

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Exatas
Departamento de Química

BRUNA SILVA TERRA

USO DE ÁCIDOS ORGÂNICOS E IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS NA SÍNTESE
DE XANTENONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIRRADICALAR

BELO HORIZONTE
2013

UFMG / ICEx / DQ. 977^a

D. 536^a

BRUNA SILVA TERRA

USO DE ÁCIDOS ORGÂNICOS E IRRADIAÇÃO DE MICRO-ONDAS NA SÍNTESE
DE XANTENONAS COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIRRADICALAR

Dissertação apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Química – Química Orgânica.

BELO HORIZONTE

2013

Terra, Bruna Silva
T323u Uso de ácidos orgânicos e irradiação de micro-ondas
2013 na síntese de xantenonas com potencial atividade
D antirradicalar / Bruna Silva Terra. 2013.
 xi, 122 f. : il.

Orientador: Ângelo de Fátima.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de
Minas Gerais. Departamento de Química.
Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses 2. Ácidos orgânicos -
Teses 3. Microondas - Teses 4. Radicais livres
(Química) - Teses I. Fátima, Ângelo de, Orientador
II. Título.

CDU 043

UFMG

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA - ICEX
31270-901 - BELO HORIZONTE - MG
TEL.: 031 - 3409-5732
FAX: 031 - 3409-5711
E-MAIL: pgquimic@qui.ufmg.br



"Uso de Ácidos Orgânicos e Irradiação de Micro- Ondas na Síntese de
Xantenonas com Potencial Atividade Antirradicalar"

Bruna Silva Terra

Dissertação aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Angelo de Fátima

Prof. Angelo de Fátima - Orientador
UFMG

Sergio Antonio Fernandes

Prof. Sergio Antonio Fernandes
UFV

Rosemeire Brondi Alves

Profa. Rosemeire Brondi Alves
UFMG

Belo Horizonte, 02 de agosto de 2013.

Esse trabalho foi realizado sob a orientação do Professor Doutor Ângelo de Fátima.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e MTA acima de tudo.

Aos meus pais, Claudine e Lucineia pela educação, caráter e virtudes que me deram e por serem meus orgulhos e meus exemplos de vida. Agradeço ao meu irmão João Lucas e minha cunhada Styphanie pelo carinho.

Agradeço ao meu namorado Tadeu, pelo seu amor e paciência.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Ângelo de Fátima pela constante orientação durante todo este tempo, pela paciência e compreensão. Obrigada por acreditar em mim e no meu potencial.

Agradeço aos amigos do GEQOB: Cleiton, Leonardo, Débora, Daniel, Yuri, Luiza, Taniris, Breno, Juliana, Lucas, Aretha, Ana Luiza por tornarem o ambiente de trabalho amigável e prazeroso.

As amigas: Clinascia e Elba pela amizade e companheirismo.

Ao Professor Fernando Cesar de Macedo Jr (UEL) pela orientação e discussões na Iniciação Científica e por ter me encaminhado para a pós graduação.

À Prof. Dr. Luzia Valentina Modolo pela colaboração na execução dos testes biológicos

As minhas amigas-irmãs, Andressa, Isabela e Polyana, que mesmo de longe, são muito importantes e especiais.

A todas as pessoas que fazem parte da minha “vida mineira”, que amenizam a saudade de casa e contribuem para que esta etapa da minha vida seja mais prazerosa e feliz.

À todos aqueles que de alguma forma fizeram parte da minha vida e à aqueles que ainda farão.

Ao departamento de química e ao programa de pós graduação da UFMG pela oportunidade de realizar este mestrado e à todos seus funcionários pela colaboração e ajuda durante o tempo de realização deste trabalho.

Aos órgãos de fomento CNPq e CAPES pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	iv
LISTA DE ESQUEMAS	vi
LISTA DE TABELAS	vi
LISTA DE FIGURAS	vii
RESUMO.....	x
ABSTRACT	xi
I. INTRODUÇÃO	1
I.1. Uso de ácidos orgânicos como organocatalisadores.....	1
I.2. Aplicação da irradiação de micro-ondas em síntese orgânica.....	4
I.3. Reações multicomponentes.....	6
I.4. Xantenonas: aplicações e sínteses	7
I.5. Sequestro de radicais livres.....	9
II. OBJETIVOS	13
III. PARTE EXPERIMENTAL.....	14
III.1. Materiais e Métodos.....	14
III.1.1. Generalidades Metodológicas	14
III.1.2. Temperaturas de Fusão	14
III.1.3. Análise elementar.....	14
III.2. Técnicas Espectroscópicas e Espectrométricas.....	14
III.2.1. Infravermelho	14
III.2.2. Ressonância Magnética Nuclear.....	14
III.2.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução.....	15
III.3. Procedimentos.....	15
III.3.1. Obtenção das Xantenonas Empregando-se Ácidos Orgânicos como Catalisadores	15
III.3.1.1. 9,9-dimetil-12-fenil-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[<i>a</i>]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (4).....	16
III.3.1.2. 9,9-dimetil-12-(4-nitrofenil)-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[<i>a</i>]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (5).....	17
III.3.1.3. 12-(4-fluorofenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[<i>a</i>]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (6).....	18
III.3.1.4. 2-(4-clorofenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[<i>a</i>]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (7).....	19
III.3.1.6. 12-(4-metoxifenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[<i>a</i>]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (8).....	20
III.3.1.7. 9,9-dimetil-12-(4-(metiltio)fenil)-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[<i>a</i>]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (9).....	21

III.3.1.8.	12-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[a]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (10)	22
III.3.1.10.	12-(2-hidroxifenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[a]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (11)	23
III.3.1.11.	12-(3-hidroxifenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[a]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (12)	24
III.3.1.5.	12-(4-hidroxifenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[a]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (13)	25
III.3.1.9.	4-(9,9-dimetil-11-oxo-9,10,11,12-tetrahidro-8 <i>H</i> -benzo[a]xanten-12-il)benzonitrila (14)	26
III.3.1.12.	12-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[a]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (15)	27
III.3.1.13.	12-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[a]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (16)	28
III.3.1.15.	9,9-dimetil-12-(tiofen-2-il)-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[a]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (17)	29
III.3.1.16.	9,9-dimetil-12-(5-nitrofuran-2-il)-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[a]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (18)	30
III.3.1.14.	9,9-dimetil-12-(piridin-2-il)-9,10-diidro-8 <i>H</i> -benzo[a]xanten-11(12 <i>H</i>)-ona (19)	31
III.3.1.17.	7,7-dimetil-10-fenil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-9(10 <i>H</i>)-ona (33)	32
III.3.1.23.	7,7-dimetil-10-(4-nitrofenil)-7,8-diidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-9(10 <i>H</i>)-ona (20)	33
III.3.1.20.	10-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-9(10 <i>H</i>)-ona (21)	34
III.3.1.21.	10-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-7,8-dihidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-9(10 <i>H</i>)-ona (22)	35
III.3.1.25.	7,7-dimetil-10-(4-nitrofenil)-7,8-diidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-9(10 <i>H</i>)-ona (23)	36
III.3.1.27.	7,7-dimetil-10-(4-(metiltio)fenil)-7,8-diidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-9(10 <i>H</i>)-ona (24)	37
III.3.1.29.	10-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-9(10 <i>H</i>)-ona (25)	38
III.3.1.24.	10-(2-hidroxifenil)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-9(10 <i>H</i>)-ona (26)	39
III.3.1.26.	10-(3-hidroxifenil)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-9(10 <i>H</i>)-ona (27)	40
III.3.1.22.	10-(4-hidroxifenil)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-9(10 <i>H</i>)-ona (28)	41
III.3.1.28.	4-(7,7-dimetil-9-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-10-il)benzonitrila (29)	42

III.3.1.18.	10-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-9(10 <i>H</i>)-ona (30)	43
III.3.1.19.	10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-9(10 <i>H</i>)-ona (31)	44
III.3.1.30	7,7-dimetil-10-(tiofen-2-il)-7,8-diidro-6 <i>H</i> -[1,3]dioxolo[4,5- <i>b</i>]xanten-9(10 <i>H</i>)-ona (32).....	45
III.3.2.	Avaliação do sequestro de espécies reativas de nitrogênio (DPPH [•])	46
III.3.3.	Avaliação do sequestro de espécies reativas de oxigênio ([•] O ₂ ⁻).....	46
IV.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	47
IV. 1.	Preparação da xantenona 4 sob catálise de ácidos orgânicos.....	47
IV.2.	Síntese de xantenonas.....	52
IV.3	Caracterização das xantenonas	57
IV. 4.	Avaliação do sequestro de radicais livres pelas xantenonas.....	66
IV. 4.1	Sequestros de espécies reativas de nitrogênio (DPPH [•])	66
IV.4.2	Sequestros de radicais [•] O ₂ ⁻	70
V.	CONCLUSÕES.....	73
VI.	REFERÊNCIAS	74
ANEXOS:	ESPECTROS	80

SIGLAS, ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

μM - Micromolar

Abs – Absorbância

ATR - reflectância total atenuada

C – carbono não hidrogenado

CDCl_3 – Clorofórmio deuterado

CH – carbono metínico

cm^{-1} – Centímetros recíprocos

COSY – “Correlation Spectroscopy”

CS_{50} - Concentração necessária para sequestro de 50 % dos radicais

d – Duplete

da – Duplete aparente

dd – Duplete duplo

ddd – Duplo duplete duplo

DEPT – “Distortionless Enhancement by Polarization Transfer”

$\text{DMSO-}d_6$ - Dimetil sulfóxido deuterado

DNA - Ácido desoxirribonucleico

DPPH - Radical 2,2-difenil-1-picrilidrazilo

EDTA - Ácido etilenodiamino tetraacético

ERN - Espécie reativa de nitrogênio

ERO - Espécie reativa de oxigênio

ESI-MS - Espectrômetro de Massas com Fonte de Ionização Electrospray

HMBC – “Heteronuclear Multiple Bond Correlation”

HMQC – “Heteronuclear Multiple Quantum Correlation”

hrs – Horas

Hz - Hertz

IMO – Irradiação de micro-ondas

IV – Espectrometria no infravermelho

J – Constante de acoplamento em Hertz

Kcal.Mol^{-1} – Quilocalorias por mol

Lit. – Literatura

m – Multiplete

m/z – Relação massa/carga

MHz – Mega hertz

mL – Mililitro

MM – Massa molar

mM – Milimolar

mmol – Milimol

nm – Nanômetro

°C – Graus Celsius

pag. - Página

pK_{a1} – Primeira constante de dissociação

pK_{a2} – Segunda constante de dissociação

ppm – Partes por milhão

RMCs – Reações multicomponentes

RMN de ^{13}C – Ressonância magnética nuclear de carbono treze

RMN de ^1H – Ressonância Magnética Nuclear de hidrogênio

rpm – Rotações por minuto

s – Simpleto

sl – Sinal largo

t – Tripleto

t.a. – Temperatura ambiente

Td – Tripleto duplo

TMS – Tetrametilsilano

δ – Deslocamento químico em ppm

ν – Estiramento

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese de bis(indolil)metanos catalisada por ácido oxálico. Condição a: ác. Oxálico 5 mol%, t.a., sem solvente, 25-50 minutos de reação, rendimento: 80-98% (dabiri et al., 2008). Condição b: ác. oxálico 10 mol%, 80°C, sem solvente, 20-110 minutos de reação, rendimento: 87-98% (Kokari et al. 2008).	2
Esquema 2. Síntese de 3,4-diidroquinazolin-4-onas catalisada por ácido oxálico <i>via</i> reação tricomponentes.....	2
Esquema 4. Síntese de adutos de Biginelli catalisada por ácido láctico.....	3
Esquema 5. Síntese de adutos de Hantzsch catalisada por ácido láctico ou ácido cítrico.....	4
Esquema 6. Exemplos de algumas das reações orgânicas conduzidas em forno de micro-ondas doméstico nos trabalhos pioneiros desenvolvidos por Gedye e Giguere (1986).....	6
Esquema 7. Esquema geral para síntese de xantenonas.	8
Esquema 8. Reação entre o DPPH [•] (2,2-difenil-1-picrilidrazilo) e um agente doador de H [•] (R-H)	11
Esquema 9. Formação do ânion superóxido pelo sistema riboflavina/metionina/iluminação.	12
Esquema 10. Preparação da xantenona 4, na ausência de solventes, sob catálise dos ácidos oxálico, malônico, succínico e acético.....	47
Esquema 11. Dissociação dos hidrogênios ácidos do ácido oxálico, ácido malônico e ácido succínico	48
Esquema 13. Mecanismo proposto para a síntese das xantenonas <i>via</i> reação multicomponente sob catálise ácida.....	51
Esquema 14. Síntese das xantenonas empregando-se o ácido oxálico como catalisador.....	53

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Reações de obtenção da xantenona 4 com diferentes ácidos orgânicos sob irradiação de micro-ondas.....	49
Tabela 2. Xantenonas sintetizadas*	55
Tabela 3. Dados de RMN das xantenonas 5 - 33.....	63
Tabela 4. Concentração de xantenonas necessária para seqüestro de 50% (CS ₅₀) de radicais DPPH.....	70
Tabela 5. Porcentagem de captura dos ânions superóxidos ([•] O ₂ ⁻) pelas xantenonas*	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Espectro eletromagnético.	4
Figura 2. Reação multicomponente <i>versus</i> reação sequencial em várias etapas.....	7
Figura 3. Estrutura dos núcleos básicos de xantonas, xantenos, xantenonas.....	8
Figura 4. Estrutura química do resveratrol, da curcumina e do ácido ascórbico.....	10
Figura 5. Compostos fenólicos com núcleo oxigenado fundido que possuem atividade antioxidante.....	10
Figura 6. Estruturas dos ácidos orgânicos utilizados e seus respectivos pKa.....	47
Figura 8. Representação ORTEP da estrutura da xantenona 4 com os átomos identificados.....	51
Figura 9. Valores dos deslocamentos químicos dos carbonos C1 e C3 (RMN de ¹³ C 400 Mhz, DMSO-d ₆) e estruturas de ressonância possíveis para o β-naftol.	52
Figura 10. Produtos minoritário decorrente da condensação entre um equivalente do aldeído e dois equivalentes da dimedona.	53
Figura 11. Espectro de RMN de ¹ H (200 Mhz, CDCl ₃) obtido do composto 14a.....	54
Figura 12. Espectro no IV (ATR, cm ⁻¹) obtido para a xantenona 4.	58
Figura 13. Espectro de RMN de ¹ H (400 Mhz, CDCl ₃) obtido da xantenona 4.....	59
Figura 14. Mapa de contornos HMBC obtido para a xantenona 4 (400 Mhz, CDCl ₃). .	60
Figura 15. Mapa de contornos COSY obtido para a xantenona 4 (400 Mhz, CDCl ₃)...	61
Figura 16. Espectro de RMN de ¹³ C (100 Mhz, CDCl ₃) (abaixo) e subespectro DEPT 135 (50 Mhz, CDCl ₃) (acima), obtido para a xantenona 4.	62
Figura 17. Estrutura geral das xantenonas.	63
Figura 18. Estrutura química do sesamol.....	65
Figura 19. Espectro de RMN de ¹ H (200 Mhz, CDCl ₃) obtido da xantenona 23.....	65
Figura 20. Porcentagem de espécies reativas de nitrogênio que foram capturadas pelas xantenonas derivadas do β-naftol (A) e derivadas do sesamol (B). A concentração utilizada no experimento foi de 160 μM para os compostos testes e de 100 μm para o radical DPPH. Resveratrol (resv) foi empregado como controle positivo na concentração de 160 μM. Os experimentos foram realizados em quadruplicata.	67
Figura 21. Radical 9-fenil-2,3,4,9-tetrahydro-1H-xantenona.....	68
Figura 22. Percentual de sequestro de radicais DPPH' como função da concentração das xantenonas 15, 16, 26, 30, 31. Os testes foram realizados na presença de DPPH' a 100 μM, sendo o resveratrol empregado como controle positivo. Os experimentos foram realizados em quadruplicata.	69
Figura 23. Percentual (%) de sequestro de radicais 'O ₂ ' como função da concentração da xantenona 26 (μM) e do resveratrol (μM).	72
Figura 24. Espectro de RMN de ¹ H da xantenona 4 (400 mhz, CDCl ₃).	81
Figura 25. Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT 135 da xantenona 4 (100 Mhz, CDCl ₃).	81
Figura 26. Mapa de contornos COSY obtido para a xantenona 4 (400 Mhz, CDCl ₃)...	82
Figura 27. Mapa de contorno HMBC da xantenona 4 (400 Mhz, CDCl ₃).	82
Figura 28. Mapa de contorno HMQC da xantenona 4 (400 mhz, CDCl ₃).	83
Figura 29. Espectro de RMN de ¹ H da xantenona 5 (200 Mhz, CDCl ₃).	83
Figura 30. Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT 135 da xantenona 5 (50 Mhz, CDCl ₃).....	84
Figura 31. Espectro de RMN de ¹ H da xantenona 6 (400 mhz, CDCl ₃).	84
Figura 32. Espectro de RMN de ¹³ C da xantenona 6 (100 mhz, CDCl ₃).....	85
Figura 33. Subespectro DEPT 135 da xantenona 6 (100 mhz, CDCl ₃).....	85
Figura 34. Espectro de RMN de ¹ H da xantenona 7 (200 mhz, CDCl ₃).	86
Figura 35. Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT 135 da xantenona 7 (50 Mhz, CDCl ₃).....	86
Figura 36. Espectro de RMN de ¹ H da xantenona 8 (200 Mhz, CDCl ₃).	87

Figura 37. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 8 (50 Mhz, CDCl_3).....	87
Figura 38. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 9 (200 Mhz, CDCl_3).....	88
Figura 39. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 9 (50 Mhz, CDCl_3).....	88
Figura 40. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 10 (200 Mhz, CDCl_3).....	89
Figura 41. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 10 (50 Mhz, CDCl_3).....	89
Figura 42. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 11 (400 Mhz, CDCl_3).....	90
Figura 43. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona 11 (100 Mhz, CDCl_3).....	90
Figura 44. Subespectro DEPT 135 da xantenona 11 (100 Mhz, CDCl_3).....	91
Figura 45. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 12 (200 Mhz, DMSO-d_6).....	91
Figura 46. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona 12 (50 Mhz, DMSO-d_6).....	92
Figura 47. Subespectro DEPT 135 da xantenona 12 (50 Mhz, DMSO-d_6).....	92
Figura 48. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 13 (200 Mhz, DMSO-d_6).....	93
Figura 49. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona 13 (50 Mhz, DMSO-d_6).....	93
Figura 50. Subespectro DEPT 135 da xantenona 13 (50 Mhz, DMSO-d_6).....	94
Figura 51. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 14 (200 Mhz, CDCl_3).....	94
Figura 52. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 14 (50 Mhz, CDCl_3).....	95
Figura 53. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 15 (200 Mhz, CDCl_3).....	95
Figura 54. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 15 (50 Mhz, CDCl_3).....	96
Figura 55. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 16 (200 Mhz, CDCl_3).....	96
Figura 56. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 16 (50 Mhz, CDCl_3).....	97
Figura 57. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 17 (400 Mhz, CDCl_3).....	97
Figura 58. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona 17 (100 Mhz, CDCl_3).....	98
Figura 59. Subespectro DEPT 135 da xantenona 17 (100 Mhz, CDCl_3).....	98
Figura 60. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 18 (400 Mhz, CDCl_3).....	99
Figura 61. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona 18 (100 Mhz, CDCl_3).....	99
Figura 62. Subespectro DEPT 135 da xantenona 18 (100 Mhz, CDCl_3).....	100
Figura 63. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 19 (400 Mhz, CDCl_3).....	100
Figura 64. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona 19 (100 Mhz, CDCl_3).....	101
Figura 65. Subespectro DEPT 135 da xantenona 19 (100 Mhz, CDCl_3).....	101
Figura 66. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 33 (200 Mhz, CDCl_3).....	102
Figura 67. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 33 (50 Mhz, CDCl_3).....	102
Figura 68. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 20 (200 Mhz, CDCl_3).....	103
Figura 69. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 20 (50 Mhz, CDCl_3).....	103
Figura 70. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 21 (200 Mhz, CDCl_3).....	104
Figura 71. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 21 (50 Mhz, CDCl_3).....	104
Figura 72. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 22 (200 Mhz, CDCl_3).....	105
Figura 73. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 22 (50 Mhz, CDCl_3).....	105
Figura 74. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 23 (200 Mhz, CDCl_3).....	106
Figura 75. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 23 (50 Mhz, CDCl_3).....	106
Figura 76. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 24 (200 Mhz, CDCl_3).....	107
Figura 77. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 24 (50 Mhz, CDCl_3).....	107
Figura 78. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 25 (200 Mhz, CDCl_3).....	108

Figura 79. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 25 (50 Mhz, CDCl_3).	108
Figura 80. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 27 (200 Mhz, DMSO-d_6).	109
Figura 81. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona 27 (50 Mhz, DMSO-d_6).	109
Figura 82. Subespectro DEPT 135 da xantenona 27 (50 Mhz, DMSO-d_6).	110
Figura 83. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 28 (200 Mhz, DMSO-d_6).	110
Figura 84. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 28 (50 Mhz, DMSO-d_6).	111
Figura 85. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 29 (200 Mhz, CDCl_3).	111
Figura 86. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 29 (50 Mhz, CDCl_3).	112
Figura 87. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 30 (400 Mhz, CDCl_3).	112
Figura 88. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona 30 (100 Mhz, CDCl_3).	113
Figura 89. Subespectro DEPT 135 da xantenona 30 (100 Mhz, CDCl_3).	113
Figura 90. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 31 (400 Mhz, CDCl_3).	114
Figura 91. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona 31 (100 Mhz, CDCl_3).	114
Figura 92. Subespectro DEPT 135 da xantenona 31 (100 Mhz, CDCl_3).	115
Figura 92. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 32 (200 Mhz, CDCl_3).	115
Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 32 (50 Mhz, CDCl_3).	116
Figura 94. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona 16.	116
Figura 95. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona 18.	117
Figura 96. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona 21.	117
Figura 97. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona 22.	118
Figura 98. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona 24.	118
Figura 99. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona 25.	119
Figura 100. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona 26.	119
Figura 101. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona 27.	120
Figura 102. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona 28.	120
Figura 103. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona 29.	121
Figura 104. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona 30.	121
Figura 105. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona 31.	122
Figura 106. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona 32.	122

RESUMO

A organocatálise é reconhecida como um dos ramos da síntese orgânica, considerada um dos pilares da Química Verde. Ácidos orgânicos de origem natural são biodegradáveis, possuem baixas ou nenhuma toxicidade, sendo, portanto não nocivos ao meio ambiente. Estes ácidos são uma importante classe de compostos utilizados como organocatalisadores. Neste trabalho, avaliou-se o potencial catalisador dos ácidos oxálico, malônico, succínico e acético na síntese de xantenonas sob irradiação de micro-ondas na ausência de solvente. A reação envolve o acoplamento entre um aldeído, um composto fenólico e um composto 1,3-dicarbonílico. A melhor condição para a síntese da xantenona **4** foi utilizando o ácido oxálico na concentração de 20 mol% durante cinco minutos de irradiação de micro-ondas. Foram sintetizadas 30 xantenonas, sendo 13 inéditas, sob catálise do ácido oxálico a 20 mol%. As xantenonas derivadas do β -naftol foram obtidas com rendimentos entre 35-93% e as derivadas do sesamol com rendimento entre 30-91%. Uma vez obtidas e caracterizadas, as xantenonas foram avaliadas quanto às suas atividades sequestradoras de radicais livres. Em relação ao sequestro de espécies reativas de nitrogênio (DPPH \cdot), as xantenonas **15**, **16**, **26**, **30** e **31** apresentaram percentual de captura superior ou similar ao observado para o resveratrol (77 %), um reconhecido antioxidante. As xantenonas **16**, **30** e **31** apresentaram ainda valores de CS₅₀ (concentração necessária para sequestrar 50% dos radicais livres do meio de reação) duas vezes inferior ao resveratrol (42,4 μ M). Quando avaliados o potencial de sequestro de espécies reativas de oxigênio (\cdot O₂⁻) a xantenona **26** apresentou percentual de captura e CS₅₀ comparáveis ao do resveratrol (691,3 μ M). Em resumo, um método eficiente para a preparação de xantenonas foi desenvolvido empregando-se o ácido oxálico como organocatalisador. As xantenonas sintetizadas mostram-se como potenciais-candidatos para o desenvolvimento de novos agentes antioxidantes.

ABSTRACT

Organocatalysis is considered a foundation pillar of Green Chemistry. The biodegradability and low or none toxicity make natural organic acids eco-friendly options of catalysts. In this work, it was evaluated the potential of oxalic, succinic, malonic and acetic acids as catalysts for the synthesis of xanthenones under microwave irradiation and solvent-free conditions. The reaction studied involved the coupling of an aldehyde, a phenol and an 1,3-dicarbonyl compound. The best yield for the synthesis of xanthenone **4** was achieved when using 20 mol% oxalic acid under 5 min of microwave irradiation. This approach allowed the synthesis of 30 xanthenones, in which 11 of them are novel. The β -naphthol- and sesamol-derived xanthenones were obtained with 35-93% of yield and 30-91% of yield, respectively. A preliminary screening revealed that the ability of xanthenones **15**, **16**, **26**, **30** e **31** to scavenge the reactive nitrogen species DPPH \cdot was comparable to that of the known antioxidant resveratrol (77%). The concentration necessary to scavenge free radicals by 50% (SC₅₀) for xanthenones **16**, **30** e **31** was two-fold lower than that of resveratrol (42.4 μ M) indicating the lower potency of the latter. The synthesized xanthenones were found to be poor scavengers of the reactive oxygen species \cdot O₂⁻. The SC₅₀ value for Xanthenone **26** against \cdot O₂⁻ was similar to that of resveratrol (691.3 μ M). Overall, the results indicate that an efficient approach based on the use of oxalic acid as a catalyst was developed to synthesize a series of xanthenones under microwave irradiation. Also, the great ability of xanthenones to scavenge reactive nitrogen species makes this class of compound eligible for further studies of antioxidant activity.

I. INTRODUÇÃO

I.1. Uso de ácidos orgânicos como organocatalisadores

O uso de moléculas orgânicas como catalisadores em reações químicas teve seu primeiro relato em 1859 (List, 2007; MacMillan, 2008), mas somente a partir de 2009, com o advento da organocatálise (MacMillan, 2008), as moléculas orgânicas ganharam relevância como catalisadores. A organocatálise é reconhecida como um dos principais ramos da síntese orgânica [os outros, mais tradicionais, são a catálise enzimática e a catálise (organo)metálica], sendo considerada uma ferramenta fundamental na área da Química Verde. De fato, os compostos orgânicos apresentam vantagens em relação aos compostos inorgânicos por terem baixa sensibilidade ao oxigênio atmosférico, baixa toxicidade, apresentarem simplicidade operacional e baixo custo para aquisição (List & Yang, 2006; Dalko & Moisan, 2004; Amarante & Coelho, 2009).

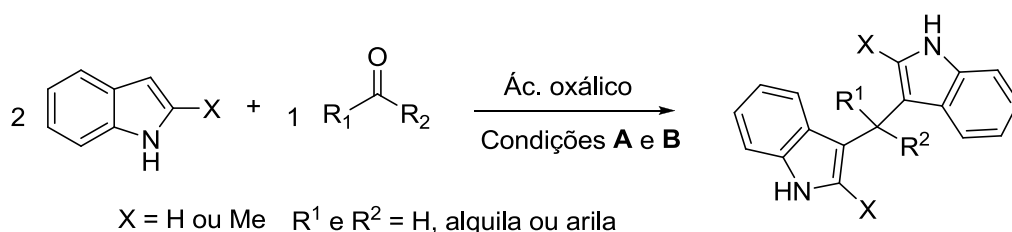
Além disso, os produtos obtidos a partir de reações catalisadas por moléculas orgânicas despertam o interesse das indústrias farmacêuticas e cosmeceúticas que prezam pela pureza dos produtos que chegam ao mercado por não apresentarem contaminação por metal (Amarante & Coelho, 2009).

Entre os compostos orgânicos com reconhecida atividade catalisadora em síntese orgânica, destacam-se os ácidos orgânicos de origem natural. Estes ácidos são biodegradáveis, possuem baixas ou nenhuma toxicidade, sendo, portanto não nocivos ao meio ambiente. Estas características estão de acordo com os princípios da química verde tornando a utilização dos ácidos orgânicos como catalisadores uma importante e desejável ferramenta em síntese orgânica.

Como exemplo de ácidos orgânicos empregados como catalisadores em reações químicas, pode-se citar o uso do ácido oxálico, ácido láctico e ácido cítrico.

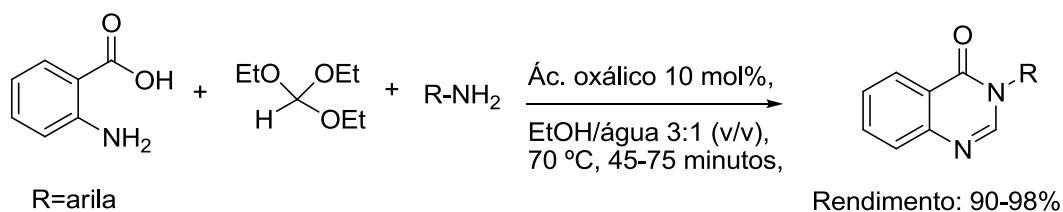
Dabiri *et al.* (2008) e Kokari *et al.* (2008), descreveram a eficiência do ácido oxálico na síntese de *bis*(indolil)metanos. Esta reação consiste na

condensação de dois equivalentes de derivados indólicos e um equivalente de aldeído ou cetona (Esquema 1). Foram empregados vários aldeídos aromáticos substituídos com diferentes grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica do anel, aldeídos alifáticos e aldeídos heterocíclicos, cetonas acíclicas e cíclicas. Todos os produtos correspondentes foram obtidos em ótimos rendimentos que variaram de 80 a 98%.



Esquema 1. Síntese de bis(indolil)metanos catalisada por ácido oxálico. Condição A: ác. oxálico 5 mol%, t.a., sem solvente, 25-50 minutos de reação, rendimento: 80-98% (Dabiri et al., 2008). Condição B: ác. oxálico 10 mol%, 80°C, sem solvente, 20-110 minutos de reação, rendimento: 87-98% (Kokari et al. 2008).

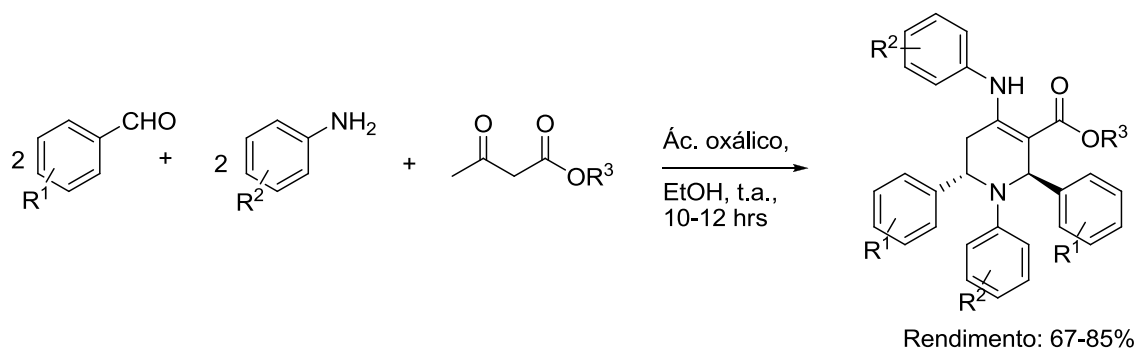
O ácido oxálico foi empregado como eficiente catalisador na síntese tri-componente entre um aminoácido, o trietoximetano e uma amina para obtenção de 3,4-dihidroquinazolin-4-onas (Esquema 2) (Sangshetti *et al.*, 2008). Os produtos foram obtidos em ótimos rendimentos (90-98%) a partir de várias anilinas contendo grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica no anel.



Esquema 2. Síntese de 3,4-dihidroquinazolin-4-onas catalisada por ácido oxálico via reação tricomponentes.

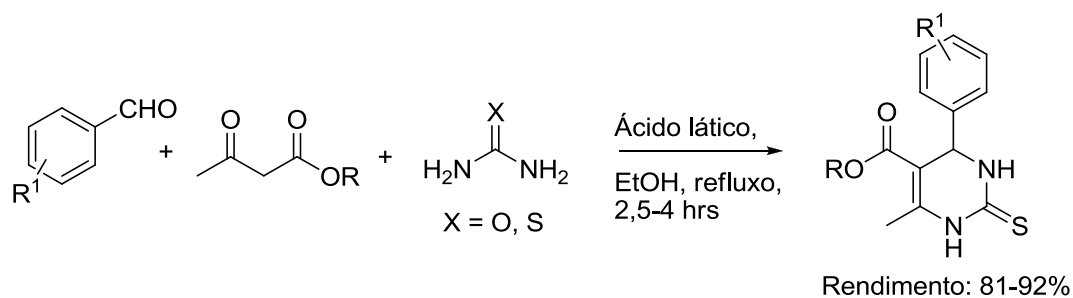
Outro exemplo da eficiência do ácido oxálico em reações multicomponentes foi descrito por Sajadikhah *et al.* (2012) na síntese de piperidinas. Esta reação envolve a condensação entre dois equivalentes de um aldeído, dois equivalente da anilina e um equivalente do composto β -cetoester

(Esquema 3). O ácido oxálico mostrou-se ser um ótimo catalisador indiferentemente das características eletrônicas dos grupos R¹ e R² presentes no aldeído ou na amina empregados nas reações.



Esquema 3. Síntese de piperidinas catalisada por ácido oxálico via reação pentacomponentes.

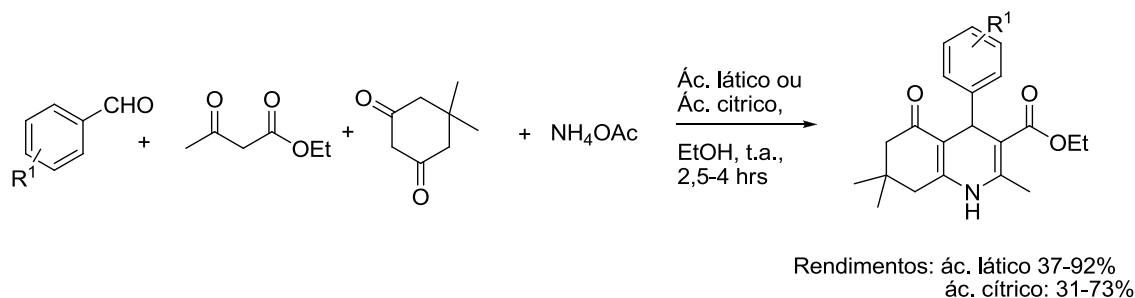
A utilização do ácido láctico como catalisador foi descrito na obtenção de adutos de Biginelli (Suresh *et al.*, 2009). A reação de Biginelli consiste no acoplamento entre um aldeído, um β -cetoéster e ureia ou tiourea como exemplificado no esquema 4. Utilizou-se uma grande variedade de aldeídos aromáticos contendo grupos doadores e retiradores de densidade eletrônica do anel, aldeídos alifáticos e heterocíclico. Os adutos de Biginelli foram obtidos em ótimos rendimentos (81-92%).



Esquema 4. Síntese de adutos de Biginelli catalisada por ácido láctico.

Pacheco *et al.* (2013) avaliaram a atividade catalítica dos ácidos láctico e cítrico na síntese de adutos de Hantzsch. Esta reação consiste no acoplamento entre um aldeído, dimedona, acetoacetado de etila e acetato de amônio (Esquema 5, pag. 4). Nesta síntese, o ácido láctico proporcionou, para a maioria dos aldeídos avaliados (aldeídos aromáticos com diferentes

substituintes), a obtenção dos adutos de Hantzsch em melhor rendimento quando comparado ao ácido cítrico.



Esquema 5. Síntese de adutos de Hantzsch catalisada por ácido láctico ou ácido cítrico.

I.2. Aplicação da irradiação de micro-ondas em síntese orgânica

Micro-ondas são radiações eletromagnéticas com frequências que variam de 3×10^2 a 3×10^5 megahertz (Mhz), correspondendo a comprimentos de onda entre 1 mm e 1 m. As micro-ondas situam-se entre a região do infravermelho e das ondas de rádio no espectro eletromagnético (Figura 1) (Sanseverino, 2002).

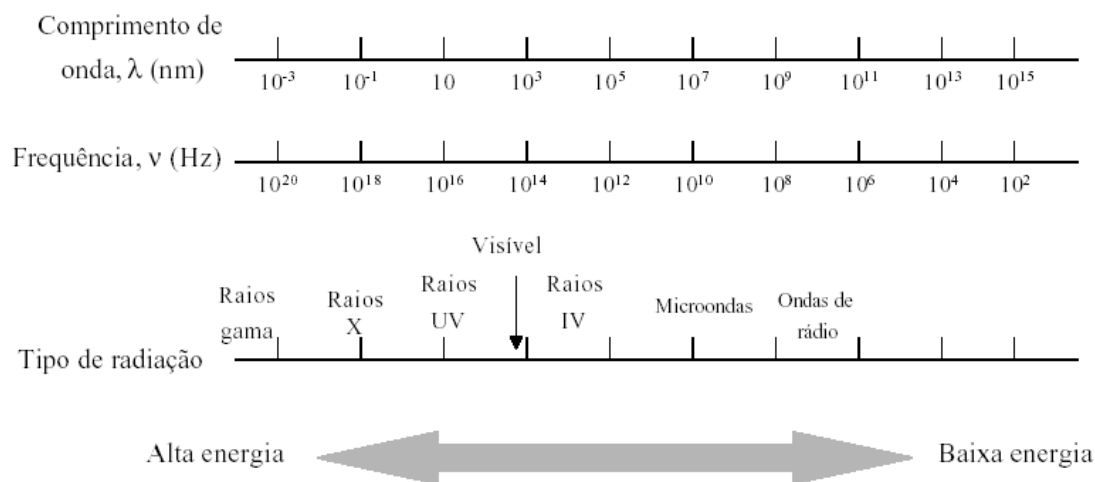


Figura 1. Espectro eletromagnético.

A energia associada à irradiação de micro-ondas que é usualmente empregada em reações químicas é da ordem de $0,037 \text{ Kcal.mol}^{-1}$ sendo, portanto, muito baixa para ocasionar a clivagem de ligações químicas das moléculas (A energia necessária para clivar ligações químicas de compostos orgânicos, em geral, são maiores que $42,9 \text{ Kcal.mol}^{-1}$, Smith & March, 2007).

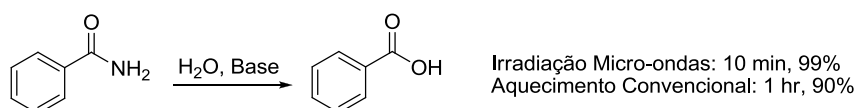
Esta energia permite, portanto, apenas a modificação do perfil cinético destas reações (Hayes, 2002).

Na irradiação de micro-ondas (IMO), diferentemente do aquecimento convencional onde a transferência de calor se dá por mecanismos de condução e convecção, a transferência é de forma direta e ocorre através de dois mecanismos principais: a rotação de dipolos e a condução iônica (Sanseverino, 2002).

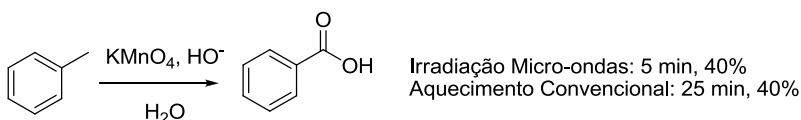
A rotação de dipolos ocorre quando moléculas polares (que entropicamente estariam em um meio reagente com diferentes orientações dos seus dipolos) tentam se alinhar ao campo elétrico das micro-ondas. Este alinhamento envolve a absorção de energia que, após a remoção do campo aplicado e o retorno das moléculas aos seus estados iniciais de orientação, é liberada, por exemplo, na forma de calor. A oscilação do campo elétrico na frequência de 2.450 MHz (esta frequência é a utilizada em reatores de micro-ondas para síntese orgânica) é da ordem de $4,9 \times 10^9$ vezes por segundo, o que ocasionaria prontamente o aquecimento uniforme da amostra submetida a este campo elétrico (Sanseverino, 2002; Larhed & Hallberg, 2001). O mecanismo de condução iônica ocorre em amostras que contenham íons livres ou moléculas carregadas que, neste caso, sob a aplicação do campo elétrico migram através da amostra. Este fenômeno de migração, e conseguinte fricção entre as moléculas presente na amostra, promove a geração de calor de maneira uniforme (Sanseverino, 2002).

O emprego da IMO em Síntese Orgânica iniciou-se em 1986, com os trabalhos independentes de Gedye e Giguere. Estes autores, utilizando um forno de micro-ondas doméstico, demonstraram a eficiência desta fonte de aquecimento em várias reações orgânicas, como, por exemplo, a hidrólise da benzamida (Reação **A**), a oxidação do tolueno (Reação **B**), reações de Diels-Alder (Reação **C**) e o rearranjo de Claisen (Reação **D**) (Esquema 6, pag. 6). Desde então o uso da IMO em reações orgânicas se tornou mais difundido entre os químicos orgânicos sintéticos, possibilitando a execução de transformações químicas em melhores rendimentos e/ou seletividades, além de exigirem menores períodos de reação (Lidström *et al.*, 2001; Dallinger & Kappe, 2007; Polshettiwar & Varma, 2008).

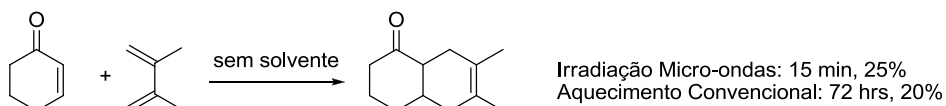
A: Hidrólise da benzamida



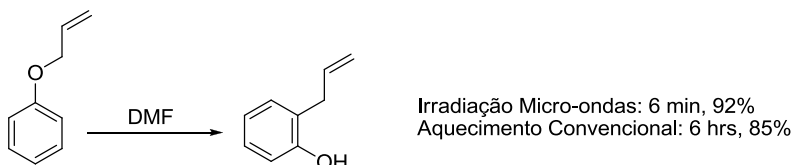
B: Oxidação do tolueno



C: Reação de Diels-Alder



D: Rearranjo de Claisen



Esquema 6. Exemplos de algumas das reações orgânicas conduzidas em forno de micro-ondas doméstico nos trabalhos pioneiros desenvolvidos por Gedye e Giguere (1986).

I.3. Reações multicomponentes

Reações multicomponentes (RMCs) são definidas como procedimentos em que três ou mais substâncias são combinadas em uma única etapa para formarem um produto que incorpora as características estruturais de cada reagente (Ganem, 2009; Tejedor *et al.*, 2007; Weber, 2002). A primeira reação multicomponente foi descrita por Gerhard e Laurent em 1838 e envolve a síntese de iminas cianidrina. Desde então, diversas reações multicomponentes foram descritas, como a síntese de Hantzsch, reação de Biginelli, reação de Mannich (Brauch *et al.*, 2013; Ram & Yus, 2005; Ugi *et al.*, 1994).

Nas últimas décadas, devido a sua simplicidade e eficiência sintética, as RMCs assumiram um importante papel na síntese orgânica, pelo fato de em apenas uma etapa formar várias ligações químicas e incorporar ao produto

praticamente todos os átomos presentes nas moléculas dos reagentes e, geralmente, com ótimos rendimentos (Ganem, 2008; Tejedor *et al.*, 2007; Weber, 2002). Além disso, as RMCs evitam a manipulação de grupos funcionais, reduzindo o número de etapas, tempo e recursos financeiros envolvidos em um processo de várias etapas (Brauch *et al.*, 2013) (Figura 2).

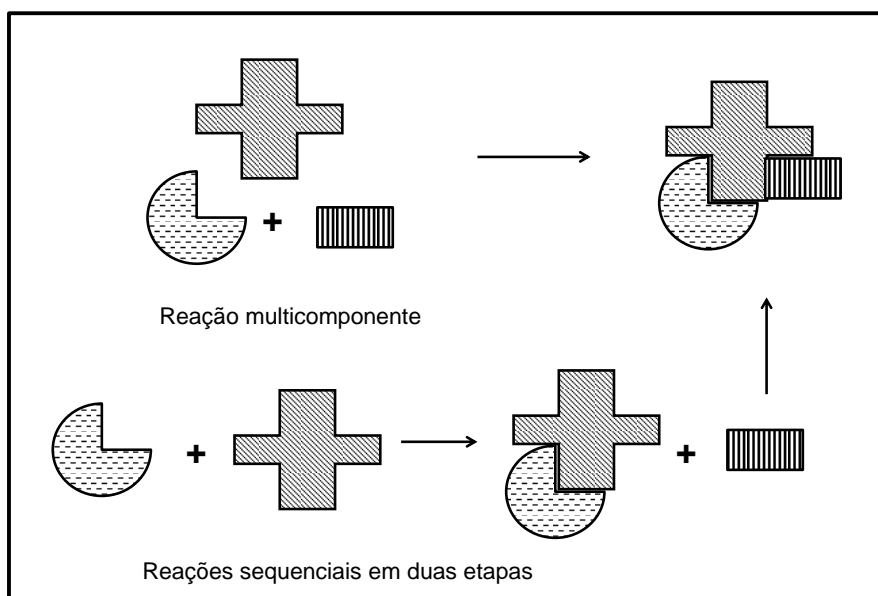


Figura 2. Reação multicomponente versus reação sequencial em várias etapas.

Com o crescente desenvolvimento na pesquisa de moléculas bioativas, as RMCs se mostram uma importante aliada, visto que possibilita a obtenção de um grande número de moléculas com potencial biológico em um curto intervalo de tempo e, em geral, em uma ou duas etapas de reação (Brauch *et al.*, 2013).

I.4. Xantenonas: aplicações e sínteses

Xantonas, xantenos e derivados, como as xantenonas são compostos heterocíclicos de origem naturais e apresentam como núcleo básico um anel oxigenado fundido a um anel aromático (Figura 3, pag. 8).

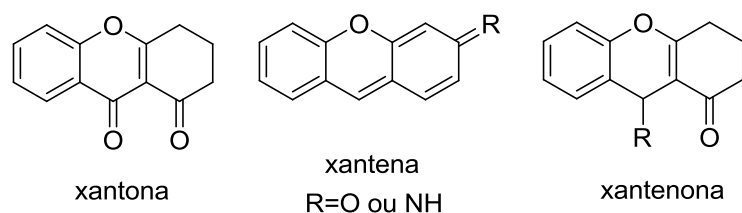
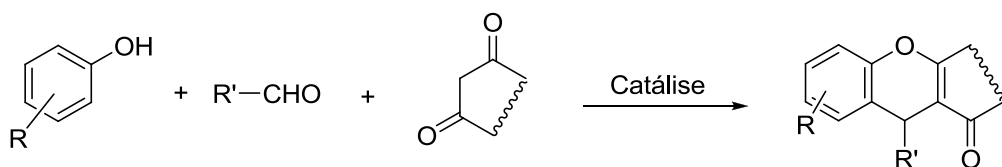


Figura 3. Estrutura dos núcleos básicos de xantonas, xantenas, xantenonas.

Vários procedimentos foram desenvolvidos para a obtenção destes heterocíclis. As metodologias de síntese para as xantenonas envolvem uma reações multicomponentes (RMCs) nas quais se empregam um composto fenólico, um aldeído e um composto 1,3-dicarbonílico sob, em geral, catálise ácida (Esquema 7).



Esquema 7. Esquema geral para síntese de xantenonas.

Muitos catalisadores são utilizados para a síntese de xantenonas, a citar: nitrato de amônio cérico (CAN) (Kumar *et al.*, 2010), triflato de prolina (Li *et al.*, 2010), $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$ (Das *et al.*, 2007), fluoreto de tributil amônio (TBAF) (Gao *et al.*, 2009), ácido fluoro bórico adsorvido em sílica ($\text{HBF}_4\text{.SiO}_2$) (Zhang *et al.*, 2009), trifluoreto de boro dietil eterado ($\text{BF}_3\text{.Et}_2\text{O}$) (Sethukumar *et al.*, 2011), cloreto de índio (InCl_3) (Nandi *et al.*, 2009), brometo de tetradeciltrimetil amônio (TTAB) (Shinde *et al.*, 2011), polietilenoglicol (Naidu *et al.*, 2012), ácido sulfâmico (Heravi *et al.*, 2010), ácido *p*-toluenossulfônico (Khurana & Magoo, 2009), perfluorooctanato de itérbio (Yb(PFO)_3) (Sundar *et al.*, 2012), iodo molecular (I_2) (Sun *et al.*, 2011), (BSMIM)Ts (Kundu *et al.*, 2011), triflato de escândio (Sc(OTf)_3) (Rao *et al.*, 2012), dentre outros.

Algumas das reações que empregam estes catalisadores apresentam desvantagens como: i) requerem procedimentos trabalhosos para purificação (cromatografica em coluna de sílica gel) do produto final, como as catalisadas por CAN, triflato prolina e $\text{BF}_3\text{.Et}_2\text{O}$, ii) necessitam de tempos de reações prolongados, como as catalisadas por heteropoliácido e TTAB (2 e 3 horas de reação, respectivamente), iii) utilizam catalisadores não verdes, como $\text{NaHSO}_4\text{-}$

SiO₂, BF₃.Et₂O, HBF₄-SiO₂, iv) possuem elevado custo para aquisição como TBAF, InCl₃, Sc(OTf)₃, v) empregarem catalisadores que necessitam ser preparados, como (BSMIM)Ts e Yb(PFO)₃.

As reações que utilizam irradiação de micro-ondas como fonte de aquecimento possuem desvantagem como: i) utilizam micro-ondas caseiro (Kundu *et al.*, 2011), o qual não tem total reprodutibilidade do método, ii) utilizam catalisadores não verde como I₂, iii) utilizam catalisadores que necessitam ser preparados, como ((BSMIM)Ts) e Yb(PFO)₃.

Estes compostos heterocíclicos são amplamente utilizados como corantes (Griffiths & Lee, 2003), pigmentos/marcadores fluorescentes para visualização de biomoléculas (Knight & Stephens, 1989; Kamino *et al.*, 2008) ou em tecnologias de laser (Ahmad *et al.*, 2002). As xantenonas são relativamente pouco exploradas quanto as suas propriedades biológicas, sendo descritas para esta classe de moléculas as atividades antiviral (Naidu *et al.*, 2012) e antiproliferativa (Kumar *et al.*, 2010).

I.5. Sequestro de radicais livres

Os radicais livres são substâncias que possuem um elétron não emparelhado como ânion superóxido (\dot{O}_2^-), radical hidroxil (\dot{OH}), o radical peroxila ($ROO\dot{O}$), o radical alcóxila ($RO\dot{O}$), o radical óxido nítrico ($NO\dot{O}$) e o radical dióxido de nitrogênio (\dot{NO}_2). Estas espécies reativas de oxigênio (ERO) e de nitrogênio (ERN) são geradas no metabolismo aeróbico celular e por agentes exógenos, como medicamentos e luz ultravioleta (Chatti *et al.*, 2011).

O organismo possui mecanismos de combate ao excesso de radicais livres, como as enzimas do sistema antioxidante (superóxido desmutase e catalase) ou substâncias antioxidantes como as vitaminas (Chatti *et al.*, 2011). O desequilíbrio entre a produção dos radicais e o mecanismo de combate compromete as funções vitais do indivíduo. O excesso desses agentes no organismo é responsável por danos oxidativos em moléculas biológicas como carboidratos, lipídios e no DNA podendo levar a doenças cardiovasculares, neurodegenerativas e inflamatórias (Kumar & Kuttan, 2009).

Lesões oxidativas de caráter cumulativo podem ocorrer quando a disponibilidade de agentes antioxidantes é limitada. Portanto, a inclusão de alimentos que contenham substâncias antioxidantes (polifenóis, carotenóides e antocianinas) como frutas, legumes e verduras na dieta alimentar auxilia o organismo no combate desses radicais e previne o aparecimento das enfermidades (Chatti *et al.*, 2011).

Compostos como o resveratrol (Leonard *et al.*, 2003), a curcumina, o ácido ascórbico (Figura 4) (Bianchil & Antunes, 1999), entre outros, são substâncias de origem natural com reconhecida atividade antioxidante.

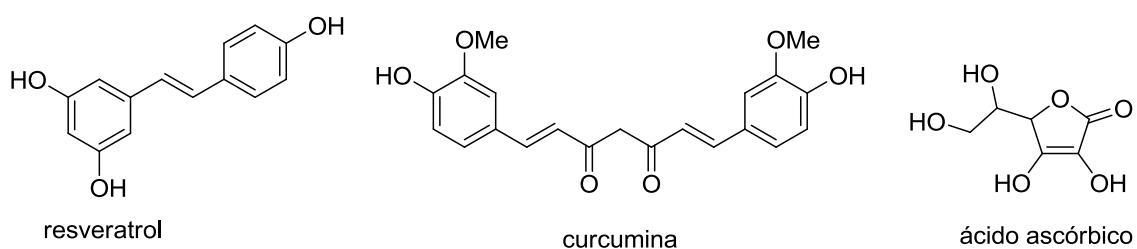


Figura 4. Estrutura química do resveratrol, da curcumina e do ácido ascórbico.

Nishiyama *et al.* (1998 e 2000) descreveram em dois trabalhos distintos que compostos fenólicos contendo um núcleo oxigenado fundido possuem potencial atividade antioxidante. Os compostos que demonstraram maior atividade antioxidante são apresentados na figura 5. Os autores descreveram que o par de elétrons não ligantes do oxigênio do anel fundido contribui para estabilização do radical.

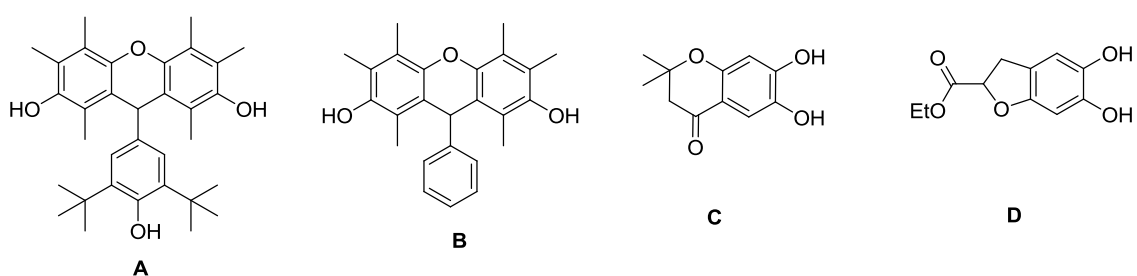
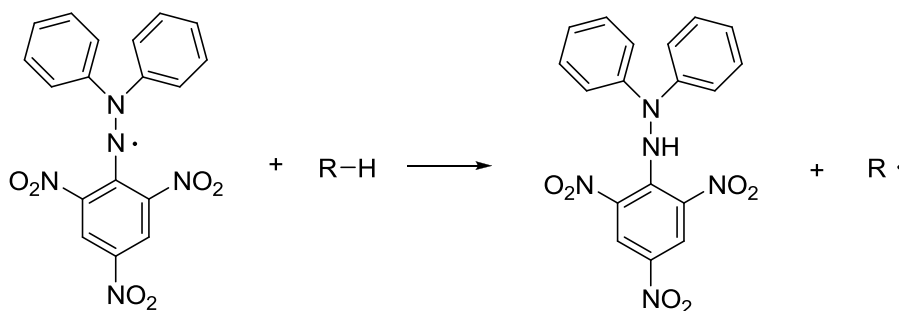


Figura 5. Compostos fenólicos com núcleo oxigenado fundido que possuem atividade antioxidante.

Há dois testes para avaliação da capacidade antioxidante dos compostos alvos, sendo um o teste que avalia a peroxidação lipídica e o teste

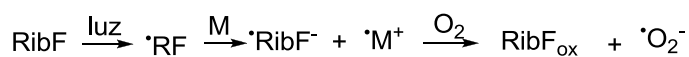
que avalia a capacidade do composto em sequestrar radicais livres (Sánchez-Moreno, 2002). Dentre os testes que avaliam o sequestro de espécies radicalares, destaca-se o método do radical DPPH e do radical ânion superóxido.

O método do radical DPPH consiste na capacidade do composto-teste em capturar o radical 2,2-difenil-1-picrilidrazilo (DPPH[•]). Este radical estável, que possui coloração violeta, fornece a hidrazina correspondente na presença de um agente doador de elétrons. Esta transformação é seguida de uma diminuição na coloração da solução (de violeta a amarelo) que é medida pela variação da absorbância a 517 nm, e está relacionada com a capacidade do composto-teste (R-H) em sequestrar o radical DPPH (Esquema 8) (Sánchez-Moreno, 2002; Gülçin, 2010).

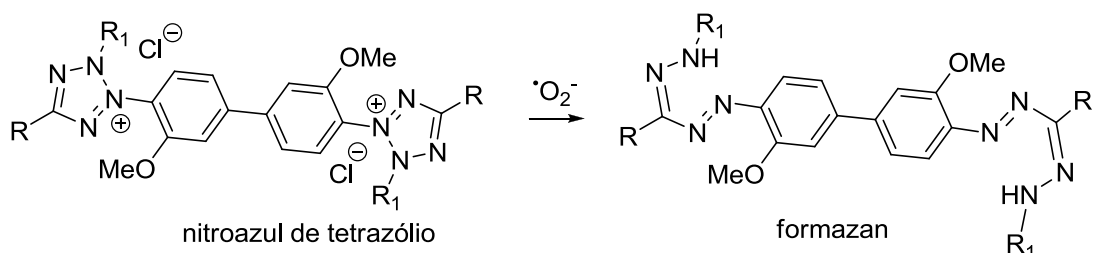


Esquema 8. Reação entre o DPPH[•] (2,2-difenil-1-picrilidrazilo) e um agente doador de H[•] (R-H).

O método para avaliar o sequestro de radical ânion superóxido consiste na medida da inibição do $\cdot\text{O}_2^-$ gerado pelo sistema riboflavina/metionina sob irradiação de luz fluorescente (Gülçin, 2010). A riboflavina irradiada tem a capacidade de oxidar a metionina do meio, e por esta reação fotoquímica formam-se espécies reativas de oxigênio no meio de reação (Souza *et al.*, 2005). A reação colorimétrica consiste na redução do nitroazul de tetrazólio (NBT) pelo ânion superóxido (Esquema 9, pag. 12) (Gülçin, 2010). A variação de coloração do meio permite o monitoramento do sequestro dos radicais ânion superóxido através do decréscimo de absorbância do meio a 525 nm (Observa-se uma mudança de coloração do meio de reação de rosa escuro a rosa claro).



