

GABRIEL JACOMIN VARGAS DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA MULTICOMPONENTE, CATALISADA
POR CLORETO DE ZIRCONILA OCTAIDRATADO, UTILIZANDO MICRO-ONDAS
DOMÉSTICO PARA SÍNTESE DE ACRIDINO-1,8-DIONAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

Orientador: Róbson Ricardo Teixeira

**VIÇOSA – MINAS GERAIS
2022**

**Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Campus Viçosa**

T

S586d
2022
Silva, Gabriel Jacomin Vargas da, 1994-
Desenvolvimento de metodologia multicomponente,
catalisada por cloreto de zirconila octaidratado, utilizando
micro-ondas doméstico para a síntese de acridino-1,8-dionas /
Gabriel Jacomin Vargas da Silva. – Viçosa, MG, 2022.
1 dissertação eletrônica (122 f.): il. (algumas color.).

Inclui anexo.

Orientador: Róbson Ricardo Teixeira.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa,
Departamento de Química, 2022.

Inclui bibliografia.

DOI: <https://doi.org/10.47328/ufvbbt.2022.251>

Modo de acesso: World Wide Web.

1. Compostos orgânicos - Síntese. 2. Acridino-1,8-dionas -
Síntese. I. Teixeira, Róbson Ricardo, 1969-. II. Universidade
Federal de Viçosa. Departamento de Química. Programa de
Pós-graduação em Agroquímica. III. Título.

CDD 22. ed. 547.2

GABRIEL JACOMIN VARGAS DA SILVA

**DESENVOLVIMENTO DE METODOLOGIA MULTICOMPONENTE, CATALISADA
POR CLORETO DE ZIRCONILA OCTAIDRATADO, UTILIZANDO MICRO-ONDAS
DOMÉSTICO PARA SÍNTESE DE ACRIDINO-1,8-DIONAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 24 de fevereiro de 2022.

Assentimento:



Gabriel Jacomin Vargas da Silva

Autor



Róbson Ricardo Teixeira

Orientador

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por todas as graças recebidas e todo livramento e a Nossa Senhora por nunca ter me desamparado neste caminho.

Aos meus pais, Wagner e Claudice, por toda paciência, empenho e zelo e por terem acreditado em meus sonhos.

Aos meus irmãos Rodrigo, Thiago e Beatriz, por ter me apoiado sempre e por ter me dado força mesmo que a distância.

À minha esposa e filha, Roberta e Helena, por todo amor e paciência, por me dar ânimo diário e nunca ter me deixado desistir.

Ao professor Róbson por ter acreditado em mim, por toda atenção, incentivo e confiança ao longo do desenvolvimento desse trabalho.

Aos amigos Alex, Poliana, Ana Paula, Luiza, Sara, João, Samira, Francielle e Fabíola por estarem dispostos a me ajudar nos momentos que precisei.

À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química, pela oportunidade de realizar a pós-graduação.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela concessão da bolsa de estudos.

Aos professores da banca examinadora, por terem aceitado participar da finalização deste trabalho.

Muito obrigado.

BIOGRAFIA

Gabriel Jacomin Vargas da Silva, filho de José Wagner da Silva e Claudice Jacomin Vargas da Silva, nasceu em Duque de Caxias, Rio de Janeiro, em 21 de julho de 1994.

Em 2014 ingressou na Universidade Federal de Viçosa (UFV), onde concluiu o curso de Licenciatura em Química em janeiro de 2019.

Em março de 2019, ingressou no curso de Pós-Graduação *stricto sensu* em Agroquímica no Departamento de Química (DEQ) da UFV, tendo como área de concentração Síntese de Agroquímicos.

RESUMO

DA SILVA, Gabriel Jacomin Vargas, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, fevereiro de 2022. **Desenvolvimento de metodologia multicomponente, catalisada por cloreto de zirconila octaidratado, utilizando micro-ondas doméstico para síntese de acridino-1,8-dionas.** Orientador: Róbson Ricardo Teixeira.

As acridino-1,8-dionas são substâncias heterocíclicas que contém um núcleo 1,4-diidropiridina fundido a dois fragmentos ciclohexanona. Estes compostos apresentam atividade anticâncer, antimalárica, antibacteriana, anti-inflamatória, antioxidante, antidiabética, dentre outras. Devido às suas atividades biológicas, as acridino-1,8-dionas têm chamado a atenção de diversos grupos de pesquisa. O objetivo deste trabalho foi desenvolver uma nova metodologia multicomponente para a síntese de uma série de acridino-1,8-dionas. O desenvolvimento de metodologias simples, rápidas e eficientes, para a preparação desta classe de compostos de modo a permitir a avaliação de suas potenciais bioatividades, é de relevância. As acridino-1,8-dionas foram obtidas por meio da reação entre a 5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona (dimedona) e diferentes aldeídos e aminas aromáticas. Buscando otimizar as condições de reação para maximizar os rendimentos dos produtos, foram avaliados os seguintes parâmetros de reação: temperatura, solvente, proporção dos reagentes, modo de conduzir a reação, além da natureza e concentração do catalisador. Dentre diferentes catalisadores testados, encontrou-se que o cloreto de zirconila octaidrato foi o de maior eficiência. As condições otimizadas de reação corresponderam as seguintes: utilização de dimedona, uma amina e um aldeído na proporção de 2:1,5:1; uso de acetonitrila como solvente; cloreto de zirconila octaidratado em quantidade de 10 mol% como catalisador; aquecimento da mistura de reação em micro-ondas doméstico. Essa metodologia se mostrou eficiente para síntese de acridino-1,8-dionas que possuíam grupos retiradores de elétrons. As acridino-1,8-dionas foram obtidas com rendimentos que variaram de 48-91% e tempos de reação variando de 15-30 minutos. Para a caracterização destes compostos, foram utilizadas as espectroscopias no infravermelho (IV) e de ressonância magnética nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C . Monocristais foram obtidos para o composto 9,10-bis (4-clorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexaidroacridino-

1,8(2*H*,5*H*)-diona (**1a**), o que permitiu a investigação de sua estrutura cristalina por meio da difração de raios-X de monocristal.

Palavras-chave: Acridino-1,8-dionas. Reação multicomponente. Cloreto de zirconila octaidratado. Micro-ondas doméstico.

ABSTRACT

DA SILVA, Gabriel Jacomin Vargas, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, February, 2022. **Development of a multicomponent methodology, catalised for zirconyl chloride octahydrate, using domestic microwaves for synthesis of acridin-1,8-dione.** Adviser: Róbson Ricardo Teixeira.

The acridine-1,8-diones are heterocyclic compounds containing a 1,4-dihydropyridine ring fused to two cyclohexanone fragments. They present several biological activities, such as anticancer, antimalarial, antibacterial, anti-inflammatory, antioxidant, among others. The acridine-1,8-diones have attracted the attention of several research groups. The purpose of the present investigation was the development of a multicomponent methodology to prepare acridine-1,8-diones. Because, in part, of their important biological activities, several synthetic methodologies have been developed to prepare these compounds. However, the development of simple, fast, and efficient methodologies to access these compounds is of potential interest. The acridine-1,8-diones described in the present investigation were prepared from the reactions involving 5,5-dimethyl cyclohexane-1,3-dione (dimedone) and different aldehydes and aromatic ketones. To optimize the reaction conditions, the parameters temperature, way of conducting the reaction, ratio of reagents, nature and concentration of the catalyst were evaluated. The compound zirconyl chloride octahydrate was the catalyst that presented the best performance. The optimized reaction conditions were the following: dimedone, amine, and aldehyde in the ratio of 2:1.5:1; acetonitrile as a solvent; zirconyl chloride octahydrate (10 mol%) as the catalyst; heating of the reaction mixture in a domestic microwave oven. This methodology proved to be efficient for the synthesis of acridine-1,8-diones that had electron-withdrawing groups. The acridine-1,8-diones were obtained with yields ranging from 48-91% within 15-30 minutes. The compounds were characterized by infrared (IR) and nuclear magnetic resonance (NMR, ^1H and ^{13}C) spectroscopies. Monocrystals of 9,10-bis(4-chlorophenyl)-3,3,6,6-tetramethyl-3,4,6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2*H*,5*H*)-dione (**1a**) were obtained and its structure was investigated by X-ray diffractometry.

Keywords: Acridine-1,8-diones. Multicomponent reaction. Zirconyl chloride octahydrate. Domestic microwave.

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE FIGURAS DO CAPÍTULO 1

- 1.1 – Exemplos de compostos heterocíclicos. Nas estruturas das substâncias, os heteroátomos dos ciclos estão destacados em vermelho.....19
- 1.2 – Estruturas moleculares da acridina (**1**) e do derivado *N,N*-di-9-acridinil-1,6-hexanodiamino (**2**).....20
- 1.3 – Estruturas moleculares de *bis*-acridinas com atividade anticancerígena.....21
- 1.4 – Estrutura molecular do derivado da acridina (**6**) com atividade antimalárica.....22
- 1.5 – Estrutura básica (**7a**) e padrão de substituição típico (**7b**) das xantenodionas.....22
- 1.6 – Estrutura molecular da xantenodiona (**8**) com atividade antiviral frente ao vírus Mayaro.....23
- 1.7 – Estruturas moleculares das xantenodionas contendo grupos sulfonamida (**9**) e grupos carboxamida (**10**), juntamente com o número de compostos sintetizados para cada grupo de compostos. Os compostos (**11**) e (**12**) foram os mais efetivos contra *S. aureus* e apresentaram atividade similar ao antibiótico eritromicina (KAYA *et al.*, 2013).....25
- 1.8 – Estrutura geral (**13**) das xantenodionas preparadas por Mulakayala e estrutura do composto (**14**) que correspondeu ao mais ativo nos ensaios de avaliação de citotoxicidade frente as linhagens de células cancerígenas K562, Colo-205 e IMR32.....25

1.9 – Estrutura da xantenodiona (15) que foi a mais eficaz em termos de atividade leishmanicida frente a <i>Leishmania major</i>	26
1.10 – Estrutura da xantenodiona (16) que apresentou significativa atividade contra <i>T. cruzi</i>	26
1.11 – Estrutura geral (17a), típico padrão de substituição (17b) e numeração das acridinodionas.....	27
1.12 – Estrutura das acridino-1,8-dionas (18) e (19) com atividade anticâncer.....	28
1.13 – Estrutura da acridino-1,8-diona (20) que possui atividade anti-inflamatória similar ao fármaco diclofenaco.....	29
1.14 – Estrutura das acridino-1,8-dionas com atividade frente à enzima fosfatase alcalina.....	30
1.15 – Estrutura das acridino-1,8-dionas (23) e (24) com atividade antibacteriana.....	31
1.16 – Estrutura da acridinodiona (25) com atividade contra <i>B. subtilis</i>	32
1.17 – Estrutura das acridino-1,8-dionas sintetizadas neste trabalho.....	33

LISTA DE FIGURAS DO CAPÍTULO 2

2.1 – Exemplos de reações intramolecular (a), bimolecular (b) e multicomponente (c).....	39
2.2 – Representação geral da síntese de α -aminoácidos descrita por Strecker.....	40
2.3 – Estruturas químicas das β -amino cetonas, onde Ar e Ar' são grupos fenila substituídas e n varia de 1 a 3.....	42
2.4 – Estrutura química do dimetil((4-metoxifenil)((4-nitrofenil)amino)metil)fosfanato (28).....	43
2.5 – Reação multicomponente para a preparação de espiro ciclos.....	44
2.6 – Preparação de xanteno-1,8-dionas via RMC catalisada por cloreto de zirconila octaidratado.....	44
2.7 – Síntese de tiouréias a partir de acridino-1,8-dionas.....	46
2.8 – Reações competitivas de formação de xanteno-1,8-dionas e acridino-1,8-dionas investigadas por Maheswari e coautores (2017).....	50
2.9 – Estrutura das acridino-1,8-dionas e xanteno-1,8-dionas sintetizadas neste trabalho.....	52
2.10 – Esquema geral da reação envolvida no desenvolvimento de uma metodologia alternativa para a síntese de acridino-1,8-dionas.....	69
2.11 – Elipsoide com 50% de probabilidade para cada uma das moléculas da unidade assimétrica de 1a . Em (a) está representada a molécula <i>A</i> ; em (b) a molécula <i>B</i> ; em (c) os mesmos elipsoides para a unidade assimétrica como um todo.....	73

2.12 – a) Empacotamento 2x2 na visão do eixo a. b) as interações O1...H37A e O1...H44A em tracejado verde e o dímero formado por O4...H48-C48. c) interações H11B...C1. d) interações entre C11 e H52. e) empacotamento 2x2 na visão do eixo b. f) interações O2...H37B-C37, O3...H11A-C11 e O1...H20. Os motivos dos empacotamentos foram destacados em amarelo.....	76
2.13 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto 1a	78
2.14 – Espectro de RMN de ¹ H (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) do composto 1a	79
2.15 – Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, DMSO) do composto 1a	80
2.16 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto 1b	87
2.17 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) do composto 1b	88
2.18 – Espectro de RMN ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) do composto 1b	89
2.19 – Aparato experimental e aparelho de micro-ondas doméstico utilizado na condução de reações multicomponentes para o preparo de acridino-1,8-dionas.....	92
2.20 – Esquema geral da metodologia desenvolvida para síntese de acridino-1,8-dionas por reação multicomponente de aldeídos, aminas e a dimedona.....	93

LISTA DE ESQUEMAS

LISTA DE ESQUEMAS DO CAPÍTULO 2

- 2.1 – Proposta mecanística I para formação de acridino-1,8-dionas com base no trabalho publicado por Alinezhad e Tavakkoli (2013).....82
- 2.2 – Proposta mecanística II para formação de acridino-1,8-dionas com base no trabalho publicado por Alam e colaboradores (2019).....83
- 2.3 – Proposta mecanística para formação da xanteno-1,8-dionas **1b-3b**. Ar = 3,4,5-trimetoxifenila (**1b**), Ar = 3,4-dimetoxifenila (**2b**), Ar = 3,4-di-hidroxifenila (**3b**).....90

LISTA DE TABELAS

LISTA DE TABELAS DO CAPÍTULO 2

2.1 – Metodologias descritas para a síntese de acridino-1,8-dionas por meio de reações multicomponentes.....	48
2.2 – Dados cristalográficos relativos ao composto 1a	68
2.3 – Otimização da reação multicomponente para síntese da acridino-1,8-diona 1a	72
2.4 – Obtenção das xantenodionas 1b-3b	84
2.5 – Informações relativas às reações envolvidas na preparação dos compostos 1a-6a	94

LISTA DE ABREVIATURAS

Å	Angström
C ₆ H ₆	Grupo fenila
CDCl ₃	Clorofórmio deuterado
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
CCD	Cromatografia em camada delgada
δ	Deslocamento Químico
λ	Comprimento de onda
<i>v</i> _{máx}	Número de onda
DMSO	Dimetilsulfóxido
d	Dupleto
ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	Cloreto de zirconila octaidratado
Ar	Grupo arila
mg/kg	miligrama/quilograma
μg/mL	micrograma/mililitro
μM	micromol/litro
DMF	Dimetilformamida
THF	Tetraidrofurano
DCM	Diclorometano
<i>p</i> -TSA	Ácido <i>para</i> -toluenosulfônico
EtOH	Etanol
RCM	Reação multicomponente
IL	Líquido iônico
TMS	Trimetildroxissilano
OMe	Grupo metoxila
Me	Grupo metila

<i>o</i>	Posição <i>orto</i>
<i>m</i>	Posição <i>meta</i>
<i>p</i>	Posição <i>para</i>
t.a.	Temperatura ambiente
R _f	Fator de retenção
W	Watt
Hz	Hertz
V	Volt
IV	Infravermelho
MHz	Megahertz
m	Multiplete
P.A.	Para análise
ppm	Partes por milhão
q	Quarteto
quint	Quinteto
ATR	Reflectância total atenuada
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono-13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
sept	Septeto
s	Simpleto
t	Triplete
td	Triplete duplo
T _f	Temperatura de fusão
m v ⁻¹	massa/volume
v v ⁻¹	volume/volume

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1	18
APRESENTAÇÃO	18
1.1. HETEROCICLOS BIOATIVOS	18
1.2. ACRIDINAS, XANTENODIONAS E ACRIDINODIONAS	19
1.3. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS DO TRABALHO	32
1.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
CAPÍTULO 2	38
SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA ACRIDINO-1,8-DIONA POR REAÇÃO MULTICOMPONENTE CATALISADA POR CLORETO DE ZIRCONILA OCTAIDRATADO	38
2.1. REAÇÕES MULTICOMPONENTES	38
2.2. REAÇÕES MULTICOMPONENTE CATALISADA POR CLORETO DE ZIRCONILA OCTAIDRATADO	40
2.3. REAÇÕES MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE ACRIDINO-1,8- DIONAS	45
2.4. MATERIAIS E MÉTODOS	53
2.4.1. Generalidades metodológicas	53
2.5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL	54
2.5.1. Procedimento geral para síntese das acridino-1,8-dionas 1a e 2a por aquecimento convencional	54
2.5.2. Procedimento geral para síntese das acridino-1,8-dionas 2a-6a por aquecimento em micro- ondas doméstico	57
2.5.3. Procedimento geral para síntese das xanteno-1,8-dionas 1b-3b por aquecimento convencional	63
2.5.4. Caracterização da acridino-1,8-diona 1a por difração de Raios-X	67
2.6. RESULTADOS E DISCUSSÃO	69
2.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	96
CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS	102
ANEXO	103

CAPÍTULO 1

APRESENTAÇÃO

1.1. HETEROCICLOS BIOATIVOS

As substâncias heterocíclicas, de acordo com a definição da *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC), caracterizam-se por possuírem um anel, do qual fazem parte pelo menos dois tipos diferentes de átomos, como o oxigênio, enxofre e nitrogênio (IUPAC, 2020). Os heterociclos estão entre as mais abundantes substâncias orgânicas. Elas fazem parte das estruturas de diversos produtos naturais (KAMETANI *et al.*, 1987) e diversas macromoléculas, como as proteínas e os carboidratos. Esses compostos desempenham papel relevante em diferentes áreas da química (ARORA *et al.*, 2012), como na síntese de fármacos e agroquímicos. A porção heterocíclica é, em muitos casos, o grupo farmacofórico de substâncias bioativas (POZHARSKII *et al.*, 2011).

As biomoléculas ácido desoxirribonucléico (DNA) e ácido ribonucléico (RNA) são constituídas de porções heterocíclicas e por isso, pode-se dizer que os heterocíclicos também são fundamentais para a existência da vida (KATRITZKY, 2004). Na Figura 1.1 (pg. 19) estão representadas as estruturas de alguns exemplos de compostos heterocíclicos.

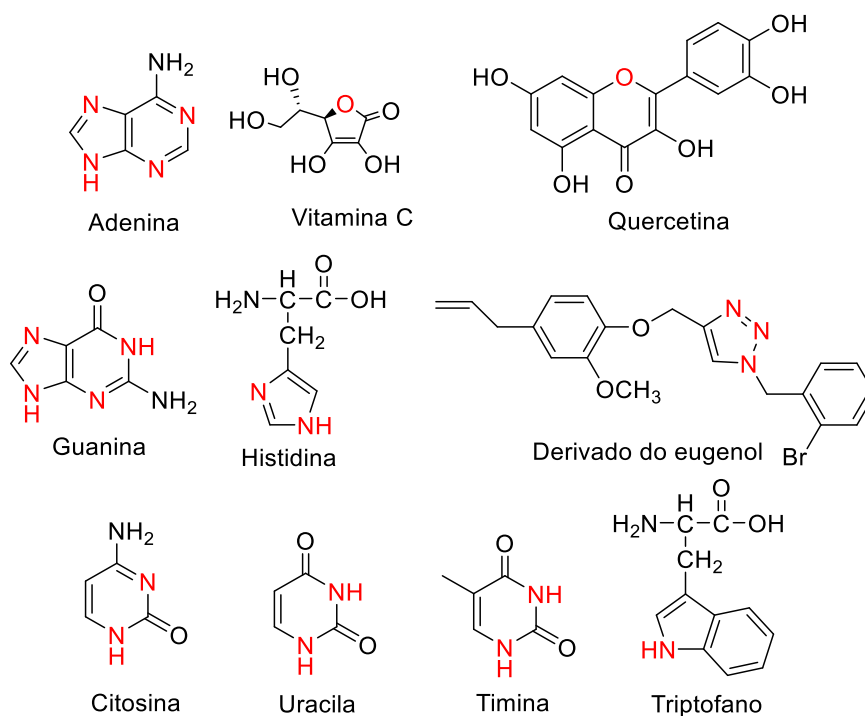


Figura 1.1 – Exemplos de compostos heterocíclicos. Nas estruturas das substâncias, os heteroátomos dos ciclos estão destacados em vermelho.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

1.2. ACRIDINAS, XANTENODIONAS E ACRIDINODIONAS

Dentre várias classes de heterocíclicos conhecidas e apresentando importantes atividades biológicas estão as acridinas, as xantenodionas e as acridinodionas.

As acridinas apresentam dois anéis benzênicos fundidos a um anel central piridínico. Na Figura 1.2 (pg. 20) estão representadas a estrutura da acridina (**1**) (o membro mais simples das acridinas), a recomendação de numeração para este sistema heterocíclico, bem como a estrutura de um de seus derivados, o *N,N*-di-9-acridinil-1,6-hexanodiamino (**2**).

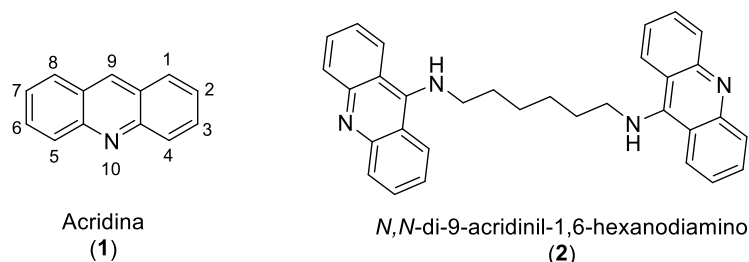


Figura 1.2 – Estruturas moleculares da acridina (1) e do derivado *N,N*-di-9-acridinil-1,6-hexanodiamino (2).

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

As bioatividades apresentadas por esta classe de compostos, tais como anticâncer (DEMEUNYNCK *et al.*, 2001), antitumoral (CHOLEWINSKI *et al.*, 2011) e antimalárica (VALDÉS, 2011), dependem tanto da natureza bem como da posição dos substituintes ligados ao átomo de nitrogênio no esqueleto carbônico acridina. Além disso, a natureza e tamanho do espaçador nas *bis*-acridinas (o composto (2) na Figura 1.2 é um exemplo de um *bis*-acridina) também influenciam nas atividades biológicas. Esta afirmativa é corroborada pelo estudo de Denny e colaboradores (1985) que demonstraram que a atividade anticâncer e afinidade de ligação ao DNA de células cancerígenas de *bis*-acridinas, unidas pela posição 9 (ver Figura 1.2 para numeração), é influenciada pela polaridade, tamanho e rigidez da cadeia espaçadora. Entre os compostos sintetizados, a substância (3) (Figura 1.3, pg. 22) foi o mais ativo, com IC_{50} de $0,11 \mu\text{mol L}^{-1}$. Em outro estudo, Pastwa e colaboradores (1993) sintetizaram as *bis*-1-nitro-9-aminoacridinas (4) e (5), mostradas na Figura 1.3 (pg. 21). Estes compostos apresentaram atividade frente à linhagem celular HeLa (câncer cervical) com valores de IC_{50} iguais a $0,25 \mu\text{mol L}^{-1}$ para (4) e $0,21 \mu\text{mol L}^{-1}$ para (5), não havendo, neste caso, grande diferença entre as atividades anticâncer. Também foi provado que a presença do grupo nitro –

NO₂ na porção acridina foi importante para o aumento da atividade anticâncer, sendo esse então um dos centros farmacofóricos da molécula.

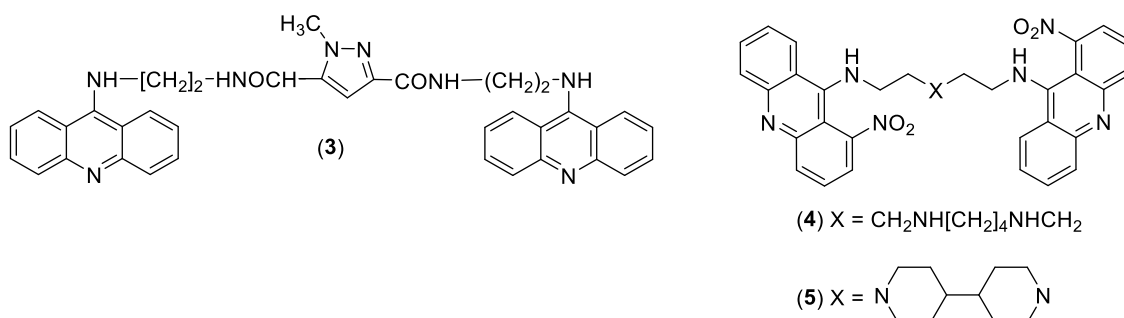
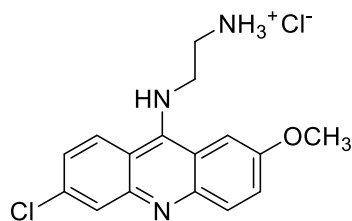


Figura 1.3 – Estruturas moleculares de *bis*-acridinas com atividade anticancerígena.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Derivados da acridina apresentam atividade antimalárica (VÁLDES, 2011). Por exemplo, Guetzoyan e colaboradores (2009) prepararam uma série de nove derivados do tipo 9-amino acridinas cujas atividades frente a quatro cepas de *Plasmodium falciparum*, o protozoário causador da malária, foram avaliadas. O composto (6) mostrado na Figura 1.4 (pg. 22) correspondeu ao derivado mais ativo e apresentou valores de IC₅₀ que variaram de $0,042 \pm 0,019$ a $0,33 \pm 0,06 \mu\text{mol L}^{-1}$ contra as cepas de *P. falciparum*. Além disso, este composto teve sua toxicidade avaliada em células humanas do tipo KB (IC₅₀ = $2,07 \mu\text{mol L}^{-1}$). Dividindo-se os valores de IC₅₀ na avaliação de (6) para linhagem celular supracitada pelos valores de IC₅₀ obtidos na avaliação deste composto contra *P. falciparum*, foi possível determinar o índice de seletividade que variou de 6-50 (GUETZOYAN *et al.*, 2009). Vale destacar que moléculas com as melhores atividades possuem esse índice acima de 10.



cloreto de 2((6-cloro-2-metoxiacridin-9-il)amino) etilamônio
(6)

Figura 1.4 – Estrutura molecular do derivado da acridina (6) com atividade antimalárica.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

As atividades biológicas apresentadas pelas acridinas motivam pesquisadores a explorar sua estrutura química, sintetizando moléculas mais complexas inspiradas nesse composto ou até mesmo em substâncias estruturalmente similares, como as xanteno-1,8-dionas e acridino-1,8-dionas, que serão discutidas a seguir.

As xantenodionas (ou 1,8-dioxooctaidroxantenos) caracterizam-se pela presença de um anel pirânico fundido a dois anéis cicloex-2-enona. A estrutura básica (7a), o padrão de substituição típico (7b) e a numeração utilizada para este sistema heterocíclico estão mostrados na Figura 1.5.

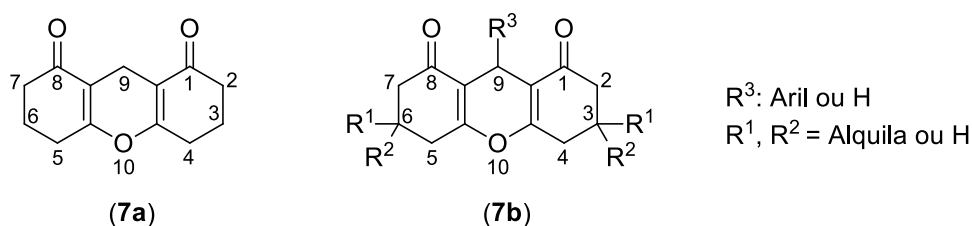


Figura 1.5 – Estrutura básica (7a) e padrão de substituição típico (7b) das xantenodionas.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

O interesse pela síntese dessa classe de compostos vem aumentando ao longo dos anos devido as suas bioatividades, tais como antiviral (FERNANDES *et*

al., 2021) antibacteriana (KAYA *et al.*, 2013), citotóxica (MULAKAYALA *et al.*, 2012), leishmanicida (NISAR *et al.*, 2013) e tripanocida (MENEZES *et al.*, 2020).

Em relação ao efeito antiviral, Fernandes e colaboradores (2021) avaliaram o efeito de vinte e uma xantenodionas contra o vírus Mayaro. Dentre os compostos avaliados, a substância (**8**) mostrada na Figura 1.6 foi a que apresentou os melhores resultados frente ao vírus ($IC_{50} = 21.5 \pm 6.5 \mu\text{mol L}^{-1}$). Além disso, a atividade do composto foi avaliada frente a células Vero. Esse tipo de linhagem celular é tipicamente empregada em ensaios de avaliação de atividade antiviral. O valor de IC_{50} do composto (**8**) frente à linhagem celular supracitada correspondeu a $338 \pm 53,9 \mu\text{mol L}^{-1}$ e, deste modo, o índice de seletividade para xantenodiona (**8**) foi igual a 15,8 (FERNANDES *et al.*, 2021).

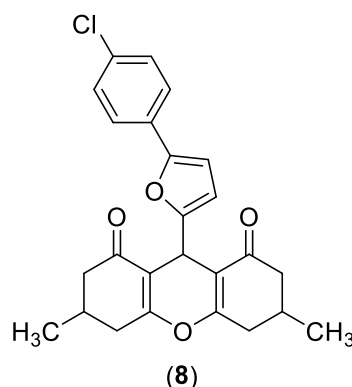


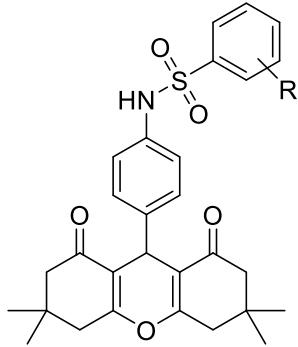
Figura 1.6 – Estrutura molecular da xantenodiona (**8**) com atividade antiviral frente ao vírus Mayaro.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

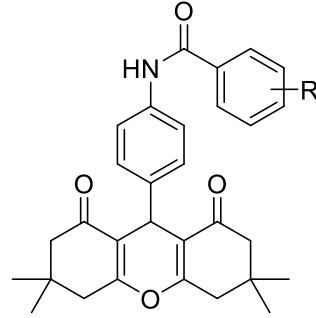
Xantenodionas contendo fragmentos sulfonamida (**9**) e carboxamida (**10**) (Figura 1.7, pg. 24) foram preparadas e avaliadas contra as bactérias *Staphilococcus aureus*, *Salmonella enteritidis*, *Escherichia coli* ATCC e *Bacillus subtilis*, bem como contra os fungos *Candida albicans* e *Candida glabrata* (KAYA *et al.*, 2013). Todos os derivados apresentaram efeitos inferiores ao fungicida nistatina utilizado como controle positivo nos ensaios de avaliação de bioatividade. Já os compostos (**11**) e

(12) foram mais efetivos contra *S. aureus* do que o antibiótico eritromicina empregado como controle positivo, apresentando valores de IC_{50} entre 20-30 $\mu\text{mol L}^{-1}$.

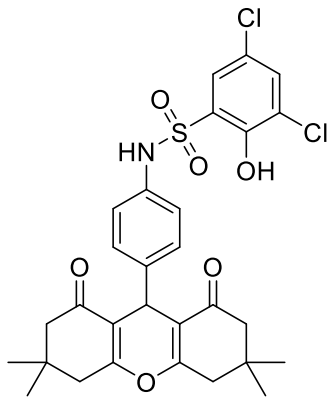
1.



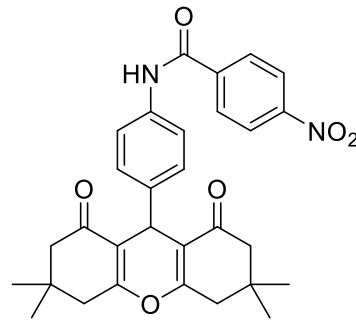
(9) → 14 compostos sintetizados



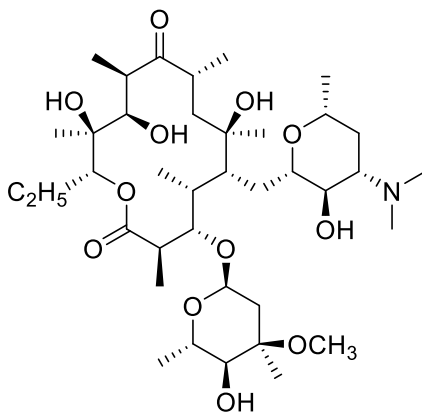
(10) → 8 compostos sintetizados



(11)

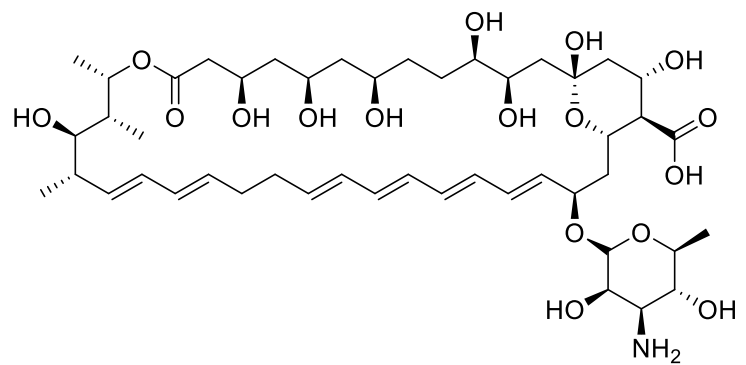


(12)



eritromicina

$IC_{50} = 10-20 \mu\text{mol L}^{-1}$



nistatina

$IC_{50} = 20-30 \mu\text{mol L}^{-1}$

Figura 1.7 – Estruturas moleculares das xantenodionas contendo grupos sulfonamida (**9**) e grupos carboxamida (**10**), juntamente com o número de compostos sintetizados para cada grupo de compostos. Os compostos (**11**) e (**12**) foram os mais efetivos contra *S. aureus* e apresentaram atividade similar ao antibiótico eritromicina (KAYA *et al.*, 2013).

