

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

DANIEL LEITE DA SILVA

**Calix[*n*]arenos como Catalisadores em Reações Orgânicas:
Síntese e Triagem da Atividade Antiproliferativa *in vitro* em
Células Tumerais Humanas de Xantenonas e Ftalazinas-trionas**

Belo Horizonte

2015

UFMG/ICE_x/DQ. 1070^a

T. 482^a

DANIEL LEITE DA SILVA

**Calix[*n*]arenos como Catalisadores em Reações Orgânicas:
Síntese e Triagem da Atividade Antiproliferativa *in vitro* em
Células Tumerais Humanas de Xantenonas e Ftalazinas-trionas**

Tese apresentada ao Departamento de Química do Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências – Química.

Belo Horizonte

2015

S586c Silva, Daniel Leite da
2015 Calix[n]arenos como catalisadores em reações
T orgânicas [manuscrito] : síntese e triagem da
atividade antiproliferativa *in vitro* em células
tumoriais humanas de xantenonas e ftalazinas-trionas/
Daniel Leite da Silva. 2015.
[xxiv], 279 f. : il.

Orientador: Ângelo de Fátima.

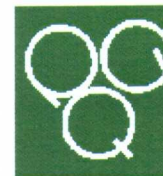
Coorientador: Sergio Antonio Fernandes.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas
Gerais - Departamento de Química.

Inclui bibliografia.

1. Química orgânica - Teses 2. Calixarenos - Teses
3. Catálise - Teses 4. Mecanismos de reações orgânicas
- Teses 5. Agentes antineoplásicos - Teses 6. Síntese
orgânica - Teses I. Fátima, Ângelo de, Orientador II.
Fernandes, Sergio Antonio, Coorientador III. Título.

CDU 043



"Calix[n]arenos como Catalisadores em Reações Orgânicas: Síntese e Triagem da Atividade Antiproliferativa in vitro em Células Tumerais Humanas de Xantenonas e Ftalazinas-Trionas"

Daniel Leite da Silva

Tese aprovada pela banca examinadora constituída pelos Professores:

Prof. Ângelo de Fátima - Orientador
UFMG

Prof. Sergio Antonio Fernandes - Coorientador
UFV

Profa. Mary Ann Foglio
UNICAMP

Prof. Giuliano Cesar Clososki
USP

Prof. Gaspar Diaz Muñoz
UFMG

Profa. Rosemeire Brondi Alves
UFMG

Belo Horizonte, 02 de março de 2015.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus, por estar ao meu lado, por me sustentar e guiar em todos os momentos da minha vida.

A minha amada esposa Luciana pelo amor, apoio e companheirismo durante esta jornada.

Aos meus pais Valceni e Zilda, pelo exemplo de vida, pelo amor, pelo apoio incondicional em todos os momentos e por sempre acreditarem nos meus sonhos.

Às minhas irmãs Denise e Danielle, pelo incentivo em todos os momentos.

Ao professor Ângelo de Fátima, pela orientação, pela confiança, pela amizade e pelos bons conselhos ao longo desses seis anos de trabalho (mestrado e doutorado).

Ao professor Dr. Sergio Antonio Fernandes pelo auxílio na realização deste trabalho.

Aos professores Dr. Ricardo José Alves, Dr. Eduardo Nicolau dos Santos e Dr. Eufrânio Nunes da Silva Júnior pelas valiosas contribuições na correção do exame de qualificação.

Ao professor Dr. Gaspar Diaz Muñoz e a professora Dra. Rosemeire Brondi Alves por participarem da pré-banca deste trabalho.

Aos professores Dr. Gaspar Diaz Muñoz, Dra. Rosemeire Brondi Alves, Dr. Giuliano Cesar Clososki e Dra. Mary Ann Foglio por participarem da banca examinadora deste trabalho.

Aos professores da pós-graduação pelo auxílio e ensinamentos durante esse período.

Ao Professor Dr. João Ernesto de Carvalho, da Universidade Estadual de Campinas, e à Dra. Ana Lúcia T. G. Ruiz pela contribuição para o teste de atividade antiproliferativa.

Aos amigos do Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB).

Aos meus amigos do Departamento de Química pelos bons momentos vividos.

Aos funcionários do Departamento de Química e do Programa de Pós-Graduação em Química pela valiosa ajuda durante todos esses anos.

Aos irmãos da Igreja Cristã Maranata pelas contínuas orações e por estarem sempre ao meu lado em todos os momentos.

E a todos que de alguma forma contribuíram para que eu alcançasse mais essa grande vitória.

Aos órgãos de fomento CNPq, CAPES e FAPEMIG pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	i
LISTA DE TABELAS.....	xv
LISTA DE ESQUEMAS.....	xvi
LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS.....	xviii
RESUMO.....	xxi
ABSTRACT.....	xxiii

CAPÍTULO I - EMPREGO DE CALIXARENOS COMO CATALISADORES NA SÍNTESE DE XANTENONAS E FTALIZINAS-TRIONAS VIA REAÇÃO MULTICOMPONENTE.....

1

I.1. Introdução.....	2
I.1.1. Calix[<i>n</i>]arenos.....	2
I.1.1.1. Síntese de calix[<i>n</i>]arenos.....	4
I.1.1.2. Uso de calix[<i>n</i>]arenos em catálise.....	5
I.1.2. Síntese de xantenonas <i>via</i> reação multicomponente.....	9
I.1.3. Condensação de Deniaud: síntese de ftalazinas-trionas.....	12
I.2. Objetivos.....	14
I.2.1. Objetivo geral.....	14
I.2.2. Objetivos específicos.....	14
I.3. Resultados e Discussão.....	15
I.3.1. Síntese dos calix[<i>n</i>]arenos.....	15
I.3.1.1. Sínteses dos <i>p-terc</i> -butilcalix[<i>n</i>]arenos.....	15
I.3.1.2. Síntese dos calix[<i>n</i>]arenos (H4 e H6).....	22
I.3.1.3. Síntese dos ácidos <i>p</i> -sulfônico calix[<i>n</i>]arenos CX4 e CX6.....	25
I.3.2. Síntese de xantenonas empregando-se calix[<i>n</i>]arenos como catalisadores.....	29
I.3.2.1. Caracterização das xantenonas sintetizadas.....	38
I.3.3. Síntese das ftalazinas-trionas empregando-se calix[<i>n</i>]arenos como catalisadores.....	53
I.3.3.1. Caracterização das ftalazinas-trionas sintetizadas.....	61
I.4. Conclusões.....	67

CAPÍTULO II - TRIAGEM DA ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA *IN VITRO* EM CÉLULAS TUMORAIS HUMANAS DAS XANTENONAS SINTETIZADAS.....

69

II.1. Introdução.....	70
II.2. Atividades biológicas de xantenonas.....	74
II.3. Objetivos.....	76

II.4. Resultados e discussão.....	76
II.5. Estudo quantitativo da relação estrutura-atividade (QSAR).....	86
II.6. Conclusões.....	90
CAPÍTULO III - TRIAGEM DA ATIVIDADE ANTIPROLIFERATIVA <i>IN VITRO</i> EM CÉLULAS TUMORAIS HUMANAS DAS FTALAZINAS-TRIONAS SINTETIZADAS.....	91
III.1. Introdução.....	92
III.2. Objetivos.....	93
III.3. Resultados e Discussão.....	93
III.4. Conclusões.....	96
CAPÍTULO IV - PARTE EXPERIMENTAL.....	101
IV.1. Materiais e Métodos.....	102
IV.1.1. Generalidades metodológicas.....	102
IV.1.1.1. Temperaturas de fusão.....	102
IV.1.1.2. Análise elementar.....	102
IV.1.2. Técnicas espectroscópicas e espectrométricas.....	102
IV.1.2.1. Infravermelho	102
IV.1.2.2. Ressonância magnética nuclear.....	102
IV.1.2.3. Espectrometria de massas de alta resolução.....	103
IV.1.2.4. Difração de raios X.....	103
IV.1.3. Cálculos computacionais.....	103
IV.1.3.1. Cálculos semi-empíricos e estudo QSAR.....	103
IV.1.4. Procedimentos sintéticos.....	105
IV.1.4.1. Síntese do <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno (T4).....	105
IV.1.4.2. Síntese do calix[4]areno (H4).....	106
IV.1.4.3. Síntese do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno (CX4).....	107
IV.1.4.4. Síntese do <i>p-terc</i> -butilcalix[6]areno (T6).....	108
IV.1.4.5. Síntese do calix[6]areno (H6).....	109
IV.1.4.6. Síntese do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[6]areno (CX6).....	110
IV.1.4.7. Síntese das xantenonas empregando-se calix[<i>n</i>]arenos como catalisadores..	111
IV.1.4.8. Síntese das ftalazinas-trionas <i>via</i> reação multicomponente.....	165
IV.1.5. Testes biológicos.....	179
IV.1.5.1. Avaliação da atividade antiproliferativa <i>in vitro</i>	179
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	180

**ANEXO I - GRÁFICOS DE TRIAGEM DA ATIVIDADE
ANTIPROLIFERATIVA *IN VITRO* FRENTE A LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS HUMANAS DAS XANTENONAS 189**

**ANEXO II - GRÁFICOS DE TRIAGEM DA ATIVIDADE
ANTIPROLIFERATIVA *IN VITRO* FRENTE A LINHAGENS DE CÉLULAS TUMORAIS HUMANAS DAS FTALAZINAS-TRIONAS 201**

ANEXO III - ESPECTROS SELECIONADOS 205

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Modelo molecular para o tetrâmero cíclico (calix[4]areno) e sua semelhança ao formato do vaso grego <i>calix crater</i> (GUTSCHE, 1998).....	3
Figura 2: Estrutura geral dos calix[<i>n</i>]arenos (<i>m</i> = 1, 3 ou 5).....	4
Figura 3: Exemplo de reações empregando-se calix[<i>n</i>]arenos sulfonados como catalisadores. A) Reação de condensação do tipo Mannich; B) Reação de substituição alílica.....	7
Figura 4: Exemplos de reações catalisadas pelos calix[<i>n</i>]arenos sulfonados. A) Reação multicomponente de Biginelli; B) Síntese de julolidinas <i>via</i> reação de Povarov, C) Síntese de quinolinas <i>via</i> reação de Povarov.....	9
Figura 5: Espectro na região do IV (ATR, cm ⁻¹) do <i>p-terc</i> -butilcalix[4]areno T4	17
Figura 6: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz; CDCl ₃ , δ _{TMS} 0,00) de T4	19
Figura 7: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz; CDCl ₃ , δ _{TMS} 0,00) de T6	19
Figura 8: a) Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz; CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 77,27) e b) subespectro DEPT 135 (50 MHz; CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 77,0) do <i>p-terc</i> -butilcalixareno T4 ...	21
Figura 9: Espectro na região do IV (ATR, cm ⁻¹) do calix[4]areno H4	23
Figura 10: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz; CDCl ₃ , δ _{TMS} 0,00) do calix[4]areno H4	24
Figura 11: Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz; CDCl ₃ , δ _{CHCl₃} 77,27) do calix[4]areno H4	25
Figura 12: Espectro na região do IV (ATR, cm ⁻¹) do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno CX4	26
Figura 13: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz; D ₂ O) do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno CX4	27
Figura 14: a) Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz; D ₂ O) e b) subespectro DEPT 135 (50 MHz; D ₂ O) do ácido <i>p</i> -sulfônico calix[4]areno CX4	28
Figura 15: Reação-modelo empregada nos estudos das condições para síntese das xantenonas sob catálise dos calix[<i>n</i>]arenos.....	29

Figura 16: Substratos empregados na síntese de xantenonas catalisada por CX4 ou CX6	33
Figura 17: Resultados do reuso dos catalisadores CX4 ou CX6 na síntese das xantenonas (1º, 2º e 3º ciclo de reação).....	35
Figura 18: Substratos empregados na síntese de xantenonas catalisada por CX4	36
Figura 19: Espectro na região do IV (KBr, cm ⁻¹) obtido para o composto 8	40
Figura 20: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃ , δ _{TMS} 0,00) obtido para o composto 8	41
Figura 21: a) Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,27) e b) subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,27) para o composto 8	43
Figura 22: Espectro na região do IV (KBr, cm ⁻¹) obtido para o composto 50	45
Figura 23: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 7,27) obtido para o composto 50	46
Figura 24: a) Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,27) e b) subespectro DEPT 135, (50 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,27) para o composto 50	47
Figura 25: Espectro na região do IV (KBr, cm ⁻¹) obtido para o composto 60	49
Figura 26: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 7,27) obtido para o composto 60	50
Figura 27: a) Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,27) e b) subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl ₃ , δ _{CDCl₃} 77,27) para o composto 60	51
Figura 28: Representação ORTEP da estrutura de raios-X do composto 4	53
Figura 29: Reação-modelo empregada nos estudos das condições para síntese das ftalazinas sob catálise dos calix[<i>n</i>]arenos.....	53
Figura 30: Estrutura dos solventes “verdes” avaliados neste trabalho.....	58
Figura 31: Substratos empregados na síntese das ftalazinas-trionas catalisada por CX4	60
Figura 32: Espectro na região do IV (KBr, cm ⁻¹) obtido para o composto 63	62

Figura 33: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{TMS} 0,00) obtido para o composto 63	63
Figura 34: a) Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) e b) subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3) para o composto 63	65
Figura 35: Representação ORTEP da estrutura de raios-X do composto 66	67
Figura 36: Estruturas químicas de alguns quimioterápicos antitumorais.....	72
Figura 37: Estruturas químicas de algumas xantenonas com promissoras atividades biológicas.....	74
Figura 38: Estrutura química da xantenona III sintetizada por Bhattacharya e colaboradores.....	75
Figura 39: Estruturas químicas das xantenonas IV e V sintetizadas por Kumar e colaboradores.....	75
Figura 40: Gráfico representativo da interpretação das curvas de porcentagem de crescimento <i>versus</i> concentração.....	80
Figura 41: Gráfico eficiência experimental <i>versus</i> eficiência calculada para o modelo de regressão obtido com o descritor HDCA1 e linhagem U251.....	88
Figura 42: Gráfico eficiência experimental <i>versus</i> eficiência calculada para o modelo de regressão obtido com o descritor HDCA2 e linhagem NCI-H460.....	89
Figura 43: Núcleo básico ftalazina (VI) e exemplos de derivados de ftalazinas que apresentam destacadas atividades biológicas.....	92
Figura 44: Valores de “ <i>druglikeness</i> ” para os compostos 63-76 comparados ao controle positivo (Dox).....	99
Figura 45: Valores de “ <i>drug score</i> ” para os compostos 63-76 comparados ao controle positivo (Dox).....	100
Figura 46: Efeito dos compostos 4 a 9 na proliferação <i>in vitro</i> de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.....	190
Figura 47: Efeito dos compostos 10 a 15 na proliferação <i>in vitro</i> de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.....	191
Figura 48: Efeito dos compostos 16 a 17 e 28 a 31 na proliferação <i>in vitro</i> de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.....	192

Figura 49: Efeito dos compostos 32 a 37 na proliferação <i>in vitro</i> de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.....	193
Figura 50: Efeito dos compostos 38 a 42 na proliferação <i>in vitro</i> de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos. Efeito do composto Doxorrubicina (DOX) utilizada como fármaco referência para os compostos do Grupo 1.....	194
Figura 51: Efeito dos compostos 18 a 23 na proliferação <i>in vitro</i> de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.....	195
Figura 52: Efeito dos compostos 24 a 27 e de 43 a 44 na proliferação <i>in vitro</i> de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.....	196
Figura 53: Efeito dos compostos 45 a 50 na proliferação <i>in vitro</i> de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.....	197
Figura 54: Efeito dos compostos 51 a 56 na proliferação <i>in vitro</i> de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.	198
Figura 55: Efeito dos compostos 57 a 62 na proliferação <i>in vitro</i> de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.....	199
Figura 56: Efeito do composto Doxorrubicina (DOX) utilizada como fármaco referência para os compostos do Grupo 2.....	200
Figura 57: Efeito dos compostos 63 a 68 na proliferação <i>in vitro</i> de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.....	202
Figura 58: Efeito dos compostos 69 a 74 na proliferação <i>in vitro</i> de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.....	203
Figura 59: Efeito dos compostos 75 e 76 na proliferação <i>in vitro</i> de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos. Doxorrubicina (DOX) foi utilizada como fármaco-referência.....	204
Figura 60: Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) do calixareno T6	206
Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo; 50 MHz; CDCl_3) T6	206
Figura 62: Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) do calixareno H6	207
Figura 63: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) de H6	207
Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) de H6	207

Figura 65: Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) do calixareno CX6	208
Figura 66: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; D_2O) do calixareno CX6	208
Figura 67: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; D_2O) de CX6	208
Figura 68: Espectro de massas obtido para o calixareno CX4	209
Figura 69: Espectro de massas obtido para o calixareno CX6	209
Figura 70: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 4	210
Figura 71: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 4	210
Figura 72: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 4	210
Figura 73: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 5	211
Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 5	211
Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 5	211
Figura 76: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 6	212
Figura 77: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 6	212
Figura 78: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 6	212
Figura 79: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 7	213
Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 7	213
Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 7	213
Figura 82: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 8	214
Figura 83: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 8	214
Figura 84: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 8	214

Figura 85: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 9	215
Figura 86: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 9	215
Figura 87: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 9	215
Figura 88: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 10	216
Figura 89: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 10	216
Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 10	216
Figura 91: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 11	217
Figura 92: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 11	217
Figura 93: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 11	217
Figura 94: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 12	218
Figura 95: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 12	218
Figura 96: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 12	218
Figura 97: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 13	219
Figura 98: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 13	219
Figura 99: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 13	219
Figura 100: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 14	220
Figura 101: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 14	220
Figura 102: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 14	220
Figura 103: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 15	221
Figura 104: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 15	221
Figura 105: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 15	221

Figura 106: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 16	222
Figura 107: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 16	222
Figura 108: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 16	222
Figura 109: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 17	223
Figura 110: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 17	223
Figura 111: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 17	223
Figura 112: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 18	224
Figura 113: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 18	224
Figura 114: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 18	224
Figura 115: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 19	225
Figura 116: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 19	225
Figura 117: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 19	225
Figura 118: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 20	226
Figura 119: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 20	226
Figura 120: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 20	226
Figura 121: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 21	227
Figura 122: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 21	227
Figura 123: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 21	227
Figura 124: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 22	228
Figura 125: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 22	228
Figura 126: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 22	228

Figura 127: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 23	229
Figura 128: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 23	229
Figura 129: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 23	229
Figura 130: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 24	230
Figura 131: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; $\text{Pyr-}d_5$) do composto 24	230
Figura 132: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; $\text{Pyr-}d_5$) do composto 24	230
Figura 133: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 25	231
Figura 134: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 25	231
Figura 135: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 25	231
Figura 136: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 26	232
Figura 137: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 26	232
Figura 138: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 26	232
Figura 139: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 27	233
Figura 140: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 27	233
Figura 141: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 27	233
Figura 142: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 28	234
Figura 143: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 28	234
Figura 144: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 28	234
Figura 145: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 29	235
Figura 146: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; DMSO) do composto 29	235
Figura 147: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; DMSO) do composto 29	235

Figura 148: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 30	236
Figura 149: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 30	236
Figura 150: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 30	236
Figura 151: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 31	237
Figura 152: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 31	237
Figura 153: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 31	237
Figura 154: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 32	238
Figura 155: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 32	238
Figura 156: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 32	238
Figura 157: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 33	239
Figura 158: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 33	239
Figura 159: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 33	239
Figura 160: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 34	240
Figura 161: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 34	240
Figura 162: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 34	240
Figura 163: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 35	241
Figura 164: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 35	241
Figura 165: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 35	241
Figura 166: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 36	242
Figura 167: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 36	242
Figura 168: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 36	242

Figura 169: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 37	243
Figura 170: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 37	243
Figura 171: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 37	243
Figura 172: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 38	244
Figura 173: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 38	244
Figura 174: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 38	244
Figura 175: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 39	245
Figura 176: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 39	245
Figura 177: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 39	245
Figura 178: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 40	246
Figura 179: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 40	246
Figura 180: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 40	246
Figura 181: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 41	247
Figura 182: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 41	247
Figura 183: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 41	247
Figura 184: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 42	248
Figura 185: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 42	248
Figura 186: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 42	248
Figura 187: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 43	249
Figura 188: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 43	249
Figura 189: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 43	249

Figura 190: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 44	250
Figura 191: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 44	250
Figura 192: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 44	250
Figura 193: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 45	251
Figura 194: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 45	251
Figura 195: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 45	251
Figura 196: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 46	252
Figura 197: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 46	252
Figura 198: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 46	252
Figura 199: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 47	253
Figura 200: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 47	253
Figura 201: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 47	253
Figura 202: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 48	254
Figura 203: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 48	254
Figura 204: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 48	254
Figura 205: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 49	255
Figura 206: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 49	255
Figura 207: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 49	255
Figura 208: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 51	256
Figura 209: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 51	256
Figura 210: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 51	256

Figura 211: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 52	257
Figura 212: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 52	257
Figura 213: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 52	257
Figura 214: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 53	258
Figura 215: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 53	258
Figura 216: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 53	258
Figura 217: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 54	259
Figura 218: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 54	259
Figura 219: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 54	259
Figura 220: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 55	260
Figura 221: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 55	260
Figura 222: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 55	260
Figura 223: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 56	261
Figura 224: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 56	261
Figura 225: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 56	261
Figura 226: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 57	262
Figura 227: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 57	262
Figura 228: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 57	262
Figura 229: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 58	263
Figura 230: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 58	263
Figura 231: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 58	263

Figura 232: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 59	264
Figura 233: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 59	264
Figura 234: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 59	264
Figura 235: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 61	265
Figura 236: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 61	265
Figura 237: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 61	265
Figura 238: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 62	266
Figura 239: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 62	266
Figura 240: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 62	266
Figura 241: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 64	267
Figura 242: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 64	267
Figura 243: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 64	267
Figura 244: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 65	268
Figura 245: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 65	268
Figura 246: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 65	268
Figura 247: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 66	269
Figura 248: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 66	269
Figura 249: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 66	269
Figura 250: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 67	270
Figura 251: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 67	270
Figura 252: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 67	270

Figura 253: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 68	271
Figura 254: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; Piridina- d_5) do composto 68	271
Figura 255: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; Piridina- d_5) do composto 68	271
Figura 256: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 69	272
Figura 257: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 69	272
Figura 258: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 69	272
Figura 259: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 70	273
Figura 260: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 70	273
Figura 261: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 70	273
Figura 262: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 71	274
Figura 263: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 71	274
Figura 264: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 71	274
Figura 265: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 72	275
Figura 266: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 72	275
Figura 267: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 72	275
Figura 268: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 73	276
Figura 269: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 73	276
Figura 270: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 73	276
Figura 271: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 74	277
Figura 272: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 74	277
Figura 273: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 74	277

Figura 274: Espectro no IV (KBr, cm ⁻¹) do composto 75	278
Figura 275: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz; CDCl ₃) do composto 75	278
Figura 276: Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz; CDCl ₃) do composto 75	278
Figura 277: Espectro no IV (KBr, cm ⁻¹) do composto 76	279
Figura 278: Espectro de RMN de ¹ H (200 MHz; CDCl ₃) do composto 76	279
Figura 279: Espectro de RMN de ¹³ C (50 MHz; CDCl ₃) do composto 76	279

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições clássicas empregadas na obtenção por condensação direta de <i>p</i> - <i>terc</i> -butilcalix[<i>n</i>]arenos (MARCOS e FÉLIX, 2007).....	5
Tabela 2: Rendimentos obtidos empregando-se os calix[<i>n</i>]arenos em diferentes concentrações na síntese de xantenonas frente a uma reação modelo.....	30
Tabela 3: Síntese das xantenonas 4-27 na presença dos ácidos <i>p</i> -sulfônico calix[<i>n</i>]arenos CX4 ou CX6	34
Tabela 4: Síntese das xantenonas 28-62 na presença de CX4	37
Tabela 5: Comparação dos dados de RMN de ¹ H de 8 com aqueles da literatura.....	42
Tabela 6: Comparação dos dados de RMN de ¹³ C de 8 com aqueles da literatura.....	44
Tabela 7: Resumo da coleção de dados e refinamento do composto 4	52
Tabela 8: Rendimentos obtidos empregando-se os calix[<i>n</i>]arenos em diferentes concentrações na síntese de ftalazinas-trionas frente a uma reação modelo.....	56
Tabela 9: Efeito do solvente sobre o rendimento da reação empregando CX4 como catalisador.....	59
Tabela 10: Síntese das ftalazinas-trionas na presença de CX4	60
Tabela 11: Comparação dos dados de RMN de ¹ H de 63 com aqueles da literatura...	63

Tabela 12: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C de 63 com aqueles da literatura..	65
Tabela 13: Resumo da coleção de dados e refinamento do composto 66	66
Tabela 14: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma.....	71
Tabela 15: Estrutura dos compostos derivados do β -naftol (Grupo 1) avaliados quanto ao potencial como agentes antiproliferativos.....	77
Tabela 16: Estrutura dos compostos derivados do 3,4-dimetilenodioxifenol (Grupo 2) avaliados quanto ao potencial como agentes antiproliferativos.....	78
Tabela 17: Valores de concentração (GI_{50} em $\mu\text{g/mL}$) dos compostos do Grupo 1 necessárias para inibir a proliferação <i>in vitro</i> de células tumorais humanas* e das células de queratinócitos humanos em 50% e índice de seletividade ^a (IS).....	84
Tabela 18: Valores de concentração (GI_{50} em $\mu\text{g/mL}$) dos compostos do Grupo 2 necessárias para inibir a proliferação <i>in vitro</i> de células tumorais humanas* e das células de queratinócitos humanos em 50% e índice de seletividade ^a (IS).....	85
Tabela 19: Estrutura química das ftalazina-trionas (Grupo 3) avaliadas quanto ao potencial como agentes antiproliferativos.....	97
Tabela 20: Valores de concentração (GI_{50} em $\mu\text{g/mL}$) dos compostos do Grupo 3 necessárias para inibir a proliferação <i>in vitro</i> de células tumorais humanas* em 50%.	98
Tabela 21: Propriedades físico-químicas calculadas para os compostos avaliados (63-76) e doxorubicina (DOX).....	99

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1: Síntese geral de calix[<i>n</i>]areno ($n = 4, 6$ ou 8). Os fenóis mais utilizados são os <i>p</i> -alquilfenóis ($\text{R} = \text{alquilas}$).....	2
Esquema 2: Principais métodos para obtenção de calix[<i>n</i>]areno (GUTSCHE, 2008).....	4
Esquema 3: Métodos de síntese de xantenos e derivados.....	10
Esquema 4: Síntese de xantonas e dixantonas catalisada por CX4	12
Esquema 5: Esquema geral da reação de Deniaud.....	13

Esquema 6: Estratégia geral para a obtenção dos calix[<i>n</i>]arenos. <i>Reagentes e condições:</i> a) para <i>n</i> = 4, NaOH, éter difenílico, T = 260 °C, 2h; b) para <i>n</i> = 6, KOH, xileno, T = 120 °C, 3h; c) para <i>n</i> = 4 ou 6, AlCl ₃ , fenol, tolueno, 1h; d) para <i>n</i> = 4 ou 6, H ₂ SO ₄ , T = 80 °C, 4h.....	15
Esquema 7: Síntese dos <i>p-terc</i> -butilcalix[<i>n</i>]arenos T4 e T6 . <i>Reagentes e condições:</i> a) para <i>n</i> = 4, NaOH, éter difenílico, T = 260 °C, 2h; b) para <i>n</i> = 6, KOH, xileno, T = 120 °C, 3h.....	16
Esquema 8: Síntese dos calix[<i>n</i>]arenos H4 e H-6 . <i>Reagentes e condições:</i> a) para <i>n</i> = 4 ou 6, AlCl ₃ , tolueno, temperatura ambiente, atmosfera de argônio, 1h.....	22
Esquema 9: Obtenção dos ácidos <i>p</i> -sulfônico calix[<i>n</i>]arenos. <i>Reagentes e condições:</i> a) para <i>n</i> = 4 ou 6, H ₂ SO ₄ , temperatura 80°C, 4h.....	25
Esquema 10: Mecanismo proposto para síntese das xantenonas a partir de uma reação multicomponente sob catálise ácida.....	32
Esquema 11: Mecanismo proposto para síntese das ftalazinas-trionas a partir de uma reação multicomponente sob catálise ácida.....	57
Esquema 12: Síntese das xantenonas empregando-se os calix[<i>n</i>]arenos sulfonados CX4 ou CX6 como catalisadores.....	111
Esquema 13: Síntese das ftalazinas-trionas empregando CX4 como catalisador.....	165

LISTA DE SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

APTS	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
ATR	reflectância total atenuada
BHT	2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-metilfenol
CCD	cromatografia de camada delgada
CFM	Conselho Federal de Medicina
CPQBA	Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas
d	duplete
dd	duplete duplo
DEPT	Aumento sem distorção por transferência de polarização com pulso de 135° (<i>Distortionless enhancement by polarization transfer</i>)
DMSO	dimetilsulfóxido
DQ	departamento de química
DOX	doxorubicina
DPA	ácido dodecilsulfônico
<i>ee</i>	excesso enantiomérico
ESI	Infusão direta por eletrospray
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GI ₅₀	concentração da substância em teste que inibe 50% do crescimento celular
HaCaT	Queratinócitos humanos
HDCA1	<i>Hydrogen bonding donor ability of the molecule</i>
HDCA2	<i>Area-weighted surface charge of hydrogen bonding donor atoms</i>
HeLa	linhagem celular de tumor cervical humano
HT-29	linhagem celular de tumor de cólon humano
Hz	hertz
INCA	Instituto Nacional do Câncer
IARC	<i>International Agency for Research on Cancer</i> (Agência Internacional para pesquisa em Câncer)
IV	espectroscopia na região do infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento escalar
K-562	linhagem celular de leucemia eritrocítica crônica
m	multiplete

MCF-7	linhagem celular de tumor de mama
m/z	relação massa/carga dos fragmentos do EM
NCI-ADR/RES	linhagem celular de tumor de ovário humano resistente a múltiplos fármacos
NCI-H460	células não-pequenas de pulmão
OMS	Organização Mundial da Saúde
OVCAR-3	linhagem celular de tumor de ovário humano
pag.	página
PC-3	linhagem celular de tumor de próstata humano
ppm	partes por milhão
PTBP	<i>p-terc</i> -butilfenol
q	quarteto
QSAR	<i>Quantitative structure–activity relationship</i>
RMC	reação multicomponente
RMN de ^{13}C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ^1H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	simpleto
sl	sinal largo
SUS	Sistema Único de Saúde
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBBDA	N,N,N',N'-tetrabromobenzeno-1,3-disulfonamida
TCT	triflato de prolina
Tf	temperatura de fusão
U251	linhagem celular de glioma humano
UV	ultravioleta
786-0	linhagem celular de câncer de rim
Δ	símbolo de aquecimento
δ	símbolo de deslocamento químico
δ_s	símbolo de deformação angular simétrica
λ	símbolo de comprimento de onda

RESUMO

Calix[*n*]arenos, macrociclos constituídos de unidades fenólicas ligadas por unidades metilênicas, são amplamente empregados como ligantes para a construção de catalisadores organometálicos. Porém, o uso destes macrociclos em catálise na ausência de núcleos metálicos é ainda pouco explorado. Este estudo visou à síntese de seis calix[*n*]arenos e seus possíveis empregos como catalisadores nas sínteses de xantenonas e ftalazinas. Na síntese das xantenonas, o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (1,5 mol% na ausência de solvente) apresentou maior eficiência catalítica após 1 hora de reação frente a diferentes aldeídos aromáticos, β -naftol (ou 3,4-metilenodioxifenol) e compostos 1,3-dicarbonílicos. As xantenonas foram obtidas com rendimentos de 55-92%. Esta metodologia permitiu a obtenção de 59 xantenonas, que foram testadas frente à atividade antiproliferativa de células tumorais humanas *in vitro*. Dentre as xantenonas, avaliadas o composto 12-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-10,10-dimetil-9,10-diidro-8Hbenzo[*a*]xanten-11(12H)-ona (**41**) foi o que apresentou o maior espectro de ação quando empregado a 10 $\mu\text{g/mL}$, enquanto que o composto 9,9-dimetil-12-fenil-9,10-diidro-8H-benzo[*a*]xanten-11(12H)-ona (**5**) ($\text{GI}_{50} = 0,027 \mu\text{g/mL}$) foi tão potente quanto o fármaco-referência doxorrubicina ($\text{GI}_{50} = 0,024 \mu\text{g/mL}$) contra as células de câncer de ovário-resistente (NCI-ADR/RES). Um estudo de relações quantitativas entre estrutura e atividade (QSAR) foi realizado e dois modelos de QSAR foram obtidos para os compostos do Grupo 1 frente as células de glioma (U251) e células não-pequenas de pulmão (NCI-H460), indicando que a atividade biológica dos compostos é dependente da área superficial acessível dos átomos doadores de ligação de hidrogênio.

Na síntese das ftalazinas, o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (1,5 mol% em lactato de etila) apresentou maior eficiência catalítica após um período de reação de 10 minutos (sobre irradiação de micro-ondas) entre diferentes aldeídos (aromáticos e não-aromáticos), ftalidrazida e dimedona. Aldeídos aromáticos proporcionaram melhores rendimentos (31-94%) que os não-aromáticos (11-35%). Esta metodologia permitiu a obtenção de 14 ftalazinas, que foram testadas frente à atividade antiproliferativa de células tumorais humanas. Em geral, esses compostos mostraram-se pouco ativos contra as linhagens avaliadas. Dentre as ftalazinas-trionas testadas, o composto 3,3-dimetil-2,3,4,13-tetraidro-1H-indazolo[1,2-*b*]ftalazina-1,6,11-triona (**76**) foi o mais promissor, sendo ativo frente as linhagens de ovário resistente a múltiplos fármacos (NCI-

ADR/RES) e leucemia (K-562). As propriedades físico-químicas calculadas para as ftalazinas-trionas mostraram que esta classe de compostos pode ser apontada como promissora para o desenvolvimento de compostos com atividade antiproliferativa, entretanto, faz-se necessário a síntese de novos análogos estruturais para um estudo mais detalhado do potencial desta classe de substâncias.

Palavras Chave: Calixareno, catálise, reação multicomponente, atividade antiproliferativa.

ABSTRACT

Calix[*n*]arenes, macrocyclic compounds of phenolic units linked by methylene groups at 2,6-positions, are widely used as ligands for obtaining organometallic catalysts. Their use as catalysts in absence of metals is, however, poorly explored. This study focused on the synthesis of six calix[*n*]arenes and their possible use as catalysts in the synthesis of xanthenones and phthalazines.

In the synthesis of xanthenones, *p*-sulfonic acid calix[4]arene (1.5 mol% in the absence of solvents) exhibited the highest catalytic efficiency in 1 h-reaction performed with various aromatic aldehydes, β -naphthol (or 3,4-methylenedioxyphenol) and 1,3-dicarbonyl compounds. Xanthenones were obtained with moderate to good yields (55-92%). This approach allowed obtaining 59 xanthenones that were further investigated for the antiproliferative activity *in vitro* against human cancer cells. Among xanthenones, compound 12-(4-hydroxy-3,5-dimethoxyphenyl)-10,10-dimethyl-9,10-dihydro-8H-benzo[*a*]xanthen-11(12H)-one (**41**) presented a broad spectrum of action when used at 10 $\mu\text{g/mL}$, while compound 9,9-dimethyl-12-phenyl-9,10-dihydro-8H-benzo[*a*]xanthen-11(12H)-one (**5**) ($\text{GI}_{50} = 0,027 \mu\text{g/mL}$) was as potent as the reference drug doxorubicin ($\text{GI}_{50} = 0,024 \mu\text{g/mL}$) against drug-resistant ovarian (NCI-ADR/RES) cancer cells. A quantitative structure-activity relationship (QSAR) study was performed and two QSAR models were obtained for compounds of Group 1 against U251 and NCI-H460 cells and indicated that the biological activity of compounds increased with increasing accessible surface area of hydrogen bond donor atoms.

In the synthesis of phthalazines, *p*-sulfonic acid calix[4]arene (1.5 mol% in ethyl lactate) exhibited the highest catalytic efficiency after 10 min of reaction (under microwave irradiation) performed with various aromatic or non-aromatic aldehydes, phthalhydrazide and dimedone. Aromatic aldehydes provided better yields (31-94%) than did non-aromatic ones (11-35%). This approach allowed obtaining 14 phthalazines that were further investigated for the antiproliferative activity against human cancer cells.

In general, these compounds proved to be little activity against the tested strains. Phthalazine 3,3-dimethyl-3,4-dihydro-1H-indazolo[2,1-*b*]phthalazine-1,6,11(2H,13H)-trione (**76**) was the most promising, with active against drug-resistant ovarian (NCI-ADR/RES) and leukemia (K562) cancer cells.

The physicochemical properties calculated for the phthalazines-triones shown that this class of compounds can be identified as promising for the development of compounds with antiproliferative activity, however, it is necessary to the synthesis of new structural analogues for a more detailed study of the potential of this class of substances.

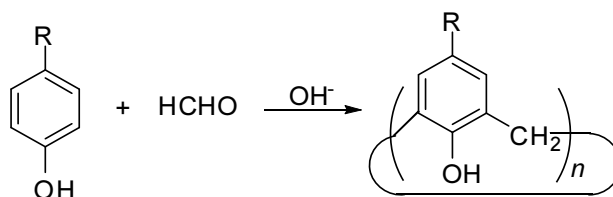
Keywords: Calixarene, catalyst, multicomponent reaction, antiproliferative activity.

**CAPÍTULO I – EMPREGO DE CALIXARENOS COMO
CATALISADORES NA SÍNTESE DE XANTENONAS E
FTALAZINAS-TRIONAS *VIA* REAÇÃO MULTICOMPONENTE**

I.1. Introdução

I.1.1. Calix[n]arenos

Calix[n]arenos são compostos macrocíclicos resultantes da *orto*-condensação direta, em meio básico, de fenóis *para*-substituídos com formaldeído (Esquema 1). Estes compostos, juntamente com os éteres de coroa e as ciclodextrinas formam uma das maiores classes de compostos macrocíclicos em química supramolecular (DE FÁTIMA *et al.*, 2009).



Esquema 1: Síntese geral de calix[n]arenos ($n = 4, 6$ ou 8). Os fenóis mais utilizados são os *p*-alquilfenóis ($R =$ alquilas).

Historicamente, a descoberta dessa classe de substâncias iniciou-se há mais de um século a partir de estudos realizados pelo grupo do químico Adolph von Baeyer. Em 1872, visando à síntese de corantes a partir de reações envolvendo fenóis com uma série de aldeídos e cetonas, Baeyer aqueceu, pela primeira vez, formaldeído aquoso com fenol, o que resultou em um produto resinoso. Na ocasião, Baeyer não obteve êxito na caracterização (LAZZAROTTO *et al.*, 1995).

Em 1902, Leo Baekeland, usando pequena quantidade de base na condensação de fenol e formaldeído, obteve um material resinoso e elástico que foi então comercializado com o nome de baquelite (MARCOS e FÉLIX, 2007). Diversas pesquisas passaram então a ser realizadas visando à obtenção destes compostos. Durante as décadas de 40 e 50, Alois Zinke e Erich Ziegler substituíram o fenol por fenóis *para*-substituídos. Zinke e Ziegler condensaram vários *p*-alquilfenóis com formaldeído aquoso e hidróxido de sódio, obtendo produtos insolúveis com elevados pontos de fusão. Zinke então determinou a massa molecular do produto de ciclização do *p*-*terc*-octilfenol, após acetilação deste, e atribuiu àqueles produtos estruturas tetraméricas cíclicas (ZINKE *et al.*, 1952).

No início da década de 70, com o crescente estudo na área de química bio-orgânica, em especial àquela dedicada à compreensão dos mecanismos de ação das enzimas, David Gutsche reconheceu que as cavidades dos tetrâmeros de Zinco assemelhavam-se a uma “cesta molecular” (Gutsche, 2008). Esta característica estrutural poderia, segundo David Gutsche, ser aplicada na construção de simuladores enzimáticos para os estudos dos mecanismos de ação de enzimas. Porém, a baixa eficiência e seletividade para a síntese dos tetrâmeros de Zinco era, até então, uma limitação para a aplicação desejada por David Gutsche. Assim, Gutsche e colaboradores em suas pesquisas, desenvolveram metodologias de síntese para a obtenção dos macrociclos contendo 4, 6 e 8 unidades fenólicas. As condições otimizadas por Gutsche são utilizadas até hoje para a obtenção dos referidos compostos (GUTSCHE, 2008).

O nome calix[*n*]areno foi então sugerido por Gutsche devido à semelhança por ele encontrada entre o modelo molecular de um dos conformeros do tetrâmero cíclico (Figura 1) e o formato do vaso grego *calix crater* (GUTSCHE, 1998). Assim, *calix* vem de vaso e *areno* indica a presença de anéis aromáticos. Para expandir esta nomenclatura a outros oligômeros cíclicos com diferentes quantidades de unidades fenólicas, o número de unidades fenólicas do macrociclo é indicado por um número entre colchetes, inserido entre as palavras “calix” e “areno”.

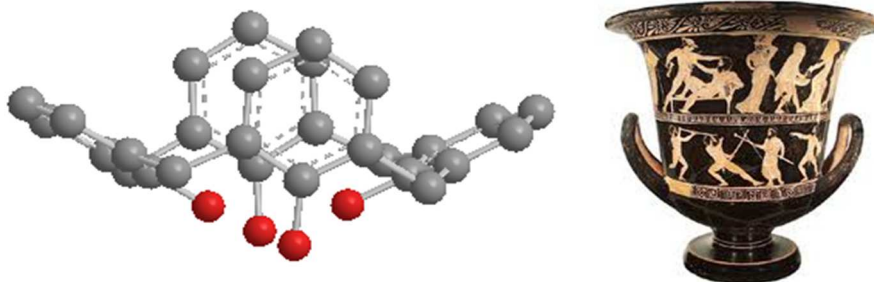


Figura 1: Modelo molecular para o tetrâmero cíclico (calix[4]areno) e sua semelhança ao formato do vaso grego *calix crater* (GUTSCHE, 1998).

Devido a semelhança com o vaso grego as estruturas dos calix[*n*]arenos são geralmente desenhadas com os substituintes *para* direcionados para cima (região denominada “coroa superior”) e com os grupos hidroxilas direcionados para baixo (região denominada “coroa inferior”) (Figura 2, pag. 4).

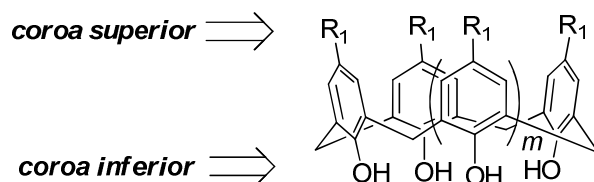
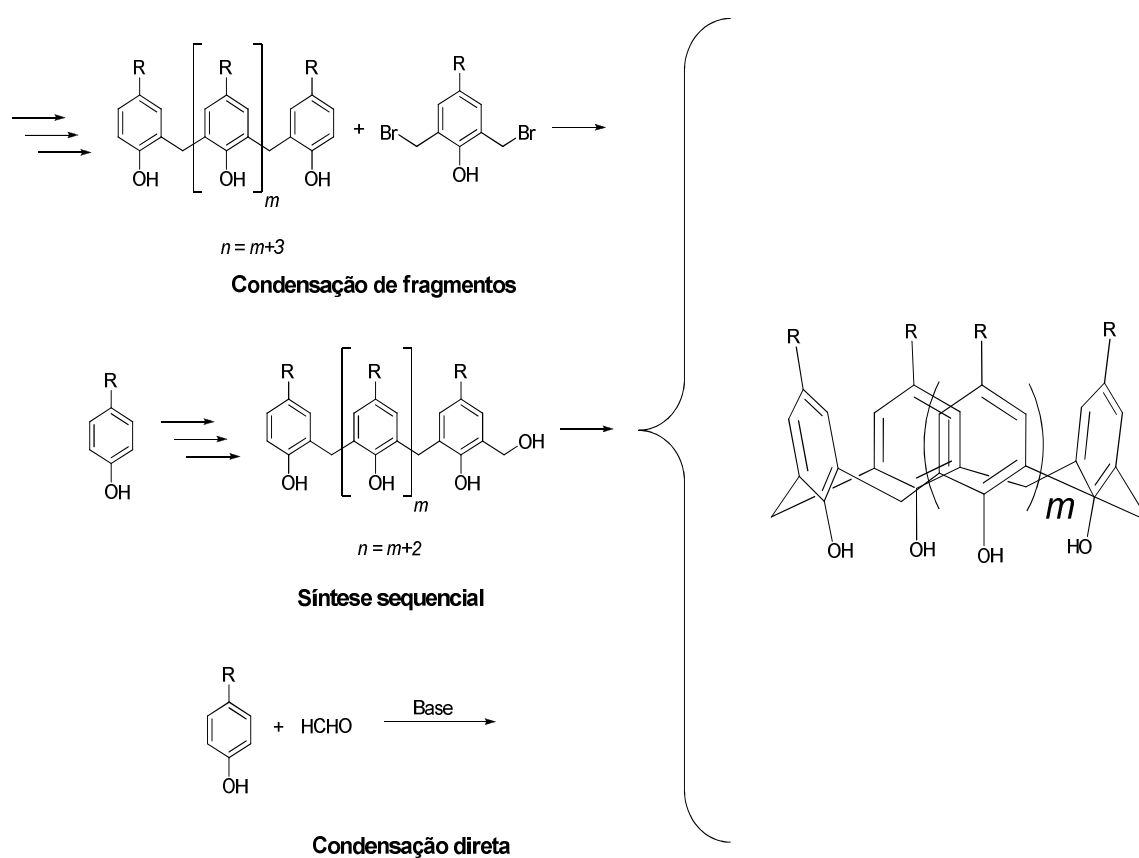


Figura 2: Estrutura geral dos calix[n]arenos ($m = 1, 3$ ou 5).

I.1.1.1. Síntese de calix[n]arenos

Os calix[n]arenos podem ser preparados por três métodos principais (GUTSCHE, 2008) (Esquema 2).



Esquema 2: Principais métodos para obtenção de calix[n]arenos (GUTSCHE, 2008).

No primeiro método conhecido como condensação de fragmentos, sintetiza-se inicialmente um produto linear com duas ou três unidades fenólicas que posteriormente são ciclizadas com outros fenóis ou unidades adequadamente substituídas. O segundo método de obtenção de calix[n]arenos consiste na síntese de um único fragmento contendo uma sequência linear de unidades fenólicas, este método é chamado de síntese sequencial uma vez que as unidades fenólicas são acrescentadas e posteriormente ocorre

a ciclização. Já o terceiro método consiste na reação de *orto*-condensação direta de fenóis *para*-substituídos com formaldeído em meio básico. Dentre os métodos acima mencionados, o método da condensação direta é o mais utilizado, uma vez que, em uma única etapa de síntese é possível à obtenção dos calix[*n*]arenos com rendimentos satisfatórios (acima de 60% de rendimento). Na condensação direta a escolha da base, do solvente e da temperatura de reação permite a síntese seletiva de macrociclos com um número específico de unidades fenólicas. As principais condições empregadas na obtenção por condensação direta dos *p-terc*-butilcalix[*n*]arenos de quatro, seis ou oito unidades monoméricas são apresentadas na Tabela 1.

Tabela 1: Condições clássicas empregadas na obtenção por condensação direta de *p-terc*-butilcalix[*n*]arenos (MARCOS e FÉLIX, 2007).

Número de unidades (<i>n</i>)	Base*	Solvente	Temperatura (°C)
4	NaOH (0,045 mol)	Éter difenílico	260
6	KOH ou RbOH (0,3 mol)	Xileno	120
8	NaOH (0,03 mol)	Xileno	120

* Tipos e quantidade de base empregada por mol de *p-terc*-butilfenol.

I.1.1.2. Uso de calix[*n*]arenos em catálise

As últimas décadas, marcaram o uso de calix[*n*]arenos como ligantes em catalisadores organometálicos. Estes catalisadores são empregados em diferentes tipos de reações tais como: condensações aldólicas, acoplamento de Suzuki, epoxidação/oxidação, alquilação/alilação, aminação, formação de éster, polimerização de olefinas, dentre outras (amplamente revisado por HOMDEN e REDSHAW, 2008; SIMÕES *et al.*, 2012).

Apesar do grande número de reações que empregam catalisadores organometálicos baseados em calix[*n*]arenos, poucos exemplos relatam o uso de calix[*n*]arenos por si só como catalisadores (BOZKURT *et al.*, 2008; XU *et al.*, 2008; SHIMIZU *et al.*, 2001; SHIMIZU *et al.*, 1997; LIU *et al.*, 2008; SHIMIZU *et al.*, 2006, DA SILVA *et al.*, 2011; FERNANDES *et al.*, 2012).

Uma das características interessante dos calix[*n*]arenos encontra-se na facilidade com que estes podem ser estruturalmente modificados tanto na região superior do anel fenólico (descrita como coroa superior) quanto na região inferior, as hidroxilas fenólicas (descrita como coroa inferior). Essa modificação pode, por exemplo, modular as afinidades desses compostos por metais ou por moléculas orgânicas; conferir diferenças de solubilidades desses compostos em diferentes solventes; possibilitar a preparação de catalisadores ancorados em resinas ou sílicas, etc. De fato, os calix[*n*]arenos e as possibilidades de modificação estrutural que essas moléculas apresentam nos permite obter esses macrociclos com propriedades/atividades específicas e úteis nas diferentes áreas da química.

Dentre os calix[*n*]arenos já empregados como catalisadores, destaque é dado àqueles contendo grupos sulfônicos (SO₃H) em sua estrutura devido à alta eficiência na catálise ácida de reações orgânicas. Shimizu e colaboradores (2006) descreveram o uso de calix[*n*]arenos sulfonados como catalisadores em reações de condensação envolvendo aldeídos, aminas primárias e enóis (Figura 3A, pag. 7). Liu e colaboradores (2008) empregaram calix[*n*]arenos sulfonados como organocatalisadores em reações de substituição alílica (Figura 3B, pag. 7). Estes catalisadores foram empregados fornecendo os produtos desejados em altos rendimentos (73-82% e 60-94% para os exemplos da Figura 3A e 3B, respectivamente).

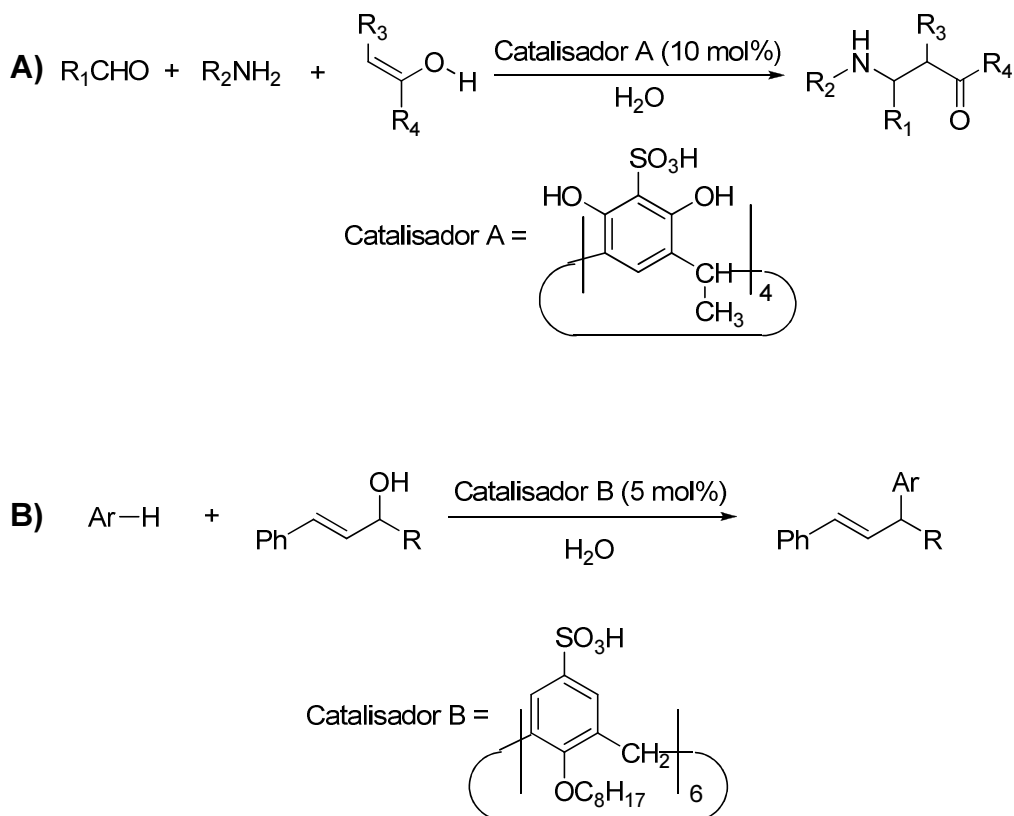


Figura 3: Exemplos de reações catalisadas por calix[*n*]arenos sulfonados. **A)** Reação de condensação do tipo Mannich; **B)** Reação de substituição alílica.

Em 2011, nosso grupo de pesquisa, Grupo de Estudos em Química Orgânica e Biológica (GEQOB), realizou o estudo do emprego de calix[*n*]arenos como catalisadores em diferentes reações orgânicas. A primeira reação estudada em nosso grupo foi a reação multicomponente de Biginelli (Figura 4A, pag. 9) (DA SILVA *et al.*, 2011). A reação de Biginelli foi descrita pela primeira vez em 1891 pelo químico italiano Pietro Biginelli, que relatou a reação multicomponente de ciclocondensação catalisada por ácido clorídrico envolvendo acetoacetato de etila, benzaldeído e uréia (BIGINELLI, 1893).

O emprego de calix[*n*]arenos como catalisadores na reação de Biginelli mostrou-se bastante satisfatório, sendo o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4**) o catalisador mais eficiente para esta reação (Figura 4A, pag. 9). O calix[*n*]areno **CX4** mostrou-se um catalisador mais eficiente que seu monômero estrutural (ácido *para*-hidroxibenzenossulfônico) para esta reação, indicando assim que o arranjo espacial das unidades monoméricas de **CX4** teve influência em sua atividade catalítica, além disso, o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4**) pode ser reutilizado por três ciclos de reação sem perdas significativas em sua eficiência catalítica. Uma série de adutos de Biginelli foi

sintetizada pela metodologia desenvolvida, sendo os produtos obtidos em rendimentos satisfatórios (34-38% para os aldeídos não-aromáticos e 56-92% para os aldeídos aromáticos) (DA SILVA *et al.*, 2011, DA SILVA, 2011).

Simões e colaboradores (2012) estudaram a aplicação dos ácidos *p*-sulfônico calix[*n*]arenos como catalisadores na síntese de julolidinas e quinolinas *via* reação multicomponente de Povarov. Na síntese de julolidinas (SIMÕES *et al.*, 2012), o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno foi o catalisador mais eficiente, permitindo a obtenção das julolidinas em bons rendimentos (69-89%) e elevados excessos diastereoisoméricos (45-74%) utilizando-se diferentes substratos (Figura 4B, pag. 9). Já na síntese das quinolinas (SIMÕES *et al.*, 2014), o uso do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno como catalisador permitiu a obtenção das quinolinas (Figura 4C, pag. 9) em rendimentos de moderados a bons (38-71%), sendo este catalisador mais eficiente que os outros catalisadores avaliados (ácido 4-hidroxi-benzenossulfônico, ácido trifluoroacético, ácido acético, ácido sulfúrico e ácido láctico).

Dado a satisfatória aplicação dos ácidos *p*-sulfônico calix[*n*]arenos como catalisadores ácidos, nosso grupo de pesquisa tem demonstrado interesse no desenvolvimento de novas metodologias que empregue estes compostos como catalisadores.

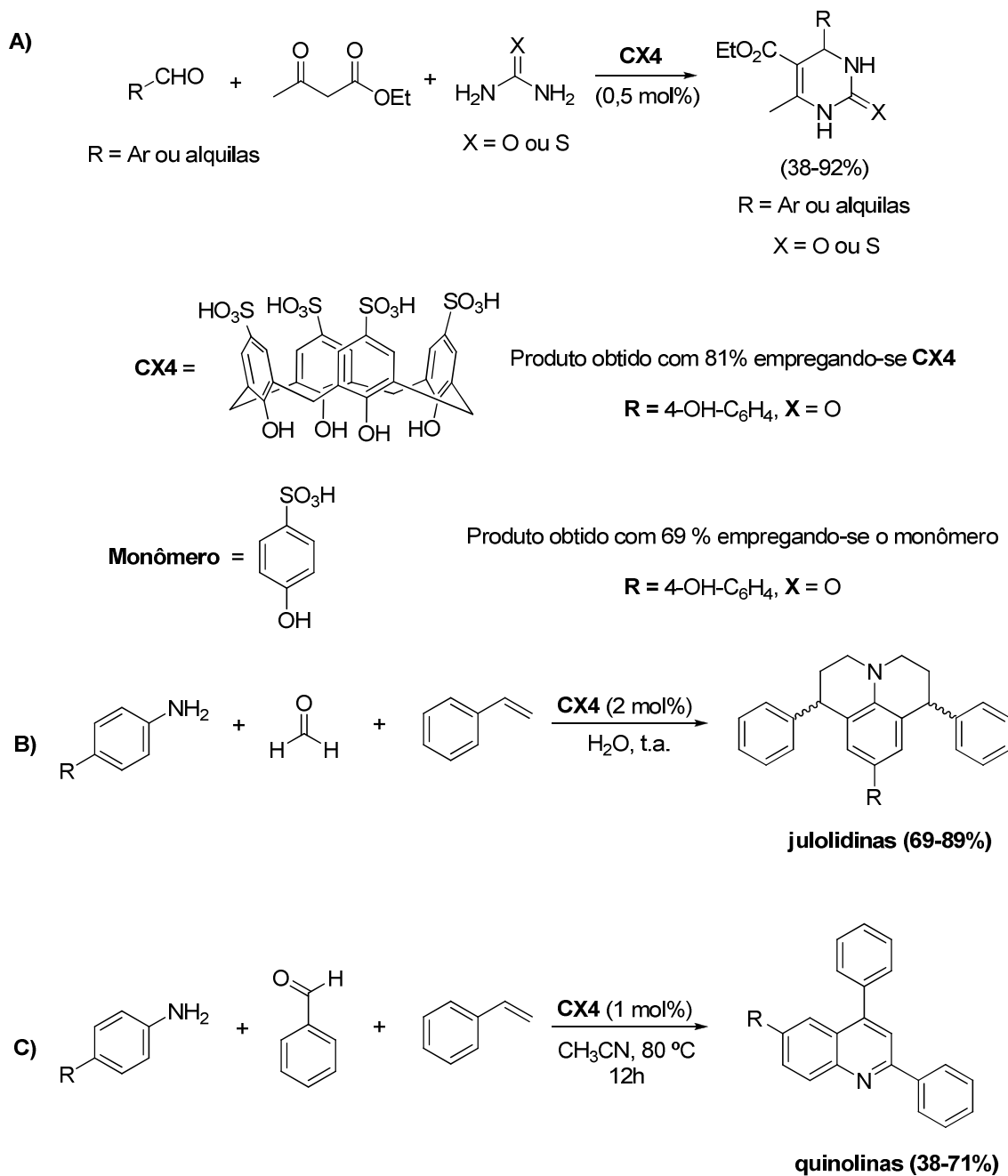


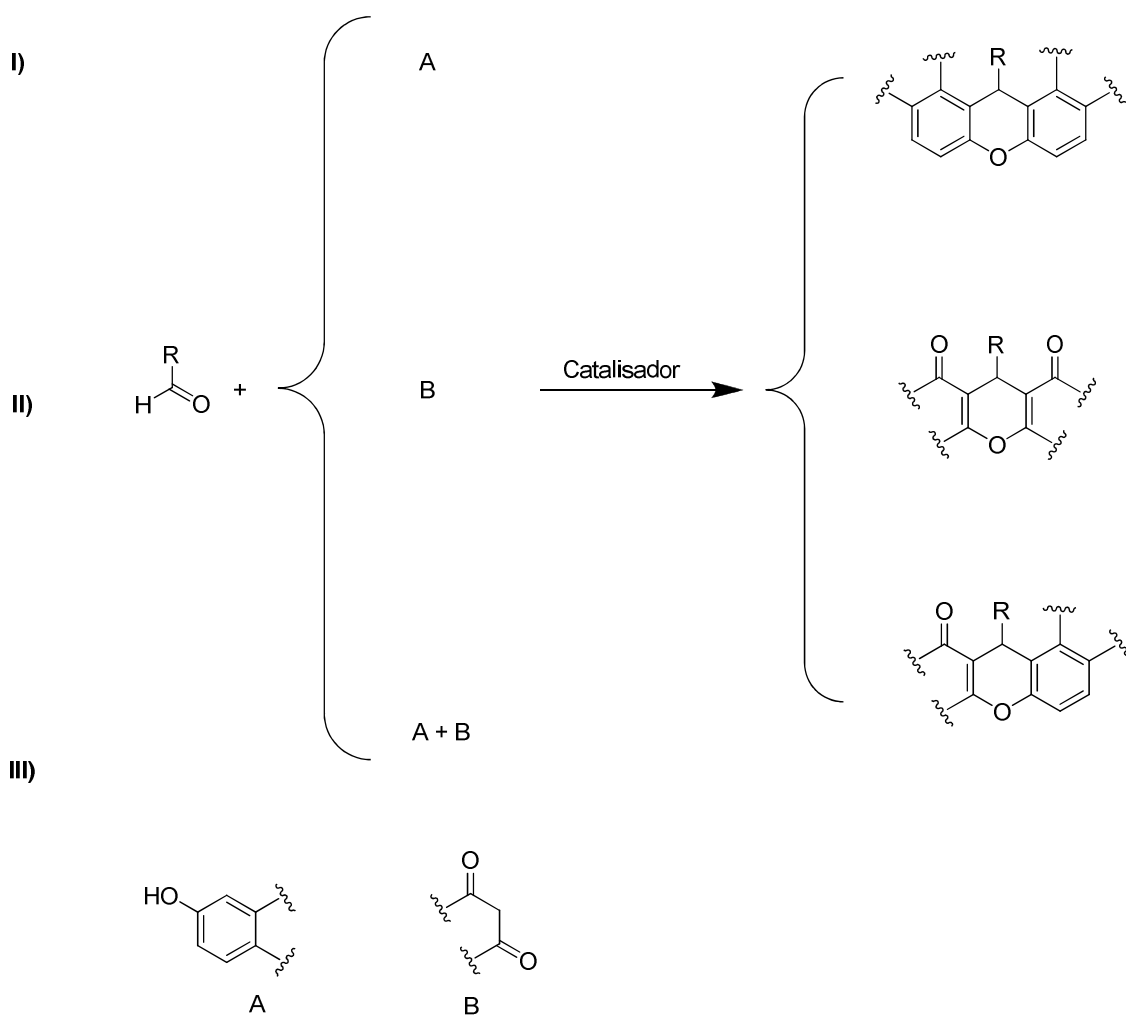
Figura 4: Exemplos de reações catalisadas pelos calix[*n*]arenos sulfonados. A) Reação multicomponente de Biginelli; B) Síntese de julolidinas *via* reação de Povarov, C) Síntese de quinolinas *via* reação de Povarov.

1.1.2. Síntese de xantenonas *via* reação multicomponente

Xantenos e derivados, como as xantenonas, constituem uma importante classe de compostos heterocíclicos com notáveis propriedades medicinais, tais como antiviral, anti-inflamatória, antiproliferativa e atividade antibacteriana. Além disso, esses

compostos são também empregados como corantes, como sondas para detecção baseada em fluorescência de biomoléculas e em tecnologias laser (RAMA *et al.*, 2012). Outros derivados dessa classe de compostos são também investigados para fins agrícolas como agentes bactericidas e também como fotossensibilizadores em terapia fotodinâmica (SETHUKUMAR *et al.*, 2011). No Capítulo II serão abordadas com maiores detalhes as atividades biológicas das xantenonas.

Devido às propriedades biológicas apresentadas por estes compostos, algumas metodologias foram desenvolvidas para a síntese destes, especialmente, para a síntese das xantenonas. Dentre as metodologias desenvolvidas para a síntese de xantenonas, abordagens envolvendo reações multicomponentes (RMCs) têm recebido destaque. A síntese por RMC é realizada empregando-se um composto fenólico, aldeído e um composto 1,3-dicarbonílico sobre, em geral, catálise ácida. No Esquema 3, são apresentadas algumas metodologias gerais para obtenção de xantenos e derivados.



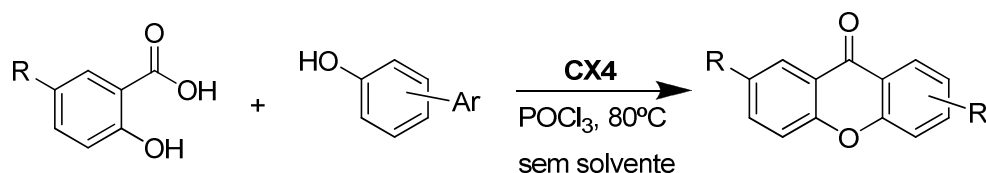
Esquema 3: Métodos de síntese de xantenos e derivados.

A metodologia **III** (Esquema 3, pag. 10), baseada na RMC, mostra-se, dentre estas metodologias, a mais versátil, pois, permite explorar uma maior diversidade estrutural das xantenonas, pois, ao variarmos os substratos empregados, um maior número de compostos pode ser obtido.

Alguns catalisadores tais como: cloreto de cálcio/HBr (ILANGO VAN *et al.*, 2013), 2,4,6-tricloro-1,3,5-triazina (TCT) (ZHAN-HUI *et al.*, 2010), triflato de escândio ($\text{Sc}(\text{OTf})_3$) (RAO *et al.*, 2012), $\text{Sr}(\text{OTf})_2$ (LI *et al.*, 2008), $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$ (DAS *et al.*, 2007), triflato de prolina (LI *et al.*, 2010), fluoreto de tributil amônio TBAF (GAO *et al.*, 2009), ácido *orto*-iodobenzóico (CHASKAR *et al.*, 2011), trifluoreto de boro dietil eterado ($\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$) (SETHUKUMAR *et al.*, 2011), cloreto de índio (InCl_3) ou pentóxido de difósforo (P_2O_5) (NANDI *et al.*, 2009), ácido perclórico adsorvido em sílica ($\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$) (WU *et al.*, 2010) e ácido fluoro bórico adsorvido em sílica ($\text{HBF}_4\text{-SiO}_2$) (ZHAN-HUI *et al.*, 2009) já foram empregados na síntese de xantenonas. Além destes, alguns ácidos sulfônicos como o ácido sulfâmico ($\text{NH}_2\text{-SO}_3\text{H}$) e ácido *p*-toluenossulfônico (APTS) (HERAVI *et al.* 2010; KHURANA e MAGOO 2009) já foram relatados na literatura como catalisadores eficientes para a síntese de xantenonas.

Algumas das metodologias que empregam os catalisadores mencionados acima apresentam algumas desvantagens como: i) necessidade de procedimentos trabalhosos para purificação do produto de interesse, como as catalisadas por triflato de prolina, TCT e $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, na qual, os produtos finais são obtidos apenas após um processo de purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, ii) necessitam de períodos de reações prolongados, como as catalisadas por cloreto de cálcio/HBr e APTS (15 e 3 horas de reação, respectivamente), iii) utilizam catalisadores ecologicamente agressivos, como $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$, $\text{HBF}_4\text{-SiO}_2$, $\text{HClO}_4\text{-SiO}_2$, P_2O_5 , iv) possuem elevado custo para aquisição como TBAF, InCl_3 , $\text{Sr}(\text{OTf})_2$, v) empregam proporções elevadas de catalisador, como $\text{NH}_2\text{-SO}_3\text{H}$ e $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ (utilizado na proporção 20 mol%).

Recentemente, LAKOURAJ e colaboradores (2013) relataram o uso do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4**), na presença de POCl_3 , como catalisador na síntese de xantonas e dixantonas, a partir de ácidos salicílicos e fenóis modificados (Esquema 4, pag. 12).



Esquema 4: Síntese de xantonas e dixantonas catalisada por CX4.

O ácido *p*-sulfônico calix[4]areno mostrou-se eficiente na síntese destes compostos, levando aos produtos em bons rendimentos (65-93%). Entretanto, a metodologia desenvolvida por LAKOURAJ e colaboradores (2013) não baseou-se em uma reação multicomponente, o número de substratos empregados foi limitado não sendo realizado um estudo mais detalhado da ação catalítica do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno frente a uma maior variedade de substratos. Além disso, para a obtenção dos produtos finais usando esta metodologia, foi necessário um período prolongado de reação (3-5,5 h) e um processo de purificação por cromatografia em coluna de sílica gel.

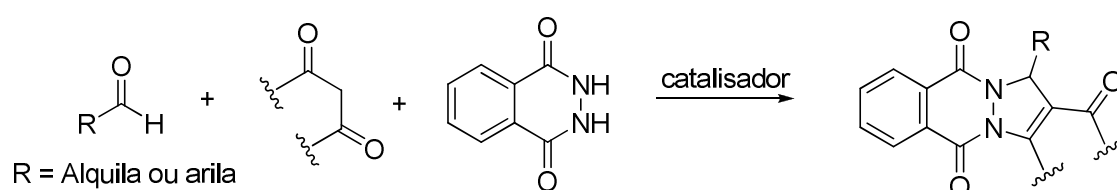
Diante do exposto, e do fato de até o presente momento não existir registro na literatura do emprego de calix[*n*]arenos como catalisadores na obtenção de xantenonas, *via* reação multicomponente, surge o interesse do uso destes compostos como catalisadores na síntese dessa classe de substâncias.

I.1.3. Condensação de Deniaud: Síntese de ftalazinas-trionas

Ftalazinas e seus derivados, como as ftalazinas-trionas, possuem uma grande variedade de propriedades farmacológicas tais como: anti-convulsante (GRASSO *et al.*, 2000), vasorelaxante (WATANABE *et al.*, 1998) e atividades cardiotônicas (NOMOTO *et al.*, 1990). As propriedades farmacológicas apresentadas pelas ftalazinas têm motivado o interesse da comunidade científica na busca de novas metodologias sintéticas para obtenção das mesmas. No Capítulo III serão abordadas com maiores detalhes as atividades biológicas das ftalazinas e seus derivados.

Em 2002, Deniaud e colaboradores (LANDREAU *et al.*, 2002) descreveram a preparação de ftalazinas-trionas através da condensação de aldeídos, ftalidrazida e compostos que possuem unidades metilênicas ativas, como por exemplo, compostos 1,3-dicarbonílicos (Esquema 5, pag.13). Esta metodologia mostra-se interessante por empregar uma reação multicomponente na síntese destes compostos.

Alguns catalisadores têm sido empregados na síntese destes compostos tais como: ácido tungstosilícico ($\text{H}_4\text{SiW}_{12}\text{O}_{40}$) (WANG *et al.*, 2010), ácido *p*-toluenossulfônico (SAYYAFI *et al.*, 2008), ácido dodecilsulfônico (DPA) (KIDWAI *et al.*, 2012), $\text{Ce}(\text{SO}_4)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ (MOSADDEGH e HASSANKHANI, 2011), N,N,N',N'-tetrabromobenzeno-1,3-disulfonamida (TBBDA) (GHORBANI-VAGHEI *et al.*, 2011). Khurana *et al.* (2009) relataram o uso de ácido sulfúrico como catalisador, empregando-se como solvente uma mistura de água-etanol. Este procedimento torna-se interessante uma vez que o uso de água como solvente tem recebido grande atenção da química orgânica devido ao interesse pela “Química Verde” (KHURANA e MAGOO, 2009).



Esquema 5: Esquema geral da reação de Deniaud.

Algumas das metodologias que empregam os catalisadores mencionados acima apresentam pontos desfavoráveis como: i) utilizam catalisadores ecologicamente agressivos, como H_2SO_4 , ii) possuem elevado custo para aquisição como o ácido tungstosilícico e o DPA, iii) empregam proporções elevadas de catalisador, como TBBDA e APTS (utilizados na proporção 50 mol% e 30 mol%, respectivamente).

Diante do potencial biológico dessa classe de substâncias descrita anteriormente, e, pelo fato do desconhecimento do uso de calix[*n*]arenos como catalisadores na síntese da mesma, surge o interesse do nosso grupo de pesquisa na aplicação de calix[*n*]arenos como catalisadores na síntese de ftalazinas.

I.2. OBJETIVOS

I.2.1. Objetivo geral

Avaliar o uso de calix[n]arenos como catalisadores em reações orgânicas, para obtenção de uma biblioteca de compostos e avaliar a atividade antiproliferativa *in vitro* destes compostos frente a linhagens de células de câncer humano.

I.2.2. Objetivos específicos

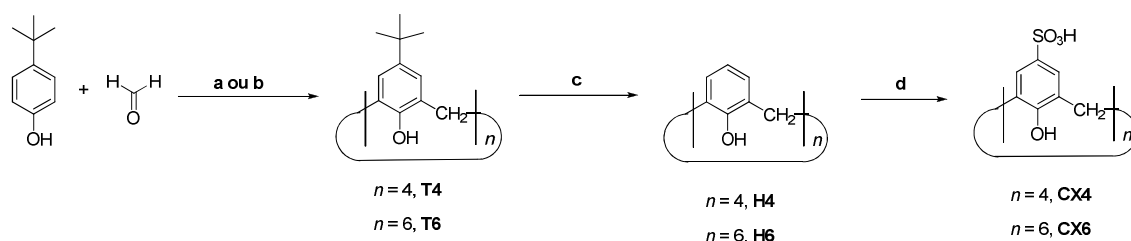
Diante do potencial biológico das classes de substâncias descritas anteriormente (xantenonas e ftalazinas), pelo fato de que em nenhuma das reações mencionadas é conhecido o uso de calix[n]arenos como catalisadores nas mesmas, o presente trabalho tem como objetivo específicos:

- a síntese dos ácidos *p*-sulfônico calix[n]arenos ($n = 4$ ou 6) e seus correspondentes precursores;
- a avaliação dos calix[n]arenos sintetizados como possíveis catalisadores na síntese de xantenonas e de ftalazinas-trionas;
- avaliação da atividade antiproliferativa *in vitro* das xantenonas e das ftalazinas-trionas sintetizadas frente a linhagens de células de câncer humano.

I.3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

I.3.1. Síntese dos calix[*n*]arenos

Neste trabalho um total de seis calix[*n*]arenos foram sintetizados, sendo a sequência sintética utilizada mostrada no Esquema 6. Os procedimentos empregados para a síntese dos calix[*n*]arenos já foram previamente descritos na literatura (GUTSCHE *et al.* 1981; PERRET *et al.*, 2006).

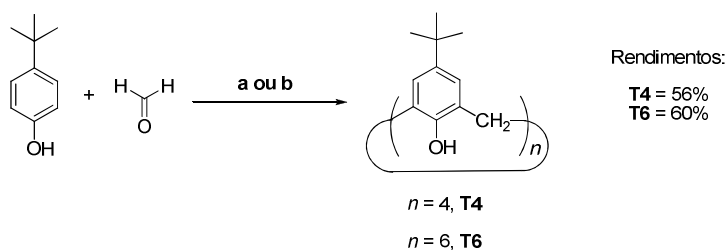


Esquema 6: Estratégia geral para a obteno dos calix[*n*]arenos. *Reagentes e condies:* **a)** para *n* = 4, NaOH, ter difenílico, T = 260 C, 2h; **b)** para *n* = 6, KOH, xileno, T = 120 C, 3h; **c)** para *n* = 4 ou 6, AlCl₃, fenol, tolueno, 1h; **d)** para *n* = 4 ou 6, H₂SO₄, T = 80 C, 4h.

A estratégia sinttica baseou-se, inicialmente, na *orto*-condensao entre o *p-terc*-butilfenol com formaldeído em meio básico, fornecendo os *p-terc*-butilcalix[*n*]arenos **T4** (*n* = 4) e **T6** (*n* = 6). Posteriormente os calix[*n*]arenos **T4** e **T6**, foram tratados com cloreto de alumínio (AlCl₃) na presença de fenol, obtendo-se, ao final desta etapa, os calix[*n*]arenos **H4** e **H6**. Finalmente, os calix[*n*]arenos **CX4** e **CX6** foram obtidos a partir de uma reao de sulfonao dos calix[*n*]arenos **H4** e **H6**, respectivamente, empregando-se ácido sulfúrico concentrado. A seguir serão discutidas em detalhes cada uma das etapas mostradas no Esquema 6.

I.3.1.1. Sínteses dos *p-terc*-butilcalix[*n*]arenos

A síntese de **T4** e **T6** foi realizada mediante condensao do *p-terc*-butilfenol com formaldeído em meio básico e sob aquecimento, conforme mostrado no Esquema 7 (pag. 16).



Esquema 7: Síntese dos *p-tert*-butilcalix[*n*]arenos **T4** e **T6**. Reagentes e condições: **a)** para $n = 4$, NaOH, éter difenílico, T = 260 °C, 2h; **b)** para $n = 6$, KOH, xileno, T = 120 °C, 3h.

Para que os calix[*n*]arenos fossem sintetizados com um número específico de unidades monoméricas, condições controladas foram necessárias. Dentre os fatores que influenciam no tamanho do macrociclo formado encontram-se: a base empregada na síntese, o solvente e a temperatura da reação. Na reação de síntese de **T4** empregou-se NaOH e éter difenílico num sistema de reação que foi mantido a uma temperatura aproximada de 260 °C. Para a síntese de **T6** empregou-se KOH como a base e xileno como o solvente, mantendo-se o sistema a uma temperatura aproximada de 120 °C. As condições empregadas nas sínteses de **T4** e **T6** são consideradas na literatura como as mais favoráveis para a síntese destes compostos (GUTSCHE *et al.*, 1981). Segundo relatos desses autores, a formação de **T4** ou **T6** é influenciada pelo tamanho do cátion da base empregada. Ao se empregar bases apresentando cátions de menores diâmetros como LiOH ou NaOH, favorecemos a formação do macrociclo com quatro unidades monoméricas enquanto que ao se empregar bases com cátions de maiores diâmetros, como KOH ou RbOH, os macrociclos com seis unidades monoméricas são formados majoritariamente. Os *p-tert*-butilcalix[*n*]arenos **T4** e **T6** foram obtidos com rendimentos de 56% e 60%, respectivamente.

Para caracterização estrutural de **T4** e **T6** foram obtidos os espectros na região do infravermelho e de RMN de ¹H e ¹³C. Devido à semelhança estrutural existente entre **T4** e **T6**, será discutida mais detalhadamente apenas a caracterização estrutural do *p-tert*-butilcalix[*n*]areno **T4**. Os dados necessários para distinção do tamanho do macrociclo formado serão apresentados abaixo.

O espectro na região do infravermelho de **T4** é apresentado na Figura 5 (pag. 17). Neste espectro foi observada uma banda larga em aproximadamente 3231 cm⁻¹, sendo esta característica do estiramento das ligações O-H do *p-tert*-butilcalix[4]areno. A banda observada apresenta um formato mais estreito e encontra-se em um valor de número de onda inferior ao geralmente apresentado para fenóis não-condensados (3620-

3590 cm^{-1}) (BARBOSA, 2007). Estas características podem ser atribuídas às interações de ligações de hidrogênio intramoleculares existentes em **T4**. Em 2951 cm^{-1} observa-se uma banda referente aos estiramentos das ligações do tipo $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$ e em 1486 cm^{-1} uma banda forte relativa ao estiramento das ligações $\text{C}=\text{C}$ dos anéis aromáticos. A banda intensa em 1202 cm^{-1} corresponde ao estiramento da ligação C-O , enquanto que as duas bandas em 1391 cm^{-1} e 1361 cm^{-1} são bandas características para a identificação do grupo *tert*-butila, sendo estas absorções causadas pela deformação angular simétrica (δ_s) das ligações C-H existentes neste grupo (BARBOSA, 2007).

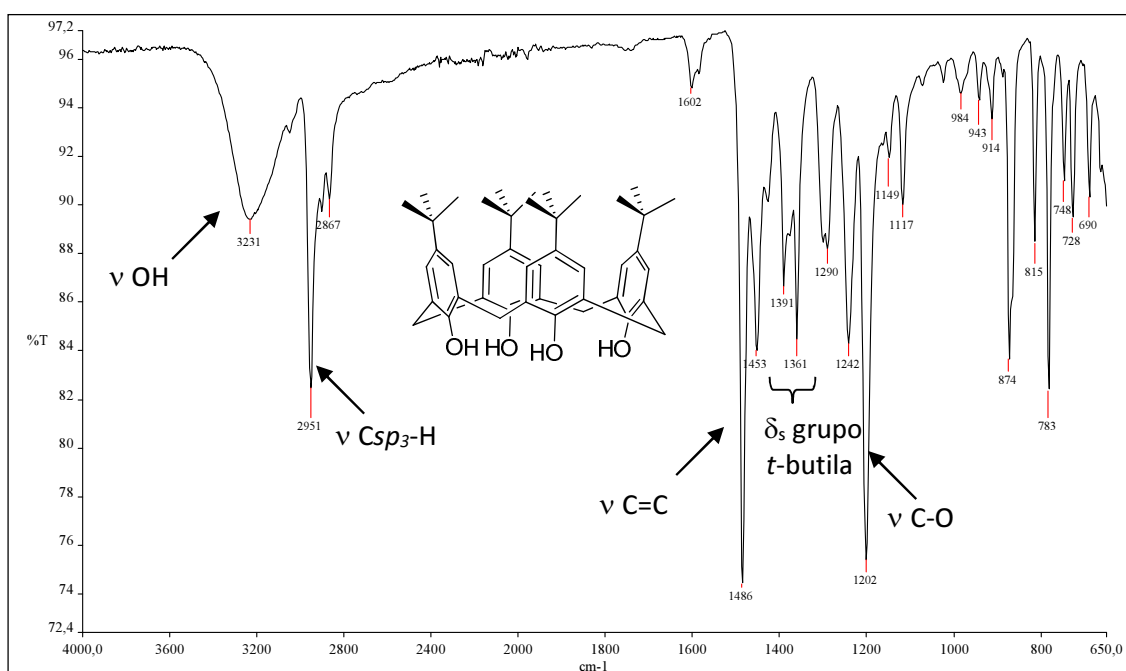


Figura 5: Espectro na região do IV (ATR, cm^{-1}) do *p-tert*-butilcalix[4]areno **T4**.

No espectro na região do infravermelho obtido para **T6** (Figura 60, Anexo III, pag. 206) as mesmas bandas características podem ser observadas, apresentando apenas pequenas variações nos valores de número de onda.

Os espectros de RMN de ^1H de **T4** e **T6**, são apresentados, respectivamente, nas Figuras 6 e 7 (pag. 19). A principal diferença observada nos espectros obtidos para estes compostos encontra-se nos sinais correspondentes aos grupos metilênicos. No espectro obtido para **T4**, observa-se para os hidrogênios do grupo CH_2 , um par de dupletos em δ 3,53 e 4,34 (ambos apresentando integração para quatro hidrogênios) com constante de acoplamento escalar (J) de 12,6 Hz, enquanto que no espectro de **T6** observa-se, para os hidrogênios do CH_2 , um único sinal largo (δ 3,89) integrado para aproximadamente 12 hidrogênios. Essa diferença pode ser observada, pois o calix[n]areno **T4** apresenta

uma menor liberdade conformacional o que leva a uma menor velocidade de interconversão entre suas conformações, permitindo a detecção dos hidrogênios metilênicos (CH₂-Ha e CH₂-Hb) em ambientes químicos diferentes (hidrogênios diastereotópicos) e desta forma estes hidrogênios apresentam deslocamentos químicos diferentes. Os sinais apresentam-se como duplete devido ao acoplamento geminal ($J = 12,6$ Hz) entre os hidrogênios Ha e Hb. Já para o *p-terc*-butilcalix[6]areno **T6** a interconversão ocorre mais rapidamente e os hidrogênios do grupo CH₂ apresentam-se como um único sinal largo.

No espectro de RMN de ¹H obtido para **T4** (Figura 6, pag. 19) observa-se ainda que os hidrogênios CH₂-Ha voltados para o interior da cavidade do *p-terc*-butilcalix[4]areno apresentam-se mais blindados ($\delta 3,53$), enquanto que os hidrogênios CH₂-Hb que estão voltados para fora da cavidade do *p-terc*-butilcalix[4]areno apresentam-se mais desblindados ($\delta 4,34$) (GUTSCHE *et al.*, 1985).

Devido à possibilidade de rotação dos anéis aromáticos em torno das ligações sigma (metilênicas) presentes entre as unidades fenólicas, os calix[*n*]arenos podem apresentar várias conformações. Em geral, o aumento do número de unidades fenólicas no macrociclo é acompanhado de um aumento da mobilidade conformacional. Essa característica torna-se uma ferramenta de grande importância para a identificação e determinação estrutural destes macrociclos (MANDOLINI e UNGARO, 2000).

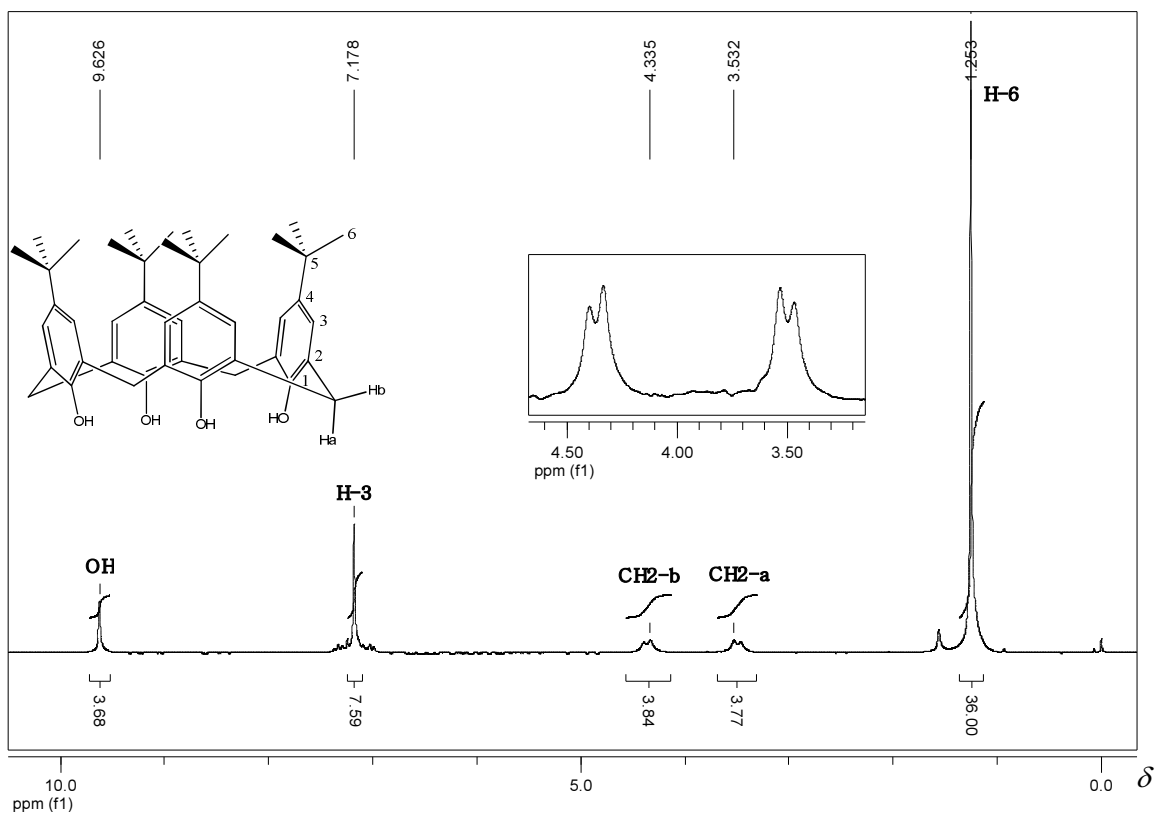


Figura 6: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3 , δ_{TMS} 0,00) de T4.

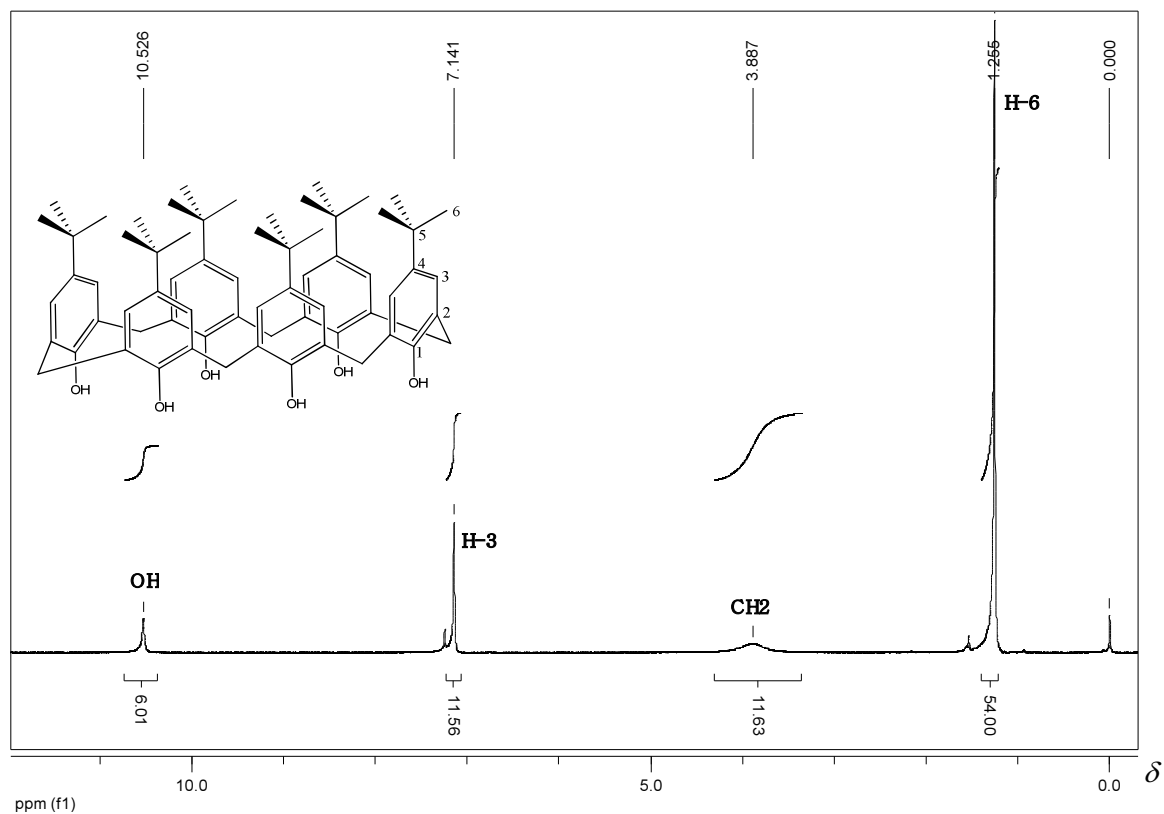


Figura 7: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3 , δ_{TMS} 0,00) de T6.

Adicionalmente, no espectro de RMN ^1H de **T4** observou-se um simpleto em $\delta 1,25$ correspondente aos hidrogênios metílicos (H-6) do grupamento *terc*-butila integrado para 36 hidrogênios. O sinal simpleto observado em $\delta 7,18$ foi atribuído aos hidrogênios aromáticos H-3 apresentando uma integração aproximada para oito hidrogênios. Enquanto que, em $\delta 9,63$ observa-se o sinal correspondente aos hidrogênios das hidroxilas fenólicas, com integração aproximada para quatro hidrogênios.

Uma atribuição semelhante para os hidrogênios H-6 e H-3 de **T6** pôde ser realizada. Ao analisarmos o espectro de RMN de ^1H obtido para **T6** (Figura 7, pag. 19) observamos que os hidrogênios H-6 e H-3 apresentaram valores de deslocamentos químicos, respectivamente, de $\delta 1,26$ e $\delta 7,14$, enquanto os hidrogênios das hidroxilas foram observados em $\delta 10,53$.

A diferença nos valores dos deslocamentos químicos para os hidrogênios das hidroxilas fenólicas também é um ponto interessante na caracterização estrutural dos calix[*n*]arenos, para o *p-terc*-butilcalix[4]areno **T4** o sinal das hidroxilas fenólicas ocorre abaixo de 10 ppm ($\delta 9,63$), enquanto para o *p-terc*-butilcalix[6]areno **T6** o sinal das hidroxilas fenólicas é observado acima de 10 ppm ($\delta 10,53$), essa variação ocorre devido a diferença das forças de ligações de hidrogênio intramolecular existente nestes compostos (LAZZAROTO *et al.*, 1995).

Na Figura 8 (pag. 21) são apresentados o espectro de RMN de ^{13}C (a) e o subespectro de DEPT 135 (b) obtidos para **T4**. O sinal mais intenso em $\delta 31,7$ com fase positiva nos dois espectros pôde ser atribuído aos carbonos metílicos (C-6) do grupo *terc*-butila. Este sinal encontra-se ainda numa região característica para os sinais de grupamentos alquila ($\delta 0-45$ ppm) (SILVERSTEIN e WEBSTER, 2000). O sinal presente nos espectros em $\delta 32,6$ apresenta-se como único sinal com fase negativa no espectro de DEPT 135 (b). Dessa forma, esse sinal pode ser atribuído, inequivocamente, aos carbonos das ligações de **T4**, por se tratarem estes dos únicos carbonos do tipo CH_2 presentes na estrutura. Ainda na região normalmente atribuída a carbonos de grupamentos alquila, o sinal em $\delta 34,3$ (ausente no subespectro de DEPT 135) foi atribuído ao carbono quaternário C-5 do grupo *terc*-butila.

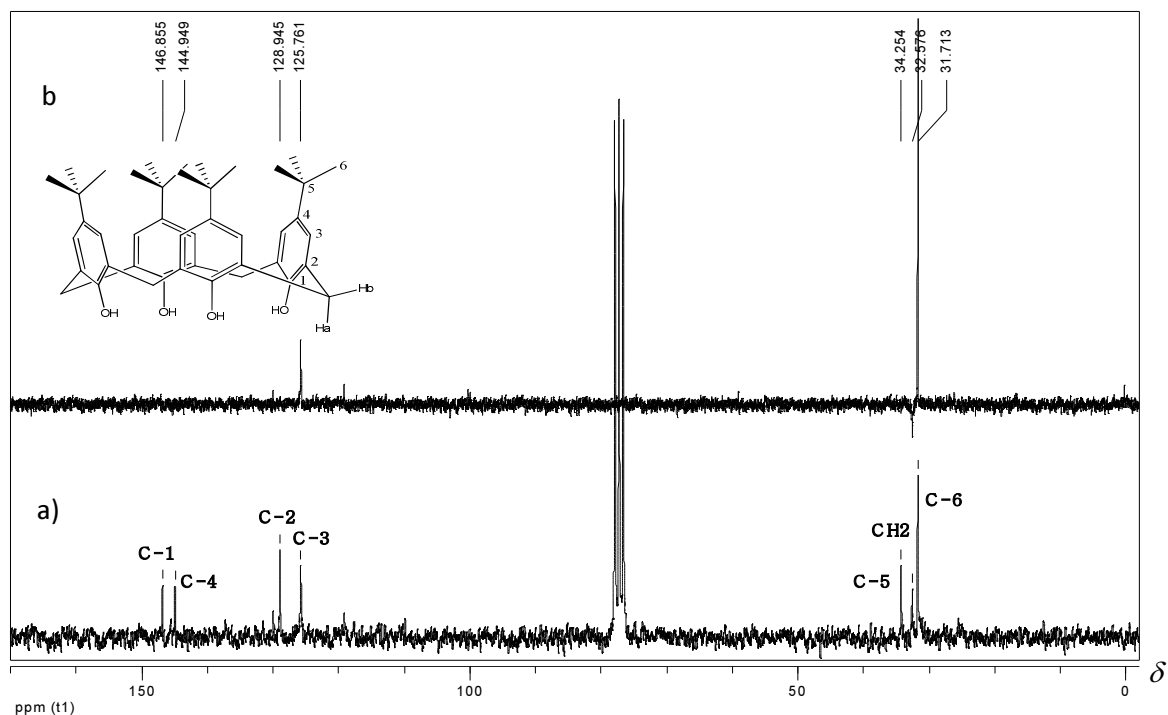


Figura 8: a) Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,27) e b) subspectro DEPT 135 (50 MHz; CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,0) do *p-tert*-butilcalix[4]areno **T4**.

Na região característica de carbonos aromáticos (δ 110-170) são observados no espectro de RMN de ^{13}C de **T4**, quatro sinais, enquanto que no subspectro de DEPT 135 apenas o sinal em δ 125,8 é observado. Desta forma, este sinal pode ser atribuído aos carbonos C-3. Com relação aos três sinais presentes no espectro de RMN de ^{13}C (δ 129,0, 145,0 e 146,9), ainda não-atribuídos, vemos que o sinal em δ 129,0 apresenta uma maior intensidade. Este sinal pode ser atribuído aos carbonos C-2, uma vez que dentre os carbonos ainda não identificados (C-1, C-2 e C-4), estes se apresentam em maior número na molécula (oito carbonos C-2). O sinal em δ 146,9 pode então ser atribuído aos carbonos C-1 que por estarem diretamente ligados a hidroxilas apresentam-se mais desblindados. O sinal em δ 145,0 foi então atribuído aos carbonos C-4.

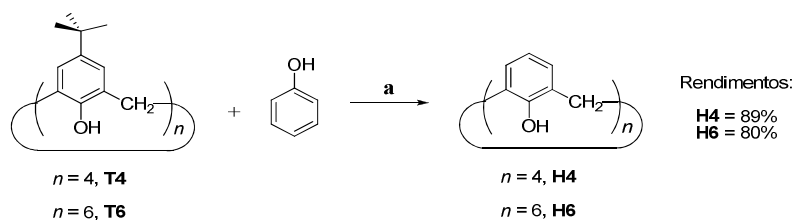
O espectro de RMN de ^{13}C foi também obtido para **T6** (Figura 61, Anexo III, pag. 206). Ao compararmos os espectros obtidos para **T6** com os espectros obtidos para **T4**, apenas pequenas variações nos valores de deslocamento químico foram observadas, permitindo assim que as atribuições fossem feitas de uma maneira similar. Assim, as atribuições dos sinais presentes nos espectros obtidos para o composto **T6** são: δ 31,4 (C-6), δ 32,3 (CH_2), δ 34,0 (C-5), δ 125,5 (C-3), δ 128,7 (C-2), δ 144,7 (C-4) e δ 146,6

(C-1). Estes valores encontram-se de acordo com valores previamente descritos na literatura (GUTSCHE *et al.*, 1981).

I.3.1.2. Síntese dos calix[*n*]arenos **H4** e **H6**

Os calix[*n*]arenos **H4** e **H6**, foram sintetizados a partir de reações de desalquilação dos correspondentes *p-terc*-butilcalix[*n*]arenos **T4** ou **T6**, respectivamente.

Nestas reações, **T4** e **T6** foram tratados com fenol empregando-se tolueno como solvente. Para catálise das reações foi empregado cloreto de alumínio (AlCl₃) e os sistemas foram mantidos sob agitação magnética e atmosfera de argônio conforme é apresentado no Esquema 8. Ao final das reações, os calix[*n*]arenos **H4** e **H6** foram obtidos com rendimentos de 89% e 80%, respectivamente.



Esquema 8: Síntese dos calix[*n*]arenos **H4** e **H6**. *Reagentes e condições:* **a)** para *n* = 4 ou 6, AlCl₃, tolueno, temperatura ambiente, atmosfera de argônio, 1h.

Para caracterização estrutural de **H4** e **H6** foram obtidos os espectros na região do infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C. Devido à semelhança estrutural apresentada por **H4** e **H6**, serão discutidos mais detalhadamente os dados de caracterização obtidos para **H4**. Dados necessários para a distinção do tamanho do macrociclo formado são discutidos. O espectro na região do infravermelho obtido para **H4** é apresentado na Figura 9 (pag. 23). Observou-se uma banda larga e intensa em 3225 cm⁻¹ característica do estiramento das ligações O-H fenólicas de **H4** e em 3032 cm⁻¹ uma banda relativa ao estiramento da ligação C_{sp2}-H. Em 1468 e 1210 cm⁻¹ foram observadas as bandas características dos estiramentos das ligações C=C e C-O, respectivamente. Para **H6** as mesmas bandas características de **H4** foram observadas no espectro de infravermelho (Figura 62, Anexo III, pag. 207), apresentando apenas pequenas variações nos valores de números de onda.