RibF = riboflavina; M = metionina



R = fenil, R1 = p-NO₂-fenil

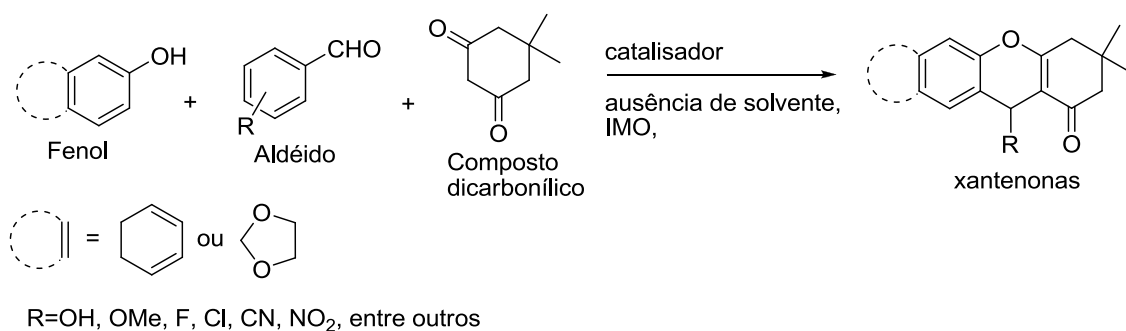
Esquema 9. Formação do ânion superóxido pelo sistema riboflavina/metionina/iluminação.

Estes testes são rápido, preciso, de fácil execução e amplamente utilizado para avaliação da potencial atividade antioxidante dos compostos testes (Sánchez-Moreno, 2002).

II. OBJETIVOS

Em função do potencial uso de ácidos orgânicos de origem natural como catalisadores em reações multicomponentes e as semelhanças estruturais das xantenonas aos compostos fenólicos descritos por Nishiyama *et al.* (1998 e 2000) (Figura 5, pag. 10), o presente trabalho propõe-se:

➤ Avaliar o potencial catalisador do ácido oxálico, ácido malônico, ácido succínico e ácido acético na síntese de xantenonas sob irradiação de micro-ondas e ausência de solvente.



➤ Avaliar a atividade de sequestro dos radicais 2,2-difenil-1-picrilidrazilo (DPPH[•]) e ânion superóxido ([•]O₂⁻) pelas xantenonas sintetizadas.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III.1. Materiais e Métodos

III.1.1. Generalidades Metodológicas

Os reagentes e solventes utilizados foram produtos analiticamente puros conforme indicados pelos fabricantes, para uso em síntese orgânica.

III.1.2. Temperaturas de Fusão

As temperaturas de fusão não corrigidas foram determinadas em um aparelho GEHAKA-PF1500.

III.1.3. Análise elementar

As análises elementares foram realizadas em aparelho Perkin Elmer, modelo 2400 série II CHNS/O Analyser (Departamento de Química, Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG).

III.2. Técnicas Espectroscópicas e Espectrométricas

III.2.1. Infravermelho

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos pela técnica de ATR em espectrofotômetro Spectro One Perkin Elmer (Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG).

III.2.2. Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono treze (RMN de ^1H e ^{13}C , respectivamente) foram obtidos em espectrofotômetro Bruker DPX 200 *Avance* operando a 200 MHz para RMN de ^1H e 50 MHz para RMN de ^{13}C do Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) e Bruker *Avance* III operando a 400 MHz para RMN de ^1H e 100 MHz para RMN de ^{13}C do Laboratório de Espectroscopia da Universidade Estadual de Londrina (UEL). Os espectros foram calibrados a partir dos sinais residuais dos solventes ou a partir do sinal do padrão interno TMS. A multiplicidade dos picos dos hidrogênios nos espectros de RMN de ^1H foi indicada conforme a seguinte convenção: d (dupletto), da (dupletto aparente), dd (dupletto duplo), ddd (duplo dupletto duplo)

m (multiplete), s (simpleto), sl (sinal largo), t (tripleto). Os espectros de DEPT (“Distortionsless Enhancement by Polarization Transfer”) com ângulo de 135° foi utilizado na determinação do padrão de hidrogenação dos carbonos nos espectros de RMN de ¹³C de acordo com a seguinte convenção: C (carbono não hidrogenado), CH (carbono metínico).

III.2.3. Espectrometria de Massas de Alta Resolução

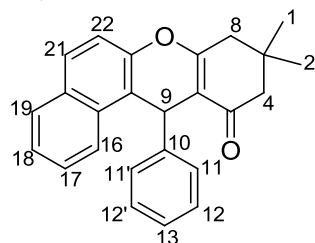
Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em Espectrômetro de Massas com Fonte de Ionização Electrospray (ESI-MS) modelo SHIMADZU LC-ITTOF (Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG).

III.3. Procedimentos

III.3.1. Obtenção das Xantenonas Empregando-se Ácidos Orgânicos como Catalisadores

Para síntese das xantenonas adicionaram-se em um balão de 25 mL o β -naftol (1,2 mmol), o benzaldeído (1,0 mmol), a 5,5-dimetil-1,3-cicloexadiona (1,5 mmol) e o ácido orgânico (5, 10 ou 20 mol%) na ausência de solvente. A reação procedeu-se sob irradiação de micro-ondas (IMO) em um reator DISCOVER CEM® nas seguintes condições: temperatura de 130 °C, potência de 250 watts, tempo de rampa: 3 minutos, tempo de irradiação de micro-ondas: 5, 10 ou 15 minutos, em agitação máxima e tubo aberto. Após o término da IMO adicionou-se metanol ao bruto de reação e a mistura reagente foi colocada sob agitação até a formação de um precipitado que foi filtrado à vácuo em funil de porcelana. O precipitado foi purificado por recristalização em metanol ou metanol/água e em alguns casos, utilizou-se cromatografia em coluna para obtenção do produto puro.

III.3.1.1. 9,9-dimetil-12-fenil-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (4)



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₂O₂

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 82% (5 minutos) e 65% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 158-159 °C [Lit. 155-156 °C (Li *et al.*, 2010)]

IV (ATR, cm⁻¹): 2967, 1651, 1621, 1501, 1479, 1452, 1373, 1218, 1191, 1144, 1027, 933, 870, 837, 744.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,96 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H16), 7,67-7,64 (m, 2H, H19, H21), 7,35 - 7,30 (m, 3H, H11, H11', H17), 7,28-7,23 (m, 2H, H18, H22), 7,12 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz, H12, H12'), 6,98 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz, H13), 5,70 (s, 1H, H9), 2,60 (s, 2H, H8), 2,21 (da, 2H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,15 (da, 2H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,00 (s, 3H, H1 ou H2), 0,86 (s, 3H, H1 ou H2).

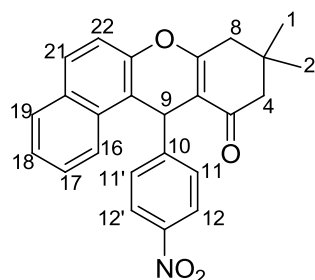
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 197,1 (C5), 164,3 (C7), 148,2 (C23), 145,3 (C10), 132,0 (C20), 131,9 (C15), 129,3 (C19), 128,9 (C11, C11', C21), 128,7 (C12, C12'), 127,5 (C17), 126,7 (C13), 125,3 (C22), 124,1 (C16), 118,2 (C14), 117,5 (C18), 114,7 (C6), 51,3 (C4), 41,8 (C8), 35,2 (C9), 32,6 (C3), 29,8 (C1 ou C2), 27,5 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado – [M + Na]⁺: 377,1518; encontrado: 377,1425; erro: 2,47 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 84,72 %; H: 6,26 %.

Experimental – C: 85,17 %; H: 6,26 %.

III.3.1.2. 9,9-dimetil-12-(4-nitrofenil)-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (5)



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₁NO₄

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 48% (5 minutos) e 80% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 172-174 °C. [Lit. 175–177 °C (Rama *et al.*, 2012)]

IV (ATR, cm⁻¹): 2913, 1650, 1594, 1452, 1370, 1283, 1219, 1180, 1167, 1141, 1012, 974, 959, 836, 803, 766, 743, 729, 700, 656.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,04 (da, 2H, *J* = 6,0 Hz, H12, H12'), 7,91-7,72 (m, 3H, H16, H19, H21), 7,53-7,39 (m, 5H, H11, H11', H17, H18, H22), 5,81 (s, 1H, H9), 2,59 (s, 2H, H8), 2,34 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,22 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,13 (s, 3H, H1 ou H2), 0,94 (s, 3H, H1 ou H2).

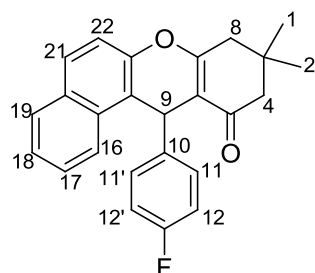
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,7 (C5), 164,6 (C7), 151,8 (C_{Ar}), 147,7 (C_{Ar}), 146,2 (C_{Ar}), 131,5 (C_{Ar}), 130,9 (C_{Ar}), 129,6 (CH_{Ar}), 129,3 (CH_{Ar}), 128,6 (CH_{Ar}), 127,3 (CH_{Ar}), 125,2 (CH_{Ar}), 123,5 (CH_{Ar}), 117,0 (CH_{Ar}), 115,9 (C_{Ar}), 112,9 (C6), 50,7 (C4), 41,3 (C8), 34,8 (C9), 32,2 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,0 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 400,1549; encontrado: 400,1488; erro: 1,52 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 75,17 %; H: 5,30 %; N: 3,51 %.

Experimental – C: 75,43 %; H: 5,11 %; N: 3,73 %.

III.3.1.3 12-(4-fluorofenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanthen-11(12H)-ona (6)



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₁FO₂

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 65% (5 minutos) e 72% (10 minutos)

Método de purificação: recristalização em metanol

Faixa de Temperatura de Fusão: 165-167 °C. [Lit. 190–193 °C (Rama *et al.*, 2012)

IV (ATR, cm⁻¹): 2912, 1651, 1594, 1489, 1452, 1370, 1283, 1219, 1180, 1141, 1011, 975, 959, 836, 803, 766, 743, 729, 700, 657.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,93 (d, 1H, *J* = 12,0 Hz, H16), 7,80-7,76 (m, 2H, H19, H21), 7,46-7,37 (m, 2H, H11, 11'), 7,34-7,29 (m, 3H, H17, H18, H22), 6,86 (t, 2H, *J* = 8,0 Hz, H12, 12'), 5,71 (s, 1H, H9), 2,57 (s, 2H, H8), 2,32 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,25 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,12 (s, 3H, H1 ou H2), 0,97 (s, 3H, H1 ou H2).

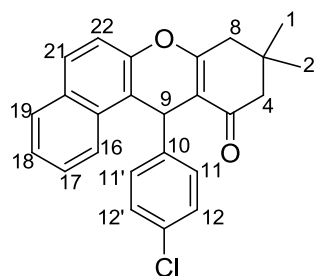
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,9 (C5), 163,9 (C7), 161,2 (d, *J*_{C-F} = 250, C13), 147,7 (C_{Ar}), 140,5 (C_{Ar}), 131,5 (C_{Ar}), 131,2 (C_{Ar}), 129,9 (CH_{Ar}), 129,8 (CH_{Ar}), 129,0 (CH_{Ar}), 128,4 (CH_{Ar}), 127,0 (CH_{Ar}), 124,9 (CH_{Ar}), 123,5 (CH_{Ar}), 117,3 (C_{Ar}), 117,0 (CH_{Ar}), 115,1 (CH_{Ar}), 114,9 (CH_{Ar}), 114,0 (C6), 50,8 (C4), 41,3 (C8), 39,9 (C9), 32,2 (C3), 29,3 (C1 ou C2), 27,0 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + H]⁺: 373,1604; encontrado: 373,1589; erro: 0,40 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 80,62 %; H: 5,68 %.

Experimental – C: 80,83 %; H: 5,65 %.

III.3.1.4 2-(4-clorofenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (7)



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₁ClO₂

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 63% (5 minutos) e 81% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 162-164 °C. [Lit. 178-179 °C (Li *et al.*, 2010)]

IV (ATR, cm⁻¹): 2951, 1659, 1647, 1597, 1488, 1368, 1224, 1198, 1184, 1166, 1141, 1087, 1027, 979, 937, 834, 812, 752, 728, 657.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,92 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H16), 7,81-7,76 (m, 2H, H19, H22), 7,45-7,30 (m, 5H, H11, H11', H17, H18, H22), 7,14 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H12, 12'), 5,69 (s, 1H, H9), 2,54 (s, 2H, H8), 2,33 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,23 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,13 (s, 3H, H1 ou H2), 0,97 (s, 3H, H1 ou H2).

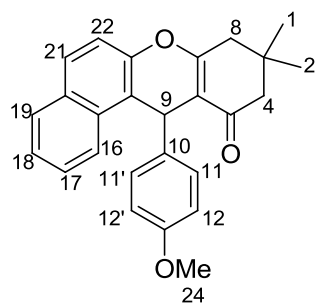
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,8 (C9), 164,0 (C7), 147,6 (C_{Ar}) 143,2 (C_{Ar}), 131,8 (C_{Ar}), 131,4 (C_{Ar}), 131,1 (C_{Ar}), 129,7 (CH_{Ar}), 129,0 (CH_{Ar}) 128,4 (CH_{Ar}), 128,3 (CH_{Ar}), 127,1 (CH_{Ar}), 125,0 (CH_{Ar}), 123,4 (CH_{Ar}), 117,0 (CH_{Ar}), 113,7 (C6), 50,8 (C4), 41,3 (C8), 34,1 (C9), 32,2 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,0 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 411,1128; encontrado 411,1120; erro: 0,19 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 77,21 %; H: 5,44 %.

Experimental – C: 77,59 %; H: 5,33.

III.3.1.6. 12-(4-metoxifenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (8)



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₄O₃

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 39% (5 minutos) e 70% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 204-205 °C. [Lit. 203–205 °C (Rama *et al.*, 2012)]

IV (ATR, cm⁻¹): 2956, 1645, 1594, 1509, 1378, 1259, 1224, 1026, 848, 799, 746.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,98 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H16), 7,79-7,72 (m, 2H, H19, H21), 7,44-7,22 (m, 5H, H11, H11', H17, H18, H22), 6,70 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H12, H12'), 5,65 (s, 1H, H9), 3,68 (s, 3H, H24) 2,56 (s, 2H, H8), 2,32 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,22 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,11 (s, 3H, H1 ou H2), 0,97 (s, 3H, H1 ou H2).

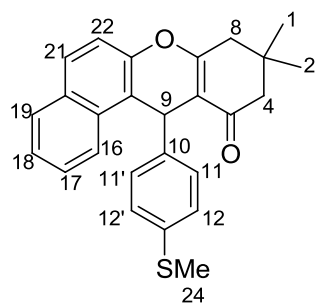
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 197,0 (C5), 163,6 (C7), 157,7 (C_{Ar}), 147,6 (C_{Ar}), 137,1 (C_{Ar}), 131,4 (C_{Ar}), 129,3 (CH_{Ar}), 128,7 (CH_{Ar}), 128,3 (CH_{Ar}), 126,9 (CH_{Ar}), 124,8 (CH_{Ar}), 123,6 (CH_{Ar}), 117,8 (C_{Ar}), 117,0 (CH_{Ar}), 114,3 (C6), 113,5 (CH), 55,0 (24), 50,8 (C4), 41,3 (C8), 33,8 (C9), 32,2 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,1 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 407,1623; encontrado 407,1546; erro: 1,89 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 81,22 %; H: 6,29 %.

Experimental – C: 79,94 %; H: 6,32 %.

III.3.1.7. 9,9-dimetil-12-(4-(metiltio)fenil)-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (9)



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₄O₂S

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 61% (5 minutos) e 86% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 171-173 °C. [Lit. 209–211 °C (Tabatabaeian *et al.*, 2011)]

IV (ATR, cm⁻¹): 2954, 1645, 1594, 1488, 1374, 1221, 1163, 1140, 1023, 976, 958, 933, 844, 820, 778, 747, 666.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,98 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, H16), 7,79-7,74 (m, 2H, H19, H21), 7,45-7,30 (m, 5H, H11, H11', H17, H18, H22), 7,07 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H12, H12'), 5,68 (s, 1H, H9), 2,57 (s, 2H, H8) 2,37 (s, 3H, H24), 2,29-2,19 (m, 2H, H4), 1,12, (s, 3H, H1 ou H2), 0,98 (s, 3H, H1 ou H2).

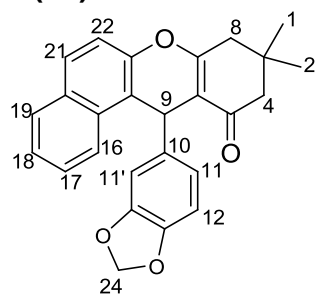
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,9 (C5), 163,8 (C7), 147,6 (C_{Ar}), 141,7 (C_{Ar}), 135,8 (C_{Ar}), 131,4 (C_{Ar}), 131,2 (C_{Ar}), 128,8 (CH_{Ar}), 128,3 (CH_{Ar}) 126,9 (CH_{Ar}), 126,4 (CH_{Ar}), 124,8 (CH_{Ar}), 123,5 (CH_{Ar}), 117,4 (C_{Ar}), 117,0 (CH_{Ar}), 114,0 (C6), 50,8 (C4), 41,3 (C8), 34,1 (C9), 32,2 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,1 (C1 ou C2), 15,6 (C24).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 423,1395; encontrado 423,1320; erro: 1,77 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 77,97 %; H: 6,04 %.

Experimental – C: 78,56 %; H: 5,88 %.

III.3.1.8. 12-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (10)



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₂O₄

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 33% (5 minutos) e 45% (10 minutos)

Método de purificação: coluna de sílica gel. Eluente: Hexano/Acetato de Etila (2:1, v/v)

Faixa de Temperatura de Fusão: 198-200 °C. [Lit. 211-212 °C (Shinde *et al.*, 2011)]

IV (ATR, cm⁻¹): 2963, 1650, 1593, 1518, 1462, 1375, 13,57, 1285, 1221, 1176, 1146, 1115, 1064, 1026, 1013, 975, 958, 834, 812, 744, 699, 663.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,01 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H16), 7,81-7,74 (m, 2H, H19, H21), 7,47-7,30 (m, 3H, H17, H18, H22), 6,90-6,82 (m, 2H, H11, 11'), 6,64 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H12), 5,84 (sl, 1H, H24_a), 5,80 (sl, 1H, H24_b), 5,66 (s, 1H, H9), 2,57 (s, 2H, H8), 2,30 (s, 2H, H4), 1,13 (s, 3H, H1 ou H2), 1,01 (s, 3H, H1 ou H2).

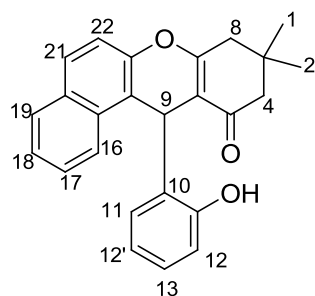
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,9 (5), 163,7 (C7), 147,6 (C_{Ar}), 147,4 (C_{Ar}), 145,7 (C_{Ar}), 138,8 (C_{Ar}), 131,4 (C_{Ar}), 128,8 (CH_{Ar}), 128,3 (CH_{Ar}), 126,9 (CH_{Ar}), 124,9 (CH_{Ar}), 123,6 (CH_{Ar}), 121,7 (CH_{Ar}), 117,6 (C_{Ar}), 117,0 (CH_{Ar}), 114,1 (C6), 108,9 (CH_{Ar}), 107,8 (CH_{Ar}), 100,7 (C24), 50,8 (C4), 41,3 (C8), 34,2 (C9), 32,2 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,2 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + H]⁺: 399,1596; encontrado 399,1548; erro: 1,20 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 78,37 %; H: 5,57 %.

Experimental – C: 77,05 %; H: 5,37 %.

III.3.1.10. 12-(2-hidroxifenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (11)



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₂NO₃

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol/água

Rendimento: 93% (5 minutos) e 61% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 224-227 °C. [Lit. 229–230 °C (Zhang *et al.*, 2012)]

IV (ATR, cm⁻¹): 3192, 2961, 1656, 1629, 1617, 1593, 1484, 1377, 1230, 1182, 1117, 1029, 810, 764.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 9,28 (s, 1H, OH), 7,79-7,75 (m, 2H, H19, H 21), 7,68 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H16), 7,40-7,32 (m, 3H, H17, H18, H22), 7,02-7,00 (m, 2H, H13, H11), 6,63-6,61 (m, 2H, H12, H12'), 5,77 (s, 1H, H9), 2,61 (s, 2H, H8), 2,42 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,35 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,15 (s, 3H, H1 ou H2), 0,99 (s, 3H, H1 ou H2).

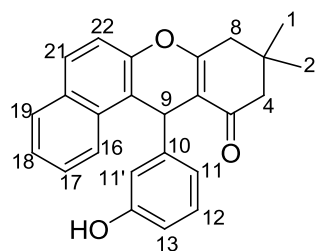
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 200,6 (C5), 166,8 (C7), 152,8 (C_{Ar}), 147,8 (C_{Ar}), 132,7 (C_{Ar}), 131,5 (C_{Ar}), 131,1 (C_{Ar}), 129,1 (CH_{Ar}), 128,7 (CH_{Ar}), 128,2 (CH_{Ar}), 127,9 (CH_{Ar}), 127,5 (CH_{Ar}), 125,2 (CH_{Ar}), 123,4 (CH_{Ar}), 121,5 (CH_{Ar}), 118,8 (CH_{Ar}), 117,4 (C_{Ar}), 116,5 (CH_{Ar}), 113,9 (C6), 50,2 (C4), 41,5 (C8), 32,3 (C9), 29,0 (C3), 28,0 (C1 ou C2), 27,2 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 393,1467; encontrado 393,1447; erro: 0,51 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 81,06 %; H: 5,99 %.

Experimental – C: 81,75 %; H: 5,95 %.

III.3.1.11. 12-(3-hidroxifenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (12)



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₂NO₃

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol/água

Rendimento: 60% (5 minutos) e 38% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 238-240 °C. [Lit. 237–239 °C (Khazaei *et al.*, 2012)]

IV (ATR, cm⁻¹): 3407, 2964, 1638, 1615, 1585, 1478, 1466, 1369, 1348, 1275, 1223, 1175, 1145, 1113, 1025, 950, 820, 787, 751, 699.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 9,27 (s, 1H, OH), 8,00 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H16), 7,93-7,89 (m, 2H, H19, 21), 7,50-7,42 (m, 3H, H17, H18, H22), 6,96 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz, H12), 6,72 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H11 ou H13), 6,64 (s, 1H, H11'), 6,43 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H13 ou H11), 5,52 (s, 1H, H9), 2,79-2,56 (m, 2H, H8), 2,33 (da, 1H, *J* = 16 Hz, H4_a), 2,14 (d, 1H, *J* = 16 Hz, H4_b), 1,05 (s, 3H, H1 ou H2), 0,90 (s, 3H, H1 ou H2).

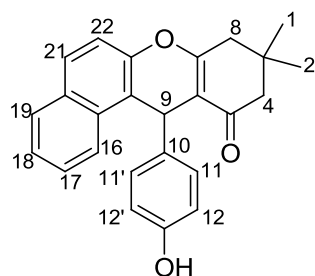
RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): δ_C (ppm) 195,8 (C5), 163,6 (C7), 157,1 (C_{Ar}), 147,1 (C_{Ar}), 131,0 (C_{Ar}), 130,7 (C_{Ar}), 128,9 (CH_{Ar}), 128,5 (CH_{Ar}), 127,0 (CH_{Ar}), 124,9 (CH_{Ar}), 123,2 (CH_{Ar}), 118,9 (CH_{Ar}), 117,3 (C_{Ar}), 117,01 (CH_{Ar}), 115,1 (CH_{Ar}), 113,2 (C6), 50,1 (C4), 40,3 (C8), 33,9 (C9), 31,8 (C3), 28,7 (C1 ou C2), 26,2 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - [M + Na]⁺: 393,1467; encontrado 393,1449; erro: 0,46 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 81,06 %; H: 5,99 %.

Experimental – C: 81,77 %; H: 5,77 %.

III.3.1.5. 12-(4-hidroxifenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (13)



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₂O₃

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol/água

Rendimento: 24% (5 minutos) e 35% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 210-212 °C. [Lit. 207–209 °C (Rama *et al.*, 2012)]

IV (ATR, cm⁻¹): 3161, 2966, 2871, 1651, 1628, 1617, 1588, 1510, 1450, 1369, 1221, 1184, 1169, 1026, 1012, 839, 825, 746, 653.

RMN de ¹H (200 MHz, DMSO-*d*₆, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 9,21 (s, 1H, OH), 8,03 (d, 1H, *J* = 6,0 Hz, H16), 7,89 (m, 2H, H19, H21), 7,48-7,39 (m, 3H, H17, H18, H22), 7,08 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H11, H11'), 6,48 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H12, 12'), 5,69 (s, 1H, H9), 2,59-2,56 (m, 2H, H8), 2,31 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,11 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,03 (s, 3H, H1 ou H2), 0,88 (s, 3H, H1 ou H2).

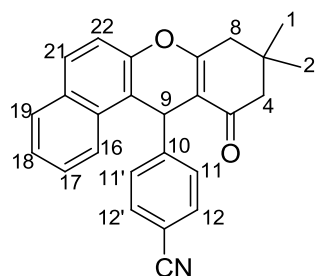
RMN de ¹³C (50 MHz, DMSO-*d*₆): δC (ppm) 195,9 (C5), 164,3 (C7), 155,5 (C_{Ar}), 147,0 (C_{Ar}), 135,4 (C_{Ar}), 131,0 (C_{Ar}), 130,6 (C_{Ar}), 129,0 (CH_{Ar}), 128,7 (CH_{Ar}), 128,3 (CH_{Ar}), 126,9 (CH_{Ar}), 124,8 (CH_{Ar}), 123,3 (CH_{Ar}), 117,7 (C_{Ar}), 117,1 (CH_{Ar}), 114,8 (CH_{Ar}), 113,5 (C6), 50,1 (C4), 40,7 (C8), 33,1 (C9), 31,8 (C3), 28,8 (C1 ou C2), 26,1 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 393,1467; encontrado: 393,1880; erro: 10,50 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 81,06 %; H: 5,99 %.

Experimental – C: 79,21 %; H: 5,86 %.

III.3.1.9. 4-(9,9-dimetil-11-oxo-9,10,11,12-tetrahydro-8H-benzo[a]xanten-12-il)benzonitrila (14)



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₁NO₂

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: coluna de sílica gel. Eluente: Hexano/Acetato de Etila (2:1, v/v)

Rendimento: 30% (5 minutos) e 45% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 206-208 °C. [Lit. 203-204 °C (Shirini & Khaligh, 2012)]

IV (ATR, cm⁻¹): 2951, 2229, 1649, 1597, 1500, 1464, 1366, 1224, 1190, 1179, 1025, 1015, 978, 938, 845, 812, 752, 664.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,84-7,79 (m, 3H, H16, H19, H21), 7,47-7,34 (m, 7H, H11, H11', H12, H12', H17, H18, H22), 5,77 (s, 1H, H9), 2,59 (s, 2H, H8), 2,35 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,24 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,13 (s, 3H, H1 ou H2), 0,95 (s, 3H, H1 ou H2).

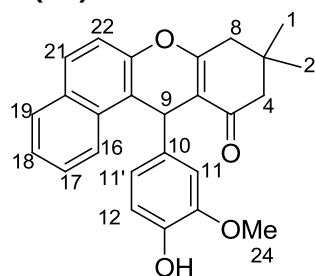
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,7 (C5), 164,5 (C7), 149,8 (C_{Ar}), 147,7 (C_{Ar}), 132,1 (CH_{Ar}), 131,5 (C_{Ar}), 131,0 (C_{Ar}), 129,5 (CH_{Ar}), 129,2 (CH_{Ar}), 128,6 (CH_{Ar}), 127,3 (CH_{Ar}), 125,1 (CH_{Ar}), 123,1 (CH_{Ar}), 118,8 (C_{Ar}), 117,0 (CH_{Ar}), 116,0 (C_{Ar}), 113,0 (C6), 110,0 (C_{Ar}), 50,7 (C4), 41,3 (C8), 34,9 (C9), 32,2 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,0 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + H]⁺: 402,1470; encontrado 402,1442; erro: 0,70 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 82,30 %; H: 5,58 %.

Experimental – C: 82,58 %; H: 5,59 %.

III.3.1.12. 12-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (15)



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₄O₄

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 11% (5 minutos) e 46% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 199-200 °C [Lit. 167–168 °C (Zang *et al.*, 2012)]

IV (ATR, cm⁻¹): 3549, 2969, 1644, 1619, 1597, 1510, 1372, 1267, 1200, 1184, 1169, 1121, 1038, 832, 757.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,99 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H16), 7,80-7,74 (m, 2H, H19, H21), 7,48-7,30 (m, 3H, H17, H18, H22), 7,02 (s, 1H, H11), 6,71-63 (m, 2H, H11', H12), 5,65 (s, 1H, H9), 3,81 (s, 3H, H24), 2,54 (s, 2H, H8), 2,28 (s, 2H, H4), 1,11 (s, 3H, H1 ou H2), 0,98 (s, 3H, H1 ou H2).

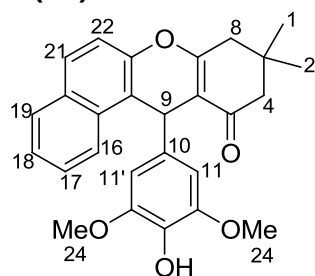
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 197,1 (C5), 163,7 (C7), 147,7 (C_{Ar}), 146,1 (C_{Ar}), 143,8 (C_{Ar}), 136,9 (C_{Ar}), 131,4 (C_{Ar}), 128,7 (CH_{Ar}), 128,3 (CH_{Ar}), 126,9 (CH_{Ar}), 124,8 (CH_{Ar}), 123,6 (CH_{Ar}), 121,0(CH_{Ar}), 117,7 (C_{Ar}), 117,0 (CH_{Ar}), 114,4 (C6), 114,1 (CH_{Ar}), 111,3 (CH_{Ar}), 55,8 (C24), 50,9 (C4), 41,4 (C8), 34,1 (C9), 32,2 (C3), 29,3 (C1 ou C2), 27,1 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - [M + Na]⁺: 393,1467; encontrado 393,1449; erro: 0,46 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 77,98 %; H: 6,04 %.

Experimental – C: 78,38%; H: 6,36%.

III.3.1.13. 12-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (16)



Fórmula Molecular: C₂₇H₂₆O₅

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 21% (5 minutos) e 55% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 205-206 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3279, 2928, 2869, 1638, 1620, 1595, 1514, 1457, 1425, 1372, 1321, 1178, 1114, 807, 749, 664.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,97 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H16), 7,76-7,70 (m, 2H, H19, H21), 7,44-7,30 (m, 3H, H17, H18, H22), 6,52 (s, 2H, H11, H11'), 5,61 (s, 1H, H9), 5,36 (s, 1H, OH), 3,71 (s, 6H, H24), 2,52 (s, 2H, H8), 2,25 (s, 2H, H4), 1,07 (s, 3H, H1 ou H2), 0,95 (s, 3H, H1 ou H2).

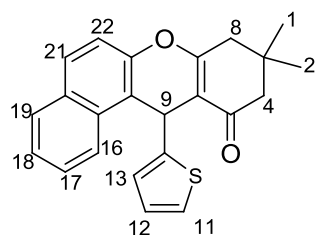
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 196,9 (C5), 163,7 (C7), 147,7 (C_{Ar}), 146,7 (C_{Ar}), 136,0 (C_{Ar}), 133,1 (C_{Ar}), 131,4 (C_{Ar}), 128,8 (CH_{Ar}), 128,3 (CH_{Ar}), 126,9 (CH_{Ar}), 124,9 (CH_{Ar}), 123,6 (CH_{Ar}), 117,5 (C_{Ar}), 116,9 (CH_{Ar}), 114,3 (C6), 105,3 (CH_{Ar}), 56,2 (C24), 50,8 (C4), 41,3 (C8), 34,4 (C9), 32,2 (C3), 29,3 (C1 ou C2), 26,9 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 393,1467; encontrado 393,1449; erro: 0,46 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 75,33 %; H: 6,09 %.

Experimental – C: 74,42%; H: 5,08%.

III.3.1.15. 9,9-dimetil-12-(tiofen-2-il)-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (17)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₀O₂S

Aspecto: sólido violeta

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 32% (5 minutos) e 40% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 174-176 °C. [Lit. 180–182°C (Rama *et al.*, 2012)]

IV (ATR, cm⁻¹): 2963, 1650, 1593, 1518, 1462, 1375, 13,57, 1285, 1221, 1176, 1146, 1115, 1064, 1026, 1013, 975, 958, 834, 812, 744, 699, 663.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 8,05 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H16), 7,82-7,78 (m, 2H, H19, H21), 7,49 (ddd, 1H, ³*J*_{17,16} = 8,4 Hz, ³*J*_{17,18} = 7,4 Hz, ⁴*J*_{17,19} = 1,2 Hz, H17), 7,42(ddd, 1H, ³*J*_{18,19} = 8,4 Hz, ³*J*_{18,17} = 7,4 Hz, ⁴*J*_{18,16} = 1,2 Hz, H18), 7,31 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H22), 7,01 (dd, 1H, ³*J*_{11,12} = 5,2 Hz; ⁴*J*_{11,13} = 1,6 Hz, H11), 6,78-6,74 (m, 2H, H12, H13), 6,05 (s, 1H, H9), 2,57 (s, 2H, H8), 2,35 (s, 2H, H4), 1,14 (s, 3H, H1 ou H2), 1,05 (s, 3H, H1 ou H2).

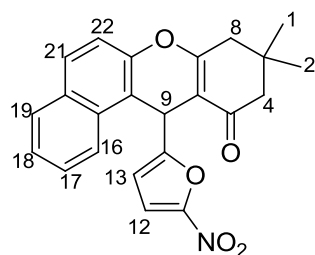
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,8 (C5), 164,5 (C7), 148,4 (C_{Ar}), 131,3 (C_{Ar}), 129,0 (CH_{Ar}), 128,3 (CH_{Ar}), 127,1 (CH_{Ar}), 126,2 (CH_{Ar}), 125,0 (CH_{Ar}), 124,9 (CH_{Ar}), 123,9 (CH_{Ar}), 123,4 (CH_{Ar}), 117,1 (C_{Ar}), 117,0 (CH_{Ar}), 113,7 (C6), 50,7 (C4), 41,3 (C8), 32,2 (C3), 29,3 (C9), 29,2 (C1 ou C2), 27,1 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 393,1467; encontrado 393,1449; erro: 0,46 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 76,64 %; H: 5,59.

Experimental – C: 76,56 %; H: 5,50.

III.3.1.16. 9,9-dimetil-12-(5-nitrofuran-2-il)-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (18)



Fórmula Molecular: C₂₃H₁₉NO₂

Aspecto: sólido marrom

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 48% (5 minutos) e 43% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 194-196 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 2965, 1644, 1595, 1538, 1497, 1391, 1372, 1353, 1286, 1222, 1171, 1016, 975, 950, 812, 743, 735, 665.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 8,06 (d, 1H, *J* = 8,4 Hz, H16), 7,85-7,81 (m, 2H, H19, H21), 7,58 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz, H17), 7,47 (t, 1H, *J* = 7,4 Hz, H18), 7,32 (d, 1H, *J* = 9,2 Hz, H22), 7,12 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz, H12), 6,46 (d, 1H, *J* = 3,6 Hz, H13), 5,92 (s, 1H, H9), 2,68 (da, 1H, *J* = 17,6 Hz, H8_a), 2,62 (da, 1H, *J* = 17,6 Hz, H8_b), 2,41-2,33 (m, 2H, H4), 1,17 (s, 3H, H1 ou H2), 1,12 (s, 3H, H1 ou H2).

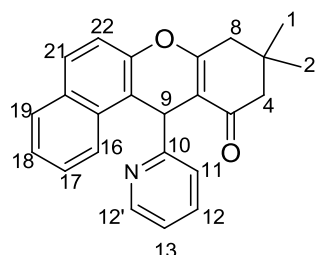
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 196,6 (C5), 166,4 (C7), 159,4 (C_{Ar}), 147,9 (C_{Ar}), 131,4 (C_{Ar}), 131,0 (CH_{Ar}), 130,0 (CH_{Ar}), 128,8 (CH_{Ar}), 127,6 (CH_{Ar}), 125,4 (CH_{Ar}), 123,6 (CH_{Ar}), 117,4 (CH_{Ar}), 112,8 (C6), 112,6 (CH_{Ar}), 110,3 (C_{Ar}), 109,1 (CH_{Ar}), 50,7 (C4), 41,4 (C8), 32,4 (C9), 29,4 (C3), 29,1 (C1 ou C2), 27,2 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 393,1467; encontrado 393,1449; erro: 0,46 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 70,94 %; H: 4,92 %; N: 3,60 %.

Experimental – C: 71,23 %; H: 4,82 %; N: 3,76%.

III.3.1.14. 9,9-dimetil-12-(piridin-2-il)-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona (19)



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₁NO₂

Aspecto: sólido amarelo

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 85% (5 minutos) e 50% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 179-181 °C. [Lit. 204–206°C (Rama *et al.*, 2012)]

IV (ATR, cm⁻¹): 1645, 1428, 1377, 1222, 1176, 1144, 1014, 849, 803, 756, 742, 658.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 8,43 (ddd, 1H, ³*J*_{12'-13} = 4,8 Hz, ⁴*J*_{12'-12} = 1,6 Hz, ⁵*J*_{12'-11} = 1,2 Hz, H12'), 8,19 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, H16), 7,78 – 7,73 (m, 2H, H19, H21), 7,56-7,55 (m, 2H, H12, 11), 7,46 (ddd, 1H, ³*J*_{17'-16} = 8,6 Hz, ³*J*_{17'-18} = 7,0 Hz, ⁴*J*_{17'-19} = 1,2 Hz, 17H), 7,39-7,33 (m, 2H, H18, H22), 6,97 (dd, 1H, ³*J*₁₃₋₁₂ = 8,4 Hz, ³*J*_{13-12'} = 4,4 Hz, Ar-H), 5,88 (s, 1H, H9), 2,66 (da, *J* = 16,0 Hz, 1H, H8_a), 2,61 (da, *J* = 16,0 Hz, 1H, H8_b), 2,34 (da, *J* = 16,0 Hz, 1H, H4_a), 2,24 (da, *J* = 16,0 Hz, 1H, H4_b), 1,13 (s, 3H, H1 ou H2), 1,00 (s, 3H, H1 ou H2).

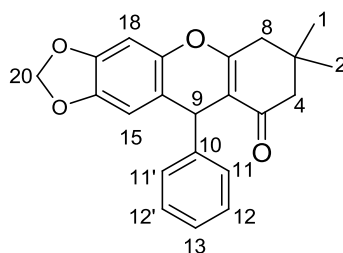
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,9 (C5), 165,1 (C_{Ar}), 162,8 (C7), 147,7 (C_{Ar}), 131,5 (C_{Ar}), 131,4 (C_{Ar}), 128,9 (CH_{Ar}), 128,4 (CH_{Ar}), 127,0 (CH_{Ar}), 124,8 (CH_{Ar}), 123,6 (CH_{Ar}), 121,4 (CH_{Ar}), 117,4 (CH_{Ar}), 112,6 (C6), 50,9 (C4), 41,4 (C8), 37,6 (C9), 32,3 (C3), 29,5 (C1 ou C2), 27,1 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 393,1467; encontrado 393,1449; erro: 0,46 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 81,10 %; H: 5,96 %; N: 3,94 %.

Experimental – C: 81,02 %; H: 5,74 %; N: 4,21%.

III.3.1.17. 7,7-dimetil-10-fenil-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]xanten-9(10*H*)-ona (33)



Fórmula Molecular: C₂₂H₂₀O₄

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 50% (5 minutos) e 67% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 180-181 °C. [190-192 °C (Heravi *et al.*, 2011)]

IV (ATR, cm⁻¹): 2968, 1651, 1620, 1501, 1479, 1452, 1373, 1223, 1209, 1191, 1182, 1144, 1028, 933, 870, 837, 745, 698.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,24-7,14 (m, 5H, H11, H11', H12, H12', H13), 6,61 (s, 1H, H15), 6,51 (s, 1H, H18), 5,91 (sl, 1H, H20_a), 5,87 (sl, 1H, H20_b), 4,92 (s, 1H, H9), 2,54 (s, 2H, H8), 2,30 (da, 1H, *J* = 18,0 Hz, H4_a), 2,20 (da, 1H, *J* = 18,0 Hz, H4_b), 1,13 (s, 3H, H1 ou H2), 1,04 (s, 3H, H1 ou H2).

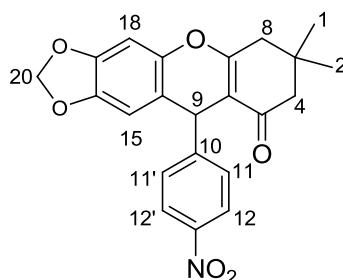
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,7 (C5), 164,3 (C7), 146,7 (C_{Ar}), 146,7 (C_{Ar}), 146,0 (C_{Ar}), 144,7 (C_{Ar}), 143,8 (C_{Ar}), 128,4 (CH_{Ar}), 127,7 (CH_{Ar}), 126,3 (CH_{Ar}), 117,4 (C_{Ar}), 112,6 (C6), 108,2 (CH_{Ar}), 101,4 (C20), 98,1 (C6), 50,7 (CH₂), 41,4 (CH₂), 38,1 (CH), 32,1 (C), 29,2 (CH₃), 27,3 (CH₃).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 371,1460; encontrado: 371,1246; erro: 5,77 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 75,84 %; H: 5,79 %.

Experimental – C: 76,77 %; H: 5,87.

III.3.1.23. 7,7-dimetil-10-(4-nitrofenil)-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona (20)



Fórmula Molecular: C₂₂H₁₉NO₆

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 54% (5 minutos) e 20% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 191-192 °C. [Lit. 201-202 °C (Heravi *et al.*, 2011)]

IV (ATR, cm⁻¹): 2966, 1651, 1620, 1513, 1480, 1441, 1374, 1345, 1248, 1228, 1208, 1166, 1146, 1035, 931, 871, 828, 747, 705, 687.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,09 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H12, H12'), 7,39 (d, 2H, *J* = 9,0 Hz, H11, H11'), 6,62 (s, 1H, H15), 6,40 (s, 1H, H18), 5,93 (sl, 1H, H20_a), 5,89 (sl, 1H, H20_b), 5,01 (s, 1H, H9), 2,54 (s, 2H, H8), 2,30 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,18 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,13 (s, 3H, H1 ou H2), 1,00 (s, 3H, H1 ou H2).

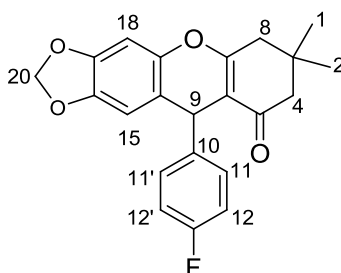
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,7 (C5), 164,9 (C7), 153,1 (C_{Ar}), 147,3 (C_{Ar}), 146,4 (C_{Ar}), 145,0 (C_{Ar}), 143,8 (C_{Ar}), 128,7 (CH_{Ar}), 123,7 (CH_{Ar}), 115,5 (C_{Ar}), 111,6 (C6), 107,9 (CH_{Ar}), 101,6 (C20), 98,4 (CH_{Ar}), 50,6 (C4), 43,3 (C8), 38,2 (C9), 32,1 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,2 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 416,1111; encontrado: 416,1096; erro: 0,34 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 67,17 %; H: 4,87 %; N: 3,56 %.

Experimental – C: 68,28 %; H: 4,61 %; N: 4,00 %.

III.3.1.20. 10-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona (21)



Fórmula Molecular: C₂₂H₁₉FO₄

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 91% (5 minutos) e 83% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 195-196 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 2890, 1651, 1619, 1601, 1503, 1478, 12367, 1221, 1191, 1144, 1028, 933, 869, 853, 838, 787, 759, 688, 658.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,22-7,15 (m, 2H, H11, H11'), 6,91 (t, 2H, *J* = 10,0 Hz, H12, H12'), 6,60 (s, 1H, H15), 6,45 (s, 1H, H18), 5,92 (sl, 1H, H20_a), 5,88 (s, 1H, H20_b), 4,90 (s, 1H, H9), 2,52 (s, 2H, H8), 2,29 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,19 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,12 (s, 3H, H1 ou H2), 1,01 (s, 3H, H1 ou H2).

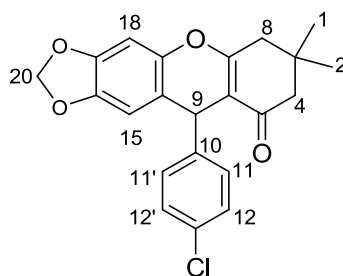
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,8 (C5), 164,3 (C7), 146,8 (C_{Ar}), 144,7 (C_{Ar}), 143,8 (C_{Ar}), 141,9 (C_{Ar}), 141,8 (C_{Ar}), 129,3 (CH_{Ar}), 129,1 (CH_{Ar}), 117,1 (C_{Ar}), 115,3 (CH_{Ar}), 114,9 (CH_{Ar}), 112,6 (C6), 108,1 (CH_{Ar}), 101,4 (C20), 98,1 (CH_{Ar}), 50,7 (C4), 41,3 (C8), 37,4 (C9), 32,1 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,2 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 389,1165; encontrado: 389,1154; erro: 0,28 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 72,12 %; H: 5,23 %.

Experimental – C: 73,13 %; H: 5,23 %.

III.3.1.21. 10-(4-fluorofenil)-7,7-dimetil-7,8-dihidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona (22)



Fórmula Molecular: C₂₂H₁₉ClO₄

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 68% (5 minutos) e 42% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 193-195 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 2956, 1646, 1616, 1481, 1441, 1372, 1245, 1212, 1192, 1168, 1142, 1090, 1030, 1013, 928, 862, 842, 759, 687, 660.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,22-7,12 (m, 4H, H11, H11', H12, H12'), 6,58 (s, 1H, H15), 6,43 (s, 1H, H18), 5,92 (sl, 1H, H20_a), 5,88 (sl, 1H, H20_b), 4,87 (s, 1H, H9), 2,51 (s, 2H, H8), 2,28 (da, 1H, *J* = 17,0 Hz, H4_a), 2,17 (da, 1H, *J* = 17,0 Hz, H4_b), 1,11 (s, 3H, H1 ou H2), 1,00 (s, 3H, H1 ou H2).

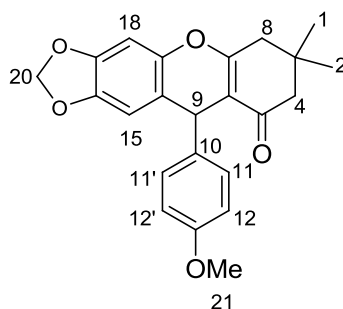
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,7 (C5), 164,4 (C7), 146,9 (C_{Ar}), 144,8 (C_{Ar}), 144,5 (C_{Ar}), 143,8 (C_{Ar}), 132,0 (C_{Ar}), 129,1 (CH_{Ar}), 128,5 (CH_{Ar}), 116,8 (C_{Ar}), 112,3 (C6), 108,0 (CH_{Ar}), 101,5 (C20), 98,2 (CH_{Ar}), 50,6 (C4), 41,3 (C8), 37,5 (C9), 32,1 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,2 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 405,0870; encontrado: 405,0848; erro: 0,28 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 69,02 %; H: 5,00 %.

Experimental – C: 69,99 %; H: 5,03 %.

III.3.1.25. 7,7-dimetil-10-(4-nitrofenil)-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona (23)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₂O₅

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 44% (5 minutos) e 40% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 193-195 °C. [Lit. 197-198 °C (Heravi *et al.*, 2011)]

IV (ATR, cm⁻¹): 2956, 1650, 1484, 1374, 1255, 1170, 1026, 923, 852, 792.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 7,05 (d, 2H, J = 9,0 Hz, H11, H11'), 6,67 (d, 2H, J = 9,0 Hz, H11, H11'), 6,49 (s, 1H, H15), 6,39 (s, 1H, H18), 5,80 (sl, 1H, H20_a), 5,76 (sl, 1H, H20_b), 4,76 (s, 1H, H9), 3,64 (s, 3H, H21), 2,41 (s, 2H, H8), 2,19 (da, 1H, J = 16,0 Hz, H4_a), 2,09 (da, 1H, J = 16,0 Hz, H4_b), 1,02 (s, 3H, H1 ou H2), 0,93 (s, 3H, H1 ou H2).

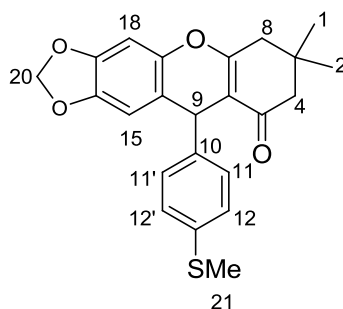
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,8 (C5), 164,1 (C7), 157,9 (C_{Ar}), 146,6 (C_{Ar}), 144,6 (C_{Ar}), 143,7 (C_{Ar}), 138,5 (C_{Ar}), 128,6 (CH_{Ar}), 117,7 (C_{Ar}), 113,7 (C_{Ar}), 112,8 (C6), 108,2 (CH_{Ar}), 101,4 (C20), 98,0 (CH_{Ar}), 55,1 (C21), 50,7 (C4), 41,3 (C8), 37,2 (C9), 32,1 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,3 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 401,1365; encontrado: 401,1347; erro: 0,45 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 73,00 %; H: 5,86 %.

Experimental – C: 73,43 %; H: 5,95 %.

III.3.1.27. 7,7-dimetil-10-(4-(metiltio)fenil)-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona (24)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₂O₄S

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 79% (5 minutos) e 74% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 178-180 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 2962, 1645, 1615, 1503, 1478, 1437, 1372, 1208, 1190, 1142, 1028, 1012, 931, 869, 838, 783, 758, 688, 663.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,14 (s, 4H, H11, H11', H12, H12'), 6,59 (s, 1H, H15), 6,46 (s, 1H, H18), 5,90 (sl, 1H, H20_a), 5,86 (sl, 1H, H20_b), 4,86 (s, 1H, H9), 2-51 (s, 3H, H8), 2,41 (s, 3H, H21), 2,28 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,18 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,11 (s, 3H, H1 ou H2), 1,02 (s, 3H, H1 ou H2).

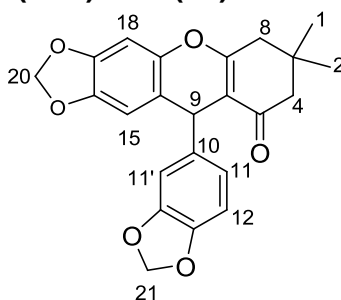
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,7 (C5), 164,3 (C7), 146,7 (C_{Ar}), 144,7 (C_{Ar}), 143,7 (C_{Ar}), 143,2 (C_{Ar}), 136,0 (C_{Ar}), 128,2 (CH_{Ar}), 126,7 (CH_{Ar}), 117,2 (C_{Ar}), 112,5 (C6), 108,1 (CH_{Ar}), 101,4 (C20), 98,1 (CH_{Ar}), 50,7 (C4), 41,3 (C8), 37,6 (C9), 32,1 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,3 (C1 ou C2), 15,8 (C21).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 417,1337; encontrado: 417,1118; erro: 0,46 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 70,03 %; H: 5,62 %.

Experimental – C: 71,19 %; H: 5,78 %.

III.3.1.29. 10-(benzo[d][1,3]dioxol-5-il)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona (25)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₀O₆

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 29% (5 minutos) e 30% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 194-195 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 2230, 1650, 1618, 1481, 1370, 1209, 1187, 1166, 1145, 1038, 930, 866, 842, 789, 760, 662.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 6,76 - 6,67 (m, 3H, H11, H11', H12), 6,58 (s, 1H, H15), 6,49 (s, 1H, H18), 5,91 - 5,87 (m, 4H, H20, H21), 4,82 (s, 1H, H9), 2,51 (s, 2H, H8), 2,33-2,16 (m, 2H, H4), 1,12 (s, 3H, H1 ou H2), 1,05 (s, 3H, H1 ou H2).

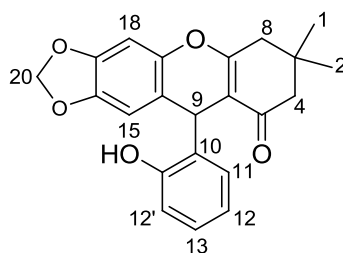
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,8 (C5), 164,2 (C6), 147,6 (C_{Ar}), 146,7 (C_{Ar}), 145,9 (C_{Ar}), 143,6 (C_{Ar}), 140,3 (CH_{Ar}), 120,8 (CH_{Ar}), 117,4 (C_{Ar}), 112,6 (C6), 108,1 (CH_{Ar}), 108,0 (CH_{Ar}), 101,4 (C20 ou C21), 100,8 (C21 ou C21), 98,1 (CH ou C21), 50,7 (C4), 41,3 (C8), 37,7 (C9), 32,0 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,4 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 415,11158; encontrado: 415,1131; erro: 0,65 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 70,40 %; H: 5,14 %.

Experimental – C: 71,48 %; H: 5,12 %.

III.3.1.24. 10-(2-hidroxifenil)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona (26)



Fórmula Molecular: C₂₂H₂₀O₅

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol/água

Rendimento: 90% (5 minutos) e 87% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 169-172 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3331, 2966, 2924, 2883, 1638, 1612, 1503, 1478, 1455, 1372, 1278, 1228, 1209, 1167, 1142, 1123, 1080, 928, 850, 829, 755, 660.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 9,10 (s, 1H, OH), 6,93-7,14 (m, 2H, H11, H13), 6,69 (s, 1H, H15), 6,68-6,52 (m, 2H, H12, H12'), 6,40 (s, 1H, H18), 5,95 (sl, 1H, H20_a), 5,86 (sl, 1H, H20_b), 5,14 (s, 1H, H9), 2,52 (s, 2H, H8), 2,43-2,18 (m, 2H, H4), 1,13 (s, 3H, H1 ou H2), 0,95 (s, 3H, H1 ou H2).

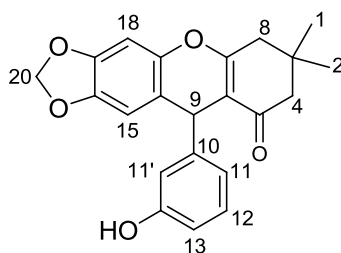
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 200,7 (C5), 167,3 (C7), 153,6 (C_{Ar}), 147,3 (C_{Ar}), 145,5 (C_{Ar}), 145,0 (C_{Ar}), 133,4 (C_{Ar}), 129,7 (CH_{Ar}), 128,0 (CH_{Ar}), 121,4 (CH_{Ar}), 118,8 (CH_{Ar}), 117,1 (C_{Ar}), 113,4 (C6), 108,7 (CH_{Ar}), 101,8 (C20), 98,1 (CH_{Ar}), 50,4 (C4), 41,8 (C8), 32,4 (C9), 31,0 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,3 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 387,1209; encontrado: 387,1190; erro: 0,49 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 72,51 %; H: 5,53 %.

Experimental – C: 73,45 %; H: 5,53 %.

III.3.1.26. 10-(3-hidroxifenil)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona (27)



Fórmula Molecular: C₂₂H₂₀O₅

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol/água

Rendimento: 50% (5 minutos) e 37% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 218-219 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3331, 2966, 2924, 2883, 1638, 1612, 1503, 1478, 1455, 1372, 1278, 1228, 1209, 1167, 1142, 1123, 1080, 928, 850, 829, 755, 660.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 9,26 (1H, OH), 7,00 (t, 1H, *J* = 8,0 Hz, H12), 6,80 (s, 1H, H15), 6,69 (s, 1H, H18), 6,64-6,48 (m, 3H, H11, H11', H13), 5,80 (sl, 1H, H20_a), 5,76 (sl, 1H, H20_b), 4,76 (s, 1H, H9), 2,41 (s, 2H, H8), 2,19 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,09 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,02 (s, 3H, H1 ou H2), 0,93 (s, 3H, H1 ou H2).

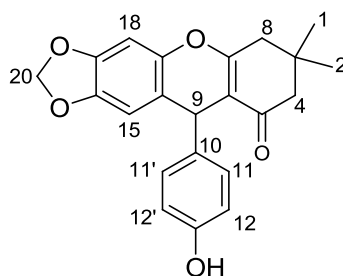
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,8 (C5), 164,1 (C7), 157,9 (C_{Ar}), 146,6 (C_{Ar}), 144,6 (C_{Ar}), 143,7 (C_{Ar}), 138,5 (C_{Ar}), 128,6 (CH_{Ar}), 117,7 (C_{Ar}), 113,7 (C_{Ar}), 112,8 (C6), 108,2 (CH_{Ar}), 101,4 (C20), 98,0 (CH_{Ar}), 50,7 (C4), 41,3 (C8), 37,2 (C9), 32,1 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,3 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 387,1209; encontrado: 387,1189; erro: 0,52 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 72,51 %; H: 5,53 %.

Experimental – C: 72,62 %; H: 5,39 %.

III.3.1.22. 10-(4-hidroxifenil)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona (28)



Fórmula Molecular: C₂₂H₁₀O₅

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol/água

Rendimento: 68% (5 minutos) e 36% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 224-226 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3262, 2960, 1636, 1612, 1510, 1480, 1380, 1231, 1214, 1145, 1032, 932, 849, 835, 688.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 9,19 (s, 1H, OH), 6,86 (da, 2H, *J* = 4 Hz, H11, H11'), 6,84 (s, 1H, H15), 6,66-6,62 (m, 3H, H12, H12', H18), 5,97 (sl, 1H, H20_a), 5,92 (sl, 1H, H20_b), 4,71 (s, 1H, H9), 2,54 (s, 2H, H8), 2,26 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,08 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,03 (s, 3H, H1 ou H2), 0,96 (s, 3H, H1 ou H2).

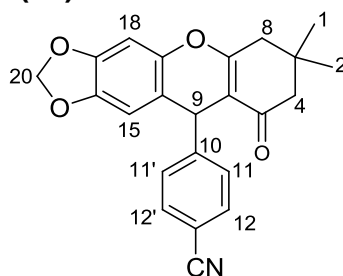
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,7 (C5), 164,3 (C7), 146,7 (C_{Ar}), 146,0 (C_{Ar}), 144,6 (C_{Ar}), 143,8 (C_{Ar}), 128,3 (CH_{Ar}), 127,7 (CH_{Ar}), 126,3 (CH_{Ar}), 117,4 (C_{Ar}), 112,6 (C6), 108,2 (CH_{Ar}), 101,4 (C20), 98,1 (CH_{Ar}), 50,7 (C4), 41,4 (C8), 38,1 (C9), 32,1 (C3), 29,2 (C1 ou C2), 27,3 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 387,1209; encontrado: 387,1619; erro: 10,59 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 72,51 %; H: 5,53 %.

Experimental – C: 72,55 %; H: 5,79 %.

