



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ**

**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**“SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL E  
ANTIPROTOZOÁRIA DE 6-CANTINONAS CONTENDO  
UNIDADES ARILIDENO-CARBOIDRAZIDA E ALQUIL-  
CARBOXAMIDA NA POSIÇÃO-2”**

Dissertação apresentada por  
**Camila Mareco Bento Leite Silva** ao  
Programa de Pós-Graduação em Química do  
Departamento de Química do Centro de  
Ciências Exatas da Universidade Estadual de  
Maringá como parte dos requisitos para a  
obtenção do título de Mestre em Química.



MARINGÁ, MARÇO/2012



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DE MARINGÁ**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS**  
**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO**

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTITUMORAL E  
ANTIPROTOZOÁRIA DE 6-CANTINONAS CONTENDO UNIDADES ARILIDENO-  
CARBOIDRAZIDA E ALQUIL-CARBOXAMIDA NA POSIÇÃO-2**

**Mestranda:** Camila Mareco Bento Leite Silva

**Orientadora:** Maria Helena Sarragiotto

Maringá, Março de 2012.

Dedico este trabalho aos meus pais, João Carlos e Elida que me ensinaram a nunca desistir por mais difícil que sejam os obstáculos, sempre me fazendo acreditar que sou capaz. Ao meu esposo Antônio Roberto, pela compreensão, companheirismo e dedicação e as minhas irmãs Vânia e Carla por estarem ao meu lado torcendo por minha vitória. Amo vocês!!

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar agradeço a Deus e a Nossa Senhora, por serem sempre meu alicerce, sendo os responsáveis por esta conquista.

Aos meus pais que me ofereceram todo apoio que precisei e sempre me deram motivos para nunca desistir deste sonho, pelo carinho, atenção, e incentivo. Agradeço a vocês por tudo que sou até aqui.

Ao meu esposo, Antônio Roberto por me apoiar, por sua paciência e atenção nos momentos difíceis. Pelo seu amor, companheirismo e carinho dedicados a mim.

À prof. Dra. Maria Helena Sarragiotto, por toda dedicação, apoio e orientação durante a realização deste trabalho. Agradeço pela amizade, paciência e empenho ao me ensinar.

À CAPES pela bolsa de estudo.

Ao Departamento de Química da Universidade Estadual de Maringá, pela disponibilidade de concretização deste trabalho.

À Fran (Franciele), Manu (Manuela), Val (Valéria), Jú (Juliana), Camila Kisukuri, Lígia, Carla, Eduardo, George, Marcos e ao Professor Dr. Emerson Meyer pelo aprendizado e amizade destes dois anos de convivência no laboratório 31.

À Ivânia, grande companheira, pela ajuda e realização dos espectros de RMN.

À Ana e ao Edson pelos espectros de IV e de massas. Ao Moacir pela colaboração.

A todos que mesmo à distância rezaram e esperam por mim.

## SUMÁRIO

RESUMO	I
ABSTRACT	III
ÍNDICE DE TABELAS	V
ÍNDICE DE FIGURAS E GRÁFICOS	VI
ÍNDICE DE ESQUEMAS	VII
ÍNDICE DOS ANEXOS	VIII
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS	IX
<b>1. INTRODUÇÃO</b>	<b>1</b>
<b>1.1.</b> Compostos $\beta$ -carbolínicos: breve revisão	<b>1</b>
<b>1.2.</b> Atividade farmacológica de compostos contendo o núcleo 6-cantinona	<b>2</b>
<b>1.3.</b> Metodologia de sínteses para o núcleo 6-cantinona	<b>5</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>9</b>
<b>3. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b>	<b>10</b>
<b>3.1.</b> Síntese das 2-carbometóxi-cantin-6-ona ( <b>2s</b> ) e 2-carbometóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona ( <b>3a</b> )	<b>10</b>
<b>3.2.</b> Síntese da <i>N</i> -arilideno-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboidrazidas ( <b>40 a-f</b> )	<b>18</b>
<b>3.3.</b> Síntese da série das <i>N</i> -alquil-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboxamida ( <b>43 a-g</b> )	<b>23</b>
<b>3.4. ATIVIDADES BIOLÓGICAS</b>	<b>27</b>
<b>3.4.1.</b> Atividade antitumoral dos compostos	<b>27</b>
<b>3.4.2.</b> Avaliação da atividade antitripanossoma e antileishmania	<b>29</b>
<b>4. PARTE EXPERIMENTAL</b>	<b>30</b>
<b>4.1.</b> Instrumentação	<b>30</b>
<b>4.2.</b> Materiais e Métodos	<b>30</b>
<b>4.3.</b> Síntese	<b>31</b>
<b>4.3.1.</b> Síntese do triptofano metil éster ( <b>31</b> )	<b>31</b>

4.3.2. Síntese da amida	32	31
4.3.3. Síntese do éster	33	32
4.3.4. Síntese do intermediário	36	32
4.3.5. Síntese do intermediário	37	33
4.3.6. Síntese da 2-carbometóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona (3a)		33
4.3.7. Síntese da benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboidrazida (39)		34
4.3.8. Síntese dos derivados N-arilideno-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-caborboidrazidas (40a-f)		34
4.3.9. Síntese da 2- carbóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona (41)		35
4.3.10. Síntese dos derivados N- alquil-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-caboxamidas (43 a-g)		35
4.3.11. Procedimento dos ensaios para a determinação da atividade antitumoral dos compostos.		36
4.3.12. Diluição das amostras		37
4.3.13. Ensaio da Sulforrodamina B (SRB)		37
4.3.14. Análise dos resultados		37
4.3.15. Procedimento dos ensaios para a determinação da atividade frente ao <i>Trypanosoma cruzi</i> e a <i>Leshmania amazonensis</i>		38
5. CONCLUSÕES		40
6. REFERÊNCIAS		41
ANEXOS		46

## RESUMO

As cantinonas e benzocantiononas são caracterizadas como uma subclasse de alcalóides  $\beta$ -carbolínicos, e apresentam importantes atividades farmacológicas, dentre elas atividades antifúngica, tripanocida, leishmanicida, antibacteriana, anti-úlceras, anti-inflamatória e antitumoral. Na maioria dos relatos nota-se que os trabalhos publicados com dados de atividades farmacológicas referem-se à derivados da 6-cantionona isolados de produtos naturais, existindo poucos trabalhos relativos à síntese e estudos de relação estrutura-atividade desta classe de compostos.

A necessidade da busca de novos agentes antitumorais, anti-tripanosômicos e anti-leishmania, associada às atividades biológicas relatadas para os compostos com o núcleo 6-cantionona, nos levaram a estudos desta classe de compostos.

Estudos anteriores de nosso grupo de pesquisa demonstraram que compostos  $\beta$ -carbolínicos contendo grupos *N*-alquilcarboxamida e benzilidenocarbohidrazida na posição-3, apresentaram atividade antitripanossômica e antileishmania, bem como atividades antitumoral e antiviral.

Com base nisto, no presente trabalho desenvolveu-se a síntese e avaliação das atividades antitumoral, antileishmania e antitripanossômica de uma série de derivados benzo[4,5]cantin-6-onas contendo os grupos *N*-alquilcarboxamida e *N*-arilidenocarbohidrazida na posição-2.

Para a preparação dos derivados propostos utilizou-se como intermediário a 2-carbometóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona (**3a**), o qual foi obtido a partir da reação de condensação do éster metílico do *L*-triptofano comercial, com anidrido ftálico, obtendo-se a amida **37**, seguido de uma ciclização de Bischler-Napieralski modificada da amida **37**, e posterior ciclização e aromatização do intermediário formado com o 1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU).

O tratamento de **3a** com hidrazina hidratada originou a benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carbohidrazida (**39**), que a partir de uma reação com diferentes aldeídos aromáticos resultou na obtenção dos derivados *N*-arilideno-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carbohidrazidas (**40 a-f**).

Para a obtenção das *N*-aquil-benzo[4,5]cantin-6-ona-carboxamidas (**43 a-g**), o composto **3a** foi transformado no seu respectivo cloreto de ácido (**42**), que foi submetido a

uma reação de substituição nucleofílica com diferentes aminas primárias ou secundárias, resultando nas suas correspondentes *N*-alquilcarboxamidas.

As estruturas dos compostos sintetizados foram confirmadas com base na análise dos dados espectroscópicos de IV, EM, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  e de técnicas bidimensionais de RMN (COSY e HMQC).

Os compostos **40a-f** e **43a-g** foram submetidos à avaliação da atividade antitumoral frente a culturas de células tumorais humanas de glioma (U251), ovário resistente (NCI-ADR/RES) (linhagem com fenótipo de resistência a múltiplas drogas), mama (MCF-7), ovário (OVCAR-03) e cólon (HT29). Os resultados dos ensaios mostraram que os compostos da série das *N*-arilideno-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboidrazidas (**40a-f**) foram inativos frente a todas as células tumorais avaliadas, com  $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$ . Da série das *N*-aquil-benzo[4,5]cantin-6-ona-carboxamidas (**43a, c, e-g**) o composto **43c**, contendo o grupo piperazil na posição-2, apresentou potente atividade com valores de  $\text{IC}_{50}$  entre 1,15-8,46 $\mu\text{M}$ , frente a todas as linhagens de células tumorais testadas, com maior atividade frente às células tumorais de ovário (OVCAR-3) com  $\text{IC}_{50}$  de 1,15  $\mu\text{M}$ .

Estes compostos também foram avaliados frente a formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* e promastigotas de *Leishmania amazonensis*. Os compostos da série das *N*-arilideno-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboidrazidas (**40a-f**) também foram inativos frente a *T. cruzi* e *L. amazonensis*, com  $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$ . Para a série das *N*-aquil-benzo[4,5]cantin-6-ona-carboxamidas (**43a, c, e-g**), os derivados **43c** e **43e** contendo na posição-2 os grupo piperazil e morfolil, apresentaram potente atividade frente a *T. cruzi*, com  $\text{IC}_{50}$  igual a 0,40 e 16,70  $\mu\text{M}$ , respectivamente. Nos ensaios para as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, verificou-se atividade para os compostos **43c** e **43e**, com  $\text{IC}_{50}$  0,90 e 14,87  $\mu\text{M}$ , respectivamente.

## ABSTRACT

The canthin-6-ones are characterized as a subclass of  $\beta$ -carboline alkaloids, with an additional D-ring. This class of compounds displayed important pharmacological activities, such as, antifungal antibacterial, trypanocide, leishmanicide, anti-ulcer, anti-inflammatory and antitumor. The most of the reports on pharmacological activity of canthin-6-ones refer to their derivatives isolated from natural products. A few works on the synthesis and structure-activity relationship studies of this class of compounds are described. The importance of search for new antitumor, anti-trypanosoma and anti-leishmania agents, associated with biological activities reported for canthin-6-ones, led us to study of this class of compounds.

Previous studies of our research group have shown that  $\beta$ -carbolines containing *N*-alkylcarboxamide and benzylidenecarbohydrazide groups in position-3, presented significant anti-trypanosoma, anti-leishmania and antitumor activities.

In this work we have developed a synthesis and evaluation of antitumor, anti-trypanosoma and anti-leishmania activities of a series of benzo[4.5]canthin-6-ones containing the *N*-alkylcarboxamide and *N*-arylidencarboxamide groups at C-2. For the preparation of proposed derivatives we employed the 2-benzo-carbomethoxy [4.5] canthin-6-one (**3a**) as synthetic intermediate, which was obtained from the condensation reaction of methyl ester *L*-tryptophan with phthalic anhydride, to afford the amide **37**, followed by a 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU).

The treatment of **3a** with hydrazine hydrate originated the benzo[4.5]canthin-6-one-2-carbohydrazides (**39**), which by reaction with different aromatic aldehydes resulted in the of *N*-arylideno-benzo[4.5]canthin-6-one-2-carbohydrazides (**40 a-f**). To obtain the *N*-alkylbenzo[4.5]canthin-6-one-carboxamides (**43 a-g**), the compound **3a** was transformed to its acid chloride (**42**), which by a nucleophilic substitution reaction with different primary or secondary amines, resulted in their corresponding *N*-alkylcarboxamides.

The structures of the compounds synthesized were confirmed on the basis of their IR,  $^1\text{H}$  NMR and  $^{13}\text{C}$  NMR/DEPT and two-dimensional NMR techniques (COSY, HMQC) data.

The compounds synthesized were evaluated for their antitumor activity against human cancer cells lines of glioma (U251), ovarian resistant (NCI-ADR/RES), mama (MCF-7), ovarian (OVCAR-03) and colon (HT29). The assays results showed that the compounds of

N-arylidene-benzo[4.5]canti-6-one-2-carbohydrazides series (**40-f**) were inactive against all cancer cell lines evaluated, with  $IC_{50} > 100 \mu M$ . From the series of N-alkyl-benzo[4.5]canti-6-one-carboxamides, the compound **43c**, containing the piperazyl group at position-2, showed potent antitumor activity, with  $IC_{50}$  values in the range of 1.15 to 8.46  $\mu M$ , against all cancer cell lines, showing potent activity for ovarian cancer cell lines (OVCAR-3) with  $IC_{50}$  of 1.15  $\mu M$ .

Also, the synthesized compounds were evaluated against epimastigote forms of *Trypanosoma cruzi* and promastigote forms of *Leishmania amazonensis*. The compounds of the N-arylidene-benzo[4.5]canti-6-one-2-carbohydrazides (**40-f**) series were inactive against *T. cruzi* and *L. amazonensis*, with  $IC_{50} > 100 \mu M$ . For the series of N-alkyl-benzo[4.5]canti-6-one-carboxamides **43a-g**, the compounds **43c** and **43e** containing the piperazyl and morpholyl groups at C-2, showed potent activity against *T. cruzi*, with  $IC_{50}$  of 0.40 and 16.70  $\mu M$ , respectively. In the assays against promastigote forms of *Leishmania amazonensis*, compounds **43c** and **43e**, demonstrated activity, with  $IC_{50}$  values of 0.896 and 14.87  $\mu M$ , respectively.

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1-</b> Dados de RMN $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ da 2-carbometóxi- benzo[4,5]cantin-6-ona (3a)	<b>18</b>
<b>Tabela 2-</b> Metodologias testadas para obtenção das <i>N</i> -alquilbenzo[4,5]cantin-6-ona- 2-carboxamidas ( <b>43 a-g</b> )	<b>24</b>
<b>Tabela 3-</b> Dados referentes aos espectros de massas de baixa resolução dos derivados <b>43a-g</b> .	<b>25</b>
<b>Tabela 4-</b> Avaliação da atividade antitumoral dos derivados <i>N</i> - alquil- benzo[4,5]cantin-6-ona-2- carboxamidas ( <b>43a, c, e, f, e g</b> ). Valores de $\text{IC}_{50}$ em $\mu\text{M}$ .	<b>28</b>
<b>Tabela 5:</b> Valores de $\text{IC}_{50}$ ( $\mu\text{M}$ ) frente a <i>T. cruzi</i> e <i>L. amazonensis</i> para as <i>N</i> -alquil-benzo[4,5]cantin-6-ona-2- carboxamidas ( <b>43a-g</b> ).	<b>30</b>
<b>Tabela 6:</b> Características e rendimentos dos derivados <b>40 a-f</b> .	<b>35</b>
<b>Tabela 7:</b> Características e rendimentos dos derivados <b>43a-g</b> .	<b>36</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS E GRÁFICOS

<b>Figura 1-</b> Estruturas dos derivados cantin-6-ona e benzo[4,5]cantin-6-ona avaliados biologicamente	<b>4</b>
<b>Figura 2a:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300 MHz) do composto <b>36</b> em $\text{CDCl}_3$ .	<b>13</b>
<b>Figura 2b:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ (75,5MHz) do composto <b>36</b> em $\text{CDCl}_3$	<b>14</b>
<b>Figura 3a-</b> Espectro no IV (KBr) do composto <b>3a</b>	<b>16</b>
<b>Figura 3b:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300MHz) do composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$	<b>17</b>
<b>Figura 3c:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,5 MHz) composto <b>3a</b> em $\text{CDCl}_3$	<b>17</b>
<b>Figura 4a:</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ (300MHz) composto <b>40e</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .	<b>20</b>
<b>Figura 4b:</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$ (75,5 MHz) composto <b>40e</b> em $\text{DMSO-d}_6$ .	<b>20</b>
<b>Figura 4c:</b> Espectro de massa do composto <b>40e</b>	<b>21</b>
<b>Figura 5:</b> Espectro de massa do composto <b>43c</b>	<b>26</b>
<b>Gráfico 1:</b> Gráfico da concentração versus crescimento celular para o composto <b>43c</b> .	<b>28</b>
<b>Gráfico 2:</b> Gráfico da concentração versus crescimento celular para o composto <b>43f</b> .	<b>29</b>

## ÍNDICE DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1-</b> Rota sintética proposta por Guzman e colaboradores.	5
<b>Esquema 2-</b> Rota sintética proposta por Röbler e colaboradores.	5
<b>Esquema 3-</b> Rota sintética proposta por Condie e colaboradores.	6
<b>Esquema 4-</b> Rota sintética proposta por Singh e colaboradores.	6
<b>Esquema 5-</b> Rota sintética proposta por Brahmhatt e colaboradores.	7
<b>Esquema 6-</b> Rota sintética proposta por Soriano-Agatón e colaboradores, para 6-Cantinona.	7
<b>Esquema 7-</b> Rota sintética proposta por Soriano-Agatón e colaboradores, para Benzo[4,5]cantin-6-ona.	8
<b>Esquema 8-</b> Rota sintética proposta por Gollner e Ioannidou.	8
<b>Esquema 9a-</b> Proposta para a introdução dos grupos arilidenocarboidrazida e alquilcarboxamida na posição-2 das cantin-6-onas.	10
<b>Esquema 9b-</b> Proposta para a introdução dos grupos arilidenocarboidrazida e alquilcarboxamida na posição-2 das benzo[4,5]cantin-6-onas.	10
<b>Esquema 10-</b> Rota sintética para a 2-carbometóxi-cantin-6-ona (2s)	11
<b>Esquema 11-</b> Rota sintética para a obtenção do éster (33)	12
<b>Esquema 12-</b> Proposta mecanística para a formação do intermediário 35.	12
<b>Esquema 13 -</b> Rota sintética para a 2-carbometóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona (3a).	15
<b>Esquema 14-</b> Rota sintética de <i>N</i> -arilideno-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboidrazida (40 a-f).	18
<b>Esquema 15-</b> Proposta mecanística para a formação das <i>N</i> -arilideno-benzo[4,5]cantin-6-ona 2- carboidrazida (40 a-f).	19
<b>Esquema 16-</b> Mecanismo proposto para a fragmentação de 40e no espectro de massas. <b>Rota a)</b> fragmento m/z 270; <b>Rota b)</b> fragmento m/z 313; <b>Rota c)</b> fragmento m/z 146	22
<b>Esquema 17-</b> Rota sintética para obtenção das <i>N</i> - alquil-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboxamidas (43 a-g).	23
<b>Esquema 18-</b> Mecanismo proposto para a fragmentação de 43e no espectro de massas. <b>Rota a)</b> fragmento m/z 339; <b>Rota b)</b> fragmento m/z 297; <b>Rota c)</b> fragmento m/z 269; <b>Rota d)</b> fragmento m/z 241.	26

## ÍNDICE DOS ANEXOS

<b>ANEXO 1: Espectros 1- Amida 32</b>	<b>47</b>
<b>ANEXO 2: Espectros 2- Éster 33</b>	<b>50</b>
<b>ANEXO 3: Espectros 3- 1-carboxietil-3-carbometoxi-3,4-diidro-β-carbolina (36)</b>	<b>53</b>
<b>ANEXO 4: Espectros 4- Amida 37</b>	<b>56</b>
<b>ANEXO 5: Espectros 5- 2- carbometóxibenzo[4,5]cantin-6-ona (3a)</b>	<b>59</b>
<b>ANEXO 6: Espectros 6-benzo [4,5] cantin-6-ona-2-carboidrazida (39)</b>	<b>62</b>
<b>ANEXO 7: Espectros 7- N-benzilidenobenzo [4,5] cantin-6-ona-2-carboidrazida (40a)</b>	<b>64</b>
<b>ANEXO 8: Espectros 8- N-(8'-metoxibenzilideno)- benzo [4,5] cantin-6-ona-2-carboidrazida (40b)</b>	<b>65</b>
<b>ANEXO 9: Espectros 9- N-(10'-clorobenzilideno)- benzo- [4,5] cantin-6-ona-2-carboidrazida (40c)</b>	<b>70</b>
<b>ANEXO 10: Espectros 10-N-(8'-fluorbenzilideno)-[4,5]benzocantin-6-ona- 2-carboidrazida (40d)</b>	<b>74</b>
<b>ANEXO 11: Espectros 11-N-(8'-dimetilaminobenzilideno)-benzo [4,5] cantin-6-ona 2-carboidrazida (40e)</b>	<b>77</b>
<b>ANEXO 12: Espectros 12-N-tiofenilideno-benzo [4,5] cantin-6-ona-2-carboidrazida (40f)</b>	<b>80</b>
<b>ANEXO 13: Espectros 13-2-carbohidroxi-benzo [4,5] cantin-6-ona (41)</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO 14: Espectros 14- N-isopropil- benzo [4,5] cantin-6-ona-2-carboxamida (43a)</b>	<b>88</b>
<b>ANEXO 15: Espectros 15-N-butil-benzo [4,5] cantin-6-ona-2-carboxamida (43b)</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO 16: Espectros 16- N-metilpiperazil -benzo [4,5] cantin-6-ona-2-carboxamida (43c)</b>	<b>94</b>
<b>ANEXO 17: Espectros 17-N-pirrolidil -benzo [4,5] cantin-6-ona -2-carboxamida (43d)</b>	<b>97</b>
<b>ANEXO 18: Espectros 18- N-morfolil -benzo-[4,5] cantin-6-ona- 2-carboxamida (43e)</b>	<b>100</b>
<b>ANEXO 19: Espectros 19- N-cicloexil- benzo [4,5] cantin-6-ona-2-carboxamida (43f)</b>	<b>103</b>
<b>ANEXO 20: Espectros 20- N-benzil-benzo [4,5] cantin-6-ona-2- carboxamida (43g)</b>	<b>106</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

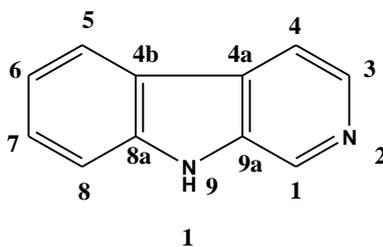
<b>Bn</b>	benzila
<b>CCDA</b>	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
<b>DCC</b>	Dicicloexilcarbodiimida
<i>d</i>	Dupleto
<i>dd</i>	Duplo Dupleto
<i>ddd</i>	Duplo Duplo Dupleto
<b>DABCO</b>	1,4-diazabicyclo [2,2,2] octano
<b>DBU</b>	1,8-diazabicyclo[5,4,0]undec-7-eno
<b>Decomp.</b>	Decomposição
<b>DEPT</b>	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
<b>DMF</b>	Dimetilformamida
<b>DMSO</b>	Dimetilsulfóxido
<b>DMAP</b>	4-( <i>N,N</i> -dimetilamino)piridina
<b>DMEAD</b>	<i>N, N'</i> -dimetiletilenodiamina
<b>DIC</b>	<i>N,N'</i> -diisopropilcarbodiimida
<i>dt</i>	Dupleto de Tripleto
<b>EC<sub>50</sub></b>	Concentração efetiva que causa a inibição de 50% do crescimento celular
<b>EM</b>	Espectrometria de massas
<b>HSV-1</b>	<i>Herpes simplex 1</i>
<b>HMQC</b>	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
<b>HSQC</b>	Heteronuclear Single Quantum Coherence
<b>Hz</b>	Hertz
<b>IV</b>	Infravermelho
<b>IC<sub>50</sub></b>	Concentração do fármaco que causa a inibição de 50% do crescimento celular
<i>J</i>	Constante de acoplamento
<i>m</i>	Multiplete
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
<b>MHz</b>	Megahertz
<b>MIC</b>	concentração mínima inibitória
<b>MM</b>	Massa Molecular
<b>mmol</b>	Milimol
<b>ppm</b>	Partes Por Milhão
<b>PV</b>	poliovirus
<i>q</i>	Quarteto
<i>Quint.</i>	Quinteto
<b>Rend.</b>	Rendimento
<b>RMN</b>	Ressonância Magnética Nuclear
<b>RMN <sup>13</sup>C</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
<b>RMN <sup>1</sup>H</b>	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
<i>s</i>	Simpleto
<b>SFB</b>	Soro Fetal Bovino
<b>SET</b>	single electron transfer
<i>sl</i>	Simpleto Largo
<i>sext.</i>	Sexteto

<i>t</i>	Tripleto
<i>td</i>	Tripleto de Dupleto
<b>TFA</b>	Ácido Trifluoroacético
<b>THF</b>	Tetrahidrofurano
<b>TMS</b>	Tetrametilsilano
<b>UV</b>	Ultravioleta
$\mu\text{M}$	MicroMolar
$\delta$	Deslocamento Químico
$\delta_{\text{H}}$	Deslocamento Químico de Hidrogênio
$\delta_{\text{C}}$	Deslocamento Químico de Carbono-13

# 1. INTRODUÇÃO

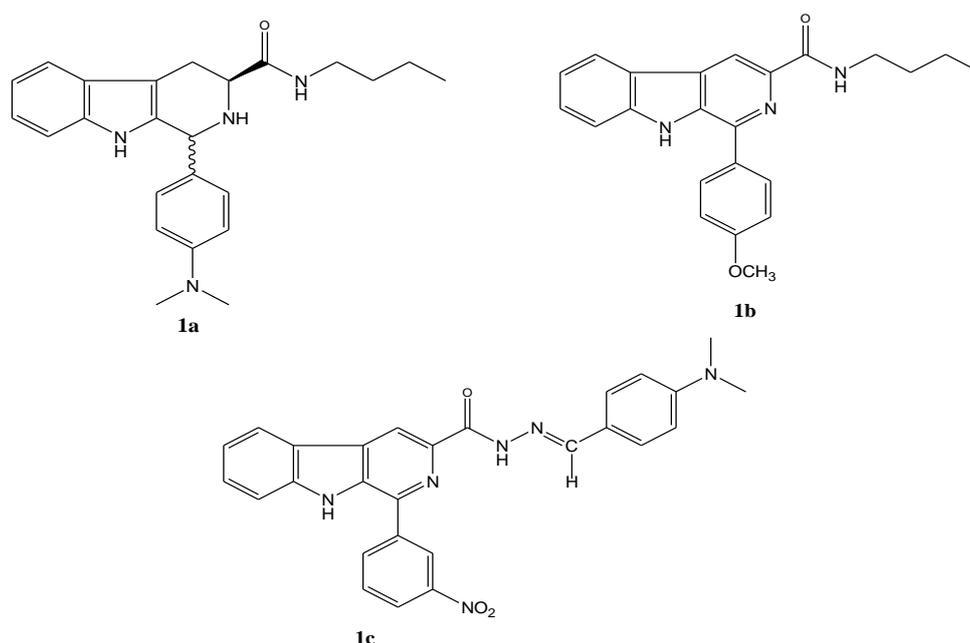
## 1.1. Compostos $\beta$ -carbolínicos: breve revisão

O núcleo  $\beta$ -carbolínico (**1**) tem sido alvo de interesses em pesquisas em todo o mundo, uma vez que compostos contendo este núcleo, sejam eles na forma natural ou sintética, apresentam importantes atividades farmacológicas e biológicas, tais como antimicrobiana<sup>1,2</sup>, antiviral<sup>3-5</sup>, antitripanossômica<sup>6-8</sup>, antileishmania<sup>8</sup>, dentre outras atividades. Atualmente, o grande foco destes compostos é a atividade antitumoral, onde apresentam bons resultados frente a diferentes células tumorais<sup>9-15</sup>. Segundo dados observados na literatura, dependendo dos substituintes nas posições -1, -2, -3 e/ou -9 estes podem atuar reduzindo a toxicidade do núcleo e também torná-los mais ativos<sup>14,16</sup>.



Devido à importância desta classe de alcalóides, nosso grupo de pesquisa vem trabalhando com a síntese de compostos tetraidro- $\beta$ -carbolínicos e  $\beta$ -carbolínicos 1,3-dissubstituídos, com resultados promissores em relação às atividades antitumoral<sup>11, 15, 17,18</sup>, antiviral<sup>4</sup>, tripanocida<sup>19</sup> e leishmanicida<sup>8, 19</sup>. Compostos com os grupos *N*-alquilcarboxamida e benzilidenocarboidrazida na posição-3 foram sintetizados e apresentaram um alto potencial biológico<sup>17, 19</sup>. A série das tetraidro- $\beta$ -carbolicinas *N*-alquilcarboxamidas foram ativas frente *Trypanosoma cruzi*, com destaque ao composto contendo o grupo *p*-dimetilaminofenil na posição 1 e *N*-butilcarboxamida na posição 3 (**1a**), que apresentou concentração efetiva (EC<sub>50</sub>) de 20,2±3,5  $\mu$ M, valor menor que o padrão utilizado benzimidazol 26,1  $\mu$ M<sup>19</sup>. Outros derivados  $\beta$ -carbolínico-*N*-alquilcarboxamidas, apresentaram valores de IC<sub>50</sub> contra *L. amazonensis* e *T. cruzi* na faixa de 0,25-17,5  $\mu$ M e 3,22-55,6  $\mu$ M, sendo o mais ativo da série, o composto contendo na posição-1 o grupo 4'-metoxifenil e na posição-3 o grupo *N*-butilcarboxamida (**1b**) com valores de IC<sub>50</sub> 0,25  $\mu$ M e 3,22  $\mu$ M, respectivamente<sup>8</sup>.

Os derivados  $\beta$ -carbolínicos 1-fenilsubstituídos contendo na posição-3 o grupo benzilidenocarbohidrazida, apresentaram uma boa atividade antiviral frente ao poliovírus (PV) e ao vírus *Herpes simplex* 1 (HSV-1), com valores de  $EC_{50}$  na faixa de 0,87-2,67  $\mu$ M e 0,47-86,5 $\mu$ M, respectivamente <sup>4</sup>. Estes compostos apresentaram também potente atividade antitumoral, em sua maioria com valores de  $IC_{50}$  menores que 10  $\mu$ M, com destaque para o derivado contendo na posição-1 o grupo 3-nitrofenil e na posição-3 o grupo 4-dimetilaminobenzilidenocarbohidrazida (**1c**) <sup>17</sup>.



## 1.2. Atividade farmacológica de compostos contendo o núcleo 6-cantionona

As cantiononas (**2**) e benzocantiononas (**3**) são caracterizadas como uma subclasse de alcalóides  $\beta$ -carbolínicos contendo o anel **D** adicional (**Figura 1**).

Compostos desta classe foram isolados pela primeira vez em 1952 da espécie *Pentaceras australis* e atualmente mais de quarenta membros tem sido relatados, sendo encontrado principalmente nas famílias *Rutaceae* e *Simaroubaceae*<sup>20</sup>. Este núcleo tem importantes atividades farmacológicas, onde na maioria dos relatos, nota-se que os trabalhos publicados com dados farmacológicos, referem-se a compostos isolados de produtos naturais, existindo poucos trabalhos relativos à síntese e estudos de relação estrutura-atividade desta classe de compostos.

A 6-cantionona (**2a**) e a 8-hidróxi-cantion-6-ona (**2b**), isoladas da planta *Allium neopolitanium* por O'Donnell e Gibbons<sup>21</sup>, demonstraram atividade antibacteriana com

concentração mínima inibitória (MIC) na faixa de 8-32 µg/mL e 8-64 µg/mL, frente às espécies *Mycobacterium* e *Staphylococcus aureus*, respectivamente. A 6-cantinona (**2a**), na forma de *N*-óxido (**2c**), e a benzo[4,5]cantin-6-ona (**3a**) foram ativos frente a diferentes tipos de *Mycobacterium*, tais como *Mycobacterium tuberculosis* e *M. bovis*. Estes compostos foram patenteados como medicamentos para o tratamento de diferentes tipos de tuberculose, especialmente a tuberculose respiratória, e da hanseníase<sup>22</sup>.

