



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Centro de Ciências Exatas e Tecnologia
Programa de Pós Graduação em Química - Doutorado



**MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL DE METABÓLITOS FENÓLICOS DE
LIQUENS VISANDO A OBTENÇÃO DE COMPOSTOS
POTENCIALMENTE BIOATIVOS**

Ana Camila Micheletti

Orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz

Campo Grande - 2011



Serviço Público Federal
Ministério da Educação
Fundação Universidade Federal de Mato Grosso do Sul
Centro de Ciências Exatas e Tecnologia
Programa de Pós Graduação em Química - Doutorado



MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL DE METABÓLITOS FENÓLICOS DE LIQUENS VISANDO A OBTENÇÃO DE COMPOSTOS POTENCIALMENTE BIOATIVOS

Ana Camila Micheletti

Tese apresentada ao programa de Doutorado
em Química UFG - UFMS – UFU - *Química
do Cerrado e do Pantanal* como parte dos
requisitos para obtenção do Título de Doutor
em Química.

Orientador: Prof. Dr. Adilson Beatriz

Campo Grande – 2011



- Data da apresentação: 01/07/2011

- Local: Departamento de Química - UFMS

- Banca Examinadora:

- Prof. Dr. Adilson Beatriz (DQI – UFMS) (orientador)**
- Profª. Drª. Carolina Horta Andrade (FF – UFG)**
- Prof. Dr. Flavio da Silva Emery (FCFRP – USP)**
- Profª. Drª. Gabriela Ramos Hurtado (DQI – UFMS)**
- Profª. Drª. Roberta Gomes Coelho (FAMEZ – UFMS)**
- Profª. Drª. Gláucia Braz Alcantara (DQI – UFMS) (suplente)**
- Prof. Dr. Luiz Henrique Viana (DQI – UFMS) (suplente)**

*“Não vejo porque os homens que
acreditam nos elétrons se consideram menos
crédulos do que aqueles que crêem nos anjos.”*

Bernard Shaw

AGRADECIMENTOS

A Deus, por todas as graças concedidas ao longo da vida.

À Nossa Senhora, sob o título do Perpétuo Socorro, e a Santo Agostinho pela intercessão.

À minha família, João, Neide e Valéria, pelo amor, pelo apoio, pela paciência e pela alegria do convívio.

A Denis C. Feliz, por todo carinho e amor dedicados.

Ao Professor Adilson pela orientação, pelos ensinamentos e conhecimentos repassados.

À Professora Neli, que colaborou diretamente com a minha formação desde o início da graduação, pelos ensinamentos de Química e de Vida.

A todos os professores do Departamento de Química da UFMS, que colaboraram de alguma forma para a minha formação profissional e pessoal.

Aos professores participantes da banca examinadora, que gentilmente aceitaram participar da avaliação deste trabalho.

À FUNDECT, pela bolsa de pós-graduação concedida e pelo apoio financeiro.

Aos companheiros de doutorado, Felicia Megumi Ito e Edson dos Anjos dos Santos. Muito tempo de trabalho, estudo e muitas e boas risadas.

Às “meninas” do LP2, Nathalia, Deisy, Kerol, Cris, Gabi e aos “meninos” (sempre minoria neste laboratório) Márcio, Rafael, Fabrício. Obrigada pela boa companhia diária (ou pelo menos na hora do lanche).

A todo o pessoal do LP4: Rosangela, Adriano, Nathalia, Suély, Tatiana, Michel e aos muitos alunos de IC. Com vocês a vida, e os almoços, ficaram mais divertidos.

A todos os amigos, do DQI ou não, obrigada pelo companheirismo.

Aos alunos de IC, mestrado e doutorado dos demais laboratórios de pesquisa do DQI/UFMS com quem convivo, que também colaboram para que o doutorado não seja apenas um aperfeiçoamento profissional.

Aos amigos que foram para programas de pós-graduação de outras instituições: Yara, Euzébio, Nídia... Sempre dispostos a procurar um artigo, passar o nome de um programa ou uma boa receita culinária.

Aos professores/ técnicos/ alunos que colaboraram com a realização dos ensaios biológicos: Nádía C. P. Carvalho (NHU/ UFMS), Profa. Dra. Maria de Fátima Cepa Matos (DFB/ UFMS), doutoranda Danielle Bogo (DFB/ UFMS), Profa. Dra. Clarice Q. F. Leite (Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP/ Araraquara), doutorando Fernando Rogério Pavan (Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP/ Araraquara) e Prof. Dr. Sérgio de Albuquerque (Laboratório de Parasitologia, Departamento de análises clínicas, toxicológicas e bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP).

Um agradecimento especial ao técnico Luiz Leonardo S. Viana, Luciana M. Ravaglia, Edilene Delphino Rodrigues, e também a Maria Otávia e Celestino.

Ao Departamento de Química da UFMS, por oferecer todas as condições necessárias para o desenvolvimento de um bom trabalho.

A todas as pessoas que colaboraram de alguma forma para a realização deste trabalho, meu agradecimento sincero.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	10
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	11
3.1. Reações para modificação estrutural da liquexantona (23)	11
3.1.1. Reações de Desmetilação	11
3.1.2. Obtenção de lipídeos fenólicos a partir da liquexantona (23)	12
3.1.2.1. Reações de bromação benzílica	13
<i>Método 1) Reação de bromação benzílica utilizando NBS em ácido acético</i>	14
<i>(GUNNES et al., 2006)</i>	
<i>Método 2) Reação de bromação benzílica utilizando NBS em CCl₄ e luz (EASTON et al., 2003)</i>	16
3.1.2.2. Reações de substituição para obtenção de éteres	20
3.1.2.3. Reações de oxidação	20
3.1.3. Outras Reações Realizadas	21
3.1.3.1. Reação com reagente de Lawesson	21
3.1.3.2. Acilação de Friedel-Crafts	22
3.1.3.3. Oxidação de Baeyer-Villiger	23
3.1.3.4. Reação com hidroxilamina, para obtenção da oxima correspondente	24
3.2. Reações para modificação estrutural da norliquexantona (27)	25
3.2.1. Reação de metilação	25
3.2.2. Obtenção de derivados xantônicos estruturalmente relacionados ao THC	27
3.2.1.1. Reação de acoplamento com S-(-)-cis-verbenol (MECHOULAM et al., 1972)	28
3.2.1.2. Síntese de análogos do tipo diidrocromeno a partir da 3-O-metilnorliquexantona (28)	35

3.2.3. Obtenção de ω-aminoalcooxilxantonas	39
3.3. Reações para modificação estrutural do ácido protocetrário (24)	48
3.3.1. Obtenção das hidrazonas do ácido protocetrário (24)	48
3.3.2. Obtenção de oximas do ácido protocetrário (24)	51
3.3.3. Obtenção de ésteres do ácido protocetrário (24)	56
3.3.4. Reações de aminação redutiva do ácido protocetrário (24)	61
3.4. Reações para modificação estrutural do ácido psorômico (25)	62
3.4.1. Obtenção da oxima do ácido psorômico (25) (SOUSA <i>et al.</i>, 2006)	63
3.4.2. Reações de aminação redutiva do ácido psorômico (25) (ABDEL-MAGID <i>et al.</i>, 1996)	65
3.5. Ensaios de atividades biológicas	69
3.5.1. Avaliação da atividade antibiótica	69
3.5.2. Avaliação da atividade antituberculose	75
3.5.3. Avaliação da atividade citotóxica	79
3.5.4. Avaliação da atividade leishmanicida	83
3.5.5. Avaliação da atividade tripanocida	87
4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	90
4.1. Material e Equipamentos Utilizados	90
4.2. Fracionamentos Cromatográficos	91
4.3. Tratamento de solventes	91
4.4. Preparação da amostra, extração e purificação da liquexantona (23)	91
4.5. Reações para modificação estrutural da liquexantona (23)	92
4.5.1. Reações de Desmetilação	92
4.5.1.1. Reação de desmetilação total com BBr_3 – obtenção da norliquexantona (27) (MICHELETTI <i>et al.</i>, 2009)	92

4.5.1.2. Reação de desmetilação total com AlCl_3 – obtenção da norliquexantona (27) (ZAMBERLAM, 2009)	93
4.5.1.3. Reação de desmetilação parcial da liquexantona (23) utilizando KOH e dietilenoglicol (DEG) (MICHELETTI <i>et al.</i>, 2009)	93
4.5.2. Obtenção de lipídeos fenólicos a partir da liquexantona (23)	94
4.5.2.1. Reações de bromação benzílica	94
<i>Método 1) Reação de bromação benzílica utilizando NBS em ácido acético (GUNNES <i>et al.</i>, 2006)</i>	94
<i>Método 2) Reação de bromação benzílica utilizando NBS em CCl_4 e luz (EASTON <i>et al.</i>, 2003)</i>	94
4.5.2.2. Reação de redução com Zn (GROENEWOUD & ROBINSON, 1936)	94
4.6. Reações para modificação estrutural da norliquexantona (27)	95
4.6.1. Reação de metilação (BERTILSSON <i>et al.</i>, 1968)	95
4.6.2. Obtenção de derivados xantônicos estruturalmente relacionados ao THC	96
4.6.2.1. Reação de acoplamento com S-(-)-<i>cis</i>-verbenol (42) (MECHOULAM <i>et al.</i>, 1972)	96
4.6.2.2. Síntese de análogos do tipo diidrocromeno a partir da 3-O-metilnorliquexantona (28)	97
4.6.3. Obtenção de ω-aminoalcooxilxantonas	97
4.7. Reações para modificação estrutural do ácido protocetrárico (24)	102
4.7.1. Obtenção de hidrazonas do ácido protocetrárico (24) (PROSKA <i>et al.</i>, 1996)	102
4.7.2. Obtenção de oximas do ácido protocetrárico (25) (SOUSA <i>et al.</i>, 2006)	103
4.7.3. Obtenção de ésteres do ácido protocetrárico (24)	104
4.8. Reações para modificação estrutural do ácido psorômico (25)	105
4.8.1. Obtenção da oxima do ácido psorômico (25) (SOUSA <i>et al.</i>, 2006)	105

4.8.2. Reações de aminação redutiva do ácido psorômico (25)	105
(ABDEL-MAGID <i>et al.</i> , 1996)	
4.9. Ensaio de atividades biológicas	106
4.9.1. Avaliação da atividade antibiótica	106
4.9.1.1. Método de difusão em disco	107
4.9.1.2. Determinação da concentração mínima inibitória (CMI)	107
4.9.2. Avaliação da atividade antituberculose	108
4.9.3. Avaliação da atividade citotóxica	109
4.9.4. Avaliação da atividade leishmanicida	110
4.9.5. Avaliação da atividade tripanocida	111
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	113
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	119
ANEXO I - ESPECTROS DE RMN e EM DOS PRODUTOS	136
NATURAIS UTILIZADOS COMO MATERIAIS DE PARTIDA E	
SUBSTÂNCIAS (PURAS) OBTIDAS POR MODIFICAÇÃO	
ESTRUTURAL	

ÍNDICE DE SUBSTÂNCIAS

Substâncias	Páginas
etoposídeo (1)	2
podofilotoxina (2)	2
rredinisona (3)	2
cortisol (4)	2
topotecana (5)	2
camptotecina (6)	2
compactina (7)	3
lovastatina (8)	3
pravastatina (9)	3
atorvastatina (10)	3
cerivastatina (11)	3
ácido úsnico (12)	5
ácido polipórico (13)	5
ácido barbático (14)	5
ácido difractáico (15)	5
ácido obtusático (15)	5
ácido salazínico (17)	5, 11
sinfonina (18)	6
calofimembranol A (19)	6
6-cloro-2-((metilamino)metil)-9H-xanten-9-ona (20)	6
ácido fumarprotocetrárico (21)	8
atrovirisidona B (22)	8
liquexantona (23)	9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28
ácido protocetrárico (24)	9, 48, 49, 51, 56, 61, 62

ácido psorômico (25)	9, 62, 63, 65
atranorina (26)	11
norliquexantona (27)	12, 25, 40
3- <i>O</i> -metilnorliquexantona (28)	12, 25, 35
1,3-diidróxi-2-(1'-oxohexadecil)benzeno (29)	13
produto de bromação benzílica (30)	14, 16
4-bromoliquexantona (31)	15
2-bromoliquexantona (32)	15
1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (33)	19
produto de oxidação benzílica (34)	21
tioxantona (35)	22
citosporona A (36)	23
produto de acilação de Friedel-Crafts (37)	23
produtos da reação de Baeyer-Villiger (38a) e (38b)	24
oxima (39)	24
6- <i>O</i> -metilnorliquexantona (40)	25
Δ^6 -tetraidro-cannabiol (Δ^6 - THC - 41) e derivados (41a) a (41c)	27, 28
S-(-)- <i>cis</i> -verbenol (42)	29
(3' <i>R</i> ,4' <i>R</i>)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -isocromeno[3,4- <i>c</i>]xanten-9-ona (43)	31
(3' <i>S</i> ,4' <i>S</i>)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4 <i>H</i> ,9 <i>H</i> -isocromeno[2,3- <i>c</i>]xanten-9-ona (44a)	33, 34
3- <i>O</i> -metil-6- <i>O</i> -prenilnorliquexantona (45)	35, 36
1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':6,7)-9 <i>H</i> -xanten-9-one (46)	36
1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)-9 <i>H</i> -xanten-9-one (47)	36, 37
3,6-bis(2-cloroetóxi)-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (48)	40, 42
3,6-bis(3-bromopropóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (49)	40, 41, 43
3,6-bis(3-bromobutóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (50)	40, 41, 43
3,6-bis(3-bromopentóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (51)	40, 42, 43
3,6-bis[3-(dimetilamino)propoxi]-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (52)	43
3,6-bis[4-(dimetilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (53)	43

3,6-bis{[5-(dimetilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (54)	43
3,6-bis[3-(dietilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (55)	43
3,6-bis[4-(dietilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (56)	43
3,6-bis{[5-(dietilamino)pentil]oxi}-1-hidroóxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (57)	43
3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (58)	43
3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (59)	43
3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (60)	43
3,6-bis[3-(<i>t</i> -butilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (61)	43
3,6-bis[4-(<i>t</i> -butilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (62)	43
3,6-bis{[5-(<i>t</i> -butilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (63)	43
1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9H-xanten-9-ona (64)	43
1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9H-xanten-9-ona (65)	43
1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentil)oxi]-9H-xanten-9-ona (66)	43
fenilidrazona do ácido protocetrário (67)	49, 50
2,4-dinitrofenilidrazona do ácido protocetrário (68)	49, 50
Oxima do ácido protocetrário (69)	51, 53, 55
Oxima <i>O</i> -substituída do ácido protocetrário (70)	53
1'-carboxilato de 4-bromobutil-2',4-bis(4-bromobutóxi)-3-{[(4-bromobutóxi)imino]metil}-3'-(hidroximetil)-6,6'-dimetil-7-oxo-7H-dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]dioxepino (71)	55
Estér 4-bromobutílico do ácido protocetrário (72)	56, 57
3-formil-3'-[(hexilóxi)metil]-2',4-diidroxi-6,6'-dimetil-7-oxo-7H-dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]dioxepino- 1'-carboxilato de hexila (73)	61
hexyl 3-formil-4-(hexilóxi)-3'-[(hexilóxi)metil]-2'-hidróxi-6,6'-dimetil-7-oxo-7H-dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]dioxepino- 1'-carboxilato de hexila (74)	61
Pruduto de aminação redutiva do ácido protocetrário (75)	62
Oxima do ácido psorômico (76)	63, 64
Pruduto de redução da oxima do ácido psorômico (77)	64

ácido 3-[(dimetilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]dioxepino-6-carboxílico (78)	65, 67
ácido 3-[(dietilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]dioxepino-6-carboxílico (79)	65, 67
ácido 3-[(diproilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]dioxepino-6-carboxílico (80)	65, 67
4-hidróxi-3-(hidroximetil)-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]dioxepino-6-carboxílico (81)	65
psorospermina (82)	79
mangostina (83)	79
ácido dimetilxantona-4-acético (DMXAA) (84)	79
3,6-bis[(3,3-dimetiloxiran-2-il)metóxi]-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (85)	84
3,6-di- <i>O</i> -prenilnorliquexantona (86)	84

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela 1 – Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) para a 1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (33) em CDCl ₃ .	19
Tabela 2 – Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) para 43 , em CDCl ₃ .	31
Tabela 3 – Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) para 44a , em CDCl ₃ .	34
Tabela 4 – Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) para a 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9 <i>H</i> -xanten-9-one (47), em CDCl ₃ .	38
Tabela 5. Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) de RMN de ¹ H para os derivados 48 a 51 , 300MHz.	41
Tabela 6. Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) de RMN de ¹³ C para os derivados 48 a 51 , 75MHz.	42
Tabela 7 - Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H das cadeias nirogenadas inseridas nas posições 3 e 6 do núcleo xantônico (δ em ppm).	44
Tabela 8 - Deslocamentos químicos de RMN de ¹³ C das cadeias nirogenadas inseridas nas posições 3 e 6 do núcleo xantônico (δ em ppm).	46
Tabela 9 - Deslocamentos químicos (δ em ppm) de RMN de ¹ H e ¹³ C para as hidrazonas 67 e 68 .	50
Tabela 10. Condições utilizadas nos diferentes métodos testados para esterificação de 2 .	58
Tabela 11 – Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) de RMN de ¹ H e ¹³ C para os derivados 78 a 80 .	68
Tabela 12. Resultados da avaliação preliminar da atividade antibiótica, por ensaio de disco.	70
Tabela 13. Valores de CMI (μ g/mL) para os compostos 31 a 45 frente a três cepas bacterianas.	72

Tabela 14. Valores de CMI ($\mu\text{g/ mL}$) para os compostos (43) , (44a) e (47) frente a quatro cepas bacterianas.	74
Tabela 15. Valores de CMI ($\mu\text{g/ mL}$) para os compostos 33 , 47 e 49 a 66 frente a <i>Micobacterium tuberculosis</i> H ₃₇ Rv ATCC 27294.	75
Tabela 16. Valores de CMI ($\mu\text{g/ mL}$) para os compostos 54 a 56 , 58 a 63 , 65 e 66 frente a <i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ Rv ATCC 27294, de IC ₅₀ ($\mu\text{g/ mL}$) para células normais (linhagem) e os valores de seletividade calculados (IC ₅₀ /CMI) (TUBERCULOSIS DRUG SCREENING PROGRAM, 2001).	77
Tabela 17. Valores de CMI ($\mu\text{g/ mL}$) para os compostos 54 , 55 e 58 a 60 frente a <i>M. tuberculosis</i> H ₃₇ Rv ATCC 27294, e três isolados clínicos sensíveis e/ ou resistentes a isoniazida e/ ou rifampicina.	78
Tabela 18. Valores de CI ₅₀ ($\mu\text{g/ mL}$ e μM) para os compostos 49 a 66 , 68 e 69 frente a diversas linhagens de células tumorais	81
Tabela 19. Valores de CI ₅₀ (μM) para os compostos 23 , 27 , 33 , 47 , 49 a 54 , 58 a 66 , 85 e 86 frente a <i>L. major</i> e <i>L. braziliensis</i> .	85
Tabela 20. Valores de CI ₅₀ (μM) para os compostos 23 , 27 , 33 , 47 , 49 a 66 , 85 e 86 frente a <i>T. cruzi</i> .	87

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas químicas de alguns produtos naturais e substâncias sintéticas com atividades biológicas de interesse.	2, 3
Figura 2. Estruturas químicas de alguns ácidos liquênicos.	5
Figura 3. Núcleo Xantônico	5
Figura 4. Estruturas químicas de algumas xantonas naturais (18 – 20) com atividades biológicas de interesse.	6
Figura 5. Esqueleto básico de uma depsidona	7
Figura 6. Estruturas químicas de algumas depsidonas naturais (21 – 22) com atividades biológicas de interesse.	8
Figura 7. Estruturas químicas da xantona liquexantona (23) e das depsidonas ácido protocetrário (24) e ácido psrômico (25).	9
Figura 8. Estruturas químicas da xantona liquexantona (23) e das depsidonas ácido protocetrário (24) e ácido psrômico (25), com indicação dos possíveis sítios e tipos de modificação.	9
Figura 9. Estruturas químicas dos compostos isolados de <i>P. lichexanthonicum</i> : liquexantona (23), atranorina (26) e ácido salazínico (17).	11
Figura 10. Estrutura química dolipídeo resorcinólico 1,3-diidroxi-2-(1'-oxohexadecil)benzeno (29).	13
Figura 11. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da mistura reacional de bromação benzílica utilizando NBS em ácido acético, em CDCl_3 .	15
Figura 12. Estruturas possíveis dos compostos presentes na mistura reacional de bromação benzílica da liquexantona (23) utilizando NBS em ácido acético.	15
Figura 13. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da mistura reacional de bromação benzílica da liquexantona (23) utilizando NBS em CCl_4 e luz, em CDCl_3 .	17
Figura 14. Mecanismo da reação de tionação com reagente de Lawesson (http://www.organic-chemistry.org).	22
Figura 15. Estruturas químicas da liquexantona (23) e da citospora A (36), com indicação do sítio de reação para obtenção de compostos análogos.	23

Figura 16. Cromatograma do modo preparativo da mistura 3- e 6- <i>O</i> -metilnorliquexantona (28 e 40).	26
Figura 17. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da 6- <i>O</i> -metilnorliquexantona (40), em acetona- d_6 .	26
Figura 18. Esqueletos principais das substâncias híbridas contendo características estruturais de xantonas e derivados do THC.	27
Figura 19. Principais vias sintéticas para obtenção das substâncias híbridas contendo características estruturais de xantonas e derivados do THC, partindo-se de um derivado xantônico parcial ou totalmente desmetilado.	28
Figura 20. Estrutura tridimensional do composto 43 , obtida com otimização em RM1 com o programa Gaussian (cinco formas diferentes para facilitar a visualização).	32
Figura 21. Estruturas possíveis para o composto 44 .	33
Figura 22. Estrutura básica de ω -aminoalcooxilxantonas.	39
Figura 23. Derivados 48 a 51 .	41
Figura 24. Espectro de RMN de ^1H da oxima (69) em metanol- d_4 .	52
Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do produto principal da reação da oxima (69) com 1,4-dibromobutano, em CDCl_3 .	54
Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C do produto principal da reação da oxima (69) com 1,4-dibromobutano, em CDCl_3 .	55
Figura 27. Espectro de RMN de ^1H da fração solúvel em CDCl_3 da mistura reacional da reação de esterificação de (24).	57
Figura 28. Espectro de RMN de ^1H de uma fração obtida após fracionamento cromatográfico da mistura reacional da reação de esterificação de (24) com iodeto de <i>n</i> -hexila, em CDCl_3 .	59
Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C de uma fração obtida após fracionamento cromatográfico da mistura reacional da reação de esterificação de (24) com iodeto de <i>n</i> -hexila, em CDCl_3 .	60
Figura 30. Espectro de RMN de ^1H da mistura reacional obtida na síntese da oxima do ácido psorômico (25), em MeOD.	64

Figura 31. Espectro de RMN de ^1H da fração de maior Rf obtida no fracionamento por CCDP das misturas reacionais de aminações redutivas do ácido psorômico (25), que contém o derivado 81 , em metanol- d_4 .	66
Figura 32. Produtos das reações de aminação redutiva do ácido psorômico (25).	67
Figura 33. Algumas xantonas com atividade citotóxica (82 - 84).	79
Figura 34. Modelo proposto para a possível orientação de interação do grupo heme e uma 3,6-bis- ω -dietilaminoalcooxixantona (DODEAN <i>et al.</i> , 2008).	84
Figura 35. Estruturas químicas da 3,6-bis[(3,3-dimetiloxiran-2-il)metóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (85) e da 3,6-di- <i>O</i> -prenilnorliquesantona (86).	84

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1. Representação esquemática da reações de desmetilação parcial e total da liquexantona (23).	12
Esquema 2. Obtenção de lipídeos fenólicos a partir da liquexantona (23).	13
Esquema 3. Representação esquemática teórica da reação de bromação benzílica da liquexantona (23) com NBS em ácido acético.	14
Esquema 4. Representação esquemática teórica da reação de bromação benzílica da liquexantona (23) com NBS em CCl ₄ .	16
Esquema 5. Reação de bromação benzílica da liquexantona (1), com NBS em CCl ₄ .	18
Esquema 6. Representação esquemática teórica da reação de redução de um composto orgânico halogenado, com Zn como doador de elétrons.	18
Esquema 7. Representação esquemática da reação para obtenção da 1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (33).	19
Esquema 8. Representação esquemática teórica da reação dos produtos obtidos na bromação benzílica da liquexantona (1) com álcoois.	20
Esquema 9. Representação esquemática teórica da reação de oxidação da liquexantona (23) com KMnO ₄ em meio básico.	21
Esquema 10. Representação esquemática teórica da obtenção da tioxantona (35) a partir da reação da liquexantona (23) e o reagente de Lawesson.	22
Esquema 11. Representação esquemática teórica da obtenção da xantona (37) a partir da acilação de Friedel-Crafts da liquexantona (23) com cloreto de octanoíla.	23
Esquema 12. Representação esquemática teórica da obtenção de depsidonas (38a e b) a partir da liquexantona (23).	24
Esquema 13. Representação esquemática teórica da obtenção da oxima (39) a partir da reação da liquexantona (23) com hidroxilamina.	24
Esquema 14. Reação de metilação da norliquexantona (27).	25

Esquema 15. Representação esquemática teórica da reação de acoplamento entre um substrato fenólico (em uma das etapas uma hidroxila foi retirada da estrutura apenas para melhor visualização) e S-(-)- <i>cis</i> -verbenol (42) (MECHOULAM <i>et al.</i> , 1972).	29
Esquema 16. Reação de prenilação da 3- <i>O</i> -metilnorliquexantona (28).	35
Esquema 17. Representação esquemática teórica da obtenção dos derivados (46) e (47) a partir da 3- <i>O</i> -metil-6- <i>O</i> -prenilnorliquexantona (45).	36
Esquema 18. Representação esquemática do mecanismo proposto para obtenção de 47 a partir da 3- <i>O</i> -metil-6- <i>O</i> -prenilnorliquexantona (45).	37
Esquema 19. Preparação dos derivados 48 a 51, ω -haloalcooxilxantonas.	40
Esquema 20. Obtenção de ω -aminoalcooxilxantonas.	43
Esquema 21. Obtenção das fenilidrazonas do ácido protocetrário (24).	49
Esquema 22. Obtenção da oxima (69) a partir do ácido protocetrário (24).	51
Esquema 23. Representação esquemática teórica da obtenção da oxima <i>O</i> -substituída (70) a partir de (69).	53
Esquema 24. Obtenção de (71) a partir de (69).	55
Esquema 25. Representação esquemática teórica da obtenção do éster (72) a partir do ácido protocetrário (24).	56
Esquema 26. Representação esquemática da obtenção dos ésteres hexílicos (73) e (74) a partir do ácido protocetrário (24).	61
Esquema 27. Representação esquemática teórica da obtenção da amina (75) a partir do ácido protocetrário (24).	62
Esquema 28. Representação esquemática da obtenção da oxima (76) a partir do ácido psorômico (25).	63
Esquema 29. Representação esquemática teórica da obtenção da amina (77) a partir da oxima (76) pela reação de redução.	64
Esquema 30. Representação esquemática da obtenção das aminas 78, 79 e 80 e o produto reduzido (81) a partir de 25 pela reação de aminação redutiva.	65

ÍNDICE DE ESPECTROS

(Anexo I)

-
- E1.** Espectro de RMN de ^1H da liquexantona (**23**) em CDCl_3 .
- E2.** Espectro de RMN de ^{13}C da liquexantona (**23**) em CDCl_3 .
- E3.** Espectro de RMN de ^1H do ácido protocetrário (**24**) em DMSO-d_6 .
- E4.** Espectro de RMN de ^{13}C do ácido protocetrário (**24**) em DMSO-d_6 .
- E5.** Espectro de RMN de ^1H do ácido psorômico (**25**) em DMSO-d_6 .
- E6.** Espectro de RMN de ^{13}C do ácido psorômico (**25**) em DMSO-d_6 .
- E7.** Espectro de RMN de ^1H de 1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9*H*-xanten-9-ona (**33**) em CDCl_3 .
- E8.** Espectro de RMN de ^{13}C de 1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9*H*-xanten-9-ona (**33**) em CDCl_3 .
- E9.** Espectro de EM/ IE de 1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9*H*-xanten-9-ona (**33**).
- E10.** Espectro de RMN de ^1H de a (3'*R*,4'*R*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**) em CDCl_3 .
- E11.** Espectro de RMN de ^{13}C a (3'*R*,4'*R*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**) em CDCl_3 .
- E12.** Correlações entre C-H, obtidas pelo experimento gHSQC de a (3'*R*,4'*R*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**), em CDCl_3 .
- E13.** Correlações entre C-H, a longa distância, obtidas pelo experimento gHMBC de a (3'*R*,4'*R*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**), em CDCl_3 .
- E14.** Interações espaciais entre H-H, obtidas pelo experimento NOESY de a (3'*R*,4'*R*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**), em CDCl_3 .
- E15.** Espectro de EM/ IE de a (3'*R*,4'*R*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**).
- E16.** Espectro de RMN de ^1H de (3'*S*,4'*S*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-
-

tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**) em CDCl₃.

E17. Espectro de RMN de ¹³C de (3'*S*,4'*S*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**) em CDCl₃.

E18. Correlações entre C-H, obtidas pelo experimento gHSQC (3'*S*,4'*S*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**) em CDCl₃.

E19. Correlações entre C-H, obtidas pelo experimento gHSQC (3'*S*,4'*S*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**) em CDCl₃, ampliação da região entre 0 e 3,6 ppm em F1 e 0 a 46 ppm em F2.

E20. Correlações entre C-H, a longa distância, obtidas pelo experimento gHMBC (3'*S*,4'*S*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**), em CDCl₃.

E21. Espectro de EM/ IE de (3'*S*,4'*S*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**).

E22. Espectro de RMN de ¹H de 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9*H*-xanten-9-one (**47**), em CDCl₃.

E23. Espectro de RMN de ¹³C de 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9*H*-xanten-9-one (**47**), em CDCl₃.

E24. Correlações entre C-H, obtidas pelo experimento gHSQC de 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9*H*-xanten-9-one (**47**), em CDCl₃.

E25. Correlações entre C-H, a longa distância, obtidas pelo experimento gHMBC de 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9*H*-xanten-9-one (**47**), em CDCl₃.

E26. Espectro de EM/ IE de 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9*H*-xanten-9-one (**47**).

E27. Espectro de RMN de ¹H de 3,6-bis(2-cloroetóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**48**), em acetona-d₆.

E28. Espectro de RMN de ¹³C de 3,6-bis(2-cloroetóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**48**), em acetona-d₆.

E29. Espectro de RMN de ¹H de 3,6-bis(3-bromopropóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**49**), em CDCl₃.

-
- E30.** Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis(3-bromopropóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**49**), em acetona- d_6 .
- E31.** Espectro de EM/IE de 3,6-bis(3-bromopropóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**49**).
- E32.** Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis(4-bromobutóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**50**), em CDCl_3 .
- E33.** Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis(4-bromobutóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**50**), em CDCl_3 .
- E34.** Espectro de EM/ IE de 3,6-bis(4-bromobutóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**50**).
- E35.** Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis(5-bromopentilóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**51**), em CDCl_3 .
- E36.** Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis(5-bromopentilóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**51**), em CDCl_3 .
- E37.** Correlações entre C-H, obtidas pelo experimento *g*HSQC de 3,6-bis(5-bromopentilóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**51**), em CDCl_3 .
- E38.** Correlações entre C-H, a longa distância, obtidas pelo experimento *g*HMBC de 3,6-bis(5-bromopentilóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**51**), em CDCl_3 .
- E39.** Espectro de EM/ IE de 3,6-bis(5-bromopentilóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**51**).
- E40.** Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis[3-(dimetilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**53**), em metanol- d_4 .
- E41.** Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis[3-(dimetilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**54**), em DMSO-d_6 .
- E42.** Espectro de EM/ IE de 3,6-bis[3-(dimetilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**53**).
- E43.** Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis{[5-(dimetilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**54**), em CDCl_3 .
- E44.** Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis{[5-(dimetilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**54**), em CDCl_3 .
-

E45. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis{[5-(dietilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**54**).

E46. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis[3-(dietilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**55**), em acetona- d_6 .

E47. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis[3-(dietilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**55**), em metanol- d_4 .

E48. Espectro de EM/IE de 3,6-bis[3-(dietilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**55**).

E49. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis[4-(dietilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**56**), em metanol- d_4 .

E50. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis[4-(dietilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**56**), em metanol- d_4 .

E51. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis[4-(dietilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**56**).

E52. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis{[5-(dietilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**57**), em CDCl_3 .

E53. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis{[5-(dietilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**57**), em CDCl_3 .

E54. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis{[5-(dietilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**57**).

E55. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**58**), em acetona- d_6 / metanol- d_4 .

E56. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**59**), em acetona- d_6 / metanol- d_4 .

E57. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**59**).

E58. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**59**), em CDCl_3 .

E59. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**59**), em CDCl_3 .

E60. Correlações de C- H de 3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-

xanten-9-ona (**59**), obtidas pelo experimento de gHSQC, em CDCl₃.

E61. Correlações de C- H, a longa distância, de 3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**59**), obtidas pelo experimento de gHMBC, em CDCl₃.

E62. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**59**).

E63. Espectro de RMN de ¹H de 3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**60**), em CDCl₃.

E64. Espectro de RMN de ¹³C de 3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**60**), em CDCl₃.

E65. Correlações de C- H de 3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**60**), obtidas pelo experimento de gHSQC, em CDCl₃.

E66. Correlações de C- H, a longa distância, de 3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**60**), obtidas pelo experimento de gHMBC, em CDCl₃.

E67. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**60**).

E68. Espectro de RMN de ¹H de 3,6-bis[3-(*t*-butilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**61**), em acetona-d₆.

E69. Espectro de RMN de ¹³C de 3,6-bis[3-(*t*-butilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**61**), em metanol-d₄.

E70. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis[3-(*t*-butilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**61**).

E71. Espectro de RMN de ¹H de 3,6-bis[4-(*t*-butilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**62**), em metanol-d₄.

E72. Espectro de RMN de ¹³C de 3,6-bis[4-(*t*-butilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**62**), em metanol-d₄.

E73. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis[4-(*t*-butilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**62**).

E74. Espectro de RMN de ¹H de 3,6-bis{[5-(*t*-butilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**63**), em DMSO-d₆.

E75. Espectro de RMN de ¹³C de 3,6-bis{[5-(*t*-butilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**63**), em DMSO-d₆.

E76. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis{[5-(*t*-butilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**63**).

E77. Espectro de RMN de ^1H de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9*H*-xanten-9-ona (**64**), em CDCl_3 / metanol- d_4 .

E78. Espectro de RMN de ^{13}C de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9*H*-xanten-9-ona (**64**), em CDCl_3 / metanol- d_4 .

E79. Espectro de Em/ IE de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9*H*-xanten-9-ona (**64**).

E80. Espectro de RMN de ^1H de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9*H*-xanten-9-ona (**65**), em $\text{DMSO-}d_6$.

E81. Espectro de RMN de ^{13}C de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9*H*-xante-9-ona (**65**), em $\text{DMSO-}d_6$.

E82. Correlações de C- H de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9*H*-xante-9-ona (**65**), obtidas pelo experimento de gHSQC, em CDCl_3 .

E83. Correlações de C- H, a longa distância, de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9*H*-xante-9-ona (**65**), obtidas pelo experimento de gHMBC, em CDCl_3 .

E84. Espectro de EM/ IE de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9*H*-xante-9-ona (**65**).

E85. Espectro de RMN de ^1H de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentil)oxi]-9*H*-xanten-9-ona (**66**), em CDCl_3 .

E86. Espectro de RMN de ^{13}C de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentil)oxi]-9*H*-xanten-9-ona (**66**), em CDCl_3 .

E87. Espectro de EM/ IE de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentil)oxi]-9*H*-xanten-9-ona (**66**).

E88. Espectro de RMN de ^1H da fenilidrazona do ácido protocetrário (**67**), em $\text{DMSO-}d_6$.

E89. Espectro de RMN de ^{13}C da fenilidrazona do ácido protocetrário (**67**), em $\text{DMSO-}d_6$.

E90. Espectro de RMN de ^1H da 2,4-dinitrofenilidrazona do ácido protocetrário (**68**), em $\text{DMSO-}d_6$.

E91. Espectro de RMN de ^{13}C da 2,4-dinitrofenilidrazona do ácido protocetrário (**68**), em $\text{DMSO-}d_6$.

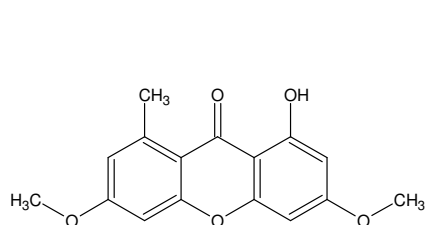
-
- E92.** Correlações de C- H de 2,4-dinitrofenilidrazona do ácido protocetrárico (**68**), , obtidas pelo experimento de gHSQC, em DMSO-d₆.
- E93.** Espectro de RMN de ¹H do ácido 3-[(dimetilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**78**), em acetona-d₆.
- E94.** Espectro de RMN de ¹³C do ácido 3-[(dimetilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**78**), em acetona-d₆.
- E95.** Correlações de C-H do ácido 3-[(dimetilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**78**), obtidas pelo experimento de gHSQC, em acetona-d₆.
- E96.** Espectro de RMN de ¹H do ácido 3-[(dietilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**79**), em acetona-d₆.
- E97.** Espectro de RMN de ¹³C do ácido 3-[(dietilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**79**), em acetona-d₆.
- E98.** Espectro de RMN de ¹H do ácido 3-[(diproilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**80**), em acetona-d₆.
- E99.** Espectro de RMN de ¹³C do ácido 3-[(diproilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**80**), em acetona-d₆.
-

ÍNDICE DE ABREVIATURAS E SIGLAS

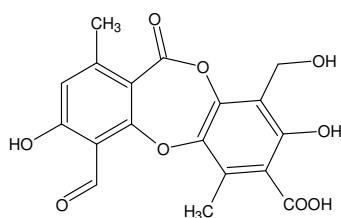
2,4-DNFH	2,4-dinitrofenilidrazina
Acetona-d ₆	Acetona deuterada
ACN	Acetonitrila
ATCC	American Type Culture Collection
CCD	Cromatografia em camada delgada
CCDP	Cromatografia em camada delgada preparativa
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
CFU	Unidade Formadora de Colônia
CI ₅₀	Concentração que causa 50% de inibição do crescimento de células
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CMI	Concentração mínima inibitória
d	Dubleto
D ₂ O	óxido de deutério
DAD	Detector de arranjo de diodos
DEG	Dietilenoglicol
dl	Dubleto largo
DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DMSO-d ₆	Dimetilsulfóxido deuterado
EM	Espectrometria de massas
FH	Fenilidrazina
gHMBC	“Heteronuclear multiple-bond connectivity” com utilização de gradiente de campo pulsado na coordenada z
gHSQC	“Heteronuclear single quantum coherence” com utilização de gradiente de campo pulsado na coordenada z
hν	Luz
IE	Impacto eletrônico
J	Constante de acoplamento (Hz)
logP	Coeficiente de partição

LTB ₄	Leucotrieno-B ₄
m	Multiplete
MCPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
Me	Metila
metanol-d ₄ / MeOD	Metanol deuterado
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-tetrazolium
NBS	<i>N</i> -bromossuccinimida
P.A	Para análise
ppm	Parte por milhão
QSAR	Relação quantitativa estrutura-atividade
R _f	Fator de retenção
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de ¹³ C
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de ¹ H
s	Singleto
SAR	Relação estrutura-atividade
sl	Singleto largo
t	Triplete
THC	Tetraidrocanabinol
UV-Vis	Ultravioleta e visível
δ	Deslocamento químico

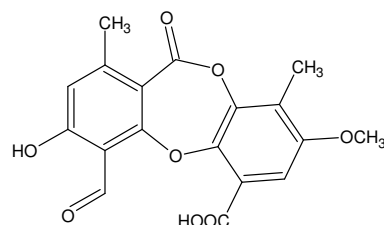
Estruturas químicas de materiais de partida e compostos sintetizados



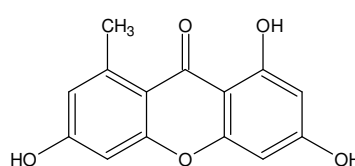
Liqueixantona (23)



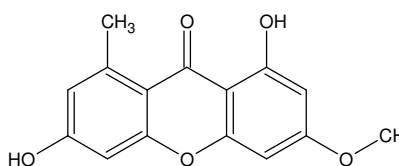
ácido protocetrário (24)



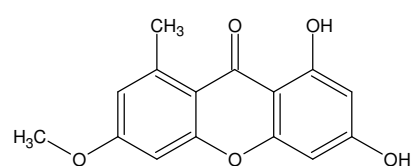
ácido psorômico (25)



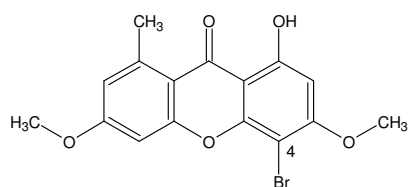
Norliqueixantona (27)



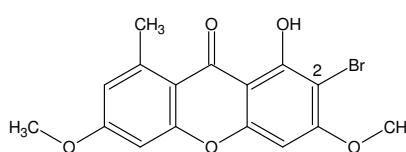
3-O-metilnorliqueixantona (28)



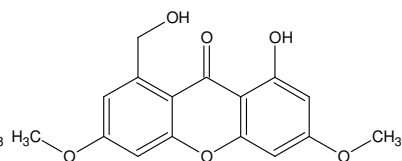
6-O-metilnorliqueixantona (40)



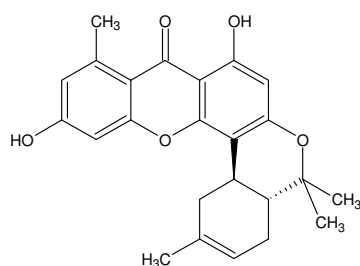
4-bromoliqueixantona (31)



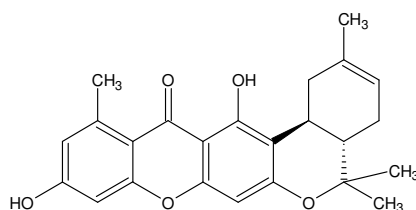
2-bromoliqueixantona (32)



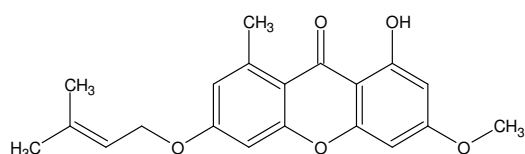
1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9H-xanten-9-ona (33)



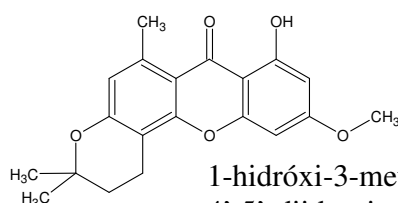
(3'*R*,4'*R*)-1,6-diidroxi-1',7',7',8-tetrametil-2',3',4',7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (43)



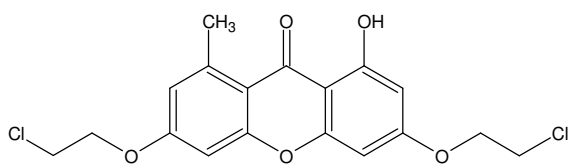
(3'*S*,4'*S*)-1,6-diidroxi-1',7',7',8-tetrametil-2',3',4',7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (43)



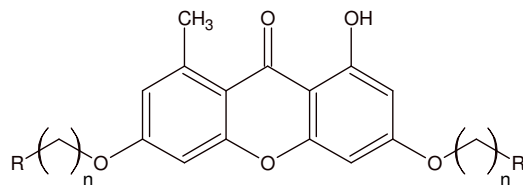
3-O-metil-6-O-prenilnorliqueixantona (45)



1-hidróxi-3-metóxi-8,6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)-9*H*-xanten-9-one (47)



3,6-bis(2-cloroetóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**48**)



R= Br, (**49**) n=3, (**50**) n=4, (**51**) n=5

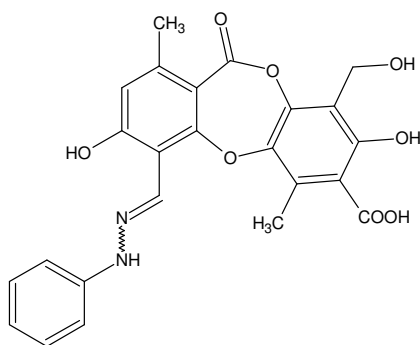
R=dimetilamino, (**52**): n=3, (**53**): n=4, (**54**): n=5

R=dietilamino, (**55**): n=3, (**56**): n=4, (**57**): n=5

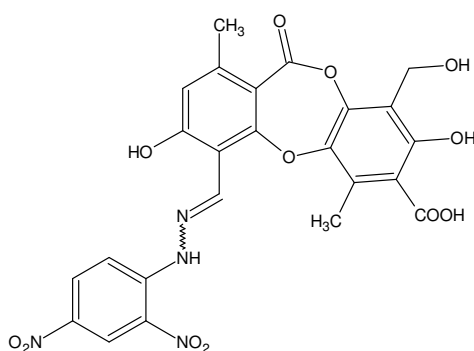
R=dipropilamino, (**58**): n=3, (**59**): n=4, (**60**): n=5

R=*t*-butilamino, (**61**): n=3, (**62**): n=4, (**63**): n=5

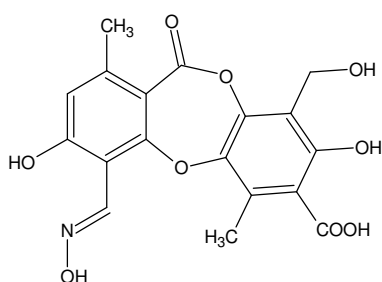
R=piperidinil, (**64**): n=3, (**65**): n=4, (**66**): n=5



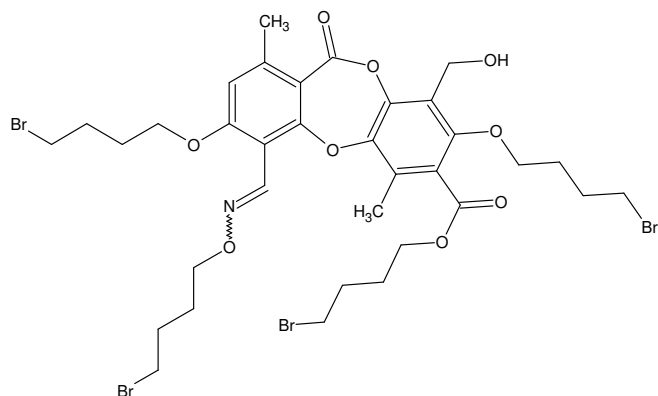
fenilidrazona do ácido protocetrário (**67**)



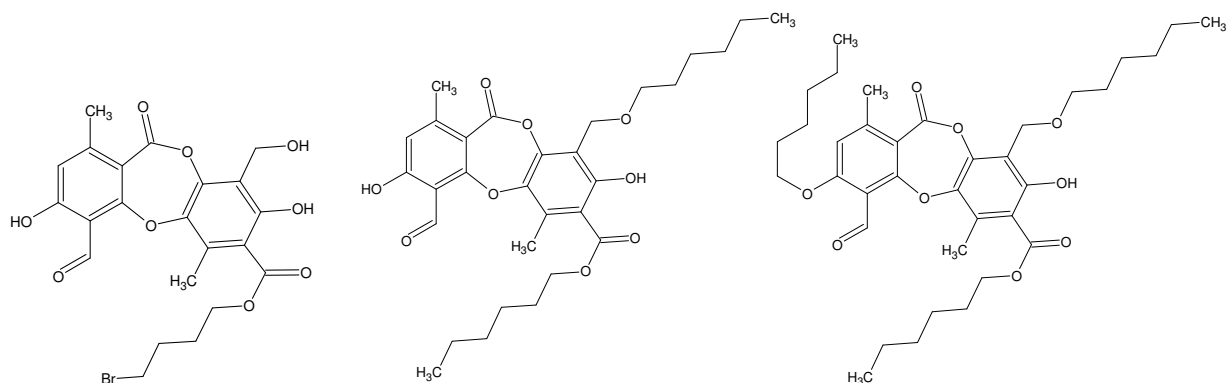
2,4-dinitrofenilidrazona do ácido protocetrário (**68**)



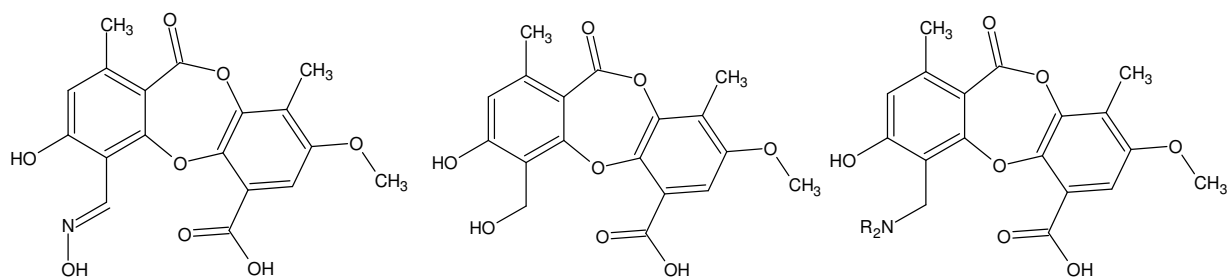
oxima do ácido protocetrário (**69**)



1'-carboxilato de 4-bromobutil-2',4-bis(4-bromobutóxi)-3-[(4-bromobutóxi)imino]metil}-3'-(hidroximetil)-6,6'-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino (**71**)



Éster 4-bromobutílico do ácido protocetrárico (72) Mistura de ésteres hexílicos do ácido protocetrárico (73 e 74)



oxima do ácido psorômico (76) ácido psorômico reduzido (81)

R= metil (78)

R= etil (79)

R=propil (80)

RESUMO

Xantonas e depsidonas são compostos de origem natural ou sintética de grande importância, principalmente com relação às atividades biológicas que muitos representantes destas classes apresentam.

Do líquen *Parmotrema lichexantonicum* foi isolada a xantona liquexantona, que serviu como material de partida para obtenção de uma série de derivados a partir de modificações estruturais através de vários tipos de reações, baseando-se nas possibilidades de sítios de modificação contidos na sua estrutura e nas informações disponíveis na literatura sobre classes de compostos de interesse biológico que pudessem ser estruturalmente relacionados à xantonas. Os 29 compostos produzidos, sendo 24 inéditos, incluem diversas classes de derivados xantônicos, e foram avaliados quanto a algumas atividades biológicas, como antibiótica (incluindo cepas bacterianas resistentes), antimicobacteriana, citotóxica, e antiparasitária. Muitas substâncias apresentaram interessantes perfis de ação biológica, especialmente o conjunto das ω -aminoalcooxilxantonas, derivados com cadeias laterais nitrogenadas, que se mostraram ativas frente a praticamente todos os microrganismos/ linhagens celulares testados. Também mostraram resultados interessantes dois derivados com características estruturais de canabinnóides (terpenos benzopirânicos) e xantonas, que foram bastante ativos sobre cepas bacterianas resistentes.

Para ampliar o estudo de modificação estrutural de metabólitos especiais de líquens foram selecionadas duas depsidonas isoladas pelo nosso grupo de pesquisas, o ácido protocetrárido e o ácido psorômico, que serviriam como material de partida para preparação de derivados, especialmente pelo potencial biológico desta classe de substâncias. Os dois compostos apresentam em sua estrutura funções químicas propícias para modificação como carbonilas aldeídicas e carboxilas, e as transformações foram concentradas nestes sítios. Com o ácido protocetrárico foram realizadas reações de esterificação e outras para obtenção de compostos nitrogenados, como hidrazonas e oximas. Foram sintetizados 7 derivados (2 hidrazonas, 3 ésteres e 2 oximas), entretanto apenas a oxima e uma das hidrazonas correspondentes foram avaliadas quanto a sua atividade citotóxica, com pouca ou nenhuma atividade sobre as linhagens testadas. Já o ácido psorômico foi submetido a reações para obtenção da sua oxima correspondente, de três aminas por aminação redutiva do grupo aldeído, e, como subproduto, foi obtido o ácido psorômico reduzido. O ácido psorômico, as aminas e o derivado reduzido foram submetidos a avaliação da atividade antibiótica, mas apenas duas aminas foram levemente ativas frente *P. aeruginosa*.

ABSTRACT

Xanthones and depsidones are compounds from natural or synthetic origin of great importance, mainly related to biological activities that many members of these classes present.

From the lichen *Parmotrema lichexanthonicum* Eliasaro and Adler, were isolated the xanthone lichexanthone, which served as starting material for obtaining a series of derivatives from structural modifications through various types of reactions, based on possible sites of modification contained in its structure and available literature information about classes of compounds of biological interest that could be structurally related to xanthones. The 29 compounds produced, 24 of them previously unpublished, include several classes of xanthone derivatives, and were evaluated for some biological activities, such as antibiotics (including resistant strains), antimycobacterial, cytotoxic, and antiparasitic. Many substances had interesting biological profiles, especially the set of ω -aminoalkoxylxanthones, derivatives possessing nitrogenated side chains, which was active against virtually all microorganisms/ cell lines tested. Derivatives that also showed interesting results were the two ones with structural characteristics of canabinols (benzopyranic terpenes) and xanthones which were very active on resistant bacterial strains.

To extend the study on structural modification of special lichens metabolites, we've selected two depsidones isolated by our research group, protocetraric acid and psoromic acid, to serve as the starting material for preparation of derivatives, especially due to the biological potential of this class of substances. The two compounds present in their structure chemical functions appropriated for modification, as aldehyde carbonyls and carboxyls, and the changes were concentrated in these sites. Esterification and reactions to obtain and other nitrogen compounds such as hydrazones and oximes were performed with protocetraric acid. 7 derivatives were synthesized (2 hydrazones, oximes 2 and 3 ester), however only the corresponding oxime and one of the hydrazones were evaluated for their cytotoxic activity, but they had little or no activity on the tested lines. Psoromic acid underwent reactions to obtain its corresponding oxime, three amines by reductive amination of the aldehyde group, and as a byproduct, reduced psoromic acid were produced reduced. Psoromic acid, amines and the reduced derivative were evaluated for their antibiotic activity, but only two amines were slightly active against *P. aeruginosa*.

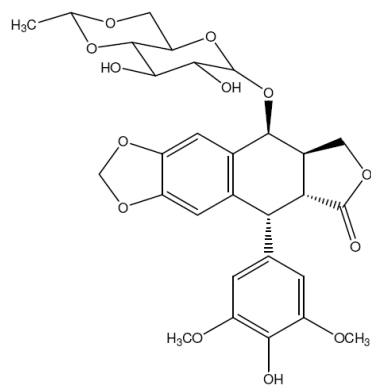
1. INTRODUÇÃO

A natureza continua a ser uma fonte muito rica, que provém moléculas de grande diversidade estrutural, as quais são utilizadas como ferramentas para elucidar e entender funções biológicas, levando, muitas vezes, à descoberta de agentes terapêuticos e drogas clinicamente úteis (LIU *et al.*, 2005). Nesse contexto, os produtos do metabolismo secundário de plantas, fungos, líquens, algas, bactérias e organismos marinhos têm um papel de destaque (VERPOORTE, 1998). Desde a década passada, organizações internacionais de saúde e agências governamentais como a World Health Organization (WHO) e o U.S. Drug and Food Administration (FDA), têm reconhecido a importância dos produtos naturais e um grande número de compostos derivados da natureza ou seus produtos de modificação se encontram em diferentes estágios de testes clínicos em vários centros de pesquisa (DOBHAL *et al.*, 2004). Uma análise dos produtos indicados como fontes de novos fármacos no período entre 1981 e outubro de 2008, indica que mais de 60% das novas entidades químicas (NCEs) estão relacionadas aos produtos naturais de alguma forma, mesmo sendo produzidas sinteticamente. (CRAGG *et al.*, 2009). Para o tratamento de câncer, por exemplo, aproximadamente a metade dos fármacos utilizados atualmente é de origem natural (INGRASSIA *et al.*, 2009).

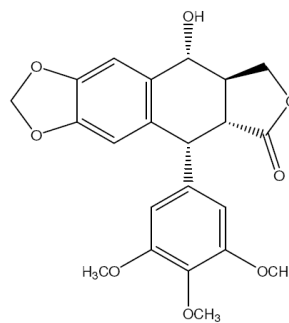
Os produtos naturais muitas vezes exibem alta potência e seletividade, mas não sofreram seleção natural para servirem aos interesses terapêuticos humanos e, dessa forma, precisam muitas vezes ser refinados e modificados para atender às características desejadas em um fármaco. Os objetivos principais das modificações são potencializar as atividades, minimizar a toxicidade, melhorar outras propriedades farmacocinéticas, como características físico-químicas satisfatórias (CRAGG *et al.*, 2009). Além de objetivar a descoberta de novos fármacos potenciais, muitos estudos de modificações estruturais também são realizados com o intuito de elucidar mecanismos de ação, além de prover dados para estudos de correlação estrutura-atividade biológica (SAR e QSAR) (LEE, 2004).

Alguns exemplos que ilustram o sucesso de modificações da estrutura de compostos naturais são o etoposídeo (**1**), agente antineoplásico utilizado na terapêutica, derivado semi-sintético da podofilotoxina (**2**) (LEE, 2004); a prednisona (**3**), fármaco derivado do cortisol (**4**), cerca de 30 vezes mais potente (THOMAS, 2003); a topotecana (**5**), derivado solúvel em água da camptotecina (**6**), agente antitumoral inibidor da enzima topoisomerase I (SRIVASTAVA *et al.*, 2005) (**figura 1**). Já a utilização dos produtos naturais como modelos de partida, pode ser exemplificada por fármacos da classe das estatinas. Estas moléculas,

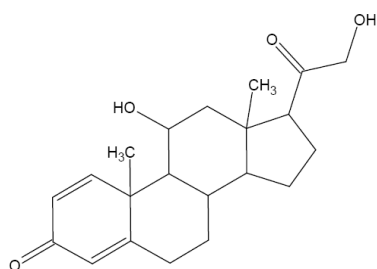
produzidas por microorganismos inibem uma etapa chave da síntese do colesterol. Entre elas estão a compactina (*Penicillium citrinum*) (7), a lovastatina (*Aspergillus terreus*) (8) e a pravastatina (*Nocardia autotrophica*) (9). A partir delas, foram sintetizados fármacos ainda mais potentes, como a atorvastatina (10) e a cerivastatina (11) (KUBINYI, 2008) (figura 1).



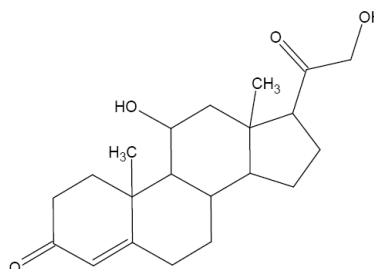
etoposídeo (1)



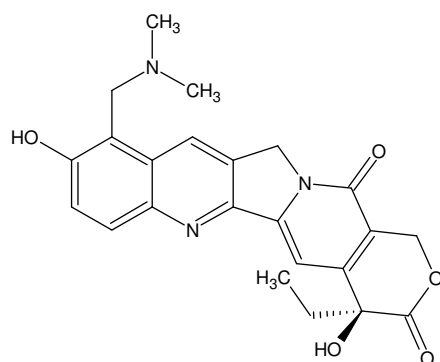
podofilotoxina (2)



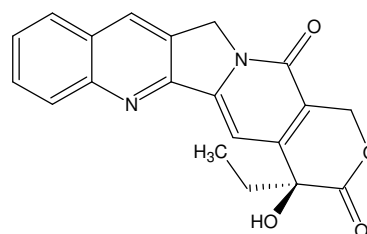
predinisona (3)



cortisol (4)



topotecana (5)



camptotecina (6)

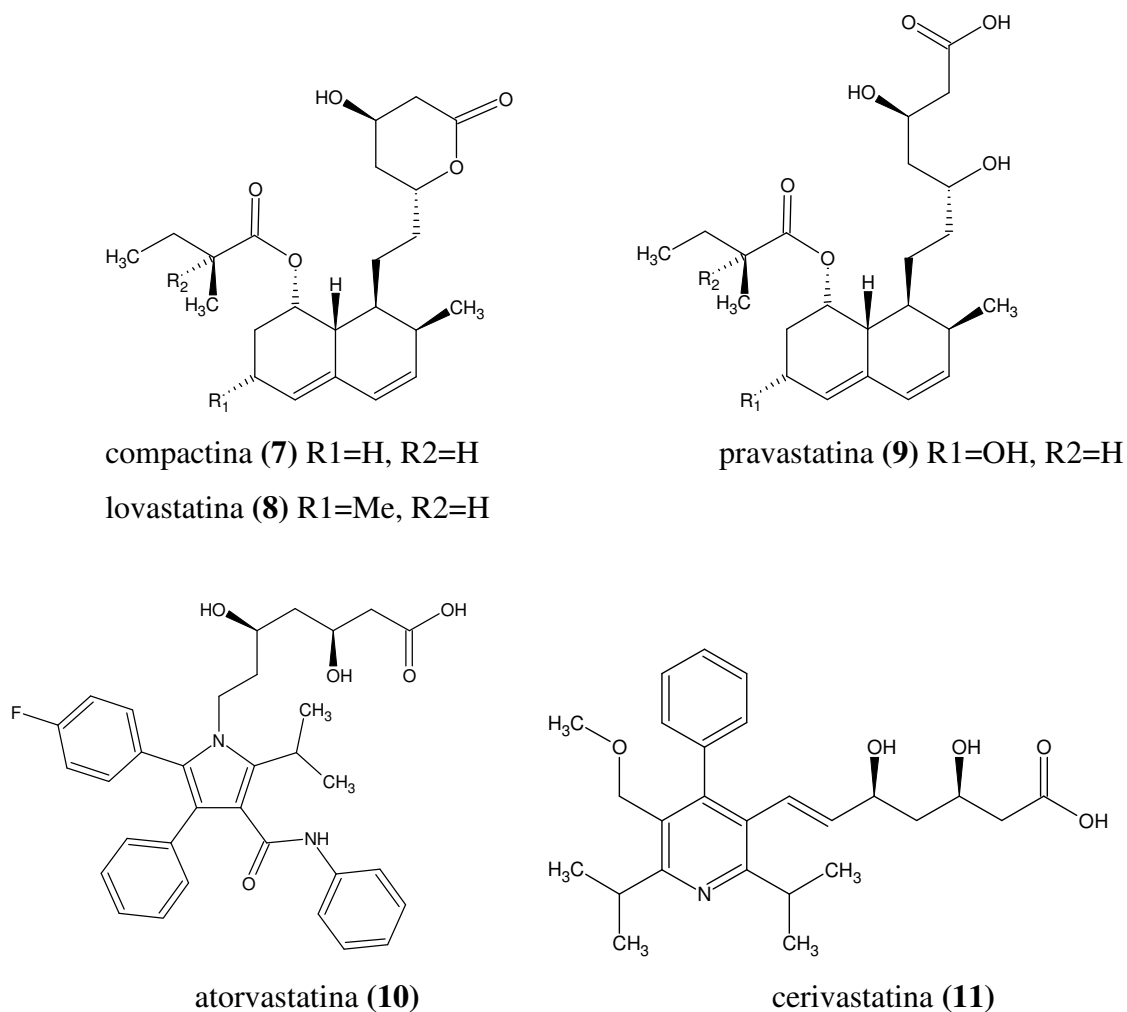


Figura 1. Estruturas químicas de alguns produtos naturais e substâncias sintéticas com atividades biológicas de interesse.

Dessa forma, a modificação estrutural de produtos naturais para a obtenção de novos compostos com potencial farmacológico é ainda um campo extremamente promissor, com grandes desafios, que se mostra como ferramenta valiosa para a produção de medicamentos.

Líquens são associações simbióticas entre fungos (micobiontes) e algas verdes ou cianofíceas (fotobiontes), e aproximadamente 20.000 espécies foram registradas pelo mundo. Os líquens são utilizados na produção de álcoois e tintas, bem como na indústria cosmética e farmacêutica. Além disso, têm sido utilizados, sob a forma de extratos, na medicina popular por séculos: suas atividades biológicas foram reconhecidas há muito tempo por nativos americanos, indianos e chineses (RANCOVIĆ *et al.*, 2007). Essas associações apresentam um metabolismo secundário muito característico, sendo que alguns dos metabólitos podem ser produzidos apenas pelo fungo ou pela alga, enquanto os demais são produzidos apenas pela

interação dos dois organismos, e a maioria deles é considerada exclusiva de líquens (MÜLLER 2001).

Esses compostos são xantonas, depsidonas, *meta*- e *para*- depsídeos, ácidos alifáticos, ésteres benzílicos, dibenzofuranos, ácidos úsnicos, antraquinonas, terpenos e derivados do ácido pulvínico (HONDA e VILEGAS, 1998).

O *screening* de líquens revela frequentemente a ocorrência de metabólitos com propriedades como antiviral, antibiótica, inclusive com relação a cepas de bactérias resistentes (KOKUBUN *et al.*, 2007), analgésica, antipirética, antitumoral, alelopática, além de apresentarem-se ativas para a inibição de algumas enzimas (HUNECK 1999, MÜLLER 2001, RANCOVIĆ *et al.*, 2007).

Apesar das atividades apresentadas pelas substâncias de natureza fenólica produzidas pelos líquens, há limitações para seu uso direto como fármacos, relacionadas à baixa solubilidade em água apresentada e à toxicidade da maioria dos derivados fenólicos. Entretanto, essas substâncias, mediante modificações estruturais e/ou funcionalizações podem ter sua solubilidade alterada, a atividade e a toxicidade potencializada, ou não, e a síntese de derivados pode ser uma alternativa para a obtenção de compostos com grande potencial farmacológico (MICHELETTI *et al.*, 2009).

O ácido úsnico (**12**), uma das substâncias mais conhecidas entre aquelas produzidas por líquens, também é a que apresenta o maior número de estudos para a obtenção de derivados, visando a potencialização de uma dada atividade, como citotóxica (TAKAI *et al.*, 1979; BAZIN *et al.*, 2008) e antibiótica (SHIBATA & MIURA, 1948; TOMASI *et al.*, 2006) e/ou estudos de correlação estrutura - atividade biológica. Derivados dos depsídeos, ácidos polipórico (**13**), barbático (**14**), difractaico (**15**) e obtusárico (**16**) também já foram sintetizados para avaliação de atividades citotóxica (CAIN, 1966; TAKAI *et al.*, 1979), antiproliferativa e de inibição da síntese de LTB₄ (KUMAR e MULLER, 1999; 2000) e também foram obtidos derivados da depsidona ácido salazínico (**17**) e avaliados quanto as atividades citotóxica e antibiótica (MICHELETTI *et al.*, 2009) (**figura 2**).

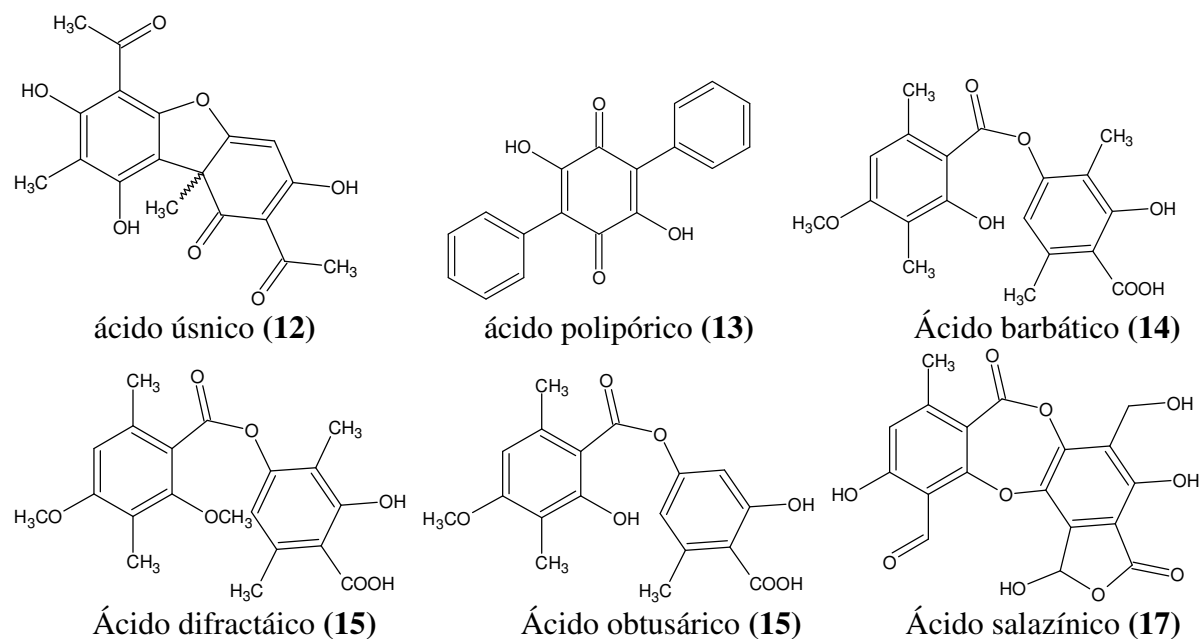


Figura 2. Estruturas químicas de alguns ácidos líquênicos.

Dentre as várias classes de metabólitos secundários, as xantonas (dibenzo- γ -pironas ou 9H-xanten-9-onas) (**figura 3**) possuem grande valor taxonômico e propriedades farmacológicas. São comumente encontradas em plantas superiores, especialmente nas famílias Gentianaceae e Clusiaceae, fungos e líquens, sendo que até 2004 eram conhecidas por volta de mil estruturas de origem natural (VIEIRA e KIJJOA, 2005).

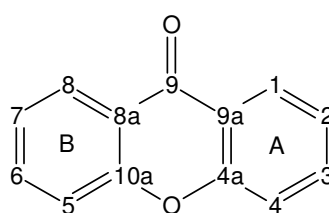


Figura 3. Núcleo Xantônico

As xantonas, tanto naturais quanto sintéticas, apresentam atividades de grande interesse, dentre as quais se destacam, por exemplo, as atividades de modulação de enzimas importantes como alvos no desenvolvimento de fármacos, como a proteína quinase C (PKC), importante em funções celulares como apoptose; da topoisomerase II, que participa dos processos de transcrição e replicação do DNA (GOODELL *et al.*, 2006), da acetilcolinesterase, das ciclooxygenases, relacionadas ao processo inflamatório; e da monoamino-oxidase, ligada ao metabolismo de neurotransmissores (NÚÑEZ *et al.*, 2004);

entre inúmeras outras. Também são descritas as atividades antiretroviral, antimicrobiana, antifúngica, antimalárica, analgésica, anti-hipertensiva, anti-ulcerogênica, antioxidante, antidiabética, anti-inflamatória, antialérgica, imunomoduladora, atividade citotóxica e antitumoral (**figura 4**). Na maioria dos casos, o esqueleto xantônico pertence ao grupo farmacofórico da substância, ou seja, de forma mais geral, a parte responsável pela atividade biológica. Entretanto, o núcleo xantônico também pode apenas ser um substituinte que modula a atividade de substâncias de outras classes (HAY *et al.*, 2004, PINTO *et al.*, 2005, DING *et al.*, 2009).

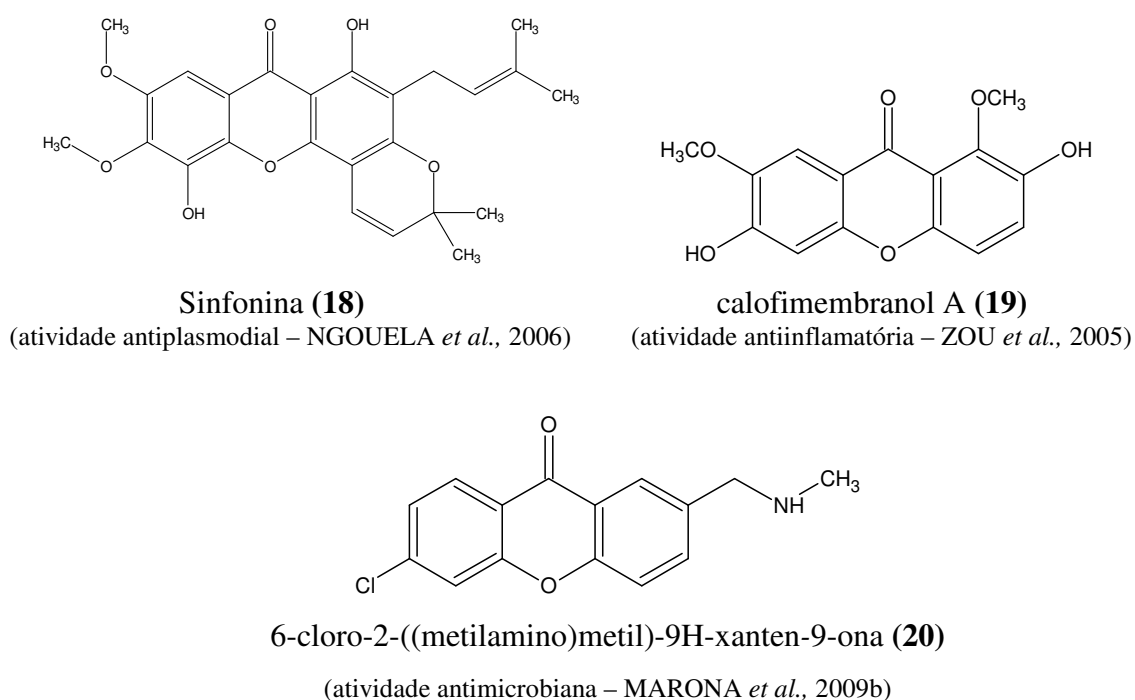


Figura 4. Estruturas químicas de algumas xantonas naturais (**18 – 20**) com atividades biológicas de interesse.

Devido a essa importância, há um grande volume de trabalhos descritos na literatura que utilizam este núcleo para o desenvolvimento de novos compostos bioativos, através da inserção de grupos que possam potencializar e/ou conferir determinadas atividades biológicas.

Outra classe de substâncias também encontrada tanto em líquens quanto em plantas superiores, embora produzidas por vias biossintéticas diferentes, que tem apresentando várias atividades biológicas interessantes, são as depsidonas (**figura 5**). Neste caso, os líquens são as maiores fontes deste tipo de substância (XU *et al.*, 2000).

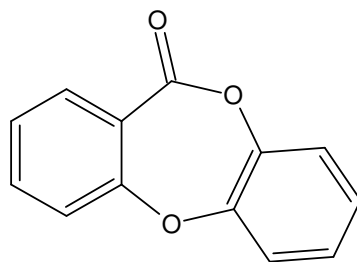
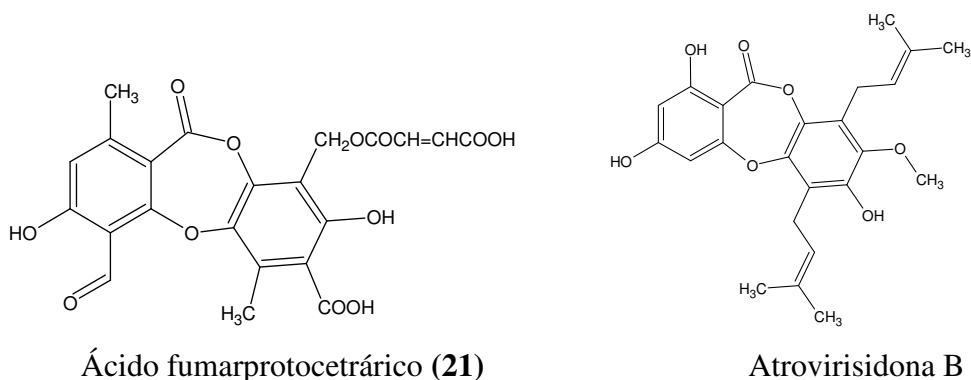


Figura 5. Esqueleto básico de uma depsidona

Entre as atividades biológicas apresentadas pelas depsidonas isoladas de líquens pode-se destacar frente à micobactérias, bactérias Gram-positivas, insetos e nematóides, anti-inflamatória, analgésica, antipirética, antitumoral e antiviral (NEAMATI *et al.*, 1997), além de moderada atividade anti-oxidante (HIDALGO *et al.*, 1994, DÉVÉHAT *et al.*, 2007). Uma das depsidonas de líquens que tem importância biológica é o ácido salazínico (**17**), o qual apresenta atividade na inibição da enzima HIV-1 integrase (NEAMATI *et al.*, 1997) e atividade antitumoral contra sarcoma 180 e carcinoma de Ehrlich (LIMA *et al.*, 1996), atividade apoptótica (CORRECHE *et al.*, 2004), contribuição na indução de efeitos de imunomodulação (SANTOS *et al.*, 2004), além de atividade antimicobacteriana (INGOLFSDOTTIR *et al.*, 1998) e antibiótica sobre a bactéria Gram-negativa *E. coli* (MICHELETTI *et al.*, 2009).

Em plantas superiores há predominância de depsidonas preniladas, sendo que uma grande parte das substâncias descritas na literatura é encontrada em plantas do gênero *Garcinia*. Elas também apresentam uma série de atividades biológicas, tais como, citotóxica (XU *et al.*, 2000, PERMANA *et al.*, 2005), antibacteriana, frente a bactérias Gram-positivas (PERMANA *et al.*, 2001), inibição da ativação do vírus Epstein-Barr (ITO *et al.*, 2001) e inibição das enzimas fosfolipase A2 (HAMANO *et al.*, 1992) e α -glucosidase (NGOUPAYO *et al.*, 2008) (**figura 6**).



(atividade antioxidante – DÉVÉHAT *et al.*, 2007)

(atividade citotóxica – PERMANA *et al.*, 2005)

Figura 6. Estruturas químicas de algumas depsidonas naturais (21 – 22) com atividades biológicas de interesse.

Assim como as xantonas, as depsidonas também têm a variedade de estruturas limitada pela rota biossintética. Entretanto, de maneira diferente, há pouquíssimos trabalhos na literatura de reações de modificação estrutural ou síntese total para esta classe de substâncias (SALA e SARGENT, 1981a-d, MICHELETTI *et al.*, 2009).

Há algum tempo, o grupo de Química de Líquens do Departamento de Química da UFMS vem desenvolvendo uma linha de pesquisa voltada para a modificação estrutural de compostos de líquens, visando a busca de novos compostos bioativos. Este trabalho se insere nessa linha, e abre uma nova perspectiva dentro do grupo de Síntese e Transformações de Moléculas Orgânicas para Emprego Biológico - SINTMOLB, com a preparação de derivados de produtos naturais com objetivo de testá-los frente a algumas atividades biológicas e relacionar os resultados dessas avaliações com as estruturas dos compostos produzidos.

Foram selecionados a xantona liquexantona (23) e as depsidonas ácido protocetrárico (24) e ácido psorômico (25) (figura 7) tanto devido às inúmeras e importantes atividades biológicas que as classes às quais pertencem apresentam, tanto pelas potencialidades químicas de suas estruturas. A figura 8 traz um esquema dos possíveis sítios e tipos de modificação em cada uma das estruturas dos compostos 23 a 25.

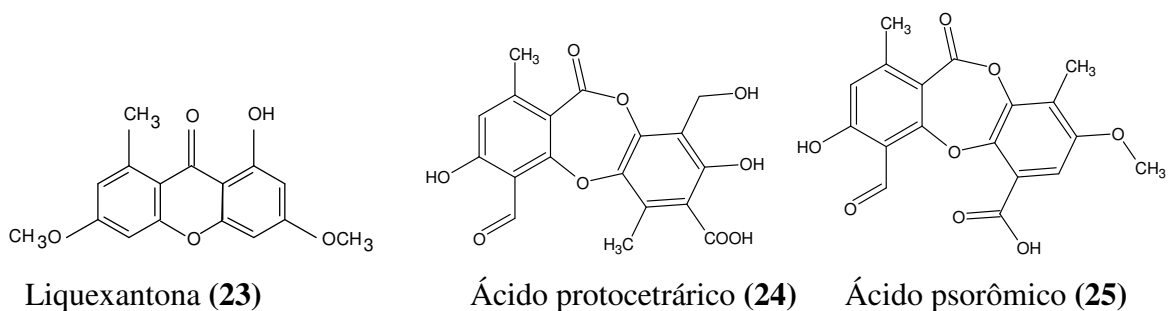


Figura 7. Estruturas químicas da xantona liquexantona (23) e das depsidonas ácido protocetrário (24) e ácido psorômico (25).

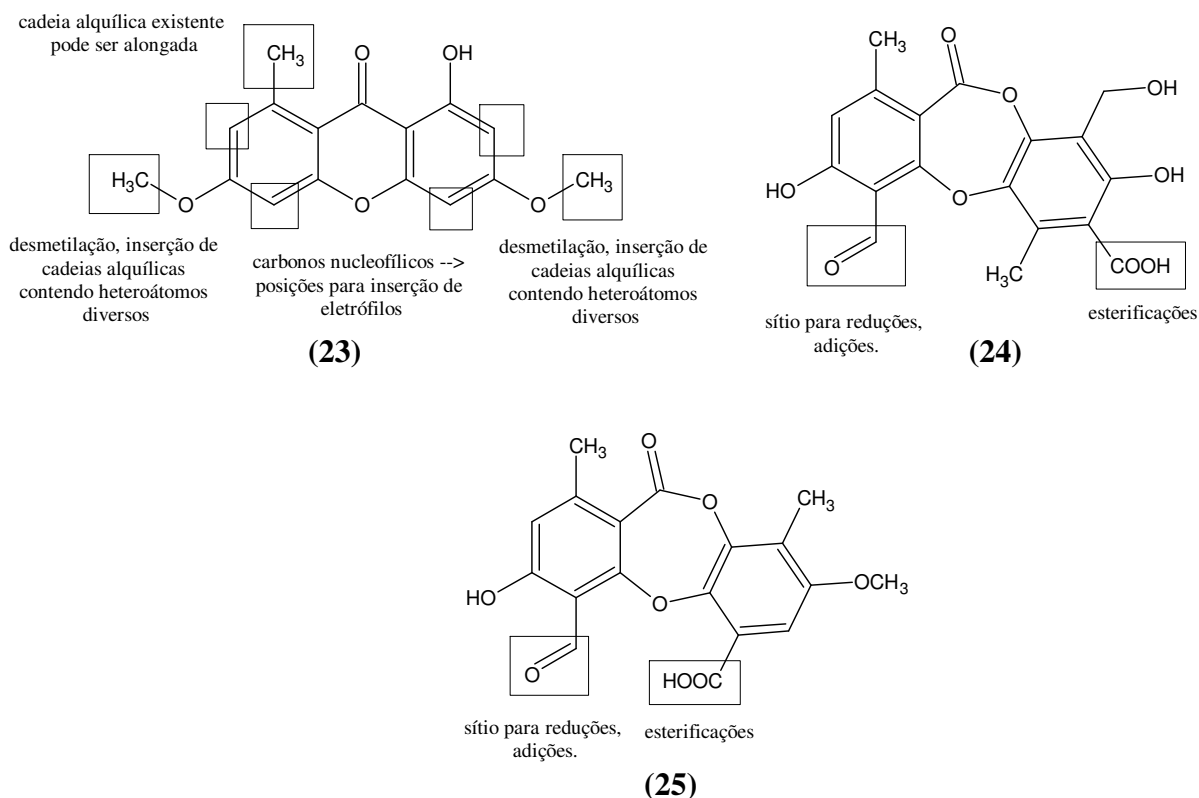


Figura 8. Estruturas químicas da xantona liquexantona (23) e das depsidonas ácido protocetrário (24) e ácido psorômico (25), com indicação dos possíveis sítios e tipos de modificação estrutural.

2. OBJETIVOS

O presente trabalho tem como objetivos estudar, através de reações de modificação estrutural (**figura 8**), a reatividade química de alguns metabólitos fenólicos de líquens e realizar um *screening* de atividades biológicas com os derivados produzidos, frente a diversos patógenos, a fim de verificar as transformações mais eficientes em conferir um perfil biológico e físico-químico mais apropriado para a produção de possíveis modelos para futuros fármacos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A liquexantona (**23**) (E1, E2, página 137) foi obtida como componente majoritário do extrato clorofórmico do líquen *Parmotrema lichexantonicum*, isolada através de cromatografia em coluna, juntamente com o depsídeo atranorina (**26**), em menor proporção. Do extrato acetônico do líquen foi isolada a depsidona ácido salazínico (**17**) (figura 9). As estruturas dos compostos foram elucidadas através da comparação dos fatores de retenção (Rf) com substância padrão e da análise espectroscópica de RMN de ^1H e de ^{13}C (MICHELETTI *et al.*, 2009).

