



**ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE  
DE BENZOFURANOQUINOLINAS E BENZOPIRANOQUINOLINAS.  
AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA**

MÔNICA CAVALCANTE DI LELLO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Alcides José Monteiro da Silva  
Paulo Roberto Ribeiro Costa

Rio de Janeiro  
Agosto de 2009

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.



## NÚCLEO DE PESQUISAS DE PRODUTOS NATURAIS

Bloco H, CCS, 21941-902, Ilha do Fundão, Rio de Janeiro, RJ  
Tel./Fax (021) 2562-6791 / 2562-6512 e-mail: [posgrad@nppn.ufrj.br](mailto:posgrad@nppn.ufrj.br)



“Estudos Visando a Síntese de Benzofuranoquinolinas e  
Benzopiranoquinolinas. Avaliação Farmacológica”

**MÔNICA CAVALCANTE DI LELLO**

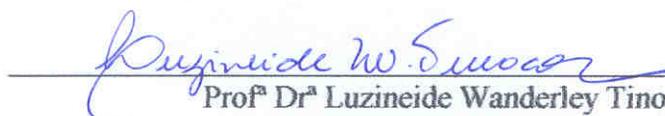
(Autora)

**Alcides José Monteiro da Silva e Paulo Roberto Ribeiro Costa**  
(Orientadores)

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós Graduação em Química de  
Produtos Naturais, do Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio  
de Janeiro - UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Aprovada por:

  
\_\_\_\_\_  
Presidente, Prof. Dr. Alcides José Monteiro da Silva

  
\_\_\_\_\_  
Profª Drª Luzineide Wanderley Tinoco

  
\_\_\_\_\_  
Prof. Dr. Sergio Pinheiro

  
\_\_\_\_\_  
Profª Drª Rosane Nora Castro

Rio de Janeiro  
agosto/2009

Di Lello, Mônica Cavalcante

Estudos visando a síntese de benzofuranoquinolinas e benzopiranoquinolinas. Avaliação Farmacológica/ Mônica Cavalcante Di Lello - Rio de Janeiro:UFRJ/NPPN,2009. xxiii,137f.:il.;31cm.

Orientador:Alcides José Monteiro da Silva

Dissertação(mestrado)-UFRJ/NPPN/Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais,2009.

Referências Bibliográficas:f.88-93.

1.Síntese de Benzofuranoquinolinas e Benzopiranoquinolinas. 2. Síntese de Auronas. 3. Inibidor  $\text{Na}^+\text{k}^+\text{ATPase}$ .4. Antitumoral.I. da Silva, Alcides José Monteiro. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais.III.Título.

## RESUMO

### ESTUDOS VISANDO A SÍNTESE DE BENZOFURANOQUINOLINAS E BENZOPIRANOQUINOLINAS. AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA

MÔNICA CAVALCANTE DI LELLO

Orientadores: Alcides José Monteiro da Silva

Paulo Roberto Ribeiro Costa

Resumo da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

Neste trabalho, é descrita a preparação de novas quinolinas tetracíclicas portando diferentes padrões de substituição nos anéis A e D. A estratégia sintética utilizada envolveu reações de condensação aldólica, em meio ácido, entre nitroaldeídos e cetonas cíclicas aromáticas, obtidos respectivamente a partir de aldeídos aromáticos e fenóis comercialmente disponíveis. Estas reações geraram auronas nitrossubstituídas. A redução e ciclização das auronas por hidrogenação utilizando Pd/C 10% forneceu as quinolinas tetracíclicas desejadas. As benzofuranoquinolinas e suas auronas precursoras apresentaram atividade inibitória da  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  *in vitro* e atividade citotóxica nas linhagens tumorais HCT-8 (côlon humano), SF-295 (glioblastoma humano) e MDA-MB435 (melanoma humano).

Palavras-chave: 1.Síntese de Benzofuranoquinolinas e Benzopiranoquinolinas. 2. Síntese de Auronas. 3. Inibidor  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ .4. Antitumoral.

Rio de Janeiro  
Agosto de 2009

## ABSTRACT

### STUDIES AIMING THE SYNTHESIS OF BENZOFURANOQUINOLINES E BENZOPIRANOQUINOLINES. PHARMACOLOGICAL EVALUATION

MÔNICA CAVALCANTE DI LELLO

Orientadores: Alcides José Monteiro da Silva  
Paulo Roberto Ribeiro Costa

Abstract da Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós-graduação em Química de Produtos Naturais, Núcleo de Pesquisas de Produtos Naturais, da Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências.

In this work, we describe the preparation of new tetracyclic quinolines bearing different substitution patterns in rings A and D. The synthetic strategy used involved the aldolic condensation in acid medium between nitrobenzaldehydes and cyclic aromatic ketones, obtained from aromatic aldehydes and commercially available phenols respectively. This reaction led nitro-substituted aurones. The reduction and cyclization of aurones by hydrogenation catalyzed by Pd/C 10% furnished the tetracyclic quinolines. The benzofuranoquinolines and precursor aurones showed inhibitory activity of Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase *in vitro* and cytotoxicity activity against the tumor cell lines HCT-8 (human colon), SF-295 (human glioblastoma) e MDA-MB435 (human melanoma).

Kew-words: 1. Synthesis of Benzofuranoquinolines and Benzopiranoquinolines. 2. Synthesis of Aurones. 3. Inhibitor Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase. 4. Antitumor.

Rio de Janeiro  
Agosto de 2009

Ao meu pai Nicola Di Lello (*in memoriam*) e a minha mãe Vera Lúcia Cavalcante Di Lello pelo amor, pela dedicação incondicional e por me proporcionarem boa educação e instrução. Ao meu filho Caio Di Lello Pereira pelo amor e por tornar minha vida maravilhosa.

**“Você não pode ensinar nada a um homem; você pode apenas ajudá-lo a encontrar a resposta dentro dele mesmo.”**

**Galileu Galilei**

## **AGRADECIMENTOS**

Ao professor Dr. Paulo Roberto Ribeiro Costa pela orientação, pela confiança no meu trabalho e pelo incentivo.

Ao professor Dr. Alcides José Monteiro da Silva, pela orientação, pela confiança no meu trabalho e pelos conhecimentos de Química Orgânica transmitidos.

Ao professor Dr. Chaquip Daher Netto pela contribuição dos seus estudos de cumestanos.

Ao doutorando Paulo Galdino pelo conhecimento transmitido durante o estágio.

À professora Dr<sup>a</sup> Maria do Carmo F.R.Pinto do Laboratório de Química de Heterocíclicos por me receber em seu laboratório durante a utilização do hidrogenador e por estar sempre pronta a ajudar.

Aos professores Dr. Sérgio Pinheiro, Dr<sup>a</sup> Luzineide Tinoco e Dr<sup>a</sup> Rosane Castro Nora por aceitarem fazer parte desta banca avaliadora.

À pós-doutoranda Raquel Capela Leão pela amizade e por toda a contribuição e apoio nos momentos mais difíceis da jornada.

Às professoras Dr<sup>a</sup> Bernadette Pereira da Silva e Dr<sup>a</sup> Mônica Costa Padilha, suplentes da banca avaliadora.

Às professoras Dr<sup>a</sup> Letícia Veras Costa Lotufo do Laboratório de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará e Dr<sup>a</sup>. Elisa Suzana Carneiro Poças do Departamento de Farmacologia e Química Medicinal do Instituto Federal do Rio de Janeiro e Dr. Paulo Mello e sua aluna Silvia do Laboratório de Farmacologia das Toxinas Ofídicas-CCS-UFRJ pela realização dos ensaios farmacológicos.

Ao técnico Francisco de Assis pela eficiência e pela prontidão em ajudar.

À equipe da Central Analítica do NPPN: Cristina, Camila, Giselle, Ary e professor Dr. Antônio Jorge, pelos espectros e dúvidas solucionadas.

A todos os funcionários do NPPN pela eficiência na realização das tarefas que também contribuem para a nossa formação.

Aos professores do mestrado do NPPN, Dr. Alessandro Simas, Dr. Mauro Amorim, Dr<sup>a</sup> Sonia Costa, Dr. Antônio Ventura, Dr<sup>a</sup> Vera Patrocínio, Dr<sup>a</sup> Gilda Leitão, Dr. Antônio Jorge e Dr. José Parente por todo o conhecimento transmitido.

Aos meus amigos do NPPN: Paula, Marcella, Artur, Marcela Guariento, Maria Fernanda, Gil, Bruno, Samir, Shaft, Douglas, Magda e Pierre.

A todos os amigos do LQB, Evanoel Crizanto, Danilo Sant'Ana, Camilla Buarque, Carlos Venâncio, Talita de Almeida Fernandes, Vagner Dantas, Guilherme Vilela e o Professor Ayres Dias pela amizade e auxílio.

A todos os alunos de Iniciação Científica, em especial às alunas Marcelle e Emiliane pela contribuição a este trabalho por meio de estudos modelo de quinolinas.

A minha mãe por sempre acreditar em mim e por sempre me auxiliar.

Aos meus queridos irmãos Bruno e Aline que sempre me acolheram e me auxiliaram.

Ao meu filho Caio por me motivar com seu amor e sua alegria.

À CAPES pela bolsa de Mestrado.

E a todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

## SUMÁRIO

<b>LISTA DE ABREVIATURAS</b> .....	xiv
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	xvi
<b>ÍNDICE DE ESQUEMAS</b> .....	xviii
<b>ÍNDICE DE TABELAS</b> .....	xxi
<b>ÍNDICE DE ESPECTROS</b> .....	xxii
<b>I. INTRODUÇÃO</b> .....	1
<b>I.1. Atividades farmacológicas de cumestanos</b> .....	1
I.1.a. Atividade antimiotóxica e inibidora da Na <sup>+</sup> ,K <sup>+</sup> -ATPase.....	4
I.1.b. Atividade inibidora da Na <sup>+</sup> ,K <sup>+</sup> -ATPase e agonista inversa em receptor benzodiazepínico do sistema nervoso central.....	5
I.1.c. Atividade inibidora do vírus da hepatite C.....	8
<b>I.2. Síntese de cumestanos</b> .....	11
<b>II. OBJETIVOS</b> .....	13
<b>III. ALCALÓIDES QUINOLÍNICOS</b> .....	15
<b>III.1. Aspectos gerais</b> .....	15
<b>III.2. Atividade farmacológica de quinolinas</b> .....	19
III.2.a. Atividade anti-malarial.....	19
III.2.b. Atividade antitumoral.....	22
III.2.c. Atividade antiinflamatória.....	24
III.2.d. Ação Leishmanicida e anti- tripanossomial.....	25
III.2.e. Atividade inseticida.....	27

<b>III.3.</b>	<b>Síntese de quinolinas.....</b>	<b>27</b>
III.3.1.	Métodos Clássicos de Síntese.....	27
III.3.1.a.	Síntese de Combes.....	28
III.3.1.b.	Síntese de Skraup.....	29
III.3.1.c.	Síntese de Doebner-Miller.....	30
III.3.1.d.	Síntese de Friedländer.....	32
III.3.1.e.	Síntese de Pfitzinger.....	33
III.3.2.	Sínteses aplicadas a quinolinas biologicamente importantes.....	34
III.3.2.a.	Síntese de antimalariais.....	34
III.3.2.a.1.	Síntese de 4-metil-6-metoxiquinolina.....	35
III.3.2.a.2.	Síntese da 4-hidroxi-6-metoxi-quinolina.....	35
III.3.2.a.3.	Síntese da 4,7-dicloroquinolina.....	36
III.3.2.b.	Síntese de quinolinas antitumorais.....	37
III.3.2.b.1.	Metodologia por construção dos anéis B e C.....	37
III.3.2.b.2.	Metodologia por construção do anel B.....	37
III.3.2.c.	Síntese de quinolinas tetracíclicas sintéticas.....	38
<b>IV.</b>	<b>ESTRATÉGIA.....</b>	<b>41</b>
<b>V.</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>44</b>
<b>V.1.</b>	<b>Resultados químicos.....</b>	<b>44</b>
<b>V.2.</b>	<b>Resultados da avaliação biológica.....</b>	<b>63</b>
V.2.a.	Atividade citotóxica <i>in vitro</i> .....	63
V.2.b.	Atividade inibidora da Na, <sup>+</sup> K <sup>+</sup> ATPase <i>in vitro</i> .....	66
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSÃO E PERSPECTIVA.....</b>	<b>68</b>

<b>VII.</b>	<b>PARTE EXPERIMENTAL.....</b>	<b>69</b>
<b>VII.1.</b>	<b>Materiais e métodos.....</b>	<b>69</b>
VII.1.a.	Materiais e métodos dos ensaios biológicos.....	69
VII.1.b.	Materiais e métodos dos ensaios de citotoxicidade.....	70
VII.1.c.	Materiais e métodos do preparo das substâncias.....	70
<b>VII.2.</b>	<b>Experimental das substâncias preparadas neste trabalho.....</b>	<b>72</b>
VII.2.a.	Preparação do 3,4-dimetoxi-6-nitrobenzaldeído( <b>141</b> ).....	72
VII.2.b.	Preparação do 3-benziloxi-4-metoxi-6-nitrobenzaldeído( <b>142</b> ).....	73
VII.2.c.	Preparação do 2-cloro-(2',3',4'-triidroxifenil)-etanona( <b>156</b> ).....	74
VI.2.d.	Preparação da 6,7-diidroxi-benfuran-3-ona ( <b>140</b> ).....	75
VI.2.e.	Preparação da 3-cloro-(2',4'-diidroxifenil)-propanona( <b>158</b> ).....	76
VII.2.f.	Preparação da 7-hidroxi-benzopiran-4-ona( <b>147</b> ).....	77
VII.2.g.	Preparação da 2-[(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)metileno]6,7- diidroxibenzofuran-3-ona ( <b>143</b> ).....	78
VII.2.h.	Preparação da 2- [ ( 4,5dimetoxi-2-nitrofenil ) metileno ] 6,7- diacetilbenzofurano-3-ona ( <b>145</b> ).....	79
VII.2.i.	Preparação da 8,9-diacetil-3,4-dimetoxi-benzofuranoquinolina ( <b>18</b> ).....	80
VII.2.j.	Preparação da 8,9-diidroxi-3,4-dimetoxi-benzofuranoquinolina( <b>20</b> ).....	81
VII.2.l.	2-[(5-hidroxi-4-metoxi-2-nitrofenil)metileno]6,7-dihidroxibenzofuran-3- ona ( <b>144</b> ).....	82
VII.2.m.	Preparação da 2-[(5-acetil-4-metoxi-2-nitrofenil)metileno]6,7- diacetilbenzofuran-3-ona ( <b>146</b> ) .....	83

VII.2.n.	Preparação da 2,8,9-triacetil-3-metoxibenzofuro[3,2-b]quinolina ( <b>19</b> ).....	84
VII.2.o.	Preparação da 3- [ ( 4,5-dimetoxi-2-nitrofenil) metileno] 7- hidroxibenzopirano-4-ona ( <b>148</b> ).....	85
VII.2.p.	Preparação da 3-[(4,5dimetoxi-2-nitrofenil)metileno] 7- acetilbenzopirano-4-ona ( <b>149</b> ).....	86
VII.2.q.	Preparação da 10-hidroxi-3,4-dimetoxi-benzopiranoquinolina ( <b>22</b> ).....	87
<b>VIII.</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>88</b>
<b>IX.</b>	<b>SESSÃO DE ESPECTROS</b> .....	<b>94</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

ADN	Ácido desoxirribonucléico
ARN	Ácido ribonucléico
AMCPB	Ácido <i>m</i> -cloro perbenzóico
Bn	Benzila
CCF	Cromatografia em camada fina
CI	Concentração Inibitória
CK	Creatinoquinase
CPT	Camptotecina
d	duplete
dd	duplo duplete
DDQ	2,3-dicloro-5,6-dicianobenzoquinona
DMAP	4-Dimetilaminopiridine
DMF	Dimetilformamida
ED	Dose efetiva
EM	Espectrometria de Massas
Equiv.	Equivalente
HCV	Vírus da hepatite C
Hz	Hertz
LDA	diisopropil amideto de lítio
m	multiplete
Ph	fenila

ppm	Partes por milhão de frequência aplicada
q	quarteto
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	simpleto
t	triplete
THF	tetraidrofurano

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Isoflavonóides <b>5,6 e 7</b> e cumestano <b>9</b> abundantes em leguminosas.....	2
<b>Figura 2.</b>	Cumestanos naturais wedelolactona <b>10</b> e cumestrol <b>9</b> e análogos sintéticos	5
<b>Figura 3.</b>	Cumestano sintético <b>LQB 34</b> e o glicosídeo cardiotônico ouabaína( <b>12</b> ).....	6
<b>Figura 4.</b>	Wedelolactona e análogos sintéticos avaliados como inibidores da atividade da Na <sup>+</sup> ,K <sup>+</sup> -ATPase (NaK) e para ligação aos receptores [ <sup>3</sup> H] de flunitrazepam.....	7
<b>Figura 5.</b>	Sal dissódico do cumestano sintético <b>LQB 93</b> e o glicosídeo cardiotônico ouabaína ( <b>12</b> ).....	8
<b>Figura 6.</b>	Wedelolactona( <b>10</b> ) e análogos sintéticos avaliados como inibidores da enzima HCV NS5B polimerase.....	9
<b>Figura 7.</b>	Conformação de encaixe do cumestano <b>LQB34</b> sobreposto na superfície do macromodelo de ligação do sítio alostérico de NS5B polimerase.....	10
<b>Figura 8.</b>	Benzofuranoquinolinas e Benzopiranoquinolinas.....	13
<b>Figura 9.</b>	Comparação da estrutura dos cumestanos com as quinolinas do tipo 1 e 2, substâncias alvo do presente trabalho.....	14
<b>Figura 10.</b>	Núcleo quinolínic.....	15
<b>Figura 11.</b>	Alcalóides majoritários da cinchona.....	19
<b>Figura 12.</b>	Fe(III) PPIX.....	20
<b>Figura 13.</b>	Agentes antimalariais 4-aminoquinolinas e 8-aminoquinilians sintéticas e os valores de IC <sub>50</sub> para inibição do crescimento do <i>Plasmodium falciparum</i> .....	21
<b>Figura 14.</b>	Atividade (IC <sub>50</sub> ) de antimalariais híbridos: β-carbonilas quinolil substituídas.....	21
<b>Figura 15.</b>	Atividade da camptotecina.....	23
<b>Figura 16.</b>	Atividade antitumoral (IC <sub>50</sub> ) de análogos sintéticos da camptotecina.....	23
<b>Figura 17.</b>	Furoquinolinas isolados das rutáceas <i>D. albus</i> , <i>S.japonica</i> , <i>F. coco</i> e <i>A.baueri</i> .....	24

<b>Figura 18.</b>	Alcalóide natural evolitrina e análogos sintéticos de atividade antiinflamatória.....	25
<b>Figura 19.</b>	Quinolona natural evocarpina( <b>62</b> ) e análogos sintéticos( <b>63-66</b> ).....	25
<b>Figura 20.</b>	Alcalóides naturais da angostura.....	26
<b>Figura 21.</b>	Análogo sintético e sua atividade tripanossomidal( $IC_{50}$ ).....	26
<b>Figura 22.</b>	Quinolona de atividade inseticida isolada de fungos.....	27
<b>Figura 23.</b>	Quinolinas tetracíclicas sintéticas.....	41
<b>Figura 24.</b>	Benzopiranoquinolinas e auronas intermediárias.....	62
<b>Figura 25.</b>	Benzofuranoquinolinas e auronas intermediárias.....	62
<b>Figura 26.</b>	Quinolinas ( <b>18-20</b> e <b>150</b> ) e auronas ( <b>143</b> e <b>144</b> ) avaliadas em estudo de citotoxicidade.....	63
<b>Figura 27.</b>	Benzofuranoquinolinas <b>18</b> e <b>19</b> e aurona <b>143</b> .....	65
<b>Figura 28.</b>	Quinolinas <b>19</b> e <b>20</b> e auronas <b>143</b> e <b>144</b> .....	66
<b>Figura 29.</b>	Gráficos de porcentagem de inibição da $Na^+K^+ATPase$ (eixo y) pelas substâncias <b>19,20,143</b> e <b>144</b> nas diferentes concentrações em $\mu M$ (eixo x)..	67

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b>	Biossíntese de flavonóides e isoflavonóides.....	2
<b>Esquema 2.</b>	Análise retrossintética para a obtenção de pterocarpanos e cumestanos.....	11
<b>Esquema 3.</b>	Síntese de pterocarpanos e cumestanos e seus intermediários chave cromenos e cloro-organomercuriais.....	12
<b>Esquema 4.</b>	Biossíntese da camptotecina e da quinina.....	17
<b>Esquema 5.</b>	Biossíntese das furoquinolinas.....	18
<b>Esquema 6.</b>	Síntese de Combes.....	28
<b>Esquema 7.</b>	Método de Combes aplicada a síntese do antibiótico Dinemicina.....	29
<b>Esquema 8.</b>	Síntese de Skraup.....	30
<b>Esquema 9.</b>	Síntese de Skraup com diferentes condições reacionais.....	30
<b>Esquema 10.</b>	Método de Doebner-Miller para síntese de quinaldinas.....	31
<b>Esquema 11.</b>	Método de Doebner-Miller aplicado a síntese do co-fator Metoxatina..	32
<b>Esquema 12.</b>	Síntese de Friedländer.....	32
<b>Esquema 13.</b>	Síntese de Pfitzinger.....	33
<b>Esquema 14.</b>	Aplicação do método de Pfitzinger.....	34
<b>Esquema 15.</b>	Síntese da 4-metil-6-metoxiquinolina.....	35
<b>Esquema 16.</b>	Síntese da 4-hidroxi-6-metoxi-quinolina.....	36
<b>Esquema 17.</b>	Síntese da 4,7 dicloroquinolina.....	36
<b>Esquema 18.</b>	Mecanismo de Curran de anelação radicalar na síntese da camptotecina.....	37
<b>Esquema 19.</b>	Síntese da camptotecina por construção do anel B.....	38
<b>Esquema 20.</b>	Método de Friedlander de obtenção de 11-H-indeno[1,2b] quinolinas...	38

<b>Esquema 21.</b>	Síntese de benzofuranoquinolinas e outros derivados com atividade antitumoral pelo método de Friedlander.....	39
<b>Esquema 22.</b>	Síntese de quinolinas tetracíclicas sintéticas.....	40
<b>Esquema 23.</b>	Análise retrossintética para as benzofurano e benzopiranoquinolinas...	42
<b>Esquema 24.</b>	Análise retrossintética para obtenção da quinolina <b>150</b> .....	44
<b>Esquema 25.</b>	Obtenção da aurona <b>152</b> na etapa de condensação aldólica.....	44
<b>Esquema 26.</b>	Etapa de redução para obtenção da quinolina <b>150</b> .....	45
<b>Esquema 27.</b>	Obtenção dos nitroaldeídos <b>141</b> e <b>142</b> .....	46
<b>Esquema 28.</b>	Obtenção da benzofuranona <b>140</b> .....	47
<b>Esquema 29.</b>	Obtenção da benzopiranona <b>147</b> .....	48
<b>Esquema 30.</b>	Análise retrossintética para obtenção da benzopiranona <b>160</b> .....	48
<b>Esquema 31.</b>	Tentativa de obtenção de <b>159</b> .....	49
<b>Esquema 32.</b>	Tentativa de obtenção de <b>159</b> sob catálise de $F_3CCO_2H$ .....	49
<b>Esquema 33.</b>	Tentativa de obtenção de <b>159</b> sob catálise de $H_2SO_4$ .....	50
<b>Esquema 34.</b>	Tentativa de obtenção de <b>159</b> sob catálise de TFAA/ACOH.....	50
<b>Esquema 35.</b>	Tentativa de obtenção de <b>159</b> sob catálise do ácido trifílico.....	51
<b>Esquema 36.</b>	Obtenção das auronas <b>143</b> e <b>144</b> .....	52
<b>Esquema 37.</b>	Obtenção da aurona <b>148</b> .....	52
<b>Esquema 38.</b>	Tentativa de obtenção da benzofuranoquinolina <b>20</b> por redução com ferro.....	53
<b>Esquema 39.</b>	Tentativa de obtenção da benzofuranoquinolina <b>20</b> por redução com paládio.....	53
<b>Esquema 40.</b>	Proteção das hidroxilas das auronas <b>143</b> e <b>144</b> .....	54
<b>Esquema 41.</b>	Proteção da hidroxila da aurona <b>149</b> .....	55
<b>Esquema 42.</b>	Tentativa de obtenção da benzofuranoquinolina <b>18</b> por redução com ferro.....	56

<b>Esquema 43.</b>	Obtenção da benzofuranoquinolina <b>18</b> por redução com paládio.....	57
<b>Esquema 44.</b>	Obtenção da benzofuranoquinolina <b>19</b> por redução com paládio.....	57
<b>Esquema 45.</b>	Obtenção da benzopiranoquinolina <b>22</b> por redução com ferro .....	58
<b>Esquema 46.</b>	Obtenção da benzopiranoquinolina <b>22</b> por redução com paládio .....	58
<b>Esquema 47.</b>	Reação de hidrólise da benzofuranoquinolina <b>18</b> .....	59
<b>Esquema 48.</b>	Tentativa de hidrólise da benzofuranoquinolina <b>19</b> .....	60
<b>Esquema 49.</b>	Tentativa de hidrólise da benzofuranoquinolina <b>19</b> .....	60
<b>Esquema 50.</b>	Tentativa de hidrólise da benzofuranoquinolina <b>19</b> .....	61
<b>Esquema 51.</b>	Tentativa de hidrólise da benzofuranoquinolina <b>19</b> .....	61

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Atividade farmacológica dos cumestanos naturais 10 e 11.....	3
<b>Tabela 2.</b>	Valores de $Cl_{50}$ , em $\mu\text{M}$ , para inibição da atividade da $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase (NaK) e para ligação aos receptores $[\text{}^3\text{H}]$ de flunitrazepam de sinaptoses cerebrais de rato(BZD).....	7
<b>Tabela 3.</b>	Valores de $Cl_{50}$ , em $\mu\text{M}$ , para inibição da atividade da enzima HCV NS5B polimerase pela wedelolactona e análogos sintéticos.....	9
<b>Tabela 4.</b>	Exemplos representativos de diferentes famílias estruturais de quinolinas.....	16
<b>Tabela 5.</b>	Condições testadas na etapa de condensação aldólica.....	45
<b>Tabela 6.</b>	Percentual de inibição do crescimento celular (GI%) das amostras em três linhagens tumorais testadas na dose única de 25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ .....	64
<b>Tabela 7.</b>	Citotoxicidade em células tumorais – MTT 72h de incubação.....	64

## ÍNDICE DE ESPECTROS

<b>Espectro 1.</b>	RMN <sup>1</sup> H substância <b>141</b> .....	95
<b>Espectro 2.</b>	EM da substância <b>141</b> .....	96
<b>Espectro 3.</b>	RMN <sup>1</sup> H substância <b>142</b> .....	97
<b>Espectro 4.</b>	EM da substância <b>142</b> .....	98
<b>Espectro 5.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>156</b> .....	99
<b>Espectro 6.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>140</b> .....	100
<b>Espectro 7.</b>	EM da substância <b>140</b> .....	101
<b>Espectro 8.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>158</b> .....	102
<b>Espectro 9.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>158</b> (expansão).....	103
<b>Espectro 10.</b>	RMN <sup>13</sup> C da substância <b>158</b> .....	104
<b>Espectro 11.</b>	RMN APT da substância <b>158</b> .....	105
<b>Espectro 12.</b>	EM da substância <b>158</b> .....	106
<b>Espectro 13.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>147</b> .....	107
<b>Espectro 14.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>147</b> (expansão).....	108
<b>Espectro 15.</b>	RMN <sup>13</sup> C da substância <b>147</b> .....	109
<b>Espectro 16.</b>	RMN APT da substância <b>147</b> .....	110
<b>Espectro 17.</b>	EM da substância <b>147</b> .....	111
<b>Espectro 18.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>143</b> .....	112
<b>Espectro 19.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>143</b> (expansão).....	113
<b>Espectro 20.</b>	RMN <sup>13</sup> C da substância <b>143</b> .....	114
<b>Espectro 21.</b>	RMN APT da substância <b>143</b> .....	115

<b>Espectro 22.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>145</b> .....	116
<b>Espectro 23.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>145</b> (expansão).....	117
<b>Espectro 24.</b>	EM da substância <b>145</b> .....	118
<b>Espectro 25</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>144</b> .....	119
<b>Espectro 26.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>144</b> (expansão).....	120
<b>Espectro 27.</b>	RMN <sup>1</sup> C da substância <b>144</b> .....	121
<b>Espectro 28</b>	RMN APT da substância <b>144</b> .....	122
<b>Espectro 29</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>146</b> .....	123
<b>Espectro 30.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>146</b> (expansão).....	124
<b>Espectro 31.</b>	EM da substância <b>146</b> .....	125
<b>Espectro 32.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>148</b> .....	126
<b>Espectro 33.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>148</b> (expansão).....	127
<b>Espectro 34.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>18</b> .....	128
<b>Espectro 35.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>18</b> (expansão).....	129
<b>Espectro 36.</b>	RMN <sup>1</sup> C da substância <b>18</b> .....	130
<b>Espectro 37.</b>	RMN APT da substância <b>18</b> .....	131
<b>Espectro 38.</b>	EM da substância <b>18</b> .....	132
<b>Espectro 39.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>20</b> .....	133
<b>Espectro 40.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>20</b> (expansão).....	134
<b>Espectro 41.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>19</b> .....	135
<b>Espectro 42.</b>	RMN <sup>1</sup> H da substância <b>19</b> (expansão).....	136
<b>Espectro 43.</b>	EM da substância <b>19</b> .....	137

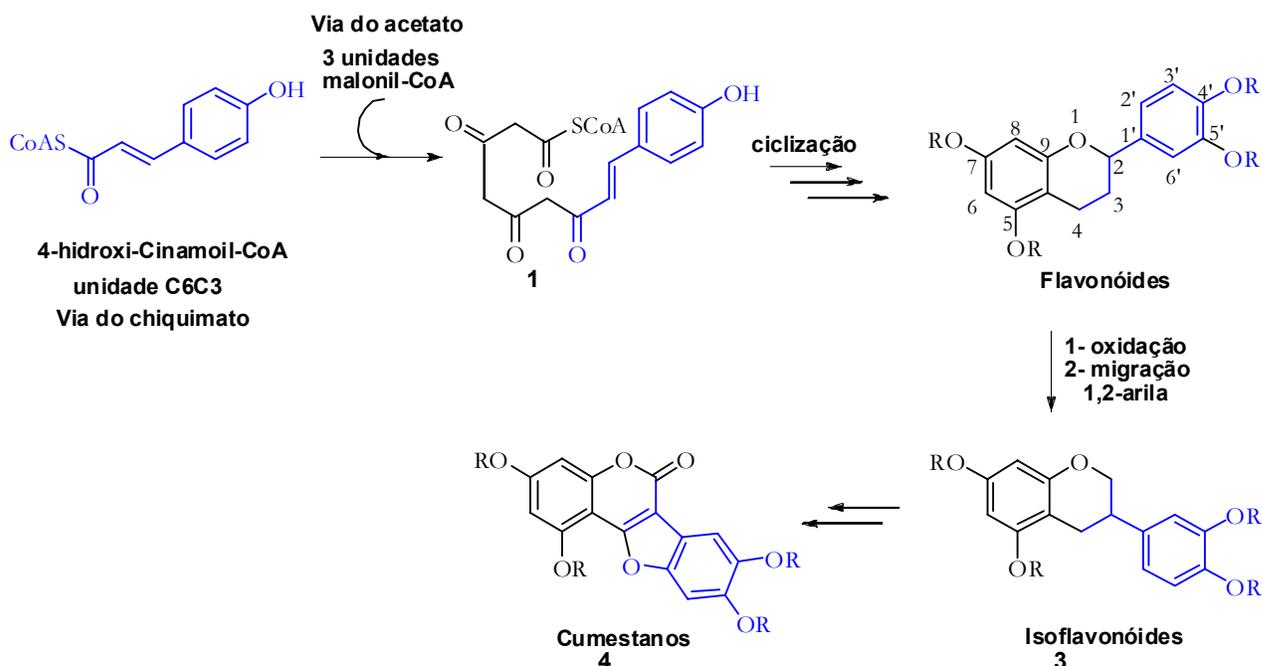
## I. INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos anos o Laboratório de Química Bioorgânica sintetizou uma série de cumestanos, entre eles dois produtos naturais e nove derivados. Estas substâncias tiveram inicialmente as suas propriedades antiofídicas avaliadas (da Silva, 2001). Foram também avaliados como inibidores de  $\text{Na}^+, \text{K}^+$ -ATPase (Poças, 2003), enzima importante no estabelecimento da homeostasia celular e como bioligantes de receptores benzodiazepínicos centrais (Lopes, 2004) e como anti-virais (Kaushik-Basu, 2008).

A presente dissertação versa sobre a síntese de quinolinas estruturalmente relacionadas aos cumestanos previamente preparados no LQB e avaliados biologicamente pelos colaboradores do nosso laboratório. Assim sendo, serão discutidos a seguir, de forma breve, alguns aspectos relacionados à síntese e atividade biológica dos cumestanos e os resultados previamente obtidos em nosso grupo.

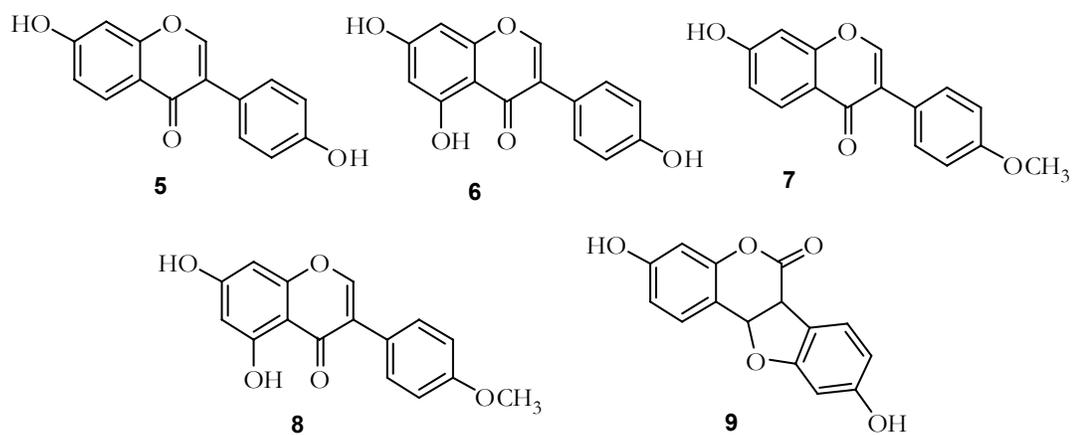
### I.1-Atividades farmacológicas de cumestanos

Os flavonóides (**2**) constituem um amplo grupo de produtos naturais de origem biogenética mista, formados pelo encadeamento de unidades C<sub>6</sub>C<sub>3</sub> originárias da rota biossintética do ácido chiquímico (em azul) com três unidades de malonil-CoA (**1**), em preto), seguido de ciclização. Em função da sua origem biossintética, apresentam em geral substituintes oxigenados nas posições 5, 7, 9, 4' e 5', embora outros padrões de oxigenação, oriundos de passos metabólicos adicionais, também sejam encontrados em produtos deste grupo. Os isoflavonóides (**3**) constituem um importante subgrupo dos flavonóides (**2**) e apresentam a mesma origem biogenética, sendo a principal característica estrutural a presença do anel de origem chiquímica ligado ao C<sub>3</sub>, resultado de uma etapa de rearranjo molecular, durante a biossíntese (esquema 1) (Dewick, 2002). Cabe destacar no momento, entre os isoflavonóides, seus derivados tetracíclicos, os cumestanos (**4**).



**Esquema 1.** Biossíntese de flavonóides e isoflavonóides

Os flavonóides e isoflavonóides são encontrados principalmente na soja (*Glycina hispida*) e, em menor quantidade, em outras plantas da família *Leguminosae* comuns na dieta diária, como feijões, lentilhas e ervilhas. Estes alimentos são ricos em daidzeína (**5**) genisteína (**6**), formononetina (**7**), biochanina-A (**8**) e cumestrol (**9**) (figura 1) (Franke, 1994).



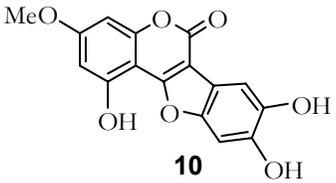
**Figura 1.** Isoflavonóides abundantes em leguminosas

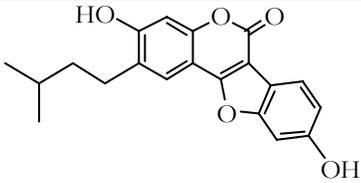
Há evidências de que alguns cumestanos atuam como fitoalexinas, possuindo uma potente atividade antimicrobial (Brooks,1985). Em alguns casos observou-se que a produção e liberação de cumestanos é aumentada quando a planta é exposta a estresse físico, químico ou a infecção por microorganismos patogênicos (Netto,2003).

Alguns isoflavonóides, entre eles os cumestanos, apresentam ação estrogênica e são denominados de fitoestrôgenos. A ingestão de alimentos ricos em isoflavonóides tem sido associada à diminuição epidemiológica de muitas doenças hormônio-dependentes (Cornwell,2004). Estudos comparativos envolvendo populações orientais que apresentam um alto consumo de soja e outros legumes, e populações com hábitos alimentares de menor consumo destes vegetais, mostram que distúrbios relacionados à menopausa são menos freqüentes entre as mulheres asiáticas. É também menor, entre estas mulheres, a incidência de câncer de mama e ovário (Fitzpatrick, 2003). Entre os homens asiáticos é menor a incidência de câncer de próstata (Matos, 2005). Também tem sido atribuído a estas substâncias o papel de reduzir o risco de doenças coronárias, retardar a arterosclerose e regular a colesterolemia (Anderson, 1995).

Do ponto de vista farmacológico, os cumestanos foram menos estudados. Cabe ressaltar a ação antifúngica (Mors, 1989), antiinflamatória e hepatoprotetora da wedelolactona (**10**) (Wagner, 1986); a ação citotóxica moderada da psoralidina (**11**) e a ação estrogênica do cumestrol (**9**) (Leavitt , 1968).

**Tabela 1:** Atividade farmacológica dos cumestanos naturais **10** e **11**.

Cumestano	Atividade	CI <sub>50</sub>
 <p style="text-align: center;"><b>10</b></p>	Antiofídica (Inibição de fosfolipases e proteases)	1μM
	Antiinflamatória (Inibição da lipooxigenase)	2,5μM

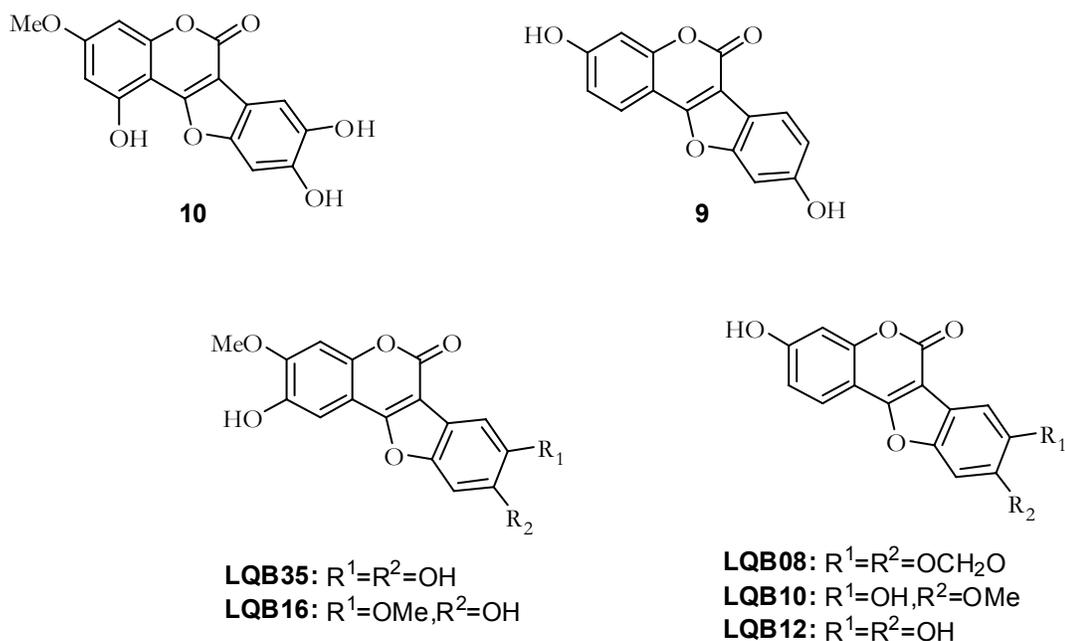
	Hepatoprotetora (Ação antioxidante)	0,1mg/ml
 <p style="text-align: center;"><b>11</b></p>	Citotóxica em células de carcinoma estomacal do tipo: SNU-1 SNU-16	53 µM/ml 203µM/ml

No LQB foram preparados cumestanos sintéticos contendo diferentes padrões de oxigenação nos anéis A e D. Estas substâncias foram estudadas por laboratórios que colaboram com o LQB e os resultados são mostrados a seguir, de forma resumida.

#### I.1.a. Atividade antimiotóxica e inibidora da Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase

Os análogos dos cumestanos naturais wedelolactona (**10**) e cumestrol (**9**), substâncias **LQB 08, 10,12,16 e 35** (figura 2), tiveram suas atividades antimiotóxicas avaliadas no Laboratório de Farmacologia Básica e Clínica (CCS-UFRJ). A 30µM os cinco análogos da wedelolactona antagonizaram a creatina quinase de liberação induzida pelo veneno da espécie *Bothrops jararacussu*. O composto **LQB35** inibiu a atividade miotóxica, apresentando CI<sub>50</sub>=1µM, sendo equipotente à wedelolactona. Além disso, a wedelolactona e **LQB35** foram submetidos a ensaios enzimáticos e de radioreceptores. Ambos foram relativamente potentes (CI<sub>50</sub>=0,7 e 0,5µM, respectivamente) para inibição de Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase de rim de rato. A wedelolactona também inibiu o receptor [<sub>3</sub>H] de flunitrazepam de sinapses de cérebro de rato (CI<sub>50</sub>=2µM) indicando um potencial efeito modulador de receptores GABA<sub>A</sub>/íons cloreto envolvidos na inibição da transmissão neuronal, efeito não apresentado por seu análogo **LQB35** (CI<sub>50</sub>= 100µM). Sendo o composto **LQB35** equipotente a wedelolactona quanto a sua atividade antimiotóxica e inibidora da Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase e

bem menos potente como ligante de receptores benzodiazepínicos, o estudo sugere que este análogo seja bem menos suscetível a produzir efeitos adversos no sistema nervoso central (da Silva, 2001).

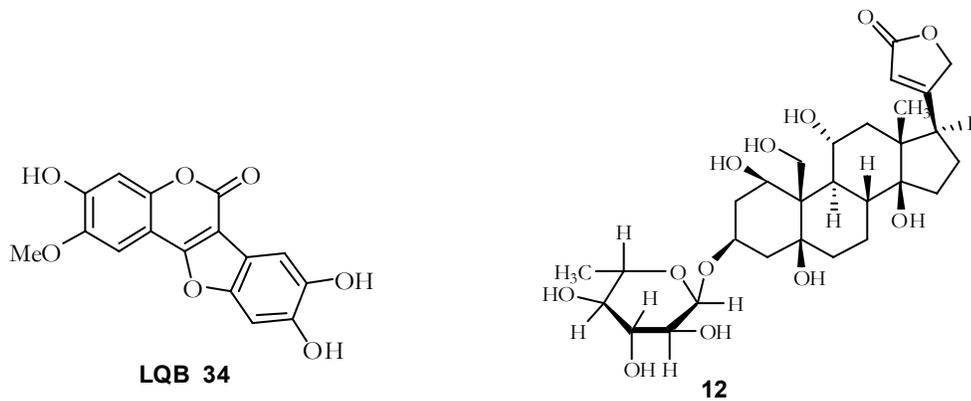


**Figura 2:** Cumestanos naturais wedelolactona **10** e cumestrol **9** e análogos sintéticos

### I.1.b. Atividade inibidora da $Na^+, K^+$ -ATPase e agonista inversa em receptor benzodiazepínico do sistema nervoso central

A atividade inibidora da  $Na^+, K^+$ -ATPase do cumestano sintético **LQB 34** (figura 3) foi avaliada no Departamento de Farmacologia Básica e Clínica do Instituto de Ciências Biomédicas-CCS-UFRJ (Poças, 2003). A interação do cumestano sintético com três diferentes isoformas da enzima foi avaliada e sua atividade foi comparada a atividade inibitória da ouabaína (**12**) (figura 3), glicosídeo cardiotônico que é um inibidor clássico da  $Na^+, K^+$ -ATPase. A análise revelou que **LQB 34** possui uma afinidade similar para as isoformas  $\alpha_2$  e  $\alpha_3$  de cérebro de rato ( $CI_{50}=4,33\pm 0,9\mu M$ ) e a isoforma  $\alpha_1$  de rim de rato ( $CI_{50}=11,04\pm 0,86\mu M$ ), diferente da ouabaína que é um inibidor mil vezes mais potente das isoformas de  $Na^+, K^+$ -ATPase de cérebro. Seu efeito inibitório não foi

antagonizado por 1-10mM  $K^+$ , como observado com a ouabaína. Além disso, foi detectado que o cumestano forma um complexo muito estável com a enzima.



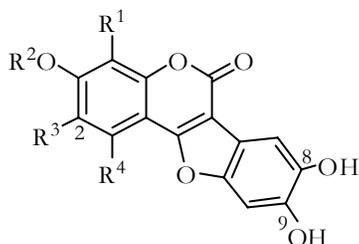
**Figura 3.** Cumestano sintético **LQB 34** e o glicosídeo cardiotônico ouabaína (12)

A busca de novos fármacos com ação em receptores benzodiazepínicos centrais com efeitos mais seletivos que os clássicos 1,4 benzodiazepinas tem sido estimulada por recentes evidências da existência de subtipos de receptores  $GABA_A$ . Isto motivou a avaliação farmacológica de **LQB 34** que apresentou afinidade moderada ( $Cl_{50}=10\mu M$ ) nos sítios inibidores de flunitrazepam .

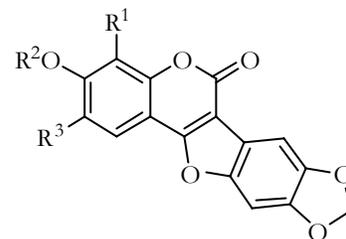
Na busca de maiores esclarecimentos sobre o mecanismo de ação envolvido na inibição da  $Na^+,K^+$ -ATP ase por **LQB 34**, foi mostrado num estudo posterior que o composto diminui os grupos sulfidrilas livres presentes na enzima, essenciais para sua atividade catalítica (Poças, 2008).

Para uma melhor compreensão da relação estrutura/atividade foram comparadas as atividades da wedelolactona (**10**) e dos análogos sintéticos mostrados na figura 4, como inibidores da  $Na^+,K^+$ -ATPase e como ligantes de receptores benzodiazepínicos centrais (BZP) (tabela 2). Foi observado que a presença do grupo catecol no anel D é importante para ambas as atividades. Por outro lado, a presença do grupo hidroxila na posição 2 favoreceu o efeito inibidor da  $Na^+,K^+$ -ATPase, porém

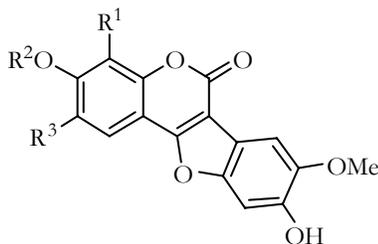
diminuiu a afinidade pelo receptor BZP, fato evidenciado pelos dados farmacológicos do cumestano **LQB 35**, equipotente a wedelolactona. (Poças, 2006).



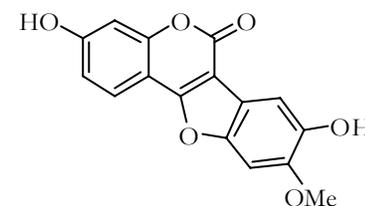
**10:**  $R^1=R^2=H; R^2=CH_3; R^4=OH$   
**LQB35:**  $R^1=R^4=H; R^2=CH_3; R^3=OH$   
**LQB34:**  $R^1=R^2=R^4=H; R^3=OCH_3$   
**LQB12:**  $R^1=R^2=R^3=R^4=H$



**LQB08:**  $R^1=R^2=R^3=H$   
**LQB92:**  $R^1=OH; R^2=R^3=H$   
**LQB96:**  $R^1=R^2=H; R^3=OH$



**LQB16:**  $R^1=H; R^2=CH_3; R^3=OH$   
**LQB93:**  $R^1=R^2=R^3=H$



**LQB10**

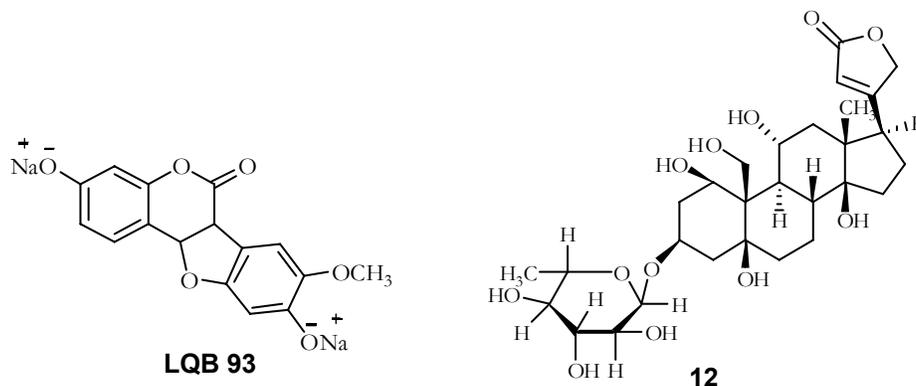
**Figura 4.** Wedelolactona e análogos sintéticos avaliados como inibidores da atividade da  $Na^+, K^+$ -ATPase (NaK) e para ligação aos receptores  $[^3H]$  de flunitrazepam

**Tabela 2.** Valores de  $Cl_{50}$ , em  $\mu M$ , para inibição da atividade da  $Na^+, K^+$ -ATPase (NaK) e para ligação aos receptores  $[^3H]$  de flunitrazepam de sinaptosses cerebrais de rato (BZD)

	Wedelolactona	LQB35	LQB34	LQB12	LQB08	LQB92	LQB96	LQB16	LQB93	LQB10
NaK	0,7	0,7	3	10	20	25	3	6	30	25
BZP	2	>>100	16	2	>>30	>>100	>>30	>>30	20	50

Em um estudo posterior realizado em parceria com o Prof. François Noel, foi mostrado que o sal dissódico do análogo sintético **LQB 93**, inibidor da  $Na^+, K^+$ -ATPase potencializa a ação inibitória desta enzima pelo glicosídeo cardíaco ouabaina (**12**), apesar das duas substâncias atuarem por diferentes mecanismos de ação. Foi

mostrado que o sal dissódico de **LQB 93** ( $Cl_{50}$  8,2 $\mu$ M) é onze vezes mais potente que a ouabaína ( $Cl_{50}$  91 $\mu$ M) para inibir a  $Na^+,K^+$ -ATPase de rim de rato. A combinação **LQB 93** e ouabaína (**12**) (figura 5) na proporção 1:4, apresentou  $Cl_{50}$ =10,6 $\mu$ M para inibição da enzima. A utilização do sal dissódico permitiu o alcance de concentrações altas favorecendo a construção da curva dose-resposta, sem a interferência do DMSO, solvente utilizado para a dissolução do composto neutro ( $Cl_{50}$  30 $\mu$ M) (Poças,2007).

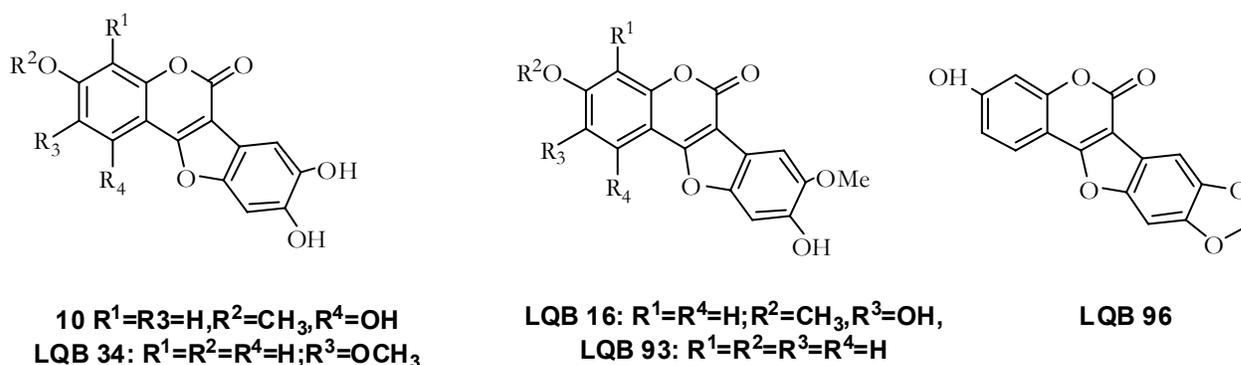


**Figura 5.** Sal dissódico do cumestano sintético **LQB 93** e o glicosídeo cardiotônico ouabaína (**12**)

### I.1.c. Atividade inibidora do vírus da hepatite C

Mais recentemente, alguns dos cumestanos sintetizados no LQB (figura 6) foram avaliados no Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Escola de Medicina de New Jersey, sendo caracterizados como inibidores da enzima NS5B polimerase presente no vírus da hepatite C. A enzima é essencial na replicação do DNA viral. (Kaushik-Basu, 2008).