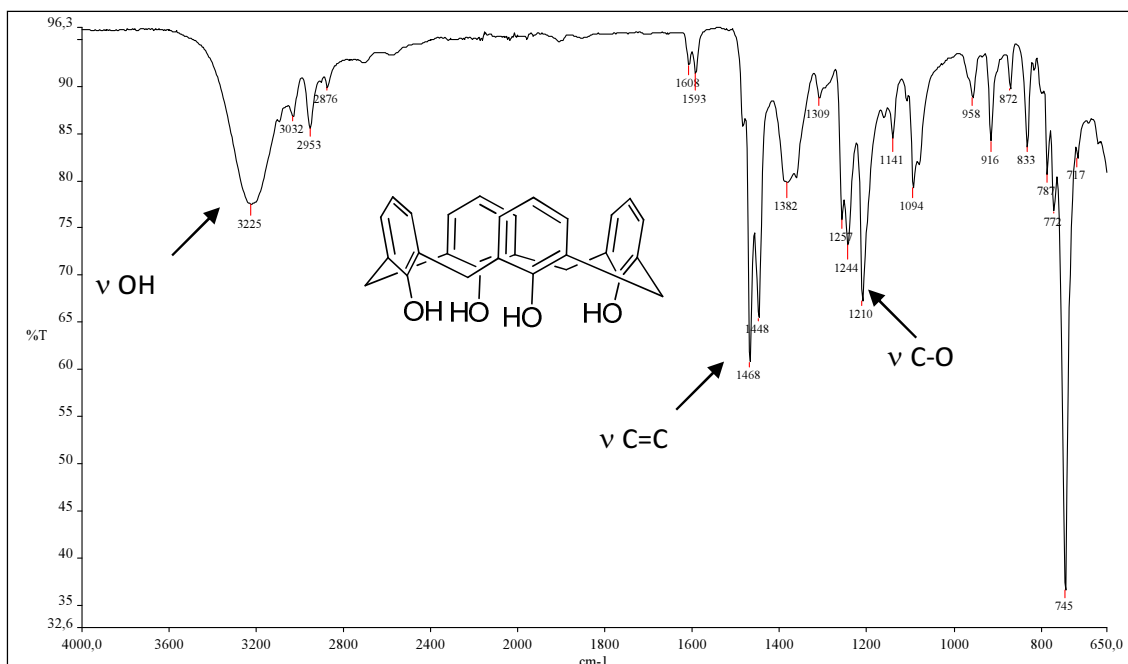


Figura 9: Espectro na região do IV (ATR, cm^{-1}) do calix[4]areno **H4**.

O espectro de RMN de ^1H obtido para **H4** é apresentado na Figura 10 (pag. 24). Neste espectro observou-se um padrão semelhante àquele apresentado no espectro de **T4** (Figura 6, pag. 19), apresentando novamente um par de sinais (agora na forma de sinais largos) atribuídos aos hidrogênios dos grupos metilênicos ($\text{CH}_2\text{-Ha}$ em $\delta 3,56$ e $\text{CH}_2\text{-Hb}$ em $\delta 4,24$). Assim, como ocorrido para o *p-terc*-butilcalix[6]areno (**T6**), o espectro de RMN de ^1H de **H6** (Figura 63, Anexo III, pag. 207) apresentou para os hidrogênios do grupo CH_2 um único sinal na forma de simpleto largo em $\delta 3,92$. Este comportamento diferente entre **H4** e **H6** pôde ser novamente atribuído a menor mobilidade conformacional apresentada pelo calix[4]areno **H4**, que permitiu a detecção dos hidrogênios do grupamento CH_2 em ambientes químicos diferentes.

No espectro de RMN de ^1H obtido para **H4** observou-se ainda, na região de hidrogênios aromáticos ($\delta 6\text{-}9$ ppm), um sinal em $\delta 6,73$ na forma de um tripleto ($J = 7,6$ Hz) que pôde ser atribuído aos hidrogênios H-4. O duplete em $\delta 7,05$ ($J = 7,6$ Hz) é referente aos hidrogênios H-3, enquanto que o sinal correspondente aos hidrogênios das hidroxilas foi observado na forma de um simpleto em $\delta 10,21$.

Para **H6**, o espectro de RMN de ^1H (Figura 63, Anexo III, pag. 207) foi obtido sendo a atribuição realizada de maneira análoga a realizada para **H4**.

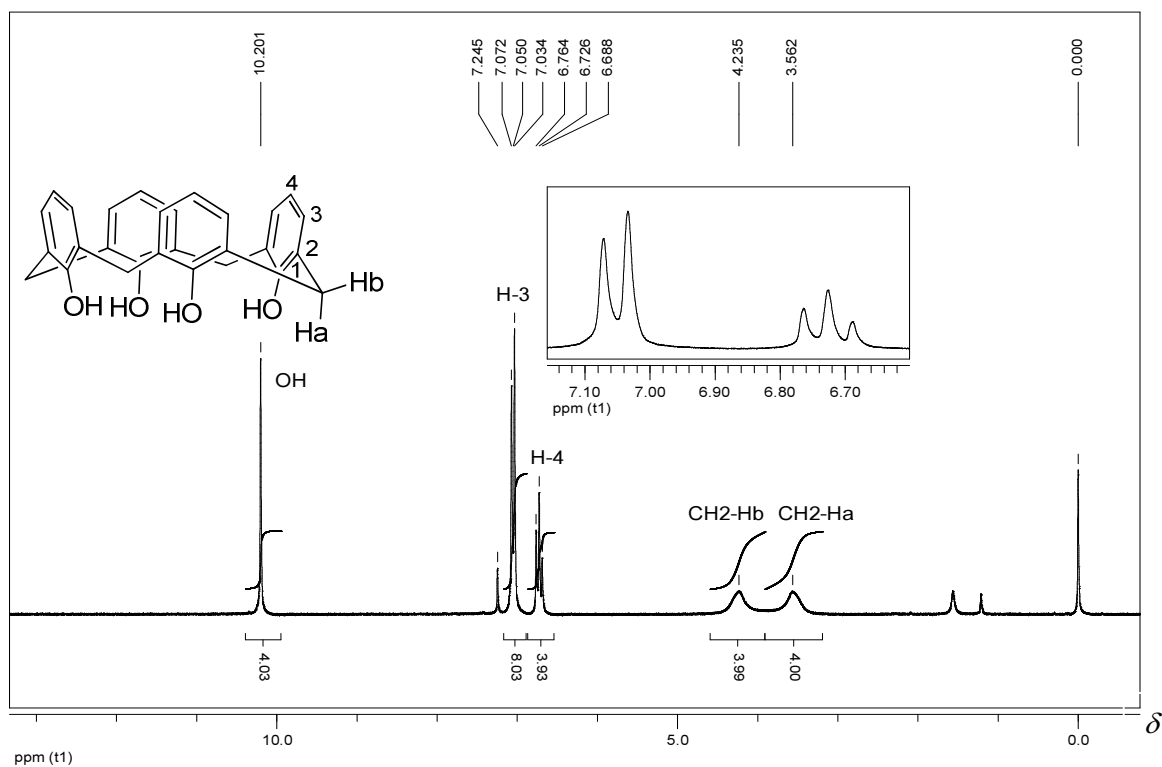


Figura 10: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3 , δ_{TMS} 0,00) do calix[4]areno **H4**.

No espectro de RMN de ^{13}C de **H4** (Figura 11, pag. 25) o sinal em δ 31,7 foi atribuído aos carbonos metilênicos. Na região de carbonos aromáticos, os sinais presentes em δ 122,2, 128,2 e 129,0 foram atribuídos, respectivamente, a C-4, C-2 e C-3. O sinal observado em δ 149,0 foi atribuído à C-1, sendo este mais desblindado por estar diretamente ligado ao átomo do oxigênio da hidroxila. Estes dados encontram-se de acordo com os dados espectroscópicos previamente descritos na literatura para **H4** (RATHORE *et al.*, 2004).

Para **H6**, apenas pequenas variações nos valores de deslocamento químico dos átomos de carbono foram observadas (Figura 64, Anexo III, pag. 207).

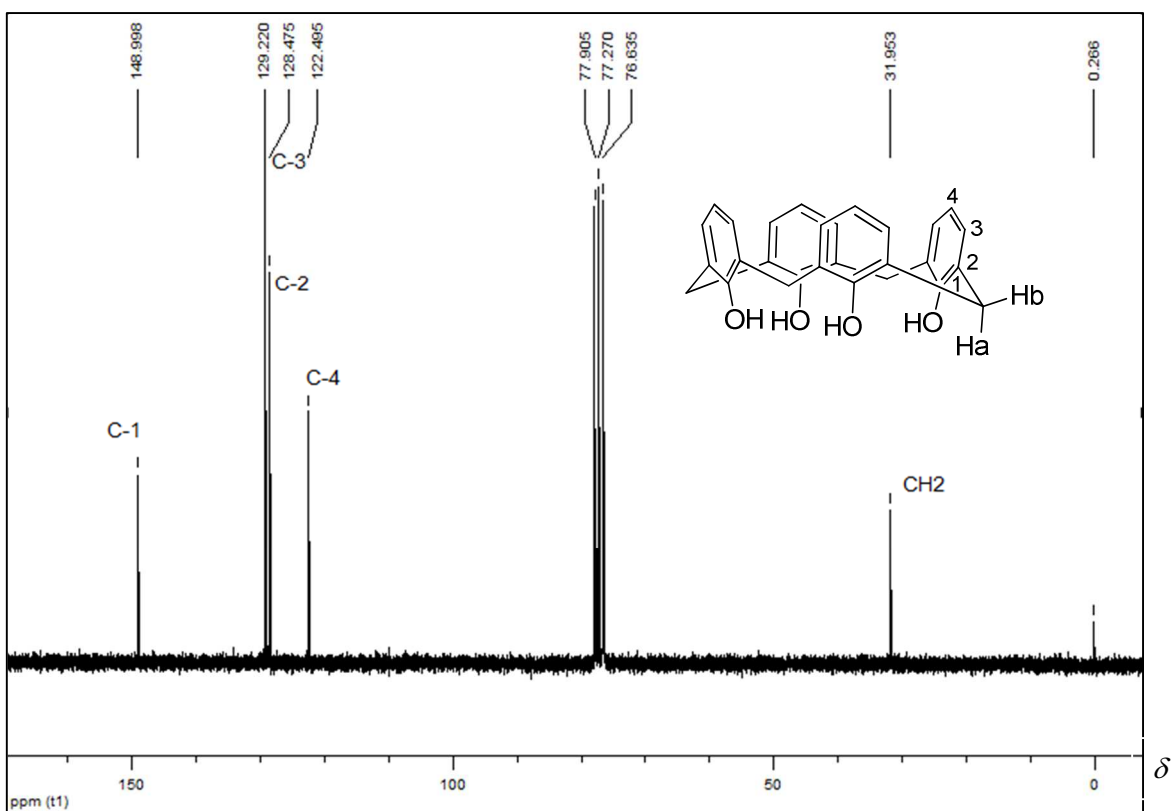
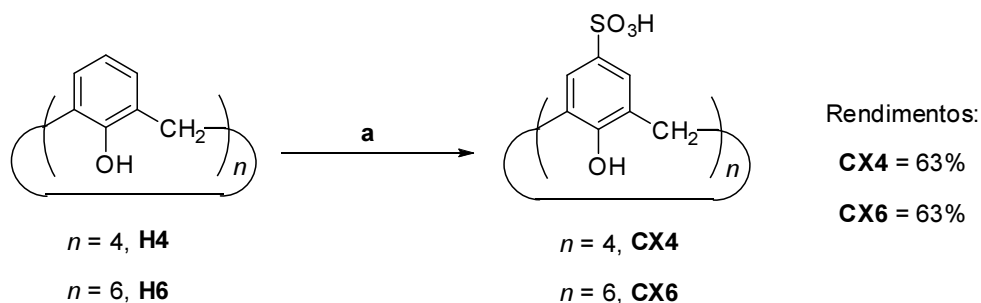


Figura 11: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 77,27) do calix[4]areno **H4**.

I.3.1.3. Síntese dos ácidos *p*-sulfônico calix[*n*]arenos **CX4** e **CX6**

Os calix[*n*]arenos sulfonados **CX4** e **CX6** foram sintetizados a partir de reações de sulfonação de **H4** e **H6**, respectivamente, empregando-se ácido sulfúrico concentrado (95-98%) (Esquema 9) (PERRET *et al.*, 2006). Sob estas condições **CX4** e **CX6** foram obtidos com rendimentos de 63% e 66%, respectivamente.



Esquema 9: Obtenção dos ácidos *p*-sulfônico calix[*n*]arenos **CX4** e **CX6**. Reagentes e condições: **a)** para $n = 4$ ou 6 , H_2SO_4 , temperatura $80\text{ }^\circ\text{C}$, 4h.

A caracterização estrutural de **CX4** e **CX6** foi realizada mediante a análise dos espectros na região do infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C . Devido à semelhança estrutural apresentada por **CX4** e **CX6**, serão discutidos mais detalhadamente os dados obtidos para **CX4**.

O espectro na região do infravermelho obtido para **CX4** é apresentado na Figura 12. Uma banda bastante alargada foi observada entre 3000-3400 cm^{-1} característica dos estiramentos das ligações O-H fenólicas. Em 1152 cm^{-1} observou-se uma banda larga e intensa, relativa ao estiramento da ligação S-O. No espectro no infravermelho obtido para **CX6** (Figura 65, Anexo III, pag. 208) as mesmas bandas características foram observadas.

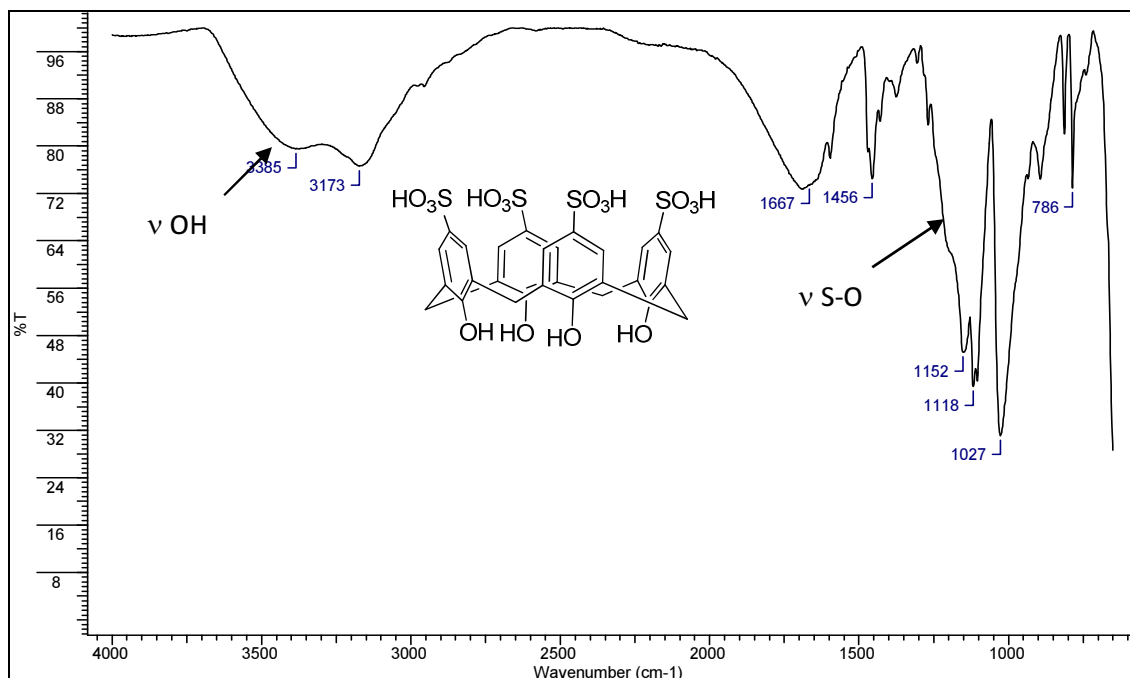


Figura 12: Espectro na região do IV (ATR, cm^{-1}) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno **CX4**.

Os espectros de RMN de ^1H dos calix[*n*]arenos sulfonados **CX4** e **CX6** foram obtidos, sendo o espectro de RMN de ^1H de **CX4** representados na Figura 13 (pag. 27). Ao analisarmos o espectro de RMN de ^1H de **CX4** (obtido em D_2O), podemos observar que este apresenta, para os hidrogênios dos grupos CH_2 , um padrão diferente ao observado para estes grupos nos espectros de RMN de ^1H (obtidos em CDCl_3) dos calixarenos **T4** e **H4** (Figuras 6 e 10, pag. 19, respectivamente). No espectro de **CX4** (Figura 13) podemos ver um único sinal em δ 3,70 dos hidrogênios dos grupos CH_2 . Isso ocorre, devido à diferença de polaridade do solvente utilizado na obtenção dos

espectros. Em geral, o aumento da polaridade do solvente favorece o aumento da mobilidade conformacional dos calix[*n*]arenos (LAZZAROTTO *et al.*, 1995). Desta forma os hidrogênios dos grupos CH₂ de **CX4** não podem ser detectados em ambientes químicos diferentes, aparecendo então como um único sinal (PERRET *et al.*, 2006). Observou-se ainda um simpleto em δ 7,30 relativo aos hidrogênios dos anéis aromáticos (H-3). No espectro obtido em água deuterada os hidrogênios do grupo OH e SO₃H não foram observados devido à ocorrência do fenômeno de troca química rápida.

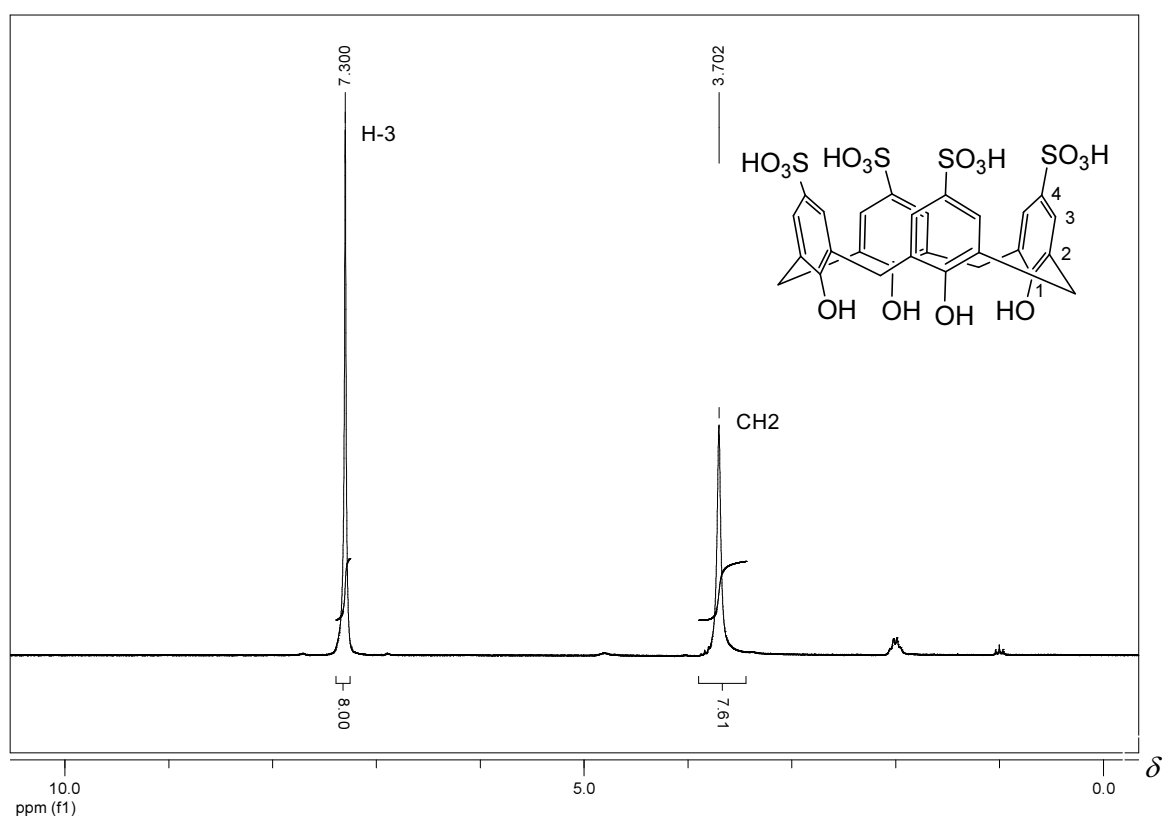


Figura 13: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; D₂O) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno **CX4**.

Para o espectro de RMN de ¹H obtido para **CX6** (Figura 66, Anexo III, pag. 208), os sinais dos hidrogênios dos grupamentos CH₂ (δ 3,70) e dos hidrogênios H-3 (δ 7,26) foram observados com os mesmos padrões aos apresentados no espectro de **CX4** (Figura 13).

O espectro de RMN de ¹³C (a) e o subespectro DEPT 135 (b) obtidos para **CX4** são mostrados na Figura 14 (pag. 28). O sinal presente em δ 30,5, em ambos os espectros, aparece como único sinal com fase negativa no subespectro de DEPT 135. Desta forma, este sinal foi atribuído aos carbonos metilênicos do calixareno **CX4**. Dos

sinais presentes na região características de carbonos aromáticos, podemos observar que apenas o sinal em δ 126,1 está presente em ambos os espectros, podendo então ser atribuído aos carbonos C-3 dos anéis aromáticos, uma vez que estes são os únicos carbonos aromáticos hidrogenados da estrutura. Observaram-se ainda na região de carbonos aromáticos três sinais (δ 127,7, 134,9 e 152,9) presentes apenas no espectro de RMN de ^{13}C . Estes sinais podem ser atribuídos aos carbonos aromáticos não-hidrogenados de **CX4**. Dentre os carbonos aromáticos não-hidrogenados (C-1, C-2 e C-4), C-2 é aquele que se encontra ligado diretamente a grupos menos eletronegativos (mais blindado) e assim pode ser atribuído ao sinal de menor valor de deslocamento químico (δ 127,7). O sinal em δ 135,0 foi atribuído ao C-4, enquanto que o sinal em δ 152,9 referiu-se ao carbono C-1, que por estar diretamente ligado ao átomo de oxigênio da hidroxila encontra-se mais desblindado.

Para **CX6** obteve-se o espectro de RMN de ^{13}C (Figura 67, Anexo III, pag. 208) sendo os sinais atribuídos de forma análoga ao realizado para **CX4**.

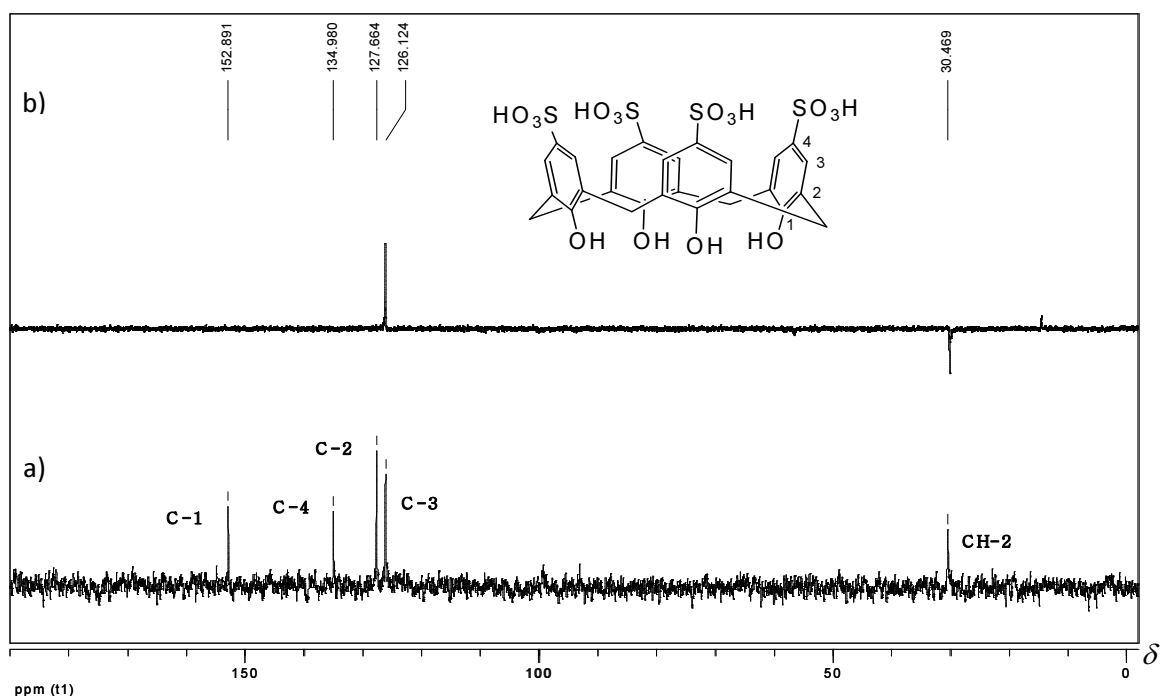


Figura 14: a) Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; D_2O) e b) subespectro DEPT 135 (50 MHz; D_2O) do ácido *p*-sulfônico calix[4]areno **CX4**.

Para a caracterização inequívoca dos ácidos *p*-sulfônico calix[*n*]arenos **CX4** e **CX6** foram obtidos os espectros de massas no modo negativo (ESI-MS) (Figuras 68 e

69, respectivamente, Anexo III pag. 209). Nos espectros de massas obtidos observa-se para **CX4** (Figura 68, Anexo III, pag. 209) o pico $[M-H]^-$ de razão m/z 743,11 e para **CX6** (Figura 69, Anexo III, pag. 209) o pico $[M-H]^-$ de razão m/z 1115,02. Os espectros de massas obtidos corroboram as estruturas propostas para **CX4** e **CX6**.

I.3.2. Síntese de xantenonas empregando-se calix[n]arenos como catalisadores

Uma vez concluída a síntese dos calix[n]arenos, foram iniciados os estudos visando à aplicação dessas substâncias como catalisadores na síntese de xantenonas. Para a avaliação das melhores condições de reação, a ciclocondensação entre o 4-fluorobenzaldeído, 5,5-dimetil-cicloexa-1,3-diona (dimedona) e β -naftol foi estabelecida como reação modelo (Figura 15). Algumas condições já previamente estabelecidas na literatura para a reação (temperatura de reação de 120 °C e ausência de solvente) (HERAVI *et al.*, 2010) foram adotadas em nossos estudos.

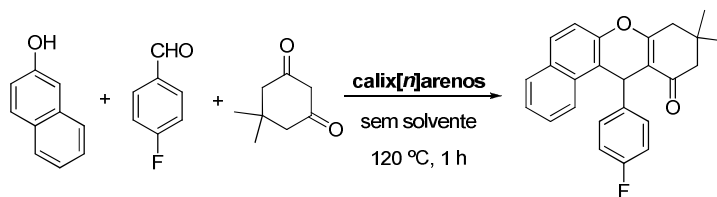
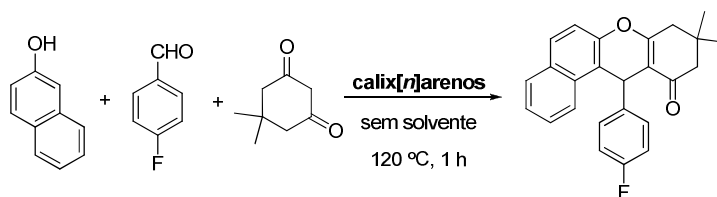


Figura 15: Reação-modelo empregada nos estudos das condições para a síntese das xantenonas sob catálise dos calix[n]arenos.

Na Tabela 2 são apresentados os rendimentos obtidos das xantenonas ao empregarmos **CX4** e **CX6** em diferentes concentrações. Estes calix[n]arenos foram, primeiramente avaliados, por já serem descritos na literatura como catalisadores eficientes em diferentes reações de ciclocondensação (DA SILVA *et al.*, 2011, SIMÕES *et al.*, 2013). Os calix[n]arenos não sulfonados (**T4**, **T6**, **H4** e **H6**) também foram avaliados de modo a se observar o papel da presença dos grupos sulfônicos ($-SO_3H$) na eficiência catalítica observada para os calix[n]arenos na reação modelo.

Tabela 2: Rendimentos obtidos empregando-se os calix[*n*]arenos em diferentes concentrações na síntese de xantenonas frente a uma reação modelo



Reação	Catalisador (mol %)	Rendimento (%)
1	--	16
2	CX4 (0,15)	53
3	CX4 (0,50)	57
4	CX4 (1,0)	61
5	CX4 (1,5)	74
6	CX4 (2,0)	63
7	CX6 (0,15)	54
8	CX6 (0,50)	61
9	CX6 (1,0)	64
10	CX6 (1,5)	68
11	CX6 (2,0)	67
12	T4, T6, H4 e H6	<26

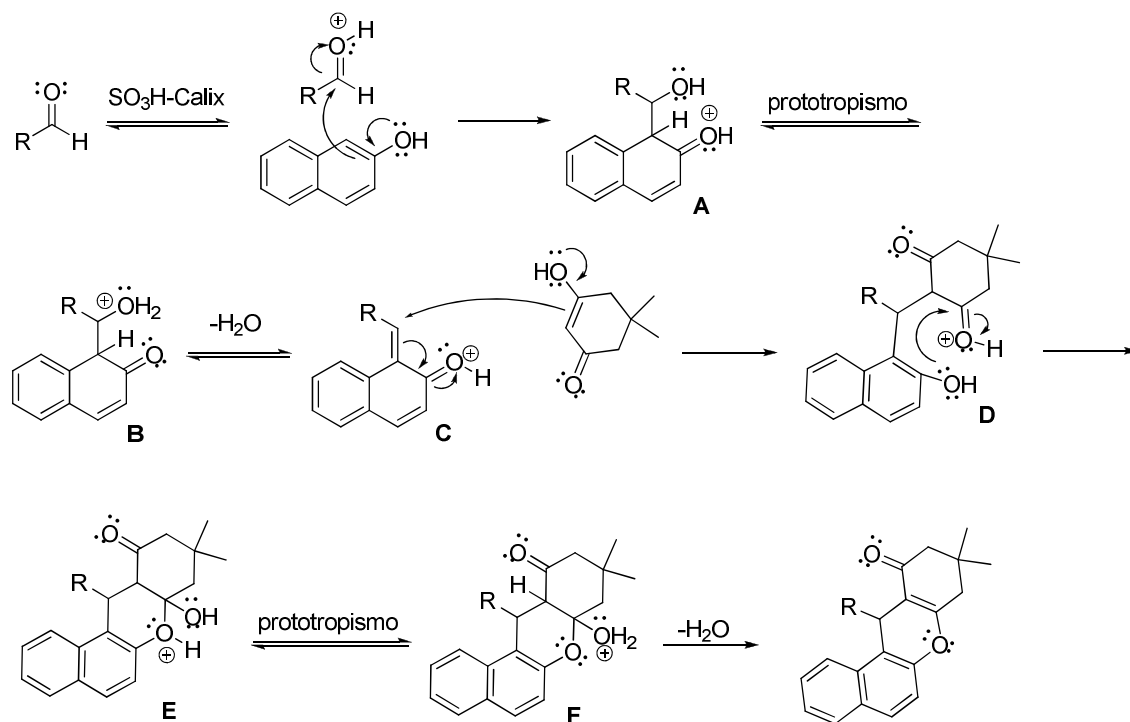
Razão molar entre o 4-fluoro-benzaldeído:β-naftol:dimedona = 1,0:1,2:1,5.

Na ausência de catalisador o produto da reação modelo foi obtido com apenas 16% de rendimento (Tabela 2, Reação 1). Este resultado demonstrou a necessidade do emprego de um catalisador para promoção da reação estudada.

Os calix[*n*]arenos sulfonados **CX4** e **CX6** foram, então, testados como catalisadores numa proporção de 0,15 mol%, e observou-se a formação do produto desejado com rendimentos de 53 e 54% (Tabela 2, reações 2 e 7), respectivamente, já demonstrando uma atividade catalítica promissora desses compostos para a reação estudada. Posteriormente, aumentou-se a quantidade dos calix[*n*]arenos sulfonados na reação e observou-se que no intervalo de proporções de 0,5-1,5 mol%, um aumento da proporção do calix[*n*]areno empregado foi acompanhado de um aumento de rendimento do produto desejado (Tabela 2). Empregando-se **CX4** e **CX6** na proporção de 1,5 mol%, o produto desejado foi obtido com 74% e 68% de rendimento (Tabela 2, reações 5 e 10), respectivamente. Porém, quando empregou-se **CX4** e **CX6** em 2,0 mol% foi observado um decréscimo no rendimento da reação catalisada por **CX4** (Tabela 2,

reação 6), enquanto que, para **CX6** o rendimento (Tabela 2, pag. 30, reação 11) permaneceu aproximadamente igual ao observado empregando-se 1,5 mol% de **CX6** (Tabela 2, pag. 30, reação 10). Após observarmos o comportamento da reação na presença dos calix[*n*]arenos sulfonados, os calix[*n*]arenos precursores (**T4**, **T6**, **H4** e **H6**) foram testados na proporção de 1,5 mol%. O emprego dos calix[*n*]arenos **T4**, **T6**, **H4** e **H6** como catalisadores não resultou em um aumento expressivo nos rendimentos (rendimentos inferiores à 26%, Tabela 2, pag. 30, reação 12) das reações quando comparado àquele observado para a reação não-catalisada. Este conjunto de resultados evidencia a importância da presença do grupo -SO₃H no calix[*n*]areno para a catálise da reação em estudo. Além disso, constatou-se a partir dos resultados obtidos que o tamanho da cavidade dos ácidos *p*-sulfônico calix[*n*]arenos não foi um fator determinante para a atividade catalítica destes macrociclos, uma vez que os ácidos *p*-sulfônico calix[*n*]arenos **CX4** e **CX6** apresentaram atividades catalíticas bastante semelhantes.

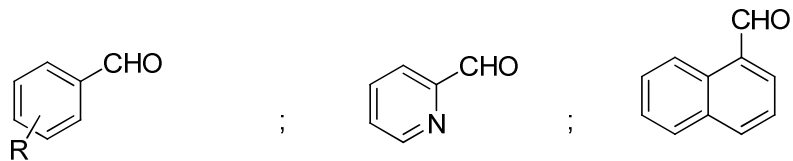
O mecanismo proposto (Esquema 10, pag. 32) (NANDI *et al.*, 2009) para a reação de preparação das xantenonas consiste inicialmente, na protonação da carbonila do aldeído pelo calixareno sulfonado. Ocorre em seguida uma reação de substituição eletrofílica que é assistida pelo par de elétrons não ligantes do átomo de oxigênio da hidroxila fenólica, há a condensação do composto fenólico ao aldeído originando o intermediário **A**. O intermediário olefínico **C** é formado após a abstração do próton e perda de uma molécula de água. Ocorre então, o ataque nucleofílico da forma enólica da dimedona ao intermediário olefínico **C**, *via* adição do tipo Michael, reestabelecendo, portanto, a aromaticidade do anel fenólico e levando a formação do intermediário **D**. Ocorre então no intermediário **D** um ataque nucleofílico intramolecular da hidroxila fenólica à carbonila protonada do sistema 1,3-dicarbonílico, levando a formação do intermediário **E**. Por fim, ocorre uma eliminação de água e formação da olefina endocíclica conjugada.



Esquema 10: Mecanismo proposto para síntese das xantenonas a partir de uma reação multicomponente sob catálise ácida.

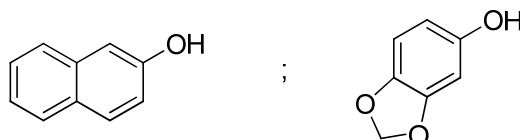
Uma vez otimizadas as condições para a reação, vinte e quatro xantenonas foram sintetizadas empregando-se diferentes aldeídos, compostos 1,3-dicarbonílicos e substratos fenólicos (Figura 16, pag. 33) na presença dos ácidos *p*-sulfônico calix[*n*]arenos **CX4** ou **CX6** na proporção de 1,5 mol% (Tabela 3, pag. 34). O ácido *p*-sulfônico calix[4]areno **CX4** forneceu rendimentos que variaram de 64-92%, enquanto que para o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno **CX6** os rendimentos variaram de 66-91%. Ambos **CX4** e **CX6** se mostraram eficientes, não sendo observadas diferenças significativas entre eles. Ao analisarmos os resultados obtidos (Tabela 3, pag. 34) podemos observar que uma variedade de aldeídos aromáticos foram utilizados e a presença de substituintes com diferentes efeitos sobre a densidade eletrônica do anel aromático não afetou substancialmente os rendimentos das reações. Produtos empregando os diferentes substratos fenólicos e os compostos 1,3-dicarbonílicos também foram obtidos em bons rendimentos. Das vinte e quatro xantenonas representadas na Tabela 3 (pag. 34), doze (**13**, **16-18**, **20-27**) são inéditas.

Aldeídos



R = H, 4-F, 4-SCH₃, 3-OCH₃,
3,4-(OCH₂O), 4-CN, 2-OH, 4-Cl,

Compostos fenólicos



Compostos 1,3-dicarbonílicos

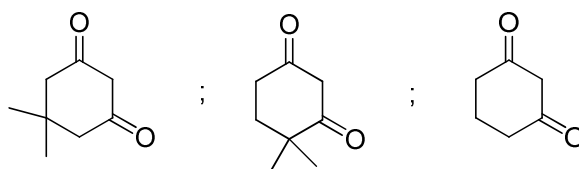
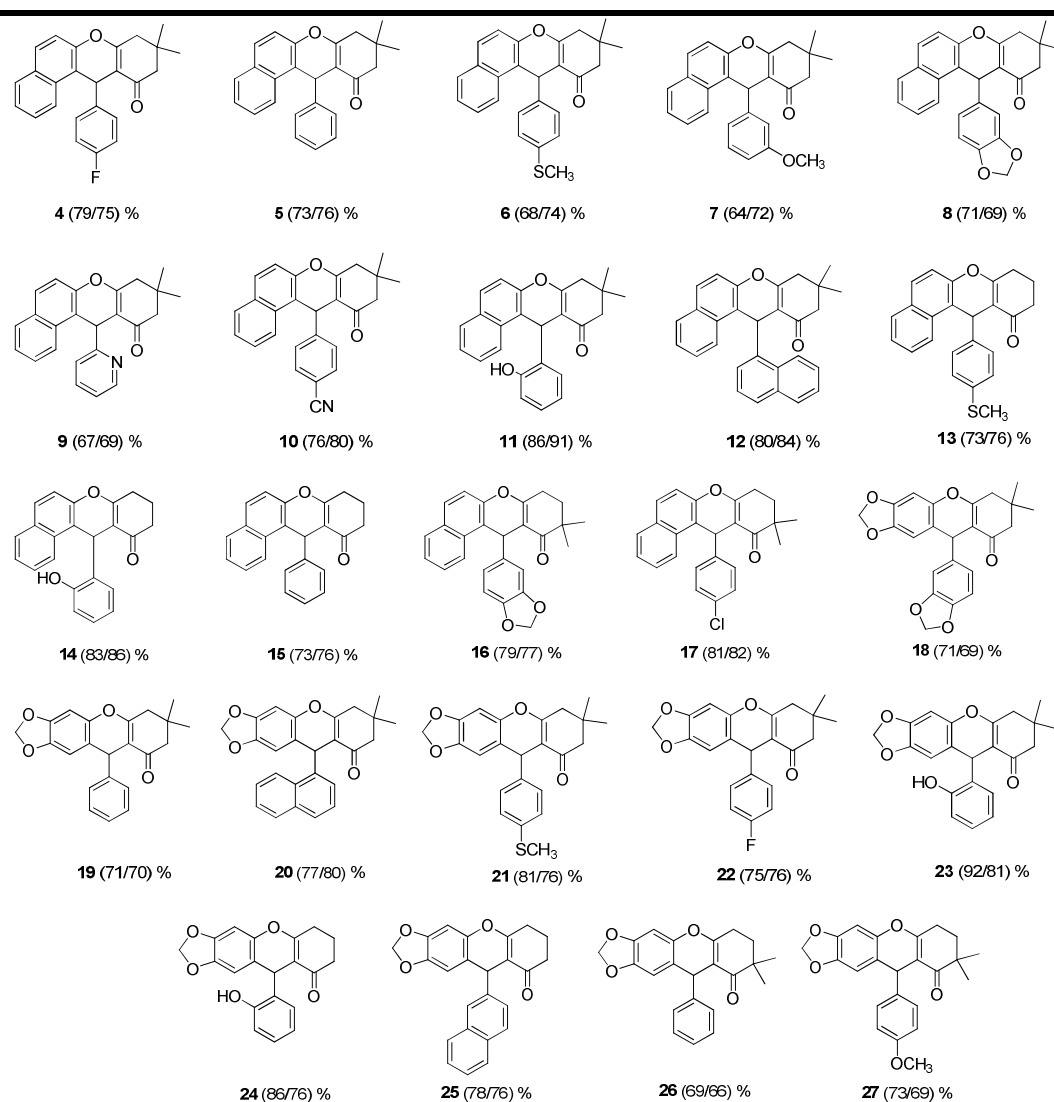
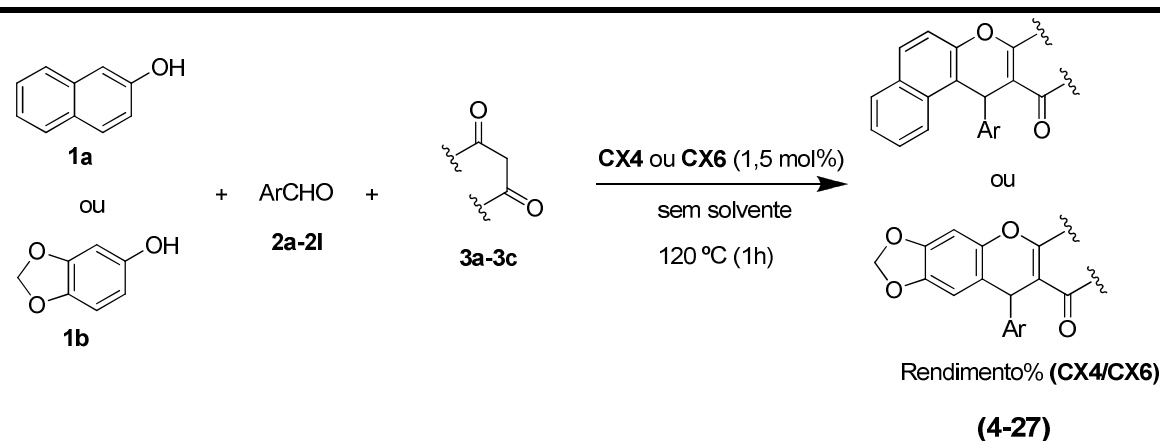


Figura 16: Substratos empregados na síntese de xantenonas catalisada por CX4 ou CX6.

Tabela 3: Síntese das xantenonas **4-27** na presença dos ácidos *p*-sulfônico calix[*n*]arenos **CX4** ou **CX6**



Razão molar entre o aldeído:composto fenólico:composto 1,3-dicarbonílico = 1,0:1,2:1,5.

Para a reação modelo, também foi realizado um estudo sobre a reutilização dos catalisadores empregados. Os calix[*n*]arenos sulfonados **CX4** e **CX6** foram recuperados (procedimento descrito na parte experimental pag. 111) e reutilizados por três ciclos de reação, não sendo observadas perdas significativas em sua atividade catalítica (Figura 17).

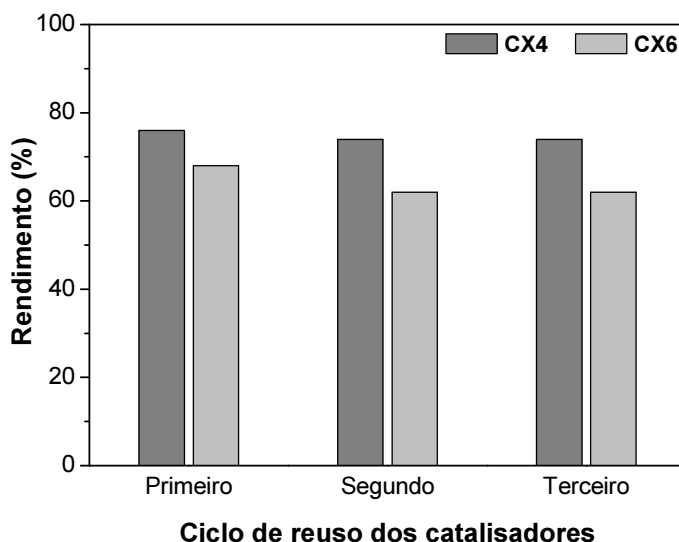
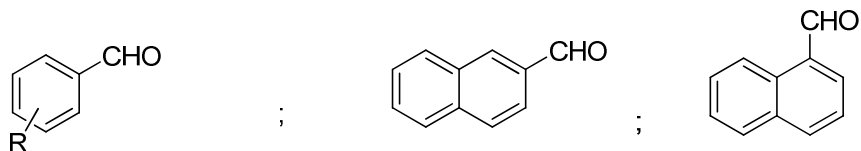


Figura 17: Resultados do reuso dos catalisadores **CX4** ou **CX6** na síntese das xantenonas (1º, 2º e 3º ciclo de reação).

Após o estudo da reação empregando-se **CX4** e **CX6** como catalisadores, foram sintetizados mais trinta e cinco xantenonas empregando-se **CX4** como o catalisador. Estes compostos foram sintetizados para explorarmos um pouco mais a metodologia desenvolvida e obtermos um maior número de compostos para a avaliação de suas atividades antiproliferativas. O ácido *p*-sulfônico calix[4]areno **CX4** foi escolhido, uma vez que, sua obtenção é experimentalmente mais simples quando comparada a obtenção do ácido *p*-sulfônico calix[6]areno **CX6** e não observou-se uma diferença significativa dos rendimentos das reações catalisadas por estes macrociclos. Os substratos empregados na síntese destes trinta e cinco compostos são apresentados na Figura 18 (pag. 36). Os compostos sintetizados, bem como os rendimentos de formação dos produtos, são apresentados na Tabela 4 (pag. 37). Os compostos obtidos empregando-se **CX4** como o catalisador foram isolados em rendimentos que variaram de 55-90%, novamente, o catalisador empregado se mostrou compatível com os diferentes

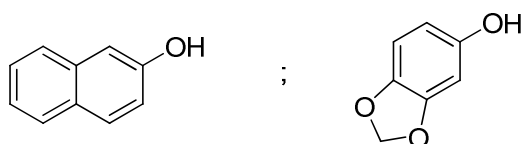
substratos utilizados nas reações. Das trinta e cinco xantenonas representadas na Tabela 4 (pag. 37), vinte e oito (33, 35-42, 44-62) são inéditas.

Aldeídos



R = H, 4-F, 4-SCH₃, 4-OCH₃, 3-OCH₃,
3,4-(OCH₂O), 4-NO₂, 4-OH, 3-OH, 2-OH,
4-OH-3-OCH₃, 4-OH-3,5-OCH₃, 4-Cl,

Compostos fenólicos



Compostos 1,3-dicarbonílicos

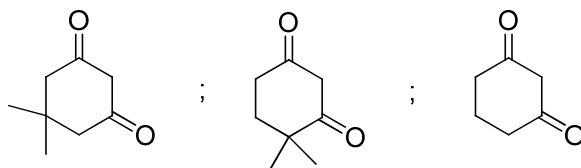
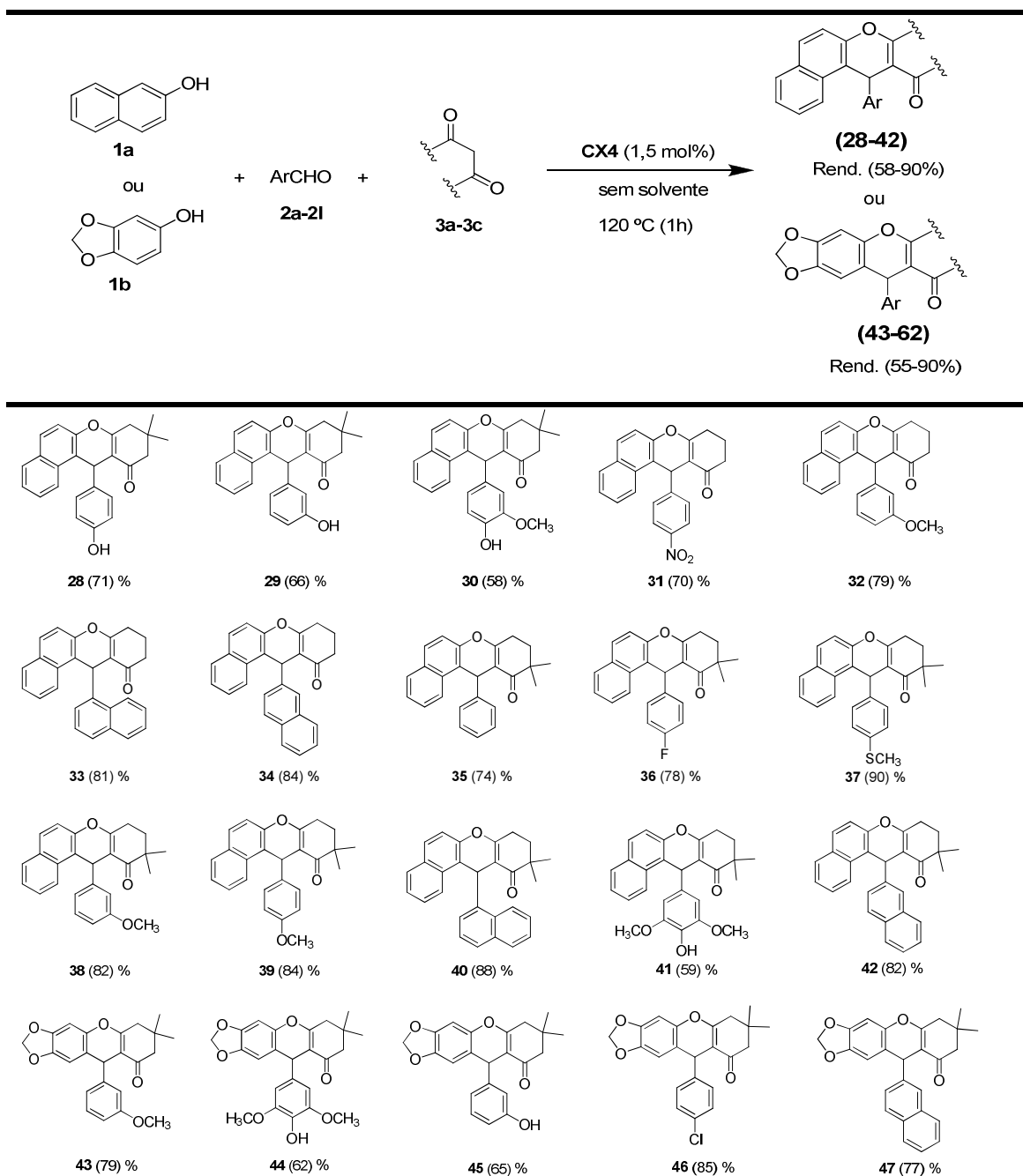
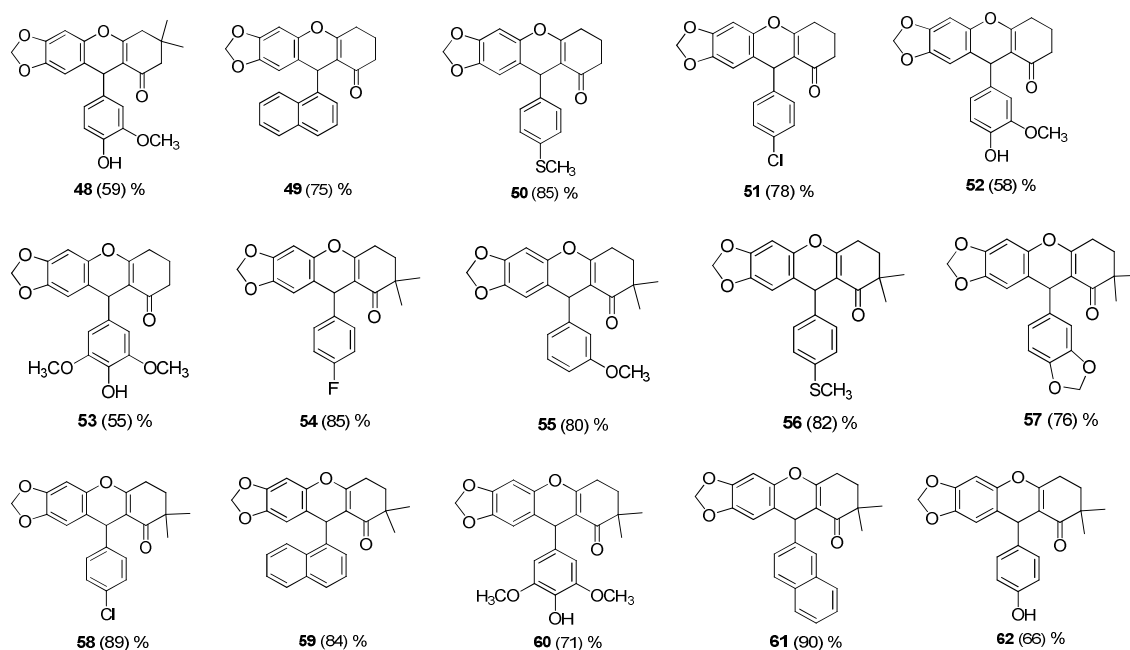


Figura 18: Substratos empregados na síntese de xantenonas catalisada por CX4.

Tabela 4: Síntese das xantenonas 28-62 na presença de CX4



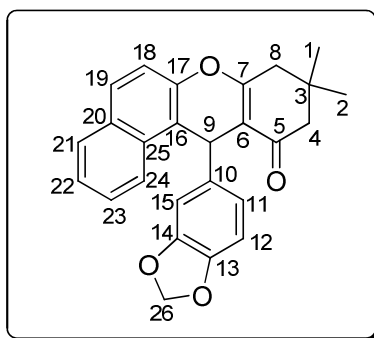


Razão molar entre o aldeído:composto fenólico:composto 1,3-dicarbonílico = 1,0:1,2:1,5.

Na síntese de xanthenonas podem ocorrer a formação de subprodutos, obtidos a partir de condensações indesejadas dos materiais de partida, podendo levar a diminuição do rendimento do produto desejado. A formação de subprodutos nesta reação multicomponente já foi previamente observada em trabalhos anteriores (TERRA, 2013), em que foram observados a formação de subprodutos, a partir da condensação de um equivalente do aldeído e de dois equivalentes da dimedona. Apesar de não termos isolado e caracterizado possíveis subprodutos, a formação de subprodutos pode ser apontada como uma das causas dos rendimentos inferiores à 60% para os compostos **30**, **41**, **48**, **52** e **53**.

I.3.2.1. Caracterização das xanthenonas sintetizadas

As xanthenonas obtidas foram devidamente caracterizadas através da espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C , análise elementar e espectrometria de massas de alta resolução. Uma vez que os compostos apresentam grande similaridade estrutural, será discutida neste trabalho a caracterização dos compostos **8**, **50** e **60**. A caracterização dos demais produtos foi realizada de modo semelhante e os dados espectroscópicos encontram-se no Capítulo IV.



Composto **8**

O composto **8** foi obtido como um sólido branco e apresentou temperatura de fusão de 193,0-196,0 °C (Lit. = 190-191 °C; KUNDU *et al.*, 2011). No espectro na região do IV para o referido composto (Figura 19, pag. 40) foram observadas bandas entre 3030-3070 cm^{-1} , sendo estas bandas características do estiramento de ligações $C_{sp^2}\text{-H}$. Em 2960 e 2878 cm^{-1} observaram-se estiramentos característicos de ligações $C_{sp^3}\text{-H}$. A banda em 2776 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento simétrico (ν_s) das ligações C-H do grupo metilenodioxí. Em 1644 cm^{-1} foi observada uma banda bastante intensa referente ao estiramento da ligação C=O e em 1596 cm^{-1} a banda referente ao estiramento da ligação C=C. As bandas em 1506, 1488 e 1438 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos das ligações C=C dos anéis aromáticos. Observou-se ainda em 1226 cm^{-1} uma banda intensa característica do estiramento da ligação C-O do grupamento metilenodioxí e, em 1036 cm^{-1} , uma banda atribuída ao estiramento da ligação do tipo $C_{sp^2}\text{-O}$ (BARBOSA, 2007).

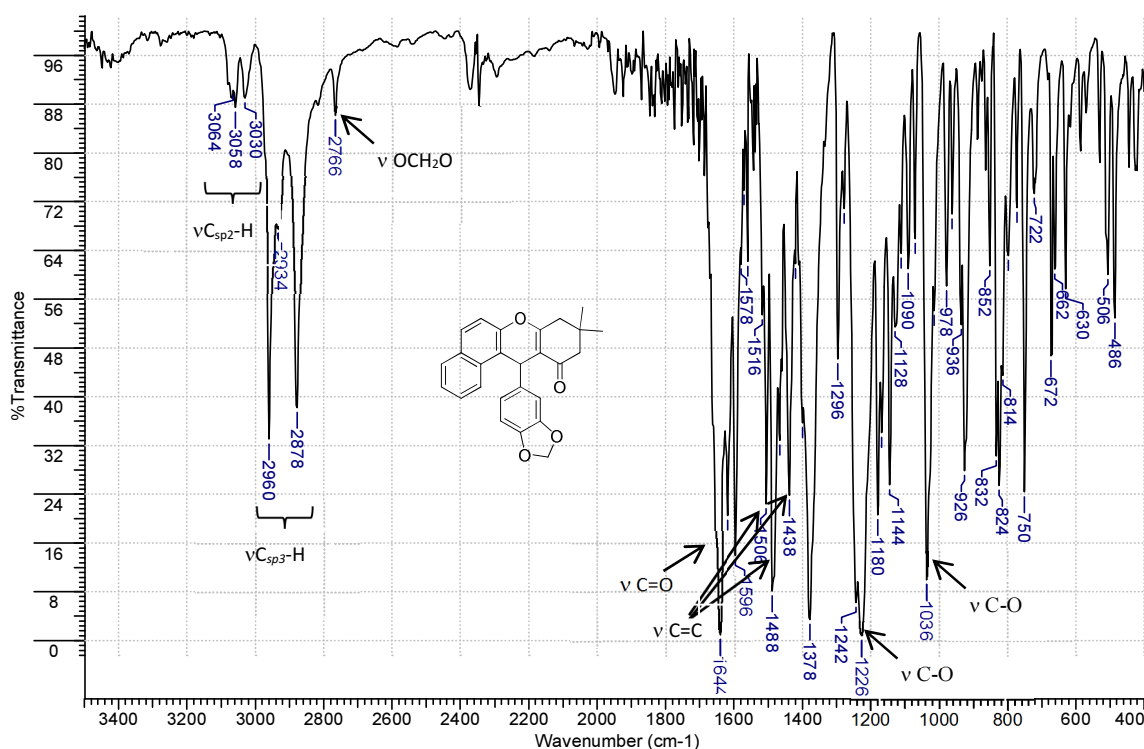


Figura 19: Espectro na região do IV (KBr, cm^{-1}) obtido para o composto **8**.

No espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **8** (Figura 20, pag. 41) foram observados dois simpletos, um em $\delta 0,95$ e outro em $\delta 1,06$, ambos integrados para três hidrogênios, que foram atribuídos aos hidrogênios dos dois grupos metila. Os dois sinais largos em $\delta 2,25$ e $2,50$ (H-4 e H-8), ambos integrados para dois hidrogênios, foram atribuídos aos hidrogênios de dois grupos metilênicos ($-\text{CH}_2-$). Um simpleto, integrado para um hidrogênio, foi observado em $\delta 5,63$ sendo atribuído ao hidrogênio benzílico (H9). Em $\delta 5,71$ e $5,76$ observaram-se dois sinais largos sobrepostos, integrados para dois hidrogênios, sendo estes atribuídos aos hidrogênios metilênicos do grupo metilenodioxí ($-\text{OCH}_2\text{O}-$).

Na região característica de hidrogênios aromáticos observaram-se cinco sinais. O duplete em $\delta 6,59$ ($J = 7,71$ Hz), integrado para um hidrogênio, foi atribuído ao hidrogênio H-11, o multiplete entre $\delta 6,73-6,94$, integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H-12 e H-15. Entre $\delta 7,18-7,53$ foi observado um multiplete, com integração para três hidrogênios, atribuído aos hidrogênios H-19, H-22 e H-23. Outro multiplete entre $\delta 7,60-7,80$ foi observado, apresentando integração para dois hidrogênios, atribuído aos hidrogênios H-21 e H-24. Ainda na região característica de hidrogênios aromáticos foi observado um duplete em $\delta 7,97$ ($J = 7,83$ Hz), integrado

para um hidrogênio, esse sinal foi atribuído ao hidrogênio H-18. Os valores de deslocamento químico de hidrogênio, bem como os valores das constantes de acoplamento escalar encontram-se de acordo com os dados, anteriormente apresentados na literatura (Tabela 5, pag. 42) (KUNDU *et al.*, 2011).

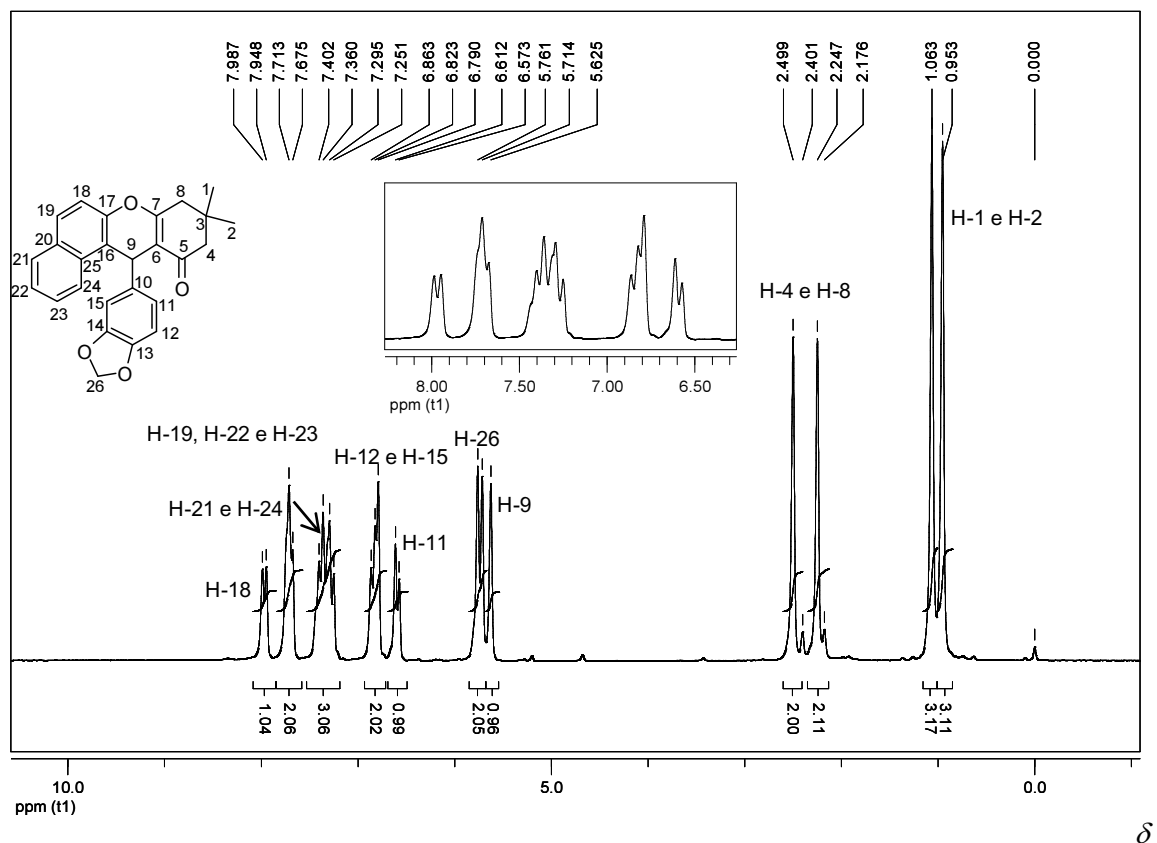


Figura 20: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{TMS} 0,00) obtido para o composto **8**.

Tabela 5: Comparação dos dados de RMN de ^1H de **8** com aqueles da literatura

H	δ (ppm)		mult.	J (Hz)
	Kundu <i>et al.</i> * (2011)	Composto 8 **		
1 e 2	0,98 e 1,10	0,95 e 1,06	s	-
4	2,55	2,50	sl	-
8	2,27	2,25	sl	-
9	5,63	5,63	s	-
11	6,59	6,60	d	7,71
12 e 15	6,78 e 6,84	6,73-6,94	m	-
18	7,98	7,97	d	7,83
19, 22 e 23	7,46-7,24	7,53-7,18	m	-
21 e 24	7,75	7,80-7,60	m	-
26	5,77 e 5,82	5,71 e 5,76	s	-

* solvente CDCl_3 (300 MHz).

** solvente CDCl_3 (200 MHz).

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C (Figura 21, pag. 43) foi verificada a presença de vinte e seis sinais (a) e quinze sinais no subspectro DEPT 135 (b), como esperado. Os sinais dos carbonos dos dois grupos CH_3 (C-1 e C-2) foram observados em $\delta 27,4$ e $\delta 29,4$. O sinal presente em $\delta 32,3$ no espectro de carbono, não foi observado no subspectro DEPT sendo atribuído ao carbono quaternário C-3. O sinal $\delta 34,4$ (com fase positiva no subspectro DEPT) foi atribuído ao carbono benzílico C-9. Em $\delta 41,6$ e $51,0$ foram observados dois sinais que foram atribuídos aos carbonos metilênicos C-8 e C-4, respectivamente. O sinal em $\delta 100,9$ (com fase negativa no subspectro DEPT) foi atribuído ao carbono metilênico do grupo metilenodioxí. Na região característica de sinais de carbonos aromáticos ($\delta 110$ - 170) foram observados no espectro de carbono um total de dezoito sinais, enquanto que no subspectro DEPT são observados nove sinais nesta mesma região. Os sinais em $\delta 108,0$ e $109,1$ foram atribuídos aos carbonos C-12 e C-15, o sinal em $\delta 114,3$ (ausente do subspectro DEPT) foi atribuído ao carbono C-6, os sinais em $\delta 117,2$ e $117,8$ (ausente no subspectro DEPT) foram atribuídos aos carbonos C-18 e C-16, respectivamente. Em $\delta 121,9$, $123,7$, $125,0$, $127,1$, $128,5$ e $129,0$ foram observados seis sinais correspondentes aos carbonos aromáticos hidrogenados (C-11, C-19, C-21, C-22, C-23 e C-24). Em $\delta 131,5$ e $131,6$ (ausentes no subspectro DEPT) foram observados dois sinais atribuídos aos carbonos C-20 e C-25, e em $\delta 139,0$ foi observado um sinal, atribuído ao carbono C-10. Os sinais presentes em $\delta 145,9$,

147,6 e 147,8 foram atribuídos aos carbonos C-13, C-14 e C-17, enquanto que o sinal presente em δ 163,9 foi atribuído ao carbono C-7. O sinal correspondente ao carbono carbonílico (C-5) foi observado em δ 197,0. Em resumo, os dados de caracterização e as atribuições realizadas para o composto **8** foram realizadas de acordo com a estrutura proposta para este composto e baseados com os dados previamente descritos por Kundu e colaboradores (Tabela 6, pag. 44) (KUNDU *et al.*, 2011).

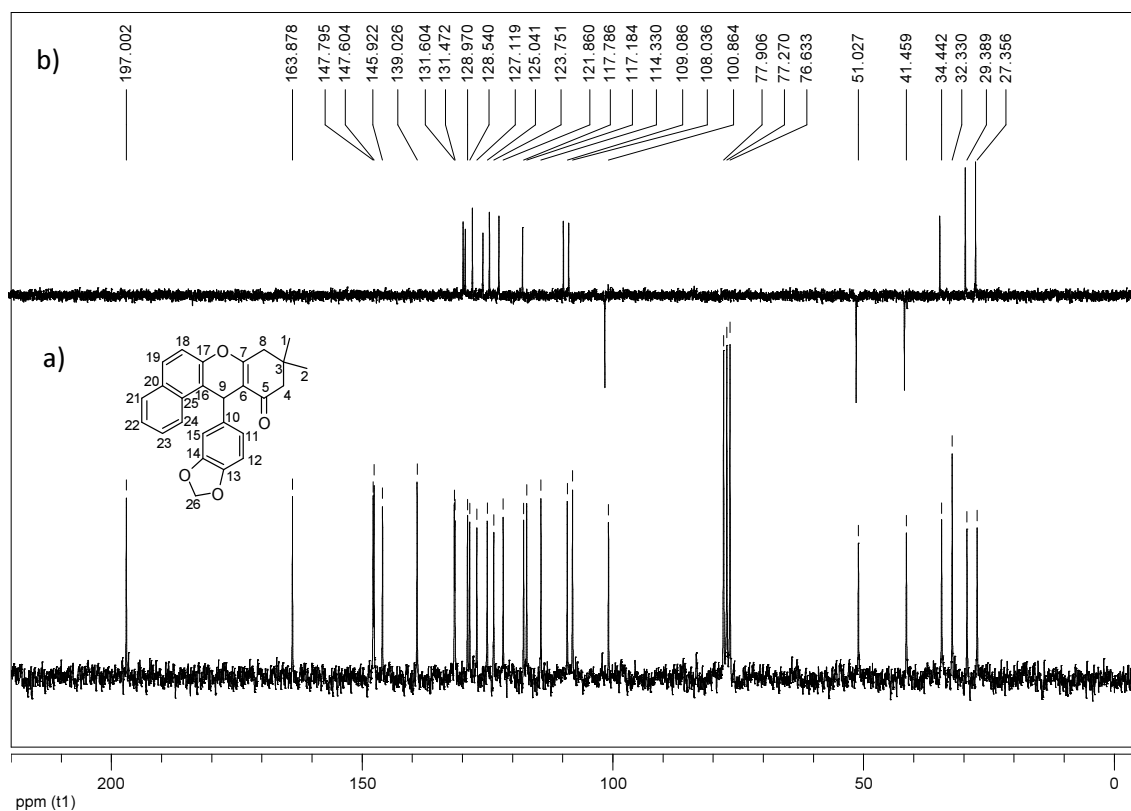


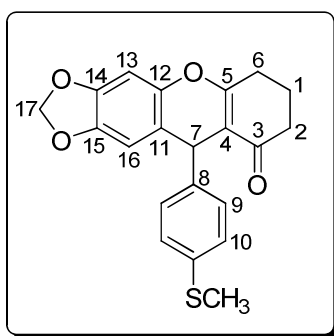
Figura 21: a) Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 77,27) e b) subspectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl₃, δ_{CDCl_3} 77,27) para o composto **8**.

Tabela 6: Comparação dos dados de RMN de ^{13}C de **8** com aqueles da literatura

C	δ (ppm)				
	Kundu <i>et al.</i> * (2011)	Composto 8 **	C	Kundu <i>et al.</i> * (2011)	Composto 8 **
1 e 2	27,1 e 29,1	27,4 e 29,4	13, 14 e 17	145,6, 147,3 e 147,5	145,9, 147,6 e 147,8
3	32,1	32,3	15	108,8	109,1
4	50,8	51,0	16	116,9	117,2
5	196,8	197,0	18	117,5	117,8
6	114,1	114,3	19	123,5	123,7
7	163,6	163,9	20 e 25	131,2 e 131,3	131,5 e 131,6
8	41,2	41,6	21	124,8	125,0
9	34,4	34,2	22	126,8	127,1
10	138,7	139,0	23	128,3	128,5
11	121,6	121,9	24	128,7	129,0
12	107,8	108,0	26	100,6	100,9

* solvente CDCl_3 (75 MHz).

** solvente CDCl_3 (50 MHz).

**Composto 50**

O composto **50** foi obtido como um sólido branco que apresentou temperatura de fusão de 169,0-171,0 °C. No espectro na região do IV obtido para o composto (Figura 22, pag. 45) foi observada uma banda em 3052 cm^{-1} , sendo esta banda característica do estiramento de ligações $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$. Em 2946 e 2880 cm^{-1} observaram-se estiramentos característicos de ligações $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$. A banda em 2772 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento simétrico (ν_s) das ligações C-H do grupo metilenodioxí. Em 1648 cm^{-1} foi observada uma banda intensa referente ao estiramento da ligação C=O e em 1618 cm^{-1} a banda referente ao estiramento da ligação C=C. As bandas em 1500 , 1486 e 1380 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos das ligações C=C dos anéis aromáticos. Observou-se ainda em 1230 cm^{-1} uma banda intensa característica do estiramento da ligação C-O do

grupamento metilenodioxi e em 1038 cm^{-1} uma banda atribuída ao estiramento da ligação $C_{sp^2}\text{-O}$ (BARBOSA, 2007).

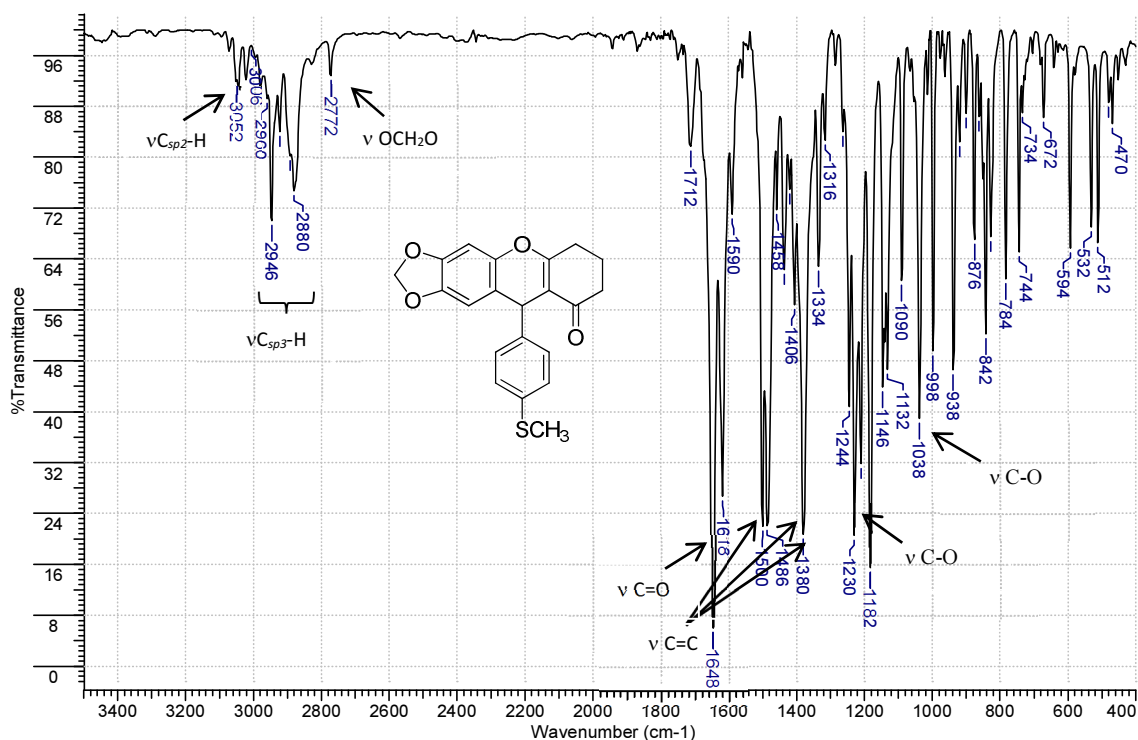


Figura 22: Espectro na região do IV (KBr, cm^{-1}) obtido para o composto **50**.

No espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **50** (Figura 23, pag. 46) foram observados dois multipletos entre $\delta 2,14\text{-}1,86$ e $2,73\text{-}2,54$ ambos integrados para dois hidrogênios, esses multipletos são correspondentes aos hidrogênios de dois grupos metilênicos. Um terceiro multipletto foi observado entre $\delta 2,53\text{-}2,22$, sobreposto a este observou-se um simpleto, para estes dois sinais sobrepostos observou-se uma integração total de cinco hidrogênios sendo estes sinais atribuídos ao terceiro grupo metilênico e ao grupamento metila do grupo $-\text{SCH}_3$. Um simpleto, integrado para um hidrogênio, foi observado em $\delta 4,89$ sendo este atribuído ao hidrogênio benzílico (H-7). Em $\delta 5,89$ e $\delta 5,90$ foram observados dois dupletos, ambos integrados para um hidrogênio, sendo estes atribuídos aos hidrogênios metilênicos do grupo metilenodioxi ($-\text{OCH}_2\text{O}-$).

Na região característica de hidrogênios aromáticos, observaram-se três sinais. Os sinais em $\delta 6,46$ e $6,59$, ambos integrados para um hidrogênio, foram atribuídos aos hidrogênios H-13 e H-16, enquanto que em $\delta 7,14$ foi observado um sinal largo, com integração para quatro hidrogênios, esse sinal foi atribuído aos hidrogênios aromáticos H-9 e H-10.

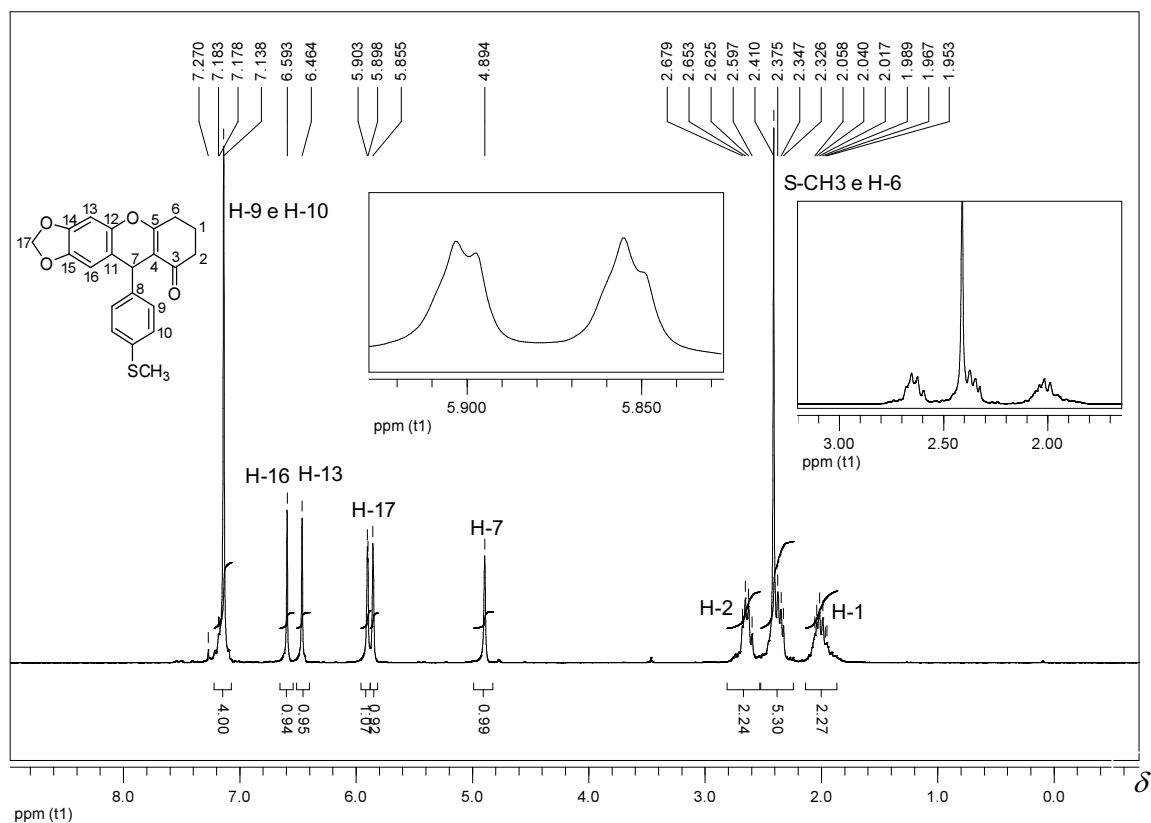


Figura 23: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,27) obtido para o composto **50**.

Na Figura 24 (pag. 47) é mostrado o espectro de RMN de ^{13}C (a) e o subspectro DEPT (b) obtidos para o composto **50**. No espectro de RMN de ^{13}C foi verificada a presença de dezenove sinais (espectro inferior) e no subspectro DEPT 135 (superior) dez sinais, como esperado. No espectro de carbono observou-se em δ 16,1, um sinal que foi atribuído ao carbono metílico do grupo SCH_3 . No espectro de carbono em δ 20,5, 27,9 e 37,1 foram observados três sinais que apresentaram-se com fase negativa no subspectro DEPT, estes sinais foram atribuídos aos carbonos metilênicos C-1, C-6 e C-2, respectivamente. Em δ 37,7 observou-se um sinal (presente no subspectro DEPT) que foi atribuído ao carbono benzílico C-7. Na região de carbonos aromáticos observou-se um sinal em δ 98,3, este foi atribuído ao carbono C-13, em δ 101,6 observou-se outro sinal, que apresentou-se com fase negativa no subspectro de DEPT, este sinal foi atribuído ao carbono metilênico C-17. Em δ 108,3 observou-se um sinal atribuído ao carbono C-16. Dois sinais em δ 114,0 e 117,4 foram observados apenas no espectro de carbono sendo estes atribuídos aos carbonos C-4 e C-11, em δ 127,0 e 128,5 foram observados dois sinais mais intensos sendo estes atribuídos aos carbonos C-9 e C-10. Em δ 136,3, 143,5, 144,0 e 144,9 foram observados quatro sinais (ausentes no

subespectro de DEPT), estes foram atribuídos aos carbonos C-8, C-12, C-14 e C-15. Em δ 166,2 foi observado o sinal correspondente ao carbono C-5, enquanto que o sinal referente ao carbono carbonílico C-3 foi observado em δ 197,1. Sendo assim, os dados de caracterização do composto **50** encontram-se de acordo com a estrutura proposta.

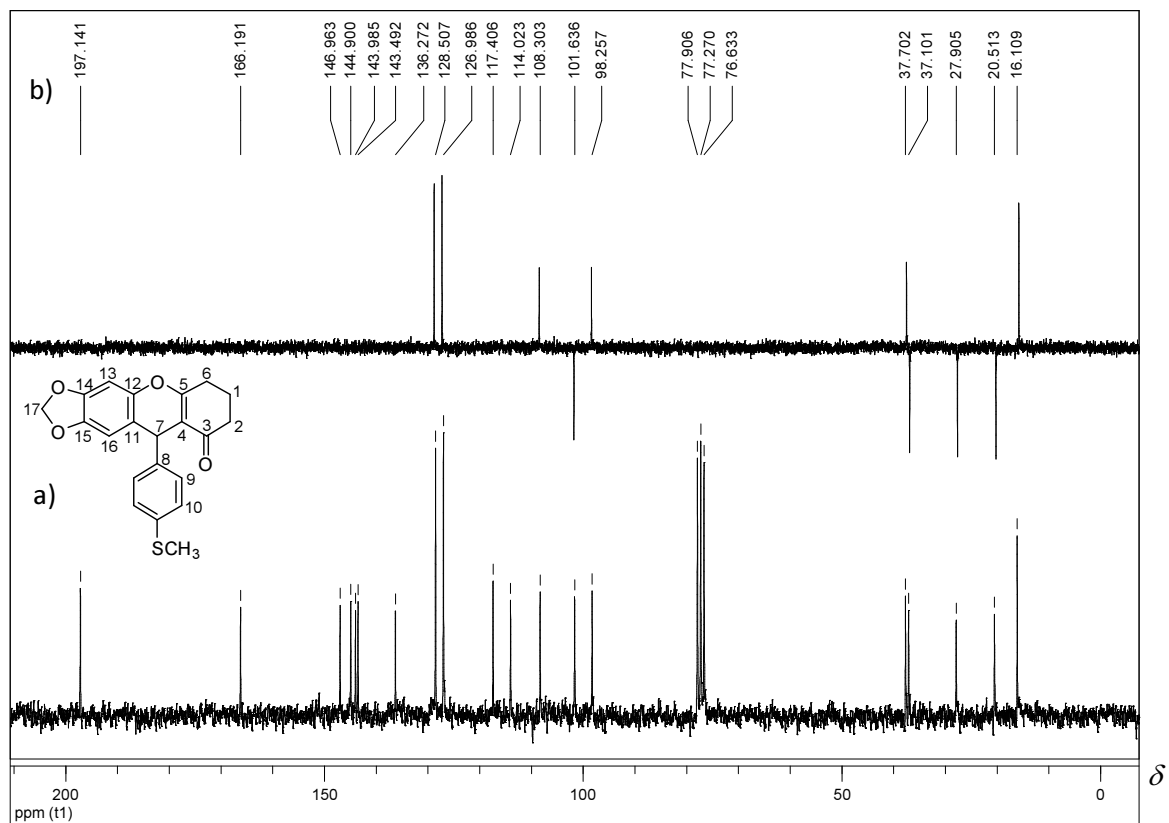
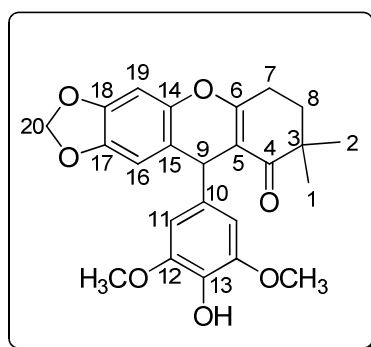


Figura 24: a) Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,27) e b) subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,27) para o composto **50**.



Composto **60**

O composto **60** foi obtido como um sólido amarelo que apresentou faixa de fusão de 193,0-195,0 °C. No espectro na região do IV do composto **60** (Figura 25, pag. 49) foi observada uma banda alargada em 3398 cm^{-1} sendo esta banda característica do estiramento do grupo -OH. Entre 2830 e 2990 cm^{-1} observaram-se estiramentos característicos de ligações $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$. A banda em 2784 cm^{-1} foi atribuída ao estiramento simétrico (ν_s) das ligações C-H do grupo metilenodioxí. Em 1652 cm^{-1} foi observada uma banda bastante intensa referente ao estiramento da ligação C=O e em 1612 cm^{-1} a banda referente ao estiramento da ligação C=C. As bandas em 1518, 1508 e 1376 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos das ligações C=C dos anéis aromáticos. Observaram-se ainda em 1228 cm^{-1} uma banda intensa característica do estiramento da ligação C-O do grupamento metilenodioxí e, em 1026 cm^{-1} , uma banda atribuída ao estiramento da ligação $\text{C}_{sp^2}\text{-O}$ (BARBOSA, 2007).

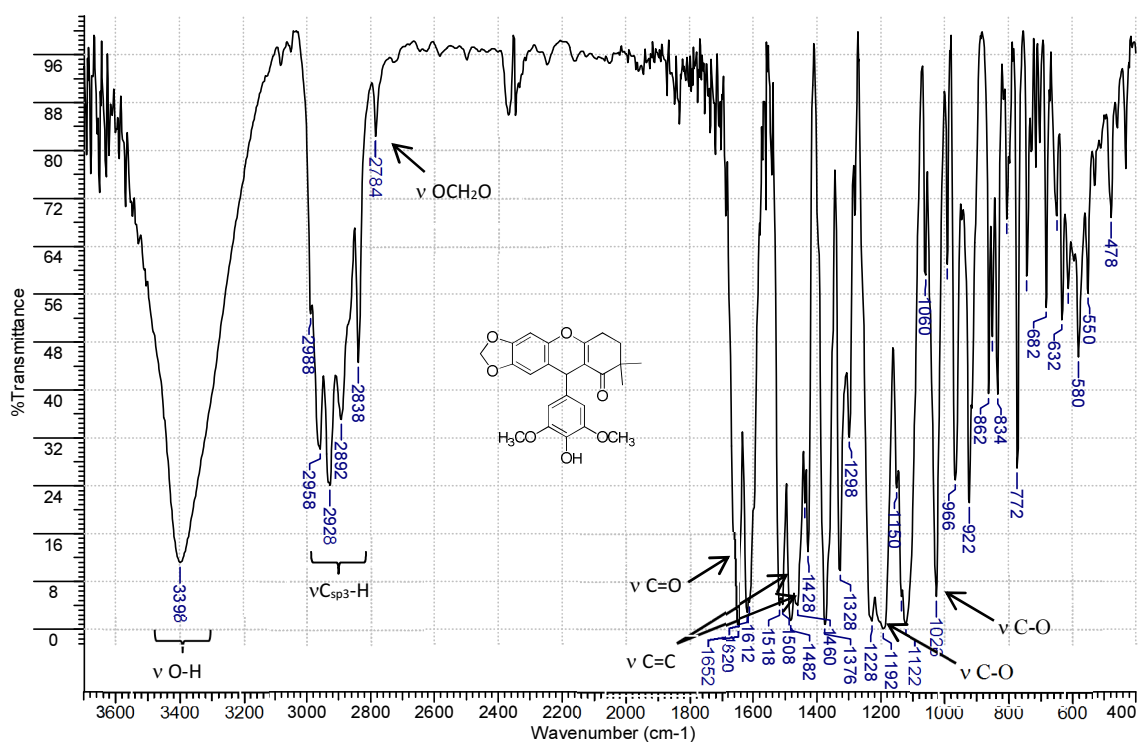


Figura 25: Espectro na região do IV (KBr, cm^{-1}) obtido para o composto **60**.

No espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **60** (Figura 26, pag. 50) foram observados dois simpletos em δ 1,03 e 1,08, ambos integrados para três hidrogênios, esses simpletos são correspondentes aos hidrogênios dos grupos metilas H-1 e H-2. Um tripleto ($J = 6,1$ Hz) foi observado em δ 1,85 e um multipletto entre δ 2,77-2,46 (ambos integrados para dois hidrogênios) sendo estes sinais atribuídos aos hidrogênios metilênicos H-8 e H-7, respectivamente. Em δ 3,79 observou-se um simpleto bastante intenso, integrado para seis hidrogênios, este sinal foi atribuído aos hidrogênios metílicos dos dois grupos OCH_3 . Um simpleto, integrado para um hidrogênio, foi observado em δ 4,79 sendo este atribuído ao hidrogênio benzílico (H-9). Em δ 5,46 foi observado um sinal largo, integrado para um hidrogênio, este sinal foi atribuído ao hidrogênio do grupo $-\text{OH}$. Dois dupletos foram observados em δ 5,84 e 5,88, ambos integrados para um hidrogênio, sendo estes atribuídos aos hidrogênios metilênicos do grupo metilenodioxí ($-\text{OCH}_2\text{O}-$).

Na região característica de hidrogênios aromáticos, observaram-se três sinais. O simpleto em δ 6,41, integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H-11, os simpletos em δ 6,51 e 6,56, ambos integrados para um hidrogênio, foram atribuídos aos hidrogênios H-19 e H-16.

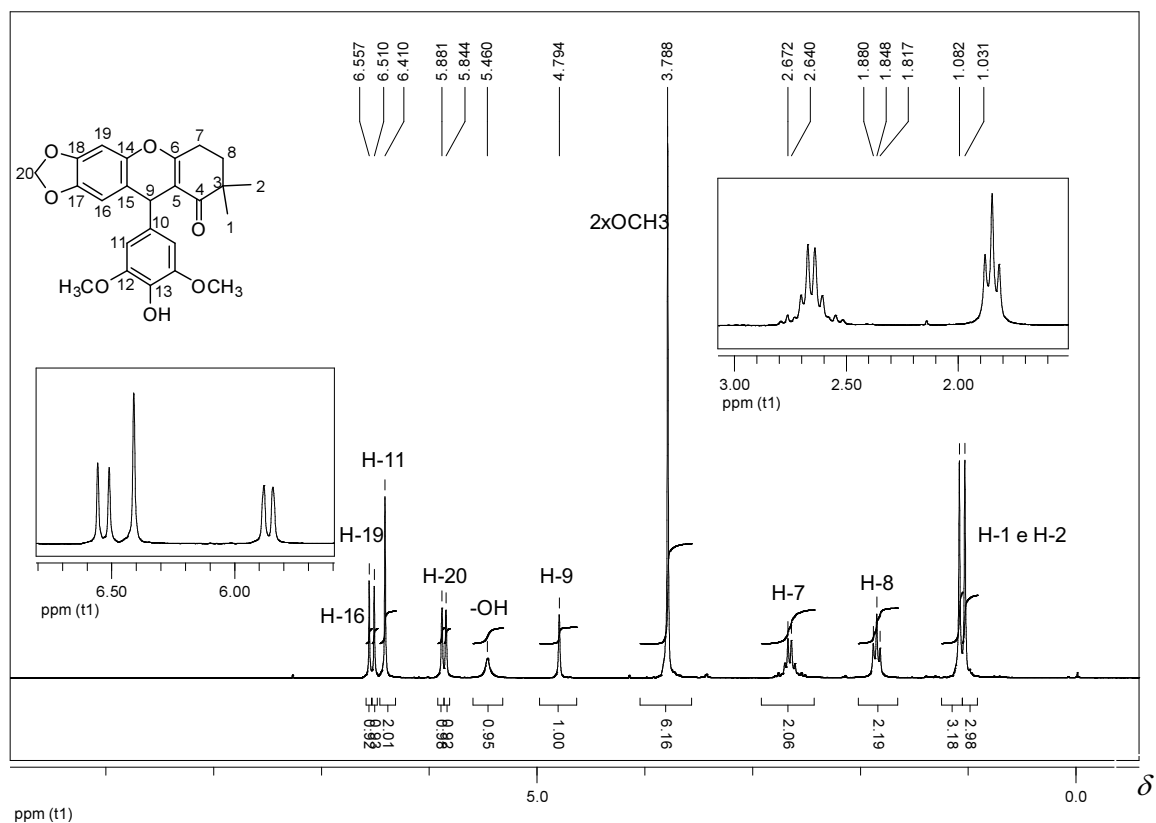


Figura 26: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{CHCl_3} 7,27) obtido para o composto **60**.

O espectro de RMN de ^{13}C (a) e o subspectro DEPT (b) obtidos para o composto **60** são representados na Figura 27 (pag. 51). No espectro de RMN de ^{13}C foi verificada a presença de vinte e um sinais e no subspectro DEPT 135 dez sinais, como esperado. No espectro de carbono observaram-se em δ 24,4 e 24,7 dois sinais (com fase positiva no subspectro DEPT), que foram atribuídos aos carbonos metílicos C-1 e C-2, no espectro de carbono em δ 24,8 e 34,2 foram observados dois sinais que apresentaram-se com fase negativa no subspectro DEPT, estes sinais foram atribuídos aos carbonos metilênicos C-7 e C-8, respectivamente. Em δ 38,6 observou-se um sinal (presente no subspectro DEPT) que foi atribuído ao carbono benzílico C-9. Um sinal bastante intenso foi observado em δ 56,3 (presente no subspectro DEPT), este sinal foi atribuído aos carbonos metílicos dos dois grupos $-\text{OCH}_3$. Na região de sinais de carbonos aromáticos observou-se um sinal em δ 98,1, este foi atribuído ao carbono C-19, em δ 101,6 observou-se um sinal, que foi atribuído ao carbono metilênico C-20. Em δ 104,5 observou-se um sinal mais intenso atribuído aos carbonos C-11, enquanto que em δ 108,2 observou-se um sinal atribuído ao carbono C-16. Dois sinais em δ 112,0 e

117,5 foram observados apenas no espectro de carbono sendo estes atribuídos aos carbonos C-5 e C-15. Em δ 133,4, 137,9, 143,7, 144,7 e 146,8 foram observados cinco sinais (ausentes no subespectro de DEPT), estes foram atribuídos aos carbonos C-10, C-13, C-14, C-17 e C-18. Um sinal intenso foi observado em δ 147,0 este sinal foi atribuído aos carbonos C-12, em δ 164,0 foi observado o sinal correspondente ao carbono C-6, enquanto que o sinal referente ao carbono carbonílico C-4 foi observado em δ 202,0. Sendo assim, os dados de caracterização do composto **60** corroboram a estrutura proposta.

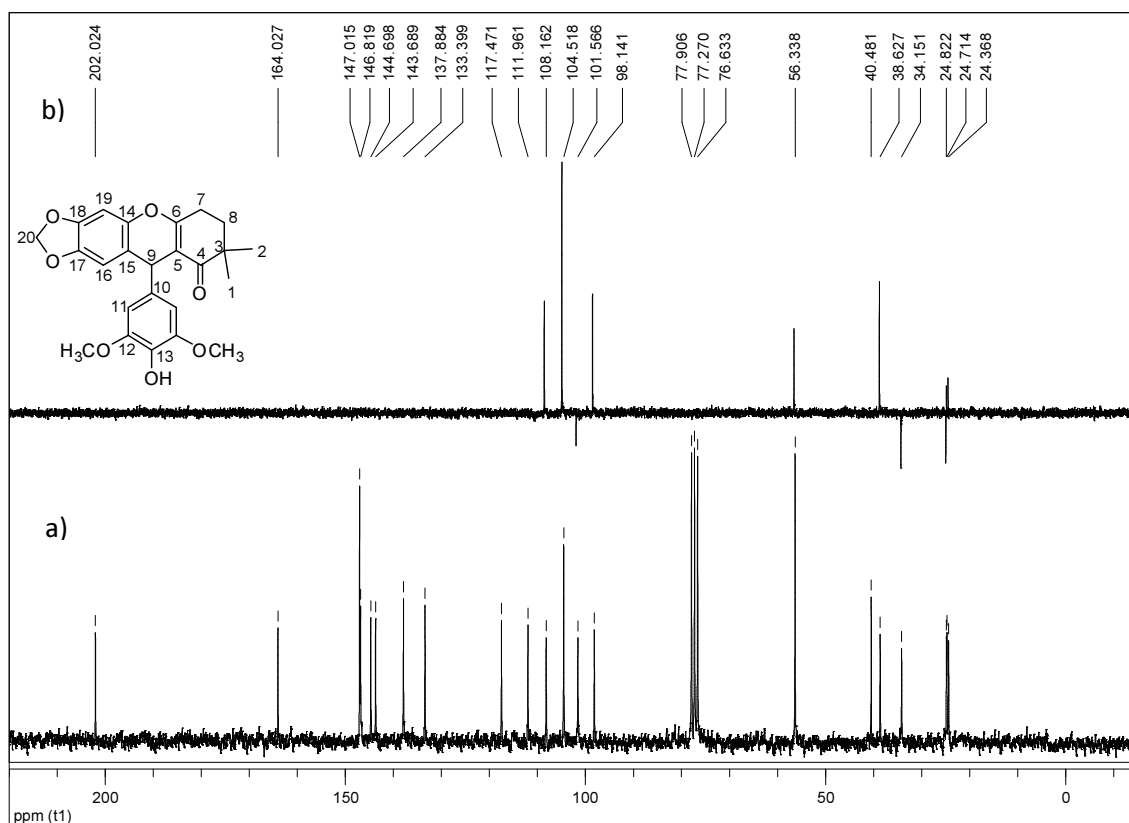


Figura 27: a) Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,27) e b) subespectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl_3 , δ_{CDCl_3} 77,27) para o composto **60**.

As demais xantenonas sintetizadas foram caracterizadas de maneira análoga, e os espectros obtidos encontram-se em anexo (Anexo III, pags. 210-266). Para todas as xantenonas sintetizadas foram obtidos espectros de HRMS (ESI) que corroboraram para a confirmação das estruturas propostas.

Alguns cristais do composto **4** foram obtidos permitindo a determinação de sua estrutura cristalina por difração de raios X de monocristal, estes resultados foram obtidos em colaboração com o grupo do Prof. Dr. Felipe Terra Martins da Universidade Federal de Goiás. Os resumos da coleção de dados e do refinamento estão dispostos na Tabela 7 e a representação ORTEP está apresentada na Figura 28 (pag. 53). O deslocamento dos elipsoides estão desenhados ao nível de probabilidade de 50%.

Tabela 7: Resumo da coleção de dados e refinamento do composto **4**

Fórmula molecular		C ₂₅ H ₂₁ FO ₂
Massa molecular (g mol ⁻¹)		372,42
Sistema cristalino		Triclínico
Grupo especial		P ₁
Dimensões da célula unitária	a (Å)	6,0244(4)
	b (Å)	11,8440(9)
	c (Å)	13,2700 (13)
	α (°)	93,58 (2)
	β (°)	94,51 (2)
	γ (°)	94,85 (5)
Volume (Å ³)		938,27 (16)
Z		2
Densidade calculada (g cm ⁻³)		1,318
Coeficiente de absorção (mm ⁻¹)		0,089
F(000)		392
Intervalo de θ (°)		3,09 to 25,68
		-7 ≤ h ≤ 6
Intervalo de hkl		-14 ≤ k ≤ 14
		-16 ≤ l ≤ 16
Reflexões medidas		6497
Reflexões únicas / R _{int}		3497 / 0,0618
Completeza, %		98 (26,37 °)
Dados / restrições / parâmetros		3497 / 0 / 509
S		1,065
R índices [I > 2σ(I)]		R ₁ = 0,0788, wR ₂ = 0,2235
R (all)		R ₁ = 0,0916, wR ₂ = 0,2343
Δρ min/max (e Å ⁻³)		0,563 / -0,363

O composto **4** cristalizou-se no sistema triclínico, grupo espacial P₁. Na Figura 28 é representado um dos enantiômeros, mas ambos os enantiômeros *R* e *S* estão presentes na unidade assimétrica cristalográfica escolhida, apresentando estas conformações moleculares semelhantes. Além disso, estes não puderam ser relacionadas

por uma operação centrosimétrica na rede cristalina. Portanto, a estrutura de cristal não pode ser resolvida no grupo espacial triclinico centrossimétrico com apenas uma molécula na unidade assimétrica. O núcleo da xantenona, formado pelos quatro anéis fundidos rotulados como AD na Figura 28, é aproximadamente planar, com exceção para o anel A, que assume uma conformação de meia cadeira com átomo de carbono ligado as metilas desviado para fora do plano,

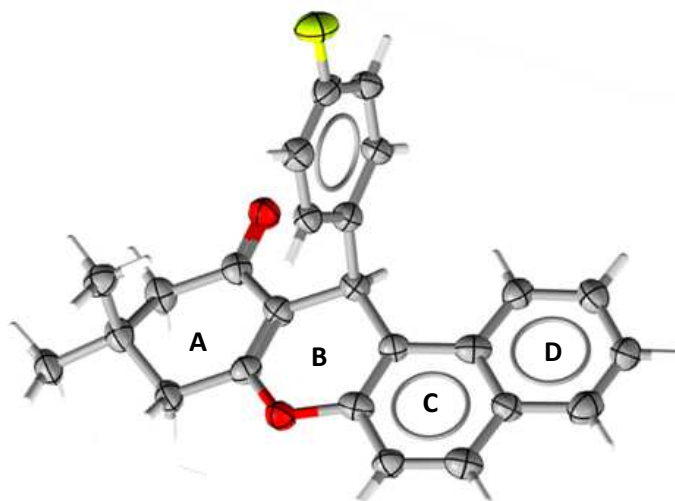


Figura 28: Representação ORTEP da estrutura de raios-X do composto 4.