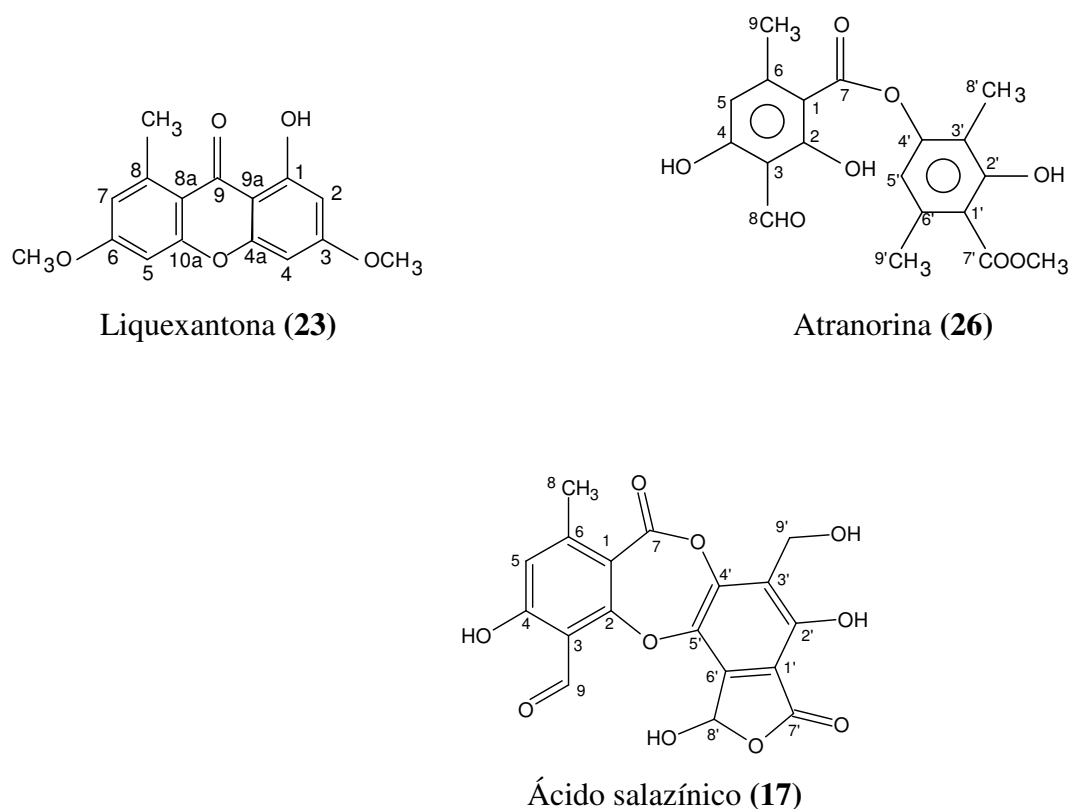


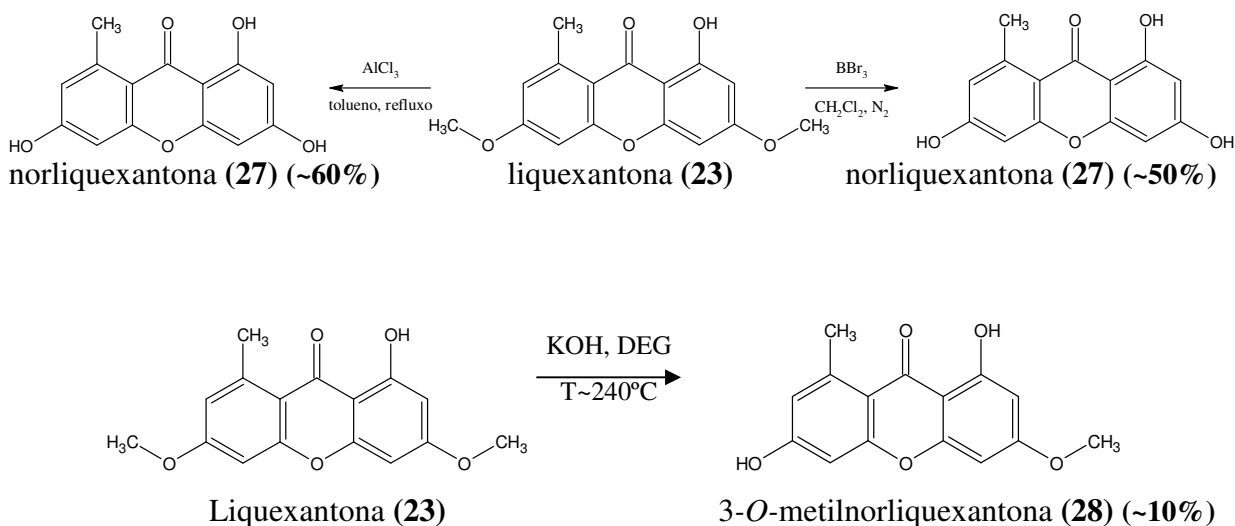
Figura 9. Estruturas químicas dos compostos isolados de *P. lichexanthonicum*: liquexantona (**23**), atranorina (**26**) e ácido salazínico (**17**).

3.1. Reações para modificação estrutural da liquexantona (**23**)

3.1.1. Reações de Desmetilação

A fim de obter compostos que seriam utilizados como material de partida para outros produtos, a liquexantona (**23**) foi submetida a três métodos de desmetilação: 1) utilizando

BBr₃ (MICHELETTI *et al.*, 2009) e 2) com AlCl₃, em tolueno (ZAMBERLAM 2009), nos quais o produto obtido foi a norliquexantona (**27**) e 3) com KOH em dietilenoglicol, no qual foi obtida a 3-*O*-metilnorliquexantona (**28**) (MICHELETTI *et al.*, 2009).



Esquema 1. Representação esquemática das reações de desmetilação parcial e total da liquexantona (**23**).

Dos dois métodos utilizados para a reação de desmetilação total de **23**, obteve-se um melhor rendimento utilizando AlCl₃ como agente desmetilante, entretanto, o processo de purificação do produto é mais trabalhoso, uma vez que é necessário evaporar a água da fase aquosa obtida da extração da mistura reacional em funil de separação. Entretanto, o BBr₃ é um reagente caro e de difícil acesso, sendo então o cloreto de alumínio uma boa alternativa.

Os produtos foram caracterizados por comparação dos fatores de retenção (R_f) com substância padrão e da análise espectral de RMN de ¹H e de ¹³C (MICHELETTI *et al.*, 2009), e os mesmos foram utilizados como material de partida para preparação de outros compostos, o que será descrito a seguir.

3.1.2. Obtenção de lipídeos fenólicos a partir da liquexantona (**23**)

Um grupo de substâncias que também vêm sendo amplamente estudado, especialmente pela sua importância biológica é o dos lipídeos fenólicos. Estes compostos, caracterizados pela presença de uma cadeia alquílica de origem não-isoprênica, podendo conter insaturações ou substituintes, como grupos ceto e hidróxi, em uma ou mais unidades

fenólicas, como o 1,3-diidróxi-2-(1'-oxohexadecil)benzeno (**29**) (**figura 10**), tem mostrado atividades como antioxidante, antibacteriana, antifúngica, inseticida, moluscicida, citotóxica, e inibição sobre enzimas como a topoisomerase II e a HIV transcriptase reversa (KOZUBEK e TYMAN 2005). A partir da possibilidade de inserção de cadeias alquílicas em um dos anéis de um esqueleto xantônico poderiam ser obtidos derivados híbridos destas duas classes importantes de produtos naturais fenólicos (lipídeos e xantonas).

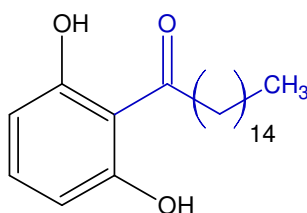
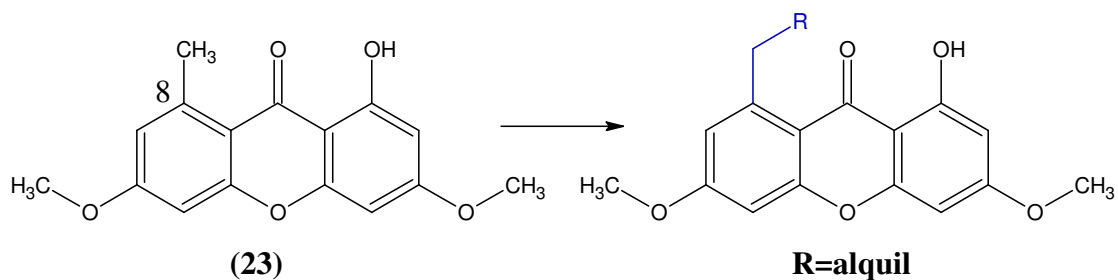


Figura 10. Estrutura química dolipídeo resorcinólico 1,3-diidróxi-2-(1'-oxohexadecil)benzeno (**29**).

A obtenção destes compostos (**esquema 2**) se enquadra nos projetos de pesquisa desenvolvidos no Departamento de Química pelo grupo de pesquisa SINTMOLB-CNPq, os quais visam a preparação de lipídeos fenólicos com potenciais aplicações como antitumorais e pesticidas.

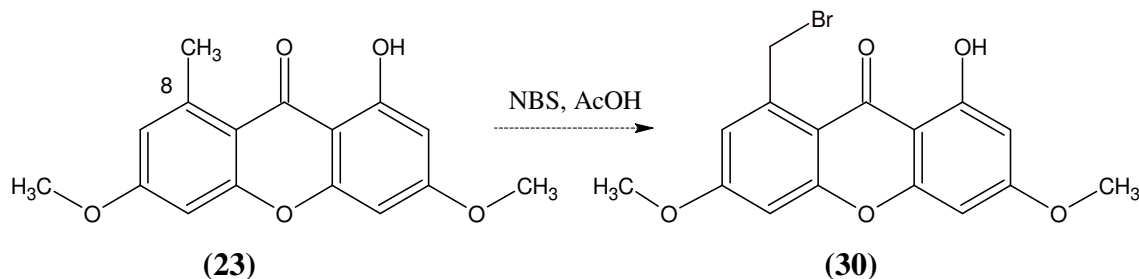


Esquema 2. Obtenção de lipídeos fenólicos a partir da liquexantona (**23**).

3.1.2.1. Reações de bromação benzílica

A fim de inserir um átomo de bromo no carbono metílico (Me-C8) do esqueleto da liquexantona (**23**), foram testados dois métodos utilizando *N*-bromosuccinimida (NBS), em meios diferentes. O brometo obtido através destas metodologias seria então utilizado como material de partida para uma reação de Grignard, a fim de alongar a cadeia alquílica ligada à posição 8 do esqueleto xantônico.

Método 1) Reação de bromação benzílica utilizando NBS em ácido acético (GUNNES et al., 2006) (Esquema 3)



Esquema 3. Representação esquemática teórica da reação de bromação benzílica da liquexantona (**23**) com NBS em ácido acético.

Neste processo ocorreu apenas bromação dos anéis aromáticos, como pode ser observado pelos sinais dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da mistura reacional (**figura 11**). Pelo espectro de RMN de ^1H , pode-se observar a presença de duas substâncias majoritárias, já que aparecem sinais para duas hidroxilas fenólicas, em 13,6 e 14,1 ppm. No espectro de RMN de ^{13}C observa-se a duplicação de praticamente todos os sinais, corroborando a hipótese da presença de duas substâncias, e de estruturas muito semelhantes. Os sinais dos metinos aromáticos do anel A (90,1 e 95,0 ppm, C4 e C2, respectivamente) são praticamente os únicos que não se encontram duplicados, e estão entre 1 e 2 ppm mais protegidos que na liquexantona (**23**) (**E2, página 137**). Isso pode sugerir que, neste caso, temos um derivado bromado na posição 2 e outro na posição 4 (**figura 12**). A substituição em cada posição causaria um efeito γ de proteção na outra, o que explicaria os deslocamentos (**figura 11**). Entretanto, não foi possível identificar os sinais dos carbonos tetrassubstituídos ligados ao átomo de bromo.

A presença de dois sinais característicos para metilas aromáticas, tanto no espectro de RMN de ^1H (2,81 ppm) quanto no de ^{13}C (23,3 e 23,5 ppm), associada à ausência de sinais em torno de 37 ppm, no espectro de RMN de ^{13}C , que caracterizariam a presença de um carbono benzílico bromado, mostram que a metila da posição 8 não foi modificada.

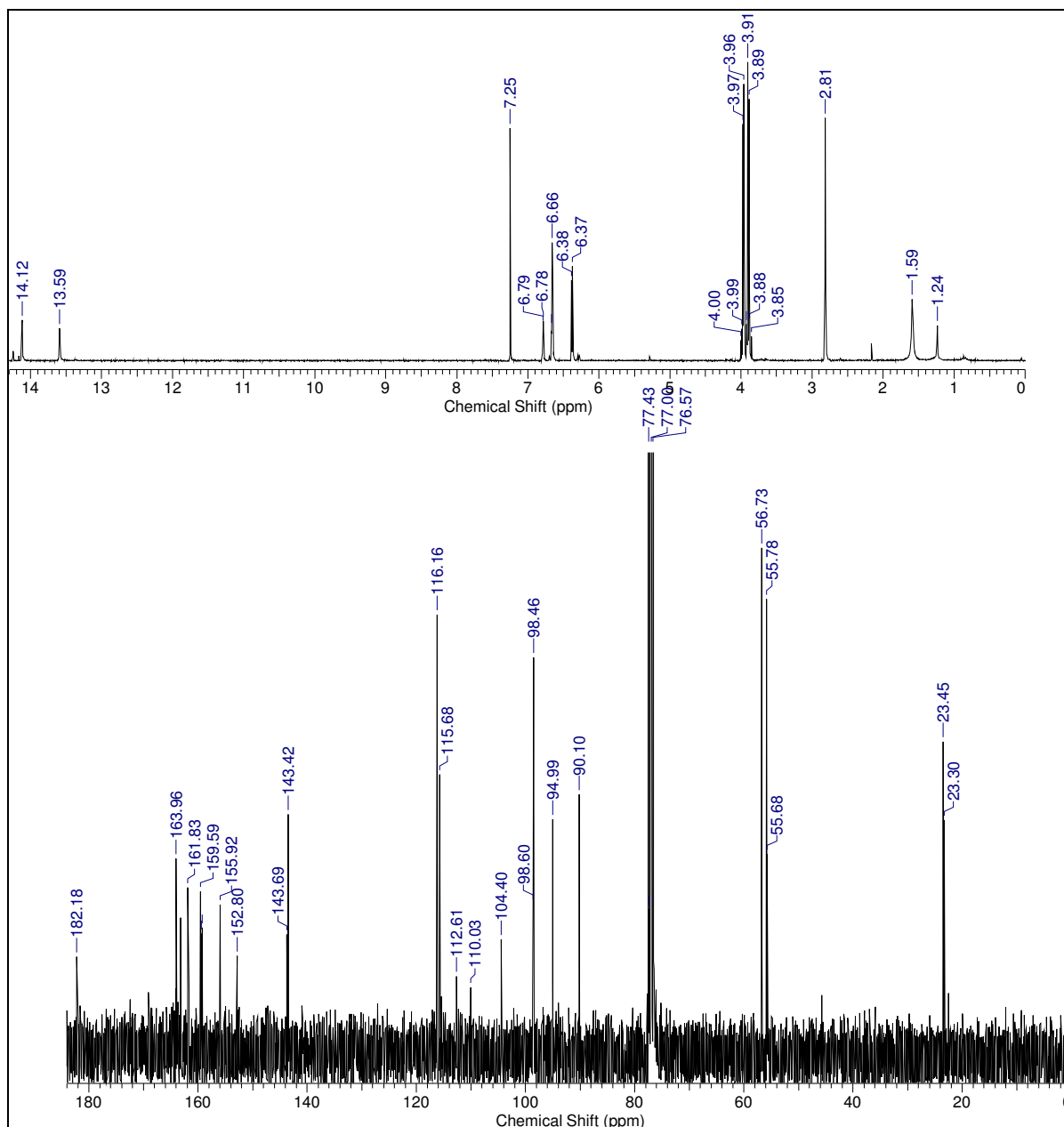


Figura 11. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da mistura reacional de bromação benzílica utilizando NBS em ácido acético, em CDCl_3 .

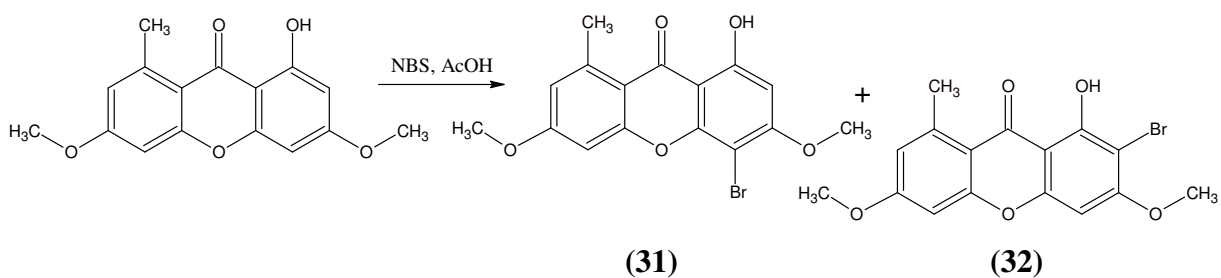
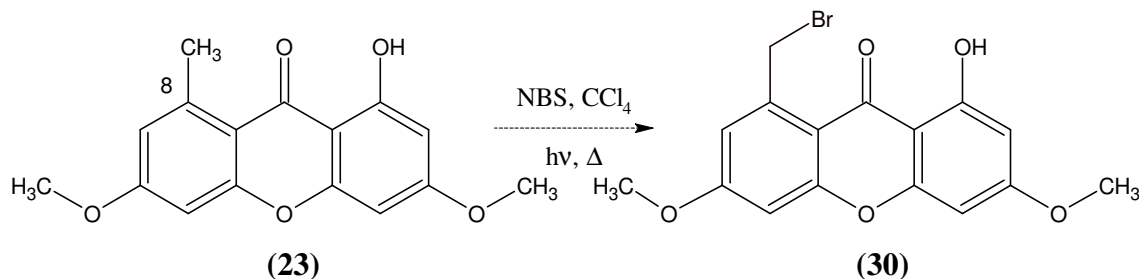


Figura 12. Estruturas possíveis dos compostos presentes na mistura reacional de bromação benzílica da liquexantona (**23**) utilizando NBS em ácido acético.

Método 2) Reação de bromação benílica utilizando NBS em CCl_4 e luz (EASTON *et al.*, 2003) (**Esquema 4**)



Esquema 4. Representação esquemática teórica da reação de bromação benzílica da liquexantona (23) com NBS em CCl_4 .

Esta metodologia se mostrou eficiente para a transformação desejada. Além da exposição da mistura à luz, o que auxilia o processo em um mecanismo radicalar (EASTON *et al.*, 2003), foi utilizado excesso considerável do reagente NBS. Tanto no espectro de RMN de ^1H quanto no de ^{13}C da mistura reacional (**figura 13**) observou-se que há mais de um produto. No espectro de RMN de ^1H observaram-se sinais para 3 hidroxilas fenólicas na região entre 13 e 14 ppm, indicando a formação de pelo menos 3 produtos majoritários. Neste espectro observou-se também um sinal na região de 5 ppm, que pode ser atribuído a um metileno ligado a um átomo eletronegativo, além da ausência do sinal referente a metila da posição 8, em 2,8 ppm, o que sugeriu a substituição neste carbono por um átomo de bromo. No espectro de RMN de ^{13}C (**figura 13**) os sinais se apresentaram quase inteiramente duplicados. Há 2 sinais na faixa de 37 ppm, que confirmam a inserção do átomo de bromo no carbono metílico da posição 8, juntamente com o fato de o carbono metílico na região de 23 ppm não ter aparecido.

Entretanto, observou-se no espectro de RMN de ^{13}C um sinal em 61,2 ppm, compatível com um metileno ligado a oxigênio. Provavelmente, durante a elaboração da mistura reacional em funil de separação, o átomo de bromo, que é um bom grupo de saída, deve ter sido substituído por uma hidroxila proveniente da água utilizada na extração (**esquema 5**).

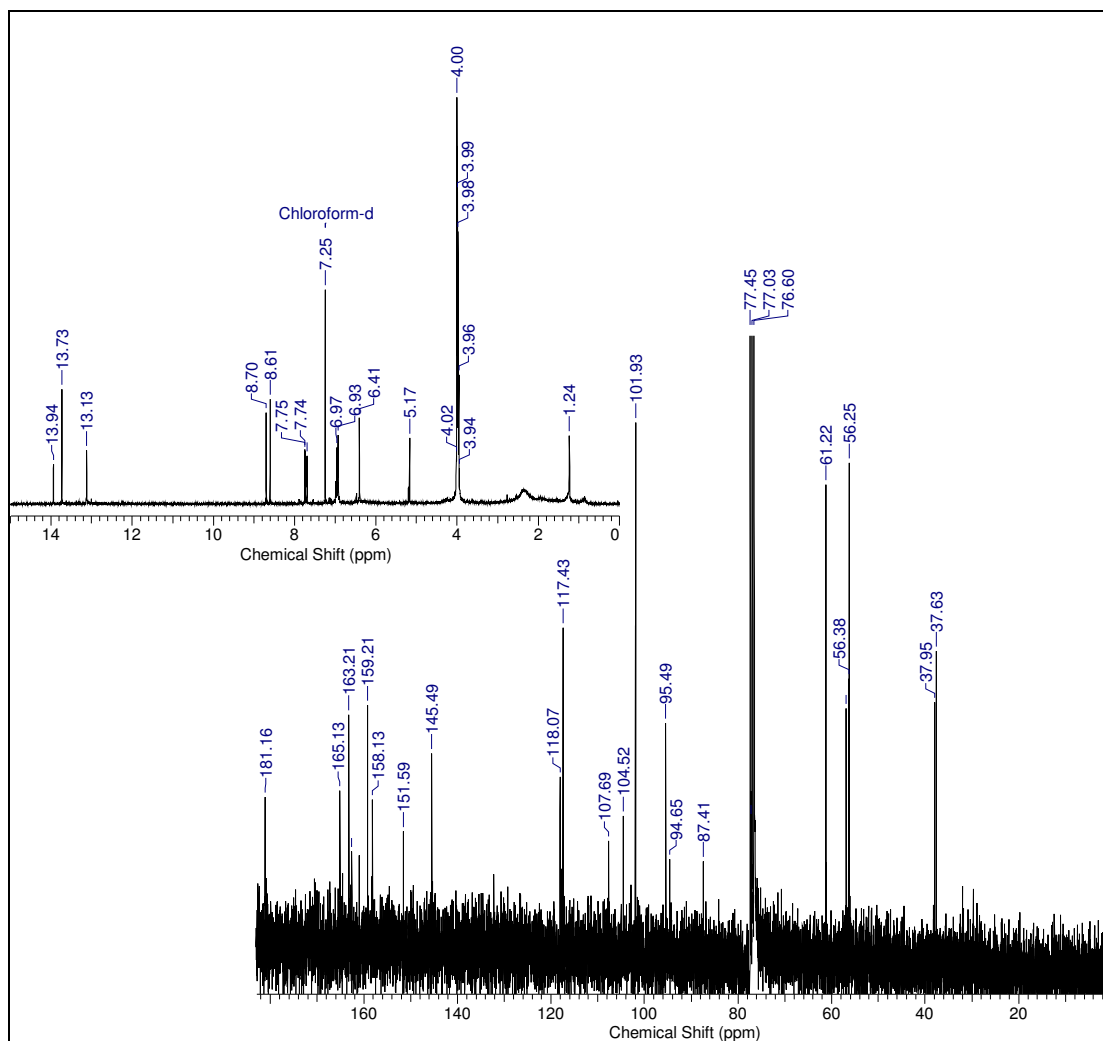
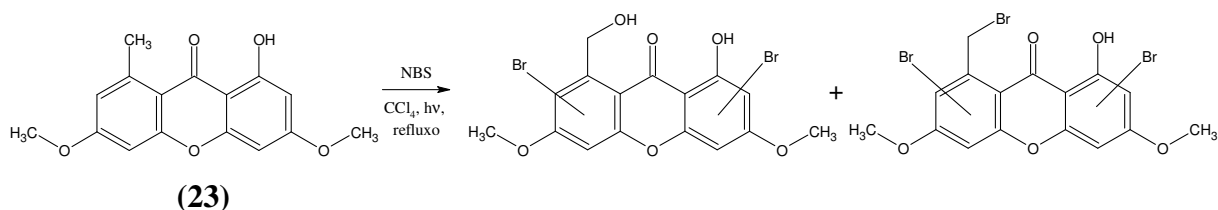


Figura 13. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da mistura reacional de bromação benílica da liquexantona (**23**) utilizando NBS em CCl_4 e luz, em CDCl_3 .

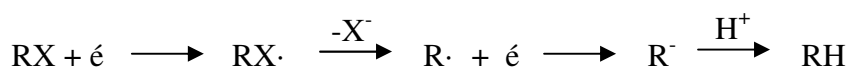
A observação destes 3 sinais concorda com os dados do espectro de RMN de ^1H , de que há, pelo menos, 3 substâncias majoritárias, duas delas com um metileno bromado na posição 8, e mais uma com essa posição substituída por um grupo CH_2OH . Entretanto, a presença de sinais de metinos aromáticos diferentes dos sinais originais da liquexantona (**23**), que tem deslocamentos químicos em, aproximadamente, 92, 96, 98 e 115 ppm (**E2**, página 137), evidencia que provavelmente também ocorreu halogenação nos anéis aromáticos. Por se tratar de uma mistura complexa não foi possível elucidar totalmente a estrutura dos derivados obtidos.

Esta reação foi repetida algumas vezes, sendo que em todas elas a metila foi totalmente substituída pelo átomo de bromo e este, por sua vez, por uma hidroxila durante a elaboração, em proporções diferentes.



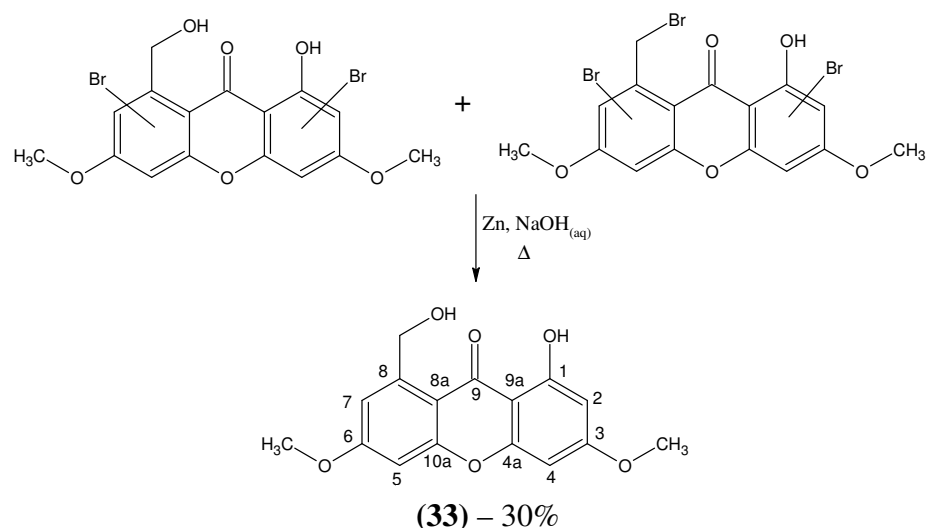
Esquema 5. Reação de bromação benzílica da liquexantona (**1**), com NBS em CCl₄.

Como se pretendia retirar os átomos de bromo ligados aos anéis aromáticos, a complexidade e a diferença de composição destas misturas, sob este aspecto, não foi relevante. Sendo assim, foi realizada uma reação de redução com Zn (GROENEWOUD & ROBINSON, 1936) em meio aquoso básico (**esquema 6**).



Esquema 6. Representação esquemática teórica da reação de redução de um composto orgânico halogenado, com Zn como doador de elétrons.

Nos espectros de RMN de ¹H e ¹³C (**E7, E8, página 140**) do produto majoritário isolado da mistura reacional após purificação por CCDP, foram observados, além dos sinais característicos do esqueleto do material de partida, com exceção dos sinais correspondentes à metila aromática, picos característicos de um grupo CH₂OH benzílico. No espectro de RMN de ¹H, observou-se um dubleto e um tripleto na região entre 4,7 e 4,9 ppm, atribuíveis, respectivamente, ao metileno e à hidroxila do grupo e um sinal 65,6 ppm no espectro de ¹³C, compatível com o deslocamento químico esperado para o carbono carbinólico. Com estas informações, foi possível definir a estrutura do derivado como sendo a da 1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9H-xanten-9-ona (**33**) (**esquema 7**), descrita pela primeira vez, obtida com aproximadamente 30% de rendimento. Os dados de RMN de ¹H e ¹³C para **33** se encontram na **tabela 1**.



Esquema 7. Representação esquemática da reação para obtenção da 1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9*H*-xanten-9-ona (**33**) (E7, E8, página 140).

Tabela 1 – Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) para a 1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9*H*-xanten-9-ona (**33**) em CDCl₃.

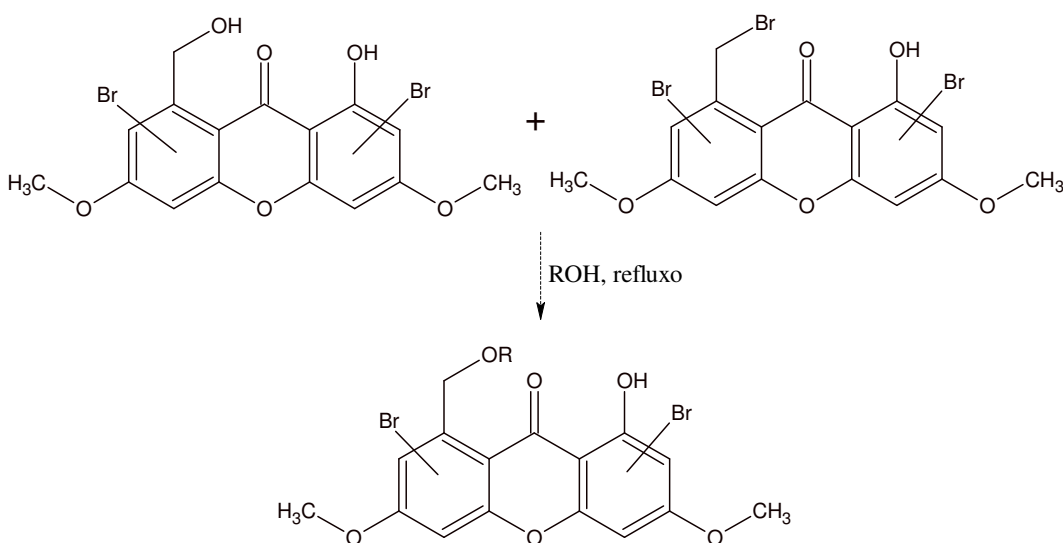
C	H	RMN ¹ H	RMN ¹³ C
		300 MHz, CDCl ₃	75 MHz
C1	OH, s	12,9	164,6
C2	1H, d, <i>J</i> =2,0 Hz	6,33	97,2
C3			166,5
C4	1H, d, <i>J</i> =2,0 Hz	6,38	92,4
C5	1H, d, <i>J</i> =2,3 Hz	6,86	100,0
C6			163,6
C7	1H, d, <i>J</i> =2,3 Hz	6,78	114,8
C8			144,6
C9			182,1
C4a			156,9
C8a			112,6
C9a			104,1
C10a			159,9
C3-OCH ₃	3H, s, OMe	3,88/ 3,91	55,8/ 55,9
C6-OCH ₃	3H, s, OMe	3,88/ 3,91	55,8/ 55,9
C8-CH ₂	2H, d, <i>J</i> =6,7 Hz	4,88	65,6
C8-CH ₂ -OH	1H, t, <i>J</i> =6,7 Hz	4,67	-

Este produto, entretanto, não poderia ser submetido a uma reação de Grignard para alongar a cadeia alquílica presente na posição 8 do esqueleto xantônico. Desta forma, propusemos alternativas, como a realização do alongamento da cadeia através da reação de **33** com álcoois (MICHELETTI *et al.*, 2009), o que resultaria na obtenção de éteres, e também pela oxidação da metila aromática de **23** a uma carboxila, para posterior esterificação.

3.1.2.2. Reações de substituição para obtenção de éteres

A mistura reacional da reação de bromação benzílica foi submetida à tentativas de reações de substituição nucleofílica, a fim de obter éteres (**esquema 8**).

Foi testado, partindo-se da mistura bromada, o método descrito por Micheletti e colaboradores (2009), onde um álcool foi utilizado como nucleófilo, uma vez que a reação se daria em uma posição benzílica, muito favorável à formação de um carbocátion (**esquema 6**). A reação foi realizada utilizando-se butanol como solvente e nucleófilo, mas não houve formação do(s) produto(s) desejado(s).

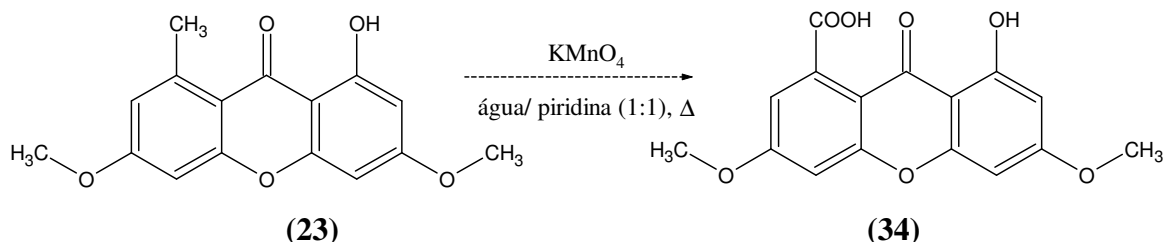


Esquema 8. Representação esquemática teórica da reação dos produtos obtidos na bromação benzílica da liquexantona (**1**) com álcoois.

3.1.2.3. Reações de oxidação

Com o intuito de obter um ácido carboxílico correspondente, foi testada uma metodologia, descrita por Tverdomed e colaboradores (2006) para oxidação da metila da posição 8 da liquexantona (**23**), com KMnO_4 , em meio de água/piridina 50% (**esquema 9**), a

fim de obter o ácido carboxílico correspondente, para posterior síntese de ésteres, porém só foi recuperado o material de partida.



Esquema 9. Representação esquemática teórica da reação de oxidação da liquexantona (23) com KMnO₄ em meio básico.

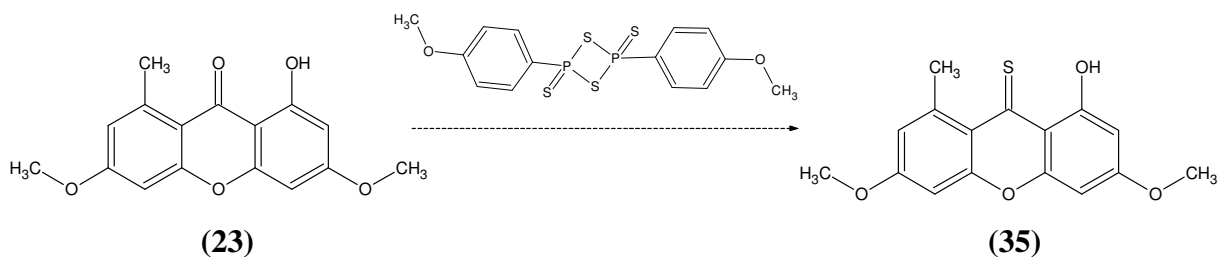
Dessa forma, outra metodologia foi testada. A mistura proveniente da reação de bromação benzílica, que apresentava uma mistura de compostos cujos carbonos da posição 8 foram substituídos com Br e com uma hidroxila, também foi submetida a uma reação de oxidação com KMnO₄ em meio aquoso, porém utilizando brometo de tetrabutilamônio (TBAB) como transferidor de fase (MAHMOOD *et al.*, 1999). Novamente, não foi obtido o produto esperado.

3.1.3. Outras Reações Realizadas

A fim de diversificar a gama de compostos obtidos, foram realizadas a partir da liquexantona (23), as reações descritas a seguir.

3.1.3.1. Reação com reagente de Lawesson

A liquexantona (23) foi submetida à reação com este reagente a fim de obter-se o derivado tiocarbonílico correspondente (35) (esquema 10), utilizando-se o reagente de Lawesson. Este reagente é um dos agentes mais utilizados para conversão de grupos carbonila em tiocarbonilas, bem como na síntese de compostos heterocíclicos sulfurados (OZTURK *et al.*, 2007).



Esquema 10. Representação esquemática teórica da obtenção da tioxantona **(35)** a partir da reação da liquexantona **(23)** e o reagente de Lawesson.

As reações foram realizadas segundo métodos descritos por CSÓMOS *et al.* (2007) e OZTURK *et al.* (2007), utilizando THF ou tolueno como solvente, respectivamente, porém, nos dois casos, apenas foi recuperado o material de partida. O mecanismo (**figura 14**) desta reação envolve, em uma de suas etapas, um ataque nucleofílico pelo átomo de enxofre ao carbono carbonílico. Na liquexantona **(23)**, devido à conjugação da carbonila com os anéis aromáticos, a mesma possui alta densidade eletrônica, o que diminui sua eletrofilicidade, refletindo na baixa reatividade frente a nucleófilos. Esse fato pode ser comprovado pelo fato de o deslocamento químico de carbonos carbonílicos ser, em geral, maior que 190 ppm, mesmo para benzofenonas. No caso da liquexantona **(23)** este valor cai para 182 ppm, mostrando o alto grau de proteção deste carbono.

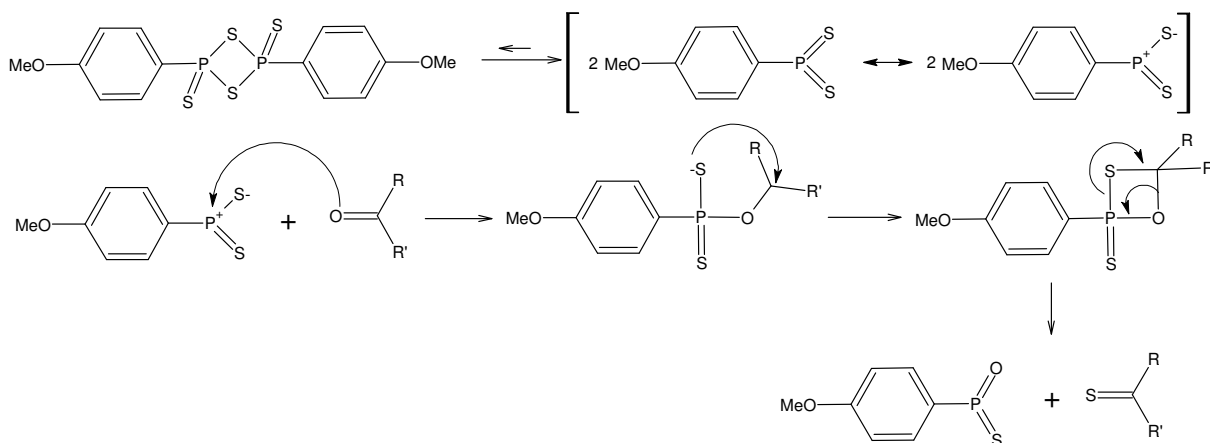


Figura 14. Mecanismo da reação de tionação com reagente de Lawesson (<http://www.organic-chemistry.org>).

3.1.3.2. Acilação de Friedel-Crafts

Observou-se que há uma semelhança estrutural entre a xantona e as citosporonas (**figura 15**), caso fosse inserido no anel A da liquexantona **(23)** uma cadeia cetídica longa. As

citosporonas são octacetídeos, proveniente do metabolismo secundário de fungos (BRADT *et al.*, 2000), e algumas possuem atividade bactericida e fungicida, citotóxica (ZHAN *et al.*, 2008), herbicida (VOBLIKOVA, *et al.*, 1985).

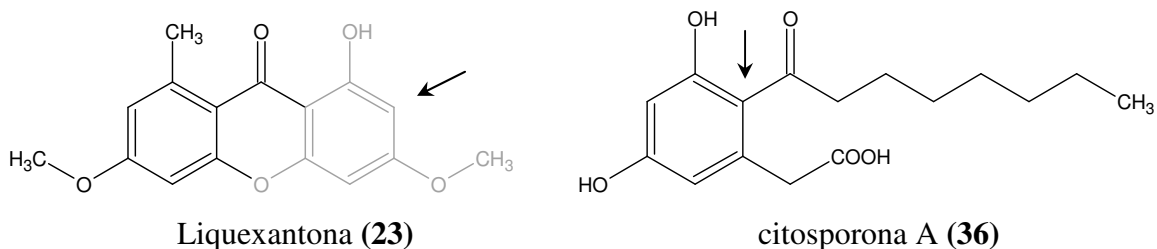
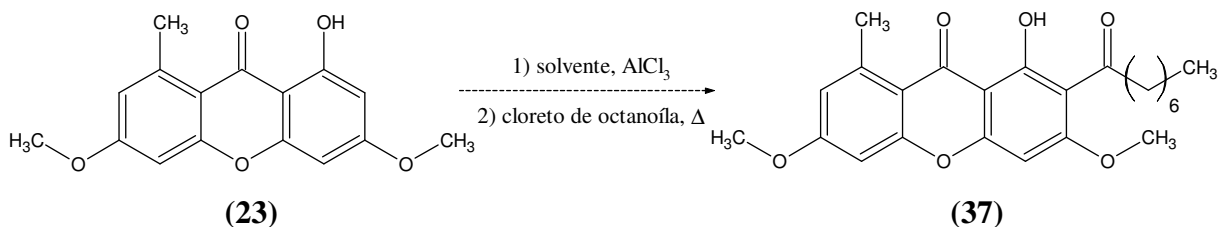


Figura 15. Estruturas químicas da liqueixantona (**23**) e da citospora A (**36**), com indicação do sítio de reação para obtenção de compostos análogos.

A fim de realizar a inserção deste grupo e obter o produto **37**, a liqueixantona (**23**) foi submetida a uma reação de acilação de Friedel-Crafts com cloreto de octanoíla (preparado a partir do ácido octanóico e cloreto de tionila) (**esquema 11**), segundo a metodologia descrita por ZAMBERLAM & BEATRIZ (2009). A reação foi realizada em diclorometano e em 1,4-dioxano, entretanto, houve apenas a recuperação do material de partida.



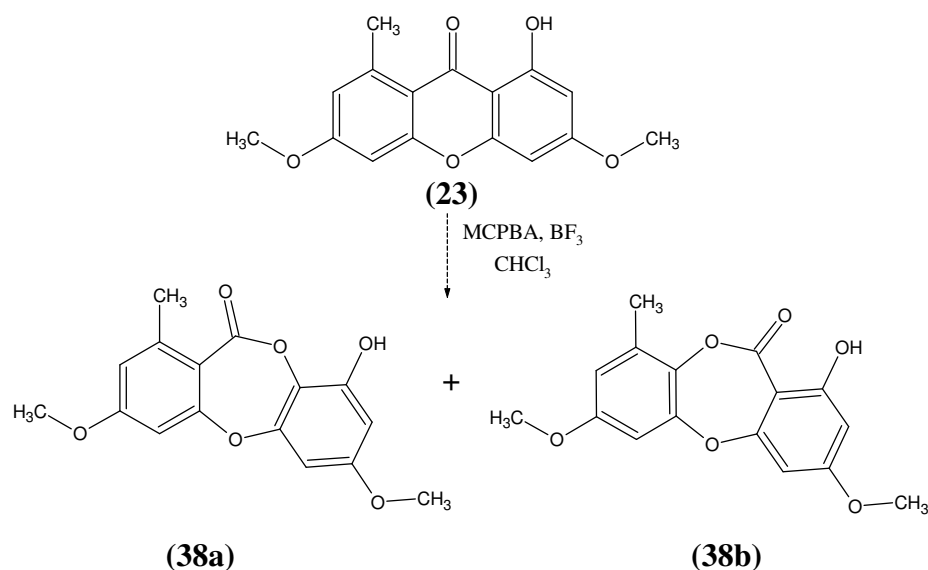
Esquema 11. Representação esquemática teórica da obtenção da xantona (**37**) a partir da acilação de Friedel-Crafts da liqueixantona (**23**) com cloreto de octanoíla.

3.1.3.3. Oxidação de Baeyer-Villiger

A oxidação de Baeyer-Villiger é uma clivagem oxidativa de uma ligação C-C adjacente a uma carbonila, com auxílio de perácido e ácido de Lewis, resultando na conversão de cetonas em ésteres.

Através desta reação (**esquema 12**) poderiam ser obtidas duas depsidonas (**38a** e **38b**) relacionadas estruturalmente à liqueixantona (**23**). Depsidonas, assim como as xantonas, também compõe uma classe de substâncias naturais com grande interesse biológico (MICHELETTI *et al.*, 2009). Todas as tentativas foram, no entanto, infrutíferas, apenas recuperado-se o material de partida, provavelmente por esta reação também envolver uma

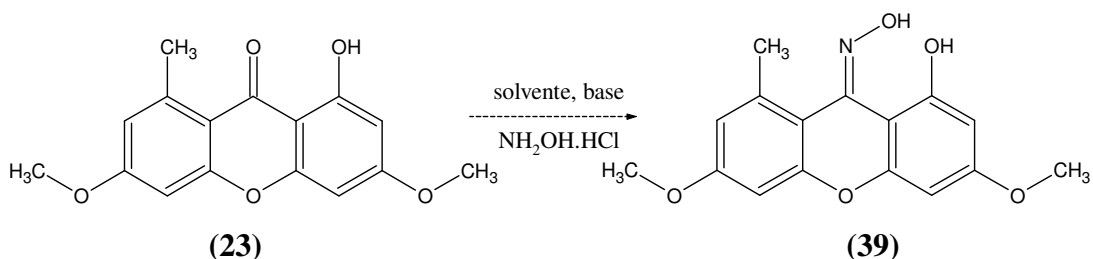
etapa de ataque nucleofílico a carbonila.



Esquema 12. Representação esquemática teórica da obtenção de depsidonas (**38a** e **b**) a partir da liquexantona (**23**).

3.1.3.4. Reação com hidroxilamina, para obtenção da oxima correspondente

Muitos trabalhos vêm sendo publicados com relação às atividades farmacológicas de oximas, por exemplo, informações sobre atividade anti-tumoral, antimicrobiana, anticonvulsivante, analgésica, entre outras (SOUSA *et al.*, 2006). Desta maneira, submeteu-se a liquexantona (**23**) a uma reação com hidroxilamina, em meio básico, para a obtenção da oxima correspondente (**39**) (**esquema 13**). Foram testados dois métodos: 1) em etanol e refluxo (SOUSA *et al.*, 2006); 2) em piridina e refluxo (OLIVEIRA 2006).



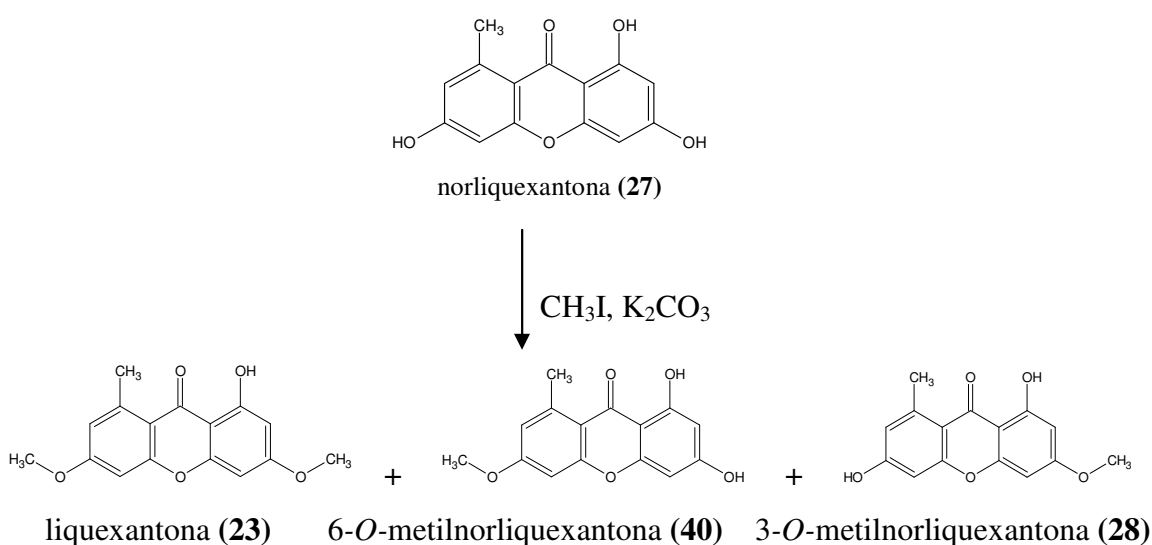
Esquema 13. Representação esquemática teórica da obtenção da oxima (**39**) a partir da reação da liquexantona (**23**) com hidroxilamina.

Entretanto, só foi recuperado o material de partida, pois, provavelmente, a etapa de ataque nucleofílico do átomo de nitrogênio carbono carbonílico foi dificultada pela sua baixa reatividade, discutida anteriormente.

3.2. Reações para modificação estrutural da norliquexantona (27)

3.2.1. Reação de metilação

A norliquexantona (**27**) obtida anteriormente pela desmetilação de **23** (**esquema 1**, **página 12**), foi submetida a uma reação de metilação com CH_3I em meio básico (BERTILSSON *et al.*, 1968) para obtenção dos derivados monometilados 3- e 6-*O*-metilnorliquexantona (**28 e 40**, respectivamente) (**esquema 14**).



Esquema 14. Reação de metilação da norliquexantona (**27**).

Por serem muito semelhantes estruturalmente, estes compostos (**28 e 40**) só puderam ser separados por CLAE. A condição ideal foi acertada por CLAE em modo analítico, e ajustada posteriormente para o modo preparativo (**figura 16**). Desta forma, **28 e 40** puderam ser isolados, para serem utilizados posteriormente como substratos de modificações estruturais.

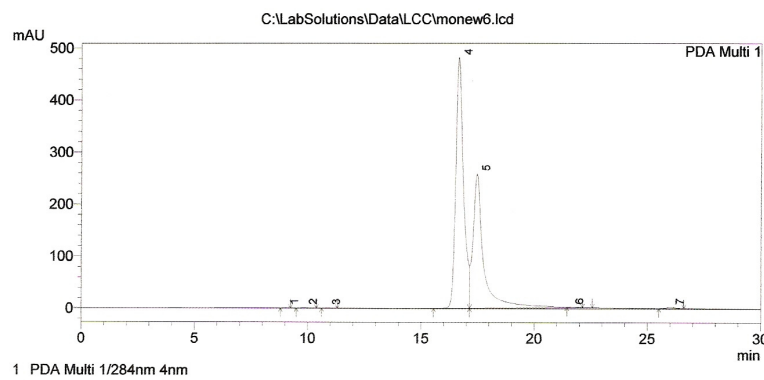


Figura 16. Cromatograma do modo preparativo da mistura 3- e 6-*O*-metilnorliquesantona (**28** e **40**), eluente acetonitrila (ACN)/ água 65:35 (v/v), observado a 284 nm.

Pela comparação dos dados de RMN de ^1H e ^{13}C das substâncias separadas com os dados obtidos anteriormente pode-se concluir que o pico numerado como 4 é referente a 3-*O*-metilnorliquesantona (**28**) (MICHELETTI *et al*, 2009), e o pico numerado com 5, referente a 6-*O*-metilnorliquesantona (**40**) (figura 17).

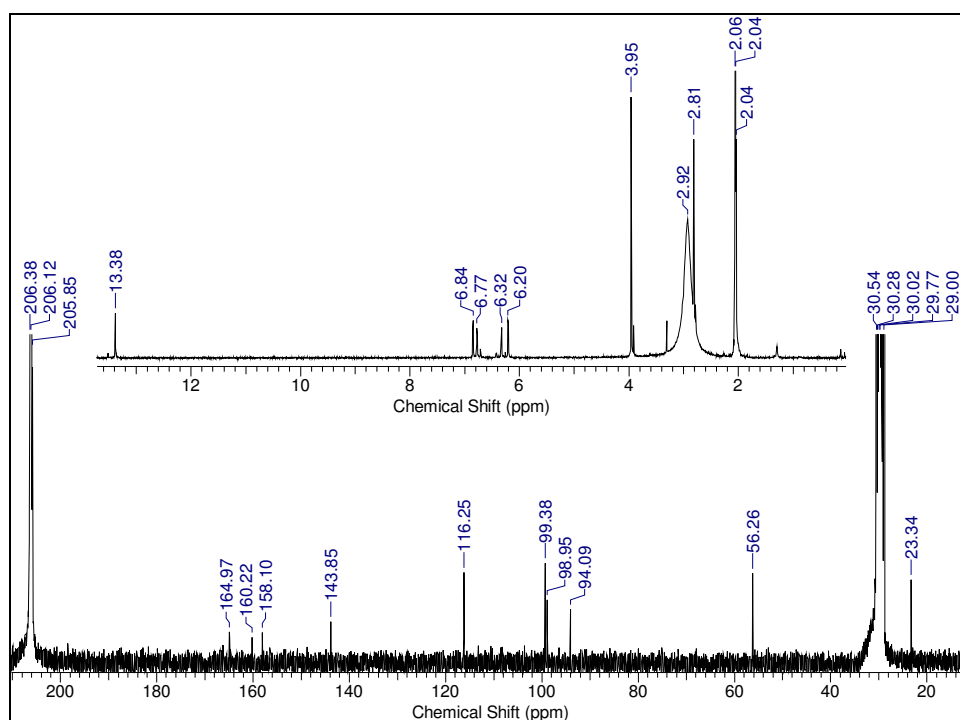


Figura 17. Espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da 6-*O*-metilnorliquesantona (**40**), em acetona- d_6 .

A separação foi efetiva, porém como o volume de injeção foi pequeno (200 μL) e a solução da amostra bastante diluída (3 mg/mL) devido à baixa solubilidade da mistura no eluente inicial, este método não se mostrou viável para separação e obtenção de **28** e **40**. Após 8 corridas cromatográficas foi possível isolar apenas 2,3 mg de **28** e 1,4 mg de **40**.

3.2.2. Obtenção de derivados xantônicos estruturalmente relacionados ao THC

Dentro deste grupo de compostos com resíduos fenólicos, substituídos também por cadeias alquílicas longas estão os cannabinóides, terpenóides tricíclicos possuindo um grupo benzopirânico. Um exemplo desta classe de compostos é o Δ^6 -tetraidrocannabinol (Δ^6 - THC - **41**), apresentando uma cadeia alquílica de 5 carbonos, considerado como um dos grupos farmacofóricos da molécula (THAKUR *et al.*, 2005). Estes compostos apresentam efeitos fisiológicos importantes e servem como protótipos para o desenvolvimento de fármacos, como antiemético, analgésico, além de atividades como inibição da enzima acetilcolinesterase (EUBANKS *et al.*, 2006), antiinflamatória (WROBLESKI *et al.*, 2003), antimalárica (MUHAMMAD *et al.*, 2001), antimicrobiana, antiparasitária (MUHAMMAD *et al.*, 2003) e antitumoral (RECHT *et al.*, 2001 e KOGAN *et al.*, 2004).

Como antecipado, xantonas e derivados do THC são substâncias com uma ampla gama de atividades biológicas importantes; o que desperta, indubitavelmente, o interesse em preparar compostos híbridos, possuindo os aspectos estruturais fundamentais de cada classe, com o objetivo de descobrir e desenvolver potenciais candidatos a protótipos de novos fármacos e agroquímicos menos tóxicos (**figura 18**).

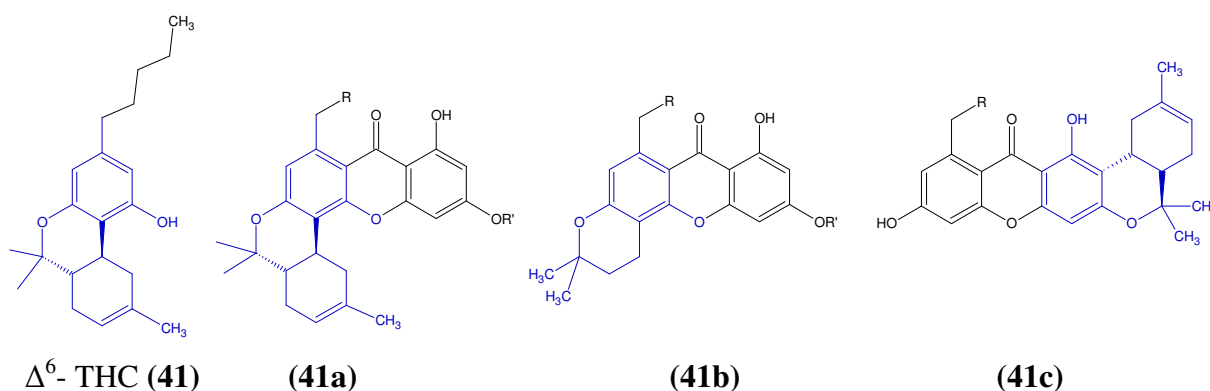


Figura 18. Esqueletos principais das substâncias híbridas contendo características estruturais de xantonas e derivados do THC.

Os derivados com esqueletos do tipo **41a** e **41c** poderiam ser obtidos através de um acoplamento com o terpeno *cis*-verbenol (**42**), auxiliado por ácido *p*-toluenossulfônico e BF_3 (MECHOULAM *et al.*, 1972). Já derivados semelhantes a **41b**, com estrutura de diidrocromenos, podem ser preparados por meio da formação intramolecular de um anel pirano, pela ciclização de um grupo *O*-prenil (CASTANHEIRO *et al.*, 2007) (**figura 19**).

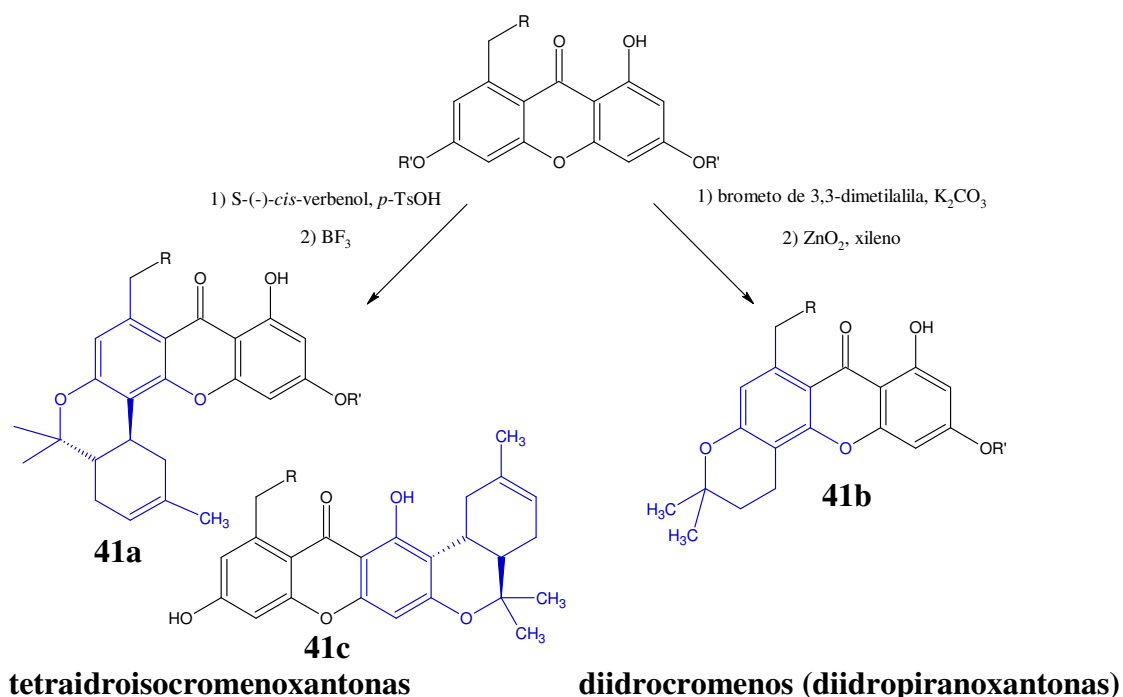
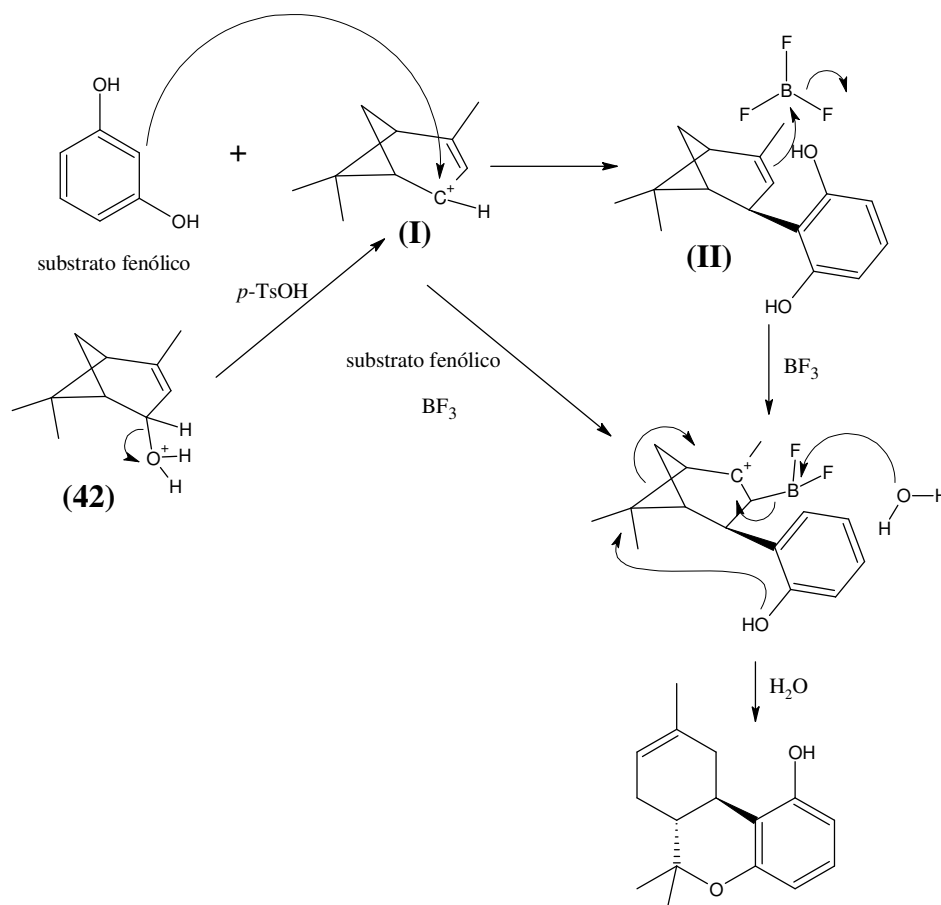


Figura 19. Principais vias sintéticas para obtenção das substâncias híbridas contendo características estruturais de xantonas e derivados do THC, partindo-se de um derivado xantônico parcial ou totalmente desmetilado.

3.2.1.1. Reação de acoplamento com *S*-(-)-*cis*-verbenol (MECHOULAM *et al.*, 1972)

O primeiro passo para a obtenção de compostos xantônicos contendo características estruturais do THC é a reação de acoplamento da norliquexantona (**27**) ou da 3-*O*-metilnorliquexantona (**28**) com *S*-(-)-*cis*-verbenol (**42**) (**esquema 15**).

O mecanismo da reação é descrito por MECHOULAM e colaboradores (1972) (**esquema 15**). Há, primeiramente, a formação do cátion (**I**) e posteriormente o ataque nucleofílico do anel aromático. A partir de evidências experimentais os autores sugerem que a estereoquímica do intermediário (**II**) e do produto final é determinada por fatores estéricos, uma vez que para qualquer uma das configurações (*R* ou *S*) do carbono carbinólico em **42** o resultado obtido foi o mesmo.



Esquema 15. Representação esquemática teórica da reação de acoplamento entre um substrato fenólico (em uma das etapas uma hidroxila foi retirada da estrutura apenas para melhor visualização) e S-(-)-*cis*-verbenol (42) (MECHOULAM *et al.*, 1972).

Optou-se, primeiramente, em realizar a reação em duas etapas, sendo a primeira delas, o acoplamento catalisado por ácido *p*-toluenossulfônico. Foi obtida uma mistura complexa, uma vez que a norliquexantona (27) apresenta 4 posições livres para acoplamento, e em cada produto mais de uma posição pode ser substituída.

Foi dada continuidade ao procedimento e a mistura reacional foi submetida à reação com BF_3 em CH_2Cl_2 para o fechamento intramolecular do anel pirano. Após separação da mistura complexa por cromatografia em coluna foram isolados apenas dois dos vários componentes da mistura, cujas estruturas foram elucidadas através de análises espectrais de RMN e espectrometria de massas.

As duas substâncias apresentaram espectros de RMN bastante semelhantes e, uma vez que apresentaram íons $[\text{M}]^+$ de 392 nos seus espectros de massas (E15, página 144, E21, página 147), pode-se concluir que se tratava de um par de isômeros. O de maior R_f , isolado nas primeiras frações da coluna, apresentou um espectro de RMN de ^1H bastante complexo (E10, página 141), entretanto, foi possível observar sinais para três hidrogênios ligados a

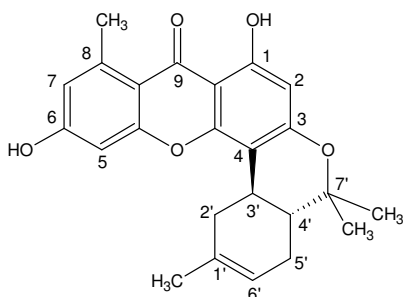
carbonos aromáticos entre 6 e 7 ppm, quatro singletos correspondentes a metilas, um sinal largo na faixa de 5,5 ppm, referente a um hidrogênio olefínico e muitos multipletos sobrepostos entre 1-3,2 ppm.

O espectro de RMN de ^{13}C (**E11, página 142**) não deixou dúvidas de que a reação proposta, de acoplamento e posterior fechamento intramolecular de um anel pirano, havia ocorrido e se tratava de um dos muitos produtos possíveis para esta transformação. É possível observar por este espectro primeiramente a posição de acoplamento do terpeno, uma vez que o sinal do metino referente ao carbono 4 do esqueleto xantônico, que teria deslocamento químico de aproximadamente 93 ppm, não aparece, podendo-se concluir que a reação ocorreu nesta posição. Após o acoplamento, o deslocamento químico do sinal referente a este carbono foi deslocado para a faixa de 104 ppm.

Ainda no espectro de RMN de ^{13}C pode-se observar os sinais dos carbonos dos dois anéis inseridos na estrutura: sinais para três metilas, em 18,7 e 27,4 ppm para aquelas ligadas ao anel pirano, e 23,6 ppm para o grupo CH_3 ligado ao carbono sp^2 tetrassubstituído; dois grupos metilênicos, em 27,7 e 36,8 ppm, dois carbonos metínicos, em aproximadamente 31,0 e 44,4 ppm, e um sinal para carbono tetrassubstituído, em 78,5 ppm, que confirma o sucesso da segunda etapa da reação, a formação intramolecular do anel pirano. Os demais sinais são referentes ao esqueleto básico da xantona **27**, utilizada como material de partida. Pelo mecanismo proposto, é possível observar no intermediário (**II**) que o carbono sp^3 que suporta as duas metilas geminais encontra-se voltado para uma face do anel cicloexeno, e o anel aromático para a outra face. Quando há o ataque nucleofílico da hidroxila aromática à este carbono, a estereoquímica do carbono adjacente a ele, que não participa da reação, se mantém, formando-se então um produto onde os hidrogênios ligados aos carbonos na junção dos anéis possuem configuração *trans*- entre si (MECHOULAM *et al.*, 1972).

Uma vez atribuídos os sinais referentes aos carbonos da molécula, os sinais dos hidrogênios no espectro de RMN de ^1H puderam ser assinalados através das correlações entre carbonos e hidrogênios presentes nos experimentos de gHSQC e gHMBC (**E12, E13, páginas 142 e 143**).

A partir da interpretação dos dados espectrais (**tabela 2**) foi possível então atribuir a estrutura desse derivado como a (3'*R*,4'*R*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**), uma tetraidroisocromenoxantona inédita, obtida com 15% de rendimento.



(3'*R*,4'*R*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**) – 15%

Tabela 2 - Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) para **43**, em CDCl₃ (**E10 a E13**, páginas 141 a 143).

C	H	RMN ¹ H 300 MHz	Correlações C-H a longa distância ^a	RMN ¹³ C 75 MHz
C1	OH, s	13,29	99,8; 161,3	160,8
C2	1H, s	6,17	104, 161,3	99,8
C3				161,3
C4				103,8*
C5	1H, sl	6,67		100,8
C6				160,8
C7	1H, sl	6,59		115,7
C8				144,2
C9				182,5
C4a				155
C8a				113,0
C9a				104*
C10a				160,0
C8-CH ₃	3H, s, Me	2,82	113,0; 115,4; 144,2	23,4
C1'				134,2
C1'- CH ₃	3H, sl	1,75	36,8; 119,5; 134,2	23,6
C2'a	1H, dl, <i>J</i> =16Hz	3,15 – 3,18		36,8
C2'b	1H, m	1,81 – 1,87		
C3'	1H, m	2,86		30,9
C4'	1H, m	1,81 – 1,87		44,4
C5'a	1H, m	2,15 - 2,20		27,7

C5'b	1H, m	1,81 – 1,87		
C6'	1H, sl	5,47		119,5
C7'				78,5
C7'-CH ₃	3H, sl	1,13	27,4; 44,4; 78,5	18,7
C7'-CH ₃	3H, sl	1,40	18,7; 44,4; 78,5	27,4

*sinais podem estar trocados entre si; ^a obtidas pelo experimento de gHMBC.

Devido à presença dos dois centros quirais os hidrogênios dos dois grupos CH₂ são diastereotópicos, e cada um deles tem um deslocamento químico diferente. Os sinais dos hidrogênios 5' tem deslocamentos de 1,8 e 2,3 ppm e os dos hidrogênios 2', de 1,8 e 3,2 ppm, aproximadamente.

É interessante notar também para este composto a diferença de valor de deslocamento químico de quase 10 ppm para duas metilas geminais no espectro de RMN de ¹³C. Isto ocorre devido às posições diferentes que estes grupos ocupam no espaço, uma acima do plano formado pelo esqueleto da xantona e outra aproximadamente no plano (**figura 20**), evidenciando que os dois grupos se mantem em ambientes químicos diferentes. Pelas correlações observadas no experimento NOESY (**E14, página 143**) foi possível observar a correlação espacial entre o grupo metila com valores de deslocamentos químicos mais protegidos, tanto de ¹H quanto de ¹³C, e o sinal do H-3' e, desta forma, os dois grupos estão voltados para o mesmo lado.

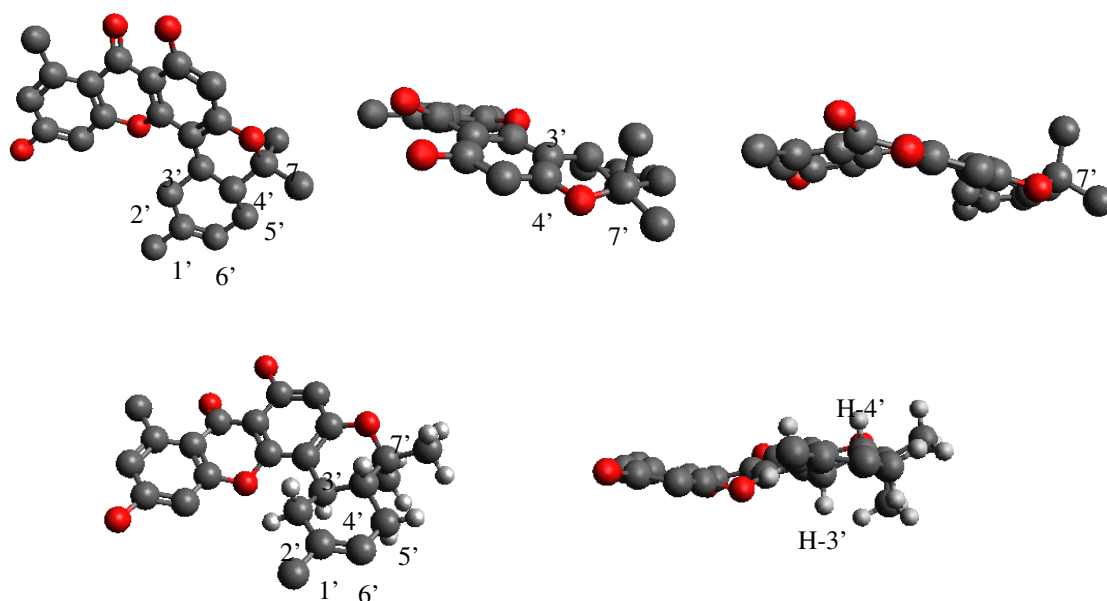


Figura 20. Estrutura tridimensional do composto **43**, obtida com otimização em RM1 com o programa Gaussian (cinco formas diferentes para facilitar a visualização).

O segundo composto, isolado da mistura reacional complexa, foi um isômero de **43**. O espectro de RMN de ^1H (**E16, página 144**) do derivado se mostrou igualmente complexo, mas, novamente, o espectro de RMN de ^{13}C (**E17, página 145**) forneceu os dados necessários, principalmente por comparação com os dados de **43**, para elucidação da sua estrutura. Nele não foi observado também, como no caso anterior, um dos sinais dos metinos aromáticos do esqueleto xantônico, o do carbono 2, em aproximadamente 99 ppm, indicando que o acoplamento com o terpeno ocorreu nesta posição. Os demais sinais, tanto de ^1H quanto de ^{13}C foram muito semelhantes aos que se observou nos espectros do isômero. Entretanto, neste caso, tanto a hidroxila ligada ao carbono 1, quanto a ligada ao carbono 3 podem servir de nucleófilos para a reação intramolecular de substituição, produzindo **44a** e/ou **44b** (**figura 21**).

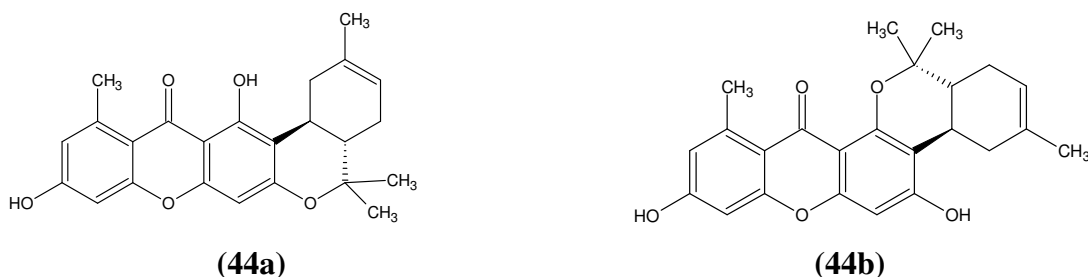
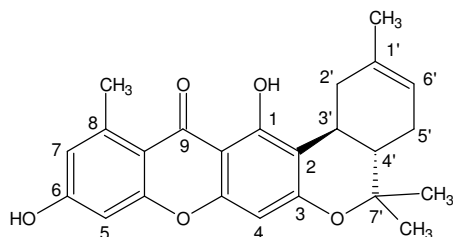


Figura 21. Estruturas possíveis para o composto **44**.

No espectro de RMN de ^1H do composto não se observa o sinal característico desta hidroxila fenólica, em aproximadamente 13 ppm, e por esta razão a possibilidade de formação da substância **44b** foi levantada. Entretanto, a hidroxila ligada ao carbono 1 não se comporta como um bom nucleófilo devido à ligação de hidrogênio que o grupo estabelece com a carbonila, e não há relatos em trabalhos anteriores do grupo em que tenha havido qualquer reação nesta posição (MICHELETTI *et al.*, 2009). Além disso, segundo a literatura, em xantonas metoxiladas na posição 1, quando não há substituinte na posição 2 do esqueleto xantônico, o deslocamento químico do carbono da metoxila é de aproximadamente 55 ppm, havendo uma desproteção de cerca de 8 ppm no δ deste carbono quando há substituinte na posição 2 (SITTISOMBUT *et al.*, 2006). Desta forma, analogamente, se esperaria uma grande desproteção do sinal do carbono 7' em **44b** em relação ao deslocamento do mesmo carbono em **43**, o que não é observado. Assim, provavelmente obteve-se **44a**, derivado inédito na literatura, com aproximadamente 7,5% de rendimento, e seus dados de RMN de ^1H e ^{13}C estão listados na **tabela 3**. Entretanto, é possível que para confirmação de sua estrutura o

derivado tenha que ser submetido a novas análises de RMN.



(3'*S*,4'*S*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**) – 7,5%

Tabela 3 – Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) para **44a**, em CDCl_3 (**E16 a E20**, páginas 144 a 146).

C	H	RMN ^1H 300 MHz	Correlações C-H a longa distância ^a	RMN ^{13}C 75 MHz
C1				163,5
C2				104
C3				166,2
C4	1H, s	6,33	101,2; 110,7; 154,5; 166,2	95,5
C5	1H, sl	6,68	108	101,2
C6				163,5
C7	1H, sl	6,68	23,8; 101,2	117,6
C8				144,7
C9				-
C4a				154,5
C8a				108
C9a				110,7
C10a				160,5
C8-CH ₃	3H, s, Me	2,79	108; 117,6; 144,7	23,8
C1'				134,9
C1'-CH ₃	3H, sl	1,66	34,9; 118,6; 134,9	23,5
C2'a	1H, dl, $J=15\text{Hz}$	3,41 – 3,47		34,9
C2'b	1H, m	1,71-1,83		
C3'	1H, m	2,84 – 2,88	118,6	30,9

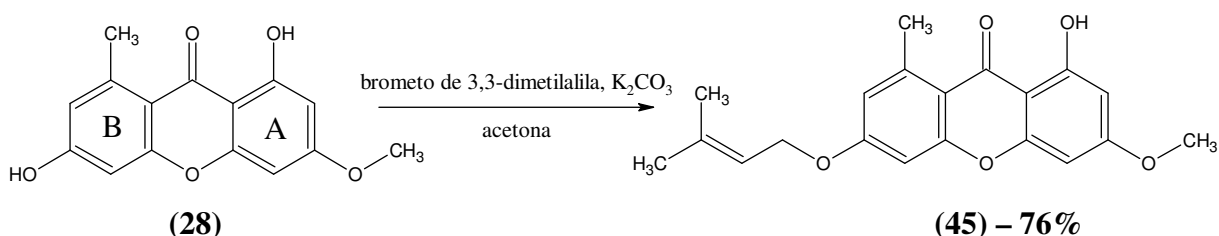
C4'	1H, m	1,71-1,83		44,0
C5'a	1H, m	2,15 – 2,20		27,6
C5'b	1H, m	1,71-1,83		
C6'	1H, sl	5,41		118,6
C7'				80,5
C7'-CH ₃	3H, sl	1,15	27,4; 44,0; 80,5	19,2
C7'-CH ₃	3H, sl	1,45	19,2; 44,0; 80,5	27,3

^a obtidas pelo experimento de gHMBC. *sinal de impureza em 2,17 ppm

É importante salientar que, como já observado em trabalhos anteriores (MICHELETTI *et al.*, 2009), o anel A da liquexantona (**23**) ou da norliquexantona (**27**) tem maior densidade de elétrons que o anel B, e os átomos deste anel (tanto carbonos quanto o oxigênio) são nucleófilos mais fortes que os correspondentes no anel B.

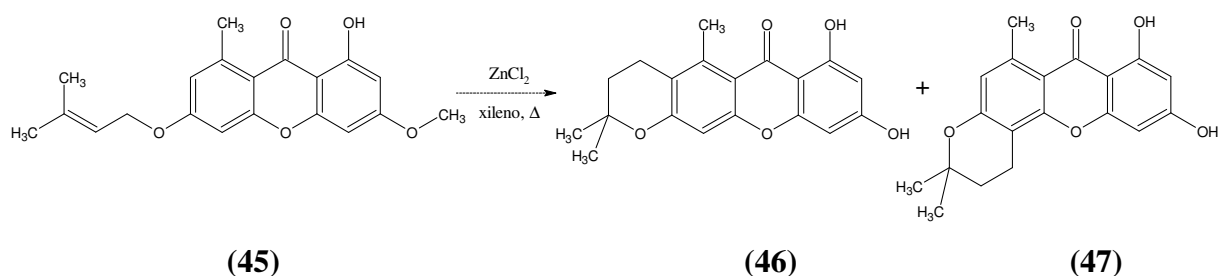
3.2.1.2. Síntese de análogos do tipo diidrochromeno a partir da 3-*O*-metilnorliquexantona (**28**)

Para a síntese de diidrochromenos, estruturas com dois dos três ciclos do esqueleto dos cannabinóides, optou-se pela utilização da 3-*O*-metilnorliquexantona (**28**), obtida pela desmetilação parcial da liquexantona (**23**), como material da partida, uma vez que o anel pirano deveria estar ligado ao anel B do núcleo xantônico. O composto **28** foi então submetido a uma reação de *O*-prenilação (**esquema 16**), obtendo-se a 3-*O*-metil-6-*O*-prenilnorliquexantona (**45**) (MICHELETTI *et al.*, 2009).



Esquema 16. Reação de prenilação da 3-*O*-metilnorliquexantona (**28**).

Em seguida, o derivado monoprenilado (**45**), identificado por comparação de seu fator de retenção (R_f) com padrão disponível, foi submetido a uma reação com ZnCl₂ para a formação intramolecular de um anel de 6 membros (CASTANHEIRO *et al.*, 2007), como descrito no **esquema 17**.

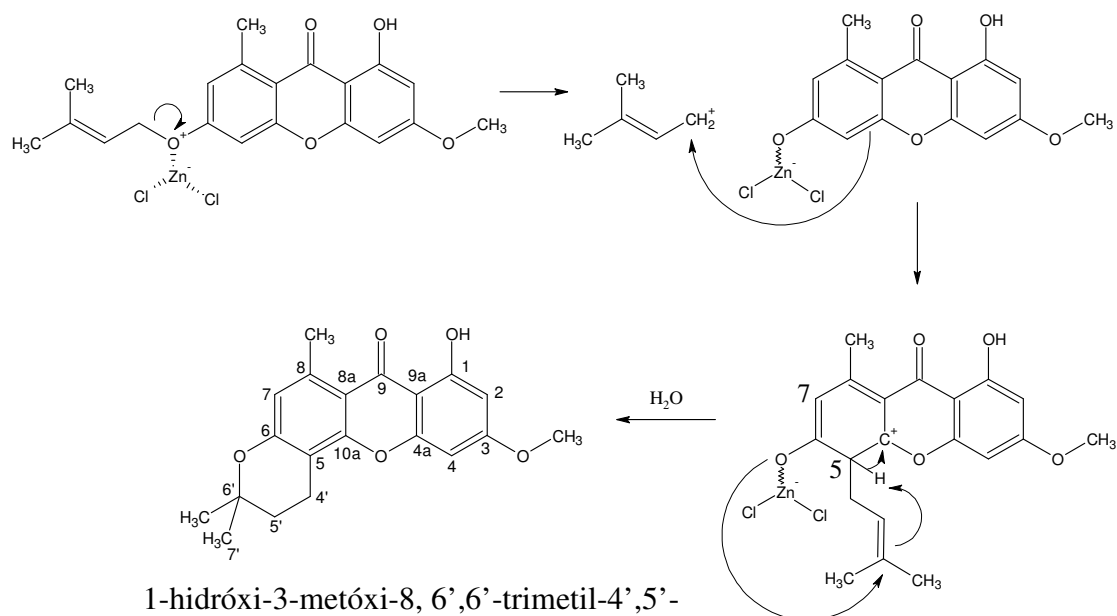


Esquema 17. Representação esquemática teórica da obtenção dos derivados **(46)** e **(47)** a partir da 3-*O*-metil-6-*O*-prenilnorliquexantona **(45)**.

A mistura reacional foi submetida à separação por cromatografia em coluna, sendo isolado um componente majoritário. Pela análise do espectro de RMN de ^1H (**E22**, página **147**) deste composto foi possível observar que os sinais que caracterizavam o grupo prenila, especialmente em 4,5 ppm (CH_2) e 5,5 ppm (CH) não apareceram, o que indicou que houve transformação neste grupo, como desejado. Neste espectro, observou-se ainda sinais em 1,30 (singlete), 1,86 (triplete), 2,88 (triplete) ppm, coerentes com os valores descritos na literatura (CASTANHEIRO *et al.*, 2007) para os deslocamentos químicos das metilas e dos dois metilenos do anel pirano. Na região do espectro característica para sinais de hidrogênios aromáticos, observou-se os sinais em 6,28 e 6,33 ppm, característicos para os H-2 e H-4, e um sinal em 6,55 ppm (singlete), que poderia ser atribuído tanto ao H-5 quanto ao H-7.

No espectro de RMN de ^{13}C (**E23**, página **148**), observou-se sinais em 75,7 ppm, que poderia ser atribuído ao carbono tetrassubstituído ligado diretamente ao átomo de oxigênio do anel pirano, e sinais em 16,7; 26,7 e 31,8 ppm, coerentes com os valores de deslocamento químico para os demais carbonos do heterociclo. Na região de 90 a 120 ppm observou-se sinais para três metinos aromáticos em 91,9 e 96,7, para os carbonos 4 e 2, respectivamente, e um sinal em 116,7 ppm, referente ao carbono da posição 7. O sinal do metino C-5, que no material de partida apresentava um deslocamento químico semelhante ao do mesmo carbono na liquexantona (**23**), em aproximadamente 98,4 ppm (**E2**, página **137**), não foi observado, mas sim um sinal em 106,6 ppm, de um carbono tetrassubstituído. Esta desproteção de 8 ppm seria compatível com a substituição do H ligado a este carbono por um grupo alquila e, desta maneira, foi possível concluir que o produto majoritário desta reação foi a 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9*H*-xanten-9-one **(47)**, inédito na literatura. O mecanismo proposto para sua formação envolve a quebra homolítica da ligação C-O e liberação do grupo prenila na forma de um cátion, com posterior ataque nucleofílico do

carbono 5 a este cátion, com posterior fechamento do anel de seis membros (PAHARI & ROHR, 2009) (**esquema 18**). A regioseletividade na etapa de substituição se deve ao fato de a posição 5 ser mais ativada para este tipo de reação, por apresentar dois átomos de oxigênio em orto, enquanto a posição 7 apresenta apenas 1.



1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-

diidropirano(2',3':5,6)- 9H-xanten-9-ona (**47**) – 19,5%

Esquema 18. Representação esquemática do mecanismo proposto para obtenção de **47** a partir da 3-O-metil-6-O-prenilnorliquexantona (**45**).

Esta reação, juntamente com a reação descrita no item 3.2.1.1., para a síntese de tetraidroisocromenoxantonas, foram as primeiras abordagens nas quais o grupo obteve sucesso entre muitas já testadas, com o intuito de inserir grupos nas posições aromáticas do esqueleto xantênico através de reações do tipo substituição eletrofílica aromática. É possível que isso se deva ao fato de, nestes dois casos, estarem envolvidos eletófilos catiônicos, mais suscetíveis ao ataque eletrofílico do anel aromático.

Os dados espectroscópicos de RMN de ¹H e ¹³C para (**47**) estão descritos na **tabela 4**.

Tabela 4 – Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) para a 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9*H*-xanten-9-one (**47**), em CDCl₃ (**E22 a E25, páginas 147 a 149**).

C	H	RMN ¹ H 300 MHz	Correlações C-H a longa distância ^a	RMN ¹³ C 75 MHz
C1	OH, s	13,50	96,7; ~104 (9a); 163,7	163,7
C2	1H, d, <i>J</i> =2,2 Hz	6,28	91,9	96,7
C3				165,6
C4	1H, d, <i>J</i> =2,2 Hz	6,33	96,7; ~104 (9a); 156,5	91,9
C5				106,6
C6				163,7
C7	2H, sl	6,55	23,1; 106,6; ~112 (8a); 158,6	116,9
C8				140,3
C9				182,6
C4a				156,5
C8a				
C9a				
C10a				158,6
C3-OCH ₃	3H, s, OMe	3,85	165,6	55,7
C8-CH ₃	3H, s, Me	2,77	116,9; 140,3	23,1
C4'	2H, t, <i>J</i> =7,0 Hz	2,85	31,8; 31,8; 106,6; 158,6	16,7
C5'	2H, t, <i>J</i> =7,0 Hz	1,86	16,7; 26,7; 75,7; 106,6	31,8
C6'				75,7
C7'	6H, s	1,30	31,8; 75,7	26,7

^a obtidas pelo experimento de gHMBC.