Foram determinados os valores de  $Cl_{50}$  dos análogos de cumestanos a partir da curva dose-resposta utilizando 8-12 concentrações de cada análogo em duplicata. Como pode ser visto na Tabela 3, dentre os cumestanos avaliados no estudo, o **LQB 34** apresentou o menor valor de  $Cl_{50}$ , e portanto, uma maior atividade inibitória da enzima.



**Figura 6.** Wedelolactona (**10**) e análogos sintéticos avaliados como inibidores da enzima HCV NS5B polimerase

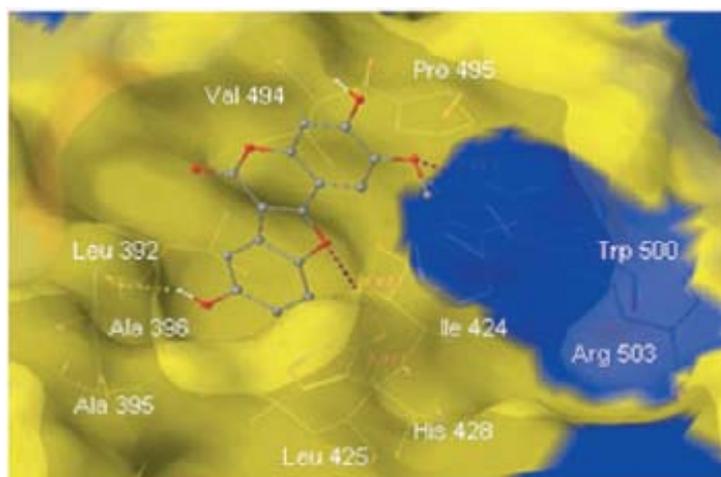
**Tabela 3.** Valores de  $CI_{50}$ , em  $\mu M$ , para inibição da atividade da enzima HCV NS5B polimerase pela wedelolactona e análogos sintéticos.

	wedelolactona	LQB 34	LQB 16	LQB 93	LQB 96
<b>Inibição da NS5B</b>	<b>36,1</b>	<b>18,5</b>	<b>311</b>	<b>174</b>	<b>63,8</b>

Foi investigado o modo de ligação dos cumestanos à enzima NS5B polimerase. A construção dos compostos e otimização de suas geometrias foi realizada segundo método previamente descrito (Jorgensen, 1996). Foram realizados estudos de modelagem molecular pelo grupo da Professora Neerja Kaushik-Basu utilizando o software Glide docking (Bytheway, 2004; Friesner, 2004; Halgren, 2004). As interações dos cumestanos nos sítios de ligação da enzima HCV NS5B, foram investigadas utilizando macromodelos obtidos de acordo com a literatura (Ikegashira, 2006).

O estudo de modelagem molecular utilizando o análogo mais ativo avaliado, o **LQB 34**, permitiu concluir que os cumestanos se encaixam no sítio alostérico da enzima

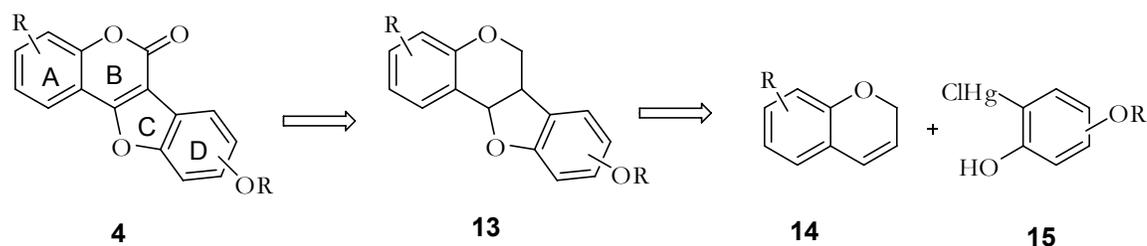
por meio de ligações de hidrogênio. Como pode ser observado na figura 7, a porção cumarina do cumestano, que corresponde aos anéis A e B, interage com os resíduos de valina (Val494), prolina (Pro495) e triptofano (Trp500). O seu núcleo benzofurano, que corresponde aos anéis C e D, se encaixa num sítio hidrofóbico formado pelos resíduos de leucina (Leu392 e Leu425), alanina (Ala395 e Ala396), isoleucina (Ile424), e histidina (His428).



**Figura 7.** Conformação de encaixe do cumestano **LQB 34** sobreposto na superfície do macromodelo de ligação do sítio alostérico de NS5B polimerase

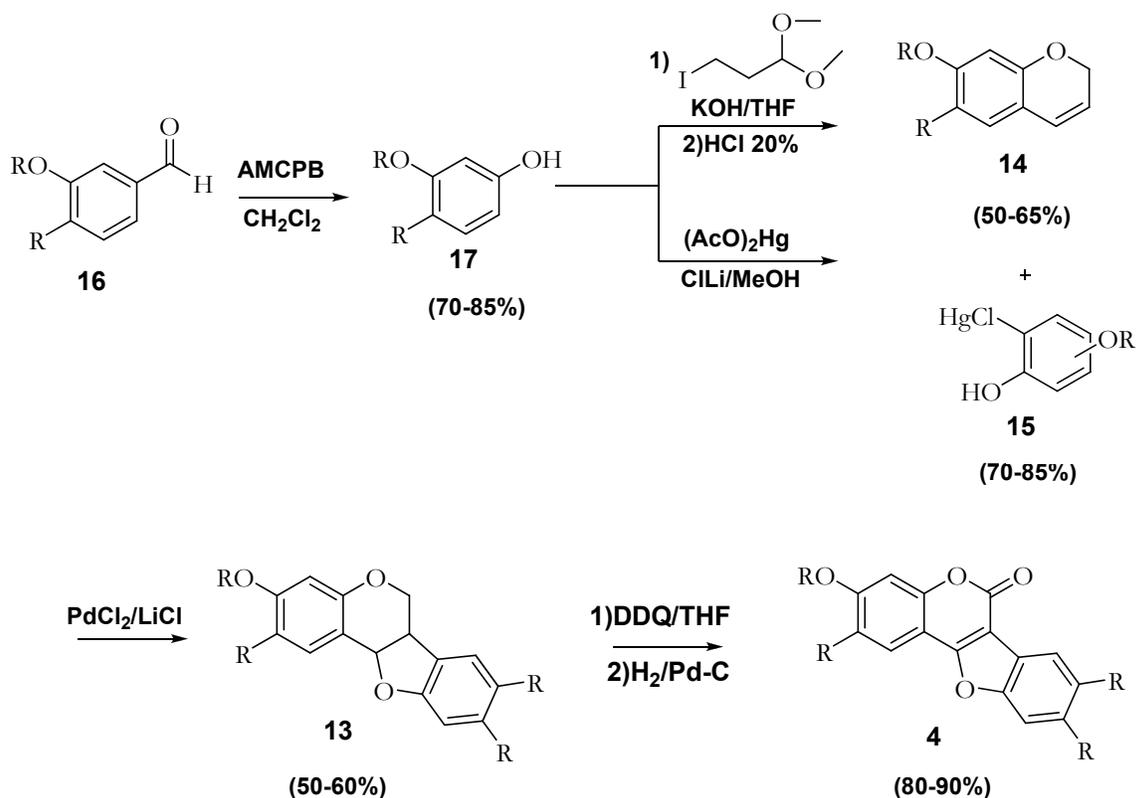
## I.2. Síntese de cumestanos

A metodologia utilizada pelo grupo (da Silva, 2001) tem como etapa chave a síntese de pterocarpanos, obtidos por acoplamento de Oxa-Heck entre cromenos (**14**) e organomercuriais (**15**) apropriadamente substituídos (Horino, 1976). Os cumestanos (**4**) são obtidos por oxidação dos intermediários chave pterocarpanos (**13**) (esquema 2).



**Esquema 2.** Análise retrossintética para a obtenção de pterocarpanos e cumestanos

A obtenção dos diferentes padrões de oxigenação presentes nos anéis A e D dos pterocarpanos alvo foi possibilitada pelo uso de derivados de benzaldeídos disponíveis comercialmente (**16**). A oxidação de Baeyer-Villiger dos aldeídos fornece os fenóis correspondentes (**17**). A reação de alguns desses fenóis com  $(\text{AcO})_2\text{Hg}$  na presença de cloreto de lítio fornece os correspondentes organomercuriais (**15**) ao passo que a alquilação dos fenóis com 3-iodo propanal dimetilacetal, seguida por ciclização em meio ácido, fornece os cromenos (**14**). Os pterocarpanos (**13**) foram obtidos pela reação de oxiarilação de Heck catalisada por paládio, entre os cromenos e organomercuriais. A partir da oxidação dos pterocarpanos com DDQ em THF à temperatura ambiente (da Silva, 2004) seguida por hidrogenólise dos grupos de proteção, foram obtidos os cumestanos (**4**) (esquema 3).



**Esquema 3:** Síntese de pterocarpanos, cumestanos e de seus intermediários chave cromenos e cloro-organomercuriais

O método possui alguns inconvenientes, como a utilização de organomercuriais, intermediários muito tóxicos, além da necessidade de quantidades estequiométricas de  $\text{PdCl}_2$  para realizar o acoplamento de Oxa-Heck, na etapa chave da síntese.

## II. OBJETIVOS

Tendo em vista as atividades farmacológicas apresentadas pelos cumestanos preparados no LQB,, o trabalho tem como objetivo obter novas substâncias estruturalmente relacionadas que pudessem ser obtidas de forma mais simples e atuar de maneira semelhante. Foram escolhidos para tal, dois grupos de compostos (figura 8), os derivados do tipo 1: benzofuranoquinolinas (**18-21**) e derivados do tipo 2: benzopiranoquinolinas (**22 e 23**).

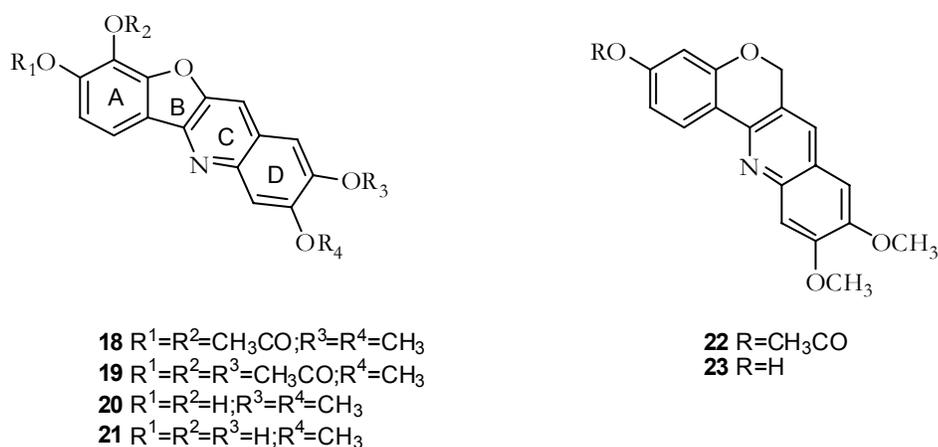
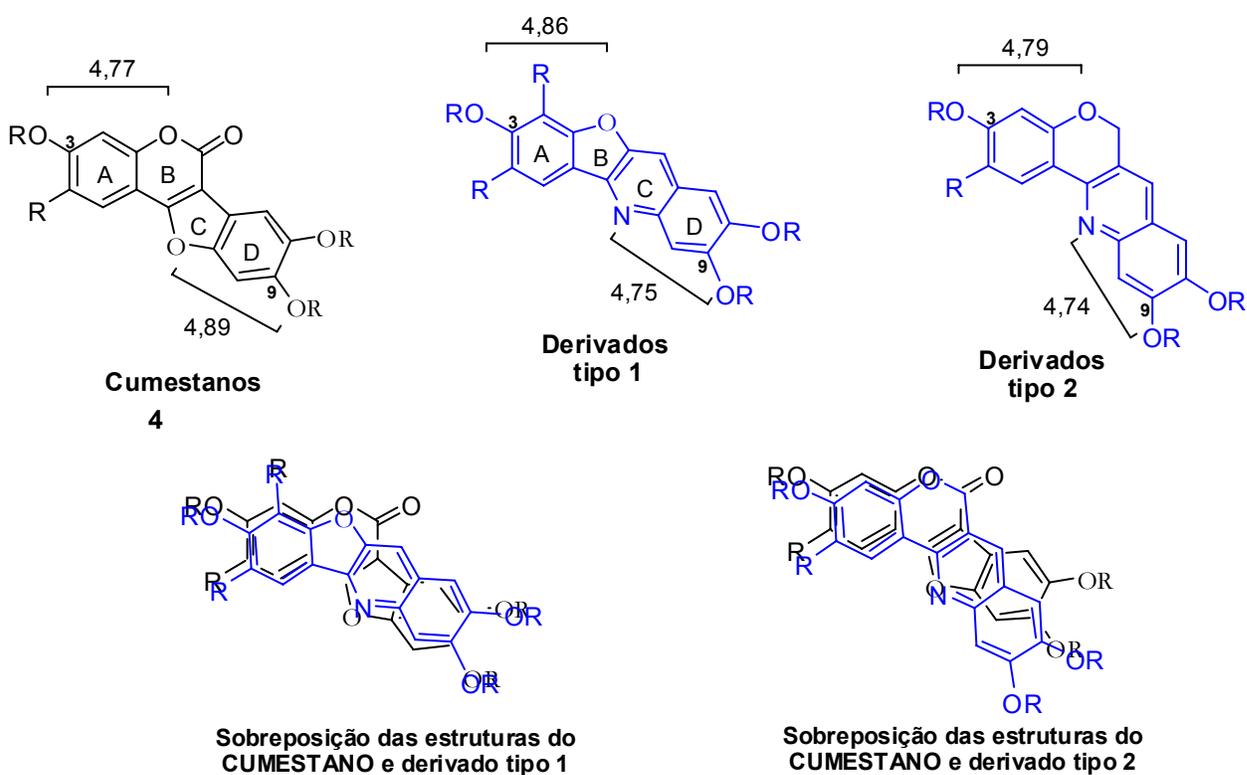


Figura 8: **Benzofuranoquinolinas e Benzopiranoquinolinas**

As quinolinas do tipo 1 e do tipo 2 são planares e apresentam alto grau de sobreposição com os cumestanos. Possuem distâncias entre os grupos funcionais e os substituintes oxigenados muito semelhantes às distâncias observadas no esqueleto dos cumestanos (figura 9). Por exemplo, tanto as quinolinas tetracíclicas quanto os cumestanos apresentam uma distância em torno de 4,80 Å entre o substituinte na posição 3 e o oxigênio do anel B; Entre o sítio básico do anel C e o substituinte do anel D dos três esqueletos há uma distância em torno de 4,85 Å. As quinolinas possuem, entretanto, um átomo de nitrogênio básico no anel C que é um aceptor de ligação de hidrogênio mais forte que o átomo de oxigênio presente no anel C da estrutura dos cumestanos. Esta modificação molecular pode levar a maior afinidade pelo receptor quando esta região da molécula nos cumestanos estiver envolvida em uma interação

por ligação de hidrogênio, como é o caso da interação com a replicase do vírus da hepatite C .(Kaushik-Basu, 2008).



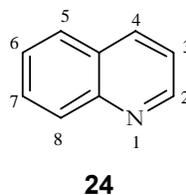
**Figura 9.** Comparação da estrutura dos cumestanos com as quinolinas tetracíclicas

Tendo a síntese e avaliação biológica de quinolinas como objetivo principal desta dissertação, é pertinente tecer alguns comentários sobre a importância desse grupo de alcalóides, no que diz respeito as atividades farmacológicas apresentadas e os principais métodos de síntese encontrados na literatura.

### III. ALCALÓIDES QUINOLÍNICOS

#### III.1. Aspectos gerais

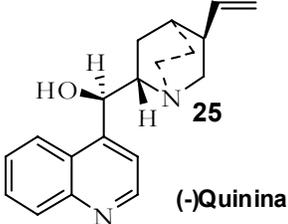
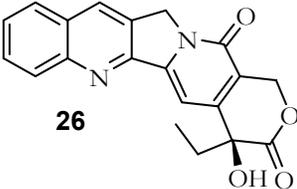
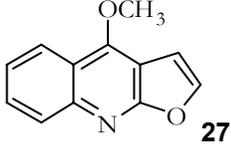
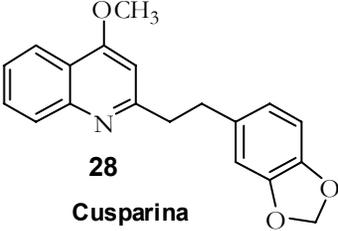
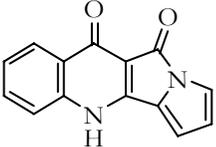
As quinolinas são alcalóides amplamente distribuídos em várias espécies vegetais, animais e de fungos. Possuem diversas atividades biológicas dentre elas antimalarial, antitumoral, antiparasitária, inseticida, antiasmática, antibacteriana e anti-inflamatória (Yang, 2007). As quinolinas são, portanto, uma classe de alcalóides muito ampla, subdividida em famílias com diferentes características estruturais, tendo em comum o núcleo quinolínico (**24**) (figura 10).



**Figura 10.** Núcleo quinolínico

Cada família de quinolinas possui características próprias de atividade biológica, conferindo a esta classe um amplo potencial terapêutico. Há também uma grande diversidade estrutural entre as quinolinas. Produtos naturais de características diferentes possuem o núcleo quinolínico (**24**) em seu esqueleto, podendo estar conjugado a um anel furânico como a dictamina (**27**) ou substituído por um grupo alquila como a cusparina (**28**) ou um sistema amino bicíclico (**25**), ou ainda estar inserido num sistema tetracíclico (**29**) ou pentacíclico (**26**). A Tabela 4 mostra exemplos representativos de diferentes famílias estruturais, sua ocorrência e atividade biológica (Openshaw, 1960).

**Tabela 4.** Exemplos representativos de diferentes famílias estruturais de quinolinas.

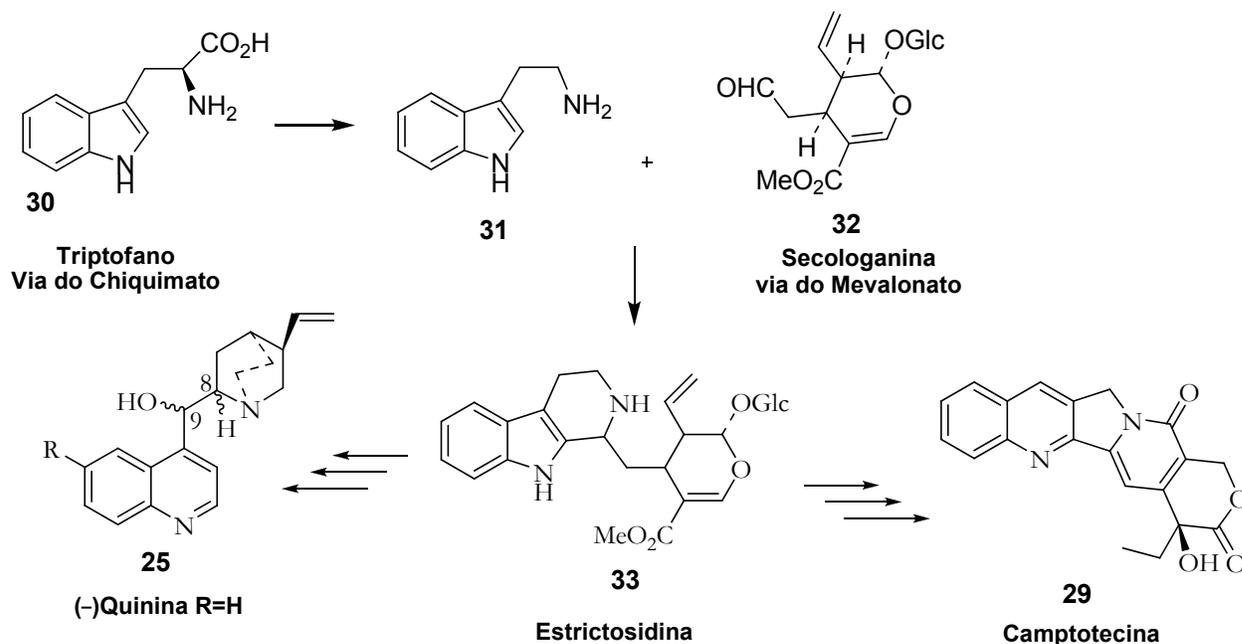
Família Estrutural	Ocorrência	Atividade biológica	Exemplo
Aminoquinolinas	Espécies do gênero <i>Cinchona</i>	Antimalarial	 <p>25 (-)Quinina</p>
Pirroloquinolinas	<i>Camptoteca acuminata</i>	Antitumoral	 <p>26 Camptotecina</p>
Furoquinolinas	Algumas espécies de Rutáceas		 <p>27 Dictamina</p>
Alquilquinolinas	<i>Cusparia trifloriata</i>	Leishmanicida Tripanossomial	 <p>28 Cusparina</p>
Quinolonas	<i>Penicillium citrinum</i>	Inseticida	 <p>29 Quinolactacida</p>

As diferenças estruturais entre as quinolinas refletem diferentes origens biossintéticas ou modificações a partir de precursores comuns (esquema 4).

Pirroloquinolinas pentacíclicas, como a camptotecina (**26**) e aminoquinolinas como a quinina (**25**) são de origem biossintética mista. Possuem em comum o precursor de origem mista estrictosidina (**33**). Este precursor resulta da reação de Mannich entre a secologanina (**32**), monoterpene derivado da via do mevalonato, e a triptamina (**31**), produto da descarboxilação do triptofano (**30**), aminoácido da via do chiquimato (Isaac, 1987).

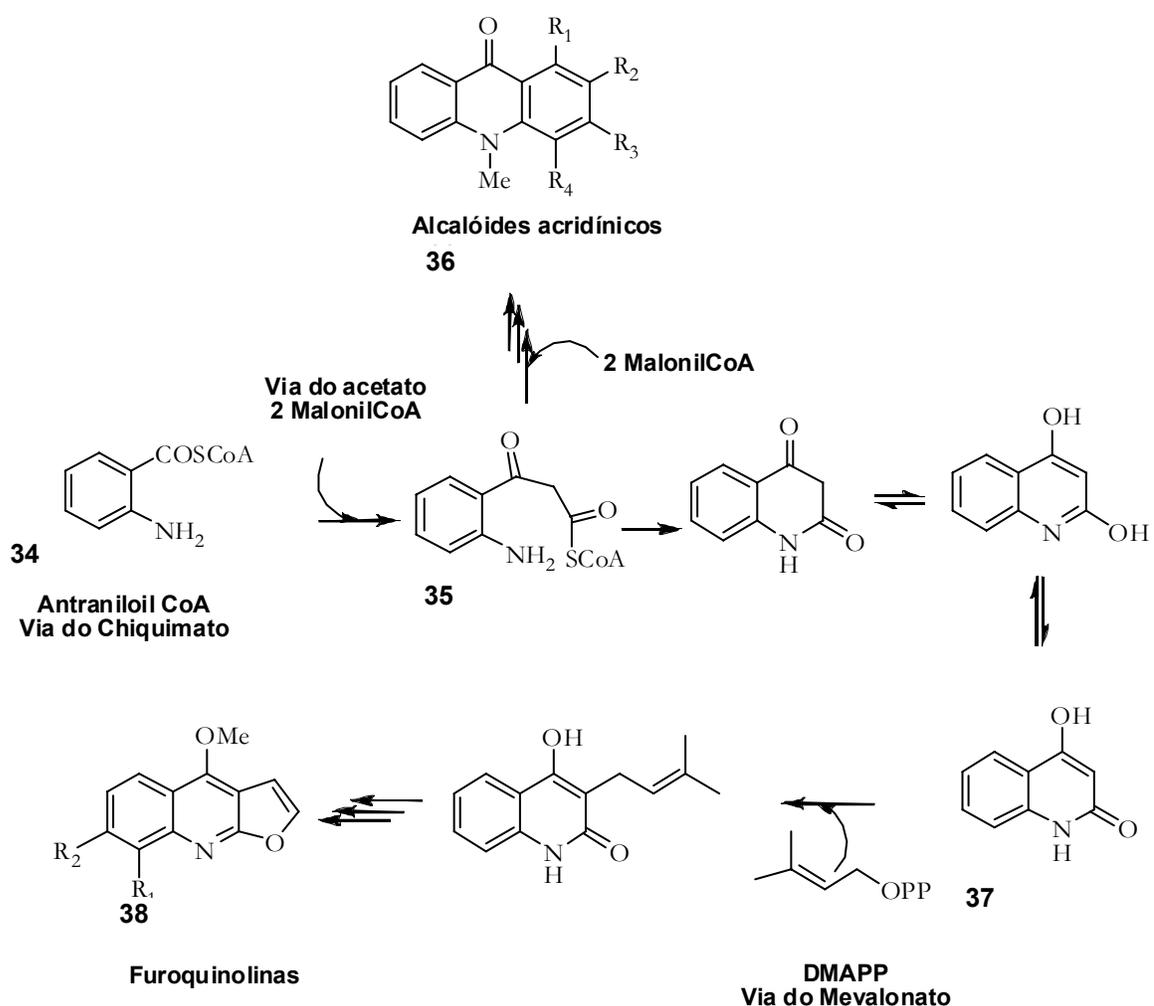
Determinadas transformações da estrictosidina (**33**) dão origem as aminoquinolinas da cinchona. Estas transformações ocorrem através de várias reações e resumem-se em rearranjo do sistema indólico a um sistema quinolínico, e modificação da porção iridóide a um sistema aminobicíclico.

Na biossíntese da camptotecina o intermediário **33** sofre outras modificações. Seu sistema indólico 6-5-6  $\beta$ -carbonílico sofre expansão do anel B gerando um sistema pirroloquinolínico 6-6-5. Já a porção iridóide praticamente permanece intacta e origina o anel E das pirroloquinolinas pentacíclicas.



**Esquema 4.** Biossíntese da camptotecina e da quinina

Os alcalóides quinolínicos derivados do ácido antranílico ocorrem em plantas da família Rutaceae e são exemplificados pelas furoquinolinas (**38**). O antraniloil CoA (**34**) age como unidade de partida e a reação de Claisen com uma molécula de Malonil-CoA aumenta a cadeia lateral no intermediário (**35**). Uma extensão deste processo fornece os alcalóides acridínicos (**36**) que ocorrem com as furoquinolinas. A formação de amida gera o sistema heterocíclico, cujo tautômero 4-hidroxiquinolona (**37**) é favorecido. Este é C-alquilado na posição 3 por uma unidade isoprênica, que dá origem ao anel furânico (esquema 5). (Dewick, 2002)

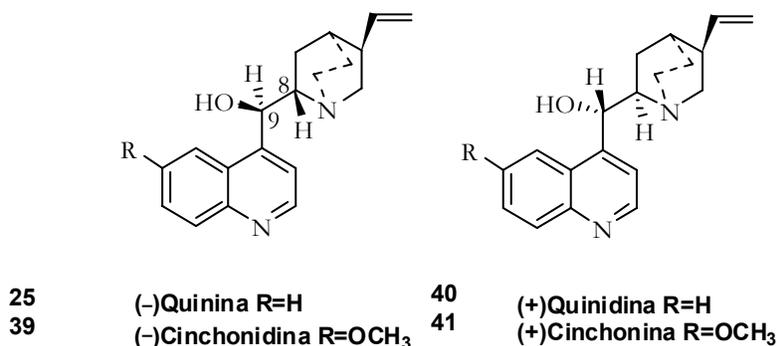


**Esquema 5.** Biossíntese das furoquinolinas

## III.2. Atividade farmacológica de quinolinas

### III.2.a. Atividade antimalarial

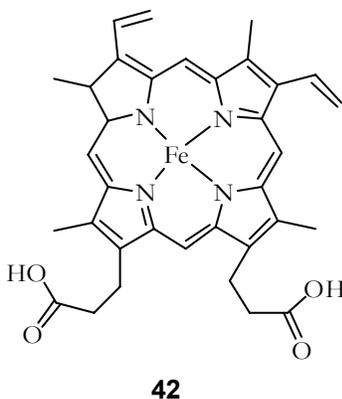
As quinolinas com atividade antimalarial ocorrem em espécies do gênero *Cinchona*, família Rubiaceae, principalmente nas espécies *C. succirubra*, *C. ledgeriana* e *C. calisaya*. Os alcalóides majoritários destas espécies são as aminoquinolinas quinina (**25**) seu derivado metoxilado cinchonidina (**39**) e os enantiômeros quinidina (**40**) e cinchonina (**41**) (figura 11). Em 1630 essas plantas foram descobertas na América do Sul e as cascas de seus caules e raízes passaram a serem usadas para o tratamento da malária. Durante um grande período a América do Sul foi o principal fornecedor da droga. Até que o cultivo da cinchona foi estabelecido em várias partes do mundo. (Dewick, 2002).



**Figura 11.** Alcalóides majoritários da cinchona

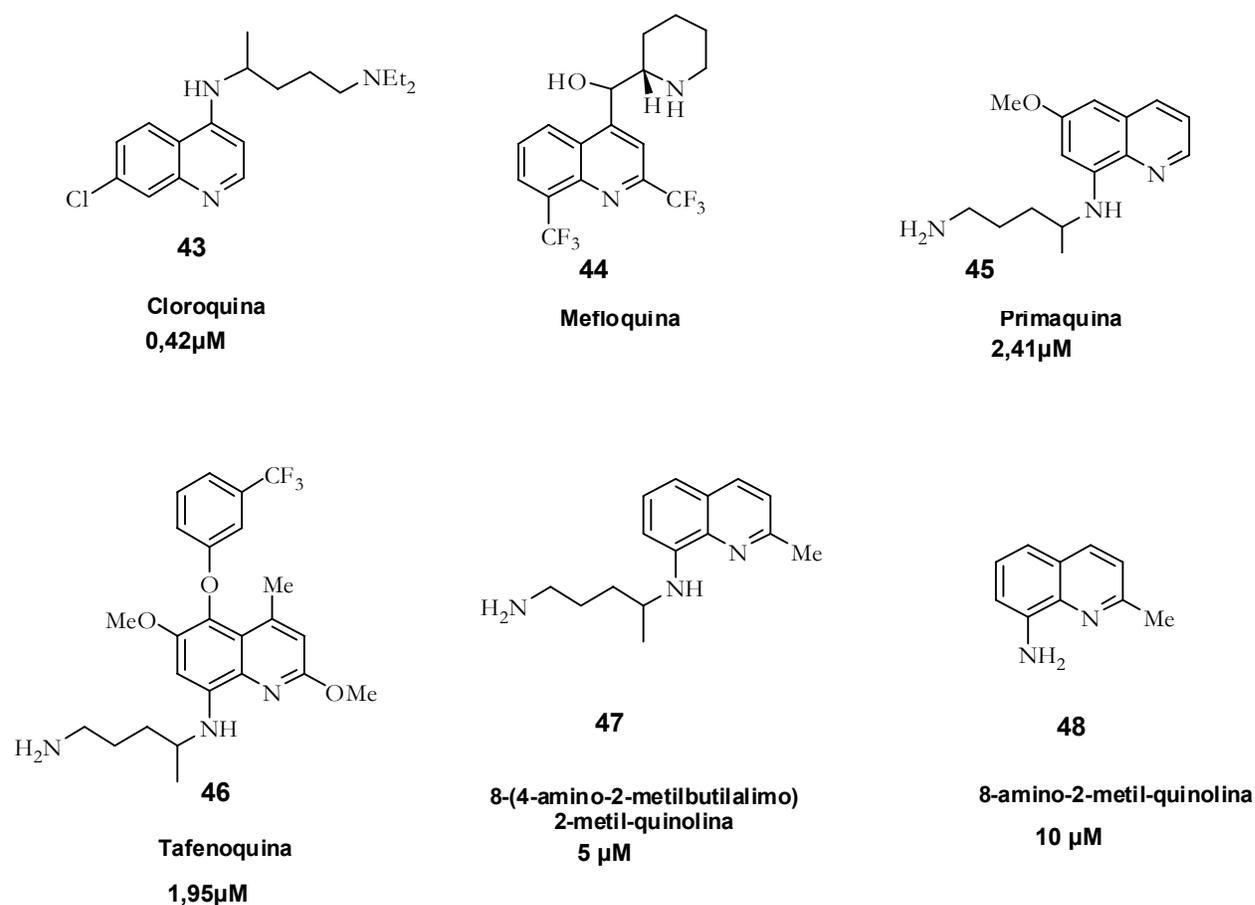
A malária é um dos mais graves problemas de saúde do mundo, atingindo principalmente países de clima tropical e subtropical. A doença é transmitida pela picada de mosquitos do gênero *Anopheles* que inocula no homem o parasita causador da malária, sendo as principais espécies o *Plasmodium falciparum* e *P. vivax*. Durante a fase eritrocística do ciclo de vida do parasita, ele utiliza a hemoglobina humana como fonte de aminoácidos. O subproduto da digestão da hemoglobina é o grupo HEME, ferroprotoporfirina IX (**42**) (figura 12) tóxico ao parasita. Para que ele seja detoxificado

pelo parasita, forma-se o dímero cristalino hemozoína ou pigmento malarial. As quinolinas antimalárias atuam inibindo a formação do hemozoína, permitindo que o HEME permaneça no vacúolo digestivo do parasita, resultando em sua morte (Casabianca,2006).



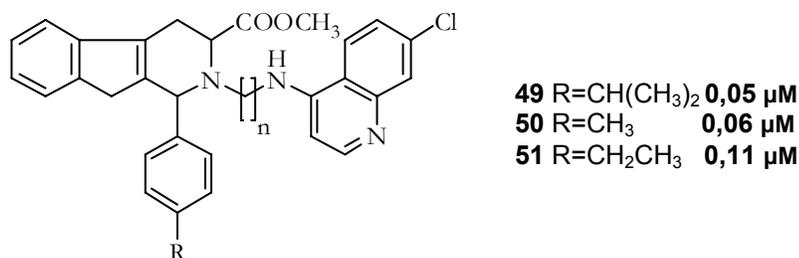
**Figura 12.** Fe(III) PPIX

As 4-aminoquinolinas das quais se destaca a cloroquina (**43**) se mantiveram nos últimos cinquenta anos como tratamento de escolha da malária, por serem baratas, bem toleradas e altamente eficazes na ausência de resistência parasitária (Hawley, 1996). A introdução de outros análogos sintéticos (figura 13) se deve ao surgimento de cepas resistentes à cloroquina. Entre as 4-aminoquinolinas se destaca a mefloquina (**44**) embora este análogo não seja bem tolerado, causando distúrbios gastro-intestinais. As 8-aminoquinolinas (**45-48**) representam uma alternativa útil no tratamento de cepas resistentes, podendo a primaquina (**45**) atuar também sinergisticamente com a cloroquina bloqueando o mecanismo de transporte de cloroquina, mecanismo de resistência desenvolvido por cepas do *Plasmodium falciparum* (Bray, 2005).



**Figura 13:** Agentes antimalariais 4-aminoquinolinas e 8-aminoquinolinas sintéticas e os valores de IC<sub>50</sub> para inibição do crescimento do *Plasmodium falciparum*

O desenvolvimento de resistência e a alta toxidez dos antimalariais levou também a reintrodução da quinina e a síntese de moléculas híbridas como as  $\beta$ -carbonilas quinolil substituídas **49,50 e 51** (figura 13) muitas vezes mais potentes que a cloroquina (Gupta, 2008).



**Figura 14.** Atividade (IC<sub>50</sub>) de antimalariais híbridos:  $\beta$ -carbonilas quinolil substituídas

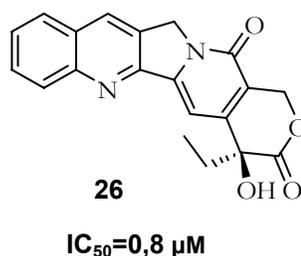
### III.2.b. Atividade antitumoral

A *Camptoteca acuminata* (*Nyssaceae*) uma árvore nativa da China e do Tibet, tem sido extensivamente utilizada na medicina tradicional chinesa. Dos extratos de suas sementes, cascas e folhas Monroe e Wani isolaram, em 1958, o potente agente antitumoral camptotecina (**26**) (figura 15) (Wall, 1966). Foi mostrado que a camptotecina inibe a síntese de DNA via inibição da cissão da fita dupla e religação de nova fita, logo cessa a duplicação do DNA durante a fase S do ciclo, resultando em morte celular. Este processo é catalisado pelas enzimas topoisomerase I e II, que formam com o DNA um complexo binário. A camptotecina (CPT) se liga a este complexo gerando um complexo terciário interrompendo o processo de duplicação (Thomas, 2004).

Os primeiros estudos realizados com a **CPT** evidenciaram uma considerável atividade antitumoral em animais tratados com células leucêmicas L1210 ou P388, quando doses entre 0,5 e 4,0mg/kg eram administradas, além de uma elevada atividade na inibição de tumores sólidos (Granada, 2007).

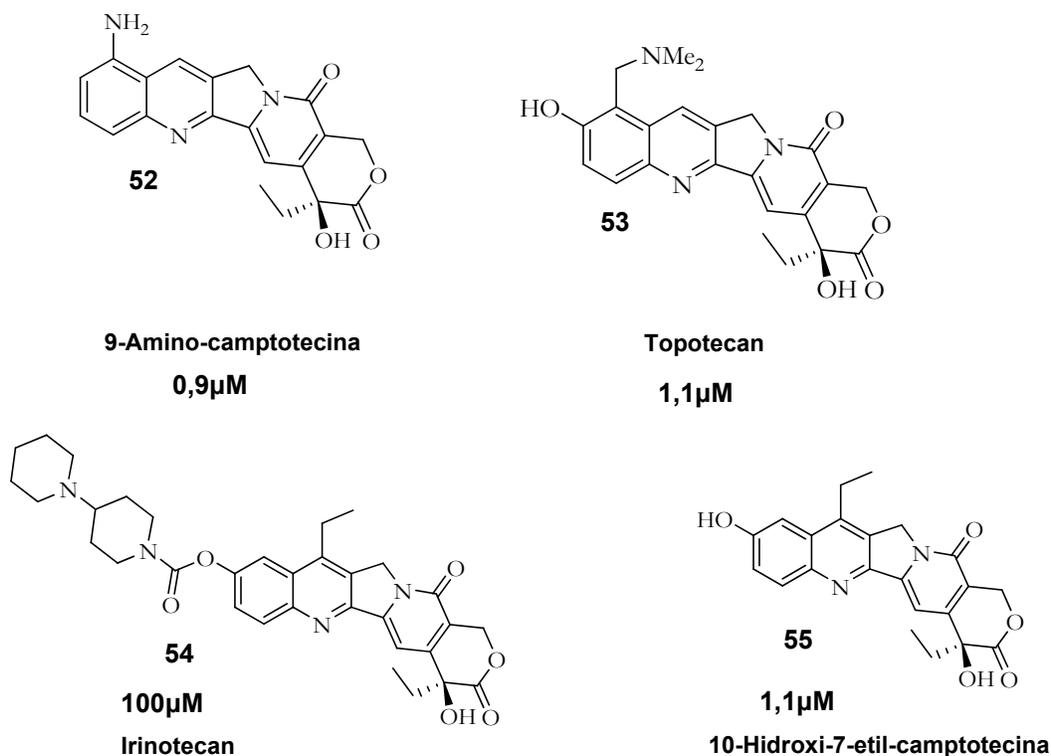
Posteriormente, estudos demonstraram que a **CPT** inibia o crescimento das células endoteliais humanas *in vitro* e possuía atividade antiangiogênica *in vivo*, provocando uma inibição de cerca de 30% no crescimento vascular. Estas observações indicaram que além da atividade citotóxica, a **CPT** apresenta uma atividade antitumoral indireta, por meio da inibição da angiogênese (Clemente, 1999).

Em ensaios clínicos a **CPT** mostrou amplo espectro de atividade antitumoral, mas sua toxicidade e baixa solubilidade foram problemas para seu uso. Outro impedimento para seu uso terapêutico é a baixa estabilidade de sua forma ativa em pH fisiológico. Há evidências de que a manutenção do anel lactônico de **26** é crucial para a atividade antitumoral. Sendo assim, em pH fisiológico, o predomínio da forma carboxilada diminui consideravelmente a atividade (Hertzberg, 1989).



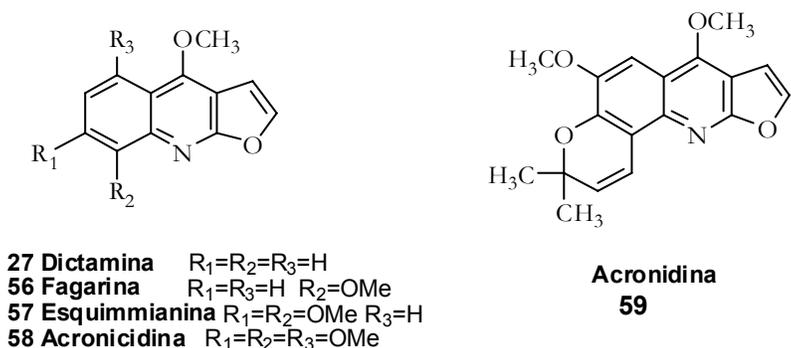
**Figura 15.** Atividade da camptotecina

Atualmente, devido as limitações ao uso terapêutico de **26**, já foram desenvolvidos análogos sintéticos (figura 16) com ação em diferentes tipos de câncer. Os análogos sintéticos 9-aminocamptotecina (**52**) e os derivados solúveis em água, topotecan (**53**), irinotecan (**54**), assim como a sua pró-droga 10-hidroxi-7-etil-camptotecina (**55**) mostraram boas respostas em vários tipos de câncer e são fármacos utilizados em câncer de ovário e colo retal (Thomas, 2004)



**Figura 16.** Atividade antitumoral (IC<sub>50</sub>) de análogos sintéticos da camptotecina

Na primeira metade do século XX foram investigados os componentes de algumas espécies de rutáceas, dentre elas *Dictamnus albus*, *Skimmia japonica*, *Fagara coco*, *Acronychia baueri*. Diversos estudos de caracterização e elucidação estrutural identificaram como componentes majoritários destas espécies (figura 17) os alcalóides dictamina (**27**), esquimmianina, fagarina e acronicidina (**56-58**), além do alcalóide acronidina (**59**) que ocorre junto com as furoquinolinas nas rutáceas (Openshaw, 1960).

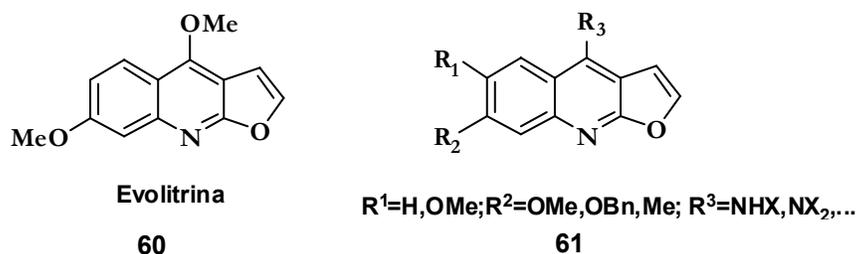


**Figura 17.** Furoquinolinas isolados das rutáceas *D. albus*, *S.japonica*, *F. coco* e *A.baueri*

Hoje são conhecidas suas várias propriedades farmacológicas como antimicrobiana, antiviral, mutagênica e citotóxica. As furoquinolinas fagarina (**56**) e esquimmianina (**57**) mostraram citotoxicidade contra a linhagem de célula leucêmica murina P-388 ( $ED_{50} < 4\mu M$ ) (Michael, 2007).

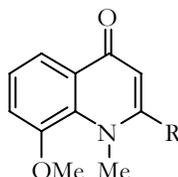
### III.2.c. Atividade antiinflamatória

A evolitrina (**60**), quinolina isolada de *Evodia lunu-ankenda* e seu análogo sintético (**61**) (figura18) foram testados quanto a atividade antiinflamatória e inibiram edema induzido em ratos, sendo **60** o composto mais efetivo, apresentando uma inibição de 57% numa dosagem de 20mg/Kg (Michael, 2007).



**Figura 18.** Alcalóide natural evolitrina e análogos sintéticos de atividade antiinflamatória

A quinolona evocarpina (**62**), isolada da rutácea *Evodia rutaecarpa*, e análogos sintéticos (**63-66**) (figura 19) apresentaram atividade inibidora da biossíntese de leucotrieno em bioensaios com granulócitos polimorfonucleares humanos (Michael, 2007).



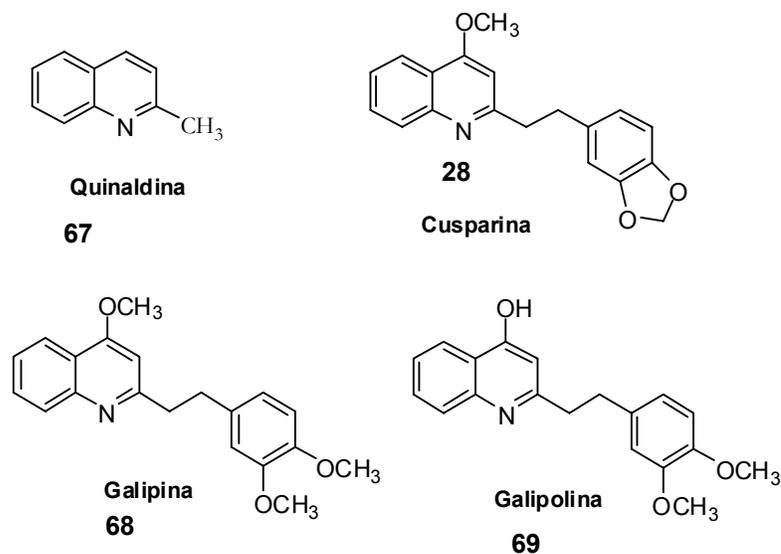
- 62** R=(8z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>7</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub> (**Evocarpina**)  
**63** R=(CH<sub>2</sub>)<sub>8</sub> CH<sub>3</sub>;  
**64** R=(6z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH<sub>3</sub>  
**65** R=(4z,7z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>  
**66** R=(6z,9z)-(CH<sub>2</sub>)<sub>5</sub>CH=CHCH<sub>2</sub>CH=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>  
 (IC<sub>50</sub> **12,1, 10,0, 10,1, 14,6 e 12,3 μM**, respectivamente)

**Figura 19.** Quinolona natural evocarpina (62) e análogos sintéticos (63-66)

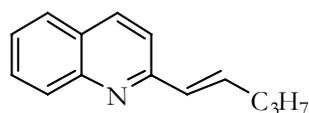
### III.2.d. Ação Leishmanicida e antitripanossomial

A casca da Angostura é a droga seca obtida de espécies de rutáceas. Em meados do século XVIII era utilizada no tratamento de febres e posteriormente como tônico e estimulante do apetite. A presença de alcalóides na planta foi primeiro observado por Korner e Bohringer, que isolaram em 1883 as alquilquinolinas quinaldina (**67**), cusparina (**28**) e galipina (**68**). No início do século XX, várias quinolinas substituídas por grupos alquil foram isoladas, das quais se destaca a galipolina (**69**) (Openshaw, 1960) (figura 20). Atualmente várias quinolinas sintéticas mono e di alquil e

alquenil substituídas (**70**) (figura 21) estão sendo testadas quanto a suas atividades leishmanicida e anti-tripanosomial, apresentando amplo espectro de atividade contra diferentes espécies destes protozoários (Fakhfakh, 2003).



**Figura 20.** Alcalóides naturais da angostura



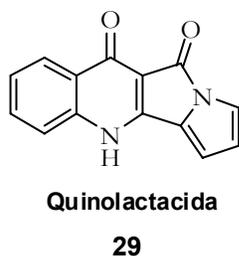
**70**

**Trypanossoma brucei**  
**4 $\mu\text{M}$**

**Figura 21.** Análogo sintético e sua atividade tripanossomidal( $\text{IC}_{50}$ )

### III.2.e. Atividade inseticida

Recentemente quinolinas biologicamente ativas foram isoladas de fungos. Por exemplo, a quinolactacida (**29**), uma quinolona (figura 22) foi extraída da fermentação de *Penicillium citrinum*, fungo isolado de soja japonesa. Este composto mostrou excelente atividade inseticida contra *Myzus persicae* (pulgão-de-pessegueiro), afídeo que se alimenta da seiva da planta, induzindo em 88% sua mortalidade numa concentração de 250ppm (Michael, 2007).



**Figura 22.** Quinolona com atividade inseticida, isolada de fungos

### III.3. Síntese de quinolinas

As quinolinas são a maior classe de alcalóides e possuem um grande potencial terapêutico. A importância destes produtos naturais na química medicinal tem motivado o desenvolvimento de metodologias sintéticas desde 1800 (Theeraladanon, 2004).

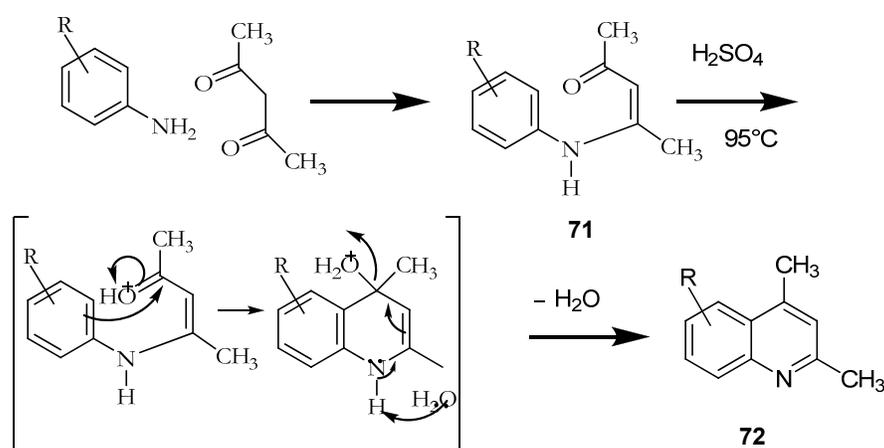
#### III.3.1. Métodos Clássicos de Síntese

Nas principais metodologias de construção do núcleo quinolínic, são utilizados como precursores substâncias carboniladas que condensam com compostos aromáticos substituídos por grupo amino. Estes métodos, desenvolvidos na segunda metade do século XIX por Combes, Skraup, Doebner-Miller, Friedlander e Pfitzinger,

são sumarizadas neste item e permitem a síntese de quinolinas com diferentes padrões de substituição (Manske, 1942).

### III.3.1.a. Síntese de Combes

Em 1882 Combes desenvolveu um método eficiente de obtenção de quinolinas 2,4-alkil-substituídas (**72**). A condensação de arilaminas com 2,4-dicetonas sob aquecimento fornece uma  $\beta$ -amino-enona (**71**). Este intermediário é então ciclizado com ácido concentrado. A ciclização é uma substituição eletrofílica intramolecular na amino-enona O-protonada, seguida por perda de água (esquema 6) (Born, 1972).

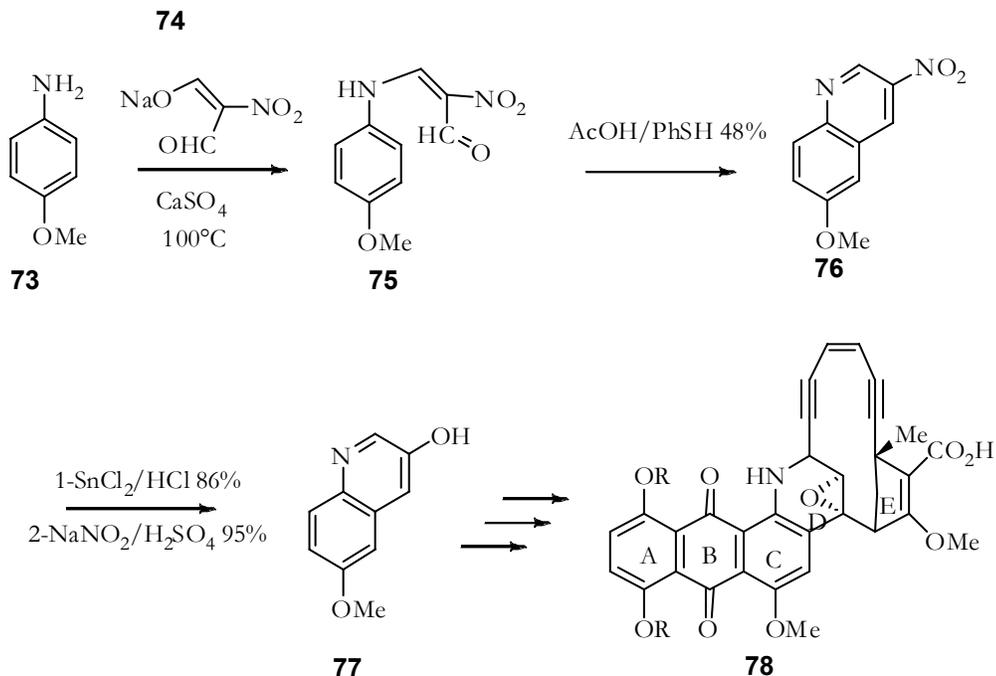


Esquema 6. Síntese de Combes

O método foi aplicado a síntese da 3-hidroxi-6-metoxiquinolína (**77**), intermediário na síntese total da dinemicina (**78**) (esquema 7), antibiótico isolado da fermentação de *Micromonospora chersina*, com ação em bactérias Gram-positivas, além de apresentar atividade antitumoral (Magnus, 1997).