I.3.3. Síntese das ftalazinas-trionas empregando-se calix[*n*]arenos como catalisadores

Os calix[*n*]arenos sintetizados na primeira parte deste trabalho foram também avaliados como catalisadores na síntese de ftalazinas-trionas. Para avaliação das melhores condições de reação, a ciclocondensação entre o benzaldeído, 5,5-dimetilcicloexa-1,3-diona (dimedona) e ftaladrazida foi a reação empregada como modelo (Figura 29).

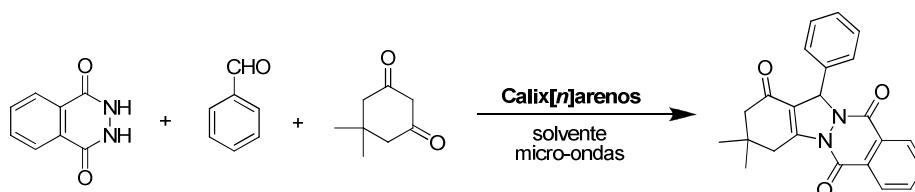


Figura 29: Reação-modelo empregada nos estudos das condições para síntese das ftalazinas sob catálise dos calix[*n*]arenos.

A reação foi realizada sob irradiação de micro-ondas (IMO), sendo que parâmetros como a quantidade de catalisador, o solvente da reação e o tempo de reação foram avaliados de modo a obter-se as melhores condições para síntese dessa classe de compostos.

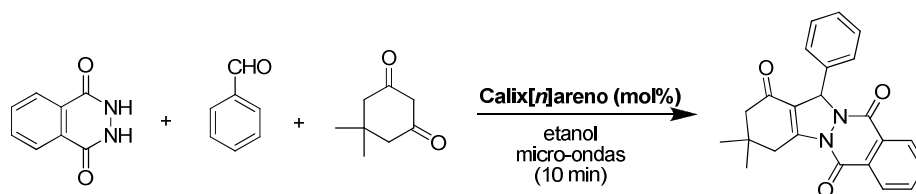
Micro-ondas são radiações eletromagnéticas com frequências que variam de 3×10^2 a 3×10^5 megahertz (Mhz), correspondendo a comprimentos de onda entre 1 mm e 1 m. As micro-ondas situam-se, no espectro eletromagnético, entre a região do infravermelho e das ondas de rádio no espectro eletromagnético (SANSEVERINO, 2002). O emprego da irradiação de micro-ondas em síntese orgânica iniciou-se em 1986, com os trabalhos independentes de Gedye e Giguere (DALLINGER & KAPPE, 2007). Desde então o uso da IMO em reações orgânicas se tornou mais difundido entre os químicos orgânicos sintéticos. As principais vantagens da utilização de energia de micro-ondas sobre o aquecimento convencional (manta, bico de bunsen, placa de aquecimento, etc.) para uma reação química, seriam: a) as taxas de aquecimento em uma reação onde alguma substância (solvente ou um reagente) presente absorva bem micro-ondas são muito maiores que no aquecimento convencional; b) o reator ou recipiente da reação pode ser transparente às micro-ondas (como teflon, por exemplo), a energia é absorvida somente pelos reagentes ou solvente (ou até seletivamente por apenas um dos constituintes da reação); c) a energia é transferida diretamente para a amostra, não havendo contato físico com a fonte de aquecimento; d) a possibilidade de maiores rendimentos, maior seletividade e menor decomposição térmica, vantagens bem documentadas na literatura para várias reações orgânicas em sistemas homogêneos e heterogêneos (LANGA *et al.*, 1997; GABRIEL *et al.*, 1998). Devido as vantagens expostas acima foi escolhido estudarmos o emprego de IMO na síntese de ftalazinas-trionas.

O primeiro parâmetro avaliado foi a concentração dos calix[*n*]arenos sintetizados. Para esta avaliação foi escolhido etanol como solvente por se tratar de um solvente comumente empregado em reações orgânicas e pelo fato dos calix[*n*]arenos estudados serem solúveis ou parcialmente solúveis nesse solvente. Nestas reações fixou-se o tempo de reação em 10 minutos. Os resultados obtidos são apresentados na Tabela 8 (pag. 56).

A reação realizada na ausência dos calix[*n*]arenos não forneceu o produto esperado (Tabela 8, pag. 56, Reação 1). Já na presença de 0,50 mol% do calix[*n*]areno sulfonado **CX4** ou **CX6** observou-se a formação do produto desejado em rendimentos

moderados 39 e 27 %, respectivamente. Os calix[*n*]arenos foram, então, testados em proporções que variaram de 1,0-2,0 mol % e observou-se para o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno **CX4** que o produto desejado foi obtido em 75% ao empregarmos 1,5 mol% deste catalisador, enquanto que para **CX6** o melhor rendimento (42%) foi obtido ao empregarmos **CX6** a 1,0 mol %. O efeito da influência da organização espacial das unidades monoméricas dos calix[*n*]arenos em sua atividade catalítica também foi verificado ao realizar a reação-modelo empregando-se como catalisador o ácido *p*-hidroxi-benzenossulfônico (**APHBS**). Os resultados obtidos demonstraram que o calix[*n*]areno sulfonado **CX4** (75 % de rendimento) é mais eficiente como catalisador quando comparado ao monômero (12% de rendimento, Tabela 8, pag. 56, Reação 9). Porém, o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno **CX6** (42% de rendimento) mostrou-se menos eficiente que seu monômero (60% de rendimento, Tabela 8, pag. 56, Reação 10). Após observar-se o comportamento da reação na presença dos calix[*n*]arenos sulfonados, os calix[*n*]arenos precursores foram testados na proporção de 1,5 mol%. O emprego dos calix[*n*]arenos **T4**, **T6**, **H4** e **H6** como catalisadores não resultou em um aumento expressivo nos rendimentos (rendimentos inferiores a 20%) das reações quando comparado àquele observado para a reação não-catalisada.

Tabela 8: Rendimentos obtidos empregando-se os calix[*n*]arenos em diferentes concentrações na síntese de ftalazinas-trionas frente a uma reação modelo

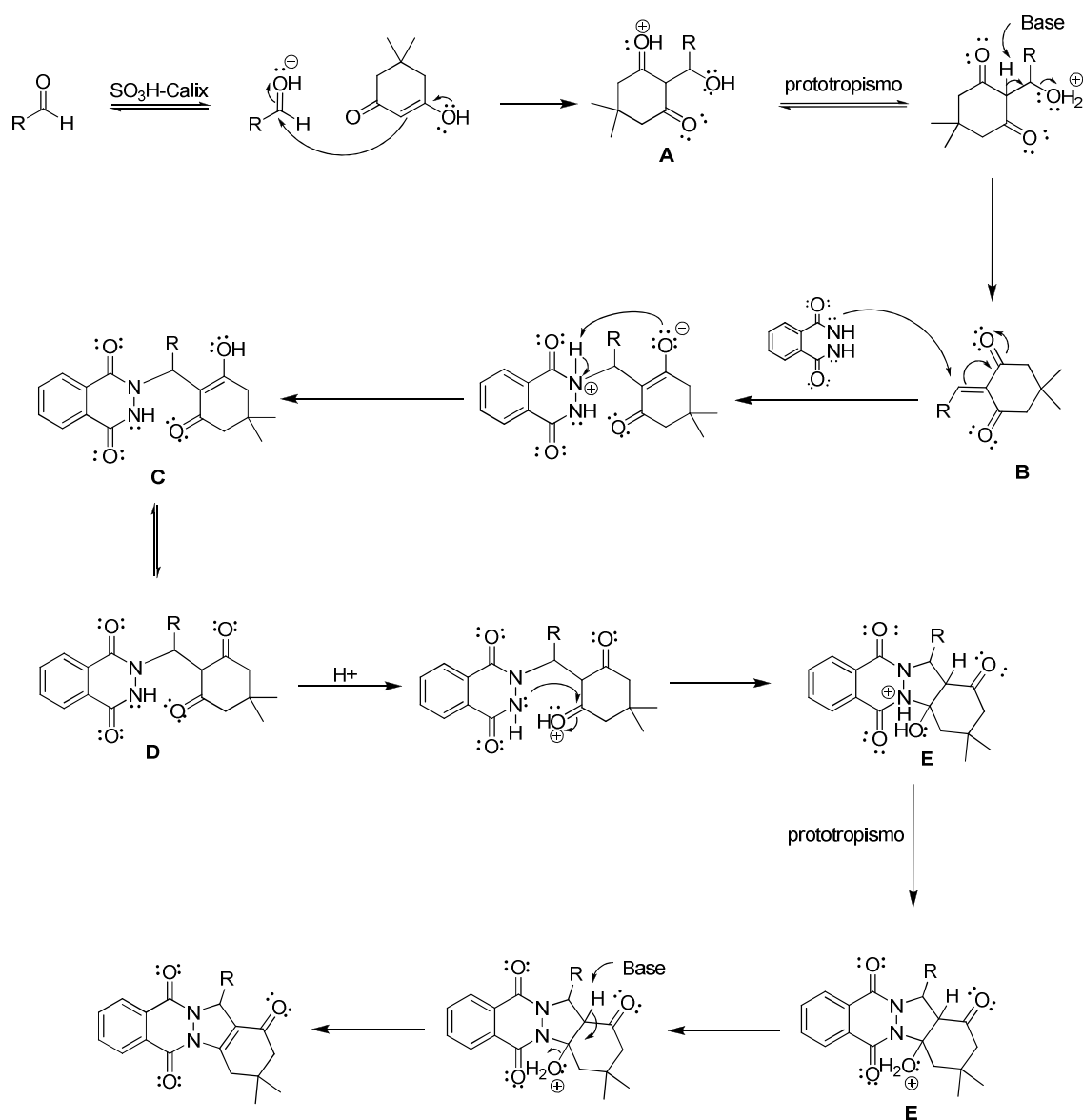


Reação	Catalisador (mol %)	Rendimento (%)
1	--	--
2	CX4 (0,50)	39
3	CX4 (1,0)	44
4	CX4 (1,5)	75
5	CX4 (2,0)	22
6	CX6 (0,50)	27
7	CX6 (1,0)	42
8	CX6 (1,5)	21
9	APHBS (6,0)	12
10	APHBS (9,0)	60

Razão molar entre o benzaldeído:dimedona:ftaladrazida = 1,5:1,2:1,0.

O ácido *p*-sulfônico calix[4]areno **CX4** foi o catalisador mais eficiente entre os calix[*n*]arenos estudados, fornecendo o produto desejado em 75% de rendimento, após 10 minutos de reação, sob irradiação de micro-ondas (Tabela 8, Reação 4).

O mecanismo proposto (Esquema 11, pag.57) para a obtenção das ftalazinas-trionas consiste inicialmente na protonação da carbonila do aldeído pelo calixareno sulfonado. Em seguida o composto dicarbonílico, em sua forma enólica, ataca o aldeído ativado numa reação de adição à carbonila, levando ao intermediário **A**. Ocorre então, a remoção do hidrogênio α à carbonila com consequente liberação de água, formando um aduto de Knoevenagel **B**. O par de elétrons não ligantes do nitrogênio da ftalidrazida realiza uma adição 1,4 formando o intermediário **C**, que por equilíbrio ceto-enólico forma o composto **D**. Uma das carbonilas do intermediário **D** é então protonado ocorrendo em seguida um ataque nucleofílico intramolecular do par de elétrons não ligante do nitrogênio, resultando no intermediário **E**. Por fim, há uma eliminação de água, assistida pela remoção do hidrogênio α à carbonila por uma base resultando na 2*H*-indazolo-[2,1-*b*]ftalazina-triona.



Esquema 11: Mecanismo proposto para síntese das ftalazinas-trionas a partir de uma reação multicomponente sob catálise ácida.

O tempo de reação foi também avaliado, realizando-se a reação com 5 min e 15 min e empregando-se como catalisador **CX4** (1,5 mol%) e etanol como solvente. Os rendimentos obtidos foram de 37% e 52%, para 5 e 15 min, respectivamente. Como estes rendimentos foram inferiores ao rendimento obtido com 10 min de irradiação, o período de 10 minutos foi padronizado para as próximas reações.

Definidos o tempo de reação e a concentração do catalisador a ser utilizado, nossos esforços foram direcionados para o estudo do efeito do solvente no rendimento da reação catalisada por **CX4** (Tabela 9, pag. 59). Na ausência de solvente o produto desejado foi obtido com apenas 27% de rendimento, demonstrando a necessidade do

uso de solvente na reação estudada. Rendimentos inferiores aos obtidos em etanol (75%) foram observados com outros solventes como dimetilacetamida (DMA) e acetonitrila (Tabela 9). Empregando-se acetona como solvente (Tabela 9, pag. 59, Reação 4) não observou-se a formação do produto desejado. Após avaliarmos solventes orgânicos convencionais, nossos esforços foram concentrados na possibilidade de utilização de solventes “verdes” neste processo. O uso de solventes “verdes” tem despertado interesse da comunidade científica devido a algumas de suas características, tais como: baixa toxicidade, baixa solubilidade em água, biodegradáveis e alto ponto de ebulição (CAPELLO *et al.*, 2007). Neste trabalho, lactato de etila, carbonato de etila e carbonato de dimetila (Figura 30), foram avaliados como potenciais solventes “verdes” nestas reações.

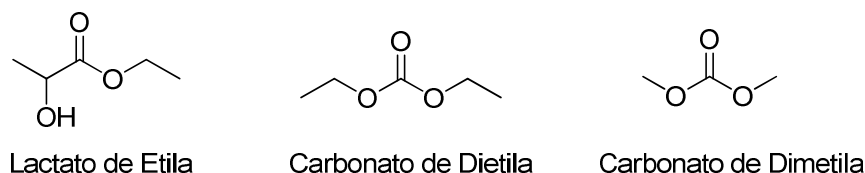
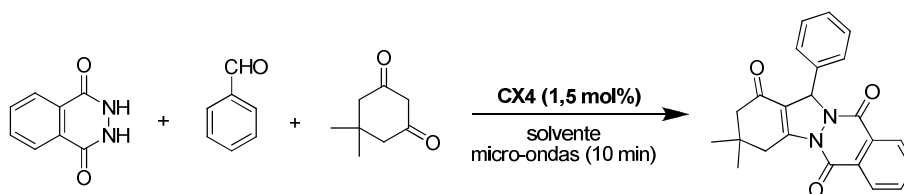


Figura 30: Estrutura dos solventes “verdes” avaliados neste trabalho.

Lactato de etila é um solvente “verde” derivado do processamento de milho. Este e outros ésteres derivados do ácido láctico são solvenes comumente utilizados na indústria de tintas e revestimentos apresentando inúmeras vantagens, incluindo o fato de serem 100% biodegradáveis, recicláveis, não corrosivos, não-carcinogênicos e inofensivos a camada de ozônio (PEREIRA *et al.*, 2011). Carbonatos de dietila e de dimetila, também apresentam propriedades que permitem considerá-los solventes “verdes”, tais como: uma solubilidade muito baixa em água, elevado ponto de ebulição e pressão de vapor elevada.

Ao se empregar lactato de etila como solvente o produto desejado foi obtido em 81% de rendimento (Tabela 9, pag. 59, Reação 6), enquanto que os carbonatos de dimetila ou de dietila, não foram eficientes levando ao produto desejado com apenas 5% e 6% de rendimento, respectivamente (Tabela 9, pag. 59, Reações 7 e 8). Esses resultados confirmam que dentre todos os solventes avaliados, lactato de etila é o solvente mais adequado para a reação catalisada com calix[*n*]arenos, sendo um solvente mais eficiente que os diferentes solventes convencionais avaliados.

Tabela 9: Efeito do solvente sobre o rendimento da reação empregando **CX4** como catalisador



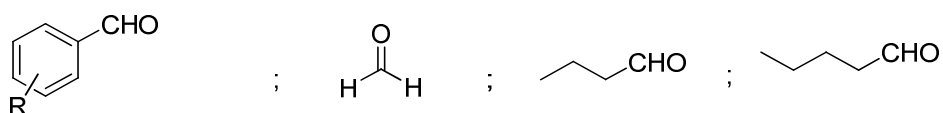
Reação	Solvente	Rendimento (%)
1	---	27
2	EtOH	75
3	DMA	57
4	Acetona	---
5	CH ₃ CN	30
6	Lactato de Etila	81
7	Carbonato de dimetila	5
8	Carbonato de dietila	6

Razão molar entre o benzaldeído:dimedona:ftalidrazida = 1,5:1,2:1,0.

Em resumo, os resultados obtidos permitiram estabelecer as condições de reação mais adequadas para a síntese das ftalazinas sob catálise de calix[*n*]arenos. São elas: utilização de 1,5 mol% do catalisador **CX4**, um período de 10 minutos de reação empregando-se irradiação de micro-ondas e lactato de etila como solvente.

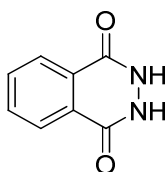
Uma vez definidas as melhores condições de reação foram, então, realizadas uma série de reações empregando-se o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno (**CX4**) como catalisador e variando-se os substratos utilizados. Uma variedade de aldeídos aromáticos (Figura 31, pag. 60) apresentando grupos doadores e/ou retiradores de densidade eletrônica foram utilizados e os rendimentos para os produtos são apresentados na Tabela 10 (pag. 60). Ao analisarmos os rendimentos obtidos empregando-se os aldeídos aromáticos vemos que a presença de substituintes com diferentes efeitos sobre a densidade eletrônica do anel aromático não afetou substancialmente os rendimentos das reações. Aldeídos não-aromáticos (Figura 31, pag. 60) mostraram-se menos reativos, sendo as correspondentes ftalazinas obtidas com rendimentos moderados (Tabela 10, pag. 60). Das quatorze ftalazinas-trionas representadas na Tabela 10 (pag. 60), três (**71**, **75** e **76**) são inéditas.

Aldeídos



R = H, 3,4-(OCH₂O), 4-Cl, 4-F, 4-NO₂,
3-OH, 4-CN, 3-OCH₃, 4-OH-3,5-OCH₃,
4-CF₃, 4-SCH₃.

Ftalidrazida



Composto 1,3-dicarbonílico

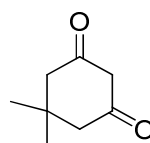
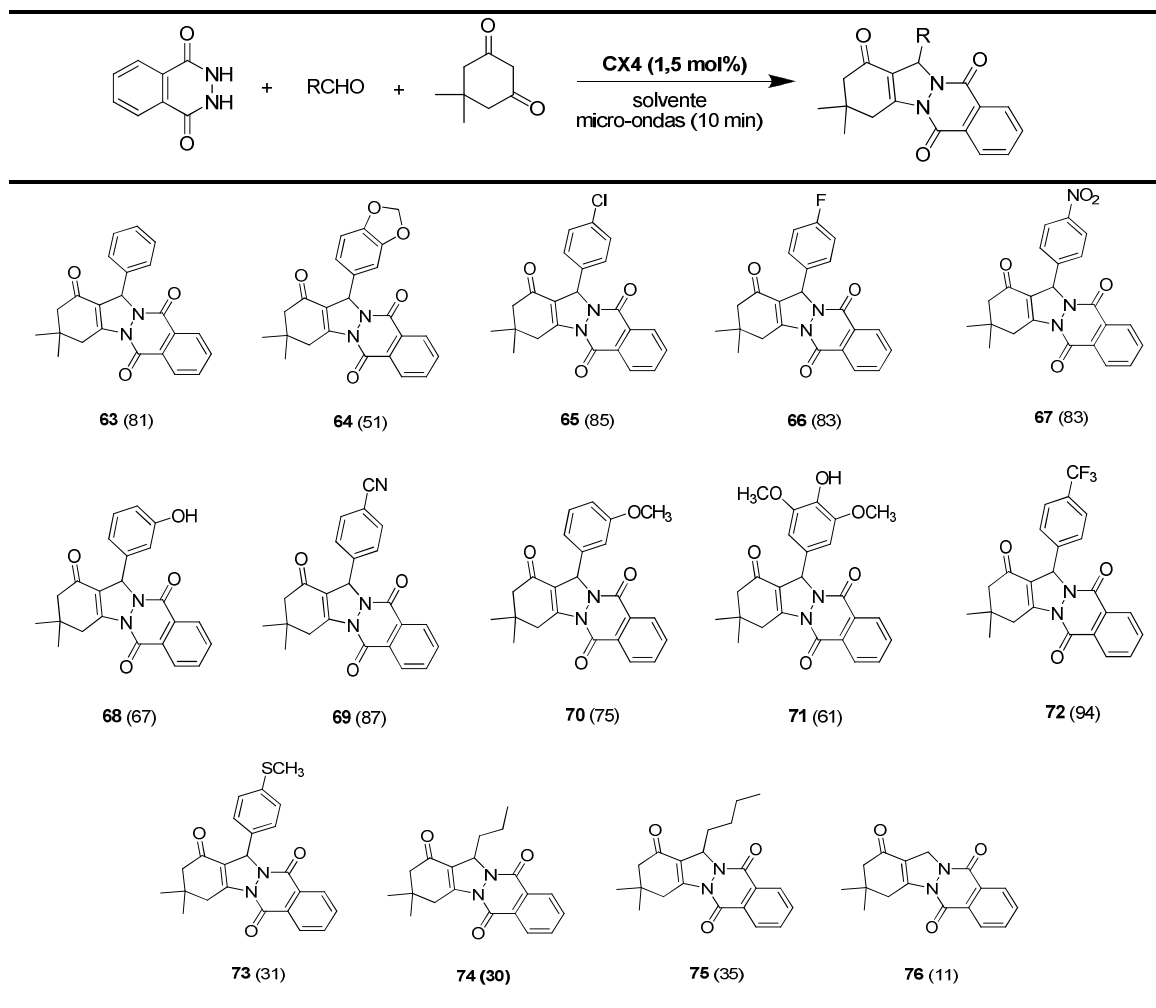


Figura 31: Substratos empregados na síntese das ftalazinas-trionas catalisada por CX4.

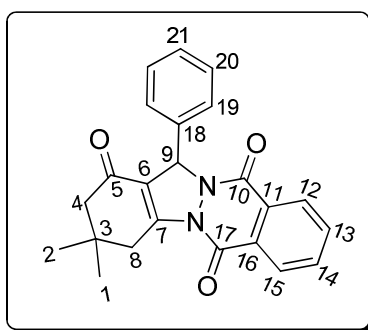
Tabela 10: Síntese das ftalazinas-trionas na presença de CX4



Razão molar entre o aldeído:dimedona:ftalidrazida = 1,5:1,2:1,0.

I.3.3.1. Caracterização das ftalazinas-trionas sintetizadas

As ftalazinas-trionas sintetizadas foram devidamente caracterizadas através da espectroscopia na região do infravermelho, ressonância magnética nuclear de ^1H e ^{13}C e ESI-MS. Uma vez que os compostos apresentam grande similaridade estrutural, será discutida neste trabalho a caracterização do composto **63**. A caracterização dos demais produtos foi realizada de modo semelhante e os dados espectroscópicos encontram-se no Capítulo IV.



Composto **63**

O composto **63** foi obtido como um sólido amarelo que apresentou faixa de fusão de 189,0-190,0 °C (Lit. = 204-206 °C; SAYYAFI *et al.*, 2008). No espectro na região do IV do composto **63** (Figura 32, pag. 62) foram observadas bandas no intervalo de 3020-3090 cm^{-1} sendo estas bandas características do estiramento de ligações $\text{C}_{sp^2}\text{-H}$. No intervalo de 2860-2960 cm^{-1} foram observados estiramentos característicos de ligações do tipo $\text{C}_{sp^3}\text{-H}$. Em 1666, 1620 e 1600 cm^{-1} foram observadas as bandas referente aos estiramentos das ligações C=O . As bandas em 1468, 1358 e 1314 cm^{-1} foram atribuídas aos estiramentos de ligações do tipo C=C (BARBOSA, 2007).

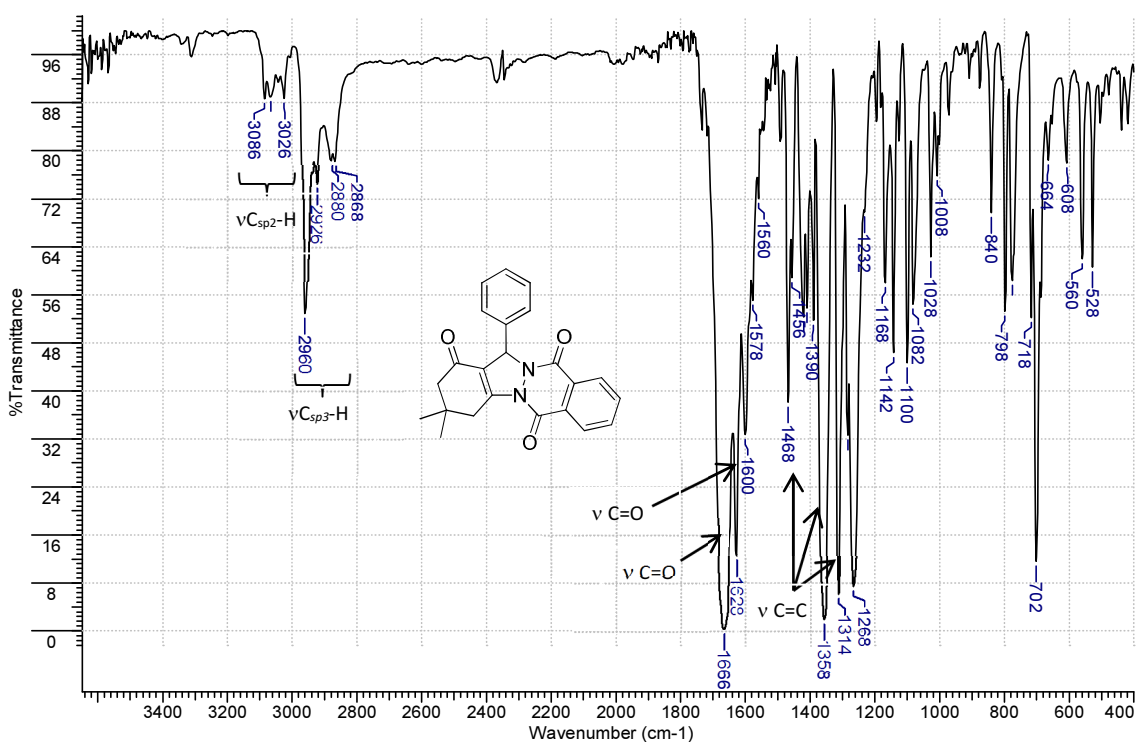


Figura 32: Espectro na região do IV (KBr, cm^{-1}) obtido para o composto **63**.

No espectro de RMN de ^1H obtido para o composto **63**, (Figura 33, pag. 63) observou um sinal intenso em δ 1,11 integrado para seis hidrogênios, esse simpleto é correspondente aos hidrogênios dos dois grupos metila. Um simpleto foi observado em δ 2,24 e entre δ 3,51-3,00 dois dupletos parcialmente sobrepostos, ambos integrados para dois hidrogênios, foram atribuídos aos hidrogênios dos dois grupos metilênicos. Um simpleto, integrado para um hidrogênio, foi observado em δ 6,34 sendo atribuído ao hidrogênio benzílico (H-9).

Na região característica de sinais de hidrogênios aromáticos, foram observados três sinais, todos como multipletos. O sinal entre δ 7,58-7,10, integrado para cinco hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H-19, H-20 e H-21, o multipletto entre δ 7,91-7,68, integrado para dois hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios H-13 e H-14. Entre δ 8,36-8,02 foi observado um multipletto, com integração para dois hidrogênios, esse sinal foi atribuído aos hidrogênios H-12 e H-15. Os valores de deslocamento químico de hidrogênio encontram-se de acordo com os dados publicados por SAYYAFI e colaboradores (Tabela 11, pag. 63) (SAYYAFI *et al.*, 2008).

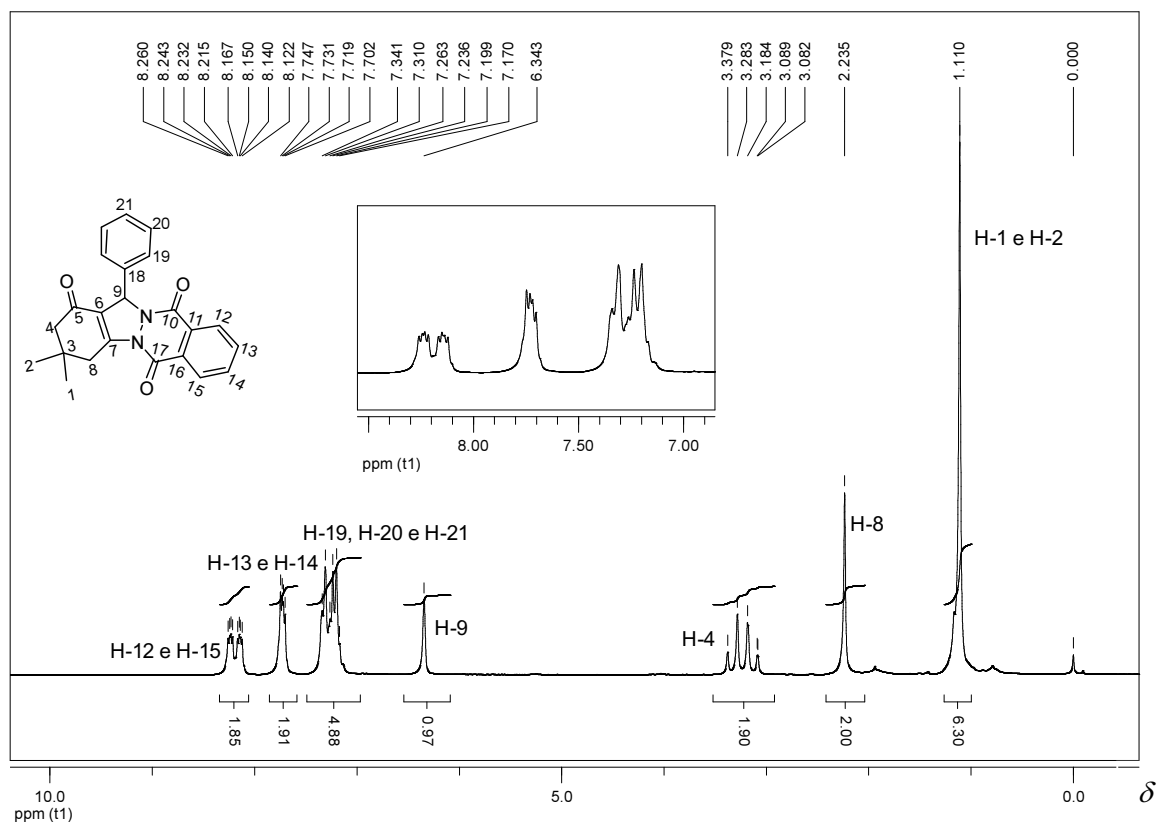


Figura 33: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{TMS} 0,00) obtido para o composto **63**.

Tabela 11: Comparação dos dados de RMN de ^1H de **63** com aqueles da literatura

H	δ (ppm)		mult.	J (Hz)
	Sayyafi <i>et al.</i> *(2008)	Composto 63 **		
1 e 2	1,23	1,11	s	-
4	3,26 e 3,44	3,51-300	d	-
8	2,35	2,34	sl	-
9	6,47	6,34	s	-
12 e 15	7,33-8,37	7,91-7,68	m	-
13 e 14		8,36-8,02	m	-
19, 20 e 21		7,58-7,10	m	-

* solvente CDCl_3 (300 MHz).

** solvente CDCl_3 (200 MHz).

Com relação ao espectro de RMN de ^{13}C (Figura 34, pag. 65) foi verificada a presença de vinte sinais (a) e onze sinais no subspectro DEPT 135 (b), como esperado. Os sinais dos carbonos dos dois grupos CH_3 (C-1 e C-2), foram observados em δ 28,5 e δ 28,8. O sinal presente em δ 34,8 no espectro de carbono, não pode ser observado no

subespectro DEPT sendo atribuído ao carbono quaternário C-3. Os sinais δ 38,1 e 51,0 (com fase negativa no subespectro DEPT) foram atribuídos aos carbonos metilênicos C-8 e C-4, respectivamente. Em δ 65,0 foi observado o sinal correspondente ao carbono C-9. Na região característica de sinais de carbonos aromáticos (δ 110-170 ppm) foram observados no espectro de carbono um total de quatorze sinais, enquanto que no subespectro DEPT são observados seis sinais nesta mesma região. O sinal em δ 118,6 (ausente no subespectro DEPT) foi atribuído ao carbono C-6, o sinal em δ 127,2 foi atribuído ao carbono C-19, os sinais em δ 127,8 e 128,0 foram atribuídos aos carbonos C-15 e C-21. Em δ 128,8 observou-se um sinal bastante intenso atribuído aos carbonos C-12 e C-20. Em δ 129,0 e 129,1 (ausentes no subespectro DEPT) foram observados dois sinais atribuídos aos carbonos C-11 e C-16, e em δ 133,6 e 134,6 foram observados dois sinais, atribuídos aos carbonos C-13 e C-14. Os sinais presentes em δ 135,5 e 151,0 (ausentes no subespectro DEPT) foram atribuídos aos carbonos C-7 e C-18. Os sinais presentes em δ 154,3 e 156,1 (ausentes no subespectro DEPT) foram atribuídos aos carbonos carbonílicos C-10 e C-17, enquanto que o sinal presente em δ 192,2 foi atribuído ao carbono carbonílico C-5. Em resumo, os dados de caracterização do composto **63** encontram-se de acordo com a estrutura proposta e com dados previamente descritos na literatura (SAYYAFI *et al.*, 2008).

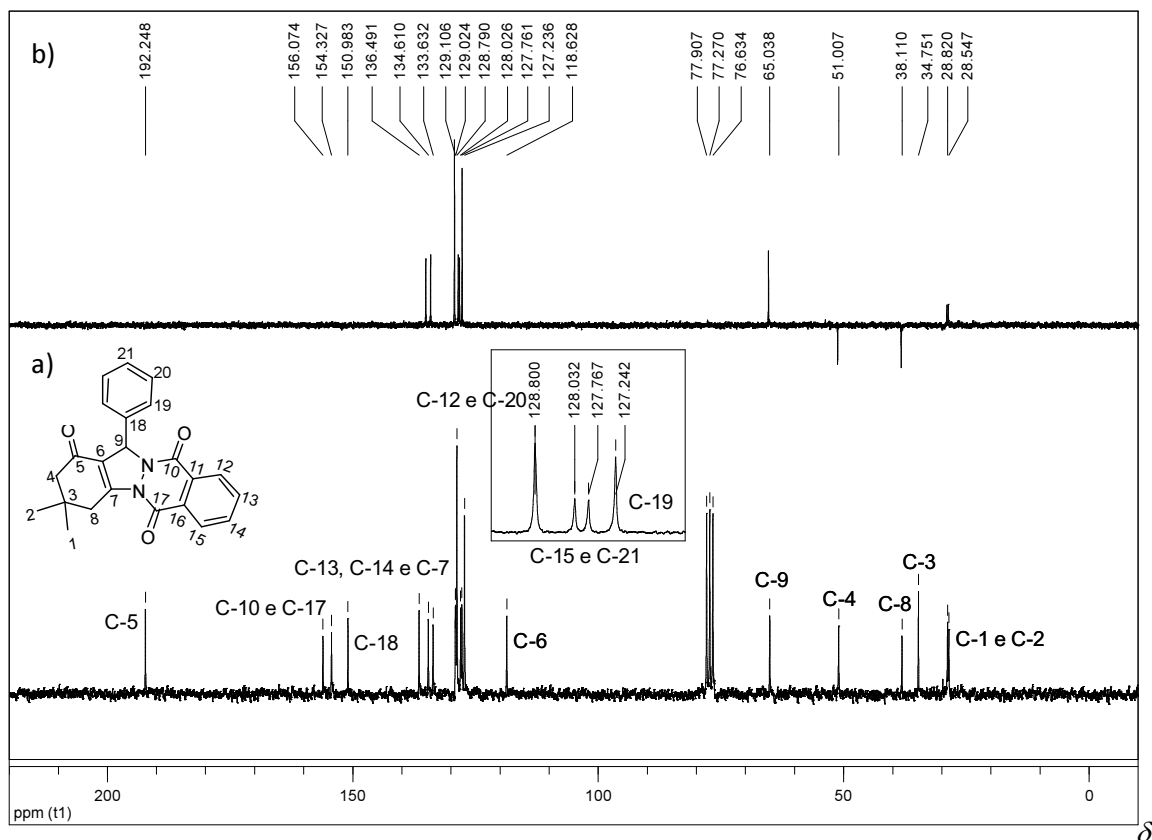


Figura 34: a) Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃) e b) subspectro DEPT 135 (50 MHz, CDCl₃) para o composto **63**.

Tabela 12: Comparação dos dados de RMN de ¹³C de **63** com aqueles da literatura

C	δ (ppm)				
	Sayyafi <i>et al.</i> * (2008)	Composto 63 **	C	Sayyafi <i>et al.</i> * (2008)	Composto 63 **
1 e 2	28,5 e 28,7	28,5 e 28,8	10 e 17	154,3 e 156,1	154,3 e 156,1
3	34,7	34,8	11 e 16	129,0 e 129,1	129,0 e 129,1
4	50,9	51,0	12 e 20	128,7	128,8
5	192,2	192,2	13 e 14	133,6 e 134,5	133,6 e 134,6
6	118,6	118,6	15 e 21	127,7 e 127,9	127,8 e 128,0
7	136,4	136,5	18	150,9	151,0
8	38,1	38,1	19	127,1	127,2
9	64,9	65,0			

* solvente CDCl₃ (75 MHz).

** solvente CDCl₃ (50 MHz).

As demais ftalazinas sintetizadas foram caracterizadas de maneira análoga, encontrando-se os espectros obtidos em anexo (Anexo III, pags. 267-279).

Cristais do composto **66** foram obtidos permitindo a determinação de sua estrutura cristalina por difração de raios X de monocristal. Os resumos da coleção de dados e do refinamento estão dispostos na Tabela 13 e a representação ORTEP está apresentada na Figura 35 (pag. 67). O deslocamento dos elipsoides estão desenhados ao nível de probabilidade de 50%.

Tabela 13: Resumo da coleção de dados e refinamento do compost **66**

Fórmula molecular	C ₂₃ H ₁₉ FN ₂ O ₃	
Massa molecular (g mol ⁻¹)	390,40	
Sistema cristalino	Monoclínico	
Grupo especial	P2 ₁ /n	
Dimensões da célula unitária	a (Å)	8,5083(2)
	b (Å)	20,3729(4)
	c (Å)	11,3768(3)
	α = γ (°)	90
	β (°)	111,220(3)
Volume (Å ³)	1838,33(7)	
Z	4	
Densidade calculada (g cm ⁻³)	1,411	
Coefficiente de absorção (mm ⁻¹)	0,101	
F(000)	816	
Tamanho do cristal (mm)	0,64 x 0,59 x 0,25	
Intervalo de θ (°)	2,00 to 26,37	
Intervalo de hkl	-10 ≤ h ≤ 10	
	-25 ≤ k ≤ 25	
	-14 ≤ l ≤ 14	
Reflexões medidas	36936	
Reflexões únicas / R _{int}	3762 / 0,0351]	
Completeza, %	100, 0 (26,37 °)	
Transmissão (max / min)	1,00000 / 0,83326	
Dados / restrições / parâmetros	3762 / 0 / 264	
S	1,059	
R índices [I>2σ(I)]	R ₁ = 0,0362, wR ₂ = 0,0902	
R (all)	R ₁ = 0,0409, wR ₂ = 0,0938	
Δρ min/max (e Å ⁻³)	0,235 / -0,314	

O composto **66** cristalizou-se no sistema monoclínico, grupo espacial P2₁/n, com uma molécula independente na unidade assimétrica. Embora a molécula da Figura

35 seja apresentado apenas um dos enantiômeros do compostos **66**, com centro quiral localizado no átomo **C9**, o composto cristalizou-se na forma racêmica, uma vez que o seu cristal mostra um grupo espacial centrossimétrico. Os parâmetros geométricos observados para o composto **66** foram muito semelhantes aos relatados para o 13-(4-bromofenil)-3,3-dimetil-2,3,4,13-tetra-hidro-1*H*-indazolo [1,2-*b*] ftalazina-1,6,11-triona cuja estrutura cristalográfica foi previamente determinada na literatura (Sayyafi *et al.*, 2008).

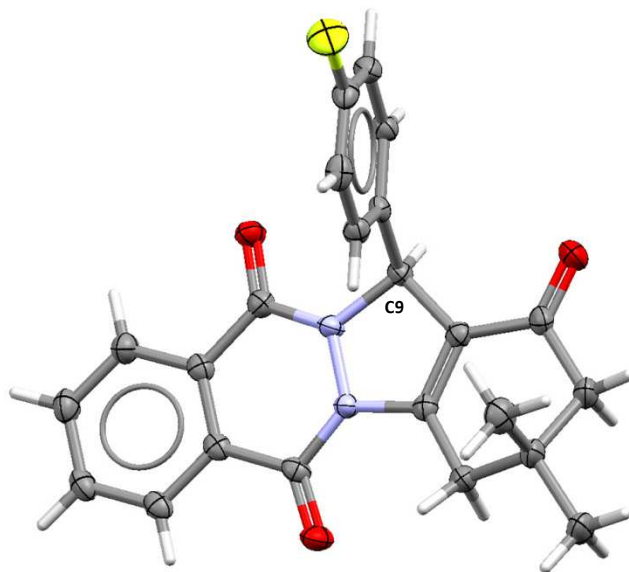


Figura 35: Representação ORTEP da estrutura de raios-X do composto **66**.

I.4. Conclusões

Seis calix[*n*]arenos foram sintetizados e avaliados como catalisadores para a síntese de xantenonas e ftalazinas.

A síntese das xantenonas foi realizada na ausência de solvente e dentre os calix[*n*]arenos estudados os calix[*n*]arenos sulfonados **CX4** e **CX6** foram os mais eficientes.

Um estudo de recuperação dos catalisadores utilizados mostrou que a reutilização dos calix[*n*]arenos por três ciclos de reação é possível, permitindo a obtenção das xantenonas sem comprometimento do rendimento (perdas de rendimento inferiores a 5%). A metodologia desenvolvida aplica-se a diferentes substratos, sendo

compatível com todos os substratos estudados, obtendo-se neste trabalho, cinquenta e nove xantenonas.

Na síntese das ftalazinas, o calix[*n*]areno sulfonado **CX4** foi o catalisador mais eficiente para a reação estudada. Estudos detalhados mostraram que as melhores condições para a realização da reação-modelo foram: i) utilização de **CX4** a 1,5 mol%; ii) utilização de lactato de etila como solvente; iii) emprego de um período de reação de 10 minutos sobre irradiação de micro-ondas. O calix[*n*]areno **CX4** se mostrou mais eficiente como catalisador para a reação que o ácido *p*-hidroxi-benzenossulfônico (**APHBS**) sob as mesmas condições experimentais. Estes resultados sugerem que a organização espacial das unidades monoméricas deste calix[*n*]areno favorece a atividade catalítica do mesmo nestas reações. O calix[*n*]areno sulfonado **CX4** se mostrou compatível com os diversos substratos, podendo ser empregado na reação tanto com aldeídos aromáticos quanto não-aromáticos. Os aldeídos aromáticos forneceram melhores rendimentos de reação (31-94%). A metodologia desenvolvida baseada no uso de calix[*n*]arenos como catalisadores possibilitou a síntese de quatorze ftalazinas, em rendimentos de moderados a bons.

**CAPÍTULO II – TRIAGEM DA ATIVIDADE
ANTIPROLIFERATIVA *IN VITRO* EM CÉLULAS TUMORAIS
HUMANAS DAS XANTENONAS SINTETIZADAS**

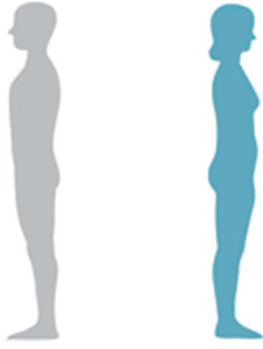
II.1. Introdução

O termo câncer é empregado para designar mais de uma centena de diferentes doenças, que apresentam como característica comum o crescimento desordenado (maligno) de células que invadem os tecidos e órgãos, podendo espalhar-se para diferentes regiões do organismo (metástase) (INCA, 2009). Devido à rápida divisão celular, essas células apresentam um caráter altamente agressivo e incontrolável, o que leva a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Tumores podem também ser benignos, correspondendo apenas a uma massa localizada de células que se multiplicam vagarosamente, se assemelham ao tecido que a deu origem e raramente representam um risco de morte.

Nas últimas décadas, o câncer tem tomado uma dimensão cada vez maior, consolidando-se em um evidente problema de saúde pública mundial. Segundo dados estimados pela Organização Mundial da Saúde (OMS), pode-se esperar para o ano 2030, 27 milhões de casos de câncer, 17 milhões de mortes por câncer e 75 milhões de pessoas acometidas, anualmente, com câncer. Sendo o maior efeito desse aumento incidente em países de baixa e média rendas (INCA, 2011).

Dados de 2015 divulgados pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA) estimam para o ano de 2014 (estimativa válida também para o ano de 2015) a ocorrência de aproximadamente 576 mil casos novos de câncer, incluindo os casos de pele não melanoma, reforçando a magnitude do problema do câncer no país (Tabela 14, pag. 71). Sem os casos de câncer de pele não melanoma, estima-se um total de 394 mil casos novos. Os tipos mais incidentes serão os cânceres de pele não melanoma, próstata, pulmão, cólon e reto e estômago para o sexo masculino; e os cânceres de pele não melanoma, mama, cólon e reto, colo do útero e pulmão para o sexo feminino. Sem considerar os casos de câncer não melanoma, estimam-se um total de 204 mil casos novos para o sexo masculino e 190 mil casos novos para o sexo feminino (INCA, 2013).

Tabela 14: Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2014 por sexo, exceto pele não melanoma*

Localização primária	casos novos	percentual		Localização primária	casos novos	Percentual
Próstata	68.800	22,8%		Mama Feminina	57.120	20,8%
Traqueia, Brônquio e Pulmão	16.400	5,4%		Cólon e Reto	17.530	6,4%
Cólon e Reto	15.070	5,0%	Homens	Colo do útero	15.590	5,7%
Estômago	12.870	4,3%		Traqueia, Brônquio e Pulmão	10.930	4,0%
Cavidade Oral	11.280	3,7%		Glândula tireoide	8.050	2,9%
Esôfago	8.010	2,6%		Estômago	7.520	2,7%
Laringe	6.870	2,3%		Corpo do útero	5.900	2,2%
Bexiga	6.750	2,2%		Ovário	5.680	2,1%
Leucemias	5.050	1,7%		Linfoma não Hodgkin	4.850	1,8%
Sistema Nervoso Central	4.960	1,6%		Leucemias	4.320	1,6%

* Números arredondados para 10 ou múltiplos de 10.

Fonte: INCA. ESTIMATIVA 2014. Incidência de Câncer no Brasil. [Acesso em 30 de outubro de 2014]. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/estimativa-24042014.pdf>

O aumento da incidência do câncer no Brasil provoca a cada ano uma elevação dos gastos públicos tanto com o tratamento quanto com o combate a esta doença. Segundo o Conselho Federal de Medicina (CFM), aproximadamente 80% dos casos de câncer no Brasil são tratados no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS), onerando ao Ministério da Saúde um montante de R\$ 1,6 bilhão apenas em 2009 (INCA, 2009). Dentre os diversos métodos para o tratamento do câncer os mais comuns são: cirurgias, radioterapia, quimioterapia e transplante de medula óssea. Em muitos casos, é necessário combinar mais de uma modalidade.

A quimioterapia é um dos métodos mais empregados para o tratamento do câncer. Este método consiste na utilização de compostos químicos, denominados quimioterápicos, no tratamento de doenças causadas por agentes biológicos. Quando aplicada ao câncer, a quimioterapia é chamada de quimioterapia antineoplásica ou quimioterapia antitumoral. Do montante investido em 2009 pelo Ministério da Saúde no

tratamento do câncer, R\$ 1,25 bilhão foram investidos em procedimentos quimioterápicos (INCA, 2009).

Na Figura 36 são apresentadas as estruturas químicas de alguns compostos já descritos na literatura como quimioterápicos antitumorais.

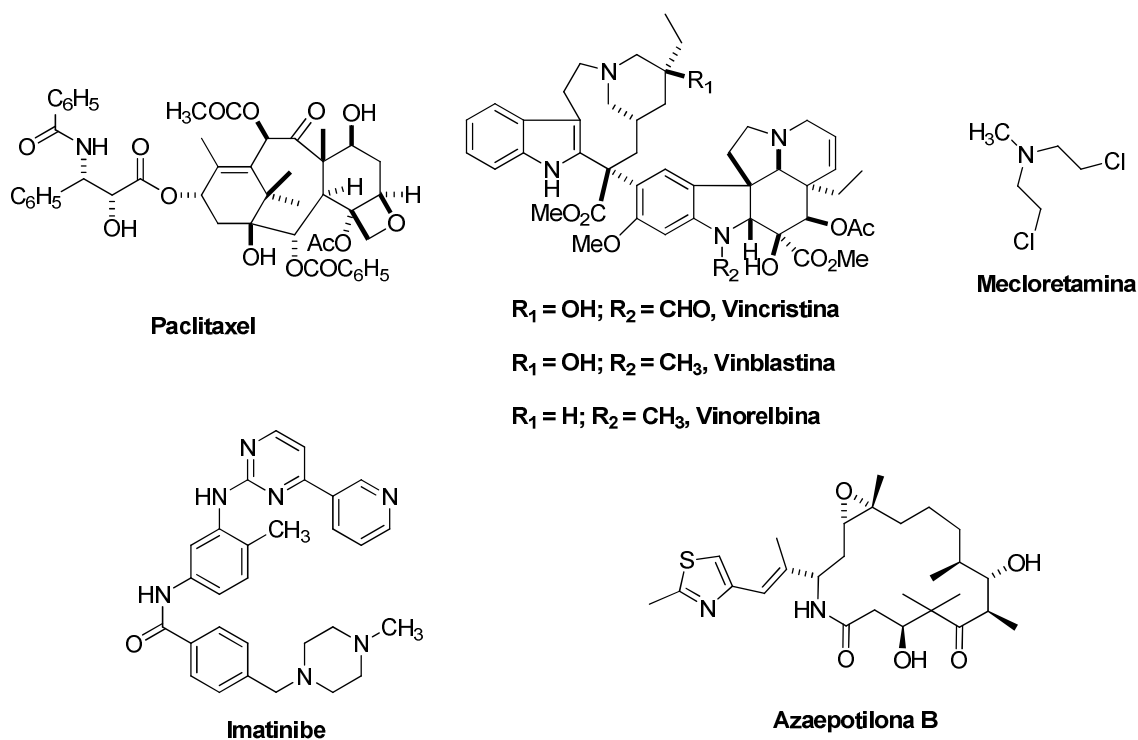


Figura 36: Estruturas químicas de alguns quimioterápicos antitumorais.

Os produtos naturais sempre estiveram presentes como uma importante fonte para a descoberta de novos fármacos. Agentes quimioterápicos como o paclitaxel (Taxol[®]) e a vincristina (Figura 36) são metabólitos secundários de plantas. O paclitaxel é um diterpeno encontrado na casca do caule de espécies do gênero *Taxus*. Este composto inibe a mitose ao acelerar a polimerização e estabilizar os microtúbulos, induzindo a morte celular. O paclitaxel é empregado em tratamentos de neoplasias, como o câncer de mama e de ovário (PANDEY, 2009). Os alcaloides vinblastina, vincristina e vinorelbina (Figura 36) foram isolados da planta *Catharanthus roseus* e agem inibindo a formação dos heterodímeros de alfa e beta-tubulina que formam as fibras do fuso mitótico. Dessa forma, essas substâncias impedem a migração de cada um dos cromossomos homólogos para os pólos opostos da célula, impedindo a conclusão da metáfase celular. A vincristina é empregada no tratamento de cânceres como leucemia, linfoma, mama e pulmão.

Além dos produtos naturais, compostos não-naturais são atualmente empregados como quimioterápicos. O primeiro quimioterápico sintético empregado para o tratamento do câncer foi a mecloretamina (Figura 36, pag. 72). A utilização deste composto para esta finalidade iniciou-se após a observação de que a exposição a este agente químico causava uma diminuição na proliferação de células linfóides cancerosas. Goodman e Gilman estenderam os estudos com este composto para um contexto terapêutico e usaram a mecloretamina para tratar um paciente com linfoma não- Hodgkin (LORD e ASHWORTH, 2010; CHABNER e ROBERTS, 2005). O composto imatinibe (Figura 36, pag. 72) é um inibidor da proteína tirosina quinase BCR-ABL, um reconhecido alvo terapêutico para o combate à leucemia mieloide crônica (MÜLLER, 2009). Com o intuito de obter um inibidor para esta proteína, pesquisadores realizaram um processo de planejamento racional de fármaco. Após triagens de bibliotecas químicas encontraram a 2-aminopiridina como um grupo farmacofórico importante para o planejamento de inibidores mais potentes. A partir deste grupo farmacofórico, várias modificações foram realizadas, entre elas, a introdução dos grupos metílico e benzamida resultando no imatinibe (MÜLLER, 2009). O composto sintético azaepotilona B (Figura 36, pag. 72) é outro exemplo de planejamento bem sucedido de fármacos. Esta substância foi aprovada em 2007 pelo FDA (*Food and Drug Administration*) para uso no tratamento de câncer de mama. Apesar destes avanços, um dos grandes problemas dos medicamentos quimioterápicos usados na clínica é a sua não-especificidade para células tumorais, sendo também tóxicos para células normais. Problemas relacionados à ineficiência dos fármacos existentes frente a diferentes tipos de câncer, bem como o aumento do aparecimento de linhagens resistentes a estes medicamentos são também relatados (CHABNER e ROBERTS, 2005). Além disso, muitas vezes é grande a dificuldade para obtenção de quimioterápicos de origem natural em quantidades adequadas para uso clínico, e em geral esses compostos são moléculas quimicamente complexas tornando difícil a síntese em laboratório. Desta forma, a busca por novos quimioterápicos para o tratamento do câncer continua despertando o interesse da comunidade científica.

II.2. Atividades biológicas de xantenonas

Xantenos e derivados, como as xantenonas, são interessantes heterociclos para a construção de moléculas de interesse bio/farmacológico. De fato, diversas propriedades biológicas, tais como antiviral, anti-inflamatória, antibacteriana, bem como sua utilização como corantes e materiais fluorescentes são descritos para os xantenos e derivados (RAMA *et al.*, 2012).

O composto fluoresceína (Figura 37) é um composto orgânico que foi sintetizado pela primeira vez pelo químico alemão Adolf von Baeyer em 1871 a partir da reação entre o anidrido ftálico e o resorcinol. Este composto apresenta uma coloração fluorescente amarelo-esverdeada em solução alcalina. A fluoresceína é um fluoróforo comumente usado em microscopia, em medicina forense e em serologia para detectar manchas de sangue latentes. A fluoresceína tem um máximo de absorção a 494 nm e um máximo de emissão de 521 nm (em água). Diversos análogos estruturais da fluoresceína foram sintetizados visando o estudo das propriedades fotoquímicas desta classe de substâncias (KAMINO *et al.*, 2008).

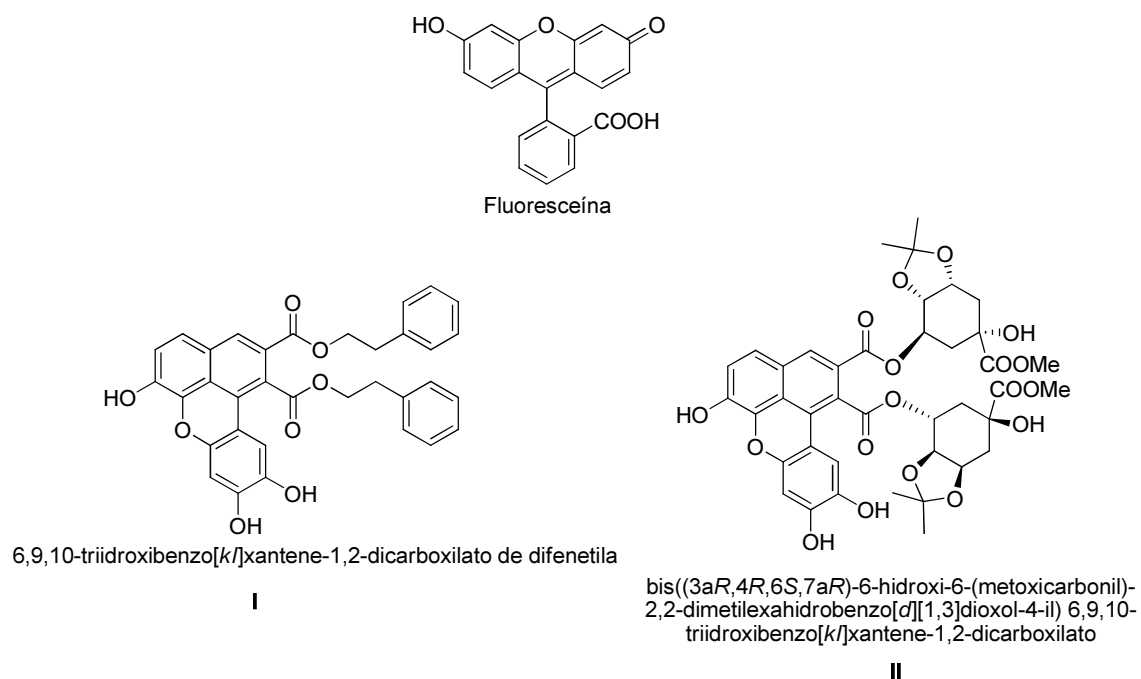


Figura 37: Estruturas químicas de algumas xantenonas com promissoras atividades biológicas.

Os compostos **I** e **II** representados na Figura 37, foram recentemente sintetizados e avaliados quanto as suas atividades anti-radicalar e antioxidante por Kancheva e

colaboradores (KANCHEVA, 2012). Estes compostos apresentaram porcentagens significativas (36,3% e 28,1%, respectivamente, quando empregados na razão [composto]/[DPPH] = 0,40 mol/mol) de sequestro de radicais DPPH (2,2-difenil-1-picrilidrazil), sendo superiores ao antioxidante padrão BHT (2,6-di-*terc*-butil-4-metilfenol) (3,6%).

Apesar das diferentes atividades biológicas apresentadas pelas xantenonas, a atividade antiproliferativa dessa classe de compostos é ainda pouco explorada. Bhattacharya e colaboradores avaliaram a atividade citotóxica de xantenonas sintéticas frente a diferentes linhagens de células de câncer humano. A xantenona **III**, representada na Figura 38, foi dentre os compostos avaliados por Bhattacharya e colaboradores, o mais promissor, apresentando um valor de GI₅₀ (concentração eficaz para inibir 50% do crescimento celular) de 37,9 µM frente à linhagem de câncer de colon Colo-205.

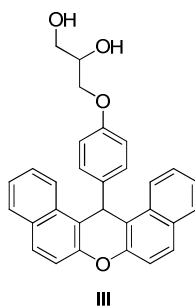


Figura 38: Estrutura química da xantenona **III** sintetizada por Bhattacharya e colaboradores.

A atividade antiproliferativa de algumas xantenonas foi também avaliada por Kumar e colaboradores frente a diferentes linhagens de células de câncer humano (KUMAR *et al.* 2010). Dentre os compostos avaliados por Kumar e colaboradores os compostos **IV** e **V** representados na Figura 39, foram considerados os mais promissores com valores de GI₅₀ de 6,7 e 8,9 µg/mL, respectivamente, para a linhagem MCF-7 (câncer de mama).

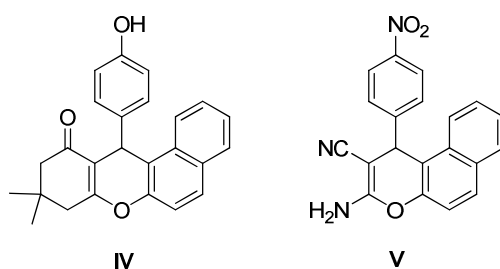


Figura 39: Estruturas químicas das xantenonas **IV** e **V** sintetizadas por Kumar e colaboradores.

Assim, com base nas promissoras atividades biológicas apresentadas pela classe das xantenonas e pelos poucos relatos de avaliação da atividade antiproliferativa destes compostos, nós avaliamos a atividade antiproliferativa das xantenonas sintetizadas neste trabalho, frente a seis linhagens de células de câncer humano. A atividade antiproliferativa destes compostos frente a uma linhagem não tumorigênica (HaCaT) também foi avaliada para fins de comparação.

II.3. Objetivos

- Avaliar a atividade antiproliferativa das 59 xantenonas sintetizadas (Tabelas 15 e 16, pags. 77 e 78, respectivamente) contra as seguintes linhagens de células de câncer humano: glioma (U251), mama (MCF-7), ovário resistente a múltiplos fármacos (NCI-ADR/RES), rim (786-0), células não-pequenas de pulmão (NCI-H460), colorretal (HT-29). Para avaliar a seletividade dos compostos estes foram também avaliados frente a linhagem de células normais HaCaT (queratinócitos humanos).
- Realizar um estudo quantitativo da relação estrutura atividade (QSAR) dos compostos estudados frente as linhagens de células de câncer.

II.4. Resultados e discussão

Para avaliação da atividade antiproliferativa, as xantenonas sintetizadas foram divididas em dois grupos. No Grupo 1 foram agrupados os compostos que tiveram como fenol precursor o β -naftol, enquanto que no Grupo 2 foram agrupados os compostos derivados do 3,4-dimetilenodioxifenol. As estruturas dos compostos dos Grupo 1 e 2, bem como a numeração atribuída a eles, são apresentadas nas Tabelas 15 e 16 (pags. 77 e 78, respectivamente).

Tabela 15: Estrutura química dos compostos derivados do β -naftol (Grupo 1) avaliados quanto ao potencial como agentes antiproliferativos

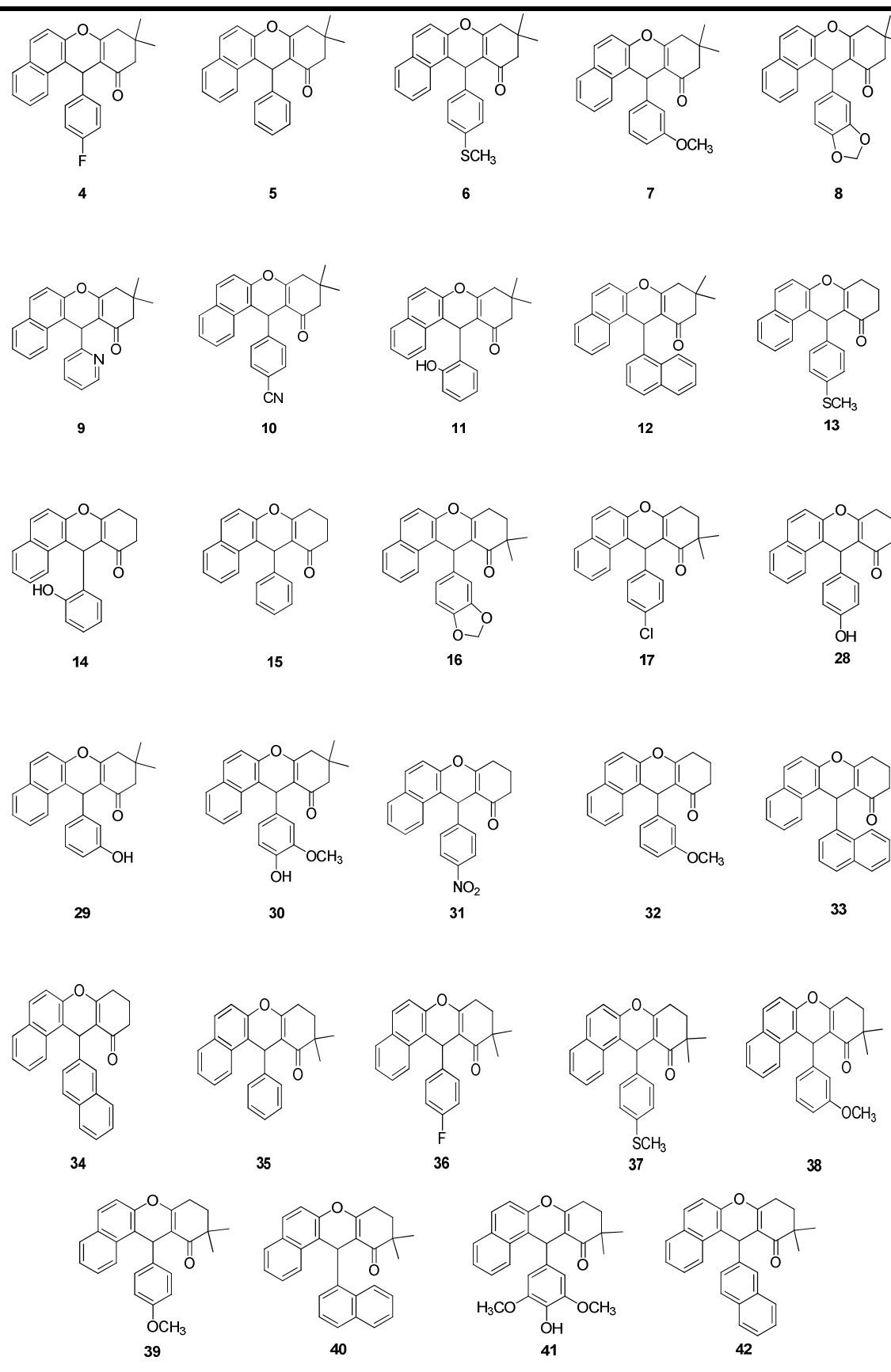
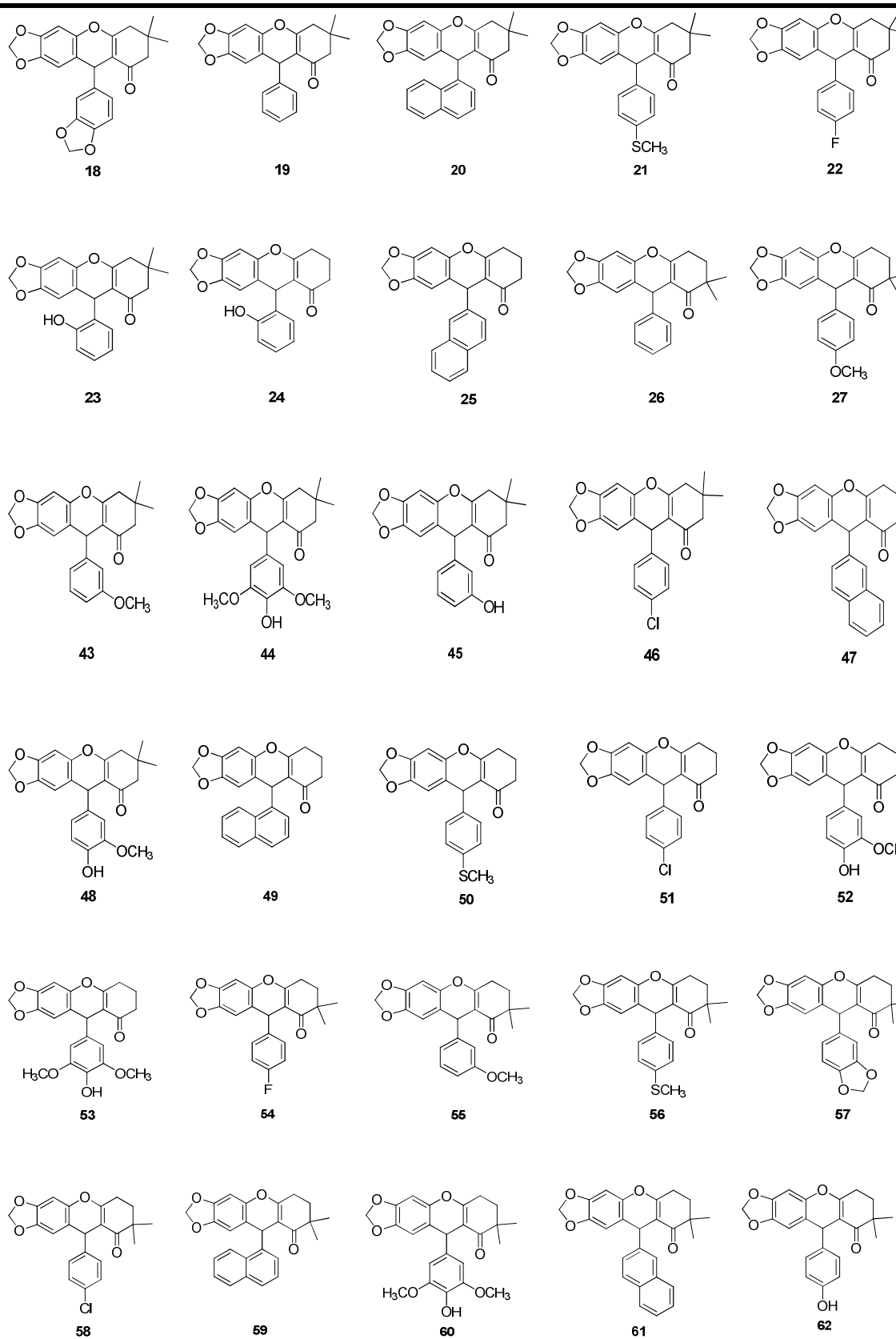


Tabela 16: Estrutura química dos compostos derivados do 3,4-dimetilenodioxifenol (Grupo 2) avaliados quanto ao potencial como agentes antiproliferativos



Os Grupos 1 e 2 tiveram suas atividades antiproliferativas avaliadas frente a seis linhagens de células de câncer: U251 (glioma), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário resistente a múltiplos fármacos), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, tipo não pequenas células) e HT29 (colorretal). Também foram avaliadas as possíveis atividades antiproliferativas das xantenonas sintetizadas contra uma linhagem de célula normal HaCaT (queratinócitos humanos). Os testes foram realizados pelo grupo de pesquisa do Dr. João Ernesto de Carvalho, do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) da UNICAMP.

Nos testes realizados, a proliferação celular foi determinada através da quantificação do conteúdo proteico das amostras empregando-se sulforrodamina B como corante (MONKS *et al.*, 1991). Como controle positivo nos testes realizados empregou-se o fármaco doxorubicina (DOX).

Para avaliação da atividade antiproliferativa duas leituras espectrofotométricas foram realizadas, a primeira no início da incubação (T_0) e a segunda após um período de incubação de 48 horas. As leituras foram realizadas tanto para as células-controle (C; não-tratadas) quanto para as células expostas aos compostos-teste (T) com concentrações na faixa de 0 a 250 $\mu\text{g/mL}$. A proliferação celular foi então determinada empregando-se a equação descrita abaixo.

$$\% \text{ Proliferação celular} = 100x \left(\frac{T - T_0}{C - T_0} \right)$$

A proliferação celular (%) obtida por meio da aplicação da fórmula acima foi utilizada na elaboração de gráficos por regressão não linear, tipo sigmoidal empregando-se o programa de análise de dados Origin 6.0. Na Figura 40 (pag. 80) é apresentada uma curva modelo e como os resultados podem ser interpretados, valores positivos referem-se à atividade citostática do composto-teste, ou seja, o composto-teste inibe o crescimento celular sem afetar o número inicial de células. Os valores negativos referem-se ao efeito citotóxico, ou seja, o composto-teste além de inibir por completo o crescimento celular causa uma redução no número inicial de células. Assim o efeito citostático é observado quando $C > T \geq T_0$ enquanto que o efeito citotóxico pode ser verificado quando $T < T_0$. São considerados seletivos os compostos que apresentarem comportamento diferenciado sobre uma determinada linhagem celular em detrimento das demais testadas. Os valores de GI_{50} indicam a concentração necessária para inibir em 50% o crescimento celular.

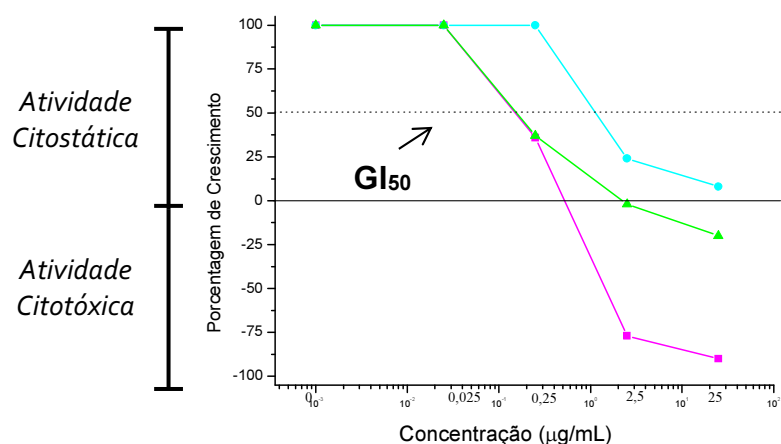


Figura 40: Gráfico representativo da interpretação das curvas de porcentagem de crescimento *versus* concentração.

A partir dos gráficos obtidos os valores de GI_{50} (concentração eficaz para inibir 50% do crescimento celular) foram calculados para os compostos-teste. Como parâmetro de atividade, considerou-se como potente atividade antineoplásica os compostos que apresentarem $GI_{50} \leq 10 \mu\text{g/mL}$. O Instituto Nacional do Câncer dos Estados Unidos (NCI) em seu programa de triagem de drogas anticâncer considera potente atividade antineoplásica valores de $GI_{50} \leq 4,0 \mu\text{g/mL}$ (SUFFNESS & PEZZUTO, 1991). No presente estudo, os compostos foram considerados inativos quando $GI_{50} > 250 \mu\text{g/mL}$.

Nas Figuras 46 a 50 (Anexo I, pags. 190-194, Grupo 1) e Figuras 51 a 56 (Anexo I, pag. 195-200, Grupo 2) são representados os gráficos da porcentagem de crescimento celular após 48 horas de incubação das células cancerígenas em função da concentração ($\mu\text{g/mL}$) dos compostos-teste. Através das curvas obtidas para os compostos-teste podemos observar que tanto os compostos do Grupo 1 quanto os compostos do Grupo 2 apresentaram efeito citostático quando empregados a concentrações menores que 25 $\mu\text{g/mL}$. O efeito citostático foi mantido para os compostos **11, 14-17, 31-34, 37, 38, 40, 42** (Grupo 1) e para os compostos **19, 20, 22, 25-27, 43, 46, 50, 54, 56, 57** (Grupo 2) mesmo quando empregados na concentração de 250 $\mu\text{g/mL}$, enquanto que os demais compostos apresentaram efeito citotóxico contra pelo menos uma linhagem de célula avaliada, quando empregados na concentração de 250 $\mu\text{g/mL}$.

Nas Tabelas 17 e 18 (pags. 84 e 85, respectivamente) são apresentados os valores de concentração calculados para inibição de 50% (GI_{50}) do crescimento celular, para as

diferentes linhagens de células cancerígenas estudadas, para os compostos do Grupos 1 e Grupo 2, respectivamente.

Ao analisarmos os dados referentes aos compostos do Grupo 1 (Tabela 17, pag. 84) observa-se que NCI-ADR/RES foi a linhagem mais sensível aos compostos do Grupo 1. Para a linhagem NCI-ADR/RES um total de 19 compostos apresentaram valores de GI_{50} inferiores a 10 $\mu\text{g/mL}$. Os compostos do Grupo 1, ativos para esta linhagem, apresentaram valores de GI_{50} no intervalo de 0,027-9,8 $\mu\text{g/mL}$. Dentre estes destaca-se o composto **5** (Tabela 15, pag. 77) que apresenta um valor de GI_{50} igual a 0,027 $\mu\text{g/mL}$, estando este valor na mesma ordem de grandeza do valor apresentado pelo fármaco de referência, doxorrubicina ($GI_{50} = 0,024 \mu\text{g/mL}$), para esta linhagem. Este composto apresenta ainda uma menor toxicidade ($GI_{50} = 43,9 \mu\text{g/mL}$) frente à linhagem de células normais (HaCaT) quando comparado ao fármaco padrão doxorrubicina ($GI_{50} = 0,02 \mu\text{g/mL}$), apresentando-se assim como um composto bastante promissor frente a linhagem NCI-ADR/RES. Os compostos **7, 9, 28, 30, 31, 35 e 41** (Tabela 17, pag. 84) também merecem destaque uma vez que apresentaram valores de GI_{50} inferiores a 1,0 $\mu\text{g/mL}$ para a linhagem de ovário resistente, valores estes inferiores ao valor de referência ($GI_{50} \leq 4,0 \mu\text{g/mL}$) considerado pelo programa de triagem do NCI para que um composto apresente potente atividade antineoplásica (SUFFNESS & PEZZUTO, 1991), estes compostos apresentaram ainda uma toxicidade menor frente a linhagem de células normais (HaCaT) quando comparado ao fármaco de referência (Doxorrubicina).

Para os compostos do Grupo 1, a linhagem NCI-H460 foi a linhagem menos sensível, uma vez que apenas três dos compostos deste grupo (**28, 30 e 41**, Tabela 17, pag. 84) apresentaram valores de GI_{50} inferiores a 10 $\mu\text{g/mL}$. Os compostos **13, 28-30 e 41** foram os mais ativos dentre os compostos do Grupo 1 para a linhagem U251 apresentando valores de GI_{50} que variaram de 2,9 a 6,5 $\mu\text{g/mL}$. Já para a linhagem MCF7 os compostos **8, 9, 28-30, 36 e 41** (Tabela 17, pag. 84) foram os mais promissores dentre os compostos do Grupo 1, com valores de GI_{50} entre 2,0-8,8 $\mu\text{g/mL}$.

Os compostos **4, 6, 8 e 41** foram os compostos do Grupo 1 mais ativos frente à linhagem 786-0, com valores de GI_{50} , respectivamente, de 3,1 $\mu\text{g/mL}$, 2,8 $\mu\text{g/mL}$, 1,7 $\mu\text{g/mL}$ e 4,9 $\mu\text{g/mL}$.

Para a linhagem HT-29 os compostos **28, 29, 30 e 41** (Tabela 17, pag. 84) foram os compostos do Grupo 1 mais ativos, apresentando valores de GI_{50} de 3,2 $\mu\text{g/mL}$, 3,2 $\mu\text{g/mL}$, 3,4 $\mu\text{g/mL}$ e 2,9 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Os valores de GI_{50} para estes

compostos frente à linhagem HT-29 encontram-se dentro da faixa ($GI_{50} \leq 4,0 \mu\text{g/mL}$) apontado pelo NCI para que um composto apresente potente atividade antineoplásica (SUFFNESS & PEZZUTO, 1991).

Os compostos **28**, **30** e **41** (Tabela 17, pag. 84) do Grupo 1 foram aqueles que apresentaram maior espectro de ação frente às células avaliadas. O composto **41** foi ativo contra às seis linhagens de células de câncer testadas, enquanto que os compostos **28** e **30** foram ativos contra a sete linhagens, não sendo ativos apenas para a linhagem de rim (786-0).

Um segundo grupo de compostos (Grupo 2), contendo as xantenonas derivadas do 3,4-dimetilenodioxifenol, foi avaliado contra as mesmas linhagens estudadas para os compostos do Grupo 1. O composto doxorubicina (DOX) foi empregado como fármaco referência. Os valores de GI_{50} para os compostos do Grupo 2 são apresentados na Tabela 18 (pag. 85).

Através dos resultados de GI_{50} (Tabela 18, pag. 85) obtidos para os compostos do Grupo 2, podemos observar que as linhagens MCF-7, NCI-ADR/RES e HT-29 foram as mais sensíveis aos compostos deste grupo. A linhagem MCF-7 foi sensível a nove compostos do Grupo 2, enquanto que as linhagens NCI-ADR/RES e HT-29 foram sensíveis a sete e oito compostos, respectivamente. A linhagem 786-0 foi sensível a apenas três compostos do Grupo 2, sendo desta forma a linhagem menos sensível, dentre as linhagens avaliadas, às xantenonas derivadas do 3,4-dimetilenodioxifenol.

A linhagem U251 foi sensível a seis compostos do Grupo 2, os valores de GI_{50} para estes compostos estiveram no intervalo de 0,7-7,2 $\mu\text{g/mL}$. Dentre estes compostos, o composto **52** foi o mais ativo ($GI_{50} = 0,7 \mu\text{g/mL}$). Além do composto **52**, os compostos **45**, **53** e **62** (Tabela 18, pag. 85), apresentaram valores de $GI_{50} \leq 4,0 \mu\text{g/mL}$, estando dentro do intervalo apontado pelo NCI para que um composto apresente potente atividade antineoplásica.

A linhagem MCF-7 foi a linhagem mais sensível aos compostos do Grupo 2, para esta linhagem nove compostos foram ativos, os valores de GI_{50} para estes compostos estiveram no intervalo de 0,7-8,9 $\mu\text{g/mL}$. Cinco compostos (**45**, **49**, **52**, **53** e **62**, Tabela 18, pag. 85) apresentaram valores de GI_{50} inferiores a 4,0 $\mu\text{g/mL}$, com destaque para os compostos **52** e **53**, que apresentaram valores de GI_{50} de 0,7 e 2,2 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente.

Para a linhagem de ovário resistente a múltiplos fármacos (NCI-ADR/RES) os compostos **52** e **53** (Tabela 18, pag. 85) foram os mais ativos, com valores de GI₅₀ de 0,5 e 1,6 µg/mL, respectivamente. Outros cinco compostos (**23**, **43**, **45**, **47** e **49**, Tabela 18, pag. 85) também apresentaram valores promissores contra esta linhagem, apresentando valores de GI₅₀ no intervalo de 4,9-9,3 µg/mL.

A linhagem de rim (786-0) foi a linhagem menos sensível aos compostos do Grupo 2, para esta linhagem apenas os compostos **45**, **52** e **53** foram ativos, com valores de GI₅₀ de 4,0, 2,2 e 7,1 µg/mL, respectivamente.

Para a linhagem NCI-H460 os compostos **45**, **52**, **53** e **62** (Tabela 18, pag. 85) foram os compostos do Grupo 2 ativos. Os compostos **52** (GI₅₀ = 2,3 µg/mL) e **62** (GI₅₀ = 3,1 µg/mL) apresentaram valores de GI₅₀ inferiores a 4,0 µg/mL, apresentando assim potente atividade antineoplásica.

A segunda linhagem mais sensível aos compostos do Grupo 2 foi a linhagem HT-29 (colorretal), para esta linhagem oito compostos foram ativos. Dentre estes, cinco compostos (**45**, **49**, **52**, **53** e **62**, Tabela 18, pag. 85) apresentaram valores de GI₅₀ inferiores a 4,0 µg/mL, sendo que o composto **52** (GI₅₀ = 0,4 µg/mL) foi o mais promissor para esta linhagem.

Dentre os compostos do Grupo 2, as xantenonas **45**, **52** e **53** (Tabela 18, pag. 85) foram aquelas que apresentaram o maior espectro de ação, sendo estes ativos contra seis linhagens de células de câncer humano avaliadas. O composto **52** foi o mais ativo frente a todas as linhagens testadas, este composto apresentou valores de GI₅₀ inferior a 4,0 µg/mL para todas as linhagens avaliadas, podendo assim ser apontado como o composto mais promissor dentre os compostos do Grupo 2.

Ao se comparar os dois grupos de compostos avaliados, pode-se perceber que, em geral, os compostos do Grupo 1 foram mais ativos que os compostos do Grupo 2. Dentre os vinte e nove compostos do Grupo 1 avaliados apenas oito compostos não apresentaram atividades contra nenhuma das linhagens avaliadas, já dentre os trinta compostos do Grupo 2 dezoito compostos foram inativos. Outro ponto a ser destacado é que, em geral, os compostos do Grupo 1 foram menos tóxicos contra a linhagem de células normais (HaCaT) quando comparados aos compostos do Grupo 2. Os compostos **4**, **6**, e **8** são seletivos para a linhagem 786-0, enquanto que o composto **5** demonstrou grande seletividade para a linhagem NCI-ADR/RES.

Em conjunto estes resultados sugerem que o núcleo naftil é importante para a atividade antiproliferativa desta classe de compostos.

Tabela 17: Valores de concentração (GI₅₀ em µg/mL) dos compostos do Grupo 1 necessárias para inibir a proliferação *in vitro* de células tumorais humanas* e das células de queratinócitos humanos em 50% e índice de seletividade^a (IS)

Composto	U251		MCF7		NCI-ADR/RES		786-0		NCI-H460		HT-29		HaCaT
	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀
4	186,6	0,2	203,7	0,2	2,0	16,1	3,1	10,3	36,3	0,9	>250	<0,1	32,1
5	56,8	0,8	92,0	0,5	0,027	1626	28,9	1,5	85,8	0,5	>250	<0,2	43,9
6	>250	<0,4	61,4	1,6	>250	<0,4	2,8	35,3	81,7	1,2	>250	0,4	98,9
7	29,8	1,8	56,9	1,0	0,77	70,3	>250	<0,2	50,5	1,1	>250	<0,2	54,1
8	28,5	0,9	2,0	12,9	227,9	0,1	1,7	15,1	28,7	0,9	48,2	0,5	25,7
9	25,6	0,9	5,2	4,5	0,7	33,3	27,1	0,9	31,4	0,7	29,9	0,8	23,3
10	29,5	0,8	26,5	0,9	2,6	9,4	81,8	0,3	50,7	0,5	69,6	0,4	24,4
11	14,0	3,8	>250	<0,2	67,5	0,8	225,4	0,2	>250	<0,2	>250	<0,2	52,9
12	85,6	0,6	39,6	1,2	1,7	27,9	105,2	0,5	106,9	0,4	>250	<0,19	47,5
13	6,5	4,4	21,5	1,3	8,9	3,2	20,4	1,4	19,6	1,4	16,0	1,8	28,4
14	84,5	2,4	127,0	1,6	51,9	3,9	246,3	0,8	>250	<0,8	>250	<0,8	204,6
15	76,9	0,9	31,0	2,2	9,8	6,9	>250	<0,3	104,1	0,6	199,0	0,3	67,2
16	>250	<0,5	98,7	1,3	3,0	41,1	>250	<0,5	>250	<0,5	>250	<0,5	123,4
17	70,2	1,0	18,8	3,7	3,1	22,5	172,8	0,4	>250	<0,3	33,8	2,1	69,8
28	2,9	2,1	2,6	2,3	0,4	15,2	216,0	0,03	2,8	2,2	3,2	1,9	6,1
29	2,9	2,0	2,7	2,1	6,7	0,9	>250	<0,02	13,1	0,4	3,2	1,8	5,8
30	2,9	6,9	3,9	5,2	0,3	67,0	29,8	0,7	2,6	7,7	3,4	5,9	20,1
31	94,0	2,7	100,3	2,5	0,4	625	197,4	1,3	119,9	2,1	>250	-	>250
32	187,7	1,3	132,5	1,9	6,1	41,0	>250	-	124,3	2,0	>250	-	>250
33	>250	-	242,4	1,0	41,9	6,0	>250	-	>250	-	>250	-	>250
34	164,3	1,4	39,3	6,0	>250	<0,9	>250	<0,9	183,5	1,3	>250	<0,9	235,7
35	35,1	1,0	82,4	0,4	0,1	341	188,3	0,2	60,3	0,6	95,9	0,4	34,1
36	25,1	0,6	8,8	1,8	4,4	3,5	76,6	0,2	44,2	0,3	16,2	1,0	15,4
37	81,8	0,8	16,0	4,3	6,7	10,4	155,7	0,4	63,0	1,1	>250	0,3	69,5
38	>250	-	128,9	1,9	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250
39	27,2	0,7	25,1	0,8	34,7	0,6	30,1	0,7	46,0	0,4	128,4	0,2	20,2
40	>250	<0,8	97,9	2,1	19,1	10,6	>250	<0,8	>250	<0,8	>250	<0,8	202,3
41	2,9	2,4	2,8	2,5	0,4	17,8	4,9	1,4	4,3	1,7	2,9	2,4	7,1
42	>250	-	62,6	4,0	11,5	21,7	>250	-	>250	-	165,7	1,5	>250
Dox ^b	0,02	1,0	0,09	0,2	0,024	0,8	0,2	0,1	0,01	2,0	0,13	0,2	0,02

*U251 (glioma); MCF7 (mama); NCI-ADR/RES (ovário resistente a múltiplos fármacos); 786-0 (rim); NCI-H460 (células não-pequenas de pulmão); HT-29 (colorretal); HaCaT (queratinócitos humanos). ^aÍndice de seletividade foi determinado como a razão entre o GI₅₀ para HaCaT e o GI₅₀ para a linhagem de células de câncer. ^b Doxorubicina (DOX) foi utilizada como fármaco referência.

Tabela 18: Valores de concentração (GI₅₀ em µg/mL) dos compostos do Grupo 2 necessárias para inibir a proliferação *in vitro* de células tumorais humanas* e das células de queratinócitos humanos em 50% e índice de seletividade^a (IS)

Composto	U251		MCF7		NCI-ADR/RES		786-0		NCI-H460		HT-29		HaCaT
	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀
18	14,2	2,8	14,0	2,9	26,4	1,5	33,4	1,2	30,9	1,3	25,7	1,6	40,4
19	95,3	2,6	>250	< 1,0	67,1	3,7	>250	< 1,0	>250	< 1,0	>250	< 1,0	247,8
20	189,6	>1,3	202,9	>1,2	95,1	>2,6	229,8	>1,1	>250	-	218,6	>1,1	>250
21	125,2	>2,0	29,6	>8,4	25,7	>9,7	63,5	>3,9	115,5	>2,2	>250	-	>250
22	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250
23	25,2	1,1	24,4	1,1	9,3	2,9	26,2	1,0	24,3	1,1	19,4	1,4	26,6
24	32,8	1,0	52,8	0,6	27,7	1,2	83,2	0,4	28,9	1,1	28,9	1,1	32,1
25	32,1	2,4	21,7	3,5	10,1	7,6	81,4	0,9	75,4	1,0	118,4	0,7	77,0
26	>250	<0,6	214,1	0,7	77,8	2,0	>250	<0,6	>250	<0,6	19,1	8,1	155,6
27	18,9	3,3	8,9	7,0	38,3	1,6	70,6	0,9	34,3	1,8	7,0	8,8	61,9
43	37,2	0,3	5,7	2,3	7,2	1,8	110,3	0,1	27,8	0,5	4,9	2,6	12,9
44	7,2	1,4	5,4	1,9	60,3	0,2	23,2	0,4	19,4	0,5	29,1	0,3	10,0
45	3,4	1,2	3,0	1,3	4,9	0,8	4,0	1,0	5,0	0,8	3,5	1,1	4,0
46	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250
47	29,5	1,1	26,3	1,2	8,6	3,8	28,5	1,1	26,1	1,2	25,1	1,3	32,6
48	57,9	0,8	21,2	2,2	22,6	2,0	51,2	0,9	26,7	1,7	39,2	1,2	46,2
49	5,3	0,8	3,2	1,3	5,4	0,8	25,0	0,1	10,5	0,4	2,6	1,7	4,3
50	211,8	>1,1	>250	-	>250	-	>250	-	243,2	>1,0	>250	-	>250
51	25,9	1,0	25,0	1,1	24,8	1,1	53,9	0,5	25,8	1,0	26,1	1,0	26,4
52	0,7	1,1	0,7	1,1	0,5	1,6	2,2	0,4	2,3	0,3	0,4	1,9	0,80
53	3,3	0,8	2,2	1,3	1,6	1,8	7,1	0,4	7,3	0,4	2,7	1,0	2,8
54	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250
55	26,2	1,0	24,5	1,1	26,4	1,0	29,4	0,9	24,7	1,1	23,4	1,1	26,5
56	88,5	0,6	59,1	0,9	56,8	0,9	56,2	0,9	44,4	1,2	92,5	0,6	53,3
57	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	109,9	>2,3	>250	-	>250
58	29,1	1,0	41,8	0,7	28,0	1,0	>250	<0,1	26,8	1,1	28,5	1,0	28,2
59	175,3	0,6	66,1	1,6	181,7	0,6	29,4	3,5	103,0	1,0	174,0	0,6	103,5
60	24,6	0,4	8,1	1,3	24,3	0,4	70,6	0,2	10,7	1,0	7,5	1,4	10,7
61	30,0	1,0	28,3	1,0	63,4	0,5	56,2	0,5	27,8	1,0	27,7	1,1	29,2
62	3,3	1,1	2,9	1,2	12,9	0,3	>250	<0,01	3,1	1,1	2,7	1,3	3,5
Dox ^b	0,03	11,7	0,02	17,5	0,07	5,0	0,05	7,0	0,013	26,9	0,024	14,6	0,35

* U251 (glioma); MCF7 (mama); NCI-ADR/RES (ovário resistente a múltiplos fármacos); 786-0 (rim); NCI-H460 (células não-pequenas de pulmão); HT-29 (colorretal); HaCaT (queratinócitos humanos). ^aÍndice de seletividade foi determinado como a razão entre o GI₅₀ para HaCaT e o GI₅₀ para a linhagem de células de câncer. ^b Doxorubicina (DOX) foi utilizada como fármaco referência.

II.5. Estudo quantitativo da relação estrutura atividade (QSAR)

Para uma análise mais aprofundada da relação existente entre a estrutura molecular dos compostos e a atividade biológica apresentada por estes, um estudo de QSAR foi realizado. A determinação da relação entre os descritores moleculares e a eficiência das xantenonas foi verificada através de uma série de modelos discutidos a seguir.

Inicialmente, realizou-se uma análise estrutural das xantenonas, as 59 moléculas foram desenhadas empregando-se o software SPARTAN'06 e foi realizada uma análise conformacional das moléculas estudadas utilizando-se a sub-rotina “conformer distribution”. Esta etapa foi necessária para determinação das conformações de menor energia, que foram utilizadas nas etapas posteriores. As geometrias de menores energias foram reotimizadas para cada um dos compostos empregando-se o software MOPAC 2006 e o método AM1.

Dois *outputs* foram obtidos utilizando-se o programa MOPAC através de cálculos semi-empíricos. No primeiro *output* empregou-se o seguinte conjunto de “key words” para o cálculo de otimização de geometria: AM1, PRECISE, XYZ, EF, ENPART, VECTORS, BONDS, PI e POLAR. Já para obtenção do segundo *output*, no qual são calculados os valores das funções termodinâmicas, fez-se uso do seguinte conjunto de “key words”: AM1, PRECISE, THERMO, ROT=1, and XYZ. Os resultados dos cálculos realizados no programa MOPAC forneceram os valores das propriedades moleculares empregadas no estudo da relação estrutura-atividade.

Os *outputs* obtidos no MOPAC foram usados para gerar uma série de descritores moleculares e de modelos matemáticos utilizando-se o software CODESSA-“Comprehensive Descriptors for Structural and Statistical Analysis”. O programa CODESSA permite gerar mais de 400 descritores moleculares relacionados com a constituição molecular, geometria, topologia e com parâmetros eletrostáticos, termodinâmicos e quânticos.

Os descritores moleculares gerados no CODESSA foram então correlacionados com os valores de GI₅₀ dos compostos através de regressão linear (KATRITSKY *et al.*, 2004). Para pré-seleção dos descritores a serem utilizados nos modelos lineares o método Heurístico foi utilizado (XIA *et al.*, 2008), sendo estabelecidos os seguintes critérios na construção dos modelos:

Número máximo de descritores por modelo:1

Critério de significância do parâmetro: 0,01

Nível de alta correlação: 0,99

Nível de inter-correlação significativa: 0,8

Os melhores modelos de correlação obtidos são aqueles que apresentam maiores valores de coeficiente de correlação linear (r^2) e de critério de Fischer (F), menores valores de desvio padrão (s) e variância e alto coeficiente de correlação co-variado (R^2_{cv}).

Dentre os diversos modelos obtidos para as xantenonas dos grupos 1 e 2 e para as seis linhagens de câncer humano, foram considerados significativos dois modelos que correlacionam os descritores moleculares dos compostos do Grupo 1 e a atividade biológica destes compostos frente as linhagens de células de câncer U251 e NCI-H460

Para a linhagem de glioma (U251) a melhor correlação foi obtida entre a atividade biológica dos compostos e o descritor molecular HDCA-1.

HDCA-1 é um descritor molecular que descreve a capacidade doadora de ligação de hidrogênio da molécula. Os valores deste descritor são obtidos como soma da área superficial acessível (s_D) dos átomos doadores de ligação de hidrogênio, tal como descrito abaixo.

$$HDCA1 = \sum_D s_D \quad D \in H_{H-donor}$$

onde:

s_D - área superficial dos átomos doadores de ligação de hidrogênio acessível ao solvente.

O modelo linear obtido para as células de glioma é representado na Figura 41 (pag. 88) juntamente com o gráfico da eficiência experimental *versus* experiência calculada.

Esta correlação indica que o aumento da soma da área superficial acessível dos átomos doadores de ligação de hidrogênio (HDCA1) leva a um aumento da atividade biológica do composto. Este modelo mostrou ser consistente com o fato de que os compostos **28**, **29**, **30** e **41** que apresentam um grupamento hidroxila na posição *meta* ou *para* e possuem os maiores valores do descritor molecular HDCA1 terem sido os mais ativos contra a linhagem U251. Embora os compostos **11** e **14** possuam um grupo hidroxila na posição *orto*, estes compostos apresentaram um menor valor para o descritor

HDCA1, isso ocorre pelo fato da posição *orto* ser menos acessível que as posições *meta* ou *para* resultando em valores menores para o descritor HDCA1, sendo coerente com os menores valores de atividade biológica experimental e calculada.

$$\text{Log}\left(\frac{I}{GI_{50}}\right) = 6.49e-1(8.41e-02)(\text{HDCA1}) - 2.46e+00(1.01e-01)$$

$$n = 23; r^2 = 0.7644; F = 68.14; s^2 = 0.1067; R^2_{cv} = 0.7313$$

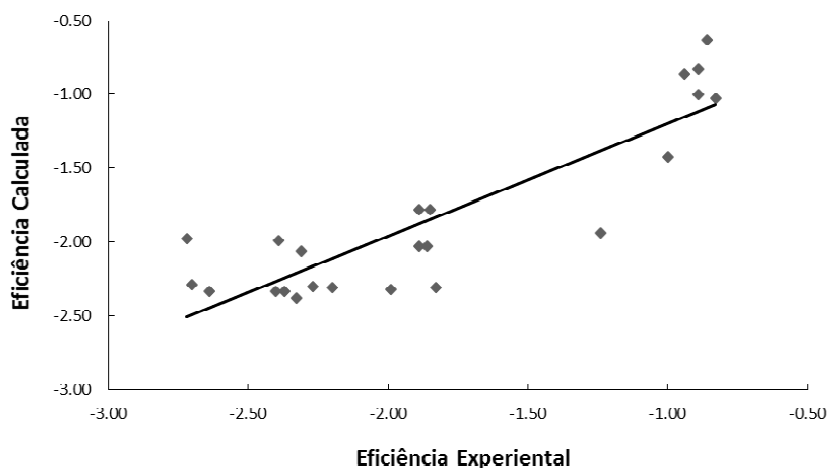


Figura 41: Gráfico eficiência experimental *versus* eficiência calculada para o modelo de regressão obtido com o descritor HDCA1 e linhagem U251.

Para a linhagem NCI-H460 a melhor correlação obtida foi entre a atividade biológica dos compostos do Grupo 1 e o descritor molecular HDCA2.

O descritor molecular HDCA2 é baseado na área superficial acessível dos átomos doadores de ligação de hidrogênio e suas correspondentes cargas parciais. Este descritor pode ser calculado com descrito abaixo.

$$HDCA2 = \sum_D \frac{q_D \sqrt{s_D}}{\sqrt{S_{tot}}} \quad D \in H_{H-donor}$$

Onde:

s_D - área superficial dos átomos doadores de ligação de hidrogênio acessível ao solvente

q_D - carga parcial dos átomos doadores de ligação de hidrogênio

S_{tot} - área superficial acessível total.

