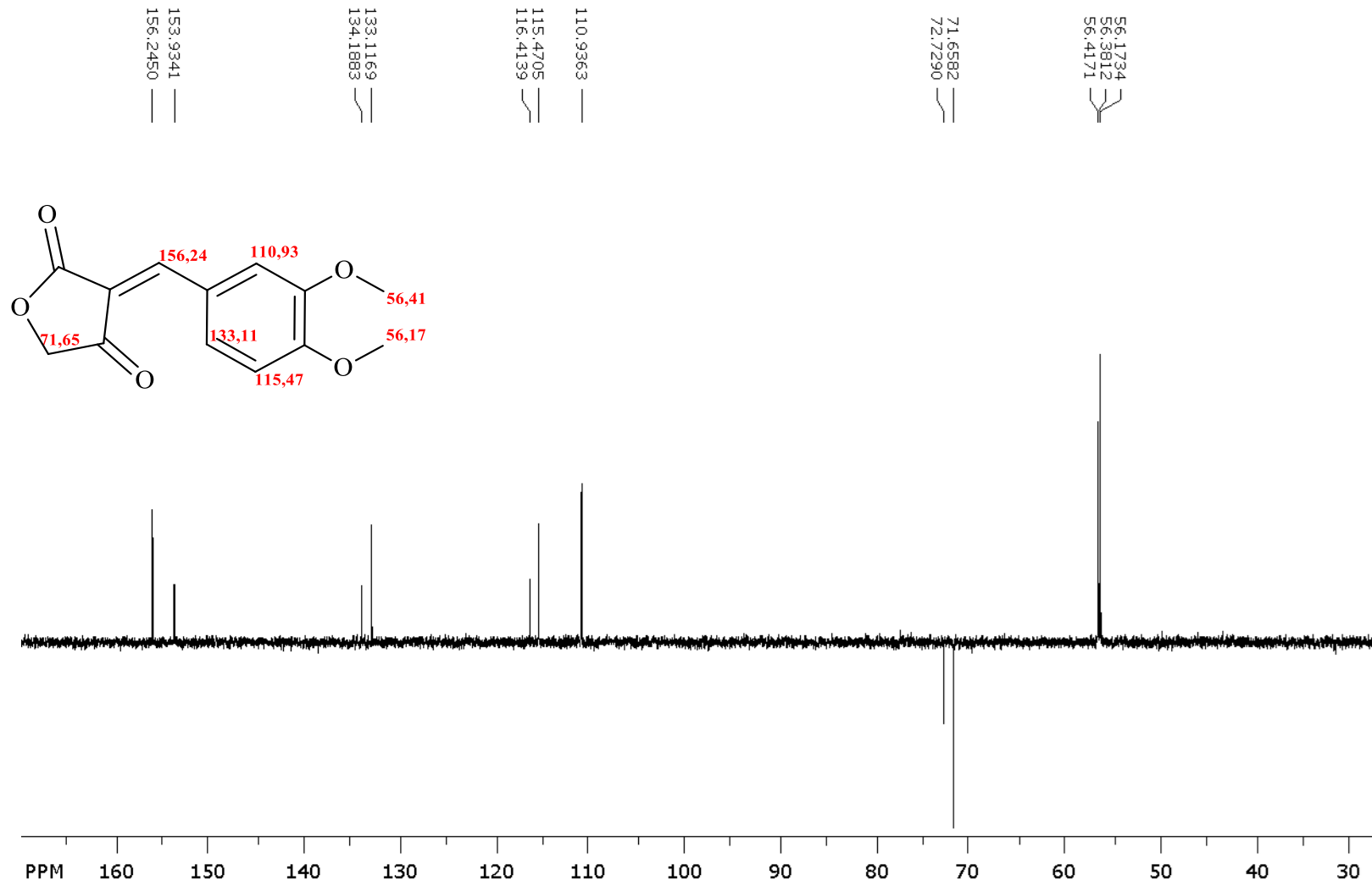


Figura 30: Espectro de RMN DEPT 135 do intermediário **Ib** em CDCl_3 , a 100 MHz



Apesar da formação do intermediário **Ia** e **Ib** ter demonstrado a baixa reatividade da anilina **2d**, foi novamente avaliada sua reação com outros aldeídos aumentando o tempo reacional e usando butanol como solvente. Para isso foi utilizado os aldeídos **3f** e **3l** que contém, respectivamente, como substituinte o grupo 4-F e 3-OCH₃. A partir do uso desses aldeídos, foi demonstrado o efeito positivo das MO, pois os respectivos produtos **4df** e **4dl** foram obtidos, ainda que em pequeno rendimento, 45% e 38%, respectivamente. Desta forma, foi possível verificar que para essa anilina o efeito do substituinte no aldeído afeta a obtenção do produto.

O acoplamento das RMC's com as MO tornou a metodologia de síntese dos derivados **4** mais rápida, mais eficientes e com menor custo, diminuindo o tempo entre a síntese e a avaliação biológica.

5.2 Síntese das lactonas quinolínicas **5**

A síntese dos compostos **5** foi realizada pela oxidação dos respectivos derivados **4** com DDQ. O DDQ é um conhecido agente oxidante e aceptor de hidretos utilizado na oxidação dos mais variados tipos de esqueletos químicos orgânicos, principalmente para a formação de anéis aromáticos, indólicos, pirimidínicos, imidazólicos e quinolínicos.^{156,157}

Para verificar qual o melhor solvente para a oxidação de **4aa** com DDQ, avaliamos o uso de tolueno e etanol como solvente em temperatura de refluxo por aquecimento convencional e por MO (Tabela 10).

O tolueno apesar de ser um solvente apolar pode ser usado para o aquecimento por MO desde que os materiais de partida da reação sejam polares e, desta forma, absorvam as MO.

Tabela 10: Resultado da reação de oxidação de **4aa** para a obtenção de **5aa** utilizando DDQ variando-se o solvente e o tipo de aquecimento.

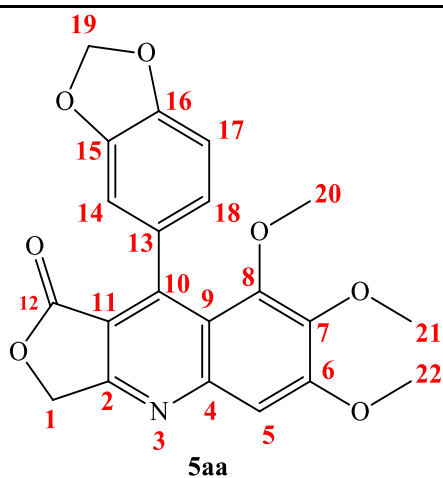
Código	Aquecimento	Solvente	Tempo (min)	Rendimento (%)
4aa	Convencional	Tolueno	120	90
		Etanol	120	90
	MO	Tolueno	25	89
		Etanol	25	90

Fonte: próprio autor.

Os resultados da Tabela 10 mostram que para os dois solventes avaliados, tanto sobre aquecimento por MO quanto convencional, não houve variação nos tempos reacionais e rendimentos, porém, quando a reação foi realizada sob MO o tempo foi significativamente diminuído em relação ao aquecimento convencional. Todas as reações forneceram o mesmo produto (CCD), cuja estrutura foi confirmada por RMN de ^1H e ^{13}C .

Os dados de RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **5aa** são apresentados na Tabela 11 de acordo com os espectros das Figuras 31 a 33.

No espectro de RMN de ^1H o simpleto em 5,39 ppm é referente ao H1 integrando para dois hidrogênios. Em 6,11 ppm o duplete com $J = 10,0$ Hz é referente aos H19. A confirmação de que a aromatização de **4** ocorreu, com formação de **5**, foi a ausência do H3 do nitrogênio, a ausência do sinal referente a H10 e pelo fato de que em **5aa** os hidrogênios do CH_2 do anel butenolínico agora são quimicamente equivalentes. Os dados fornecidos pelos espectros de RMN de ^{13}C e DEPT confirmam também a oxidação de **4aa** a **5aa**, pois em 146 ppm aparece o sinal referente a C10 que em **4aa** aparecia como CH em 34,9 ppm, ou seja, em **5aa** C10 é um carbono aromático.

Tabela 11: Dados obtidos por RMN de ^1H e ^{13}C para o composto **5aa**.

C	C (ppm)	H	H (ppm)	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)
1	68,53	1	5,39	s	-
2	150,18	-	-	-	-
-	-	-	-	-	-
4	146,45	-	-	-	-
5	100,88	5	7,43	s	-
6	158,07	-	-	-	-
7	129,43	-	-	-	-
8	163,52	-	-	-	-
9	112,97	-	-	-	-
10	146,00	-	-	-	-
11	117,28	-	-	-	-
12	167,52	-	-	-	-
13	142,35	-	-	-	-
14	107,00	14	6,96	d	7,9
15	149,42	-	-	-	-
16	148,25	-	-	-	-
17	108,74	17	6,91	d	1,5
18	121,20	18	6,74	dd	7,9 e 1,5
19	104,54	19	6,11	d	10,0
20	60,81	20	3H – 4,03	s	-
21	60,69	21	3H – 3,81	s	-
22	56,34	22	3H – 3,31	s	-

Figura 31: Espectro de RMN de ^1H do composto **5aa** em DMSO-d_6 , a 400 MHz.

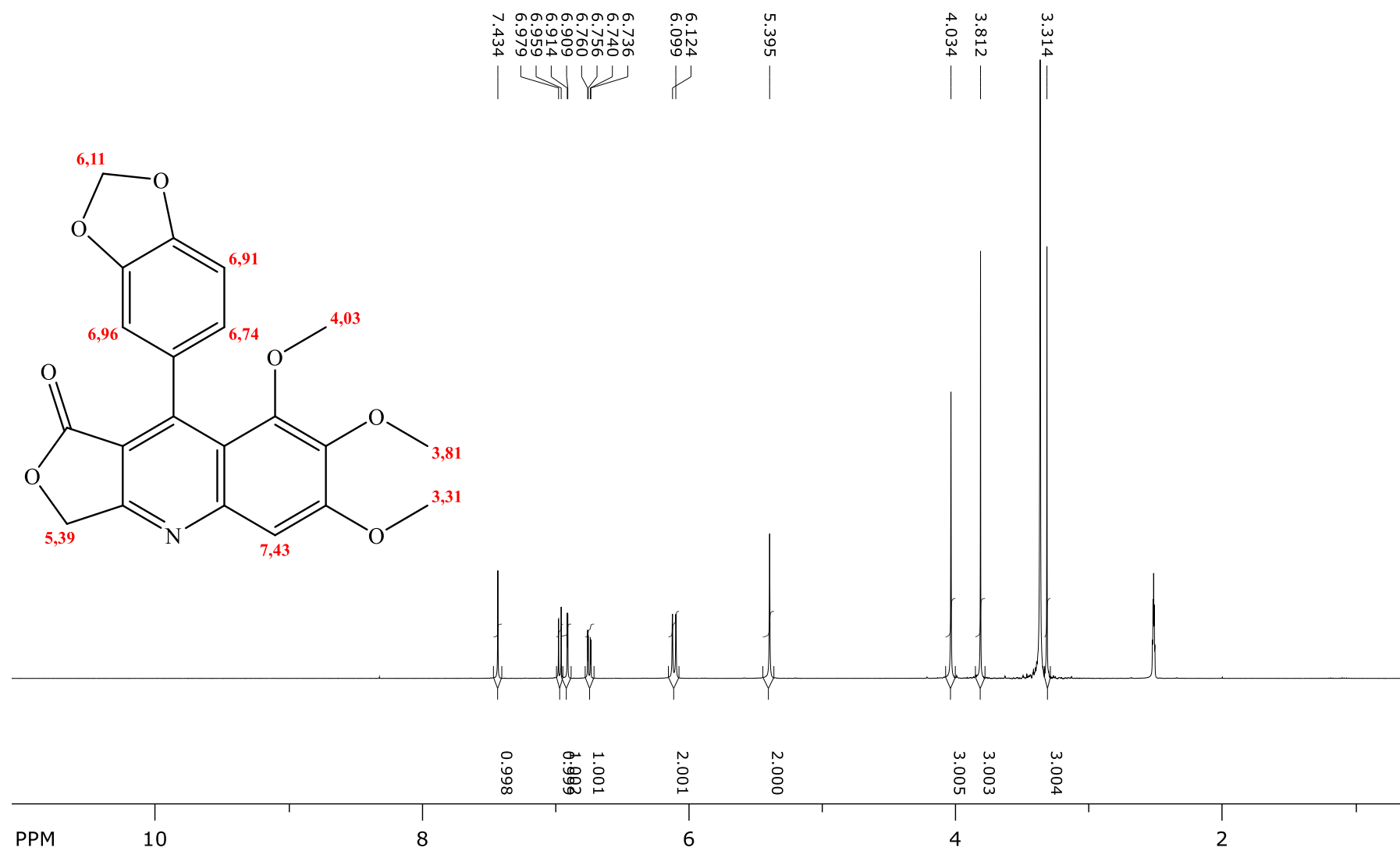


Figura 32: Espectro de RMN ^{13}C do composto **5aa** em DMSO- d_6 , a 100 MHz.

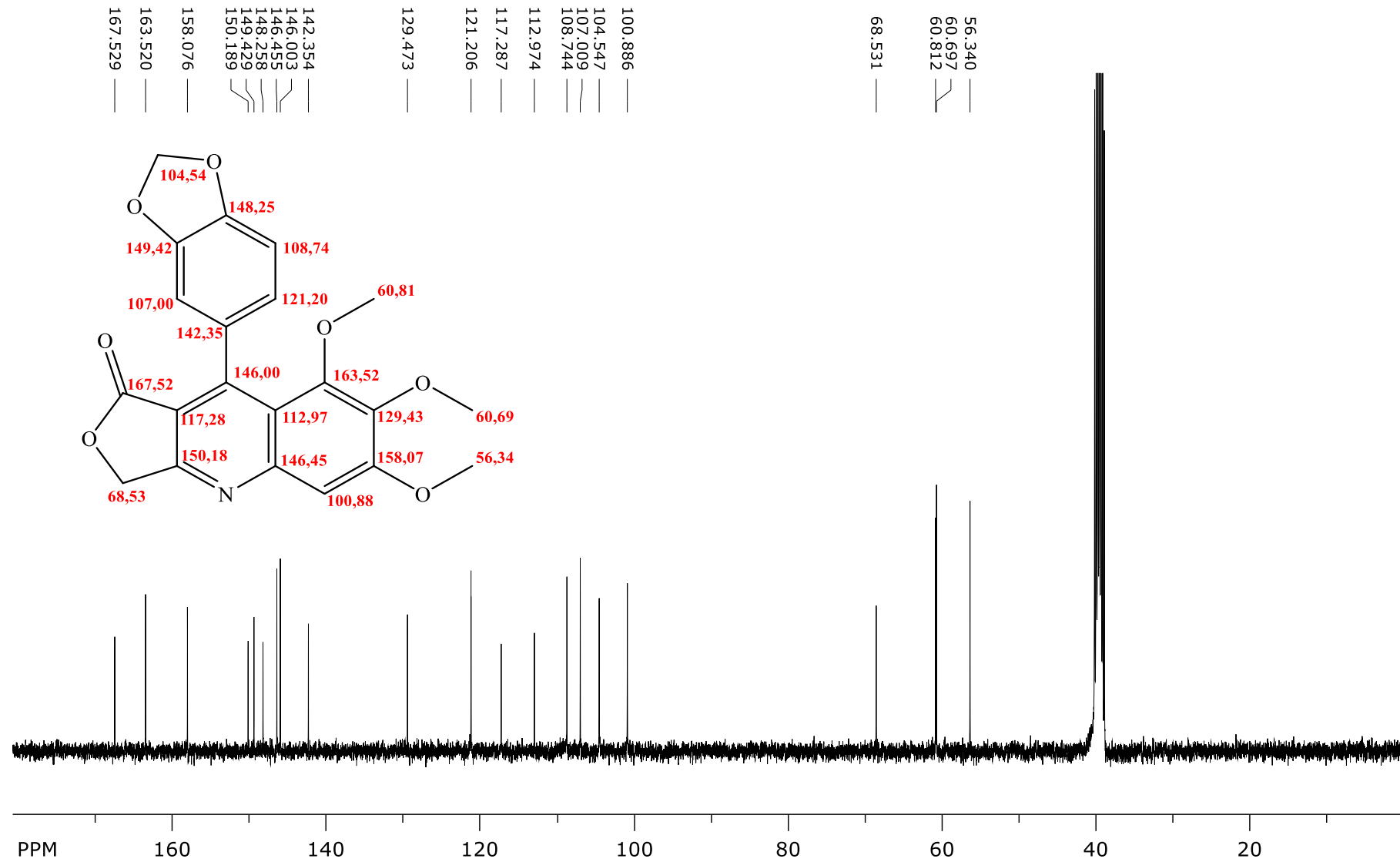
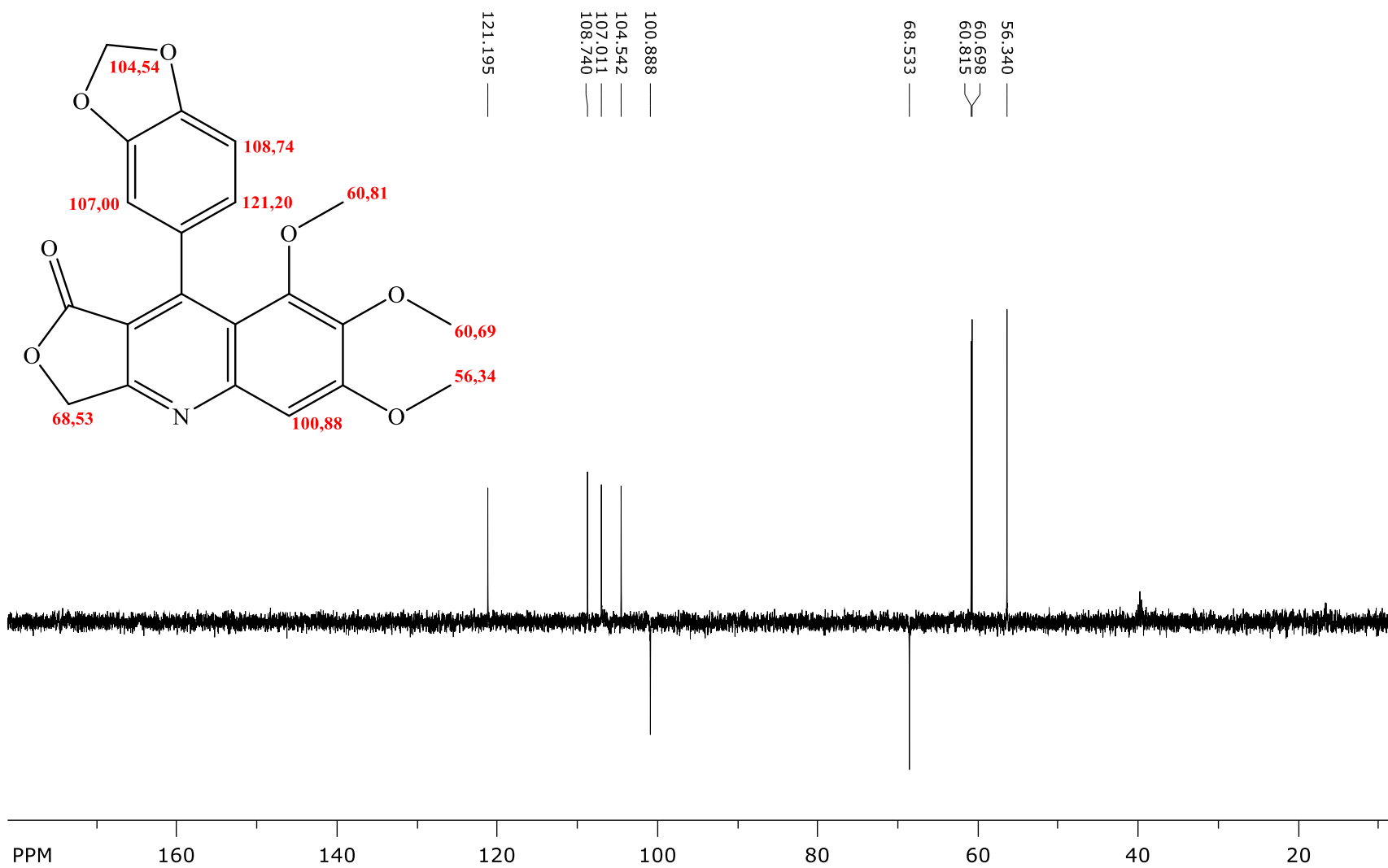
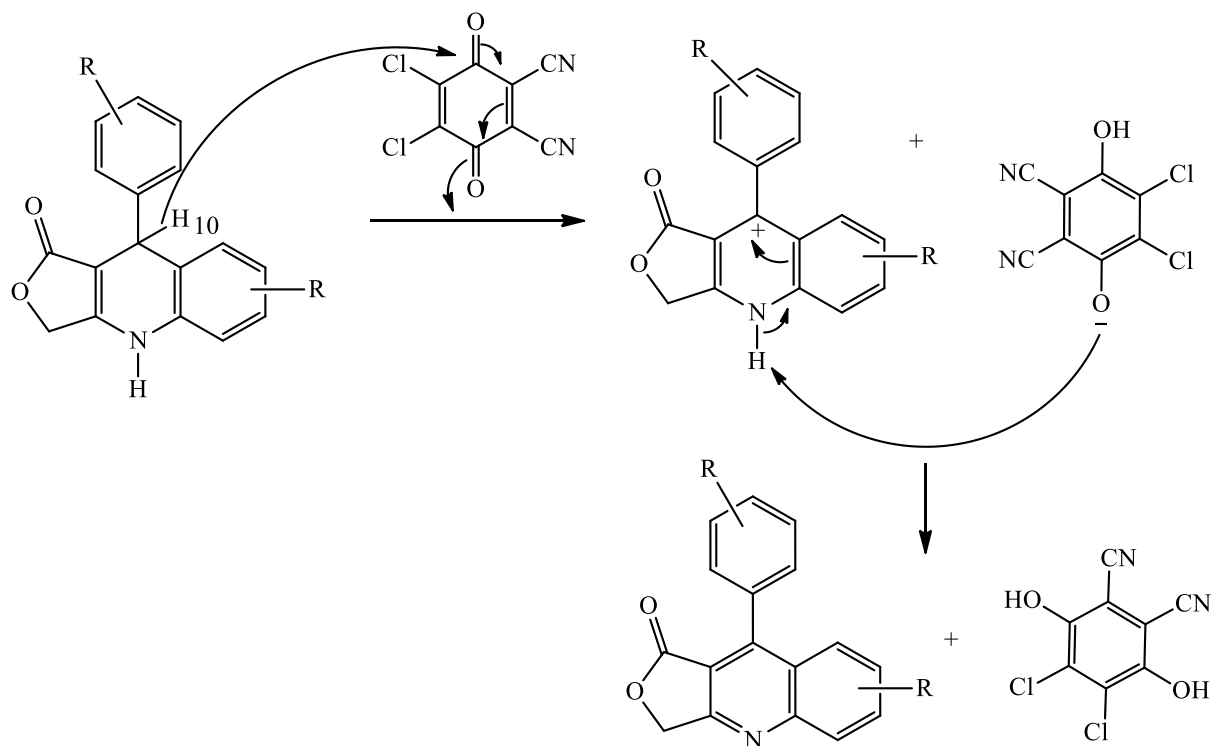


Figura 33: Espectro de RMN DPT 135 do composto **5aa** em DMSO-d₆, a 100 MHz.



De acordo com o mecanismo proposto, a reação de aromatização do composto **4aa** pelo DDQ ocorre inicialmente através da transferência do hidrogênio 10 para o DDQ (Esquema 20).¹⁵⁸



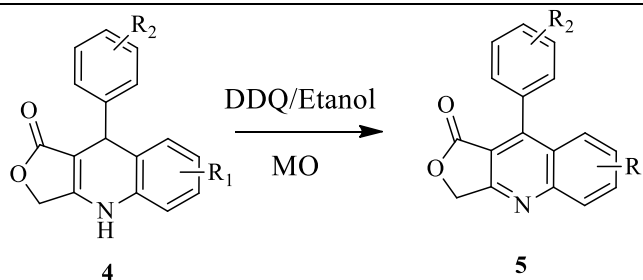
Esquema 20: Mecanismo geral da oxidação de **4** por DDQ para fornecer **5**.

A perda de H10 como hidreto gera um cátion benzílico que, após o ataque ao hidrogênio do nitrogênio pelo íon fenóxido do DDQ, se rearranja para a aromatização do anel heterocíclico dando origem a **5**.

A síntese dos outros derivados **5** foram realizadas em etanol, cuja escolha foi baseada não só na menor toxicidade e custo, mas também na possibilidade de obtenção de **5** sem o isolamento do derivado **4**.

O resultado da síntese dos demais derivados **5**, a partir da reação de oxidação de **4** com DDQ em etanol são apresentados na Tabela 12. Os rendimentos dessas reações foram excelentes e o método de obtenção rápido e limpo.

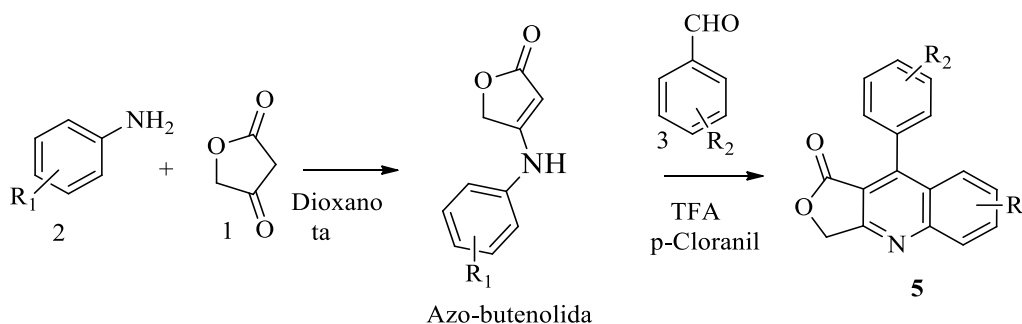
Tabela 12: Resultado das reações de obtenção de dos derivados **5** a partir de **4**.



Reação	R1	R2	Produto	Rendimento ^b
1		3,4-(OCH ₃)	5ab	93
2		3,4,5-OCH ₃	5ac	95
3		4-Bn, 3-OCH ₃	5ae	92
4		4-F	5af	88
5	3,4,5-OCH₃	4-CH ₃ S	5ag	90
6		4-CF ₃	5ah	92
7		6-NO ₂ , 3,4-(CH ₃ O) ₂ -	5ai	91
8		3-OH	5ak	95
9		3-OCH ₃	5al	90
10		6-NO ₂ -3,4-(OCH ₂ O)	5an	91
11		3,4,5-OCH ₃	5bc	92
12		4-Bn, 3-OCH ₃	5be	92
13		4-F	5bf	90
14	3,4-(OCH₂O)	4-CH ₃ S	5bg	95
15		6-NO ₂ -3,4-(OCH ₃)	5bi	90
16		3-OH	5bk	91
17		3-OCH ₃	5bl	93
18		3,4-OH	5bm	98
19			3,4-(OCH ₃)	5cb
20		4-Bn, 3-OCH ₃	5ce	90
21		4-F	5cf	89
22		4-CH ₃ S	5cg	91
23	3,4-(OCH₃)	4-CF ₃	5ch	92
24		3-CH ₃ O, 4-OH	5cj	93
25		3-OH	5ck	91
32		3,4-OH	5cm	90
33		6-NO ₂ -3,4-(OCH ₂ O)	5cn	90

^a Condições reacionais: **4** (1,0 mmol), **DDQ** (1,2 mmol) em 3 mL de etanol sob irradiação por MO a 200 W em reator de frasco aberto. Temperatura de refluxo do solvente. As reações foram acompanhadas por CCD a cada 5 minutos. Tempo reacional de 25 min. ^b Rendimento do produto isolado e purificado

Os derivados de estrutura **5** possuem estruturas análogas a de lignanas naturais que apresentam citotoxicidade contra várias linhagens de células tumorais,¹⁵⁹ por isso esses compostos despertaram o interesse de vários grupos de pesquisa que propuseram inúmeras rotas sintéticas para sua obtenção. A grande maioria dos trabalhos publicados para a síntese de derivado **5** se baseia na obtenção inicial de azo-butenolidas que em seguida reagem com aldeído aromático em TFA/ p-cloranil (Esquema 21) para fornecer o produto desejado.^{160, 161, 162}



Esquema 21: Reação para obtenção de **5** a partir da azo-butenolida.

A metodologia descrita no Esquema 21 apesar de permitir a síntese de derivados **5** contendo grupos R1 retiradores de elétrons, requer um tempo reacional bastante longo e os rendimentos são apenas satisfatórios. A etapa inicial para a obtenção da azo-butenolida geralmente leva 48 horas para fornecer altos rendimentos e a etapa de condensação com o aldeído mais 24 horas. Nossa metodologia a partir de RMC/MO além de fornecer os derivados **5** em rendimentos excelentes o tempo reacional é extremamente menor.

Na tentativa de agilizar ainda mais o processo de síntese dos derivados **5** a reação de oxidação com DDQ foi avaliada sem o isolamento do derivado **4**, ou seja, após o término da RMC/MO o DDQ foi adicionado. Para isso foram utilizados como materiais de partida o ácido tetrônico (**1**), anilina **2a-c** e os aldeído **3b** e **3f**. Após 15 minutos de reação e resfriamento, o DDQ foi adicionado ao frasco reacional que foi

então submetido à irradiação por MO por mais 25 minutos. Após a purificação, essa metodologia sequencial forneceu o composto **5ab**, **5bf**, **5af** e **5cb** em rendimento totais respectivamente de 93%, 90%, 88% e 92%, enquanto a obtenção desses mesmos compostos através da reação com o respectivo derivado **4** isolado e posterior oxidação, forneceu os rendimentos de 83%, 73%, 72% e 85 %. Portanto, a reação direta com DDQ foi a melhor opção para otimizar a obtenção desses compostos e encurtar o processo de síntese até a avaliação biológica.

Os derivados **5** possuem atividade citotóxica descrita na literatura, entretanto, essa é a única atividade biológica descrita para essa classe de compostos.^{41, 163} Desta forma, assim como seus análogos naturais os derivados **5** podem apresentar uma série de propriedades biológicas, entretanto este potencial biológico ainda foi pouco explorado.

5.3 Avaliação biológica

Os casos crescentes de pessoas com câncer, o desenvolvimento de patógenos resistentes, doenças emergentes e drogas com efeitos colaterais extremamente agressivos tem demonstrado a importância do desenvolvimento de novos fármacos.^{164, 165, 166} Dentre as várias classes de compostos alvos para o desenvolvimento de novas drogas estão moléculas análogas de produtos naturais que são pouco explorados quanto ao seu potencial biológico e sua avaliação biológica fica restrita à ação de seu análogo natural.^{167 168} É neste sentido que a síntese de derivados **4**, se encaixa, ou seja, avaliar compostos conhecidamente bioativos para outras atividades biológicas ainda não descritas na literatura e que possam contribuir para a busca por novos fármacos.

5.3.1 Atividade Leishmanicida

A ação leishmanicida de trinta e nove compostos de esqueleto químico **4** e de dois compostos **I** foi avaliada utilizando formas promastigotas de *L. amazonensis*. Inicialmente foi feita uma triagem avaliando esses compostos na concentração de 50 µg/mL. Os resultados mostraram que praticamente todos os compostos apresentaram atividade em porcentagens de lise acima de 50%, entretanto, apenas doze apresentaram valores de lise maior do que 80% (Tabela 13).

Tabela 13: Triagem *in vitro* da atividade leishmanicida de **4** e **I**, na concentração de 50 µg/mL, contra as formas promastigotas de *L. amazonenses*

Composto	% Lise ± D.P.	Composto	% Lise ± D.P.
Ia	100,00 ± 0,00	4be	100,00 ± 0,00
Ib	100,00 ± 0,00	4bf	55,15 ± 2,19
4aa	40,04 ± 6,68	4bg	16,78 ± 13,97
4ab	38,60 ± 4,33	4bh	35,97 ± 2,59
4ac	79,85 ± 2,59	4bi	100,00 ± 0,00
4ad	77,45 ± 5,05	4bj	55,13 ± 3,78
4ae	94,96 ± 3,29	4bn	95,99 ± 3,13
4af	78,89 ± 5,05	4ca	73,62 ± 7,06
4ag	92,32 ± 2,72	4cb	78,01 ± 2,52
4ah	89,92 ± 4,37	4cc	72,56 ± 4,21
4ai	50,36 ± 3,29	4cd	100,00 ± 0,00
4aj	48,68 ± 2,31	4ce	68,82 ± 5,40
4am	56,49 ± 0,86	4cf	74,10 ± 2,15
4an	100,00 ± 0,00	4cg	74,10 ± 2,87
4ba	61,63 ± 5,40	4ch	100,00 ± 0,00
4bb	70,26 ± 11,24	4ci	65,23 ± 1,14
4bc	64,26 ± 2,90	4cn	83,96 ± 5,00
4bd	50,83 ± 2,90	4cm	95,99 ± 2,17

Controle Positivo: Anfotericina 3,12 – 0,19 µg/mL

Controle Negativo: Meio RPMI + 0,1% DMSO

Os compostos **Ia** e **Ib** obtidos, respectivamente, das reações entre o ácido tetrônico **1** e aldeído **3a** e **3b**, apresentaram nesta avaliação valores de lise de 100%. Dentre os derivados **4** com valores de lise acima de 80%, foi possível notar maior atividade entre aqueles que possuem o grupo nitro piperonil, independente dos substituintes do anel aromático da metade quinolínica. O grupo CF_3 também aparece como um bom substituinte, mas somente no derivado com a metade quinolínica contendo o grupo metilendioxí (**4bh**). O mesmo acontece para os compostos **4be** e **4ae** que possuem o anel benzílico com os grupos 3-OCH₃, 4-OBn, mas não para o **4ce**. Para os demais compostos não foi possível estabelecer uma relação da atividade em função apenas dos substituintes do anel benzílico. Entretanto, quando se compara os substituintes da metade quinolínica é possível verificar que os compostos contendo os grupos dimetoxi **4ca-4cm** foram os que menos variaram as porcentagens de lise se mantendo acima de 65%, enquanto com os outros compostos as variações foram bem maiores.

Os compostos que apresentaram valores de lise parasitária acima de 80% foram então submetidos a nova avaliação em menores concentrações, para a determinação da CI_{50} . O resultado dessa avaliação é apresentado na Tabela 14.

Os compostos que apresentaram valores de CI_{50} abaixo de 4 $\mu\text{g/mL}$ (Tabela 14) foram submetidos a ensaios contra macrófagos peritoneais para determinação da citotoxicidade e posterior cálculo do índice de seletividade (IS). O cálculo do IS, ou seja, o quanto o composto é mais seletivo ao parasita é obtido através do resultado da divisão entre do CC_{50} pela CI_{50} . Quanto maior for esse número maior será a seletividade do composto em relação ao parasita.

Tabela 14: Avaliação da atividade leishmanicida *in vitro* de compostos **4** e intermediários **I** contra as formas promastigotas de *L. amazonensis*, determinação da CI_{50} .

	Concentrações \pm Desvio Padrão ($\mu\text{g/mL}$)					CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
	50	25	12,5	6,25	3,12	
Ia	95,64 \pm 1,88	93,15 \pm 1,17	90,20 \pm 1,40	82,73 \pm 3,70	79,31 \pm 3,31	0,38
Ib	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00	77,50 \pm 2,50	80,83 \pm 6,29	53,33 \pm 3,81	2,67
4ae	87,36 \pm 1,63	75,90 \pm 1,75	77,60 \pm 4,87	77,60 \pm 4,14	44,90 \pm 1,45	2,58
4ag	98,83 \pm 0,66	89,49 \pm 4,30	40,34 \pm 2,16	23,35 \pm 7,18	0,00	12,92
4ah	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00	80,04 \pm 1,60	59,34 \pm 4,24	2,61
4an	93,93 \pm 0,57	85,42 \pm 2,10	34,99 \pm 3,51	13,49 \pm 1,19	0,00	14,73
4bi	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00	95,45 \pm 1,84	88,31 \pm 1,20	79,50 \pm 2,43	1,07
4bn	100 \pm 0,00	100 \pm 0,00	95,81 \pm 0,90	81,67 \pm 1,26	41,05 \pm 8,26	3,57
4cd	100 \pm 0,00	90,83 \pm 2,29	55,26 \pm 2,94	35,35 \pm 9,40	34,56 \pm 2,39	7,86
4ch	100 \pm 0,00	95,23 \pm 1,63	60,10 \pm 3,58	48,62 \pm 1,96	24,60 \pm 0,33	7,00
4cn	92,64 \pm 1,35	48,26 \pm 2,91	38,96 \pm 4,18	14,52 \pm 4,00	12,26 \pm 8,19	18,96
4cm	100 \pm 0,00	37,24 \pm 4,00	22,88 \pm 4,23	4,59 \pm 6,49	0,45 \pm 0,78	26,00
	3,12	1,56	0,78	0,39	0,19	CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
Anf. B	98,14 \pm 0,44	89,08 \pm 0,89	75,73 \pm 1,17	13,06 \pm 0,94	4,87 \pm 1,31	0,60

Controle Positivo: Anfotericina 3,12 – 0,19 $\mu\text{g/mL}$

Controle Negativo: Meio RPMI + 0,1% DMSO

Dentre os compostos que foram submetidos ao ensaio de citotoxicidade, os que apresentaram valores de CI_{50} abaixo de 4 $\mu\text{g/mL}$ e também um valor de seletividade maior ou igual a 10 foram os compostos **Ia**, **4ah** e **4bn** (Tabela 15).

Tabela 15: Determinação do CC_{50} dos compostos **4** e intermediários contra macrófagos peritoneais e do índice de seletividade (IS).

Compostos	CC_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	IS CC_{50}/CI_{50}
Ia	4,18	11,0
Ib	1,57	0,58
4ae	2,92	1,13
4ah	58,38	22,31
4bn	53,73	15,05
4bi	5,74	5,03
Anf. B	0,45	0,75

Controle Positivo: 25% de DMSO;

Controle Negativo: 0,1% de DMSO

A comparação dos resultados obtidos em relação a anfotericina B mostra que os compostos **Ia**, **4ah** e **4bn**, apesar de maiores valores de CI_{50} , foram mais seletivos, com valores de índice de seletividade de 11, 22 e 15, respectivamente. Apesar da anfotericina B apresentar menor valor de CI_{50} , sua seletividade é menor do que 1, ou seja, pouco seletiva sobre o parasita.

Ao se comparar os resultados obtidos neste trabalho com os resultados de Escudero-Martínez e colaboradores (2017) que avaliaram a atividade leishmanicida de derivados da podofilotoxina é possível notar que a troca de C7 por nitrogênio gerou compostos mais ativos. A podofilotoxina e a deoxipodofilotoxina apresentaram valores de $CI_{50} > 39 \mu\text{g/mL}$ para as formas promastigotas e $IS < 7,4$.¹⁶⁹, portanto resultados inferiores aos obtidos neste trabalho para vários dos derivados azo-ariltetalínicos **4**.

O composto **Ia** possui uma estrutura bastante simples sem a metade quinolínica, mas e desperta o interesse em sua ação justamente devido a sua simplicidade estrutural e facilidade de obtenção. O composto **4ah** possui em sua estrutura um grupo trifluormetil ligado ao anel benzílico, enquanto o composto **4bn** apresenta os grupos metilendioxi e nitro.. Desta forma, esses três compostos são bons candidatos a dar continuidade sobre ao estudo da ação leishmanicida, que inicialmente apresentaram sobre as formas promastigotas da *L amazonensis*.¹⁷⁰

5.3.2 Atividade Antimicrobiana

Os mesmos compostos avaliados para atividade leishmanicida foram também avaliados para a atividade antimicrobiana frente a bactérias anaeróbicas, aeróbicas e 3 cepas de *Mycobacterium*.

Os resultados da determinação da CIM são descritos na Tabela 16 apenas para as bactérias anaeróbicas e para as cepas de *Mycobacterium*, pois nenhum dos compostos apresentou CIM menor do que 400 µg/mL para as bactérias aeróbicas.

Tabela 16: Determinação da CIM dos compostos avaliados frente a bactérias anaeróbicas e cepas de *Mycobacterium*

Compostos	<i>Bactérias anaeróbicas</i>					<i>Mycobacterium</i>		
	CIM µg/mL					CIM µg/mL		
	<i>P. gingivalis</i>	<i>P. nigrescens</i>	<i>A.naeslundii</i>	<i>B.fragilis</i>	<i>B. thetaio</i>	<i>Tuberculosis</i>	<i>Avium</i>	<i>kansasii</i>
Ib	25	100	100	200	200	2000	>2000	>2000
4aa	>400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4ab	200	100	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4ac	400	200	200	>400	>400	500	>2000	>2000
4ad	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4ae	400	100	>400	>400	>400	>2000	>2000	500
4af	200	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4ag	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4ah	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4ai	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4aj	>400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4am	>400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4an	>400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4ba	100	>400	>400	>400	>400	2000	2000	1000
4bb	200	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4bc	50	400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4bd	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4be	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4bf	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000

4bg	100	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4bh	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4bi	25	>400	>400	>400	>400	250	250	125
4bj	>400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4bn	12,5	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4ca	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4cb	>400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4cc	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4cd	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4ce	200	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4cf	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	500
4cg	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4ch	25	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4ci	100	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4cn	400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
4cm	>400	>400	>400	>400	>400	>2000	>2000	>2000
Isoniazida	-----	-----	-----	-----	-----	0,06	>1	1
Clorexidina	0,922	3,687	3,687	1,844	1,844	-----	-----	-----

Muitos compostos avaliados foram inativos não só para bactérias aeróbicas, mas também frente às anaeróbicas e ao *Mycobacterium*. A bactéria mais sensível aos compostos avaliados foi a *P. gingivalis*. Os compostos **4bi** e **4bn** que apresentaram atividade variando de 12,5 a 25 µg/mL possuem em comum o grupo metilenodioxo ligado ao anel aromático da metade quinolínica e um grupo nitro no anel benzílico. O composto **4ch** foi ativo apenas contra a mesma cepa bacteriana. O composto **Ib** foi um dos mais ativos, pois apresentou o menor valor de CIM para as outras bactérias anaeróbicas avaliadas, este composto também apresenta em sua estrutura o grupo metilenodioxo ligado ao anel aromático. O composto **4bn** foi o mais ativo contra as três cepas de *Mycobacterium*, apesar do valor de CIM ser muito alto em relação a outros compostos contendo o núcleo quinolínico.¹⁷¹

Resultados semelhantes foram obtidos por Desai e colaboradores (2017) que sintetizaram uma série de derivados quinolínicos e os avaliaram contra fungos e bactérias. Dos compostos sintetizados pelos autores o composto mais ativo possuía em sua estrutura um anel aromático contendo um grupo nitro. Os valores de CIM variaram de 12,5 a 200 µg/mL, sendo que os autores consideraram ativos todos os compostos com valores de CIM até 200 µg/mL.¹⁷²

5.3.3 Atividade Esquistossomicida

Os derivados **4** foram submetidos a ensaios esquistossomicidas contra vermes adultos de *S. Mansoni*. A princípio foi realizada uma avaliação com os compostos na concentração de 100 µg/mL. Na Tabela 17 são apresentados os resultados somente dos compostos que mataram todos os vermes na concentração de 100 µg/mL.

Tabela 17: Resultado da avaliação esquistossomicida para os compostos ativos na concentração de 100 µg/mL.

Composto	Nº de vermes	Incubação (h)	Nº de vermes mortos
Controle	4	24	0
Ia	4	24	4
4bf	4	72	4
4bc	4	72	4
4ag	4	48	4
4ac	4	24	4
4be	4	24	4
4ce	4	72	4
4cg	4	48	4
4cc	4	24	4
4cn	4	24	4
4am	4	24	4
4bm	4	72	4
4bi	4	24	4
4aj	4	72	4
4bj	4	72	4

Os compostos que foram ativos na concentração de 100 µg/mL foram novamente reavaliados em concentrações menores (12,5, 25 e 50 µg/mL), mas somente apresentaram resultados na concentração de 50 µg/mL (Tabela 18).

Tabela 18: Resultados da avaliação esquistossomicida somente para os derivados **4** que apresentaram atividade em menor concentração.

Compostos	Concentração µg/mL	Vermes	Incubação (h)	Vermes mortos	Redução da atividade motora	
					Não significativo	Significativo
Controle			24	0	0	0
		4	48	0	0	0
			72	0	0	0
4ah	12,5	4	24	0	0	0
			48	0	0	0
			72	0	0	0
	25	4	24	0	0	0
			48	0	0	0
			72	0	0	0
	50	4	24	2	0	2
			48	3	0	1
			72	4	0	0
4ch	12,5	4	24	0	0	0
			48	0	0	0
			72	0	0	0
	25	4	24	0	0	0
			48	0	0	0
			72	0	0	0
	50	4	24	0	0	0
			48	4	4	0
			72	4	0	0

Nesta avaliação em menores concentrações, apenas 2 compostos, **4ah** e **4ch** apresentaram atividade, mas somente na concentração de 50 µg/mL. Os dois compostos ativos possuem em comum o grupo CF₃, assim como o composto **4bh** ativo na concentração de 100

5.3.4 Citotoxicidade sobre células tumorais

Para analisar o índice de proliferação celular foi realizada uma curva de crescimento para cada concentração dos compostos avaliados (5, 25 e 50 $\mu\text{g/mL}$) com contagem de células (linhagem de câncer de colo de útero SiHa). Essa varredura com os derivados **4** foi realizada a fim de verificar aqueles que potencialmente inibem o crescimento celular para definir os que poderão ser avaliados em ensaios de MTT para determinação da citotoxicidade. Os resultados apresentados na Tabela 19 são relativos somente aos compostos que apresentaram inibição da proliferação celular maior do que 70% nos tempos e concentrações avaliadas.

Dentre esses compostos o que apresentou maior valor de % de inibição celular foi o **4ac**, mas não mostrou um comportamento dose-dependente assim como a maioria dos outros compostos, que apresentaram valores de inibição menores em maiores concentrações. Esses compostos serão submetidos a ensaios de citotoxicidade utilizando MTT a fim de se determinar os valores de CI_{50} (compostos com CI_{50} abaixo de 14 $\mu\text{g/mL}$ são considerados citotóxicos). O composto com maior índice de inibição do crescimento celular foi **4ba** que contém os dois grupos metilenodioxi como substituintes, entretanto houve efeito da estrutura sobre a atividade para os compostos **4ac**, **4bc** e **4cc**, que assim como a podofilotoxina apresentam o anel benzílico com a substituição 3,4,5-trimetoxi.

Tabela 19: Resultado da avaliação de proliferação celular da linhagem SiHa com os derivados 4.

Compostos	% de inibição da proliferação celular								
	5 µg/mL			25 µg/mL			50 µg/mL		
	24h	48	72	24h	48	72	24h	48	72
4ab	----	----	----	----	84	----	----	----	85
4ac	----	100	100	----	87	88	----	100	100
4ag	----	----	----	----	----	----	----	----	98
4ai	----	----	93	----	----	95	93	----	82
4ba	100	93	78	78	93	----	78	---	---
4bb	----	----	100	----	----	84		----	----
4bc	77	----	----	84	----		88	----	----
4bd	----	----	73	----	----	88	----	----	84
4cc	----	----	----	83	82	82	91	83	83

Os derivados 4 podem ser modificados para a potencialização de suas atividades, seja por síntese dirigida por ensaios biológicos ou por simulação utilizando ferramentas de *docking* molecular. Devido à facilidade de obtenção aliada a potencialidade de suas propriedades biológicas, esses compostos podem vir a contribuir, como moléculas alvos, para o estudo de novos fármacos.. Entretanto, esse é um campo que ainda carece e merece mais estudo principalmente no que diz respeito à síntese enantiosseletiva.

6 CONCLUSÃO

A utilização de RMCs assistida por MO utilizando ácido tetrônico, anilina e aldeídos aromáticos, forneceu os compostos de interesse em excelentes rendimentos e menor tempo reacional se comparado ao procedimento tradicional de síntese;

O efeito dos substituintes no anel aromático do aldeído tem pequeno efeito sobre o rendimento dos derivados **4**, sendo de maior importância a natureza e posição dos substituintes no anel aromático da anilina. A presença de um grupo doador de elétrons em posição *meta* ao nitrogênio da anilina **2** determina sua reatividade;

O mecanismo da reação para a obtenção de **4** foi proposto e comprovado pelo isolamento do aduto de Knoevenagel originado da reação entre o ácido tetrônico **2** e aldeído aromático **3**;

Em algumas reações, dependendo da natureza dos substituintes do aldeído de origem, houve a formação do composto aromatizado **5** (5 a 10%), e com isso uma pequena diminuição do rendimento de **4**;

A oxidação de **4** com DDQ, após isolamento, forneceu os derivados **5** de forma rápida e eficiente usando aquecimento por MO;

A adição de DDQ no mesmo frasco reacional, após a RMC de síntese de **4**, sem o isolamento, forneceu derivados **5** em melhor rendimento, indicando não haver necessidade de isolar **4** para a oxidação;

Dentre os ensaios biológicos realizados, os derivados **4** foram mais ativos nos ensaios contra *L. amazonenses*. Foram obtidos valores de CI_{50} variando de 0,38 a 26 $\mu\text{g/mL}$ e índice de seletividade para os compostos mais ativos de 10, 11 e 22.

Nos ensaios antimicrobianos os derivados **4** foram mais ativos contra a bactéria *P. gingivales* com valores de CIM variando de 12,5 a 100 µg/mL.

A citotoxicidade de alguns derivados **4** contra células SiHa foi verificada, entretanto, outros ensaios devem estabelecer os valores de CI_{50} para os compostos que apresentaram maiores valores de inibição do crescimento celular;

Os derivados **4** não apresentaram atividade esquistossomicida relevante.

REFERÊNCIAS

- ¹ KOEHN, F. E.; CARTER G. T. The Evolving Role of Natural Products in Drug Discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 4, n.3, p. 206-220, 2005.
- ² NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs Over the Last 25 Years. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 3, p. 461-477, 2007.
- ³ LI, J. J.; COREY E. J. **Total Synthesis of Natural Products: at the Frontiers of Organic Chemistry**, Springer Science & Business Media 2013.
- ⁴ CANEL, C. et. al. Molecules of Interest: Podophyllotoxin. **Phytochemistry**, v. 54, n. 2, p. 115-120, 2000.
- ⁵ ACHAN, J. et al. Quinine, an Old Anti-Malarial Drug in a Modern World: Role in the Treatment of Malaria. **Malaria Journal**, v. 10, n. 144, p. 1-12, 2011.
- ⁶ REYNOLD, A. J. et al. The Intramolecular Carboxyarylation Approach to Podophyllotoxin. **Journal American Chemical Society**, v. 125, n. 40, p.12108–12109, 2003.
- ⁷ STORKE, J. et al. The First Stereoselective Total Synthesis of Quinine. **Journal American Chemical Society**, v. 123, n. 14, p. 3239–3242, 2001.
- ⁸ MEDRADO, H. H. S. et al. Distribuição, Atividade Biológica, Síntese e Métodos de Purificação de Podofilotoxina e seus Derivados. **Química Nova**, v. 38, n. 2, p. 243-258, 2015.
- ⁹ BEUTNER, K. R. et al. Patient-applied Podofilox for Treatment of Genital Warts. **Lancet**, v. 333, n. 8642, p. 831-834, 1989.
- ¹⁰ OJHA, R.; SHARMA S.; NEPALI, K. **Topics in Anti-Cancer Research**, cap 3, p. 156-270, v. 4, Bentham Science Publishers, 2015.

-
- ¹¹ SAIFI, M. A. et al. Antimalarial Drugs: Mode of Action and Status of Resistance. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 7, n. 5, p. 148-156, 2013.
- ¹² DEEPIKA, F.; CHATURAKA R.; SENAKA R. Primaquine in *Vivax Malaria*: An Update and Review on Management Issues. **Malaria Journal**, v. 10, n. 351, p. 1-12, 2011.
- ¹³ ZONGRU, G. The Modification of Natural Products for Medical Use. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 7, n. 2, p. 119-136, 2017.
- ¹⁴ BOTTA, B. et al. Aryltetralin Lignans: Chemistry, Pharmacology and Biotransformations. **Current Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 11, p. 1363-1381, 2001.
- ¹⁵ HARN, H. J. et al. Taiwanin A Targets Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug-Activated Gene-1 in Human Lung Carcinoma. **Fitoterapia**, v. 99, p. 227-235, 2014.
- ¹⁶ MARTINS, P. et al. Heterocyclic Anticancer Compounds: Recent Advances and the Paradigm Shift towards the Use of Nanomedicine's Tool Box. **Molecules**, v. 20, n. 9, p. 16852-16891, 2015.
- ¹⁷ MAIER, M. E. Design and Synthesis of Analogues of Natural Products. **Organic Biomolecular Chemistry**, v. 13, n. 19, p. 5302-5343, 2015.
- ¹⁸ RAHMAN, A. **Advances in Organic Synthesis**, V. 3. Benthan Science, 2013. p 313.
- ¹⁹ ZHU, J.; WANG, Q.; WANG, M. X. **Multicomponent Reactions in Organic Synthesis**, Wiley-VCH Verlag, 2015.
- ²⁰ STRECKER, A. The Artificial Synthesis of Lactic Acid and a New Homologue of Glycine. **Liebigs Annalen der Chemie**, v.75, p. 27-45, 1850.
- ²¹ HANTZSCH, A. Synthesis of Pyridine Derivatives from Ethyl Acetoacetate and Aldehyde Ammonia. **Liebigs Annalen der Chemie**, v.215, p.1-82, 1882.

-
- ²² BIGINELLI, P. Ethyl Acetoacetate Aldehydeamide. **Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft**, v. 24, p.1317-1319, 1891.
- ²³ MANNICH, C.; KROSCHE, W. Condensation Product of Formaldehyde, Ammonia, and Antipyrine. **Archive der Pharmazie**, v. 250, p. 647, 1912.
- ²⁴ PASSERINI, M. Isonitriles II. Compounds with Aldehydes or with Ketones and Monobasic Organic Acids. **Gazzetta Chimica Italiana**, v. 51, p.181, 1921.
- ²⁵ UGI, I.; MEYR, R.; FETZER, U.; STEINBRÜCKNER, C. Studies on Isonitriles. **Angewandte Chemie**, v. 71, p. 386, 1959
- ²⁶ GELENS, E. Efficient Library Synthesis of Imidazoles Using a Multicomponent Reaction and Microwave Irradiation. **Molecular Diversity**, v. 10, n. 1, p 17-22, 2006.
- ²⁷ STUERGA, D. et al. **Microwaves in Organic Synthesis**, Second Edition, cap. 2, p 62-107. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2006.
- ²⁸ BATALHA, P. N. Recentes Avanços em Reações Multicomponentes: Uma Perspectiva Entre os Anos de 2008 a 2011. **Revista Virtual de Química**, v.4, n.1, p13-45. 2012.
- ²⁹ BRUCE, A.; PALFREYMAN, J. W. **Forest Products Biotechnology**, CRC Press, p. 151-165, 2002.
- ³⁰ TIWARI, R. RANA, C.S. Plant Secondary Metabolites: A Review. **International Journal of Engineering Research and General Science**, v. 3, n. 5, p. 661-670, 2015.
- ³¹ TEPONNO, R. B.; KUSARI, S.; SPITELLER, M. Recent Advances in Research on Lignans and Neolignans. **Natural Product Report**, v. 33, p. 1044-1092, 2016.

-
- ³² HAWORTH, R. D. Natural Resins. **Annual Reports on the Progress of Chemistry**, v. 33, p. 266-279, 1936.
- ³³ MOSS, G. P. Nomenclature of Lignans and Neolignans (IUPAC Recommendations 2000). **Pure Apply Chemistry**, v. 72, n. 8, p. 1493-1523, 2000.
- ³⁴ UMEZAWA, T. Diversity in lignan biosynthesis. **Phytochemistry Review**, v. 2, n. 3, p. 371-390, 2003.
- ³⁵ FAZARY, A. E. et al. Bioactive Lignans: A Survey Report on Their Chemical Structures? **Natural Products Chemistry & Research**, v. 4, 226. doi:10.4172/2329-6836.1000226.
- ³⁶ THANH, T. T. et al. Cytotoxic Aryltetralin Lignans From Fruits of *Leistanthus Indochinensis*. **Planta Medica**, v. 80, n. 8-9, p. 695-702, 2014.
- ³⁷ HEMMATI, S.; SERADJ, H. JUSTICIDIN B: A Promising Bioactive Lignan. **Molecules**, v. 21, n. 7, 820, 2016.
- ³⁸ WU, S. J.; WU, T. S. Cytotoxic Arylnaphthalene Lignans from *Phyllanthus Oligospermus*. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 54, n. 8, p. 1223-1225, 2006.
- ³⁹ GOVINDACHARI, T. R. et al. Revised Structures of Diphyllin and Justicidin A. **Tetrahedron Letters**, 1967, 36, 3517–3519
- ⁴⁰ KOCSIS, L. S.; BRUMMOND, K. M. Intramolecular Dehydro-Diels–Alder Reaction Affords Selective Entry to Arylnaphthalene or Aryldihydronaphthalene Lignans. **Organic Letters**, v. 16, n. 16, p. 4158-4161, 2014.
- ⁴¹ IONKOVA, L. et al. *Linum narbonense*: A New Valuable Tool for Biotechnological Production of a Potent Anticancer Lignan Justicidine B. **Pharmacognozy Magazine**, v. 9, n. 33, p. 39–44, 2013.

-
- ⁴² CHANG, C. W. et al. Differential Inhibition of Reverse Transcriptase and Cellular DNA Polymerase- α Activities by Lignans Isolated from Chinese Herbs, *Phyllanthus Myrtifolius Moon*, and Tannins from *Lonicera Japonica Thunb* and *Castanopsis Hystrix*. **Antiviral Research**, v. 27, n. 4, p. 367-374, 1995.
- ⁴³ GUPTA, M. Heterocyclic Compounds and their Biological Significance: A Review. **International Journal of Physical, Chemical & Mathematical Sciences**, v. 4; n. 1, p. 21-24, 2015.
- ⁴⁴ SUVARNA A. S. A Review on Synthetic Heterocyclic Compounds in Agricultural and other Applications. **International Journal of Pharmacy and Technology Research**, v. 8, n. 8, p. 170-179, 2015.
- ⁴⁵ KUMAR, V. et al. Synthesis of Quinoline Based Heterocyclic Compounds for Blue Lighting Application. **Optical Materials**, v. 50, p. 275-281, 2015.
- ⁴⁶ MELO, J. O. F. Heterocíclicos 1,2,3-Triazólicos: Histórico, Métodos de Preparação, Aplicações e Atividades Farmacológicas. **Química Nova**, v. 29, n. 3, p. 569-579, 2006.
- ⁴⁷ MARELLA, A. Quinoline: A Versatile Heterocyclic. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 21, n. 1, p. 1-12, 2013.
- ⁴⁸ KAUSHIK, N. K. et al. Biomedical Importance of Indoles. **Molecules**, v. 18, n. 6, p. 6620-6662, 2013.
- ⁴⁹ DANSENA, H.; DHONGADE, H. J.; CHANDRAKAR, K. Pharmacological Potentials of Pyrimidine Derivative: A Review. **Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research**, v. 8, n. 4, p. 171-177, 2015
- ⁵⁰ ZHOU, C.H.; WANG Y. Recent Researches in Triazole Compounds as Medicinal Drugs. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 2, p. 239-280. 2012

-
- ⁵¹ SINHA, M. et al. Synthesis of Chiral Chloroquine and Its Analogues as Antimalarial Agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 21, p. 5950-5960, 2014.
- ⁵² COIMBRA, E. S. et al. Quinoline Derivatives: Synthesis, Leishmanicidal Activity and Involvement of Mitochondrial Oxidative Stress as Mechanism of Action. **Chemico-Biological Interactions**, v. 260, p. 50-57, 2016.
- ⁵³ BARBOSA-LIMA, G. et al. N-(2-(arylmethylimino) ethyl)-7-chloroquinolin-4-amine Derivatives, Synthesized by Thermal and Ultrasonic Means, are Endowed with Anti-Zika Virus Activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 127, p. 434-441, 2017.
- ⁵⁴ DELVECCHIO, R. et al. Chloroquine, an Endocytosis Blocking Agent, Inhibits Zika Virus Infection in Different Cell Models. **Viruses**, v. 8, n. 12, p. 322, 2016.
- ⁵⁵ PEREIRA, M. de F.; THIÉRY, V. One-pot Synthesis of Pyrrolo [1, 2-A] Quinoxaline Derivatives via Iron-Promoted Aryl Nitro Reduction and Aerobic Oxidation of Alcohols. **Organic Letters**, v. 14, n. 18, p. 4754-4757, 2012.
- ⁵⁶ MARTINEZ-ARIZA, G.; MCCONNELL, N.; HULME, C. One-Pot Two-Step Multicomponent Process of Indole and Other Nitrogenous Heterocycles or Amines toward α -Oxo-acetamidines. **Organic Letters**, v. 18, n. 8, p. 1864-1867, 2016.
- ⁵⁷ XIA, Z. et al. Arylative Cyclization of 2-Isocyanobiphenyls with Anilines: One-Pot Synthesis of 6-Arylphenanthridines via Competitive Reaction Pathways. **Organic Letters**, v. 16, n. 9, p. 2546-2549, 2014.
- ⁵⁸ ZHU, J.; BIENAYMÉ, H. **Multicomponent Reactions**, Wiley-VCH, Weinheim, 2005.
- ⁵⁹ STRUBING, D.; et al., A Facile and Efficient Synthesis of Enyne-Reaction Precursors by Multicomponent Reactions. **Tetrahedron**, v. 61, p.11333, 2005

-
- ⁶⁰ VITÓRIO, K. R. et al. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1934-1962, 2016.
- ⁶¹ KRÖGER, D. et al. Sequential Multicomponent Reactions and a Cu-Mediated Rearrangement: Diastereoselective Synthesis of Tricyclic Ketones. **Organic Letters**, v. 17, n. 23, p. 5866-5869, 2015.
- ⁶² HULME, C.; GORE, V. Multi-component Reactions: Emerging Chemistry in Drug Discovery from Xylocain to Crixivan. **Current Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 1, p.51-80, 2003.
- ⁶³ WEBER L. The Application of Multi-Component Reactions in Drug Discovery **Current Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 22, p. 2085-2093, 2002.
- ⁶⁴ ZARGANES-TZITZIKAS, T.; DÖMLING, A. Modern Multicomponent Reactions for Better Drug Synthesis. **Organic Chemistry Frontiers**, v. 1, n. 7, p. 834-837, 2014.
- ⁶⁵ KÖHLER, V. et al. Enantioselective Biocatalytic Oxidative Desymmetrization of Substituted Pyrrolidines. **Angewandte Chemie**, v. 122, n. 12, p. 2228-2230, 2010.
- ⁶⁶ WANG, X. J.; ZHANG, F.; LIU, J. T. Asymmetric Synthesis of β , β -Difluoroamino Acids via Cross-coupling and Strecker Reactions. **Tetrahedron**, v. 64, n. 8, p. 1731-1735, 2008.
- ⁶⁷ YUAN, X. M. et al. The Regio-specific Solvent Controlled Asymmetric Strecker Reaction of Trifluoromethyl A, B-Unsaturated N-Tert-Butanesulfinyl Ketimines with Trimethylsilyl Cyanide. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 144, p. 102-107, 2012.
- ⁶⁸ CAI, X. H.; XIE, B. Recent Advances in Asymmetric Strecker Reactions. **Arkivoc**, v. 1, p. 205-248, 2014.

-
- ⁶⁹ WANG, J.; LIU, X.; FENG, X. Asymmetric Strecker Reactions. **Chemical Reviews**, v. 111, n. 11, p. 6947-6983, 2011.
- ⁷⁰ KURTI, L.; CZAKÓ, B. **Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis**, Elsevier, 2005.
- ⁷¹ SIRISHA, K.; RAJYALAXMI, I.; OLIVIA, S. Synthesis and *In Vitro* P-Glycoprotein Inhibitory Activity of Novel 1, 4-Dihydropyridine Derivatives. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, v. 7, p. 2544, 2014.
- ⁷² DE SOUZA, M. V. N. et al. Métodos de Obtenção e Aplicações Sintéticas de Yiazóis, uma Importante Classe de Compostos Heterocíclicos. **Química Nova**, v. 28, n. 1, p. 78-83, 2005.
- ⁷³ SAMAUNNISA, A. A.; VENKATARAMANA, C. H. S.; MADHAVAN, V. Q. Studies on Novel 1, 4-Dihydropyridine Derivatives. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 4, n. 8, p. 3057, 2013.
- ⁷⁴ SWEET, F. S.; FISSEKIS, J. D. Synthesis of 3,4- Dihydro-2(1H)-Pyrimidinones and the Mechanism of the Biginelli Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 95, p. 8741-8749, 1973
- ⁷⁵ DE FÁTIMA, A. et al. A Mini-Review on Biginelli Adducts with Notable Pharmacological Properties. **Journal of Advanced Research**, v. 6, n. 3, p. 363-373, 2015.
- ⁷⁶ PATIL, R.; CHAVAN, J.; BELDAR, A. Review Biginelli Reactions: Reagent Support Based Approaches. **World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, n. 11, p. 419-432, 2016.
- ⁷⁷ ALLOCHIO FILHO, J. F. et al. Reação de Mannich: Metodologia Clássica na Formação de Ligação Carbono-Carbono. **Orbital-The Electronic Journal of Chemistry**, v. 5, n. 2, p. 96-142, 2013.

-
- ⁷⁸ SHEN, Q. et al. Design, Synthesis and Biological Evaluation of N-Phenylalkyl-Substituted Tramadol Derivatives as Novel M Opioid Receptor Ligands. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 36, n. 7, p. 887, 2015.
- ⁷⁹ QIAN, Y. et al. A Strategy to Synthesize Taxol Side Chain and (-)-epi Cytosaxone via Chiral Brønsted Acid-Rh² (OAc)₄ Co-catalyzed Enantioselective Three-Component Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 21, p. 7483-7486, 2010.
- ⁸⁰ BARRERO, A. F.; OLTRA, J. E.; ALVAREZ, M. A New Strategy for the Synthesis of (+)-Vernolepin Related Compounds: an Unusual Sulfene Elimination Leads to the 2-Oxa-Cis-Decalin Skeleton. **Tetrahedron Letters**, v. 41, n. 40, p. 7639-7643, 2000.
- ⁸¹ JEE, J-A.; SPAGNUOLO, L. A.; RUDICK, J. G. Convergent Synthesis of Dendrimers via the Passerini Three-Component Reaction. **Organic Letters**. v. 14, p.3292, 2012.
- ⁸² SHABAAN, S. et al. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Multifunctional Agents with Activity against Cancer Cells. **Chemical Communications**, n. 31, p. 4702-4704, 2009.
- ⁸³ BAKER, R. H.; STANONIS, D. The Passerini Reaction. III. Stereochemistry and Mechanism. **Journal of the American Chemical Society**, v. 73, p. 699-702, 1951.
- ⁸⁴ EL KAIM, L.; GIZOLME, M.; GRIMAUD, L. O-Arylative Passerini Reactions. **Organic Letters**, v. 8, n. 22, p. 5021-5023, 2006.
- ⁸⁵ SEHLINGER, A.; KREYE, O.; MEIER, M. A. R. Tunable Polymers Obtained from Passerini Multicomponent Reaction Derived Acrylate Monomers. **Macromolecules**, v. 46, n. 15, p. 6031-6037, 2013.
- ⁸⁶ DENMARK, S.; E.; FAN, Y. Catalytic, Enantioselective α -Additions of Isocyanides: Lewis Base Catalyzed Passerini-Type Reactions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 24, p. 9667-9676, 2005.

-
- ⁸⁷ UGI, I.; MEYR, R. Isonitrile, V. Erweiterter Anwendungsbereich der Passerini- Reaktion. **European Journal of Inorganic Chemistry**, v. 94, n. 8, p. 2229-2233, 1961.
- ⁸⁸ SUNDERHAUS, J. D.; MARTIN, S. F. Applications of Multicomponent Reactions to the Synthesis of Diverse Heterocyclic Scaffolds. **Chemistry-A European Journal**, v. 15, n. 6, p. 1300-1308, 2009.
- ⁸⁹ PAULVANNAN, K. Preparation of Tricyclic Nitrogen Heterocycles Via Tandem Four-Component Condensation/Intramolecular Diels-Alder Reaction. **Tetrahedron letters**, v. 40, n. 10, p. 1851-1854, 1999.
- ⁹⁰ KOOPMANSCHAP, G.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Isocyanide-based Multicomponent Reactions Towards Cyclic Constrained Peptidomimetics. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 544-598, 2014.
- ⁹¹ BONNATERRE, F.; BOIS-CHOUSSY, M.; ZHU, J. Rapid Access to Oxindoles by the Combined Use of an Ugi Four-Component Reaction and a Microwave-Assisted Intramolecular Buchwald–Hartwig Amidation Reaction. **Organic Letters**, v. 8, n. 19, p. 4351-4354, 2006.
- ⁹² DOMLING, A.; WANG, W.; WANG, K. Chemistry and Biology of Multicomponent Reactions. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 6, p. 3083-3135, 2012.
- ⁹³ IEDA, S.; KAN, T.; FUKUYAMA, T. Synthesis of the Optically Active Key Intermediate of FR901483. **Tetrahedron Letters**, v. 51, p. 4027, 2010.
- ⁹⁴ SCHULTZ, E. E.; PUJANAUSKI, B. G.; SARPONG, R. Synthetic Studies toward Lapidilectine-Type Kopsia Alkaloids. **Organic Letters**, v.14, p. 648-651, 2012.
- ⁹⁵ AKRITOPOULOU-ZANZE, I. et al. Scaffold Oriented Synthesis. Part 4: Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel 5-Substituted Indazoles as Potent and Selective Kinase

Inhibitors Employing Heterocycle Forming and Multicomponent Reactions. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 21, n. 5, p. 1480-1483, 2011.

⁹⁶ BAVISKAR, A. T. et al. N-fused Imidazoles As Novel Anticancer Agents that Inhibit Catalytic Activity of Topoisomerase I α and Induce Apoptosis In G1/S Phase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 14, p. 5013-5030, 2011.

⁹⁷ SHUKLA, N. M. et al. Antibacterial Activities of Groebke–Blackburn–Bienaymé-derived Imidazo [1, 2-a] pyridin-3-amines. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 19, p. 5850-5863, 2012.

⁹⁸ BURCHAK, O. N. et al. Combinatorial Discovery of Fluorescent Pharmacophores by Multicomponent Reactions in Droplet Arrays. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 26, p. 10058-10061, 2011.

⁹⁹ MEDEIROS, G. A. et al. Probing the Mechanism of the Ugi Four-Component Reaction with Charge-Tagged Reagents by ESIMS(/MS). **Chemical Communications**, v. 50, p. 338-340, 2014.

¹⁰⁰ SAYYAFI, M. et al. One-pot, Three-Component Route to 2H-Indazolo [2, 1-B] phthalazine-triones. **Tetrahedron**, v. 64, n. 10, p. 2375-2378, 2008.

¹⁰¹ WU, L.; SUN, J.; YAN, C. Efficient Synthesis of Pyrrolo [2, 1- a] isoquinoline and Pyrrolo [1, 2- a] quinoline Derivatives via One- pot Two- step Metal- catalyzed Three- component Reactions. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 30, n. 3, p. 590-596, 2012.