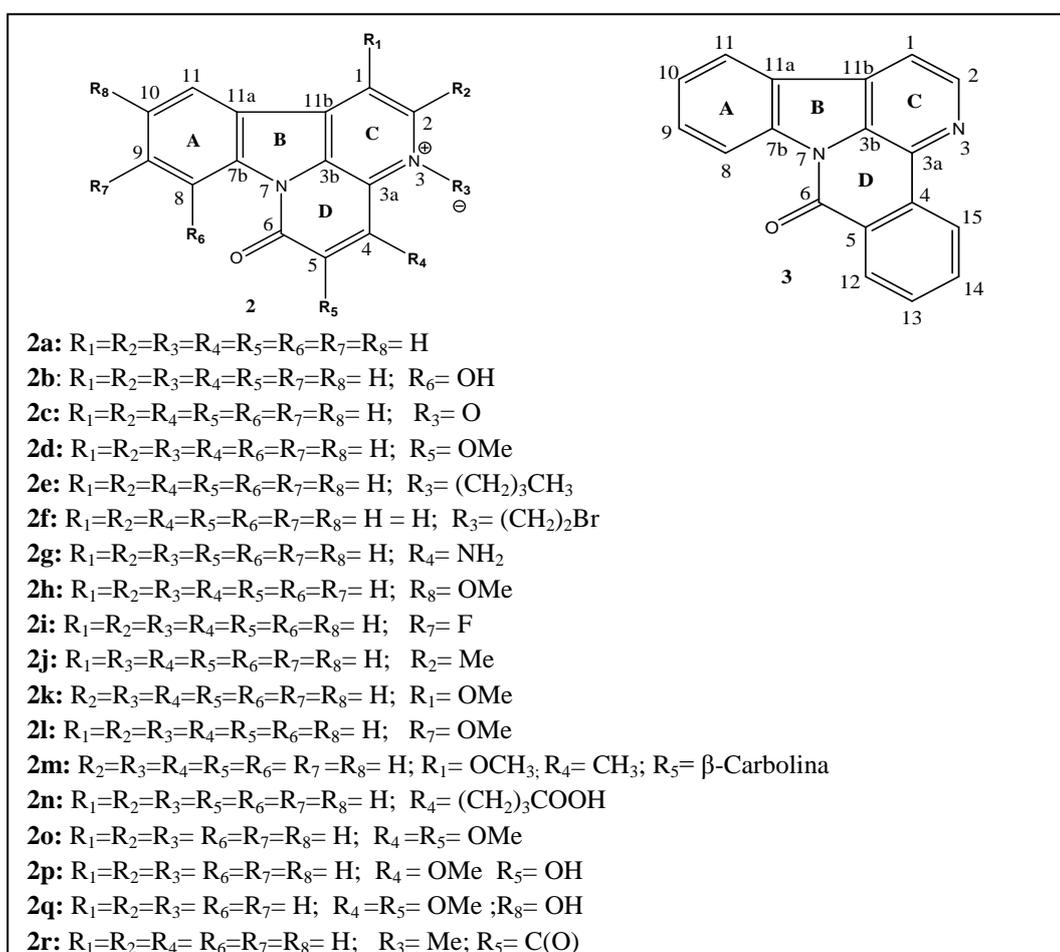
Os derivados 6-cantinona (**2a**), *N*-óxido-cantin-6-ona (**2c**), 5-metoxi-cantin-6-ona (**2d**), isolados da planta *Zanthoxylum chiloperone*, mostraram resultados promissores frente ao parasita *Trypanosoma cruzi*, onde foi avaliada a atividade *in vivo* deste, e apresentaram baixa toxicidade e uma importante atividade tripanocida na infecção aguda ou crônica. Segundo a literatura, esses alcalóides naturais podem apresentar vantagens em relação à quimioterapia atual no tratamento da doença de Chagas<sup>23</sup>. Recentemente, Ferreira e colaboradores avaliaram a atividade *in vivo* frente ao *T. cruzi*, dos extratos etanólicos do caule, raízes e folhas, da mesma espécie de planta, os quais apresentaram estes mesmos compostos como principais metabólitos secundários. Os estudos demonstraram a eficácia do extrato das folhas de *Zanthoxylum chiloperone* na redução de parasitas de *Trypanosoma cruzi* em uma concentração cinco vezes menor (10mg/kg) que a do medicamento benzimidazol (50mg/kg). Também foi avaliada a atividade mutagênica e citotóxica da 6-cantinona, não sendo observado nenhum efeito mutagênico significativo<sup>24</sup>.

Soriano-Agatón e colaboradores sintetizaram e avaliaram a atividade antifúngica dos derivados da 6-cantinona (**2a**, **2c-j**) frente a diversos fungos. Dentre os compostos testados, a 6-cantinona (**2a**) foi a mais ativa, apresentando concentração mínima inibitória (MIC) igual a 7,1 e 14,2 µM/L frente à *Cryptococcus neoformans* e *Saccharomyces cerevisiae*, respectivamente<sup>20</sup>.

Derivados das cantinonas também apresentam importante atividade antitumoral. A 1-metoxi-cantin-6-ona (**2k**) isolada da planta *Ailanthus altissima* foi avaliada frente às células tumorais de leucemia (JURKAT), carcinoma tireóide (ARO e NPA) e carcinoma hepático celular (HUH-7) com atividade de 10 a 40 µM/L<sup>25</sup>. A 6-cantinona (**2a**) e a 9-metoxicantin-6-ona (**2l**), estas isoladas das raízes da espécie *Eurycoma longifolia*, apresentaram significativa citotoxicidade contra células tumorais do pulmão humano (A-549) e de mama humano (MCF-7)<sup>26</sup>.

A quassidina E (**2m**), que contém uma unidade de  $\beta$ -carbolina e 6-cantinona ligados por uma ligação carbono-carbono na posição-5 do núcleo cantinona, e o ácido 4-butárico-cantin-6-ona (**2n**), isolados da espécie *Picrasma quassioides*, apresentaram potente inibição frente às citocinas inflamatórias: óxido nítrico (NO), necrose tumoral fator  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina-6 (IL-6), com valores de IC<sub>50</sub> inferiores ao controle positivo utilizado, a hidrocortisona<sup>27</sup>.

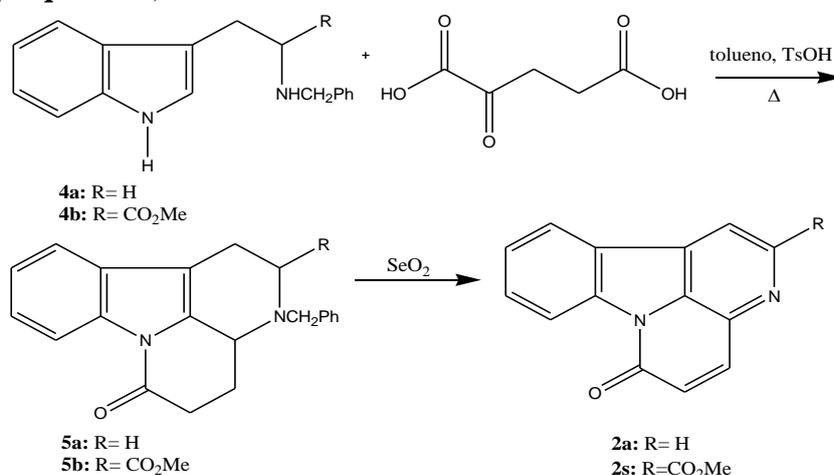
No estudo realizado por Jiang e Zhou com a mesma espécie de planta, foram isolados os derivados 8-hidroxycantin-6-ona (**2b**), 4,5-dimetoxicantin-6-ona (**2o**), 5-hidroxi-4-metoxicantin-6-ona (**2p**), 4,5-dimetoxi-10-hidroxycantin-6-ona (**2q**) e 3-metilcantin-5,6-diona (**2r**). Estes compostos apresentaram significativa atividade citotóxica frente às células de carcinoma nasofaríngea humana (CNE2) e carcinoma de fígado humano (Bel-7402), tendo maior destaque para linhagem de célula CNE2<sup>28</sup>.



**Figura 1-** Estruturas dos derivados cantin-6-ona e benzo[4,5]cantin-6-ona avaliados biologicamente

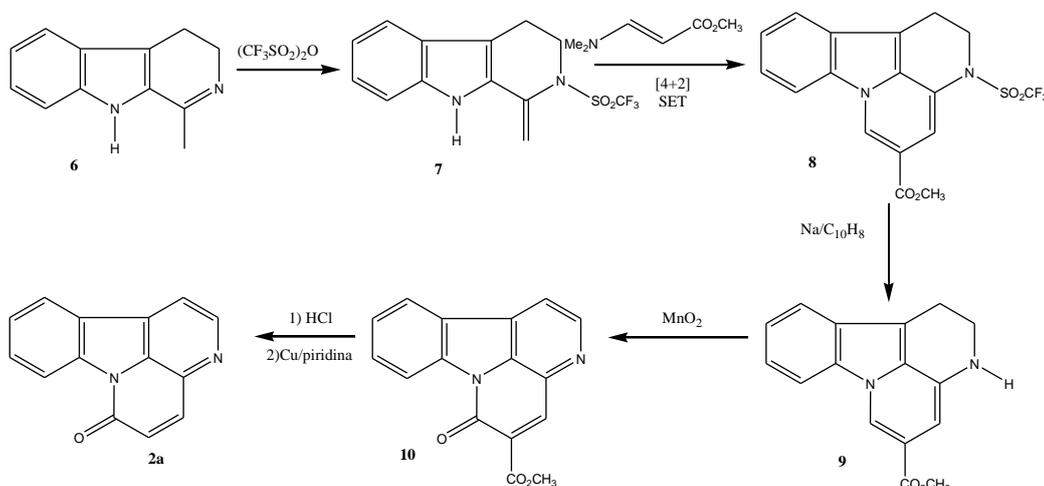
### 1.3. Metodologias de sínteses para o núcleo 6-cantinona

Uma das primeiras sínteses do núcleo 6-cantinona (**2**) relatadas na literatura foi descrita por Guzman e colaboradores em 1984, utilizando a ciclização de Pictet-Spengler da triptamina (**4a**) ou metil éster triptofano (**4b**), *N*-protegido (*N*-Bn), com o ácido  $\alpha$ -cetoglútarico, para a formação dos intermediários **5a** e **5b** seguido de oxidação com óxido de selênio (**Esquema 1**)<sup>29</sup>.



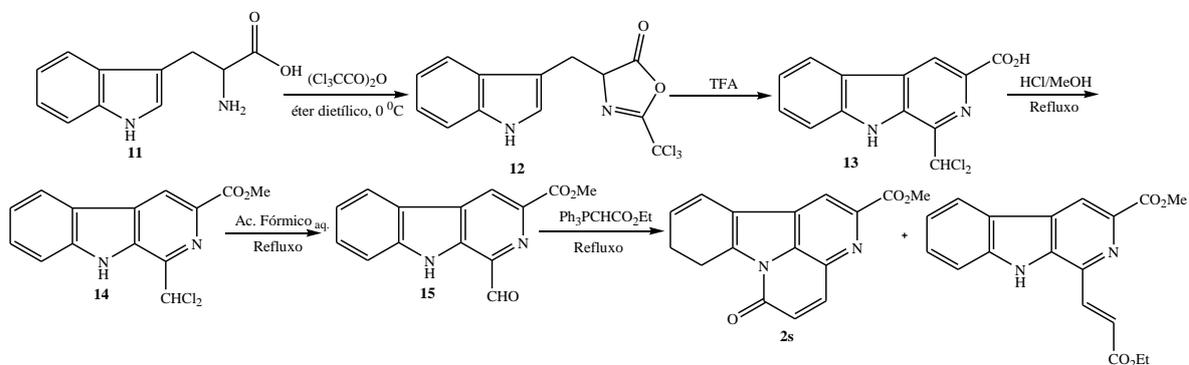
**Esquema 1-** Rota sintética proposta por Guzman e colaboradores.

Röbler e colaboradores utilizaram, para construção do núcleo, uma reação de cicloadição do tipo [4 + 2], do derivado vinílico (**7**) da 1-metil-3,4-diidro- $\beta$ -carbolina (**6**) com o metil *N,N*-dimetilaminoacrilato. O grupo trifil do intermediário (**8**) é submetido a uma clivagem redutiva, obtendo-se a amina secundária (**9**). A oxidação de **9** com óxido de manganês, seguido da hidrólise do grupo éster e de uma descarboxilação, fornece a 6-cantinona (**2a**)<sup>30</sup> (**Esquema 2**).



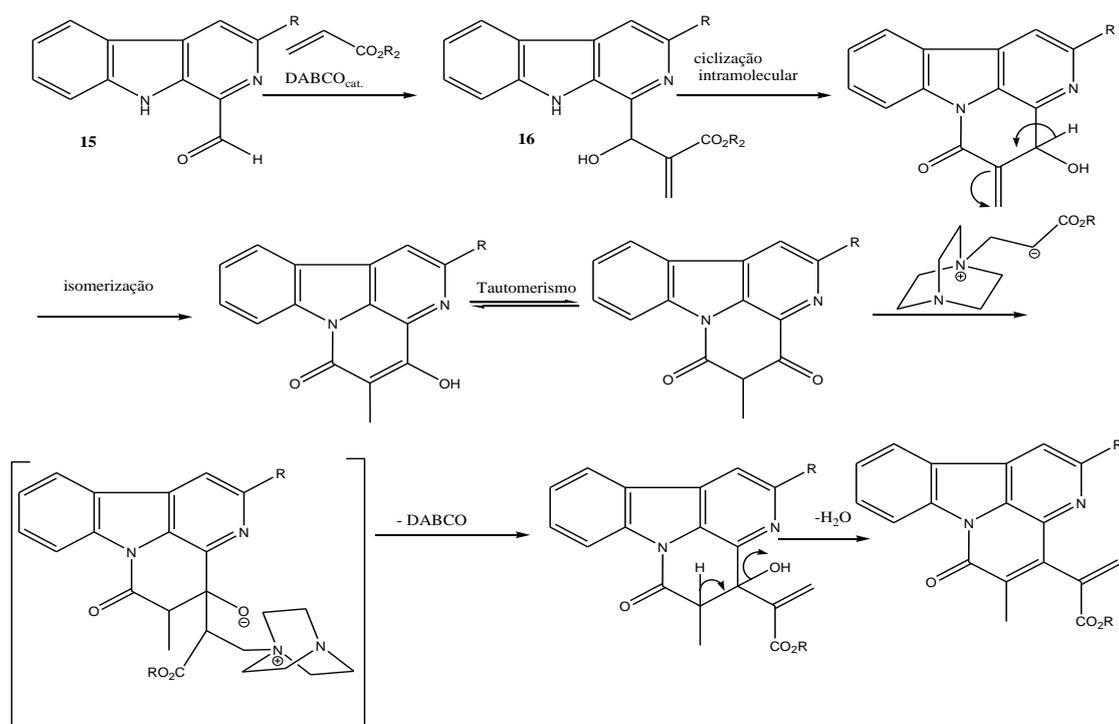
**Esquema 2-** Rota sintética proposta por Röbler e colaboradores.

Condie<sup>31</sup> utilizou como intermediário uma  $\beta$ -carbolina contendo o grupo 1-diclorometil (**13**), obtida pela ciclização de Pictet-Spengler modificada da oxazolona (**12**) derivada da reação do triptofano (**11**) com anidrido tricloroacético. A etapa chave para obtenção do núcleo 6-cantinona (**2**) consistiu na ciclização intramolecular da 1-formil- $\beta$ -carbolina (**15**) com o reagente de Wittig (**Esquema 3**).



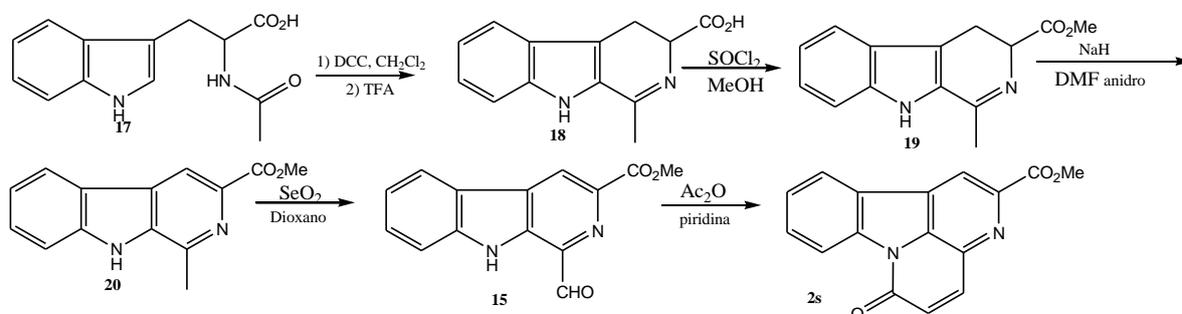
**Esquema 3-** Rota sintética proposta por Condie e colaboradores.

Utilizando também a 1-formil- $\beta$ -carbolina (**15**), Singh<sup>32</sup> obteve o núcleo 6-cantinona (**2**) através da reação Baylis–Hillman de **15** com acrilatos em *one-pot*, envolvendo um processo de ciclização em cascata do intermediário **16** (**Esquema 4**).



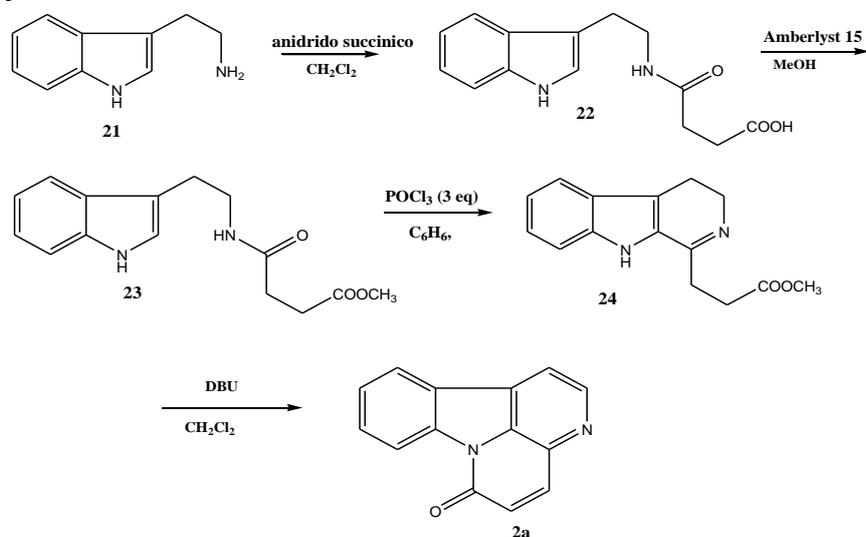
**Esquema 4-** Rota sintética proposta por Singh e colaboradores.

Brahmbhatt e colaboradores utilizaram a ciclização de Bischler–Napieralski modificada do *N*-acil-triptofano (**17**) com dicicloexilcarbodiimida (DCC), para a formação da 1-metil-3,4-didro- $\beta$ -carbolina (**18**). A aromatização do anel C do intermediário **18** seguida da oxidação do grupo metil da 1-metil- $\beta$ -carbolina (**19**), obteve-se o intermediário chave 1-formil- $\beta$ -carbolina (**15**), que foi submetido à reação de Perkin fornecendo o núcleo 6-cantinona (**2**)(Esquema 5)<sup>33</sup>.

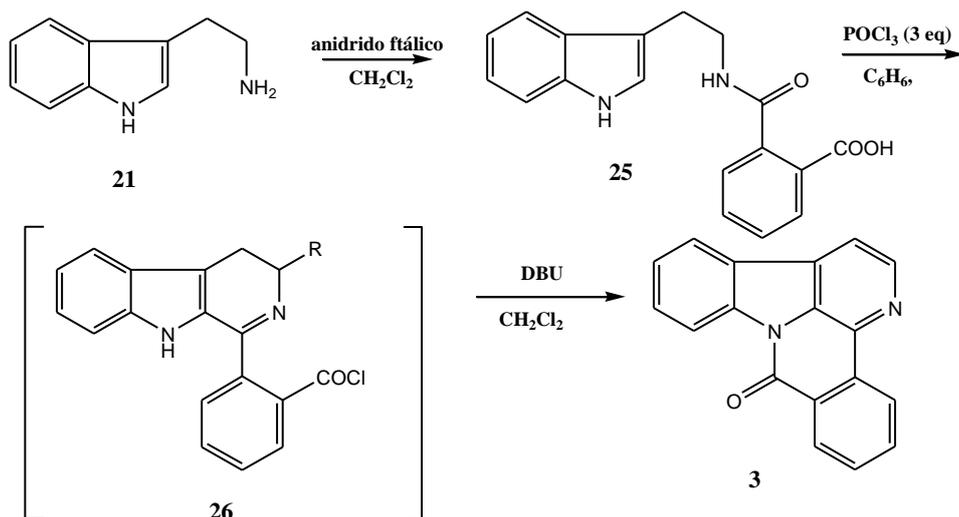


**Esquema 5-** Rota sintética proposta por Brahmbhatt e colaboradores.

Soriano-Agatón e colaboradores<sup>20</sup> utilizaram a condensação da triptamina (**21**) com anidrido succínico (Esquema 6) ou ftálico (Esquema 7), o que forneceu as correspondentes amidas (**22** e **25**) como intermediários para a preparação das 6-cantinona (**2**) e benzocantin-6-ona (**3**), respectivamente. A ciclização de Bischler–Napieralski destes intermediários, seguido de uma ciclização intramolecular das correspondentes  $\beta$ -carbolinas formadas (**24** e **26**), com 1,8-diazobicyclo[5,4,0]undec-7-eno (DBU) levou à obtenção dos núcleos desejados.

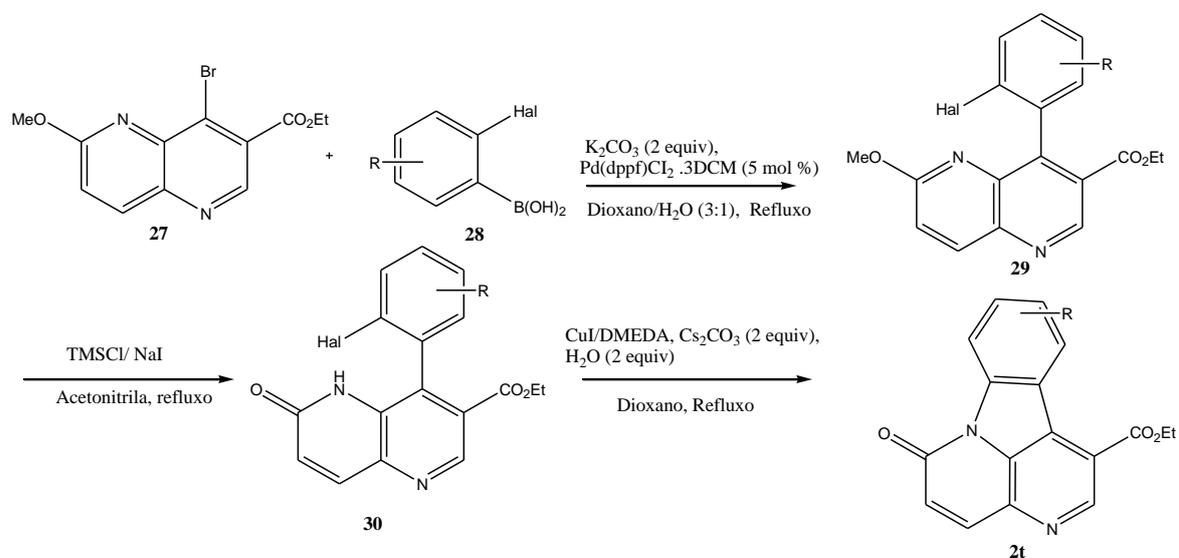


**Esquema 6-** Rota sintética proposta por Soriano-Agatón e colaboradores, para 6-Cantinona.



**Esquema 7-** Rota sintética proposta por Soriano-Agatón e colaboradores, para Benzo[4,5]cadin-6-ona.

Mais recentemente Ioannidou e colaboradores descreveram a síntese da 1-carbometoxi-cadin-6-ona (**2t**) e derivados, a partir da reação de 5-naftiridina-3-carboxilato (**27**) com ácidos 2-haloarilborônicos (**28**), em três etapas usando o acoplamento de Suzuki-Miyaura catalisada por paládio (**Esquema 8**)<sup>34</sup>.



**Esquema 8-** Rota sintética proposta por Gollner e Ioannidou.

## 2. OBJETIVOS

### ✓ Geral:

- Síntese, avaliação da atividade biológica e estudos de relação estrutura-atividade de novos derivados 6-cantinona e benzo[4,5]cantin-6-ona com diferentes substituintes na posição-2.

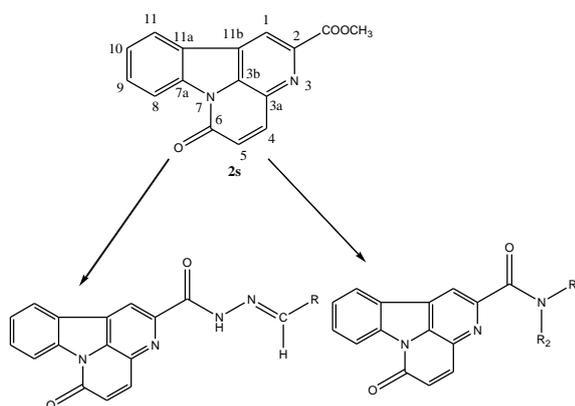
### ✓ Específico

- Preparar e caracterizar uma série de 6-cantinonas contendo na posição-2 os grupos arilideno-carboidrazida e *N*-alquilcarboxamida;
- Preparar e caracterizar uma série de benzo[4,5]cantin-6-onas contendo na posição - 2 os grupos arilideno-carboidrazida e *N*-alquilcarboxamida;
- Realizar ensaios biológicos para avaliar a atividade antitumoral, antileishmania e antitripanossômica dos compostos sintetizados.

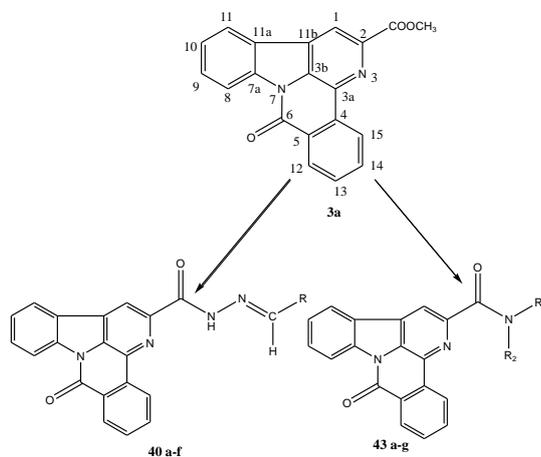
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 3.1. Síntese das 2-carbometóxi-cantin-6-ona (2s) e 2-carbometóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona (3a)

A preparação dos derivados *N*-arilideno-cantin-6-ona-2-carboidrazidas, *N*-alquil-cantin-6-ona-2-carboxamidas, *N*-arilideno-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboidrazidas (**40 a-f**) e *N*-alquil-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboxamidas (**43 a-g**) propostos em nosso trabalho, foi visualizada a partir da transformação de um grupo carbometóxi a ser introduzido no C-2 dos núcleos das cantinonas **2s** e **3a**, Esquemas 9a e 9b.



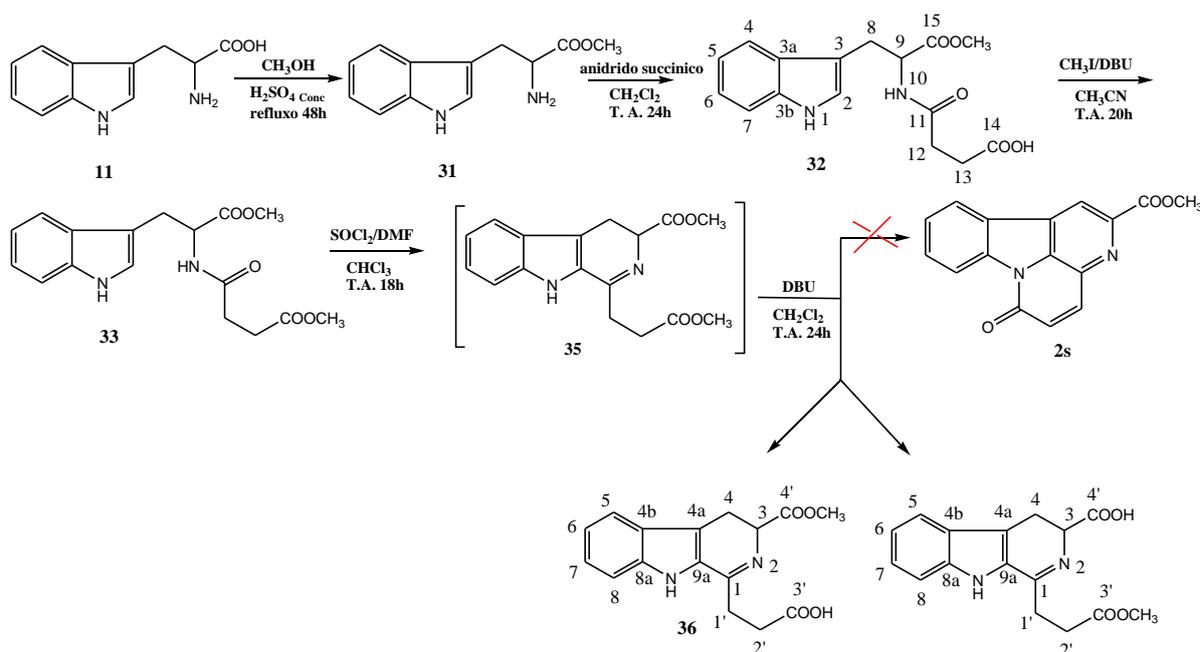
**Esquema 9a-** Proposta para a introdução dos grupos arilidenocarbohidrazida e alquilcarboxamida na posição-2 das cantin-6-onas.



**Esquema 9b-** Proposta para a introdução dos grupos arilidenocarbohidrazida e alquilcarboxamida na posição-2 das benzo[4,5]cantin-6-onas.

A síntese inicialmente proposta para a obtenção do esqueleto básico das cantin-6-onas (**2**) e benzo[4,5]cantin-6-onas (**3**) contendo um grupo carbometóxi no C-2 foi baseada na rota descrita por Soriano-Agatón e colaboradores, empregando-se como material de partida o *L*-triptofano comercial (**11**), ao invés da triptamina (**21**) utilizada na literatura (**Esquema 6 e 7**)<sup>20</sup>.

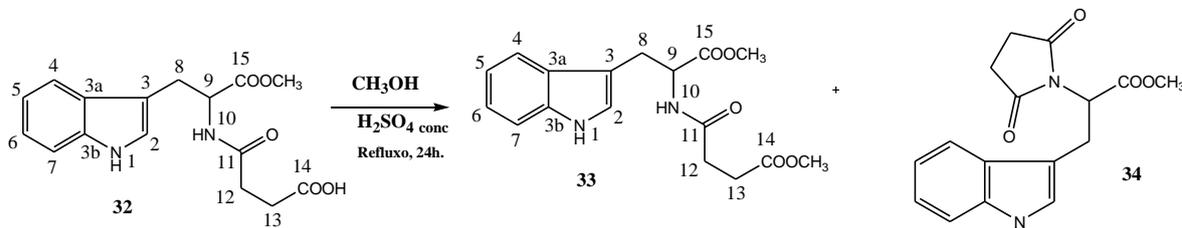
Iniciou-se o trabalho pela síntese das 2-carbometóxi-cantin-6-ona (**2s**), com algumas modificações nas condições reacionais descritas pela literatura, conforme apresentado no **Esquema 10**.



**Esquema 10-** Rota sintética para a 2-carbometóxi-cantin-6-ona (**2s**)

O *L*-triptofano comercial (**11**) foi esterificado utilizando-se metanol e catálise ácida. O éster (**31**) obtido foi submetido à reação de adição nucleofílica com anidrido succínico, fornecendo a amida (**32**). A formação deste intermediário foi evidenciada pelas bandas de absorção no espectro de IV em  $1728\text{ cm}^{-1}$ , referente à carbonila do grupo éster, uma banda alargada em  $1660\text{ cm}^{-1}$  referente às carbonilas do grupo carboxila e amida. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  observou-se a presença dos sinais em  $\delta_{\text{H}} 12,04$  e  $\delta_{\text{H}} 8,30$  referentes aos hidrogênios dos grupos carboxílico e amida, respectivamente. Os sinais dos hidrogênios metilênicos H-12 e H-13, em  $\delta_{\text{H}} 2,36$ , e um singlete em  $\delta_{\text{H}} 3,56$  referente aos hidrogênios da metoxila, confirmaram a obtenção da amida **32**. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  os sinais em  $\delta_{\text{C}} 172,4$  (COOH),  $171,1$  (CONH) e  $173,7$  (COOCH<sub>3</sub>) confirmaram a formação da mesma (**ANEXO 1**).

A etapa de esterificação de **32** foi inicialmente realizada utilizando-se metanol e catalise ácida, sob refluxo, sendo observada a formação de dois produtos. Após purificação e análise dos dados espectroscópicos dos produtos isolados, obteve-se o composto esterificado **33** e o derivado 3-carbometoxi-*N*-succinamida-triptofano (**34**), **Esquema 11**. Com o intuito de otimizar a síntese, variou-se o tempo e a temperatura reacional, mas ainda observou-se a formação da succinamida (**34**).

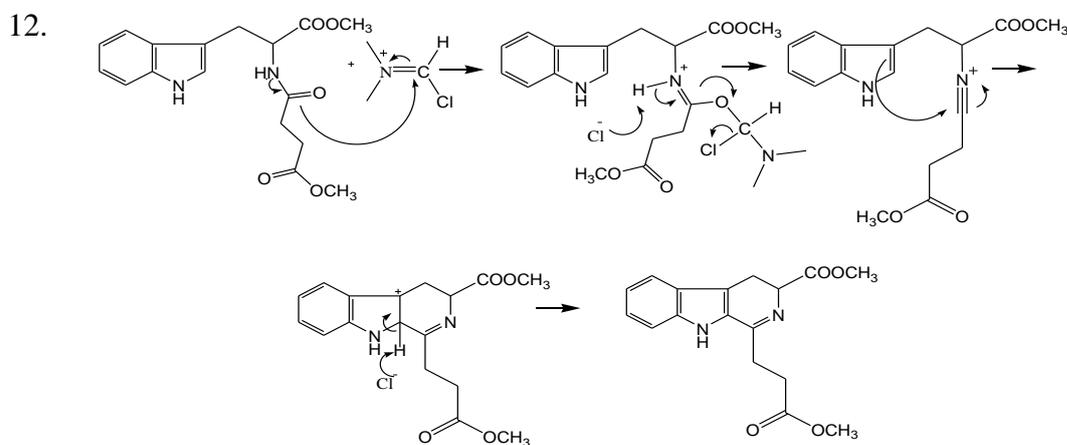


**Esquema 11-** Rota sintética para a obtenção do éster (**33**)

Alternativamente utilizou-se uma condição mais branda, empregando-se iodeto de metila e como base o DBU, o que forneceu o éster **33** como único produto (**Esquema 10**).