III.3.1.28. 4-(7,7-dimetil-9-oxo-7,8,9,10-tetrahidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-10-il)benzonitrila (29)



Fórmula Molecular: C₂₃H₁₉NO₄

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 32% (5 minutos) e 44% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 180-181 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 2970, 2230, 1650, 1618, 1507, 1481, 1481, 1439, 1224, 1209, 1189, 1165, 1145, 1028, 930, 867, 842, 789, 760.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,44 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H12, H12'), 7,25 (d, 2H, *J* = 8,0 Hz, H11, H11'), 6,53 (s, 1H, H15), 6,31 (s, 1H, H18), 5,84 (sl, 1H, H20_a), 5,80 (sl, 1H, H20_b), 4,87 (s, 1H, H9), 2,45 (s, 2H, H8), 2,20 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,09 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,04 (s, 3H, H1 ou H2), 0,91 (s, 3H, H1 ou H2).

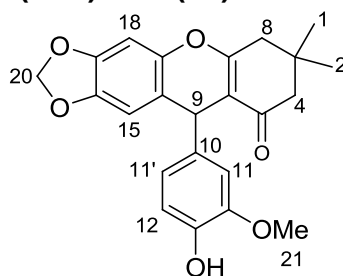
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,6 (C5), 164,8 (C7), 151,1 (C_{Ar}), 147,2 (C_{Ar}), 144,9 (C_{Ar}), 143,8 (C_{Ar}), 132,2 (C_{Ar}), 128,8 (CH_{Ar}), 118,8 (CH_{Ar}), 115,6 (C_{Ar}), 111,6 (C6), 107,9 (CH_{Ar}), 101,6 (C20), 98,3 (CH_{Ar}), 50,5 (C4), 41,3 (C8), 38,3 (C9), 32,0 (C3), 29,1 (C1 ou C2), 27,2 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 396,1212; encontrado: 396,1196; erro: 0,40 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 73,98 %; H: 5,13 %.

Experimental – C: 74,72 %; H: 5,03 %.

III.3.1.18. 10-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona (30)



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₂O₆

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 25% (5 minutos) e 62% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 181-182 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3340, 2955, 1647, 1616, 1596, 1514, 1483, 1433, 1372, 1276, 1207, 1183, 1148, 1119, 1059, 1025, 918, 860, 813, 752, 694, 659.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 6,80 (d, 1H, ⁴*J*_{11-11'} = 2,0 Hz, H11), 6,76 (d, 1H, ³*J*_{12-11'} = 8,2 Hz, H12), 6,62 (dd, 1H, ³*J*_{11'-12} = 8,2 Hz, ⁴*J*_{11'-11} = 2,0 Hz, H11'), 6,57 (s, 1H, H15), 6,50 (s, 1H, H18), 5,91 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz, H20_a), 5,87 (d, 1H, *J* = 1,4 Hz, H20_b), 4,82 (s, 1H, H9), 3,84 (s, 3H, H21), 2,51 (s, 2H, H8), 2,27 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_a), 2,21 (da, 1H, *J* = 16,0 Hz, H4_b), 1,11 (s, 3H, H1 ou H2), 1,03 (s, 3H, H1 ou H2).

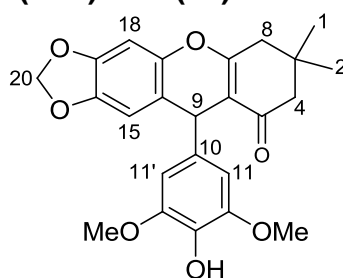
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 197,0 (C5), 164,2 (C7), 146,7 (C_{Ar}), 146,2 (C_{Ar}), 144,7 (C_{Ar}), 144,0 (C_{Ar}), 143,8 (C_{Ar}), 138,4 (C_{Ar}), 120,3 (CH_{Ar}) 117,7 (C_{Ar}), 114,3 (CH_{Ar}), 112,9 (C6), 110,5 (CH_{Ar}), 108,1 (CH_{Ar}), 101,5 (C20), 98,1 (CH_{Ar}), 55,8 (C21), 50,7 (C4), 41,4 (C8), 37,7 (C9), 32,1 (C3), 29,4 (C1 ou C2), 27,2 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 417,1314; encontrado: 417,1300, erro: 0,34 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 70,04 %; H: 5,62 %.

Experimental – C: 70,63 %; H: 5,58 %.

III.3.1.19. 10-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona (31)



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₄O₇

Aspecto: sólido branco

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 35% (5 minutos) e 63% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 185-186 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 3464, 2953, 1647, 1616, 1596, 1514, 1483, 1433, 1372, 1276, 1207, 1183, 1148, 1119, 1059, 1025, 918, 860, 813, 752, 694, 659.

RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 6,57 (s, 1H, H15), 6,51 (s, 1H, H18), 6,43 (s, 2H, H11, 11'), 5,91 (d, 1H, , *J* = 1,6 Hz, H20_a), 5,87 (d, 1H, , *J* = 1,6 Hz, H20_b), 4,79 (s, 1H, H9), 3,80 (s, 6H, H21), 2,54 (da, 1H, *J* = 17,4 Hz, H8_a), 2,48 (da, 1H, *J* = 17,4 Hz, H8_b), 2,27 (da, 1H, *J* = 16,4 Hz, H4_a), 2,21 (da, 1H, *J* = 16,4 Hz, H4_b), 1,11 (s, 3H, H1 ou H2), 1,04 (s, 3H, H1 ou H2).

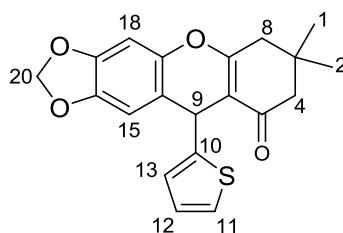
RMN de ¹³C (100 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,9 (C5), 164,3 (C7), 146,8 (C_{Ar}), 146,7 (C_{Ar}), 144,7 (C_{Ar}), 143,6 (C_{Ar}), 137,5 (C_{Ar}), 132,2 (CH_{Ar}) 117,5 (C_{Ar}), 112,7 (C6), 108,0 (CH_{Ar}), 104,4 (CH_{Ar}), 101,4 (C20), 98,1 (CH_{Ar}), 56,2 (C21), 50,7 (C4), 41,4 (C8), 38,1 (C9), 32,0 (C3), 29,5 (C1 ou C2), 26,9 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 447,1420; encontrado: 447,1404; erro: 0,36 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 67,91 %; H: 5,70 %.

Experimental – C: 67,40 %; H: 5,49 %.

III.3.1.30 7,7-dimetil-10-(tiofen-2-il)-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]xanten-9(10*H*)-ona (32)



Fórmula Molecular: C₂₀H₁₈O₄S

Aspecto: sólido amarelo

Método de purificação: recristalização em metanol

Rendimento: 45% (5 minutos) e 41% (10 minutos)

Faixa de Temperatura de Fusão: 136-138 °C

IV (ATR, cm⁻¹): 2962, 1651, 1620, 1505, 1478, 1442, 1375, 1205, 1185, 1168, 1140, 1031, 925, 847, 734, 702.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δH (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,05 (t, 1H, *J* = 3,0 Hz, H12), 6,83-6,82 (m, 2H, H11, H13), 6,62 (s, 1H, H15), 6,58 (s, 1H, H18), 5,92 (sl, 1H, H20_a), 5,89 (sl, 1H, H20_b), 5,24 (s, 1H, H9), 2,49 (s, 2H, H8), 2,28 (s, 2H, H4), 1,11 (s, 3H, H1 ou H2), 1,07 (s, 3H, H1 ou H2).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δC (ppm) 196,6 (C5), 164,7 (C7), 150,2 (C_{Ar}), 147,0 (C_{Ar}), 144,7 (C_{Ar}), 143,8 (C_{Ar}), 126,5 (CH_{Ar}), 123,9 (CH_{Ar}), 116,7 (C_{Ar}), 112,4 (C6), 108,0 (CH_{Ar}), 101,5 (C20), 98,2 (CH_{Ar}), 50,6 (C4), 41,3 (C8), 32,8 (C9), 32,0 (C3), 29,4 (C1 ou C2), 27,2 (C1 ou C2).

HRMS (ESI): m/z calculado - [M + Na]⁺: 377,0824; encontrado: 377,0806; erro: 0,48 ppm.

Análise Elementar: Calculado – C: 67,78 %; H: 5,12 %.

Experimental – C: 68,81 %; H: 5,20 %.

III.3.2. Avaliação do sequestro de espécies reativas de nitrogênio (DPPH•)

O potencial das xantenonas em sequestrar espécies reativas de nitrogênio foi determinado de acordo com Gulcin (2010), com modificações. A triagem de potenciais candidatos foi realizada incubando individualmente os compostos-teste (160 µM) em solução etanólica de DPPH (100 µM). Os sistemas de reação foram mantidos sob agitação a 600 rpm e na ausência de luz por 30 min. A absorbância (Abs) foi registrada a 517 nm. Os compostos que apresentaram atividade sequestradora de radicais DPPH maior que 60 % foram então testados a concentrações na faixa de 5 a 160 µM para determinar a concentração necessária para sequestrar 50% dos radicais (CS₅₀). Os percentuais de sequestros foram calculados utilizando a fórmula: $100 - (Abs_{\text{teste}} / Abs_{\text{controle}}) \times 100$.

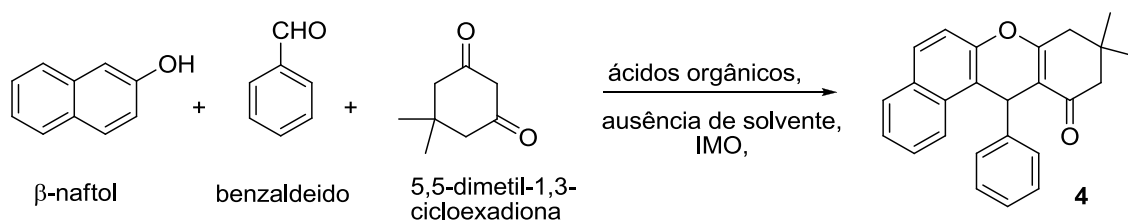
III.3.3. Avaliação do sequestro de espécies reativas de oxigênio (•O₂⁻)

A capacidade das xantenonas em sequestrar espécies reativas de oxigênio foi realizada de acordo com da Silva *et al.* (2012), com modificações. Incubou-se os compostos-teste (160 µM) individualmente em meio contendo EDTA (10 mM), L-metionina (78 mM), nitro azul de tetrazólio (2 µM), riboflavina (2 mM), por 10 min a 25 °C na presença de luz fluorescente. Como controle, utilizou-se um conjunto idêntico de reações que foi mantido na ausência de luz por 10 min a 25 °C. Após o período de incubação, as reações foram submetidas à análise espectrofotométrica a 525 nm. O percentual de ânion superóxido (•O₂⁻) formado no meio e capturado pelos compostos-teste foi determinado utilizando a fórmula: $100 - (Abs_{\text{reação na presença de luz}} / Abs_{\text{reação no escuro}}) \times 100$. A determinação da CS₅₀ para os compostos promissores (% de sequestro ≥ 20%) foi realizada em experimentos similares, porém utilizando os compostos-teste a concentrações na faixa de 120 a 640 µM.

IV. RESULTADOS E DISCUSSÃO

IV. 1. Preparação da xantenona 4 sob catálise de ácidos orgânicos

Para a preparação das xantenonas sob catálise ácida, foi avaliada a eficiência dos ácidos oxálico, malônico, succínico e acético na preparação da xantenona 4 (Esquema 10). Avaliaram-se estes ácidos nas concentrações de 5, 10 e 20 mol% sob irradiação de micro-ondas por 5, 10 e 15 minutos.



Esquema 10. Preparação da xantenona 4, na ausência de solventes, sob catálise dos ácidos oxálico, malônico, succínico e acético.

Os ácidos avaliados seguem uma série homóloga na qual se varia o número de carbonos entre as carboxilas, sendo que o oxálico não possui carbono entre estas, o ácido malônico possui um carbono, o ácido succínico possui dois carbonos e o ácido acético apresenta apenas um grupo carboxila (Figura 6).

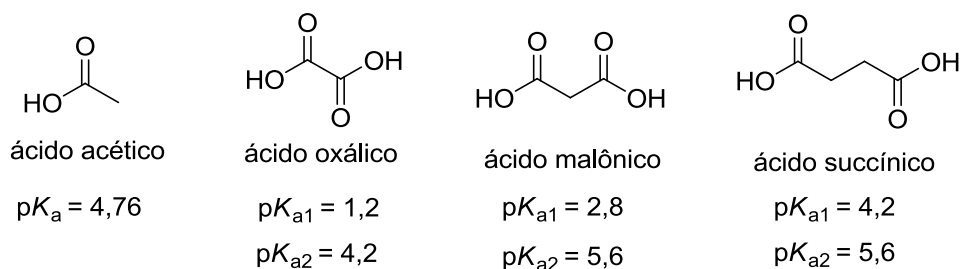
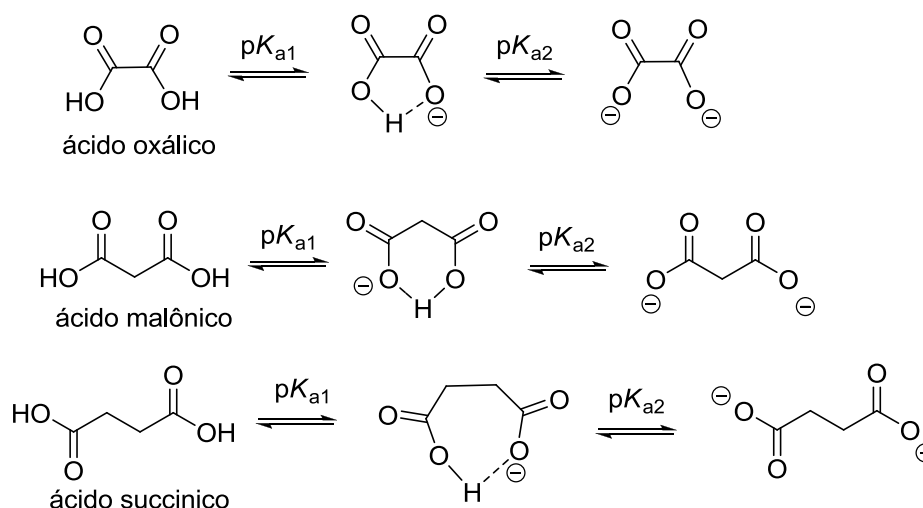


Figura 6. Estruturas dos ácidos orgânicos utilizados e seus respectivos pK_a .

O valor de pK_{a1} dos ácidos dicarboxílicos aumenta com o acréscimo do número de carbonos entre as carboxilas, fato que pode ser explicado pelo efeito indutivo da carboxila vizinha e pela estabilidade da base conjugada. As bases conjugadas dos ácidos oxálico e malônico formam, por meio de ligações de hidrogênio, anéis de cinco e seis membros, respectivamente, o que tornam suas bases conjugadas relativamente estáveis (Esquema 11, pag. 48) (Smith &

March, 2007). Há uma maior diferença entre o valor do pK_{a2} e o pK_{a1} para o ácido oxálico e o ácido malônico. Esta grande diferença deve-se a repulsão de cargas negativas que ocorre quando há a dissociação do segundo próton (denominado efeito de campo). Esta repulsão é menor quanto maior a distância entre os carbonos, o que justifica o valor do pK_{a2} do ácido succínico ser mais próximo de seu pK_{a1} (Smith & March, 2007).



Esquema 11. Dissociação dos hidrogênios ácidos do ácido oxálico, ácido malônico e ácido succínico

Uma vez determinados os ácidos orgânicos, objeto de estudo deste trabalho, procedeu-se a avaliação dos mesmos como catalisadores na reação multicomponente entre o benzaldeído, o β -naftol e a 5,5-dimetil-1,3-ciclohexadiona (razão molar 1,0:1,2:1,5), sem solvente e sob irradiação de micro-ondas (Esquema 10, pag. 47).

A xantenona **4** foi obtida em melhor rendimento (82%) ao se empregar o ácido oxálico como catalisador na proporção de 20 mol% sob irradiação de micro-ondas por 5 minutos (Reação 7, Tabela 1, pag. 49). De forma a avaliar se quantidades superiores a esta do catalisador forneceriam um melhor rendimento de **4**, realizou-se a reação com 25 mol% deste catalisador durante 5 minutos sob irradiação de micro-ondas, porém o rendimento foi inferior a 82% (Reação 10, Tabela 1, pag. 49).

O ácido oxálico mostrou-se um catalisador mais eficiente que os demais ácidos utilizados, também nas concentrações de 5 e 10 mol%. Nas reações nas quais foram empregados apenas 5 mol% dos ácidos orgânicos, o ácido

acético teve uma eficiência igual a do ácido oxálico (Reações 1 e 30, respectivamente, Tabela 1). Entretanto, o ácido oxálico foi mais eficaz que o ácido acético por exigir um menor período de reação (5 minutos). Nas reações catalisadas pelos ácidos succínico e acético em concentração de 10 mol%, a xantenona **4** foi obtida em rendimentos próximos da reação catalisada pelo ácido oxálico (Reações 15, 33 e 5, Tabela 1).

*Tabela 1. Reações de obtenção da xantenona **4** com diferentes ácidos orgânico sob irradiação de micro-ondas*

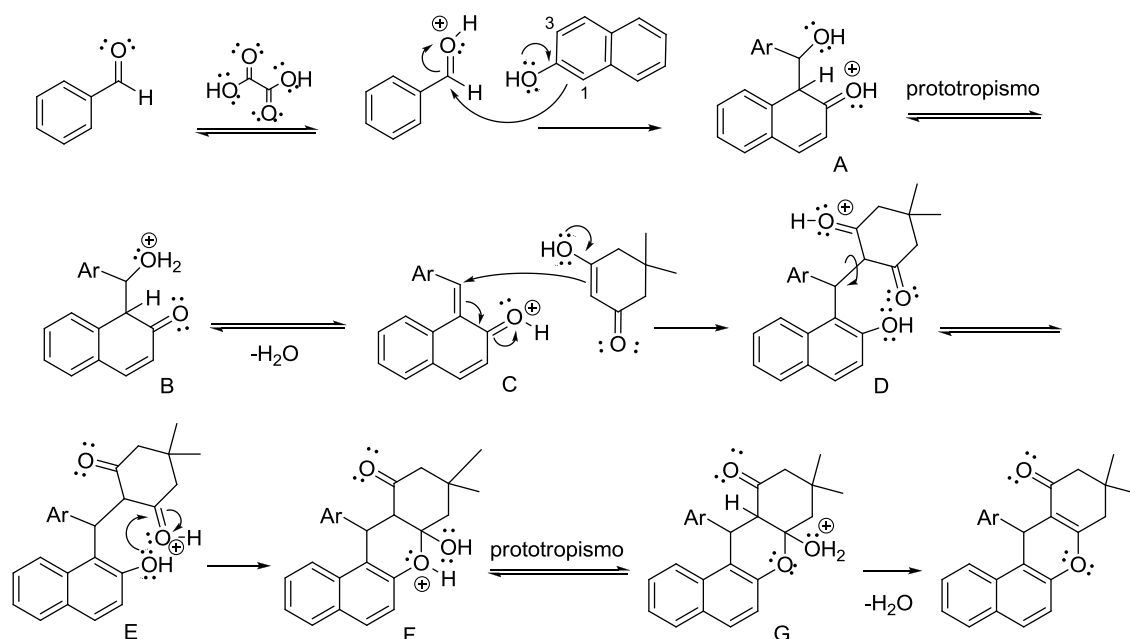
Reação	Catalisador	Concentração do catalisador	Tempo	Rendimento (%)
1	Ácido oxálico	5 % mol	5'	58
2		5 % mol	10'	51
3		5 % mol	15'	43
4		10 % mol	5'	62
5		10 % mol	10'	52
6		10 % mol	15'	40
7		20 % mol	5'	82
8		20 % mol	10'	65
9		20 % mol	15'	57
10		25 % mol	5'	66
11	Ácido succínico	5 % mol	5'	10
12		5 % mol	10'	26
13		5 % mol	15'	33
14		10 % mol	5'	2
15		10 % mol	10'	51
16		10 % mol	15'	58
17		20 % mol	5'	14
18		20 % mol	10'	55
19		20 % mol	15'	67
20	Ácido malônico	5 % mol	5'	9
21		5 % mol	10'	35
22		5 % mol	15'	22
23		10 % mol	5'	16
24		10 % mol	10'	21
25		10 % mol	15'	37
26		20 % mol	5'	17
27		20 % mol	10'	54
28		20 % mol	15'	53
29	Ácido acético	5 % mol	5'	1
30		5 % mol	10'	58
31		5 % mol	15'	54
32		10 % mol	5'	2
33		10 % mol	10'	51

Reação	Catalisador	Concentração do catalisador	Tempo	Rendimento (%)
34	Ácido acético	10 % mol	15'	39
35		20 % mol	5'	51
36		20 % mol	10'	67
37		20 % mol	15'	46
38	Sem catalisador	---	5'	16
39		---	10'	20
40		---	15'	17

*Reagentes e condições: benzaldeído/ β -naftol/5,5-dimetil-1,3-ciclohexadiona (razão molar = 1:1,2:1,5). Estas reações foram realizadas na ausência de solvente, a 130 °C e sob irradiação de micro-ondas. Para tal utilizou-se um reator DISCOVER CEM®, sob temperatura de 130 °C, potência máxima de 250 watts, tempo de rampa: 3 minutos, tempo de reação: 5, 10 ou 15 minutos, em agitação máxima, sob resfriamento e em tubo aberto

Nas reações realizadas na ausência do catalisador (Reações 38-40, Tabela 1), a quantidade de xantenona formada foi baixa, confirmando o papel dos ácidos orgânicos como catalisadores nestas reações.

O mecanismo proposto (Esquema 12, pág. 51) (Nandi *et al.*, 2009) para a reação de preparação das xantenonas consiste inicialmente, na protonação da carbonila do aldeído pelo ácido orgânico. Através de uma reação de substituição eletrofílica aromática assistida pelo par de elétrons não ligantes do oxigênio, há a condensação do composto fenólico ao aldeído originando o intermediário **A**. A formação da olefina no intermediário **C** ocorre após a abstração do próton e perda de uma molécula de água. Ocorre então, o ataque nucleofílico da forma enólica da dimedona na olefina exocíclica (intermediário **C**), via adição tipo de Michael, reestabelecendo, portanto, a aromaticidade do anel fenólico. A formação do anel pirânico ocorre após o ataque nucleofílico da hidroxila fenólica à carbonila do sistema 1,3-dicarbonílico, levando a formação do intermediário **F**. Por fim, ocorre uma eliminação de água e formação da olefina endocíclica conjugada.



Esquema 12. Mecanismo proposto para a síntese das xantenonas via reação multicomponente sob catálise ácida.

A reação de substituição eletrofílica aromática entre o fenol e a forma protonada do aldeído pode ocorrer tanto no carbono **C1** ou **C3** do fenol (Esquema 12). Porém, a análise cristalográfica da estrutura da xanthenona **4**, mostrou que essa ligação ocorreu exclusivamente no carbono **C1** (**C9** na estrutura do diagrama ORTEP, Figura 7).

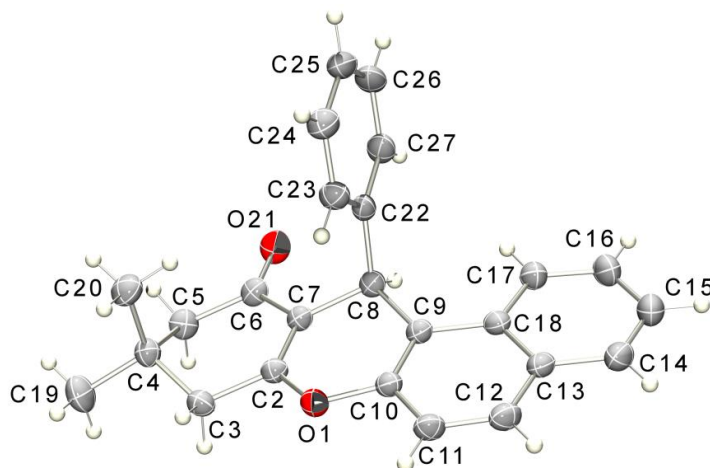


Figura 7. Representação ORTEP da estrutura da xanthenona **4** com os átomos identificados.

A regioseletividade desta reação pode ser compreendida pela maior densidade eletrônica no carbono **C1**, evidenciado pela análise do espectro de RMN de ^{13}C do β -naftol. Neste, o **C1** possui um menor deslocamento químico (108 ppm) que o **C3** (116 ppm) (Figura 8) (Lopes *et al.*, 2008; Kiching, *et al.*, 1977). De fato a diferença de densidade eletrônica destes carbonos é também explicada pela análise das estruturas de ressonância do β -naftol (Figura 8). Quando o par de elétrons encontra-se no carbono **C1** (Estrutura i, Figura 8) a aromaticidade do anel vizinho é mantida, fato que não ocorre quando o par de elétrons localiza-se no carbono **C3** (Estrutura ii, Figura 8). Portanto a estrutura **i** tem maior contribuição para o híbrido de ressonância do β -naftol, o que torna a densidade eletrônica sobre **C1** maior do que a observada para **C3**.

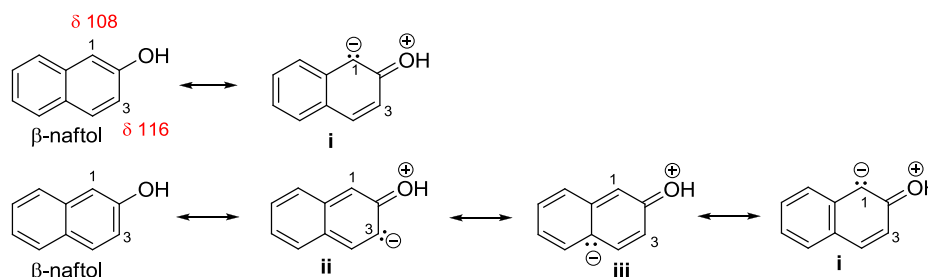
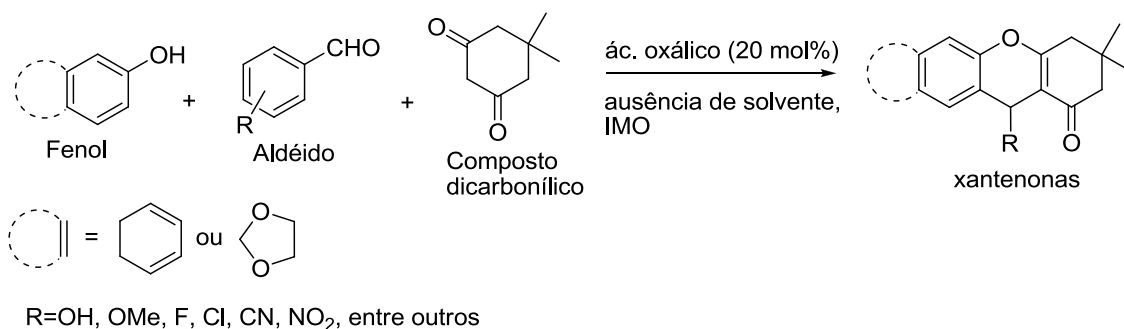


Figura 8. Valores dos deslocamentos químicos dos carbonos **C1** e **C3** (RMN de ^{13}C 400 MHz, DMSO-d_6) e estruturas de ressonância possíveis para o β -naftol.

IV.2. Síntese de xantenonas

Uma vez determinados o ácido orgânico e a quantidade deste que forneceu a xantenona **4** com melhor rendimento, esta condição de reação foi empregada para obtenção de uma série de xantenonas. Nestas reações avaliaram-se dois compostos fenólicos (β -naftol e sesamol) e diferentes aldeídos aromáticos e heteroaromáticos contendo diferentes substituintes doadores e retiradores da densidade eletrônica no anel (Esquema 13, pag. 53).



Esquema 13. Síntese das xantenonas empregando-se o ácido oxálico como catalisador.

No total foram sintetizadas 30 xantenonas, sendo 13 inéditas, com os rendimentos entre 11-93% (Tabela 2, pag. 55). Diferentemente do observado para a xantenona **4**, a irradiação do micro-ondas por um período de 5 minutos não foi suficiente para o consumo total de alguns aldeídos de partida. Desta forma, todas as reações foram realizadas nos tempos de 5 e 10 minutos de irradiação.

As xantenonas derivadas do β -naftol (compostos **5 – 19**) foram obtidas com rendimentos variando de 11% a 93%. Os melhores rendimentos foram com 10 minutos de irradiação, exceto quando se utilizou o 2-hidroxi, o 3-hidroxibenzaldeído ou o 2-piridincarboxaldeído como materiais de partida. As xantenonas **13** e **14 - 18** foram obtidas com rendimentos moderados (11 – 55%). Nas reações de obtenção de **10** e **14** observou-se a formação dos subprodutos **10a** e **14a** (Figura 9) com 30% e 39% de rendimento, respectivamente. Esses subprodutos foram descrito por Sethukumar *et al.* (2011) como sendo um produto minoritário na síntese de xantenonas e são decorrentes da condensação de um equivalente do aldeído com dois equivalentes da dimedona.

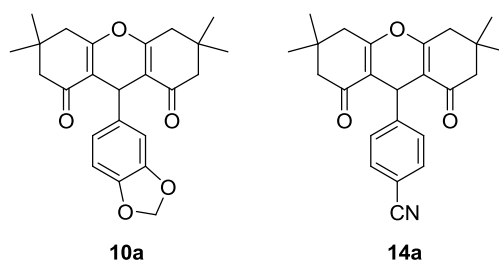


Figura 9. Produtos minoritário decorrente da condensação entre um equivalente do aldeído e dois equivalentes da dimedona.

A elucidação das estruturas dos subprodutos **10a** e **14a** foram realizadas através da análise dos espectros de RMN de ^1H e comparação destes dados com os descritos por Sethukumar *et al.* (2011). No espectro de **14a** (Figura 10) observou dois simpletos em torno de 1 ppm integrando para 6 hidrogênios cada, proveniente dos hidrogênios metílicos (H1, H1', H2, H2'). Foram também observados, dois dupletos aparentes integrando para 2 hidrogênios cada (H4, H4') e um simpleto integrando para 4 hidrogênios (H8, H8') na região de 2 ppm decorrentes dos hidrogênios metílicos, evidenciando a presença das duas moléculas da dimedona na estrutura. Observou-se ainda, um simpleto na região de 4,5 ppm característico do hidrogênio benzílico (H9) e na região de 7 ppm observaram-se apenas dois dupletos integrando para dois hidrogênios cada (H11, H11', H12, H12'), comprovando que há apenas hidrogênios aromáticos originalmente oriundos do aldeído de partida. O espectro de RMN de ^1H do composto **10a** foi semelhante ao do composto **14a**. Para as outras reações, nas quais o produto esperado foi obtido com baixo rendimento, acredita-se que também houve formação dos subprodutos correspondentes a **10a** e **14a**, como visualizado por cromatografia em camada delgada dos brutos das demais reações.

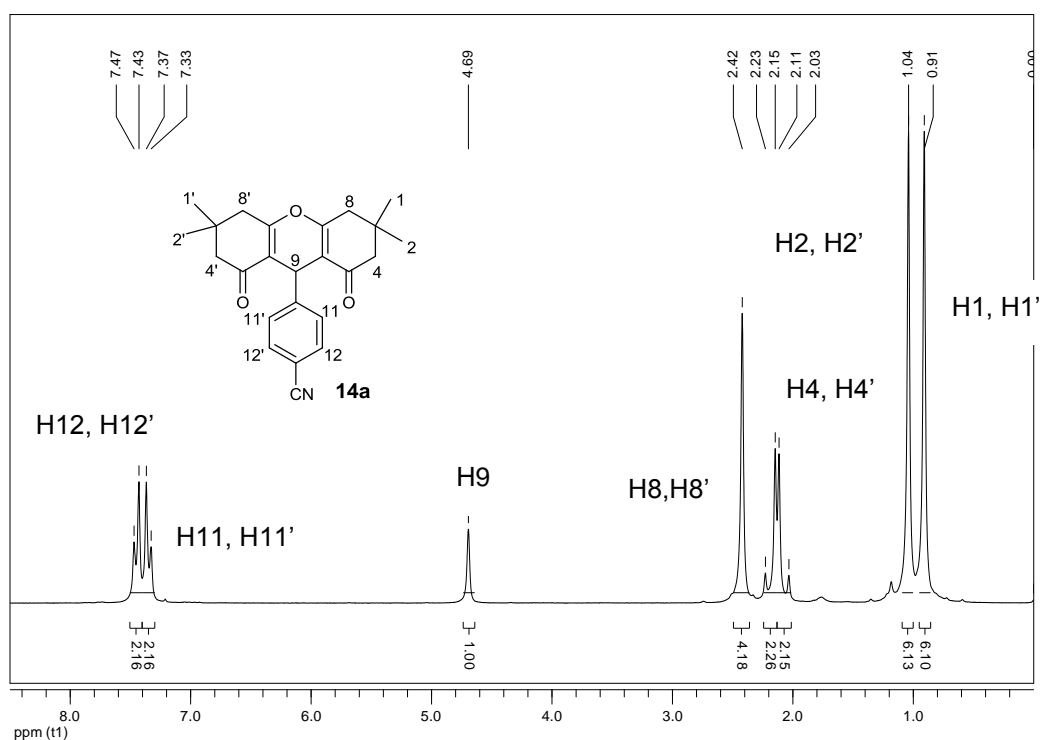
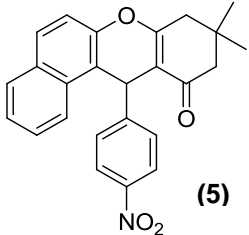
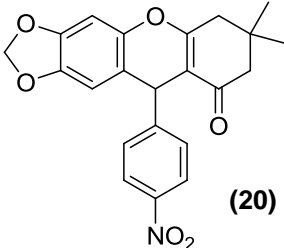
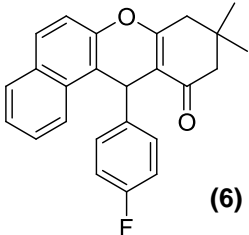
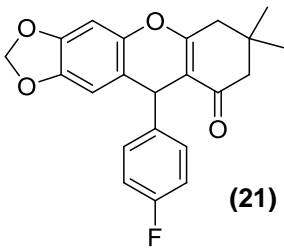
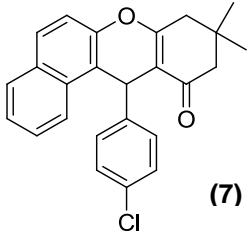
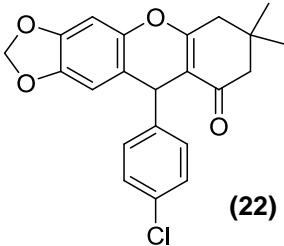
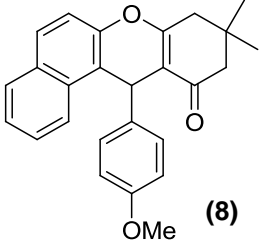
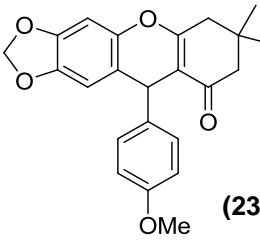
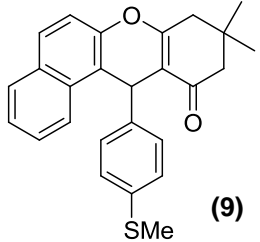
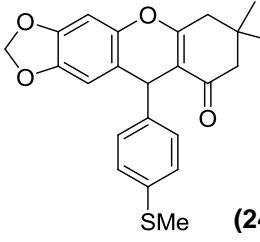
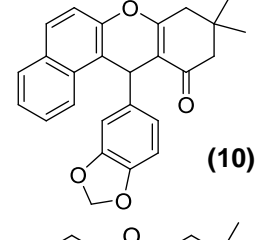
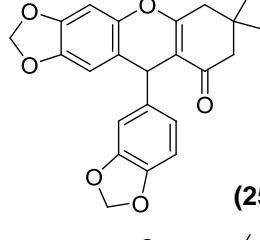
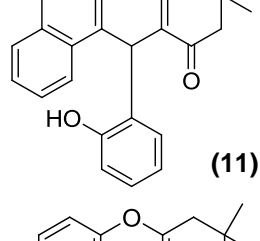
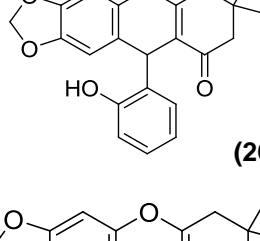
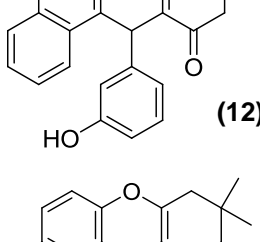
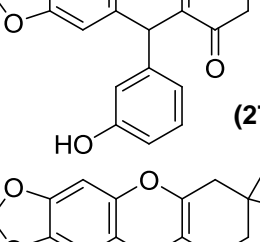
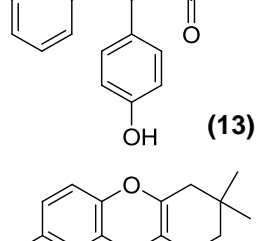
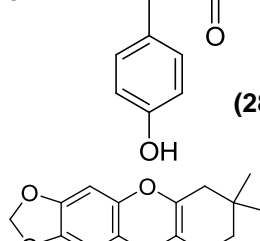
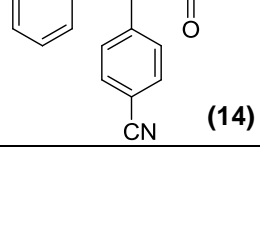
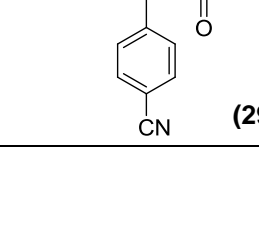


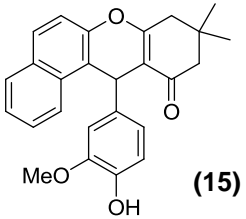
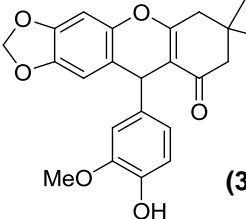
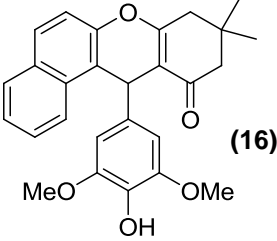
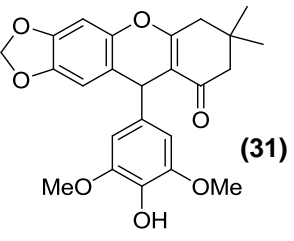
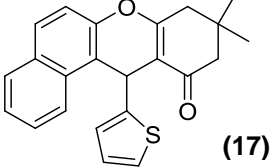
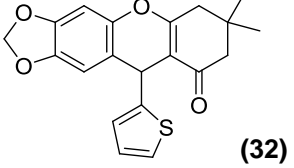
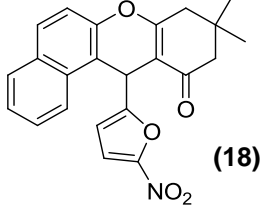
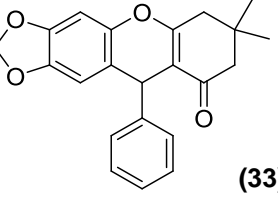
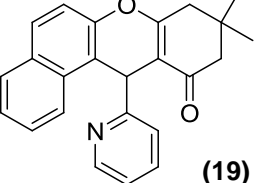
Figura 10. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) obtido do composto **14a**.

Os compostos derivados do sesamol (compostos **20 – 33**) foram obtidos com rendimentos que variaram entre 20-91%, sendo que os melhores rendimentos foram obtidos nas reações irradiadas durante 5 minutos, exceto quando se utilizou o benzaldeído, o *p*-cianobenzaldeído, a vanilina ou o siringaldeído como materiais de partida. Nestas reações, também, foram observados à formação do subproduto decorrente da condensação de dois equivalentes da dimedona com um equivalente do aldeído. Estes adutos foram isolados por cromatografia em coluna, por exemplo, das reações de síntese das xantenonas **23** e **24** com 17% e 18% de rendimento, respectivamente. Os espectros de RMN de ¹H foram semelhantes ao descrito para o subproduto **14a**. Para as outras reações com baixo rendimento, supõe-se que também houve formação do subproduto correspondente como foi observado na placa cromatográfica dos brutos das demais reações.

Tabela 2. Xantenonas sintetizadas*

Estrutura	Rendimento (%)		Estrutura	Rendimento (%)	
	5'	10'		5'	10'
 (5)	48	80	 (20)	54	20
 (6)	65	72	 (21)	91	83
 (7)	63	81	 (22)	68	42

Estrutura	Rendimento (%)		Estrutura	Rendimento (%)	
	5'	10'		5'	10'
 (8)	39	70	 (23)	44	40
 (9)	61	86	 (24)	79	74
 (10)	33	45	 (25)	29	30
 (11)	93	61	 (26)	90	87
 (12)	60	38	 (27)	50	37
 (13)	24	35	 (28)	70	36
 (14)	30	45	 (29)	32	44

Estrutura	Rendimento (%)		Estrutura	Rendimento (%)	
	5'	10'		5'	10'
 (15)	11	46	 (30)	25	62
 (16)	21	55	 (31)	35	63
 (17)	32	40	 (32)	45	41
 (18)	48	43	 (33)	50	67
 (19)	85	50			

*Reagentes e condições: aldeído/composto fenólico/5,5-dimetil-1,3-ciclohexadiona (razão molar = 1:1,2:1,5). Estas reações foram realizadas na ausência de solvente, a 130 °C e sob irradiação de micro-ondas.

IV.3 Caracterização das xanetonas

Todas as xanetonas obtidas foram devidamente caracterizadas através da medida do ponto de fusão, espectroscopia no infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono treze (RMN de ^1H e ^{13}C , respectivamente), análise elementar e espectrometria de massas de alta resolução. Uma vez que os compostos apresentam grande similaridade estrutural, será discutida detalhadamente apenas a caracterização da

xantenona **4**. A caracterização dos demais produtos foi realizada de modo semelhante e apenas alguns dados espectroscópicos serão discutidos neste capítulo, os dados completos de caracterização encontram-se no Capítulo II.

A 9,9-dimetil-12-fenil-9,10-diidro-8*H*-benzo[*a*]xanten-11(12*H*)-ona (**4**) apresentou-se como um sólido branco e sua faixa de temperatura de fusão encontrada (158-159 °C) foi coerente ao descrito por Li *et al.*, 2010 (155-156 °C). No espectro de massas de alta resolução observou-se o pico de massa sobre carga (*m/z*) para o íon $[M + Na]^+$: 377,1425, o que está próximo da massa exata teórica $[M + Na]^+$: 377,1518, erro: 2,47 ppm). No espectro no infravermelho (IV) observou-se uma banda em 3053 cm^{-1} característica do estiramento de ligações $C_{sp^2}-H$. Em 2953 e 2913 cm^{-1} observaram-se estiramentos característicos de ligações $C_{sp^3}-H$. Em 1650 cm^{-1} foi observado uma banda intensa referente ao estiramento da ligação $C=O$ e em 1594 cm^{-1} a banda referente ao estiramento da ligação $C=C$. As bandas em 1517, 1490 e 1467 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos das ligações $C=C$ dos anéis aromáticos. Em 1218 cm^{-1} foi observado uma banda característica do estiramento da ligação $C-O$ de éteres (Figura 11) (BARBOSA, 2007). Todas as bandas observadas estão de acordo com o descrito por Li *et al.*, 2010 para este composto.

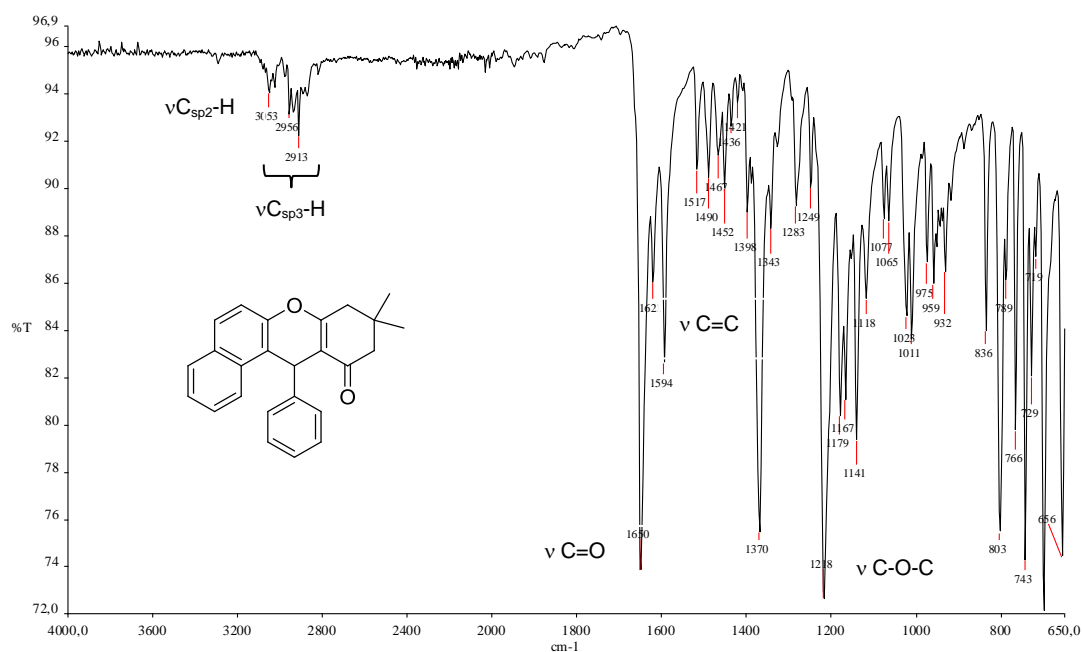


Figura 11. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona **4**.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 12) observaram-se dois simples em δ 0,86 e 1,00, integrando para três hidrogênios cada, que foram atribuídos aos hidrogênios das metilas (**H1** e **H2**). Em δ 2,15 e 2,21 observaram-se dois dupletos aparentes integrando para um hidrogênio cada, com constante de acoplamento geminal de $J = 16,0$ Hz. Este sinal foi atribuído aos hidrogênios metilênicos **H4** vizinhos à carbonila. Os hidrogênios metilênicos **H8** apresentaram-se como um simples integrando para dois hidrogênios em δ 2,44. As atribuições dos hidrogênios metilênicos foram realizadas com auxílio do mapa de contornos HMBC, onde se verificou que os hidrogênios metilênicos **H4** possuem uma correlação com o carbono carbonílico **C5** (Figura 13, pag. 60).

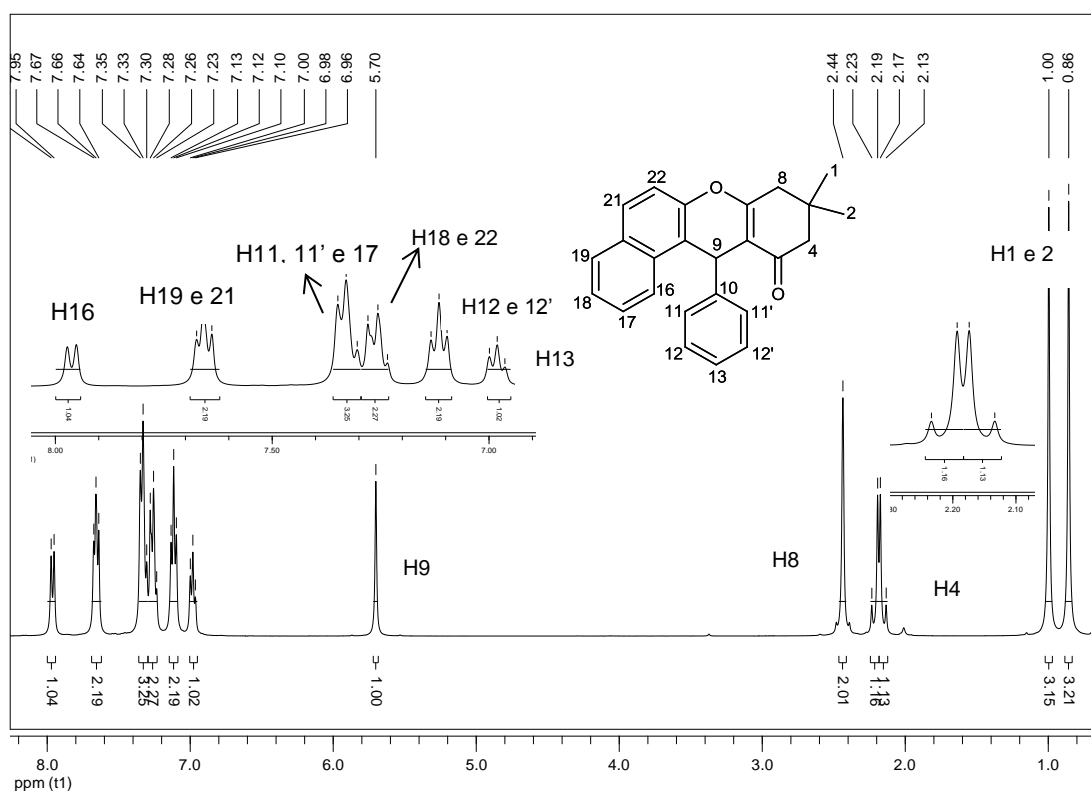


Figura 12. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, CDCl_3) obtido da xantenona **4**.

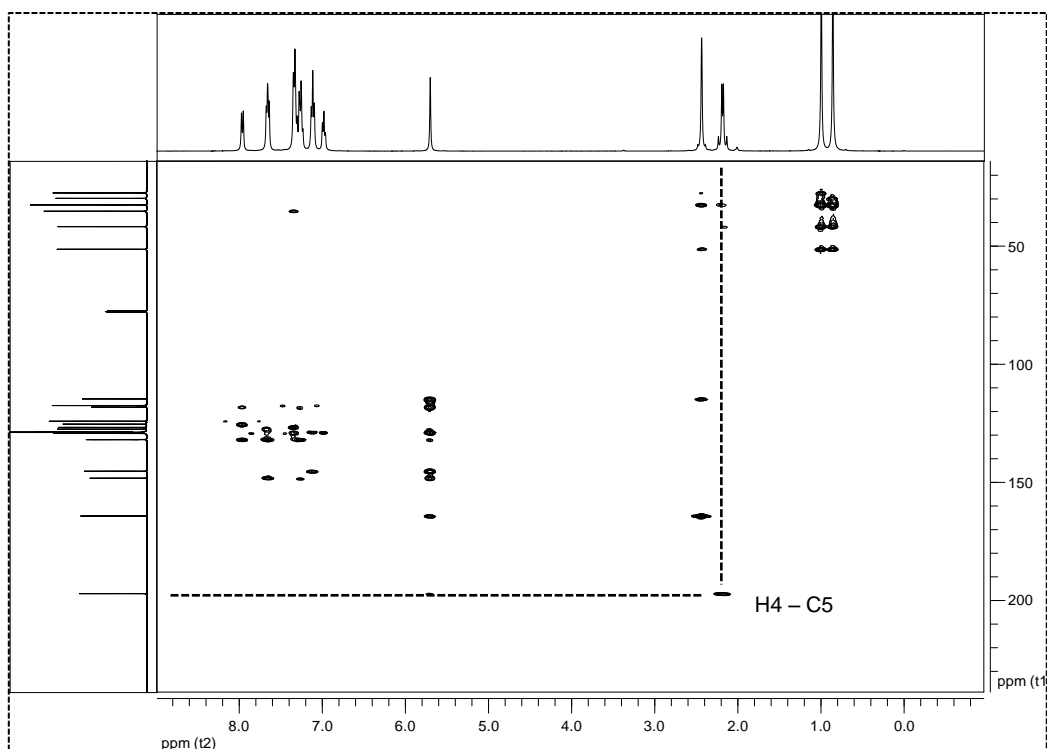


Figura 13. Mapa de contornos HMBC obtido para a xantenona **4** (400 MHz, CDCl_3).

O simpleto em δ 5,70 integrando para um hidrogênio foi atribuído ao hidrogênio benzílico (**H9**). Os hidrogênios aromáticos foram observados na região de maior deslocamento químico do espectro. As atribuições foram realizadas mediante análise dos dados do mapa de contorno COSY (Figura 14, pag. 61). Observou-se uma correlação entre o tripleto em δ 6,98 (**H13**) e o tripleto em δ 7,12 (**H12/12'**) e uma correlação deste com o multipletto entre δ 7,35-7,30 (**H11/11'**). Esses sinais referem-se aos hidrogênios aromáticos oriundos do benzaldeído, sendo o tripleto em δ 6,98 (**H13**), integra para um hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio da posição *para*, o tripleto em δ 7,12 (**H12/12'**), integrando para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios das posições *meta* e os dois hidrogênios do multipletto entre δ 7,35-7,30 (**H11/11'**) foi atribuído aos hidrogênios das posições *orto*. O dupletto, que integra para um hidrogênio e apresenta o maior deslocamento químico do espectro, foi atribuído ao hidrogênio **H16**. Verificou-se que este sinal está correlacionado ao multipletto em δ 7,30-7,35 (**H11/11'**). Este multipletto integra para três hidrogênios, sendo dois destes hidrogênios já atribuídos anteriormente e o terceiro hidrogênio foi atribuído ao hidrogênio **H17**. O multipletto entre δ 7,67-7,64 foi atribuído aos

hidrogênios **H19** e **H21** e o outro multipeto aos hidrogênios **H18** e **H22**. Estas atribuições foram realizadas em função da correlação observada entre os hidrogênios do multipeto em δ 7,67-7,64 e os hidrogênios do multipeto em δ 7,28-7,23.

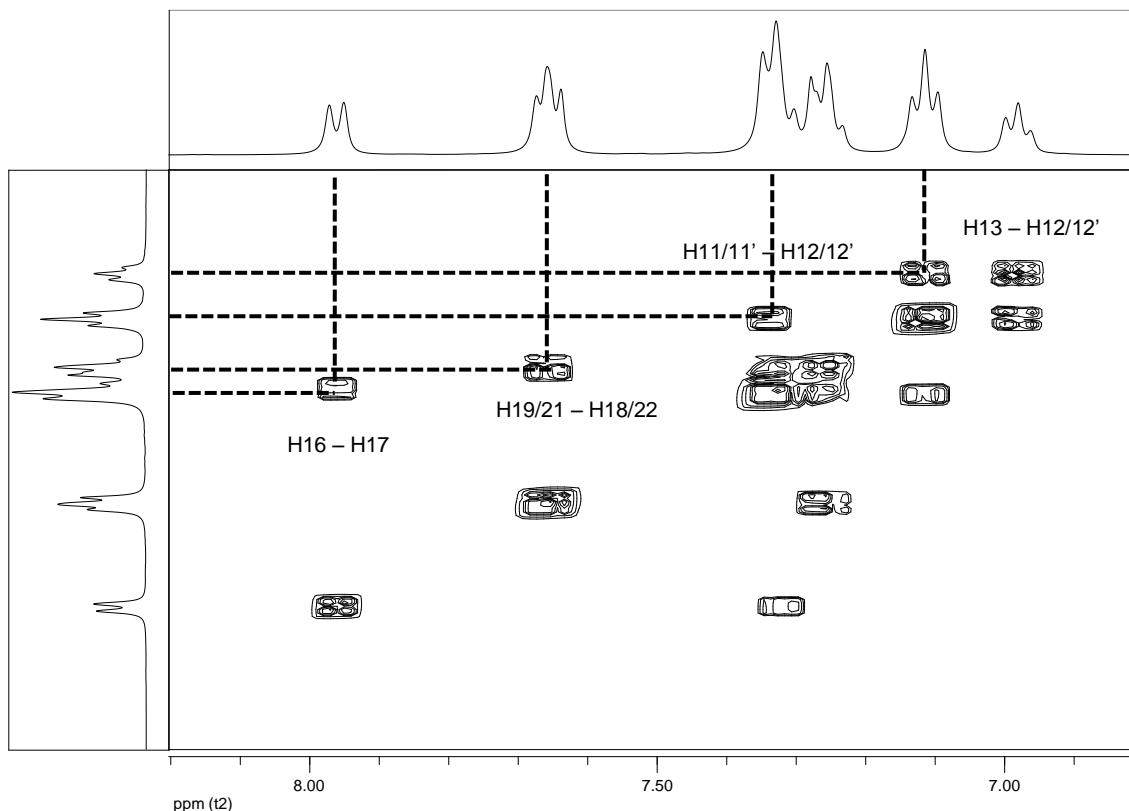


Figura 14. Mapa de contornos COSY obtido para a xantenona 4 (400 MHz, CDCl_3).

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C (Figura 15, pag. 62) foi verificada a presença de vinte e três sinais e no subspectro DEPT 135 (figura 15, pag. 62), quatorze sinais, como esperado. Os carbonos das metilas foram atribuídos aos sinais em δ 27,5 e 29,8. O sinal em δ 32,6 foi atribuído ao **C3**, pois este não foi observado no subspectro DEPT 135 enquanto que o sinal em δ 35,2 foi atribuído ao carbono benzílico (**C9**). Os dois carbonos metilênicos **C4** e **C8** em δ 51,3 e 41,8, respectivamente, apresentam-se com fase invertida no subspectro DEPT 135. Os sinais em δ 114,7 e 164,5 foram atribuídos aos carbonos olefínicos **C6** e **C7**, respectivamente. A carbonila **C5** foi atribuída ao sinal em δ 197,1 e os carbonos aromáticos aos sinais observados na região entre δ 117,5-145,3 do espectro. As atribuições de RMN de ^{13}C foram realizadas com o auxílio dos mapas de contornos HMBC (Figura 13, pag. 59) e

HMQC (Anexo I, pag. 83). Todos os sinais observados estão de acordo com a literatura (Li *et al.*, 2010).

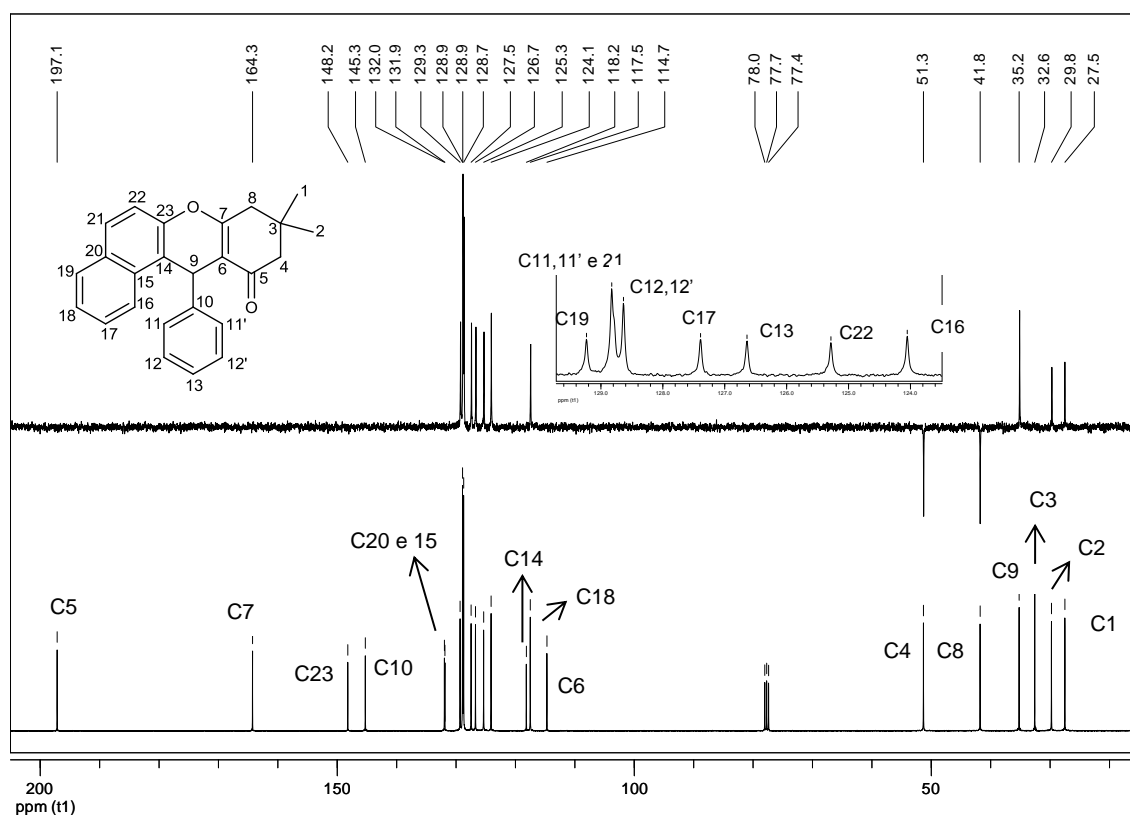


Figura 15. Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) (abaixo) e subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) (acima), obtido para a xantenona **4**.