¹⁰² KIRAN, K. H. C. et al. One Pot Synthesis of Medicinally Important cis-2-Methyl-4-amino Substituted-1, 2, 3, 4-Tetrahydroquinolines. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 30, n. 3, p. 534-540, 2012.

-
- ¹⁰³ TU, X. J. et al. Four-Component Bicyclization Approaches to Skeletally Diverse Pyrazolo [3, 4-b] Ppyridine Derivatives. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 79, n. 22, p. 11110-11118, 2014.
- ¹⁰⁴ BAENZIGER, M.; DURANTIE, E.; MATHES, C. Development of an Industrial Process Based on the Groebke–Blackburn–Bienaymé Multicomponent Reaction: Efficient Preparation of 3-Aminoimidazo [1, 2-a] Pyrazines. **Synthesis**, v. 49, n. 10, p. 2266-2274, 2017.
- ¹⁰⁵ HE, X. et al. Synthesis of Coumarin-3-Carboxylic Esters Via FeCl₃-Catalyzed Multicomponent Reaction of Salicylaldehydes, Meldrum's Acid and Alcohols. **Tetrahedron**, v. 71, n. 5, p. 863-868, 2015.
- ¹⁰⁶ OSHIRO P. B. et al. Synthesis of 4H-Chromenes Promoted by NbCl₅ Through Multicomponent Reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 30, p. 4476–4479, 2015.
- ¹⁰⁷ SROGI, K. A Review: Application of Microwave Techniques for Environmental Analytical Chemistry Analytical Chemistry. **Analytical Letters**, v. 39, n.7, p. 1261-1288, 2007.
- ¹⁰⁸ TIERNEY, J. P.; LIDSTRÖM, P. **Microwave Assisted Organic Synthesis**, Backwell Publishing. United States of America. 2005.
- ¹⁰⁹ LIDSTRÖM, P. et al. Microwave Assisted Organic Synthesis - A Review. **Tetrahedron**, v.57, p.9225-9283, 2001.
- ¹¹⁰ KAPPE, C. O. Controlled Microwave Heating in Modern Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 43, n. 46, p. 6250–6284, 2004.
- ¹¹¹ CORREA, A. G.; ZUIN, V. G. **Química Verde: Fundamentos e Aplicações**. EdUFSCar. São Carlos – SP. 2009.

-
- ¹¹² TUCKER, J. L.; Green Chemistry: Cresting a Summit toward Sustainability. **Organic Process Research & Development**, n. 14, p. 328-331, 2010.
- ¹¹³ TSUKUI, A.; REZENDE, C. M. Extração Assistida por Micro-ondas e Química Verde. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 10, 2014.
- ¹¹⁴ HOZ, A.; LOUPY, A. **Microwaves in Organic Synthesis**, Third Edition. Wiley-VCH. Published 2012
- ¹¹⁵ STEFANIDIS, G.; STANKIEWICZ, A. **Alternative Energy Sources for Green Chemistry**, Cap 1, p. 1-33, Royal Society Chemistry, 2016.
- ¹¹⁶ RAO, K. J. et al. Synthesis of Inorganic Solids Using Microwaves. **Chemistry of Materials**, v. 11, n. 4, p. 882-895, 1999.
- ¹¹⁷ KINGSTON, H. M.; JASSIE, L. B. **Introduction to Microwave Sample Preparation: Theory and Practice**, American Chemical Society, Washington, 1988.
- ¹¹⁸ STUERGA, D. A. C.; GAILLARD, P. Microwave a Thermal Effects in Chemistry: A Myth's Autopsy. **Journal of Microwave Power and Electromagnetic Energy**, v. 31, n. 2, p. 87 -113. 1996.
- ¹¹⁹ HAYES, B. L. **Microwave Synthesis: Chemistry at the Speedy of Light**, CEM Publishing, 2012.
- ¹²⁰ TELLEZ, H. M. et al. Comparative Kinetic Study and Microwaves Non-Thermal Effects on the Formation of Poly(Amic Acid) 4,4'-(Hexafluoroisopropylidene)Diphthalic Anhydride (6FDA) and 4,4'-(Hexafluoroisopropylidene)Bis(P-Phenyleneoxy)Dianiline (BAPHF). Reaction Activated by Microwave, Ultrasound and Conventional Heating. **International Journal of Molecular Science**, v. 12, n. 10, p. 6703-6721, 2011.

-
- ¹²¹ HOZ, A. DE LA; DÍAZ, A, O.; MORENO, A. Review on Non-Thermal Effects of Microwave Irradiation in Organic Synthesis. **Journal of Microwave Power & Electromagnetic Energy**, v. 41, n.1, p. 45-66, 2006.
- ¹²² HOZ, A. DE LA; DÍAZ, A, O.; MORENO, A. Microwaves in Organic Synthesis. Thermal and non-Thermal Microwave Effects. **Chemical Society Reviews**, v. 34, n. 2, p. 164-178, 2005.
- ¹²³ DUDLEY, G. B; STIEGMAN, A. E; ROSANA, M. R. Correspondence on Microwave Effects in Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 31, p. 7918-7923, 2013.
- ¹²⁴ KAPPE, C. O.; Reply to the Correspondence on Microwave Effects in Organic Synthesis. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, p. 7924 – 7928, 2013.
- ¹²⁵ JAUHARI, S. et al. A Brief Review: Microwave Assisted Organic Reaction. **Archive of Applied Science Research**, v. 4, n. 1, p. 645-661, 2012.
- ¹²⁶ SAHOO, B. M. Microwave Assisted Drug Synthesis (MADS): A Green Technology in Medicinal Chemistry. **Journal of Applied Pharmacy**, v. 8, n. 1, p. 1-2, 2016.
- ¹²⁷ BESSON, T.; FRUIT, C. Recent Developments in Microwave-Assisted Metal-Catalyzed C–H Functionalization of Heteroarenes for Medicinal Chemistry and Material Application. **Synthesis**, v. 48, n. 22, p. 3879-3889, 2016.
- ¹²⁸ SHAH, J. J.; MOHANRAJ, K.. Comparison of Conventional and Microwave-Assisted Synthesis of Benzotriazole Derivatives. **Indian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 76, n. 1, p. 46, 2014.
- ¹²⁹ ZHU, S. L.; JI, S. J.; ZHAO, K.; LIU, Y. Multicomponent Reactions for the Synthesis of New 3'-Indolyl Substituted Heterocycles under Microwave Irradiation. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 16, p. 2578–2582, 2008.

-
- ¹³⁰ KRUITHOF, A.; RUIJTER, E.; ORRU, R. V. A. Microwave-Assisted Multicomponent Synthesis of Heterocycles. **Current Organic Chemistry**, v. 15, n. 2, p. 204-236, 2011.
- ¹³¹ KOKEL, A.; SCHÄFER, C.; TOROK, B. Application of Microwave-Assisted Heterogeneous Catalysis in Sustainable Synthesis Design. **Green Chemistry**, 2017. Disponível em: <<http://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/gc/c7gc01393k#!divRelatedContent&articles>>. Acessado em: 21 de julho de 2017. DOI: 10.1039/C7GC01393K.
- ¹³² KURAITHEERTHAKUMARAN, A.; PAZHAMALAI, S.; GOPALAKRISHNAN, M. Microwave-assisted Multicomponent Reaction for the Synthesis of 3, 4-Dihydropyrimidin-2 (1h)-ones and Their Corresponding 2 (1h)-Thiones Using Lanthanum Oxide as a Catalyst Under Solvent-Free Conditions. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 9, p. s461-s465, 2016.
- ¹³³ AMER, A. A.; ABDELHAMID, A, A. Microwave Assisted, One-Pot Multicomponent Synthesis of Some New Cyanopyridines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, 2017. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jhet.2926/full>> Acessado em: 21 de julho de 2017. DOI: 10.1002/jhet.2926>
- ¹³⁴ GOMHA, S. M. et al. Microwave-Assisted One Pot Three-Component Synthesis of Some Novel Pyrazole Scaffolds as Potent Anticancer Agents. **Chemistry Central Journal**, v. 11, n. 1, p. 37, 2017.
- ¹³⁵ SARMA, R; PRAJAPATI, D. Microwave-promoted Efficient Synthesis of Dihydroquinazolines. **Green Chemistry**, v. 13, n. 3, p. 718-722, 2011.
- ¹³⁶ ABIDA, P. N.; ARPANARANA, M. An Updated Review: Newer Quinazoline Derivatives Under Clinical Trial. **International Journal of Pharmaceutical & Biological Archive**, v. 2, n. 6, p. 1651-1657, 2011.
- ¹³⁷ NANDWANA, N. K. et al. Synthesis of Quinazolinones, Imidazo [1, 2- C] Quinazolines and Imidazo [4, 5- C] Quinolines Through Tandem Reductive Amination of Aryl Halides and

Oxidative Amination of C (sp³)–H Bonds. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2017, n. 3, p. 514-522, 2017.

¹³⁸ AUREMN - Associação dos usuários de RMN. Disponível em: <<http://auremn.org/wp/pt/>> Acessado em: 30 de julho de 2017.

¹³⁹ FERRARI, M.; FORNASIERO, M.C.; ISETTA, A. M. MTT Colorimetric Assay for Testing Macrophage Cytotoxic Activity *in Vitro*. **Journal of Immunology Methods**, v. 131, n. 2, p. 165-172, 1990.

¹⁴⁰ SMITHERS, S. R.; TERRY, R. J. The Killing of Adult *Shistosoma Mansoni* and the Recovery of the Adults Worms. **Parasitology**, London, v. 55, p. 65, 1965.

¹⁴¹ RAMIREZ, B. et al. Schistosomes: Challenges in Compound Screening. **Expert Opinion on Drug Discovery**, v. 2, n. sup1, p. s53-s61, 2007.

¹⁴² PICA-MATTOCCIA, L.; CIOLI, D. Sex and Stage-Related Sensitivity of *Schistosoma Mansoni* to *In Vivo* and *In Vitro* Praziquantel Treatment. **International Journal for Parasitology**, v. 34, p. 527-533, 2004.

¹⁴³ MAGALHÃES, L. G.; et al. *In Vitro* Schistosomicidal Activity of Curcumin Against *Schistosoma Mansoni* Adult Worms. **Parasitology Research**, v. 104, p. 1197-1202, 2009.

¹⁴⁴ PALOMINO, J.C. et al. Resazurin Microtiter Assay Plate Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in *Mycobacterium Tuberculosis*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, p. 2720-2722, 2002.

¹⁴⁵ CARDIN, L. T. et al. ANXA1_{Ac2-26} Peptide, a Possible Pherapeutic Pproach in Inflammatory Ocular Diseases. **Gene**, v. 614, p. 26–36, 2017.

¹⁴⁶ LUBINEAU, A.; AUGÉ, J. **Modern Solvents in Organic Synthesis**. Cap 1. Water as Solvent in Organic Synthesis, Springer, p. 1-39, 1999.

-
- ¹⁴⁷ BIGI, F.; QUARANTELLI, C. The Knoevenagel Condensation in Water. **Current Organic Synthesis**, v. 9, n. 1, p. 31-39, 2012.
- ¹⁴⁸ CUNHA, S.; SANTANA, L. L. B. Condensação de Knoevenagel de Aldeídos Aromáticos com o Ácido de Meldrum em Água: Uma Aula Experimental de Química Orgânica Verde. **Química Nova**, Vol. 35, No. 3, 642-647, 2012
- ¹⁴⁹ POON, T.; MUNDY, B. P.; SHATTUCK, T. W. The Michael Reaction. **Journal of Chemical Education**, v. 79, n. 2, p. 12672-12673, 2002
- ¹⁵⁰ GIORGI-RENAULT, S. 4-Aza-2, 3-didéhydropodophyllotoxines: Nouveaux Lignanes à Activité Antitumorale Obtenus par une Synthèse en une Seule Étape. **Annales Pharmaceutiques Françaises**. v. 63, p. 63-68, 2005.
- ¹⁵¹ TU, S. J. et al. Synthesis of Isoxazolo[5,4-*b*]pyridines by Microwave-Assisted Multi-Component Reactions in Water. **Journal of Combinatory Chemistry**, v. 11, p. 428–432, 2009.
- ¹⁵² FRACKENPOHL, J. et al. Insecticidal Heterolignans—Tubuline Polymerization Inhibitors with Activity Against Chewing Pests. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 12, p. 4160-4184, 2009.
- ¹⁵³ HITOTSUYANAGI, Y. et al. Synthesis of (–)-4-aza-4-deoxypodophyllotoxin from (–)-Podophyllotoxin. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 51, p. 9107-9110, 1999.
- ¹⁵⁴ KUMAR, A.; ALEGRIA, A. E. Synthesis of Novel Functionalized 4-Aza-2,3-Didehydropodophyllotoxin Derivatives with Potential Antitumor Activity. **Journal Heterocyclic Chemistry**, v. 47, n. 6, p. 1275–1282, 2010.
- ¹⁵⁵ TU, S. et al. A Simple Procedure for the Synthesis of 4-Aza-podophyllotoxin Derivatives in Water under Microwave Irradiation Conditions. **Synlett**, n. 17, p. 2785-2790, 2006.10.206

-
- ¹⁵⁶ CHARETTE, A. B. **Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Reagents for Heteroarene Synthesis**, John Wiley & Sons, 2017, p. 172-183.
- ¹⁵⁷ TILVE, S. G. et al. Domino Wittig–Diels Alder Reaction: Synthesis of Carbazole Lignans. **Tetrahedron Letters**, v. 57, n. 21, p. 2266-2268, 2016.
- ¹⁵⁸ DING, Y. et al. DDQ-promoted Dehydrogenation From Natural Rigid Polycyclic Acids or Flexible Alkyl Acids to Generate Lactones by a Radical Ion Mechanism. **Chemical Communications**, v. 47, n. 33 p. 9495-9497, 2011.
- ¹⁵⁹ SUSPLUGAS, S et al. Cytotoxic Arilnaphthalene Lignan from a *Vietnamese Acanthaceae*, *Justicia Patentiflora*. **Journal of Natural Products**, v. 68, n. 5, p. 734-738.
- ¹⁶⁰ HAYAT, F. et al. Synthesis and Anticancer Activity of 4-aza-aurinol Derivatives. **Archives of Pharmacal Research**, v. 38, n. 11, p. 1975-1982, 2015.
- ¹⁶¹ SEMENOVA, M. N. et al. Polyalkoxybenzenes from Plants. 5. Parsley Seed Extract in Synthesis of Azapodophyllotoxins Featuring Strong Tubulin Destabilizing Activity in the Sea Urchin Embryo and Cell Culture Assays. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 20, p. 7138–7149, 2011.
- ¹⁶² HITOTSUYANAGI, Y. et al. Facile Synthesis of the 4-Aza-analogs of 1-Aryinaphthalene Lignans Chinensin, Justicidin B, and Taiwanin C. **Tetrahedron Letters**, v. 38, n. 48, p. 8295-8296, 1997.
- ¹⁶³ HITOTSUYANAGI, Y. et al. 4-Aza-2,3-dehydro-4-deoxypodophyllotoxins: Simple Azapodophyllotoxin Analogues Possessing Potent Cytotoxicity. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 10, n. 4, p. 315-317, 2000.
- ¹⁶⁴ SIEGEL, R. et al. Cancer statistics, 2017. **CA: A Cancer Journal for Clinicians**. v. 67, n.3, p. 7-30, 2017.

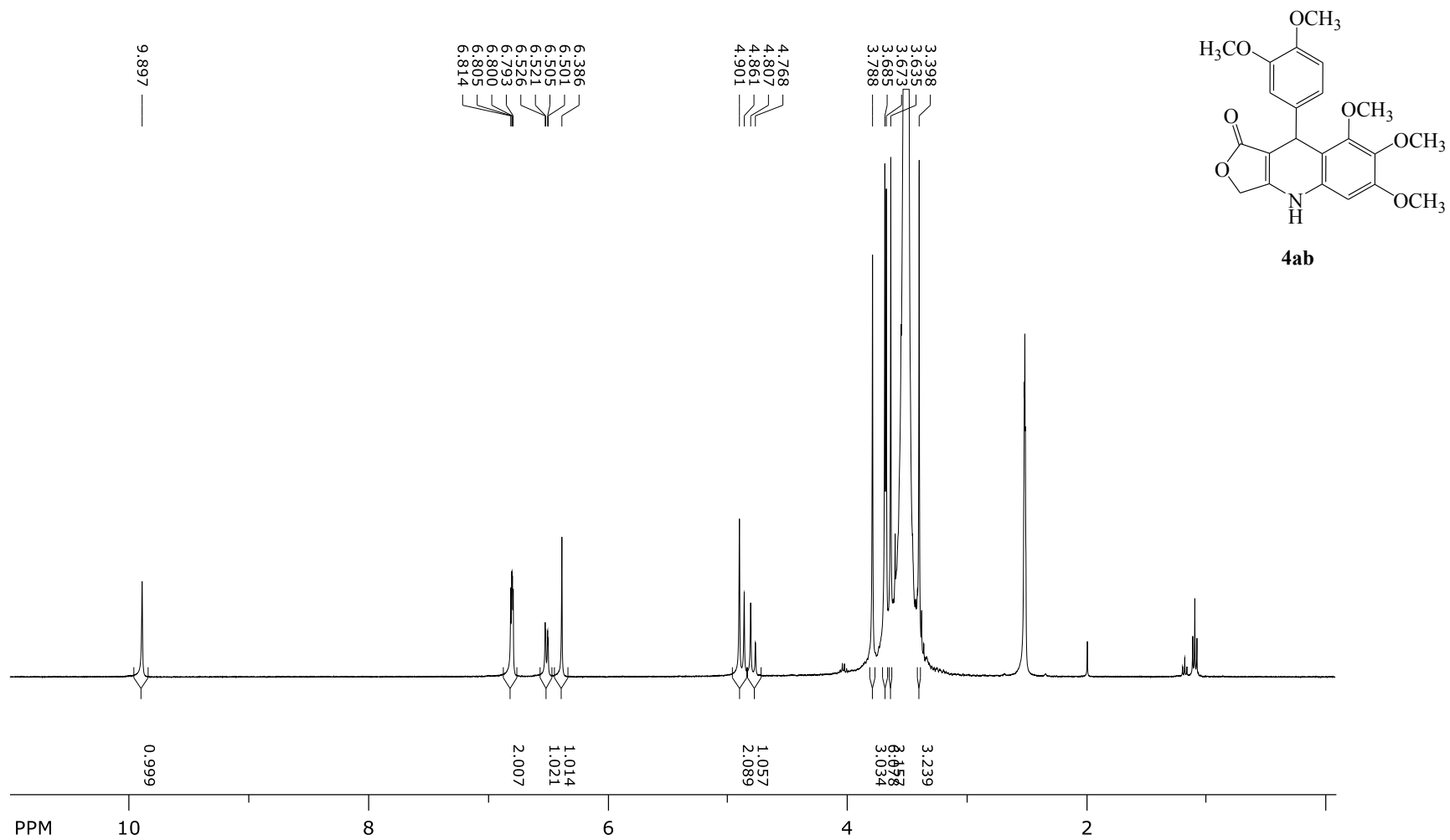
-
- ¹⁶⁵ PRESTINACI, F.; PEZZOTTI, P.; PANTOSI, A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. **Pathogens and Global Health**, v. 109, n. 7, p. 309–318, 2015.
- ¹⁶⁶ MACKEY, T. K. et al. Emerging and Reemerging Neglected Tropical Diseases: A Review of Key Characteristics, Risk Factors, and the Policy and Innovation Environment. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 27, n. 4, p. 949-979, 2014.
- ¹⁶⁷ AKHTER, A. et al. Synthesis and Antimalarial Activity of Quinoline-Substituted Furanone Derivatives and Their Identification as Selective Falcipain-2 Inhibitors. **Medicinal Chemistry Research**, v. 14, p. 879-890, 2015.
- ¹⁶⁸ ROBERTSON, J.; STEVENS, K. Pyrrolizidine alkaloids. **Natural Products Report**, v. 31, p. 1721-1788, 2014.
- ¹⁶⁹ ESCUDERO-MARTÍNEZ, J. M. et al. Antileishmanial Activity and Tubulin Polymerization Inhibition of Podophyllotoxin Derivatives on *Leishmania infantum*. **International Journal for Parasitology: Drugs and Drug Resistance**, v. 7, n. 3, p. 272-285, 2017.
- ¹⁷⁰ CORREA, V. C. S. et al. Evaluation of the Antiplasmodial and Leishmanicidal Potential of *Myrciaria Dubia* (Myrtaceae) Extract. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 49, n. 5, p. 586-592, 2016.
- ¹⁷¹ PISSINATE, K. et al. 2-(Quinolin-4-yloxy)acetamides Are Active Against Drug-Susceptible and Drug-Resistant *Mycobacterium tuberculosis* Strains. **Medicinal Chemistry Letters**, v. 70, n. 3, p. 235–239, 2016.
- ¹⁷² DESAI, N. C.; PATEL, B. Y.; DAVE, B. P. Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Quinoline Derivatives Bearing Pyrazoline and Pyridine Analogues. **Medicinal Chemistry Research**, v. 26, n. 1, p. 109–119, 2017.

ANEXOS

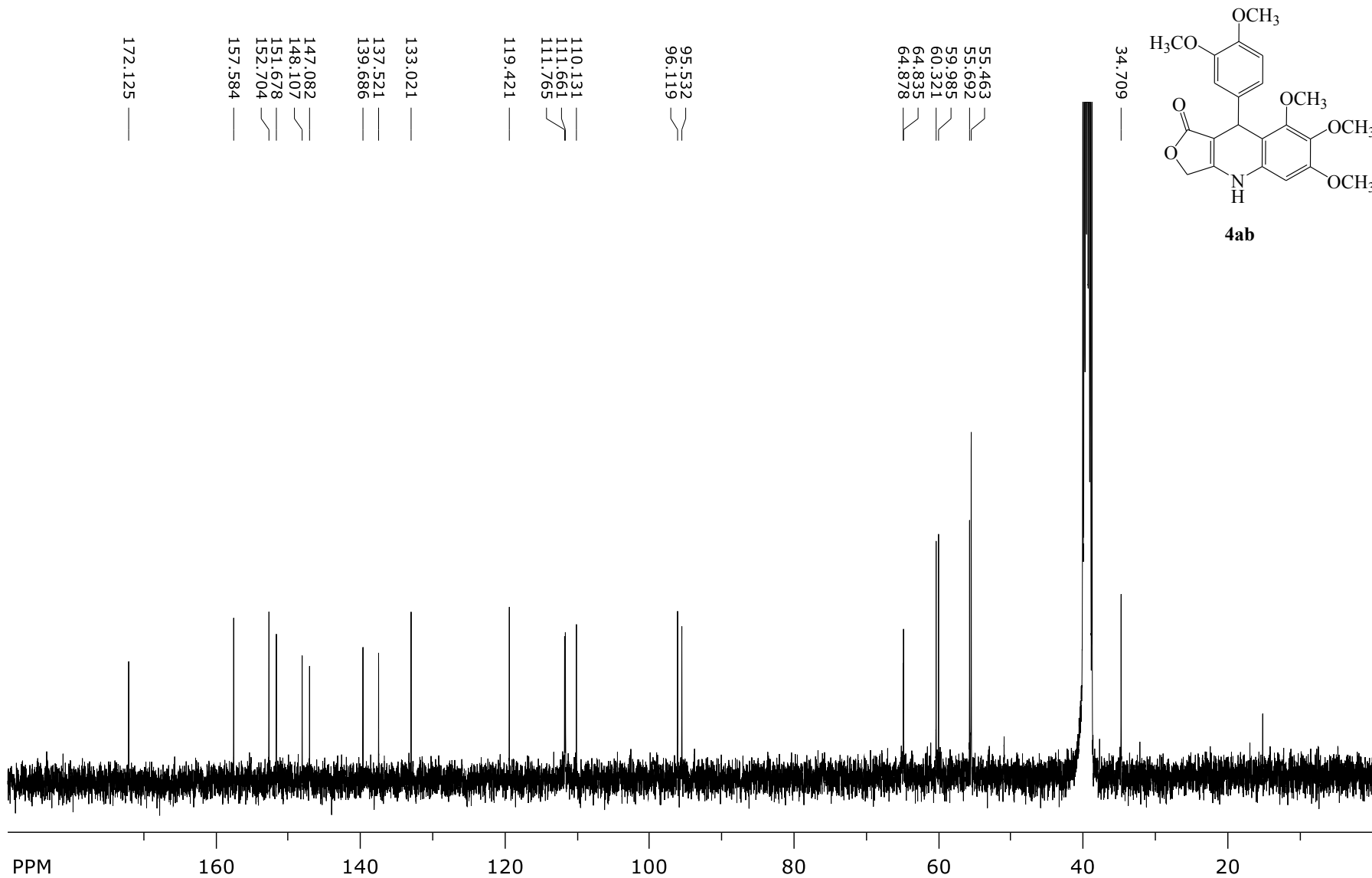
ANEXO 1

ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C

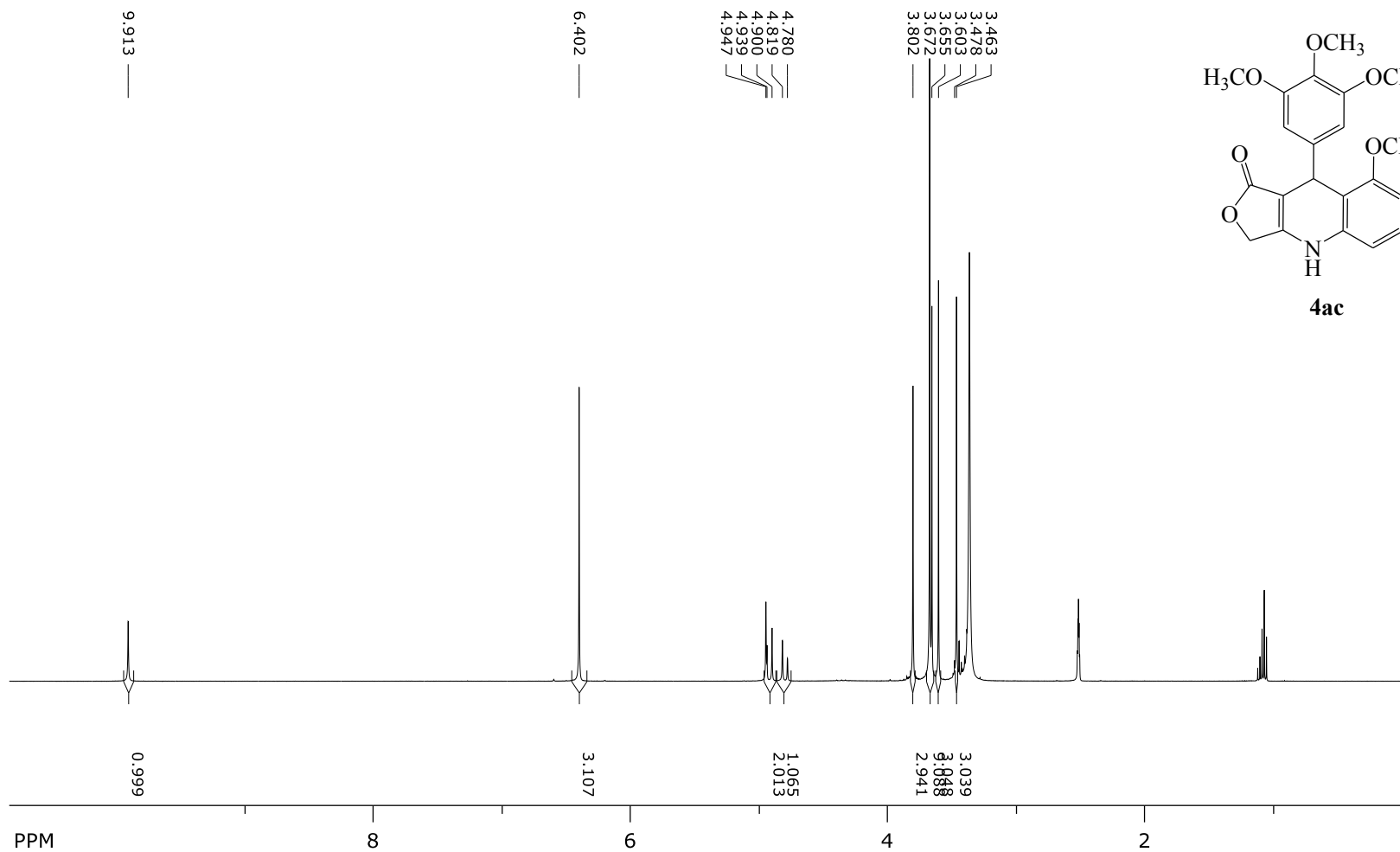
DOS DERIVADOS 4



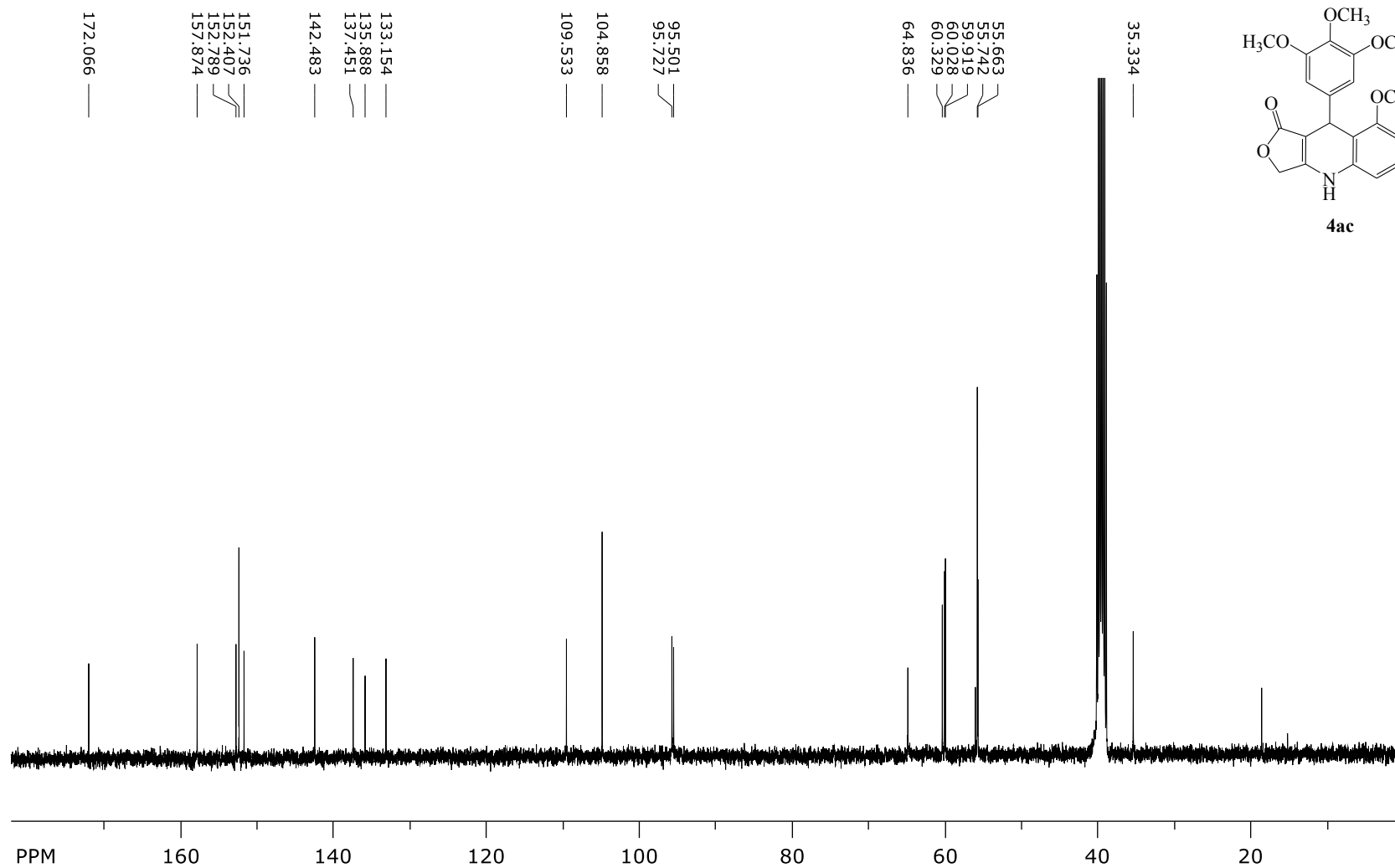
Espectro de RMN de ^1H do composto **4ab** em DMSO-d_6 , a 400 MHz



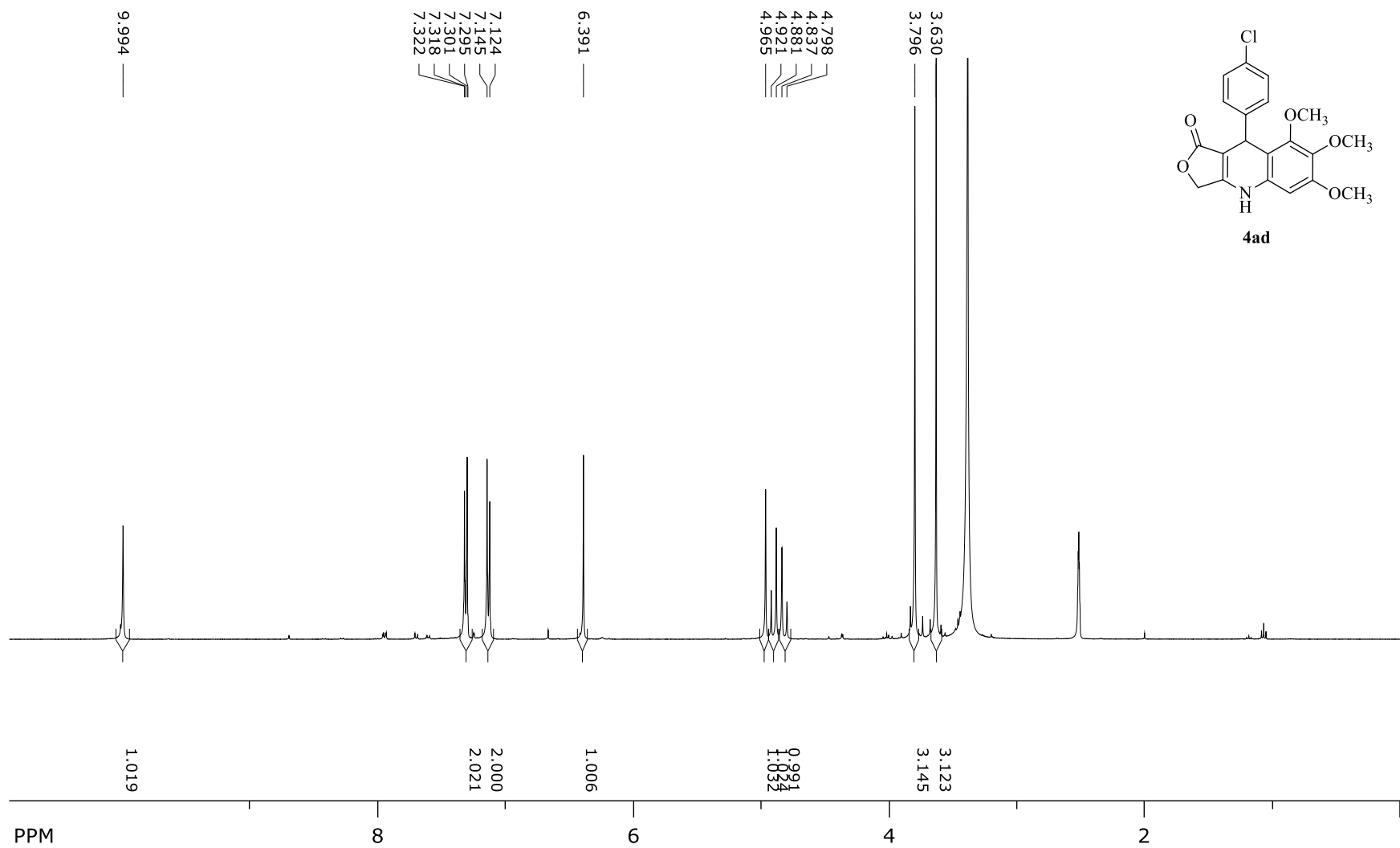
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ab em DMSO-d_6 , a 100 MHz



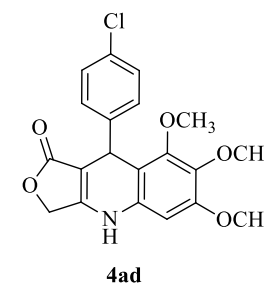
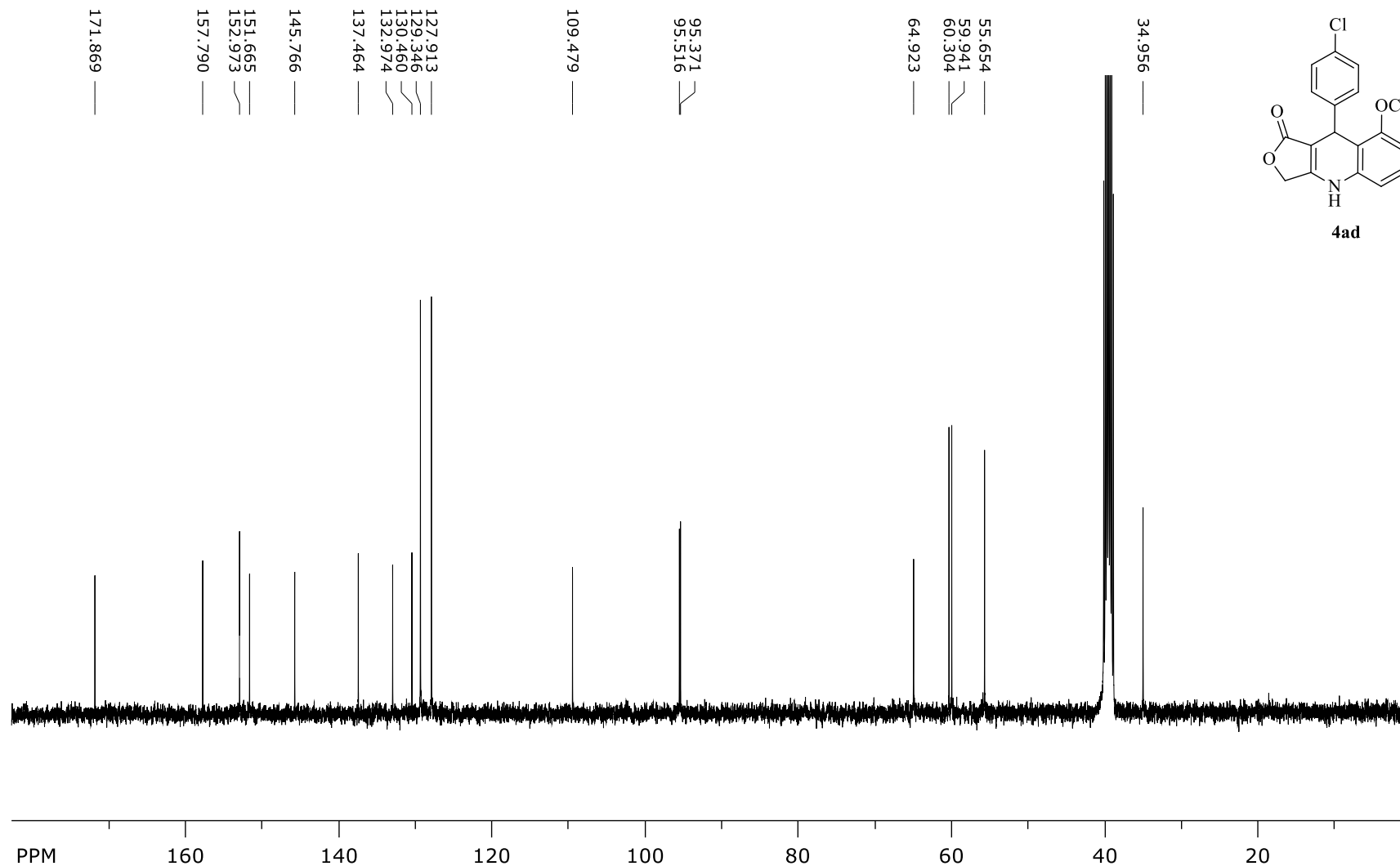
Espectro de RMN de ¹H do composto 4ac em DMSO-d₆, a 400 MHz



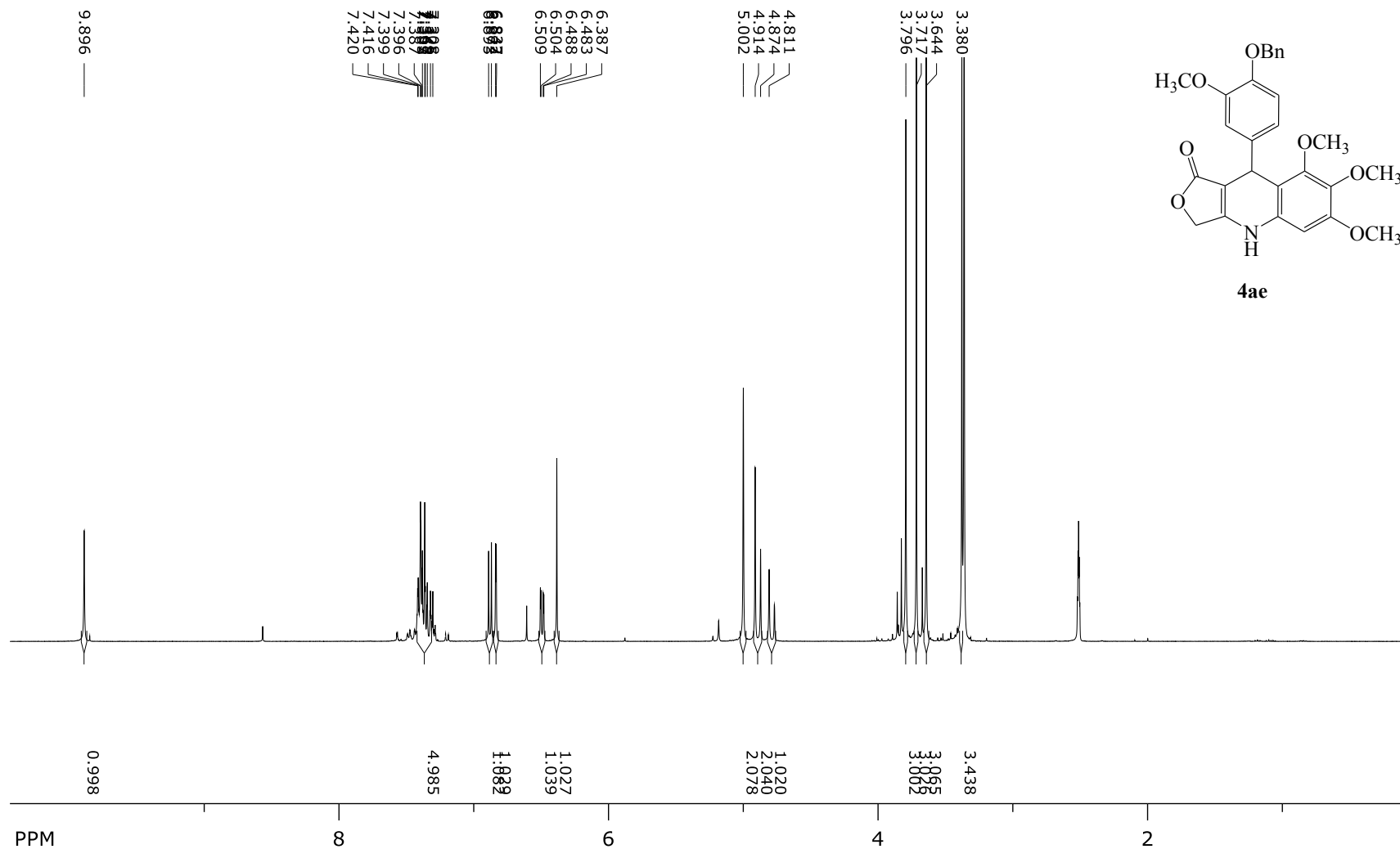
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ac em DMSO-d_6 , a 100 MHz



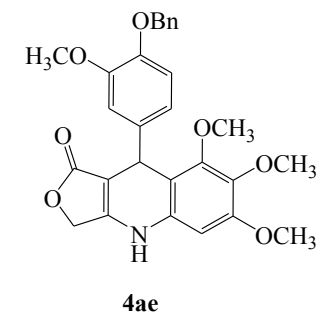
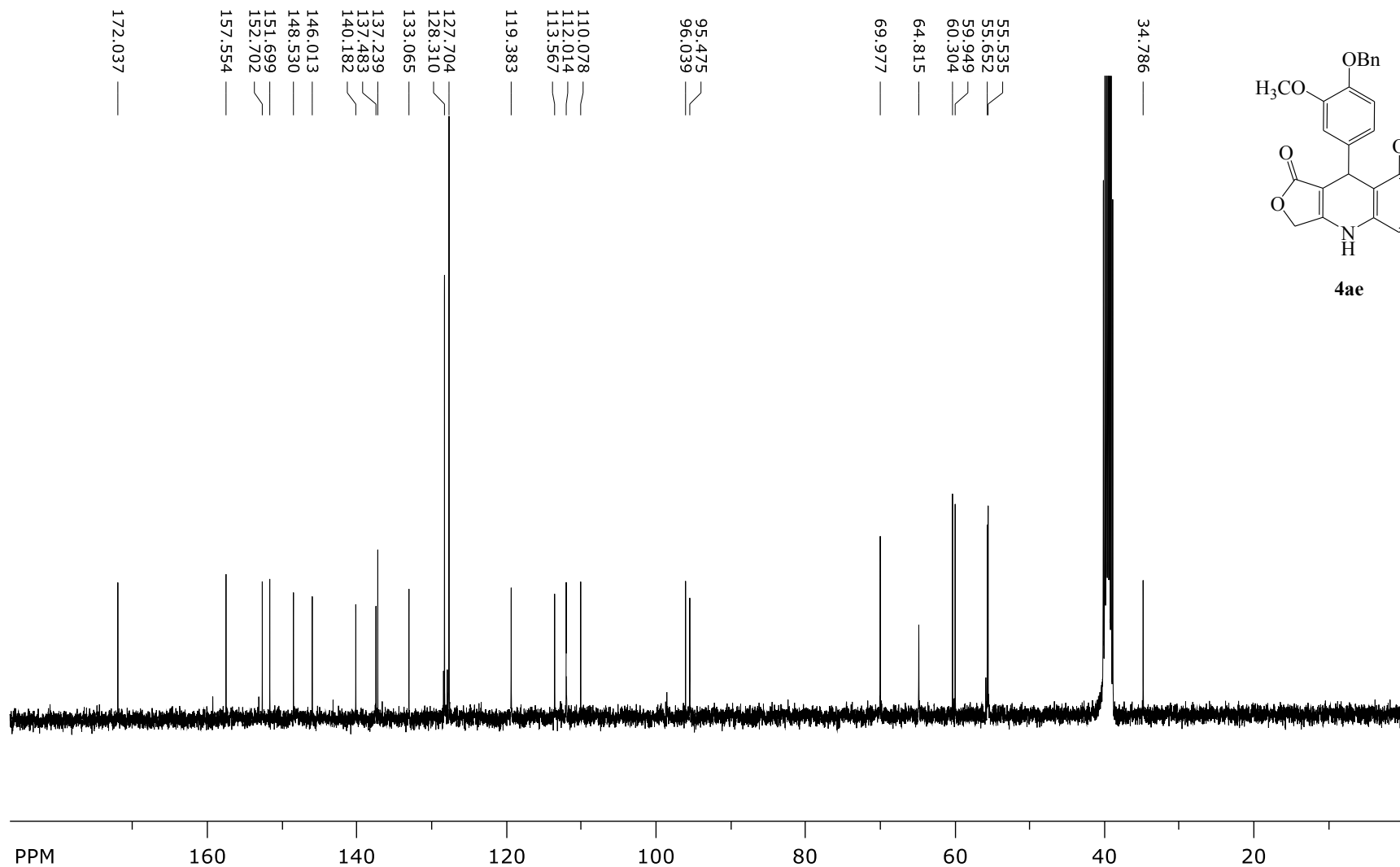
Espectro de RMN de ^1H do composto 4ad em DMSO-d_6 , a 400 MHz



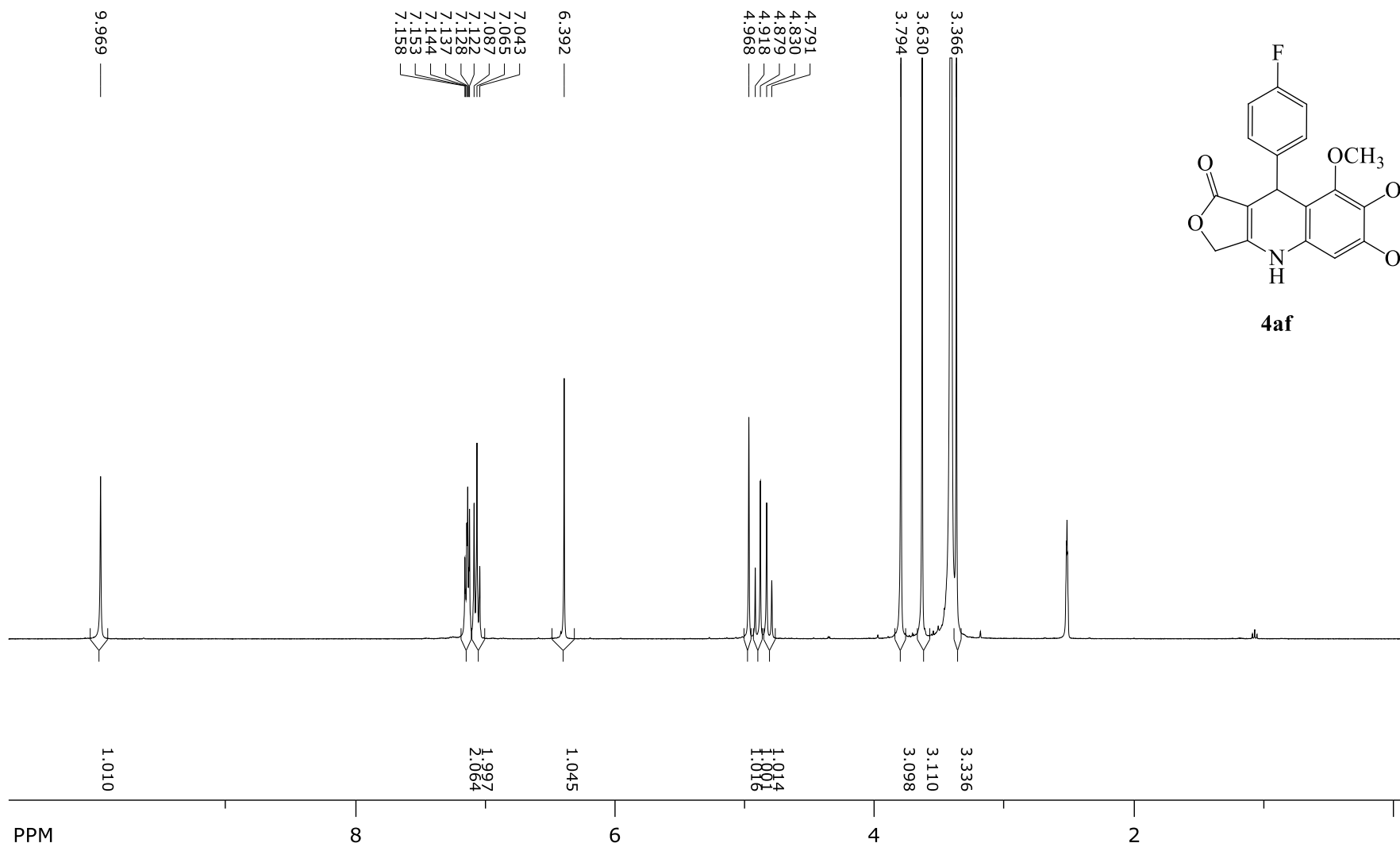
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ad em DMSO-d_6 , a 100 MHz



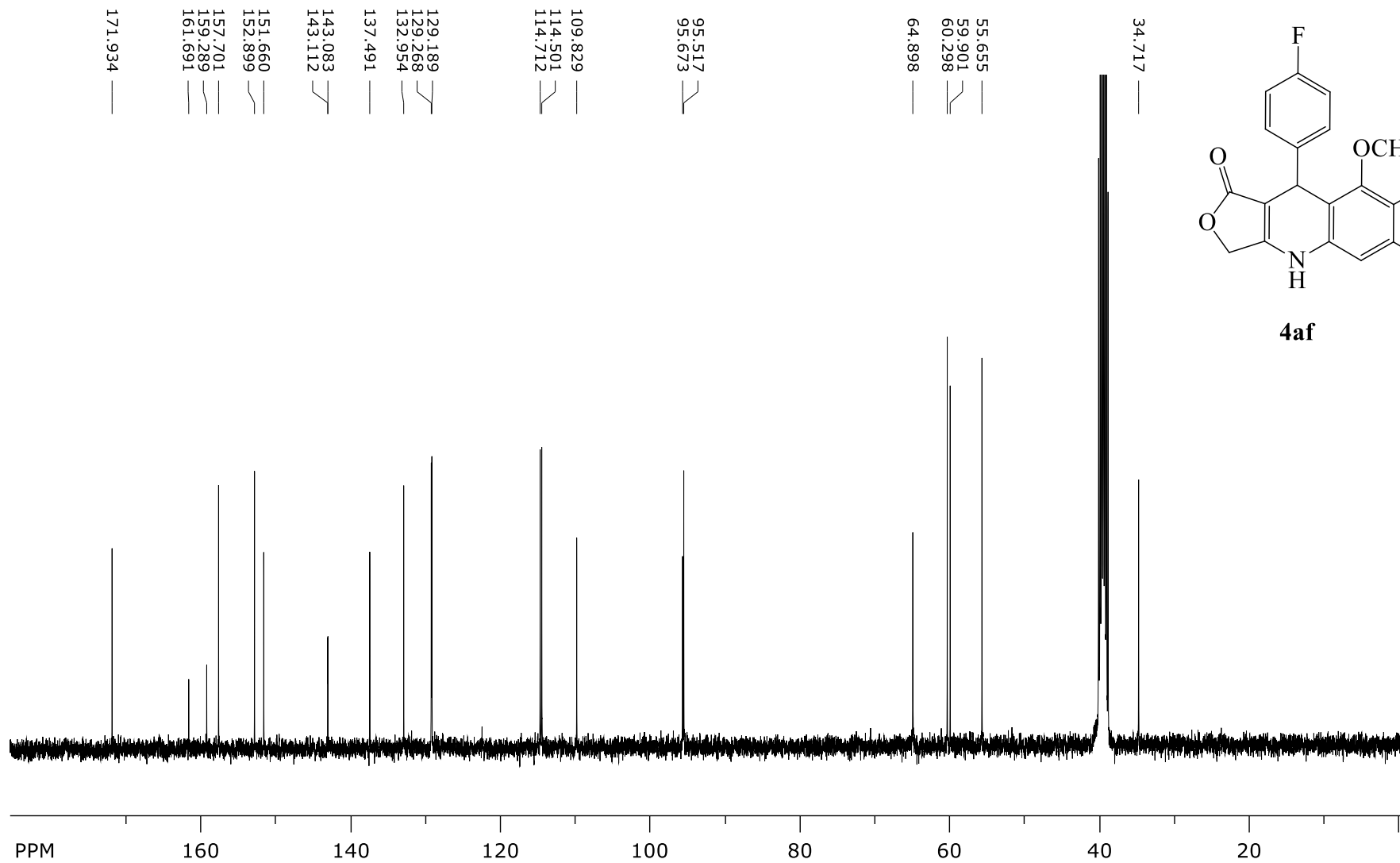
Espectro de RMN de ^1H do composto 4ae em DMSO-d_6 , a 400 MHz



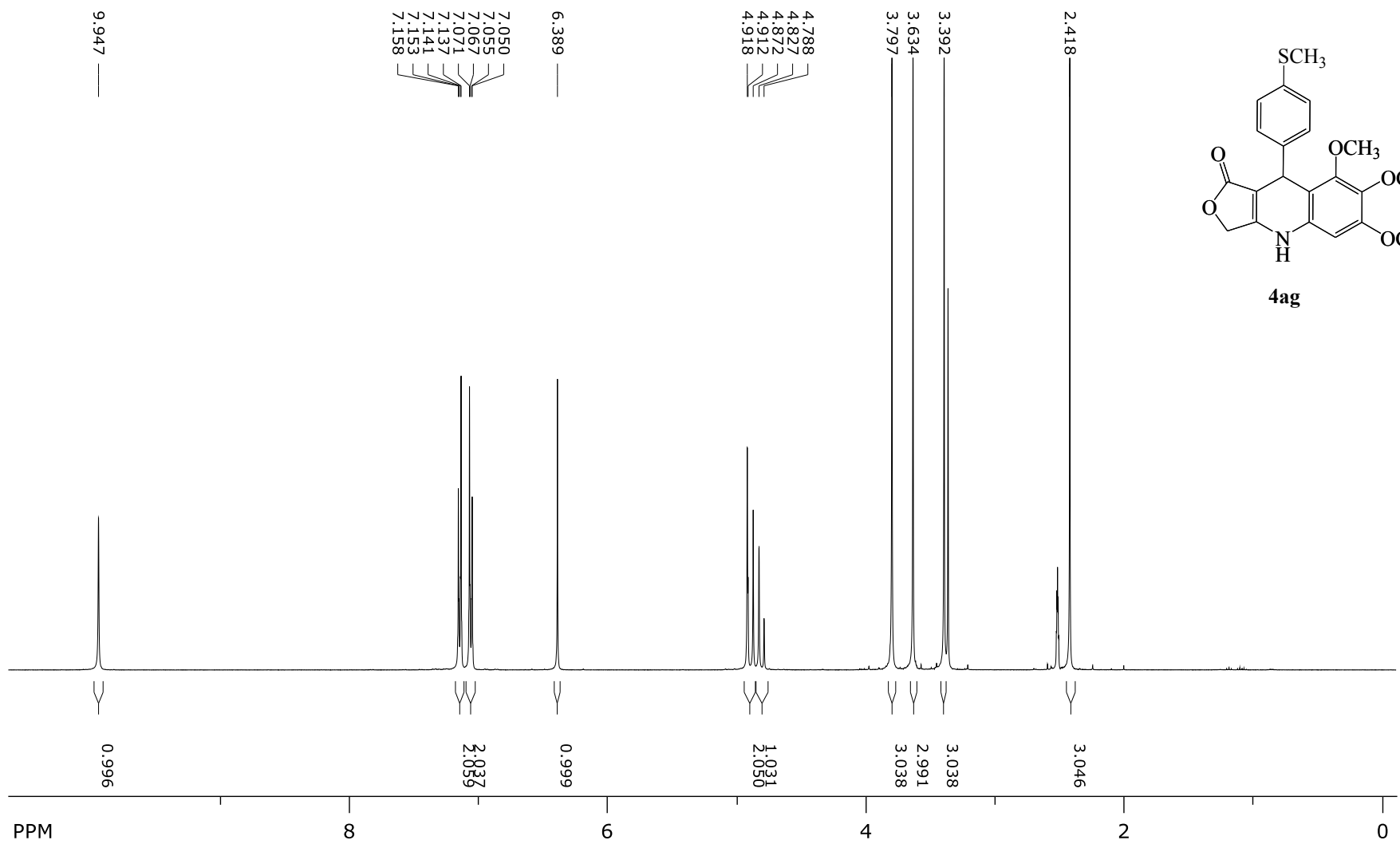
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ae em DMSO-d_6 , a 100 MHz



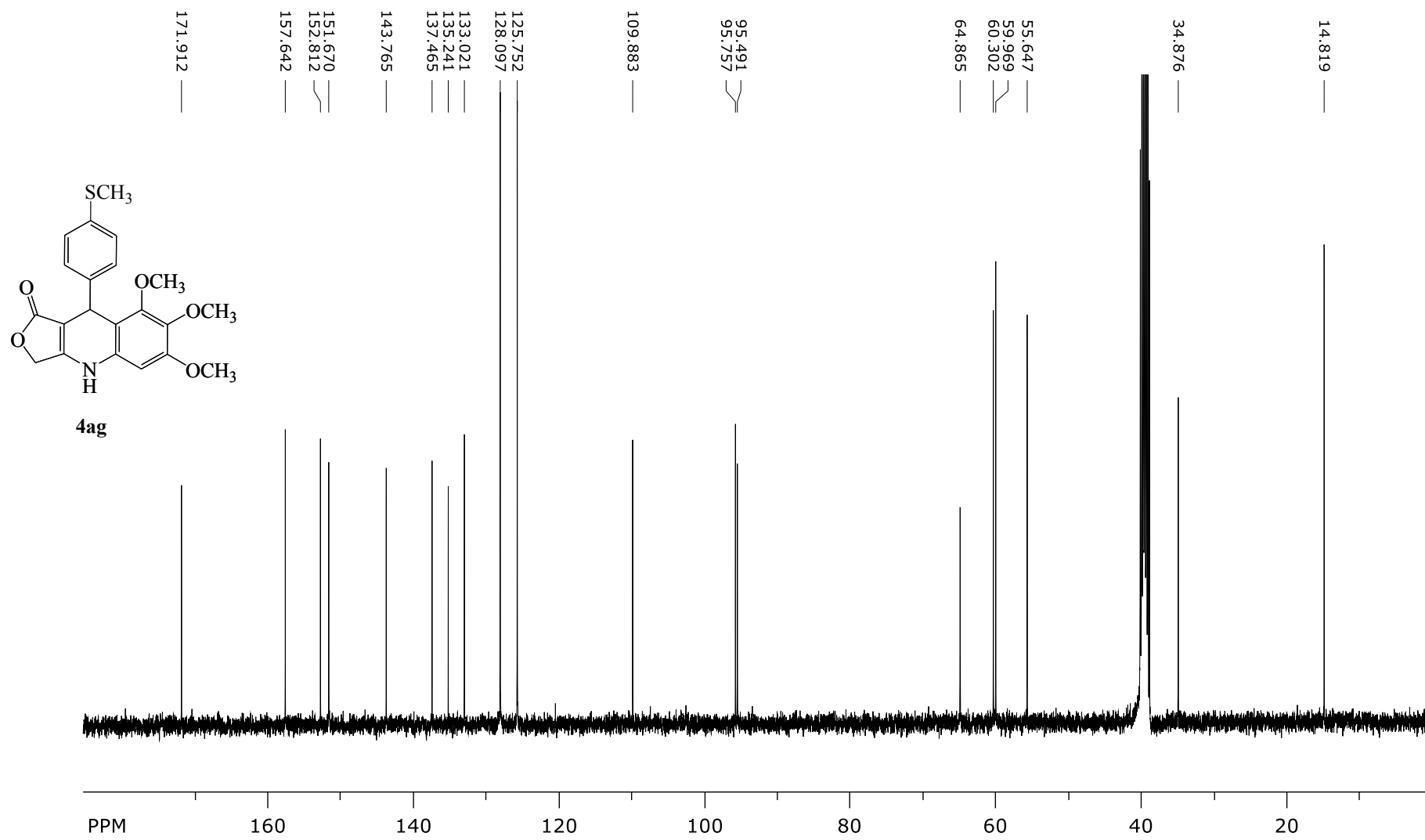
Espectro de RMN de ^1H do composto **4af** em DMSO-d_6 , a 400 MHz



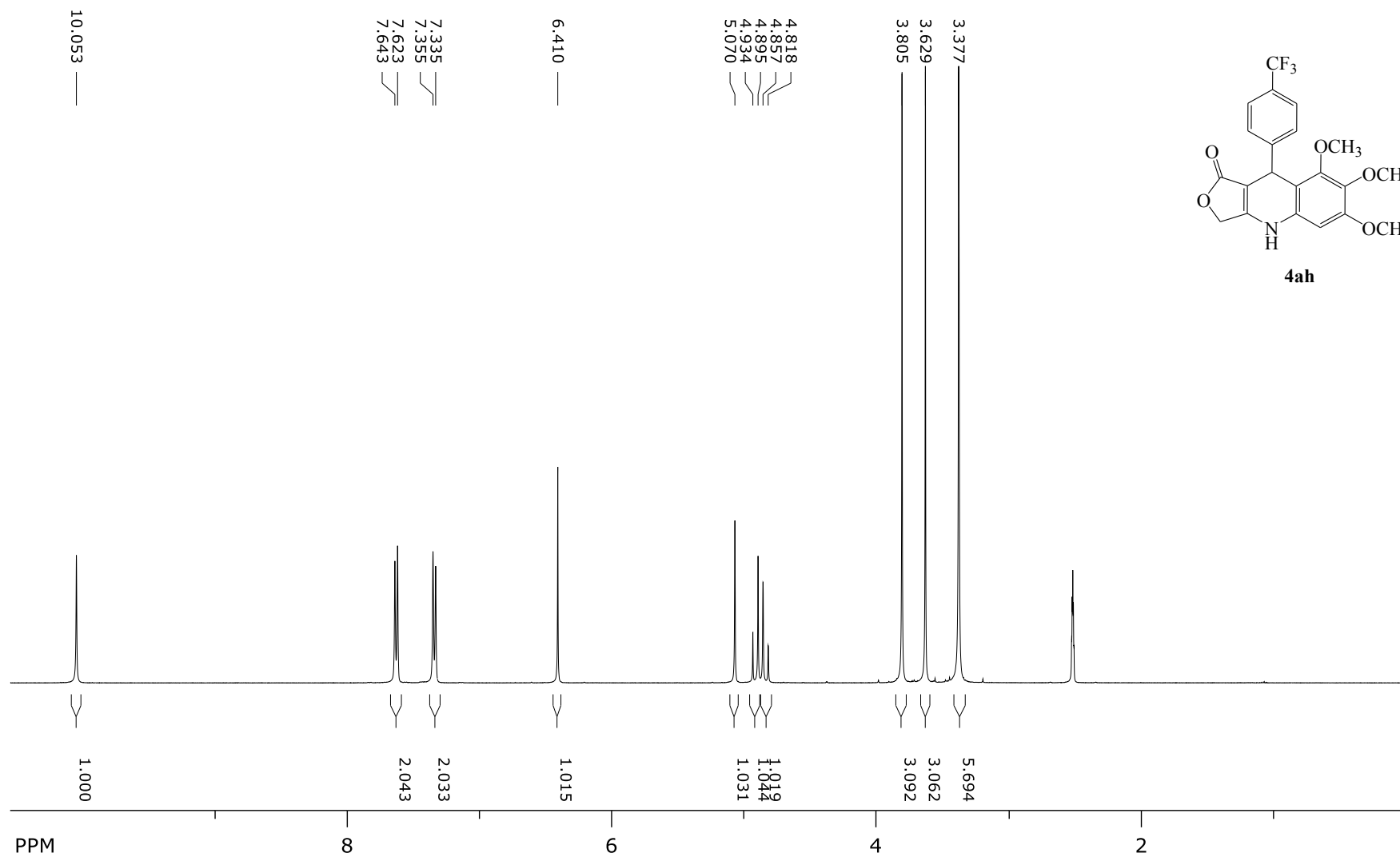
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4af em DMSO-d_6 , a 100 MHz



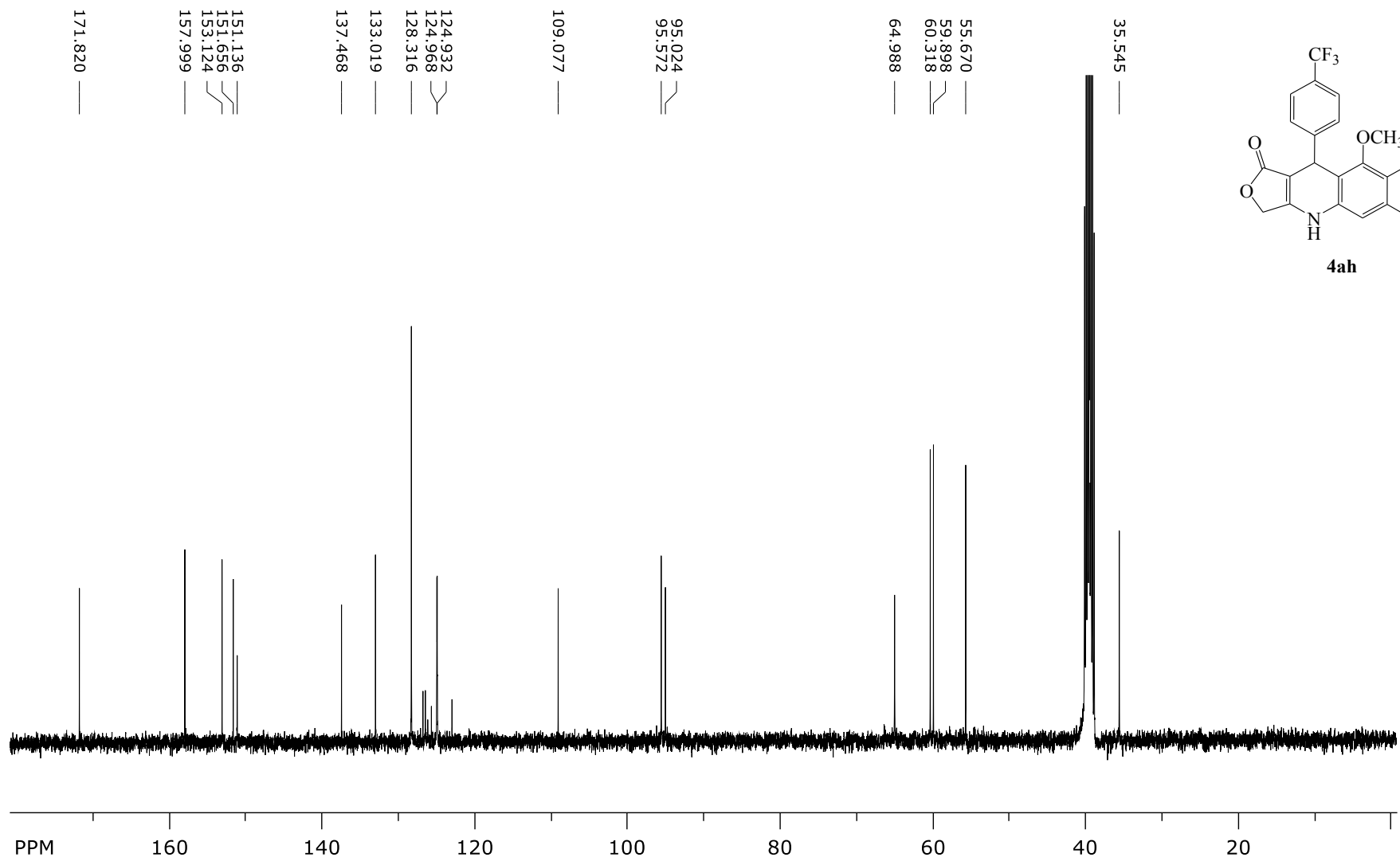
Espectro de RMN de ¹H do composto 4ag em DMSO-d₆, a 400 MHz