A formação do éster **33** foi evidenciada devido a presença de um sinal adicional de metoxila em  $\delta_H$  3,69 no espectro de RMN  $^1H$  e no espectro de  $^{13}C$  os sinais em  $\delta_c$  52,4 (OMe) e 173,6 (C=O do grupo éster). No espectro de IV foram observadas as bandas de absorção em 1749, 1714 e 1658  $cm^{-1}$ , referentes aos estiramentos da carbonila dos ésteres e do grupo amida. (**ANEXO 2**).

A próxima etapa, que é uma das etapas chave para obtenção do núcleo 2-carbometóxi-cantín-6-ona (**2s**), foi realizada pela ciclização de Bischler-Napieralski modificada do composto **33**, empregando-se o reagente de Vilsmeier ( $SOCl_2/DMF$ ), ao invés de  $POCl_3$ . A proposta mecanística para essa ciclização está apresentada no Esquema 12.



**Esquema 12-** Proposta mecanística para a formação do intermediário **35**.

O produto da ciclização de Bischler-Napieralski, sem purificação prévia, foi submetido à reação com DBU em diclorometano. Esperava-se uma ciclização no átomo de N da unidade indólica conforme apresentado por Soriano-Agatón e colaboradores<sup>20</sup>. No entanto, após várias tentativas não foi possível a ciclização, sendo observada a possível formação de 1-carboxietil-3-carbometoxi-3,4-diidro- $\beta$ -carbolina (**36**), resultante da ciclização de Bischler-Napieralski e hidrólise do éster no intermediário **35**. A formação do produto **36** foi confirmada devido à ausência do sinal do hidrogênio H-2 do núcleo indólico e a presença do hidrogênio indólico em  $\delta_H$  9,95 no espectro de RMN  $^1H$  (Figura 2a), e pelos sinais em  $\delta_c$  168,8, referente ao carbono imínico (C-1), e em  $\delta_c$  177,4 referentes às carbonilas do éster e da carboxila no espectro de RMN  $^{13}C$ / DEPT (Figura 2b) (ANEXO 3).

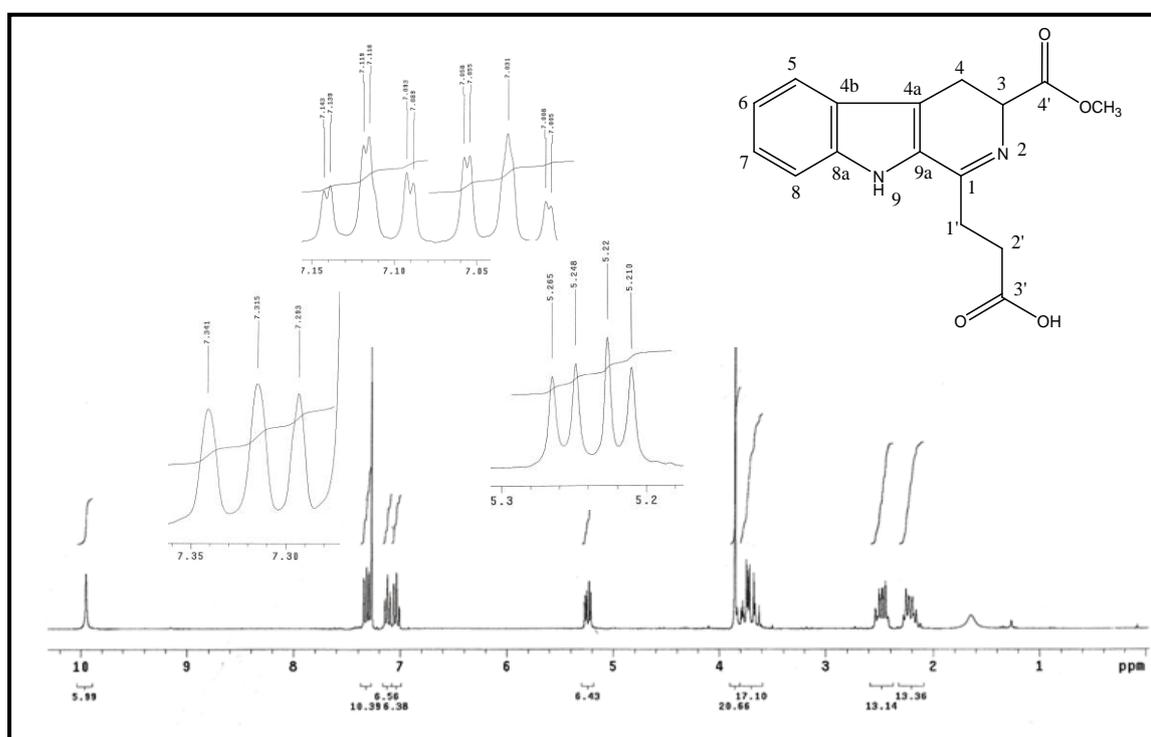
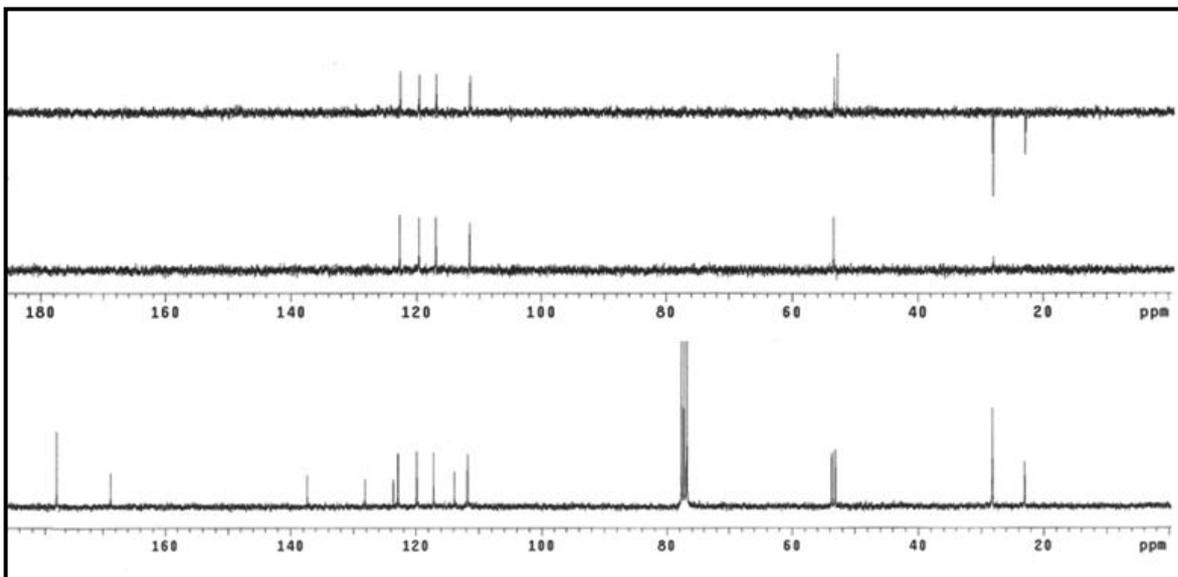


Figura 2a: Espectro de RMN  $^1H$  (300 MHz) do composto **36** em  $CDCl_3$ .

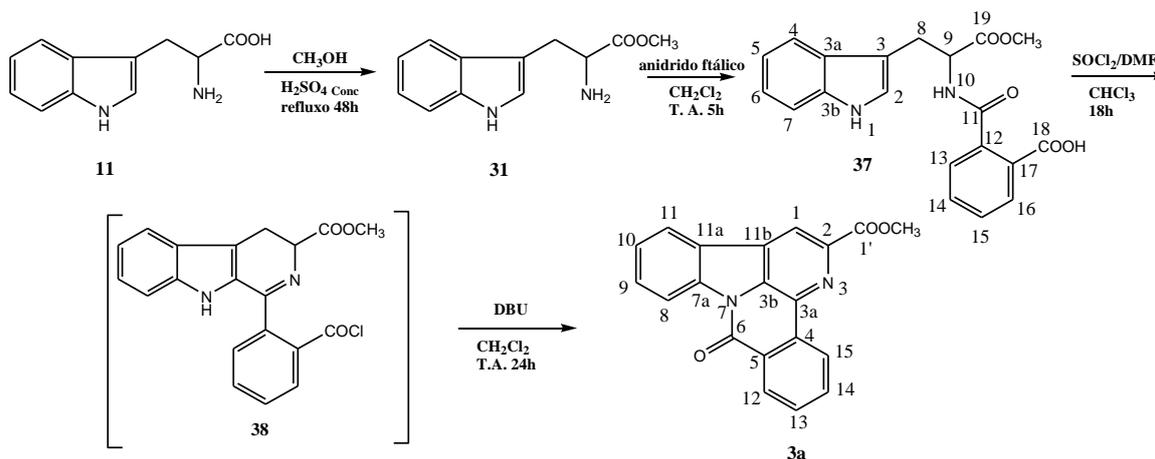


**Figura 2b:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (75,5MHz) do composto **36** em  $\text{CDCl}_3$

Com intuito de tornar o intermediário **36** mais reativo, optou-se em convertê-lo em seu cloreto de ácido, seguido então da adição de DBU para promover a ciclização intramolecular, porém também sem sucesso.

Devido às dificuldades encontradas na obtenção do núcleo cantin-6-ona, optou-se em trabalhar com o núcleo substituído na posição 4,5, as benzo[4,5]cantin-6-onas, mantendo a ideia inicial de substituições na posição -2.

Conforme citado anteriormente, a síntese da 2-carbometóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona (**3a**) teve como base a rota descrita por Soriano-Agatón e colaboradores<sup>20</sup>, utilizando como material de partida o aminoácido comercial *L*-triptofano (**11**), para posterior substituição na posição -2 (**Esquema 13**).

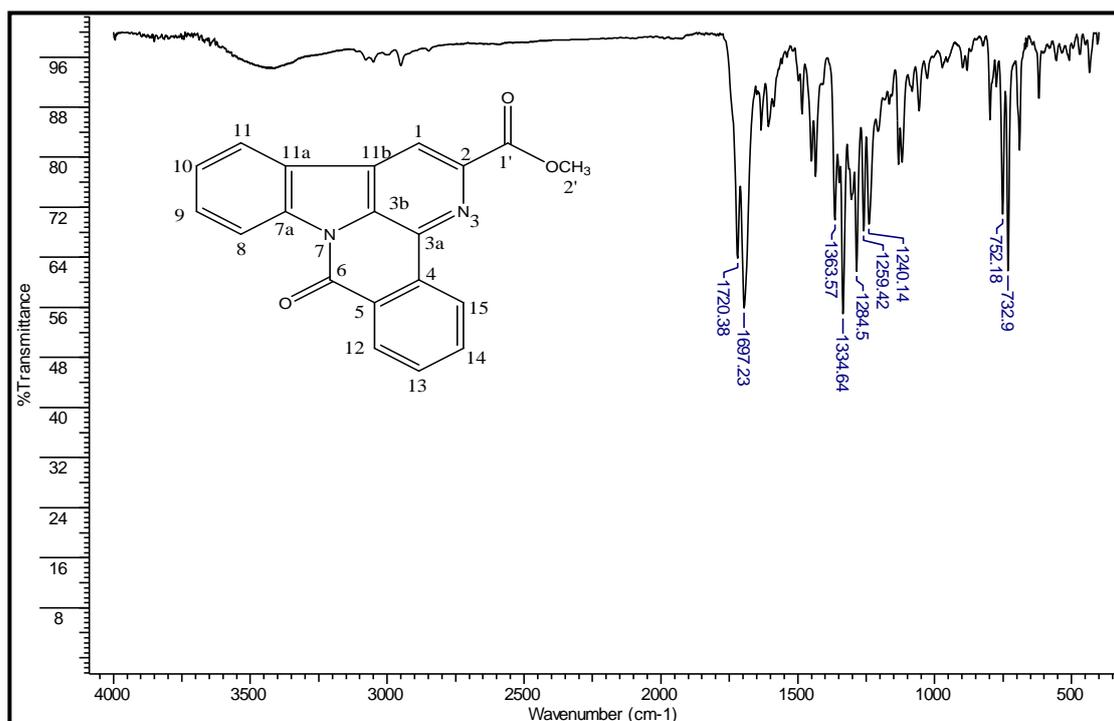


**Esquema 13** - Rota sintética para a 2-carbometóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona (**3a**).

O *L*-triptofano esterificado (**31**) foi submetido à reação de adição nucleofílica com anidrido ftálico, fornecendo o intermediário **37**, cuja formação foi evidenciada por dados espectroscópicos de IV e RMN. O espectro de IV apresentou bandas de absorção em  $1735\text{ cm}^{-1}$ ,  $1699\text{ cm}^{-1}$  e  $1649\text{ cm}^{-1}$ , referentes às carbonilas dos grupos éster, ácido carboxílico e amida, respectivamente. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  observou-se a presença dos sinais em  $\delta_{\text{H}}$  12,84 referente ao hidrogênio do grupo carboxílico, em  $\delta_{\text{H}}$  8,85 referente ao hidrogênio da amida, um singlete em  $\delta_{\text{H}}$  3,59 referente aos hidrogênios da metoxila. Observou-se também a presença de sinais adicionais para quatro hidrogênios na região de aromático, um multiplete em  $\delta_{\text{H}}$  7,49-7,58 referentes aos hidrogênios H-14 e H-15 e os dupletos em  $\delta_{\text{H}}$  7,35 e 7,75, referentes aos hidrogênios H-13 e H-16, respectivamente. Os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  168,0 (COOH); 168,3 (CONH) e 172,2 (COOCH<sub>3</sub>), no espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ / DEPT, também evidenciaram a formação de **37**. (ANEXO 4)

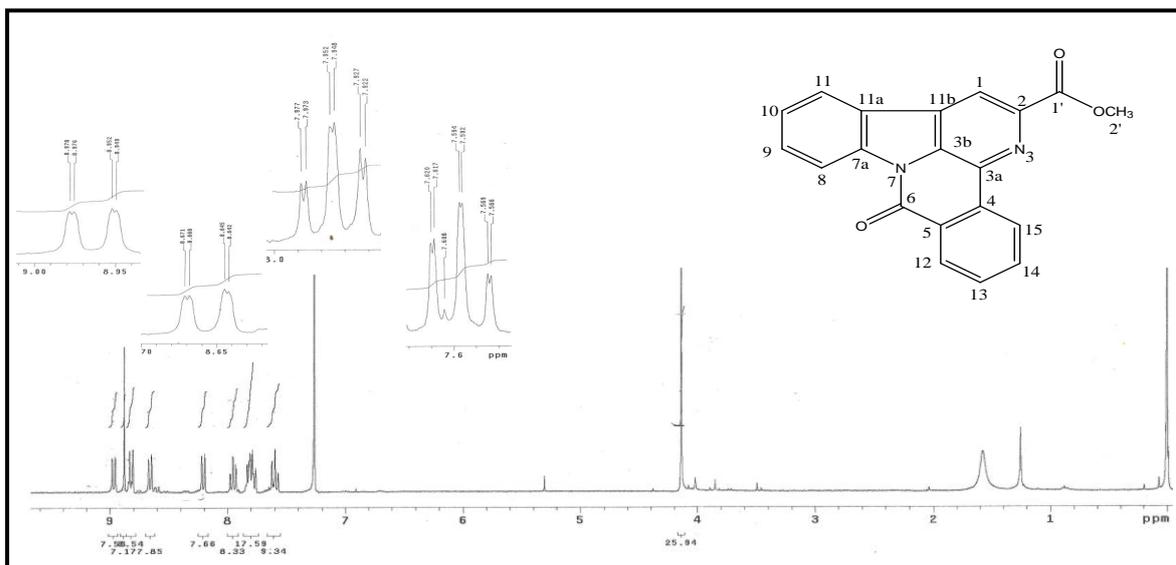
A obtenção do núcleo 2-carbometóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona (**3a**), foi realizada pela ciclização de Bischler-Napieralski da amida **37**, empregando-se o reagente de Vilsmeier (SOCl<sub>2</sub>/DMF), seguido da ciclização intramolecular com DBU (**Esquema 13**). Como descrito na literatura, a oxidação completa das ligações C-1/C-2 do sistema tetracíclico ocorre espontaneamente, provavelmente pelo contato com o ar.

A formação do núcleo da 2-carbometóxi-benzo[4,5]canti-6-ona (**3a**) foi evidenciada pela ausência da banda de absorção da carbonila do ácido carboxílico no espectro de IV e o deslocamento para comprimento de onda menor, da banda de absorção referente ao estiramento da carbonila do éster (de  $1735\text{ cm}^{-1}$  em **37** para  $1721\text{ cm}^{-1}$  em **3a**) indicando a presença de conjugação, além da ausência de bandas na região  $3000\text{ cm}^{-1}$  (OH e NH do indol), confirmando a ciclização intramolecular (**Figura 3a**) (ANEXO 5).

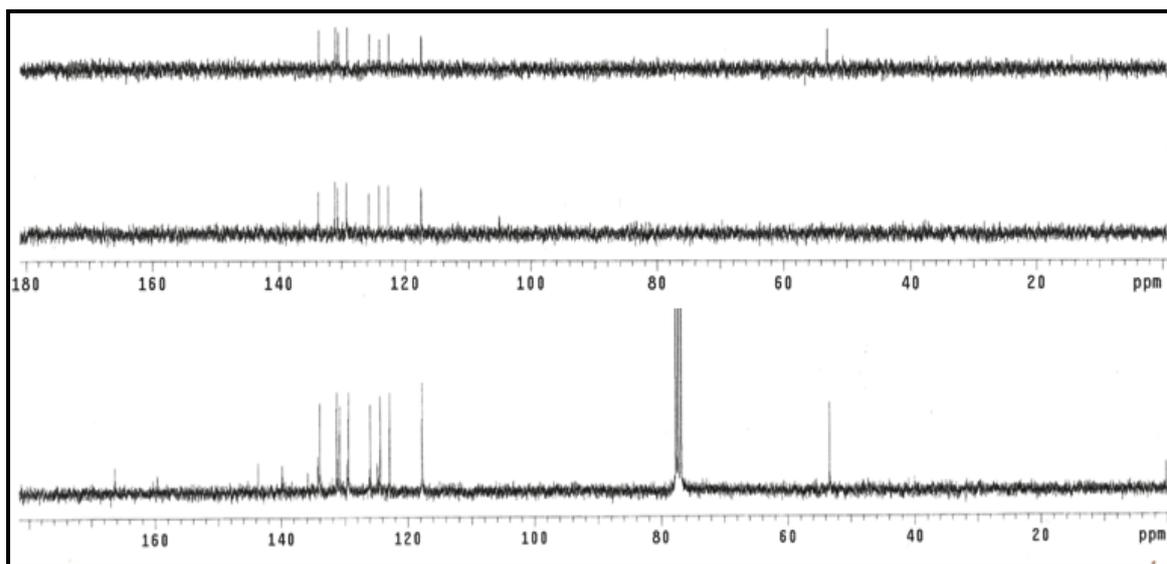


**Figura 3a-** Espectro no IV (KBr) do composto **3a**.

A caracterização do mesmo foi realizada por dados espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (Figura 3b e 3c)(ANEXO 5), conforme a Tabela 1.



**Figura 3b:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) do composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$ .



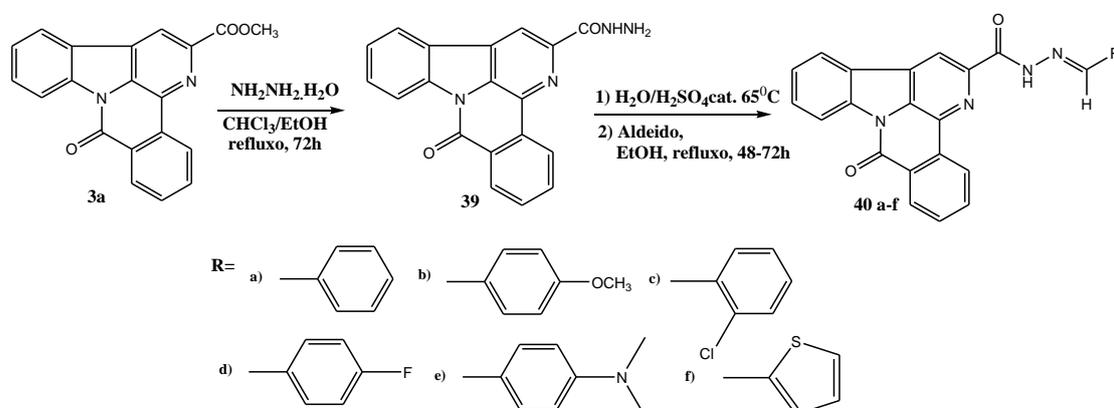
**Figura 3c:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (75,5 MHz) composto **3a** em  $\text{CDCl}_3$

**Tabela 1-** Dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da 2-carbometóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona (**3a**)

C/H	$\delta_{\text{H}}$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_{\text{C}}$	C/H	$\delta_{\text{H}}$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_{\text{C}}$
<b>1(CH)</b>	8,87( <i>s</i> )	117,7	<b>10(CH)</b>	7,59( <i>td</i> ; 7,8; 0,9)	125,9
<b>2(C<sub>0</sub>)</b>	-	143,7	<b>11(CH)</b>	8,21( <i>d</i> ; 7,8)	122,9
<b>3a(C<sub>0</sub>)</b>	-	129,6	<b>11a(C<sub>0</sub>)</b>	-	124,8
<b>3b(C<sub>0</sub>)</b>	-	131,8	<b>11b(C<sub>0</sub>)</b>	-	134,3
<b>4(C<sub>0</sub>)</b>	-	134,3	<b>12(CH)</b>	8,96( <i>dd</i> ; 7,8; 0,9)	124,6
<b>5(C<sub>0</sub>)</b>	-	135,9	<b>13(CH)</b>	7,95( <i>td</i> ; 7,8; 0,9)	134,0
<b>6(C=O)</b>	-	159,7	<b>14(CH)</b>	7,83-7,75 ( <i>m</i> )	130,9
<b>7a(C<sub>0</sub>)</b>	-	139,8	<b>15(CH)</b>	8,66( <i>dd</i> ; 7,8; 0,9)	129,5
<b>8(CH)</b>	8,81( <i>d</i> ; 7,8)	117,7	<b>1'(C=O)</b>	-	166,3
<b>9(CH)</b>	7,83-7,75 ( <i>m</i> )	131,3	<b>2 (OCH<sub>3</sub>)</b>	4,14( <i>s</i> )	53,3

### 3.2. Síntese das *N*-arilideno-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboidrazidas (**40 a-f**)

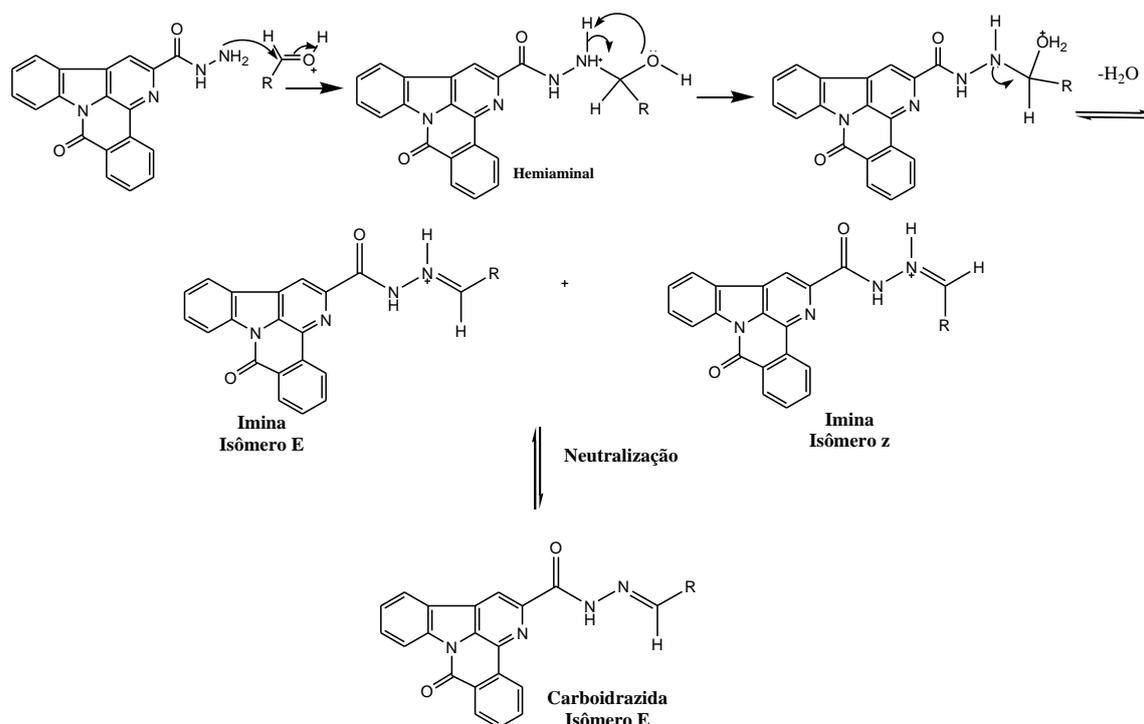
O tratamento de **3a** com hidrazina hidratada originou a benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboidrazida (**39**), que a partir de uma reação de adição nucleofílica via eliminação intramolecular seguido de desidratação, com os aldeídos aromáticos apropriados resultou na obtenção de *N*-arilideno-benzo[4,5]cantin-6-onas-2-carboidrazidas (**40 a-f**), conforme a metodologia apresentada no Esquema 14.



**Esquema 14-** Rota sintética de *N*-arilideno-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboidrazidas (**40 a-f**).

Conforme descrito na literatura<sup>35</sup> a reação de aminas primárias com aldeídos ou cetonas tem como produto as iminas. Esta reação ocorre com maior facilidade catalisada

por ácido, que auxilia na etapa de desidratação. A reação ocorre basicamente por meio de uma adição nucleofílica, em que a amina atua como nucleófilo e o aldeído como eletrófilo, fornecendo como intermediário um hemiaminal. A protonação do oxigênio do grupo hidroxila, leva à formação de um aminoálcool protonado, seguido da eliminação de uma molécula de água, obtendo-se a imina; após o tratamento esta é neutralizada tendo-se como produto final a carboidrazida, que tem como produto majoritário o isômero termodinamicamente mais estável, o isômero E (**Esquema 15**).

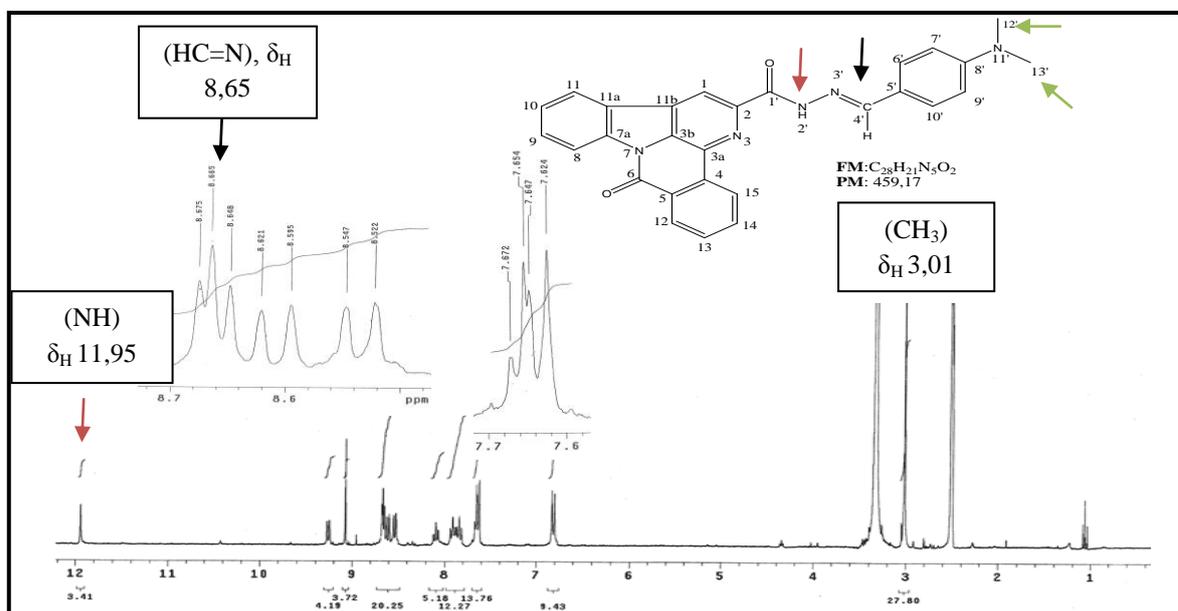


**Esquema 15-** Proposta mecanística para a formação das *N*-arilideno-benzo[4,5]cantiin-6-ona-2- carboidrazida (**40 a-f**).

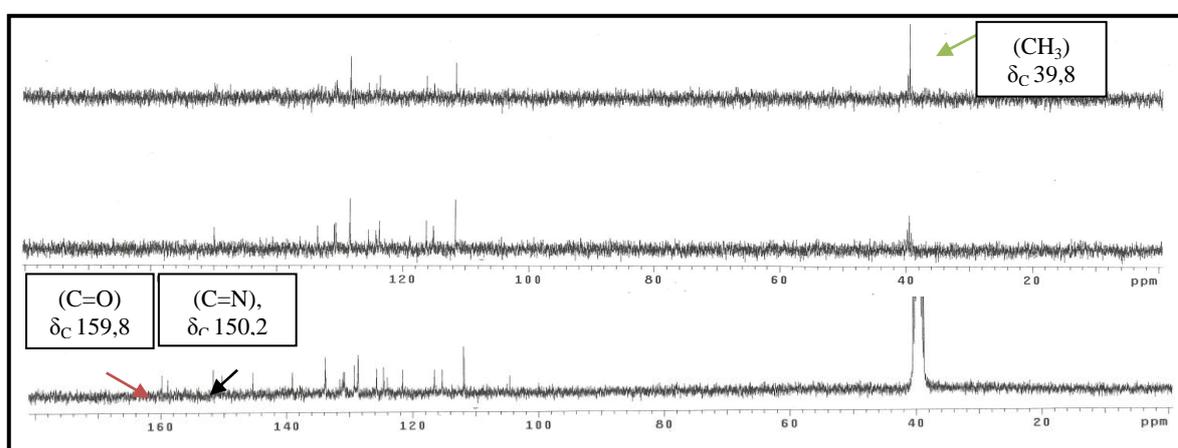
A formação das benzo[4,5]cantiin-6-ona-2-carboidrazida (**39**) foi confirmada pela análise do espectro de IV, onde foi observado uma banda de absorção alargada em 1693-1676  $\text{cm}^{-1}$  referente ao estiramento das carbonilas das amidas e a presença da banda na região de 3307  $\text{cm}^{-1}$  referente aos NH. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  foi observado sinal em  $\delta_{\text{H}}$  10,31, referente ao NH da amida, e a ausência do sinal na região de  $\delta_{\text{H}}$  4,14 referente à metoxila do éster presente em seu precursor (**3a**) (**ANEXO 6**).

A confirmação da obtenção da série dos compostos *N*-arilideno-benzo[4,5]cantiin-6-ona-2-carboidrazida (**40 a-f**) foi baseada em dados espectroscópicos de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT e de IV (**ANEXOS 7 a 12**). A presença do grupo arilidenocarboidrazida na

posição-2 da unidade benzo[4,5]cantiin-6-ona, foi confirmada devido a observação no espectro de RMN  $^1\text{H}$  dos sinais referentes ao hidrogênio imínico na região de  $\delta_{\text{H}}$  8,65-9,14 (s, 1H), e de  $\delta_{\text{H}}$  11,95-12,55 (s, 1H) referente ao NH. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  observou-se os sinais na região de  $\delta_{\text{C}}$  144,9- 150,9 (C=N), do carbono imínico, e de  $\delta_{\text{C}}$  159,8-161,0 referente à carbonila da amida. Como exemplo de caracterização, os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  para o composto **40e** estão apresentados nas **Figuras 4a e 4b**.



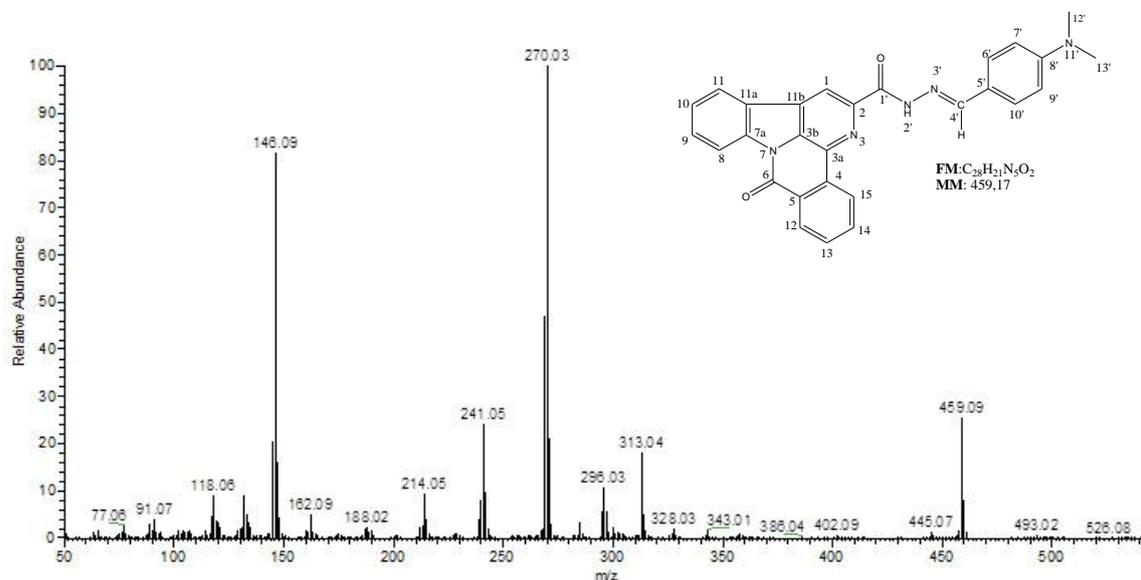
**Figura 4a:** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) composto **40e** em DMSO- $d_6$ .