Alguns sinais observados nos espectros de RMN são fundamentais para a caracterização das xantenonas: i) a presença do sinal correspondente ao hidrogênio benzílico, ii) os sinais correspondente aos hidrogênios aromáticos e iii) a presença do sinal do carbono carbonílico. Nos espectros de hidrogênio de todas as xantenonas observou-se um sinal integrando para um hidrogênio na região entre 6,05 e 5,52 para os compostos derivados do β -naftol e entre 5,14 e 4,71 para os compostos derivados do sesamol, correspondente ao hidrogênio benzílico (Tabela 3, pag. 63). Estes hidrogênios **H9**, proveniente do aldeído evidencia a ligação deste com o composto fenólico pelo carbono **C14** e com a dimedona pelo carbono **C6** (Figura 16, pag. 63). Os hidrogênios aromáticos apresentaram-se no espectro de RMN de ^1H com sinais entre 8,43 e 6,40 ppm com integral correspondente ao número de hidrogênios aromáticos esperado para a xantenona obtida e o sinal do carbono carbonílico foi observado no

espectro de RMN de ^{13}C entre 198,3 e 196,7 ppm (Tabela 3). Todos estes sinais estão condizentes com as dados descritos na literatura.

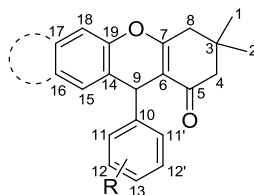


Figura 16. Estrutura geral das xantenonas.

Tabela 3. Dados de RMN das xantenonas 5 - 33

Composto	RMN de ^1H		RMN de ^{13}C	RMN de ^1H		RMN de ^{13}C	Referência
	CH-Ar	H-Ar		literatura			
			CH-Ar	H-Ar	C=O		
5	5,81 ^{a,i}	8,04-7,39 (10H) ^{a,i}	196,7 ^{e,i}	5,8 ^{d,i}	8,07-7,36 (10H) ^{d,i}	197,0 ^{h,i}	Heravi <i>et al.</i> , 2011
6	5,71 ^{a,i}	7,93-6,86 (10H) ^{a,i}	196,9 ^{e,i}	5,75 ^{d,i}	7,97-6,88 (10H) ^{d,i}	197,3 ^{h,i}	Heravi <i>et al.</i> , 2011
7	5,69 ^{a,i}	7,92-7,14 (10H) ^{a,i}	196,8 ^{e,i}	5,68 ^{c,i}	7,90-7,13 (10H) ^{c,i}	196,7 ^{g,i}	Li <i>et al.</i> , 2010
8	5,65 ^{a,i}	7,98-6,70 (10H) ^{a,i}	197,0 ^{e,i}	5,70 ^{d,i}	7,90-6,95 (10H) ^{d,i}	196,9 ^{h,i}	Heravi <i>et al.</i> , 2011
9	5,68 ^{a,i}	7,84-7,32 (10H) ^{a,i}	196,9 ^{e,i}	5,66 ^{c,i}	7,93-6,98 (10H) ^{c,i}	197,7 ^{g,i}	Tabatabaeian <i>et al.</i> , 2011
10	5,66 ^{a,i}	8,01-6,64 (9H) ^{a,i}	196,9 ^{e,i}	5,62 ^{a,i}	7,95-6,59 (9H) ^{a,i}	197,6 ^{e,i}	Shinde <i>et al.</i> , 2011
11	5,77 ^{c,i}	7,79-6,61 (10H) ^{b,i}	200,6 ^{g,i}	5,70 ^{b,i}	8,12-6,58 (10H) ^{b,i}	não descrito	Rama <i>et al.</i> , 2012
12	5,52 ^{a,j}	7,84-6,49 (10H) ^{a,j}	195,8 ^{e,j}	5,69 ^{b,i}	7,99-6,56 (10H) ^{b,i}	198,3 ^{f,i}	Nandi <i>et al.</i> , 2009
13	5,69 ^{a,j}	8,03-6,47 (10H) ^{a,j}	195,9 ^{e,j}	5,63 ^{b,i}	7,98-6,61 (10H) ^{b,i}	198,2 ^{f,i}	Nandi <i>et al.</i> , 2009
14	5,76 ^{a,i}	7,84-7,32 (10H) ^{a,i}	196,7 ^{e,i}	5,78 ^{c,i}	7,82-7,37 (10H) ^{c,i}	196,8 ^{g,i}	Shirini <i>et al.</i> , 2012
15	5,64 ^{a,i}	8,00-6,66 (9H) ^{a,i}	197,09 ^{e,i}	5,66 ^{d,i}	8,01-7,03 (9H) ^{d,i}	197,1 ^{h,i}	Zhang <i>et al.</i> , 2012
16	5,61 ^{a,i}	7,97-6,92 (8H) ^{a,i}	196,9 ^{e,i}	--*	--*	--*	
17	6,05 ^{a,i}	8,05-6,74 (9H) ^{a,i}	196,7 ^{e,i}	6,04 ^{c,i}	8,05-6,77 (9H) ^{c,i}	196,8 ^{g,i}	Li <i>et al.</i> , 2010
18	5,92 ^{a,i}	8,06-6,46 (8H) ^{a,i}	196,6 ^{e,i}	--*	--*	--*	
19	5,88	8,43-6,96 (10H)	196,9	5,85 ^{b,i}	8,41-6,91 (10H) ^{b,i}	196,8 ^{f,i}	Rama <i>et al.</i> , 2012
20	5,01 ^{a,i}	8,09-6,40 (6H) ^{a,i}	196,7 ^{e,i}	5,06 ^{d,i}	8,14-6,44 (6H) ^{d,i}	197,0 ^{h,i}	Heravi <i>et al.</i> , 2011
21	4,90 ^{a,i}	7,22-6,45 (6H) ^{a,i}	196,8 ^{e,i}	--*	--*	--*	

Composto	RMN de ¹ H		RMN de ¹³ C	RMN de ¹ H		RMN de ¹³ C	Referência
	CH-Ar	H-Ar		literatura			
			CH-Ar	H-Ar	C=O		
22	4,87 ^{a,i}	7,22-6,43 (6H) ^{a,i}	196,7 ^{e,i}	--*	--*	--*	
23	4,76 ^{a,i}	7,05-6,39 (6H) ^{a,i}	196,8 ^{e,i}	4,90 ^{d,i}	7,18-6,52 ^{d,i}	197,1 ^{h,i}	Heravi <i>et al.</i> , 2011
24	4,86 ^{a,i}	7,14-6,46 (6H) ^{a,i}	196,7 ^{e,i}	--*	--*	--*	
25	4,82 ^{a,i}	6,76-6,49 (5H) ^{a,i}	196,8 ^{e,i}	--*	--*	--*	
26	5,14 ^{a,i}	6,93-6,40 (6H) ^{a,i}	200,7 ^{e,i}	--*	--*	--*	
27	4,76 ^{a,i}	7,00-6,48 (6H) ^{a,i}	196,8 ^{e,i}	--*	--*	--*	
28	4,71 ^{a,j}	6,86-6,62 (6H) ^{a,j}	196,7 ^{e,j}	--*	--*	--*	
29	4,87 ^{a,i}	7,44-6,41 (6H) ^{a,i}	196,6 ^{e,i}	--*	--*	--*	
30	4,82 ^{c,i}	6,80-6,49 (5H) ^{c,i}	197,0 ^{e,i}	--*	--*	--*	
31	4,79 ^{c,i}	6,57-6,42 (4H) ^{c,i}	196,9 ^{e,i}	--*	--*	--*	
32	5,24 ^{a,i}	7,05-6,58 (5H) ^{a,i}	196,6 ^{e,i}	--*	--*	--*	
33	4,92 ^{a,i}	7,24-6,42 (7H) ^{a,i}	196,7 ^{e,i}	4,94 ^{d,i}	7,31-6,53 (7H) ^{d,i}	197,2 ^{h,i}	Heravi <i>et al.</i> , 2011

*Compostos inéditos. ^aRMN de ¹H 200 MHz. ^bRMN de ¹H 300 MHz. ^cRMN de ¹H 400 MHz. ^dRMN de ¹H 500 MHz. ^eRMN de ¹³C 50 MHz. ^fRMN de ¹³C 75 MHz. ^gRMN de ¹³C 100 MHz. ^hRMN de ¹³C 125 MHz. ⁱCDCl₃. ^jDMSO-*d*₆.

Os sinais no espectro de RMN de ¹H referentes aos hidrogênios benzílicos **H9** (Figura 16, pag. 63) das xantenonas derivadas do sesamol foram observados em valores de δ inferiores aos correspondentes sinais para a série do β -naftol. Este fato é resultado da presença dos oxigênios no grupo 1,3-dioxolana que aumenta a densidade eletrônica deste hidrogênio, fazendo com que o núcleo destes átomos seja menos sensíveis ao campo magnético, o que decorre na blindagem dos hidrogênios benzílicos.

Nos compostos derivados do sesamol a regiosseletividade da ligação formada pela substituição eletrofílica aromática entre o composto fenólico e o aldeído foi diferente da descrita para o β -naftol (Capítulo III.1, pag. 51): a ligação ocorre entre o carbono **C3** do composto fenólico e o carbono carbonílico do aldeído (Figura 17, pag. 65).

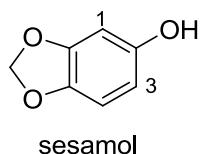


Figura 17. Estrutura química do sesamol.

Esta regioseletividade é evidenciada experimentalmente pela presença de dois simpletos nos espectros de RMN de ^1H dos compostos derivados do sesamol. Por exemplo, no espectro do composto **23**, foram observados dois simpletos referentes aos hidrogênios **H15** e **H18** em δ 6,58 e δ 6,43 (Figura 18). Caso a ligação fosse formada através do carbono **C1** seria observado à presença de dois dupletos referente aos hidrogênios **H15** e **H14**.

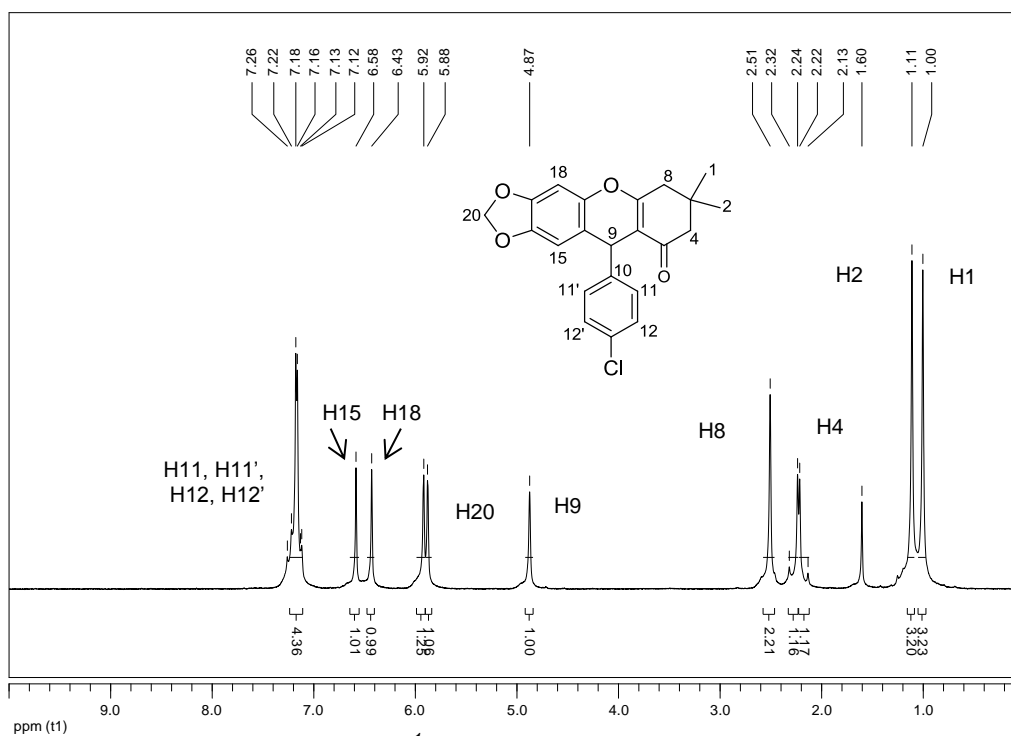


Figura 18. Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3) obtido da xantenona **23**.

Uma vez sintetizadas e devidamente caracterizadas, as xantenonas foram avaliadas quanto aos seus potenciais como sequestradoras de radicais 2,2-difenil-1-picrilidrazilo (DPPH^\bullet) e ânion superóxido ($\text{O}_2^{\bullet-}$).

IV. 4. Avaliação do sequestro de radicais livres pelas xantenonas

IV. 4.1 Sequestros de espécies reativas de nitrogênio (DPPH[•])

Inicialmente, avaliou-se a capacidade de sequestro de espécies reativas de nitrogênio das 30 xantenonas sintetizadas, na concentração de 160 μM . Estes experimentos se basearam em reações contendo os compostos-testes em meio etanólico de DPPH[•] a 100 μM . Cada meio de reação foi analisado a 517 nm após 30 minutos de incubação à temperatura ambiente, ausência de luz e agitação a 600 rpm. O resveratrol, um conhecido antioxidante (Leonard *et al.*, 2013), foi empregado como controle positivo. Esses experimentos foram realizados no Laboratório de Bioquímica de Plantas do Departamento de Botânica do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG em colaboração com a Professora Dra Luzia Valentina Modolo.

O percentual de sequestro de DPPH[•] para as xantenonas derivadas do β -naftol e do sesamol são apresentados na figura 19, pág. 67.

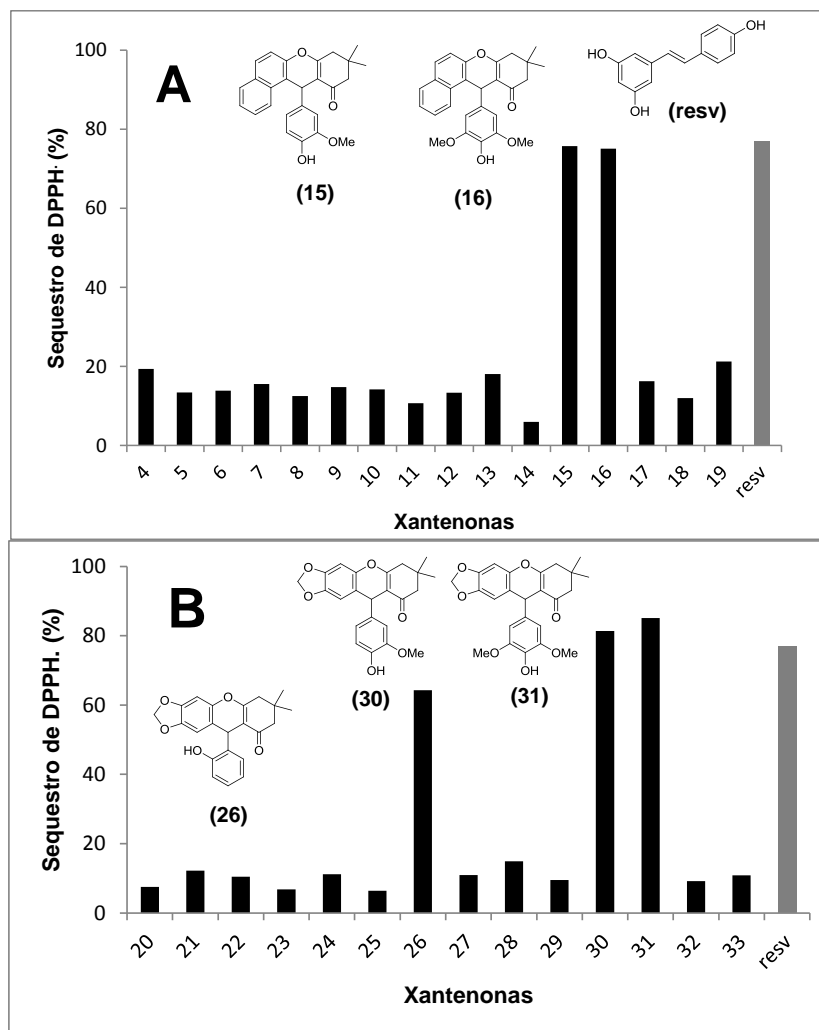


Figura 19. Porcentagem de espécies reativas de nitrogênio que foram capturadas pelas xantenonas derivadas do β -naftol (A) e derivadas do sesamol (B). A concentração utilizada no experimento foi de 160 μ M para os compostos testes e de 100 μ M para o radical DPPH. Resveratrol (Resv) foi empregado como controle positivo na concentração de 160 μ M. Os experimentos foram realizados em quadruplicata.

Os compostos **15**, **16**, **27**, **31** e **32** apresentaram percentuais de captura de radicais livres DPPH comparáveis àqueles exibidos pelo controle positivo resveratrol (77%). Os demais compostos apresentaram percentagens de inibição inferiores a 22%. Uma característica estrutural importante para a captura do DPPH^{*} para as xantenonas avaliadas foi à presença concomitante dos substituintes hidroxila na posição *para* e do substituinte metoxila na posição *meta* do anel aromático. As xantenonas **15** (76%), **16** (75%), **30** (81%) e **31** (85%), que apresentam estes grupos substituintes exibiram ótima

atividade antirradicalar. Este padrão de substituição também foi importante para a habilidade de sequestro de radicais DPPH para outra classe de compostos de origem sintética, os adultos de Biginelli (da Silva *et al.*, 2012). Outro aspecto estrutural interessante é que a adição de mais um substituinte metoxila não interferiu significativamente no percentual de captura do DPPH[•]. Diferentemente, se há apenas um substituinte hidroxila no anel aromático, a atividade sequestradora do radical DPPH foi afetada negativamente, exceto para a xantenona derivada do sesamol que apresenta um grupo hidroxila na posição *orto* do anel aromático (xantenona **26**).

A captura dos radicais livres pelas xantenonas pode ser racionalizada pela formação do radical 9-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-xantenona a partir da abstração do hidrogênio benzílico da posição 9 (Figura 20). Adicionalmente, a presença de grupos substituintes contendo um átomo de oxigênio diretamente ligado ao anel aromático diminui a energia de dissociação da ligação carbono-hidrogênio benzílico, visto que a espécie radicalar é estabilizada pela ressonância deste elétron no sistema aromático. Além disso, o par de elétrons não ligante do oxigênio do anel pirânico contribui para a estabilização do radical formado (Nishiyama *et al.*, 1998).

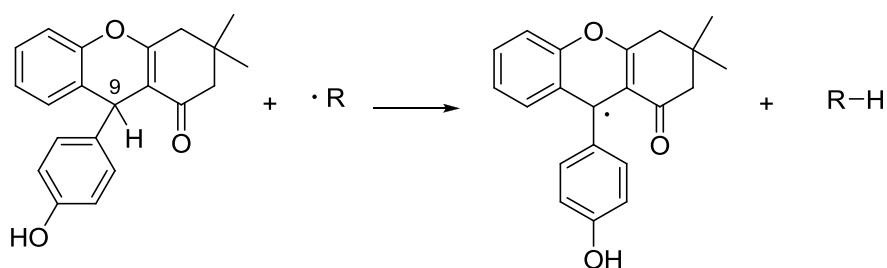


Figura 20. Radical 9-fenil-2,3,4,9-tetrahidro-1*H*-xantenona.

Para as xantenonas **15**, **16**, **26**, **30** e **31** foram determinados os valores de concentração destas substâncias que são necessárias para sequestrar 50 % dos radicais DPPH (CS₅₀). Nestes experimentos variou-se a concentração das xantenonas de 5 a 160 μM. Um perfil linear de sequestro de radicais DPPH[•] foi observado quando as xantenonas foram empregadas em concentrações menores que 40 μM (Figura 21, pag. 69).

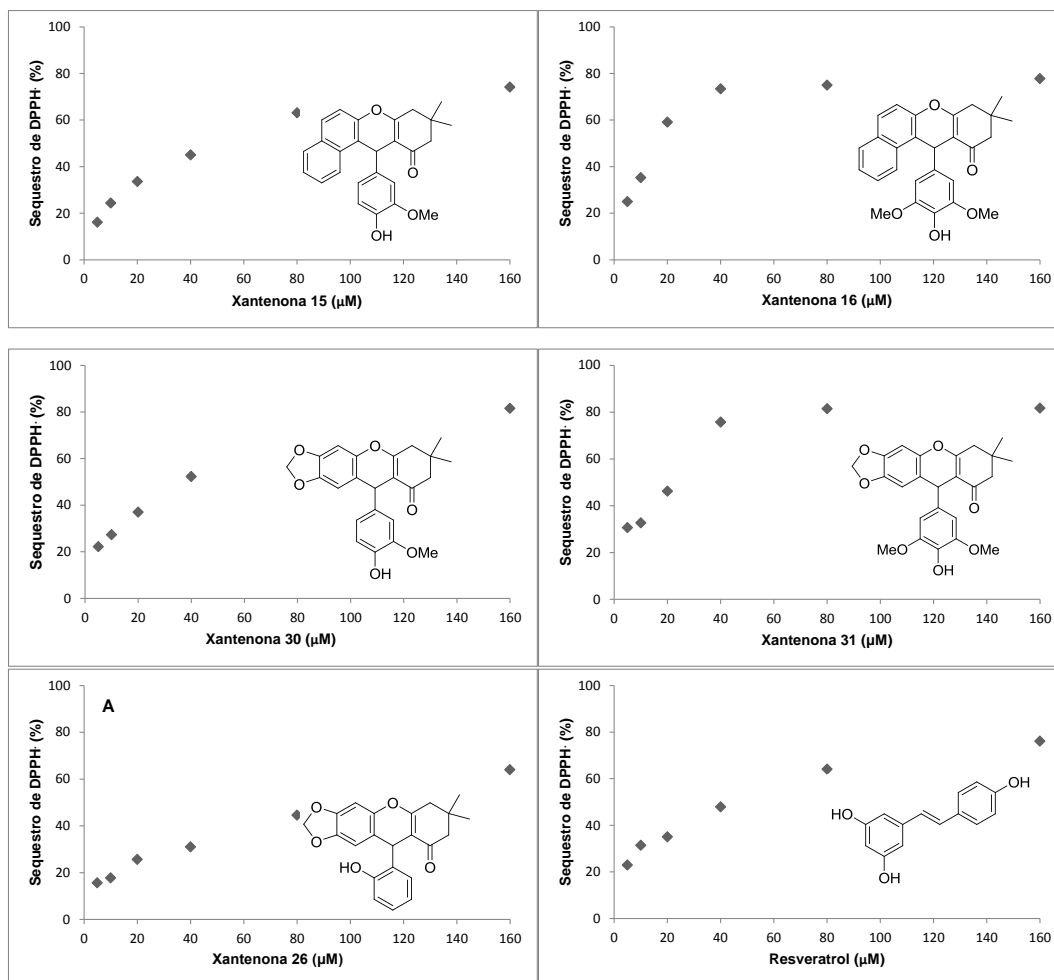


Figura 21. Percentual de sequestro de radicais $DPPH^{\bullet}$ como função da concentração das xantenonas **15**, **16**, **26**, **30**, **31**. Os testes foram realizados na presença de $DPPH^{\bullet}$ a $100 \mu M$, sendo o resveratrol empregado como controle positivo. Os experimentos foram realizados em quadruplicada.

A partir das curvas de concentração das xantenonas versus porcentagem de captura do radical $DPPH^{\bullet}$ foram calculados os valores de CS_{50} para as xantenonas **15**, **16**, **26**, **30** e **31** (Tabela 4, pag. 70). As xantenonas **15**, **16**, **30** e **31** apresentaram valores de CS_{50} inferiores ao exibido pelo resveratrol, sendo as xantenonas **16**, **30** e **31** duas vezes mais potentes do que o resveratrol. A xantenona **15** mostrou-se tão eficiente quanto o resveratrol enquanto a xantenona **26** foi menos potente.

Tabela 4. Concentração de xantenonas necessária para sequestro de 50% (CS_{50}) de radicais DPPH

Composto	CS_{50} (μ M)
15	36,7
16	22,3
26	92,7
30	22,3
31	16,2
resveratrol	42,4

IV.4.2 Sequestros de radicais $\cdot O_2^-$

Dando continuidade aos estudos de sequestro de radicais livres, conduziram-se os experimentos de forma a avaliar a capacidade das xantenonas em sequestrar radicais ânions superóxidos ($\cdot O_2^-$).

A avaliação da capacidade de sequestro de espécies reativas de oxigênio envolveu, inicialmente, a triagem das xantenonas a concentração de 160 μ M em meio contendo uma solução etanólica de L-metionina (78 mM), riboflavina (2 mM) e nitroazul de tetrazólio (NBT, 2mM). Cada meio de reação foi analisado a 525 nm após 10 min de incubação à temperatura ambiente e na presença de luz. O resveratrol foi empregado como controle positivo e a reação contendo todos os reagentes na ausência de luz como controle negativo. Esses testes foram realizados no Laboratório de Bioquímica de Plantas do Departamento de Botânica do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG em colaboração com a Professora Dra Luzia Valentina Modolo. O percentual de sequestro de radicais $\cdot O_2^-$ pelas xantenonas que se apresentaram mais ativas são mostrados na Tabela 5, pag. 71.

Tabela 5. Porcentagem de captura dos ânions superóxidos ($\cdot\text{O}_2^-$) pelas xantenonas*

Xantenonas	% de inibição	Xantenonas	% de inibição
10	7	22	5
11	16	23	1
12	13	26	25
13	5	28	11
16	4	29	9
19	6	30	6
20	6	31	1
Resveratrol	20		

*Porcentagem de sequestros de radicais ânion superóxido pelas xantenonas. Cada composto-teste foi avaliado na concentração de 160 μM e o sequestro dos radicais ânion superóxido foi determinado após 10 minutos de reação. Os experimentos foram realizados em quadruplicada.

As xantenonas **10**, **11**, **12**, **13**, **16**, **19** e **20** derivados do β -naftol apresentaram atividade antirradicar, sendo os compostos **11** e **12**, que possuem o substituinte hidroxil na posição *orto* e *meta*, respectivamente, foram os mais ativos. Todos os compostos derivados do β -naftol tiveram atividade inferior ao resveratrol (20% de inibição).

As xantenonas derivados do sesamol que apresentaram potencial na captura de radicais livres foram as **22**, **26**, **28**, **29**, **30**, sendo o composto **26**, que apresenta o substituinte hidroxila na posição *orto*, foi mais ativo que o resveratrol. As xantenonas com a hidroxila na posição *meta* (**27**) ou *para* (**28**) apresentaram atividade duas e três vezes inferiores, respectivamente, em relação à atividade observada para o composto **26**.

Para a xantenona **26**, a mais ativa, foi determinada o valor de concentração desta substância que é necessária para sequestrar 50% dos radicais $\cdot\text{O}_2^-$ (CS_{50}). Neste experimento variou-se a concentração da xantenona **26** de 120 a 640 μM . Esta xantenona apresentou CS_{50} de 628,9 μM , inferior ao determinado para o resveratrol (691,3 μM) (Figura 22, pag 72).

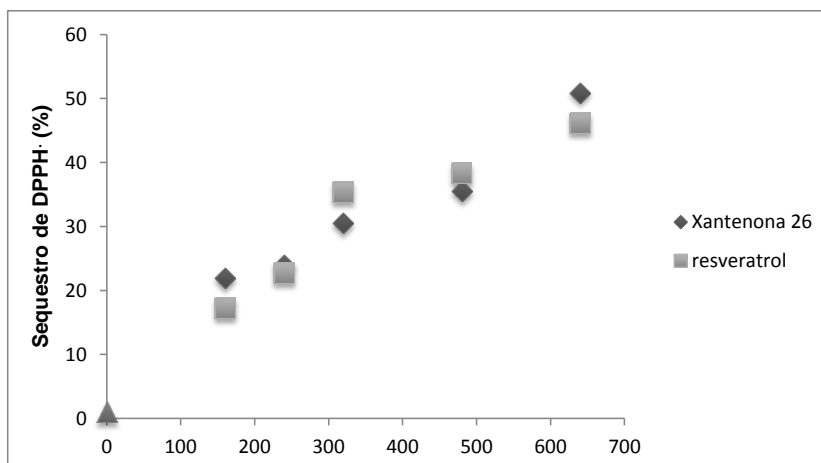


Figura 22. Percentual (%) de sequestro de radicais $\cdot\text{O}_2^-$ como função da concentração da xantenona 26 (μM) e do resveratrol (μM).

Interessantemente, as xantenonas **15**, **16**, **30** e **31** que se mostraram mais eficientes na captura de espécies reativas de nitrogênio ($\text{DPPH}\cdot$) não foram eficazes na captura de espécies reativas de oxigênio ($\cdot\text{O}_2^-$). Isto demonstra que a avaliação do sequestro de radicais por produtos naturais e/ou sintéticos deve sempre ser realizada para diferentes espécies radicalares.

V. CONCLUSÕES

Foram avaliados os ácidos oxálico, malônico, succínico e acético como catalisadores para a síntese de xantenonas sob irradiação de micro-ondas, na ausência de solvente *via* reação multicomponente para preparação de xantenonas. Dentre os ácidos orgânicos estudados, o ácido oxálico foi o catalisador mais eficiente para a reação estudada. Estudos detalhados mostraram que as condições mais apropriadas para a obtenção das xantenonas foram: i) utilização do ácido oxálico a 20 mol%; ii) emprego de um período de 10 minutos de irradiação de micro-ondas para as reações envolvendo o β -naftol como material de partida e 5 minutos para as reações nas quais empregaram-se o sesamol como composto fenólico.

As condições estabelecidas permitiram obter 30 xantenonas, sendo 13 inéditas, em reações realizadas com o β -naftol ou sesamol na presença de diferentes aldeídos e a dimedona. O ácido oxálico se mostrou compatível com os diversos substratos, podendo ser empregado na reação tanto com aldeídos aromáticos quanto heteroaromáticos. As xantenonas foram obtidas com rendimentos moderados a ótimos (11-93%).

Todas as xantenonas sintetizadas foram avaliadas quanto à capacidade de captura de radicais DPPH e ânion superóxido. Dos 30 compostos testados, as xantenonas **15**, **16**, **26**, **30** e **31**, sendo que as xantenonas **16**, **26**, **30** e **31** são inéditas, proporcionaram o sequestro de DPPH \cdot em valores percentuais comparáveis ao conhecido agente antioxidante resveratrol. Em relação ao sequestro do ânion superóxido ($\cdot\text{O}_2^-$) apenas a xantenona **26** sequestrou os radicais ânion superóxido com eficiência similar ao do resveratrol. Os dados experimentais aqui descritos salientam o potencial das xantenonas **15**, **16**, **26**, **30** e **31** como agentes antioxidantes.

VI. REFERÊNCIAS

Ahmad, M.; King, T. A.; Ko, D-K.; Cha, B. H.; Lee, J. Performance and photostability of xanthene and pyrromethene laser dyes in sol–gel phases, *J. Phys. D Appl. Phys.*, 35, 1473-1476, **2002**.

Amarante, G. W.; Coelho, F. Reações de organocatálise com aminas quirais. Aspectos mecanísticos e aplicações em síntese orgânica, *Quim. Nova*, 32, 469-481, **2009**.

Barbosa, L. C. A. Espectroscopia no infravermelho nas caracterizações dos compostos orgânicos. UFV, **2007**.

Bianchil, M. L. P.; Antunes, L. M. G. Radicais livres e os principais antioxidantes da dieta, *Rev. Nutr.*, 12, 123-130, **1999**.

Brauch, S.; Berkela, S. S.; Westermann, B. Higher-order multicomponent reactions: beyond four reactants. *Chem. Soc. Rev.*, 42, 4948-4962, **2013**.

Chatti, I. B.; Boubaker, J.; Skandrani, I.; Bhour, W.; Ghedira, K.; Ghedira, L. C. Antioxidant and antigenotoxic activities in Acacia salicina extracts and its protective role against DNA strand scission induced by hydroxyl radical, *Food Chem. Toxicol.*, 49, 1753–1758, **2011**.

da Silva, D. L.; Reis, F. S.; Muniz, D. R.; Ruiz, A. L. T.G.; de Carvalho, J. E.; Sabino, A. A.; Modolo, L. V.; de Fátima, A. Free radical scavenging and antiproliferative properties Biginelli adducts, *Bioorg. Med. Chem.*, 20, 2645–2650, **2012**.

Dabiri, M.; Baghbanzadeh, M.; Azimi, S. C.; Ahmadzadeh-Asl, S.; Ardestani, R. R. Oxalic Acid Dihydrate: A reusable and cost-effective catalyst for the synthesis of bis(indolyl)methanes under solvent-free conditions, *Lett. Org. Chem.*, 5, 490-494, **2008**.

Dalko, P. I.; Moisan, L. In the Golden Age of Organocatalysis, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 43, 5138-5175, **2004**.

Dallinger, D.; Kappe, C. O. Microwave-Assisted synthesis in water as solvent, *Chem. Rev.*, 107, 2563-2591, **2007**.

Das, B.; Laxminarayana, K.; Krishnaiah, M.; Srinivas, Y. An efficient and convenient protocol for the synthesis of novel 12-aryl- or 12-alkyl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-one derivatives, *Synlett*, 20, 3107–3112, **2007**.

Ganem, B. Strategies for innovation in multicomponent reaction design, *Acc. Chem. Res.*, 42, 463-472, **2009**.

Gao, S.; Tsai, C. H.; Yao, C. F. A Simple and green approach for the synthesis of tetrahydrobenzo[a]-xanthen-11-one derivatives using tetrabutyl ammonium fluoride in water, *Synlett*, 6, 949-954, **2009**.

Gedye, R.; Smith, F.; Westaway, K.; Ali, H.; Baldisera, L.; Laberge, L.; Rousell, J. The use of microwave ovens for rapid organic synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 27, 279-282, **1986**.

Giguere, R. J.; Bray, T. L.; Duncan, S. M; Majetich, G. Application of commercial microwave ovens to organic synthesis. *Tetrahedron Lett.*, 27, 4945-4948, **1986**.

Griffiths, J.; Lee, W. J. Synthesis, light absorption and fluorescence properties of new thiazole analogues of the xanthene dyes, *Dyes Pigm.*, 57, 107–114, **2003**.

Gülçin, İ. Antioxidant properties of resveratrol: A structure–activity insight, *Innov. Food Sci. Emerg. Technol.*, 11, 210–218, **2010**

Hayes, B. L. Microwave synthesis. Chemistry at the speed of light. USA, CEM Publishing, 2002.

Heravi, M. M.; Alinejhad, H.; Bakhtiari, K.; Saeedi, M.; Oskooie, H. A.; Bamoharram, F. F. Solvent-free synthesis of xanthene derivatives by preyssler type heteropolyacid, *Bull. Chem. Soc. Ethiop.*, 25, 399-406, **2011**.

Kamino, S.; Ichikawa, H.; Wada, S.; Horio, Y.; Usami, Y.; Yamaguchi, T.; Koda, T.; Harada, A.; Shimanuki, K.; Arimoto, M.; Doi, M.; Fujita, Y. Design and synthesis of regioisomerically pure unsymmetrical xanthene derivatives for staining live cells and their photochemical properties, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18, 4380–4384, **2008**.

Khurana, J. M.; Magoo, D. PTSA-catalyzed one-pot synthesis of 12-aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-ones in ionic liquid and neat conditions, *Tetrahedron Lett.*, 50, 4777–4780, **2009**.

Kitching, W.; Bullpitt, M.; Gartshore, D. Carbon-13 nuclear magnetic resonance examination of naphthalene derivatives. assignments and analysis of substituent chemical shifts, *J. Org. Chem.*, 42, 2411-2418, **1977**.

Knight, C. G.; Stephens, T. Xanthene-dye-labelled phosphatidylethanolamines as probes of interfacial pH. Studies in phospholipid vesicles, *Biochem. J.*, 258, 683-687, **1989**.

Kokare, N. D.; Sangshetti, J. N.; Shinde, D. B. Oxalic acid as a catalyst for efficient synthesis of bis-(indolyl)methanes, and 14-aryl-14H-dibenzo[a,]xanthenes in water, *Chinese Chem. Lett.*, 19, 1186–1189, **2008**.

Kumar, A.; Sharma, S.; Maurya, R. A.; Sarkar, J. diversity oriented synthesis of benzoxanthene and benzochromene libraries via one-pot, three-component reactions and their anti-proliferative activity, *J. Comb. Chem.*, 12, 20–24, **2010**.

Kumar, P. P.; Kuttan, G. Vernonia cinerea L. scavenges free radicals and regulates nitric oxide and proinflammatory cytokines profile in carrageenan induced paw edema model, *Immunopharm. Immunotoxic.*, 31, 94–102, **2009**.

Kundu, D.; Majee, A.; Hajra, A. Task-specific ionic liquid catalyzed efficient microwave-assisted synthesis of 12-alkyl or aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-ones under solvent-free conditions, *Green Chem. Lett Rev.*, 4, 205-209, **2011**.

Larhed, M.; Hallberg, A. Microwave-assisted high-speed chemistry: a new technique in drug discovery. *DDT*, 6, 406-416, **2001**.

Larhed, M.; Moberg, C.; Hallberg, A. microwave-accelerated homogeneous catalysis in organic chemistry, *Acc. Chem. Res.*, 35, 717-727, **2002**.

Lenardão, E. J.; Freitag, R. A.; Dabdoub, M. J.; Batista, A C. F.; Silveira, C. C.; “Green chemistry” – os 12 princípios da química verde e sua inserção nas atividades de ensino e pesquisa. *Quim. Nova*, 26, 123-129, **2003**.

Leonard, S. S.; Xia, C.; Jiang, B-H.; Stinefelt, B.; Klandorf, H.; Harris, G. K.; Shia, X. Resveratrol scavenges reactive oxygen species and effects radical-induced cellular responses, *Biochem. Biophysical Res. Comm.*, 309, 1017–1026, **2003**.

Li, J.; Lu, L.; Su, W. A new strategy for the synthesis of benzoxanthenes catalyzed by proline triflate in water. *Tetrahedron Lett.*, 51, 2434-2437, **2010**.

Lidströma, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. Microwave assisted organic synthesis – a review, *Tetrahedron*, 57, 9225-9283, **2001**.

List, B. Introduction: organocatalysis, *Chem. Rev.*, 107, 5412-5414, **2007**.

List, B.; Yang, J. W. The organic approach to asymmetric catalysis, *Science*, 313, 1584-1586, **2006**.

López, C.; Claramunt, R. M.; Elguero, J. Oxalic acid/phenols and oxalic acid/cholesterol co-crystals: a solid state ¹³C CPMAS NMR study. *Arkivoc*, iv, 33-46, **2008**.

MacMilan, D. W. C. The advent and development of organocatalysis, *Nature*, 455, 304-308, **2008**.

Naidu, K. R. M.; Krishna, B. S.; Kumar, M. A.; Arulselvan, P.; Khalivulla, S. I.; Lasekan, O. design, synthesis and antiviral potential of 14-aryl/heteroaryl-14h-dibenzo[a,j]xanthenes using an efficient polymer-supported catalyst, *Molecules*, 17, 7543-7555, **2012**.

Nandi, G. C.; Samai, S.; Kumar, R.; Singh, M.S. An efficient one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthene-11-one and diazabenzo[a]anthracene-9,11-dione derivatives under solvent free condition, *Tetrahedron*, 65, 7129–7134, **2009**.

Nishiyama, T.; Sakita, K.; Fuchigami, T.; Fukui, T. Antioxidant activities of fused heterocyclic compounds, xanthene-2,7-diols with BHT or catechol skeleton. *Polym. Degrad. Stabil.*, 62, 529-534, **1998**.

Nishiyama, T.; Sugimoto, T.; Miyamoto, N.; Uezono, M.; Nakajima, Y. Antioxidant activities of phenols having a fused oxygen-containing heterocyclic ring, *Polym. Degrad. Stabil.*, 70, 103-109, **2000**.

Pacheco, S. R.; Braga, T. C.; da Silva, D. L.; Horta, L. P.; Reis, F. S.; Ruiz, A. L.; de Carvalho, J. E.; Modolo, L. V.; de Fátima, A. Biological activities of eco-friendly synthesized hantzsch adducts, *Med. Chem.*, 9, **2013**.

Polshettiwar V.; Varma R. S. Microwave-assisted organic synthesis and transformations using benign reaction media, *Acc Chem Res.*, 41, 629-639, **2008**.

Ram, D. J.; Yus, M. Asymmetric multicomponent reactions (AMCRs): the new frontier, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 44, 1602-1634, **2005**.

Rama, V.; Kanagaraj, K.; Pitchumani, K. A multicomponent, solvent-free, one-pot synthesis of benzoxanthenones catalyzed by HY zeolite: their anti-microbial and cell imaging studies, *Tetrahedron Lett.*, 53, 1018-1024, **2012**.

Rao, M. S.; Chhikara, B. S.; Tiwari, R.; Shirazi, A. N.; Parang, K.; Kumar, A. Microwave-assisted and scandium triflate catalyzed synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-ones, *Monatsh Chem.*, 143, 263–268, **2012**.

Sajadikhah, S. S.; Maghsoodlou, M. T.; Hazeri, N.; Habibi-Khorassani, S. M.; Willis, A. C. One-pot five-component synthesis of highly functionalized piperidines using oxalic acid dihydrate as a homogenous catalyst, *Chinese Chem. Lett.*, 23, 569–572, **2012**.

Sánchez-Moreno, C. Review: methods used to evaluate the free radical scavenging activity in foods and biological systems, *Food Sci. Technol. Int.*, 8, 121-137 , **2002**.

Sangshetti, J. N.; Kokare, N. D.; Shinde, D. B. Oxalic acid catalyzed three component one pot synthesis of 3,4-dihydroquinazolin-4-ones, *Chin. J. Chem.*, 26, 1506-1508, **2008**.

Sanseverino, A. M. Microondas em síntese orgânica, *Quim. Nova*, 25, 660-667, **2002**.

Sethukumar, A.; Chandy, M. M.; Prakasam, B. A.; Pallepogu, R. Synthesis and spectral studies on some tetrahydrobenzoxanthen-11-ones: crystal and molecular structure of 9,9-dimethyl-12-(2-nitrophenyl)-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-one, *Struct. Chem.*, 22, 671–680, **2011**.

Shinde, P. V.; Kategaonkar, A. H.; Shingate, B. B.; Shingare, M. S. Surfactant catalyzed convenient and greener synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthen-11-ones at ambient temperature, *Beilstein J. Org. Chem.*, 7, 53–58, **2011**.

Shirini, F.; Khaligh, N. G.; Succinimide-N-sulfonic acid: An efficient catalyst for the synthesis of xanthen derivatives under solvent-free conditions, *Dyes Pigm.*, 95, 789-794, **2012**.

Skoog, A. D.; West, D. M.; Holler, F. J.; Crouch, R. S. Fundamentos de química analítica. Tradução da 8ª edição norte-americana, Thomson, Learning, **2006**.

Smith, M. B.; March, J. March's advanced organic chemistry, John Wiley & Sons, Inc., **2007**.

Souza, A. C. S.; Ferreira, C. V.; Jucá, M. B.; Aoyama, H.; Cavagis, A. D. M.; Peppelenbosch, M. P. Riboflavina: uma vitamina multifuncional, *Quim. Nova*, 28, 887-891, **2005**.

Sun, X. J.; Zhou, J. F.; Zhao, P. S. Molecular iodine-catalyzed one-pot synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthene-11-one and diazabenzo[a]anthracene-9,11-dione derivatives under microwave irradiation, *J. Heterocyclic Chem.*, 48, 1347-1350, **2011**.

Sundar, C. S.; Rao, K. U. M.; Reddy, N. B.; Reddy, M. V. N.; Prasad, S. S.; Reddy, C. S.; Ytterbium perfluorooctanoate [Yb(PFO)₃]: a novel and efficient catalyst for the synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthene-11-ones under microwave irradiation, *Catal. Sci. Technol.*, 2, 1382–1385, **2012**.

Suresh; Saini, A.; Kumar, D.; Sandhu, J. S. Multicomponent eco-friendly synthesis of 3,4-dihydropyrimidine-2-(1H)-ones using an organocatalyst Lactic acid, *Green Chem. Lett. Rev.*, 2, 29-33, **2009**.

Tabatabaeian, K.; Khorshidi, A.; Mamaghani, M.; Dadashi, A.; Jalali, M. K. One-pot synthesis of tetrahydrobenzo[a]xanthene-11-one derivatives catalyzed by ruthenium chloride hydrate as a homogeneous catalyst, *Can. J. Chem.*, 89, 623–627, **2011**.

Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F. Chemo-differentiating ABB' multicomponent reactions. Privileged building blocks, *Chem. Soc. Rev.*, 36, 484-491, **2007**.

Ugi, I.; Dömling, A. Hörl, W. Multicomponent reactions in organic chemistry, *Endeavour*, 18,115–122, **1994**.

Weber, L. Multi-component reactions and evolutionary chemistry, *Drug Discov. Today*, 7, 143-147, **2002**.

Zhang, Q.; Su, H.; Luo, J.; Wei, Y. A magnetic nanoparticle supported dual acidic ionic liquid: a “quasi-homogeneous” catalyst for the one-pot synthesis of benzoxanthenes, *Green Chem.*, 14, 201-208, **2012**.

Zhang, Z-H.; Wang, H-J.; Ren, X-Q.; Zhang, Y-Y. A facile and efficient method for synthesis of xanthone derivatives catalyzed by HBF₄/SiO₂ under solvent-free conditions, *Monatshefte für Chem.*, 140, 1481-1483, **2009**.

ANEXOS: ESPECTROS

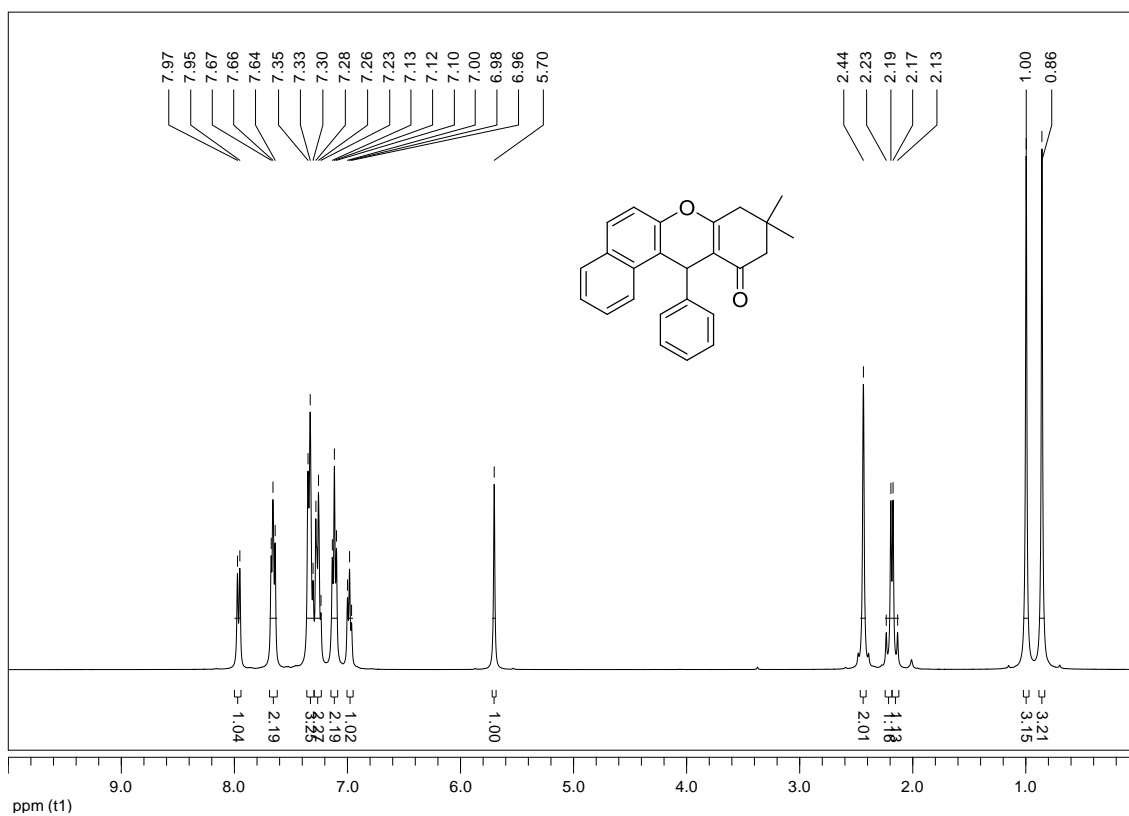


Figura 23. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **4** (400 MHz, CDCl_3).

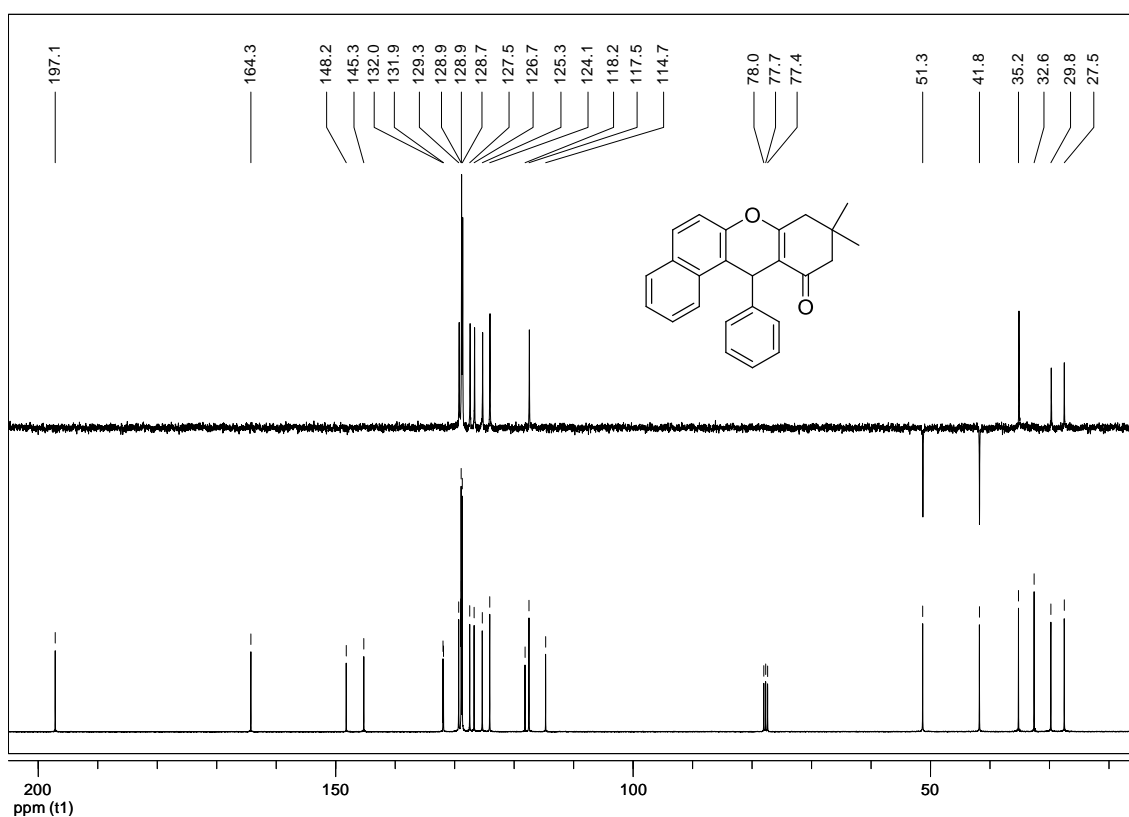


Figura 24. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 da xantenona **4** (100 MHz, CDCl_3).

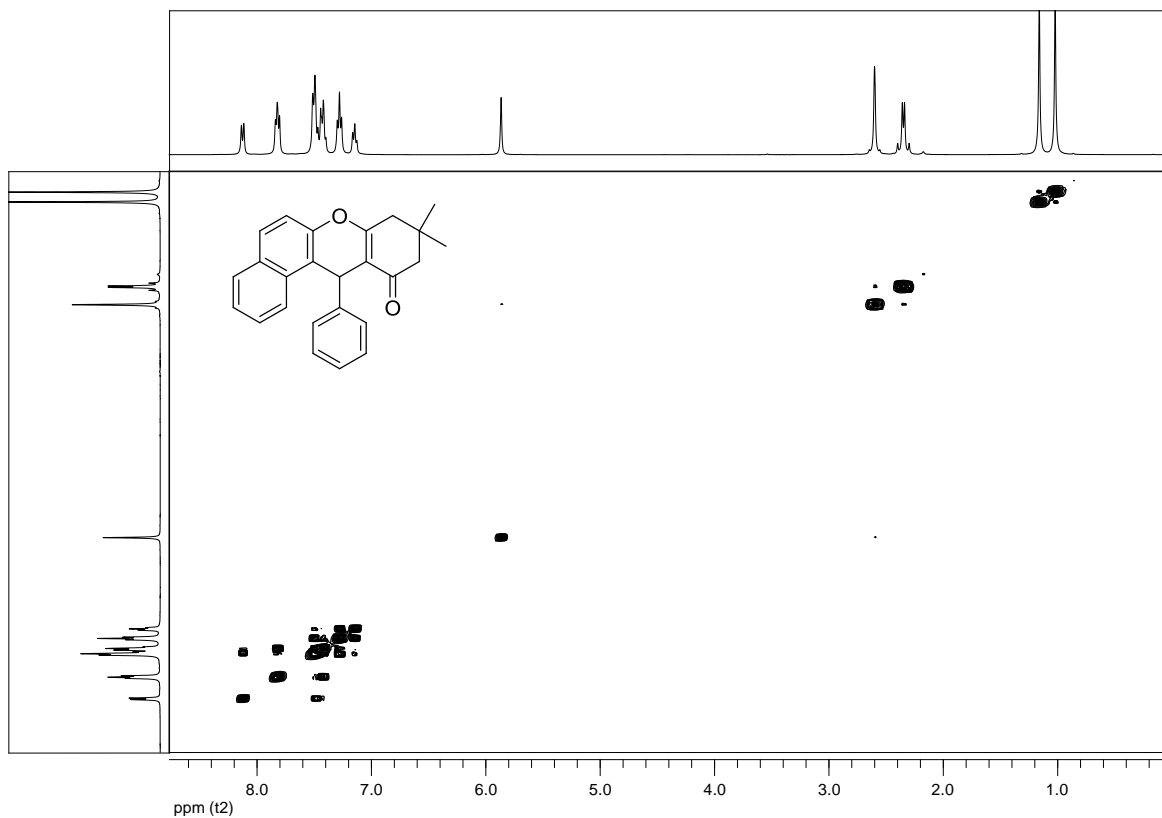


Figura 25. Mapa de contornos COSY obtido para a xantenona **4** (400 MHz, CDCl_3).

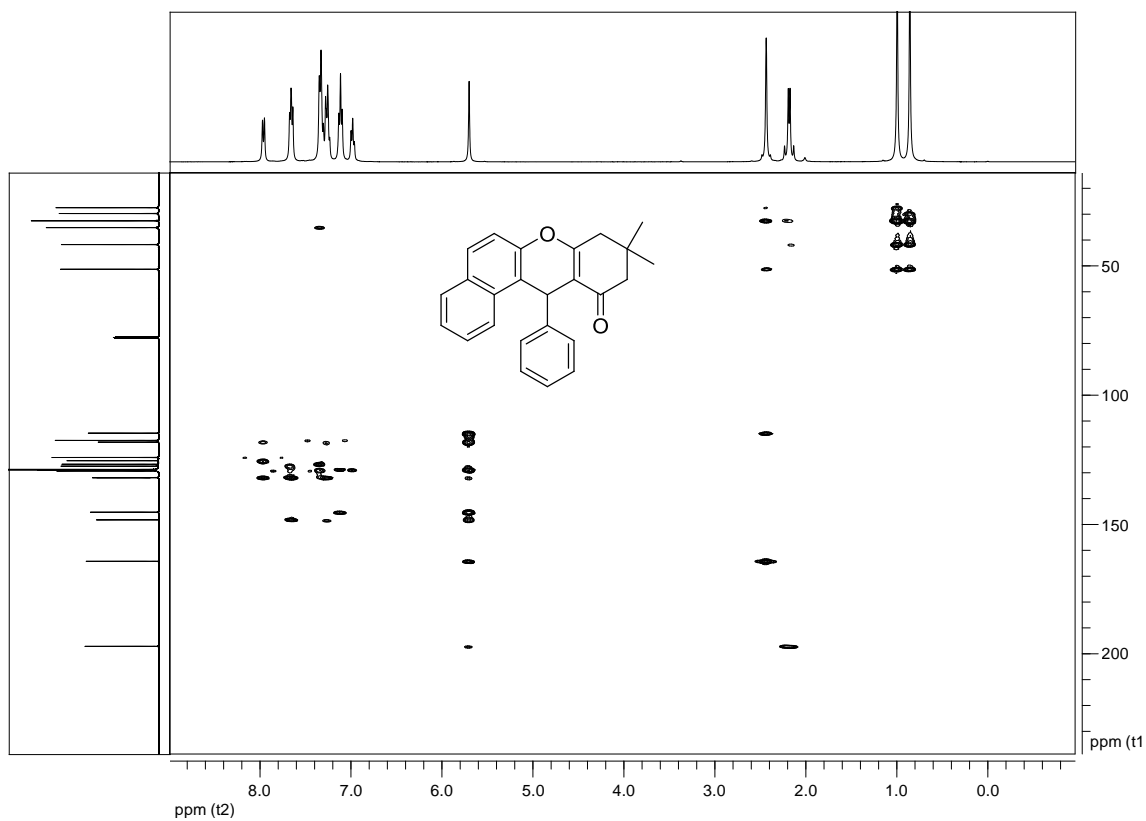


Figura 26. Mapa de contorno HMBC da xantenona **4** (400 MHz, CDCl_3).