O modelo linear obtido para a linhagem NCI-H460 é mostrado na Figura 42 juntamente com o gráfico da eficiência experimental *versus* experiência calculada.

$$\text{Log}\left(\frac{1}{GI_{50}}\right) = 4.00e+00(5.06e-01)(\text{HDCA2}) - 2.74e+00(1.39e-01)$$

$$n = 22; r^2 = 0.7577; F = 62.54; s^2 = 0.1588; R^2_{cv} = 0.6391$$

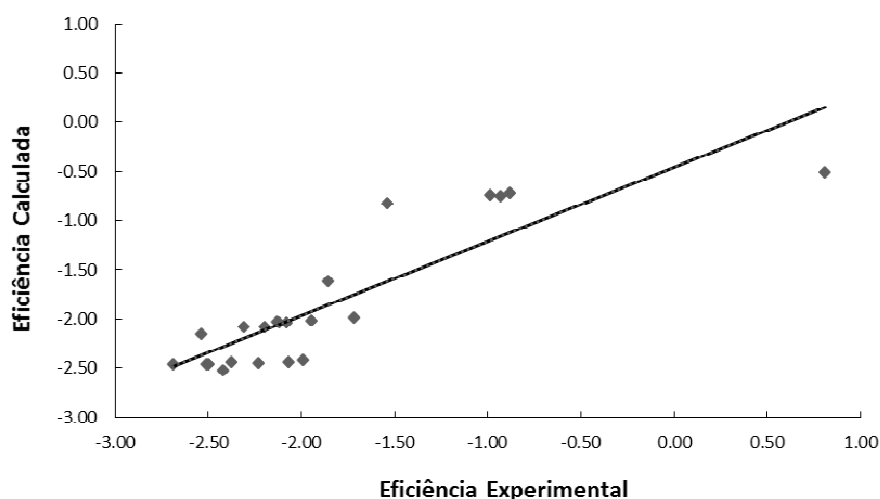


Figura 42: Gráfico eficiência experimental *versus* eficiência calculada para o modelo de regressão obtido com o descritor HDCA2 e linhagem NCI-H460.

A correlação obtida indica que a atividade biológica dos compostos aumenta com o aumento do descritor molecular HDCA2. Este comportamento é similar ao apresentado pela correlação da atividade biológica frente a linhagem U251 e o descritor molecular HDCA1.

Novamente os compostos **28**, **29**, **30** e **41** que são aqueles que apresentam o grupamento hidroxila na posição *meta* ou *para* e possuem os maiores valores para o descritor molecular HDCA2 foram os mais ativos frente a linhagem NCI-H460, os compostos *orto*-hidroxilados **11** e **14** foram menos ativos que os derivados hidroxilados nas posições *meta* ou *para*.

Em resumo, os dois modelos de QSAR mais significativos obtidos indicam que as atividades biológicas dos compostos do Grupo 1 frente as linhagens tumorais U251 e NCI-H460 aumentam com o aumento da área superficial acessível dos átomos doadores de ligação de hidrogênio.

II.6. Conclusões

A atividade antiproliferativa de 59 xantenonas foi investigada, sendo que os compostos foram divididos em dois grupos, de acordo com o fenol precursor. Os Grupos 1 (derivados do β -naftol) e 2 (derivados do 3,4-dimetilenodioxifenol) foram avaliados frente a seis linhagens de células tumorais e a uma linhagem de células normais. As linhagens mais sensíveis aos compostos do Grupo 1 foram NCI-ADR/RES e MCF-7, enquanto que as linhagens MCF-7, NCI-ADR/RES e HT-29 foram as mais sensíveis aos compostos do Grupo 2.

Dentre os compostos do Grupo 1, o composto **5** merece destaque uma vez que apresentou para a linhagem NCI-ADR/RES valor de GI_{50} na mesma ordem de grandeza que o fármaco-referência doxorrubicina (DOX). Este composto apresentou ainda uma menor toxicidade que o fármaco-referência frente à linhagem de células normais (HaCaT). O composto **41** foi dentre os compostos do Grupo 1 aquele que apresentou o maior espectro de ação, apresentando forte atividade citotóxica frente as oito linhagens avaliadas.

Já entre os compostos do Grupo 2 é possível destacar o composto **52** como sendo o mais promissor. Este composto apresentou forte atividade citotóxica para todas as linhagens avaliadas, além de ser, dentre os compostos do Grupo 2, aquele que apresentou o menor valor de GI_{50} para todas as linhagens.

De uma forma geral, os compostos do Grupo 1 se mostraram mais ativos frente as linhagens de células tumorais quando comparados aos compostos do Grupo 2.

Um estudo de QSAR foi realizado e dois modelos significativos foram obtidos para os compostos do Grupo 1 frente as linhagens U251 e NCI-H460 indicando que a atividade biológica dos compostos é dependente da área superficial acessível dos átomos doadores de ligação de hidrogênio. Este estudo mostra-se útil para direcionar a síntese de novos compostos desta classe que possam apresentar atividades promissoras para estas linhagens.

Várias das xantenonas avaliadas nesse estudo apresentaram valores de GI_{50} inferiores aqueles apresentados por outros compostos da mesma classe previamente estudados e já relatados na literatura, caracterizando assim estes compostos como possíveis protótipos para o desenvolvimento de novos agentes antiproliferativos. Entretanto, são necessários ainda estudos visando à elucidação do mecanismo de ação destes compostos contra as diferentes linhagens de células de câncer.

**CAPÍTULO III - TRIAGEM DA ATIVIDADE
ANTIPROLIFERATIVA *IN VITRO* EM CÉLULAS TUMORAIS
HUMANAS DAS FTALAZINAS-TRIONAS SINTETIZADAS**

III.1 Introdução

Ftalazinas e seus derivados são compostos heterocíclicos nitrogenados que apresentam na sua estrutura um grupo hidrazina em ponte (estrutura **VI**, Figura 43). Esta classe de compostos tem despertado o interesse da comunidade científica pois tem sido demonstrado que possuem uma variedade de propriedades biológicas e farmacológicas, tais como atividade anticonvulsiva (GRASSO *et al.*, 2000), cardiotônica (NOMOTO *et al.*, 1990), vaso-relaxante (WATANABE *et al.*, 1998) e antiproliferativa (SCOTT *et al.*, 2007).

Dentre as ftalazinas já estudadas na literatura, o composto 1-cloro-4-(3-cloro-4-metoxibenzilamino)ftalazina-6-carbonitrila (**VII**) (Figura 43) apresentou potente atividade vasorelaxante, sendo esta ação farmacológica resultado da inibição da enzima fosfodiesterase do tipo 5 (PDE5). Este composto, em uma concentração de apenas 3,5 nM, foi capaz de inibir a enzima PDE5 ao nível de 50% de sua atividade (WATANABE *et al.*, 1998). São descritas também atividades antiproliferativas para esta classe de substâncias (SCOTT *et al.*, 2007), sendo o exemplo mais notável o vatalanibe (**VIII**), um inibidor de fator de crescimento vascular, que se encontra em fase clínica III para câncer colorretal metastático.

Neste capítulo apresentamos os resultados obtidos pelo nosso grupo de pesquisa quanto à atividade antiproliferativa das ftalazinas-trionas sintetizadas neste trabalho, frente a nove linhagens de células de câncer humano. A atividade antiproliferativa destes compostos frente a uma linhagem não tumorigênica (HaCaT) também foi avaliada para fins de comparação.

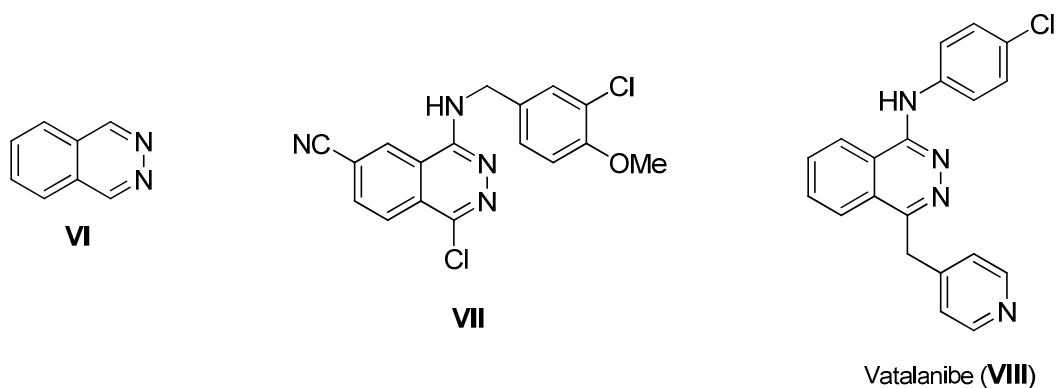


Figura 43: Núcleo básico ftalazina (**VI**) e exemplos de derivados de ftalazinas que apresentam destacadas atividades biológicas.

III.2. Objetivos

- Avaliar a atividade antiproliferativa das 14 ftalazinas-trionas sintetizadas (Tabela 19, pag. 97) contra as seguintes linhagens de células de câncer humano: glioma (U251), mama (MCF-7), ovário resistente a múltiplos fármacos (NCI-ADR/RES), rim (786-0), células não-pequenas de pulmão (NCI-H460), próstata (PC-3), ovário (OVCAR-3), colorretal (HT-29), leucemia (K-562) e contra a linhagem de célula normal HaCaT (queratinócitos humanos).

III.3. Resultados e discussão

Neste capítulo foram avaliadas as quatorze ftalazinas-trionas sintetizadas previamente (Cap. II, pags. 53-67). Nas Figuras 57 a 59 (Anexo II, pags. 202-204) são mostrados os gráficos da porcentagem de crescimento celular após 48 horas de incubação das células cancerígenas em função da concentração ($\mu\text{g/mL}$) dos compostos-teste. Para interpretação das curvas obtidas para os compostos avaliados neste capítulo empregaram-se os mesmos critérios utilizados para interpretação dos resultados obtidos no Capítulo 3 (pags. 79-80). As curvas obtidas para os compostos-teste mostram que as substâncias do Grupo 3 apresentaram efeito citostático quando empregados a concentrações menores que $25 \mu\text{g/mL}$. Dentre as ftalazinas-trionas avaliadas apenas os compostos **66**, **68** e **74** apresentaram efeito citotóxico frente a pelo menos uma linhagem de célula avaliada quando empregados na concentração de $250 \mu\text{g/mL}$. Para as demais substâncias, o efeito citostático foi mantido mesmo quando empregados na concentração de $250 \mu\text{g/mL}$.

Na Tabela 20 (pag. 98) podem ser observados os valores de concentração calculados para inibição de 50% (GI_{50}) do crescimento celular, para as diferentes linhagens de células cancerígenas estudadas, para os compostos-teste.

Ao analisarmos os dados (Tabela 20, pag. 98) observam-se que as linhagens NCI-ADR/RES, PC-3 e K-562 foram as mais susceptíveis ao tratamento com os compostos-teste. Para a linhagem K-562, três das ftalazinas-trionas avaliadas apresentaram valores de GI_{50} inferiores a $10 \mu\text{g/mL}$, tornando essa linhagem a mais sensível as moléculas avaliadas.

Para a linhagem NCI-ADR/RES os compostos **68** e **74** foram ativos com valores de GI_{50} de 9,1 e $10,5 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. A linhagem PC-3 foi sensível apenas ao

composto **76**, sendo este capaz de inibir o crescimento das células dessa linhagem ao nível de 50% quando empregado numa concentração de 5,3 µg/mL.

A linhagem K-562 foi sensível aos compostos **72**, **75** e **76** que apresentaram valores de GI₅₀ de 7,4, 2,6 e 9,4 µg/mL, respectivamente. Estes compostos apresentaram ainda uma boa seletividade frente a linhagens de células normais avaliadas, com valores de índice de seletividade (SI) superiores a 25.

Dentre os compostos do Grupo 3, apenas o composto **76** foi ativo frente a mais de uma linhagem de células cancerígenas (PC-3 e K-562). Além disso, nenhum dos compostos que se mostraram ativos frente as linhagens avaliadas apresentou atividade equivalente ou superior ao fármaco padrão doxorrubicina.

Para as ftalazinas-trionas avaliadas não foi possível realizar um estudo de QSAR (como o realizado para as xantenonas), devido ao número reduzido de compostos avaliados e ao fato de alguns destes não terem apresentado atividade antiproliferativa significativa (valores de GI₅₀ > 250 µg/mL)

Para avaliar o potencial de biodisponibilidade oral dos compostos sintetizados, eles foram submetidos a análise dos critérios da regra de Lipinski (Lipinski's rule of "five"). Esta regra teórica indica se um determinado composto químico é capaz de ser absorvido e permeado através das membranas celulares, demonstrando assim que seria uma droga ativa por via oral em seres humanos. Pela regra de Lipinski uma molécula oralmente ativa deve respeitar os seguintes critérios: massa molecular ≤ 500 g/mol, um $c\text{LogP} \leq 5$, número de átomos aceptores de ligação de hidrogênio (HBA) ≤ 10 e um número átomos doadores de ligação de hidrogênio (HBD) ≤ 5 (LIPINSKI, 1997). Os critérios relacionados área de superfície polar (PSA) ≤ 140 Å², recentemente adicionado por Veber e colaboradores (VEBER *et al.*, 2002) também foi incluído na análise. Estes parâmetros foram calculados utilizando o *software* livre Molinspiration, que pode ser utilizado para prever as propriedades físico-químicas dos compostos e os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 21 (pag. 99).

Os resultados obtidos (Tabela 21, pag. 99) sugerem que todas as ftalazina-trionas avaliadas obedeceram os critérios da regra de Lipinski e o critério da área de superfície polar. Além disso, vale a pena destacar o fato de que o composto controle doxorrubicina não cumpre três dos cinco parâmetros avaliados: MM, PSA e HBA, o que pode explicar a sua baixa biodisponibilidade após administração oral e também o fato que sua quimioterapia é limitada a administração intravenosa ou em formulações lipossômicas (KE *et al.*, 2008; BENIVAL *et al.*, 2012).

Para as ftalazina-trionas estudadas foram também calculados os valores de “*druglikeness*” e o fator “*drugscore*” utilizando o programa Osiris Property Explorer (Osires Software). Os resultados graficamente apresentados na Figura 44 (pag. 99), mostram que apenas os compostos **65**, **71** e **76** apresentaram pontuação positiva de *druglikeness*.

O cálculo do valor de “*druglikeness*” é baseado na comparação dos diferentes fragmentos presentes na estrutura avaliada com uma biblioteca contendo mais de cinco mil fragmentos distintos, cada um destes com um valor de “*druglikeness*” associado, para obtenção desta biblioteca de fragmentos mais de 3300 drogas comerciais foram empregadas. O valor de “*druglikeness*” da molécula sob investigação é obtido pelo somatório dos valores de “*druglikeness*” dos fragmentos que estão presentes em sua estrutura (www.organic-chemistry.org/prog/peo/druglikeness.html).

O valor negativo apresentado pela maioria dos compostos testados é resultado, provavelmente, da ausência de grupos comuns encontrados em medicamentos atualmente comercializados. A droga controle doxorrubicina apresentou o maior valor de “*druglikeness*”.

O fator “*drugscore*” é obtido pela combinação dos valores do “*druglikeness*”, *cLogP*, solubilidade em água (*logS*), peso molecular e dos riscos de toxicidade em um único valor, este fator pode ser usado para prever o potencial global de um novo composto como um candidato a se tornar um fármaco (OSIRIS SOFTWARE; LINDGREN *et al.*, 2014). Os resultados (Figura 45, pag. 100) mostraram que o composto **76**, que foi dentre as ftalazina-trionas estudadas a mais ativa frente as linhagens de células de câncer, apresentou o valor de “*drugscore*” mais elevado, sendo superior ao valor apresentado pelo controle positivo doxorrubicina. Os compostos **68** e **71**, que têm em comum o grupo hidroxila como substituinte também apresentaram valores elevados. Outros compostos que foram ativos frente as linhagens de células tumorais (**74** e **75**) apresentaram valores “*drugscore*” moderados. O menor valor de *drugscore* observado para o composto **72** é, provavelmente, devido à presença do grupo-CF₃ em sua estrutura. A presença deste grupo implica em menores contribuições para alguns dos componentes do fator “*drugscore*”, tais como: menor valores de “*druglikeness*”, uma vez que fragmentos contendo ligações C-F contribuem negativamente para o valor de “*druglikeness*”, menor valor de *logS*.

III.4. Conclusões

A atividade antiproliferativa de quatorze ftalazina-trionas foi estudada frente a diferentes linhagens de células tumorais humanas. Em geral, esses compostos mostraram-se pouco ativos contra as linhagens avaliadas. Dentre as ftalazinas-trionas testadas, o composto **76** foi o mais promissor, sendo ativo frente as linhagens de ovário resistente a múltiplos fármacos (NCI-ADR/RES) e leucemia (K-562). As propriedades físico-químicas calculadas indicam que a classe das ftalazinas-trionas pode ser apontada como promissora para o desenvolvimento de compostos com atividade antiproliferativa.

Para esta classe de substâncias, novos análogos devem ser sintetizados visando a obtenção de compostos mais potentes frente as células tumorais.

Tabela 19: Estrutura química das ftalazina-trionas (Grupo 3) avaliadas quanto ao potencial como agentes antiproliferativos

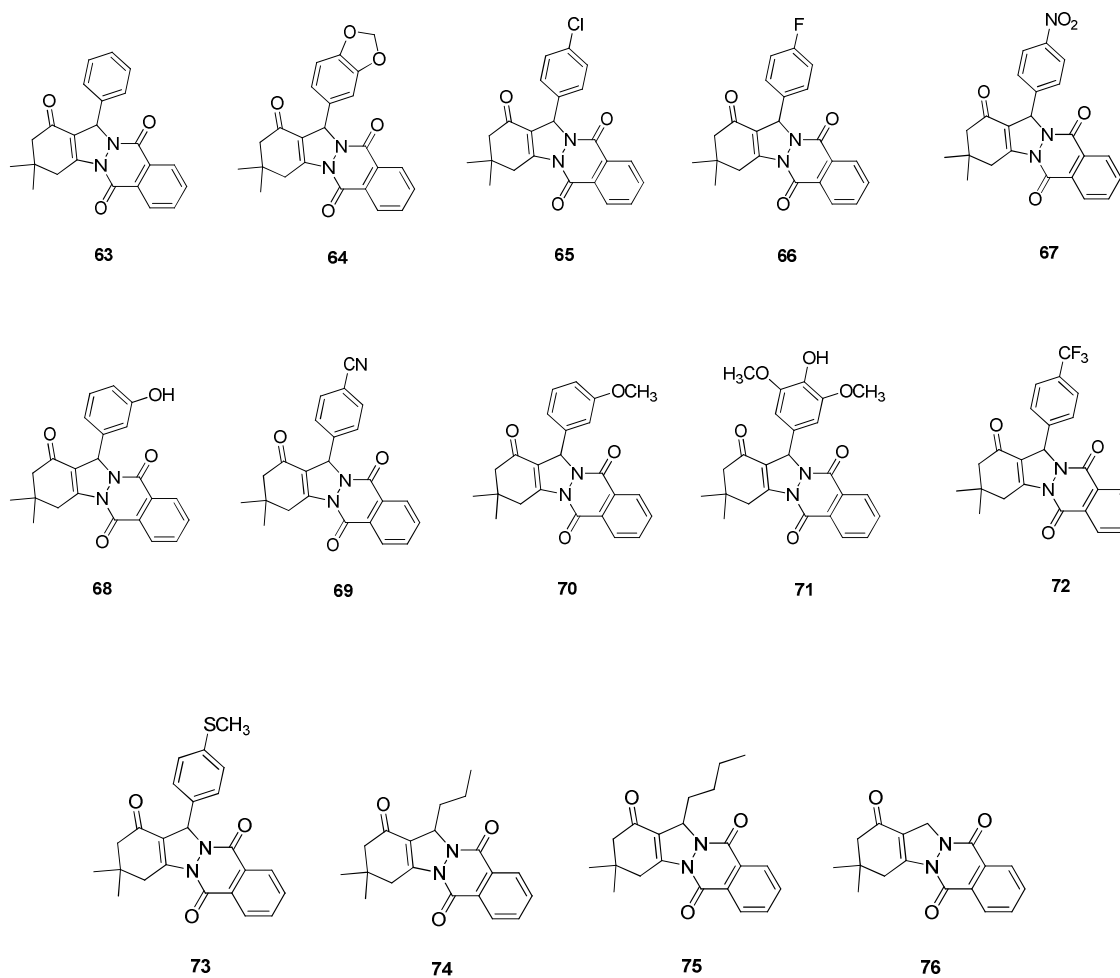


Tabela 20: Valores de concentração (GI₅₀ em µg/mL) dos compostos do Grupo 3 necessárias para inibir a proliferação *in vitro* de células tumorais humanas* em 50% e índice de seletividade^a (IS)

Composto	U251		MCF7		NCI-ADR/RES		786-0		NCI-H460		PC3		OVCAR-3		HT-29		K-562		HaCaT
	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀	IS	GI ₅₀
63	115,1	0,15	>250	<0,1	>250	<0,07	131,0	0,13	>250	<0,07	17,5	1,0	136,6	0,1	>250	<0,07	>250	<0,07	16,8
64	>250	-	>250	-	>250	-	140,9	1,8	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250
65	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	204,7	>1,2	>250	-	>250	-	>250	-	>250
66	90,3	2,2	243,5	0,8	41,5	>4,9	74,0	2,7	83,7	2,4	29,2	6,9	26,8	7,5	>250	<0,8	175,1	1,2	201,4
67	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250
68	27,0	0,9	21,3	1,2	9,1	2,8	39,6	0,6	40,5	0,6	23,8	1,1	15,6	1,6	70,7	0,4	54,1	0,5	25,4
69	>250	<0,6	225,4	0,7	129,8	1,2	247,1	0,6	>250	>0,6	>250	<0,6	51,0	3,0	>250	<0,6	>250	<0,6	152,1
70	139,8	>1,8	101,4	>2,5	>250	-	79,4	>3,1	>250	-	52,2	>4,8	95,2	>2,6	>250	-	>250	-	>250
71	147,5	>1,7	>250	-	210,0	>1,2	128,8	>1,9	>250	-	203,7	>1,2	72,4	>3,5	>250	-	>250	-	>250
72	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	>250	-	93,5	>2,7	>250	-	7,4	>33,8	>250
73	127,8	>2,0	>250	-	>250	-	58,9	>4,2	>250	-	>250	-	119,9	>2,1	>250	-	28,6	>8,7	>250
74	48,8	0,9	132,9	0,3	10,5	4,1	42,1	1,0	122,2	0,4	26,2	1,6	23,5	1,8	60,5	0,7	41,4	1,0	43,2
75	>250	-	>250	-	51,7	>4,8	>250	-	>250	-	138,8	>1,8	>250	-	>250	-	2,6	>96,1	>250
76	171,4	>1,5	124,0	>2,0	>250	-	>250	-	>250	-	5,3	>47,2	186,2	1,3	>250	-	9,4	26,6	>250
Dox^a	0,03	>8333	0,02	>12500	0,21	>1190	0,029	>8620	0,17	>1471	0,027	>9259	0,24	>1042	0,16	>1562	0,032	>7812	>250

* U251 (glioma); MCF7 (mama); NCI-ADR/RES (ovário resistente a múltiplos fármacos); 786-0 (rim); NCI-H460 (células não-pequenas de pulmão); PC-3 (próstata); OVCAR-3 (ovário); HT-29 (colorretal); K-562 (leucemia), HaCaT (queratinócitos humanos). ^aÍndice de seletividade foi determinado como a razão entre o GI₅₀ para HaCaT e o GI₅₀ para a linhagem de células de câncer. ^b Doxorubicina (DOX) foi utilizada como fármaco referência.

Tabela 21: Propriedades físico-químicas calculadas para os compostos avaliados (63-76) e doxorrubicina (DOX)

COMPOSTO	cLogP	MM	PSA	HBD	HBA
63	3.124	372.424	61.081	0	5
64	3.014	416.433	79.549	0	7
65	3.802	406.869	61.081	0	5
66	3.288	390.414	61.081	0	5
67	3.083	417.421	106.905	0	8
68	2.621	388.423	81.309	1	6
69	2.879	397.434	84.873	0	6
70	3.157	402.450	70.315	0	6
71	2.479	448.475	99.777	1	8
72	4.019	440.421	61.081	0	5
73	3.558	418.518	61.081	0	5
74	2.967	338.407	61.081	0	5
75	3.472	352.434	61.081	0	5
76	1.542	296.326	61.081	0	5
DOX	0.567	543.525	206.078	7	12

cLogP: lipofilia calculada; MM: massa molecular; PSA: área de superficial polar; HBD: número átomos doadores de ligação de hidrogênio; HBA: número de átomos aceptores de ligação de hidrogênio.

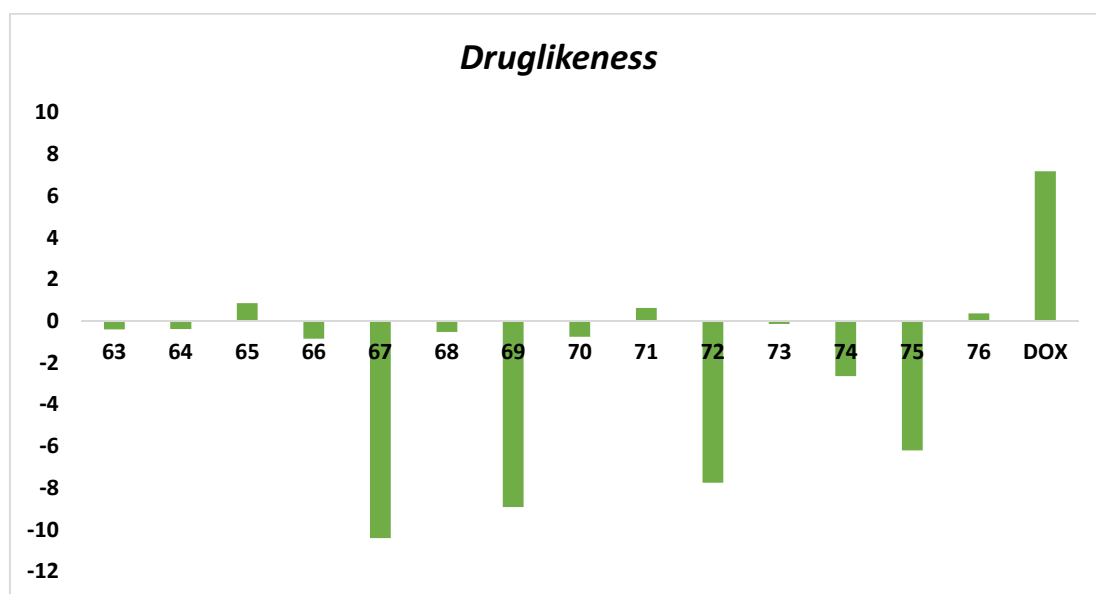


Figura 44: Valores de “druglikeness” para os compostos 63-76 comparados ao controle positivo (Dox).

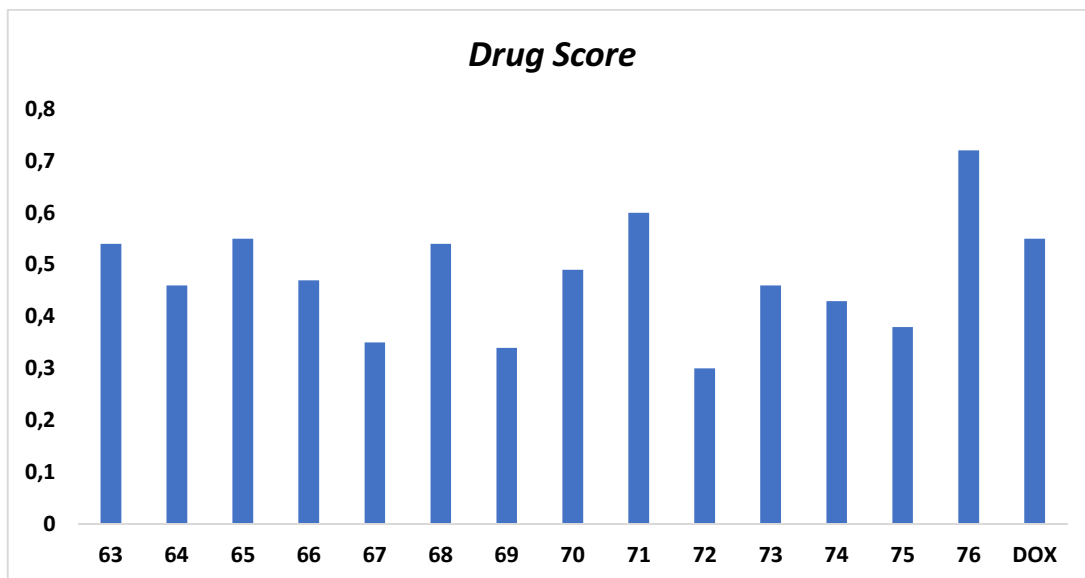


Figura 45: Valores de “*drug score*” para os compostos **63-76** comparados ao controle positivo (Dox).

CAPÍTULO IV – PARTE EXPERIMENTAL

IV.1. Materiais e Métodos

IV.1.1. Generalidades metodológicas

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

IV.1.1.1. Temperaturas de fusão

As temperaturas de fusão não corrigidas foram determinadas em um aparelho MQAPF-302 (Departamento de Química-UFMG).

IV.1.1.2. Análise elementar

As porcentagens de C, H e N foram obtidas através de análise elementar. As análises elementares foram realizadas em aparelho Perkin Elmer, modelo 2400 série IICHNS/O Analyser (Departamento de Química-UFMG).

IV.1.2. Técnicas espectroscópicas e espectrométricas

IV.1.2.1. Infravermelho

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos pela técnica de ATR ou em pastilhas de KBr em espectrômetro SpectroOne Perkin Elmer do Departamento de Química da UFMG.

IV.1.2.2. Ressonância magnética nuclear

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) e de carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos em espectrofotômetro Bruker DPX 200 AVANCE (Departamento de Química da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG). Os espectros foram calibrados a partir dos sinais residuais dos solventes ou a partir do sinal do padrão TMS.

IV.1.2.3. Espectrometria de massas de alta resolução

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

IV.1.2.4. Difração de Raios X

A caracterização por raios-X de monocristal foi realizada à 150K utilizando-se um difratômetro GEMINI à 4-círculos com detector CCD (LabCri-Física-UFMG).

IV.1.3. Cálculos computacionais

Os cálculos foram realizados no Laboratório de Química Computacional do Departamento de Química Inorgânica do Instituto de Química da Universidade Federal Fluminense. Para realização dos mesmos foram utilizados diferentes computadores AMD e Intel (AMD Athlon(tm) 64, AMD Athlon(tm) 64 x 2 dual core e Intel Core 2 Quad).

Para realização dos cálculos semi-empíricos os seguintes softwares foram utilizados: MOPAC (OPENMOPAC, 2011) e SPARTAN'06 (WAVEFUNCTION 2006). Para obtenção dos modelos de QSAR utilizou-se o software CODESSA (KATRITZKY *et al.*, 1996).

IV.1.3.1. Cálculos semi-empíricos e estudo QSAR

O estudo QSAR foi realizado com os compostos descritos nas Tabela 15 e 16 (páginas 73 e 74, respectivamente). Estes compostos são análogos estruturais e suas atividades foram medidas em um mesmo ensaio biológico, os valores de GI₅₀ obtidos foram convertidos em unidades logarítmicas.

Inicialmente, o software SPARTAN' 06 foi utilizado para representar as estruturas das moléculas e realização da análise conformacional das xantenonas, empregando-se a sub-rotina “conformer distribution”. Nesta etapa as conformações de menor energia foram determinadas, sendo estas empregadas posteriormente na obtenção dos inputs para as demais etapas dos cálculos computacionais.

Com o software MOPAC 2006 foram realizados cálculos semi-empíricos, utilizando-se as seguintes “key words” para o cálculo de otimização de geometria: AM1, PRECISE, XYZ, EF, ENPART, VECTORS, BONDS, PI e POLAR. Para o cálculo das funções termodinâmicas foi empregado o seguinte conjunto de “key words”: AM1, PRECISE, THERMO, ROT=1 e XYZ. A partir destes cálculos foram obtidos os valores das propriedades moleculares fundamentais para o estudo de QSAR.

A obtenção dos modelos matemáticos no estudo QSAR foi realizada utilizando-se o pacote CODESSA – “Comprehensive Descriptors for Structural and Statistical Analysis” para o cálculo dos descritores moleculares, sendo que os parâmetros obtidos com o programa MOPAC foram empregados como dados de entrada. Centenas de descritores moleculares foram calculados e empregados juntamente com os valores de GI₅₀ dos compostos na construção da matriz de dados para execução dos procedimentos de regressão linear (KATRITSKY *et al.*, 2004). Na pré-seleção dos descritores para construção dos modelos lineares o método Heurístico foi empregado, utilizando-se os seguintes parâmetros:

Número máximo de descritores por modelo: 3

Critério de significância do parâmetro: 0,01

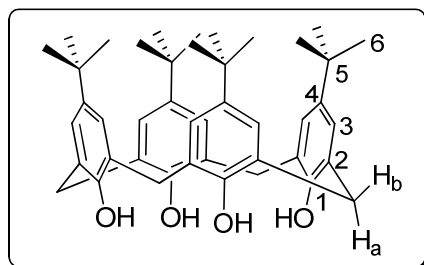
Nível de alta correlação: 0,99

Nível de inter-correlação significativa: 0,8

O método utilizado, além de fornecer boas estimativas da qualidade da correlação dos dados, deriva diversos modelos de regressão, indicando aqueles que apresentam uma maior significância estatística.

IV.1.4. Procedimentos sintéticos

IV.1.4.1. Síntese do *p-terc-butilcalix[4]areno* (T4) (adaptado de GUTSCHE *et al.*, 1981)



A um balão de três bocas (1 L) equipado com agitador mecânico foram adicionados 25 g (167 mmol) de *p-terc*-butilfenol, 16 mL de solução de formaldeído (37% em água) e 0,3 g (7,5 mmol) de hidróxido de sódio. A mistura reacional foi aquecida a (110-120 °C) por duas horas sob agitação mecânica. Com o progresso da reação, a solução clara tornou-se amarelada e, com a remoção da água, formou-se um resíduo amarelo, altamente viscoso, sob o qual adicionaram-se 250 mL de éter difenílico mantendo-se o sistema sob agitação mecânica por mais uma hora. A mistura então foi colocada em refluxo (260 °C), sob atmosfera inerte de argônio por duas horas. Durante o refluxo observou-se a formação de um precipitado marrom escuro e, em seguida, a mistura de reação foi resfriada à temperatura ambiente. Ao meio reacional foram adicionados 375 mL de acetato de etila e agitado por 30 min. O material sólido foi filtrado a vácuo em um funil de Buchner, lavado com acetato de etila (2 x 25 mL), ácido acético (50 mL) e água (2 x 25 mL) (GUTSCHE *et al.*, 1981), fornecendo um sólido branco de massa 15,98 g com rendimento de 56%.

Fórmula Molecular: $C_{44}H_{56}O_4$

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 56%

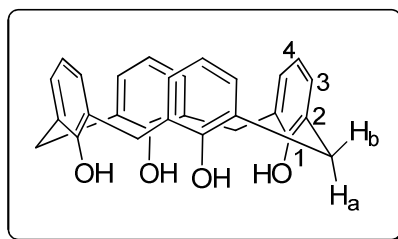
Solubilidade: clorofórmio (baixa solubilidade)

IV (ATR, cm^{-1}): 3231, 2951, 2867, 1602, 1486, 1453, 1391, 1361, 1242, 1202, 874, 815, 783.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} , multiplicidade, integração, $J(\text{Hz})$, atribuição): 1,25 (s, 36H, H-6), 3,53 (d, 4H, 12,6 Hz, $\text{CH}_2\text{-Ha}$), 4,34 (d, 4H, 12,6 Hz, $\text{CH}_2\text{-Hb}$), 7,18 (s, 8H, H-3), 9,63 (4H, s, OH).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 31,7 (C-6), 32,6 (CH_2), 34,3 (C-5), 125,8 (C-3), 129,0 (C-2), 145,0 (C-4), 146,9 (C-1).

IV.1.4.2. Síntese do calix[4]areno (**H4**) (adaptado de GUTSCHE *et al.*, 1981)



A um balão de duas bocas adicionaram-se 8 g (12,3 mmol) de *p-tert*-butilcalix[4]areno (**T4**), fenol (5,0 g; 53 mmol) e tolueno (80 mL) sendo a mistura colocada sob atmosfera de argônio. Em seguida adicionaram-se 12 g (92 mmol) de cloreto de alumínio (AlCl_3), e a mistura de reação foi mantida sob agitação por uma hora à temperatura ambiente, obtendo-se uma solução avermelhada. Após este período a reação foi interrompida e a solução obtida vertida lentamente em um béquer contendo 300 mL de água gelada, adicionou-se mais água gelada ao béquer até consumir todo o excesso de AlCl_3 . Concentrou-se os solventes presentes na mistura de reação até próximo a secura em um evaporador rotatório, e então adicionou-se metanol para precipitação do produto desejado, como um pó branco. O sólido obtido foi filtrado a vácuo em um funil de Buchner, lavado com água (2x30 mL) e em seguida metanol (2x30 mL). O sólido branco foi colocado em estufa para remoção do solvente residual, obtendo-se ao final 4,66 g do composto **H4** (rendimento igual a 89%).

Fórmula Molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{O}_4$

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 89%

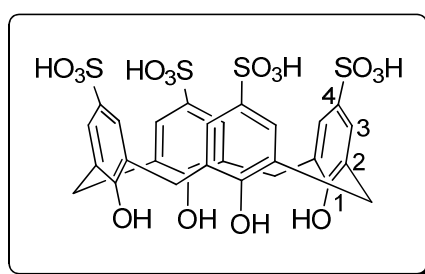
Solubilidade: clorofórmio

IV (ATR, cm^{-1}): 3225, 3032, 2953, 2876, 1603, 1468, 1448, 1382, 1244, 1210, 1094, 958, 916, 833, 745.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} , multiplicidade, integração, $J(\text{Hz})$, atribuição): 3,56 (4H, dl, 12,6 Hz, $\text{CH}_2\text{-Ha}$), 4,24 (4H, dl, 12,6 Hz, $\text{CH}_2\text{-Hb}$), 6,73 (4H, t, 7,6 Hz, H-4), 7,05 (8H, d, 7,6 Hz, H-3), 10,21 (4H, s, OH).

RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): 31,7 (CH_2), 122,2 (C-4), 128,2 (C-2), 129,0 (C-3), 148,7 (C-1).

IV.1.4.3. Síntese do ácido *p*-sulfônico-calix[4]areno (CX4)



A um balão de fundo redondo foram adicionados 4,50 g (10,5 mmol) de calix[4]areno (**H4**) e 45 mL de ácido sulfúrico concentrado (98%). A mistura de reação foi colocada sob aquecimento e agitação magnética a uma temperatura de 80 °C. Após quatro horas de reação, retirou-se uma alíquota e testou sua solubilidade em água, quando essa foi totalmente solúvel, a reação foi considerada completa. Após o término da reação, o sólido formado foi filtrado a vácuo em um funil de vidro sinterizado. O produto desejado foi obtido na forma de um sólido cinza (4,96 g) com rendimento de 63%.

Fórmula Molecular: $\text{C}_{28}\text{H}_{24}\text{S}_4\text{O}_{16}$

Aspecto: sólido cinza

Rendimento: 63%

Solubilidade: água

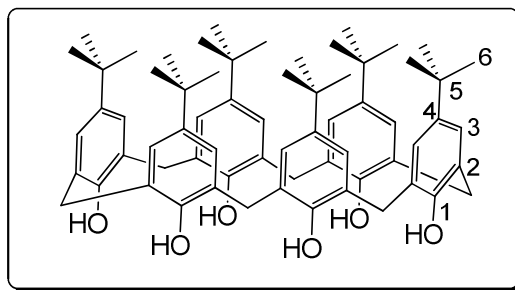
IV (ATR, cm^{-1}): 3385, 3173, 1667, 1456, 1152, 1118, 1027, 786.

RMN de ^1H (200 MHz, D_2O , δ_{H} , multiplicidade, integração, $J(\text{Hz})$, atribuição): 3,70 (8H, s, CH_2), 7,30 (8H, s, H-3).

RMN de ^{13}C (50 MHz; D_2O): 30,5 (CH_2), 126,1 (C-3), 127,7 (C-2), 135,0 (C-4), 152,9

(C-1).

IV.1.4.4. Síntese do *p-terc*-butilcalix[6]areno (T6) (adaptado de GUTSCHE *et al.*, 1981)



A um balão de duas bocas foram adicionados 15 g (100 mmol) de *p-terc*-butilfenol, 20,5 mL de solução de formaldeído (37%) e 2,25 g (40 mmol) de hidróxido de potássio. O aquecimento e agitação foram iniciados, e após 15 min um fluxo contínuo de argônio foi acoplado ao sistema de reação de forma a facilitar a remoção da água, o sistema foi aquecido a uma temperatura de 110-130 °C e mantido a essa temperatura por 2h e 30 min. Com o progresso da reação, a solução originalmente clara tornou-se amarelada, e com a remoção da água, a mistura de reação adquiriu uma consistência viscosa de coloração amarela. A este resíduo foi adicionado xileno (600 mL), resultando em uma solução amarela que imediatamente foi aquecida até a temperatura de refluxo (140 °C). O refluxo foi mantido por três horas, e após este período o aquecimento foi removido, e a mistura deixada esfriar até a temperatura ambiente. A mistura foi filtrada sob vácuo em um funil de Buchner e o precipitado foi lavado com xileno a frio. O material foi pulverizado, transferido para um erlenmeyer, dissolvido em 400 mL de clorofórmio, e tratado com 100 mL de ácido clorídrico (1 mol L⁻¹). Após 20-30 min sob agitação, a solução tornou-se amarelo-alaranjada. A mistura então foi transferida para um funil de separação. A fase orgânica foi separada e tratada com sulfato de sódio para a remoção da água residual. O sulfato de sódio foi removido por filtração, a solução de clorofórmio foi concentrada para aproximadamente 100 mL por aquecimento. Adicionaram-se então 100 mL de acetona quente à solução de clorofórmio fervente. A mistura foi resfriada a temperatura ambiente e filtrada, resultando em 9,01 g (60%) de um sólido branco (GUTSCHE *et al.* 1981).

Fórmula Molecular: $C_{66}H_{84}O_6$

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 60%

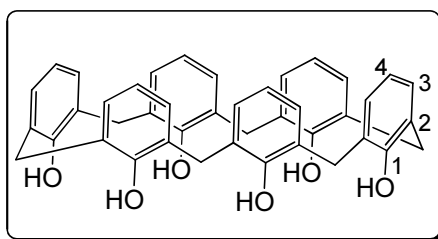
Solubilidade: clorofórmio (baixa solubilidade)

IV (ATR, cm^{-1}): 3113, 2959, 2867, 1604, 1484, 1393, 1362, 1291, 1201, 872, 809, 762, 746, 722.

RMN de ^1H (200 MHz; $\text{CDCl}_3, \delta_{\text{H}}$, multiplicidade, integração, $J(\text{Hz})$, atribuição): 1,26 (s, 54H, H-6), 3,89 (s, 12H, CH_2), 7,14 (s, 12H, H-3), 10,53 (s, 6H, OH).

RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): 31,4 (C-6), 32,3 (CH_2), 34,0 (C-5) 125,5 (C-3), 128,7 (C-2), 144,7 (C-4), 146,6 (C-1).

IV.1.4.5. Síntese do calix[6]areno (**H6**) (adaptado de GUTSCHE *et al.*, 1981)



A um balão de duas bocas sob atmosfera de argônio adicionaram-se 6 g (6,2 mmol) de *p-terc*-butilcalix[6]areno (**T6**), 3,60 g (38,3 mmol) de fenol e 60 mL de tolueno. Em seguida foi adicionado 8,00 g (61,0mmol) de cloreto de alumínio (AlCl_3), e a mistura de reação foi mantida sob agitação por uma hora à temperatura ambiente. Após este período a reação foi interrompida, e a mistura obtida foi lentamente adicionada a um béquer contendo 100 mL de água gelada, adicionou-se mais água gelada ao béquer até consumir todo o excesso de AlCl_3 . Concentrou-se os solventes presentes na mistura de reação até próximo a *secura* em um evaporador rotatório, e então adicionou-se metanol para precipitação do produto desejado, como um pó branco. O sólido obtido foi filtrado à vácuo em um funil de Buchner, lavado com água (2x30 mL) e em seguida com metanol (2x30 mL). O sólido branco foi seco, obtendo-se ao final 3,16 g do composto **H6** (rendimento igual a 80%).

Fórmula Molecular: $\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{O}_6$

Aspecto: sólido branco.

Rendimento: 80%

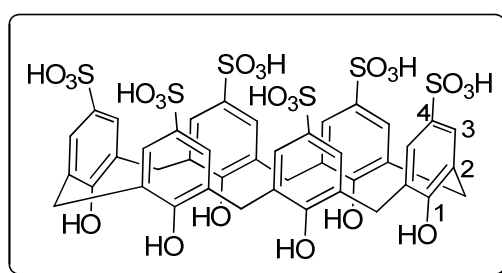
Solubilidade: clorofórmio

IV (ATR, cm^{-1}): 3279, 1590, 1461, 1444, 1371, 1217, 1079, 917, 832, 767, 747.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} , multiplicidade, integração, $J(\text{Hz})$, atribuição): 3,92 (sl, 12H, CH_2), 6,85 (t, 6H, 7,60, H-4), 7,17 (d, 12H, 7,60, H-3); 10,41 (s, 6H, OH).

RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3): 32,4 (CH_2), 122,1 (C-4), 127,6 (C-2), 129,7 (C-3), 149,8 (C-1).

IV.1.4.6. Síntese do ácido *p*-sulfônico-calix[6]areno (CX6)



O ácido *p*-sulfônico calix[6]areno foi preparado tratando-se 3,00 g (4,71 mmol) do calix[6]areno (**H6**) com 30 mL de H_2SO_4 concentrado. A mistura foi aquecida a 80 °C por três horas sob agitação magnética. A reação foi considerada completa quando nenhum material insolúvel em água foi detectado. Após resfriamento, a mistura foi filtrada em funil de vidro sinterizado, onde o sólido foi recolhido. O precipitado obtido passou por um processo de secagem em estufa obtendo-se ao final 3,47 g do produto desejado com rendimento aproximado de 66%.

Fórmula Molecular: $\text{C}_{42}\text{H}_{36}\text{S}_6\text{O}_{24}$

Aspecto: sólido cinza

Rendimento: 66%

Solubilidade: água

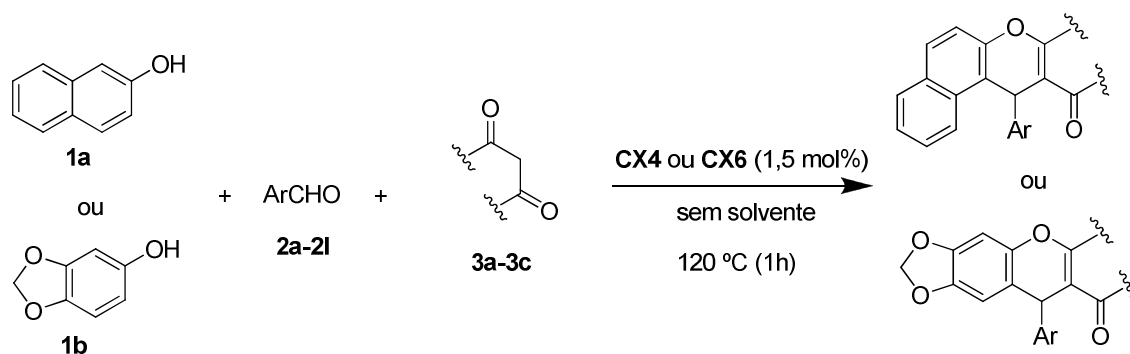
IV (ATR, cm^{-1}): 3350, 3256, 1719, 1594, 1113, 1027, 888.

RMN de ^1H (200 MHz, D_2O , δ_{H} , multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 3,70 (12H, s, CH_2), 7,26 (12H, s, H-3).

RMN de ^{13}C (50 MHz; D_2O): 30,4 (CH_2), 126,1 (C-3), 127,5 (C-2), 134,9 (C-4), 151,2 (C-1).

IV.1.4.7. Síntese das xantenonas empregando-se calix[*n*]arenos como catalisadores

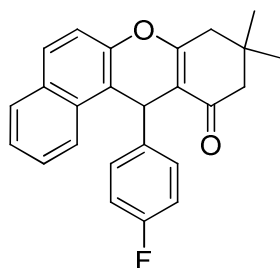
Neste trabalho foram sintetizadas cinquenta e nove xantenonas. Para efeito de comparação da eficiência catalítica vinte e quatro dessas foram sintetizadas empregando-se o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno ou o ácido *p*-sulfônico calix[6]areno como catalisador, enquanto que outras trinta e seis xantenonas foram sintetizadas empregando-se o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno como catalisador. O esquema de síntese é apresentado abaixo (Esquema 12).



Esquema 12: Síntese das xantenonas empregando-se os calix[*n*]arenos sulfonados **CX4** ou **CX6** como catalisadores.

Transferiram-se para um balão de fundo redondo de 10 mL, 1 mmol de aldeído, 1,2 mmol de β-naftol ou 3,4-(metilenedioxi)fenol e 1,5 mmol do composto 1,3-dicarbonílico (cicloexa-1,3-diona, 5,5-dimetil-cicloexa-1,3-diona ou 4,4-dimetil-cicloexa-1,3-diona) e adicionou-se o catalisador (1,5 mol%). A mistura foi colocada sob agitação magnética e aquecida a uma temperatura de 120 °C, com o aquecimento a mistura de reação tornou-se um líquido viscoso. Após um período de uma hora de reação o aquecimento foi desligado e adicionou-se lentamente metanol a mistura e esta foi colocada sob agitação. Após, aproximadamente, 15 minutos de agitação o precipitado formado foi filtrado a vácuo em funil de porcelana. Através dessa metodologia foram sintetizados 59 xantenonas empregando-se os calix[*n*]arenos sulfonados **CX4** e **CX6** como catalisadores. A recuperação do catalisador foi realizada, empregando-se extração líquido-líquido, após o término da reação o filtrado foi concentrado e adicionaram-se água e clorofórmio ao resíduo, a fase aquosa foi extraída três vezes e posteriormente concentrada e recuperou-se então o catalisador que foi empregado em outro ciclo de reação.

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



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₁FO₂

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 79% (CX4 como catalisador) e 75% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 183-185°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3070, 3050, 2964, 2942, 1654, 1638, 1596, 1506, 1378, 1226, 1182, 1030, 746, 538, 498.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,91 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, Ar-H), 7,62-7,80 (m, 2H, Ar-H), 7,20-7,48 (m, 5H, Ar-H), 6,72-6,98 (m, 2H, Ar-H), 5,69 (s, 1H, CH), 2,50 (s, 2H, CH₂), 2,17-2,26 (m, 2H, CH₂), 1,06 (s, 3H, CH₃), 0,91 (s, 3H, CH₃).

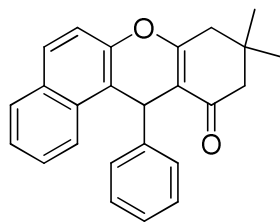
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 197,0 (C=O), 164,1 (C), 161,3 (d, *J*_{C-F} = 244,8, C), 147,8 (C), 140,7 (d, *J*_{C-F} = 2,11, C), 131,6 (C), 131,4 (C), 130,1 (d, *J*_{C-F} = 8,1, 2xCH), 129,2 (CH), 128,6 (CH), 127,2 (CH), 125,1 (CH), 123,6 (CH), 117,5 (C), 117,2 (CH), 115,2 (d, *J*_{C-F} = 21,1, 2xCH), 114,1 (C), 51,0 (CH₂), 41,4 (CH₂), 34,1 (C), 32,3 (CH), 29,5 (CH₃), 27,1 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₅H₂₂FO₂ [M+H]⁺ 373,1598; encontrado 373,1596.

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

Experimental – C: 79,98 %; H: 5,15 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₂O₂

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 73% (CX4 como catalisador) e 76% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 147-148°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3056, 3024, 2956, 2886, 2834, 1650, 1596, 1506, 1376, 1228, 1184, 1028, 808, 746, 698, 536, 512.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,98 (d, 1H, *J* = 7,6 Hz, Ar-H), 7,60-7,85 (m, 2H, Ar-H), 7,25-7,50 (m, 5H, Ar-H), 6,93-7,23 (m, 3H, Ar-H), 5,70 (s, 1H, CH), 2,51 (s, 2H, CH₂), 2,19-2,28 (m, 2H, CH₂), 1,06 (s, 3H, CH₃), 0,91 (s, 3H, CH₃).

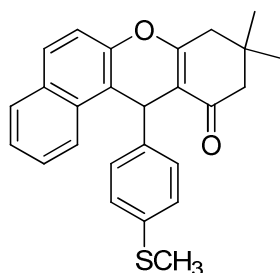
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 197,0 (C=O), 164,0 (C), 147,9 (C), 144,9 (C), 131,7 (C), 131,6 (C), 129,0 (CH), 128,6 (3xCH), 128,4 (2xCH), 127,2 (CH), 126,4 (CH), 125,0 (CH), 123,8 (CH), 117,8 (C), 117,2 (CH), 114,4 (C), 51,0 (CH₂), 41,5 (CH₂), 34,9 (CH), 32,4 (C), 29,5 (CH₃), 27,3 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₅H₂₃O₂ [M+H]⁺ 355,1693; encontrado 355,1677.

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

Experimental – C: 84,61 %; H: 6,16 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₄SO₂

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 68% (CX4 como catalisador) e 74% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 167-169°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3068, 3014, 2956, 2924, 2874, 1648, 1594, 1490, 1378, 1224, 1164, 1024, 978, 822, 748, 668, 532.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,94 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, Ar-H), 7,58-7,82 (m, 2H, Ar-H), 7,12-7,35 (m, 3H, Ar-H), 7,30 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, Ar-H), 7,04 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, Ar-H), 5,65 (s, 1H, CH), 2,52 (s, 2H, CH₂), 2,31 (s, 3H, CH₃), 2,17-2,25 (m, 2H, CH₂), 1,07 (s, 3H, CH₃), 0,93 (s, 3H, CH₃).

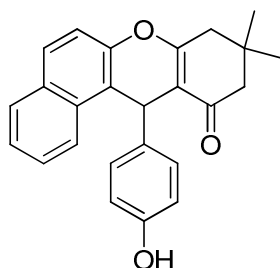
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 197,1 (C=O), 164,1 (C), 147,8 (C), 142,0 (C), 136,0 (C), 131,6 (C), 131,4 (C), 129,0 (CHx3), 128,6 (CH), 127,2 (CH), 126,6 (CHx2), 125,1 (CH), 123,8 (CH), 117,6 (C), 117,2 (CH), 114,2 (C), 51,0 (CH₂), 41,5 (CH₂), 34,4 (C), 32,4 (CH), 29,4 (CH₃), 27,3 (CH₃), 15,9 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₆H₂₅SO₂ [M+H]⁺ 401,1570; encontrado 401,1625.

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

Experimental – C: 77,61 %; H: 6,19 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₂O₃

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 59% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 210-211°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3350, 3222, 3060, 2954, 2936, 2890, 1652, 1596, 1512, 1466, 1374, 1230, 1146, 1028, 838, 820, 748, 616, 540.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,00 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, ArH), 7,64-7,88 (m, 2H, ArH), 7,22-7,52 (m, 4H, ArH), 7,18 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, ArH), 6,63 (d, 2H, *J* = 8,6 Hz, ArH), 5,64 (s, 1H, CH), 2,56 (s, 2H, CH₂), 2,10-2,41 (m, 2H, CH₂), 1,09 (s, 3H, CH₃), 0,95 (s, 3H, CH₃).

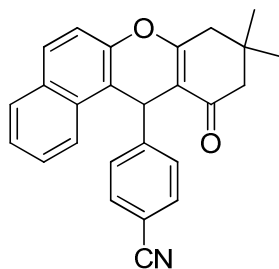
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 198,7 (C=O), 164,9 (C), 154,8 (C), 147,7 (C), 136,5 (C), 131,7 (C), 131,5 (C), 129,7 (2xCH), 128,9 (CH), 128,6 (CH), 127,2 (CH), 125,1 (CH), 124,0 (CH), 118,1 (C), 117,2 (CH), 115,6 (2xCH), 114,7 (C), 51,0 (CH₂), 41,6 (CH₂), 34,1 (CH), 32,6 (C), 29,4 (CH₃), 27,3 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₅H₂₃O₃ [M+H]⁺ 371,1642; encontrado 371,1621.

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

Experimental – C: 80,90 %; H: 5,93 %.

12-(4-cianofenil)-9,9-dimetil-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₁NO₂

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 76% (CX4 como catalisador) e 80% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 192-195°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3080, 3068, 3046, 2956, 2932, 2874, 2230, 1662, 1646, 1502, 1466, 1402, 1372, 1332, 1224, 1142, 1016, 938, 846, 812, 754, 616.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,70-7,90 (m, 3H, Ar-H), 7,30-7,60 (m, 7H, Ar-H), 5,75 (s, 1H, CH), 2,57 (s, 2H, CH₂), 2,14-2,28 (m, 2H, CH₂), 1,12 (s, 3H, CH₃), 0,94 (s, 3H, CH₃).

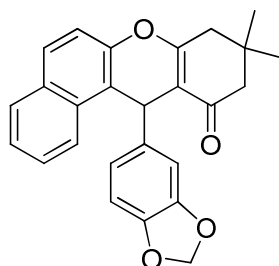
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 196,9 (C=O), 164,7 (C), 150,0 (C), 147,9 (C), 132,4 (CH_x2), 131,7 (C), 131,2 (C), 129,7 (CH), 129,4 (CH_x2), 128,8 (CH), 127,5 (CH), 125,4 (CH), 123,3 (CH), 119,1 (C), 117,3 (CH), 116,3 (C), 113,3 (C), 110,3 (C), 51,0 (CH₂), 41,6 (CH₂), 35,2 (CH), 32,4 (C), 29,5 (CH₃), 27,2 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₆H₂₂NO₂ [M+H]⁺ 380,1645; encontrado 380,1679.

Análise Elementar: Calculado – C: 82,30 %; H: 5,58 %; N: 3,69.

Experimental – C: 82,00 %; H: 5,41 %; N: 3,67.

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



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₂O₄

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 71% (CX4 como catalisador) e 69% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 193-196°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3064, 3058, 2960, 2878, 2776, 1644, 1596, 1488, 1438, 1378, 1296, 1226, 1036, 926, 824, 750, 672, 506, 486.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,97 (d, 1H, *J* = 8,0), 7,69 (m, 2H, Ar-H), 7,18-7,51 (m, 3H, Ar-H), 6,71-6,96 (m, 2H, Ar-H), 6,59 (d, 1H, *J* = 7,7), 5,73 (d, 2H, *J* = 8,7), 5,63 (s, 1H, CH), 2,50 (s, 2H, CH₂), 2,21-2,37 (m, 2H, CH₂), 1,06 (s, 3H, CH₃), 0,95 (s, 3H, CH₃).

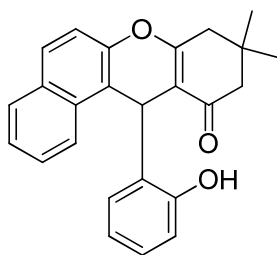
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 197,0 (C=O), 163,0 (C), 147,8 (C), 147,6 (C), 145,9 (C), 139,0 (C), 131,6 (C), 131,5 (C), 129,0 (CH), 128,5 (CH), 127,1 (CH), 125,0 (CH), 123,8 (CH), 121,9 (CH), 117,8 (C), 117,2 (CH), 114,3 (C), 109,1 (CH), 108,0 (CH), 100,9 (CH₂), 51,0 (CH₂), 41,5 (CH₂), 34,4 (CH), 32,3 (C), 29,4 (CH₃), 27,4 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₆H₂₃O₄ [M+H]⁺ 399,1591; encontrado 399,1642.

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

Experimental – C: 77,98 %; H: 5,21 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₂O₃

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 86% (CX4 como catalisador) e 91% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 223-225 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3200, 3062, 3054, 3044, 2962, 2892, 2868, 1632, 1594, 1510, 1484, 1380, 1232, 1184, 1118, 1030, 812, 754.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 9,18 (s, 1H, OH), 7,66 (m, 3H, Ar-H), 7,26 (m, 3H, Ar-H), 6,92 (bs, 2H, Ar-H), 6,52 (sl, 2H, Ar-H), 5,67 (s, 1H, CH), 2,51 (s, 2H, CH₂), 2,22-2,41 (m, 2H, CH₂), 1,05 (m, 3H, CH₃), 0,89 (s, 3H, CH₃).

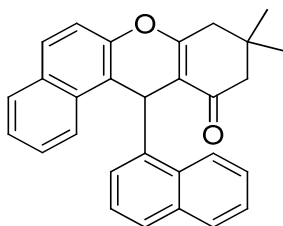
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 200,9 (C=O), 167,1 (C), 153,1 (C), 148,0 (C), 132,9 (C), 131,7 (C), 131,3 (C), 129,3 (CH), 129,0 (CH), 128,5 (CH), 128,1 (CH), 127,8 (CH), 125,5 (CH), 123,7 (CH), 121,8 (CH), 119,1 (CH), 117,7 (C), 116,8 (CH), 114,1 (C), 50,5 (CH₂), 41,8 (CH₂), 32,6 (C), 29,3 (CH), 28,2 (CH₃), 27,5 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₅H₂₃O₃ [M+H]⁺ 371,1642; encontrado 371,1668.

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

Experimental – C: 79,98 %; H: 5,21 %.

9,9-dimetil-12-(naftalen-1-il)-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₉H₂₄O₂

Aspecto: sólido marrom

Rendimento: 80% (CX4 como catalisador) e 84% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 206-208°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3052, 3032, 2956, 2870, 1646, 1620, 1596, 1516, 1400, 1370, 1220, 1176, 1144, 1068, 804, 774, 748, 654, 478.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 9,17 (d, 1H, *J* = 9,0, Ar-H), 7,88 (d, 1H, *J* = 8,0), 7,63-7,81 (m, 4H, Ar-H), 7,43-7,60 (m, 2H, Ar-H), 7,12-7,40 (m, 5H, Ar-H), 6,41 (s, 1H, CH), 2,58 (s, 2H, CH₂), 2,19 (m, 2H, CH₂), 1,01 (s, 3H, CH₃), 0,89 (s, 3H, CH₃).

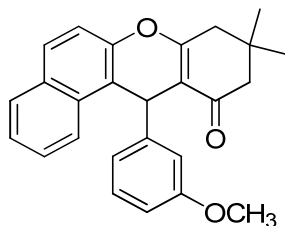
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 197,3 (C=O), 163,9 (C), 147,8 (C), 142,9 (C), 133,8 (C), 132,0 (C), 131,6 (C), 131,1 (C), 129,0 (CH), 128,8 (CH), 128,5 (CH), 128,0 (CH), 127,4 (CH), 127,3 (CH), 126,5 (CH), 125,7 (CH), 125,6 (CH), 125,0 (CH), 124,8 (CH), 123,9 (CH), 119,7 (C), 117,4 (CH), 115,4 (C), 51,0 (CH₂), 41,7 (CH₂), 32,3 (C), 30,4 (CH), 29,5 (CH₃), 27,4 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₉H₂₅O₂ [M+H]⁺ 405,1849; encontrado 405,1908.

Análise Elementar: Calculado – C: 86,11 %; H: 5,98 %.

Experimental – C: 84,57 %; H: 5,28 %.

12-(3-metoxifenil)-9,9-dimetil-9, 10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₄O₃

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 64% (CX4 como catalisador) e 72% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 194-196°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3056, 3010, 2958, 2884, 2834, 1648, 1596, 1488, 1376, 1320, 1274, 1232, 1046, 828, 752, 698, 526, 486.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): δ_{H} (ppm) 7,79 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, Ar-H), 7,72 (sl, 2H, Ar-H), 7,19-7,50 (m, 3H, Ar-H), 6,81-7,14 (m, 3H, Ar-H), 6,57 (d, 1H, $J = 7,4$ Hz, Ar-H), 5,69 (s, 1H, CH), 3,67 (s, 3H, CH_3), 2,52 (s, 2H, CH_2), 2,18-2,24 (m, 2H, CH_2), 1,07 (s, 3H, CH_3), 0,94 (s, 3H, CH_3).

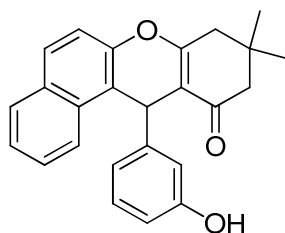
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 197,0 (C=O), 164,1 (C), 159,6 (C), 147,9 (C), 146,5 (C), 131,6 (C), 129,3 (CH), 130,0 (CH), 128,5 (CH), 127,2 (CH), 125,1 (CH), 123,8 (2xCH), 121,2 (CH), 117,7 (C), 117,2 (C), 114,8 (CH), 114,3 (C), 111,4 (CH), 55,2 (CH_3), 51,1 (CH_2), 41,5 (CH_2), 34,8 (CH), 32,4 (C), 29,4 (CH_3), 27,4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calculado - $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385,1798; encontrado 385,1844.

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

Experimental – C: 80,39 %; H: 6,74 %.

12-(3-hidroxifenil)-9,9-Dimetil-9, 10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: $\text{C}_{25}\text{H}_{22}\text{O}_3$

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 62% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 234-237°C

Solubilidade: clorofórmio (baixa solubilidade)

IV (KBr) (ν_{max} / cm^{-1}): 3412, 3056, 2964, 2950, 2926, 2870, 1646, 1594, 1516, 1466, 1374, 1320, 1278, 1262, 1224, 1024, 866, 752, 700, 602, 530, 486.

RMN de ^1H (200 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): δ_{H} (ppm) 9,27 (sl, 1H, OH), 7,84-8,14 (m, 3H, $J = 7,7$ Hz, Ar-H), 7,36-7,62 (m, 3H, Ar-H), 6,91-7,10 (m, 1H, Ar-H), 6,62-6,88 (m, 2H, Ar-H), 6,49 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, Ar-H), 5,52 (s, 1H, CH), 2,56-2,79 (m, 2H, CH_2), 2,05-2,44 (m, 2H, CH_2), 1,08 (s, 3H, CH_3), 0,93 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ_{C} (ppm) 196,3 (C=O), 164,1 (C), 157,5 (C), 147,6 (C), 146,6 (C), 131,4 (C), 131,1 (C), 129,4 (2xCH), 128,9 (CH), 127,6 (CH), 125,4

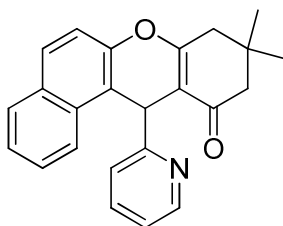
(CH), 123,6 (CH), 119,4 (CH), 117,8 (C), 117,5 (CH), 115,5 (CH), 113,6 (CH, C), 50,6 (CH₂), 40,7 (CH₂), 34,3 (CH), 32,3 (C), 29,2 (CH₃), 26,7 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₅H₂₃O₃ [M+H]⁺ 371,1642; encontrado 371,1657.

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

Experimental – C: 80,88 %; H: 5,72 %.

9,9-dimetil-12-(piridin-2-il)-8, 9, 10, 12-tetraidro-11H-benzo[a]xanten-11-ona



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₁NO₂

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 67% (CX4 como catalisador) e 69% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 156-158°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3066, 3056, 3008, 2960, 2888, 1648, 1596, 1518, 1466, 1432, 1376, 1230, 1146, 1028, 856, 822, 754, 662.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 8,42 (1H, sl, Ar-H), 8,21 (1H, d, *J* = 7,5 Hz, Ar-H), 7,14-7,92 (7H, m, Ar-H), 6,92 (1H, bs, ArH), 5,89 (1H, s, CH), 2,61 (2H, s, CH₂), 2,06-2,45 (2H, m, CH₂), 1,12 (3H, s, CH₃), 0,99 (3H, s, CH₃).

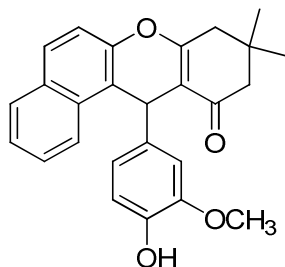
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 197,0 (C=O), 165,1 (C), 163,0 (C), 149,4 (CH), 147,7 (C), 136,2 (CH), 131,6 (C), 131,4 (C), 128,9 (CH), 128,5 (CH), 127,0 (CH), 124,9 (CH), 123,8 (CH), 123,5 (CH), 121,4 (CH), 117,5 (CH), 117,1 (C), 112,8 (C), 50,9 (CH₂), 41,5 (CH₂), 37,8 (CH), 32,4 (C), 29,6 (CH₃), 27,1 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₄H₂₂NO₂ [M+H]⁺ 356,1645; encontrado 356,1670.

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

Experimental – C: 80,66 %; H: 5,83; N: 3,86 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₄O₄

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 55% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 201-203°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3356, 3044, 2952, 2871, 1643, 1596, 1481, 1324, 1270, 1228, 1042, 752, 688, 522, 481.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,88 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, Ar-H), 7,51-7,70 (m, 2H, Ar-H), 7,09-7,42 (m, 3H, Ar-H), 6,89 (s, 1H, Ar-H), 6,56 (m, 2H, Ar-H), 5,54 (s, 1H, CH), 5,17 (sl, 1H, OH), 3,63 (s, 3H, CH₃), 2,40 (sl, 2H, CH₂), 2,15 (sl, 2H, CH₂), 0,97 (s, 3H, CH₃), 0,83 (s, 3H, CH₃).

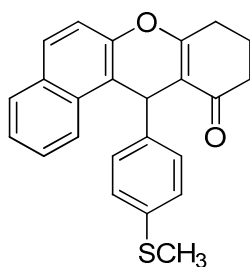
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 197,4 (C=O), 164,0 (C), 147,8 (C), 146,4 (C), 144,1 (C), 137,1 (C), 131,6 (2xC), 128,9 (CH), 128,5 (2xCH), 127,1 (CH), 125,0 (CH), 123,8 (CH), 117,9 (C), 117,1 (CH), 114,6 (C), 114,4 (CH), 111,6 (CH), 56,0 (CH₃), 50,9 (CH₂), 41,5 (CH₂), 34,3 (CH), 32,3 (C), 29,4 (CH₃), 27,2 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₆H₂₅O₄ [M+H]⁺ 401,1747; encontrado 401,1758.

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

Experimental – C: 76,88 %; H: 5,72 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₀SO₂

Aspecto: sólido laranja

Rendimento: 73% (CX4 como catalisador) e 76% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 179-182°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3068, 3022, 2950, 2918, 2884, 1654, 1618, 1596, 1560, 1492, 1374, 1230, 1190, 1140, 1092, 1000, 956, 824, 750, 610.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,94 (d, 1H, *J* = 7,8 Hz, Ar-H), 7,65-7,83 (m, 2H, Ar-H), 7,15-7,50 (m, 5H, Ar-H), 7,04 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, Ar-H), 5,69 (s, 1H, CH), 2,53-2,81 (m, 2H, CH₂), 2,20-2,50 (m, 5H, CH₃, CH₂), 1,80-2,10 (m, 2H, CH₂).

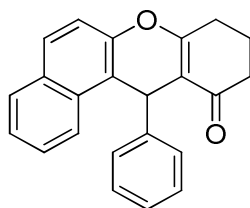
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 197,3 (C=O), 165,8 (C), 147,9 (C), 142,3 (C), 136,1 (C), 131,7 (C), 131,5 (C), 129,5 (CH×2), 129,1 (CH), 128,6 (CH), 127,2 (CH), 126,8 (2xCH), 125,1 (CH), 123,8 (CH), 117,6 (C), 117,1 (CH), 115,5 (C), 37,2 (CH₂), 34,3 (CH), 27,9 (CH₂), 20,5 (CH₂), 16,0 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₄H₂₁SO₂ [M+H]⁺ 373,1257; encontrado 373,1310.

Análise Elementar: Calculado – C: 77,39 %; H: 5,41 %.

Experimental – C: 76,88 %; H: 5,22 %.

12-fenil-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₃H₁₈O₂

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 73% (CX4 como catalisador) e 76% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 182-184 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3058, 3028, 2956, 2930, 2824, 1664, 1618, 1594, 1512, 1492, 1452, 1398, 1372, 1272, 1224, 1190, 1078, 1028, 1000, 954, 870, 832, 818, 702, 610, 530, 516.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,83 (d, 1H, *J* = 7,7 Hz, Ar-H), 7,50-7,75 (m, 2H, Ar-H), 7,12-7,43 (m, 5H, Ar-H), 6,80-7,10 (m, 3H, Ar-H), 5,62 (s, 1H, CH), 2,40-2,70 (m, 2H, CH₂), 2,05-2,38 (m, 2H, CH₂), 1,52-2,00 (m, 2H, CH₂).

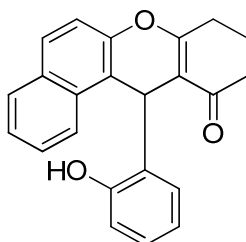
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 197,1 (C=O), 165,7 (C), 147,8 (C), 145,2 (C), 131,6 (C), 131,4 (C), 128,9 (CH), 128,6 (CH×2), 128,5 (CH), 128,4 (CH×2), 127,1 (CH), 126,4 (CH), 125,0 (CH), 123,7 (CH), 117,8 (C), 117,1 (CH), 115,6 (C), 37,1 (CH₂), 34,7 (CH), 27,8 (CH₂), 20,3 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₃H₁₉O₂ [M+H]⁺ 327,1380; encontrado 327,1400.

Análise Elementar: Calculado – C: 84,64 %; H: 5,56 %.

Experimental – C: 83,83 %; H: 5,33 %.

12-(2-hiroxifenil)-9, 10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₃H₁₈O₃

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 83% (CX4 como catalisador) e 86% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 205-206 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3230, 3072, 3058, 3040, 2944, 2892, 1630, 1594, 1516, 1484, 1456, 1378, 1232, 1192, 1128, 1066, 1004, 958, 822, 764, 698, 650, 610, 480.

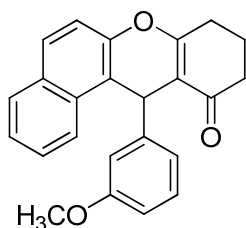
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 9,44 (s, 1H, OH), 7,77-7,88 (m, 2H, Ar-H), 7,60-7,71 (m, 1H, Ar-H), 7,31-7,48 (m, 3H, Ar-H), 6,88-7,10 (m, 2H, Ar-H), 6,42-6,70 (m, 2H, Ar-H), 5,78 (s, 1H, CH), 2,66-2,88 (m, 2H, CH₂), 2,38-2,62 (m, 2H, CH₂), 1,90-2,20 (m, 2H, CH₂).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 201,3 (C=O), 168,9 (C), 153,3 (C), 148,1 (C), 133,0 (C), 131,8 (C), 131,3 (C), 129,4 (CH), 129,2 (CH), 128,5 (CH), 128,2 (CH), 127,8 (CH), 125,5 (CH), 123,7 (CH), 121,7 (CH), 119,0 (CH), 117,8 (C), 116,8 (CH), 115,4 (C), 36,6 (CH₂), 28,4 (CH), 28,2 (CH₂), 20,2 (CH₂).

Análise Elementar: Calculado – C: 80,68 %; H: 5,30 %.

Experimental – C: 80,78 %; H: 5,15 %.

12-(3-metoxifenil)-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₀O₃

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 71% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 213-215°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3054, 3022, 2954, 2938, 2834, 1648, 1608, 1594, 1560, 1508, 1488, 1458, 1436, 1372, 1276, 1230, 1188, 1140, 1052, 1000, 952, 818, 786, 758, 696, 650, 528.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 8,00 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, Ar-H), 7,64-7,90 (m, 2H, Ar-H), 7,22-7,54 (m, 3H, Ar-H), 7,04-7,20 (t, 1H, $J = 7,2$ Hz, Ar-H), 6,96 (d, 2H, $J = 7,8$ Hz, Ar-H), 6,63 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz, Ar-H), 5,76 (s, 1H, CH), 3,73 (s, 3H, CH_3), 2,57-2,82 (m, 2H, CH_2), 2,22-2,54 (m, 2H, CH_2), 1,83-2,18 (m, 2H, CH_2).

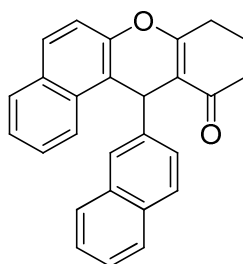
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 197,1 (C=O), 165,8 (C), 159,7 (C), 148,0 (C), 146,8 (C), 131,7 (2xC), 129,3 (CH), 129,0 (CH), 128,6 (CH), 127,2 (CH), 125,1 (CH), 123,9 (CH), 121,2 (CH), 117,7 (C), 117,2 (CH), 115,6 (C), 115,0 (CH), 111,4 (CH), 55,3 (CH_3), 37,2 (CH_2), 34,8 (CH), 27,9 (CH_2), 20,4 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calculado - $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 357,1485; encontrado 357,1400.

Análise Elementar: Calculado – C: 80,88 %; H: 5,66 %.

Experimental – C: 81,26 %; H: 5,35 %.

12-(naftalen-2-il)-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{O}_2$

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 76% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 190-191°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3054, 3020, 2934, 2886, 1652, 1618, 1596, 1508, 1458, 1400, 1374, 1230, 1194, 1144, 1072, 998, 956, 858, 820, 748, 648, 530, 480.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 8,11 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, Ar-H), 7,70-8,00 (m, 6H, Ar-H), 7,20-7,65 (m, 6H, Ar-H), 6,02 (s, 1H, CH), 2,88-2,60 (m, 2H, CH_2), 2,20-2,50 (m, 2H, CH_2), 1,55-2,10 (m, 2H, CH_2).

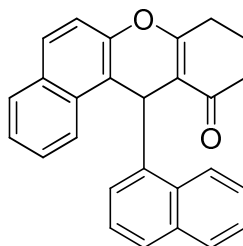
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 197,2 (C=O), 165,8 (C), 147,9 (C), 142,6 (C), 133,4 (C), 132,2 (C), 131,6 (C), 131,5 (C), 129,1 (CH), 128,5 (CH), 128,2 (CH), 128,1 (CH), 127,6 (CH), 127,3 (CH), 127,2 (CH), 126,9 (CH), 125,9 (CH), 125,6 (CH), 125,0 (CH), 123,8 (CH), 117,6 (C), 117,1 (CH), 115,4 (C), 37,1 (CH_2), 35,0 (CH), 27,8 (CH_2), 20,3 (CH_2).

HRMS (ESI): m/z calculado - $\text{C}_{27}\text{H}_{21}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 377,1536; encontrado 377,1518.

Análise Elementar: Calculado – C: 86,14 %; H: 5,36 %.

Experimental – C: 86,43 %; H: 5,00 %.

12-(naftalen-1-il)-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: $\text{C}_{27}\text{H}_{20}\text{O}_2$

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 78% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 209-210°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3060, 3032, 2964, 2932, 1652, 1618, 1594, 1510, 1452, 1372, 1250, 1228, 1188, 1070, 1030, 998, 950, 832, 804, 780, 752, 650, 530, 458.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): δ 9,33 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,70-8,20 (m, 5H, Ar-H), 7,20-7,68 (m, 7H, Ar-

H), 6,55 (s, 1H, CH), 2,60-2,91 (m, 2H, CH₂), 2,23-2,51 (m, 2H, CH₂), 1,65-2,10 (m, 2H, CH₂).

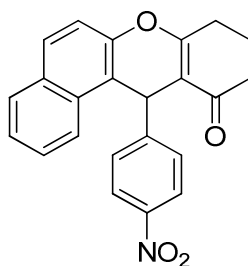
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 197,3 (C=O), 165,7 (C), 147,8 (C), 143,1 (C), 133,7 (C), 131,8 (C), 131,5 (C), 131,0 (C), 128,8 (CH), 128,7 (CH), 128,5 (CH), 127,9 (CH), 127,3 (CH), 127,2 (CH), 126,4 (CH), 125,7 (CH), 125,6 (CH), 124,9 (CH), 124,8 (CH), 123,8 (CH), 119,8 (C), 117,2 (CH), 116,6 (C), 37,1 (CH₂), 30,4 (CH), 28,0 (CH₂), 20,3 (CH₂).

HRMS (ESI): m/z calculado - C₂₇H₂₁O₂ [M+H]⁺ 377,1536; encontrado 377,1522.

Análise Elementar: Calculado – C: 86,14 %; H: 5,36 %.

Experimental – C: 86,02 %; H: 5,06 %.

12-(4-nitrofenil)-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₄H₁₇NO₄

Aspecto: sólido laranja

Rendimento: 62% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 233-234°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3108, 3066, 2970, 2940, 2856, 1652, 1594, 1518, 1458, 1372, 1352, 1228, 1190, 1140, 1072, 1000, 948, 904, 856, 832, 744, 716, 608.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 7,91 (d, 2H, J = 8,2 Hz, Ar-H), 7,57-7,81 (m, 3H, Ar-H), 7,14-7,50 (m, 5H, Ar-H), 5,72 (s, 1H, CH), 2,62 (sl, 2H, CH₂), 2,33 (sl, 2H, CH₂), 1,73-2,06 (m, 2H, CH₂).

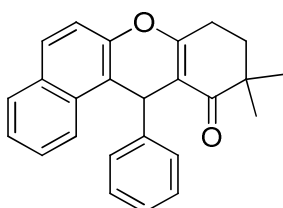
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 197,1 (C=O), 166,5 (C), 152,3 (C), 147,9 (C), 146,4 (C), 131,7 (C), 131,1 (C), 129,8 (CH), 129,6 (2xCH), 128,8 (CH), 127,5 (CH), 125,4 (CH), 123,8 (2xCH), 123,3 (CH), 117,2 (CH), 116,2 (C), 114,3 (C), 37,1 (CH₂), 34,9 (CH), 27,9 (CH₂), 20,4 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₄H₁₈NO₄ [M+H]⁺ 372,1230; encontrado 372,1116.

Análise Elementar: Calculado – C: 74,38 %; H: 4,61 %; N: 3,77 %.

Experimental – C: 74,65 %; H: 4,35 %; N: 3,90 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₂O₂

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 81% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 160-161°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3076, 3022, 2974, 2960, 2928, 2866, 1644, 1618, 1596, 1518, 1452, 1376, 1326, 1238, 1200, 1076, 948, 908, 834, 820, 750, 702, 624, 506.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 8,04 (d, 1H, *J* = 8,2, Ar-H), 7,66-7,88 (m, 2H, Ar-H), 7,31-7,54 (m, 5H, Ar-H), 6,95-7,29 (m, 3H, Ar-H), 5,78 (s, 1H, CH), 2,54-2,83 (m, 2H, CH₂), 1,71-2,08 (m, 2H, CH₂), 1,16 (s, 3H, CH₃), 1,07 (s, 3H, CH₃).

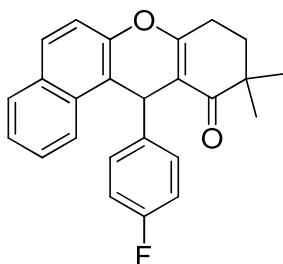
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 202,0 (C=O), 163,6 (C), 147,8 (C), 145,2 (C), 131,6 (2xC), 128,9 (CH), 128,6 (2xCH), 128,5 (CH), 128,4 (2xCH), 127,1 (CH), 126,3 (CH), 124,9 (CH), 123,7 (CH), 117,8 (C), 117,1 (CH), 113,7 (C), 40,5 (C), 35,2 (CH), 33,9 (CH₂), 24,8 (CH₂), 24,4 (2xCH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₅H₂₃O₂ [M+H]⁺ 355,1693; encontrado 355,1613.

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

Experimental – C: 85,24 %; H: 6,16 %.

12-(4-fluorfenil)-10,10-dimetil-9, 10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₁FO₂

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 80% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 157-159°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3054, 2962, 2928, 2866, 1648, 1598, 1504, 1466, 1372, 1236, 1156, 1014, 958, 908, 810, 746, 620, 530, 500.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,96 (d, 1H, *J* = 8,1, Ar-H), 7,64-7,88 (m, 2H, Ar-H), 7,18-7,53 (m, 5H, Ar-H), 6,89 (t, 2H, *J* = 8,7 Ar-H), 5,75 (s, 1H, CH), 2,73 (t, 2H, *J* = 6,2, CH₂), 1,70-1,98 (m, 2H, CH₂), 1,16 (s, 3H, CH₃), 1,07 (s, 3H, CH₃).

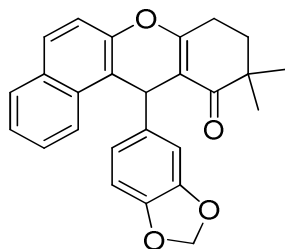
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 202,1 (C=O), 163,7 (C), 158,9 (d, *J*_{C-F} = 242,1, C), 147,9 (C), 141,1 (d, *J*_{C-F} = 2,7, C), 131,6 (C), 131,4 (C), 130,0 (d, *J*_{C-F} = 8,1, 2xCH), 129,1 (CH), 128,6 (CH), 127,2 (CH), 125,1 (CH), 123,7 (CH), 117,5 (C), 117,2 (CH), 115,2 (d, *J*_{C-F} = 21,3, 2xCH), 113,5 (C), 40,6 (C), 34,6 (CH), 33,9 (CH₂), 24,8 (CH₂), 24,4 (2xCH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₅H₂₂FO₂ [M+H]⁺ 373,1598; encontrado 373,1611.

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

Experimental – C: 80,12 %; H: 5,28 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₂O₄

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 79% (CX4 como catalisador) e 77% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 202-204 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3060, 2980, 2954, 2934, 2856, 2854, 2772, 1714, 1650, 1596, 1500, 1484, 1374, 1236, 1200, 1038, 954, 924, 814, 744, 528.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,99 (d, 1H, *J* = 8,1, Ar-H), 7,67-7,88 (m, 2H, Ar-H), 7,18-7,58 (m, 3H, Ar-H), 6,88 (d, 1H, *J* = 8,0, Ar-H), 6,77 (s, 1H, Ar-H), 6,63 (d, 1H, *J* = 8,0, Ar-H), 5,71-5,95 (d, 2H, *J* = 8,7, OCH₂O), 5,65 (s, 1H, CH), 2,60-2,90 (m, 2H, CH₂), 1,72-2,04 (m, 2H, CH₂), 1,14 (s, 3H, CH₃), 1,08 (s, 3H, CH₃).

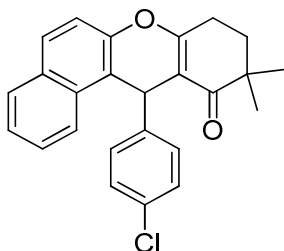
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 202,2 (C=O), 163,7 (C), 147,9 (C), 147,6 (C), 145,9 (C), 139,4 (C), 131,7 (C), 131,6 (C), 129,0 (CH), 128,6 (CH), 127,2 (CH), 125,1 (CH), 123,8 (CH), 122,0 (CH), 117,9 (C), 117,2 (CH), 113,8 (C), 109,2 (CH), 108,1 (CH), 100,9 (CH₂), 40,7 (C), 34,9 (CH), 34,0 (CH₂), 25,0 (CH₃), 24,9 (CH₂), 24,5 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₆H₂₃O₄ [M+H]⁺ 399,1591; encontrado 399,1613.

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

Experimental – C: 80,03 %; H: 5,36 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₁ClO₂

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 81% (CX4 como catalisador) e 82% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 168-170 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3078, 3046, 2958, 2926, 2856, 1642, 1598, 1488, 1376, 1330, 1238, 1200, 1090, 1016, 954, 840, 742, 510.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,94 (d, 1H, *J* = 8,1 Hz, Ar-H), 7,63-7,85 (m, 2H, Ar-H), 7,24-7,55 (m, 5H, Ar-H), 7,16 (d, 2H, *J* = 8,5 Hz, Ar-H), 5,73 (s, 1H, CH), 2,58-2,86 (m, 2H, CH₂), 1,66-2,02 (m, 2H, CH₂), 1,15 (s, 3H, CH₃), 1,07 (s, 3H, CH₃).

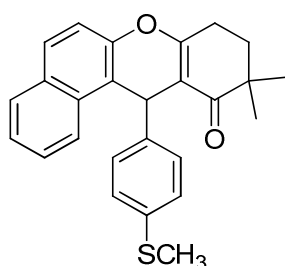
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 202,0 (C=O), 163,8 (C), 147,8 (C), 143,8 (C), 132,0 (C), 131,6 (C), 131,4 (C), 130,0 (2xCH, C), 129,2 (CH), 128,6 (CH), 128,5 (CH×2), 127,2 (CH), 125,1 (CH), 123,6 (CH), 117,2 (CH), 113,3 (C), 40,6 (C), 34,8 (CH₃, CH), 33,9 (CH₂), 24,8 (CH₂), 24,4 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₅H₂₂ClO₂ [M+H]⁺ 389,1303; encontrado 389,1349.

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

Experimental – C: 76,32 %; H: 5,16 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₄SO₂

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 79% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 159-160°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3068, 3020, 2958, 2916, 2866, 1646, 1596, 1490, 1372, 1234, 1196, 1090, 956, 844, 818, 748, 730, 512.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,08 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, Ar-H), 7,62-7,85 (m, 2H, Ar-H), 7,19-7,53 (m, 5H, Ar-H), 7,08 (d, 2H, *J* = 8,2 Hz, Ar-H), 5,70 (s, 1H, CH), 2,72 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, CH₂), 2,36 (s, 3H, CH₃), 1,72-2,01 (m, 2H, CH₂), 1,14 (s, 3H, CH₃), 1,07 (s, 3H, CH₃).

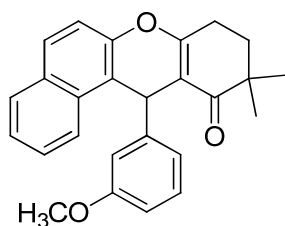
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 202,0 (C=O), 163,6 (C), 147,8 (C), 142,3 (C), 135,9 (C), 131,6 (C), 131,4 (C), 129,0 (2xCH), 128,9 (CH), 128,5 (CH), 127,1 (CH), 126,6 (2xCH), 125,0 (CH), 123,7 (CH), 117,5 (C), 117,1 (CH), 113,5 (C), 40,5 (C), 34,7 (CH), 33,9 (CH₂), 24,9 (CH₃), 24,8 (CH₂), 24,4 (CH₃), 15,8 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₆H₂₅SO₂ [M+H]⁺ 401,1570; encontrado 401,1555.

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

Experimental – C: 77,67 %; H: 5,96 %.

12-(3-(metoxifenil)-10,10-dimetil-9, 10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₄O₃

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 68% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 161-162°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3048, 2994, 2962, 2928, 2832, 1648, 1598, 1584, 1518, 1488, 1452, 1374, 1314, 1260, 1200, 1144, 1052, 956, 818, 774, 748, 718, 694, 526.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 7,99 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, Ar-H), 7,61-7,88 (m, 2H, Ar-H), 7,21-7,54 (m, 3H, Ar-H), 6,77-7,16 (m, 3H, Ar-H), 6,59 (d, 1H, $J = 7,8$ Hz, Ar-H), 5,69 (s, 1H, CH), 3,68 (s, 3H, CH_3), 2,69 (t, 2H, $J = 5,8$ Hz, CH_2), 1,73-2,04 (m, 2H, CH_2), 1,11 (s, 3H, CH_3), 1,04 (s, 3H, CH_3).

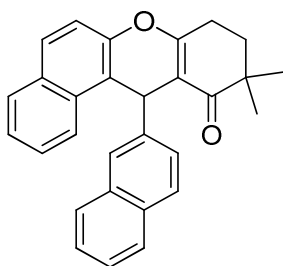
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 201,8 (C=O), 163,6 (C), 159,5 (C), 147,8 (C), 146,7 (C), 131,5 (C), 129,1 (CH), 128,8 (CH), 128,4 (CH), 127,0 (CH), 124,9 (CH), 123,6 (2xCH), 121,1 (CH), 117,6 (C), 117,0 (C), 114,9 (CH), 113,5 (C), 111,0 (CH), 55,0 (CH_3), 40,5 (C), 35,0 (CH), 33,7 (CH_2), 24,8 (CH_3), 24,7 (CH_2), 24,3 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calculado - $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385,1798; encontrado 385,1732.

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

Experimental – C: 81,02 %; H: 6,14 %.

10,10-dimetil-12-(naftalen-1-il)-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_2$

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 75% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 217-218°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3056, 3022, 2964, 2936, 2860, 1654, 1620, 1596, 1508, 1460, 1450, 1370, 1328, 1236, 1196, 1102, 1072, 1028, 948, 854, 822, 784, 748, 548, 474.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 8,02 (d, 2H, $J = 8,1\text{Hz}$, ArH), 7,60-7,86 (m, 6H, Ar-H), 7,43-7,56 (m, 1H, Ar-H), 7,19-7,41 (m, 5H, Ar-H), 5,88 (s, 1H, CH), 2,68 (t, 2H, $J = 6,1\text{ Hz}$, CH_2), 1,63-1,87 (m, 2H, CH_2), 1,08 (s, 3H, CH_3), 0,96 (s, 3H, CH_3).

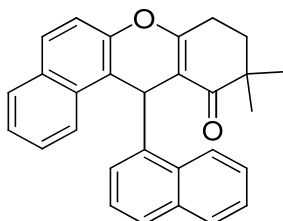
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 202,1 (C=O), 163,8 (C), 148,0 (C), 142,7 (C), 133,5 (C), 132,3 (C), 131,6 (C), 129,1 (CH), 128,5 (CH), 128,2 (2xCH), 127,6 (CH), 127,3 (CH), 127,2 (CH), 127,1 (CH), 125,9 (CH), 125,5 (CH), 125,0 (CH), 123,8 (CH), 117,8 (C), 117,2 (CH), 113,6 (C), 40,6 (C), 35,5 (CH), 33,9 (CH_2), 24,9 (CH_2 , CH_3), 24,4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calculado - $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405,1849; encontrado 405,1811.

Análise Elementar: Calculado – C: 86,11 %; H: 5,98 %.

Experimental – C: 86,02 %; H: 5,19 %.

10,10-dimetil-12-(naftalen-1-il)-9,10-diidro-8H-benzo[a]xanten-11(12H)-ona



Fórmula Molecular: $\text{C}_{29}\text{H}_{24}\text{O}_2$

Aspecto: sólido marrom

Rendimento: 80% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 200-202°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3048, 2962, 2930, 2864, 1714, 1646, 1618, 1592, 1510, 1460, 1370, 1326, 1196, 1100, 1070, 1028, 944, 906, 820, 782, 736, 484.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 9,19 (d, 1H, $J = 8,5$, Ar-H), 7,91 (d, $J = 7,8$, 1H, Ar-H), 7,65-7,84 (m, 4H, Ar-H), 7,06-7,60 (m, 7H, Ar-H), 6,41 (s, 1H, CH), 2,78 (s, 2H, CH_2), 1,84 (t, 2H, $J = 5,7$, CH_2), 1,10 (s, 3H, CH_3), 0,91 (s, 3H, CH_3).

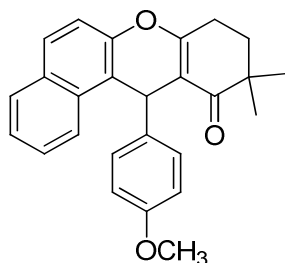
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 202,1 (C=O), 163,5(C), 147,6 (C), 143,2 (C), 133,6 (C), 131,8 (C), 131,4 (C), 131,1 (C), 128,7 (2xCH), 128,4 (CH), 127,9 (2xCH), 127,2 (CH), 127,1 (CH), 126,4 (CH), 125,5 (CH), 124,8 (2xCH), 123,8 (CH), 119,8 (C), 117,2 (CH), 114,6 (C), 40,5 (C), 33,8 (CH_2), 30,8 (CH), 25,0 (CH_2), 24,7 (CH_3), 24,4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calculado - $\text{C}_{29}\text{H}_{25}\text{O}_2$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 405,1849; encontrado 405,1908.

Análise Elementar: Calculado – C: 86,11 %; H: 5,98 %.

Experimental – C: 85,77 %; H: 5,24 %.

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



Fórmula Molecular: $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{O}_3$

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 71% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 159-162°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{max} / cm^{-1}): 3026, 3010, 2956, 2926, 2830, 1648, 1598, 1508, 1458, 1374, 1254, 1200, 1104, 1034, 954, 830, 810, 746, 550.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 7,97 (d, 1H, $J = 7,7$ Hz, Ar-H), 7,64-7,83 (m, 2H, Ar-H), 7,11-7,55 (m, 5H, Ar-H), 6,69 (d, 2H, $J = 7,3$ Hz, Ar-H), 5,65 (s, 1H, CH), 2,68 (s, 3H, CH_3), 2,70 (t, 2H, $J = 5,7$ Hz, CH_2), 1,69-2,00 (m, 2H, CH_2), 1,11 (s, 3H, CH_3), 1,04 (s, 3H, CH_3).

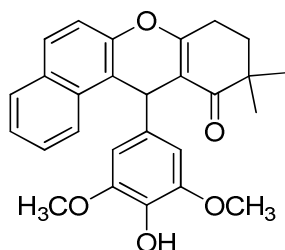
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 202,1 (C=O), 163,4 (C), 157,9 (C), 147,8 (C), 137,6 (C), 131,6 (C), 131,5 (C), 129,5 (2xCH), 128,8 (CH), 128,5 (CH), 127,0 (CH), 124,9 (CH), 123,8 (CH), 118,0 (C), 117,1 (CH), 113,8 (C), 113,7 (2xCH), 55,2 (CH_3), 40,6 (C), 34,4 (CH), 33,9 (CH_2), 24,9 (CH_3), 24,8 (CH_2), 24,4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calculado - $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 385,1798; encontrado 385,1722.

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

Experimental – C: 81,01 %; H: 6,01 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₇H₂₆O₅

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 57% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 212-214 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3550, 3370, 3070, 2954, 2932, 2836, 1644, 1618, 1598, 1518, 1464, 1426, 1372, 1326, 1220, 1122, 950, 918, 820, 748, 718, 644, 540.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 7,92-8,10 (sl, 1H, Ar-H), 7,68-7,85 (sl, 2H, Ar-H), 7,22-7,58 (m, 3H, Ar-H), 6,54 (s, 2H, Ar-H), 5,68 (sl, 1H, CH), 5,40 (sl, 1H, OH), 3,74 (s, 6H, 2xCH₃), 2,52-2,92 (m, 2H, CH₂), 1,69-2,06 (m, 2H, CH₂), 1,12 (s, 3H, CH₃), 1,08 (s, 3H, CH₃).

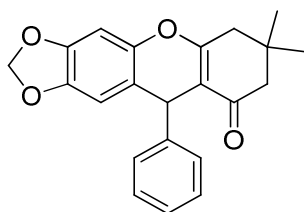
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 202,3 (C=O), 163,6 (C), 148,0 (C), 146,9 (2xC), 136,6 (C), 133,2 (C), 131,6 (C), 131,5 (C), 128,9 (CH), 128,5 (CH), 127,1 (CH), 125,0 (CH), 123,8 (CH), 117,7 (C), 117,0 (CH), 113,8 (C), 105,4 (2xCH), 56,4 (2xCH₃), 40,7 (C), 34,9 (CH), 33,9 (CH₂), 25,0 (CH₃), 24,9 (CH₂), 24,5 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₇H₂₇O₅ [M+H]⁺ 431,1853; encontrado 431,1850.

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

Experimental – C: 75,13 %; H: 6,39 %.

7,7-Dimetil-10-fenil-7, 8-diidro-6H-[1,3]-dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₂H₂₀O₄

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 71% (CX4 como catalisador) e 70% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 183-185°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3062, 3032, 2966, 2892, 1652, 1620, 1502, 1480, 1374, 1224, 1210, 1146, 1030, 934, 872, 746, 700, 526.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 6,90-7,22 (m, 5H, ArH), 6,49 (s, 1H, ArH), 6,39 (s, 1H, ArH), 5,79 (sl, 1H, OCH₂O), 5,74 (sl, 1H, OCH₂O), 4,81 (s, 1H, CH), 2,42 (s, 2H, CH₂), 2,00-2,24 (m, 2H, CH₂), 1,02 (s, 3H, CH₃), 0,92 (s, 3H, CH₃).

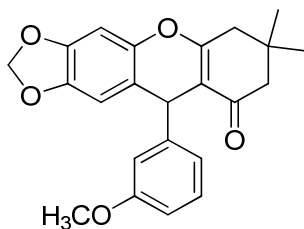
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 196,9 (C=O), 164,5 (C), 147,0 (C), 146,3 (C), 144,9 (C), 144,0 (C), 128,6 (2xCH), 127,9 (2xCH), 126,6 (CH), 117,7 (C), 112,9 (C), 108,5 (CH), 101,6 (CH₂), 98,3 (CH), 51,0 (CH₂), 41,6 (CH₂), 38,4 (CH), 32,3 (C), 29,5 (CH₃), 27,5 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₂H₂₁O₄ [M+H]⁺ 349,1434; encontrado 349,1479.

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

Experimental – C: 75,23 %; H: 5,09 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₂O₅

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 71% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 137-138°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3068, 3048, 2958, 2896, 1652, 1618, 1502, 1482, 1438, 1376, 1314, 1210, 1148, 1030, 930, 880, 760, 696, 560.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): δ_{H} (ppm) 7,15 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, ArH), 6,76-6,87 (m, 2H, ArH), 6,63-6,72 (m, 1H, ArH), 6,58 (s, 1H, ArH), 6,51 (s, 1H, ArH), 5,89 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz, OCH_2O), 5,83 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz, OCH_2O), 4,88 (s, 1H, CH), 3,74 (s, 3H, CH_3), 2,52 (s, 2H, CH_2), 2,25 (sl, 2H, CH_2), 1,12 (s, 3H, CH_3), 1,05 (s, 3H, CH_3).

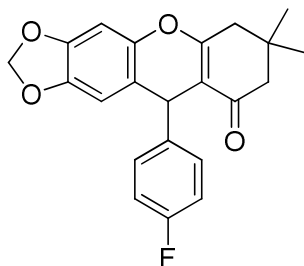
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 196,9 (C=O), 164,5 (C), 159,7 (C), 147,8 (C), 146,9 (C), 144,8 (C), 143,9 (C), 129,5 (CH), 120,3 (CH), 117,5 (CH), 113,9 (CH), 112,6 (C), 111,6 (CH), 108,3 (CH), 101,6 (CH_2), 98,3 (CH), 55,2 (CH_3), 50,9 (CH_2), 41,5 (CH_2), 38,3 (CH), 32,2 (C), 29,4 (CH_3), 27,5 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calculado $-\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1540; encontrado 379,1499.