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Usando como materiais de partida a dimedona e diferentes aldeídos aromáticos, Mulakayala e colaboradores (2012) preparam uma série de quinze xantenodionas de estrutura geral (**13**) (Figura 1.8) e investigaram seus efeitos citotóxicos contra as linhagens de células cancerígenas K562 (leucemia mielóide), Colo-205 (adenocarcionma de cólon) e IMR32 (neuroblastoma). O composto que se mostrou mais promissor correspondeu à substância (**14**) que contém um grupo 2-hidroxifenila (Figura 1.8). Os valores de IC₅₀ encontrados nos ensaios de avaliação de citotoxicidade para este composto para as linhagens K562, Colo-205 e IMR32 foram, respectivamente, 23, 38 e 23 $\mu\text{mol L}^{-1}$. (MULAKAYLA *et al.*, 2012).

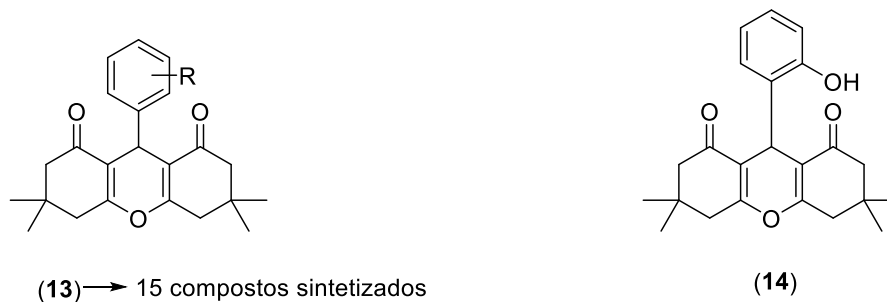


Figura 1.8 – Estrutura geral (**13**) das xantenodionas preparadas por Mulakayala e estrutura do composto (**14**) que correspondeu ao mais ativo nos ensaios de avaliação de citotoxicidade frente as linhagens de células cancerígenas K562, Colo-205 e IMR32.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

As xantenodionas também apresentam atividade antiparasitária. Nisar e colaboradores (2013) demonstraram que dentre uma série de nove xantenodionas, também preparadas a partir de dimedona e diferentes aldeídos aromáticos, o composto **(15)** (Figura 1.9) foi aquele que apresentou o melhor efeito ($IC_{50} = 3,1 \mu\text{g mL}^{-1}$) contra *Leishmania major*, comparado com o agente anti leishmanicida Pentamidino com concentração 1 mg mL^{-1} . Este parasita é um dos causadores da leishmaniose cutânea.

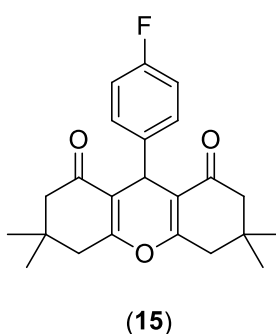


Figura 1.9 – Estrutura da xantenodiona **(15)** que foi a mais eficaz em termos de atividade leishmanicida frente a *Leishmania major*.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

A atividade antiparasitária das xantenodionas contra *Trypanosoma cruzi*, agente causador da doença de Chagas, foi investigada por Menezes e colaboradores (2020). Os ensaios *in vitro* demonstraram que o composto **(16)**, representado na Figura 1.10 (pg. 27), apresentou atividade em células infectadas por esse parasito ($IC_{50} = 30,65 \mu\text{mol L}^{-1}$). Ensaios *in vivo* realizados com camundongos mostraram que esse composto reduz inflamação cardíaca causada pelo *T. cruzi*, e não produziu alterações nos rins ou fígado dos animais (MENEZES *et al.*, 2020).

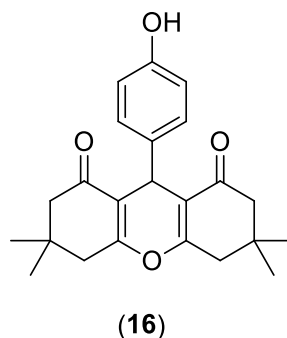


Figura 1.10 – Estrutura da xantenodiona (16) que apresentou significativa atividade contra *T. cruzi*.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

As acridinodionas (acridino-1,8-dionas) correspondem aos análogos nitrogenados das xantenodionas. Deste modo, as acridinodionas caracterizam-se pela presença de um núcleo diidropiridina fundido a dois anéis ciclohexanona. Na Figura 1.11 estão representados a estrutura básica (17a), o padrão de substituição típico (17b) e a numeração das acridinodionas.

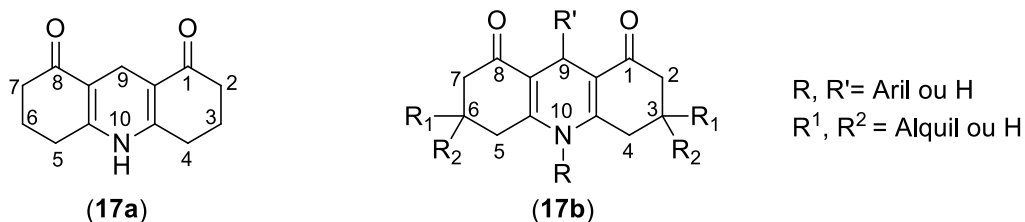


Figura 1.11 – Estrutura geral (17a), típico padrão de substituição (17b) e numeração das acridinodionas.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Como descrito para as xantenodionas, as acridinodionas também possuem diversas bioatividades descritas na literatura, dentre elas anticâncer (RAMESH e PASHA, 2014; WANG *et al.*, 2017), antidiabética e anti-inflamatória (MALLU *et al.*, 2017), atividade inibitória frente à enzima fosfatase alcalina (FAISAL *et al.*, 2018) e antimicrobiana (JOSEPHRAJAN *et al.*, 2005). Propriedades ópticas das

acridinodionas (THORAT *et al.* 2016) e seu uso como sensor químico também são descritos na literatura (IQBAL *et al.*, 2018).

O estudo conduzido por Ramesh e Pasha (2014) comparou a atividade anticâncer de diversas acridinodionas com o medicamento doxorubicina, testando seus efeitos contra células cancerígenas HepG2 (câncer hepatocelular) e MCF-7 (câncer de mama). Os compostos (18) e (19), representados na Figura 1.12, mostraram atividades citotóxicas frente as células testadas. Para a linhagem HepG2, (18) e (19) apresentaram valores de IC_{50} respectivamente iguais a $1,4 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $2,2 \mu\text{g mL}^{-1}$. Já contra a linhagem MCF-7, os valores encontrados foram $IC_{50} = 4,7 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $IC_{50} = 5,3 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente, para (18) e (19). Os valores para doxorubicina corresponderam a $1,21 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $1,09 \mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente, para HepG2 e MCF-7. Pode-se dizer que a atividade apresentada por (18) é comparável ao fármaco doxorubicina.

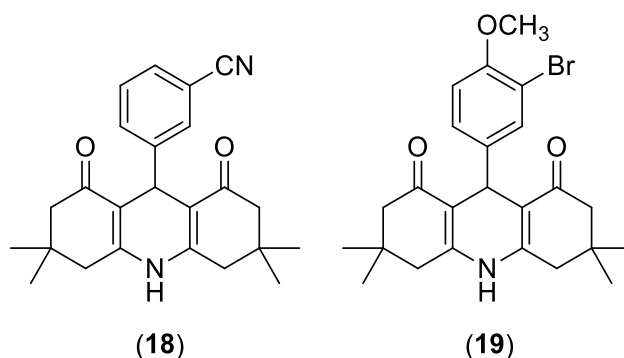


Figura 1.12 – Estrutura das acridino-1,8-dionas (18) e (19) com atividade anticâncer.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

A atividade antidiabética e anti-inflamatória de acridino-1,8-dionas substituídas com um grupo S-metilfenil foi avaliada por Mallu e colaboradores (2017). A atividade anti-inflamatória foi avaliada *in vitro* pelo método de estabilização de membrana. Neste caso, determina-se se o uso de uma substância é capaz de prevenir (ou não) a

liberação do conteúdo lisossomal de neutrófilos. A estabilização da membrana resulta em inibição do processo inflamatório. O composto **(20)** (Figura 1.13) apresentou atividade anti-inflamatória (81,72% de inibição do processo inflamatório) similar ao fármaco diclofenaco (82,85%) na concentração de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$. A atividade antidiabética dos compostos, avaliada *in vitro* utilizando ensaios de inibição da α -amilase, mostrou que os compostos possuem moderada atividade antidiabética na concentração de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ (MALLU *et al.*, 2017).

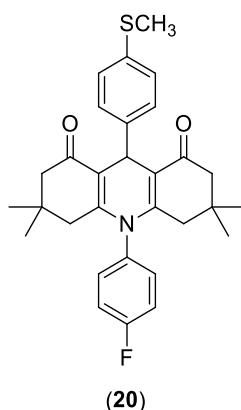


Figura 1.13 – Estrutura da acridino-1,8-diona **(20)** que possui atividade anti-inflamatória similar ao fármaco diclofenaco.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

A atividade inibitória das acridinodionas frente à enzima fosfatase alcalina foi objeto de estudo de Faisal e colaboradores (2017). Determinou-se que esta atividade apresentada por essa classe de compostos é devida à interação com o DNA e com funções biológicas ligadas ao DNA e enzimas associadas (FAISAL *et al.*, 2017). Em comparação com o padrão positivo fosfato de potássio, que apresentou atividade inibitória contra a enzima com $\text{IC}_{50} = 4,317 \mu\text{mol L}^{-1}$, as acridinodionas com grupos retiradores de elétrons ligados ao anel aromático, como **(21)** e **(22)** representados na Figura 1.14, apresentaram atividade inibitória frente a enzima fosfatase com valores

de $IC_{50} = 0,0102 \mu\text{mol L}^{-1}$ e $IC_{50} = 0,0593 \mu\text{mol L}^{-1}$, respectivamente, mostrando serem compostos promissores por conta da sua bioatividade.

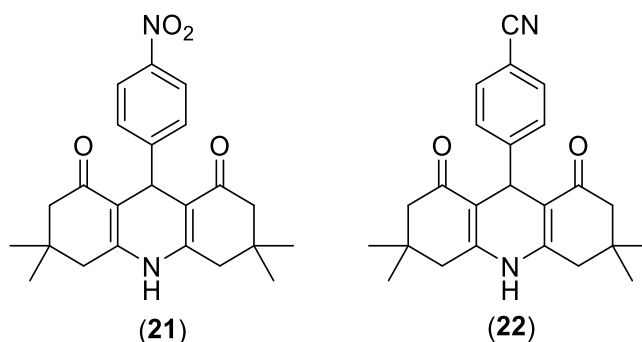


Figura 1.14 – Estrutura das acridino-1,8-dionas com atividade frente à enzima fosfatase alcalina.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

O estudo conduzido por Josephrajan e colaboradores (2005) mostrou que acridino-1,8-dionas apresentaram atividade antimicrobiana contra diferentes cepas *Vibrio spp.*, com porcentagens de inibição variando de 37% a 90% na concentração de $100 \mu\text{mol L}^{-1}$. O efeito observado foi superior àquele do antibiótico comercial estreptomicina que, nas mesmas condições, apresentou porcentagens de inibição variando de 21,8% a 27,5% (JOSEPHRAJAN *et al.*, 2005).

A atividade bactericida das acridino-1,8-dionas foi avaliada *in vitro* por Nalini e Girija (2013) contra *S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus pyogenes*. Além disso, avaliou-se também o efeito dos compostos contra as espécies de fungos *Candida albicans* e *Aspergillus flavus*. Gentamicina (antibiótico) na concentração de $600 \mu\text{g mL}^{-1}$ e cetoconozol (fungicida) na concentração de $600 \mu\text{g mL}^{-1}$ foram empregados como controles positivos neste estudo. De maneira geral, encontrou-se que os compostos apresentaram significativas atividades fungicidas e bactericida. Merece destaque o fato de que as substâncias **(23)** e **(24)**, representadas

na Figura 1.15, exibiram eficiência similar ao antibiótico gentamicina frente a *P. aeruginosa*, com valores de $IC_{50} = 10 \mu\text{g mL}^{-1}$.

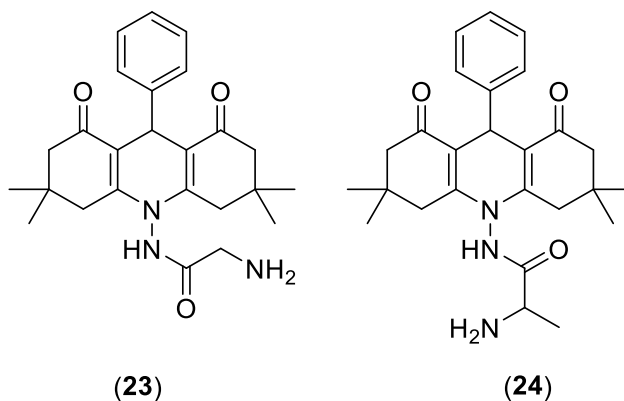


Figura 1.15 – Estrutura das acridino-1,8-dionas **(23)** e **(24)** com atividade antibacteriana.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

A atividade antimicrobiana de acridino-1,8-dionas também foi investigada por Ziarani e colaboradores (2016) contra as espécies *Bacillus subtilis* (ATCC 465) e *S. aureus* (ATCC 25923) (bactérias gram positivas); *P. aeruginosa* (ATCC 85327) (bactéria gram negativa); e a espécie de fungo *C. albicans* (ATCC 10231). Determinou-se que apenas a substância **(25)**, representada na Figura 1.16 (pg. 32), apresentou atividade contra *B. subtilis*. No entanto, a atividade bactericida do composto foi inferior aos antibióticos cloranfenicol e gentamicina empregados como controles positivos.

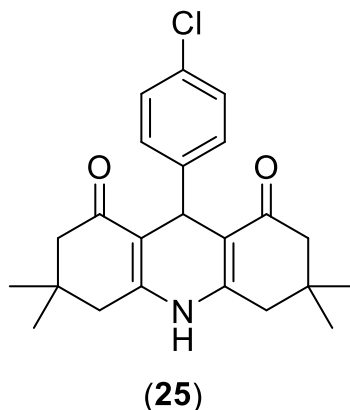


Figura 1.16 – Estrutura da acridinodiona (25) com atividade contra *B. subtilis*.

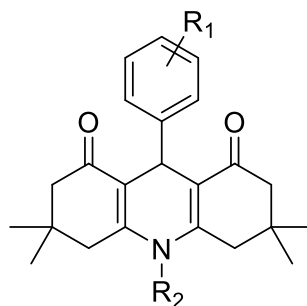
Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

1.3. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS DO TRABALHO

As acridinas são heterociclos que vem atraindo a atenção de pesquisadores por conta de suas atividades biológicas. Conforme descrito, duas classes de compostos derivam da acridina, são eles as xantenodionas e as acridinodionas, que também são biologicamente ativas.

Um aspecto importante é que a modificação dos substituintes ligados aos anéis aromáticos dos aldeídos e aminas reagentes ou da cadeia carbônica desses compostos bioativos, podem resultar em melhorias de suas atividades biológicas exatamente por aumentar a complexidade do composto sintetizado. Para realizar essas modificações, é necessário que os pesquisadores tenham à disposição metodologias simples, rápidas e eficientes para preparar as substâncias e testar suas bioatividades.

Nesse contexto, um dos objetivos desse trabalho foi desenvolver uma nova metodologia para síntese de acridino-1,8-dionas, com estrutura geral mostrada na Figura 1.17 (pg. 33).



$R_1 = 4\text{-Cl}, 3,4,5\text{-OCH}_3, 4\text{-F}$

$R_2 = 4\text{-ClC}_6\text{H}_5, 4\text{-BrC}_6\text{H}_5, 4\text{-SO}_2\text{NH}_2\text{C}_6\text{H}_5$

Figura 1.17 – Estrutura das acridino-1,8-dionas sintetizadas neste trabalho.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Conforme será mostrado no Capítulo 2, para a síntese desses compostos foi empregado a reação multicomponente (RCM) através da condensação de várias aminas e aldeídos aromáticos com a dimedona (5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona), que são reagentes disponíveis comercialmente, utilizando o cloreto de zirconila octaidratado ($\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$) como catalisador, já que o mesmo é fácil de manusear e possui baixo custo, radiação eletromagnética utilizando micro-ondas doméstico e acetonitrila como solvente na reação.

1.4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ARORA, P.; ARORA, V.; LAMBA, H.S.; WADHWA, D. Importance of heterocyclic chemistry: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 3, p. 2947-2954, 2012.
- CHOLEWINSKI, G.; DZIERZBICKA, K.; KOLODZIEJCZYK, A. M. Natural and synthetic acridines/acridones as antitumor agents: their biological activities and methods of synthesis, *Pharmacol.* v. 63, p. 305-336, 2011.
- DEMEUNYNCK, M.; CHARMANTRAY, F.; MARTELLI, A. Interest of acridine derivatives in the anticancer chemotherapy, *Curr. Pharm. Des.*, v. 7, p. 1703-1724, 2001.
- DENNY, W. A.; ATWELL, G. J.; BAGULEY, B. C.; WAKELIN, L. P. G. Potential antitumor agents. Synthesis and antitumor activity of new classes of diacridines: importance of linker chain rigidity for DNA binding kinetics and biological activity, *J. Med. Chem.* v. 28, p. 1568-1574, 1985.
- FAISAL, M.; SHAHID, S.; GHUMRO, S. A.; SAEED, A.; LARIK, F. A.; SHAHEEN, Z.; CHANNAR, P. A.; FATTAH, T. A.; RASHEED, S.; MAHESAR, P. A. DABCO-PEG ionic liquid-based synthesis of acridine analogous and its inhibitory activity on alkaline phosphatase. *Synthetic Communications*, v. 48, p. 462-472, 2018.
- FERNANDES, L. S.; da SILVA, M. L.; DIAS, R. S.; LUCINDO, M. S. S.; da SILVA, I. E. P.; SILVA, C. C.; TEIXEIRA, R. R.; de PAULA, S. O. Evaluation of antiviral activity of cyclic ketones against Mayaro Virus. *Viruses*, v. 13, p. 2123. 2021.
- GUETZOYAN, L.; YU, X. M.; RAMIANDRASOA, F.; PETHE, S.; ROGIER, C.; PRADINES, B.; CRESTEIL, T.; PERRÉE-FAUVET, M.; MAHY, J. P.; Antimalarial

acridines: synthesis, in vitro activity against *P. falciparum* and interaction with hematin. *Bioorg Med Chem.* v. 17(23), p. 8032-9, 2009.

IQBAL, N.; ALI, S. A.; MUNIR, I.; KHAN, S.; AYUB, K.; al-RASHIDA, M.; ISLAM, M.; SHAFIQ, Z.; LUDWIG, R.; HAMEED, A. Acridinones as selective fluoride ion chemosensor: a detailed spectroscopic and quantum mechanical investigation. *RSC Advances*, v. 8, p. 1993-2003, 2018.

IUPAC, Compendium of Chemical Terminology 2^a ed. ("Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson, Versão online. Disponível em <https://goldbook.iupac.org/> acesso em 22/10/2020.

JOSEPHRAJAN, T.; RAMAKRISHNAN, V. T.; KATHIRAVAN, G.; MUTHUMARY, J. Synthesis and antimicrobial studies of some acridinediones and their thiourea derivatives. *ARKIVOC*, p. 124-136, 2005.

KAMETANI, T.; HIBINO, S. The Synthesis of Natural Heterocyclic Products by Hetero Diels-Alder Cycloaddition Reactions. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, v. 42, p. 245–333, 1987.

KATRITZKY, A. R. Introduction: Heterocycles, *Chemical Reviews*, v. 104, p. 1, 2004.

KAYA, M.; DEMIR, E.; BEKCI, H. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of novel xanthene sulfonamide and carboxamide derivatives. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem*, v. 28(5), p. 885-893, 2013.

MALLU, L.; THIRUMALAI, D.; ASHARANI, I. V. One-pot cascade synthesis and in vitro evaluation of anti-inflammatory and antidiabetic activities of S-methylphenyl substituted acridine-1,8-diones. *Chemical Biology and Drug Design* v. 90, p. 520-526, 2017.

- MENEZES, A. P. J.; SILVA, M. L.; PEREIRA, W. L.; COSTA, G. P.; HORTA, A. L.; MENDONÇA, A. A. S.; CARNEIRO, A. C. A.; SOUZA, D. M. S.; NOVAES, R.; TEIXEIRA, R. R.; TALVANI, A. In vitro tripanocidal effect of 1,8-dioxooctahydroxanthenes (xanthenodiones) and tetraketones and improvement of cardiac parameters in vivo, *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 2020.
- MULAKAYALA, N.; MURTHY, P. V. N. S.; RAMBABU, D.; AELURI, M.; ADEPU, R.; KRISHNA, G. R.; REDDY, C. M.; PRASAD, K. R. S.; CHAITANYA, M.; KUMAR, C. S.; RAO, M. V. B.; PAL, M. Catalysis by molecular iodine: a rapid synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes and their evaluation as potential anticancer agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters*, v. 22, p. 2186-2191, 2012.
- NALINI, V.; GIRIJA, R. Synthesis, characterization and biological studies of 9-aryl substituted acridinedione derivatives by Hantzsch condensation. *International Journal of Current Research*, v. 5, p. 3076-3081, 2013.
- NISAR, M.; ALI, I.; SHAH, M. R.; QAYUM, M.; KHAN, H.; KHAN, I.; ALI, S. Amberlite IR-120H as a recyclable catalyst for the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthene analogs and their evaluation as potential leishmanicidal agents. *RSC Advances*, v. 3, p. 21753-21758, 2013.
- PASTWA, E.; CIESIELSKA, E.; STUDZIAN, K.; SZMIGIERO, L. DNA-protein cross links induced in HeLa cells by bis-1-nitroacridines, *Acta Biochim.* v. 40, p. 69-71, 1993.
- POZHARSKII, A. F.; SOLDATENKOV, A. T.; KATRITZKY, A. R. Heterocycles in Life and Society: An Introduction to Heterocyclic Chemistry, Biochemistry and Applications. *John Wiley & Sons, Ltd*, v. 2, 2011.

- RAMESH, K. B.; PASHA, M. A. Study on one-pot four-component synthesis of 9-aryl-hexahydro-acridine-1,8-diones using SiO₂-I as a new heterogeneous catalyst and their anticancer activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 24, p. 3907-3913, 2014.
- THORAT, K. G.; TAYADE, R. P.; SEKAR, N. Acridine-1,8-diones – A new class of thermally stable NLOphores: Photophysical, (hyper)polarizability and TD-DFT studies. *Optical Materials*, v. 62, p. 306-319, 2016.
- VALDÉS, A. F. C. Acridine and acridinones: old and new structures with antimalarial activity, *Open Med. Chem. J.* v. 5, p. 11-20, 2011.
- WANG, F.-M.; ZHOU, L.; LI, J.-F.; BAO, D.; CHEN, L.-Z. Synthesis, Structure, and Biological Activities of 10-Substituted 3,3,6,6-Tetramethyl-9-Aryl-3,4, 6,7,9,10-hexahydroacridine-1,8(2*H*,5*H*)-dione Derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 54(6), p. 3120–3125, 2017.
- ZIARANI, G. M.; RAHIMIFARD, M.; BADIEI, A.; SOORKI, A. A. Fast one-pot synthesis of 1,8-dioxo-decahydroacridine derivatives using sulfonic acid functionalized LUS-1 and the study on their antimicrobial activities. *Iranian Journal of Catalysis*, v. 6, p. 369-375, 2016.

CAPÍTULO 2

SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO DA ACRIDINO-1,8-DIONA POR REAÇÃO MULTICOMPONENTE CATALISADA POR CLORETO DE ZIRCONILA OCTAIDRATADO

2.1. REAÇÕES MULTICOMPONENTES

As transformações químicas que ocorrem em um meio reacional podem variar dependendo das características particulares dos reagentes envolvidos na reação. Na Figura 2.1 (pg. 39) estão representados um processo intramolecular (**a**), no qual a transformação química ocorre entre grupos já presentes na molécula inicial, um processo bimolecular (**b**), que ocorre entre dois reagentes que se convertem em um produto, e um processo multicomponente (**c**), onde três ou mais reagentes tendem a se transformam em uma única espécie química final (ZHU, 2003). O caso em que mais de um produto é formado seria possível e veremos a seguir neste capítulo.

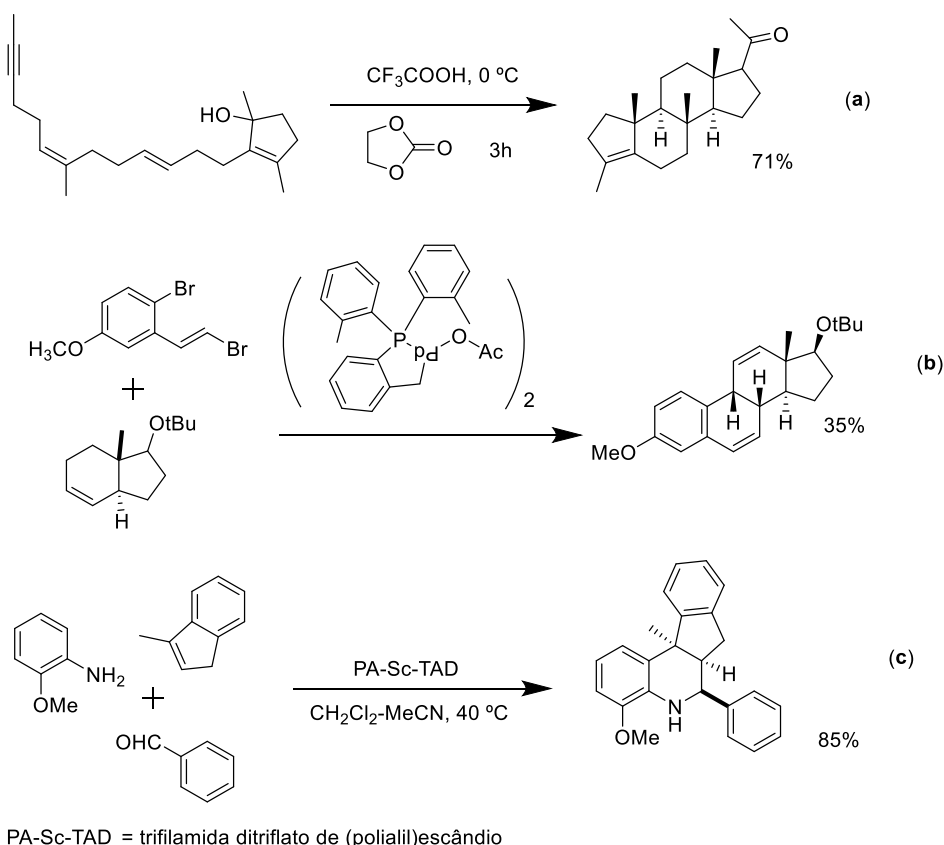


Figura 2.1 – Exemplos de reações intramolecular (a), bimolecular (b) e multicomponente (c).

Fonte: ZHU, 2003.

Reações multicomponentes (RMCs) se caracterizam pela conversão de três ou mais reagentes em um produto final que contém todos ou a maioria dos átomos de carbono existentes inicialmente nos reagentes (BATALHA, 2012). Esse tipo de transformação envolve reações em cadeia, onde cada espécie envolvida reage com outra formando um intermediário que dará início a uma nova etapa e assim por diante, seguindo o Princípio Dominó, até a obtenção do produto final. O termo reação em cascata também tem sido utilizado para descrever RMCs.

A primeira síntese multicomponente foi reportada por Adolph Strecker em 1850, que relatou um novo método para obtenção de α -aminoácidos a partir de um aldeído, destacado em azul na Figura 2.2 (pg. 40), da amônia, destacado em verde e de uma fonte de cianeto, destacado em vermelho (MERINO *et. al.*, 2009). Neste

processo multicomponente, a condensação entre o aldeído, o cianeto de hidrogênio e a amônia resulta em uma α -aminonitrila, que, após sofrer reação de hidrólise, origina o α -aminoácido, como representado na Figura 2.2.

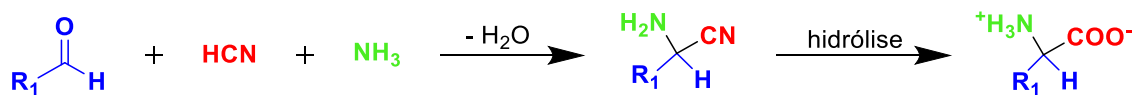


Figura 2.2 – Representação geral da síntese de α -aminoácidos descrita por Strecker.
Fonte: BATALHA, 2012.

Como aspectos importantes das RMCs pode-se destacar a geração de maior complexidade molecular e a formação de novas ligações carbono-carbono (ZHU, 2003). Além disso, as RMCs possuem o benefício adicional da estrutura do produto final ser facilmente modificada pela simples alteração de um dos substituintes dos materiais reagentes, e por isso o número de compostos que podem ser preparados via RMCs é bastante amplo. Os reagentes envolvidos em processos multicomponentes devem, de preferência, serem de fácil preparação ou disponíveis comercialmente. Cumpre destacar que desde o trabalho pioneiro de Strecker, as RMCs vêm recebendo contínua atenção de pesquisadores e sendo aplicada em diferentes áreas como química medicinal e agroquímica (BATALHA, 2012; ZHU *et al.*, 2015).

2.2. REAÇÕES MULTICOMPONENTE CATALISADA POR CLORETO DE ZIRCONILA OCTAIDRATADO

No desenvolvimento de uma nova metodologia em química orgânica, vários aspectos devem ser considerados tais como disponibilidade e custo dos materiais de partida, as condições de reação (solvente, temperatura, quantidades dos reagentes),

possibilidade de utilização de catalisadores, facilidade de purificação dos produtos, seletividade, dentre outros.

No que tange especificamente ao uso de catalisadores, eles podem ser orgânicos ou metálicos, sendo que os últimos englobam os metais representativos, de transição interna e externa e são de grande aplicabilidade em química orgânica (TROST *et al.*, 1998). Para serem utilizados no desenvolvimento de novas metodologias sintéticas, os catalisadores devem apresentar baixa toxicidade, ser de fácil manipulação, apresentar elevada atividade frente aos reagentes envolvidos na reação, influenciando diretamente na porcentagem de produto obtido e no tempo de reação. Além disso, os catalisadores podem ter a praticidade de serem disponíveis comercialmente e terem um baixo custo, sendo estes, muitas vezes, fatores preponderantes na escolha de catalisadores para serem utilizados em transformações químicas.

Dentre diversos compostos que podem ser preparados por meio de RMCs catalisadas por metais estão as xanteno-1,8-dionas e acridino-1,8-dionas. Alguns exemplos de catalisadores metálicos utilizados são o complexo cobalto-alanina, que se mostrou eficiente para síntese de acridino-1,8-dionas empregando como solvente o etanol em meio aquoso (ALAM *et al.*, 2019); cobre dopado com ZnO nanocristalino, que possui o metal Cu incorporado ao catalisador ZnO, deixando-o mais eficiente para síntese de acridino-1,8-dionas (ALINEZHAD e TAVAKKOLI, 2013); sulfato de ferro(III) heptaidratado, $\text{Fe}_2(\text{SO}_4)_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$, que pode ser aplicado à síntese de xanteno-1,8-dionas e é disponível comercialmente, não tóxico e de baixo custo (KHOEINIHA *et al.*, 2016); cloreto de estanho diidratado, $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, que é empregado na síntese eficiente de xanteno-1,8-dionas e se mostrou fácil de ser recuperado (KARAMI *et al.*, 2014); e o cloreto de zirconila octaidratado,

ZrClO₂·8H₂O, usado na síntese de xanteno-1,8-dionas (LU *et al.*, 2009; SILVA, 2017).

Além do preparo de xanteno-1,8-dionas, o cloreto de zirconila octaidratado vem sendo utilizado como catalisador em outras transformações, como, por exemplo, em reações de Friedel-Crafts, adição de Michael, condensação de Claisen (FIROUZABADI & JAFARPOUR, 2008) e RMCs (BHAGAT & CHAKRABORTI, 2008; EFTEKHARI-SIS *et al.*, 2006; BABU & RAGHNATHAN, 2007; LU *et al.*, 2009; SILVA, 2017).

Na pesquisa desenvolvida por Eftekhari-Sis e colaboradores (2006), o catalisador de zircônio mencionado, ZrClO₂·8H₂O, foi empregado em uma quantidade de 15 mol% na reação multicomponente (RMC) envolvendo diferentes aldeídos, anilinas e cetonas cíclicas para síntese de β-amino cetonas via reação do tipo Mannich, utilizando condições isenta de solvente e à temperatura ambiente. Os produtos foram obtidos com rendimentos que variaram de 62-94% e excelente estereosseletividade, com razão *anti/sin* acima de 90:10 para alguns compostos. As estruturas dos estereoisômeros possíveis para as β-amino cetonas sintetizadas, (26) e (27), estão representados na Figura 2.3.

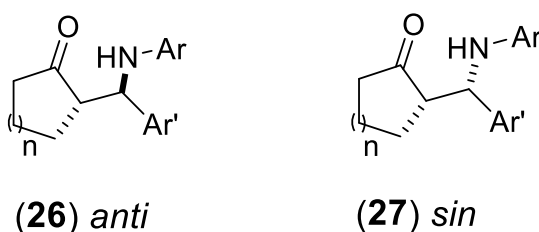


Figura 2.3 – Estruturas químicas das β-amino cetonas, onde Ar e Ar' são grupos fenila substituídas e *n* varia de 1 a 3.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

O $\text{ZrClO}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ foi empregado por Bhagat e Chakraborti (2008) na RMC entre uma amina, um aldeído ou uma cetona e um di/trialquil/aryl fosfito ($\text{HPO}(\text{OR})_2$ ou $\text{P}(\text{OR})_3$) para formar diferentes α -aminofosfonatos. Os produtos foram obtidos com rendimentos variando de 70-98%, em reações conduzidas à temperatura ambiente, sem uso de solvente, utilizando 10 mol% do catalisador e com tempos de reação variando de 5 minutos a 4 horas. Na Figura 2.4 está representada a estrutura de um α -aminofosfonato (**28**) formado na RMC entre o 4-metoxibenzaldeído, a 4-nitroanilina e o fosfito $\text{HPO}(\text{OMe})_2$.