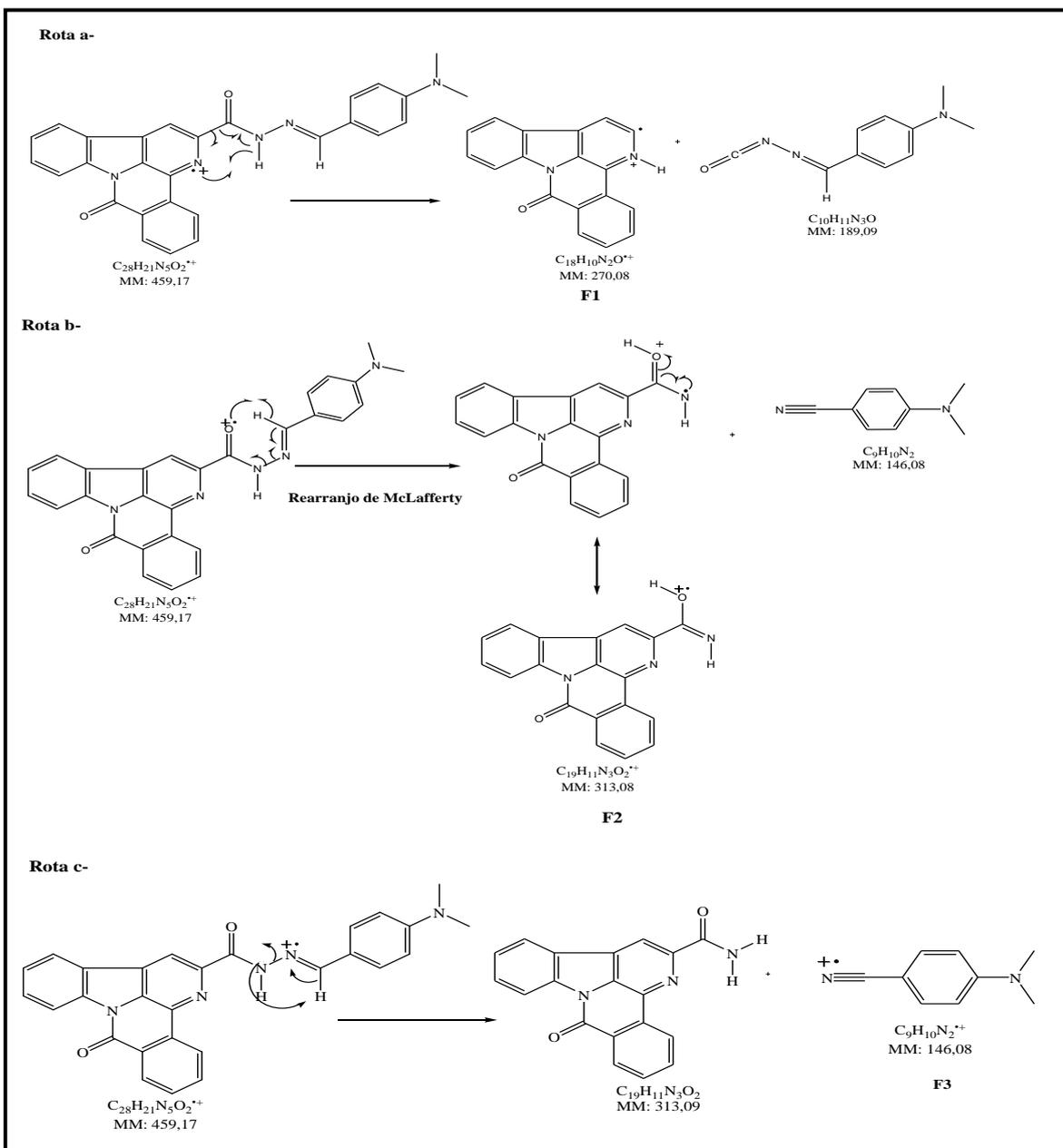
**Figura 4b:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}/\text{DEPT}$  (75,5 MHz) composto **40e** em DMSO- $d_6$ .

Nos espectros de massas de baixa resolução foram observados os picos dos íons moleculares ( $\text{M}^+$ ) referentes ao núcleo benzocantina e o correspondente grupo

arilidenocarboidrazida adicionado (compostos **40 a-f**). Como exemplo, discutiremos os dados para o composto **40e** ( $C_{28}H_{21}N_5O_2$ ), que apresenta o pico do íon molecular ( $M^+$ ) em  $m/z$  459, **Figura 4c**. O mecanismo proposto para a fragmentação observada no espectro de massas está mostrado no **Esquema 16**. O pico em  $m/z$  270 (pico base, Fragmento 1 – **F1**) é resultante da perda do isocianato substituído, segundo mecanismo proposto na **Rota a** (**Esquema 16**). O pico em  $m/z$  313 corresponde ao fragmento (**F2**) resultante do rearranjo de McLafferty, que ocorre devido à presença do hidrogênio na posição- $\gamma$  ao cátion radical, gerando a saída de uma molécula neutra, conforme mecanismo proposto na **Rota b** (**Esquema 16**). O pico em  $m/z$  146 refere-se ao rearranjo intramolecular (**F3**) para a liberação da amida primária, conforme mecanismo proposto na **Rota c**. Os picos em  $m/z$  270 e  $m/z$  313 estão presentes nos espectros dos demais derivados da série das arilidenocarboidrazidas, confirmando a formação das mesmas (**ANEXOS 7 a 12**)



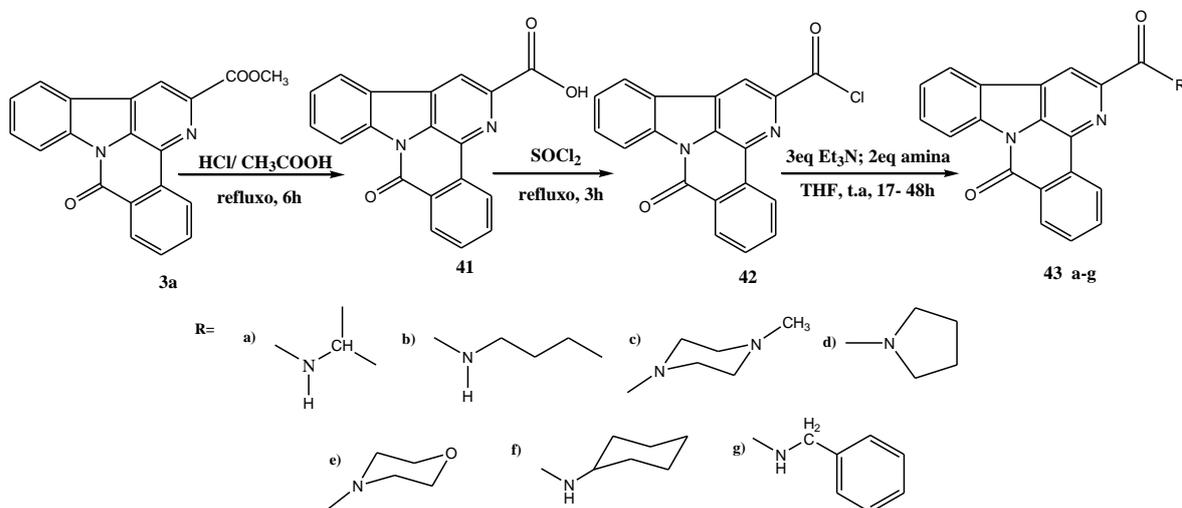
**Figura 4c:** Espectro de massa do composto **40e**



**Esquema 16-** Mecanismo proposto para a fragmentação de **40e** no espectro de massas. **Rota a)** fragmento m/z 270; **Rota b)** fragmento m/z 313; **Rota c)** fragmento m/z 146

### 3.3. Síntese da série das *N*-alquil-benzo[4,5]cantiin-6-ona-2-carboxamidas (43 a-g)

A preparação dos derivados **43 a-g** foi efetuada pela rota apresentada no (**Esquema 17**). O composto **3a** foi submetido a uma hidrólise em meio ácido<sup>36</sup>, obtendo-se o ácido carboxílico (**41**), este foi tratado com cloreto de tionila, obtendo-se o cloreto de ácido (**42**), que foi submetido a uma reação de substituição nucleofílica com aminas primárias ou secundárias, resultando nas amidas (**43 a-g**).



**Esquema 17-** Rota sintética para obtenção das *N*-alquil-benzo[4,5]cantiin-6-ona-2-carboxamidas (**43 a-g**).

Deve-se ressaltar que, apesar do sucesso na síntese das *N*-alquilbenzo[4,5]cantiin-6-ona-2-carboxamidas desejadas (**43 a-g**) pela utilização da metodologia descrita acima, os rendimentos obtidos foram relativamente baixos (26,8 a 61,0%, **Tabela 7**, parte experimental). Visando melhorar os rendimentos, várias outras metodologias foram testadas (**Tabela 2**), mas, em nenhum dos procedimentos alternativos o resultado foi satisfatório.

**Tabela 2-** Metodologias testadas para obtenção das *N*-aquilbenzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboxamidas (**43 a-g**)

Metodologia	Resultado observado	Ref.
<b>3a</b> + amina como solvente; refluxo, 24-72h	Observou-se material de partida, e a formação de subprodutos de difícil purificação.	18
<b>3a</b> + amina (4eq); CHCl <sub>3</sub> ; T. A, 24-48h	Baixo consumo do material de partida	18
<b>41</b> + DIC (2eq); DMAP (0,2eq); amina (1eq); CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , 72h	Mistura de produtos de difícil purificação.	37
<b>41</b> + cloreto cianúrico (0,33eq) + piridina (1,02eq)+ amina (1,02), 48h	Mistura de produtos de difícil purificação.	38

A hidrólise do grupo éster de **3a** foi confirmada pela ausência da metoxila em  $\delta_H$  4,14, no espectro de RMN <sup>1</sup>H e pelo sinal em  $\delta_C$  166,1 (C=O) do ácido carboxílico, no RMN <sup>13</sup>C/DEPT. No IV observou-se a presença da banda alargada na região de 3000 cm<sup>-1</sup> referente à hidroxila, confirmando a hidrólise (**ANEXO 13**).

A formação das 2-alkilcarboxamidabenzo[4,5]cantin-6-onas (**43 a-g**) foi confirmada com base nos dados de RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C/DEPT e de IV (**ANEXOS 14-20**), sendo evidenciada a introdução do grupo alquilamino correspondente.

A presença dos grupos alquilamino nos derivados **43 a-g** foi confirmada devido aos seguintes sinais nos espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C: derivado **43a**:  $\delta_H$  1,35 (*d*, 6H) /  $\delta_C$  23,2 (CH<sub>3</sub>);  $\delta_H$  4,26-4,42 (*m*, 1H) /  $\delta_C$  41,9 (CH);  $\delta_H$  8,02 (NH da amida);  $\delta_C$  163,7 (C=O) (**ANEXO 14**). Derivado **43 b**:  $\delta_H$  1,05 (*t*, 3H) /  $\delta_C$  14,1(CH<sub>3</sub>);  $\delta_H$  1,54 (*sex*, 2H) /  $\delta_C$  20,5(CH<sub>2</sub>);  $\delta_H$  1,76 (*qui*, 2H) /  $\delta_C$  32,2 (CH<sub>2</sub>);  $\delta_H$  3,62 (*q*, 2 H) /  $\delta_C$  39,7 (CH<sub>2</sub>);  $\delta_H$  8,27 (*t* alargado, NH da amida) e  $\delta_C$  164,6 (C=O) (**ANEXO 15**); derivado **43c**:  $\delta_H$  3,88 (*d*, 4H) /  $\delta_C$  42,3 (CH<sub>2</sub>),  $\delta_C$  47,1(CH<sub>2</sub>);  $\delta_H$  2,57 (*d*, 4H) /  $\delta_C$  55,4 (CH<sub>2</sub>),  $\delta_C$  54,7 (CH<sub>2</sub>);  $\delta_H$  2,35 (*s*, 3H, CH<sub>3</sub>) /  $\delta_C$  45,7 (CH<sub>3</sub>) (**ANEXO 16**); derivado **43d**:  $\delta_H$  4,14 (*sl*, 2H) /  $\delta_C$  50,2 (CH<sub>2</sub>);  $\delta_H$  3,84 (*sl*, 2H) /  $\delta_C$  47,8 (CH<sub>2</sub>);  $\delta_H$  2,04 (*t*, 4H)  $\delta_C$  27,2 (CH<sub>2</sub>);  $\delta_C$  24,2 (CH<sub>2</sub>) e  $\delta_C$  166,3 (C=O) (**ANEXO 17**); derivado **43e**:  $\delta_H$  3,95 (*d*, 6H) /  $\delta_C$  67,3 (CH<sub>2</sub>),  $\delta_C$  48,6 (CH<sub>2</sub>),  $\delta_C$  43,6 (CH<sub>2</sub>);  $\delta_H$  3,85 (*d*, 2H) / 67,4 (CH<sub>2</sub>);  $\delta_C$  167,8 (C=O) (**ANEXO 18**); derivado **43f**:  $\delta_H$  4,02-3,98 (*m*, H) /  $\delta_C$  48,8 (CH); 2,05-2,08(*m*, 2H) /  $\delta_C$  33,1 (CH<sub>2</sub>);  $\delta_H$  1,78-1,81(*m*, 2H) /  $\delta_C$  24,9 (CH<sub>2</sub>);  $\delta_H$  1,66(*d*, 1H) /  $\delta_C$  25,6;  $\delta_H$  1,40-1,52 (*m*, 4H) /  $\delta_C$  24,9 (CH<sub>2</sub>)(7'),  $\delta_C$  33,1(CH<sub>2</sub>)(8') ;  $\delta_H$  8,24(*d*;

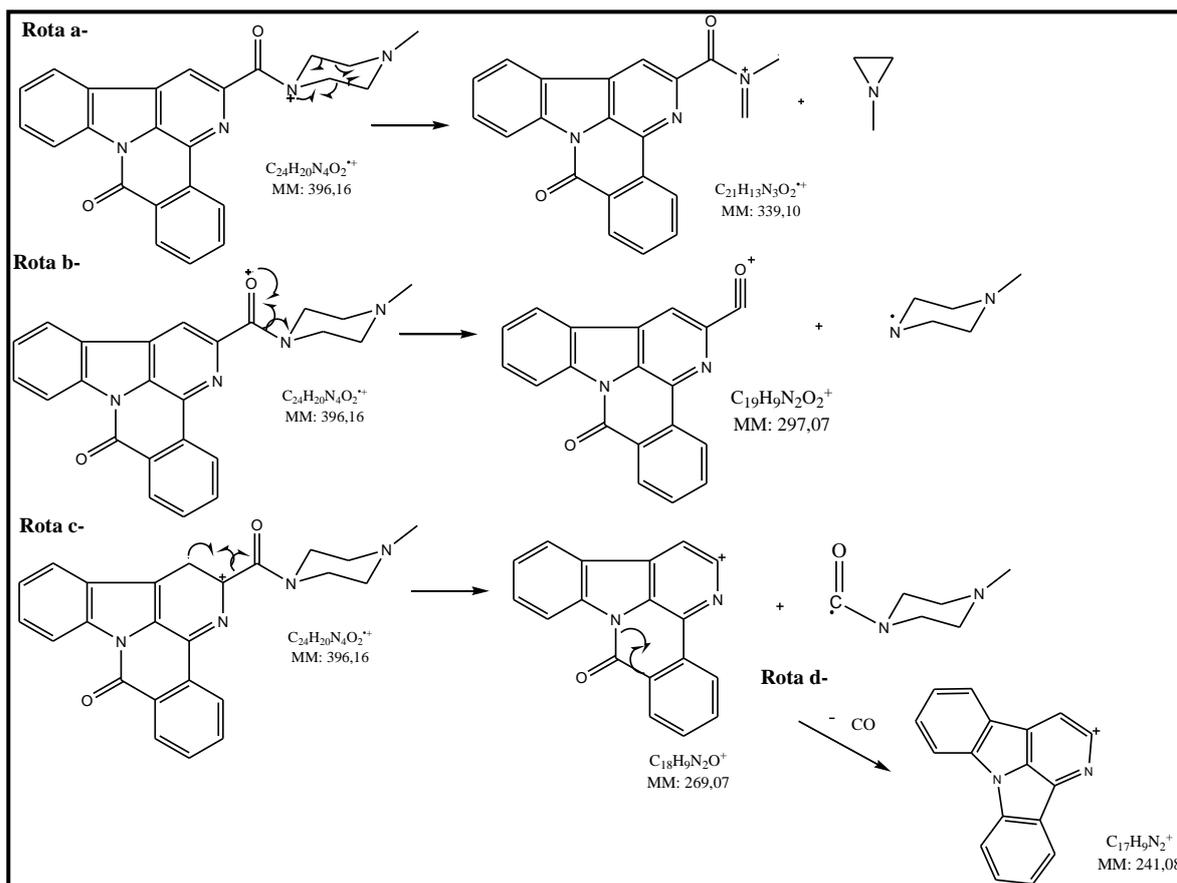
1H, NH da amida) (**ANEXO 19**); derivado **43g**:  $\delta_H$  7,34 - 7,51 (*m*, 5H)/  $\delta_C$  129,0 (CH)(5';9');  $\delta_C$  128,0 (CH)(6'e 8');  $\delta_C$  127,8 (CH)(7') ;  $\delta_H$  4,84 (*d*, 2H)/  $\delta_C$  43,9 (CH<sub>2</sub>);  $\delta_H$  8,60 (*t*, 1H, NH da amida) e  $\delta_C$  164,7 (C=O) (**ANEXO 20**)

Nos espectros de massas de baixa resolução foram observados os picos dos íons moleculares ( $M^+$ ) referentes ao núcleo benzocantirona e o correspondente grupo alquilamino adicionado. Os íons moleculares e principais fragmentos apresentados em *m/z* (%) para os derivados obtidos estão mostrados na **Tabela 3 (ANEXOS 14-20)**.

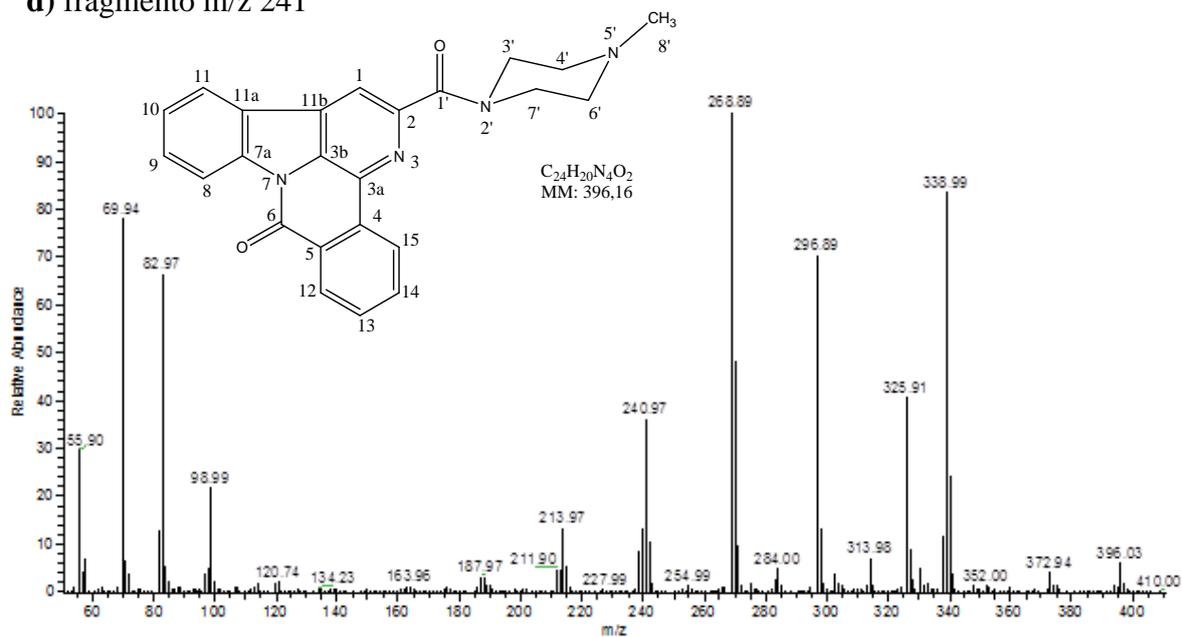
**Tabela 3-** Dados referentes aos espectros de massas de baixa resolução dos derivados **43a-g**.

<b>Compostos</b>	<b><math>M^+</math> m/z (%)</b>	<b>Principais fragmentos m/z (%)</b>
<b>43a</b>	369,05 (15,30)	270,00 (100); 296,98 (28,21); 240,99 (29,14)
<b>43b</b>	355,00 (28,87)	269,98 (100); 296,93(34,45); 240,97 (44,39); 57,97 (86,26)
<b>43c</b>	396,03 (5,00)	268,89 (100); 338,99 (83,29); 296,89 (72,37); 240,97 (38,33)
<b>43d</b>	367,03 (29,97)	270,00 (100); 240,97 (38,33); 69,96 (45,74)
<b>43e</b>	383,01 (23,90)	269,99 (100); 240,98 (22,44); 85,99 (24,84)
<b>43f</b>	395,03 (24,93)	268,88 (100); 312,90 (29,18); 240,98 (44,91); 97,89 (94,20)
<b>43g</b>	403,00 (30,76)	269,99 (100); 241,00 (24,04); 105,93 (70,49)

Como exemplo, no **Esquema 18** mostra-se o mecanismo proposto para a fragmentação observada no espectro de massas (**Figura 5**) para o composto **43c**.



**Esquema 18-** Mecanismo proposto para a fragmentação de **43c** no espectro de massas. **Rota a)** fragmento m/z 339; **Rota b)** fragmento m/z 297; **Rota c)** fragmento m/z 269; **Rota d)** fragmento m/z 241



**Figura 5:** Espectro de massa do composto **43c**

### 3.4 ATIVIDADES BIOLÓGICAS

#### 3.4.1. Atividade antitumoral dos compostos.

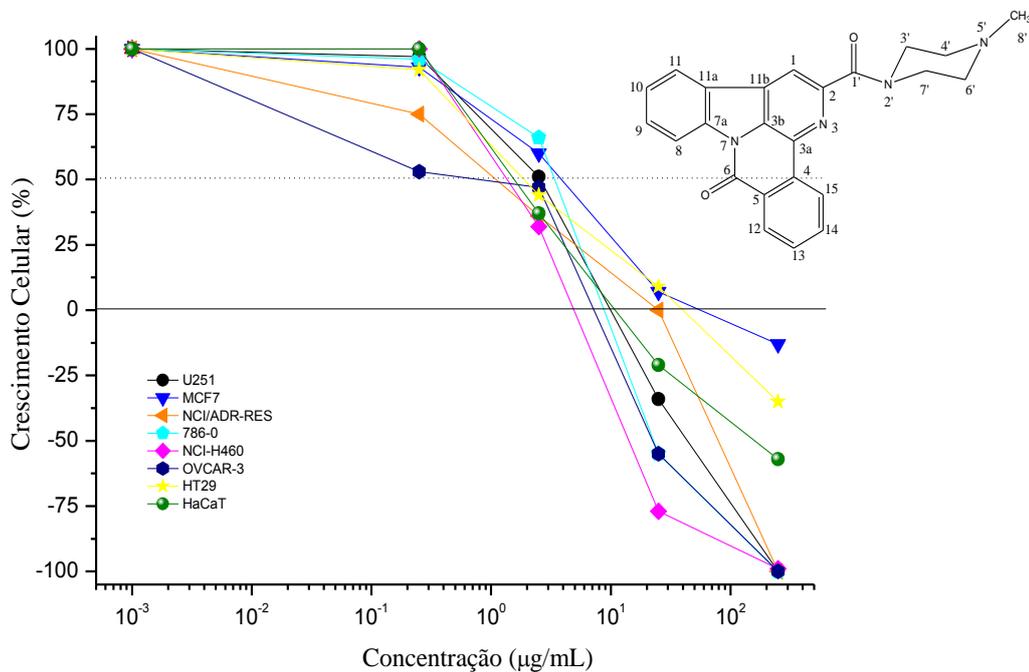
A avaliação da atividade antitumoral dos derivados *N*-arilideno-benzo[4,5]canti-6-ona-2-caborboidrazidas (**40 a-f**) e *N*-alquil-benzo[4,5]canti-6-ona-2-carboxamidas (**43 a-g**), foi realizada no Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas (CPQBA) na Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) sob responsabilidade dos professores Dr. João Ernesto de Carvalho e Dra. Mary Ann Foglio. As linhagens de células utilizadas na avaliação da atividade anticâncer foram cedidas pelo National Cancer Institute (NCI) dos Estados Unidos da América (EUA). Todos os procedimentos foram realizados segundo metodologia descrita por Monks e col<sup>39</sup>. As culturas de células tumorais humanas utilizadas foram: Glioma (U251), Ovário resistente (NCI-ADR/RES) (linhagem com fenótipo de resistência a múltiplas drogas), Mama (MCF-7), Ovário (OVCAR-03), Cólon (HT29), HaCat (Queratinócito humano), sendo que todos os tipos de culturas são aderidas. Compostos com valores de IC<sub>50</sub> iguais ou superiores a 100µM foram considerados inativos.

Após as análises dos resultados dos valores de IC<sub>50</sub>, observou-se que os derivados da série das *N*-arilideno-benzo[4,5]canti-6-ona-2-caborboidrazidas (**40 a-f**) foram inativos frente a todas as linhagens de células humanas avaliadas com valores de IC<sub>50</sub> > 100µM.

Para a série das *N*-alquil-benzo[4,5]canti-6-ona-2-carboxamidas (**43 a-g**), o composto **43c** foi o mais ativo dos compostos sintetizados, com valores de IC<sub>50</sub> entre 1,15-8,46µM (**Tabela-4**) frente às linhagens de células tumorais testadas, com maior atividade frente às células tumorais de ovário (OVCAR-3) com IC<sub>50</sub> de 1,15 µM, sendo este, cinco vezes mais tóxico para essa linhagem de célula tumoral que para a linhagem de célula normal de queratinócito humano (HaCaT), conforme o Gráfico 1.

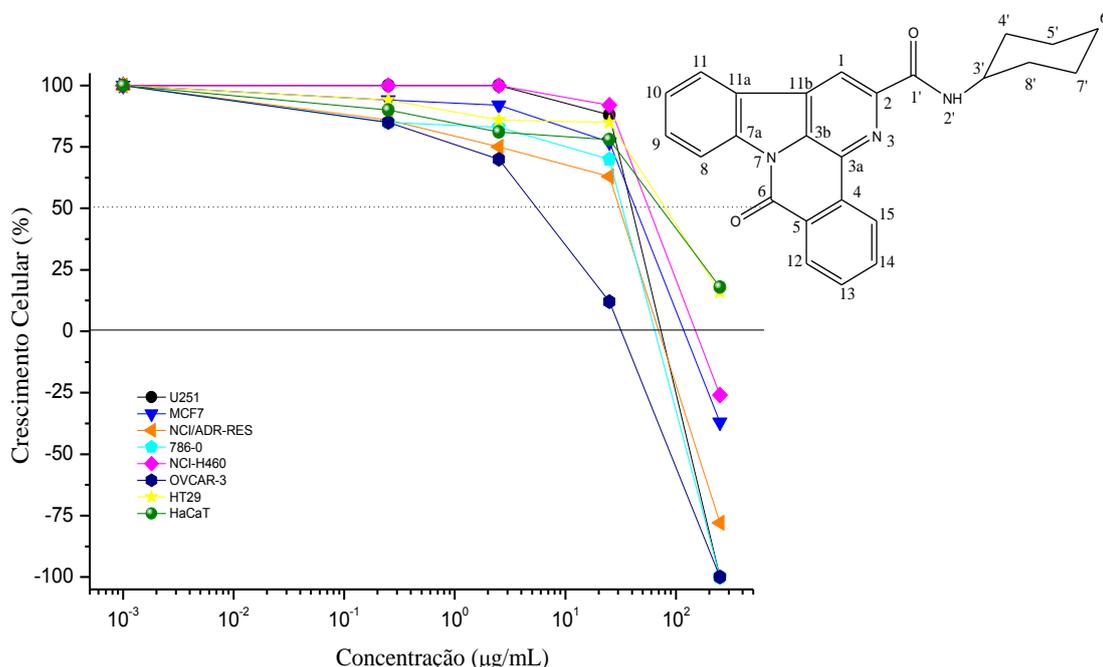
**Tabela 4-** Avaliação da atividade antitumoral dos derivados *N*-alquil-benzo[4,5]canti-6-ona-2-carboxamidas (**43 a-g**). Valores de IC<sub>50</sub> em μM.

Compostos	Células	NCI/ADR-							
		U251 Gliom a	MCF7 Mama	RES Ovário resistente	786-0 Rim	NCI- H460 Pulmão	OVCAR -3 Ovário	HT29 Colo	HaCaT Queratinócit o humano
<b>Doxorrubixin</b>									
<b>a</b>		0,05	0,08	0,23	0,08	0,02	0,16	0,37	0,06
<b>43a</b>		76,26	84,15	69,77	79,36	69,71	98,20	74,67	71,24
<b>43b</b>		>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>43c</b>		6,34	8,46	2,62	6,86	5,70	1,15	5,19	5,87
<b>43d</b>		>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100	>100
<b>43e</b>		62,26	68,34	20,29	67,35	34,67	73,90	66,28	43,54
<b>43f</b>		79,55	73,20	67,52	70,12	83,26	11,04	>100	>100
<b>43g</b>		>100	>100	70,90	>100	>100	>100	>100	>100



**Gráfico 1:** Gráfico da concentração versus crescimento celular para o composto **43c**.

O composto **43f** apresentou seletividade frente às células tumorais de ovário (OVCAR-3) com concentração inibitória de 11,04  $\mu\text{M}$  e não apresentou citotoxicidade para as células normais HaCaT (Gráfico 2).



**Gráfico 2:** Gráfico da concentração versus crescimento celular para o composto **43f**.

### 3.4.2. Avaliação da atividade antitripanossoma e antileishmania

Os ensaios biológicos para avaliação da atividade frente à *Trypanosoma cruzi* e *Leishmania amazonensis* foram realizados no Departamento de Análises Clínicas da Universidade Estadual de Maringá, sob a responsabilidade dos Professores Doutores Celso Vataru Nakamura e Tânia Ueda Nakamura. Para cada composto testado foram obtidos os  $\text{IC}_{50}$  (em  $\mu\text{M}$ ), que corresponde à concentração do composto que inibe 50% do crescimento do parasita, sendo considerados inativos os compostos com  $\text{IC}_{50}$  superiores a 100  $\mu\text{M}$ .

Após as análises dos resultados dos valores de  $\text{IC}_{50}$ , observou-se que os derivados da série das *N*-arilideno-benzo[4,5]cantiin-6-ona-2-caborboidrazidas (**40 a-f**) foram inativos frente aos parasitas *T. cruzi* e *L. amazonensis* com valores de  $\text{IC}_{50} > 100 \mu\text{M}$ .

A série das *N*-alquil-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboxamidas (43 a-g) apresentaram uma significativa atividade frente ao parasita *T. cruzi* (**Tabela 5**), tendo destaque os compostos contendo os grupos piperazil (**43c**) e morfolil (**43e**) na posição-2, com IC<sub>50</sub> de 0,40 e 16,70µM, respectivamente. Estes compostos foram ativos também frente às formas amastigotas de *L. amazonensis*, com valores de IC<sub>50</sub> de 0,90 µM para **43c** e de 14,87 µM, para o composto **43e**.

**Tabela 5:** Valores de IC<sub>50</sub> (µM) frente a *T. cruzi* e *L. amazonensis* para as *N*- alquil-benzo[4,5]cantin-6-ona-2- carboxamidas (**43a-g**).

Composto	IC <sub>50</sub> (µM)	DP*	IC <sub>50</sub> (µM)	DP*
	<i>L. amazonensis</i>		<i>T. cruzi</i>	
<b>43a</b>	> 100	-	68,98	2,12
<b>43b</b>	>100	-	74,49	9,19
<b>43c</b>	0,90	0,13	0,40	0,01
<b>43d</b>	>100	-	>100	-
<b>43e</b>	14,87	2,36	16,70	1,27
<b>43f</b>	>100	-	54,43	4,95
<b>43g</b>	>100	-	>100	-

\*DP= Desvio Padrão

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

### 4.1. Instrumentação

Os espectros de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C foram obtidos em espectrômetro VARIAN modelo Mercury Plus 300, operando a 300,0 MHz para <sup>1</sup>H e 75,5 MHz para <sup>13</sup>C tendo como referência interna o tetrametilsilano (TMS). Os deslocamentos químicos foram obtidos em ppm e os solventes utilizados foram mistura de CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD e DMSO. A interpretação dos dados foi realizada com ajuda da técnica de DEPT e técnicas bidimensionais de COSY e HMQC.

Os espectros de absorção na região do IV foram registrados em um espectrofotômetro BOMEM, modelo MB-100, em pastilha de KBr, na região de 4000 a 400 cm<sup>-1</sup>.

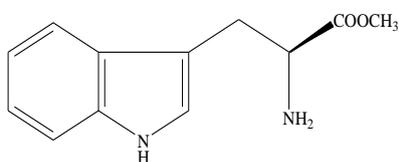
Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em espectrômetro SHIMADZUCG/MS modelo QP 2000A, a 70 eV, equipado com probe para sólidos.