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

Experimental – C: 73,39 %; H: 5,59 %.

10-(4-fluorfenil)- 7,7-dimetil-7, 8-diidro-6H-[1,3]-dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona



Fórmula Molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FO}_4$

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 75% (CX4 como catalisador) e 76% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 192-194°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3072, 2962, 2954, 2890, 2774, 1650, 1620, 1602, 1504, 1480, 1438, 1372, 1334, 1296, 1192, 1166, 1146, 1096, 1030, 934, 870, 854, 788, 760, 690, 602, 536.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): δ_{H} (ppm) 7,07-7,25 (m, 2H, ArH), 6,80-7,00 (m, 2H, ArH), 6,59 (s, 1H, ArH), 6,45 (s, 1H, ArH), 5,91 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz, OCH_2O), 5,86 (d, 1H, $J = 1,3$ Hz, OCH_2O), 4,89 (s, 1H, CH), 2,51 (s, 2H, CH_2), 2,06-2,42 (m, 2H, CH_2), 1,11 (s, 3H, CH_3), 1,00 (s, 3H, CH_3).

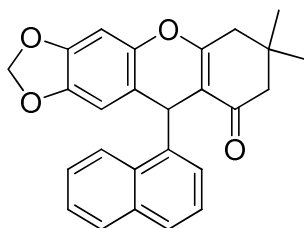
RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 197,0 (C=O), 164,5 (C), 161,5 (d, $J_{\text{C-F}} = 244,6$, C), 147,1 (C), 144,9 (C), 144,0 (C), 142,1 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,7$, C), 129,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,9$, 2xCH), 117,3 (C), 115,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,3$, 2xCH), 112,8 (C), 108,3 (CH), 101,7 (CH_2), 98,4 (CH), 50,9 (CH_2), 41,6 (CH_2), 37,6 (CH), 32,3 (C), 29,5 (CH_3), 27,4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calculado - $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{FO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 367,1340; encontrado 367,1370.

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

Experimental – C: 72,22 %; H: 4,96 %.

7,7-dimetil-10-(naftalen-1-il)-7, 8-diidro-6H-[1,3]-dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona



Fórmula Molecular: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_4$

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 77% (CX4 como catalisador) e 80% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 206-208°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{max} / cm^{-1}): 3050, 2996, 2948, 2878, 2770, 1654, 1618, 1500, 1478, 1374, 1332, 1288, 1186, 1166, 1146, 1030, 936, 864, 790, 774, 478.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): δ_{H} (ppm) 8,56 (sl, 1H, ArH), 7,84 (d, 1H, $J = 8,0$ Hz, ArH), 7,25-7,77 (m, 5H, ArH), 6,61 (s, 1H, ArH), 6,46 (s, 1H, ArH), 5,64-6,02 (m, 3H, CH_2 ,CH), 2,60 (s, 2H, CH_2), 2,07-2,34 (m, 2H, CH_2), 1,15 (s, 3H, CH_3), 1,06 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 197,0 (C=O), 164,6 (C), 146,9 (C), 144,7 (C), 143,4 (2xC), 134,1 (C), 131,2 (C), 128,9 (CH), 127,3 (CH), 126,4 (CH), 125,6 (3xCH),

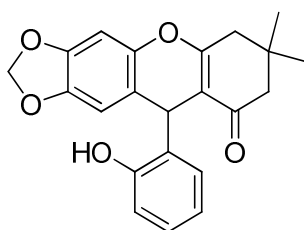
123,7 (CH), 118,4 (C), 113,2 (C), 107,8 (CH), 101,5 (CH₂), 98,4 (CH), 50,8 (CH₂), 41,6 (CH₂), 32,2 (C), 29,4 (CH₃, CH), 27,6 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₆H₂₃O₄ [M+H]⁺ 399,1591; encontrado 399,1645.

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

Experimental – C: 78,67 %; H: 5,17 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₂H₂₀O₅

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 92% (CX4 como catalisador) e 81% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 219-222°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (*v*_{max} /cm⁻¹): 3380, 3064, 3028, 2964, 2954, 2928, 1638, 1614, 1482, 1446, 1382, 1276, 1230, 1144, 1032, 934, 858, 760, 750.

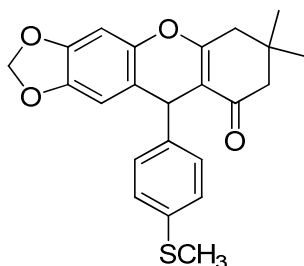
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 9,10 (s, 1H, OH), 6,93-7,14 (m, 2H, Ar-H), 6,69-6,84 (m, 1H, Ar-H), 6,52-6,68 (m, 2H, Ar-H), 6,40 (s, 1H, Ar-H), 5,86-5,95 (m, 2H, OCH₂O), 5,14 (s, 1H, CH), 2,52 (s, 2H, CH₂), 2,18-2,43 (m, 2H, CH₂), 1,13 (s, 3H, CH₃), 0,95 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 200,7 (C=O), 167,3 (C), 153,6 (C), 147,3 (C), 145,5 (C), 145,0 (C), 133,4 (C), 129,7 (CH), 128,0 (CH), 121,4 (CH), 118,8 (CH), 117,1 (C), 113,4 (C), 108,7 (CH), 101,8 (CH₂), 98,1 (CH), 50,4 (CH₂), 41,8 (CH₂), 32,4 (C), 31,0 (CH), 29,2 (CH₃), 27,3 (CH₃).

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

Experimental – C: 72,85 %; H: 5,05 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₂SO₄

Aspecto: sólido laranja

Rendimento: 81% (CX4 como catalisador) e 76% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 177-179 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3038, 2960, 2912, 1650, 1618, 1504, 1480, 1376, 1218, 1144, 1092, 1030, 932, 840, 760.

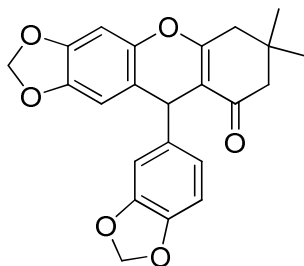
RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,14 (sl, 4H, Ar-H), 6,59 (s, 1H, Ar-H), 6,46 (s, 1H, Ar-H), 5,89 (sl, 1H, OCH₂O), 5,85 (sl, 1H, OCH₂O), 4,86 (s, 1H, CH), 2,51 (s, 2H, CH₂), 2,41 (s, 3H, CH₃), 2,08-2,33 (m, 2H, CH₂), 1,11 (s, 3H, CH₃), 1,02 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 196,9 (C=O), 164,5 (C), 146,9 (C), 144,9 (C), 143,9 (C), 143,4 (C), 136,2 (C), 128,4 (2xCH), 126,9 (2xCH), 117,4 (C), 112,7 (C), 108,3 (CH), 101,6 (CH₂), 98,3 (CH), 50,9 (CH₂), 41,5 (CH₂), 37,8 (CH), 32,2 (C), 29,5 (CH₃), 27,5 (CH₃), 16,0 (CH₃).

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

Experimental – C: 69,99 %; H: 5,75 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₀O₆

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 71% (CX4 como catalisador) e 69% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 185-187 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3054, 3004, 2966, 2914, 1714, 1652, 1618, 1500, 1484, 1438, 1372, 1244, 1186, 1146, 1038, 932, 792, 634.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 6,61-6,82 (m, 3H, Ar-H), 6,57 (s, 1H, Ar-H), 6,47 (s, 1H, Ar-H), 5,60-5,93 (m, 4H, 2xOCH₂O), 4,81 (s, 1H,CH), 2,49 (s, 2H, CH₂), 2,07-2,35 (m, 2H, CH₂), 1,10 (s, 3H, CH₃), 1,03 (s, 3H, CH₃).

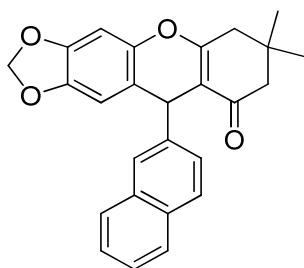
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 196,8 (C=O), 164,3 (C), 147,7 (C), 146,8 (C), 146,0 (C), 144,8 (C), 143,7 (C), 140,3 (C), 120,9 (CH), 117,5 (C), 112,6 (C), 108,2 (CH), 108,1 (2xCH), 101,5 (CH₂), 100,9 (CH₂), 98,2 (CH), 50,9 (CH₂), 41,4 (CH₂), 37,8 (CH), 32,1 (C), 29,3 (CH₃), 27,4 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₃H₂₁O₆ [M+H]⁺ 393,1333; encontrado 393,1308.

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

Experimental – C: 70,64 %; H: 5,29 %.

7,7-dimetil-10-(naftalen-2-il)-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₂O₄

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 75% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 179-181 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3050, 2958, 2980, 2772, 1652, 1618, 1560, 1504, 1480, 1376, 1224, 1186, 1146, 1030, 932, 888, 862, 796, 746, 670, 562.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,66-7,94 (m, 4H, ArH), 7,29-7,58 (m, 3H, ArH), 6,67 (s, 1H, ArH), 6,56 (s, 1H, ArH), 5,91 (d, 1H, *J* = 0,9 Hz, OCH₂O), 5,84 (d, 1H, *J* = 0,9 Hz, OCH₂O), 5,13 (s, 1H, CH), 2,56 (s, 2H, CH₂), 2,26 (m, 2H, CH₂), 1,13 (s, 3H, CH₃), 1,04 (s, 3H, CH₃).

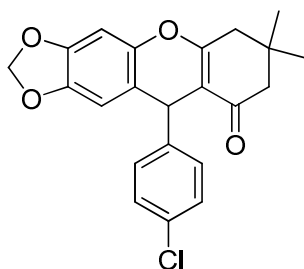
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 196,9 (C=O), 164,6 (C), 147,0 (C), 144,9 (C), 144,0 (C), 143,5 (C), 133,6 (C), 132,4 (C), 128,5 (CH), 128,1 (CH), 127,7 (CH), 126,4 (CH), 126,2 (CH), 126,1 (CH), 125,6 (CH), 117,5 (C), 112,6 (C), 108,6 (CH), 101,6 (CH₂), 98,4 (CH), 50,9 (CH₂), 41,6 (CH₂), 38,6 (CH), 32,3 (C), 29,5 (CH₃), 27,5 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₆H₂₃O₄ [M+H]⁺ 399,1591; encontrado 399,1548.

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

Experimental – C: 76,92 %; H: 5,09 %.

10-(4-clorofenil)-7,7-dimetil-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₂H₁₉ClO₄

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 74% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 190-192 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3044, 2956, 2930, 2884, 1714, 1650, 1618, 1508, 1484, 1442, 1376, 1214, 1168, 1090, 1032, 930, 844, 760, 564, 528.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,17 (sl, 4H, Ar-H), 6,59 (s, 1H, ArH), 6,43 (s, 1H, ArH), 5,88 (sl, 1H, OCH₂O), 5,84 (sl, 1H, OCH₂O), 4,88 (s, 1H, CH), 2,50 (s, 2H, CH₂), 2,04-2,33 (m, 2H, CH₂), 1,10 (s, 3H, CH₃), 1,00 (s, 3H, CH₃).

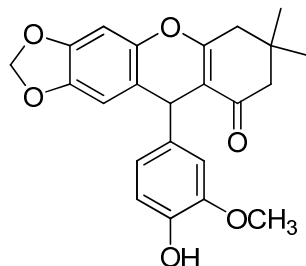
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 196,7 (C=O), 164,5 (C), 147,0 (C), 144,9 (C), 144,7 (C), 143,9 (C), 132,1 (C), 129,3 (2xCH), 128,6 (2xCH), 116,8 (C), 112,4 (C), 108,2 (CH), 101,6 (CH₂), 98,3 (CH), 50,8 (CH₂), 41,4 (CH₂), 37,7 (CH), 32,2 (C), 29,4 (CH₃), 27,3 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₂H₂₀ClO₄ [M+H]⁺ 383,1045; encontrado 383,1008.

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

Experimental – C: 69,10 %; H: 4,66 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₂O₆

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 72% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 176-178 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3368, 3014, 2956, 2932, 1652, 1618, 1514, 1484, 1376, 1276, 1226, 1030, 920, 862, 752, 670, 632, 560.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 6,70-6,87 (m, 2H, ArH), 6,54-6,67 (s, 2H, ArH), 6,50 (s, 1H, ArH), 5,77-6,03 (m, 3H, OCH₂O, OH), 4,82 (s, 1H, CH), 3,79 (s, 3H, CH₃), 2,50 (s, 2H, CH₂), 2,03-2,38 (m, 2H, CH₂), 1,10 (s, 3H, CH₃), 1,03 (s, 3H, CH₃).

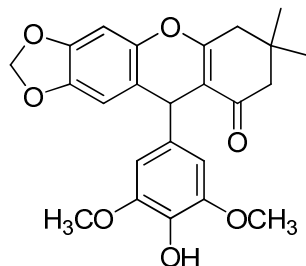
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 197,2 (C=O), 164,5 (C), 146,8 (C), 146,5 (C), 144,8 (C), 144,3 (C), 143,8 (C), 138,4 (C), 120,4 (CH), 117,8 (CH), 114,6 (CH), 113,0 (C), 110,8 (CH), 108,3 (CH), 101,5 (CH₂), 98,2 (CH), 55,9 (CH₃), 50,8 (CH₂), 41,5 (CH₂), 37,8 (CH), 32,2 (C), 29,5 (CH₃), 27,3 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₃H₂₃O₆ [M+H]⁺ 394,1416; encontrado 394,1428.

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

Experimental – C: 70,12 %; H: 5,46 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₄O₇

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 57% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 188-190°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3466, 3012, 2952, 2934, 1652, 1618, 1518, 1480, 1466, 1432, 1374, 1328, 1208, 1188, 1110, 1032, 936, 788, 762, 670, 560.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 6,59 (s, 1H, ArH), 6,50 (s, 1H, ArH), 6,43 (s, 2H, ArH), 5,74-6,01 (m, 2H, OCH₂O), 5,50 (s, 1H, OH), 4,79 (s, 1H, CH), 3,79 (s, 6H, 2xCH₃), 2,50 (sl, 2H, CH₂), 2,23 (sl, 2H, CH₂), 1,10 (s, 3H, CH₃), 1,04 (s, 3H, CH₃).

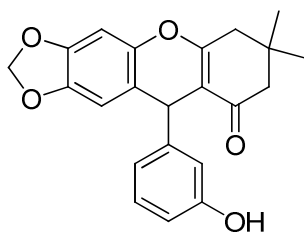
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 197,0 (C=O), 164,5 (C), 147,1 (2xC), 146,9 (C), 144,8 (C), 143,8 (C), 137,6 (C), 133,5 (C), 117,7 (C), 112,8 (C), 108,2 (CH), 104,6 (2xCH), 101,6 (CH₂), 98,2 (CH), 56,2 (2xCH₃), 50,8 (CH₂), 41,5 (CH₂), 38,3 (CH), 32,6 (C), 29,6 (CH₃), 27,1 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₄H₂₅O₇ [M+H]⁺ 425,1595; encontrado 425,1581.

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

Experimental – C: 68,88 %; H: 5,76 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₂H₂₀O₅

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 66% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 137-138 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (v_{\max} /cm⁻¹): 3318, 2952, 2928, 2892, 1638, 1600, 1504, 1484, 1450, 1380, 1210, 1156, 1032, 930, 864, 758, 694, 620, 562.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 6,99-7,18 (m, 1H, ArH), 6,82-6,97 (m, 1H, ArH), 6,38-6,76 (m, 5H, ArH, OH), 5,92 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz, OCH₂O), 5,87 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz, OCH₂O), 4,88 (s, 1H, CH), 2,52 (s, 2H, CH₂), 2,12-2,38 (m, 2H, CH₂), 1,12 (s, 3H, CH₃), 1,03 (s, 3H, CH₃).

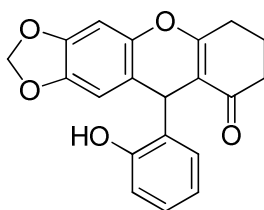
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 198,2 (C=O), 165,3 (C), 156,3 (C), 147,8 (C), 147,0 (C), 145,0 (C), 144,0 (C), 129,9 (CH), 119,9 (CH), 117,5 (C), 115,4 (CH), 113,8 (CH), 112,9 (C), 108,5 (CH), 101,7 (CH₂), 98,3 (CH), 50,9 (CH₂), 41,7 (CH₂), 38,3 (CH), 32,5 (C), 29,5 (CH₃), 27,7 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₂H₂₁O₅ [M+H]⁺ 364,1311; encontrado 364,1297.

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

Experimental – C: 72,79 %; H: 5,25 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₀H₁₆O₅

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 86% (CX4 como catalisador) e 76% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 219-222 °C

Solubilidade: clorofórmio (baixa solubilidade)

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3378, 3064, 3030, 2952, 2890, 2788, 1714, 1640, 1480, 1458, 1382, 1270, 1226, 1188, 1036, 1000, 936, 842, 752, 610, 594, 532.

RMN de ¹H (200 MHz, Piridina-*d*₅, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 8,70 (s, 1H, OH), 7,27 (sl, 1H, Ar-H), 6,99-7,22 (m, 3H, Ar-H), 6,72-6,93 (m, 2H, Ar-H), 5,64-6,10 (m, 3H, OCH₂O, CH), 2,39-2,73 (s, 2H, CH₂), 2,14-2,38 (m, 2H, CH₂), 1,56-1,92 (m, 2H, CH₂).

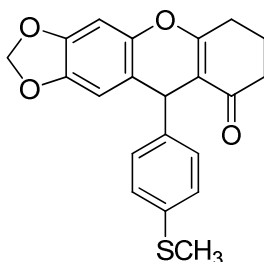
RMN de ¹³C (50 MHz, Piridina-*d*₅): δ_C (ppm) 196,6 (C=O), 167,2 (C), 155,0 (C), 146,8 (C), 144,9 (C), 144,0 (C), 134,4 (C), 128,8 (CH), 127,6 (CH), 120,0 (CH), 118,9 (C), 116,6 (CH), 113,3 (C), 108,2 (CH), 101,7 (CH₂), 98,0 (CH), 36,9 (CH₂), 31,3 (CH), 27,6 (CH₂), 20,3 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₀H₁₇O₅ [M+H]⁺ 337,1071; encontrado 337,1112.

Análise Elementar: Calculado – C: 71,42 %; H: 4,79 %.

Experimental – C: 72,39 %; H: 4,68 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₁H₁₈SO₄

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 86% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 169-171°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3052, 2946, 2880, 2772, 1712, 1648, 1616, 1500, 1486, 1436, 1380, 1244, 1230, 1182, 1038, 998, 938, 842, 784, 744, 594, 532, 512.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,14 (sl, 4H, Ar-H), 6,59 (s, 1H, ArH), 6,46 (s, 1H, ArH), 5,82-5,97 (m, 2H, OCH₂O), 4,89 (s, 1H, CH), 2,54-2,73 (m, 2H, CH₂), 2,22-2,53 (m, 5H, CH₃, CH₂), 1,86-2,14 (m, 2H, CH₂).

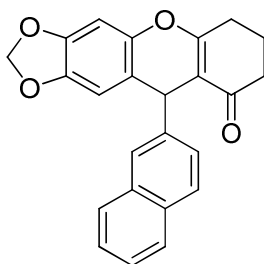
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 197,1 (C=O), 166,2 (C), 147,0 (C), 144,9 (C), 144,0 (C), 143,5 (C), 136,3 (C), 128,5 (2xCH), 127,0 (2xCH), 117,4 (C), 114,0 (C), 108,3 (CH), 101,6 (CH₂), 98,3 (CH), 37,7 (CH), 37,1 (CH₂), 27,9 (CH₂), 20,5 (CH₂), 16,1 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₁H₁₉SO₄ [M+H]⁺ 367,0999; encontrado 367,1112.

Análise Elementar: Calculado – C: 68,83 %; H: 4,95 %.

Experimental – C: 68,74 %; H: 5,04 %.

10-(naftalen-1-il)-7, 8-diidro-6H-[1,3]-dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₄H₁₈O₄

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 78% (CX4 como catalisador) e 76% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 166-169°C

Solubilidade: clorofórmio (baixa solubilidade)

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3074, 3048, 2958, 2888, 2788, 1650, 1616, 1504, 1480, 1372, 1200, 1186, 1148, 1032, 1000, 932, 888, 750, 674, 590, 532, 478.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,67-7,90 (m, 4H, Ar-H), 7,31-7,57 (m, 3H, Ar-H), 6,68 (s, 1H, Ar-H), 6,57 (s, 1H, Ar-H), 5,92 (sl, 1H, OCH₂O), 5,85 (sl, 1H, OCH₂O), 5,16 (s, 1H, CH), 2,52-2,83 (m, 2H, CH₂), 2,25-2,48 (m, 2H, CH₂), 1,76-2,20 (m, 2H, CH₂).

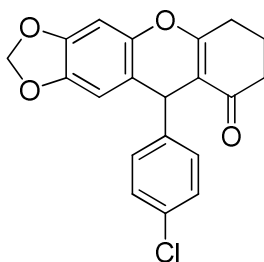
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 197,1 (C=O), 166,2 (C), 147,0 (C), 144,9 (C), 144,0 (C), 143,6 (C), 133,5 (C), 132,4 (C), 128,4 (CH), 128,0 (CH), 127,6 (CH), 126,4 (CH), 126,3 (CH), 126,1 (CH), 125,6 (CH), 117,4 (C), 114,0 (C), 108,5 (CH), 101,6 (CH₂), 98,3 (CH), 38,4 (CH), 37,1 (CH₂), 27,9 (CH₂), 20,5 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₄H₁₉O₄ [M+H]⁺ 371,1278; encontrado 371,1328.

Análise Elementar: Calculado – C: 77,82 %; H: 4,90 %.

Experimental – C: 76,21 %; H: 5,02 %.

10-(4-clorofenil)-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona.



Fórmula Molecular: C₂₀H₁₅ClO₄

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 79% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 158-161 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3068, 3046, 2952, 2890, 2772, 1650, 1620, 1500, 1482, 1374, 1244, 1184, 1092, 1038, 998, 936, 844, 784, 744, 592, 530.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,01-7,16 (m, 4H, Ar-H), 6,51 (s, 1H, ArH), 6,35 (s, 1H, ArH), 5,84 (m, 1H, OCH₂O), 5,80 (m, 1H, OCH₂O), 4,82 (s, 1H, CH), 2,43-2,78 (s, 2H, CH₂), 2,11-2,40 (m, 2H, CH₂), 1,69-2,11 (m, 2H, CH₂).

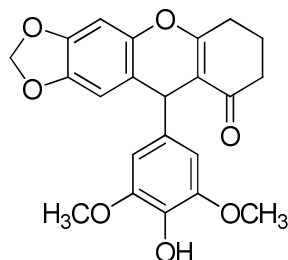
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 197,2 (C=O), 166,4 (C), 147,2 (C), 145,1 (C), 144,9 (C), 144,1 (C), 132,3 (C), 129,5 (2xCH), 128,7 (2xCH), 117,1 (C), 113,9 (C), 108,3 (CH), 101,8 (CH₂), 98,4 (CH), 37,8 (CH), 37,2 (CH₂), 28,0 (CH₂), 20,6 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₀H₁₆ClO₄ [M+H]⁺ 355,0732; encontrado 355,0712.

Análise Elementar: Calculado – C: 67,71 %; H: 4,26 %.

Experimental – C: 69,08 %; H: 4,00 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₂H₂₀O₇

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 76% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 176-178 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3598, 3492, 2954, 2900, 2842, 1648, 1618, 1482, 1436, 1372, 1328, 1224, 1184, 1122, 1038, 1000, 938, 790, 730, 640, 532.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 6,58 (s, 1H, ArH), 6,50 (s, 1H, ArH), 6,43 (s, 2H, ArH), 5,75-6,09 (m, 2H, OCH₂O), 5,52 (s, 1H, OH), 4,84 (s, 1H, CH), 3,80 (s, 6H, 2xCH₃), 2,49-2,73 (s, 2H, CH₂), 2,16-2,47 (m, 2H, CH₂), 1,86-2,14 (m, 2H, CH₂).

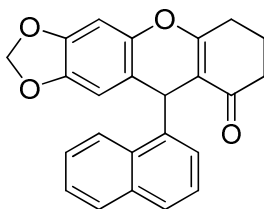
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 197,4 (C=O), 166,2 (C), 147,0 (2xC), 146,9 (C), 144,9 (C), 144,0 (C), 137,7 (C), 133,5 (C), 117,6 (C), 114,2 (C), 108,2 (CH), 104,9 (2xCH), 101,6 (CH₂), 98,2 (CH), 56,4 (2xCH₃), 38,1 (CH), 37,1 (CH₂), 27,9 (CH₂), 20,5 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₂H₂₁O₇ [M+H]⁺ 397,1282; encontrado 397,1216.

Análise Elementar: Calculado – C: 66,66 %; H: 5,09 %.

Experimental – C: 67,00 %; H: 4,96 %.

10-(naftalen-1-il)-7, 8-diidro-6H-[1,3]-dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₄H₁₈O₄

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 77% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 201-202°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3056, 2956, 2940, 2900, 2782, 1710, 1658, 1620, 1500, 1480, 1380, 1356, 1224, 1186, 1142, 1036, 1000, 936, 856, 788, 738, 674, 532, 454.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 8,67 (d, 1H, *J* = 8,5 Hz, ArH), 7,87 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, ArH), 7,61-7,77 (m, 2H, ArH), 7,22-7,58 (m, 3H, ArH), 6,68 (s, 1H, ArH), 6,54 (s, 1H, ArH), 5,80-5,94 (s, 2H, OCH₂O), 5,73 (s, 1H, CH), 2,56-2,88 (s, 2H, CH₂), 2,27-2,46 (m, 2H, CH₂), 1,91-2,12 (m, 2H, CH₂).

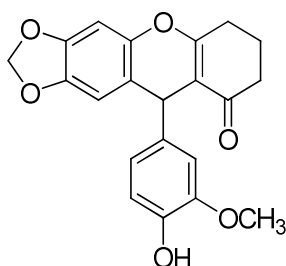
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 196,9 (C=O), 166,2 (C), 146,8(C), 144,6 (C), 143,3 (2xC), 134,0 (C), 131,1 (C), 128,8 (CH), 127,2 (CH), 126,6 (CH), 126,4 (CH), 125,7 (CH), 125,5 (CH), 123,7 (CH), 118,3 (C), 114,4 (C), 107,6 (CH), 101,5 (CH₂), 98,2 (CH), 37,0 (CH₂), 33,3 (CH), 27,9 (CH₂), 20,5 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₄H₁₉O₄ [M+H]⁺ 371,1278; encontrado 371,1242.

Análise Elementar: Calculado – C: 77,82 %; H: 4,90 %.

Experimental – C: 78,18 %; H: 4,57 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₁H₁₈O₆

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 61% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 176-178 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3402, 3054, 3248, 2988, 2964,2932, 2900, 2836, 2778, 1648, 1618, 1598, 1502, 1484, 1432, 1376, 1278, 1226, 1186, 1146, 1036, 1000, 936, 892, 736, 532.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 6,30-6,97 (m, 5H, ArH), 5,78-6,08 (m, 2H, OCH₂O), 5,61 (s, 1H, OH), 4,87 (s, 1H, CH), 3,85 (s, 3H), 2,56-2,89 (s, 2H, CH₂), 2,22-2,52 (2H, m, CH₂), 1,89-2,20 (m, 2H, CH₂).

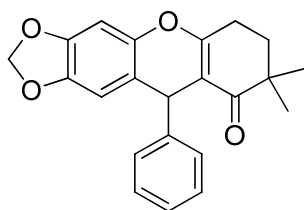
RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 197,5 (C=O), 166,2 (C), 147,0 (C), 146,4 (C), 144,9 (C), 144,3 (C), 144,1 (C), 138,7 (C), 120,6 (CH), 117,9 (C), 114,6 (C, CH), 111,0 (CH), 108,4 (CH), 101,7 (CH₂), 98,3 (CH), 56,1 (CH₃), 37,8 (CH), 37,2 (CH₂), 28,0 (CH₂), 20,6 (CH₂).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₁H₁₉O₆ [M+H]⁺ 367,1176; encontrado 367,1187.

Análise Elementar: Calculado – C: 68,85 %; H: 4,95 %.

Experimental – C: 68,00 %; H: 4,87 %.

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



Fórmula Molecular: C₂₂H₂₀O₄

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 69% (CX4 como catalisador) e 66% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 165-167°C

Solubilidade: clorofórmio

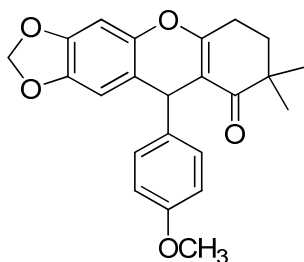
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3052, 3030, 2968, 2928, 2870, 2782, 1652, 1624, 1504, 1480, 1438, 1374, 1326, 1226, 1188, 1142, 1034, 962, 934, 870, 842, 698, 552.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 6,90-7,51 (m, 5H, ArH), 6,60 (s, 1H, ArH), 6,51 (s, 1H, ArH), 5,88 (sl, 1H, OCH₂O), 5,83 (sl, 1H, OCH₂O), 4,92 (s, 1H, CH), 2,48-2,86 (m, 2H, CH₂), 2,02-2,64 (m, 2H, CH₂), 1,12 (s, 3H, CH₃), 1,03 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 201,9 (C=O), 164,1 (C), 146,9 (C), 146,5 (C), 144,8 (C), 143,9 (C), 128,5 (2xCH), 127,8 (2xCH), 126,4 (CH), 117,6 (C), 112,1 (C), 108,4 (CH), 101,6 (CH₂), 98,2 (CH), 40,4 (C), 38,7 (CH), 34,1 (CH₂), 24,9 (CH₂), 24,7 (CH₃), 24,4 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₂H₂₁O₄ [M+H]⁺ 349,1434; encontrado 349,1449.

10-(4-metoxifenil)-8,8-dimetil-7, 8-diidro-6H-[1,3]-dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-one



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₂O₅

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 73% (CX4 como catalisador) e 69% (CX6 como catalisador)

Faixa de Fusão: 155-157 °C

Solubilidade: clorofórmio

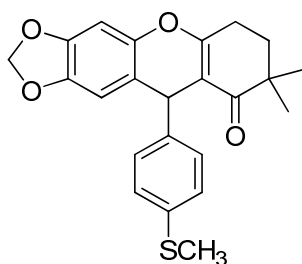
IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3066, 3046, 2980, 2958, 2926, 2902, 2832, 1650, 1620, 1508, 1482, 1438, 1378, 1326, 1260, 1230, 1190, 1144, 1114, 1034, 956, 936, 878, 846, 550.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): δ_{H} (ppm) 7,13 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz Ar-H), 6,77 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz Ar-H), 6,58 (s, 1H, Ar-H), 6,49 (s, 1H, Ar-H), 5,89 (sl, 1H, OCH_2O), 5,84 (sl, 1H, OCH_2O), 4,86 (s, 1H, CH), 3,73 (s, 3H, CH_3), 2,45-2,80 (m, 2H, CH_2), 1,64-2,00 (m, 2H, CH_2), 1,11 (s, 3H, CH_3), 1,02 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 202,0 (C=O), 163,9 (C), 158,1 (C), 146,8 (C), 144,8 (C), 143,9 (C), 139,0 (C), 128,8 (2xCH), 117,9 (C), 113,9 (2xCH), 112,3 (C), 108,4 (CH), 101,6 (CH_2), 98,2 (CH), 55,3 (CH_3), 40,5 (C), 37,9 (CH), 34,1 (CH_2), 24,9 (CH_2), 24,7 (CH_3), 24,4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calculado $-\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{O}_5$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 379,1540; encontrado 379,1601.

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



Fórmula Molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{SO}_4$

Aspecto: sólido laranja

Rendimento: 78% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 176 °C (decomposição)

Solubilidade: clorofórmio

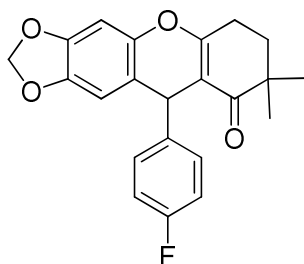
IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3078, 2982, 2962, 2914, 2776, 1652, 1624, 1506, 1482, 1436, 1376, 1328, 1230, 1192, 1146, 1092, 1038, 960, 938, 876, 848, 772, 584, 550.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): δ_{H} (ppm) 7,13 (sl, 4H, Ar-H), 6,58 (s, 1H, ArH), 6,46 (s, 1H, ArH), 5,88 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz, OCH_2O), 5,83 (d, 1H, $J = 1,0$ Hz, OCH_2O), 4,89 (s, 1H, CH), 2,52-2,78 (m, 2H, CH_2), 2,40 (m, 3H, CH_3), 1,68-2,00 (m, 2H, CH_2), 1,10 (s, 3H, CH_3), 1,02 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 201,9 (C=O), 164,1 (C), 146,9 (C), 144,8 (C), 143,8 (C), 143,6 (C), 136,1 (C), 128,3 (2xCH), 126,9 (2xCH), 117,3 (C), 111,9 (C), 108,3 (CH), 101,6 (CH_2), 98,2 (CH), 40,4 (C), 38,2 (CH), 34,1 (CH_2), 24,8 (CH_2), 24,7 (CH_3), 24,4 (CH_3), 16,0 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calculado $-\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{SO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 395,1312; encontrado 395,1301.

10-(4-fluorfenil)-8,8-dimetil-7,8-diidro-6H-[1,3]-dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona



Fórmula Molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{FO}_4$

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 74% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 198-200 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{max} / cm^{-1}): 2966, 2928, 2902, 2864, 1652, 1624, 1602, 1506, 1438, 1374, 1330, 1246, 1142, 1090, 1034, 964, 936, 846, 788, 764, 656, 588, 548, 532.

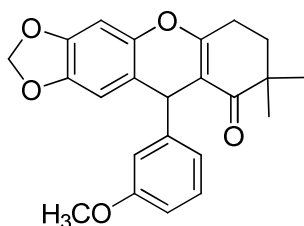
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): δ_{H} (ppm) 7,06-7,23 (m, 2H, ArH), 6,78-6,97 (m, 2H, ArH), 6,59 (s, 1H, ArH), 6,45 (s, 1H, ArH), 5,90 (sl, 1H, OCH_2O), 5,86 (sl, 1H, OCH_2O), 4,88 (s, 1H, CH), 2,49-2,83 (m, 2H, CH_2), 1,85 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, CH_2), 1,10 (s, 3H, CH_3), 1,01 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 202,0 (C=O), 163,9 (C), 161,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 243,6$, C), 147,0 (C), 144,9 (C), 143,9 (C), 142,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,6$, C), 129,2 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,9$,

2xCH), 117,3 (C), 115,3 (d, $J_{C-F} = 21,5$, 2xCH), 112,0 (C), 108,3 (CH), 101,6 (CH₂), 98,3 (CH), 40,4 (C), 38,0 (CH), 34,1 (CH₂), 24,9 (CH₂), 24,7 (CH₃), 24,4 (CH₃).

HRMS (ESI): m/z calculado - C₂₂H₂₀FO₄ [M+H]⁺ 367,1340; encontrado 367,1370.

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



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₂O₅

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 71% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 120-121°C

Solubilidade: clorofórmio

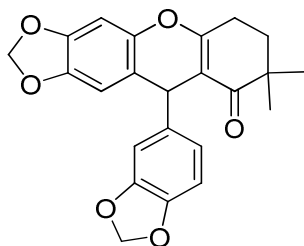
IV (KBr) (ν_{max} /cm⁻¹): 3052, 3024, 2966, 2932, 2900, 2838, 2776, 1652, 1624, 1582, 1482, 1438, 1374, 1314, 1268, 1188, 1136, 1036, 958, 936, 838, 768, 742, 700, 548.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,15 (t, 1H, $J = 7,8$ Hz, ArH), 6,63-6,94 (m, 3H, ArH), 6,58 (s, 1H, ArH), 6,52 (s, 1H, ArH), 5,89 (sl, 1H, OCH₂O), 5,84 (sl, 1H, OCH₂O), 4,87 (s, 1H, CH), 3,75 (s, 3H, CH₃), 2,49-2,78 (m, 2H, CH₂), 1,87 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz, CH₂), 1,11 (s, 3H, CH₃), 1,04 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 201,9 (C=O), 164,3 (C), 159,8 (C), 148,2 (C), 146,9 (C), 144,8 (C), 143,8 (C), 129,5 (CH), 120,3 (CH), 117,4 (C), 113,9 (CH), 111,9 (C), 111,4 (CH), 108,3 (CH), 101,6 (CH₂), 98,2 (CH), 55,2 (CH₃), 40,5 (C), 38,7 (CH), 34,1 (CH₂), 24,9 (CH₂), 24,8 (CH₃), 24,5 (CH₃).

HRMS (ESI): m/z calculado -C₂₃H₂₃O₅ [M+H]⁺ 379,1540; encontrado 379,1579.

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



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₀O₆

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 73% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 201-202°C

Solubilidade: clorofórmio

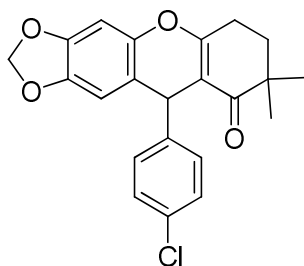
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3068, 3048, 2968, 2930, 1646, 1620, 1558, 1482, 1440, 1378, 1232, 1190, 1146, 1036, 960, 936, 764, 670, 550.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 6,60-6,79 (m, 3H, Ar-H), 6,56 (s, 1H, Ar-H), 6,49 (s, 1H, Ar-H), 5,58-6,02 (m, 4H, 2xOCH₂O), 4,81 (s, 1H, CH), 2,47-2,78 (m, 2H, CH₂), 1,67-2,00 (m, 2H, CH₂), 1,10 (s, 3H, CH₃), 1,04 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 201,9 (C=O), 164,1 (C), 147,7 (C), 146,9 (C), 146,0 (C), 144,7 (C), 143,7 (C), 140,7 (C), 120,8 (CH), 117,6 (C), 111,9 (C), 108,2 (3xCH), 101,6 (CH₂), 100,9 (CH₂), 98,2 (CH), 40,4 (C), 38,3 (CH), 34,1 (CH₂), 24,8 (CH₂), 24,7 (CH₃), 24,4 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₃H₂₁O₆ [M+H]⁺ 393,1333; encontrado 393,1310.

10-(4-clorofenil)-8,8-dimetil-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₂H₁₉ClO₄

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 81% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 190-192 °C

Solubilidade: clorofórmio

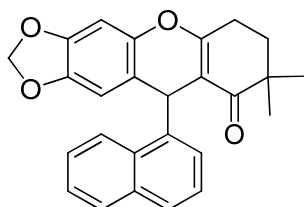
IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3028, 2960, 2926, 2868, 2786, 1654, 1622, 1504, 1486, 1438, 1408, 1372, 1330, 1230, 1190, 1140, 1092, 1034, 962, 934, 840, 768, 584, 466.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): δ_{H} (ppm) 7,04-7,26 (m, 4H, Ar-H), 6,59 (s, 1H, ArH), 6,44 (s, 1H, ArH), 5,91 (sl, 1H, OCH_2O), 5,86 (sl, 1H, OCH_2O), 4,87 (s, 1H, CH), 2,66 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz CH_2), 1,85 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz, CH_2), 1,10 (s, 3H, CH_3), 1,01 (s, 3H, CH_3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 202,0 (C=O), 164,3 (C), 147,1 (C), 145,1 (C), 144,9 (C), 143,9 (C), 132,2 (C), 129,3 (2xCH), 128,7 (2xCH), 117,0 (C), 111,8 (C), 108,3 (CH), 101,7 (CH_2), 98,4 (CH), 40,5 (C), 38,3 (CH), 34,2 (CH_2), 24,9 (CH_2), 24,7 (CH_3), 24,4 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calculado $-\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{ClO}_4$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 383,1045; encontrado 383,1021.

8,8-dimetil-10-(naftalen-1-il)-7, 8-diidro-6H-[1,3]-dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona



Fórmula Molecular: $\text{C}_{26}\text{H}_{22}\text{O}_4$

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 77% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 184-185°C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3056, 3010, 2958, 2902, 2854, 2774, 1712, 1656, 1622, 1502, 1480, 1374, 1322, 1226, 1188, 1142, 1040, 960, 936, 836, 784, 738, 616, 546, 492.

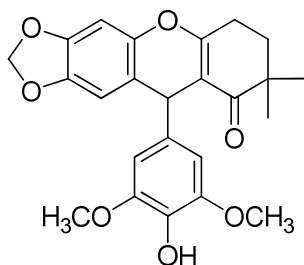
RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): δ_{H} (ppm) 8,68 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz, ArH), 7,87 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, ArH), 7,59-7,76 (m, 2H, ArH), 7,20-7,57 (m, 3H, ArH), 6,66 (s, 1H, ArH), 6,54 (s, 1H, ArH),

5,77-5,92 (sl, 2H, OCH₂O), 5,71 (s, 1H, CH), 2,54-2,98 (m, 2H, CH₂), 1,92 (t, 2H, *J* = 6,2 Hz, CH₂), 1,15 (s, 3H, CH₃), 1,01 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 201,9 (C=O), 164,2 (C), 146,8 (C), 144,5 (C), 143,7 (C), 143,1 (C), 134,0 (C), 131,2 (C), 128,9 (CH), 127,1 (CH), 126,5 (CH), 126,1 (CH), 125,7 (CH), 125,6 (CH), 123,5 (CH), 118,2 (C), 112,4 (C), 107,6 (CH), 101,4 (CH₂), 98,2 (CH), 40,4 (C), 34,2 (CH₂), 33,4 (CH), 24,9 (CH₂), 24,4 (2xCH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₆H₂₃O₄ [M+H]⁺ 399,1591; encontrado 399,1611.

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



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₄O₇

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 68% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 193-195°C

Solubilidade: clorofórmio

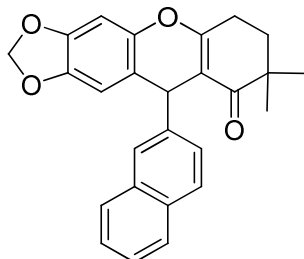
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3398, 2958, 2928, 2892, 2838, 2784, 1652, 1620, 1518, 1482, 1428, 1376, 1328, 1228, 1192, 1122, 1026, 966, 922, 862, 834, 772, 742, 682, 580.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 6,56 (s, 1H, ArH), 6,51 (s, 1H, ArH), 6,41 (s, 2H, ArH), 5,88 (sl, 1H, OCH₂O), 5,84 (sl, 1H, OCH₂O), 5,46 (sl, 1H, OH), 4,79 (s, 1H, CH), 3,79 (s, 6H, 2xCH₃), 2,46-2,77 (m, 2H, CH₂), 1,85 (t, 2H, *J* = 6,1 Hz, CH₂), 1,08 (s, 3H, CH₃), 1,03 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 202,0 (C=O), 164,0 (C), 147,0 (2xC), 146,8 (C), 144,7 (C), 143,7 (C), 137,9 (C), 133,4 (C), 117,5 (C), 112,0 (C), 108,2 (CH), 104,5 (2xCH), 101,6 (CH₂), 98,1 (CH), 56,3 (2xCH₃), 40,5 (C), 38,6 (CH), 34,2 (CH₂), 24,8 (CH₂), 24,7 (CH₃), 24,4 (CH₃).

HRMS (ESI): m/z calculado -C₂₄H₂₅O₇ [M+H]⁺ 425,1595; encontrado 425,1580.

8,8-dimetil-10-(naftalen-2-il)-7,8-diidro-6H-[1,3]dioxolo[4,5-b]xanten-9(10H)-ona



Fórmula Molecular: C₂₆H₂₂O₄

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 70% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 173-176°C

Solubilidade: clorofórmio

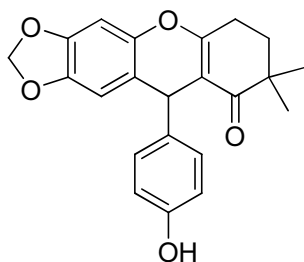
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3052, 3030, 2968, 2928, 2870, 2782, 1652, 1624, 1504, 1480, 1438, 1374, 1326, 1226, 1188, 1142, 1034, 962, 934, 870, 842, 772, 738, 698, 580, 478.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 7,50-7,84 (m, 4H, ArH), 7,09-7,46 (m, 3H, ArH), 6,53 (s, 1H, ArH), 6,42 (s, 1H, ArH), 5,79 (sl, 1H, OCH₂O), 5,72 (sl, 1H, OCH₂O), 4,98 (s, 1H, CH), 2,45-2,72 (m, 2H, CH₂), 1,76 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz, CH₂), 1,01 (s, 3H, CH₃), 0,89 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_C (ppm) 202,0 (C=O), 164,3 (C), 147,0 (C), 144,8 (C), 143,9 (C), 143,8 (C), 133,6 (C), 132,4 (C), 128,4 (CH), 128,1 (CH), 127,7 (CH), 126,4 (CH), 126,3 (CH), 126,0 (CH), 125,6 (CH), 117,4 (C), 111,9 (C), 108,5 (CH), 101,6 (CH₂), 98,3 (CH), 40,5 (C), 39,0 (CH), 34,1 (CH₂), 24,9 (CH₂), 24,7 (CH₃), 24,4 (CH₃).

HRMS (ESI): m/z calculado -C₂₆H₂₃O₄ [M+H]⁺ 399,1591; encontrado 399,1573.

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



Fórmula Molecular: C₂₂H₂₀O₅

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 63% (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 244-246°C

Solubilidade: clorofórmio (baixa solubilidade)

IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3282, 3020, 2964, 2932, 2902, 2774, 1636, 1606, 1510, 1480, 1440, 1382, 1244, 1188, 1140, 1112, 1034, 996, 934, 844, 768, 670, 554, 460.

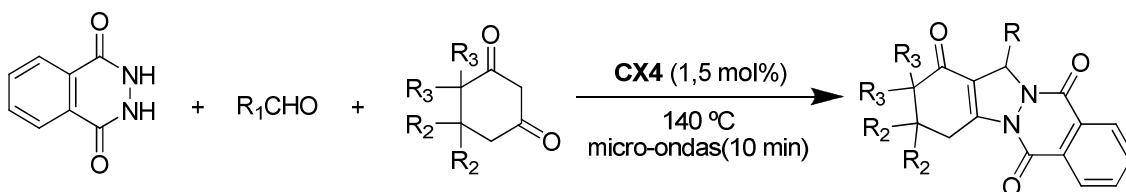
RMN de ¹H (200 MHz, Piridina-*d*₅, δ_H (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ_H (ppm) 11,3 (sl, 1H, OH), 7,41 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, Ar-H), 7,10 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz Ar-H), 6,87 (s, 1H, Ar-H), 6,80 (s, 1H, Ar-H), 5,96 (sl, 1H, OCH₂O), 5,88 (sl, 1H, OCH₂O), 5,18 (s, 1H, CH), 2,44-2,91 (m, 2H, CH₂), 1,54-1,90 (m, 2H, CH₂), 1,11 (s, 3H, CH₃), 1,01 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, Piridina-*d*₅): δ_C (ppm) 202,4 (C=O), 165,2 (C), 158,7 (C), 148,3 (C), 146,3 (C), 145,3 (C), 139,4 (C), 130,6 (2xCH), 119,9 (C), 117,7 (2xCH), 113,5 (C), 109,9 (CH), 103,2 (CH₂), 99,6 (CH), 41,6 (C), 39,4 (CH), 35,3 (CH₂), 26,0 (CH₂), 25,9 (CH₃), 25,6 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado -C₂₂H₂₁O₅ [M+H]⁺ 365,1384; encontrado 365,1351.

IV. 1.4.8. Síntese das ftalazinas-trionas *via* reação multicomponente

Neste trabalho foram sintetizadas quatorze ftalazinas-trionas. Estes compostos foram obtidos empregando-se o ácido *p*-sulfônico calix[4]areno **CX4** como catalisador, sobre irradiação de micro-ondas. O esquema de síntese é apresentado no Esquema 13.



Esquema 13: Síntese das ftalazinas-trionas empregando **CX4** como catalisador.

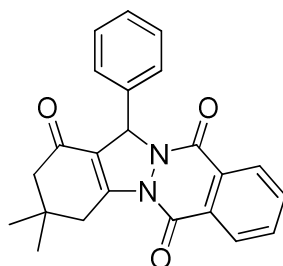
Transferiram-se para um balão de fundo redondo de 10 mL, 1,5 mmol de aldeído, 1,2 mmol do composto 1,3-dicarbonílico (cicloexa-1,3-diona, 5,5-dimetil-cicloexa-1,3-diona ou 4,4-dimetil-cicloexa-1,3-diona), 1,0 mmol de ftalidrazida e adicionou-se o catalisador (1,5 mol%), adicionaram-se também ao balão 2,5 mL de lactato de etila que foi empregado como solvente nas reações. As misturas resultantes foram irradiadas empregando-se um reator DISCOVER CEM[®], sob as seguintes condições:

- temperatura: 140 °C;
- potência máxima: 300 watts
- tempo de rampa: 5 minutos
- tempo de reação: 10 minutos
- agitação máxima

Após o término das reações as soluções resultantes foram resfriadas e os produtos isolados por precipitação.

Através da metodologia descrita acima nove ftalazinas foram sintetizadas, os dados de caracterização das ftalazinas sintetizadas são descritos abaixo.

3,3-dimetil-13-fenil-3,4-diidro-1*H*-indazolo[2,1-*b*]ftalazina-1,6,11(2*H*,13*H*)-triona



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₀N₂O₃

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 81 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 189-190°C

Solubilidade: clorofórmio

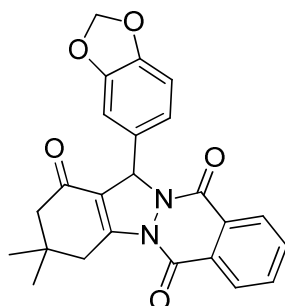
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3086, 3026, 2960, 2926, 1666, 1628, 1600, 1468, 1420, 1358, 1314, 1268, 1168, 1142, 1100, 1082, 798, 702, 560.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,02-8,36 (m, 2H, Ar-H), 7,68-7,91 (m, 2H, Ar-H), 7,10-7,58 (m, 5H, Ar-H), 6,34 (s, 1H, CH), 3,00-3,51 (m, 2H, CH₂), 2,34 (sl, 2H, CH₂), 1,10 (s, 6H, 2xCH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 192,2 (C=O), 156,1 (C=O), 154,3 (C=O), 151,0 (C), 136,5 (C), 134,6 (CH), 133,6 (CH), 129,1 (C), 129,0 (C), 128,8 (3xCH), 128,0 (CH), 127,8 (CH), 127,2 (2xCH), 118,6 (C), 65,0 (CH), 51,0 (CH₂), 38,1 (CH₂), 34,8 (C), 28,8 (CH₃), 28,6 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₃H₂₁N₂O₃ [M+H]⁺ 373,1547; encontrado 373,1596.

13-(benzo[d][1,3]dioxol-5-yl)-3,3-dimetil-2,3,4,13-tetraidro-1H-indazolo[1,2-b]ftalazina-1,6,11-triona



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₀N₂O₅

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 51 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 227-229°C

Solubilidade: clorofórmio

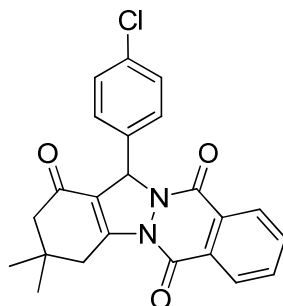
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 2962, 2898, 1662, 1624, 1490, 1364, 1314, 1268, 1244, 1100, 1034, 924, 788, 700.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): δ 8,19-8,42 (m, 2H, ArH), 7,76-7,95 (m, 2H, ArH), 6,94 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, ArH), 6,84 (s, 1H, ArH), 6,75 (d, 1H, *J* = 8,0 Hz, ArH), 6,36 (s, 1H, CH), 5,90 (s, 2H, CH₂), 3,10-3,50 (m, 2H, CH₂), 2,34 (sl, 2H, CH₂), 1,22 (s, 3H, CH₃), 1,21 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 192,4 (C), 156,2 (C), 154,6 (C), 151,0 (C), 148,1 (C), 134,7 (CH), 133,7 (CH), 130,4 (C), 129,3 (C), 129,2 (C), 128,2 (CH), 127,9 (CH), 121,5 (CH), 118,6 (C), 108,6 (CH), 107,7 (CH), 101,5 (CH₂), 64,5 (CH), 51,2 (CH₂), 38,2 (CH₂), 34,8 (C), 28,9 (CH₃), 28,8 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₄H₂₁N₂O₅ [M+H]⁺ 417,1445; encontrado 417,1918.

13-(4-clorofenil)-3,3-dimetil-13-fenil-3,4-diidro-1H-indazolo[2,1-b]ftalazina-1,6,11(2H,13H)-triona



Fórmula Molecular: C₂₃H₁₉ClN₂O₃

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 85 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 227-229°C

Solubilidade: clorofórmio

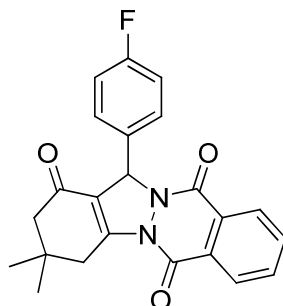
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3166, 3032, 2958, 2932, 2894, 1654, 1624, 1492, 1468, 1362, 1312, 1268, 1148, 1106, 1090, 1014, 840, 794, 698, 530.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,16-8,42 (m, 2H, Ar-H), 7,76-7,93 (m, 2H, Ar-H), 7,19-7,44 (m, 4H, Ar-H), 6,39 (s, 1H, CH), 3,31 (m, 2H, CH₂), 2,32 (sl, 2H, CH₂), 1,19 (s, 6H, 2xCH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 192,3 (C=O), 156,1 (C=O), 154,5 (C=O), 151,3 (C), 135,1 (C), 134,8 (CH), 134,6 (C), 133,8 (CH), 129,1 (C), 129,0 (C), 129,1 (2xCH), 128,7 (2xCH), 128,2 (CH), 127,8 (CH), 118,2 (C), 64,5 (CH), 51,0 (CH₂), 38,2 (CH₂), 34,8 (C), 28,9 (CH₃), 28,6 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₃H₂₀ClN₂O₃ [M+H]⁺ 407,1157; encontrado 407,1144.

13-(4-fluorofenil)-3,3-dimetil-13-fenil-3,4-diidro-1*H*-indazolo[2,1-*b*]ftalazina-1,6,11(2*H*,13*H*)-triona



Fórmula Molecular: C₂₃H₁₉FN₂O₃

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 83 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 196-198 °C

Solubilidade: clorofórmio

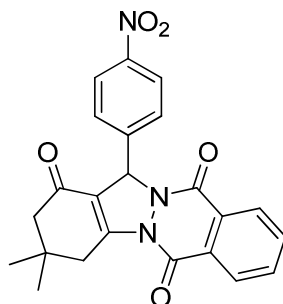
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3070, 2960, 2926, 2878, 1666, 1628, 1602, 1508, 1468, 1420, 1360, 1314, 1268, 1220, 1144, 1098, 1080, 1028, 850, 798, 702, 528.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,10-8,44 (m, 2H, Ar-H), 7,73-8,02 (m, 2H, Ar-H), 7,31-7,56 (m, 2H, Ar-H), 6,88-7,17 (m, 2H, Ar-H), 6,43 (s, 1H, CH), 3,12-3,32 (m, 2H, CH₂), 2,34 (sl, 2H, CH₂), 1,21 (s, 6H, 2xCH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 192,5 (C=O), 156,2 (C=O), 154,6 (C=O), 151,3 (C), 134,8 (CH), 133,9 (CH), 132,5 (C), 129,2 (d, *J*_{C-F} = 8,2, 2xCH), 128,3 (CH), 127,9 (CH), 118,4 (C), 115,0 (d, *J*_{C-F} = 22,4, 2xCH), 64,5 (CH), 51,1 (CH₂), 38,2 (CH₂), 34,9 (C), 28,9 (CH₃), 28,7 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₃H₂₀FN₂O₃ [M+H]⁺ 391,1452; encontrado 391,1466.

13-(4-nitrofenil)-3,3-dimetil-13-fenil-3,4-diidro-1H-indazolo[2,1-b]ftalazina-1,6,11(2H,13H)-triona



Fórmula Molecular: C₂₃H₁₉N₃O₅

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 83 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 205-206°C

Solubilidade: clorofórmio

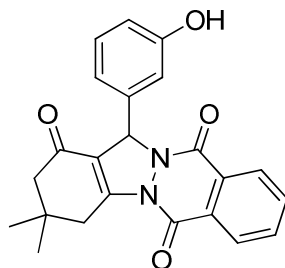
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3076, 2970, 2956, 1694, 1660, 1618, 1522, 1470, 1366, 1312, 1276, 1256, 1146, 1018, 856, 792, 696, 578.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,10-8,49 (m, 4H, Ar-H), 7,79-8,00 (m, 2H, Ar-H), 7,61 (d, 2H, *J* = 8,3, Ar-H), 6,51 (s, 1H, CH), 3,10-3,56 (m, 2H, CH₂), 2,34 (sl, 2H, CH₂), 1,22 (s, 3H, CH₃), 1,19 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 192,3 (C=O), 156,2 (C=O), 154,8 (C=O), 151,9 (C), 148,1 (C), 143,6 (C), 135,0 (CH), 134,2 (CH), 129,1 (C), 128,8 (C), 128,4 (CH), 128,3 (2xCH), 128,0 (CH), 124,3 (2xCH), 117,5 (C), 64,4 (CH), 51,0 (CH₂), 38,2 (CH₂), 35,0 (C), 28,9 (CH₃), 28,6 (CH₃).

HRS (ESI): *m/z* calculado - C₂₃H₂₀N₃O₅ [M+H]⁺ 418,1397; encontrado 418,1388.

13-(3-hidroxifenil)-3,3-dimetil-13-fenil-3,4-diidro-1*H*-indazolo[2,1-*b*]ftalazina-1,6,11(2*H*,13*H*)-triona



Fórmula Molecular: C₂₃H₂₀N₂O₄

Aspecto: sólido branco

Rendimento: 67 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 260-263 °C

Solubilidade: clorofórmio (baixa solubilidade)

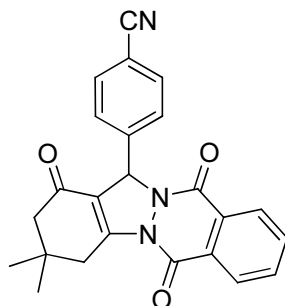
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3356, 3116, 2952, 2872, 1662, 1630, 1592, 1470, 1432, 1360, 1314, 1288, 1266, 1234, 1144, 1102, 1084, 784, 700, 686, 532.

RMN de ¹H (200 MHz, Piridina-*d*₅, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,19-8,47 (m, 2H, Ar-H), 7,62-7,83 (m, 2H, Ar-H), 7,56 (s, 1H, OH), 6,67-7,44 (m, 4H, Ar-H), 6,73 (s, 1H, CH), 3,00-3,56 (m, 2H, CH₂), 2,10-2,48 (m, 2H, CH₂), 1,19 (s, 3H, CH₃), 0,98 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, Piridina-*d*₅): δ_{C} (ppm) 193,3 (C=O), 160,4 (C=O), 157,3 (C=O), 155,7 (C), 152,4 (C), 141,1 (C), 135,7 (C), 134,7 (CH), 131,3 (CH), 130,9 (C), 129,3 (CH), 128,7 (CH), 125,1 (C) 119,8 (2xCH), 117,5 (CH), 116,8 (CH), 66,4 (CH), 52,2 (CH₂), 39,4 (CH₂), 35,6 (C), 29,8 (CH₃), 29,1 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₃H₂₁N₂O₄ [M+H]⁺ 389,1496; encontrado 389,1472.

13-(4-cianofenil)-3,3-dimetil-13-fenil-3,4-diidro-1*H*-indazolo[2,1-*b*]ftalazina-1,6,11(2*H*,13*H*)-triona



Fórmula Molecular: C₂₄H₁₉N₃O₃

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 88 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 213-215°C

Solubilidade: clorofórmio

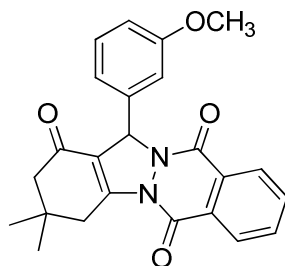
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3130, 3040, 2958, 2932, 2230, 1654, 1620, 1502, 1468, 1390, 1362, 1312, 1270, 1150, 1106, 1026, 844, 792, 700, 558, 498.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,12-8,48 (m, 2H, Ar-H), 7,77-7,95 (m, 2H, Ar-H), 7,43-7,72 (m, 4H, Ar-H), 6,44 (s, 1H, CH), 3,07-3,56 (m, 2H, CH₂), 2,32 (sl, 2H, CH₂), 1,18-1,02 (m, 6H, 2xCH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 192,2 (C=O), 156,1 (C=O), 154,6 (C=O), 151,8 (C), 141,7 (C), 134,9 (CH), 134,1 (CH), 132,7 (2xCH), 129,1 (C), 128,8 (C), 128,3 (CH), 128,0 (2xCH), 127,9 (CH), 118,6 (C), 117,5 (C), 112,6 (C), 64,5 (CH), 50,9 (CH₂), 38,1 (CH₂), 34,9 (C), 28,8 (CH₃), 28,6 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₄H₂₀N₃O₃ [M+H]⁺ 398,1499; encontrado 398,1471.

13-(3-metoxifenil)-3,3-dimetil-13-fenil-3,4-diidro-1*H*-indazolo[2,1-*b*]ftalazina-1,6,11(2*H*,13*H*)-triona



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₂N₂O₄

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 75 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 221-222°C

Solubilidade: clorofórmio

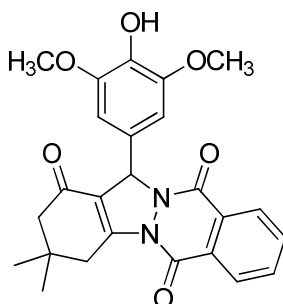
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3030, 3022, 2971, 2937, 1654, 1600, 1502, 1372, 1221, 1180, 1031, 744, 535, 496.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,14-8,51 (m, 2H, Ar-H), 7,74-7,97 (m, 2H, Ar-H), 7,14-7,39 (m, 2H, Ar-H), 6,90-7,10 (m, 2H, Ar-H), 6,81 (d, 1H, *J* = 7,3, Ar-H), 6,41 (s, 1H, CH), 3,78 (s, 2H, CH₃), 3,05-3,52 (m, 2H, CH₂), 2,33 (sl, 2H, CH₂), 1,21 (sl, 6H, 2xCH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 192,1 (C=O), 159,6 (C=O), 156,0 (C=O), 154,2 (C), 150,8 (C), 137,9 (C), 134,5 (CH), 133,5 (CH), 129,6 (CH), 129,0 (C), 128,9 (C), 127,9 (CH), 127,7 (CH), 119,4 (CH), 118,5 (C), 113,8 (CH), 113,1 (CH), 64,7 (CH), 55,2 (CH₃), 50,9 (CH₂), 38,0 (CH₂), 34,6 (C), 28,6 (CH₃), 28,4 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₄H₂₃N₂O₄ [M+H]⁺ 403,1652; encontrado 403,1626.

13-(4-hidroxi-3,5-dimetoxifenil)-3,3-dimetil-13-fenil-3,4-diidro-1*H*-indazolo[2,1-*b*]ftalazina-1,6,11(2*H*,13*H*)-triona



Fórmula Molecular: C₂₅H₂₄N₂O₆

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 61 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 210-212 °C

Solubilidade: clorofórmio

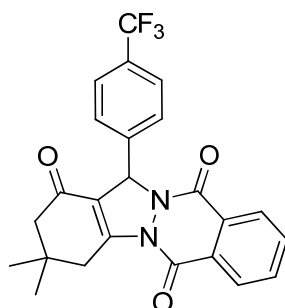
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3510, 3168, 3018, 2962, 1656, 1624, 1518, 1492, 1466, 1432, 1362, 1314, 1266, 1218, 1146, 1112, 1082, 826, 792, 700, 628.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,16-8,47 (m, 2H, Ar-H), 7,67-8,01 (m, 2H, Ar-H), 6,64 (s, 2H, Ar-H), 6,38 (s, 1H, CH), 5,87 (s, 1H, OH), 3,84 (s, 6H, 2xCH₃), 3,06-3,59 (m, 2H, CH₂), 2,35 (s, 2H, CH₂), 1,23 (s, 6H, 2xCH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 192,5 (C=O), 156,3 (C=O), 154,7 (C=O), 151,0 (C), 147,2 (2xC), 135,4 (C), 134,8 (CH), 133,8 (CH), 129,2 (C), 129,1 (C), 128,1 (CH), 127,9 (CH), 127,4 (C), 118,5 (C), 104,6 (2xCH), 65,3 (CH), 56,5 (2xCH₃), 51,1 (CH₂), 38,2 (CH₂), 34,8 (C), 29,2 (CH₃), 28,3 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₅H₂₅N₂O₆ [M+H]⁺ 449,1707; encontrado 449,1691.

**3,3-dimetil-13-(4-(trifluorometil)fenil)-2,3,4,13-tetraidro-1H-indazolo[1,2-
b]ftalazina-1,6,11-triona**



Fórmula Molecular: C₂₄H₁₉F₃N₂O₃

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 94 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 248-250°C

Solubilidade: clorofórmio

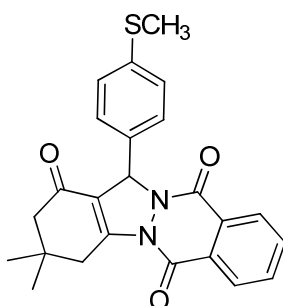
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 2960, 2934, 2874, 1658, 1624, 1468, 1424, 1360, 1310, 1266, 1162, 1130, 1066, 854, 702.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,22-8,42 (m, 2H, ArH), 7,84-7,93 (m, 2H, ArH), 7,61 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, ArH), 7,54 (d, 2H, *J* = 8,4 Hz, ArH), 6,49 (s, 1H, CH), 3,16-3,52 (m, 2H, CH₂), 2,34 (s, 2H, CH₂), 1,22 (s, 3H, CH₃), 1,20 (s, 3H, CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 192,4 (C), 156,2 (C), 154,7 (C), 151,9 (C), 140,5 (C), 135,0 (CH), 134,1 (CH), 131,0 (q, *J* = 32,5 Hz, C), 129,1 (C), 129,0 (C), 128,3 (CH), 128,0 (CH), 127,7 (CH), 126,0 (q, *J* = 3,9 Hz, CH), 118,1 (C), 64,6 (CH), 51,1 (CH₂), 38,3 (CH₂), 35,0 (C), 28,9 (CH₃), 28,7 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₄H₂₀F₃N₂O₃ [M+H]⁺ 441,1421; encontrado 441,1441.

3,3-dimetil-13-(4-(metiltio)fenil)-2,3,4,13-tetraidro-1H-indazolo[1,2 b]ftalazina-1,6,11-triona



Fórmula Molecular: C₂₄H₂₂N₂O₃S

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 31 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 216-218°C

Solubilidade: clorofórmio

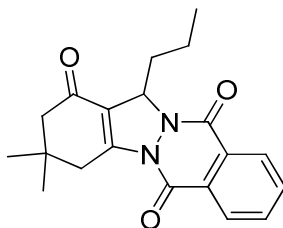
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3024, 2960, 2946, 2924, 1656, 1630, 1466, 1360, 1312, 1268, 1148, 1104, 1092, 704

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,19-8,40 (m, 2H, ArH), 7,77-7,89 (m, 2H, ArH), 7,33 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, ArH), 7,19 (d, 2H, *J* = 8,3 Hz, ArH), 6,40 (s, 1H, CH), 3,42 (d, 1H, *J* = 19,1 Hz, CH₂), 3,22 (dd, 1H, *J* = 19,1 Hz, *J* = 1,8 Hz, CH₂), 2,42 (s, 3H, CH₃), 2,33 (sl, 2H, CH₂), 1,20 (sl, 6H, 2x CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 192,1 (C), 156,2 (C), 154,5 (C) 151,1 (C), 139,4 (C), 134,7 (CH), 133,7 (CH), 133,4 (C), 129,4 (C), 129,3 (C), 128,2 (CH), 127,9 (CH), 127,8 (2xCH), 127,0 (2xCH), 118,6 (C), 64,8 (CH), 51,2 (CH₂), 38,3 (CH₂), 34,8 (C), 28,9 (CH₃), 28,7 (CH₃), 15,8 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₄H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺ 419,1424; encontrado 419,1424.

3,3-dimetil-13-propil-3,4-dihidro-1H-indazolo[2,1-b]ftalazina-1,6,11(2H,13H)-triona



Fórmula Molecular: C₂₀H₂₂N₂O₃

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 61 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 184-187 °C

Solubilidade: clorofórmio

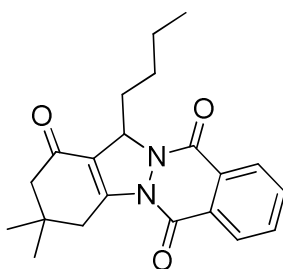
IV (KBr) (ν_{\max} /cm⁻¹): 3158, 3016, 1646, 1622, 1515, 1490, 1456, 1422, 1382, 1310, 1260, 1141, 1110, 1081, 824, 790, 666.

RMN de ¹H (200 MHz, CDCl₃, δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, *J* (Hz), atribuição): 8,22-8,45 (m, 2H, Ar-H), 7,76-7,99 (m, 2H, Ar-H), 5,70 (s, 1H, CH), 3,02-3,47 (m, 2H, CH₂), 1,81-2,55 (m, 6H, 3xCH₂), 1,14-1,27 (m, 6H, 2xCH₃), 0,87 (t, 3H, *J* = 7,3 Hz CH₃).

RMN de ¹³C (50 MHz, CDCl₃): δ_{C} (ppm) 193,3 (C=O), 156,3 (C=O), 155,0 (C=O), 151,9 (C), 134,7 (CH), 133,7 (CH), 129,2 (C), 129,1 (C), 128,1 (CH), 127,8 (CH), 117,5 (C), 63,1 (CH), 51,2 (CH₂), 38,3 (CH₂), 34,7 (C), 31,7 (CH₂), 29,0 (CH₃), 28,7 (CH₃), 17,0 (CH₂) 14,0 (CH₃).

HRMS (ESI): *m/z* calculado - C₂₀H₂₃N₂O₃ [M+H]⁺ 339,1703; encontrado 339,1691.

13-butil-3,3-dimetil-2,3,4,13-tetraidro-1H-indazolo[1,2-b]ftalazina-1,6,11-triona



Fórmula Molecular: C₂₁H₂₄N₂O₃

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 35 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 146-148 °C

Solubilidade: clorofórmio

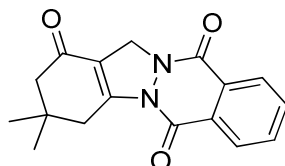
IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3078, 2962, 2928, 2856, 1654, 1626, 1468, 1434, 1366, 1294, 1274, 1152, 1086, 788, 696.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 8,23-8,43 (m, 2H, ArH), 7,76-7,96 (m, 2H, ArH), 5,67 (s, 1H, CH), 3,33 (d, 1H, $J = 19,2$ Hz, CH_2), 3,11 (dd, 1H, $J = 19,2$ Hz, $J = 2,3$ Hz, CH_2), 1,90-2,56 (m, 4H, 2x CH_2), 0,97-1,35 (m, 10H, CH_2 , 2x CH_3), 0,79 (t, 3H, $J = 7,1$ Hz, CH_3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 193,0 (C), 156,3 (C), 155,0 (C), 151,8 (C), 134,6 (CH), 133,5 (CH), 129,4 (C), 129,2 (C), 128,1 (CH), 127,8 (CH), 117,6 (C), 63,1 (CH), 51,3 (CH_2), 38,4 (CH_2), 34,7 (C), 29,5 (CH_2), 29,0 (CH_3), 28,6 (CH_3), 25,8 (CH_2), 22,6 (CH_2), 14,1 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calculado - $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$ 353,1860; encontrado 353,2241.

3,3-dimetil-2,3,4,13-tetraidro-1*H*-indazolo[1,2-*b*]ftalazina-1,6,11-triona



Fórmula Molecular: $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$

Aspecto: sólido amarelo

Rendimento: 11 % (CX4 como catalisador)

Faixa de Fusão: 150-152 °C

Solubilidade: clorofórmio

IV (KBr) (ν_{\max} / cm^{-1}): 3168, 3022, 2958, 2892, 1656, 1494, 1360, 1270, 1082, 848, 792, 700.

RMN de ^1H (200 MHz, CDCl_3 , δ_{H} (ppm), multiplicidade, integração, J (Hz), atribuição): 8,22-8,39 (m, 2H, ArH), 7,73-7,96 (m, 2H, ArH), 4,93 (sl, 2H, CH_2), 3,20 (sl, 2H, CH_2), 2,37 (sl, 2H, CH_2), 1,18 (sl, 6H, 2x CH_3).

RMN de ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ_{C} (ppm) 192,9 (C), 156,2 (C), 154,8 (C), 152,5 (C), 134,6 (CH), 133,6 (CH), 129,3 (C), 128,9 (C), 128,1 (CH), 127,6 (CH), 115,1 (C), 50,9 (CH_2), 49,7 (CH_2), 38,3 (CH_2), 34,9 (C), 28,8 (2x CH_3).

HRMS (ESI): m/z calculado – $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_3$ $[\text{M}+\text{H}]^+$ 297,1234; encontrado 297,1548.

IV.1.5. Testes biológicos

IV.1.5.1. Avaliação da atividade antiproliferativa *in vitro*

A avaliação da atividade antiproliferativa foi realizada na Universidade Federal de Campinas (UNICAMP), pelo grupo do prof. Dr. João Ernesto de Carvalho (CPQBA). As linhagens de células de câncer humano utilizadas, U251 (glioma), MCF-7 (mama), NCI-ADR/RES (ovário expressando o fenótipo resistente a adriamicina), 786-0 (rim), NCI-H460 (pulmão, células não pequenas), HT29 (colorretal), PC-3 (próstata), OVCAR-3 (ovário), K-562 (leucemia) e HaCaT (queratinócitos humanos) foram gentilmente fornecidas pelo *Frederick Cancer Research & Development Center-National Cancer Institute-Frederick, MA, USA*. As células foram cultivadas em 5 mL de RPMI 1640 (GIBCOBRL, Life Technologies), suplementados com soro fetal bovino 5% e gentamicina 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Depois foram expostas a várias concentrações dos compostos-teste (0,25-250 $\mu\text{g}/\text{mL}$) em DMSO (0,1% v/v) a 37 °C e CO_2 a 5% por 48 h. Em seguida uma solução 50% v/v de ácido tricloroacético foi adicionada e as placas foram incubadas a 4 °C por 30 min, lavadas e secadas. A proliferação celular foi determinada pela quantificação espectrofotométrica do conteúdo de proteína celular usando teste com sulforodamina B (MONKS *et al.*, 1991). Doxorubicina (DOX; 0,25-250 $\mu\text{g}/\text{mL}$) foi utilizada como controle positivo. Foram feitas três medidas, sendo uma no tempo zero (T_0), no começo da incubação, e outras duas 48 horas depois, uma para as células não tratadas (C) e outra para aquelas contendo a substância a ser testada (T). A proliferação celular foi determinada de acordo com a equação $100 \times [(T-T_0)/(C-T_0)]$.

O efeito citostático é observado quando $C > T \geq T_0$ enquanto o efeito citotóxico ocorre quando $T < T_0$.

Valores de GI_{50} (concentração da substância em teste que inibe 50% do crescimento celular) foram determinados por regressão linear utilizando o programa Origin 7.5.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barbosa, L. C. A. Espectroscopia no infravermelho na caracterização de compostos orgânicos. 1 ed. Editora UFV, Viçosa MG, 2007, 189p.

Benival, D. M.; Devarajan, P. V. Lipomer of doxorubicin hydrochloride for enhanced oral bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*, 423, 554-561, 2012.

Biginelli, P. Aldehyde-urea derivatives of aceto- and oxaloacetic acids. *Gazzetta Chimica Italiana*, 23, 360-413, 1893.

Bozkurt, S.; Durmaz, M.; Yilmaz, M.; Sirit, A. Calixarene-based chiral phase-transfer catalysts derived from cinchona alkaloids for enantioselective synthesis of α -amino acids. *Tetrahedron Asymmetry*, 19, 618-623, 2008.

Capello, C.; Fischer, U.; Hungerbuhler, K. *Green Chemistry*, 9, 927-934, 2007.

Chabner, B. A.; Roberts, T. G. Jr. Chemotherapy and the war on cancer. *Nature Reviews*, 5, 65-71, 2005.

Chaskar, A.; Shaikh, H.; Padalkar, V.; Phatangare, K.; Deokar, H. IBX promoted one-pot condensation of β -naphthol, aldehydes, and 1,3-dicarbonyl compounds. *Green Chemistry Letters and Reviews*, 4, 171-175, 2011).

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

Da Silva, D. L. Reação de Biginelli: uso de ácidos *p*-sulfônicos calix[*n*]arenos como catalisadores na síntese de 3,4-diidropirimidinonas de interesse biológico. Dissertação, Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Química, 178f, 2011.

Da Silva, D. L.; Fernandes, S. A.; Sabino, A. A.; de Fátima, A. *p*-Sulfonic acid calixarenes as efficient and reusable organocatalysts for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2(*IH*)-ones/-thiones. *Tetrahedron Letters*, 52, 6328-6330, 2011.

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.

De Fátima, A.; Fernandes, S. A.; Sabino, A. A. Calixarenes as a new platforms for drug design. *Current Drug Discovery Technologies*, 6, 151-170, 2009.

Fernandes, S. A.; Natalino, R.; Gazolla, P. A. R.; da Silva, M. A.; Jham, G. N. *p*-Sulfonic acid calix[*n*]arenes as homogeneous and recyclable organocatalysts for esterification reactions. *Tetrahedron Letters*, 53, 1630-1633, 2012.

Gabriel, C.; Gabriel, S.; Grant, E. H.; Halstead, B. S. J.; Mingos, D. M. P. Dielectric parameters relevant to microwave dielectric heating. *Chemical Society Reviews*, 27, 213-224, 1998.

Ganem, B. Strategies for innovation in multicomponent reaction design. *Accounts of Chemical Research*, 42, 463-472, 2008.

Gao, S.; Tsai, C. H.; Yao, C. 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.

Ghorbani-Vaghei, R.; Karimi-Nami, R.; Toghraei-Semiromi, Z.; Amiri, M.; Ghavidel, M. One-pot synthesis of aliphatic and aromatic 2H-indazolo[2,1-*b*]phthalazine-triones catalyzed by *N*-halosulfonamides under solvent-free conditions. *Tetrahedron*, 67, 1930-1937, 2011.

Grasso, S.; DeSarro, G.; Micale, N.; Zappala, M.; Puia, G.; Baraldi, M.; Demichelli, C. Synthesis and Anticonvulsant Activity of Novel and Potent 6,7-Methylenedioxyphthalazin-1(2H)-ones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2851-2859, 2000.

Gutsche, C.D. In *Calixarenes Revisited*. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 1998.

Gutsche, C.D. In *Calixarenes: An Introduction*, 2nd Edition. Royal Society of Chemistry, Cambridge, 2008.

Gutsche, C. D.; Bauer, L. J. Calixarenes. 13. The conformational properties of calix[4]arenes, calix[6]arenes, calix[8]arenes, and oxacalixarenes, *Journal of the American Chemical Society*, 107, 6052-6059, 1985.

Gutsche, C. D.; Dhawan, B.; No, K. H.; Muthukrishnan, R. Calixarenes. 4. The synthesis, characterization, and properties of the calixarenes from *p*-tert-butylphenol. *Journal of the American Chemical Society*, 103, 3782-3792, 1981.

Heravi, M. M.; Alinejhad, H.; Bakhtiari, K.; Oskooie, H. A. Sulfamic acid catalyzed solvent-free synthesis of 10-aryl-7,7-dimethyl-6,7,8,10-tetrahydro-9H-[1,3]-dioxolo [4,5-b]xanthen-9-ones and 12-aryl-9,9-dimethyl-8,9,10, 12-tetrahydro-11H benzo[a]xanthen-11-ones. *Molecular Diversity*, 14, 621-626, 2010.

Homden, D. M.; Redshaw, C. The Use of Calixarenes in Metal-Based Catalysis. *Chemical Review*, 108, 5086-5130, 2008.

Ilangovan, A.; Muralidharan, S.; Sakthivel, P.; Malayappasamy, S.; Karuppusamy, S.; Kaushik, M. P. Simple and cost effective acid catalysts for efficient synthesis of 9-aryl-1,8-dioxooctahydroxanthene, *Tetrahedron Letters* 54, 491-494, 2013.

INCA. Estimativa 2010: Incidência do cancer no Brasil. 98p. 2009.

INCA. Estimativa 2012: Incidência de Câncer no Brasil. 122p. 2011.

INCA. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. 126p. 2013.

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. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 4380-4384, 2008.

Kancheva, V. D.; Saso, L.; Angelovaa, S. E.; Fotic, M. C.; Slavova-Kasakovaa, A.; Daquinoc, C.; Encheva, V.; Firuzid, O.; Necheva, J. Antiradical and antioxidant activities of new bio-antioxidants. *Biochimie*, 94, 403-415, 2012.

Katrisky, A.; Karelson, M.; Lobanov, V. S.; Dennington, R.; Keith, T. CODESSA 2.7.10., Semichem, Inc., Shawnee, KS, 2004.

Katrisky, A. R.; Lobanov, V. S.; Karelson, M. CODESSA: Reference Manual; Version 2, University of Florida, 1996.

Ke, W.; Zhao, Y.; Huang, R.; Jiang, C.; Pei, Y. Enhanced oral bioavailability of doxorubicin in a dendrimer drug delivery system. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 97, 2208-2216, 2008.

Khurana, J. M.; Magoo, D. Efficient one-pot syntheses of 2H-indazolo[2,1-b]phthalazine-triones by catalytic H₂SO₄ in water-ethanol or ionic liquid. *Tetrahedron Letters*, 50, 7300-7303, 2009.

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 Letters*, 50, 4777-4780, 2009.

Kidwai, M.; Jahan, A.; Chauhan, R.; Mishra, N. K. Dodecylphosphonic acid (DPA): a highly efficient catalyst for the synthesis of 2H-indazolo[2,1-b]phthalazine-triones under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters*, 53, 1728-1731, 2012.

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. *Journal of Combinatorial Chemistry*, 12, 20-24, 2010.

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 Chemistry Letters and Reviews*, 4, 205-209, 2011.

Lakouraj, M. M.; Tashakkorian, H.; Rouhi, M. One-Pot Synthesis of Xanthenes and Dixanthenes Using Calix[4]arene Sulfonic Acid Under Solvent Free Condition. *Chemical Science Transactions*, 2, 739-748, 2013.

Landreau, C.; Deniaud, D.; Evain, M.; Reliquet, A.; Meslin, J. C. Efficient regioselective synthesis of triheterocyclic compounds: imidazo[2,1-b]benzothiazoles, pyrimido[2,1-b]benzothiazolones and pyrimido[2,1-b]benzo-thiazoles. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1*, 741-745, 2002.

Langa, F.; De La Cruz, P.; De La Hoz, A.; Díaz-Ortiz, A.; Díez-Barra, E. Microwave irradiation: more than just a method for accelerating reactions. *Contemporary Organic Synthesis*, 4, 373-386, 1997.

Lazzarotto, M.; Nachtigall F. F.; Nome F. Calixarenos: Receptores para reconhecimento Molecular. *Química Nova*, 18, 444-451, 1995.

Li, J.; Tang, W.; Lu, L.; Su, W. Strontium triflate catalyzed one-pot condensation of β -naphthol, aldehydes and cyclic 1,3-dicarbonyl compounds. *Tetrahedron Letters*, 49, 7117-7120, 2008.

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

Lipinski, C.A.; *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 23, 3-25, 1997.

Liu, Y. L.; Liu, L.; Lin, Y. W.; Han, Y. C.; Wang, D.; Chen, Y. J. Calix[n]arene sulfonic acids bearing pendant aliphatic chains as recyclable surfactant-type Brønsted acid catalysts for allylic alkylation with allyl alcohols in water. *Green Chemistry*, 10, 635-640, 2008.

Lord, C. J.; Ashworth, A. Biology-driven cancer drug development: back to the future. Lord and Ashworth *BMC Biology*, 8, 1-12, 2010.

Mandolini, L.; Ungaro, R. *Calixarenes in Action*. World Scientific Pub Co Inc, 2000, 284p.

Marcos, P. M.; Félix, S. "Calixarenos. I. Obtenção e Propriedades". *Química*, 107, 31-39, 2007.

Monks, A.; Scudeiro, D.; Skehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbelli, H.; Mayo, J.; Boyd, M. Feasibility of high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human tumor cell lines. *Journal of the National Cancer Institute*, 83, 757-766, 1991.

Mosaddegh, E.; Hassankhani, A. A rapid, one-pot, four-component route to 2H-indazolo[2,1-b]-phthalazine-triones. *Tetrahedron Letters*, 52, 488-490, 2011.

Müller, B. A. Imatinib and its successors-how modern chemistry has changed drug development. *Current Pharmaceutical Design*, 15, 120-133, 2009.

- 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.
- Nomoto, Y.; Obase, H.; Takai, H.; Teranishi, M.; Nakamura, J.; Kubo, K. Studies on cardiotoxic agents. II. Synthesis of novel phthalazine and 1,2,3-benzotriazine derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 38, 2179-2183, 1990.
- Osiris Property Explorer. Available at: <<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>> (acessado em 13.9.14).
- Pandey, G. An overview on certain anticancer natural products. *Journal of Pharmacy and Research*, 2, 1799-1803, 2009.
- Pereira, C.S.M.; Silva, V.M.T.M.; Rodrigues, A.E. *Green Chemistry*, 13, 2658-2671, 2011.
- Perret, F.; Lazar, A. N.; Coleman, A. W. Biochemistry of the *para*-sulfonatocalix[n]arenes. *Chemical Communication*, 2425-2438, 2006.
- 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 Letters*, 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]xanthene-11-ones. *Monatshefte für Chemie*, 143, 263-268, 2012.
- Rathore, R.; Abdelwahed, S. H.; Guzei, I. A. Synthesis of a calyx[4]arene derivative for isolation of a stable cation radical salt for use as a colorimetric sensor of nitric oxide. *Journal of the American Chemical Society*, 126, 13582-13583, 2004.
- Sanseverino, A. M. Microondas em síntese orgânica, *Química Nova*, 25, 660-667, 2002.
- Sayyafi, M.; Seyyedhamzeh, M.; Khavasi, H. R.; Bazgir, A. One-pot, three-component route to 2H-indazolo[2,1-b]phthalazine-triones. *Tetrahedron*, 64, 2375-2378, 2008.
- Scott, E. N.; Meinhardt, G.; Jacques, C.; *et al.* *Expert Opin Investig Drugs*, 16, 367-379, 2007.

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. *Structural Chemistry*, 22:671-680, 2011.

Shimizu, S.; Kito, K.; Sasaki, Y.; Hirai, C. Water-soluble calixarenes as new inverse phase-transfer catalysts. Nucleophilic substitution of alkyl and arylalkyl halides in aqueous media. *Chemical Communication*, 1629-1630, 1997.

Shimizu, S.; Shimada, N.; Sasaki, Y. Mannich-type reactions in water using anionic water-soluble calixarenes as recoverable and reusable catalysts. *Green Chemistry*, 8, 608-614, 2006.

Shimizu, S.; Shirakawa, S.; Susuki, T.; Sasaki, Y. Water-soluble calixarenes as new inverse phase-transfer catalysts. Their application to aldol-type condensation and Michael addition reactions in water. *Tetrahedron*, 57, 6169-6173, 2001.

Silverstein, R. M.; Webster, F. X. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. 7^a ed. Rio de Janeiro, LTC Editora S. A., 2000, 490p.

Simões, J. B.; da Silva, D.L.; de Fátima, A.; Fernandes, S. A. . Calix[n]arenes in Action: Useful Host-Guest Catalysis in Organic Chemistry. *Current Organic Chemistry*, 16, 949-971, 2012.

Simões, J. B.; de Fátima, A.; Sabino, A. A.; Aquino, F. J. T.; Silva, D. L.; Barbosa, L. C. A.; Fernandes, S. A. Organocatalysis in the Three-Component Povarov Reaction and Mechanistic Investigation by Mass Spectrometry. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 11, 5069-5073, 2013.

Simões, J. B.; de Fatima, A.; Sabino, A. A.; Barbosa, L. C. A.; Fernandes, S. A. Efficient Synthesis of 2,4-Disubstituted Quinolines: Calix[n]arene-Catalyzed Povarov-Hydrogen-Transfer Reaction Cascade. *RSC Advances: an international journal to further the chemical sciences*, 4, 18612-18615, 2014.

Suffness M.; Pezzuto, J. M. Assays for Bioactivity. In *Methods in Plant Biochemistry*. K. Hostettmann (Editor). London Academic Press; 1991.

Tejedor, D.; Garcia-Tellado, F. Chemo-differentiating ABB9 multicomponent reactions. Privileged building blocks. *Chemical Society Review*, 36, 484-491, 2007.

Terra, B. S. Uso de ácidos orgânicos e irradiação de micro-ondas na síntese de xantenonas com potencial atividade antirradicalar. Dissertação, Universidade Federal de Minas Gerais. Departamento de Química, 122f, 2013.

Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H. Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45, 2615-2623, 2002.

Xia, B.; Ma, W.; Zheng, B.; Zhang, X.; Fan, B. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 1489-1498, 2008.

Xu, Z. X.; Li, G. K.; Chen, C. F.; Huang, Z. T. Inherently chiral calix[4]arene-based bifunctional organocatalysts for enantioselective aldol reactions. *Tetrahedron*, 64, 8668-8675, 2008.

Wang, H. J.; Zhang, X. N.; Zhang, Z. H. Highly efficient three-component synthesis of 1*H*-indazolo[1,2-*b*]phthalazinetrione derivatives catalyzed by heteropolyacids. *Monatshefte für Chemie*, 141, 425-430, 2010.

Watanabe, N.; Kabasawa, Y.; Takase, Y.; ZMatsukura, M.; Miyazaki, K.; Ishihara, H.; Kodama, K.; Adachi, H. 4-Benzylamino-1-chloro-6-substituted Phthalazines: Synthesis and Inhibitory Activity toward Phosphodiesterase 5. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 3367-3372, 1998.

Wavefunction, Inc. Irvine, CA, Spartan'06, 2006.

Wu, L.; Wu, Y.; Yan, F.; Fang, L. HClO₄-SiO₂-catalyzed synthesis of 12-aryl-12*H*benzo[*i*][1,3]dioxolo[4,5-*b*]xanthene-6,11-diones and 10-aryl-6,7,8,10-tetrahydro 7,7-dimethyl-9*H*-[1,3]dioxolo[4,5-*b*]xanthen-9-ones. *Monatshefte für Chemie*, 141, 871-875, 2010.

Zhan-Hui, Z.; Hong-Juan, W.; Xiao-Qian, R.; Yan-Yan, Z. A facile and efficient method for synthesis of xanthone derivatives catalyzed by HBF₄/SiO₂ under solvent-free conditions. *Monatshefte für Chemie*, 140, 1481-1483, 2009.

Zhan-Hui, Z.; Peng, Z.; Shu-Hong, Y.; Hong-Juan, W.; Jia D. Multicomponent, solvent-free synthesis of 12-aryl-8,9,10,12-tetrahydrobenzo[a]-xanthen-11-one derivatives catalysed by cyanuric chloride. *Journal of Chemical Sciences*, 122, 427-432, 2010.

Zinke, A.; Kretz, R.; Leggewie, E.; Hossinger, K. Zur Kenntnis des Härtingsprozesses von Phenol-Formaldehyd-Harzen. *Monatshefte für Chemie*, 83, 1213-1227, 1952.

**ANEXO I – GRÁFICOS DE TRIAGEM DA ATIVIDADE
ANTIPROLIFERATIVA *IN VITRO* FRENTE A LINHAGENS DE
CÉLULAS TUMORAIS HUMANAS DAS XANTENONAS**

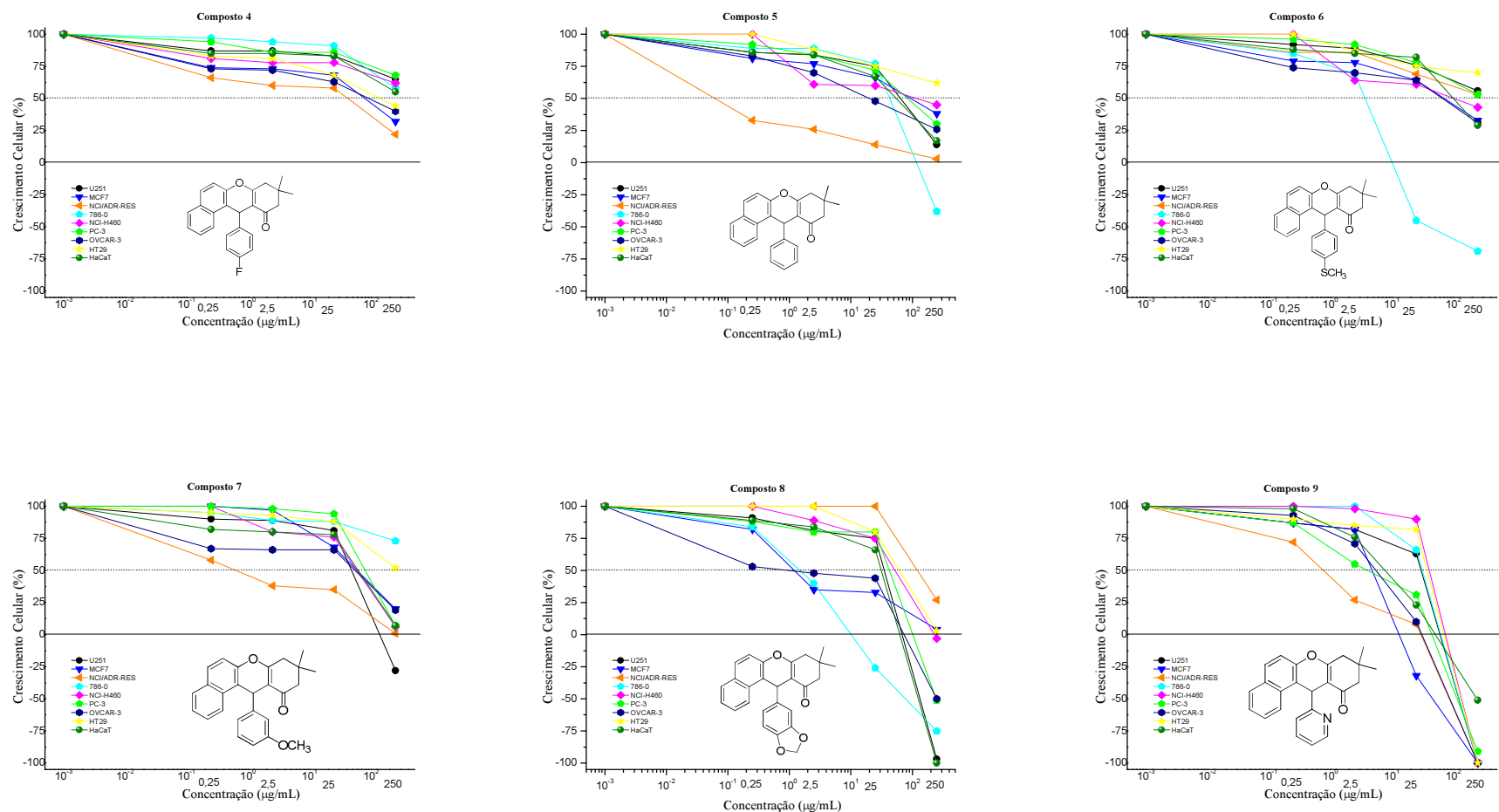


Figura 46: Efeito dos compostos 4 a 9 na proliferação *in vitro* de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.

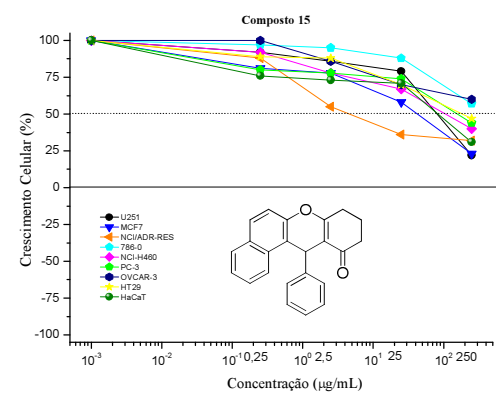
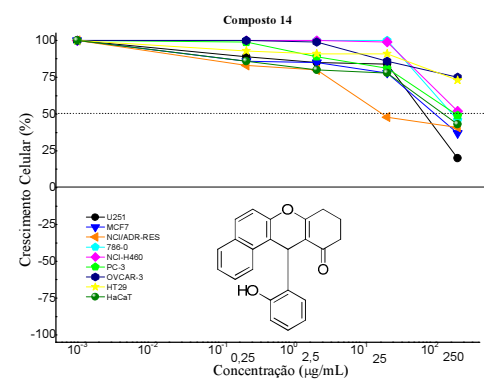
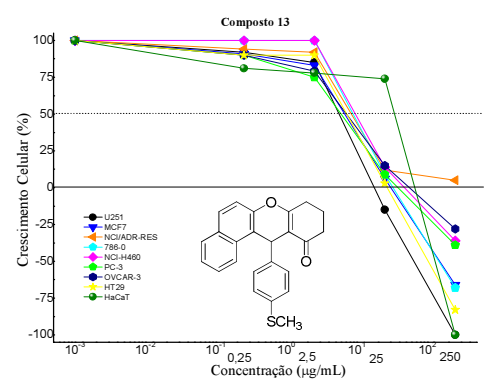
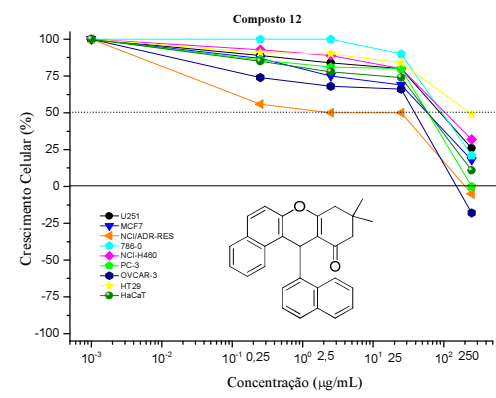
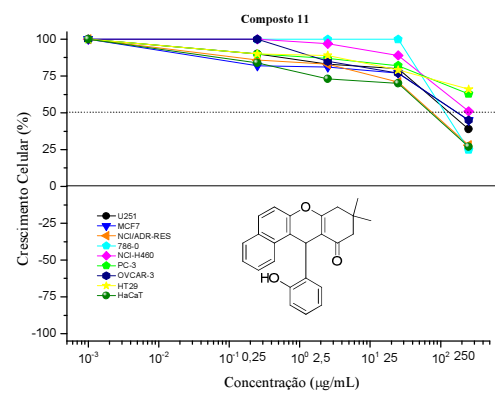
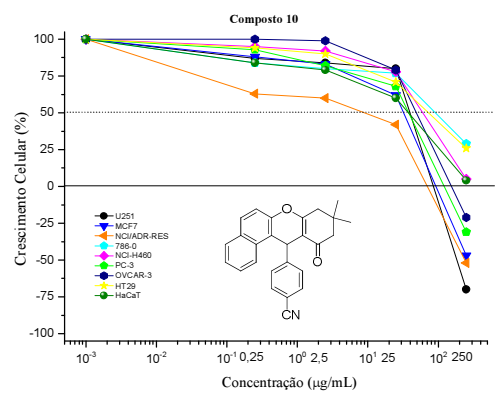


Figura 47: Efeito dos compostos 10 a 15 na proliferação *in vitro* de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.