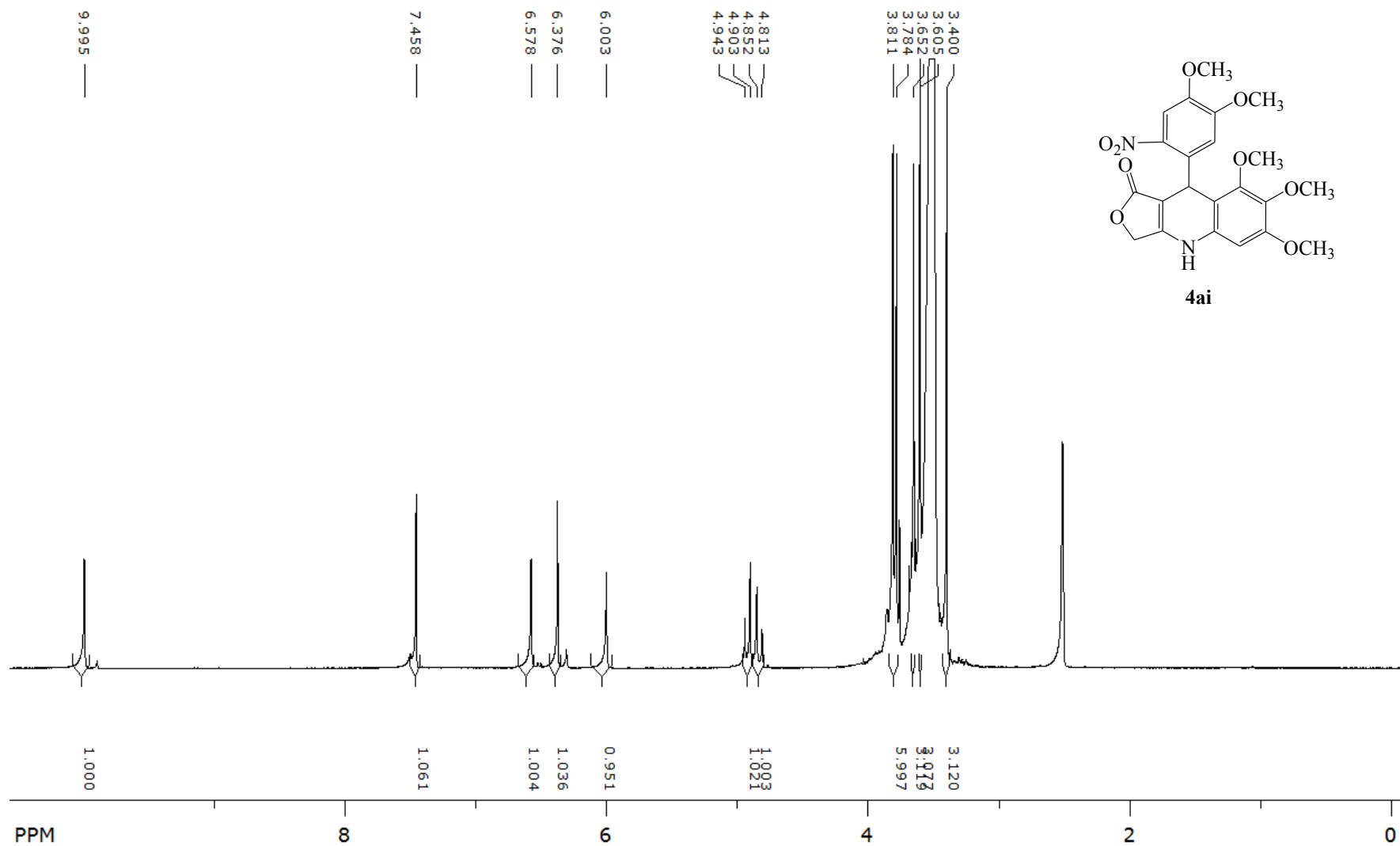
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ag em DMSO- d_6 , a 100 MHz



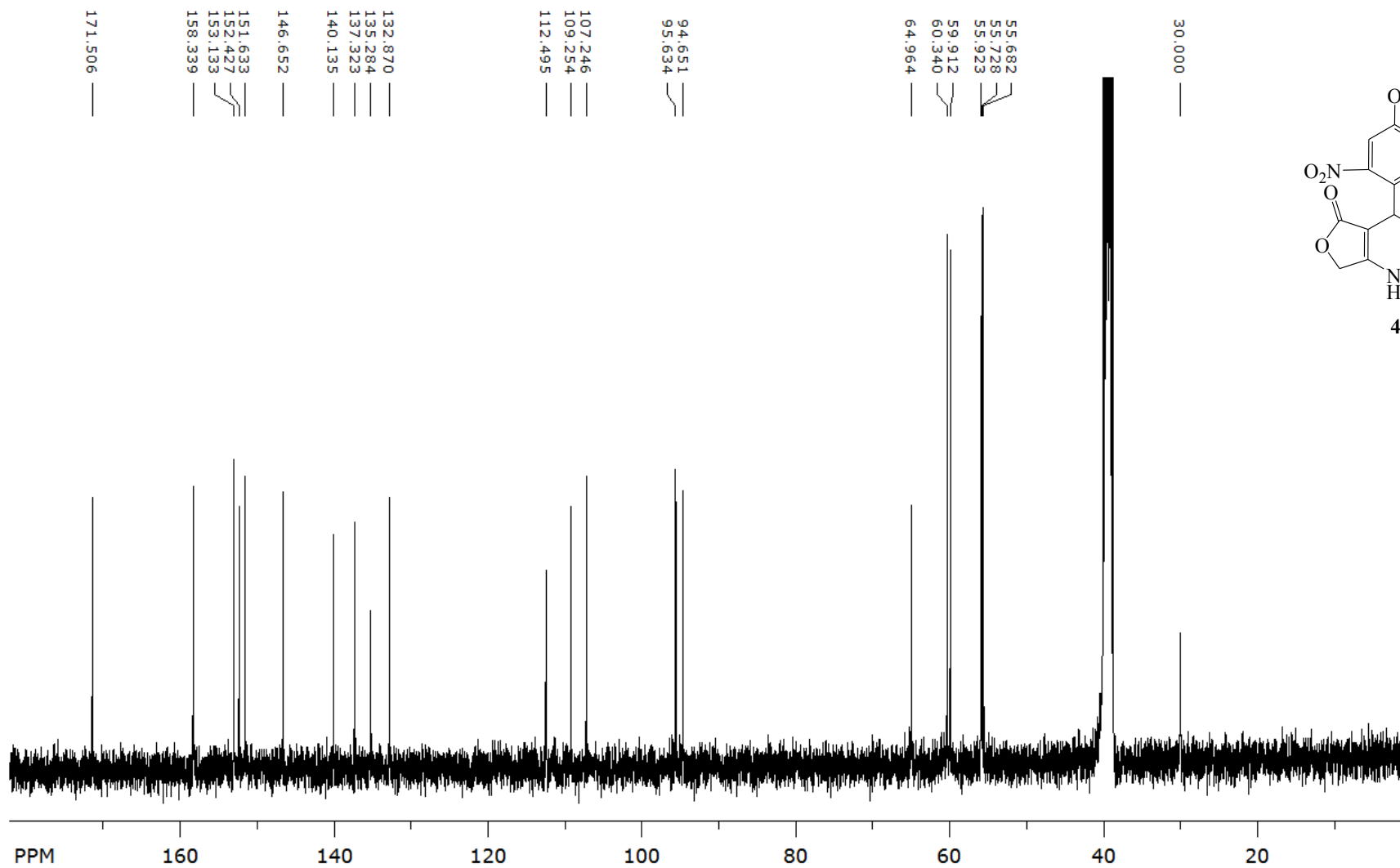
Espectro de RMN de ¹H do composto 4ah em DMSO-d₆, a 400 MHz



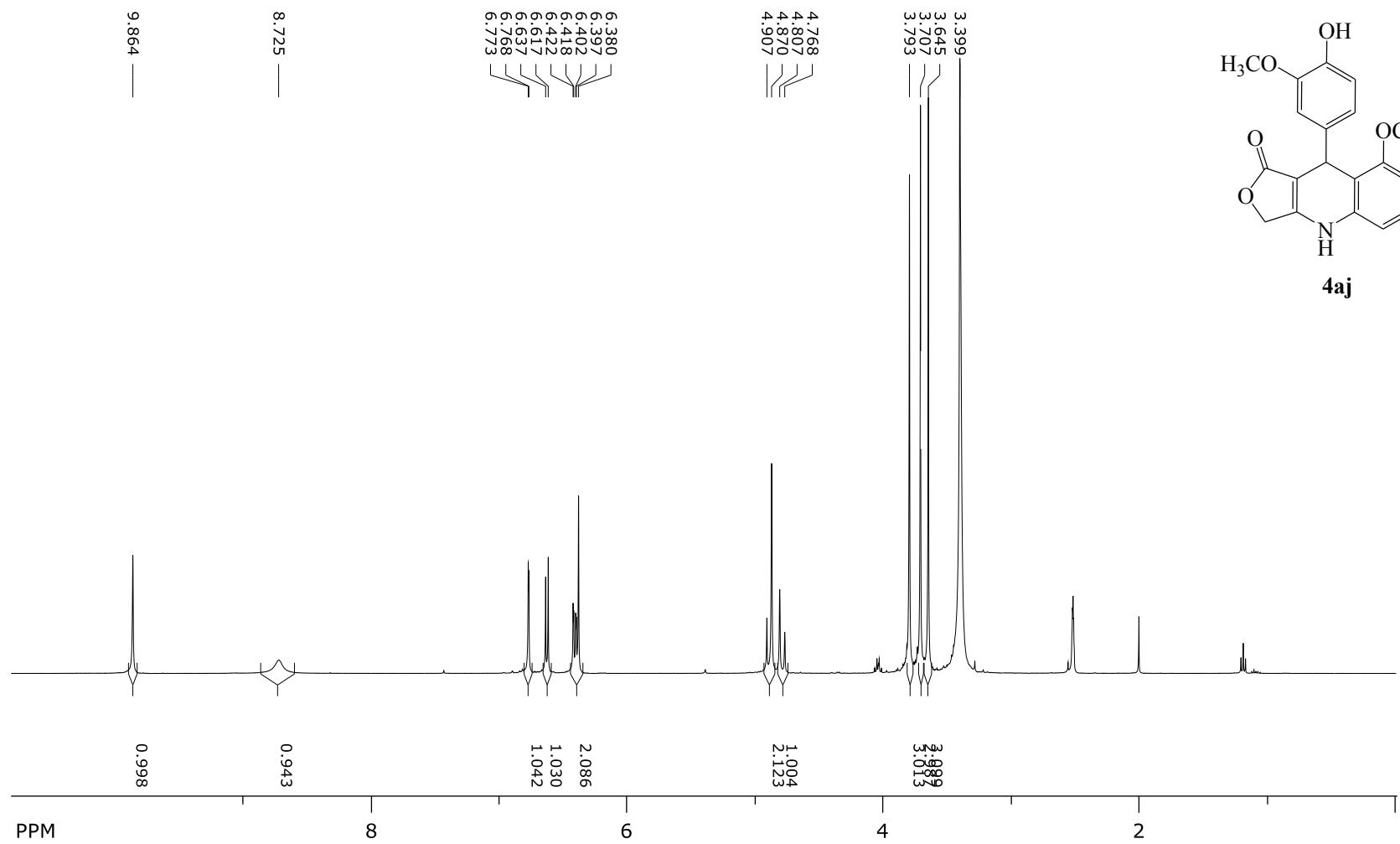
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ah em DMSO-d_6 , a 100 MHz



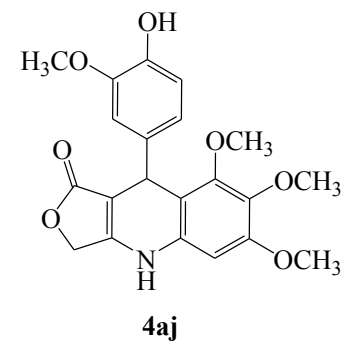
Espectro de RMN de ¹H do composto 4ai em DMSO-d₆, a 400 MHz

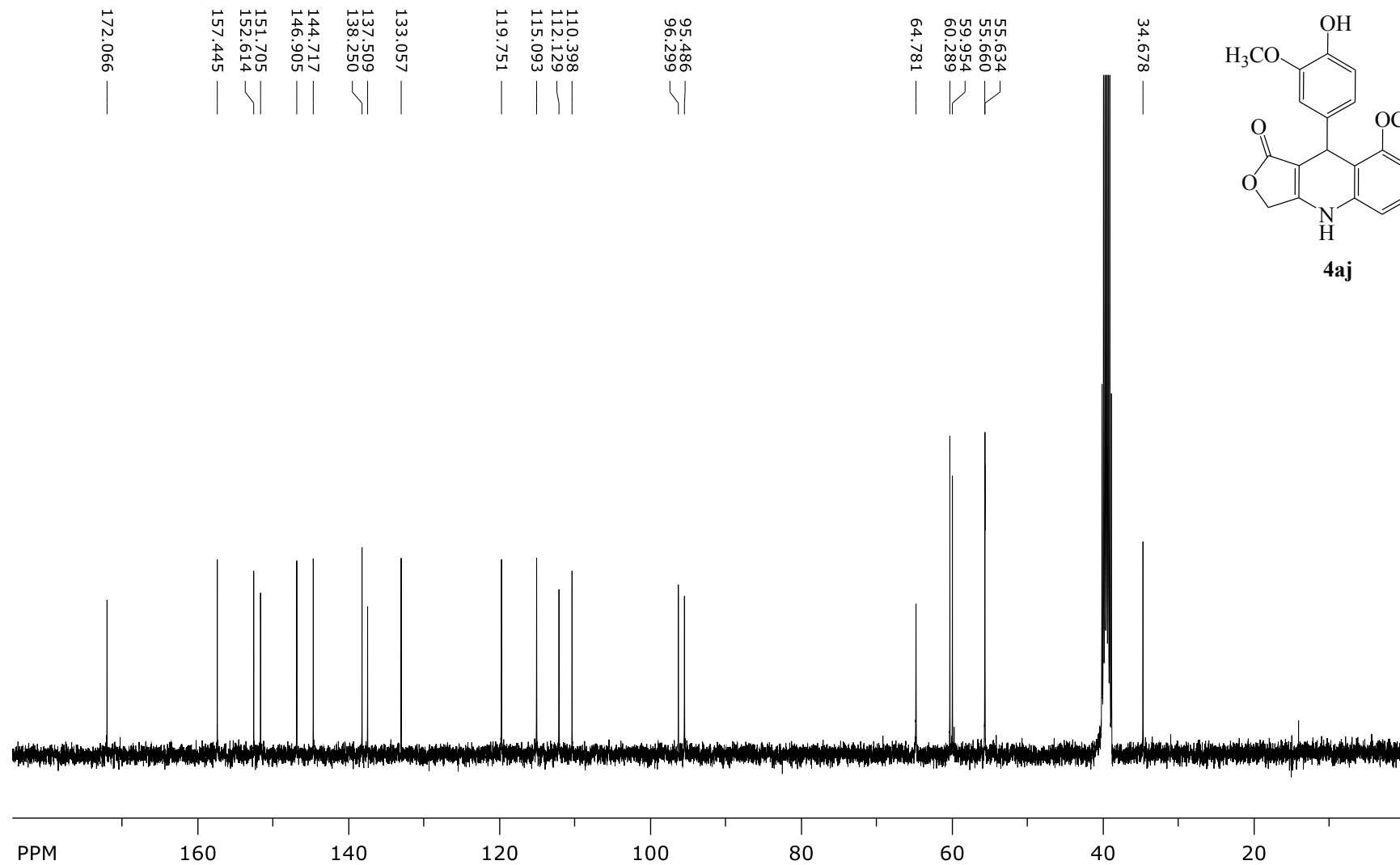


Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ai em DMSO-d_6 , a 100 MHz

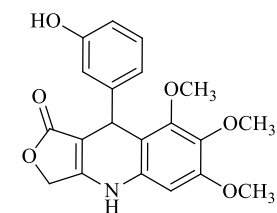


Espectro de RMN de ¹H do composto 4aj em DMSO-d₆, a 400 MHz

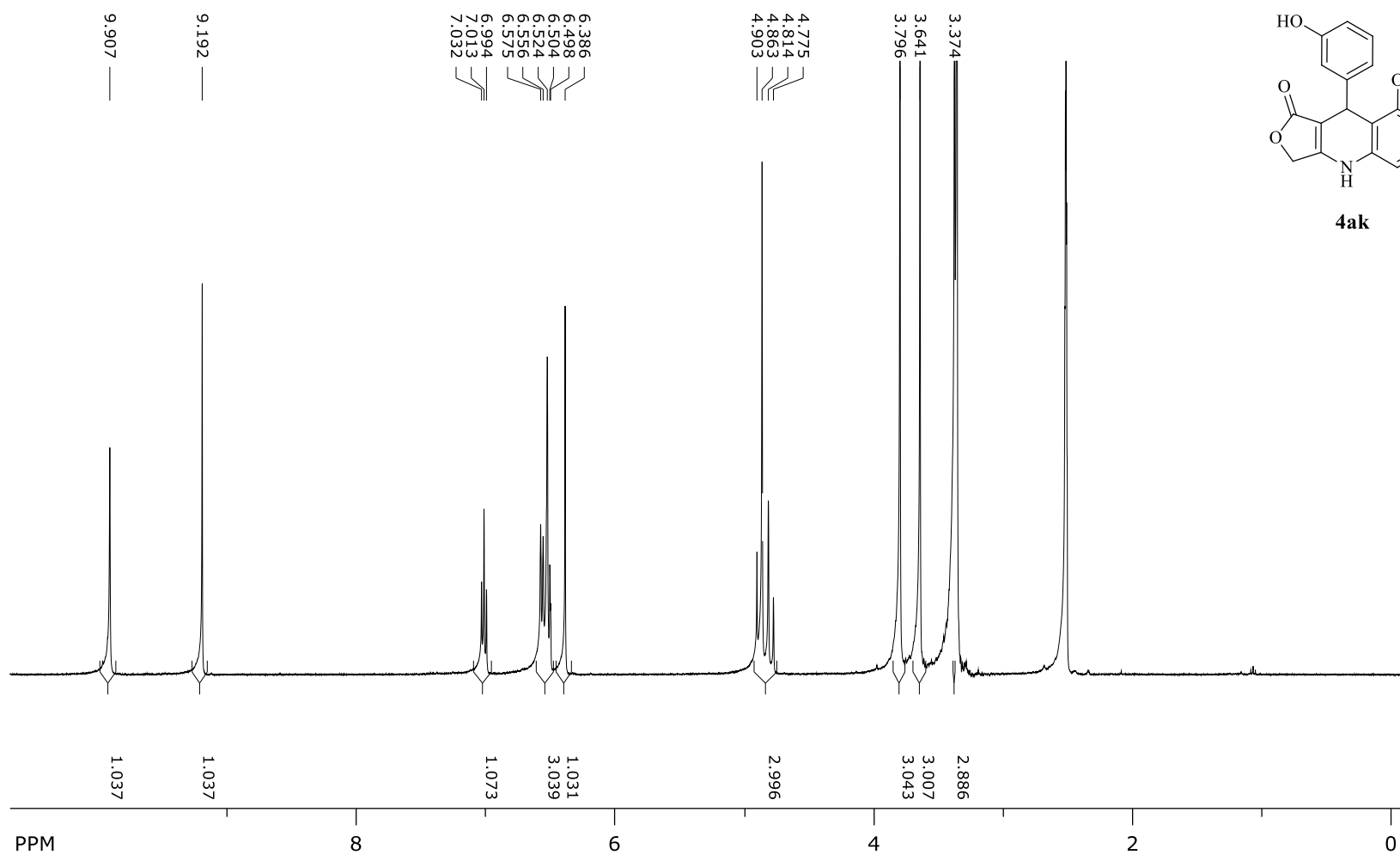




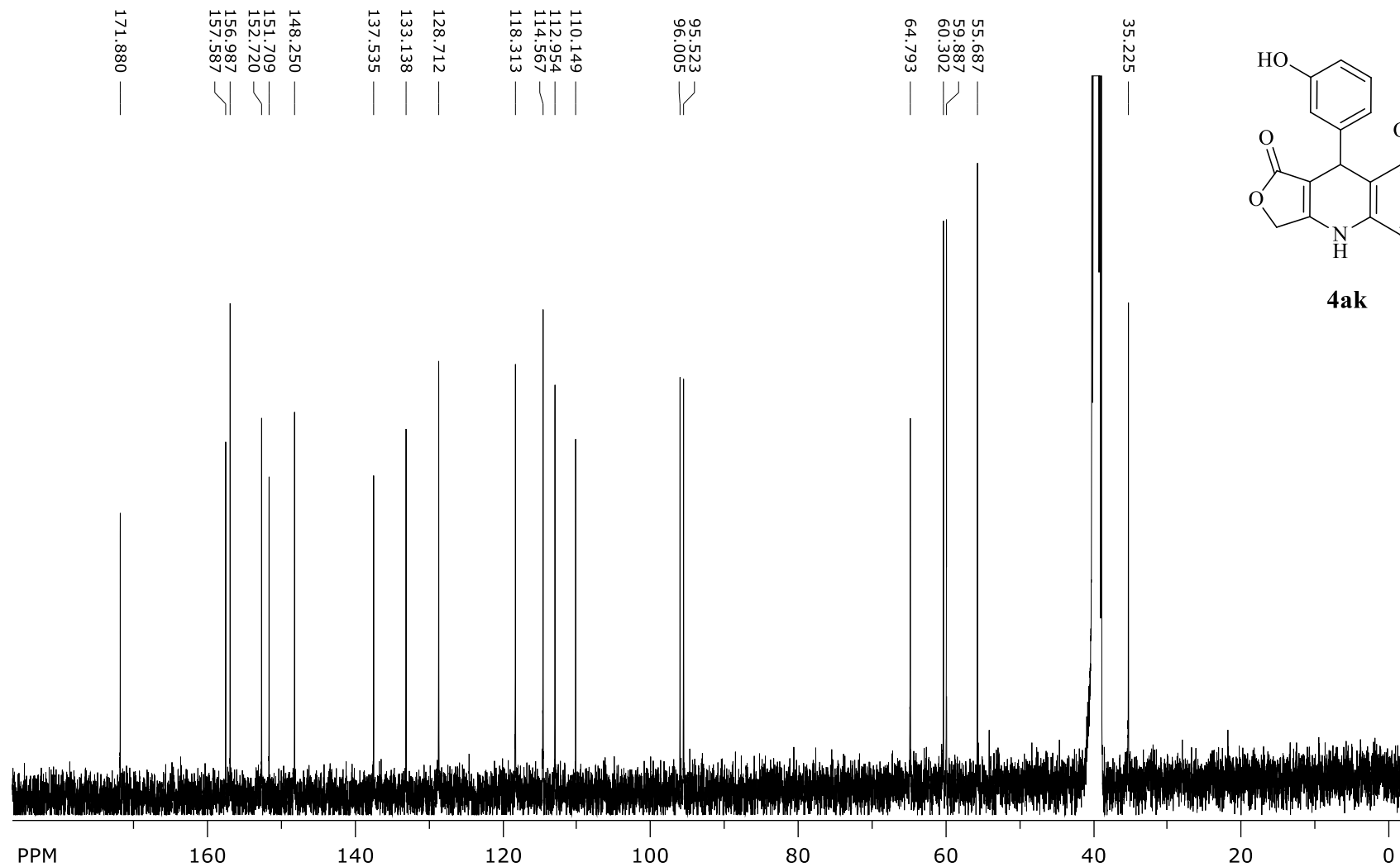
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4aj em DMSO-d_6 , a 100 MHz



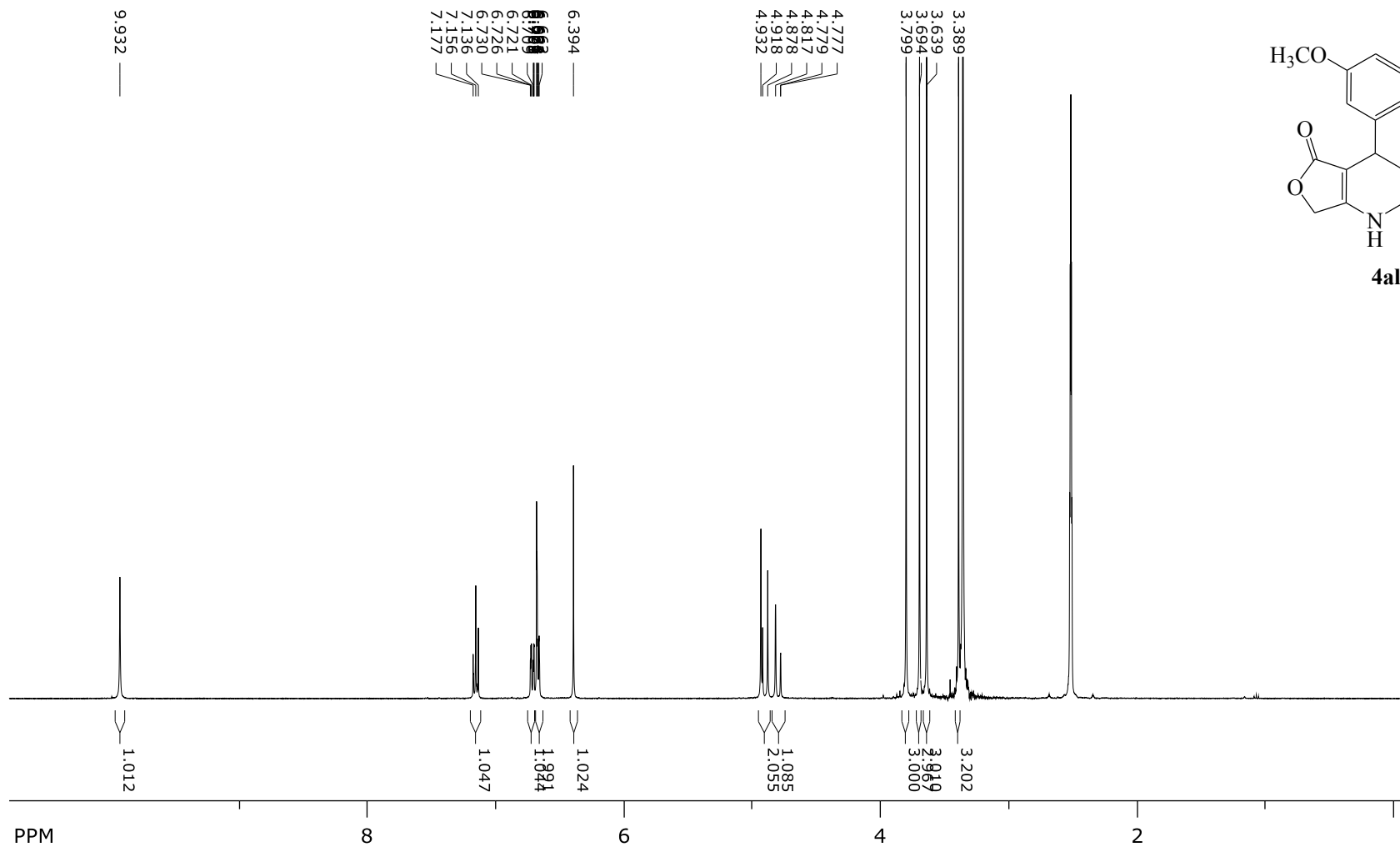
4ak



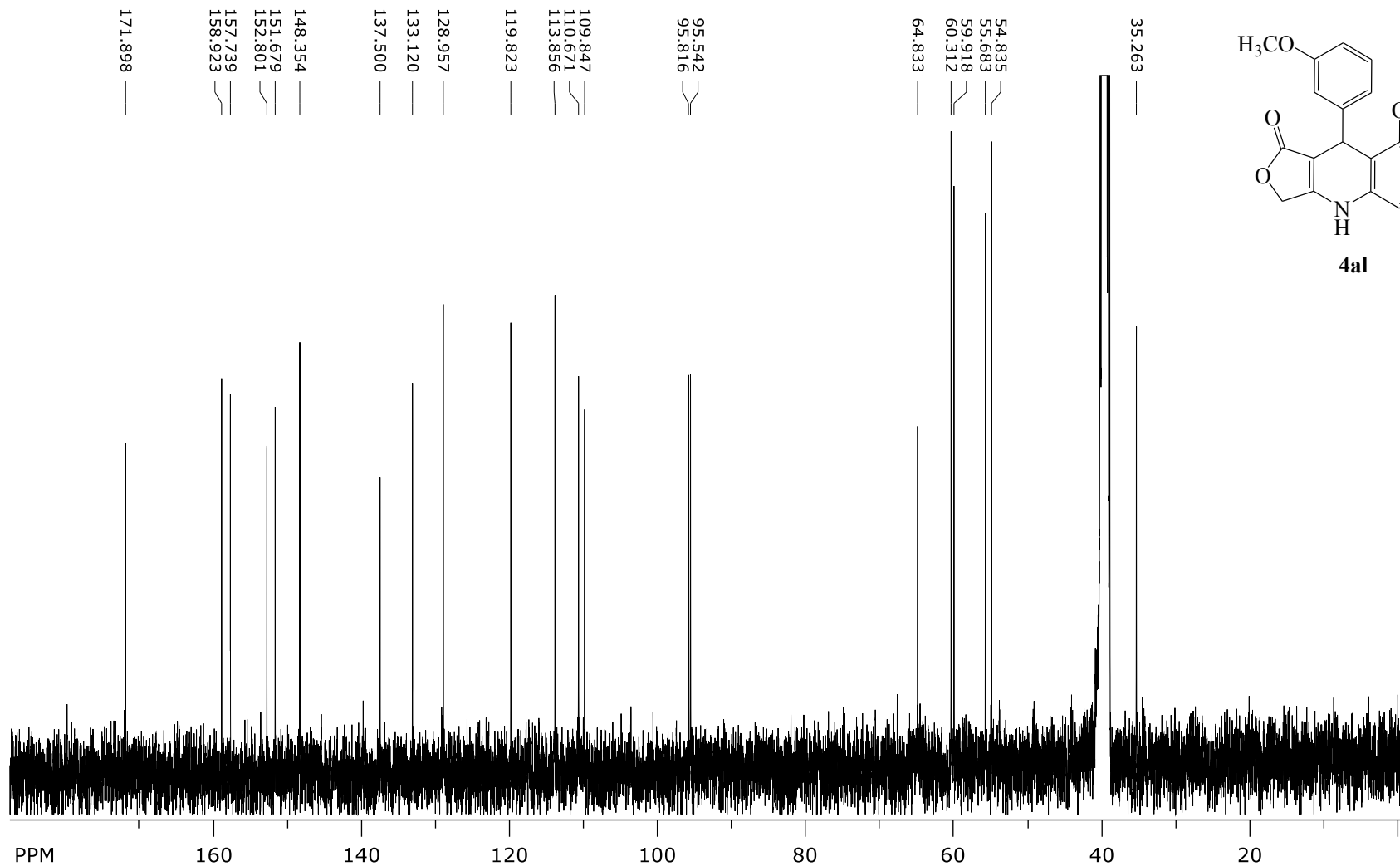
Espectro de RMN de ^1H do composto **4ak** em DMSO-d_6 , a 400 MHz



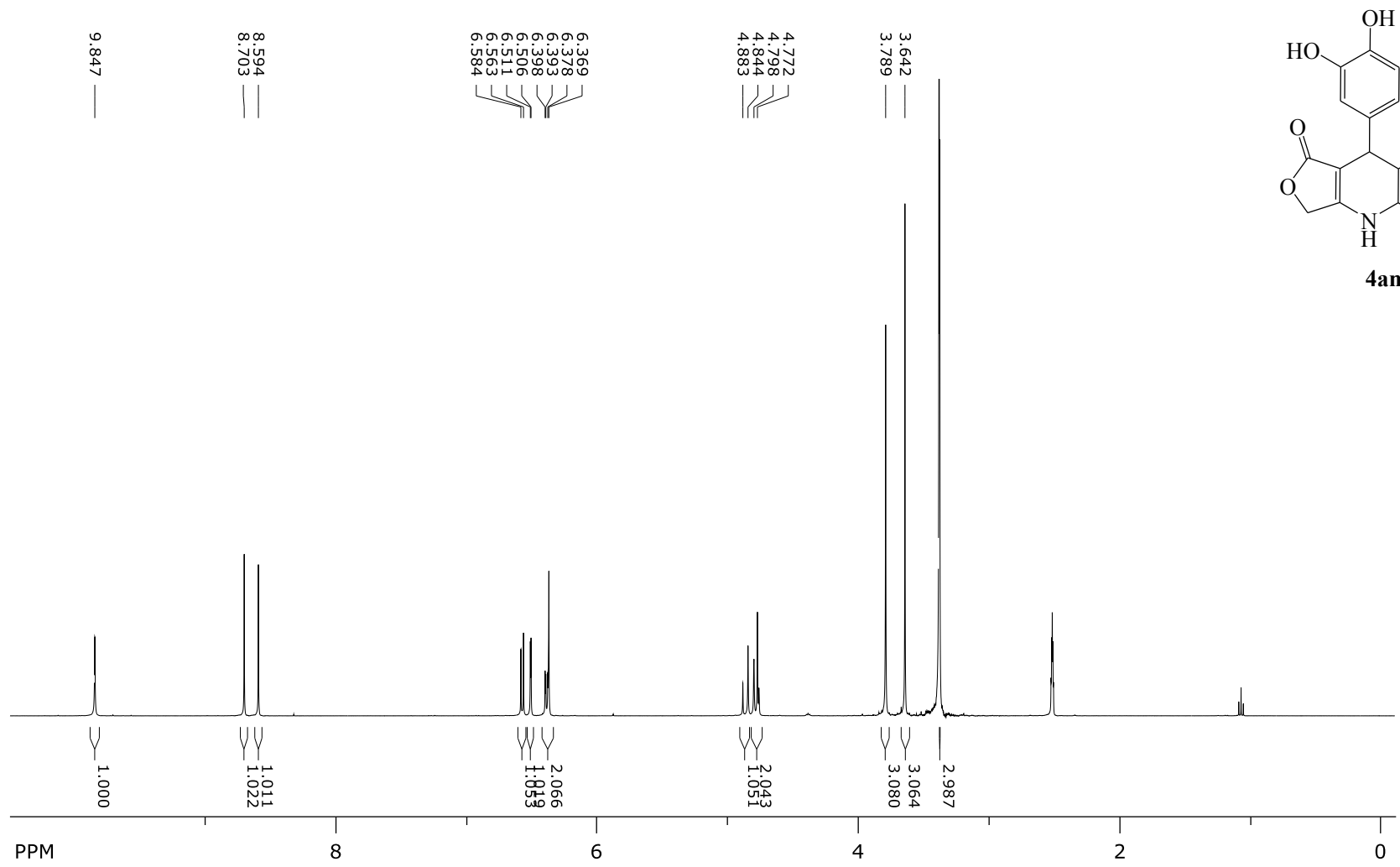
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ak em DMSO-d_6 , a 100 MHz



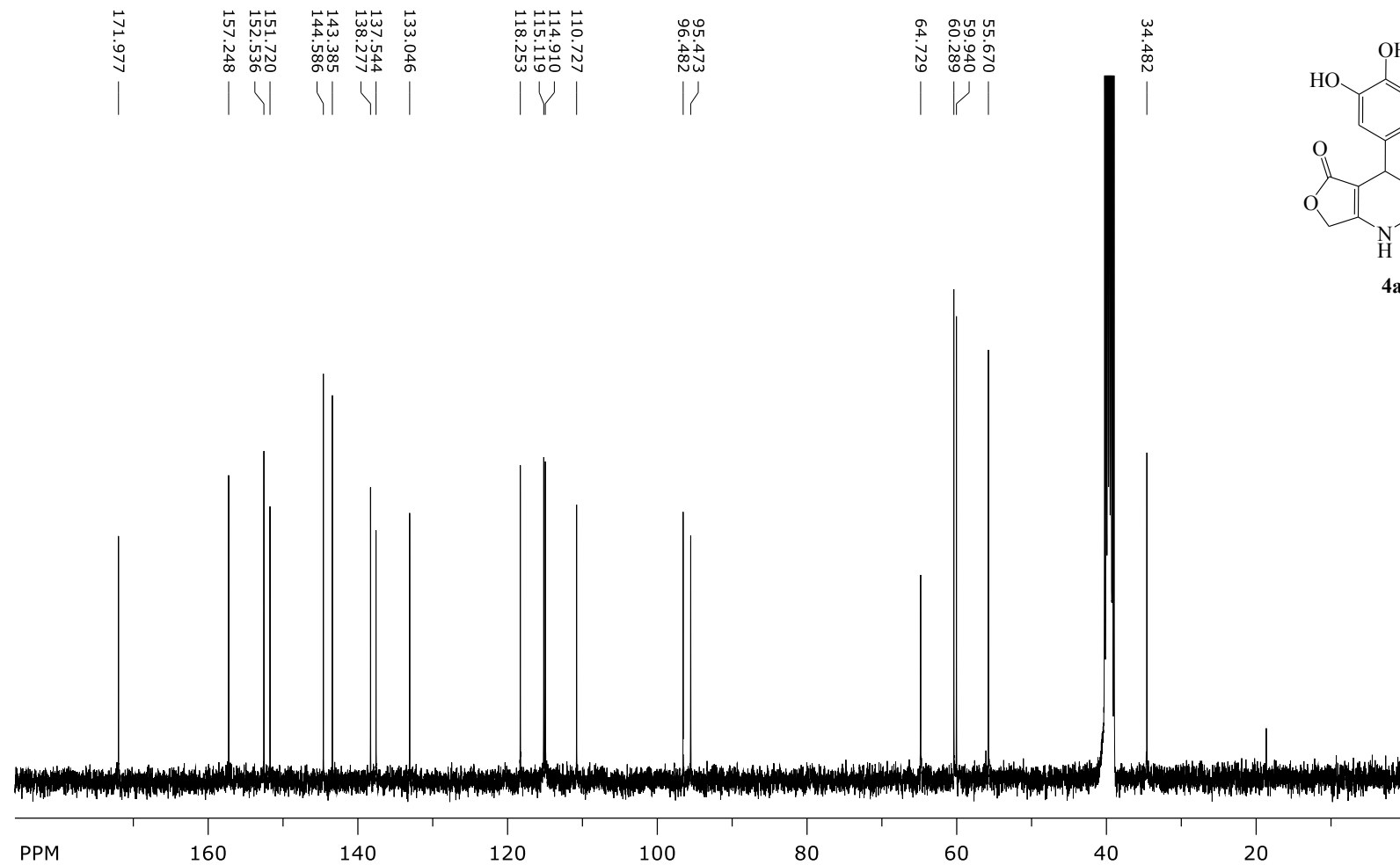
Espectro de RMN de ^1H do composto **4al** em DMSO-d_6 , a 400 MHz



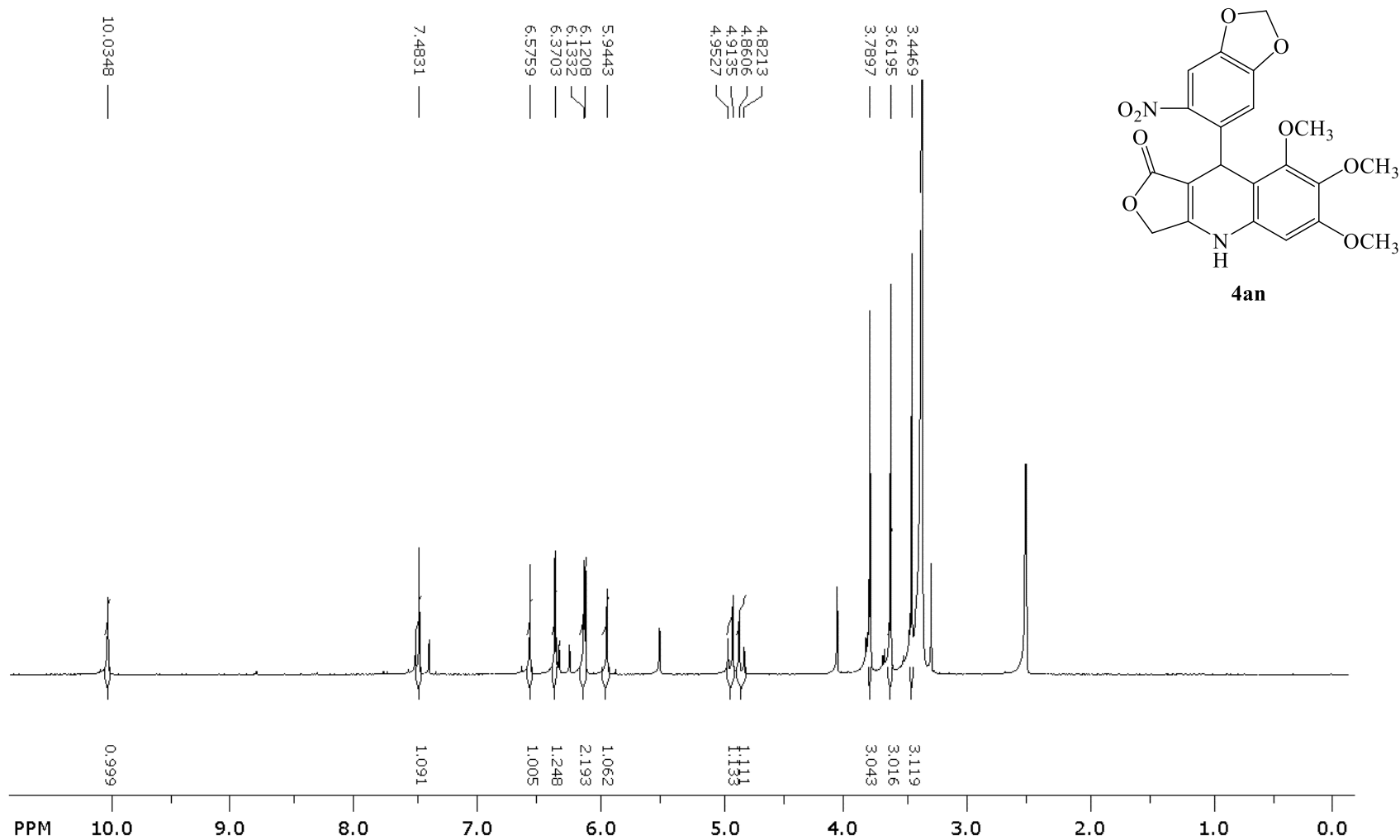
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4al em DMSO-d_6 , a 100 MHz



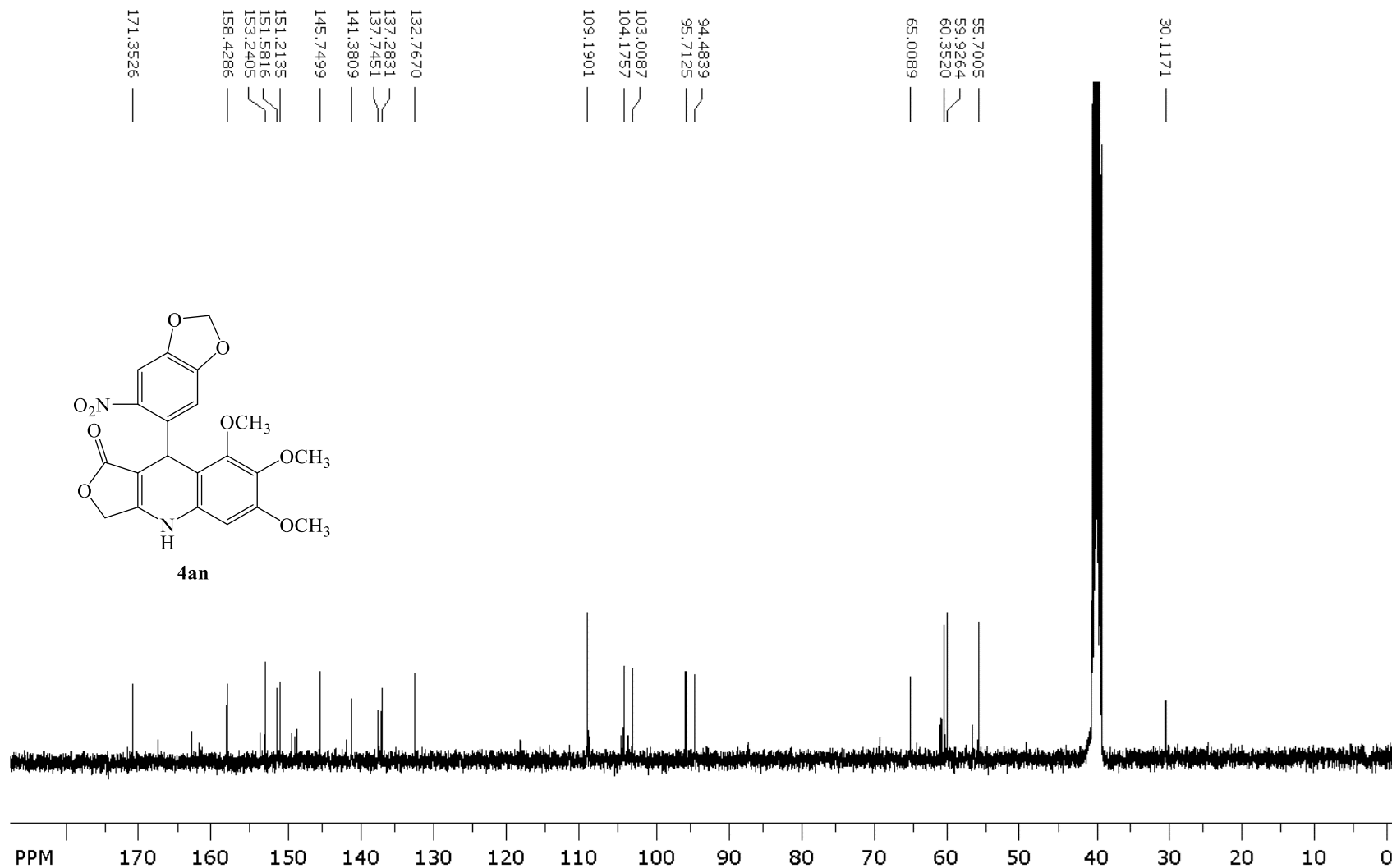
Espectro de RMN de ¹H do composto 4am em DMSO-d₆, a 400 MHz



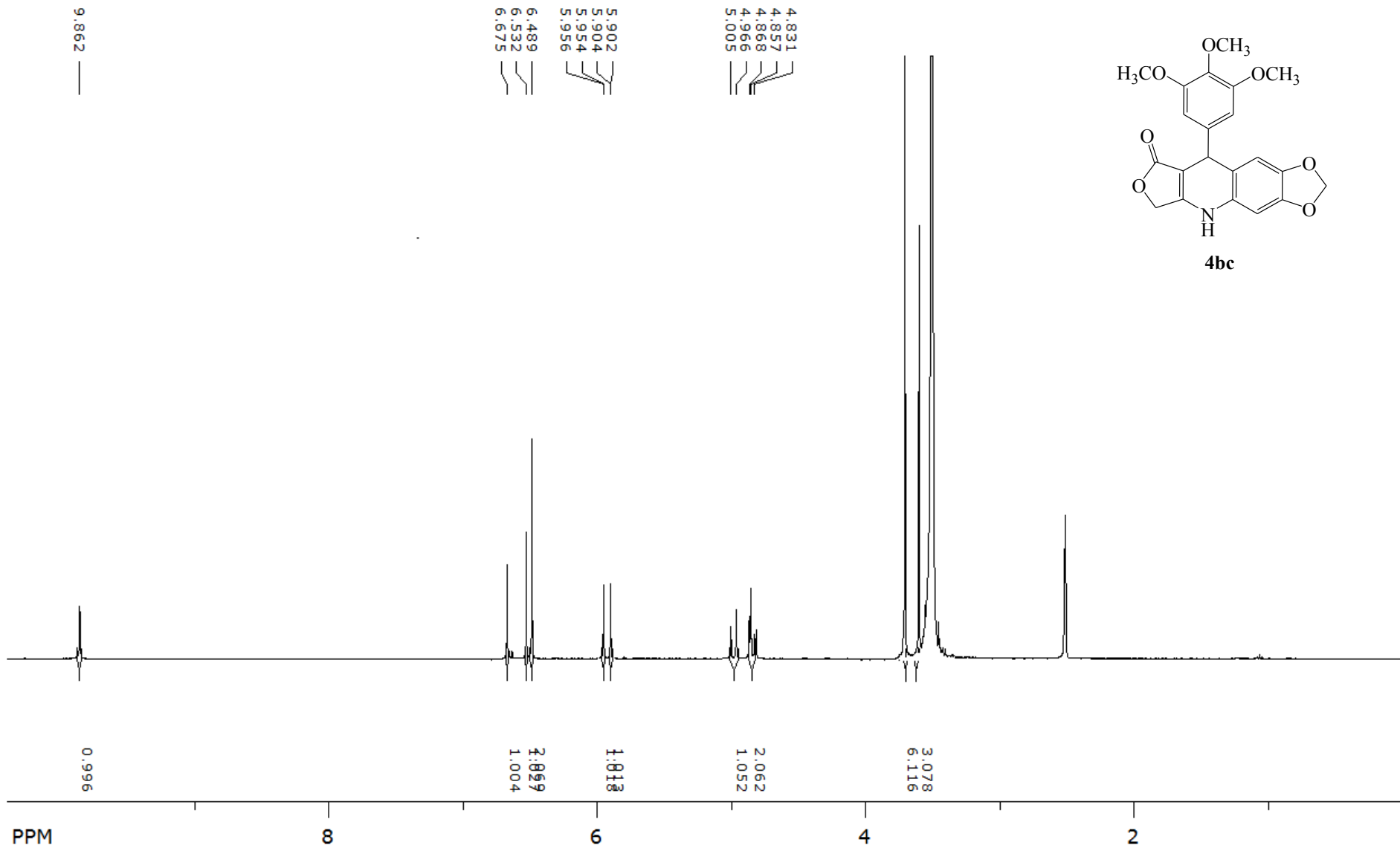
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4am em DMSO-d_6 , a 100 MHz



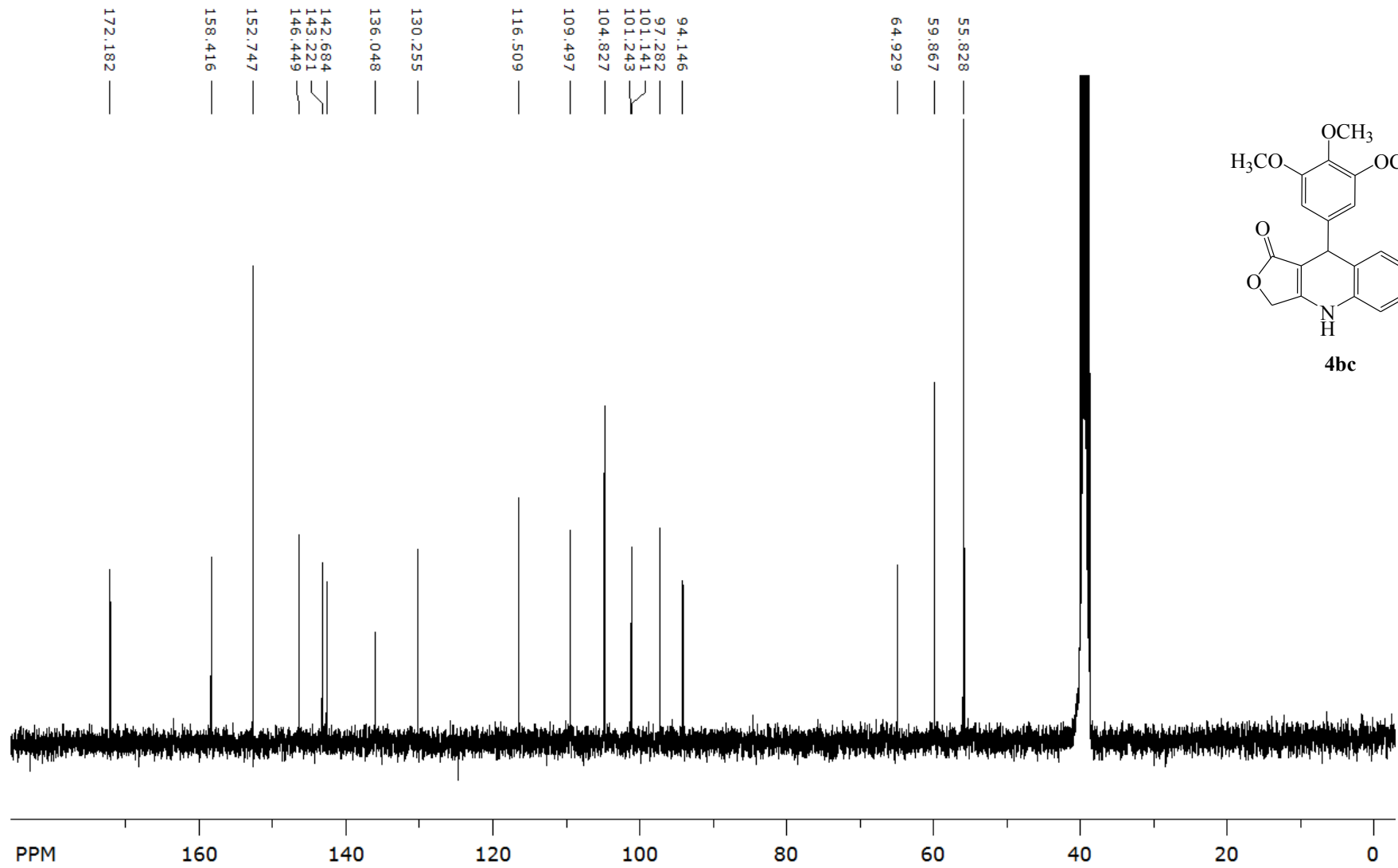
Espectro de RMN de ^1H do composto **4an** em DMSO-d_6 , a 400 MHz



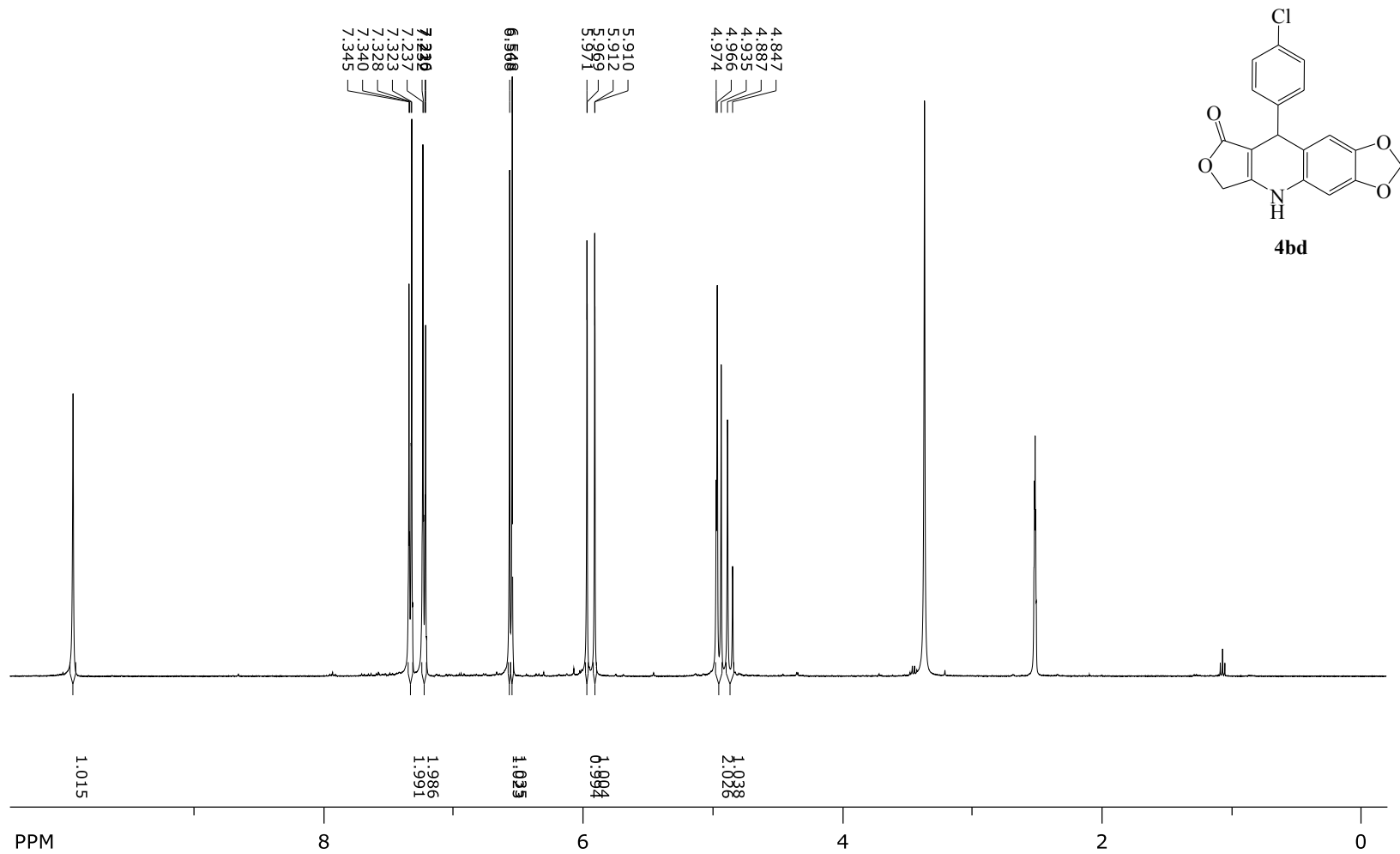
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **4an** em DMSO-d_6 , a 100 MHz



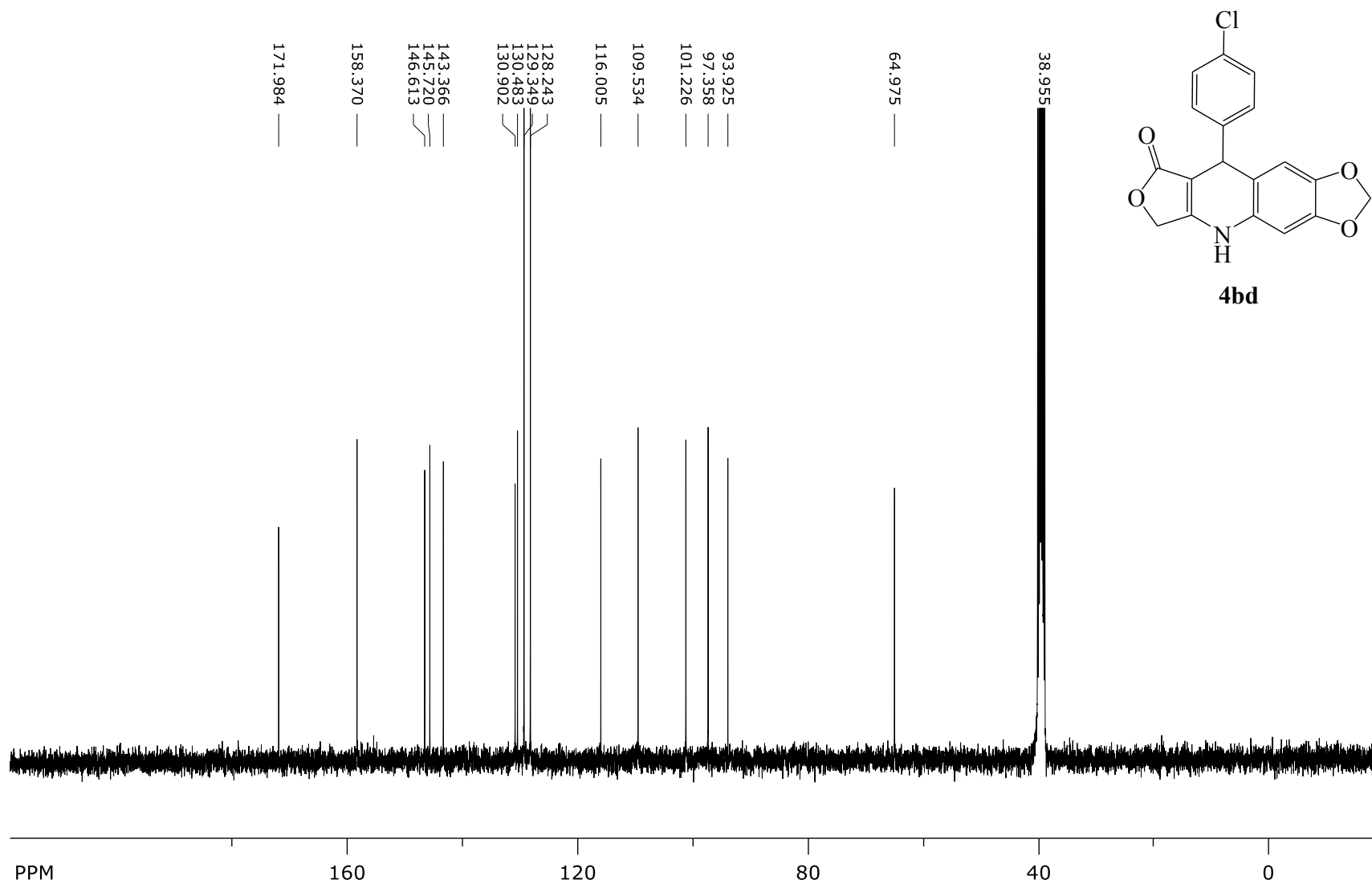
Espectro de RMN de ¹H do composto 4bc em DMSO-d₆, a 400 MHz



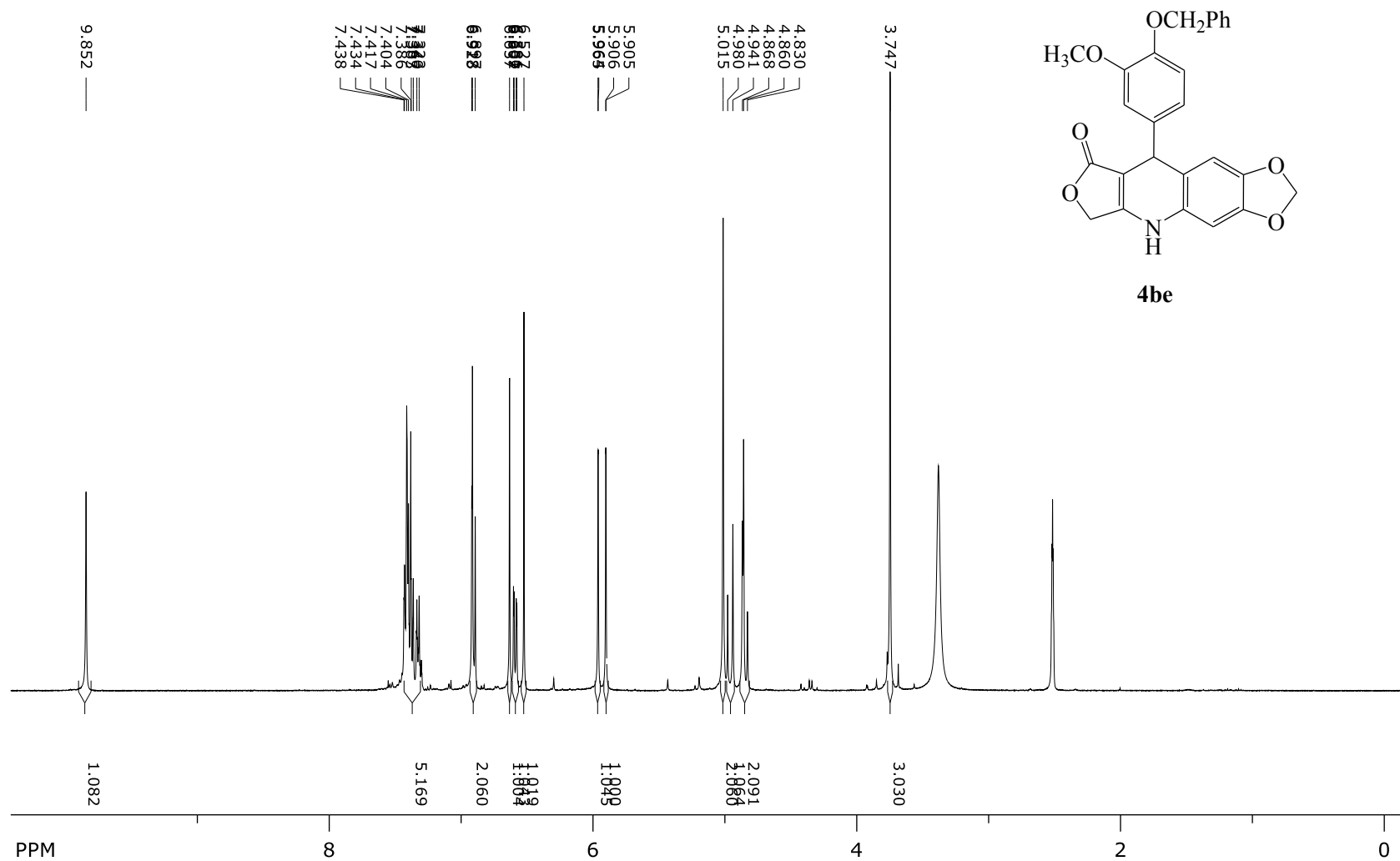
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4bc em DMSO- d_6 , a 100 MHz



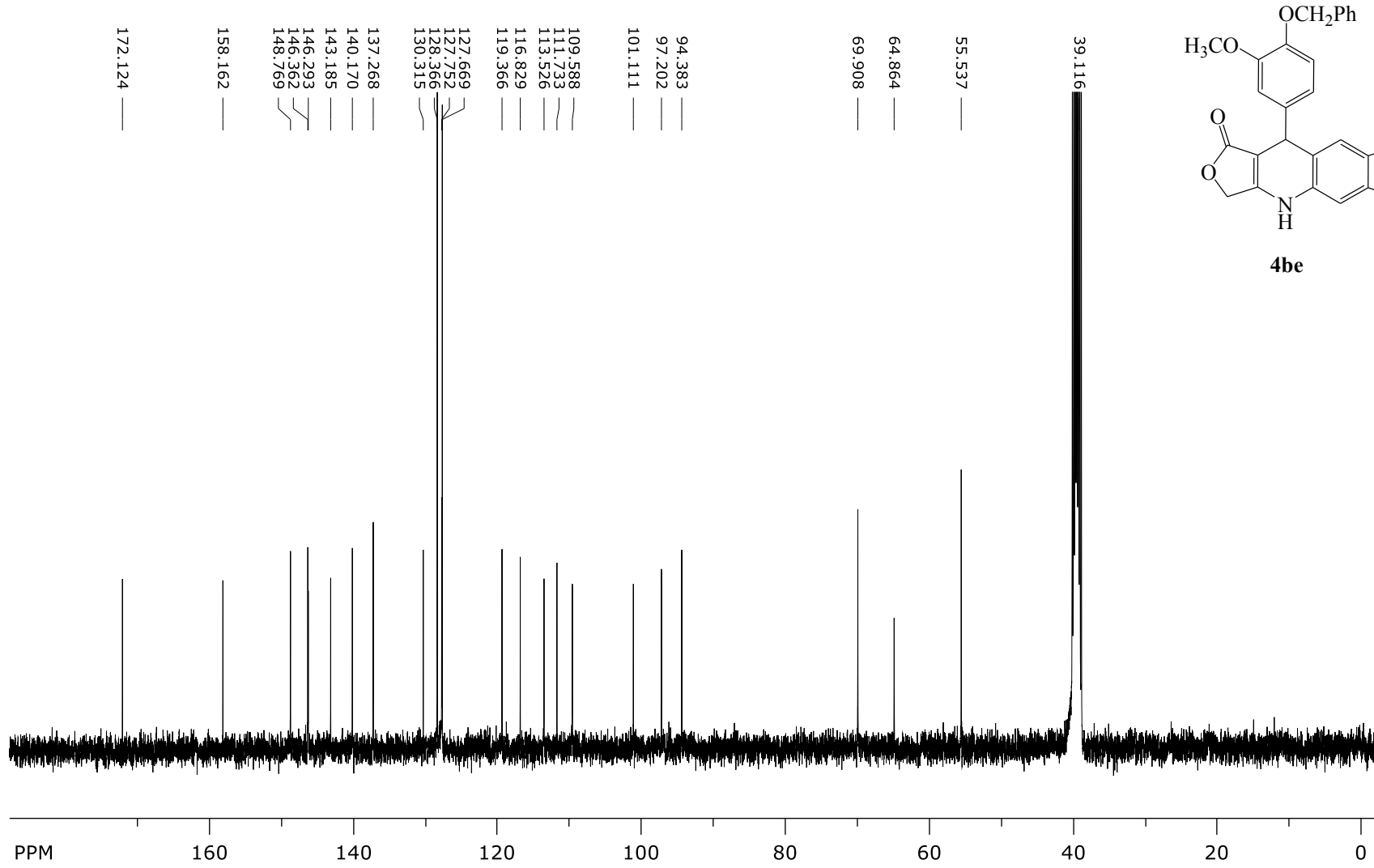
Espectro de RMN de ¹H do composto 4bd em DMSO-d₆, a 400 MHz



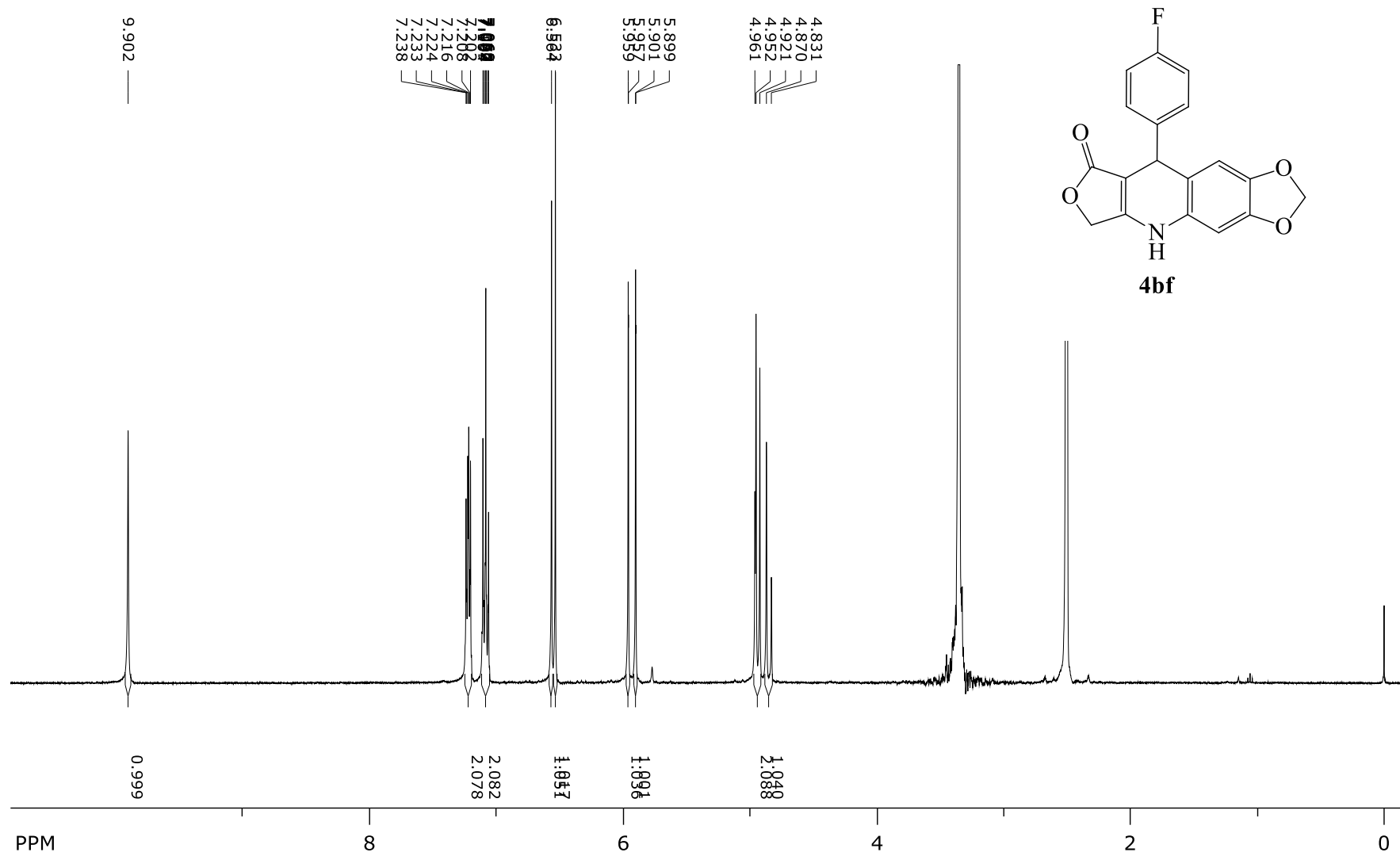
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4bd em DMSO-d_6 , a 100 MHz