Foram obtidos espectros de RMN bidimensionais da substância **47** a fim de confirmar sua estrutura. A informação mais importante foi extraída do espectro de gHMBC (**E25, página 149**), que mostrou uma correlação entre o sinal em 106,6 ppm, referente ao carbono 5, com o tripleto em 2,88 ppm, o que comprova a formação do anel pirano entre as posições 5 e 6 do núcleo xantônico, e não entre as posições 6 e 7 como também era possível.

Seriam realizadas reações para alongamento da cadeia alquílica presente no C8 do esqueleto de **45**, porém, como já descrito, as metodologias empregadas não foram eficientes para esta modificação adicional. Entretanto, a presença apenas do anel pirano se constitui em

uma modificação interessante, uma vez que xantonas com este tipo de substituinte apresentam atividades biológicas de interesse, como antimalárica, antifúngica e antitumoral (PINTO *et al.*, 2005, CASTANHEIRO *et al.*, 2007).

3.2.3. Obtenção de ω -aminoalcooxilxantonas

Muitos estudos vêm sendo realizados com a síntese de ω -aminoalcooxilxantonas (**figura 22**), isto é, derivados xantônicos com cadeias alquílica nitrogenadas, e estas vem apresentando diversas atividades biológicas de interesse, como inibição da enzima acetilcolinesterase (RAMPA *et al.*, 1998, PIAZZI *et al.*, 2007), inibição da agregação plaquetária (LIN *et al.*, 2009), antioxidante (CHENG *et al.*, 2011), anticonvulsivante (MARONA *et al.*, 2008), hipotensiva e antiarrítmica (MARONA *et al.*, 2009a), antifúngica e antibiótica (MARONA *et al.*, 2009b, MICHELETTI *et al.*, 2009).

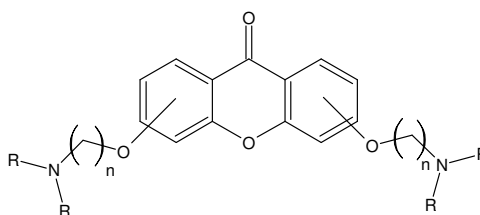
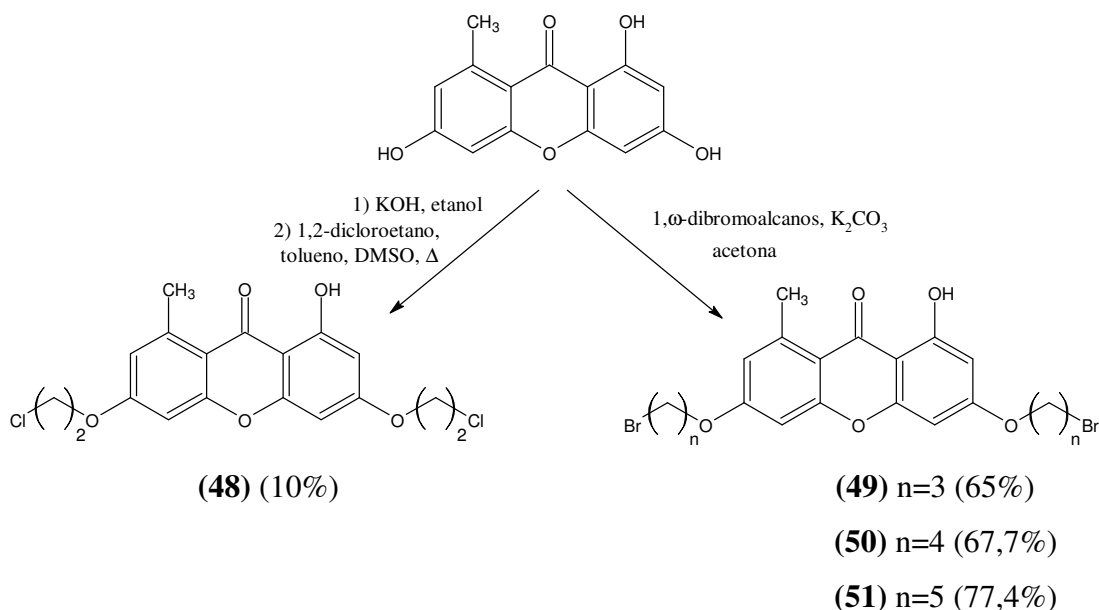


Figura 22. Estrutura básica de ω -aminoalcooxilxantonas.

Como primeira etapa para a obtenção de ω -aminoalcooxilxantonas, realizou-se a reação entre a norliqexantona (**27**) e quatro 1, ω -dialcoanos, a fim de obter as substâncias **48 a 51** (**esquema 19**).

Para a síntese de **49 a 51**, como o brometo é um bom grupo de saída, as reações puderam ser realizadas utilizando-se uma base mais fraca para desprotonação de **27**, e à temperatura ambiente (SOUSA *et al.*, 2009). Já para a síntese de **48**, foi selecionada a condição reacional descrita por MICHELETTI e colaboradores (2009), utilizando como solvente a mistura tolueno/ DMSO, sob refluxo. O fenóxido proveniente da ionização da norliqexantona (**27**) é uma base fraca, pelo efeito da dispersão da carga por ressonância, e o cloreto não é um bom grupo de partida, e desta maneira, a reação em condições mais brandas é difícil e acontece com baixos rendimentos.



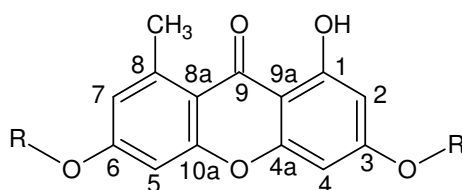
Esquema 19. Preparação dos derivados **48** a **51**, ω-haloalcooxilxantonas.

Os produtos obtidos, após separação cromatográfica, foram submetidos à análises espectroscópicas de RMN e os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para os 4 compostos se mostraram com características bastante semelhantes. Nos espectros RMN de ^1H de **48** a **51** (espectros **E27**, **E29**, **E32** e **E35**, páginas **150** a **154**) foi possível observar, para cada um, apenas 1 sinal de hidroxila fenólica, na região de 13 ppm, e, além dos sinais característicos do esqueleto xantônico, um multipletto na faixa de 4,5 ppm, referente aos metilenos ligados aos oxigênios nas posições 3 e 6 do núcleo xantônico, e outro multipletto na faixa de 3,4 ppm e 3,9 ppm, referente aos metilenos ligados ao bromo ou ao cloro, respectivamente. Estes sinais se apresentaram como multipletos, pois a estrutura não é simétrica, e os grupos de sinais se sobrepõem parcialmente, não sendo possível observar os padrões típicos de desdobramento.

Os espectros de RMN de ^{13}C (espectros **E28**, **E30**, **E33** e **E36**, páginas **150** a **154**) confirmaram a obtenção dos compostos desejados, sendo que, além dos sinais característicos do esqueleto xantônico, em cada caso é possível observar sinais dos grupos metileno ligados aos oxigênios nas posições 3 e 6, com deslocamento químico por volta de 68 – 69 ppm. Os valores de deslocamentos químicos para os carbonos ligados ao halogênio, são de aproximadamente 33 ppm para os compostos bromados **49** a **41**, e de 43,3 ppm para o produto clorado, **48**. Para este último alguns sinais de carbonos tetrassubstituídos não foram observados no espectro, provavelmente devido a baixa concentração da solução no solvente deuterado.

Os dados de RMN dos compostos **48** a **51** (figura 23), todos descritos pela primeira

vez, se encontram nas **tabelas 5 e 6**.



10 11

3,6-bis(2-cloroetóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**48**) – R= CH₂-CH₂-Cl

10 11 12

3,6-bis(3-bromopropóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**49**) – R= CH₂-CH₂-CH₂-Br

10 11 12 13

3,6-bis(3-bromobutóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**50**) – R= CH₂- CH₂-CH₂-CH₂-Br

10 11 12 13 14

3,6-bis(3-bromopentóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**51**) – R= CH₂- CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-Br

Figura 23. Derivados **48** a **51**.

Tabela 5. Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) de RMN de ¹H para os derivados **48** a **51**, 300MHz (espectros **E27**, **E29**, **E32** e **E35**, páginas **150** a **154**).

H	(48) ^a	(49) ^b	(50) ^b	(51) ^b
H-1	13,34 [OH, s]	13,33 [OH, s]	13,31 [OH, s]	13,28 [OH, s]
H-2	6,33 [1H, d, <i>J</i> =2,3 Hz]	6,26 [1H, sl]	6,21 [1H, d, <i>J</i> =2,2 Hz]	6,15 [1H, s]
H-4	6,48 [1H, d, <i>J</i> =2,3 Hz]	6,29 [1H, sl]	6,23 [1H, d, <i>J</i> =2,2 Hz]	6,15 [1H, s]
H-5	6,90 [1H, d, <i>J</i> =1,7 Hz]	6,65 [1H, sl]	6,57 [1H, sl]	6,48 [1H, s]
H-7	6,85 [1H, d, <i>J</i> =1,7 Hz]	6,63 [1H, sl]	6,57 [1H, sl]	6,48 [1H, s]
H-8	2,88 [3H, s, Me]	2,81 [3H, s, Me]	2,77 [3H, s, Me]	2,71 [3H, s, Me]
H-10	4,47 [4H, m]	4,15 [4H, m]	4,02 [4H, m]	3,94 [4H, m]
H-11	4,00 [4H, m]	2,34 [4H, m]	1,93-2,06 [8H, m]	1,88 [4H, m]
H-12		3,60 [4H, m]		1,61 [4H, m]
H-13			3,47 [4H, 2t, <i>J</i> =6,2 Hz]	1,79 [4H, m]
H-14				3,42 [4H, 2t, <i>J</i> =6,6 Hz]

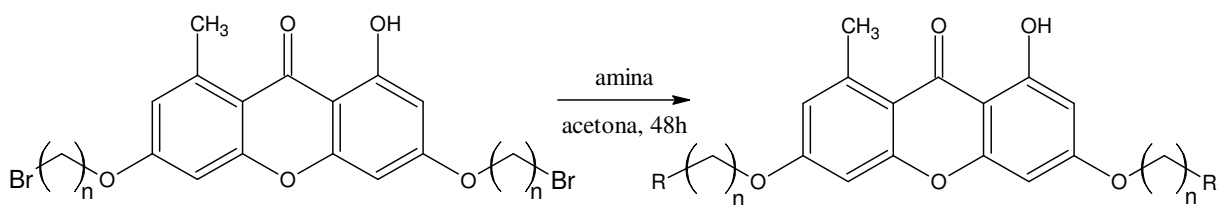
^a acetona-d₆; ^b CDCl₃.

Tabela 6. Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) de RMN de ^{13}C para os derivados **48** a **51**, 75MHz (espectros E28, E30, E33 e E36, páginas 150 a 154).

C	(48) ^a	(49) ^b	(50) ^b	(51) ^b
C1	163,8	163,7	163,6	163,5
C2	97,2	97,2	97,1	97,0
C3	164,9	164,8	165,1	165,0
C4	92,4	92,4	92,4	92,2
C5	99,3	99,0	98,9	98,7
C6	162,9	162,8	163,0	162,9
C7	115,8	115,7	115,7	115,5
C8	143,4	143,5	143,5	143,1
C9	182,3	182,3	182,3	182,1
C4a	157,0	156,9	156,9	156,7
C8a		113,1	113,0	112,6
C9a		104,2	104,1	103,8
C10a	159,3	159,3	159,4	159,1
C8-CH ₃	22,4	23,4	23,4	23,4
C10	68,7	65,7	67,3	68,0
C11	42,2	29,6	29,3	28,2
C12	-	32,0	27,6	24,7
C13	-	-	33,2	32,4
C14	-	-	-	33,6

^a acetona-d₆; ^b CDCl₃.

Os derivados **49**, **50** e **51** descritos anteriormente foram utilizados como material de partida para a preparação de ω -aminoalcooxilxantonas, através da reação com aminas como mostrado no **esquema 20**. O composto **48** não foi empregado na síntese de novos produtos por ter sido produzido em baixo rendimento (10%).



(49) n=3

(50) n=4

(51) n=5

R=dimetilamino, (52): n=3, (53): n=4, (54): n=5

R=dietilamino, (55): n=3, (56): n=4, (57): n=5

R=dipropilamino, (58): n=3, (59): n=4, (60): n=5

R=*t*-butilamino, (61): n=3, (62): n=4, (63): n=5

R=piperidinil, (64): n=3, (65): n=4, (66): n=5

Esquema 20. Obtenção de ω -aminoalcooxilxantonas.

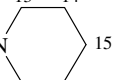
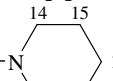
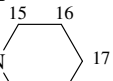
Por análise em CCD de todas as misturas reacionais foi possível observar o consumo total do material de partida e o aparecimento de uma única mancha, de R_f muito inferior, que seria correspondente ao produto.

Todos os produtos foram submetidos à análises de RMN e apresentaram características comuns em seus espectros de RMN de ^1H e ^{13}C (**espectros entre E40 a E86 páginas de 156 a 179**), e, na verdade, bastante semelhantes ao perfil exibidos pelos materiais de partida. Para esses derivados nitrogenados **52 a 66**, foi possível observar sinais entre 2,6 e 2,7 ppm (^1H) e 50-58 ppm (^{13}C), compatíveis com o deslocamento químico para metilenos ligados a nitrogênio, onde a reação de substituição teria acontecido, além de sinais compatíveis com dos grupos alquila provenientes do reagente nitrogenado. Sinais 3,4 ppm (^1H) e 33 ppm (^{13}C) não são mais encontrados nestes espectros, o que significa que os dois átomos de bromo das cadeias laterais foram substituídos por grupos amino, e confirmando a obtenção de 15 ω -aminoalcooxilxantonas, 14 delas inéditas.

Os dados espectroscópicos relacionados ao esqueleto básico da xantona em todos os derivados são muito parecidos entre si. Desta maneira, as informações relevantes, ou seja, os deslocamentos químicos de ^1H e ^{13}C das cadeias laterais nitrogenadas dos derivados **52 a 66** são apresentados nas **tabelas 7 e 8**.

Tabela 7 - Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (300 MHz) das cadeias nitrogenadas inseridas nas posições 3 e 6 do núcleo xantônico (δ em ppm).

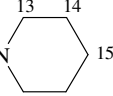
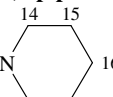
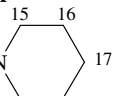
Derivado	Deslocamentos químicos de RMN de ^1H (δ em ppm)							
	10	11	12	13	14	15	16	17
3,6-bis[3-(dimetilamino)propoxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (52)^b $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	4,18/ 4,21 (4 H, 2t, $J = 6,4\text{Hz}$)	2,08 (4 H, sl)	2,34 (4 H, 2t, $J = 7\text{Hz}$)	2,21 (6 H, sl)				
3,6-bis[4-(dimetilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (53)^d $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	4,09 (4 H, m)	1,82 (4 H, sl)	1,70 (4 H, sl)	2,42 (4 H, t, $J = 5,9\text{Hz}$)	2,28 (12 H, s)			
3,6-bis[5-(dimetilamino)pentiloxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (54)^a $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	3,99 (4 H, m)	1,81 (4 H, m)	1,50 (8 H, sl)		2,28 (4 H, t, $J = 7\text{Hz}$)	2,21 (12 H, s)		
3,6-bis[3-(dietilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (55)^b $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_2 & -\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	4,18 (4 H, m)	1,92 (4 H, m)	2,58 (4 H, 2t, $J = 6,7\text{Hz}$)	2,50 (8 H, m)	0,99 (12 H, t, $J = 7\text{Hz}$)			
3,6-bis[4-(dietilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (56)^d $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_2 & -\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	4,03 (4 H, m)	1,78 (4 H, m)	1,68 (4 H, m)	2,59 (12 H, m)		1,07 (12 H, t, $J = 7\text{Hz}$)		
3,6-bis[5-(dietilamino)pentiloxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (57)^a $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 & 16 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_2 & -\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	4,00 (4 H, m)	1,80 (4 H, m)	1,48 (8 H, m)		2,43 (4 H, 2t, $J = 7\text{Hz}$)	2,49 (8 H, q, $J = 7\text{Hz}$)	1,00 (12 H, t, $J = 7\text{Hz}$)	
3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (58)^{b/d} $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	4,22 (4 H, m)	1,92 (4 H, m)	2,59 (4 H, 2t, $J = 6,6\text{Hz}$)	2,37 (8 H, t, $J = 7,2\text{Hz}$)	1,44 (8 H, m)	0,86 (12 H, t, $J = 7,3\text{Hz}$)		
3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (59)^a $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 & 16 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	4,01 (4 H, m)	1,80 (4 H, m)	1,59 (4 H, m)	2,45 (4 H, 2t, $J = 7\text{Hz}$)	2,35 (8 H, t, $J = 7,3\text{Hz}$)	1,43 (8 H, m)	0,85 (12 H, t, $J = 7,3\text{Hz}$)	
3,6-bis[5-(dipropilamino)pentiloxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (60)^a $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 & 16 & 17 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	4,00 (4 H, m)	1,81 (4 H, m)	1,43 (16 H, m)		2,41 (4 H, sl)	2,35 (8 H, t, $J = 7,6\text{Hz}$)	1,43 (16 H, m)	0,85 (12 H, t, $J = 7\text{Hz}$)
3,6-bis[3-(<i>t</i>-butilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (61)^b $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{NHC}(\text{CH}_3)_3 \end{matrix}$	4,20 (4 H, m)	1,90 (4 H, m)	2,73 (4 H, m)		1,07 (18 H, s)			
3,6-bis[4-(<i>t</i>-butilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (62)^d $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{NHC}(\text{CH}_3)_3 \end{matrix}$	4,05 (4 H, m)	1,90 (4 H, m)	1,79 (4 H, m)	2,86 (4 H, 2t, $J = 7,4\text{Hz}$)		1,27 (18 H, s)		

3,6-bis{[5-(<i>t</i>-butilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9<i>H</i>-xanten-9-ona (63)^c ^{10 11 12 13 14 15 16} R= -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -NHC(CH ₃) ₃	4,10 (4 H, sl)	1,73 (4 H, sl)	1,43 (8 H, sl)	2,50 (4 H, sl)	1,01 (18 H, s)		
1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9<i>H</i>-xanten-9-ona (64)^{a/d} ^{10 11 12 13 14 15} R= -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N 	3,97 (4 H, m)	1,92 (4 H, m)	2,35 – 2,44 (12 H, m)	1,51 (8 H, m)	1,37 (4 H, m)		
1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9<i>H</i>-xanten-9-ona (65)^c ^{10 11 12 13 14 15 16} R= -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N 	4,14 (4 H, m)	1,79 (8 H, sl)	3,06 (12 H, sl)	1,72 (8 H, sl)	1,54 (4 H, sl)		
1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentiloxi)-9<i>H</i>-xanten-9-ona (66)^a ^{10 11 12 13 14 15 16 17} R= -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -N 	3,97 (4 H, m)	1,79 (4 H, m)	1,41 (8 H, sl)	1,54 (12 H, m)	2,25 – 2,34 (12 H, m)	1,54 (12 H, m)	1,41 (8 H, sl)

^a CDCl₃; ^b acetona-d₆; ^c DMSO-d₆; ^d metanol-d₄

Tabela 8 - Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (75 MHz) das cadeias nitrogenadas inseridas nas posições 3 e 6 do núcleo xantônico (δ em ppm).

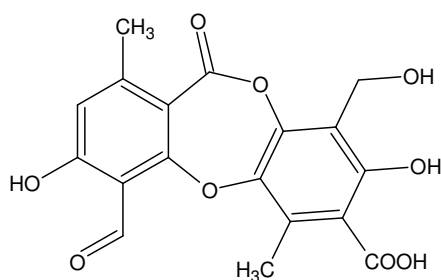
Derivado	Deslocamentos químicos de RMN de ^{13}C (δ em ppm)							
	10	11	12	13	14	15	16	17
3,6-bis[3-(dimetilamino)propoxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (52)^b $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	67,6	27,9	56,5	45,6				
3,6-bis[4-(dimetilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (53)^c $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	68,3	26,3	23,0	58,6	45,2			
3,6-bis[[5-(dimetilamino)pentil]oxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (54)^a $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	68,3	28,9/ 29,7	23,9	27,3	59,6	45,4		
3,6-bis[3-(dietilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (55)^d $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_2 & -\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	67,9/ 68,0	26,9/ 27,0	50,2	47,8	11,5			
3,6-bis[4-(dietilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (56)^d $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_2 & -\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	69,4	28,2	23,7	53,4	47,7	11,2		
3,6-bis[[5-(dietilamino)pentil]oxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (57)^a $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 & 16 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_2 & -\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	68,4	29,0	24,1	26,8	52,8	46,9	11,6	
3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (58)^{b/d} $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	67,6	27,8	51,0	57,0	21,2	12,2		
3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (59)^a $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 & 16 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	68,4	27,0	23,7	56,2	53,8	20,2	12,0	
3,6-bis[[5-(dipropilamino)pentil]oxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (60)^a $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 & 16 & 17 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{N}(\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_3)_2 \end{matrix}$	68,4	29,0	24,0	26,9	54,0	56,3	20,2	12,0
3,6-bis[3-(<i>t</i>-butilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (61)^d $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{NHC}(\text{CH}_3)_3 \end{matrix}$	68,1	30,7	51,9	40,4	28,6			
3,6-bis[4-(<i>t</i>-butilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (62)^d $\begin{matrix} 10 & 11 & 12 & 13 & 14 & 15 \\ \text{R} = & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{CH}_2 & -\text{NHC}(\text{CH}_3)_3 \end{matrix}$	69,2	27,7	26,3	54,8	42,8	27,3		

3,6-bis{[5-(<i>t</i>-butilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9<i>H</i>-xanten-9-ona (63)^c 10111213141516 R= -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-NHC(CH₃)₃	68,8	30,4	23,8	28,8	50,4	42,1	29,0	
1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9<i>H</i>-xanten-9-ona (64)^{a/d} 101112131415 R= -CH₂-CH₂-CH₂-N	66,9/ 67,0	26,4	55,7	54,6	25,8	24,3		
1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9<i>H</i>-xanten-9-ona (65)^c 10111213141516 R= -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N	68,2	26,1	21,9	56,0	52,6	23,1	20,7	
1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentil)oxi]-9<i>H</i>-xanten-9-ona (66)^a 1011121314151617 R= -CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-N	68,3	28,9	24,4	26,6/ 26,8	59,3	54,6	25,5/ 25,9	24,1

^a CDCl₃; ^b acetona-d₆; ^c DMSO-d₆; ^d metanol-d₄

3.3. Reações para modificação estrutural do ácido protocetrário (24)

O ácido protocetrário (24) (E3, E4, página 138) é uma depsidona, produzida pela via do acetato polimalonato, no metabolismo especial de líquens. Devido à importância biológica de compostos pertencentes a esta mesma classe, como já citado, esta depsidona foi selecionada para a obtenção de derivados de potencial interesse biológico, a fim de ampliar os estudos de modificação estrutural de metabólitos fenólicos de líquens.

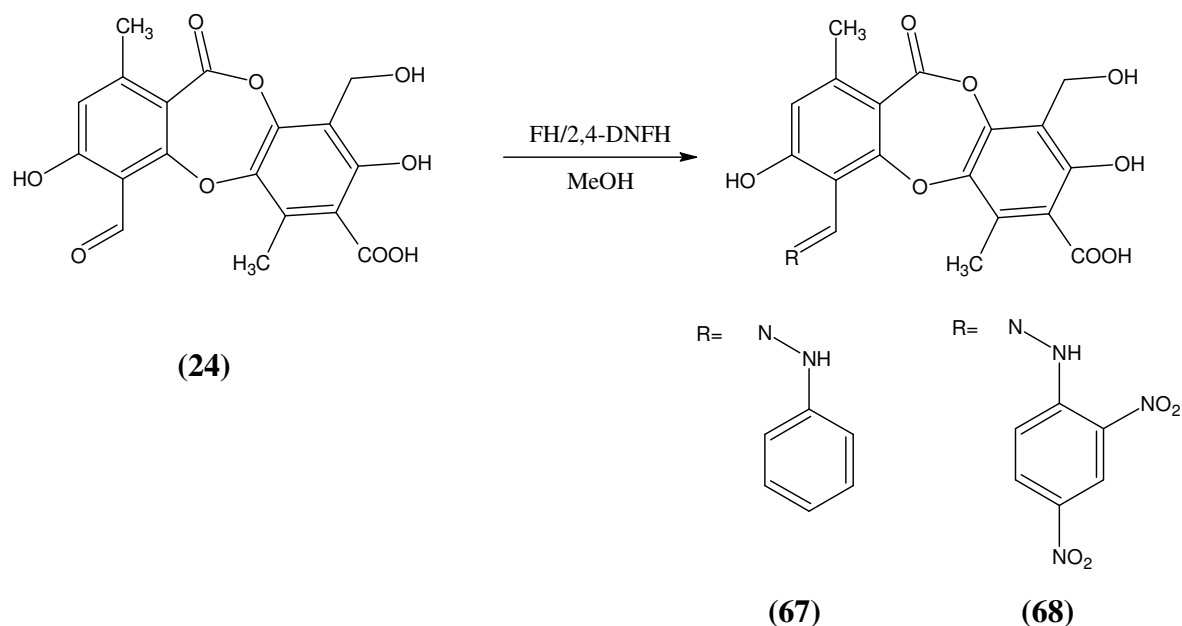


Ácido protocetrário (24)

3.3.1. Obtenção das hidrazonas do ácido protocetrário (24)

O composto (24) foi submetido às reações com fenilidrazina (FH) e 2,4-dinitrofenilidrazina (2,4-DNFH), a fim de obter as hidrazonas correspondentes (PROSKA *et al.*, 1996), como mostrado no **esquema 21**.

Os espectros de RMN de ^1H das misturas reacionais para obtenção de **67** (E88, página 180), e **68** (E90, página 181) mostraram-se bastante semelhantes e através deles foi possível observar que todo o material de partida foi levado a produto, uma vez que o sinal do hidrogênio do aldeído, em aproximadamente 10,5 ppm, não aparece mais, e sim sinais em aproximadamente 8,7 para o produto da reação com fenilidrazina, e 9,2 ppm para o produto da reação com 2,4-dinitrofenilidrazina, compatíveis com os hidrogênios ligados a carbonos em ligação dupla com nitrogênio. Além desse sinal, observou-se os sinais do esqueleto básico da depsidona em 2,4-2,5 ppm (2 CH_3), 4,6 ($\text{CH}_2\text{-OH}$), 6,8 (CH aromático) e 11-12 ppm (OH). Foram ainda observados os sinais dos hidrogênios aromáticos dos anéis inseridos, provenientes das hidrazinas, na faixa de 6,5 a 9 ppm. Estes dados foram suficientes para concluir que foram obtidas quantitativamente a fenilidrazona (**67**) e a 2,4-dinitrofenilidrazona do ácido protocetrário (**68**), sintetizadas pela primeira vez.



Esquema 21. Obtenção das fenilidrazonas do ácido protocetrário (24).

Os espectros de RMN de ^{13}C (**espectros E89 e E91, páginas 181 e 182**) corroboraram as informações já descritas, confirmando a obtenção dos produtos desejados. Nos dois espectros observou-se os sinais do esqueleto básico da depsidona, com exceção do sinal na faixa de 190 ppm, onde ocorreu a reação. Há um incremento grande no número de sinais pela inserção dos grupos aromáticos e para melhor atribuição dos deslocamentos químicos, foi obtido um espectro de gHSQC de **68** (**espectro E92, página 182**), através do qual foi possível identificar e atribuir corretamente os sinais do anel nitrado e, especialmente, o sinal do carbono em dupla com o nitrogênio, em 145 ppm. Infelizmente, para o composto **67** isso não foi possível, pois ocorreu degradação da amostra antes da aquisição de outros experimentos, realizando-se a atribuição dos sinais por analogia a **68**. Os dados espectrais de **67** e **68** são descritos na **tabela 9**.

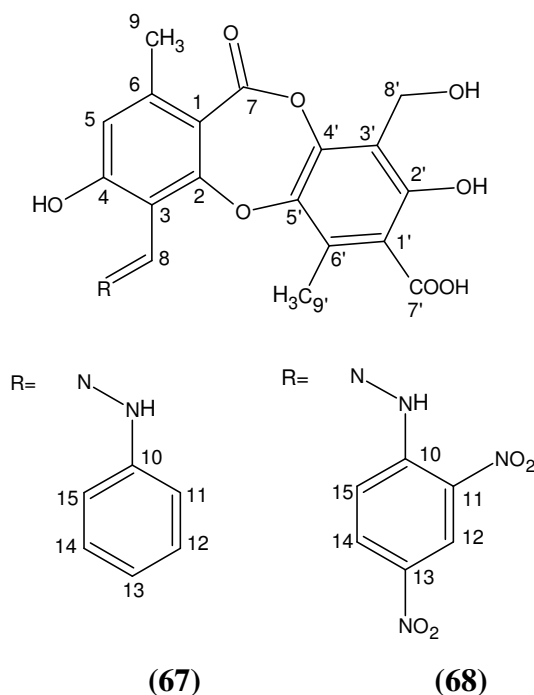


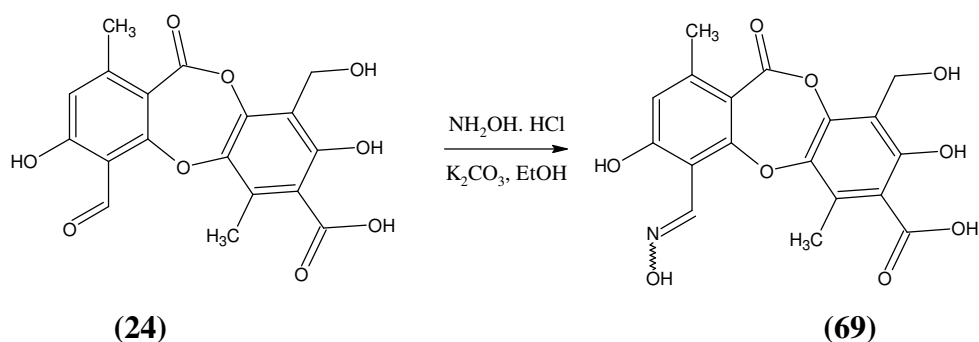
Tabela 9 - Deslocamentos químicos (δ em ppm) de RMN de ^1H e ^{13}C para as hidrazonas **67** e **68** (E88 a E92, páginas 180 a 182).

C	Fenilidrazona (67)		2,4-dinitrofenilidrazona (68)	
	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C
	300 MHz, DMSO- d_6	75 MHz, DMSO- d_6	300 MHz, DMSO- d_6	75 MHz, DMSO- d_6
C1		112,3 ou 114,5		113,2
C2		161,8		162,2
C3		109,1		110,3
C4	12,27 (1H, s, OH)	160,3	11,90 (1H, s, OH)	161,4
C5	6,84 (1H, s)	118,7	6,80 (1H, s)	118,9
C6		143,7 ou 144,2 ou 144,8		146,6
C7		159,6		161,0
C8	8,73 (1H, s)	143,7 ou 144,2 ou 144,8	9,19 (1H, s)	145,0
C9	2,47 (3H, s)	20,8	2,39 (3H, s)	21,3
C10	-	134,1 ou 142,3		137,9
C11	6,95 (2H, m)	111,8		130,2
C12	7,29 (2H, m)	129,6	8,88 (1H, d, $J=2,6\text{Hz}$)	123,4
C13	6,76 (1H, m)	119,9		144,5 ou 145,4

C14	7,28 (2H, m)	129,6	8,40 (1H, dd, <i>J</i> =2,6 e 9,6 Hz)	130,5
C15	6,94 (2H, m)	111,8	7,88 (1H, d, <i>J</i> = 9,6Hz)	116,9
C1'		116,2		116,4
C2'	11,07 (1H, s, OH)	154,2	11,39 (1H, s, OH)	155,2
C3'		112,3 ou 114,5		113,2
C4'		143,7 ou 144,2 ou 144,8		144,5 ou 145,4
C5'		134,1 ou 142,3		142,9
C6'		129,1		130,3
C7'		170,2		171,0
C8'	4,60 (2H, s)	52,9	4,59 (2H, s)	53,2
C9'	2,38 (3H, s)	15,4	2,36 (3H, s)	15,7

3.3.2. Obtenção de oximas do ácido protocetrário (24)

Foi realizada uma reação entre o composto **24** e hidroxilamina em meio básico para a obtenção da oxima (**69**) correspondente (**esquema 22**), adaptando-se a metodologia descrita por SOUSA e colaboradores (2006).



Esquema 22. Obtenção da oxima (**69**) a partir do ácido protocetrário (**24**).

O espectro de RMN de ^1H da mistura reacional (**figura 24**), também apresentou o sinal na faixa de 8 ppm, característico de um CH benzílico em dupla ligação com um átomo de nitrogênio, mostrando que a reação foi efetiva e a oxima inédita (**69**) foi obtida com a conversão total do material de partida. Os demais sinais são referentes ao esqueleto da

depsidona. Entretanto, há dois grupos de sinais, um de maior outro de menor intensidade, provavelmente referentes aos dois isômeros possíveis produzidos na reação.

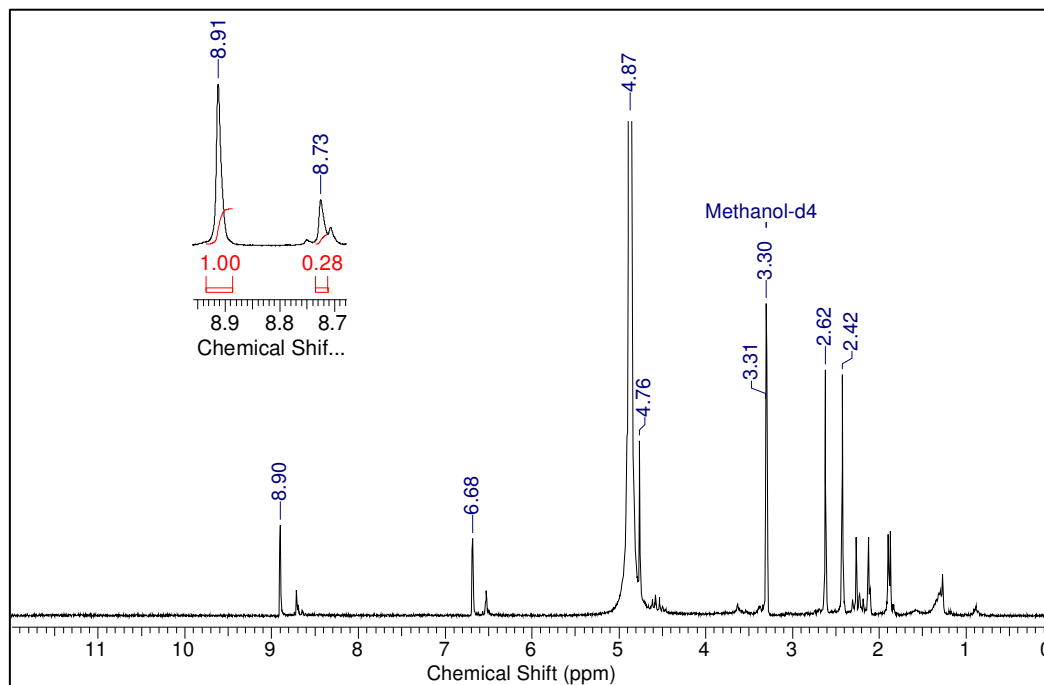
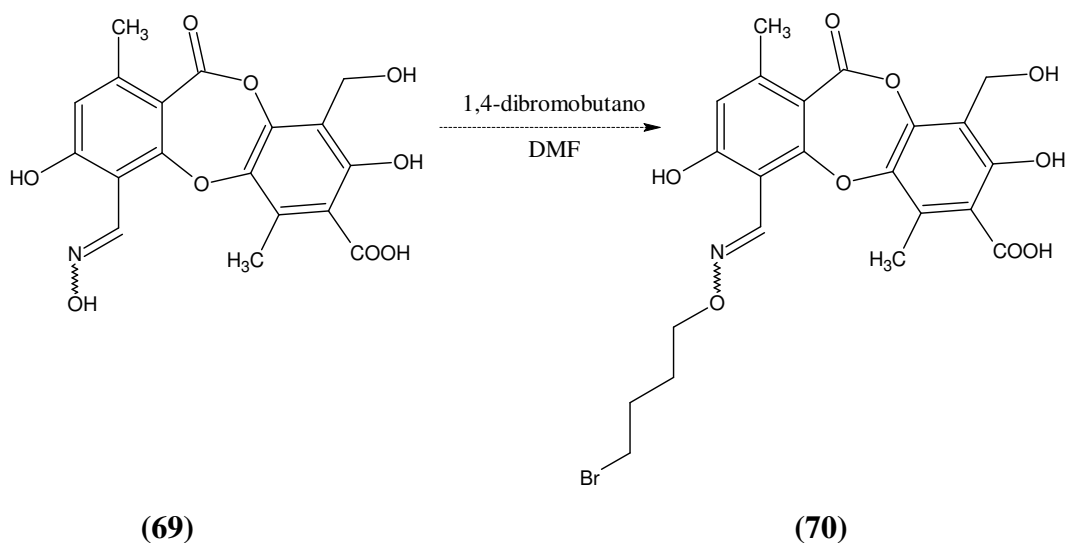


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H da oxima (**69**) em metanol- d_4 .

É descrito na literatura que o hidrogênio ligado ao carbono em dupla com o nitrogênio é mais protegido no isômero *Z* (MACAULEY *et al.*, 2009), e neste caso, o sinal tem um deslocamento químico por volta de 8,7 ppm. O sinal para este átomo no composto de maior proporção é observado acima de 8,9 ppm, assim houve provavelmente a formação preferencial do isômero *E*. Pode-se observar também que, pela integração dos sinais, os isômeros foram obtidos na proporção de aproximadamente 3:1.

A partir desta oxima, realizou-se uma reação com 1,4-dibromobutano, em excesso, a fim de obter um derivado substituído com uma cadeia alquílica ω -bromada no oxigênio da oxima (**esquema 23**). Foi seguido novamente o método descrito por SOUSA e colaboradores (2006), e, após fracionamento cromatográfico da mistura complexa, a fração principal foi analisada por RMN de ^1H e ^{13}C .



Esquema 23. Representação esquemática teórica da obtenção da oxima *O*-substituída (70) a partir de (69).

O espectro de RMN de ^1H (**figura 25**) apresenta um multipeto na região de 3,5 ppm, que é característico de grupos metileno ligados a bromo. Os sinais das metilas aromáticas, do grupo CH_2OH e dos hidrogênios dos grupos metino aromático e do ligado ao nitrogênio não aparecem multiplicados, logo a fração deve ser composta de apenas uma substância. Entretanto, há 4 tripletos na região entre 4 e 4,5 ppm, que são coerentes com sinais de grupos metileno ligados a oxigênio. Desta maneira, é possível que a reação tenha acontecido no oxigênio do grupo oxima, na hidroxila da carboxila, que seria o ponto mais suscetível a este tipo de reação, e em mais dois pontos da molécula.

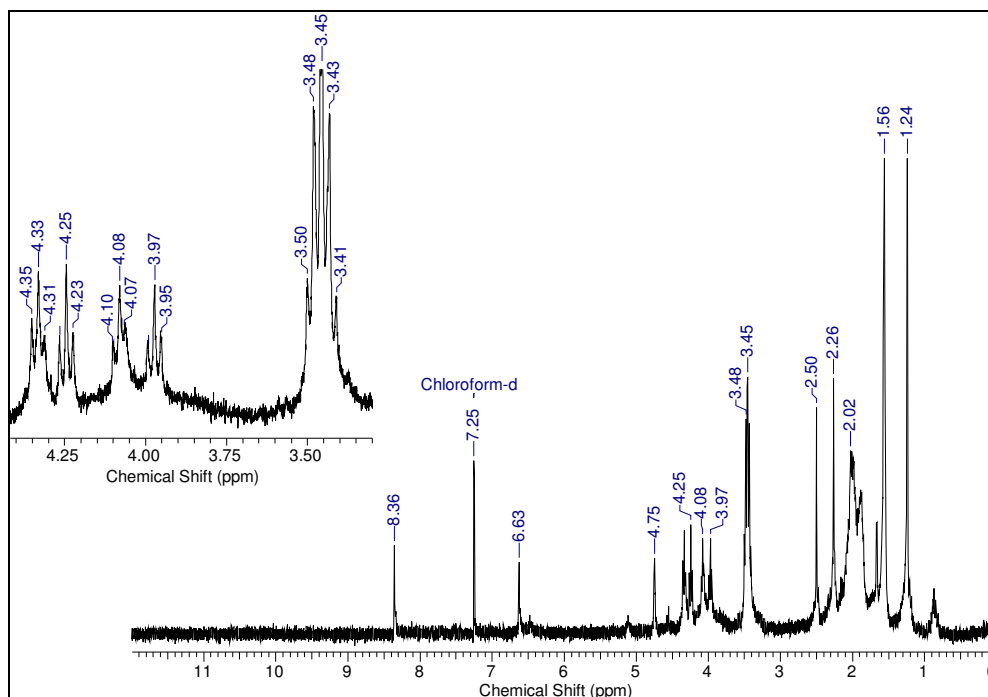


Figura 25. Espectro de RMN de ^1H do produto principal da reação da oxima (**69**) com 1,4-dibromobutano, em CDCl_3 .

No espectro de RMN de ^{13}C (**figura 26**) há quatro sinais na faixa de 33 ppm, correspondentes a quatro metilenos bromados, confirmando a inserção de quatro cadeias alquílicas halogenadas. Há um sinal em aproximadamente 55 ppm, referente ao metileno benzílico, o que confirma que não houve modificação neste ponto da molécula, uma vez que com a substituição este sinal seria deslocado para aproximadamente 62 ppm (MICHELETTI et al, 2009). Na região entre 60 e 75 ppm, há um sinal em 64,8 ppm, compatível com o deslocamento químico de um metileno diretamente ligado ao oxigênio de uma carboxila de éster, um sinal em 73,5 ppm, que poderia ser atribuído ao metileno ligado ao oxigênio do grupo oxima, e um sinal em 68,2 ppm, que seria correspondente a dois grupos $-\text{CH}_2\text{O}-\text{Ar}$.

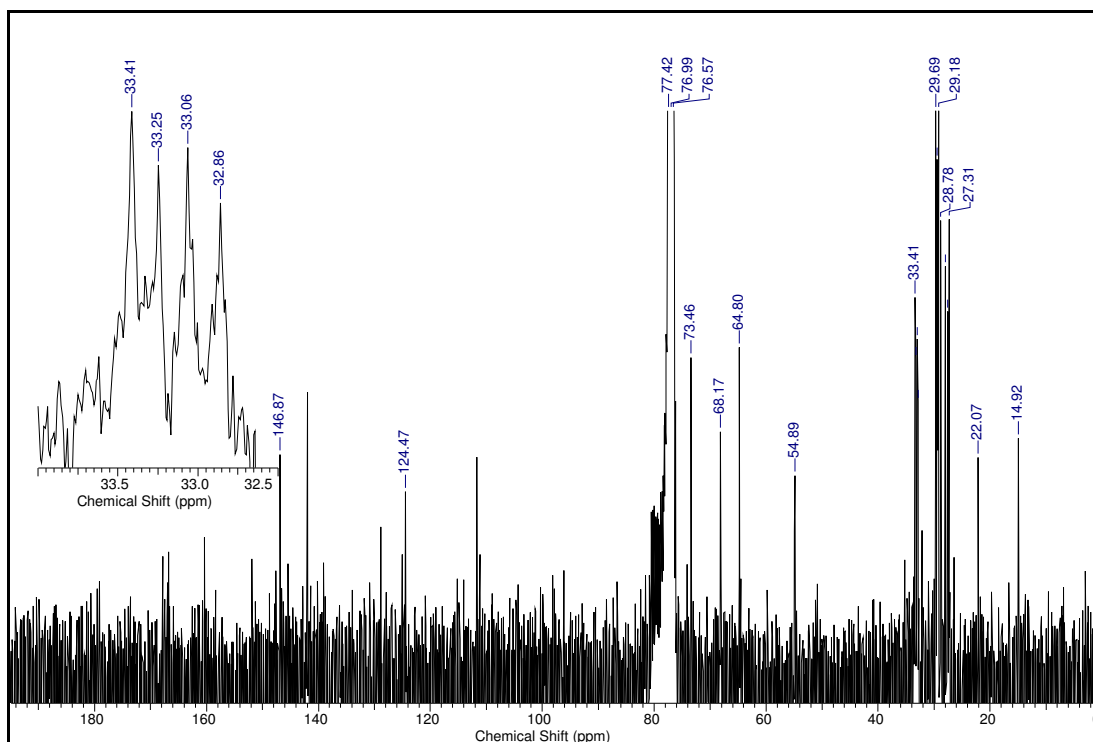
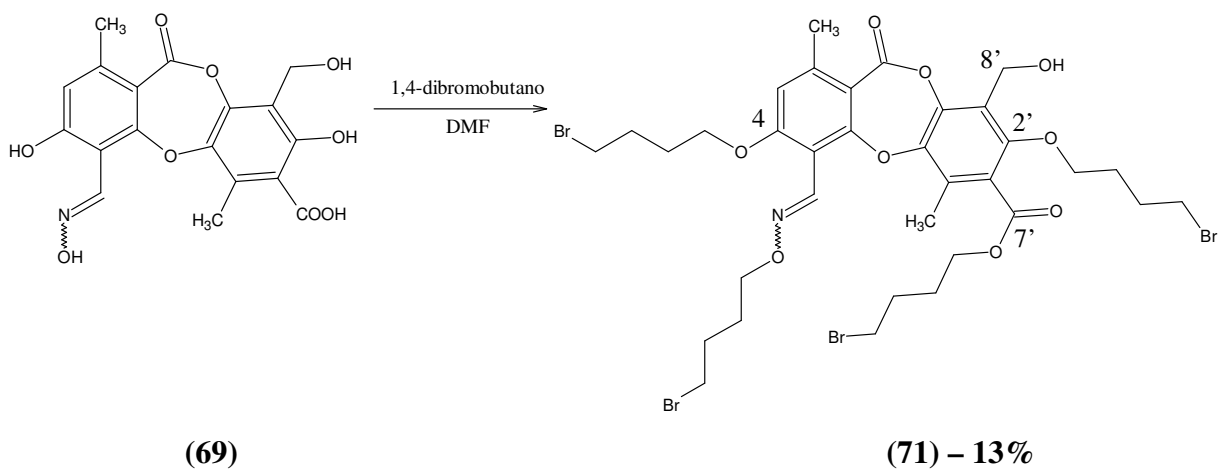


Figura 26. Espectro de RMN de ^{13}C do produto principal da reação da oxima (**69**) com 1,4-dibromobutano, em CDCl_3 .

Desta forma pode-se propor, apesar de não ser possível observar sinais para todos os núcleos, que a provável estrutura do derivado majoritário obtido nesta reação foi a do 1'-carboxilato de 4-bromobutil-3,8-bis(4-bromobutóxi)-4-[[4-(4-bromobutóxi)imino]metil]-9-(hidroximetil)-1,6-dimetil-11-oxo-11*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino (**71**), descrito pela primeira vez (esquema 24).



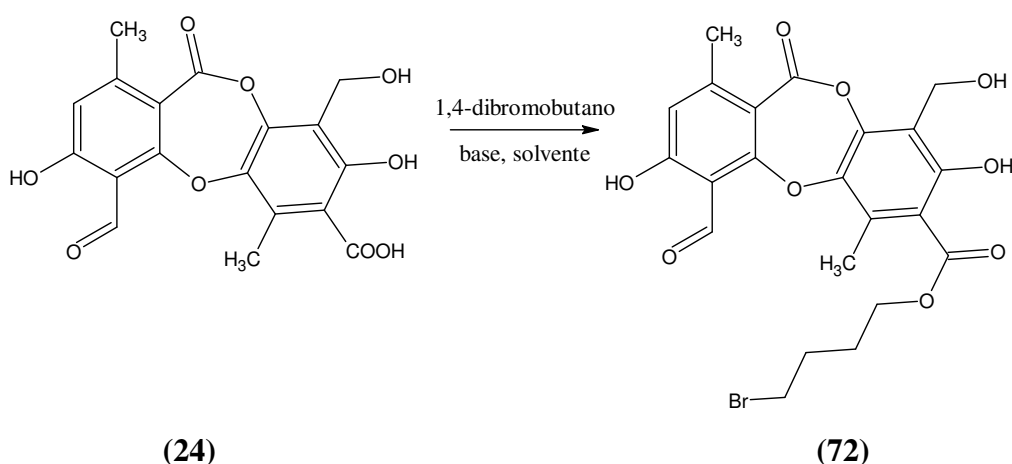
Esquema 24. Obtenção de (**71**) a partir de (**69**).

Outras condições foram testadas para esta reação (mudança de solvente, base), mas

nenhuma delas foi efetiva para a obtenção da série de compostos homólogos a (70).

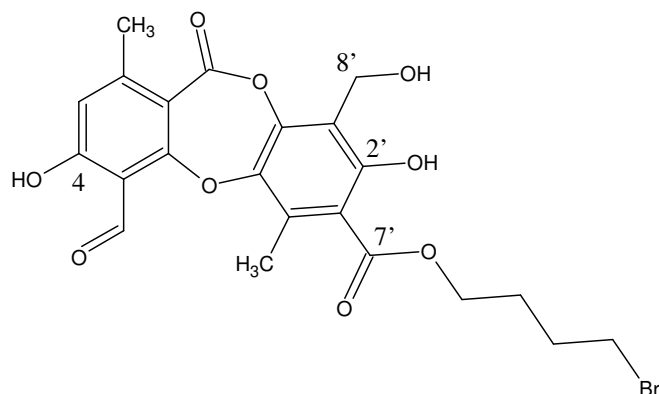
3.3.3. Obtenção de ésteres do ácido protocetrário (24)

Uma outra modificação para o composto **24** foi a preparação de ésteres, a partir dos 1,ω-dibromoalcanos disponíveis no laboratório, por adaptações de um método descrito por ELIX e colaboradores (1991). Primeiramente, foram testadas condições para a reação partindo do 1,4-dibromobutano (**esquema 25**).



Esquema 25. Representação esquemática teórica da obtenção do éster (72) a partir do ácido protocetrário (24).

A primeira tentativa foi utilizando KOH como base, em acetona. O espectro de RMN de ^1H da fração solúvel em CDCl_3 da mistura reacional (**figura 27**) comprovou a formação do produto desejado (72), inédito na literatura. Além dos sinais do esqueleto básico da depsidona, foi possível observar os sinais dos metilenos ligados ao átomo de bromo terminal, em 3,45 ppm, e ao oxigênio da carboxila, em 4,44 ppm, além dos outros 3 grupos CH_2 intermediários, em 1,90 ppm. A fração insolúvel em CDCl_3 era constituída apenas do material de partida, não sendo gerados subprodutos nesta reação.



Estér 4-bromobutílico do ácido protocetrário (**72**) – 13%

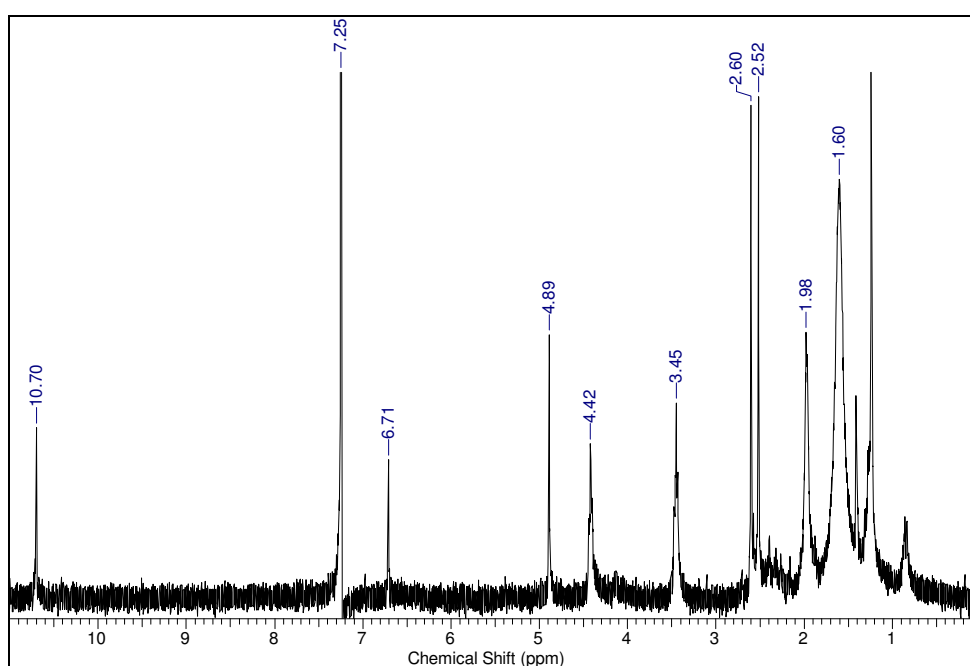


Figura 27. Espectro de RMN de ^1H da fração solúvel em CDCl_3 da mistura reacional da reação de esterificação de (**24**).

Porém, como o rendimento da reação foi muito baixo, outros métodos foram testados, com mudanças de solvente, de eletrófilo e também da base empregada para a ionização da carboxila, incluindo uma tentativa de esterificação catalisada por ácido. Estes experimentos estão descritos na **tabela 10**.

Tabela 10. Condições utilizadas nos diferentes métodos testados para esterificação de **24**.

Experimento	Eletrófilo	Solvente	Base
1	Iodeto de metila	acetona	K ₂ CO ₃
2	Iodeto de etila	acetona	K ₂ CO ₃
3	Iodeto de etila	DMF	K ₂ CO ₃
4	1,3-dibromopropano	DMF	K ₂ CO ₃
5	1,3-dibromopropano	etanol	KOH
6	1,4-dibromobutano	acetona	K ₂ CO ₃
7	1,4-dibromobutano	etanol	K ₂ CO ₃
8	1,4-dibromobutano	etanol	KOH
9	1,4-dibromobutano	DMF	KOH
10	1,5-dibromopentano	DMF	K ₂ CO ₃
11	Iodeto de n-hexila	acetona	K ₂ CO ₃
12	Iodeto de n-hexila	DMF	K ₂ CO ₃
	álcool	catalisador	
13	butanol	H ₂ SO ₄	

*As reações foram acompanhadas por CCD e os tempos de reação variaram em cada caso, de acordo com a avaliação do perfil cromatográfico.

Em alguns casos, a reação não aconteceu, especialmente utilizando-se acetona como solvente e K₂CO₃ como base. Nos casos onde houve reação, as misturas reacionais se mostraram de grande complexidade e, mesmo após várias tentativas de fracionamento, não foi possível isolar nenhum dos constituintes.

Entretanto, para a reação de esterificação com iodeto de *n*-hexila, em DMF e K₂CO₃ (experimento 12) uma das primeiras frações eluídas durante o fracionamento cromatográfico se mostrou mais pura e foi submetida à análise por RMN. O espectro de RMN de ¹H desta fração (**figura 28**), eluída com hexano/ CHCl₃ 90%, mostrou sinais duplicados para os hidrogênios de uma das hidroxilas fenólicas em 11,3 ppm, da carbonila de aldeído em 10,6 ppm e para o hidrogênio aromático em 6,7 ppm, o que seria compatível com a presença de dois componentes na fração. Foi observado um sinal em 4,7 ppm, que poderia ser referente aos hidrogênios do grupo Ar-CH₂OH, mas também seria compatível este mesmo grupo após a obtenção de um éter pela substituição do hidrogênio da hidroxila pela cadeia alquílica. Neste caso, sinais em 3,5 ppm, com deslocamento químico referentes a metileno oxigenado de éter

confirma a substituição. Há sinais em 4,35 ppm, compatíveis com grupos CH_2O de éster, provavelmente formados nas carboxilas dos dois compostos, e em 4,0 ppm, atribuível a um metileno oxigenado, proveniente da substituição de um hidrogênio de hidroxila fenólica.

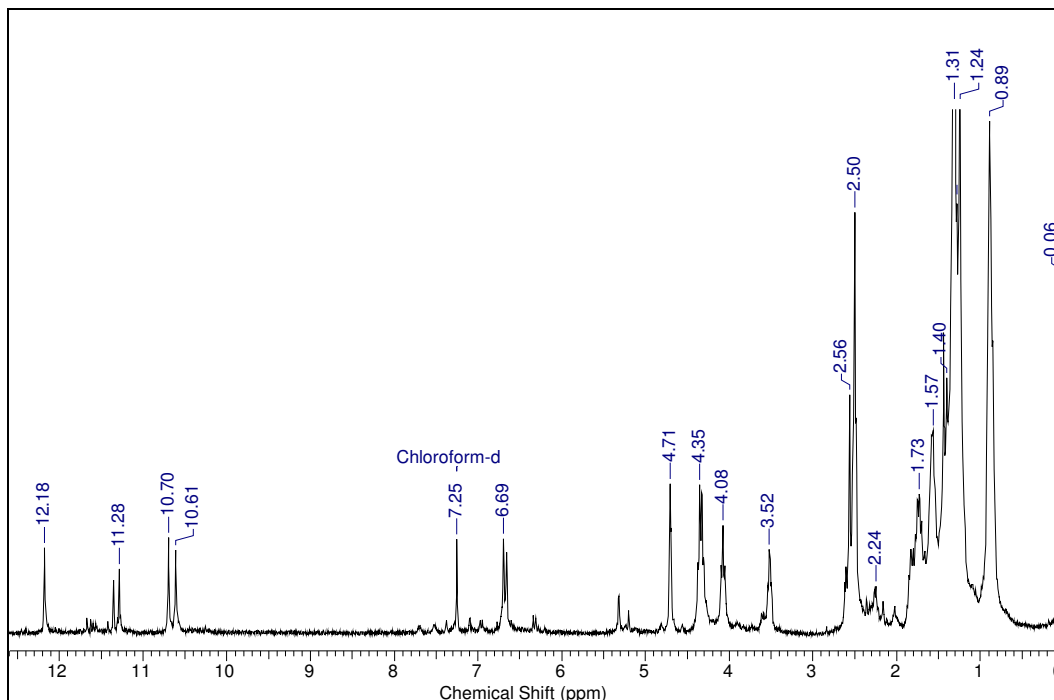


Figura 28. Espectro de RMN de ^1H de uma fração obtida após fracionamento cromatográfico da mistura reacional da reação de esterificação de (24) com iodeto de *n*-hexila, em CDCl_3 .

Os dados de RMN de ^{13}C (figura 29) corroboraram as hipóteses estabelecidas pela análise descrita anteriormente. Foram observados dois sinais em 61,7 ppm e dois em 71,1 ppm, compatíveis com o que seria esperado caso houvesse substituição em 8', sendo os sinais mais protegidos atribuíveis ao metileno benzílico (que estaria cerca de 6 ppm mais desprotegido do que no espectro do material de partida, como discutido anteriormente) e os mais desprotegidos, para o grupo metileno oxigenado da cadeia alquílica inserida, proveniente do haloalcano. Como são observados dois sinais para cada um destes valores de deslocamento químico, as duas substâncias presentes na fração foram substituídas no oxigênio ligado a C-8'. Foram observados ainda dois sinais em 66,5 ppm, que poderiam ser atribuídos aos grupos metileno ligados a oxigênio da cadeia alquílica dos ésteres, e um sinal em 69,6 ppm, compatível com o deslocamento químico de um grupo $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{Ar}$, o que seria esperado para o produto de uma substituição do hidrogênio de uma das hidroxilas fenólicas pelo grupo *n*-hexila.

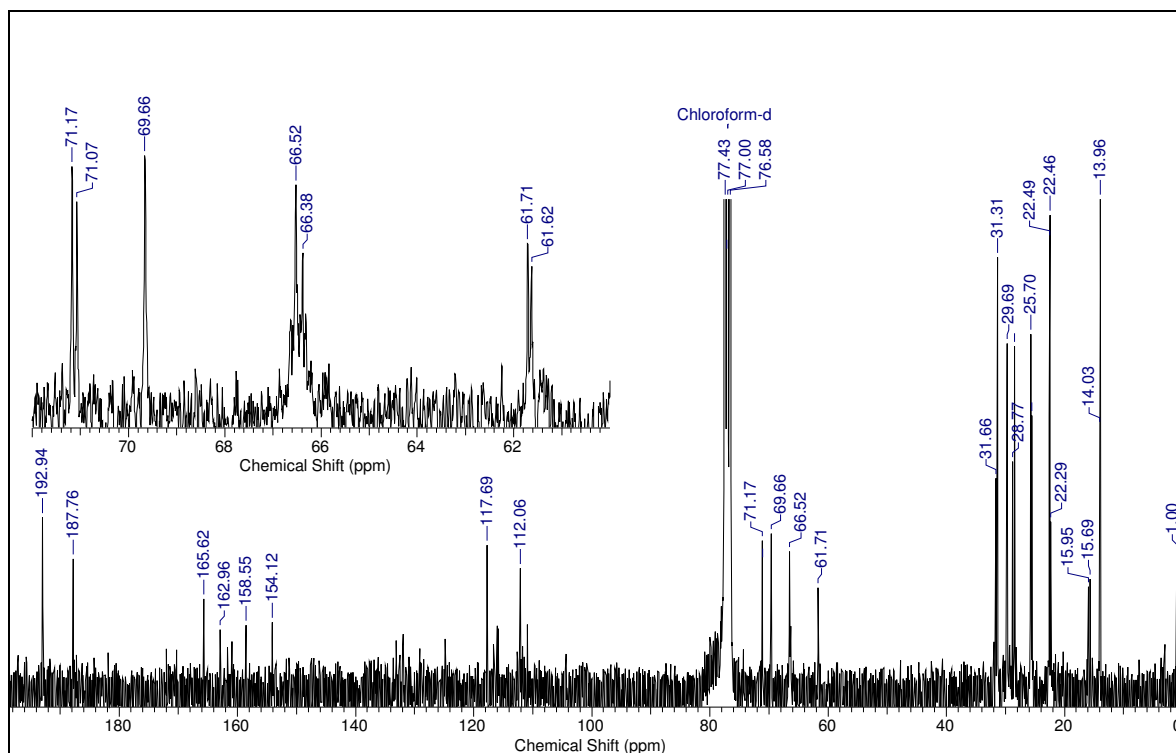
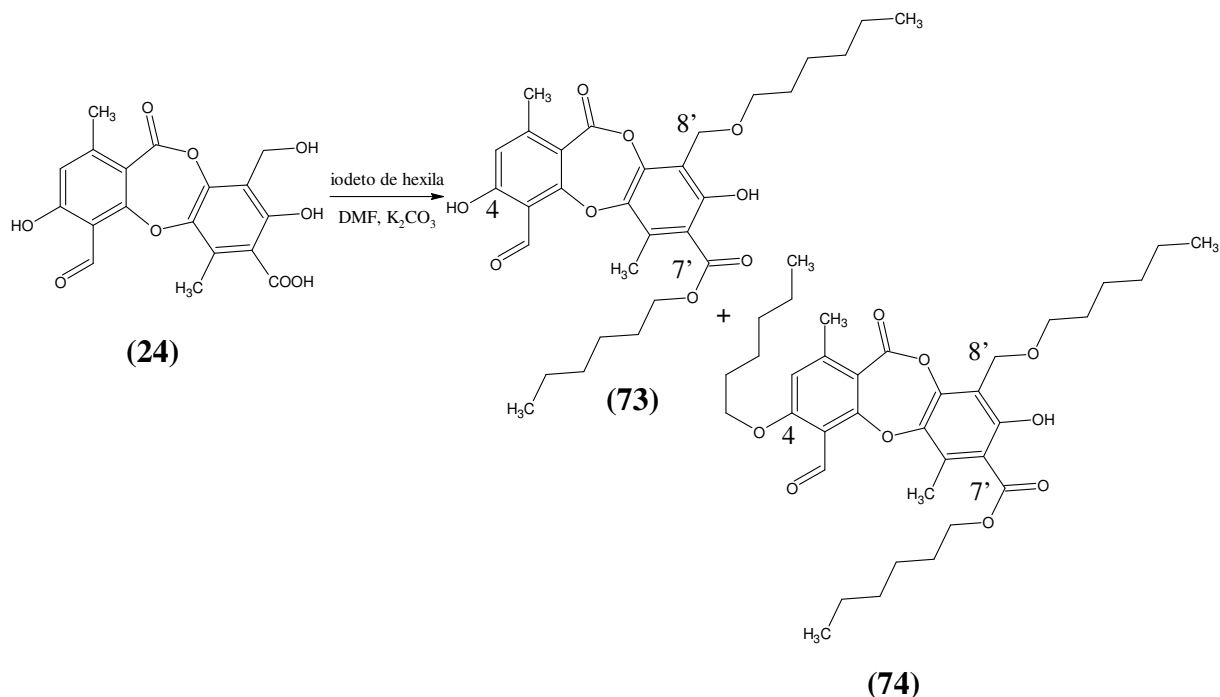


Figura 29. Espectro de RMN de ^{13}C de uma fração obtida após fracionamento cromatográfico da mistura reacional da reação de esterificação de **(24)** com iodeto de *n*-hexila, em CDCl_3 .

Desta maneira, pode-se concluir que nos dois componentes da mistura as cadeias alquílicas foram inseridas nos oxigênios das posições 7' (resultando em um éster) e 8' (produzindo uma função éter) e, em um deles, houve ainda a reação da substituição em uma das hidroxilas fenólicas. Como no espectro de RMN de ^{13}C foram observados dois sinais de carboxilas de aldeído, um em 192,9 ppm e outro em 187,8 ppm, provavelmente substituição tenha ocorrido na hidroxila da posição 4, ligada ao carbono aromático adjacente àquele ligado ao carbono carbonílico, causando esta proteção de cerca de 5 ppm. A partir destes dados foi possível propor que os compostos 3-formil-3'-[(hexilóxi)metil]-2',4-diidróxi-6,6'-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-1'-carboxilato de hexila (**73**) e hexyl 3-formil-4-(hexilóxi)-3'-[(hexilóxi)metil]-2'-hidróxi-6,6'-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-1'-carboxilato de hexila (**74**) foram produzidos na reação de esterificação do ácido protocetrárico (**24**) com iodeto de *n*-hexila, ambos descritos pela primeira vez.

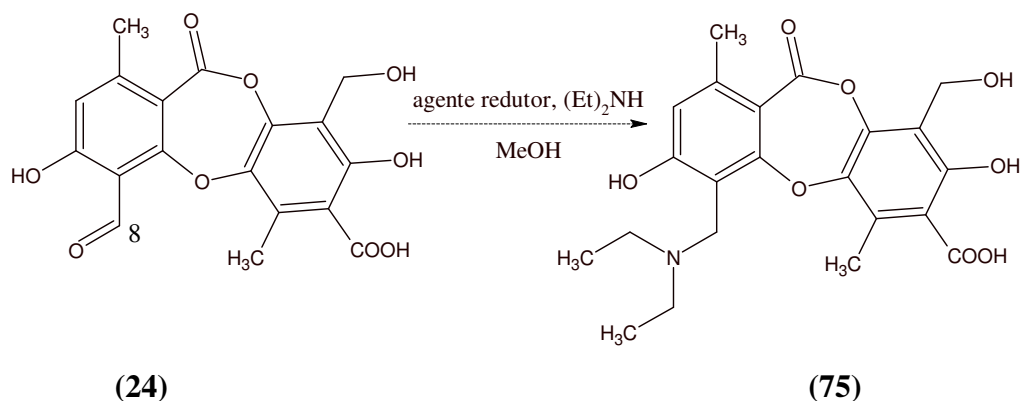


Esquema 26. Representação esquemática da obtenção dos ésteres hexílicos (73) e (74) a partir do ácido protocetrário (24).

É interessante notar a diferença de comportamento de **24** e sua oxima **69** frente a reações com eletrófilos. Nos dois casos, o solvente utilizado foi DMF, mudando-se a natureza do grupo de partida no eletrófilo, I⁻ em uma reação e Br⁻ na outra. Na primeira reação, com 1,4-dibromobutano na presença da oxima **69**, o hidrogênio da hidroxila fenólica em 2' foi substituída pela cadeia alquílica proveniente do eletrófilo, mas não ocorreu reação em 8'. Já na reação de **24** com iodeto de *n*-hexila, como mostrado acima, ocorreu a situação contrária.

3.3.4. Reações de aminação redutiva do ácido protocetrário (24)

A fim de obter aminas benzílicas do ácido protocetrário (24) foram testados dois métodos de aminação redutiva, descritos por ABDEL-MAGID e colaboradores (1996), utilizando NaBH₄ ou triacetoxiboroidreto de sódio [NaBH(OAc)₃] como agentes redutores (esquema 27).

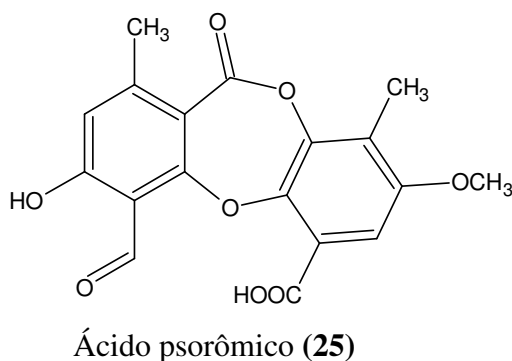


Esquema 27. Representação esquemática teórica da obtenção da amina **(75)** a partir do ácido protocetrário **(24)**.

Em todos os casos as misturas reacionais foram analisadas por RMN de ^1H , a fim de avaliar se a reação havia ou não ocorrido, mas em todos os casos foi observado um perfil complexo de sinais, com a presença de várias substâncias. Foram testadas várias condições de separação cromatográfica, mas, infelizmente, nenhuma se mostrou eficiente para a separação dos constituintes das misturas.

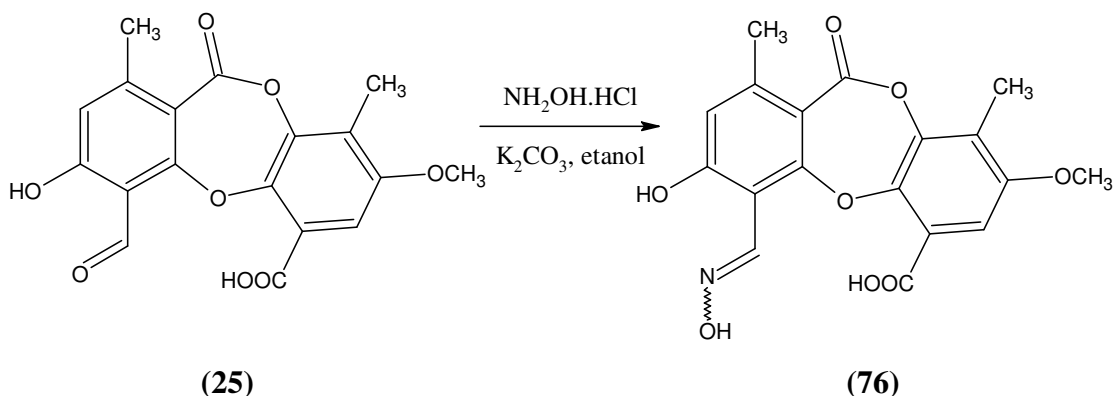
3.4. Reações para modificação estrutural do ácido psorômico (25)

O ácido psorômico **(25)** (**E5**, **E6**, página 139), assim como o protocetrário **(24)** é uma depsidona produzida pelo metabolismo especial de liquens. Este composto, com atividade apoptótica (CORRECHE *et al.*, 2004) e de inibição da enzima HIV integrase (NEAMATI *et al.*, 1997) já descritas na literatura também foi selecionado para a obtenção de alguns derivados para serem avaliados quanto ao seu potencial interesse biológico.



3.4.1. Obtenção da oxima do ácido psorômico (25) (SOUSA *et al.*, 2006)

O primeiro derivado nitrogenado a ser sintetizado foi a oxima, a partir da reação do ácido psorômico (25) com hidroxilamina em meio básico (**esquema 28**) (SOUSA *et al.*, 2006).



Esquema 28. Representação esquemática da obtenção da oxima (76) a partir do ácido psorômico (25).

A análise por RMN de ^1H da mistura reagente revelou o consumo total do material de partida e a obtenção de um dos dois isômeros de (76), preferencialmente. Pode-se observar todos os sinais da depsidona, com exceção do sinal do hidrogênio aldeídico, entre 10 e 11 ppm, observando-se, em seu lugar, um sinal em 9 ppm, correspondente ao hidrogênio do carbono em dupla com o nitrogênio do grupo oxima (**figura 30**). Os sinais deste hidrogênio e também dos 2 hidrogênios aromáticos estão duplicados, mostrando a presença do isômero minoritário na mistura.

Neste caso, também foi produzido em maior proporção o isômero *E* de (76), de acordo com os deslocamentos químicos observados para os sinais do hidrogênio do grupo imina (MACAULEY *et al.*, 2009). Os isômeros foram produzidos, de acordo com os valores de integração dos sinais no espectro de RMN de ^1H , em uma proporção de aproximadamente 4:1.

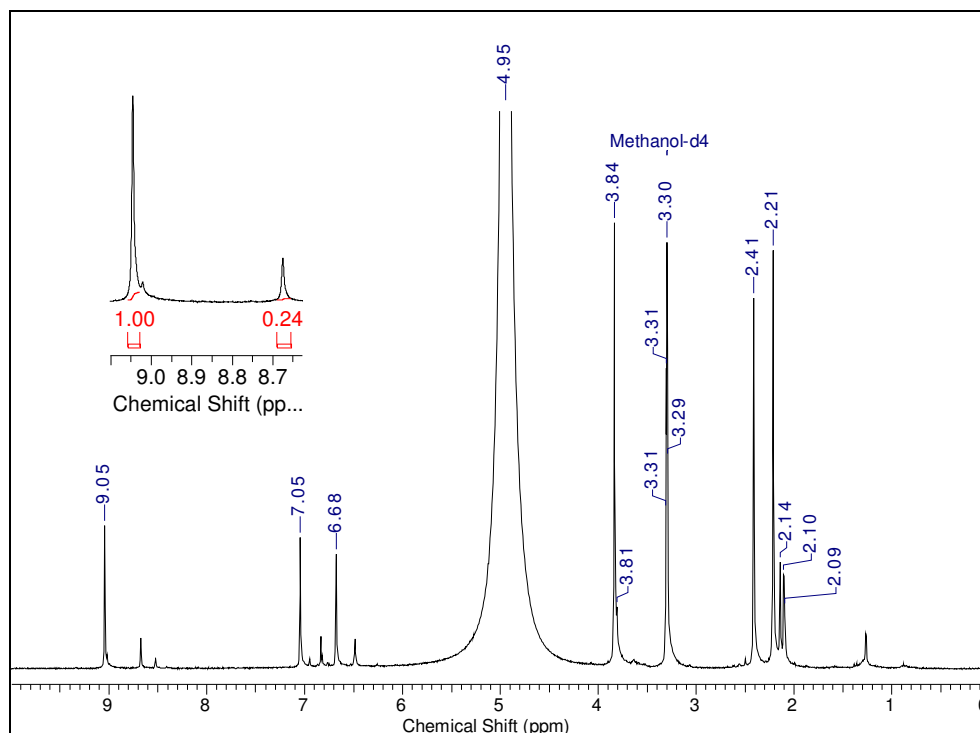
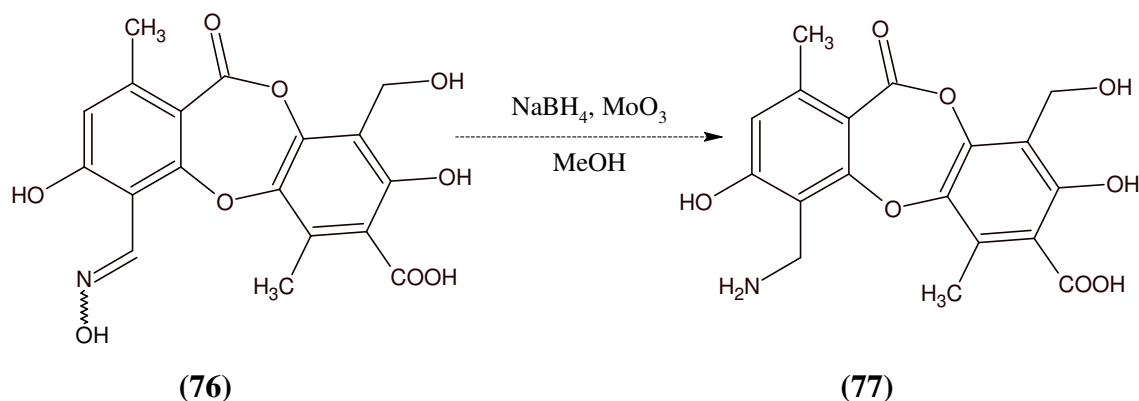


Figura 30. Espectro de RMN de ^1H da mistura reacional obtida na síntese da oxima do ácido psorômico (**25**), em MeOD.

A partir desta mistura foi realizada uma reação de redução, com NaBH_4 e MoO_3 , a fim de obter a amina correspondente (**esquema 29**).



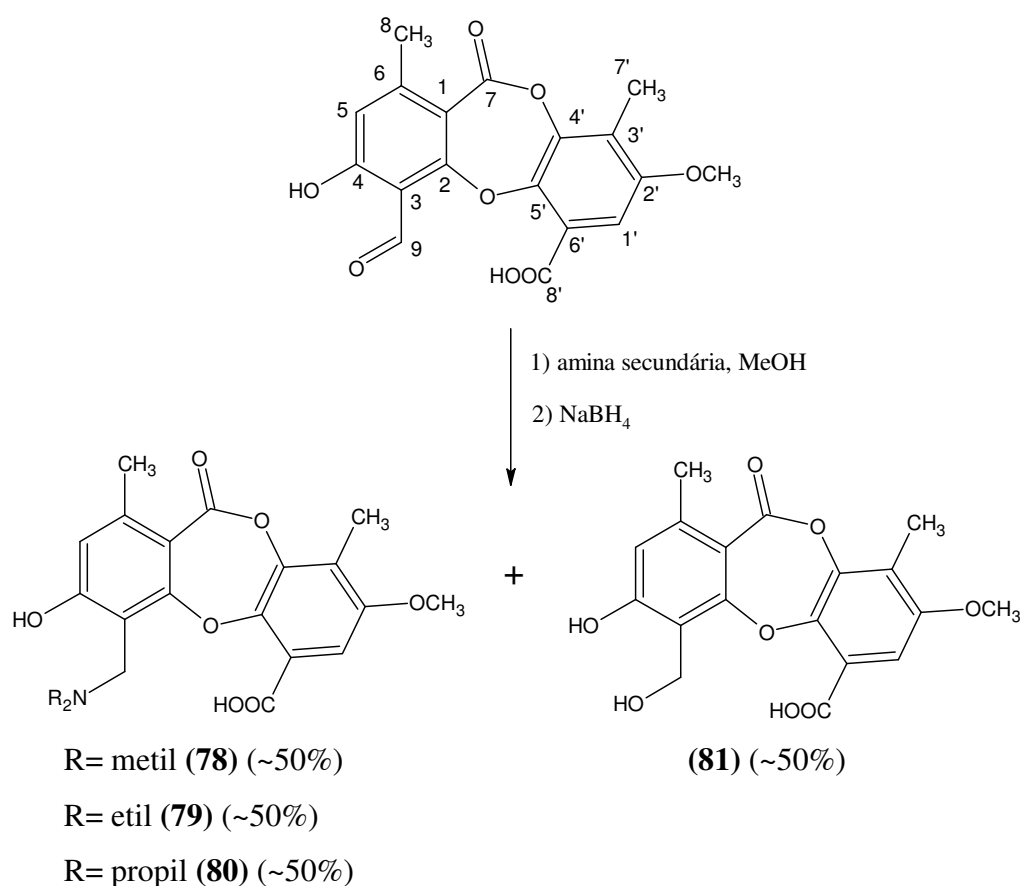
Esquema 29. Representação esquemática teórica da obtenção da amina (**77**) a partir da oxima (**76**) pela reação de redução.

A reação foi conduzida de acordo com a metodologia descrita por Demir e colaboradores (1996), utilizando a proporção de 1: 5: 1,5 de substrato/ NaBH_4 / MoO_3 . Segundo os autores, o mecanismo da reação é incerto. O substrato tanto pode formar um complexo com o composto do metal de transição, com a redução ocorrendo com o doador de hidreto, ou a redução pode ocorrer diretamente com o hidreto do metal de transição.

O material obtido nesta reação se mostrou muito polar, não sendo possível solubilizá-lo em nenhum dos solventes deuterados disponíveis no laboratório (CDCl_3 , acetona- d_6 , DMSO-d_6 , metanol- d_4 e D_2O) para que ela fosse analisada por RMN.

3.4.2. Reações de aminação redutiva do ácido psorômico (**3**) (ABDEL-MAGID *et al.*, 1996)

Ainda no intuito de obter aminas do ácido psorômico (**25**) realizou-se reações de aminação redutiva utilizando dimetil, dietil e dipropilamina, com NaBH_4 como agente redutor (esquema 30) (ABDEL-MAGID *et al.*, 1996).



Esquema 30. Representação esquemática da obtenção das aminas **78**, **79** e **80** e o produto reduzido (**81**) a partir de **25** pela reação de aminação redutiva.

Cada mistura reacional foi analisada primeiramente por CCD, detectando-se então a presença de duas substâncias majoritárias. As misturas foram submetidas à CCDP no eluente acetona/ MeOH (90%). Estes dois componentes de cada mistura foram isolados e caracterizados por RMN de ^1H e/ou ^{13}C , sendo obtidos com rendimento médio de 50% cada.

As frações de maior R_f isoladas das três misturas mostraram comportamento cromatográfico em CCD semelhantes, e foram reunidas. Através de seu espectro de RMN de ¹H (**figura 31**) foi possível concluir que a fração resultante se tratava de uma mistura, porém com um componente majoritário. Para este composto observou-se sinais com deslocamentos químicos compatíveis com os de duas metilas aromáticas, uma metoxila e dois hidrogênios aromáticos, que seriam esperados para o esqueleto básico do material de partida. Entretanto não foi observado o sinal do hidrogênio aldeídico em aproximadamente 10 ppm, mas sim um sinal em 4,98 ppm, que poderia ser atribuído a um grupo Ar-CH₂-OH, obtido pela redução do aldeído na presença de NaBH₄. Desse modo, como subproduto, foi obtido o ácido 4-hidróxi-3-(hidroximetil)-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**81**).

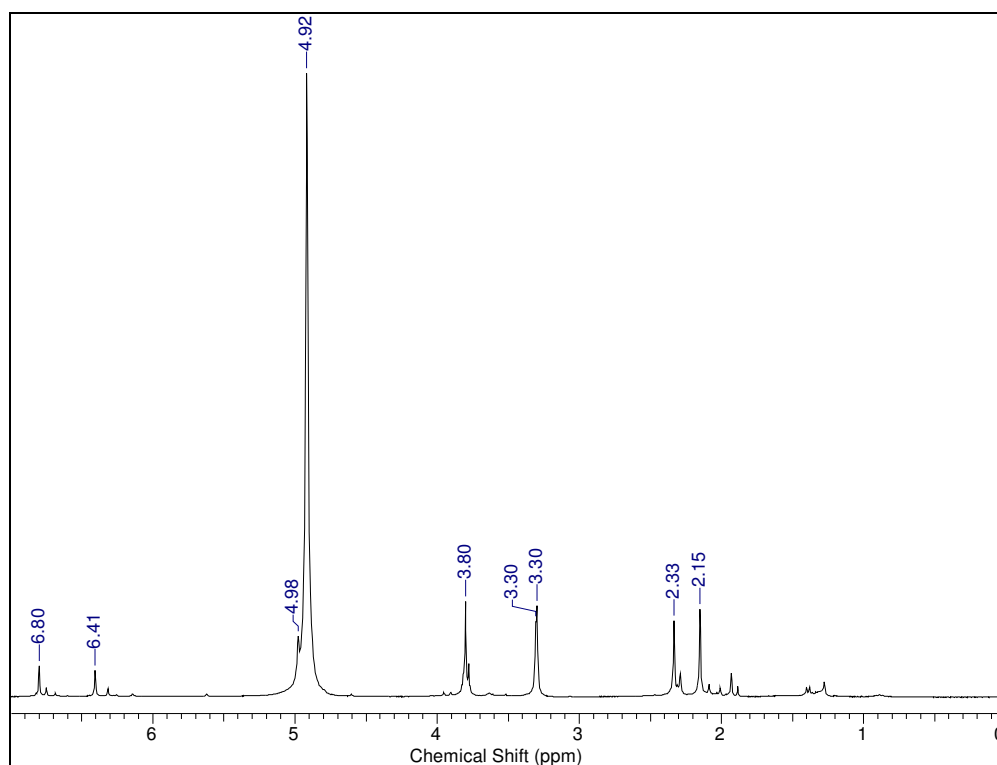
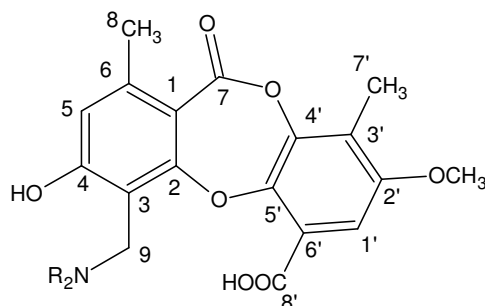


Figura 31. Espectro de RMN de ¹H da fração de maior R_f obtida no fracionamento por CCDP das misturas reagentes de aminações redutivas do ácido psorômico (**25**), que contém o derivado **81**, em metanol-d₄.