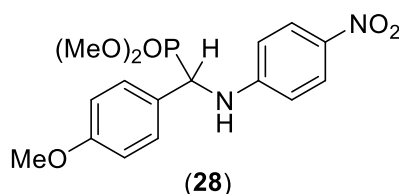
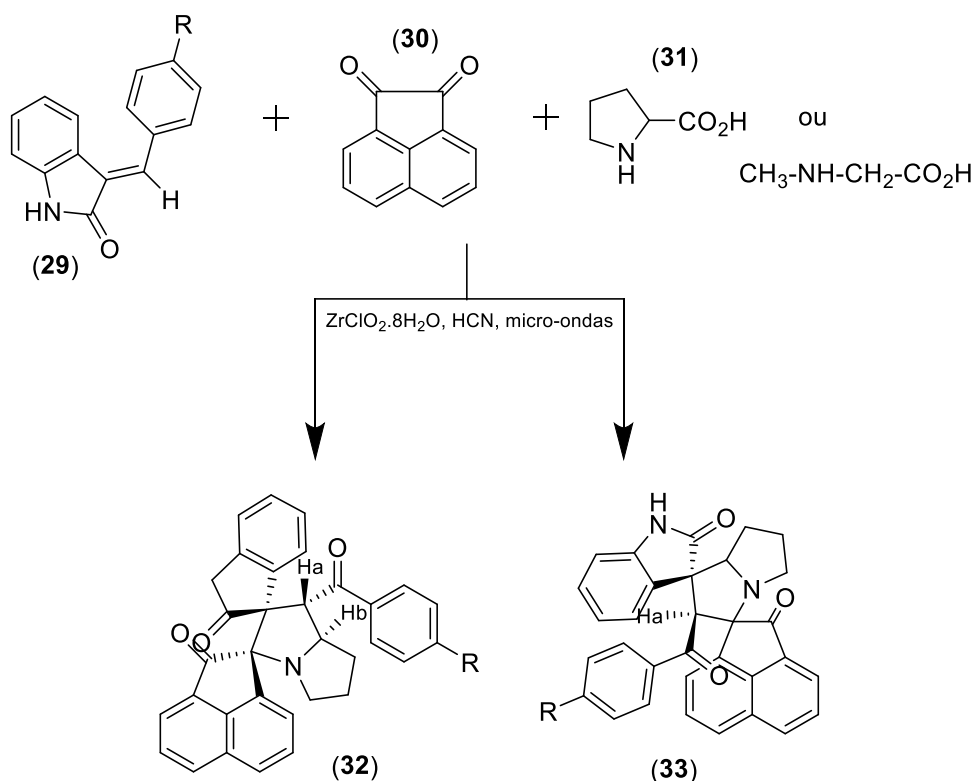


Figura 2.4 – Estrutura química do dimetil((4-metoxifenil)((4-nitrofenil)amino)metil)fosfanato (**28**).

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

A diversidade de produtos que podem ser preparados a partir de reações empregando o cloreto de zirconila octaidratado como catalisador também foi demonstrada por Babu & Raghunathan (2007). Estes pesquisadores realizaram a reação de cicloadição [3+2] entre as ilidas de azometino, derivadas da reação entre a acenafteno-1,2-diona (**29**) e prolina (ou sarcosina) (**31**), com (*E*)-3-arylideno indolin-2-ona (**30**), o que resultou na obtenção de espiro ciclos de estruturas gerais (**32** e **33**) (Figura 2.5, pg. 44). As reações foram conduzidas em acetonitrila e aquecimento por micro-ondas, sendo os produtos obtidos com rendimentos variando de 43-50% e tempos de reação inferiores a 10 minutos. Os espiro ciclos (**32**) foram obtidos como produto principal em todas as reações realizadas (BABU & RAGHNATHAN, 2007).



R= *p*-Cl, *p*-Me, *p*-OMe ou *p*-Br.

Figura 2.5 – Reação multicomponente para a preparação de espiro ciclos.
 Fonte: BABU & RAGHNATHAN, 2007.

O emprego do catalisador cloreto de zirconila na síntese de xanteno-1,8-dionas foi estudado por Lu e colaboradores (2009). As xanteno-1,8-dionas (34) foram preparadas a partir da RMC entre a 5,5-dimetilcicloexano-1,3-diona (dimedona, 2 equivalentes) e diferentes aldeídos (1 equivalente), na presença de 10 mol% do catalisador de zircônio. Os processos foram realizados à temperatura de 120 °C, resultando na obtenção dos produtos com rendimentos variando de 75-98% e tempos de reação entre 40-80 minutos (Figura 2.6).

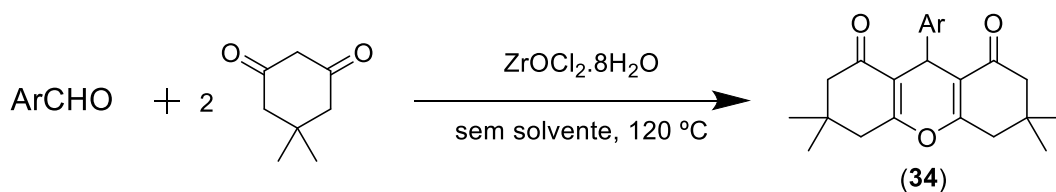


Figura 2.6 – Preparação de xanteno-1,8-dionas via RMC catalisada por cloreto de zirconila octaidratado.

Fonte: Lu e colaboradores (2009).

Cumprе ressaltar que o catalisador cloreto de zirconila octaidratado apresentada como importantes vantagens ser de baixo custo e de fácil manipulação, apresentar baixa toxicidade, ser de fácil recuperação, além de ser disponível comercialmente. Todas estas características têm atraído a atenção de pesquisadores, resultando na aplicação deste composto como catalisador metálico em diferentes transformações, algumas delas descritas anteriormente.

2.3. REAÇÕES MULTICOMPONENTE PARA SÍNTESE DE ACRIDINO-1,8-DIONAS

Como discutido anteriormente, as RMCs são amplamente empregadas em diversas transformações, como na síntese de xanteno-1,8-dionas e acridino-1,8-dionas. Com respeito as acridino-1,8-dionas, diferentes metodologias têm sido descritas na literatura para a síntese desta classe de compostos devida, principalmente, às suas atividades biológicas (RAMESH e PASHA, 2014; WANG *et al.*, 2017; MALLU *et al.*, 2017; FAISAL *et al.*, 2018; JOSEPHRAJAN *et al.*, 2005). Essas metodologias correspondem a RMCs nas quais são observadas variações com respeito ao uso (ou não) de solventes, quantidade e tipo de catalisador, emprego ou não de aquecimento, dentre outras.

Um dos estudos foi conduzido por Venkatesan e colaboradores (2008) e as acridino-1,8-dionas foram obtidas por meio da condensação de aldeídos aromáticos, dimedona e aril aminas em solução aquosa de etanol, empregando 10 mol% de

prolina como catalisador e temperatura de 65 °C. A utilização da água no meio é interessante, pois este é um solvente não tóxico, barato, de fácil disponibilidade e é ambientalmente amigável. Devido à insolubilidade dos compostos orgânicos em água, fez-se necessária a utilização do etanol como co-solvente (VENKATESAN *et al.*, 2008). O tempo de reação variou de 5 a 6 horas e os rendimentos variaram de 73-88%. Na Tabela 2.1 (pg. 48, Entrada 1), estão apresentadas as informações a respeito dessa metodologia e outras discutidas a seguir.

A metodologia desenvolvida por Josephrajan e colaboradores (2005) preparou acridino-1,8-dionas via RMC envolvendo os compostos metanal/etanal, dimedona ou cicloexan-1,3-diona e 4-nitroanilina ou a 3-nitroanilina. As reações foram conduzidas na presença de P_2O_5 como catalisador, em etanol, e com tempo de reação de 10 horas (Tabela 2.1 (pg. 48), Entrada 2). Os rendimentos dos produtos preparados variaram entre 69 e 85%. As acridino-1,8-dionas contendo o grupamento $-NO_2$ tiveram esta funcionalidade reduzida a grupo $-NH_2$ empregando-se Zn/HCl, resultando na obtenção dos derivados **37a**, **37b** e **37c** (Figura 2.7). Esses derivados, por sua vez, foram convertidos nas correspondentes tiouréias (**38**) via reação com 2-clorofenilisotiocianato (Figura 2.7).

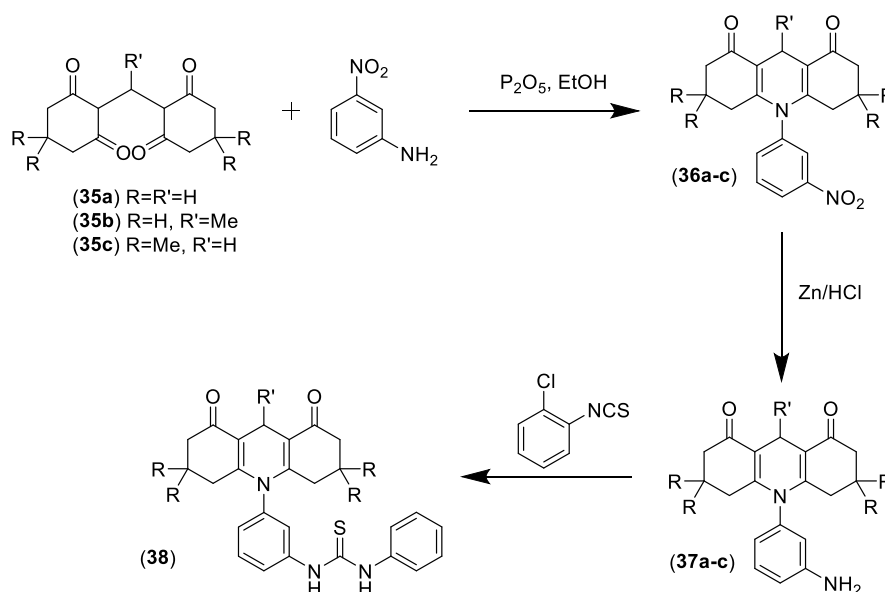


Figura 2.7 – Síntese de tiouréias a partir de acridino-1,8-dionas.

Fonte: JOSEPHRAJAN *et al.*, 2005.

Acridino-1,8-dionas foram preparadas por Ziarani e colaboradores (2011) que utilizaram diferentes anilinas aromáticas ou acetato de amônio (NH_4OAc) como fontes de nitrogênio, dimedona e aldeídos aromáticos, em RMC, sem solvente, à temperatura de 120 °C e ácido sulfônico funcionalizado com sílica ($\text{SiO}_2\text{-Pr-SO}_3\text{H}$) como catalisador (Tabela 2.1 (pg. 48), Entrada 3). O estudo revelou que os rendimentos das reações variaram como a temperatura utilizada (temperatura ambiente, 50 °C, 100 °C e 120 °C), sendo que os melhores rendimentos foram obtidos para a temperatura mais elevada (ZIARANI *et al.*, 2011). As reações tiveram 2 horas de duração e os rendimentos variaram entre 82-95%.

Na metodologia descrita por Ramesh e Pasha (2014), as acridino-1,8-dionas foram obtidas por meio da condensação entre a dimedona, o acetato de amônio (NH_4OAc) e diferentes aldeídos aromáticos, catalisada por iodeto de sílica ($\text{SiO}_2\text{-I}$) em etanol a 80 °C (Tabela 2.1 (pg. 48), Entrada 4). Reações foram realizadas na presença de solventes (acetonitrila, água, etanol, diclorometano e tetraidrofurano), bem como na ausência de solventes e os melhores rendimentos foram observados quando etanol foi utilizado (RAMESH & PASHA, 2014). O tempo de reação teve duração de 1,5-2,8 horas e os rendimentos obtidos na preparação das acridino-1,8-dionas variaram entre 74- 90%.

O trabalho desenvolvido por Sangshetti e colaboradores (2012) sobre uma RMC para síntese de acridino-1,8-dionas correspondeu à condensação entre diferentes aldeídos aromáticos, dimedona ou cicloexan-1,3-diona e tendo como fontes de nitrogênio a 4-toluidina ou o acetato de amônio. As reações foram conduzidas sob refluxo em água e utilizaram o ácido oxálico (20 mol%) como

catalisador (Tabela 2.1, Entrada 5). O tempo de reação variou entre 60-80 minutos e os rendimentos foram expressivos, entre 94-97%.

Tabela 2.1 – Metodologias descritas para a síntese de acridino-1,8-dionas por meio de reações multicomponentes

Entrada	Proporção Aldeído:Amina: Dimedona	Solvente	Catalisador	Temperatura	Tempo de reação/Rend. (%)	Referência
1	1:1:2	Etanol/ Água	Prolina, 10 mol%	65 °C	5-6 h/73-88	VENKATES AN <i>et al.</i> , 2008
2	1:1:2	Etanol	P ₂ O ₅	t.a.	10 h/69-85	JOSEPHR AJAN <i>et al.</i> , 2005
3	1:1,2:2	-	SiO ₂ -Pr- SO ₃ H	120 °C	2 h/82-95	ZIARANI <i>et al.</i> , 2011
4	1:1:2	Etanol	SiO ₂ -I	80 °C	1,5-2,8 h/74- 90	RAMESH & PASHA, 2014
5	1:1:2	H ₂ O	Ácido oxálico 20 mol%	Refluxo	60-80 min./94- 97	SANGSHE TTI <i>et al.</i> , 2012
6	1:1,2:2	CH ₃ CN	Amberlist- 15	Refluxo	4,5-6,5 h/81- 94	DAS <i>et al.</i> , 2006
7	1:1,2:2	-	[Hmim]TFA	80 °C	4-7 h/78-89	DABIRI <i>et al.</i> , 2008
8	1:1:2	CH ₃ CN	<i>p</i> -TSA 20 mol%	80 °C	15-47 min./82- 95	MAHESWA RI <i>et al.</i> , 2017
9	1:1:2	Etanol	-	t.a.	1-4 h/77-92	MALLU <i>et al.</i> , 2017

No trabalho desenvolvido por Das e colaboradores (2006), as acridino-1,8-dionas foram preparadas via RMC catalisada por Amberslit-15 (200 mg) envolvendo aminas aromáticas, aldeídos aromáticos e a dicetona dimedona, sendo as transformações conduzidas sob refluxo em acetonitrila (Tabela 2.1 (pg. 48), Entrada 6). A amberlist-15 é um sólido de caráter ácido, de baixo custo, fácil de manipular e de ser removido da mistura de reação por meio de simples filtração. O catalisador por ser reutilizado sem comprometimento do rendimento das reações. As acridino-1,8-dionas foram obtidas com rendimentos variando de 81 a 94% e tempo de reação entre de 4,5 a 6,5 horas.

O estudo conduzido por Dabiri e colaboradores (2008) descreveu o preparo de acridino-1,8-dionas utilizando o líquido iônico de caráter ácido trifluoro acetato de 1-metilimidazólio [Hmim]TFA como catalisador em RMCs entre diferentes aldeídos, aminas aromáticas e dimedona (Tabela 2.1 (pg. 48), Entrada 7). Os processos apresentaram rendimentos variando de 78-89%, foram realizados à temperatura de 80 °C e tempo de reação variando de 4-7 horas.

Uma nova metodologia para síntese de acridino-18-dionas foi proposta por Maheswari e colaboradores (2017), na qual diferentes aldeídos aromáticos, dimedona (5,5-dimetilcicloexan-1,3-diona ou cicloexan-1,3-diona) e a sulfonilamida (substância com estrutura molecular $4\text{-NH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2\text{NH}_2$) foram reagidos em acetonitrila a 80 °C e as reações catalisadas por ácido *para*-toluenosulfônico (*p*-TSA) (Tabela 2.1 (pg. 48), Entrada 8). As reações duraram entre 15-47 minutos e os rendimentos variaram entre 82-95%. Um aspecto relevante desse trabalho foi o estudo da competição que ocorre entre a formação de acridino-18-dionas e xanteno-1,8-dionas como produtos desse processo, já que por ser uma reação multicomponente, os reagentes são adicionados ao meio reacional ao mesmo tempo

e pode variar a tendência de qual produto irá ser formado majoritariamente. Para isso, foram colocados para reagir 1 mol de cicloexano-1,3-diona, 1 mol de dimedona, 1 mol de sulfonilamida e 1 mol de diferentes aldeídos aromáticos para síntese de acridinodionas nas condições descritas anteriormente (MAHESWARI *et al.*, 2017). A Figura 2.8 representa a reação geral com os produtos possíveis observados, onde (39) corresponde as acridino-1,8-dionas, (40) representa xanteno-1,8-dionas contendo grupos metila e (41) xanteno-1,8-dionas que não apresentam grupos metila. Nas condições otimizadas de reação, os compostos (39) foram obtidos como produtos majoritárias com rendimentos variando entre 53 e 80%. Foi observado que quando os aldeídos aromáticos possuíam substituintes na posição *para*, os rendimentos foram melhores para formação de (39) comparado aos aldeídos com substituintes nas posições *orto* e *meta*.

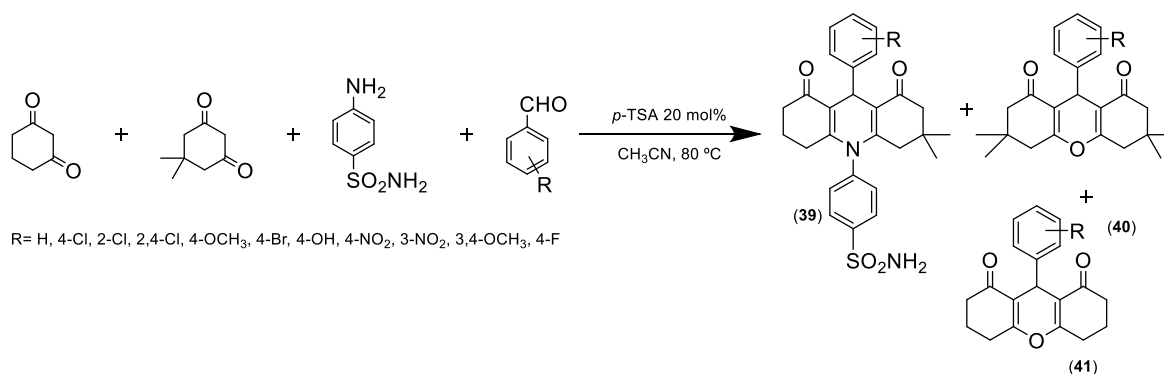


Figura 2.8 – Reações competitivas de formação de xanteno-1,8-dionas e acridino-1,8-dionas investigadas por Maheswari e coautores (2017).

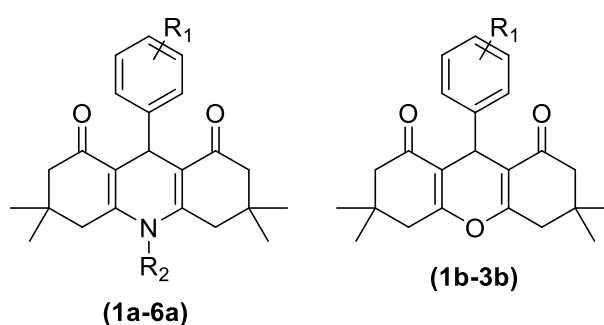
Fonte: MAHESWARI *et al.*, 2017.

As RMCs entre diferentes aminas, a dimedona e o 4-tiometilbenzaldeído foi investigada por Mallu e colaboradores (2017) para o desenvolvimento de uma nova metodologia para a obtenção de acridino-1,8-dionas substituídas com um grupo tiometila. O sistema foi mantido sob refluxo em etanol e não foi utilizado catalisador durante a reação (Tabela 2.1 (pg. 48), Entrada 9). Essa condição foi otimizada,

sendo testados meios reacionais diferentes para entender como os mesmos alteravam o rendimento da reação. A reação foi submetida a diferentes condições, como mecanoquímica, ultrassom, micro-ondas (210 W) e refluxo, e diversos solventes, como etanol, água, tolueno, ácido acético, dimetilformamida (DMF) e água/CTAB, sendo que a reação foi mais rápida (3 horas e 15 minutos) e teve o melhor rendimento (81%) em etanol sob refluxo e sem o uso de catalisador. O tempo de reação teve duração de 1-4 horas e os rendimentos variaram entre 77-92%. Em termos de reatividade, os maiores rendimentos foram obtidos para compostos sintetizados a partir de diferentes aminas com grupos retiradores de elétrons (-Cl, -F, -Br e -NO₂) e os menores rendimentos para compostos com grupos doadores de elétrons (-CH₃ e -OCH₃) (MALLU *et al.*, 2017), mostrando que os substituintes presentes nos anéis aromáticos influenciam no decorrer da reação e, portanto, diretamente na obtenção do produto final.

Embora diferentes metodologias tenham sido descritas para as acridino-1,8-dionas, o desenvolvimento de novos métodos para o preparo desta classe de compostos é de relevância, tendo em vista, principalmente, as diferentes bioatividades que elas apresentam. Neste contexto, métodos que permitam o acesso destes compostos de maneira rápida e efetiva são de particular interesse de modo que os compostos obtidos possam ser submetidos a ensaios subsequentes de avaliação de suas bioatividades. Assim, descreve-se neste capítulo o desenvolvimento de uma nova metodologia de reação multicomponente entre aldeídos aromáticos, aminas aromáticas e a dimedona para a síntese de acridino-1,8-dionas. Foram investigados os parâmetros condição de reação, temperatura, catalisador e proporção de reagentes para a síntese de diversas acridino-1,8-dionas. Conforme será mostrada adiante, o catalisador que apresentou o melhor

desempenho foi o cloreto de zirconila octaidratado, um catalisador metálico que vem sendo utilizado em diferentes transformações químicas, como abordado anteriormente. É descrito neste capítulo a síntese de seis acridinodionas. Durante o desenvolvimento da metodologia, foi observada a formação de xanteno-1,8-dionas em algumas reações. As estruturas das xanteno-1,8-dionas obtidas também é apresentada na Figura 2.9.



(1a) R₁=4-Cl e R₂=4-ClC₆H₄

(1b) R₁=3,4,5-OCH₃

(2a) R₁=4-Cl e R₂=4-BrC₆H₄

(2b) R₁=3,4-OCH₃

(3a) R₁=3,4,5-OCH₃ e R₂=4-BrC₆H₄

(3b) R₁=3,4-OH

(4a) R₁=4-F e R₂=4-BrC₆H₄

(5a) R₁=4-Cl e R₂=4-SO₂NH₂C₆H₄

(6a) R₁=4-F e R₂=4-SO₂NH₂C₆H₄

Figura 2.9 – Estrutura das acridino-1,8-dionas e xanteno-1,8-dionas sintetizadas neste trabalho.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor

2.4. MATERIAIS E MÉTODOS

2.4.1. Generalidades metodológicas

Foram utilizados reagentes de grau P.A. para a síntese dos compostos.

As substâncias 4-cloroanilina, 4-bromoanilina, sulfonilamida, 4-clorobenzaldeído, 4-fluorobenzaldeído, 4-hidroxibenzaldeído, 3-hidroxibenzaldeído, 3,4-diidroxibenzaldeído, 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, 3,4-dimetoxibenzaldeído e cloreto de zirconila octaidratado foram adquiridas da Sigma Aldrich (St. Louis, MO, Estados Unidos) e utilizados sem prévia purificação.

Etanol, acetona, diclorometano, acetato de etila e hexano foram adquiridos da F Maia (Mogi das Cruzes, São Paulo, Brasil).

As análises por cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas utilizando-se placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio. Após a eluição, as placas de CCD foram observadas sob luz ultravioleta ($\lambda = 254 \text{ nm}$) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 , 5 mL de NaOH 5% m v^{-1} , 300 mL de água).

As separações em coluna cromatográfica foram realizadas utilizando sílica-gel (70-230 mesh) como fase estacionária. Os solventes utilizados como eluentes foram usados sem prévia purificação.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e de carbono (RMN de ^1H e de ^{13}C) foram obtidos em instrumento Bruker Avance 400 MHz NMR e VARIAN MERCURY 300 MHz NMR, utilizando. Foram utilizados como solventes clorofórmio (CDCl_3) e dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$) deuterados. As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos empregando-se a técnica reflectância total atenuada (ATR) em equipamento VARIAN 660-IR com acessório GladiATR.

As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-302 e não foram corrigidas.

A numeração das estruturas dos compostos não está necessariamente relacionada àquela sugerida pela nomenclatura IUPAC.

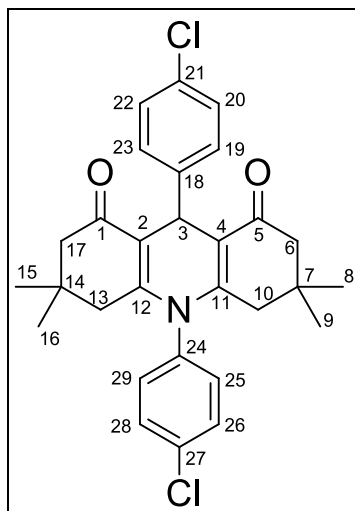
2.5. PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

2.5.1. Procedimento geral para síntese das acridino-1,8-dionas 1a e 2a por aquecimento convencional

A um tubo selado de 100 mL foram adicionados a dimedona (2 mmol), o aldeído (1,00 mmol), a amina (1,50 mmol) e o catalisador $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ (10 mol%, 23,5 mg) e 5,00 mL de acetonitrila à temperatura de 80 °C durante 5 horas. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e monitorada por CCD. Terminada a reação, a acetonitrila foi removida sob pressão reduzida e foi adicionado à diclorometano, sendo a agitação magnética mantida por adicionais 30 minutos. Posteriormente, a mistura de reação foi filtrada em celite sob pressão reduzida para obtenção das acridino-1,8-dionas **1a** e **2a**. Os compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (1:1 v v⁻¹).

A seguir encontram-se descritos os dados espectroscópicos obtidos para a caracterização estrutural de cada um dos compostos, bem como informações a respeito dos rendimentos, aspectos físicos, temperaturas de fusão e fatores de retenção (R_f) das substâncias sintetizadas.

9,10-bis (4-clorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexaidroacridino-1,8(2*H*,5*H*)-diona (**1a**)



O composto **1a** foi obtido como um sólido amarelo com 43% de rendimento (171 mg, 0,340 mmol).

Característica: sólido amarelo.

CCD: $R_f = 0,40$ (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

Faixa de temperatura de fusão: 295-297 °C.

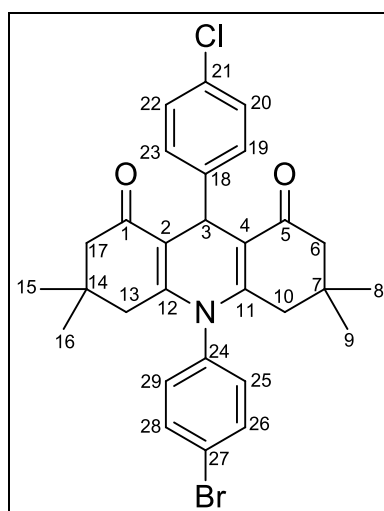
IV (ATR) $V_{máx}$ (cm⁻¹): 2957, 2869, 2167, 2020, 1970, 1636, 1576, 1488, 1360, 1219, 1144, 1088, 1013, 838, 571, 511. O espectro é apresentado na Figura 2.13 (pg. 78).

RMN de ¹H (400 MHz, DMSO) δ : 0,89; 0,72 (2xs, 12H, 8-CH₃, 9-CH₃, 15-CH₃, 16-CH₃); 1,75-2,21 (m, 8H, H-6, H-13, H-10, H-17); 5,01 (s, 1H, H-3); 7,29 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-25/H-29); 7,32 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-26, H-28); 7,58 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-23 ou H-19); 7,68 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz, H-28, H-26); 7,95 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz, H-29 ou H-25). O espectro é apresentado na Figura 2.14 (pg. 79).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 26,51 (C-8 e C-9); 29,63 (C-15 e C-16); 32,15 (C-3); 32,43 (C-7 e C-14); 49,92 (C-17 e C-6); 56,47 (C-13 e C-10); 113,11 (C-4 e C-2); 128,33 (C-26 e C-28); 129,20 (C-20 e C-22); 129,88 (C-19 e C-23); 130,72 (C-29 e

C-25); 131,59 (C-27); 137,99 (C-21); 134,42 (C-24); 137,64 (C-21); 145,51 (C-18); 150,80 (C-11 e C-13); 195,57 (C-1 e C-5). O espectro é apresentado na Figura 2.15 (pg. 80).

10-(4-bromofenil)-9-(4-clorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-exaidroacridino-1,8(2*H*,5*H*)-diona (**2a**)



O composto **2a** foi obtido como um sólido amarelo com 69% de rendimento (272 mg, 0,500 mmol).

Característica: sólido amarelo.

CCD: $R_f = 0,36$ (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

Faixa de temperatura de fusão: 305-307 °C.

IV (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 2955, 2869, 2021, 1633, 1577, 1486, 1358, 1217, 1144, 1086, 837, 569, 514. O espectro é apresentado na Figura 1A (pg. 104).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,81; 0,96 (2xs, 12H, 8-CH₃, 9-CH₃, 15-CH₃, 16-CH₃); 1,79-2,17 (m, 8H, H-6, H-10, H-13, H-17); 5,22 (s, 1H, H-3); 7,12 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, H-25/H-29); 7,21 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, H-19/H-23); 7,34 (d, 2H, $J=8,4$ Hz, H-22/H-

20); 7,71 (d, 2H, $J=8,8$ Hz, H-26/H-28). O espectro é apresentado na Figura 2A (pg. 105).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 26,79 (C-8 e C-9); 29,73 (C-15 e C-16); 32,40 (C-3); 32,48 (C-7 e C-14); 41,89 (C-17 e C-6); 50,09 (C-13 e C-10); 114,55 (C-4 e C-2); 123,63 (C-27 e C-28); 128,63 (C-20 e C-22); 129,27 (C-19 e C-23); 131,64 (C-29 e C-25); 133,49 (C-27); 137,99 (C-21); 144,55 (C-18 e C-24); 149,32 (C-11 e C-12); 195,70 (C-1 e C-5). O espectro é apresentado na Figura 3A (pg. 106).

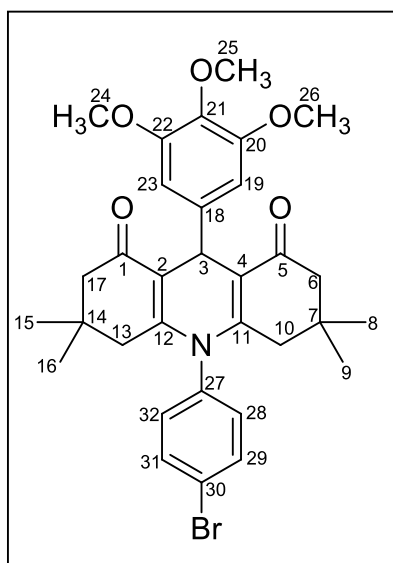
2.5.2. Procedimento geral para síntese das acridino-1,8-dionas 2a-6a por aquecimento em micro-ondas doméstico

A um erlenmeyer de 125 mL conectado a um funil de vidro foram adicionados a dimedona (2 mmol), o aldeído (1 mmol), a amina (1,5 mmol) e o catalisador $\text{ZrOCl}_2 \cdot 8\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%, 23,52 mg) e 5 mL de acetonitrila. A mistura resultante foi submetida a aquecimento em micro-ondas doméstico na potência de 250 W. A mistura reacional foi agitada manualmente a cada minuto e o progresso da reação monitorado por CCD. Quantidade adicional de solvente (5 mL) era adicionada ao erlenmeyer uma vez que o mesmo secava durante o aquecimento. Terminada a reação, diclorometano foi adicionado à mistura de reação que foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos. Posteriormente foi feita a filtração da mistura em celite sob pressão reduzida para obtenção das acridino-1,8-dionas de interesse. Os compostos foram purificados por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (1:1 v v⁻¹).

A seguir encontram-se descritos os dados espectroscópicos obtidos para a caracterização estrutural de cada um dos compostos, bem como informações a

respeito dos rendimentos, aspectos físicos, temperaturas de fusão e fatores de retenção (R_f) das substâncias sintetizadas.

(10-(4-bromofenil)-3,3,6,6-tetrametil-9-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,6,7,9,10-exaidroacridino-1,8(2*H*,5*H*)-diona (**3a**)



O composto **3a** foi obtido como um sólido cinza com 48% de rendimento (148 mg, 0,250 mmol).

Característica: sólido cinza.

CCD: $R_f=0,41$ (hexano-acetato de etila 1:1 v v⁻¹).

Faixa de temperatura de fusão: 267-268 °C.

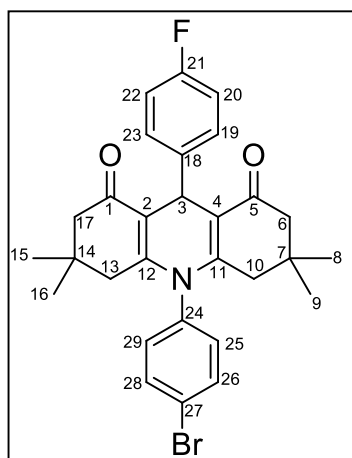
IV (ATR) $V_{máx}$ (cm⁻¹): 3239, 3049, 2956, 2019, 1634, 1571, 1486, 1361, 1216, 1120, 1009, 819, 724, 569. O espectro é apresentado na Figura 4A (pg. 107) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,81; 1,91 (2xs, 12H, 8-CH₃, 9-CH₃, 15-CH₃, 16-CH₃); 2,73-3,14 (m, 8H, H-6, H-10, H-13, H-17), 7,59 (s, 2H, H-19, H-23); 8,02 (d,

2H, $J = 9,0$ Hz, H-28 e H-32); 8,64 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz, H-29 e H-31). O espectro é apresentado na Figura 5A (pg. 108) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 27,66 (C-8 e C-9); 30,78 (C-15 e C-16); 31,86 (C-3); 33,37 (C-7 e C-14); 42,84 (C-10 e C13); 51,11 (C-6 e C-17); 56,96 (C-24 e C-26); 61,66 (C-25); 105,95 (C-23 e C-19); 115,62 (C-2 e C-4); 124,52 (C-28 e C-32); 124,5 (C-30); 134,44 (C-20 e C-22); 137,26 (C-21); 138,97 (C-27); 142,43 (C-18); 150,26 (C-20 e C-22); 153,76 (C-11 e C-12); 196,86 (C-1 e C-5). O espectro é apresentado na Figura 6A (pg. 109) no anexo.

10-(4-bromofenil)-9-(4-fluorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-exaidroacridino-1,8(2*H*,5*H*)-diona (**4a**)



O composto **4a** foi obtido como um sólido cinza com 72% de rendimento (316 mg, 0,600 mmol).