#### 4.2. Materiais e métodos

As cromatografias em camada delgada analítica (CCDA) foram realizadas em placas de vidro, utilizando-se sílica gel 60 (GF 254) da Merck. As eluições foram feitas em solventes orgânicos puros ou combinados. As revelações das placas foram obtidas por irradiação com lâmpada ultravioleta em 254/366nm, iodo ressublimado e reagente de Dragendorff.

#### 4.3 Sínteses

##### 4.3.1- Síntese do triptofano metil éster (31).



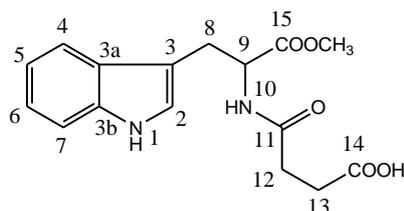
$$\text{FM} = \text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$$

$$\text{MM} = 218,25 \text{ g. mol}^{-1}$$

$$\text{Rendimento} = 95\%$$

A uma solução do *L*-triptofano comercial (14,68 mmol) em metanol (30 mL) foi adicionado ácido sulfúrico concentrado, gota a gota, até total solubilização do *L*-triptofano. A mistura reacional foi mantida sob refluxo e agitação por 48h e, após resfriada, neutralizada com uma solução de carbonato de sódio a 10% e posteriormente extraído com acetato de etila (3x 30mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtração do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto foi obtido puro com um rendimento de 95%.

##### 4.3.2- Síntese da amida 32.



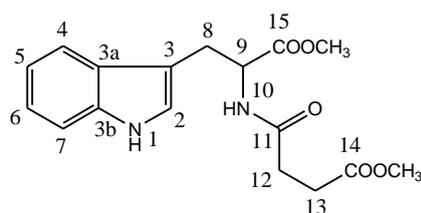
$$\text{FM} = \text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$$

$$\text{MM} = 318 \text{ g. mol}^{-1}$$

$$\text{Rendimento} = 91\%$$

A uma solução do triptofano metil éster **31** (2,29 mmol) em diclorometano (30 mL), adicionou-se anidrido succínico (4,58 mmol; 2,0 equivalentes). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 24h. O precipitado formado foi filtrado e lavado com diclorometano (3x 30mL). O produto foi obtido com 91% de rendimento.

#### 4.3.3- Síntese do éster **33**.



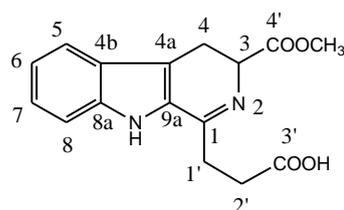
$$\text{FM} = \text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_5$$

$$\text{MM} = 332 \text{ g. mol}^{-1}$$

$$\text{Rendimento} = 60\%$$

A uma suspensão da amida **32** (2,42 mmol) em acetonitrila (30 mL) adicionou-se DBU (2,66 mmol; 1,1 equivalentes) e MeI (3,15 mmol; 1,3 equivalentes). A solução foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 20h. O solvente foi removido em evaporador rotatório, e o resíduo oleoso resultante foi redissolvido em  $\text{CHCl}_3$  (30 mL). A fase orgânica foi lavada com água (3x 30 mL), seca com sulfato de sódio anidro e, após filtração do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. O produto foi obtido puro com um rendimento de 60%.

#### 4.3.4- Síntese do intermediário **36**.



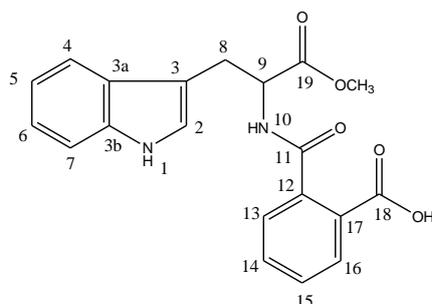
$$\text{FM} = \text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_4$$

$$\text{MM} = 300,11 \text{ g. mol}^{-1}$$

A uma solução do éster **33** (1,37mmol) em clorofórmio, adicionou-se cloreto de tionila (16,44 mmol; 12 equivalentes) e dimetilformamida (1,37mmol; 1 equivalente). A mistura reacional foi mantida sob agitação em banho de gelo por 1h, seguido de 18h

a temperatura ambiente. O solvente foi removido em evaporador rotatório. O resíduo foi solubilizado em diclorometano (20 mL), e adicionado DBU (4,11 mmol; 3 equivalentes). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 24h. A fase orgânica foi lavada com água destilada (4x 30mL), seca com sulfato de sódio anidro e, após filtração do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o precipitado foi lavado com metanol.

#### 4.3.5- Síntese do intermediário 37.



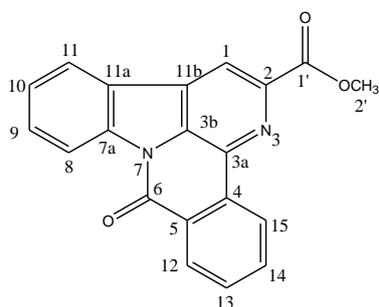
$$\text{FM} = \text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_5$$

$$\text{MM} = 366,12 \text{ g. mol}^{-1}$$

$$\text{Rendimento} = 82\%$$

A uma solução do triptofano metil éster (**31**) (4,48 mmol) em diclorometano (30 mL), adicionou-se anidrido ftálico (8,96 mmol; 2,0 equivalentes). A mistura reacional foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 5h. O precipitado foi filtrado e lavado com diclorometano (3x 30mL). O produto foi obtido com 82% de rendimento.

#### 4.3.6- Síntese da 2-carbometóxi-benzo[4,5]cintin-6-ona (**3a**)



$$\text{FM} = \text{C}_{20}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_3$$

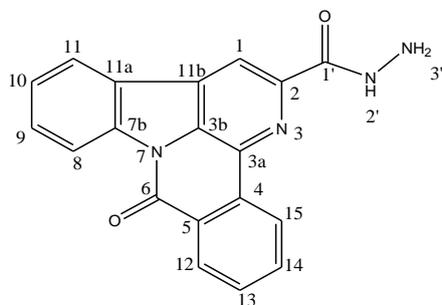
$$\text{MM} = 328 \text{ g. mol}^{-1}$$

$$\text{Rendimento} = 65\%$$

A uma solução do intermediário **37** (1,37mmol) em clorofórmio (20mL), adicionou-se cloreto de tionila (16,44 mmol; 12 equivalentes) e dimetilformamida (1,37mmol; 1 equivalente). A mistura reacional foi mantida sob agitação em banho de gelo por 1h, seguido de 18h a temperatura ambiente. O solvente foi removido em evaporador rotatório. O resíduo foi solubilizado em diclorometano (20 mL), e adicionado DBU (4,11 mmol; 3

equivalentes). A mistura reacional foi mantida sob agitação por 24h. A fase orgânica foi lavada com água destilada (4x 30mL), seca com sulfato de sódio anidro e, após filtragem do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório e o precipitado foi lavado com metanol. O produto foi obtido em 65% de rendimento.

#### 4.3.7- Síntese da benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboidrazida (39)



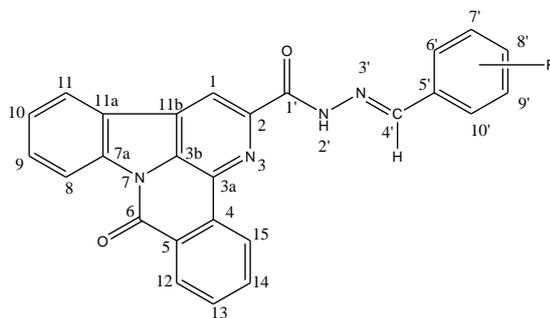
FM = C<sub>19</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>

PM = 328 g/mol

Rendimento = 75%

A uma solução da 2-carbometóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona **3a** (1,52 mmol) contendo uma mistura de etanol/clorofórmio (1:1) (30 mL), adicionou-se hidrazina hidratada 51% (30,49 mmol; 20 equivalentes). A mistura reacional foi mantida sob refluxo e agitação por 72 horas, posteriormente por 2h à 0°C para melhor precipitação. O precipitado formado foi filtrado e lavado com etanol. O produto foi obtido em 75% de rendimento.

#### 4.3.8- Síntese dos derivados *N*-arilideno-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboidrazidas (40a-f)



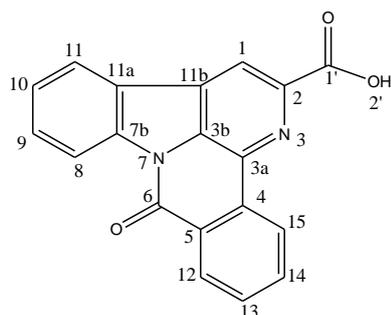
A uma solução da benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carboidrazida (**39**) (0,3 mmol) em água (10 mL), foram adicionadas 2 gotas de ácido sulfúrico concentrado. A mistura foi mantida sob agitação a 65 °C até completa solubilização. Em seguida foi adicionada uma solução de 0,45 mmol (1,5 equivalente) do respectivo aldeído em etanol e a solução foi mantida em refluxo entre 48 – 72 horas de acordo com o aldeído utilizado (**Tabela 6**). A mistura foi colocada em banho de gelo e neutralizada com uma solução de carbonato de sódio 10%. O

precipitado formado foi filtrado e lavado com água e éter etílico, seguido de uma lavagem a quente com metanol, sendo obtido o produto puro com rendimento conforme apresentado na **Tabela 6**.

**Tabela 6:** Características e rendimentos dos derivados **40a-f**.

Aldeído	Produto	Tempo Reacional (h)	Ponto de Fusão	Rendimento (%)
<b>Benzaldeído</b>	40a	48	264,5-266,7	51,8
<b><i>p</i>-Anisaldeído</b>	40b	72	250,2-252,6	43,6
<b>2-Clorobenzaldeído</b>	40c	48	Decomp>294	57,0
<b>4-Fluorbenzaldeído</b>	40d	48	274,1-275,8	70,5
<b>N,N-Dimetilaminobenzaldeído</b>	40e	72	227,3-229,3	55,6
<b>2-Tiofenocarboxialdeído</b>	40f	48	241,8-243,9	27,4

#### 4.3.9- Síntese da 2-carbóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona (**41**)



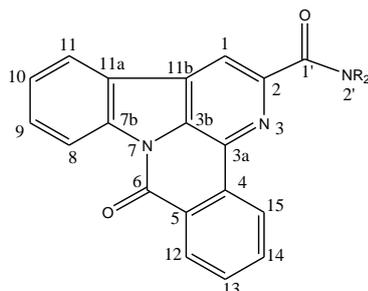
$$\text{FM} = \text{C}_{19}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_3$$

$$\text{MM} = 314 \text{ g. mol}^{-1}$$

$$\text{Rendimento} = 71\%$$

Uma solução da 2-carbometóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona (**3a**) (0,3 mmol) em uma solução de 7,5mL contendo uma mistura de ácido acético e ácido clorídrico (2:1) foi mantida sob agitação e refluxo por 6h. A seguir, foi adicionada água destilada (15 mL) e a mistura mantida em banho de gelo por 2h para melhor precipitação. O precipitado foi separado por filtração a vácuo e lavado com água destilada até a remoção do ácido. O produto foi obtido puro com 71% de rendimento.

#### 4.3.10- Síntese dos derivados *N*-alquil-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-caboxamidas (**43 a-g**)



A solução de 2-carbóxi-benzo[4,5]canti-6-ona (**41**) (0,4 mmol) em cloreto de tionila (5mL), foi mantida sob refluxo por 3h. O solvente foi removido em evaporador rotatório, e o resíduo formado foi dissolvido THF (15 mL). A solução foi resfriada a 0°C, e a seguir foram adicionados 1,2 mmol (3 equivalentes) de trietilamina e 0,8 mmol (2 equivalentes) da correspondente amina (**Tabela 7**). A mistura reacional foi mantida sob agitação em banho de gelo por 15min e posteriormente à temperatura ambiente por 17-48 horas conforme a amina (**Tabela 7**). O solvente foi removido em evaporador rotatório, sendo o resíduo ressolubilizado em 20mL de clorofórmio. A solução foi lavada com ácido clorídrico 0,5 M (20mL), solução de bicarbonato de sódio 2% (20mL) e com água (3x 20mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e, após filtragem do secante, o solvente foi removido em evaporador rotatório. Apenas para o derivado **43c** o tratamento segue com a remoção do solvente em evaporador rotatório, seguido da adição de água destilada, o precipitado foi filtrado e lavado abundantemente com água destilada. O derivado **43b** foi submetido à coluna, com eluente CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ acetato de etila 0 a 100%. Os demais compostos foram recristalizados com etanol. Os produtos foram obtidos puros com rendimentos apresentados na **Tabela 7**.

**Tabela 7-** Características e rendimentos dos derivados **43a-g**.

Amina	Produto	Tempo Reacional (h)	Ponto de Fusão	Rendimento (%)
<i>iso</i> -Propilamina	43a	24	214,6-217,3	36,3
<i>n</i> -Butilamina	43b	24	264,5-266,7	26,8
N-metil-piperazina	43c	48	197,2-198,6	61,0
Pirrolidina	43d	17	234,5-236,7	55,6
Morfolina	43e	48	242,3-243,7	30,0
Cicloexilamina	43f	24	Decomp>210	45,8
Benzilamina	43g	17	157,2-159,0	43,8

#### **4.3.11. Procedimento dos ensaios para a determinação da atividade antitumoral dos compostos.**

As células são mantidas em meio de cultura RPMI-1640 suplementado com 5% de soro fetal bovino inativo (SFB) e penicilina: estreptomicina (meio RPMI/SFB/pen:strep).

Foram plaqueados 100  $\mu$ L das células tumorais, nas suas respectivas densidades de inoculação, nos compartimentos das placas de 96 compartimentos. Estas placas foram incubadas por 24 horas, a 37<sup>0</sup>C em atmosfera de 5% de CO<sub>2</sub> e 100% de umidade. Para cada linhagem foi utilizado um número estipulado de placas, além da placa T<sub>0</sub> (placa controle), dependendo da quantidade de células obtidas na contagem.

#### **4.3.12 Diluição das amostras**

As amostras foram diluídas em dimetilsulfóxido (DMSO) na concentração de 0,1 g. mL<sup>-1</sup> resultando em soluções estoques. Estas soluções foram diluídas 40 vezes em RPMI/SFB/pen:strep. Foram adicionadas 100 $\mu$ L da solução dos compostos nos compartimento das placas de 96 compartimentos, exceto na T<sub>0</sub>, nas doses de 0,25; 2,5; 25; 250 mg. mL<sup>-1</sup>. Neste mesmo momento foi realizada a fixação da placa T<sub>0</sub>, determinando-se assim a quantidade de células presentes no momento em que os compostos foram colocados. As demais placas foram incubadas por 48 horas. Após este período, foram realizadas as leituras pelo ensaio do SRB.

#### **4.3.13 Ensaio da Sulforrodamina B (SRB):**

As placas de 96 compartimentos foram fixadas com 50  $\mu$ L de ácido tricloroacético a 50% (TCA) em cada compartimento. Para completar a fixação celular, as placas foram incubadas por 1 hora a 40 <sup>0</sup>C. Após esse tempo, foram submetidas a quatro lavagens consecutivas com água destilada para a remoção dos resíduos de TCA, meio, SFB e metabólitos secundários. Estas placas foram mantidas a temperatura ambiente até a secagem completa. Em seguida, as placas foram coradas pela adição de 50 $\mu$ L/compartimento de SRB a 0,4% (peso/volume), dissolvido em ácido acético a 1%. Estas foram incubadas a 40C, durante 30 minutos. Após esse período, as placas foram lavadas por 4 vezes consecutivas com uma solução de ácido acético 1%. O resíduo da solução de lavagem foi removido e as placas foram novamente secas à temperatura

ambiente. O corante ligado às proteínas celulares foi solubilizado com uma solução de Trizma Base, na concentração de 10µL e pH 10,5, por 5 minutos em ultra-som. A leitura espectrofotométrica da absorbância foi realizada em 560nm em um leitor de microplacas.

#### 4.3.14 Análise dos resultados:

Foram calculadas as médias das absorbâncias descontadas de seus respectivos brancos e através das seguintes fórmulas, foi determinado o crescimento celular.

Se  $T > C$  a substância estimulou o crescimento.

Se  $C > T \geq T_0$ , a substância foi citostática,  $\text{Cresc.(\%)} = 100 * [(T - T_0) / (C - T_0)]$ .

Se  $T < T_0$  a substância foi citocida,  $\text{Cresc.(\%)} = 100 * [(T - T_0) / (T_0)]$ ;

Onde: T é a média da absorbância da célula tratada;

C é o controle de célula;

T<sub>0</sub> é o controle das células no dia da adição das substâncias.

#### 4.3.15. Procedimento dos ensaios para a determinação da atividade frente ao *Trypanosoma cruzi* e a *Leshmania amazonensis*

Os ensaios biológicos para avaliação da atividade frente à *Trypanosoma cruzi* e *Leshmania amazonensis* foram realizados no Departamento de Análises Clínicas da Universidade Estadual de Maringá, sob a responsabilidade dos Professores Doutores Celso Vataru Nakamura e Tânia Ueda Nakamura. Cepas Y de formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* foram cultivadas em meio LIT<sup>40</sup> suplementado com 10% de soro bovino fetal (Gibco Invitrogen Corporation, New York, USA) a 37°C e 5% de CO<sub>2</sub> e, ensaiadas com os compostos sintetizados dissolvidos em DMSO, em diferentes concentrações (5, 10, 50, e 100 µg. mL<sup>-1</sup>). A padronização do inóculo em 1x10<sup>6</sup> células. mL<sup>-1</sup> foi feita através da contagem em câmara hematocimétrica de Neubauer (Improved Double Neubauer). Os protozoários (1x10<sup>6</sup> protozoário/ml) foram introduzidos em uma placa de 24 poços, contendo 1mL dos compostos diluídos em cada poço.

Para avaliação da atividade frente a *Leshmania amazonensis*, foram utilizadas cepas de formas promastigotas (WHOM/BR/75/JOSEFA strain) mantidas em meio Warren, em pH=7.0, suplementado com 10% de soro bovino fetal e 5µL de gentamicina a 28° C. Para os experimentos, cepas de formas promastigotas de *Leshmania amazonensis* foram incubadas em meio Warren suplementado com 10% de soro bovino fetal na presença de diferentes concentrações dos compostos testados (5, 10, 50, e100 µg. mL<sup>-1</sup>) ou no meio sem a presença dos compostos. O crescimento das células foi feito em uma placa de 24 poços com cada poço contendo 1 mL do meio.

A padronização dos inóculos em 1x10<sup>6</sup> células. mL<sup>-1</sup> foi feita através da contagem em câmara hematocitométrica de Neubauer (Improved Double Neubauer). A sobrevivência dos parasitas foi estimada contando-se as formas viáveis em uma câmara hematocitométrica de Neubauer. Em todos os testes, os compostos foram dissolvidos em DMSO, de forma que a concentração final de DMSO não excedeu a 1%. Todos os experimentos foram realizados em duplicata e os resultados expressos em porcentagem de inibição do crescimento.

## 5. CONCLUSÕES

A 2-carbometóxi-benzo[4,5]cantin-6-ona (**3a**), contendo o núcleo básico para a síntese dos derivados propostos, foi obtida em 65% de rendimento, tendo como base a metodologia apresentada por Soriano-Agatón e colaboradores<sup>20</sup>, com duas etapas chaves para formação do núcleo: uma ciclização de Bischler-Napieralski modificada, seguida da ciclização intramolecular, com uma base altamente impedida DBU.

A introdução dos grupos arilidenocarbohidrazida (**40 a-f**) e aquilcarboxamida (**43 a-g**) foi realizada através de modificações do grupo carbometóxi na posição-2 das benzo[4,5]cantin-6-onas, com rendimentos na faixa de 27,4-70,5 % e 26,8-61,0%, respectivamente.

Não foi possível realizar a síntese dos derivados cantin-6-ona contendo na posição-2 os grupos alquil-carboxamida e arilideno-carbohidrazida, devido às dificuldades encontradas na etapa final de obtenção do precursor 2-carbometóxi-cantin-6-ona (**2s**), obtendo-se apenas o intermediário 1-carboxietil-3-carbometoxi-3,4-diidro- $\beta$ -carbolina (**36**).

Os compostos contendo o grupo arilideno-carbohidrazida na posição-2, não foram ativos frente às linhagens de células tumorais humanas testadas, apresentando IC<sub>50</sub> maiores que 100 $\mu$ M.

Da série das benzocantinona-2-*N*-alquil-carboxamidas, o composto **43c**, contendo o grupo piperazil na posição-2, apresentou potente atividade com valores de IC<sub>50</sub> entre 1,15-8,46 $\mu$ M frente às linhagens de células tumorais testadas, com menor concentração inibidora frente às células tumorais de ovário (OVCAR-3) com IC<sub>50</sub> de 1,15  $\mu$ M.

Os compostos da série das *N*-arilideno-benzo[4,5]cantin-6-ona-2-carbohidrazida (**40a-f**) também foram inativos frente a *T. cruzi* e *L. amazonensis*, com IC<sub>50</sub> > 100  $\mu$ M. Para a série das *N*-aquil-benzo[4,5]cantin-6-ona-carboxamidas **43a-g**, os derivados **43c** e **43e** contendo na posição-2 os grupo piperazil e morfolil, apresentaram potente atividade frente a *T. cruzi*, com IC<sub>50</sub> igual a 0,40 e 16,70  $\mu$ M, respectivamente. Nos ensaios para as formas promastigotas de *Leishmania amazonensis*, verificou-se atividade para os **43c** e **43e**, com IC<sub>50</sub> 0,90 e 14,87  $\mu$ M, respectivamente.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Wu, S.; Fu, Y.; Yan, R.; Wu, Y.; Lei, X.; Ye, X.; *Synthesis of neamine-carboline conjugates for RNA binding and their antibacterial activities*. **Tetrahedron**, 2010, 66, 3433–3440.
2. Nenaah, G.; *Antibacterial and antifungal activities of  $\beta$ -carboline alkaloids of *Peganum harmala* (L) seeds and their combination effects*. **Fitoterapia**, 2010, 81, 779-782.
3. Wang, Y. H.; Tang, J. G.; Wang, R. R.; Yang, L. M.; Dong, Z. G.; Du, L.; Shen, X.; Liu, J. K.; Zheng, Y. T.; *Flazinamide, a novel  $\beta$ -carboline compound with anti-HIV actions*. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, 2007, 355, 1091-1095.
4. Formagio, A. S. N.; Santos, P. R.; Zanolli, K.; Ueda-Nakamura, T.; Tonin, L. T. D.; Nakamura, C. V.; Sarragiotto, M. H.; *Synthesis and antiviral activity of  $\beta$ -carboline derivatives bearing a substitute carbonylhydrazide at C-3 against poliovirus and herpes simplex virus (HSV-1)* **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2009, 44, 4695-4701.
5. Miller, J. F.; Turner, E. M.; Sherrill, R. G.; Gudmundsson, K.; Spaltenstein, A.; Sethna, P.; Brown, K. W.; Harvey, R.; Romines, K. R.; Golden, P.; *Substituted tetrahydro-*b*-carbolines as potential agents for the treatment of human papillomavirus infection*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2010, 20, 256-259.
6. Rivas, P.; Cassels, B. K.; Morello, A.; Repetto, Y.; *Effects of some *b*-carboline alkaloids on intact *Trypanosoma cruzi* epimastigotes*. **Comparative Biochemistry and Physiology Part C**, 1999, 122, 27-31.
7. Boursereau, Y.; Coldham, I.; *Synthesis and biological studies of 1-amino  $\beta$ -carbolines* **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2004, 14, 5841
8. Tonin, L. T. D.; Panice, M. R.; Nakamura, C. V.; Rocha, K. J. P.; Santos, A. O. dos; Ueda-Nakamura, T.; Costa, W. F. da; Sarragiotto, M. H.; *Antitrypanosomal and antileishmanial activities of novel *N*-alkyl-(1-phenylsubstituted-*b*-carboline)-3-carboxamides*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, 2010, 64, 386-389.

9. Cao, R.; Chen, H.; Peng, W.; Ma, Y.; Hou, X.; Guan, H.; Liu, X.; Xu, A.; *Design, synthesis and in vitro and in vivo antitumor activities of novel  $\beta$ -carboline derivatives*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2005, 40, 991-1001.
10. Cao, R.; Yi, W.; Wu, Q.; Guan, X.; Feng, M.; Ma, C.; Chen, Z.; Song, H.; Peng, W.; *Synthesis and cytotoxic activities of 1-benzylidene substituted  $\beta$ -carboline derivatives*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2008, 18, 6558-6661.
11. Formagio, A. S. N.; Tonin, L.T. D.; Foglio, M. A.; Madjarof, C.; Carvalho, J. E. de; Costa, W. F. da; Cardoso, F. P.; Sarragiotto, M. H.; *Synthesis and antitumoral activity of novel 3-(2-substituted-1,3,4-oxadiazol-5-yl) and 3-(5-substituted-1,2,4-triazol-3-yl)  $\beta$ -carboline derivatives*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2008, 16, 9660-9667.
12. Mansoor, T. A.; Ramalho, R. M.; Mulhovo, S.; Rodrigues, C. M. P.; Ferreira, M. J. U.; *Induction of apoptosis in HuH-7 cancer cells by monoterpene and  $\beta$ -carboline indole alkaloids isolated from the leaves of *Tabernaemontana elegans**. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2009, 19, 4255-4258.
13. Cao, R.; Guan, X.; Shi, B.; Chen, Z.; Ren, Z.; Peng, W.; Song, H.; *Design, synthesis and 3D-QSAR of  $\beta$ -carboline derivatives as potent antitumor agents*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2010, 45, 2503-2515.
14. Ma, C.; Cao, R.; Shi, B.; Li, S.; Chen, Z.; Yi, W.; Peng, W.; Ren, Z.; Song, H.; *Synthesis and cytotoxic evaluation of N2-benzylated quaternary  $\beta$ -carboline amino acid ester conjugates*. **European Journal of Medicinal Chemistry**, 2010, 45, 1515-1523.
15. Savariz, F. C.; Formagio, A. S. N.; Barbosa, V. A.; Foglio, M. A.; Carvalho, J. E. de; Duarte, M. C. T.; Filho Dias, B. P.; Sarragiotto, M. H.; *Synthesis, Antitumor and Antimicrobial Activity of Novel 1-Substituted Phenyl-3-[3-alkylamino(methyl)-2-thioxo-1,3,4-oxadiazol-5-yl]  $\beta$ -Carboline Derivatives*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, 2010, 21, 288-298.
16. Cao, R.; Peng, W.; Wang, Z.; Xu, A.;  *$\beta$ -carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions*, **Current Medicinal Chemistry**, 2007, 14, 479-500.

17. Barbosa, V. A.; Formagio, A. S.; Savariz, F. C.; Foglio, M. A.; Spindolab, H. M.; Carvalho, J. E. de; Meyer, E.; Sarragiotto, M. H.; *Synthesis and antitumor activity of  $\beta$ -carboline 3-(substituted-carbohydrazide) derivatives*. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, 2011, 19, 6400–6408.
18. Tonin, L. T. D.; *Síntese e avaliação da atividade antiprotozoária, antitumoral e antimicrobiana de 1-fenilsubstituído- $\beta$ -carbolinas contendo os grupos n-alquil-carboxamida, 1,2,4-triazol e 1,3,4-tiodiazol na posição-3*. **Tese de doutorado**. Universidade Estadual de Maringá, Brasil, Mar., 2009.
19. Valdez, R. H.; Tonin, L. T. D.; Ueda-Nakamura, T.; Dias Filho, B. P.; Morgado-Diazd, J. A.; Sarragiotto, M. H.; Nakamura, C. V.; *Biological activity of 1,2,3,4-tetrahydro- $\beta$ -carboline-3-carboxamides against *Trypanosoma cruzi**. **Acta Tropica**, 2009, 110, 7-14.
20. Soriano-Agatón, F.; Lagoutte, D.; Poupon, E.; Roblot, F.; Fournet, A.; Gantier, J. C.; Reynald, H. *Extraction, Hemisynthesis, and Synthesis of Canthin-6-one Analogues. Evaluation of Their Antifungal Activities*. **Journal of Natural Products**, 2005, 68, 1581.
21. O'Donnell, G.; Gibbons, S. *Antibacterial Activity of Two Canthin-6-one: Alkaloids from *Allium neapolitanum**. **Phytotherapy Research**. 2007, 21, 653-657.
22. Fournet, A. R. F.; Lagoutte, D.; Poupon, E.; Soriano-Agatón, F. *Medicaments for treating mycobacterial diseases, especially tuberculosis or leprosy, contain new or known canthin-6-one compounds*. **Pat.** WO2007110500-A1; FR2899229-A1; EP1998770-A1; WO2007110500-A8; CN101448499-A; IN200808917-P1; EP1998770-B1; DE602007005992-E, 2007-2010.
23. Ferreira, M. E.; Nakayama, H.; Arias, A. R. de; Schinini, A.; Bilbao, N. V. de; Serna, E.; Lagoutte, D.; Soriano-Agatón, F.; Poupon, E.; Hocquemiller, R.; Fournet, A.; *Effects of canthin-6-one alkaloids from *Zanthoxylum chiloperone* on *Trypanosoma cruzi*-infected mice*. **Journal of Ethnopharmacology**, 2007, 109, 258-263.
24. Ferreira, M. E.; Cebrián-Torrejón, G.; Corrales, A. S.; Bilbao, N. V.; Rolón, M.; Gomez, C. V.; Leblanc, K.; Yaluf, G.; Schinini, A.; Torres, S.; Serna, E.; Arias, A. R.; Poupon, E.; Fournet, A.; *Zanthoxylum chiloperone leaves extract: First sustainable Chagas disease treatment*. **Journal of Ethnopharmacology**, 2011, 133, 986–993.