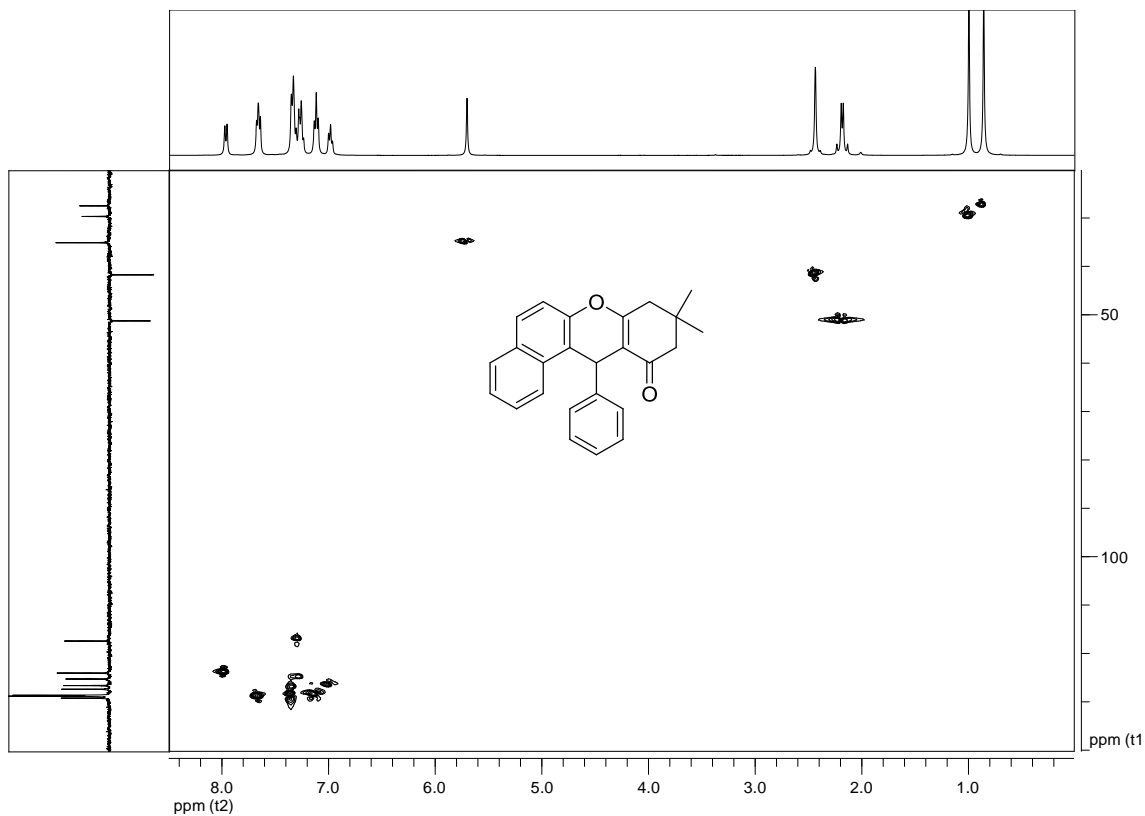


Figura 27. Mapa de contorno HMQC da xantenona **4** (400 MHz, $CDCl_3$).

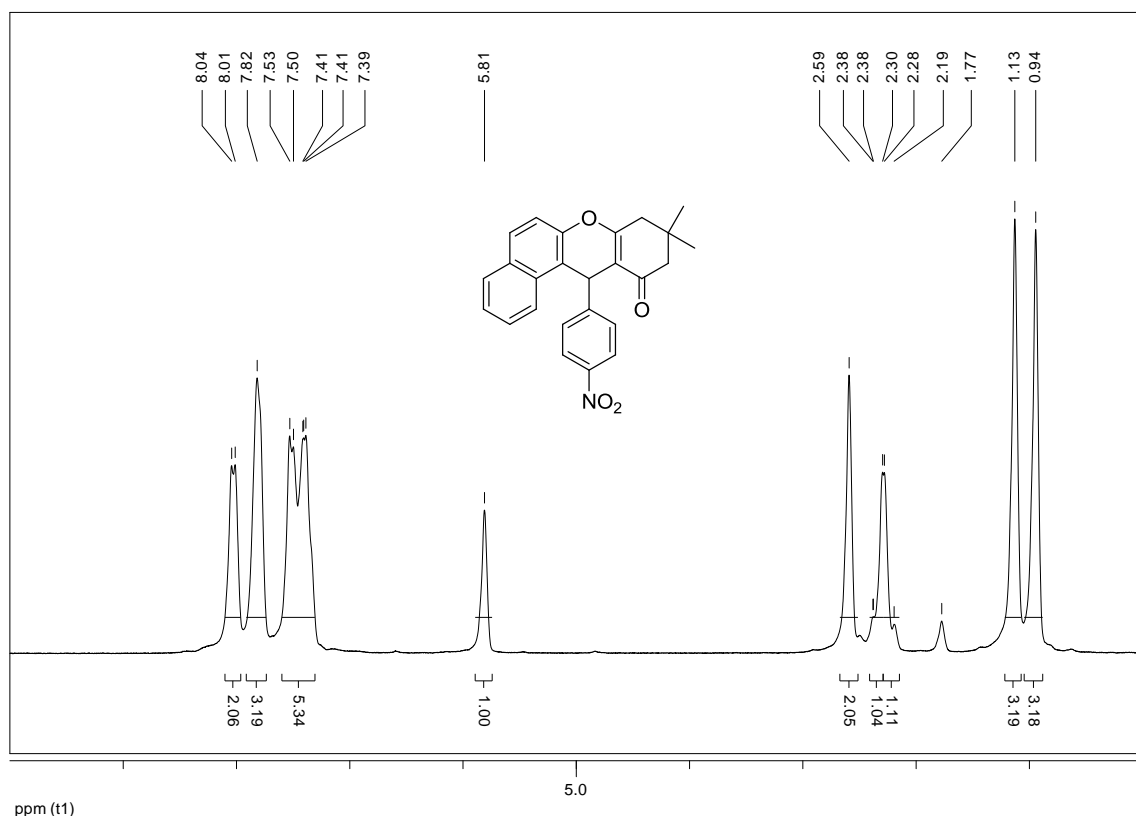


Figura 28. Espectro de RMN de 1H da xantenona **5** (200 MHz, $CDCl_3$).

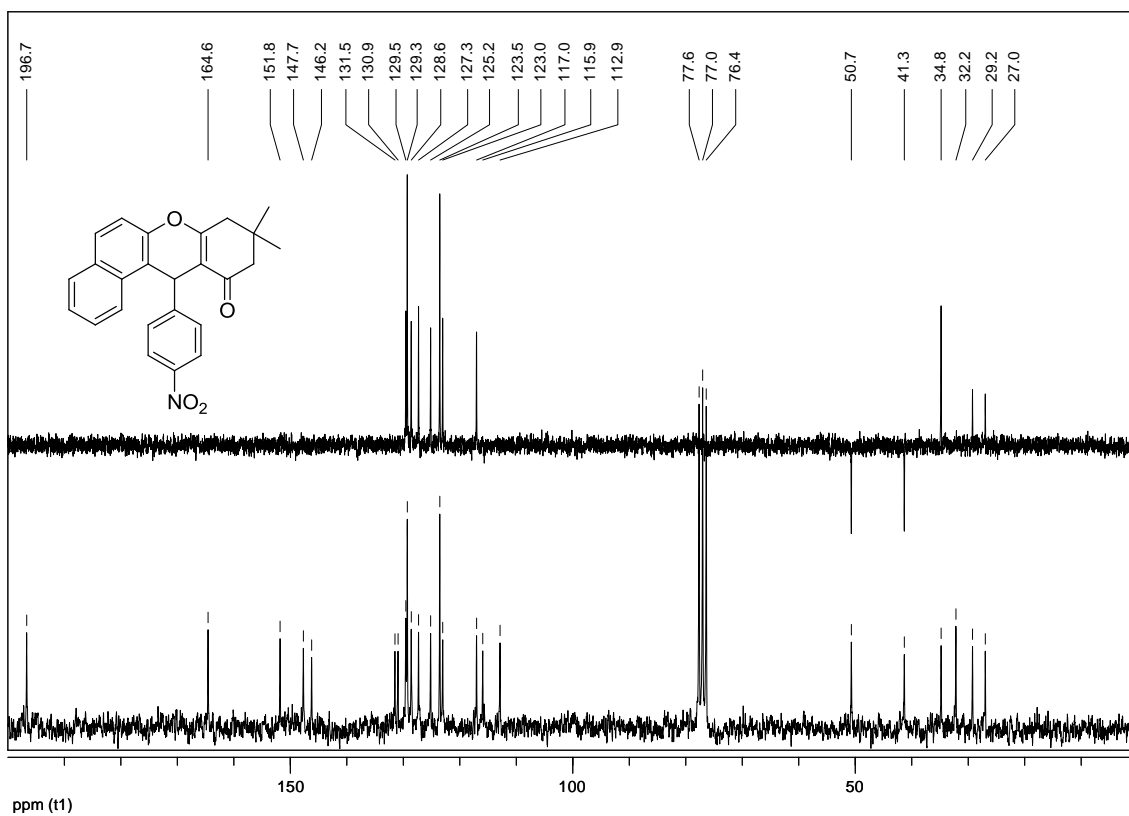


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 da xantenona **5** (50 MHz, CDCl_3).

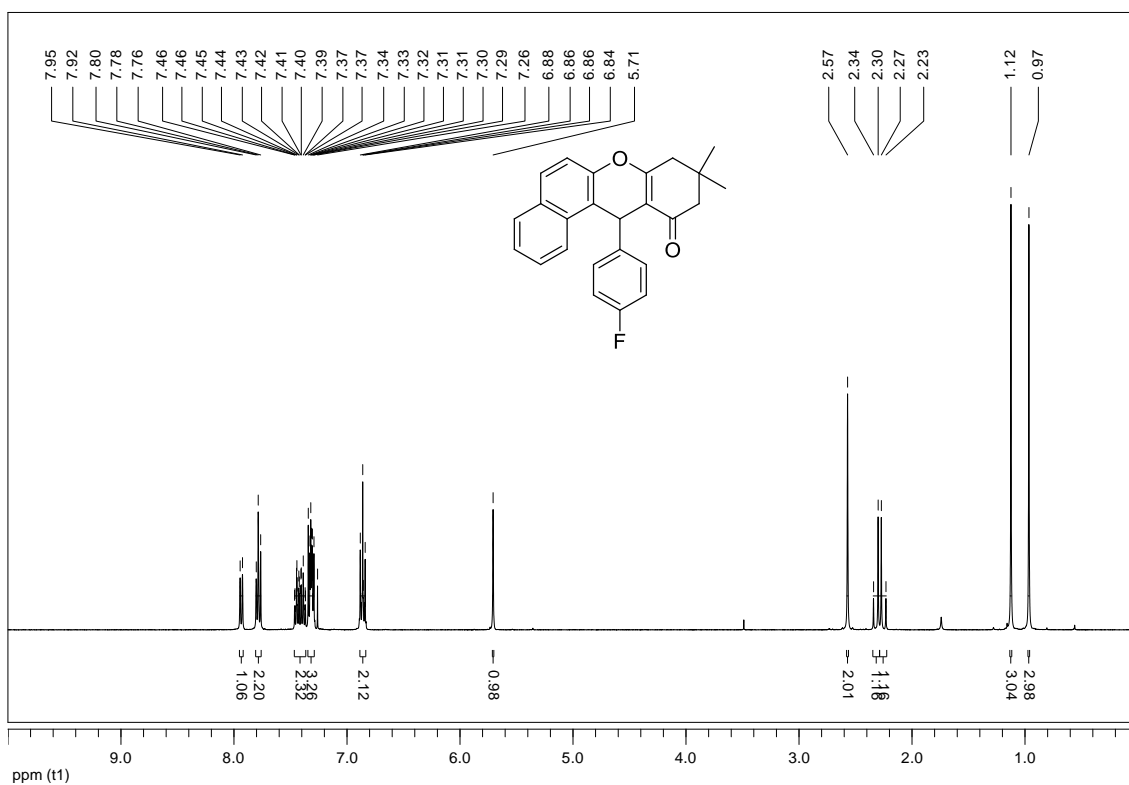


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **6** (400 MHz, CDCl_3).

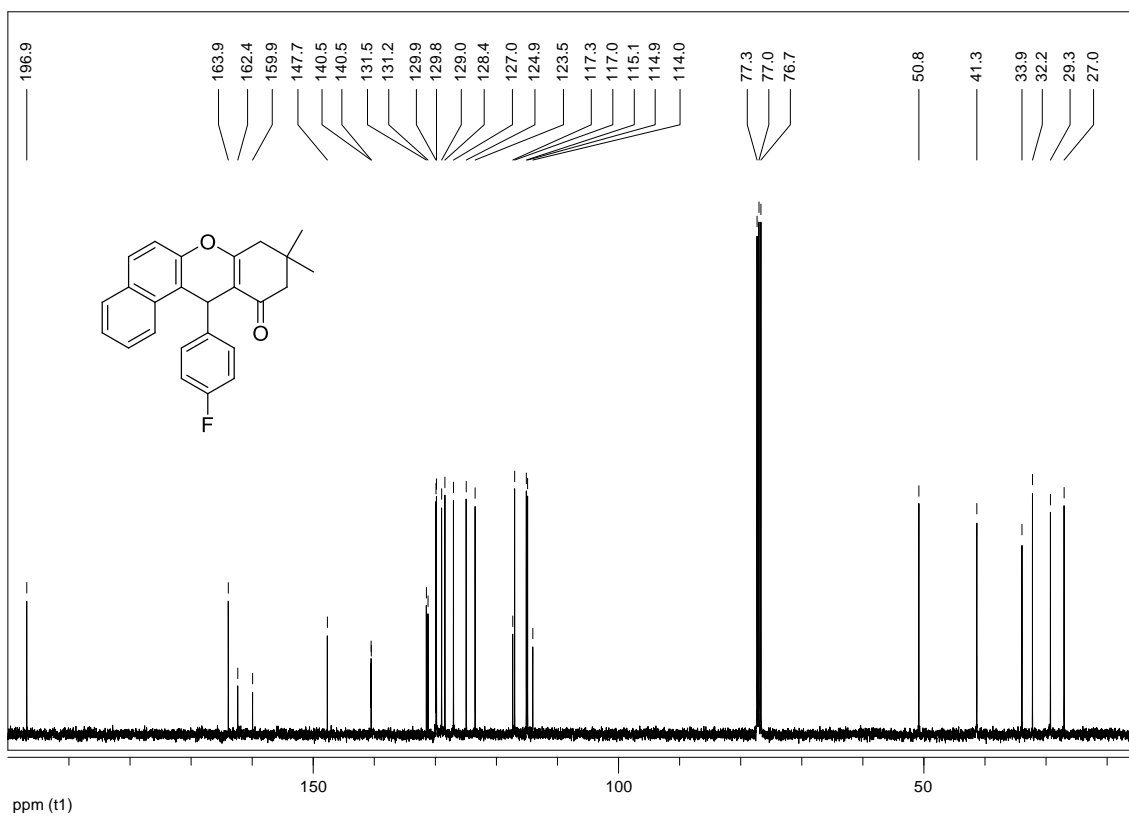


Figura 31. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona **6** (100 MHz, CDCl_3).

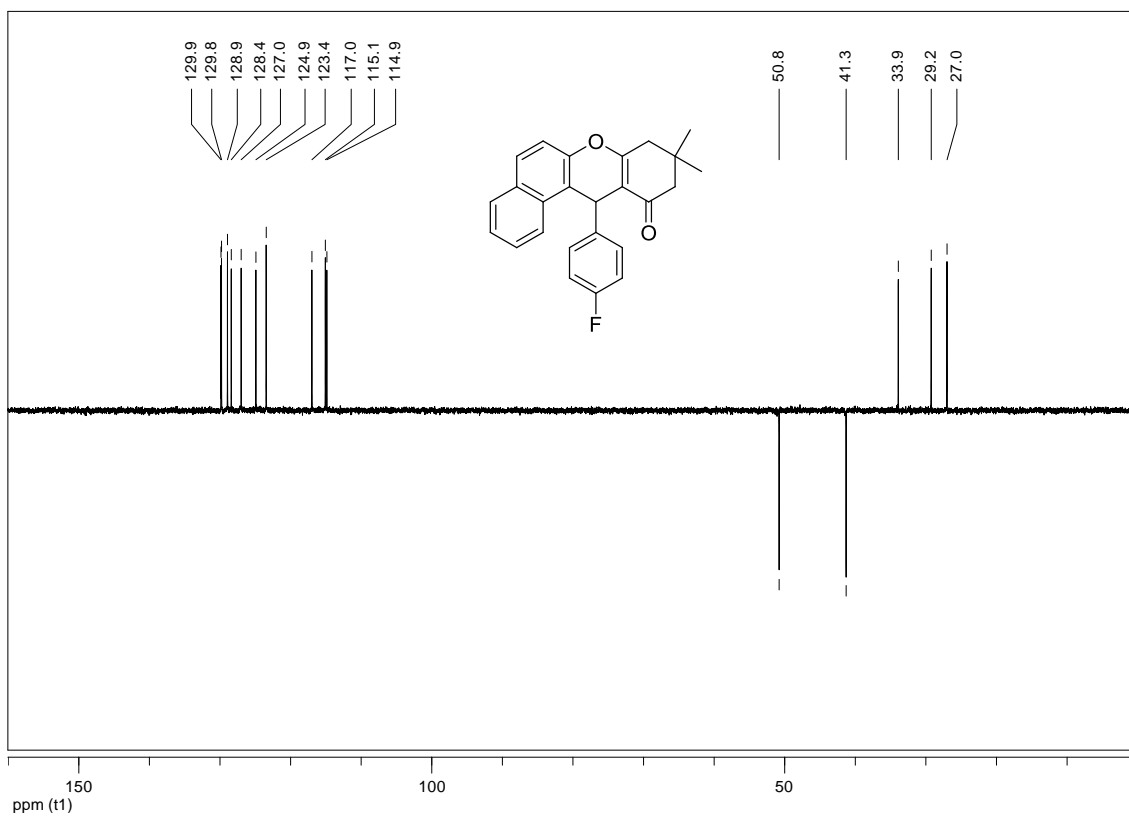


Figura 32. Subespectro DEPT 135 da xantenona **6** (100 MHz, CDCl_3).

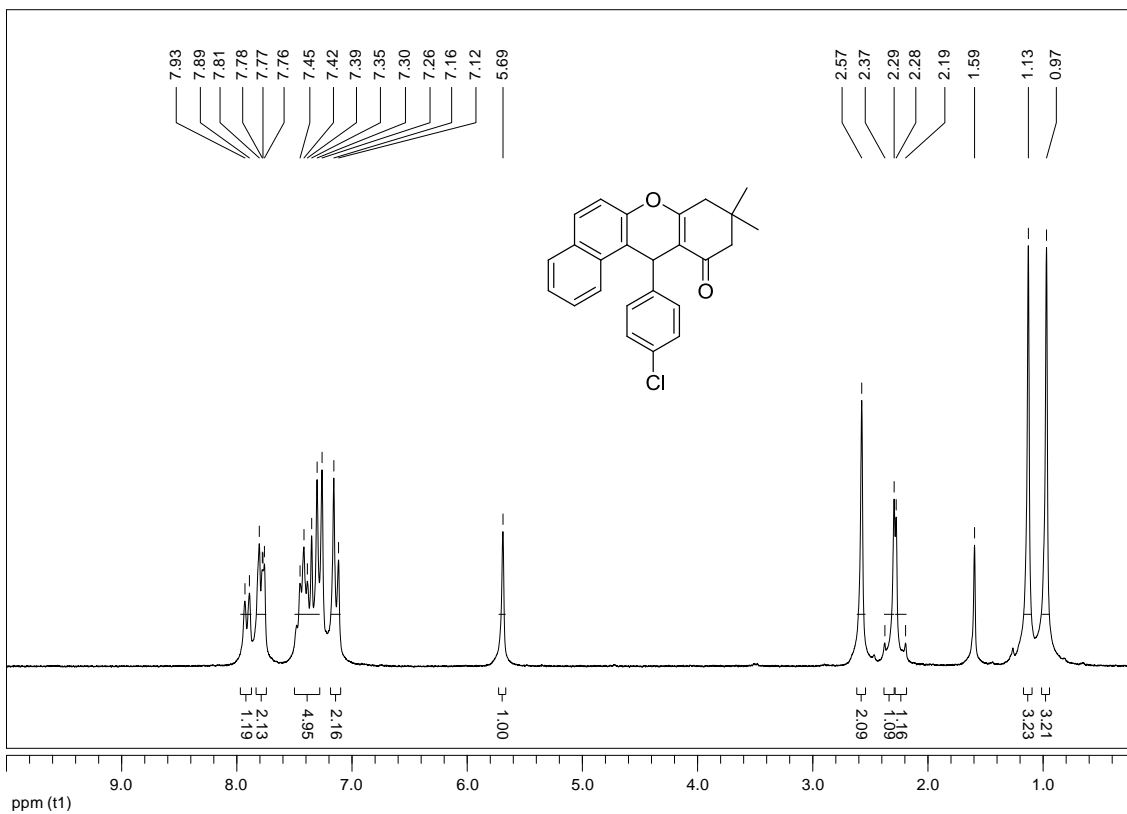


Figura 33. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **7** (200 MHz, CDCl_3).

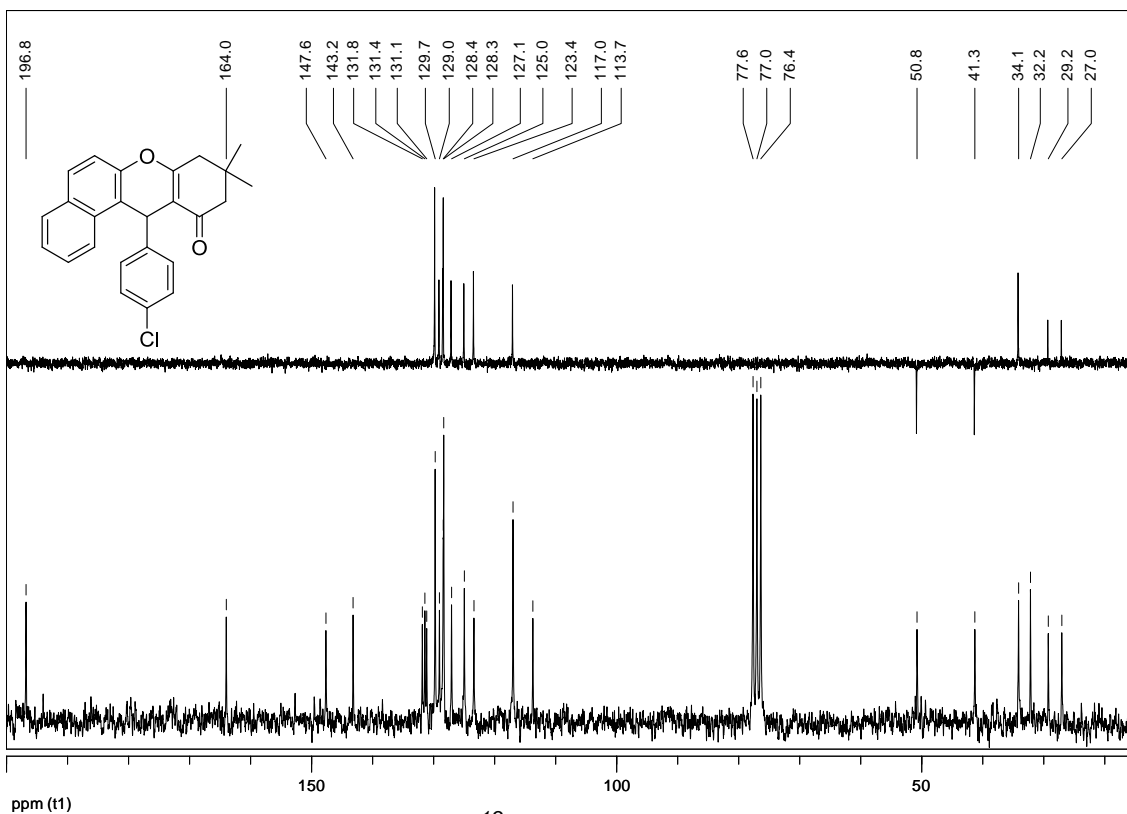


Figura 34. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 da xantenona **7** (50 MHz, CDCl_3).

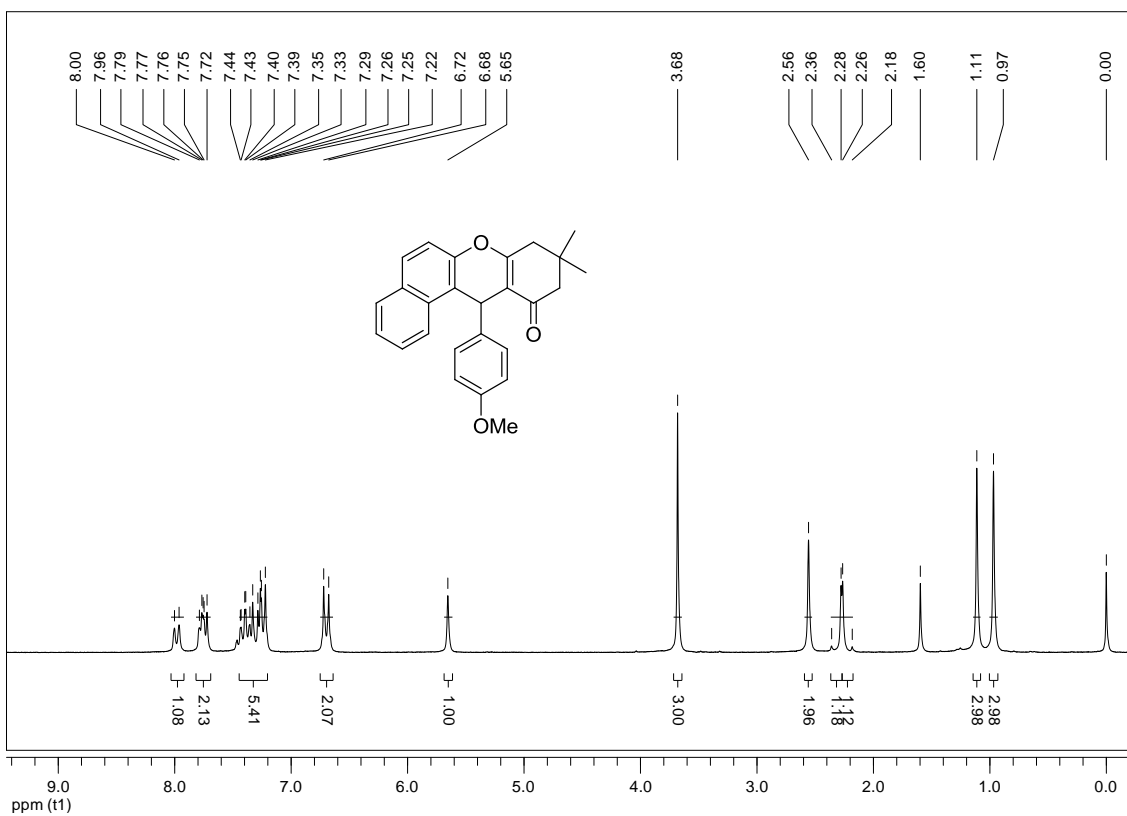


Figura 35. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **8** (200 MHz, CDCl_3).

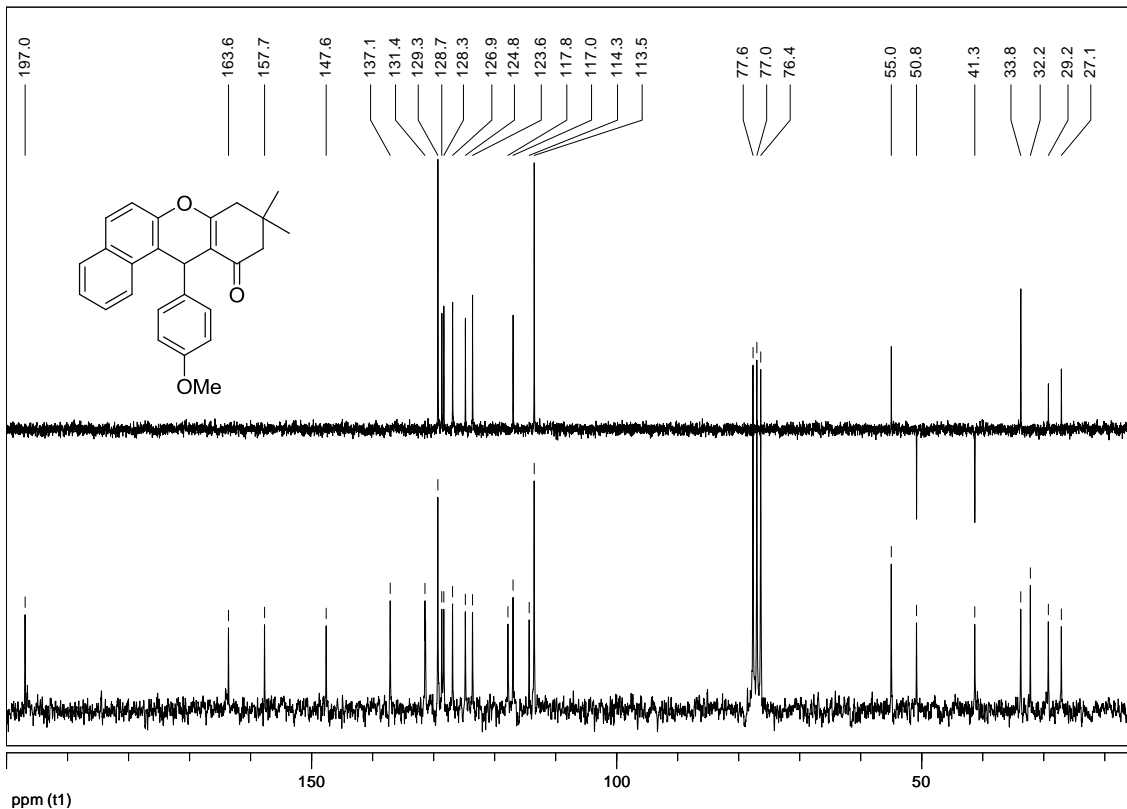


Figura 36. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 da xantenona **8** (50 MHz, CDCl_3).

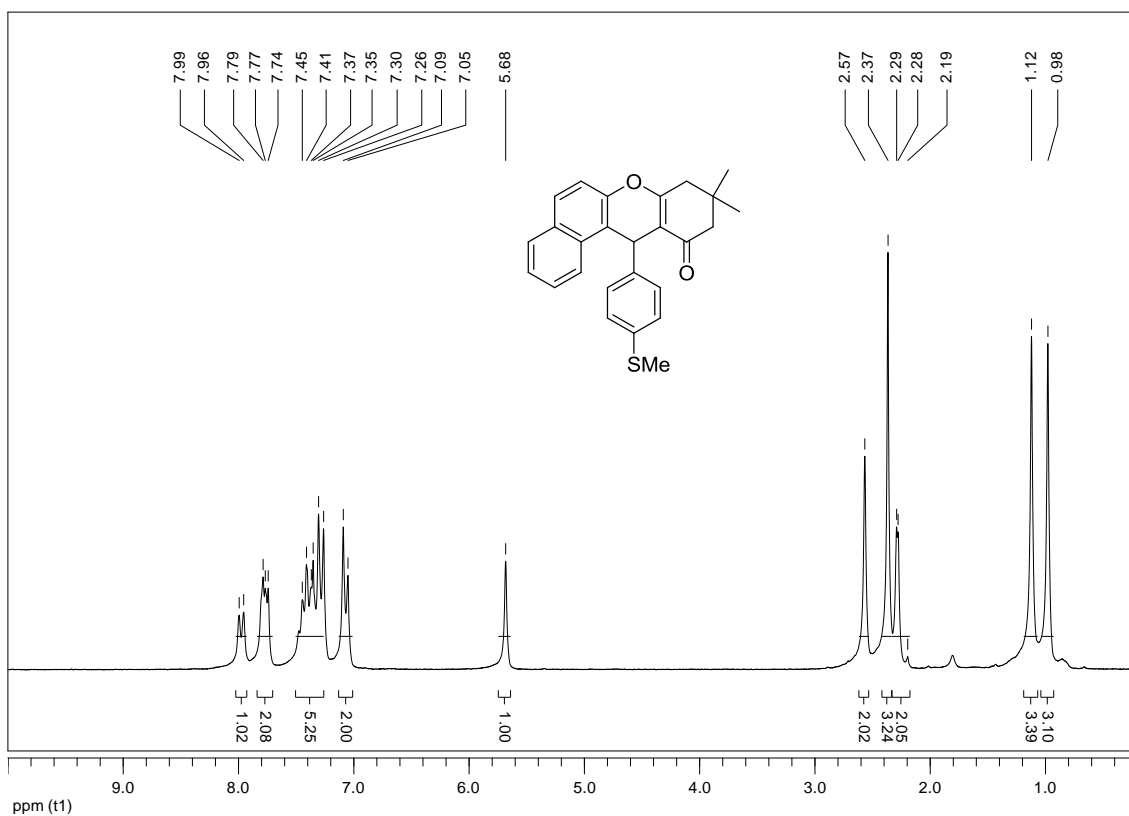


Figura 37. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **9** (200 MHz, CDCl_3).

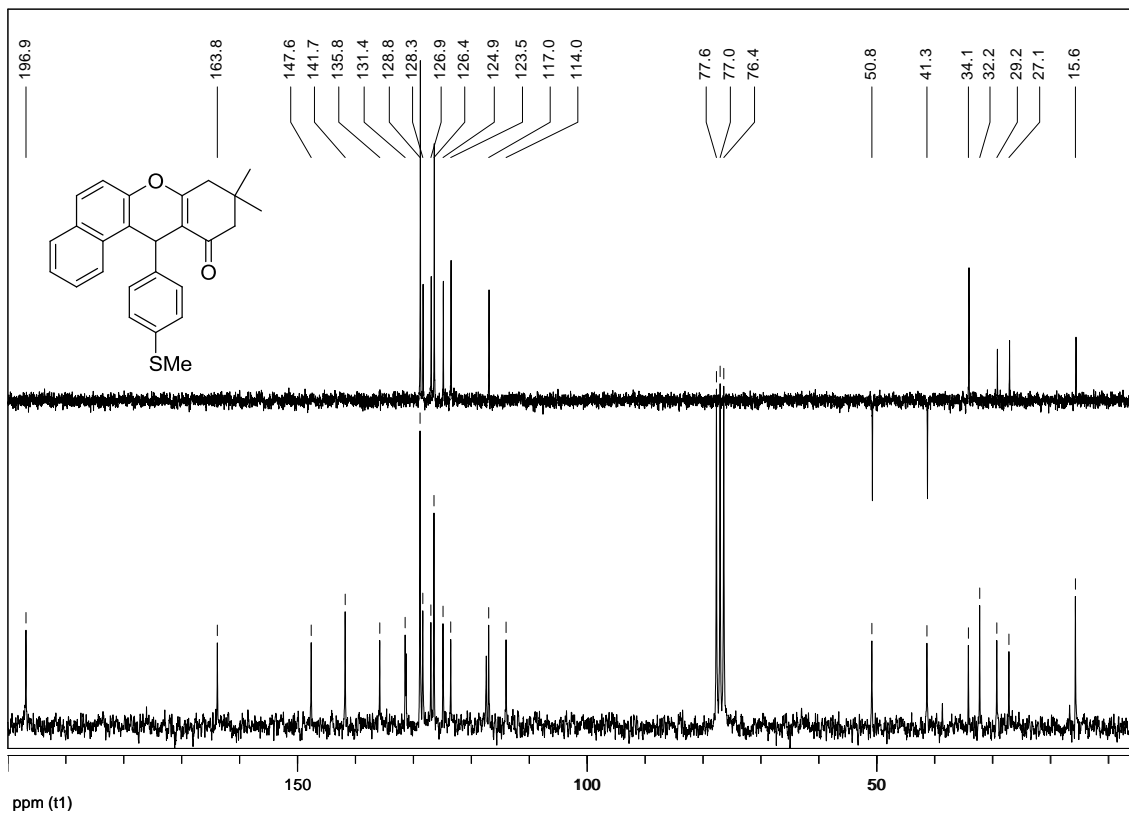


Figura 38. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 da xantenona **9** (50 MHz, CDCl_3).

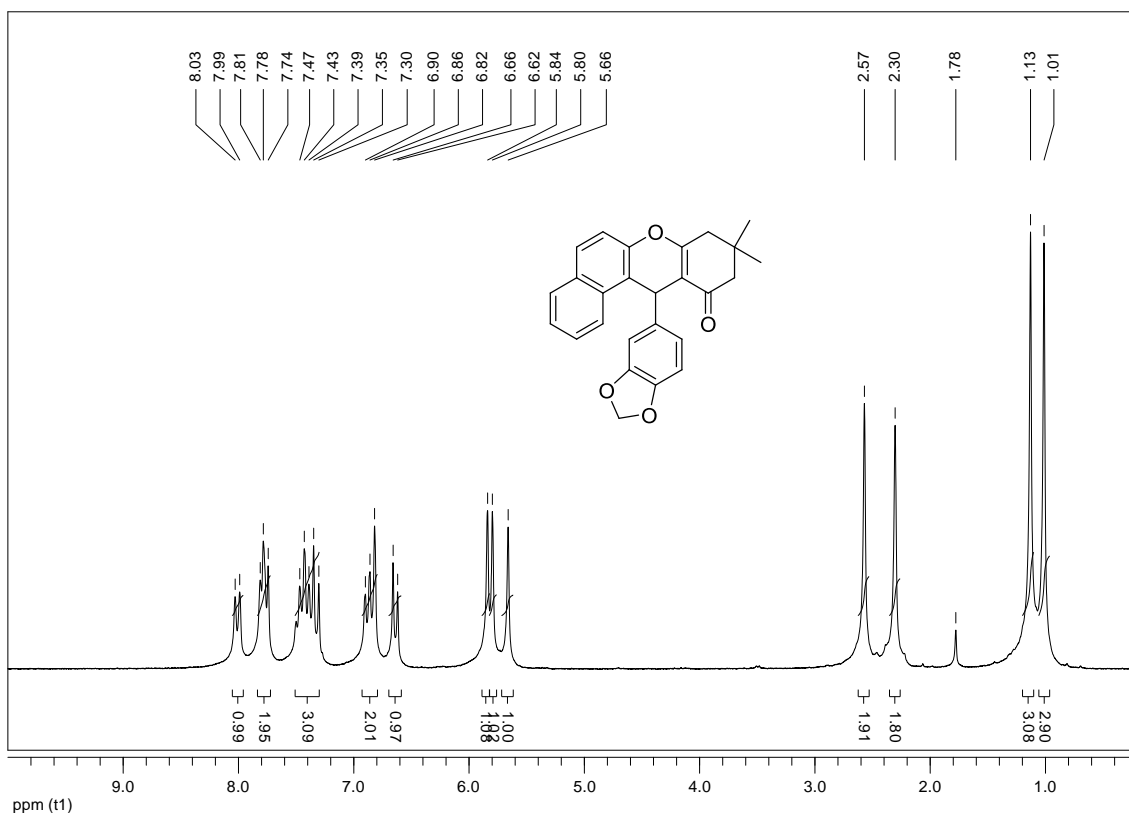


Figura 39. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **10** (200 MHz, CDCl_3).

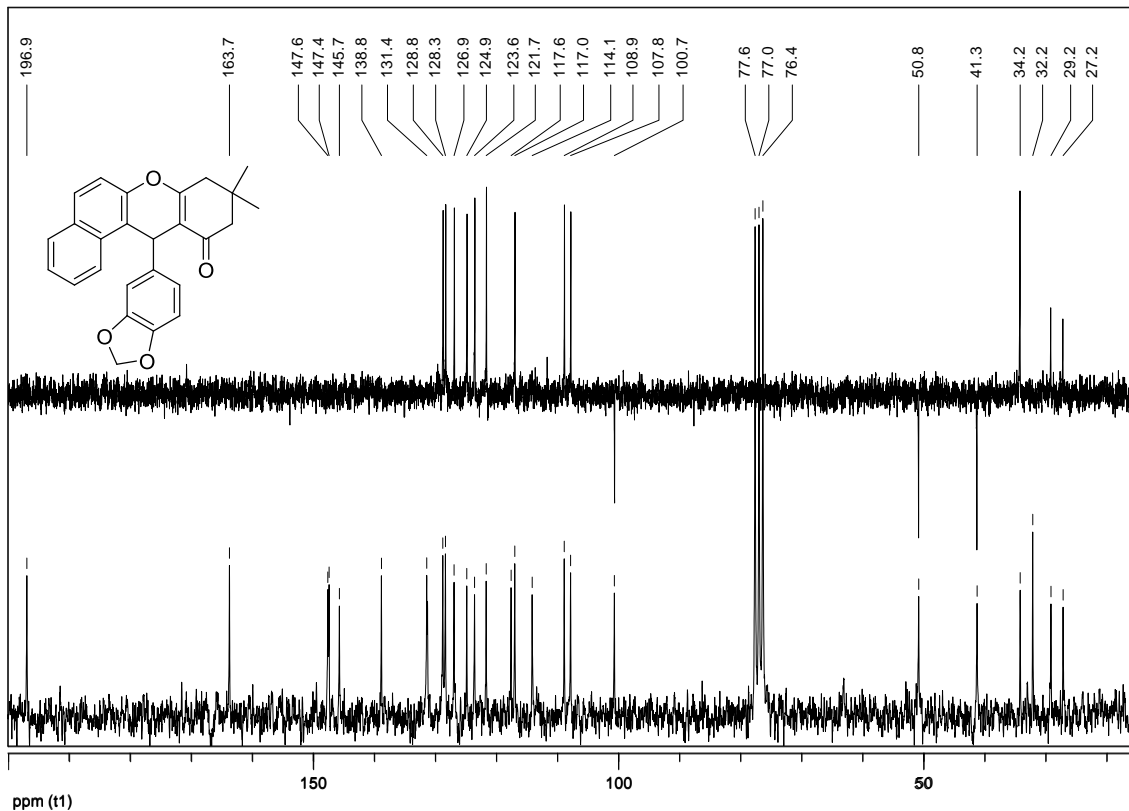


Figura 40. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona **10** (50 MHz, CDCl_3).

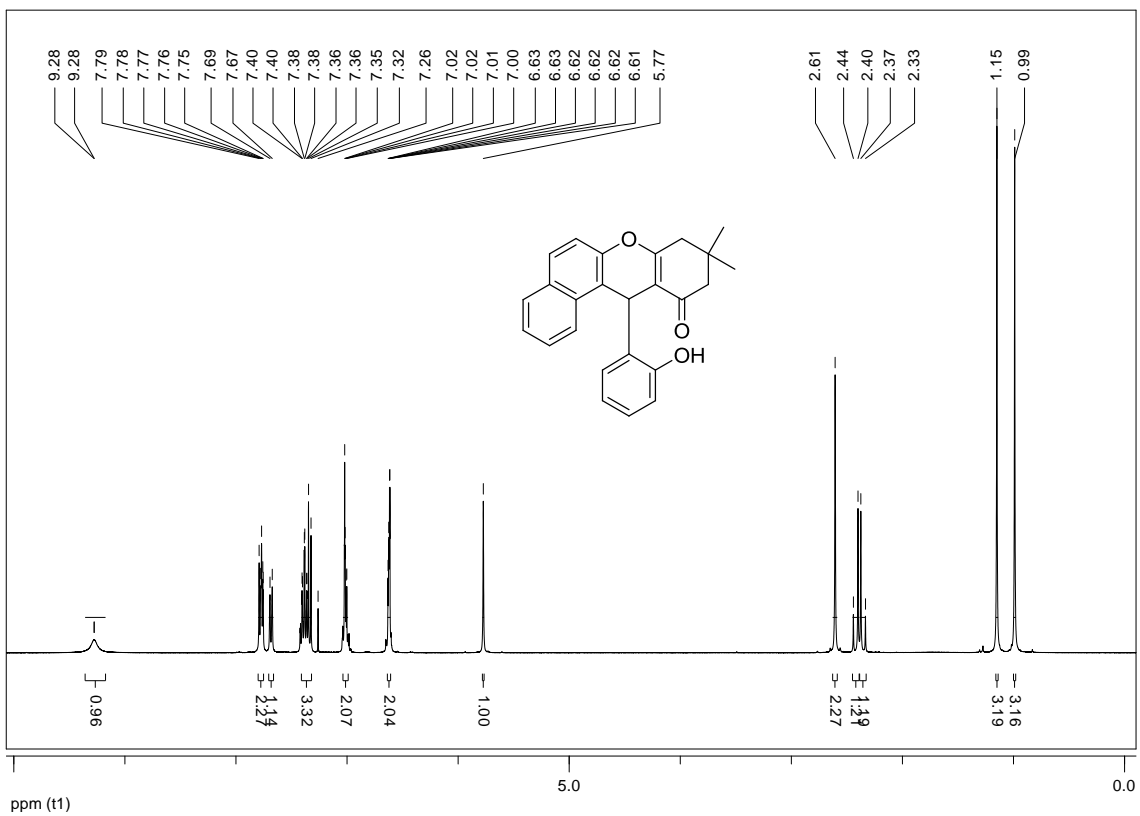


Figura 41. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 11 (400 MHz, CDCl_3).

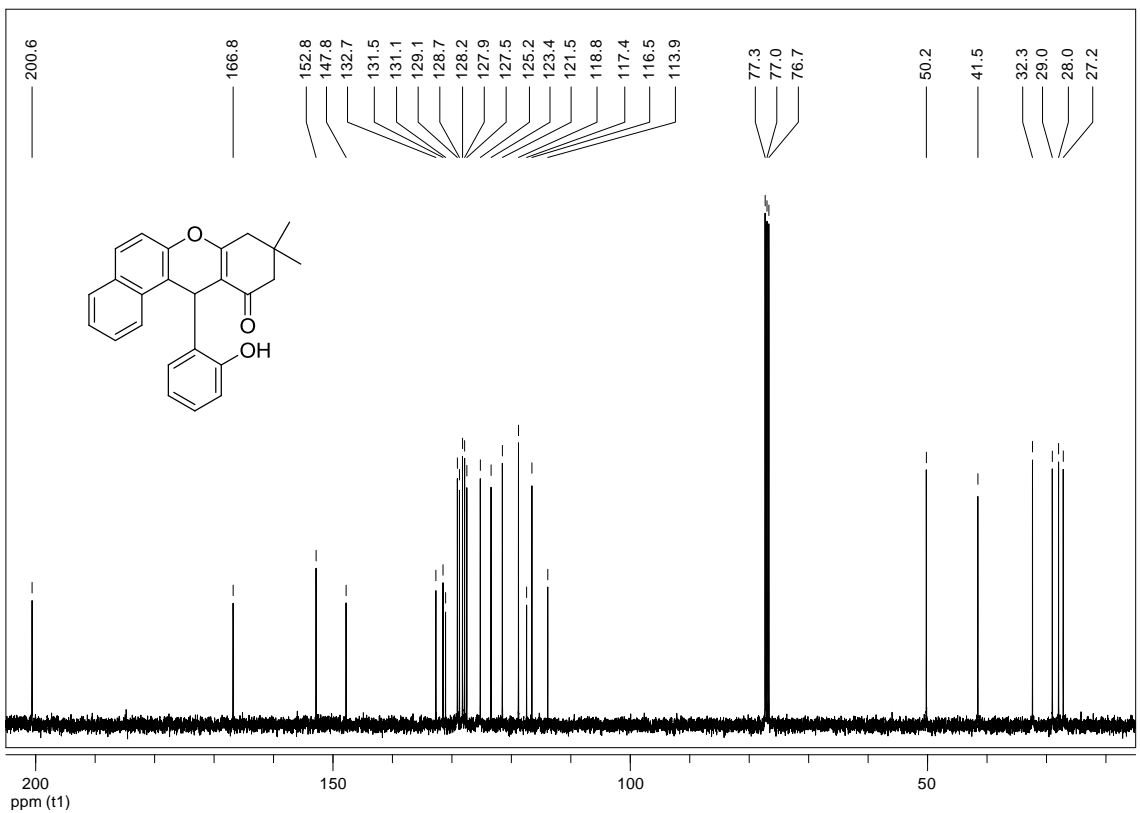


Figura 42. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona 11 (100 MHz, CDCl_3).

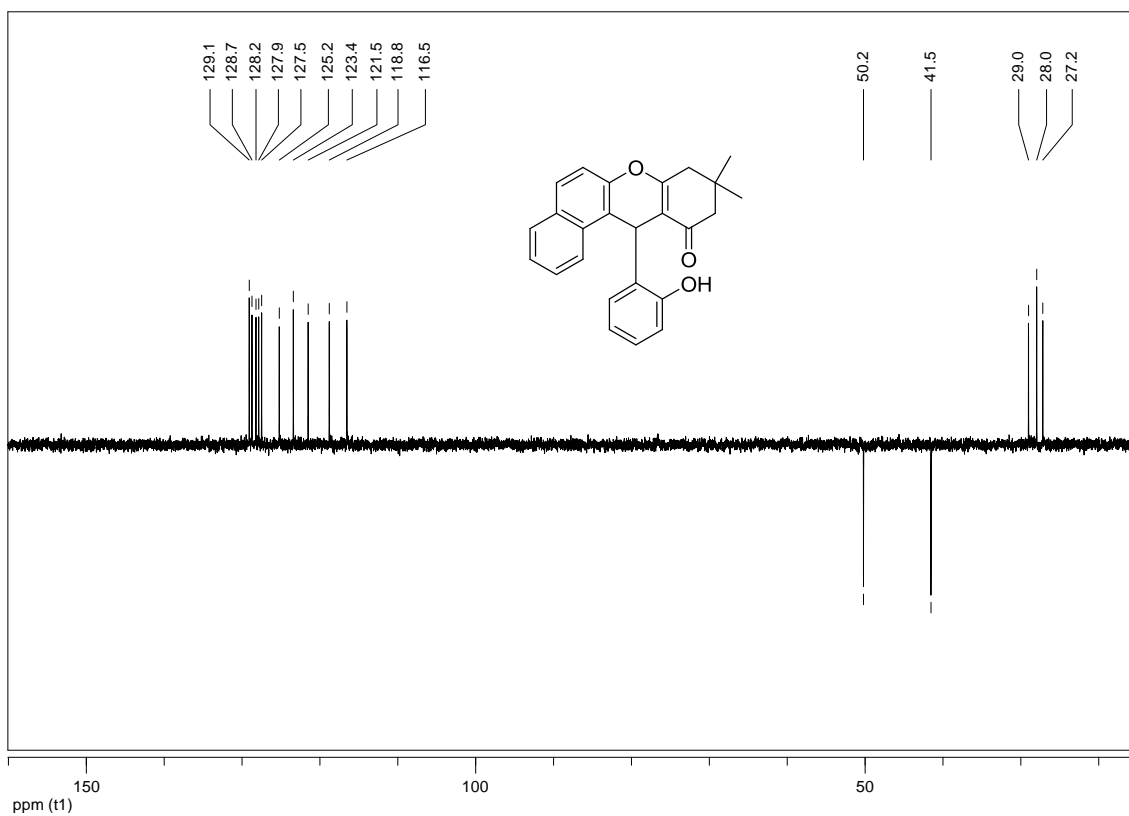


Figura 43. Subespectro DEPT 135 da xantenona **11** (100 MHz, CDCl_3).

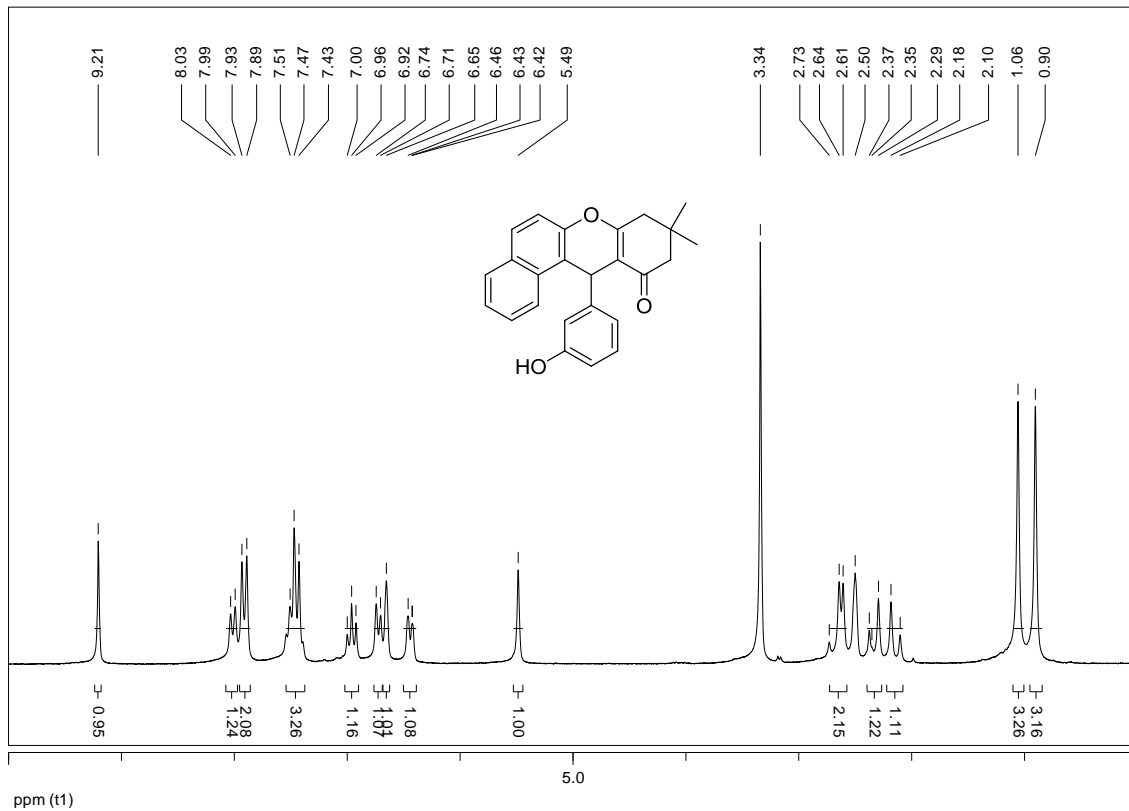


Figura 44. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **12** (200 MHz, DMSO-d_6).

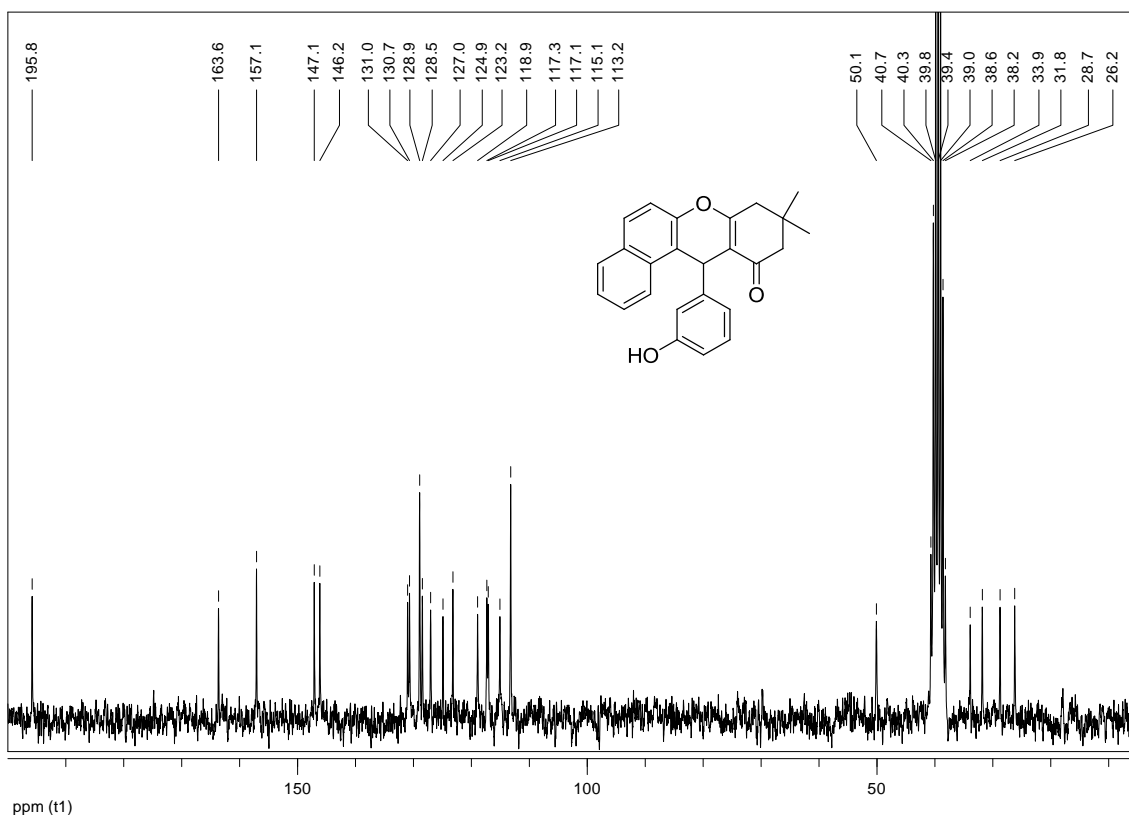


Figura 45. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona **12** (50 MHz, DMSO- d_6).

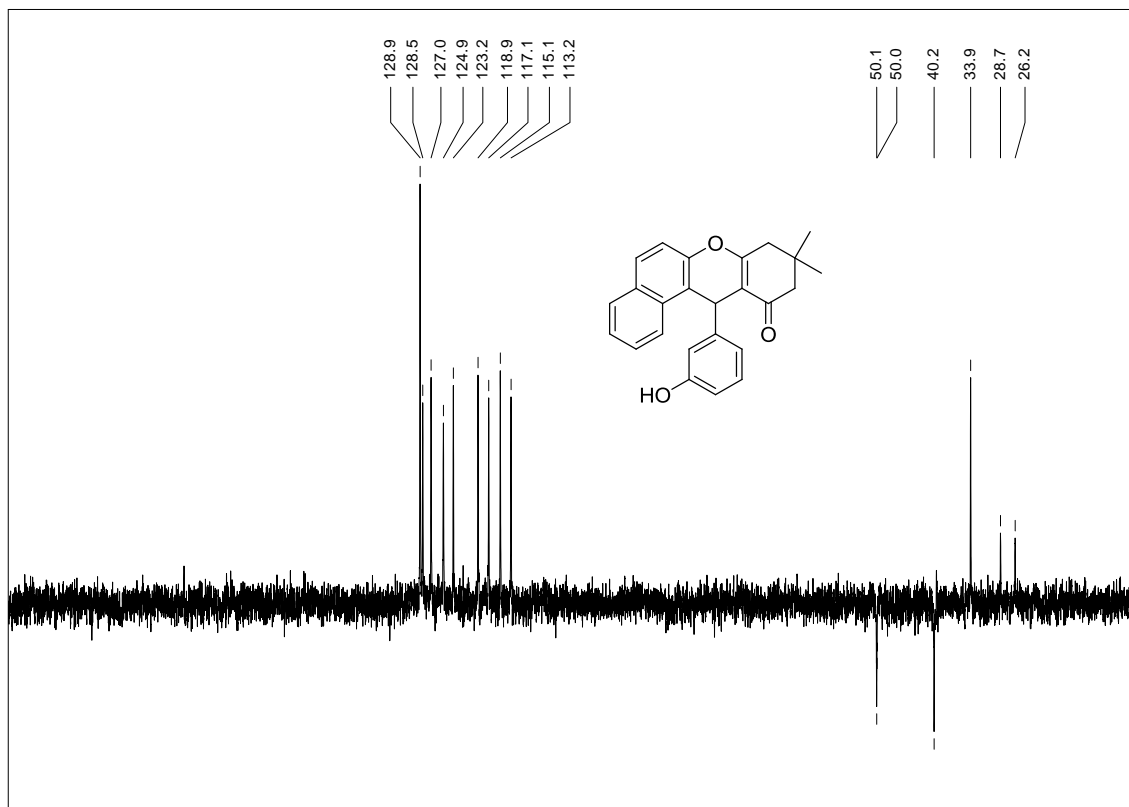


Figura 46. Subespectro DEPT 135 da xantenona **12** (50 MHz, DMSO- d_6).