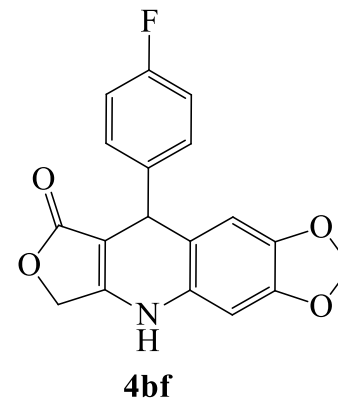
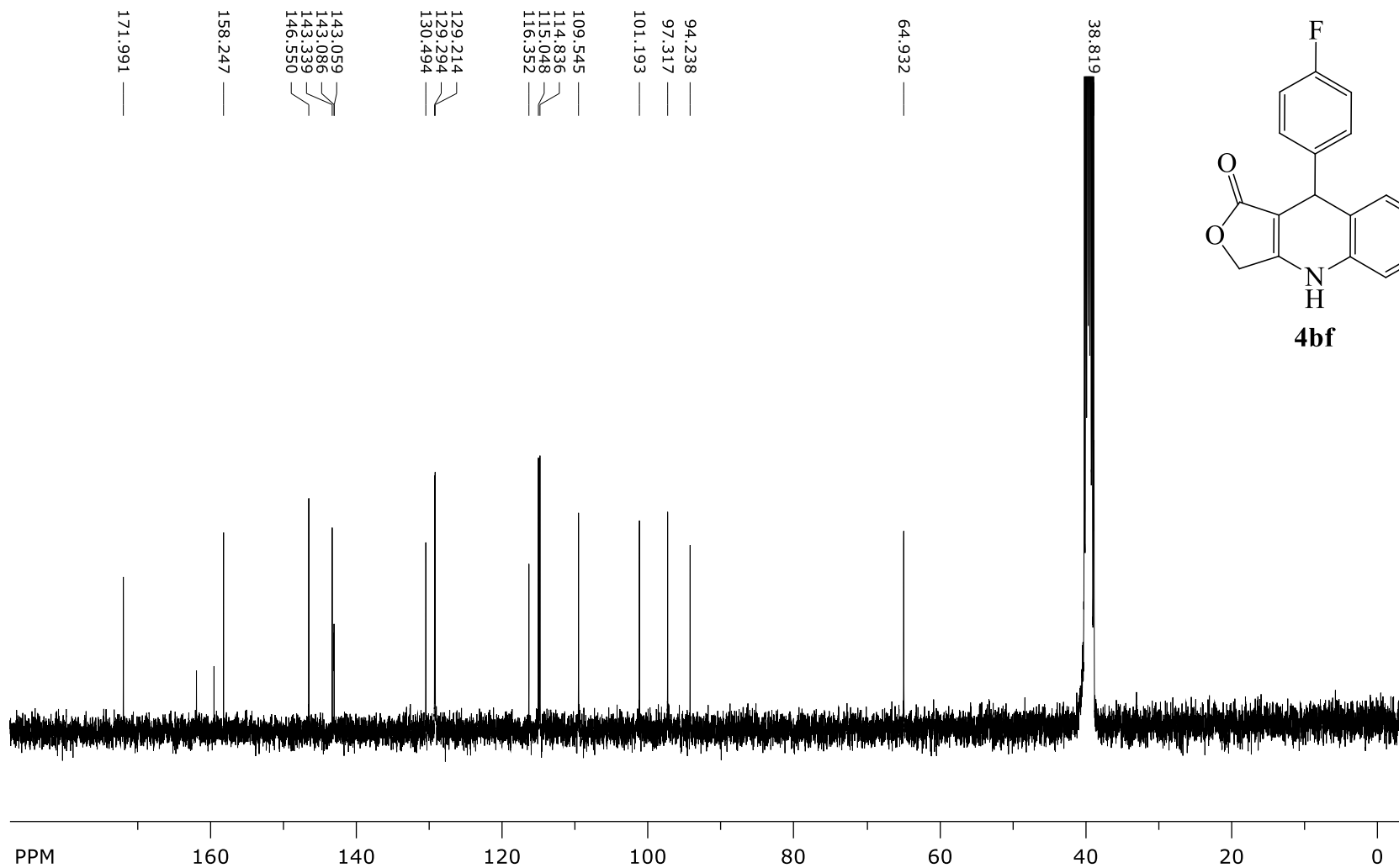
Espectro de RMN de ^1H do composto 4be em DMSO-d_6 , a 400 MHz



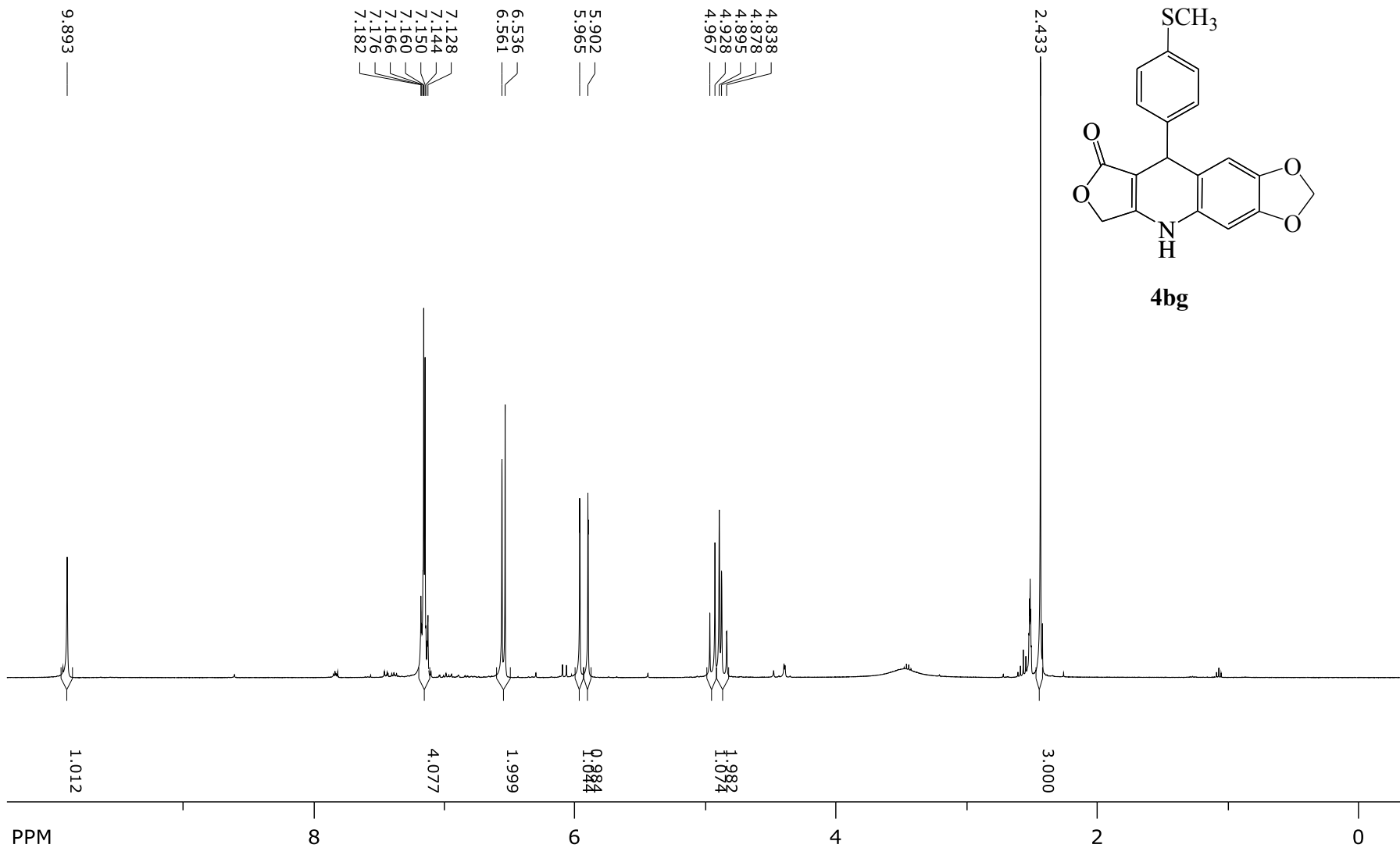
Espectro de RMN de ¹³C do composto 4be em DMSO-d₆, a 100 MHz



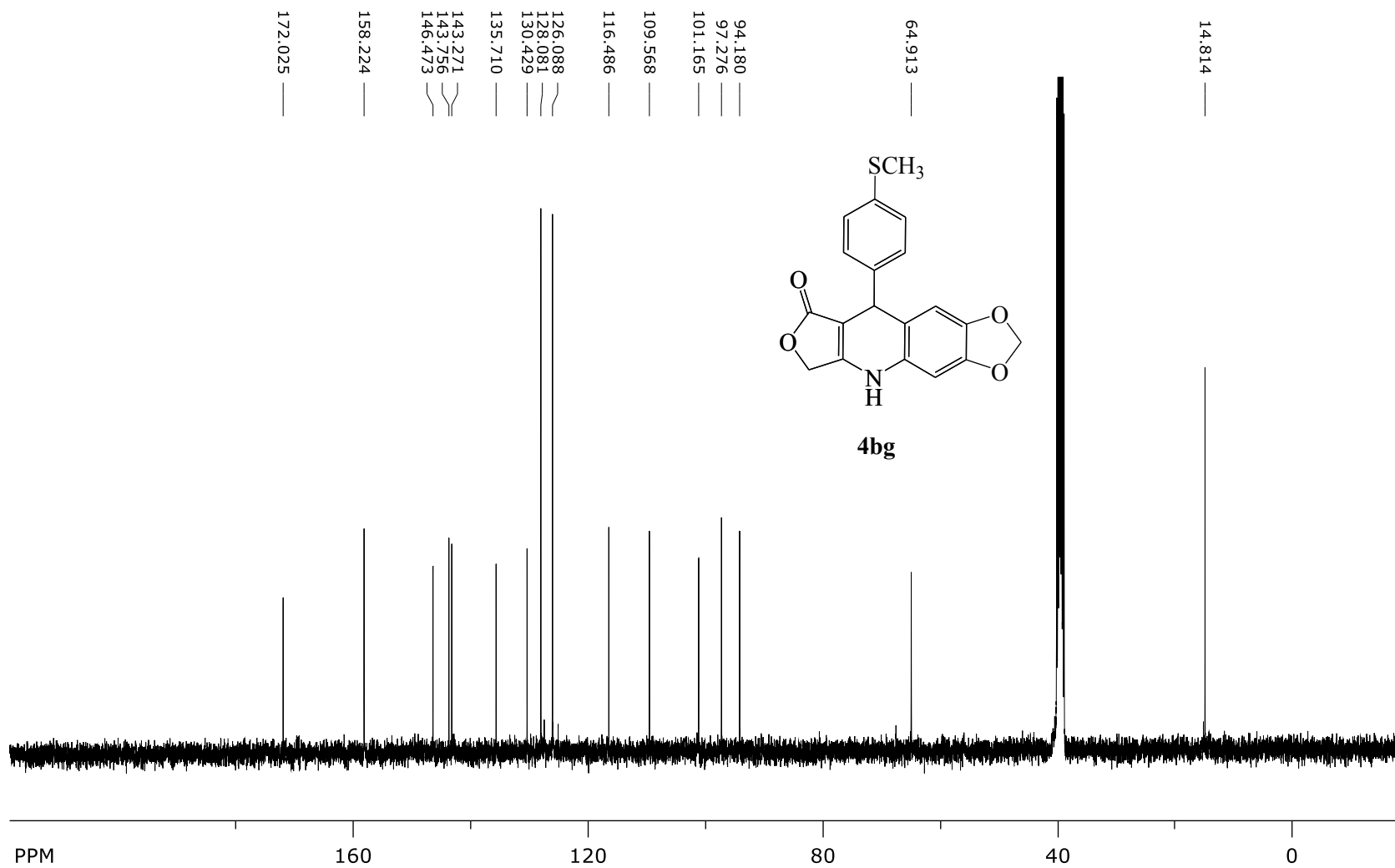
Espectro de RMN de ^1H do composto 4bf em DMSO-d_6 , a 400 MHz



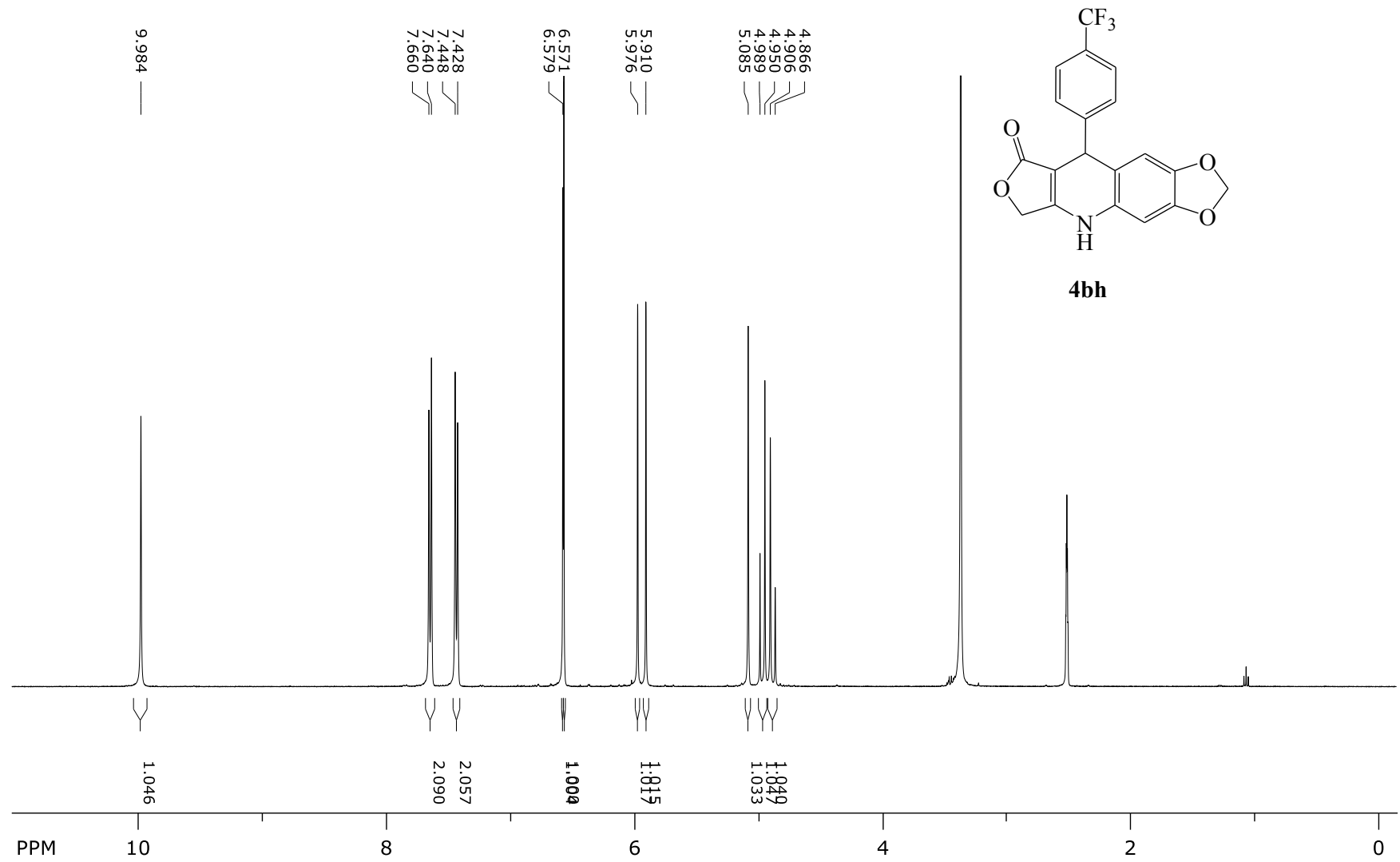
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4bf em DMSO-d_6 , a 100 MHz



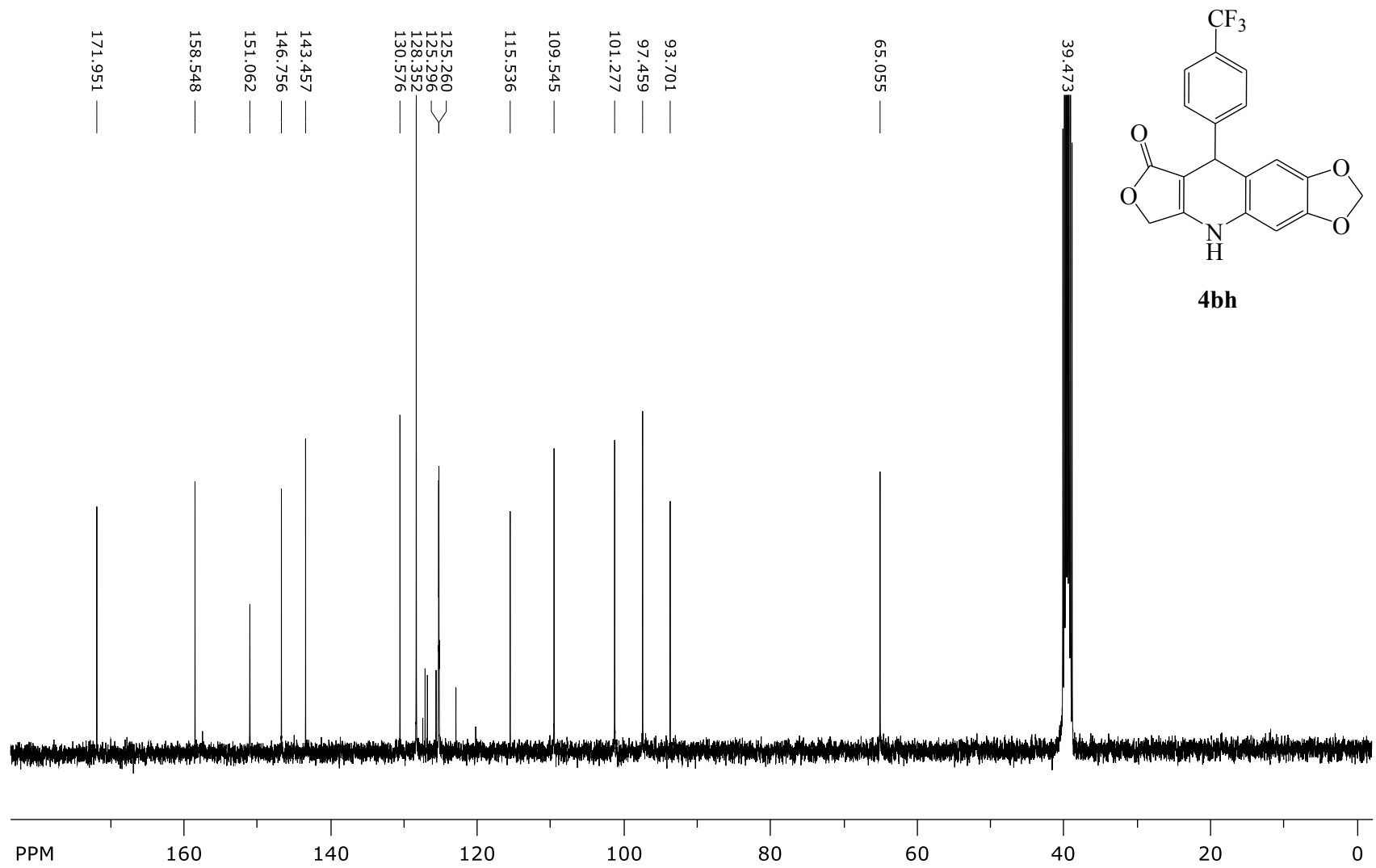
Espectro de RMN de ¹H do composto 4bg em DMSO-d₆, a 400 MHz



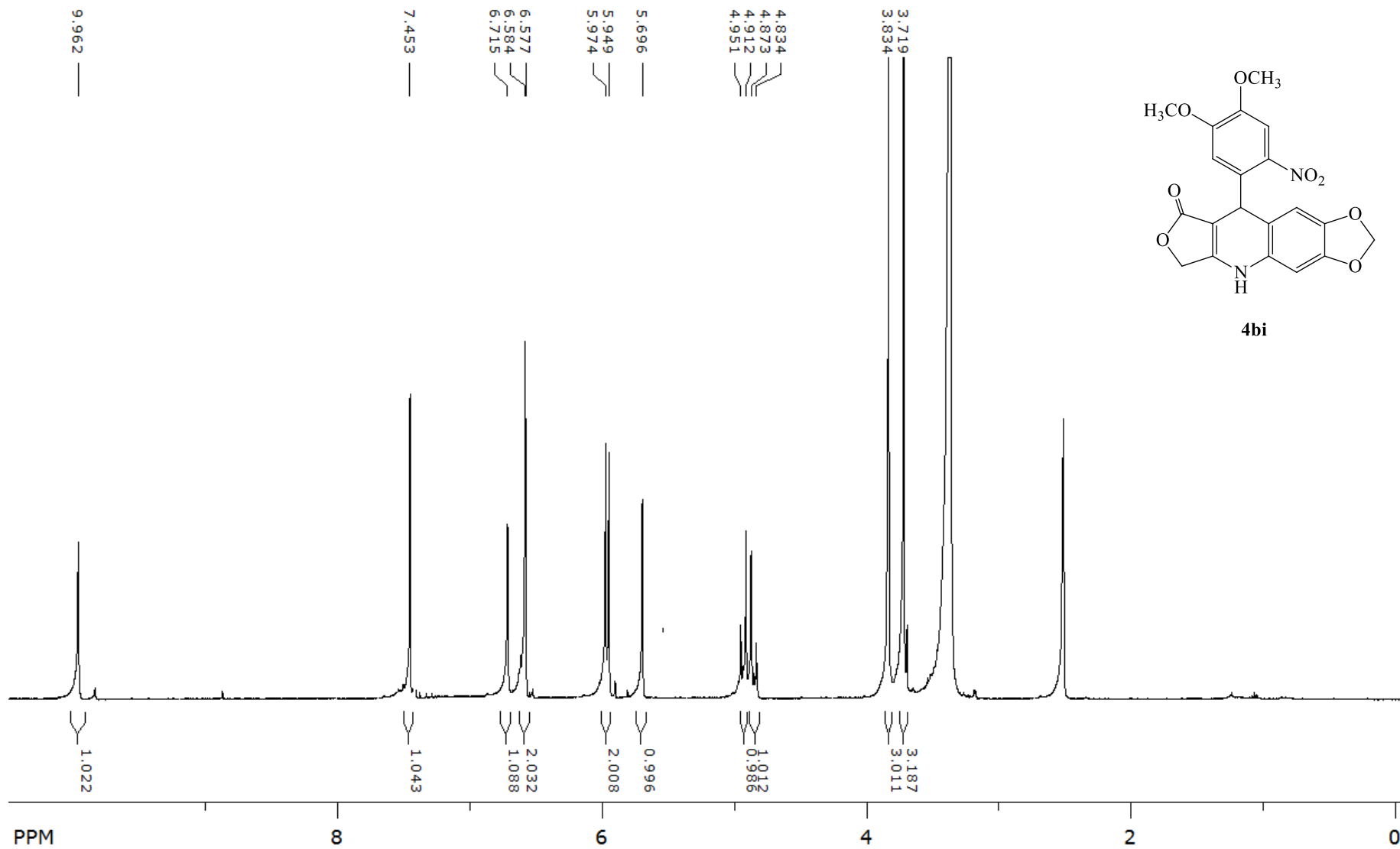
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4bg em DMSO- d_6 , a 100 MHz



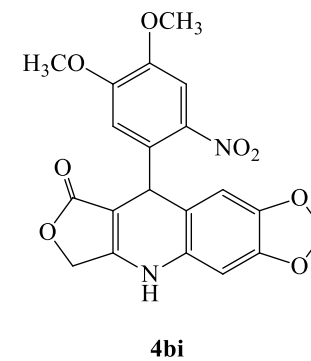
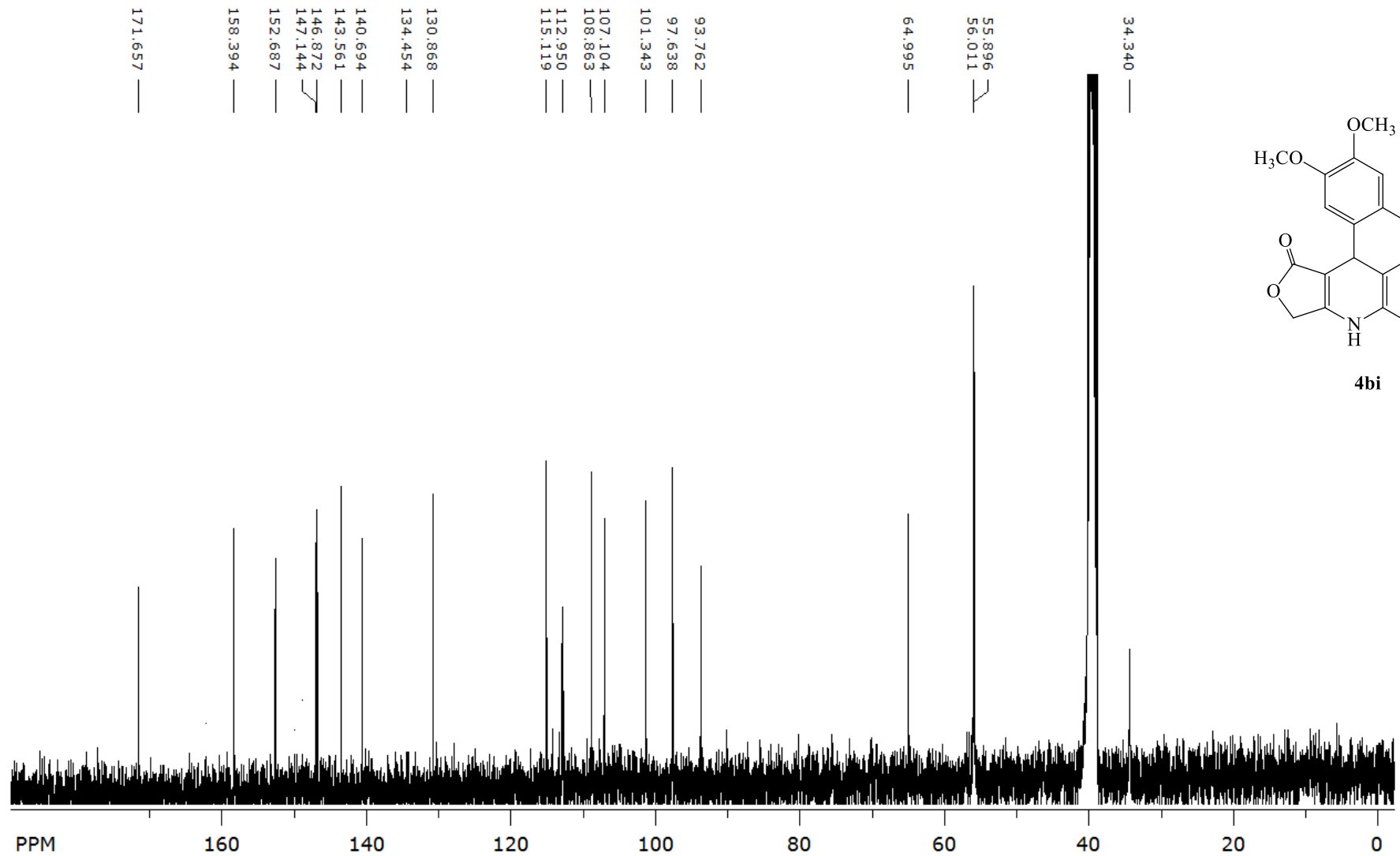
Espectro de RMN de ¹H do composto 4bh em DMSO-d₆, a 400 MHz



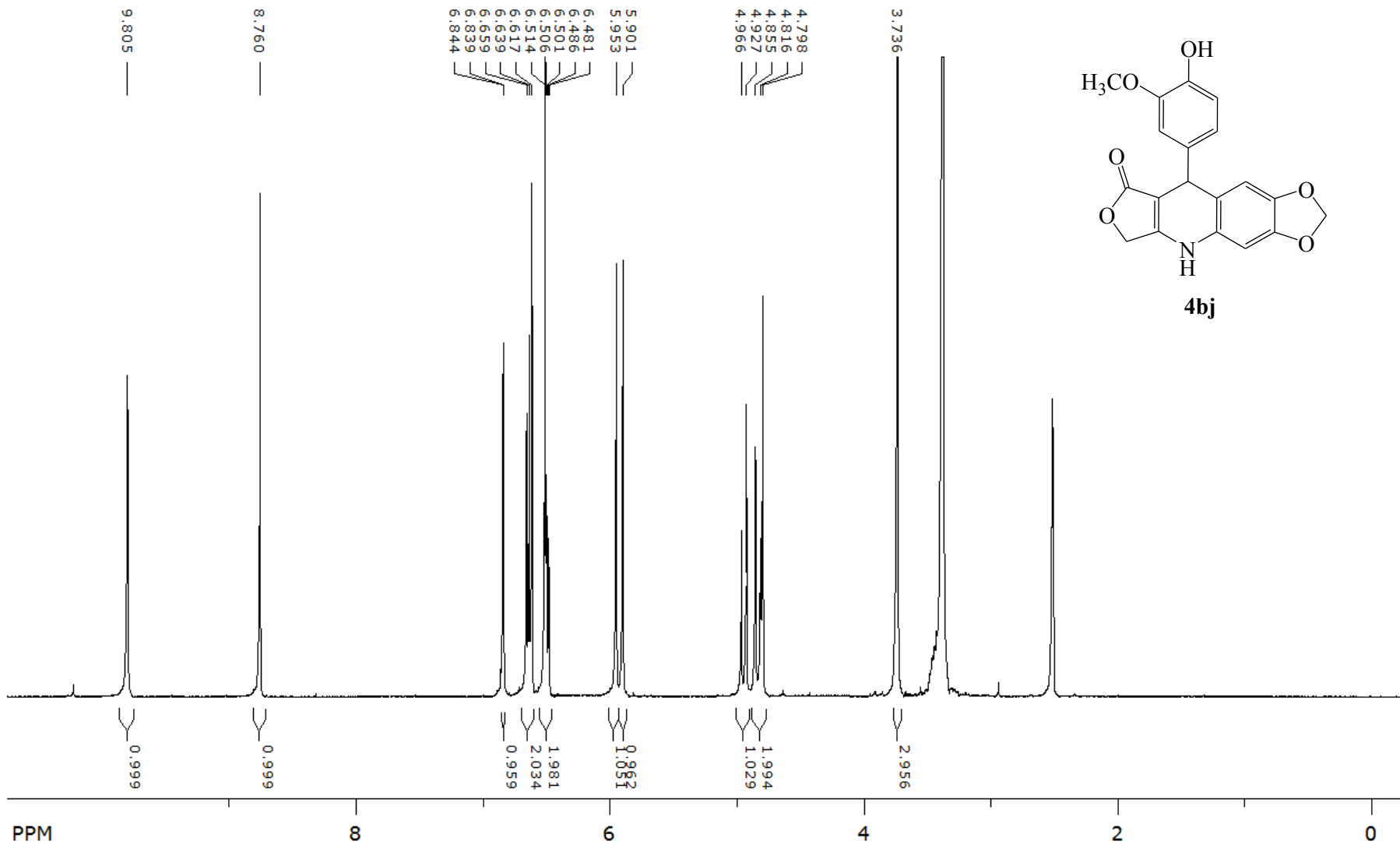
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4bh em DMSO-d_6 , a 100 MHz



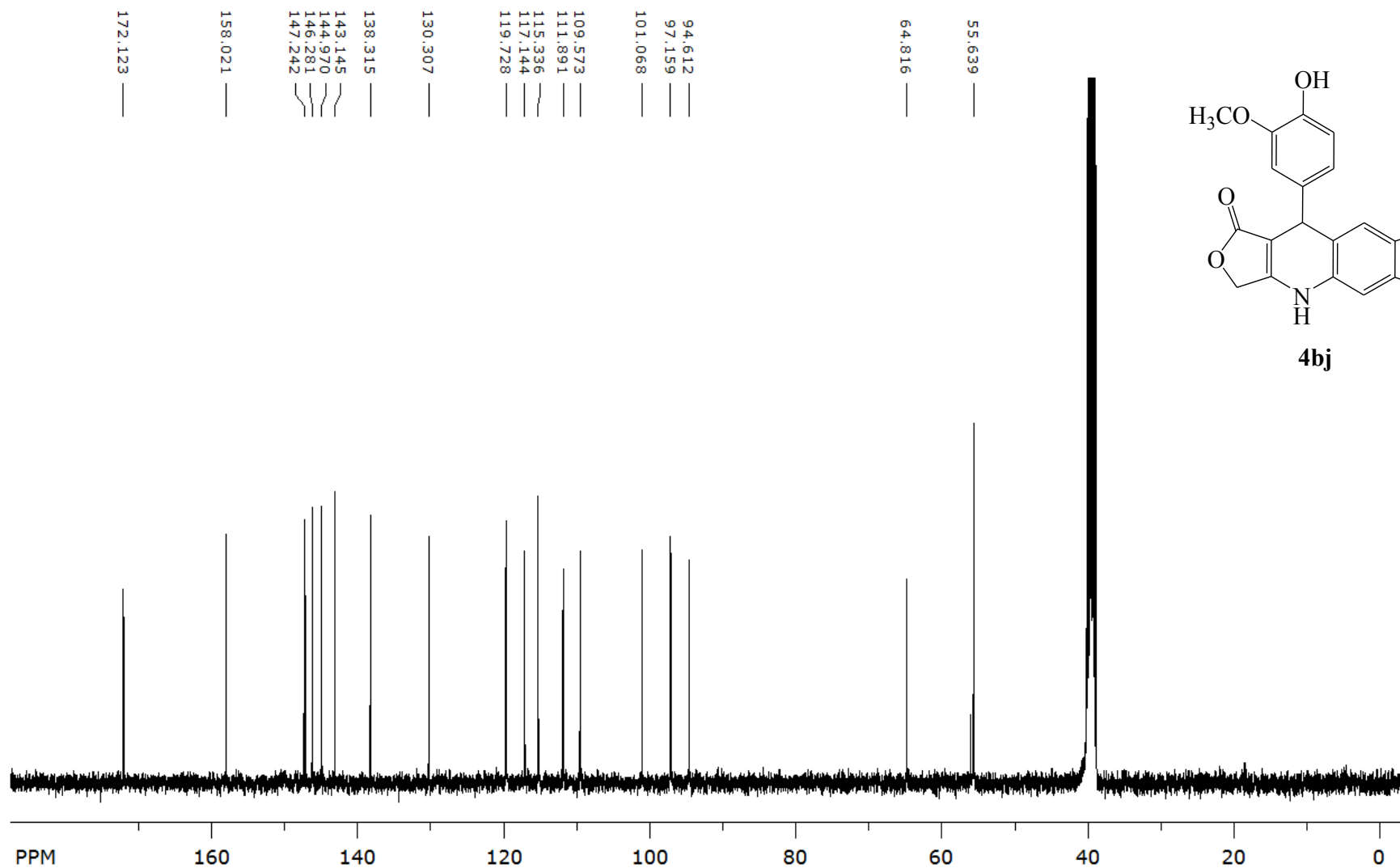
Espectro de RMN de ^1H do composto 4bi em DMSO-d_6 , a 400 MHz



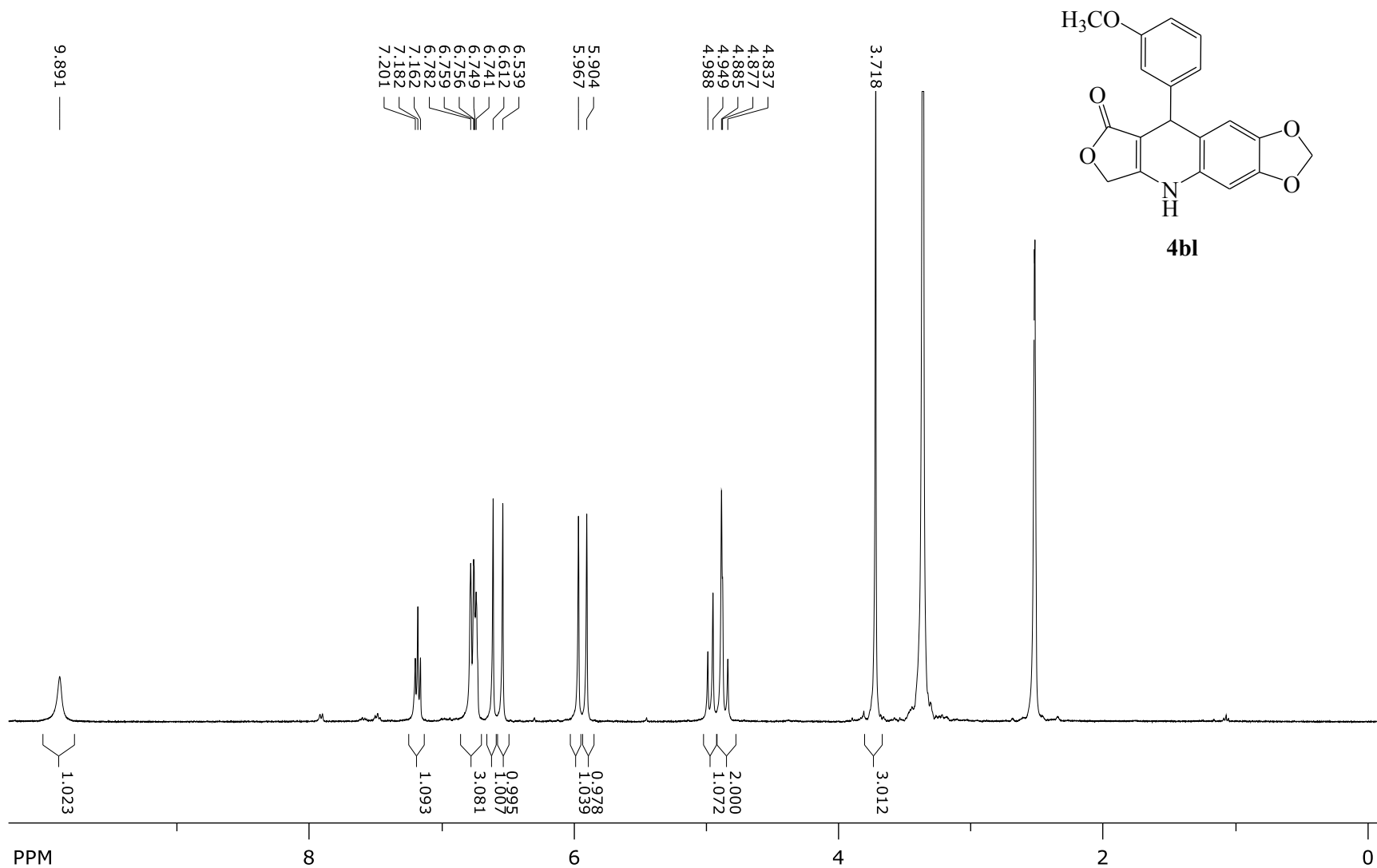
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4bi em DMSO-d_6 , a 100 MHz



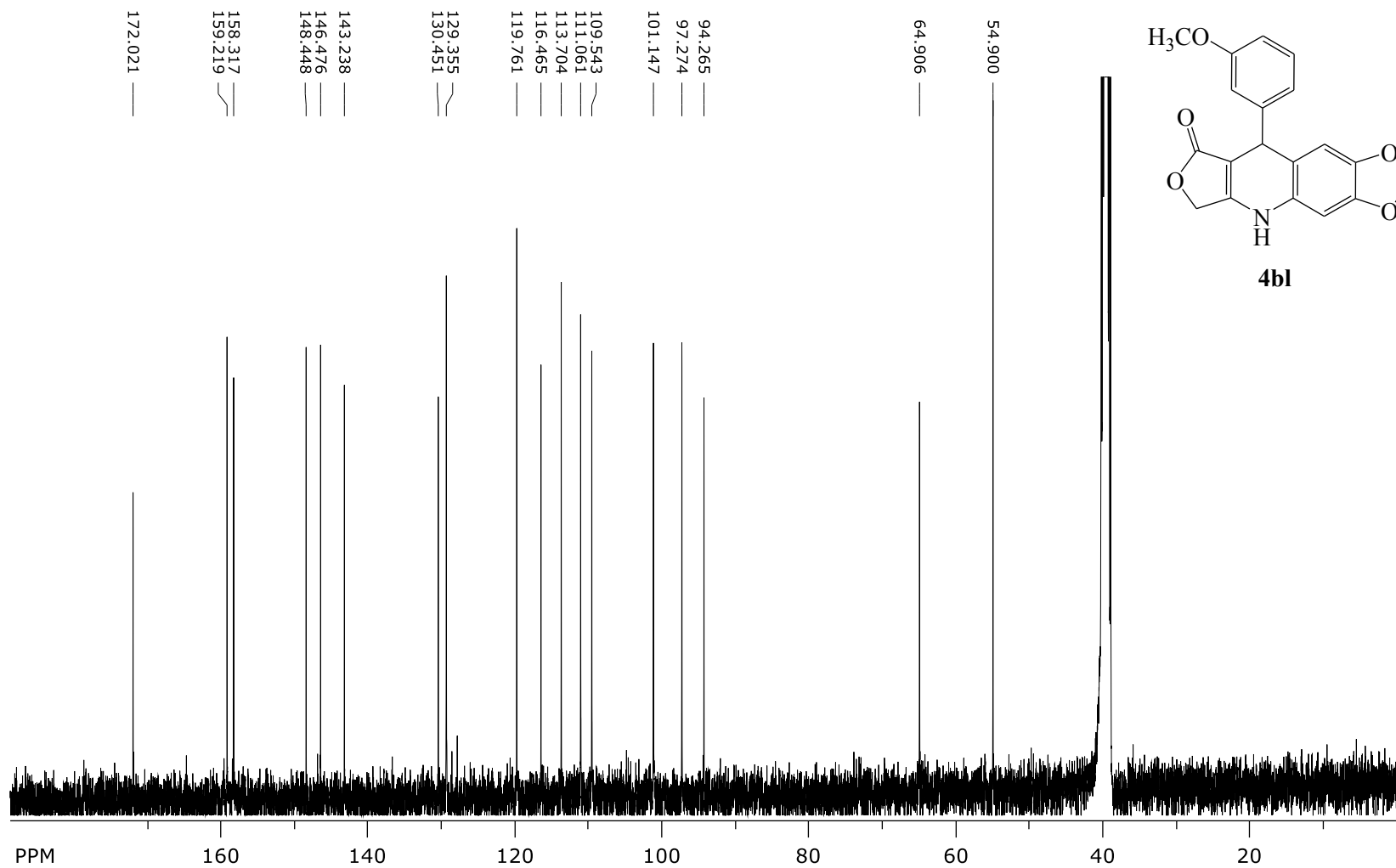
Espectro de RMN de ¹H do composto 4bj em DMSO-d₆, a 400 MHz



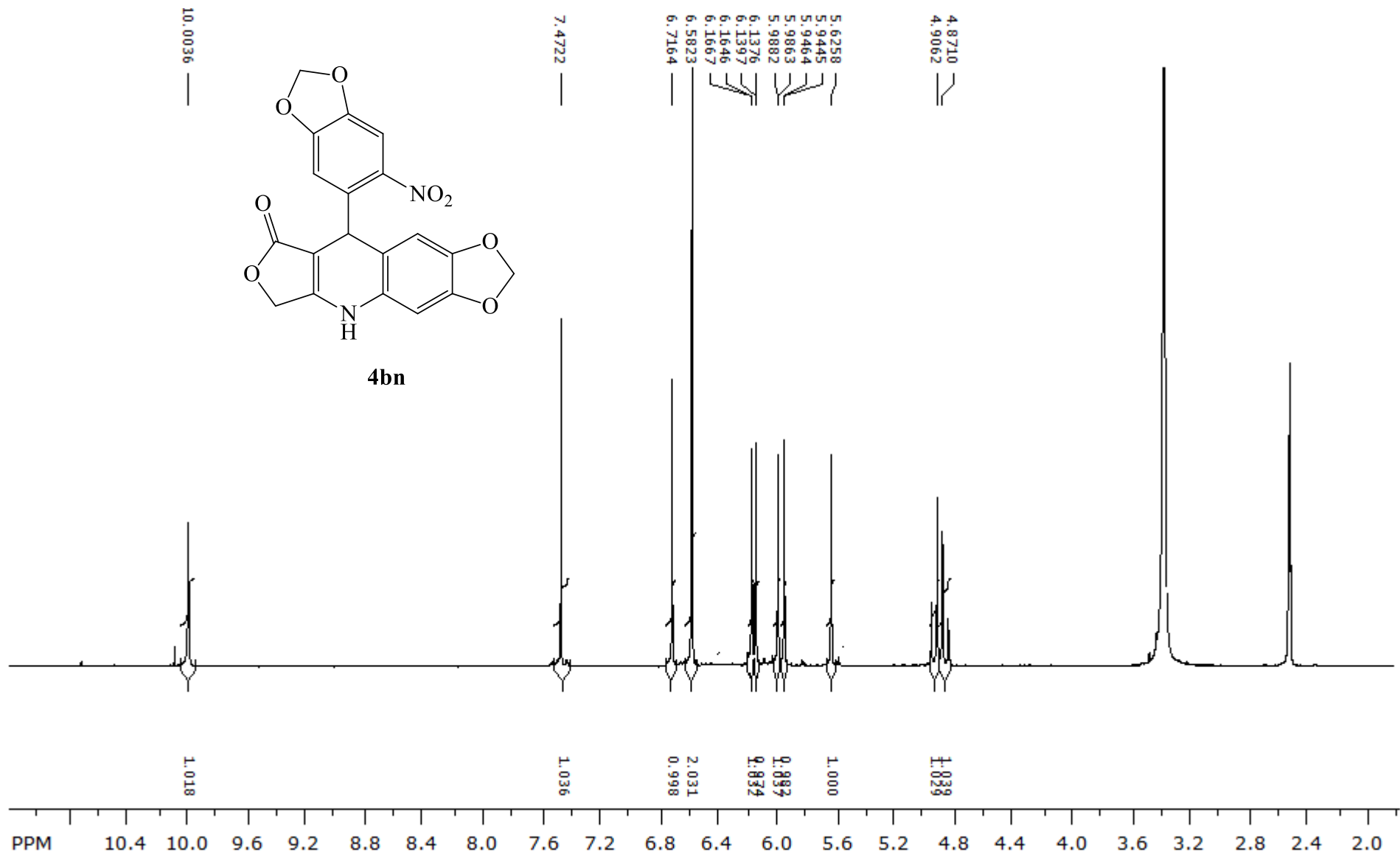
Espectro de RMN de ¹³C do composto 4bj em DMSO-d₆, a 100 MHz



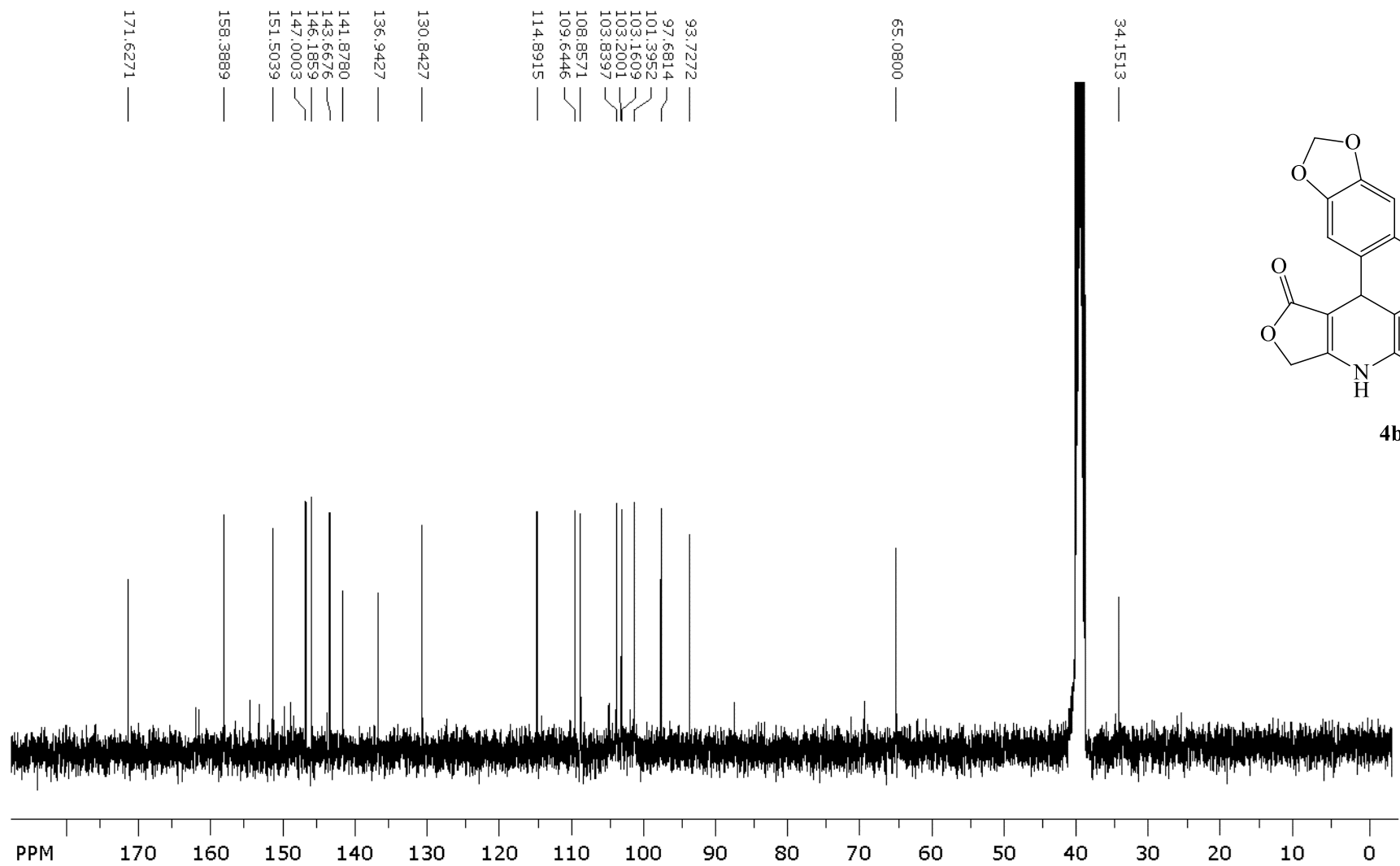
Espectro de RMN de ^1H do composto 4bl em DMSO-d_6 , a 400 MHz



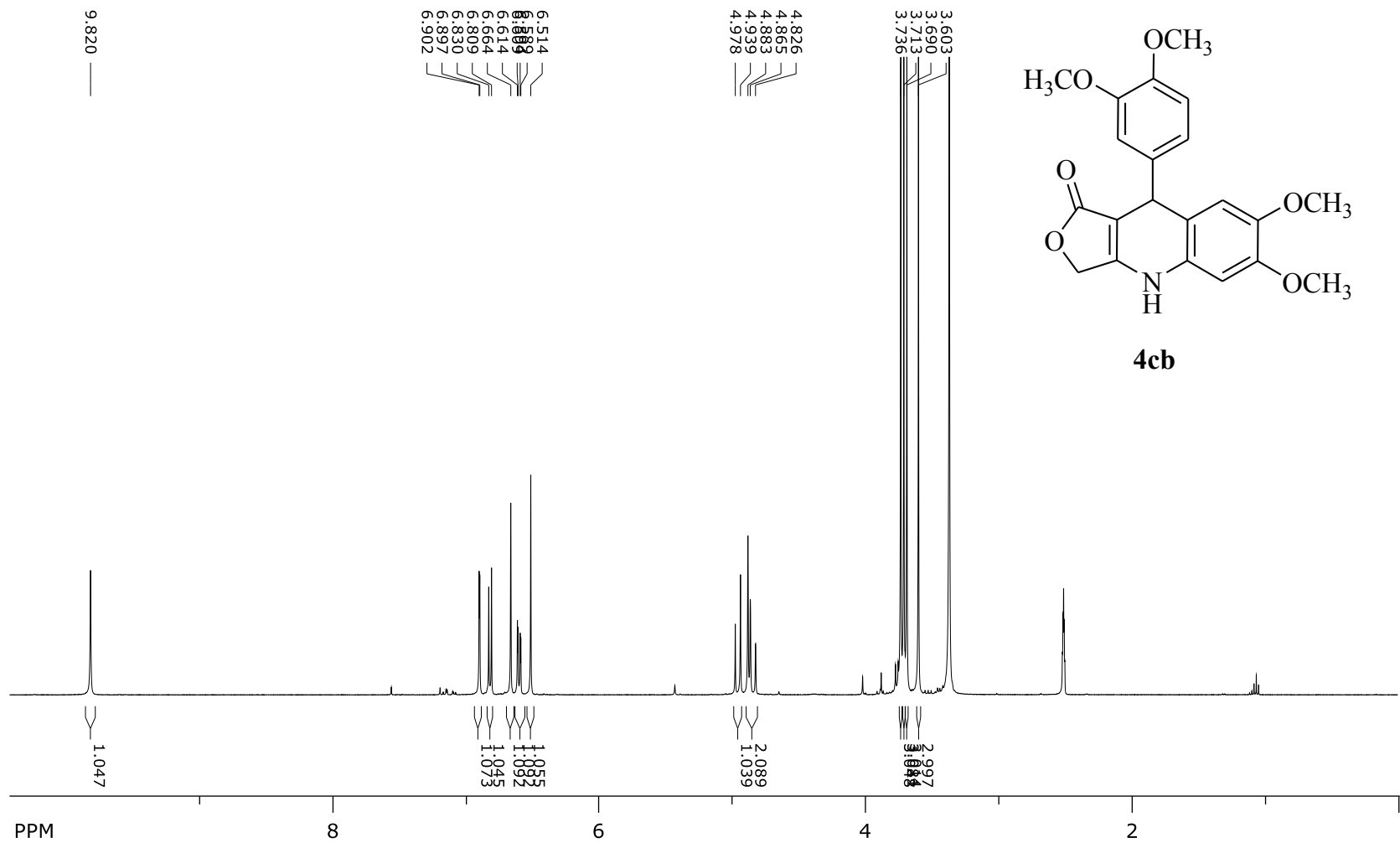
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4bl em DMSO-d_6 , a 100 MHz



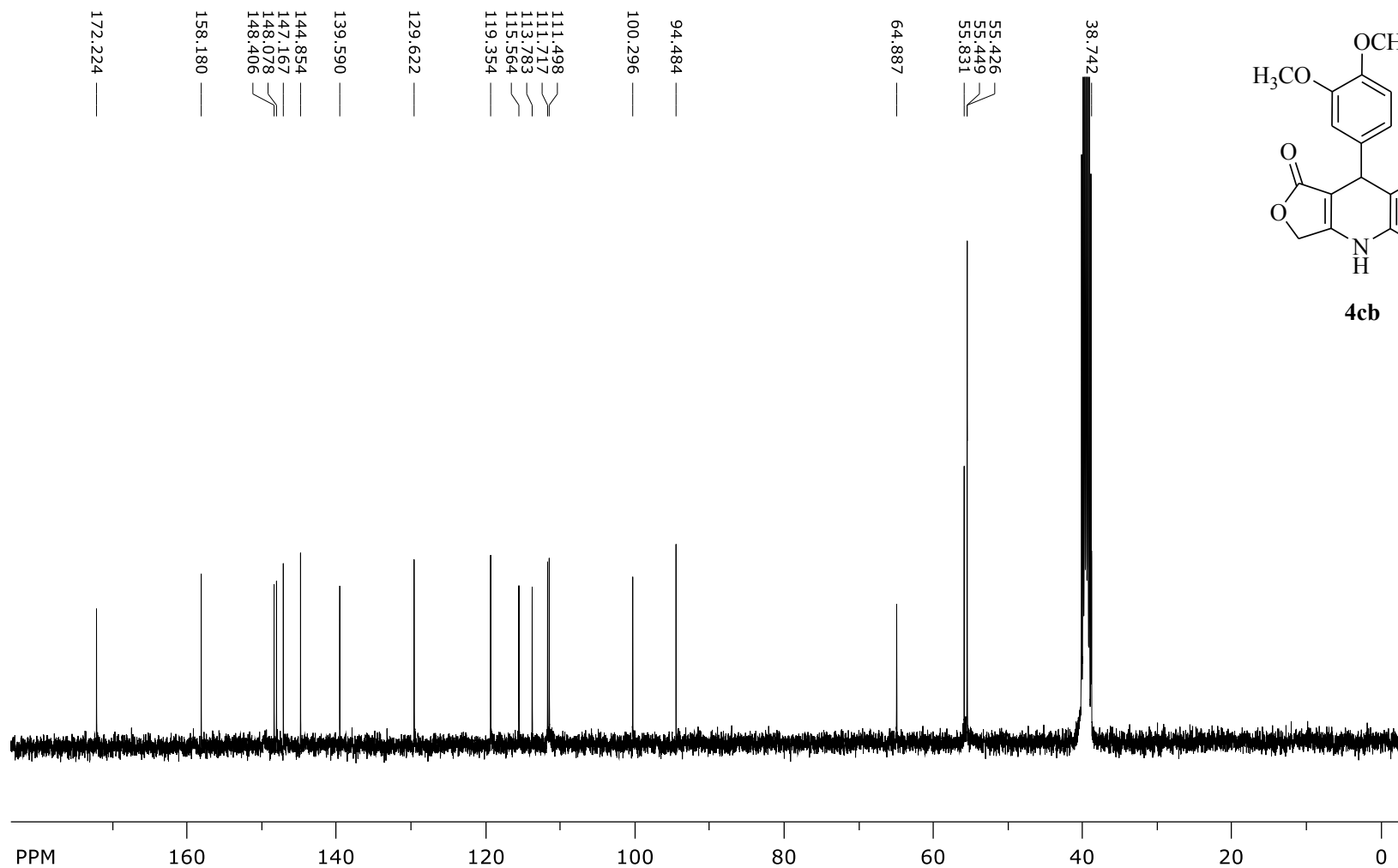
Espectro de RMN de ^1H do composto 4bn em DMSO-d_6 , a 400 MHz



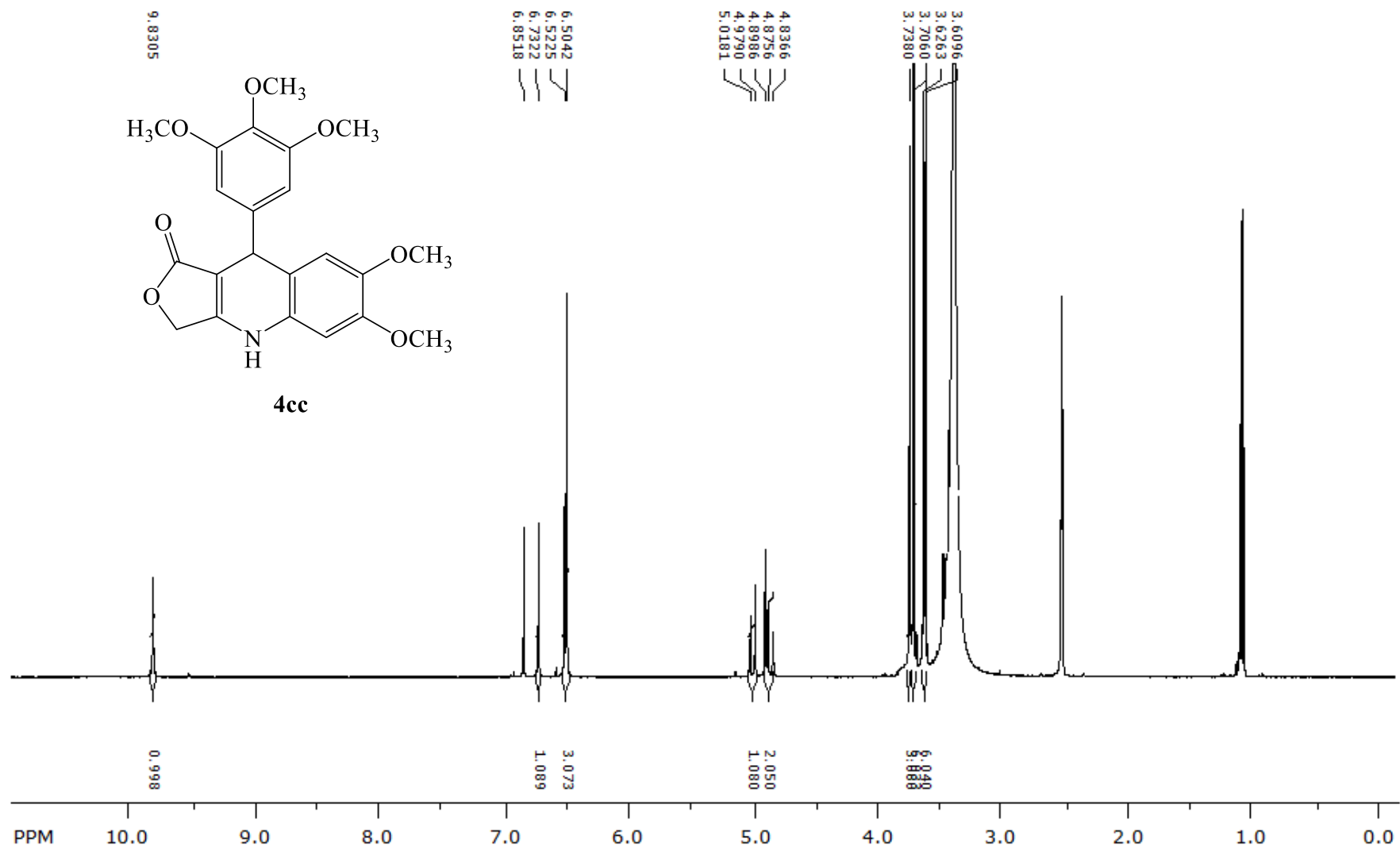
Espectro de RMN de ¹³C do composto 4bn em DMSO-d₆, a 100 MHz



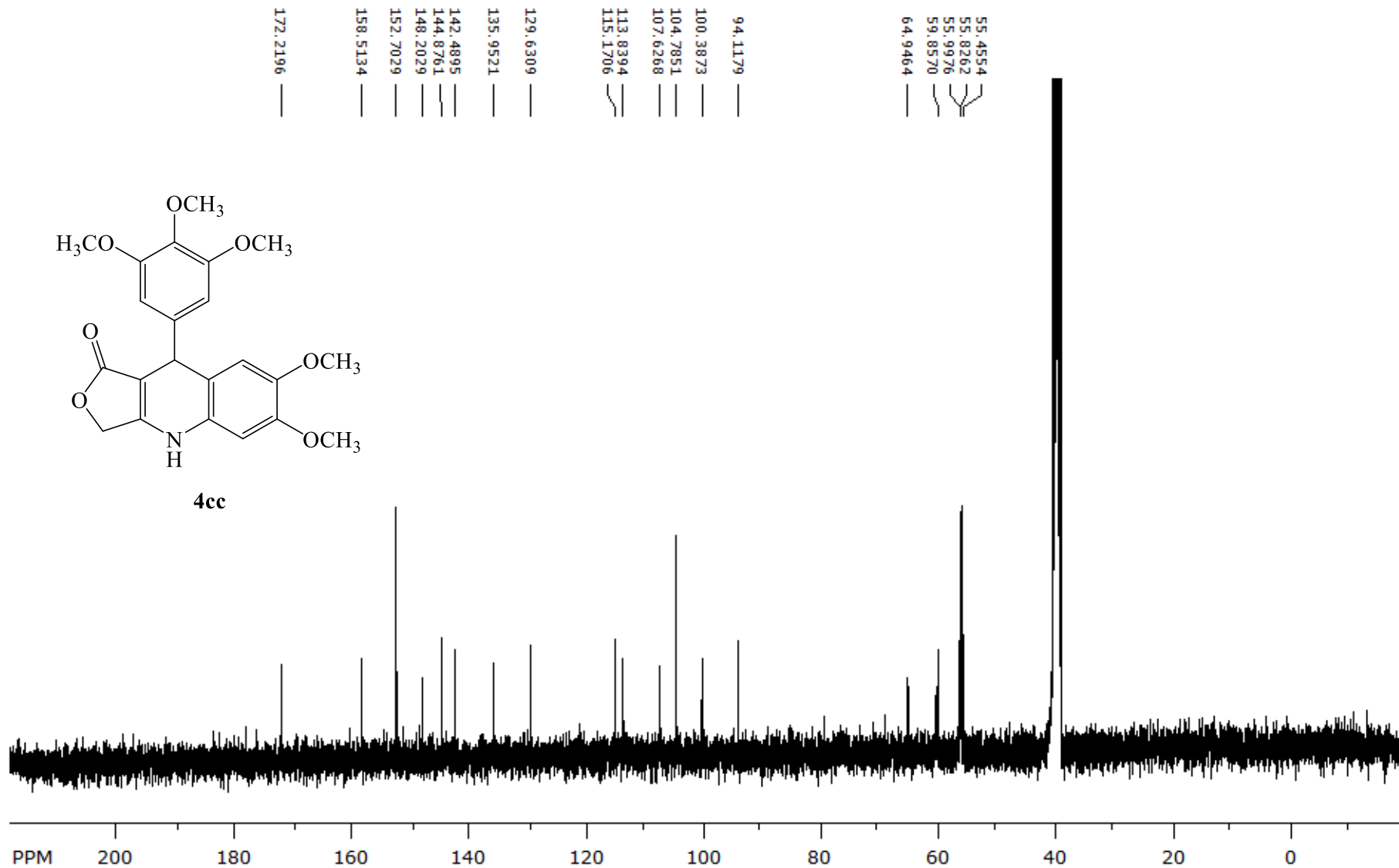
Espectro de RMN de ^1H do composto 4cb em DMSO-d_6 , a 400 MHz



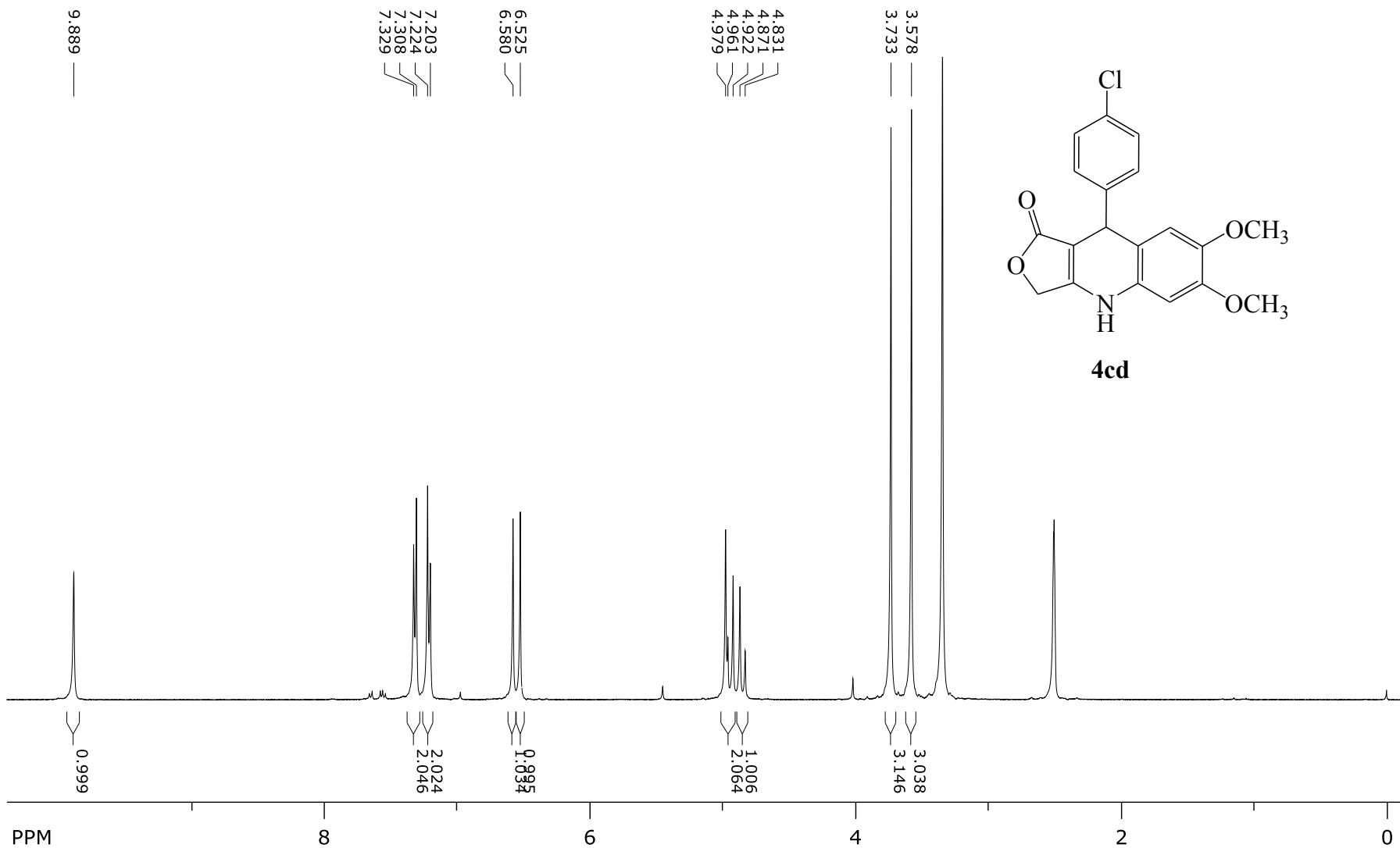
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4cb em DMSO-d_6 , a 100 MHz