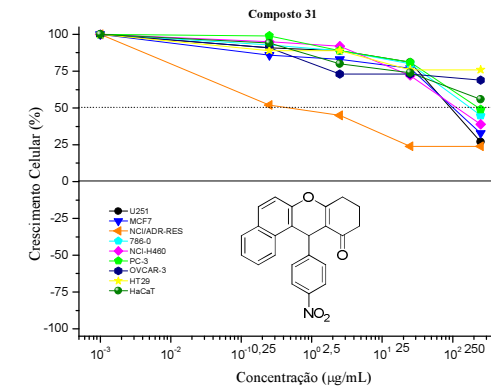
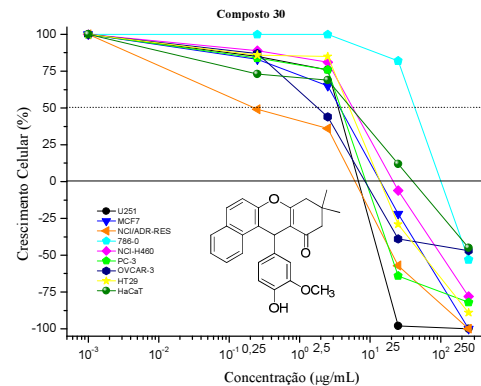
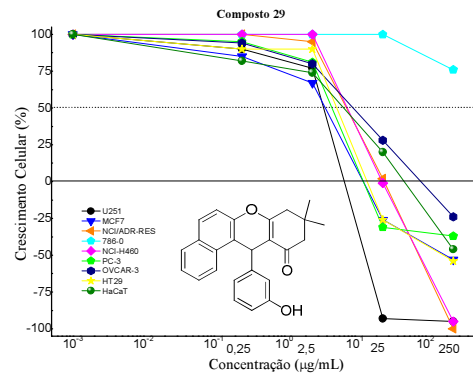
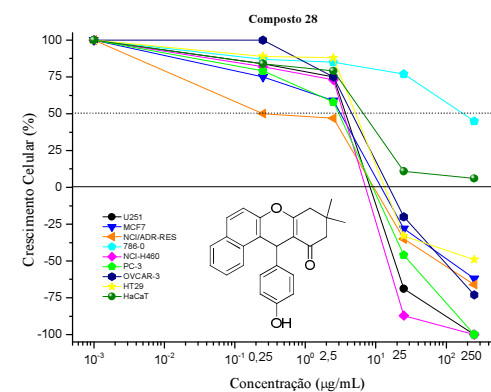
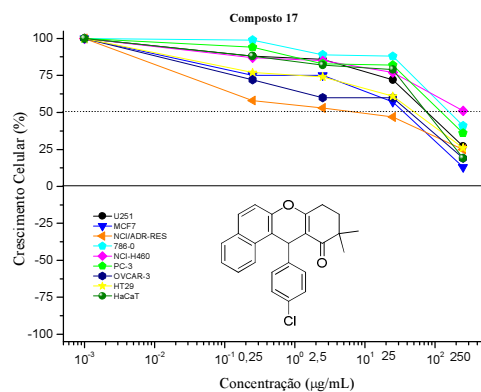
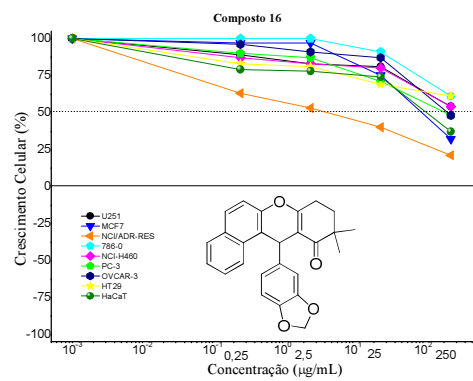


Figura 48: Efeito dos compostos 16 a 17 e 28 a 31 na proliferação *in vitro* de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.

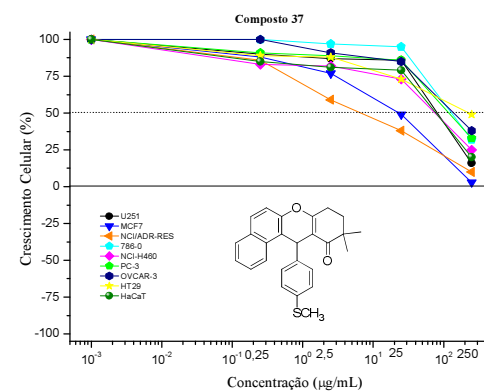
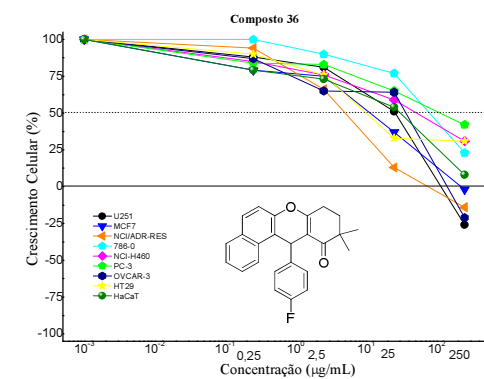
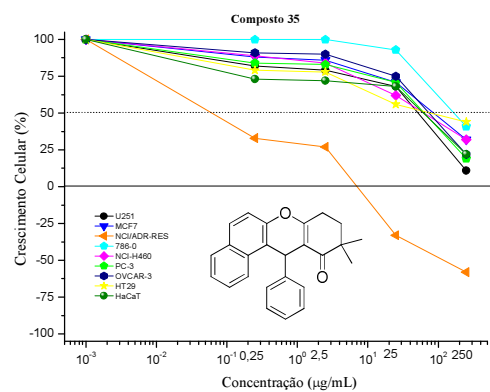
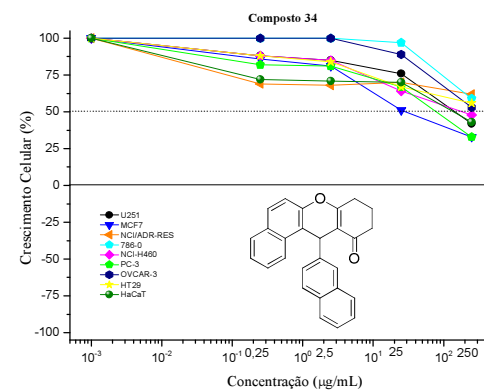
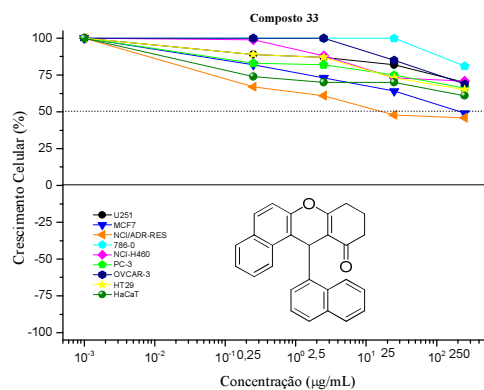
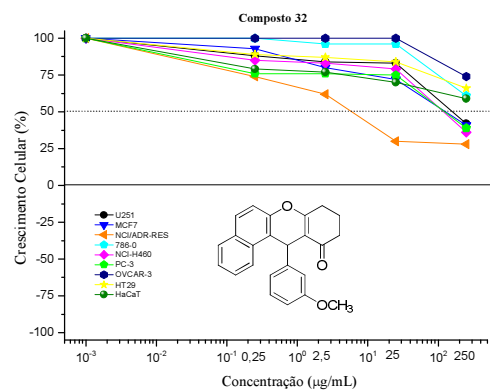


Figura 49: Efeito dos compostos 32 a 37 na proliferação *in vitro* de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.

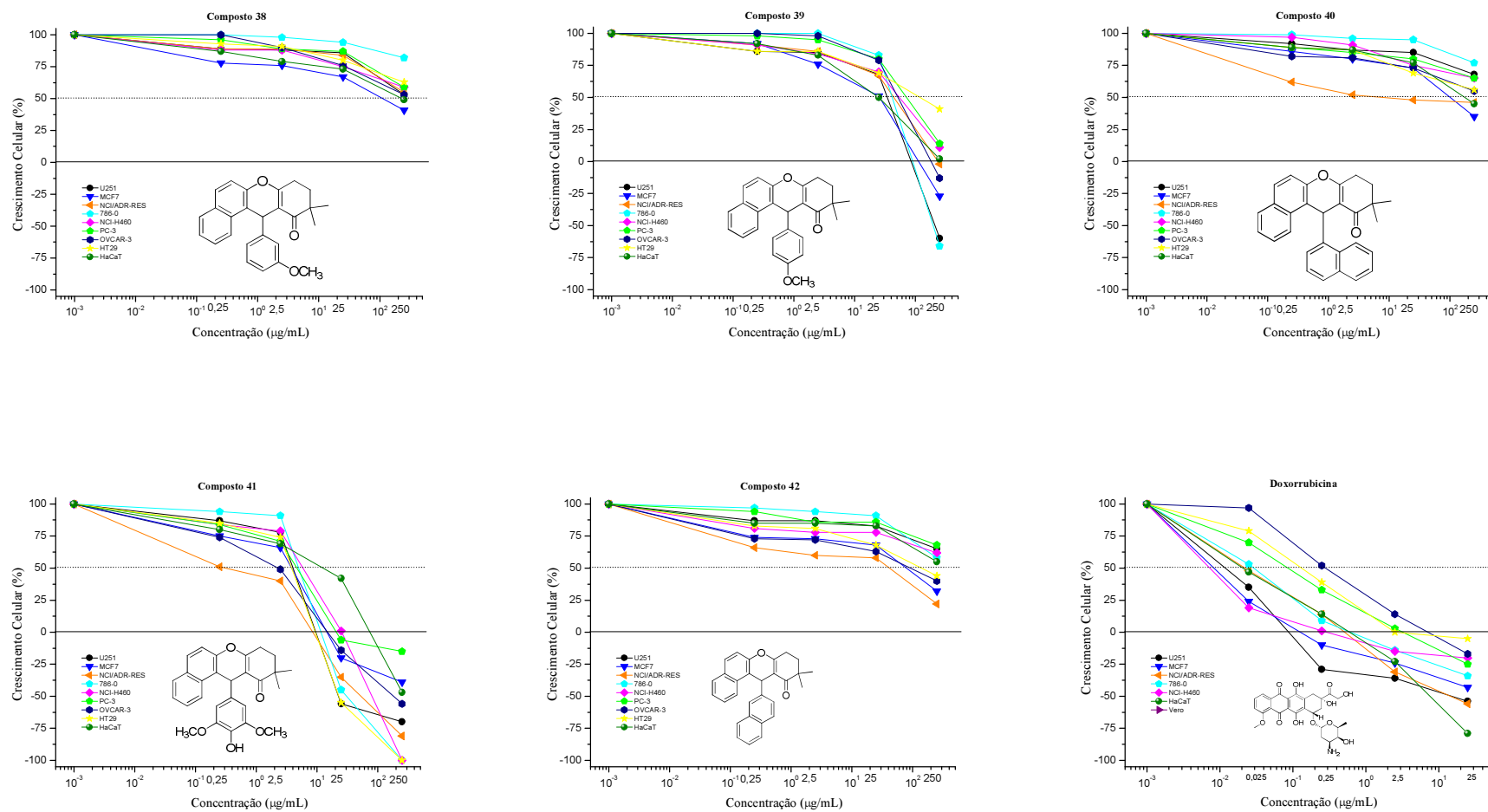


Figura 50: Efeito dos compostos 38 a 42 na proliferação *in vitro* de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos. Efeito do composto Doxorrubicina (DOX) utilizada como fármaco referência para os compostos do Grupo 1.

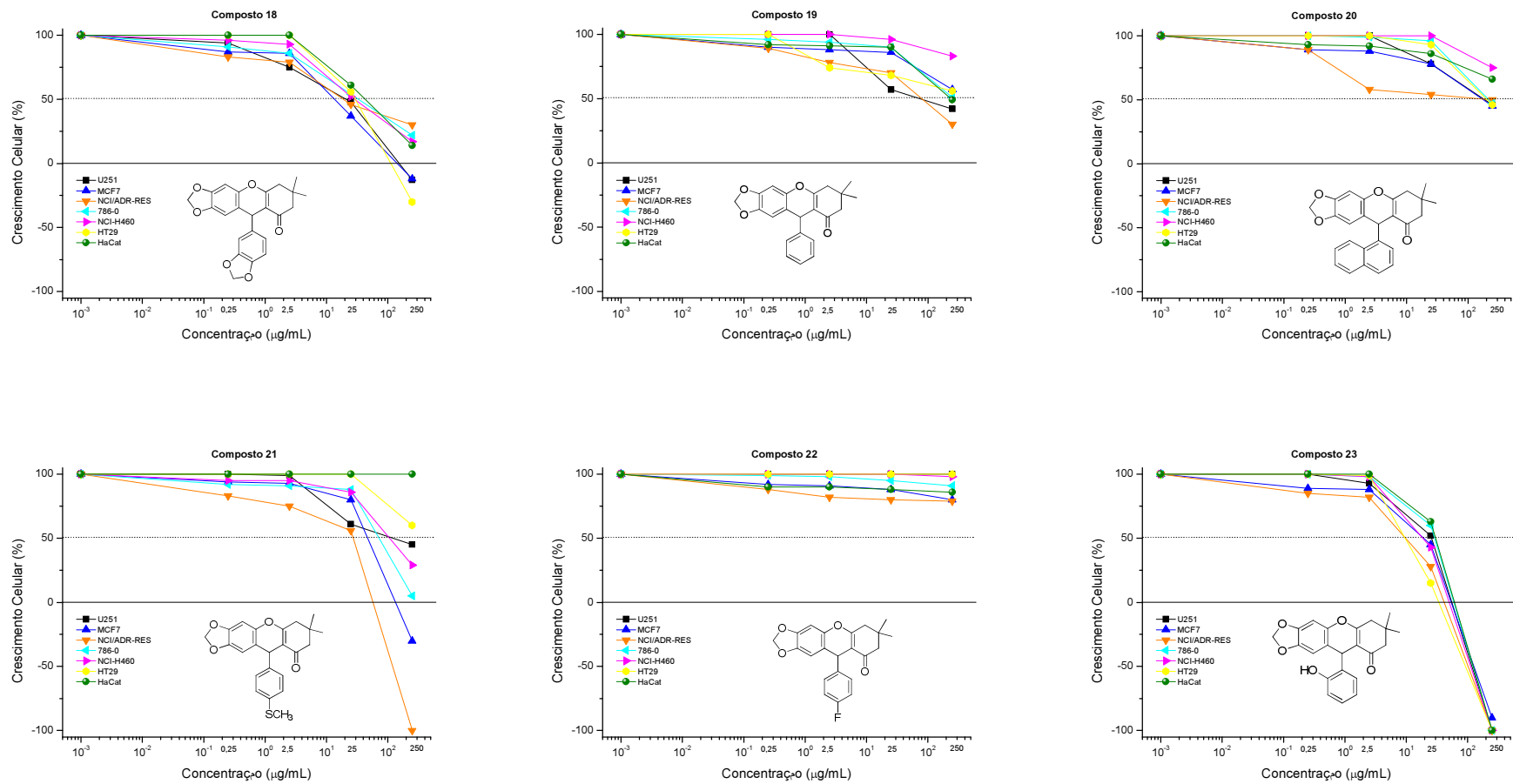


Figura 51: Efeito dos compostos 18 a 23 na proliferação *in vitro* de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.

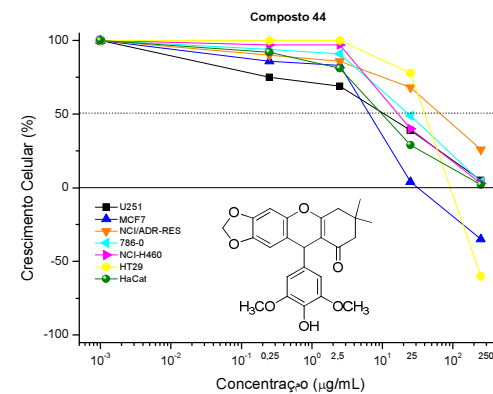
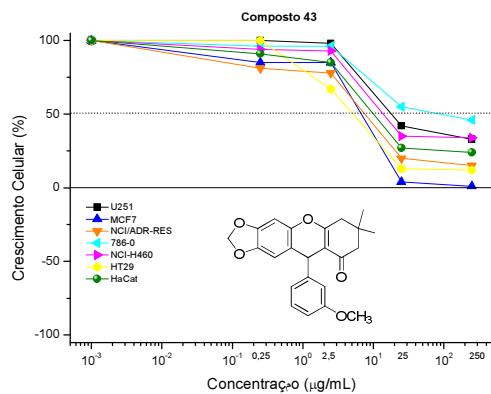
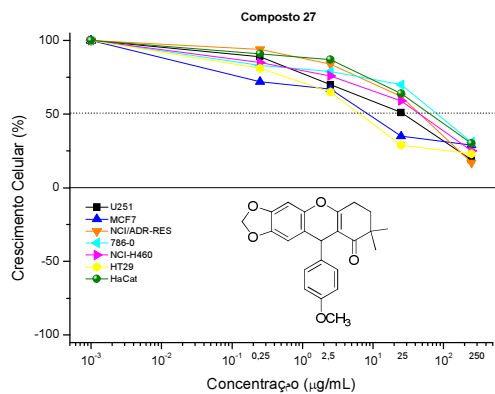
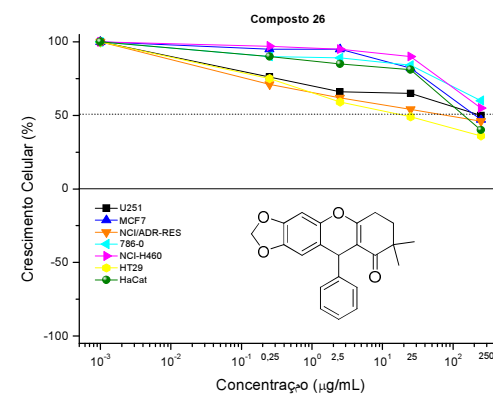
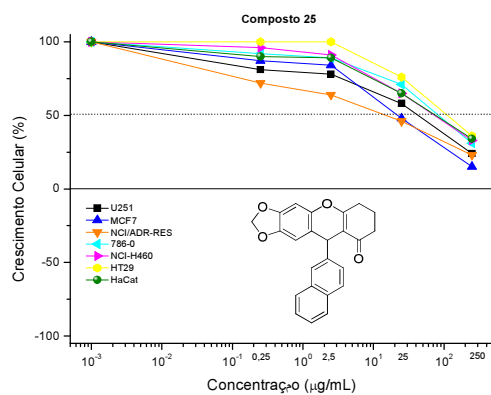
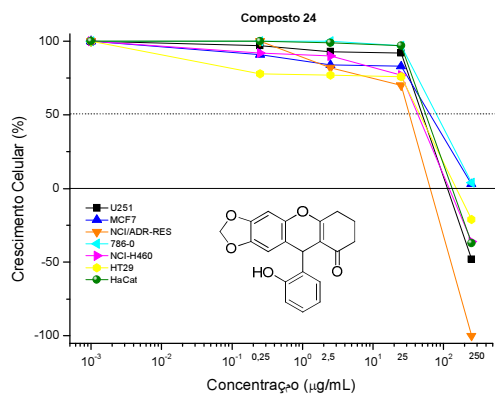


Figura 52: Efeito dos compostos 24 a 27 e de 43 a 44 na proliferação *in vitro* de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.

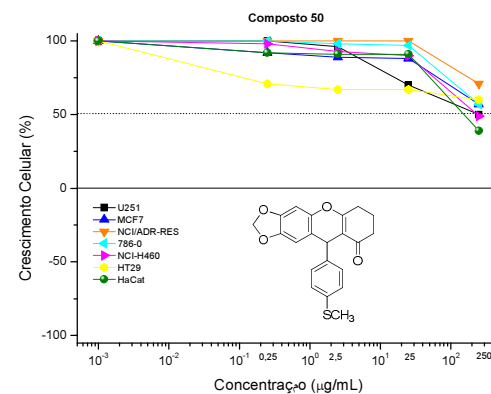
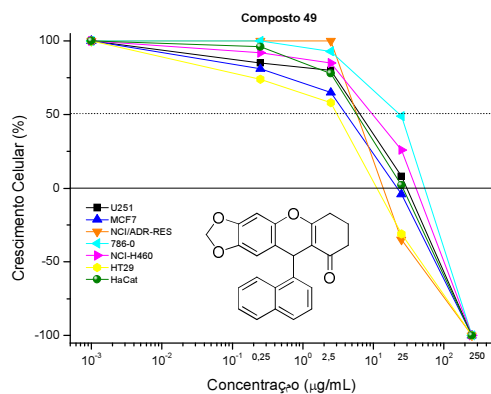
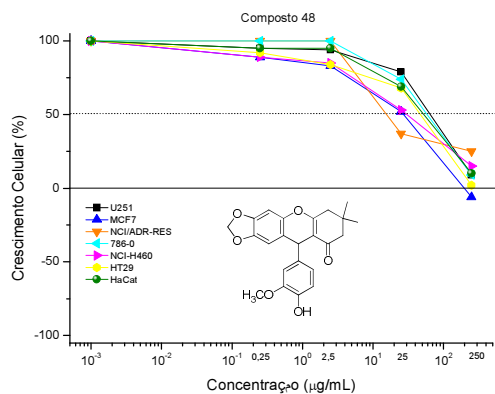
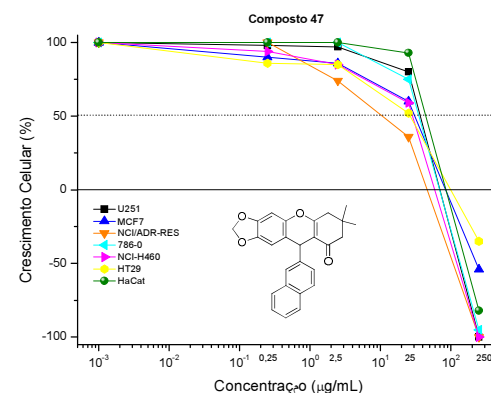
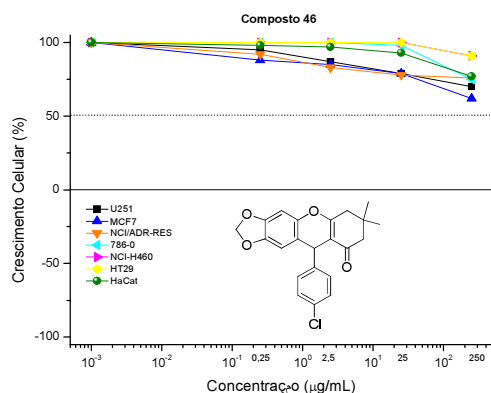
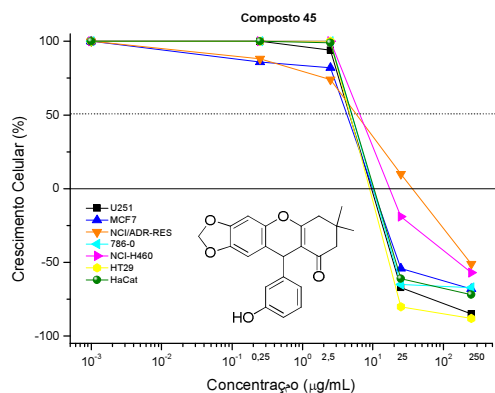


Figura 53: Efeito dos compostos **45** a **50** na proliferação *in vitro* de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.

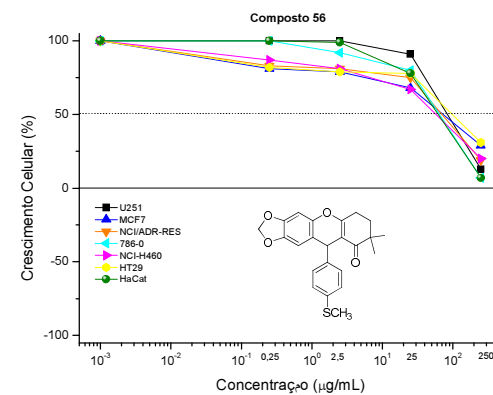
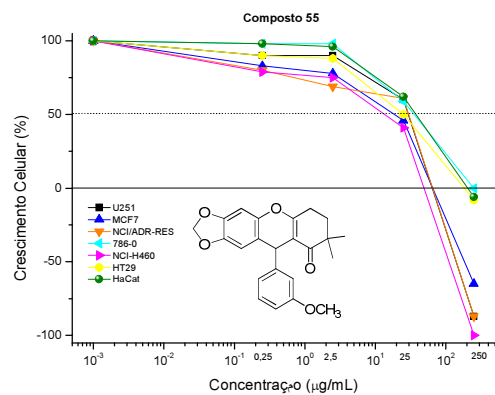
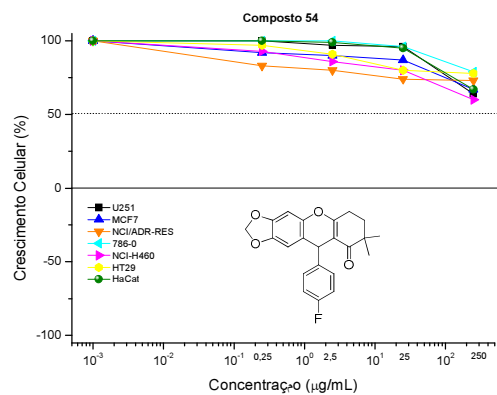
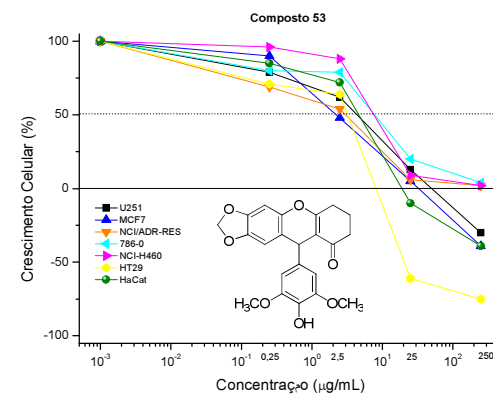
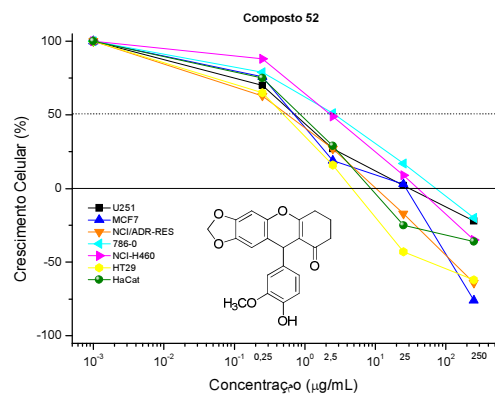
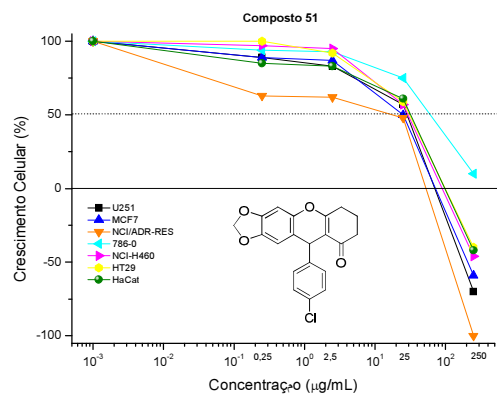


Figura 54: Efeito dos compostos 51 a 56 na proliferação *in vitro* de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.

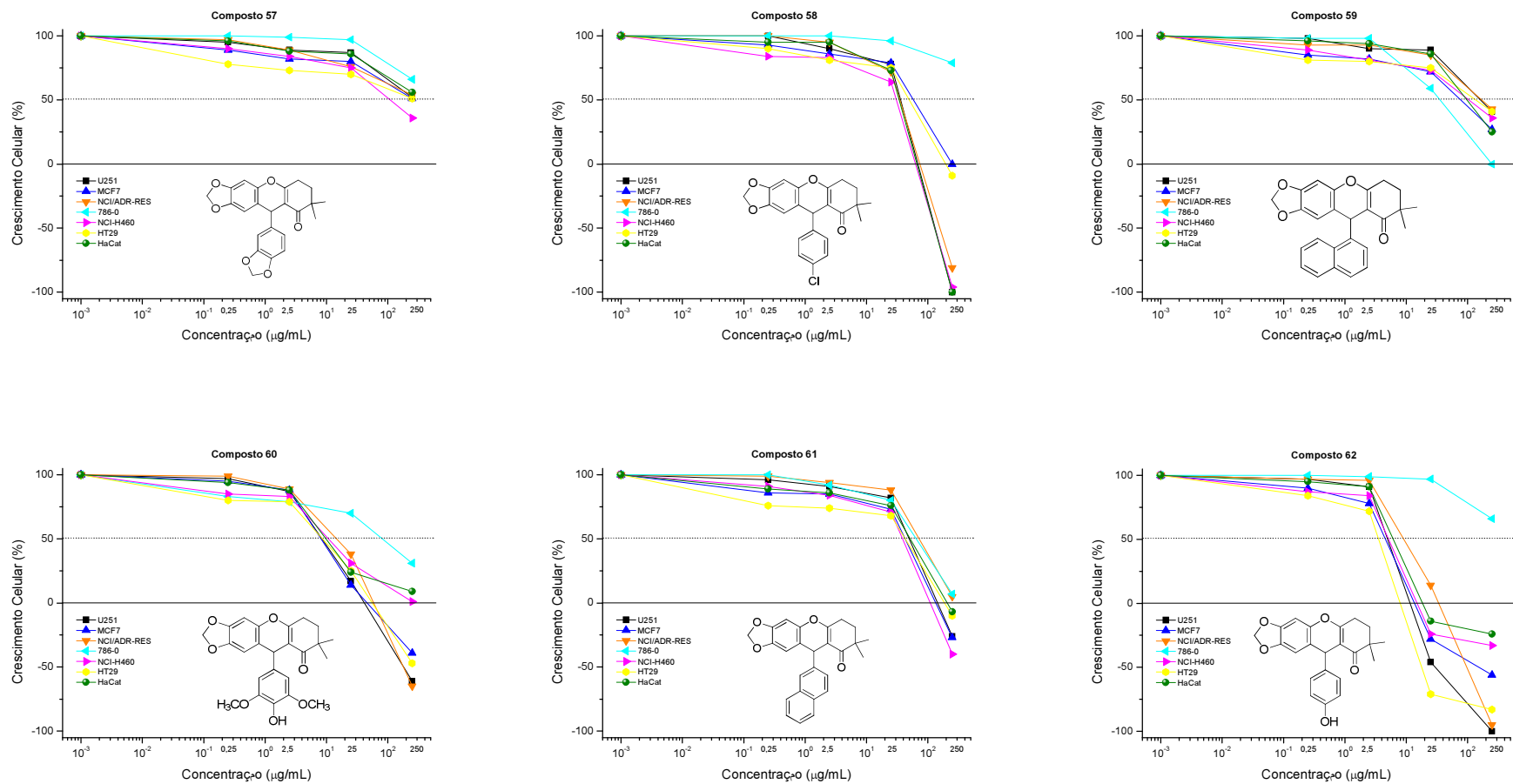


Figura 55: Efeito dos compostos 57 a 62 na proliferação *in vitro* de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.

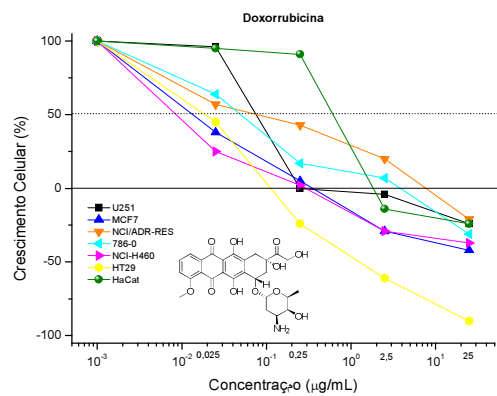


Figura 56: Efeito do composto Doxorrubicina (DOX) utilizada como fármaco referência para os compostos do Grupo 2.

**ANEXO II – GRÁFICOS DE TRIAGEM DA ATIVIDADE
ANTIPROLIFERATIVA *IN VITRO* FRENTE A LINHAGENS DE
CÉLULAS TUMORAIS HUMANAS DAS FTALAZINAS-TRIONAS**

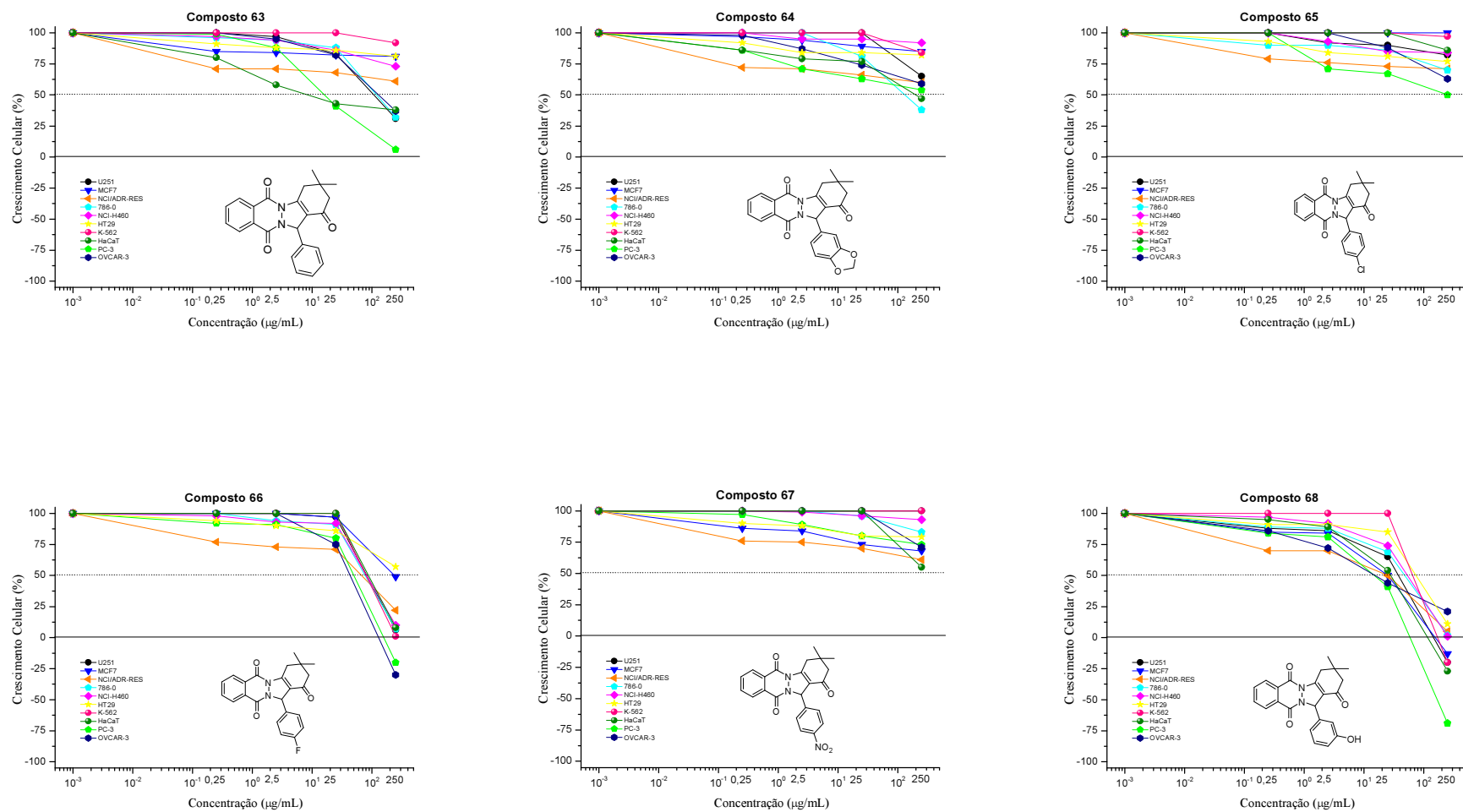


Figura 57: Efeito dos compostos **63** a **68** na proliferação *in vitro* de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.

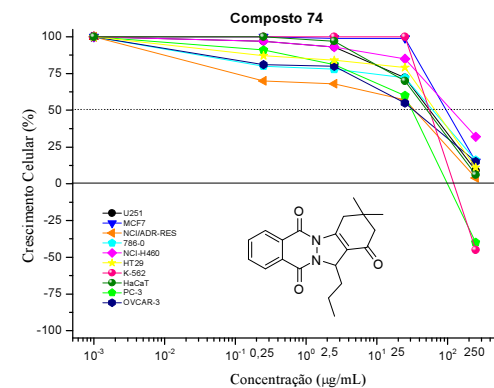
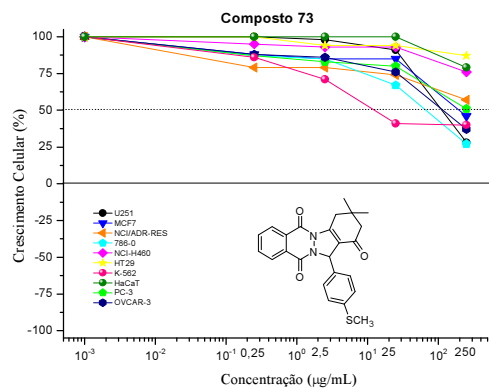
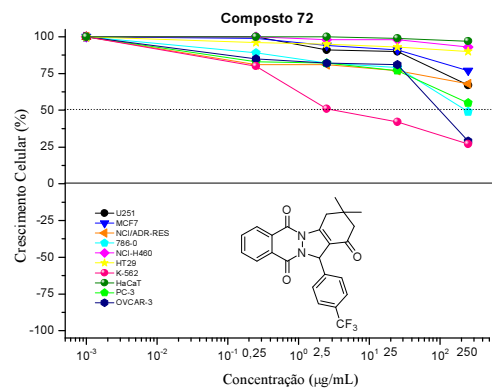
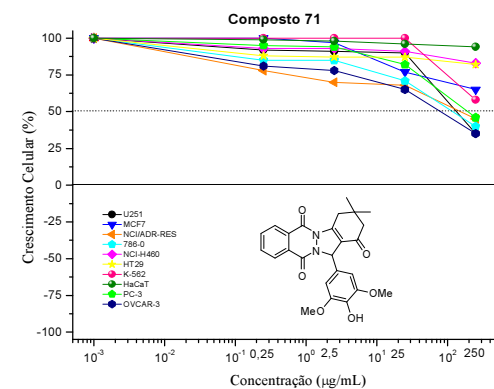
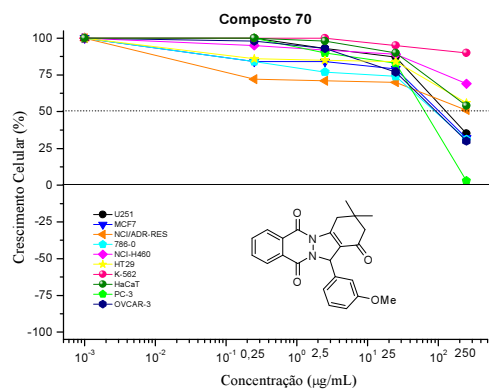
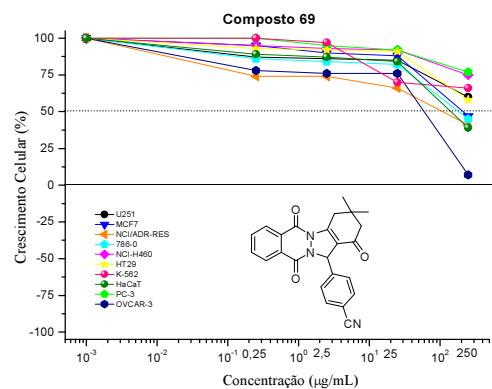


Figura 58: Efeito dos compostos 69 a 74 na proliferação *in vitro* de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos.

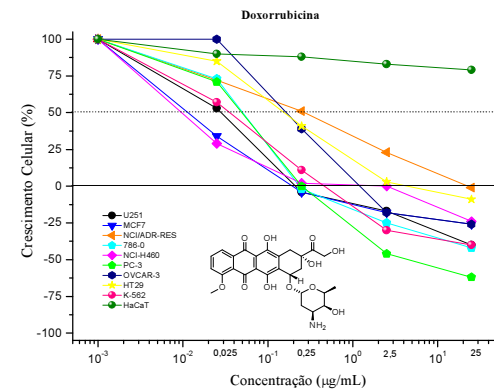
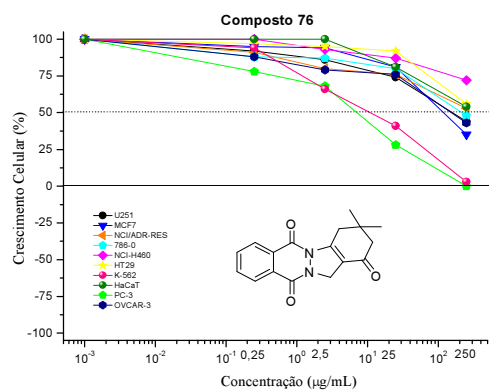
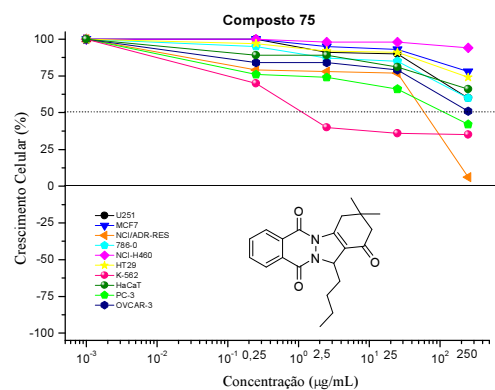


Figura 59: Efeito dos compostos **75** e **76** na proliferação *in vitro* de células de cânceres humanos e nas células de queratinócitos humanos. Doxorrubicina (DOX) foi utilizada como fármacoreferência.

ANEXO III – ESPECTROS SELECCIONADOS

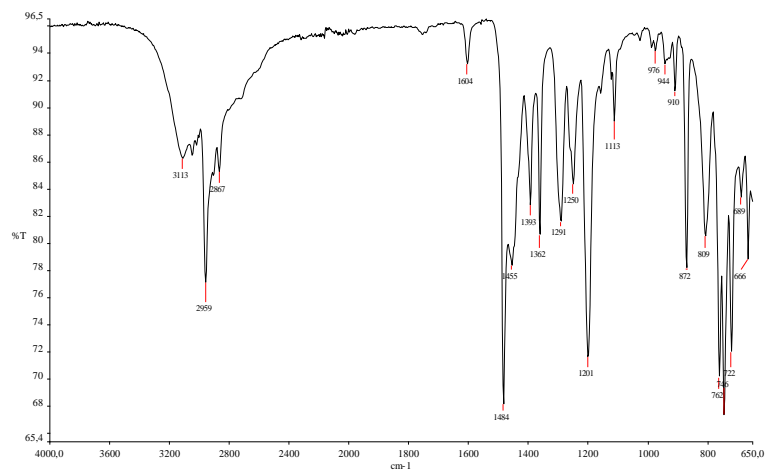


Figura 60: Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) do calixareno **T6**.

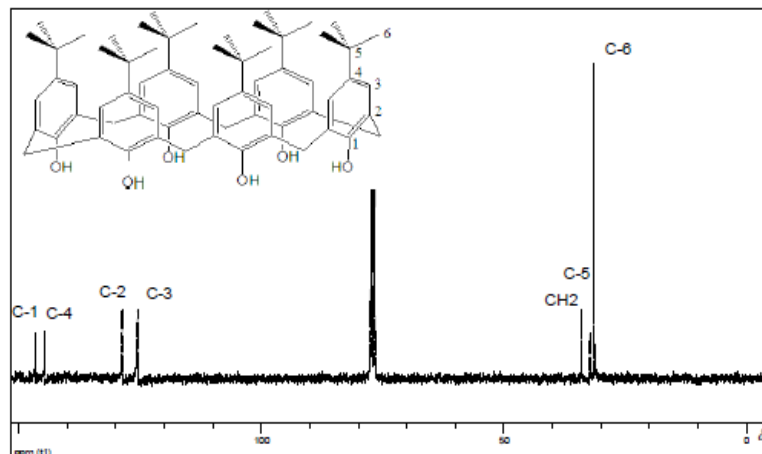


Figura 61: Espectro de RMN de ^{13}C (abaixo; 50 MHz; CDCl_3) **T6**.

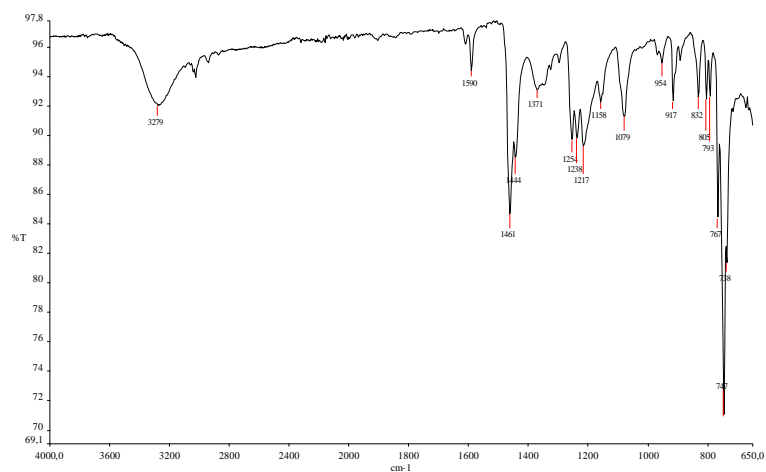


Figura 62: Espectro no IV (ATR, cm^{-1}) do calixareno **H6**.

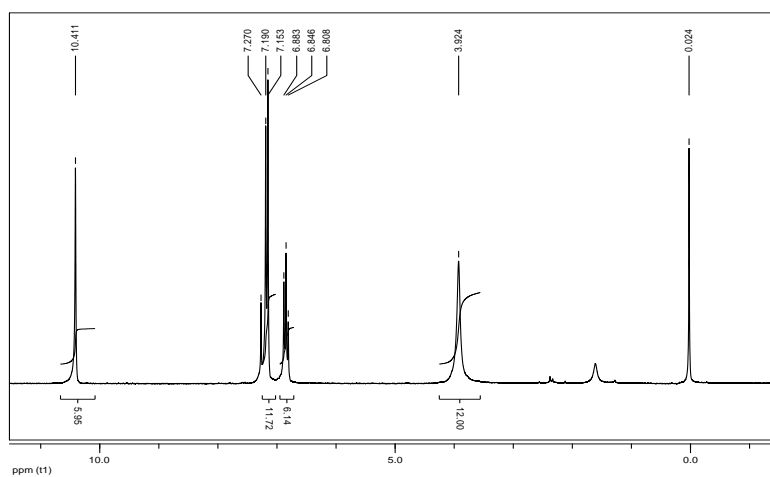


Figura 63: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) de **H6**.

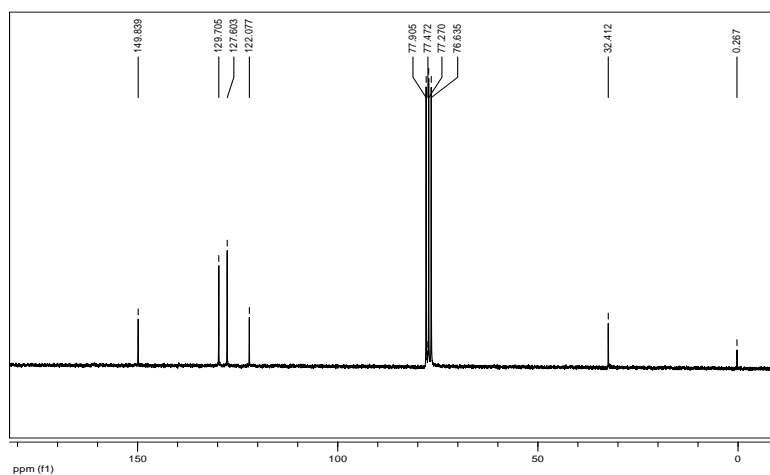


Figura 64: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) de **H6**.

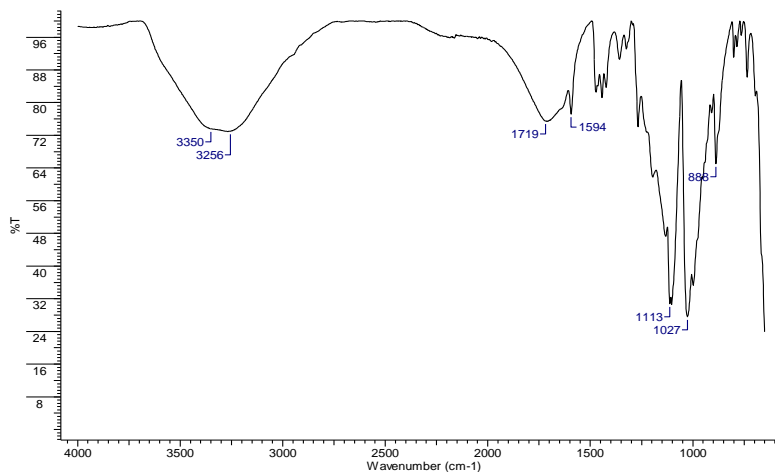


Figura 65: Espectro no IV (ATR, cm⁻¹) do calixareno CX6.

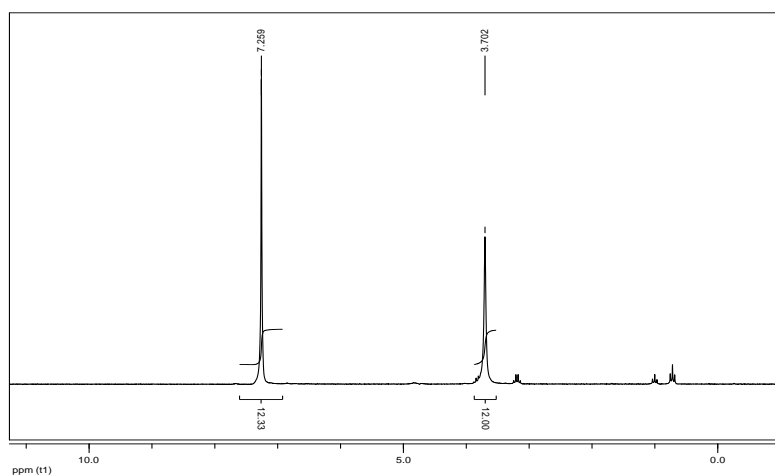


Figura 66: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; D₂O) do calixareno CX6.

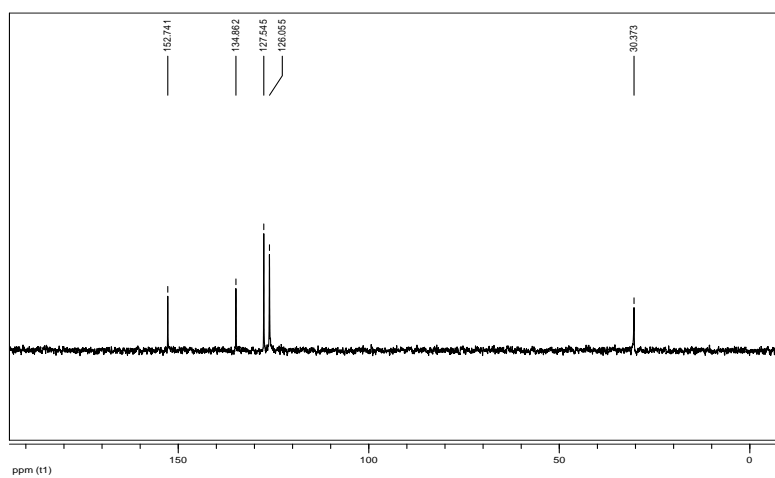


Figura 67: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; D₂O) de CX6.

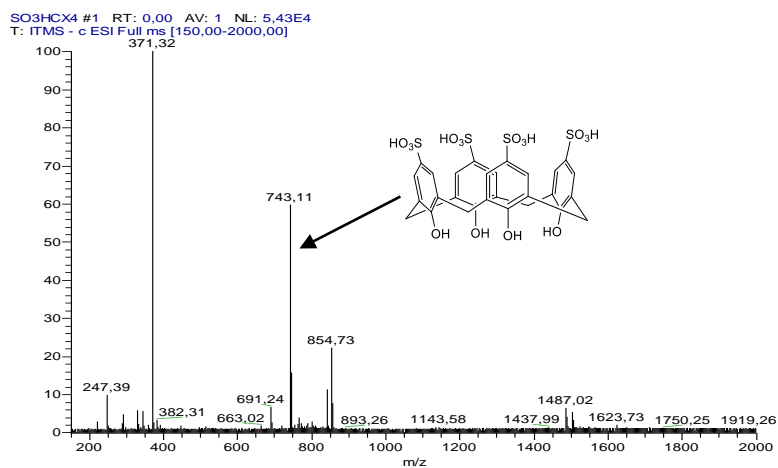


Figura 68: Espectro de massas obtido para o calixareno CX4.

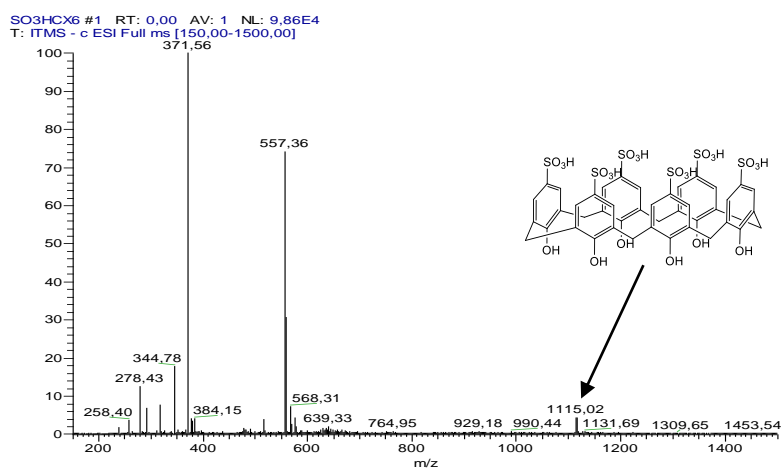


Figura 69: Espectro de massas obtido para o calixareno CX6.

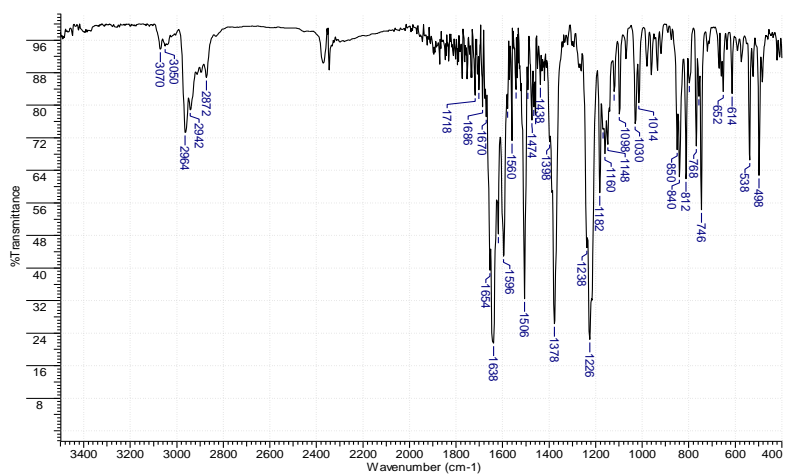


Figura 70: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **4**.

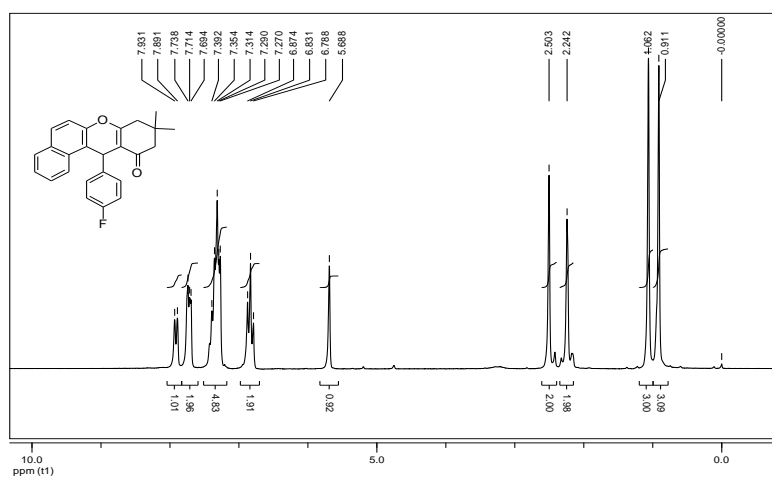


Figura 71: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **4**.

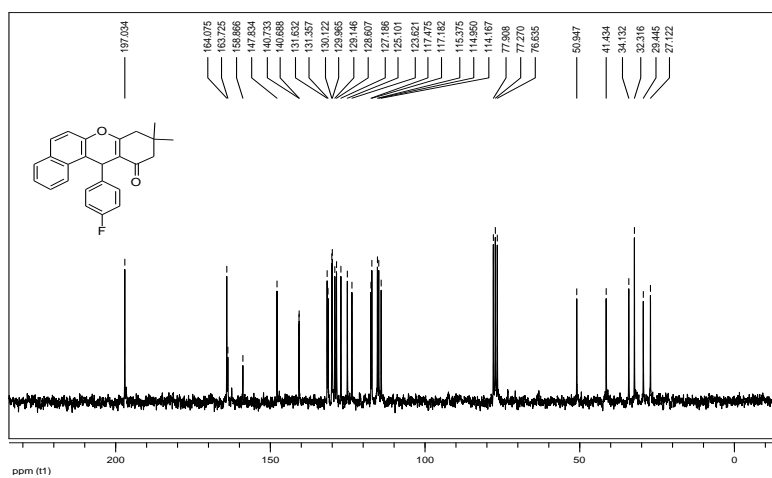


Figura 72: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **4**.

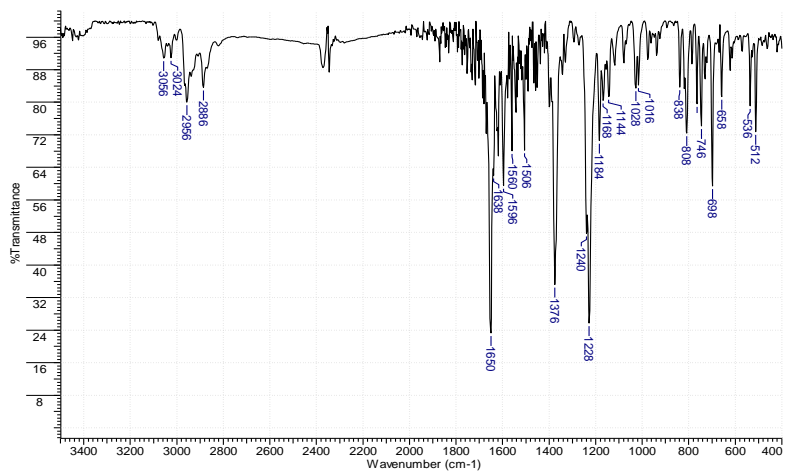


Figura 73: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **5**.

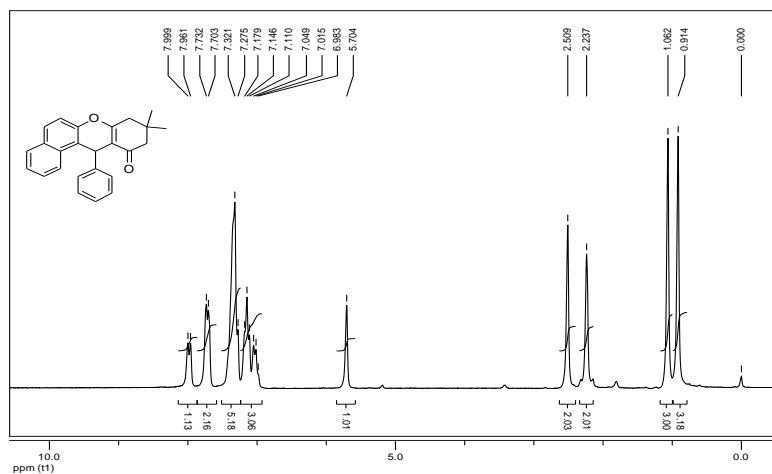


Figura 74: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **5**.

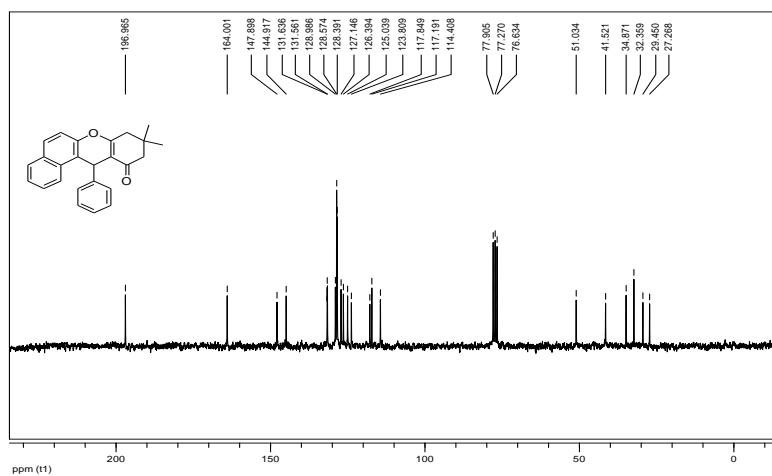


Figura 75: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **5**.

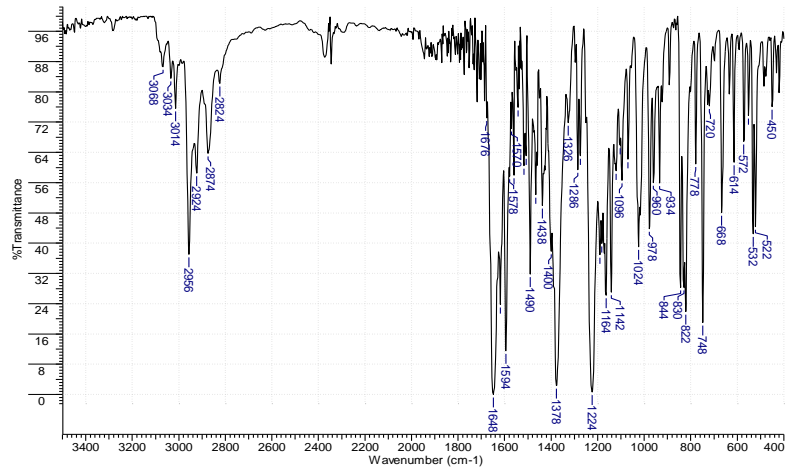


Figura 76: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **6**.

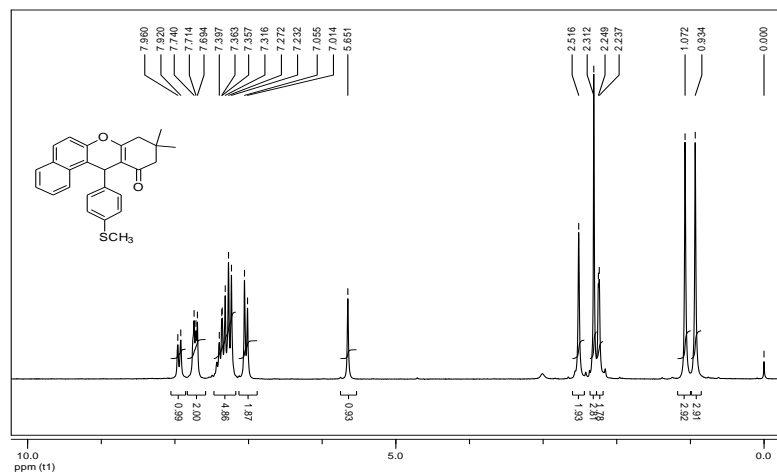


Figura 77: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **6**.

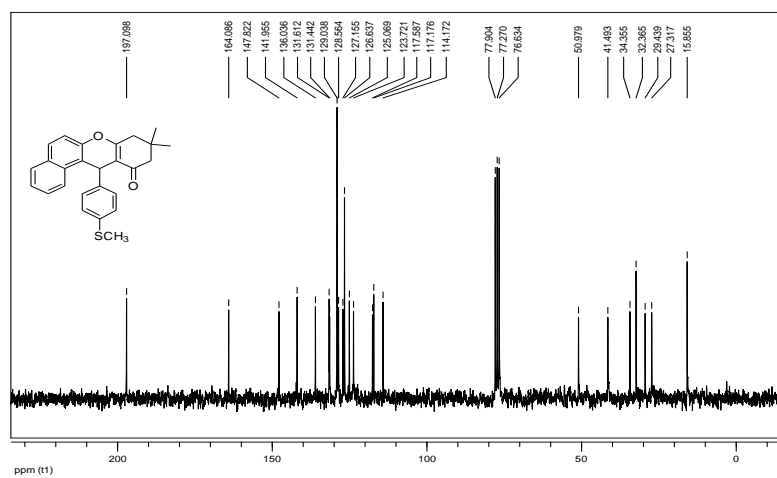


Figura 78: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **6**.

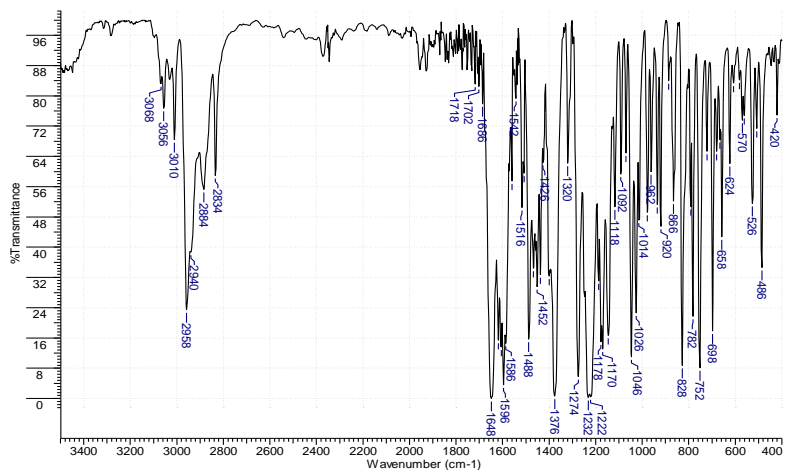


Figura 79: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **7**.

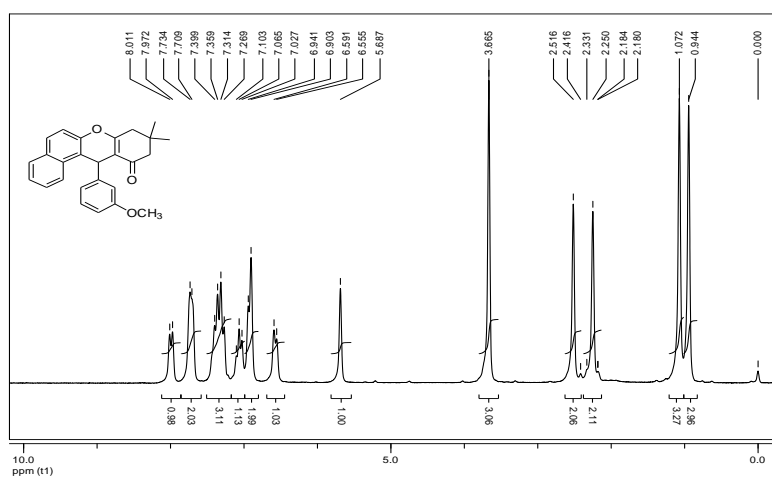


Figura 80: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **7**.

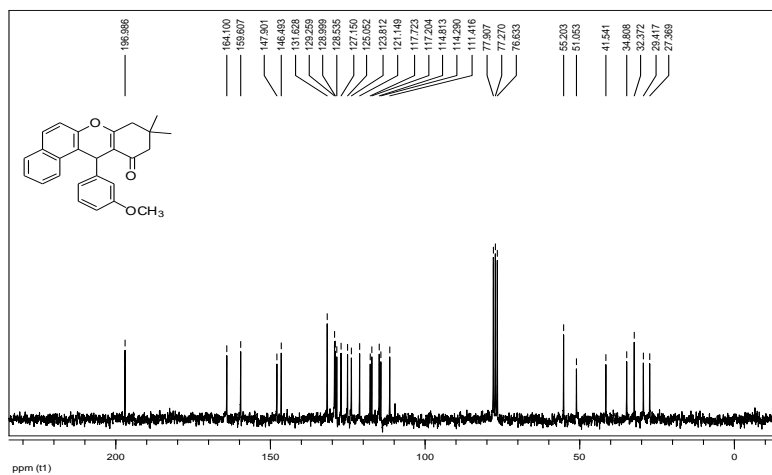


Figura 81: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **7**.

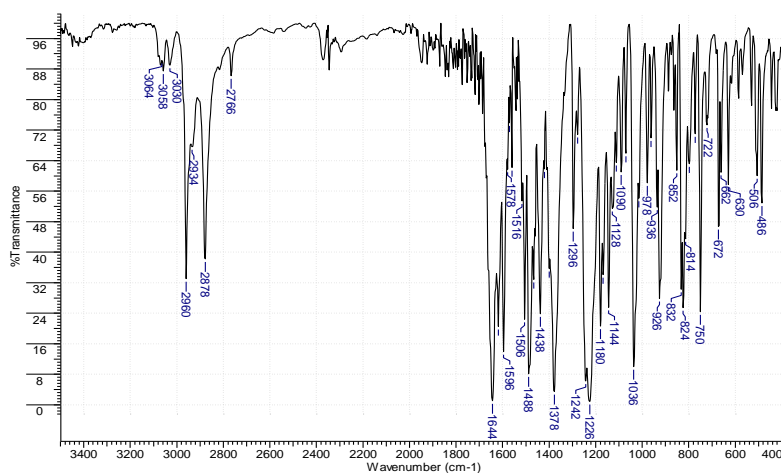


Figura 82: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **8**.

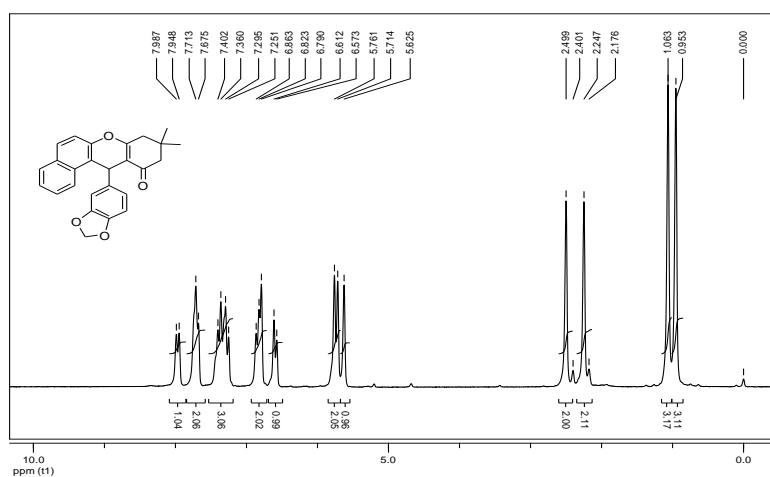


Figura 83: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **8**.

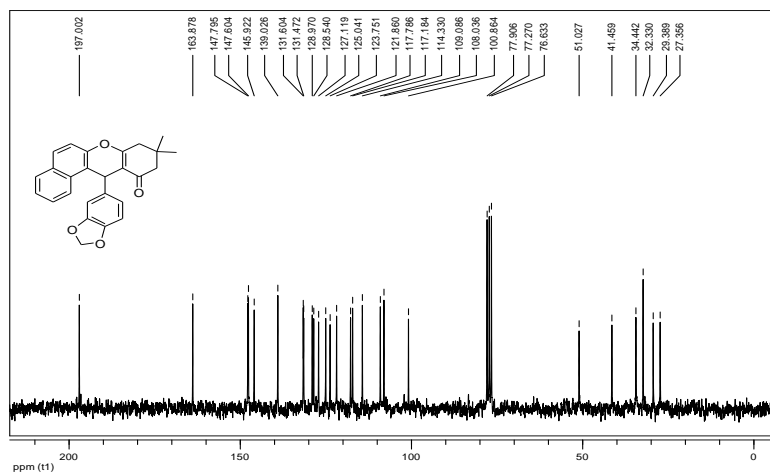


Figura 84: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **8**.

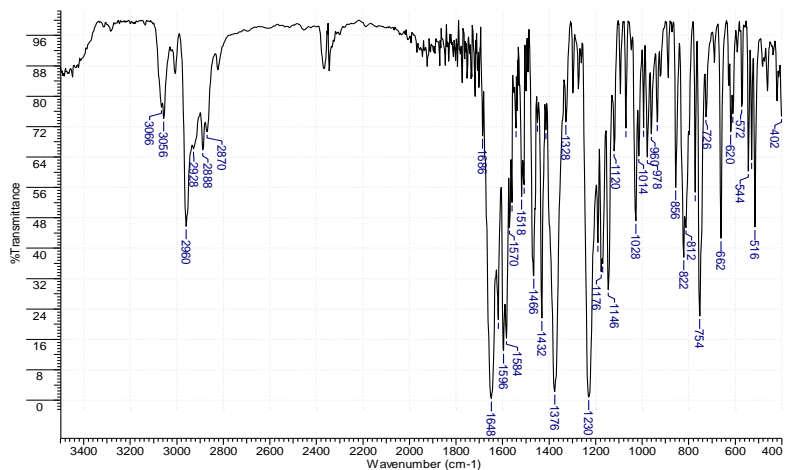


Figura 85: Espectro no IV (KBr, cm⁻¹) do composto **9**.

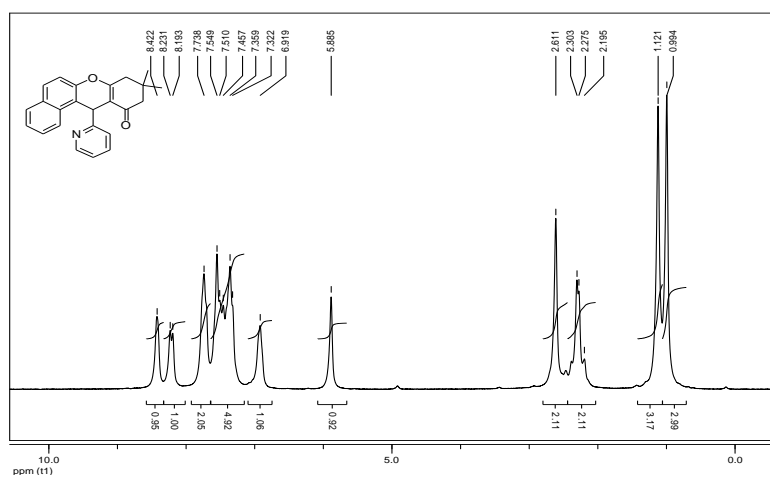


Figura 86: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃) do composto **9**.

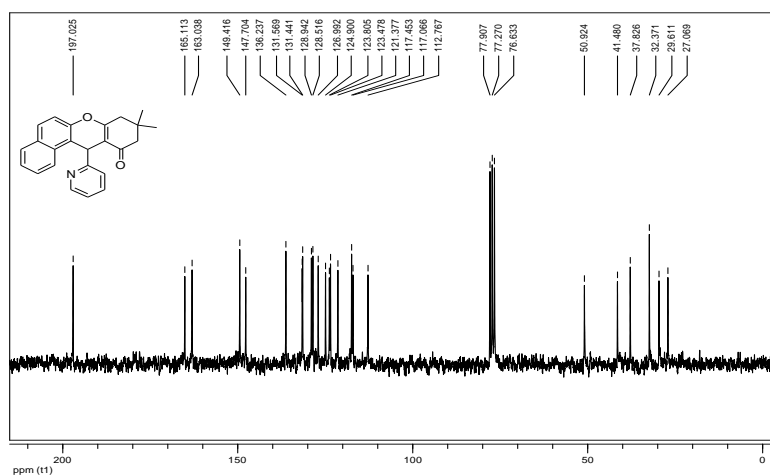


Figura 87: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃) do composto **9**.

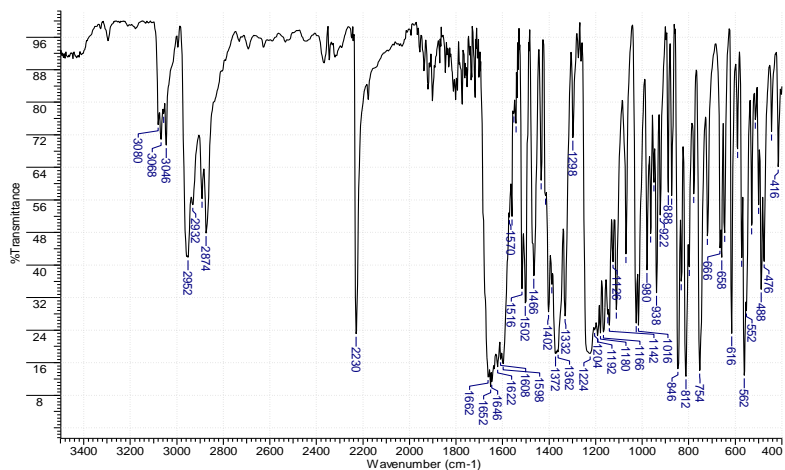


Figura 88: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **10**.

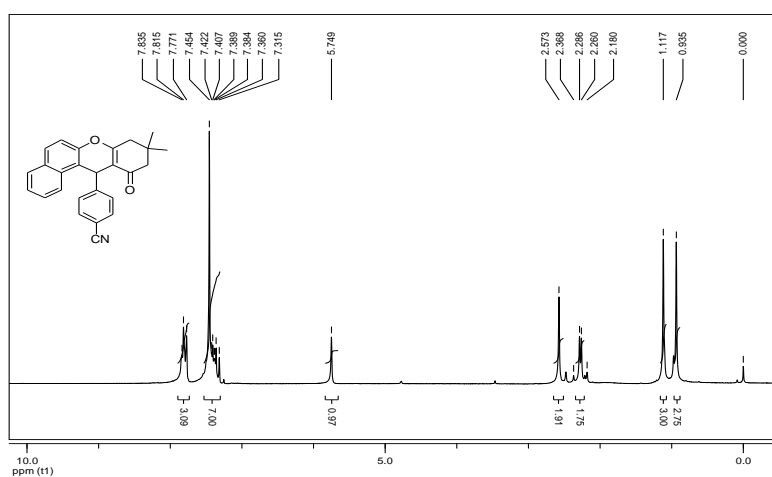


Figura 89: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **10**.

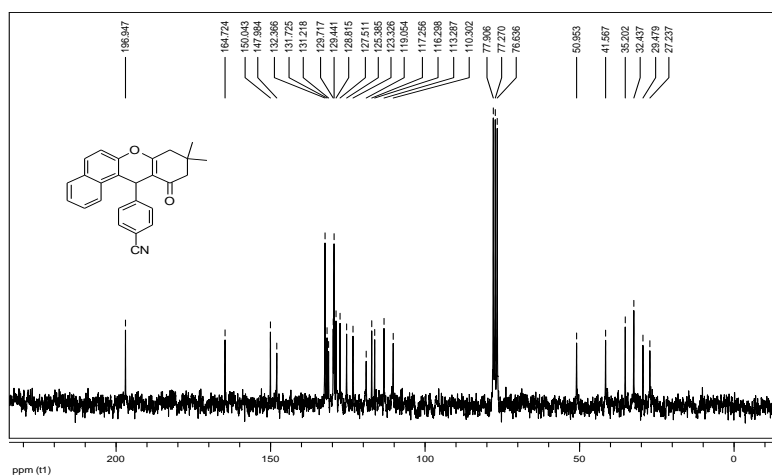


Figura 90: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **10**.

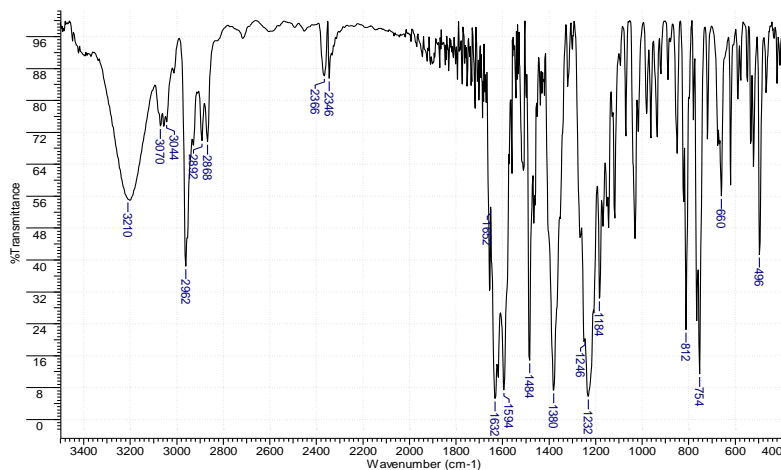


Figura 91: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **11**.

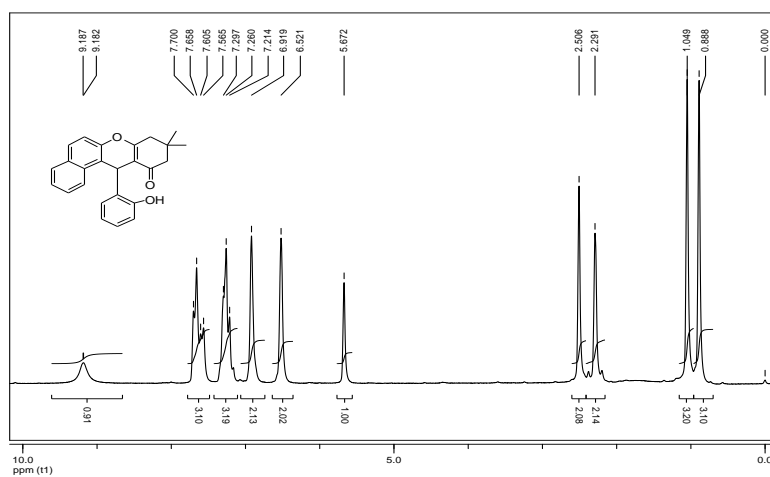


Figura 92: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **11**.

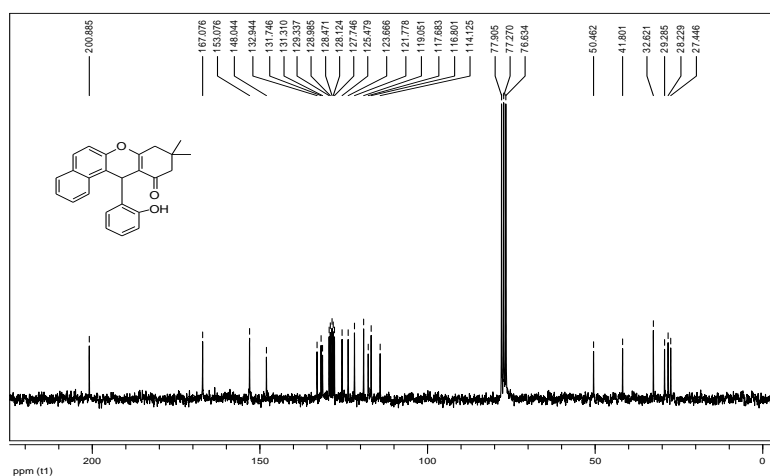


Figura 93: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **11**.

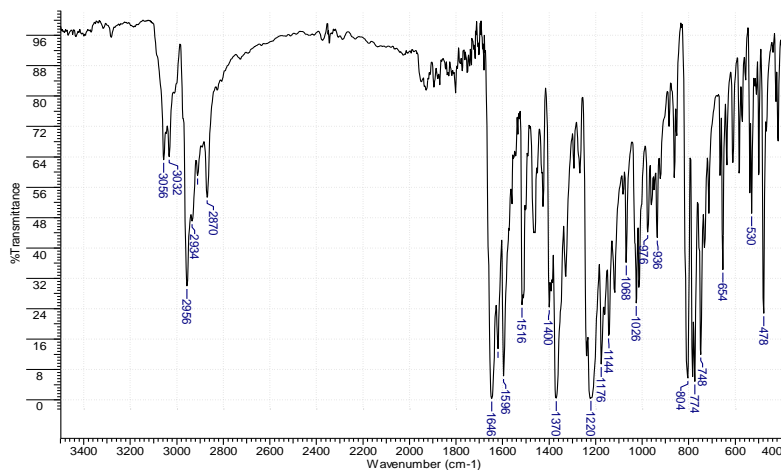


Figura 94: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **12**.

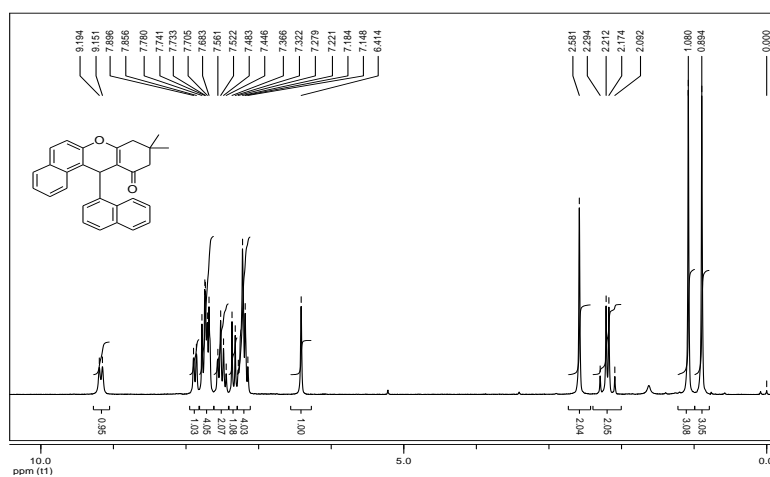


Figura 95: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **12**.

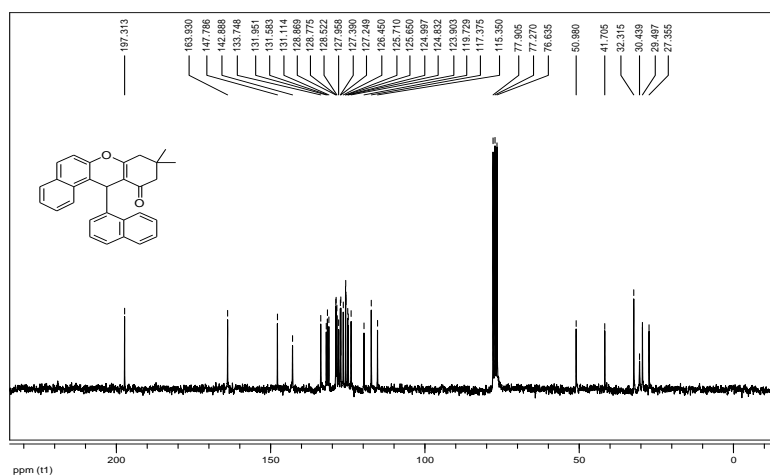


Figura 96: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **12**.

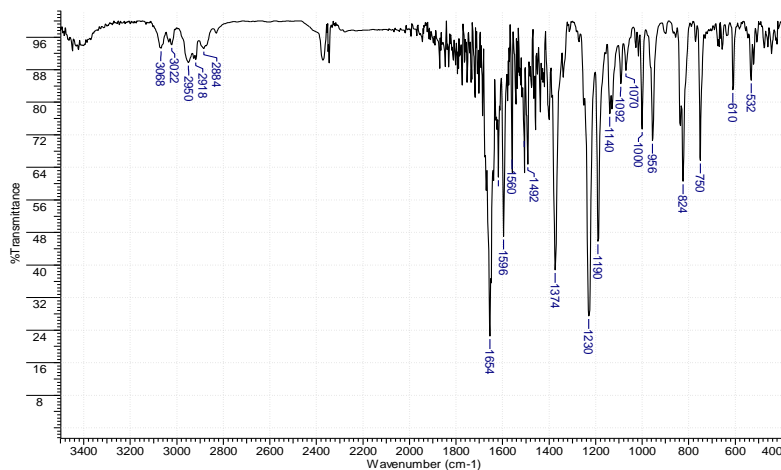


Figura 97: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **13**.

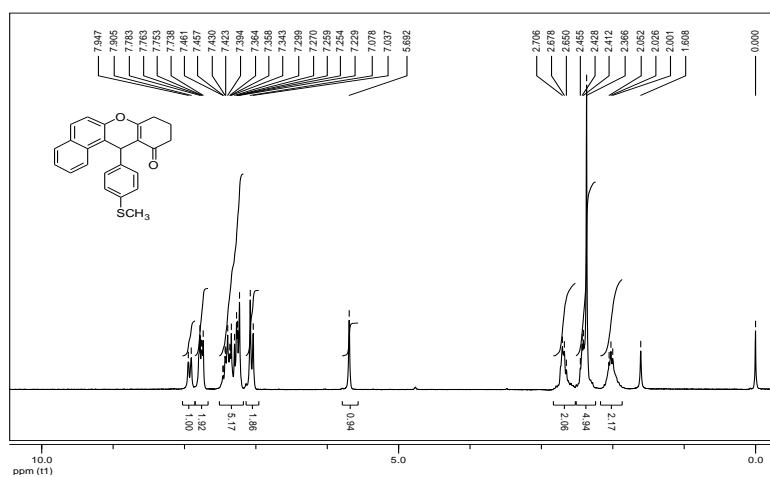


Figura 98: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **13**.

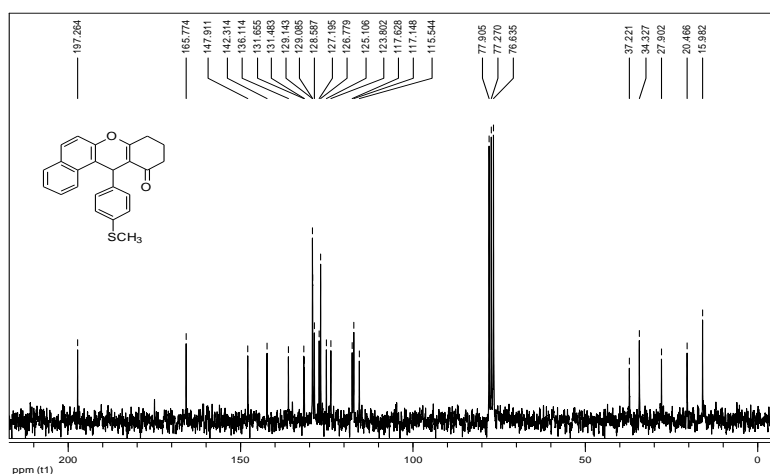


Figura 99: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **13**.

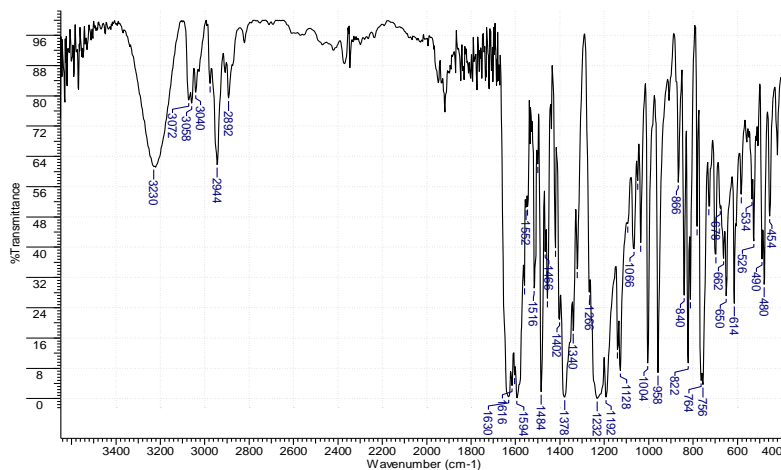


Figura 100: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **14**.

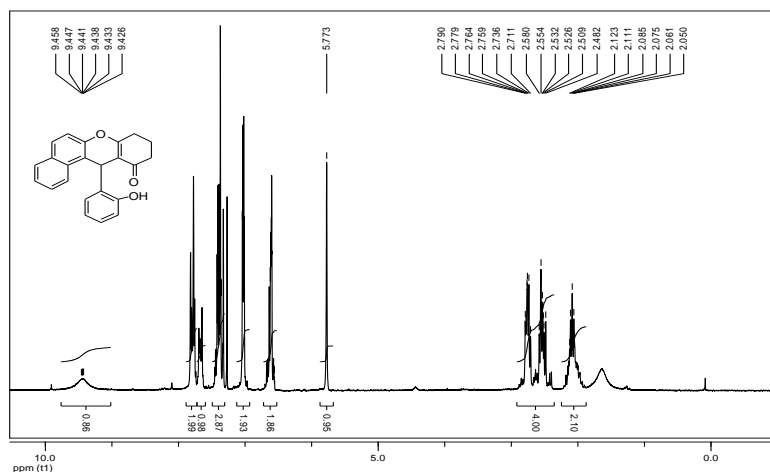


Figura 101: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **14**.

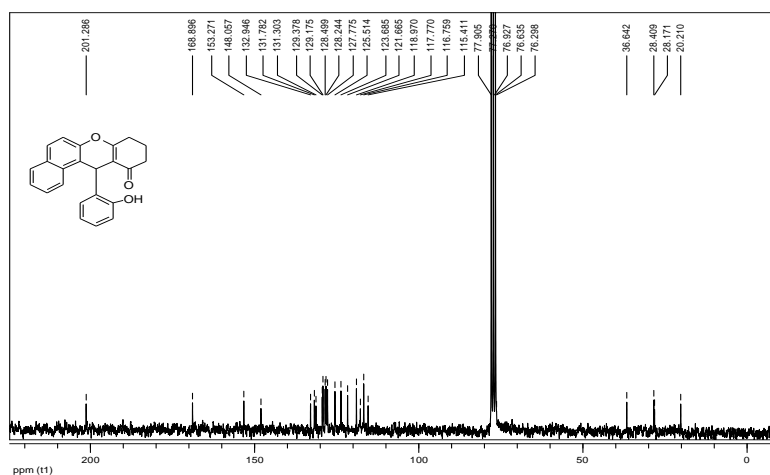


Figura 102: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **14**.

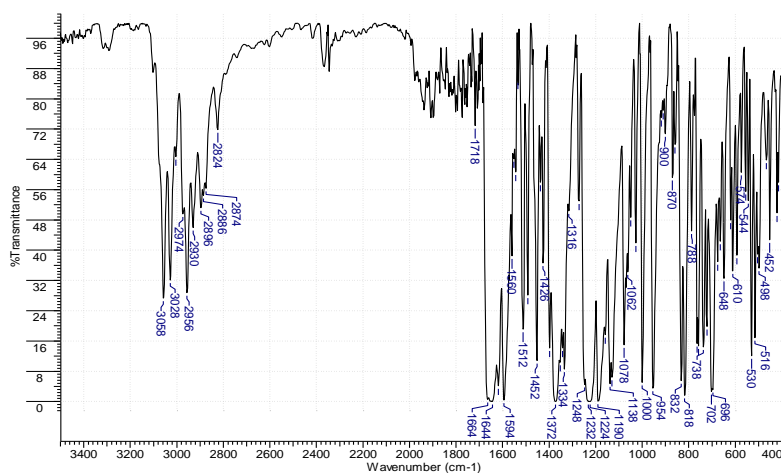


Figura 103: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **15**.

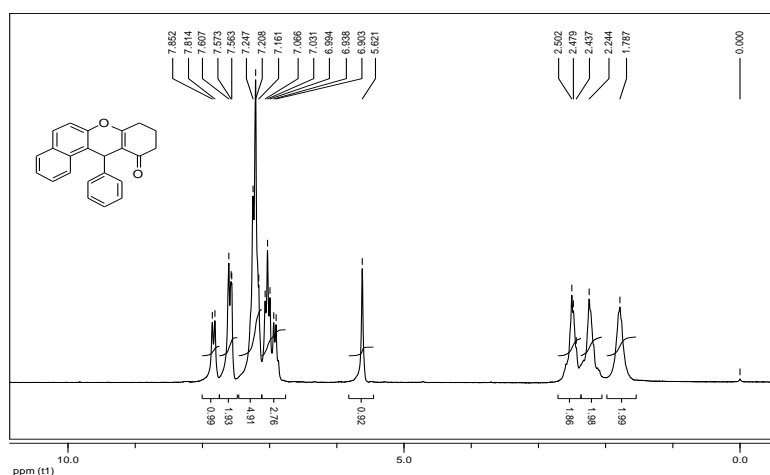


Figura 104: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **15**.

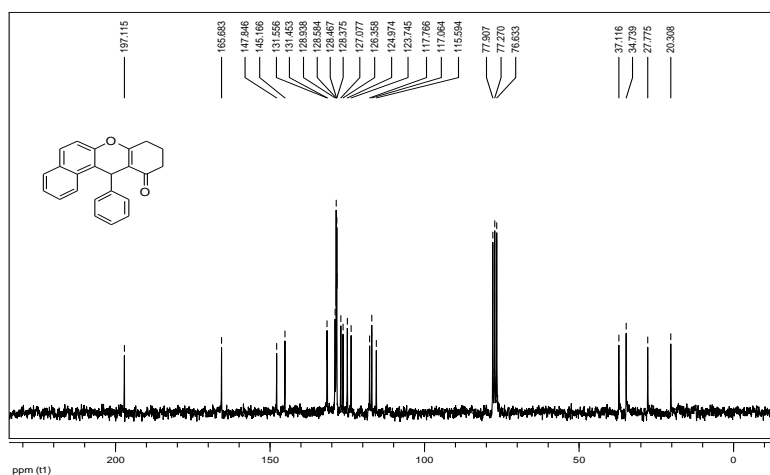


Figura 105: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **15**.

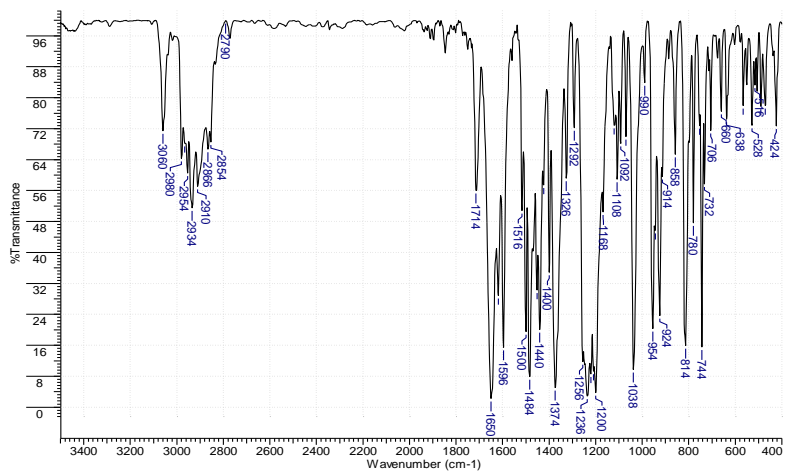


Figura 106: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **16**.

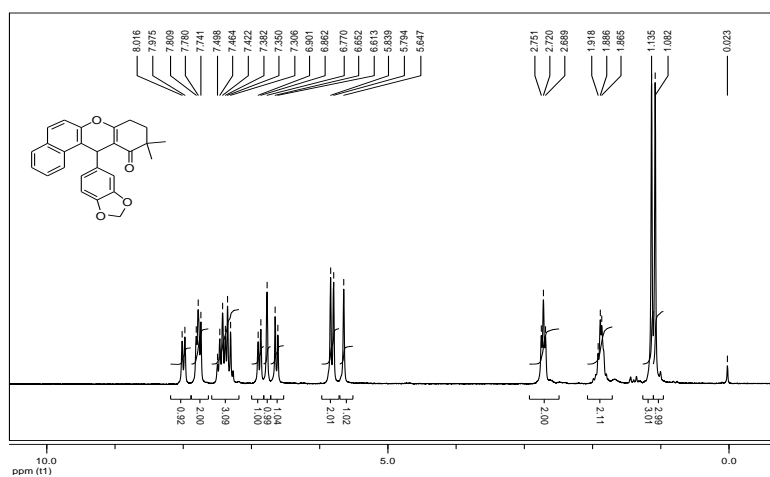


Figura 107: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **16**.

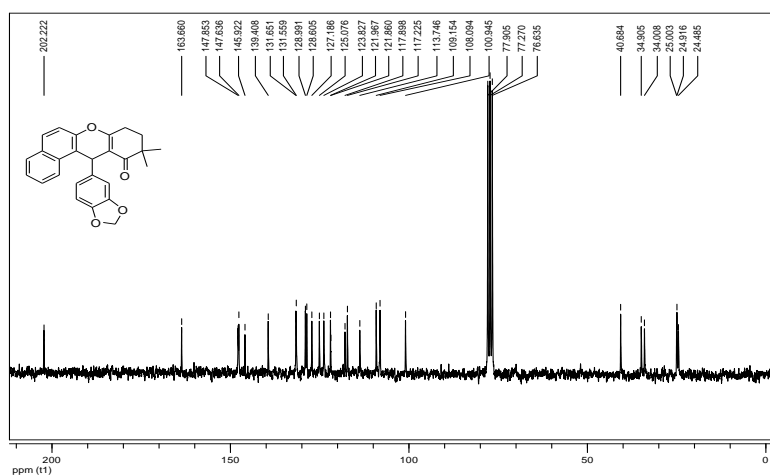


Figura 108: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **16**.

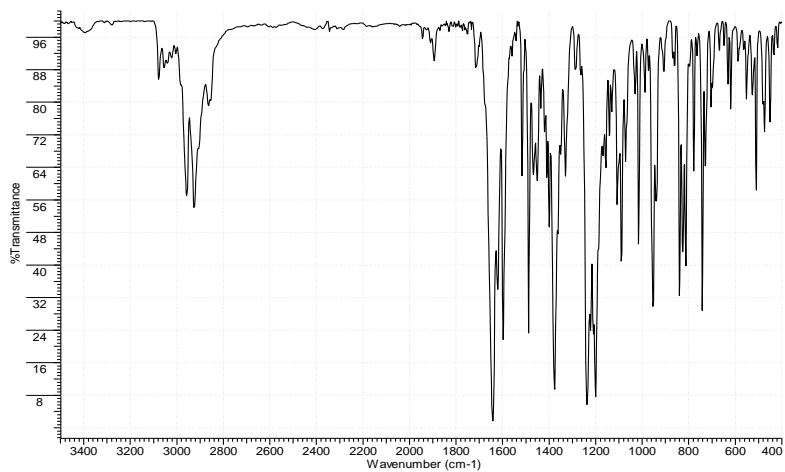


Figura 109: Espectro no IV (KBr, cm⁻¹) do composto 17.