O O-sódionitromalonodialdeído (**74**) foi condensado com *p*-anisidina (**73**) para fornecer a enamina **75**. A ciclização de **75** foi realizada em ácido acético com quantidades catalíticas de tiofenol. O tiofenol acelera a reação e presume-se que

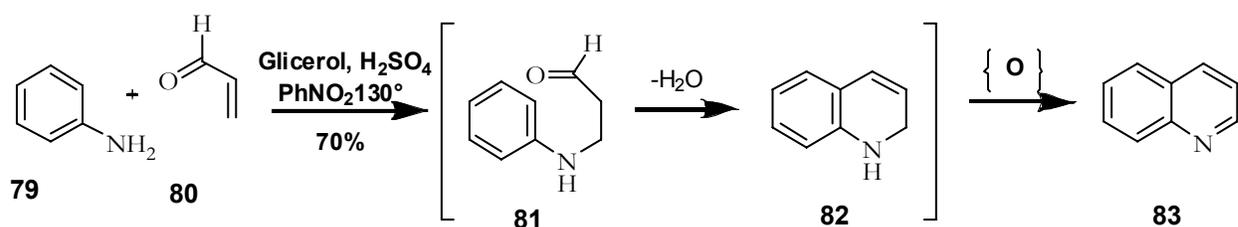
equilíbrio os isômeros E/Z da enamina facilitando sua ciclização e formação da quinolina **76**. Esta, após etapas de redução, diazotação e hidrólise forneceu a 3-hidroxi-6-metoxiquinolina (**77**), precursor da dinemicina.



**Esquema 7.** Método de Combes aplicada a síntese do antibiótico Dinemicina

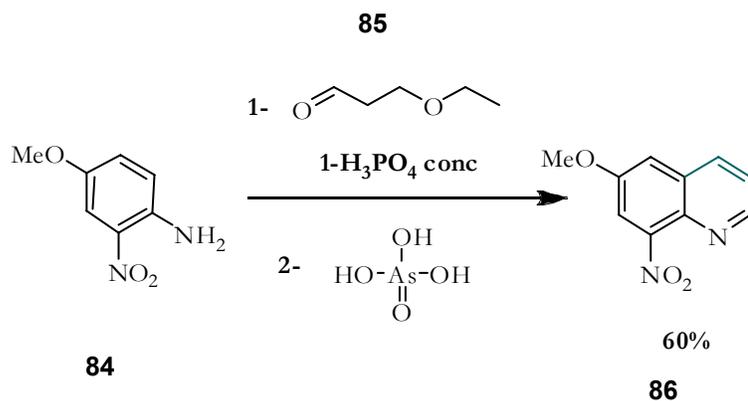
### III.3.1.b. Síntese de Skraup

Método idealizado por Skraup em 1880 para obtenção de quinolinas não substituídas no anel heterocíclico. Na etapa chave, arilaminas reagem com acroleína na presença de um agente oxidante fornecendo quinolinas. No exemplo abaixo, anilina (**79**), ácido sulfúrico concentrado, glicerol e um agente oxidante são aquecidos juntos. O glicerol gera a acroleína (**80**) *in situ*, à qual **79** se adiciona de forma conjugada, gerando o intermediário **81**. A ciclização por catálise ácida produz a 1,2 diidroquinolina (**82**), que é então desidrogenada pelo agente oxidante fornecendo a quinolina **83** (esquema 8) (Manske, 1942).



Esquema 8: Síntese de Skraup

Outras condições reacionais podem ser utilizadas (esquema 9). Na síntese da 6-metoxi-8-nitroquinolina **86** (Yale, 1948) foi utilizado ácido fosfórico concentrado e 3-etoxi-propionaldeído **85** para gerar acroleína in situ e ácido arsênico como agente oxidante.

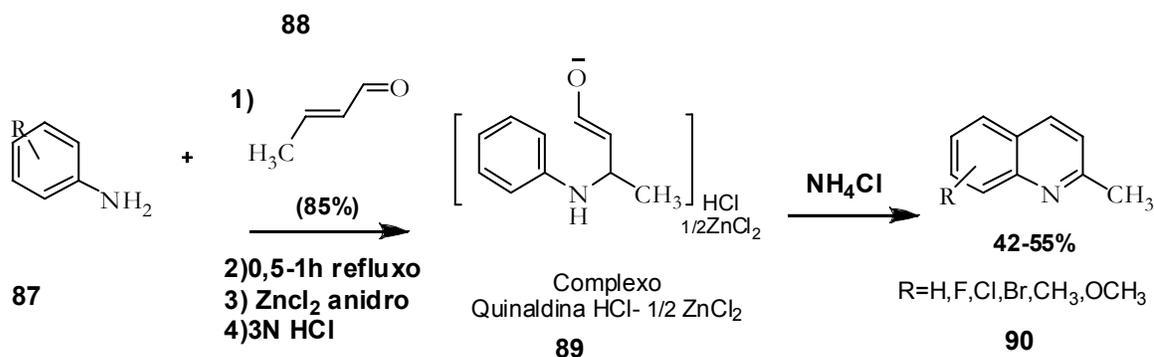


Esquema 9: Síntese de Skraup com diferentes condições reacionais

### III.3.1.c. Síntese de Doebner-Miller

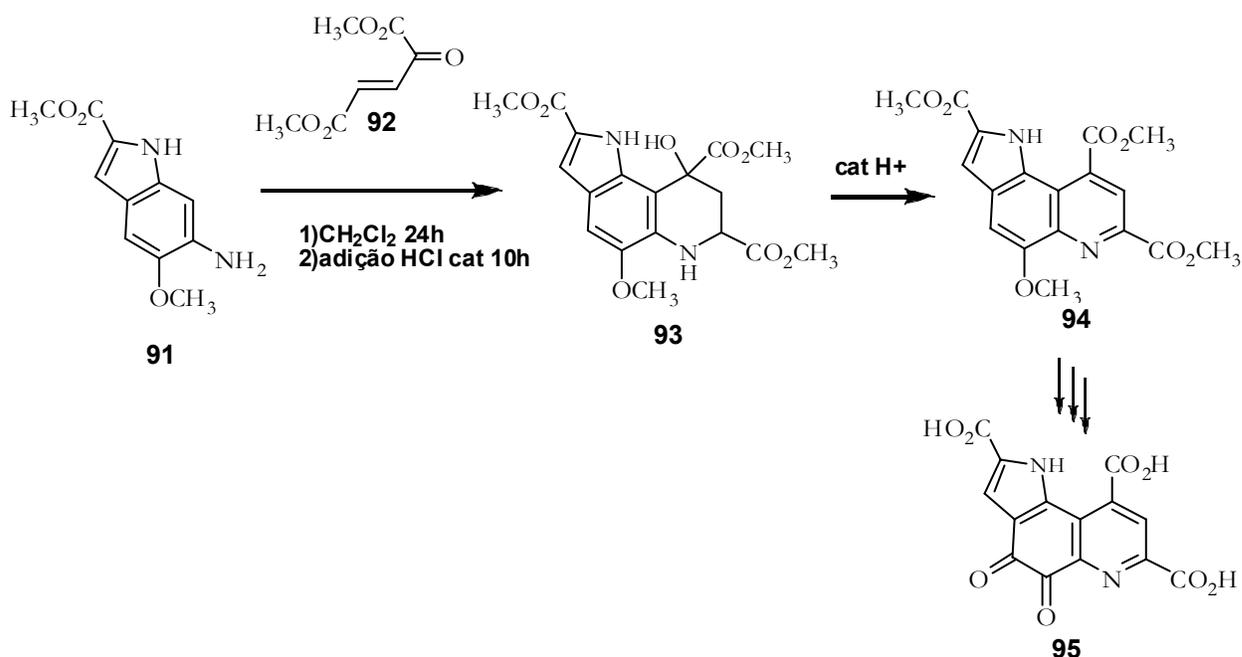
Desde a sua descoberta em 1881, a reação de Doebner-Miller tem sido utilizada, principalmente, na síntese de quinaldinas substituídas. É considerado uma variação do método de Skraup, já que ocorre substituição nucleofílica de amino-aromáticos em compostos carbonilados  $\alpha,\beta$ -insaturados. Porém, necessita de condições reacionais mais brandas. Possui alguns inconvenientes e entre os métodos clássicos apresenta os menores rendimentos, sendo comum a formação de sub-produtos. No exemplo abaixo

(esquema 10) uma série de quinaldinas 6,7 e 8 substituídas (**90**) foram obtidas a partir da adição de crotonaldeído (**88**) às respectivas anilinas 4,3 e 2-substituídas (**87**) (Leir,1977).



**Esquema 10.** Método de Doebner-Miller para síntese de quinaldinas

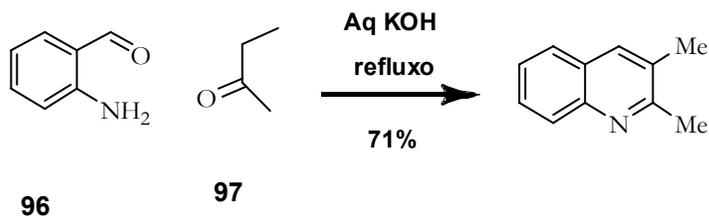
O método foi utilizado na formação do anel C na síntese total da metoxatina (**95**) (esquema 11), que é a cofator da álcool-desidrogenase presente em bactérias metilotrópicas. A partir da 2-metoxi-5-nitro-anilina, disponível comercialmente foi obtido o amino-indol **91**. A adição do terceiro anel foi realizada pelo método de Doebner-von Miller. À solução de **91** foi adicionado 1,5 equivalentes de oxa-di-metil-glutaconato (**92**). Durante a primeira etapa da reação o grupo amino de **91** se adiciona à porção conjugada de **92**, (no carbono  $\beta$  da função cetônica). A ciclização ocorre fornecendo o piperidinol **93**. A desidratação e aromatização de **93**, por meio de adição catalítica de ácido, origina o núcleo quinolínico do produto tricíclico **94** intermediário chave na síntese total da metoxatina (**95**) (Corey,1981).



**Esquema 11.** Método de Doebner-Miller aplicado a síntese do co-fator Metoxatina

### III.3.1.d. Síntese de Friedländer

Desenvolvido por Friedländer em 1882, é um dos mais importantes métodos de obtenção de quinolinas. Na sua forma original, a reação de Friedländer ocorre entre aldeídos *o*-aminoaromáticos (96) e um aldeído ou cetona (97) que condensam sob catálise básica (esquema 12). Desde a sua descoberta, a reação tem sido estendida a outros substratos, incluindo *orto*-amino-cetonas aromáticas e compostos heterocíclicos (Yang, 2007).

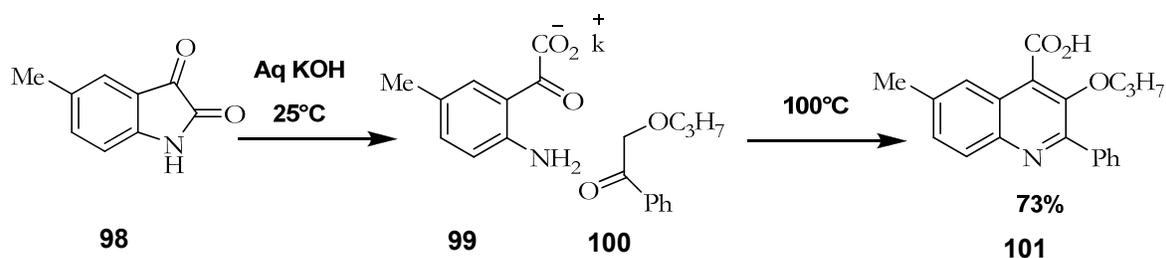


**Esquema 12:** Síntese de Friedländer

Entre suas aplicações destaca-se a síntese de benzofuranoquinolinas sintéticas com propriedades antitumorais (Luzzi, 1994) e da camptotecina (Du, 2003)

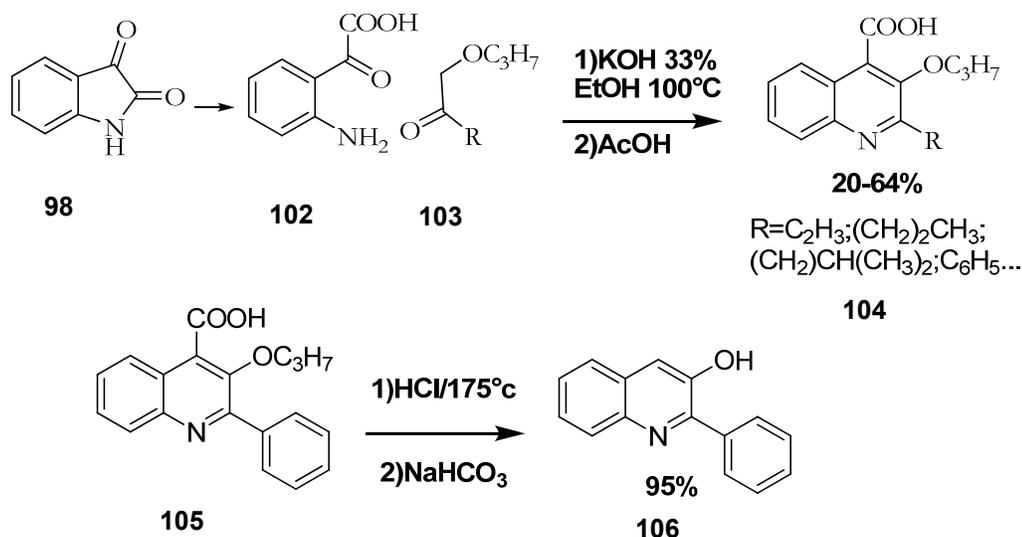
### III.3.1.e. Síntese de Pfitzinger

Método desenvolvido por Pfitzinger em 1886. É um método útil para a obtenção de quinolinas 4-carboxiladas (**101**) (esquema 13). Trata-se de uma reação muito semelhante à reação de Friedländer, porém isatinas, como **98**, são utilizadas como material de partida. A hidrólise de isatinas em meio básico e a temperatura ambiente origina o *orto*-aminoarilgloxilatos (**99**). Estes intermediários, de modo semelhante ao que ocorre com aldeídos *orto*-aminoaromáticos na reação de Friedländer, condensam sob aquecimento com a cetona (**100**) fornecendo a quinolina carboxilada (**101**).



Esquema 13. Síntese de Pfitzinger

O método foi utilizado na síntese de uma série de ácidos cinchonínicos 2,3-dissubstituídos (**104**) (esquema 14) a partir de quantidades equivalentes de **98** e alquil (ou fenil) propoxicetonas (**103**). Um dos produtos, o ácido 2-fenil-3-propoxicinchonínico (**105**) foi aquecido em meio ácido e após neutralização forneceu a 3-hidroxi-2-fenilquinolina (**106**) (Henze, 1948).



Esquema 14. Aplicação do método de Pfitzinger

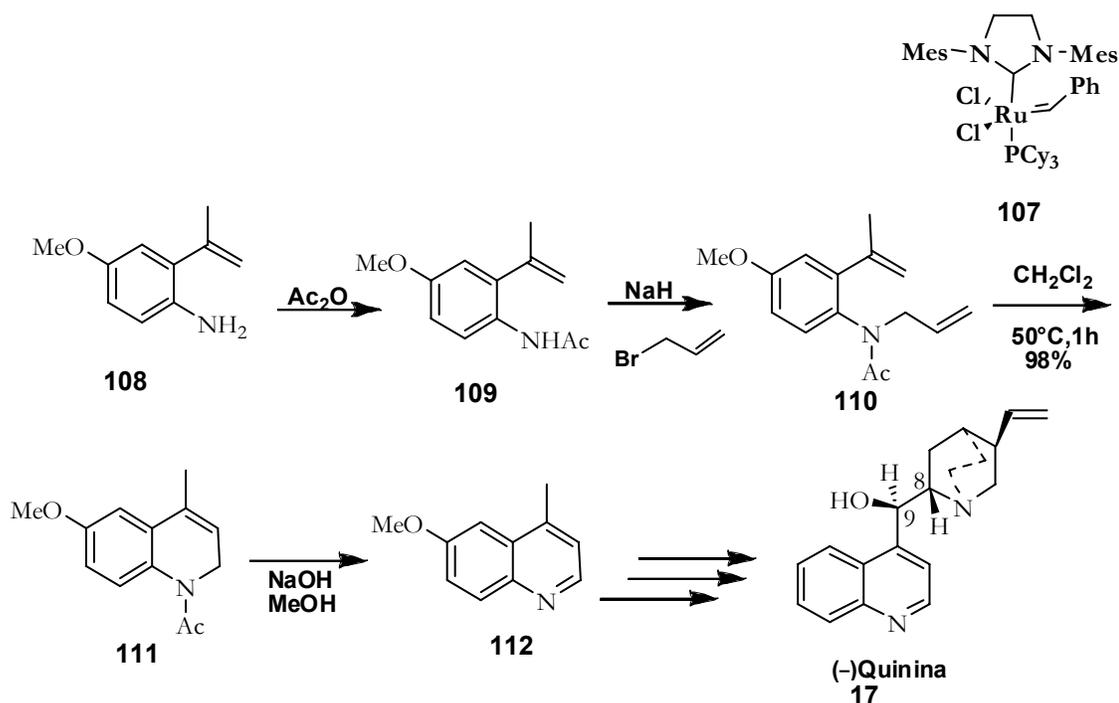
### III.3.2. Sínteses aplicadas a quinolinas biologicamente importantes.

#### III.3.2.a. Síntese de antimalaríais

Métodos modernos de síntese de aminoquinolinas, sob catálise de metais de transição como rutênio tem sido investigados. Foi desenvolvido um método de síntese de intermediários chave de agentes antimalaríais como a quinina, o híbrido 1-fenil-2-palmitoilamino-3-morfolino-1-propanol-quinina (PPMP-quinina) e a cloroquina. Neste método os produtos são obtidos a partir de matérias-primas disponíveis comercialmente como ácido antranílico, *o*-isopropenilanilina e *o*-aminoacetofenona dos quais derivam  $\alpha,\omega$ -dienos que na etapa chave da síntese sofrem fechamento do anel por metátase mediada pelo catalizador de Grubb **107**, um carbeno de rutênio, gerando o núcleo quinolínico adequadamente substituído, importantes precursores de agentes antimalaríais (Theeralanon, 2004).

### III.3.2.a.1. Síntese de 4-metil-6-metoxiquinolina

O precursor 2-isoprenil-4-metoxianilina (**108**) após acetilado foi alilado com brometo de alila na presença de hidreto de sódio fornecendo o  $\alpha,\omega$  dieno **110**, que através de fechamento metátese do anel com catalizador de Grubb (**107**) forneceu a diidroquinolina **111**(esquema 15). O grupo acetil foi removido fornecendo a 4-metil-6-metoxiquinolina (**112**), intermediário-chave na síntese da quinina(Theeralanon, 2004)..

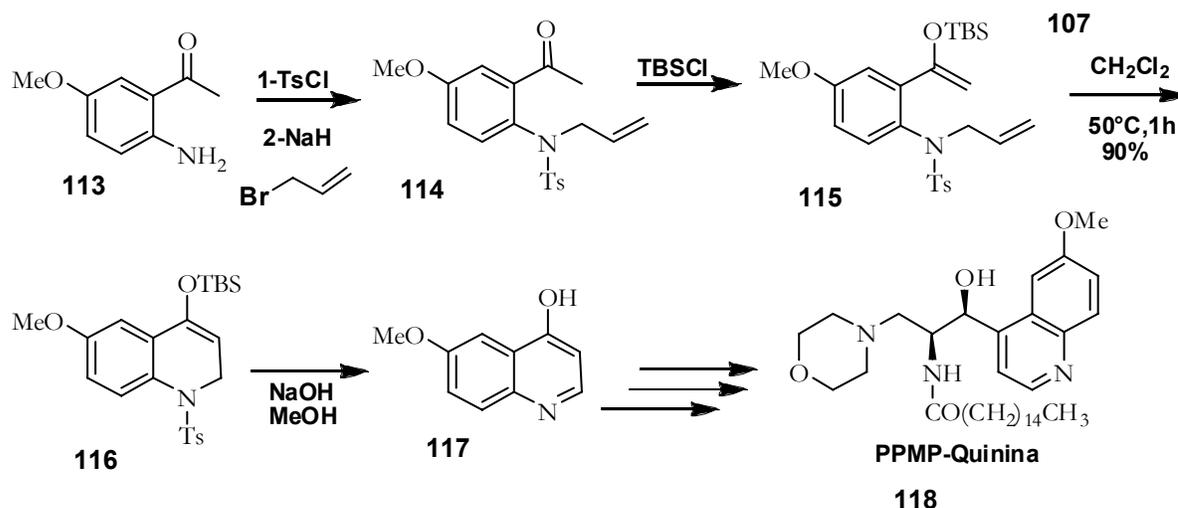


Esquema 15: Síntese da 4-metil-6-metoxiquinolina

### III.3.2.a.2. Síntese da 4-hidroxi-6-metoxi-quinolina

A 2-amino-5-metoxiacetofenona (**113**) foi tosilada e então alilada fornecendo **114**. Este foi convertido ao silil-enol éter **115** que sofreu a metátese catalisada por **107**. A 1,2-dihidroquinolina **116** formada foi desprotegida dos grupos silil e tosil, fornecendo a

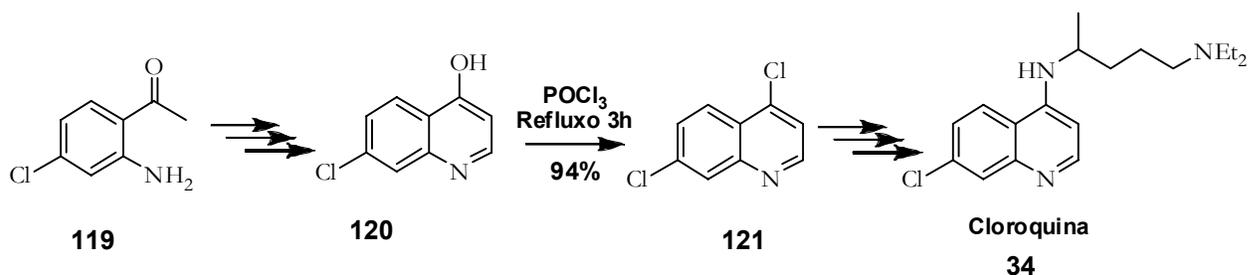
4-hidroxi-6-metoxi-quinolina (**117**) (esquema 16), intermediário chave para obtenção do potencial agente anti-malarial híbrido PPMP-quinina (**118**) (Theeralanon, 2004).



Esquema 16: Síntese da 4-hidroxi-6-metoxi-quinolina

### III.3.2.a.3. Síntese da 4,7-dicloroquinolina

A 4,7 dicloroquinolina (**121**), o intermediário chave para a síntese da cloroquina (**34**) foi preparada em seis etapas a partir da 2-amino-6-cloroacetofenona (**119**) por um método similar (esquema 17) (Theeralanon, 2004)..



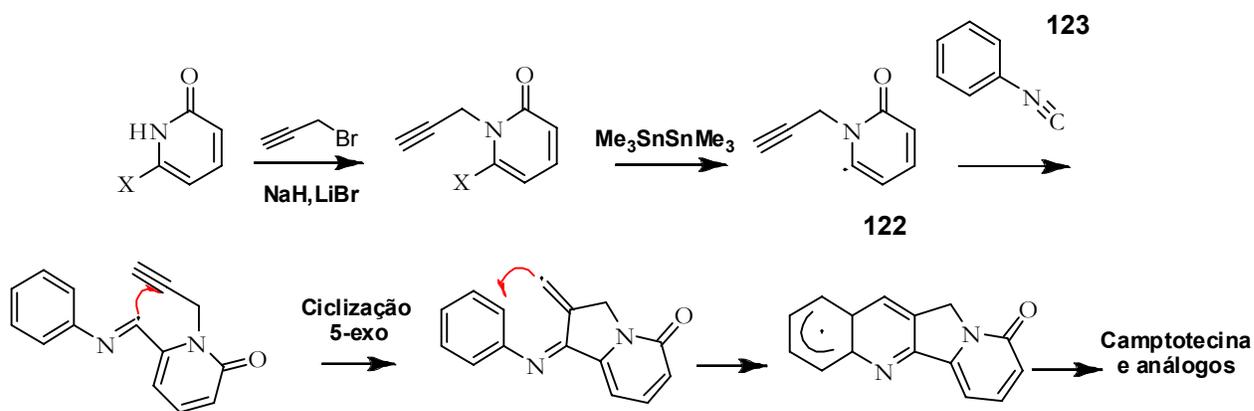
Esquema 17: Síntese da 4,7-dicloroquinolina

### III.3.2.b. Síntese de quinolinas antitumorais

Desde 1970 tem sido realizados testes clínicos com a camptotecina. Sua estrutura aromática altamente conjugada e sua excelente atividade antitumoral motivaram estudos sintéticos deste produto natural e de seus análogos. A seguir serão apresentadas algumas metodologias de construção do núcleo pirroloquinolínico pentacíclico da camptotecina e análogos sintéticos.

#### III.3.2.b.1. Metodologia por construção dos anéis B e C

Nesta abordagem a halopiridona **122** fornece o anel D, a fenil-isonitrila **123** fornece o anel A, e a construção dos anéis B e C depende de reações radiculares entre estes precursores chave (esquema 18). Curran sugeriu um mecanismo de anelação radicalar para esta metodologia (Curran, 1991).

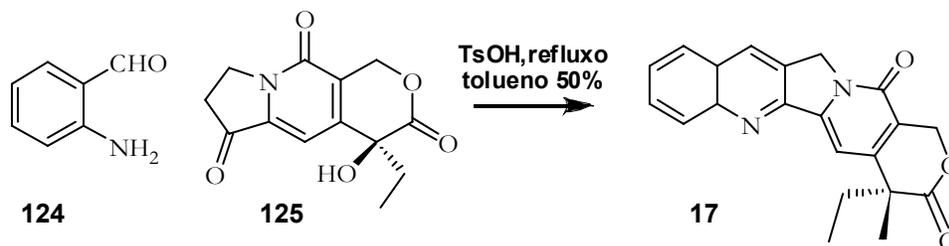


**Esquema 18:** Mecanismo de Curran de anelação radicalar na síntese da camptotecina

#### III.3.2.b.2. Metodologia por construção do anel B

A reação de Friedländer foi muito utilizada na síntese total da camptotecina entre 1960 e 1970 (Hutchinson, 1981). A condensação de Friedlander entre *o*-aminoaldeídos aromáticos (**124**) e cetonas tricíclicas (**125**) é um método eficiente de

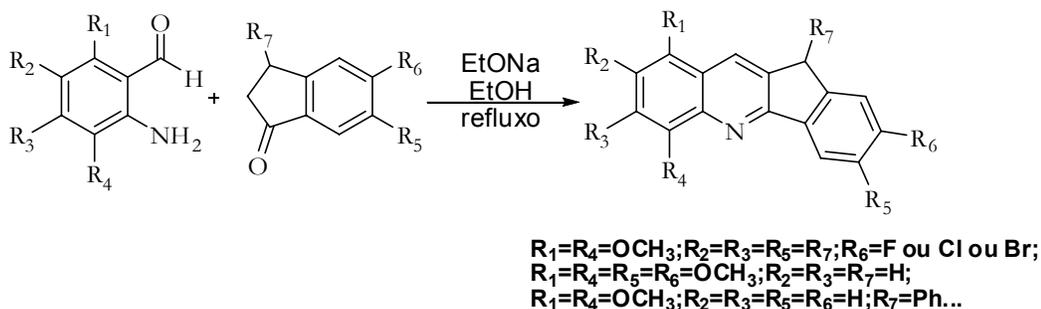
síntese de pirroloquinolinas pentacíclicas por construção do anel B (esquema 19) (Du, 2003).



**Esquema 19:** Síntese da camptotecina por construção do anel B

### III.3.2.c. Síntese de quinolinas tetracíclicas sintéticas

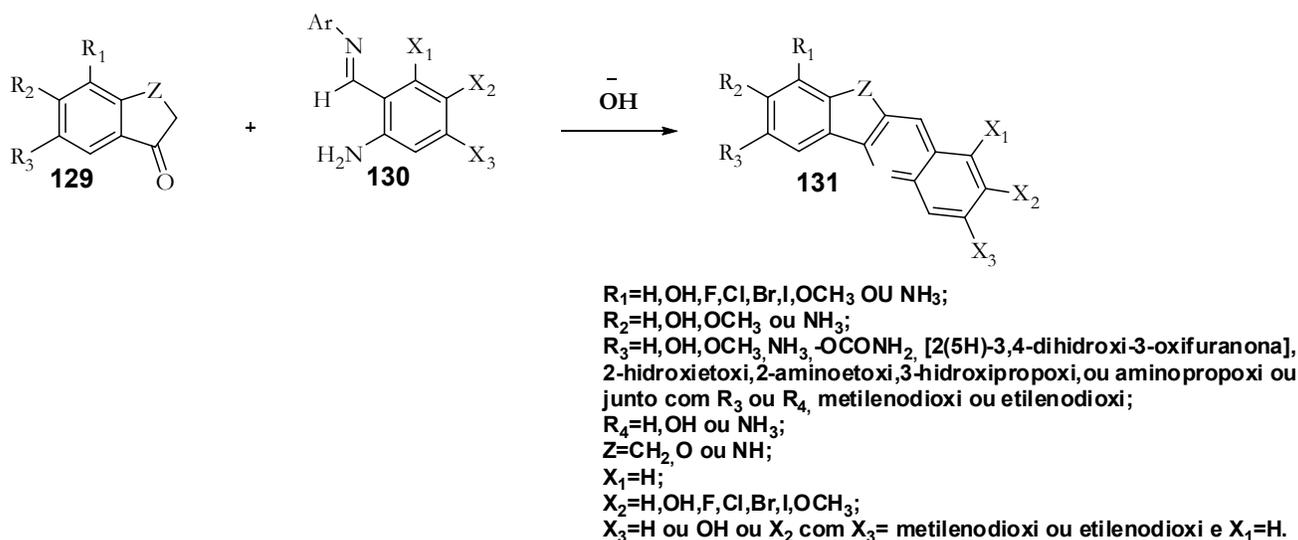
Neste item são apresentados os principais métodos de obtenção de quinolinas tetracíclicas, estruturalmente semelhantes às moléculas alvo desta dissertação. A reação de Friedländer é um método clássico atualmente utilizado para a obtenção de quinolinas tetracíclicas. Foi relatado na síntese de indenoquinolinas sintéticas (**128**) (esquema 20) através da condensação em meio básico de indenonas (**127**) e aldeídos o-aminoaromáticos (**126**) (Yang, 2007).



**Esquema 20.** Método de Friedlander de obtenção de 11-H-indeno[1,2b] quinolinas

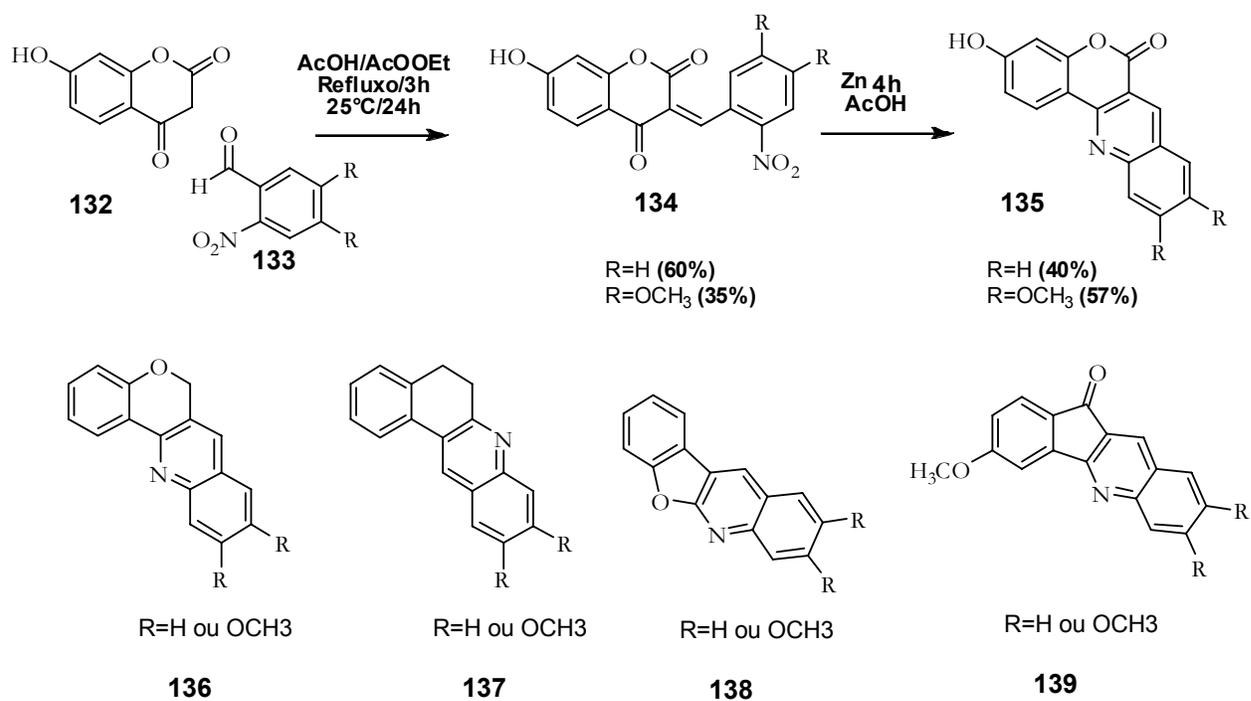
O método de Friedlander foi também utilizado na síntese de benzofuranoquinolinas sintéticas (**131**) (esquema 21) com propriedades antitumorais

(Luzzi,1994). Diversos análogos foram sintetizados e tiveram avaliada sua propriedade inibitória das enzimas DNA - topoisomerase tipos I e II, responsáveis pela topologia favorável das fitas de DNA necessária a sua replicação. Os diversos análogos sintetizados foram avaliados segundo sua atividade inibitória *in vitro* em linhagens tumorais de células leucêmicas apresentando atividades fraca ( $Cl_{50}$  60 $\mu$ g/mL), fraca a moderada (12-60 $\mu$ g/mL) e forte (3 $\mu$ g/mL).



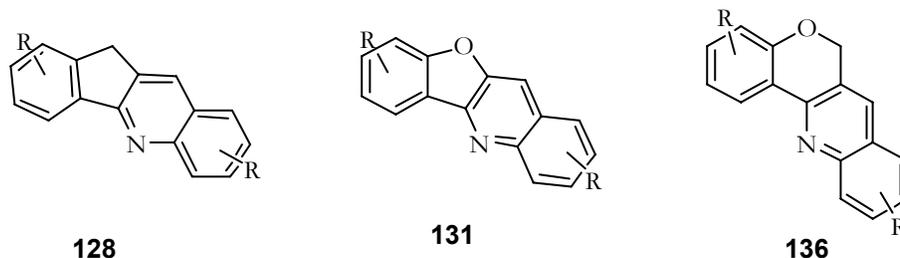
**Esquema 21.** Síntese de benzofuranoquinolinas e outros derivados com atividade antitumoral pelo método de Friedlander

Por condensação entre diferentes cetonas aromáticas heterocíclicas (**132**) e *orto*-nitrobenzaldeídos (**133**), seguida por redução dos intermediários *orto*-nitrobenzilidenos (**134**), diferentes quinolinas tetracíclicas entre as quais, benzopiranoquinolinas (**135**) foram sintetizadas para avaliação de suas propriedades antiespasmódicas e antihistamínicas. Abaixo é mostrado o esquema geral do método (esquema 22) e alguns análogos (**136-139**), obtidos sob as mesmas condições com rendimentos que variam entre 47-68% (Mohanty, 1967).

**Esquema 22.** Síntese de quinolinas tetracíclicas sintéticas

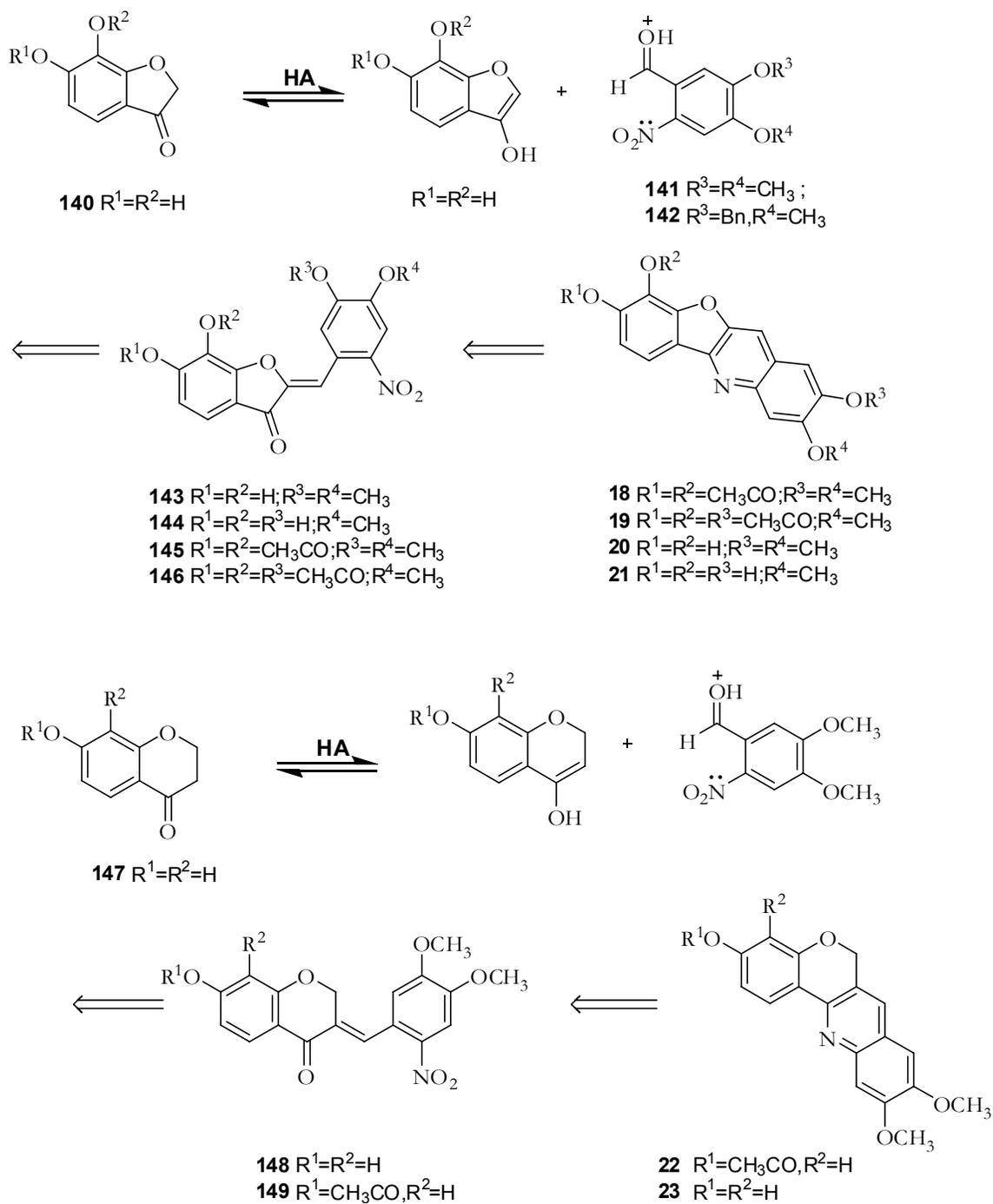
#### IV-ESTRATÉGIA

No item anterior foram apresentados os principais métodos de obtenção de quinolinas tetracíclicas sintéticas, compostos cujo núcleo quinolínico está conjugado a outro núcleo heterocíclico, como as indenoquinolinas (**128**), benzofuranoquinolinas (**131**) e benzopiranoquinolinas (**136**) (figura 23). Foi relatado que estas substâncias de grande potencial terapêutico, estruturalmente semelhante às moléculas alvo deste trabalho, foram obtidas pela síntese de Friedlander (Luzzi,1994) e por condensação aldólica seguida por ciclização (Mohanty,1967).



**Figura 23.** Quinolinas tetracíclicas sintéticas

A abordagem proposta para a síntese das benzofuranoquinolinas e benzopiranoquinolinas desta dissertação é descrita na análise retrossintética mostrada no esquema 23. As quinolinas serão obtidas a partir da redução e ciclização de auronas, sendo estes intermediários gerados a partir da condensação entre aldeídos aromáticos contendo o grupo nitro em posição *orto* e cetonas bicíclicas. Estes precursores, obtidos a partir de materiais de partida disponíveis comercialmente, permitem obter as moléculas alvo com os padrões de substituição desejados para os anéis A e D.



Esquema 23. Análise retróssintética para as benzofuranoquinolinas e benzopiranoquinolinas

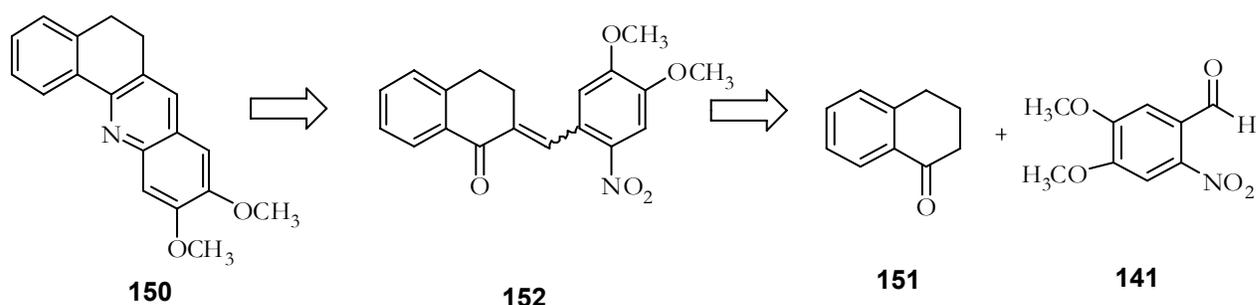
A estratégia proposta segue o mesmo princípio das principais metodologias de construção do núcleo quinolínico. A condensação aldólica entre aldeídos *o*-nitroaromáticos **141** e **142** e as respectivas benzofuranona **140** e benzopirano **147** em meio ácido, deverão originar auronas nitrossubstituídas, **143**, **144**, **148**, das quais podem ser também obtidos os respectivos derivados acetilados **145**, **146** e **149**. A seguir as auronas nitrossubstituídas são reduzidas e sofrem ciclização gerando as benzofuranoquinolinas **18-21** e benzopiranoquinolinas **22** e **23**.

A abordagem proposta no trabalho apresenta uma vantagem em relação ao método de Friedlander. Apesar de possuir o mesmo princípio das metodologias clássicas de síntese de quinolinas, é possível a obtenção de auronas na primeira etapa da síntese. A formação destes intermediários representa uma vantagem na metodologia empregada já que as auronas são produtos naturais de reconhecida importância na química medicinal devido as suas diversas atividades biológicas, entre elas atividade analgésica (Lawrence, 2003) inibidora da tirosinase (Okombi, 2006), antioxidante (Venkateswarlu, 2004), antitumoral e citotóxica (Dimmock, 2002).

## V-RESULTADOS E DISCUSSÃO

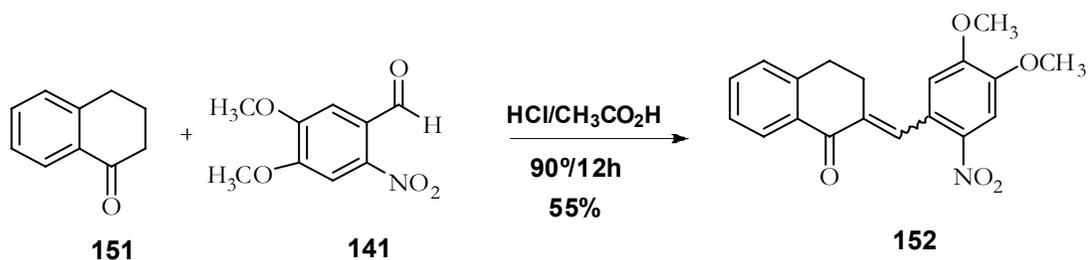
### V.1. Resultados químicos

O método utilizado para a obtenção das moléculas alvo desta dissertação, já havia sido descrito para a obtenção da quinolina **150** (Shi, 2003) como mostra a análise retrossintética (esquema 24).



**Esquema 24.** Análise retrossintética para obtenção da quinolina **150**

As reações foram testadas em um estudo anterior realizado em nosso laboratório. Foram utilizados como precursores o nitroaldeído **141**, obtido por nitração do 3,4-dimetoxi-benzaldeído, e a alfa-tetralona **151**, disponível no laboratório. Foram testadas sem sucesso diferentes condições para a condensação aldólica (Okombi, 2006; Thomas, 2003; Venkateswarlu, 2004), listadas na tabela 5. O melhor resultado foi alcançado sob catálise de ácido clorídrico concentrado e quantidades equivalentes dos materiais de partida **151** e **141** dissolvidos em ácido acético glacial (esquema 25). O produto **152**, obtido com 55% de rendimento, foi utilizado bruto na etapa de redução-ciclização.

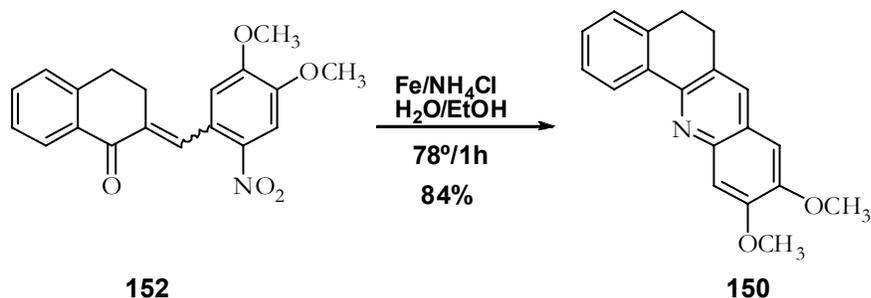


**Esquema 25.** Obtenção da aurona **152** na etapa de condensação aldólica

**Tabela 5:** Condições testadas na etapa de condensação aldólica:

Ácido/Base	Solvente	Temperatura/Tempo de reação
KOH 50%(Okombi,2006)	MeOH	60°C/6h
KOH 50%	H <sub>2</sub> O	60°C/24h
KOH 50%	H <sub>2</sub> O	100°C/6h
NaOH50%(Thomas,2003)	EtOH	90°C/72h
Ac <sub>2</sub> O (Venkateswarlu,2004)	Ac <sub>2</sub> O	90°C/2h
H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> 95%	AcOH	90°C/72h
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> (Lawrence,2003)	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	25°C/overnight

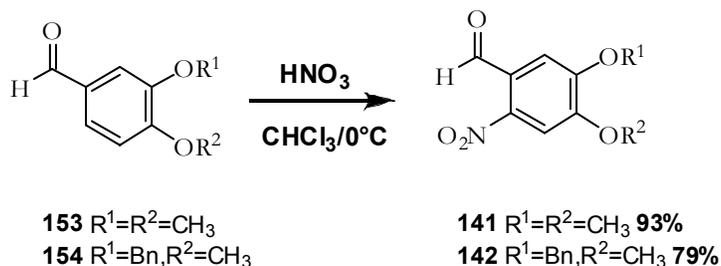
Na etapa de redução, o melhor resultado foi alcançado com a utilização de 3,9 eq de ferro numa mistura H<sub>2</sub>O / EtOH sob catálise de cloreto de amônia (esquema 26) (Li,1995). Foram também testadas duas diferentes condições reacionais: hidrogenação catalizada por Pd/C 10% (Li, 1995) e redução por NaBH<sub>4</sub>, cloreto de níquel II. As duas reações levaram a uma mistura complexa de produtos.

**Esquema 26.** Etapa de redução para obtenção da quinolina **150**

Tendo sido estabelecido alguns parâmetros químicos com o estudo modelo apresentado acima, o trabalho foi iniciado com o preparo dos materiais de partida **140**, **141**, **142**, **147** em escala de multi-gramas. Para a obtenção dos nitroaldeídos **141** e **142** que fornecerão o padrão de substituição adequado ao anel D das benzofuranoquinolinas (**18-21**) e benzopiranoquinolinas (**22** e **23**), foram usados como

materiais de partida os respectivos 3,4-dimetoxi-benzaldeído (**153**), disponível comercialmente, e 3-benziloxi-4-metoxibenzaldeído (**154**), previamente preparado no laboratório a partir da benzilação da isovanilina (Lisowski,2004).

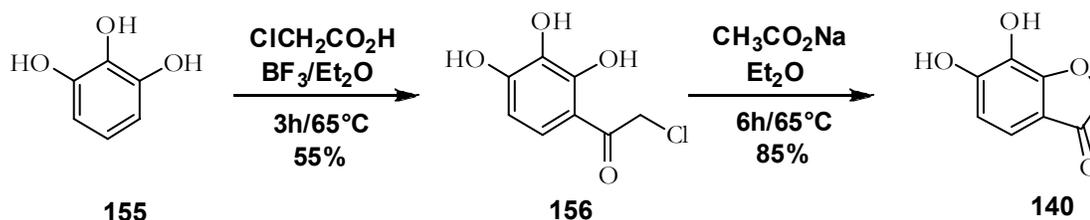
O 3,4-dimetoxi-6-nitrobenzaldeído (**141**) foi obtido com 93% de rendimento químico, após tratamento de **153** com ácido nítrico fumegante em CH<sub>3</sub>Cl a 0°C (Murphy, 1985) (esquema 27). O 3-benziloxi-4-metoxi-6-nitrobenzaldeído (**142**) foi obtido em 79% de rendimento por adição de **154** a uma solução 68% de ácido nítrico (Patteux,2006). O término das reações foi indicado por CCF e os produtos caracterizados por RMN <sup>1</sup>H revelando a presença de 2 hidrogênios aromáticos (simpletos em aproximadamente 7,40 e 7,70ppm), confirmando dessa forma a substituição do hidrogênio da posição C6 dos aldeídos de partida pelo grupo NO<sub>2</sub>.



**Esquema 27.** Obtenção dos nitroaldeídos **141** e **142**

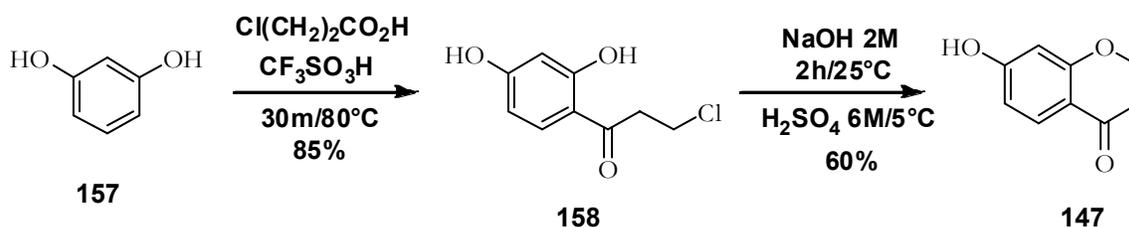
A 6,7-diidroxibenfuran-3-ona (**140**), foi sintetizada a partir do pirogalol (**155**) segundo as condições descritas por Venkateswarlu, 2004 (esquema 28). A reação de acilação de Friedel Crafts entre o pirogalol (**155**) e o ácido cloroacético, catalisado por BF<sub>3</sub>, forneceu o intermediário 2-cloro-(2',3',4'-triidroxifenil)-etanona (**156**), com 55% de rendimento químico. O intermediário (**156**) foi ciclizado para obtenção do produto desejado, empregando-se o acetato de sódio como base, sob refluxo em etanol por 6 horas. Tal procedimento gerou a benzofuranona **140** com 85% de rendimento químico bruto. O produto foi confirmado por RMN <sup>1</sup>H revelando simpleto em 4,64ppm correspondente aos Hs metilênicos com integração relativa a dois hidrogênios, sendo

também observado sinal relativo a hidrogênios aromáticos acoplado em *orto* ( $J=8,4\text{Hz}$ ).



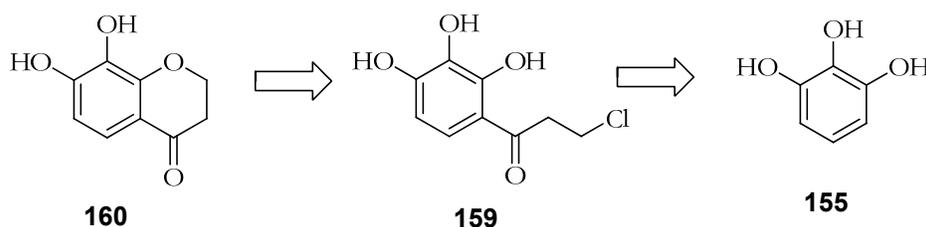
**Esquema 28.** Obtenção da benzofuranona **140**.

A benzopiranona **147** foi obtida tendo como material de partida o resorcinol (**157**), empregando-se as condições descritas por Koch, 1994 (esquema 29). A reação de acilação de Friedel-Crafts do resorcinol com o ácido 3-cloro-propionico, forneceu o produto 3-cloro-(2',4'-dihydroxyfenil)-propanona (**158**) em 85% de rendimento químico, utilizado-se como catalisador o ácido trifluormetanossulfônico (trífico). O intermediário (**158**) foi ciclizado em meio básico, sendo inicialmente adicionado a uma solução de  $\text{NaOH}$  2M. A reação foi monitorada por CCF. Ao término da reação, a solução foi neutralizada com solução 6M de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , formando-se o produto 7-hidroxi-benzopiran-4-ona (**147**) com 60% de rendimento. O produto foi confirmado por RMN  $^1\text{H}$ . A integração relativa mostrou a presença de três hidrogênios aromáticos, apresentando os acoplamentos em *orto* e *meta* esperados. Na região de hidrogênios alifáticos, o espectro revelou dois tripletos com acoplamento de 6,3Hz e deslocamentos químicos em 2,81 e 4,51ppm, correspondentes aos metilenos de hidrogênio  $\alpha$  a carbonila e de éter, respectivamente.