Característica: sólido cinza.

CCD: $R_f=0,36$ (hexano-acetato de etila 1:1 v v⁻¹).

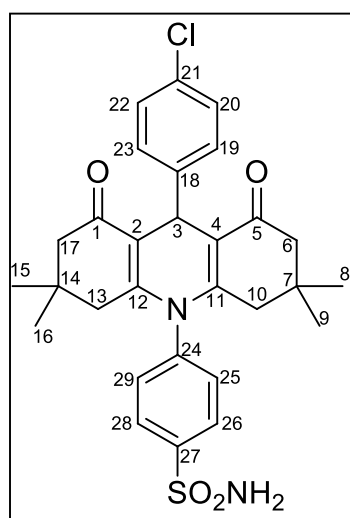
Faixa de temperatura de fusão: 290-292 °C.

IV (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm^{-1}): 2956, 2013, 1635, 1575, 1487, 1361, 1216, 1144, 1010, 847, 573, 520. O espectro é apresentado na Figura 7A (pg. 110) no anexo.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) δ : 0,80; 0,95 (2Xs, 12H, 8- CH_3 , 9- CH_3 , 15- CH_3 e 16- CH_3); 1,77--2,38 (m, 8H, H-6, H-10, H-13 e H-17); 5,23 (s, 1H, H-3); 6,87-6,95 (m, 2H, H-26 e H-28); 7,09-7,12 (m, 2H, H-19 e H-23); 7,33-7,38 (m, 2H, H-25 e H-29); 7,67-7,72 (m, 2H, H-20 e H-22). O espectro é apresentado na Figura 8A (pg. 111) no anexo.

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ : 23,14 (C-8 e C-9); 26,74 (C-15 e C-16); 29,68 (C-3); 32,09 (C-7 e C-14); 41,87 (C-6 e C-17); 50,06 (C-10 e C-13); 114,81 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz, C-20 e C-22); 114,82 (C-2 e C-4); 115,78 (C-27); 123,57 (C-19 e C-23); 129,25 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,5$ Hz, C-19 e C-23); 132,70 (C-2 e C-4); 132,83 (C-26 e C-28); 137,08 (C-18); 141,83 (C-24); 149,20 (C-11 e C-12); 161,13 (d, $J_{\text{C-F}} = 241,5$; C-21); 195,80 (C-1 e C-5). O espectro é apresentado na Figura 9A (pg. 112) no anexo.

4-(9-(4-clorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octaidroacridin-10(1H)-il)benzenosulfonamida (**5a**)



O composto **5a** foi obtido como um sólido amarelo com 69% de rendimento (273 mg, 0,500 mmol).

Característica: sólido amarelo.

CCD: $R_f=0,26$ (hexano-acetato de etila 1:1 v v⁻¹).

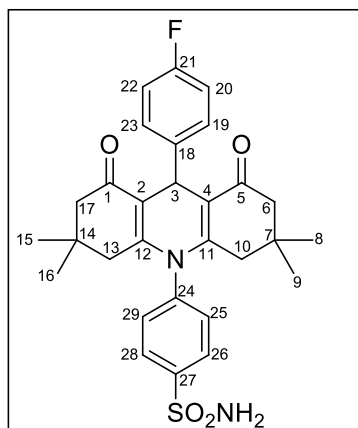
Faixa de temperatura de fusão: 273-275 °C.

IV (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 3285, 3053, 2957, 2022, 1633, 1570, 1486, 1364, 1219, 1161, 1088, 1009, 837, 615, 555. O espectro é apresentado na Figura 10A (pg. 113) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) δ : 0,70; 0,86 (2xs, 12H, 8-CH₃, 9-CH₃, 15-CH₃ e 16-CH₃); 1,69-2,21 (m, 8H, H-6, H-10, H-13 e H-17); 5,00 (s, 1H, H-3); 7,25-7,31 (m, 4H, H-25, H-26, H-28 e H-29); 7,59 (s, 2H, NH₂); 7,64 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-25 e H-29); 8,01 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz, H-26 e H-28). O espectro é apresentado na Figura 11A (pg. 114) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO) δ : 26,59 (C-8 e C-9); 29,60 (C-15 e C-16); 31,13 (C-3); 32,51 (C-7 e C-14); 41,41 (C-6 e C-17); 49,90 (C-10 e C-13); 113,23 (C-2 e C-4); 127,82 (C-19 e C-23); 128,34 (C-26 e C-28); 129,94 (C-25 e C-29); 130,77 (C-20 e C-22); 131,11 (C-21); 141,49 (C-18); 145,21 (C-27); 145,45 (C-21); 150,38 (C-11 e C-12); 195,52 (C-1 e C-5). O espectro é apresentado na Figura 12A (pg. 115) no anexo.

4-(9-(4-fluorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-1,8-dioxo-2,3,4,5,6,7,8,9-octaidroacridin-10(1H)-il)benzenosulfonamida (**6a**)



O composto **6a** foi obtido como um sólido amarelo com 56% de rendimento (237 mg, 0,460 mmol).

Característica: sólido amarelo.

CCD: $R_f=0,08$ (hexano-acetato de etila 1:1 v v⁻¹).

Faixa de temperatura de fusão: 279-282 °C.

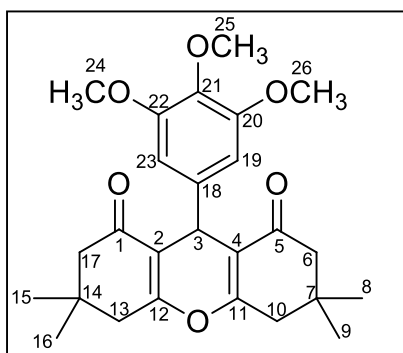
IV (ATR) ν_{max} (cm⁻¹): 3364, 2364, 2030, 1649, 1432, 1367, 1309, 1016, 946, 901, 703, 432. O espectro é apresentado na Figura 13A (pg. 116) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,70; 0,86 (2xs, 12H, 8-CH₃, 9-CH₃, 15-CH₃ e 16-CH₃); 1,71-2,21 (m, 8H, H-6, H-10, H-13 e H-17); 5,09 (s, 1H, H-3); 7,71-7,20 (m, 4H, -NH₂, H-20 e H-22); 7,29-7,34 (m, 4H, H-19, H-23, H-19 e H-25); 8,00 (d, 2H, $J=9,0$ Hz, H-26 e H-27). O espectro é apresentado na Figura 14A (pg. 117) no anexo.

2.5.3. Procedimento geral para síntese das xanteno-1,8-dionas 1b-3b por aquecimento convencional

A um tubo selado de 100 mL foram adicionados a dimedona (2,00 mmol), o aldeído (1,00 mmol) e o catalisador $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ (10 mol%, 23,5 mg) e 5,00 mL de acetonitrila à temperatura de 80 °C entre 8 à 55 horas. A mistura reacional foi mantida sob agitação e monitorada por CCD. Terminada a reação, a acetonitrila foi retirada sob pressão reduzida. Em seguida, adicionou-se diclorometano à mistura e esta foi mantida sob agitação magnética por 30 minutos. Posteriormente procedeu-se à filtração da mistura em celite sob pressão reduzida. O solvente do filtrado foi removido sobre pressão reduzida e o resíduo foi submetido à purificação por cromatografia em coluna de sílica gel eluída com hexano-acetato de etila (1:1 v v⁻¹). A seguir encontram-se descritos os dados espectroscópicos obtidos para a caracterização estrutural de cada um dos compostos, bem como informações relativas à respeito dos rendimentos, aspectos físicos, temperaturas de fusão e fatores de retenção (R_f) das substâncias sintetizadas.

3,3,6,6-tetrametil-9-(3,4,5-trimetoxifenil)-3,4,5,6,7,9-exaidro-1*H*-xanteno-1,8(2*H*)-diona (**1b**)



O composto **1b** foi obtido como um sólido branco com 73% de rendimento (164 mg, 0,700 mmol).

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f=0,37$ (hexano-acetato de etila 3:2 v v⁻¹).

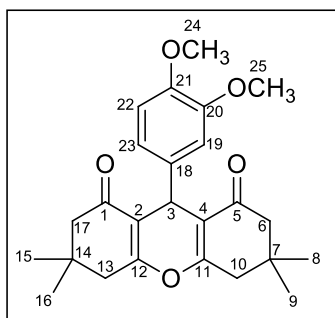
Faixa de temperatura de fusão: 194-196 °C.

IV (ATR) ν_{\max} (cm⁻¹): 2961, 2020, 1632, 1574, 1455, 1360, 1218, 1176, 1128, 1011, 847, 730, 521. O espectro é apresentado na Figura 2.16 (pg. 87).

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 1,02 (s, 6H, 8-CH₃, 9-CH₃); 1,10 (s, 6H, 15-CH₃, 16-CH₃); 2,22 (s, 4H, 10-Hd, 13-Hd', 6-Ha, 17-Ha'); 2,45 (s, 4H, 6-Hb, 17-Hb', 10-Hc, 13-Hc'); 3,76 (s, 3H, 25-CH₃); 3,79 (s, 6H, 24-CH₃, 26-CH₃); 4,70 (s, 1H, 3-CH); 6,50 (s, 2H, 19-CH, 23-CH). O espectro é apresentado na Figura 2.17 (pg. 88).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 27,13 (C₈ e C₉); 29,34 (C₁₅ e C₁₆); 31,79 (C₃); 32,16 (C₇ e C₁₄); 40,89 (C₁₃ e C₁₀); 50,72 (C₁₇ e C₆); 56,08 (C₂₄ e C₂₆); 60,67 (C₂₅); 105,73 (C₄ e C₂); 115,56 (C₁₉ e C₂₃); 136,57 (C₂₀ e C₂₂); 139,70 (C₂₁); 152,78 (C₁₈); 162,33 (C₁₁ e C₁₂); 196,48 (C₁ e C₅). O espectro é apresentado na Figura 2.18 (pg. 89).

9-(3,4-dimetoxifenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-exaidro-1*H*-xanteno-1,8(2*H*)-diona
(2b)



O composto **2b** foi obtido como um sólido branco com 53% de rendimento (129 mg, 0,320 mmol).

Característica: sólido branco.

CCD: $R_f=0,41$ (hexano-acetato de etila 3:1 v v⁻¹).

Faixa de temperatura de fusão: 180-183 °C.

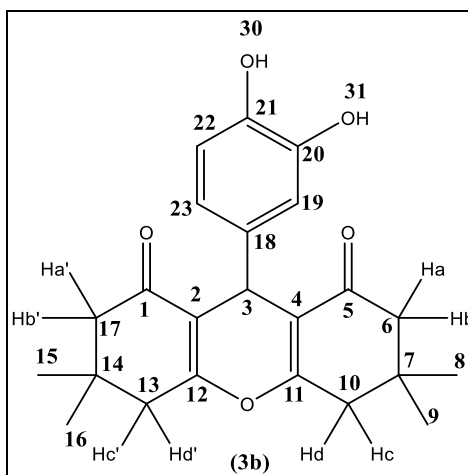
IV (ATR) $\nu_{\text{máx}}$ (cm⁻¹): 2959, 2359, 2024, 1635, 1575, 1490, 1360, 1302, 1260, 1207, 1136, 1126, 850, 736, 569, 529. O espectro é apresentado na Figura 15A (pg. 118) no anexo.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ : 0,91;1,01 (2xs, 12H, H-8, H-9, H-15, H-16); 2,05-2,40 (m, 8H, H-6, H-9, H-13, H-17); 3,70 (s, 3H, 25-OCH₃); 3,76 (s, 3H, 24-OCH₃); 4,61 (s, 1H, H-3); 6,62 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz, H-22); 6,67 (dd, 1H, $J = 8,1$ Hz, $J = 1,8$ Hz, H-23), 6,81 (d, 1H, $J = 1,8$ Hz, H-19). O espectro é apresentado na Figura 16A (pg. 119) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ : 27,15 (C-8 e C-9); 29,22 (C-15 e C-16); 31,11 (C-3); 32,07 (C-7 e C-14); 40,78 (C-6 e C-17); 50,65 (C-10 e C-13); 55,65; 55,77 (C-24 e C-25); 110,77; 112,22 (C-19 e C-22); 115,65 (C-2 e C-4); 120,01 (C-23); 136,89 (C-18); 147,37; 148,35 (C-20 e C-21); 162,03 (C-11 e C-12); 196,40 (C-1 e C-5). O espectro é apresentado na Figura 17A (pg. 120) no anexo.

9-(3,4-diidroxifenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,5,6,7,9-exaidro-1*H*-xanteno-1,8(2*H*)-diona

(3b)



O composto **3b** foi obtido como um sólido branco com 36% de rendimento (100,0 mg, 0,26 mmol).

Característica: sólido branco.

Massa obtida: 100,0 mg (0,26 mmol, 36% de rendimento).

CCD: $R_f=0,42$ (hexano-acetato de etila 1:1 v v⁻¹).

Faixa de temperatura de fusão: 190-195 °C.

RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ: 0,69 (s, 6H, 8-CH₃, 9-CH₃); 0,95 (s, 6H, 15-CH₃, 16-CH₃); 1,65-1,74 (m, 4H, 10-Hd, 13-Hd', 6-Ha, 17-Ha'); 1,83 (d, 4H, $J=15,0$ Hz, 6-Hb, 17-Hb', 10-Hc, 13-Hc'); 5,42 (s, 1H, 3-CH); 7,14 (d, 1H, $J=9,0$ Hz, 19-CH); 7,27 (d, 1H, $J=9,0$ Hz, 23-CH); 7,33 (d, 1H, $J=3,0$ Hz, 22-CH); 7,65 (s, 1H, 31-OH); 7,67 (s, 1H, 30-OH). O espectro é apresentado na Figura 18A (pg. 121) no anexo.

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) δ: 21,20 (C₈ e C₉); 26,93 (C₁₅ e C₁₆); 29,15 (C₇ e C₁₄); 31,12 (C₃); 32,29 (C₁₇ e C₆); 50,56 (C₁₃ e C₁₀); 115,33 (C₄ e C₂); 125,00 (C₂₂); 132,48 (C₂₃); 135,84 (C₁₉); 143,93 (C₁₈); 144,92 (C₂₁); 162,86 (C₁₁ e C₁₂); 196,52 (C₁ e C₅).

O espectro é apresentado na Figura 19A (pg. 122) no anexo.

2.5.4. Caracterização da acridino-1,8-diona **1a** por difração de Raios-X

Monocristais do composto **1a** foram obtidos, o que possibilitou a investigação da estrutura dessa substância por difração de raios-X de monocristal (DRXM). Os cristais foram selecionados para o experimento de DRXM e tiveram seus parâmetros de cela unitária determinados. Após indexação das celas unitárias usando o conjunto de programas HKL Denzo-Scalepack (OTWINOWSKI & MINOR, 1997), a configuração angular do difratômetro Kappa- CCD (Enraf-Nonius®), equipado com uma câmera CCD (*Charge-Coupled 91 Device*) de 95 mm como detector e geometria angular k , foi calculada assumindo liberdade dos eixos f e w , com o eixo k fixo, usando o programa COLLECT. Uma vez determinada a estratégia de coleta, os dados completos de DRXM foram coletados à temperatura ambiente (298 K) após exposição à radiação $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda = 0,71073 \text{ \AA}$) monocromada por grafite e gerada a 60 kV e 33 mA. Não foi aplicada correção por absorção aos dados devido ao baixo coeficiente de absorção das amostras, desprovidas de metais. Após a coleta dos dados completos, as reflexões foram indexadas, integradas e corrigidas por fatores de escala físicos e geométricos, e cristalográficos, devido às equivalências por simetria. Para estes propósitos, o programa HKL Denzo-Scalepack foi utilizado (OTWINOWSKI & MINOR, 1997).

Os dados tratados de difração de raios X foram analisados como segue: resolução da estrutura cristalina através dos métodos diretos de recuperação de fase com o programa SHELXS-97 (SHELDRICK, 2008); refinamento dessa estrutura pelo método dos mínimos quadrados de matriz completa utilizando o quadrado dos fatores de estrutura com o programa SHELXL-97 (SHELDRICK, 2008). Os programas utilizados na resolução e refinamento da estrutura foram acessados por meio da interface de programas de cristalografia WinGX (FARRUGIA, 1999).

Posições fixas e parâmetros térmicos isotrópicos fixos [$U_{iso}(H) = 1,2U_{eq}(C, N)$] foram adotados para os átomos de hidrogênio acompanhando as posições dos carbonos e nitrogênios aos quais foram ligados. Na Tabela 2.2 estão representados os dados cristalográficos referentes ao composto **1a**.

Tabela 2.2 – Dados cristalográficos relativos ao composto **1a**

Fórmula molecular	C ₂₉ H ₂₉ Cl ₂ NO ₂	
Massa molar (g/mol)	494,46	
Systema cristalino	Triclínico	
Grupo espacial	<i>P</i> -1	
Z / Z'	4/0	
Dimensões da célula unitária	<i>a</i> (Å)	10,8993(13)
	<i>b</i> (Å)	13,6535(16)
	<i>c</i> (Å)	18,775(2)
	α (°)	105,811(7)
	β (°)	103,421(7)
	γ (°)	93,178(6)
Volume da célula unitária (Å ³)	2593,7(5)	
Densidade calculada (mg/m ³)	1,266	
Coeficiente de absorção μ (mm ⁻¹)	0,276	
Intervalo θ para coleta de dados (°)	1,563-25,349	
Intervalo dos índices	<i>h</i>	-13 to 13
	<i>k</i>	-16 to 16
	<i>l</i>	-22 to 22
Dados coletados	31920	
Reflexões únicas	9512	
Reflexões únicas com $I > 2\sigma(I)$	5180	
Fator de simetria (R_{int})	0,0729	
Completeza para $\theta = 25^\circ$ (%)	0,965	
<i>F</i> (000)	788	
Parâmetros refinados	613	
Concordância sobre F^2	1,011	
Índice residual para $I > 2\sigma(I)$	0,0537	
<i>wR</i> 2 para todos os dados	0,1582	
$\Delta\rho_{m\acute{a}x}/\Delta\rho_{m\acute{i}n}$ (e/Å ³)	1,390/-1,042	

2.6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O desenvolvimento de uma metodologia alternativa para a preparação de acridino-1,8-dionas foi planejada com base na reação representada na Figura 2.10. Neste contexto, a obtenção das acridino-1,8-dionas foi idealizada a partir de RMCs entre diferentes aldeídos aromáticos, aminas aromáticas ou cloreto de amônio (fontes de nitrogênio) e a dimedona e cujas condições foram otimizadas conforme será detalhado a seguir.

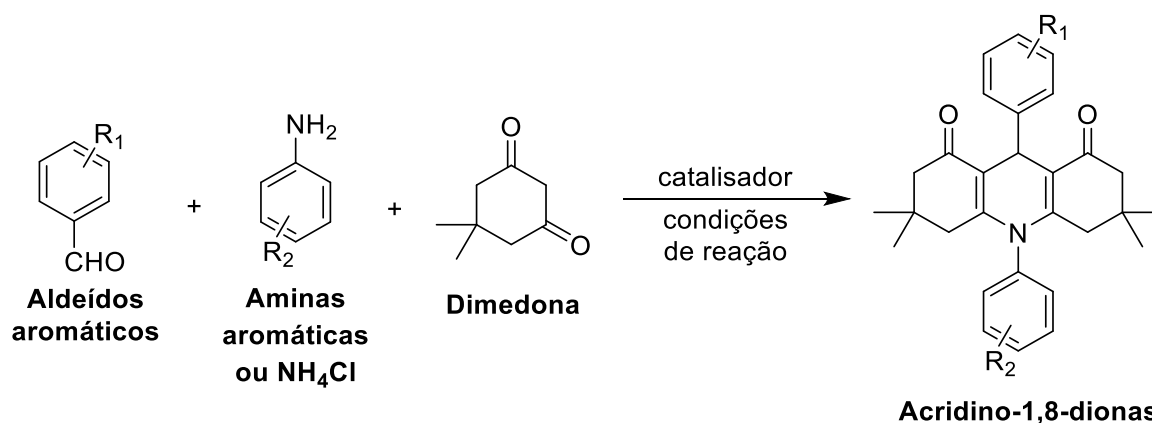


Figura 2.10 – Esquema geral da reação envolvida no desenvolvimento de uma metodologia alternativa para a síntese de acridino-1,8-dionas.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Para otimização das condições de reação, foram empregados inicialmente os reagentes 4-cloroanilina, dimedona e 4-clorobenzaldeído, sendo o produto esperado correspondendo à 9,10-bis(4-clorofenil)-3,3,6,6-tetrametil-3,4,6,7,9,10-hexaidroacridino-1,8(2*H*,5*H*)-diona (**1a**). Os parâmetros avaliados foram o tipo de catalisador, uso (ou não) de solvente na reação, maneira de conduzir a transformação, temperatura e proporção dos reagentes. Na Tabela 2.3 (pg. 72) estão descritas todas as modificações que foram realizadas durante processo de otimização das condições de reação. Da Silva (2017) preparou uma série de xanteno-1,8-dionas a partir da reação entre 1,3-dicetonas e diferentes aldeídos

aromáticos. As reações foram realizadas à temperatura de 80 °C, isenta de solventes e empregando como catalisador o cloreto de zirconila octaidratado. Assim, inicialmente buscou-se obter o composto **1a** empregando-se condições similares às aquelas descritas por Silva (2017). Dentro deste contexto, a mistura de dimedona, 4-clorobenzaldeído, 4-cloroanilina e o catalisador cloreto de zirconila octaidratado (5 mol%), isenta de solvente, foi aquecida a 80 °C por 1 hora (Entrada 1, Tabela 2.3, pg. 72). Nesta primeira tentativa, a substância **1a** foi obtida com 4% de rendimento.

Considerando este baixo rendimento, pensou-se na utilização de um solvente na reação. Neste sentido, a condução da reação em etanol sob refluxo resultou em ligeiro aumento do rendimento do processo (10%) (Entrada 2, Tabela 2.3, pg. 72).

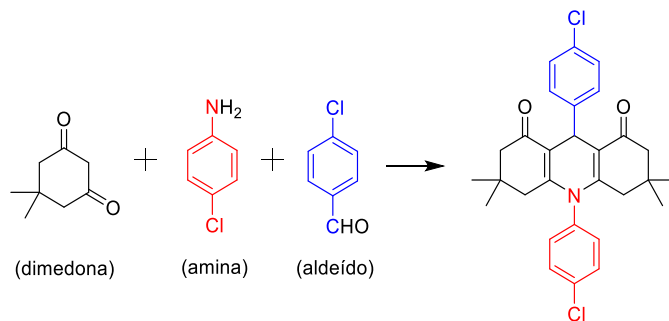
A mecanoquímica é o ramo da química no qual os pesquisadores vêm utilizando força mecânica para sintetizar novos compostos e novos materiais (CUNHA *et al.*, 2017). Buscando aplicar a mecanoquímica como uma alternativa para a síntese do composto **1a**, os reagentes e um catalisador foram colocados em um almofariz de porcelana e macerados com pistilo. O primeiro catalisador a ser avaliado foi o niobato de sódio na forma de nanoplacas (SILVA *et al.*, 2022). O NaNbO_3 é um fotocatalisador que pode ser incorporado a várias nanoestruturas (LI *et al.*, 2012). As nanoplacas de NaNbO_3 foram preparadas por um processo hidrotérmico, tratando-se $\text{Nb}_2\text{O}_5 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ com solução aquosa de hidróxido de sódio (SILVA *et al.*, 2022). Esse catalisador se mostrou bastante eficiente na preparação de compostos bioativos, a saber 2-arilideno indan-1,3-dionas, isobenzofuran-1(3*H*)-onas e derivados do ácido de Meldrum (SILVA *et al.*, 2022). Conforme mostrado na Tabela 2.3 (pg. 72), a tentativa de preparação do composto **1a** via mecanoquímica e catalisada por nanoplacas de NaNbO_3 foi infrutífera (Entrada 3, Tabela 2.3, pg. 72). O mesmo ocorreu quando se tentou utilizar nanopartículas de cobre zero valente em

álcool *tert*-butílico (Entrada 4, Tabela 2.3, pg. 72). Já o processo de maceração dos reagentes com cloreto de zirconila octaidratado levou à obtenção do produto **1a**, embora com baixo rendimento (19%).

O aquecimento sob refluxo foi novamente avaliado, agora empregando o catalisador NaNbO_3 em etanol (Entrada 6, Tabela 2.3, pg. 72), não sendo observada a formação de **1a**. Pensou-se, então, em alterar o solvente do sistema de etanol (um solvente polar prótico) para acetonitrila (solvente polar aprótico). A formação de **1a** também não ocorreu após a troca de solvente (Entrada 7, Tabela 2.3, pg. 72). No entanto, quando a reação foi conduzida com cloreto de zirconila octaidratado sob refluxo em acetonitrila, houve um aumento significativo do rendimento, sendo **1a** obtido em 40% de rendimento (Entrada 8, Tabela 2.3, pg. 72) após 5 horas de reação. Observou-se assim que a mudança de solvente do meio influenciava significativamente a reação. Ainda utilizando a combinação acetonitrila/cloreto de zirconila-octaidratado e variando-se a proporção entre os reagentes, as reações correspondentes às Entradas 9 e 10 foram realizadas, o que resultou em ligeiro aumento do rendimento para o processo correspondente à Entrada 9. Deste modo, optou-se por utilizar as condições da Entrada 9 (Tabela 2.3, pg. 72) para a síntese de outras acridino-1,8-dionas. Assim, a substância **2a** (Figura 2.9, pg. 52) foi sintetizada com 69% de rendimento. A seguir serão apresentados detalhes relativos à caracterização dos compostos **1a** e **2a**.

No que tange ao composto **1a**, monocristais desta substância foram obtidos possibilitando a caracterização desta acridino-1,8-diona por difração de raios-X de monocristal. O composto **1a** cristaliza-se no grupo espacial *P*-1 com duas moléculas na sua unidade assimétrica, identificadas como *A* e *B* (Figura 2.11, pg. 73).

Tabela 2.3 – Otimização da reação multicomponente para síntese da acridino-1,8-diona 1a



Entrada	Condições	Solvente	Catalisador	Quantidade catalítica (mol%)	Equivalente molar dos reagentes (dimedona:amina:aldeído)	Tempo (h)	Temperatura (°C)	Rendimento (%)
1	Aquecimento	Sem solvente	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	5	2:1:1	1	80	4
2	Refluxo convencional	Etanol	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	5	2:1:1	2	80	10
3	Mecanoquímica	H ₂ O/Etanol	NaNbO ₃	15	2:1:1	5	t.a.	0
4	Mecanoquímica	Álcool <i>t</i> -butílico	Cu	5	2:1:1	1	t.a.	0
5	Mecanoquímica	H ₂ O/Etanol	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	15	2:1:1	3	t.a.	19
6	Refluxo convencional	Etanol	NaNbO ₃	5	2:1:1	9	80	0
7	Refluxo convencional	Acetonitrila	NaNbO ₃	5	2:1:1	6	80	0
8	Refluxo convencional	Acetonitrila	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	5	2:1:1	5	80	40
9	Refluxo em tubo selado	Acetonitrila	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	10	2:1,5:1	5	80	43
10	Refluxo em tubo selado	Acetonitrila	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	10	2:2:1	7	80	36
11	Micro-ondas (250 W)	Acetonitrila	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	20	2:1,5:1	15 min.	-	91 ^a
12	Micro-ondas (250 W)	Acetonitrila	ZrOCl ₂ ·8H ₂ O	10	2:1,5:1	15 min.	-	90 ^a

^a = a reação multicomponente foi feita com 4-clorobenzaldeído, 4-bromoanilina e dimedona em micro-ondas doméstico.

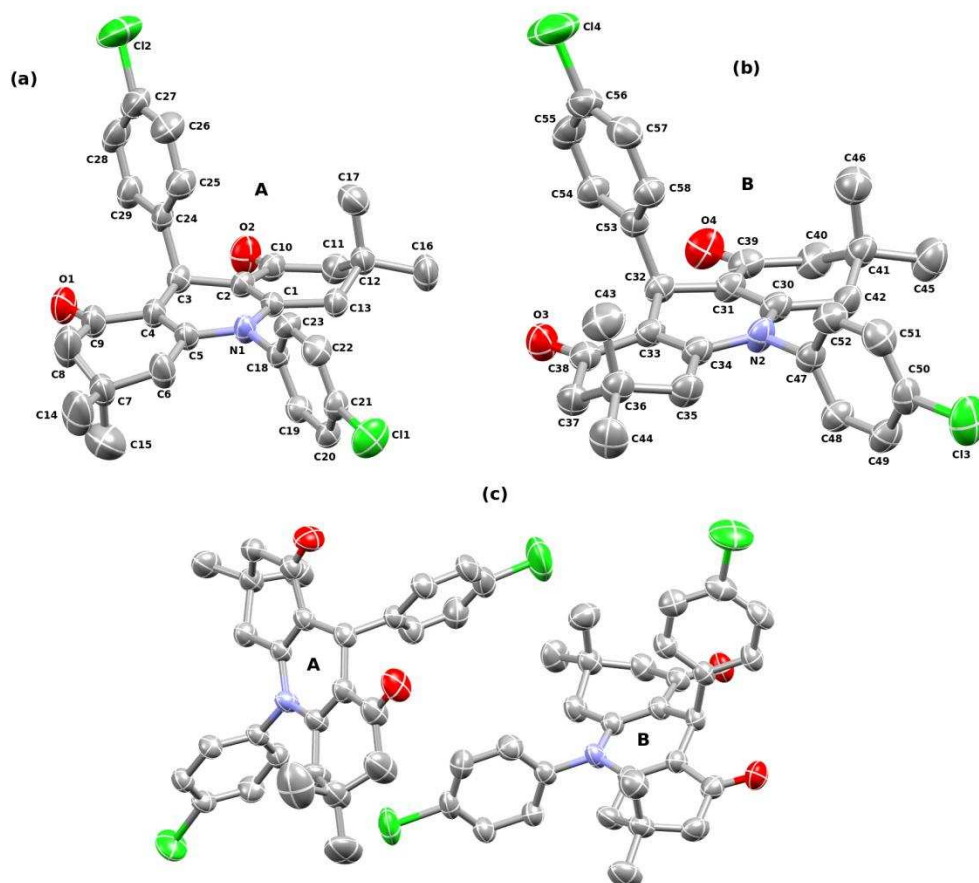


Figura 2.11 – Elipsoide com 50% de probabilidade para cada uma das moléculas da unidade assimétrica de **1a**. Em (a) está representada a molécula *A*; em (b) a molécula *B*; em (c) os mesmos elipsoides para a unidade assimétrica como um todo.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

As moléculas *A* e *B* possuem diferenças discretas, porém bem notáveis. Enquanto em *A* há grupos metila com estereoquímica relativa *trans* (caso dos grupos denominados C17 e C15 em *A*), em *B* observa-se grupos com estereoquímica relativa *cis* (C46 e C43).

O composto **1a** apresenta em sua estrutura três anéis de seis átomos, fundidos linearmente e sobre um mesmo plano, porém com algumas distorções ao longo de alguns átomos. Essas distorções são mais sutis no anel pirânico, e bastante acentuadas nos anéis das extremidades.

Dois grupos fenila estão ligados ao anel central (anel pirânico). Os planos geométricos destes grupos (que permeiam os respectivos anéis aromáticos) estão praticamente perpendiculares ao plano formado pela cadeia principal, chegando a 99° de torção (em ambos os anéis). Este aspecto resulta em baixa deslocalização eletrônica entre o grupo clorofenila e o átomo de nitrogênio, já que os orbitais p destes átomos estão desalinhados para uma sobreposição entre estes orbitais. O grupo clorofenila ligado ao carbono C3 (*A*) não somente encontra-se perpendicular, como também está fora do plano da cadeia principal. A torção entre C1-C2-C3-C24 é de $108.2(3)^\circ$ que é um valor típico para o ângulo de ligação de um carbono sp^3 , como é esperado. Apesar destes aspectos terem sido analisados para a molécula *A*, ressalta-se que a molécula *B* conserva as mesmas características citadas.

O oxigênio O1 realiza três ligações intermoleculares bifurcadas com os hidrogênios H37A, H20 e H44A. As interações O1...H37A e O1...H44A geram um padrão típico para um sinton $R_2^1(6)$ e une uma molécula *A* com outra *B* de outra unidade assimétrica. O1...H20 mantém a ligação entre unidades de *A* e forma uma cadeia linear ao longo do eixo cristalográfico *a*. O oxigênio O2 compõe um padrão sintônico $R_2^2(8)$, de aparência dimérica com uma molécula *B*, por meio das ligações de hidrogênio não clássicas O2...H37B-C37 e O3...H11A-C11. O átomo de oxigênio O4 gera um padrão composto por ligação de hidrogênio O4...H48-C48 e que é reforçado pelo padrão gerado pelo contato H40B...C33. O padrão de ambas manifesta comportamento dimérico, ao interagir de *B* para *B*. Os contatos H11B...C1 também exibem característica dimérica de contato, de *A* para *A*. Contatos do tipo σ - π em H14C...C50 e H14C...C49 são observados, indicando uma aproximação da metila C14 em

direção à nuvem σ do grupo clorofenila de uma molécula *B* de outra unidade assimétrica. H14C dista 2.89 Å do centroide calculado para o grupo clorofenila. Um último contato observado é entre Cl1...H52 que mantém uma interação de *A* para *B* (Figura 2.12, pg. 76). Cumpre ressaltar que na literatura não há dados cristalográficos descritos para a substância **1a**.