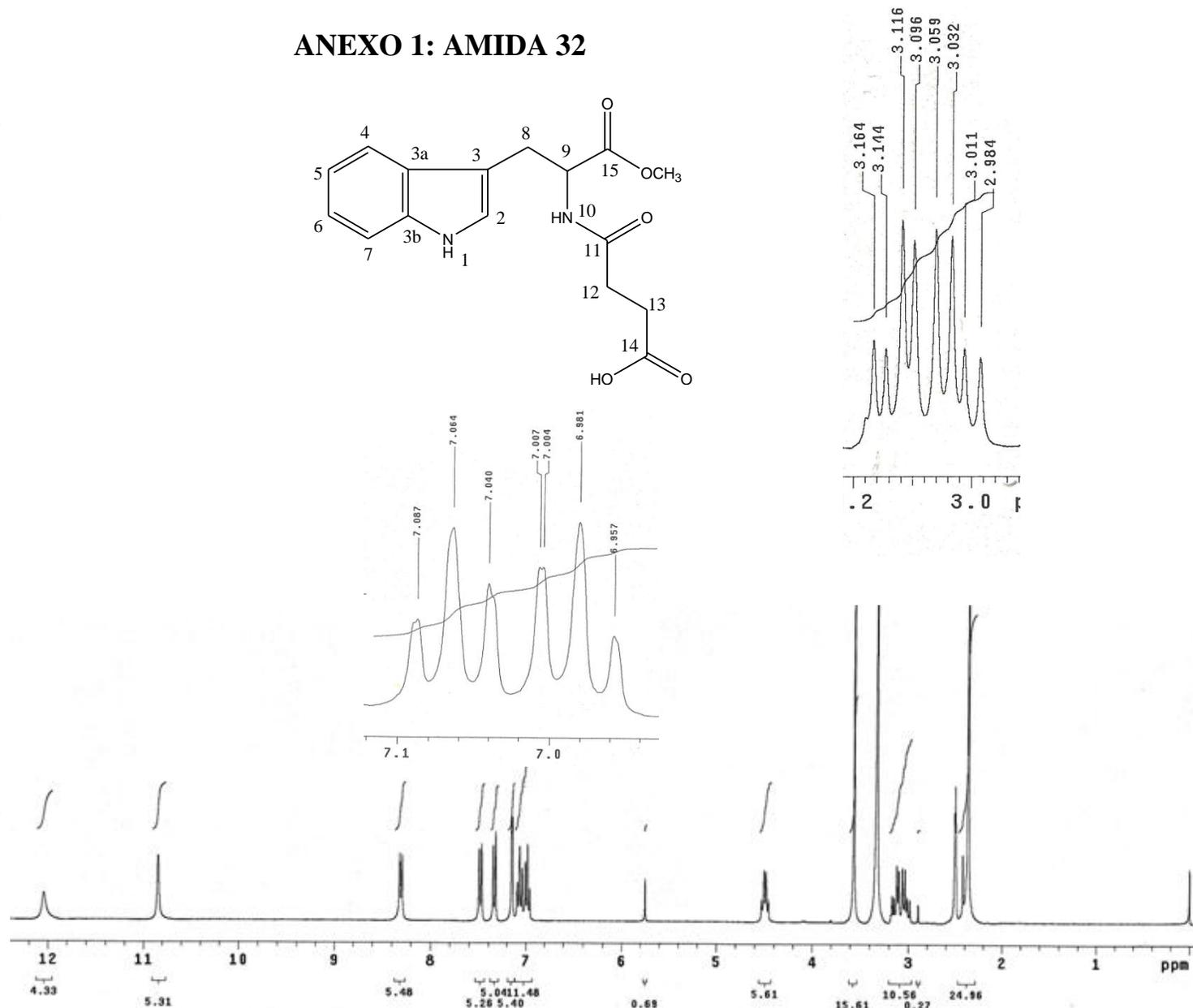
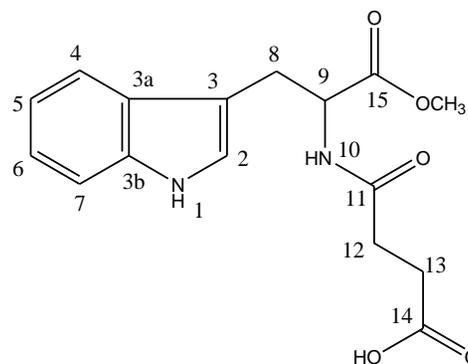
25. Ammirante, M; Giacomo, R.; De Martino, L.; Rosati, A.; Festa, M.; Gentilella, A.; Pascale, M. C.; Belisario, M. A.; Leone, A.; Turco, M. C.; De Feo, V. *1-Methoxy-Canthin-6-One Induces c-Jun NH2-Terminal Kinase-Dependent Apoptosis and Synergizes with Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand Activity in Human Neoplastic Cells of Hematopoietic or Endodermal Origin.* **Cancer Research**, 2006, 66, 4385-4393.
26. Kuo, P. C.; Shi, L. S.; D, A. G.; Su, C. R.; Huang, C. H.; Ke, C. H.; Wu, J. B.; Lin, A. J.; Bastow, K. F.; Lee, K. H.; Wu, T. S. *Cytotoxic and Antimalarial  $\beta$ -Carboline Alkaloids from the Roots of *Eurycoma longifolia*.* **Journal of Natural Products**, 2003, 66, 1324.
27. Jiao, W.; Gao, H.; Zhao, F.; Lin, H.; Pan, Y.; Zhou, G.; Yao, X. *Anti-inflammatory Alkaloids from the Stems of *Picrasma quassioides* BENNET.* **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, 2011, 59(3) 359-364.
28. Jiang, M.X; Zhou Y.J.; *Canthin-6-one alkaloids from *Picrasma quassioides* and their cytotoxic activity.* **Journal of Asian Natural Products Research**, 2008, 10(11-12), 1009-1012.
29. Guzman, F.; Cain, M.; Larscheid, P.; Hagen, T.; Cook, J. M., Schweri, M.; Skolnick, P.; Paul, S. M. *Biomimetic Approach to Potential Benzodiazepine-Receptor Agonists and Antagonists.* **Journal Medicinal Chemistry**, 1984, 27, 564-570.
30. Röbler U.; Blechert, S.; Steckhan, E.; *Single Electron Transfer Induced Total Synthesis of Canthin-6-one.* **Tetrahedron Letters**, 1999, 40, 7075-7078.
31. Condie, G. C.; Bergman, J.; *Reactivity of  $\beta$ -Carbolines and Cyclopenta[b]indolones Prepared from the Intramolecular Cyclization of 5(4H)-Oxazolones Derived from L-Tryptophan.* **European Journal of Organic Chemistry**, 2004, 1286-1297.
32. Singh, V.; Hutait, S.; Batra, S.; *Baylis-Hillman Reaction of 1-Formyl- $\beta$ -carboline: One-Step Synthesis of the Canthin-6-one Framework by an Unprecedented Cascade Cyclization Reaction.* **European Journal of Organic Chemistry**, 2009, 6211-6216.
33. Brahmabhatt, K. G; Ahmed, N.; Sabde, S.; Mitra, D.; Singh, I. P.; Bhutani, K. K.; *Synthesis and evaluation of  $\beta$ -carboline derivatives as inhibitors of human immunodeficiency virus.* **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, 2010, 20, 4416.
34. Ioannidou, H. A.; Martin, A.; Gollner, A.; Koutentis, P. A.; *Three-Step Synthesis of Ethyl Canthinone-3-carboxylates from Ethyl 4-Bromo-6-methoxy-1,5-naphthyridine-3-*

- carboxylate via a Pd-Catalyzed Suzuki-Miyaura Coupling and a Cu-Catalyzed Amidation Reaction. The Journal of Organic Chemistry*, 2011, 76, 5113–5122.
35. Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P.; **Organic Chemistry**, Oxford, 2001, 349-353.
36. Sladowska, H.; Sieklucka-Dziuba, M.; Rajtar, G. Sadowski, M.; Kleinrok, Z.; *Investigations on the synthesis and pharmacological properties of amides of 7-methyl-3-phenyl-1-[2-hydroxy-3-(4-phenyl-1-piperazinyl)propyl]-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahydropyrido[2,3-d]-pyrimidine-5-carboxylic acid. II Farmaco*, 1999, 54, 773–779.
37. Pereira, C.S.G.P. *Síntese e Atividade Antimicrobiana de Ésteres Dipeptídicos do Aciclovir. Dissertação de mestrado. Faculdade de Ciências do Porto*, Portugal, Dez., 2005.
38. Rayle, H. L.; Fellmeth, L.; *Development of a Process for Triazine-Promoted Amidation of Carboxylic Acids; Organic Process Research & Development*; 1999, 3, 172-176.
39. Monks, A.; Scudiero, D.; *SKehan, P.; Shoemaker, R.; Paull, K.; Vistica, D.; Hose, C.; Langley, J.; Cronise, P.; Vaigro-Wolff, A.; Gray-Goodrich, M.; Campbell, H.; Mayo, J.; Boyd, M. Feasibility of a High-Flux Anticancer Drug Screen Using a Diverse Panel of Cultured Human Tumor Cell Lines. Journal National Câncer Institute*, 1991, 83, 757-766.
40. Yong, V.; Schmitz, V.; Vannier-Santos, M. A.; Lima, A. P. C. A.; Lalmanach, G.; Juliano, L.; Gauthier, F.; Scharfstein, **J. Biochem. Parasitol.** 2000, 109, 47.

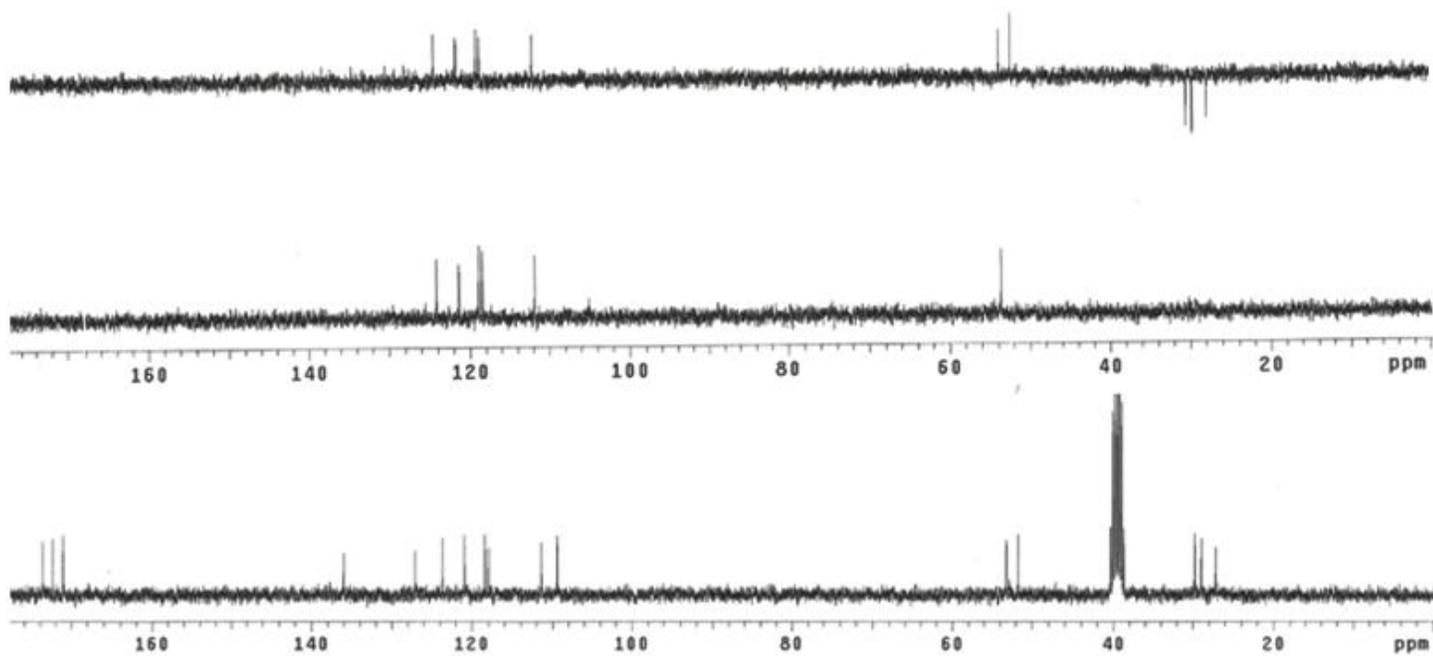
## **ANEXOS**

## ANEXO 1: AMIDA 32

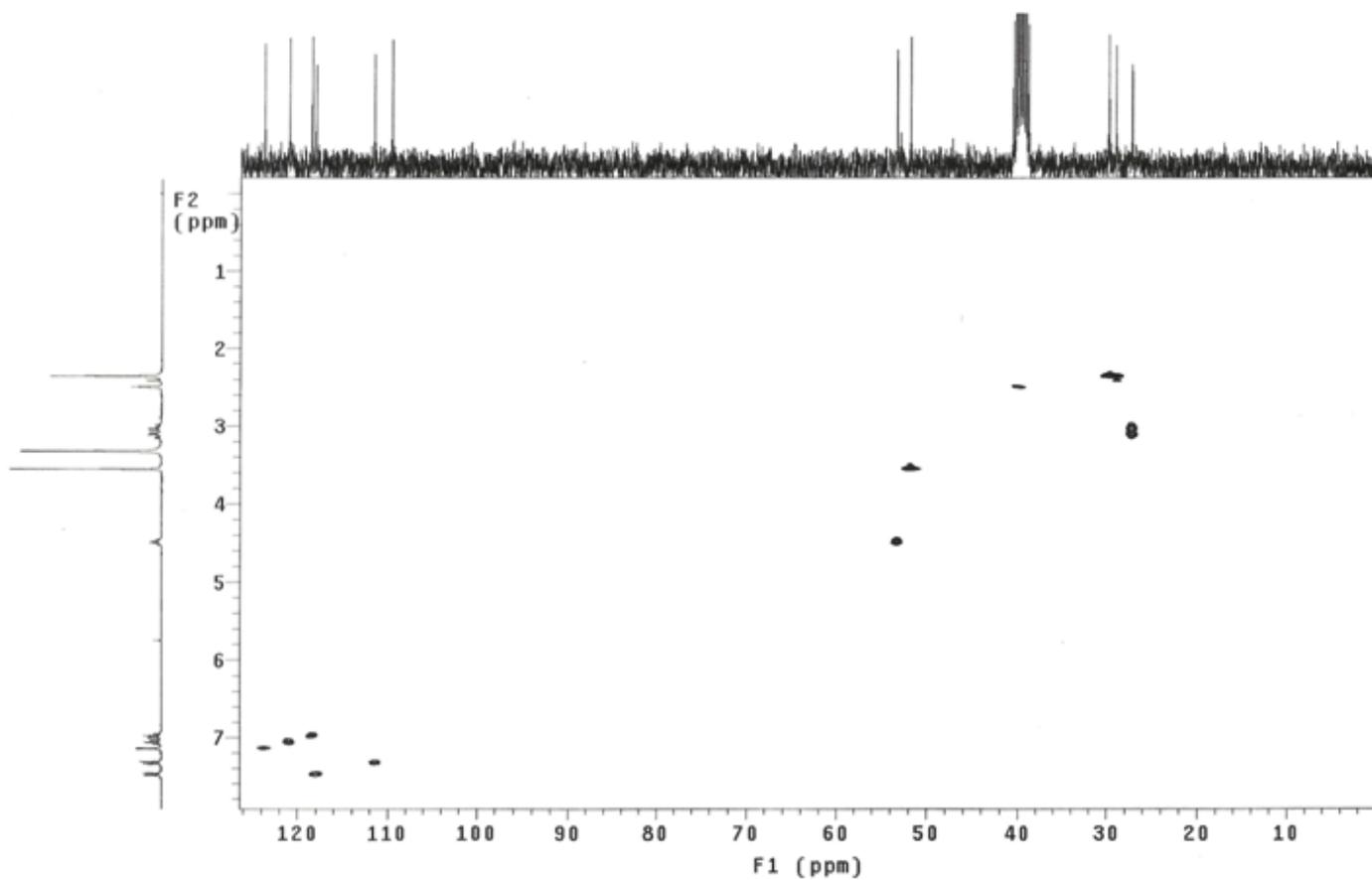
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(NH)	10,84 (s)	-
2(CH)	7,15 (d; 2,4)	123,7
3(C <sub>0</sub> )	-	109,4
3a(C <sub>0</sub> )	-	127,1
3b(C <sub>0</sub> )	-	136,1
4(CH)	7,48 (d;7,8)	117,9
5(CH)	6,98 (t;7,8)	118,4
6(CH)	7,06 (t; 7,8)	120,9
7(CH)	7,33 (d; 7,8)	111,4
8(CH $\alpha$ )	3,13 (dd;14,4;6,0)	27,1
8(CH $\beta$ )	3,02 (dd;14,4;8,1)	27,1
9(CH)	4,49 (q; 7,8)	53,2
10(NH)	8,30(d;7,8)	-
11(C=O)	-	171,1
12(CH <sub>2</sub> )	2,36(sl)	28,9
13(CH <sub>2</sub> )	2,36(sl)	29,7
14(C=O)	-	172,4
15(C=O)	-	173,7
(OCH <sub>3</sub> )	3,56(s)	51,7
OH	12,04(sl)	-



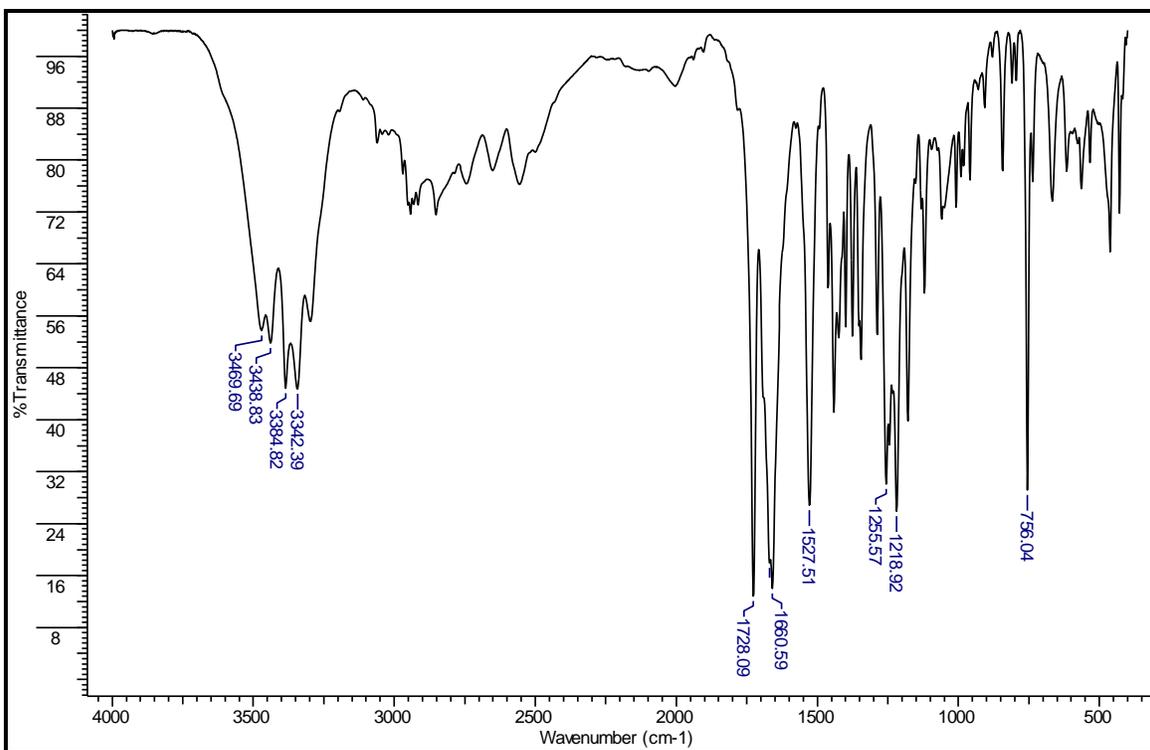
ER <sup>1</sup>H-1: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) do composto **32** em DMSO-d<sub>6</sub>



**ER <sup>1</sup>H-1:** Espectro de RMN <sup>1</sup>C (75,5MHz) do composto **32** em DMSO-d<sub>6</sub>



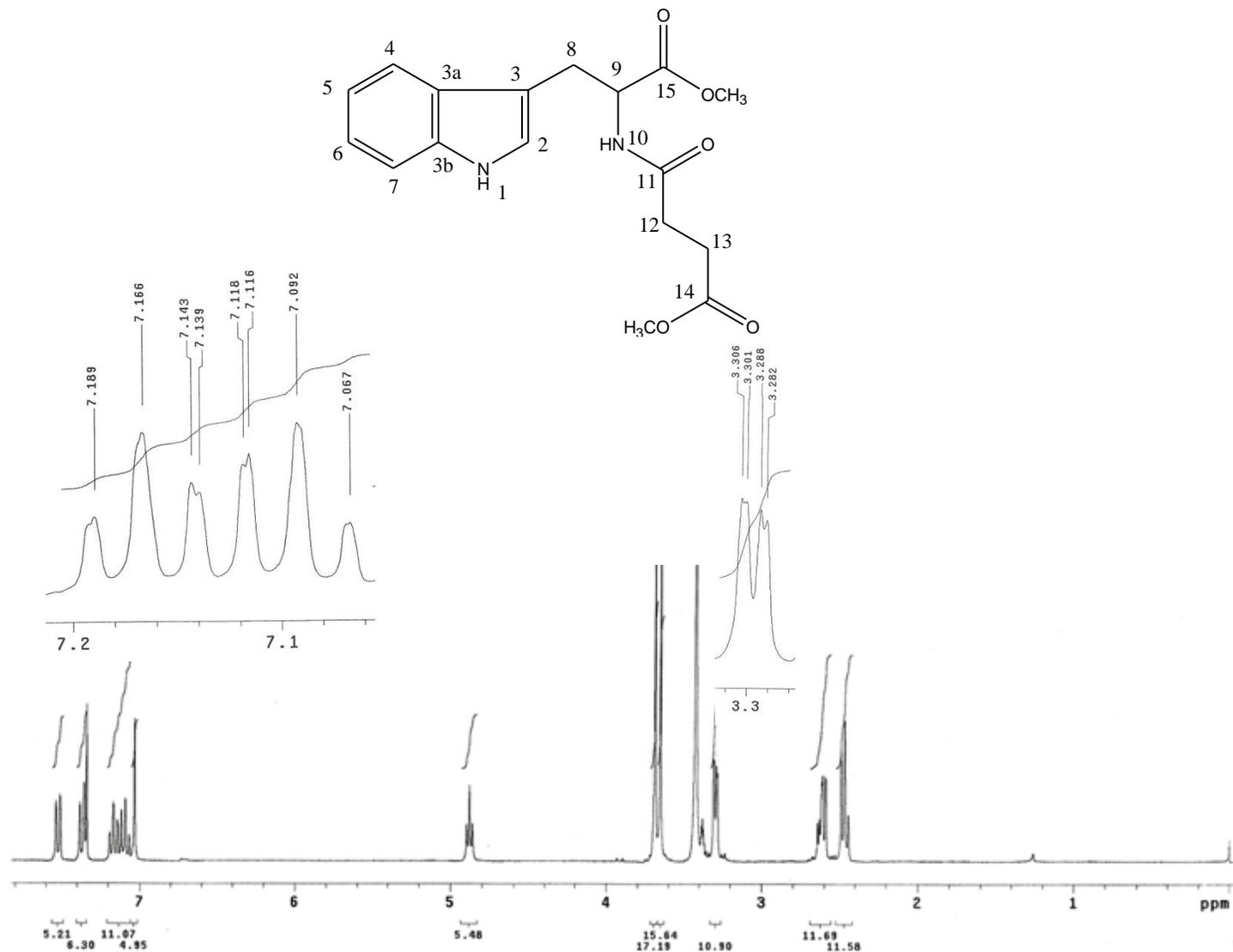
**EHMQC-1:** Espectro HSQC do composto **32**.



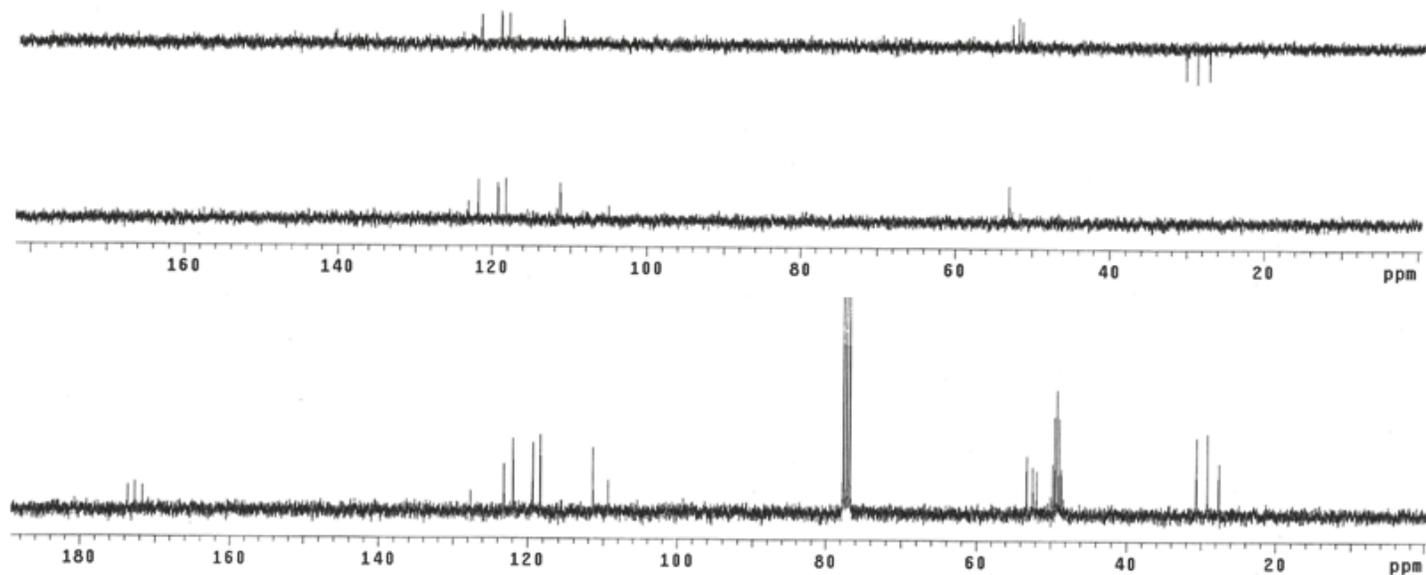
**IV-1:** Espectro no IV (KBr) do composto **32**.

## ANEXO 2: Éster 33

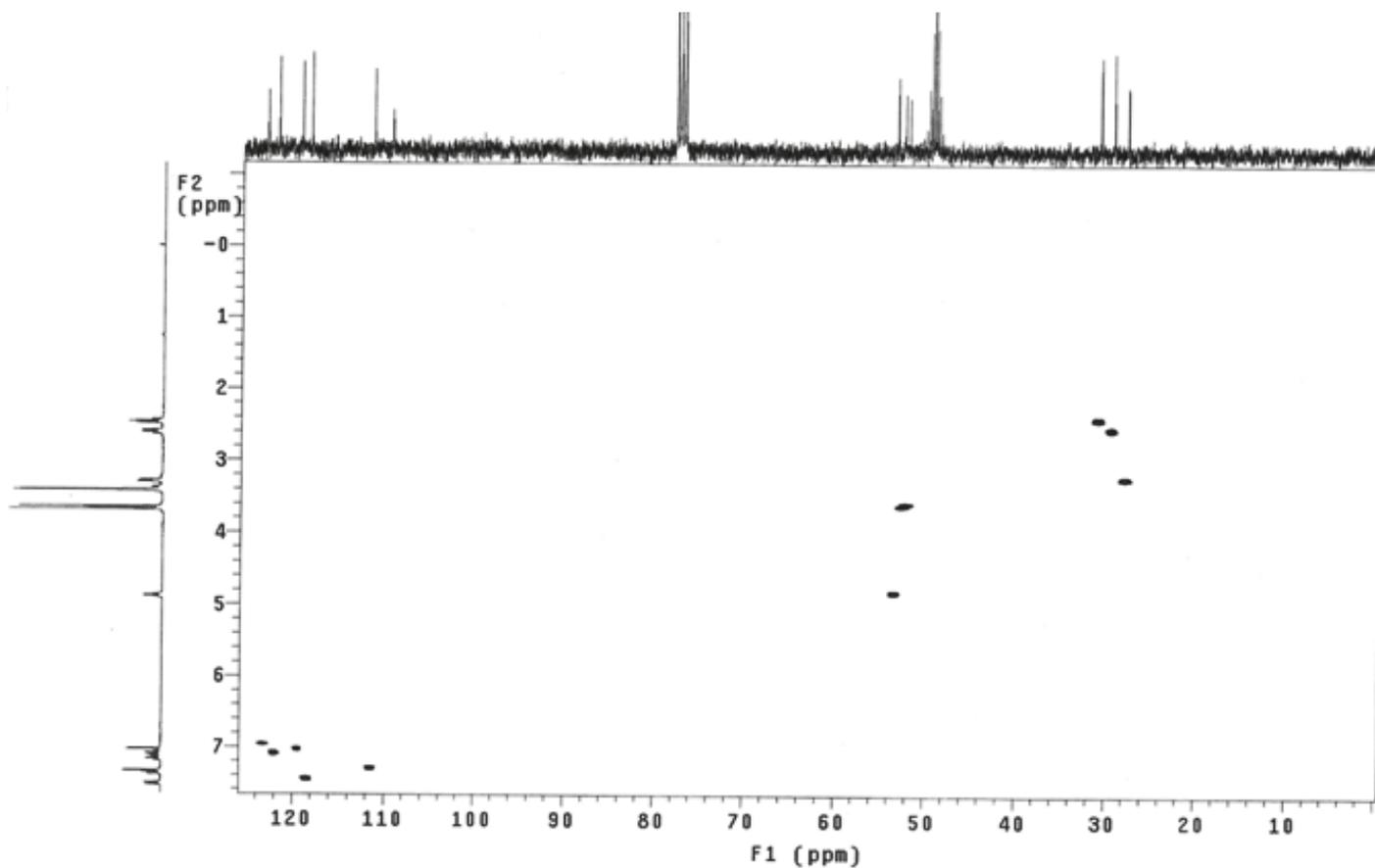
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
2(CH)	7,02 (s)	123,2
3(C <sub>0</sub> )	-	109,4
3a(C <sub>0</sub> )	-	127,6
3b(C <sub>0</sub> )	-	127,6
4(CH)	7,54 (d;7,8)	118,3
5(CH)	7,09 (td;7,8;1,2)	119,4
6(CH)	7,17 (td; 7,8;1,2)	121,9
7(CH)	7,37 (d; 7,8)	111,4
8(CH $\alpha$ )	3,29 (dd;5,5;1,5)	27,6
8(CH $\beta$ )	3,29 (dd;5,5;1,5)	27,6
9(CH)	4,88 (q; 5,5)	53,2
11(C=O)	-	171,7
12(CH <sub>2</sub> )	2,50-2,64(m)	29,1
13(CH <sub>2</sub> )	2,47(t;6,6)	30,6
14(C=O)	-	172,7
15(C=O)	-	173,6
(OCH <sub>3</sub> )	3,65(s)	51,9
OCH <sub>3</sub>	3,69(s)	52,4



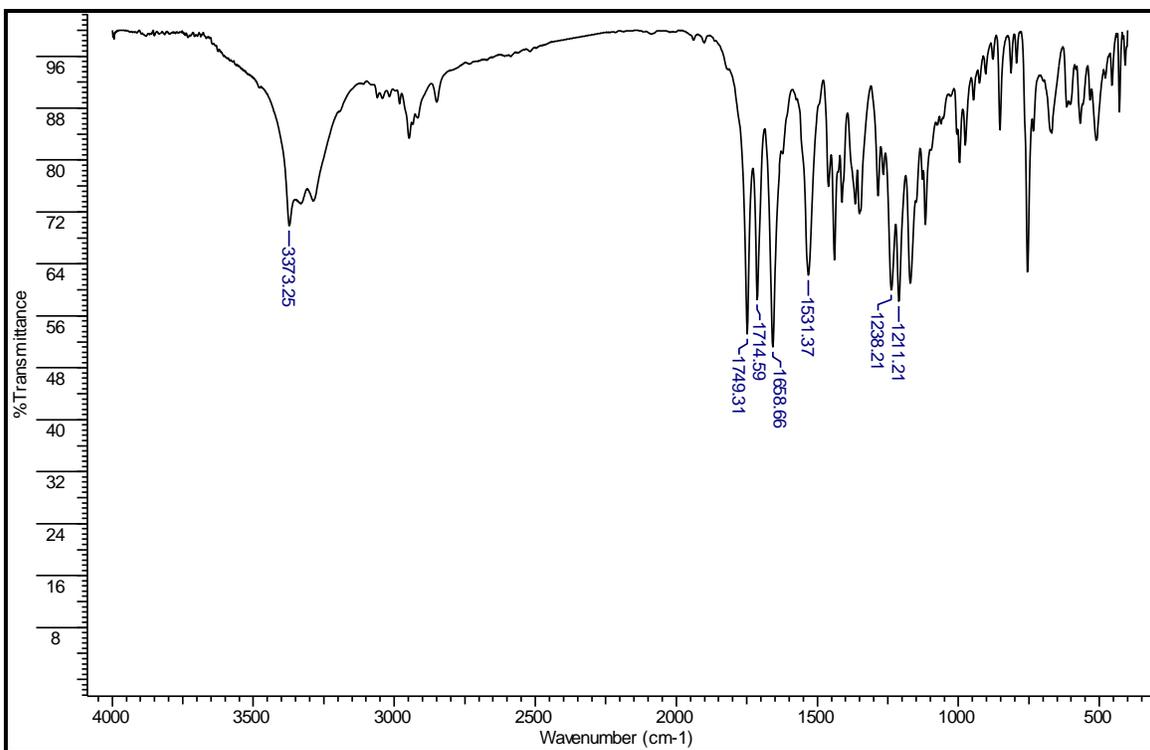
ER <sup>1</sup>H-2: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) do composto **33** em CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD



ER <sup>1</sup>H-2: Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5MHz) do composto **33** em CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD



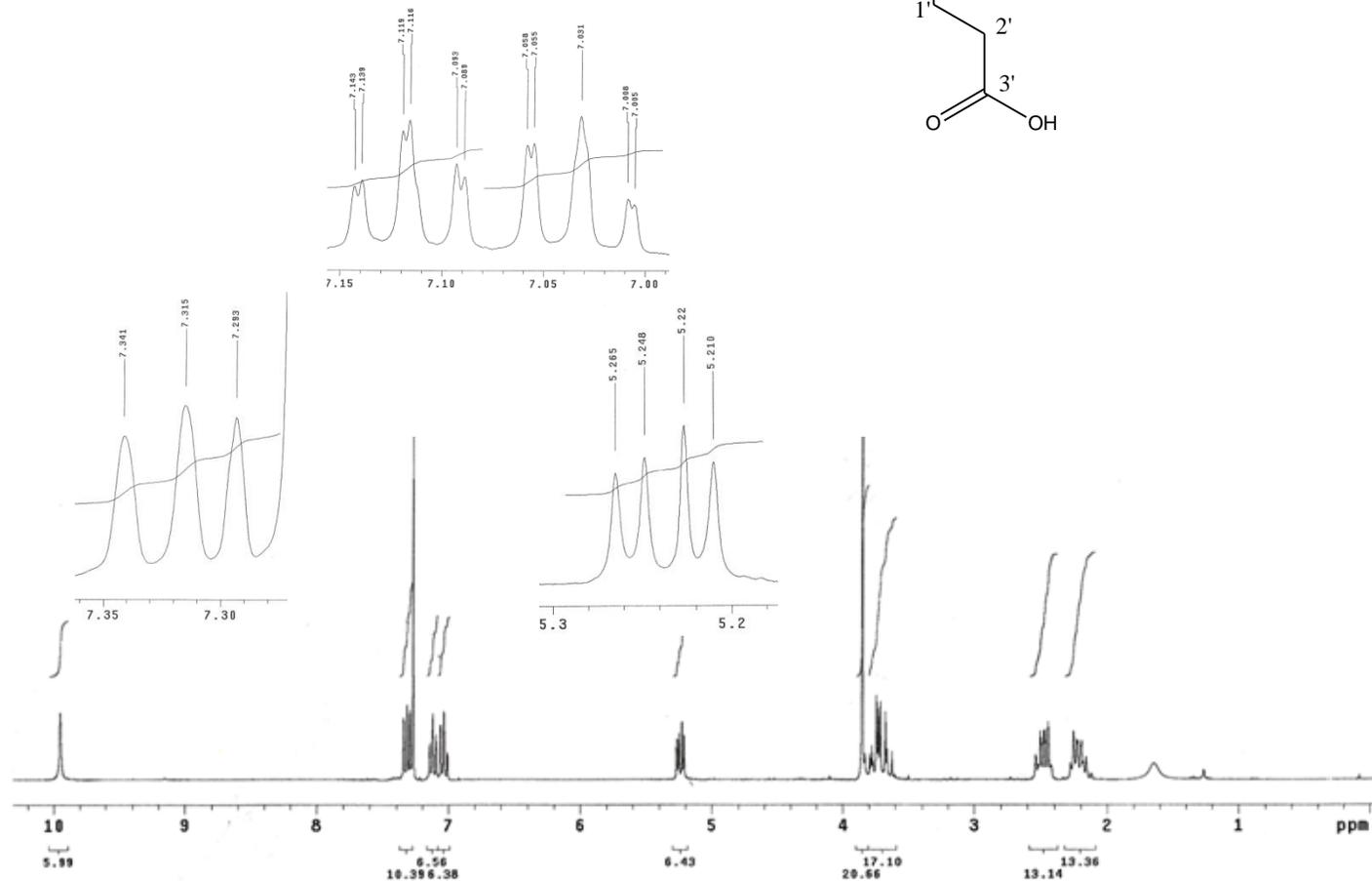
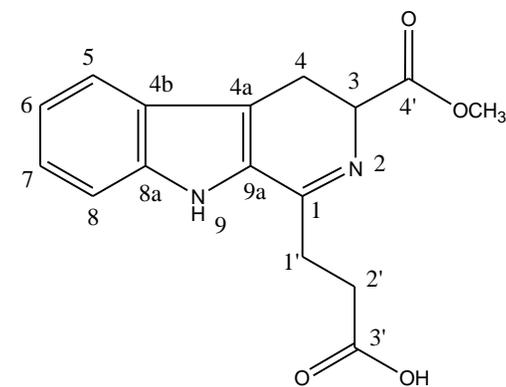
EHMOC-2: Espectro HSQC do composto **33**.