Esquema 29. Obtenção da benzopiranona 147

Após a obtenção da benzopiranona 147 (esquema 29), foi visualizada a preparação da benzopiranona 160 (esquema 30), que levaria a benzopiranoquinolinas, com padrão de substituição no anel A diferente daquele proposto no objetivo. Para isso foram realizadas tentativas de obtenção do intermediário 159 via reação de Friedel-Crafts do pirogalol (155) com o ácido 3-cloro-propiónico. Foram testados diferentes experimentos onde variou-se o tempo de reação e a estequiometria dos reagentes indicadas nos diferentes protocolos. O isolamento da reação, em todos os experimentos para a obtenção de 159, resultou em um semi-sólido de cor bem escura, cuja análise de RMN<sup>1</sup>H revelou não haver formação do produto em nenhum dos experimentos.



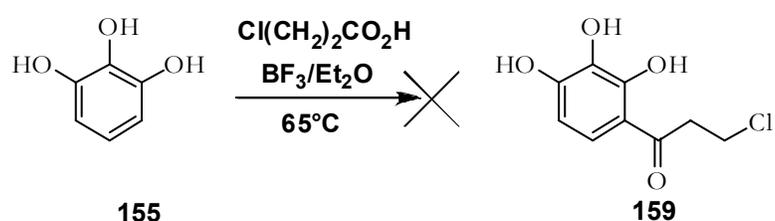
Esquema 30. Análise retrossintética para obtenção da benzopiranona 160

Foram realizadas quatro tentativas de acilação do pirogalol (155) pelo ácido 3-cloro-propiónico com a utilização de borotri-fluor dieterado na proporção de 1:2,5:2 segundo a metodologia descrita por Venkateswarlu, 2004. De acordo com o protocolo, a reação ocorreria em três horas, o que o monitoramento com CCF mostrou não ocorrer no sistema, necessitando-se variar as condições em cada experimento.

No primeiro experimento utilizou-se a mesma estequiometria indicada no artigo (1:2,5:2), porém aumentou-se o tempo de reação para seis horas. Não havendo

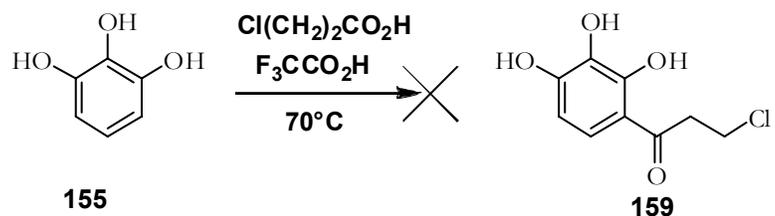
formação do produto (**159**), no segundo experimento aumentou-se a quantidade de ácido de Lewis, de 2 para 3 equivalentes, assim permanecendo a reação overnight. Foram realizados, nestas condições, dois experimentos não havendo em ambos a formação do produto. (esquema 31).

No quarto experimento utilizou-se, também sem sucesso, cinco equivalentes de ácido 3-cloro-propiónico, o dobro da quantidade indicada no protocolo (Venkateswarlu,2004).



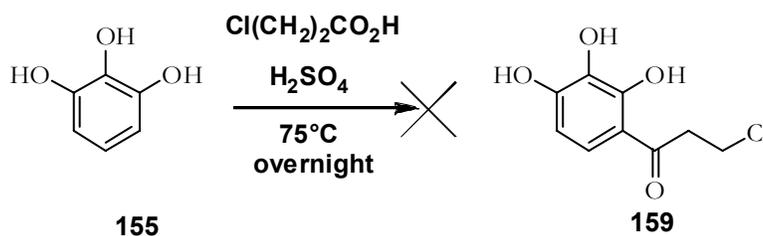
**Esquema 31.** Tentativa de obtenção de **159**

Na segunda metodologia testada, foi adicionado aos reagentes pirogalol (**155**) e ácido 3-cloro-propiónico, o ácido trifluoroacético, na proporção de 1: 1: 4. A reação permaneceu a 70°C por 30 minutos. Foram utilizadas as condições e estequiometria descritas por Koch, 1994. Porém, o ácido trifluoroacético substituiu o ácido trifluorometanossulfônico, na época não disponível no laboratório. Não havendo formação do produto, na segunda tentativa foi aumentado o tempo de reação, que permaneceu overnight (esquema 32).



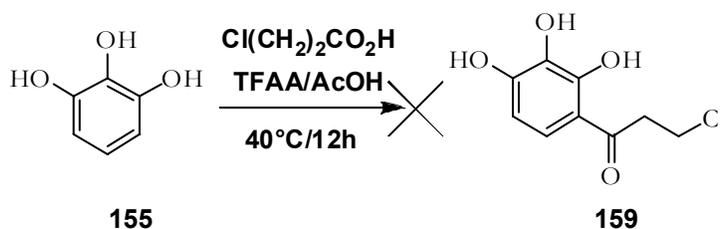
**Esquema 32.** Tentativa de obtenção de **159** sob catálise de F<sub>3</sub>CCO<sub>2</sub>H

A seguir, utilizando-se as mesmas condições e estequiometria (Koch,1994), foi realizada uma tentativa também sem sucesso de acilação sob catálise de ácido sulfúrico concentrado (esquema 33).



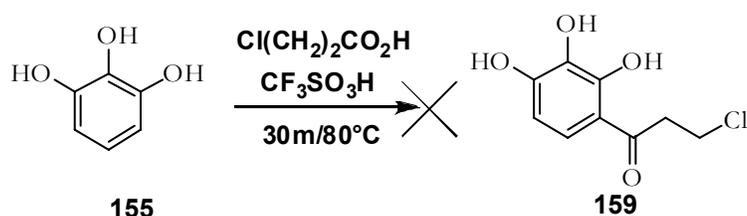
**Esquema 33.** Tentativa de obtenção de **159** sob catálise de  $\text{H}_2\text{SO}_4$

Na tentativa seguinte, com base na metodologia descrita por Bengtsson, 1993, adicionou-se aos reagentes pirogalol e ácido 3-cloro-propiónico (1:2), anidrido trifluoroacético e ácido acético (5:6) (esquema 34). A mistura foi aquecida por 8 horas a  $40^\circ\text{C}$  e permaneceu por 16 horas a temperatura ambiente, sendo monitorada por CCF. Nestas condições foram realizados três experimentos em que foi observada na CCF uma mancha mais apolar que o pirogalol. Mas após isolamento e  $\text{RMN}^1\text{H}$  do resíduo concluiu-se que não houve formação do produto.



**Esquema 34.** Tentativa de obtenção de **159** sob catálise de TFAA/ACOH

Finalmente foi utilizada a metodologia descrita por Koch, 2004, utilizando-se como ácido de Lewis, 4 equivalentes de ácido trifluorometanossulfônico (esquema 35). Foram realizadas duas tentativas utilizando-se as mesmas condições do protocolo, sendo que no segundo experimento o tempo de reação foi aumentado de 30 minutos para duas horas. Devido ao insucesso na obtenção do intermediário **159** foi descartado o objetivo de obtenção da benzopiranona **160**.

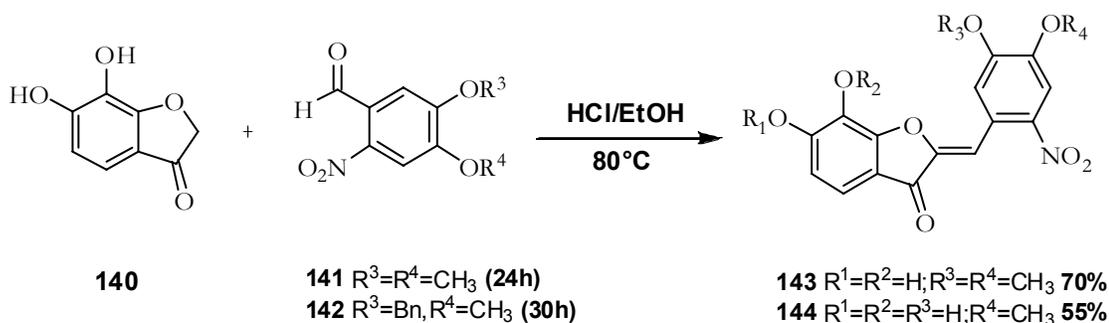


**Esquema 35.** Tentativa de obtenção de **159** sob catálise do ácido trifílico

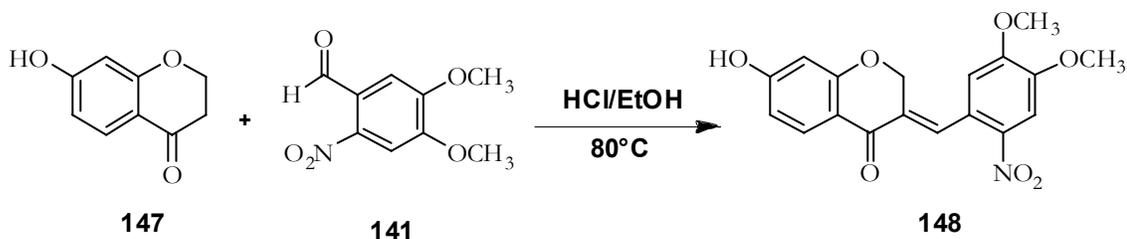
Após a preparação dos compostos **140**, **141**, **142** e **147** em escala de multigrama, além das tentativas de obtenção do precursor **159**, partiu-se para a etapa de condensação aldólica. De acordo com os resultados apresentados no estudo modelo, não foi observada a formação do produto de condensação aldólica em meio básico, não sendo então, investidos esforços empregando tais condições.

Outro aspecto importante da etapa de condensação aldólica é a formação dos intermediários esperados. Esses produtos pertencem a classe das auronas, produtos naturais de reconhecida importância na química medicinal devido as suas diversas atividades biológicas, dentre elas a atividade antitumoral (Dimmock, 2002).

As reações da benzofuranona **140**, com os aldeídos **141** e **142** foram conduzidas na presença catalítica de HCl (Patteux, 2006) em etanol sob refluxo por 24 horas para o aldeído **141** e 30 horas para o aldeído **142** (esquema 36). As reações foram monitoradas por CCF e o seu término foi confirmado pela ausência dos aldeídos no meio reacional indicada por 2,4-dinitrofenilidrazina. As auronas foram recristalizadas em etanol. Estes procedimentos levaram a obtenção das auronas **143** e **144** correspondentes em 70% e 55% de rendimentos químicos. Os dados espectrais se mostraram compatíveis a um esqueleto de aurona, tendo revelado como evidência de formação do produto a presença de H olefínico em torno de 7,8 ppm e ausência de H de aldeído em aproximadamente 10,0 ppm.

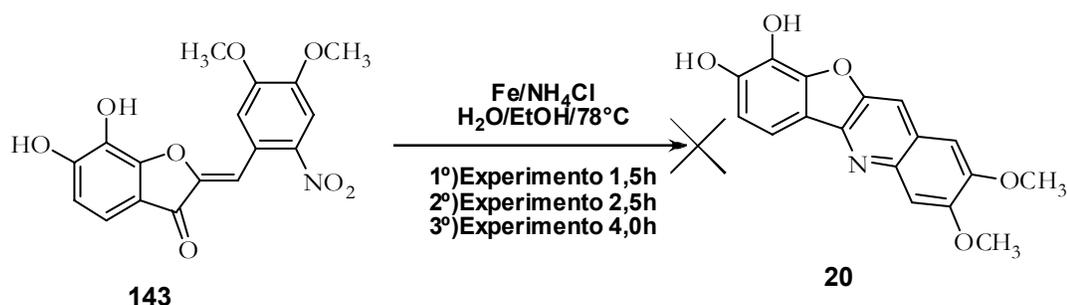
Esquema 36. Obtenção das auronas **143** e **144**

A aurona **148** intermediário da síntese da benzopiranoquinolina **22**, foi obtida por meio da condensação entre o nitroaldeído **141** e a benzopiranona **147** nas condições reacionais usadas anteriormente (esquema 37). Após sete dias de reação a aurona **148** foi obtida em 42% de rendimento químico. Contudo, os dados espectrais de hidrogênio revelaram a formação da aurona **148**. Na região de hidrogênios aromáticos pode-se observar o simpleto em 7,88 típico de H olefínico. O espectro revelou também a presença do metileno do anel C da aurona com deslocamento de 5,22ppm e integração relativa a dois hidrogênios.

Esquema 37. Obtenção da aurona **148**

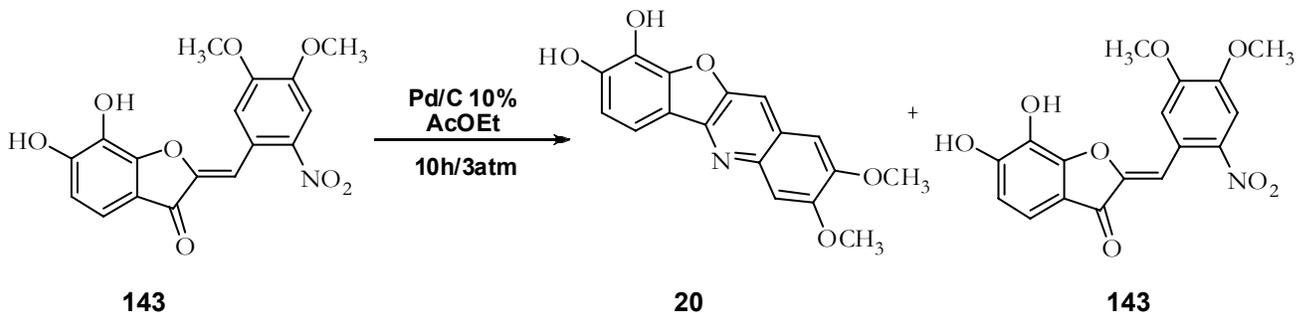
Tendo sido obtido sucesso na preparação das auronas desejadas, foram iniciados estudos visando a ciclização objetivando a síntese do sistema quinolínic. Nas primeiras tentativas foram utilizadas as mesmas condições empregadas no estudo modelo (Li, 1998). Foram realizados três experimentos empregando a aurona **143** (Esquema 38), aonde se variou o tempo de reação em 1,5h, 2,5h e 4h sob refluxo. O monitoramento da reação por CCF e a análise da RMN  $^1H$  para os três experimentos

confirmou que não houve formação dos produtos nestas condições. Essa mudança de comportamento em relação ao estudo modelo pode ser atribuída a presença das hidroxilas livres no sistema catecol.



**Esquema 38.** Tentativa de obtenção da benzofuranoquinolina **20** por redução com Ferro

Em seguida a aurona **143** foi submetida as condições de hidrogenação catalítica utilizando Pd/C 10% (Li,1995) como catalisador (Esquema 39). A reação foi conduzida a 3 atm por 10 horas sendo monitorada por CCF em intervalos de 1 hora aproximadamente. Nas primeiras três horas já se observava a formação do produto desejado, porém o material de partida, de comportamento cromatográfico muito semelhante ao produto, estava presente com a mesma intensidade do produto. Após o isolamento, em que a solução foi filtrada em celite e seca com sulfato de sódio, este não foi considerado um bom resultado já que os dados de RMN  $^1\text{H}$  confirmaram a presença do material de partida na mesma proporção do produto.

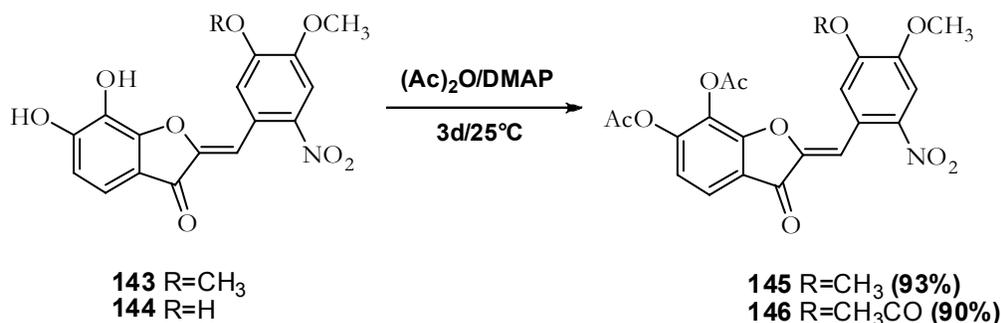


**Esquema 39.** Tentativa de obtenção da benzofuranoquinolina **20** por redução com Paládio

Como mencionado anteriormente, a presença do sistema catecol pode de alguma maneira influenciar o curso da reação nas condições estudadas. Sendo assim, decidimos proteger as hidroxilas livres na forma de OAc. As hidroxilas das respectivas auronas (**143**), (**144**) e (**148**) foram acetiladas (Jin,2006) por reação com anidrido acético a temperatura ambiente, sob catálise de DMAP.

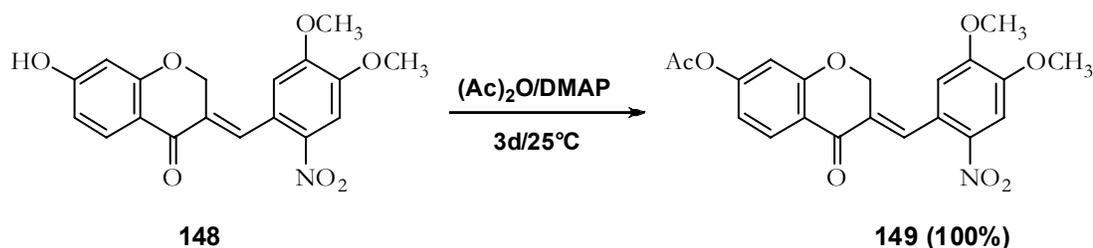
Na reação de acetilação da aurona **143** (esquema 40) foram utilizados dois equivalentes de anidrido acético. A aurona diacetilada **145** foi obtida com rendimento de 93%. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  foram identificados os hidrogênios das metoxilas com deslocamento químico de aproximadamente 4,0ppm com integração relativa a seis hidrogênios. Os hidrogênios das metilas  $\alpha$  a carbolina, com integração relativa a seis hidrogênios, apresentaram deslocamento químico em torno de 2,30 ppm.

A aurona **144** foi acetilada sob as mesmas condições (esquema 40), porém foram utilizados três equivalentes de anidrido acético, sendo verificado após isolamento, rendimento de 90% do produto triacetilado (**146**). A reação foi confirmada por RMN  $^1\text{H}$  sendo identificados hidrogênios da metoxila de éter com deslocamento químico de 4,06ppm e integração relativa a três hidrogênios. Os hidrogênios das metilas  $\alpha$  a carbolina com deslocamento químico em torno de 2,4ppm apresentaram integração relativa de nove hidrogênios, confirmando a proteção das três hidroxilas da aurona **144**. O resultado dos respectivos espectros das auronas acetiladas (**145** e **146**) que indicava ausência de impurezas nos fez decidir por utilizá-las brutas na etapa seguinte da síntese.



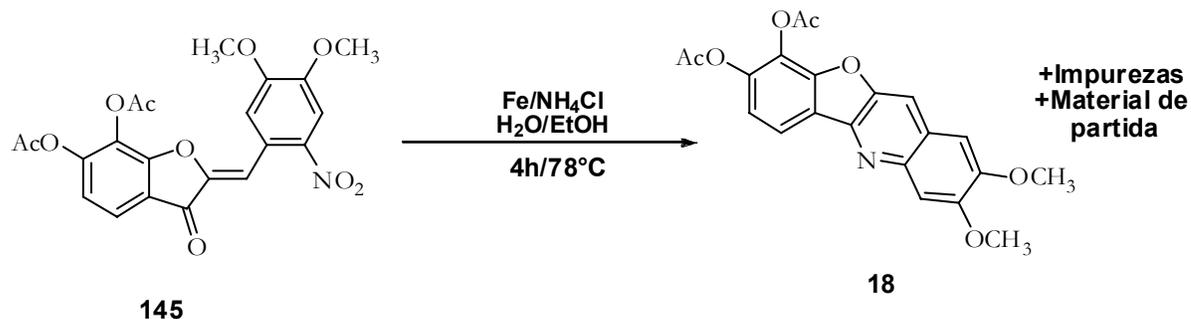
**Esquema 40.** Proteção das hidroxilas das auronas **143** e **144**

A reação de acetilação da aurona **148** foi realizada sob as mesmas condições (esquema 41). A reação foi confirmada por RMN  $^1\text{H}$  indicando hidrogênios da metila  $\alpha$  a carbolina com deslocamento químico de 2,51 ppm, embora o espectro bruto não tenha sido apresentado na sessão de espectros.



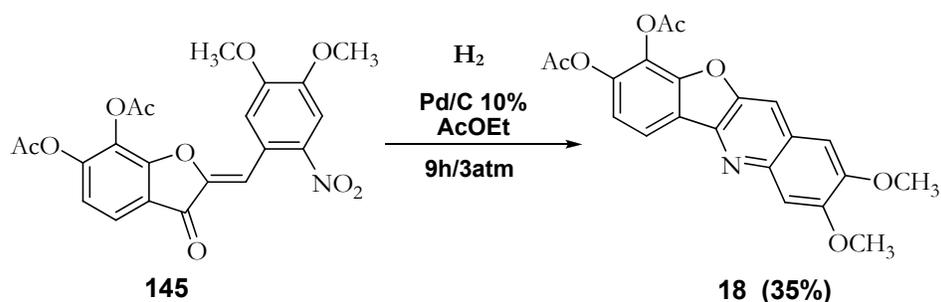
**Esquema 41.** Proteção da hidroxila da aurona **149**

Os dois métodos de redução anteriormente descritos foram testados para ciclização da aurona **145** (esquemas 42 e 43). No primeiro método (esquema 42) a aurona acetilada (**145**) foi dissolvida em etanol/água 2:1 e a reação foi realizada com sete equivalentes de ferro sob catálise de cloreto de amônia (Li, 1995). Após 1,5h sob refluxo, e monitoramento a cada trinta minutos, a CCF revelou que além do material de partida, que não havia sido todo consumido, havia formação do produto (**18**) concomitante com a formação de uma impureza mais polar e de Rf bem próximo. O produto quinolínico foi facilmente identificado por apresentar cor azul no ultravioleta, no comprimento de onda de 280nm. O aumento do tempo de reação, totalizando um período de três horas, resultou num produto ainda mais impuro, e com a presença de material de partida, com um rendimento bruto de 42%. Foi realizada uma cromatografia preparativa da mistura com acetato/hexano 30%. Não foi obtido sucesso na tentativa de separação do produto, obtendo-se um rendimento de 8% e o espectro de RMN  $\text{H}^1$  não foi satisfatório.



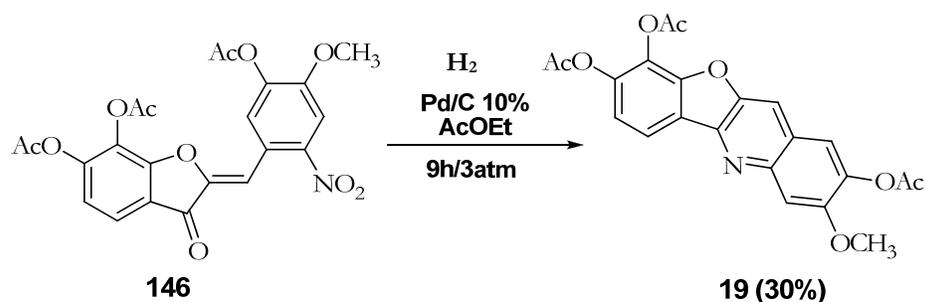
**Esquema 42.** Tentativa de obtenção da benzofuranoquinolina **18** por redução com ferro

No segundo método testado (esquema 43), a aurona **145**, foi dissolvida em acetato de etila, tendo sido utilizado Pd/C 10% (Li, 1995). A reação permaneceu no hidrogenador a 3 atm num período total de nove horas. O monitoramento por CCF foi realizado em intervalos de uma hora e trinta minutos aproximadamente. A última análise da CCF antes do isolamento revelou uma pequena proporção de material de partida e a presença de uma impureza mais polar e de comportamento cromatográfico bem próximo ao produto. Para isolamento do produto, a solução foi filtrada em celite e seca com sulfato de magnésio. Foi realizado também o isolamento do produto por extração ácido-base, permitindo a separação de impurezas polares. Após purificação em coluna cromatográfica de sílica flash, a 30% acetato/hexano, obteve-se com rendimento de 35% a quinolina **18** o que foi confirmado por RMN  $^1\text{H}$ , tendo revelado hidrogênio piridínico em 8,28ppm, no lugar do hidrogênio olefínico em 7,70ppm, presente no material de partida.



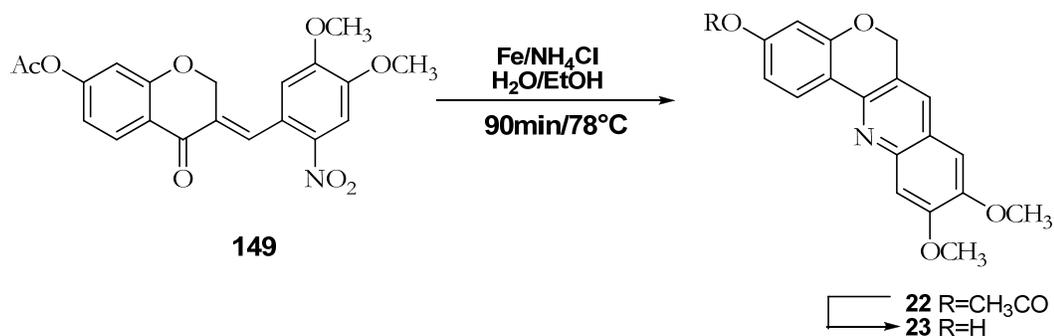
**Esquema 43.** Obtenção da benzofuranoquinolina **18** por redução com paládio

Empregando as mesmas condições descritas acima, a quinolina **19** foi obtida a partir da aurona **146** (esquema 44). Após purificação, o produto **19** foi obtido com 30% de rendimento. Os dados de RMN  $^1\text{H}$  confirmaram a formação da quinolina, devido ao desaparecimento do H olefínico em 7,87ppm e a presença de H piridínico com deslocamento químico de 8,06ppm.



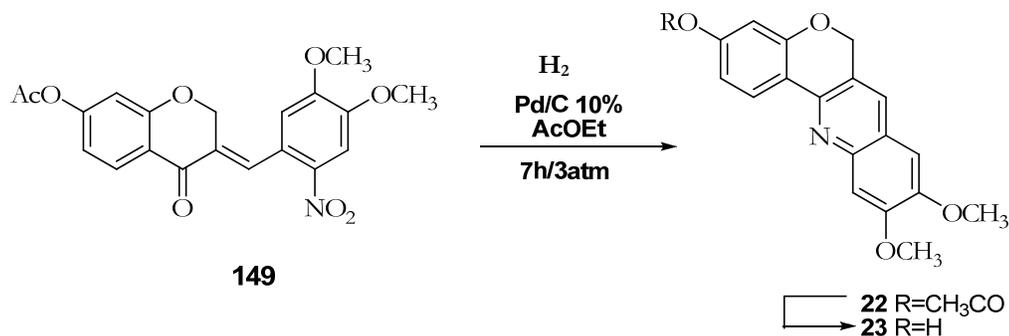
**Esquema 44.** Obtenção da benzofuranoquinolina **19** por redução com paládio

Quando a aurona acetilada **149** foi submetida as condições de ferro sob catálise de cloreto de amônia (Li,1995), a reação ocorreu em 90 minutos. A benzopiranoquinolina **22** foi obtida com um rendimento bruto de 40% (esquema 45).



**Esquema 45.** Obtenção da benzopiranoquinolina **22** por redução com ferro

Foi também realizada a redução da aurona **149** por hidrogenação na presença de Pd/C 10%, sendo necessário um tempo de reação de sete horas, fornecendo o produto bruto com rendimento de 80% (esquema 46).

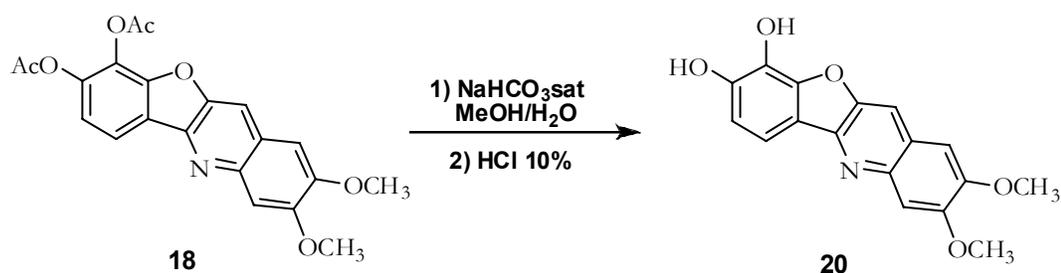


**Esquema 46.** Obtenção da benzopiranoquinolina **22** por redução com paládio

Ambas as reações foram monitoradas por CCF. Os dados de RMN <sup>1</sup>H revelaram que houve formação de benzopiranoquinolinas em ambos os métodos testados. Pode-se observar nos espectros do produto bruto de ambas as reações, os hidrogênios metilênicos com deslocamento químico de 5,3 ppm. Na região de hidrogênios aromáticos pode-se observar sinal em 8,23ppm, típico de hidrogênio piridínico, ausente no material de partida. Porém, o sinal com deslocamento químico em 2,51 ppm de hidrogênio de metila α a carbonila presente no material de partida, não foi observado no produto quinolínico. Isto nos levou a crer que houve remoção do grupo

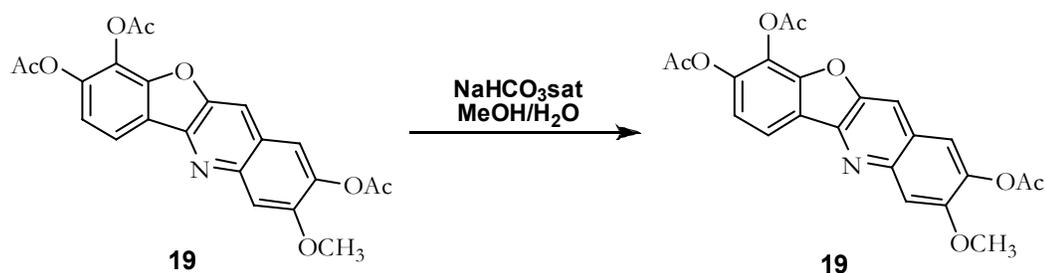
acetila, fornecendo um material bruto em pequena quantidade de natureza fenólica (**23**). Este produto mostrou-se muito polar e de difícil purificação por cromatografia utilizando sílica como fase estacionária. Devido a estes fatos não foi possível o avanço na obtenção do produto desejado. Devido a presença de impurezas o espectro não foi anexado na sessão de espectros.

A última etapa consistiu na remoção do grupo de proteção das hidroxilas. A hidrólise da benzofuranoquinolina **18** foi conduzida num sistema MeOH / H<sub>2</sub>O 2:1 (Buechi,1971) utilizando-se solução saturada de bicarbonato de sódio a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio. A hidrólise ocorreu em quarenta e cinco minutos e o meio reacional foi neutralizado com solução de ácido clorídrico 10%. Após o isolamento obteve-se o produto com rendimento quantitativo (esquema 47).



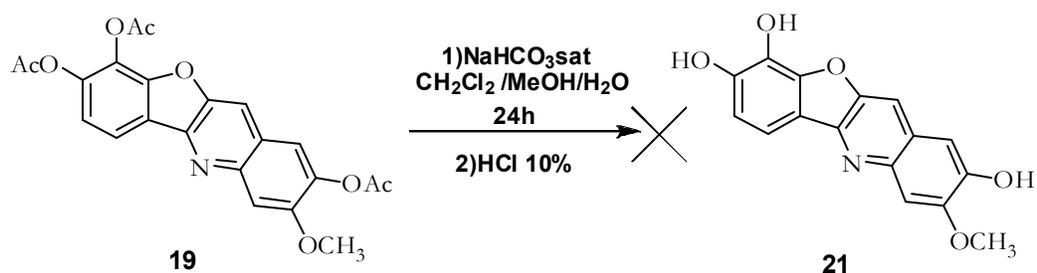
**Esquema 47.** Reação de hidrólise da benzofuranoquinolina **18**

Entretanto, quando a benzofuranoquinolina **19** foi submetida às condições descritas anteriormente (Buechi,1971) não obtivemos o mesmo sucesso. Inicialmente foram repetidas as mesmas condições do método de hidrólise da benzofuranoquinolina **18**. Após quarenta e cinco minutos de reação, o monitoramento por CCF indicou apenas a presença de material de partida no meio reacional, sendo então adicionada mais solução saturada de bicarbonato de sódio. A reação permaneceu por mais uma hora sob as mesmas condições. Ao final deste período a CCF do meio reacional indicou apenas a presença do material de partida (esquema 48).



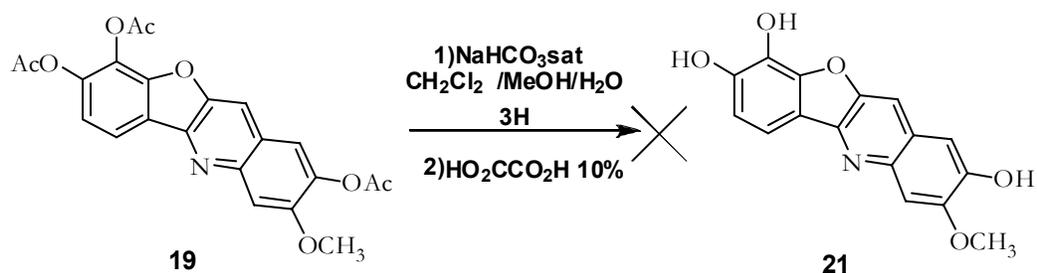
**Esquema 48.** Tentativa de hidrólise da benzofuranoquinolina **19**

Em seguida a reação foi conduzida variando-se o solvente, sendo utilizado agora o sistema ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$ ), e sendo adicionado bicarbonato de sódio (esquema 49). A adição de um solvente menos polar tornou a mistura mais homogênea, auxiliando a dissolução da quinolina **19** triacetilada. A solução foi mantida por 24 horas sob agitação. A análise por CCF revelou a presença de um composto polar, insolúvel nos solventes utilizados para RMN<sup>1</sup>H.



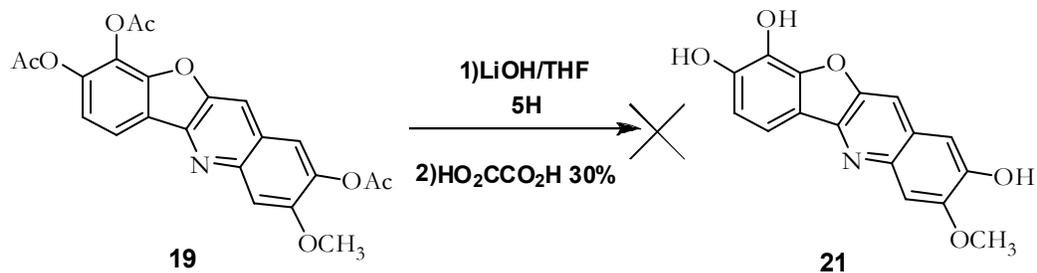
**Esquema 49.** Tentativa de hidrólise da benzofuranoquinolina **19**

Foi também testado o emprego de uma solução 10% de ácido oxálico no lugar da solução 10% de HCl. Após 3 horas de reação a análise por CCF revelou a formação de um composto mais polar que o material de partida (esquema 50). O espectro de RMN <sup>1</sup>H revelou, pela análise do material isolado, que não houve sucesso na reação, e que possivelmente o material de partida foi degradado no meio reacional.



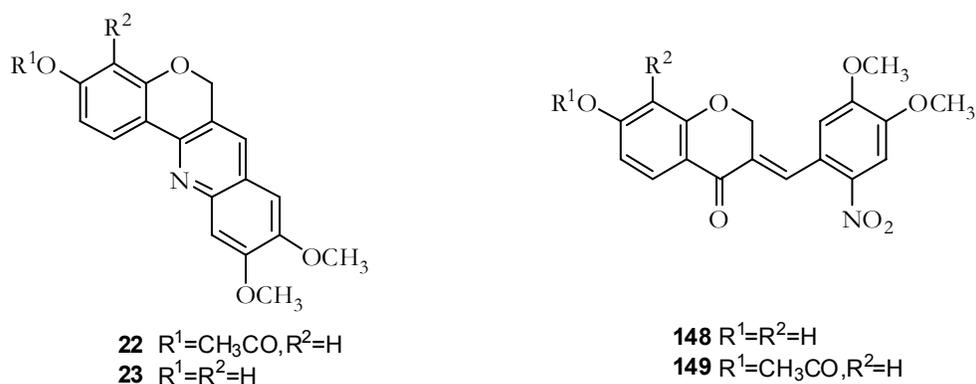
**Esquema 50.** Tentativa de hidrólise da benzofuranoquinolina **19**

Foi realizada a tentativa de hidrólise da benzofuranoquinolina **19** dissolvida em THF empregando LiOH (Eggen,1995) no lugar do NaHCO<sub>3</sub> (esquema 51). A reação foi conduzida a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio sendo monitorada por CCF e após cinco horas observou-se a formação de um composto mais polar que o material de partida. A análise do espectro de RMN H<sup>1</sup> do material bruto obtido não possibilitou a identificação dos possíveis sinais do produto desejado.



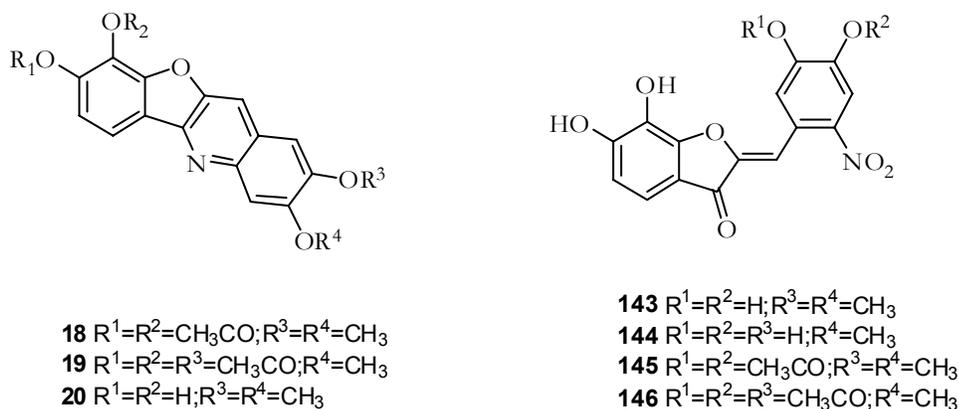
**Esquema 51.** Tentativa de hidrólise da benzofuranoquinolina **19**

Não foi realizada a tentativa de hidrólise da benzopiranoquinolina **22** devido a pequena quantidade de material bruto obtida, não sendo também possível a realização de ensaios biológicos. As auronas intermediárias **148** e **149** não foram obtidas em quantidade e grau de pureza necessários a avaliação biológica.



**Figura 24:** Benzopiranoquinolinas e auronas intermediárias

Foram alcançados os melhores resultados na síntese de benzofuranoquinolinas (**18-20**) com três diferentes padrões de substituição dos anéis A e D e na obtenção de quatro diferentes auronas intermediárias (**143-146**), com grau de pureza desejável possibilitando a realização de ensaios biológicos (figura 25).

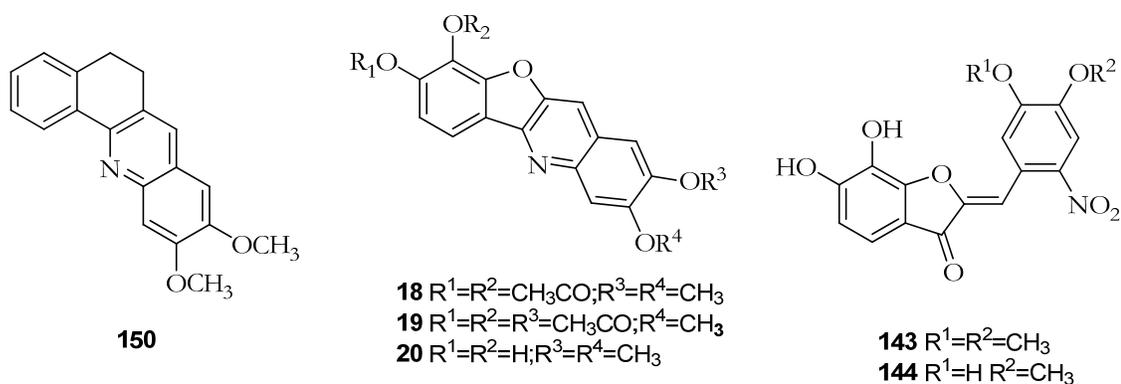


**Figura 25:** Benzofuranoquinolinas e auronas intermediárias

## V.2. Resultados da avaliação biológica

### V.2.a. Atividade citotóxica *in vitro*

Foi avaliada a atividade antitumoral das quinolinas **18,19** e **20** e das auronas **143** e **144**, obtidas neste trabalho, além da quinolina **150**, também preparada no Laboratório de Química Bioorgânica (CCS-UFRJ). Em parceria com o LQB, a professora Letícia Veras Costa Lotufo, e colaboradores, do Laboratório de Oncologia Experimental da Universidade Federal do Ceará, realizaram o estudo de citotoxicidade das substâncias.



**Figura 26:** Quinolinas (**18-20** e **150**) e auronas (**143** e **144**) avaliadas em estudo de citotoxicidade

Foi inicialmente verificada a citotoxicidade *in vitro* das cinco substâncias pelo método MTT em três linhagens de células tumorais (tab 5). As amostras mais ativas foram selecionadas e novamente testadas para determinação da concentração que causa 50% de inibição da proliferação ( $IC_{50}$ ) (tab 6).

Amostras das substâncias **18, 19, 20, 143, 144** e **150** diluídas em DMSO puro estéril, foram testadas na concentração de 25  $\mu\text{g/mL}$  contra as linhagens HCT-8 (cólón humano), SF-295 (glioblastoma humano) e MDA-MB435 (melanoma humano).

Cada amostra foi testada em triplicata em dois experimentos independentes e seu potencial citotóxico foi avaliado, sendo a doxirrubicina utilizada como controle positivo. O resultado inicial do estudo revelou uma atividade moderada para as quinolinas **20** e **150** e aurona **144**, e uma atividade alta para as quinolinas **18**, **19** e aurona **143**.

**Tabela 6:** Percentual de inibição do crescimento celular (GI%) das amostras em três linhagens tumorais testadas na dose única de 25 µg/mL.

Substância	SF-295 GI%	HCT-8 GI%	MDA-MB435 GI%
<b>18</b>	104,72	92,24	93,83
<b>19</b>	103,90	98,49	81,96
<b>20</b>	78,35	59,13	-8,40
<b>150</b>	26,19	31,05	14,86
<b>143</b>	81,94	99,46	77,49
<b>144</b>	63,47	24,51	2,70
<b>Doxorrubicina</b>	88,40	102,70	101,70

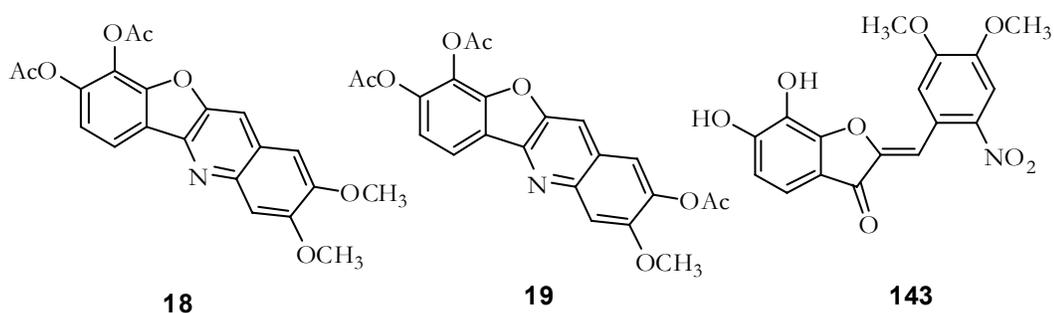
As três substâncias mais ativas, **18**, **19** e **143** foram testadas novamente para determinação da concentração que inibe 50% da proliferação celular nas três linhagens de células tumorais. Os resultados da avaliação são mostrados na tabela 7.

**Tabela 7:** Citotoxicidade em células tumorais – MTT 72h de incubação

Substâncias	CI <sub>50</sub> (µg/mL)			
	SF 295	HL-60	HCT-8	MDAMB435
<b>18</b>	3.66 2.53 a 5.28	2.56 2.05 a 3.20	10.02 6.89 a 14.58	>25
<b>19</b>	20.95 14.90 a 29.45	5.55 4.17 a 7.40	>25	>25
<b>143</b>	7.02 4.17 a 7.40	2.79 2.22 a 3.51	9.77 8.14 a 11.73	2.59 2.22 a 3.02

As benzofuranoquinolinas possuem atividade antitumoral já conhecida, tendo sido diferentes análogos sintetizados e testados em linhagens de células tumorais apresentando valores de  $IC_{50}$  entre 3 e 60  $\mu\text{g/mL}$  (Luzzi,1994). Foi concluído no atual estudo de citotoxicidade que as benzofuranoquinolinas **18** e **19** apresentaram-se muito ativas nas linhagens de células tumorais empregadas apresentando valores de  $CI_{50}$  de 2,56 e 5,55  $\mu\text{g/mL}$  para linhagens de células tumorais de cólon; 3,66 e 20,95 para linhagens de glioblastoma; apresentando atividade baixa para a linhagem MDA-MB435 de melanoma humano.

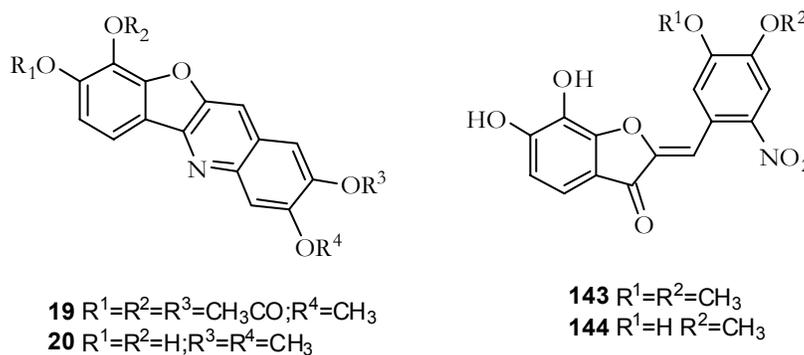
A aurona **143** também se mostrou muito ativa nas três linhagens empregadas, apresentando valores de  $CI_{50}$  entre 2,59 e 9,77  $\mu\text{g/mL}$ . Portanto, foi concluído no estudo de citotoxicidade que a aurona **143** assim como as benzofuranoquinolinas **18** e **19** (figura 27) revelaram-se promissores agentes antitumorais contra melanoma, glioblastoma e tumores de cólon.



**Figura 27:** Benzofuranoquinolinas **18** e **19** e aurona **143**

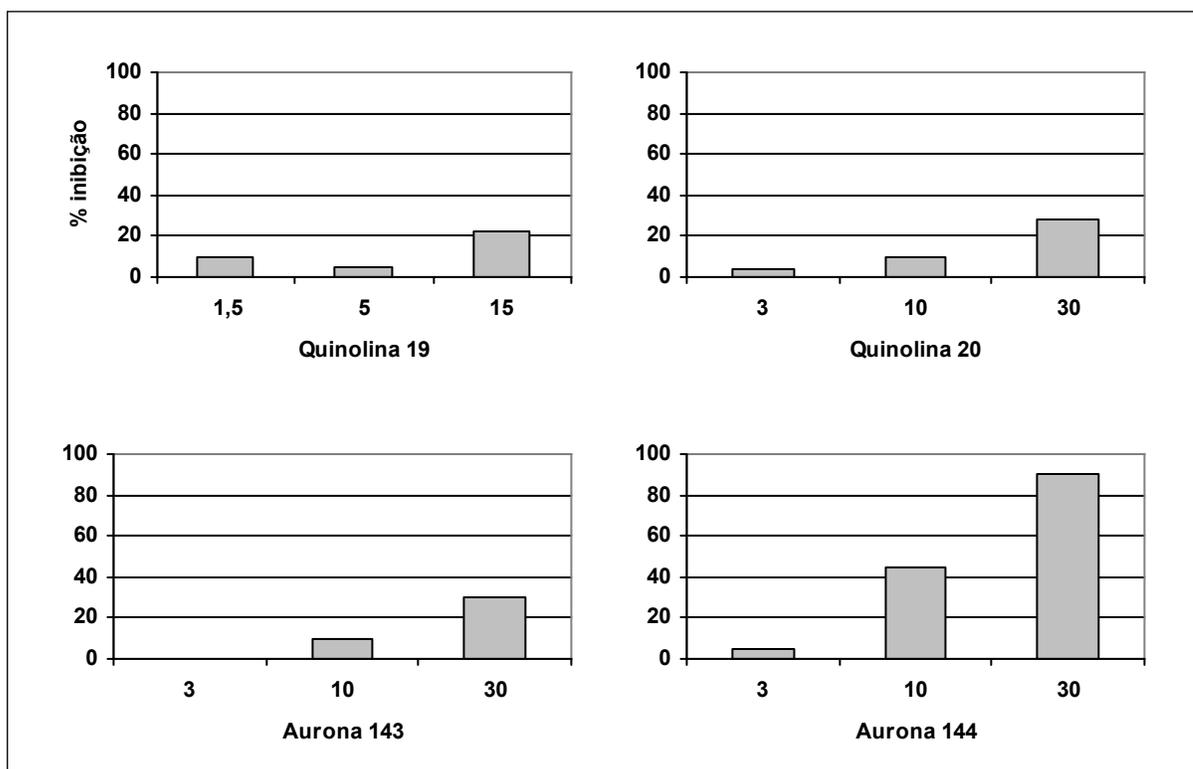
### V.2.b. Atividade inibidora da Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase *in vitro*

Um estudo preliminar de avaliação das benzofuranoquinolinas **19** e **20** e das auronas **143** e **144** (figura 28) foi realizado em parceria com a Profa. Elisa Suzana Carneiro Poças do Departamento de Farmacologia e Química Medicinal do Instituto Federal do Rio de Janeiro. Foram realizados ensaios de inibição da Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup> ATPase de rim de rato, pelas substâncias utilizando o método Fiske e Subbarow ( Pôças, 2003).



**Figura 28:** Quinolinas **19** e **20** e auronas **143** e **144**

Amostras das respectivas substâncias foram diluídas em DMSO puro estéril, sendo preparadas soluções de cada substância em três diferentes concentrações, e avaliada a porcentagem de inibição das substâncias em cada concentração. Os resultados desta avaliação são mostrados nos gráficos da figura 29.



**Figura 29** – Gráficos de porcentagem de inibição da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase (eixo y) pelas Substâncias **19,20,143** e **144** nas diferentes concentrações em μM (eixo x)

Foi concluído no estudo que a aurona **143** inibiu em 35% a atividade enzimática na concentração de 30μM, resultado semelhante ao obtido para as quinolinas **19** e **20**. A aurona **144** apresentou a mais forte atividade, inibindo 90% da atividade da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase numa concentração de 30μM e apresentando inibição de quase 50% na concentração de 10μM. Sendo este um resultado promissor, devendo ser considerado o importante aspecto de ser o primeiro estudo de avaliação de auronas e quinolinas como inibidoras da Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase.

## VI. CONCLUSÃO E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foi relatada a primeira síntese das quinolinas tetracíclicas sintéticas **18-24**. Três destas moléculas, as benzofuranoquinolinas **18,19** e **20** foram obtidas com sucesso e foram avaliadas suas propriedades citotóxica e inibidora da  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ . Como intermediários da síntese das benzofuranoquinolinas foram obtidas as auronas **143-146**. Entre elas, as auronas **143** e **144** foram submetidas aos mesmos ensaios biológicos a que foram submetidas as quinolinas. As benzofuranoquinolinas **19** e **20** e as auronas **143** e **144** apresentaram atividade inibidora da  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$  e as benzofuranoquinolinas **18** e **19** e a aurona **143** revelaram-se promissores agentes antitumorais contra melanoma, glioblastoma e tumores de cólon.

Foi também obtida a benzopiranoquinolina **22**, necessitando ainda ser purificada, além das auronas precursoras **148** e **149**. As etapas da síntese destas moléculas deverão ser otimizadas, incluindo a obtenção de novos precursores que forneçam benzopiranoquinolinas com diferentes padrões de oxigenação do anel A. Esforços também deverão ser investidos na busca de novas condições reacionais que facilite a condensação entre a benzopiranona obtida (**147**) e os nitroaldeídos **141** e **142**. Enfim, na obtenção dos produtos benzopiranoquinolínicos (**22** e **23**), e suas respectivas auronas intermediárias (**148** e **149**) em quantidade e grau de pureza necessários a realização de ensaios biológicos.

Desta forma, espera-se que as benzofuranoquinolinas e benzopiranoquinolinas sintéticas, moléculas-alvo desta dissertação, bem como as auronas intermediárias de sua síntese possam ser avaliadas quanto às atividades antitumoral, inibidora da  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATPase}$ , antiofídica, e anti-viral em parceria com colaboradores do nosso laboratório. Havendo uma boa perspectiva em relação a atividade anti-HCV das quinolinas tetracíclicas, dadas suas semelhanças estruturais com os cumestanos e a presença de um acceptor de H mais forte no anel C, pretende-se avaliá-las pela primeira vez como inibidoras da HCV NS5B polimerase e submetê-las a estudos de modelagem molecular a fim de determinar seu modo de ligação no sítio alostérico da enzima.