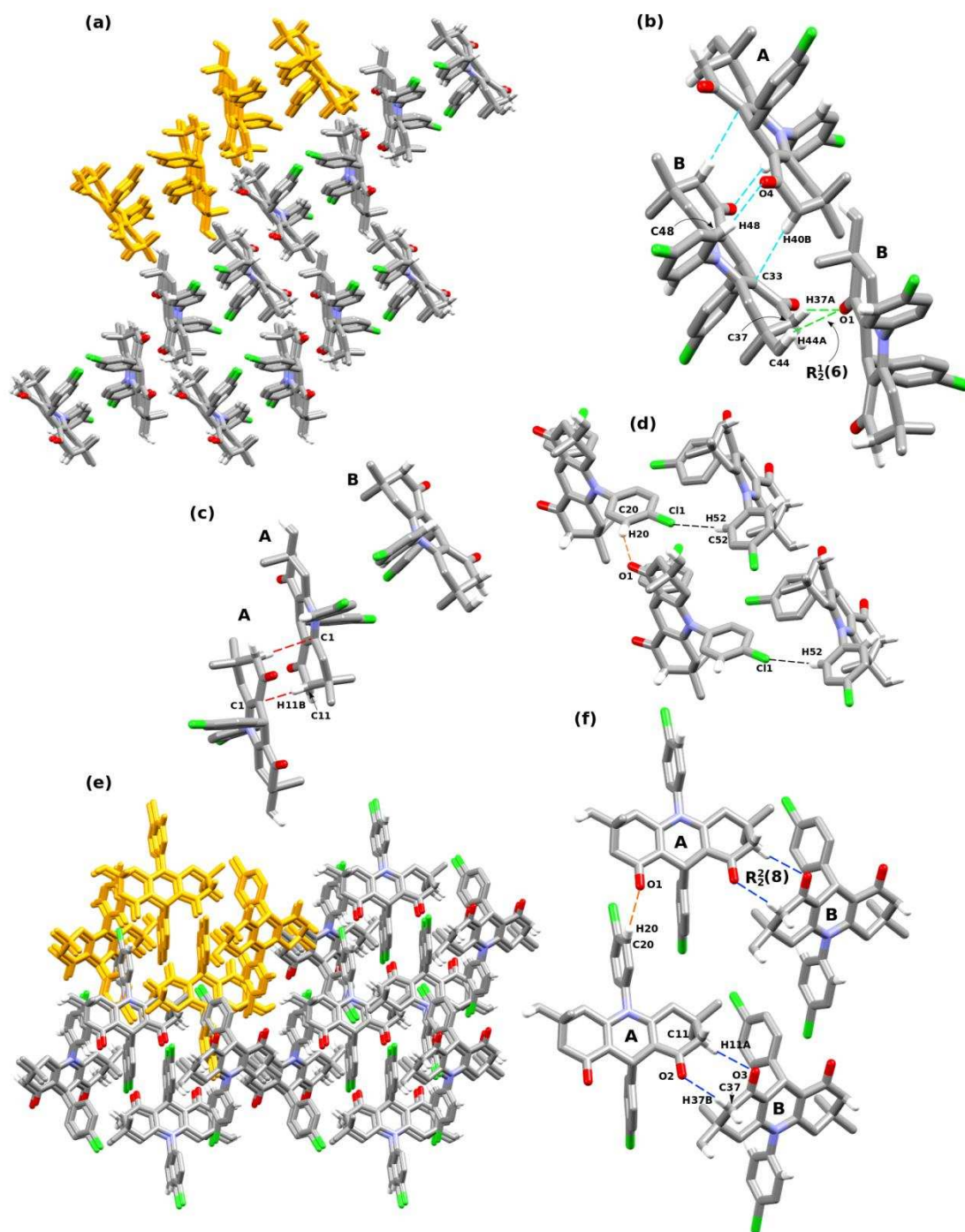


Figura 2.12 – a) Empacotamento 2x2 na visão do eixo a. b) as interações $O1 \cdots H37A$ e $O1 \cdots H44A$ em tracejado verde e o dímero formado por $O4 \cdots H48-C48$. c) interações $H11B \cdots C1$. d) interações entre $C11$ e $H52$. e) empacotamento 2x2 na visão do eixo b. f) interações $O2 \cdots H37B-C37$, $O3 \cdots H11A-C11$ e $O1 \cdots H20$. Os motivos dos empacotamentos foram destacados em amarelo.

A estrutura de **1a** também foi investigada por espectroscopia no infravermelho e espectroscopia de RMN de hidrogênio. Na Figura 2.13 (pg. 78) encontra-se o espectro no infravermelho de **1a**, no qual a banda em 1636 cm^{-1} corresponde ao estiramento do grupo carbonila e as bandas em 1576 cm^{-1} e 1488 cm^{-1} relacionam-se a estiramentos de C=C.

No espectro de RMN de ^1H de **1a** (Figura 2.14, pg. 79), dois simpletos são observados em δ_{H} 0,72 e δ_{H} 0,89, cada um destes sinais integrados para seis átomos de hidrogênio, sendo atribuídos aos grupos metila presentes na estrutura de **1a**. Os grupos metileno ($-\text{CH}_2$) de **1a** foram relacionados ao multiplete observado em δ_{H} 1,75-2,21 (integrado para oito átomos de hidrogênio). O simpleto em δ_{H} 5,01, integrado para um átomo de hidrogênio, corresponde ao hidrogênio H-3. Os demais sinais observados no espectro, cuja integração total corresponde a oito átomos de hidrogênio, foram atribuídos aos hidrogênios aromáticos.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 2.15, pg. 80), o sinal com maior deslocamento químico (δ_{C} 195,5 ppm) corresponde aos carbonos do grupo carbonila. Os sinais para os carbonos sp^3 foram observados no intervalo compreendido entre δ_{C} 26,8 e 50,1. Os sinais para os carbonos hibridizados sp^2 C-11/C-12 e C-2/C-4 foram observados, respectivamente, em δ_{C} 150,8 e δ_{C} 113,1 ppm, sendo que o sinal de maior deslocamento químico se refere aos carbonos C-11 e C-12, que estão mais desblindados devido a conjugação com o grupo carbonila. Os sinais em δ_{C} 137,6 e δ_{C} 131,5 ppm estão relacionados, respectivamente, aos carbonos ligados aos átomos de cloro no composto **2a**.

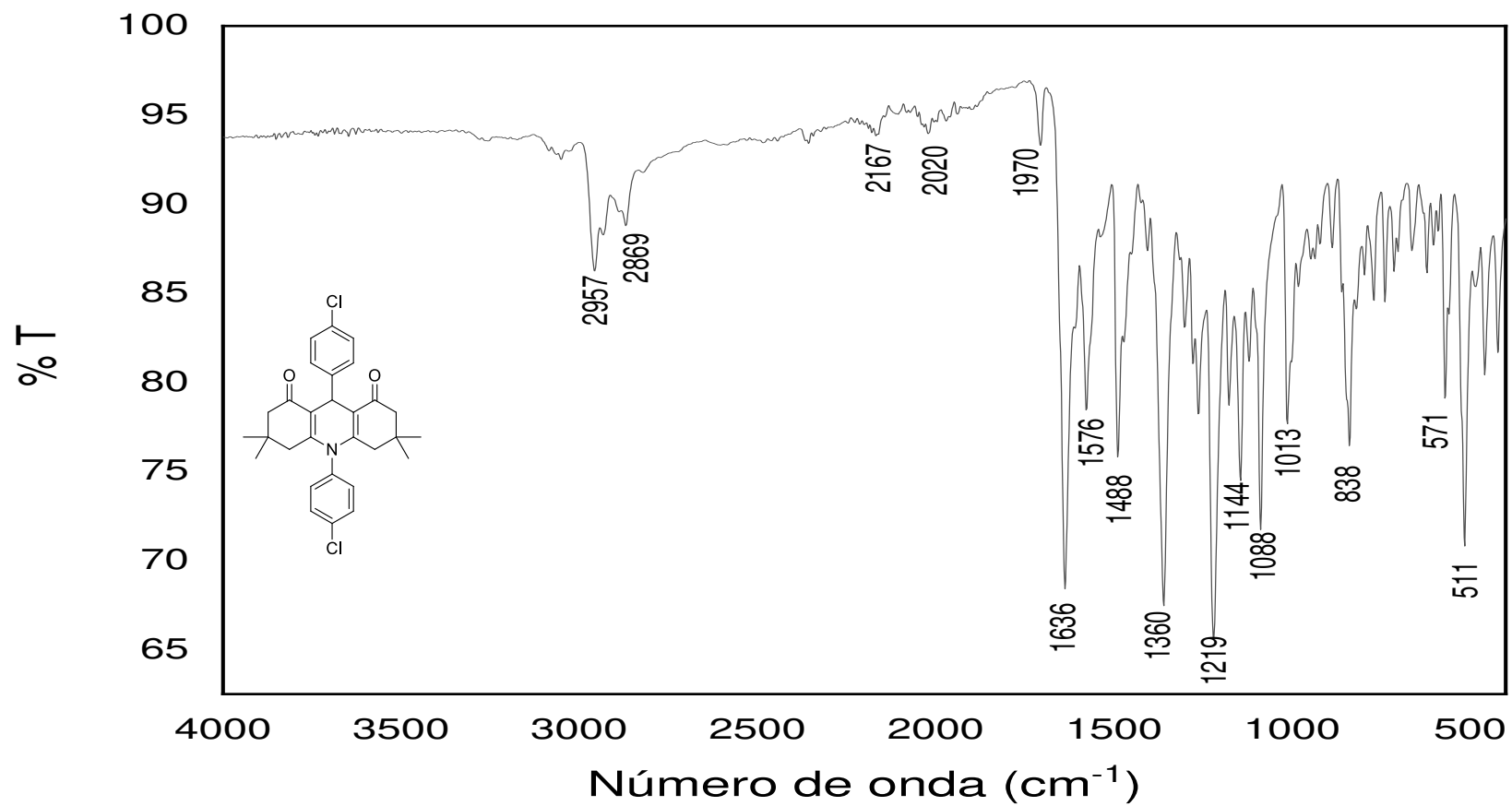


Figura 2.13 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **1a**.

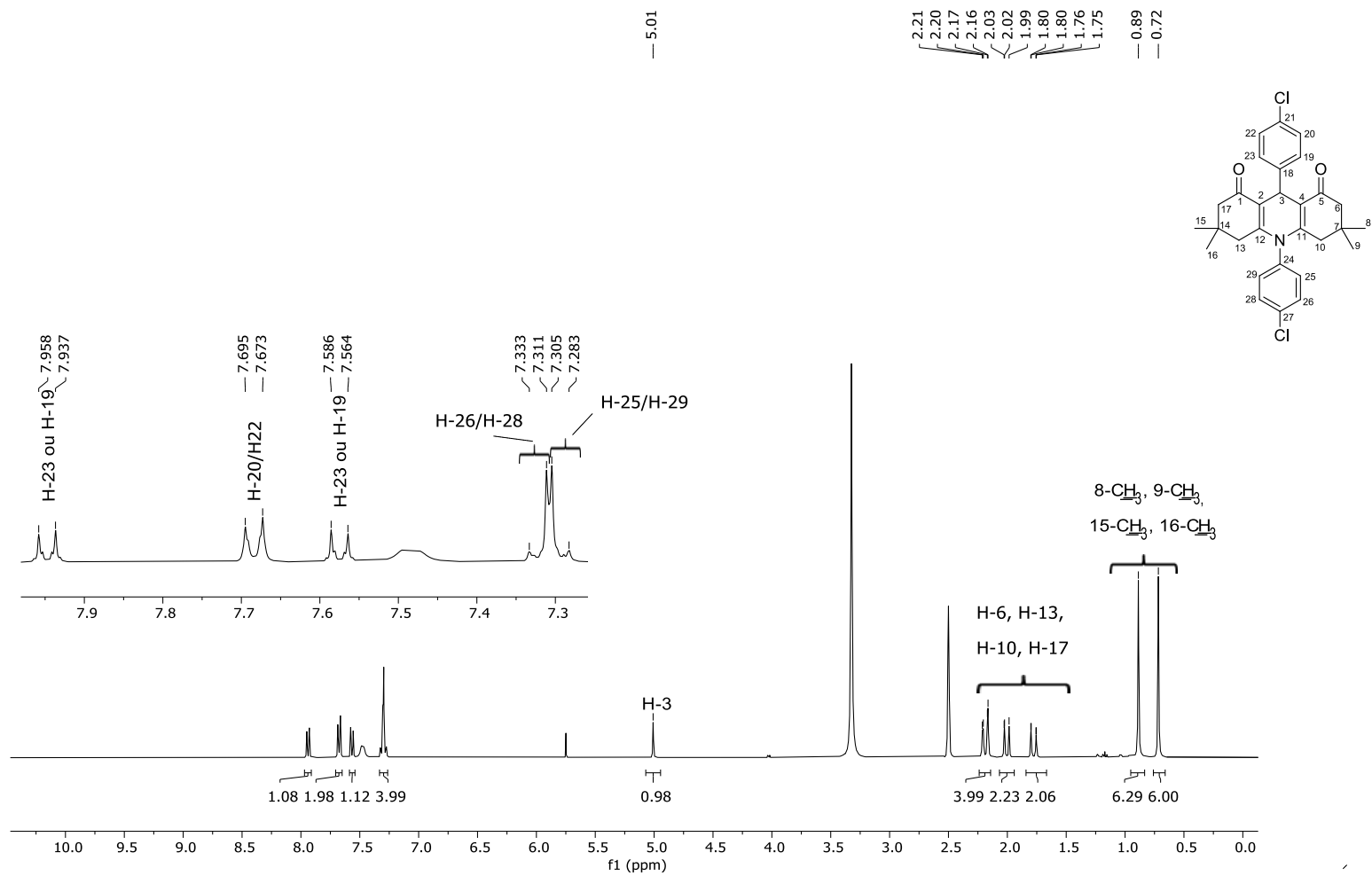


Figura 2.14 – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **1a**.

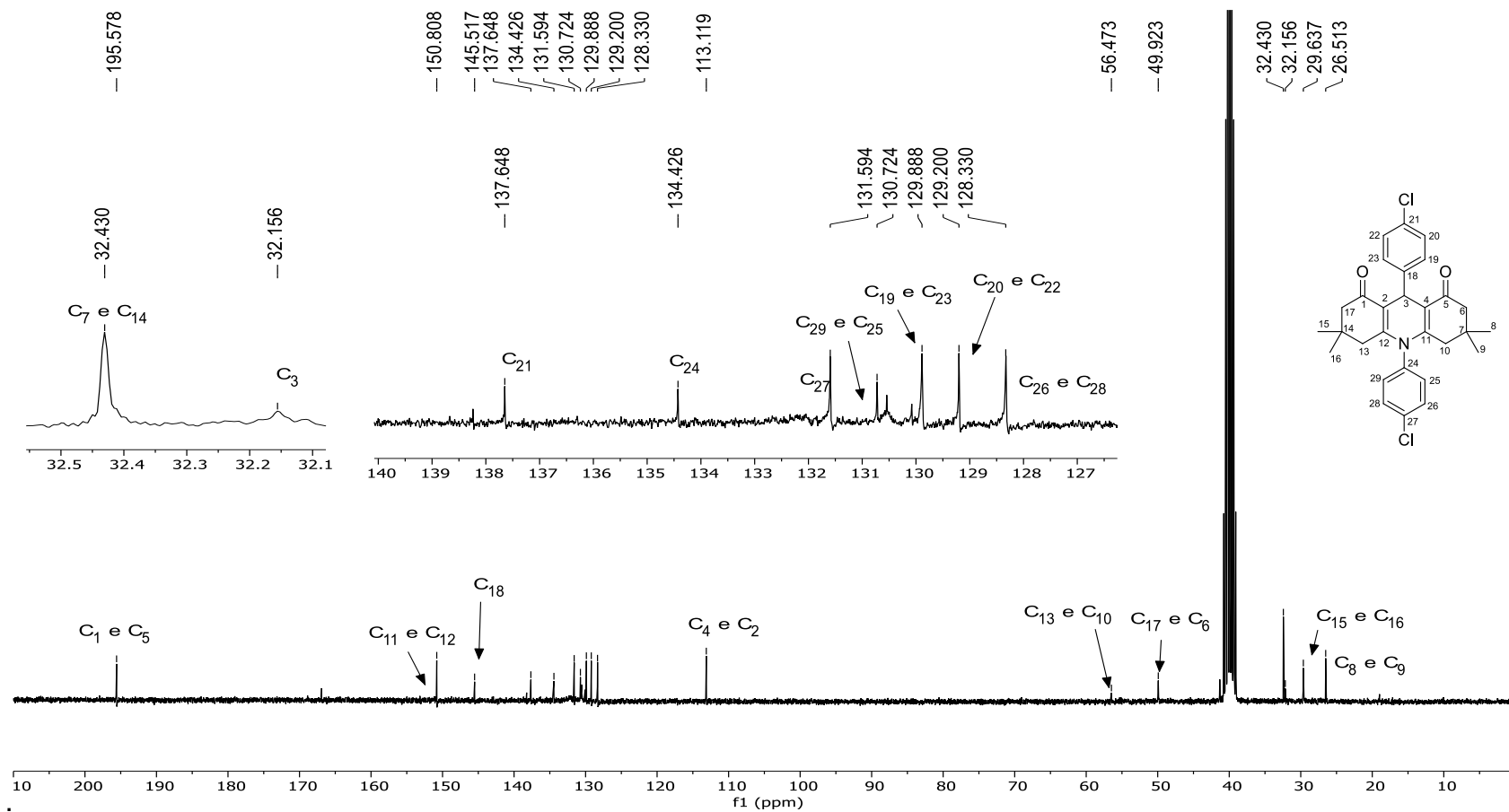
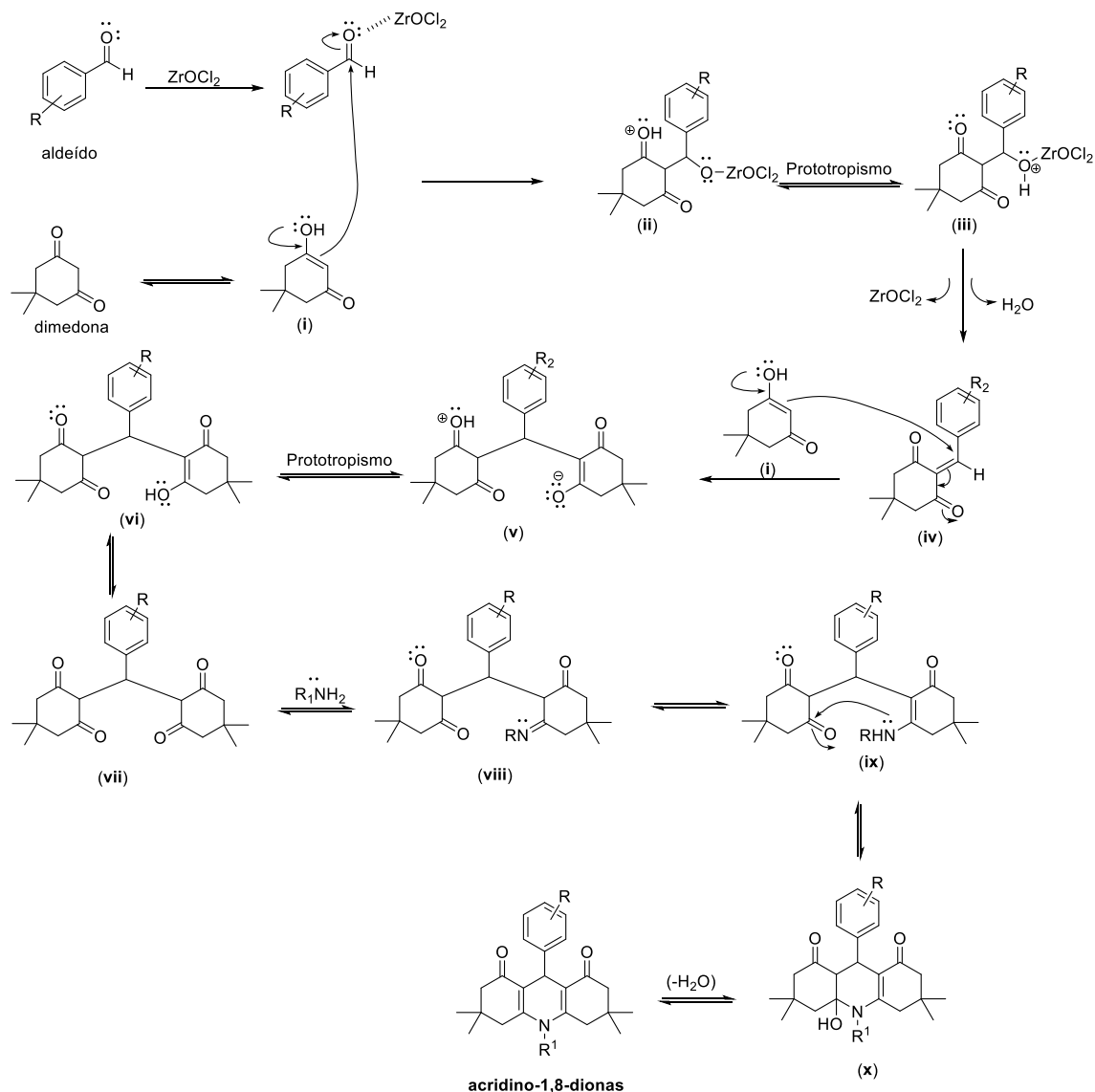


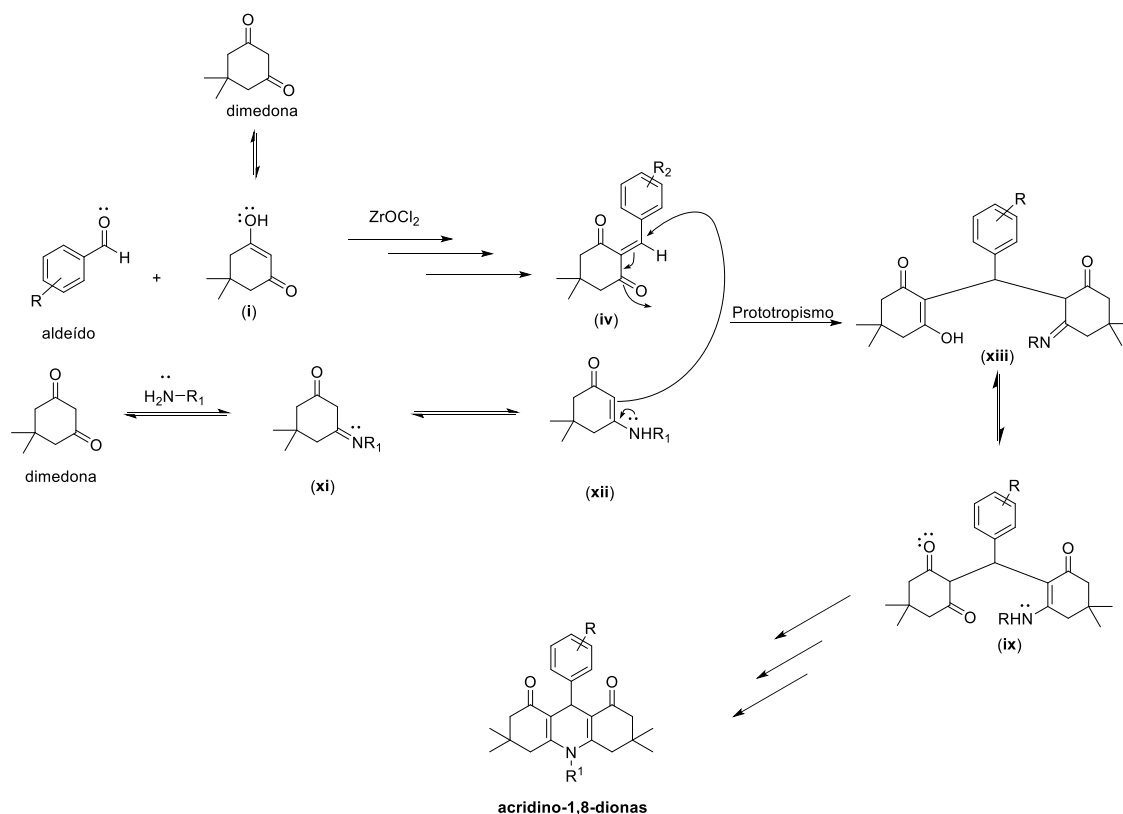
Figura 2.15 – Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto **1a**.

Do ponto de vista mecanístico, a formação dos compostos **1a** e **2a** pode ser racionalizada de acordo com a proposta I apresentada no Esquema 2.1 (pg. 82) baseada no trabalho de Alinezhad e Tavakkoli (2013). De acordo com a proposta I, inicialmente tem-se um processo Knoevenagel entre o aldeído e a dimedona. O tautômero da dimedona (**i**) atua como nucleófilo e ataca o carbono eletrofílico do grupo carbonila do aldeído (a carbonila é ativada pelo catalisador cloreto de zirconila), resultando no intermediário (**ii**). Um prototropismo a partir de (**ii**) origina (**iii**) que, por sua vez, sofre um processo de eliminação de água, regenerando o catalisador e resultando no produto Knoevenagel (**iv**). Posteriormente, (**iv**) reage com o tautômero (**i**) via adição de Michael, originando (**vii**) após processos de prototropismo e tautomerização. Por sua vez, a reação de (**vii**) com a amina resulta na imina (**viii**) que está em equilíbrio com seu tautômero (**ix**). Finalmente, o processo de ciclização a partir de (**ix**), seguido de uma desidratação leva à obtenção das acridino-1,8-dionas. Cumpre ressaltar que embora o envolvimento do catalisador tenha sido mostrado para a ativação do grupo carbonila do aldeído, é bastante provável que ele esteja envolvido em outras etapas da proposta mecanística mostrada no Esquema 2.1 (pg. 82).



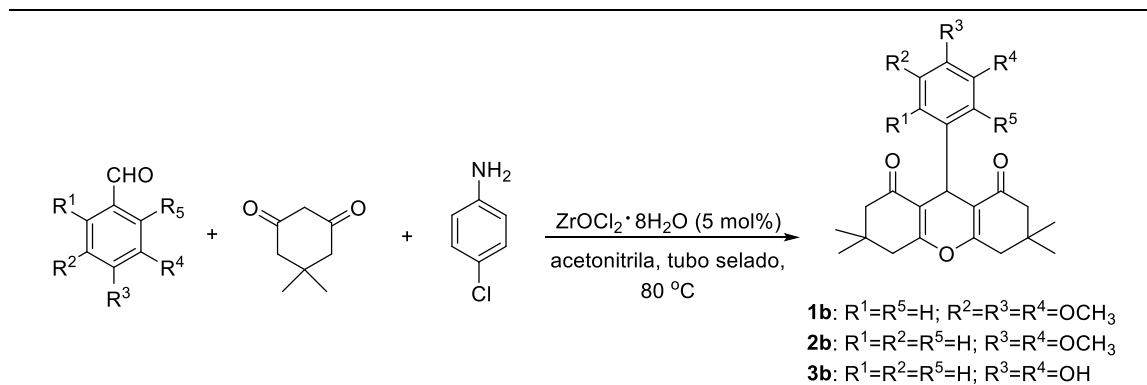
Esquema 2.1 – Proposta mecanística I para formação de acridino-1,8-dionas com base no trabalho publicado por Alinezhad e Tavakkoli (2013).
Fonte: Elaborada pelo autor.

A proposta mecanística II (Esquema 2.2, pg. 83) é baseada no trabalho de Alam e colaboradores (2019). Neste caso, as acridino-1,8-dionas são obtidas após uma reação de Knoevenagel e uma adição de Michael. Porém, a etapa da adição de Michael ocorre entre o nucleófilo (xi), que corresponde ao tautômero da imina (xi), resultando na formação do intermediário (xii) obtido a partir da dimedona.



Esquema 2.2 – Proposta mecanística II para formação de acridino-1,8-dionas com base no trabalho publicado por Alam e colaboradores (2019). Fonte: Elaborada pelo autor.

Quando as condições apresentadas na entrada 9 (Tabela 2.3, pg. 72) foram aplicadas para a síntese de acridino-1,8-dionas empregando-se os aldeídos 3,4,5-trimetoxibenzaldeído, 3,4-dimetoxibenzaldeído e 3,4-dihidroxibenzaldeído, as acridino-1,8-dionas não foram obtidas e sim as xanteno-1,8-dionas correspondentes com os rendimentos mostrados Tabela 2.4 (pg. 84)

Tabela 2.4 – Obtenção das xantenodionas **1b-3b**

Composto	Tempo de reação ^a	Rendimento (%) ^b	Temperatura de fusão (°C)	Temperatura de fusão reportada na literatura (°C)
1b	8 h	73	194-196	-
2b	55 h	53	180-183	181-182 (SILVA, 2017)
3b	26 h	36	190-191	-

^aCondições de reação: aldeído (1,0 mmol), dimedona (2,0 mmol) e amina (1,5 mmol), acetonitrila, temperatura de 80 °C, cloreto de zirconila octaidratado (5 mol%), tubo selado. ^b Rendimentos calculados após purificação dos produtos por cromatografia em coluna de sílica gel.

Os aldeídos utilizados nas reações mostradas na Tabela 2.3 (pg. 72) possuem como característica comum a presença de grupos doadores de elétrons (–OH ou –OCH₃) ligados ao anel aromático. Assim, essa característica estrutural não favoreceu a formação das acridino-1,8-dionas empregando-se as condições descritas na entrada 9 da Tabela 2.3 (pg. 72).

Tomando-se como exemplo a xantenodiona **1b**, observa-se em seu espectro no infravermelho (Figura 2.16, pg. 87) uma banda intensa em 1632 cm⁻¹ correspondente ao estiramento do grupo carbonila. A banda em 2961 cm⁻¹ está relacionada ao estiramento de ligações C_{sp³} – H e a banda em 1574 cm⁻¹ está relacionada ao estiramento de ligações C=C de anel aromático. A banda em 1455 cm⁻¹ é referente à deformação angular assimétrica de CH₂, enquanto que aquela em 1218 cm⁻¹ foi atribuída ao estiramento assimétrico para =C-O-C. Já a banda em 1126 foi relacionada ao estiramento assimétrico de C-O-C. A

banda em 1011 cm^{-1} pode estar relacionada ao estiramento simétrico de $=\text{C}-\text{O}-\text{C}$ (BARBOSA, 2007, página 83).

No espectro de RMN de ^1H da xantenodiona **1b** (Figura 2.17, pg. 88), o par de simpletos em δ_{H} 1,02 e δ_{H} 1,10 ppm, cada um deles integrado para seis átomos de hidrogênio, corresponde aos grupos metila presentes na estrutura de **1b**. Os dois outros simpletos observados em δ_{H} 3,76 ppm (3 átomos de hidrogênio) e δ_{H} 3,79 ppm (6 átomos de hidrogênio) relacionam-se aos grupos metoxila. Os sinais para os grupos metileno são observados como um multipletto em δ_{H} 2,22-2-46 (integração para oito átomos de hidrogênio). O sinal para H-3 é observado como um simpleto em δ_{H} 4,70 ppm. Já o simpleto em δ_{H} 6,50 ppm, integrado para dois átomos de hidrogênio, foi atribuído aos hidrogênios aromáticos equivalentes H-19 e H-23.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **1b** (Figura 2.18, pg. 89), o sinal de maior deslocamento químico (δ_{C} 196,48 ppm) foi atribuído aos carbonos carbonílicos (C-1 e C-5). Os sinais em δ_{C} 162,33 e δ_{C} 105,73 ppm correspondem aos carbonos das duplas ligações do anel pirânico, sendo que o sinal de maior deslocamento químico se refere aos carbonos C-11 e C-12, já que esses átomos estão mais desblindados devido a conjugação com o grupo carbonila, e aquele de menor deslocamento foi associado aos carbonos C-2 e C-4. O sinal para os carbonos do anel aromático C-19 e C-23 foi observado em δ_{C} 115,56 ppm. Os carbonos não hidrogenados do anel aromático foram observados em δ_{C} 152,78 ppm (C-20 e C-22), δ_{C} 139,70 ppm (C-21) e δ_{C} 136,57 ppm (C-18). Os carbonos dos grupos metoxila apresentaram sinais em

δ_c 60,67 ppm (C-18) e δ_c 56,08 ppm (C-24 e C-26). Os sinais para os demais carbonos hibridizados sp^3 foram observados entre δ_c 27,17 e δ_c 50,72 ppm.

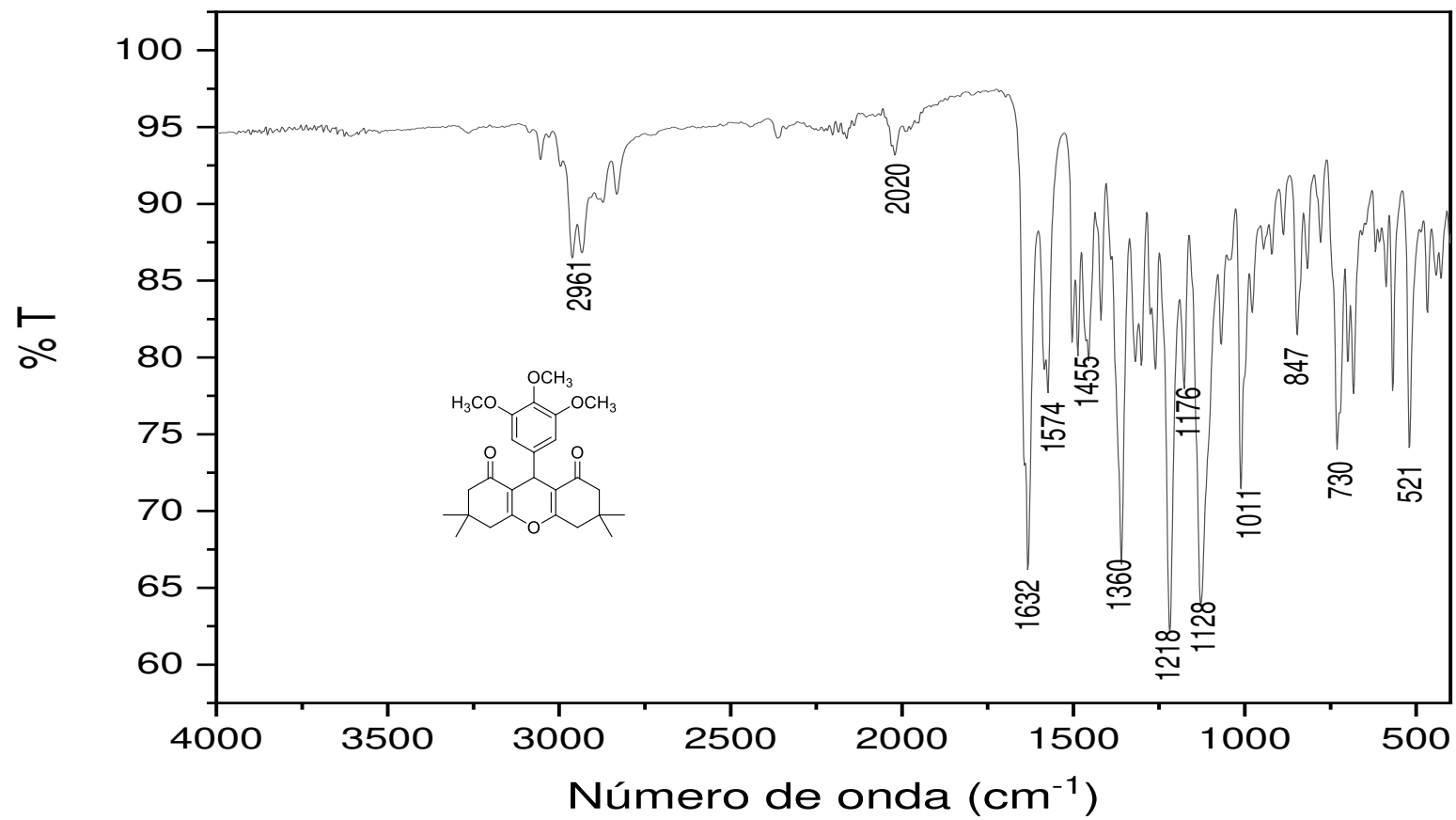


Figura 2.16 – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **1b**.