As frações de menor R_f apresentaram características semelhantes entre si nos seus espectros de RMN de ¹H (**espectros E93, E96 e E98, páginas 183 a 185**). Os espectros destas frações, isoladas por CCDP das misturas reacionais de aminação redutiva de **3** com dimetil, dietil e dipropilamina mostram os sinais do esqueleto básico da depsidona (2 metilas aromáticas em aproximadamente 2,10 e 2,30 ppm, uma metoxila entre 3,6 e 3,7 ppm e dois

sinais para hidrogênios aromáticos, na faixa de 6,4 a 6,9 ppm) e, além destes, um sinal entre 4,3 e 4,4 ppm, compatível com um sinal para um metileno benzílico nitrogenado e sinais para cadeias alquílicas correspondentes às aminas utilizadas em cada reação.

Nos espectros de RMN de ^{13}C (espectros E94, E97 e E99, páginas 183 a 186) destas frações também aparecem os sinais do esqueleto básico do material de partida como sinais na faixa de 9 e 21 ppm, referentes às duas metilas aromáticas, entre 56 e 58 ppm para a metoxila e os demais sinais de carbonos dos anéis aromáticos e das carbonilas (alguns carbonos aromáticos não aparecem em alguns espectros devido a baixa concentração da amostra). Observou-se um sinal em 55,5, 51,6 e 52,6 ppm para os espectros dos produtos provenientes das reações com dimetil, dietil e dipropilamina, respectivamente, com deslocamento químico compatível ao esperado para um metileno benzílico nitrogenado. Este sinal, juntamente com os referentes aos carbonos das cadeias alquílicas das respectivas aminas, confirmou a adição do átomo de nitrogênio no carbono aldeídico seguida de redução, como desejado, obtendo-se os compostos **78 a 80 (figura 32)**, sendo a dimetil e a dipropilamina inéditas na literatura.



Ácido 3-[(dimetilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7H-dibenzo[b,e][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**78**)

10
R= CH₃

Ácido 3-[(dietilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7H-dibenzo[b,e][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**79**)

10 11
R= CH₂- CH₃

Ácido 3-[(dipropilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7H-dibenzo[b,e][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**80**)

10 11 12
R= CH₂-CH₂-CH₃

Figura 32. Produtos das reações de aminação redutiva do ácido psorômico (**25**).

Tabela 11 – Deslocamentos químicos (δ , expresso em ppm) de RMN de ^1H e ^{13}C para os derivados **78** a **80** (espectros E93 a E99, páginas 183 a 186).

C	(78)		(79)		(80)	
	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C	RMN ^1H	RMN ^{13}C
	300 MHz, acetona- d_6	75 MHz, acetona- d_6	300 MHz, acetona- d_6	75 MHz, acetona- d_6	300 MHz, acetona- d_6	75 MHz, acetona- d_6
C1		110,9		111,5		112,0
C2		163,9		163,8		166,1
C3		110,9		111,5		111,7
C4		162,4		163,9		163,9
6zC5	6,34 (1H, s)	118,5	6,31 (1H, s)	118,2	6,38 (1H, s)	118,5
C6		144,5				144,5
C7						161,9
C8	4,26 (2H, s)	55,5	4,39 (2H, s)	51,6	4,35 (2H, s)	52,6
C9	2,28 (3H, s)	21,2	2,29 (3H, s)	21,0	2,33 (3H, s)	21,0
C10	2,30 (6H, s)	43,5	2,73 (4H, m)	47,5	2,52 (4H, t, $J=7,1\text{Hz}$)	52,6
C11			1,06 (6H, t, $J=7\text{Hz}$)	11,8	1,48 (4H, m)	20,4
C12					0,79 (6H, t, $J=7,2\text{Hz}$)	12,0
C1'	6,90 (1H, s)	107,9	6,90 (1H, s)	108,1	6,97 (1H, s)	108,2
C2'		154,8		154,8		154,9
C3'		117,8		117,3		117,0
C4'		144,0		144,5		144,5
C5'		143,4		143,4		143,5
C6'		133,6		133,8		133,9
C7'	2,08 (3H, s)	9,4	2,08 (3H, s)	9,4	2,09 (3H, s)	9,4
C8'		172,3		172,3		172,2
OMe	3,66 (3H, s)	56,2	3,69 (3H, s)	56,2	3,71 (3H, s)	56,2

3.5. Ensaios de atividades biológicas

3.5.1. Avaliação da atividade antibiótica

Infecções bacterianas continuam a ser uma importante causa de morbidade e mortalidade em todo o mundo, sendo a segunda maior causa de morte no mundo, terceira em países desenvolvidos, e o surgimento rápido de cepas resistentes aos tratamentos com antibióticos padrão constitui uma séria ameaça à saúde pública (DEMAIN 2009, VOOTURI *et al.*, 2009, SHARMA *et al.*, 2009).

As ω -bromoalcooxilxantonas (**49 - 51**) e ω -aminoalcooxilxantonas (**52 - 66**), bem como o ácido psorômico (**25**) e seus derivados obtidos nas reações de aminação redutiva (**78 - 81**) foram avaliados quanto a sua atividade antibiótica preliminar, pelo ensaio de disco (MICHELETTI *et al.*, 2009), sobre as bactérias *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923 e clínica, resistente a oxacilina. – Gram-positiva), *Escherichia coli* (ATCC 25922 – Gram-negativa), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853 – Gram-negativa), *Acinetobacter baumannii* (clínica – Gram-negativa). A **tabela 12** apresenta o resultado desta avaliação. A liquexantona (**23**) e os produtos de desmetilação **27** e **28** já haviam sido testados anteriormente.

Tabela 12. Resultados da avaliação preliminar da atividade antibiótica, por ensaio de disco.

Substância	Microorganismos (halo de inibição em mm)				
	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>S. aureus</i> (clínica)	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC 27853)	<i>A. baumannii</i> (clínica)
3,6-bis(3-bromopropóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (49)	0	0	0	0	0
3,6-bis(3-bromobutóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (50)	0	0	0	0	0
3,6-bis(3-bromopentóxi)- 1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (51)	0	0	0	0	0
3,6-bis[3-(dimetilamino)propoxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (52)	20	13	12	10	10
3,6-bis[4-(dimetilamino)butóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (53)	15	16	13	8	10
3,6-bis{ [5-(dimetilamino)pentil]oxi }-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (54)	14	16	0	7	10
3,6-bis[3-(dietilamino)propóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (55)	14	19	12	11	11
3,6-bis[4-(dietilamino)butóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (56)	19	20	10	8	12
3,6-bis{ [5-(dietilamino)pentil]oxi }-1- hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (57)	14	16	10	7	9
3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (58)	18	19	8	8	9
3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (59)	12	14	0	0	0
3,6-bis{ [5-(dipropilamino)pentil]oxi }-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (60)	12	15	10	7	0
3,6-bis[3-(<i>t</i> -butilamino)propóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (61)	17	18	10	8	10
3,6-bis[4-(<i>t</i> -butilamino)butóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (62)	20	21	10	10	10

3,6-bis{[5-(<i>t</i> -butilamino)pentil]oxi}-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (63)	16	17	8	7	11
1- hidróxi -8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (64)	15	15	20	8	10
1- hidróxi -8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (65)	17	17	8	8	10
1- hidróxi -8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentil)oxi]-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (66)	13	15	12	6	8
ácido psorômico (25)	0	NT	0	0	NT
Ácido 3-[(dimetilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7 <i>H</i> - dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]dioxepino-6-carboxílico (78)	0	NT	0	8	NT
Ácido 3-[(dietilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7 <i>H</i> - dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]dioxepino-6-carboxílico (79)	0	NT	0	7	NT
Ácido 3-[(dipropilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7 <i>H</i> - dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]dioxepino-6-carboxílico (80)	0	NT	0	0	NT
Ácido 4-hidróxi-3-(hidroximetil)- -2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7 <i>H</i> - dibenzo[<i>b,e</i>][1,4]dioxepino-6-carboxílico (81)	0	NT	0	0	NT
gentamicina	27	14	24	20	0

*NT = não testada

As xantonas com cadeias alquílicas bromadas **49 - 51** bem como o ácido psorômico (**25**) e seus derivados **78 – 81** apresentaram-se inativos frente às cepas bacterianas testadas, com exceção das aminas **78 e 79**, que foram levemente ativas para *P. aeruginosa*. Por terem apresentado melhor resultado no ensaio preliminar de discodifusão, as ω-aminoalcooxilxantonas **52 – 66** foram submetidas a um novo ensaio, desta vez de microdiluição (AYRES *et al.* 2008), para cálculo da concentração mínima inibitória (CMI), realizado com *S. aureus* (ATCC 25923 e clínica) e *E. coli* (ATCC 25922) (**tabela 13**).

Tabela 13. Valores de CMI (µg/mL) para os compostos **31 a 45** frente a três cepas bacterianas.

Substância	Microorganismos (CMI em µg/ mL)		
	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>S. aureus</i> (clínica)	<i>E. coli</i> (ATCC 25922)
(52)	62,5	125	31,25
(53)	31,25	15,6	31,25
(54)	7,8	4	31,25
(55)	15,6	31,25	31,25
(56)	7,8	7,8	250
(57)	15,6	15,6	125
(58)	15,6	15,6	125
(59)	7,8	15,6	250
(60)	7,8	4	250
(61)	7,8	4	62,6
(62)	2	4	62,5
(63)	4	4	250
(64)	15,6	31,25	62,5
(65)	7,8	15,6	125
(66)	4	4	62,5
gentamicina	<0,5	64	<0,5

Como se pode observar na **tabela 13**, todas as substâncias avaliadas foram mais ativas para as bactérias Gram-positivas do que para Gram-negativas. Para *E. coli* as melhores atividades foram as dos compostos **52 a 55**, grupo que inclui os três derivados com resíduos

N-dimetil. Tanto para a cepa padrão quanto para a cepa clínica de *S. aureus* houve um comportamento semelhante e os compostos mais ativos foram aqueles contendo grupos *N-terc*-butilamino, e aquelas com cadeias carbônicas de 4 e 5 membros entre os heteroátomos. Este padrão foi ainda mais evidente para a cepa clínica, sobre a qual as substâncias mais potentes, com valores de CMI de 4µg/mL foram as três com grupos *N-terc*-butilamino (**61** – **63**), e aquelas com cadeias carbônicas de 5 membros entre os átomos de N e O (**54**, **60**, **66**).

Marona e colaboradores (2009b) avaliaram a atividade antimicrobiana de xantonas sintéticas com cadeias laterais nitrogenadas, mas a mas os compostos não apresentaram atividade significativa. Algumas xantonas naturais são descritas como importantes agentes antiestafilocócicos, incluindo neste grupo cepas resistentes, e são em sua maioria preniladas e polioxigenadas, apresentando valores de CMI entre 1,95 e 8 µg/mL (PINHEIRO *et al.*, 2003, RUKACHAISIRIKUL *et al.*, 2005, YASUNAKA *et al.*, 2005, CHOMNAWANG *et al.*, 2009). Desta forma, alguns dos derivados nitrogenados apresentados podem ser considerados potenciais antimicrobianos, levando-se em conta especialmente o problema crescente de infecções causadas por cepas resistentes de *S. aureus*. Os resultados obtidos são encorajadores e, naturalmente, nos incentivam a prosseguir na investigação desse grupo de compostos, sintetizando outros derivados, de modo a buscar aumentos de sua atividade biológica e sua solubilidade em água, além de avaliá-los frente a outras cepas resistentes.

O grupo dos derivados contendo características estruturais dos canabinóides (terpenóides benzopirânicos) (3'*R*,4'*R*)-1,6-diidroxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**), (3'*S*,4'*S*)-1,6-diidroxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**) e 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9*H*-xanten-9-ona (**47**), este último contendo apenas um anel pirânico ligado ao núcleo xantônico sem a presença do segundo anel de seis membros, também foi avaliado com relação a sua atividade antibiótica diretamente pelo ensaio de microdiluição e, por se tratar de um conjunto pequeno de substâncias, frente a um número maior de bactérias: *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923 e clínica – Gram-positiva), *Enterococcus faecalis* (ATCC 51299 – Gram-positiva), *Enterococcus faecium* (clínica, resistente a vancomicina – Gram-positiva), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853 – Gram-negativa), *Enterobacter cloacea* (clínica, multirresistente – Gram-negativa), *Klebsiella pneumoniae* (clínica, multiresistente – Gram-negativa) e *Acinetobacter baumannii* (clínica, multiresistente – Gram-negativa).

Não há relatos na literatura sobre atividade antimicrobiana para canabinóides, apenas relatos de avaliação antibiótica de óleos essenciais de *Cannabis*, que não contém quantidades

significativas desta classe de substâncias (NOVAK *et al.*, 2001 e NISSEN *et al.*, 2010). Muhammad e colaboradores (2003) descrevem a atividade de hexaidrodibenzopiranos, estruturalmente relacionados aos canabinóides, sobre uma série de microorganismos, entre bactérias, fungos e protozoários, obtendo bons resultados frente a *S. aureus*, inclusive a cepa resistente, *P. falciparum* e *L. donovani*.

Os compostos foram inativos sobre as bactérias Gram-negativas, entretanto mostraram resultados muito bons para as cepas Gram-positivas, como mostrado na **tabela 14**.

Tabela 14. Valores de CMI ($\mu\text{g}/\text{mL}$) para os compostos **43**, **44a** e **47** frente a quatro cepas bacterianas.

Substâncias	Microorganismos (CMI em $\mu\text{g}/\text{mL}$)			
	<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	<i>S. aureus</i> (clínica)	<i>E. faecalis</i> (ATCC 51299)	<i>E. faecium</i> (clínica)
(43)	2	1	7,8	3,9
(44a)	7,8	2	15,6	7,8
(47)	≥ 125	≥ 125	≥ 125	≥ 125
Padrão*	$<0,5$	64	$<0,5$	$\leq 0,12$

*gentamicina para *S. aureus* (ATCC 25923 e clínica) e *E. faecalis* (ATCC 51299) e tigeciclina para *E. faecium* (clínica).

Para o composto **47**, que carrega um resíduo diidropirano ligado ao núcleo xantônico, não foi possível atribuir corretamente o valor de CMI, uma vez que a inibição do crescimento bacteriano ocorreu nos poços onde a concentração de DMSO foi igual àquela suficiente para causar o mesmo efeito no controle contendo apenas meio de cultura e solvente.

Já para os compostos **43** e **44a**, isômeros produzidos a partir do acoplamento no núcleo xantônico com o terpeno verbenol, os resultados foram bastante significativos, inclusive frente a cepas bacterianas resistentes, cujo tratamento tem sido um desafio para os sistemas de saúde. Para as duas bactérias Gram-positivas testadas é interessante observar a maior atividade dos compostos sobre os microorganismos resistentes e, para as duas espécies, o isômero **43** foi mais ativo. O ensaio com o composto **44a** deve ser repetido, uma vez que ainda se encontrava impuro.

3.5.2. Avaliação da atividade antituberculose

A tuberculose (TB) é uma doença infecciosa causada pela bactéria *Mycobacterium tuberculosis*, que se encontra entre uma das maiores causas de morte no mundo. A emergência da AIDS e o declínio do padrão socioeconômico vêm contribuindo para o ressurgimento da doença nos países desenvolvidos, enquanto nos países em desenvolvimento, onde a doença sempre foi endêmica, ela vem se tornando mais severa. O surgimento de cepas resistentes vem afetando a eficácia dos medicamentos disponíveis e há uma necessidade urgente do desenvolvimento de novos fármacos anti-TB (JANIN 2007, NASCIMENTO *et al.*, 2008, SENTHILKUMAR *et al.*, 2008, DONALD & DIACON 2008).

Algumas xantonas são descritas na literatura como antimicobacterianas (PICKERT *et al.*, 1998, ISAKA *et al.*, 2001, SUKSAMRARN *et al.*, 2003, NAMDAUNG *et al.*, 2006), incluindo compostos sintéticos com cadeias laterais nitrogenadas mais complexas, com grupos piperazina e resíduos aromáticos (SZKARADEK *et al.*, 2008).

Desta maneira, a fim de avaliar sua atividade antimicobacteriana, as ω -bromoalcooxilxantonas (**49** - **51**) e ω -aminoalcooxilxantonas (**52** - **66**), além das xantonas **33**, oxidada na posição 8, e **47**, substituída com um anel pirano, foram testadas frente a *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv ATCC 27294. A liquexantona (**23**) já havia sido testada anteriormente (HONDA *et al.*, 2010). Os resultados se encontram na **tabela 15**.

Tabela 15. Valores de CMI ($\mu\text{g}/\text{mL}$) para os compostos **33**, **47** e **49** a **66** frente a *Micobacterium tuberculosis* H₃₇Rv ATCC 27294.

Substâncias	CMI ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	Log P*
1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9H-xanten-9-ona (33)	>250	2,71 $\pm$ 0,67
1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9H-xanten-9-ona (47)	>250	4,49 $\pm$ 1,14
3,6-bis(3-bromopropóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (49)	> 250	5,56 $\pm$ 1,07
3,6-bis(3-bromobutóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (50)	>250	6,33 $\pm$ 1,19
3,6-bis(3-bromopentóxi)- 1- hidróxi -8-metil-9H-xanten-9-ona (51)	> 250	7,11 $\pm$ 1,36
3,6-bis[3-(dimetilamino)propoxi]-1- hidróxi -8-metil-9H-xanten-9-ona (52)	62,5	3,72 $\pm$ 0,90
3,6-bis[4-(dimetilamino)butóxi]-1- hidróxi -8-metil-9H-xanten-9-ona (53)	12,5	4,49 $\pm$ 1,03

3,6-bis{[5-(dimetilamino)pentil]oxi}-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (54)	7,8	5,29 ± 1,20
3,6-bis[3-(dietilamino)propóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (55)	6,25	5,22 ± 1,18
3,6-bis[4-(dietilamino)butóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (56)	6,25	5,98 ± 1,33
3,6-bis{[5-(dietilamino)pentil]oxi}-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (57)	15,6	6,79 ± 1,50
3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (58)	7,8	6,92 ± 1,59
3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (59)	3,125	7,70 ± 1,72
3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (60)	1,56	8,44 ± 1,89
3,6-bis[3-(<i>t</i> -butilamino)propóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (61)	3,125	5,24 ± 1,29
3,6-bis[4-(<i>t</i> -butilamino)butóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (62)	3,125	5,99 ± 1,41
3,6-bis{[5-(<i>t</i> -butilamino)pentil]oxi}-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (63)	3,9	6,78 ± 1,69
1- hidróxi -8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (64)	12,5	5,62 ± 1,34
1- hidróxi -8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (65)	3,9	6,39 ± 1,50
1- hidróxi -8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentil)oxi]-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (66)	6,25	7,18 ± 1,68

* Calculado pelo programa ALOGPS 2.1 (www.vcclab.org/lab/alogps/start.html)

As células da micobactéria possuem grande quantidade de conteúdo lipídico no envelope celular, que constitui cerca de 40% do seu peso seco, e por isso é de interesse comparar os valores de Log P calculados para os compostos testados (SZKARADEK *et al.*, 2008), visto que para que eles possam atravessar a parede celular é recomendável que tenham maior lipofilicidade.

Apenas os compostos nitrogenados foram ativos, o que pode sugerir uma relação da atividade não apenas com a polaridade, mas também com a solubilidade, basicidade e características eletrônicas, por exemplo. Os compostos **49 - 51**, apesar de bastante apolares e com características estruturais muito semelhantes as ω -aminoalcooxilxantonas não foram ativos. O composto **47** também apresenta valor de Log P parecido com substâncias que mostraram boa atividade, entretanto se mostrou inativo provavelmente pelas mesmas razões.

Analisando os valores de CMI dos compostos nitrogenados pode-se observar um comportamento geral de maior atividade associado a maiores valores de Log P, especialmente entre aqueles que possuem o mesmo número de carbonos no grupo espaçador entre os dois

átomos eletronegativos nas cadeias laterais. Os compostos mais promissores, com valores de $CMI \leq 6,25 \mu\text{g/mL}$ (PAVAN *et al.*, 2010) são dois da série etílica (**55** e **56**), dois da série *N*-propílica (**59** e **60**), os três derivados com grupo *t*-butil (**61** a **63**) e dois contendo o anel piperidínico (**65** e **66**). O composto mais ativo, entretanto, foi o derivado mais apolar, a 3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**60**), com CMI de $1,56 \mu\text{g/mL}$, um resultado bastante promissor, comparável a ou melhores que CMIs de fármacos de “segunda escolha”, como estreptomicina (CMI= $1,00 \mu\text{g/mL}$), ciprofloxacino (CMI= $2,00 \mu\text{g/mL}$), etionamida (CMI= $0,63\text{--}1,25 \mu\text{g/mL}$), cicloserina (CMI= $12,5\text{--}50 \mu\text{g/mL}$), gentamicina (CMI= $2,0\text{--}4,0 \mu\text{g/mL}$) e etambutol (CMI= $0,94\text{--}1,88 \mu\text{g/mL}$) (PAVAN *et al.*, 2010).

A fim de calcular a seletividade dos compostos ativos sobre as células bacterianas em relação às células humanas normais, foi realizada a avaliação de citotoxicidade das substâncias com $CMI \leq 7 \mu\text{g/mL}$ (TUBERCULOSIS DRUG SCREENING PROGRAM, 2001). Os dados de seletividade se encontram na **tabela 16**.

Tabela 16. Valores de CMI ($\mu\text{g/mL}$) para os compostos **55** a **56**, **59** a **63**, **65** e **66** frente a *M. tuberculosis* H₃₇Rv ATCC 27294, de CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$) para células normais (linhagem) e os valores de seletividade calculados (CI_{50}/CMI) (TUBERCULOSIS DRUG SCREENING PROGRAM, 2001).

Substâncias	CMI ($\mu\text{g/mL}$)	CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$)	Seletividade
(55)	6,25	58,6	9,38
(56)	6,25	8,6	1,38
(59)	3,125	29	9,28
(60)	1,56	75,6	48,46
(61)	3,125	6,3	2,02
(62)	3,125	6,7	2,14
(63)	3,9	8,5	2,18
(65)	3,9	6,9	1,77
(66)	6,25	9	1,44

Compostos com seletividade próxima a 10, no mínimo, são apropriados para estudo posteriores de atividade sobre *M. tuberculosis* e, por esta razão, os derivados **55**, **59** e **60** foram testados frente a cepas clinicamente isoladas de *M. tuberculosis*, com resistência a

isoniazida e/ou rifampicina, a fim de verificar a existência de resistência cruzada (**54** e **58** também foram selecionados para o teste apenas pelo valor de CMI, e até o momento não foi possível realizar o ensaio para determinação da seletividade).

Resistência cruzada é a resistência de um microorganismo a um dado fármaco ao qual nunca tenha sido exposto, que é consequência à resistência adquirida a um outro princípio ativo de características bioquímicas semelhantes (http://www.pdamed.com.br/diciomed/pdamed_0001_14379.php, acessado em 27/05/2011). Os resultados são apresentados na **tabela 17**.

Tabela 17. Valores de CMI ($\mu\text{g/mL}$) para os compostos **54**, **55** e **58** a **60** frente a *M. tuberculosis* H₃₇Rv ATCC 27294, e três isolados clínicos sensíveis e/ ou resistentes a isoniazida e/ ou rifampicina.

Compostos	CMI ($\mu\text{g/mL}$)			
	H37Rv	Isolado clínico	Isolado clínico	Isolado clínico
		16 ^a	84 ^b	77 ^c
(54)	7,8	12,5	6,25	12,5
(55)	6,25	25	6,25	12,5
(58)	7,8	15,5	6,25	12,5
(59)	3,13	> 25	6,25	12,5
(60)	1,56	25	6,25	12,5
Isoniazida	0,03	0,03	>1	0,03
Rifampicina	0,03	0,03	>1	>1

^a sensível a isoniazida e rifampicina.

^b resistente a isoniazida e rifampicina.

^c resistente a rifampicina.

Os compostos parecem não apresentar resistência cruzada com isoniazida e rifampicina, visto que nos isolados 84 e 77 continuaram ativos, especialmente frente ao isolado resistente aos dois antibióticos, com uma determinada perda na potencialidade. Por outro lado o isolado 16 mostrou-se mais resistente do que os outros. Provavelmente esse isolado apresenta alguma resistência natural aos compostos **55**, **59** e **60** ou resistência cruzada com algum outro fármaco não testado.

3.5.3. Avaliação da atividade citotóxica

Nos últimos anos, o núcleo xantônico vem despertando interesse na busca de novos agentes antitumorais (SHEN *et al.*, 2010). Muitas xantonas naturais têm demonstrado efeitos antiproliferativos significativos, como a psorospermina (**82**) e a α -mangostina (**83**) e derivados (β e γ , por exemplo) que, além de já se encontrar em estudos de fase clínica, tem sido utilizada como modelo para síntese de outros compostos potencialmente ativos (CHAO *et al.*, 2011, SITTISOMBUT *et al.*, 2006, WOO *et al.*, 2007 e 2008). Entre os derivados sintéticos, o ácido dimetilxantona-4-acético (DMXAA) (**84**), que causa necrose tumoral, já se encontra em estudos clínicos (**figura 33**). O esqueleto xantônico, portanto, se constitui um heterocilo oxigenado de grande relevância para o desenvolvimento de novos candidatos a fármacos antineoplásicos (SOUSA *et al.* 2009, VARACHE-LEMBÈGE *et al.*, 2008).

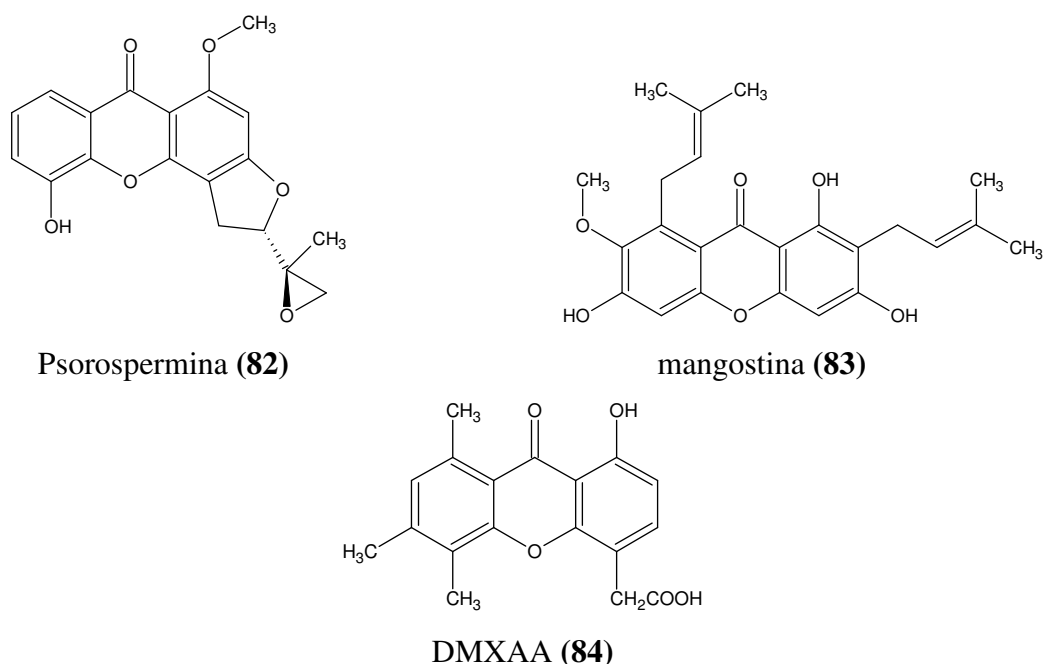


Figura 33. Algumas xantonas com atividade citotóxica (**82 - 84**).

Alguns estudos já foram descritos na literatura com relação à síntese e atividade citotóxica sobre células tumorais de bromoalcooxilxantonas (SOUSA *et al.* 2009) e xantonas com cadeias laterais nitrogenadas (KOSTAKIS *et al.*, 2000, KOLOKYTHAS *et al.*, 2002), incluindo arilidrazonas (VARACHE-LEMBÈGE *et al.*, 2008), com resultados promissores, com valores de CI_{50} entre 2 e 30 μ M.

Com o objetivo de avaliar o potencial antitumoral das substâncias sintetizadas, as ω -

bromoalcooxilxantonas **49 - 51** e ω -aminoalcooxilxantonas **52 – 66** foram testadas frente a algumas linhagens de células tumorais [OVCAR-3 (carcinoma de ovário), NCI-ADR (carcinoma de ovário resistente), MCF7 (carcinoma de mama), 786-0 (carcinoma de rim), B16-F10 (melanoma murino), HT-29 (carcinoma de cólon)] sendo calculada a dose necessária para inibição de 50% do crescimento celular (CI₅₀). A liquexantona (**23**) e a norliquexantona (**27**) já haviam sido testadas anteriormente frente a algumas linhagens de células tumorais (MICHELETTI *et al.*, 2009), mas foram inativas. Também foram avaliadas a oxima (**69**) e a dinitrofenilidrazona (**68**) do ácido protocetrárico, uma vez que também há relatos na literatura de atividade citotóxica para depsidonas, tanto de líquens (NEAMATI *et al.*, 2007, MICHELETTI *et al.*, 2009) quanto de plantas superiores (XU *et al.*, 2000, PERMANA *et al.*, 2005). Os resultados são apresentados na **tabela 18**.

Tabela 18. Valores de CI₅₀ (µg/mL e µM) para os compostos **49** a **66**, **68** e **69** frente a diversas linhagens de células tumorais

Compostos	CI ₅₀											
	OVCAR		NCIADR		MCF7		786-0		B16-F10		HT29	
	µg/mL	µM	µg/mL	µM	µg/mL	µM	µg/mL	µM	µg/mL	µM	µg/mL	µM
(49)	> 250		> 250		> 250		> 250		> 250		> 250	
(50)	> 250		> 250		> 250		215,6	387,6	> 250		> 250	
(51)	> 250		> 250		> 250		165,5	313,3	> 250		> 250	
(52)	NT	NT	NT	NT	2,0	4,7	5,7	13,3	7,5	17,5	5,9	13,8
(53)	7,04	15,5	14,6	32	7,9	17,3	6,9	15,1	7,5	16,4	13	28,5
(54)	8,01	16,5	52,4	108,1	9,4	19,4	7,5	15,5	8,3	17,1	61,2	126,3
(55)	NT	NT	55,6	114,8	72,7	150,1	56,9	117,4	59,5	122,8	80,7	166,5
(56)	NT	NT	8,9	17,7	7,1	13,8	6,9	13,5	8,1	15,8	8,1	15,8
(57)	NT	NT	7,3	13,5	8,2	15,2	6,6	12,2	6,9	12,8	8,1	15
(58)	NT	NT	NT	NT	60,8	112,4	67,8	125,4	71,3	131,8	NT	NT
(59)	> 250		54,2	92,3	74,6	131,2	40,6	71,4	62,4	109,7	> 250	
(60)	22,8	38,2	23,9	40,1	17,9	30	7,2	12,1	8,1	13,6	NT	NT
(61)	NT	NT	NT	NT	2,1	4,3	3,7	7,6	7,6	15,7	4,1	8,5
(62)	3,75	7,4	> 250		> 250		> 250		> 250		5,8	11,3
(63)	NT	NT	NT	NT	7,5	13,9	7,1	13,1	8,5	15,7	8,3	15,3
(64)	NT	NT	NT	NT	15,0	29,5	7,0	13,8	NT	NT	15,6	30,7
(65)	> 250		39,9	74,3	7,7	14,3	7,3	13,6	8,6	16,0	6,9	12,8
(66)	NT	NT	NT	NT	8,2	14,5	7,3	12,9	8,2	14,5	8,0	14,1
(68)	176,6	452,4	> 250		> 250		> 250		> 250		> 250	
(69)	23,5	60,4	> 250		> 250		> 250		> 250		> 250	
Doxorrubicina	0,91	1,57	13,2	22,8	0,23	0,40	0,51	0,88	0,4	0,69	1,35	2,33

NT = não testadas

Os derivados com cadeias alquílicas bromadas (**49 - 51**) se mostraram inativos frente a todas as linhagens celulares testadas, bem como a dinitrofenilidrazona do ácido protocetrárico (**68**). A oxima (**69**) se mostrou levemente ativa (CI_{50} 23,5 µg/mL) apenas para a linhagem OVCAR-3 (carcinoma de ovário).

Com exceção das linhagens de carcinoma de ovário, para todas as outras linhagens, pelo menos 50% dos compostos testados foram ativos, com CI_{50} menores que 10 µg/mL. É difícil estabelecer um perfil para a citotoxicidade, pois compostos pertencentes à cinco séries (dimetílica, dietílica, dipropílica, *t*-butílica e piperidínica) apresentaram bons valores de CI_{50} para diversas linhagens, com exceção da série *N*-propílica, onde apenas o composto **60** foi ativo para as linhagens 786-0 (carcinoma de rim) e B16-F10 (melanoma). Entretanto, um dado interessante é que esta substância apresenta baixa toxicidade para células normais (**tabela 16**) e, desta forma, o maior índice de seletividade entre os derivados ativos: 10,5 e 9,3, respectivamente.

A maior parte das substâncias ativas, cerca de $\frac{3}{4}$ delas, foram ativas para pelo menos 3 linhagens, sendo então pouco seletivas a alguma linhagem específica.

A substância **61**, com cadeia de três carbonos entre os átomos de O e N, e resíduos *t*-butil ligados ao nitrogênio se mostrou bastante promissora, com valores de CI_{50} de 2,1, 3,7 e 4,1 µg/mL para as linhagens MCF7 (carcinoma de mama), 786-0 e HT-29 (carcinoma de cólon), respectivamente. O composto **62**, também da série *t*-butílica, também mostrou resultados expressivos, mas apenas sobre duas linhagens: de carcinoma de ovário (CI_{50} 3,75 µg/mL) e de cólon (CI_{50} 5,8 µg/mL). Entretanto, como mostrado na **tabela 16**, estes dois compostos foram avaliados quanto a sua toxicidade frente a células normais e possuem uma toxicidade elevada sobre esta linhagem, apresentando, assim, índices de seletividade baixos, infelizmente.

O derivado **52**, também contendo grupos separadores de três carbonos nas cadeias laterais, porém com resíduos dimetilamino, mostrou um perfil de atividade animador. Assim como **61**, o composto **52** apresentou a melhor atividade para a linhagem de carcinoma de mama, com CI_{50} de 2,0 µg/mL, mas também foi ativo frente as linhagens de carcinoma de rim e de cólon, com CI_{50} por volta de 6 µg/mL.

Um dado importante obtido neste ensaio é o resultado da inibição de crescimento de células da linhagem de carcinoma de ovário resistente (NCI-ADR), onde duas substâncias da série dietílica, **56** e **57**, foram ativas em uma concentração menor que a o padrão, doxorubicina.

Shen e colaboradores (2010), visando obter mais informações sobre o mecanismo de

ação citotóxica de xantonas, especialmente sobre afinidade e modo de ligação ao DNA, o que causa dano e conseqüente inibição da divisão celular. Xantonas com diferentes tipos de substituintes (alquil, benzil, oxirano), incluindo um derivado do tipo ω -aminoalcooxil foram avaliados quanto a sua interação com o DNA por vários experimentos, além da citotoxicidade. O derivado nitrogenado foi um dos mais ativos entre os testados, e com maior afinidade pela molécula de DNA, se intercalando entre pares de bases nitrogenadas. Apesar de a ação citotóxica de derivados xantônicos poder se dar por vários mecanismos, como o impedimento de avanço do ciclo celular, indução de apoptose (PALMEIRA *et al.*, 2010), inibição/modulação de enzimas chave (GOODELL *et al.*, 2006, PINTO *et al.*, 2005), o estudo comprova que a propriedade de se intercalar com as bases nitrogenadas do material genético da célula é um mecanismo importante para as ω -aminoalcooxilxantonas.

3.5.4. Avaliação da atividade leishmanicida

Muitas espécies do protozoário parasita *Leishmania* são patógenos humanos que causam uma grande gama de doenças chamadas coletivamente de leishmaniose. As diferentes formas da doença estão geralmente associadas à espécie do parasita e a fatores imunológicos do hospedeiro, e podem variar de lesões cutâneas (leishmaniose cutânea) ou nas mucosas (leishmaniose mucocutânea) até a forma visceral (DIAS *et al.*, 2007, DIAS, 2008).

A leishmaniose continua sendo um grave problema de saúde pública no mundo, afetando 88 países, destes, 72 são países em desenvolvimento e 13 estão entre os menos desenvolvidos. O Brasil é um dos países endêmicos mais importantes, e divide com a Índia, Sudão, Nepal e Bangladesh cerca de 90% dos casos de leishmaniose visceral, e com Afeganistão, Irã, Peru, Arábia Saudita, Síria e Argélia, 90% dos casos da forma cutânea (DIAS, 2008). O arsenal químico para o tratamento de leishmaniose é limitado e muitos medicamentos utilizados apresentam alta toxicidade (DIAS *et al.*, 2007), desta forma é de grande interesse a busca de novas substâncias para o tratamento da doença.

Muitas xantonas naturais são descritas na literatura como sendo ativas sobre várias espécies de *Leishmania* (HAY *et al.*, 2008, AZEBAZE *et al.*, 2008, LENTA *et al.*, 2007), o que desperta o interesse para esta classe de compostos. Kelly e colaboradores (2003) descreveram a acentuada atividade leishmanicida de 3,6-bis- ω -dietilaminoalcooxixantonas, inclusive elucidando seu mecanismo de ação. Como todos os tripanossomatídeos, a *Leishmania* requer heme ou porfirinas pré-formadas para seu crescimento devido a falta de

várias enzimas chave da via biossintética do grupo heme. *In vivo*, os parasitas obtêm este suprimento de heme das células do hospedeiro. Estas xantonas foram identificadas como agentes antimaláricos, por formarem complexos solúveis com o grupo heme, prevenindo sua agregação em hemozoína insolúvel – um processo chave na sobrevivência das formas intraeritrocíticas de *Plasmodium*. Considerando os requerimentos específicos das espécies de *Leishmania*, este parasita também seria sensível aos efeitos de ligação ao heme exercidos pelas 3,6-bis- ω -dietilaminoalcooxixantonas (**figura 34**).

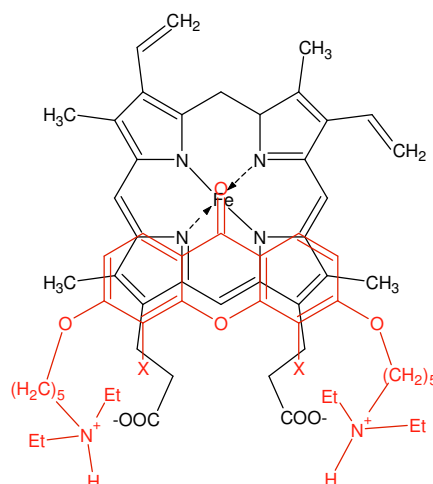


Figura 34. Modelo proposto para a possível orientação de interação do grupo heme e uma 3,6-bis- ω -dietilaminoalcooxixantona (DODEAN *et al.*, 2008).

Por esta razão, as substâncias **49** a **66**, com exceção da série *N*-dietílica (compostos **55**, **56** e **57**) foram avaliadas quanto a sua potencial atividade sobre *L. major* e *L. braziliensis*.

Neste ensaio foram avaliadas também a liquexantona (**23**), a norliquexantona (**27**), 1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9*H*-xanten-9-ona (**33**), 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9*H*-xanten-9-ona (**47**), 3,6-bis[(3,3-dimetiloxiran-2-il)metóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**85**) e 3,6-di-*O*-prenilnorliquexantona (**86**) (**figura 35**), estas duas últimas obtidas anteriormente, disponíveis em nosso laboratório (MICHELETTI *et al.*, 2009), e os resultados se encontram na **tabela 19**.

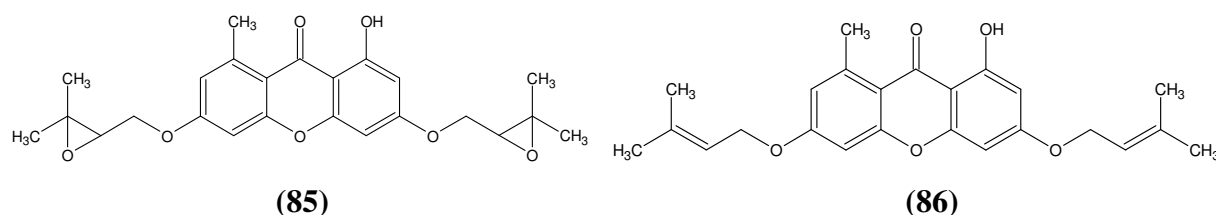


Figura 35. Estruturas químicas da 3,6-bis[(3,3-dimetiloxiran-2-il)metóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**85**) e da 3,6-di-*O*-prenilnorliquexantona (**86**).

Tabela 19. Valores de CI_{50} (μM) para os compostos **23**, **27**, **33**, **47**, **49** a **54**, **58** a **66**, **85** e **86** frente a *L. major* e *L. braziliensis*.

Composto	<i>L. major</i>	<i>L. braziliensis</i>
Liquexantona (23)	535,5	n.a
Norliquexantona (27)	n.a	n.a
1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (33)	n.a	n.a
1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (47)	430,5	233,5
3,6-bis(3-bromopropóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (49)	n.a	145,4
3,6-bis(3-bromobutóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (50)	20,6	n.a
3,6-bis(3-bromopentóxi)- 1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (51)	n.a	n.a
3,6-bis[3-(dimetilamino)propoxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (52)	NT	NT
3,6-bis[4-(dimetilamino)butóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (53)	n.a	4,5
3,6-bis{[5-(dimetilamino)pentil]oxi}-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (54)	9,5	5,8
3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (58)	35,1	21,7
3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (59)	62,8	25,9
3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (60)	11,5	21,5
3,6-bis[3-(<i>t</i> -butilamino)propóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (61)	10,8	3,0
3,6-bis[4-(<i>t</i> -butilamino)butóxi]-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (62)	9,1	0,1
3,6-bis{[5-(<i>t</i> -butilamino)pentil]oxi}-1- hidróxi -8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (63)	5,4	7,3
1- hidróxi -8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (64)	6,4	8,8
1- hidróxi -8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (65)	22,9	17,6

1- hidróxi -8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentil)oxi]-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (66)	12,6	22,9
3,6-bis[(3,3-dimetiloxiran-2-il)metóxi]-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (85)	890,8	41,8
3,6-di- <i>O</i> -prenilnorliquesantona (86)	n.a	n.a
Anfotericina B	37	22

NT = não testado; n.a= não ativo

As duas espécies de *Leishmania* testadas são causadoras de leishmaniose cutânea, sendo que a *L. braziliensis* pode causar também a forma mucocutânea da doença, com lesões destrutivas secundárias envolvendo mucosas e cartilagens (DIAS, 2008).

Dos compostos avaliados, a maior parte se mostrou mais ativo sobre *L. braziliensis*, mostrando então alguma seletividade para esta espécie. Não há um padrão bem definido de atividade mas, de maneira geral, as séries *N*-dimetílica (**52 - 54**) e *N-t*-butílica (**61 - 63**) dos derivados se mostraram mais ativas frente a esta espécie, sendo o composto **62**, com grupo *N-t*-butil e grupo espaçador de quatro carbonos entre os átomos de N e O, o mais ativo, com CI_{50} de 0,1 μ M. Para *L. major*, o composto mais ativo foi o **63**, possuindo o grupo *t*-butil ligado ao nitrogênio, com grupo separador de cinco carbonos.

Kelly e colaboradores (2003) descreveram valores de CI_{50} de 0,2 até 0,03 μ M para as 3,6-bis- ω -dietilaminoalcooxixantonas avaliadas, e uma relação de aumento da atividade conforme o aumento do número de carbonos no grupo separador, o que não foi observado nos compostos testados neste trabalho. Os valores de CI_{50} também são maiores, revelando a menor atividade dos compostos sintetizados com relação àqueles descritos na literatura. Ignatushchenko e colaboradores (2000) sugerem que xantonas com grupos hidroxila na posição peri (1 ou 8) são menos ativas sobre *Plasmodium* que os isômeros correspondentes com padrão de substituição diferente provavelmente pela diminuição da interação da carbonila da xantona com o átomo de ferro da metaloporfirina pela ligação de hidrogênio estabelecida entre a carbonila e a hidroxila (**figura 33**), o que poderia ser extrapolado para *Leishmania*. Entretanto Portela e colaboradores (2007) apresentam uma série de derivados xantônicos ativos sobre *Plasmodium falciparum* com átomo de nitrogênio na posição 1, onde a possibilidade de ligação de hidrogênio com a carbonila cetônica também existe.

Fica claro também que entre as ω -aminoalcooxixantonas testadas, as com menor atividade, em geral, são aquelas com grupos dipropilamino e piperidinil, o que pode estar ligado a diminuição da interação do nitrogênio destes grupos com as carboxilas do heme, por

estes impedimento estérico.

Das demais xantonas testadas, apenas a 3,6-bis[(3,3-dimetiloxiran-2-il)metóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**85**) foi levemente ativa sobre *L. braziliensis*.

3.5.5. Avaliação da atividade tripanocida

A doença de Chagas é uma infecção parasitária distribuída por toda a América Latina, com consequências devastadoras em termos de morbidade e mortalidade humanas. Causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, a doença de Chagas afeta aproximadamente 18 milhões de pessoas, do sul dos Estados Unidos à Patagônia, levando a 50.000 mortes e 300.000 novos casos todos os anos. As terapias medicamentosas existentes sofrem de uma série de problemas incluindo baixa eficácia, surgimento de resistência, e sérios efeitos colaterais (DIAS *et al.*, 2009).

Todos os Trypanosomatídeos necessitam do grupo heme ou porfirinas pré-formadas para o seu crescimento devido à falta de várias enzimas chave da via biossintética do grupo heme (KELLY *et al.*, 2003). O mecanismo de ação de ω -aminoalcooxixantonas de ação sobre *Plasmodium* e *Leishmania* poderiam, em hipótese, ser extrapolados para *T. cruzi*. Neste sentido, o mesmo grupo de derivados testados para as espécies de *Leishmania*, acrescentando os 3 compostos da série *N*-dietílica, foram testados frente a *T. cruzi*, a fim de comparar a potência dos compostos sobre este parasita (**tabela 20**).

Tabela 20. Valores de CI_{50} (μ M) para os compostos **23**, **27**, **33**, **47**, **49** a **66**, **85** e **86** frente a *T. cruzi*.

Composto	CI_{50} (μ M)
Liquexantona (23)	n.a
Norliquexantona (27)	n.a
1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9H-xanten-9-ona (33)	n.a
1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9H-xanten-9-ona (47)	n.a
3,6-bis(3-bromopropóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (49)	n.a
3,6-bis(3-bromobutóxi)- 1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (50)	n.a

3,6-bis(3-bromopentóxi)-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (51)	22,9
3,6-bis[3-(dimetilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (52)	n.a
3,6-bis[4-(dimetilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (53)	n.a
3,6-bis{[5-(dimetilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (54)	n.a
3,6-bis[3-(dietilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (55)	n.a
3,6-bis[4-(dietilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (56)	n.a
3,6-bis{[5-(dietilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (57)	n.a
3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (58)	n.a
3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (59)	n.a
3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (60)	n.a
3,6-bis[3-(<i>t</i> -butilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (61)	n.a
3,6-bis[4-(<i>t</i> -butilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (62)	n.a
3,6-bis{[5-(<i>t</i> -butilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (63)	4,1
1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (64)	n.a
1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (65)	n.a
1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentil)oxi]-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (66)	30,6
3,6-bis[(3,3-dimetiloxiran-2-il)metóxi]-1-hidróxi-8-metil-9 <i>H</i> -xanten-9-ona (85)	13,7
3,6-di- <i>O</i> -prenilnorliquexantona (86)	11,2
Violeta de genciana	31

Os resultados de atividade antiparasitária contra *T. cruzi* não seguiram o mesmo padrão delineado para a atividade sobre os protozoários do gênero *Leishmania*. Apenas duas substâncias nitrogenadas, a ω -aminoalcooxilxantona **66**, com grupo separador de 5 carbonos e resíduos piperidinil, e o derivado **63**, com cadeias laterais do tipo 5-(*t*-butilamino)pentil]óxi, foram ativos, sendo a primeira moderadamente ativa e o segundo derivado o composto com maior atividade. Outras xantonas mostraram efeito tripanocida: o derivado *O*-prenilado **86**, o seu epóxido correspondente **85** e a ω -bromoalcooxilxantona **51**, derivado com cadeia de 5

carbonos entre os átomos de oxigênio e bromo. Os valores de CI_{50} mostram uma atividade moderada e os trabalhos descrevendo a ação tripanocida de xantonas (ABE *et al.*, 2003 e 2004, MOLINAR-TORIBIO *et al.*, 2006, PONTIUS *et al.*, 2008) apresentam valores próximos a estes. Entretanto, todos são relacionados a produtos naturais isolados de plantas e fungos, mas é a primeira vez que um grupo de derivados sintéticos/ semi-sintéticos é avaliado neste sentido.

4. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

4.1. Material e Equipamentos Utilizados

Foram utilizados em todas as etapas deste trabalho solventes de grau P.A (Dinâmica, Merck, Quimex, Synth e Vetec) ou cromatográfico, da marca J. T. Baker.

Todas as substâncias foram pesadas em balança SCIENTECH, com precisão $\pm 0,0001$ g, ou balança MARTE, precisão de $\pm 0,01$ g.

Os solventes foram evaporados em evaporador rotativo, da marca Fisatom, modelo 802.

Nas reações de modificação estrutural foram utilizados reagentes das marcas Merck, Sigma-Aldrich e Acros Organics.

As análises de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) foram realizadas em aparelho Shimadzu LC 6AD, pré-coluna Shim-pack (26 x 4,6 mm), coluna C18 CLC ODS M (260 x 4,6 mm) para o modo analítico, e Shim-pack PREP ODS (H) (260 x 20 mm) para o modo preparativo, detector de arranjo de díodos, para UV e visível. A amostra foi solubilizada em acetonitrila (ACN), a uma concentração de 0,5 mg/ mL para o modo analítico e 3 mg/ mL para o modo preparativo. Os volumes de injeção e fluxo foram de 5 μ L a 0,4mL/minuto para o modo analítico e 200 μ L a 10 mL/minuto para o modo preparativo, no eluente ACN/ água 65:35 (v/v).

Os espectros de massas (IE, 70 eV) foram adquiridos em um cromatógrafo a gás acoplado a espectrômetro de massas Shimadzu CGMS QP2010 Plus, no modo de injeção direta.

As rotações ópticas foram observadas no polarímetro Perkin Elmer, modelo 341.

Todos os experimentos de RMN foram realizados em um espectrômetro da marca BRUKER de 7,05 Tesla, modelo DPX300 (300,13 MHz para a frequência do hidrogênio). Foram utilizadas sondas com 5 mm de diâmetro interno, com detecção no modo direto (dual) e no modo inverso (BBI), esta equipada com uma bobina geradora de gradiente de campo na coordenada z (para o caso de experimentos gHSQC e gHMBC), utilizando o sinal dos hidrogênios residuais do solvente deuterado ou sinal do TMS como referência. Os parâmetros utilizados para aquisição e processamento estão relacionados nos espectros de RMN em anexo.

4.2. Fracionamentos Cromatográficos

As cromatografias em coluna foram realizadas utilizando-se sílica gel (70-270) mesh em proporções (g de amostra para g de sílica) 1:50 ou 1:75, dependendo especificamente do comportamento cromatográfico de cada mistura. Os solventes utilizados como eluentes foram indicados em cada caso na descrição do procedimento experimental.

As cromatografias em camada delgada (CCD) foram desenvolvidas em cromatofolhas de sílica gel 60 F₂₆₄ sobre alumínio (Merck), utilizando como eluente, em geral, misturas de hexano/ acetato de etila em várias proporções. As placas para cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP) foram preparadas no laboratório com sílica PF₂₅₄, sobre placas de vidro de 20x20cm.

Para a revelação química das substâncias as placas foram pulverizadas com metanol/ ácido sulfúrico 9:1 v/v e aquecidas em chapa elétrica a $\pm 100^{\circ}\text{C}$. O segundo revelador (*p*-anisaldeído/ ácido sulfúrico) foi aplicado após o aparecimento das manchas. Nas placas de CCDP as placas foram reveladas com luz ultravioleta, no comprimento de onda de 264 nm.

4.3. Tratamento de solventes

O CH₂Cl₂ anidro utilizado nas reações de desmetilação foi previamente tratado com hidreto de cálcio (CaH₂) e aquecimento até refluxo durante 4 horas, e destilado após este período (PERRIN e ARMAREGO 1998).

O tolueno utilizado em reações de desmetilação foi tratado com sódio metálico, aquecimento durante 12 horas, e destilado (PERRIN e ARMAREGO 1998).

Os solventes utilizados nos fracionamentos cromatográficos foram destilados e secos com Na₂SO₄.

4.4. Preparação da amostra, extração e purificação da liquexantona (23)

Os procedimentos de preparação da amostra, extração e purificação da liquexantona (1) a partir do líquen *Parmotrema lichexanthonicum* Eliasaro & Adler foram realizados de acordo com o descrito por MICHELETTI e colaboradores (2009).

4.5. Reações para modificação estrutural da liquexantona (23)

4.5.1. Reações de Desmetilação

4.5.1.1. Reação de desmetilação total com BBr_3 – obtenção da norliquexantona (27) (MICHELETTI *et al.*, 2009)

300 mg (1,1 mmol) de liquexantona (23) foram dissolvidas em 30 mL de CH_2Cl_2 anidro, tratado com hidreto de cálcio (CaH_2) e destilado, sob agitação em atmosfera de N_2 e a solução foi mantida em banho de gelo com NaCl, a uma temperatura de aproximadamente -5°C por 30 minutos. Foram, então, adicionadas 3 mL de BBr_3 (31,5 mmol), e a temperatura foi sendo gradativamente elevada, até atingir a ambiente (aproximadamente 30°C). A reação foi acompanhada por CCD e após 18 horas foi interrompida, adicionando-se água à mistura reacional e filtrando-se a suspensão. O resíduo insolúvel foi dissolvido em acetona e a solução foi seca com Na_2SO_4 e concentrada em evaporador rotativo.

O ácido bórico (H_3BO_3) formado na reação foi retirado adicionando-se várias porções de metanol à mistura reacional a fim de formar o éster borato de metila, que, sendo volátil, foi removido juntamente com o excesso de metanol em evaporador rotativo.

O resíduo obtido apresentou na análise por CCD ser constituído de norliquexantona (27) como substância principal, mas ainda continha material de partida e uma mistura dos derivados monodesmetilados. Assim, a mistura foi purificada por cromatografia em coluna de sílica gel, usando como eluente uma mistura de hexano/ acetato de etila em gradiente de polaridade. Nestas condições, o rendimento médio de obtenção de norliquexantona (27) foi de 50%. A reação foi repetida algumas vezes, a fim de acumular massa de (27), que serviu como material de partida para outras reações. **RMN de ^1H (δ em ppm, DMSO-d_6):** 2,71 (3H, s), 6,11 (1H, d, $J= 2,2$ Hz), 6,27 (1H, d, $J= 2,2$ Hz), 6,63 (1H, sl), 6,64 (1H, sl), 13,4 (1H, s). **RMN de ^{13}C (δ em ppm, DMSO-d_6):** 23,0; 93,2; 97,8; 100,5; 102,1; 110,9; 116,2; 142,8; 156,4; 158,8; 162,8; 163,0; 164,7; 181,4 (MICHELETTI *et al.*, 2009).

4.5.1.2. Reação de desmetilação total com AlCl_3 – obtenção da norliquexantona (27) (ZAMBERLAM, 2009)

Em 15 mL de tolueno tratado (PERRIN & ARMAREGO, 1998) foram dissolvidos 26 mg (0,1 mmol aproximadamente) de liquexantona (**23**) e 100 mg (0,75 mmol) de AlCl_3 , sendo a solução mantida sob agitação e refluxo por aproximadamente 24 horas. Após este período, a reação foi interrompida com adição de uma solução de HCl 10%, e a mistura reacional submetida a extração em funil de separação, primeiramente com tolueno, e, depois, com acetato de etila. A fase aquosa permaneceu com a cor amarelo-esverdeada, característica do produto esperado **27** e não foi descartada. Através da análise cromatográfica das 3 fases (tolueno, acetato e água) foi observado que o produto se encontrava apenas na fase acetato e na fase aquosa. Os solventes das duas fases foram evaporados e a mistura final foi submetida a um fracionamento cromatográfico em coluna de sílica-gel, utilizando uma mistura de hexano/ acetato de etila como eluente, em gradiente de polaridade. Nestas condições, a norliquexantona (**27**) foi obtida com aproximadamente 60% de rendimento.

4.5.1.3. Reação de desmetilação parcial da liquexantona (23) utilizando KOH e dietilenoglicol (DEG) (MICHELETTI *et al.*, 2009)

A 55,1 mg (0,19 mmol) de liquexantona (**23**) foram adicionados 41,8 mg (0,75 mmol) de KOH e 10 mL de DEG, sendo a mistura mantida em refluxo (temperatura de aproximadamente 240°C) por 4 horas. Após este período, o excesso de base foi neutralizado com uma solução 1M de HCl e em seguida realizou-se uma extração com acetato de etila em funil de separação. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado em evaporador rotativo. O procedimento foi repetido cerca de 10 vezes a fim de acumular massa do derivado desejado 3-O-metilnorliquexantona (**28**), pois o rendimento desta reação fica em torno de 10%. As misturas reacionais foram reunidas e submetidas a cromatografia em coluna de sílica gel, utilizando como eluente a mistura hexano/ acetato de etila 5%, aumentando-se a polaridade da mistura em gradiente. As frações que continham o derivado **28** foram reunidas, resultando em uma massa de 77,7 mg. **RMN de ^1H (δ em ppm, acetona- d_6):** 2,80 (3H, s), 3,90 (3H, s), 6,24 (1H, d), 6,39 (1H, d), 6,70 (2H, sl), 13,40 (1H, s). **RMN de ^{13}C (δ em ppm, acetona- d_6):** 23,9; 56,8; 93,0; 98,0; 102,0; 104,9; 113,1; 117,5; 145,0; 158,4; 160,8; 164,2; 167,5; 183,6 (MICHELETTI *et al.*, 2009).

4.5.2. Obtenção de lipídeos fenólicos a partir da liquexantona (23)

4.5.2.1. Reações de bromação benzílica

Método 1) Reação de bromação benzílica utilizando NBS em ácido acético (GUNNES et al., 2006)

22,0 mg (0,08 mmol) de liquexantona (**23**) foram solubilizados em 10mL de ácido acético glacial, sendo adicionados à solução 12,0 mg (0,07 mmol) de NBS, mantendo-se a mistura sob agitação, por um período de 5 horas. Após este tempo, o solvente foi evaporado e em seguida realizou-se uma extração com CHCl_3 em funil de separação. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado em evaporador rotativo, sendo após submetida à análise espectroscópica de RMN de ^1H e ^{13}C em CDCl_3 .

Método 2) Reação de bromação benzílica utilizando NBS em CCl_4 e luz (EASTON et al., 2003)

A 26,0 mg (0,09 mmol) de liquexantona (**23**) foram adicionados 128,0 mg (0,72 mmol) de NBS e 20 mL de CCl_4 destilado, sendo a mistura mantida sob refluxo e agitação, e exposta à uma lâmpada incandescente de 100W por cerca de 48 horas. Após este tempo, o solvente foi evaporado e a mistura foi dissolvida em CHCl_3 a fim de ser submetida a extração em funil de separação. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado em evaporador rotativo, sendo a mistura residual submetida à análise espectroscópica de RMN de ^1H e ^{13}C em CDCl_3 .

4.5.2.2. Reação de redução com Zn (GROENEWOUD & ROBINSON, 1936)

60 mg da mistura reacional de bromação benzílica de **23** utilizando NBS em CCl_4 , foram dissolvidas em 20 mL de solução aquosa a 10% de NaOH. Foram adicionadas 92,0 mg de Zn (pó – 1,4 mmol) e a mistura foi mantida sob refluxo durante aproximadamente 12 horas. A seguir, a solução foi neutralizada com solução 1M de HCl e submetida a extração com acetato de etila. A fase orgânica foi seca, o solvente evaporado e a mistura submetida à CCDP no eluente CH_2Cl_2 / acetona (12:1 v/v). Foram separadas três frações, dessorvidas com

CHCl₃, sendo isolada a 1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9*H*-xanten-9-ona (**33**) na fração de R_f intermediário, com 30% de rendimento. P. f. decomposição a partir de 200°C. **RMN de ¹H (δ em ppm, CDCl₃):** 3,88 (3H, s), 3,92 (3H, s), 4,67 (1H, d, *J*=6,7 Hz), 4,90 (1H, t, *J*=6,7 Hz), 6,34 (1H, d, *J*=2,0 Hz), 6,38 (1H, d, *J*=2,0 Hz), 6,80 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 6,86 (1H, d, *J*=2,3 Hz), 12,9 (1H, s). **RMN de ¹³C (δ em ppm, CDCl₃):** 55,8; 55,9; 65,7; 92,4; 97,2; 100,0; 104,1; 112,6; 114,8; 144,6; 156,8; 159,9; 163,6; 166,5; 182,1; **m/z (EI)** 302 ([M]⁺, 100%), 284 (17), 273 (38), 256 (45).

4.6. Reações para modificação estrutural da norliquexantona (**27**)

4.6.1. Reação de metilação (BERTILSSON *et al.*, 1968)

A 24,3 mg (0,085 mmol) de norliquexantona (**27**), dissolvidos em 10 mL de acetona, foram adicionados 19 mg (0,14 mmol) de K₂CO₃ e 10 µL de CH₃I. A solução foi mantida sob agitação e banho de gelo, por aproximadamente 30 minutos, e depois à temperatura ambiente por mais 23 horas. Após este período o solvente foi evaporado e a mistura submetida a um fracionamento por CCDP, no eluente hexano/ acetato de etila 25%, e três frações foram separadas, sendo que a mais apolar continha liquexantona (**23**) e a mais polar, próxima a base da placa, continha apenas norliquexantona (**27**). A fração de R_f intermediário, contendo os derivados monometilados **28** e **40**, foi solubilizada em metanol (aproximadamente 0,5 mg/mL) analisada por CLAE, em coluna de fase estacionária C-18, no eluente acetonitrila (ACN)/ água 65:35 (v/v), com um fluxo de 0,4 mL/minuto e volume de injeção de 5 µL. A detecção foi realizada em um detector UV-Vis, DAD, a 284 nm.

Após a análise preliminar, o método foi ajustado para o modo preparativo, no mesmo eluente, porém a um fluxo de 10 mL/min, com um volume de injeção de 200 µL, sendo a amostra solubilizada em ACN (3 mg/ mL). Foram separados 2 picos, o primeiro a 16,64 minutos e o segundo, em 17,45 minutos, num tempo total de 30 minutos de corrida. As frações separadas em 8 corridas foram analisadas por RMN de ¹H e ¹³C, em acetona-d₆, sendo identificadas, respectivamente como 3-*O*-metilnorliquexantona (**28**) (2,3 mg), e 6-*O*-metilnorliquexantona (**40**) (1,4 mg).

(40) - RMN de ¹H (δ em ppm, acetona-d₆): 2,81 (3H, s), 3,95 (3H, s), 6,20 (1H, d), 6,32 (1H, d), 6,77 (1H, d), 6,85 (1H, d), 13,38 (1H, s). **RMN de ¹³C (δ em ppm, acetona-d₆):**

23,4; 56,3; 94,1; 98,9; 99,4; 116,3; 143,9; 158,1; 160,2; 165,0 (muitos sinais não aparecem devido à baixa concentração da amostra).

4.6.2. Obtenção de derivados xantônicos estruturalmente relacionados ao THC

4.6.2.1. Reação de acoplamento com S-(-)-*cis*-verbenol (**42**) (MECHOULAM *et al.*, 1972)

60 mg (0,24 mmol) de norliquexantona (**27**), 14 mg (0,08 mmol) de ácido *p*-toluenosulfônico e 50 mg (0,3 mmol) de (-)-*cis*-verbenol (**42**) foram dissolvidos em CH₂Cl₂ (50 mL), e a solução mantida sob refluxo, durante 6 horas. Ao final deste tempo, foi adicionada água à mistura reacional com subsequente extração em funil de separação com CH₂Cl₂. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado em evaporador rotativo.

A mistura posteriormente foi dissolvida em CH₂Cl₂ (30 mL) e submetida a reação com BF₃.EtO₂ sob aquecimento e agitação por 24 horas. A reação foi finalizada pela adição de uma solução aquosa saturada de NaHCO₃ e extração em funil de separação com CH₂Cl₂. A fase orgânica resultante foi seca com Na₂SO₄ e o solvente evaporado, sendo em seguida submetida a fracionamento por cromatografia em coluna, utilizando hexano/ acetato de etila como eluente, em gradiente de polaridade. Assim, foram isolados os compostos (3'*R*,4'*R*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**), com 15% de rendimento, e (3'*S*,4'*S*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**), com 7,5% de rendimento.

(43).[α]_D: - 54; P.f. 140 °C (dec). RMN de ¹H (δ em ppm, CDCl₃): 1,13 (3H, sl), 1,40 (3H, sl), 1,73 (3H, sl), 1,81 – 1,87 (3H, m), 2,15 – 2,20 (1H, m), 2,82 (3H, s), 2,86 (1H, m), 3,15 – 3,18 (1H, dl), 5,47 (1H, sl), 6,17 (1H, s), 6,59 (1H, sl), 6,67 (1H, sl), 13,29 (1H, s). RMN de ¹³C (δ em ppm, CDCl₃): 18,7; 23,4; 23,6; 27,4; 27,7; 30,9; 36,8; 44,4; 78,5; 99,8; 100,8; 103,8, 104, 113,0; 115,7; 119,5; 134,2; 144,2; 155; 160,0; 160,8; 161,3; 182,5; m/z (EI) 392 ([M]⁺, 43%), 349 (11), 309 (100), 271 (17).

(44a). [α]_D: - 12; P.f. 120 -122°C. RMN de ¹H (δ em ppm, CDCl₃): 1,15 (3H, sl), 1,45 (3H, sl), 1,66 (3H, sl), 1,71 – 1,83 (3H, m), 2,17 (1H, m), 2,79 (3H, s), 2,84 – 2,88 (1H, m), 3,41 – 3,47 (1H, dl), 5,41 (1H, sl), 6,33 (1H, s), 6,58 (1H, sl), 6,68 (1H, sl). RMN de ¹³C (δ em ppm, CDCl₃): 19,2; 23,5; 23,8; 27,3; 27,6; 30,9; 34,9; 44,0; 80,5; 95,5; 101,2; 103,8, 104, 110,7; 117,6; 118,6; 134,9; 144,7; 154,5; 160,5; 163,5; 166,2. (alguns sinais não aparecem

devido à baixa concentração da amostra) ; **m/z** (**EI**) 392 ($[M]^+$, 16%), 357 (17), 309 (46), 83 (88), 55 (100).

4.6.2.2. Síntese de análogos do tipo diidrocromeno a partir da 3-*O*-metilnorliquexantona (**28**)

Partiu-se de 40 mg (0,15 mmol) de 3-*O*-metil-6-*O*-prenilnorliquexantona (**45**), obtida como descrito por MICHELETTI e colaboradores (2009) a partir de **28**, e 1,5 mg (0,01 mmol) de ZnCl₂ anidro dissolvidos em 15 mL de *o*-xileno. A mistura foi mantida sob agitação e refluxo durante aproximadamente 48 horas e após este período o solvente foi evaporado e o resíduo submetido à cromatografia em coluna utilizando hexano/acetato de etila em gradiente. A fração mais apolar, eluída com hexano/acetato de etila 5%, se constituía da 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)-9*H*-xanten-9-ona (**47**), obtida com 19,5% de rendimento. P. f. 84-85 °C. **RMN de ¹H** (δ em ppm, CDCl₃): 1,30 (6H, s), 1,86 (2H, t), 2,77 (3H, s, *J*=7,0 Hz), 2,88 (2H, t, *J*=7,0 Hz), 3,85 (3H, s), 6,28 (1H, d, *J*=2,2 Hz), 6,33 (1H, d, *J*=2,2 Hz), 6,55 (2H, sl), 13,50 (1H, s). **RMN de ¹³C** (δ em ppm, CDCl₃): 16,7; 23,1; 26,7; 31,8; 55,7; 75,7; 91,9; 96,7; 106,6; 116,9; 140,3; 156,5; 156,8; 158,6; 163,7; 165,6; 182,6; **m/z** (**EI**) 340 ($[M]^+$, 56%), 325 (13), 285 (100).

4.6.3. Obtenção de ω -aminoalcooxilxantonas

Primeiramente foi realizada reação com 1,2-dicloroetano (MICHELETTI *et al.*, 2009), para obtenção do derivado xantônico com cadeia lateral clorada (**48**). Para preparar o fenóxido de potássio da norliquexantona (**27**) adicionou-se 31,6 mg (0,57 mmol) de KOH a uma solução de 40,0 mg (0,16 mmol) de **27** em etanol absoluto. A solução permaneceu sob agitação durante aproximadamente 30 minutos, e, ao final deste tempo, o solvente foi evaporado.

O fenóxido foi dissolvido em tolueno (~20 mL) em um balão de fundo redondo, e sua dissolução completa se deu pela adição de aproximadamente 5 mL de DMSO. Foram adicionadas 50 μ L (0,63 mmol) de dicloroetano e a mistura foi refluxada por cerca de 48 horas. Após este tempo, a solução foi submetida a várias extrações com tolueno em funil de separação, separando-se a fase orgânica, que foi seca e o solvente evaporado, e a fase aquosa, que foi extraída novamente com acetato de etila. Esta segunda fração orgânica também foi

seca com Na₂SO₄, seguindo-se a evaporação do solvente. Os dois extratos orgânicos foram reunidos e esta fração orgânica final foi submetida a separação cromatográfica em coluna de sílica-gel, utilizando a mistura hexano-acetato de etila como eluente, em gradiente de polaridade. O produto isolado foi submetido à análise espectral de RMN, sendo sua estrutura elucidada como a da 3,6-bis(2-cloroetóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**48**) com 10% de rendimento.

RMN de ¹H (δ em ppm, acetona-d₆): 2,88 (3H, s), 4,00 (4H, m), 4,47 (4H, m), 6,33 (1H, d, *J*=1,7 Hz), 6,48 (1H, d, *J*=1,7 Hz), 6,85 (1H, d, *J*=1,7 Hz), 6,90 (1H, d, *J*=1,7 Hz), 13,34 (1H, s). **RMN de ¹³C (δ em ppm, acetona-d₆):** 22,4; 42,2; 68,7; 92,4; 97,2; 99,3; 115,8; 143,4; 157,0; 159,3; 162,9; 163,8; 164,9; 182,3.

Para a obtenção das xantonas com cadeias laterais bromadas **49** a **51** foi utilizada a metodologia descrita por SOUSA e colaboradores (2009). Em 20 ml de acetona foram dissolvidos 50 mg (0,19 mmol) de norliquexantona (**27**) e 54,0 mg (0,4 mmol) de K₂CO₃ e a solução foi mantida sob agitação durante 30 minutos. Após este tempo foi adicionado cerca de 100 μL do 1-ω-dibromoalcano (1,3-dibromopropano, 1,4-dibromobutano ou 1,5-dibromopentano) e a agitação foi mantida por aproximadamente mais 24 horas. A solução foi filtrada e o solvente evaporado, e cada mistura reacional assim obtida foi submetida a fracionamento em coluna de sílica gel, utilizando hexano como eluente inicial, e aumentando-se a polaridade gradativamente com acetato de etila. As ω-haloalcooxilxantonas foram isoladas das misturas reacionais nas frações mais apolares e foram submetidas à análise espectral de RMN de ¹H e ¹³C para caracterização de suas estruturas.

3,6-bis(3-bromopropóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (49**). P. f.** 139-140°C; **RMN de ¹H (δ em ppm, CDCl₃):** 2,34 (4H, m), 2,81 (3H, s), 3,60 (4H, m), 4,15 (4H, m), 6,26 (1H, sl), 6,29 (1H, sl), 6,63 (1H, sl), 6,65 (1H, sl), 13,33 (1H, s). **RMN de ¹³C (δ em ppm, CDCl₃):** 23,4; 29,6; 32,0; 65,7; 92,4; 97,2; 99,0; 104,2; 113,1; 115,7; 143,5; 156,9; 159,3; 162,8; 163,7; 164,8; 182,3; **m/z (EI)** 498 ([*M* - 2]⁺, 22%), 500 (42) [(*M* - 2)+2]⁺, 502 (22) [(*M* - 2)+4]⁺, 421 (97), 419 (100), 391 (22), 229 (21).

3,6-bis(3-bromobutóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (50**). P. f.** 117-118°C; **RMN de ¹H (δ em ppm, CDCl₃):** 1,93 - 2,06 (8H, m), 2,77 (3H, s), 3,47 (4H, 2t, *J*=6,2 Hz), 4,02 (4H, m), 6,21 (1H, d, *J*=2,2 Hz), 6,23 (1H, d, *J*=2,2 Hz), 6,57 (2H, sl), 13,31 (1H, s). **RMN de ¹³C (δ em ppm, CDCl₃):** 23,4; 27,6; 29,3; 33,2; 67,3; 92,4; 97,1; 98,9; 104,1; 113,0; 115,7; 143,5; 156,9; 159,4; 163,0; 163,6; 165,1; 182,3; **m/z (EI)** 526 ([*M* - 2]⁺, 19%), 528 (37) [(*M*

$-2)+2]^+$, 530 (19) $[(M-2)+4]^+$, 447 (80), 449 (80), 395 (33), 394 (46), 393 (35), 393 (35), 259 (22), 229 (30), 136 (38), 135 (41), 55 (100).

3,6-bis(3-bromopentóxi)-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (51). P. f. 89-91°C; **RMN de ^1H (δ em ppm, CDCl_3)**: 1,61 (4H, m), 1,79 (4H, m), 1,88 (4H, m), 2,71 (3H, s), 3,42 (4H, 2t, $J=6,6$ Hz), 3,94 (4H, m), 6,15 (2H, sl), 6,48 (2H, s), 13,27 (1H, s). **RMN de ^{13}C (δ em ppm, CDCl_3)**: 23,4; 24,7; 28,2; 32,4; 33,6; 68,0; 92,2; 97,0; 98,7; 103,8; 112,6; 115,6; 143,1; 156,7; 159,1; 163,0; 163,5; 165,0; 182,1); **m/z (EI)** 554 $[(M-2)^+$, 19%), 556 (37) $[(M-2)+2]^+$, 558 (19) $[(M-2)+4]^+$, 477 (100), 475 (99), 408 (79), 406 (75), 380 (30), 378 (30), 258 (40), 229 (43), 69 (87).

Cerca de 20 mg de cada ω -haloalcooxilxantonas (0,04 mml, em média) foram dissolvidos em 15 mL de acetona e colocados sob agitação com aproximadamente 0,5 mL de uma amina (dimetilamina, dietilamina, dipropilamina, *terc*-butilamina e piperidina). O tempo de cada reação foi variável, mas em torno de 48 horas. A reação foi interrompida pela evaporação do solvente após confirmação, por CCD, do consumo total do material de partida. Cada mistura reacional foi dissolvida em uma solução aquosa de HCl 10% e submetida a extração em funil de separação com acetato de etila. O pH da fase aquosa foi ajustado para 12 com uma solução aquosa de KOH 10% e novamente extraída com acetato de etila. Esta fase orgânica básica foi seca com Na_2SO_4 e o solvente evaporado. Desta forma foi obtida quantitativamente uma série de 15 ω -aminoalcooxilxantonas (**52**) a (**66**), sendo as estruturas confirmadas por dados de RMN.

3,6-bis[3-(dimetilamino)propoxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (52). P. f. 154-156 °C; **RMN de ^1H (δ em ppm, acetona- d_6)**: 2,08 (4H, s), 2,21 (6H, sl), 2,43 (4H, 2t, $J=7,0$ Hz), 2,80 (3H, s), 4,18 – 4,21 (4H, t, $J= 6,4$ Hz), 6,26 (1H, d, $J= 2,2$ Hz), 6,39 (1H, d, $J= 2,1$ Hz), 6,76 (1H, sl), 6,80 (1H, sl), 13,35 (1H, s). **RMN de ^{13}C (δ em ppm, acetona- d_6)**: 23,4; 27,9; 45,6; 56,5; 67,6; 93,1; 97,9; 99,9; 104,4; 113,6; 116,7; 143,9; 157,9; 164,6; 166,5; 183,0 (MICHELETTI *et al.*, 2009).

3,6-bis[4-(dimetilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (53). P.f. 80-82°C (dec.); **RMN de ^1H (δ em ppm, metanol- d_4)** 1,70 (4 H,sl), 1,82 (4 H, sl), 2,28 (12 H, s), 2,42 (4 H, t, $J= 5,9$ Hz), 2,79 (3 H, s), 4,09 (4 H, m), 6,24 (1 H, sl), 6,39 (1 H, sl), 6,70 (1 H, sl), 6,77 (1 H, sl). **RMN de ^{13}C (δ em ppm, DMSO- d_6)**: 23,0; 23,5; 26,3; 45,2; 58,6; 68,3; 92,3; 97,3; 99,3; 103,2; 111,9; 116,0; 142,7; 156,6; 158,9; 163,3; 165,2; 181,7; **m/z (EI)** 456 (M^+ , 16%), 441 (6), 357 (14), 100 (34), 58 (100).

3,6-bis[[5-(dimetilamino)pentil]oxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (54). P. f. 65-67°C (dec); RMN de ^1H (δ em ppm, CDCl_3): 1,50 (8 H, sl), 1,81 (4 H, m), 2,21 (12 H, s), 2,28 (4 H, t, $J = 7$ Hz), 2,79 (3 H, s), 3,99 (4 H, m), 6,23 (1 H, sl), 6,25 (1 H, sl), 6,60 (2 H, sl), 13,35 (1 H, sl, OH). RMN de ^{13}C (δ em ppm, CDCl_3): 23,4; 23,9; 27,3; 28,9; 29,7; 45,4; 59,6; 68,3; 92,4; 97,1; 98,8; 103,9; 112,8; 115,8; 143,3; 156,9; 159,4; 163,2; 163,6; 165,3; 182,3; m/z (EI) 484 (M^+ , 1%), 469 (2), 384 (2), 114 (45), 58 (100).

3,6-bis[3-(dietilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (55). RMN de ^1H (δ em ppm, acetona- d_6): 0,99 (12 H, t, $J = 7$ Hz), 1,92 (4 H, m), 2,50 (8 H, m), 2,58 (4 H, 2t, $J = 6,7$ Hz), 2,77 (3 H, s), 4,18 (4 H, m), 6,24 (1 H, sl), 6,36 (1 H, sl), 6,72 (1 H, sl), 6,76 (1 H, sl). RMN de ^{13}C (δ em ppm, metanol- d_4): 11,5; 23,6; 26,9; 27,0; 47,8; 50,2; 67,9; 68,0; 93,2; 98,2; 99,9; 104,8; 113,5; 116,7; 144,2; 158,2; 160,5; 164,5; 164,6; 166,6; 183,2; m/z (EI) 484 (M^+ , 10%), 469 (9), 455 (13), 113 (20), 86 (100), 72 (23).

3,6-bis[4-(dietilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (56). P.f. 61-62°C; RMN de ^1H (δ em ppm, metanol- d_4): 1,07 (12 H, t, $J = 7$ Hz), 1,68 (4 H, m), 1,78 (4 H, m), 2,59 (12 H, m), 2,71 (3 H, s), 4,03 (4 H, m), 6,15 (1 H, sl), 6,26 (1 H, sl), 6,57 (1 H, sl), 6,61 (1 H, sl). RMN de ^{13}C (δ em ppm, metanol- d_4): 11,2; 23,6; 23,7; 28,2; 47,7; 53,4; 69,4; 93,2; 96,1; 100,0; 104,8; 113,5; 116,8; 144,3; 158,2; 160,6; 164,5; 164,8; 166,7; 183,3; m/z (EI) 512 (M^+ , 2%), 497 (3), 483 (8), 128 (13), 86 (100).

3,6-bis[[5-(dietilamino)pentil]oxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (57). P. f. 75-76°C (dec.); RMN de ^1H (δ em ppm, CDCl_3): 1,00 (12 H, t, $J = 7$ Hz), 1,48 (8 H, m), 1,81 (4 H, m), 2,43 (4 H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,49 (8 H, q, $J = 7,1$ Hz), 2,80 (3 H, s), 4,00 (4 H, m), 6,25 (1 H, sl), 6,27 (1 H, sl), 6,62 (2 H, sl), 13,36 (1 H, s, OH). RMN de ^{13}C (δ em ppm, CDCl_3): 11,6; 23,4; 24,1; 26,8; 29,0; 46,9; 52,8; 68,4; 92,4; 97,2; 98,9; 103,9; 112,8; 115,8; 143,3; 156,9; 159,4; 163,3; 163,7; 165,3; 182,3; m/z (EI) 540 (M^+ , 1%), 525 (4), 511 (10), 412 (6), 142 (19), 85 (100).

3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (58). RMN de ^1H (δ em ppm, acetona- d_6 / metanol- d_4): 0,86 (12 H, t, $J = 7,3$ Hz), 1,44 (m, 8 H), 1,92 (4 H, m), 2,37 (8 H, t, $J = 7,2$ Hz), 2,59 (4 H, 2t, $J = 6,6$ Hz), 2,80 (3 H, s), 4,22 (4 H, m), 6,27 (1 H, d, $J = 2$ Hz), 6,42 (1 H, d, $J = 2$ Hz), 6,77 (1 H, sl), 6,82 (1 H, sl). RMN de ^{13}C (δ em ppm, acetona- d_6 / metanol- d_4): 12,2; 21,2; 23,4; 27,8; 51,0; 57,0; 67,6; 93,0; 97,9; 99,8; 104,4; 113,2; 116,8; 144,0; 157,9; 160,3; 164,3; 164,7; 166,6; 183,1; m/z (EI) 541 [$(\text{M}+1)^+$ 2%], 540 (M^+ , 1), 512 (34), 241 (4), 114 (60), 86 (100).

3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**59**). **P.f.** 70-72°C; **RMN de ¹H (δ em ppm, CDCl₃):** 0,85 (12 H, t, *J* = 7,3 Hz), 1,43 (8 H, m), 1,59 (4 H, m), 1,80 (4 H, m), 2,35 (8 H, t, *J* = 7,3 Hz), 2,45 (4 H, t, *J* = 7,2 Hz), 2,80 (3 H, s), 4,01 (4 H, m), 6,24 (1 H, sl), 6,26 (1 H, sl), 6,61 (2 H, sl). **RMN de ¹³C (δ em ppm, CDCl₃):** 12,0; 20,2; 23,4; 23,7; 27,0; 53,8; 56,2; 68,4; 92,4; 97,1; 98,9; 104,0; 112,7; 115,8; 143,3; 156,9; 159,4; 163,3; 163,6; 165,3; 182,3; **m/z (EI)** 568 (*M*⁺, 2%), 553 (0,3), 539 (45), 525, (1), 156 (19), 128 (32), 114 (100).

3,6-bis[[5-(dipropilamino)pentil]oxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**60**). **P.f.** 65-66°C; **RMN de ¹H (δ em ppm, CDCl₃):** 0,85 (12 H, t, *J* = 7 Hz), 1,43 (16 H, m), 1,81 (4 H, m), 2,35 (4 H, t, *J* = 7,6 Hz), 2,41 (4 H, sl), 2,81 (3 H, s), 4,00 (4 H, m), 6,25 (1 H, sl), 6,27 (1 H, sl), 6,62 (2 H, sl), 13,36 (1 H, sl). **RMN de ¹³C (δ em ppm, CDCl₃):** 12,0; 20,2; 23,4; 24,0; 26,9; 29,0; 54,0; 56,3; 68,4; 92,4; 97,1; 98,8; 104,0; 112,8; 115,8; 143,3; 156,9; 159,4; 163,3; 163,6; 165,3; 182,3; **m/z (EI)** 596 (*M*⁺, 2%), 567 (67), 553 (8), 440 (5), 269 (8), 170 (13), 142 (17), 114 (100), 86 (14).

*3,6-bis[3-(*t*-butilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona* (**61**). **P. f.** 85-87°C (dec); **RMN de ¹H (δ em ppm, acetona-*d*₆):** 1,07 (18 H, s), 1,90 (4 H, m), 2,73 (4 H, m), 2,76 (3 H, s), 4,20 (4 H, m), 6,22 (1 H, d, *J* = 2 Hz), 6,34 (1 H, d, *J* = 2 Hz), 6,70 (1 H, sl), 6,73 (1 H, sl). **RMN de ¹³C (δ em ppm, metanol-*d*₄):** 24,3; 28,6; 30,7; 40,4; 51,9; 68,1; 93,2; 98,1; 100,0; 104,7; 113,5; 116,6; 144,1; 158,1; 160,3; 164,4; 164,5; 166,5; 183,1; **m/z (EI)** 484 (*M*⁺, 1%), 469 (62), 413 (42), 372 (11), 356 (16), 259 (17), 227 (15), 98 (100).

*3,6-bis[4-(*t*-butilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona* (**62**). **P. f.** 154-155°C (dec); **RMN de ¹H (δ em ppm, metanol-*d*₄):** 1,27 (18 H, s), 1,79 (4 H, m), 1,90 (4 H, m), 2,68 (3 H, s), 2,85 (4 H, 2t, *J* = 7,4 Hz), 4,05 (4 H, sl), 6,13 (1 H, sl), 6,23 (1 H, sl), 6,53 (1 H, sl), 6,57 (1 H, sl). **RMN de ¹³C (δ em ppm, metanol-*d*₄):** 23,6; 26,3; 27,3; 27,7; 42,8; 54,8; 69,2; 93,2; 98,2; 100,0; 104,8; 113,5; 116,7; 144,3; 158,2; 160,5; 164,5; 164,6; 166,6; 183,2; **m/z (EI)** 512 (*M*⁺, 1%), 497 (17), 370 (9), 259 (9), 112 (100).

*3,6-bis[[5-(*t*-butilamino)pentil]oxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona* (**63**). **P. f.** 78-79°C; **RMN de ¹H (δ em ppm, DMSO-*d*₆):** 1,01 (18 H, s), 1,43 (8 H, sl), 1,73 (4 H, sl), 2,50 (4 H, sl), 2,75 (3 H, s), 4,10 (4 H, sl), 6,30 (1 H, sl), 6,47 (1 H, sl), 6,81 (1 H, sl), 6,88 (1 H, sl). **RMN de ¹³C (δ em ppm, DMSO-*d*₆):** 23,4; 23,8; 28,8; 29,0; 30,4; 42,1; 50,4; 68,8; 92,8; 97,6; 99,6; 103,5; 112,3; 116,4; 143,1; 156,9; 159,3; 163,3; 163,7; 165,6; 182,1; **m/z (EI)** 540 (*M*⁺, 1%), 525 (52), 483 (30), 469 (41), 142 (51), 126 (100), 86 (49).