## VII.PARTE EXPERIMENTAL

### VII.1.MATERIAIS E MÉTODOS

#### VII.1.a.Ensaio de citotoxicidade

**Células:** As linhagens tumorais utilizadas, HCT-8 e HL-60 (côlon - humano), SF-295 (glioblastoma - humano) e MDA-MB435 (Melanoma – humano), foram cedidas pelo *Instituto Nacional do Câncer* (NCI - EUA), tendo sido cultivadas em meio RPMI 1640, suplementados com 10 % de soro fetal bovino e 1% de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO<sub>2</sub>.

**Amostras:** As amostras foram diluídas em DMSO puro estéril. As substâncias foram testadas na concentração de 25 µg/mL.

Análise de citotoxicidade pelo método do MTT vem sendo utilizada no programa de *screening* do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos (NCI), que testa mais de 10.000 amostras a cada ano. É um método rápido, sensível e barato. Tem a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula. É uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas.

As células foram plaqueadas na concentração de  $0,1 \times 10^6$  cél/mL para as linhagens MDA/MB-435 e SF-295 e  $0,7 \times 10^5$  cél/mL para a linhagem HCT-8. As placas foram incubadas por 72 horas em estufa a 5% de CO<sub>2</sub> a 37°C. Ao término deste, as mesmas foram centrifugadas e o sobrenadante, removido. Em seguida, foram adicionados 150 µL da solução de MTT (sal de tetrazolium), e as placas foram incubadas por 3h. A absorvância foi lida após dissolução do precipitado com 150 µL de DMSO puro em espectrofotômetro de placa a 595nm.

### VII.1.b. Materiais e métodos para os ensaios de Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase

**Células:** Rins de ratos foram armazenados a 80°C negativos, ao terem sido rapidamente extraídos de ratos mortos por decapitação. As preparações dos rins enriquecidas com Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase foram obtidas por tratamento caotrópico com KI 2M por 1h e 0,1% DOC overnight, seguido por centrifugação diferencial.

**Amostras:** As amostras foram diluídas em DMSO puro estéril. As substâncias foram testadas nas concentrações de 3, 10, e 30 µM.

Nos ensaios de inibição da atividade da Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase utilizou-se o método de Fiske e Subbarow utilizando-se um tempo de incubação de 2h e adição de concentrações crescentes das quinolinas e auronas avaliadas ou de ouabaína. Foram utilizadas quantidades de proteínas suficientes para que não fosse hidrolisado mais de 15% do ATP adicionado. Os valores de absorvância foram expressos em porcentagem de inibição da atividade da Na<sup>+</sup>K<sup>+</sup>ATPase, padronizando-se como 100% de inibição a atividade medida na presença de ouabaína 1mM.

### VII.1.c. Substâncias preparadas

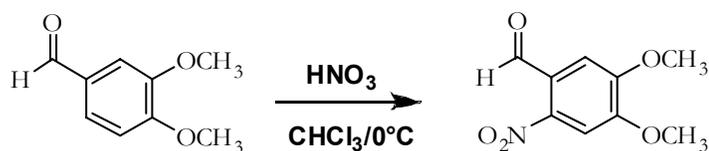
As reações de hidrogenação foram realizadas em hidrogenador Parr 3911.

As separações cromatográficas do tipo flash foram realizadas em colunas de vidro tendo como adsorvente gel de sílica Merck de granulação 0,040-0,063 mm. As reações, assim como as separações cromatográficas, foram monitoradas com CCF analítica, usando alumínio de gel de sílica (60 F254) de dimensões variáveis, conforme a necessidade. A revelação das cromatofolhas foram realizadas pela observação da coloração que aparecem quando da irradiação de luz UV ( $\lambda = 254\text{nm}$ ).

Os espectros de RMN<sub>1</sub>H foram obtidos em aparelhos Varian [modelos Gemini-200 (200MHz) e Bruker (400 MHz)] em CDCl<sub>3</sub> e acetona deuterada e tetrametilsilano (TMS) como padrão de aferição. Os deslocamentos químicos foram medidos em

unidades adimensionais ( $\delta$ ) que representa parte por milhão da frequência aplicada, sendo as áreas relativas dos picos de absorção obtidas por integração eletrônica. As multiplicidades no espectro referentes a cada sinal são expressas como: simpleto(s), duplete (d), tripleto (t), duplo duplete (dd) e multiplete (m).

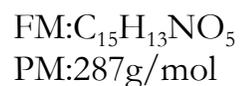
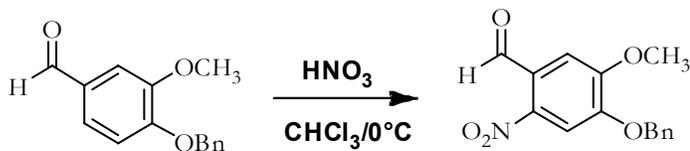
Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em aparelhos Varian modelos Gemini-200 (50MHz) e Gemini-400 (100MHz) em  $\text{CDCl}_3$  e acetona deuterada com tetrametilsilano (TMS) como padrão de aferição.

**VII.2- EXPERIMENTAL DAS SUBSTÂNCIAS SINTETIZADAS NESTE TRABALHO****VII.2.a. Preparação do 3,4-dimetoxi-6-nitrobenzaldeído(141)**

FM:C<sub>9</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>5</sub>  
PM:211g/mol

A uma solução de 3,4-dimetoxi-benzaldeído (167mmol, 27,7g) em 100ml de 1,2-dicloetano a -15°C foi adicionado 50ml de ácido nítrico fumegante. A reação foi agitada a 0°C por 6,5 horas. O sólido amarelo formado foi filtrado a vácuo, lavado com água gelada e seco com hexano, sendo obtido 31,7g (93%) de 3,4-dimetoxi-6-nitrobenzaldeído (pf 94°C).

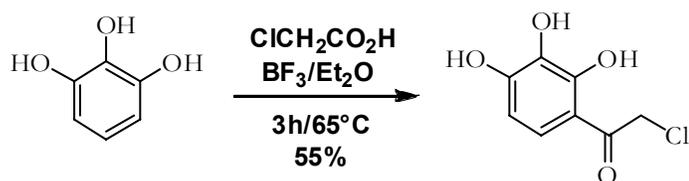
RMN <sup>1</sup>H (200MHz,acetona), δ (ppm) 10,40 (s,1H, H-aldeído); 7,61 (s,1H, H-Ar); 7,40 (s, 1H, H-Ar); 4,04 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>).

**VII.2.b.Preparação do 3-benziloxi-4-metoxi-6-nitrobenzaldeído(142)**

A uma solução de 60ml de ácido nítrico 68% em banho de gelo, sob agitação, foi adicionado lentamente 3-benziloxi-4-metoxibenzaldeído (12g, 84mmol). A mistura reacional foi agitada por 30 minutos a 0°C e 1 hora a 20°C. Esta foi vertida em água gelada, fornecendo um sólido amarelo que foi filtrado e seco com hexano a vácuo, sendo obtido 11,30g (79%) de 3-benziloxi-4-metoxi-6-nitrobenzaldeído (pf.:130°C)

RMN  $^1\text{H}$  (200MHz,acetona),  $\delta$  (ppm) 10,30 (s, 1H, H-aldeído); 7,72 (s,1H, H-Ar); 7,46 (m, 6H, H-Ar); 5,37 (s, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 4,06(s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ).

## VII.2.c. Preparação do 2-cloro-(2',3',4'-triidroxifenil)-etanona (156)

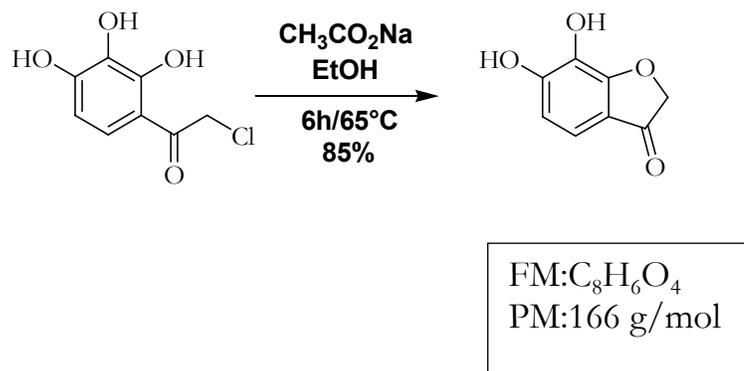


FM: $\text{C}_8\text{H}_7\text{O}_4\text{Cl}$ PM: 202 g/mol
--

Os materiais de partida pirogalo (12,6g,100mmol) e ácido cloroacético (20,8g, 220mmol) foram agitados a 65°C até que a mistura se fundisse e se tornasse fluida. Após a adição de 25ml de borotrifluor dieterado (200mmol,) a mistura foi agitada por 3 horas. A mistura reacional foi resfriada a temperatura ambiente, diluída em 100ml de água gelada e agitada a 0-5°C por 1 hora. O sólido foi filtrado, lavado com pequena quantidade de água e seco com hexano sendo formado 11g (55%) de um sólido de cor escura.

RMN<sup>1</sup>H (200MHz,acetona),  $\delta$  (ppm) 12,06 (s, 1 H, OH); 8,85 (s, 1H,OH); 7,96 (s, 1H, OH); 7,41 (d, 1H,  $J = 8,9$  Hz, H- Ar); 6,52 (d, 1H,  $J = 8,9$ Hz, H-Ar); 4,94 (s, 2H,CH<sub>2</sub>)

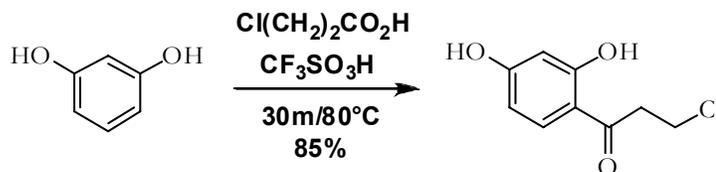
## VII.2.d.Preparação da 6,7-diidroxi-benfuran-3-ona (140)



Uma mistura 2-cloro-(2',3',4'-triidroxifenil)-etanona (11g, 54,4mmol) e acetato de sódio (13,5g, 164mmol) em 82ml de etanol foi refluxada por 6 horas. O solvente foi evaporado e o resíduo tratado com 100ml de água gelada. O produto foi então filtrado e lavado com pequena quantidade de água e seco, fornecendo 7,7g (85%) de 6,7-diidroxi-benfuran-3-ona, como um sólido marrom.

RMN<sup>1</sup>H (200MHz, acetona),  $\delta$  (ppm) 7,04 (d, 1H,  $J=8,4\text{Hz}$ , H-Ar); 6,67 (d, 1H,  $J=8,4$ , H-Ar); 4,64(s, 2H,  $\text{CH}_2$ )

## VII.2.e.Preparação da 3-cloro-(2',4'-diidroxifenil)-propanona(158)



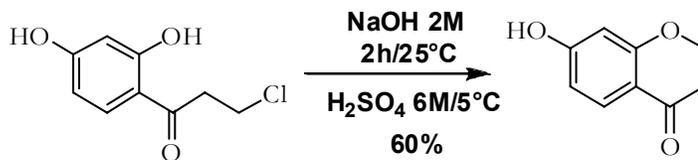
FM: $\text{C}_9\text{H}_9\text{ClO}_3$ PM: 200 g/mol
---

A uma mistura em agitação de resorcinol (2g, 18,2mmol) e ácido 3-cloro propiônico (2,g,18,4mmol) foi adicionado 10g (6,6ml) de ácido trifluorometanossulfônico. A solução foi aquecida a 80°C por 30 minutos, esfriada a temperatura ambiente por 15 minutos e vertida em 40ml de clorofórmio. A solução foi lentamente vertida em 40ml de água e as fases foram separadas. A fase aquosa foi extraída 3 vezes com 50ml de clorofórmio. As fases orgânicas combinadas foram secas com sulfato de sódio e evaporadas no rotaevaporador fornecendo 3,13g(85%) de um semi-sólido laranja.O produto foi utilizado bruto na etapa seguinte.

RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz, acetona),  $\delta$  (ppm) 12,54 (s, 1 H, OH); 9,50 (s, 1H, OH); 7,84 (d, 1 H,  $J = 8,8$  Hz, H-Ar); 6,47 (dd, 1H,  $J = 8,8$  Hz e 2,4 Hz, H-Ar); 6,35 (d, 1 H,  $J = 2,4$ Hz, H-Ar); 3,96 (t, 2H,  $J = 6,34$ ,  $\text{CH}_2$ ); 3,52 (t, 2H,  $J = 6,34$ ,  $\text{CH}_2$ )

RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz, acetona),  $\delta$  (ppm): 201,9 (C=O); 166,2 e 165,8 (2x C-OH); 133,6 (CH-Ar);113,8(C-Ar);108,9 (CH-Ar); 103,6 (CH-Ar); 40,8( $\text{CH}_2$ ); 39,6 ( $\text{CH}_2$ ).

## VII.2.f. Preparação da 7-hidroxi-benzopiran-4-ona(147)



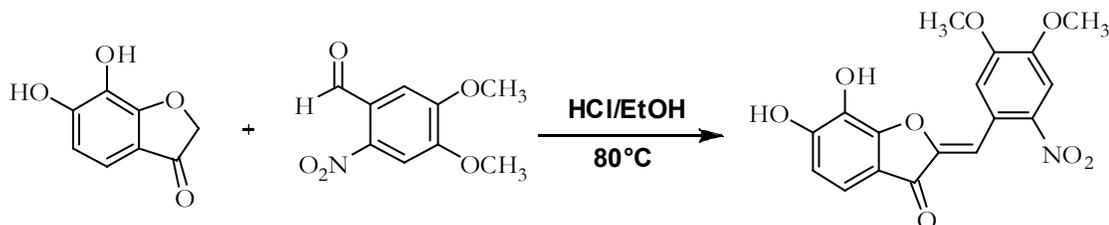
FM: C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> PM: 164 g/mol
---

A uma solução 2M de hidróxido de sódio (130ml) a 5°C foram adicionados 3,13g (15,6mmol) de 3-cloro-(2',4'-diidroxifenil)-propanona. A solução foi mantida a temperatura ambiente por duas horas. Foi então resfriada a 5°C e foi adicionada solução 6M de ácido sulfúrico (50ml) até que o pH fosse ajustado a 2. Formou-se um sólido transparente de 143°C que foi filtrado a vácuo, lavado com pequena quantidade de água e seco com hexano. Foi obtido com rendimento de 60% (1,53g).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, acetona), δ (ppm): (200 MHz, acetona), δ (ppm) 7,70 (*d*, 1H, *J* = 8,7 Hz, H-Ar); 6,55 (*dd*, 1H, *J* = 8,7Hz e *J* = 2,3Hz, H-Ar); 6,38(*d*, 1H, *J* = 2,3 Hz, H-Ar); 4,51 (*t*, 2H, *J* = 6,3, CH<sub>2</sub>); 2,81 (*t*, 2H, *J* = 6,3Hz, CH<sub>2</sub>)

RMN <sup>13</sup>C (50 MHz, acetona), δ (ppm): 190,2(C=O); 164,9 (C); 164,6 (C); 129,6 (CH); 115,6 (C); 111,0 (CH); 103,4 (CH); 68,0 (CH<sub>2</sub>); 37,9 (CH<sub>2</sub>).

### VII.2.g.Preparação da 2-[(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil)metileno]6,7-diidroxibenzofuran-3-ona (143)



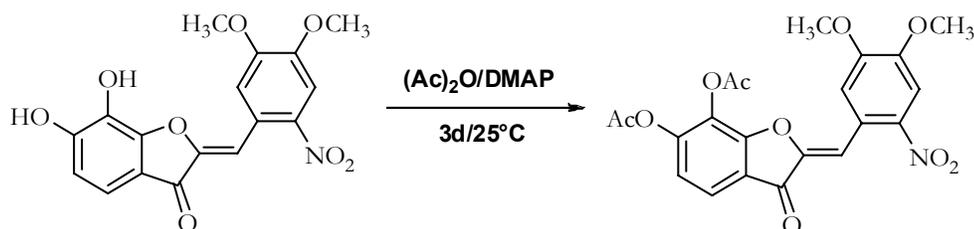
FM: C <sub>17</sub> H <sub>13</sub> NO <sub>8</sub> PM: 359 g/mol
--

A uma solução de 3,4-dimetoxi-6-nitrobenzaldeído (2,11g, 10mmol) em 60ml de etanol sob agitação, foi acrescentado 1,66g (10mmol) de 6,7-diidroxi-benzofuran-3-ona. Em seguida adicionou-se 4ml de ácido clorídrico concentrado. A mistura foi aquecida a 90°C sob agitação por 24 horas. Formou-se um sólido amarelo escuro, que foi filtrado e seco a vácuo. Foi purificado por recristalização em etanol obtendo-se um rendimento de 70%( 2,52 g).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, acetona), δ (ppm): 7,84 (s, 1 H, H-olefínico); 7,72 (s, 1 H, H-Ar); 7,19 (d, 1 H, J=8,3 Hz, H-Ar); 7,13 (s, 1 H, H-Ar); 6,77(d, 1 H, J= 8,3 Hz, H-Ar); 3,99 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,92 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>)

RMN <sup>1</sup>C (200 MHz, acetona), δ (ppm): 182,38 (C=O); 155,82, 152,7, 149,3, 148,8, 142,1, 130,6, 121,1, 116,4, 114,2, 113,7, 113,4, 108,7, 104,79 ( C-Ar e olefínico); 56,5 (2C- metoxilas).

**VII.2.h. Preparação da 2- [ ( 4,5dimetoxi-2-nitrofenil ) metileno ] 6,7-diacetilbenzofurano-3-ona (145)**

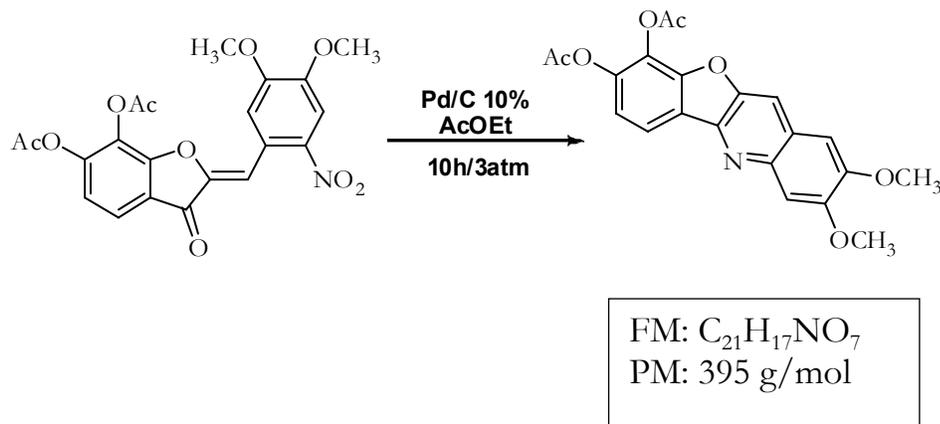


FM: C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>10</sub> PM: 443 g/mol
---

A 2- [(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil) metileno] 6,7-dihidroxibenzofuran-3-ona (2,52g,7mmol) formada foi diluída em 84ml (7mmol) de anidrido acético e foi adicionado DMAP para catálise. A mistura permaneceu a temperatura ambiente sob agitação por três dias. A mistura foi vertida em 200ml de acetato de etila e lavada 3 vezes com 150ml de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi evaporado no rotaevaporador, sendo obtido 2,85g (92%) de um sólido amarelo.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,74 (d, J =8,3 Hz ,1 H, ArH); 7,70 (s, 1 H, olefínico); 7,55(s, 1 H, ArH); 7,52(s, 1 H, ArH); 7,06 (d, J =8,3 Hz ,1 H, ArH); 4,03(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 4,00(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 2,32(s, 3H, CH<sub>3</sub>) 2,36(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

## VII.2.i . Preparação da 8,9-diacetil-3,4-dimetoxi-benzofuranoquinolina (18)

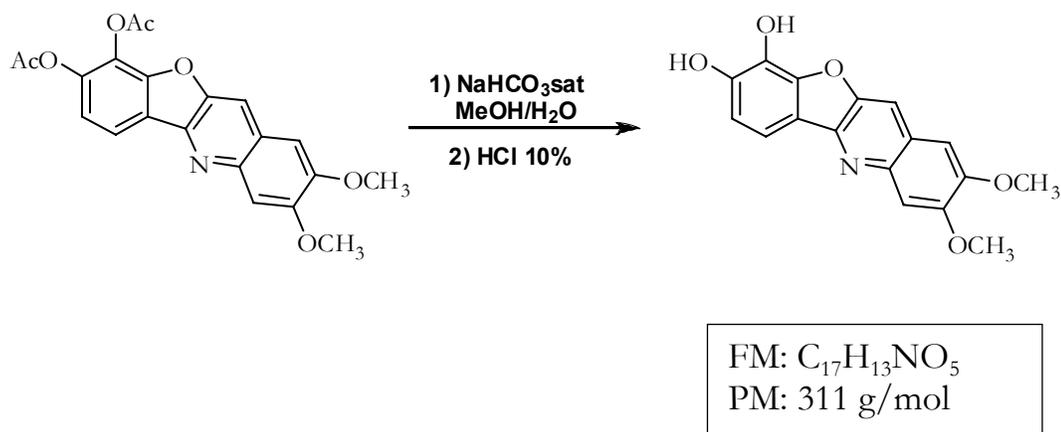


A uma solução de 2-[(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil) metileno] 6,7-diacetilbenzofuran-3-ona (500mg, 1,13mmol) em 50ml de acetato de etila, foi adicionado 50mg de Pd/C 10%. A mistura, colocada em um reator de 500ml, permaneceu no hidrogenador a 3ATM por 9 horas. Foi retirada do hidrogenador e filtrada em celite para a remoção do paládio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada no rotaevaporador, fornecendo 446mg (1,13mmol) de um sólido marrom alaranjado. Este foi dissolvido em 100ml de clorofórmio. Desta solução foi feita extração ácido-base, adicionando-se, por três vezes, 50ml de solução de HCl 10%. A fase aquosa foi descartada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. A massa residual foi purificada em coluna cromatográfica de sílica flash (AcOEt/Hex 35:65), resultando em um sólido amarelo com 35% de rendimento.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, acetona), δ (ppm): (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>), δ (ppm): 7,74 (d, 1 H, J =8,3 Hz, H-Ar); 7,70 (s, 1H, H-olefínico); 7,55(s, 1 H, H-Ar); 7,52(s, 1 H, H-Ar); 7,06 (d, 1 H, J =8,3 Hz , H-Ar); 4,03(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 4,00(s, 3 H, OCH<sub>3</sub>); 2,32(s, 3H, CH<sub>3</sub>) 2,36(s, 3H, CH<sub>3</sub>).

RMN <sup>13</sup>C (200 MHz, acetona), δ (ppm): 167,94 (C=O); 166,98 (C=O);152,23 (C); 150,70 (C); 150,65 (C); 147,90 (C); 144,66(C); 143,53 (C); 143,03 (C); 128,67 (C); 123,22 (C); 122,99 (C); 119,06(CH); 117,99(CH); 113,70(CH); 107,53(CH); 105,51(CH)-Carbonos aromáticos; 55,32 (OCH<sub>3</sub>); 55,29 (OCH<sub>3</sub>); 19,66 (CH<sub>3</sub>); 19,34 (CH<sub>3</sub>)

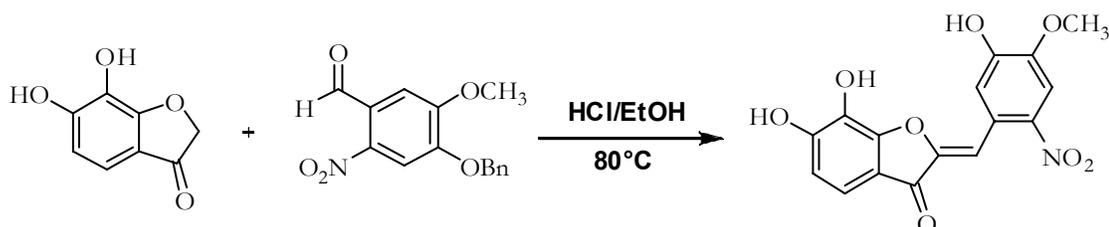
### VII.2.j. Preparação da 8,9-diidroxi-3,4-dimetoxi-benzofuranoquinolina(20)



A uma solução de 8,9-diacetil-4,5-dimetoxibenzofuroquinolina (60mg, 0,15mmol) em 3ml de MeOH / H<sub>2</sub>O 2:1, adicionou-se 2,2ml de solução saturada de bicarbonato de sódio. A mistura foi agitada a temperatura ambiente e sob atmosfera de nitrogênio por 45 minutos. O meio reacional foi acidificado com solução de ácido clorídrico 10%. Após a evaporação do solvente da reação, adicionou-se 20ml de acetato de etila. A solução foi lavada com solução saturada de cloreto de sódio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada, fornecendo um sólido amarelo com 100% de rendimento.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, acetona), δ (ppm): 8,15(s H piridínico) 7,58 (d, J = 8,2 Hz, - ArH); 7,52 (s- ArH) 7,42 (s- ArH) 7,01(d- J = 8,2 Hz - ArH); 6,65 (dd, J = 8,7 e 2,3Hz, 1 H, ArH); 6,39 (d, J = 2,3Hz, 1 H, ArH); 4,02(OCH<sub>3</sub>); 3,99(OCH<sub>3</sub>)

**VII.2.1. 2-[(5-hidroxi-4-metoxi-2-nitrofenil)metileno]6,7-dihidroxibenzofuran-3-ona (144)**



FM: $C_{16}H_{11}NO_8$ PM: 345 g/mol
---

A uma solução de 4-benziloxi-3-metoxi-6-nitrobenzaldeído (2,87g,10mmol) em 60ml de etanol sob agitação foi acrescentado 1,66g (10mmol) de 6,7-dihidroxi-benzofuran-3-ona. Em seguida adicionou-se 4ml de ácido clorídrico PA. A mistura foi aquecida a 90°C sob agitação por 24 horas. Após este período foi adicionado mais 4ml de ácido clorídrico PA. A mistura permaneceu sob agitação e aquecimento por mais 6 horas. Formou-se um sólido amarelo escuro, que foi filtrado, lavado com água gelada e seco a vácuo. O produto foi obtido com rendimento de 55% (1,90 g).

RMN  $^1H$  (200 MHz, acetona),  $\delta$  (ppm): 7,90 (s, 1 H, olefínico); 7,75 (s, 1 H, ArH); 7,25 (s, 1 H, ArH); 7,23 (d, J =8,3 Hz ,1 H, ArH); 6,83(d, J = 8,3 Hz, 1 H, ArH); 4,05 (s, 3 H,  $OCH_3$ ).

RMN  $^{13}C$ (200 MHz, acetona),  $\delta$  (ppm): 182,21 (C=O); 155,48, 155,29, 151,60, 148,17, 148,08, 140,75, 130,35, 121,21, 117,56, 115,93, 114,06, 112,96, 109,21,104,85 (C-Ar e Olefínico); 56,2 (C-metoxila).

### VII.2.m. Preparação da 2-[(5-acetil-4-metoxi-2-nitrofenil)metileno]6,7-diacetilbenzofuran-3-ona (146)

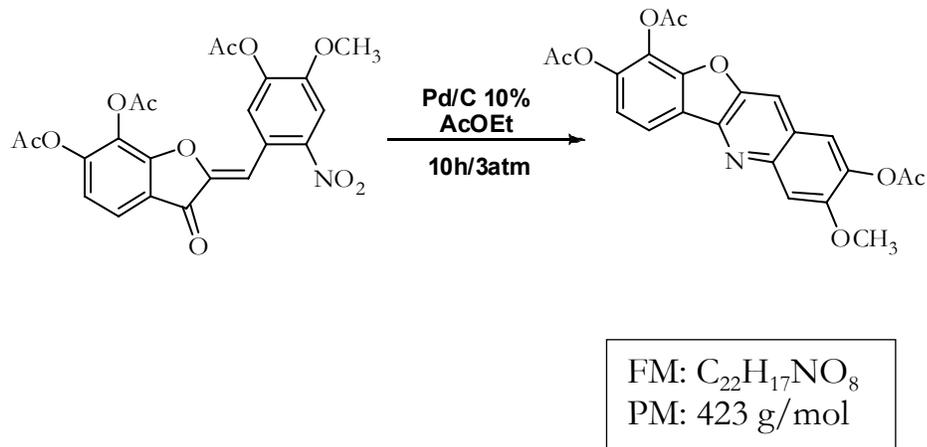


FM: $C_{22}H_{17}NO_{11}$ PM: 471 g/mol
--

A 2-[(5-hidroxi-4-metoxi-2-nitrofenil)metileno] 6,7-dihidroxi-benzofuran-3-ona formada (1,90g, 5,5mmol) foi diluída em 100ml (8,3mmol) de anidrido acético e foi adicionado DMAP para catálise. A mistura permaneceu a temperatura ambiente sob agitação por três dias. A mistura foi vertida em 200ml de acetato de etila e lavada 3 vezes com 150ml de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi evaporado no rotaevaporador, e foi obtido 2,33g (90%) de um sólido amarelo.

RMN  $^1H$  (200 MHz, acetona),  $\delta$  (ppm): 8,01 (s, 1H, ArH); 7,87 (s, 1 H, olefínico); 7,74 (d, J =8,4 Hz ,1 H, ArH); 7,24 (s, 1 H, ArH); 7,23 (d, J =8,4 Hz ,1 H, ArH); 4,06(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,42 (s, 3 H,CH<sub>3</sub>); 2,38 (s, 3 H,CH<sub>3</sub>); 2,36 (s, 3 H,CH<sub>3</sub>).

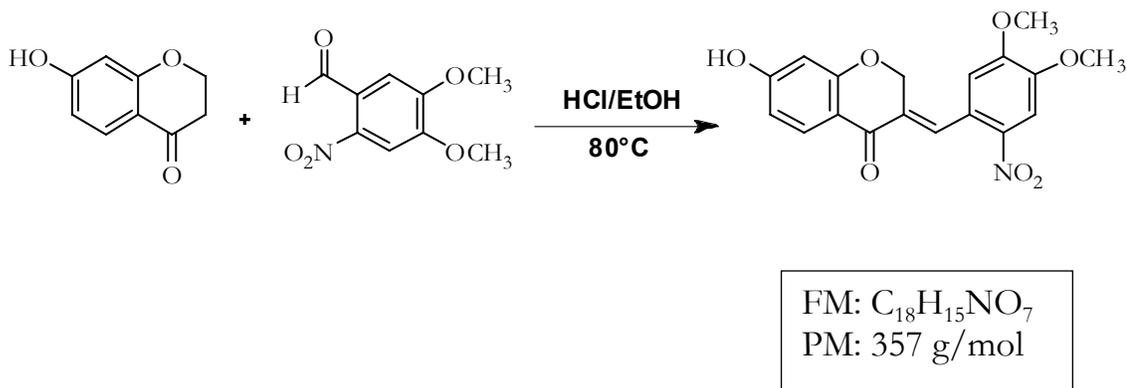
## VII. 2.n. Preparação da 2,8,9-triacetil-3-metoxibenzofuro[3,2-b]quinolina (19)



A uma solução de 400mg(0,85mmol) de 2-[(5-acetil-4-metoxi-2-nitrofenil)metileno]6,7-diacetilbenzofuran-3-ona em 40ml de acetato de etila, foi adicionado 40mg de Pd/C 10%. A mistura, colocada em um reator de 500ml, permaneceu no hidrogenador a 3 ATM por 9 horas. Foi retirada do hidrogenador e filtrada em celite para a remoção do paládio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada no rotaevaporador, fornecendo 359,5mg (0,85mmol) de um sólido marrom alaranjado. Este foi dissolvido em 100ml de clorofórmio. Desta solução foi feita extração ácido-base, adicionando-se, por três vezes, 50ml de solução de HCl 10%. A fase aquosa foi descartada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. A massa residual foi purificada em coluna cromatográfica de sílica flash (AcOEt / Hex 30:70), resultando em 108mg (30%) de um sólido amarelo .

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, acetona), δ (ppm): 8,20 (s, 1 H, ArH); 8,06 (s, 1 H, piridínico); 7,71 (s, 1 H, ArH); 7,58 (s, 1 H, ArH); 7,26 (s, 1 H, ArH); 4,00(s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 2,45 (s, 3 H,CH<sub>3</sub>); 2,38 (s, 3 H,CH<sub>3</sub>); 2,36 (s, 3 H,CH<sub>3</sub>).

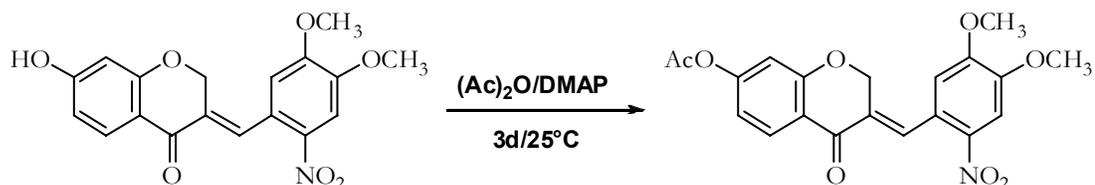
**VII. 2.o. Preparação da 3- [ ( 4,5-dimetoxi-2-nitrofenil) metileno] 7-hidroxi-benzopirano-4-ona (148)**



A uma solução de 3,4-dimetoxi-6-nitrobenzaldeído (2,11g, 10mmol) em 60ml de etanol sob agitação, foi acrescentado 1,64g (10mmol) de 7-hidroxi-benzopirano-4-ona. Em seguida adicionou-se 4ml de ácido clorídrico. A mistura foi aquecida a 90°C sob agitação por 24 horas. Foi adicionado mais 8ml de ácido clorídrico concentrado e a mistura permaneceu sob refluxo por mais 7 dias. Formou-se um sólido marrom, que foi filtrado e seco a vácuo. Foi obtido com rendimento bruto de 42% (1,50g).

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, acetona), δ (ppm) 7,99 (s, 1 H, OH); 7,86 (d, 1 H, J = 8,7 Hz, H-Ar); 7,84 (s, 1 H, H-olefínico); 7,66 (s, 1 H, H-Ar); 6,90(s, 1 H, H-Ar); 6,65 (dd, 1 H, J = 8,7 e 2,3Hz, H-Ar ); 6,39 (d, 1 H, J = 2,3Hz, H-Ar); 5,22 (s, 2H, CH<sub>2</sub> ); 4,02 (s, 6H, OCH<sub>3</sub> ); 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub> ).

### VII.2.p. Preparação da 3-[(4,5dimetoxi-2-nitrofenil)metileno] 7-acetilbenzopirano-4-ona (149)

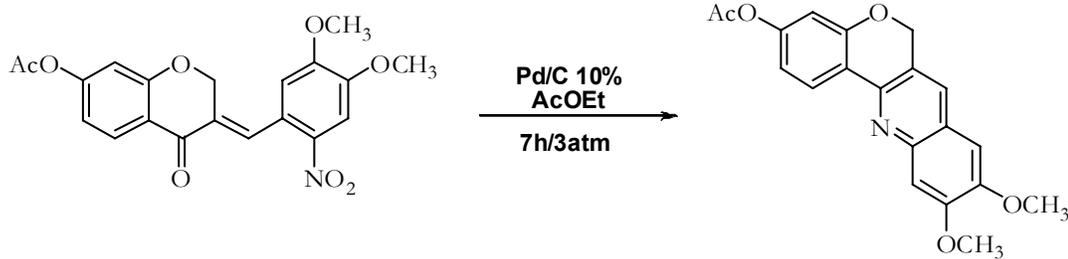


FM: C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>8</sub> PM: 399 g/mol
--

A 3-[(4,5-dimetoxi-2-nitrofenil) metileno] 7-hidroxibenzopirano-4-ona formada (1,50g,4,2mmol) foi diluída em 50ml (4,2mmol) de anidrido acético e foi adicionado DMAP para catálise. A mistura permaneceu a temperatura ambiente sob agitação por três dias. A mistura foi vertida em 200ml de acetato de etila e lavada 3 vezes com 150ml de solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio e filtrada. O solvente foi evaporado no rotaevaporador, e foi obtido 1,68g (100%) de um sólido amarelo.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, acetona), δ (ppm): 7,86 (s, 1H, H-olefínico); 7,80 (d, J = 8,7 Hz, H-Ar); 7,77 (s, 1H, H-Ar); 6,90(s, 1H, H-Ar); 6,65 (dd, J = 8,7 e 2,3Hz, 1 H, ArH); 6,39 (d, J = 2,3Hz, 1 H, ArH); 5,22 (s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,02 (s, 6H, OCH<sub>3</sub>); 2,51(s,3H,CH<sub>3</sub>).

## VII.2.q. Preparação da 10-hidroxi-3,4-dimetoxi-benzopiranoquinolina (22)



FM: C <sub>20</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>5</sub> PM: 351 g/mol
--

A uma solução de 3-[(4,5dimetoxi-2-nitrofenil)metileno] 7-acetilbenzopirano-4-ona (78mg, 0,20mmol) em 30ml de acetato de etila, foi adicionado 8mg de Pd/C 10%. A mistura, colocada em um reator de 500ml, permaneceu no hidrogenador a 3ATM por 7 horas. Foi retirada do hidrogenador e filtrada em celite para a remoção do paládio, seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada no rotaevaporador, fornecendo 69mg (0,20mmol) de um sólido marrom alaranjado.

RMN <sup>1</sup>H (200 MHz, acetona), δ (ppm): 8,23 ( s, 1H, H-piridínico); 7,89(s, 1H, H-Ar); 7,37(s, 1H, H-Ar);7,24 ((s, 1H, H-Ar); 6,58 (dd, J = 9 e 3Hz,1 H, H-Ar); 6,42 (d, J = 9Hz,1 H, H-Ar); 5,30(s, 2H, CH<sub>2</sub>); 4,00 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3,95 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

**VIII.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

Anderson, J.J.; Ambrose,W.W. e Garner, S. C. *J Nutr* **1995** (125) 799

Bengtsson,S. e Hogberg,T. *J.Org.Chem.***1993**,58,3538-3542.

Born,J.L. *J.Org.Chem.* **1972**, 37, 3952.

Bray,P.G.; Deed,S.; Fox,E.; Kalkanidis,M.; Mungthin,M.; Deady,L.W.; Tilley,L.  
*Biochemical Pharmacology* **2005** (70) 1158–1166.

Brooks, C.J.W.; Watson,D.G.; *Nat. Prod. Rep.* **1985** (2) 427.

Buechi,G.; Weinreb.S.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, 93(3), 746–752.

Bytheway,I. e Cochran,S. *J. Med. Chem.* **2004** (47)1683–1693.

Casabianca,L.B. e Dios,A.C. *J. Phys. Chem.* **2006**, 110(25),7787-7792.

Clements,M.K.; Jones, C.B., Cumming,M.; Daoud,S.S. *Cancer Chemother Pharmacol* .  
**1999**, 44 (5):411-6.

Corey, E. J. e Tramontano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103 (18) 5599-5600.

Cornwell,T.; Cohick,W. e Raskin,I. *Phytochemistry.* **2004** (65) 995–1016.

Curran, D. P.; Liu, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1991** 113, 2127.

da Silva, A.J.M.; Melo,P.A.; Noelson,M.V.; Silva,F.V.; Brito, Buarque, de Souza, C.D.;  
Rodrigues,D.V.P; Poças,E.S.C.;Noel,F.; Albuquerque,E.X. e Costa,P.R.R. *Bioorg. &*  
*Med. Chem. Letters.* **2001** (11) 283±286.

da Silva, A.J.M.; Netto, C.D. e Costa, P.R.R. *J. Braz. Chem. Soc.* **2004** .15 (6) 979-981.

Dewick, P.M.- *Medicinal Natural Products-A Biosynthetic Approach-Second Edition* **2002**.

Dimmock, J.R. *J. Med. Chem.* **2002** 45, 3103-3111.

Du, W. *Tetrahedron* **2003**. 59,8649-8687.

Eggen, M.J. e Gunda, I. G.; *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 117, 2479-2490.

Fakhfakh, M.A. ;Fournet, A.;Prina.*Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **2003**(11) 5013–5023.

Fitzpatrick, L. A. *Maturitas* **2003** ,Suppl (44)21-29.

Franke, A.A.; Custer, L.J., Cerna, C.M., Narala, K.K.; *J. Agric. Food Chem.* **1994** (42) 1905–1913.

Friesner, R.A.; Banks, J.L.; Murphy, R.B.; Halgren, T.A.; Klicic, J.J.; Mainz, D.T.; Repasky, M.P.; Knoll, E.H.; Shelley, M.; Perry, J.K. *J. Med. Chem.* **2004**(47)1739–1749.

Granada, A.; Nemen, D.; Dora, C.L.; Neckel, G.L.; Lemos-Senna, E. *Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.*, **2007**, 28 (.2), 129-139.

Gupta L.; Srivastava K., Singh S., P., S. K. e M. S, Prem. Chauhan. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008** (18) 3306–3309.

Halgren, T.A., Murphy, R.B., Friesner, R.A., Beard, H.S., Frye, L.L, Pollard, W.T. e Banks, J.L. *J. Med. Chem.* **2004** (47) 1750–1759.

Hawley,S.R.; Bray,P.G.; O'Neill,P.M. ; Park ,B.K e Ward,S.A. *Biochemical Pharmacology*,**1996**,Vol. 52, 723-733.

Henze, H.R.; Melton,J.W. e Forman, E.O. *J. Am. Chem. Soc.*, **1948**,70, 2622.

Hertzberg,R.P.; Caranfa,M.J.; Holden,K.G.; Jakas,D.R.; Gallagher,G.; Mattern,M.R.; Mong,S.M.; Bartus,J.L.; Johnson,R.K. e Kingsbury,W.D. *J. Med. Chem.***1989**,32 (3)715-720.

Horino, H.; Inoue, A New Route to Chomanocoumarans. Synthesis of (±)-Pterocarpin. *J. Chem.Soc. Chem.* **1976**, 500.

Hutchinson, C. R. *Tetrahedron* ,**1981**, 37, 1047.

Ikegashira,K.; Oka,T.; Hirashima,S.; Noji,S.; Yamanaka,H.; Hara,Y.; Adachi,T.; Tsuruha,J.; Doi,S.; Hase,Y. *J. Med. Chem.* **2006** (49) 6950–6953.

Isaac, J.E.; Robins, R.J. e Rhodes, M.J.C. *Phytochemistry*,**1987**, 26,2,393-399.

Jin, T.S. ;Zhao, Y. ;Liu, L.B.; *Synthetic Communications* ,**2006**, 36(9): 1221-1227.

Jorgensen,W.L.; Maxwell,D.S. e Tirado-Rives,J. *J.Am.Chem.Soc.* **1996**(118)11225–11236.

Kaushik-Basu,N.;Bopda-Waffo,N.A.;Talele,T.T.; Basu,A.; Costa,P.R.R. ; da Silva,A.J.M. et al. *Nucleic Acids Research* **2008** ,36 (5) 1482–1496.

Koch', K. e Biggers,M.S. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 1216-1218.

Lawrence,N.J. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003** (13) 3759-3763

Leavitt, W.W. *Nature*, Lond. **1968**, 181.

Leir, C.M. *J. Org. Chem.*, **1977**, 42 (5), 911-913.

Li, C. *J. Med. Chem.* **1995** (38) 4897-4905.

Lisowski, Vincent; Léonce, Stéphane; Kraus-Berthier, Laurence; Sopková-de Oliveira Santos, Jana; Pierré, Alain ; Atassi, Ghanem ; Caignard, Daniel-Henri ; Renard, Pierre e Rault, Sylvain; *J. Med. Chem.* **2004**, 47(6), 1448-1464.

Lopes, D.V.S., Caruso, R.R.B.; Castro, N.G.; Costa, P.R.R.; da Silva, A.J.M.; Noel, F. *European Journal of Pharmacology* **2004**(495) 87– 96.

Luzzi, M.J.; Besterman, J. Patente 5,318,976 Data: 7 jun **1994**.

Magnus, P.; Eisenbeis, S.A.; Fairhurst, R.A.; Iliadis, T.; Magnus, N.A.; e Parry, D. *J. Am. Chem. Soc.*, 1997, 119, 5591-5605.

Manske, R.H. *Chem. Rev.* **1942**, 30(1) 113-144.

Matos, M.P.; Castilho, M.C.; Campos, M. G.; Ramos, F.; Silveira I. *Revista da Sociedade Portuguesa de Medicina Interna* **2005** (3) 12-16.

Michael, J.P. *Nat. Prod. Rep.* **2007**, 24, 223-246.

Mohanty, N.; Rath, P.C. e Rout, M.K. *Jour. Indian Chem. Soc.*, **1967** (44) 12.

Mors, W.B.; Nascimento, M.C.; Parente, J.P.; Silva, M.H.; Melo, P.; Suarez Kurtz, *Toxicon* **1989** (27) 1003.

Murphy, B.P.; *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5873-5875.

Netto, C.D.; A primeira Síntese do(±)-3,4-Diidróxi-8,9-Metilenodioxipterocarpano e seu Derivado Cumestano. Tese de Mestrado, NPPN-UFRJ, **2003**.

Okombi, S. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 329-333.

Openshaw, H.T. *The alkaloids* **1960** (69) 744-778.

Patteux, C. ;Foucout, A. L. ; Bohn, P. ; Dupas,G. ; Leprince J. ; Tonon M.C. ; Dehouck, B. ; Marsais, F. ; Papamica, C. e Levacher, V. *Org. Biomol. Chem.* **2006** (4) 817–825.

Pôças, E.S.C.; da Silva,A.J.M.; Costa, P.R.R. Noel, F. *Biochemical Pharmacology* **2003** (66) 2169–2176.

Pôças,E.S.C.; Lopes,D.V.S.; da Silva,A.J.M.; Pimenta,P.H.C. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2006** (14) 7962–7966.

Pôças, E.S.C.; Touza, N.A.; da Silva, A.J.M.; Costa, P.R.R. Noel, F. *Life Sciences* **2007** (81) 1199–1204.

Pôças, E.S.C.;Touza,N.A; Pimenta,P;H.C; Leitão,F.B.; Netto;C.D.; da Silva,A.J.M.; Costa, P.R.R.; Noel, F. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2008** (16) 8801–8805.

Shi, Daqing; Rong, Liangce; Wang, Juxian; Zhuang, Qiya; Wang, Xiangshan; Tu, Shujiang; Hu, Hongwen. *Journal of Chemical Research, Synopses* **2003** (6) 342-343.

Theeraladanon, C.; Arisawa M.; Nishida, A. e Nakagawa,M. *Tetrahedron*, **2004**,60,3017-3035.

Thomas,C.J.; Rahier,N. J.; Hecht,S.M. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*,**2004**(12) 1585–1604.

Thomas, M.G.; Lawson, C.; Allanson, N.M.; Leslie, B.W.; Bottomley, J.R.; McBride, A. e Olusanya, O.A. *Bioorg. & Med. Chem. Letters*, **2003**, 13, 423–426.

Venkateswarlu, S.; Panchagnula, G.K. e Subbaraju, G.V.; *Biosci. Biotechnol. Biochem* **2004**, 68 (10) 2183-2185.

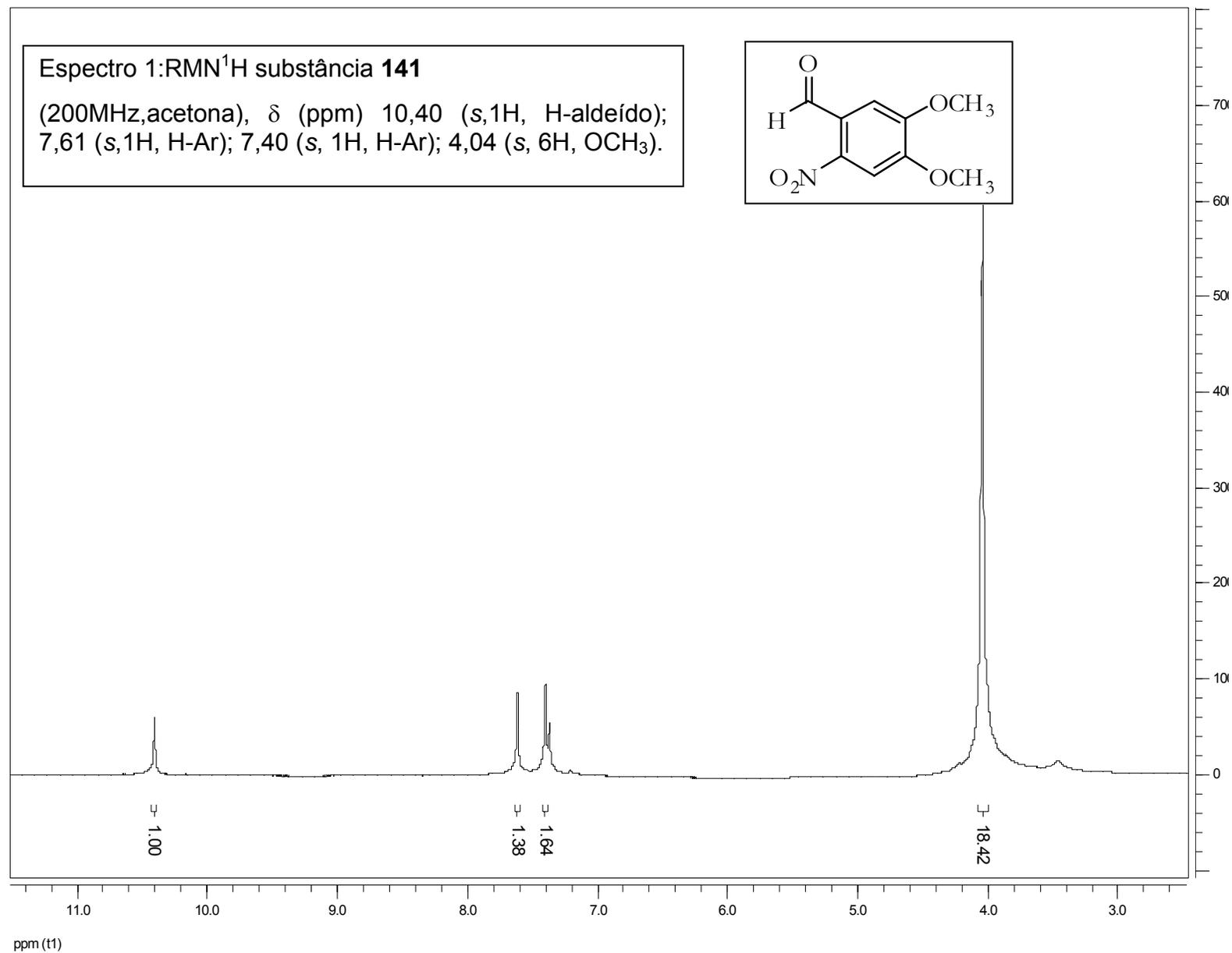
Wagner, H.; Geyer, B.; Kiso, Y.; Hikino, H.E. Rao, G.; *S Planta Medica*, **1986**, 370.

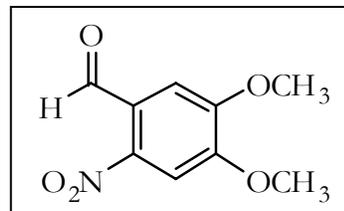
Wall, M. E.; Wani, M. C.; Cook, C. E.; Palmer, K. H.; McPhail, A. T.; Sim, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3888.

Yale, H.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1948** (70) 254.

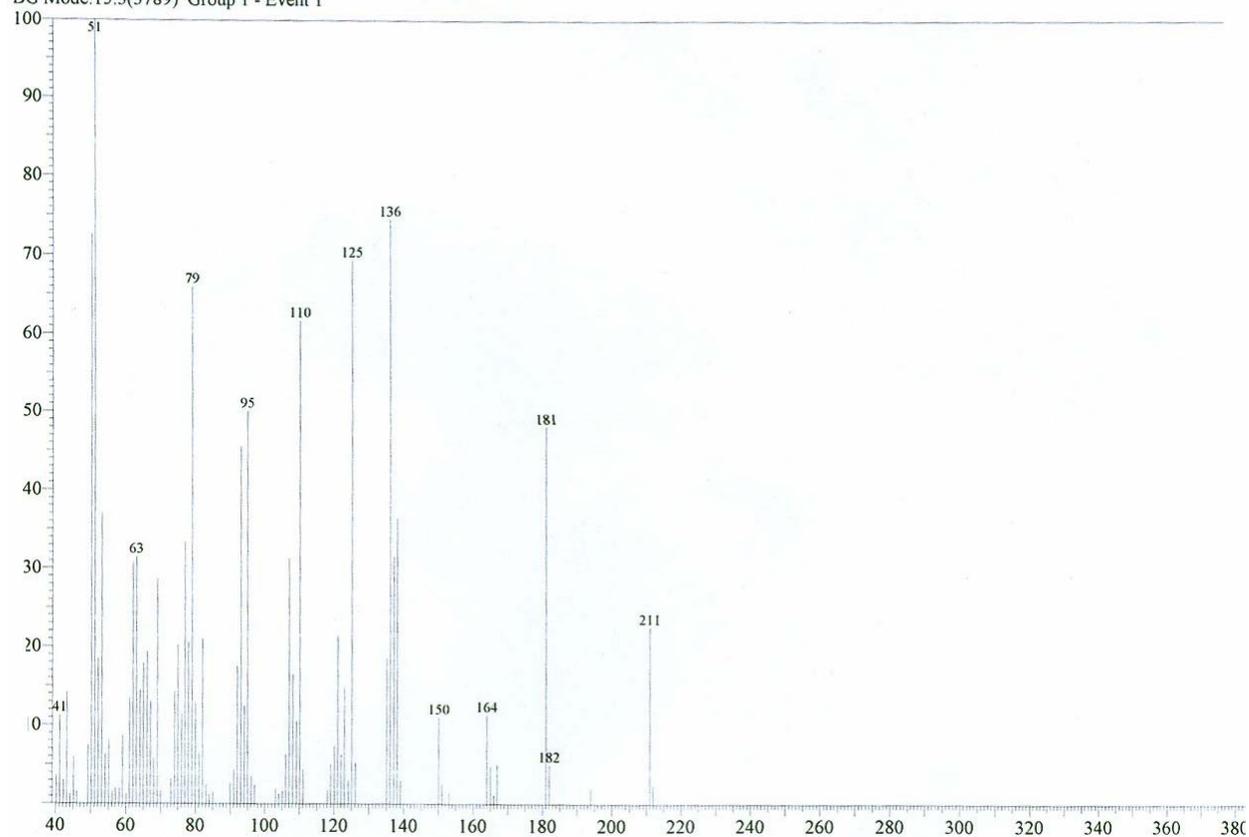
Yang, D.; Jiang, K.; Li, J. e Xu, F. *Tetrahedron*, **2007** (63) 7654-7658.