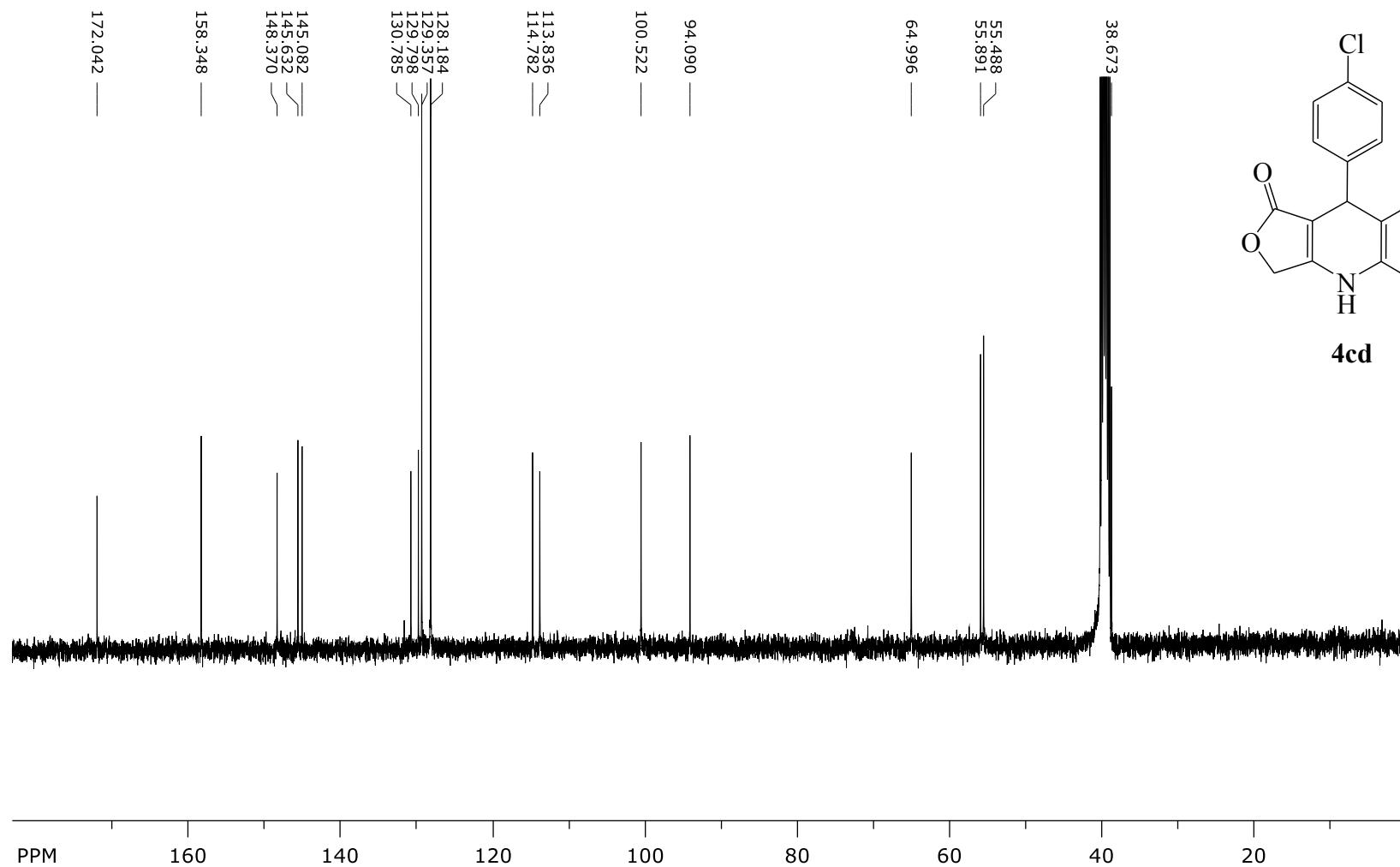
Espectro de RMN de ^1H do composto 4cc em DMSO-d_6 , a 400 MHz



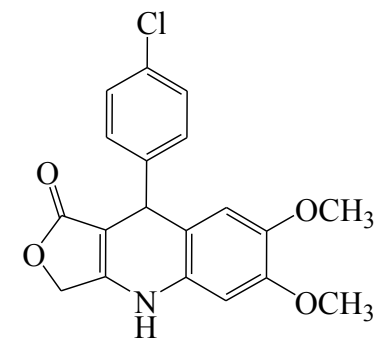
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4cc em DMSO-d_6 , a 100 MHz



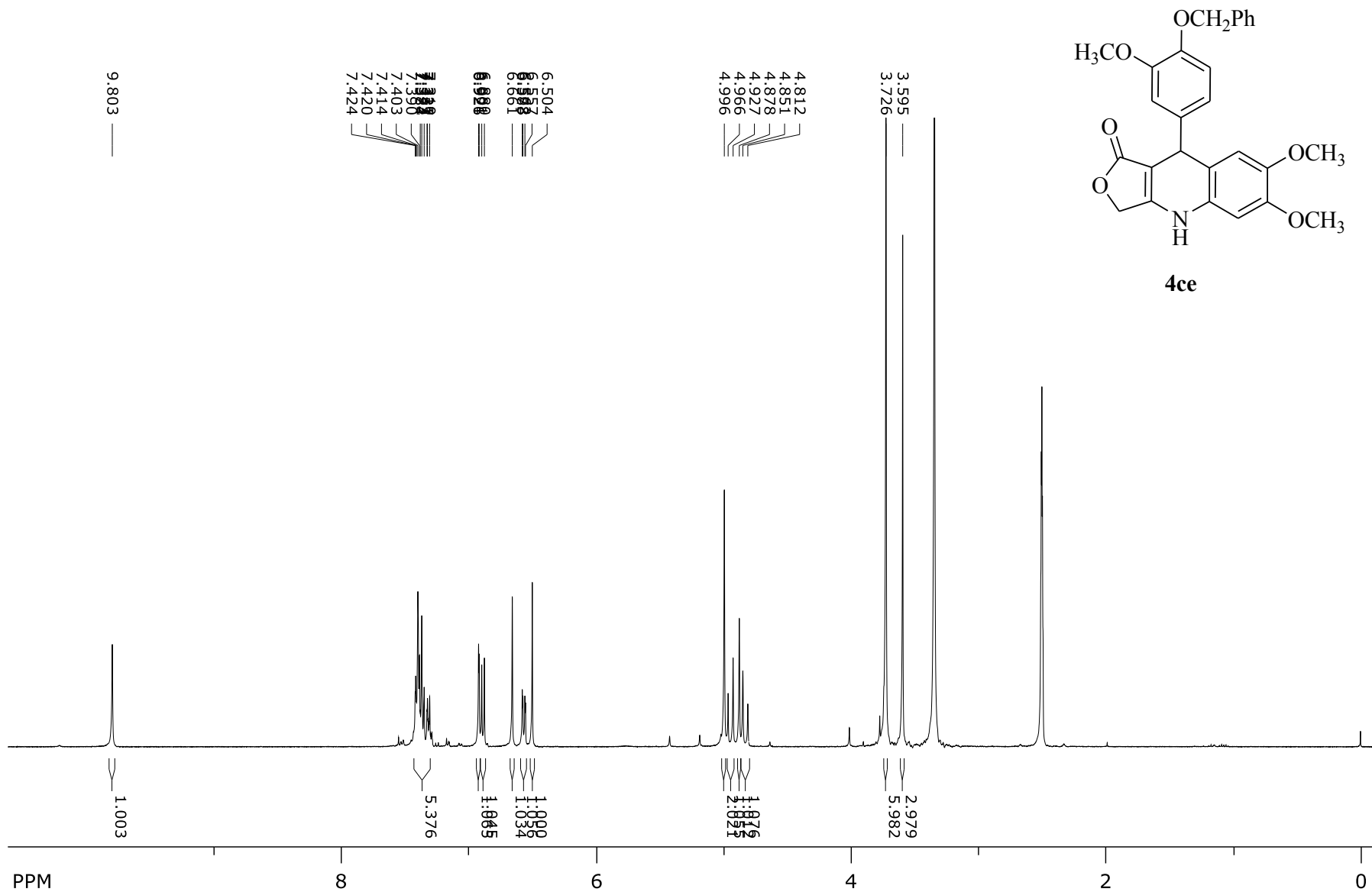
Espectro de RMN de ^1H do composto 4cd em DMSO-d_6 , a 400 MHz



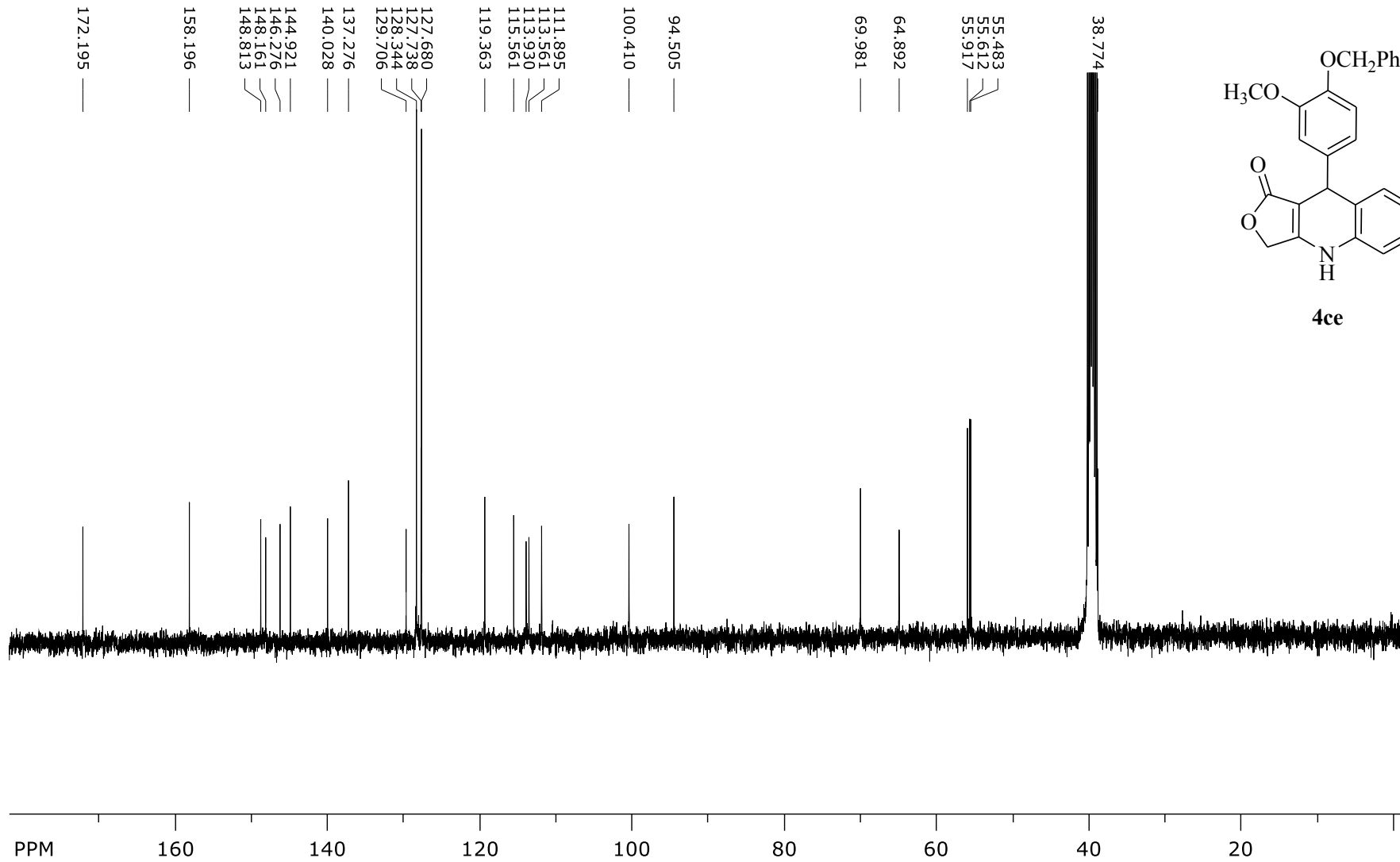
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4cd em DMSO- d_6 , a 100 MHz



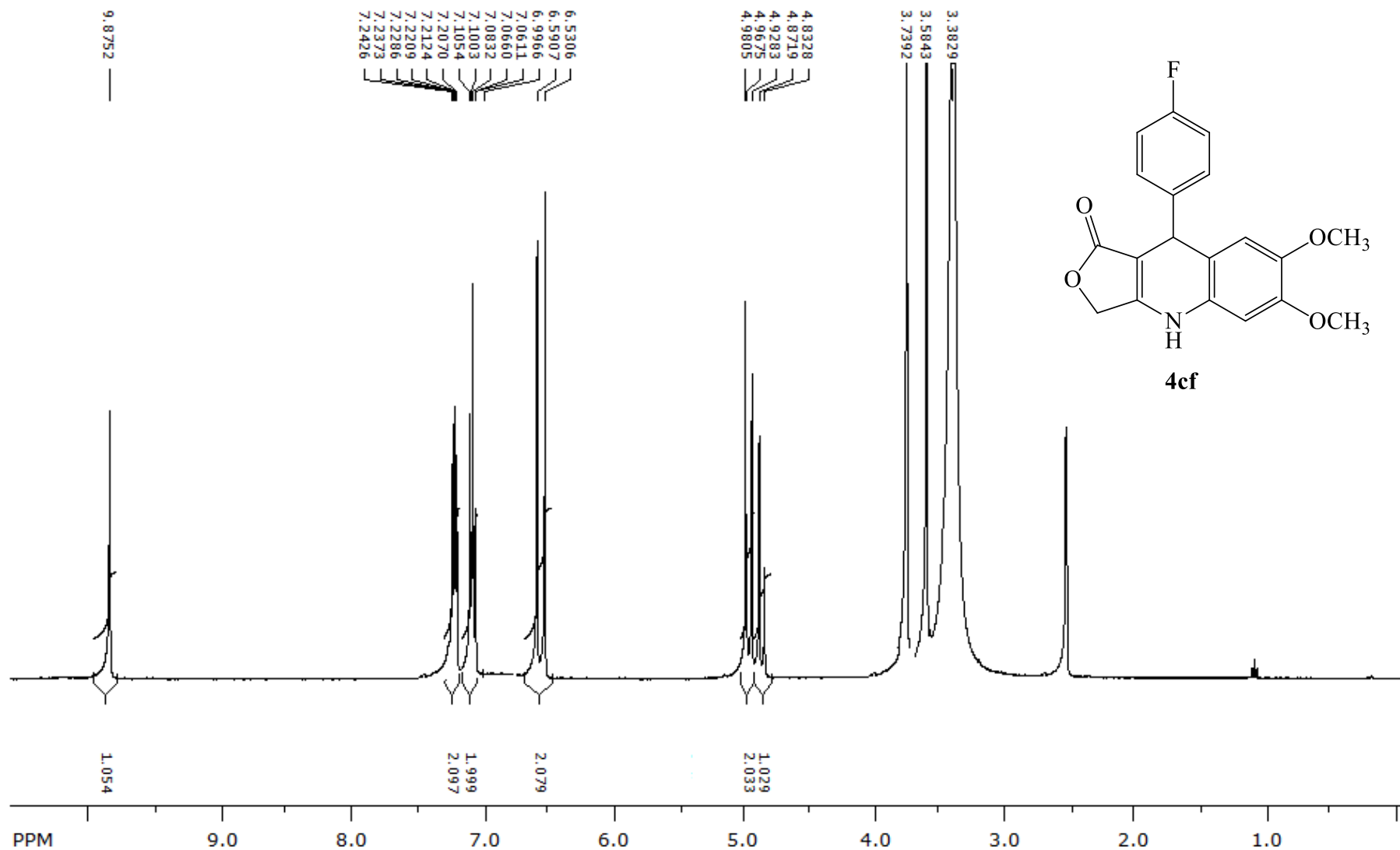
4cd



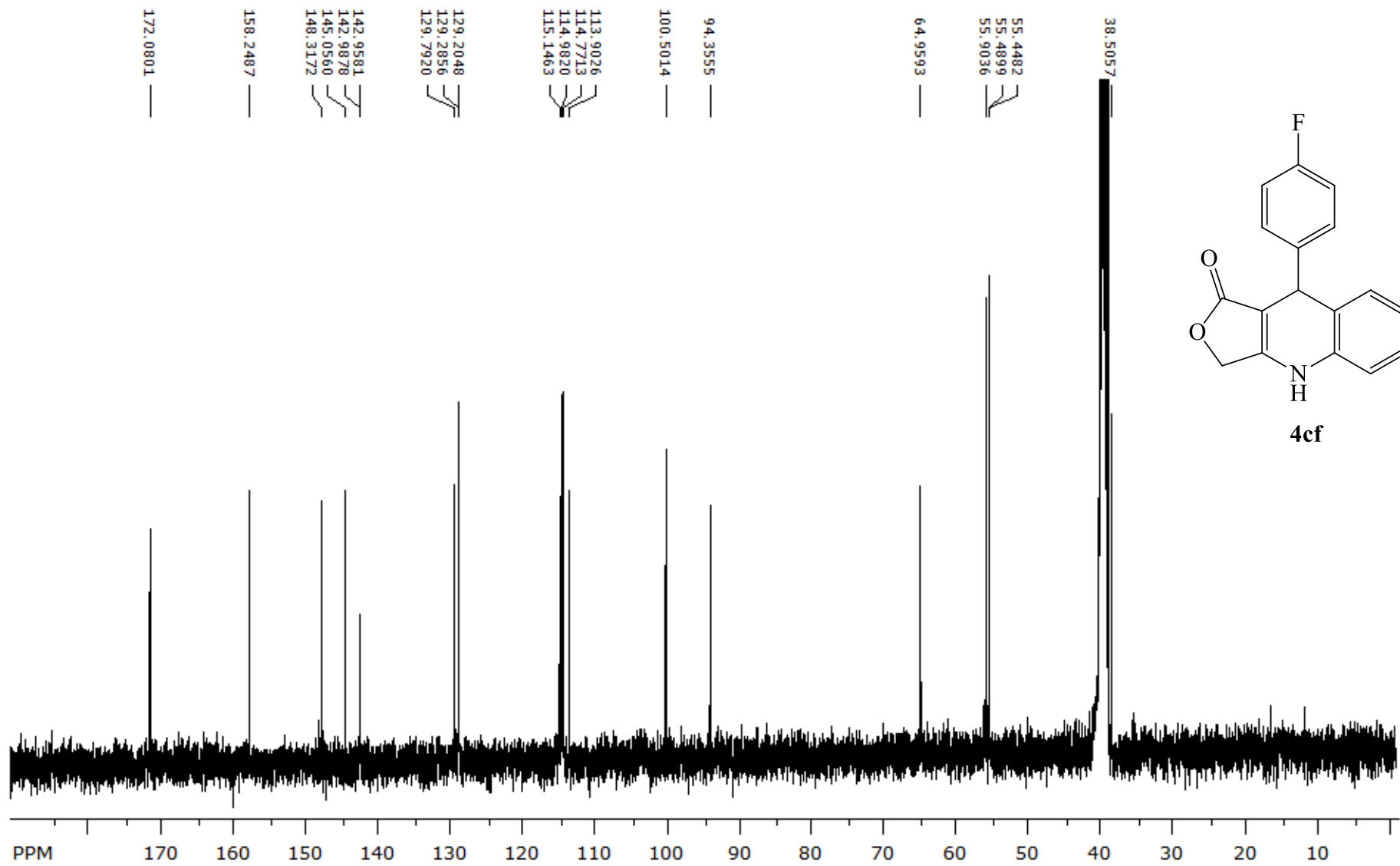
Espectro de RMN de ^1H do composto 4ce em DMSO-d_6 , a 400 MHz



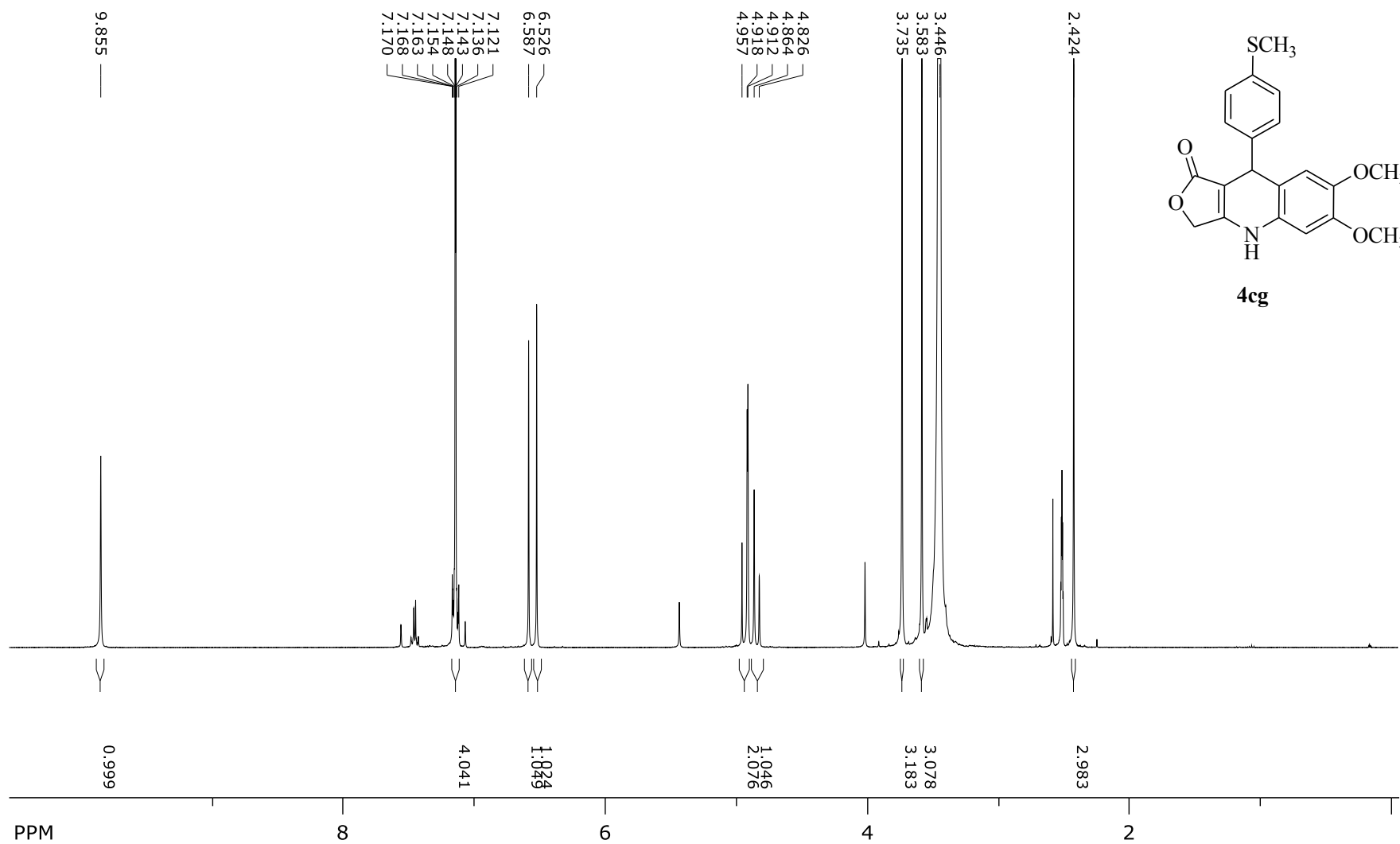
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ce em DMSO-d_6 , a 100 MHz



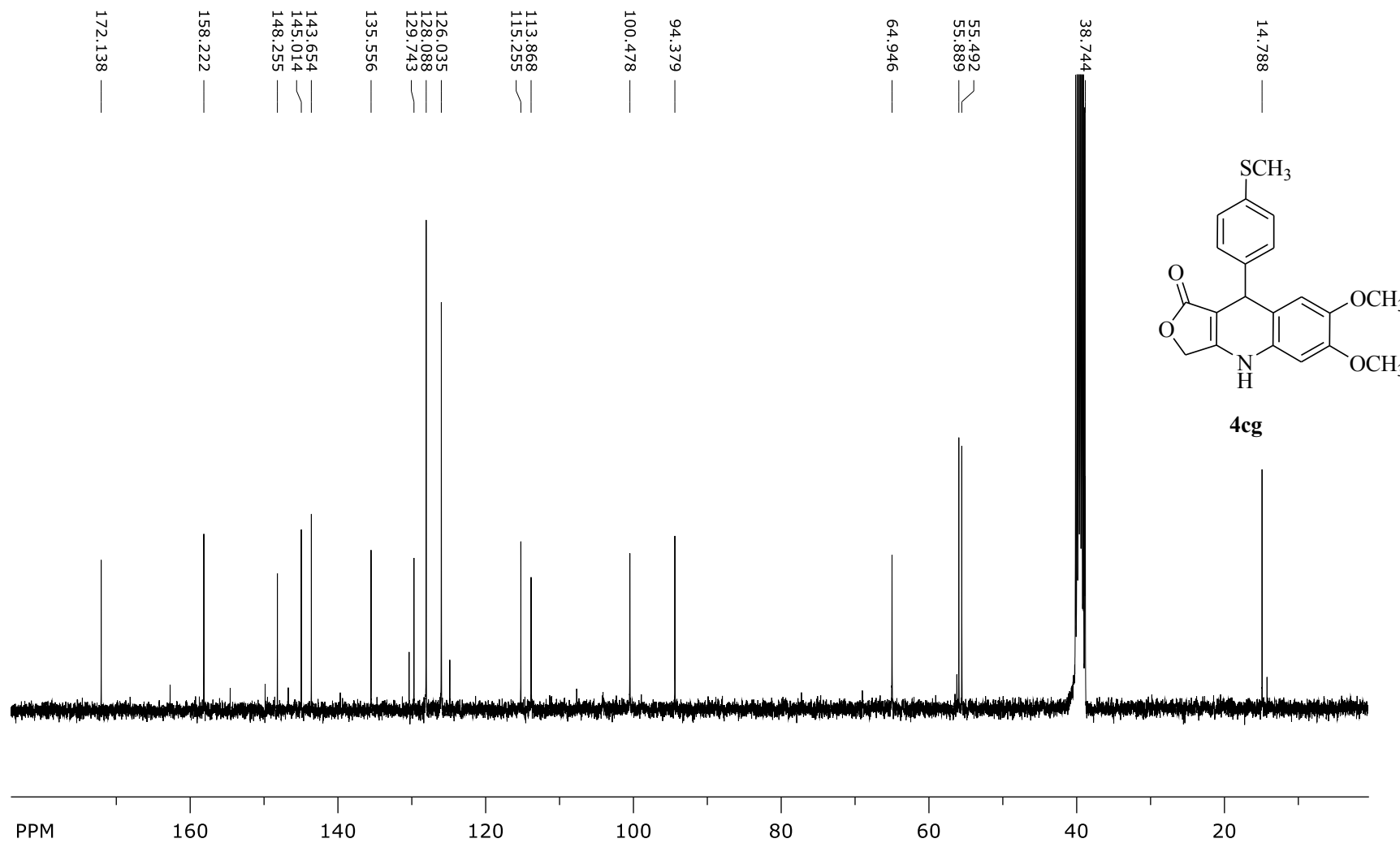
Espectro de RMN de ^1H do composto 4cf em DMSO-d_6 , a 400 MHz



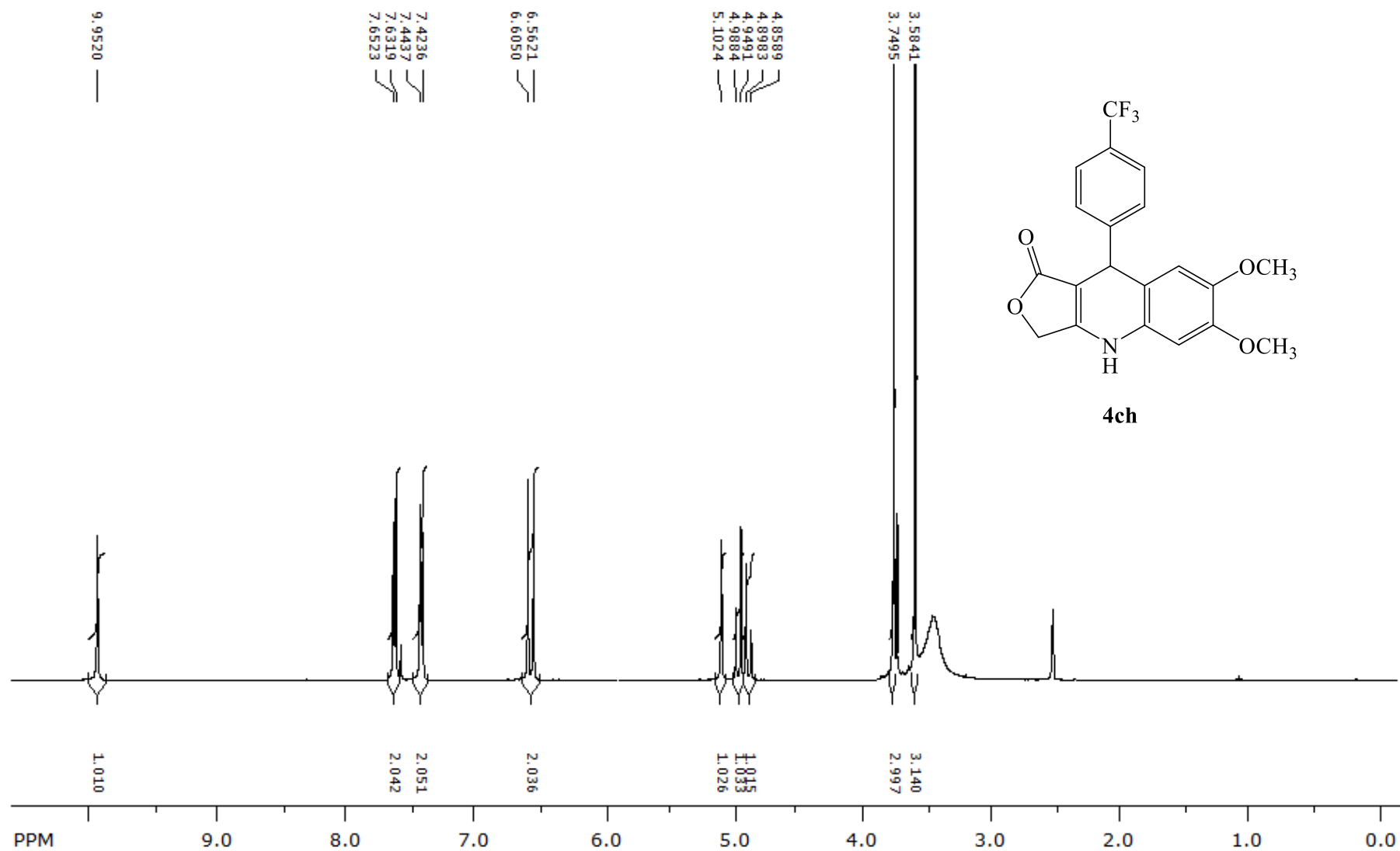
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4cf em DMSO-d_6 , a 100 MHz



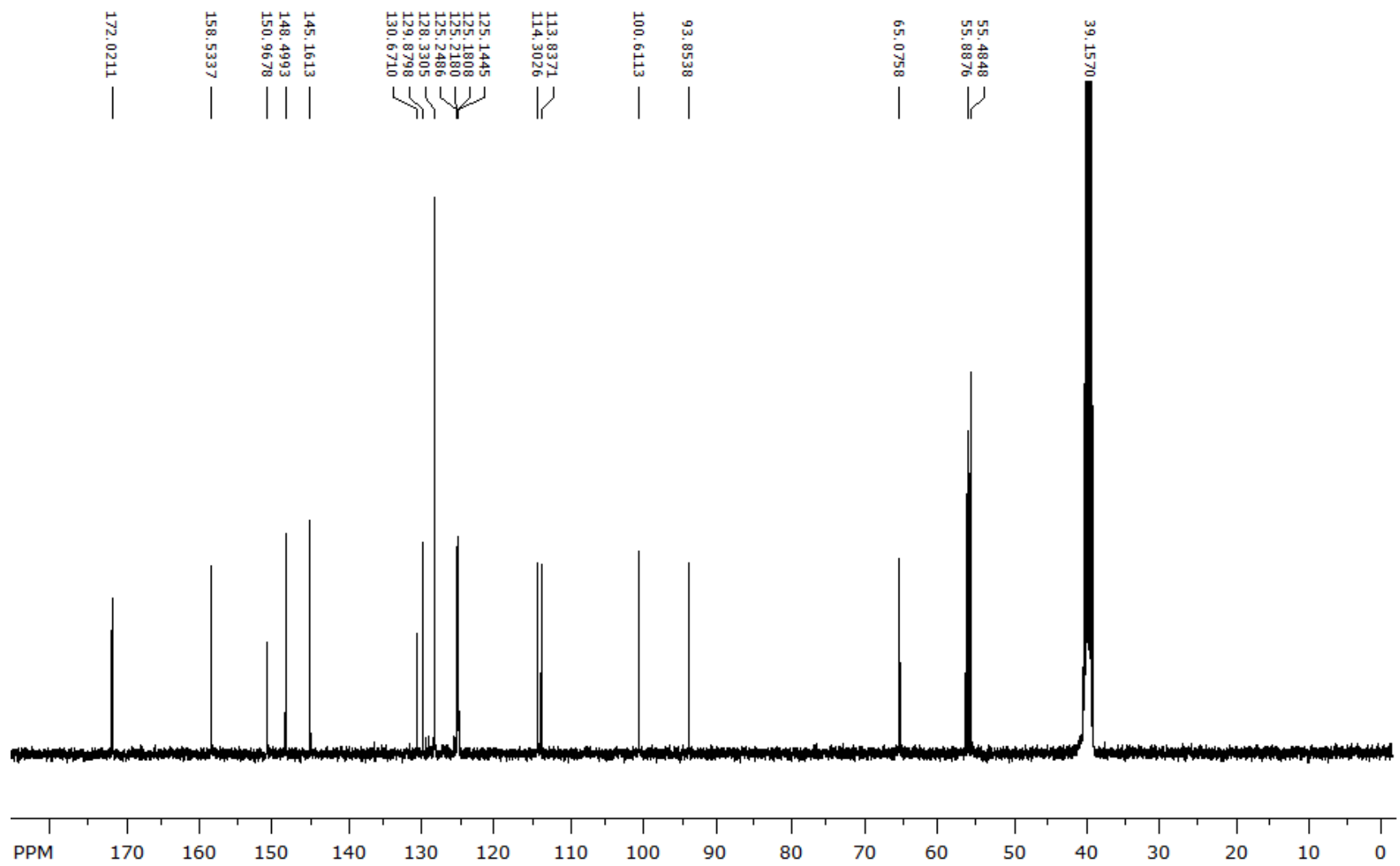
Espectro de RMN de ¹H do composto 4cg em DMSO-d₆, a 400 MHz



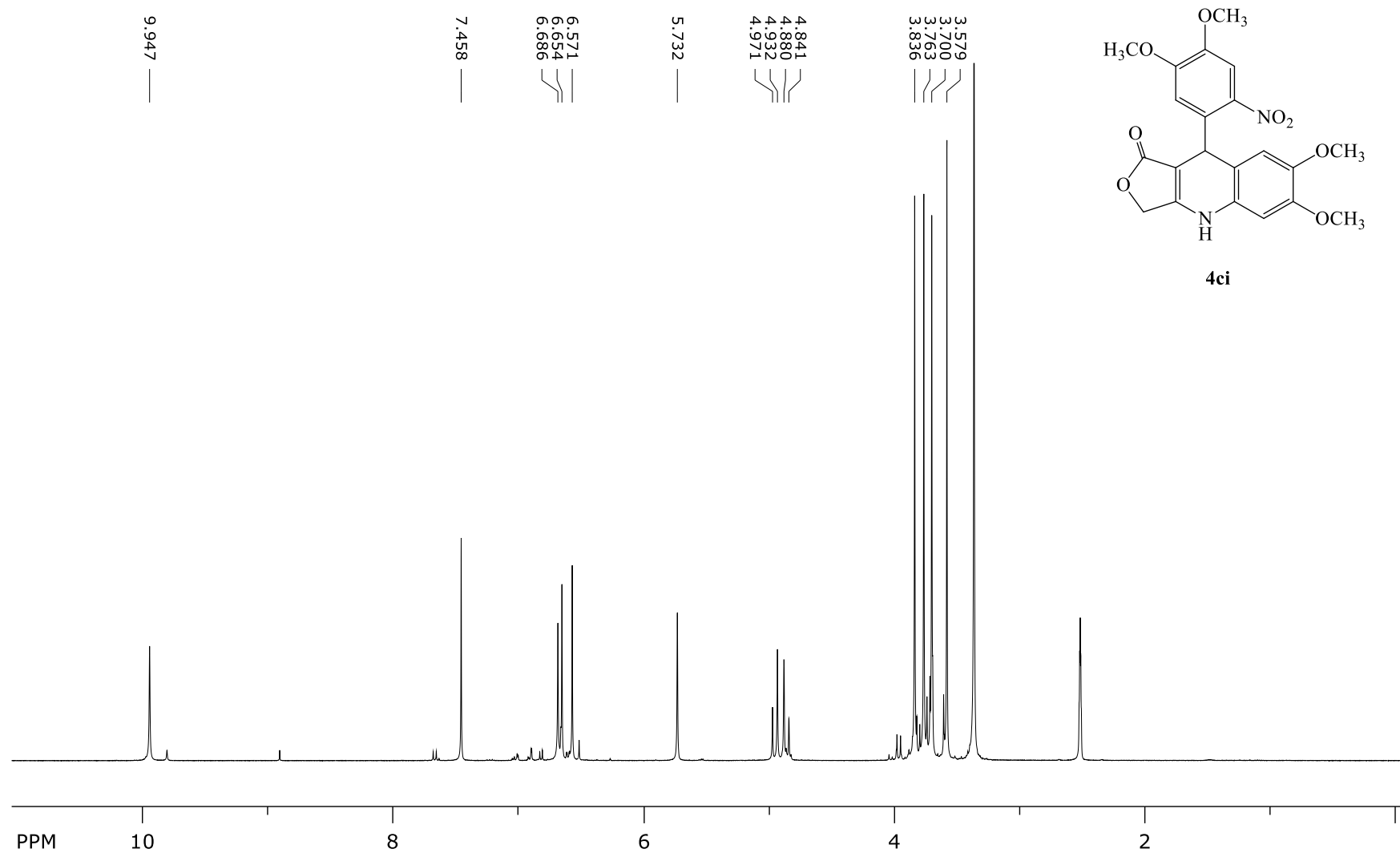
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4cj em DMSO-d_6 , a 100 MHz



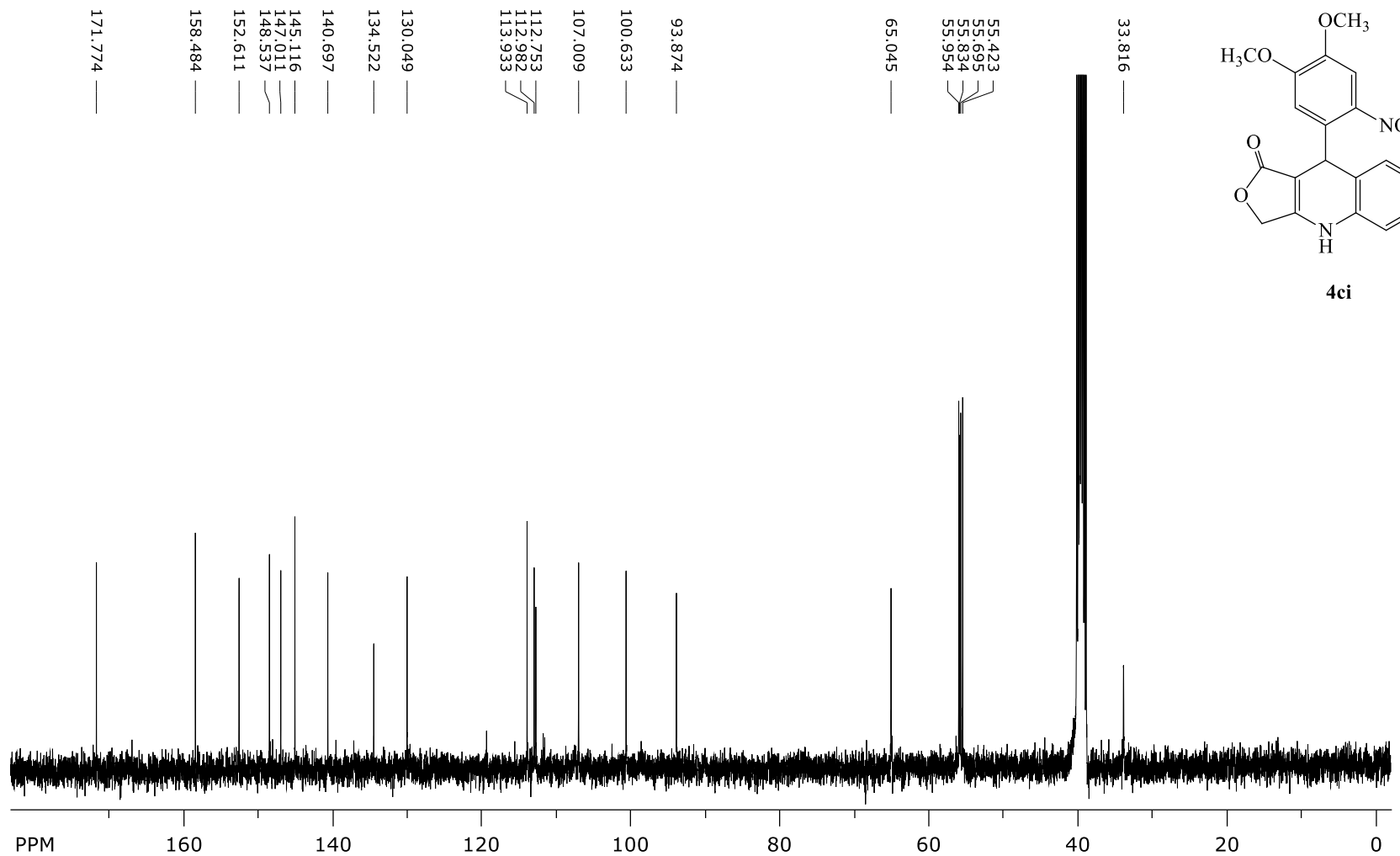
Espectro de RMN de ^1H do composto 4ch em DMSO-d_6 , a 400 MHz



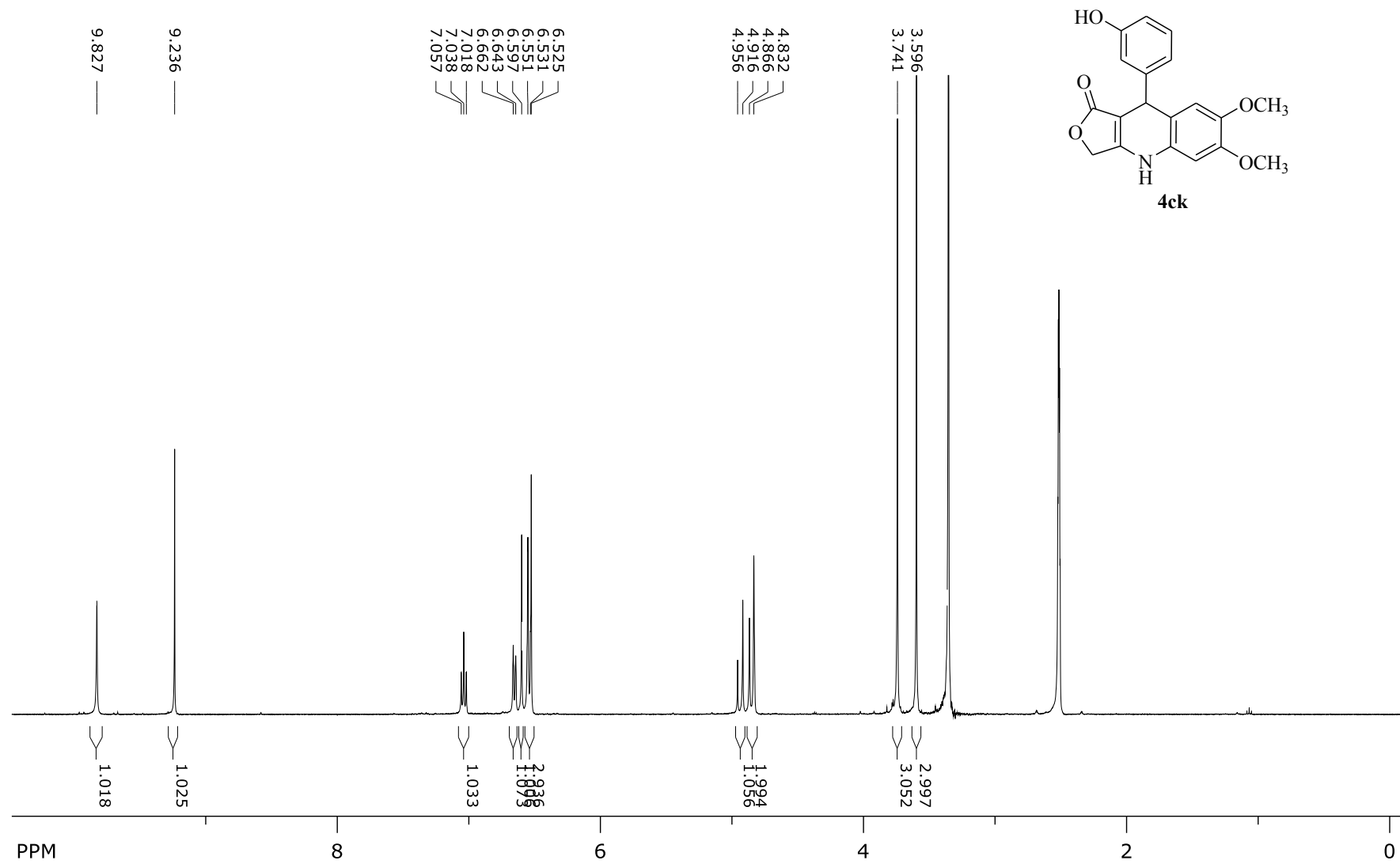
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ch em DMSO-d_6 , a 100 MHz



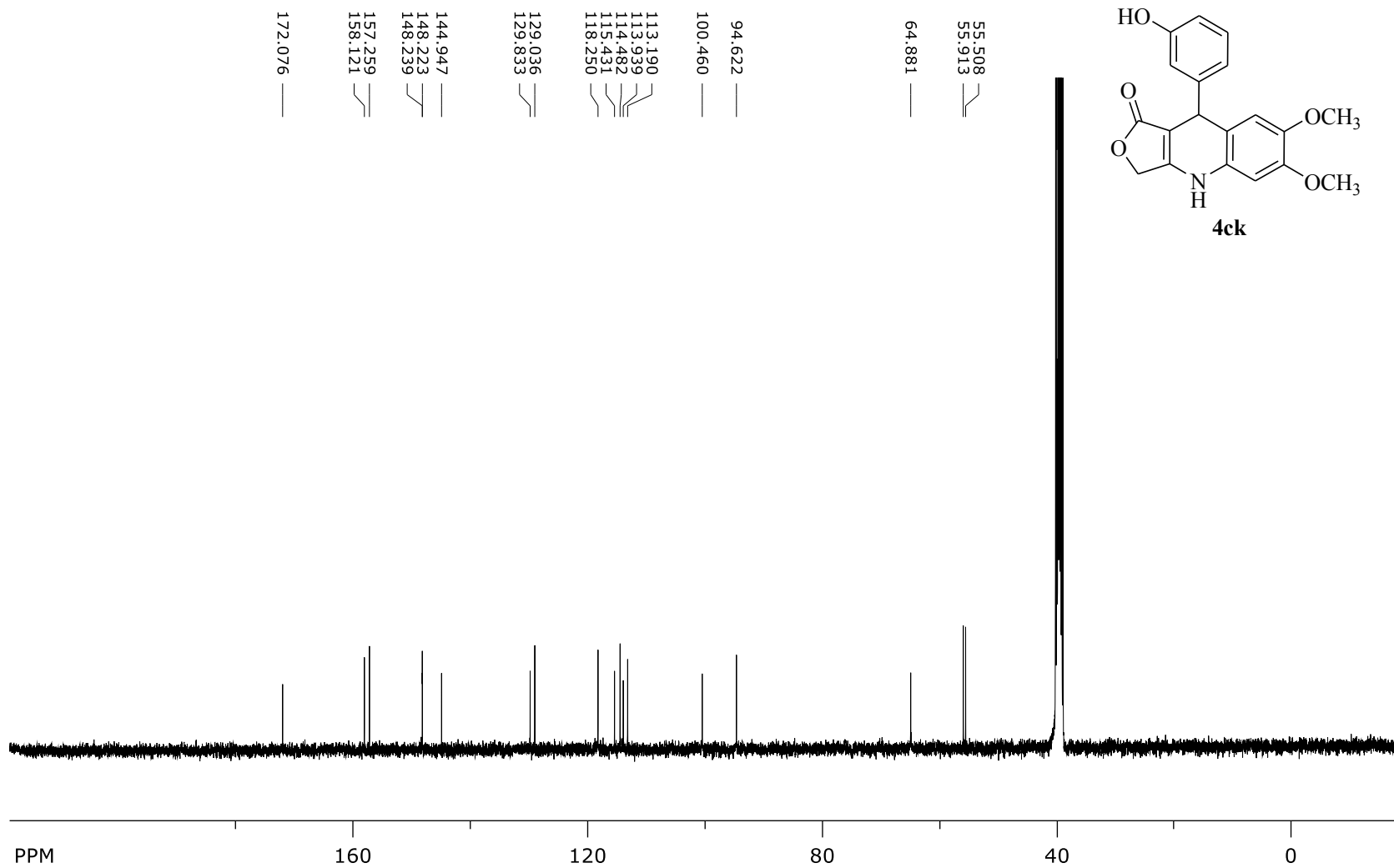
Espectro de RMN de ¹H do composto 4ci em DMSO-d₆, a 400 MHz



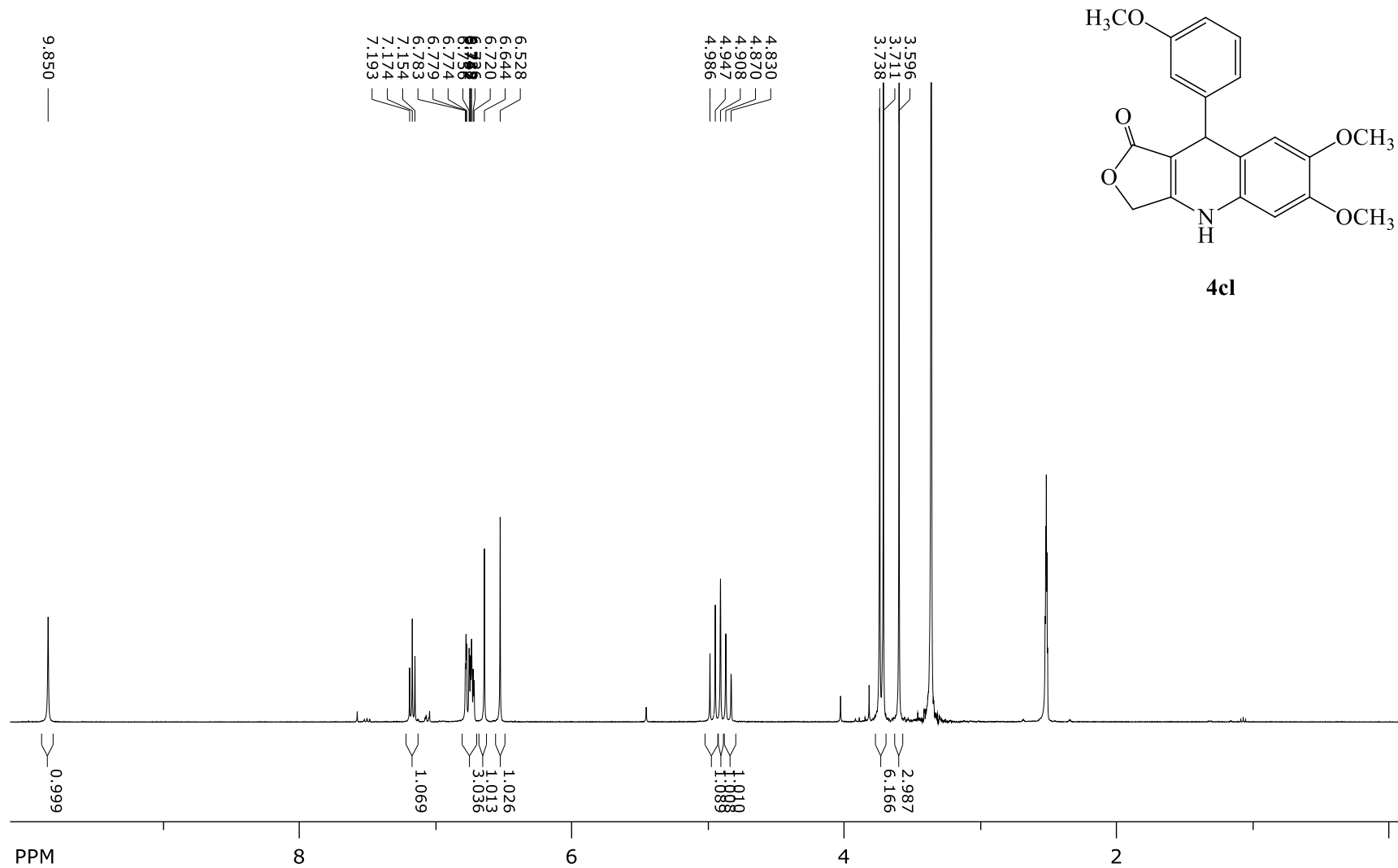
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ci em DMSO-d_6 , a 100 MHz



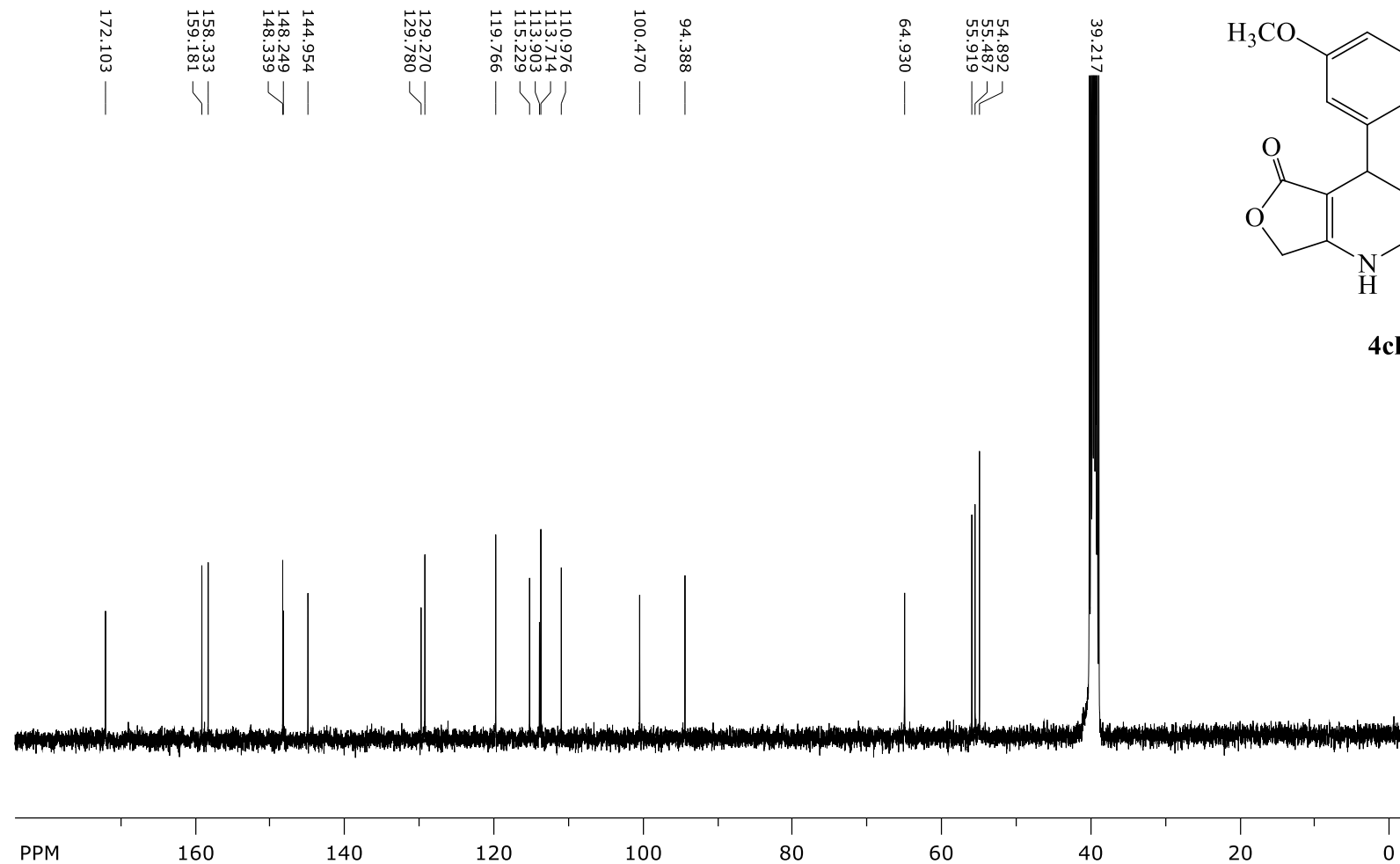
Espectro de RMN de ^1H do composto 4ck em DMSO-d_6 , a 400 MHz



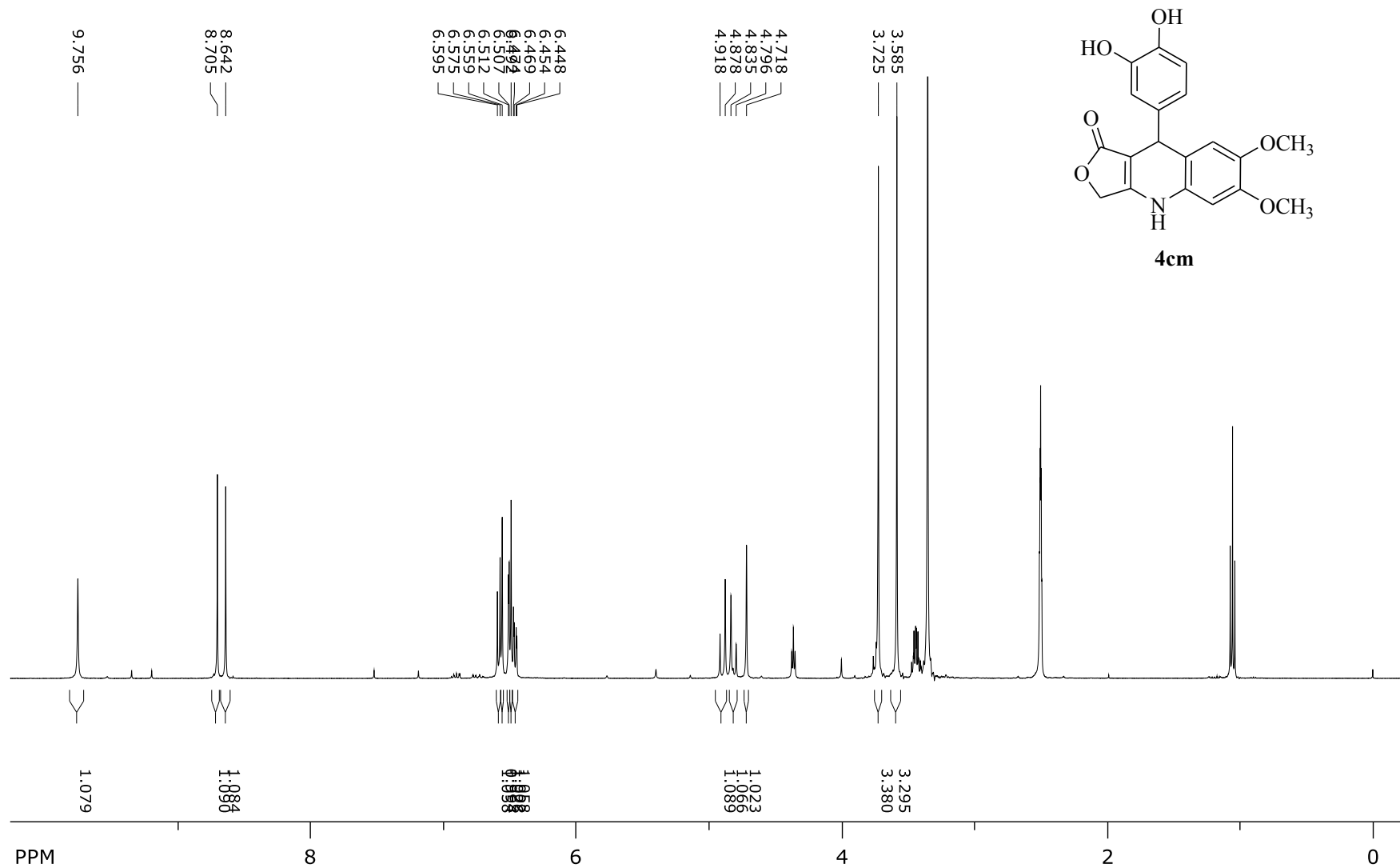
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4ck em DMSO-d_6 , a 100 MHz



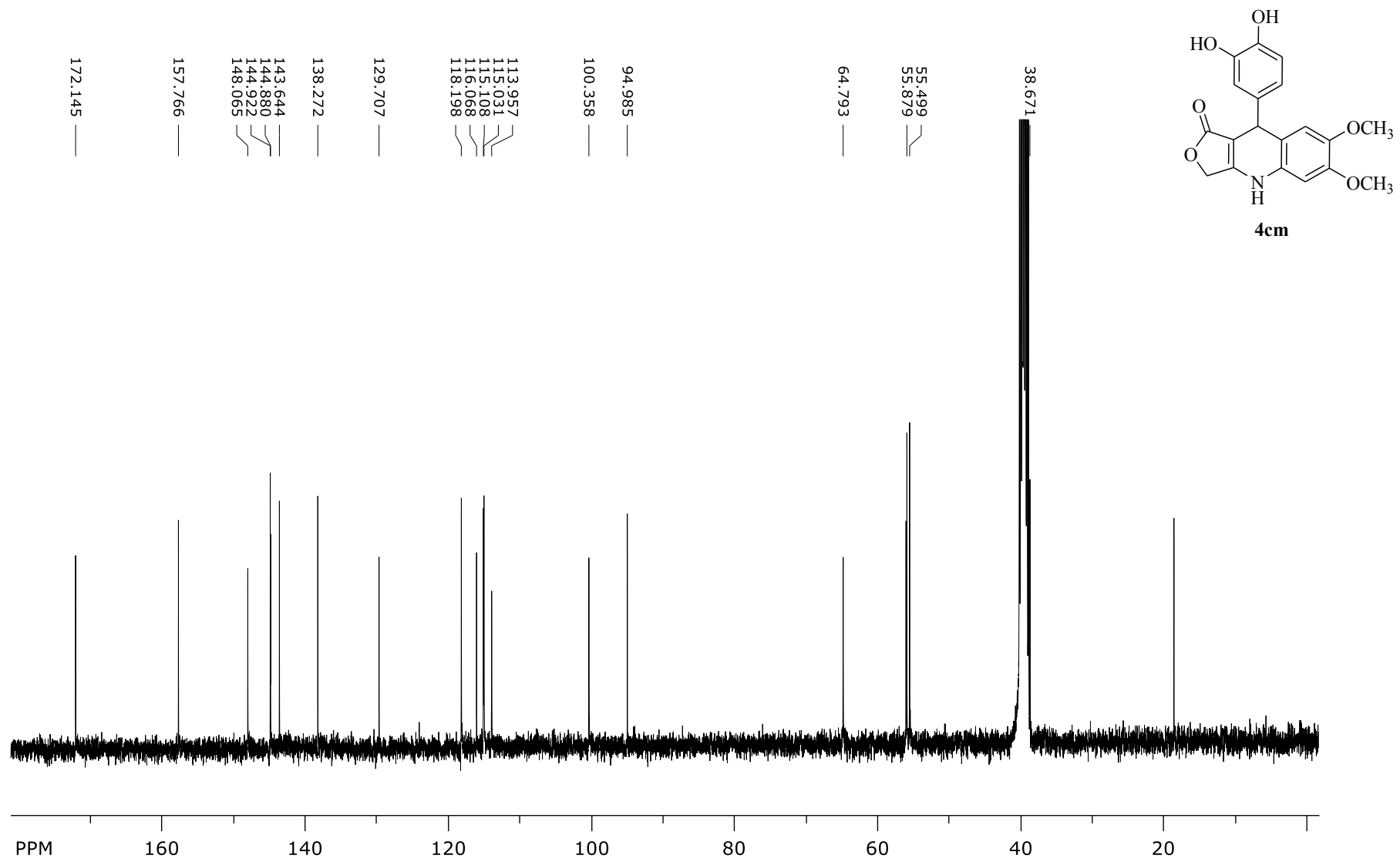
Espectro de RMN de ¹H do composto 4cl em DMSO-d₆, a 400 MHz



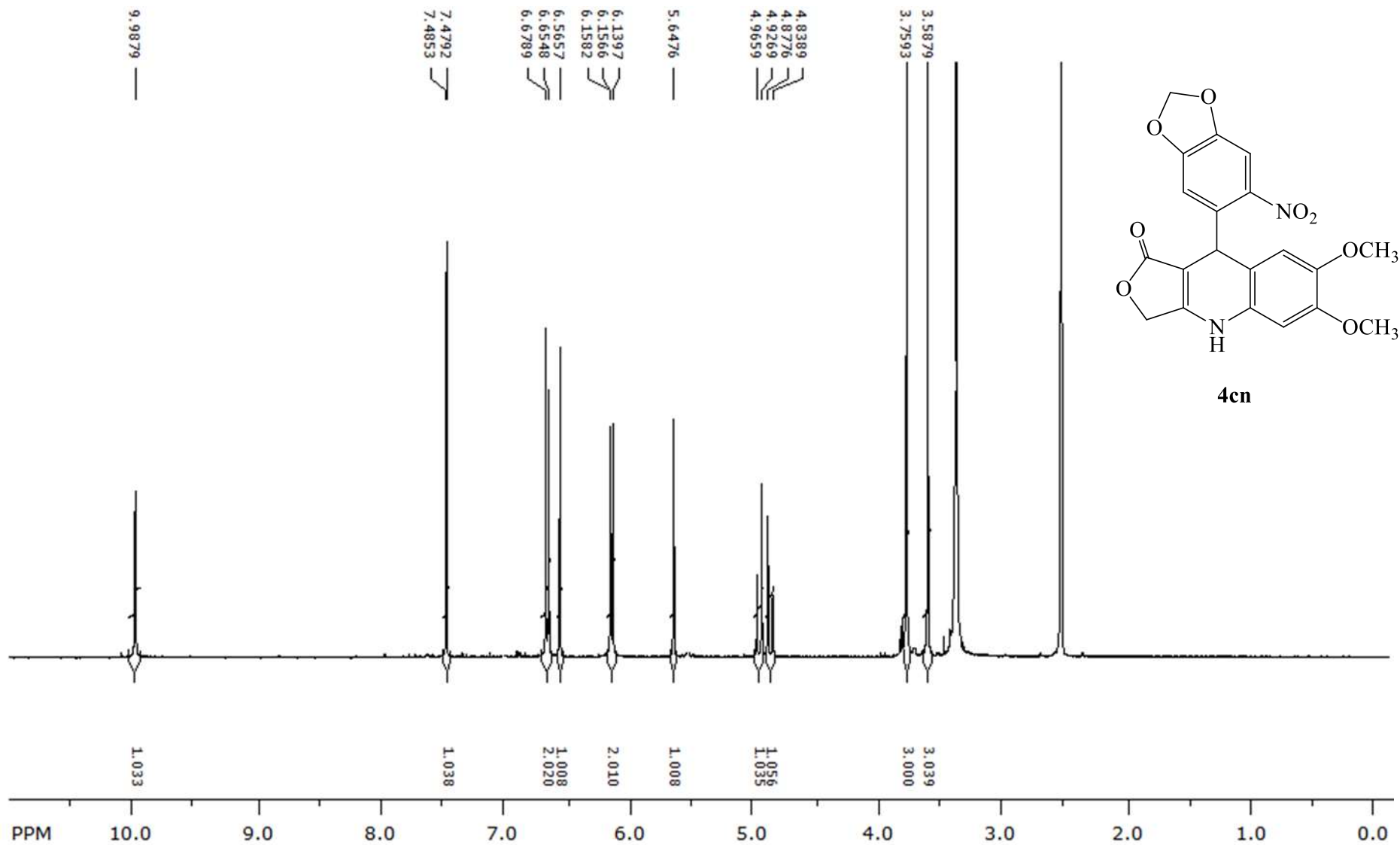
Spectro de RMN de ^{13}C do composto 4cl em DMSO-d_6 , a 100 MHz



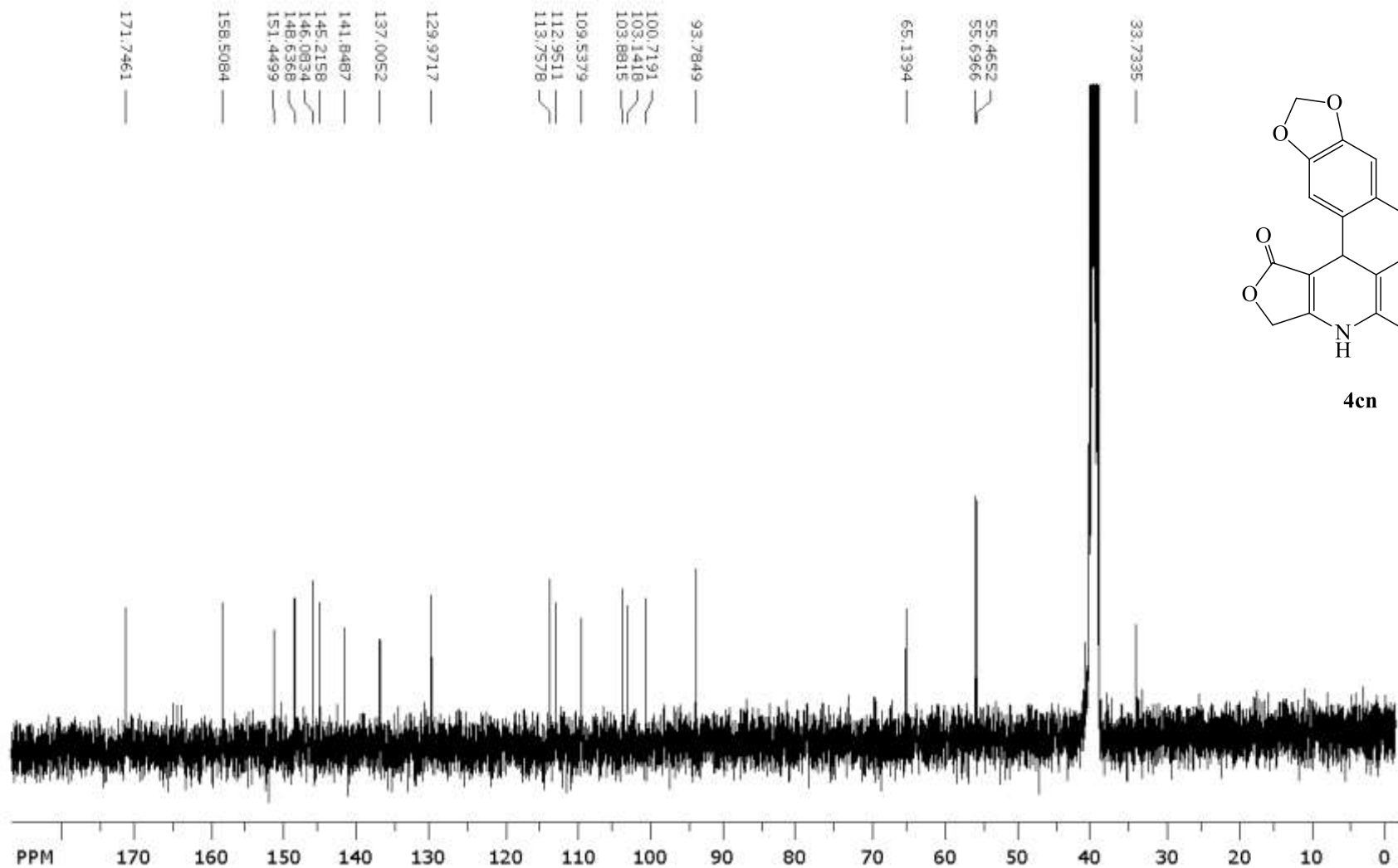
Espectro de RMN de ^1H do composto 4cm em DMSO-d_6 , a 400 MHz