1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9H-xanten-9-ona (**64**). **P.f.** 98-100°C; **RMN de ¹H (δ em ppm, CDCl₃/metanol-d₄):** 1,37 (4 H, m), 1,51 (8 H, m), 1,92 (4 H, m), 2,35-2,44 (12 H, m), 2,71 (3 H, s), 3,97 (4 H, m), 6,15 (1 H, d, *J* = 1,9 Hz), 6,21 (1 H, d, *J* = 1,9 Hz), 6,54 (1 H, sl), 6,57 (1 H, sl). **RMN de ¹³C (δ em ppm, CDCl₃/metanol-d₄):** 23,4; 24,3; 25,8; 26,4; 54,6; 55,7; 66,9; 67,0; 92,4; 97,2; 98,9; 104,0; 112,8; 115,8; 143,3; 156,9; 159,4; 163,2; 163,4; 165,2; 182,3; **m/z (EI)** 508 (M⁺, 4%), 395 (4), 126 (13), 98 (100).

1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9H-xanten-9-ona (**65**). **P. f.** 84-85°C (dec); **RMN de ¹H (δ em ppm, DMSO-d₆):** 1,54 (4 H, sl), 1,72 (8 H, sl), 1,79 (8 H, sl), 2,76 (3 H, s), 3,06 (12 H, sl), 4,14 (4 H, m), 6,34 (1 H, sl), 6,50 (1 H, sl), 6,83 (1 H, sl), 6,92 (1 H, sl), 13,31 (1 H, s). **RMN de ¹³C (δ em ppm, DMSO-d₆):** 20,7; 21,9; 23,1; 23,4; 26,1; 52,6; 56,0; 68,2; 92,9; 97,7; 99,8; 103,6; 112,4; 116,3; 143,2; 156,9; 159,3; 163,3; 163,5; 165,5; 182,1; **m/z (EI)** 536 (M⁺, 3%), 397 (6), 140 (16), 98 (100).

1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentiloxi)-9H-xanten-9-ona (**66**). **P. f.** 72-74°C; **RMN de ¹H (δ em ppm, CDCl₃):** 1,41 (8 H, sl), 1,54 (12 H, m), 1,79 (4 H, m), 2,25 – 2,34 (12 H, m), 2,77 (3 H, s), 3,97 (4 H, m), 6,21 (1 H, sl), 6,23 (1 H, sl), 6,58 (2 H, sl) 13,33 (1 H, s, OH). **RMN de ¹³C (δ em ppm, CDCl₃):** 23,3; 24,1; 24,4; 25,5; 25,9; 26,6; 26,8; 28,9; 54,6; 59,3; 68,3; 92,3; 97,1; 98,8; 103,9; 112,7; 115,7; 143,2; 156,8; 159,3; 163,2; 163,6; 165,2; 182,2; **m/z (EI)** 564 (M⁺, 1%), 424 (8), 154 (44), 126 (46), 98 (100), 84 (59), 60 (99), 45 (98).

4.7. Reações para modificação estrutural do ácido protocetrárico (**24**)

4.7.1. Obtenção de hidrazonas do ácido protocetrárico (**24**) (PROSKA *et al.*, 1996)

Reação com fenilidrazina (FH)

Foi preparada uma solução contendo 20 mg (0,05 mmol) do ácido protocetrárico (**2**), 9 mg (0,06 mmol) de FH.HCl e 6 mg (0,07 mmol) de acetato de sódio em 15 mL de metanol sendo ela mantida sob agitação e acompanhada por CCD. Após aproximadamente 6 horas, não havia mais material de partida na mistura, e a reação foi interrompida evaporando-se o solvente. E realizando-se uma extração com acetato de etila em funil de separação. Após secagem e evaporação do solvente, a mistura reacional foi submetida à análise espectroscópica de RMN, através da qual confirmou-se a obtenção da fenilidrazona (**67**).

RMN de ^1H (δ em ppm, DMSO- d_6): 2,38 (3 H, s), 2,47 (3 H, s), 4,40 (2 H, s), 6,76 (1 H, m), 6,84 (1 H, s), 6,95 (2 H, s), 7,29 (2 H, m), 8,73 (1 H, s), 11,07 (1 H, s, OH), 12,27 (1 H, s, OH). **RMN de ^{13}C (δ em ppm, DMSO- d_6):** 15,4; 20,8; 52,9; 109,1; 111,8; 112,3; 114,5; 116,2; 118,7; 119,9; 129,1; 129,6; 134,1; 142,3; 143,7; 144,2; 144,8; 154,2; 159,6; 160,3; 161,8; 170,2.

Reação com 2,4-dinitrofenilidrazina (2,4-DNFH)

20 mg (0,05 mmol) do ácido protocetrário (**24**) e 12 mg (0,06 mmol) de 2,4-DNFH foram dissolvidos em metanol e a solução foi mantida sob agitação e acompanhada por CCD. Após aproximadamente 6 horas, não havia mais material de partida na mistura, e a reação foi interrompida evaporando-se o solvente. O excesso de 2,4-DNFH foi retirado adicionando-se acetona ao meio, que reage com a hidrazina e forma um produto apolar, solúvel em CHCl_3 . Uma vez formado este produto, ele foi retirado lavando-se a mistura com CHCl_3 , já que a hidrazona formada a partir de **24** é muito polar e se mostrou pouco solúvel neste solvente. O resíduo da lavagem com CHCl_3 foi submetido à análise de RMN de ^1H , confirmando-se a obtenção da 2,4-dinitrofenilidrazona (**68**). **P. f.** 225°C (dec.); **RMN de ^1H (δ em ppm, DMSO- d_6):** 2,36 (3H, s), 2,39 (3H, s), 4,59 (2H, s), 6,80 (1H, s), 7,88 (1H, d, $J=9,6\text{Hz}$), 8,40 (1H, dd, $J=2,6$ e $9,6\text{ Hz}$), 8,88 (1H, d, $J=2,6\text{Hz}$), 9,19 (1H, s), 11,39 (1H, s, OH), 11,90 (1H, s, OH). **RMN de ^{13}C (δ em ppm, DMSO- d_6):** 15,7; 21,3; 53,2; 110,4; 113,2; 116,4; 116,9; 118,9; 123,4; 130,3; 130,5; 137,9; 142,9; 144,5; 145,0; 145,5; 146,6; 155,2; 161,0; 161,4; 162,2; 171,0.

4.7.2. Obtenção de oximas do ácido protocetrário (25**) (SOUSA *et al.*, 2006)**

A partir de 20 mg (0,05 mmol) do ácido protocetrário (**25**), 9,0 mg (0,13 mmol) e $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ e 20mg (0,37 mmol) de K_2CO_3 foi preparada uma solução em etanol, mantida sob agitação até o consumo total do material de partida (aproximadamente 6 horas). O solvente foi evaporado após este período, o resíduo dissolvido em acetato de etila, e a solução extraída com água em funil de separação. A fase orgânica foi seca com Na_2SO_4 , o solvente evaporado e o resíduo foi submetido à análise espectroscópica de RMN, através da qual foi confirmada a obtenção do isômero *E*, preferencialmente, da oxima (**69**). **RMN de ^1H (δ em ppm, MeOD):** 2,42 (3 H, s), 2,62 (3 H, s), 4,76 (2 H, s), 6,68 (1 H, s), 8,90 (2 H, s).

10 mg (0,003 mmol) da oxima (**69**) foram solubilizadas em 10 mL de DMF, sendo adicionados 10 mg (0,18 mmol) de K_2CO_3 e 50 μ L (0,42 mmol) de 1,4-dibromobutano. A solução foi mantida sob agitação até o consumo total do material de partida e, após um período de aproximadamente 12 horas a reação foi interrompida com a evaporação do solvente. A mistura foi submetida a um fracionamento cromatográfico em coluna de sílica gel, utilizando uma mistura de $CHCl_3$ e acetona, em gradiente, como eluente. Uma das frações eluídas com $CHCl_3$ / acetona 5%, que continha o derivado majoritário, foi selecionada para obtenção dos espectros de RMN. Com base nestes dados foi possível sugerir a estrutura provável do derivado majoritário produzido na reação, o 7-carboxilato de 4-bromobutil-3,8-bis(4-bromobutóxi)-4-[[[(4-bromobutóxi)imino]metil]-9-(hidroximetil)-1,6-dimetil-11-oxo-11*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino (**71**), com 13% de rendimento. **P. f.** 72-73°C; **RMN de 1H (δ em ppm, $CDCl_3$):** 1,88 (8 H, m), 1,98 (8 H, m), 2,26 (3 H, s), 2,50 (3 H, s), 3,55 (8 H, m), 3,97 (2 H, t, $J=5,9$ Hz), 4,08 (2 H, t, $J=5,8$ Hz), 4,25 (2 H, t, $J=6,0$ Hz), 4,33 (2 H, t, $J=5,8$ Hz), 4,47 (2 H, s), 6,63 (1 H, s), 8,36 (1 H, s).

4.7.3. Obtenção de ésteres do ácido protocetrário (**24**)

Cerca de 20 mg (0,05 mmol) do ácido protocetrário (**24**) foram suspensos em acetona e a esta suspensão foram adicionados aproximadamente de 4 mg (0,07 mmol) de KOH e 50 μ L (0,42 mmol) de 1,4-dibromobutano. A mistura foi mantida sob agitação por aproximadamente 24 horas, e, após este período, o solvente foi evaporado. Através de análise cromatográfica, foi observado que a mistura era composta de 2 componentes, sendo um deles o próprio material de partida. O segundo componente, minoritário, apresentava um R_f maior, e para tentar isola-lo adicionou-se $CHCl_3$ à mistura e cromatografou-se o sobrenadante, sendo possível observar que só o composto menos polar apareceu no cromatograma. Para obter o espectro de RMN de 1H foi adicionado $CDCl_3$ à mistura, que solubilizou apenas este componente mais apolar, visualizando-se assim apenas os sinais referentes ao éster 4-bromobutílico do ácido protocetrário (**72**), obtido com 13% de rendimento. **P. f.** 85°C (dec.); **RMN de 1H (δ em ppm, $CDCl_3$):** 1,98 (4 H, sl), 2,52 (3 H, s), 2,61 (3 H, s), 3,46 (2 H, s), 4,42 (2 H, t, $J=5,7$ Hz), 4,49 (2H, s), 6,71 (1 H, s), 10,7 (1 H, s).

A reação de esterificação foi realizada novamente com iodeto de *n*-hexila. A 15 mg (0,038 mmol) de ácido protocetrárico (**24**) suspensos em 10mL de acetona foram adicionados 5 mg de K₂CO₃ (0,037 mmol) e 50μL (0,34 mmol) de iodeto de *n*-hexila. Após aproximadamente 24 horas de agitação o solvente foi evaporado e a mistura submetida à cromatografia em coluna com a mistura de hexano/ CHCl₃ em gradiente de polaridade. Desta maneira foi possível isolar uma mistura de dois ésteres *n*-hexílicos: (**73**), que teve uma segunda cadeia hexílica inserida posição 8' (hidroxila benzílica atuando como nucleófilo) e (**74**), contendo três cadeias alquílicas, nas posições 7', 8' e 4.

4.8. Reações para modificação estrutural do ácido psorômico (**25**)

4.8.1. Obtenção da oxima do ácido psorômico (**25**) (SOUSA *et al.*, 2006)

A partir de 20 mg (0,06 mmol) do ácido psorômico (**25**), 8,0 mg (0,12 mmol) e NH₂OH.HCl e 16 mg (0,3 mmol) de K₂CO₃ foi preparada uma solução em etanol, mantida sob agitação até o consumo total do material de partida (aproximadamente 8 horas). O solvente foi evaporado após este período, o resíduo dissolvido em acetato de etila, e a solução extraída com água em funil de separação. A fase orgânica foi seca com Na₂SO₄, o solvente evaporado e o resíduo foi submetido à análise espectroscópica de RMN, através da qual foi confirmada a obtenção da mistura dos dois isômeros da oxima (**76**). **RMN de ¹H (δ em ppm, MeOD, isômero *E*):** 2,21 (3 H, s), 2,41 (3 H, s), 3,84 (3 H, s), 6,88 (1 H, s), 7,05 (1 H, s), 9,05 (1 H, s).

4.8.2. Reações de aminação redutiva do ácido psorômico (**25**) (ABDEL-MAGID *et al.*, 1996)

O procedimento realizado foi o mesmo para reações com dimetil, dietil e dipropilamina.

20 mg (0,06 mmol) de ácido psorômico (**25**) foram dissolvidas em metanol, adicionando-se, em seguida, aproximadamente 50μL da amina correspondente. Após 30 minutos de agitação foram adicionados aproximadamente 4 mg (0,15 mmol) de NaBH₄ à solução, que permaneceu sob agitação, sendo acompanhada por CCD, por aproximadamente 8

horas. O solvente foi então evaporado e cada mistura reacional foi submetida à CCDP no eluente acetona/ metanol (90%), sendo possível isolar, de cada uma delas, o produto de redução **81** e as aminas **78** a **80**

Ácido 3-[(dimetilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**78**) **RMN de ¹H (δ em ppm, acetona-d₆):** 2,08 (3H, s), 2,28 (3H, s), 2,30 (6H, s), 3,66 (3H, s), 4,26 (2H, s), 6,34 (1H, s), 6,90 (1H, s). **RMN de ¹³C (δ em ppm, acetona-d₆):** 9,4; 21,2; 43,5; 55,5; 56,2; 107,9; 110,9; 117,8; 118,5; 133,6; 143,4; 144,0; 144,5; 154,8; 162,4; 163,9; 172,3.

Ácido 3-[(dietilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**79**) **RMN de ¹H (δ em ppm, acetona-d₆):** 1,06 (6H, t, *J*=7 Hz), 2,08 (3H, s), 2,29 (3H, s), 2,73 (4H, m), 3,69 (3H, s), 4,39 (2H, s), 6,31 (1H, s), 6,90 (1H, s). **RMN de ¹³C (δ em ppm, acetona-d₆):** 9,4; 11,8; 21,0; 47,5; 51,6; 56,2; 108,1; 111,5; 117,3; 118,2; 133,8; 143,4; 144,5; 154,8; 163,9; 172,3.

Ácido 3-[(dipropilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**80**) **RMN de ¹H (δ em ppm, acetona-d₆):** 0,79 (6H, t, *J*=7,2 Hz), 1,48 (4H, m), 2,09 (3H, s), 2,33 (3H, s), 2,52 (4H, t, *J*=7,1 Hz), 3,71 (3H, s), 4,35 (2H, s), 6,38 (1H, s), 6,97 (1H, s). **RMN de ¹³C (δ em ppm, acetona-d₆):** 9,4; 12,0; 20,4; 21,0; 52,6; 56,2; 108,2; 111,7; 117,0; 118,5; 133,9; 143,4; 143,5; 144,5; 154,9; 161,9; 163,9; 166,1; 172,2.

Ácido 4-hidróxi-3-(hidroximetil)-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**81**) **RMN de ¹H (δ em ppm, CDCl₃):** 2,15 (3H, s), 2,33 (3H, s), 3,80 (3H, s), 4,98 (2H, s), 6,41 (1H, s), 6,80 (1H, s).

4.9. Ensaios de atividades biológicas

4.9.1. Avaliação da atividade antibiótica

Os ensaios para avaliação da atividade antibiótica dos compostos foram conduzidos no Laboratório de Bacteriologia do Núcleo de Análises Clínicas/ Hospital Universitário – UFMS, sob coordenação da farmacêutica Nadia C. P. Carvalho.

4.9.1.1. Método de difusão em disco

Soluções estoque (10 mg/mL) de cada substância foram preparadas em DMSO. O inóculo bacteriano se constituiu de uma cultura de 24 horas de cada espécie bacteriana [*Staphylococcus aureus* (ATCC 25923 e clínica – Gram-positiva), *Escherichia coli* (ATCC 25922 – Gram-negativa), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853 – Gram-negativa), *Acinetobacter baumannii* (clínica – Gram-negativa)] em ágar Mueller-Hinton diluída em solução salina estéril (0,45%) a uma concentração de 10^8 CFU/mL. O inóculo foi disperso sobre uma placa de petri coberta com ágar Mueller Hinton, seca ao ar a temperatura ambiente. Discos estéreis de papel de 6 mm foram colocados sobre o agar e 20 µL de cada solução foram colocados sobre cada disco, e as placas foram incubadas a 37°C por 24 horas. Um disco impregnado com gentamicina (10 µg) foi utilizado como padrão. Todos os testes foram realizados em triplicata e a atividade antibacteriana foi expressa pela medida do diâmetro do halo de inibição do crescimento bacteriano (mm) produzido pelos compostos (MICHELETTI *et al.*, 2009).

4.9.1.2. Determinação da concentração mínima inibitória (CMI)

As placas de 96 poços foram preparadas colocando-se 100 µL de caldo Mueller-Hinton em cada poço. 100 µL de uma solução preparada inicialmente na concentração de 2 mg/mL foi adicionada ao primeiro poço. Então, 100 µL deste poço foi transferido para o segundo e sucessivas diluições 1:2 foram realizadas para atingir concentrações finais no intervalo entre 1 µg/mL até 1.000 µg/mL, com volume final de 100 µL em cada poço. Para gentamicina a concentração final nos poços variou entre 64 µg/mL e 0,5 µg/mL. O inóculo foi preparado como no ensaio anterior e a solução de concentração aproximada 10^8 CFU/mL foi diluída 1/10 em solução salina estéril e 5 µL (10^4 CFU/mL) foram adicionados em cada poço.

Todos os testes foram realizados em triplicate e as placas foram incubadas a 36°C por 18 horas. Após este período 20 µL de uma solução aquosa (0.5 %) de cloreto de trifetil tetrazolio (TTC) foram adicionados a cada poço e as placas foram incubadas novamente a 36°C por 2 horas. Nos poços onde o crescimento bacteriano ocorreu, houve uma mudança de coloração, de incolor para vermelho. A CMI foi definida como a menor concentração de cada substância onde não ocorreu mudança de coloração da solução (AYRES *et al.*, 2008).

4.9.2. Avaliação da atividade antituberculose

A avaliação da atividade antituberculose foi realizada pelo doutorando Fernando Rogério Pavan, sob orientação da Profa. Dra. Clarice Q. F. Leite, no Laboratório de Micobacteriologia Prof. Dr. Hugo David, Departamento de Ciências Biológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas – UNESP/ Araraquara.

A atividade sobre *M. tuberculosis* dos compostos foi determinada pelo *Resazurin Microtiter Assay* (REMA), segundo a metodologia descrita por PALOMINO e colaboradores (2002). Soluções estoque dos compostos testados foram preparadas em DMSO e diluídas em caldo Middlebrook 7H9 (Difco), suplementado com ácido oléico, albumina, dextrose e catalase (OADC), para obter uma concentração final das substâncias de 0,15 a 250 µg/mL. Isoniazida foi dissolvida em água destilada, de acordo com as recomendações do fabricante (Difco), e foi utilizada como controle positivo. Os isolados clínicos pertencentes ao laboratório de Micobacteriologia Prof. Dr. Hugo David, foram gentilmente cedidos pelo Hospital Clemente Ferreira de São Paulo/SP.

M. tuberculosis (H₃₇Rv ATCC 27294 e isolados clínicos) foi cultivado entre 7 e 10 dias em caldo Middlebrook 7H9 suplementado com OADC, mais 0,05% de Tween 80. Foram preparadas suspensões com turbidez compatível com a densidade ótica do padrão McFarland número 1. Após diluição de 1:25 em caldo Middlebrook 7H9 suplementado, 100 µL da cultura foram transferidos para cada poço de placas de 96 poços, juntamente com os compostos a serem testados. Cada teste foi realizado em triplicata. As microplacas foram incubadas por 7 dias a 37°C, sendo que após este período a resazurina foi adicionada para a leitura. Os poços onde houve a mudança da cor da solução de azul para rosa, com o desenvolvimento de fluorescência, indicaram o crescimento bacteriano, enquanto que a manutenção da cor azul indicou a inibição do crescimento. A fluorescência foi lida (filtro de excitação de 530 nm e filtro de emissão de 590 nm) em um microfluorímetro SPECTRAfluor plus (Tecan). A CMI foi definida como a menor concentração que resultou em inibição de 90% do crescimento de *M. tuberculosis*.

A avaliação da citotoxicidade dos compostos sobre células normais foi realizada conforme descrito no item 4.9.3., utilizando a linhagem VERO (ATCC CCL 81).

4.9.3. Avaliação da atividade citotóxica

Os ensaios de citotoxicidade foram realizados pelas alunas Lyara Meira Marinho Queiroz e Danielle Bogo, sob orientação da Profa. Dra. Maria de Fátima Cepa Matos, do Departamento de Farmácia-Bioquímica- UFMS.

A inibição do crescimento celular, um indicador da citotoxicidade, causada pelos compostos que foram avaliados quanto à atividade antineoplásica, foram visualizados em células OVCAR-3 (carcinoma de ovário), NCI-ADR (carcinoma de ovário resistente), MCF7 (carcinoma de mama), 786 (carcinoma de rim), B16-F10 (melanoma murino), HT-29 (carcinoma de cólon). As linhagens foram doadas pelo Prof. Dr. João Ernesto de Carvalho, do Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas, CPQBA-Unicamp e Auro Nomizo, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto-USP

As células foram cultivadas em frascos estéreis na presença de meio de cultura RPMI 1640, contendo 10 % de soro fetal bovino, 100 U/mL de penicilina, 0,1 mg/mL de estreptomicina e 0,25 µg/mL de anfotericina (meio completo) e mantidas a 37 °C em atmosfera úmida contendo CO₂ (5%). Uma vez que estas células são aderentes, é necessário fazer a remoção dessas com a solução de tripsina (0,25% + EDTA 1 mM) em tampão PBS, pH 7,4. Em seguida, foram transferidas para tubos cônicos contendo meio de cultura completo. Após centrifugação a baixa rotação, o meio de cultura e tripsina foram desprezados e as células ressuspensas em pequeno volume de meio completo. Foi feita a contagem com uma alíquota dessas células em uma câmara de Neubauer e coradas com Trypan Blue® para que em cada cavidade da placa de 96 poços fosse depositado um volume de 100 µL de meio contendo 100.000 células/mL).

Após 20 horas, foram adicionadas diferentes diluições dos compostos em análise, os quais foram previamente dissolvidos em DMSO, de tal forma que a concentração final deste solvente, não excedesse 0,4%. Foram utilizadas quatro concentrações de cada composto-teste (0,25, 2,5, 25 e 250 µg/mL), cada uma em triplicata.

No controle negativo, as células foram crescidas na ausência de qualquer composto e contendo somente meio de cultura e DMSO 0,4% (o solvente utilizado para dissolver os compostos-teste). Em todos os testes foi utilizado como controle positivo doxorrubicina. Todas as placas foram novamente mantidas na mesma incubadora a 37 °C, até o final do período de exposição das células aos compostos-teste (48 h).

O teste de citotoxicidade adotado baseia-se na coloração das proteínas, pelo corante sulforodamina B (SRB, Sigma) (SKEHAN *et al.*, 1990). Este corante possui dois grupos sulfônicos, e liga-se às proteínas das células fixadas na placa, cujas proteínas são precipitadas pelo Ácido Tricloro Acético (TCA – Sigma). E deste modo, em 48 horas o meio foi removido e substituído por 100 µL de TCA 40%, 30 minutos. As placas foram incubadas por meia hora, a 4°C em geladeira, e posteriormente, a solução TCA foi removida e as placas lavadas 5 vezes com água corrente. Adicionou-se 50 µL de SRB 0,1% (diluída em ácido acético 1%) e novamente incubada por meia hora em temperatura ambiente. Após a remoção da solução de SRB, as placas foram lavadas 4 vezes com ácido acético 1%, secas e foi adicionado Tris Base 10mM (Sigma). Em seguida elas foram submetidas a uma agitação de 15 minutos para a dissolução das proteínas coradas e a absorbância foi medida a 540 nm em leitor de microplacas. Foram obtidas as absorbâncias: amostras-teste (T), controle negativo (CN), branco das amostras-teste e a leitura do início da incubação, ou seja, antes da adição das amostras-teste (T0). A inibição de crescimento - IC (%) de cada amostra-teste foi calculada, conforme MONKS e colaboradores (1991) utilizando-se programa Microsoft Office Excel 2007. A dose que inibe 50% do crescimento celular (IC₅₀) foi determinada graficamente em programa para gráficos e análises de dados (Microcal Origin Versão 6.0) e Microsoft Office Excel 2007.

4.9.4. Avaliação da atividade leishmanicida

Os ensaios para avaliação da atividade leishmanicida foram realizados sob a coordenação do Prof. Dr. Sérgio de Albuquerque, do Laboratório de Parasitologia, Departamento de análises clínicas, toxicológicas e bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP.

Primeiramente formas promastigotas (flageladas, extracelulares) de *L. amazonensis* e *L. major* foram cultivadas a 22 °C, em meio 199 (LGC) suplementado com 5% de soro bovino fetal, penicilina e estreptomicina. As formas promastigotas (1x10⁷/mL) obtidas do cultivo em fase logarítmica foram colocadas em placas de 96 poços a 22° C, onde as várias concentrações das substâncias (0,5, 2, 8, 32µM) foram adicionadas, sendo as amostras avaliadas após 24 e 72 horas. Após cada período, a avaliação da atividade foi realizada pela técnica colorimétrica de oxidação do MTT. Os ensaios foram realizados em triplicata e expressos em porcentagem

de atividade (%AE) de acordo com a seguinte fórmula, para a técnica de oxidação por MTT:

$\%AE = \{1 - [(AE-CP)/(CN-CP)]\} \times 100$ onde:

AE = absorbância dos poços tratados;

CP= absorbância dos poços contendo meio de cultura;

CN=absorbância dos poços contendo controle negativo.

A leitura da placa foi feita como descrito anteriormente para a padronização (leitor de microplacas Sunrise Tecan). Como controles foram utilizados apenas o meio de cultura sem parasitas (controle positivo) e o DMSO, solvente utilizado para a solubilização das substâncias (controle negativo).

4.9.5. Avaliação da atividade tripanocida

A avaliação da atividade tripanocida foi realizada sob a coordenação do Prof. Dr. Sérgio de Albuquerque, do Laboratório de Parasitologia, Departamento de análises clínicas, toxicológicas e bromatológicas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – USP.

Os ensaios foram realizados utilizando-se formas tripomastigotas (presentes no sangue de indivíduos infectados), clone B5 da cepa CL Brener (318, 319), obtidas do sobrenadante de culturas de células. As amostras obtidas foram diluídas com meio RPMI a aproximadamente 10^6 formas tripomastigotas/mL. Soluções estoques foram preparadas pela dissolução das substâncias em 100% de dimetilsulfóxido (DMSO), de modo a obter uma concentração final de 2,0 mM. Alíquotas desta solução estoque foram diluídas e adicionadas ao meio contendo formas tripomastigotas, de forma a se obter concentrações finais de 0,5; 2,0, 8,0 e 32 mM, sendo o ensaio realizado em placas de microtitulação (96 poços). O material foi incubado a 4°C por 24 horas, sob agitação constante. Após esse período 50 µl da solução de CPRG (*chlorophenol red b-D-galactopyranoside*, 400µM em 0.3 % Triton X-100, pH 7.4) foi adicionado e a placa incubada a 37° C por 6h. A absorbância obtida foi lida em 595 nm. Os ensaios foram realizados em triplicata e expressos em porcentagem de atividade (%AE) de acordo com a seguinte fórmula:

$$\%AE = [(AE-AEB)/(AC-ACB)] \times 100 \text{ onde:}$$

AE = absorvância dos poços tratados;

AEB= absorvância dos poços contendo meio e substancia;

AC=absorvância dos poços contendo controle negativo;

ACB= absorvância dos poços contendo meio de cultura

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O líquen *Parmotrema lichexanthonicum* já foi estudado anteriormente pelo grupo de pesquisas em Química de Líquens, do DQI-UFMS, e dele foram isolados a xantona liquexantona (**23**), o depsídeo atranorina (**26**) e a depsidona ácido salazínico (**17**), sendo **23** e **17** já utilizados anteriormente como material de partida para reações de modificação estrutural e posterior avaliação biológica. Tendo em vista os bons resultados obtidos em trabalhos anteriores e o grande interesse nos potenciais farmacológicos das xantonas, a liquexantona (**23**) foi mais uma vez submetida a transformações químicas, e se constituiu em um dos focos deste trabalho. Ainda levando em conta dados de trabalhos desenvolvidos pelo grupo e a literatura disponível, também a classe das depsidonas foi novamente selecionada, como os ácidos protocetrário (**25**) e psorômico (**35**) servindo como material de partida para obtenção de novos derivados. Todos os derivados inéditos obtidos tiveram sua estrutura elucidada por técnicas de RMN uni- e bidimensionais (quando necessário) e espectrometria de massas.

Para a liquexantona (**23**), as propostas iniciais principais de reações para a modificação de sua estrutura foram as de alongamento da cadeia alquílica presente na estrutura, ligada a um dos anéis aromáticos, obtenção de derivados híbridos com características estruturais de cannabinóides e síntese de derivados xantônicos com cadeias laterais nitrogenadas. Posteriormente foram adicionadas outras alternativas ao plano inicial, como a síntese de depsidonas, tionas, oximas e citosporonas a partir da xantona **23**, entretanto nenhuma das reações que levariam a estes compostos foi efetiva.

O primeiro grupo de derivados obtidos foi o de total/ parcialmente desmetilados, através de reações de desmetilação e também de metilação, com metodologias já descritas em trabalhos anteriores do grupo. Os compostos sintetizados nestas etapas, a norliquexantona (**6**), a 3-*O*-metilnorliquexantona (**28**) e o seu isômero 6-*O*-metilnorliquexantona (**40**), foram utilizados como material de partida para outras reações.

Para o alongamento da cadeia alquílica, o primeiro passo foi a bromação benzílica da metila na posição 8 da liquexantona (**23**), para então, realizar-se uma reação de Grignard. Por um primeiro método testado, obteve-se uma mistura de compostos bromados nas posições 2 (**32**) e 4 (**31**) do esqueleto xantônico. Utilizando uma segunda metodologia, foi produzida uma mistura de produtos bromados tanto na posição desejada, quanto em carbonos aromáticos, e ainda, como artefato da elaboração da mistura reacional, moléculas substituídas com uma

hidroxila na posição 8 do esqueleto xantônico. Não foi possível elucidar a composição destas misturas, apenas suas características principais, e elas foram então submetidas à reação de redução com Zn, para retirada dos átomos de Br ligados a carbonos dos anéis aromáticos. A reação foi efetiva, porém houve substituição do halogênio benzílico por uma hidroxila, obtendo-se, após separação cromatográfica, a 1-hidróxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9*H*-xanten-9-ona (**33**), com aproximadamente 30% de rendimento. O composto **33** foi avaliado quanto a sua atividade sobre *M. tuberculosis*, *L. major* e *L. braziliensis* e *T. cruzi*, mas não foi ativo em nenhum dos casos.

A reação de Grignard para o alongamento da cadeia carbônica não poderia ser realizada com este substrato, optou-se então por alternativas de obtenção de substâncias com uma cadeia alquílica mais longa na posição desejada, como reações com álcoois a fim de obter éteres, e oxidação do carbono sp³ ligado à posição 8 do núcleo xantônico para posterior esterificação com álcoois, entretanto não houve formação dos produtos desejados.

Com relação às modificações para obter derivados com características estruturais do THC, foram obtidos dois derivados a (3'*S*,4'*S*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**) e (3'*S*,4'*S*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**), em duas etapas. Uma vez que há muitos pontos possíveis para acoplamento do terpeno S(-)-*cis*-verbenol (**42**) na estrutura da norliquexantona (**27**), utilizada como material de partida, a mistura reacional se mostrou muito complexa, o que levou a um baixo rendimento de cada derivado produzido, e grande dificuldade de separação por técnicas cromatográficas. Em virtude de terem sido produzidos em pequena quantidade, os isômeros só puderam ser testados quanto a sua atividade antibiótica, sobre uma ampla gama de bactérias, padrões e clinicamente isoladas, Gram-positivas e Gram-negativas. Tanto **43** quanto **44b** foram seletivas para as bactérias Gram-positivas, *S. aureus*, *E. faecalis* e *E. faecium*, e foram ativas para as cepas padrão e cepas clínicas multirresistentes, o que pode ser considerado bastante animador, levando-se em conta os graves problemas de resistência bacteriana, especialmente em ambiente hospitalar. Os melhores resultados foram obtidos pelo isômero **43**, com valores de CMI variando entre 1 e 8 µg/ mL para as quatro cepas testadas, e os dois compostos foram mais ativos frente aos isolados clínicos do que sobre as cepas clínicas.

Partindo-se da 3-*O*-metilnorliquexantona (**27**), obteve-se por *O*-prenilação a 3-*O*-metil-6-*O*-prenilnorliquexantona (**45**), que submetida a uma reação intramolecular para fechamento de um anel pirano, produzindo a 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-

diidropirano(2',3':5,6)- 9*H*-xanten-9-one (**47**), um diidrocromeno que também pode ser relacionado à classe dos canabinóides. Este derivado foi avaliado quanto a sua atividade antibacteriana, antimicobacteriana, leishmanicida e tripanossida, mas também não foi ativo em nenhum dos ensaios.

Quatro ω -haloalcooxilxantonas foram sintetizadas a partir da reação entre a norliquexantona (**27**) e 1, ω -haloalcanos, em meio básico, sendo uma delas com a cadeia lateral clorada (**48**) e as outras 3 com as cadeias bromadas (**49 – 51**). O derivado **48** foi obtido com baixo rendimento e em condições menos brandas que os demais, uma vez que a reação de substituição do tipo Sn2 que ocorreu entre o fenóxido proveniente da ionização da norliquexantona (**27**) e o 1,2-dicloroetano (1, ω -haloalcano utilizado neste caso) é dificultada, principalmente, pelo fato de o cloreto ser uma base mais forte que o brometo, e assim, um grupo de partida menos adequado.

A partir das ω -bromoalcooxilxantonas (**49, 50, 51**), obtidas com maior rendimento e com grupos de partida (bromo) mais adequado, foram sintetizadas quantitativamente 15 ω -aminoalcooxilxantonas, pela reação com dimetil-, dietil-, dipropil-, *t*-butilamina e piperidina (**52 – 66**).

Este grupo de derivados, tanto halogenados quanto nitrogenados, foi avaliado frente a uma ampla gama de patógenos, além de células tumorais. As xantonas com cadeias laterais contendo átomos de bromo se mostraram inativas na maior parte dos ensaios. Entre elas, o composto **50**, com grupo separador de 4 carbonos, foi moderadamente ativo sobre *L. major*, e o derivado **51** apresentou atividade, também moderada, sobre *T. cruzi*.

O grupo das ω -aminoalcooxilxantonas se mostrou muito promissor com relação a suas atividades biológicas, contendo compostos ativos para todas as atividades testadas.

Com relação à atividade antibiótica, o grupo mostrou seletividade frente à bactéria Gram-positiva *S. aureus*, tanto para a cepa padrão quanto para a cepa clínica, e os compostos mais ativos foram aqueles contendo grupos *N*-*terc*-butilamino, e aquelas com cadeias carbônicas de 4 e 5 membros entre os heteroátomos. As substâncias mais ativas, com valores de CMI de 4 μ g/mL foram as três com grupos *N*-*terc*-butilamino (**61 – 63**), e aquelas com cadeias carbônicas de 5 membros entre os átomos de N e O (**54, 60, 66**).

Já frente à bactéria *M. tuberculosis*, causadora da tuberculose, o composto mais ativo foi o derivado mais apolar, a 3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**60**), com CMI de 1,56 μ g/mL, um resultado bastante promissor. Mostraram também atividade significativa especialmente derivados com cadeias de 4 ou 5 átomos de

carbono separando os heteroátomos, como **56**, **59**, **60**, **65** e **66** e, novamente, os três compostos da série *t*-butílica (**61 a 63**). Os compostos mais ativos foram testados quanto a sua citotoxicidade sobre células normais a fim de avaliar sua seletividade. A substância **60** apresentou, além da maior atividade, o melhor índice de seletividade, se confirmando como o derivado mais promissor da série com relação à esta atividade. Um ensaio complementar foi a determinação de existência de resistência cruzada, causada por exposição da bactéria a outros compostos ativos. Foram utilizadas cepas clínicas resistentes a isoniazida e/ou rifampicina de *M. tuberculosis*. Foram avaliadas as substâncias com índices de seletividade próximos ou maiores que 10 e foi possível constatar-se que os compostos parecem não apresentar resistência cruzada com isoniazida e rifampicina.

A atividade citotóxica das ω -aminoalcooxilxantonas frente a diversas linhagens de células tumorais também foi avaliada, entretanto pareceu difícil reconhecer um padrão de atividade. Com exceção das linhagens de carcinoma de ovário, para todas as outras linhagens pelo menos 50% dos compostos testados foram ativos, com CI_{50} menores que 10 $\mu\text{g/mL}$, sendo que a maior parte deles foi ativa para mais de duas linhagens, mostrando pouca seletividade. A substância **61**, com cadeia de três carbonos entre os átomos de O e N, e resíduos *t*-butil ligados ao nitrogênio se mostrou bastante promissora, com valores de CI_{50} de 2,1, 3,7 e 4,1 $\mu\text{g/mL}$ para as linhagens MCF7 (carcinoma de mama), 786-0 (carcinoma de rim) e HT-29 (carcinoma de cólon), respectivamente. O derivado **52**, também contendo grupos separadores de três carbonos nas cadeias laterais, porém com resíduos dimetilamino, mostrou também um bom perfil de atividade, especialmente para a linhagem MCF7, mas também foi ativo frente às linhagens de carcinoma de rim e de cólon. Duas substâncias da série dietílica, **56** e **57**, foram ativas em uma concentração menor que a do padrão sobre a linhagem de carcinoma de ovário resistente (NCI-ADR).

Estes compostos nitrogenados foram avaliados quanto a sua atividade frente aos parasitas *Leishmania braziliensis*, *L. major* e *Trypanosoma cruzi*. Com relação a atividade leishmanicida, a maior parte dos derivados testados se mostrou mais ativa sobre *L. braziliensis* e de maneira geral, as séries *N*-dimetílica (**42 - 54**) e *N-t*-butílica (**61 - 63**) foram mais ativas frente a esta espécie, sendo o composto **62**, com grupo espaçador de quatro carbonos entre os átomos de N e O, o mais ativo, com CI_{50} de 0,1 μM . Para *L. major*, o composto mais ativo foi o **63**, com grupo separador de cinco carbonos. Apesar de o parasita *T. cruzi* também ser um tripanosomatídeo, os compostos não apresentaram o mesmo padrão delineado para a atividade sobre os protozoários do gênero *Leishmania*, sendo o derivado **63** o mais ativo entre os compostos nitrogenados, seguido pela 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-

piperidin-1-ilpentil)oxi]-9*H*-xanten-9-ona (**66**), moderadamente ativa.

Outras duas xantonas, sintetizadas em trabalhos anteriores, a 3,6-bis[(3,3-dimetiloxiran-2-il)metóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**85**) e 3,6-di-*O*-prenilnorliquesantona (**86**), também foram avaliadas quanto a suas atividades antiparasitárias, e mostraram efeito tripanocida.

Os estudos de modificação estrutural de compostos do metabolismo especial de líquens também contemplaram, neste trabalho, a classe das depsidonas, também de relevante perfil biológico, e foram utilizados como substratos os ácidos protocetrárico (**24**) e psorômico (**25**), pelas possibilidades químicas que suas estruturas apresentam.

A partir do ácido protocetrárico (**24**) foram sintetizados os seguintes compostos: o éster 4-bromobutílico (**72**), com baixo rendimento, uma mistura de compostos polissubstituídos com cadeias *n*-hexílicas **73** e **74**, resultado de tentativas de esterificação da carboxila de **2** com iodeto de hexila; e uma série de derivados nitrogenados: a fenilidrazona **67**, a 2,4-dinitrofenilidrazona **68** e o isômero *E* da oxima **69** correspondentes, todas inéditas, obtidas quantitativamente. O composto nitrogenado **69** serviu como material de partida para reações a partir das quais se esperava obter oximas *O*-substituídas com cadeias alquílicas. Entretanto foi possível sugerir a obtenção de um composto onde foram inseridas 4 cadeias alquílicas, uma no ponto desejado, substituindo o hidrogênio da hidroxila ligada ao nitrogênio, duas substituindo átomo de H de hidroxilas fenólicas, e uma formando um éster com a carboxila. O 4-bromobutil-3,8-bis(4-bromobutóxi)-4-[[[(4-bromobutóxi)imino]metil]-9-(hidroximetil)-1,6-dimetil-11-oxo-11*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino (**71**) foi obtido com baixo rendimento, de aproximadamente 13%.

Destes derivados, apenas a oxima **69** e a dinitrofenilidrazona **68** do ácido protocetrárico foram avaliadas com relação a alguma atividade biológica. A oxima **69** se mostrou levemente citotóxica (CI₅₀ 23,5µg/mL) frente a linhagem OVCAR-3 (carcinoma de ovário).

Utilizando o ácido psorômico (**25**) como material de partida foi obtida também uma série de derivados nitrogenados: o isômero *E* da oxima correspondente **76b**, e três aminas a partir de reações de aminação redutiva com dimetil, dietil e dipropilamina, os ácidos 3-[(dimetilamino)metil]-, 3-[(dietilamino)metil]- e 3-[(dipropilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**78 - 80**). O derivado totalmente reduzido, ácido 4-hidróxi-3-(hidroximetil)-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**81**) foi obtido como subproduto.

O ácido psorômico (**25**) e seus derivados **78 - 81** foram preliminarmente avaliados

quanto à sua atividade antibiótica, pelo método de difusão em disco e apresentaram-se inativos frente às cepas bacterianas testadas, com exceção das aminas **78** e **79**, que foram levemente ativas para *P. aeruginosa*.

Em linhas gerais, durante este trabalho foram obtidos 29 derivados da liquexantona (**23**), em sua maior parte inéditos, com exceção daqueles que já haviam sido sintetizados por nosso grupo de pesquisa em trabalhos anteriores e que serviram como material de partida para obtenção de novos compostos. Entre os derivados pertencentes à classe das depsidonas, foram produzidos 7 derivados do ácido protocetrário (**24**), sendo dois deles obtidos em mistura, e mais 5 derivados do ácido psorômico (**25**). As grandes dificuldades encontradas foram principalmente os baixos rendimentos de algumas reações e a complexidade de algumas misturas reacionais, além de ser possível citar também a grande estabilidade química da liquexantona (**23**) com relação a algumas reações. Entretanto, foram obtidos resultados bastante interessantes no âmbito da química orgânica, com a implementação de técnicas de semi-síntese que proporcionam conhecimento e experiência para a linha de pesquisa de modificação estrutural de compostos de líquens. O trabalho também proporcionou ao grupo firmar diferentes parcerias para realização de ensaios biológicos, e os resultados obtidos neste campo foram promissores, especialmente para o grupo das ω -aminoalcooxilxantonas. Isto nos encoraja a dar continuidade, de algum modo, ao trabalho, especialmente buscando novas parcerias para estudos biológicos mais avançados.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDEL-MAGID, A. F., CARSON, K. G., HARRIS, B. D., MARYANOFF, C. A., SHAH, R. D. Reductive amination of aldehydes and ketones with sodium triacetoxyborohydride. Studies on direct and indirect reductive amination procedures. *Journal of Organic Chemistry* **61**: 3849 – 3862, 1996.

ABE, F., NAGAFUJI, S., OKABE, H., HIGO, H., AKAHANE, H. Trypanocidal constituents in plants 2. Xanthonenes from the stem bark of *Garcinia subelliptica*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **26**: 1730 – 1733, 2003.

ABE, F., NAGAFUJI, S., OKABE, H., AKAHANE, H., ESTRADA-MUÑIZ, E., HUERTA-REYES, M., REYES-CHILPA, R. Trypanocidal constituents in plants 3. Leaves of *Garcinia intermedia* and heartwood of *calophyllum brasiliense*. *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **27**: 141 - 143, 2004.

AYRES, M. C. C., BRANDÃO, M. S., VIEIRA JÚNIOR, G. M., MENOR, J. C. A. S., SILVA, H. B., SOARES, M. J. S., CHAVES, M. H. Atividade antibacteriana de plantas úteis e constituintes químicos da raiz de *Copernicia prunifera*. *Revista Brasileira de Farmacognosia* **18**: 90 – 97, 2008.

AZEBAZE, A. G. B., OUAHOUE, B. M. W., VARDAMIDES, J. C., VALENTIN, A., KUETE, V., ACEBEY, L., BENG, V. P. NKENGFAK, A. E., MEYER, M. antimicrobial and antileishmanial xanthonenes from the stem bark of *Allanblackia gabonensis*. *Chemistry of Natural Compounds* **44**: 582 – 587, 2008.

BAZIN, M., LE LAMER, A., DELCROS, J., ROUAUD, I., URIAC, P., BOUSTIE, J., CORBEL, J., TOMASI, S. Synthesis and cytotoxic activities of usnic acid derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **16**: 6960 – 6866, 2008.

BERTILSSON, L. & WACHTMEISTER, C. A. Methylation and racemisation studies on usnic acid. *Acta Chemica Scandinavica* **22**: 1791-1800, 1968.

BRADT, S. F., WAGENAAR, M. M., SINGH, M. P., JANSO, J. E., CLARDY, J. The cytosporones, new octaketide antibiotics isolated from an endophytic fungus. *Organic Letters* **2**: 4043 – 4046, 2000.

CAIN, B. F. Potential anti-tumor agents, Part IV. Polyporic acid series. *Journal of the Chemical Society (C)*: 1041 – 1045, 1966.

CASTANHEIRO, R. A. P., PINTO, M. M. M., SILVA, A. M. S., CRAVO, S. M. M., GALES, L., DAMAS, A. M., NAZARETH, N., NASCIMENTO, M. S. J., EATON, G. Dihydroxyxanthones prenylated derivatives: synthesis, structure elucidation, and growth inhibitory activity on human tumor cell lines with improvement of selectivity for MCF-7. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **15**: 6080 – 6088, 2007.

CHAO, A., HSU, Y., LIU, C., KUO, P. α -Mangostin, a Dietary Xanthone, Induces Autophagic Cell Death by Activating the AMP-Activated Protein Kinase Pathway in Glioblastoma Cells. *Journal of agricultural and Food Chemistry* **59**: 2086 – 2096, 2011.

CHENG, J., HUANG, A., HOUR, T., YANG, S., PU, Y., LIN, C. Antioxidant xanthone derivatives induce cell cycle arrest and apoptosis and enhance cell death induced by cisplatin in NTUB1 cells associated with ROS. *European Journal of Medicinal Chemistry* **46**: 1222 – 1231, 2011.

CHOMNAWANG, M. T., SURASSMO, S., WONGSARIYA, K., BUNYAPRASHATSARA, N. Antibacterial activity of Thai medicinal plants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Fitoterapia* **80**: 102 – 104, 2009.

CORRECHE, E. R., ENRIZ, R. D., PIOVANO, M., GARBARINO, J., GOMEZ-LECHON, M. J. Cytotoxic and apoptotic effects on hepatocytes of secondary metabolites obtained from lichens. *ATLA, Alternatives to Laboratory Animals* **32** (6): 605 – 615, 2004.

CRAGG, G. M., GROTHAUS, P. G., NEWMAN, D. J. Impact of natural products on developing new anti-cancer agents. *Chemical Reviews* **109**: 3012 – 3043, 2009.

CSÓMOS, P., FODOR, L., MÁNDITY, I., BERNÁTH, G. An efficient route for the synthesis of 2-arylthiazino[5,6-*b*]indole derivatives. *Tetrahedron* **63**: 4983 – 4989, 2007.

DEMAIN, A. L. Antibiotics: natural products essential to human health. *Medicinal Research Reviews* **29**: 821 – 842, 2009.

DEMIR, A. S., TANYELI, C., SESENOGLU, O., DEMIC, S. A simple synthesis of 1-aminophosphonic acid from 1-hydroxyiminophosphonates with NaBH₄ in the presence of transition metal compounds. *Tetrahedron Letters* **37**: 407 – 410, 1996.

DÉVÉHAT, F. L., TOMASI, S., ELIX, J. A., BERNARD, A., ROUAUD, I., URIAC, P., BOUSTIE, J. Stictic acid derivatives from the lichen *Usnes articulata* and their antioxidant activities. *Journal of Natural Products* **70**: 1218 – 1220, 2007.

DIAS, F. C., RUIZ, J. C., LOPES, W. C. Z., SQUINA, F. M., RENZI, A., CRUZ, A. K., TOSI, L. R. O. Organization of H locus conserved repeats in *Leishmania (Viannia) braziliensis* correlates with lack of gene amplification and drug resistance. *Parasitology Research* **101**: 667 – 676, 2007.

DIAS, F. C. Caracterização de mecanismos de resistência à terbinafina em diferentes espécies de *Leishmania*. *Tese do curso de Doutorado na área de Biologia Celular e Molecular/ Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/ USP – Ribeirão Preto*, 2008.

DIAS, L. C., DESSOY, M. A., SILVA, J. J. N., THIEMANN, O. H., OLIVA, G., ANDRICOPULO, A. D. Quimioterapia da doença de Chagas: estado da arte e perspectivas no desenvolvimento de novos fármacos. *Química Nova* **32**: 2444 – 2457, 2009.

DING, L., LUI, B., QI, L., ZHOU, Q., HOU, Q., LI, J., ZHANG, Q. Antiproliferation, cell cycle arrest and apoptosis induced by a natural xanthone from *Gentianopsis paludosa* Ma, in human promyelocytic leukemia cell line HL-60 cells. *Toxicology in Vitro* **23**: 408 – 417, 2009.

DOBHAL, M. P., LI, G., GRYSHUK, A., GRAHAM, A., BHATANAGER, A. K., KHAJA, S. D., JOSHI, Y. C., SHAMA, M. C., OSEROFF, A., PANDEY, R. K. Structural modifications of plumieride isolated from *Plumeria bicolor* and effect of these modifications on *in vitro* anticancer activity. *Journal of Organic Chemistry* **69**: 6165 – 6172, 2004.

DODEAN, R. A., KELLY, J. X., PEYTON, D., GARD, G. L., RISCOE, M. K., WINTER, R. W. Synthesis and heme-binding correlation with antimalarial activity of 3,6-bis-(ω -*N,N*-diethylaminoethoxy)-4,5-difluoroxanthone. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **16**: 1174 – 1183, 2008.

DONALD, P., R. & DIACON, A. H. The early bactericidal activity of anti-tuberculosis drugs: a literature review. *Tuberculosis* **88**: S75 – S83, 2008.

EASTON, C. J., EDWARDS, A. J., McNABB, S. B., MERRETT, M. C., O'CONNELL, J. L., SIMPSON, G. W., SIMPSON, J. S., WILLIS, A. C. Allylic halogenation of unsaturated amino acids. *Organic and Biomolecular Chemistry* **1**: 2492 – 2498, 2003.

ELIX J, A., YU, J., TONSBORG, T. 4-*O*-methylhiscic acid and 5-*O*-acetyl-4-*O*-methylhiscic acid, two new lichen tridepsides. *Australian Journal of Chemistry* **44**: 157 – 163, 1991.

EUBANKS, L. M., ROGERS, C. J., BEUSCHER IV, A. E., KOOB, G. F., OLSON, A. J., DICKERSON, T. J., JANDA, K. D. A molecular link between the active component of *Marijuana* and Alzheimer's disease pathology. *Molecular Pharmaceutics* **3(6)**: 773 – 777, 2006.

GOODELL, J. R., MADHOK, A. A., HIASA, H., FERGUSON, D. M. Synthesis and evaluation of acridine- and acridone-based anti-herpes agents with topoisomerase activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **14**, 5467 - 5480, 2006.

GROENEWOUD, P. W. G. & ROBINSON, R. Synthesis of bicuculline, Part I. *Journal of the Chemical Society* : 199 – 202, 1936.

GUNNES, S., ROMMING, C., UNDHEIM, C. Selective substitutions in the C10-methyl group in erythromycin derivatives. *Tetrahedron* **62**: 6090 – 6099, 2006.

HAMANO, K., KINOSHITAOKAMI, M., HEMMI, A., SATO, A., HISAMOTO, M., MATSUDA, K., YODA, K., HARUYAMA, H., HOSOYA, T., TANZAWA, K. Folipastatin, a new depsidone compound from *Aspergillus unguis* as an inhibitor of phospholipase A-2 – taxonomy, fermentation, isolation, structure determination and biological properties. *Journal of Antibiotics* **45** (8): 1195-1201, 1992.

HAY, A., AUMOND, M., MALLET, S., DUMONTET, V., LITAUDON, M., RONDEAU, D., RICHOMME, P. Antioxidant xanthenes from *Garcinia vieillardii*. *Journal of Natural Products* **67**: 707 - 709, 2004.

HAY, A., MERZA, J., LANDREAU, A., LITAUDON, M., PAGNIEZ, F., LE PAPE, P., RICHOMME, P. Antileishmanial polyphenols from *Garcinia viellardii*. *Fitoterapia* **79**: 42 – 46, 2008.

HIDALGO, M. E., FERNANDEZ, E., QUILHOT, W., LISSI, E. Antioxidant activity of depsides and depsidones. *Phytochemistry* **37** (6): 1585-1587, 1994.

HONDA, N. K., PAVAN, F. R., COELHO, R. G., LEITE, S. R. A., MICHELETTI, A. C., LOPES, T. I. B., MISUTSU, M. Y., BEATRIZ, A., BRUM, R. L., LEITE, C. Q. F. Antimycobacterial activity of lichen substances. *Phytomedicine* **17**: 328 – 332, 2010.

HONDA, N. K. e VILEGAS, W. A química dos líquens. *Química Nova* **21**: 110 - 125, 1998.

HUNECK, S. The significance of lichens and their metabolites. *Naturwissenschaften* **86**: 559 – 570, 1999.

IGNATUSHCHENKO, M. V., WINTER, R. W., RISCOE, M. Xanthenes as antimalarial agents: stage of specificity. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* **62**: 77 – 81, 2000.

INGRASSIA, L., LEFRANC, F., DEWELLE, J., POTTIER, L., MATHIEU, V., SPIEGL-KREINECKER, S., SAUVAGE, S., YAZIDI, M., DEHOUX, M., BERGER, W., QUAQUEBEKE, E., KISS, R. Structure-activity relationship analysis of novel derivatives of narciclasine (an Amaryllidaceae isocarbostryl derivative) as potential anticancer agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **52**: 1100 – 1114, 2009.

INGOLFSDOTTIR, K., CHUNG, G. A. C., SKULASON, V. G., GISSURARSON, S. R., VILHELMSDOTTIR, M. Antimycobacterial activity of lichen metabolites in vitro. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* **6** (2): 141 – 144, 1998.

ISAKA, M., JATURAPAT, A., RUKSEREE, K., DANWISSETKANJANA, K., TANTICHAROEN, M., THEBTARANONTH, Y. Phomoxanthonones A and B, novel xanthone dimmers from the endophytic fungus *Phomopsis* species. *Journal of Natural Products* **64**: 1015 – 1018, 2001.

ITO, C., ITOIGAWA, M., MISHINA, Y., TOMIYASU, H., LITAUDON, M., COSSON, J., MUKAINAKA, T., TOKUDA, H., NISHINO, H., FURUKAWA, H. Cancer chemopreventive agents, New depsidones from *Garcinia* plants. *Journal of Natural Products* **64**: 147-150, 2001.

JANIN, Y. L. Antituberculosis drugs: Ten years of research. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **15**: 2479 – 2513, 2007.

KELLY, J. X., IGNATUSHCHENKO, V., BOUWER, H. G., PEYTON, D. H., HINRICHS, D. J., WINTER, R. W., RISCOE, M. Antileishmanial drug development: exploitation of parasite heme dependency. *Molecular & Biochemical Parasitology* **126**: 43 – 49, 2003.

KOGAN, N. M., RABINOWITZ, R., LEVI, P., GIBSON, D., SANDOR, P., SCHLESINGER, M., MECHOULAM, R. Synthesis and antitumor activity of quinonoid derivatives of cannabinoids. *Journal of Medicinal Chemistry* **47**: 3800 – 3806, 2004.

KOKUBUN T., SHIU W. K. P., GIBBONS S. Inhibitory activities of lichen-derived compounds against methicillin- and multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. *Planta Medica* **73**: 176 – 179, 2007.

KOLOKYTHAS, G., KOSTAKIS, I. K., POULI, N., MARAKOS, P., SKALTOUNIS, A-L., PRATSINIS, H. Design and synthesis of some new pyranoxanthenone aminoderivatives with cytotoxic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **12**: 1443 – 1446, 2002.

KOSTAKIS, I., GHIRTIS, K., POULI, N., MARAKOS, P., SKALTSOUNIS, A., LEONCE, S., CAIGNARD, D. H., ATASSI, G. Synthesis and cytotoxic activity of 2-dialkylaminoethylamino substituted xanthenone and thioxanthenone derivatives. *Il Farmaco* **55**: 455 – 460, 2000.

KOZUBEK, A. & TYMAN, J. H. P. *Studies in Natural Products Chemistry*, vol, 30, *Bioactive Natural Products*. Ed, Atta-ur-Rahman, Elsevier, 2005.

KUBINYI, H. <http://www.kubinyi.de/sp01.pdf>, acessado em 21 de agosto de 2008.

KUMAR, S. K. C. & MÜLLER, K. Lichen metabolites, 1. Inhibitory action against leukotriene b₄ biosynthesis by a non-redox mechanism. *Journal of Natural Products* **62**: 817 – 820, 1999.

KUMAR, S. K. C. & MÜLLER, K. Depsides as non-redox inhibitors of leukotriene B₄ biosynthesis and HaCaT cell growth, 2. Novel analogues of obtusatic acid. *European Journal of Medicinal Chemistry* **35**: 405 – 411, 2000.

LEE, K. Current developments in the discovery and design of new drug candidates from plant natural product leads. *Journal of Natural Products* **67**: 273 – 283, 2004.

LENTA, B. N., VONTHRON-SÉNÉCHEAU, C., WENIGER, B., DEVKOTA, K. P., NGOUPAYO, J., KAISER, M., NAZ, Q., CHOUDHARY, M. I., TSAMO, E., SEWALD, N. Leishmanicidal and cholinesterase inhibiting activities of phenolic compounds from *Allanblackia monticola* and *Symphonia globulifera*. *Molecules* **12**: 1548 – 1557, 2007.

LIMA, R. M. C., NASCIMENTO, S. C., PEREIRA, E. C., SILVA, N. H., HONDA, N. K., DEVINCENZIE, I. A. A., ALVES, R. C. Estudo preliminar da ação antineoplásica de substâncias liquênicas. *XIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil*: 131, 1996.

LIN, K., FANG, S., HUNG, C., SHIEH, B., YANG, S., TENG, C., LIN, C. Synthesis, antiplatelet and vasorelaxing activities of xanthone derivatives. *Archiv der Pharmazie* **342**: 19 – 26, 2009.

LIU, W., GUAN, Z., SINGH, S. B. A new method for the synthesis of 1,4,5-oxadiazocinas and its applications in the structure modification of natural products. *Tetrahedron Letters* **46**: 8009 – 8012, 2005.

MACAULEY, P., SPANGGORD, R., CHRISMAN, W., LIM, P., ELLIS, W. Chromatographic separations and NMR characterization of the isomers of MMB-4, a bis-(pyridiniumaldoxime). *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* **49**: 889 – 894, 2009.

MAHMOOD, A., ROBINSON, G. E., POWELL, L. An improved oxidation of an alcohol using aqueous permanganate and phase-transfer catalyst. *Organic Process Research & Development* **3**: 363 – 364, 1999.

MARONA, H., PEKALA, E., ANTKIEWICZ-MICHALUK, L., WALCZAK, M., SZNELER, E. Anticonvulsant activity of some xanthone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **16**: 1234 - 1244, 2008.

MARONA, H., SZKARADEK, N., RAPACZ, A., FILIPEK, B., DYBALA, M., SIWEK, A., CEGLA, M., SZNELER, E. Preliminary evaluation of pharmacological properties of some xanthone derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **17**: 1345 - 1352, 2009a.

MARONA, H., SZKARADEK, N., KARCZEWSKA, E., TROJANOWSKA, D., BUDAK, A., BOBER, P., PRZEPIÓRKA, W., CEGLA, M., SZNELER, E. Antifungal and antibacterial activity of the newly synthesized 2-xanthone derivatives. *Archiv der Pharmazie* **342**: 9 – 18, 2009b.

MECHOULAM, R., BRAUM, P., GAONI, Y. Synthesis of Δ^1 -tetrahydrocannabinol and related cannabinoids. *Journal of the American Chemical Society* **94**: 6159 – 6165, 1972.

MICHELETTI, A. C., BEATRIZ, A., LIMA, D. P., HONDA, N. K., PESSOA, C. O., MORAES, M. O., LOTUFO, L. V., MAGALHÃES, H. I. F., CARVALHO, N. C. P. Constituintes químicos de *Parmotrema lichexanthonicum* Eliasaro & Adler – isolamento, modificações estruturais e avaliação das atividades antibiótica e citotóxica. *Química Nova*, **32**: 12-20, 2009.

MOLINAR-TORIBIO, E., GONZÁLES, J., ORTEGA-BARRÍA, E., CAPSON, T. L., COLEY, P. D., KURSAR, T. A., McPHAIL, K., CUBILLA-RIOS, L. Antiprotozoal Activity Against *Plasmodium falciparum* and *Trypanosoma cruzi* of Xanthones Isolated from *Chrysochlamys tenuis*. *Pharmaceutical Biology* **44**: 550 – 553, 2006.

MONKS, A., SCUDIERO, D., SKEHAN, P., SHOEMAKER, R., PAULL, K., VISTICA, D., HOSE, C., LANGLEY, J., CRONISE, P., VAIGRO-WOLFF, A., GRAY-GROODICH, M., CAMPBELL, H., MAYO, J., BOYD, M. Feasibility of a high-flux anticancer drug screen using a diverse panel of cultured human cell lines. *Journal of the National Cancer Institute* **83**: 757 – 766, 1991.

MUHAMMAD, I., LI, X., DUMBAR, D. C., ELSOHLY, M. A., KHAN, I. A, Antimalarial (+)-*trans*-hexahydrodibenzopyran derivatives from *Machaerium multiflorum*. *Journal of Natural Products* **64**: 1322 – 1326, 2001.

MUHAMMAD, I., LI, X., JACOB, M. R., TEKWANI, B. L., DUMBAR, D. C., FERREIRA, D. Antimicrobial and antiparasitic (+)-*trans*-hexahydrodibenzopyran and analogues from *Machaerium multiflorum*. *Journal of Natural Products* **66**: 804 - 809, 2003.

MÜLLER, K. Pharmaceutically relevant metabolites from lichens. *Applied Microbiology and Biotechnology* **56**: 9 - 16, 2001.

NAMDAUNG, U., AROONRERK, N., SUKSAMRARN, S., DANWISSETKANJANA, K., SAENBOONRUENG, J., ARJCHOMPHU, W., SUKSAMRARN, A. Bioactive constituents of the root bark of *Artocarpus rigidus* subsp. *Rigidus*. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **54**: 1433 – 1436, 2006.

NASCIMENTO, F. B., POELHSITZ, G. V., PAVAN, F. R., SATO, D. N., LEITE, C. Q. F., SELISTRE-DE-ARAÚJO, H. S., ELLENA, J., CASTELLANO, E. E., DEFLON, V. M., BATISTA, A. A. Synthesis, characterization, X-ray structure and in vitro antimycobacterial and antitumoral activities of Ru(II) phosphine/diimine complexes containing the “SpymMe2” ligand, SpymMe2 = 4,6-dimethyl-2-mercaptopyrimidine. *Journal of Inorganic Biochemistry* **102**: 1783 – 1789, 2008.

NEAMATI, N., HONG, H., MAZUMDER, A., WANG, S., SUNDER, S., NICKLAUS, M. C., MILNE, G. W. A., PROSKA, B., POMMIER, Y. Depsides and depsidones as inhibitors of HIV-1 integrase: discovery of novel inhibitors through 3D database searching. *Journal of Medicinal Chemistry* **40**: 942 - 951, 1997.

NGOUELA, S., LENTA, B. N., NOUNGOUE, D. T., NGOUPAYO, J., BOYOM, F. F., TSAMO, E., GUT, J., ROSENTHAL, P. J., CONNOLLY, J. D. Anti-plasmodial and antioxidant activities of constituents of the seed shells of *Symphonia globulifera* Linn. *Phytochemistry* **67**: 302 – 306, 2006.

NGOUPAYO, J., TABOPTA, T. K., ALI, M. S., TSAMO, E. α -glucosidase inhibitors from *Garcinia brevipedicellata* (Clusiaceae). *Chemical & pharmaceutical bulletin* **56**: 1466 – 1469, 2008.

NISSEN, L., ZATTA, A., STEFANINI, I., GRANDI, S., SGORBATI, B., BIAVATI, B., MONTI, A. Characterization and antimicrobial activity of essential oils of industrial hemp varieties (*Cannabis sativa* L.). *Fitoterapia* **81**: 413 – 419, 2010.

NOVAK, J., ZITTERL-EHLSEER, K., DEANS, S. G., FRANZ, C.M. Essential oils of different cultivars of *Cannabis sativa* L. and their antimicrobial activity. *Flavor and Fragrance Journal* **16**: 259 – 262, 2001.

NÚÑEZ, M. B., MAGUNA, F. P., OKULIKA, N. B., CASTRO E. A. QSAR modeling of the MAO inhibitory activity of xanthenes derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **14**: 5611–5617, 2004.

OLIVEIRA, K. T. *Estudos sintéticos e teóricos sobre anulenos e baquenolidas. Tese do curso de Doutorado em Ciências, área de concentração: Química/ FFCL/USP – Ribeirão Preto, 2006.*

OZTURK, T., ERTAS, E., MERT, O. Use of Lawesson's reagent in organic syntheses. *Chemical Reviews* **107**: 5210 – 5278, 2007.

PAHARI, P. & ROHR, J. Total synthesis of psoralidin, an anticancer natural product. *Journal of Organic Chemistry* **74**: 2750 – 2754, 2009.

PALMEIRA, A., PAIVA, A., SOUSA, E., SECA, H., ALMEIDA, G. M., LIMA, R. T., FERNANDES, M. X., PINTO, M., VASCONCELOS, M. H. Insights into the in vitro antitumor mechanism of action of a new pyranoxanthone. *Chemical Biology & Drug Design* **76**: 43 – 58, 2010.

PALOMINO, J., MARTIN, A., CAMACHO, M., GUERRA, H., SWINGS, J., PORTAELS, F. Resazurin microtiter assay plate: simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **46**: 2720 – 2722, 2002.

PAVAN, F. R., MAIA, P. I. S., LEITE, S. R. A., DEFLON, V. M., BATISTA, A. A., SATO, D. N., FRANZBLAU, S. G., LEITE, C. Q. F. Thiosemicarbazones, semicarbazones, dithiocarbazates and hydrazide/ hydrazones: anti- *Mycobacterium tuberculosis* activity and cytotoxicity. *European Journal of Medicinal Chemistry* **45**: 1 – 8, 2010.

PERMANA, D., LAJIS, N. H., MACKEEN, M. M., ALI, A. M., KITAJIMA, M., TAKAYAMA, H. Isolation and bioactivities of constituents of the roots of *Garcinia atroviridis*. *Journal of Natural Products* **64**: 976 - 979, 2001.

PERMANA, D., ABAS, F., MAULIDIANI, SHAARI, K., STANSLAS, J., ALI, A. M., LAJIS, N. H. Atroviridone B, a new prenylated depsidone with cytotoxic property from the roots of *Garcinia atroviridis*. *Zeitschrift fuer Naturforschung, C: Journal of Biosciences* **60** (7/8): 523-526, 2005.

PERRIN, D. D. & ARMAREGO, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 3rd edition, Pergamon Press, 1998.

PIAZZI, L., BELLUTI, F., BISI, A., GOBBI, S., RIZZO, S., BARTOLINI, M., ANDRISANO, V., RECANATINI, M., RAMPA, A. Cholinesterase inhibitors: SAR and inhibitory activity of 3-[ω -(benzylmethylamino)alkoxy] xanthen-9-ones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **15**: 575 - 585, 2007.

PICKERT, M., SCHAPER, K. J., FRAHM, A. W. Substituted xanthenes as antimycobacterial agents, part 2: antimycobacterial activity. *Archiv der Pharmazie* **331**: 193 – 197, 1998.

PINHEIRO, L., NAKAMURA, C. V., DIAS FILHO, B. P., FERREIRA, A. G., YOUNG, M. C. M., CORTEZ, D. A. G. Antibacterial Xanthenes from *Kielmeyera variabilis* Mart (Clusiaceae). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz* **98**: 549 – 552, 2003.

PINTO, M. M. M., SOUSA, M. E., NASCIMENTO, M. S. J. Xanthone derivates: new insights in biological activities. *Current Medicinal Chemistry* **12** (21): 2617-2638, 2005.

PONTIUS, A., KRICK, A., KEHRAUS, S., BRUN, R., KÖNIG, G. M. Antiprotazoal activities of heterocyclic-substituted xanthenes from the marine-derived fungus *Chaetomium* sp. *Journal of Natural Products* **71**: 1579 – 1584, 2008).

PORTELA, C., AFONSO, C. M. M., PINTO, M. M. M., LOPES, D., NOGUEIRA, F., ROSÁRIO, V. Synthesis and antimalarial properties of new chloro-9H-xanthenes with an aminoalkyl side chain. *Chemistry & Biodiversity* **4**: 1508 – 1519, 2007.

PROSKA, B., STURIDIKOVÁ, M., PRONAYOVÁ, N., LIPTAJ, T. (-)-Usnic acid and its derivatives. Their inhibition of fungal growth and enzyme activity. *Pharmazie* **51**: 195-196, 1996.,

RAMPA, A., BISI, A., VALENTI, P., RECANATINI, M., CAVALLI, A., ANDRISANO, V., CAVRINI, V., FIN, L., BURIANI, A., GIUSTI, P. Acetylcholinesterase inhibitors: synthesis and structure-activity relationships of ω -[N-methyl-N-(3-alkylcarbamoylphenyl)-methyl]aminoalkoxyheteroaryl derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry* **41**: 3976 – 3986, 1998.

RANKOVIĆ, B., MIŠIĆ, M., SUKDOLAK, S. Evaluation of antimicrobial activity of the lichens *Lisallia pustulata*, *Parmelia sulcata*, *Umbilicaria crustulosa* and *Umbilicaria cylindrical*. *Microbiology* **76**: 723 – 727, 2007.

RECHT, L. D., SALMONSEN, R., ROSETTI, R., JANG, T., PIPIA, G., KUBIATOWSKI, T., KARIM, P., ROSS, A. H., ZURIER, R., LITOFISKY, N. S., BURSTEIN, S. Antitumor effects of ajulemic acid (CT3), a synthetic noN-psychoactive cannabinoid. *Biochemical Pharmacology* **62**: 755 – 763, 2001.

RUKACHAISIRIKUL, V., TADPETCH, K., WATTHANAPHANIT, A., SAENGSAE, N., PHONGPAICHIT, S. Benzopyran, biphenyl, and tetraoxygenated xanthone derivatives from the twigs of *Garcinia nigrolineata*. *Journal of Natural Products* **68**: 1218 -1221, 2005.

SALA, T. & SARGENT, M. V. Depsidone synthesis, part 16. Benzophenone-grisa-3',5'-diene-2', 3-dione - depsidone interconversion: a new theory of depsidone biosynthesis. *Journal of the American Chemical Society – Perkin I* **3**: 855 – 869, 1981a.

SALA, T. & SARGENT, M. V. Depsidone synthesis, Part 17. The photochemistry of grisa-3',5'-diene-2', 3-dione. *Journal of the American Chemical Society – Perkin I* **3**: 870 – 873, 1981b.

SALA, T. & SARGENT, M. V. Depsidone synthesis, part 18. Diidronidulin. *Journal of the American Chemical Society – Perkin I* **3**: 874 – 876, 1981c.

SALA, T. & SARGENT, M. V. Depsidone synthesis, part 19. Some β -orcinol depsidones. *Journal of the American Chemical Society – Perkin I* **3**: 877 – 882, 1981d.

SANTOS, L. C., HONDA, N. K., CARLOS, I. Z., VILEGAS, W. Intermediate reactive oxygen and nitrogen from macrophages induced by Brazilian lichens. *Fitoterapia* **75**: 473 – 479, 2004.

SENTHILKUMAR, P., DINAKARAN, M., BANERJEE, D., DEVAKARAN, R. V., YOGESWARI, P., CHINA, A., NAGARAJA, V., SRIRAM, D. Synthesis and antimycobacterial evaluation of newer 1-cyclopropyl-1,4-dihydro-6-fluoro-7-(substituted secondary amino)-8-methoxy-5-(sub)-4-oxoquinoline-3-carboxylic acids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **16**: 2558 – 2569, 2008.

SHARMA, R. K., REDDY, R. P., TEGGE, W., JAIN, R. Discovery of Trp-His and His-Arg analogues as new structural classes of short antimicrobial peptides. *Journal of Medicinal Chemistry* **52**: 7421 - 7431, 2009.

SHEN, R., WANG, P., TANG, N. Cytotoxic Activity and DNA-binding Properties of Xanthone Derivatives. *Journal of Fluorescence* **20**: 1287 – 1297, 2010.

SHIBATA, S. & MIURA, Y. Antibacterial effects of lichen substances, II - Studies on didimic acid and related compounds. *Japan Medical Journal of Sciences in Biology* **2**: 22-24, 1948.

SITTISOMBUT, C., BOUTEFNOUCHET, S., VAN-DUFAT, H. T., TIAN, W., MICHEL, S., KOCH, M., TILLEQUIN, F., PFEIFFER, B., PIERRÉ, A. Synthesis and cytotoxic activity of benzo[a]pyrano[3,2-*h*] and [2,3-*i*]xanthone analogues of psorospermine, acronycine, and benzo[a]acronycine. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **54**: 113 – 1118, 2006.

SKEHAN, P., STORENG, R., SCUDIERO, D., MONKS, A., MCMAHON, J., VISTICA, D., WARREN, J. T., BOKESCH, H., KENNEY, S., BOYD, M. R. New Colorimetric Cytotoxicity Assay for Anticancer-Drug Screening. *Journal of the National Cancer Institute* **82**: 1107 – 1112, 1990.

SOUSA, D. P., SCHEFER, R. R., BROCKSOM, U., BROCKSON, T. J. Synthesis and antidepressant evaluation of three para-benzoquinone mono-oximes and their oxy derivatives. *Molecules*, **11**: 148-155, 2006.

SOUSA, E., PAIVA, A., NAZARETH, N., GALES, L., DAMAS, A. M., NASCIMENTO, M. S. J., PINTO, M. Bromoalkoxyxanthenes as promising antitumor agents: Synthesis, crystal structure and effect on human tumor cell lines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **44**: 3830 – 3835, 2009.

SRIVASTAVA, V., NEGI, A. S., KUMAR, J. K., GUPTA, M. M., KHANUJA, S. P. S. Plant-based anticancer molecules; a chemical and biological profile of some important leads. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **13**: 5892 – 5908, 2005.

SUKSAMRARN, S., SUWANNAPOCH, N., PHAKHODEE, W., THANUHIRANLERT, J., RATANANUKUL, P., CHIMNOI, N., SUKSAMRARN, A. Antimycobacterial activity of prenylated xanthenes from the fruits of *Garcinia mangostana*. *Chemical and Pharmaceutical bulletin* **51**: 857 – 859, 2003.

SZKARADEK, N., STACHURA, K., WASZKIELEWICZ, A. M., CEGLA, M., SZNELER, E., MARONA, H. Synthesis and antimycobacterial assay of some xanthone derivatives. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research* **65**: 21 – 28, 2008.

TAKAI, M., UEHARA, Y., BEISLER, J. A. Usnic acid derivatives as potential antineoplastic agents. *Journal of Medicinal Chemistry* **22**: 1380 – 1384, 1979.

THAKUR, G. A., DUELOS JR., R. I., MAKRIYANNIS, A. Natural cannabinoids: templates for drug discovery. *Life Sciences* **78**: 454 – 466, 2005.

THOMAS, G. Traduzido por Rumjaneck, F. D. *Química Medicinal – Uma Introdução*, Editora Guanabara Koogan S. A. 2003.

TOMASI, S., PICARD, S., LAIN, C., BABONNEAU, V., GOUJEON, A., URIAC, P. Solid-phase synthesis of polyfunctionalized natural products: application to usnic acid, a bioactive lichen compound. *Journal of Combinatorial Chemistry* **8**: 11 – 14, 2006.

TUBERCULOSIS DRUG SCREENING PROGRAM. Search for new drugs for treatment of tuberculosis. *Antimicrobial agents and Chemotherapy* **45**: 1943 – 1946, 2001.

TVERDOMED, S. N., DOGADINA, A. V., IONIN, B. I. Diposphono- and chlorophosphonobenzene-1,2-dicarboxylic acids. *Russian Journal of General Chemistry* **76**: 663 – 664, 2006.

VARACHE-LEMBÈGE, M., MOREAU, S., LARROUTURE, S., MONTAUDON, D., ROBERT, J., NUHRICH, A. Synthesis and antiproliferative activity of aryl- and heteroaryl-hydrazones derived from xanthone carbaldehydes. *European Journal of Medicinal Chemistry* **43**: 1336- 1343, 2008.

VERPOORTE, R. Exploration of nature's chemodiversity: the role of secondary metabolites as leads in drug development. *Drug Discovery Today* **3** (5): 232 - 238, 1998.

VIEIRA, L. M. M. & KIJJOA, A. Naturally-occurring xanthenes: recent developments. *Current Medicinal Chemistry* **12** (21): 2413-2446, 2005.

VOBLIKOVA, V. D., KOBRINA, N. S., GERASIMOVA, N. M., PAVLOVA, Z. N., DEM'YANOVA, G. F., MURYGINA, V. P., VOLOSOVA, L. I., MURONTSEV, G. S. A. New plant-growth regulator of microbial origin. *Khim. Prir. Soedin.* : 387 – 391, 1985.

VOOTURI, S. K., CHEUNG, C. M., RYBAK, M. J., FIRESTINE, S. M. Design, synthesis, and structure-activity relationships of benzophenone-based tetraamides as novel antibacterial agents. *Journal of Medicinal Chemistry*: **52**, 5020 – 5031, 2009.

WOO, S., JUNG, J., LEE, C., KWON, Y., NA, Y. Synthesis of new xanthone analogs and their biological activity test – cytotoxicity, topoisomerase II inhibition, and DNA cross-linking study. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **17**: 1163 – 1166, 2007.

WOO, S., KANG, D., KIM, J., LEE, C., LEE, E., JAHNG, Y., KWON, Y., NA, Y. Synthesis, cytotoxicity and topoisomerase II inhibition study of new thioxanthone analogs. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **29**: 471 – 474, 2008.

WROBLESKI, S. T., CHEN, P., HYNES Jr., J., LIN, S., NORRIS, D. J., PANDIT, C. R., SPERGEL, S., WU, H., TOKARSKI, J. S., CHEN, X., GILLOOLY, K. M., KIENER, P. A.,

McINTYRE, K. W., PATIL-KOOTA, V., SHUSTER, D. J., TURK, L. A., YANG, G., LEFTHERIS, K. Rational design and synthesis of an orally active indolopyridone as a novel conformationally constrained cannabinoid ligand possessing antiinflammatory properties. *Journal of Medicinal Chemistry* **46**: 2110 – 2116, 2003.

www.organic-chemistry.org/namedreactions/baeyer-villiger-oxidation.shtm, acessado em 10/04/2009.

www.pdamed.com.br/diciomed/pdamed_0001_14379.php, acessado em 27/05/2011.

www.vcclab.org/lab/alogps/start.html, acessado em 28/06/2011.

XU, Y., CHIANG, P., LAI, Y., VITTAL, J. J., WU, X., TAN, B. K. H., IMIYABIR, Z., GOH, S. Cytotoxic prenylated depsidones from *Garcinia parvifolia*. *Journal of Natural Products* **63**: 1361 - 1363, 2000.

YASUNAKA, K., ABE, F., NAGAYAMA, A., OKABE, H., LOZADA-PÉREZ, L., LÓPEZ-VILLAFRANCO, E., MUNIZ, E. E., AGUILAR, A., REYES-CHILPA, R. Antibacterial activity of crude extracts from Mexican medicinal plants and purified coumarins and xanthonones. *Journal of Ethnopharmacology* **97**: 293 - 299, 2005.

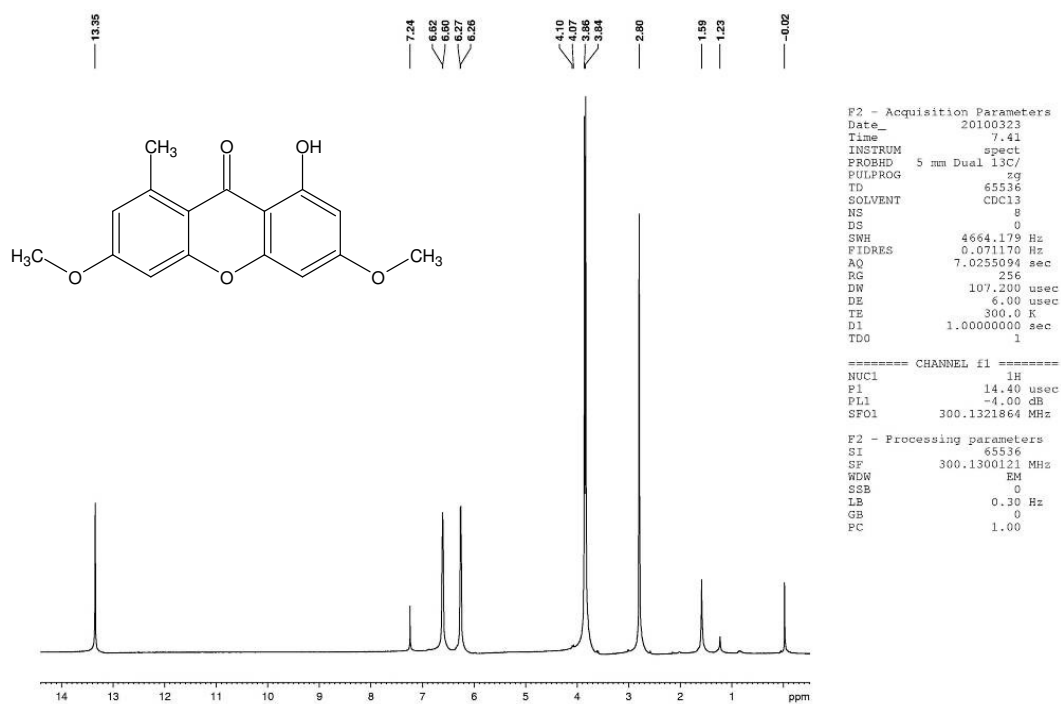
ZAMBERLAM, C. E. M. *Síntese total e avaliação biológica das citosporonas A-C: octacetídeos com potencial propriedade pesticida. Dissertação do curso de Mestrado em Química/ UFMS*, 2009.

ZHAN, Y., CHEN, H., LIU, J., ZHAO, B., HUANG, D., LI, G., XU, Q., ZHANG, M., WEIMER, B. C., CHEN, D., CHENG, Z., ZHANG, L., LI, Q., ZHENG, Z., SONG, S., HUANG, Y., YE, Z., SU, W., LIN, S. C., WU, Q. Cytosporone B is an agonist for nuclear orphan receptor Nur77. *Nature Chemical Biology* **4**: 548 – 556, 2008.

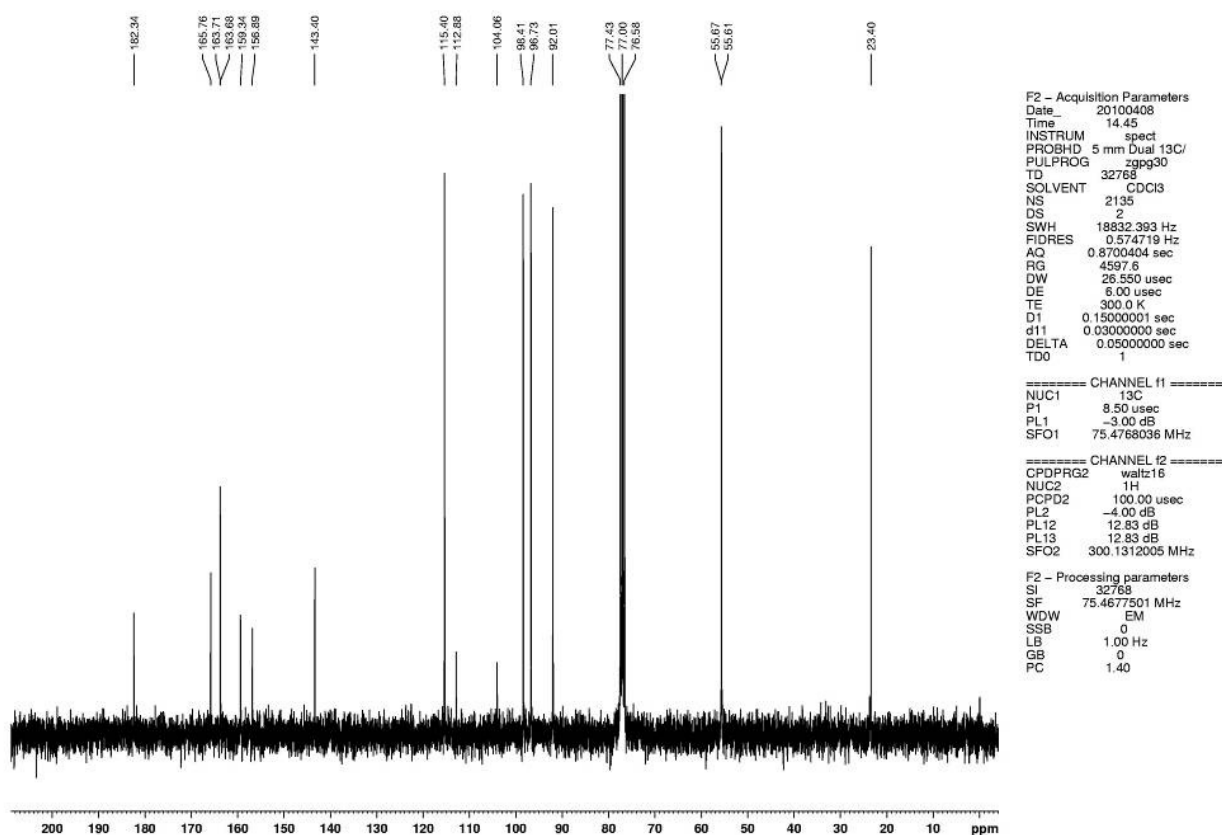
ZOU, J., JIN, D., CHEN, W., WANG, J., LIU, Q., ZHU, X., ZHAO, W. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors from *Calophyllum membranaceum*. *Journal of Natural Products* **68**: 1514 – 1518, 2005.