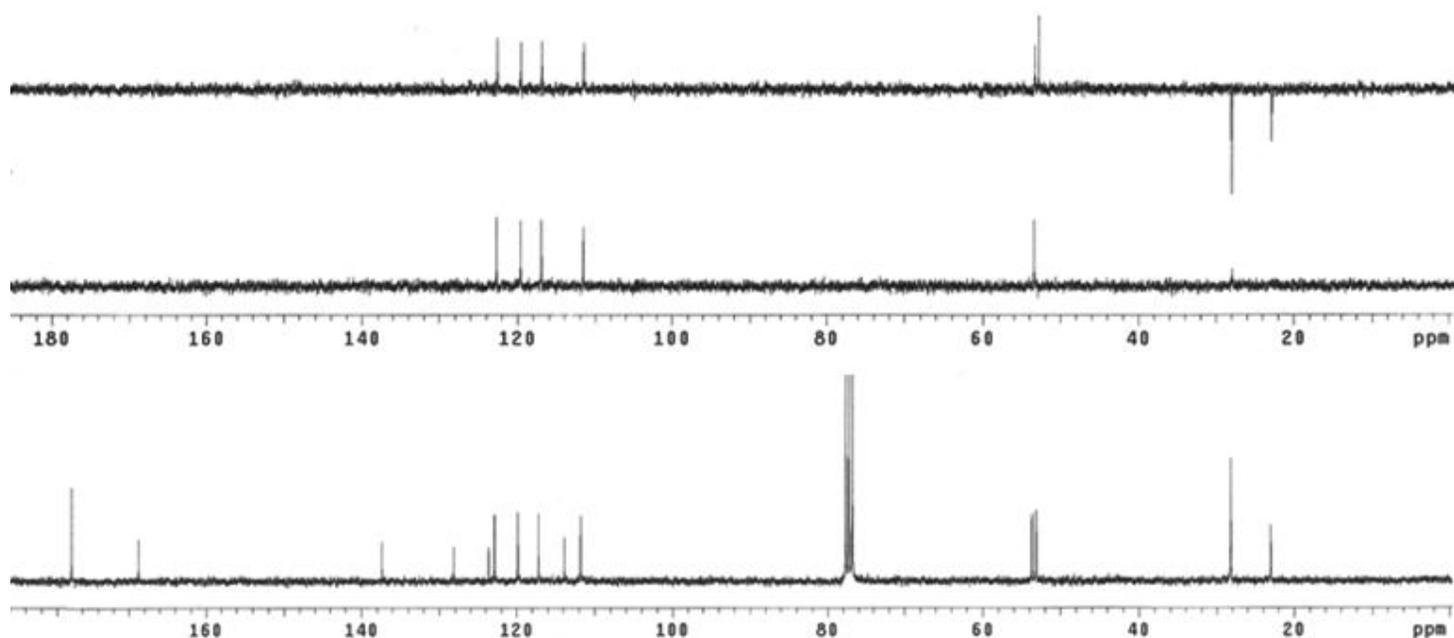
**IV-2: Espectro no IV (KBr) do composto 33.**

### ANEXO 3: 1-CARBOXIETIL-3-CARBOMETOXI-3,4-DIIDRO- $\beta$ -CARBOLINA (36)

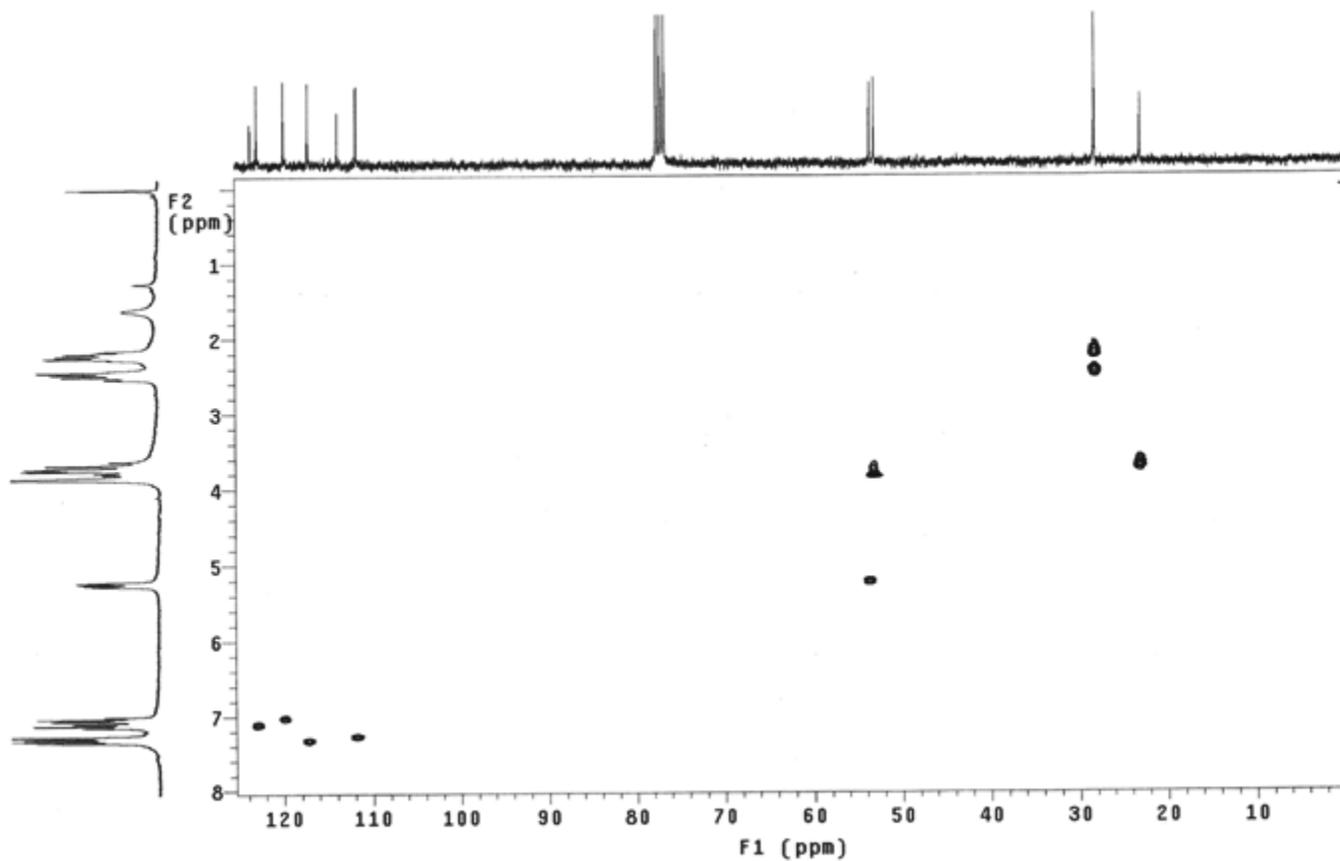
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(C=N)	-	168,7
3(CH)	5,25 ( <i>dd</i> ;11,4; 5,1)	53,6
4(CH $_{\alpha}$ )	3,60-3,80 ( <i>m</i> )	23,0
4(CH $_{\beta}$ )	3,60- 3,80 ( <i>m</i> )	23,0
4a(C $_0$ )	-	113,9
4b(C $_0$ )	-	123,7
5(CH)	7,33 ( <i>d</i> ;7,8)	117,2
6(CH)	7,03 ( <i>td</i> ;7,8;1,2)	119,9
7(CH)	7,12( <i>td</i> ; 7,8;1,2)	122,9
8(CH)	7,28 ( <i>d</i> ; 7,8)	111,6
8a(C $_0$ )	-	137,3
9(NH)	9,95( <i>s</i> )	-
9a(C $_0$ )	-	128,2
1'(CH $_2$ )	2,42-2,53( <i>m</i> )	28,2
2'(CH $_2$ )	2,12-2,27( <i>m</i> )	28,2
3'(C=O)	-	177,4
4'(C=O)	-	177,4
(OCH $_3$ )	3,65( <i>s</i> )	51,9



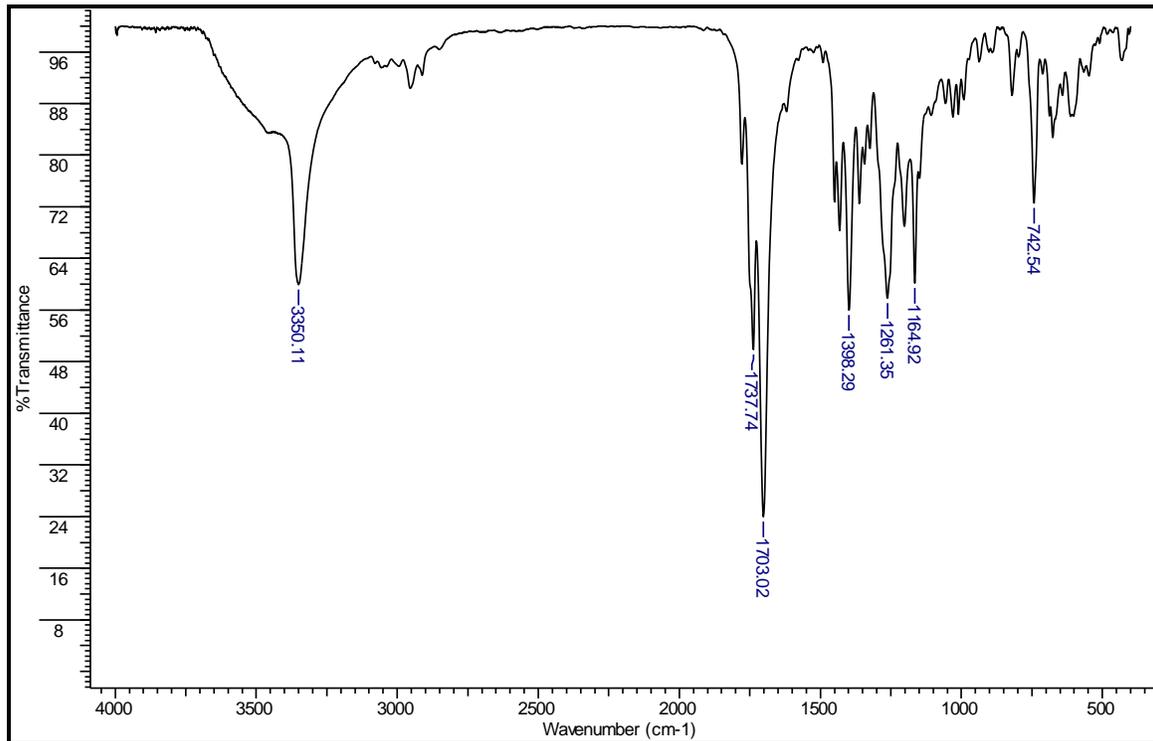
ER  $^1\text{H}$ -3: Espectro de RMN  $^1\text{H}$  (300MHz) do composto **36** em  $\text{CDCl}_3$ .



**ER <sup>1</sup>H-3:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5MHz) do composto **36** em CDCl<sub>3</sub>



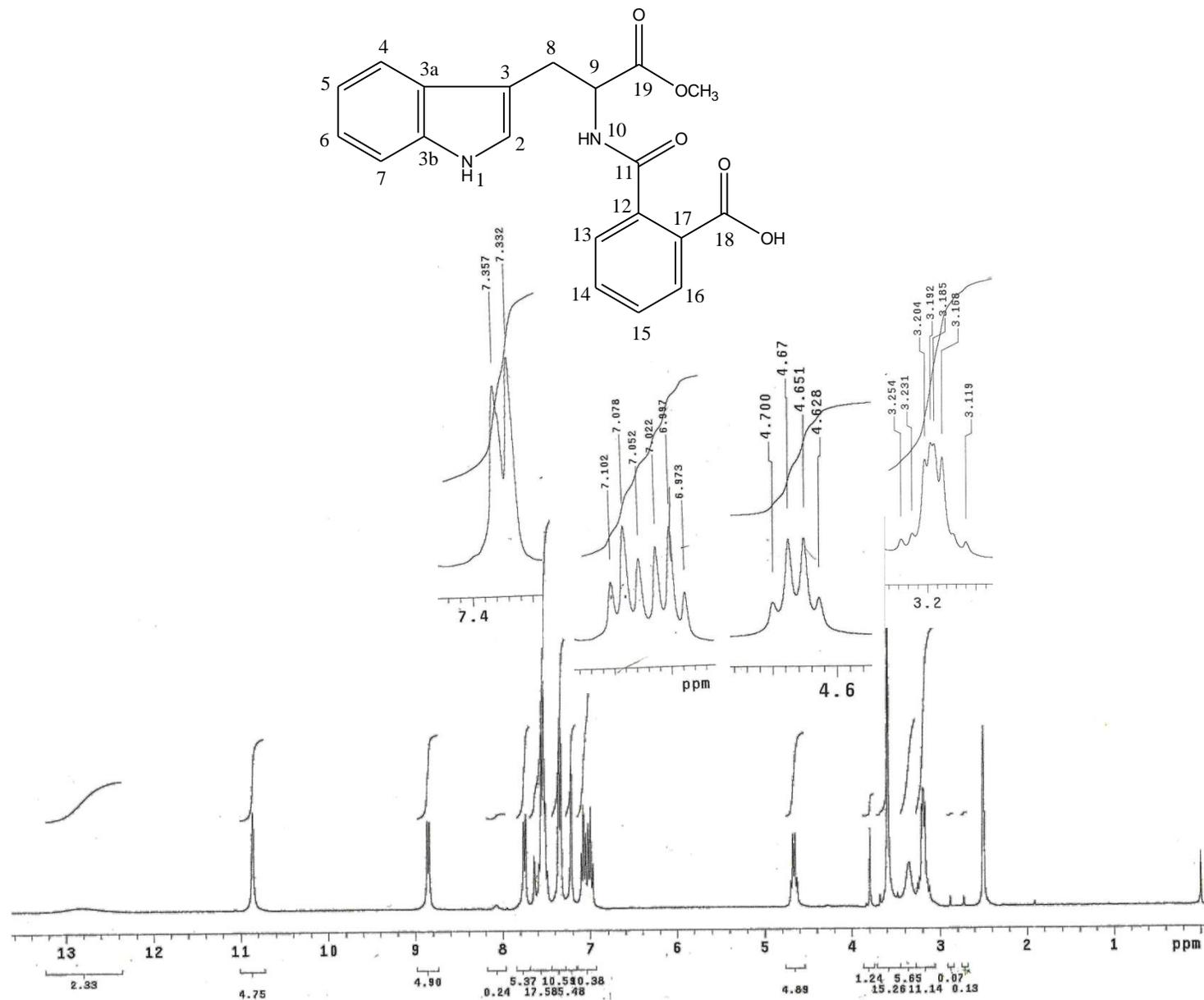
**EHMQC-3:** Espectro HSQC do composto **36**.



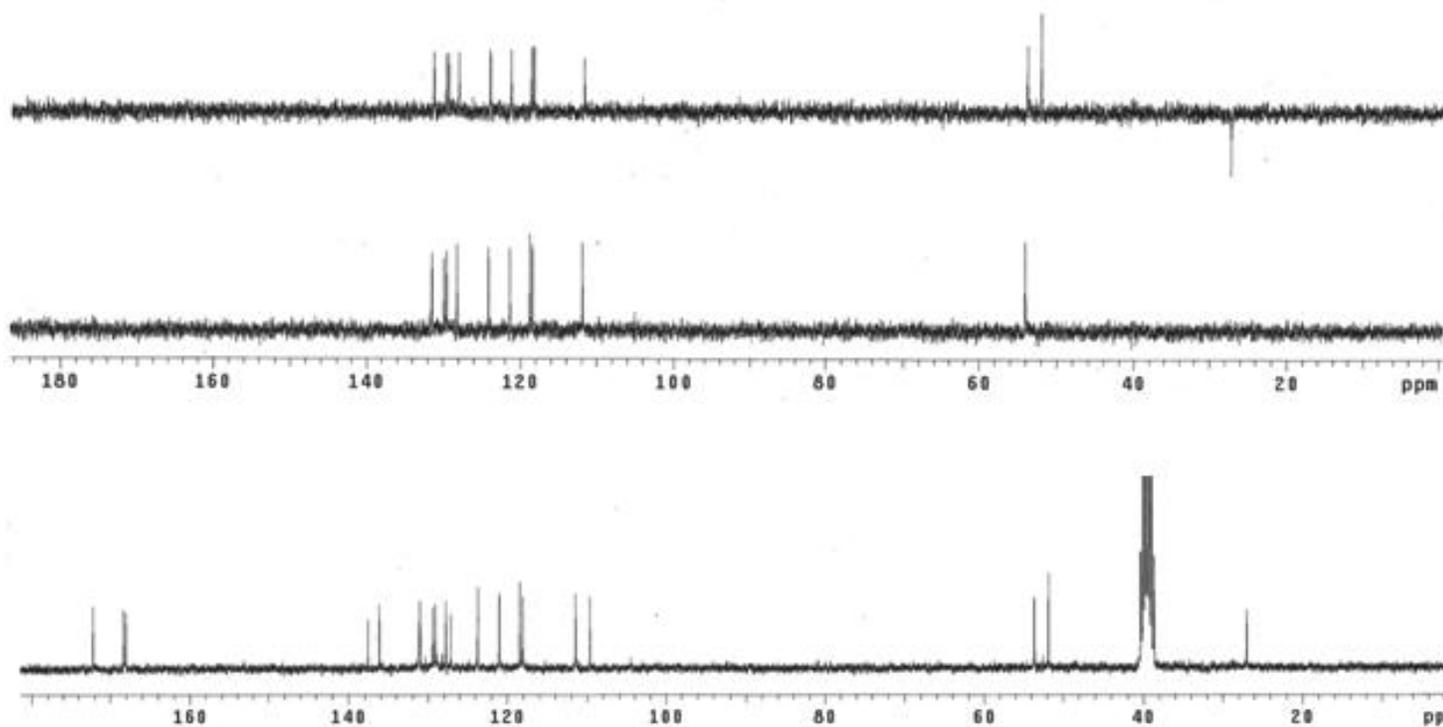
**IV-3:** Espectro no IV (KBr) do composto **36**.

### ANEXO 4: AMIDA 37

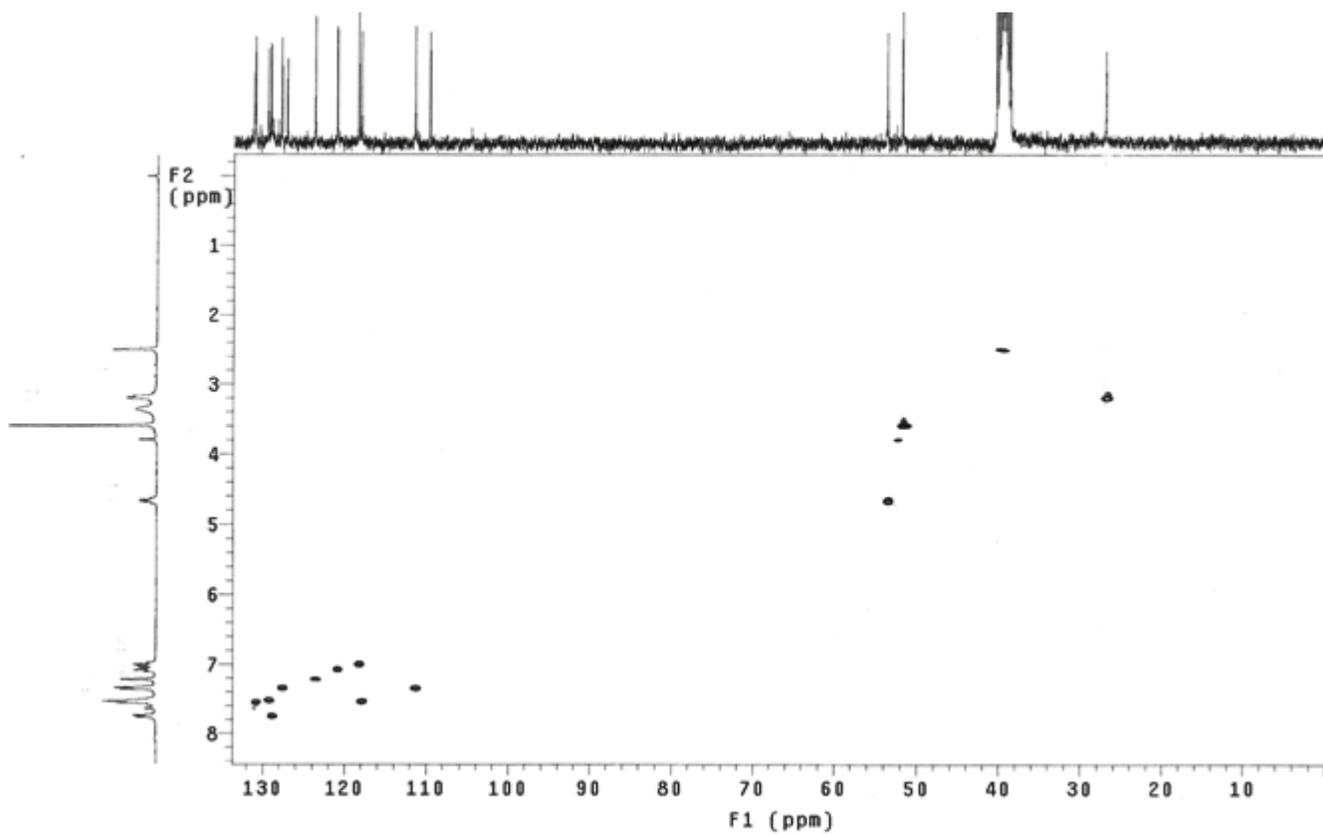
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(NH)	10,86 (s)	-
2(CH)	7,21 (s)	123,7
3(C <sub>0</sub> )	-	109,7
3a(C <sub>0</sub> )	-	127,1
3b(C <sub>0</sub> )	-	136,1
4(CH)	7,49-7,58 (m)	118,1
5(CH)	6,99 (t;7,5)	118,4
6(CH)	7,08 (t; 7,5)	121,0
7(CH)	7,35 (d; 7,5)	111,5
8(CH $\alpha$ )	3,12-3,26 (m)	26,9
8(CH $\beta$ )	3,12-3,26 (m)	26,9
9(CH)	4,66 (q; 7,2)	53,6
10(NH)	8,85 (d;7,5)	-
11(C=O)	-	168,3
12(C <sub>0</sub> )	-	131,1
13(CH)	7,35 (d; 7,5)	127,8
14(CH)	7,49-7,58 (m)	131,0
15(CH)	7,49-7,58 (m)	129,5
16(CH)	7,75 (d;7,5)	129,1
17(C <sub>0</sub> )	-	137,5
18(C=O)	-	168,1
19(C=O)	-	172,2
(OCH <sub>3</sub> )	3,59(s)	51,8
OH	12,84(sl)	-



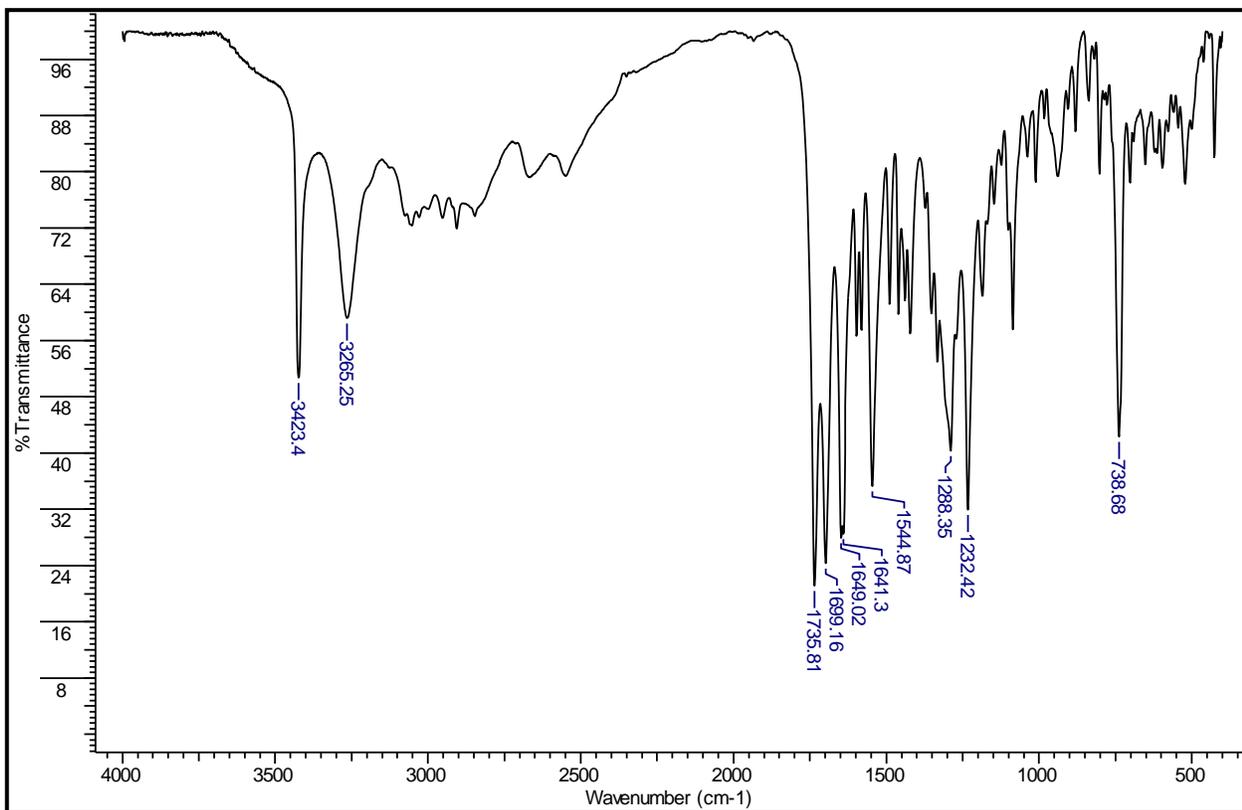
ER <sup>1</sup>H-4: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) do composto 37 em DMSO-d<sub>6</sub>



ER <sup>1</sup>H-4: Espectro de RMN <sup>1</sup>C (75,5MHz) do composto **37** em DMSO-d<sub>6</sub>

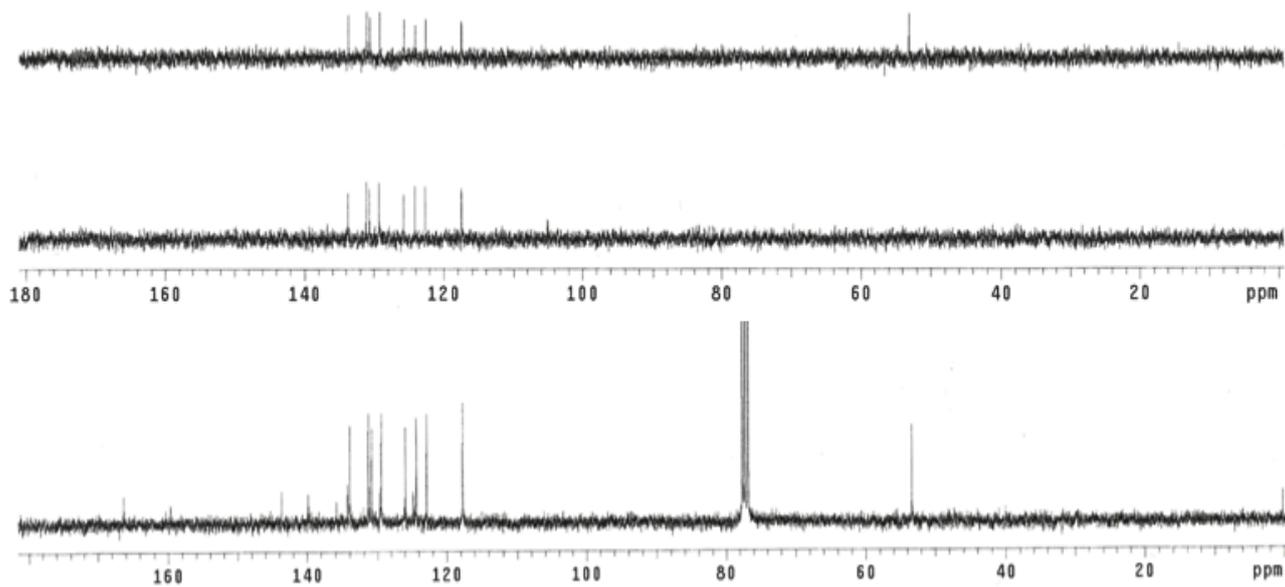


EHMQC-4: Espectro HSQC do composto **37**.