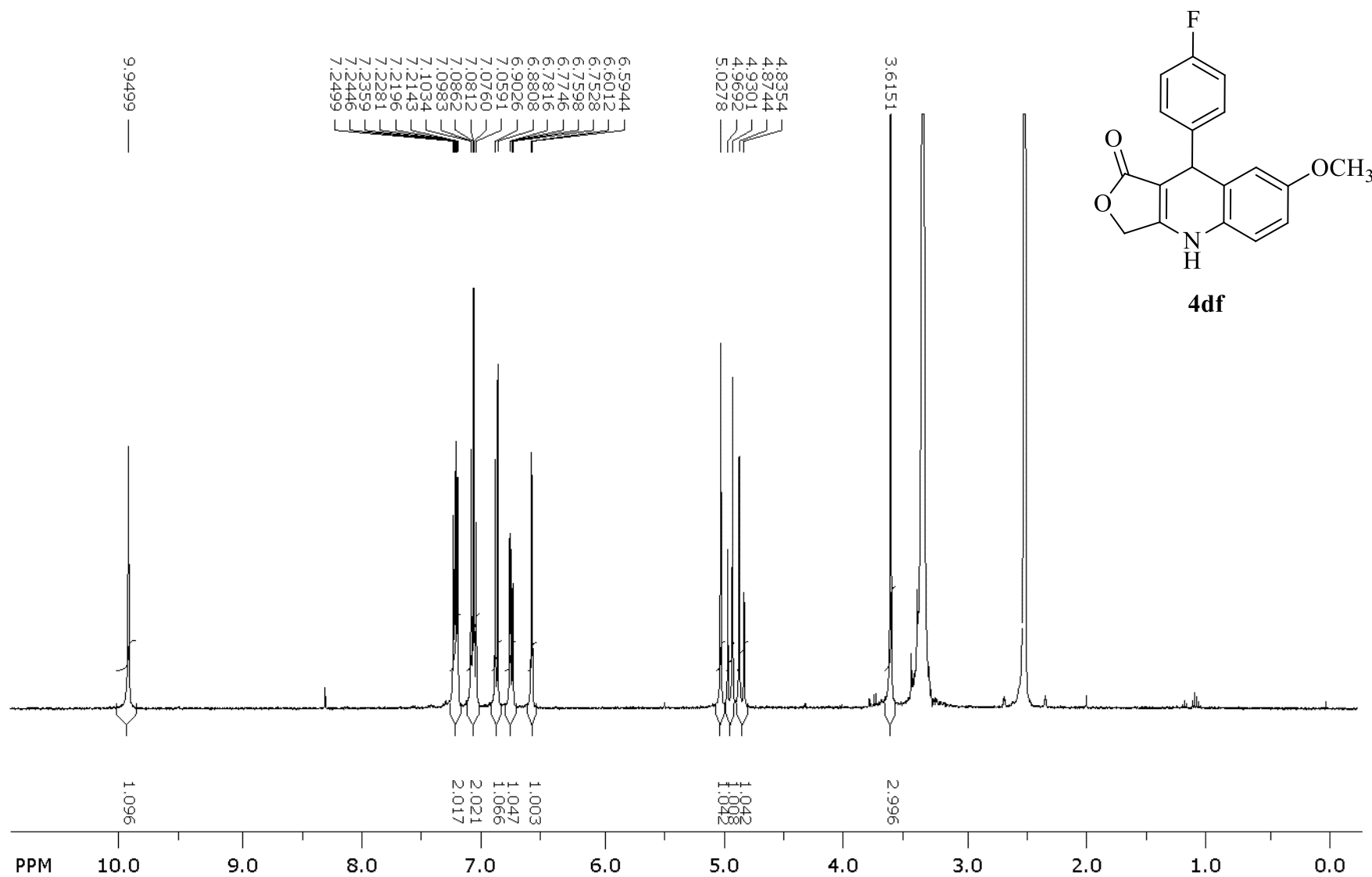
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4cm em DMSO- d_6 , a 100 MHz



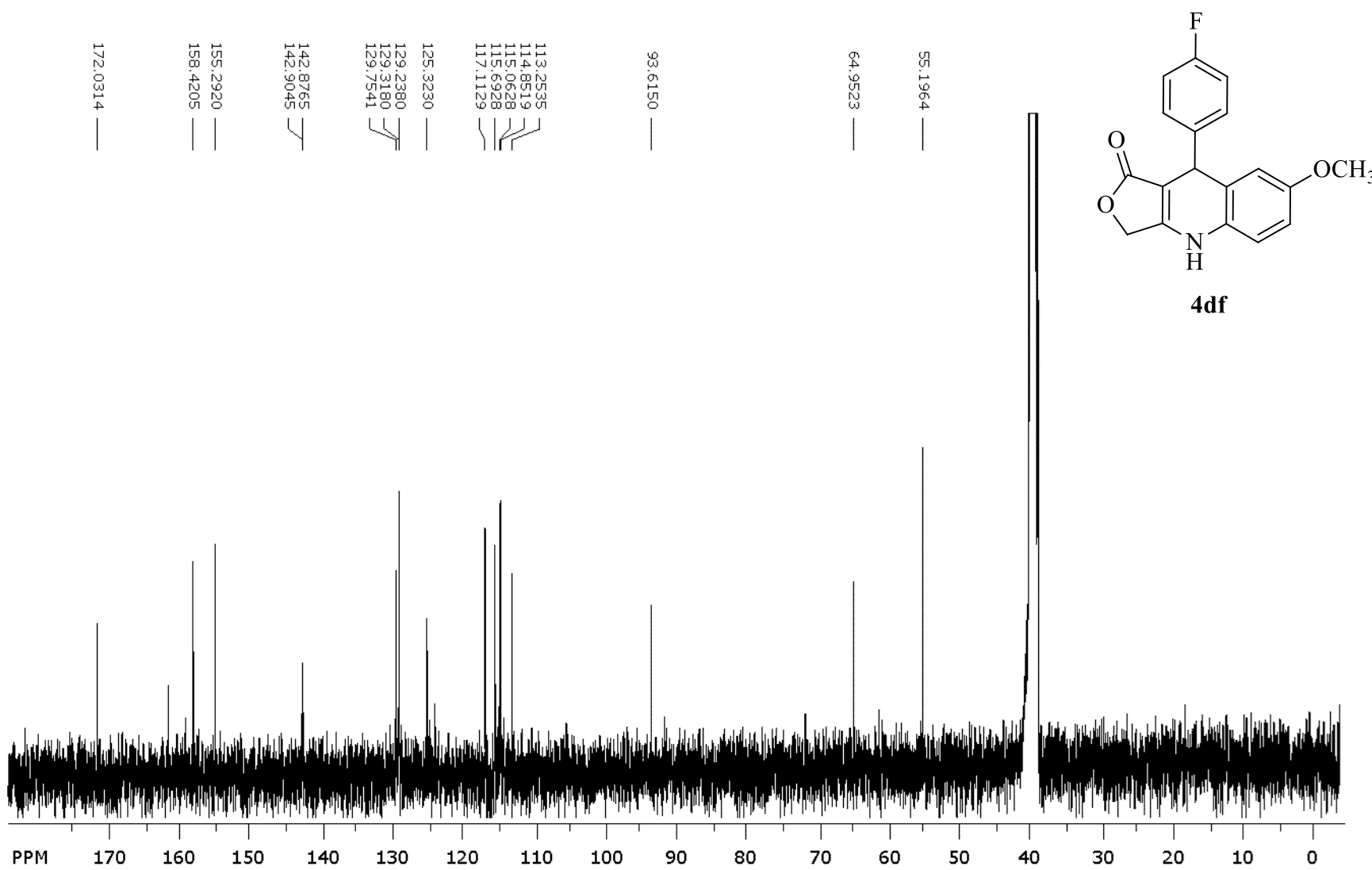
Espectro de RMN de ¹H do composto 4cn em DMSO-d₆, a 400 MHz



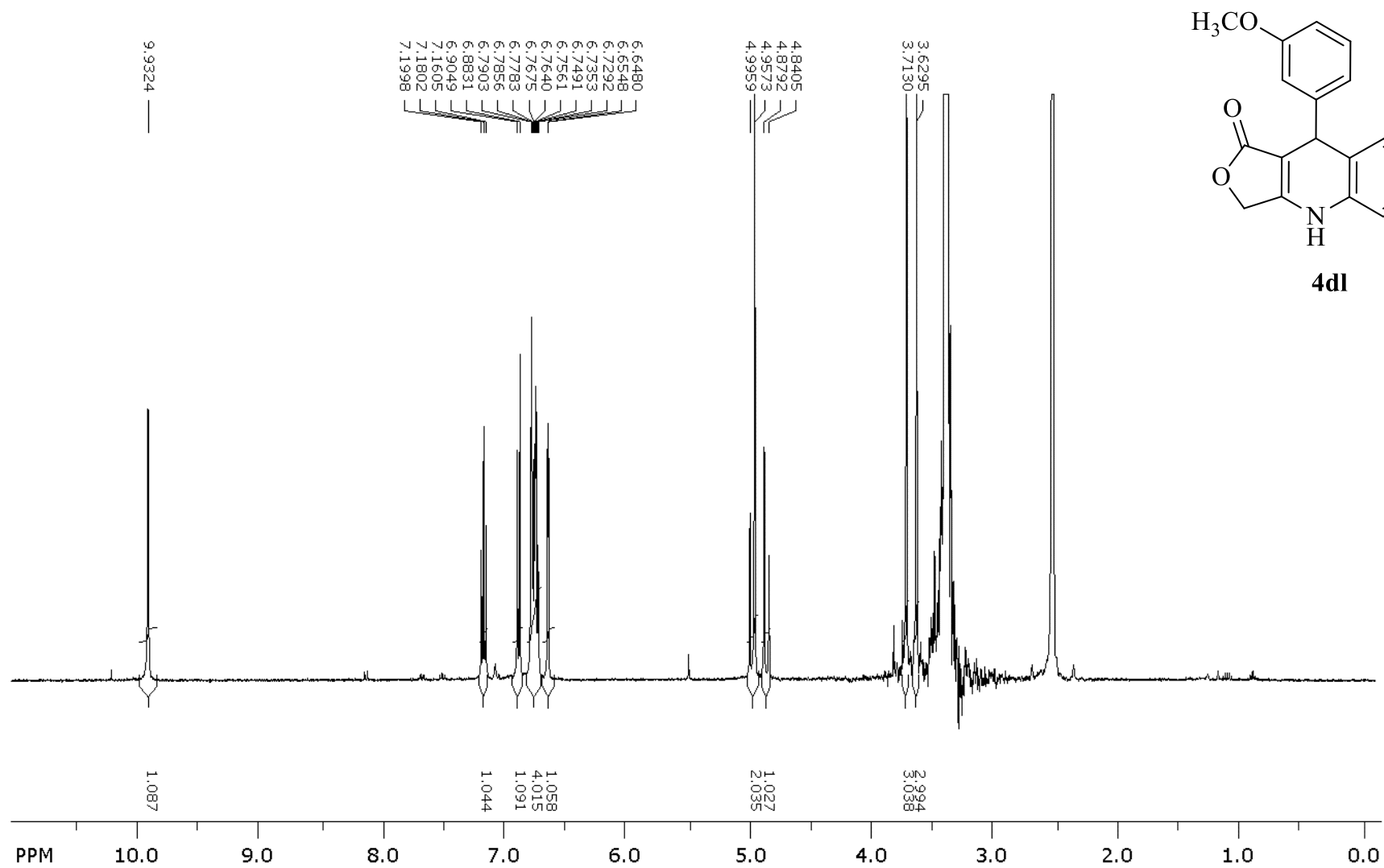
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4cn em DMSO-d_6 , a 100 MHz



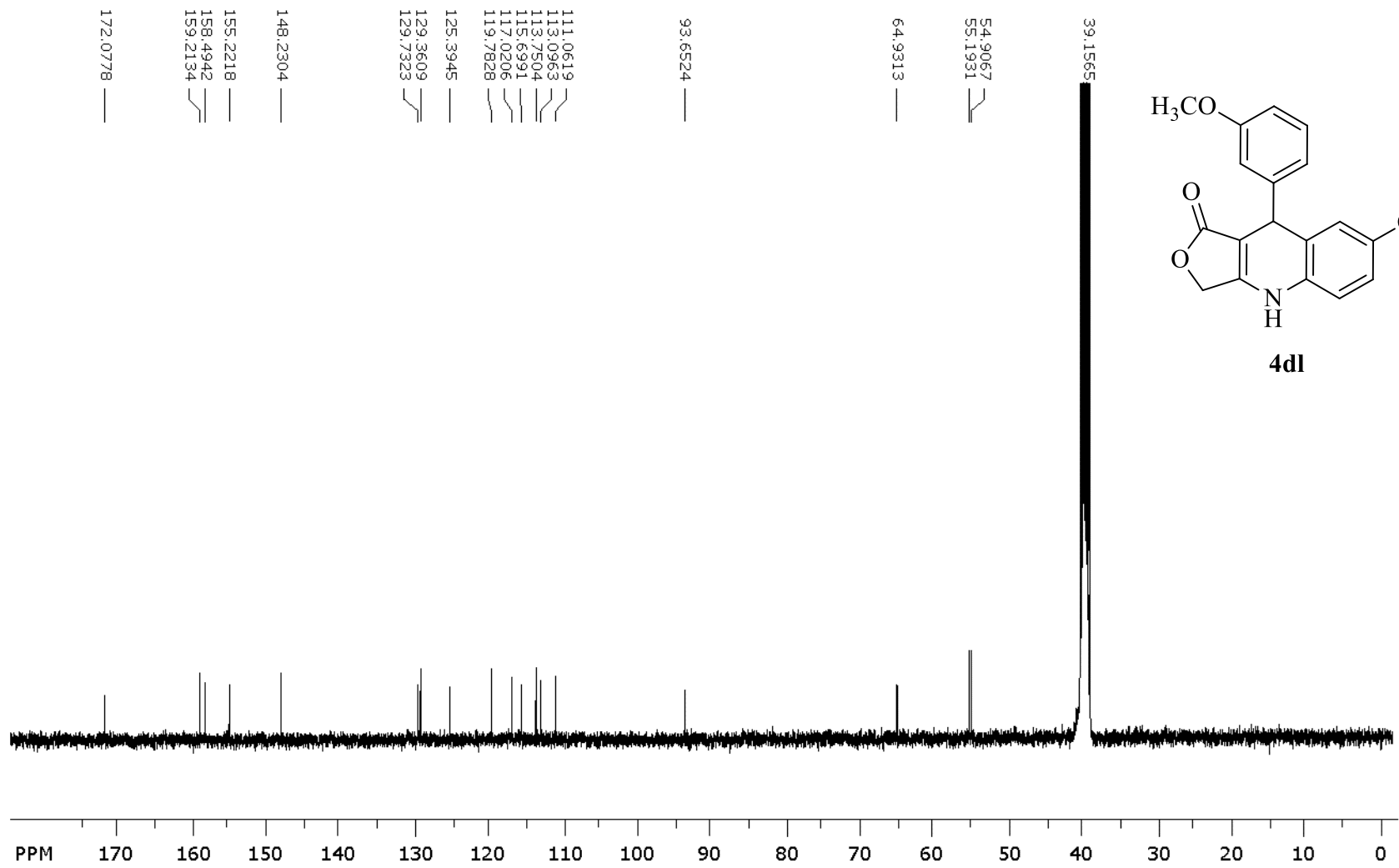
Espectro de RMN de ¹H do composto 4df em DMSO-d₆, a 400 MHz



Espectro de RMN de ¹³C do composto 4df em DMSO-d₆, a 100 MHz



Espectro de RMN de ^1H do composto 4dl em DMSO-d_6 , a 400 MHz

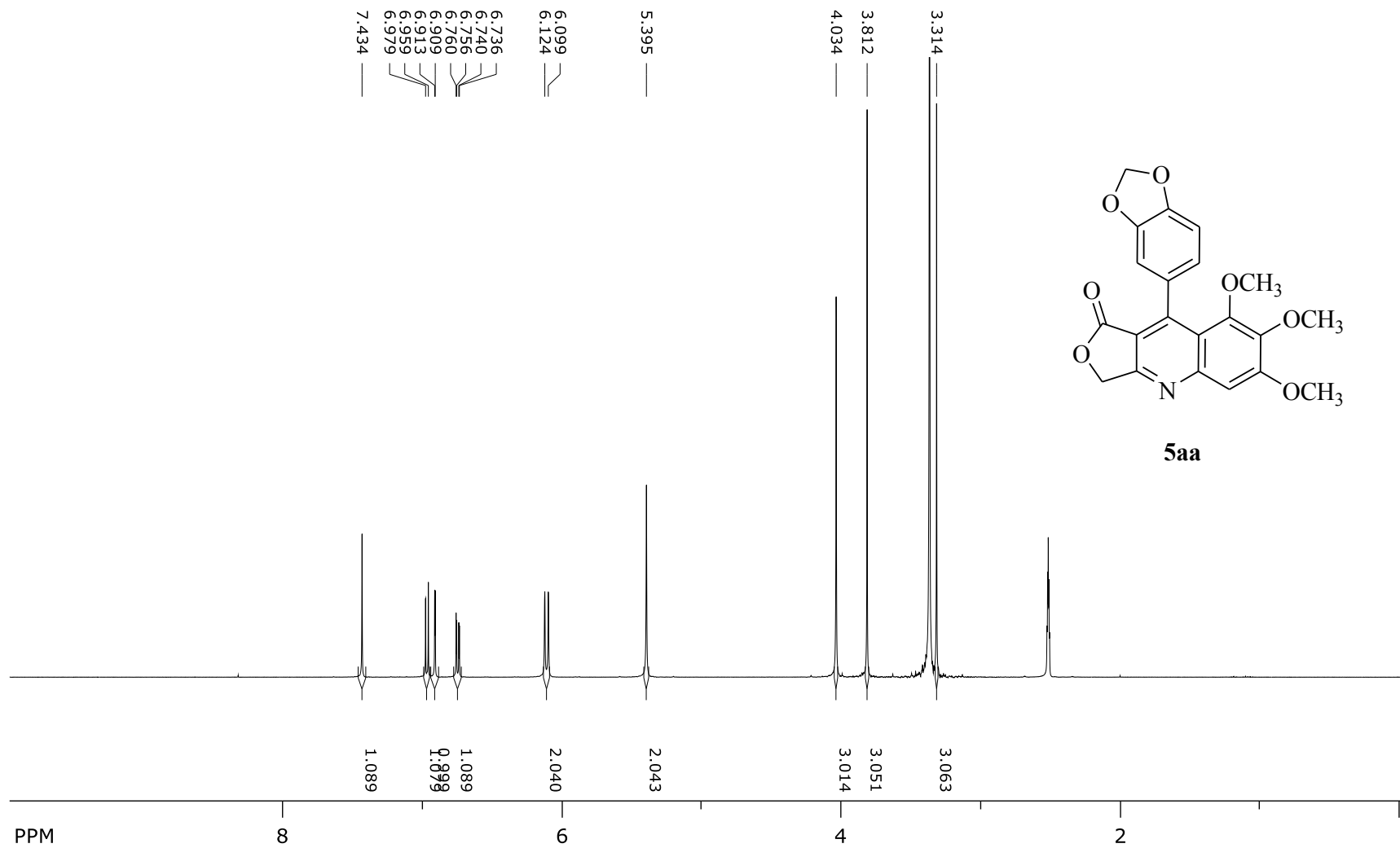


Espectro de RMN de ^{13}C do composto 4dl em DMSO-d_6 , a 100 MHz

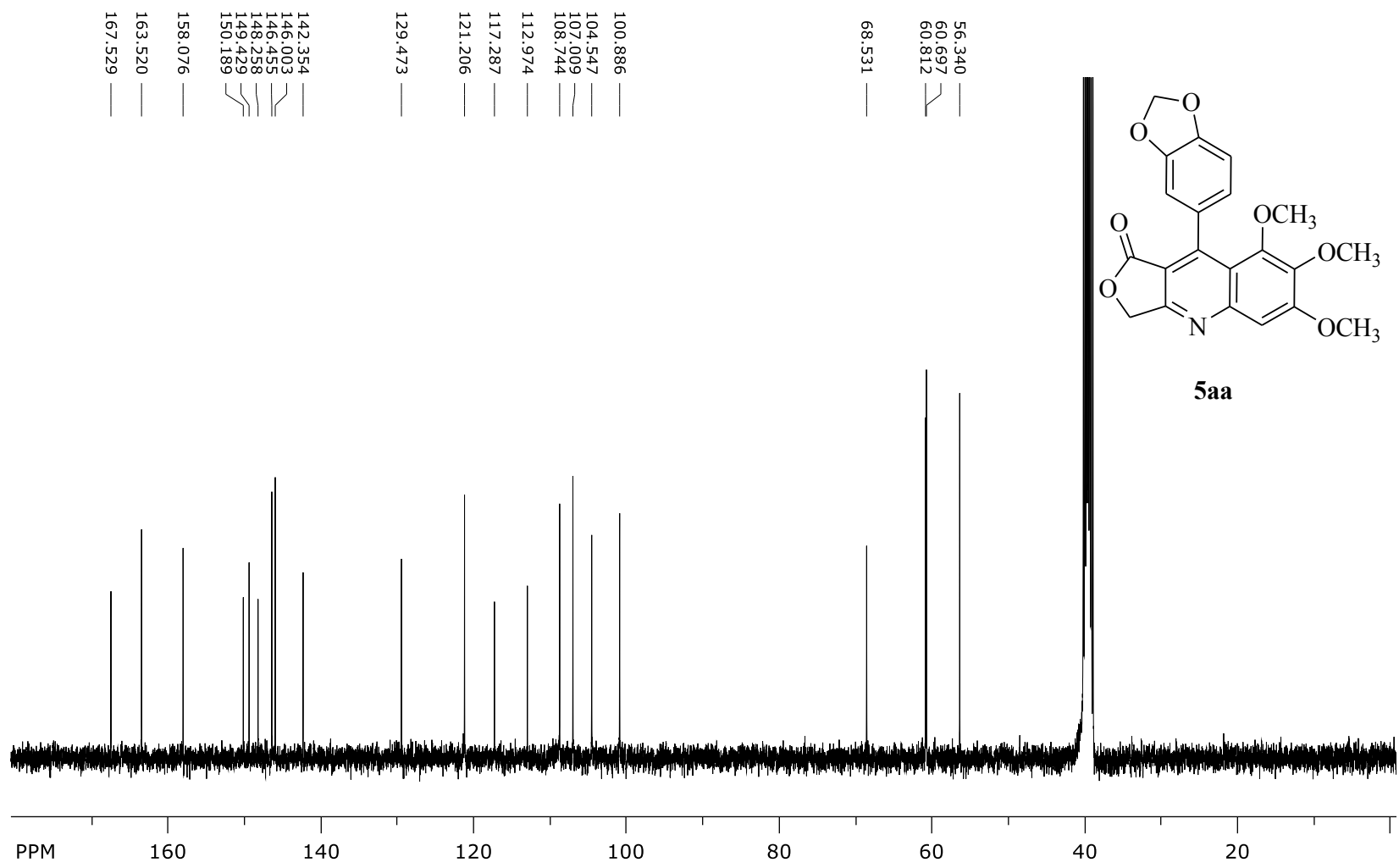
ANEXO 2

ESPECTROS DE RMN DE ^1H E ^{13}C DOS

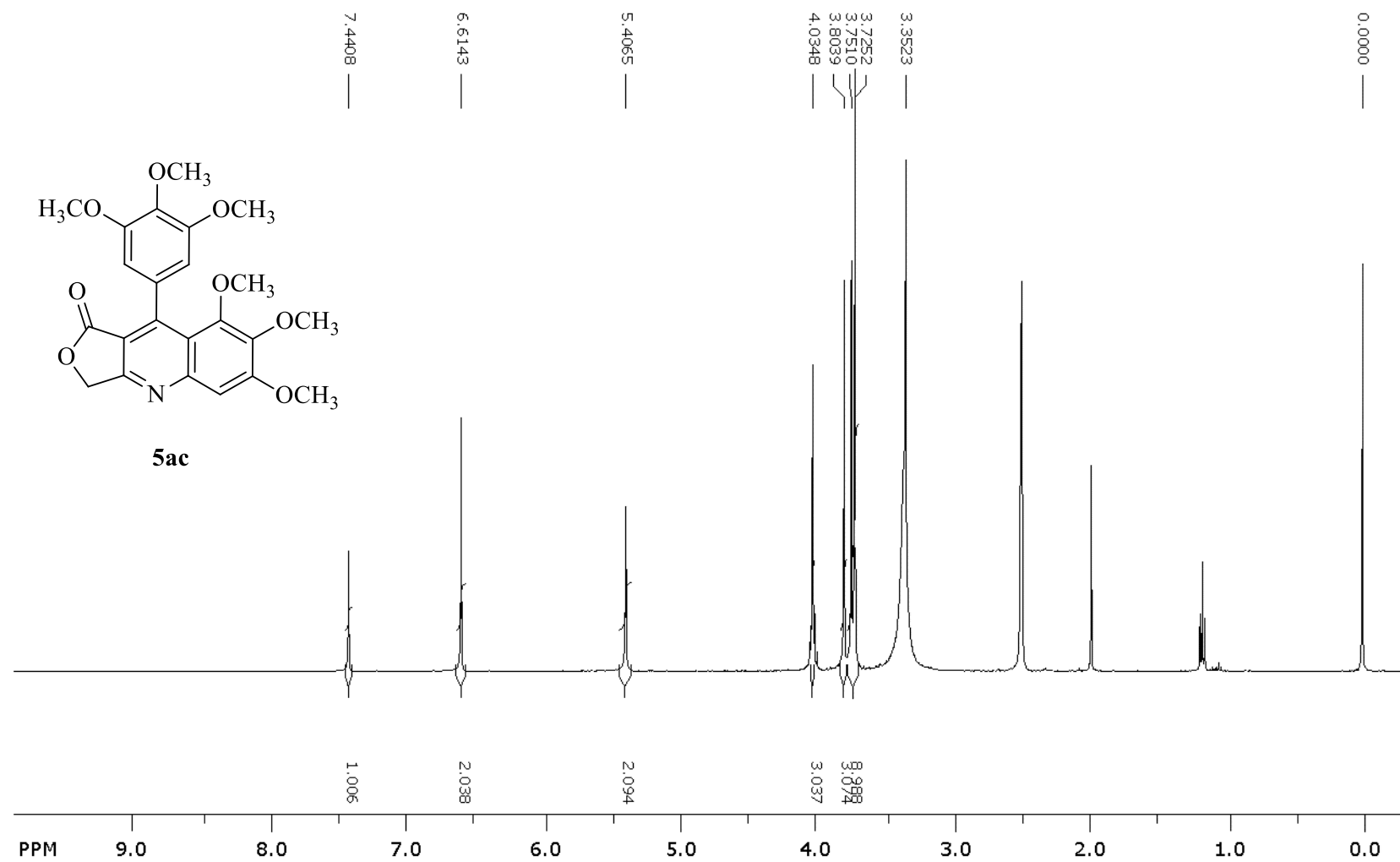
DERIVADOS 5



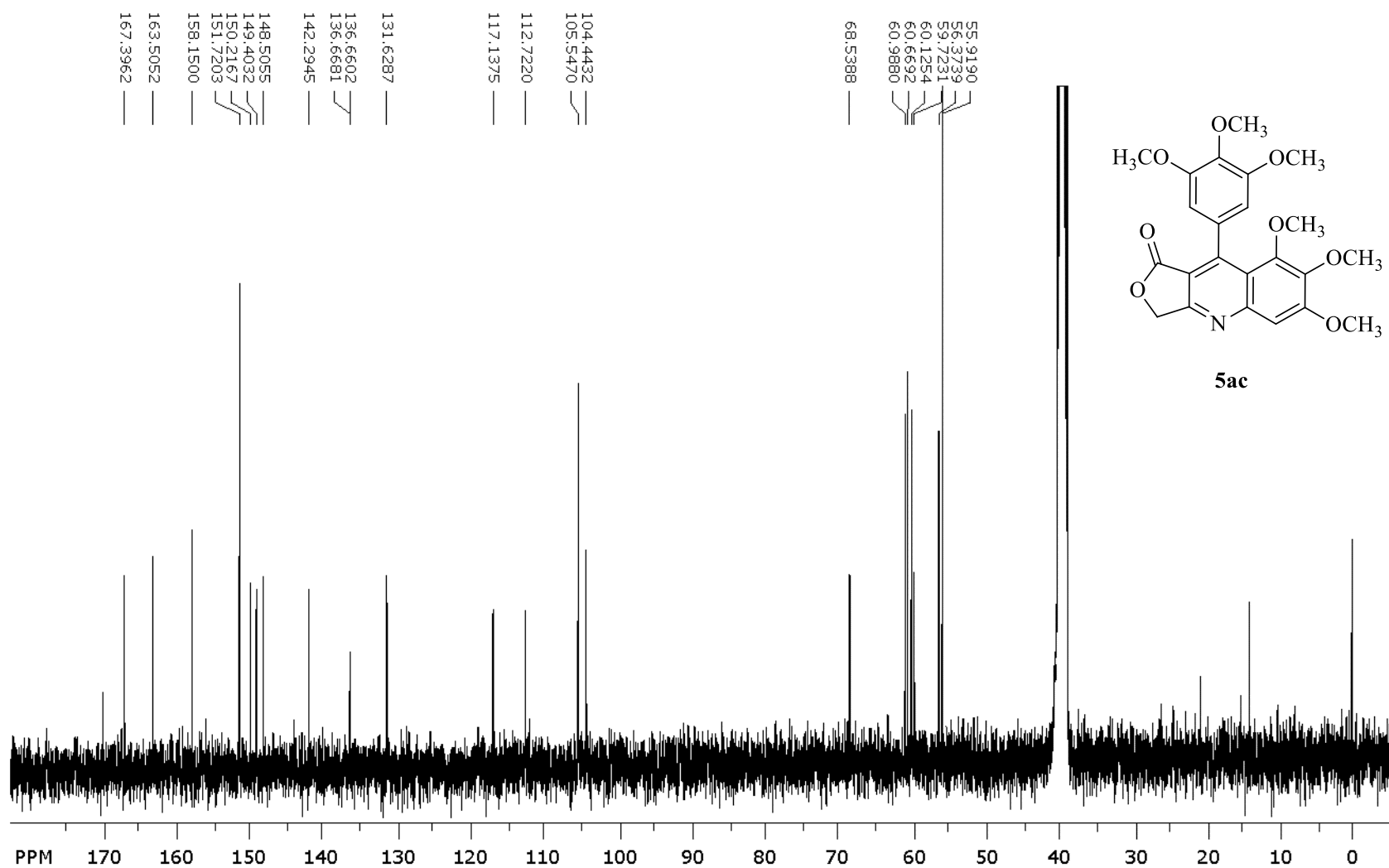
Espectro de RMN de ^1H do composto **5aa** em DMSO-d_6 , a 400 MHz



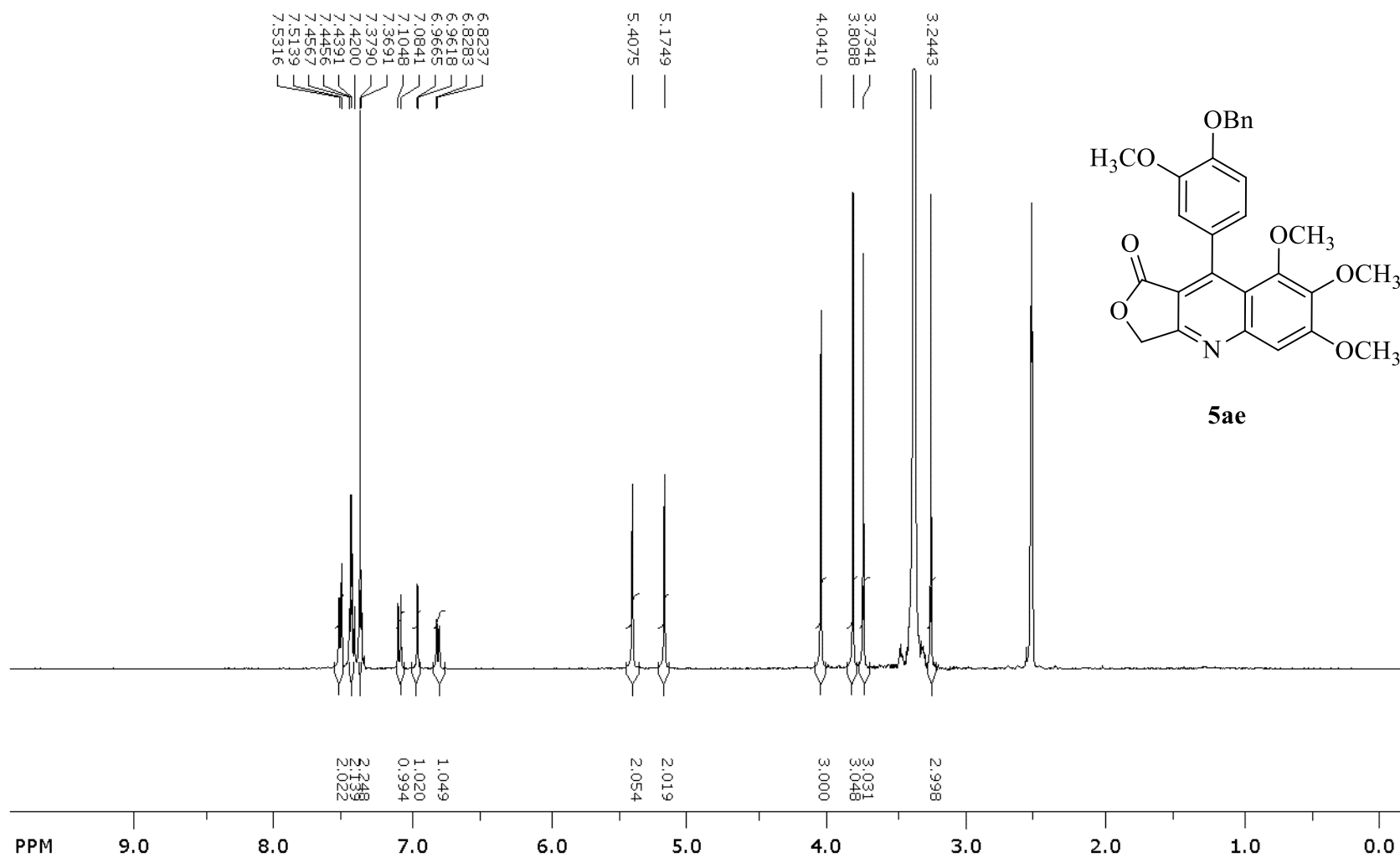
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5aa em DMSO- d_6 , a 100 MHz



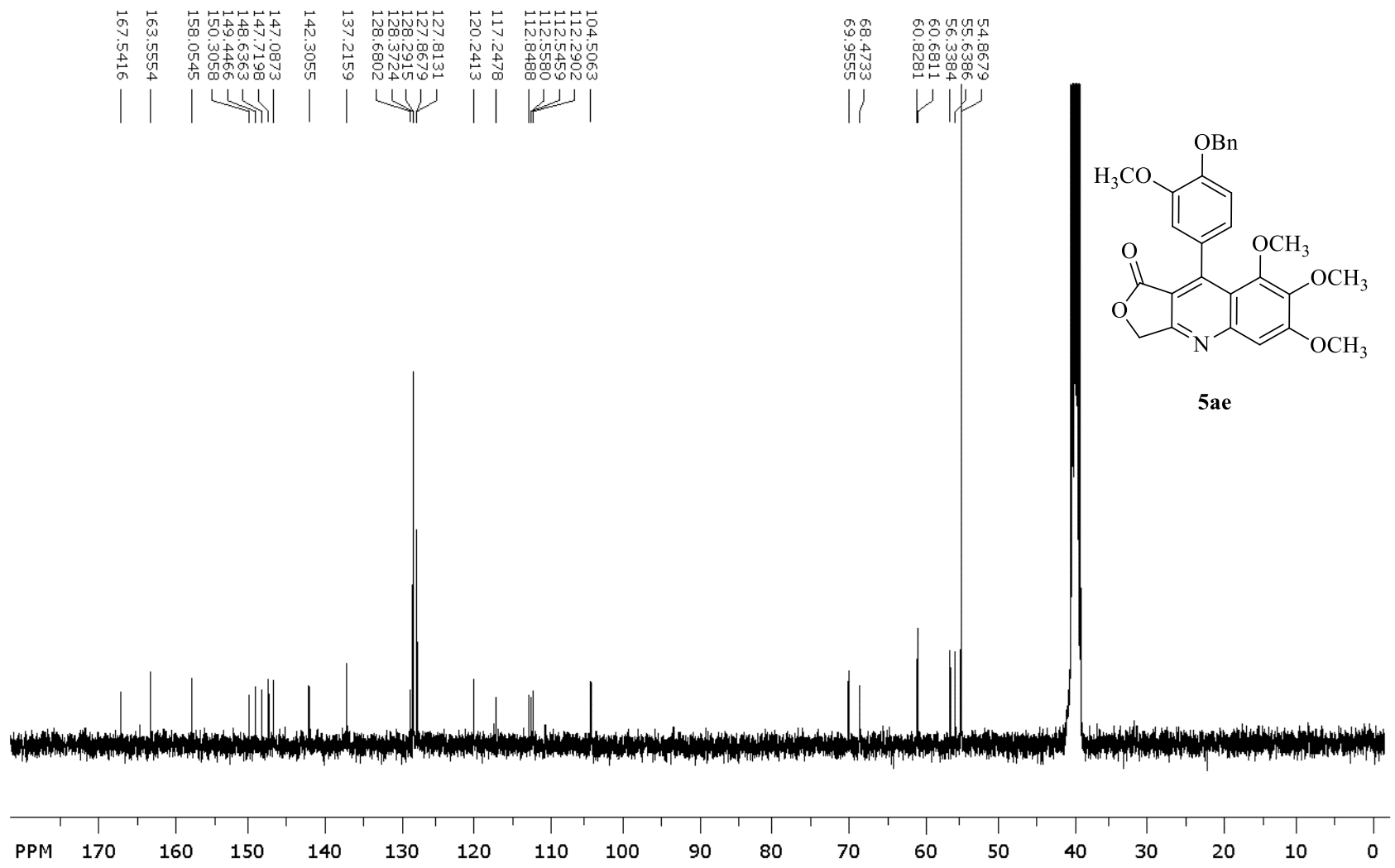
Espectro de RMN de ¹H do composto 5ac em DMSO-d₆, a 400 MHz



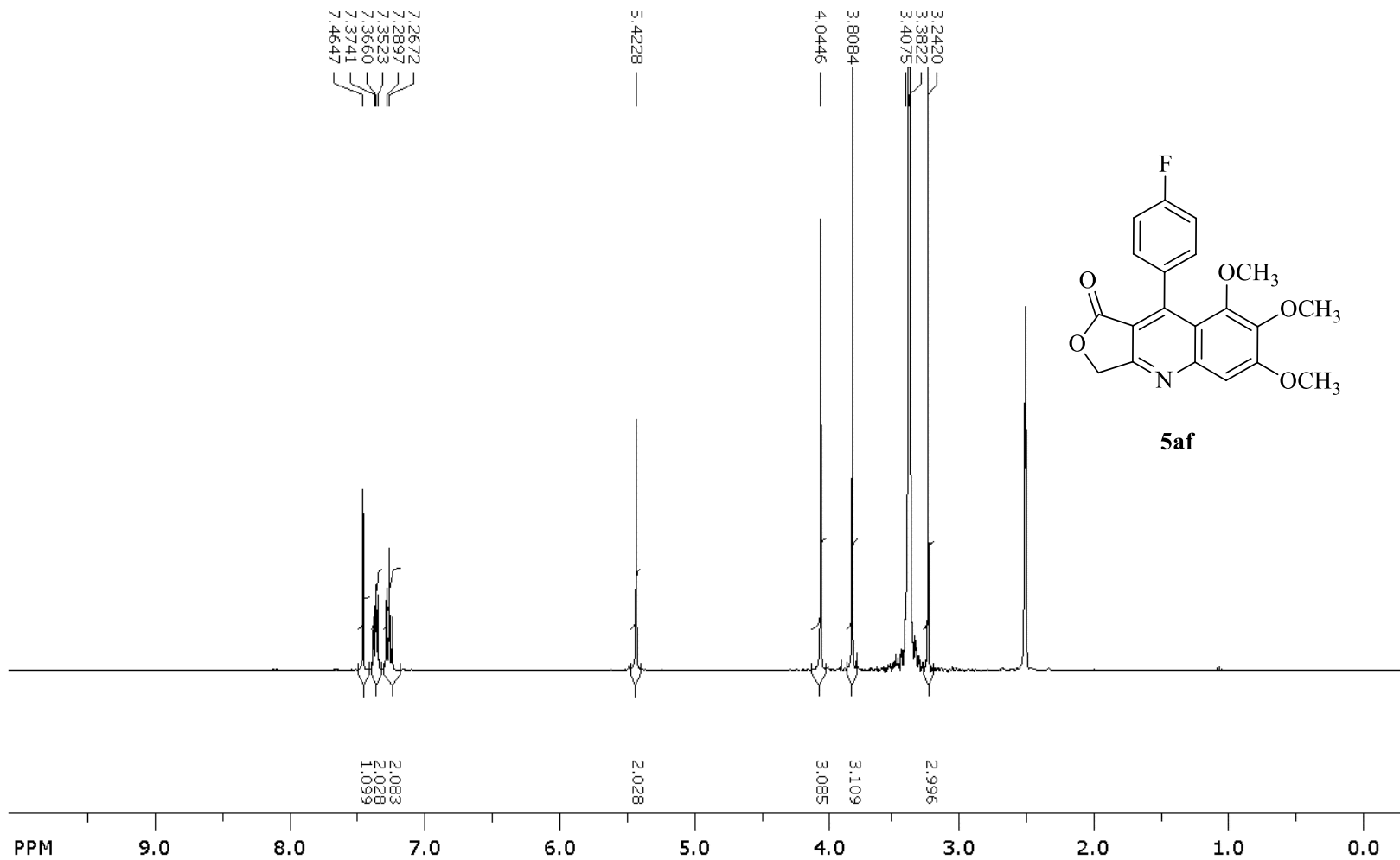
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5ac** em DMSO-d_6 , a 100 MHz



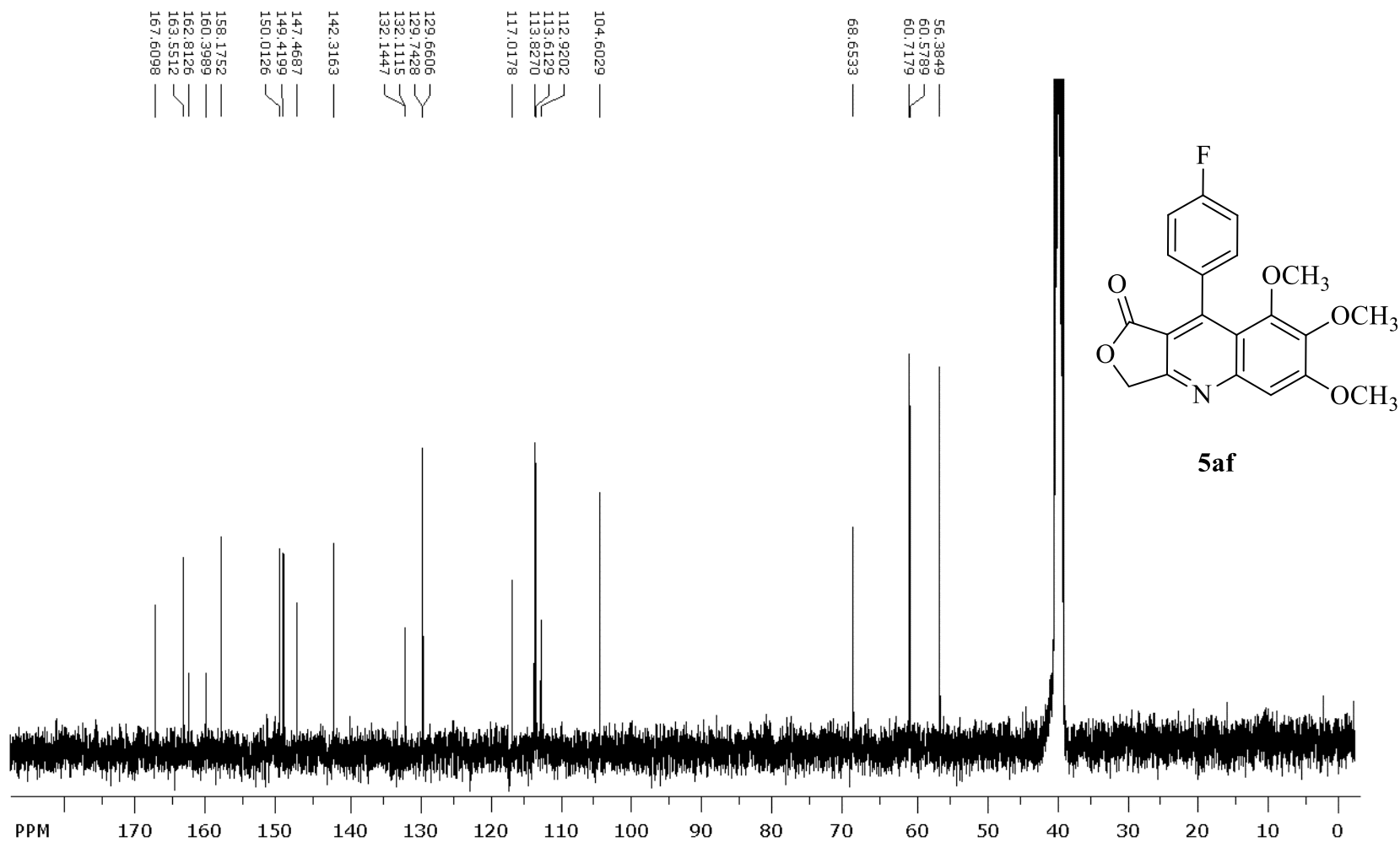
Espectro de RMN de ¹H do composto **5ae** em DMSO-d₆, a 400 MHz



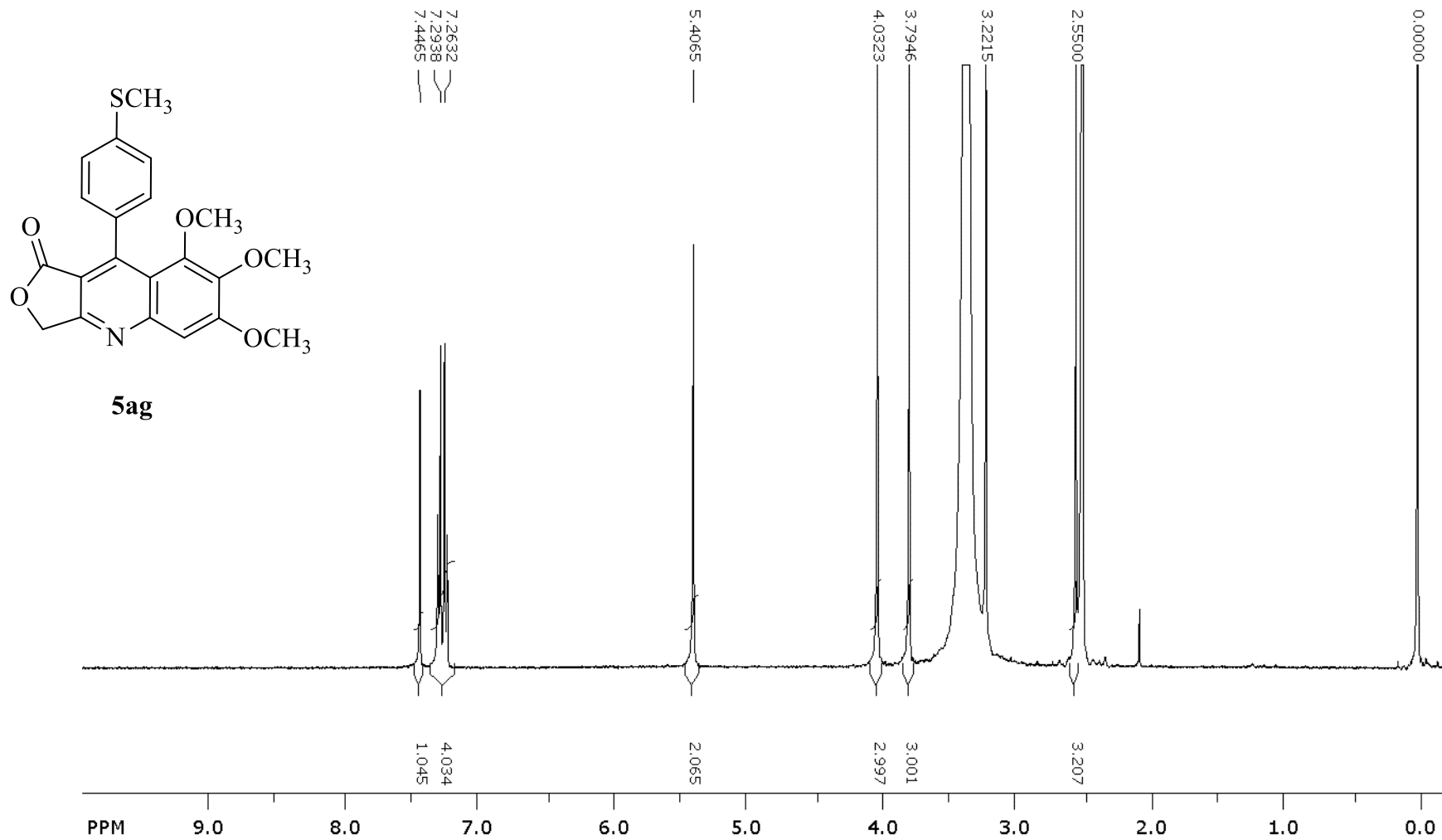
Espectro de RMN de ¹³C do composto 5ae em DMSO-d₆, a 100 MHz



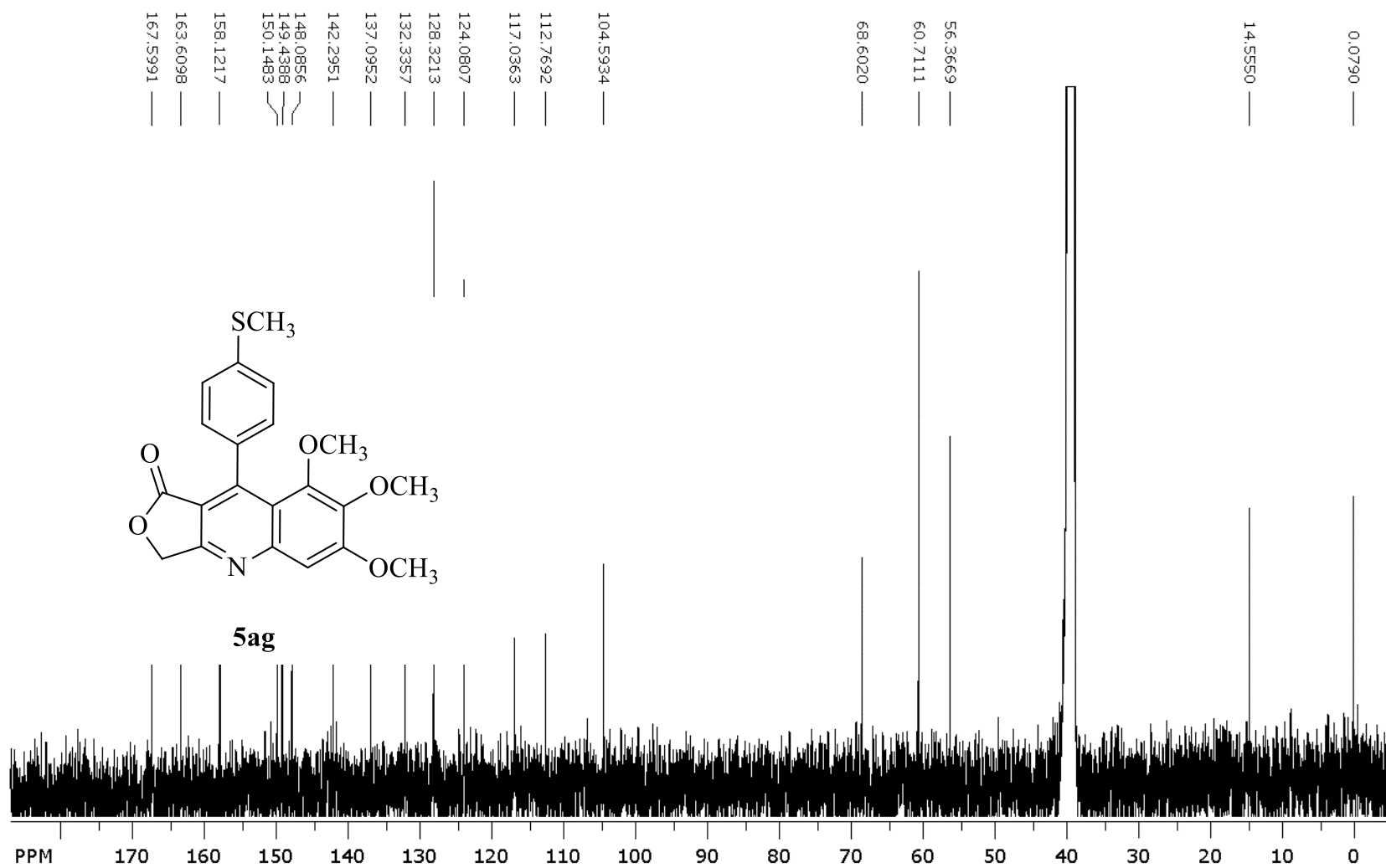
Espectro de RMN de ¹H do composto 5af em DMSO-d₆, a 400 MHz



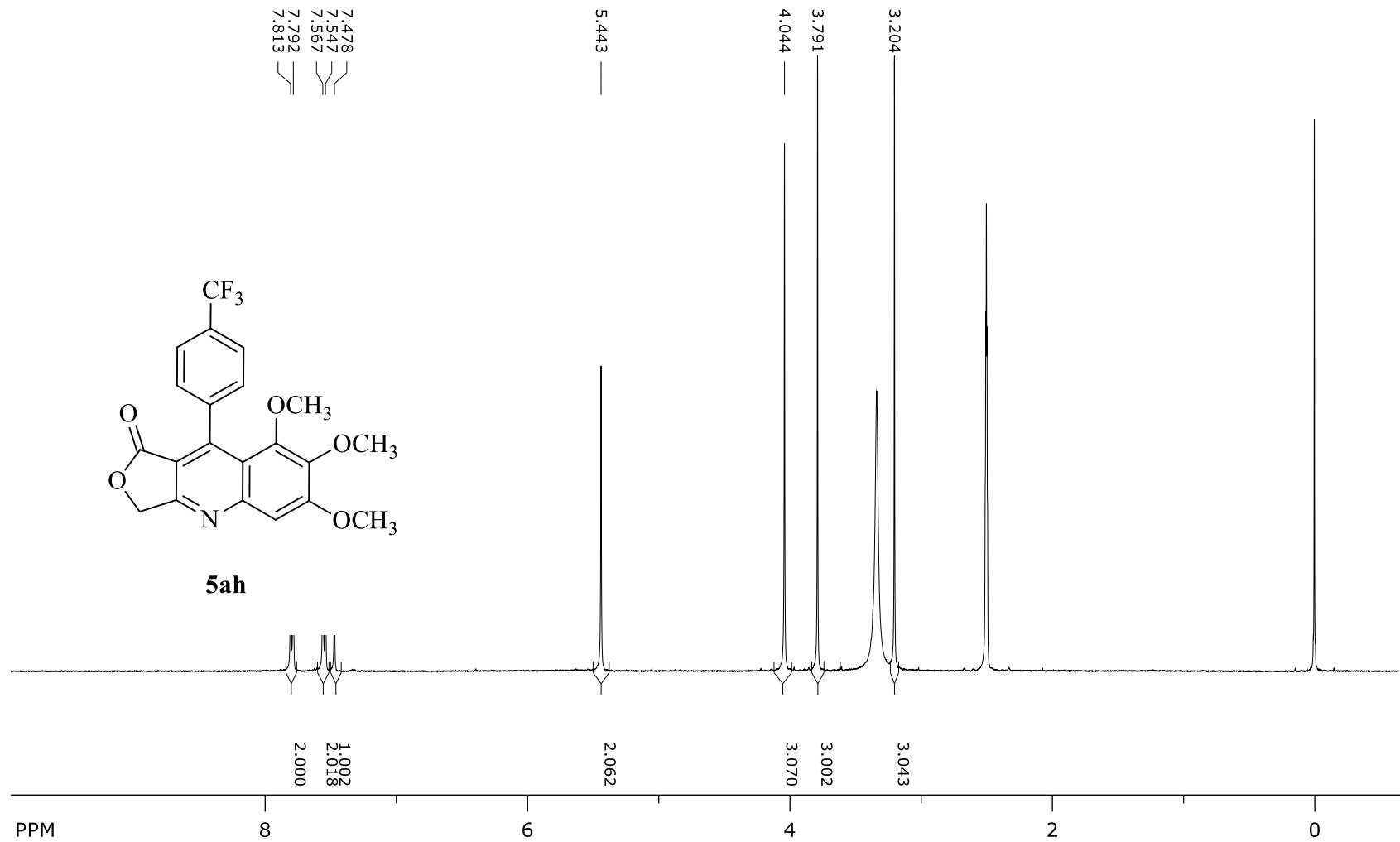
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5af em DMSO-d_6 , a 100 MHz



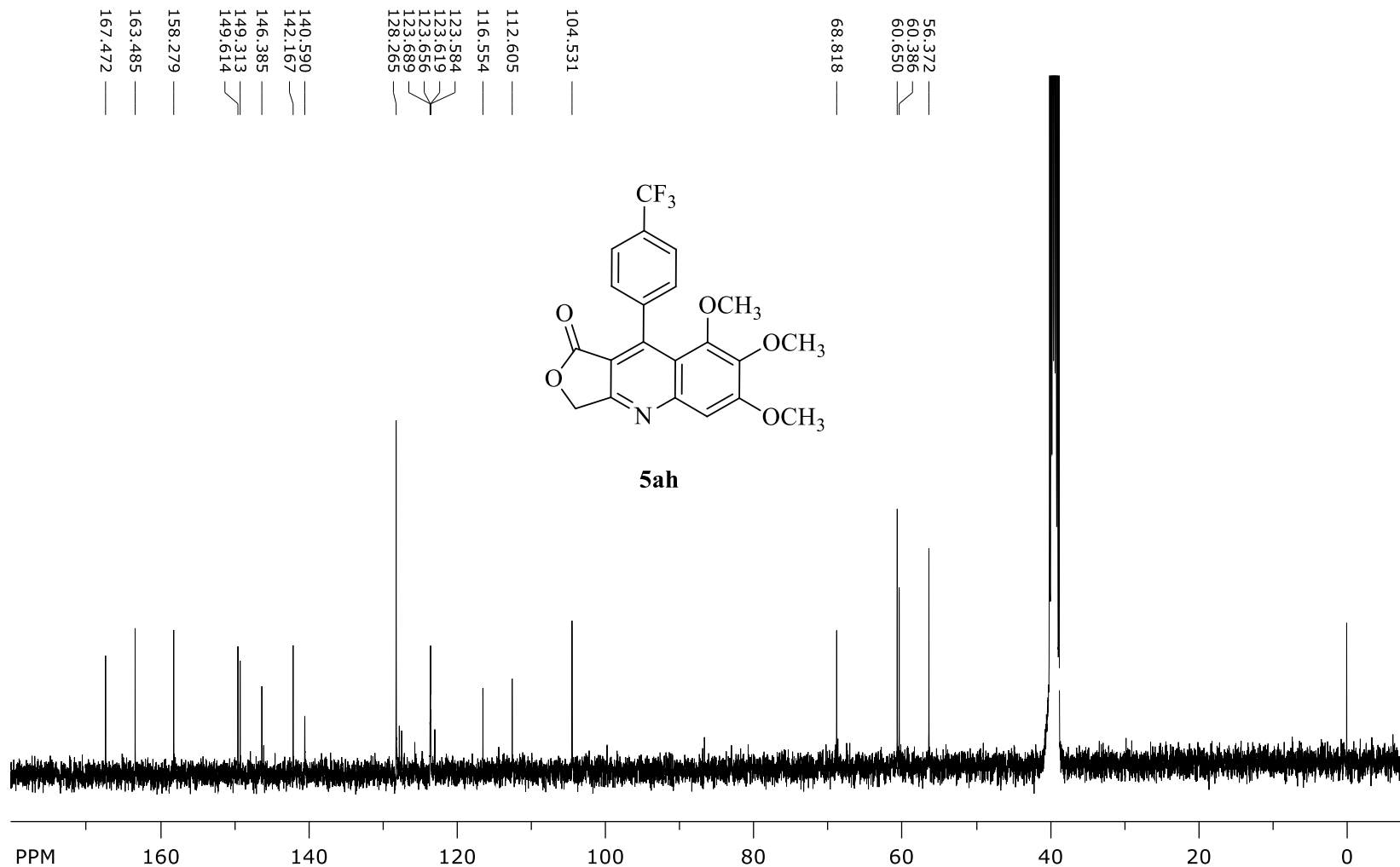
Espectro de RMN de ^1H do composto **5ag** em DMSO-d_6 , a 400 MHz



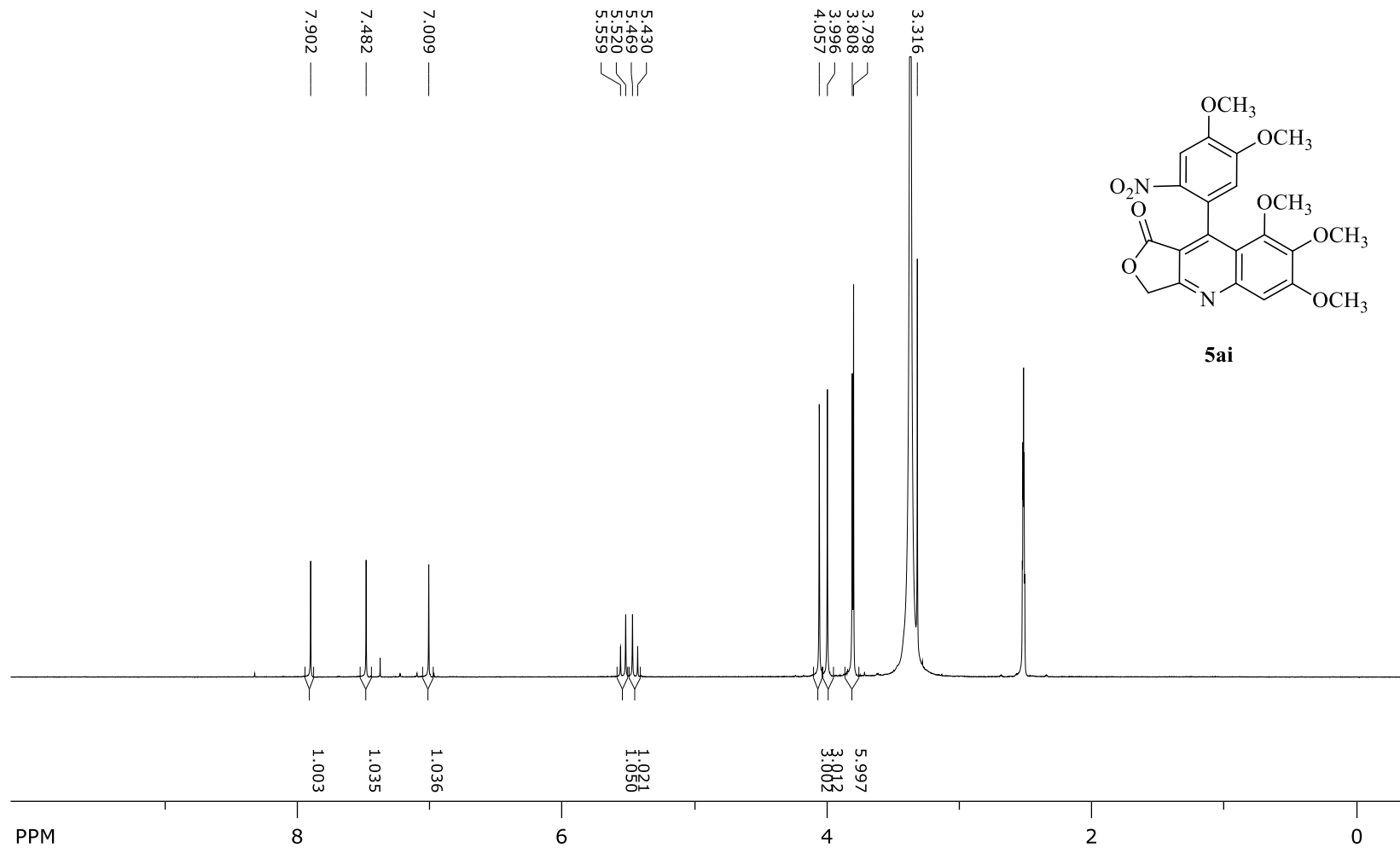
Espectro de RMN de ¹³C do composto **5ag** em DMSO-d₆, a 100 MHz



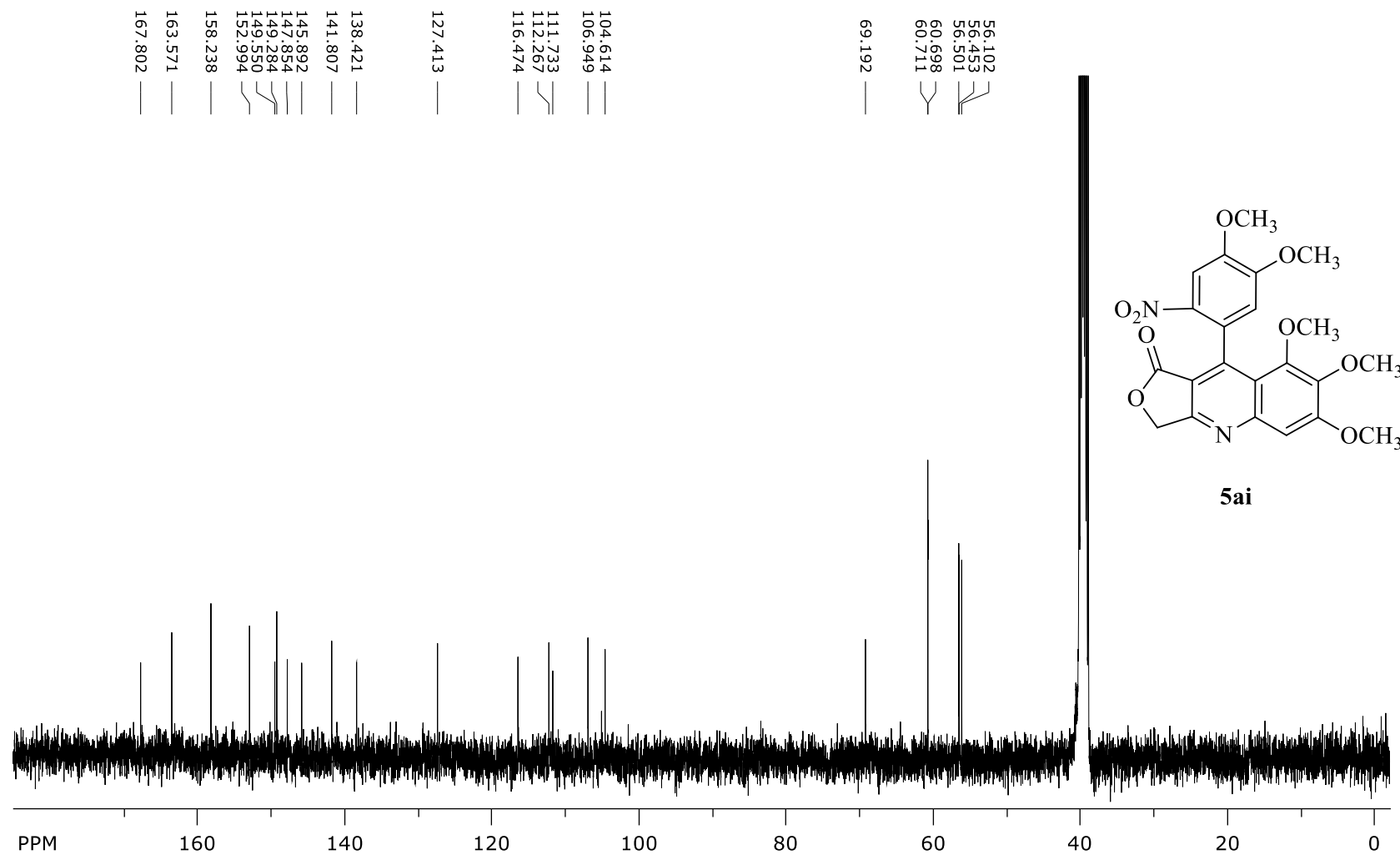
Espectro de RMN de ¹H do composto 5ah em DMSO-d₆, a 400 MHz



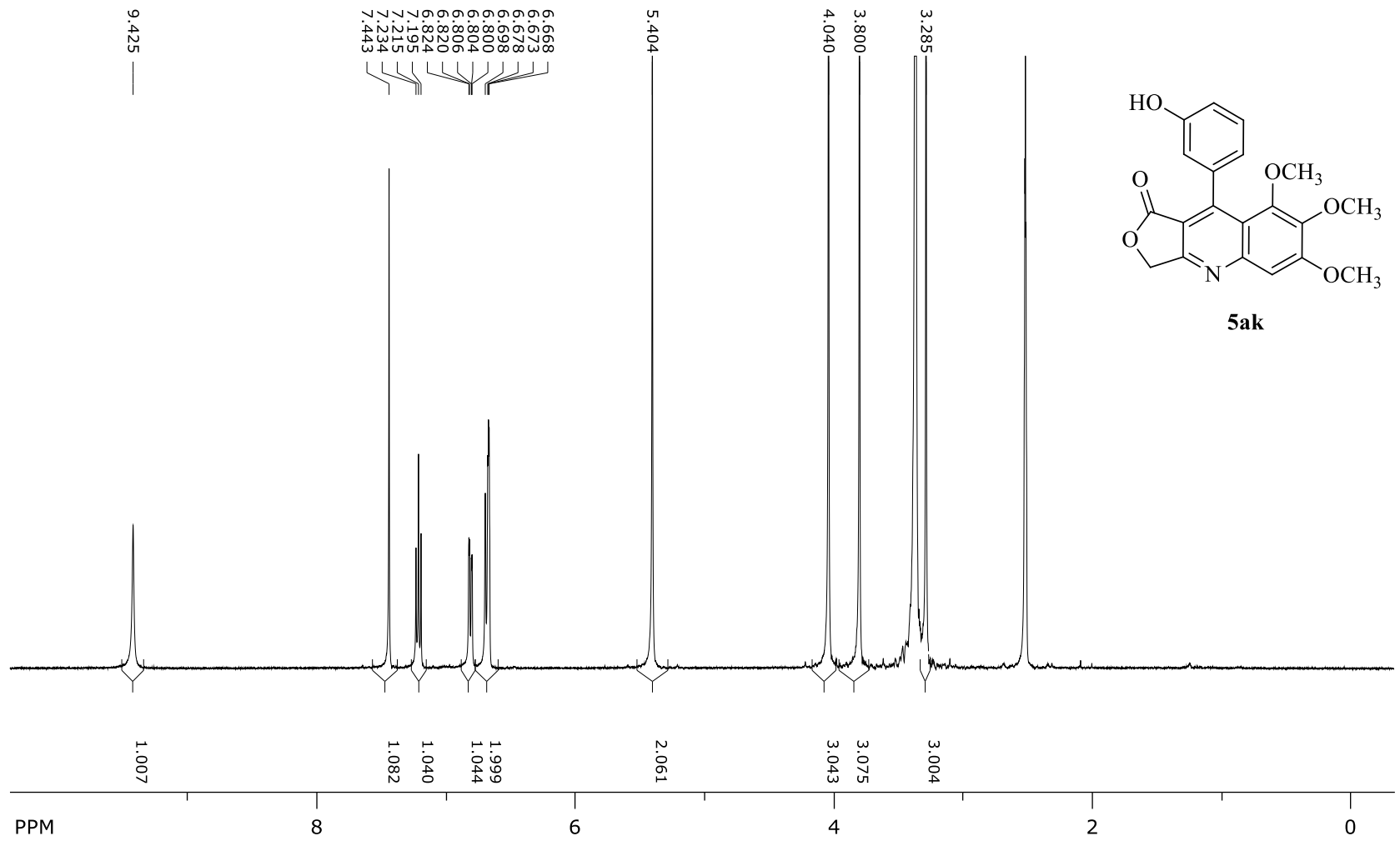
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5ah em DMSO-d_6 , a 100 MHz