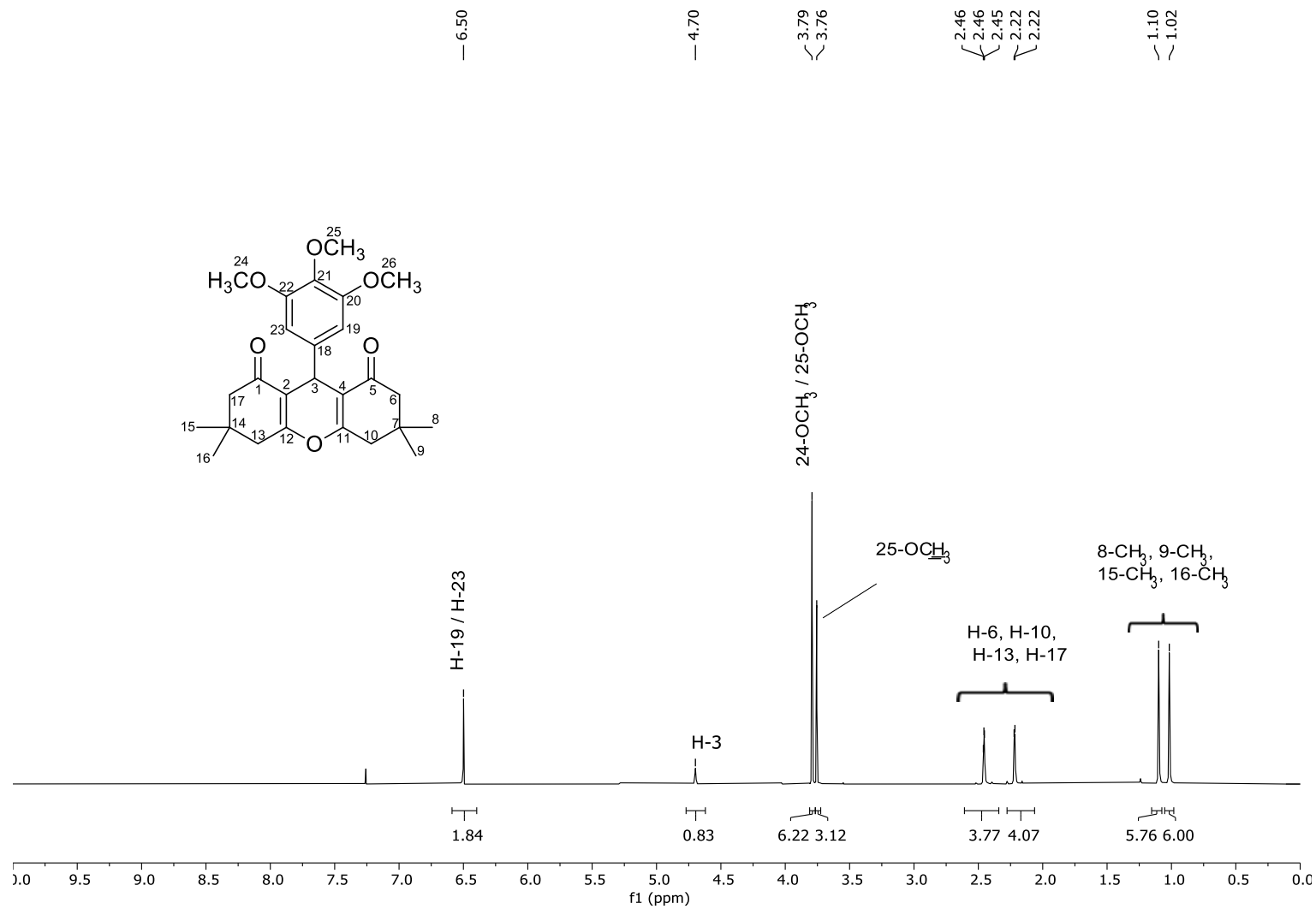


Figura 2.17 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **1b**.

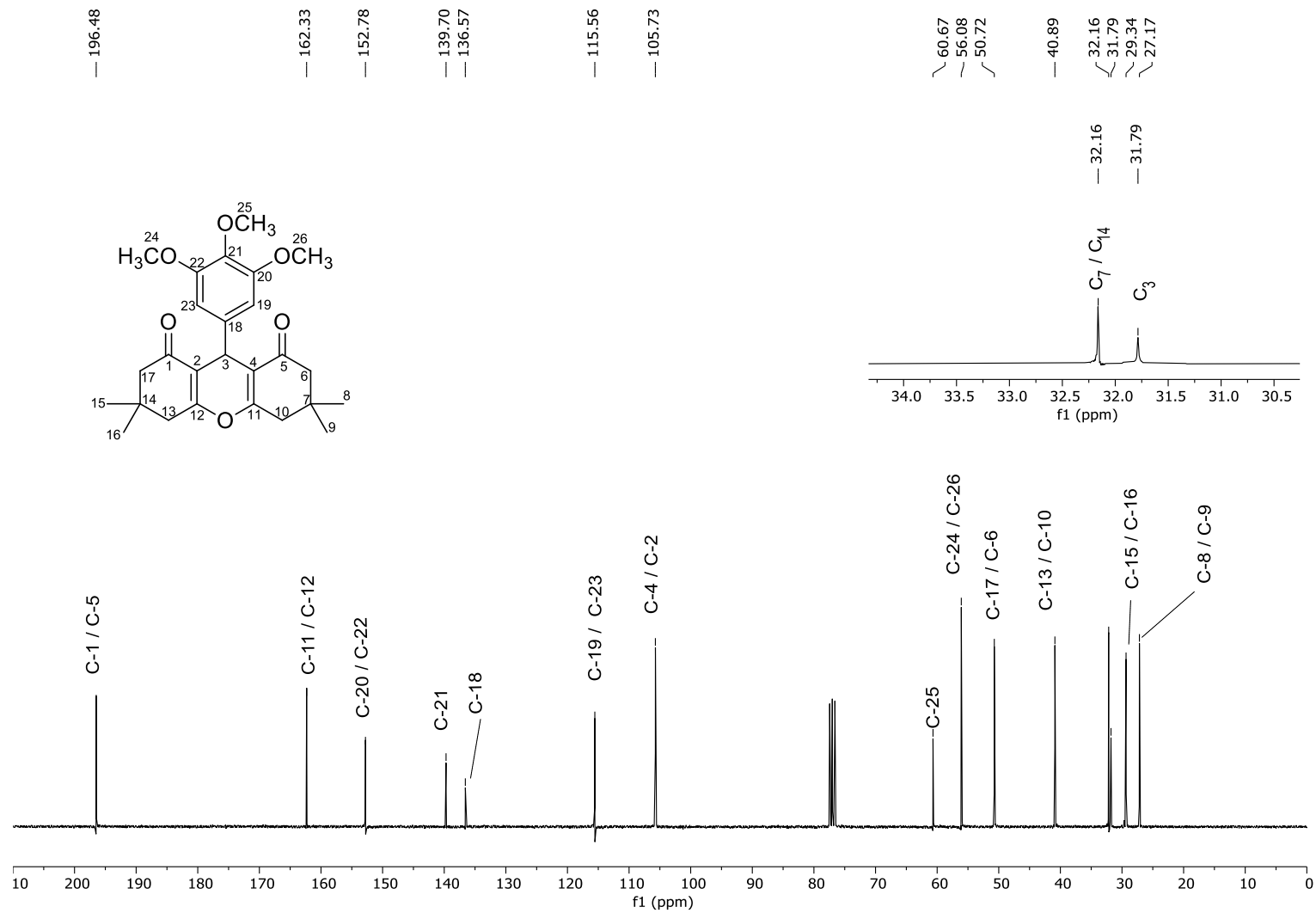
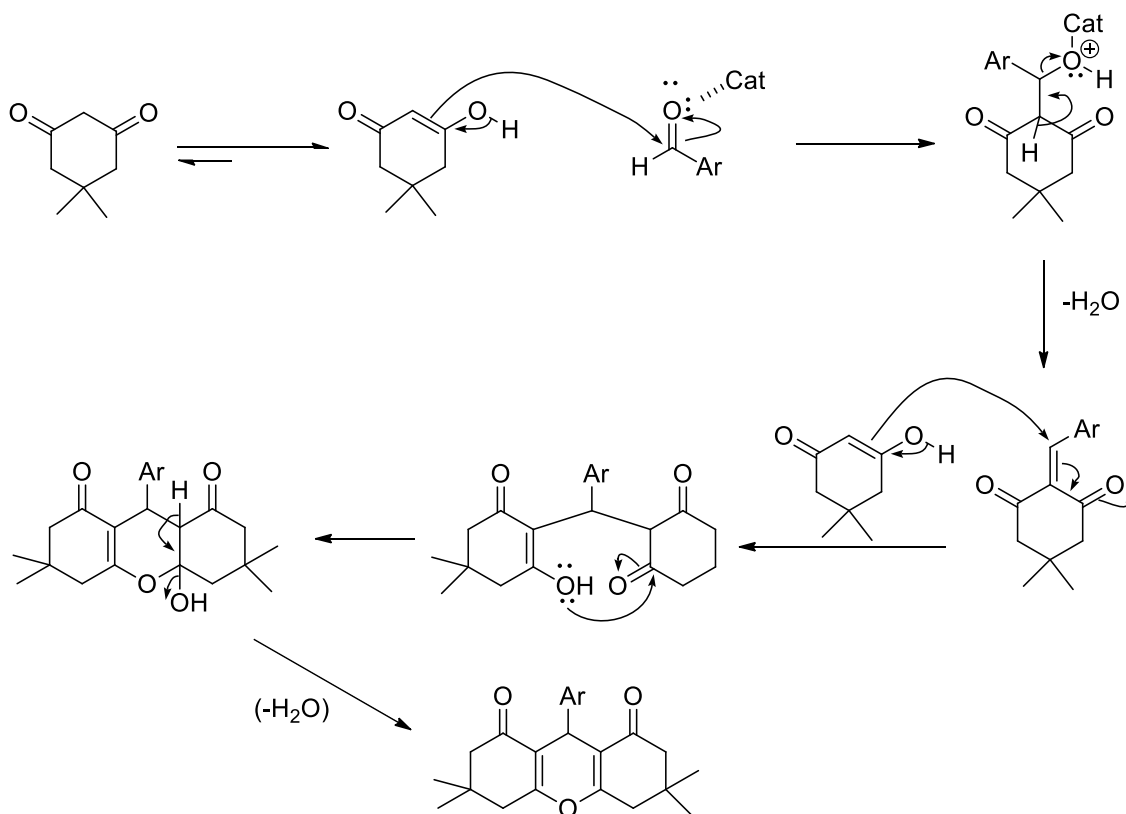


Figura 2.18 – Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **1b**.

A formação das xantenodionas pode ser racionalizada de acordo com as etapas mostradas no Esquema 2.3 (DA SILVA *et al.*, 2017).



Esquema 2.3 – Proposta mecanística para formação da xanteno-1,8-dionas **1b-3b**. Ar = 3,4,5-trimetoxifenila (**1b**), Ar = 3,4-dimetoxifenila (**2b**), Ar = 3,4-dihidroxifenila (**3b**).

Fonte: DA SILVA *et al.*, 2017.

Considerando as premissas com relação à falha na obtenção de acridino-1,8-dionas a partir de aldeídos contendo grupos doadores de elétrons, buscou-se modificar as condições de reação de modo que derivados contendo grupos doadores de elétrons pudessem ser sintetizados. Em outras palavras, buscou-se ampliar o escopo da reação. Neste contexto, as condições de reação foram modificadas empregando como fonte de aquecimento um aparelho de micro-ondas doméstico. Foi utilizado o instrumento da marca LG,

com voltagem de 220 V, 27 L de capacidade, sob a frequência de 2450 MHz e potência de 250 W, vendido comercialmente, assim como descreve Teixeira e colaboradores (2010). A Figura 2.19 (pg. 92) mostra o aparelho utilizado no procedimento, assim como o aparato experimental, constituído por um erlenmeyer de 125 mL acoplado a um funil de vidro, com 6 cm de diâmetro na abertura superior e 1 cm de diâmetro na abertura inferior. Os reagentes e o solvente (acetonitrila) eram adicionados ao erlenmeyer. Todo o procedimento foi feito em capela de exaustão, pois ocorreu liberação de vapor do solvente durante o aquecimento. As reações relativas às Entradas 11 e 12 (Tabela 2.3, pg. 72) foi feita com a 4-bromoanilina ao invés da 4-cloroanilina, que estava sendo utilizada nos processos anteriores, devido a falta do último reagente em nosso laboratório. Em um dos experimentos (Entrada 11, Tabela 2.3, pg. 72), a quantidade catalítica de $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ foi de 20 mol%. O rendimento obtido (91%) aumentou significativamente em relação às reações anteriores e o tempo de reação foi de apenas 15 minutos, mostrando o efeito benéfico do uso da radiação de micro-ondas na reação. Durante o aquecimento, era feito paralisações de um em um minuto, de modo a evitar projeções dos reagentes e também adicionar mais solvente ao meio, pois o mesmo secava durante o processo de irradiação do erlenmeyer.



Figura 2.19 – Aparato experimental e aparelho de micro-ondas doméstico utilizado na condução de reações multicomponentes para o preparo de acridino-1,8-dionas.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

A diminuição da quantidade de catalisador de 20 para 10 mol% não alterou o tempo e o rendimento da reação (Entrada 12, Tabela 2.3, pg. 72). Assim, as novas condições otimizadas de reação para a síntese de acridino-1,8-dionas podem ser assim descritas: reação multicomponente envolvendo a dimedona, uma amina e um aldeído, na proporção de 2:1,5:1, utilizando acetonitrila como solvente, catalisada por cloreto de zirconila octaidratado em quantidade de 10 mol%, sob aquecimento em micro-ondas doméstico.

Empregando as condições otimizadas de reação (Figura 2.20, pg. 93), foi possível a preparação dos compostos **1a-6a** (Figura 2.9, pg. 52 e Tabela 2.4, pg. 84).

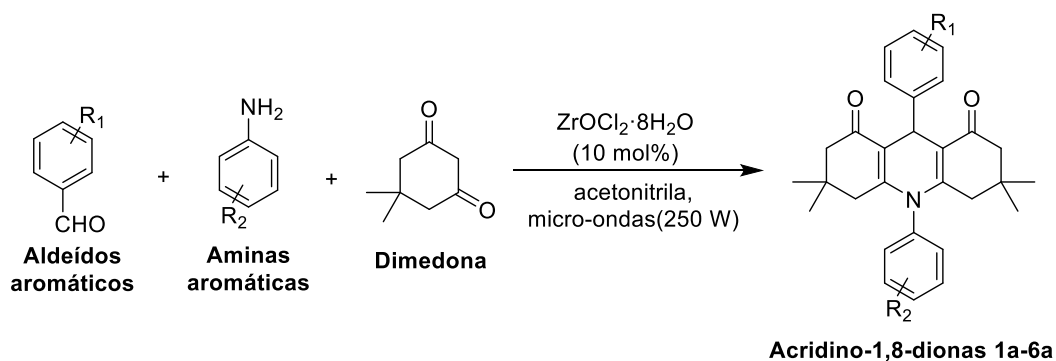


Figura 2.20 – Esquema geral da metodologia desenvolvida para síntese de acridino-1,8-dionas por reação multicomponente de aldeídos, aminas e a dimedona.

Fonte: Elaborada pelo próprio autor.

Deve ser destacado que o composto **1a** foi obtido somente por aquecimento convencional, com rendimento de 43% em 5 horas de reação, devido a falta do reagente 4-cloroanilina no laboratório. Os compostos **2a-6a** foram obtidos pela metodologia otimizada e que utiliza aquecimento das reações via irradiação por micro-ondas. As aminas utilizadas nas reações foram a 4-bromoanilina e a 4-aminosulfonamida. A Tabela 2.4 (pg. 84) mostra que as acridino-1,8-dionas foram obtidos com rendimentos variando de 48 a 91% e tempos de reação variando de 15 a 30 minutos. Os dados espectroscópicos que confirmam as estruturas dos compostos apresentados na Tabela 2.5 (pg. 94) estão descritos na seção 2.5.2 (pg. 53).

Tabela 2.5 – Informações relativas às reações envolvidas na preparação dos compostos 1a-6a

Entrada	R ₁	R ₂	Tempo de reação	Rendimento (%)	Temperatura de fusão (°C)	Temperatura de fusão reportada na literatura
1	4-Cl	4-ClC ₆ H ₄	5 horas	43 ^a	295-297	298-300 (MOUSAVI <i>et al.</i> , 2019)
2	4-Cl	4-BrC ₆ H ₄	15 min	91	305-307	308–310 (ADAY <i>et al.</i> , 2016)
3	3,4,5-OCH ₃	4-BrC ₆ H ₄	30 min	48	267-268	-
4	4-F	4-BrC ₆ H ₄	35 min	72	290-292	-
5	4-Cl	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	30 min	69	273-275	268-270 (MAHESWARI <i>et al.</i> , 2017)
6	4-F	4-SO ₂ NH ₂ C ₆ H ₄	25 min	56	279-282	-

a) Composto preparado por aquecimento convencional.

Três aspectos importantes merecem ser comentados. Primeiro, quando se tentou realizar a preparação de acridino-1,8-dionas empregando-se o aldeído 3,4-dimetoxibenzaldeído, utilizando-se as condições otimizadas de reação e irradiação de micro-ondas, não foi observada a formação das acridino-1,8-dionas e sim das correspondentes xanteno-1,8-dionas. Assim, este aldeído não se mostrou um material de partida adequado para a síntese de acridino-1,8-dionas na presente investigação. Segundo, a utilização dos aldeídos hidroxilados (4-hidrobenzaldeído, 3-hidrobenzaldeído e 3,4-diidroxibenzaldeído) nas reações de preparação de acridino-1,8-dionas produziu misturas complexas a partir das quais foram isolados materiais que, após uma análise preliminar via espectroscopia no IV (dados não mostrados) apontavam para a obtenção das acridino-1,8-dionas. Porém, as análises destes materiais pela espectroscopia de RMN de ^1H e ^{13}C resultou em espectros de baixa qualidade e que não permitiram concluir de maneira inequívoca que as acridino-1,8-dionas esperadas foram obtidas. Como último aspecto, tentou-se utilizar cloreto de amônio como uma fonte alternativa de nitrogênio na preparação das acridino-1,8-dionas. No entanto, misturas complexas de reação foram produzidas da qual não se conseguiu isolar acridino-1,8-dionas.

2.7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAY, B.; PAMUK, H.; KAYA, M.; SEN, F. Graphene Oxide as Highly Effective and Readily Recyclable Catalyst Using for the One-Pot Synthesis of 1,8-Dioxoacridine Derivatives. *Journal of Nanoscience and Nanotechnology*, v. 16(6), p. 6498–6504. 2016.
- ALAM, M. M.; MUBARAK, A. T.; ASSIRI, M. A.; AHMED, S. M.; FOU DA, A. M. A facile and efficient synthesis of 1,8-dioxodecahydroacridines derivatives catalyzed by cobalt–alanine metal complex under aqueous ethanol media. *BMC Chemistry*, v. 13(1), p. 40, 2019.
- ALINEZHAD, H.; TAVAKKOLI, S. Efficient and Convenient Synthesis of 1,8-Dioxodecahydroacridine Derivatives Using Cu-Doped ZnO Nanocrystalline Powder as a Catalyst under Solvent-Free Conditions. *The Scientific World Journal*, p. 1–9, 2013.
- BABU, S.; RAGHUNATHAN, A. R. ZrOCl₂·8H₂O mediated microwave induced [3+2] cycloaddition of azomethine ylides—a facile one-pot synthesis of novel dispiroheterocycles. *Tetrahedron Letters*, v. 48(2), p. 305–308, 2007.
- BARBOSA, L. C. A. Espectroscopia no Infravermelho. *Editora UFV*. Ed. 1, p. 83, 2007.
- BHAGAT, S.; CHAKRABORTI, A. K. Zirconium(IV) Compounds As Efficient Catalysts for Synthesis of α -Aminophosphonates. *The Journal of Organic Chemistry*, v. 73(15), p. 6029–6032, 2008.

- BATALHA, P. N. Recentes Avanços em Reações Multicomponentes: Uma Perspectiva Entre os Anos de 2008 e 2011. *Na. Virtual Quim.*, v. 4 (1), p. 13-45, 2012.
- CUNHA, S.; FONTES, T.; ARAÚJO, D. M.; RIATTO, V. B. Cloração mecanoquímica da acetanilida. *Quim. Nova*, v. 41(1), p. 116-119, 2018.
- DABIRI, M.; BAGHBANZADEH, M.; ARZROOMCHILAR, E. 1-Methylimidazolium trifluoroacetate ([Hmim]TFA): Na 97ficiente reusable acidic ionic liquid for the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes and 1,8-dioxo-decahydroacridines. *Catalysis Communications*, v. 9, p. 939-942, 2008.
- DAS, B.; THIRUPATHI, P.; MAHENDER, I.; REDDY, V. S.; RAO, Y. K. Amberlyst-15: An efficient reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthenes and 1,8-dioxo-decahydroacridines. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, v. 247(1-2), p. 233–239, 2006.
- DA SILVA, M. L.; TEIXEIRA, R. R.; AMARANTE, G. W. Different concepts of catalysis in the synthesis of xanthenediones: A brief overview. *Advances in Organic Synthesis*, v. 7, p. 199-227, 2017.
- EFTEKHARI-SIS, B.; ABDOLLAHIFAR, A.; HASHEMI, M. M.; ZIRAK, M. Stereoselective Synthesis of β -Amino Ketones via Direct Mannich-Type Reactions, Catalyzed with $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ under Solvent-Free Conditions. *Eur. J. Org. Chem.*, p. 5152, 2006.
- FARRUGIA, L. J. WinGX suite for small-molecule single-crystal crystallography. *Journal of Applied Crystallography*, v. 32, p. 837-838, 1999.

- FIROUZABADI, H.; JAFARPOUR, M. Some Applications of Zirconium(IV) Tetrachloride ($ZrCl_4$) and Zirconium(IV) Oxydichloride Octahydrate ($ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$) as Catalysts or Reagents in Organic Synthesis. *J.Iran.Chem.Soc.* v. 5, p. 159, 2008.
- JOSEPHRAJAN, T.; RAMAKRISHNAN, V.; KATHIRAVAN, G.; MUTHUMARY, J. Synthesis and antimicrobial studies of some acridinediones and their thiourea derivatives. *Arkivoc.* 2005.
- KARAMI, B.; ESKANDARI, K.; ZARE1, Z.; GHOLIPOUR, S. A new access to 1,8-dioxooctahydroxanthenes using yttrium(III) nitrate hexahydrate and tin(II) chloride dihydrate as effective and reusable catalysts. *Chem. Heterocyc. Compd.*, v. 49(12), p. 1715-1722, 2014.
- KHOEINIHA, R.; EZABADIA, A.; OLYAEI, A. An efficient solvent-free synthesis of 1,8-dioxooctahydroxanthenes using $Fe_2(SO_4)_3 \cdot 7H_2O$ as catalyst. *Iran. Chem. Commun.*, p. 273-282, 2006.
- LI, X.; ZHUANG, Z.; LI, W.; LI, Q. Hard Template Synthesis of Nanocrystalline $NaNbO_3$ with Enhanced Photocatalytic Performance. *Catalysis Letters*, v. 142(7), p. 901–906, 2012.
- LU, H. Y.; LI, J. J.; ZHANG, Z. H. $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$: a highly efficient catalyst for the synthesis of 1,8-dioxo-octahydroxanthene derivatives under solvent-free conditions. *Appl. Organomet. Chem.*, v. 23(4), p. 165–169, 2009.
- MAHESWARI, C. S.; RAMESH, R.; LALITHA, A. One-pot synthesis of symmetrical and unsymmetrical acridine sulfonamide derivatives catalyzed by p-TSA. *Research on Chemical Intermediates*, v. 43(7), p. 4165–4173, 2017.

- MALLU, L.; THIRUMALAI, D.; ASHARANI, I. V. One-pot cascade synthesis and in vitro evaluation of anti-inflammatory and antidiabetic activities of S-methylphenyl substituted acridine-1,8-diones. *Chemical Biology and Drug Design*, v. 90, p. 520-526, 2017.
- MERINO, P.; MARQUÉS-LÓPEZ, E.; TEJERO, T.; HERRERA, R. P. Organocatalyzed Strecker reactions. *Tetrahedron*, v. 65(7), p. 1219–1234, 2009.
- MOUSAVI, S. R.; RASHIDI N. H.; FOROUMADI, A. Magnetically Recoverable Graphene-Based Nanoparticles for the One-Pot Synthesis of Acridine Derivatives under Solvent-Free Conditions. *Polycyclic Aromatic Compounds*, p. 1–15, 2019.
- OTWINOWSKI, Z.; MINOR, W. Processing of X-ray diffraction data collected in oscillation mode. In: CARTER JUNIOR, C. W.; SWEET, R. M. (Eds.). *Methods in Enzymology: Macromolecular Crystallography*. New York: Academic Press, v. 276(A), p. 307–326, 1997.
- RAMESH, K. B.; PASHA, M. A. Study on one-pot four-component synthesis of 9-aryl-hexahydro-acridine-1,8-diones using SiO₂-I as a new heterogeneous catalyst and their anticancer activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, v. 24, p. 3907-3913, 2014.
- SANGSHETTI, J. N.; DHARMADHIKARI, P. P.; CHOUTHE, R. S.; FATEMA, B. Water mediated oxalic acid catalyzed one pot synthesis of 1,8-dioxodecahydroacridines. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 10, p. S10–S12, 2012.
- SHELDRICK, G. M. A short history of SHELX. *Acta Crystallogr., Sect. A: Foundations of Crystallography*, v. 64, p. 112-122, 2008.

SILVA, Milene Lopes da, D.Sc., *Universidade Federal de Viçosa*, abril de 2017.

Xantenodionas: síntese, aspectos teóricos e estruturais e avaliação das atividades fungicida e leishmanicida.

SILVA, S.; SILVA, F.; SOUZA, A. P.; RODRIGUES, T.; TEIXEIRA, R. R. Preparation of NaNbO_3 nanoplates and their application in the synthesis of arylidene indan-1,3-diones, functionalized C-3 isobenzofuranones and Meldrum's acid derivatives. *Journal of Materials Science*, v. 57.

STRECKER, A. Ueber die künstliche Bildung der Milchsäure und einen neuen, dem Glycocoll homologen Körper; *Annalen Der Chemie Und Pharmacie*, v. 75(1), p. 27–45, 1850.

TEIXEIRA, E. F.; SANTOS, A. P. B.; BASTOS, R. S.; PINTO, A. C. O uso de aparelhos de micro-ondas domésticos em aulas experimentais. *Quim. Nova*, v. 33(7), p. 1603-1606, 2010.

TROST, B. M., in: BELLER, M., BOLM, C. (Ed.), *Transition Metal Organic Reactions*, WILEY-VCH Verlag GmbH, D-69469, Weinheim, Germany, 1998.

VENKATESAN, K.; SURESH S. P.; KUMAR V. S. Proline-Catalyzed Simple and Efficient Synthesis of 1,8-Dioxo-decahydroacridines in Aqueous Ethanol Medium, *Synthetic Communications: An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry*, v. 39(2), p. 228-241, 2008.

WANG, X-S.; ZHANG, M-M.; JIANG, H.; SHI, D-Q.; TU, S-J.; WEI, X-Y. Na Improved and Benign Synthesis of 9,10-Diarylacridine-1,8-dione and Indenoquinoline Derivatives from 3-Anilino-5,5-dimethylcyclohex-2-enones, Benzaldehydes, and 1,3-

Dicarbonyl Compounds in an Ionic Liquid Medium. *SYNTHESIS*, v. 24, p. 4187-4199, 2006.

ZHU, J. Recent Developments in the Isonitrile-Based Multicomponent Synthesis of Heterocycles. *European Journal of Organic Chemistry*, v. 7, p. 1133–1144, 2003.

ZHU, J.; WANG, Q.; WANG, M-X.; Multicomponent Reactions in Organic Synthesis. *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Boschstr. V. 12*, p. 69469, 2015.

ZIARANI, G. M.; BADIEI, A.; HASSANZADEH, M.; MOUSAVI, S. Synthesis of 1,8-dioxo-decahydroacridine derivatives using sulfonic acid functionalized silica (SiO₂-Pr-SO₃H) under solvent free conditions. *Arabian Journal of Chemistry*, v. 7(3), p. 335–339, 2014.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E PERSPECTIVAS

Descreveu-se neste trabalho o desenvolvimento de uma metodologia para a preparação de acridino-1,8-dionas. Estes heterociclos nitrogenados foram obtidos por meio da reação multicomponente entre a dimedona e diferentes aminas e aldeídos aromáticos. O processo requer irradiação por micro-ondas e o empregado de um sal de zircônio como catalisador. As acridino-1,8-dionas foram preparadas com rendimentos variando de 48-91% e tempos de reação entre 15-30 minutos.

Como toda metodologia, a mesma apresenta vantagens e desvantagens. Como vantagens, destacam-se os tempos de reação curtos e o emprego de um catalisador de baixo custo e toxicidade e de fácil manipulação. Os dados encontrados sobre a nova metodologia apontam como desvantagem a limitação com respeito ao tipo de aldeído utilizado. O uso de aldeídos metoxilados e hidroxilados, no geral, resulta em misturas de reação complexas. Apesar deste aspecto, as reações de preparação de acridino-1,8-dionas conduzidas com aldeídos ou aminas aromáticas halogenadas levaram à formação de derivados com rendimentos satisfatórios.

Destaca-se também que acridino-1,8-dionas contendo o grupamento sulfonamida puderam ser obtidas. Este grupamento funcional é parte integrante de diferentes compostos bioativos tais como antibióticos e agroquímicos.

Como perspectivas, vislumbra-se a possibilidade de preparação de novas acridino-1,8-dionas por meio da utilização da metodologia de reação multicomponente descrita neste trabalho. Além disso, buscar-se-á a avaliação das atividades tripanocida e antibiótica contra bactérias multirresistentes das acridino-1,8-dionas.

ANEXO

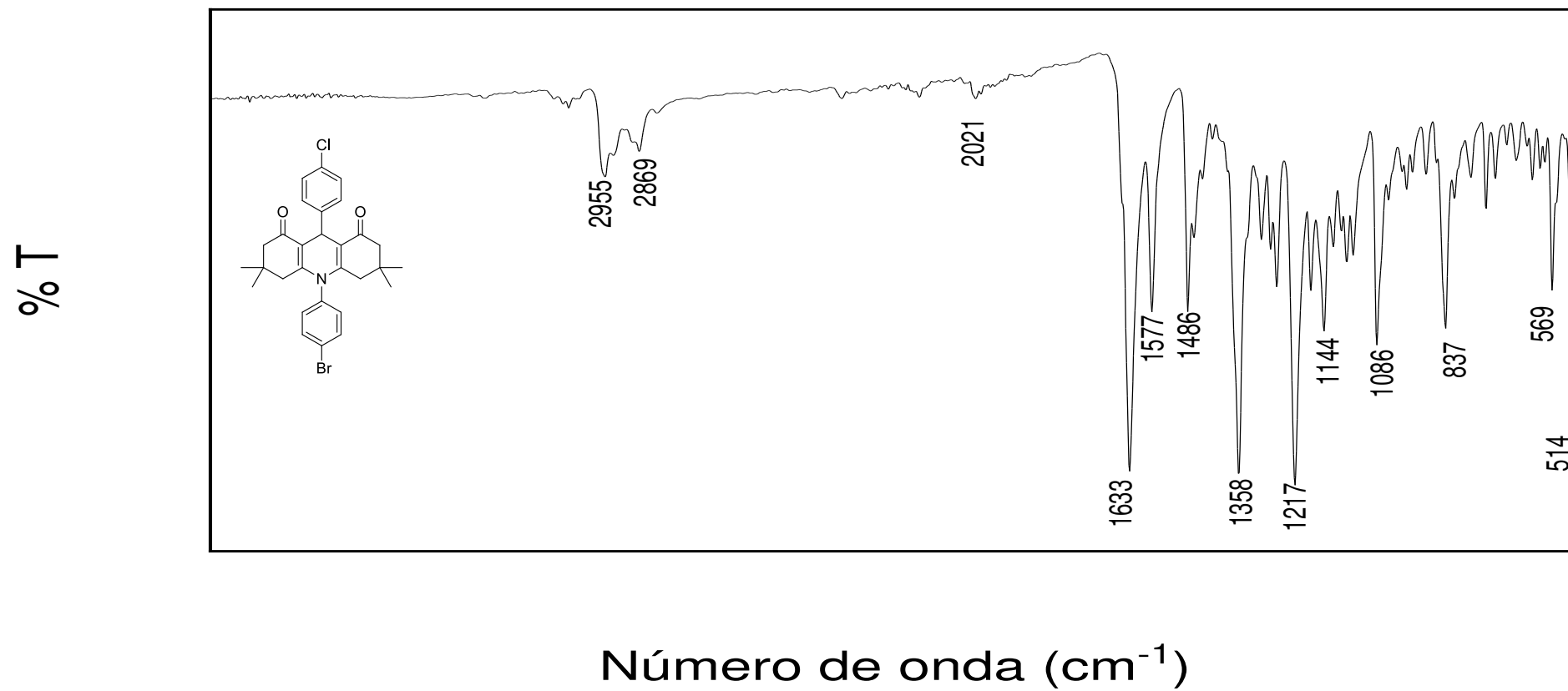


Figura 1A – Espectro no infravermelho (ATR) do composto 2a.