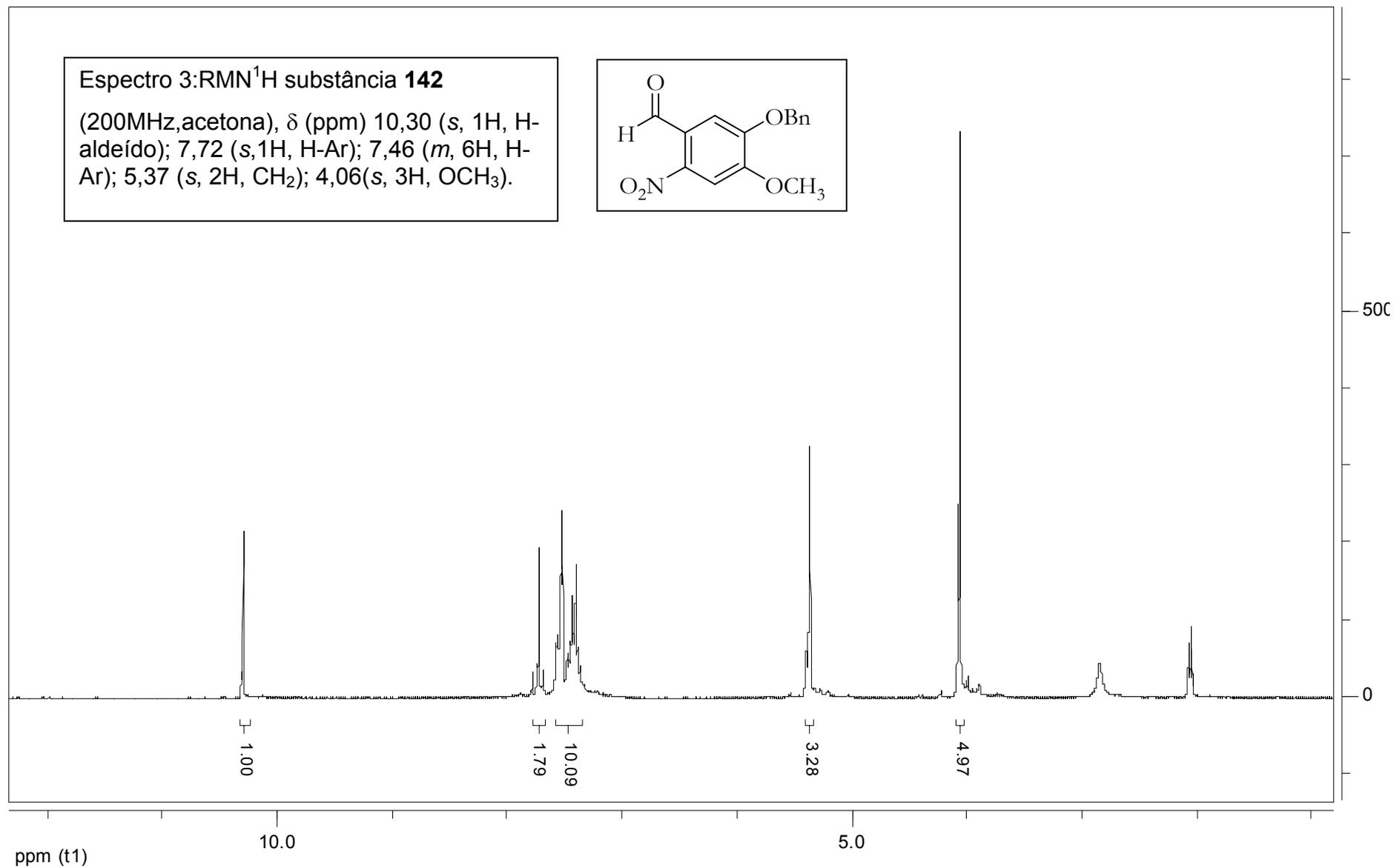
**IX-SESSÃO DE ESPECTROS DE RMN<sup>1</sup>H , RMN<sup>13</sup>C E MASSAS.**

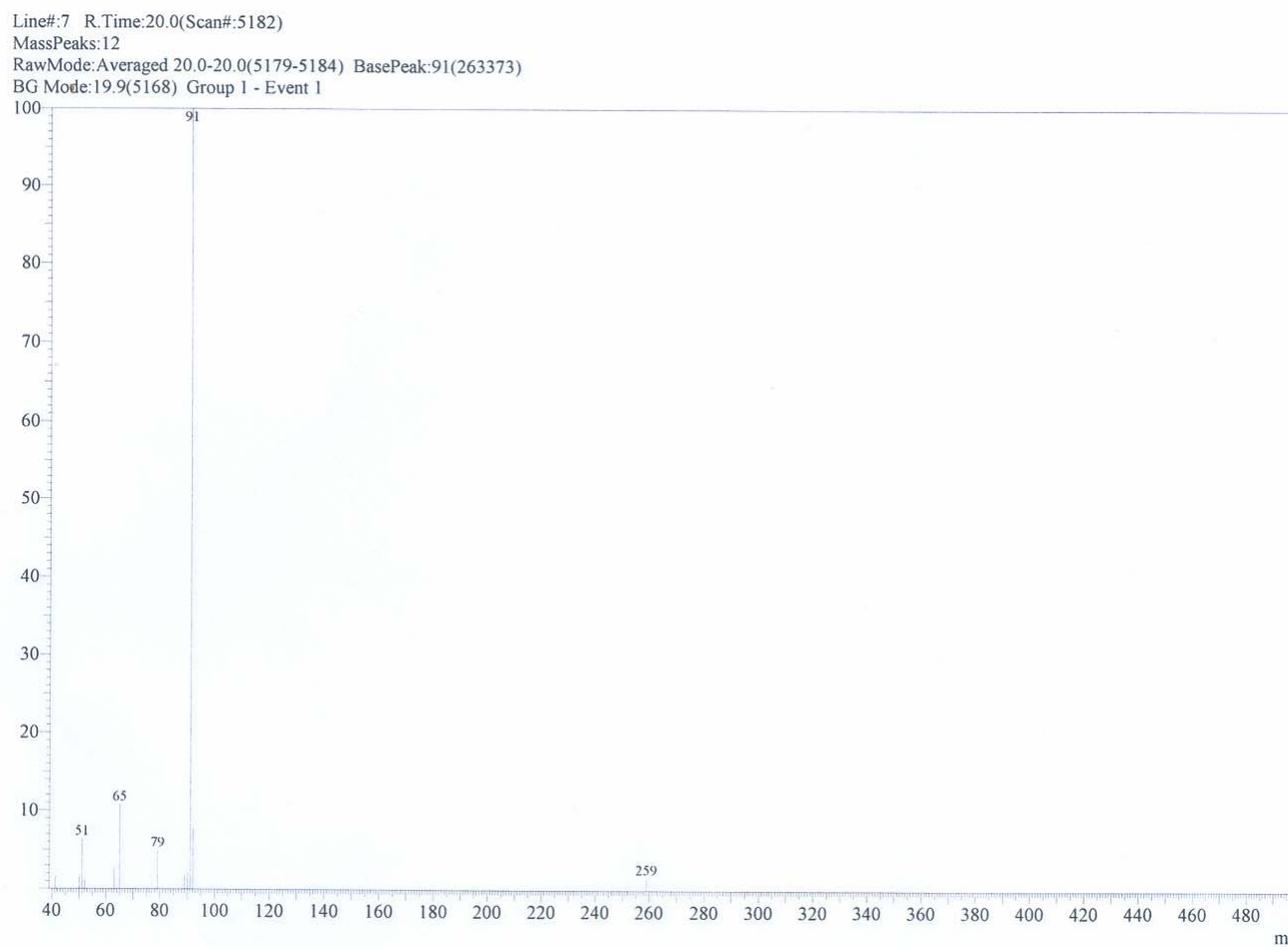
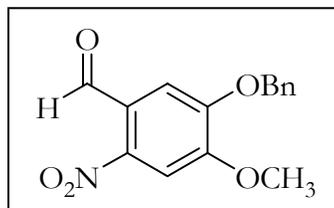


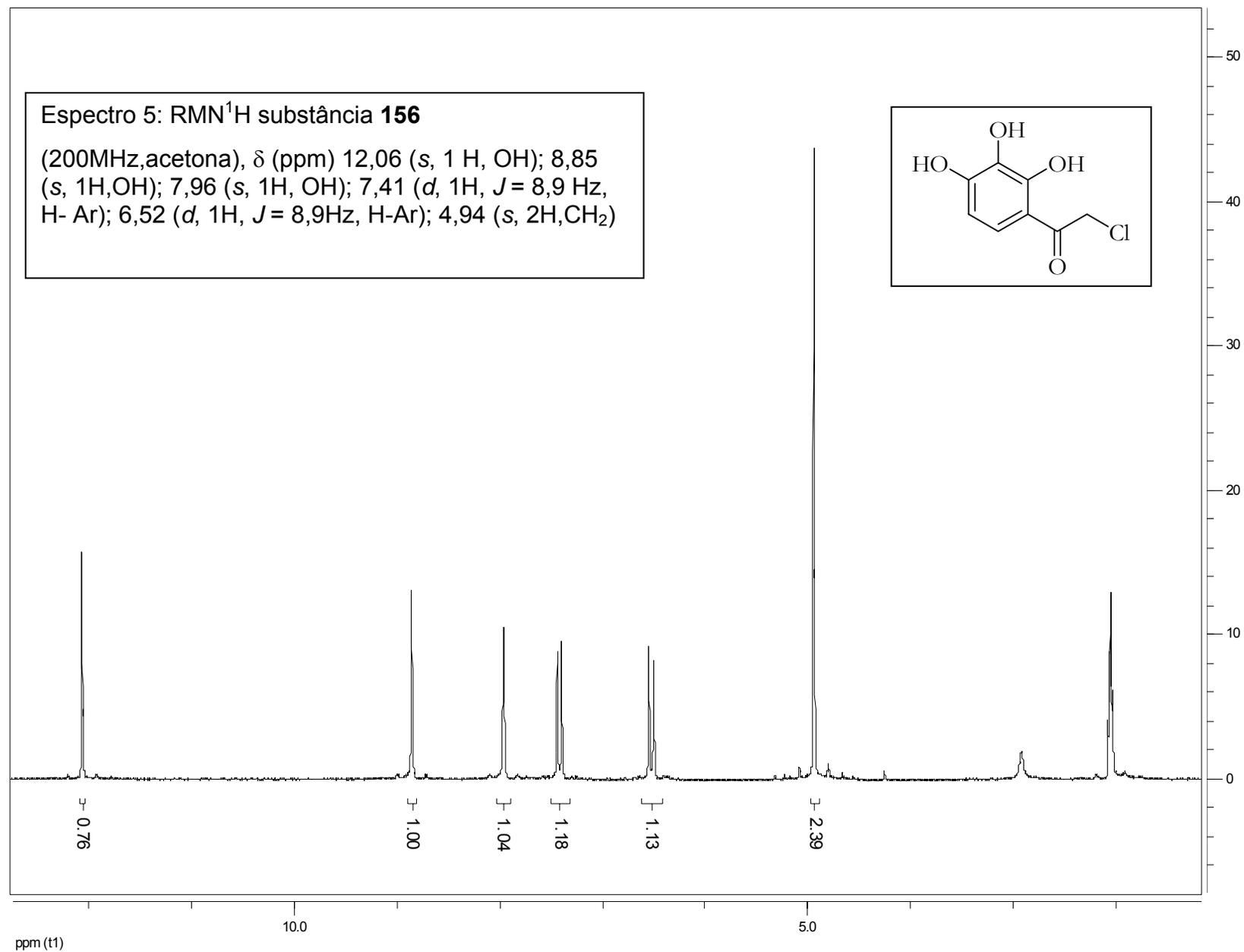
Espectro 2: EM da substância **141**

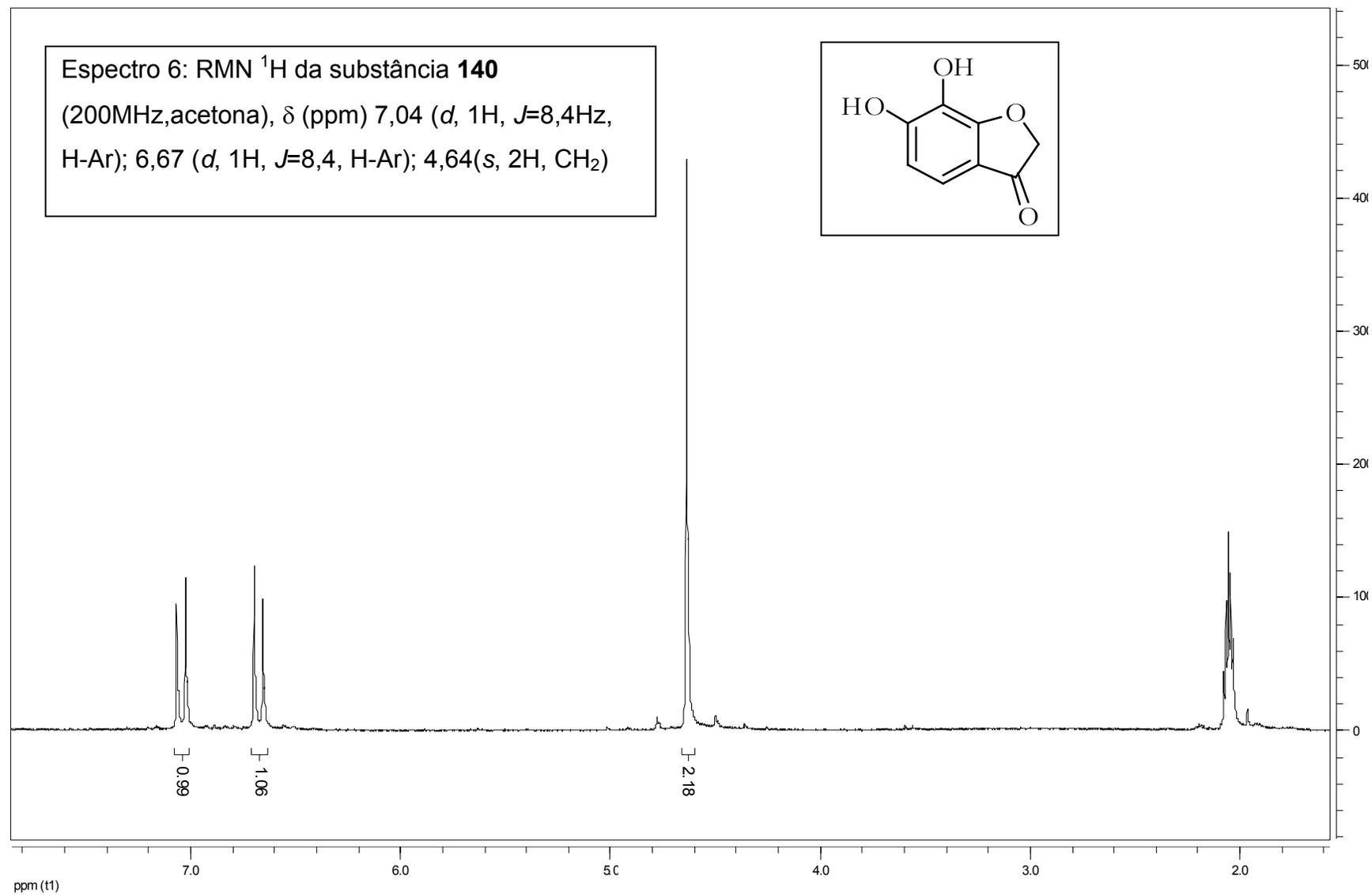
Line#:10 R.Time:15.4(Scan#:3807)  
MassPeaks:85  
RawMode:Averaged 15.4-15.4(3807-3808) BasePeak:51(267411)  
BG Mode:15.3(3789) Group 1 - Event 1

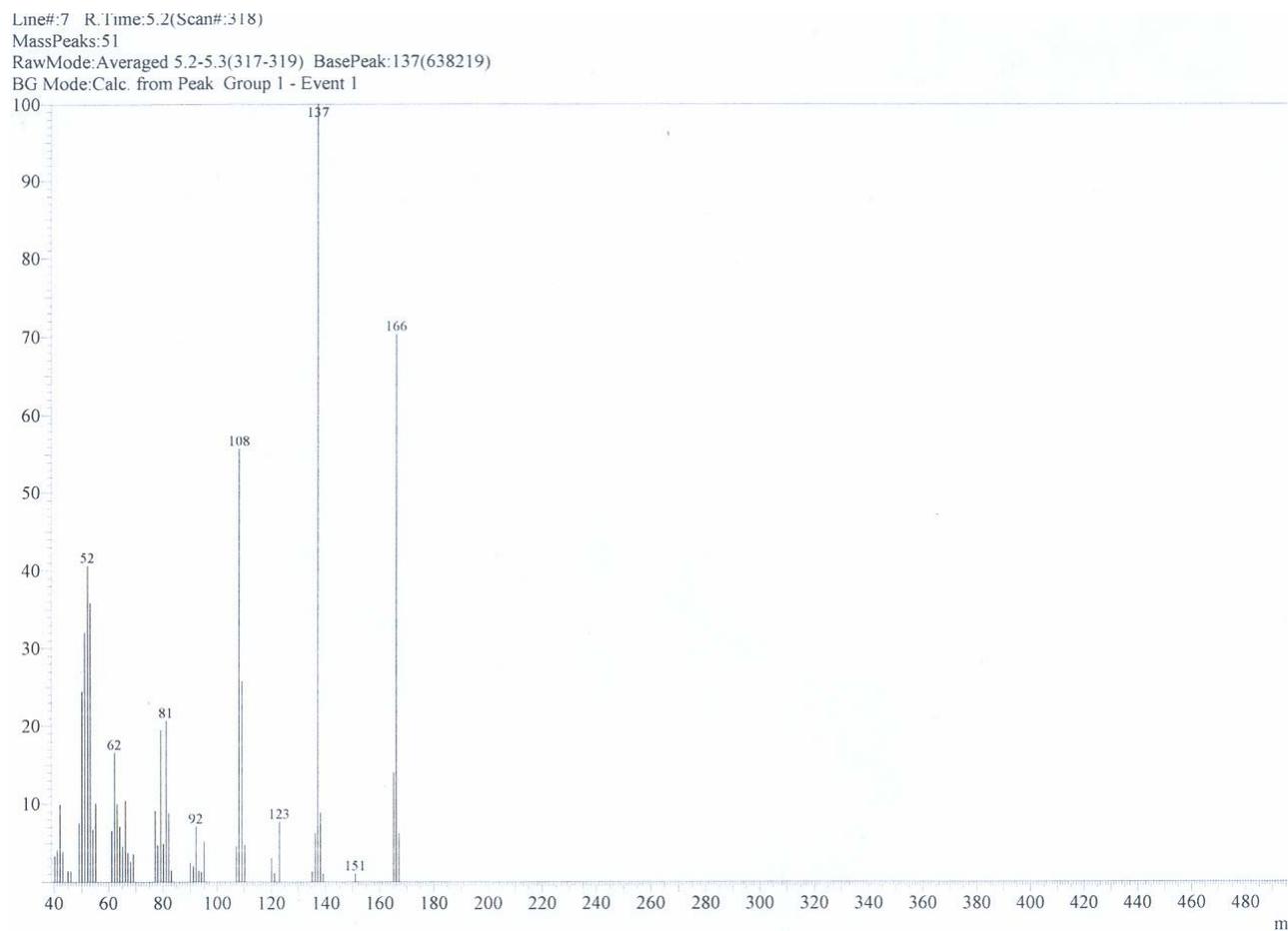
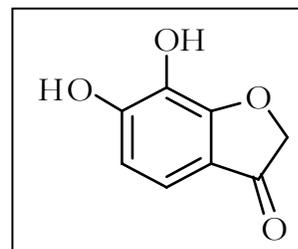


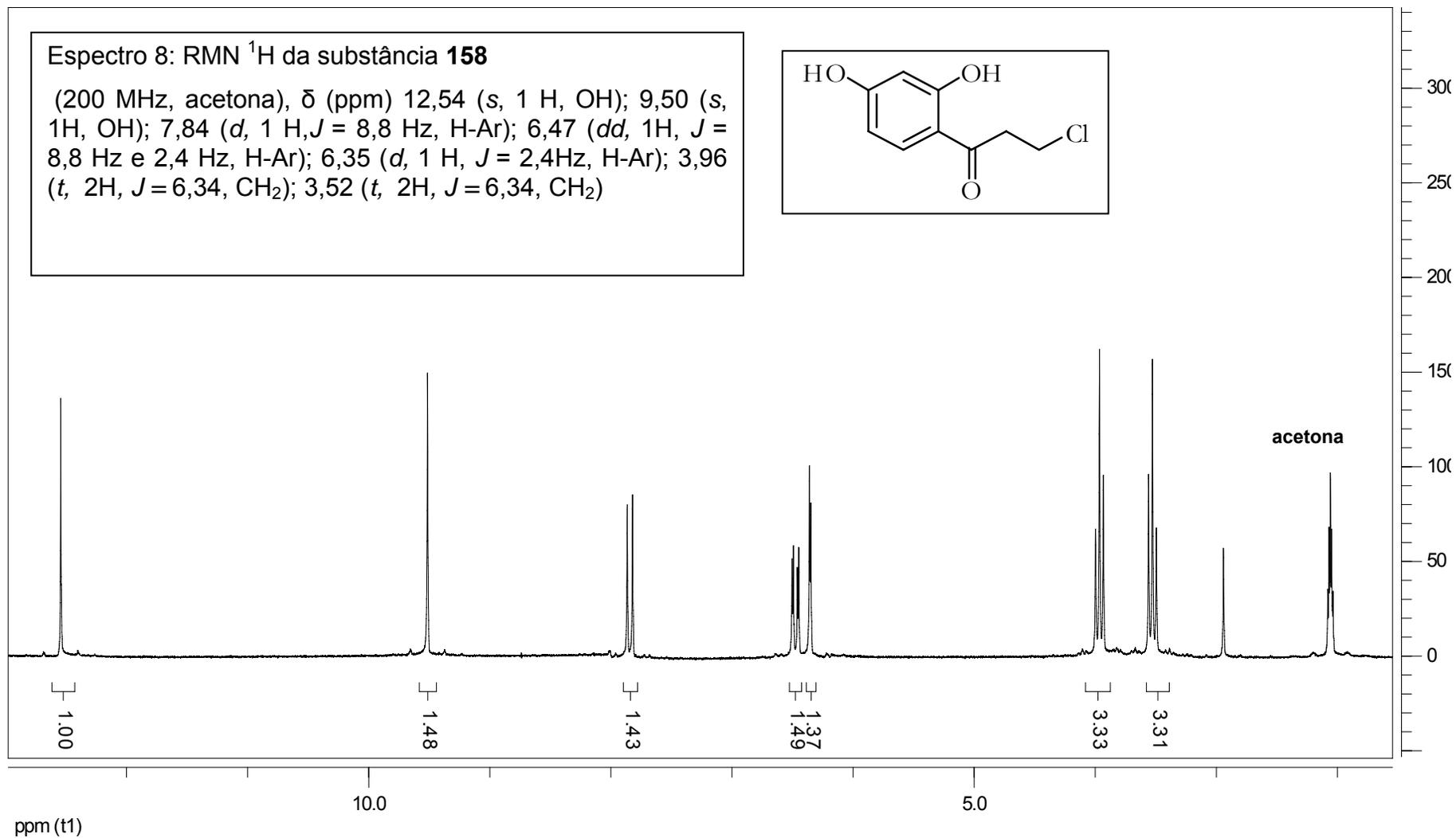


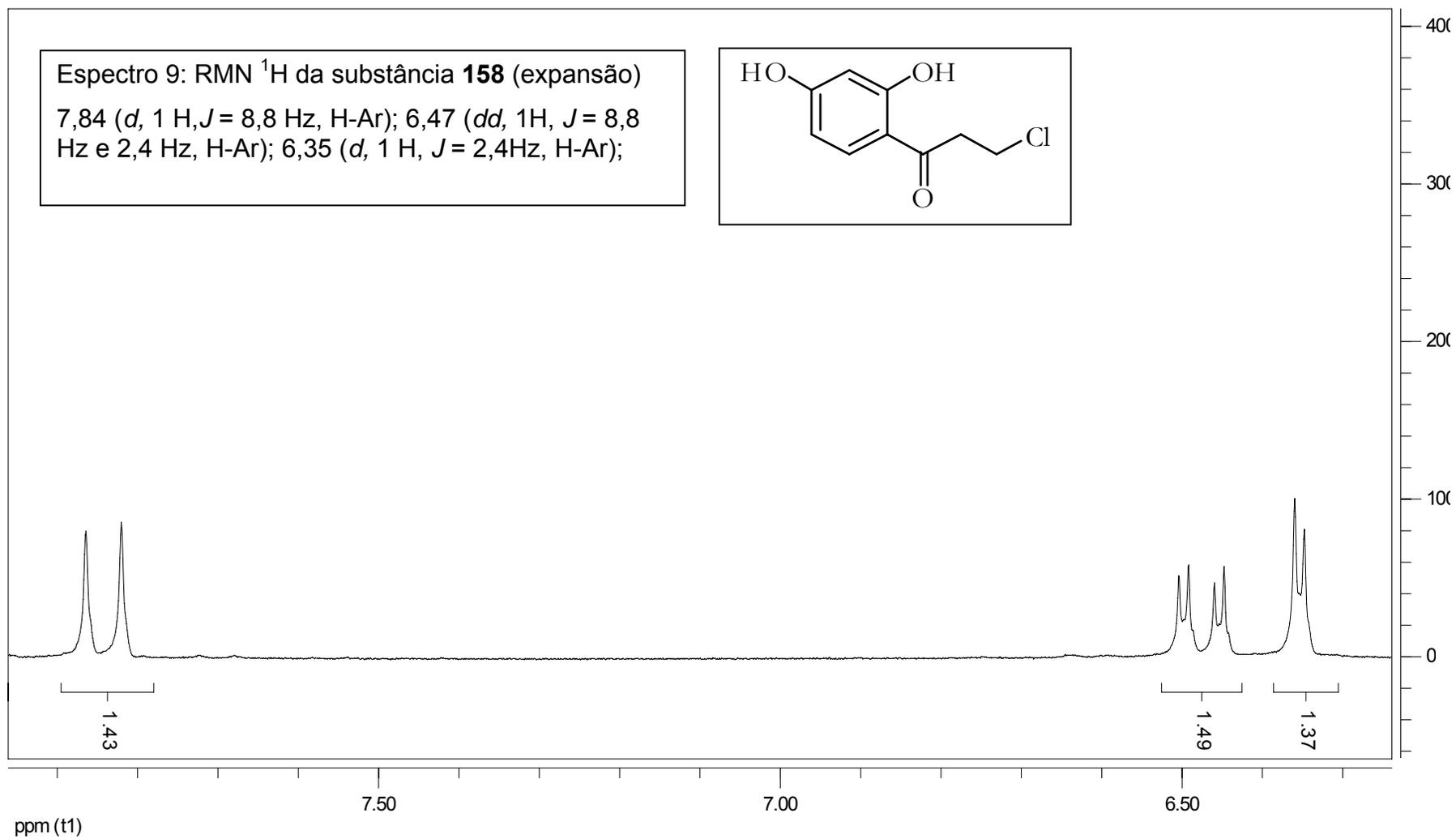
Espectro 4: EM da substância **142**

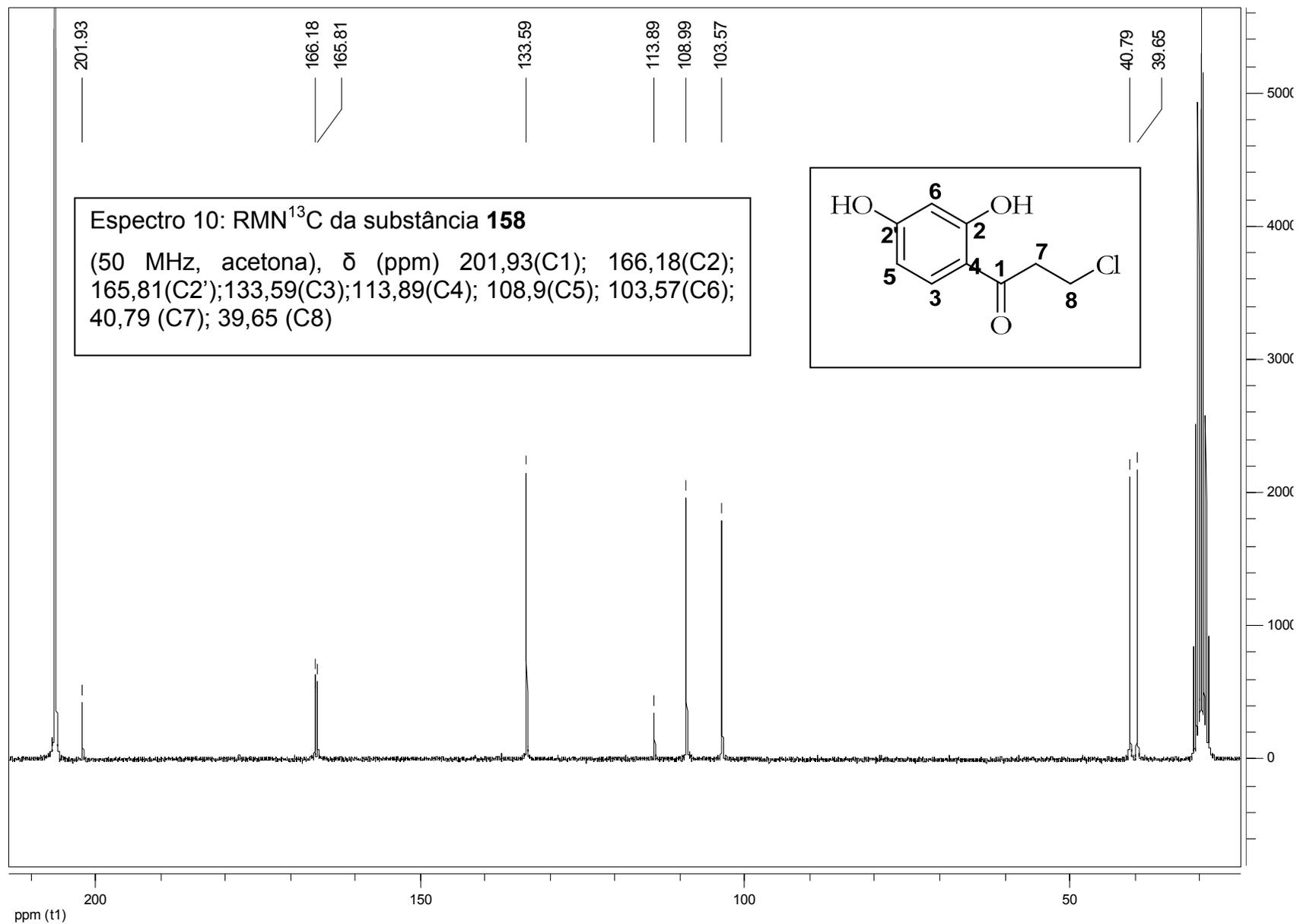


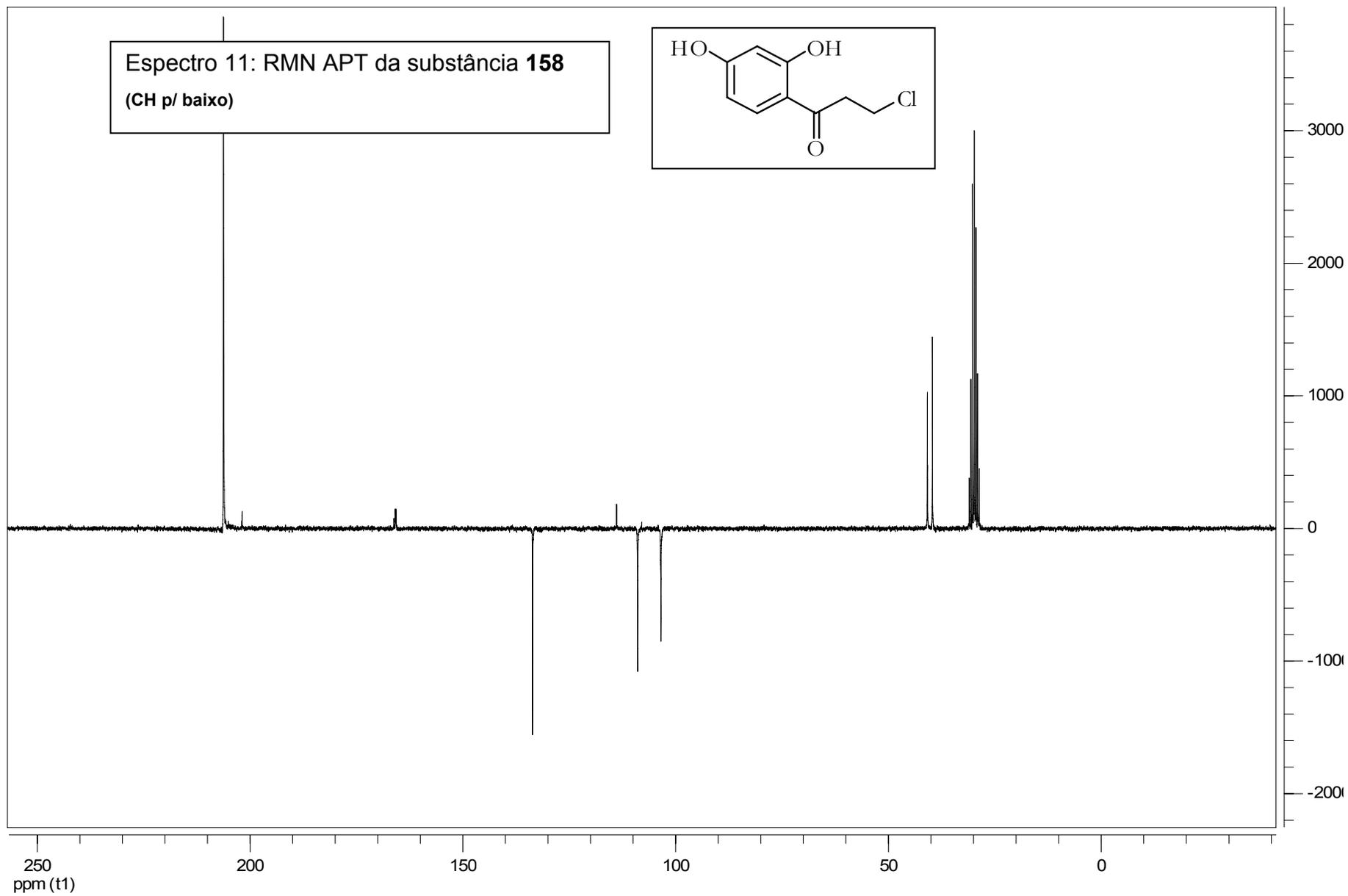


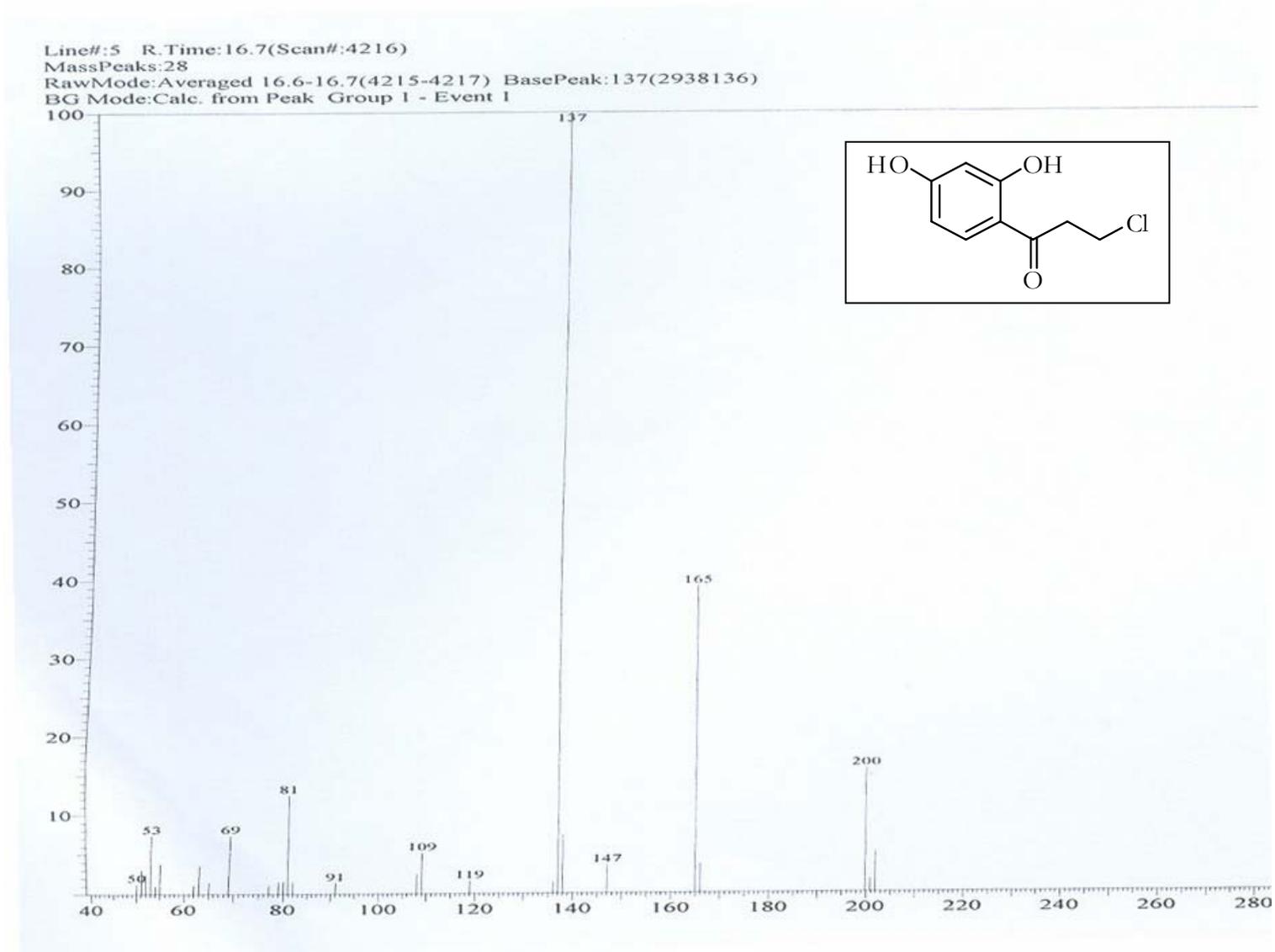
Espectro 7: EM da substância **140**





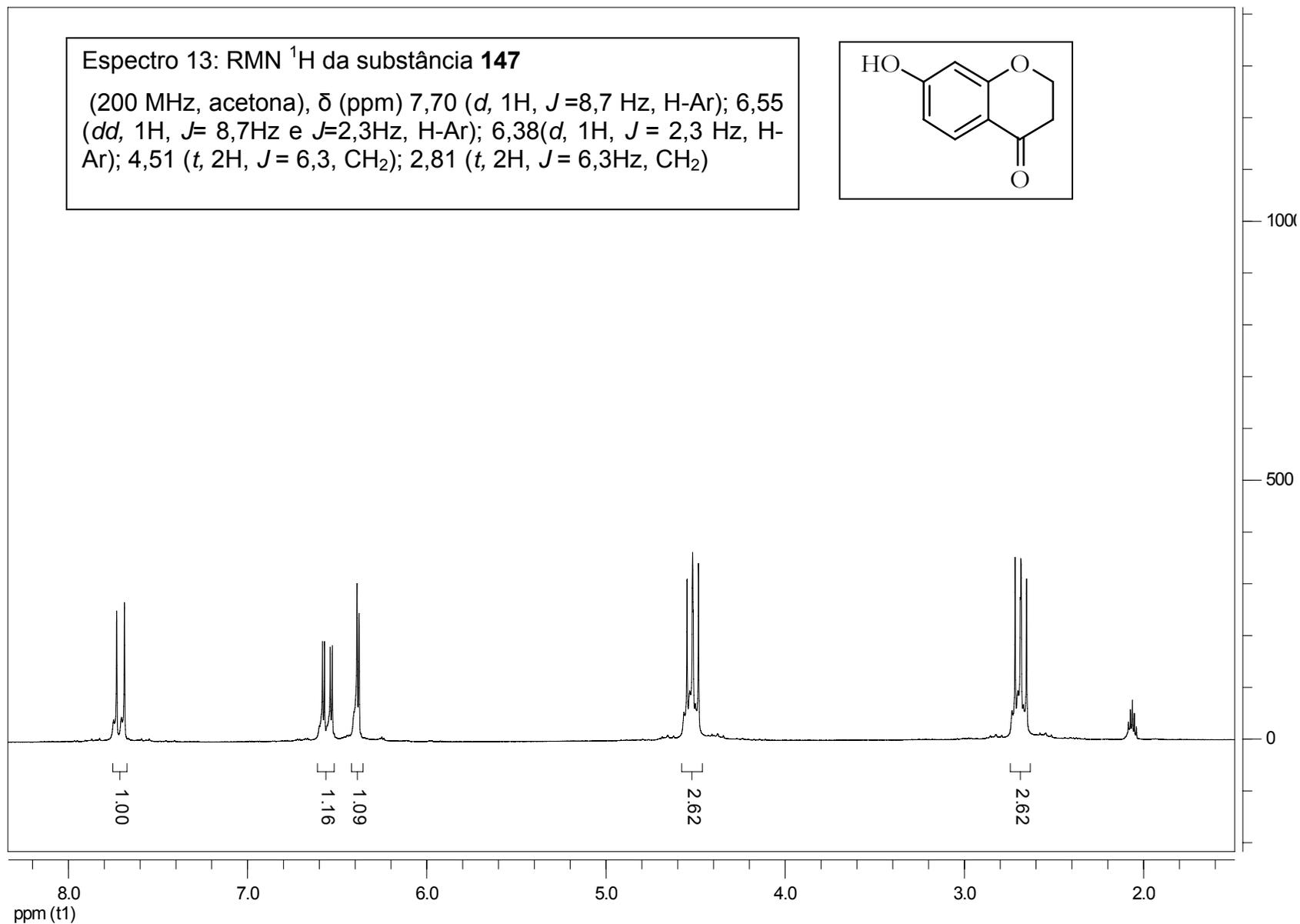
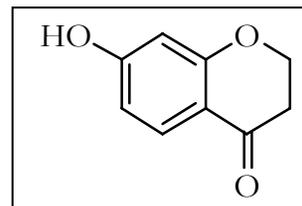


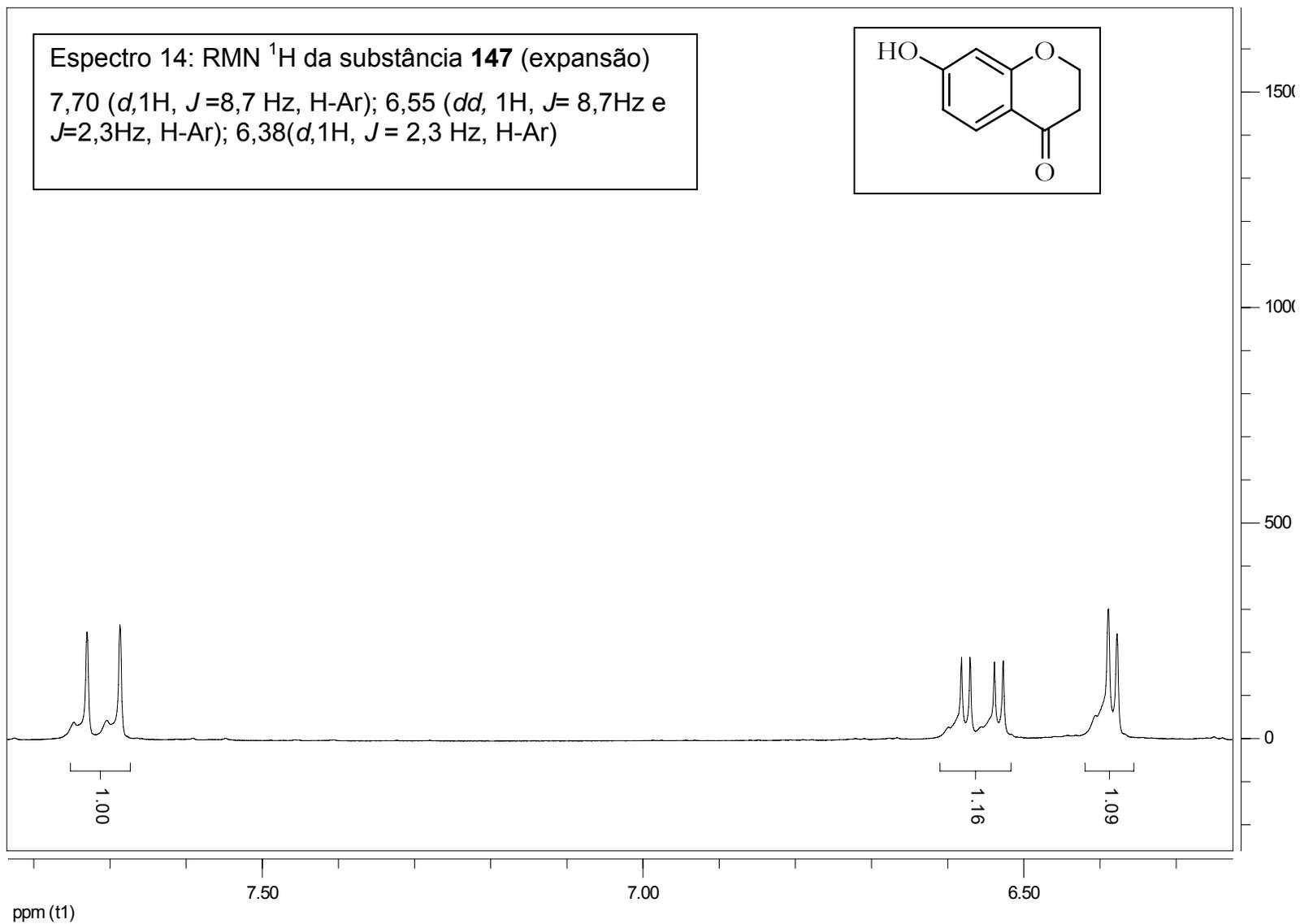


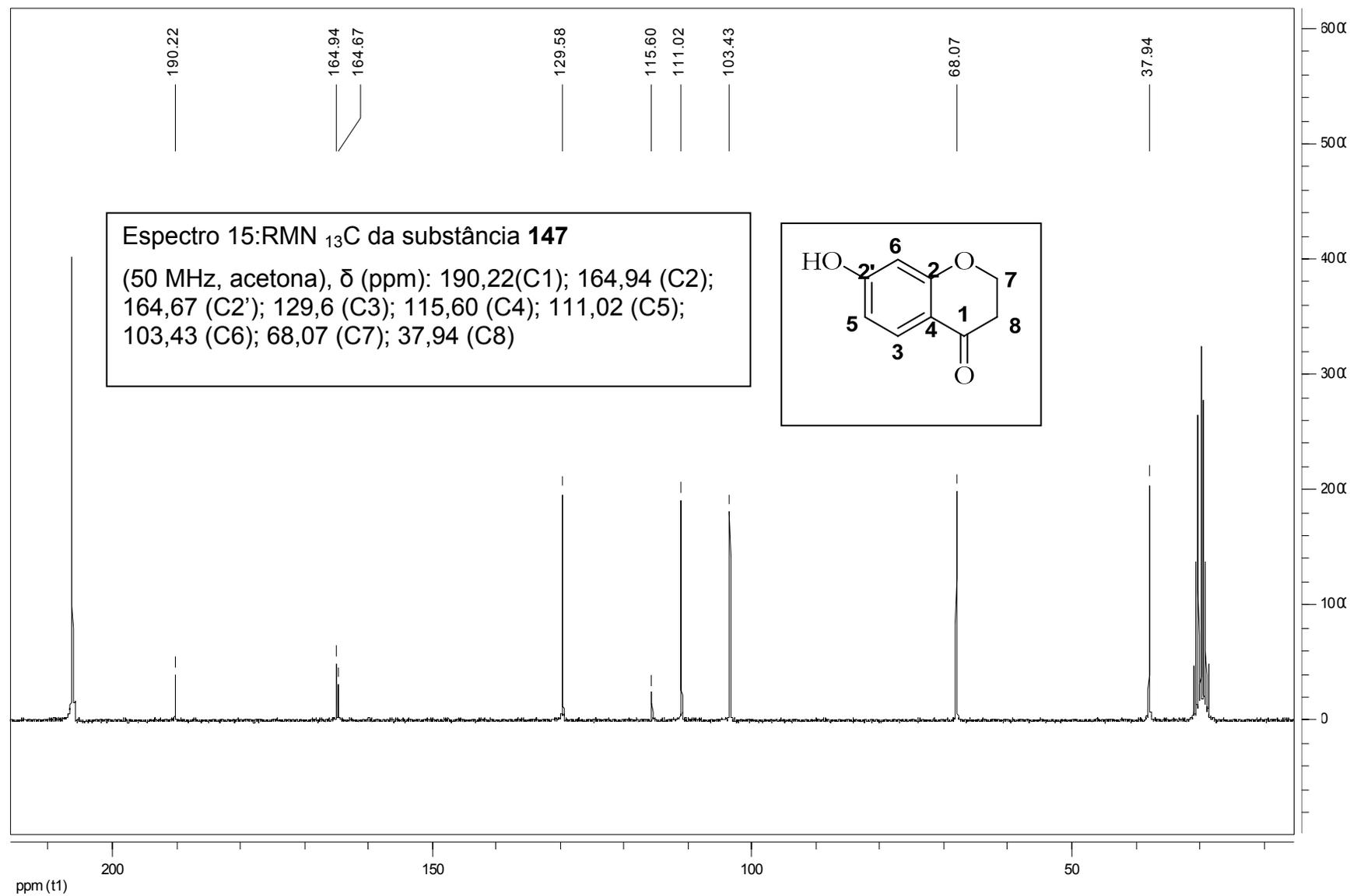
Espectro 12: EM da substância **158**

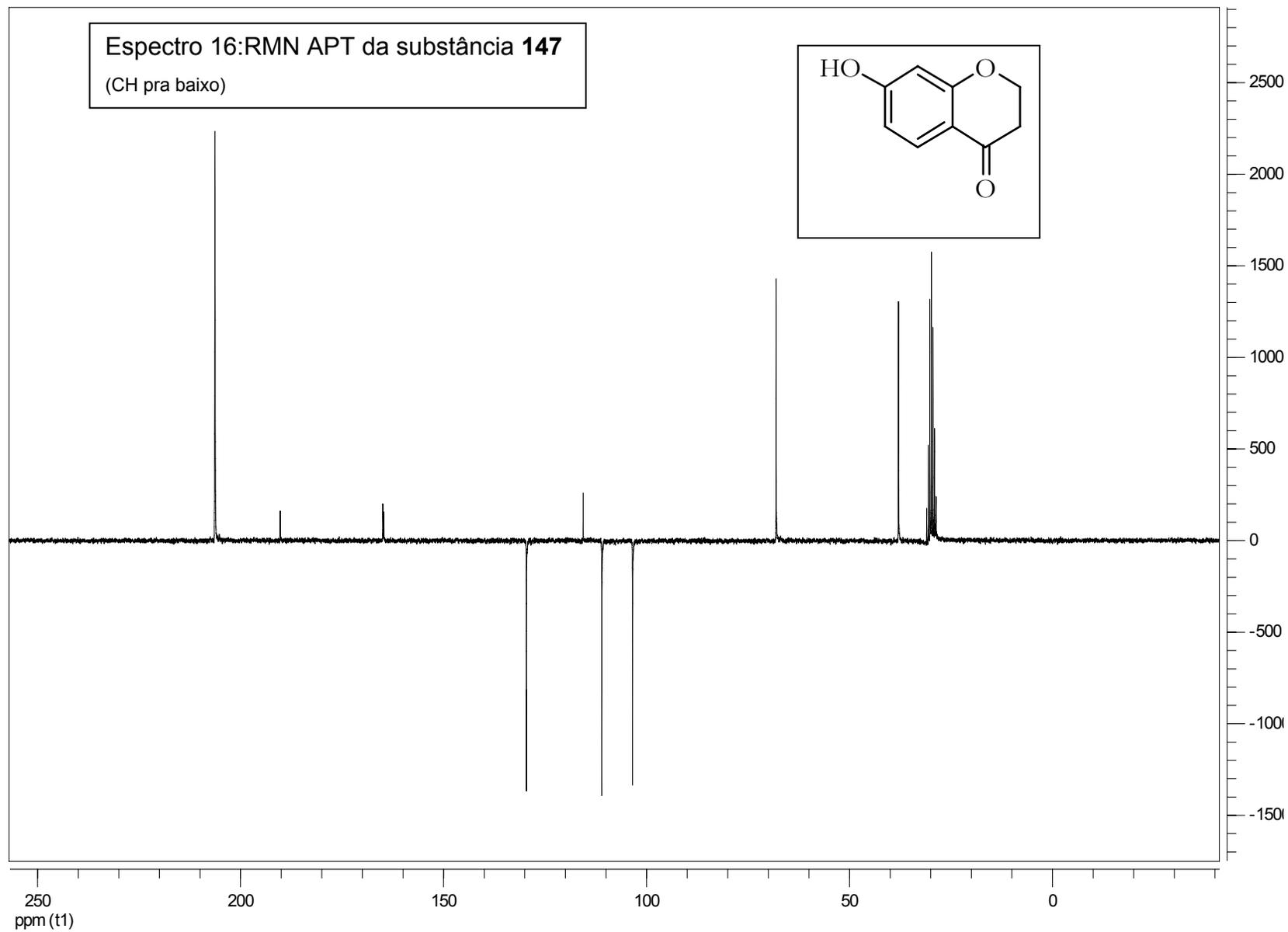
Espectro 13: RMN  $^1\text{H}$  da substância **147**