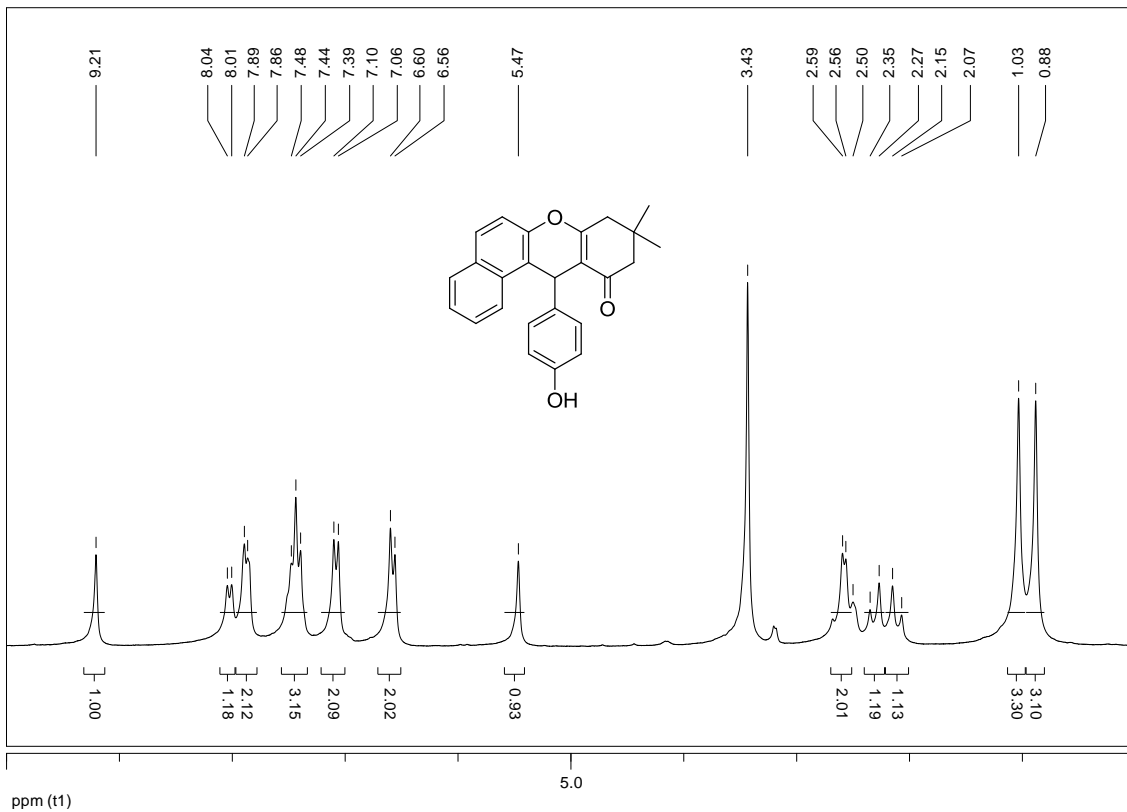


Figura 47. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **13** (200 MHz, DMSO-d_6).

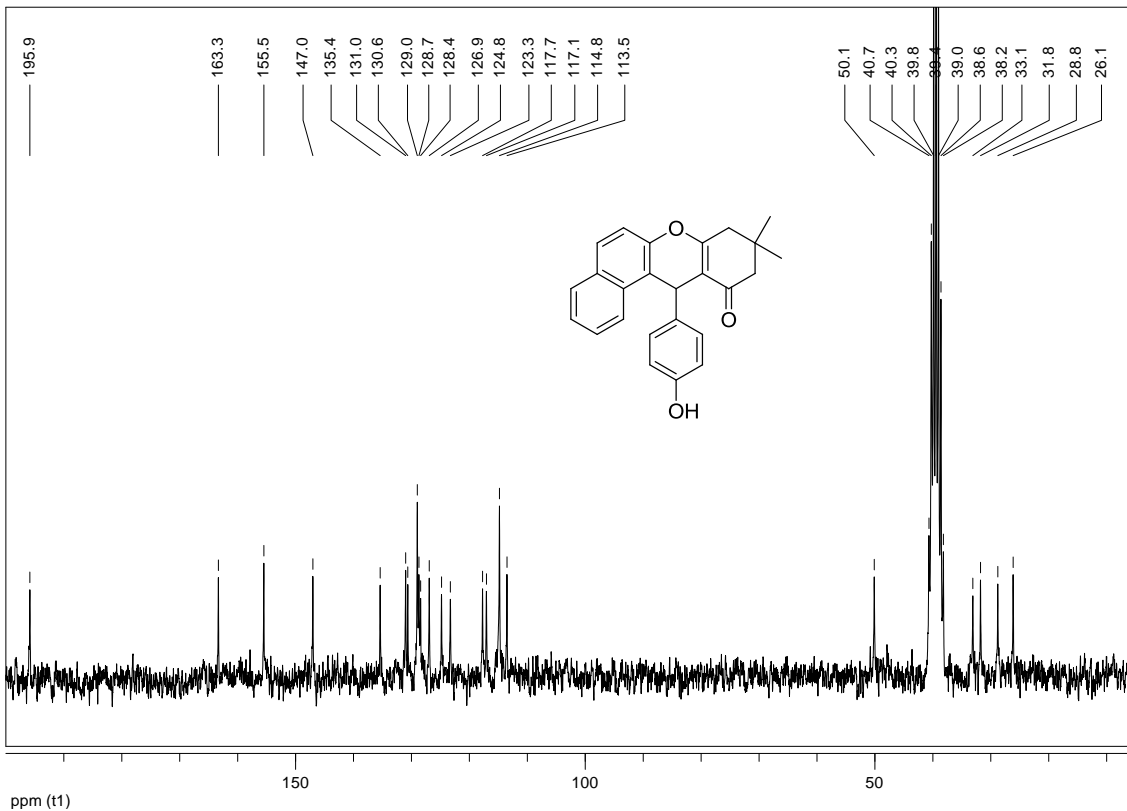


Figura 48. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona **13** (50 MHz, DMSO-d_6).

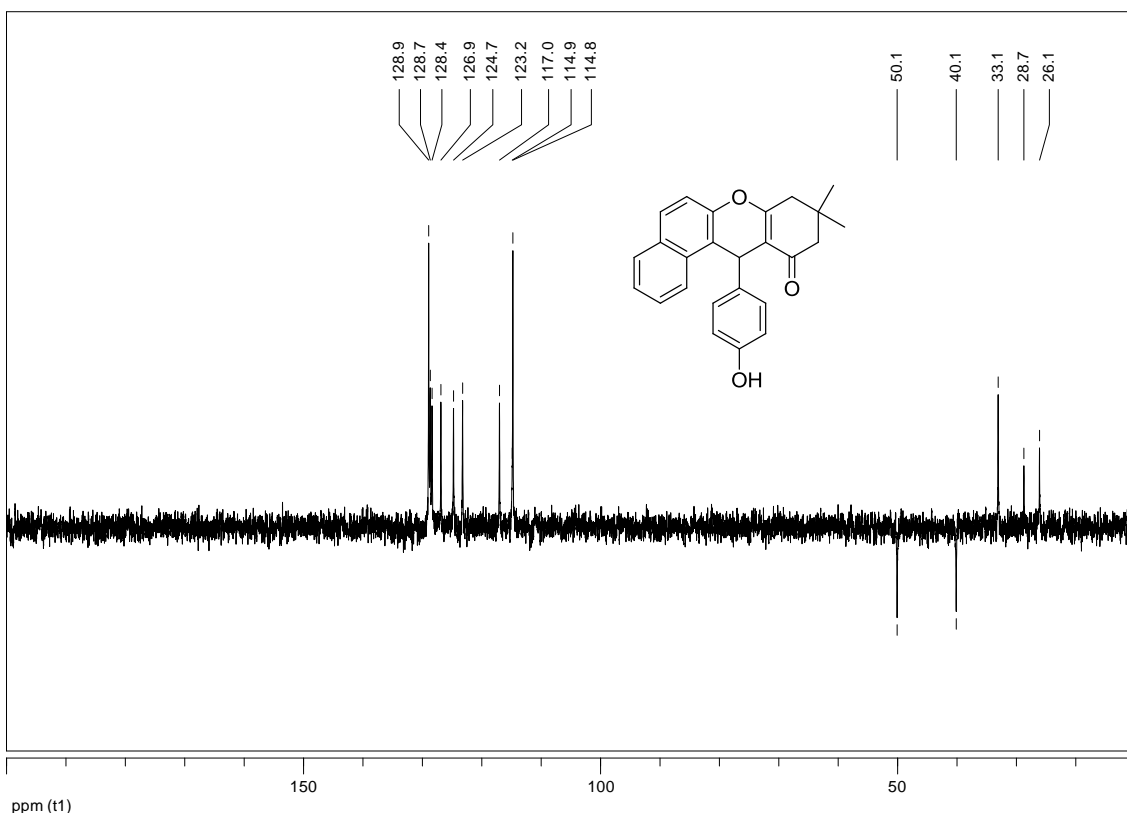


Figura 49. Subespectro DEPT 135 da xantenona **13** (50 MHz, DMSO- d_6).

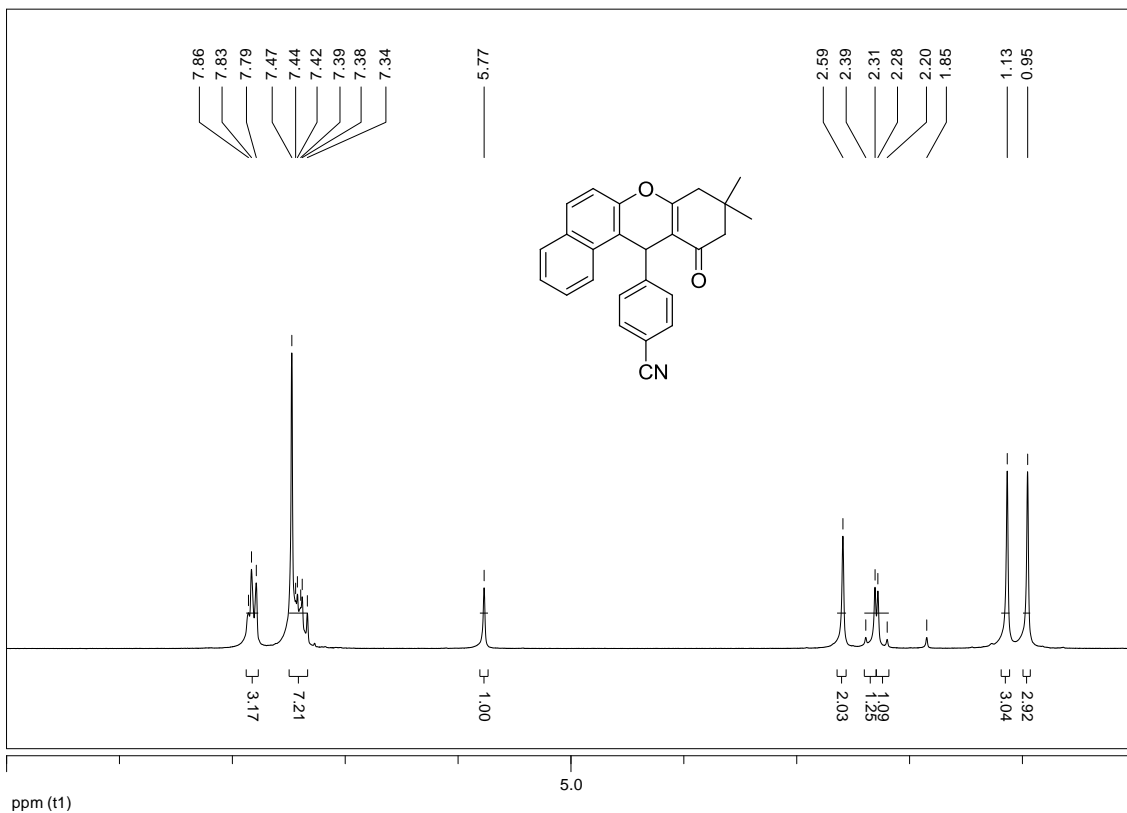


Figura 50. Espectro de RMN de 1H da xantenona **14** (200 MHz, $CDCl_3$).

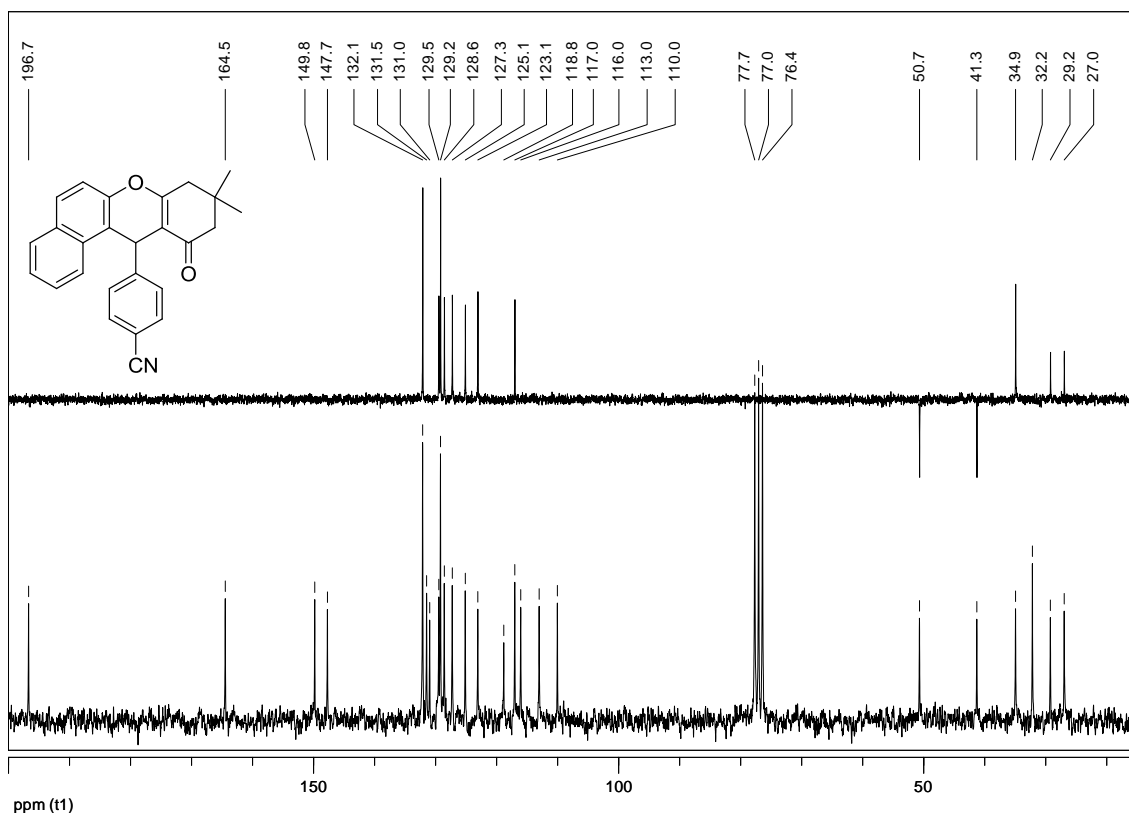


Figura 51. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 da xantenona **14** (50 MHz, CDCl_3).

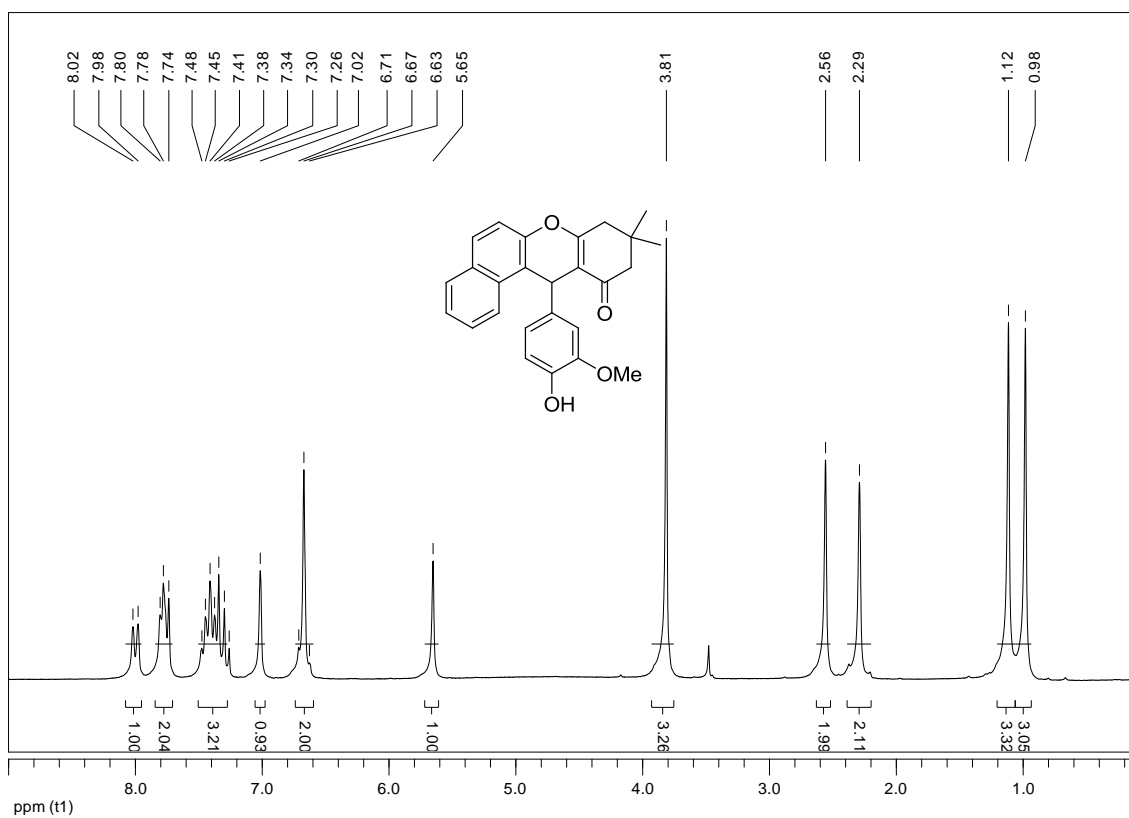


Figura 52. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **15** (200 MHz, CDCl_3).

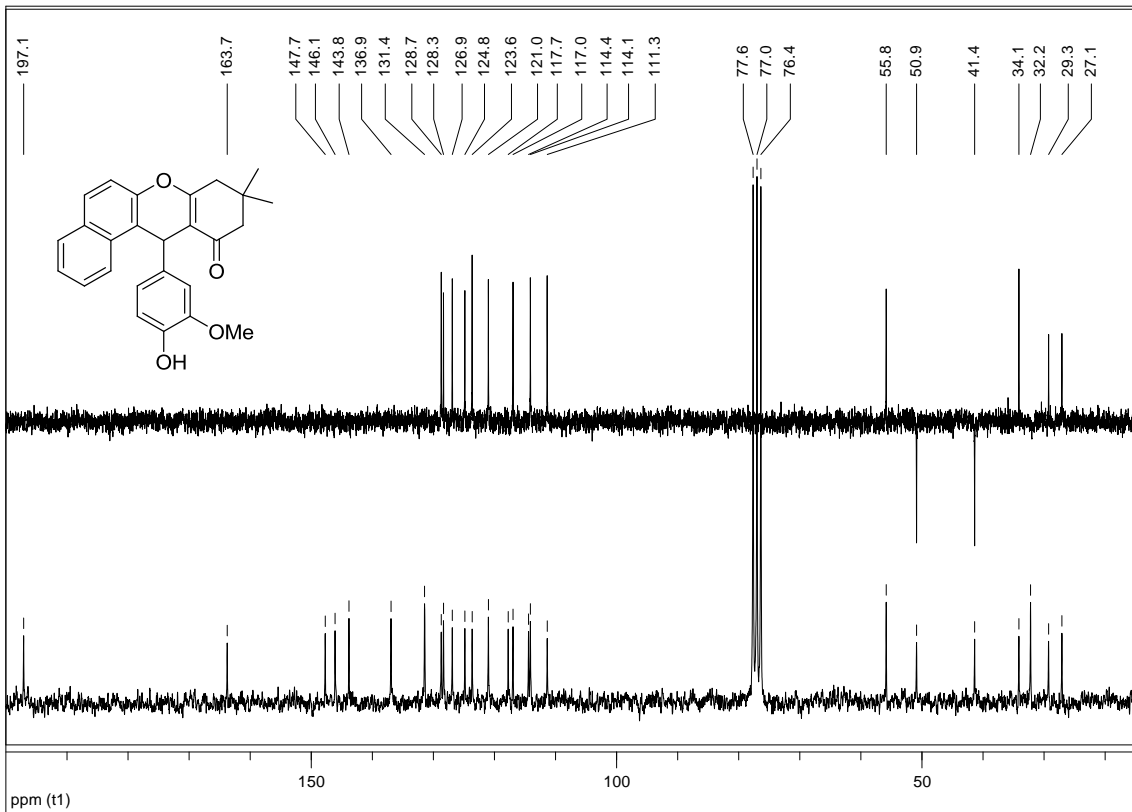


Figura 53. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona **15** (50 MHz, CDCl_3).

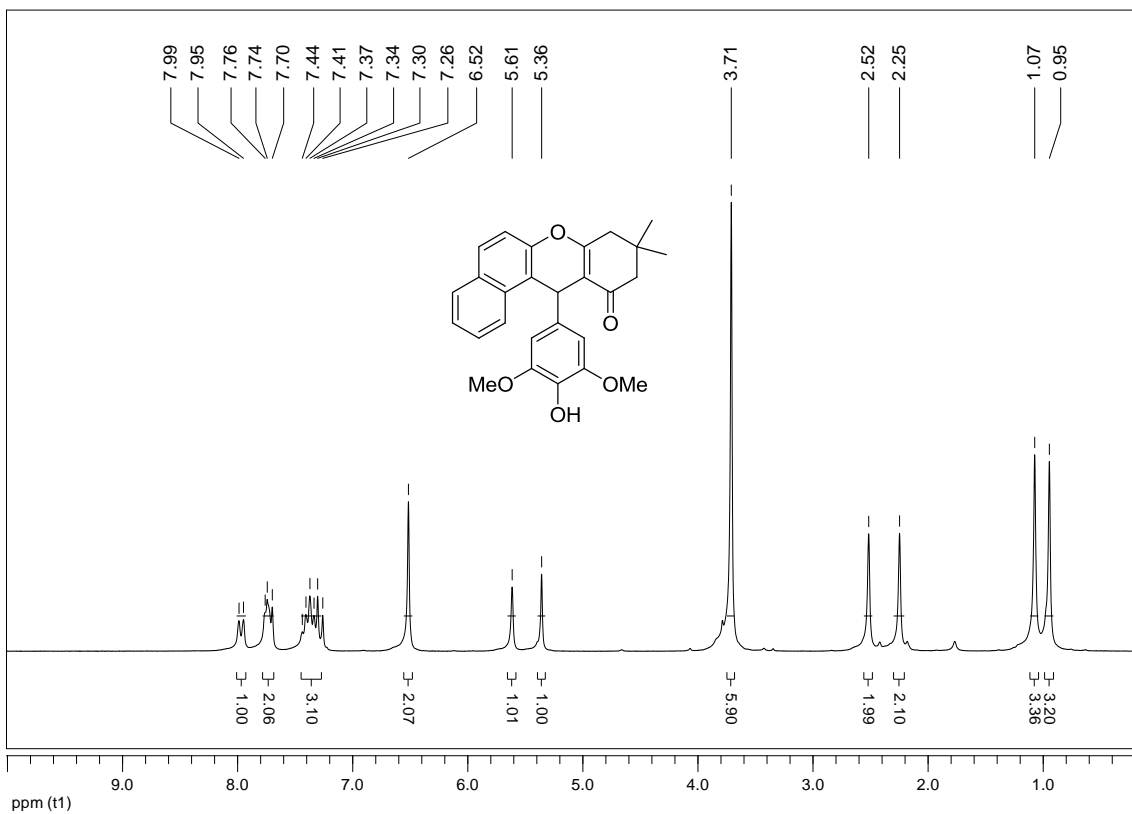


Figura 54. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **16** (200 MHz, CDCl_3).

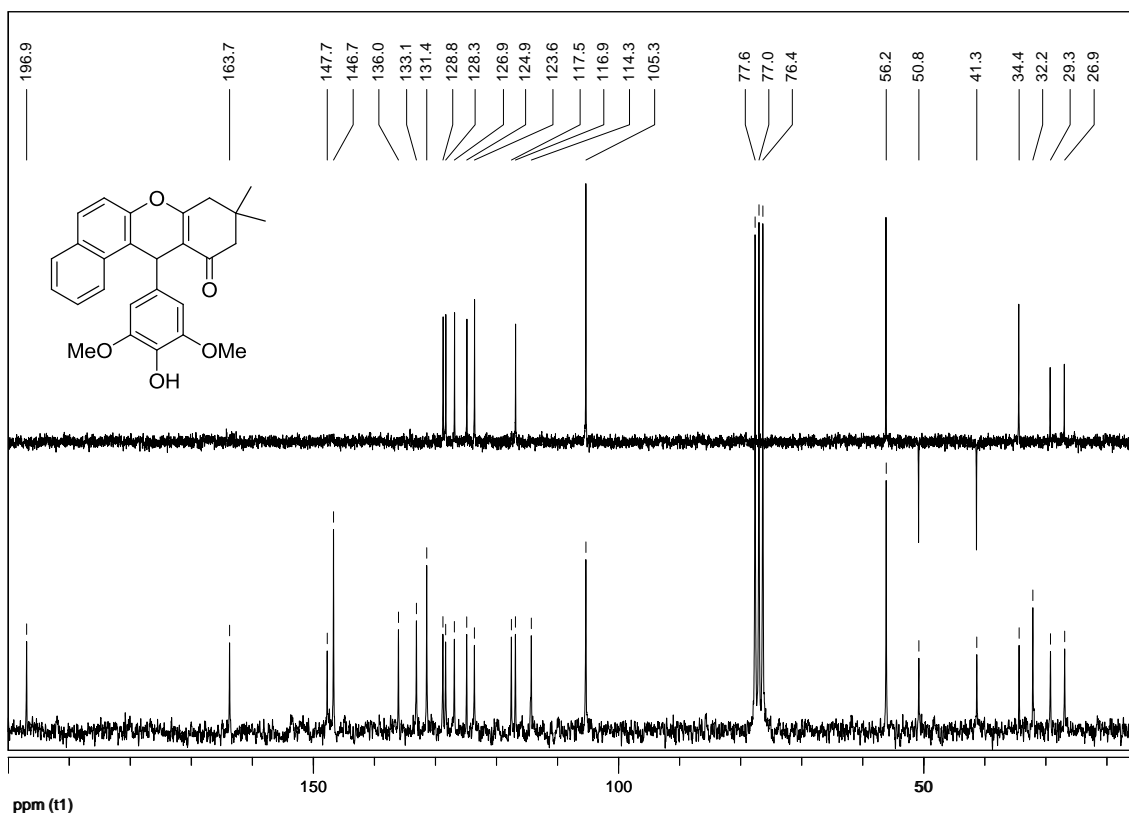


Figura 55. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona 16 (50 MHz, CDCl_3).

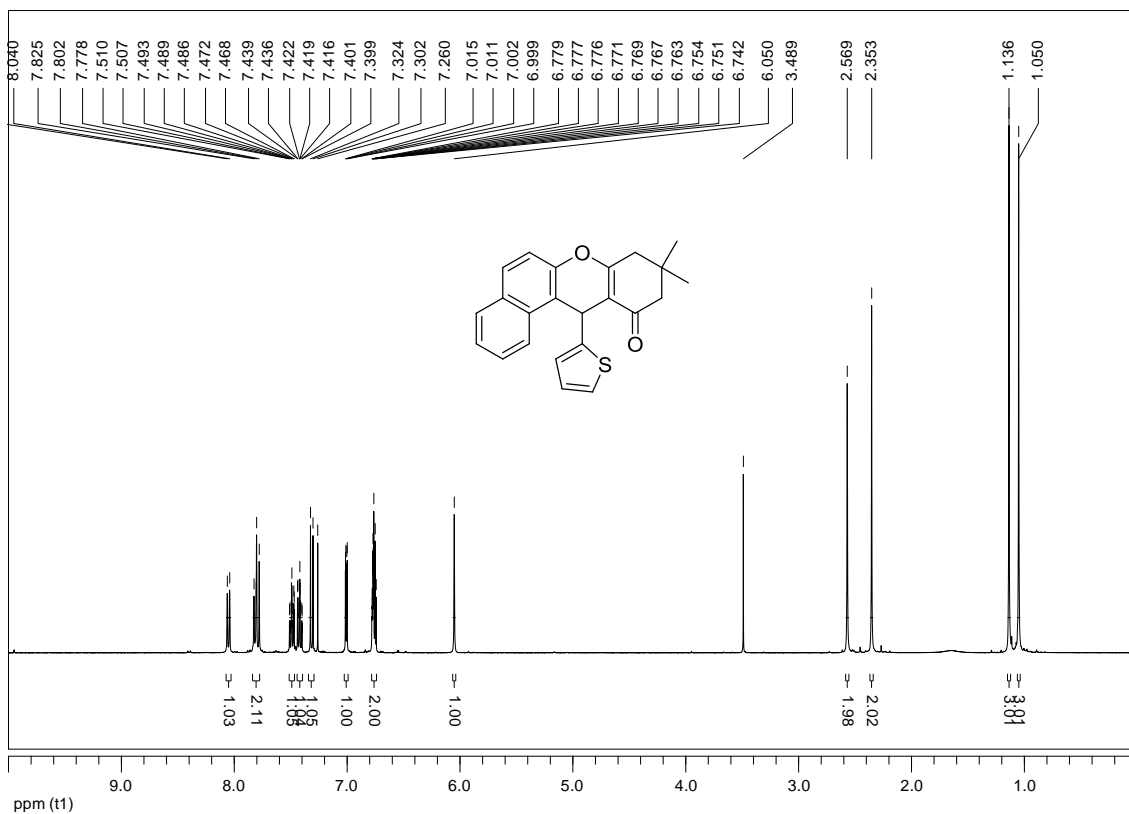


Figura 56. Espectro de RMN de ^1H da xantenona 17 (400 MHz, CDCl_3).

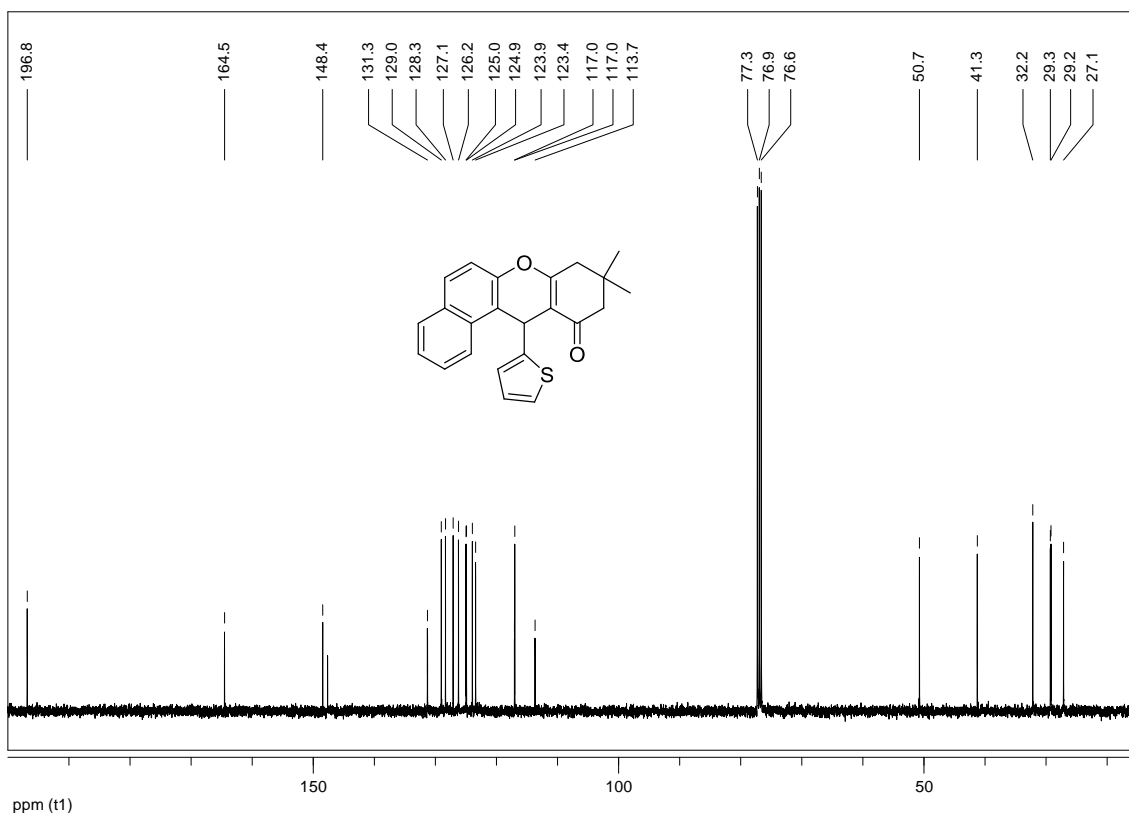


Figura 57. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona **17** (100 MHz, CDCl_3).

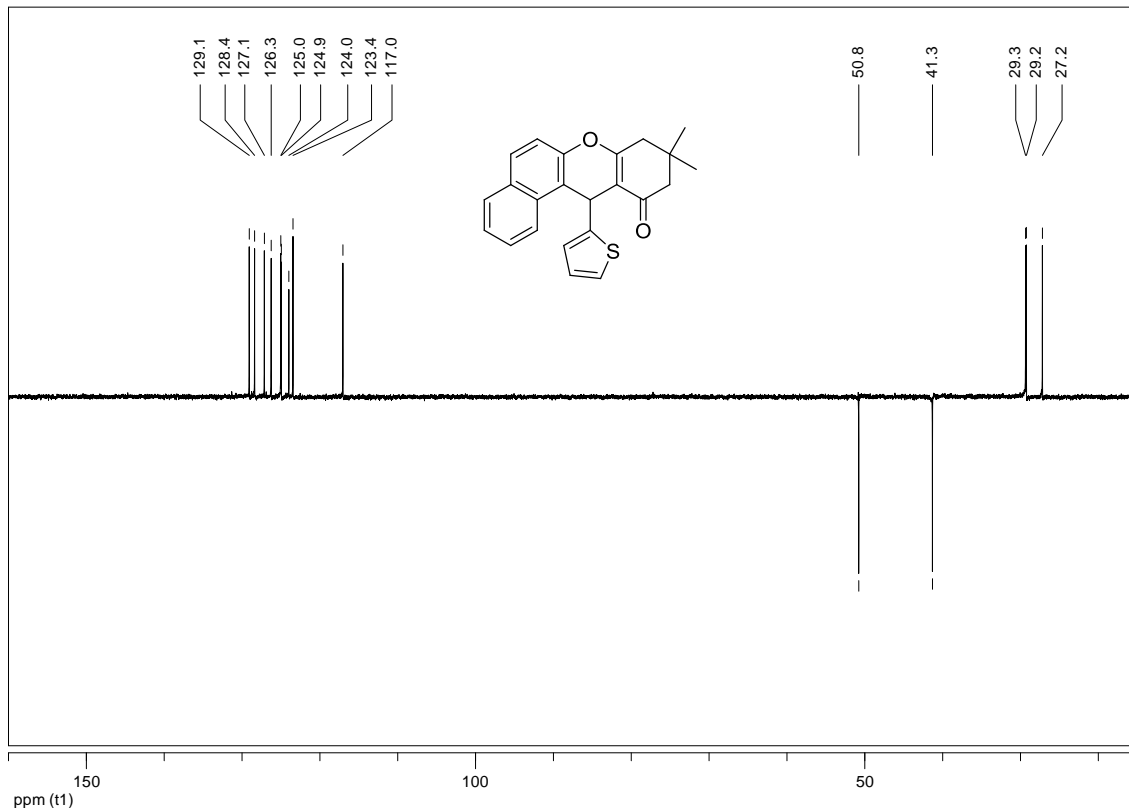


Figura 58. Subespectro DEPT 135 da xantenona **17** (100 MHz, CDCl_3).

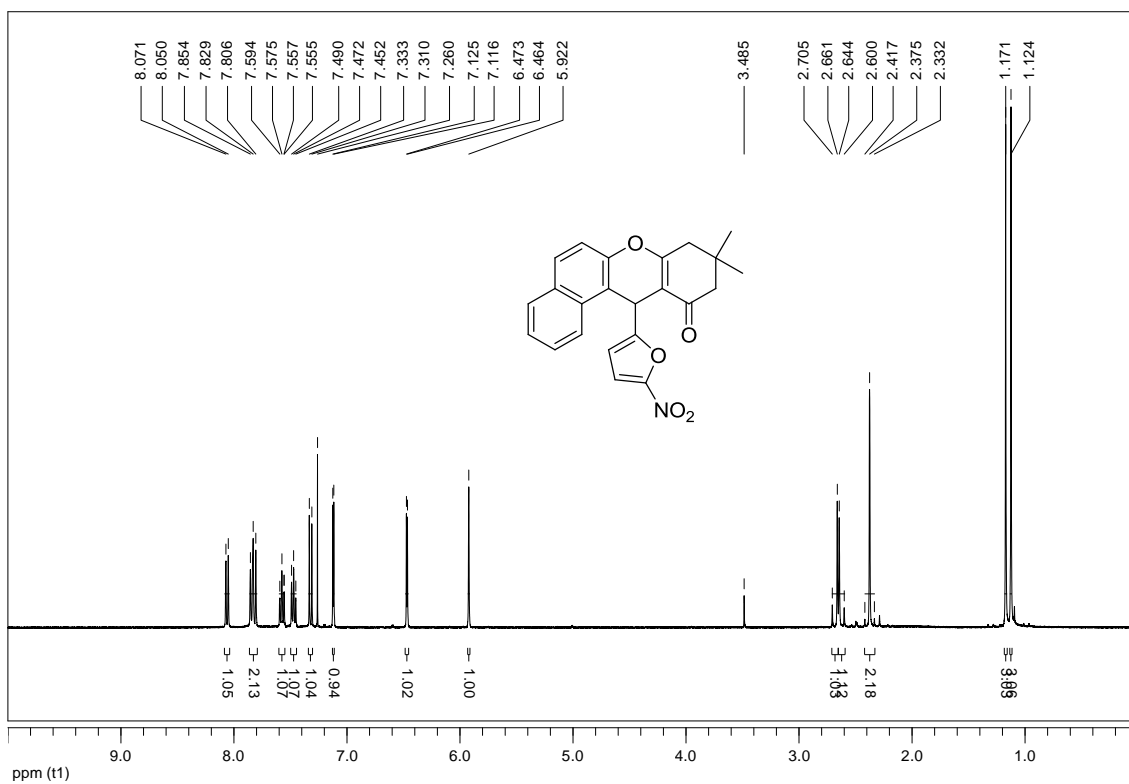


Figura 59. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **18** (400 MHz, CDCl_3).

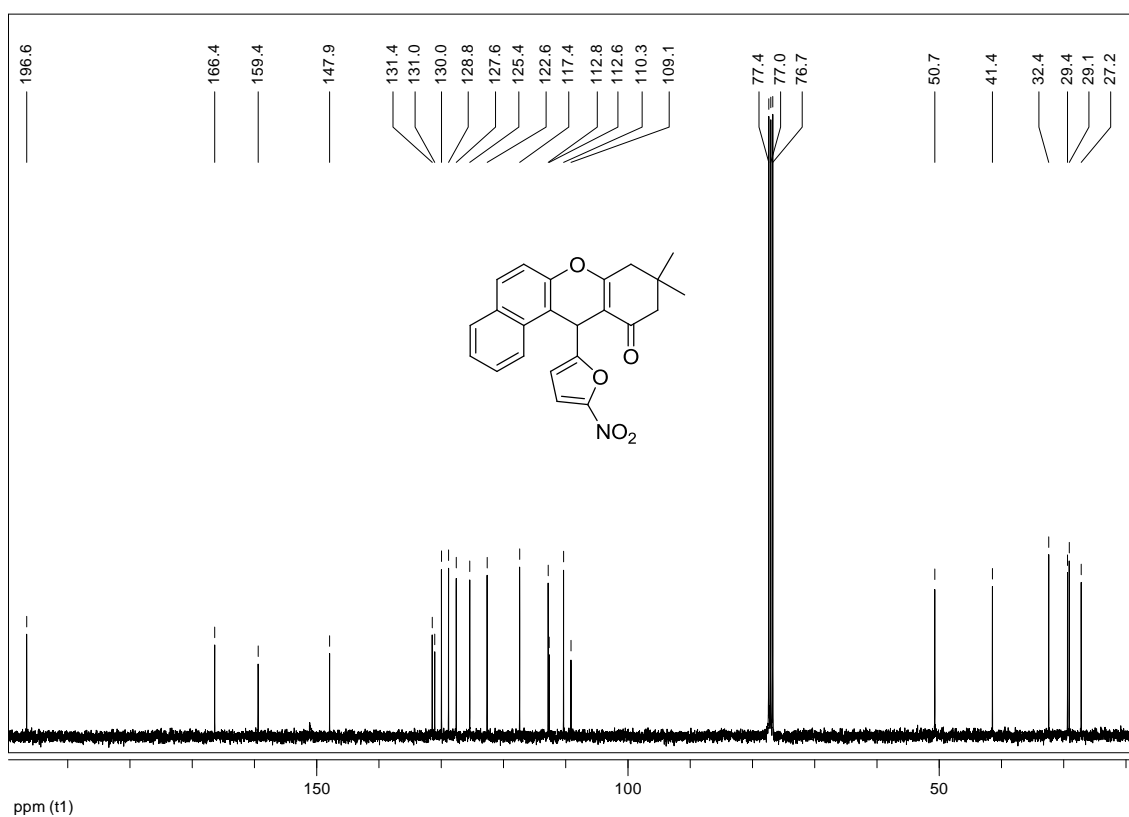


Figura 60. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona **18** (100 MHz, CDCl_3).

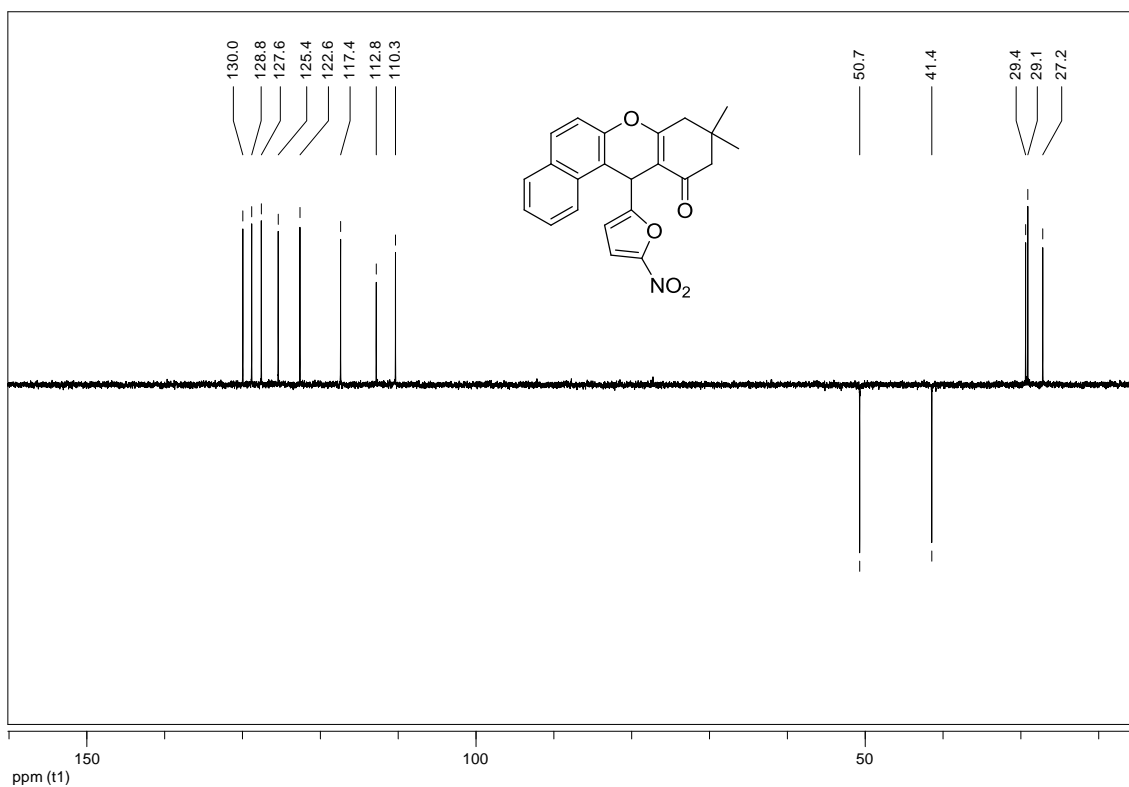


Figura 61. Subspectro DEPT 135 da xantenona **18** (100 MHz, $CDCl_3$).

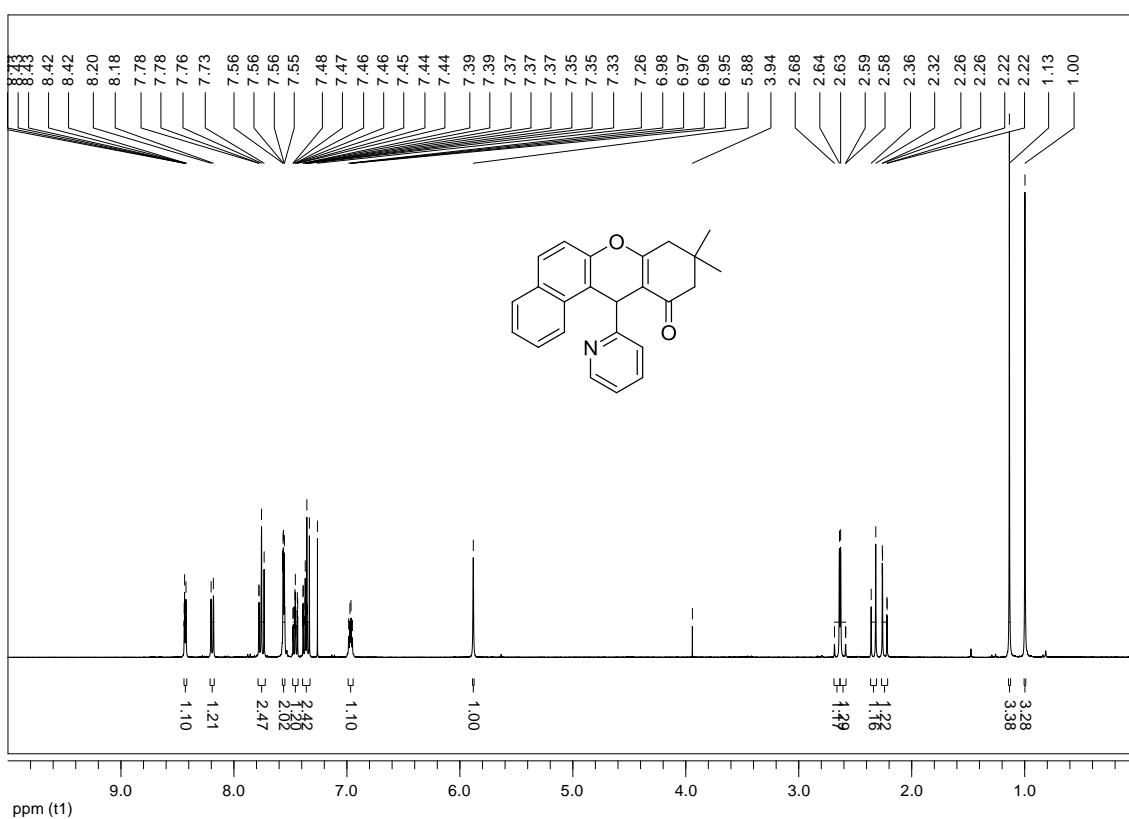


Figura 62. Espectro de RMN de 1H da xantenona **19** (400 MHz, $CDCl_3$).

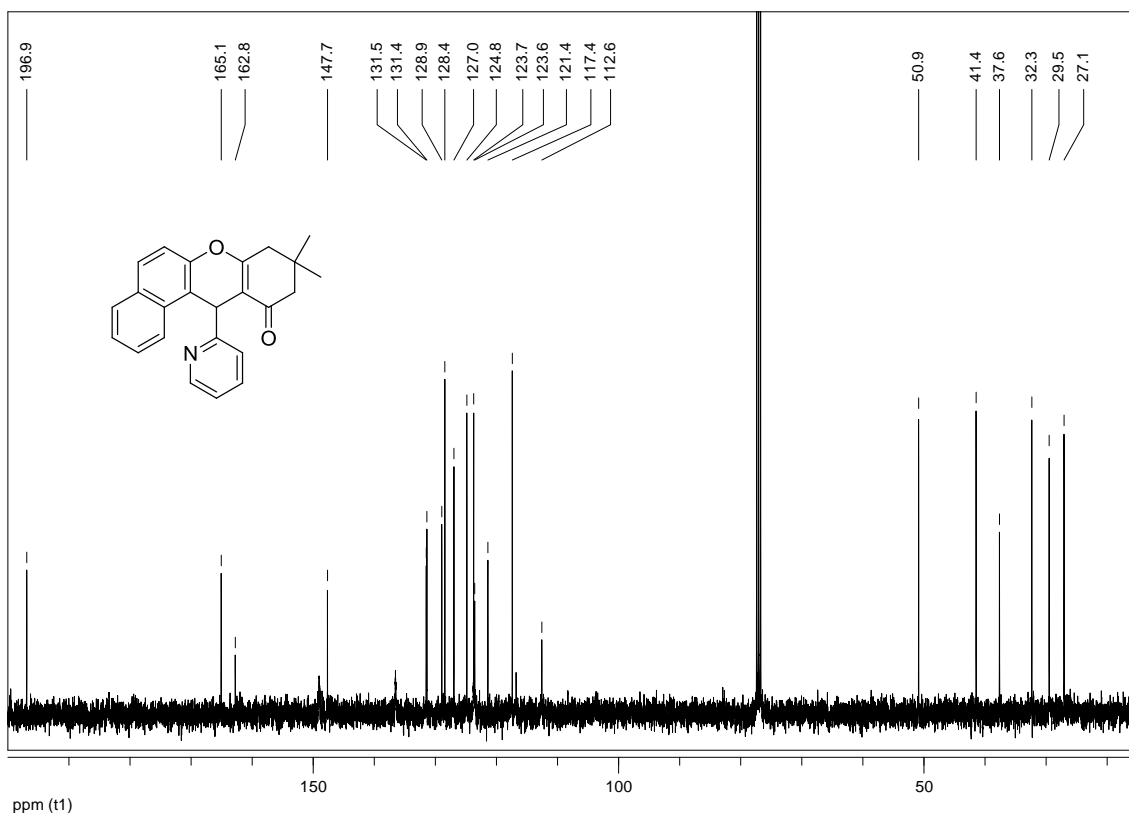


Figura 63. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona **19** (100 MHz, CDCl_3).

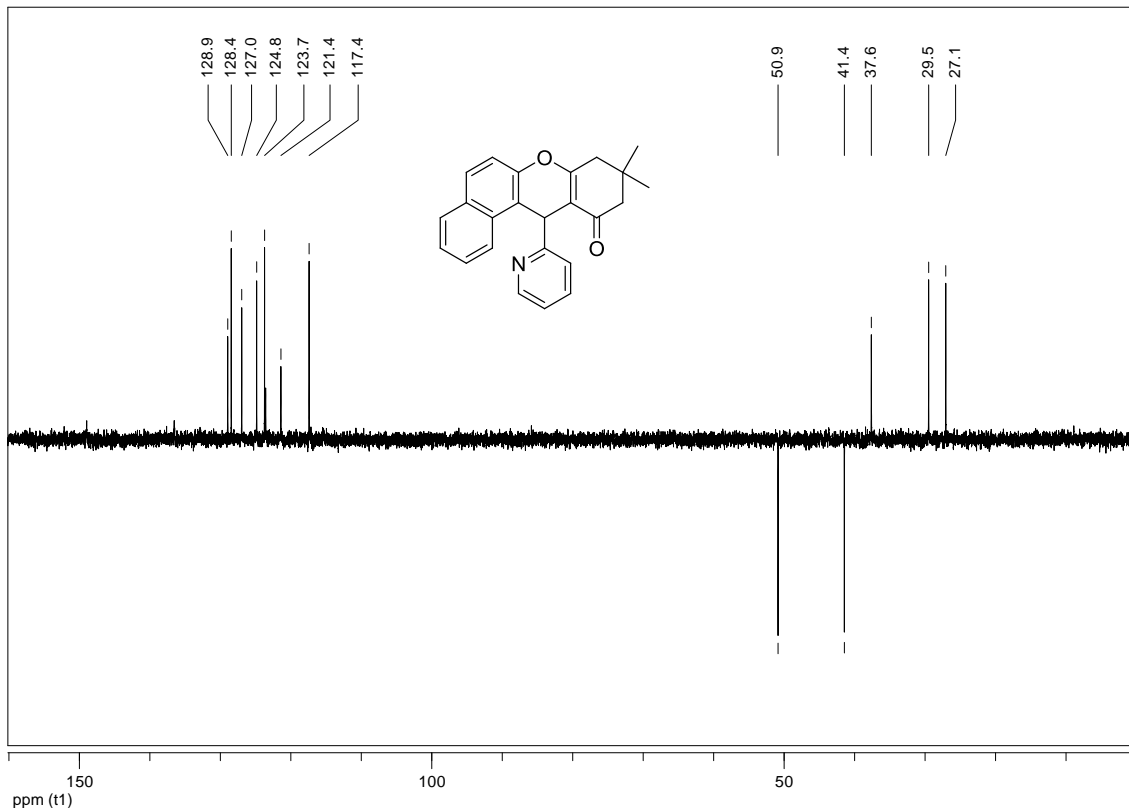


Figura 64. Subespectro DEPT 135 da xantenona **19** (100 MHz, CDCl_3).



Figura 65. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **33** (200 MHz, CDCl_3).

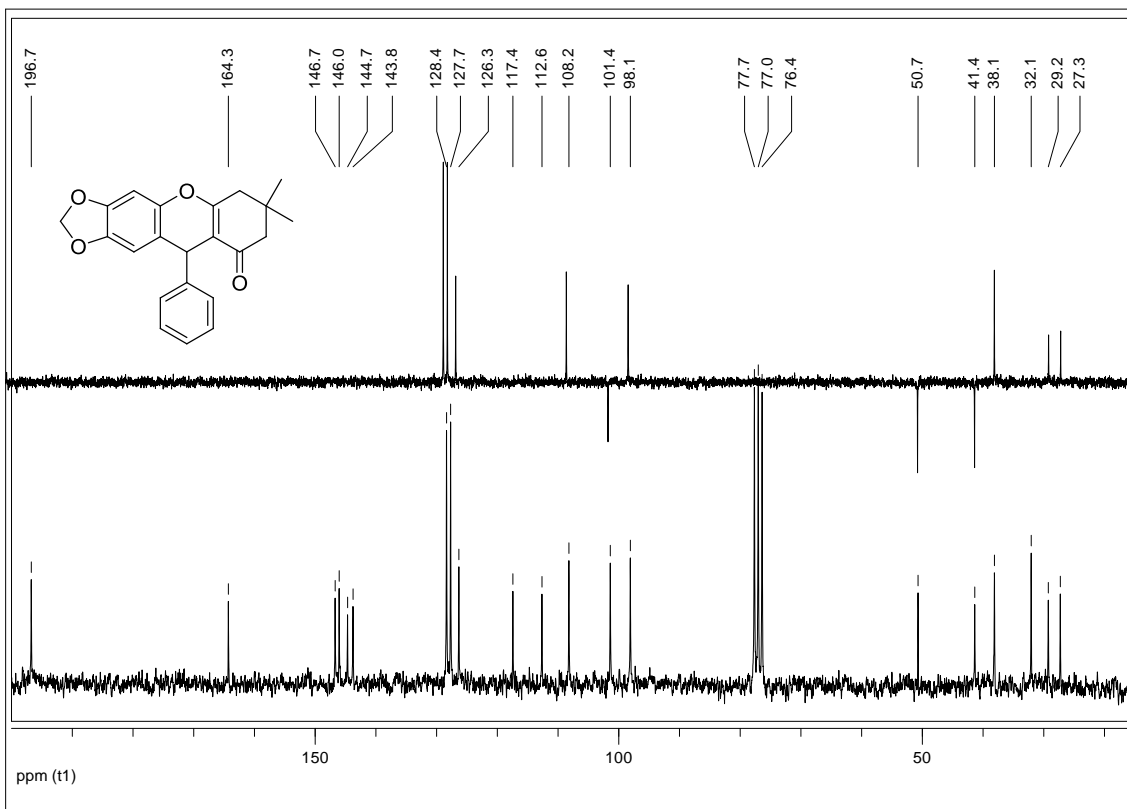


Figura 66. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona **33** (50 MHz, CDCl_3).