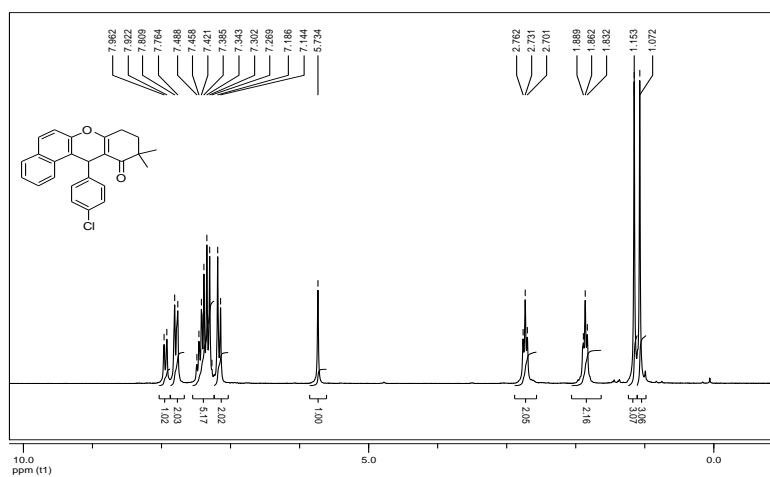


Figura 110: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃) do composto 17.

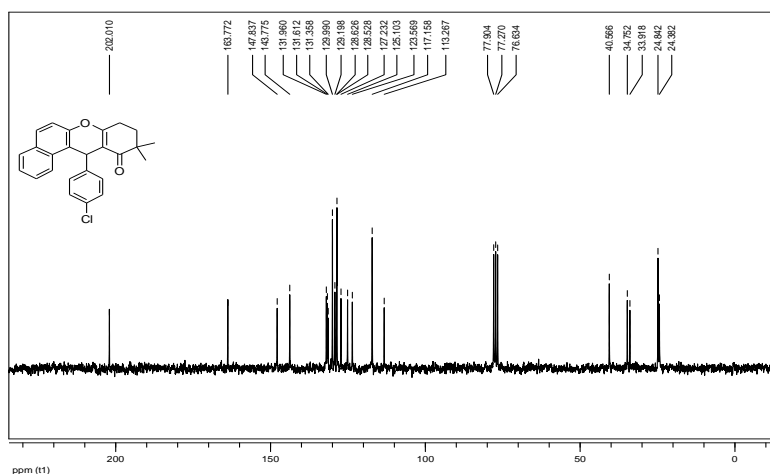


Figura 111: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃) do composto 17.

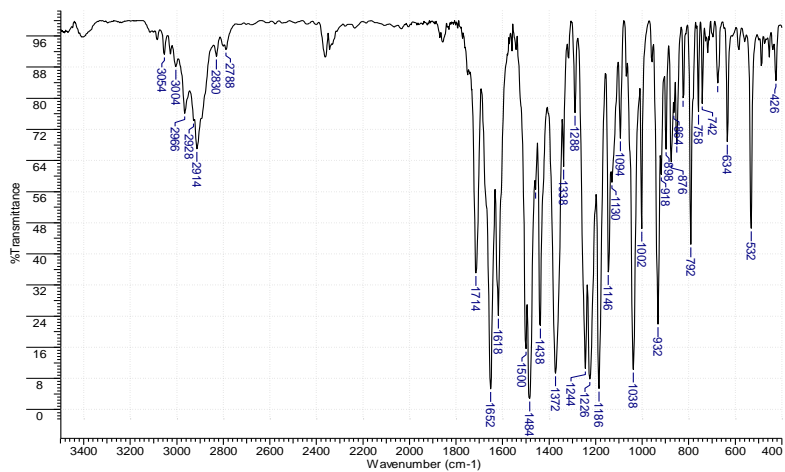


Figura 112: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **18**.

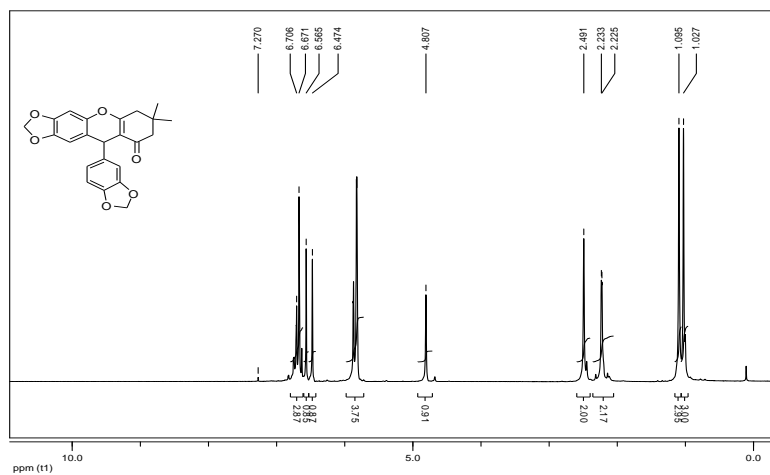


Figura 113: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **18**.

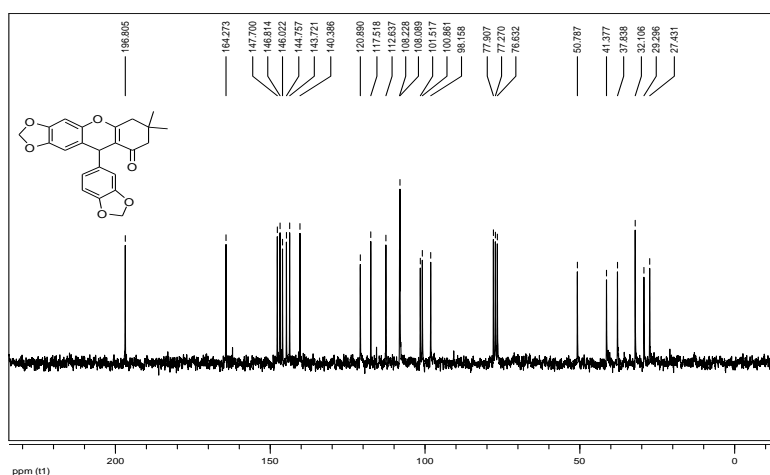


Figura 114: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **18**.

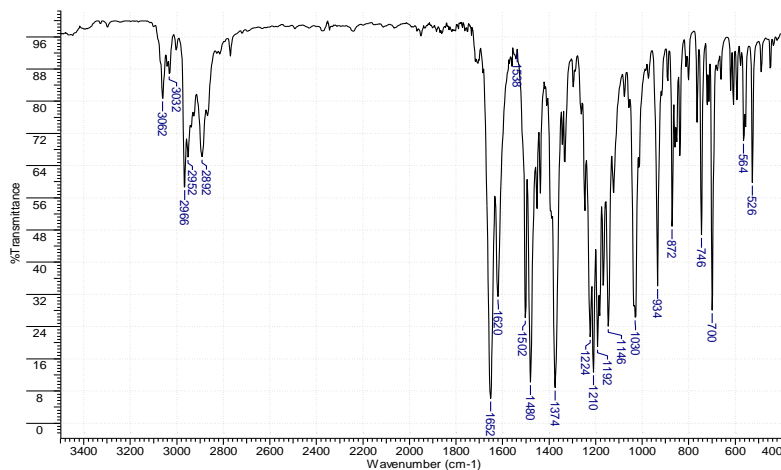


Figura 115: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **19**.

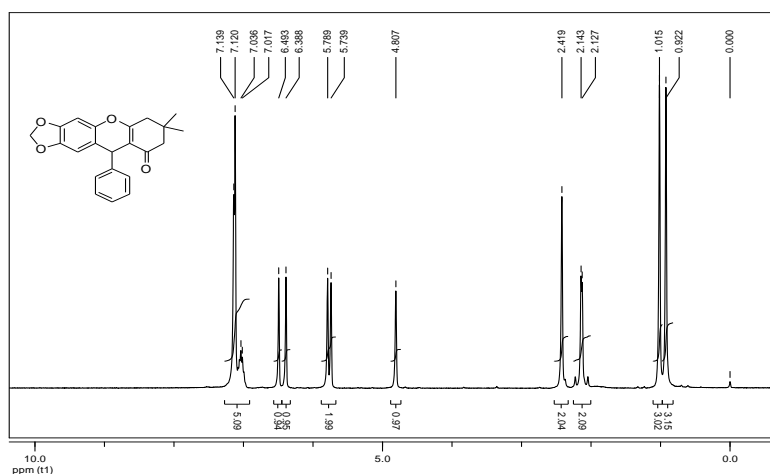


Figura 116: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **19**.

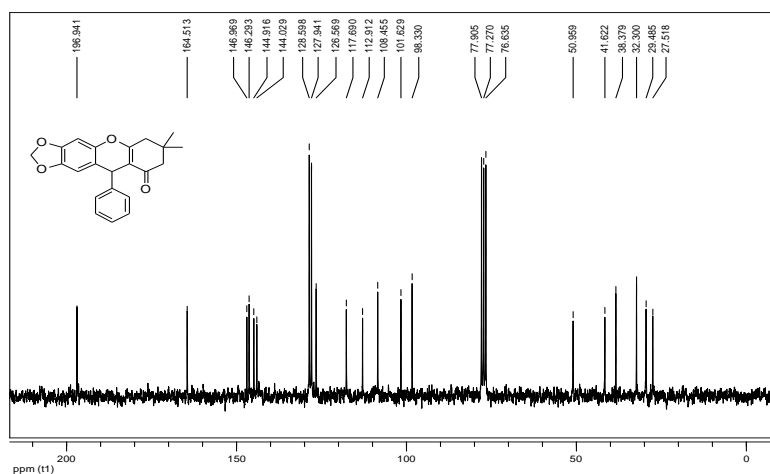


Figura 117: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **19**.

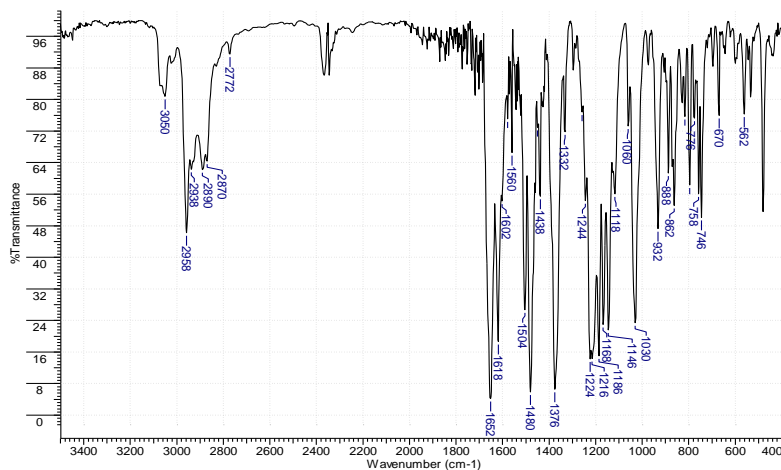


Figura 118: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 20.

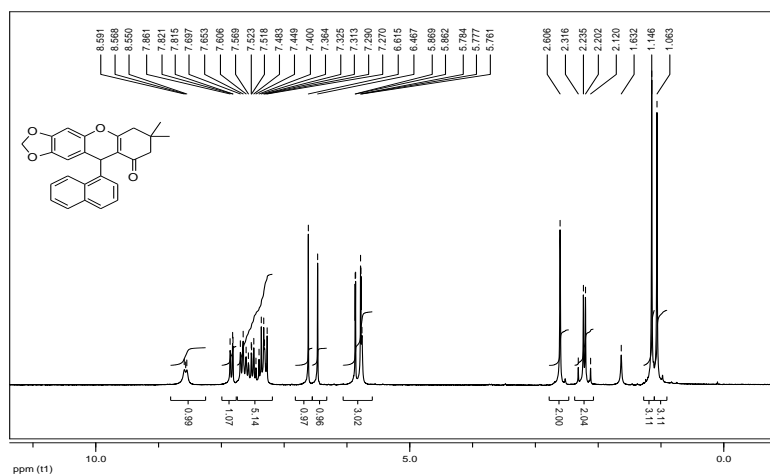


Figura 119: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 20.

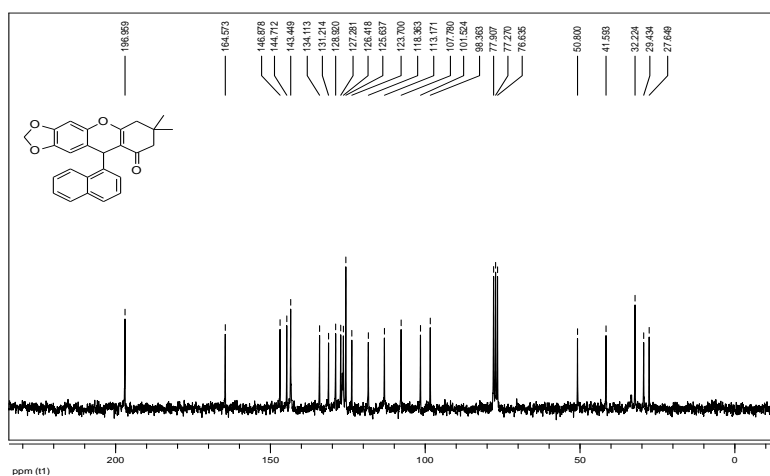


Figura 120: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 20.

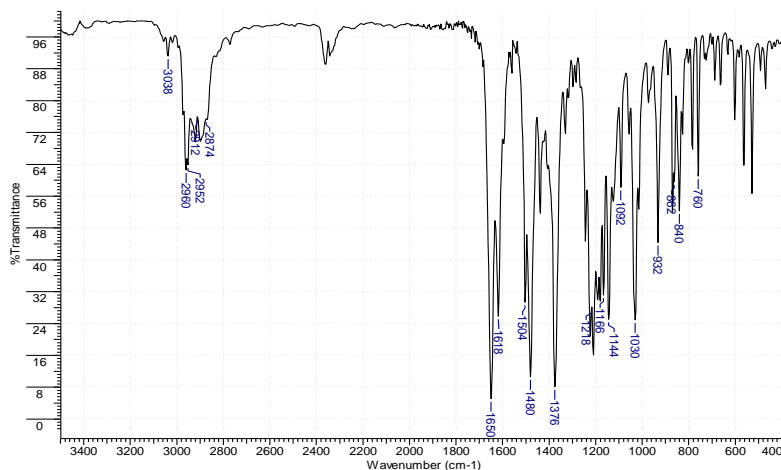


Figura 121: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **21**.

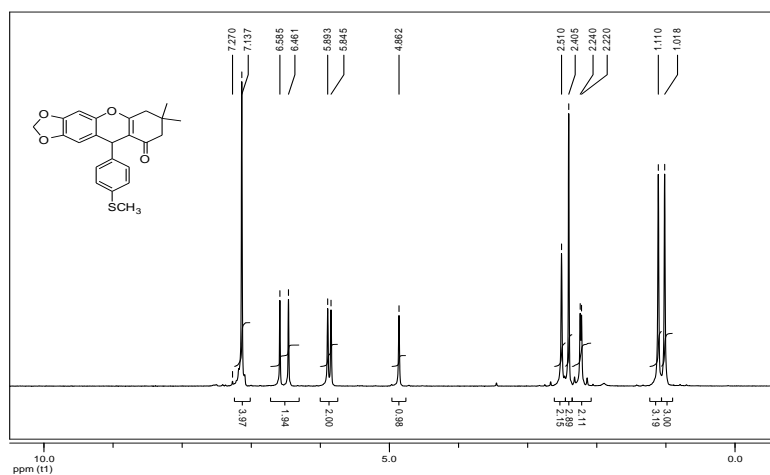


Figura 122: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **21**.

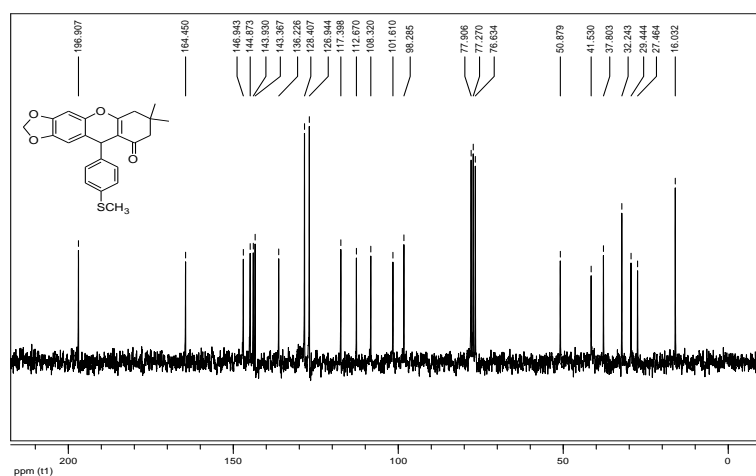


Figura 123: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **21**.

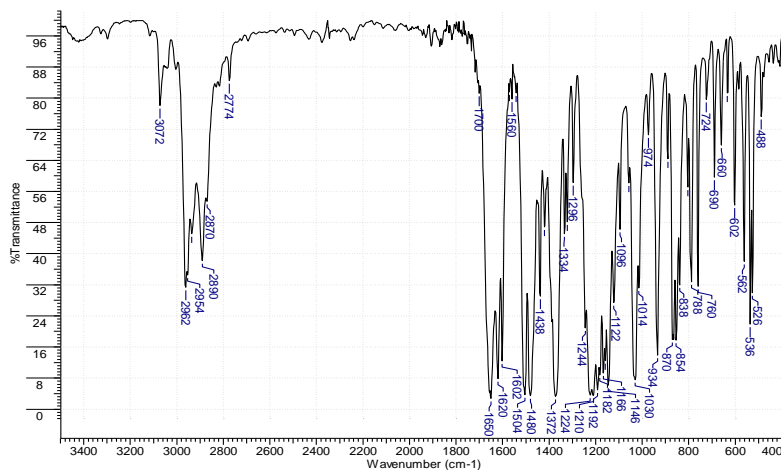


Figura 124: Espectro no IV (KBr, cm⁻¹) do composto 22.

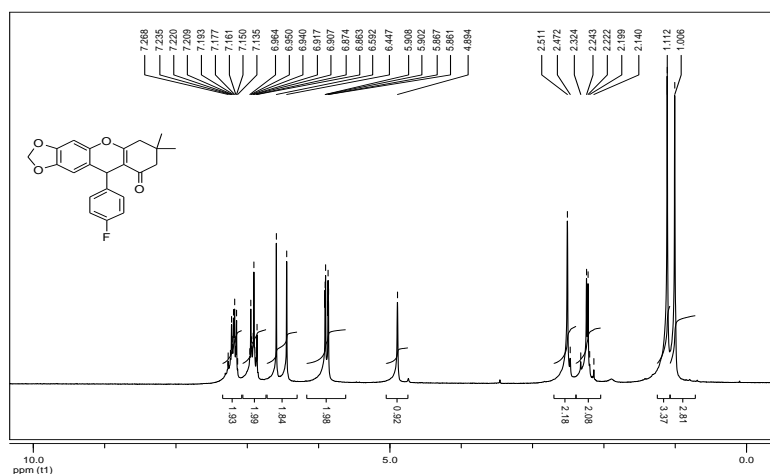


Figura 125: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃) do composto 22.

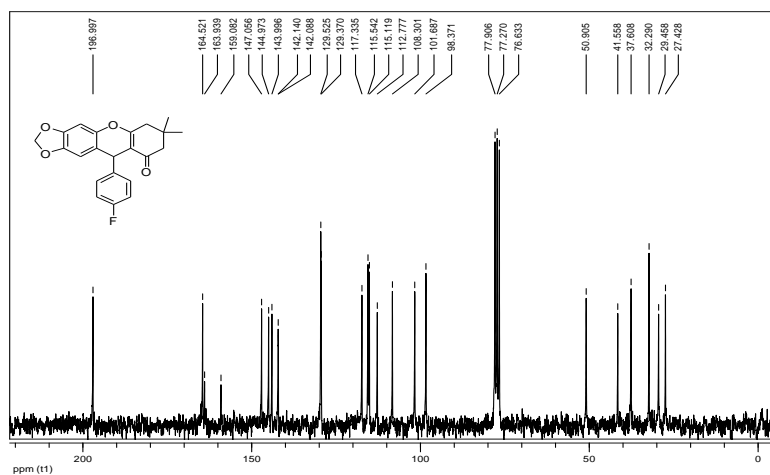


Figura 126: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃) do composto 22.

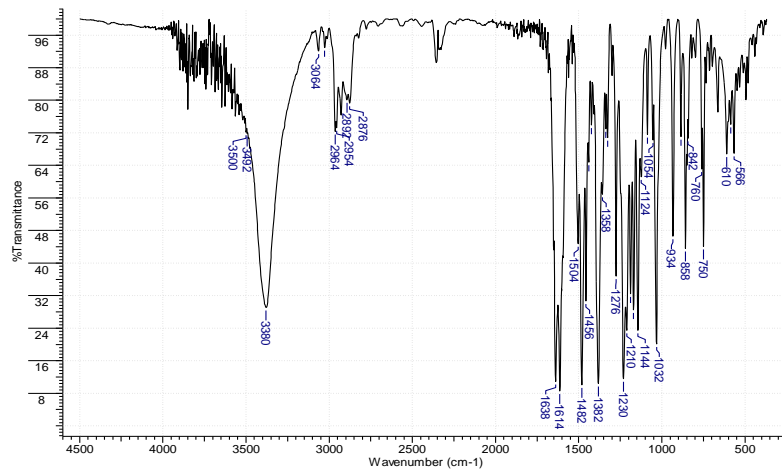


Figura 127: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 23.

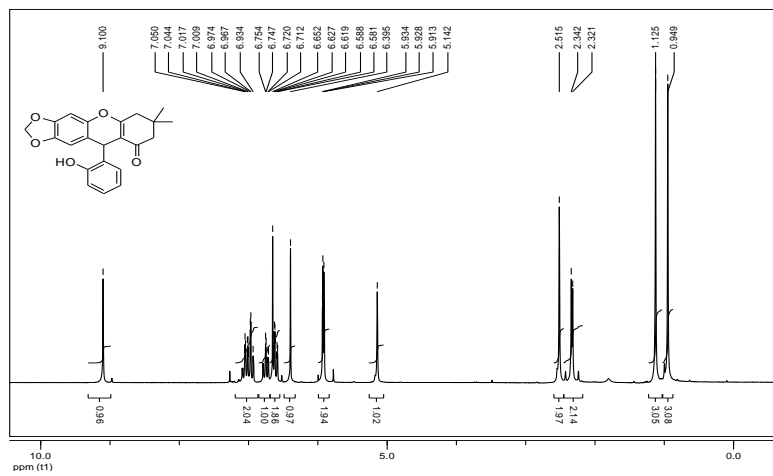


Figura 128: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto 23.

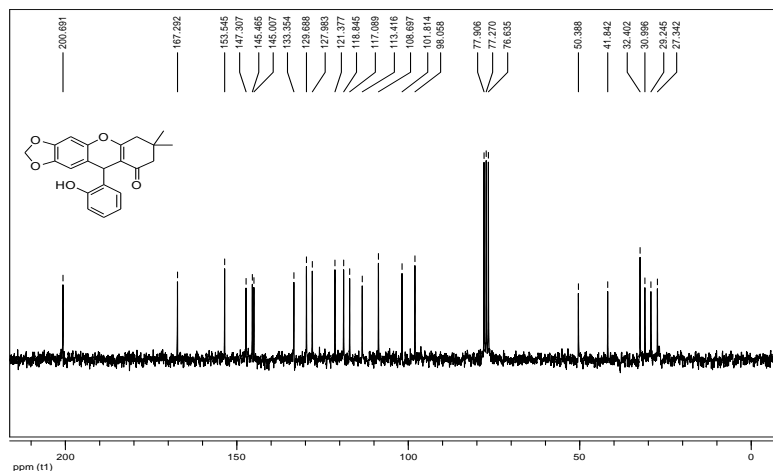


Figura 129: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto 23.

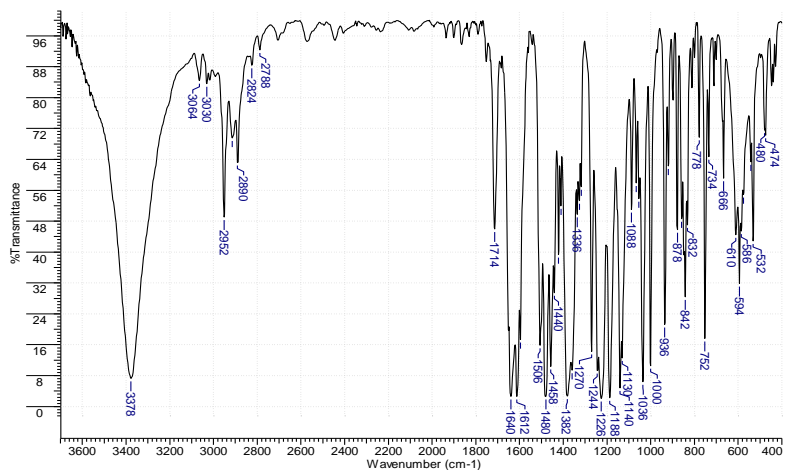


Figura 130: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **24**.

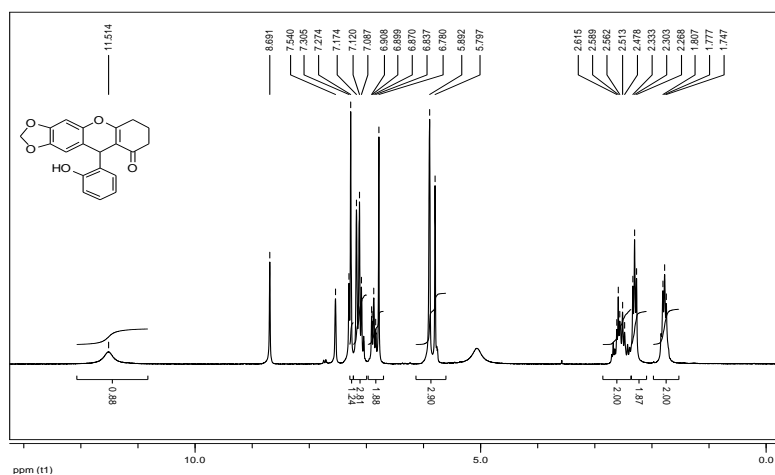


Figura 131: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; Pyr- d_5) do composto **24**.

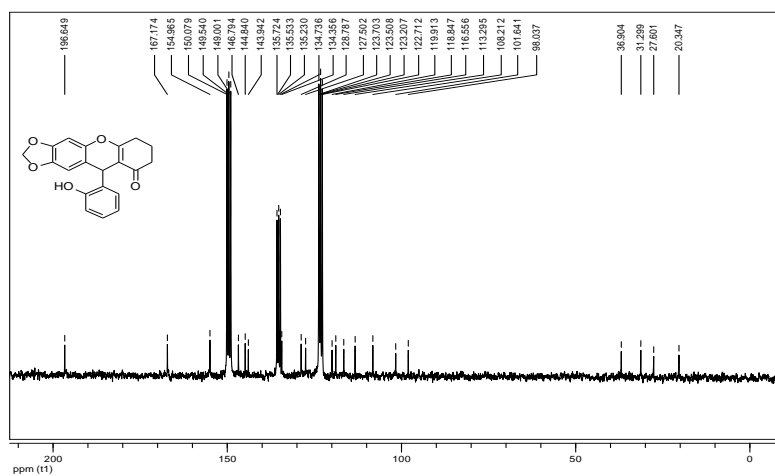


Figura 132: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; Pyr- d_5) do composto **24**.

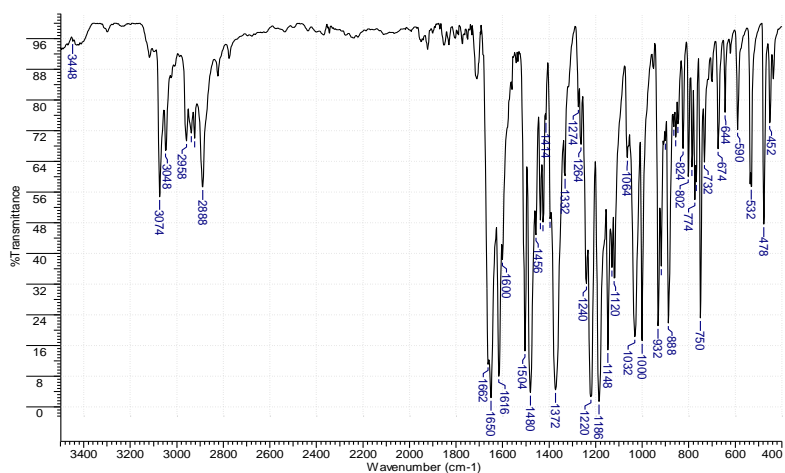


Figura 133: Espectro no IV (KBr, cm⁻¹) do composto **25**.

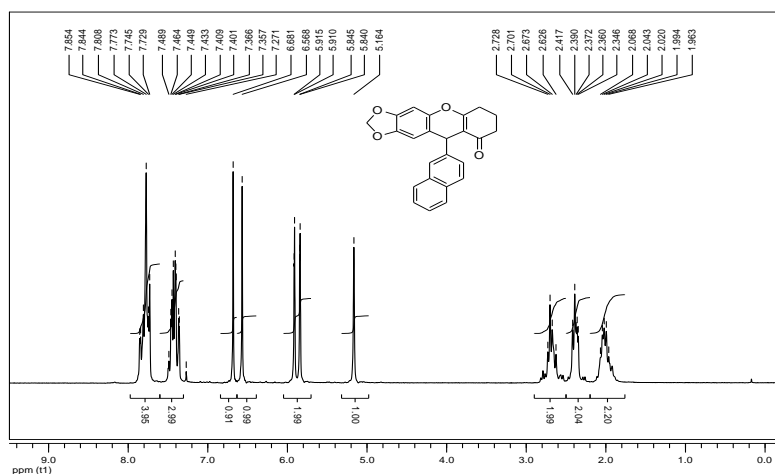


Figura 134: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃) do composto **25**.

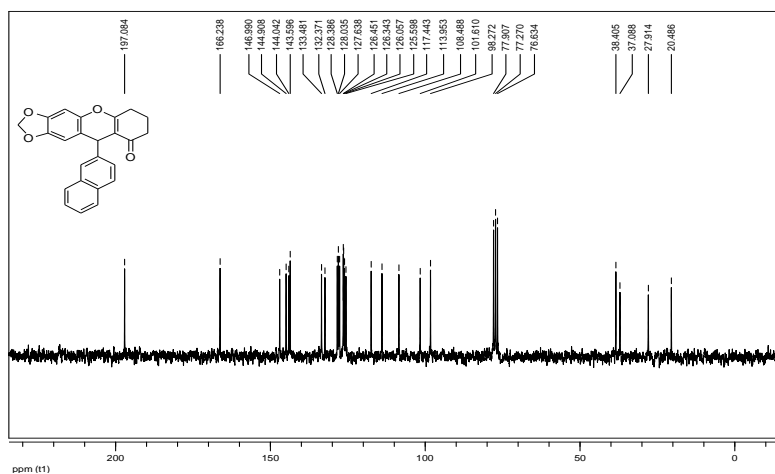


Figura 135: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃) do composto **25**.

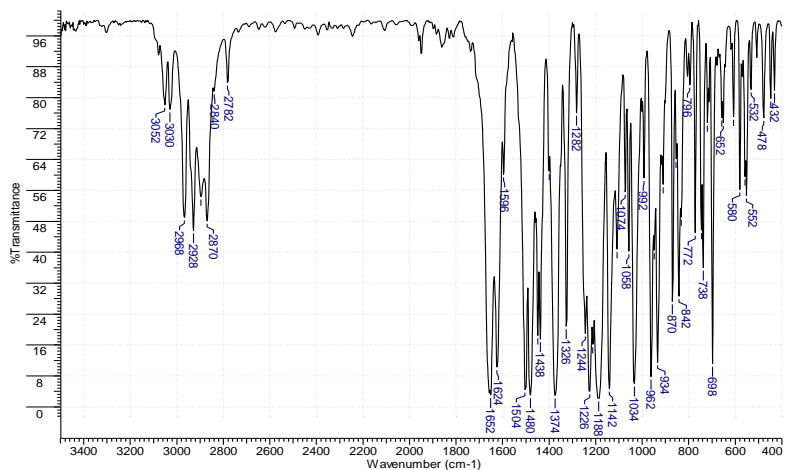


Figura 136: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **26**.

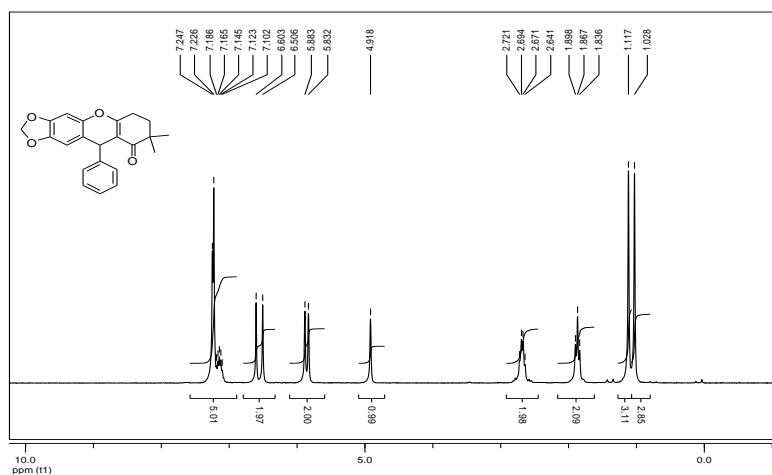


Figura 137: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **26**.

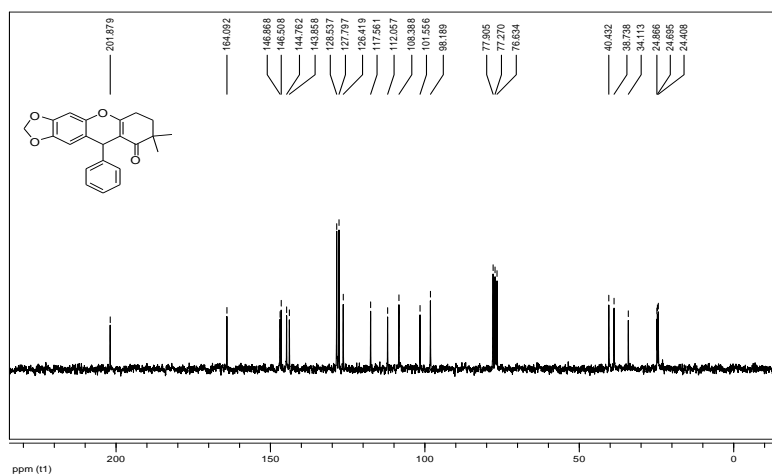


Figura 138: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **26**.

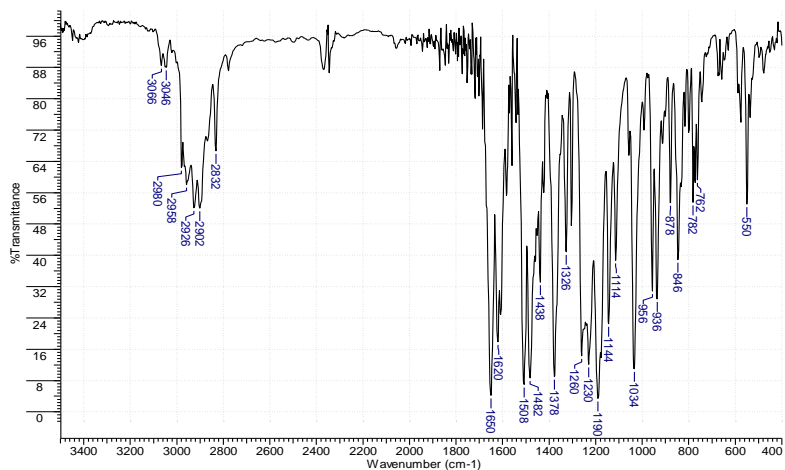


Figura 139: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **27**.

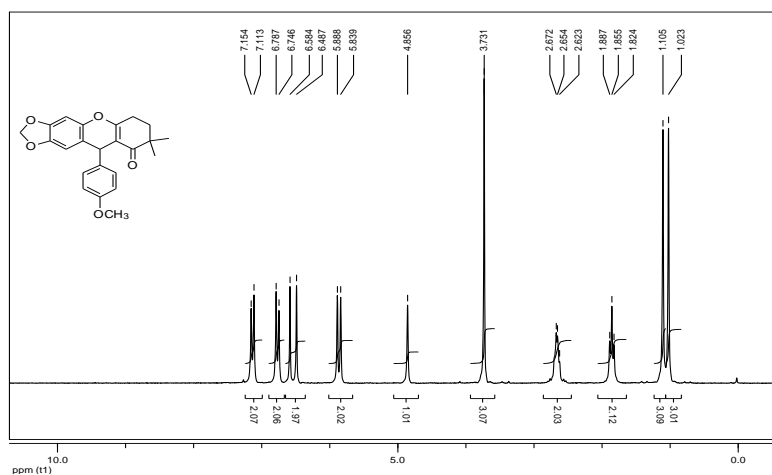


Figura 140: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **27**.

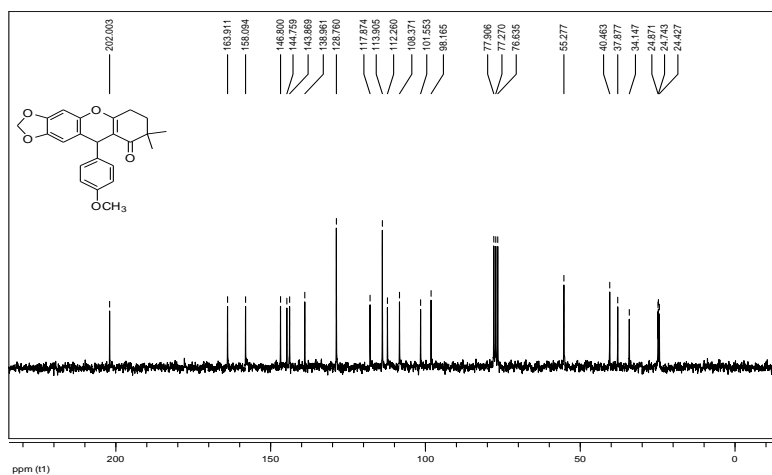


Figura 141: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **27**.

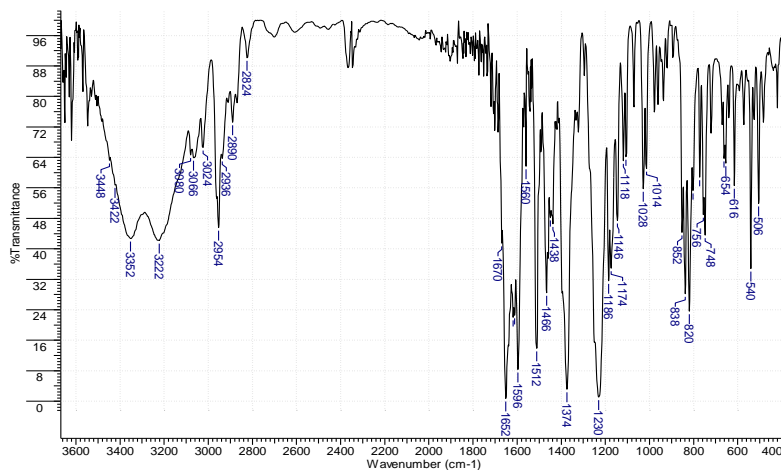


Figura 142: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **28**.

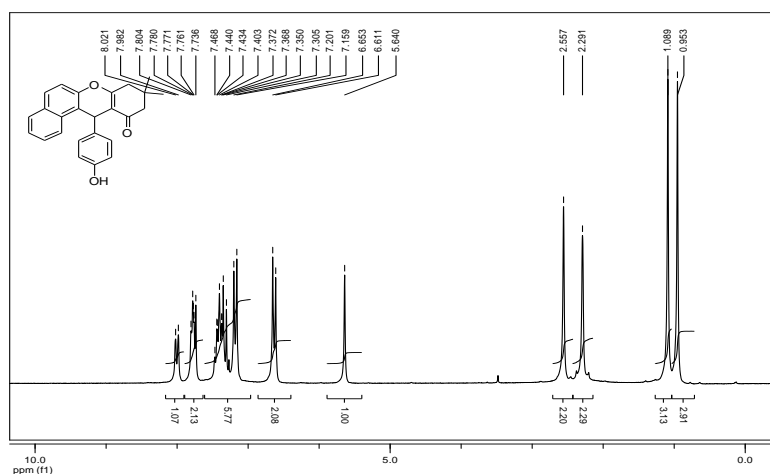


Figura 143: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **28**.

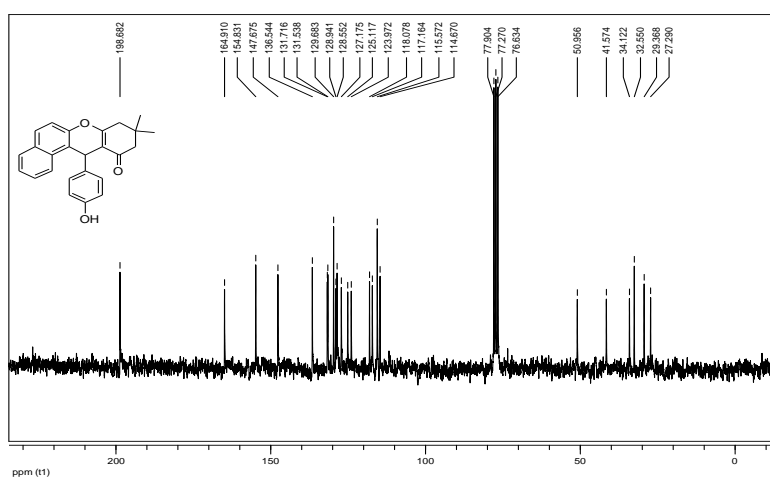


Figura 144: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **28**.

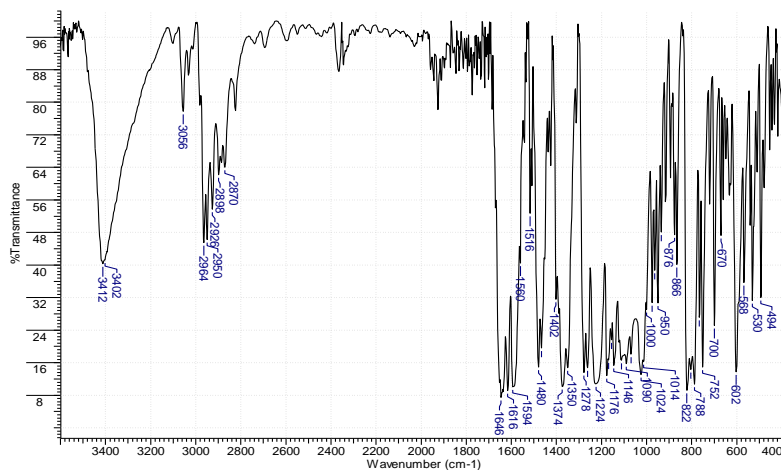


Figura 145: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto 29.

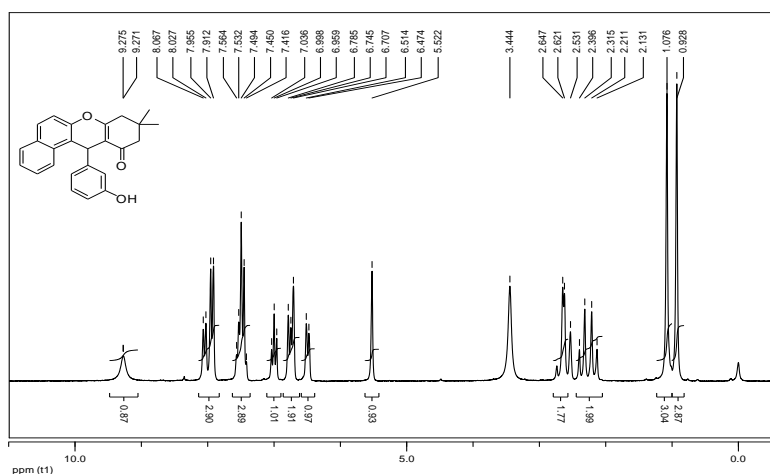


Figura 146: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) do composto 29.

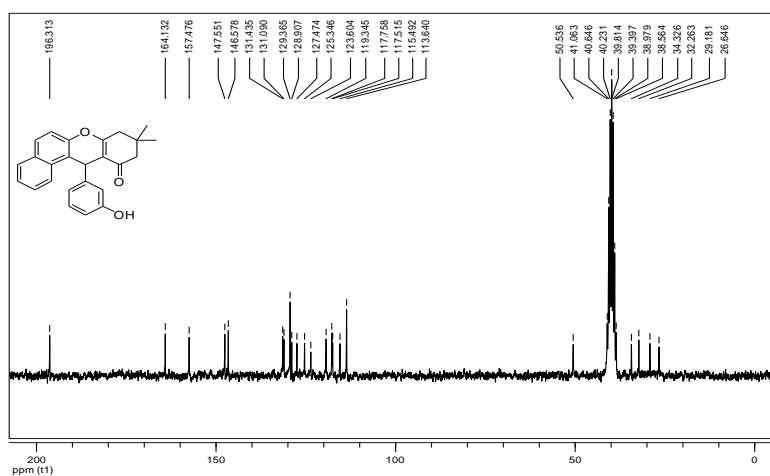


Figura 147: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; $\text{DMSO}-d_6$) do composto 29.

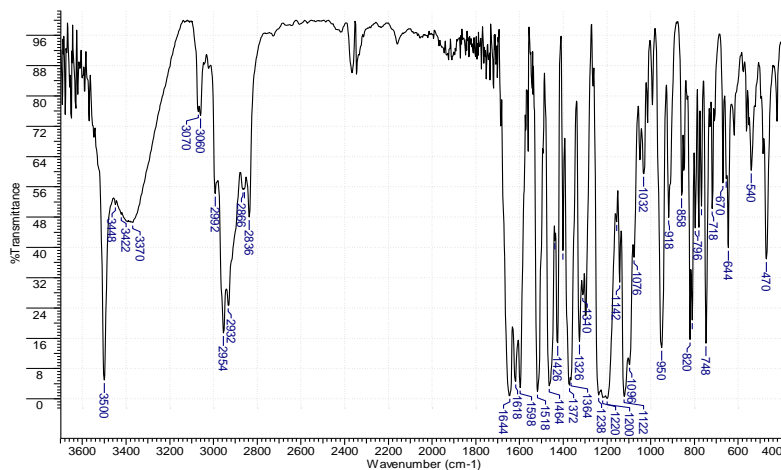


Figura 148: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **30**.

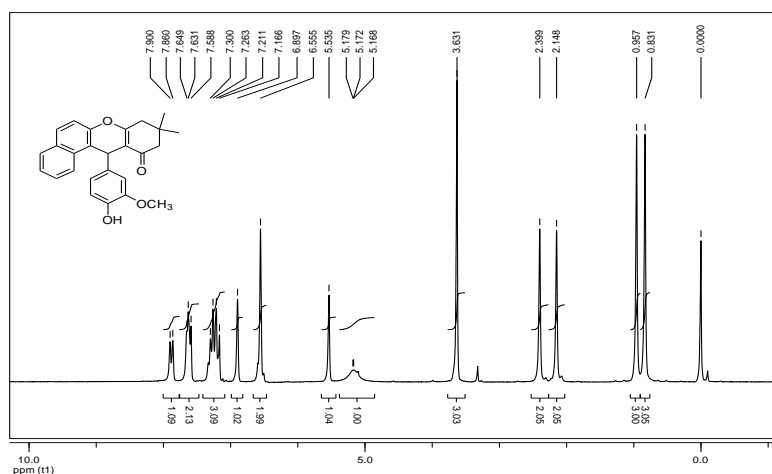


Figura 149: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **30**.

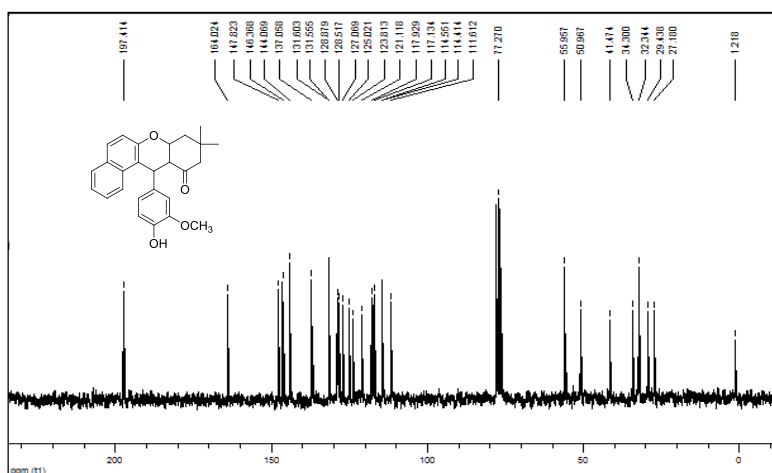


Figura 150: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **30**.

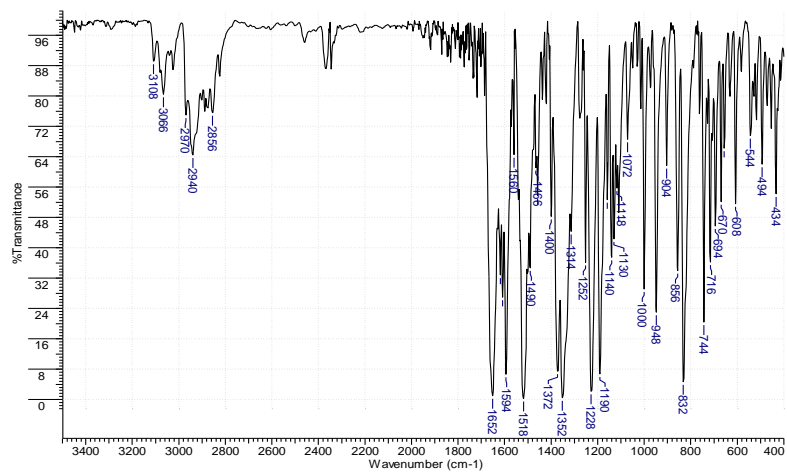


Figura 151: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **31**.

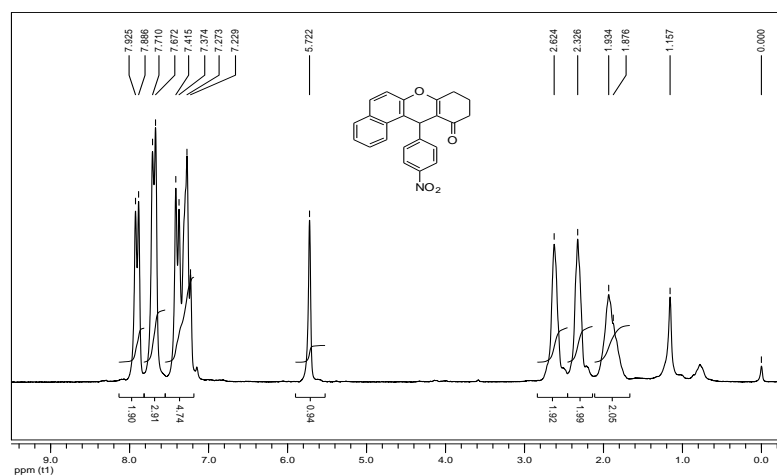


Figura 152: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **31**.

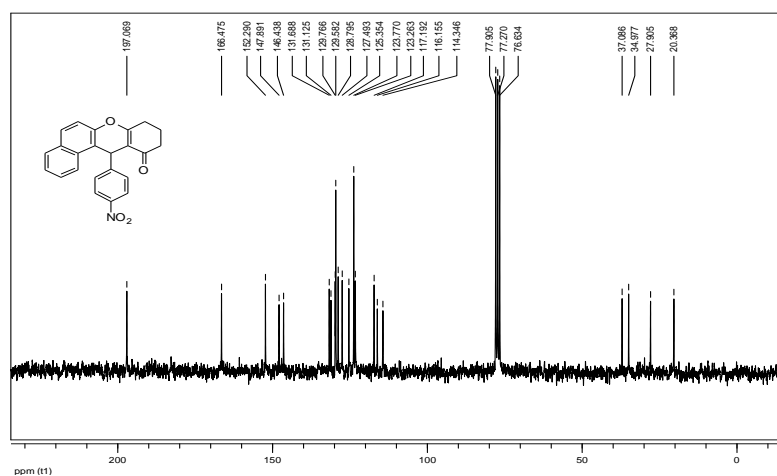


Figura 153: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **31**.

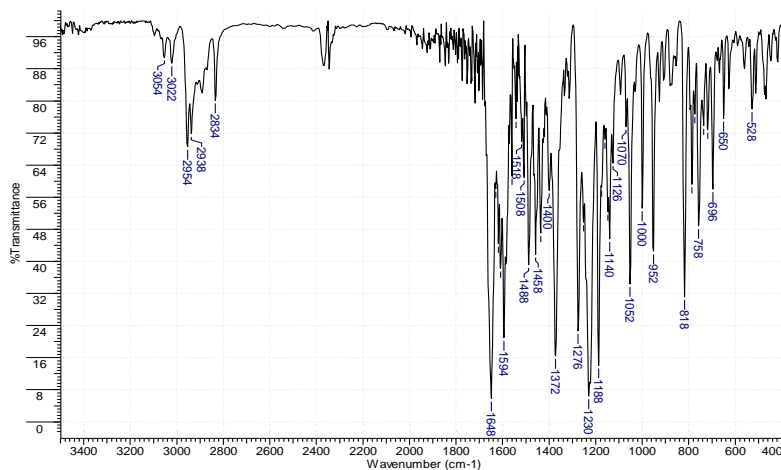


Figura 154: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **32**.

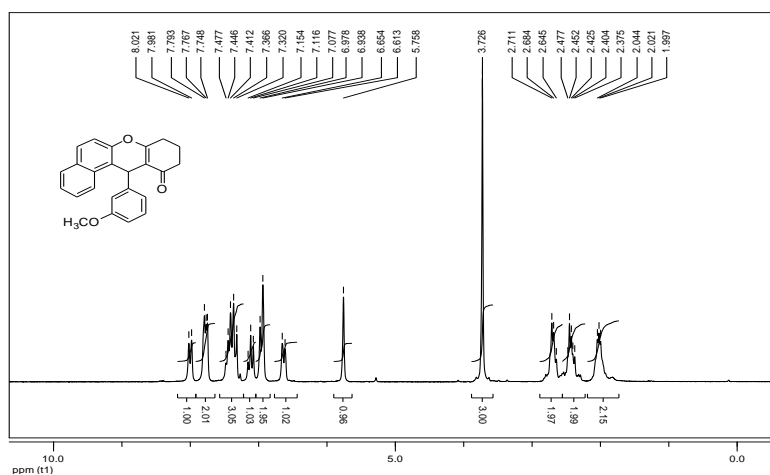


Figura 155: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **32**.

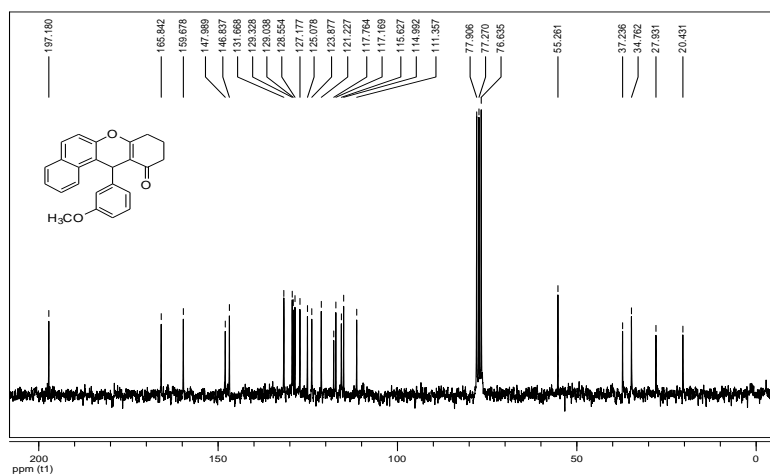


Figura 156: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **32**.

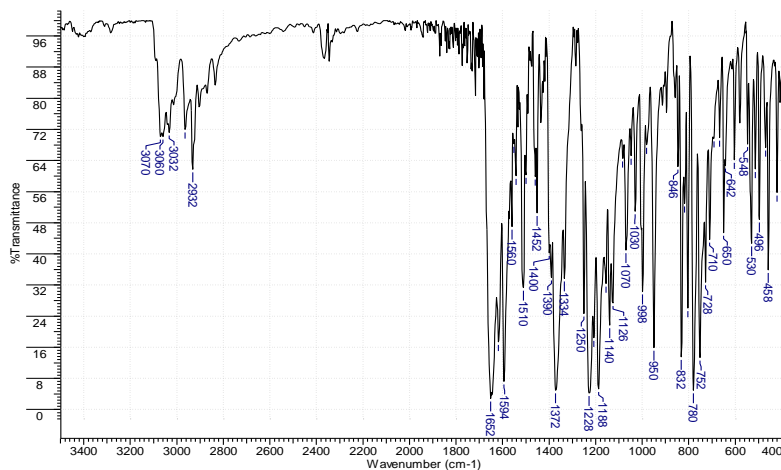


Figura 157: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **33**.

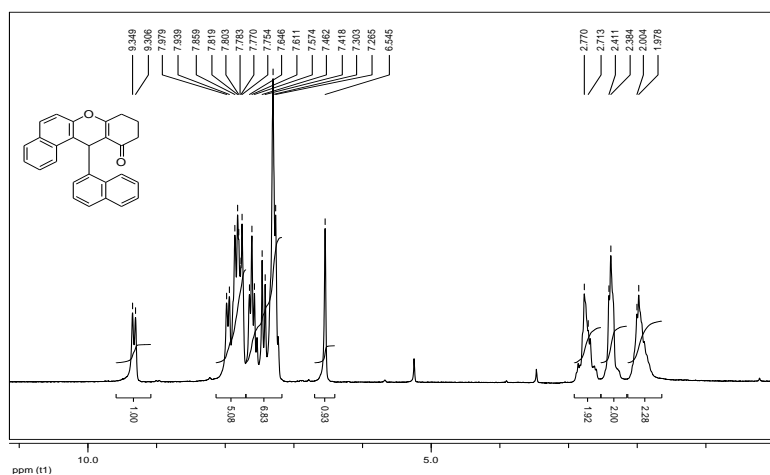


Figura 158: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **33**.

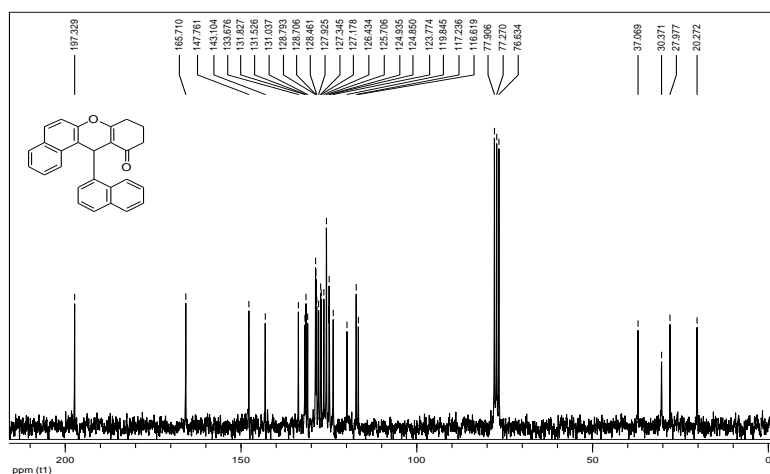


Figura 159: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **33**.

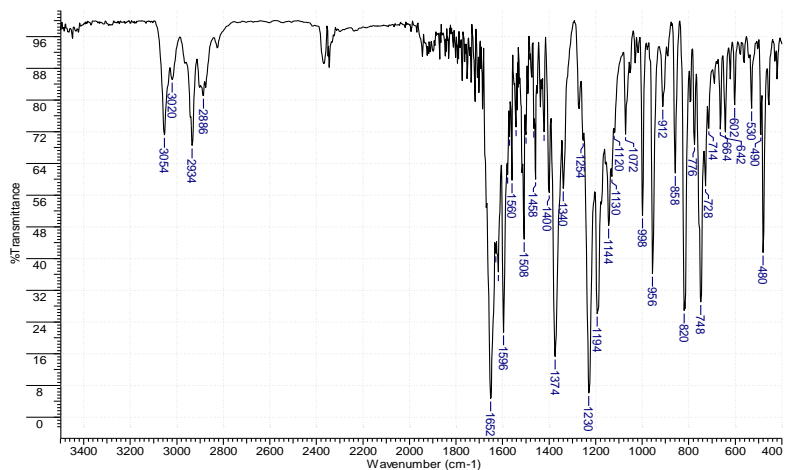


Figura 160: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **34**.

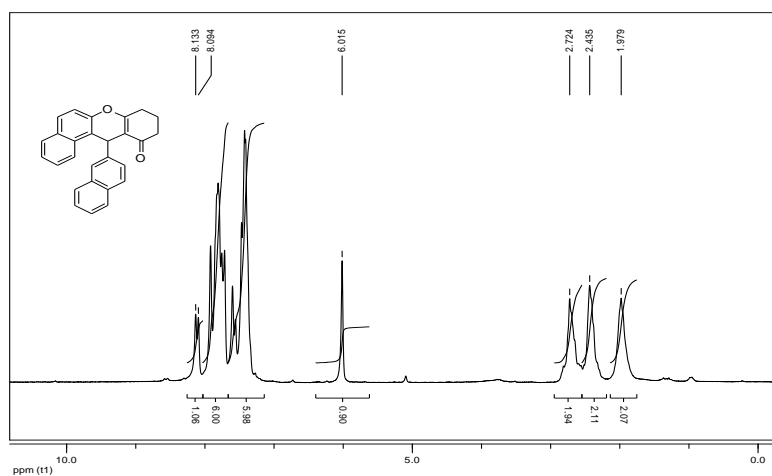


Figura 161: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **34**.

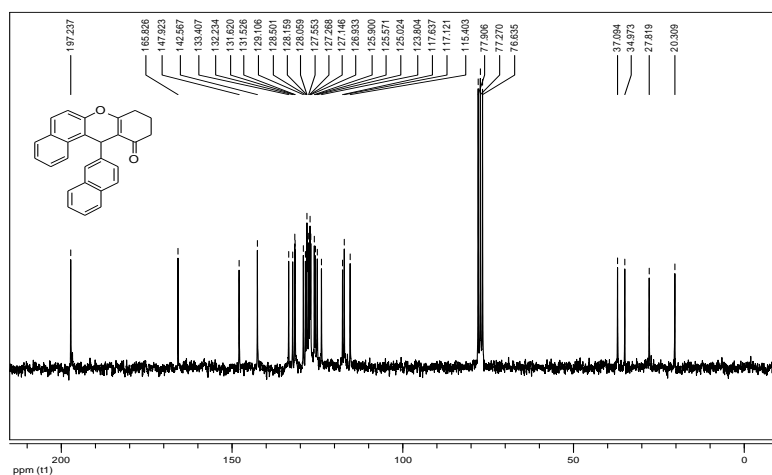


Figura 162: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **34**.

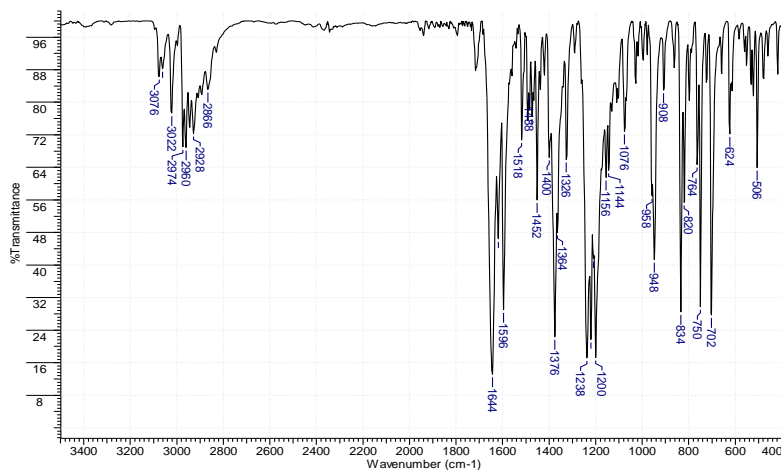


Figura 163: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **35**.

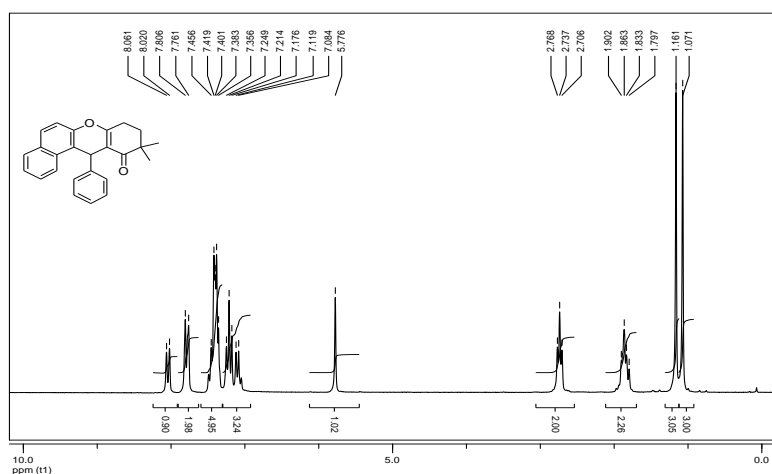


Figura 164: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **35**.

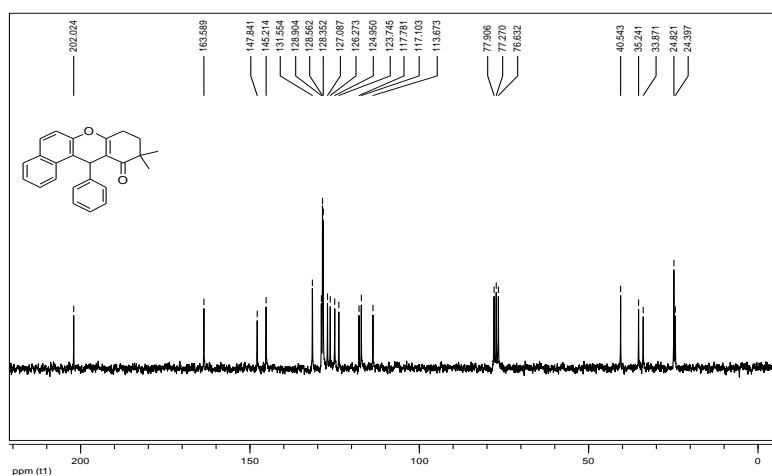


Figura 165: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **35**.

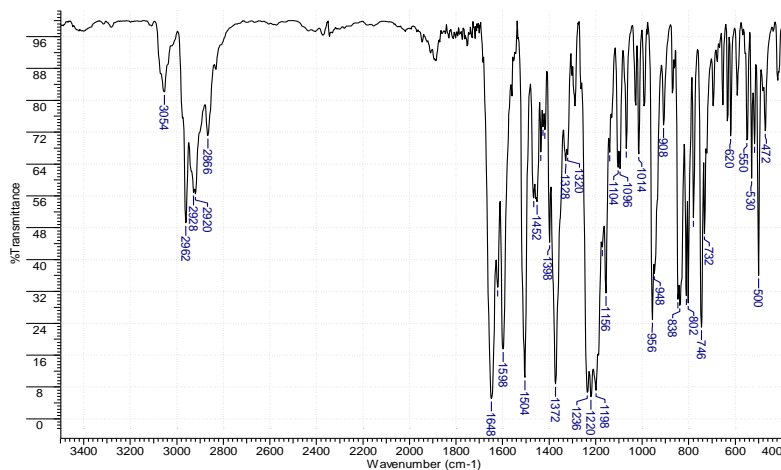


Figura 166: Espectro no IV (KBr, cm⁻¹) do composto **36**.

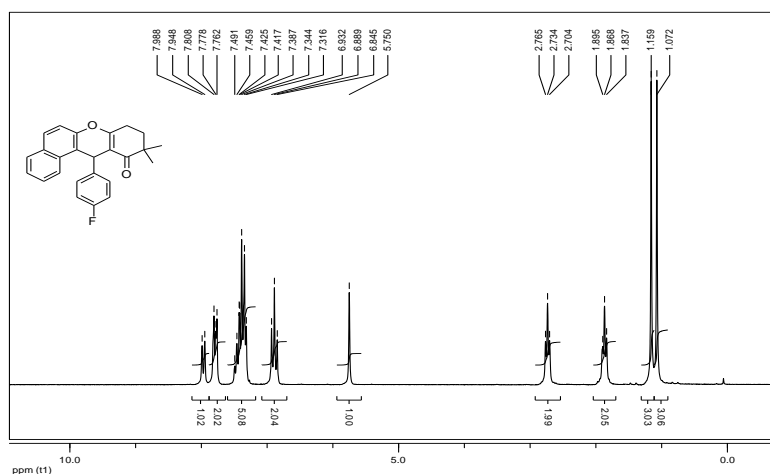


Figura 167: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃) do composto **36**.

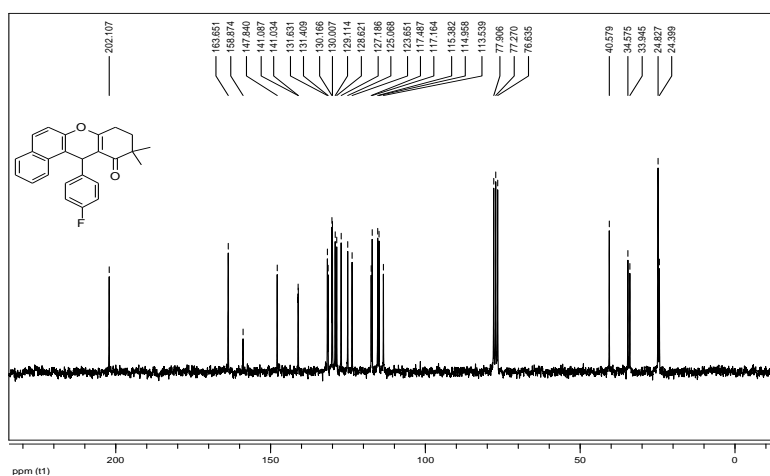


Figura 168: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃) do composto **36**.

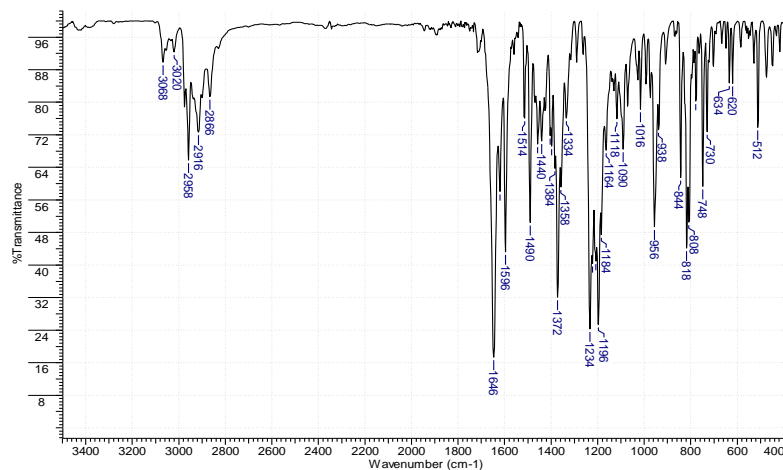


Figura 169: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **37**.

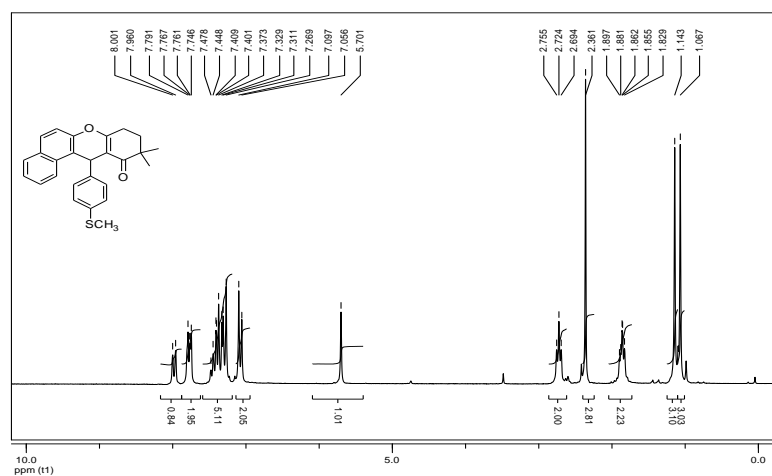


Figura 170: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **37**.

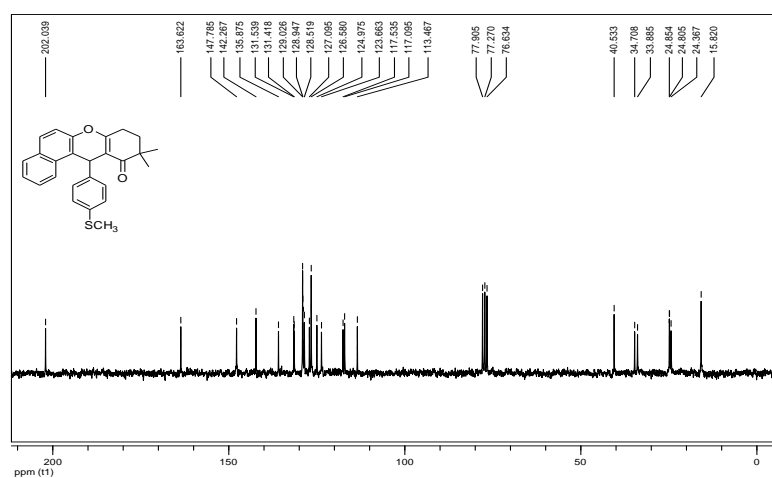


Figura 171: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **37**.

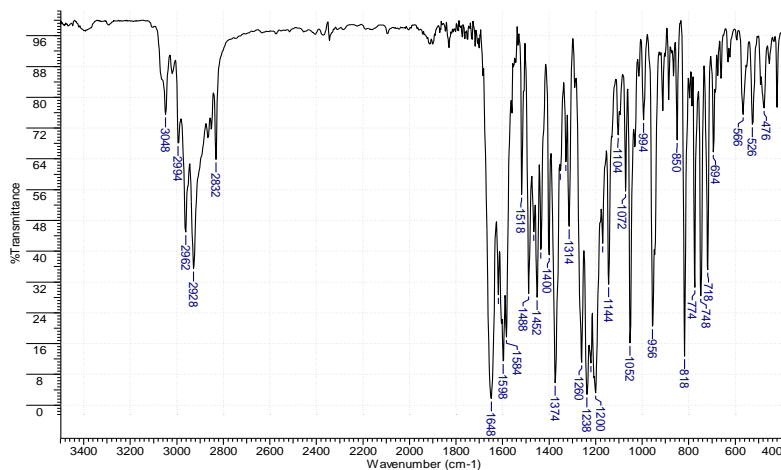


Figura 172: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **38**.

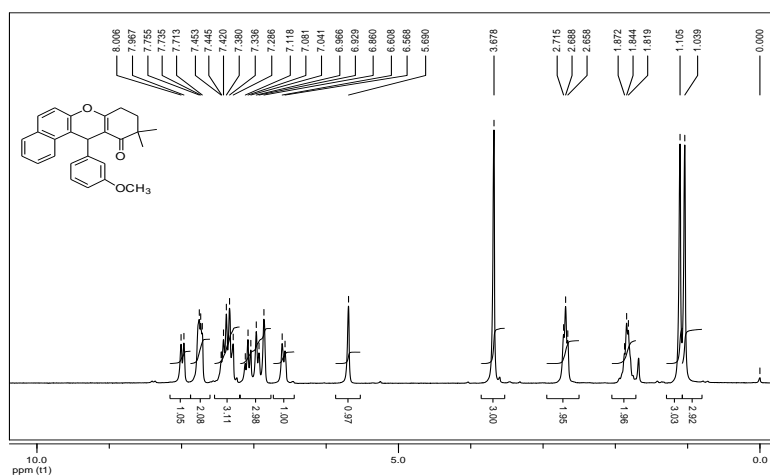


Figura 173: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **38**.

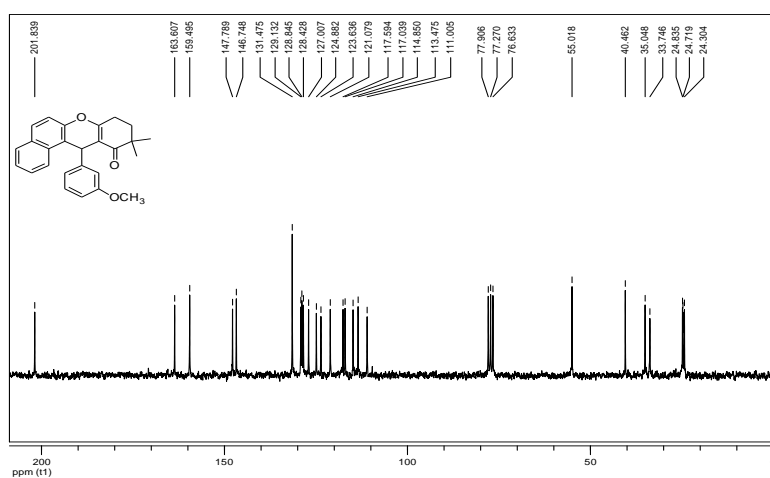


Figura 174: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **38**.

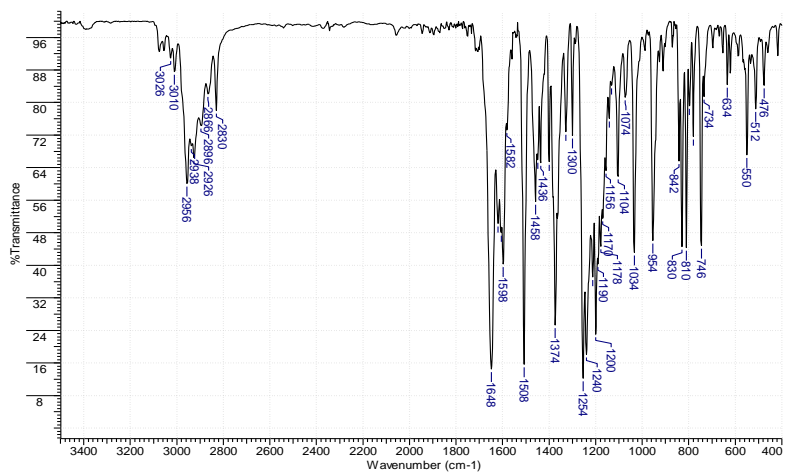


Figura 175: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **39**.

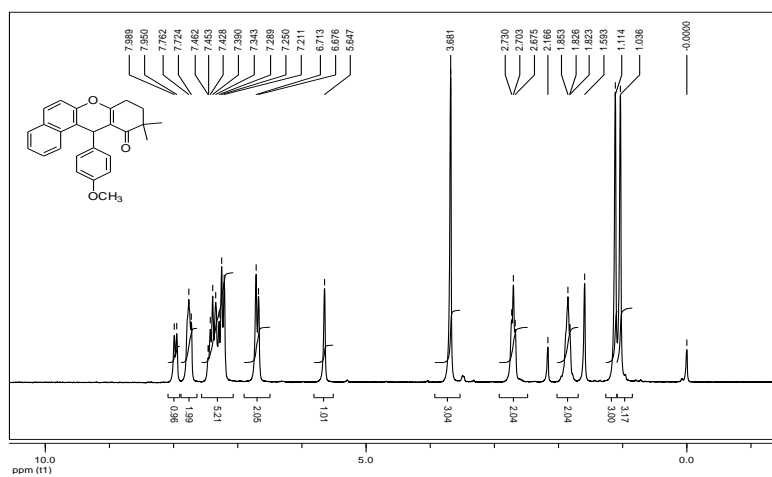


Figura 176: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **39**.

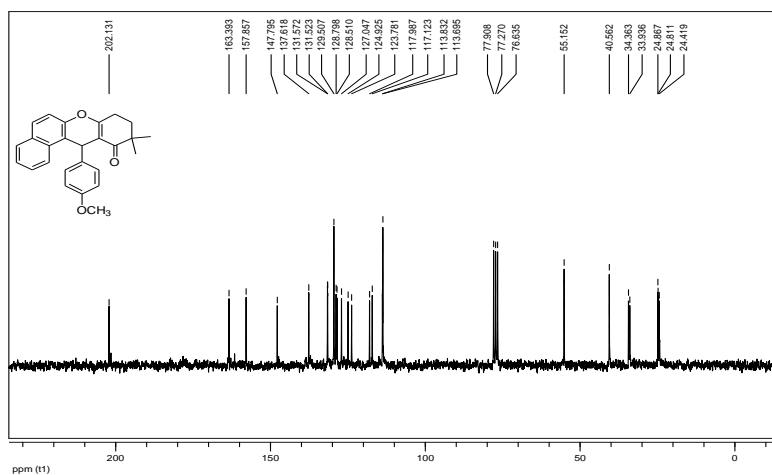


Figura 177: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **39**.

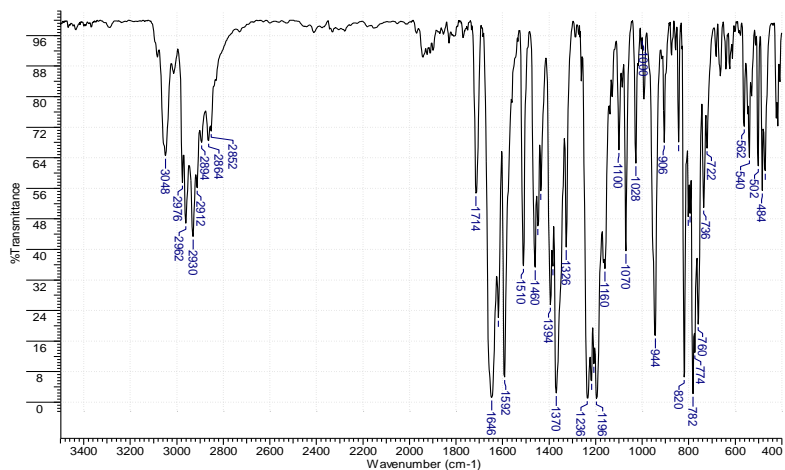


Figura 178: Espectro no IV (KBr, cm⁻¹) do composto **40**.

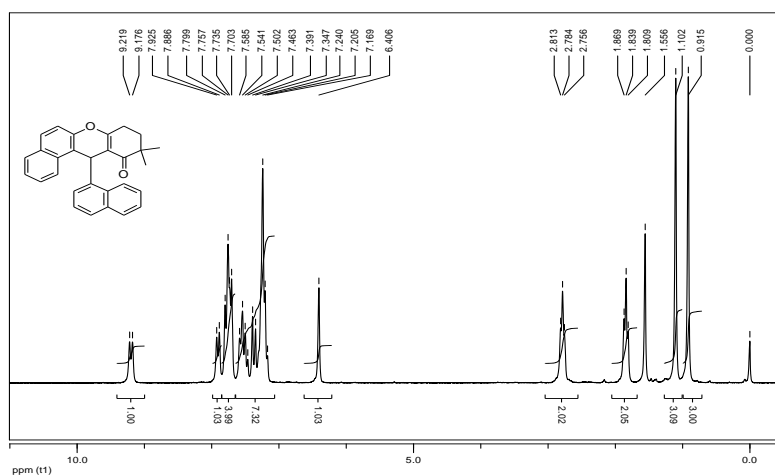


Figura 179: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃) do composto **40**.

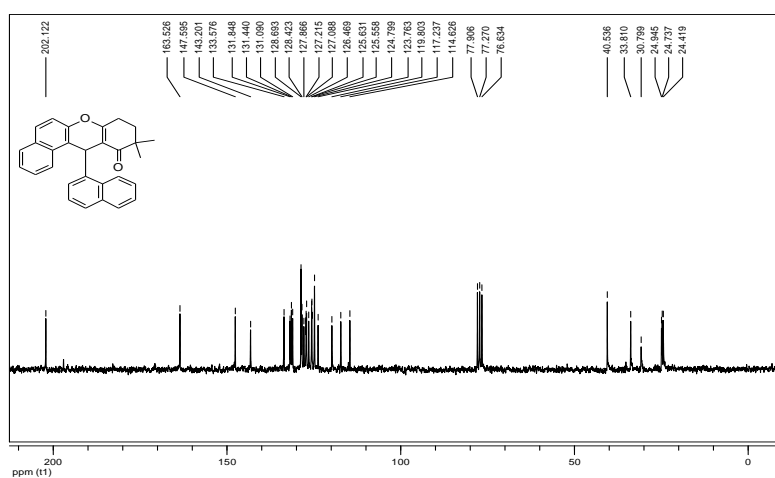


Figura 180: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃) do composto **40**.

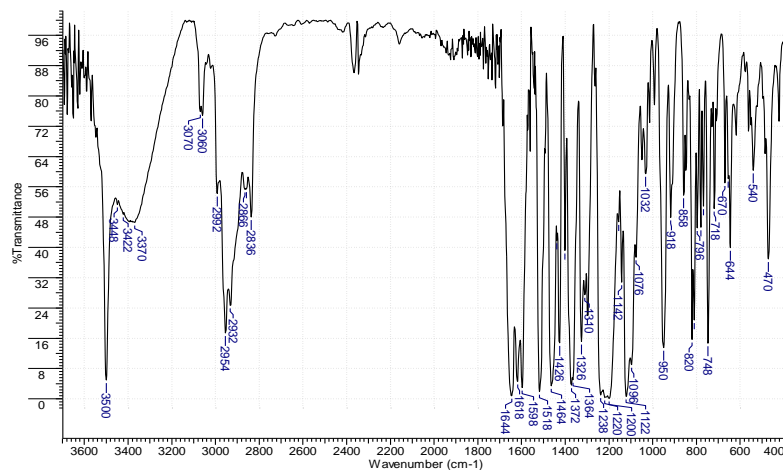


Figura 181: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **41**.

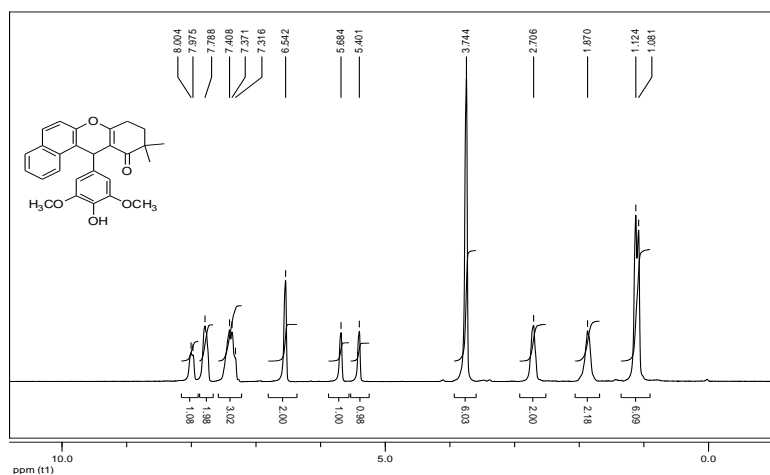


Figura 182: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **41**.

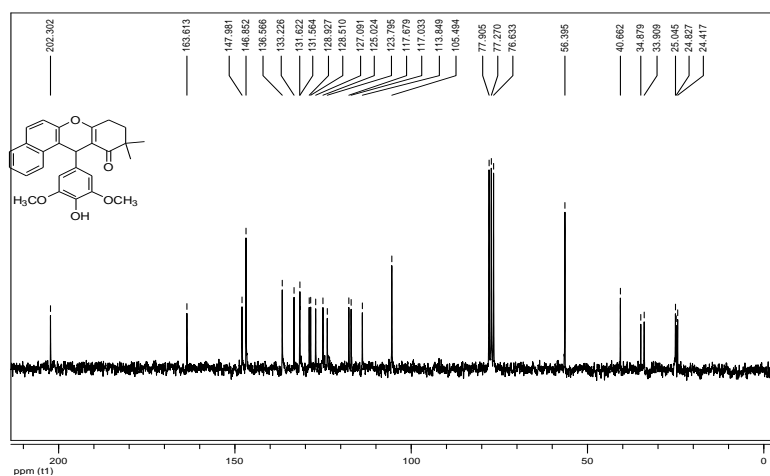


Figura 183: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **41**.

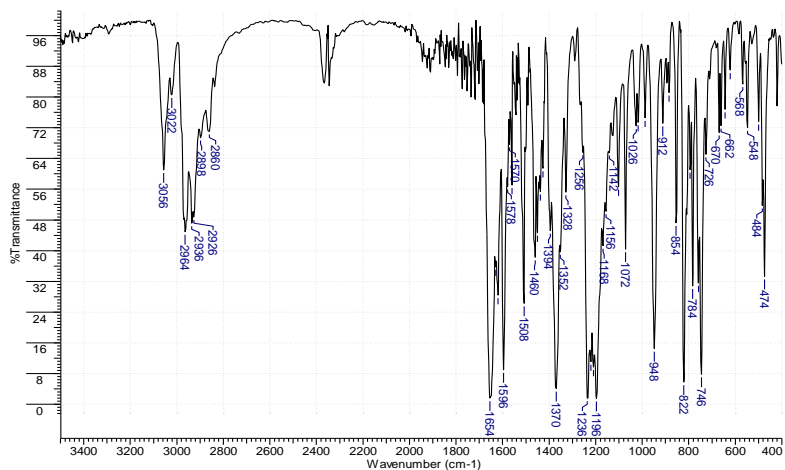


Figura 184: Espectro no IV (KBr, cm⁻¹) do composto 42.

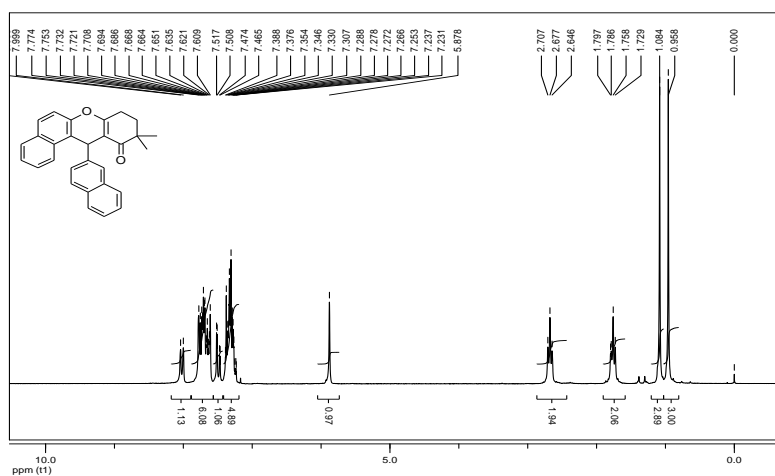


Figura 185: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃) do composto 42.

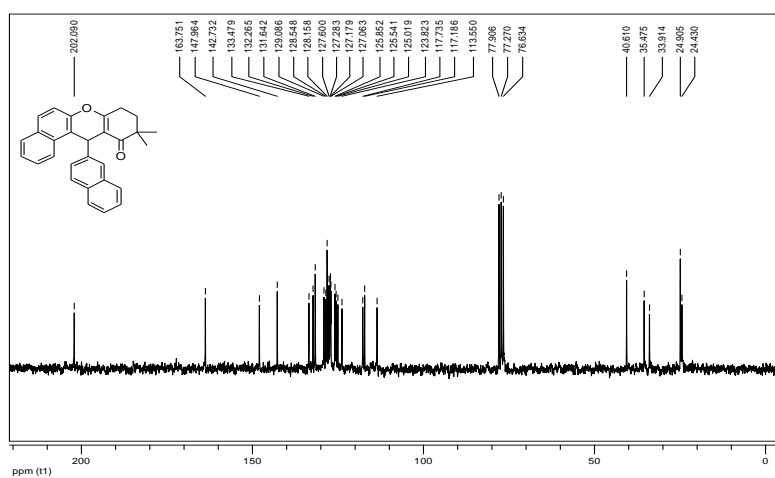


Figura 186: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃) do composto 42.

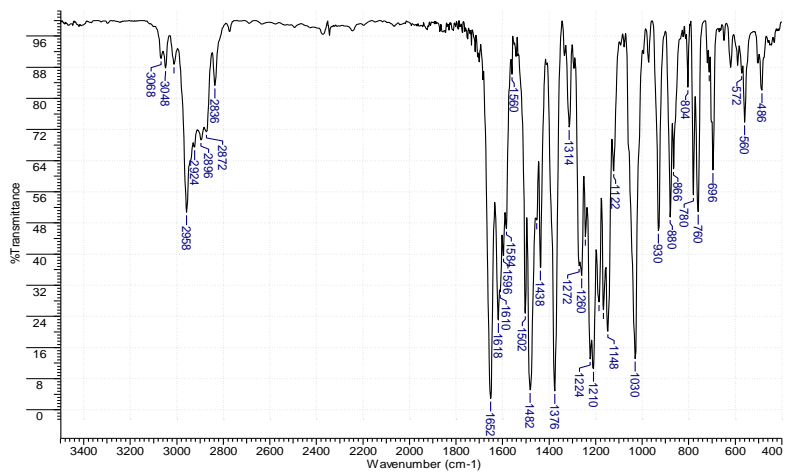


Figura 187: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **43**.

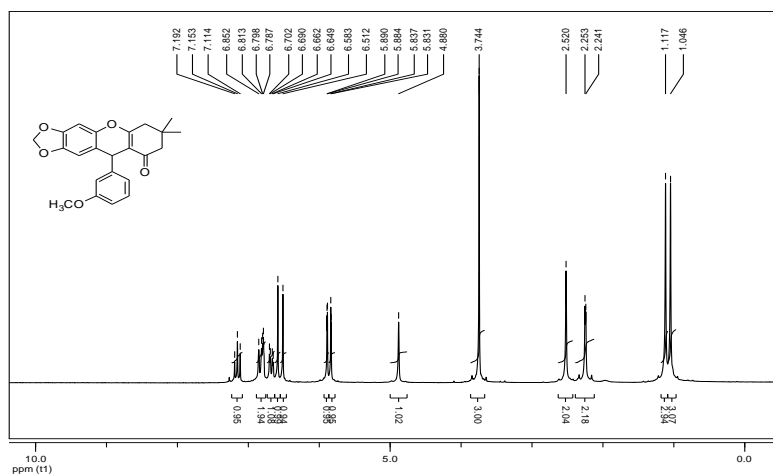


Figura 188: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **43**.

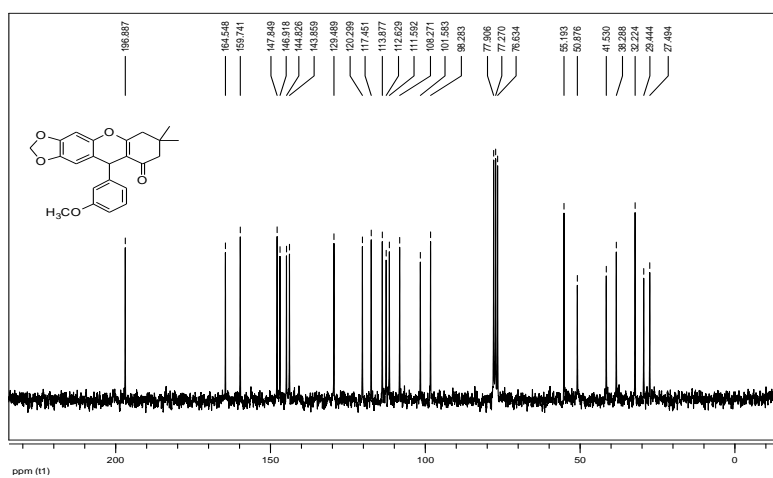


Figura 189: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **43**.

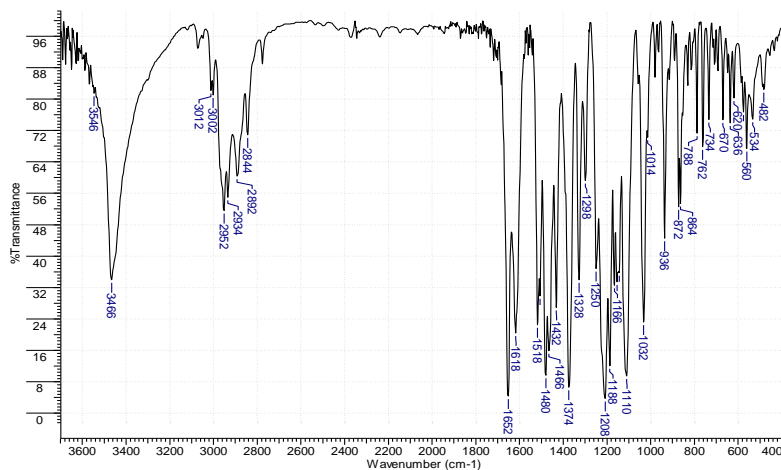


Figura 190: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **44**.

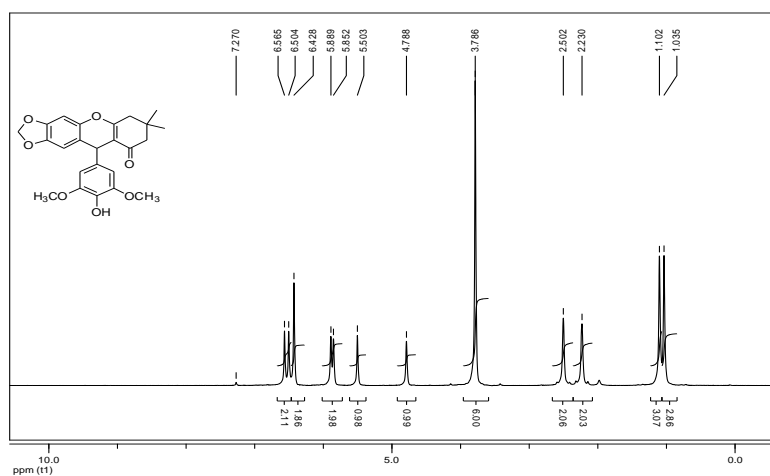


Figura 191: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **44**.

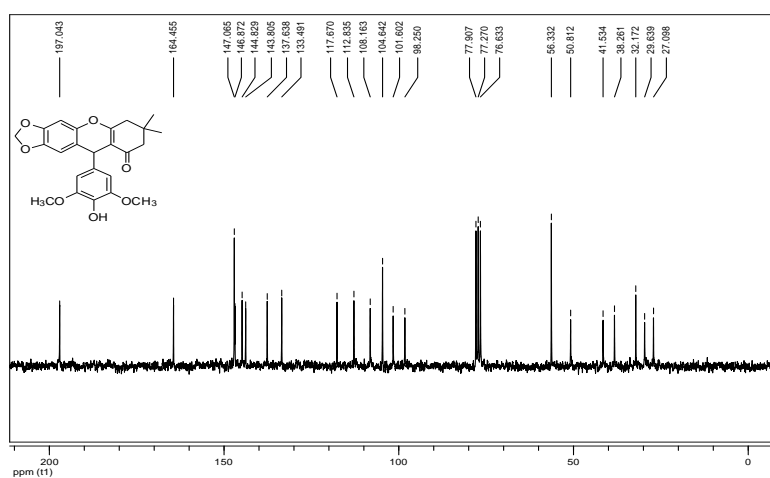


Figura 192: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **44**.

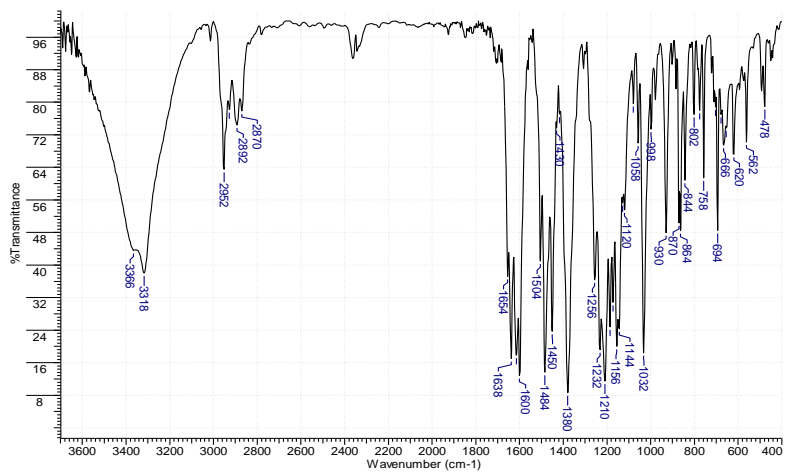


Figura 193: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **45**.

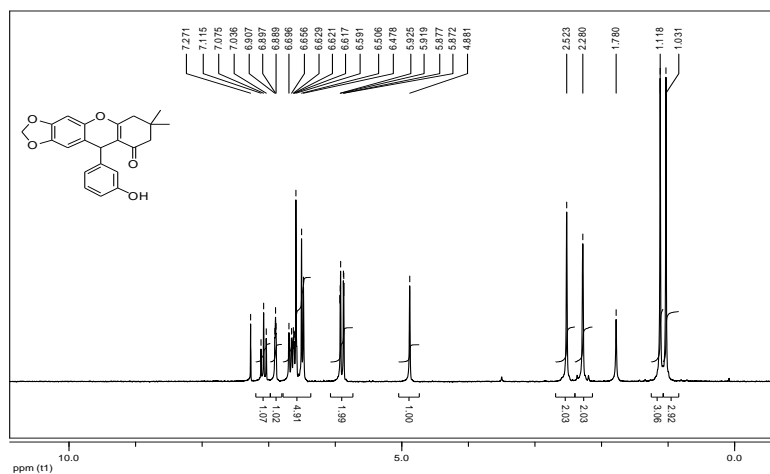


Figura 194: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl_3) do composto **45**.