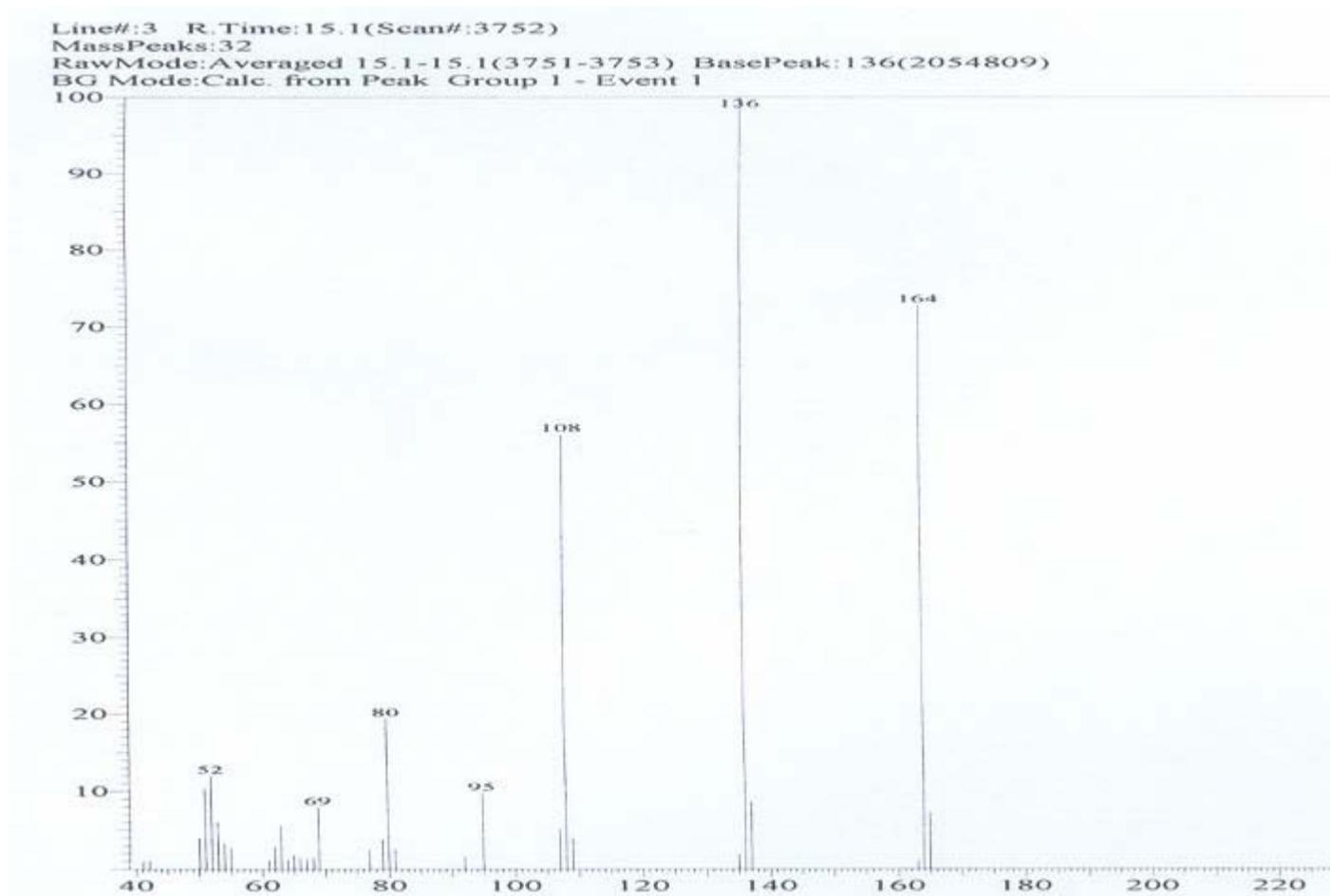
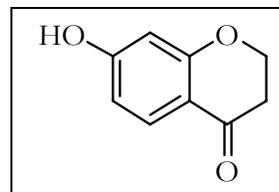
(200 MHz, acetona),  $\delta$  (ppm) 7,70 (*d*, 1H,  $J=8,7$  Hz, H-Ar); 6,55 (*dd*, 1H,  $J=8,7$  Hz e  $J=2,3$  Hz, H-Ar); 6,38 (*d*, 1H,  $J=2,3$  Hz, H-Ar); 4,51 (*t*, 2H,  $J=6,3$ ,  $\text{CH}_2$ ); 2,81 (*t*, 2H,  $J=6,3$  Hz,  $\text{CH}_2$ )

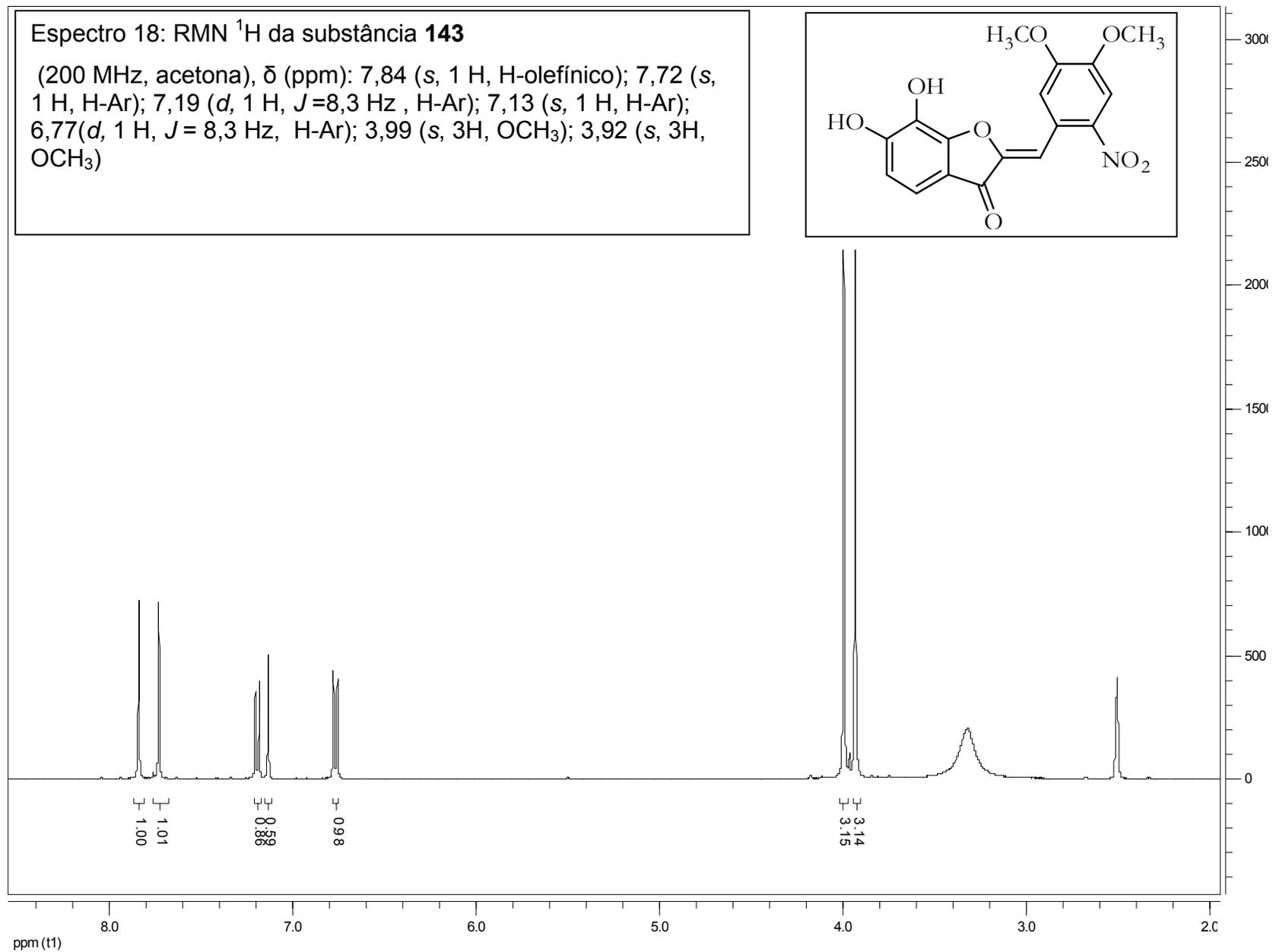


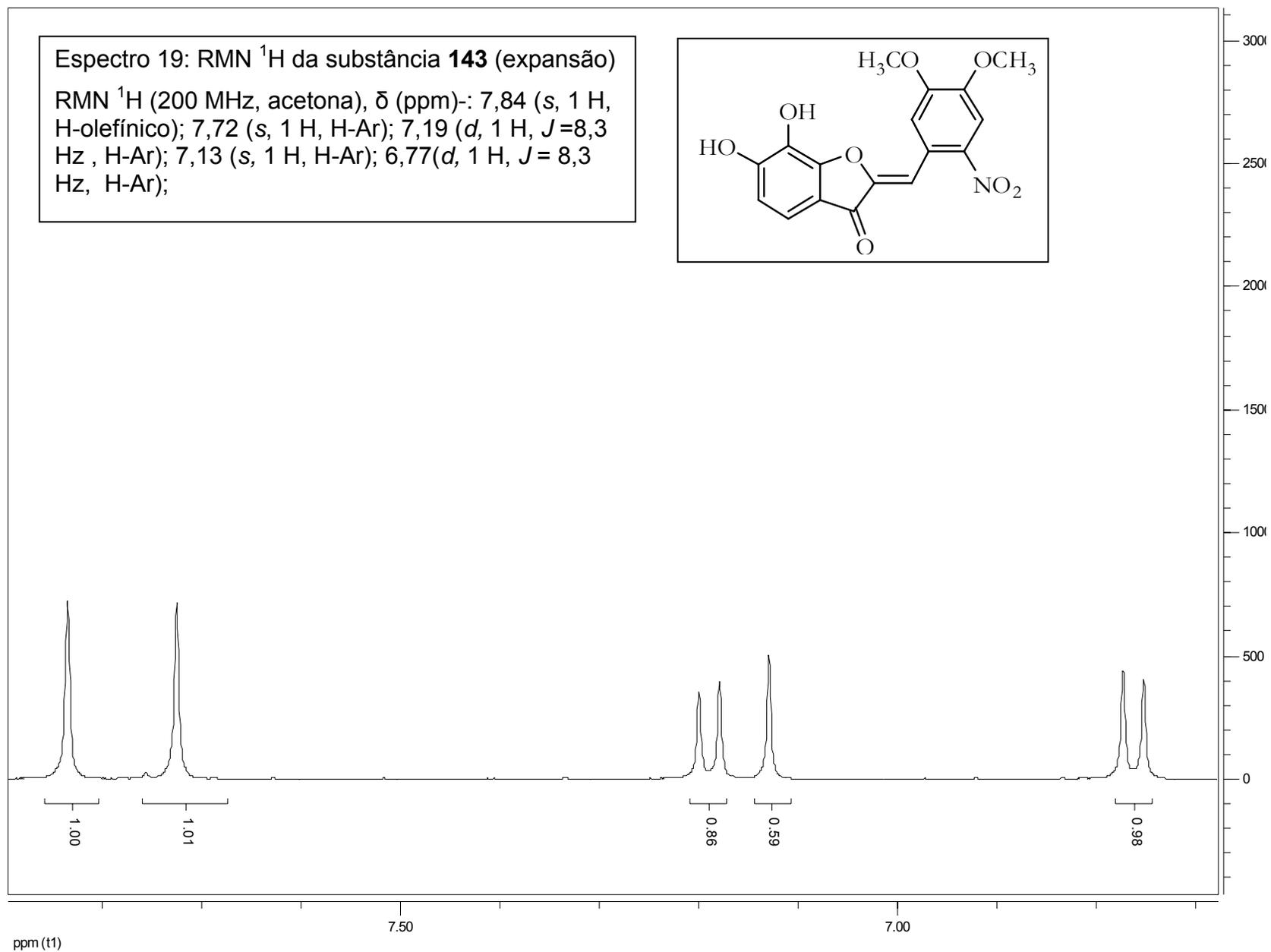


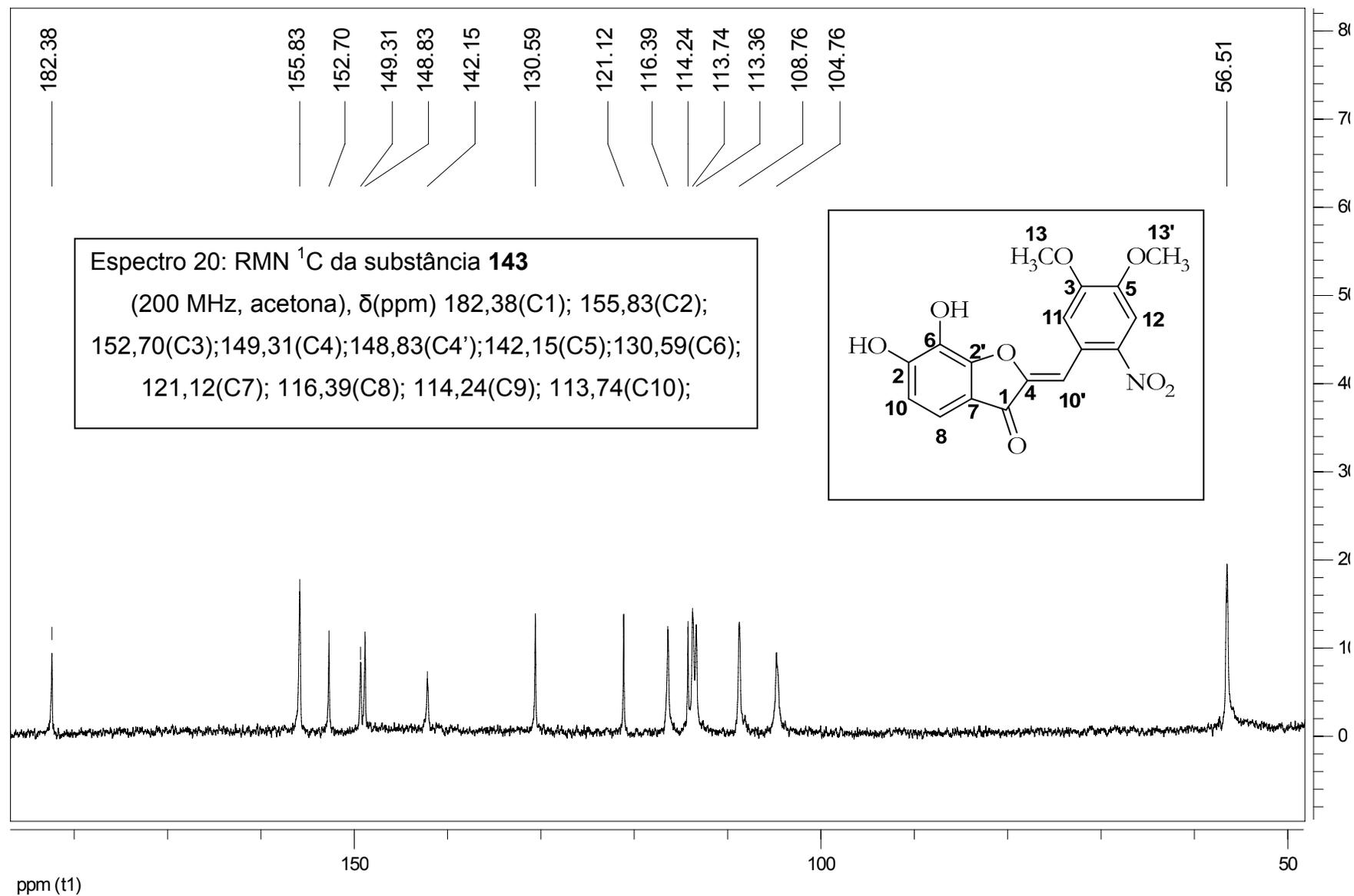


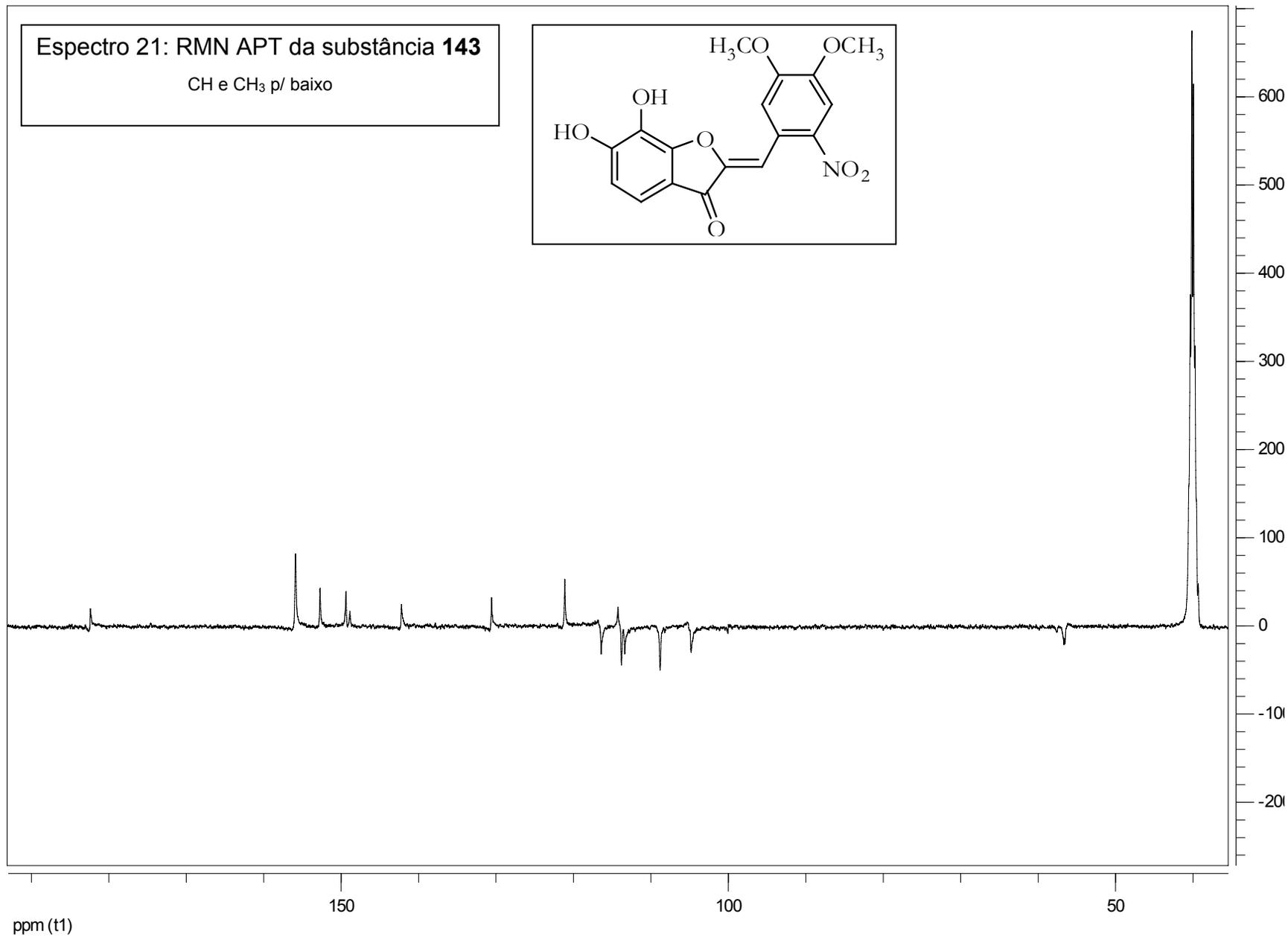


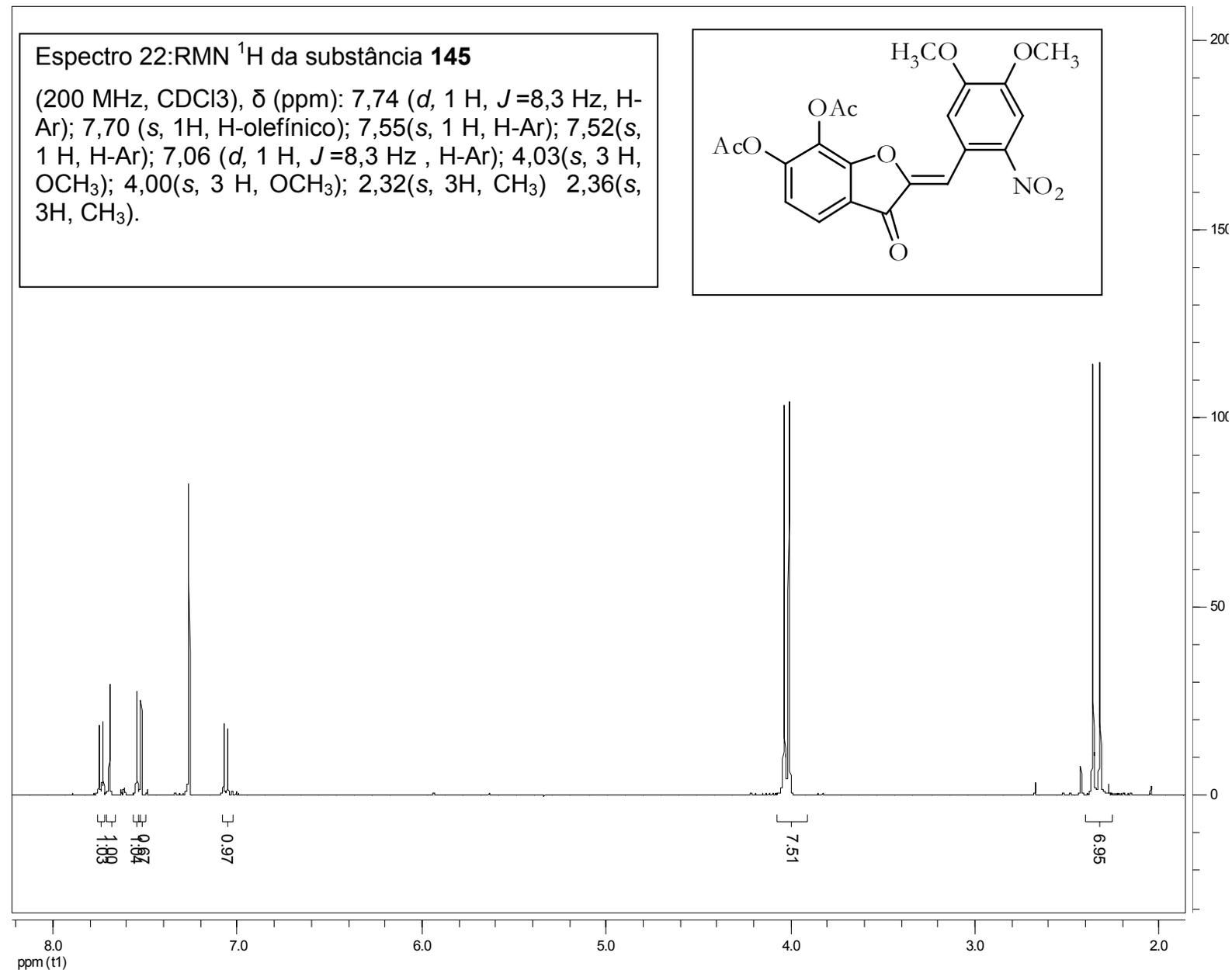
Espectro 17: EM da substância **147**

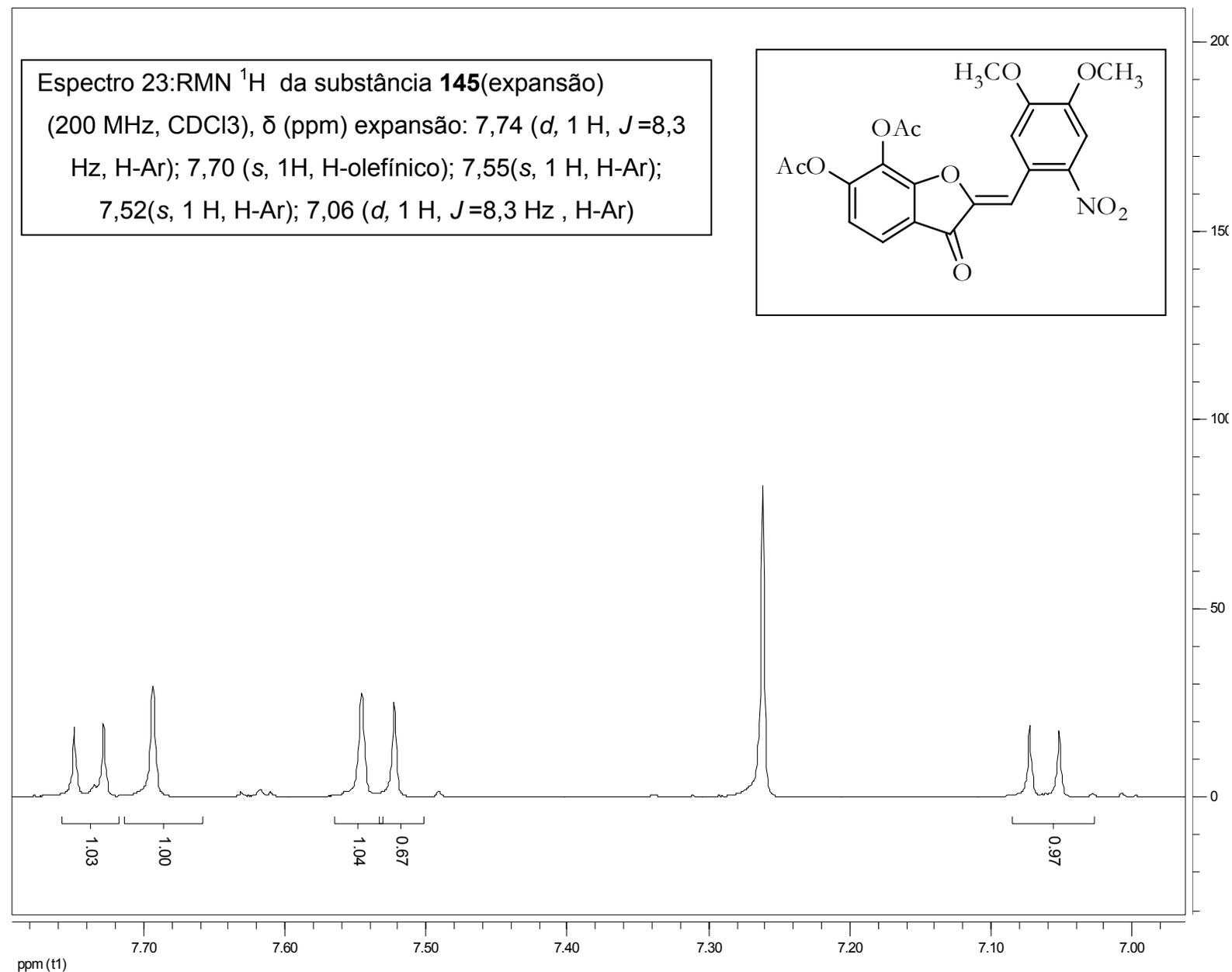


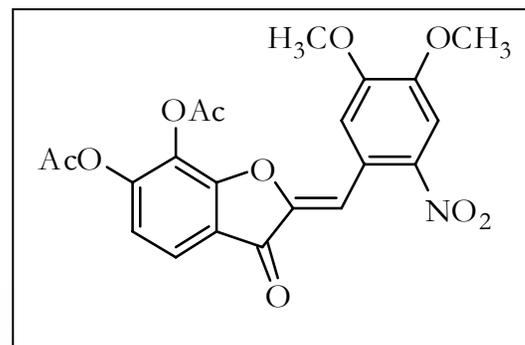




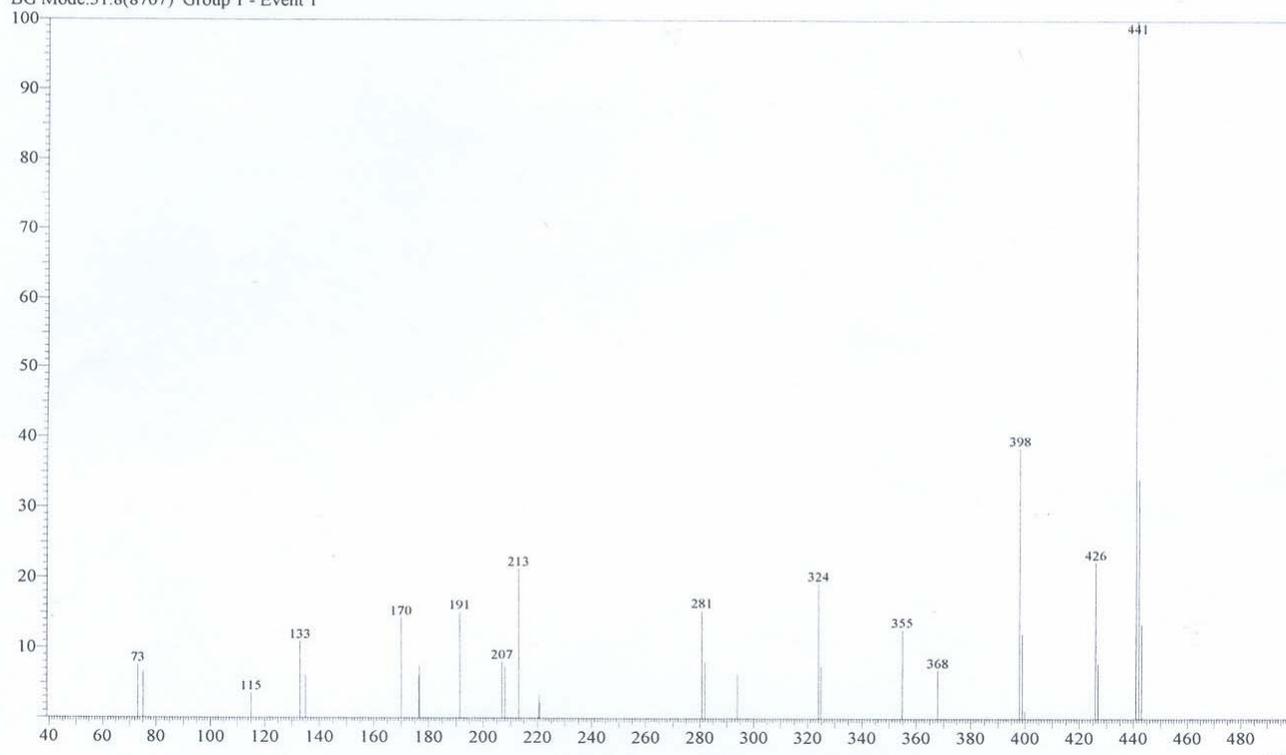


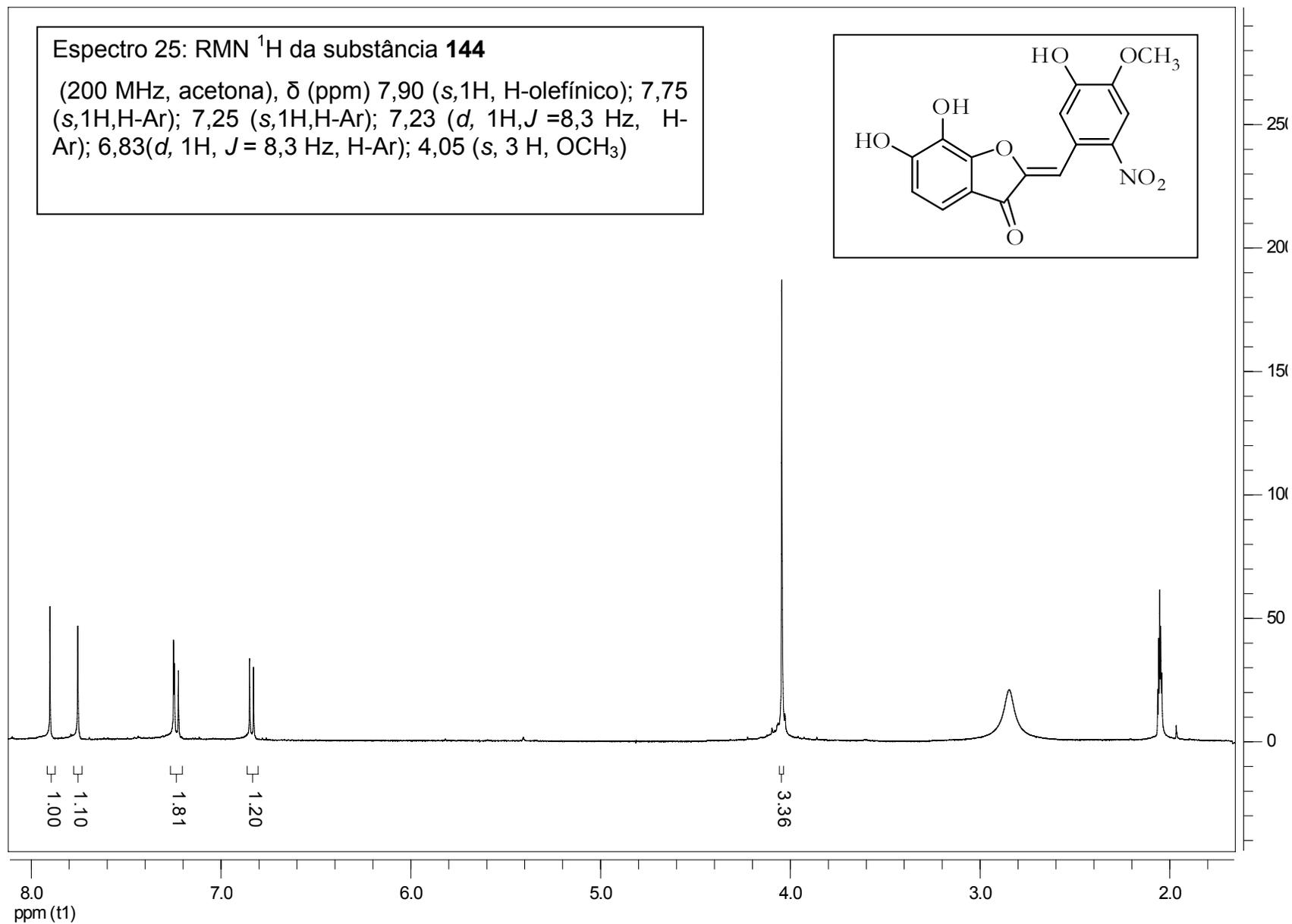


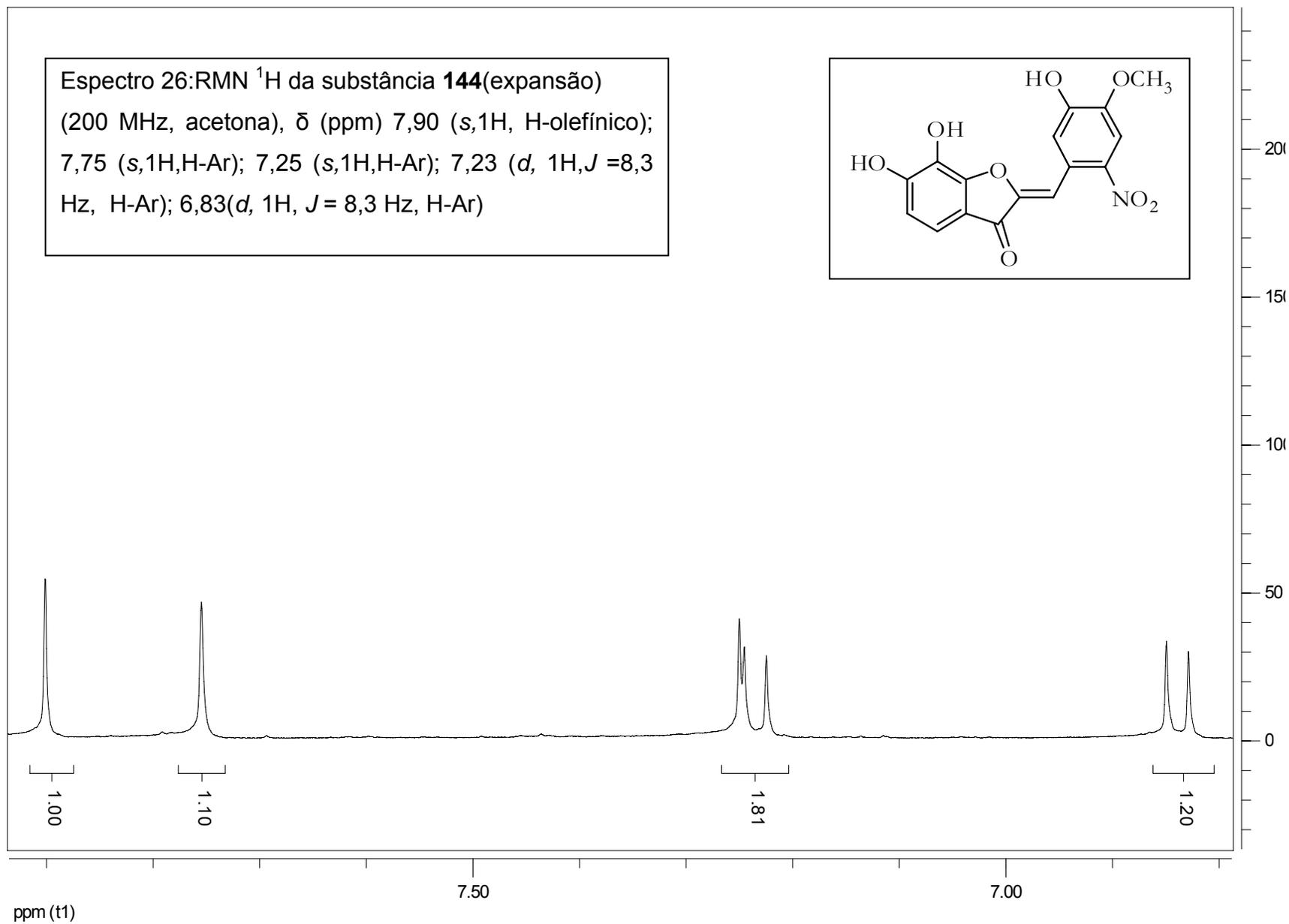


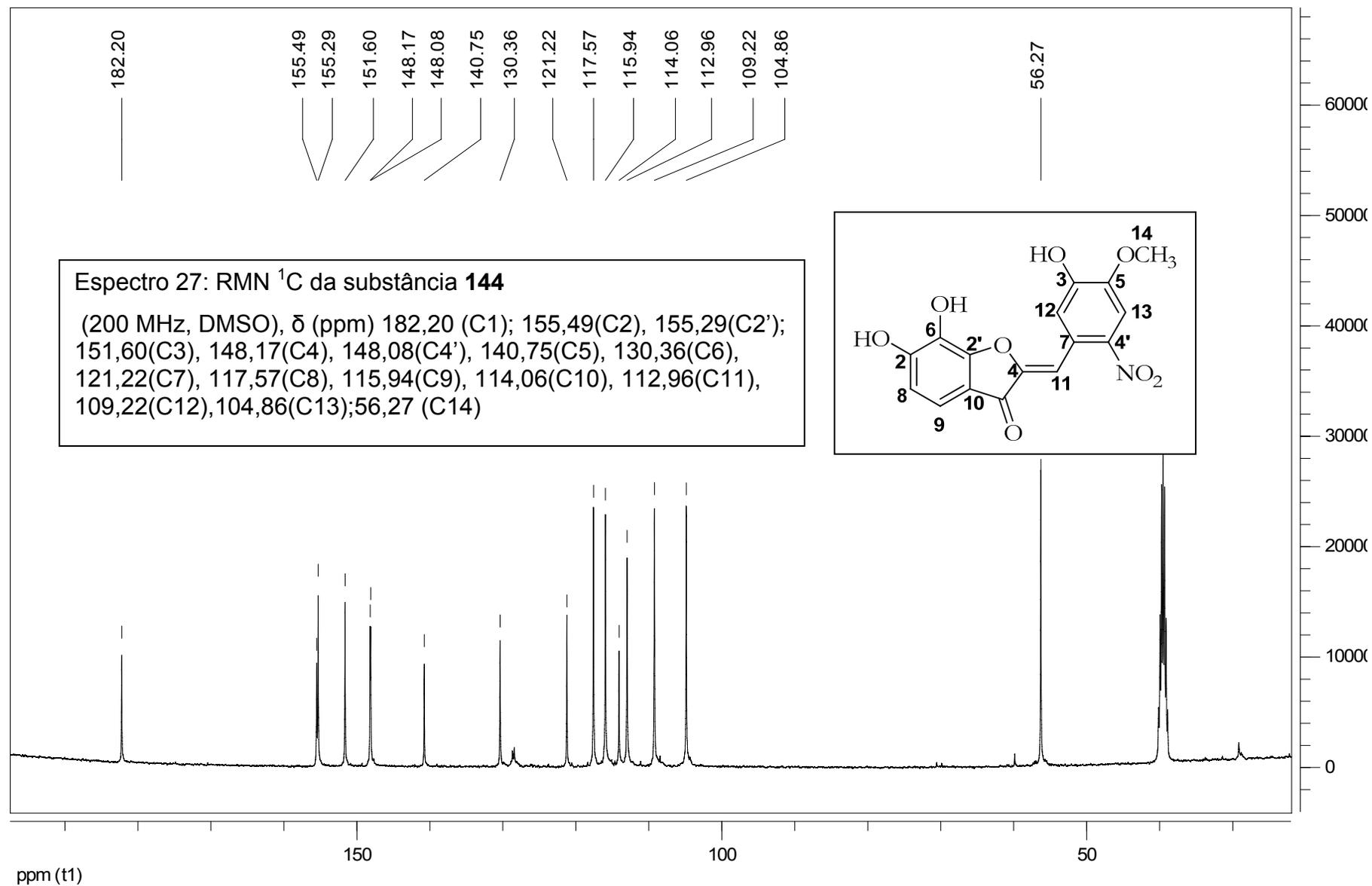
Espectro 24: EM da substância **145**

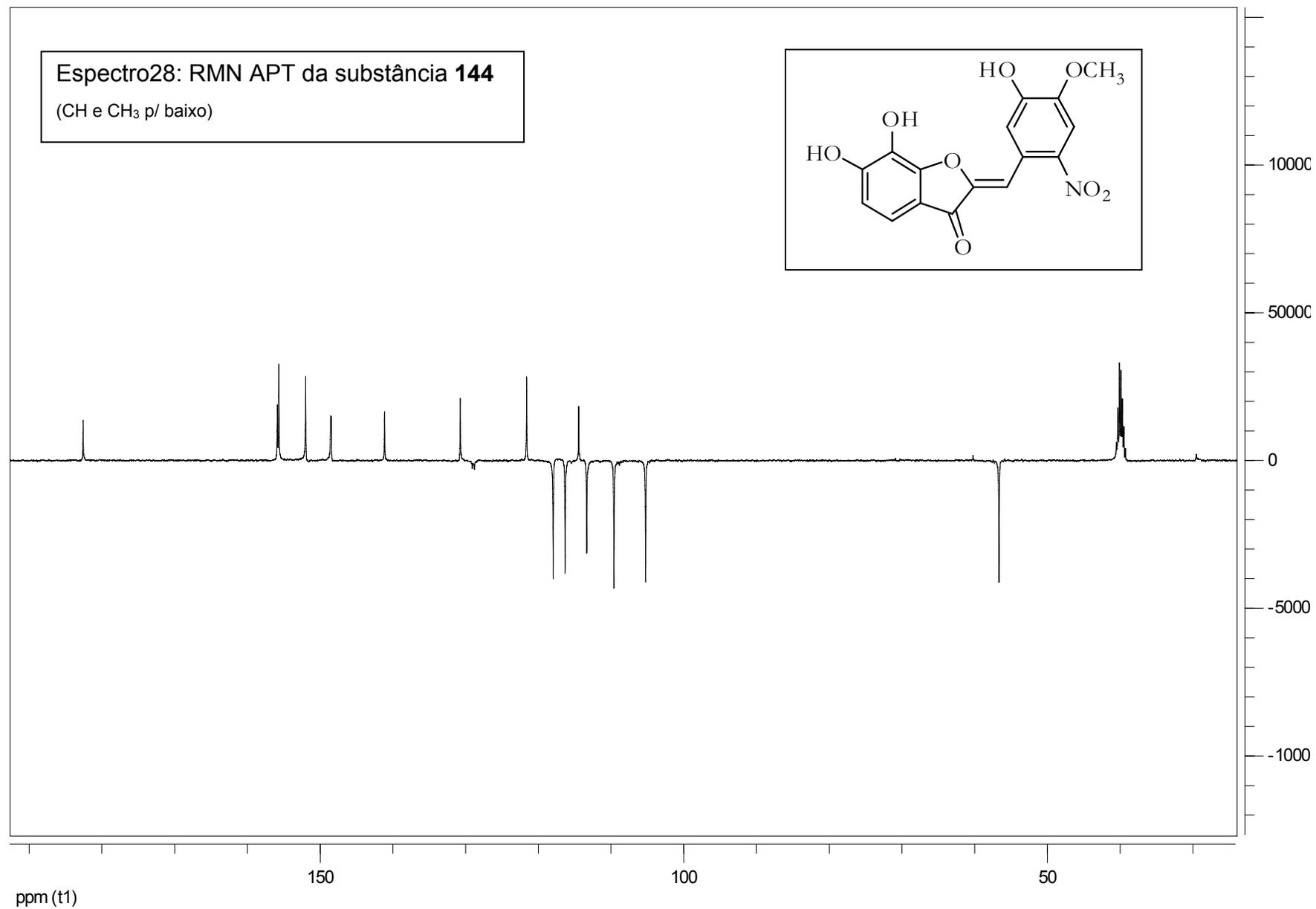
Line#:6 R.Time:31.9(Scan#:8800)  
MassPeaks:29  
RawMode:Averaged 31.9-31.9(8795-8804) BasePeak:441(18383)  
BG Mode:31.8(8767) Group 1 - Event 1

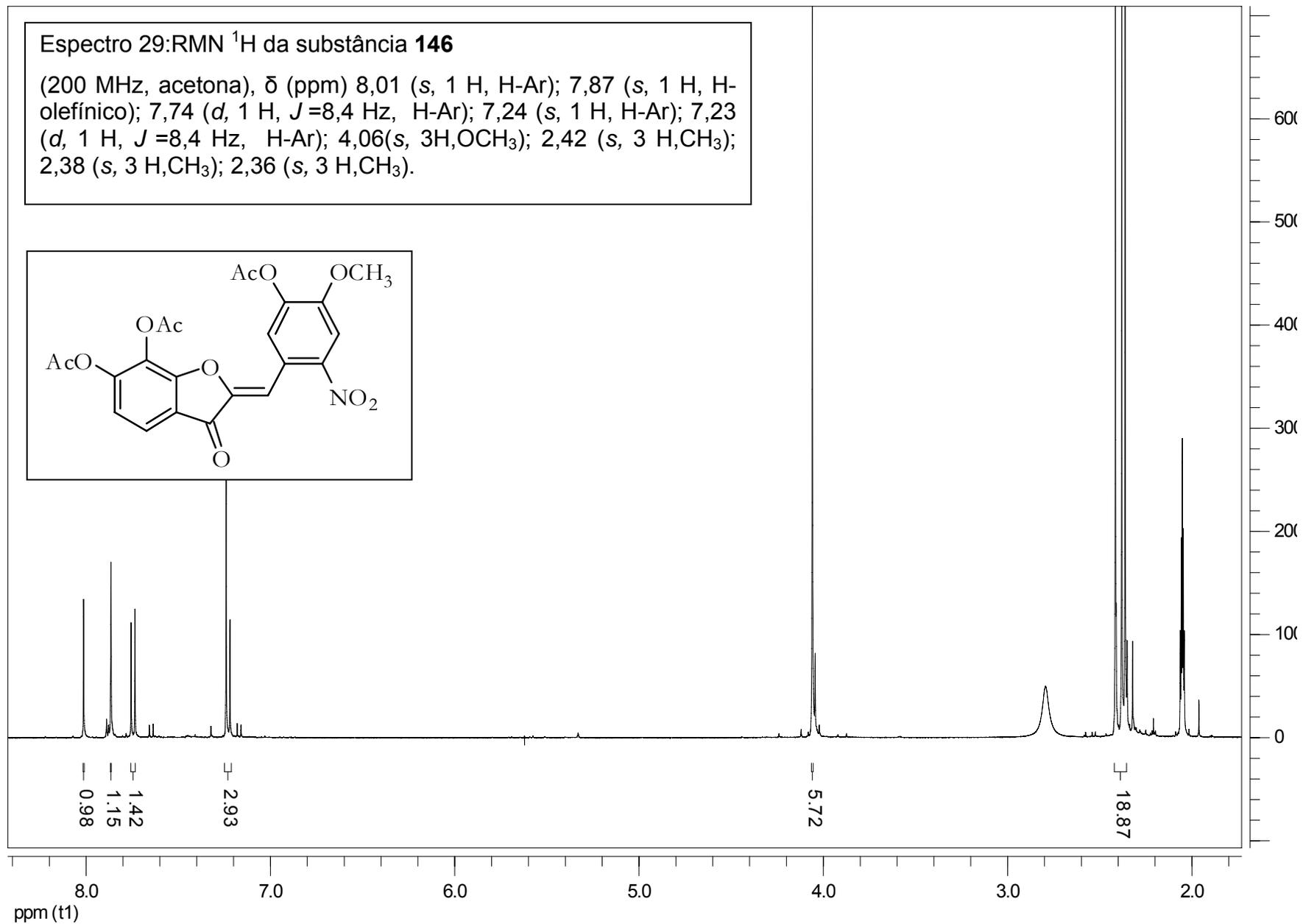


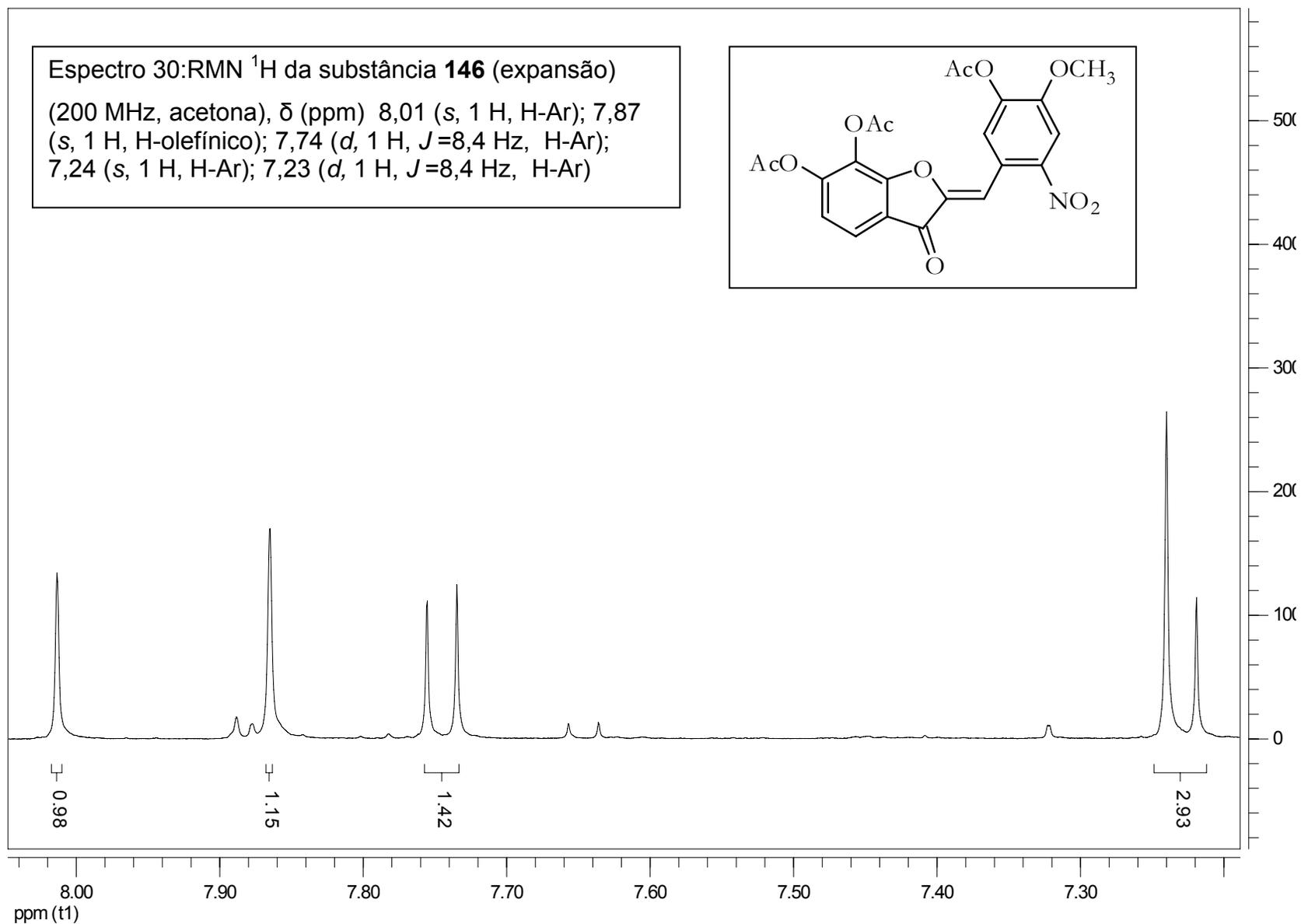


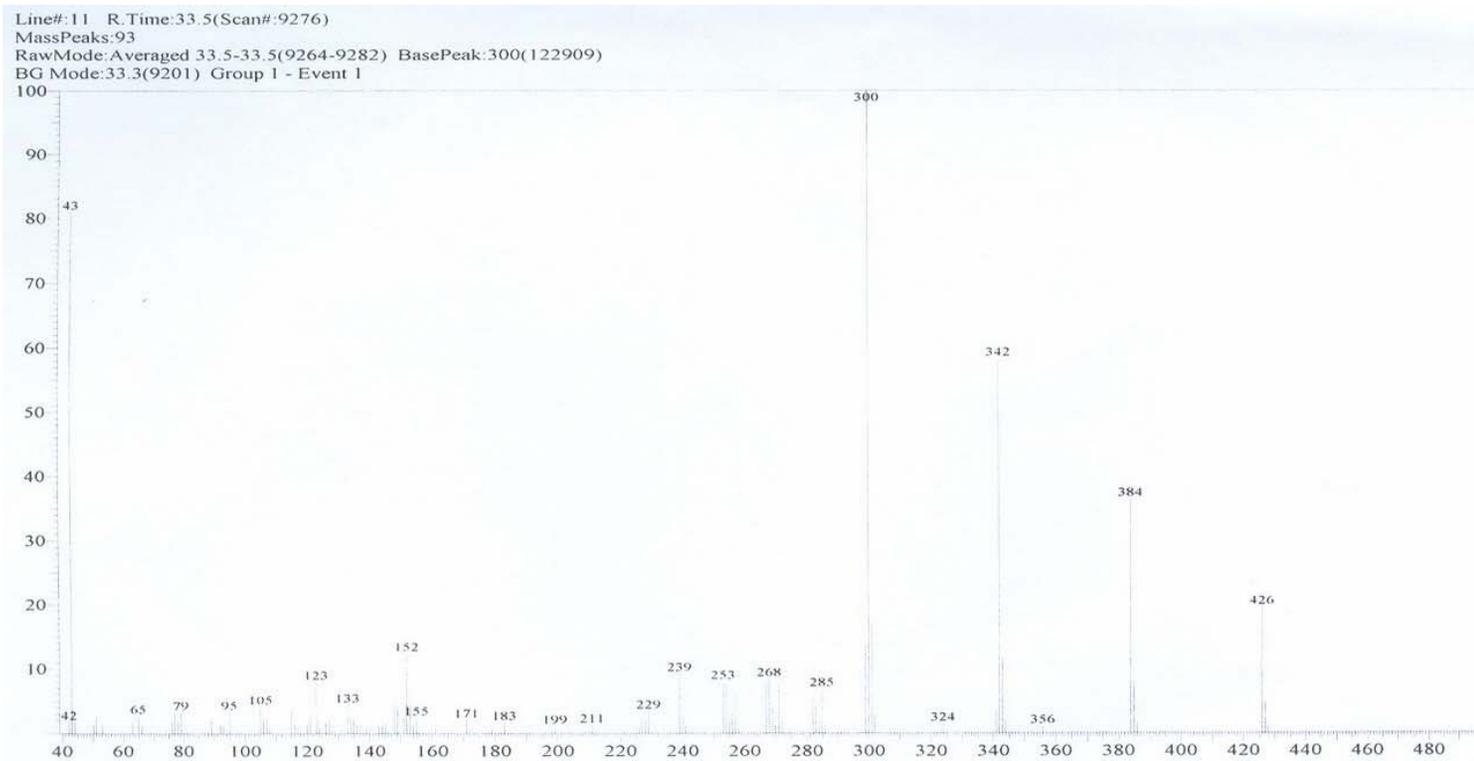
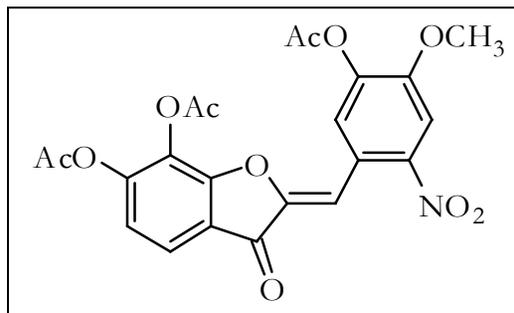