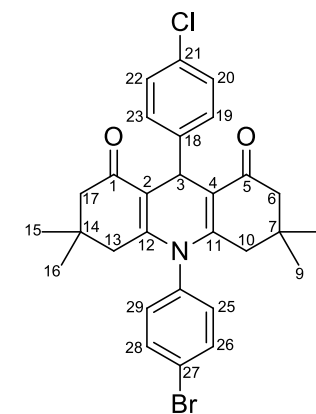
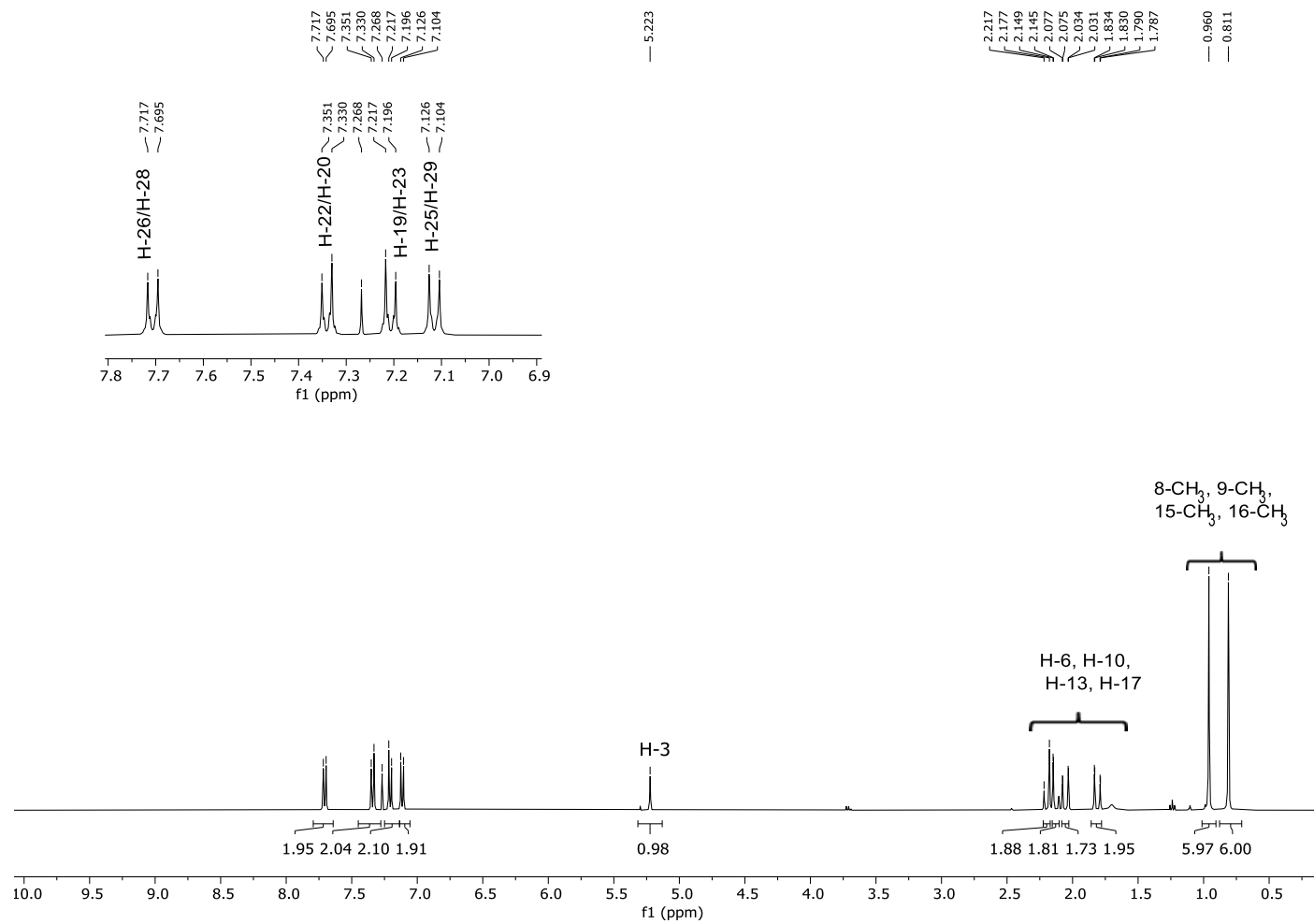


Figura 2A – Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto **2a**.

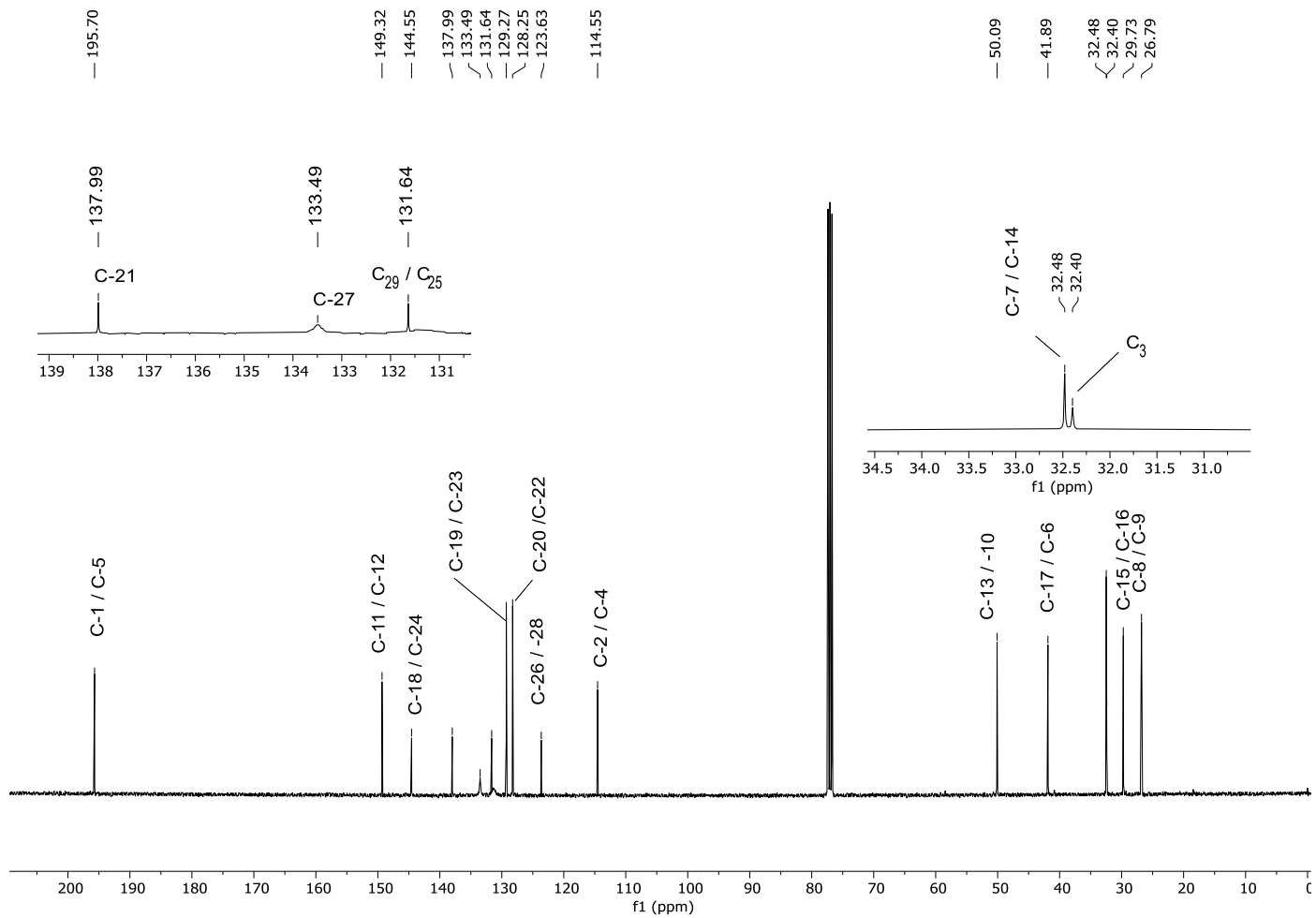


Figura 3A – Espectro de RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) do composto **2a**.

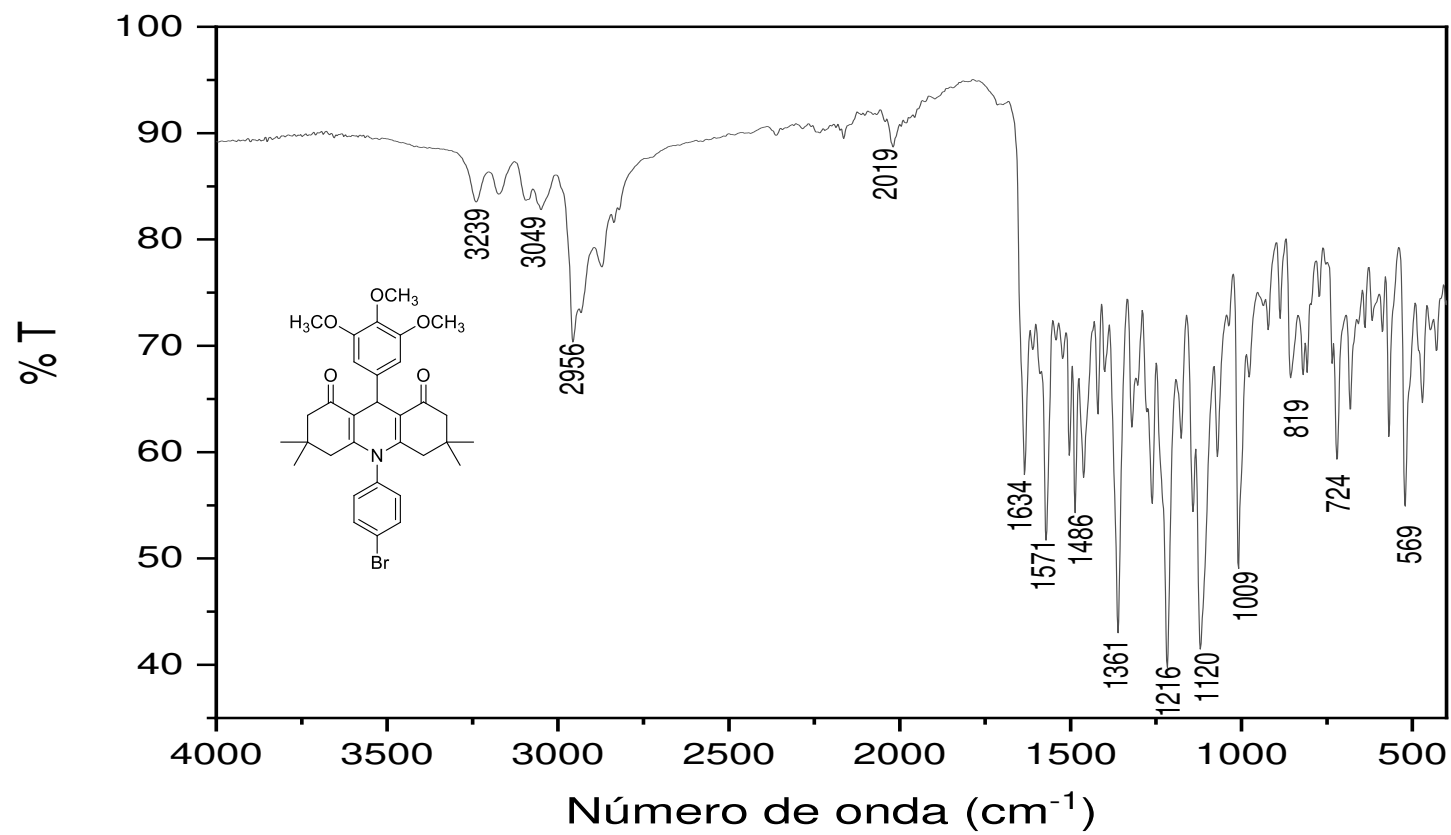


Figura 4A – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **3a**.

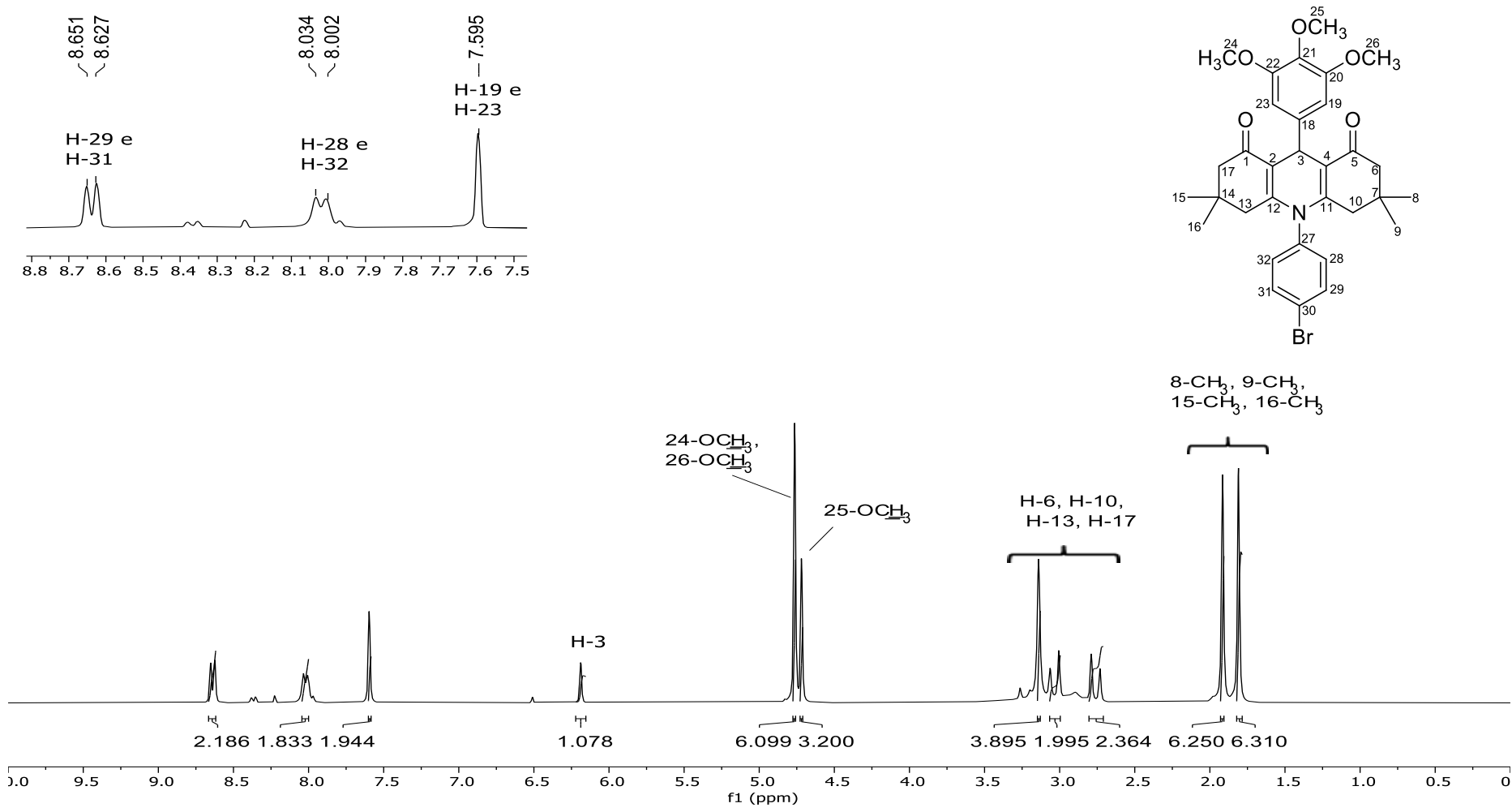


Figura 5A – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3a**.

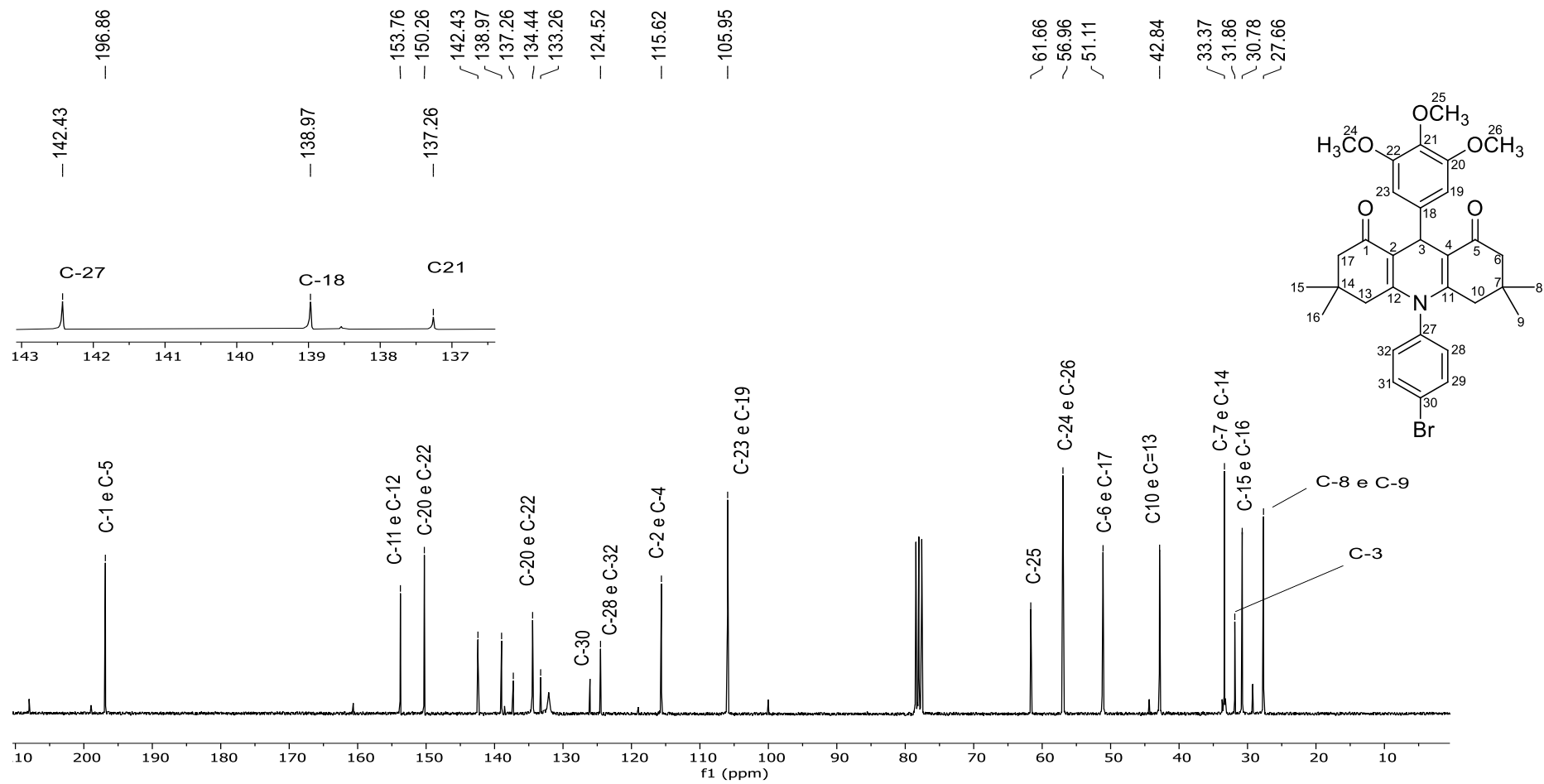


Figura 6A – Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3a**.

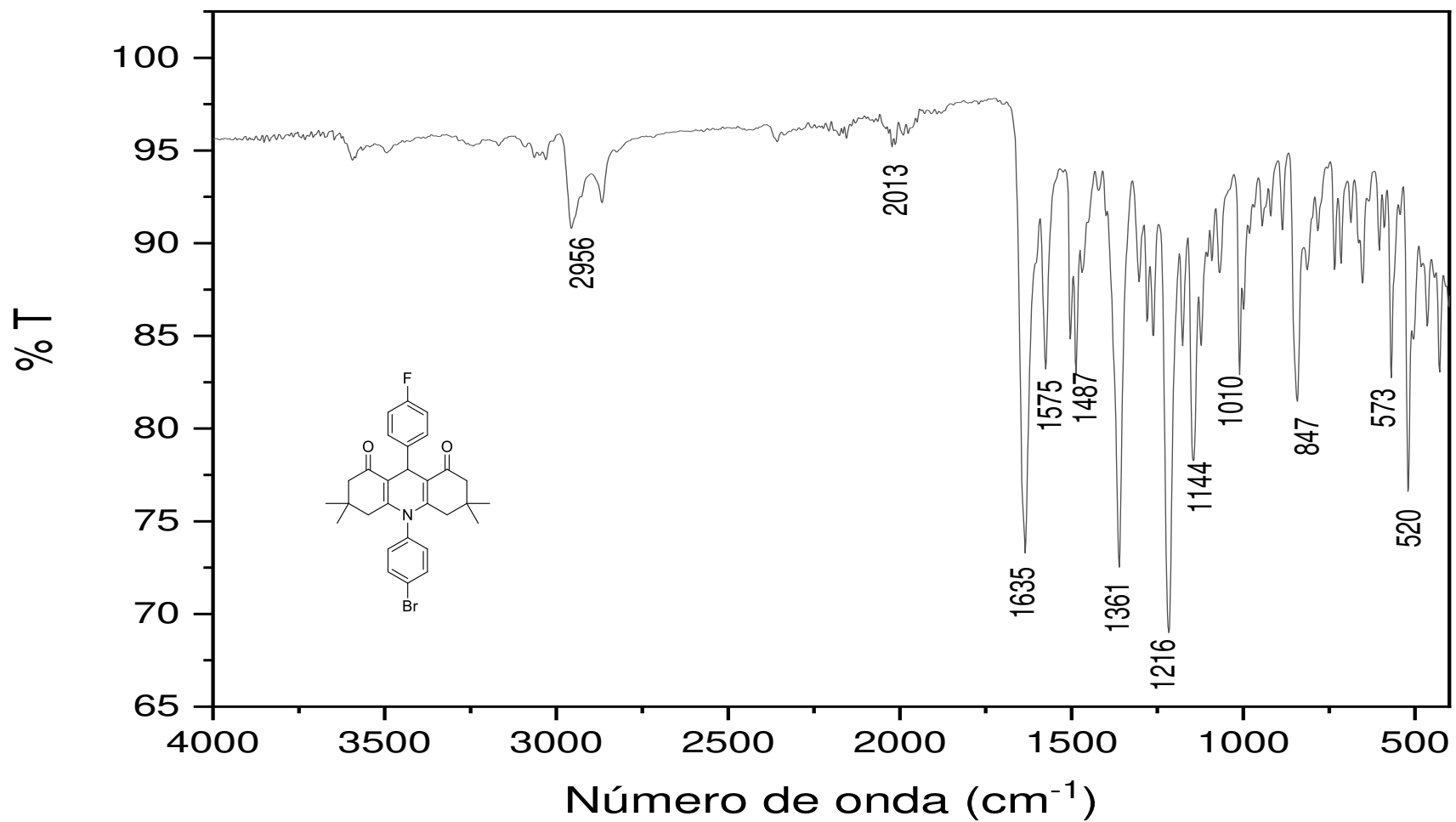


Figura 7A – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **4a**.

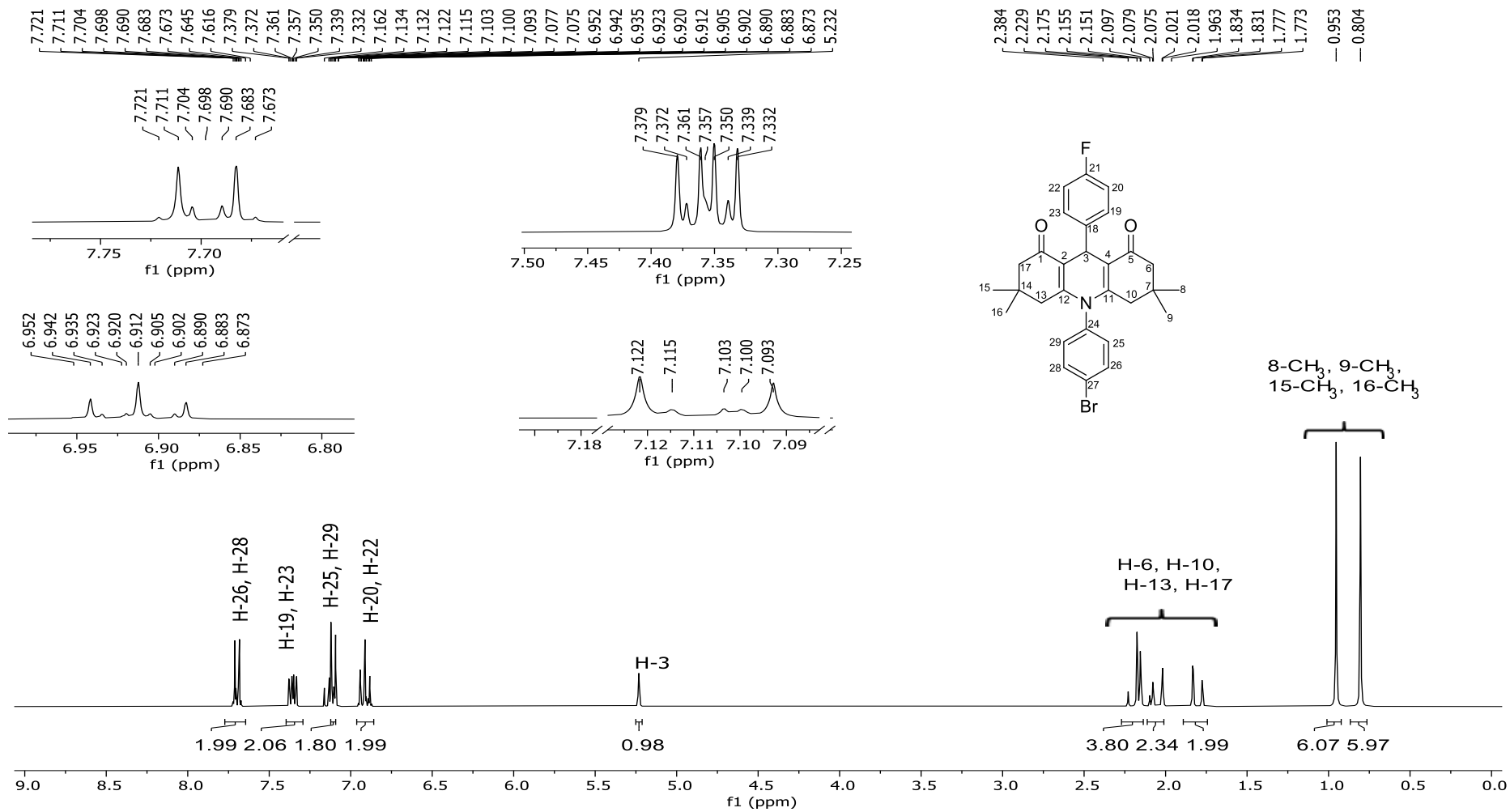


Figura 8A – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO) do composto 4a.

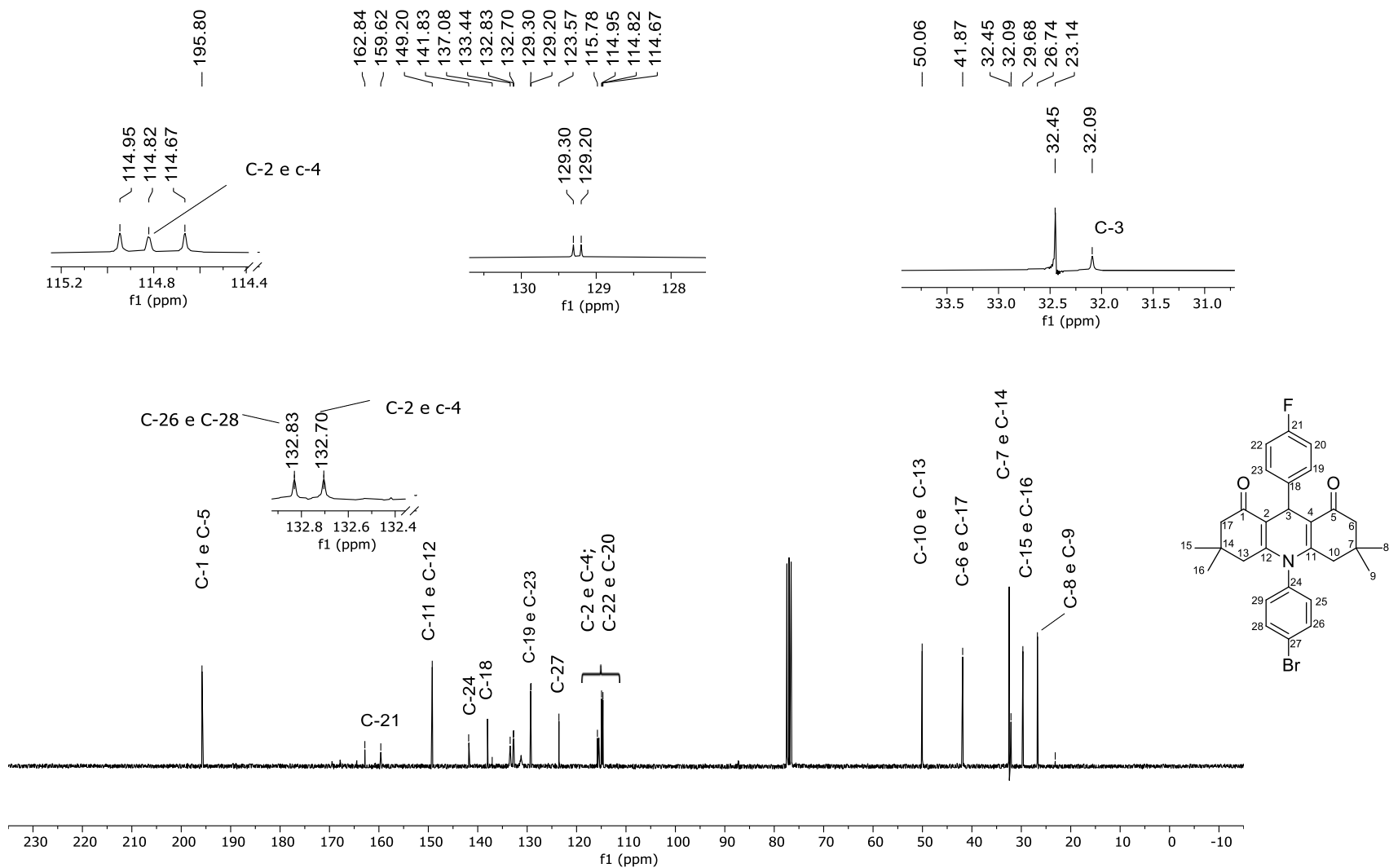


Figura 9A – Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO) do composto **4a**.

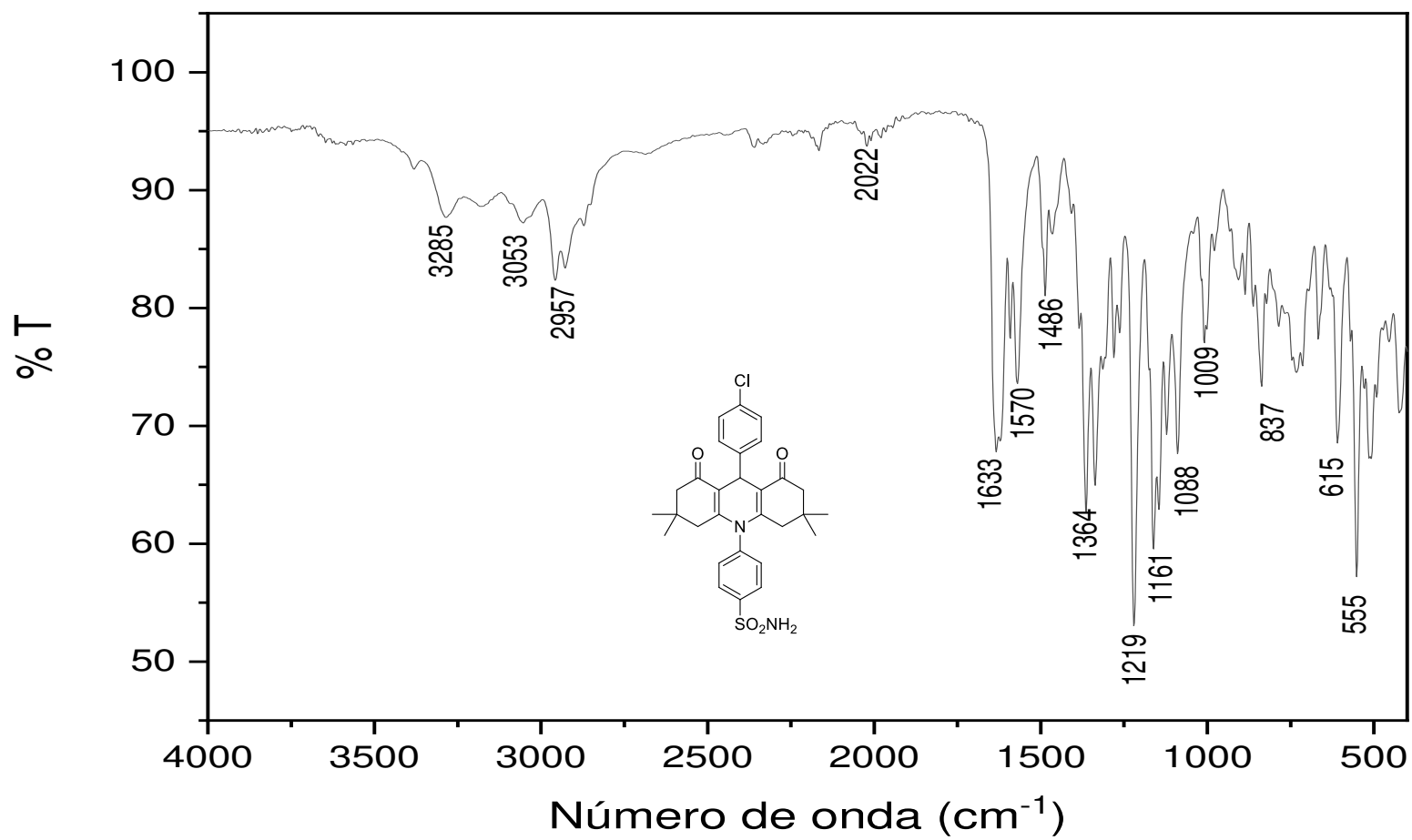


Figura 10A – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **5a**.