ANEXO I

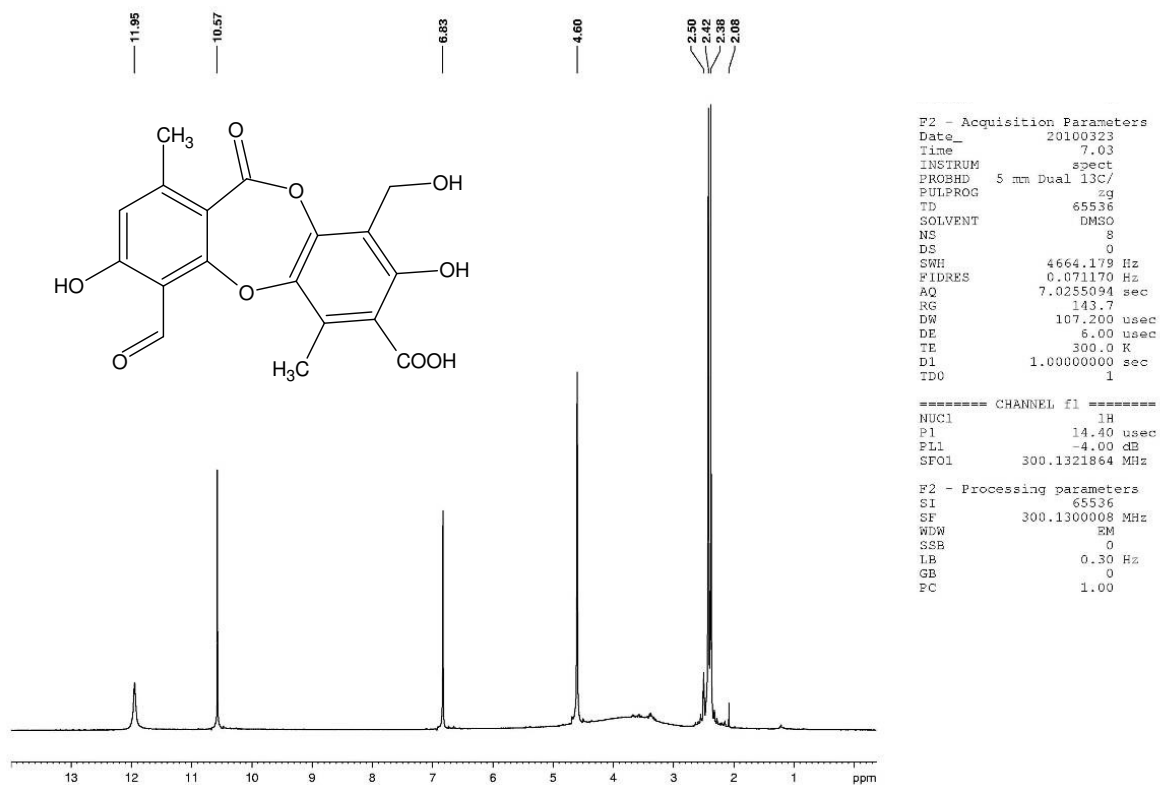
ESPECTROS DE RMN e EM DOS PRODUTOS NATURAIS
UTILIZADOS COMO MATERIAIS DE PARTIDA E SUBSTÂNCIAS
(PURAS) OBTIDAS POR MODIFICAÇÃO ESTRUTURAL



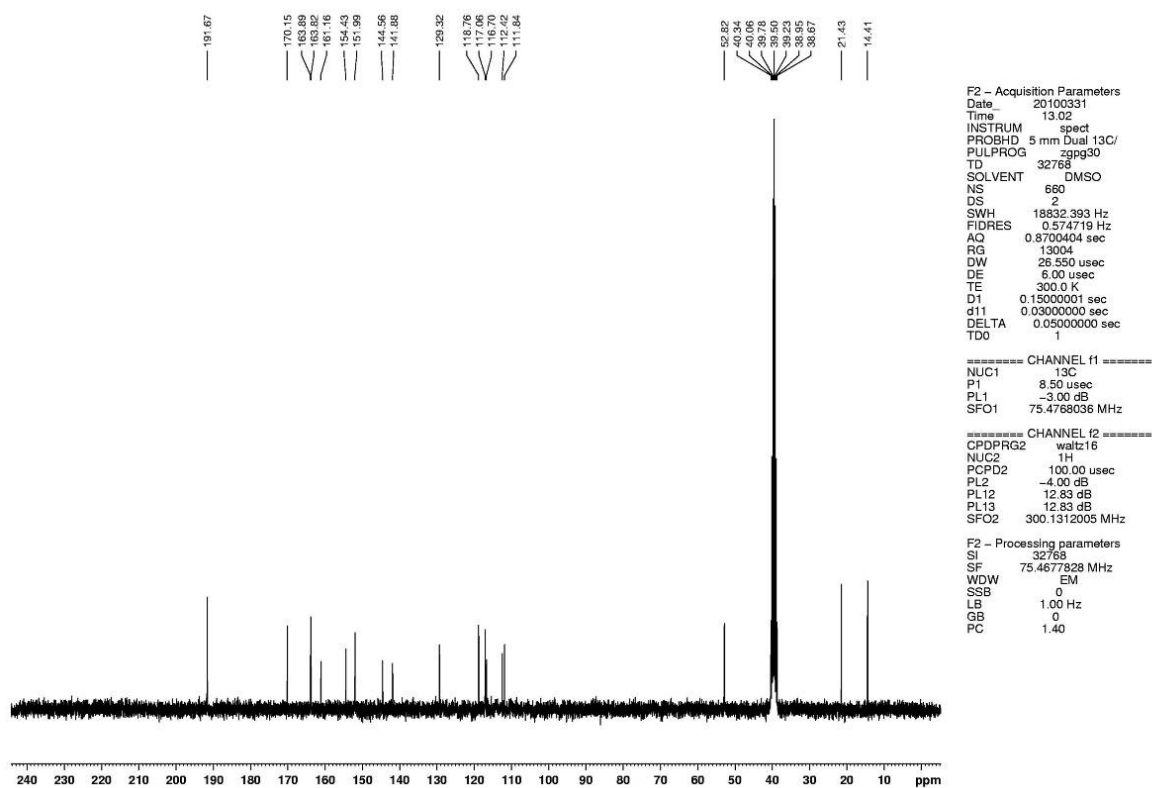
E1. Espectro de RMN de ^1H da liquexantona (23) em CDCl_3 .



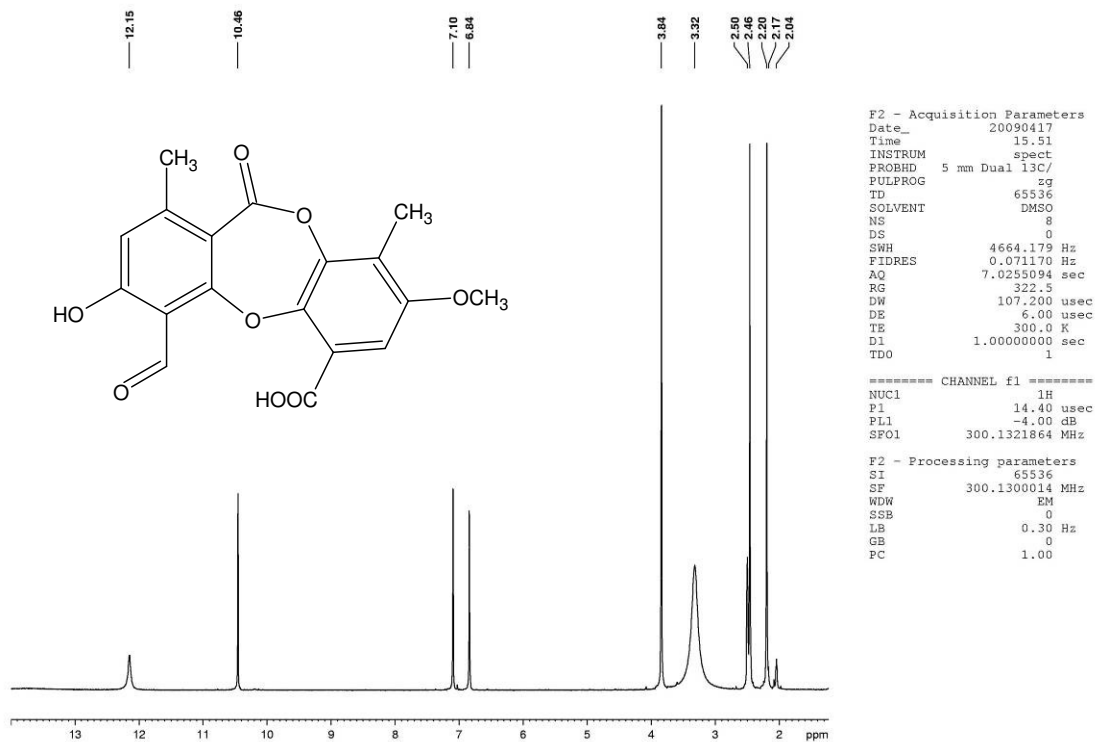
E2. Espectro de RMN de ^{13}C da liquexantona (23) em CDCl_3 .



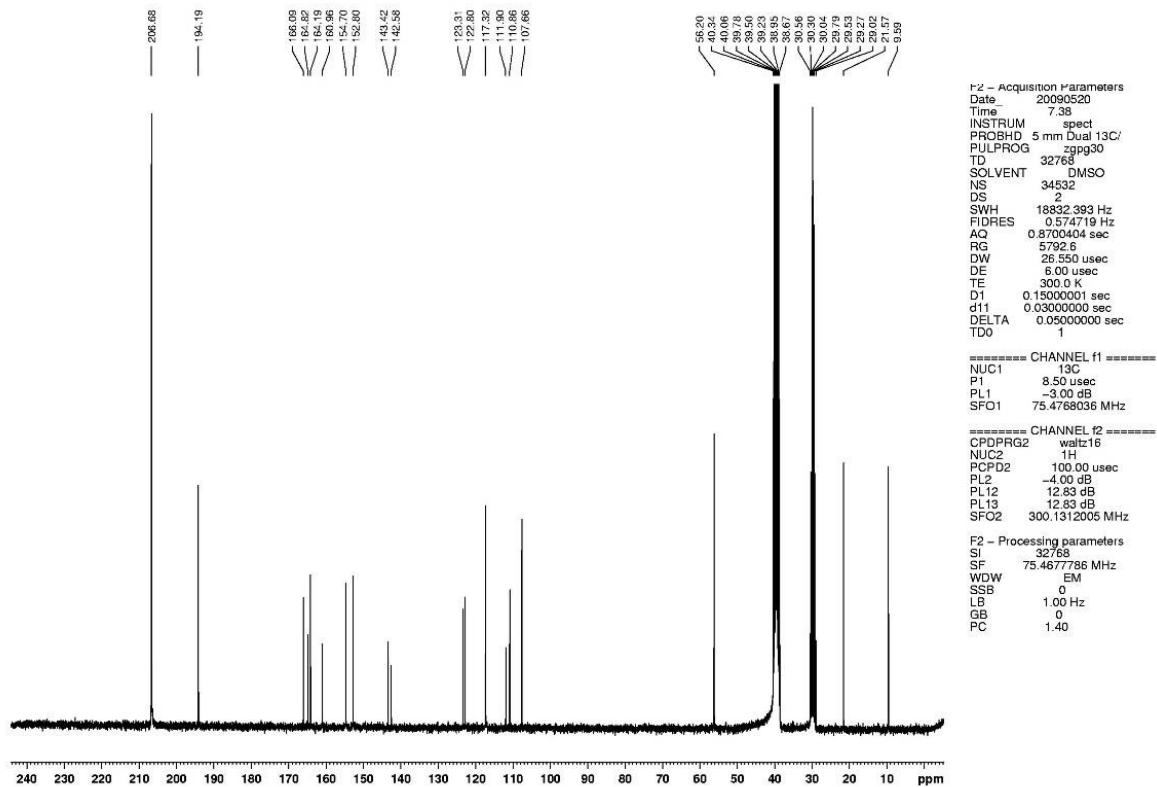
E3. Espectro de RMN de ¹H do ácido protocetrário (24) em DMSO-d₆.



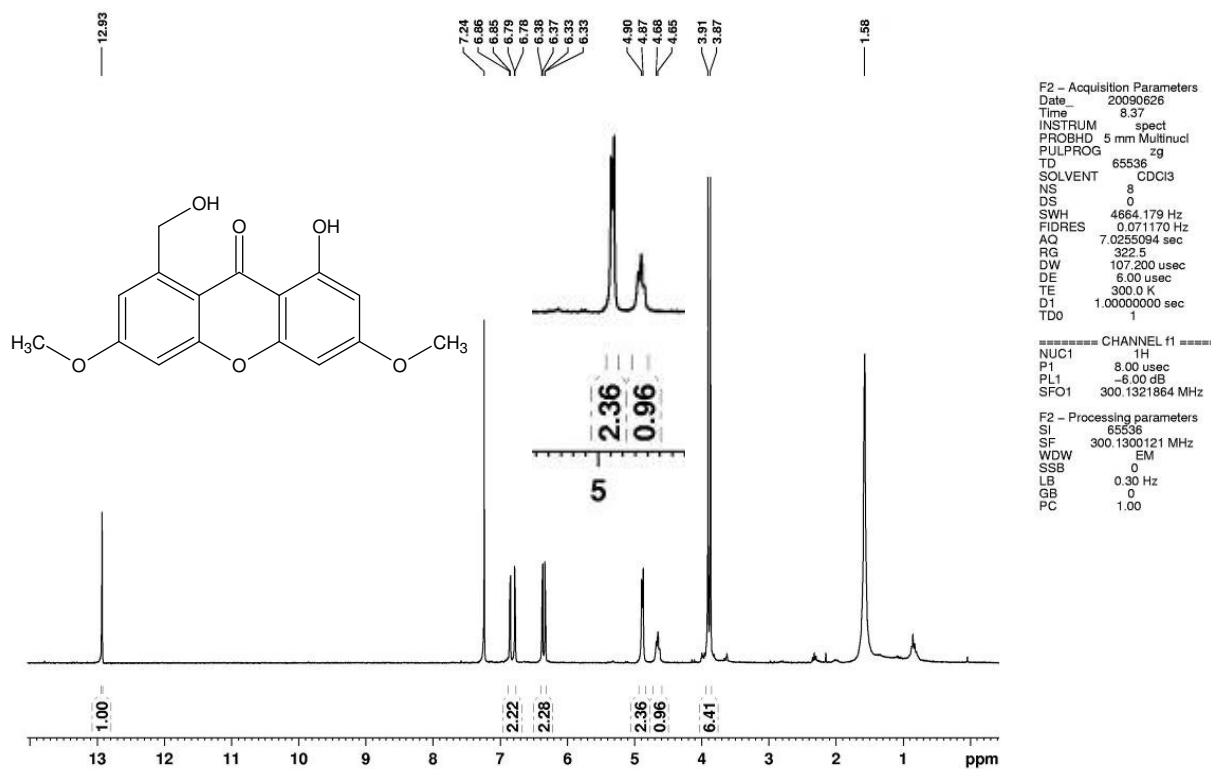
E4. Espectro de RMN de ¹³C do ácido protocetrário (24) em DMSO-d₆.



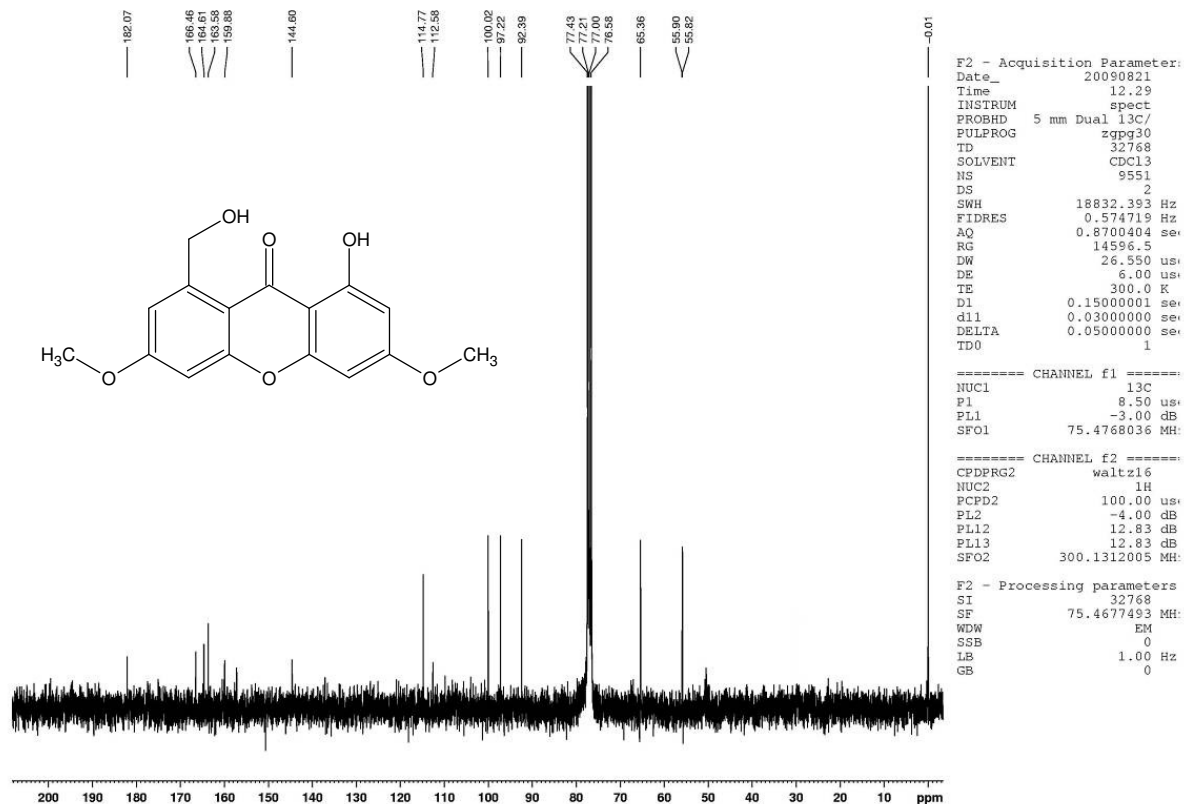
E5. Espectro de RMN de ¹H do ácido psorômico (25) em DMSO-d₆.



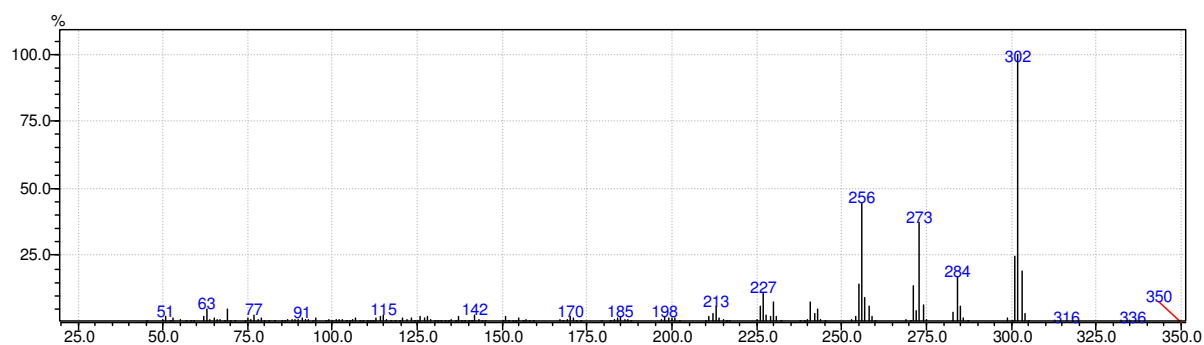
E6. Espectro de RMN de ¹³C do ácido psorômico (25) em DMSO-d₆.



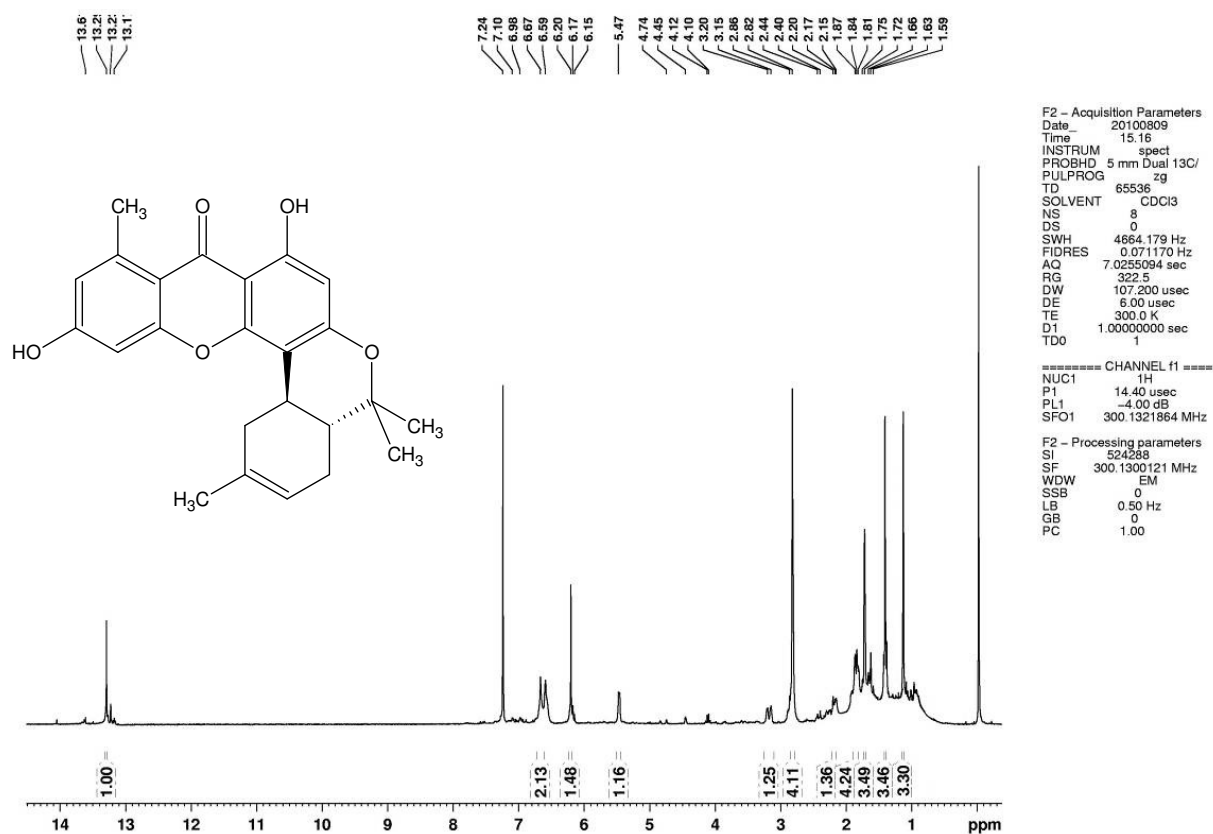
E7. Espectro de RMN de ^1H de 1-hidroxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9H-xanten-9-ona (33) em CDCl_3 .



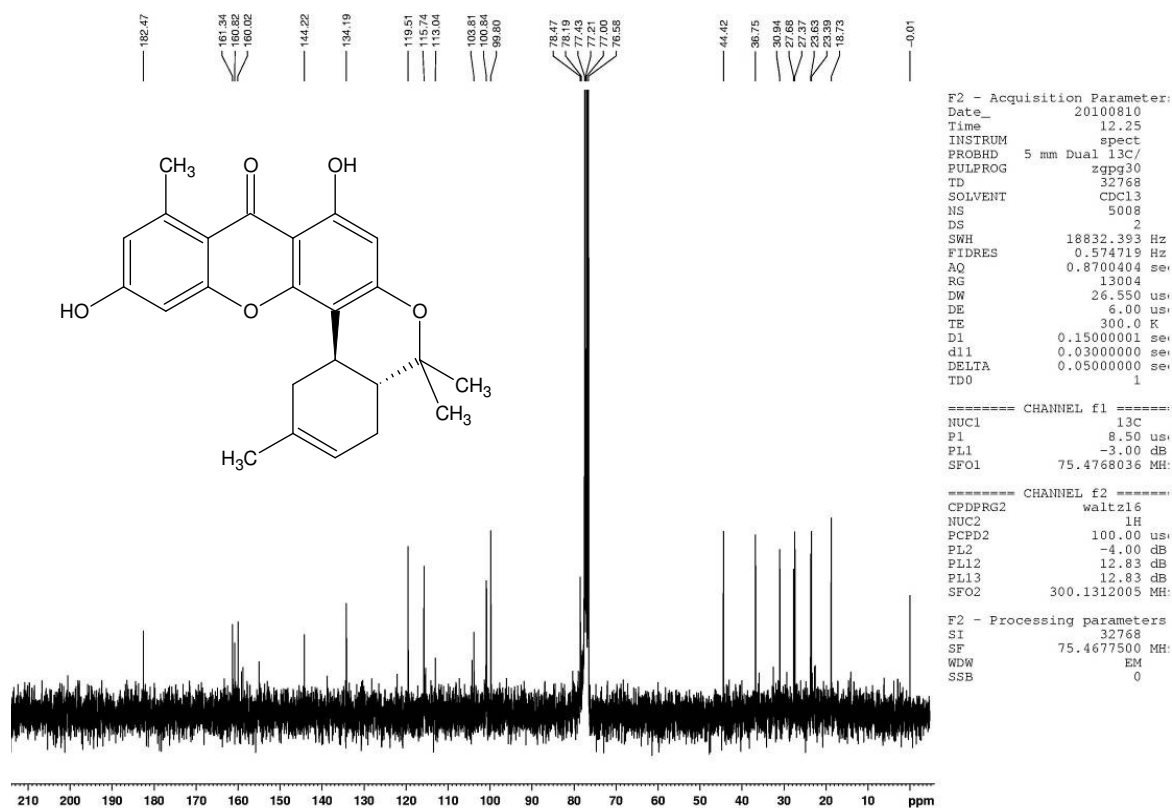
E8. Espectro de RMN de ^{13}C de 1-hidroxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9H-xanten-9-ona (33) em CDCl_3 .



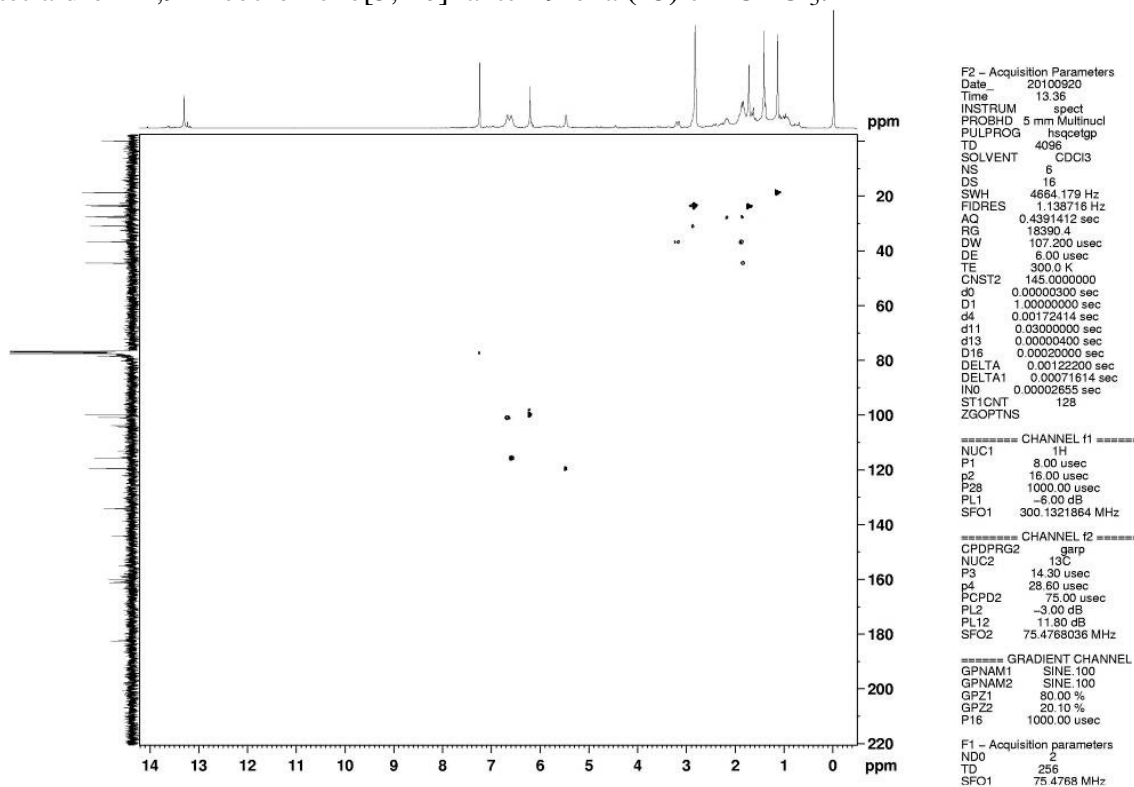
E9. Espectro de EM/ IE de 1-hidroxi-8-(hidroximetil)-3,6-dimetóxi-9H-xanten-9-ona (**33**).



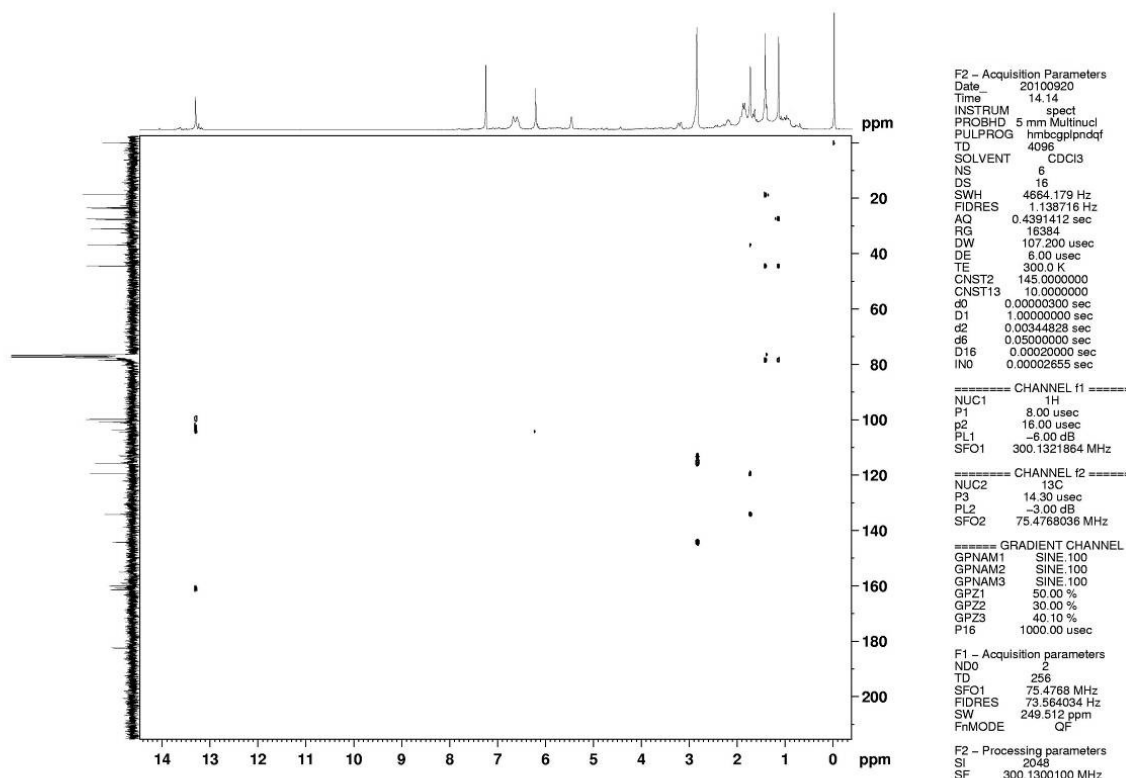
E10. Espectro de RMN de ^1H de (3'R,4'R)-1,6-diidroxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4H,9H-isocromeno[3,4-c]xanten-9-ona (**43**) em CDCl_3 .



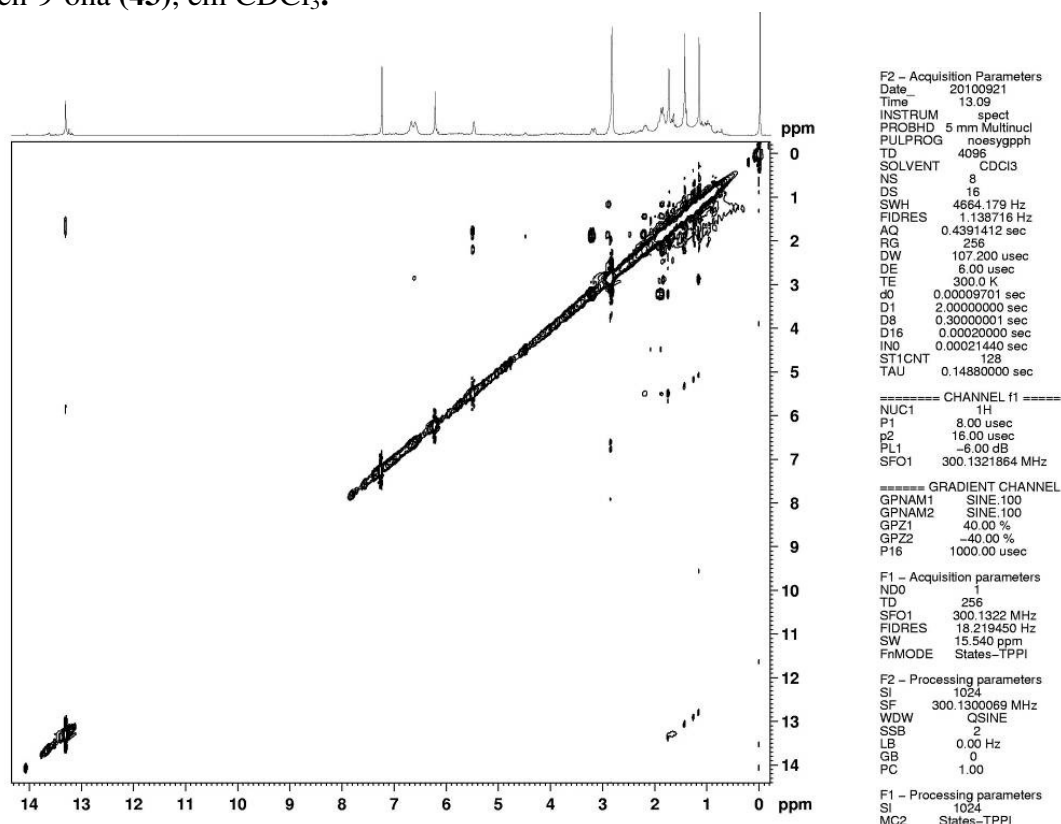
E11. Espectro de RMN de ^{13}C de (3'R,4'R)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4H,9H-isocromeno[3,4-c]xanten-9-ona (**43**) em CDCl_3 .



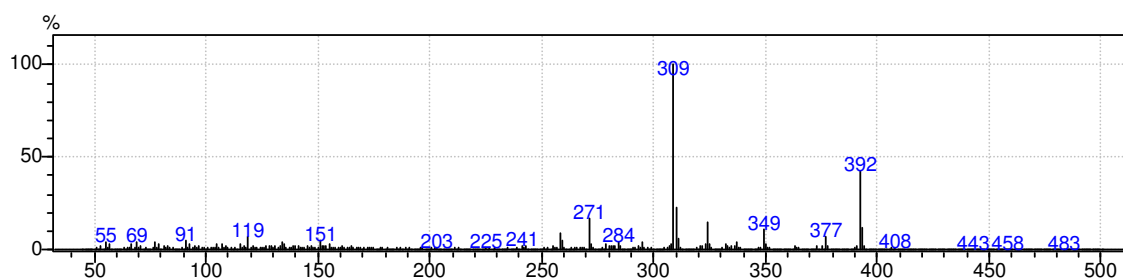
E12. Correlações entre C-H, obtidas pelo experimento gHSQC de (3'R,4'R)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4H,9H-isocromeno[3,4-c]xanten-9-ona (**43**), em CDCl_3 .



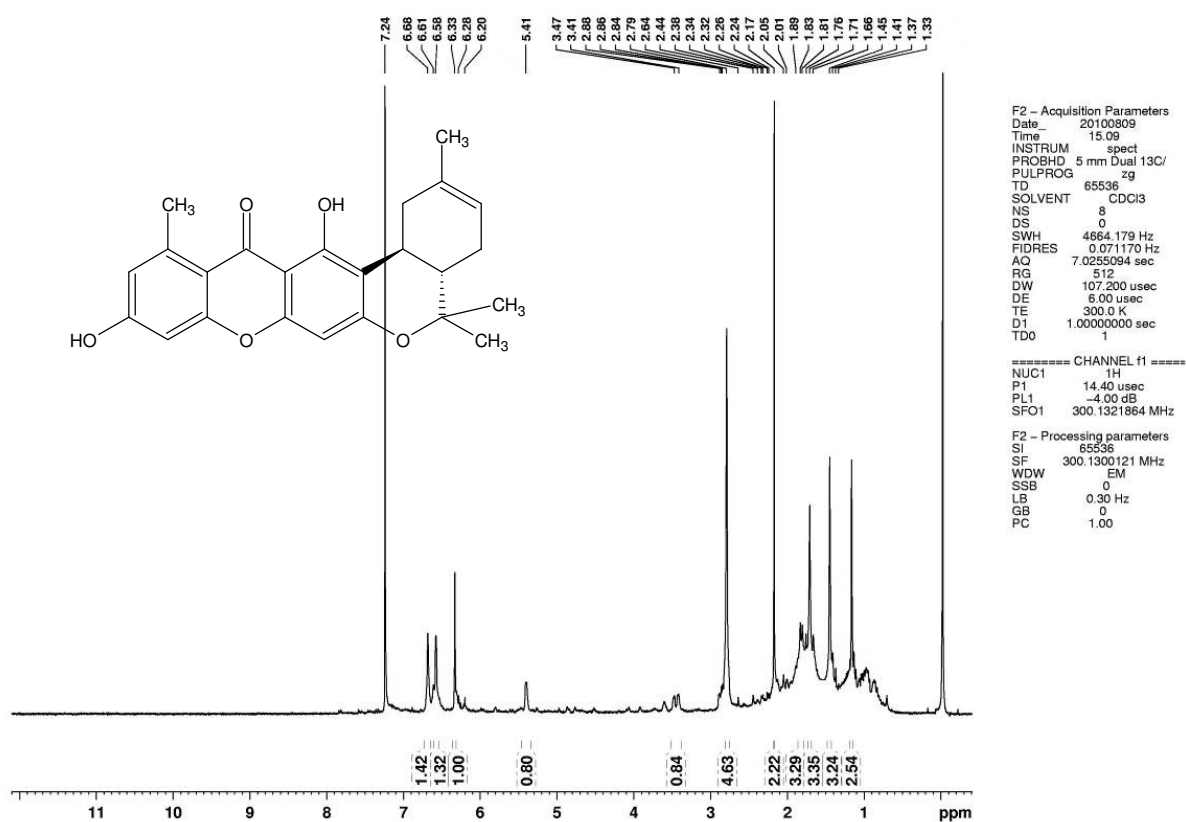
E13. Correlações entre C-H, a longa distância, obtidas pelo experimento *g*HMBC de (3'*R*,4'*R*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**), em CDCl₃.



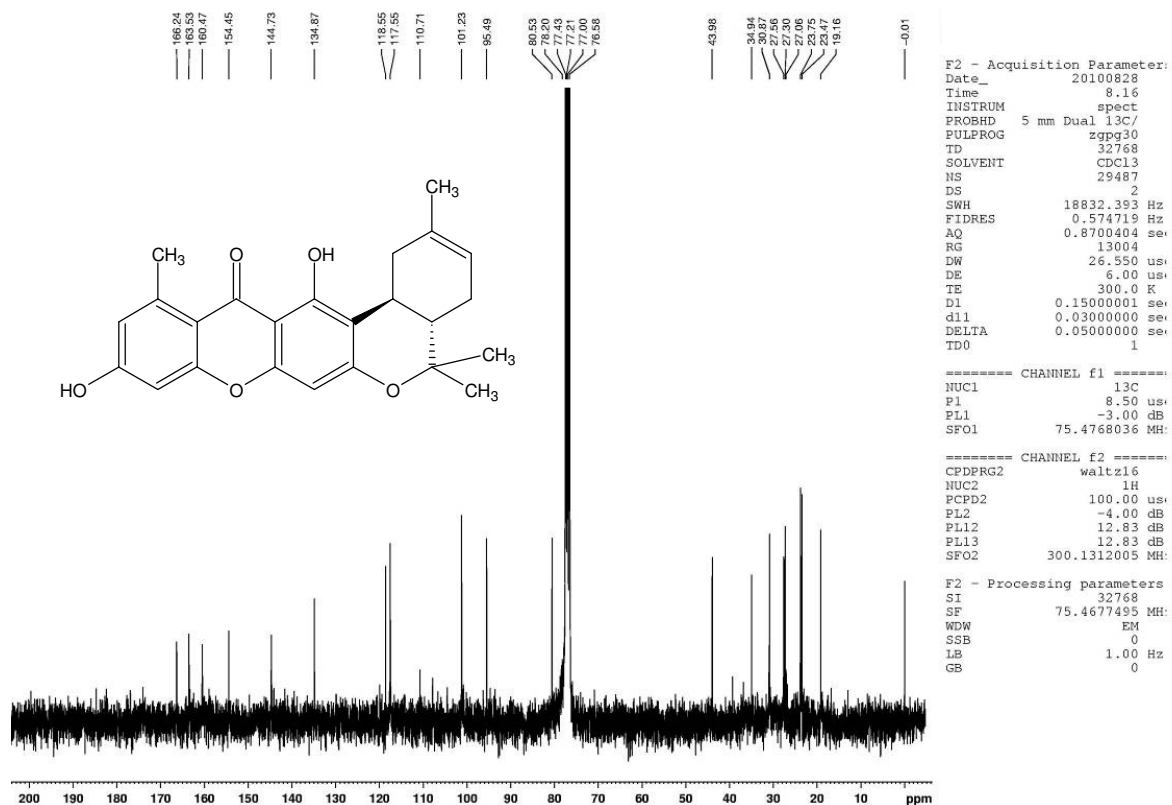
E14. Interações espaciais entre H-H, obtidas pelo experimento NOESY de (3'*R*,4'*R*)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**), em CDCl₃.



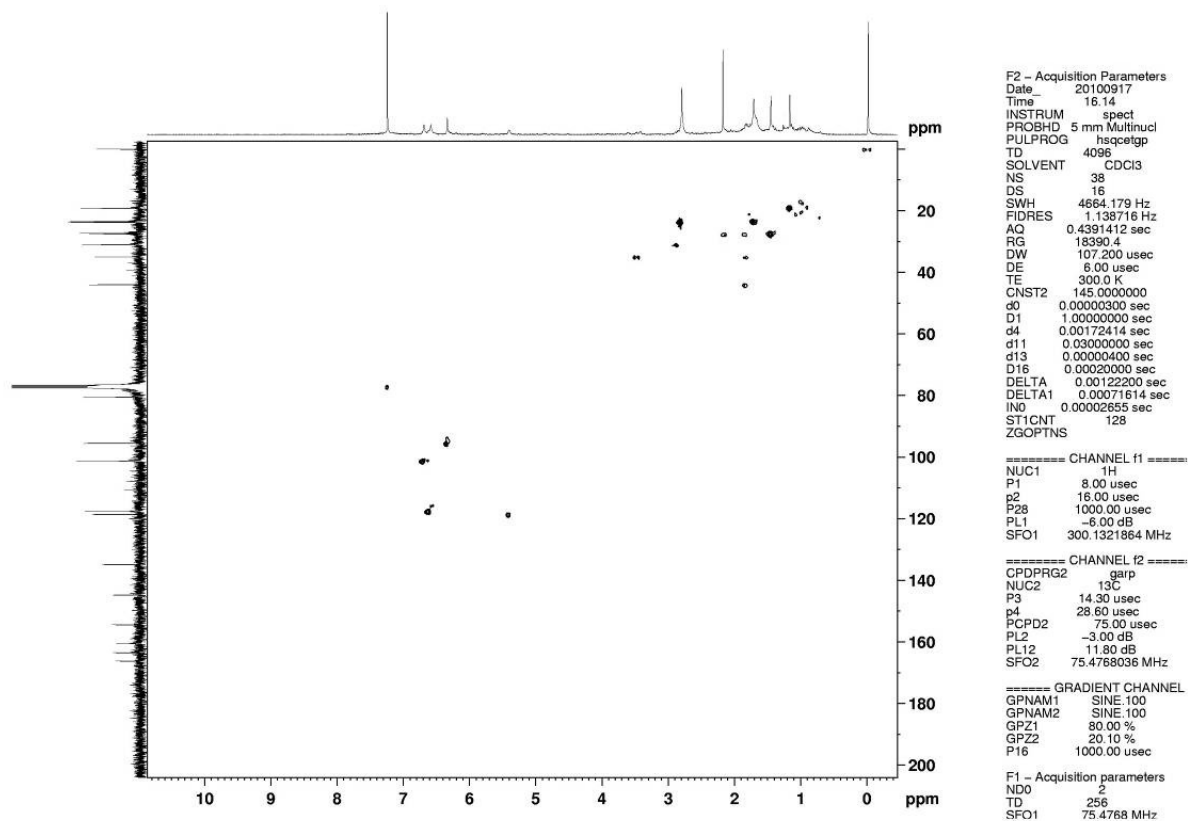
E15. Espectro de EM/ IE de (3'*R*,4'*R*)-1,6-diidroxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[3,4-*c*]xanten-9-ona (**43**).



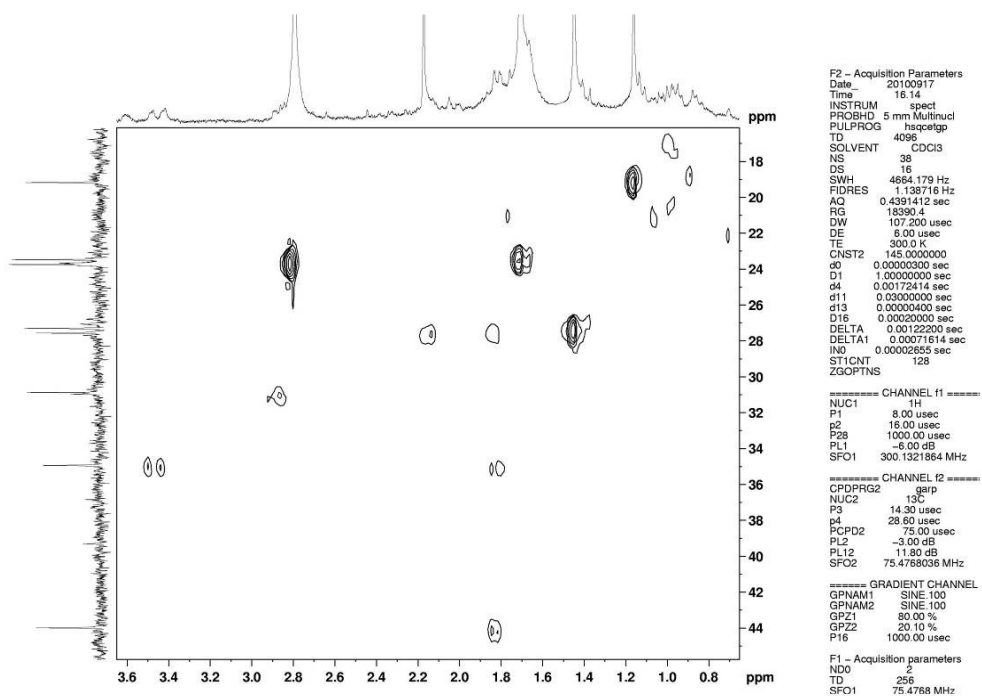
E16. Espectro de RMN de ^1H de (3'*S*,4'*S*)-1,6-diidroxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**) em CDCl_3 .



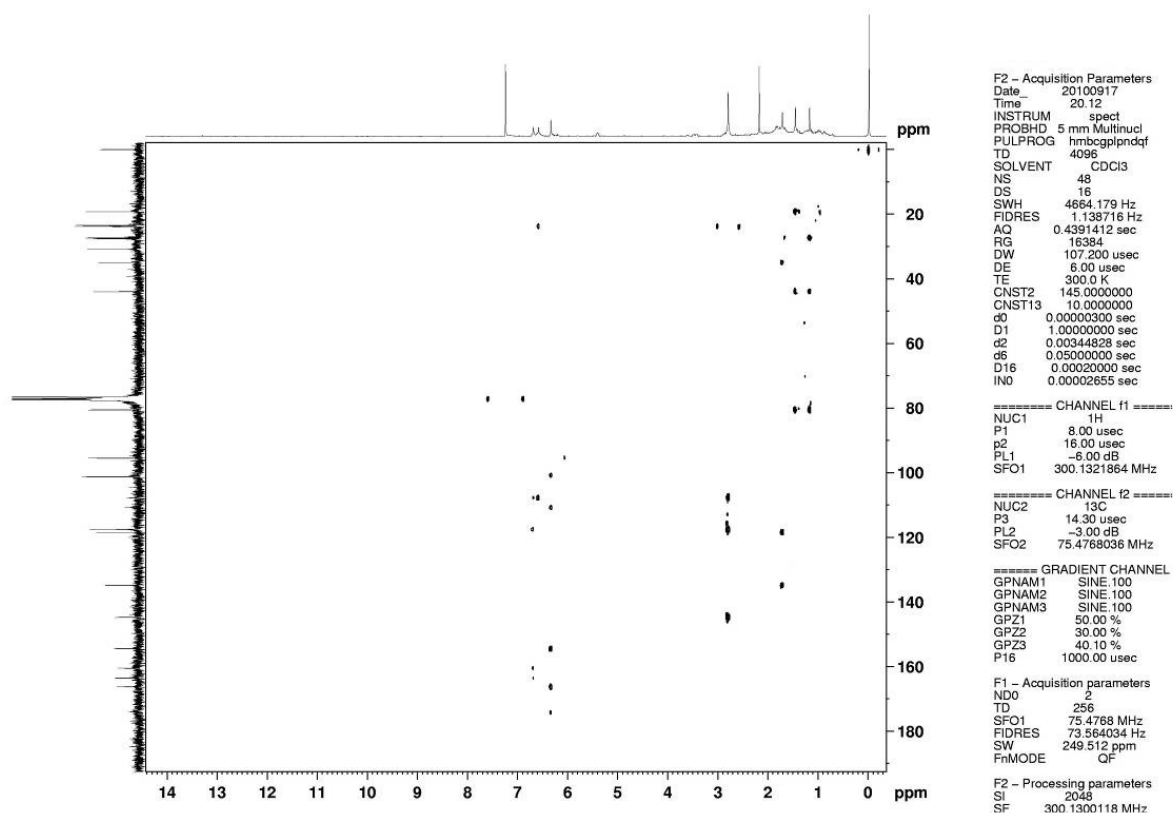
E17. Espectro de RMN de ^{13}C de (3'S,4'S)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2',3',4',7'-tetraidro-4H,9H-isocromeno[2,3-c]xanten-9-ona (**44a**) em CDCl_3 .



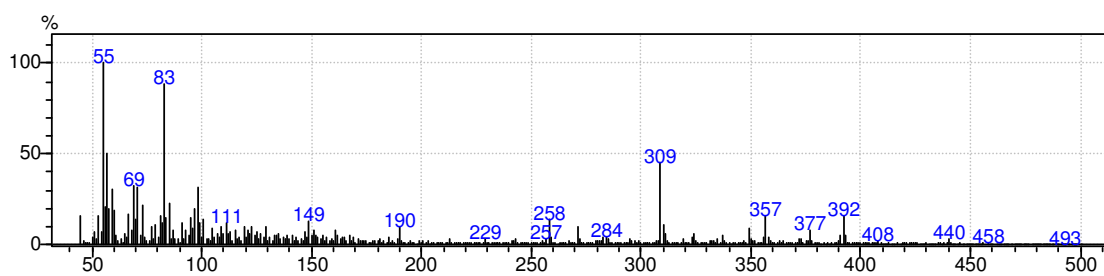
E18. Correlações entre C-H, obtidas pelo experimento gHSQC (3'S,4'S)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2',3',4',7'-tetraidro-4H,9H-isocromeno[2,3-c]xanten-9-ona (**44a**) em CDCl_3 .



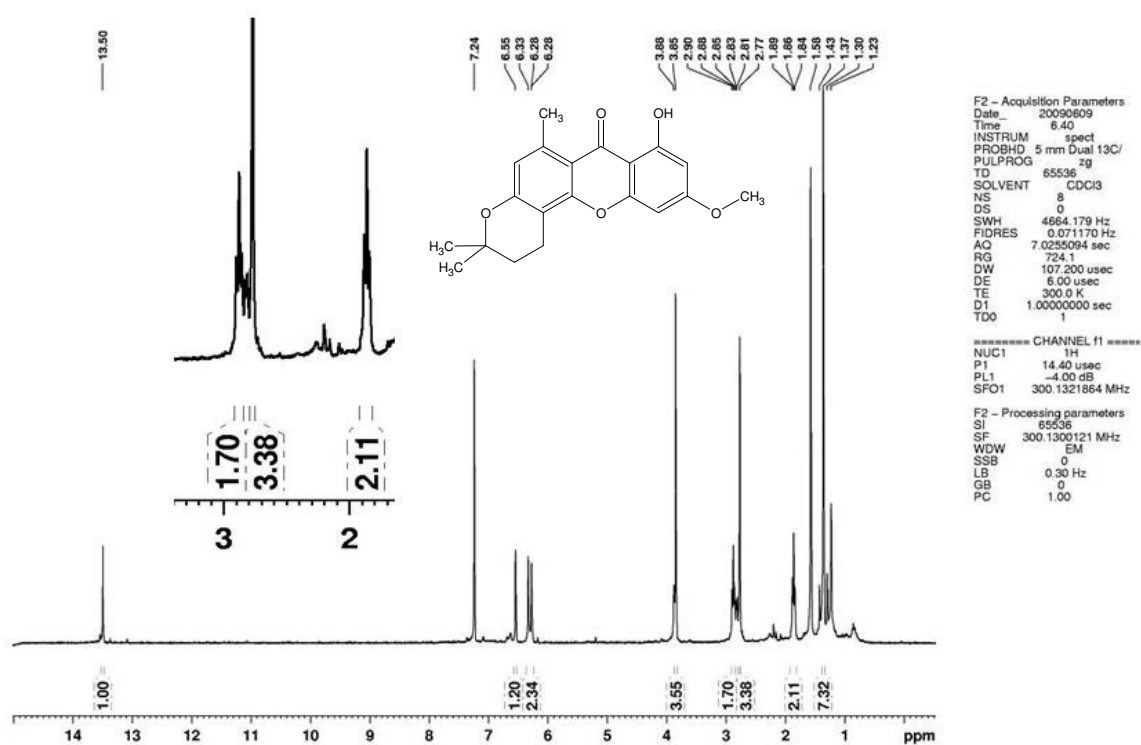
E19. Correlações entre C-H, obtidas pelo experimento gHSQC (3'S,4'S)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**) em CDCl₃, ampliação da região entre 0 e 3,6 ppm em F1, e 0 a 46 ppm em F2.



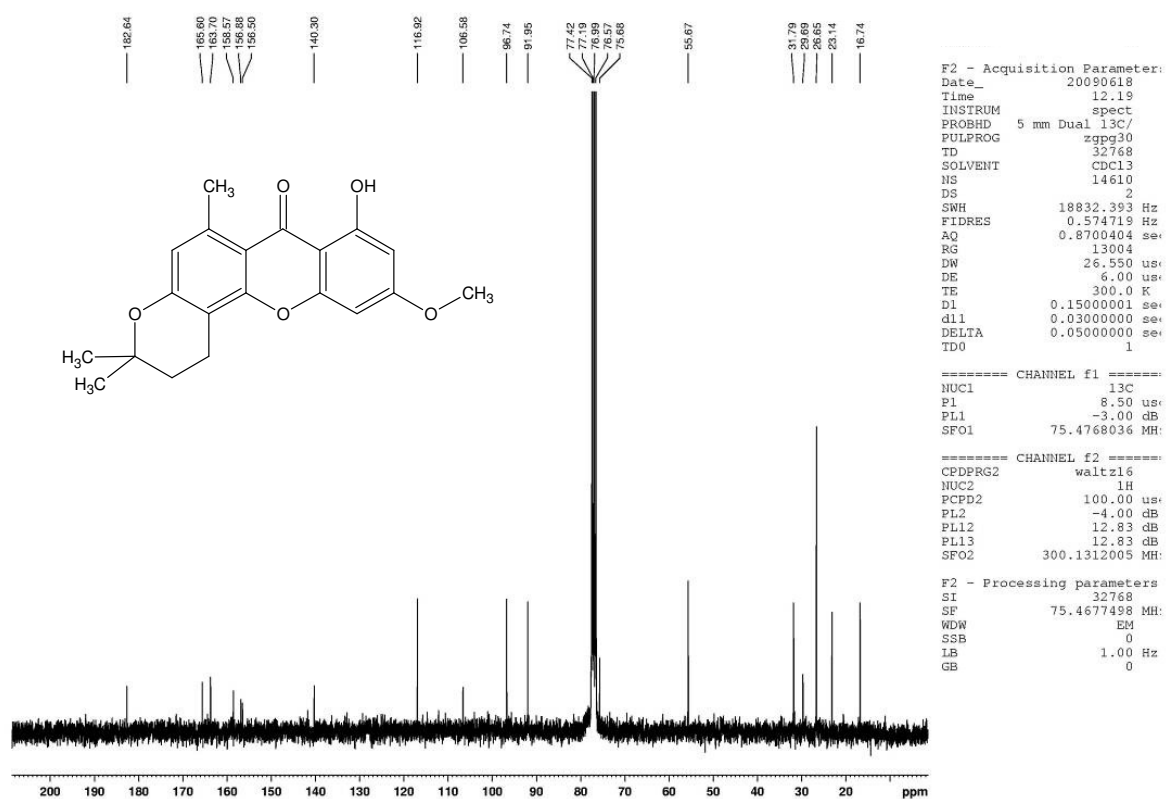
E20. Correlações entre C-H, a longa distância, obtidas pelo experimento gHMBC (3'S,4'S)-1,6-diidróxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**), em CDCl₃.



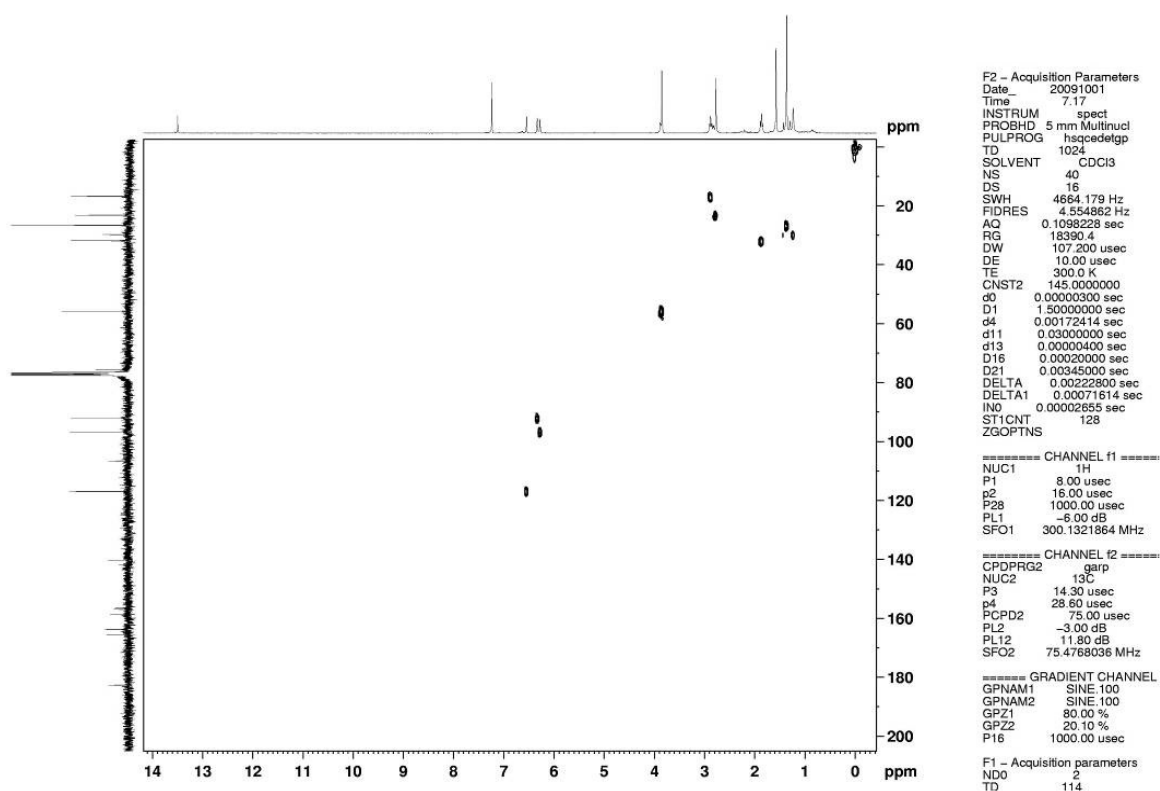
E21. Espectro de EM/ IE de (3'*S*,4'*S*)-1,6-diidroxi-1',7',7',8-tetrametil-2', 3', 4', 7'-tetraidro-4*H*,9*H*-isocromeno[2,3-*c*]xanten-9-ona (**44a**).



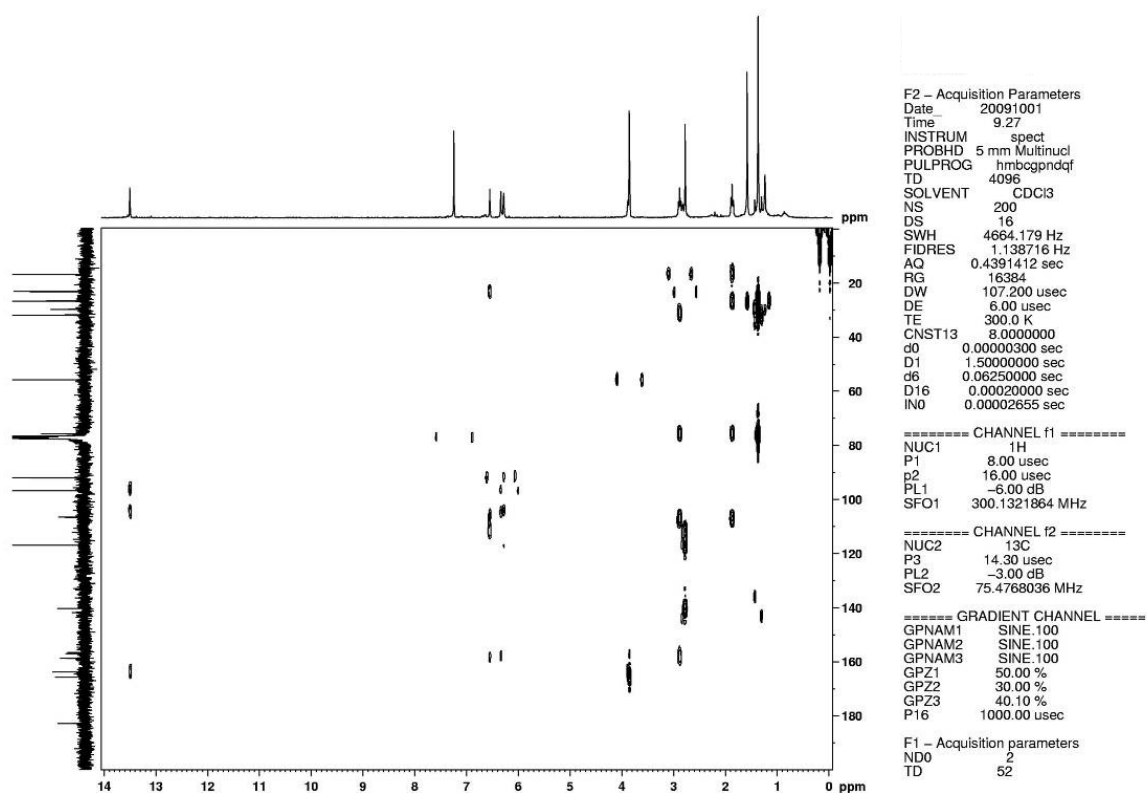
E22. Espectro de RMN de ^1H de 1-hidroxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9*H*-xanten-9-one (**47**), em CDCl_3 .



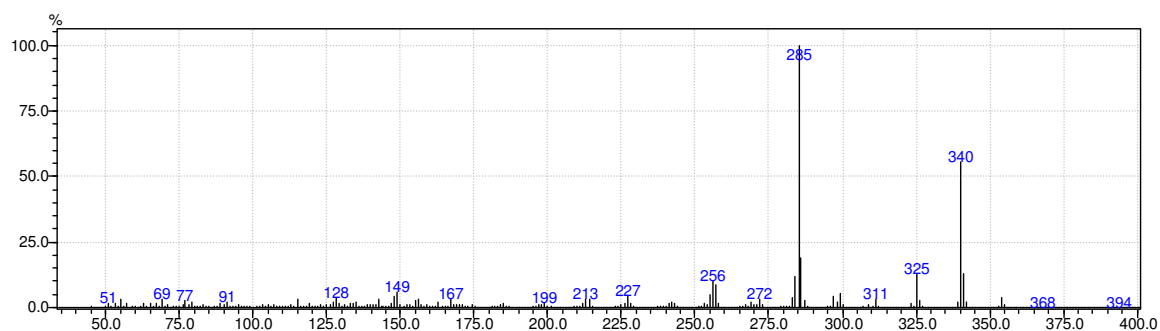
E23. Espectro de RMN de ^{13}C de 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9H-xanten-9-one (**47**), em CDCl_3 .



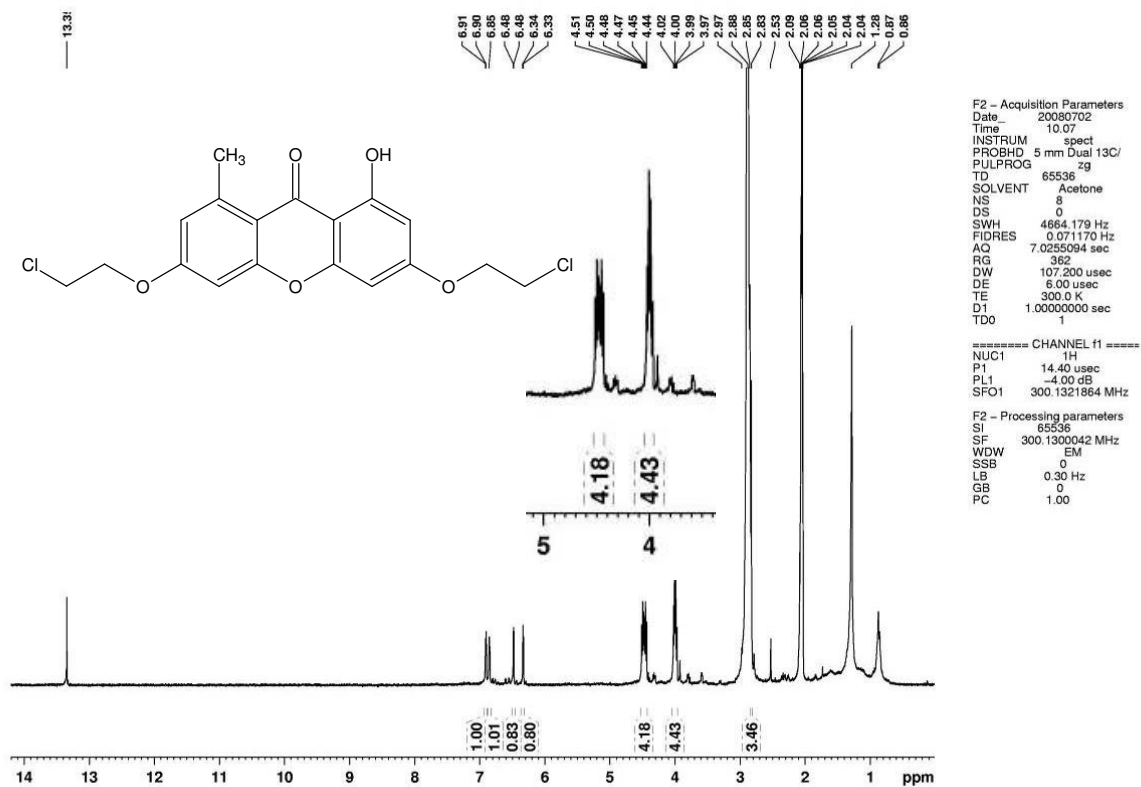
E24. Correlações entre C-H, obtidas pelo experimento gHSQC de 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9H-xanten-9-one (**47**), em CDCl_3 .



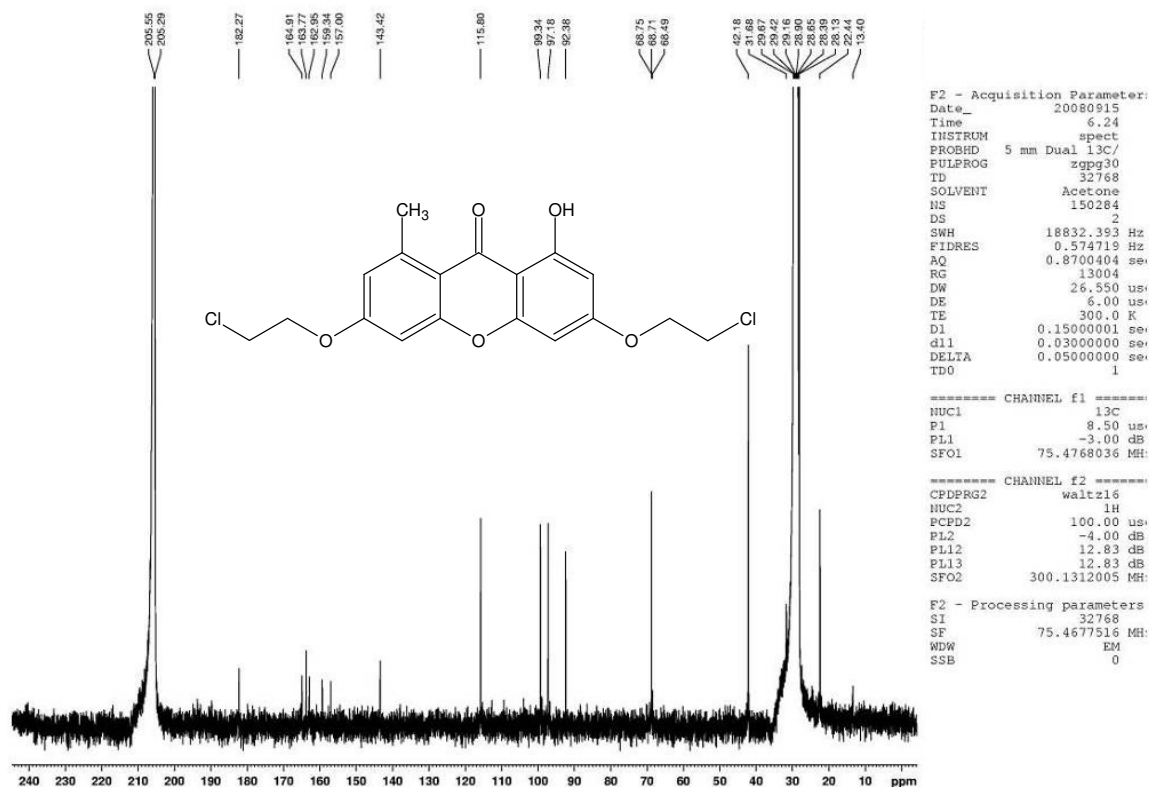
E25. Correlações entre C-H, a longa distância, obtidas pelo experimento gHMBC de 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9*H*-xanten-9-one (**47**), em CDCl₃.



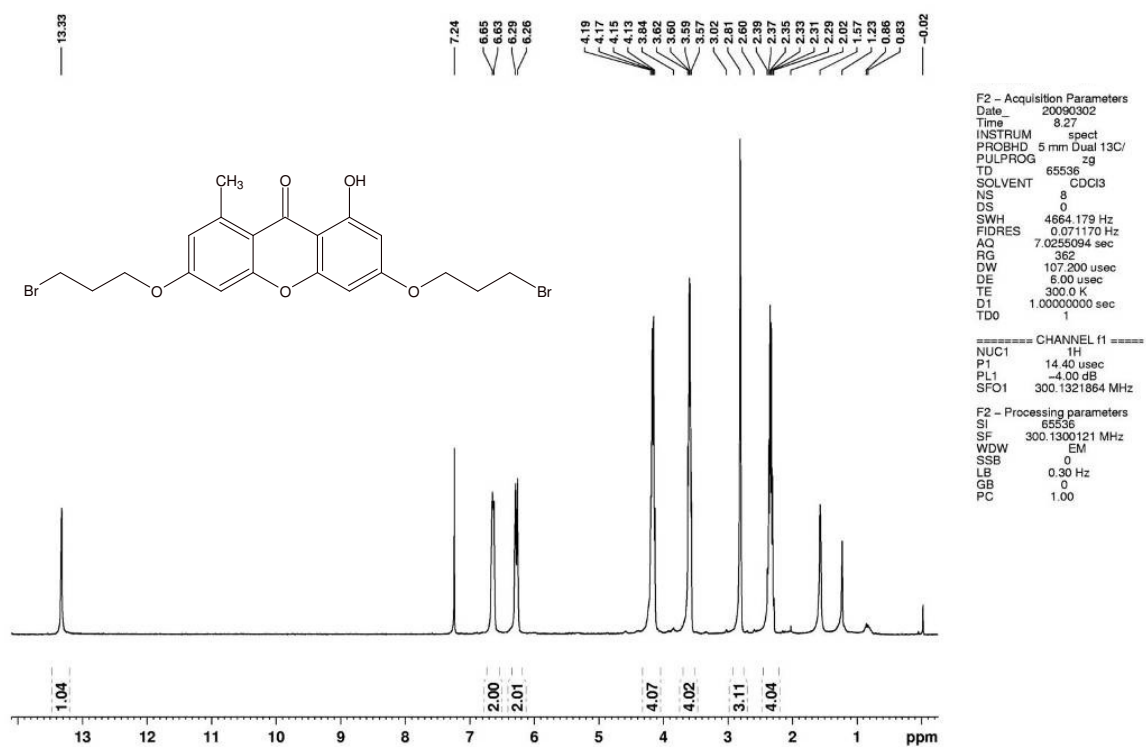
E26. Espectro de EM/ IE de 1-hidróxi-3-metóxi-8, 6',6'-trimetil-4',5'-diidropirano(2',3':5,6)- 9*H*-xanten-9-one (**47**).



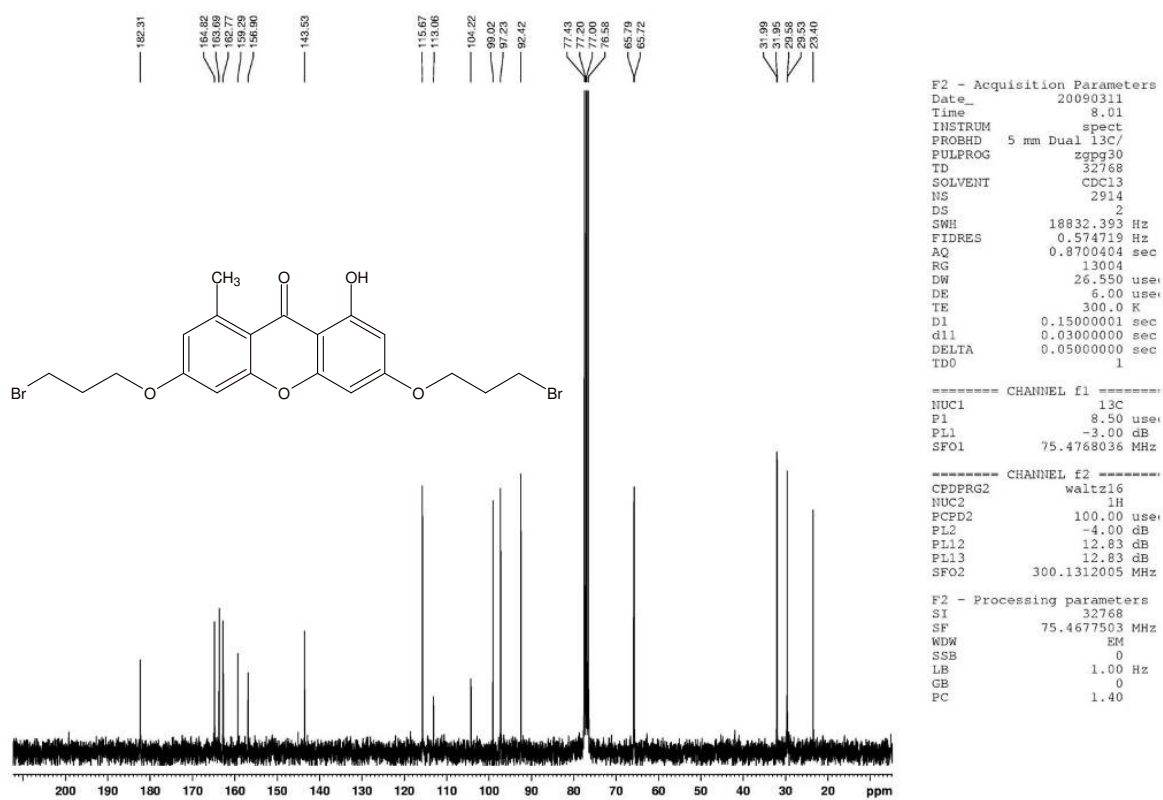
E27. Espectro de RMN de ¹H de 3,6-bis(2-cloroetóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (48), em acetona-d₆.



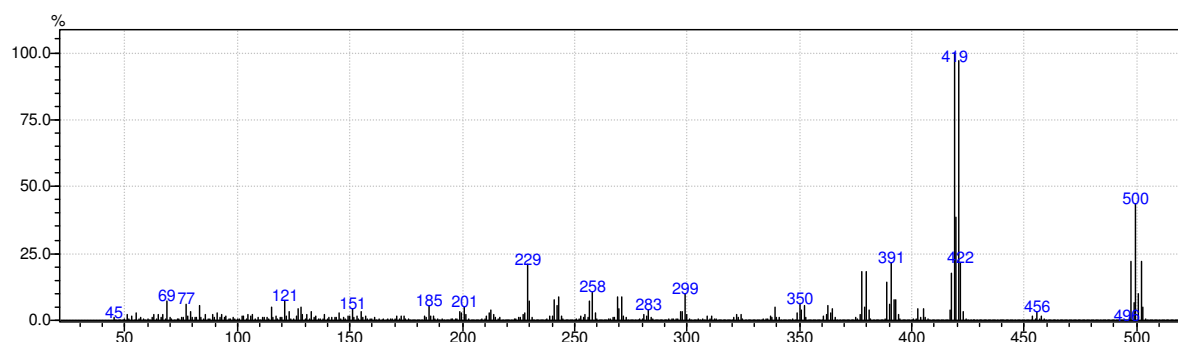
E28. Espectro de RMN de ¹³C de 3,6-bis(2-cloroetóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (48), em acetona-d₆.



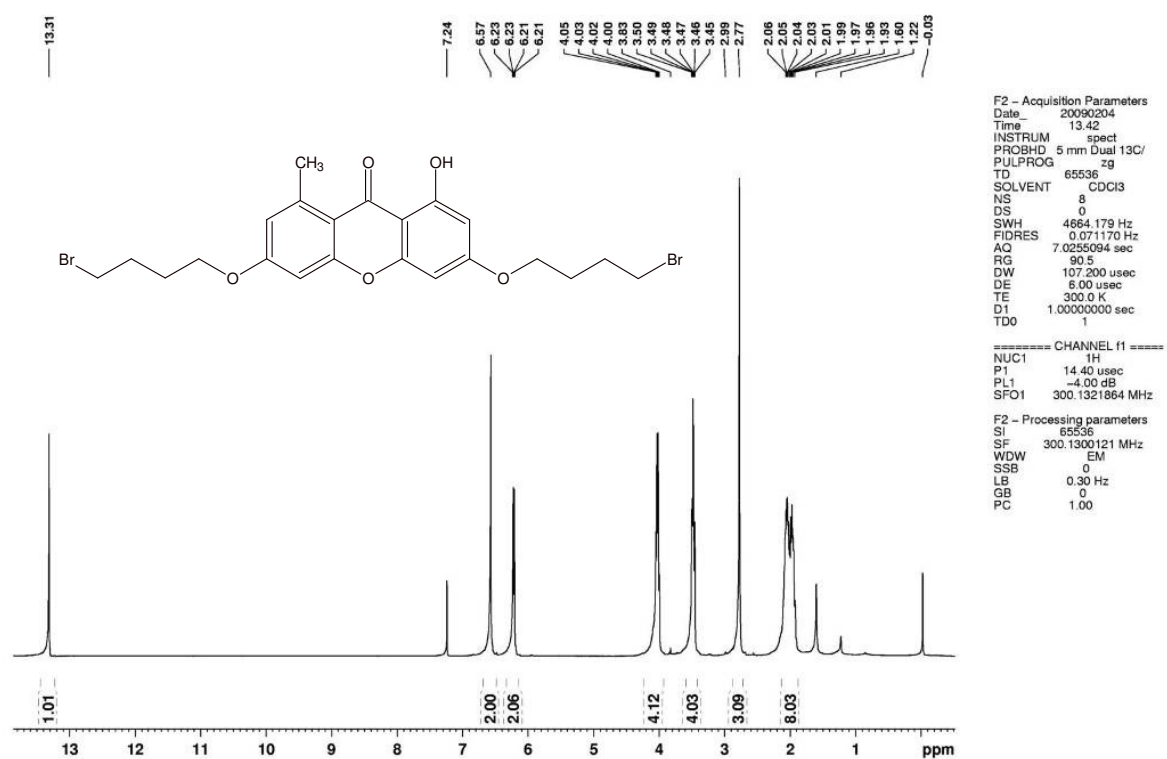
E29. Espectro de RMN de ¹H de 3,6-bis(3-bromopropóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (49), em CDCl₃.



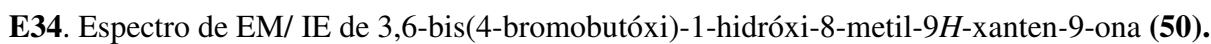
E30. Espectro de RMN de ¹³C de 3,6-bis(3-bromopropóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (49), em acetona-d₆.

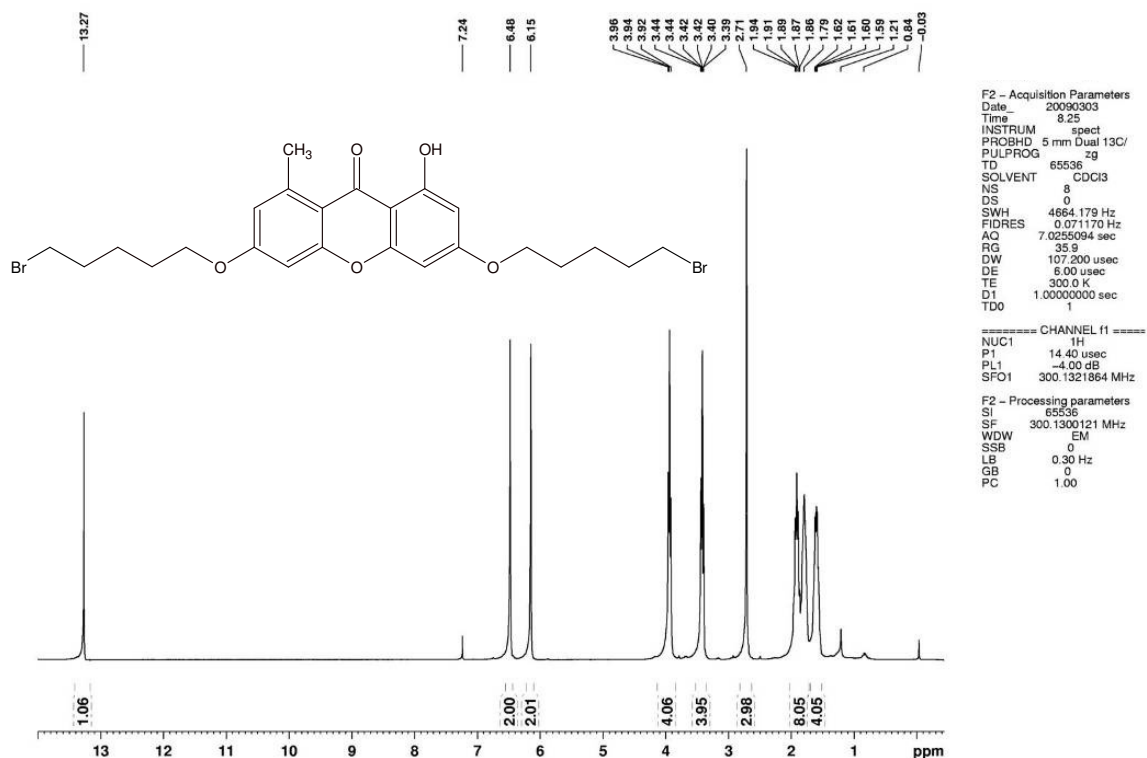


E31. Espectro de EM/IE de 3,6-bis(3-bromopropóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (49).