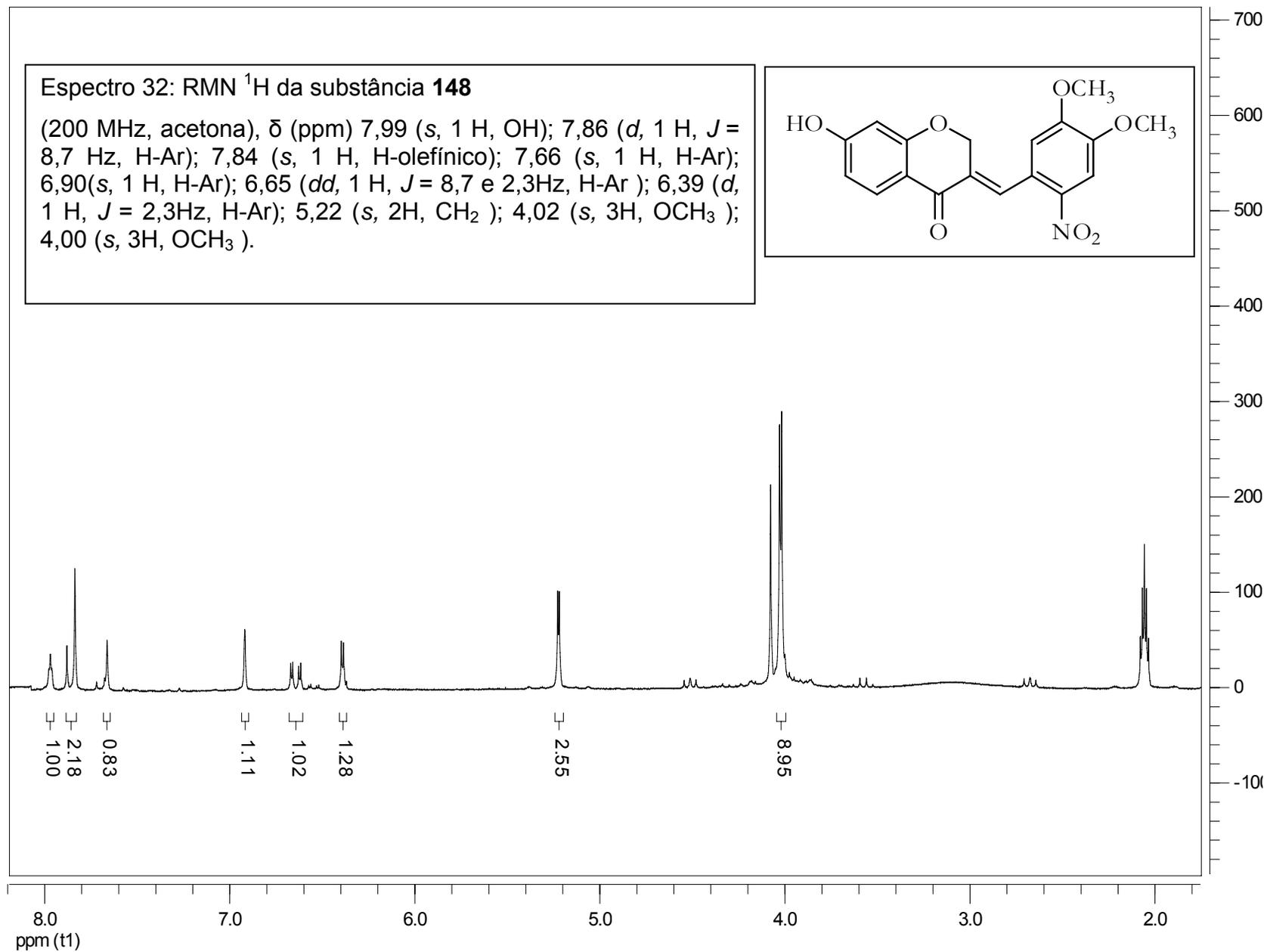


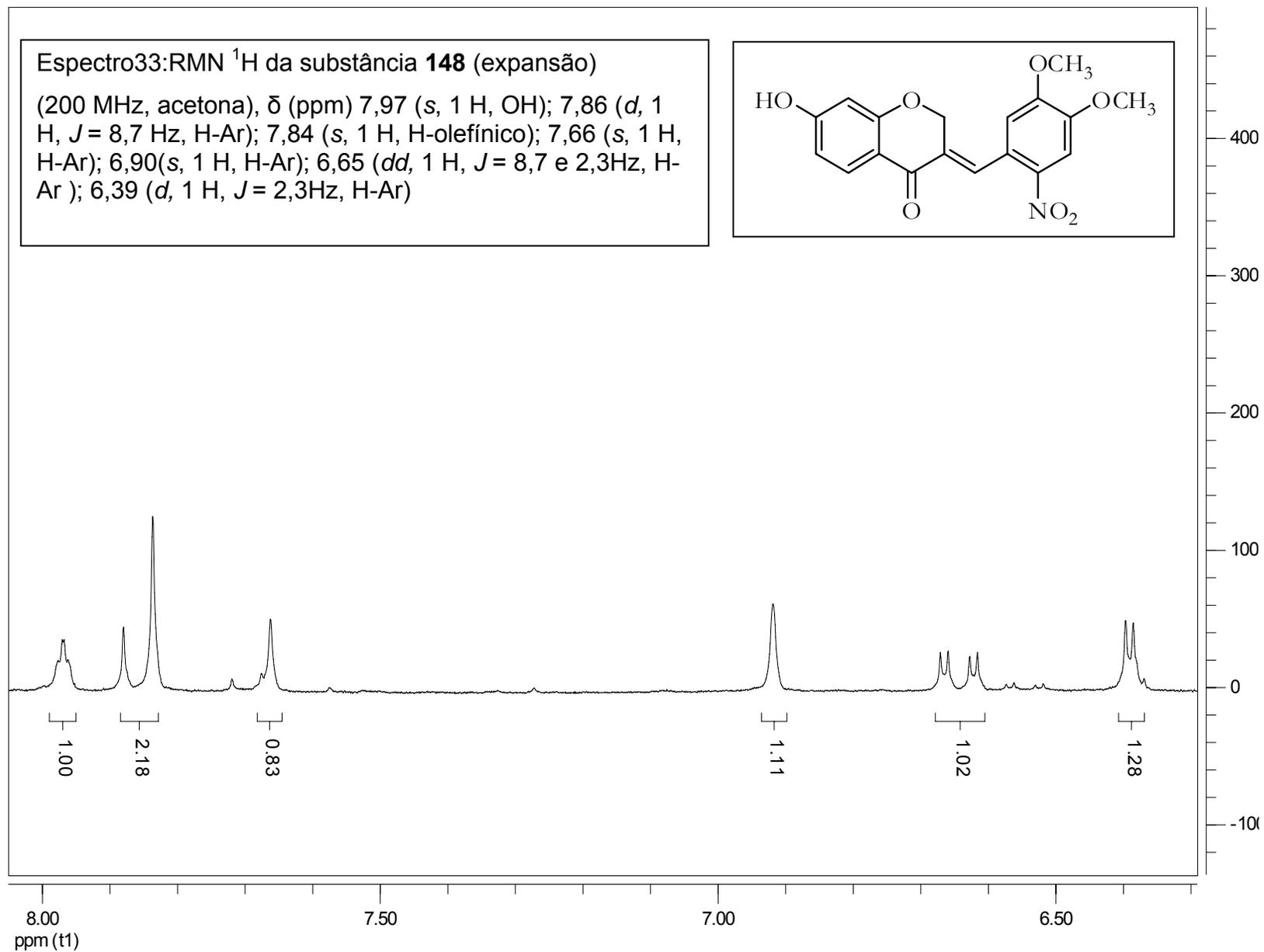






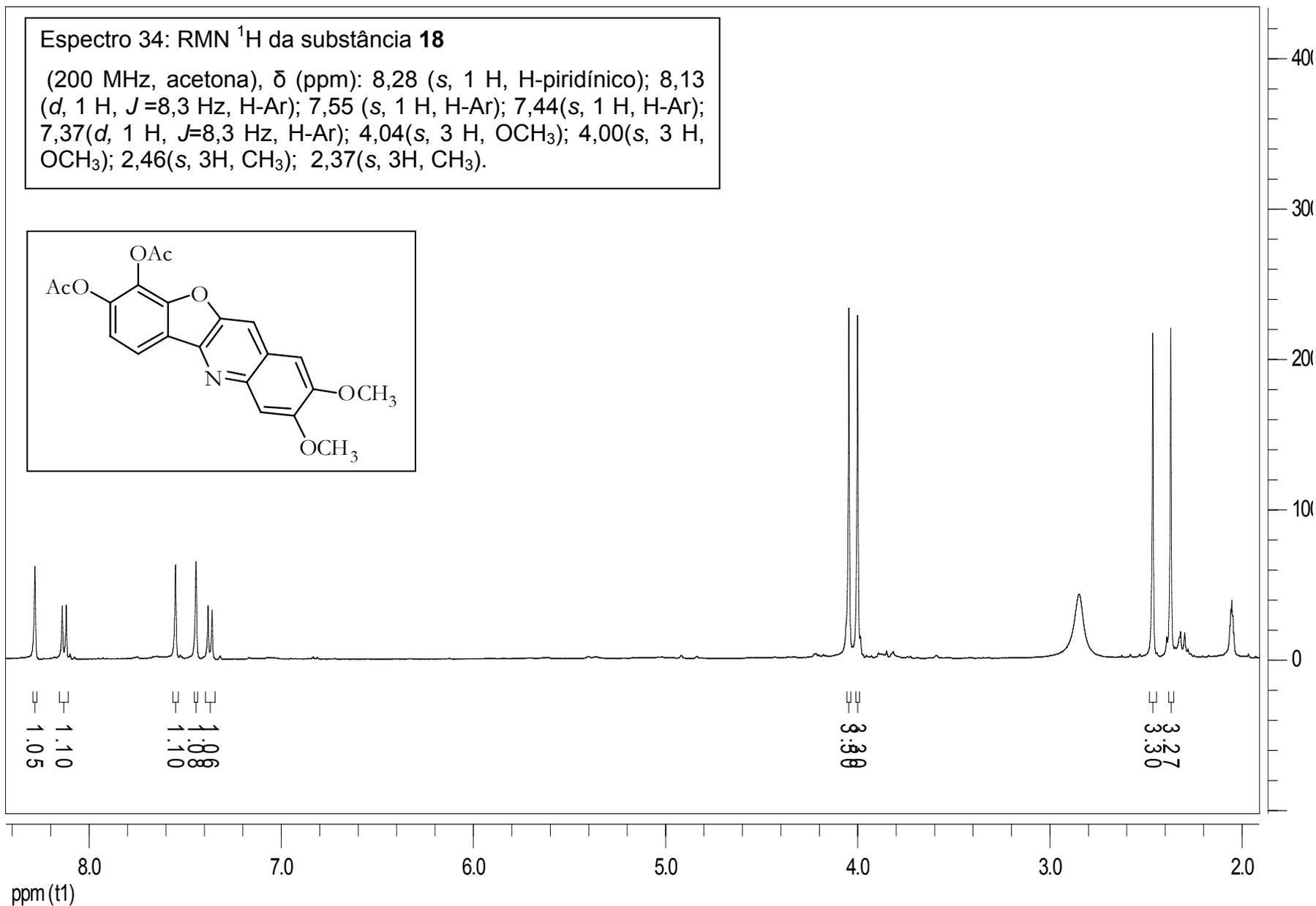
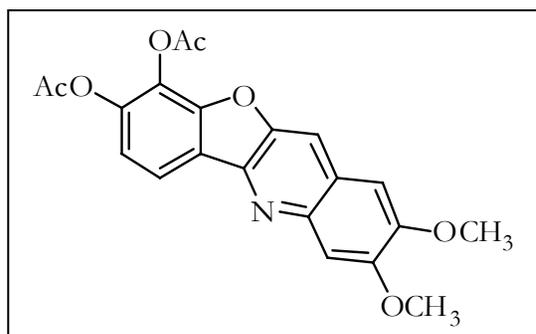
Espectro 31: EM da substância **146**

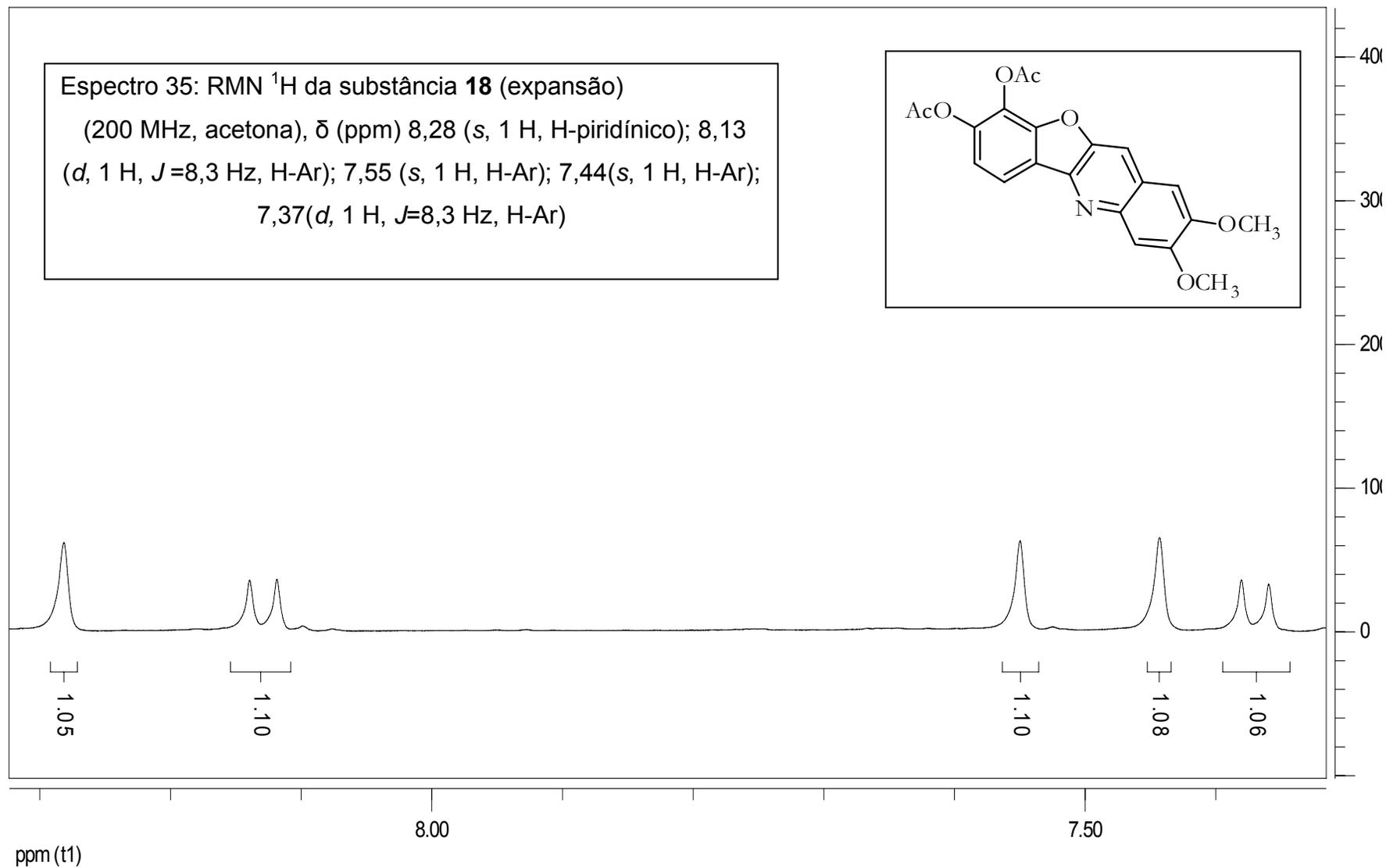


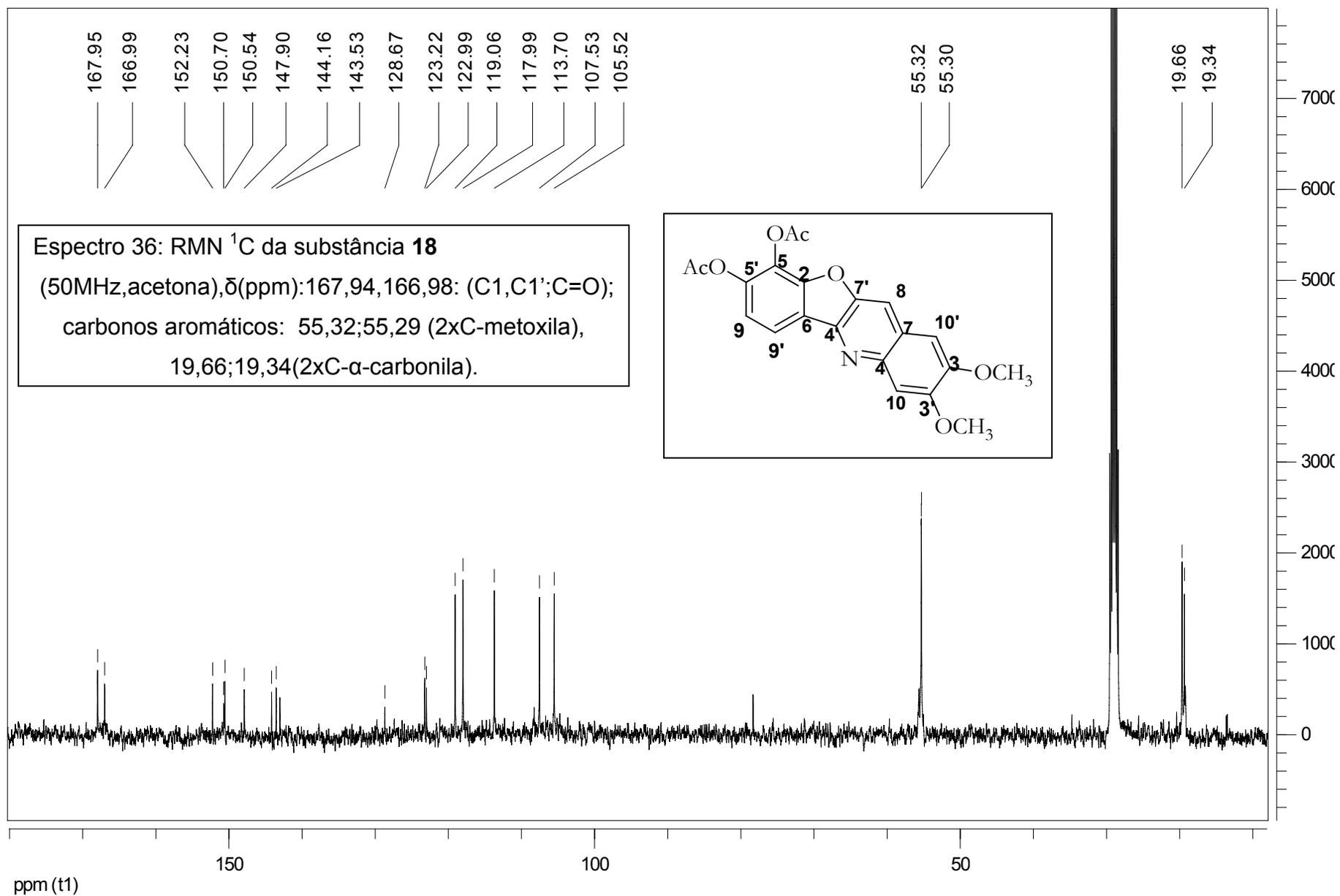


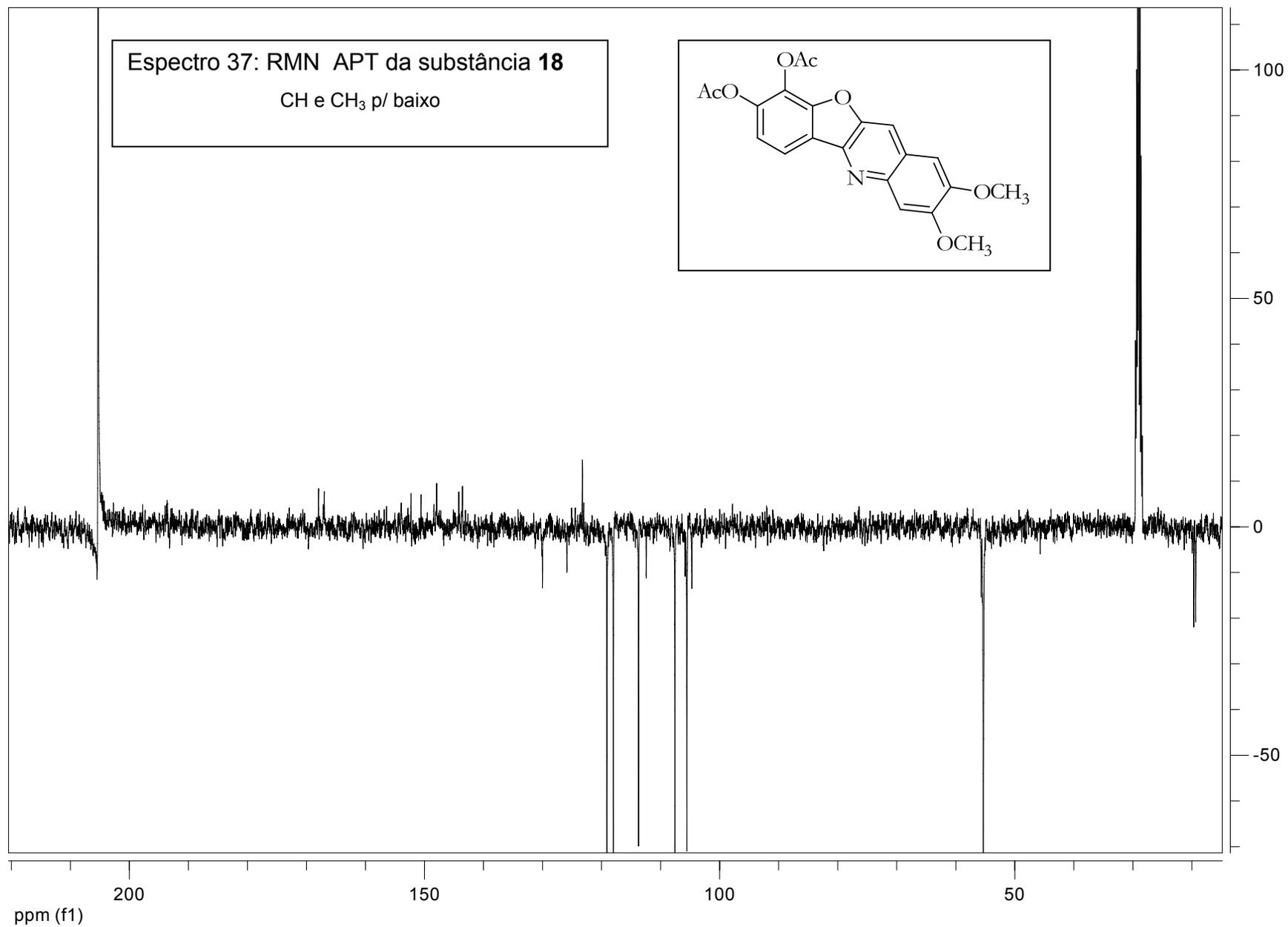
Espectro 34: RMN  $^1\text{H}$  da substância **18**

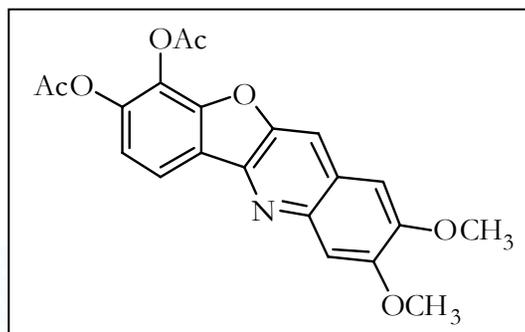
(200 MHz, acetona),  $\delta$  (ppm): 8,28 (s, 1 H, H-piridínico); 8,13 (d, 1 H,  $J=8,3$  Hz, H-Ar); 7,55 (s, 1 H, H-Ar); 7,44 (s, 1 H, H-Ar); 7,37 (d, 1 H,  $J=8,3$  Hz, H-Ar); 4,04 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 4,00 (s, 3 H,  $\text{OCH}_3$ ); 2,46 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 2,37 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ).



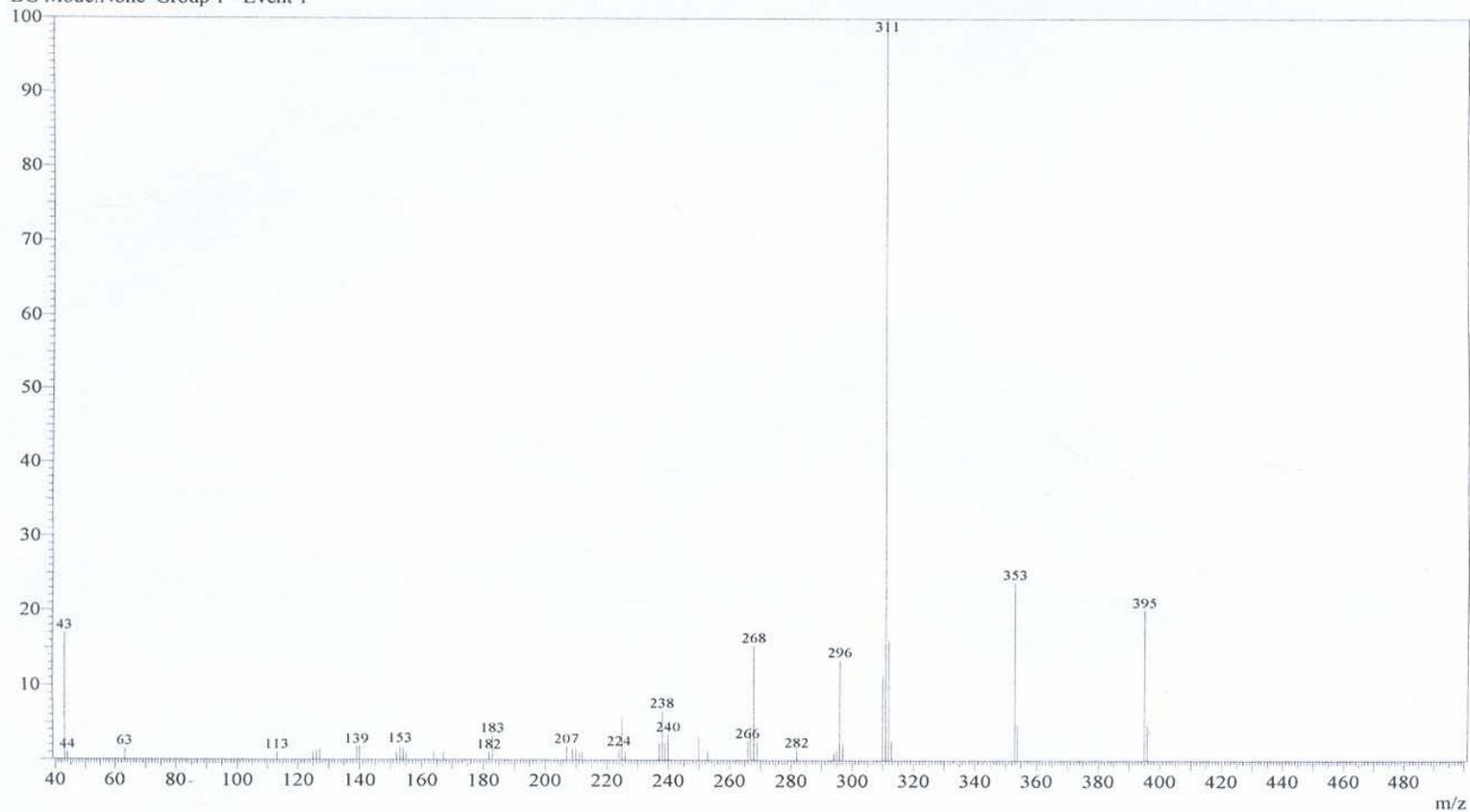


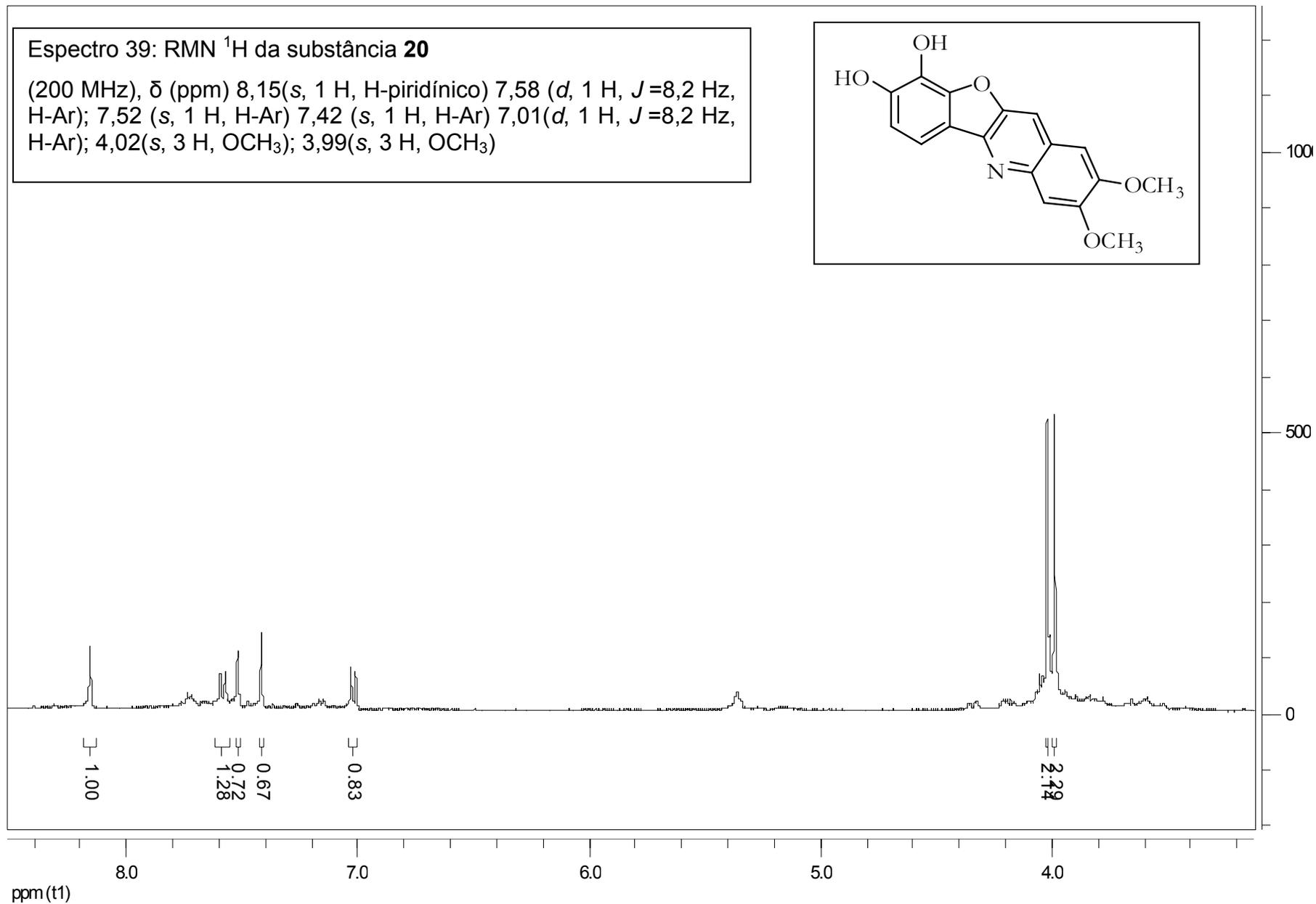


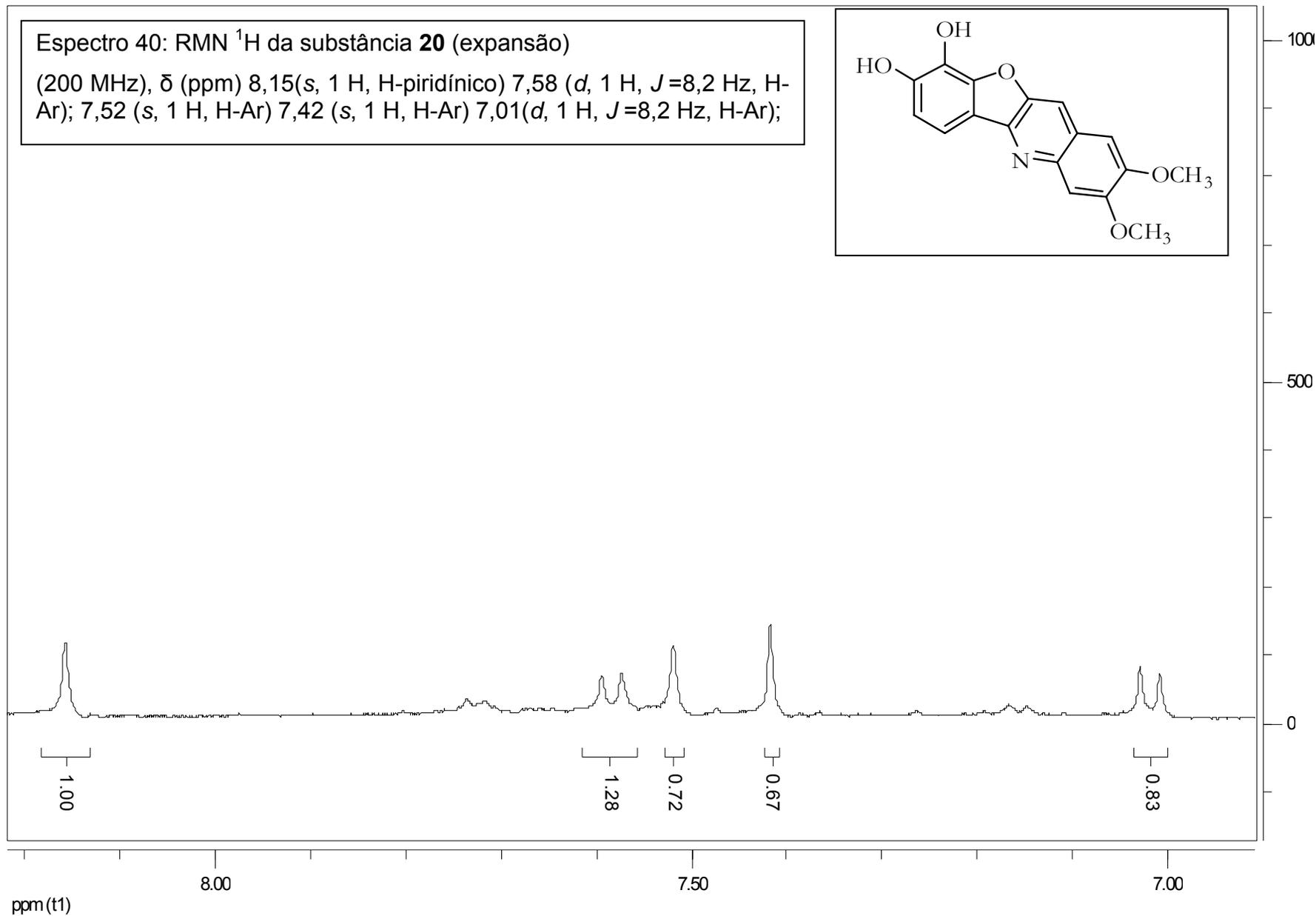


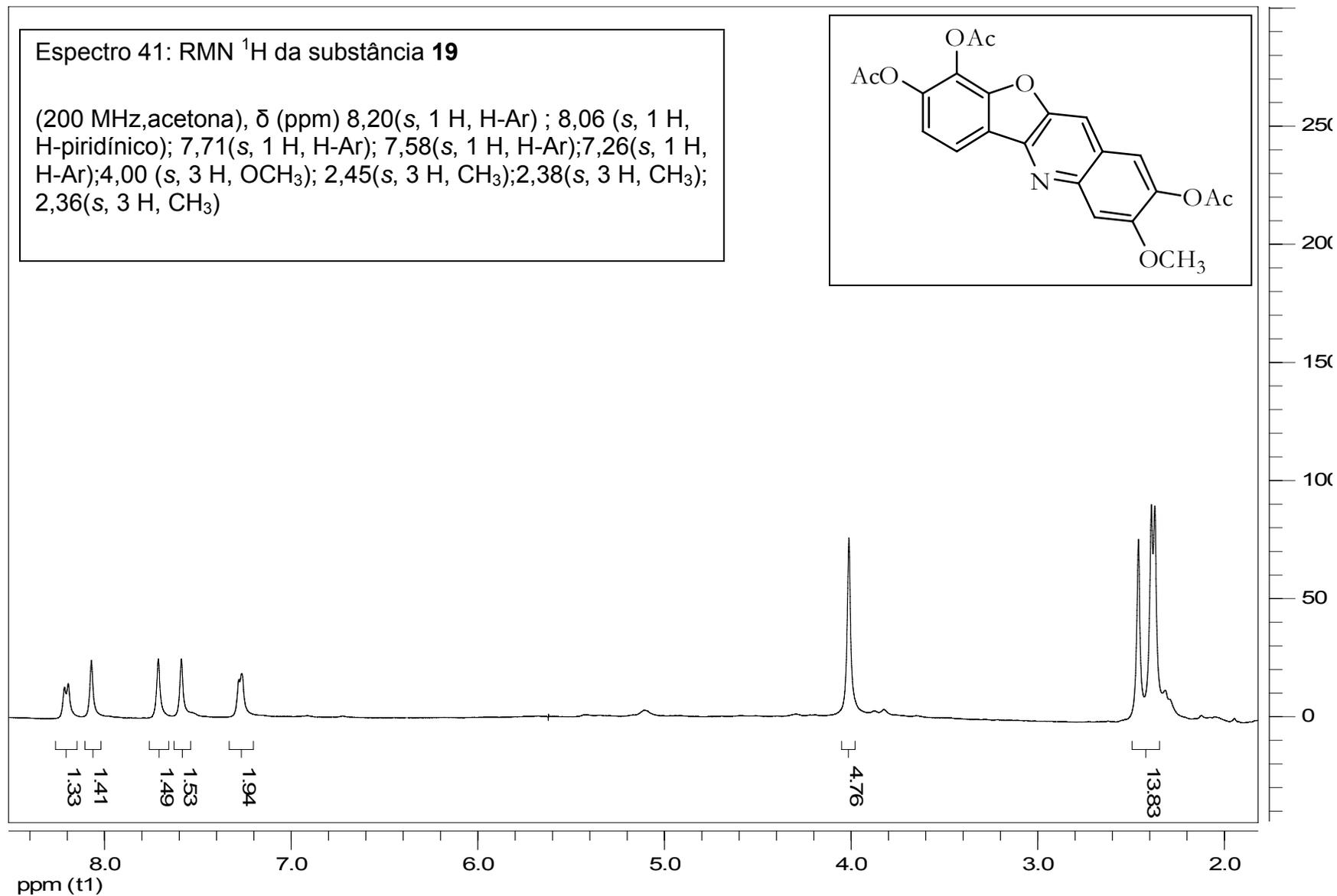
Espectro 38: EM da substância **18**

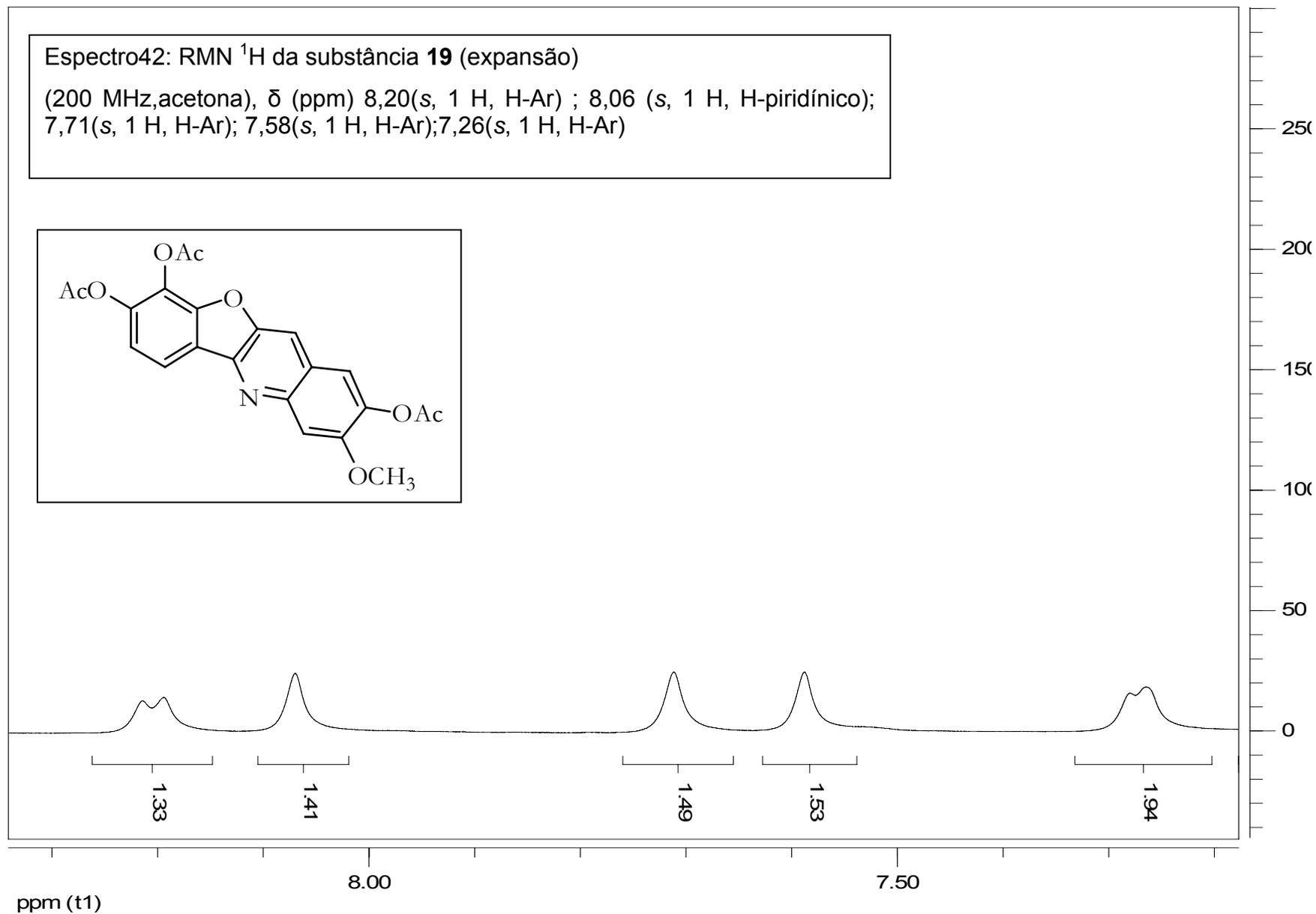
Line#:7 R.Time:35.6(Scan#:9899)  
MassPeaks:48  
RawMode:Averaged 35.5-35.6(9885-9904) BasePeak:311(439820)  
BG Mode:None Group 1 - Event 1





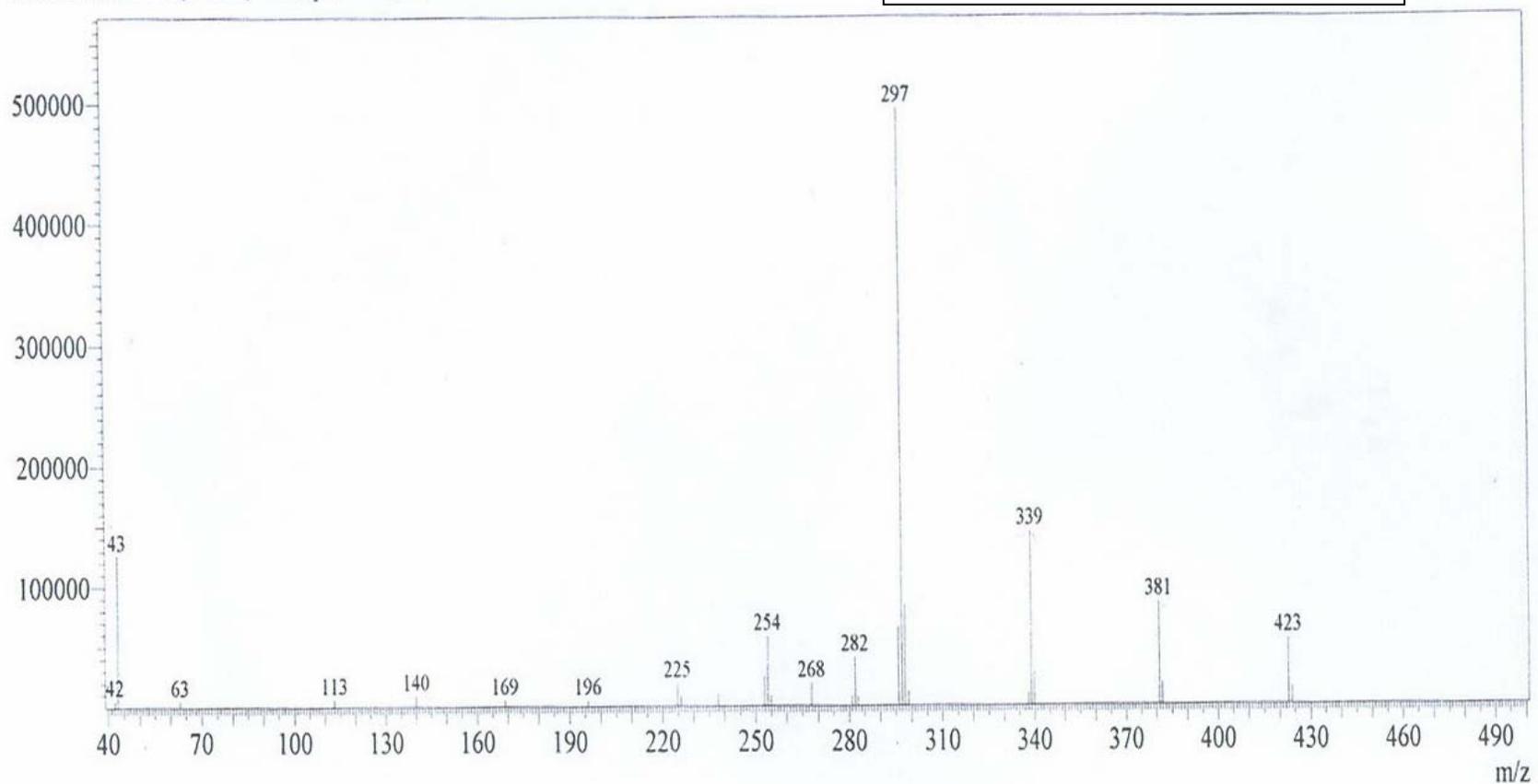
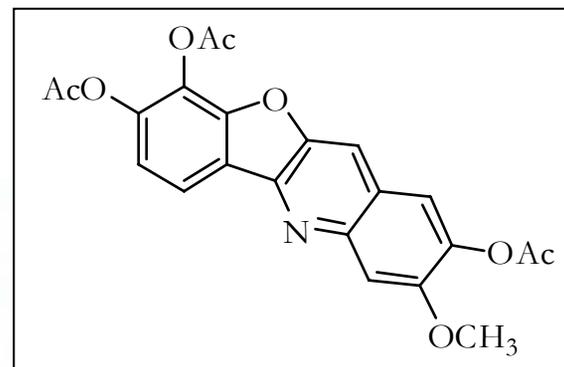






Espectro 43: EM da substância **19**

Line#:1 R.Time:37.470(Scan#:10462)  
MassPeaks:28  
RawMode:Averaged 37.423-37.527(10448-10479) BasePeak:296.95(495570)  
BG Mode:37.033(10331) Group 1 - Event 1



# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)