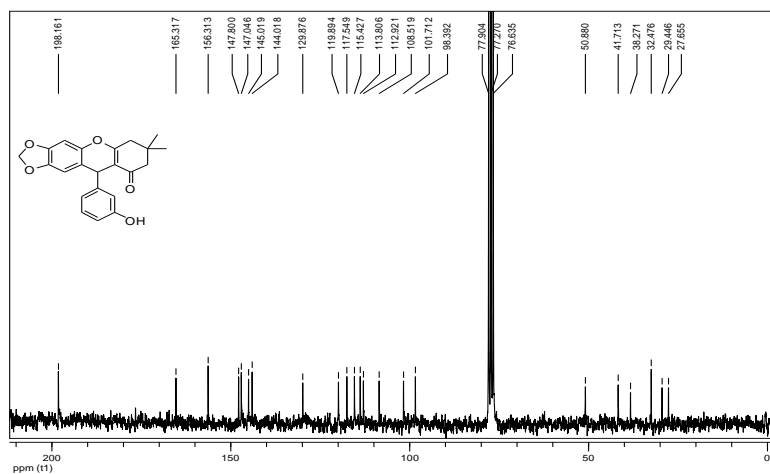


Figura 195: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl_3) do composto **45**.

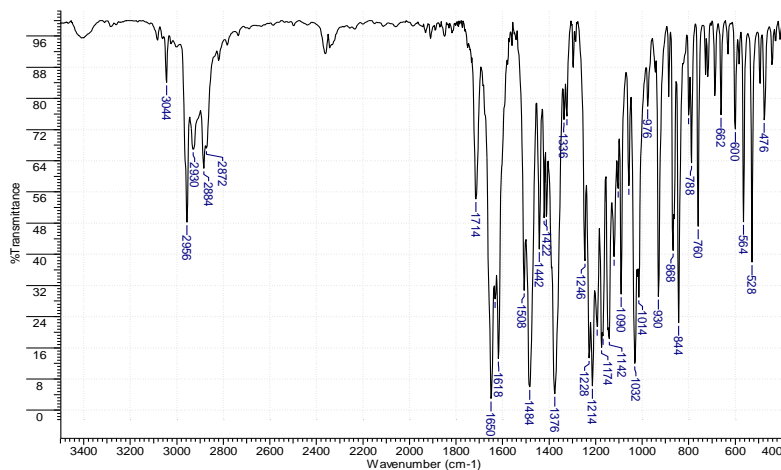


Figura 196: Espectro no IV (KBr, cm⁻¹) do composto 46.

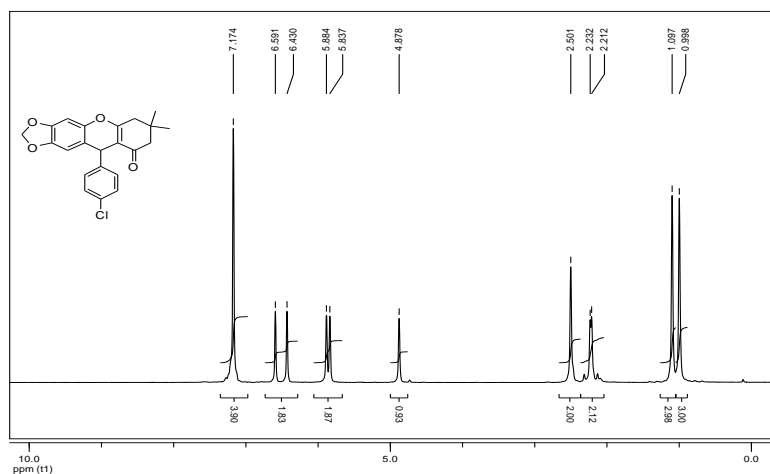


Figura 197: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃) do composto 46.

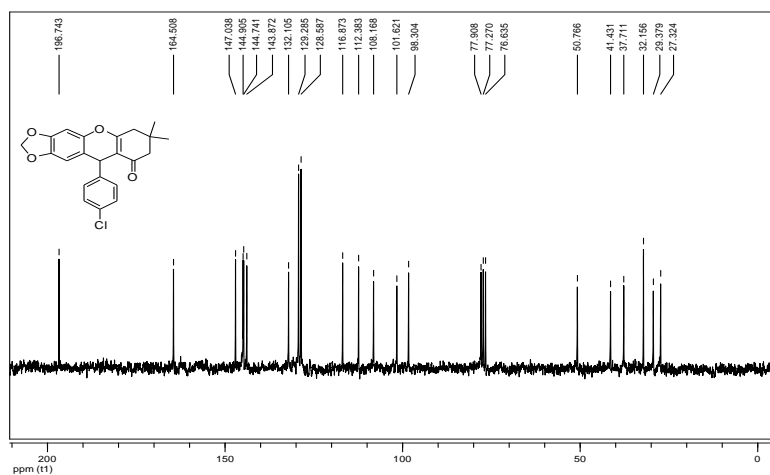


Figura 198: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃) do composto 46.

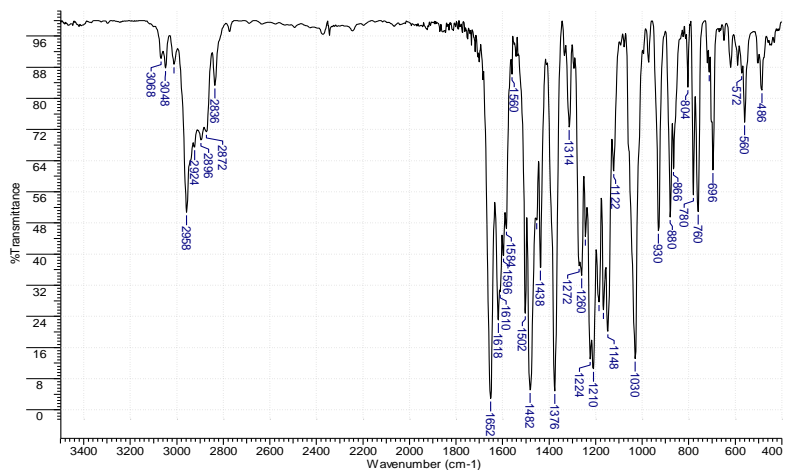


Figura 199: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **47**.

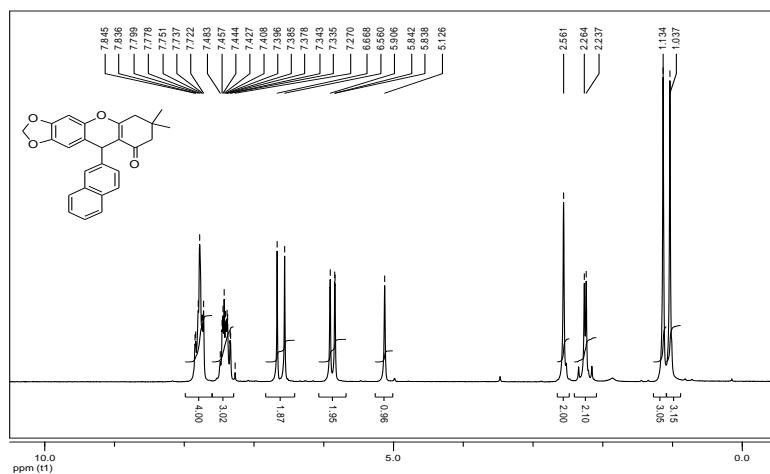


Figura 200: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **47**.

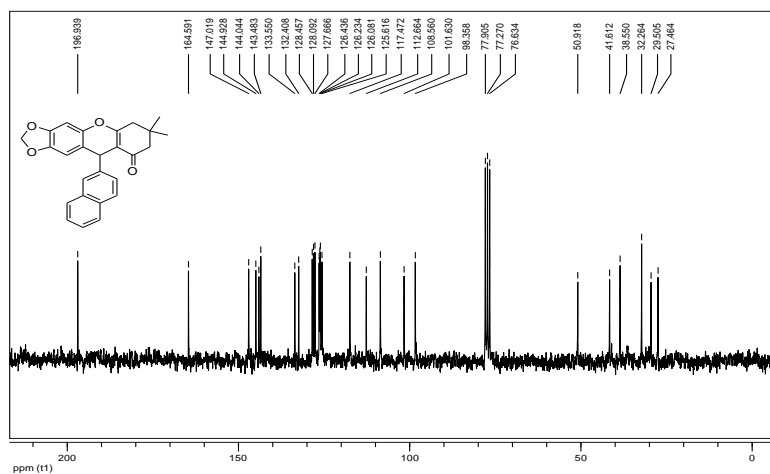


Figura 201: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **47**.

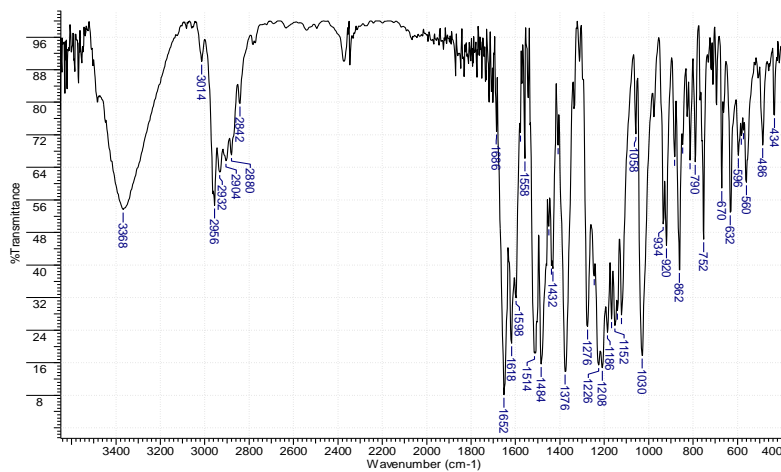


Figura 202: Espectro no IV (KBr, cm⁻¹) do composto **48**.

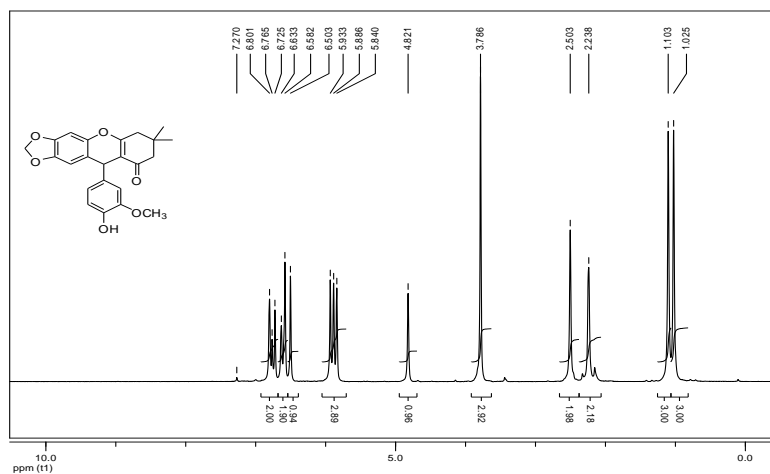


Figura 203: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃) do composto **48**.

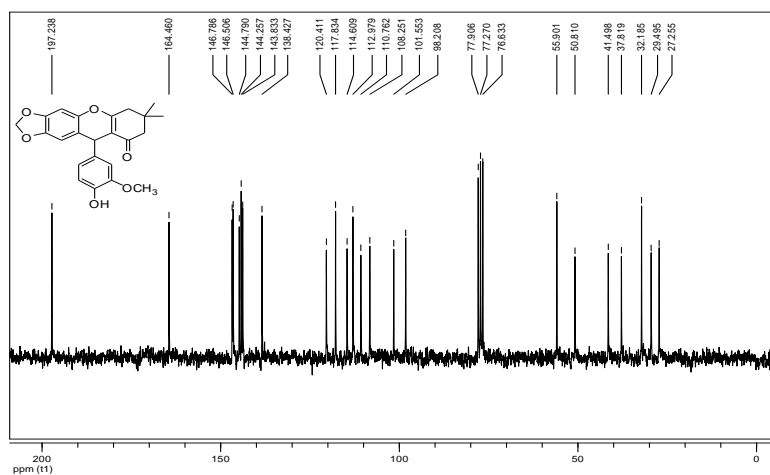


Figura 204: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃) do composto **48**.

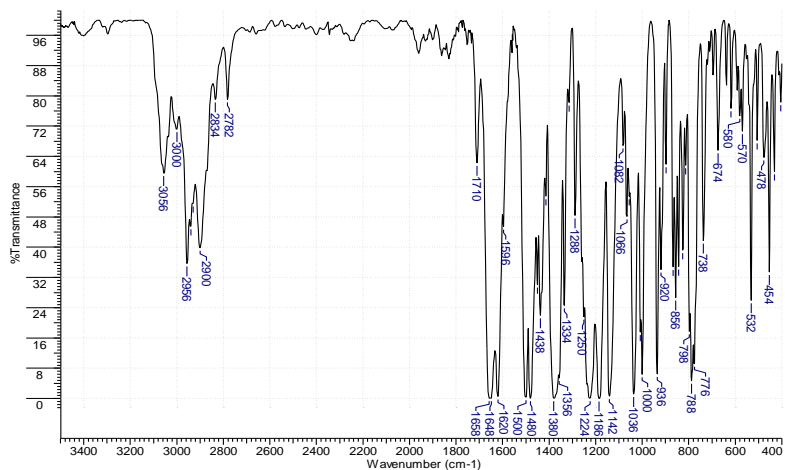


Figura 205: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **49**.

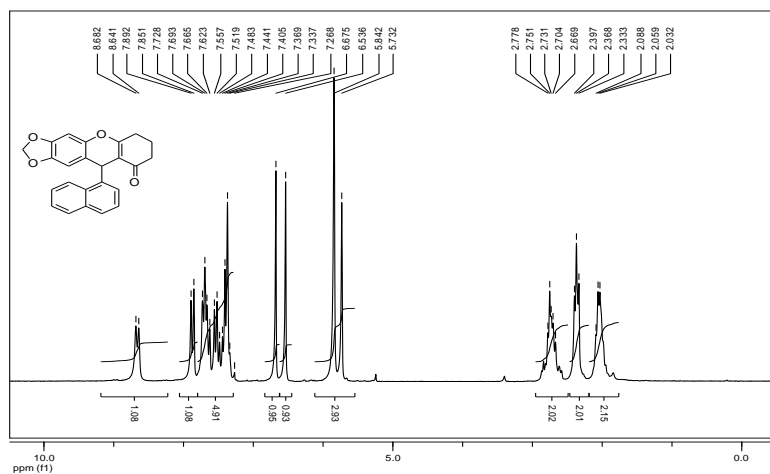


Figura 206: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **49**.

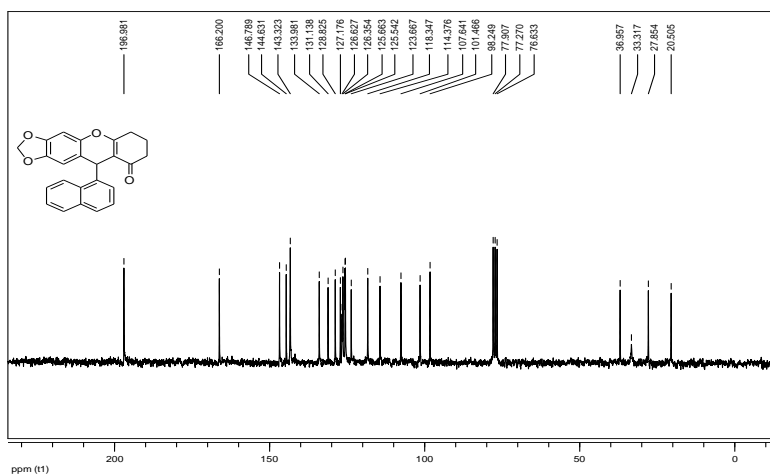


Figura 207: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **49**.

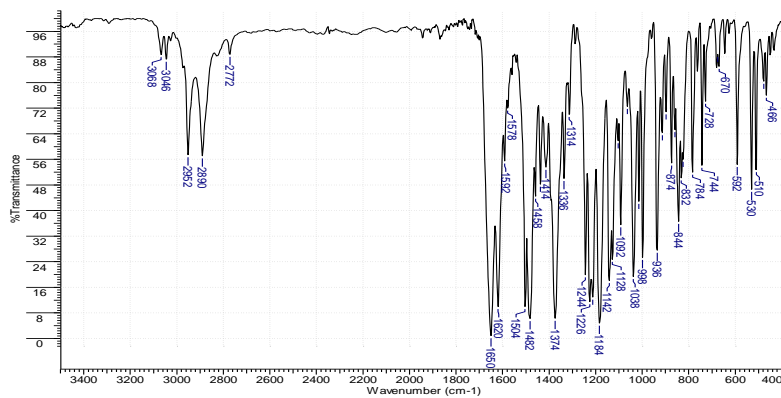


Figura 208: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **51**.

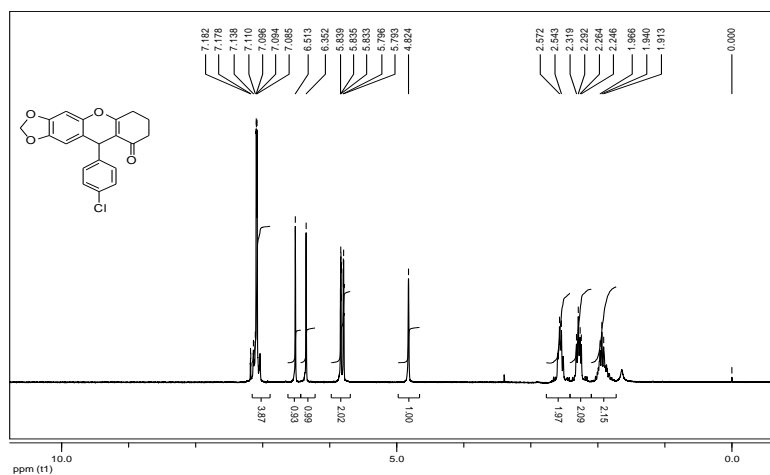


Figura 209: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **51**.

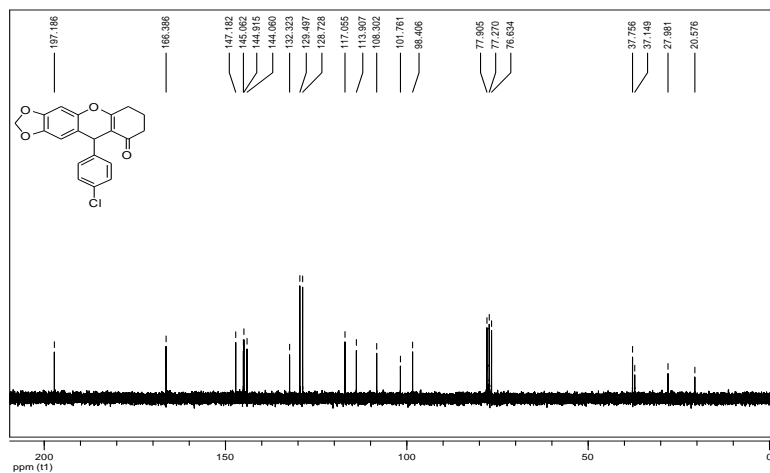


Figura 210: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **51**.

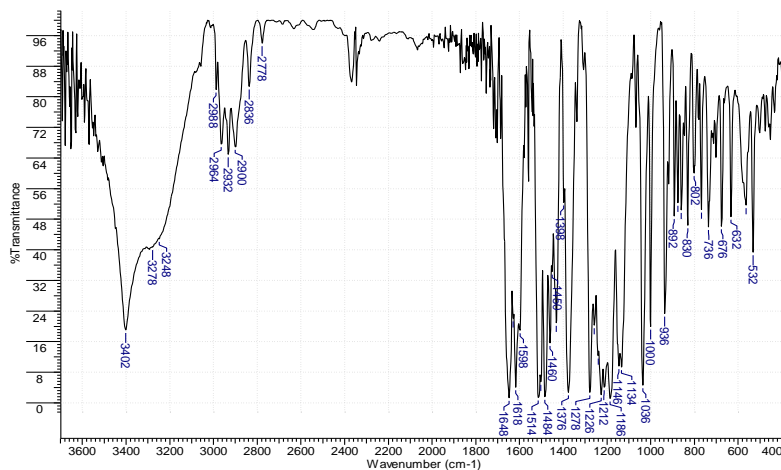


Figura 211: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **52**.

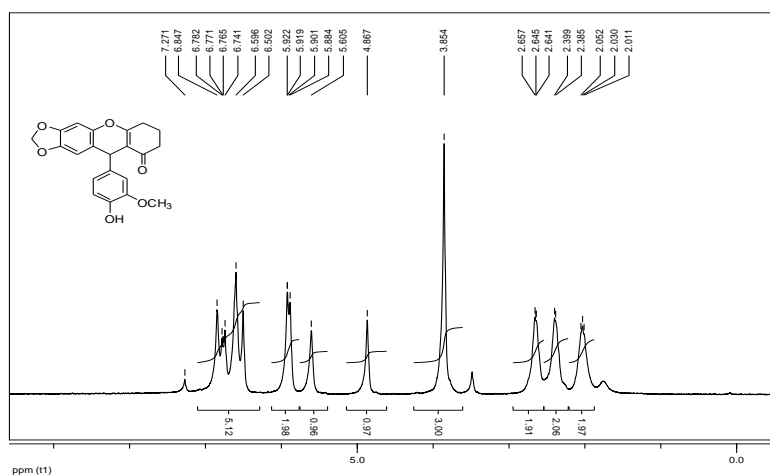


Figura 212: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **52**.

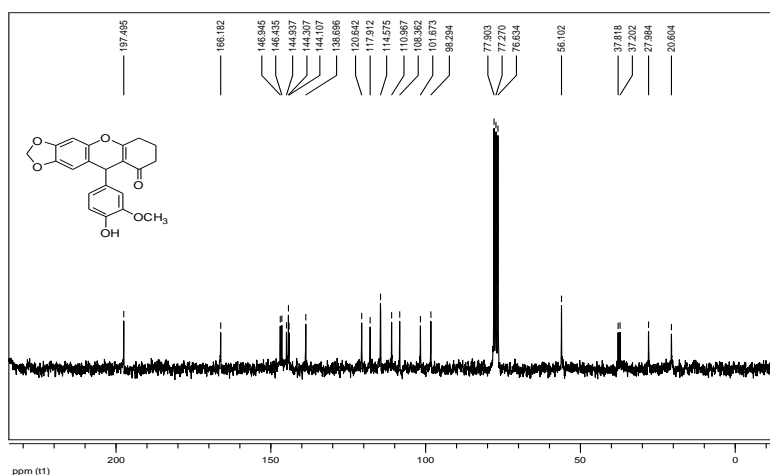


Figura 213: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **52**.

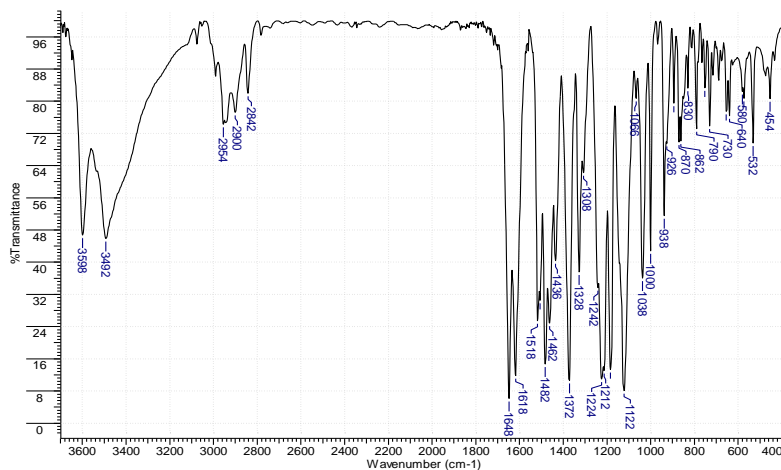


Figura 214: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **53**.

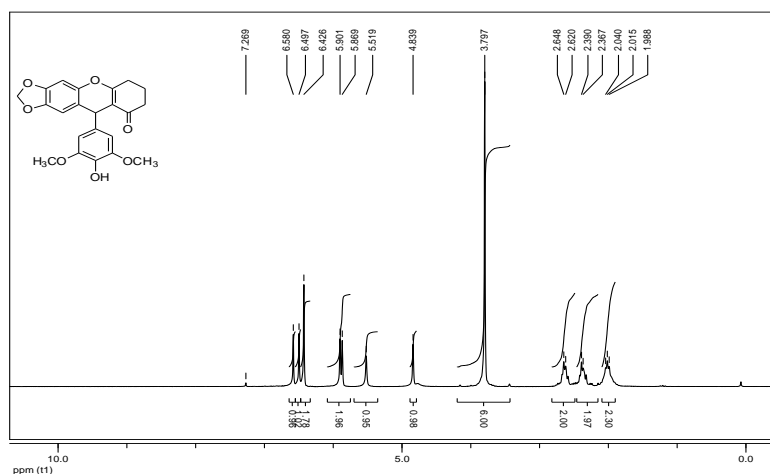


Figura 215: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **53**.

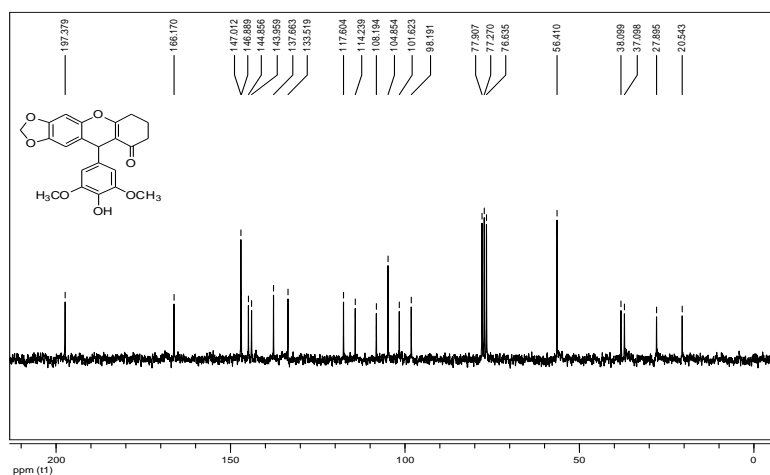


Figura 216: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **53**.

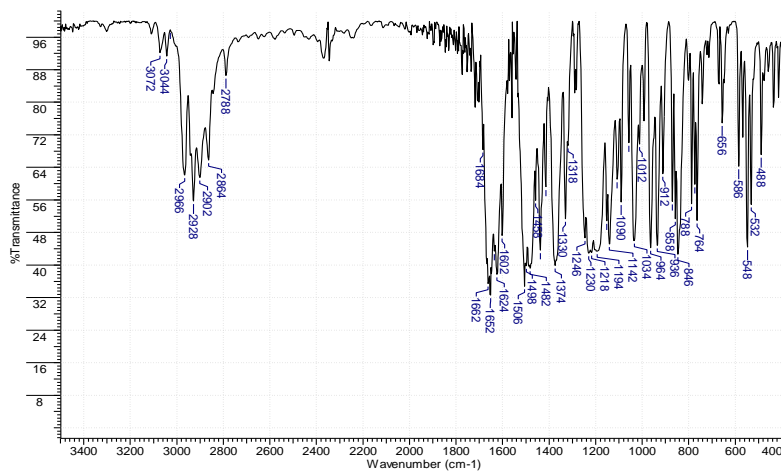


Figura 217: Espectro no IV (KBr, cm⁻¹) do composto **54**.

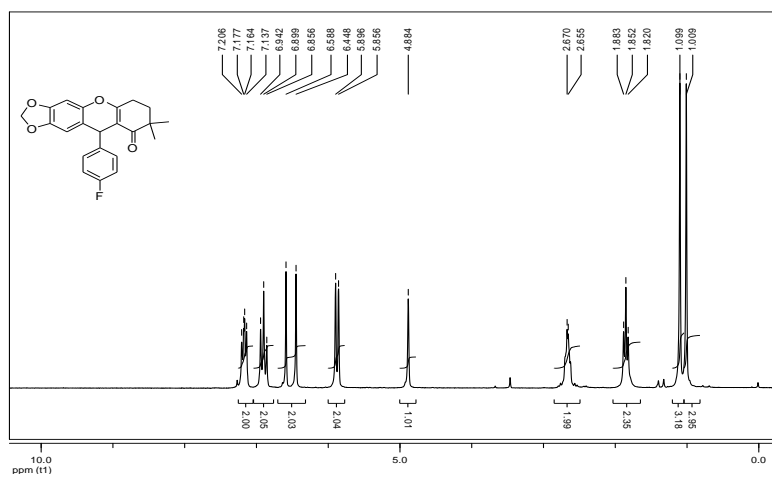


Figura 218: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃) do composto **54**.

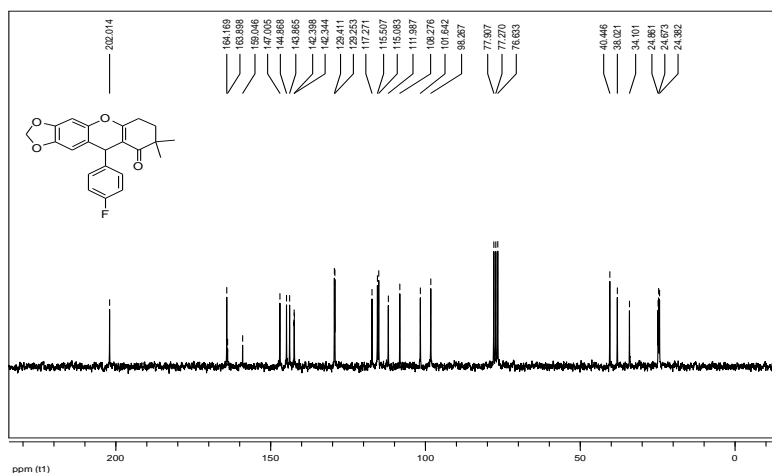


Figura 219: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃) do composto **54**.

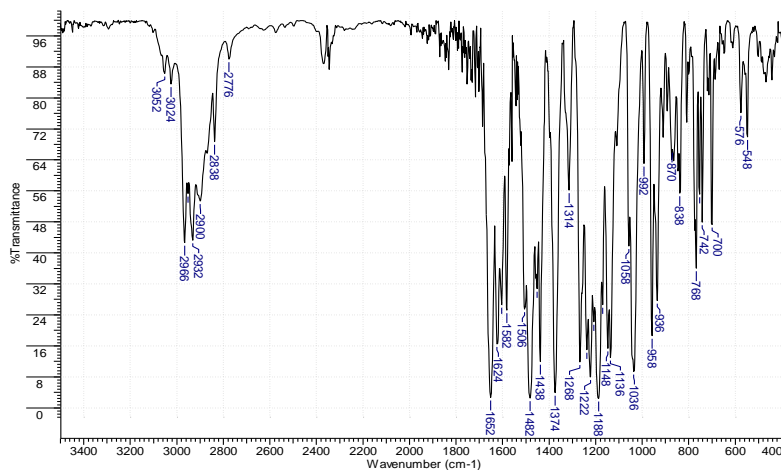


Figura 220: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **55**.

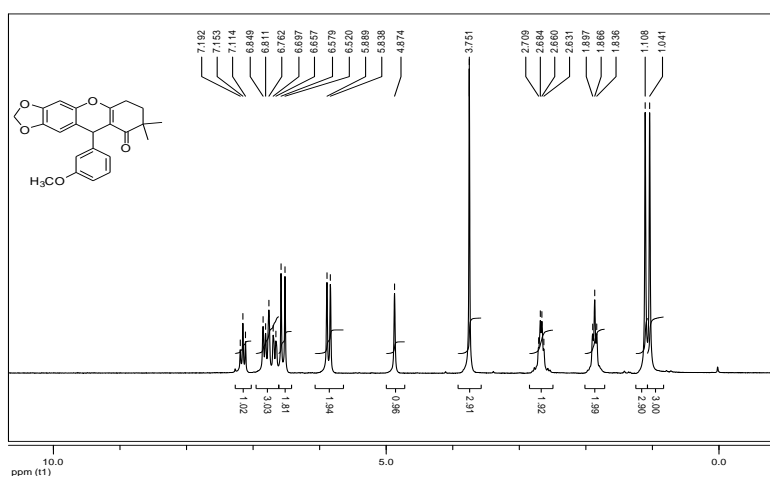


Figura 221: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **55**.

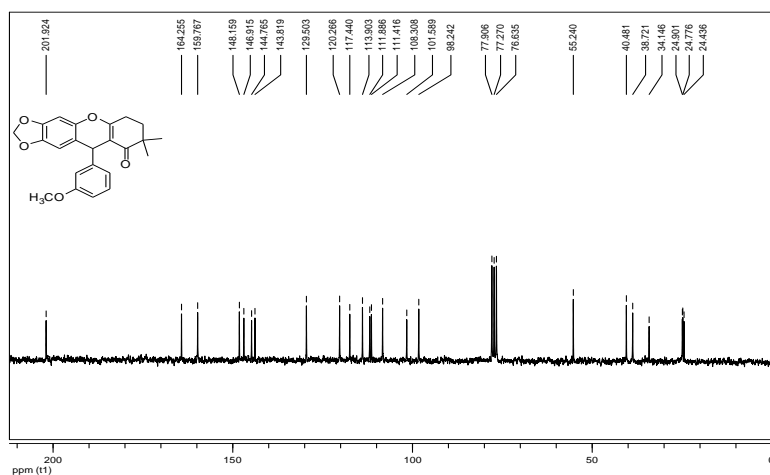


Figura 222: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **55**.

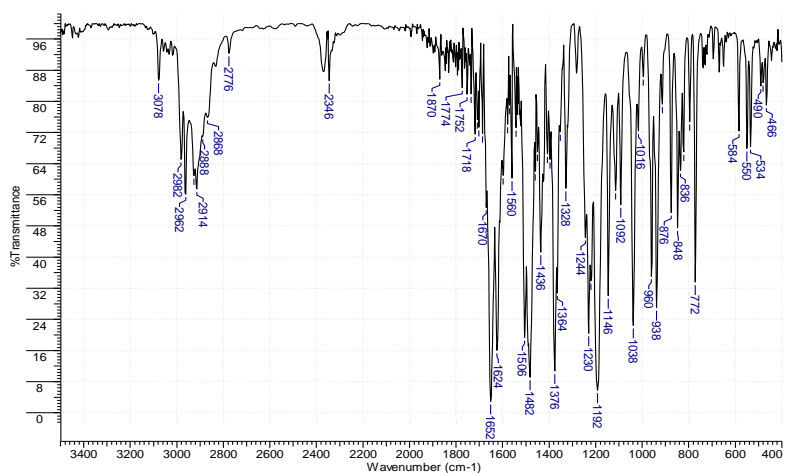


Figura 223: Espectro no IV (KBr, cm⁻¹) do composto **56**.

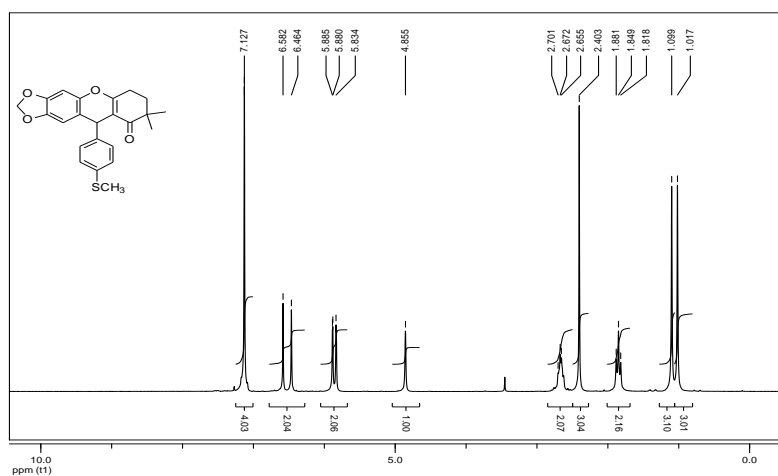


Figura 224: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃) do composto **56**.

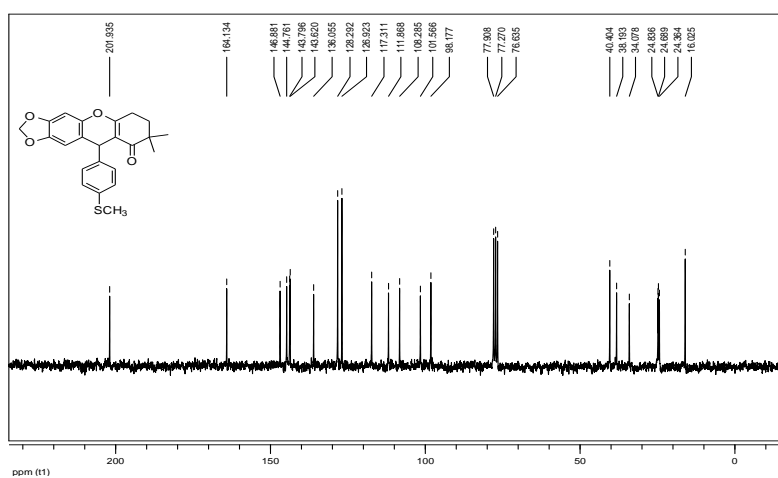


Figura 225: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃) do composto **56**.

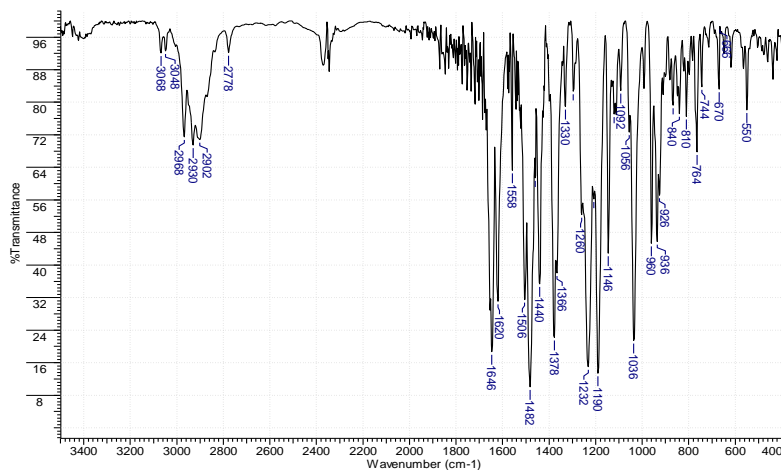


Figura 226: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **57**.

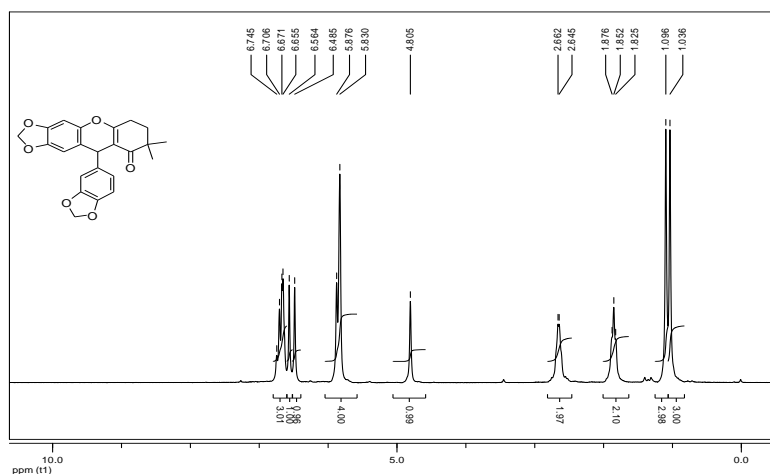


Figura 227: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **57**.

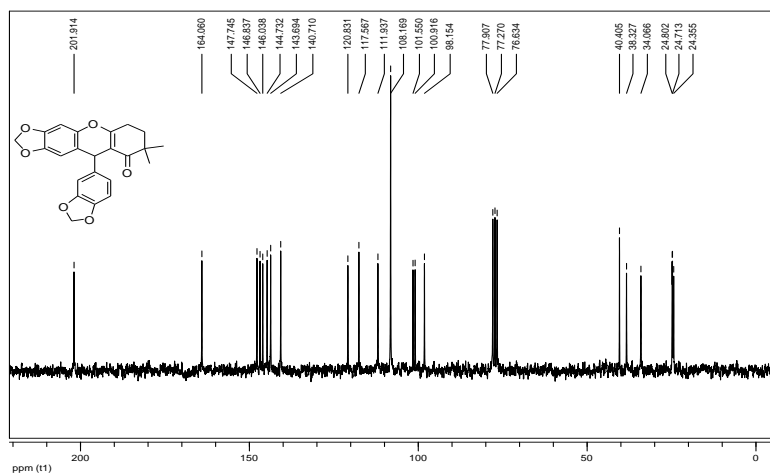


Figura 228: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **57**.

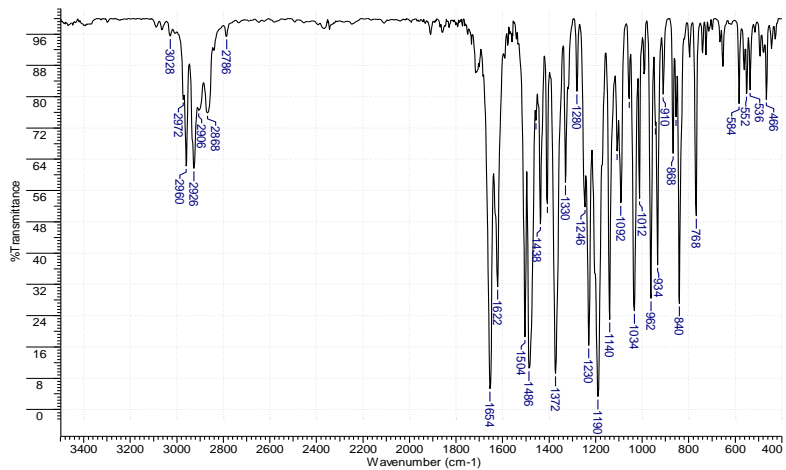


Figura 229: Espectro no IV (KBr, cm⁻¹) do composto **58**.

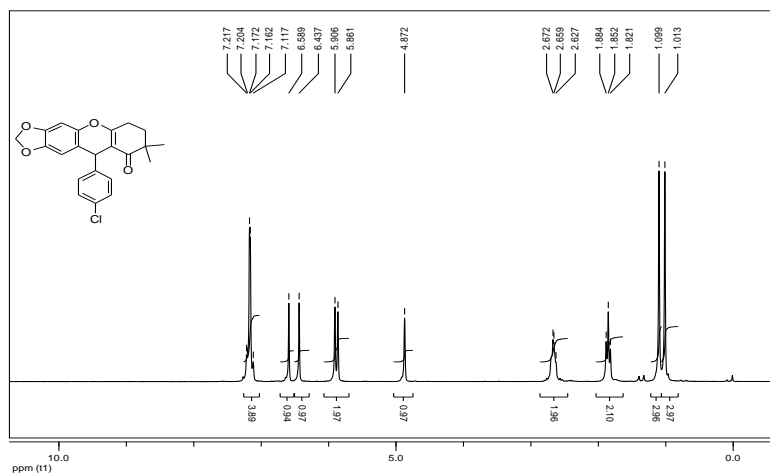


Figura 230: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃) do composto **58**.

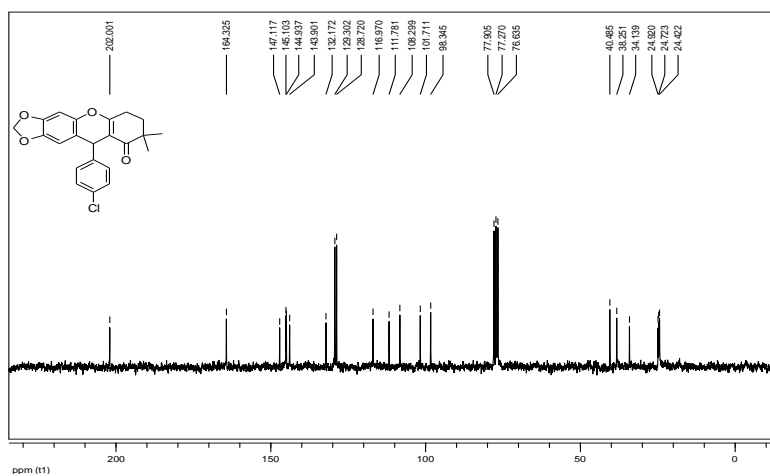


Figura 231: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃) do composto **58**.

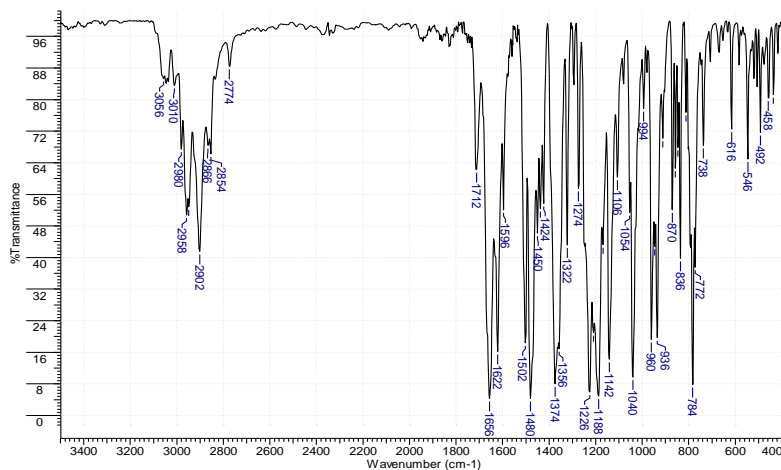


Figura 232: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **59**.

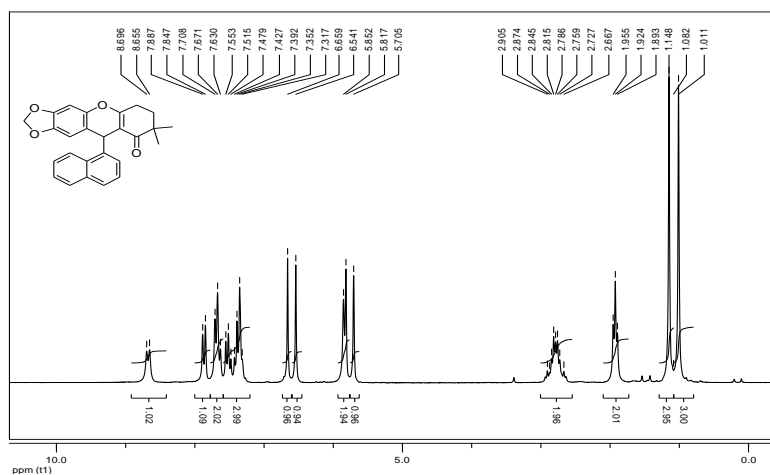


Figura 233: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl_3) do composto **59**.

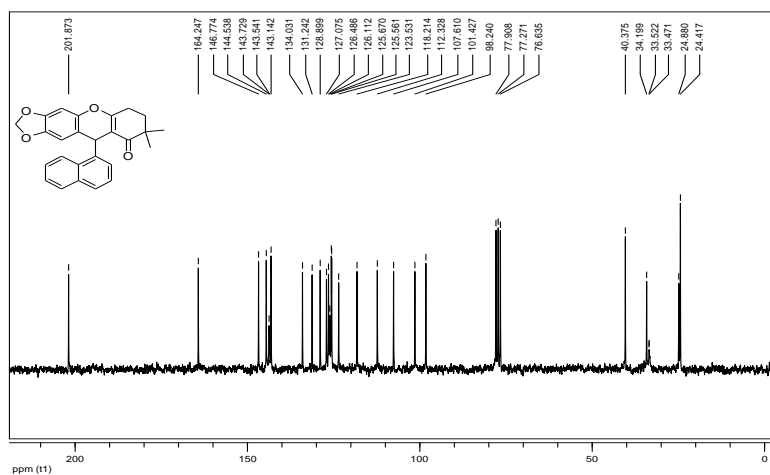


Figura 234: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl_3) do composto **59**.

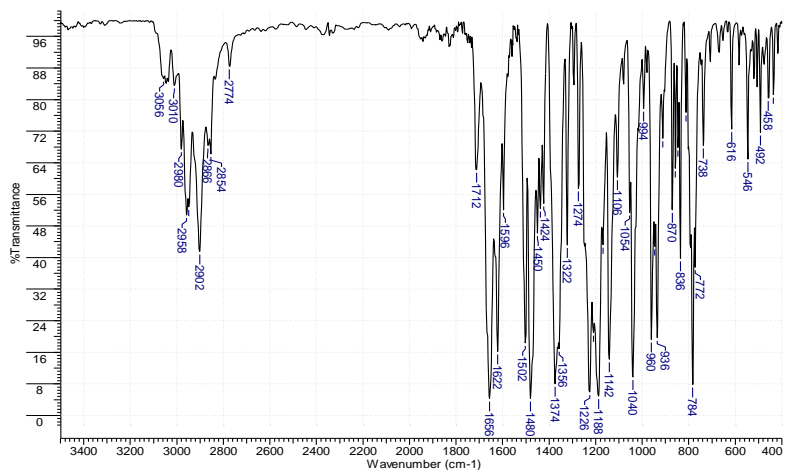


Figura 235: Espectro no IV (KBr, cm⁻¹) do composto **61**.

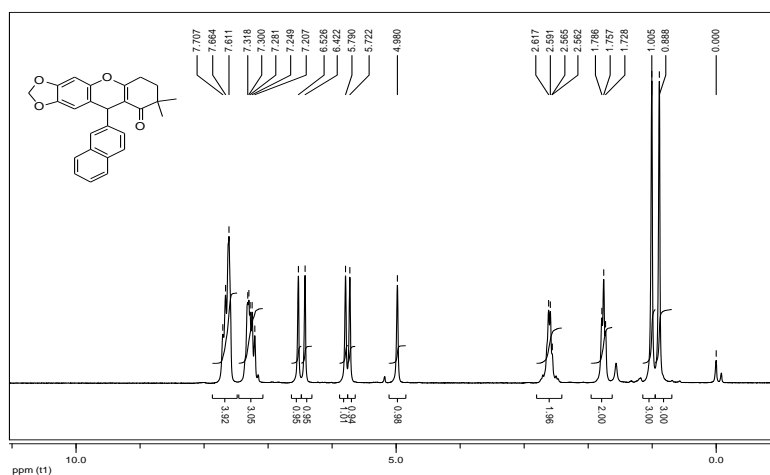


Figura 236: Espectro de RMN de ¹H (200 MHz; CDCl₃) do composto **61**.

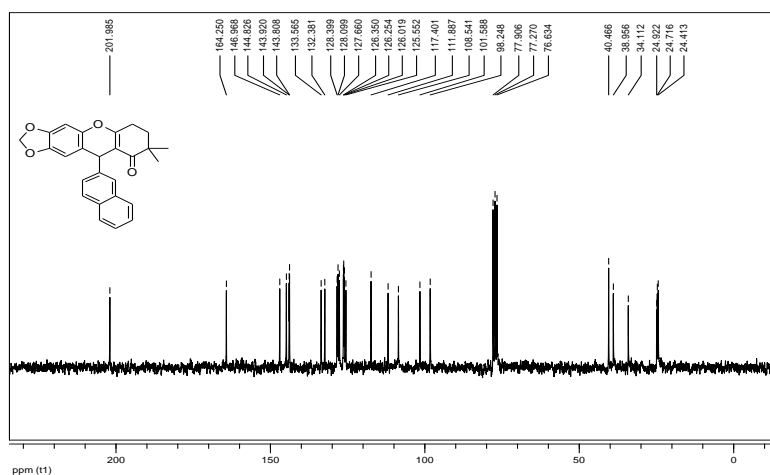


Figura 237: Espectro de RMN de ¹³C (50 MHz; CDCl₃) do composto **61**.

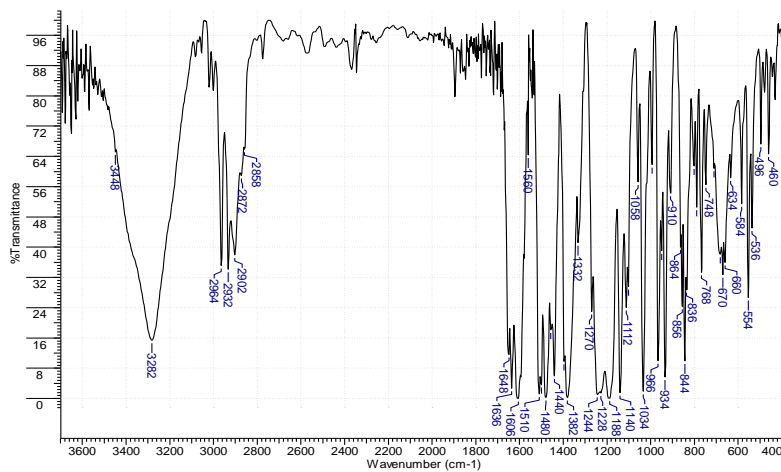


Figura 238: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **62**.

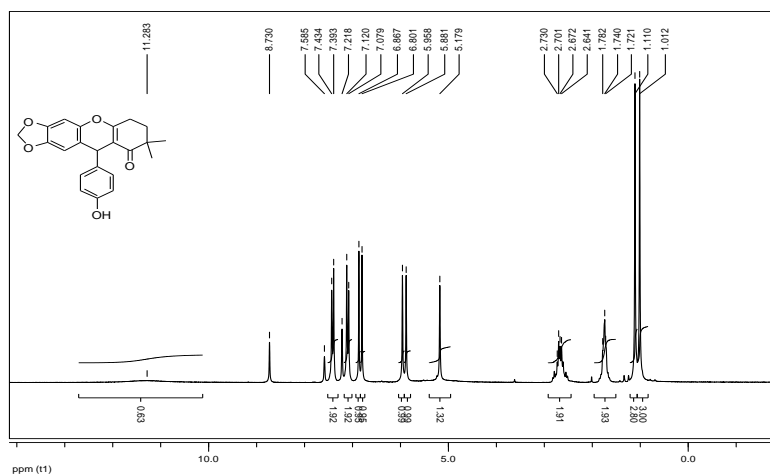


Figura 239: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **62**.

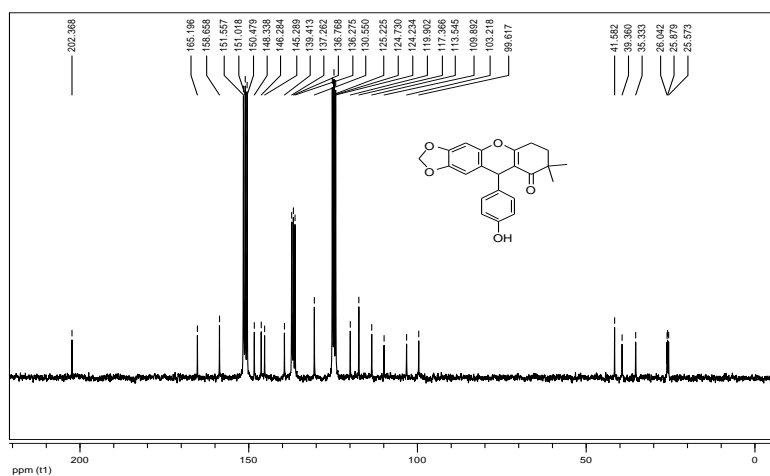


Figura 240: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **62**.

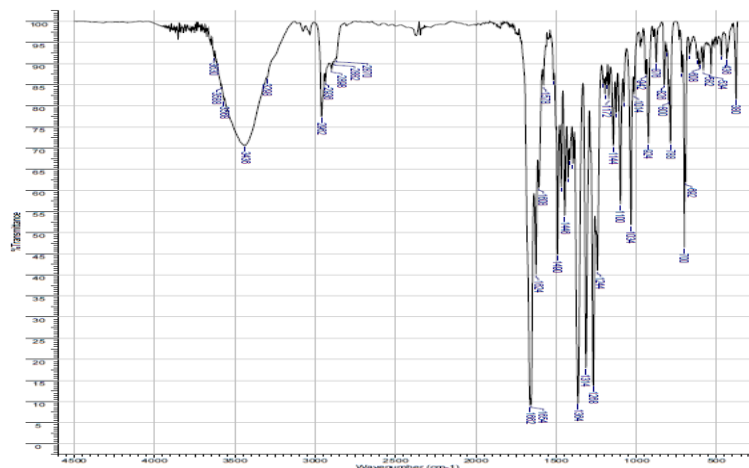


Figura 241: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **64**.

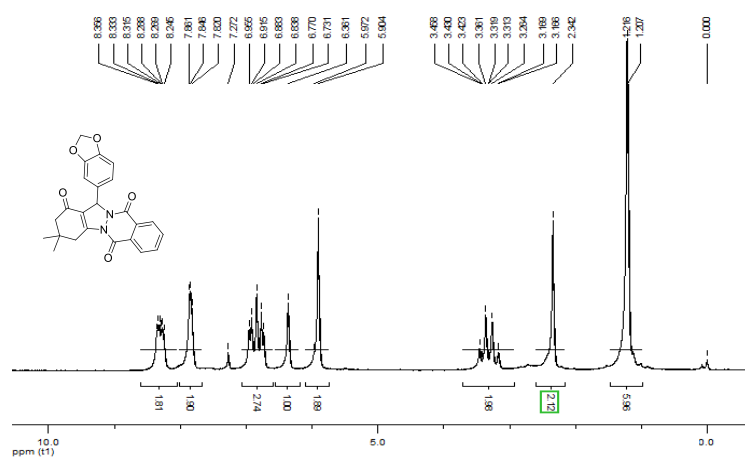


Figura 242: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **64**.

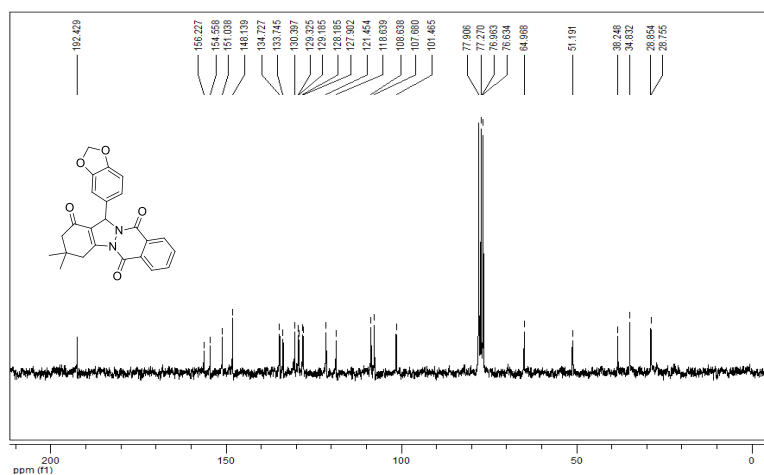


Figura 243: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **64**.

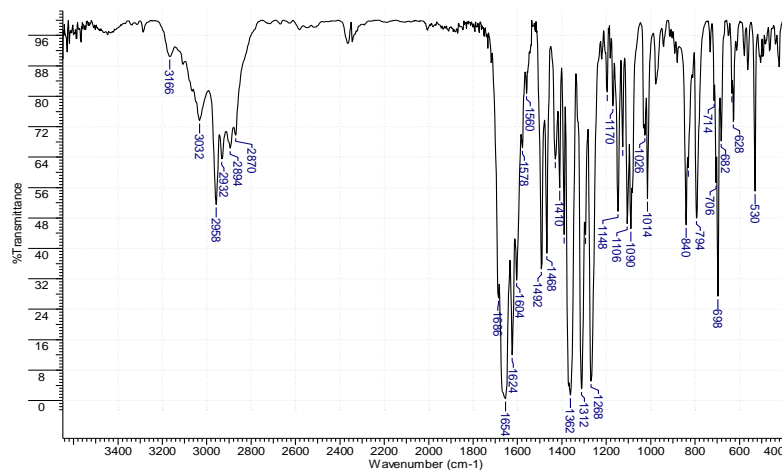


Figura 244: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **65**.

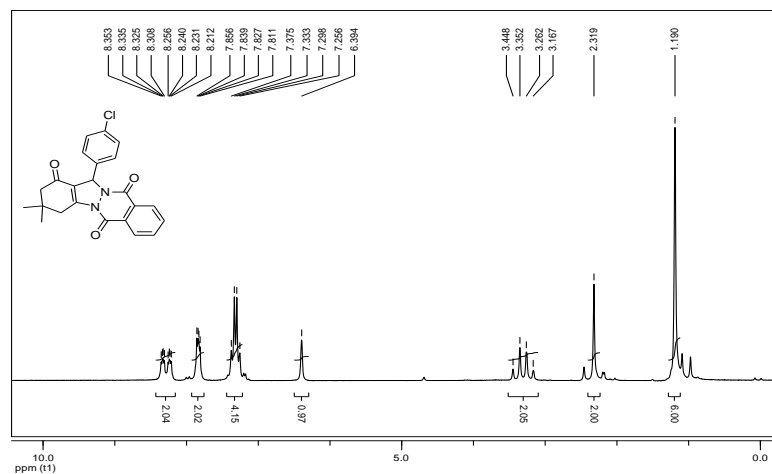


Figura 245: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **65**.

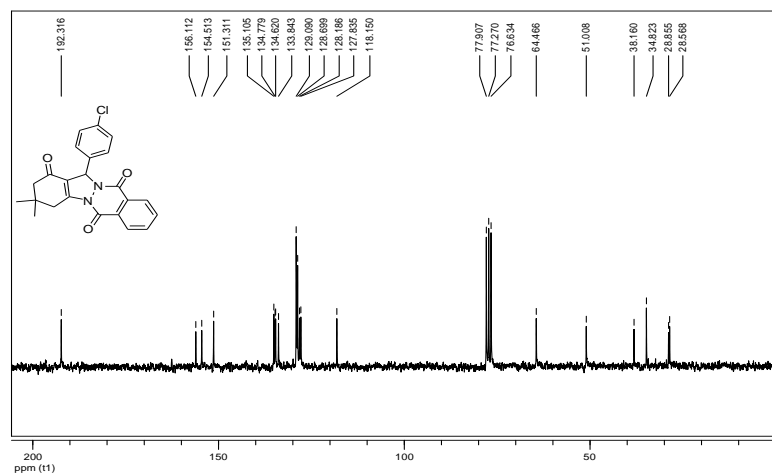


Figura 246: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **65**.

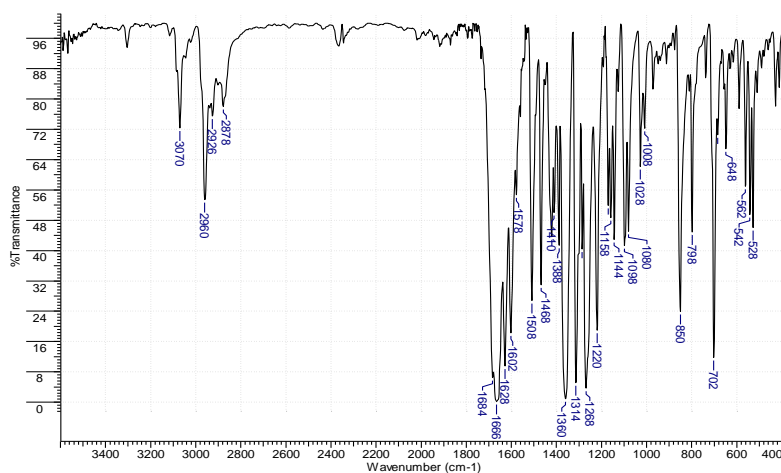


Figura 247: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **66**

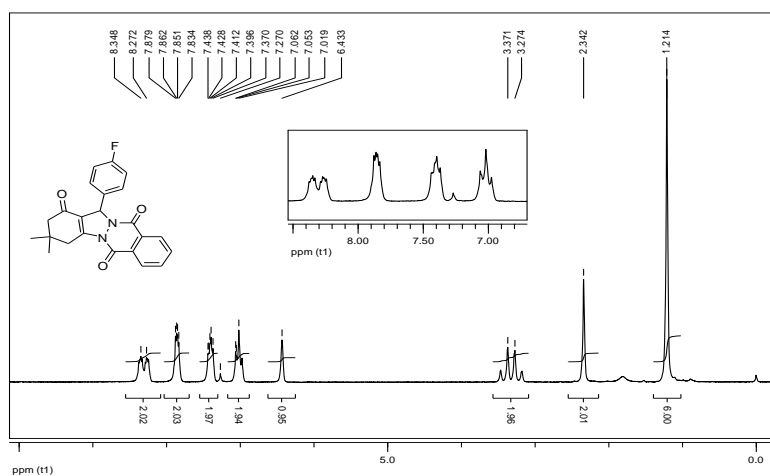


Figura 248: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **66**.

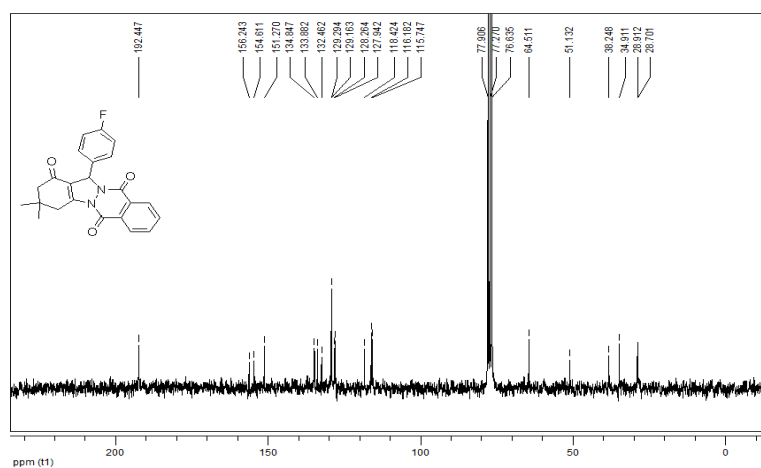


Figura 249: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **66**.

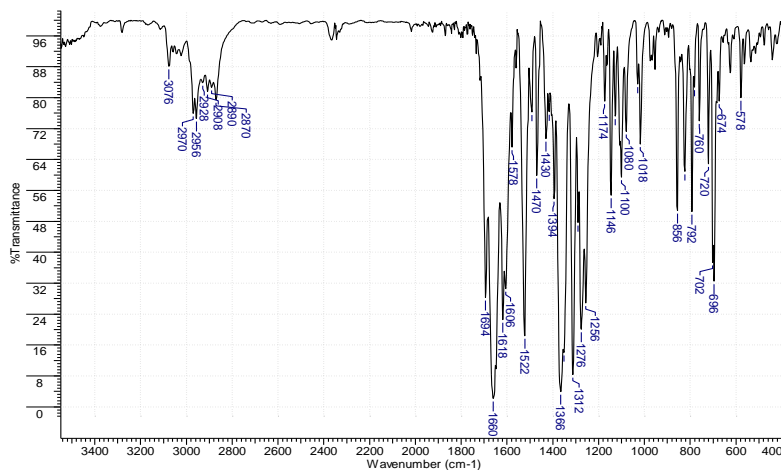


Figura 250: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **67**.

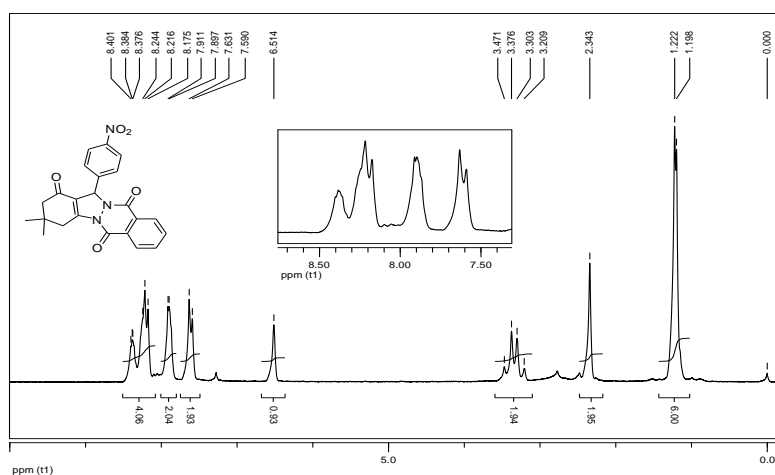


Figura 251: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **67**.

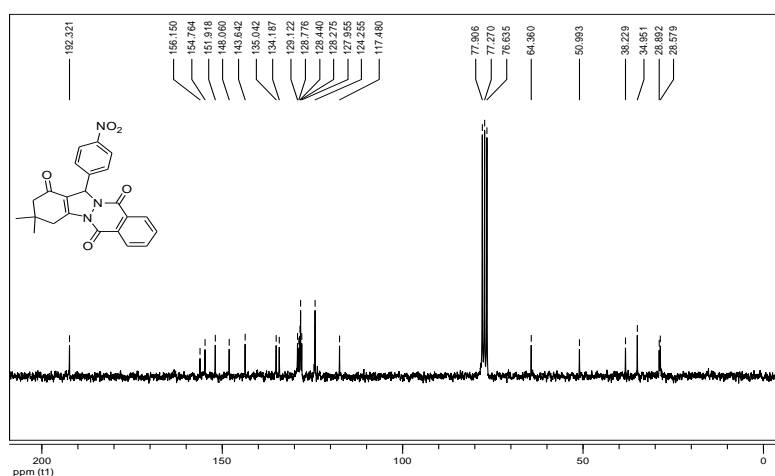


Figura 252: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **67**.

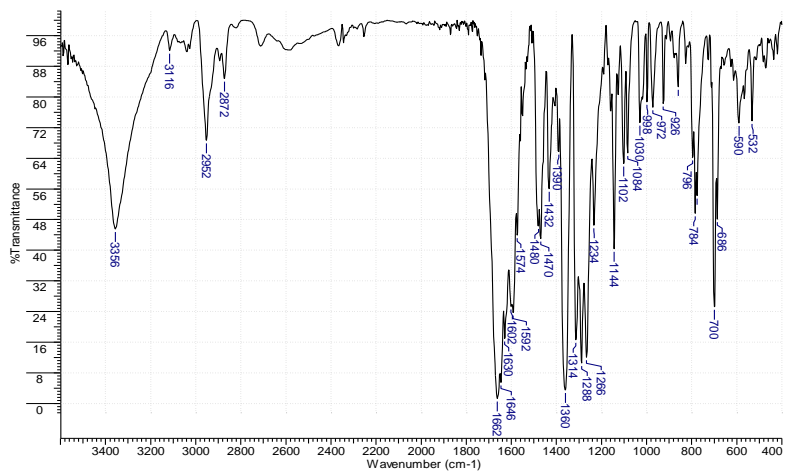


Figura 253: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **68**.

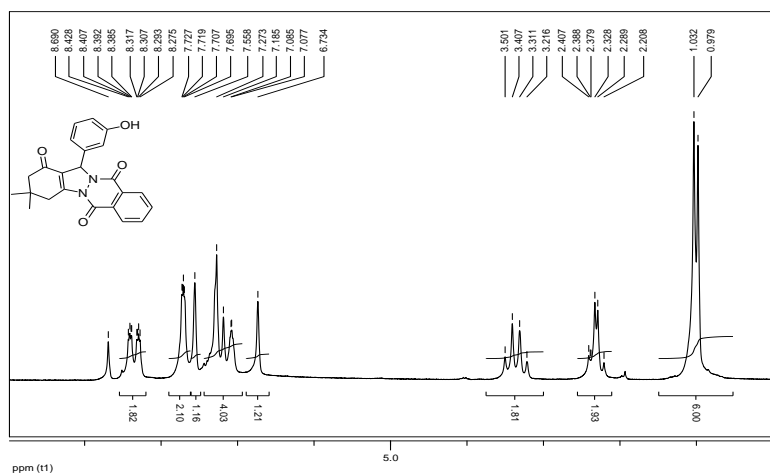


Figura 254: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; Piridina- d_5) do composto **68**.

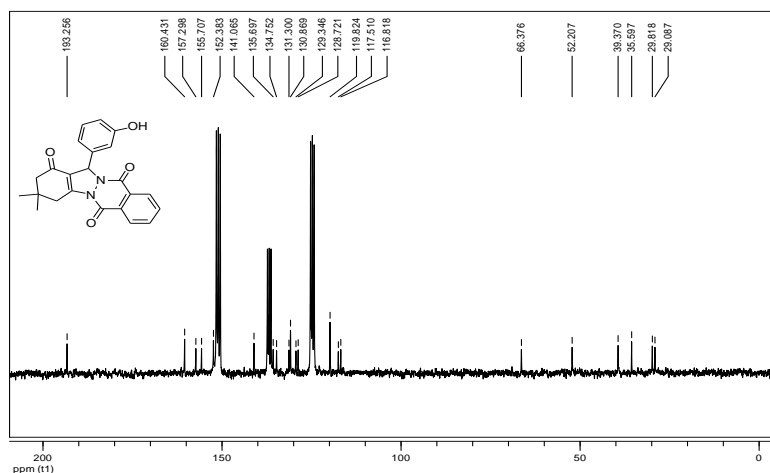


Figura 255: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; Piridina- d_5) do composto **68**.

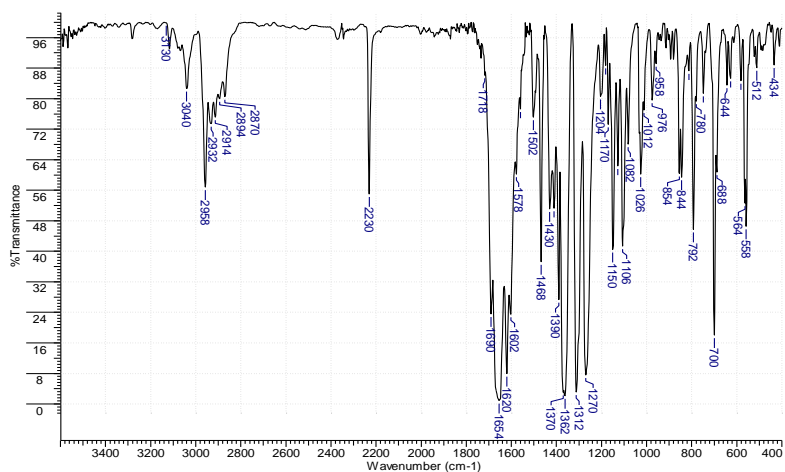


Figura 256: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **69**.

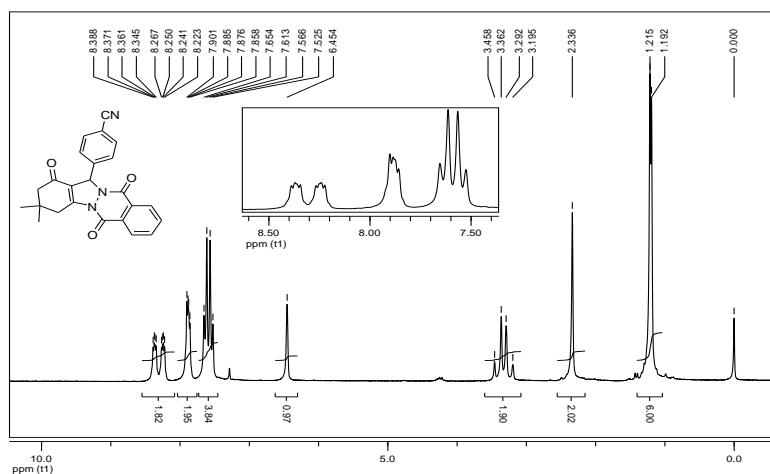


Figura 257: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **69**.

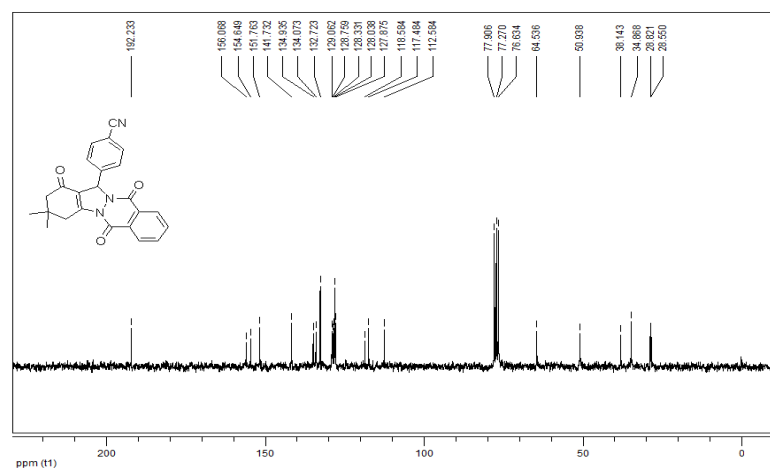


Figura 258: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **69**.

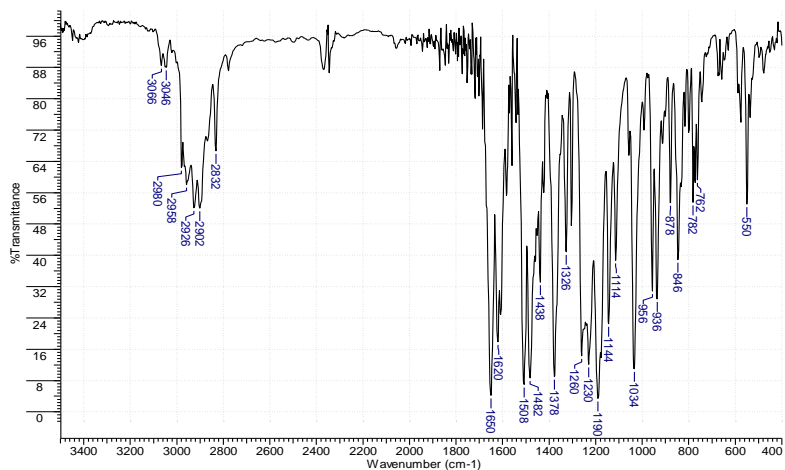


Figura 259: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **70**.

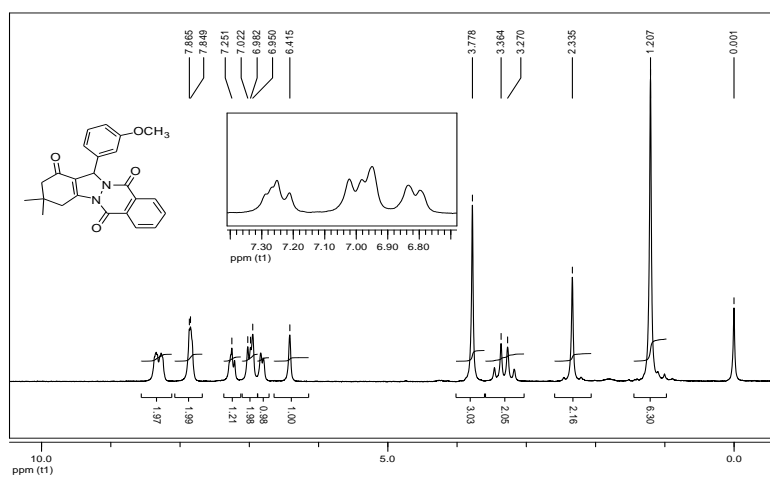


Figura 260: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **70**.

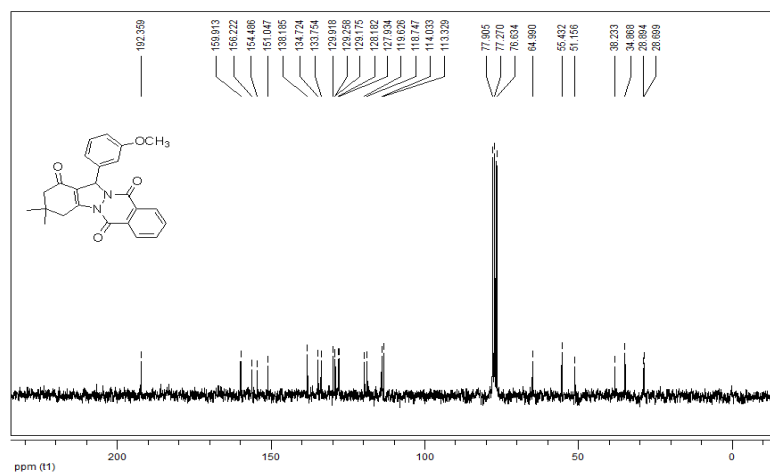


Figura 261: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **70**.

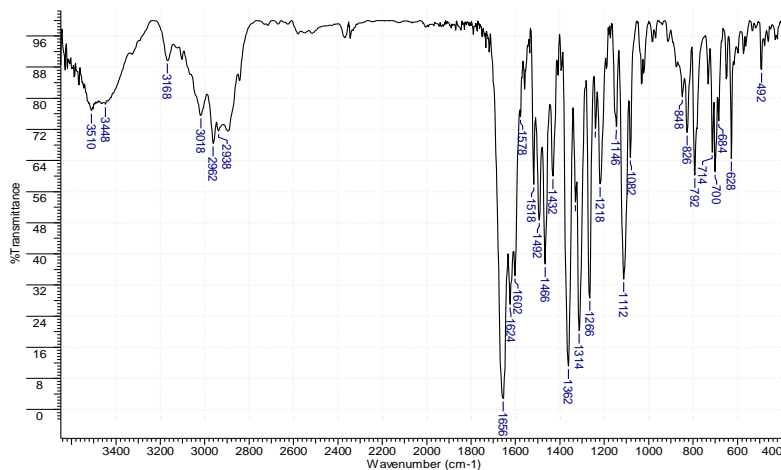


Figura 262: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **71**.

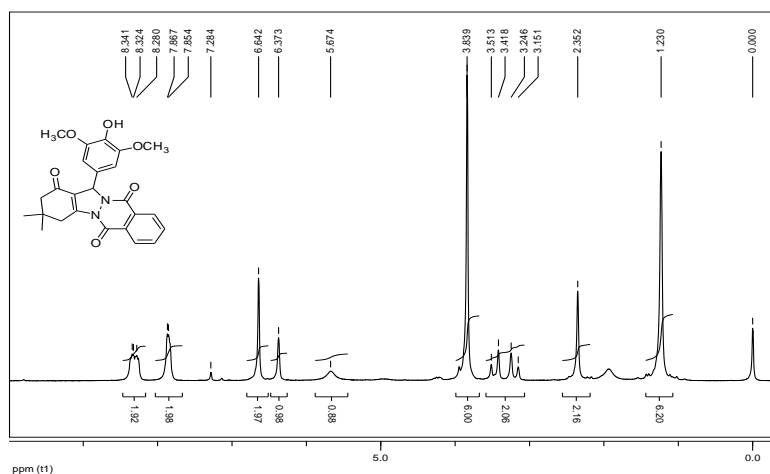


Figura 263: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **71**.

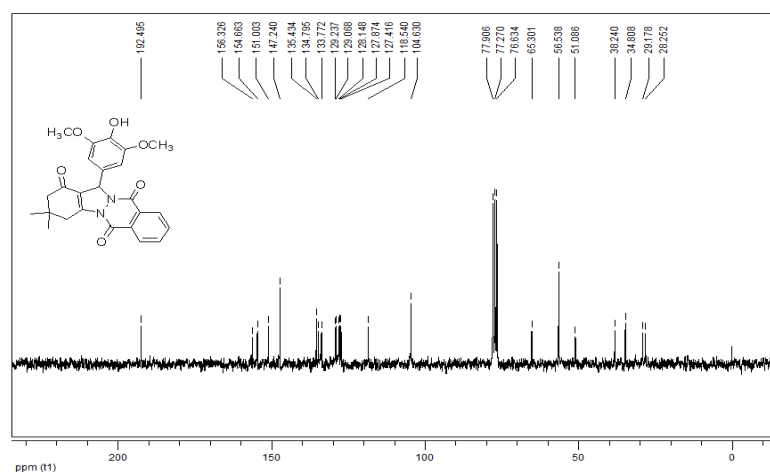


Figura 264: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **71**.

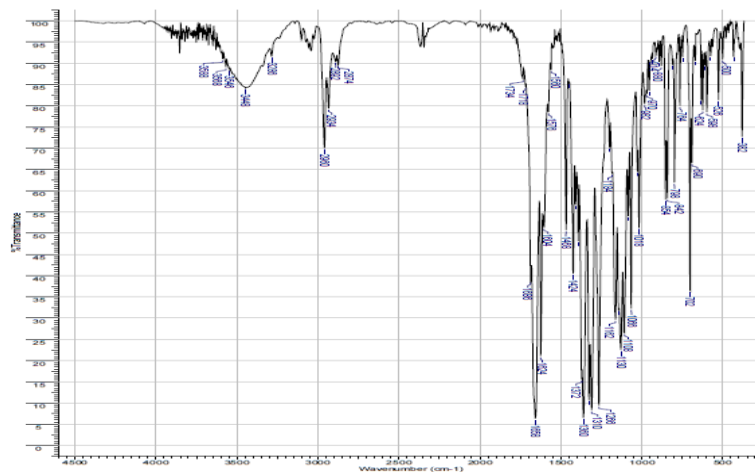


Figura 265: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **72**.

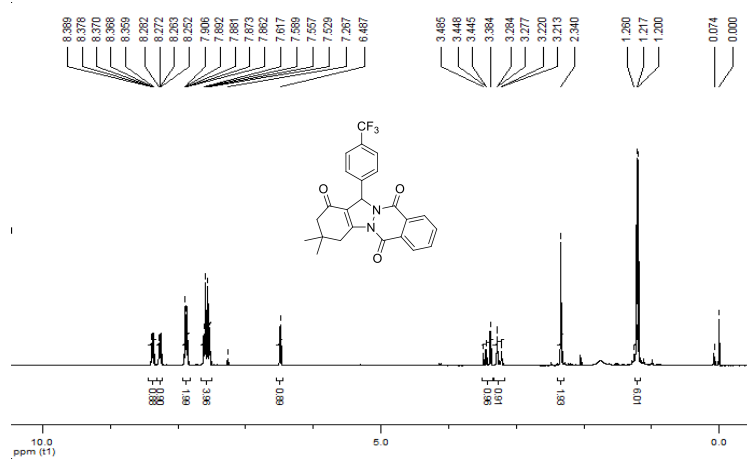


Figura 266: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **72**.

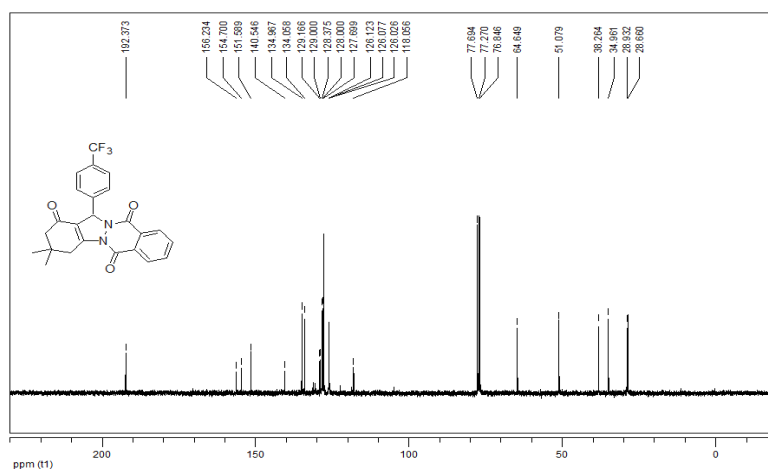


Figura 267: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **72**.

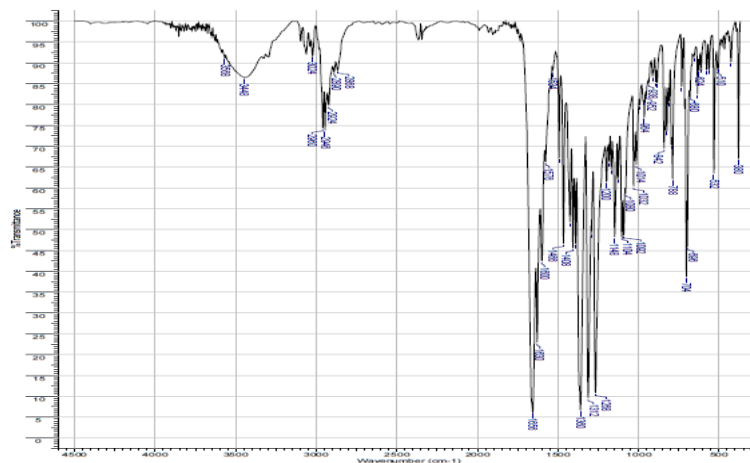


Figura 268: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **73**.

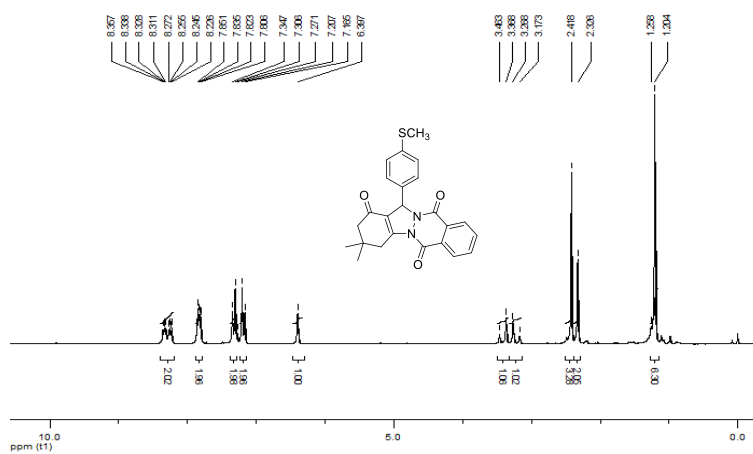


Figura 269: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **73**.

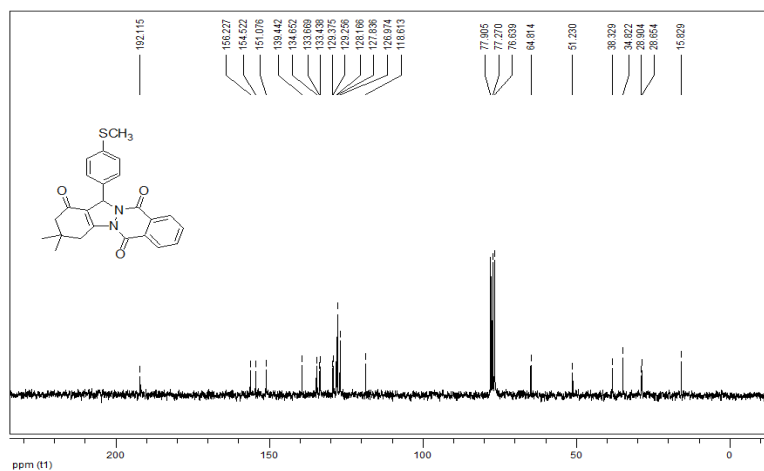


Figura 270: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **73**.

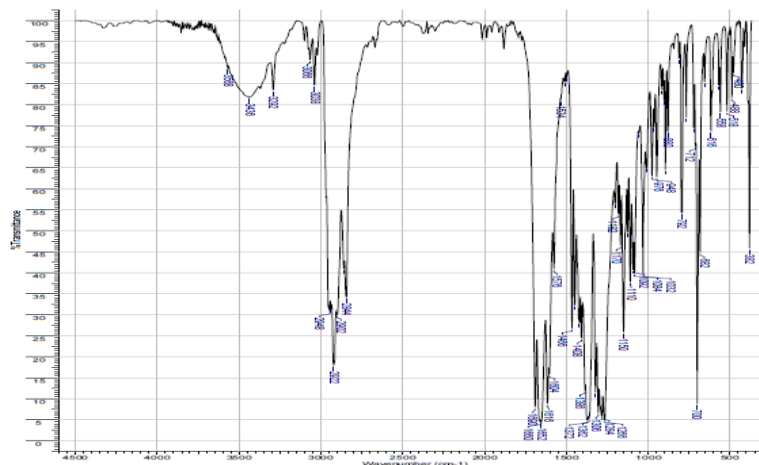


Figura 271: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **74**.

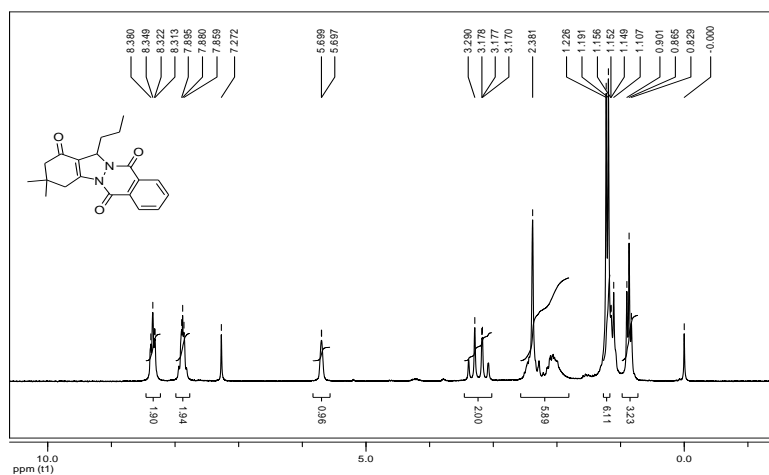


Figura 272: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **74**.

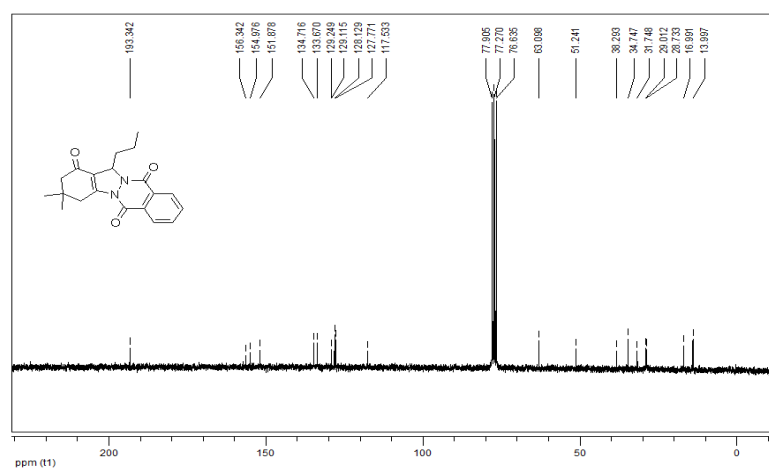


Figura 273: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **74**.

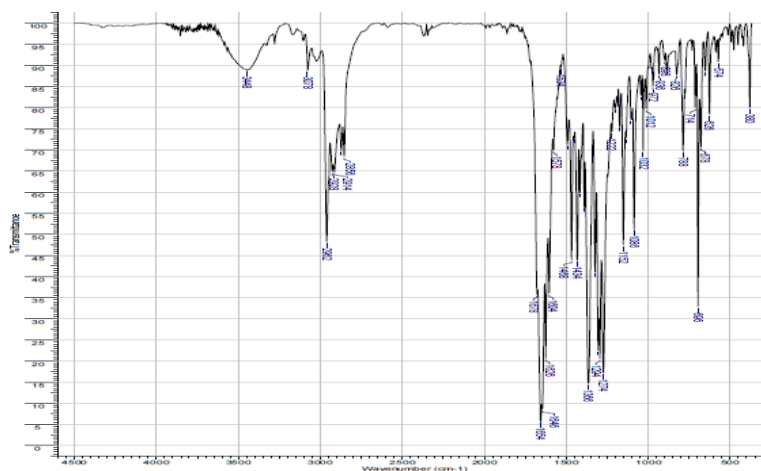


Figura 274: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **75**.

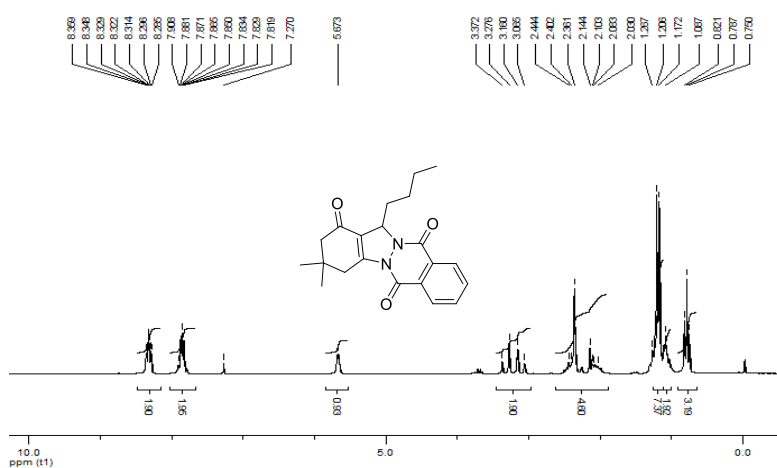


Figura 275: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **75**.

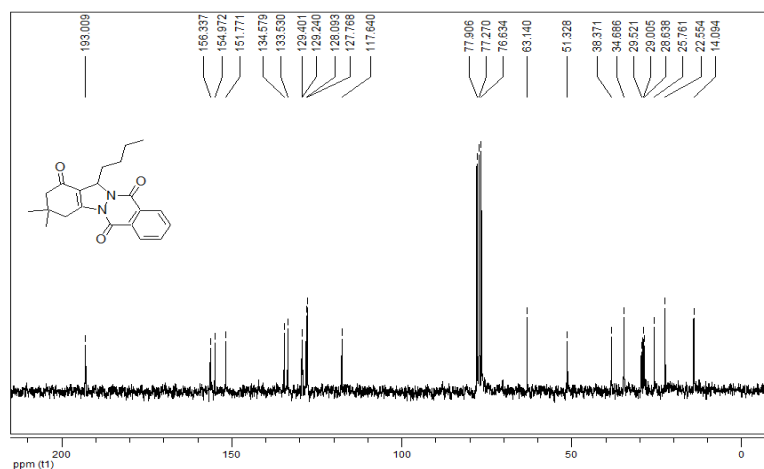


Figura 276: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **75**.

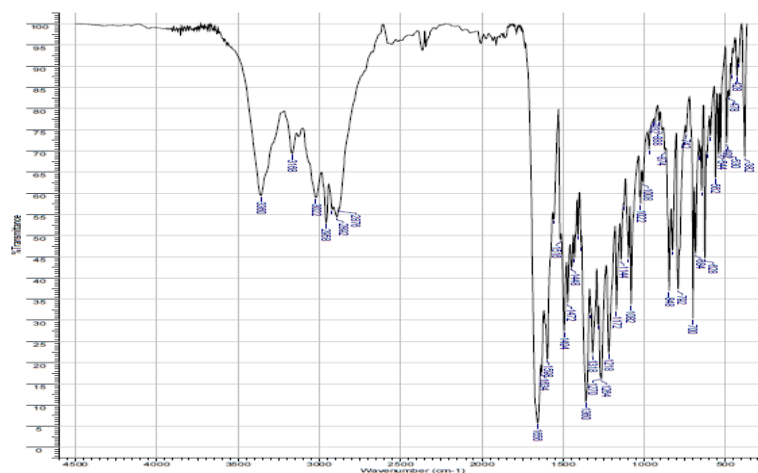


Figura 277: Espectro no IV (KBr, cm^{-1}) do composto **76**.

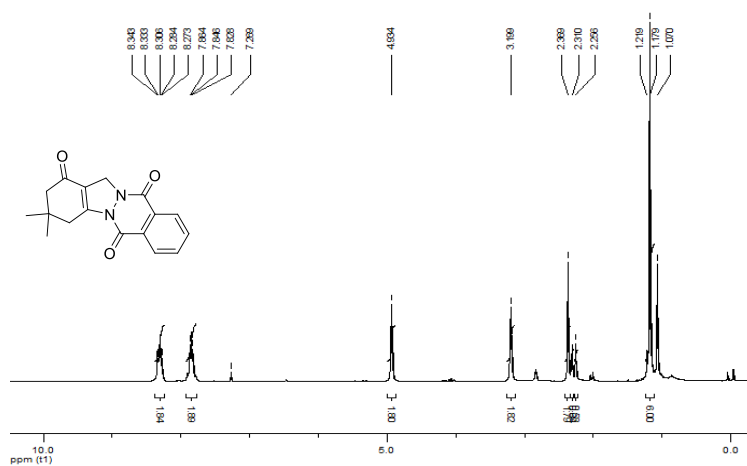


Figura 278: Espectro de RMN de ^1H (200 MHz; CDCl_3) do composto **76**.

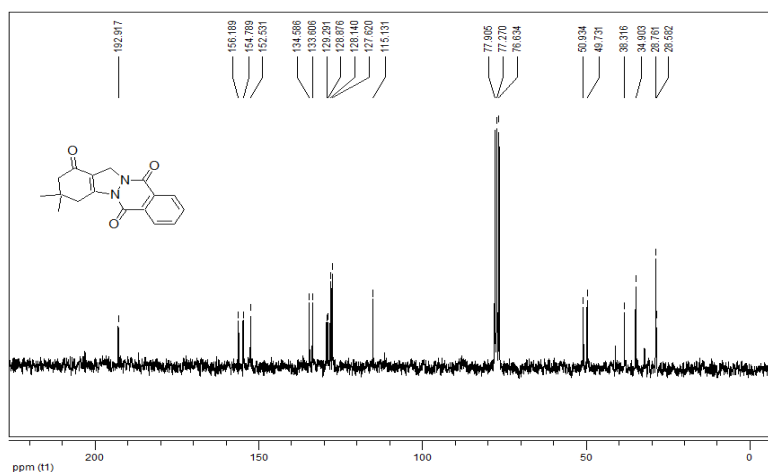


Figura 279: Espectro de RMN de ^{13}C (50 MHz; CDCl_3) do composto **76**.