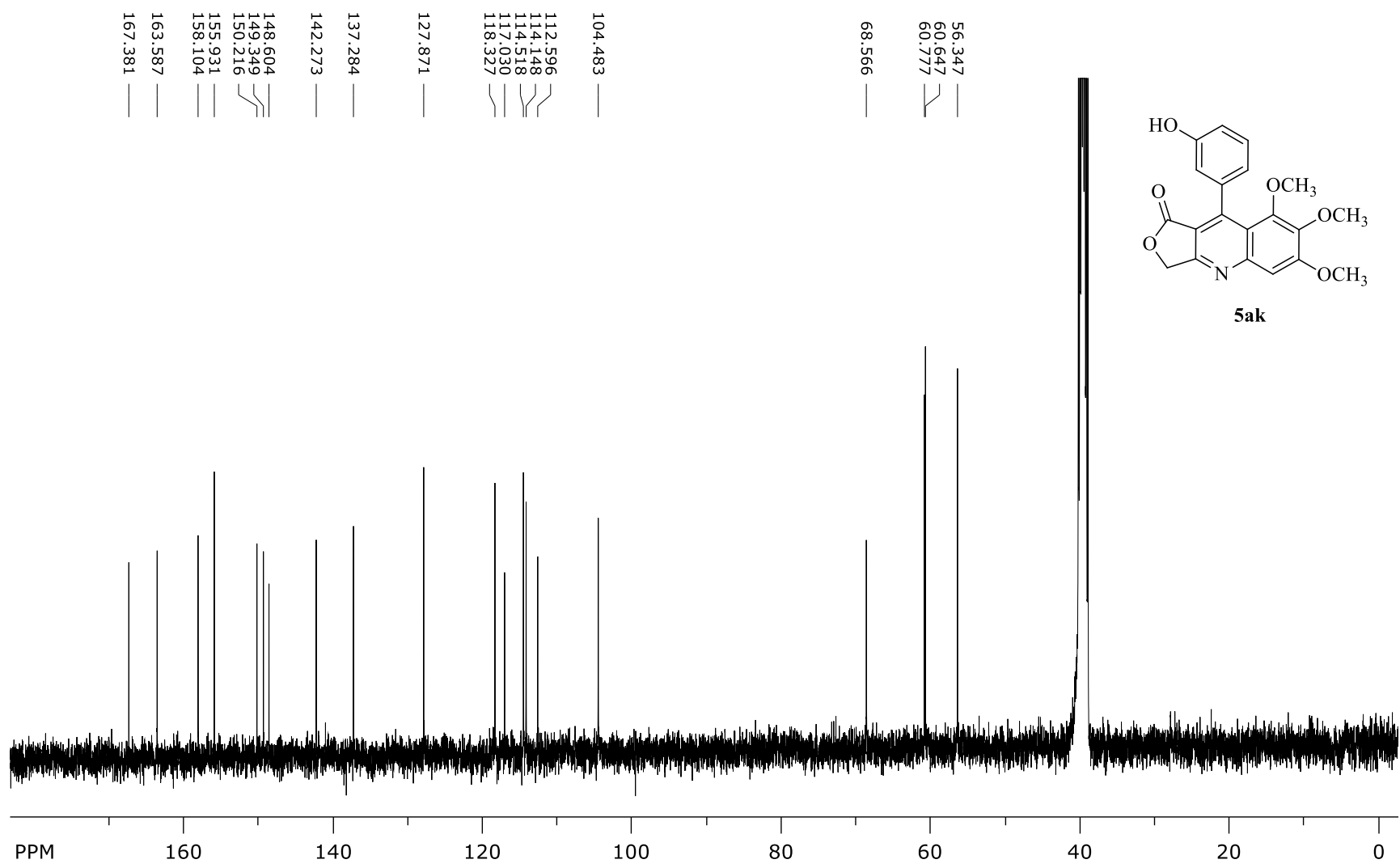
Espectro de RMN de ^1H do composto 5ai em DMSO-d_6 , a 400 MHz



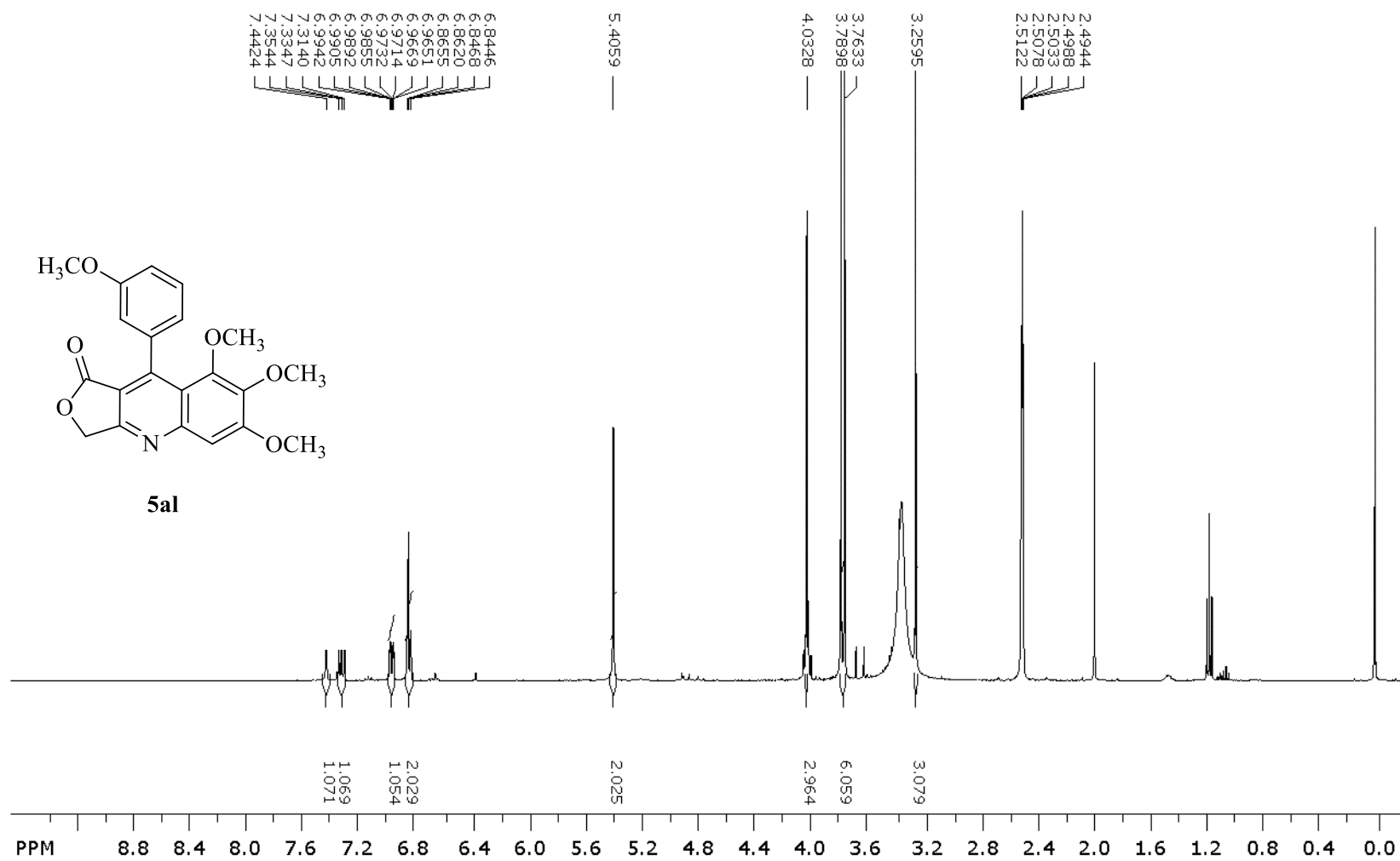
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5ai em DMSO-d_6 , a 100 MHz



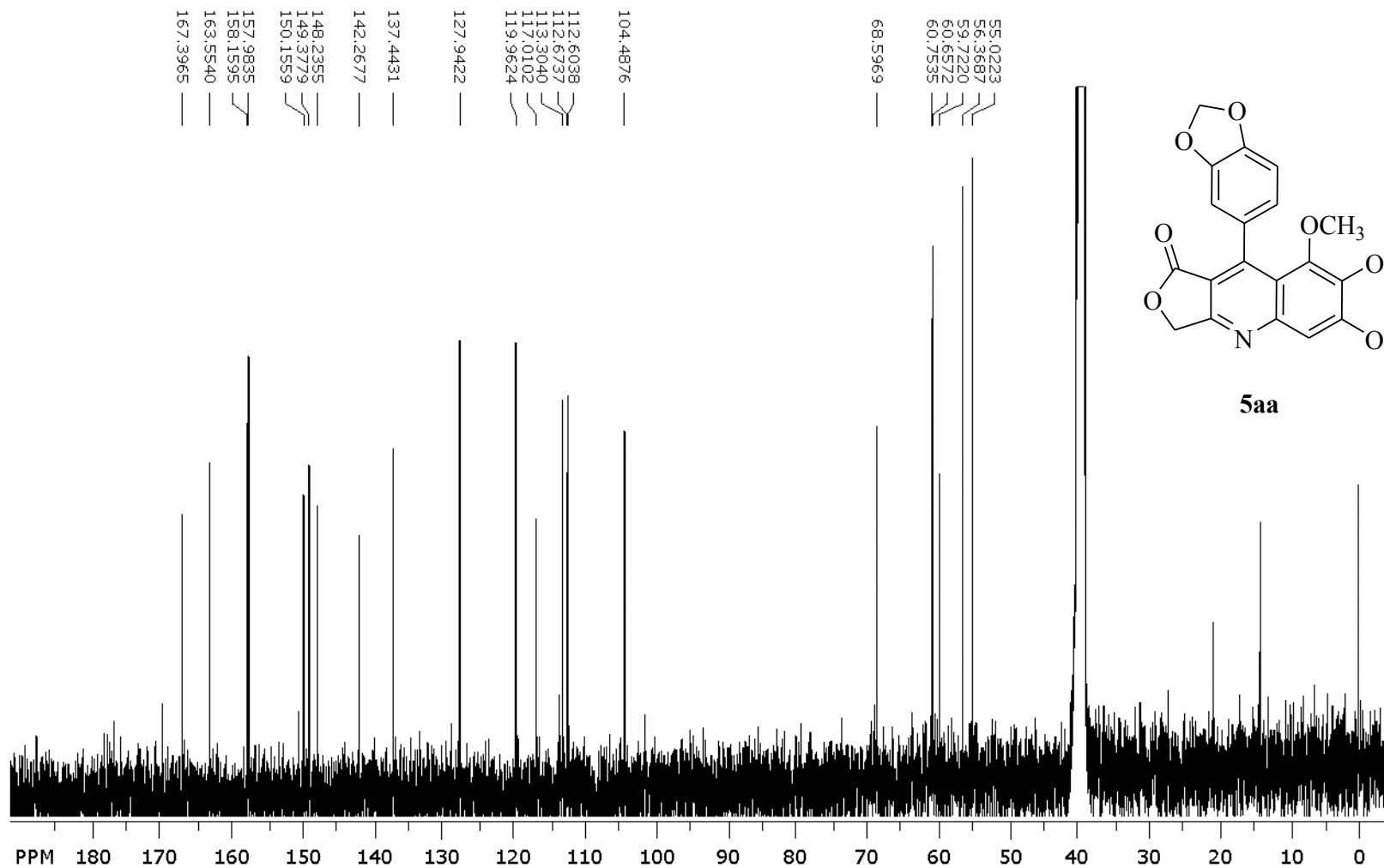
Espectro de RMN de ^1H do composto 5akem DMSO- d_6 , a 400 MHz



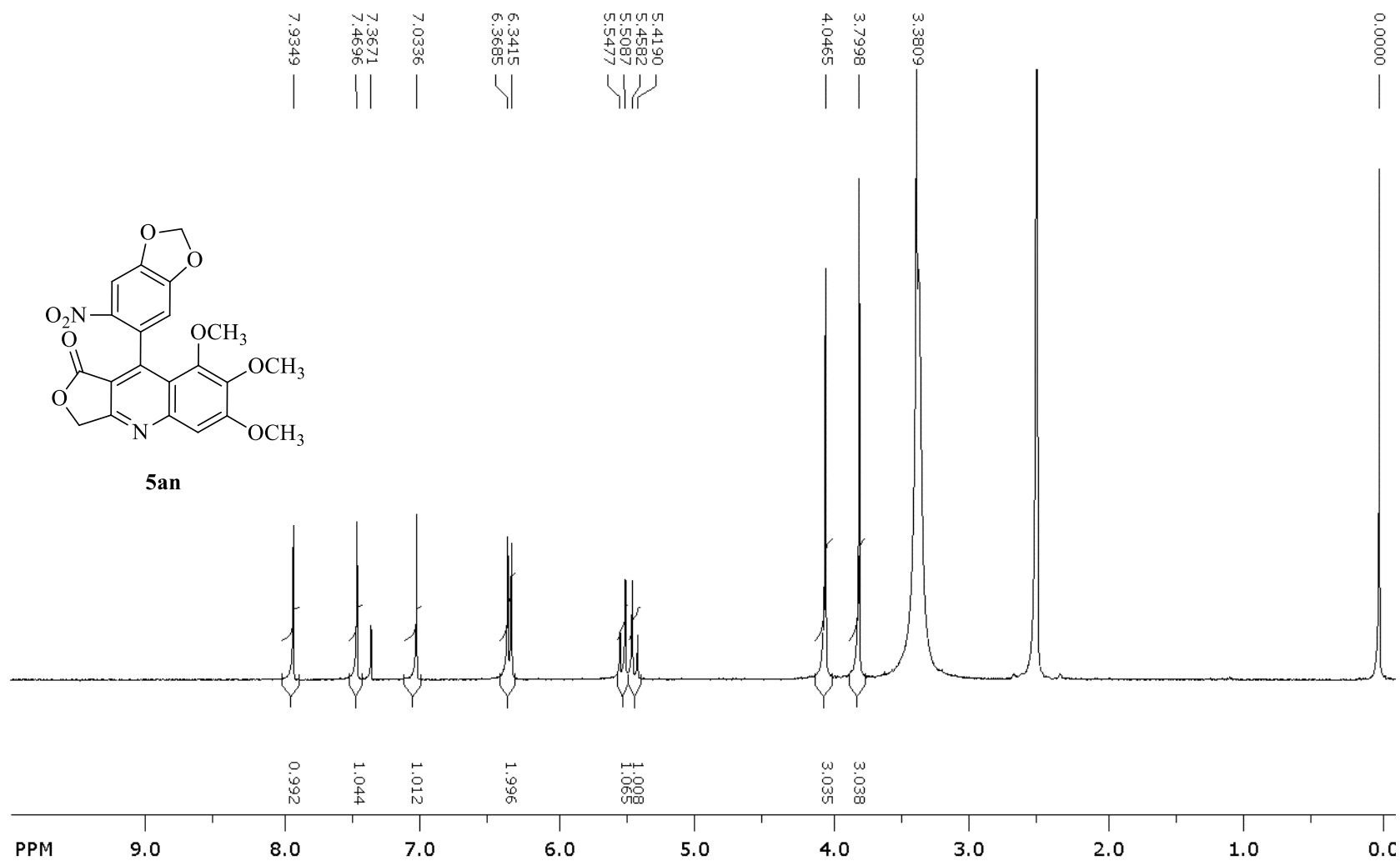
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5ak em DMSO-d_6 , a 100 MHz



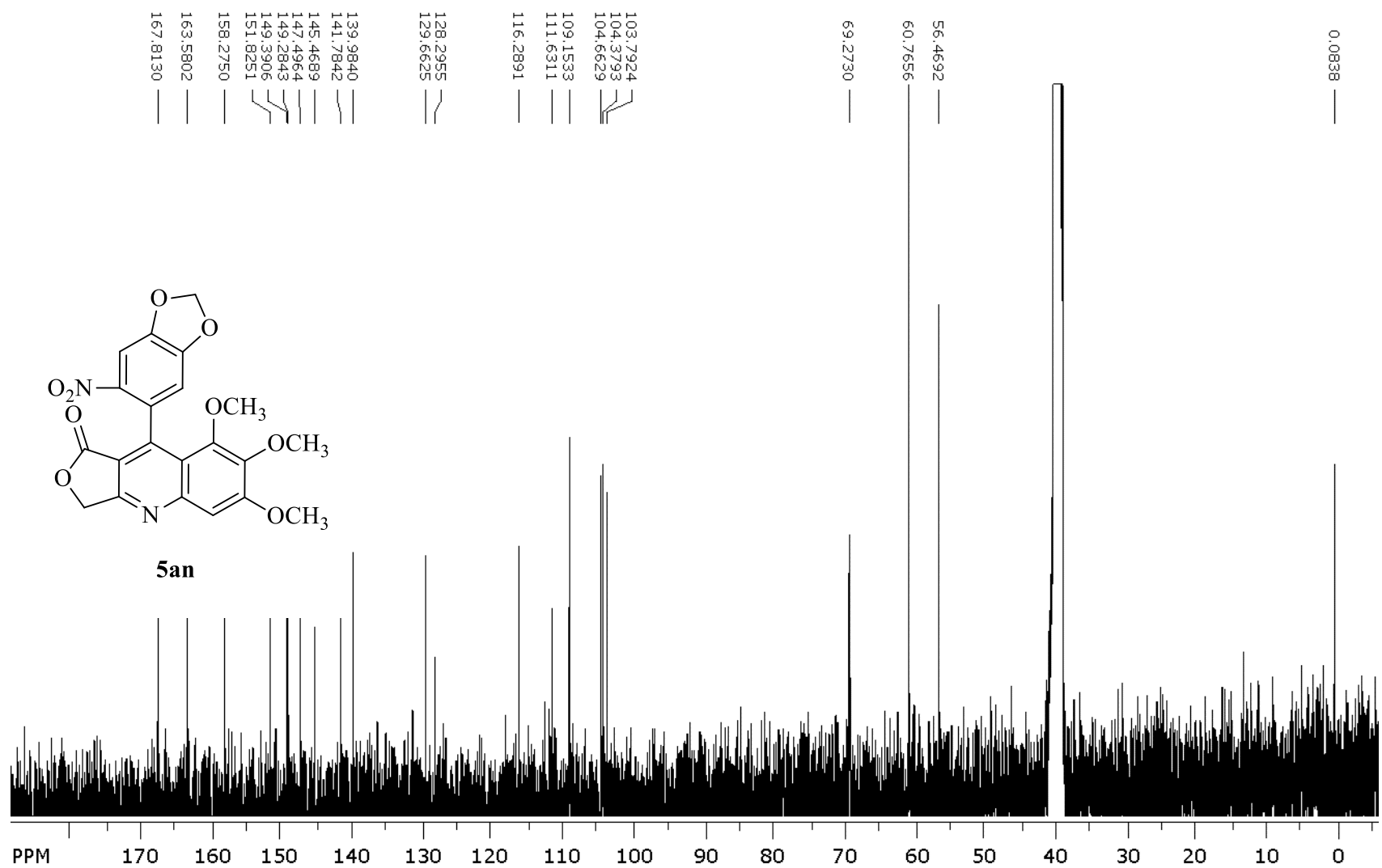
Espectro de RMN de ¹H do composto 5al em DMSO-d₆, a 400 MHz



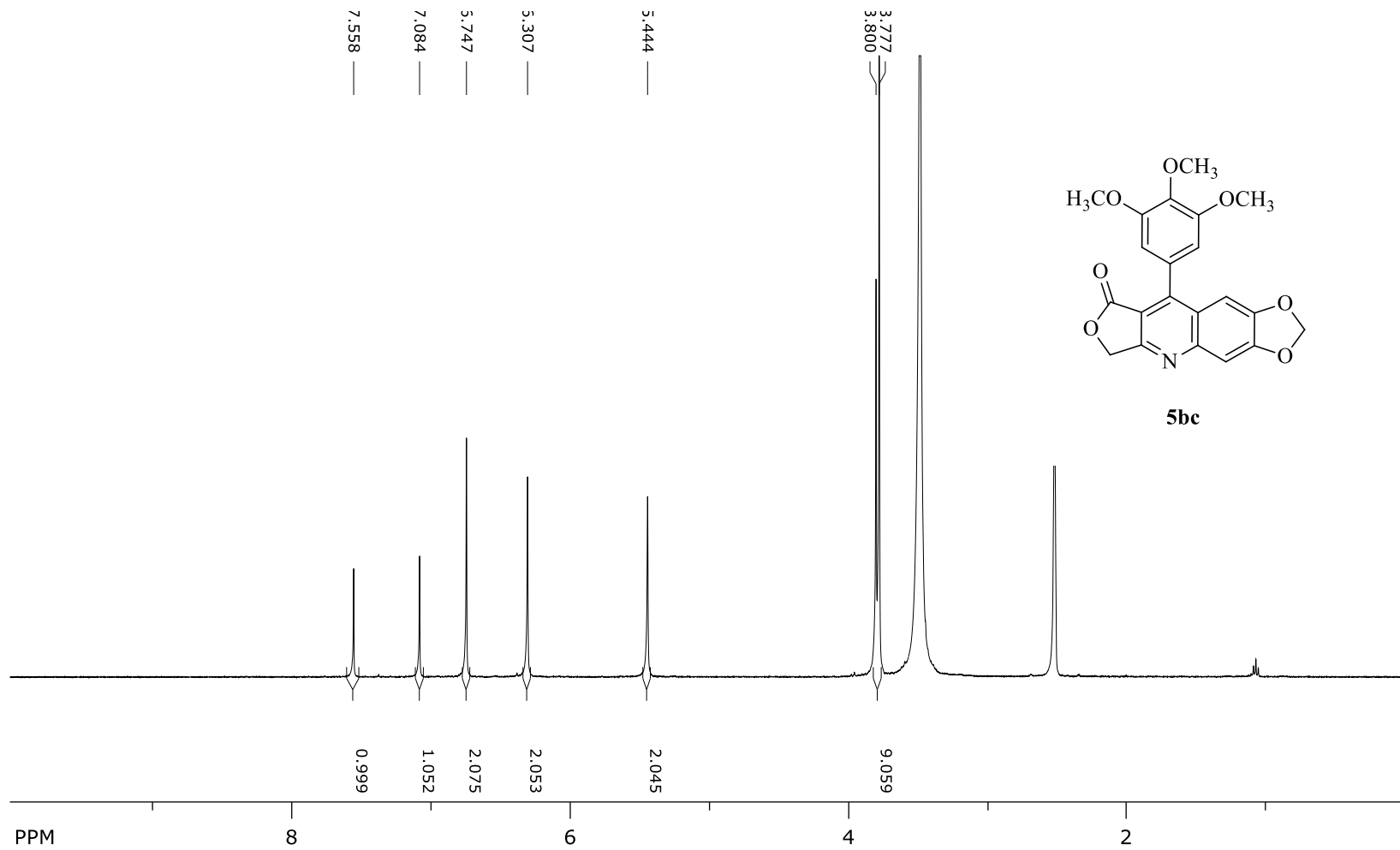
Espectro de RMN de ¹³C do composto 5al em DMSO-d₆, a 100 MHz



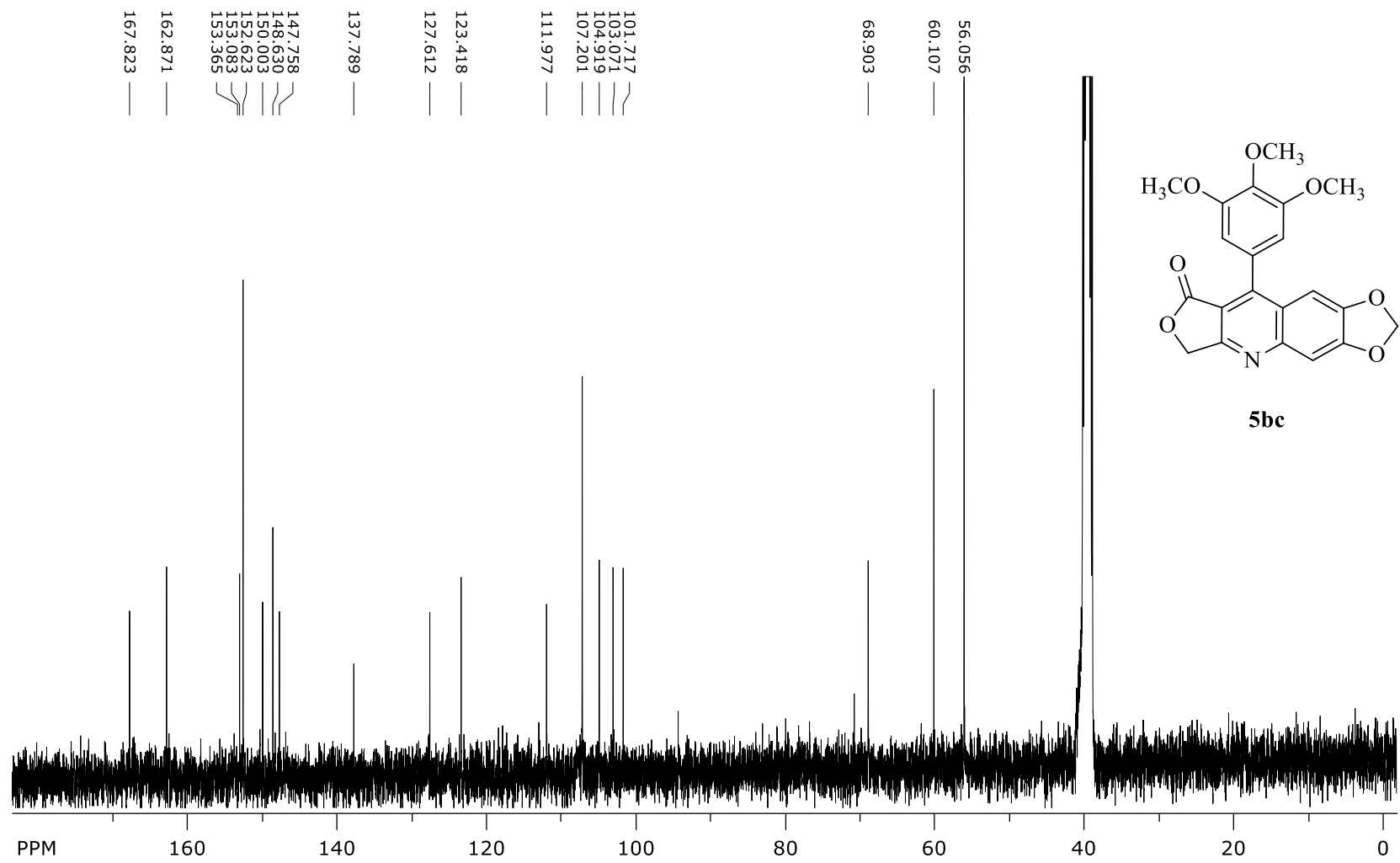
Espectro de RMN de ^1H do composto 5an em DMSO-d_6 , a 400 MHz



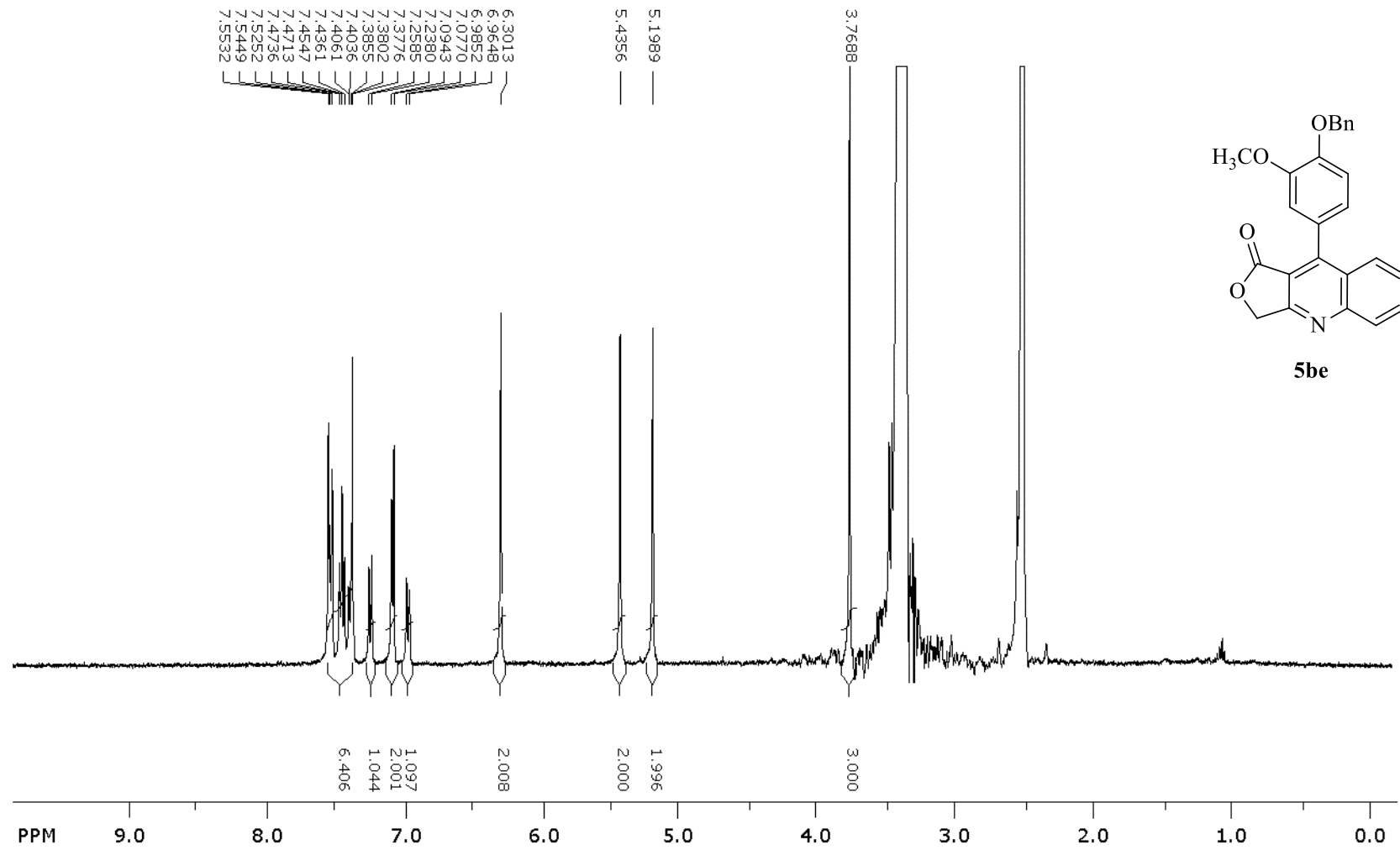
Espectro de RMN de ^{13}C do composto **5an** em DMSO-d_6 , a 100 MHz



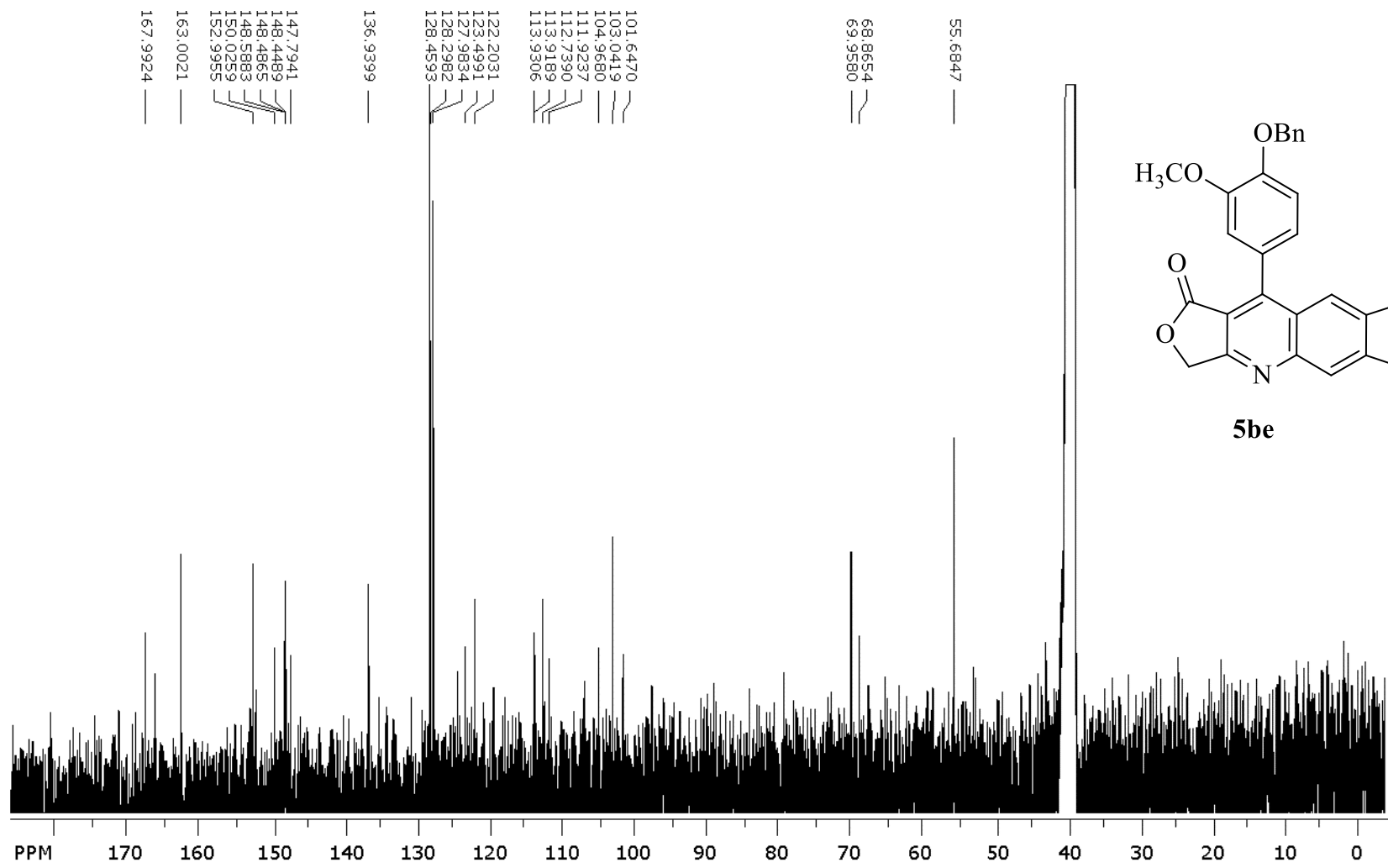
Espectro de RMN de ¹H do composto 5bc em DMSO-d₆, a 400 MHz



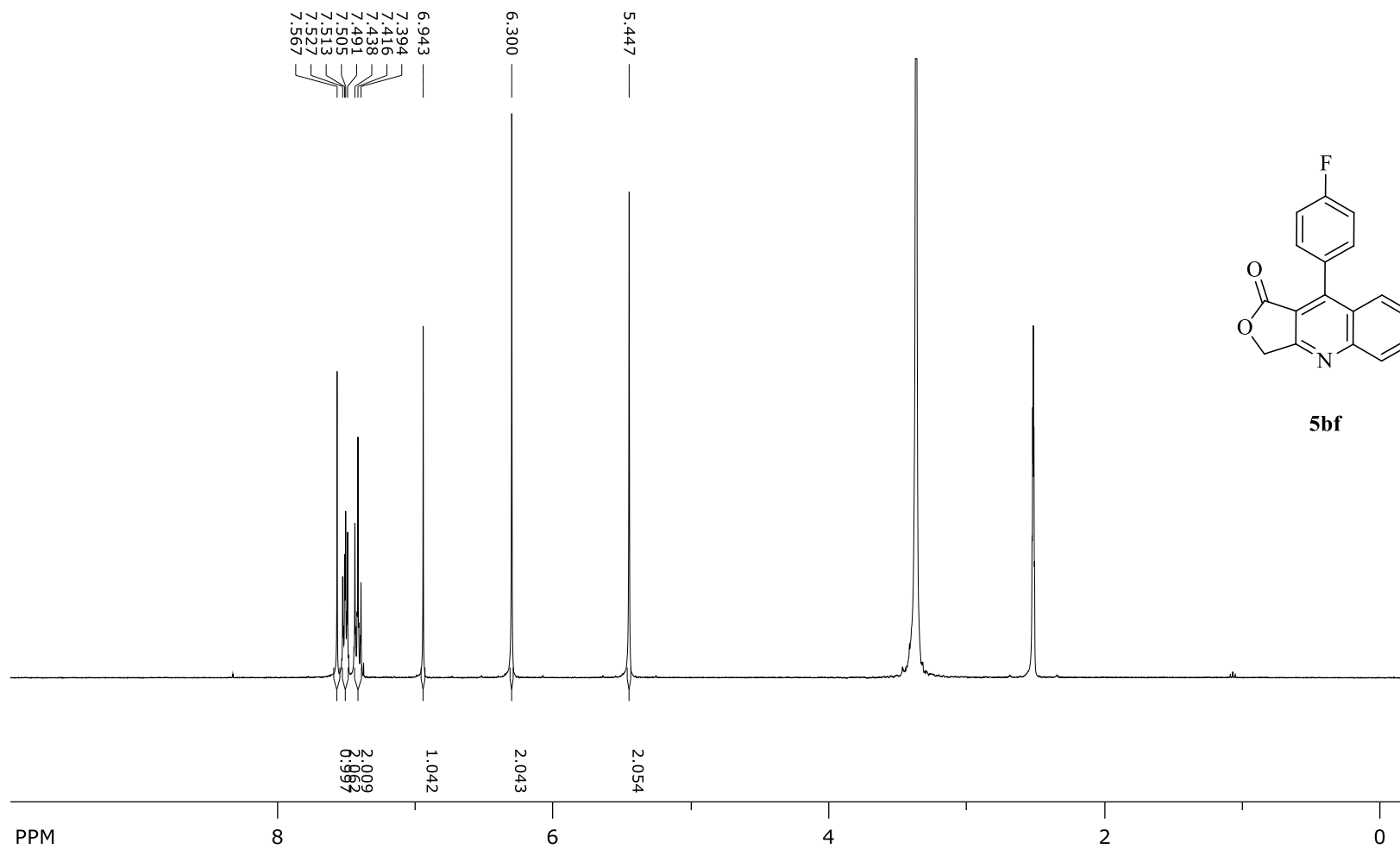
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5bc em DMSO- d_6 , a 100 MHz



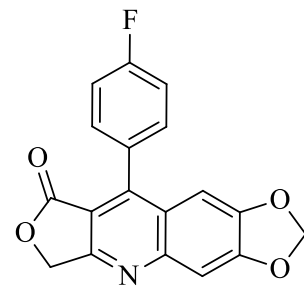
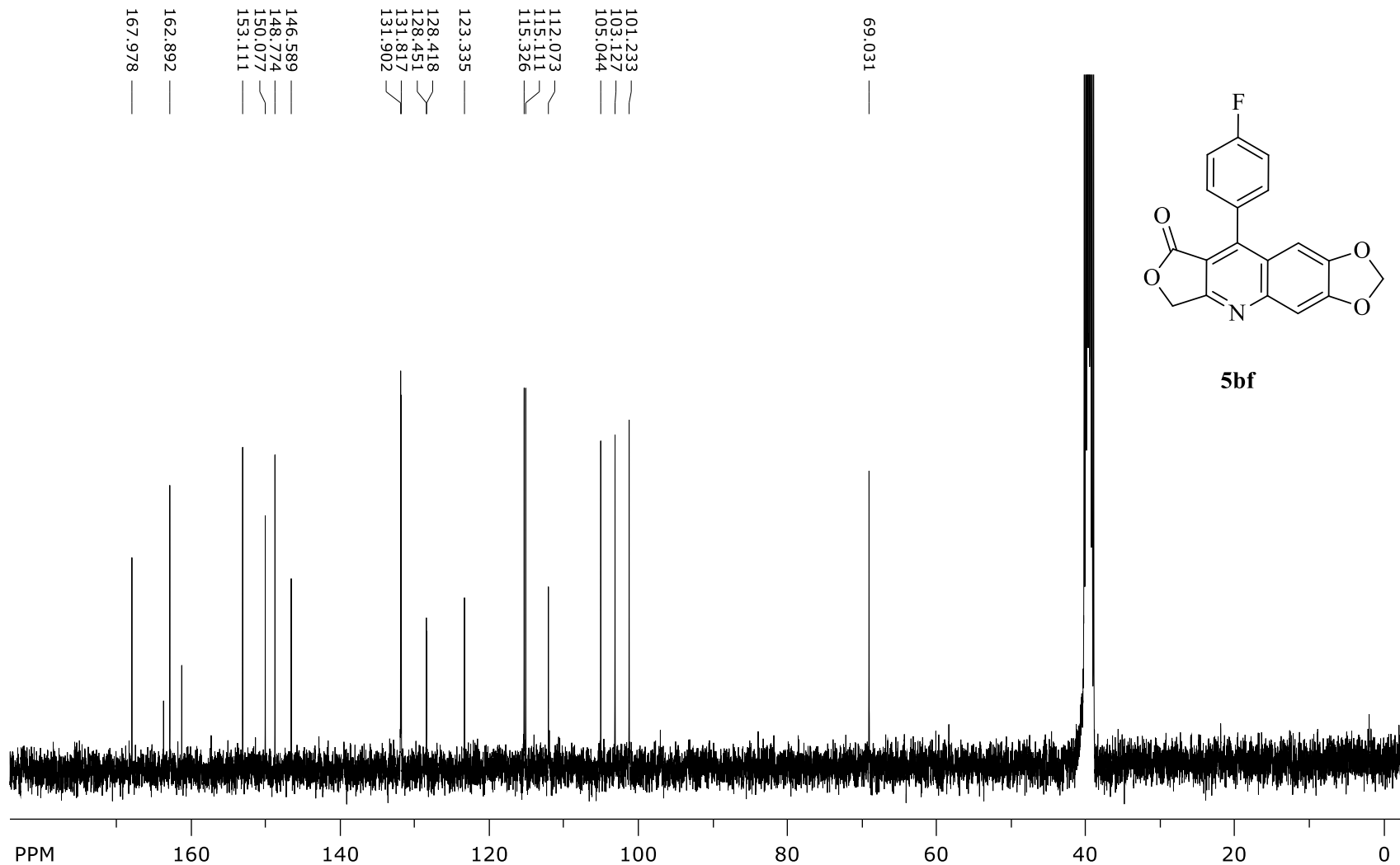
Espectro de RMN de ¹H do composto **5be** em DMSO-d₆, a 400 MHz



Espectro de RMN de ¹³C do composto 5be em DMSO-d₆, a 100 MHz

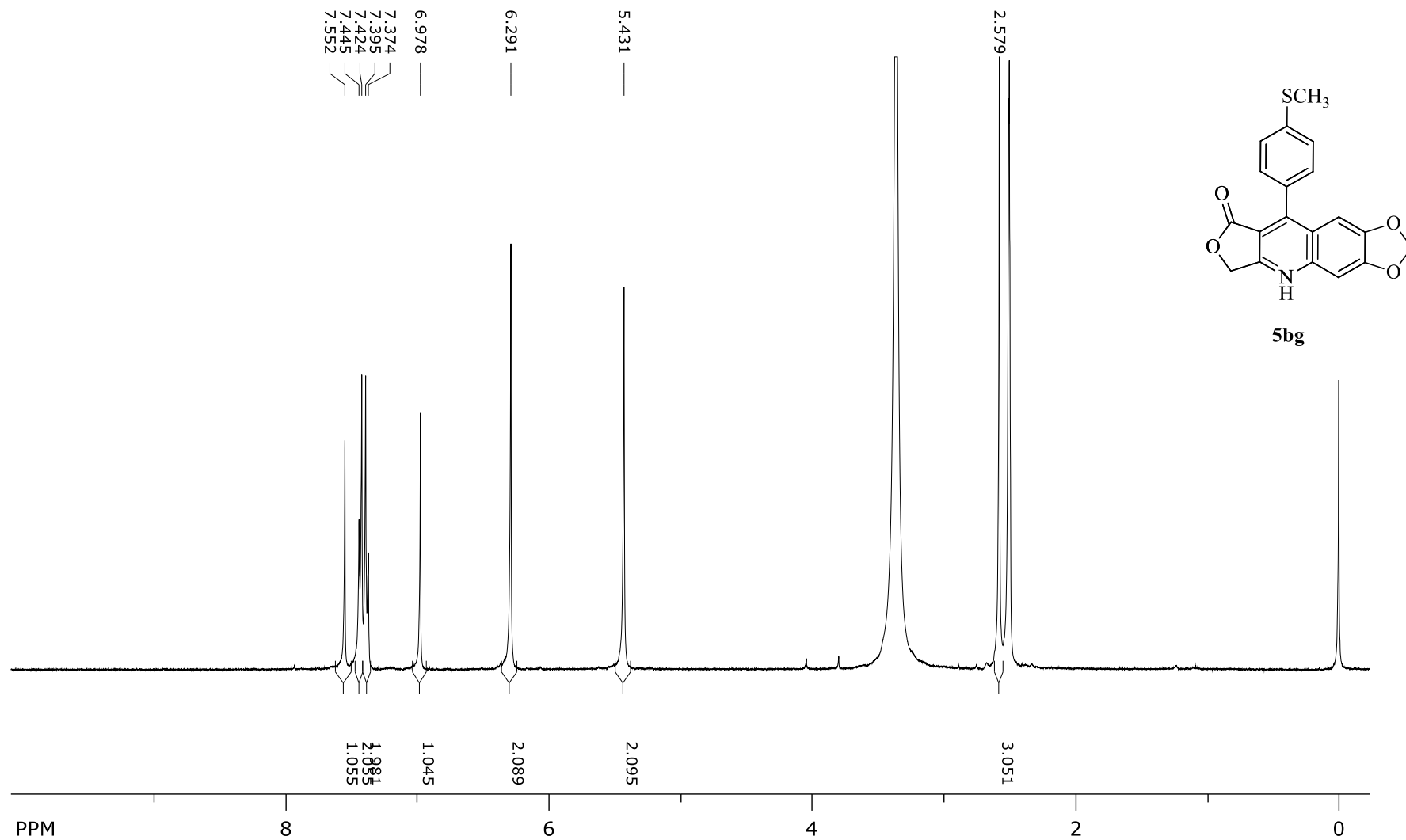


Espectro de RMN de ^1H do composto 5bf em DMSO- d_6 , a 400 MHz

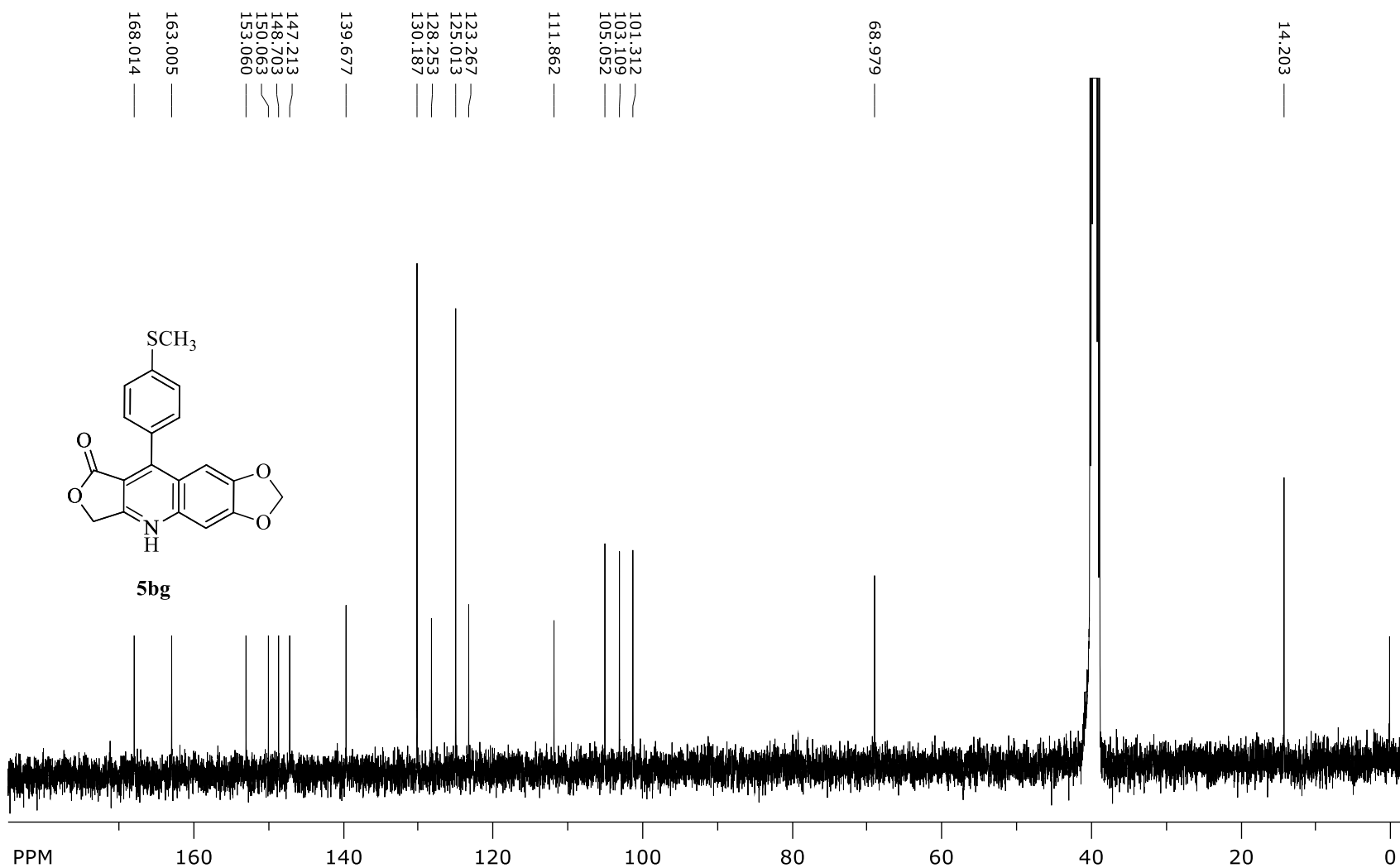


5bf

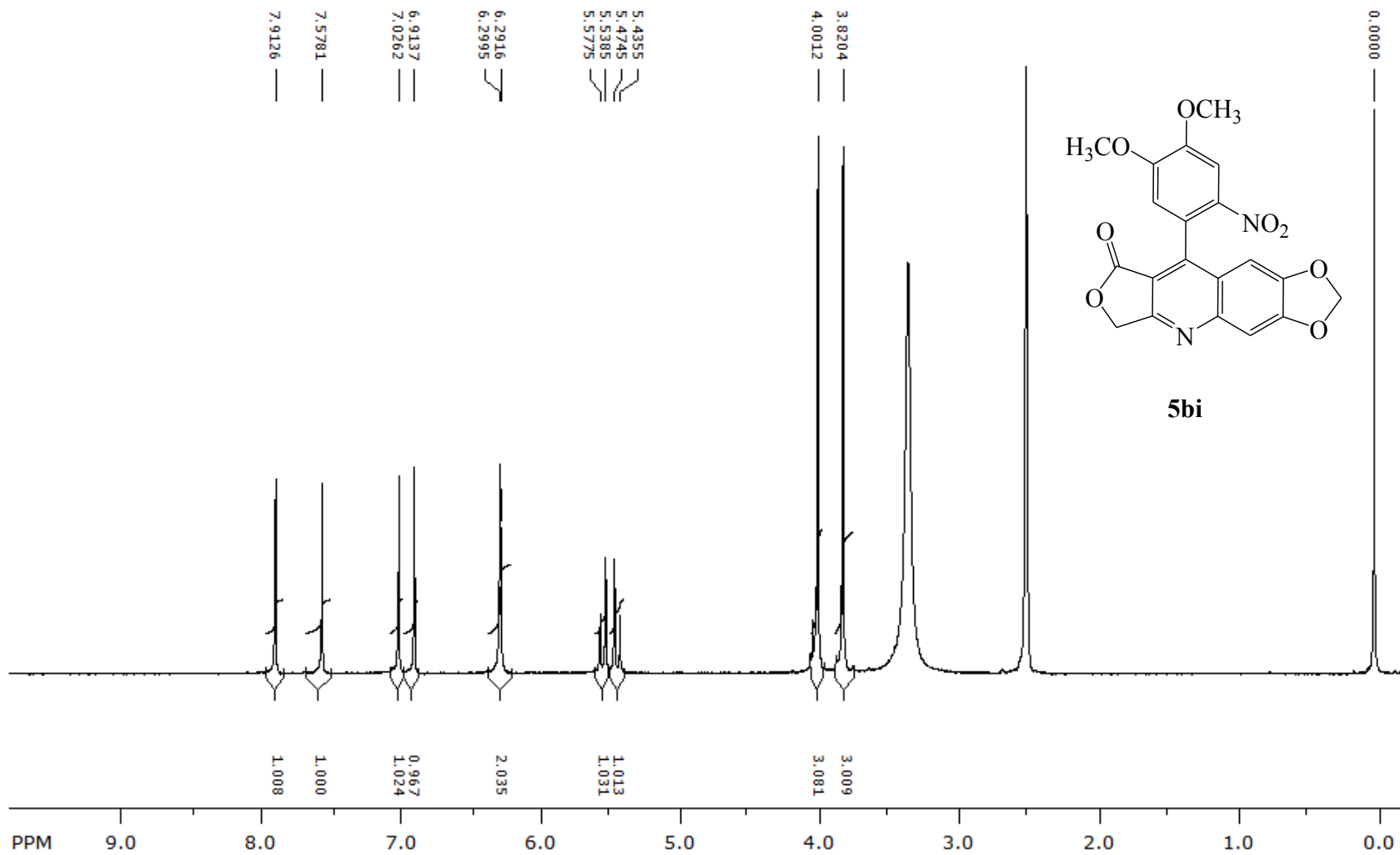
Espectro de RMN de ¹³C do composto 5bf em DMSO-d₆, a 100 MHz



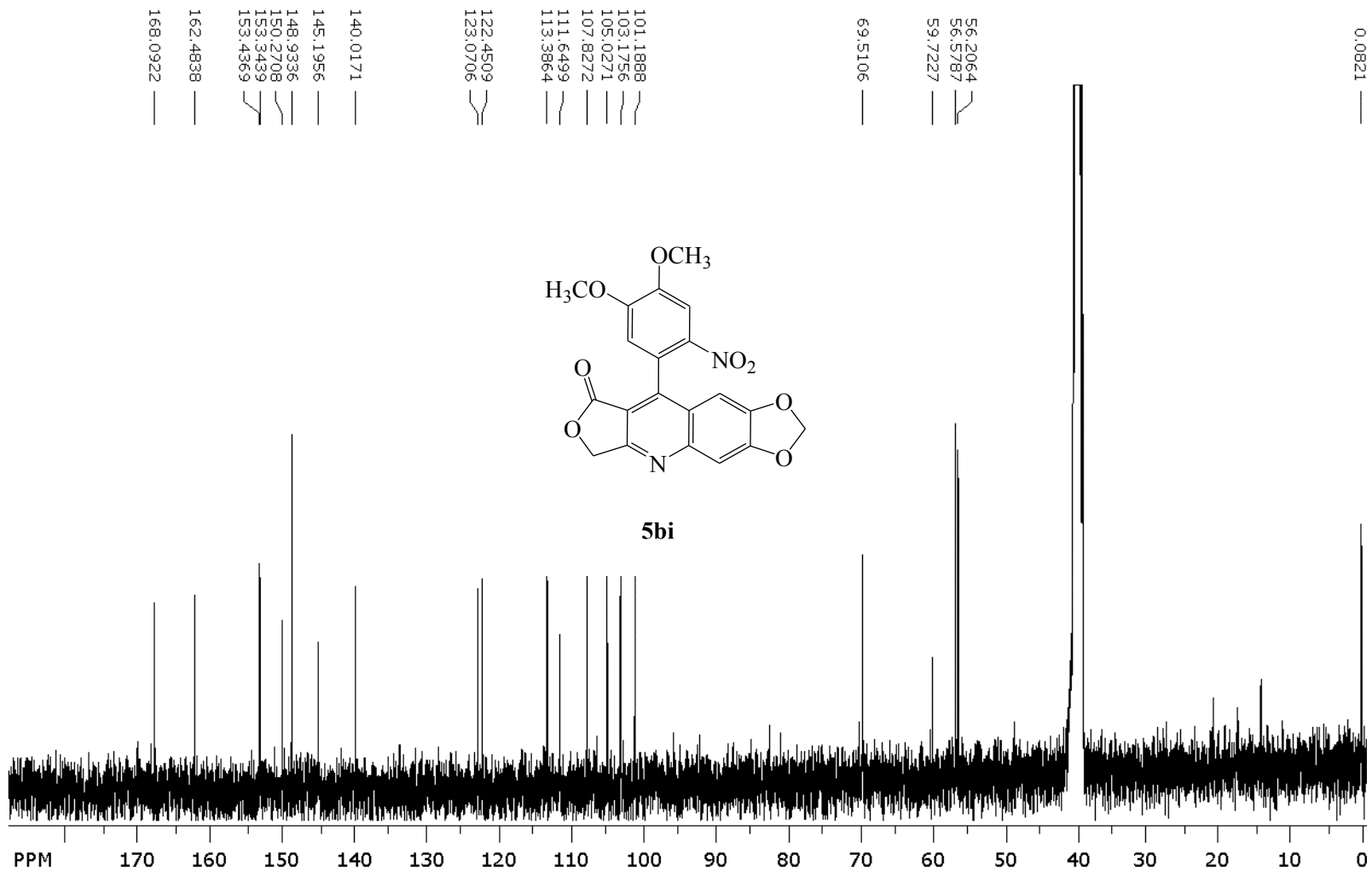
Espectro de RMN de ¹H do composto 5bg em DMSO-d₆, a 400 MHz



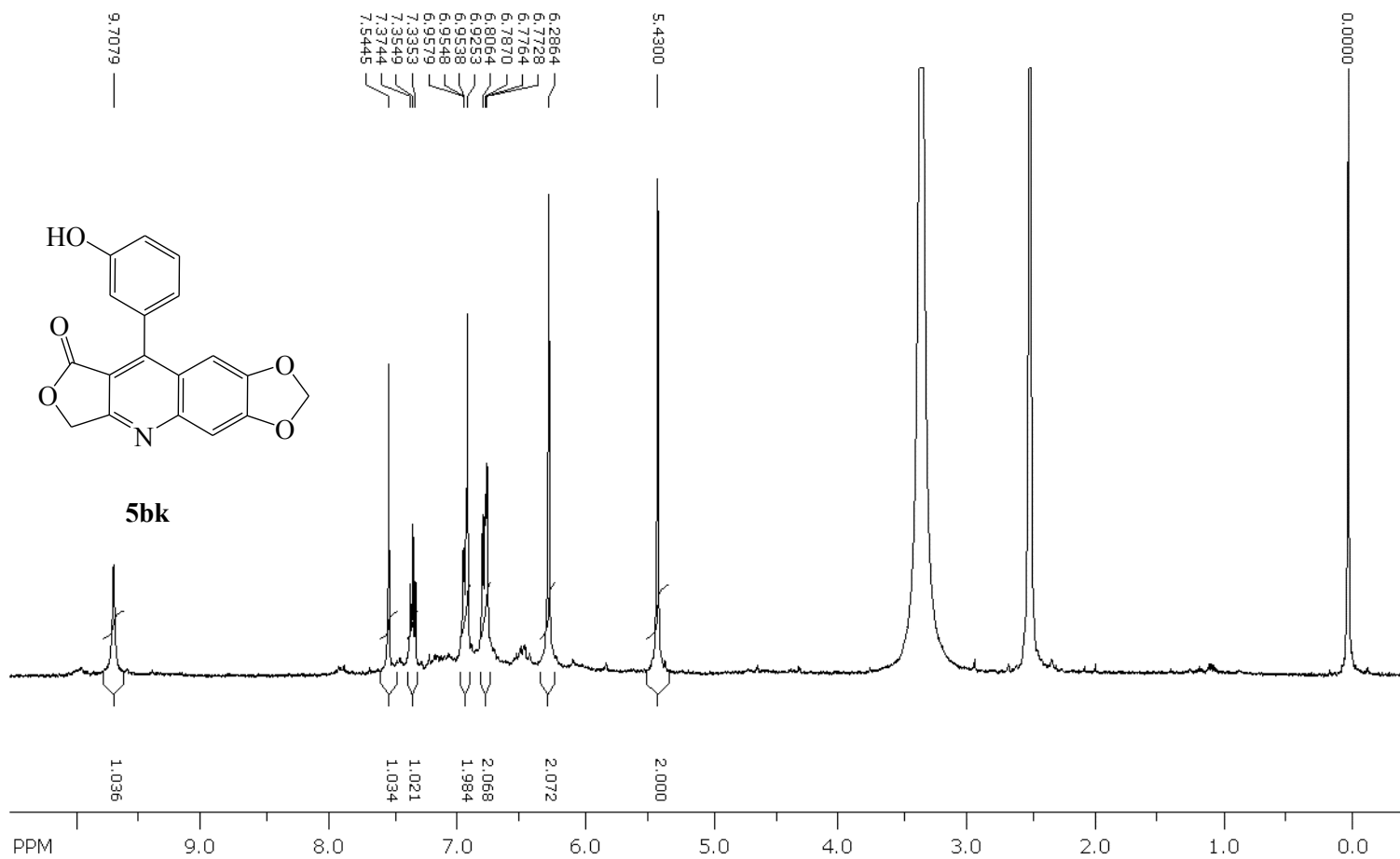
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5bg em DMSO-d_6 , a 100 MHz



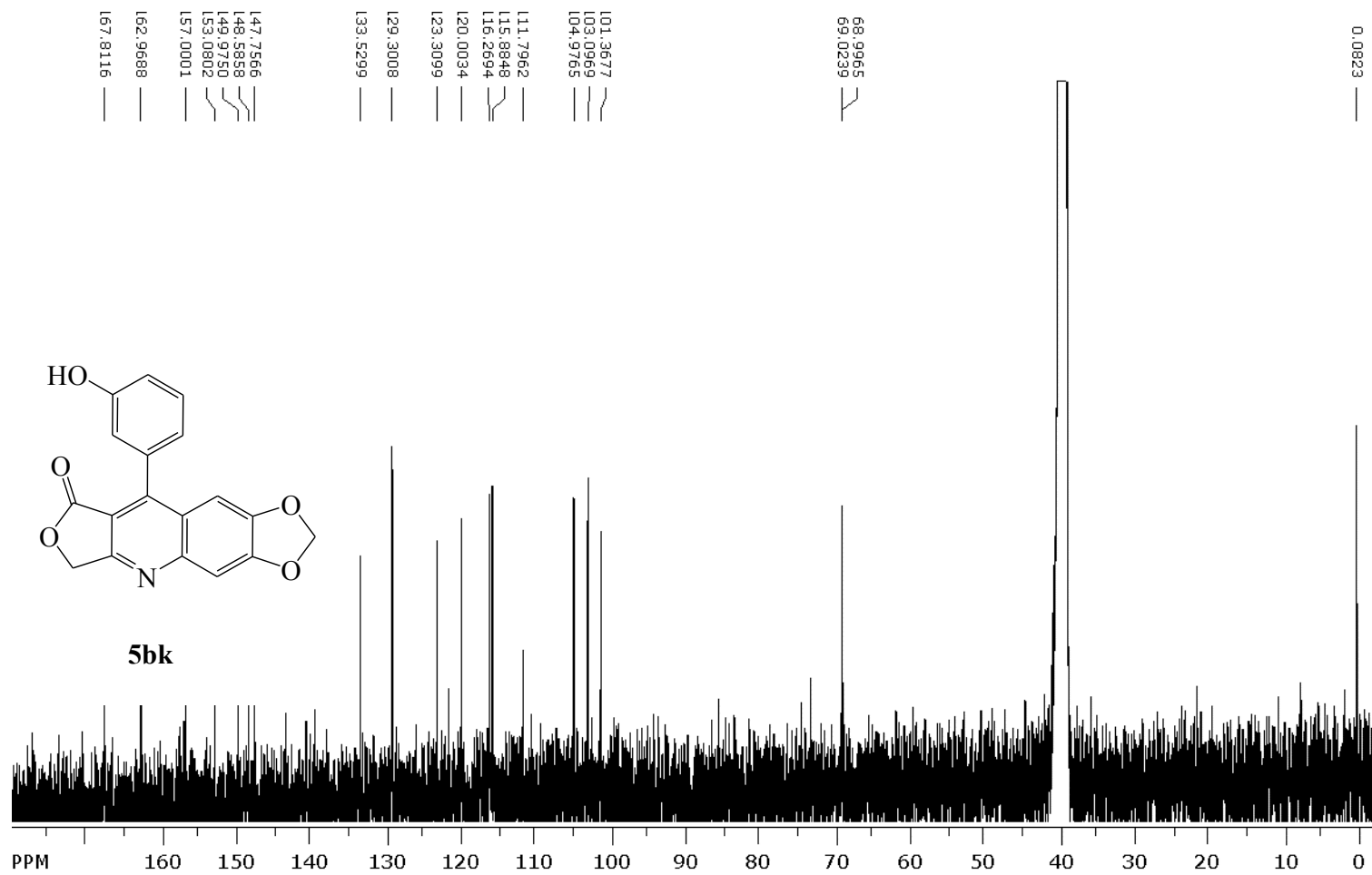
Espectro de RMN de ^1H do composto **5bi** em DMSO- d_6 , a 400 MHz



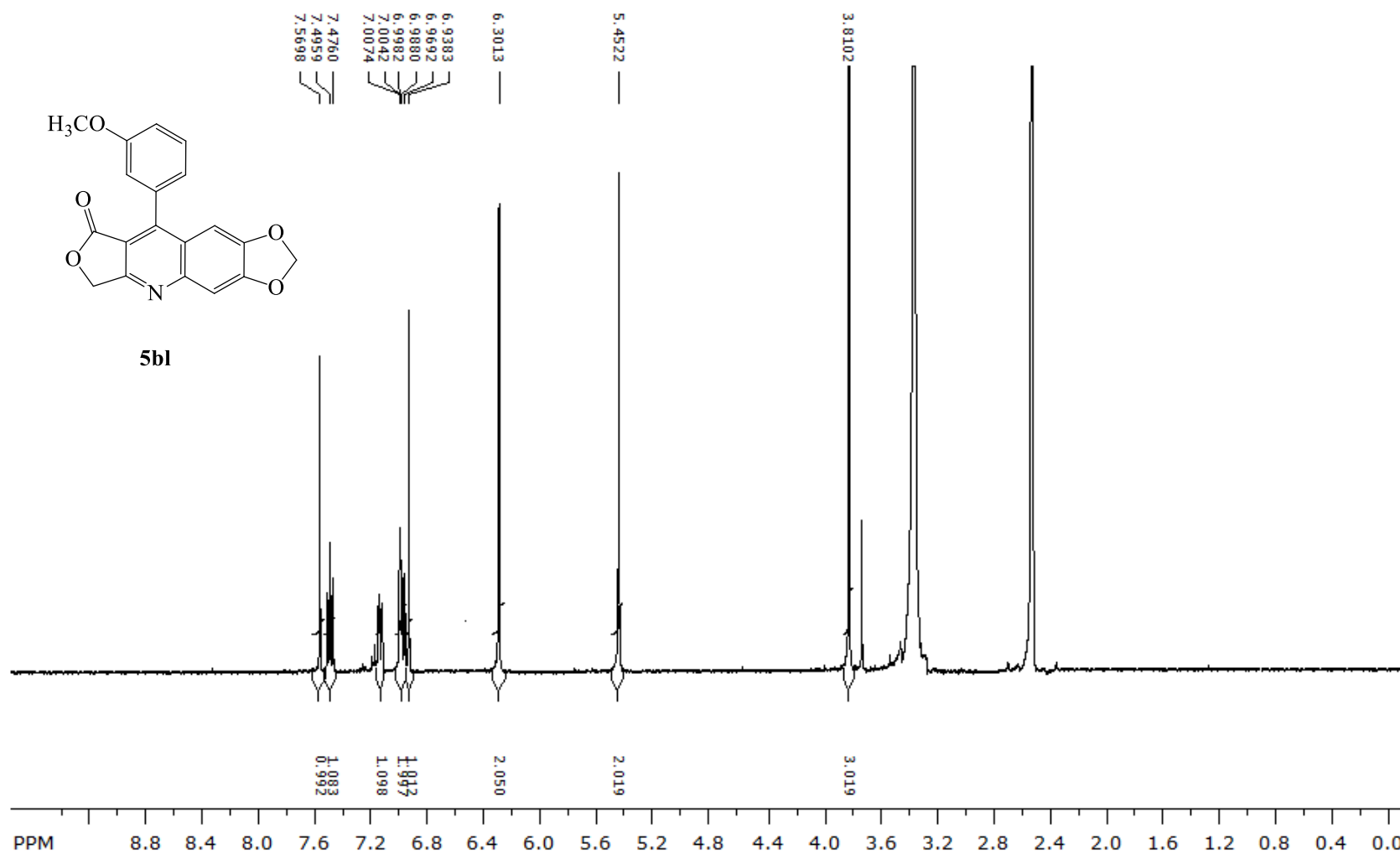
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5bi em DMSO-d_6 , a 100 MHz