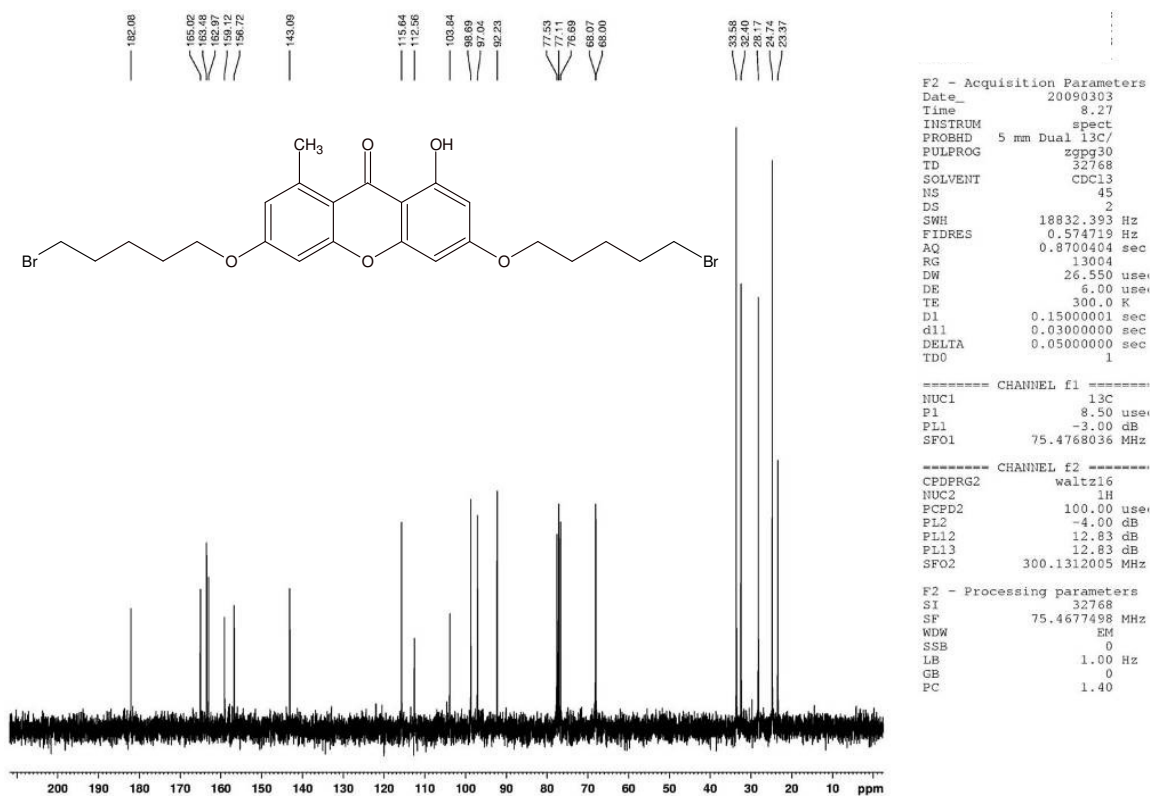


E32. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis(4-bromobutóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (50), em CDCl_3

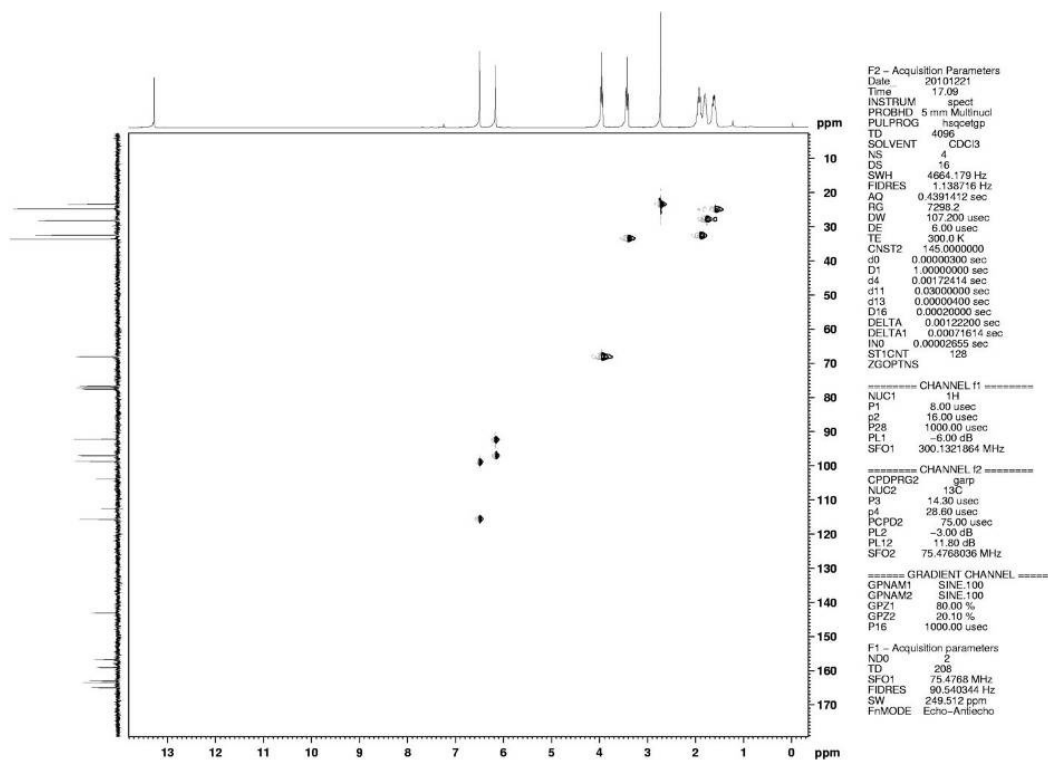




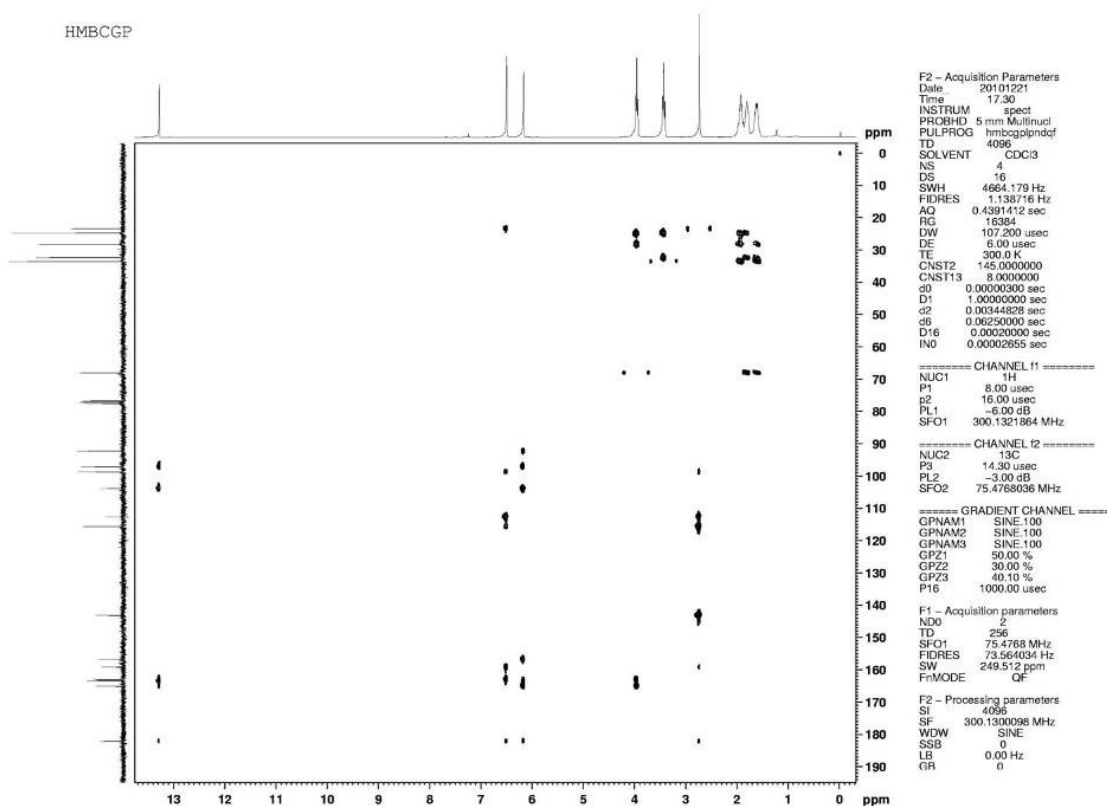
E35. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis(5-bromopentilóxi)-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**51**), em CDCl_3 .



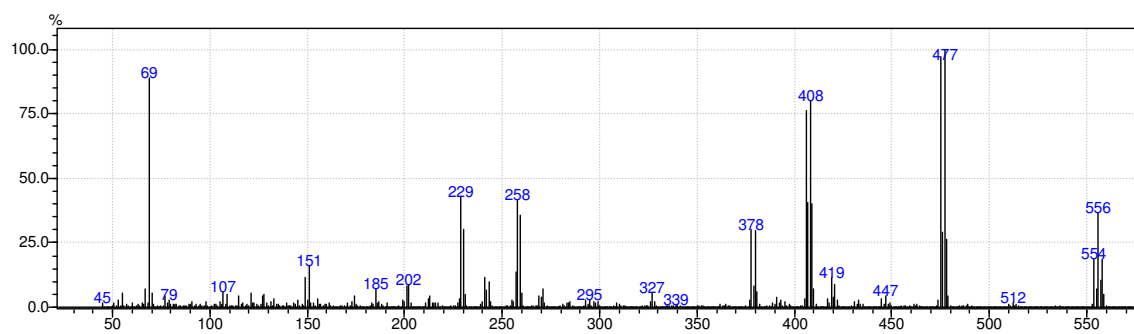
E36. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis(5-bromopentilóxi)-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**51**), em CDCl_3 .



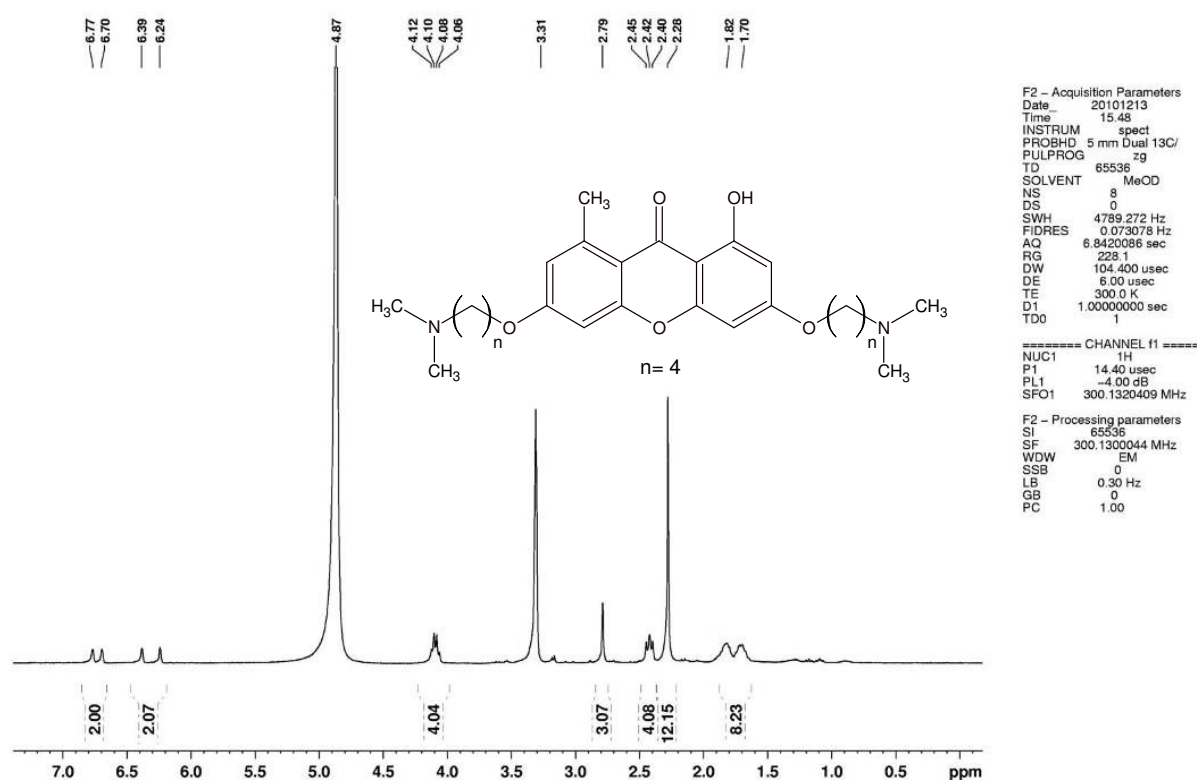
E37. Correlações entre C-H, obtidas pelo experimento gHSQC de 3,6-bis(5-bromopentilóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**51**), em CDCl₃.



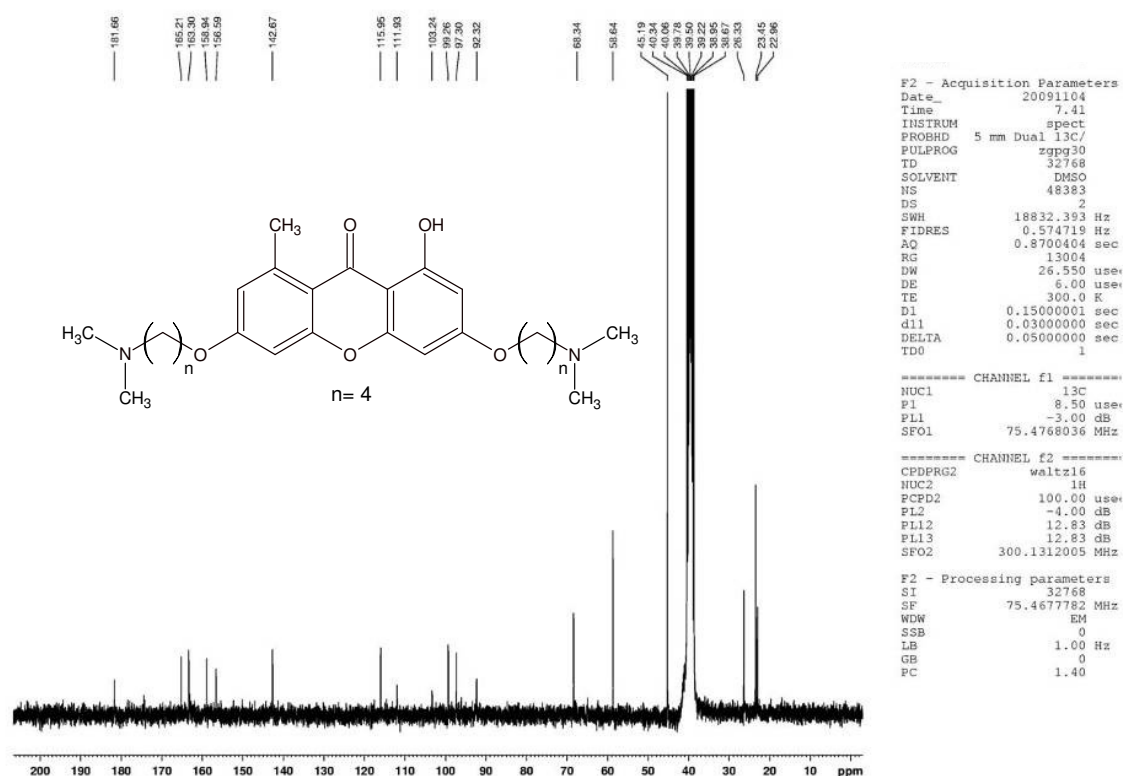
E38. Correlações entre C-H, a longa distância, obtidas pelo experimento gHMBC de 3,6-bis(5-bromopentilóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**51**), em CDCl₃.



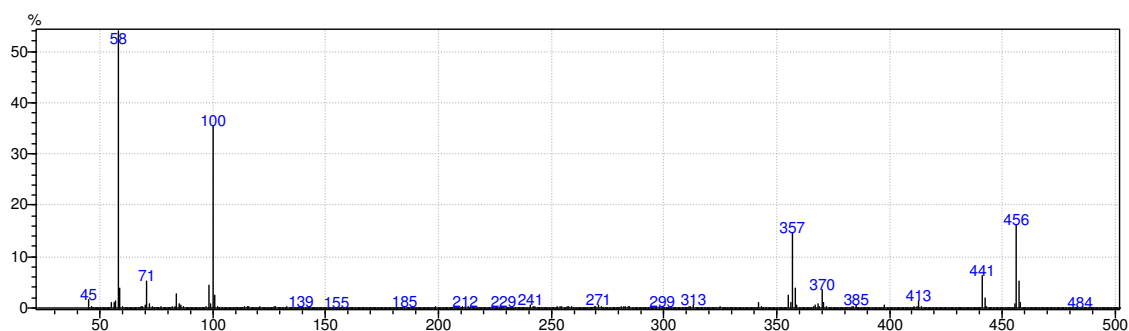
E39. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis(5-bromopentilóxi)-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (51).



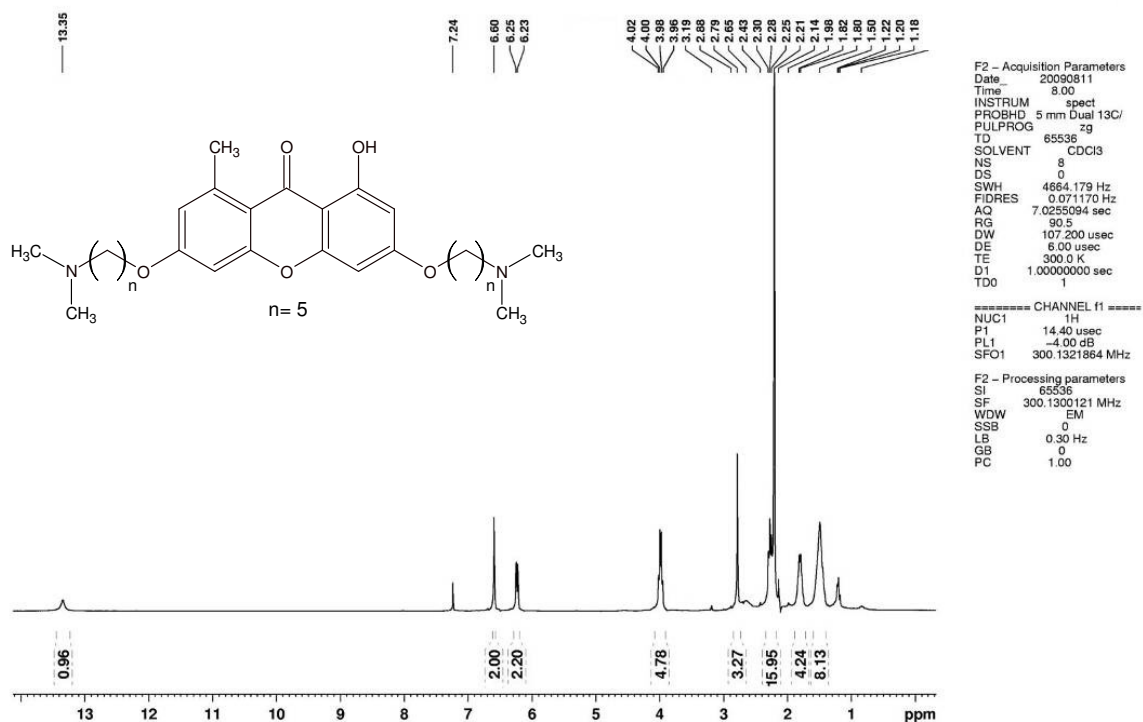
E40. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis[3-(dimetilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (53), em metanol- d_4 .



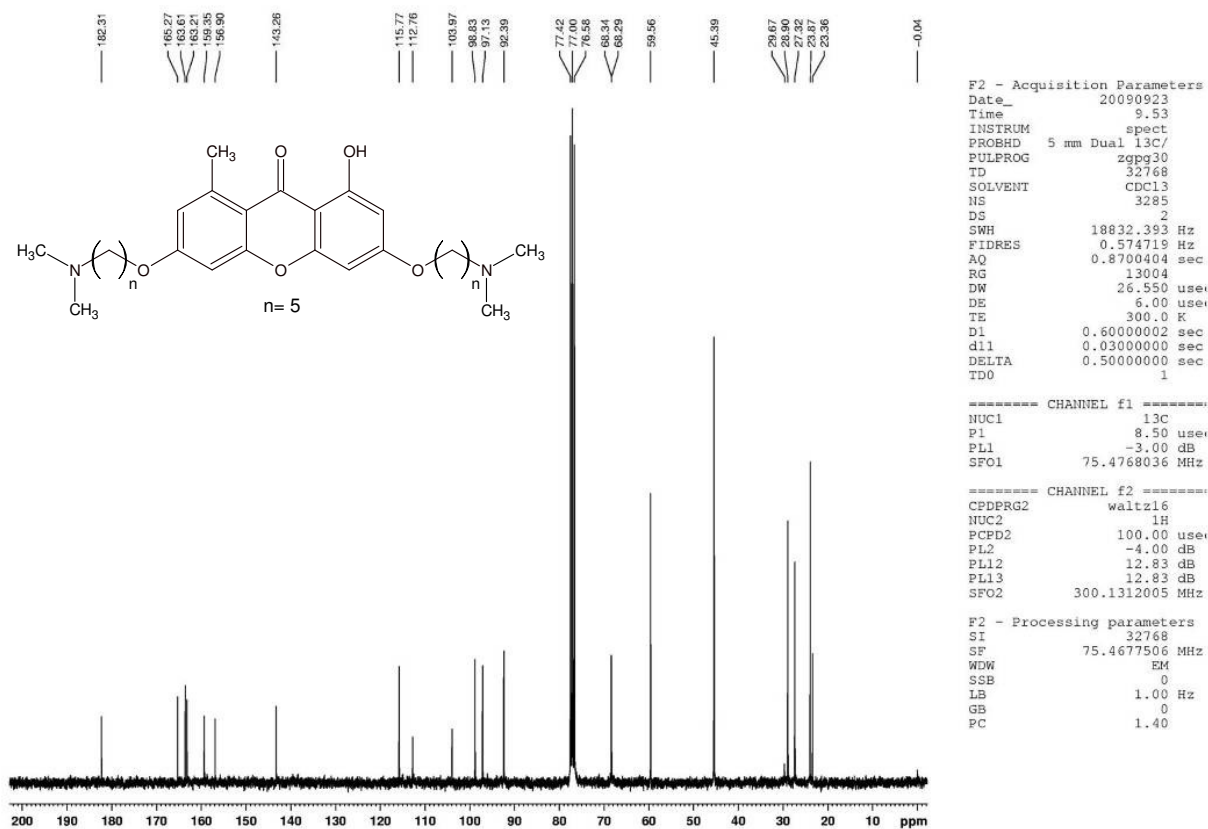
E41. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis[3-(dimetilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**53**), em DMSO- d_6 .



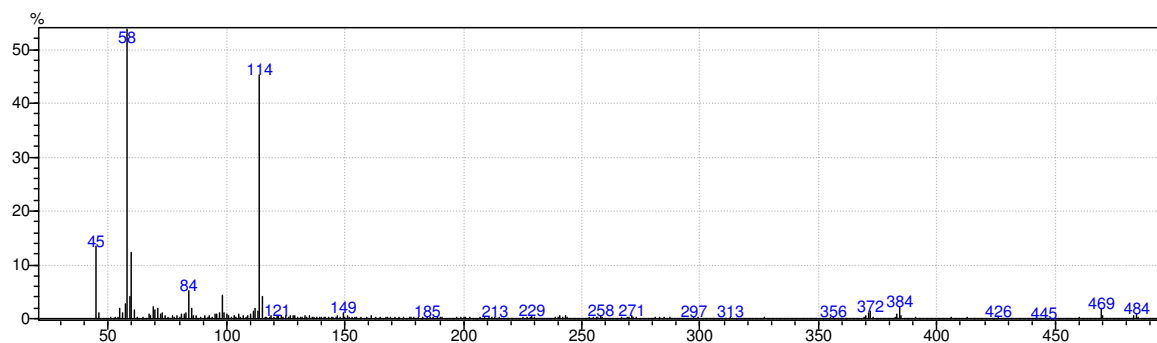
E42. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis[3-(dimetilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**53**).



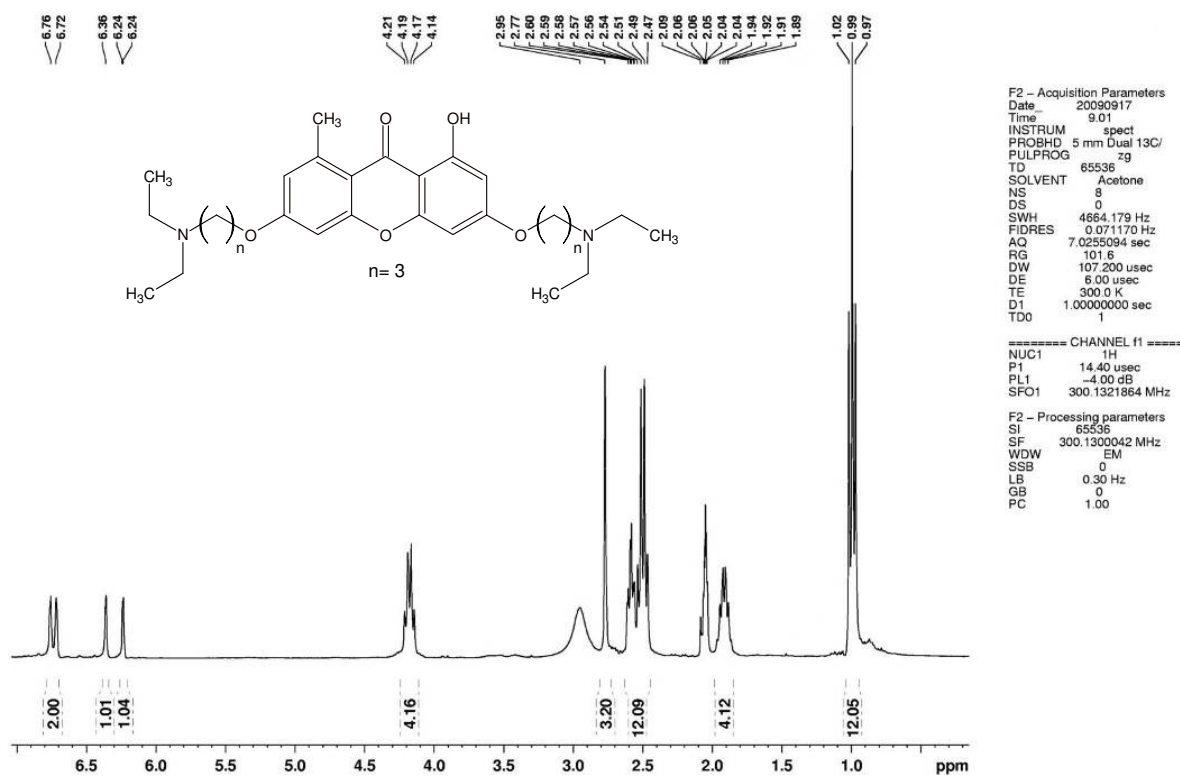
E43. Espectro de RMN de ¹H de 3,6-bis[[5-(dimetilamino)pentil]oxi]-1-hidroxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**54**), em CDCl₃.



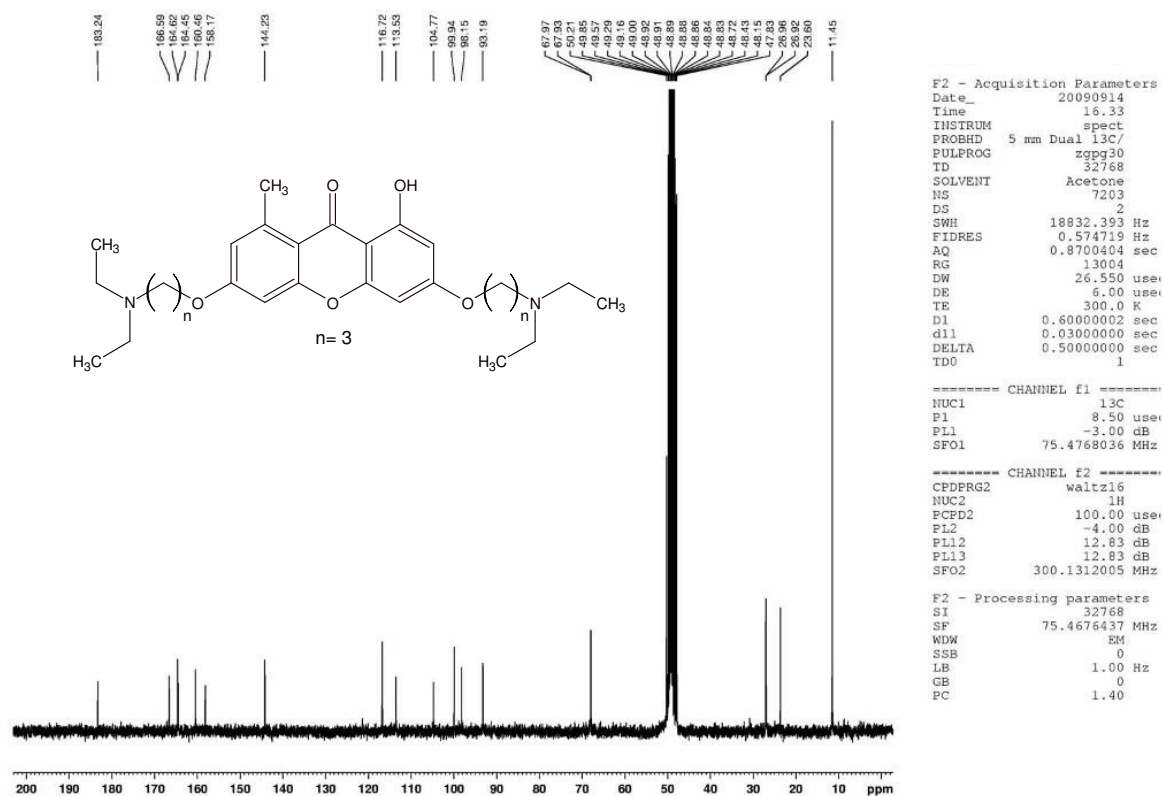
E44. Espectro de RMN de ¹³C de 3,6-bis[[5-(dimetilamino)pentil]oxi]-1-hidroxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**54**), em CDCl₃.



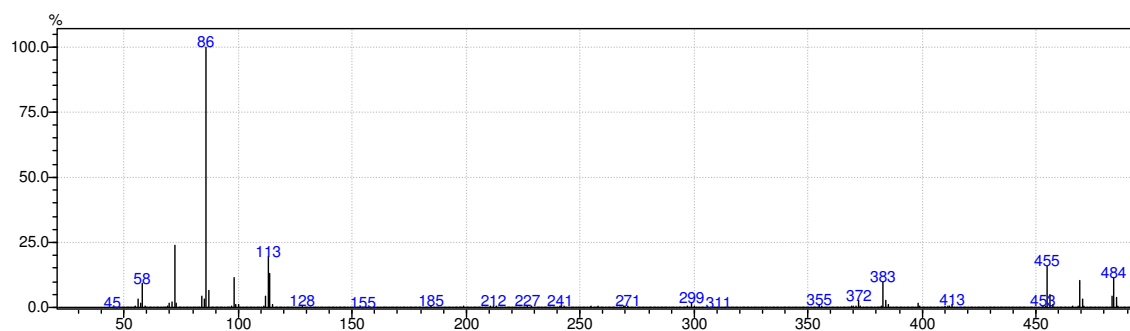
E45. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis{[5-(dimetilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**54**).



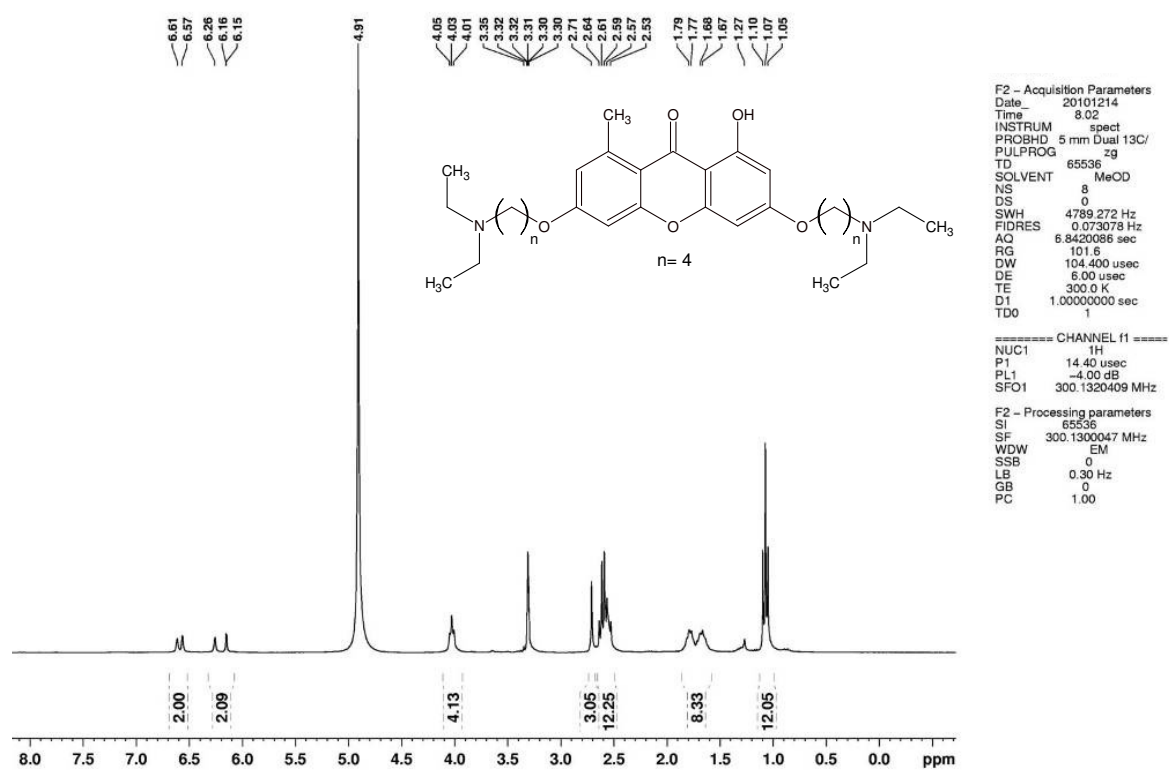
E46. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis[3-(dietilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**55**), em acetona- d_6 .



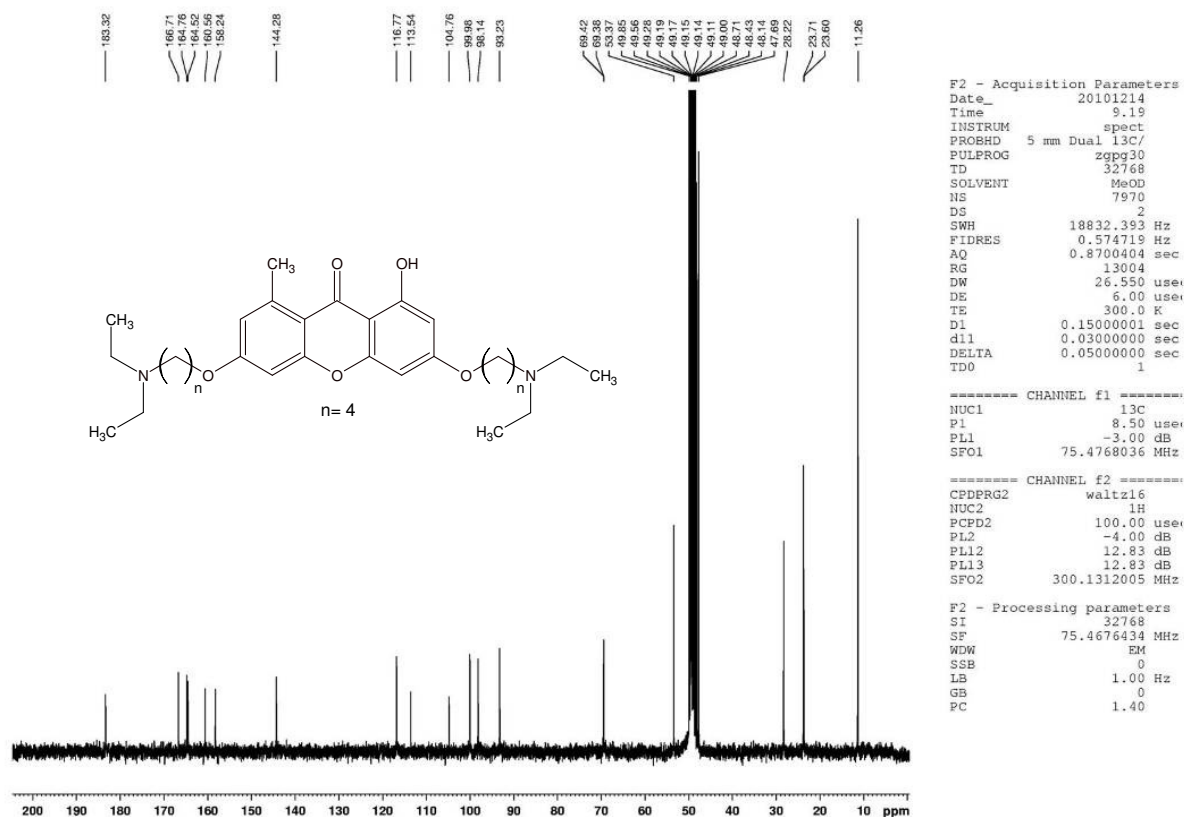
E47. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis[3-(dietilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**55**), em metanol- d_4 .



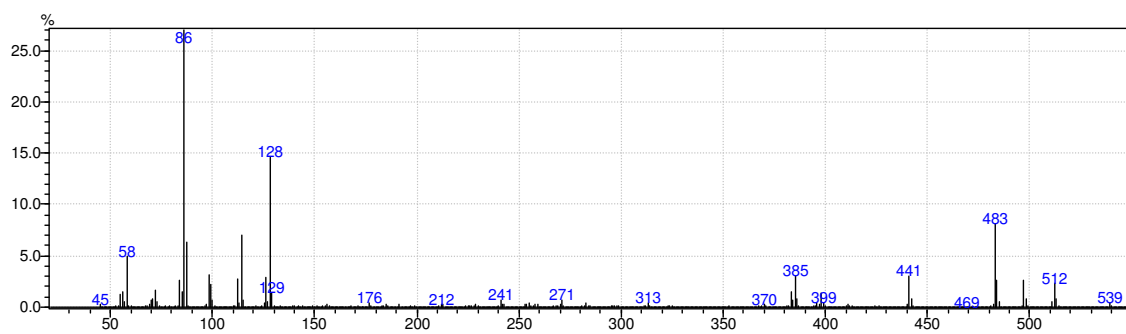
E48. Espectro de EM/IE de 3,6-bis[3-(dietilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**55**).



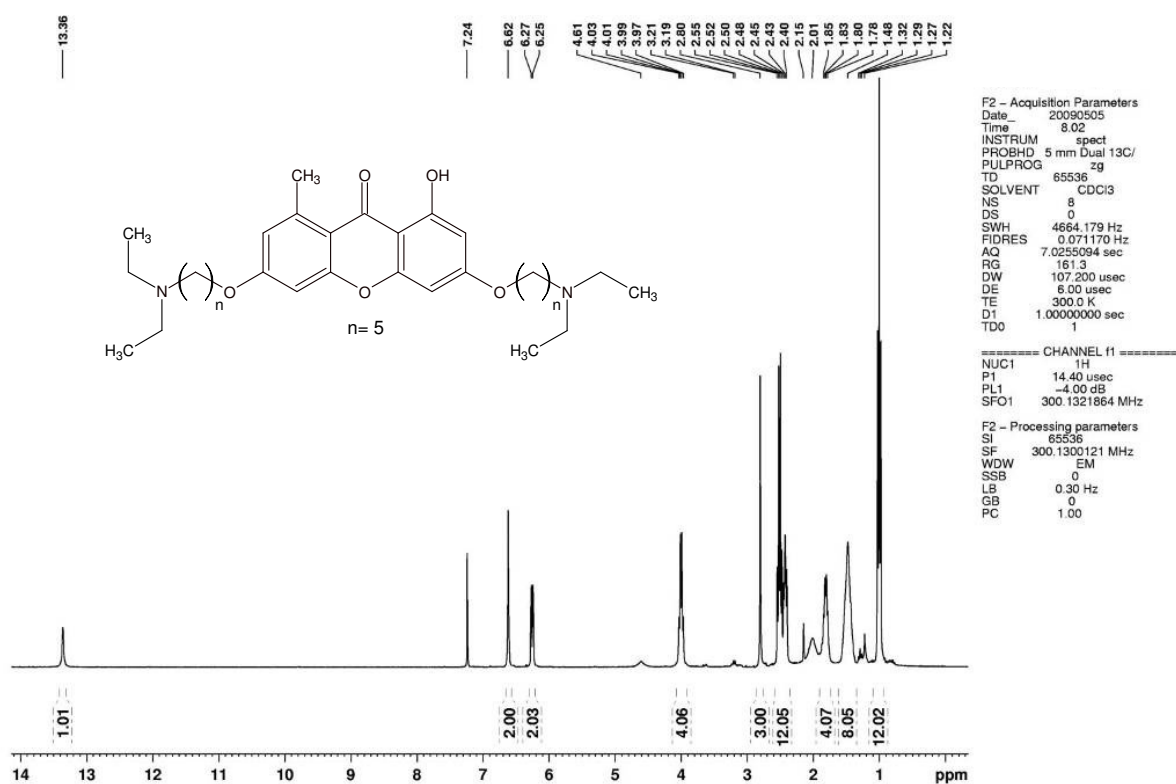
E49. Espectro de RMN de ¹H de 3,6-bis[4-(dietilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**56**), em metanol-d₄.



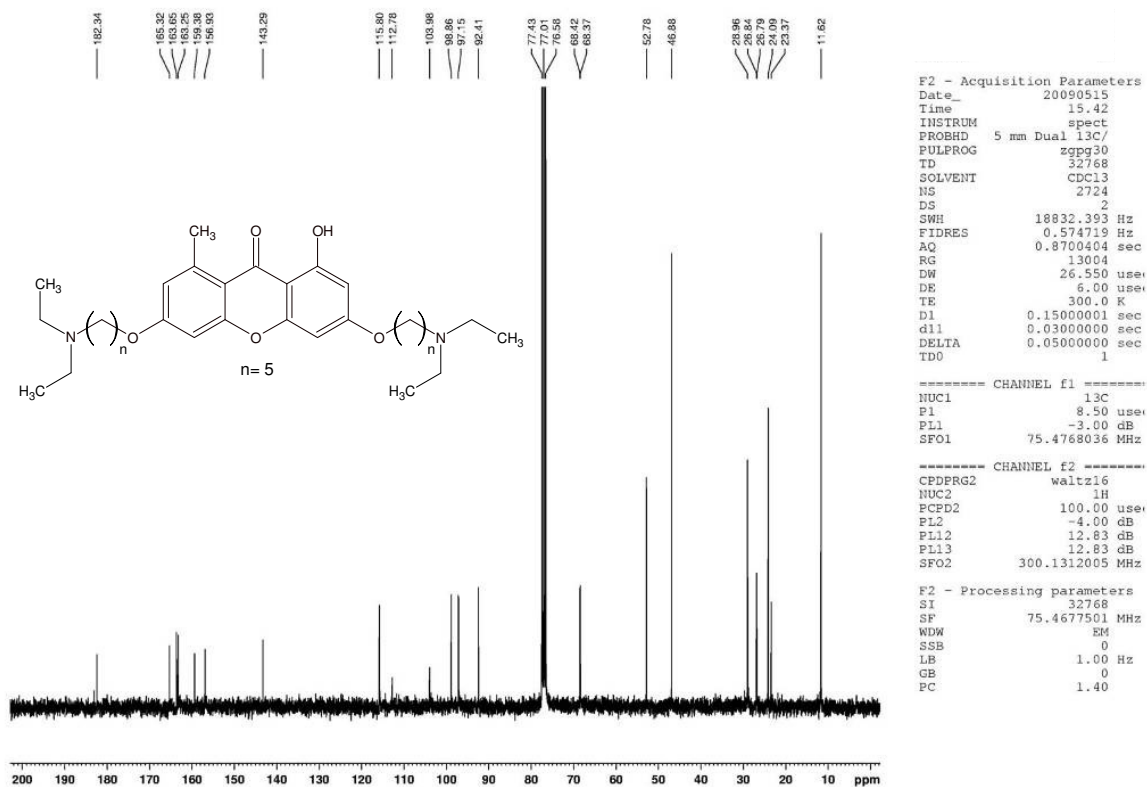
E50. Espectro de RMN de ¹³C de 3,6-bis[4-(dietilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**56**), em metanol-d₄.



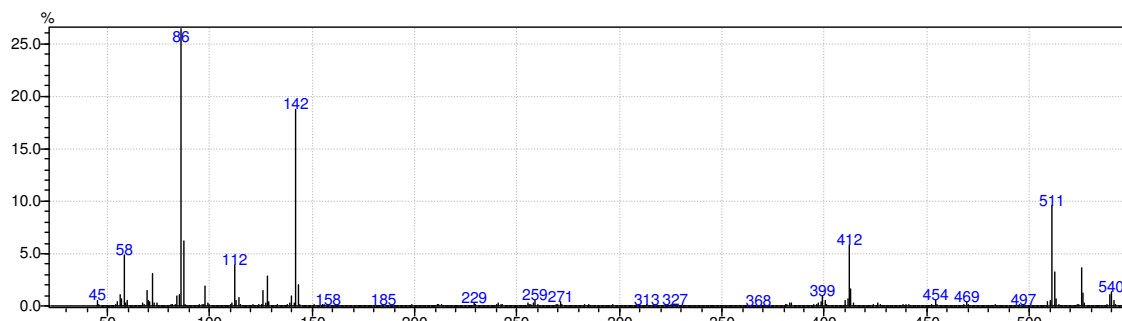
E51. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis[4-(dietilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**56**).



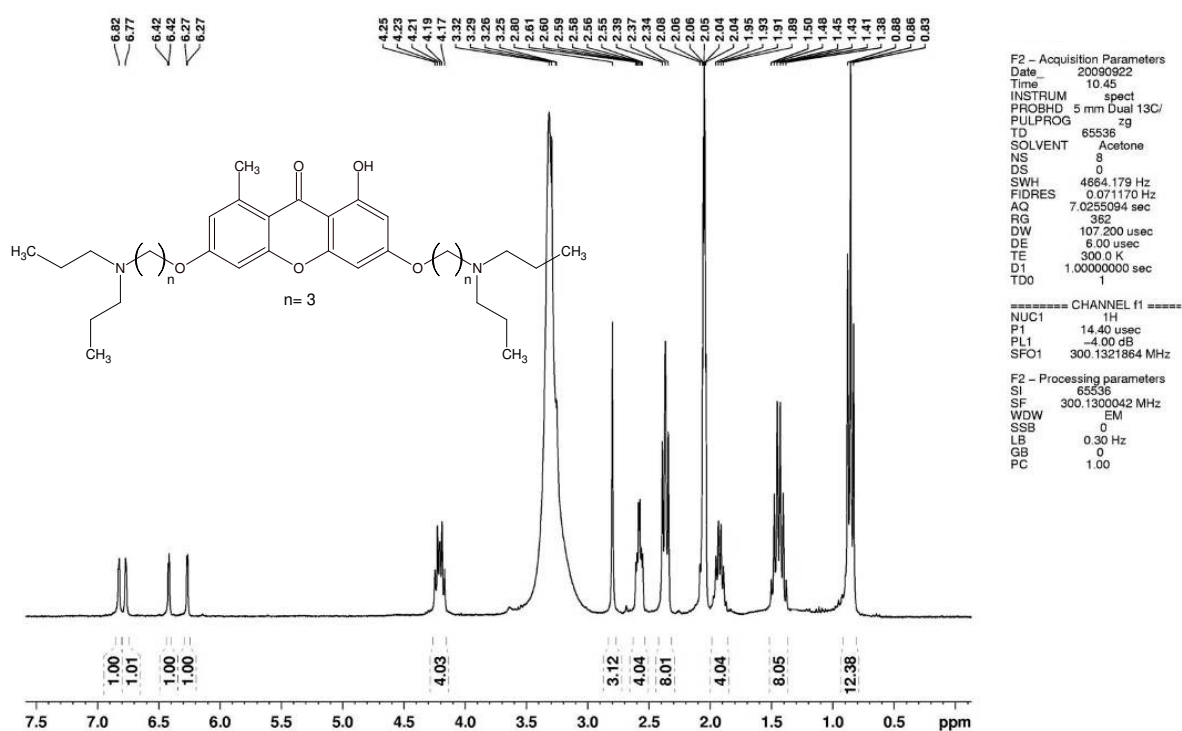
E52. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis{[5-(dietilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**57**), em CDCl_3 .



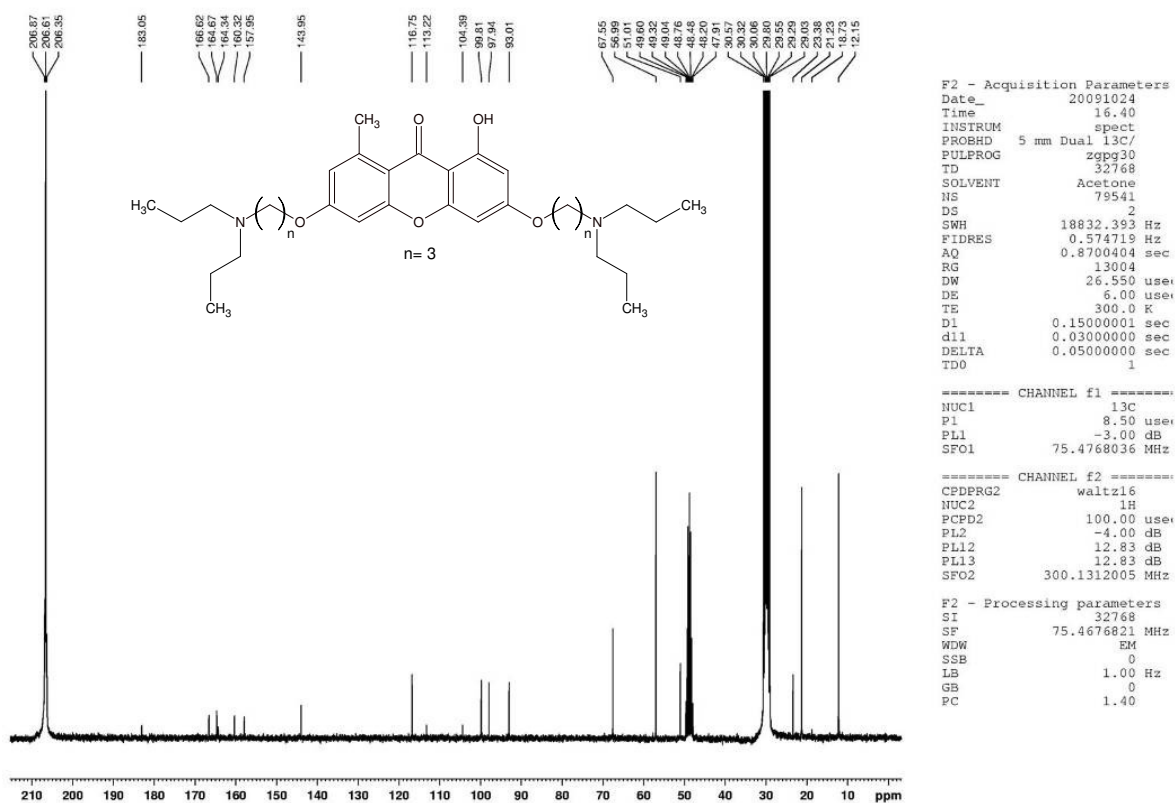
E53. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis{[5-(dietilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (57), em CDCl_3 .



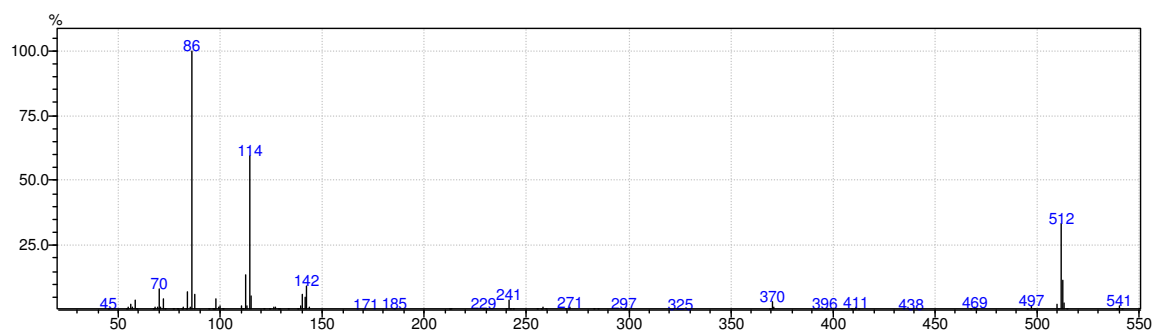
E54. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis{[5-(dietilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (57).



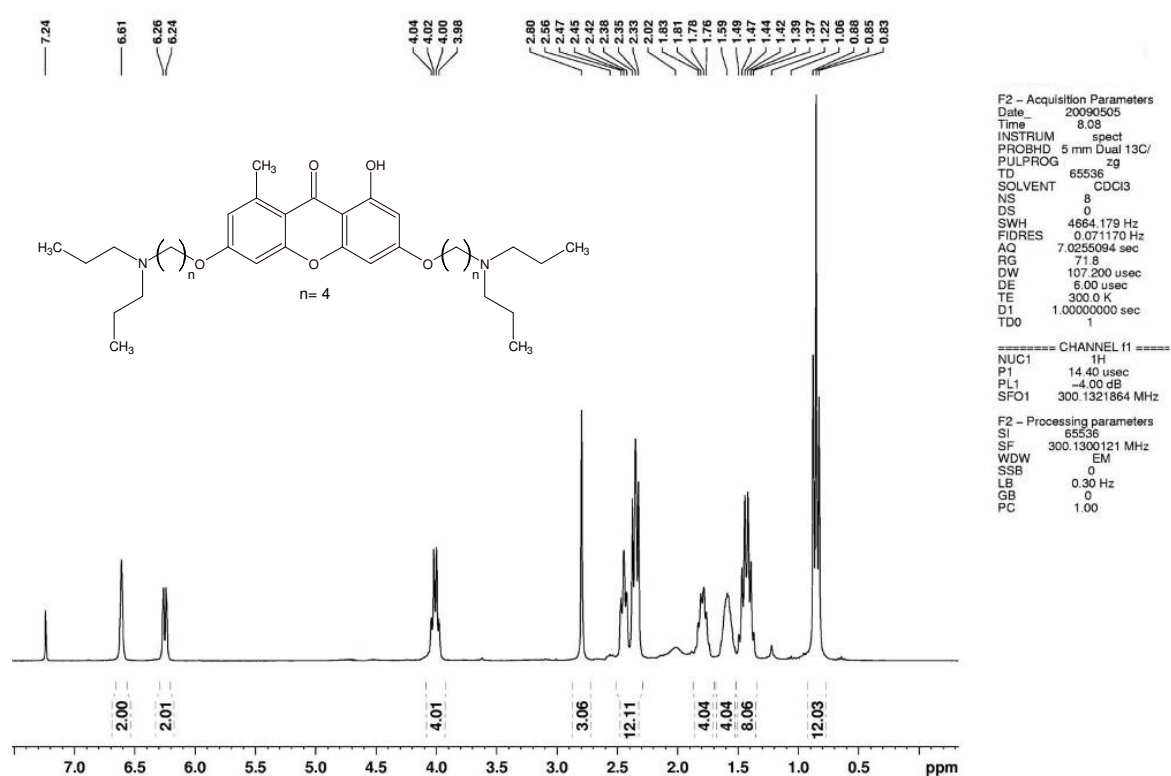
E55. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**58**), em acetona- d_6 / metanol- d_4 .



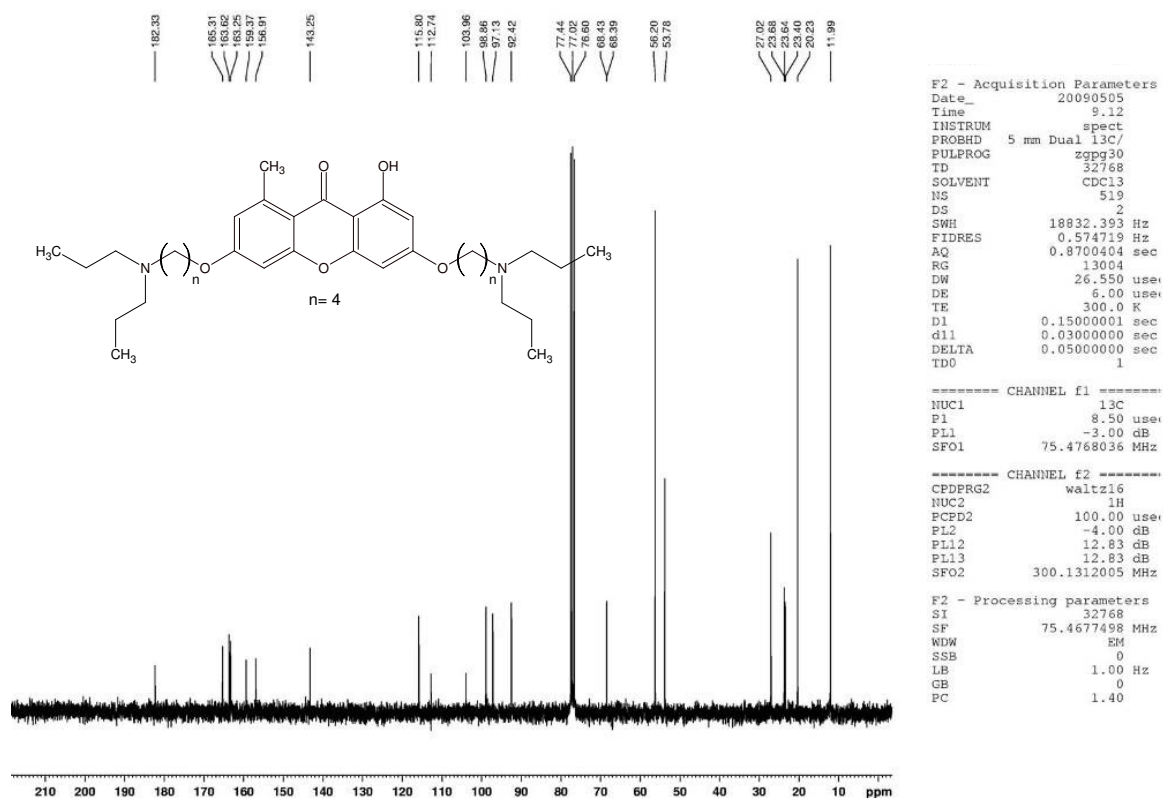
E56. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**58**), em acetona- d_6 / metanol- d_4 .



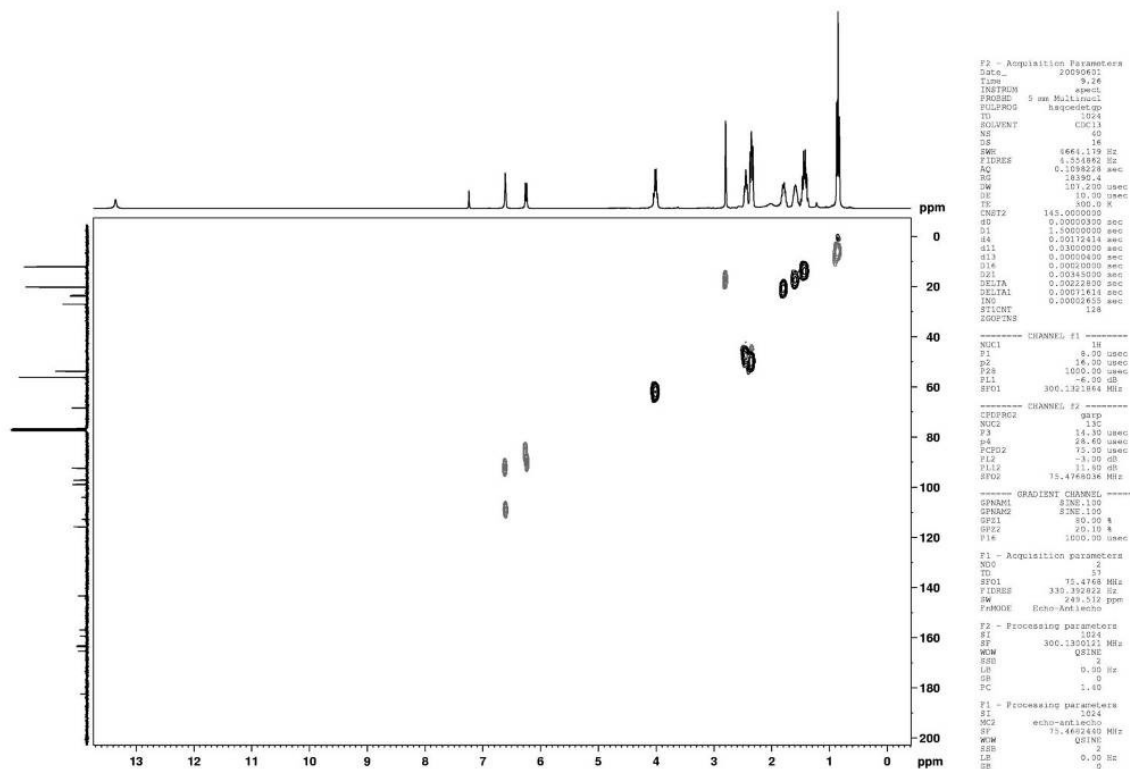
E57. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis[3-(dipropilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**59**).



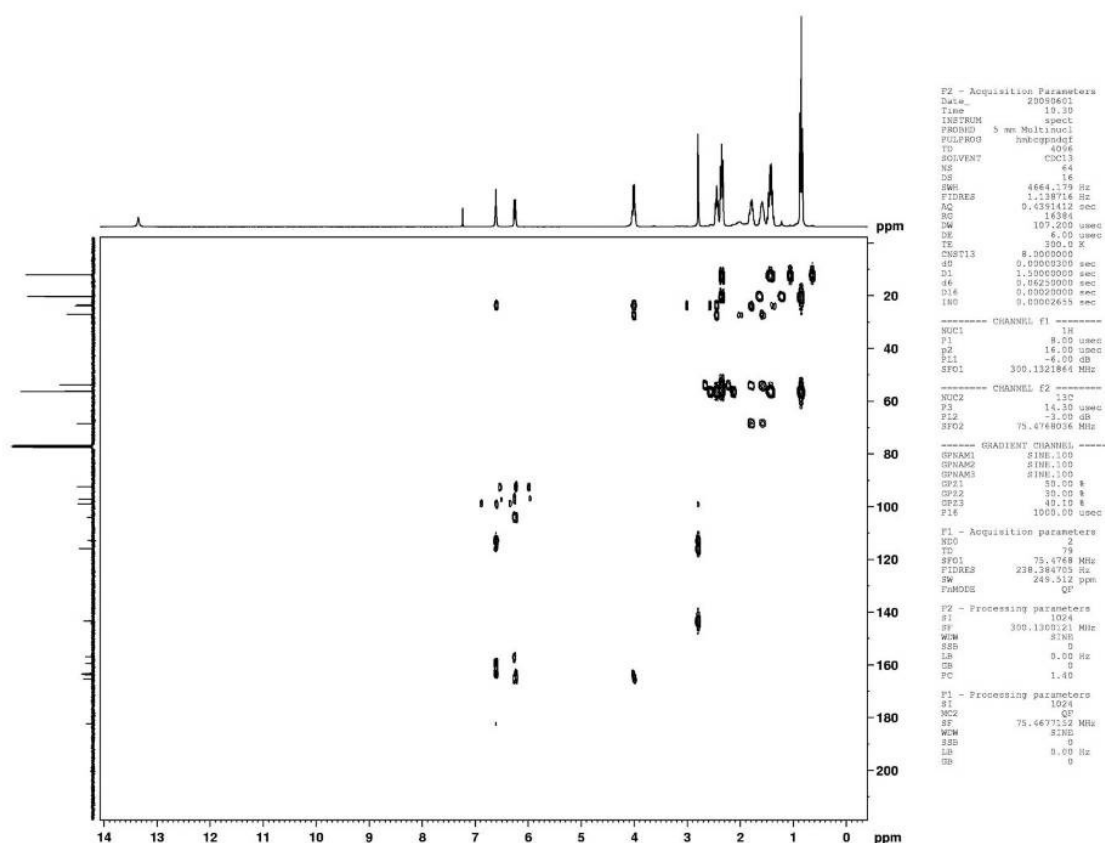
E58. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**59**), em CDCl_3 .



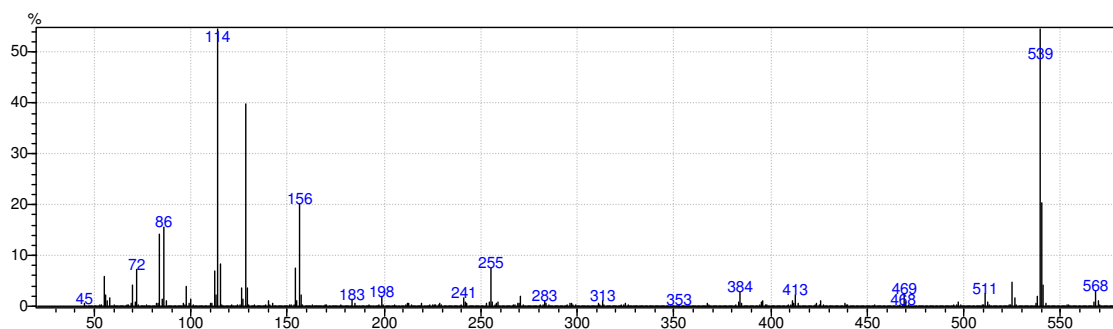
E59. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**59**), em CDCl_3 .



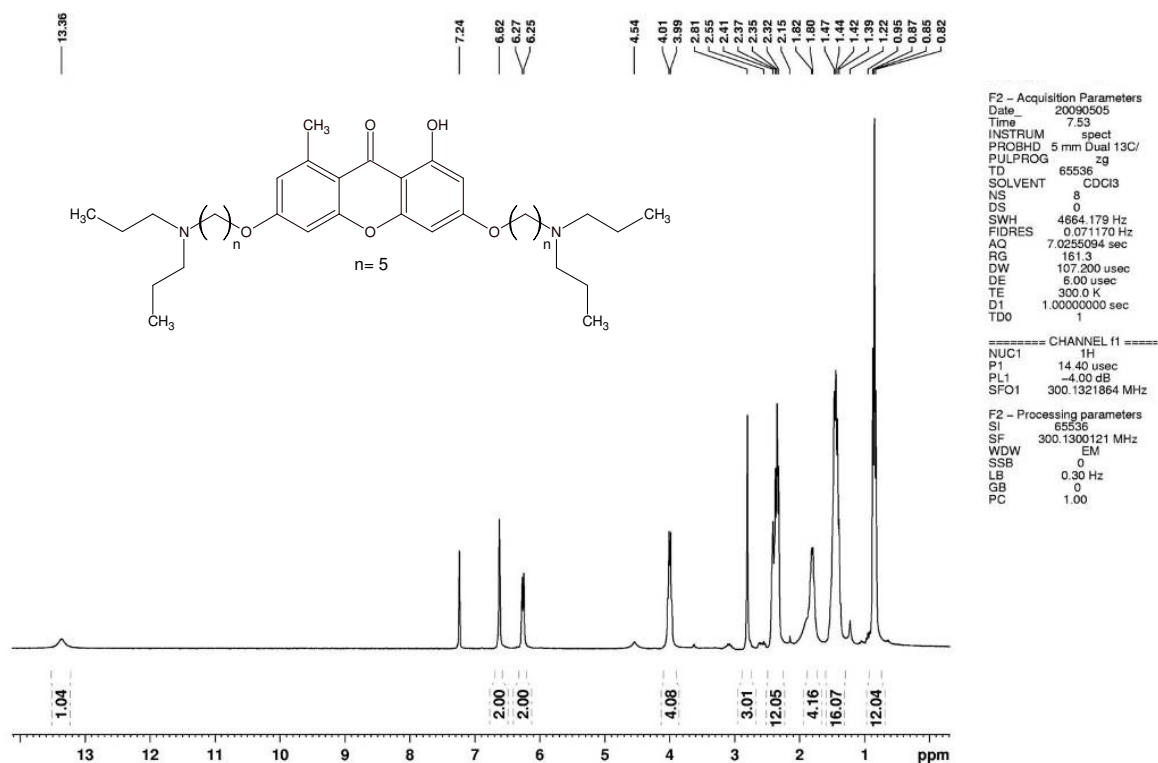
E60. Correlações de C- H de 3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**59**), obtidas pelo experimento de gHSQC, em CDCl_3 .



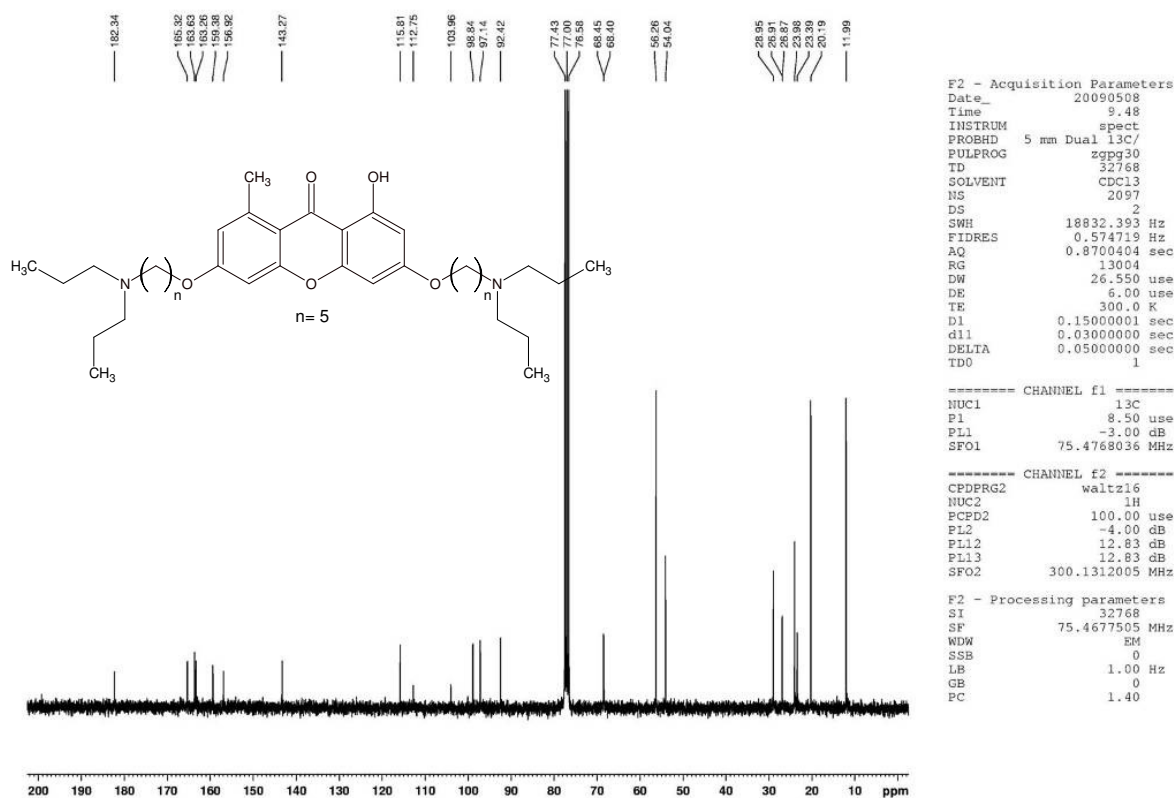
E61. Correlações de C- H, a longa distância, de 3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**59**), obtidas pelo experimento de gHMBC, em CDCl₃.



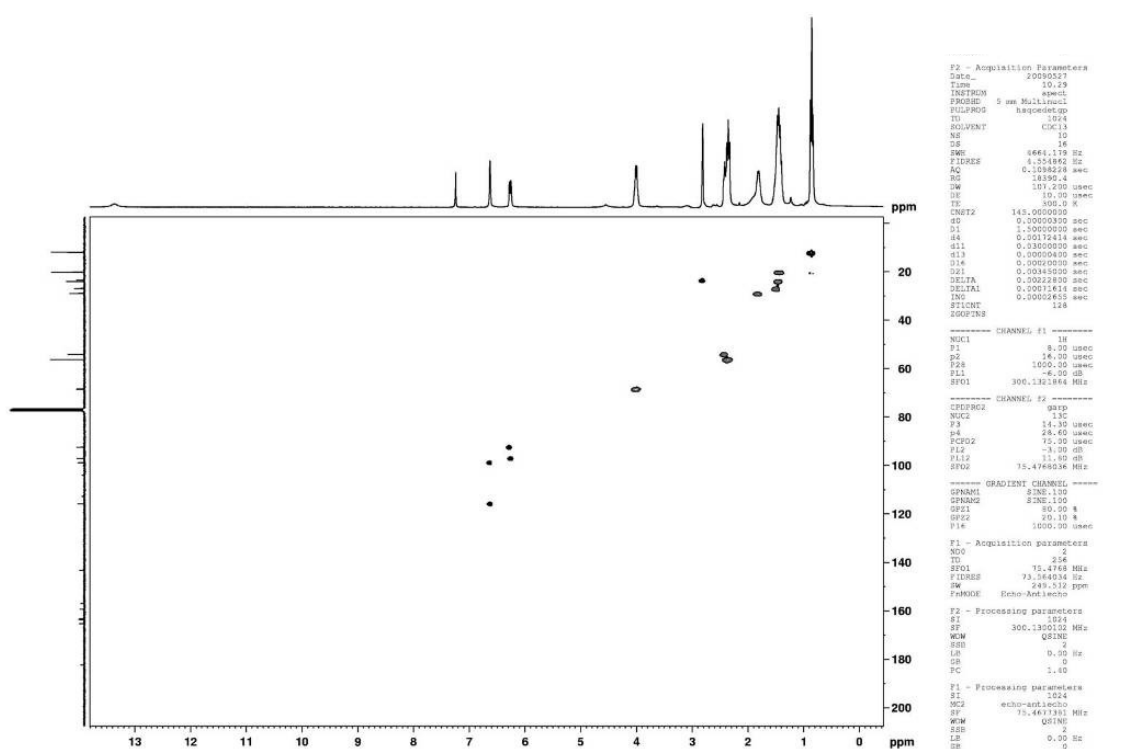
E62. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis[4-(dipropilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**59**).



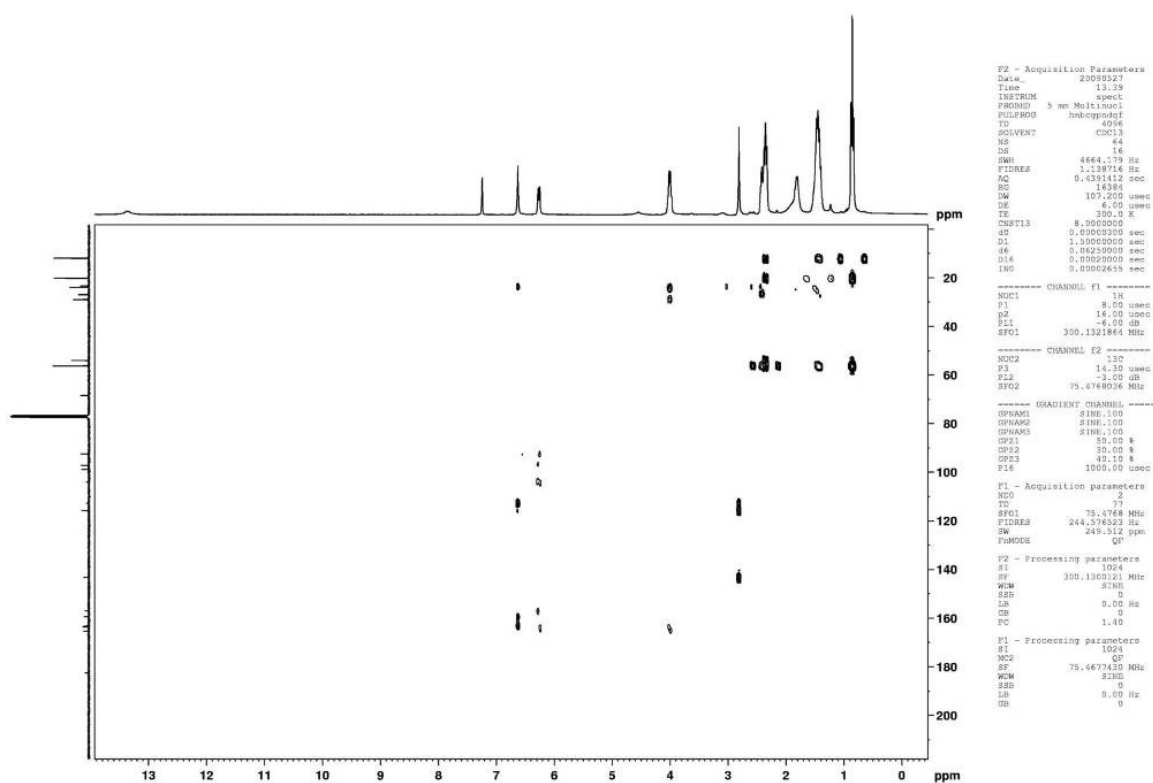
E63. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**60**), em CDCl_3 .



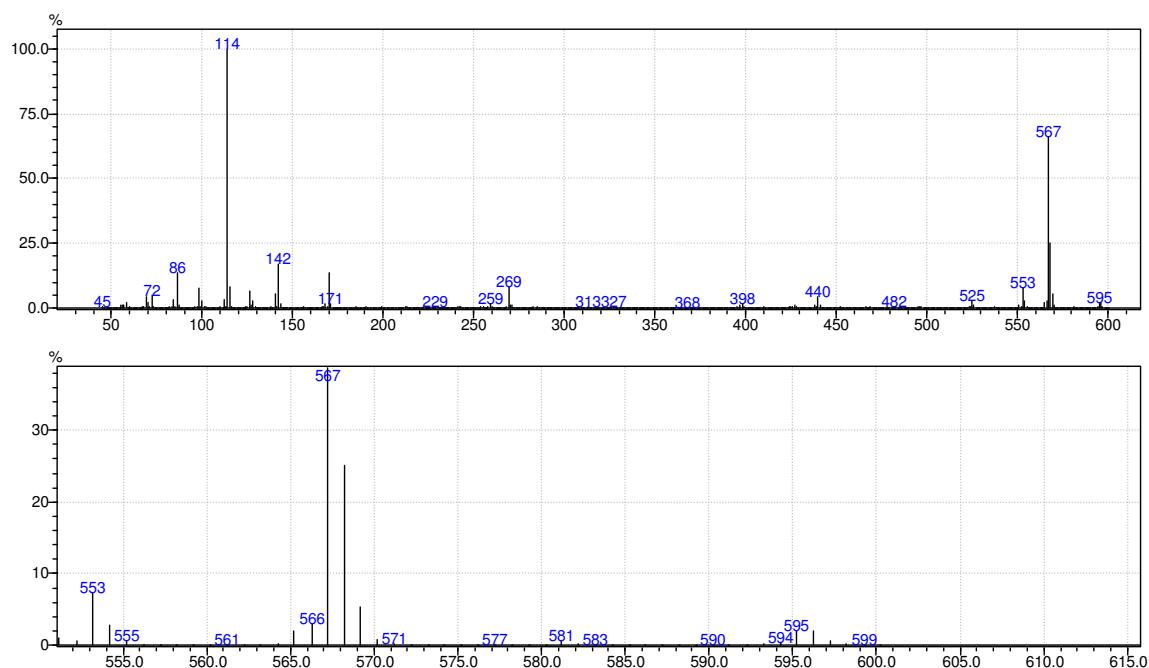
E64. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**60**), em CDCl_3 .



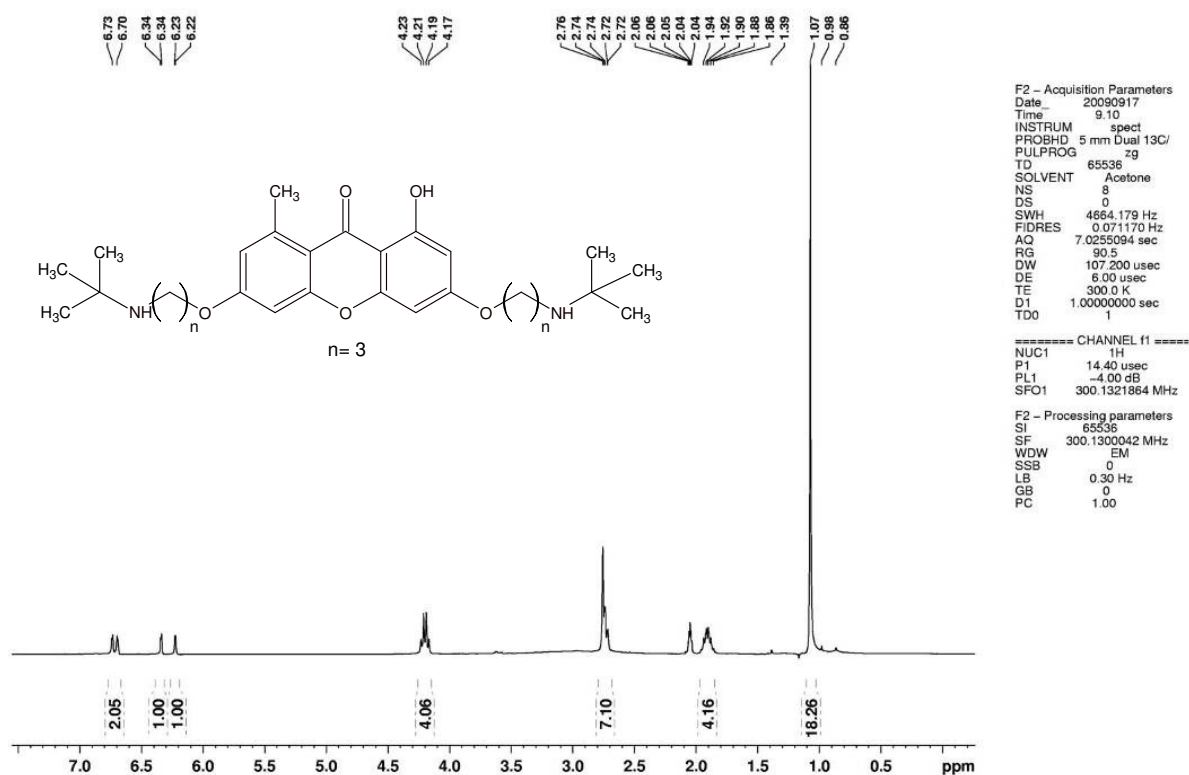
E65. Correlações de C- H de 3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**60**), obtidas pelo experimento de gHSQC, em CDCl₃.



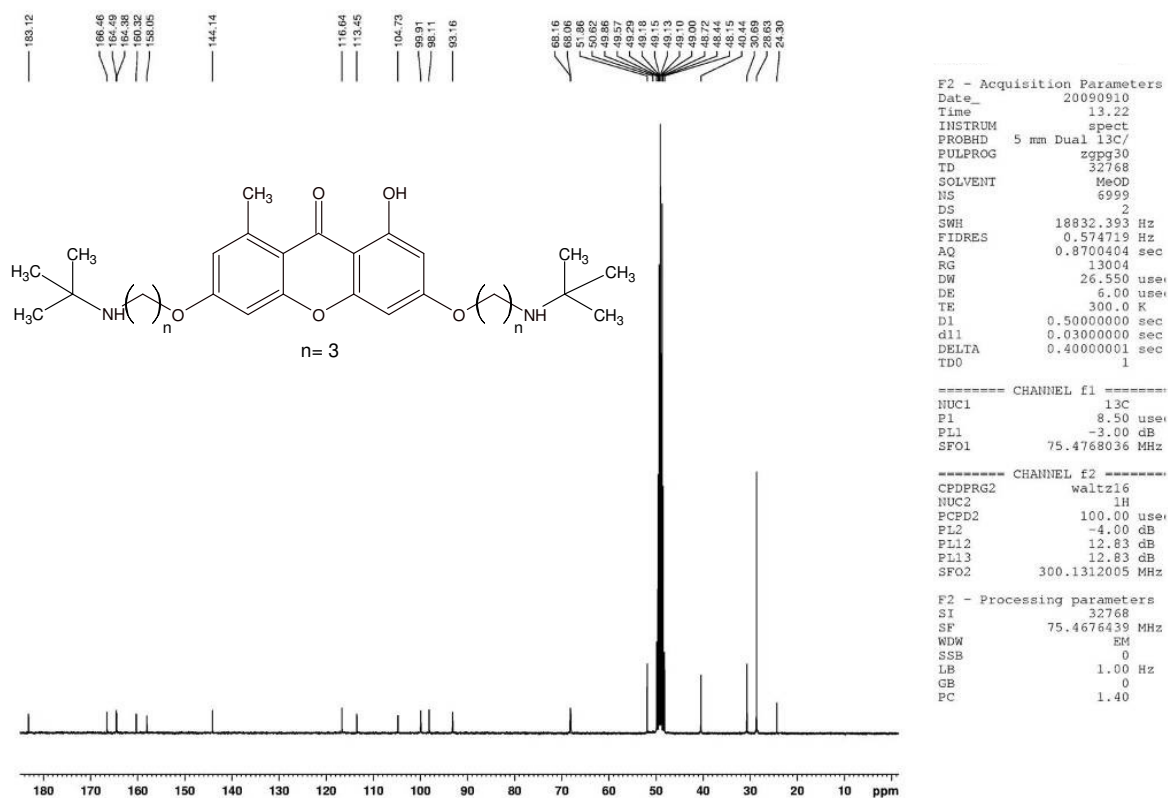
E66. Correlações de C- H, a longa distância, de 3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**60**), obtidas pelo experimento de gHMBC, em CDCl₃.