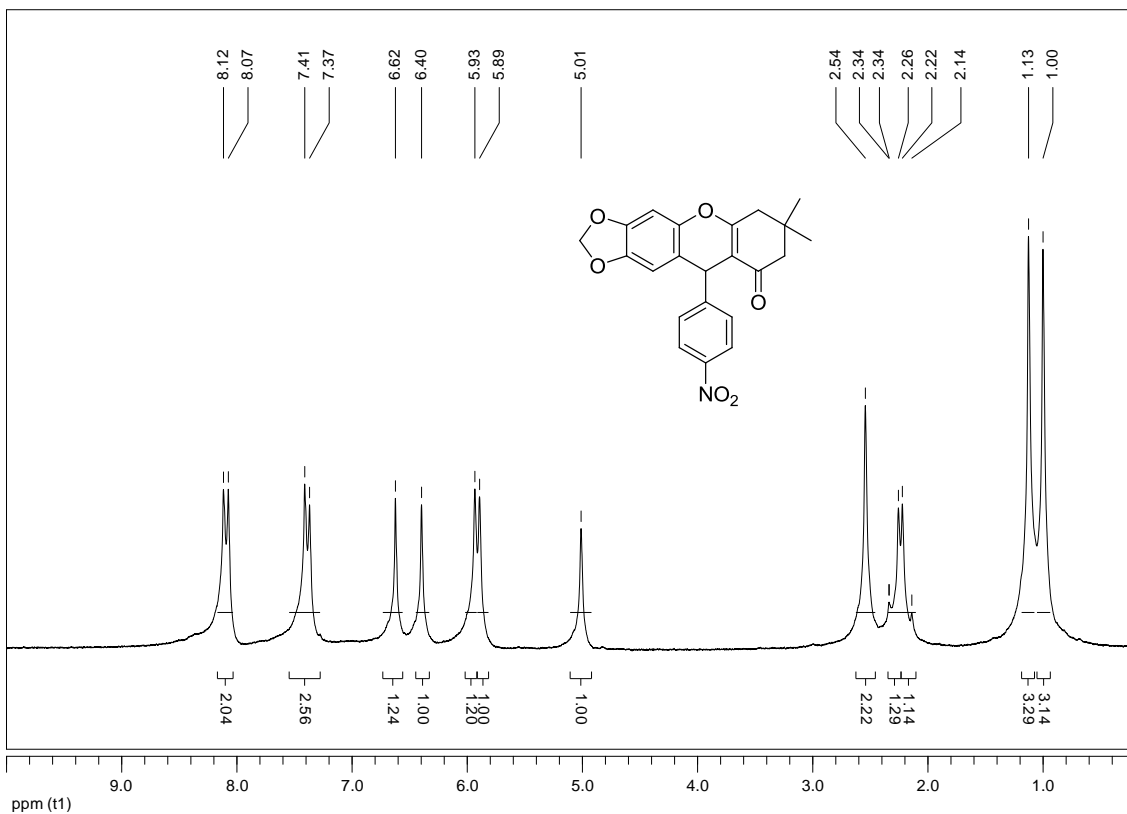


Figura 67. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **20** (200 MHz, CDCl_3).

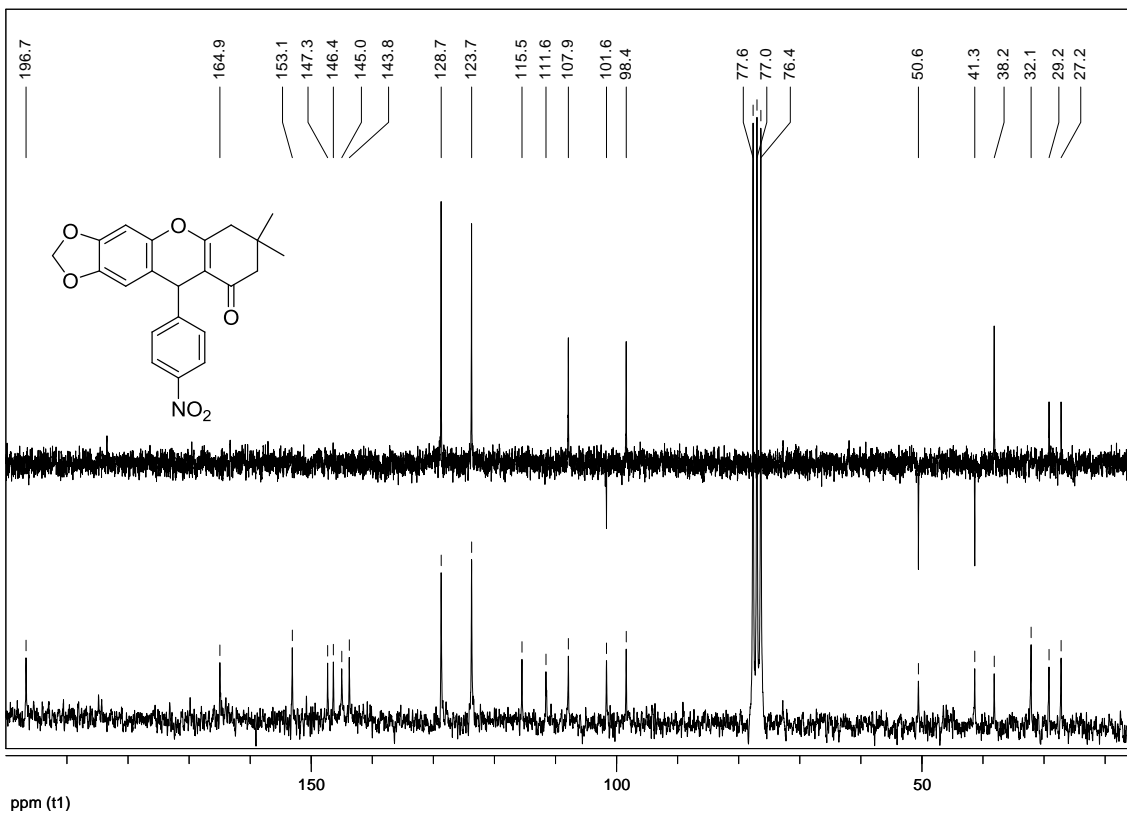


Figura 68. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona **20** (50 MHz, CDCl_3).

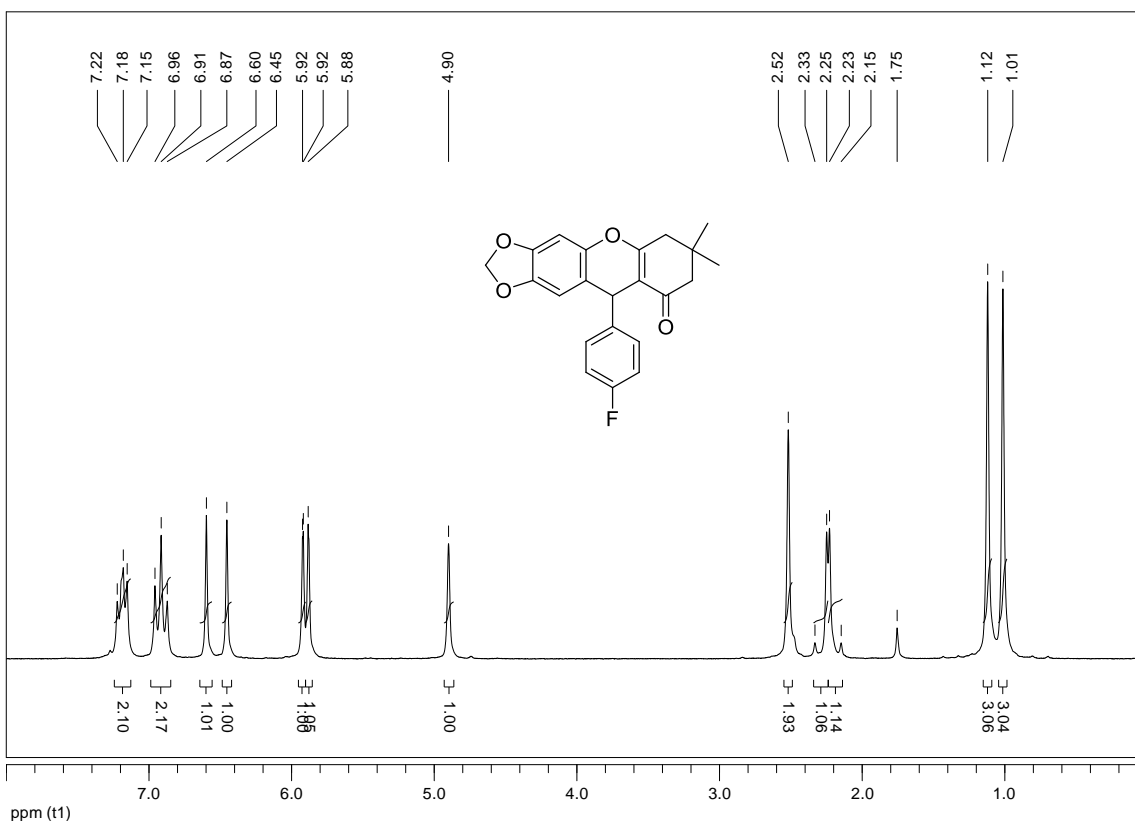


Figura 69. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **21** (200 MHz, CDCl_3).

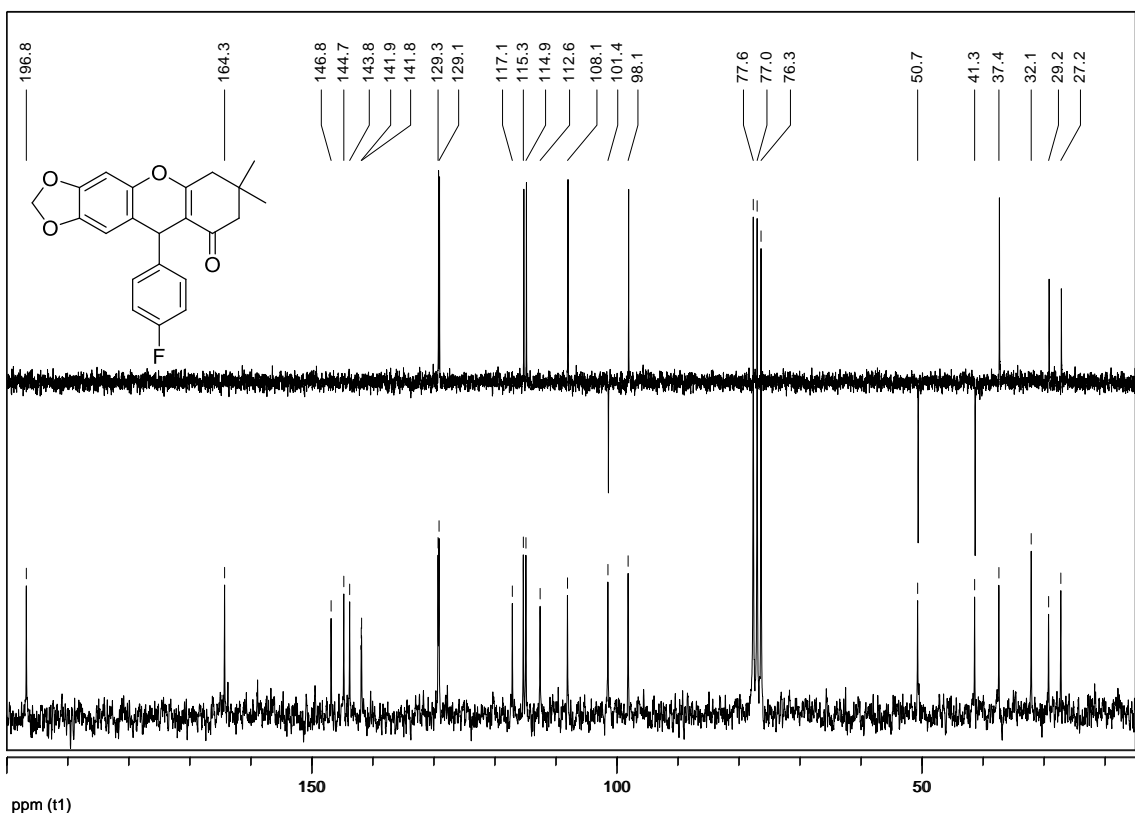


Figura 70. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 da xantenona **21** (50 MHz, CDCl_3).

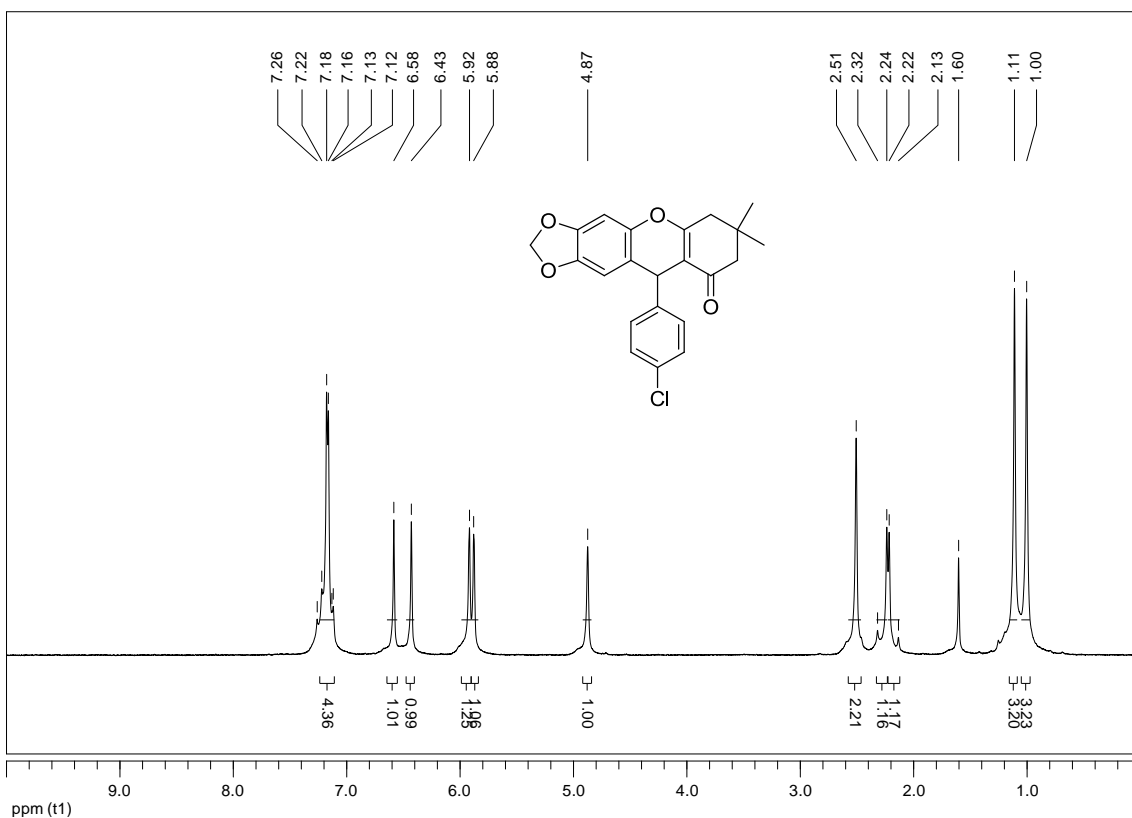


Figura 71. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **22** (200 MHz, CDCl_3).

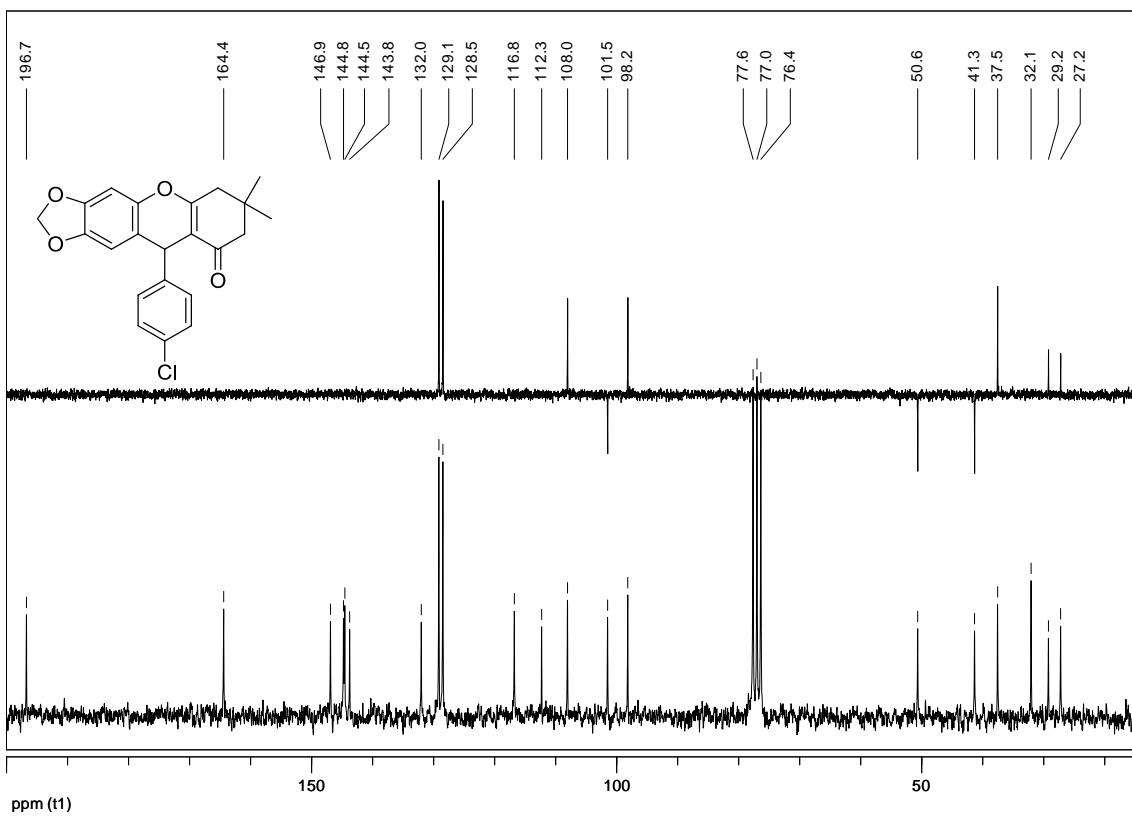


Figura 72. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 da xantenona **22** (50 MHz, CDCl_3).

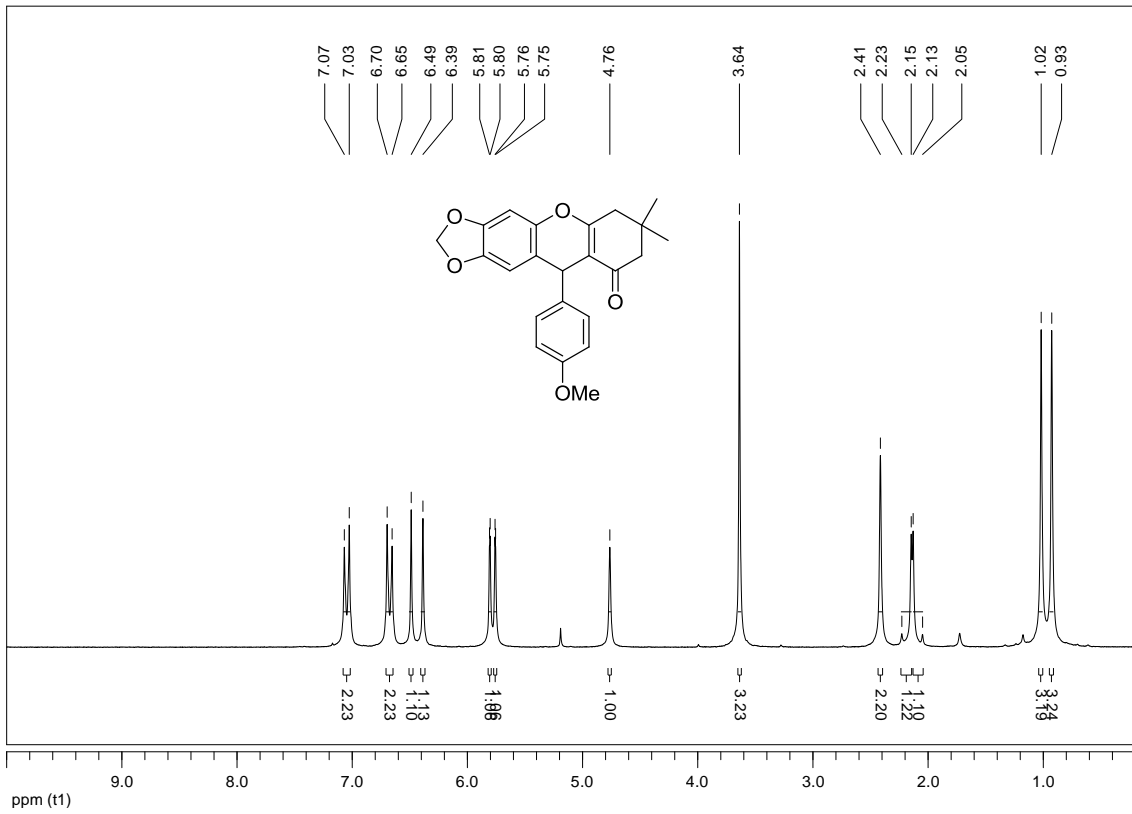


Figura 73. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **23** (200 MHz, CDCl_3).

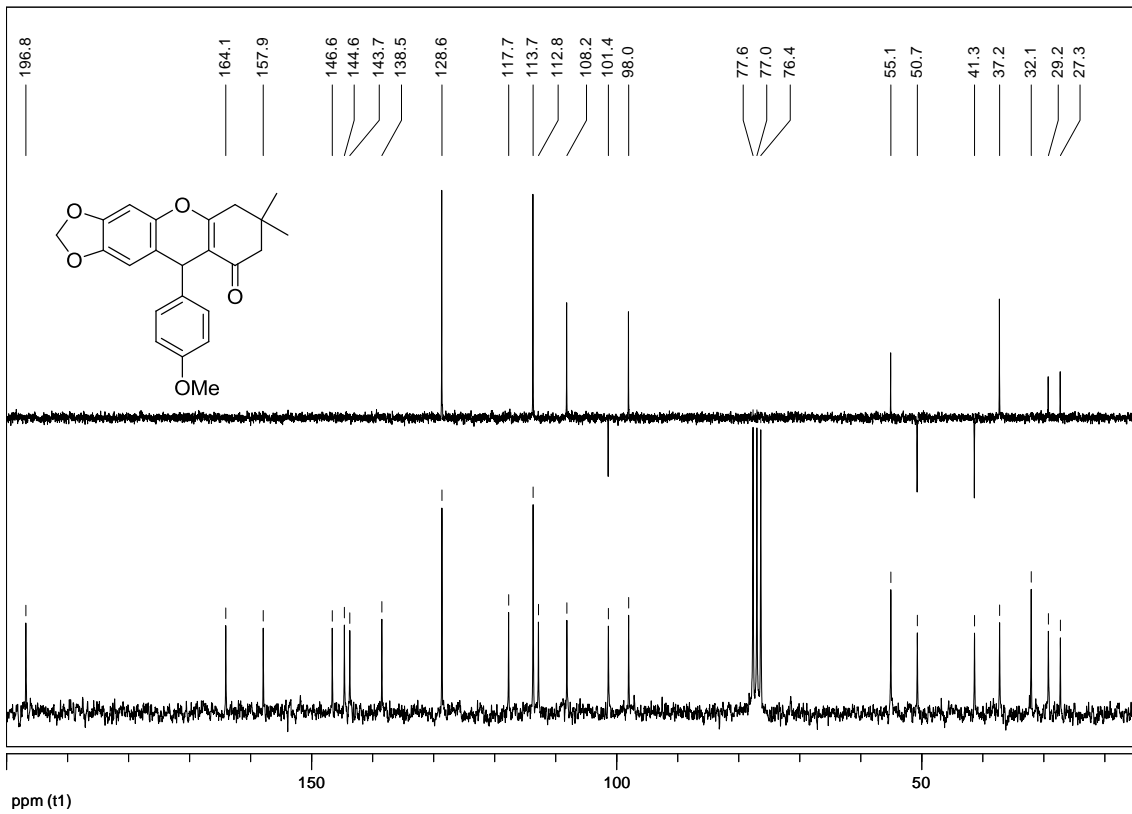


Figura 74. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona **23** (50 MHz, CDCl_3).

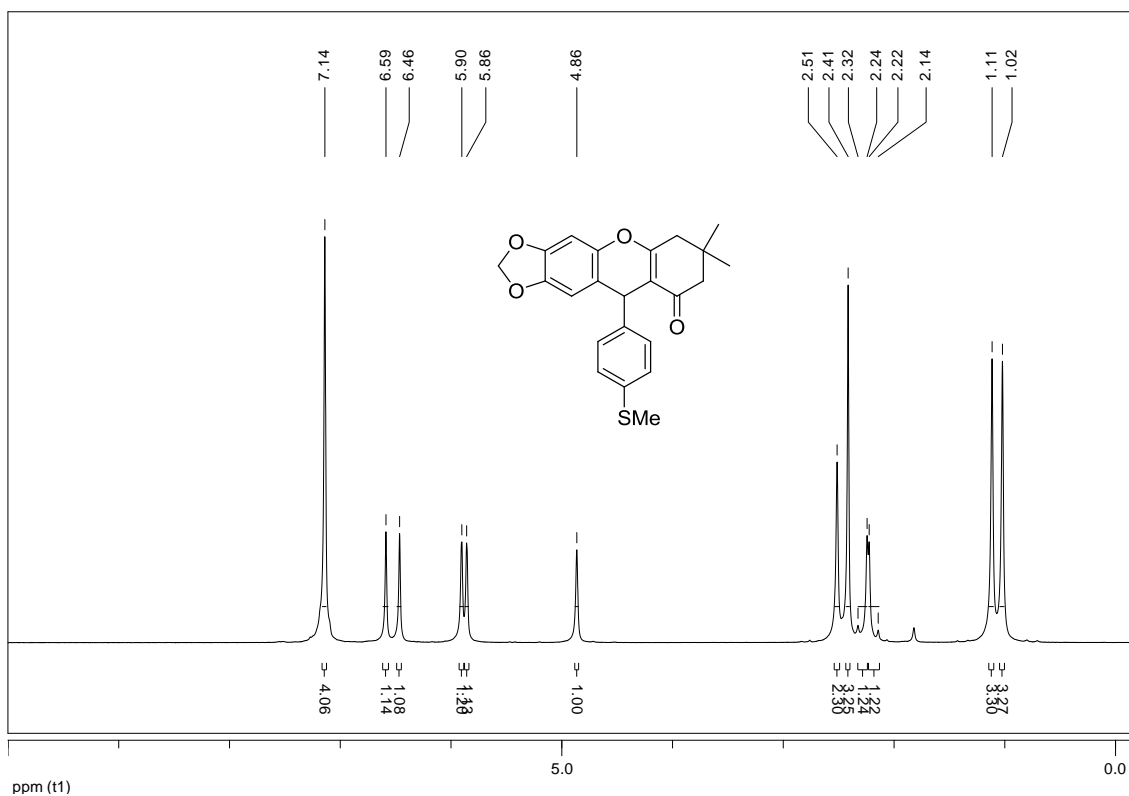


Figura 75. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **24** (200 MHz, CDCl_3).

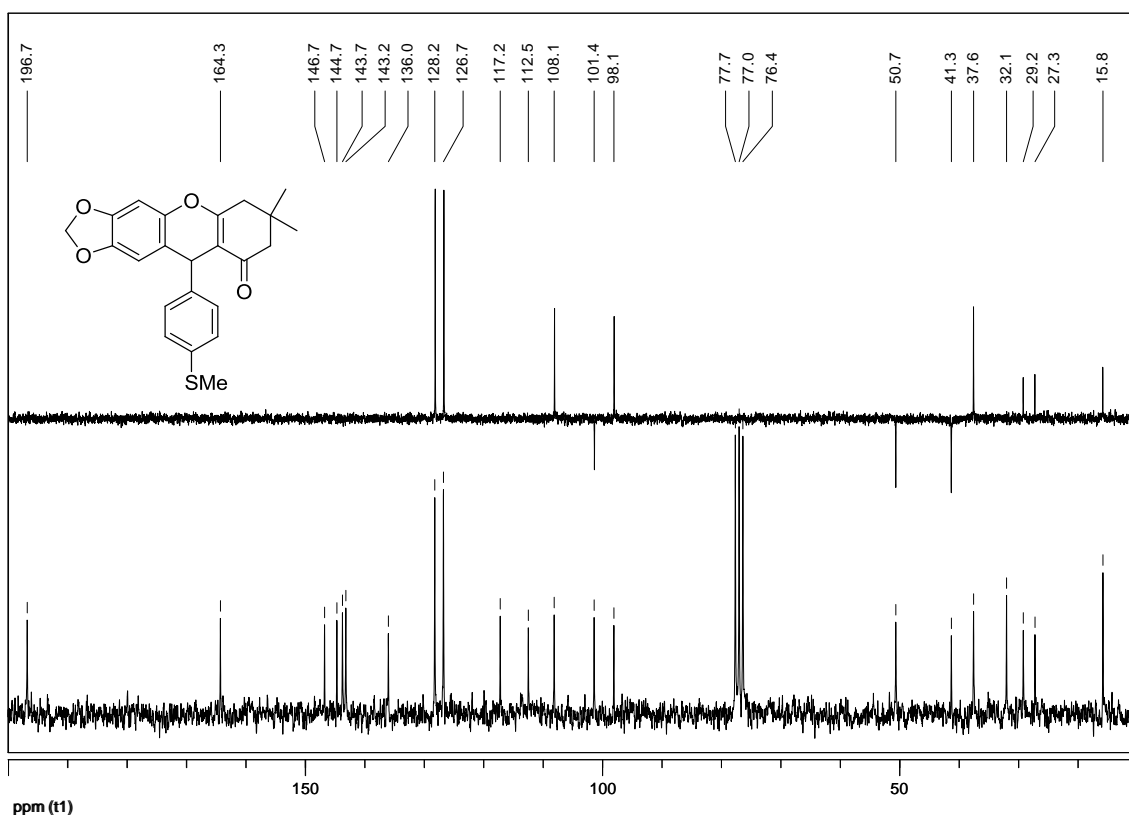


Figura 76. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona **24** (50 MHz, CDCl_3).

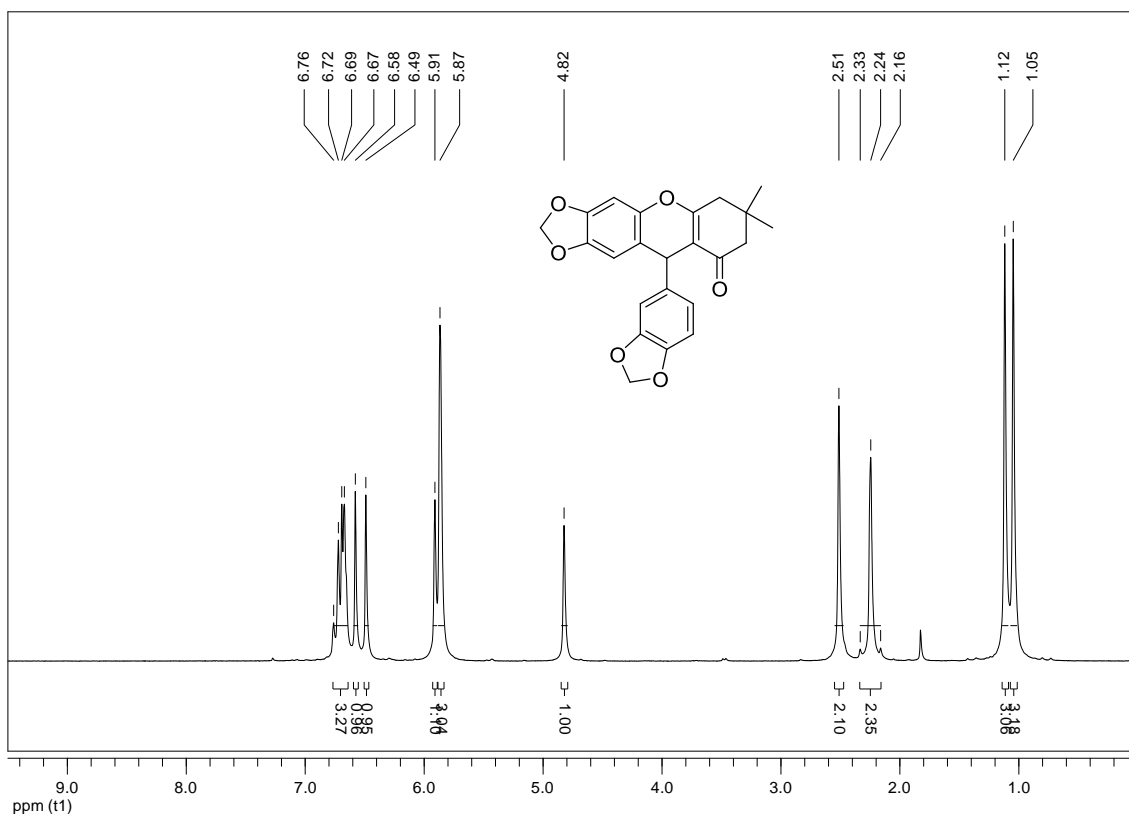


Figura 77. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **25** (200 MHz, CDCl_3).

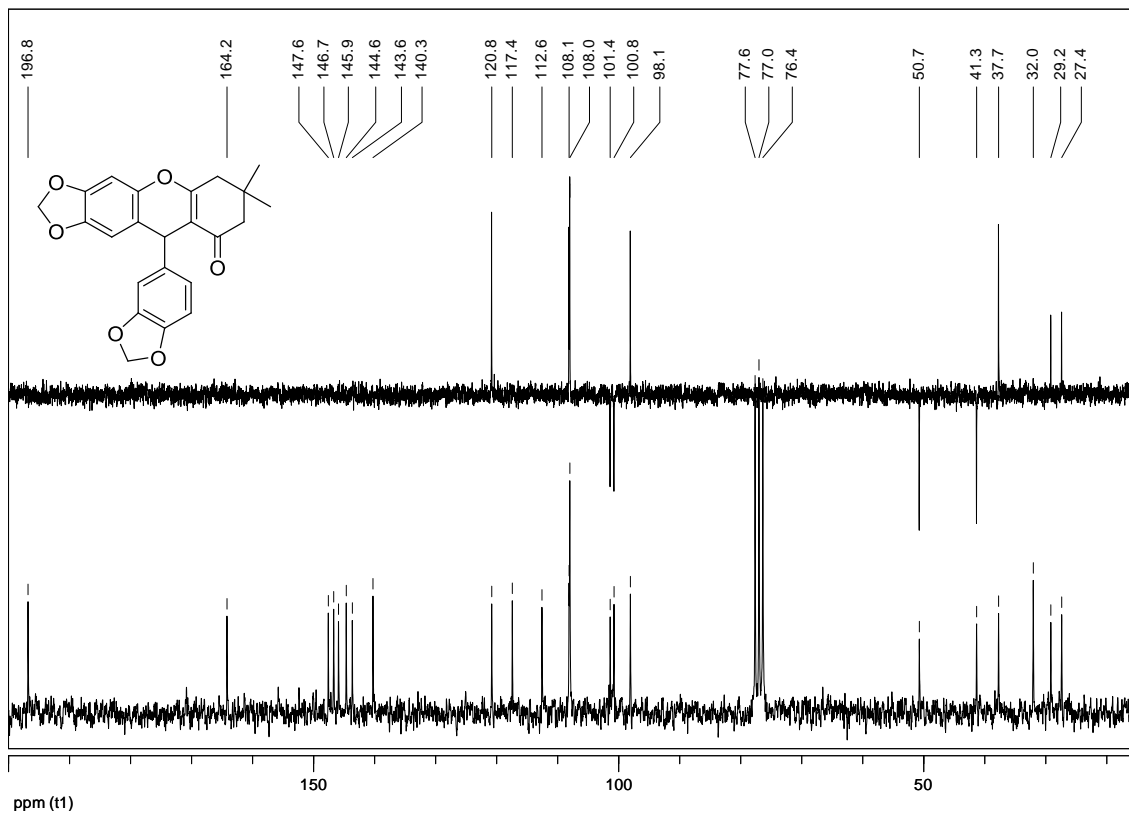


Figura 78. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona **25** (50 MHz, CDCl_3).

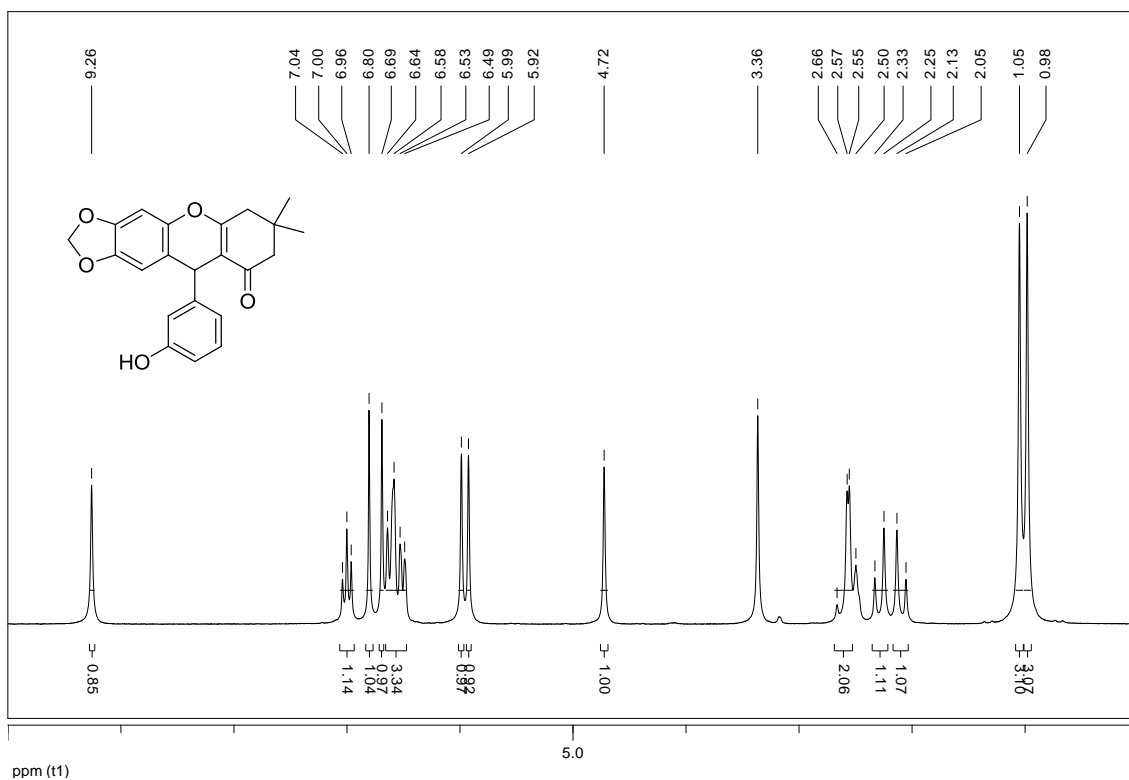


Figura 79. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **27** (200 MHz, DMSO- d_6).

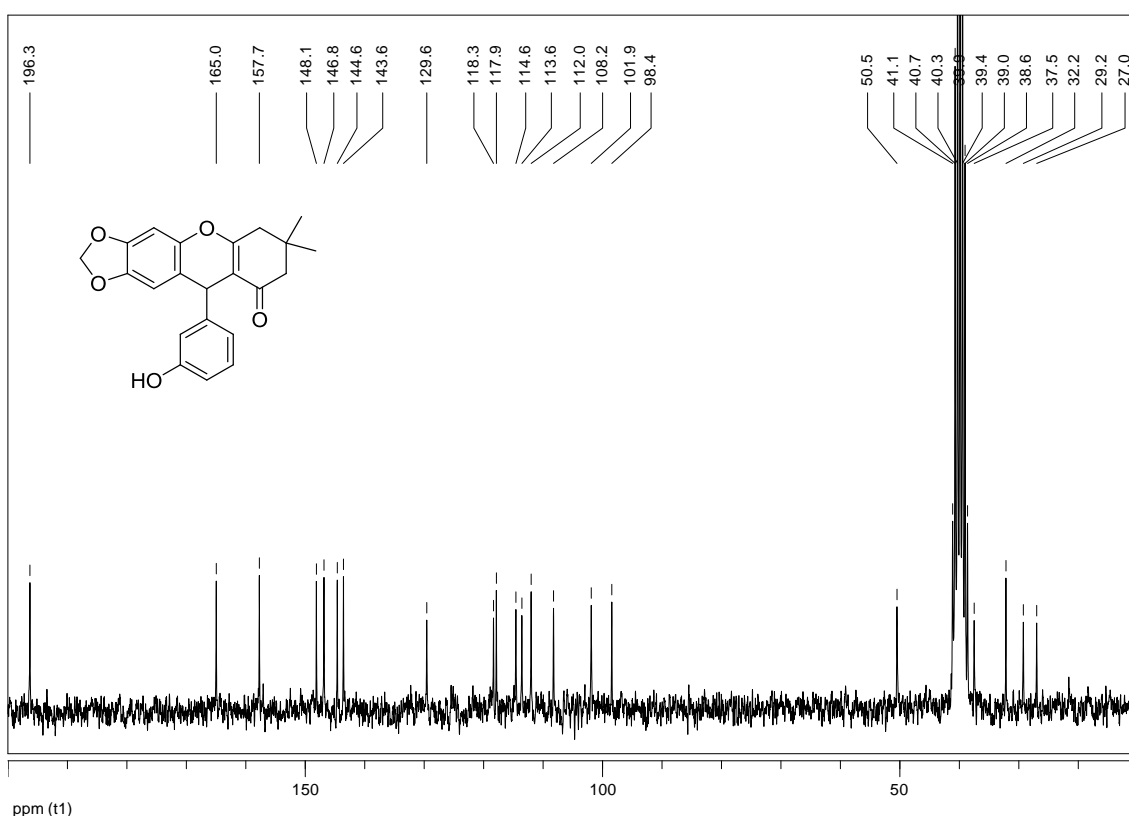


Figura 80. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona **27** (50 MHz, DMSO- d_6).

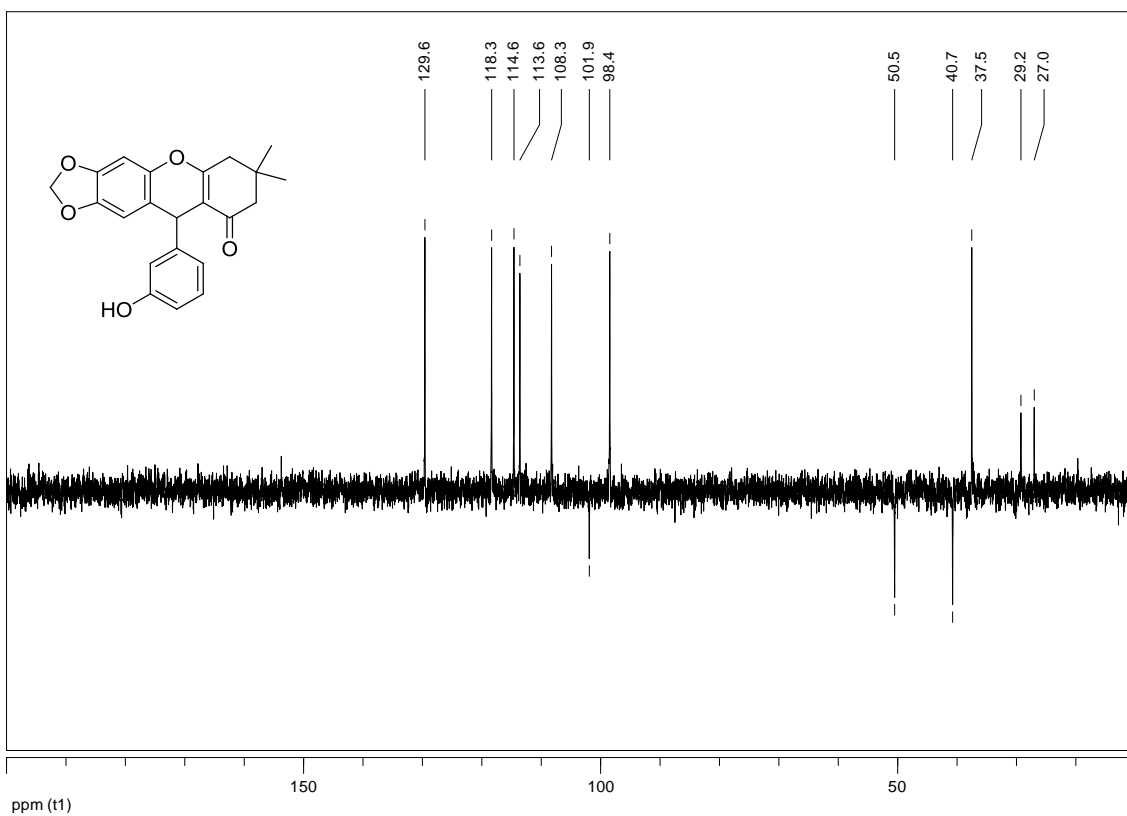


Figura 81. Subespectro DEPT 135 da xantenona **27** (50 MHz, DMSO- d_6).

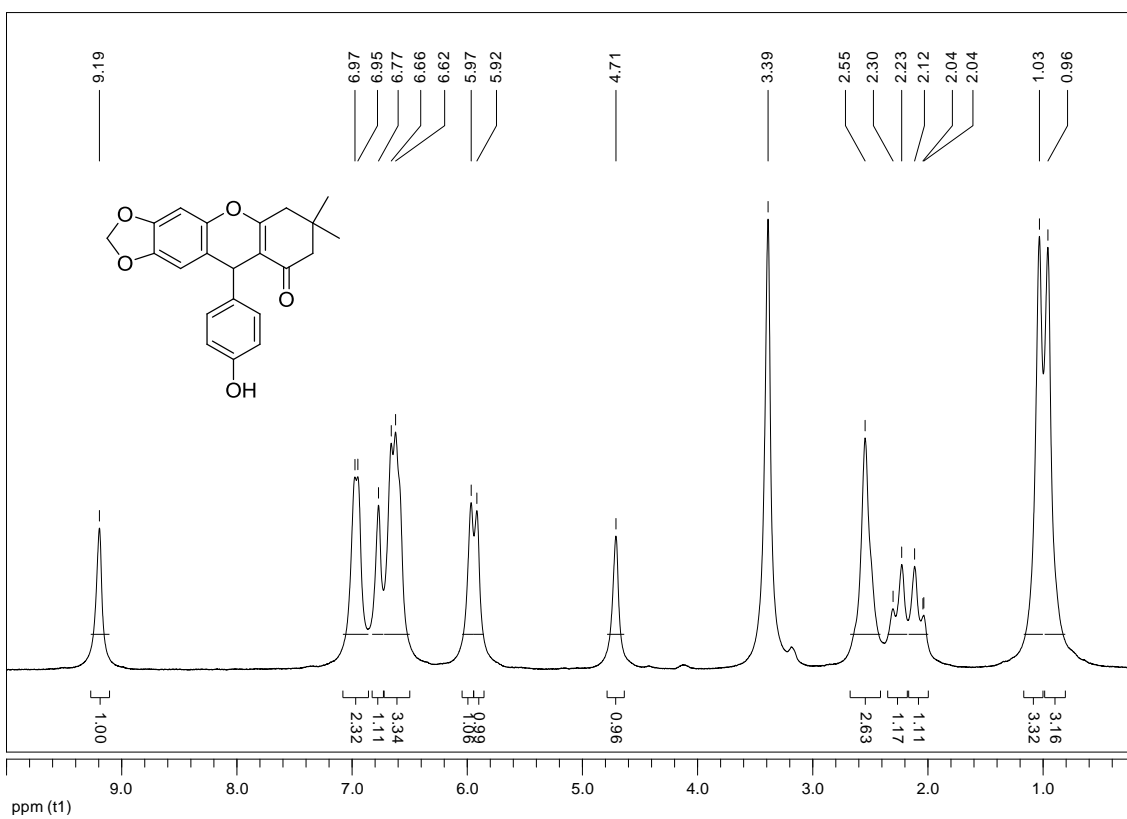


Figura 82. Espectro de RMN de 1H da xantenona **28** (200 MHz, DMSO- d_6).

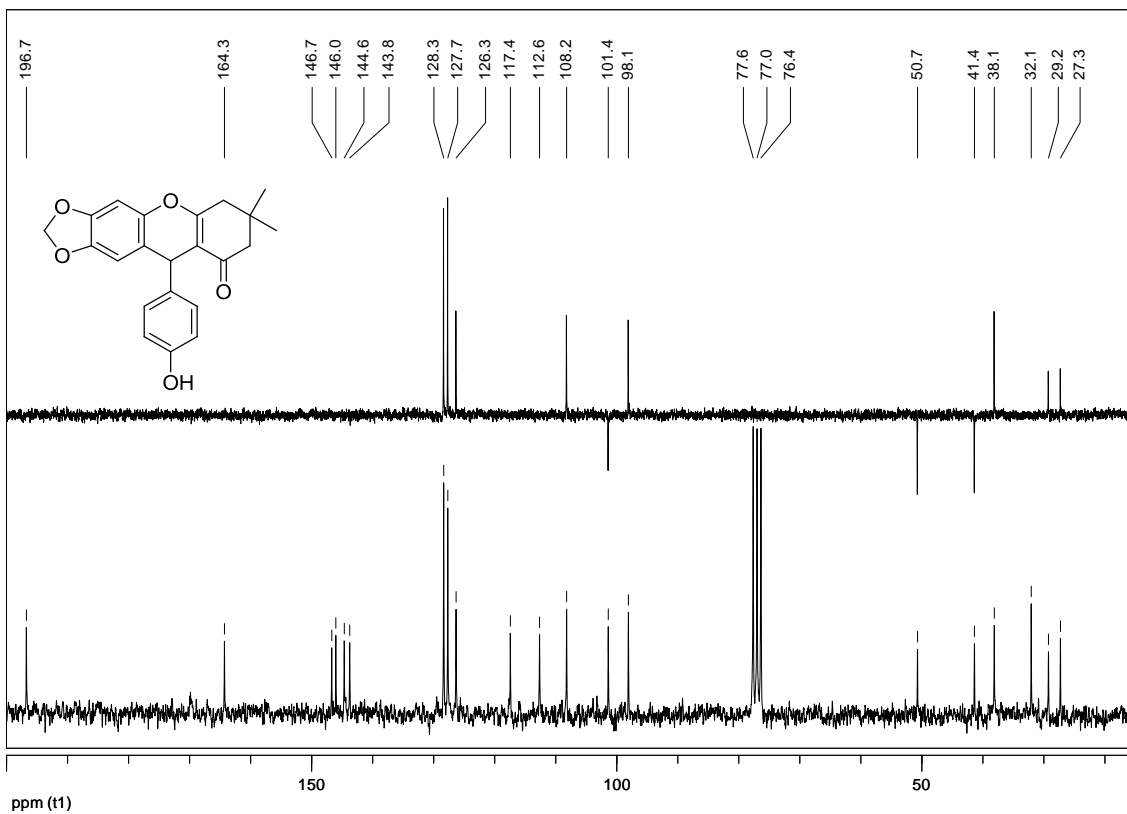


Figura 83. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 da xantenona **28** (50 MHz, DMSO-d_6).

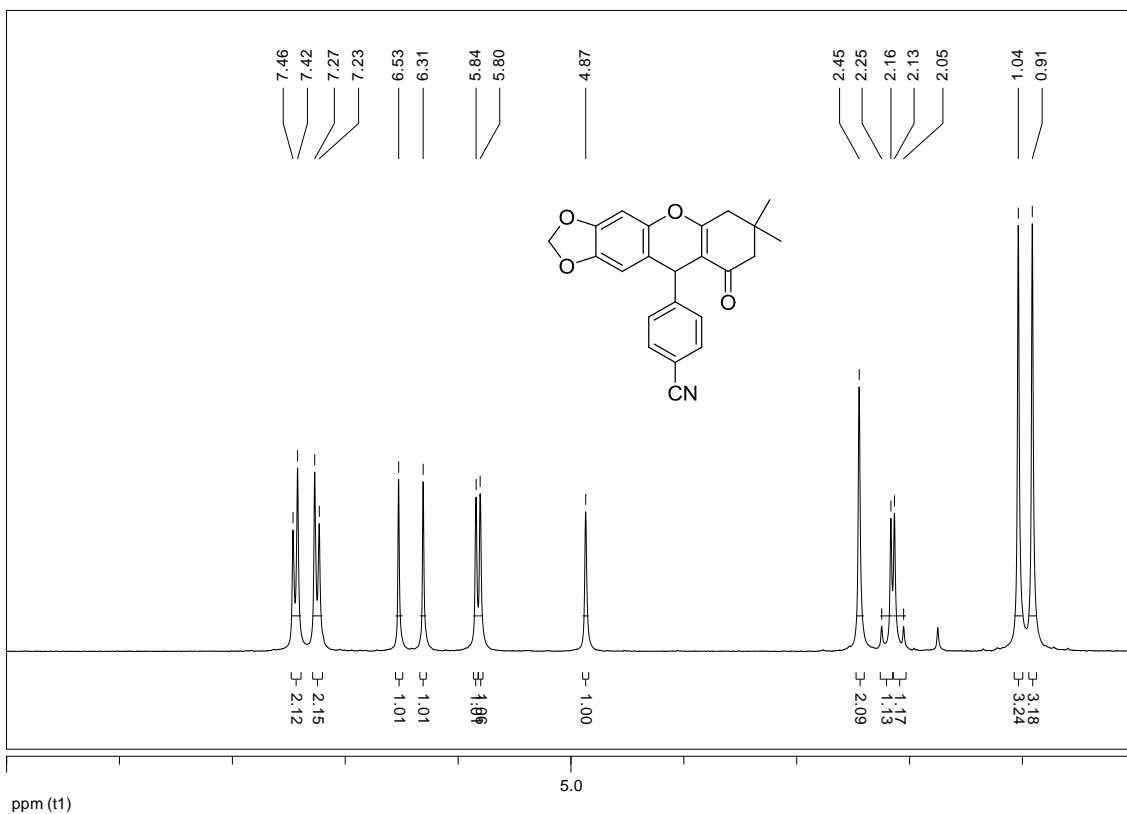


Figura 84. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **29** (200 MHz, CDCl_3).

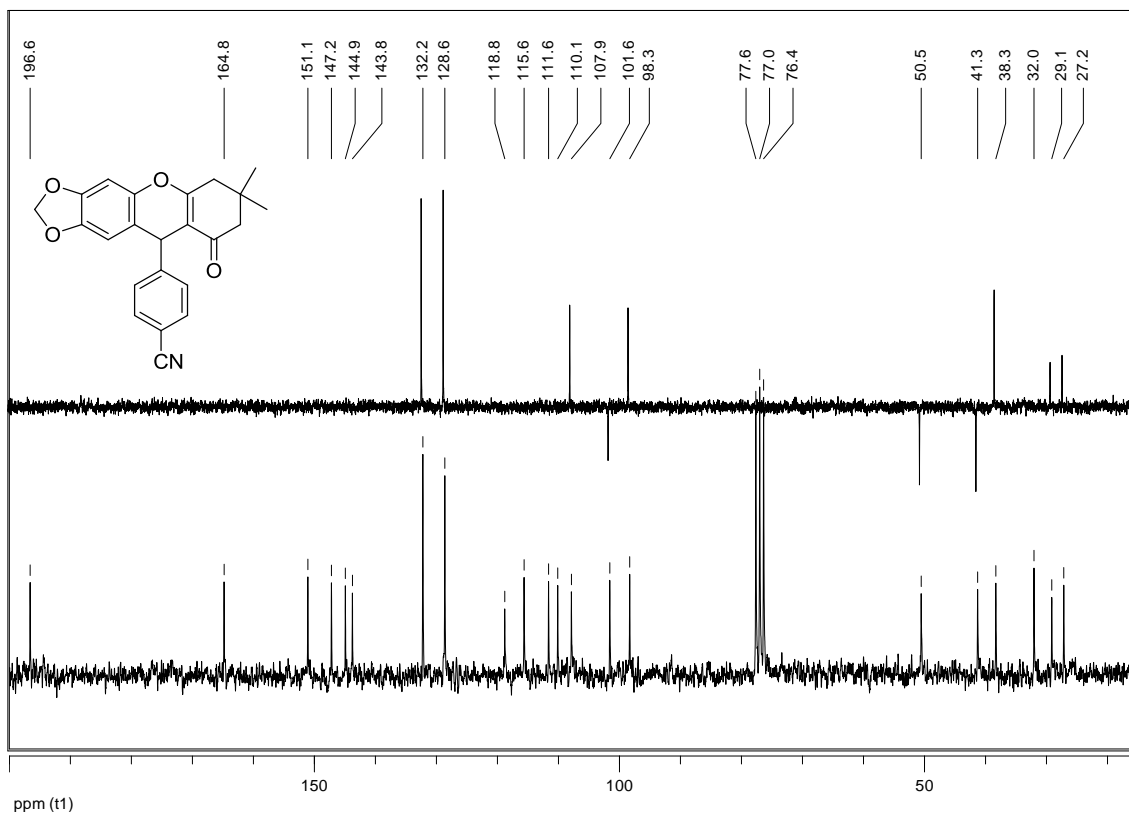


Figura 85. Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT 135 da xantenona **29** (50 MHz, CDCl_3).

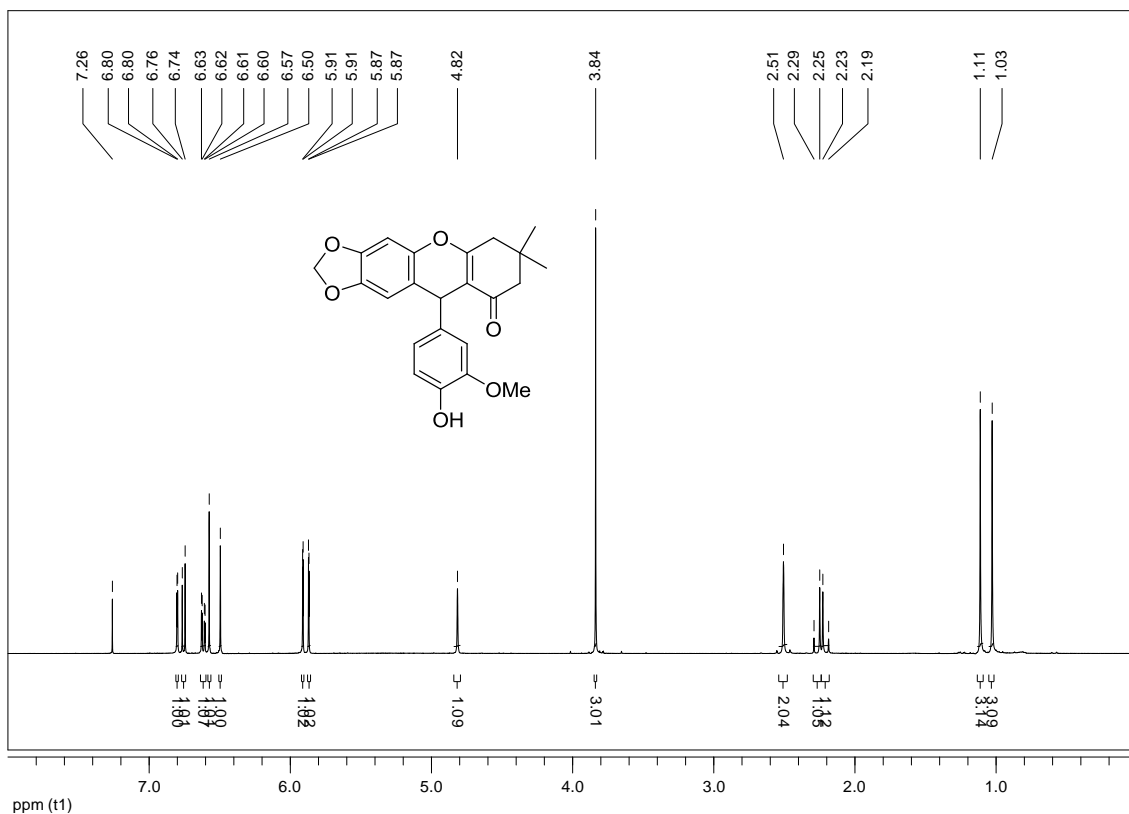


Figura 86. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **30** (400 MHz, CDCl_3).