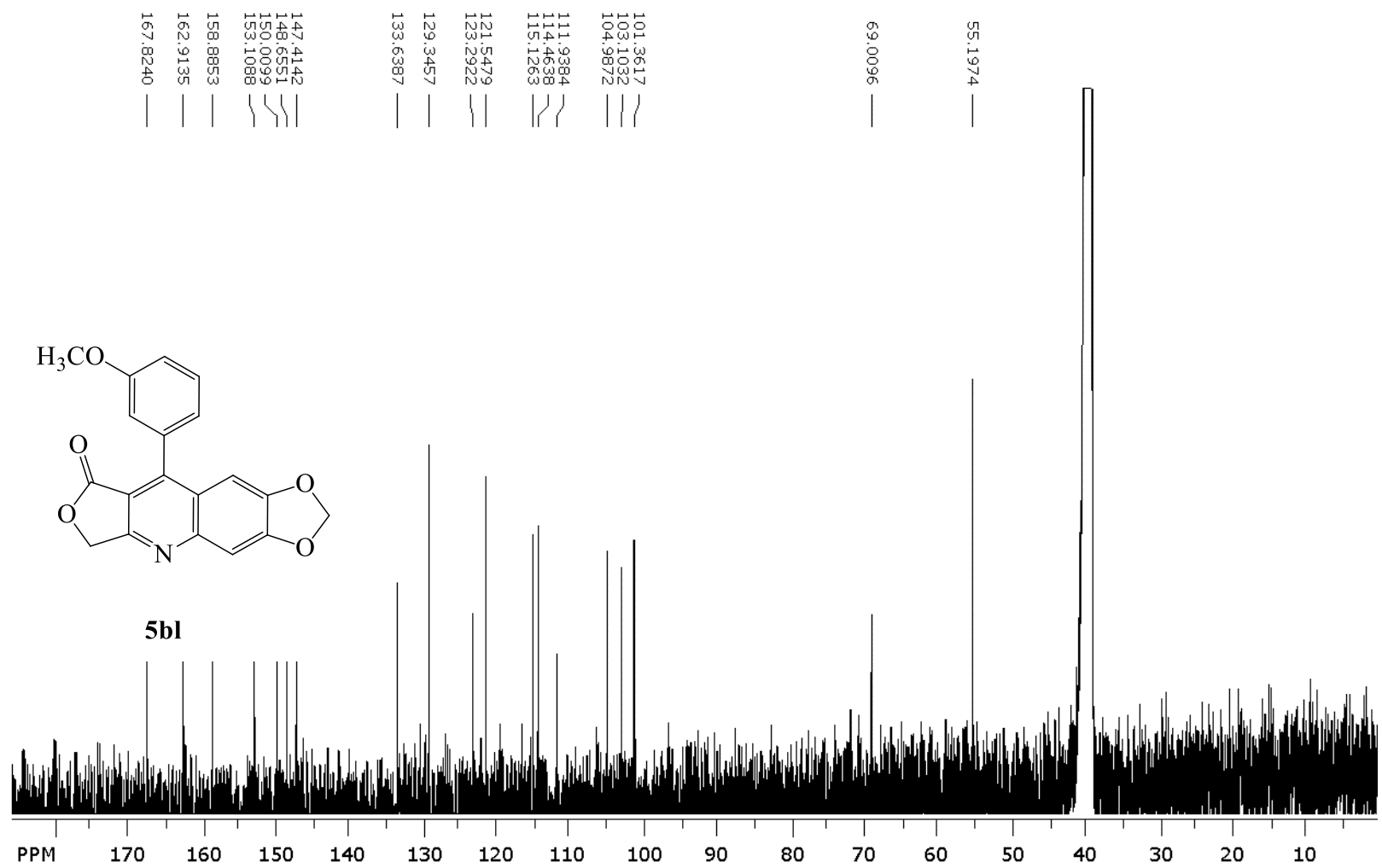
Espectro de RMN de ^1H do composto 5bk em DMSO-d_6 , a 400 MHz



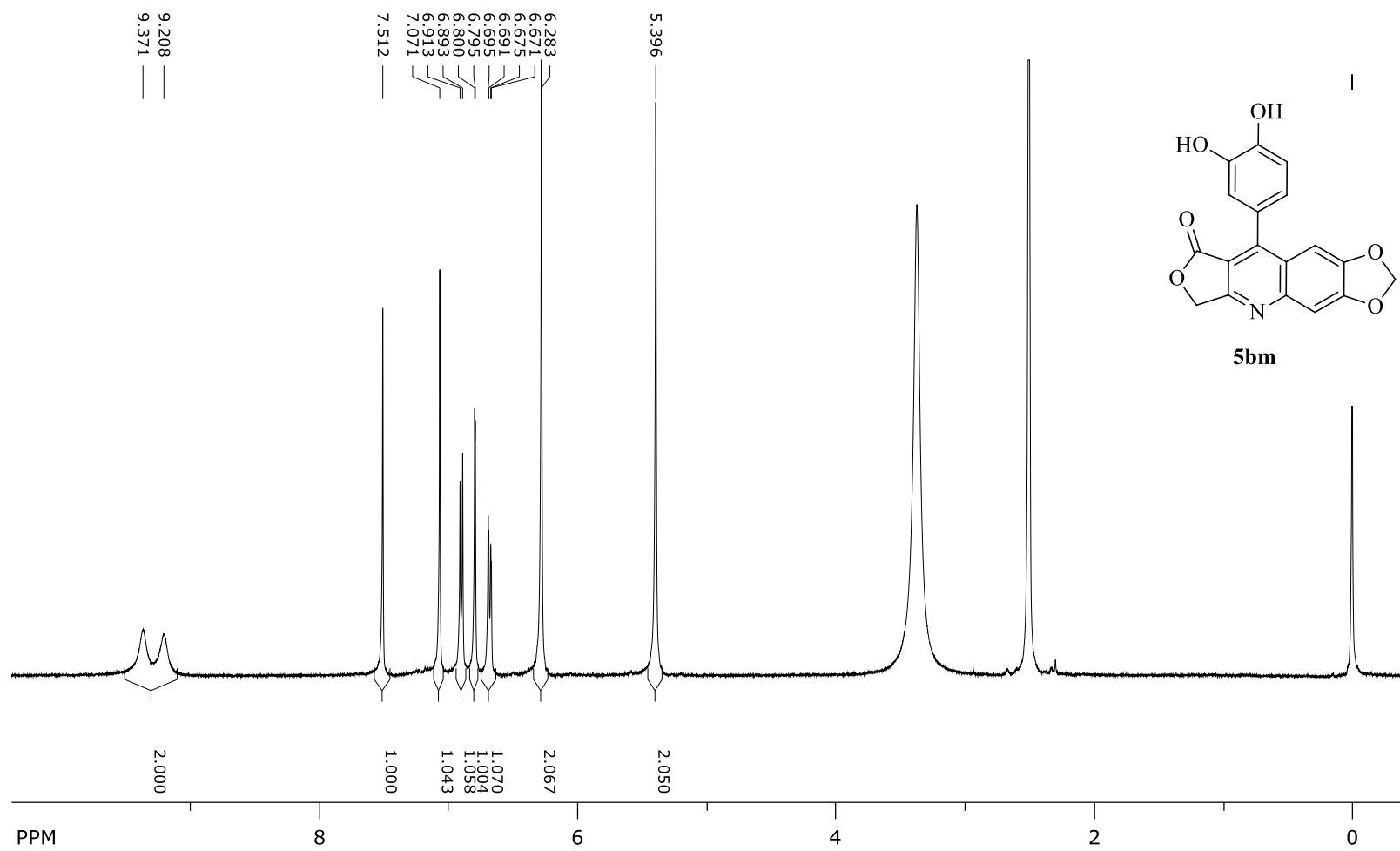
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5bk em DMSO-d_6 , a 100 MHz



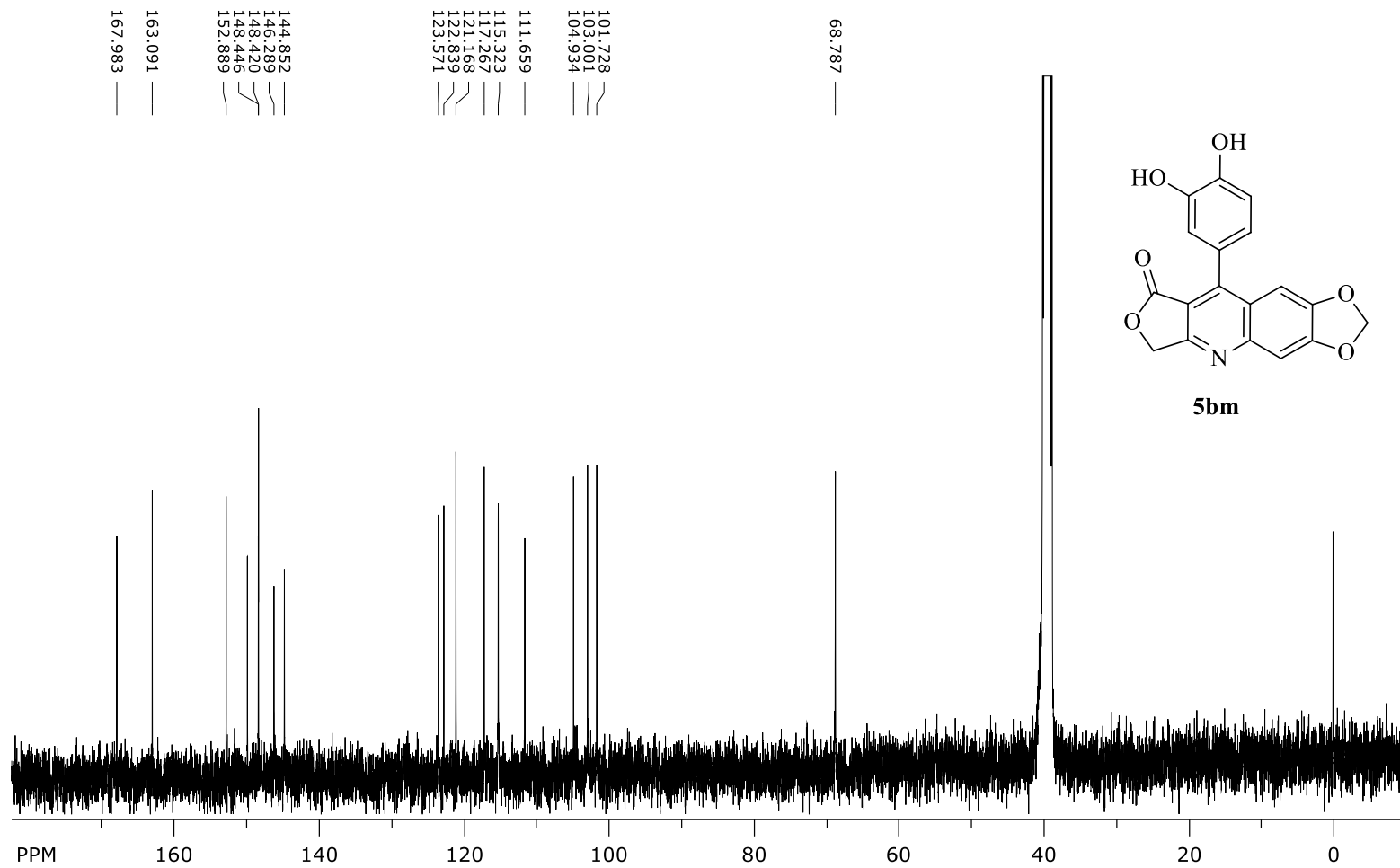
Espectro de RMN de ^1H do composto 5bl em DMSO-d_6 , a 400 MHz



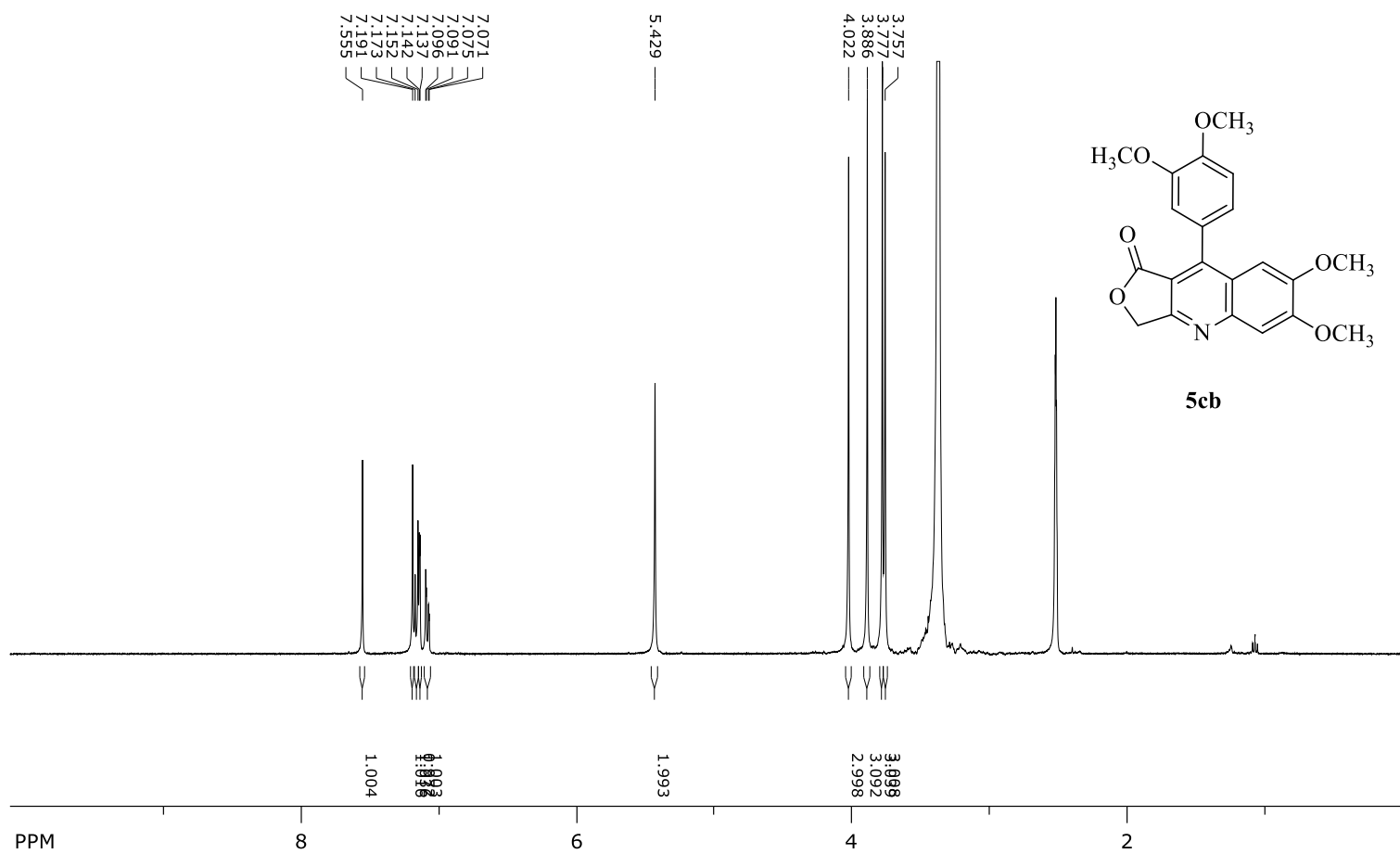
Espectro de RMN de ¹³C do composto 5bl em DMSO-d₆, a 100 MHz



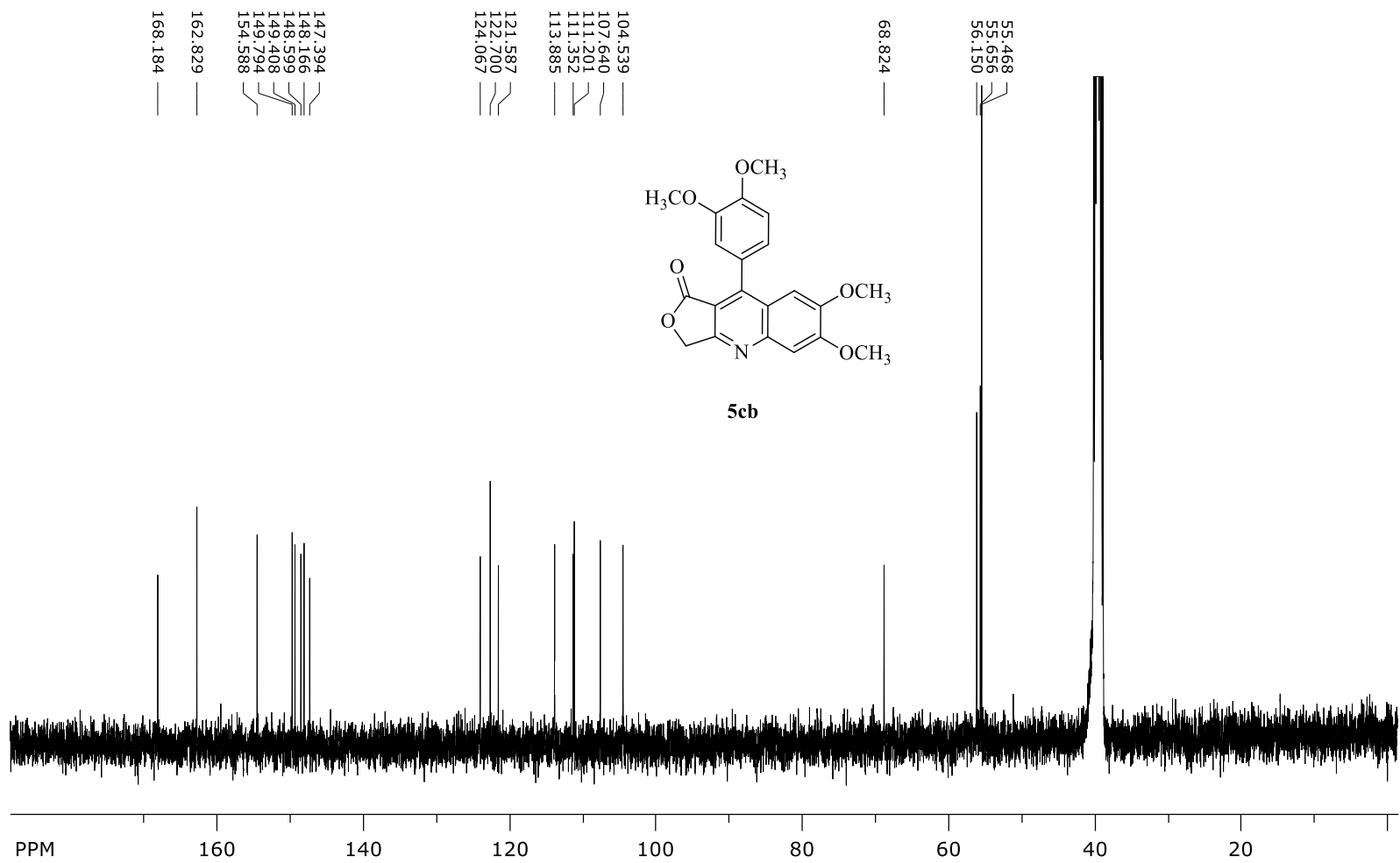
Espectro de RMN de ^1H do composto 5bm em DMSO-d_6 , a 400 MHz



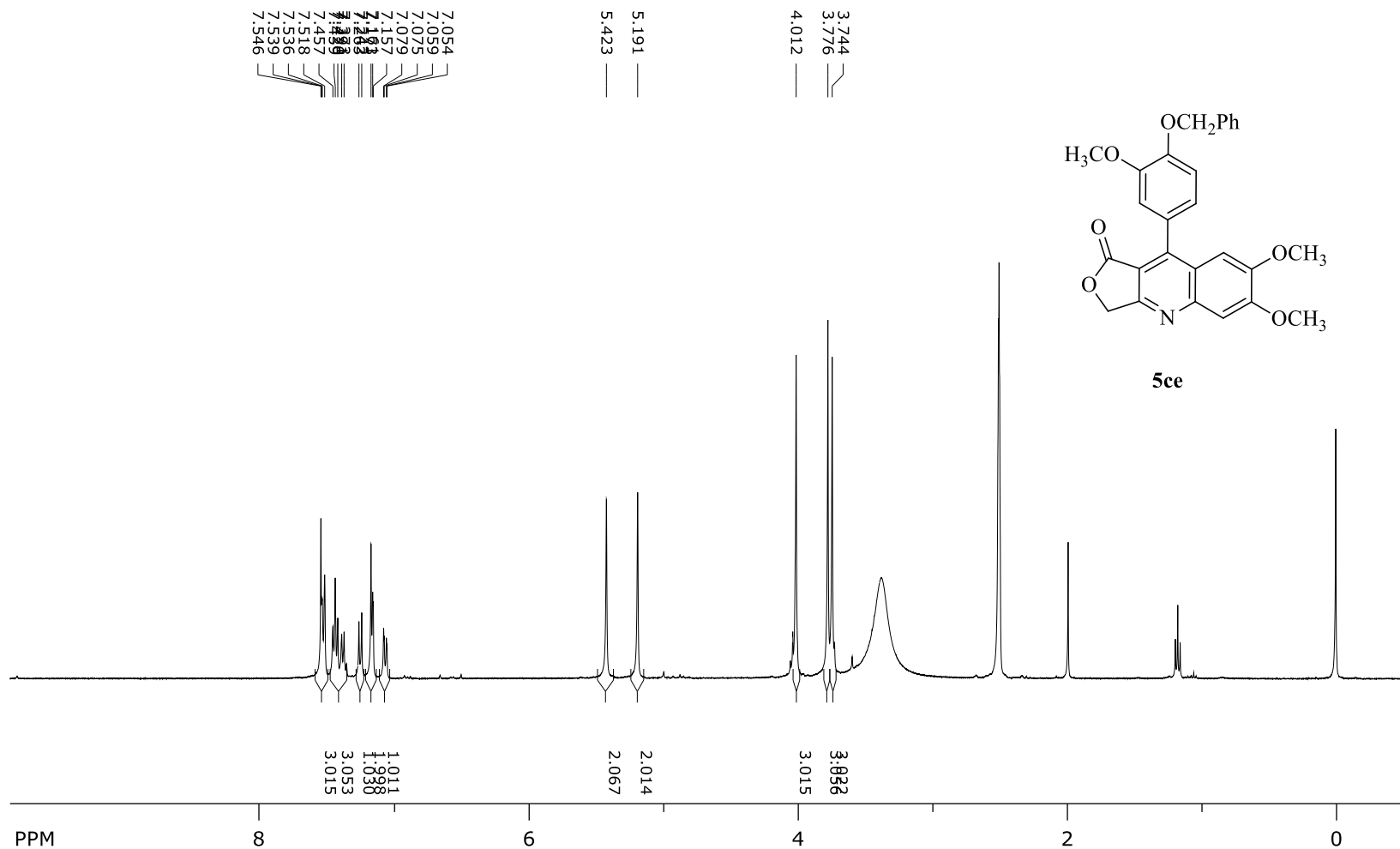
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5bm em DMSO-d_6 , a 100 MHz



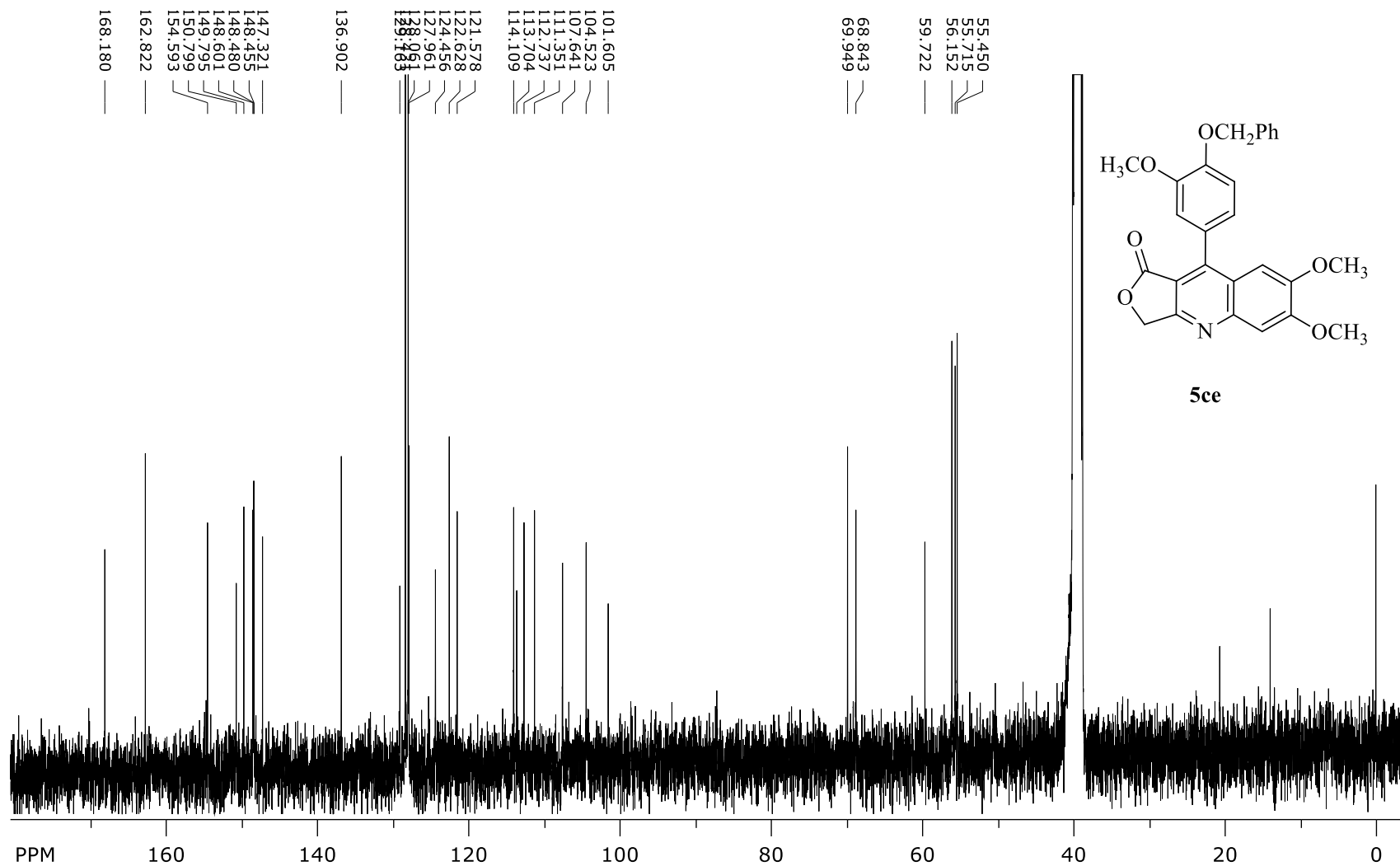
Espectro de RMN de ^1H do composto 5cb em DMSO-d_6 , a 400 MHz



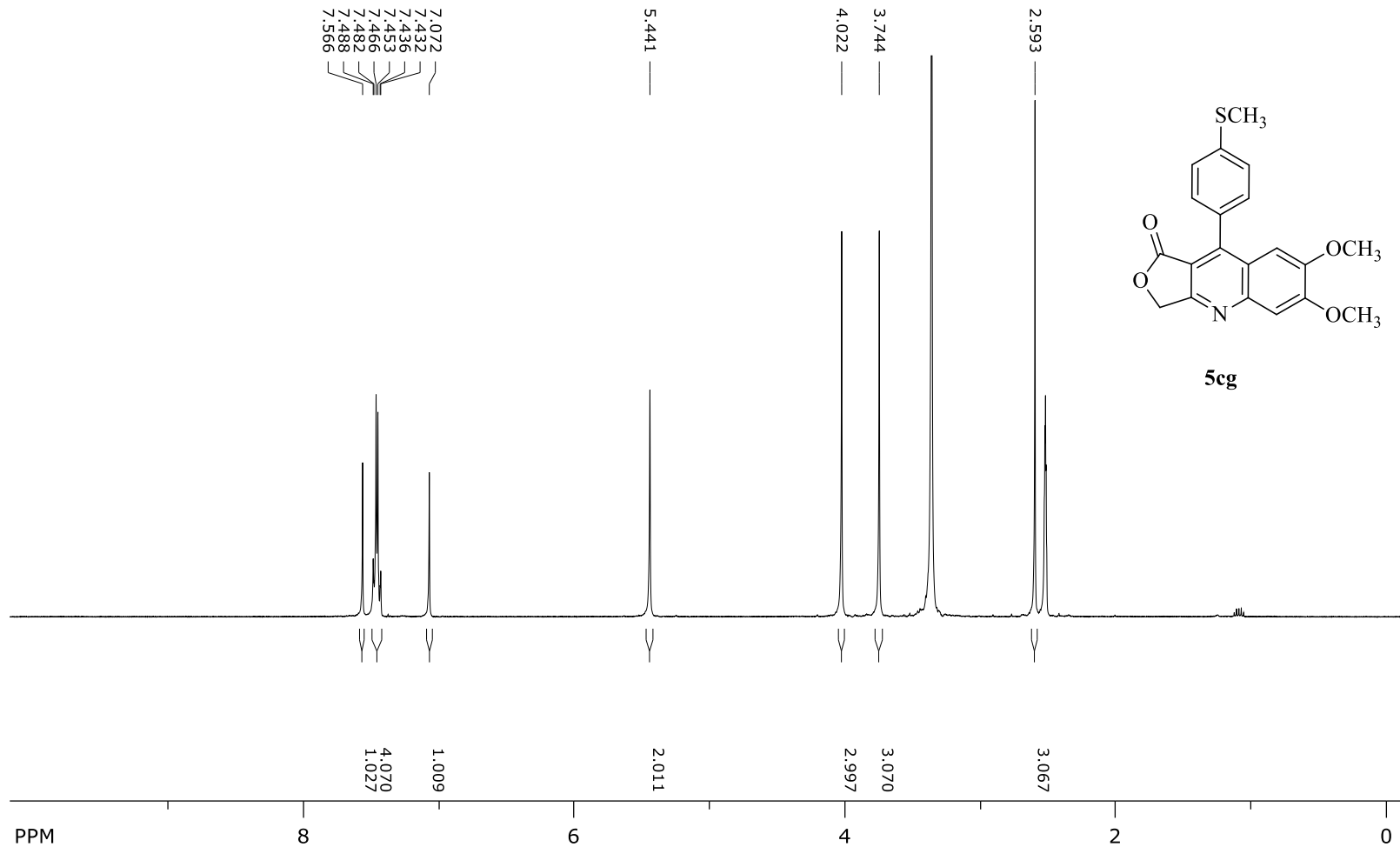
Espectro de RMN de ¹³C do composto 5cb em DMSO-d₆, a 100 MHz



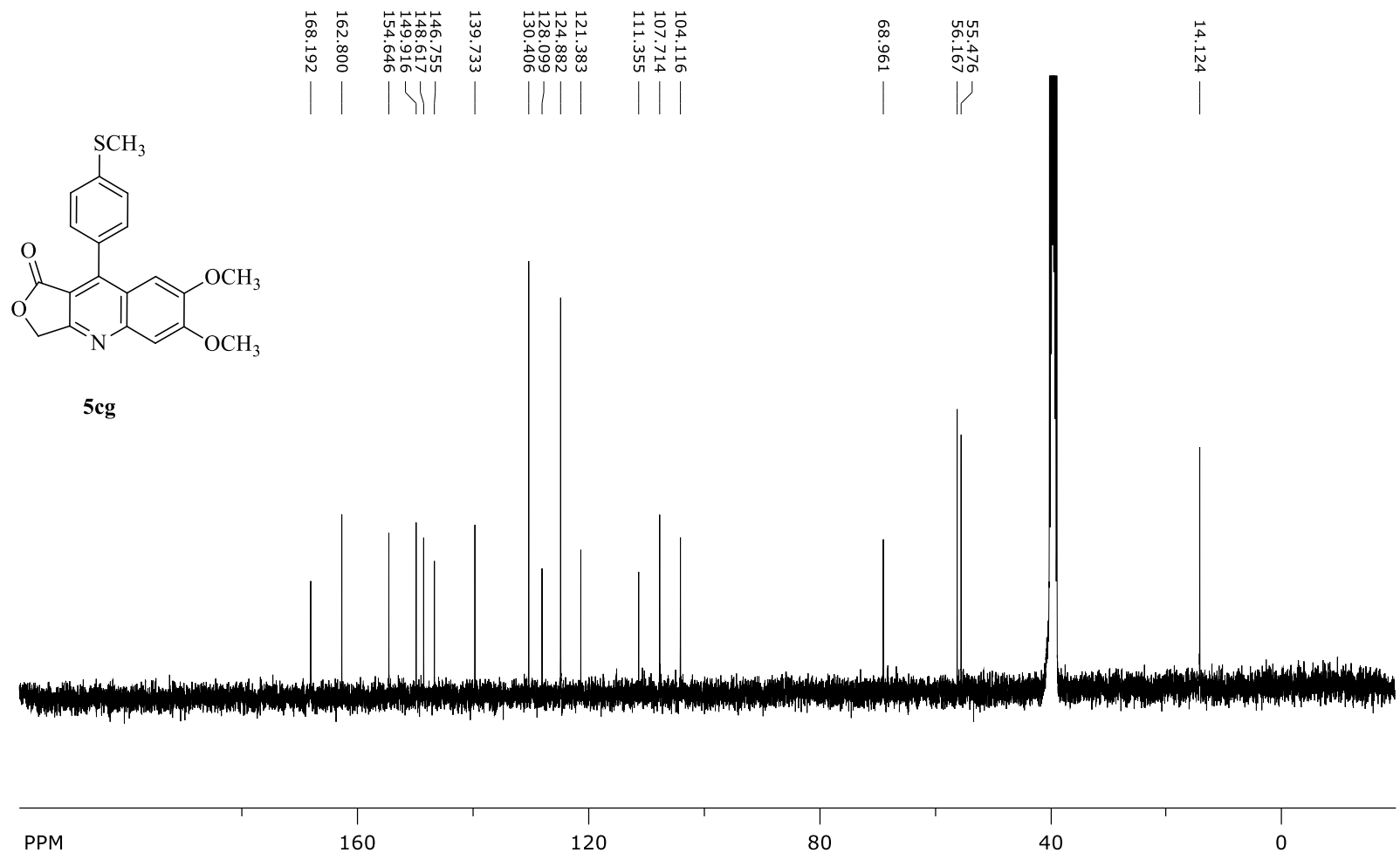
Espectro de RMN de ¹H do composto **5ce** em DMSO-d₆, a 400 MHz



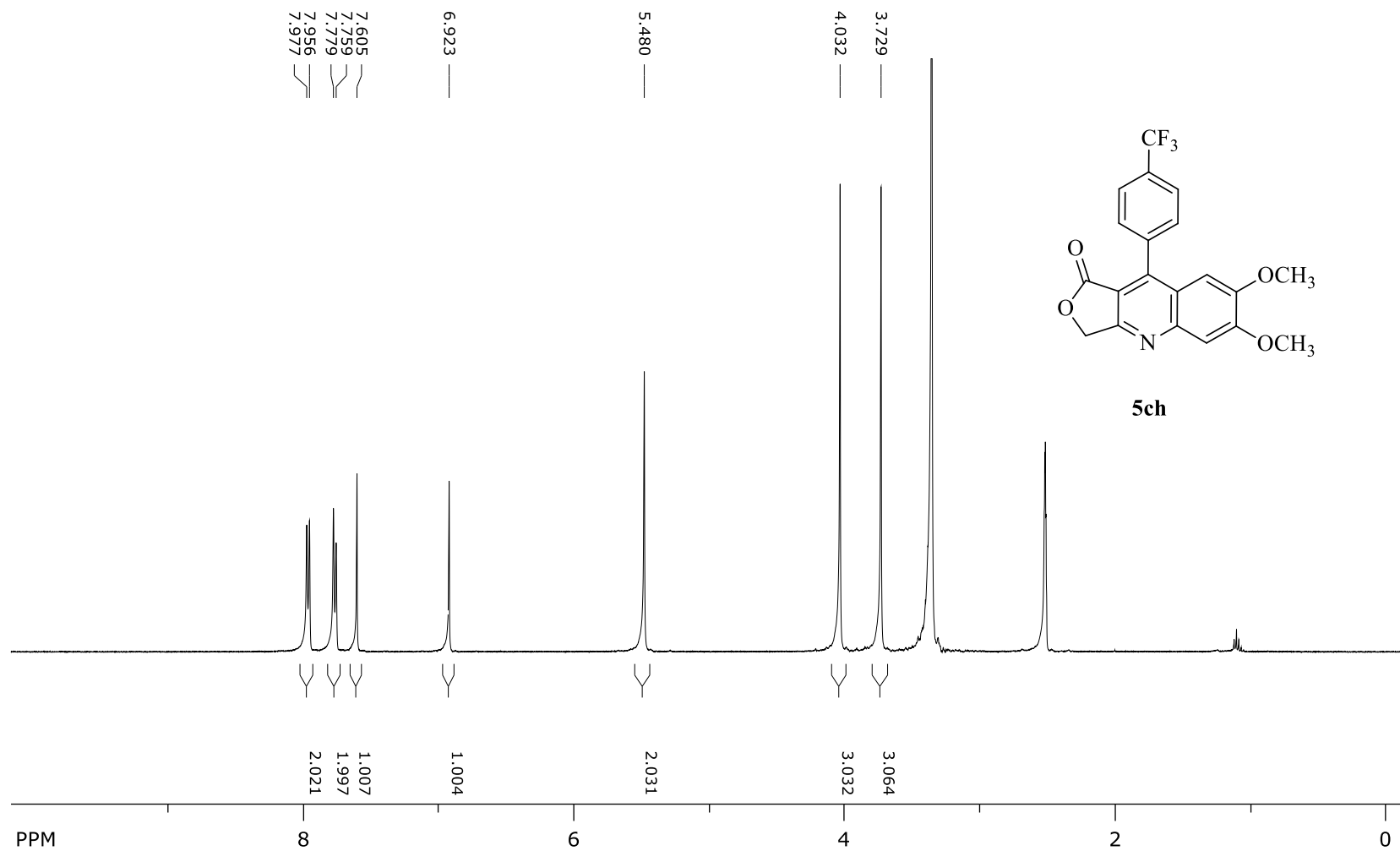
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5ce em DMSO-d_6 , a 100 MHz



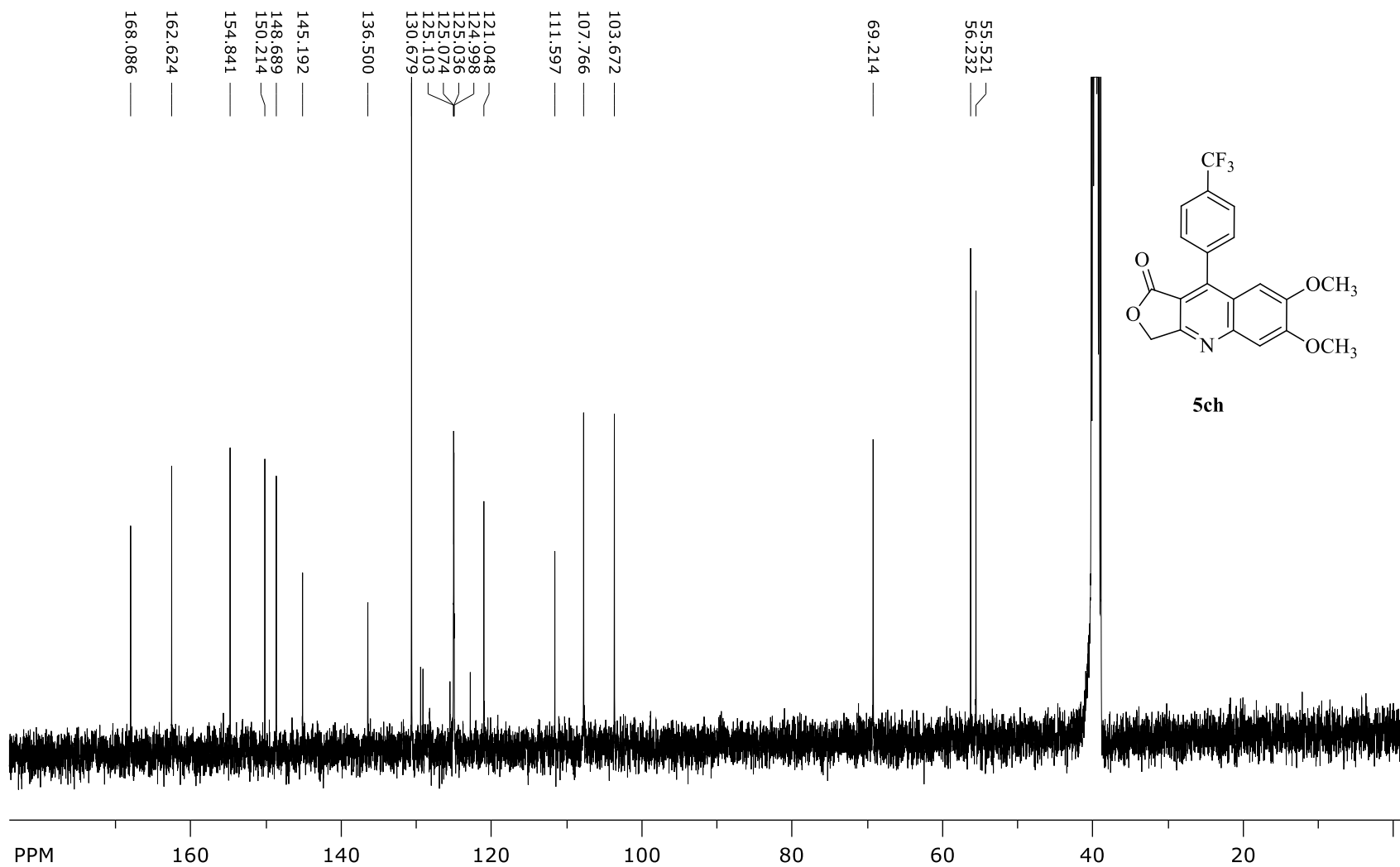
Espectro de RMN de ^1H do composto 5cg em DMSO-d_6 , a 400 MHz



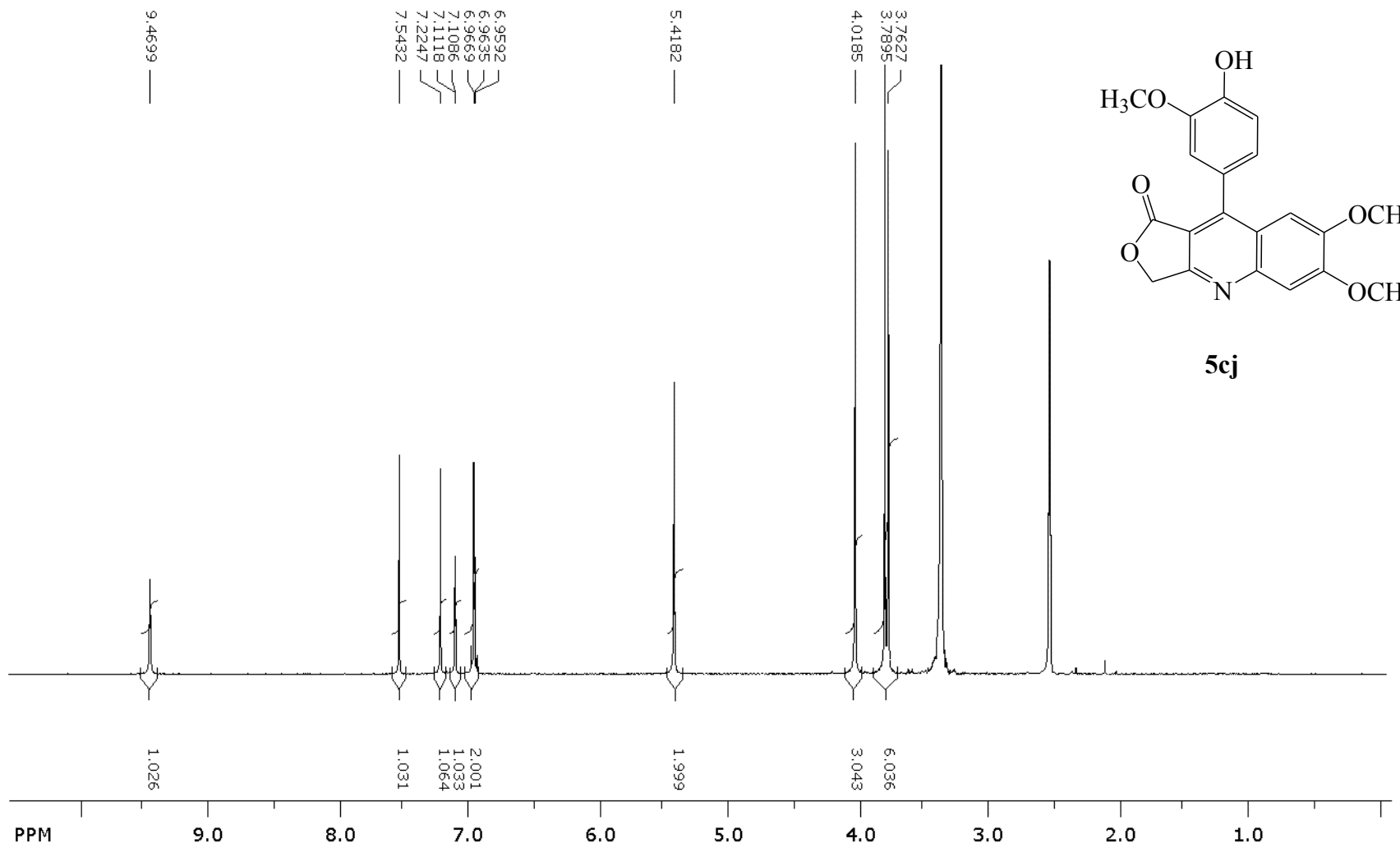
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5cg em DMSO- d_6 , a 100 MHz



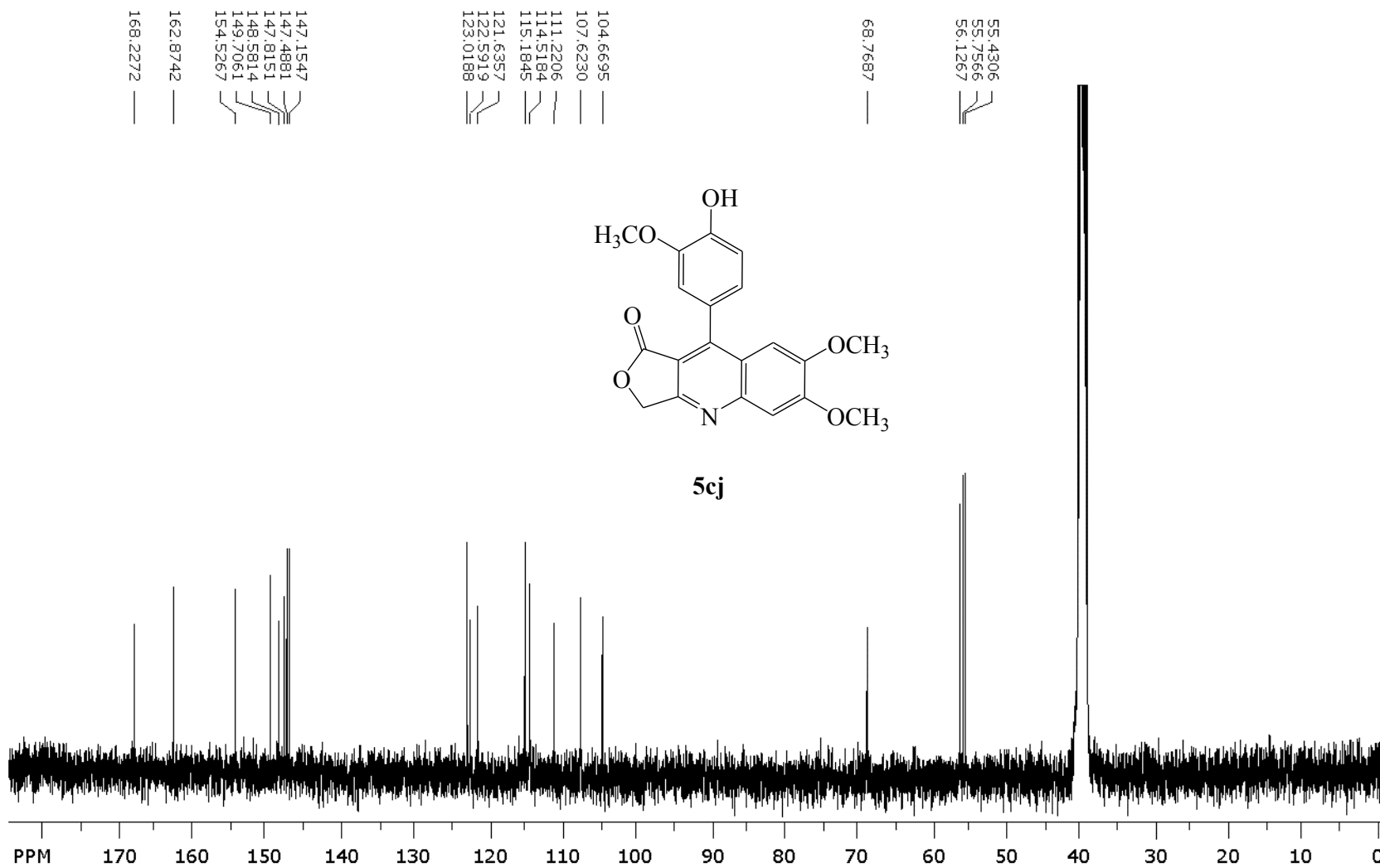
Espectro de RMN de ^1H do composto 5ch em DMSO-d_6 , a 400 MHz



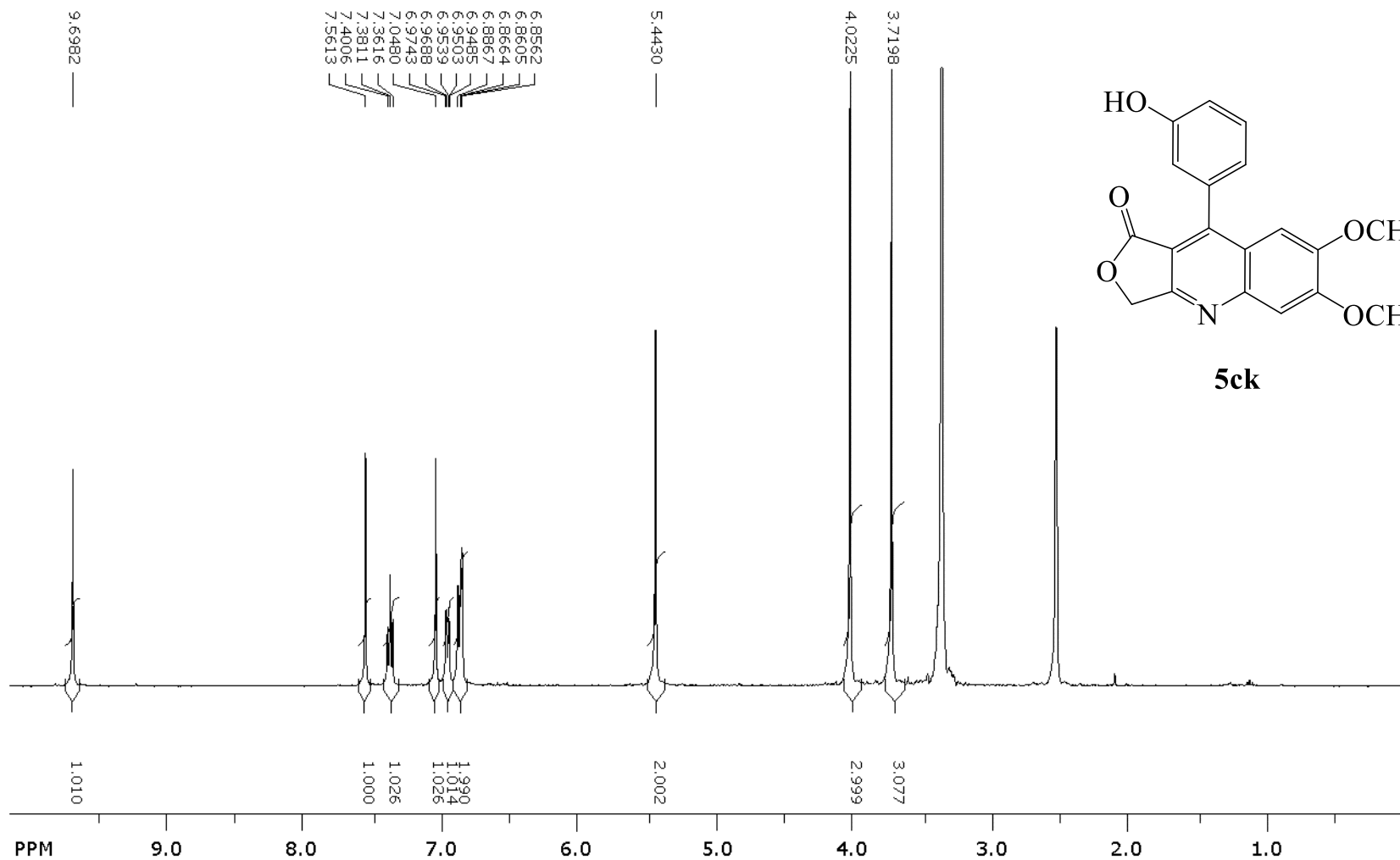
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5ch em DMSO-d_6 , a 100 MHz



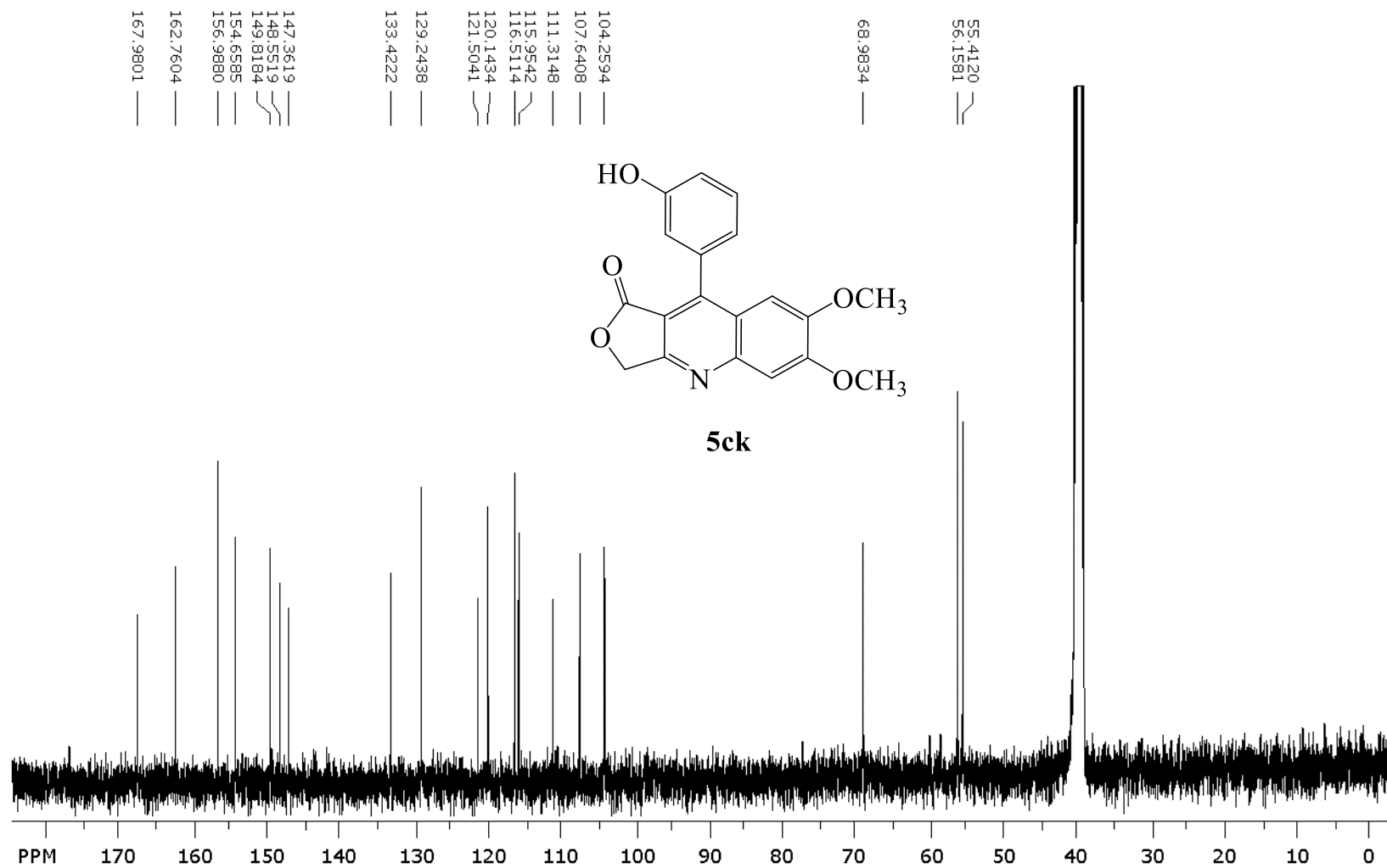
Espectro de RMN de ^1H do composto 5cj em DMSO-d_6 , a 400 MHz



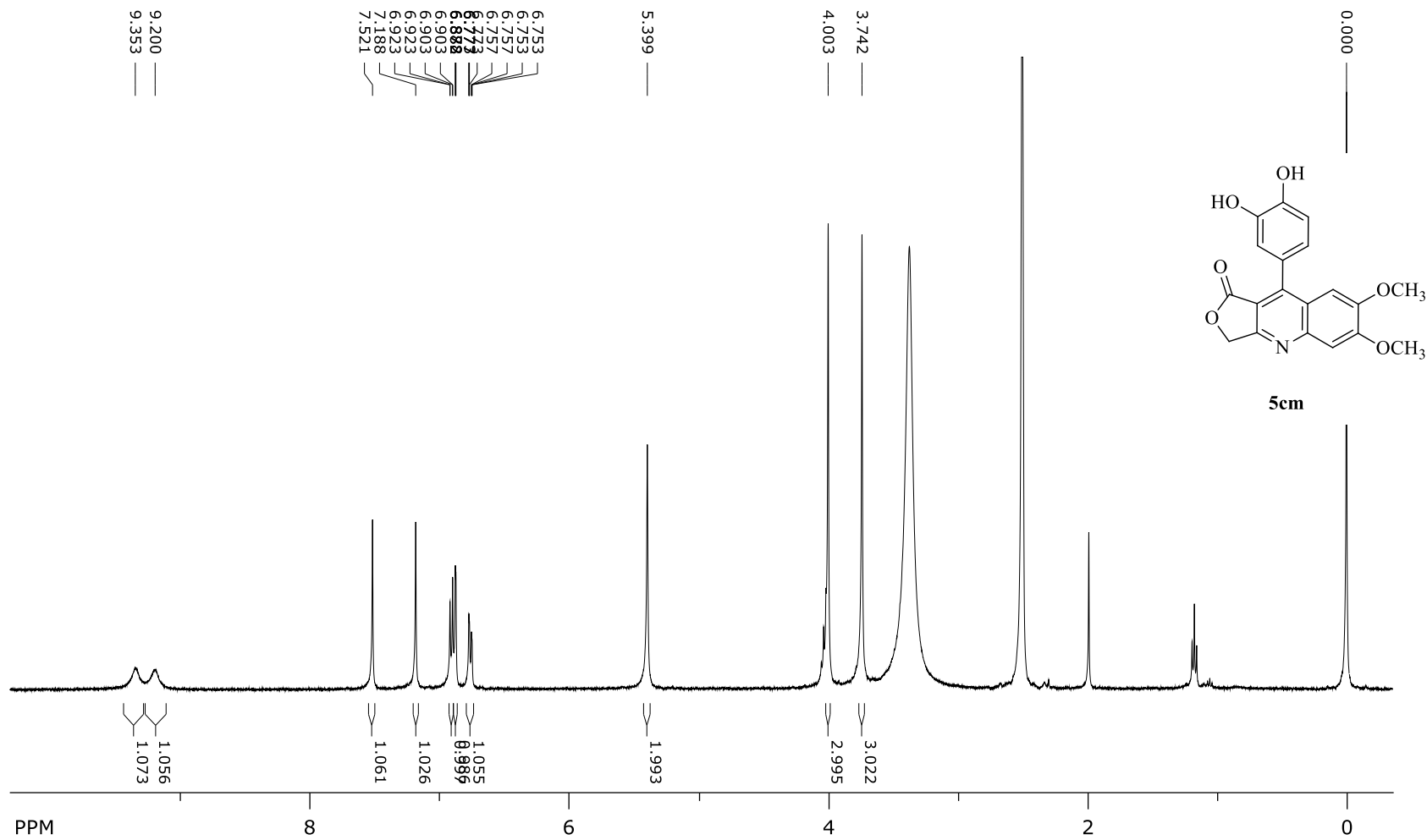
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5cj em DMSO-d_6 , a 100 MHz



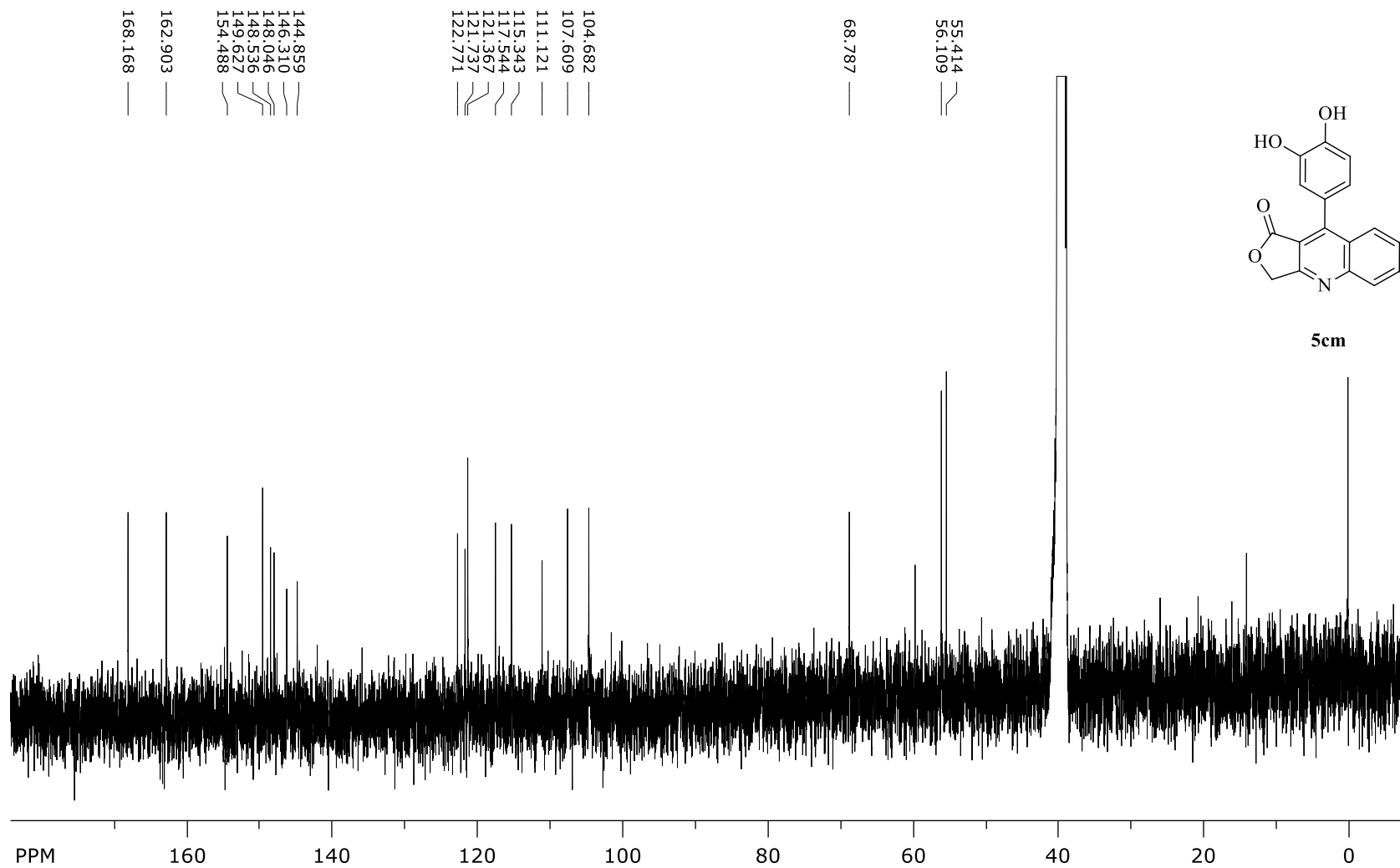
Espectro de RMN de ^1H do composto 5ck em DMSO-d_6 , a 400 MHz



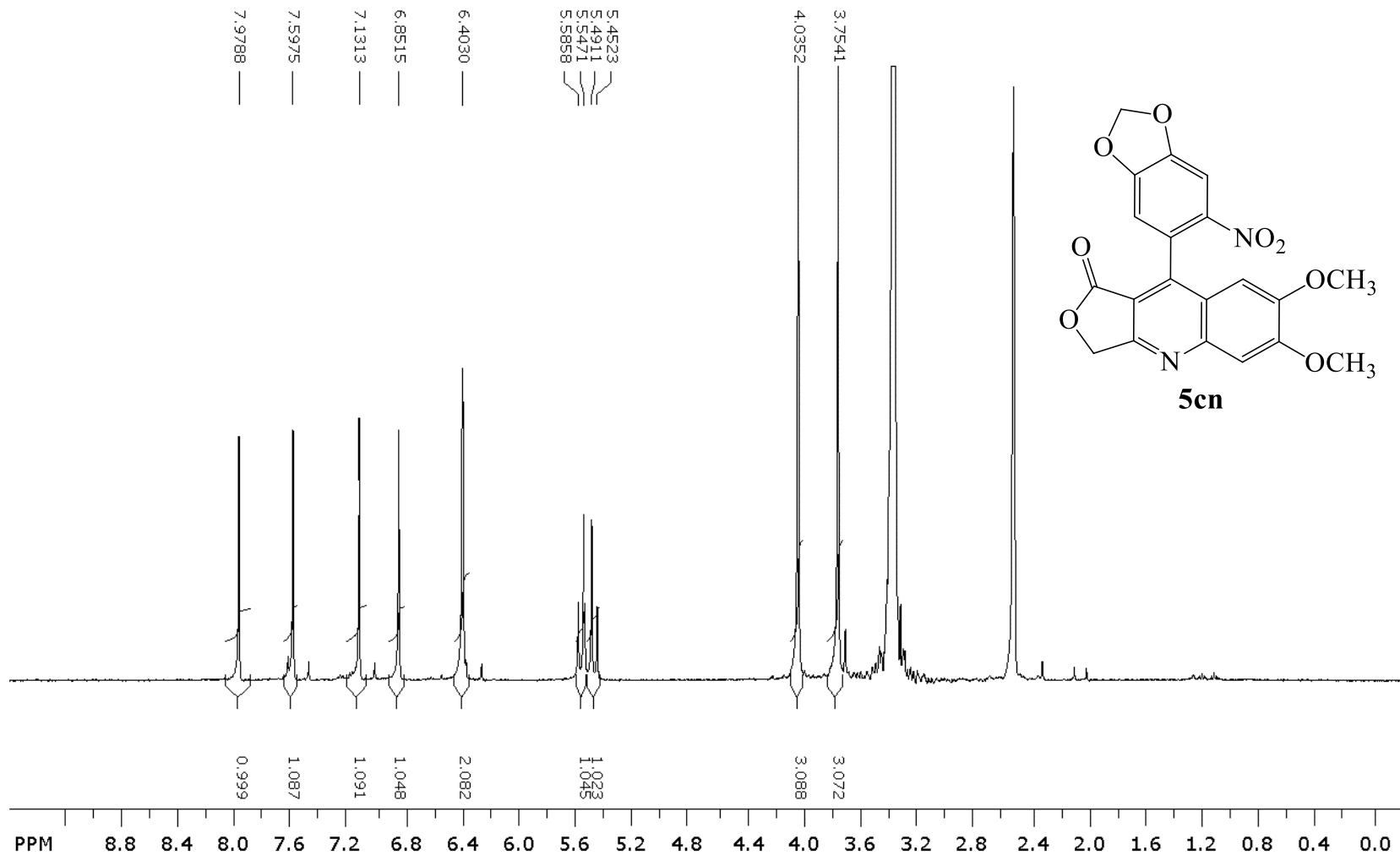
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5ck em DMSO-d_6 , a 100 MHz



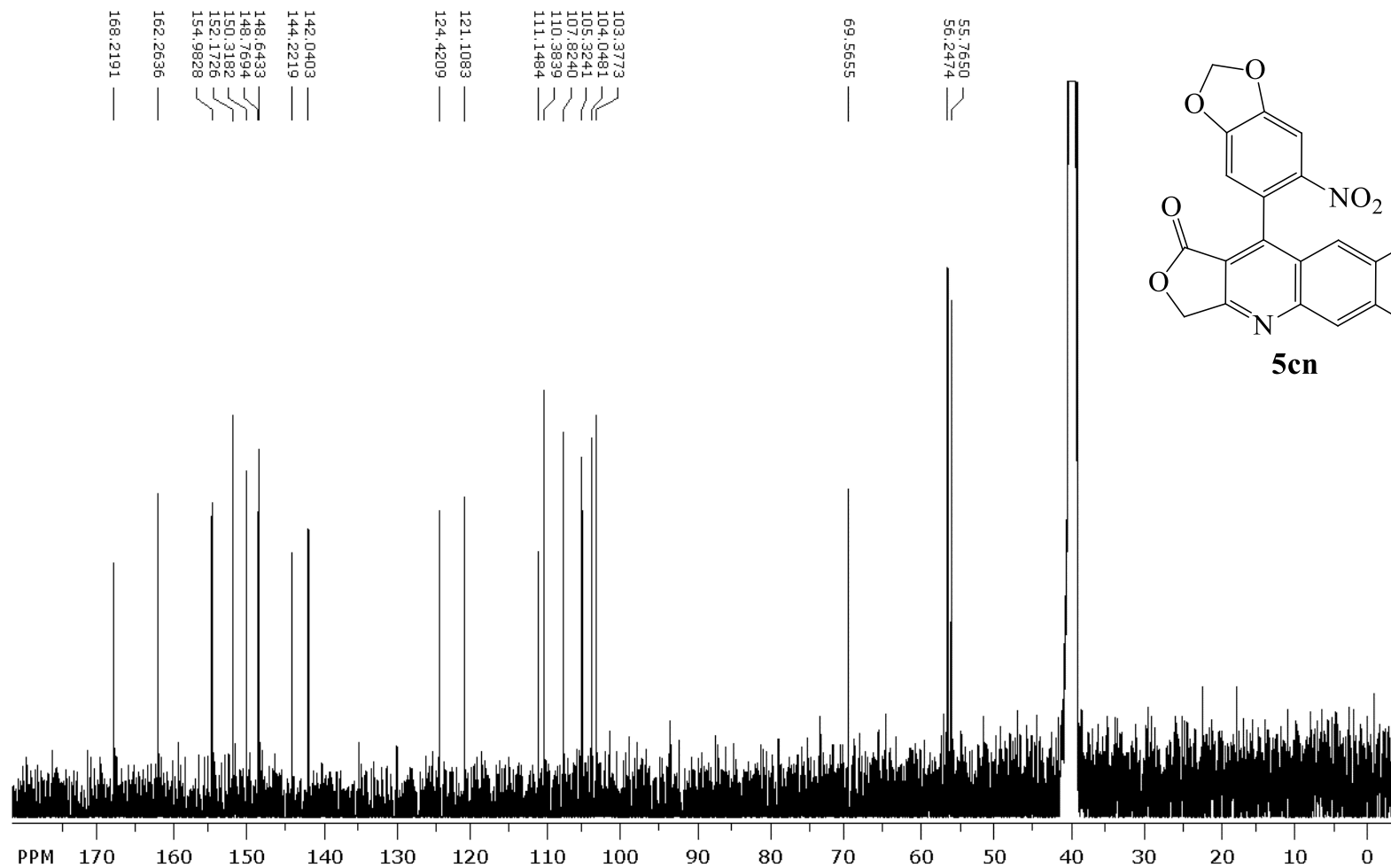
Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5cm em DMSO-d_6 , a 100 MHz



Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5cm em DMSO-d_6 , a 100 MHz



Espectro de RMN de ¹H do composto 5cn em DMSO-d₆, a 400 MHz



Espectro de RMN de ^{13}C do composto 5cn em DMSO-d_6 , a 100 MHz