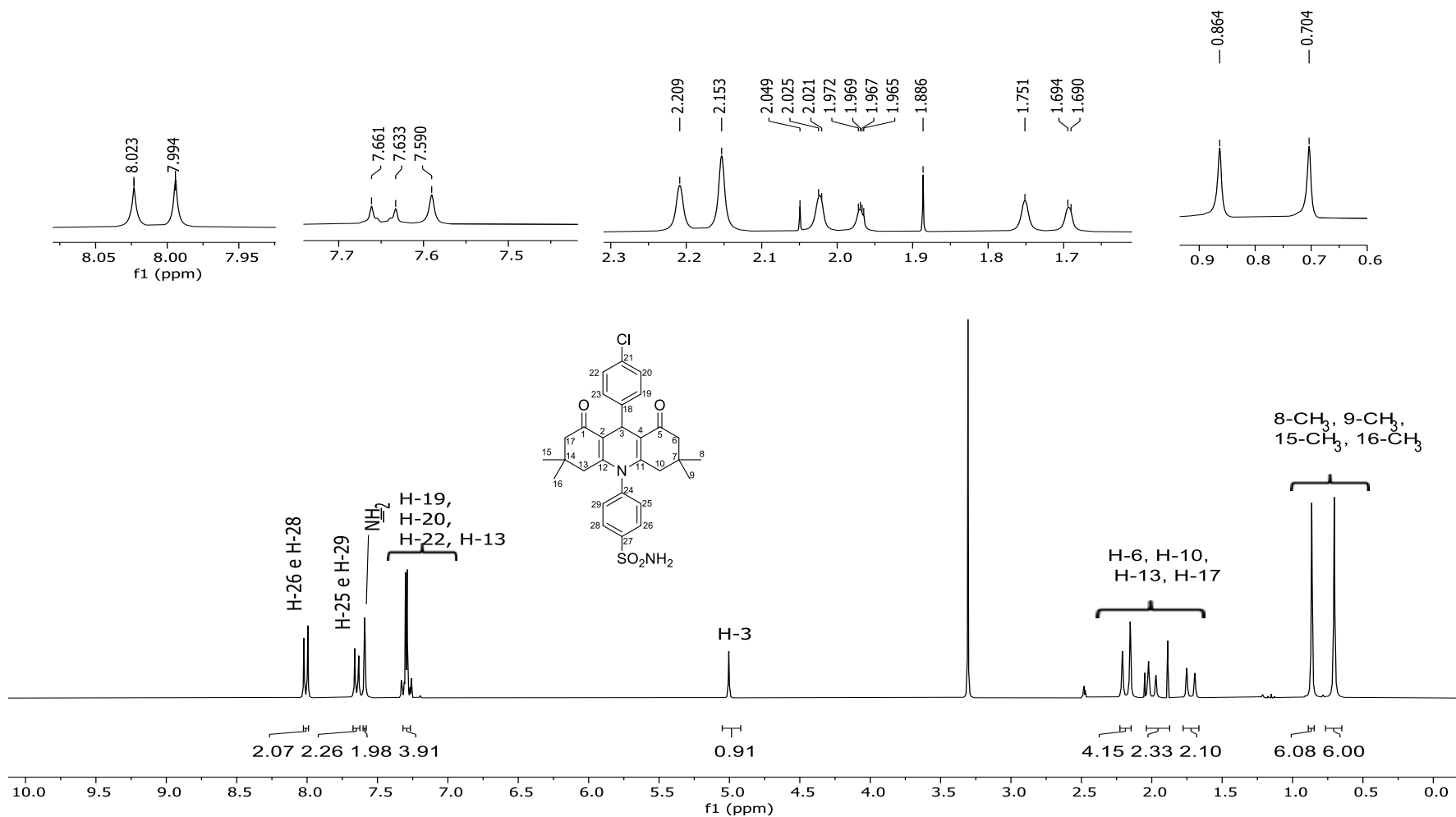


Figura 11A – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **5a**.

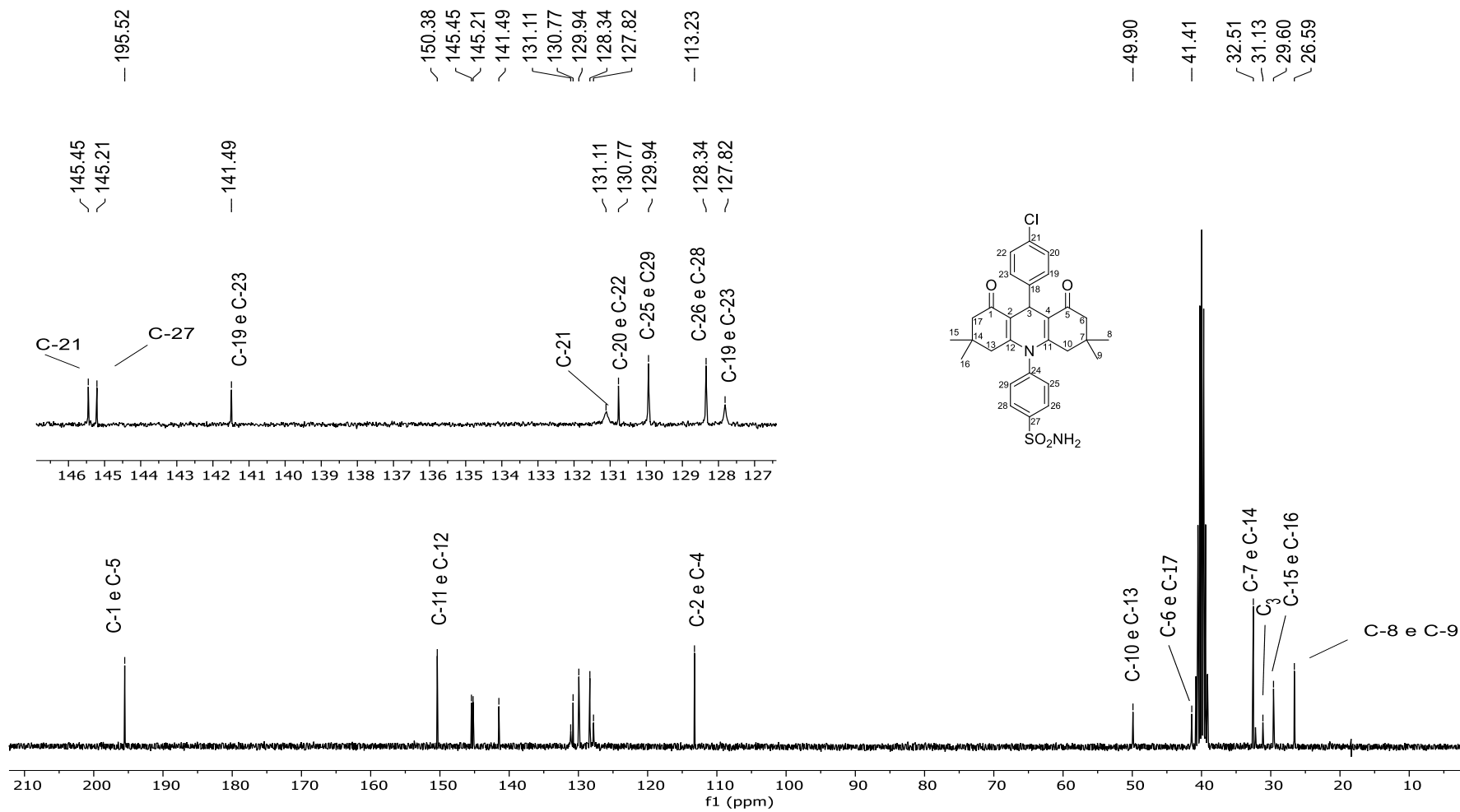


Figura 12A – Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) do composto **5a**.

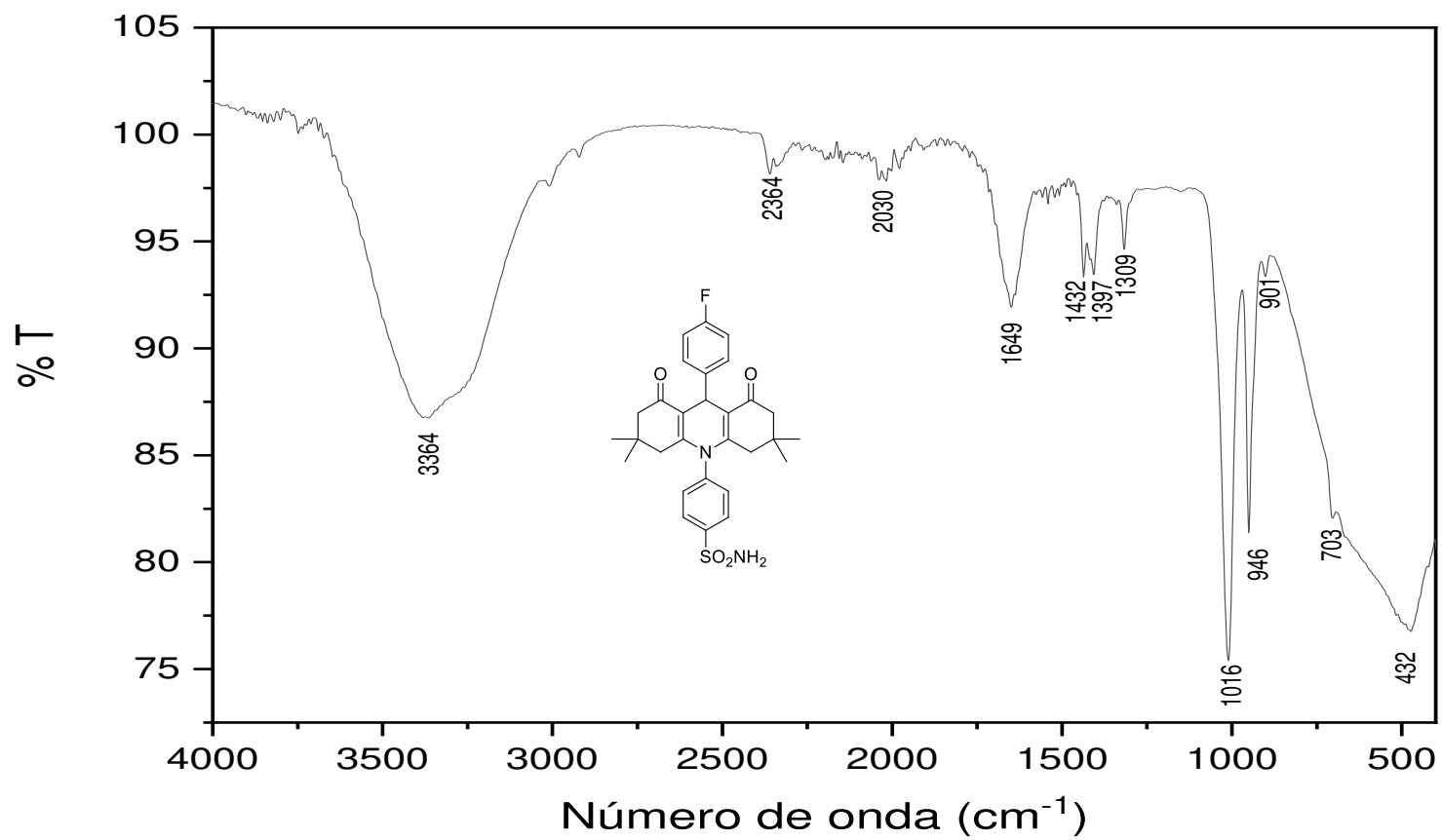


Figura 13A – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **6a**.

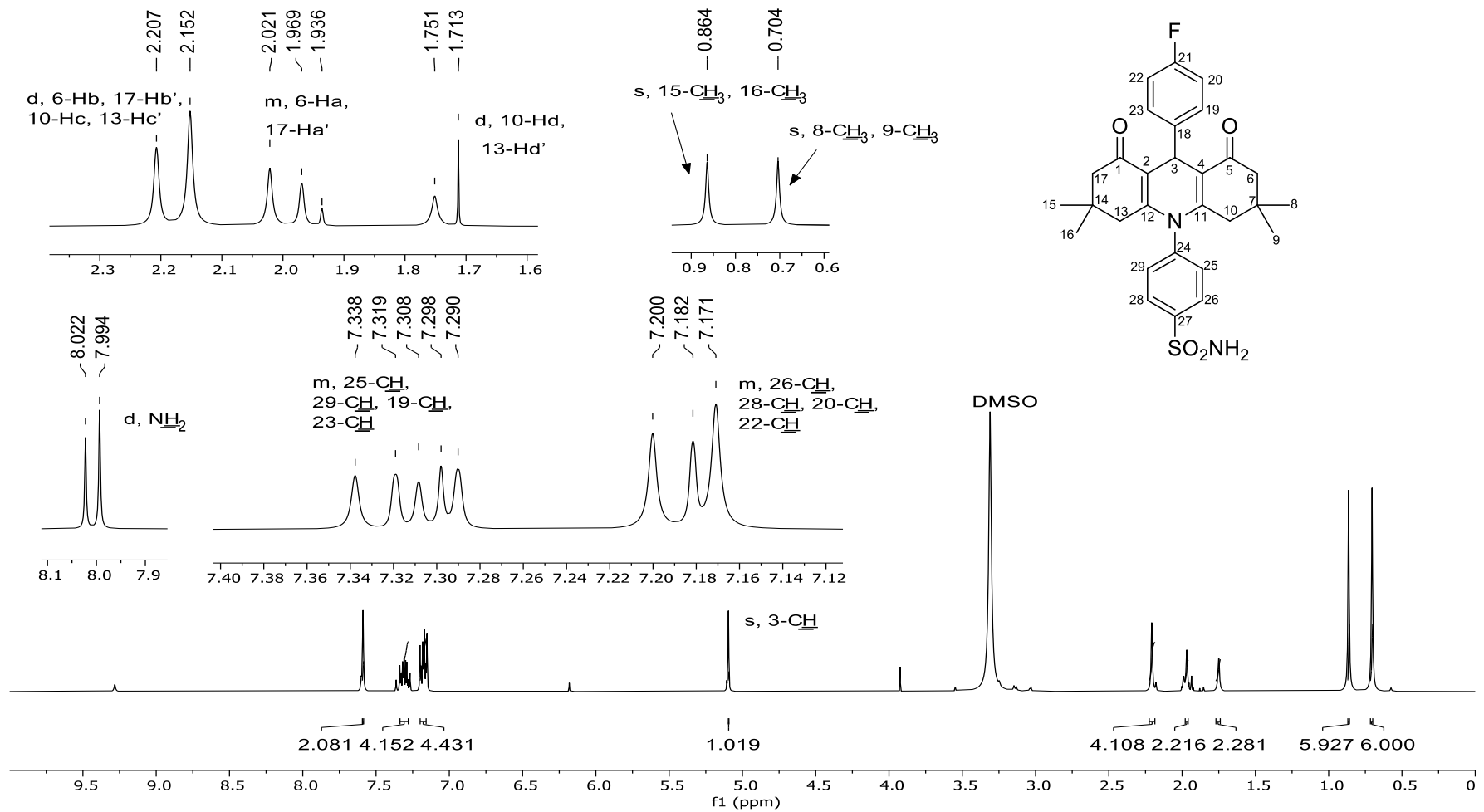


Figura 14A – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **6a**.

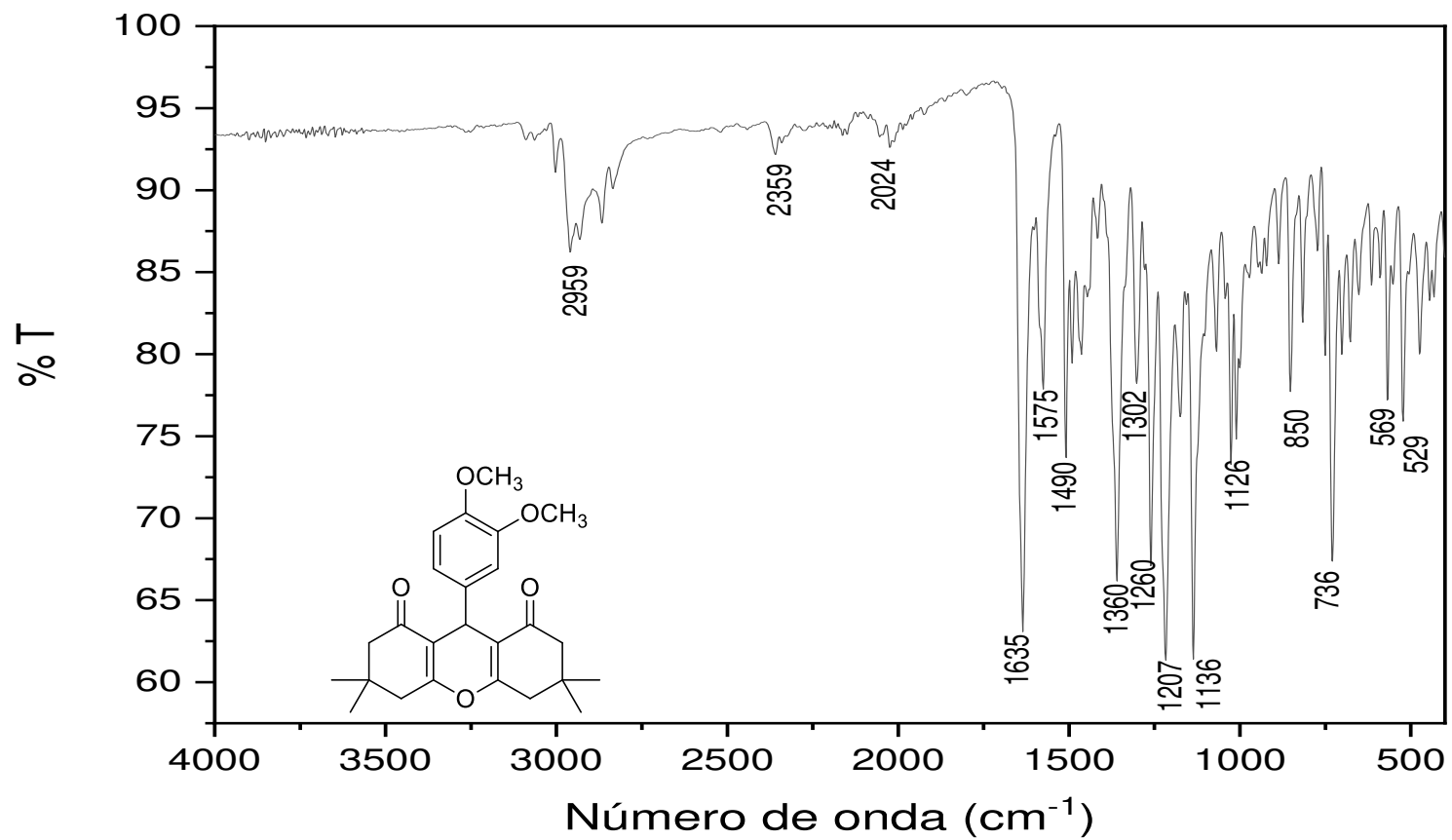


Figura 15A – Espectro no infravermelho (ATR) do composto **2b**.

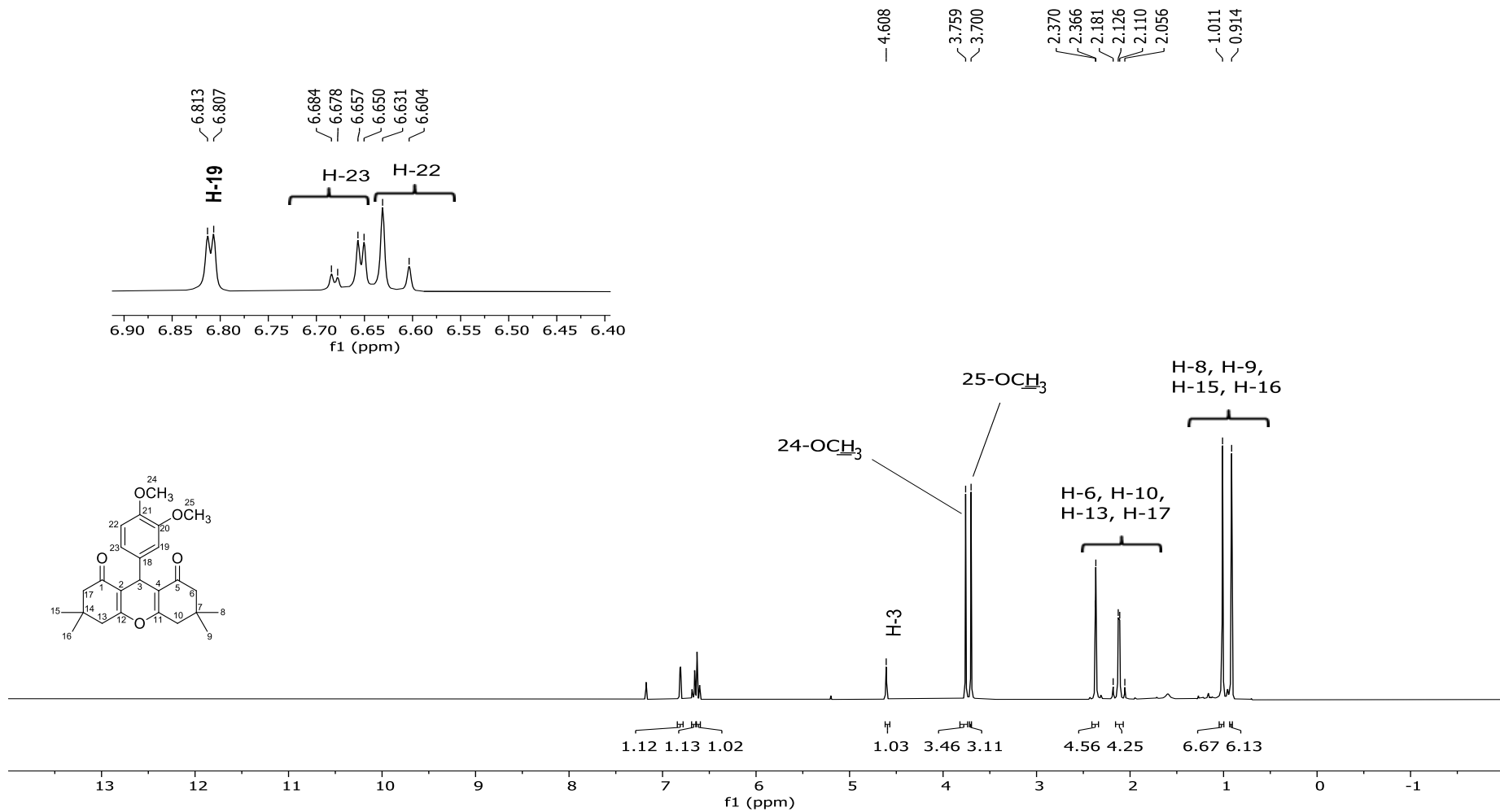


Figura 16A – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **2b**.

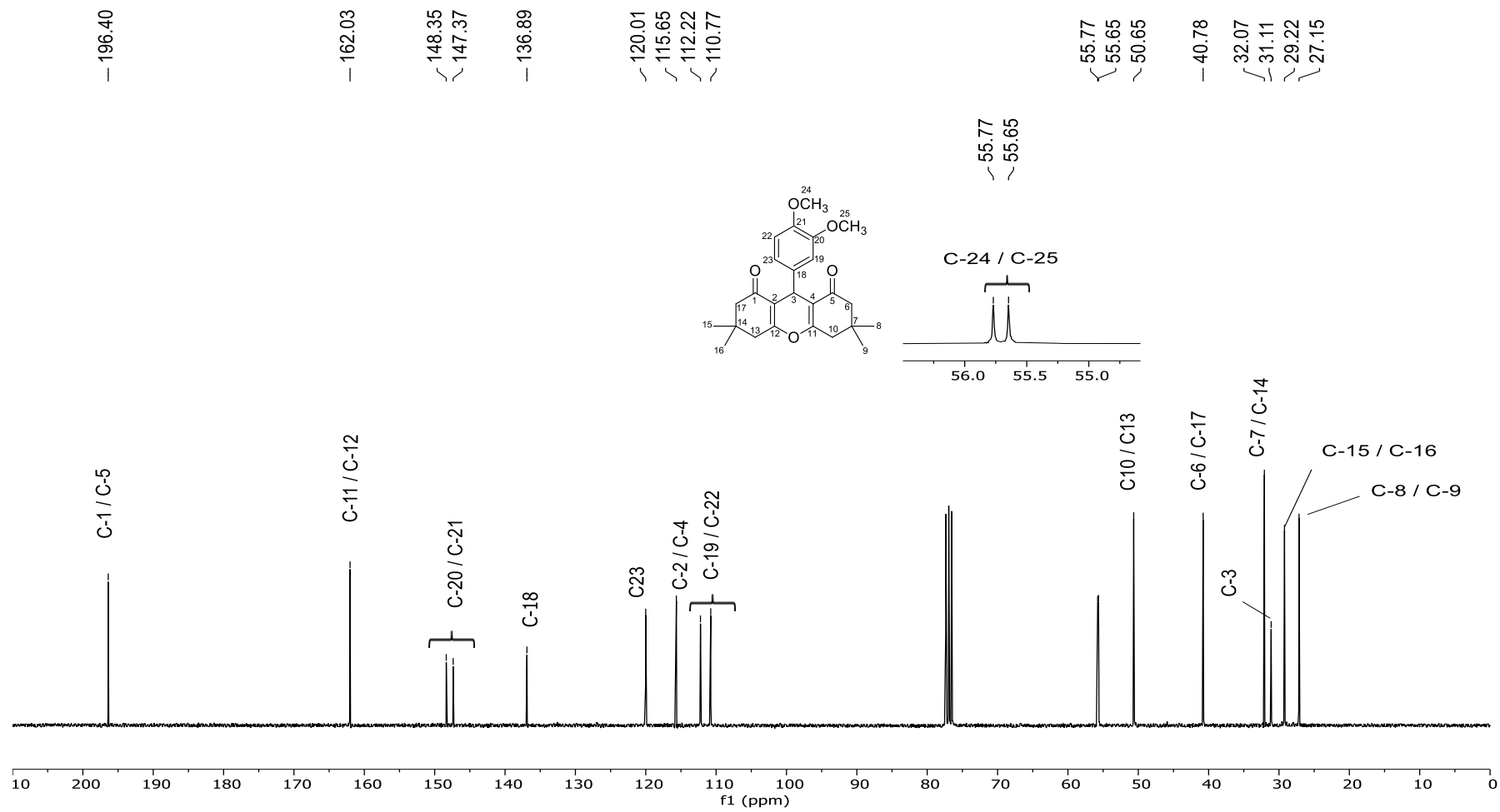


Figura 17A – Espectro de RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃) do composto **2b**.

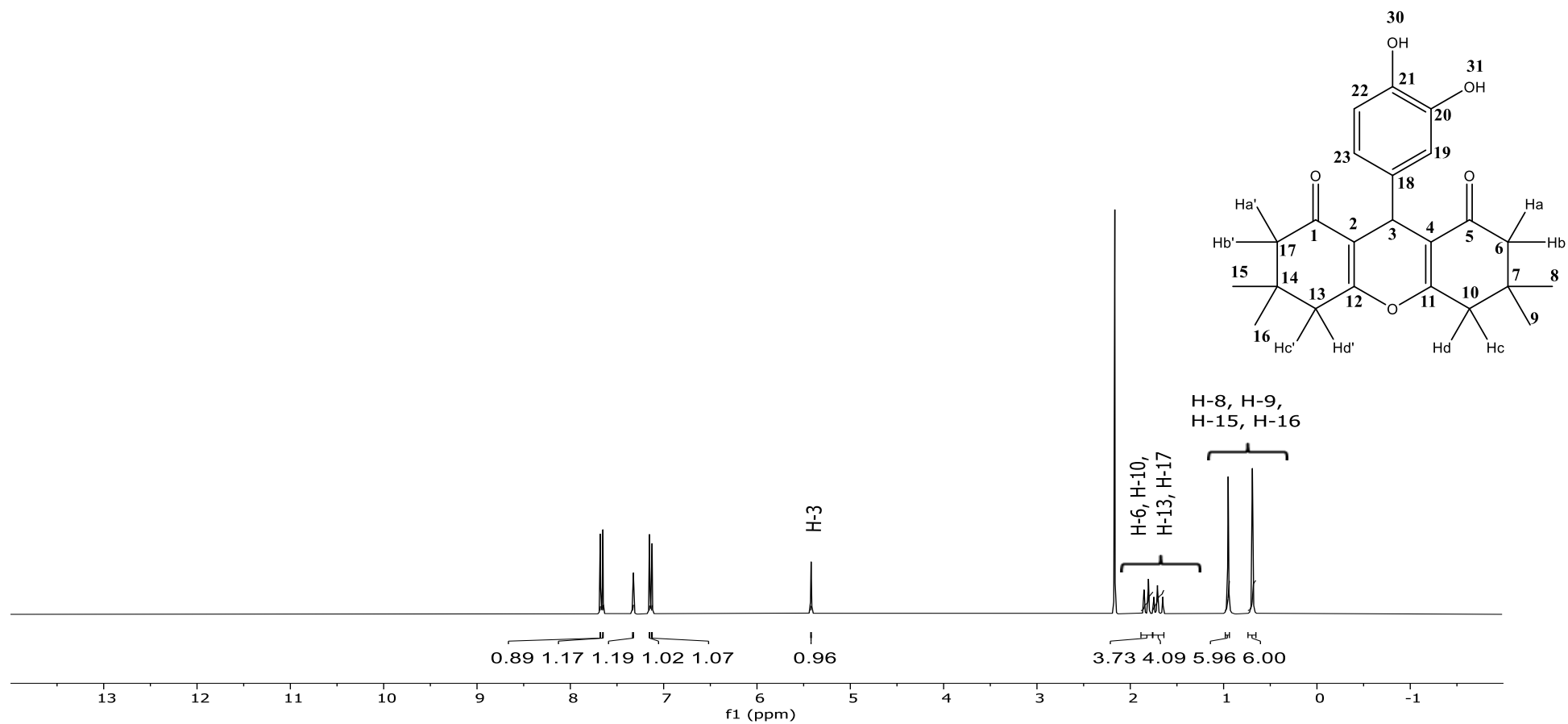


Figura 18A – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **3b**.

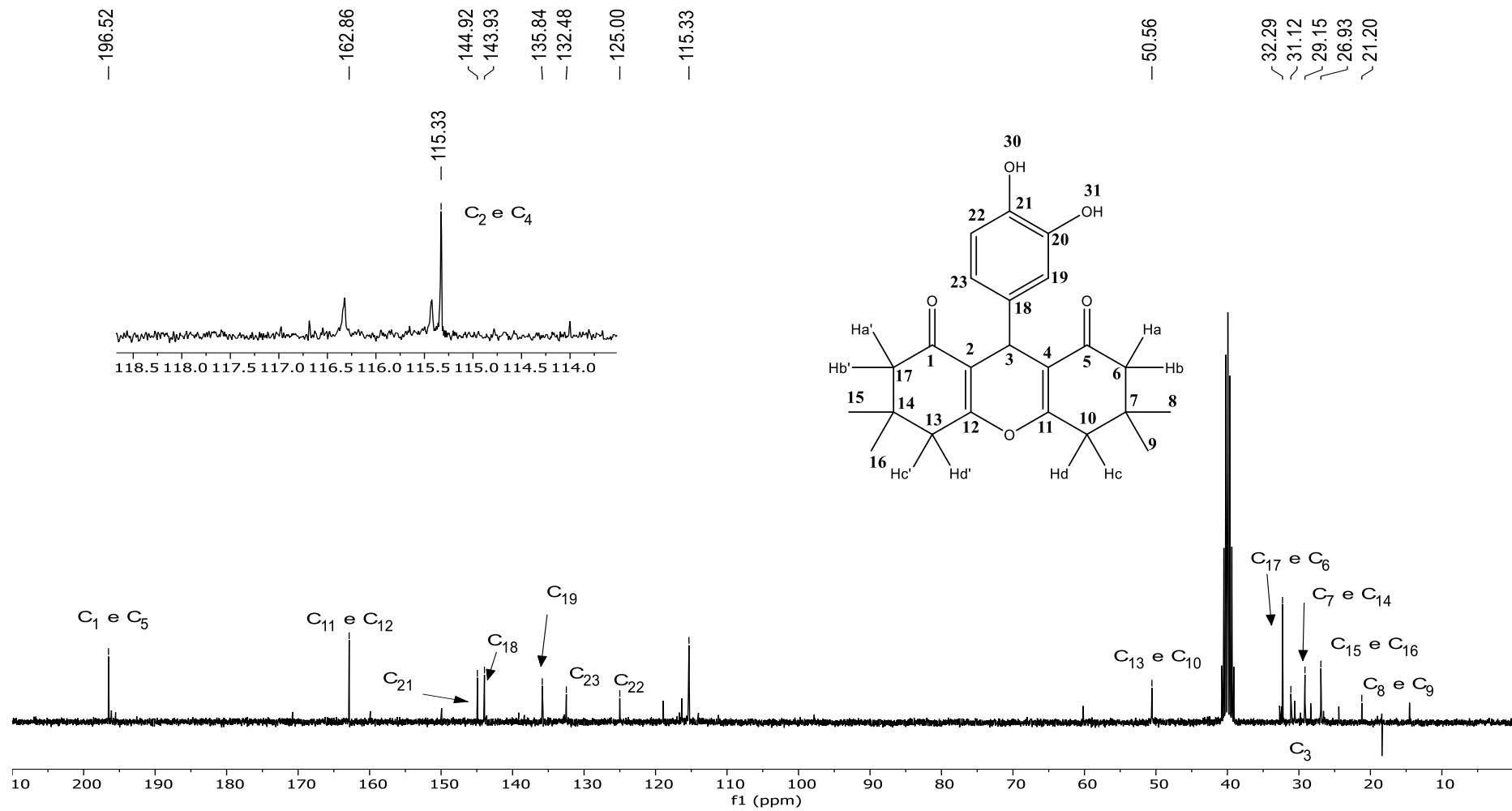


Figura 19A – Espectro de RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **3b**.