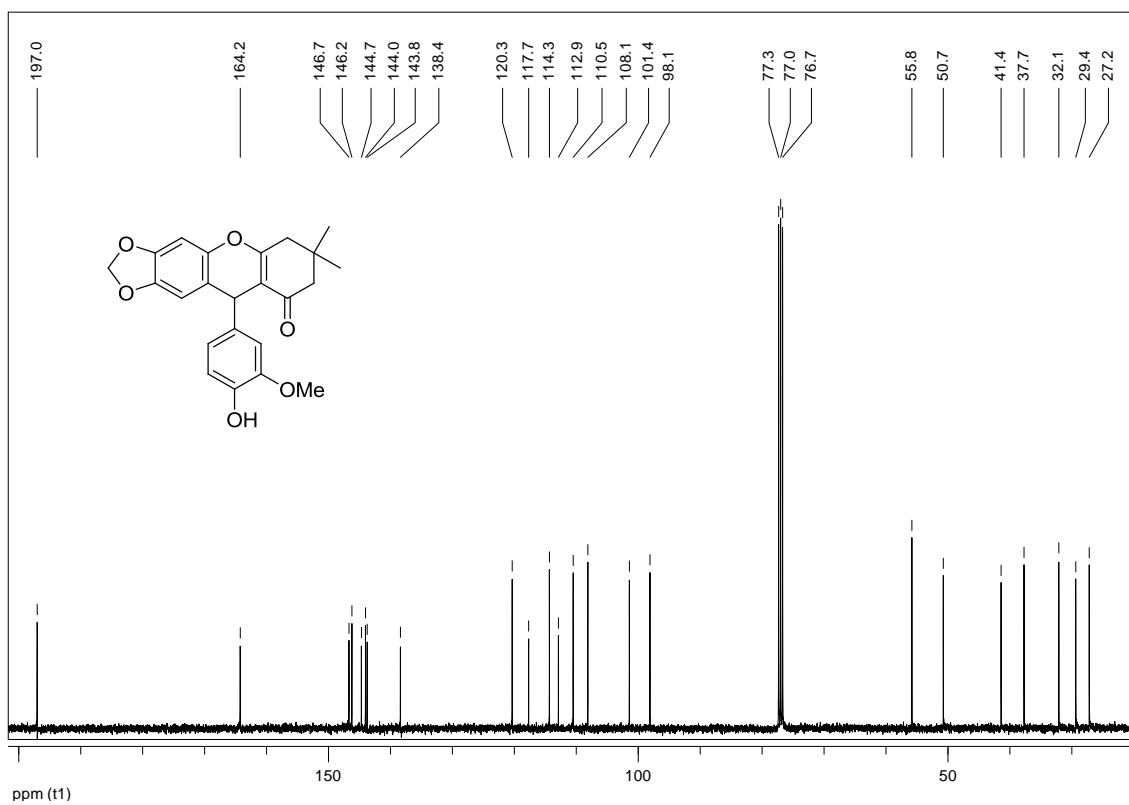


Figura 87. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenona **30** (100 MHz, CDCl_3).

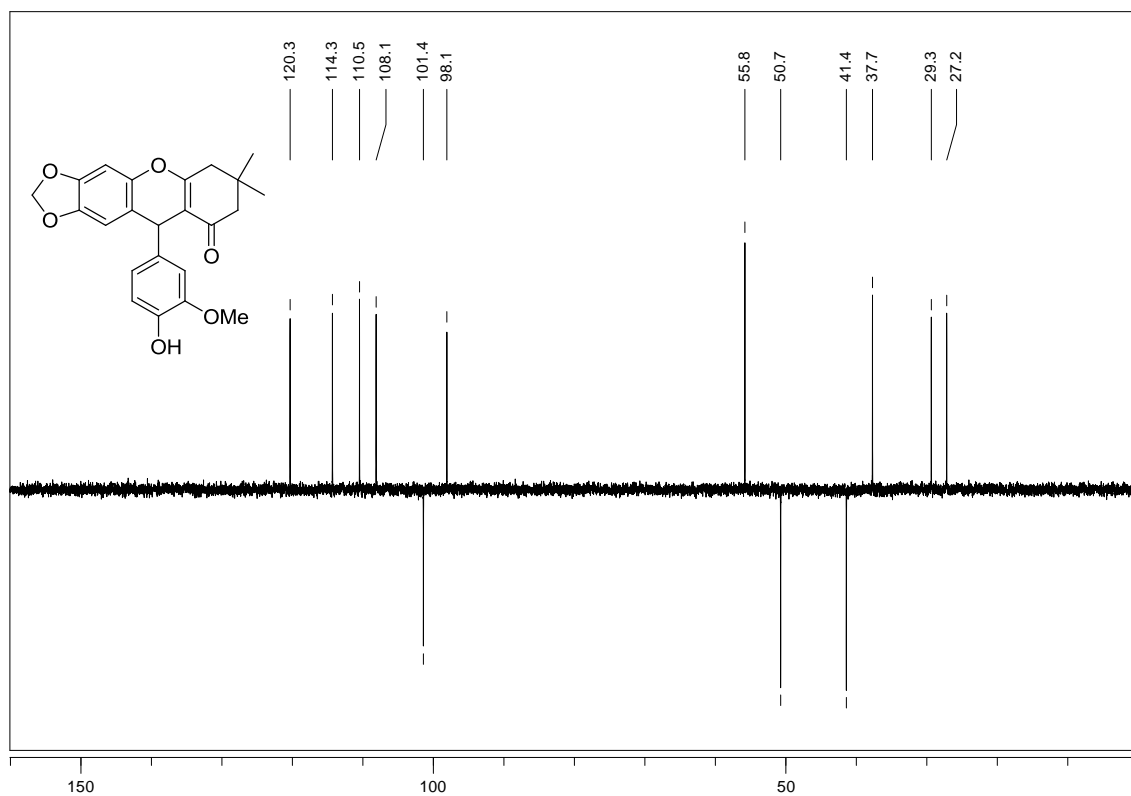


Figura 88. Subespectro DEPT 135 da xantenona **30** (100 MHz, CDCl_3).

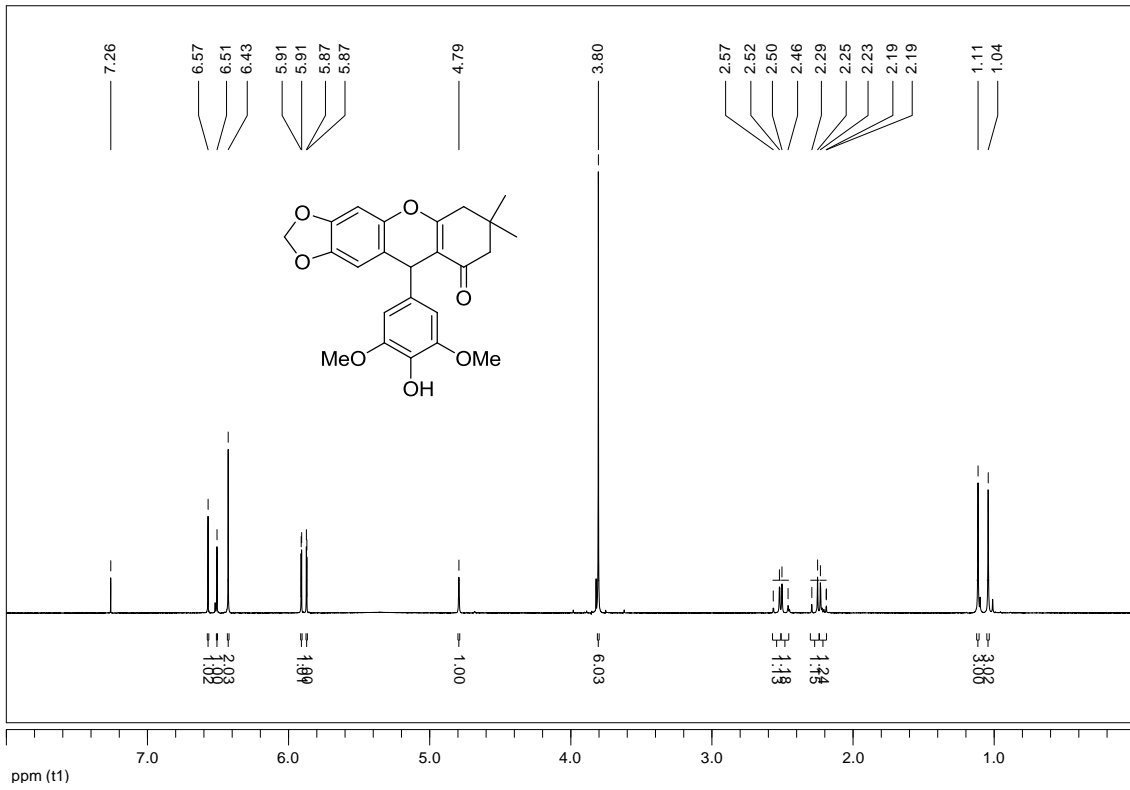


Figura 89. Espectro de RMN de ^1H da xantenoa **31** (400 MHz, CDCl_3).

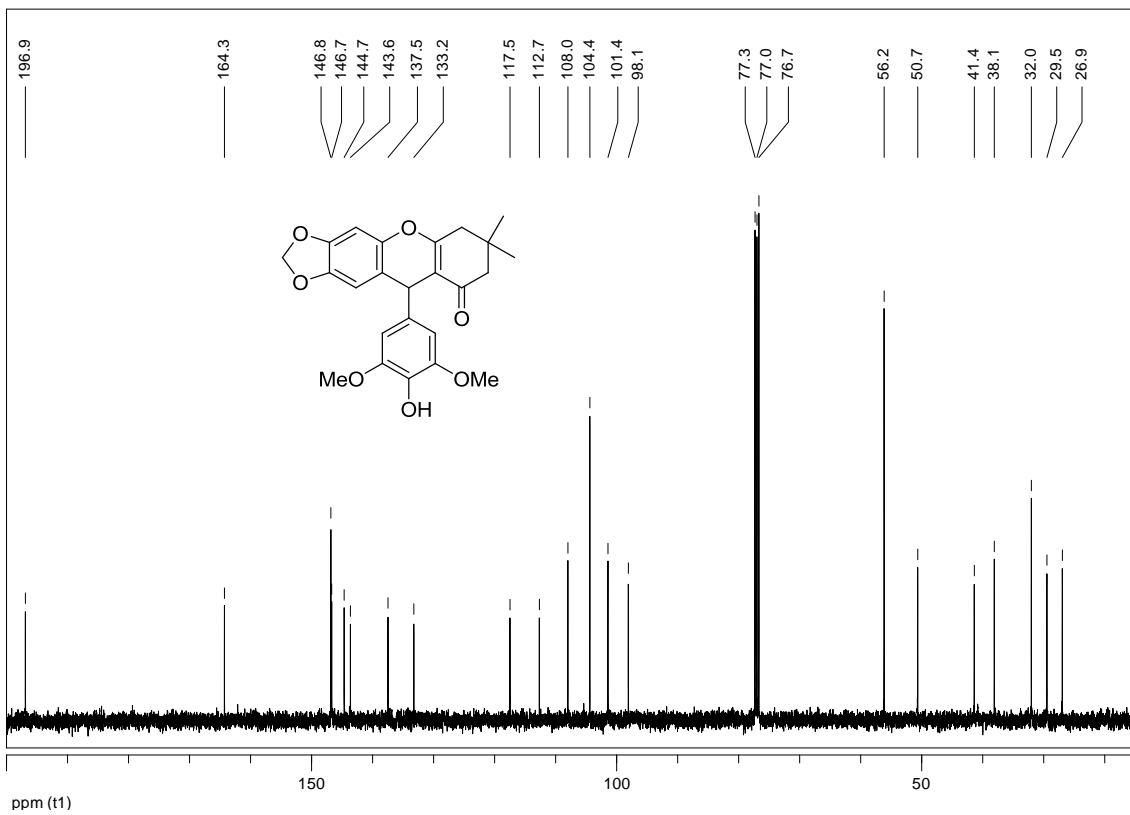


Figura 90. Espectro de RMN de ^{13}C da xantenoa **31** (100 MHz, CDCl_3).

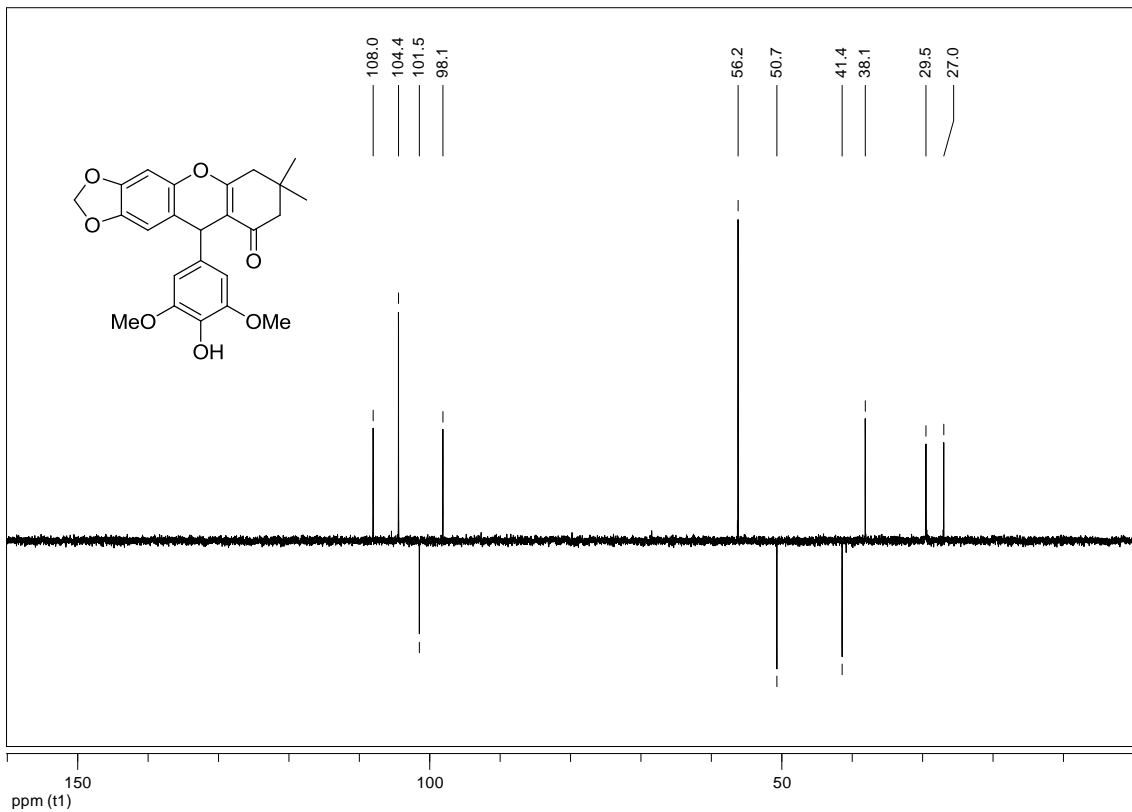


Figura 91. Subespectro DEPT 135 da xantenona **31** (100 MHz, CDCl_3).

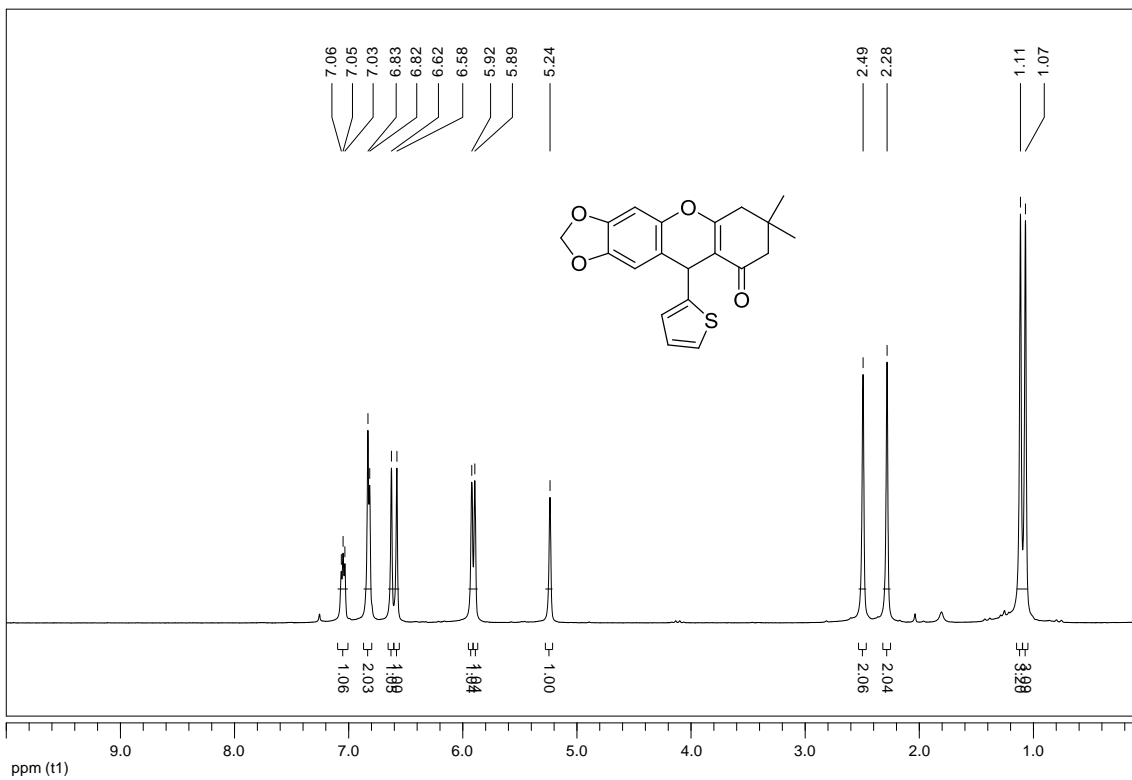


Figura 92. Espectro de RMN de ^1H da xantenona **32** (200 MHz, CDCl_3).

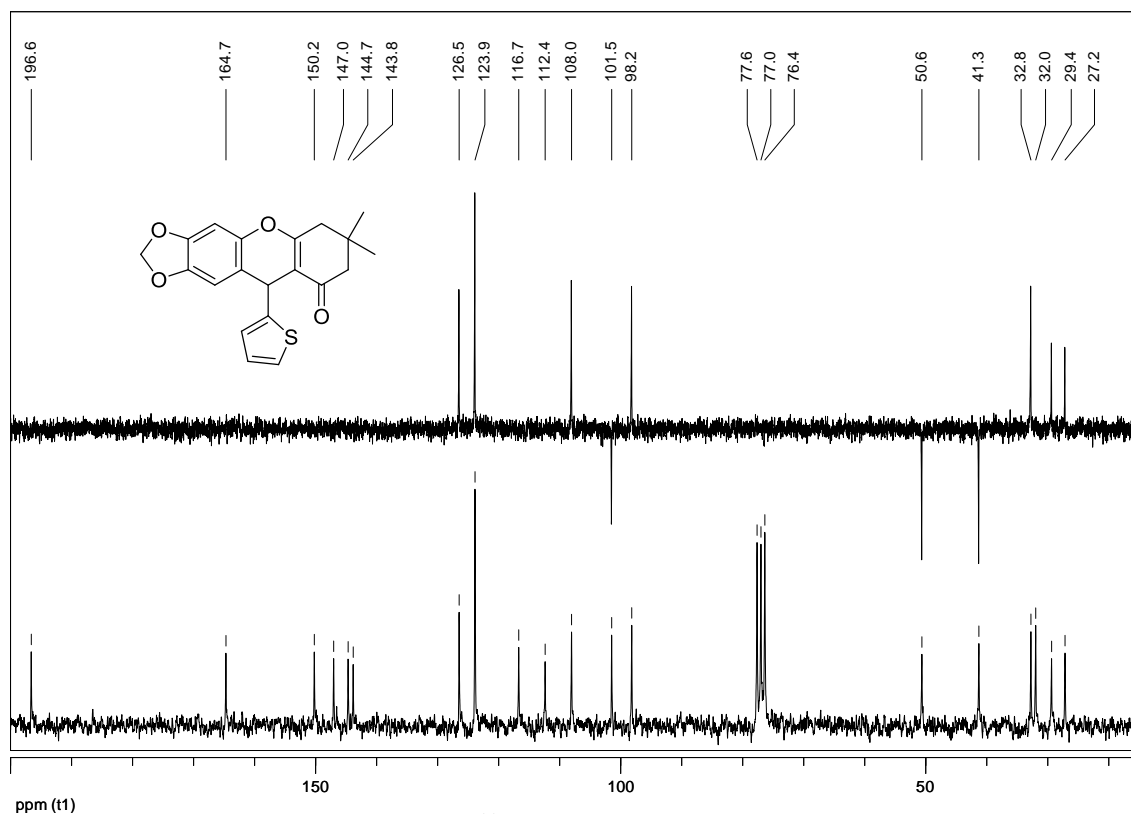


Figura 93. Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT 135 da xantona **32** (50 MHz, CDCl_3).

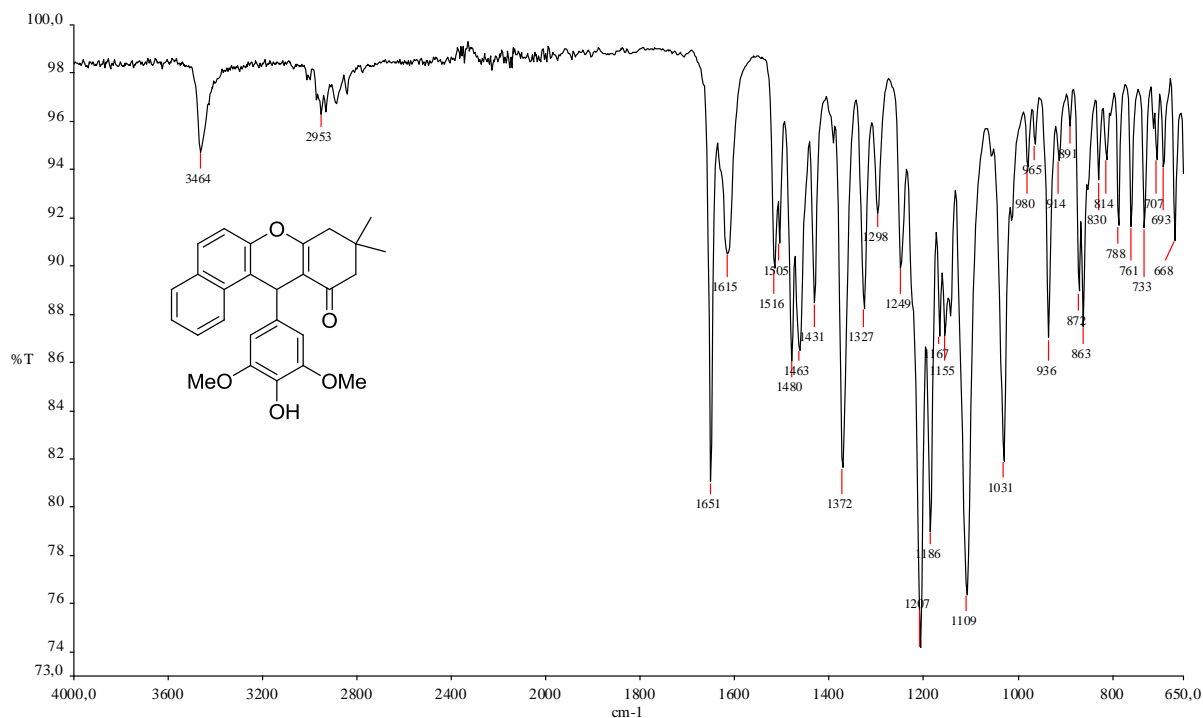


Figura 94. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantona **16**.

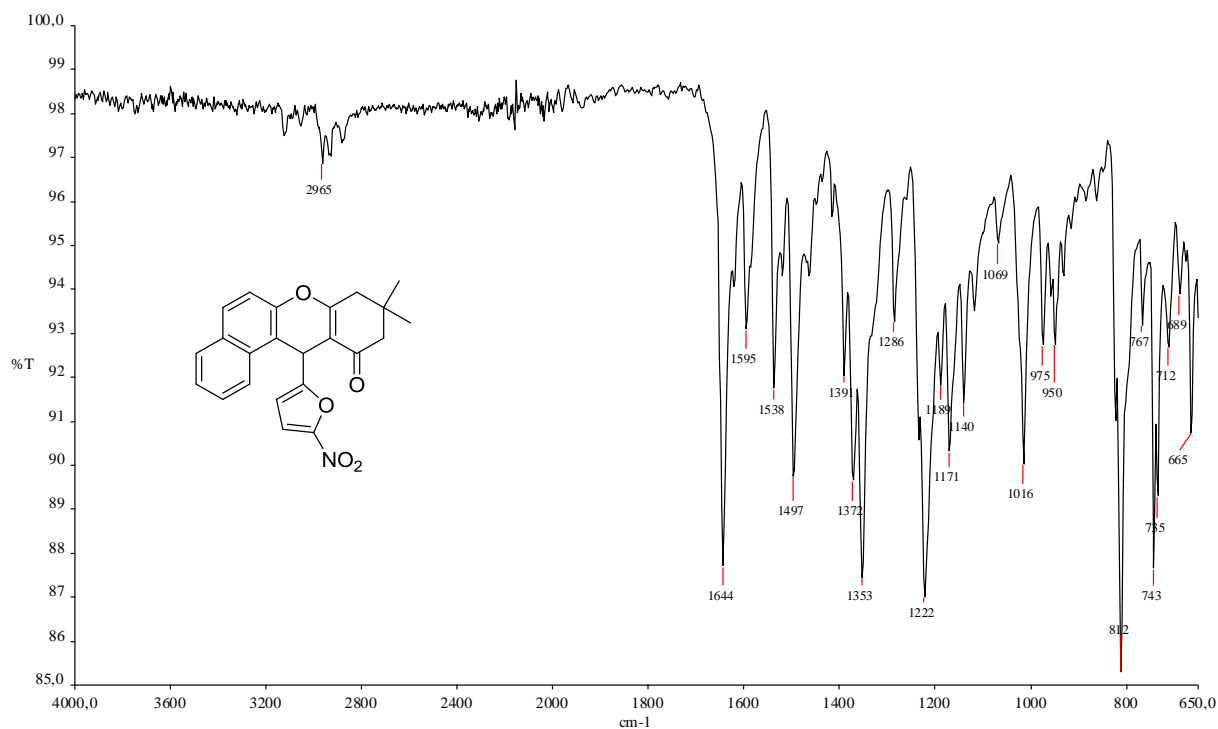


Figura 95. Espectro no IV (ATR, cm⁻¹) obtido para a xantenona 18.

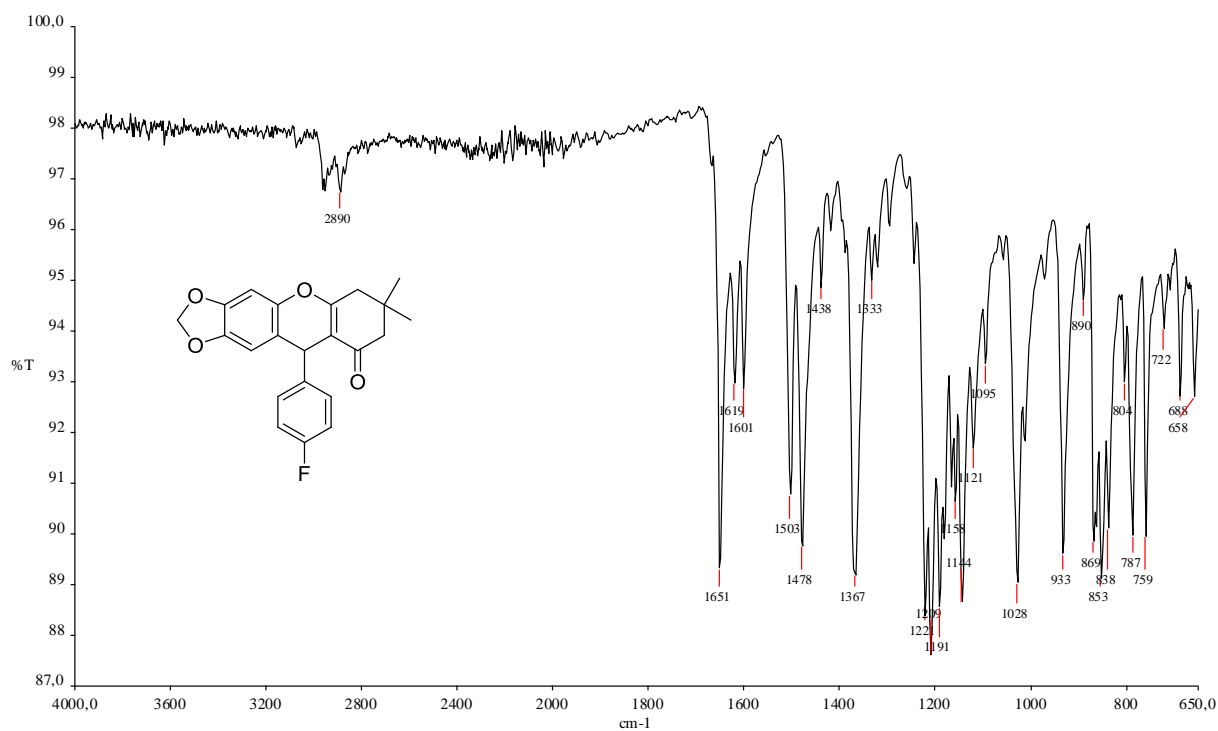


Figura 96. Espectro no IV (ATR, cm⁻¹) obtido para a xantenona 21.

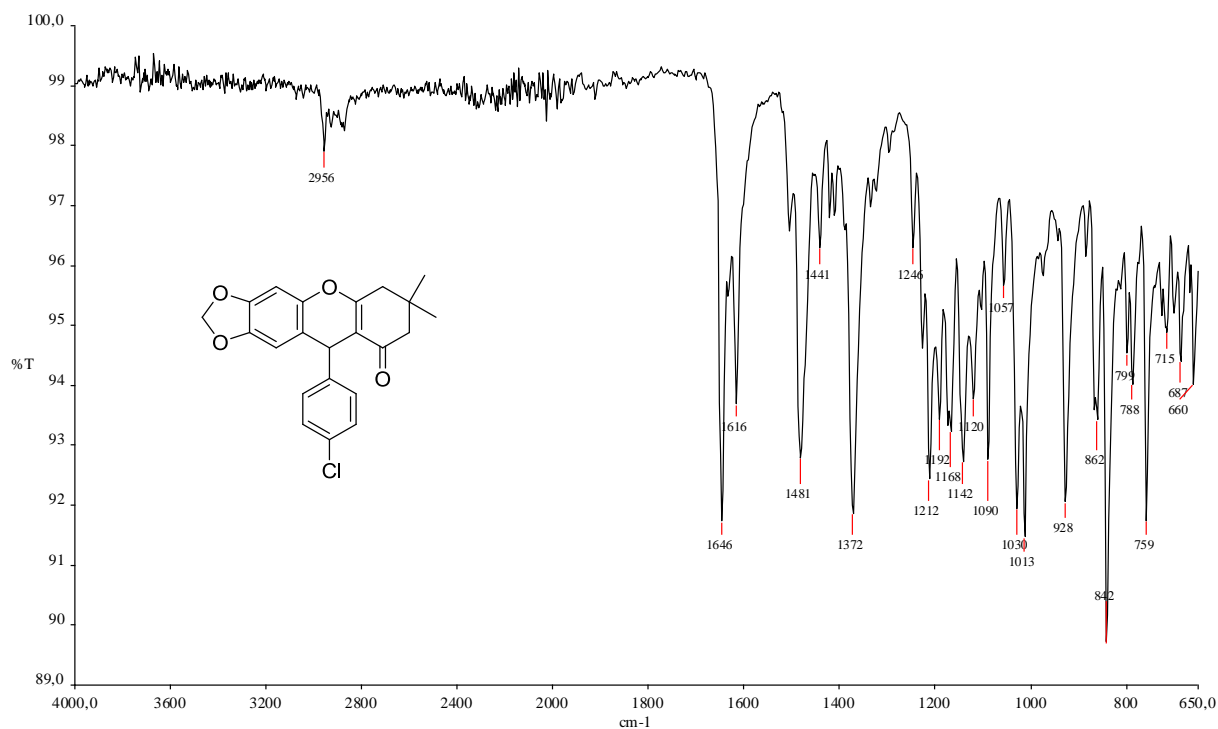


Figura 97. Espectro no IV (ATR, cm⁻¹) obtido para a xantona **22**.

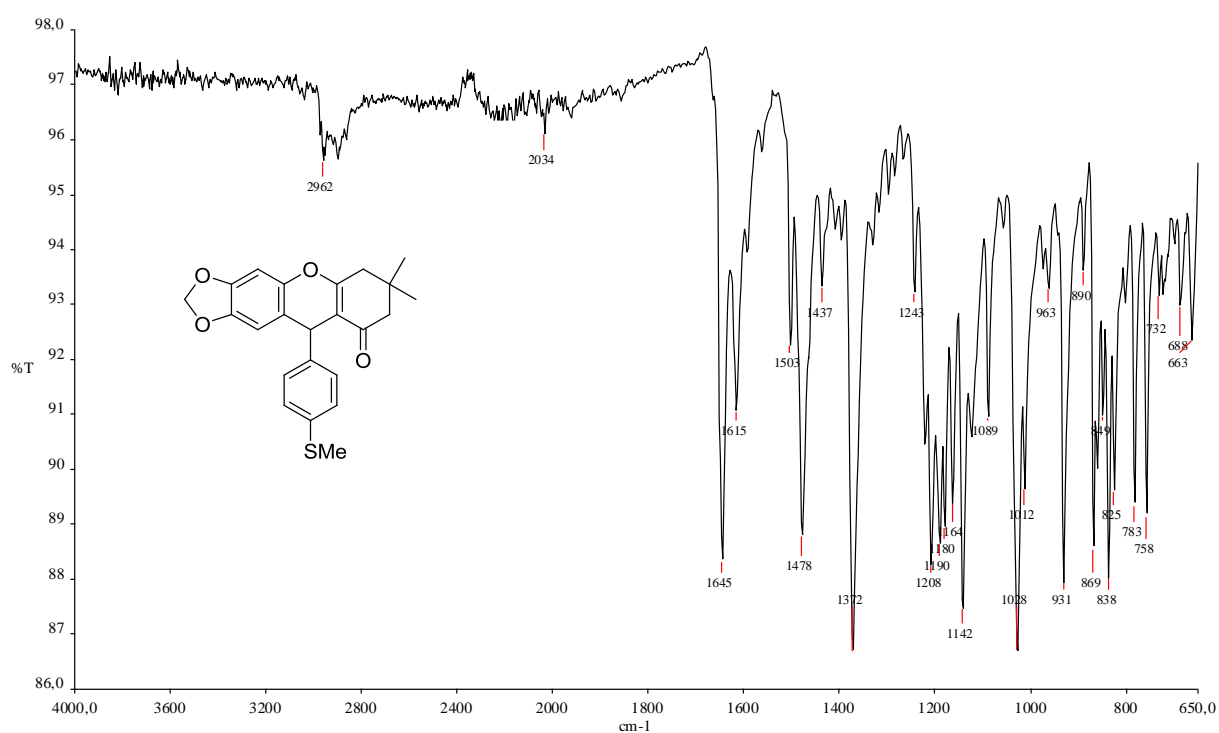


Figura 98. Espectro no IV (ATR, cm⁻¹) obtido para a xantona **24**.

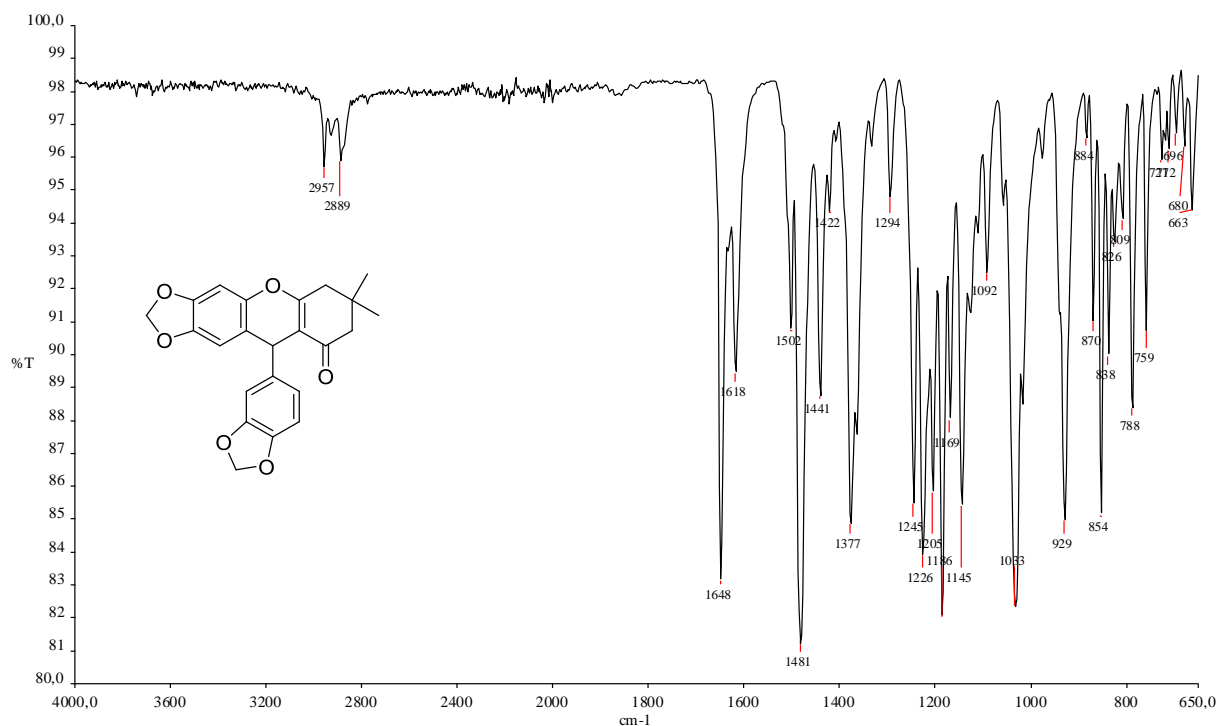


Figura 99. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona **25**.

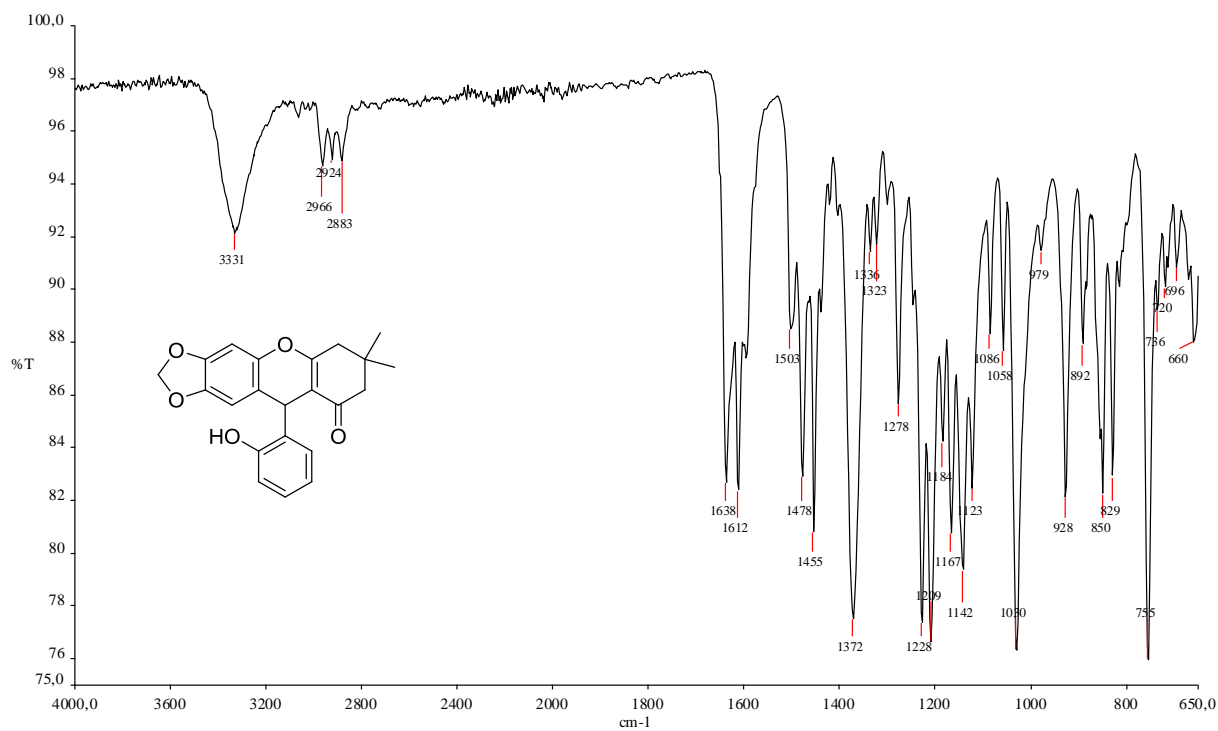


Figura 100. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantenona **26**.

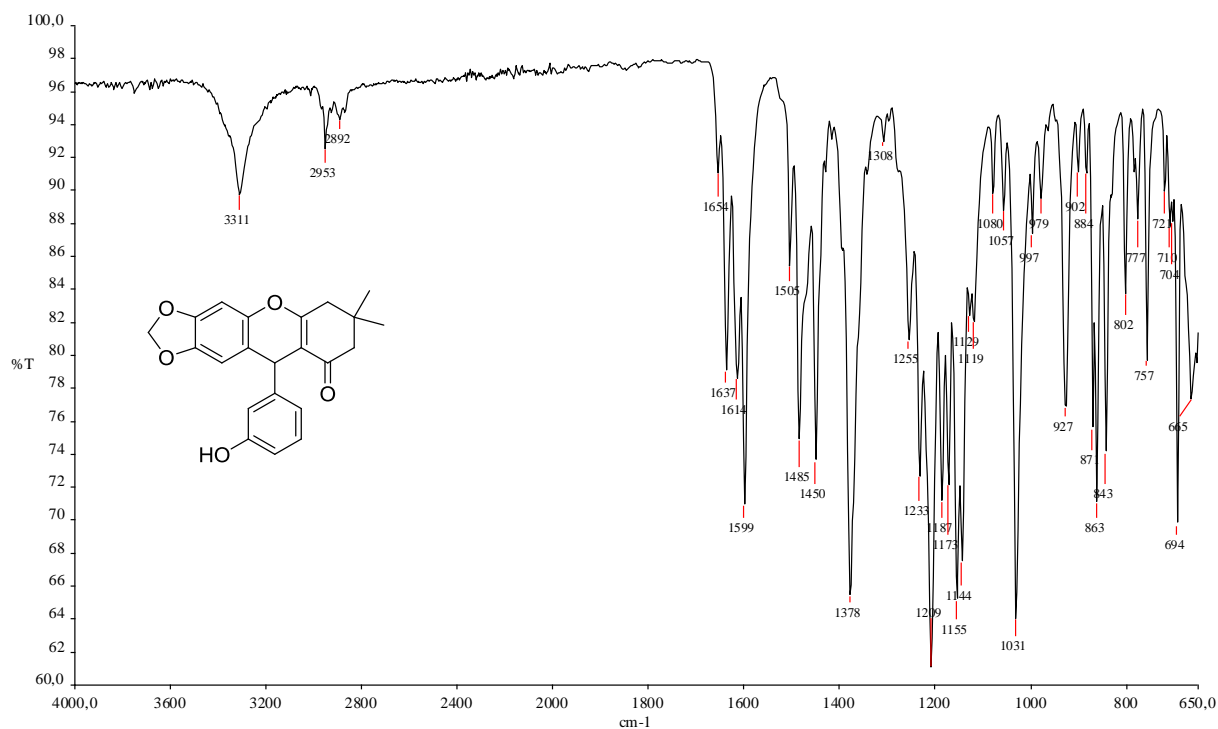


Figura 101. Espectro no IV (ATR, cm⁻¹) obtido para a xantenona **27**.

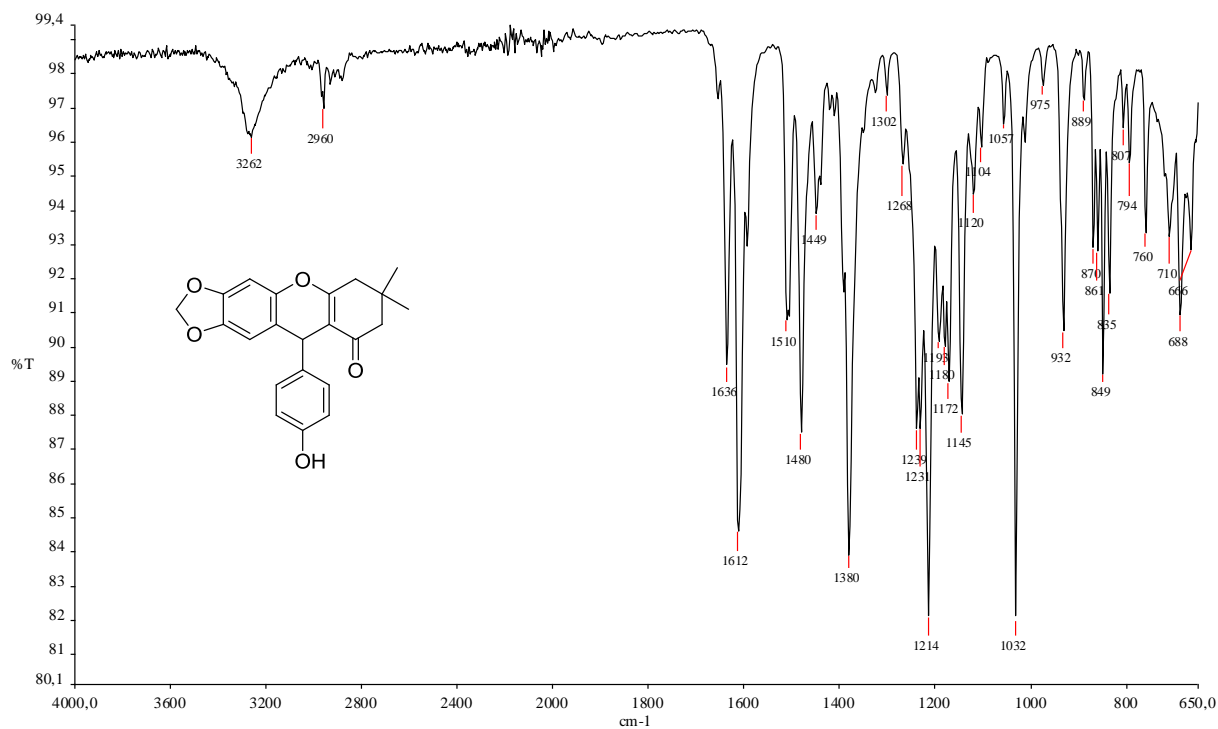


Figura 102. Espectro no IV (ATR, cm⁻¹) obtido para a xantenona **28**.

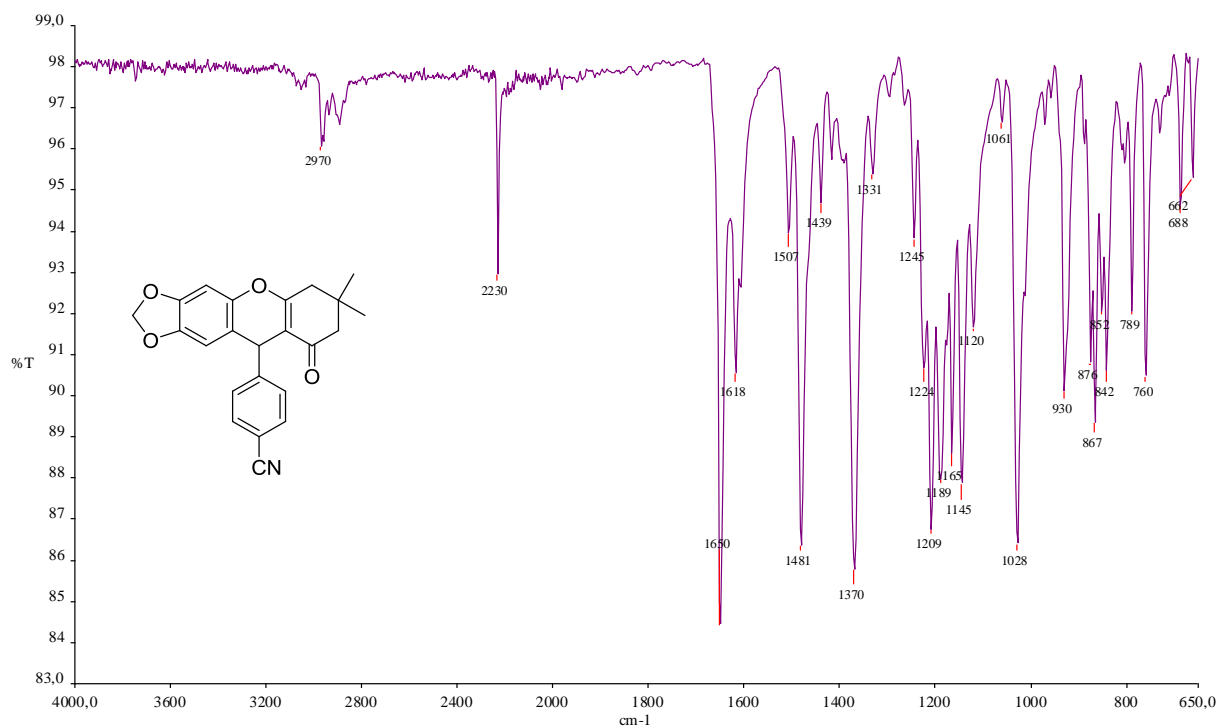


Figura 103. Espectro no IV (ATR, cm⁻¹) obtido para a xantona **29**.

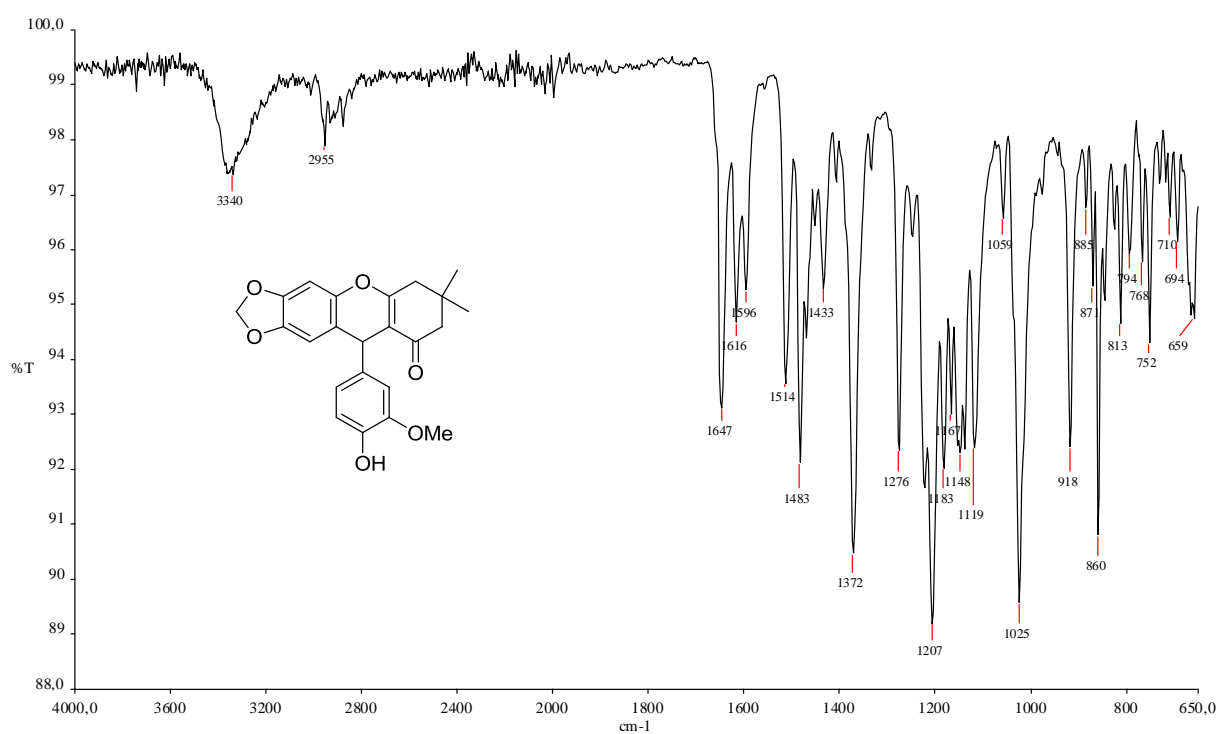


Figura 104. Espectro no IV (ATR, cm⁻¹) obtido para a xantona **30**.

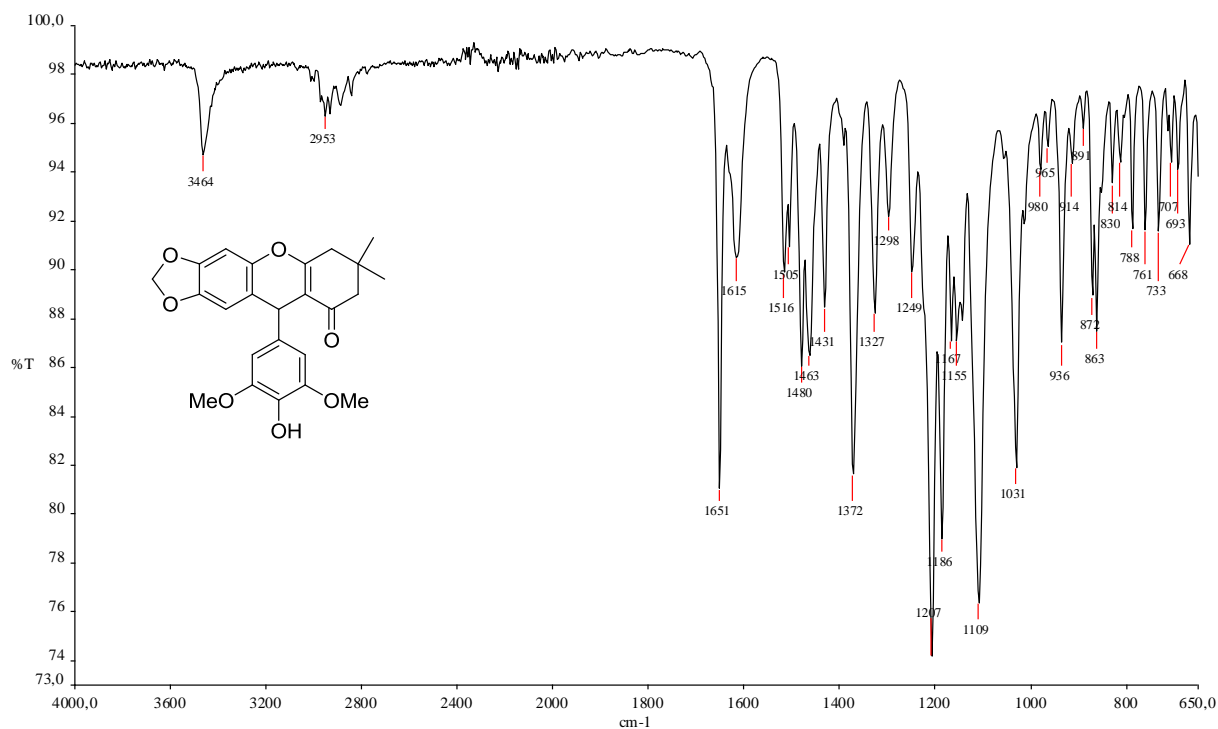


Figura 105. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantona **31**.

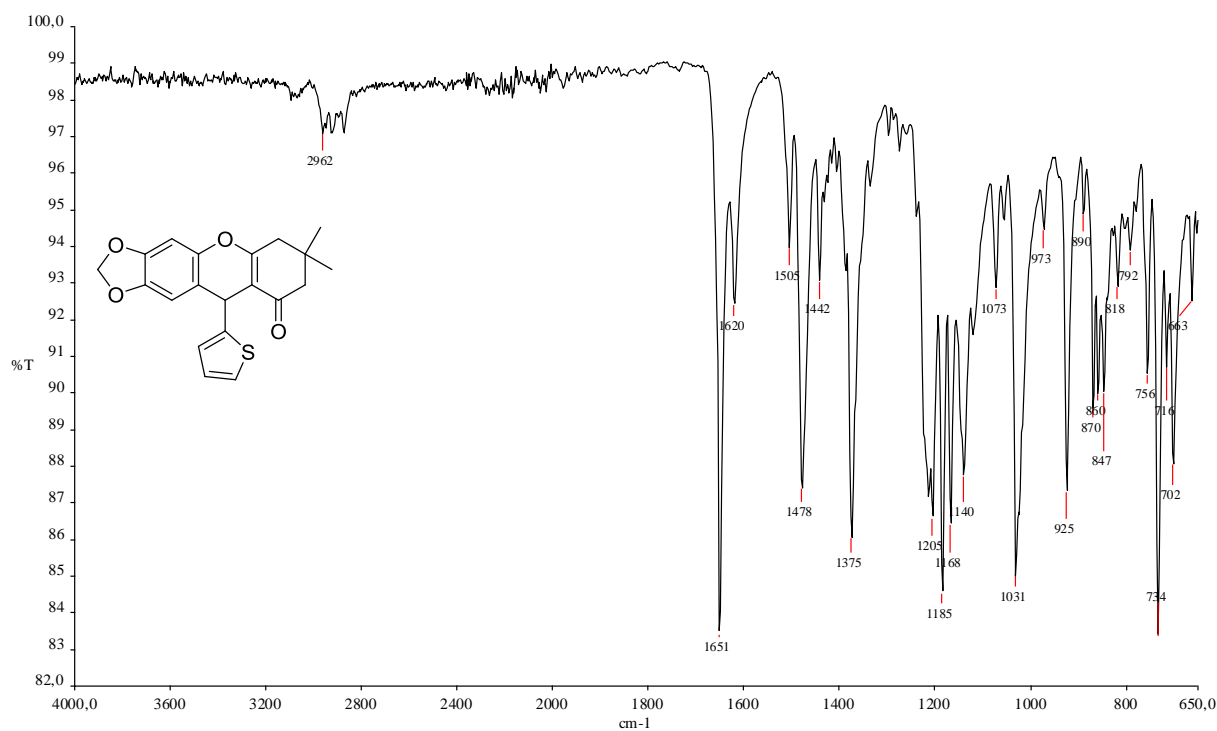


Figura 106. Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) obtido para a xantona **32**.