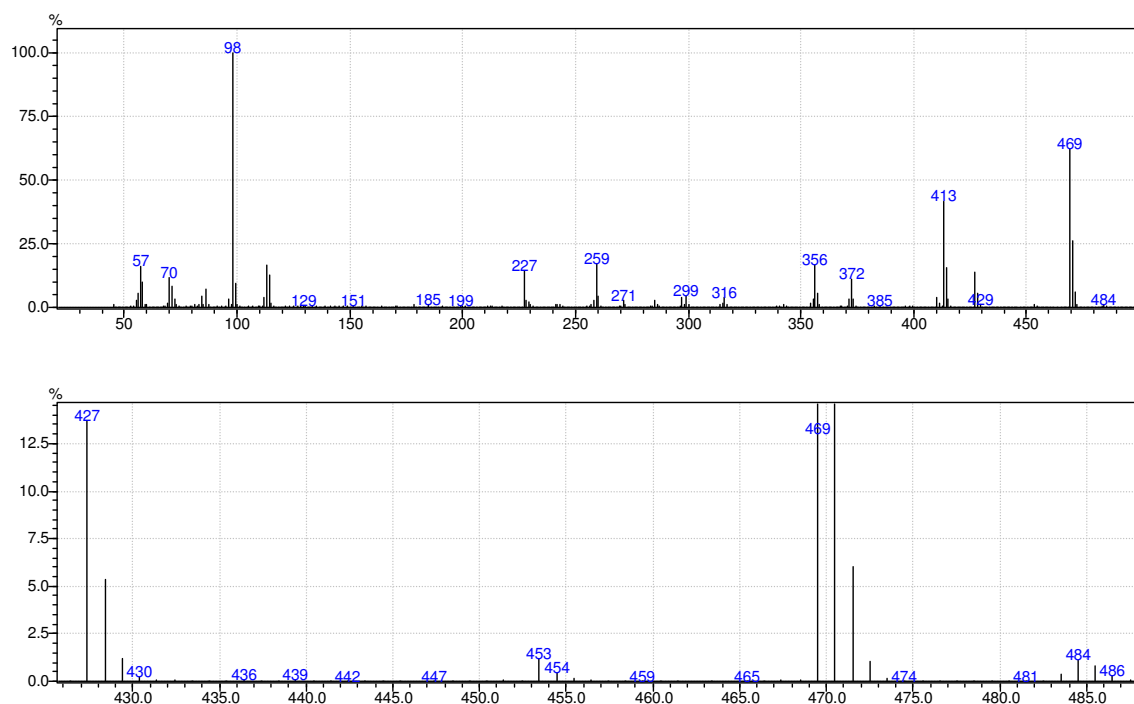
E67. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis{[5-(dipropilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**60**).



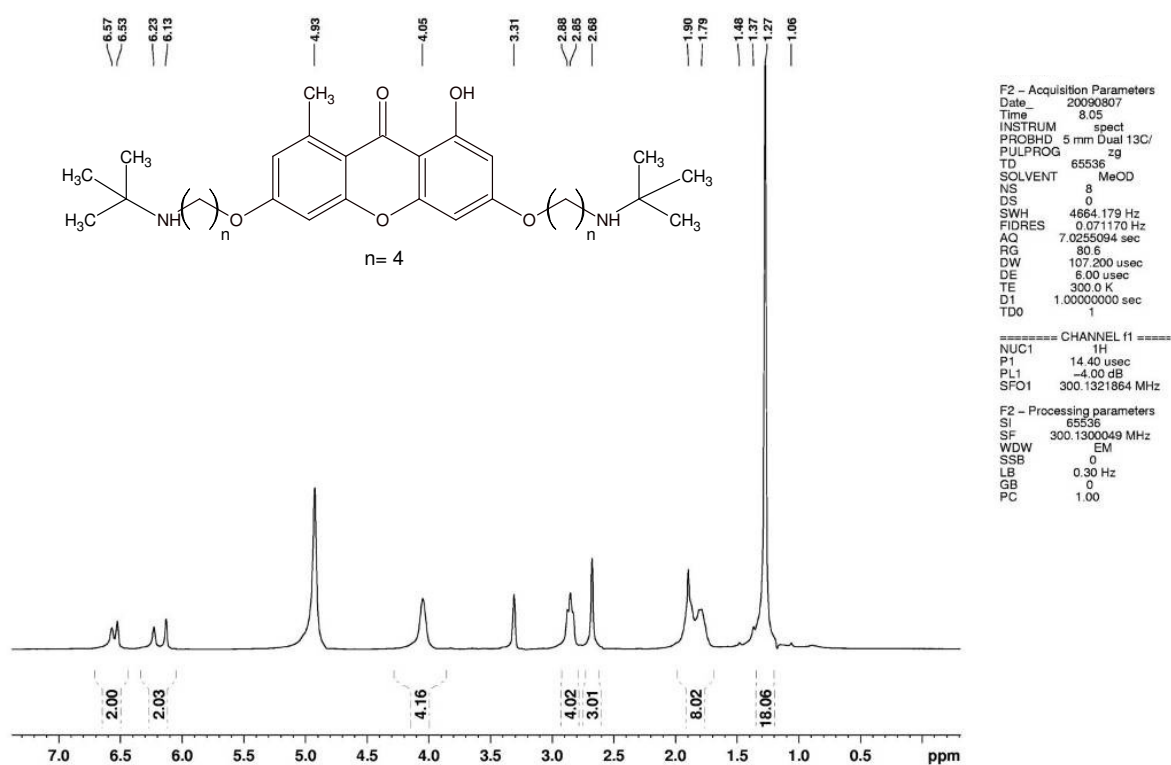
E68. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis[3-(*t*-butilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**61**), em acetona- d_6 .



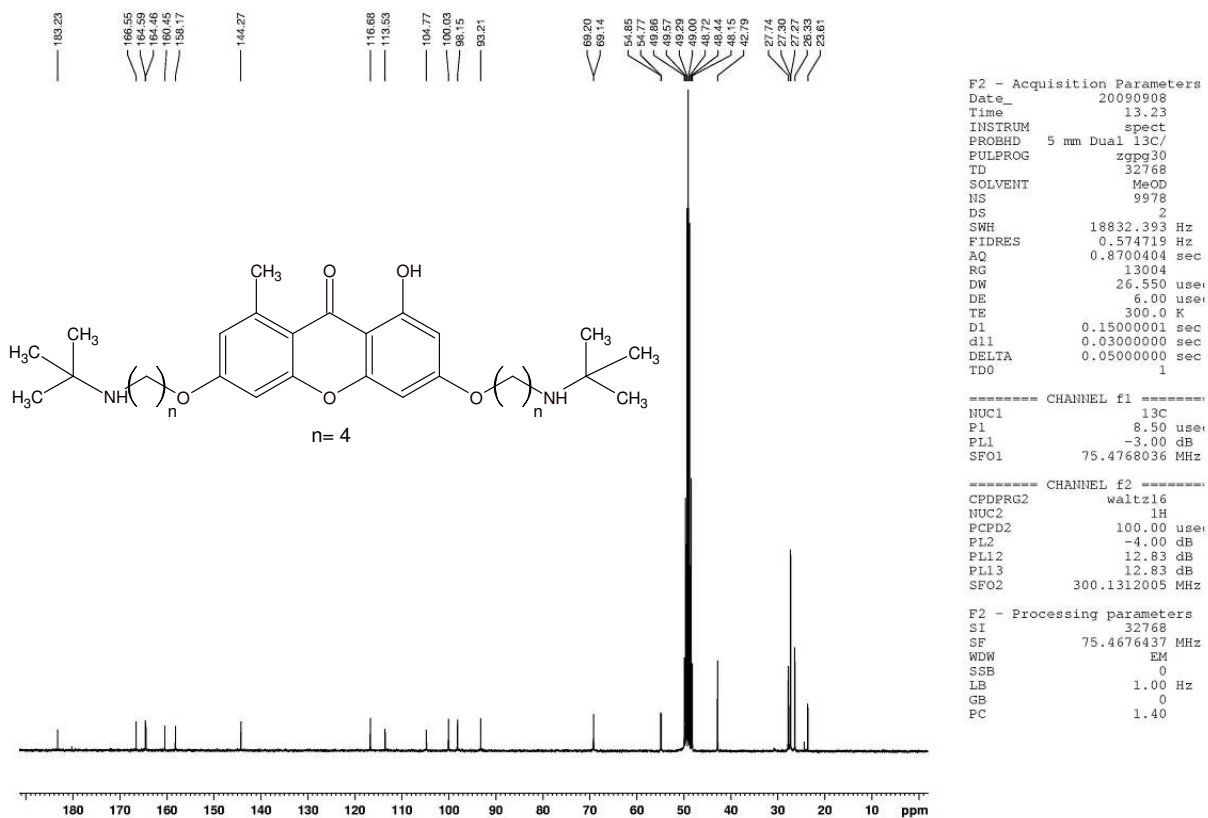
E69. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis[3-(*t*-butilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**61**), em metanol- d_4 .



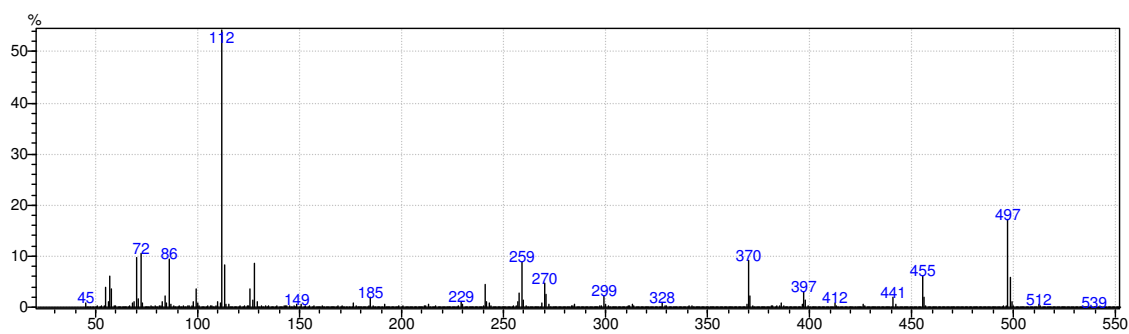
E70. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis[3-(*t*-butilamino)propóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**61**).



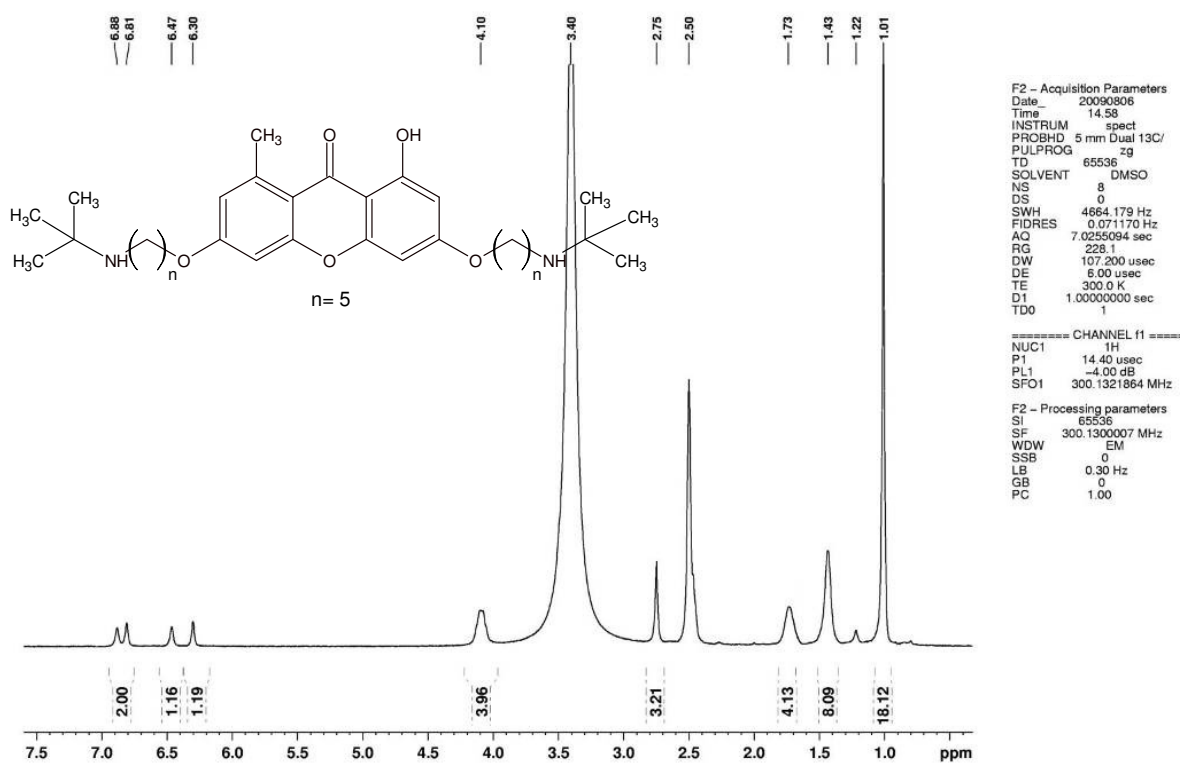
E71. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis[4-(*t*-butilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**62**), em metanol- d_4 .



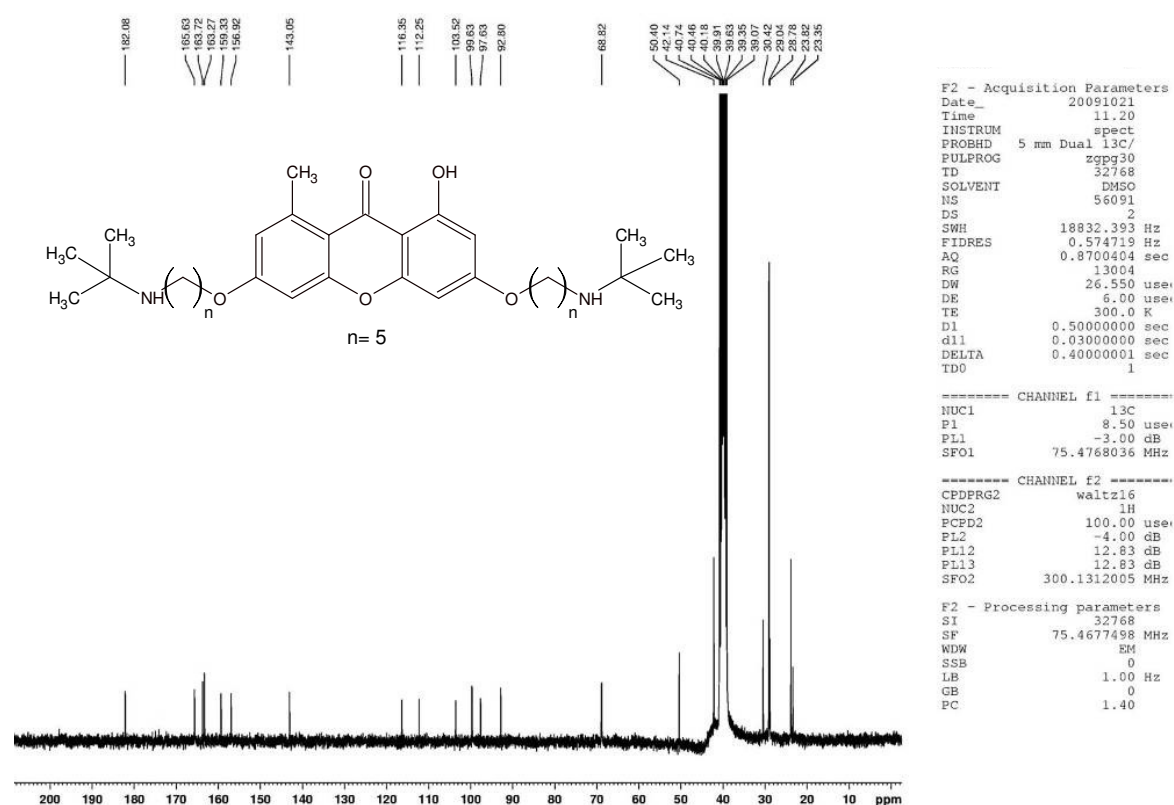
E72. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis[4-(*t*-butilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**62**), em metanol- d_4 .



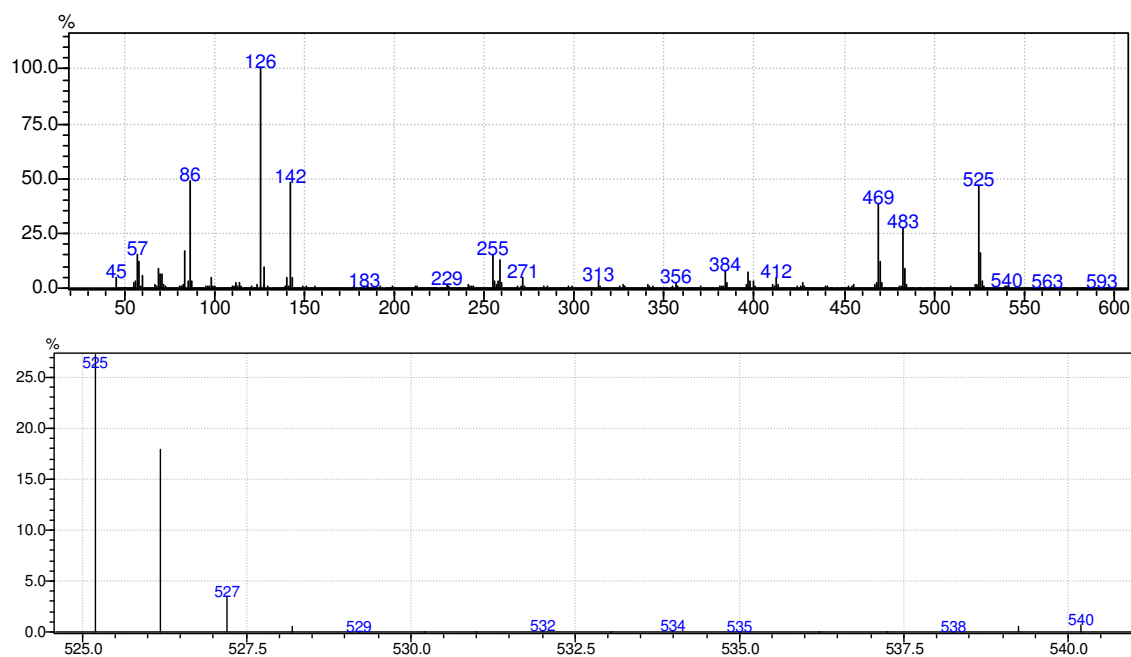
E73. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis[4-(*t*-butilamino)butóxi]-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**62**).



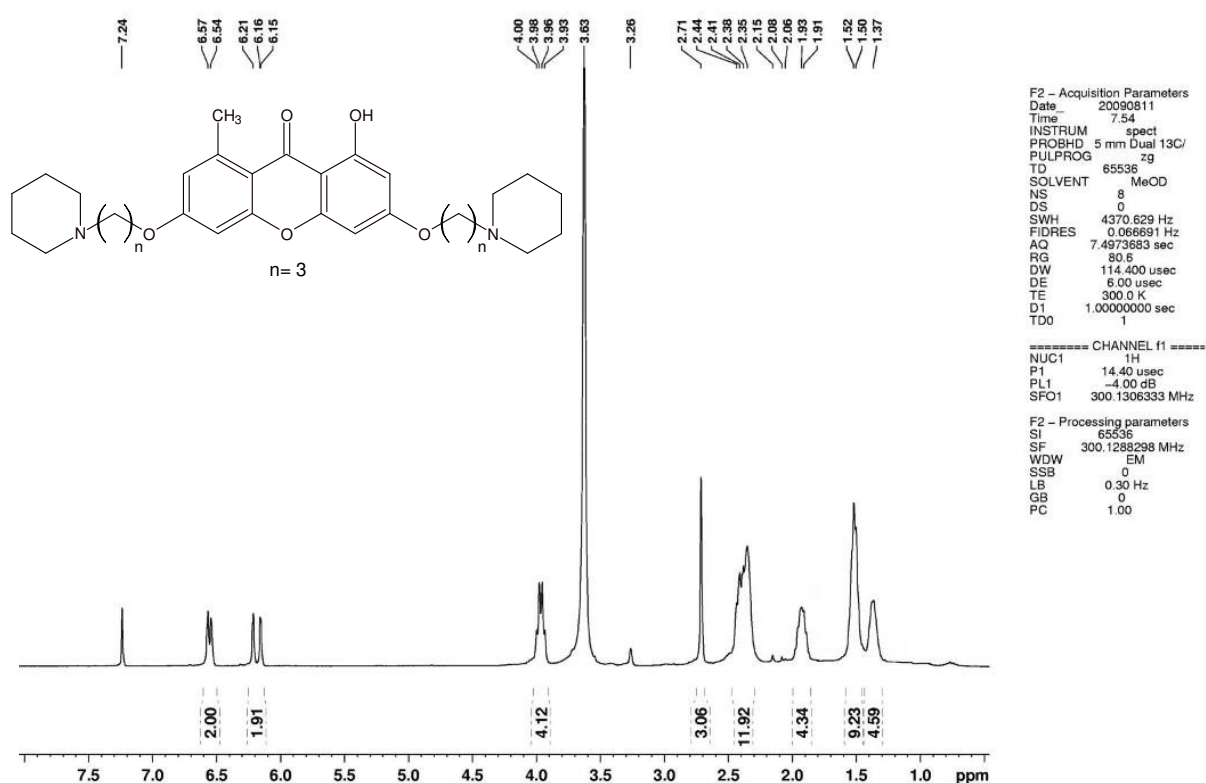
E74. Espectro de RMN de ^1H de 3,6-bis{[5-(*t*-butilamino)pentil]oxi}-1-hidróxi-8-metil-9*H*-xanten-9-ona (**63**), em DMSO- d_6 .



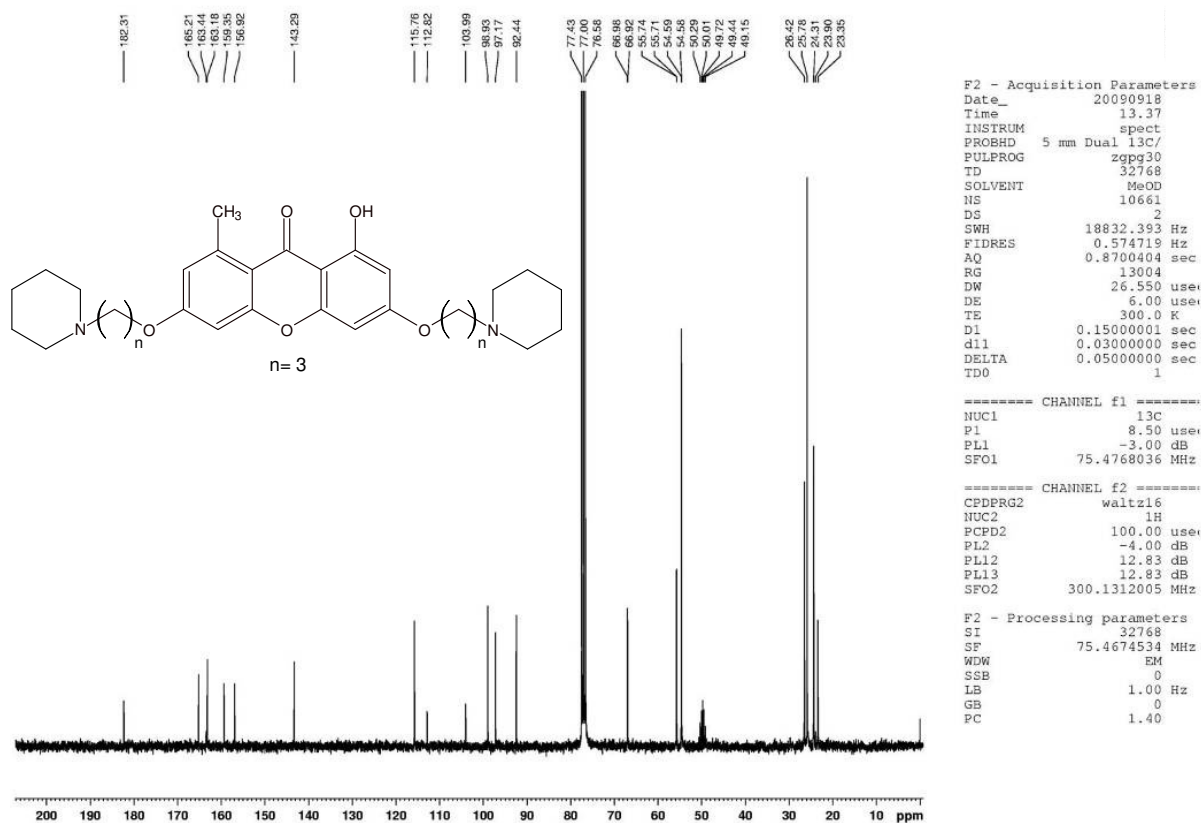
E75. Espectro de RMN de ^{13}C de 3,6-bis{[5-(*t*-butilamino)pentil]oxi}-1-hidroxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**63**), em DMSO-d_6 .



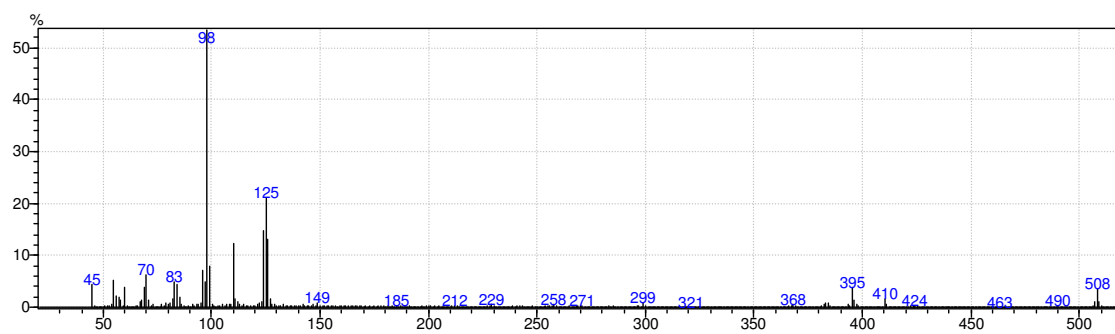
E76. Espectro de EM/ IE de 3,6-bis{[5-(*t*-butilamino)pentil]oxi}-1-hidroxi-8-metil-9H-xanten-9-ona (**63**).



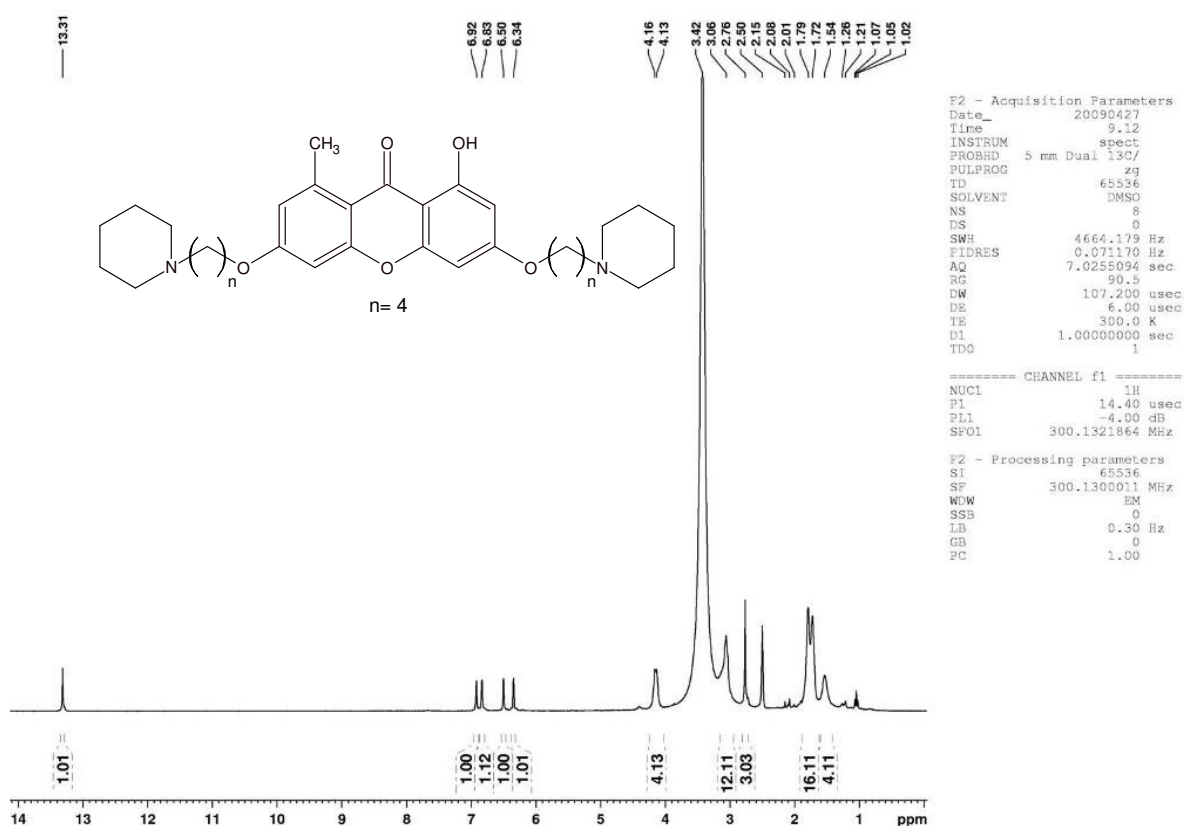
E77. Espectro de RMN de ^1H de 1-hidroxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9H-xanten-9-ona (**64**), em $\text{CDCl}_3/\text{metanol-}d_4$.



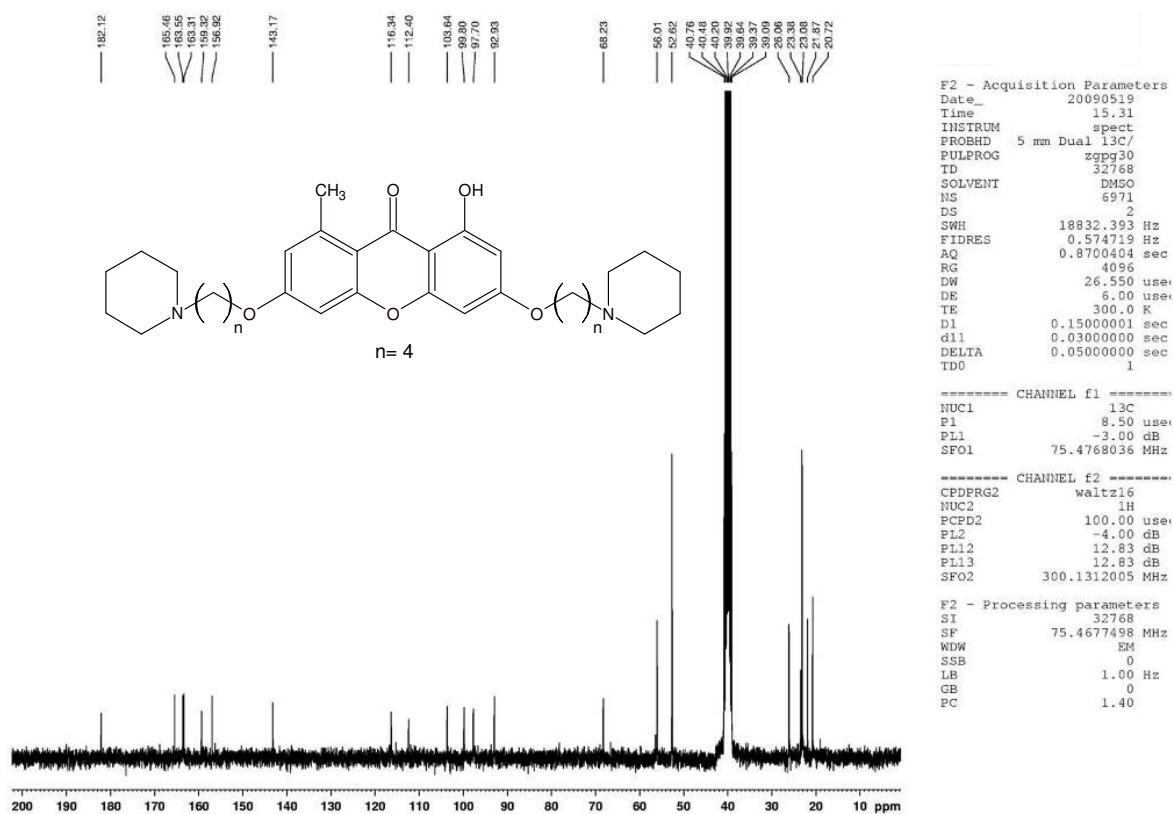
E78. Espectro de RMN de ^{13}C de 1-hidroxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9H-xanten-9-ona (**64**), em $\text{CDCl}_3/\text{metanol-}d_4$.



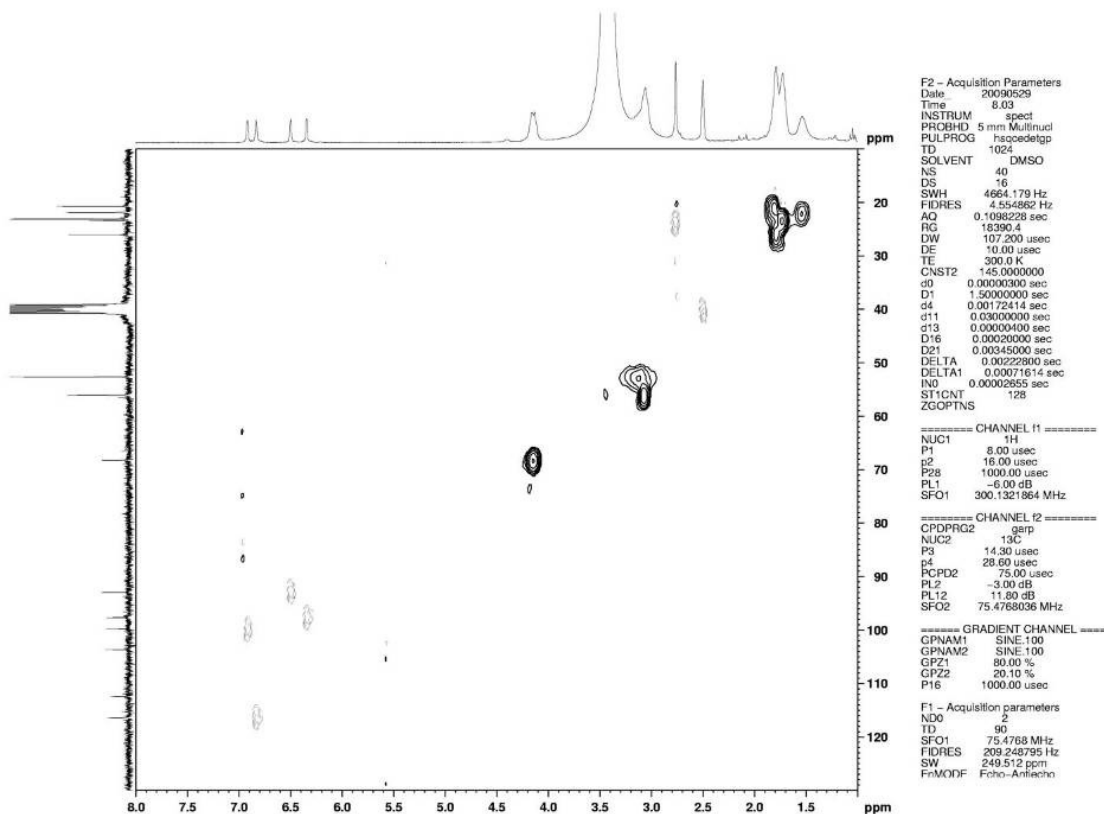
E79. Espectro de Em/ IE de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpropóxi)-9*H*-xanten-9-ona (**64**).



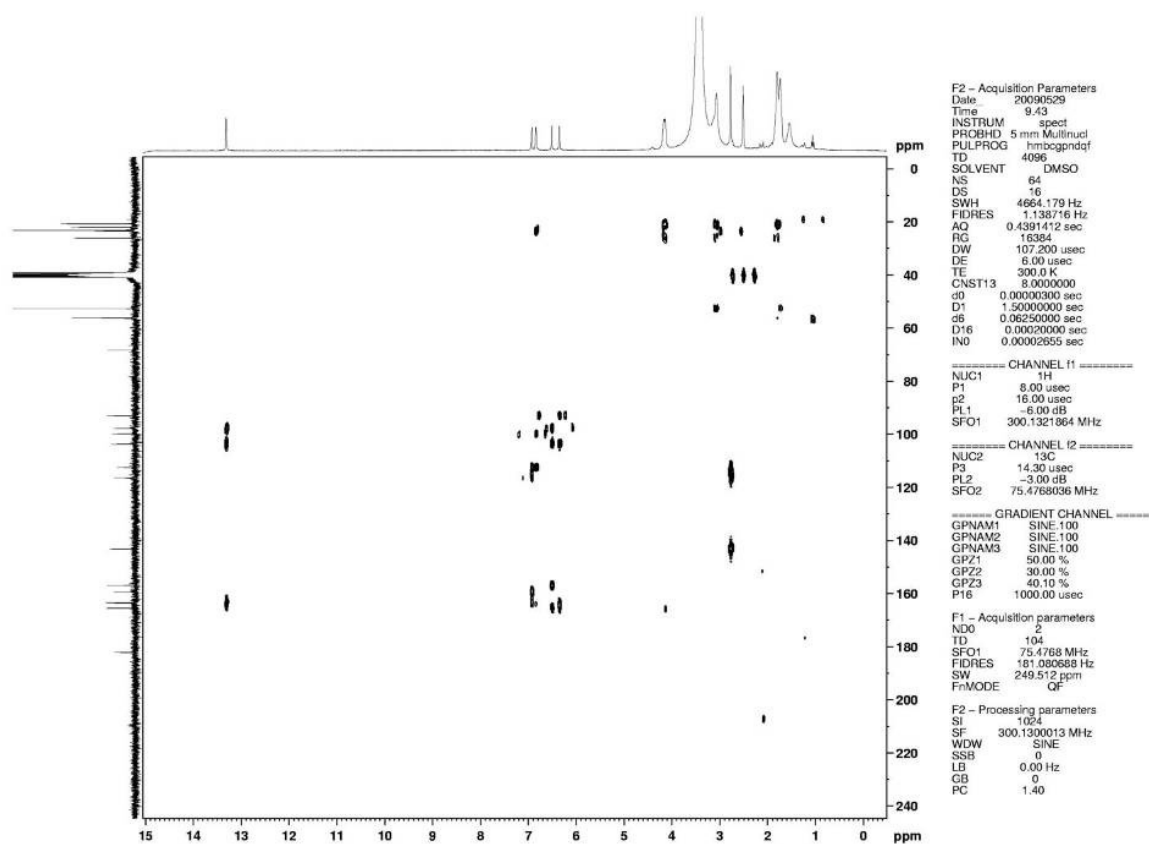
E80. Espectro de RMN de ^1H de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9*H*-xanten-9-ona (**65**), em DMSO- d_6 .



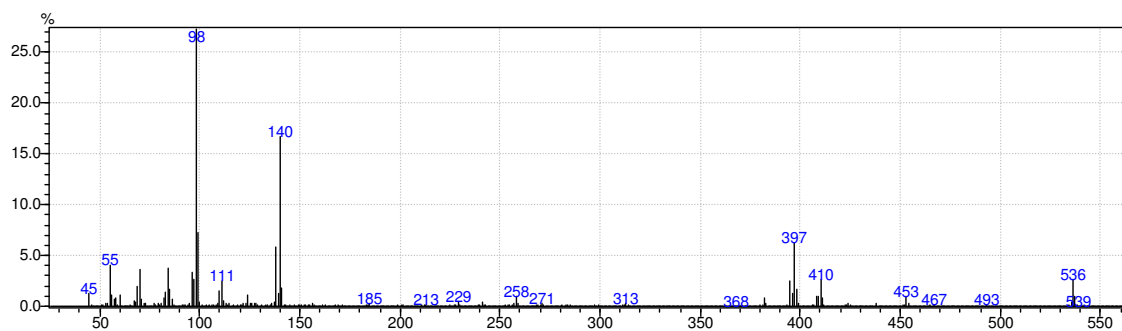
E81. Espectro de RMN de ^{13}C de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9H-xante-9-ona (65), em $\text{DMSO}-d_6$.



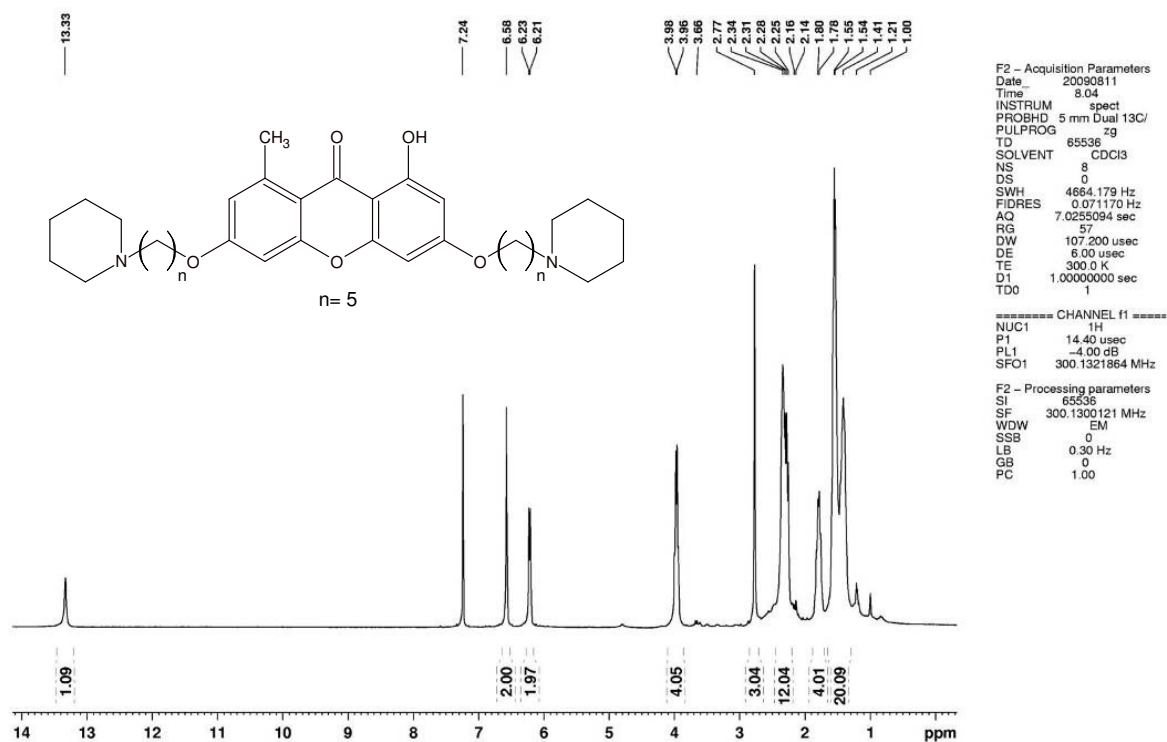
E82. Correlações de C- H de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9H-xante-9-ona (65), obtidas pelo experimento de gHSQC, em CDCl_3 .



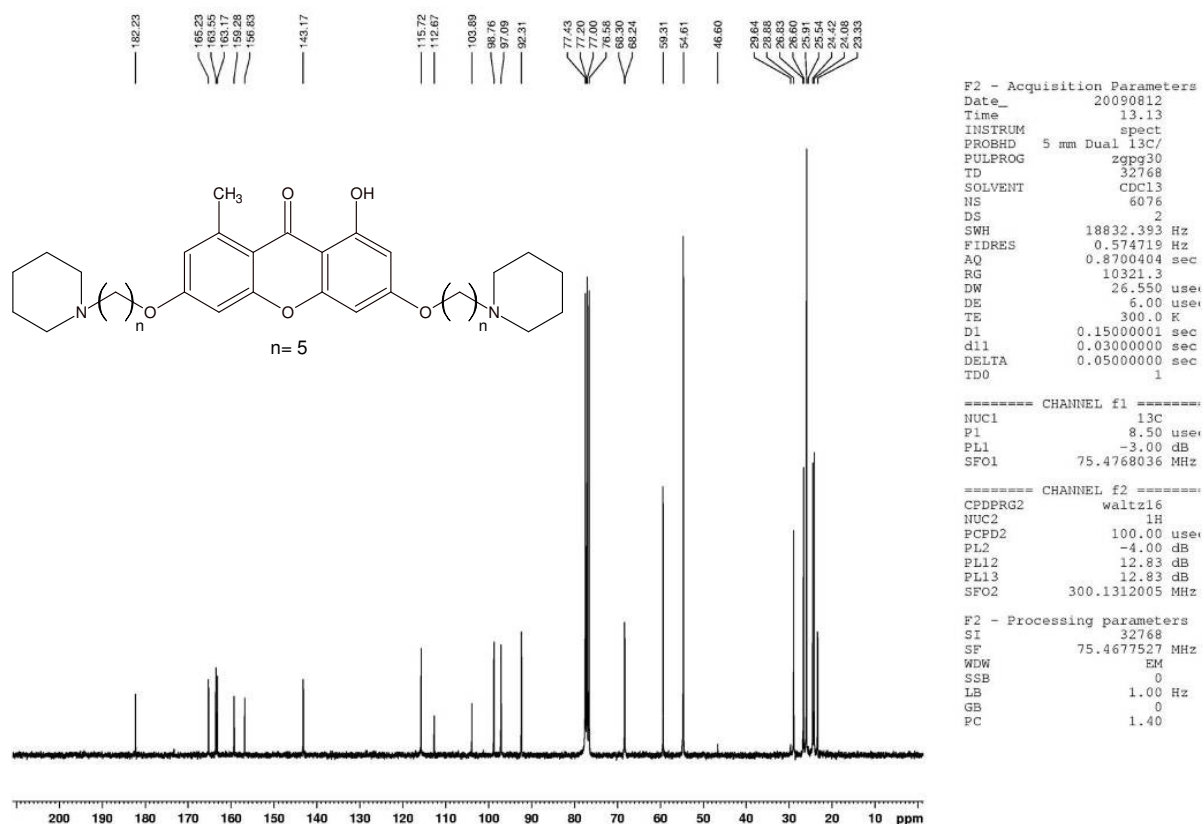
E83. Correlações de C- H, a longa distância, de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9*H*-xante-9-ona (**65**), obtidas pelo experimento de gHMBC, em CDCl₃.



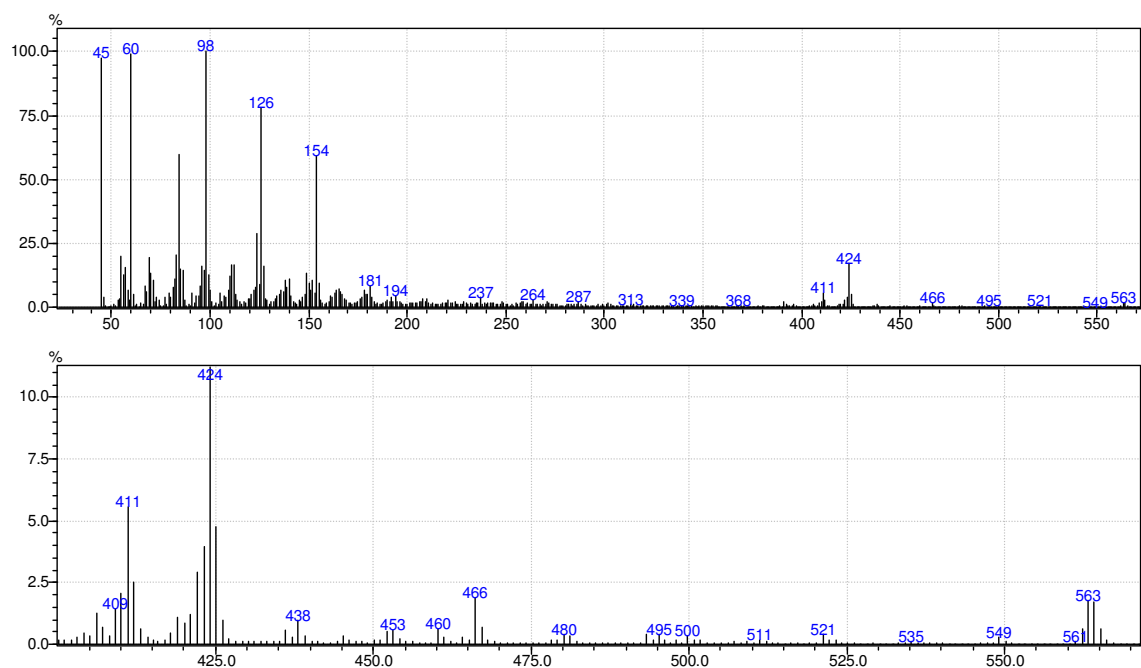
E84. Espectro de EM/ IE de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilbutóxi)-9*H*-xante-9-ona (**65**).



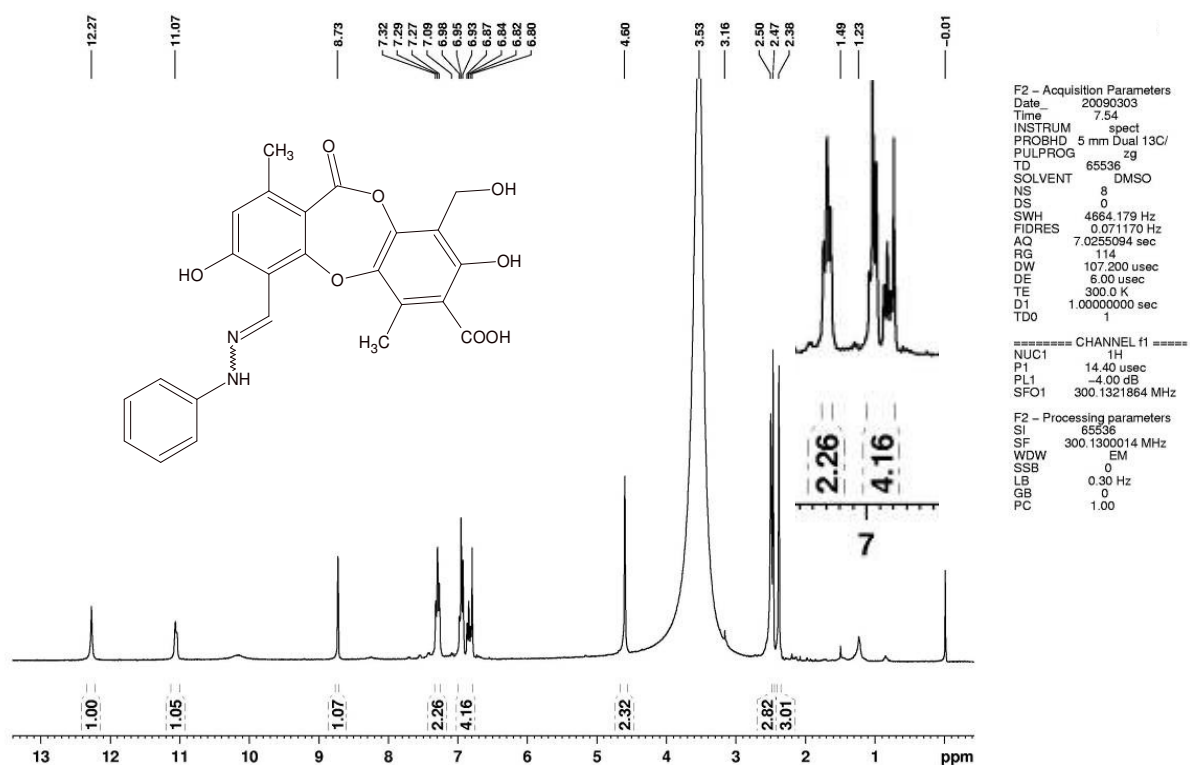
E85. Espectro de RMN de ¹H de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentil)oxi]-9H-xanten-9-ona (66), em CDCl₃



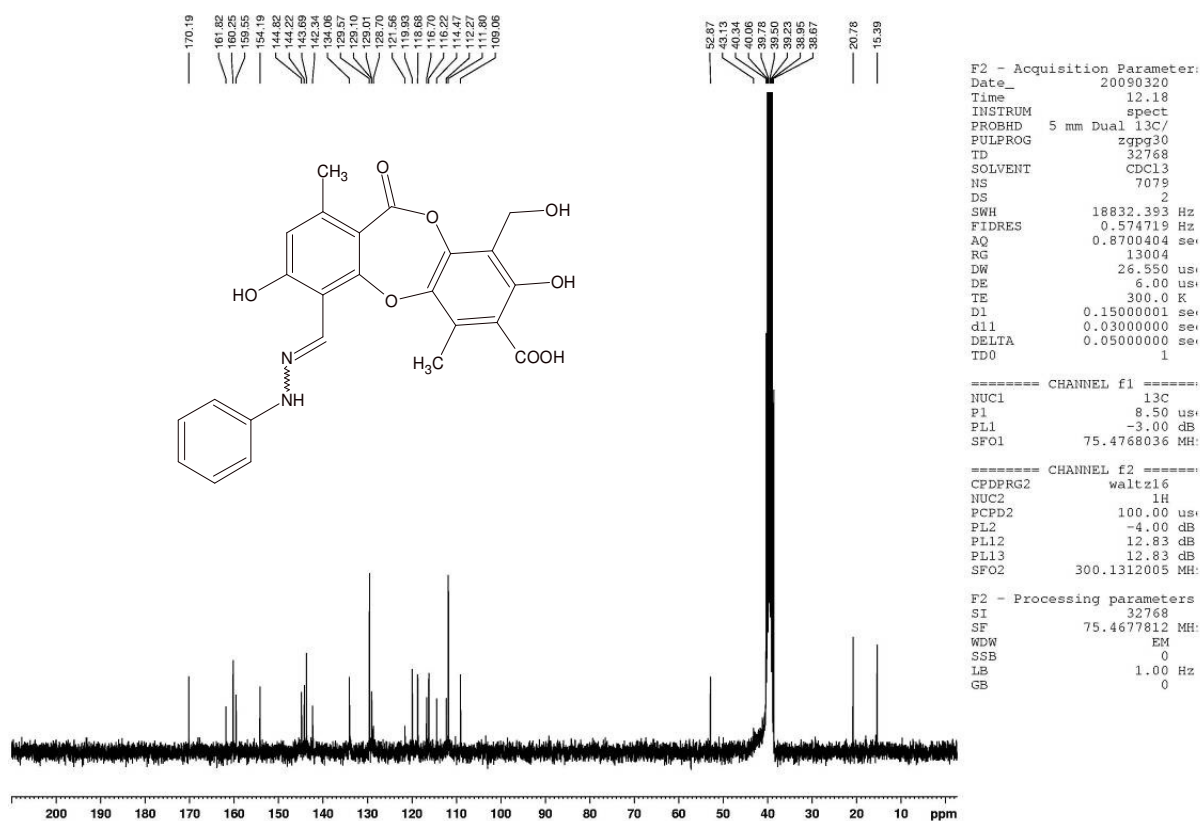
E86. Espectro de RMN de ¹³C de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentil)oxi]-9H-xanten-9-ona (66), em CDCl₃.



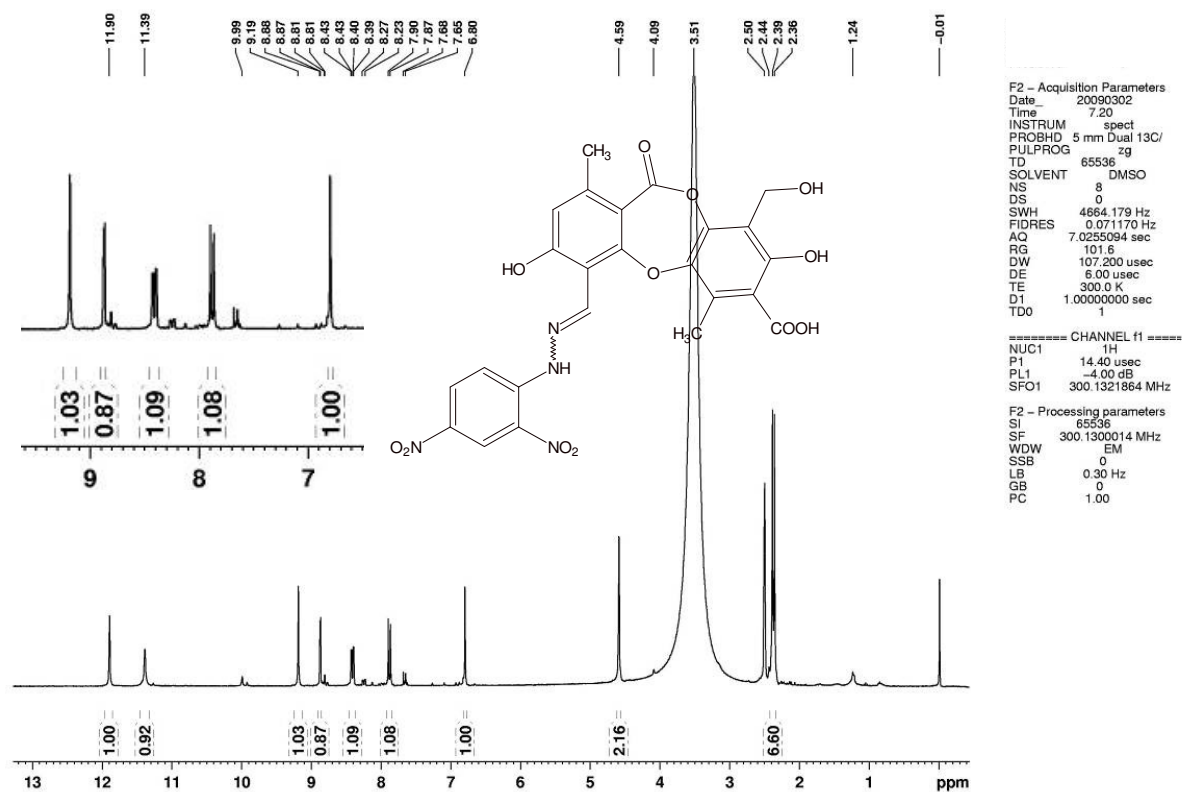
E87. Espectro de EM/ IE de 1-hidróxi-8-metil-3,6-bis(3-piperidin-1-ilpentil)oxi]-9*H*-xanten-9-ona (**66**).



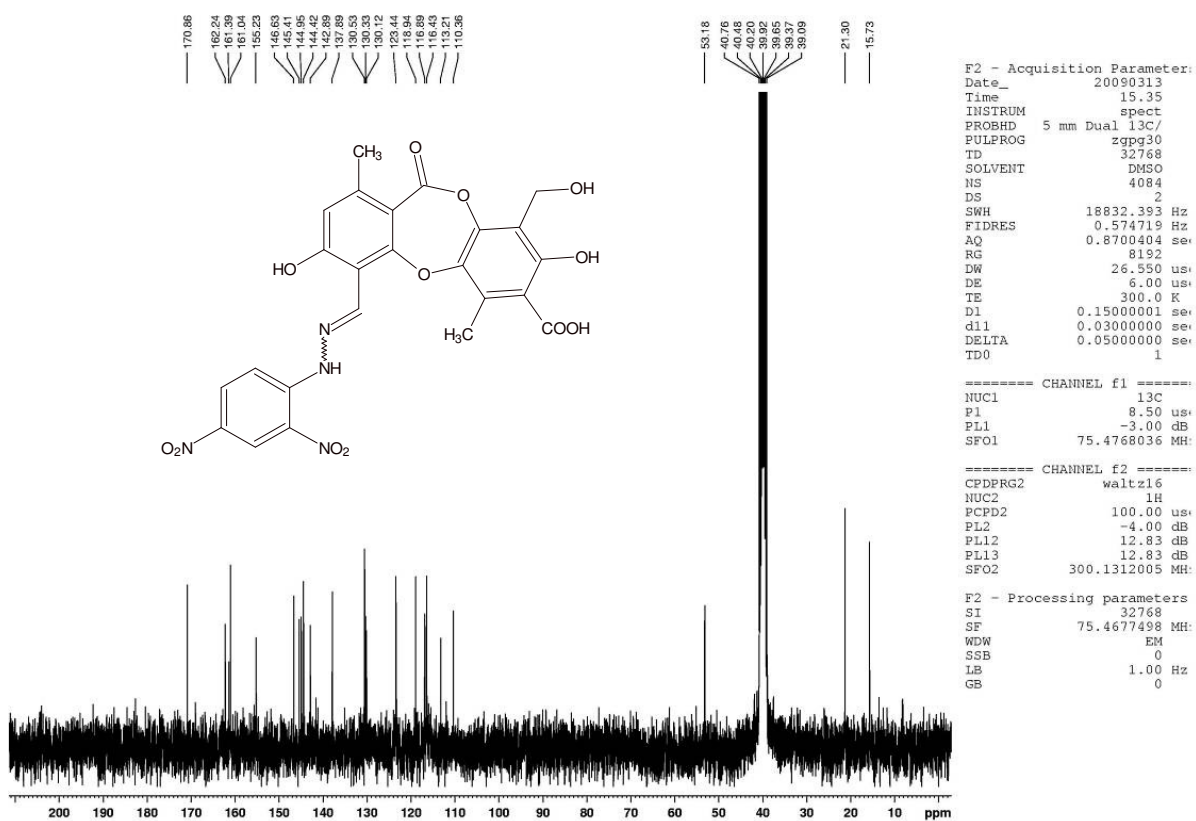
E88. Espectro de RMN de ^1H da fenilidrazona do ácido protocetrário (**67**), em DMSO- d_6 .



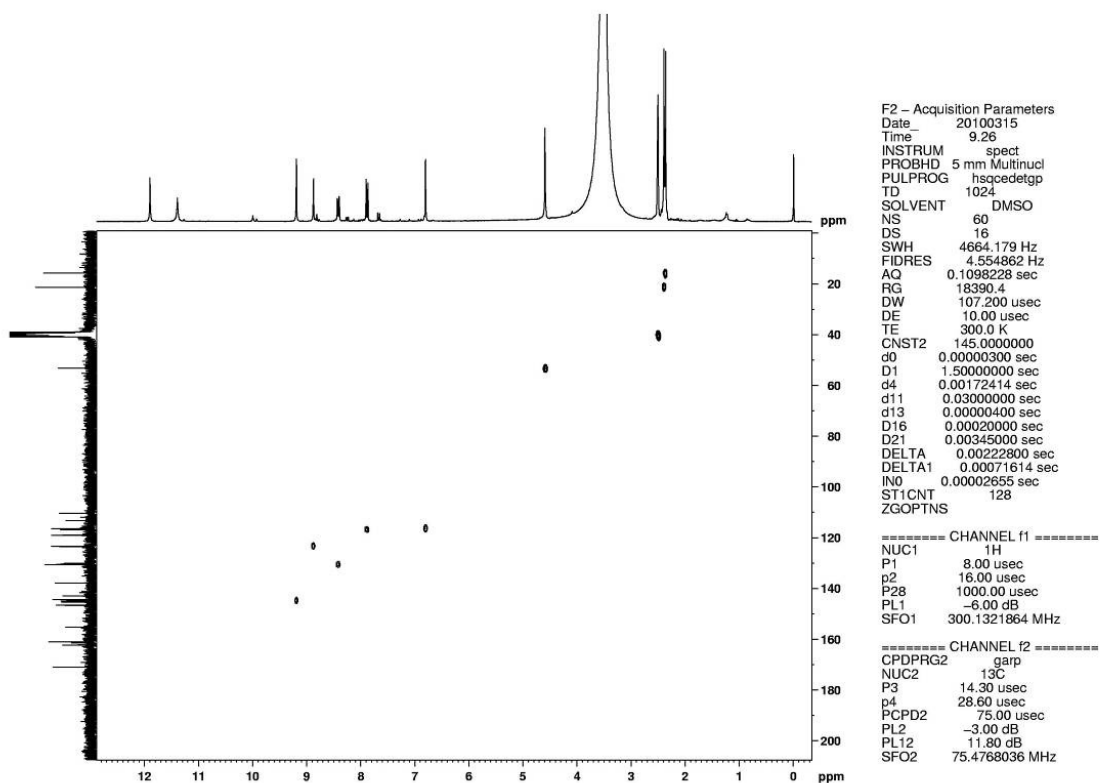
E89. Espectro de RMN de ^{13}C da fenilidrazona do ácido protocetrário (67), em DMSO-d_6 .



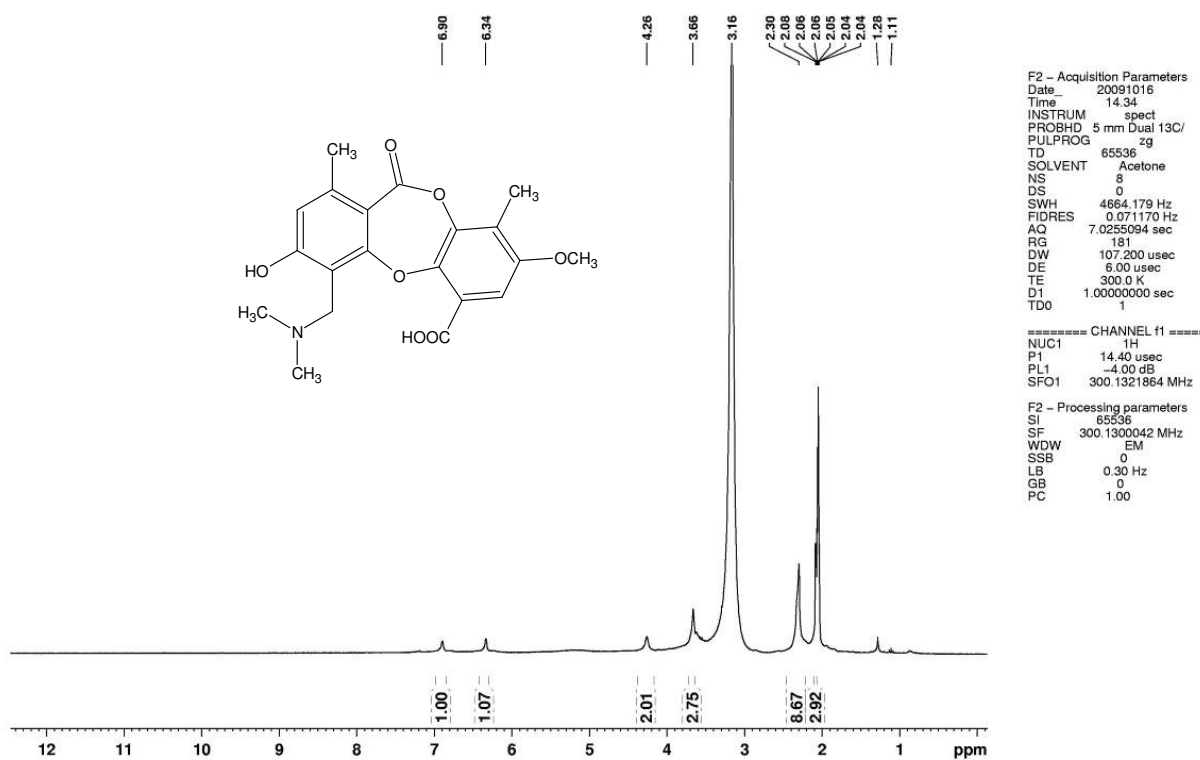
E90. Espectro de RMN de ^1H da 2,4-dinitrofenilidrazona do ácido protocetrário (68), em DMSO-d_6 .



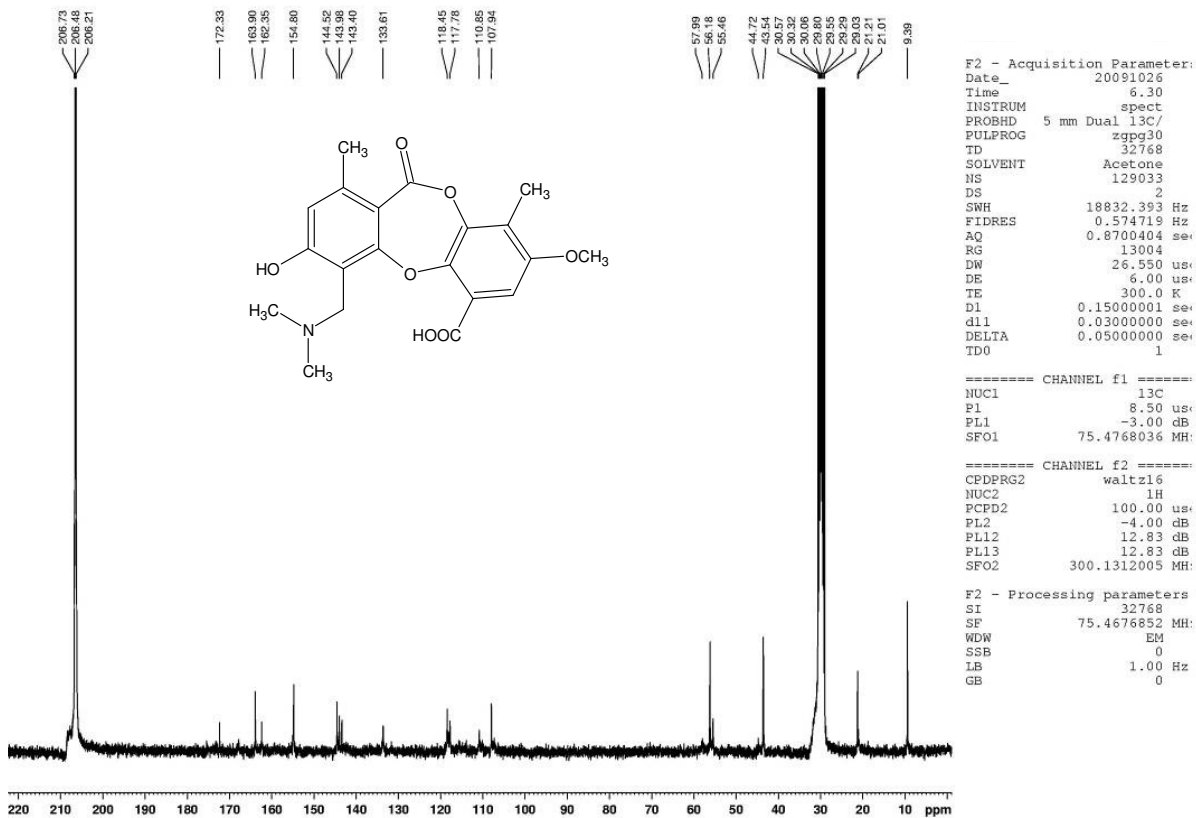
E91. Espectro de RMN de ^{13}C da 2,4-dinitrofenilidrazona do ácido protocetrário (**68**), em DMSO-d_6 .



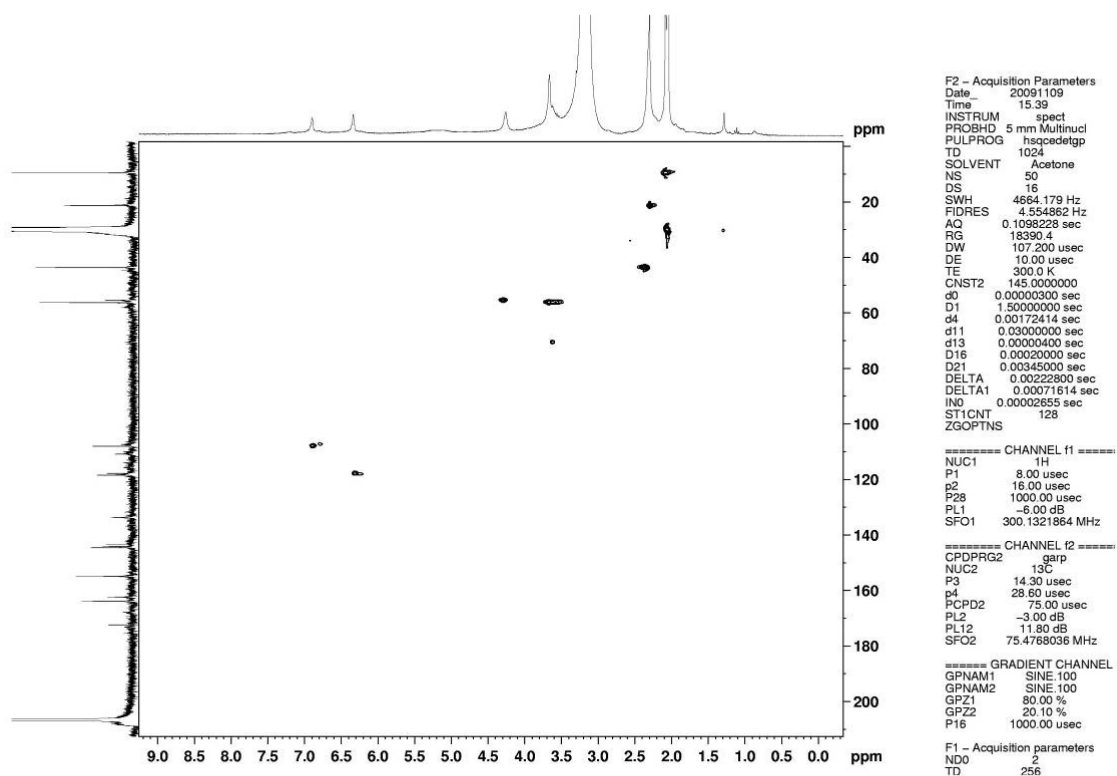
E92. Correlações de C- H de 2,4-dinitrofenilidrazona do ácido protocetrário (**68**), obtidas pelo experimento de gHSQC, em DMSO-d_6 .



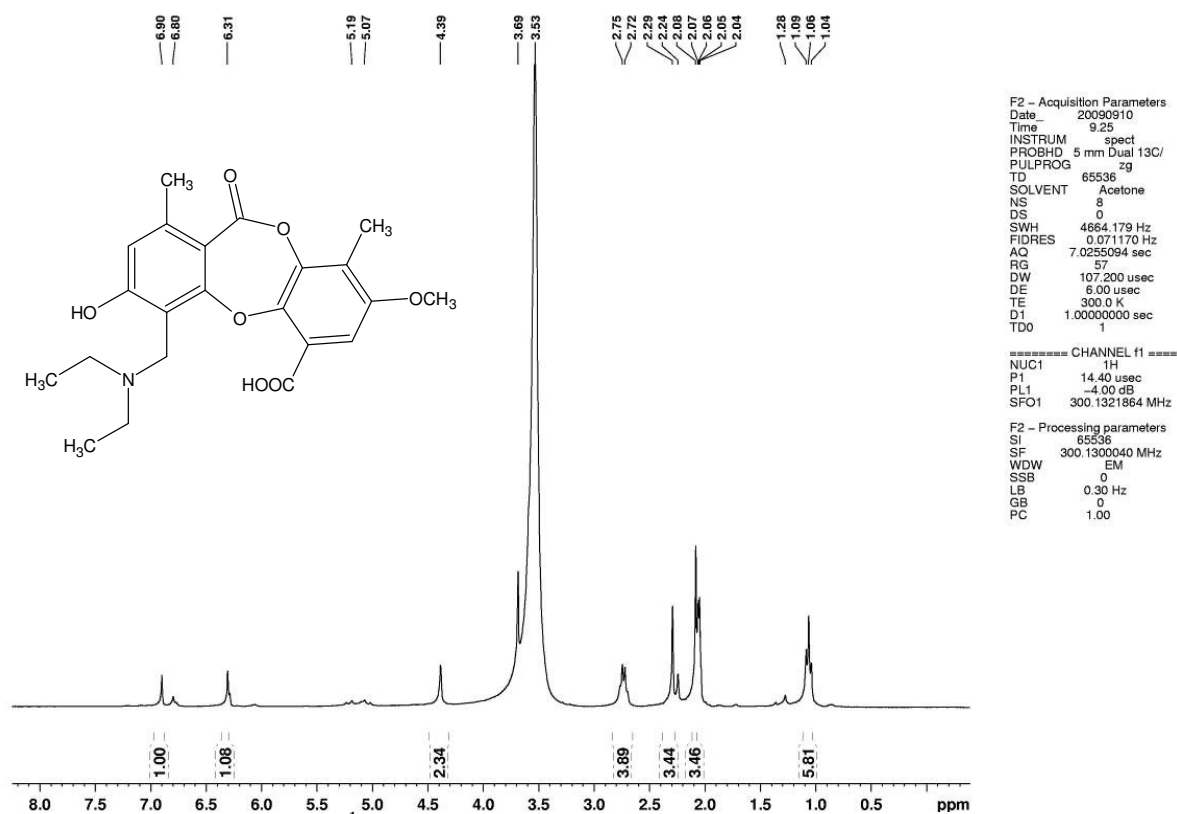
E93. Espectro de RMN de ^1H do ácido 3-[(dimetilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**78**), em acetona- d_6 .



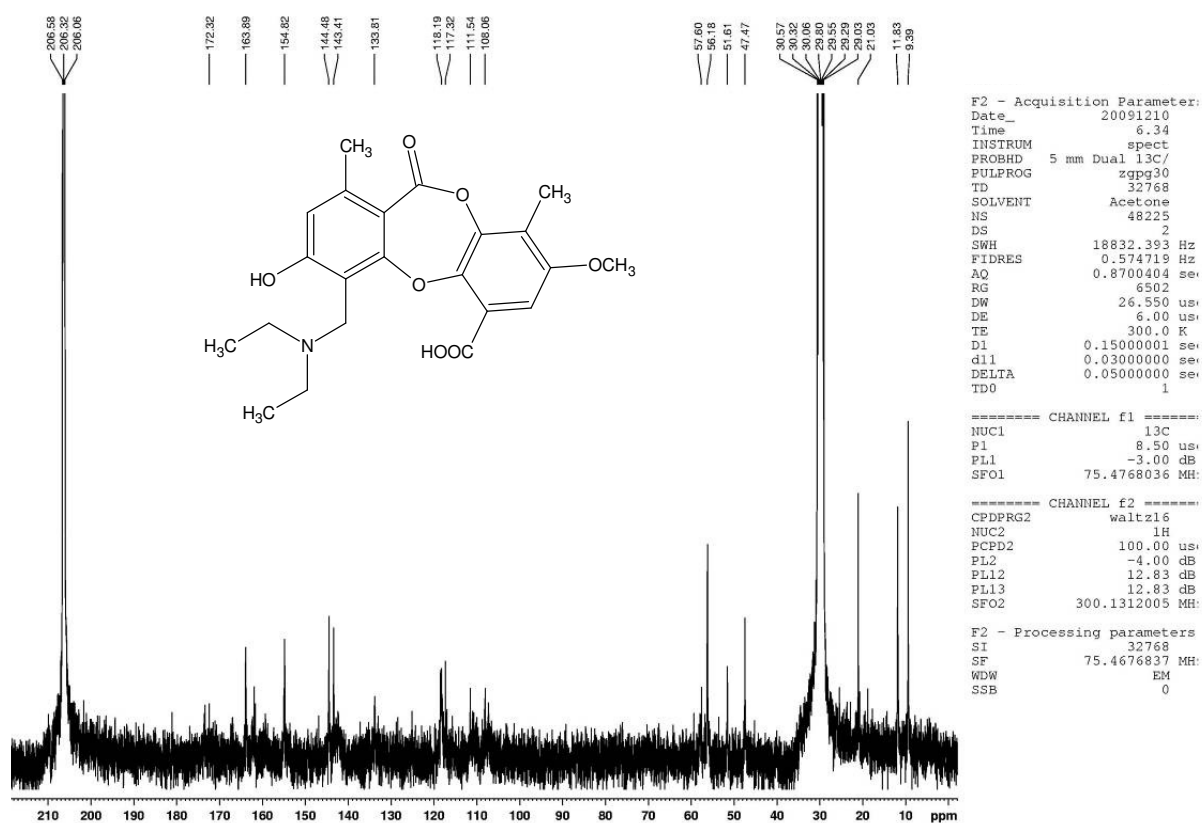
E94. Espectro de RMN de ^{13}C do ácido 3-[(dimetilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**78**), em acetona- d_6 .



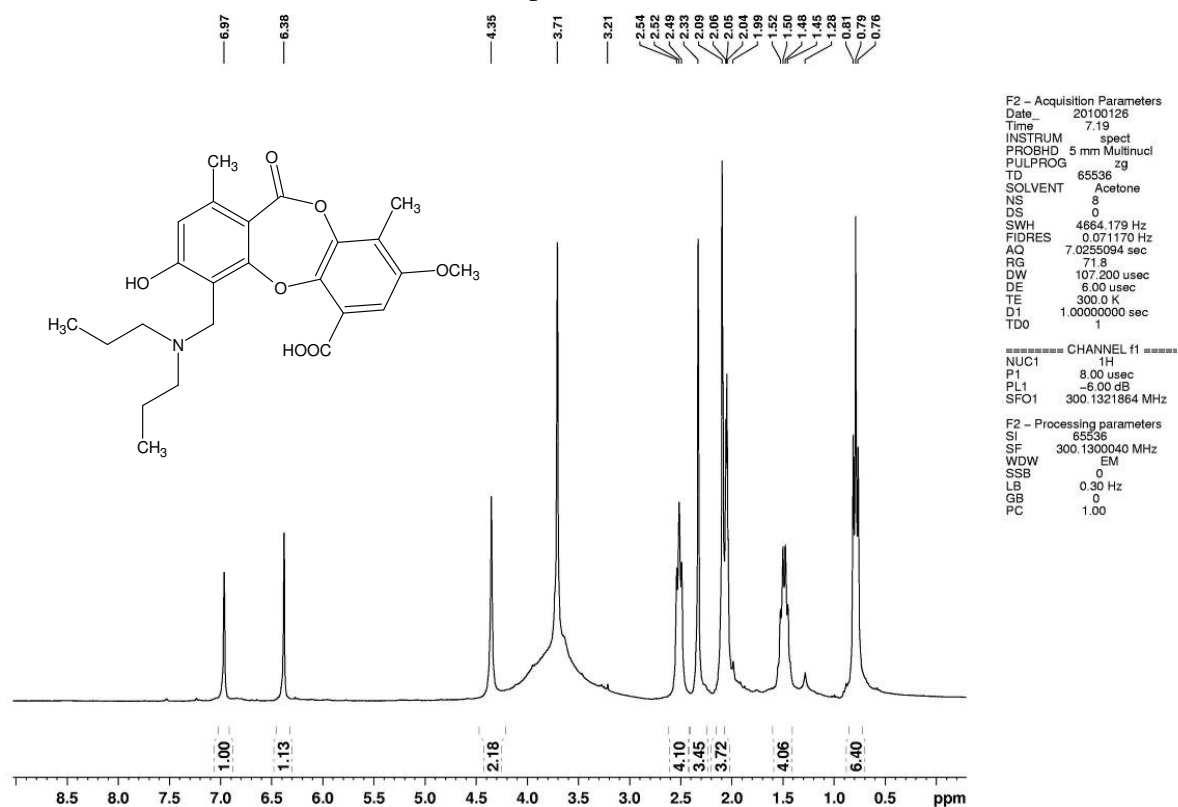
E95. Correlações de C-H do ácido 3-[(dimetilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7H-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**78**), obtidas pelo experimento de gHSQC, em acetona- d_6 .



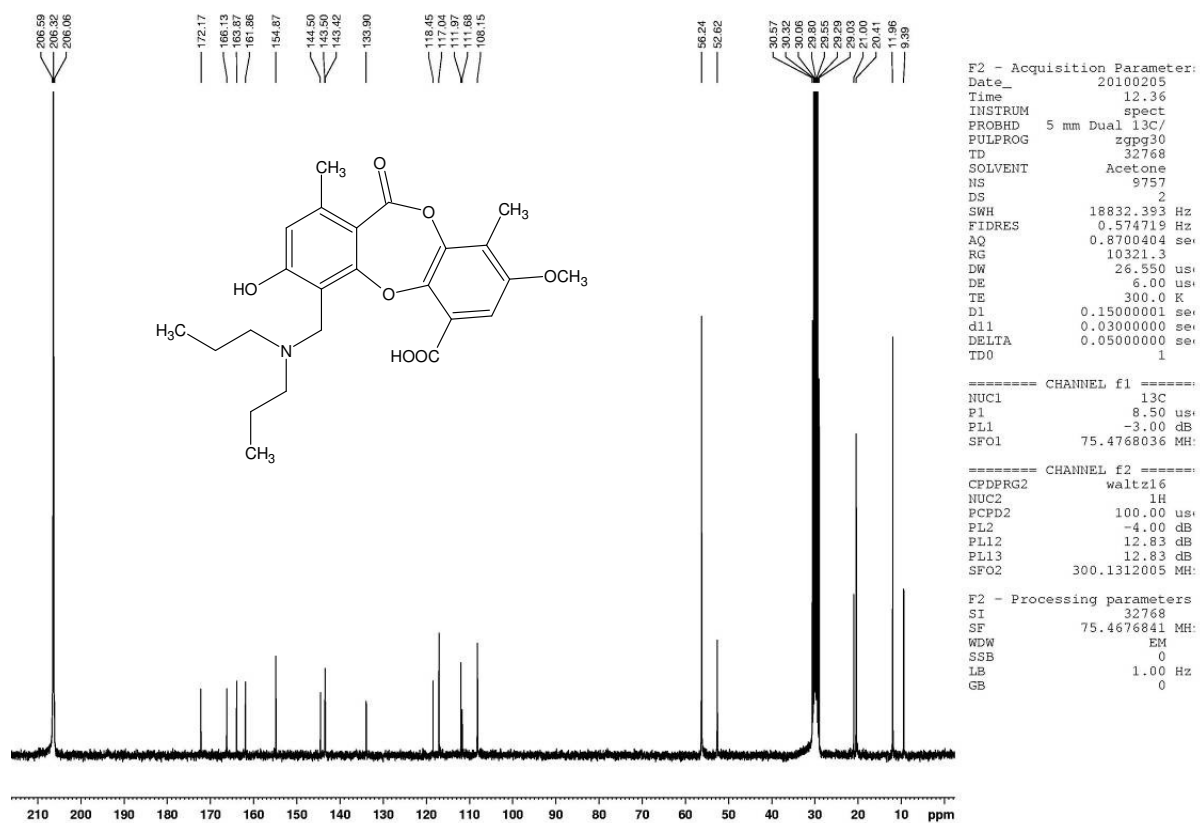
E96. Espectro de RMN de ^1H do ácido 3-[(dietilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7H-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**79**), em acetona- d_6 .



E97. Espectro de RMN de ^{13}C do ácido 3-[(diethylamino)methyl]-4-hidroxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7H-dibenzo[b,e][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**79**), em acetona- d_6 .



E98. Espectro de RMN de ^1H do ácido 3-[(dipropilamino)methyl]-4-hidroxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7H-dibenzo[b,e][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**80**), em acetona- d_6 .



E99. Espectro de RMN de ^{13}C do ácido 3-[(diproilamino)metil]-4-hidróxi-2'-metóxi-3',6-dimetil-7-oxo-7*H*-dibenzo[*b,e*][1,4]dioxepino-6-carboxílico (**80**), em acetona- d_6 .