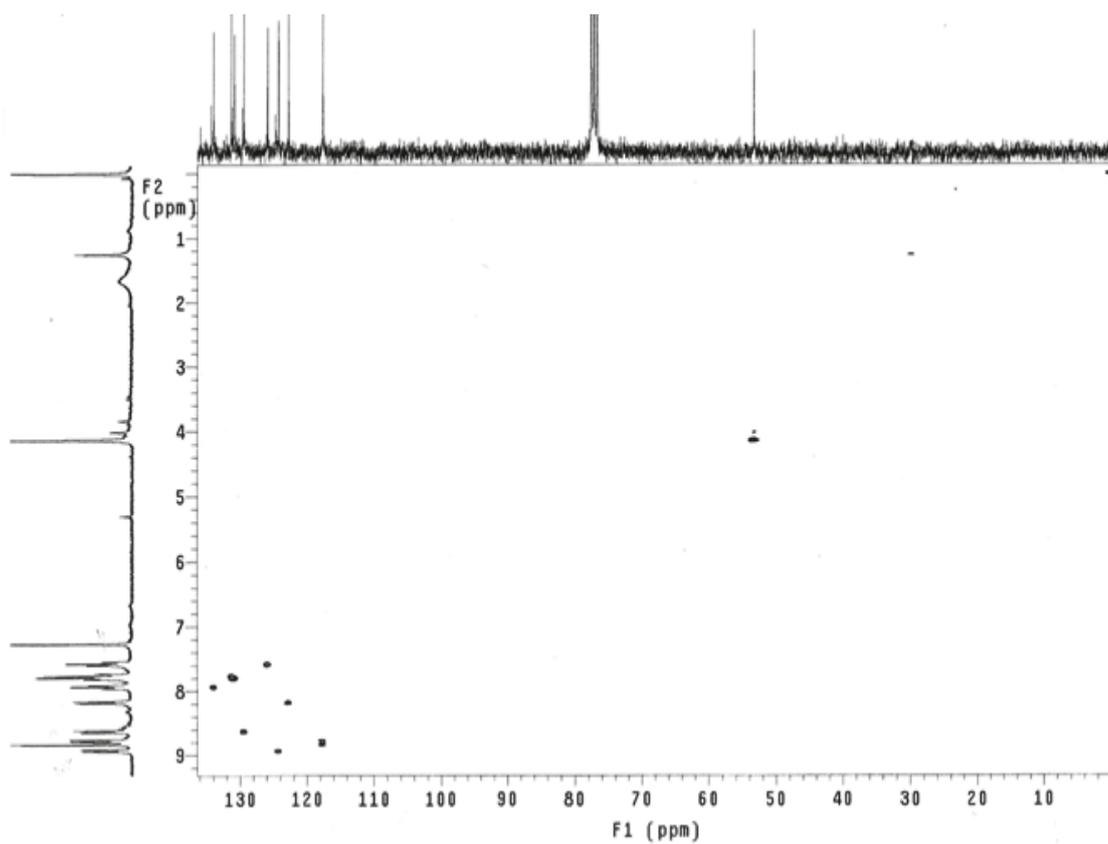


**IV-4:** Espectro no IV (KBr) do composto **37**.

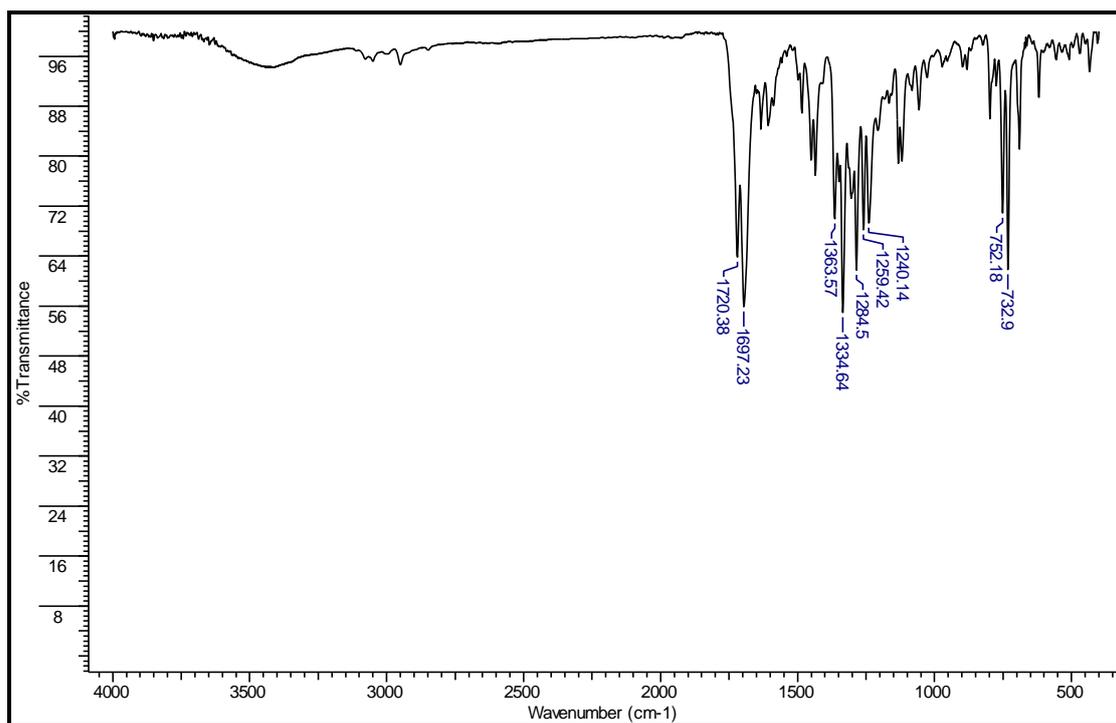




**ER<sup>13</sup>C-5:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz) composto **3a** em CDCl<sub>3</sub>.



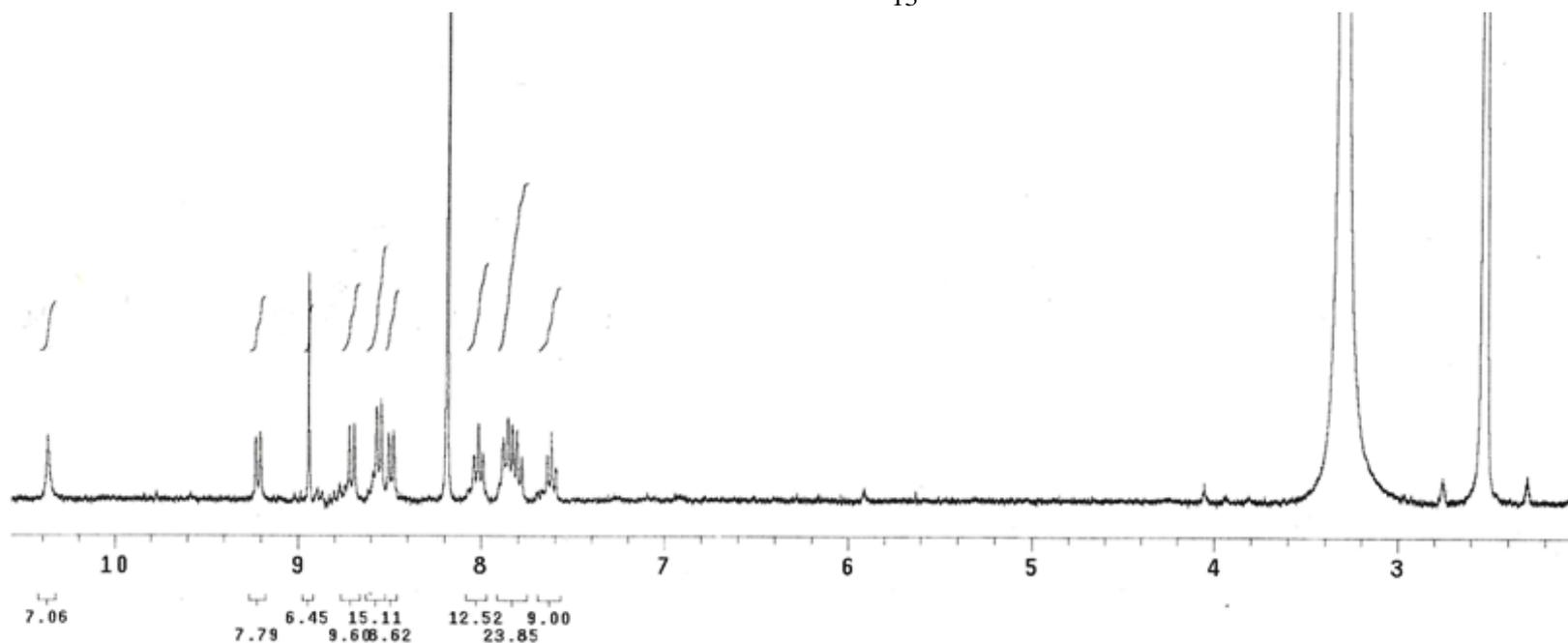
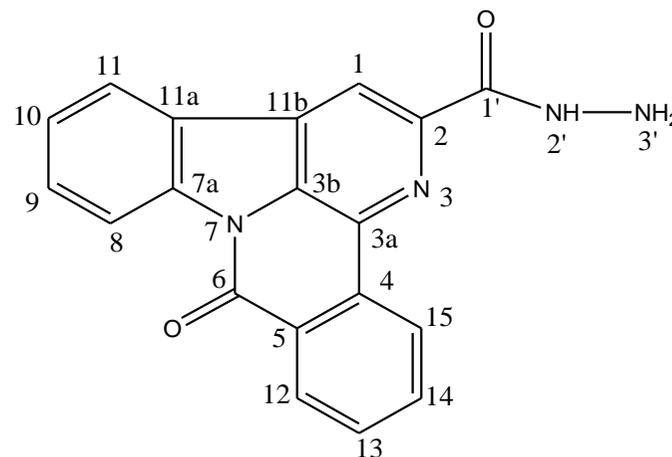
**EHMQC-5:** Espectro HSQC do composto **3a**.



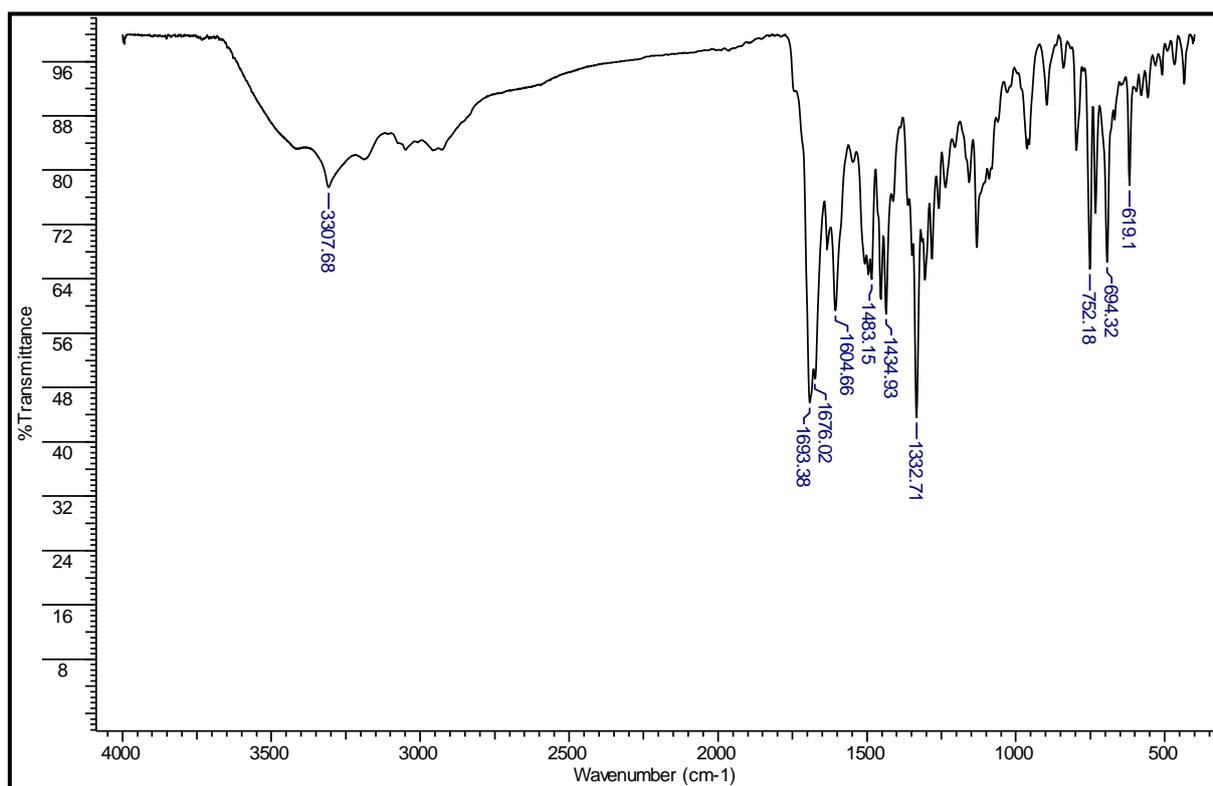
**IV-5:** Espectro no IV (KBr) do composto **3a**.

**ANEXO 6: BENZO [4,5] CANTIN-6-ONA-2-CARBOIDRAZIDA (39)**

C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)
1(CH)	9,94(s)
2(C <sub>0</sub> )	-
3a(C <sub>0</sub> )	-
3b(C <sub>0</sub> )	-
4(C <sub>0</sub> )	-
5(C <sub>0</sub> )	-
6(C=O)	-
7a(C <sub>0</sub> )	-
8(CH)	8,71(d; 7,5)
9(CH)	7,88-7,78 (m)
10(CH)	7,62(t; 7,5)
11(CH)	8,49(d; 7,5)
11a(C <sub>0</sub> )	-
11b(C <sub>0</sub> )	-
12(CH)	9,22(d; 7,5)
13(CH)	8,02(t; 7,5)
14(CH)	7,88-7,78 (m)
15(CH)	8,56(d; 7,5)
16(C=O)	-
2'(NH)	10,31(s)



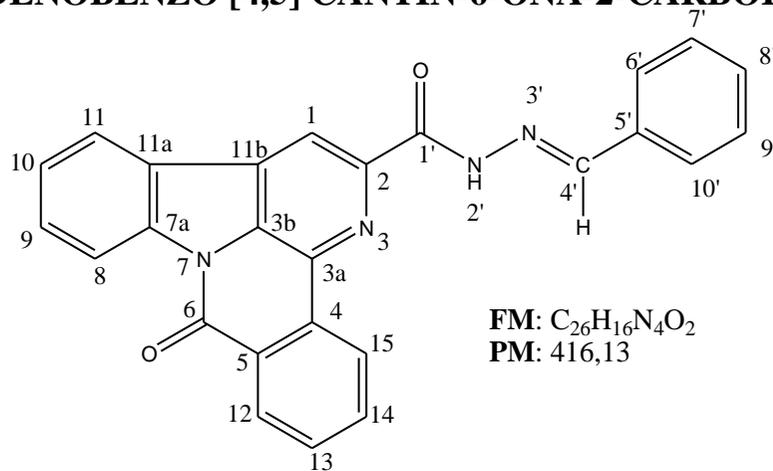
**ER <sup>1</sup>H-6:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) composto **39** em CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>



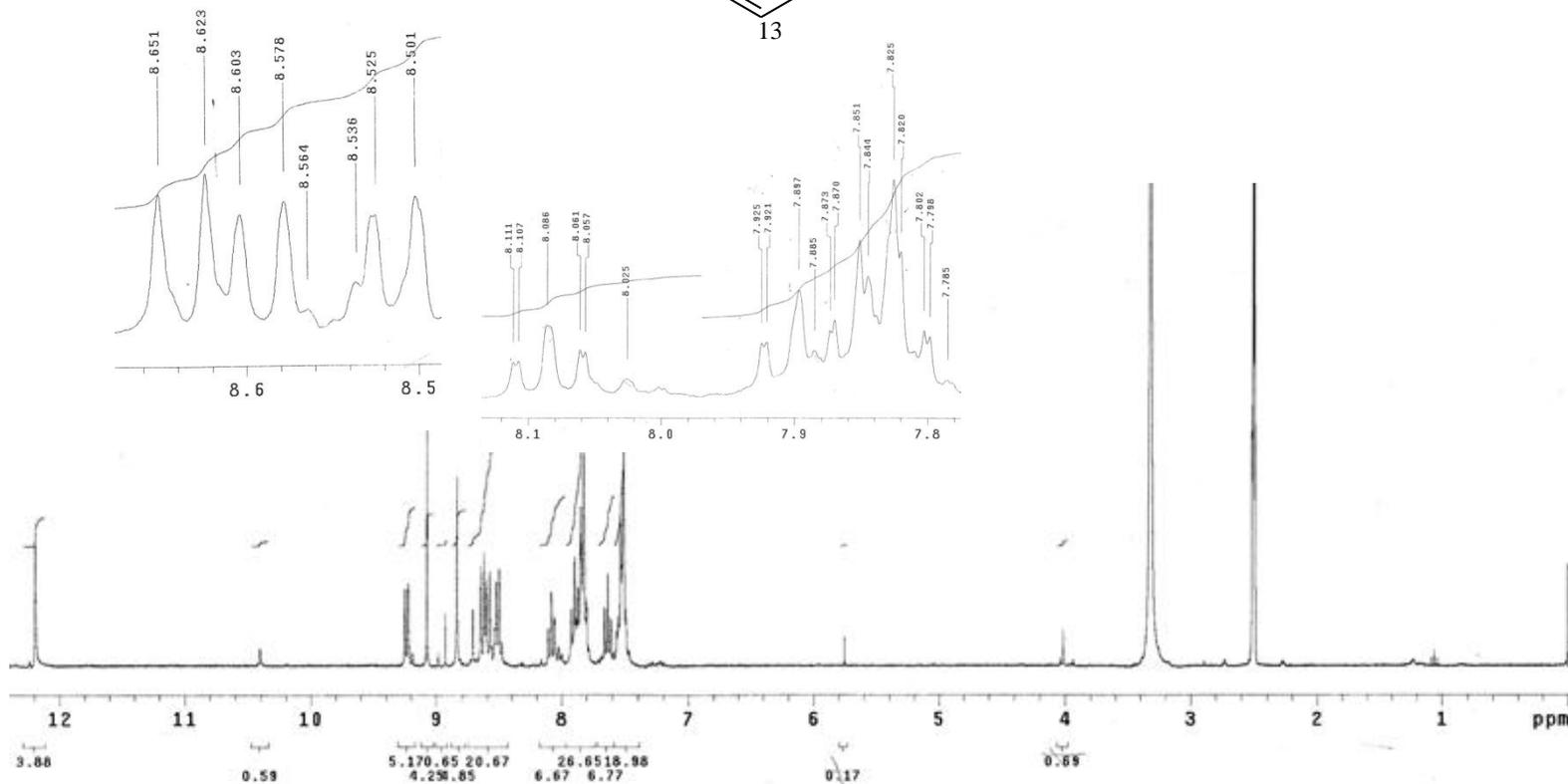
**IV-6:** Espectro no IV (KBr) do composto **39**.

ANEXO 7: N-BENZILIDENOENZO [4,5] CANTIN-6-ONA-2-CARBOIDRAZIDA (40a)

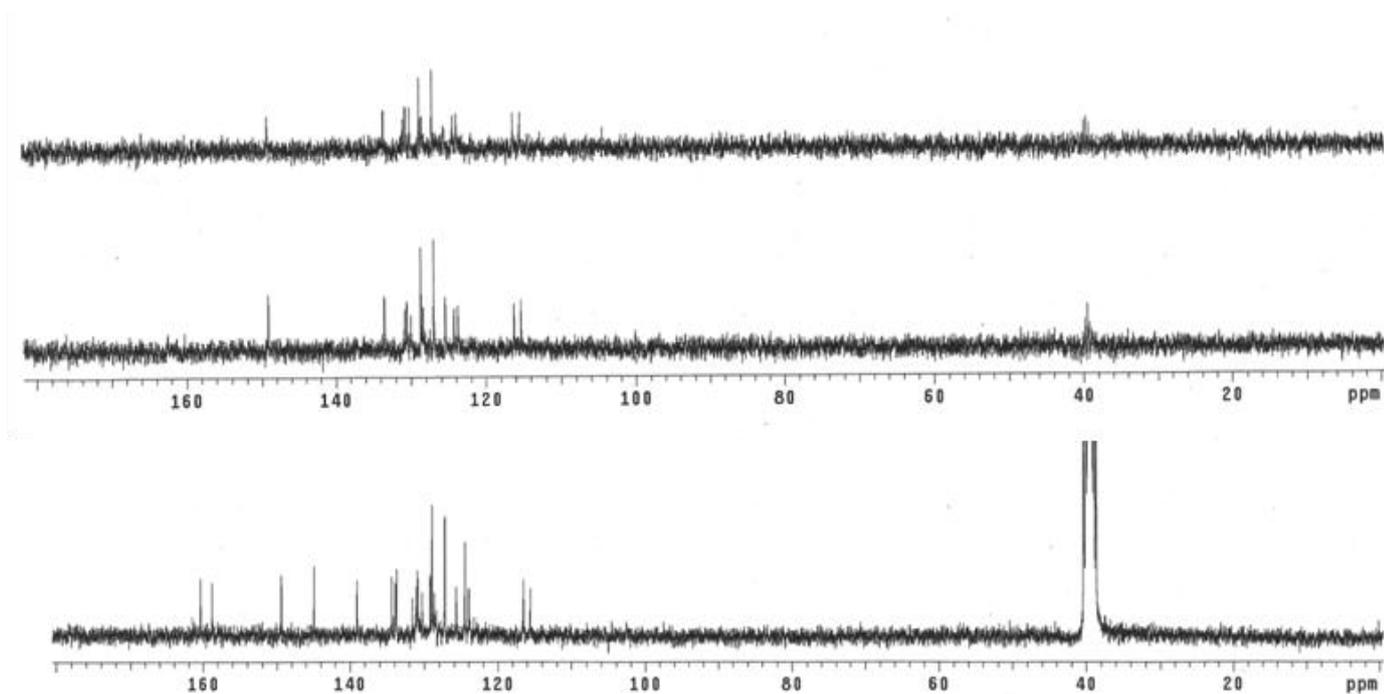
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	9,07(s)	115,6
2(C <sub>0</sub> )	-	144,9
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,2
3b(C <sub>0</sub> )	-	131,1
4(C <sub>0</sub> )	-	133,7
5(C <sub>0</sub> )	-	134,4
6(C=O)	-	158,8
7a(C <sub>0</sub> )	-	139,1
8(CH)	8,59(d; 7,8)	116,5
9(CH)	7,90(td; 7,8; 1,2)	131,3
10(CH)	7,64(td; 7,8; 1,2)	125,7
11(CH)	8,64(d; 7,8)	124,0
11a(C <sub>0</sub> )	-	123,3
11b(C <sub>0</sub> )	-	131,6
12(CH)	9,24(d; 7,8)	124,5
13(CH)	8,07(td; 7,8; 1,2)	133,7
14(CH)	7,90(td; 7,8; 1,2)	130,8
15(CH)	8,51(d; 7,8)	128,7
1'(C=O)	-	160,4
2'(NH)	12,19(s)	-
4'(N=CH)	8,84(s)	149,4
5'(C <sub>0</sub> )	-	133,9
6'(CH)	7,82(td; 7,8; 1,2)	127,3
7'(CH)	7,45-7,56 (m)	130,0
8'(CH)	7,45-7,56 (m)	130,3
9'(CH)	7,45-7,56 (m)	129,0
10'(CH)	7,82(td; 7,8; 1,2)	127,3



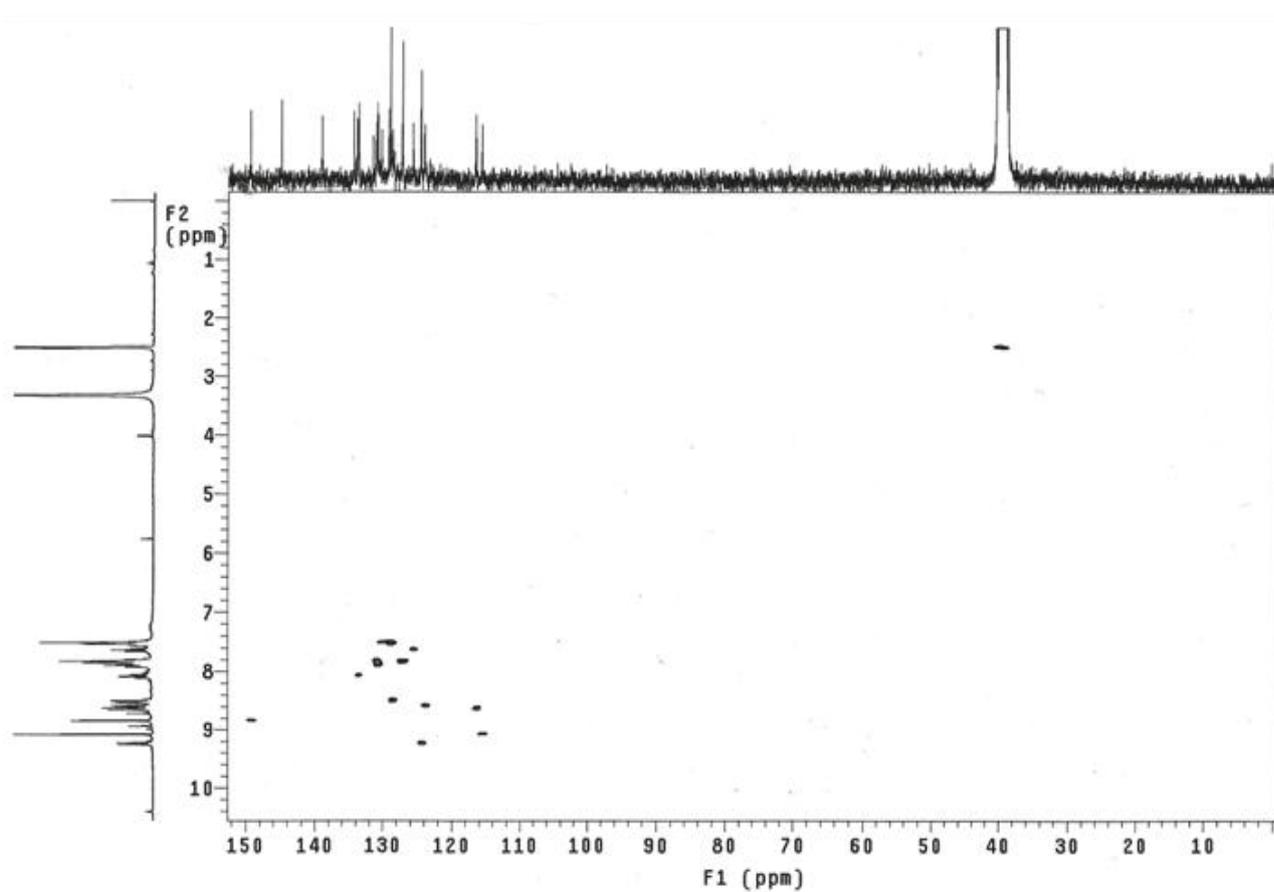
FM: C<sub>26</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>  
PM: 416,13



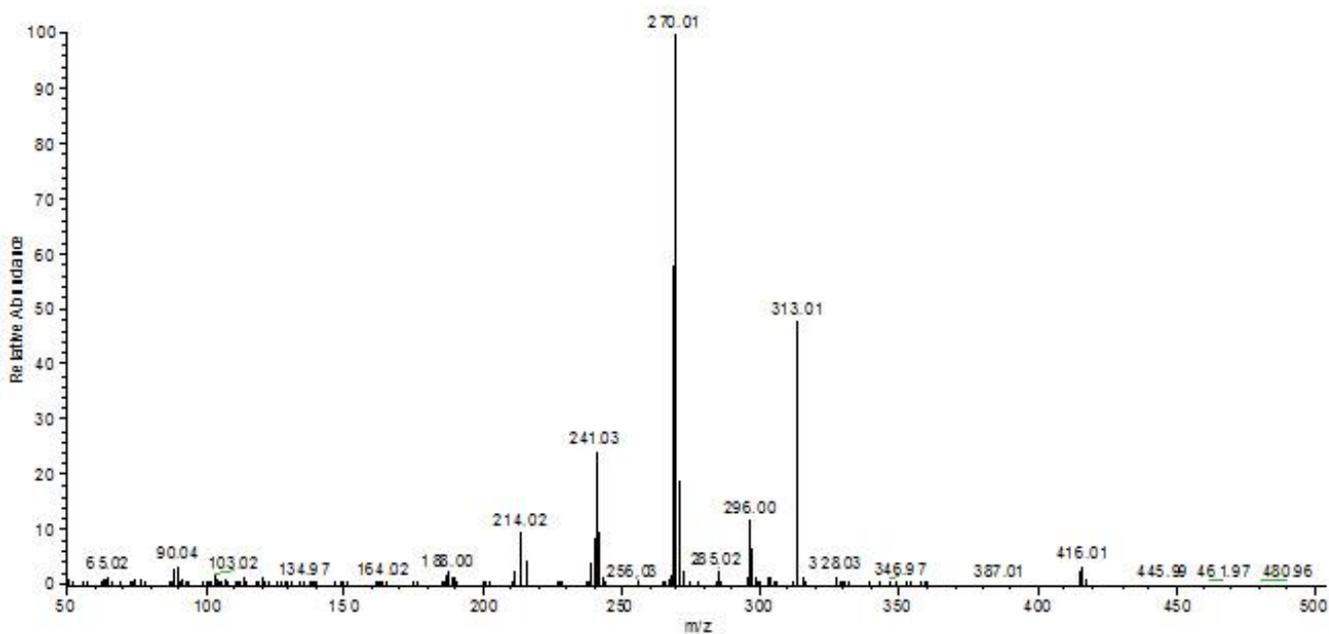
ER <sup>1</sup>H-7: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) composto 40a em DMSO-d<sub>6</sub>



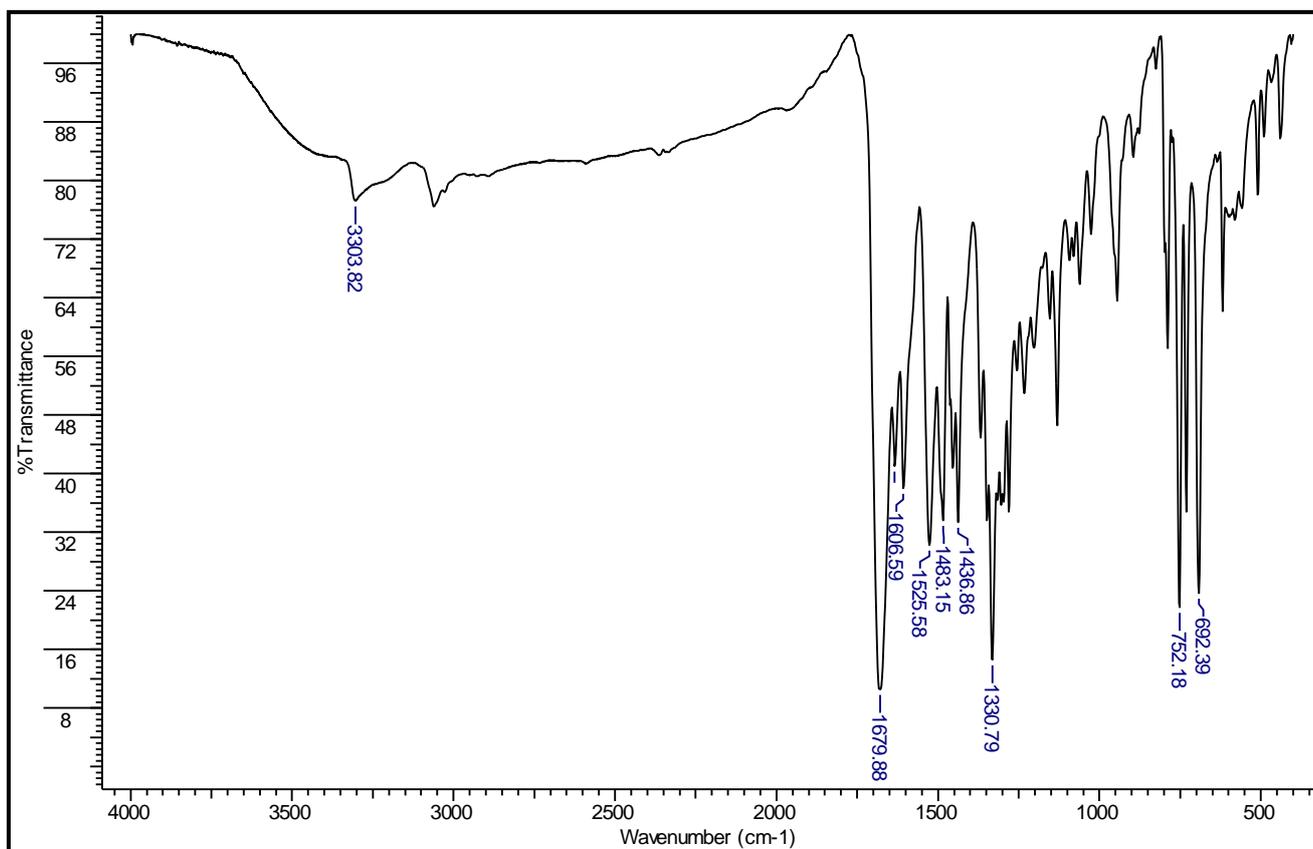
**ER<sup>13</sup>C-7:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz) composto **40a** em DMSO-d<sub>6</sub>.



**EHMQC-7:** Espectro HSQC do composto **40a**.



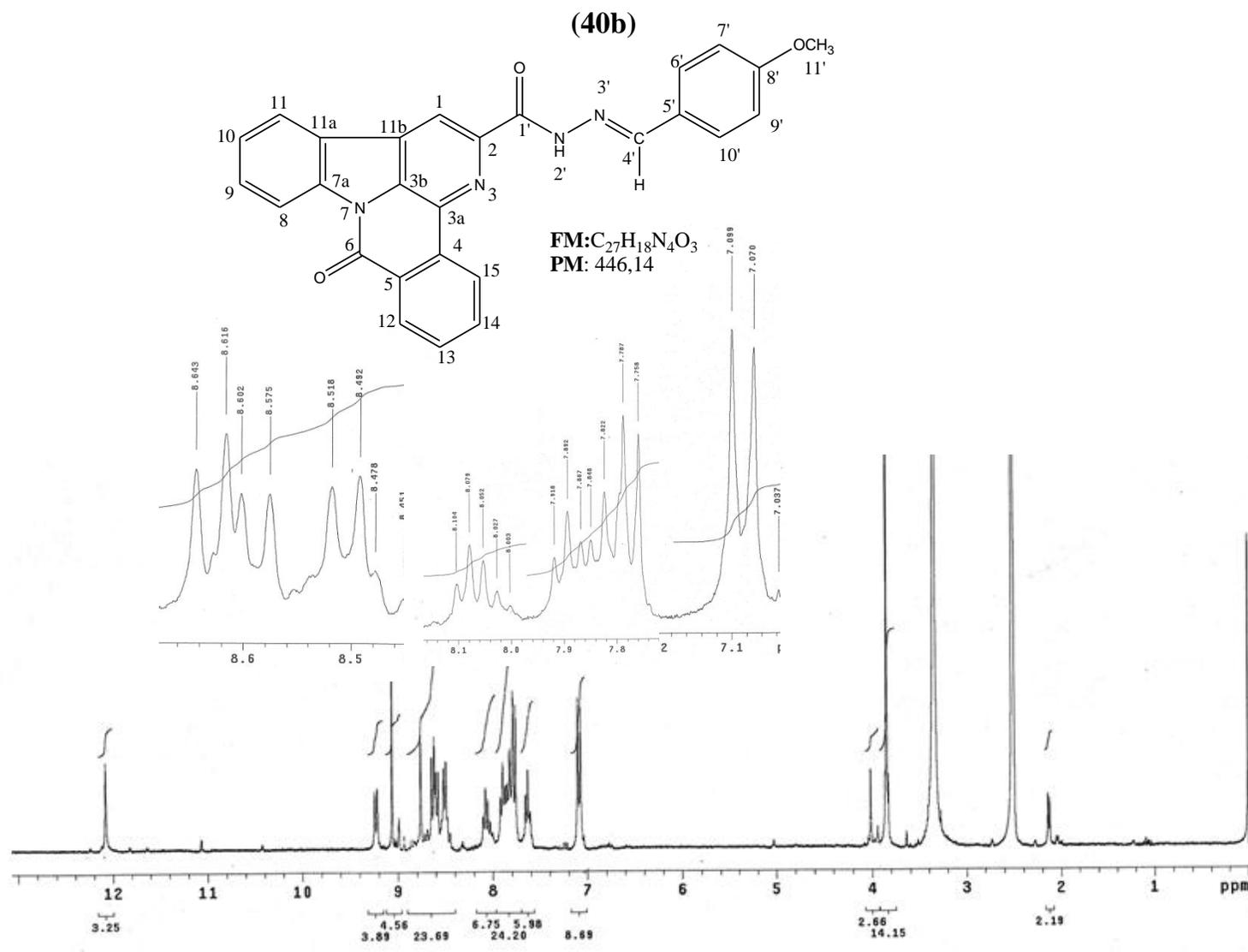
**EIMS-7:** Espectro de massa do composto **40a**.



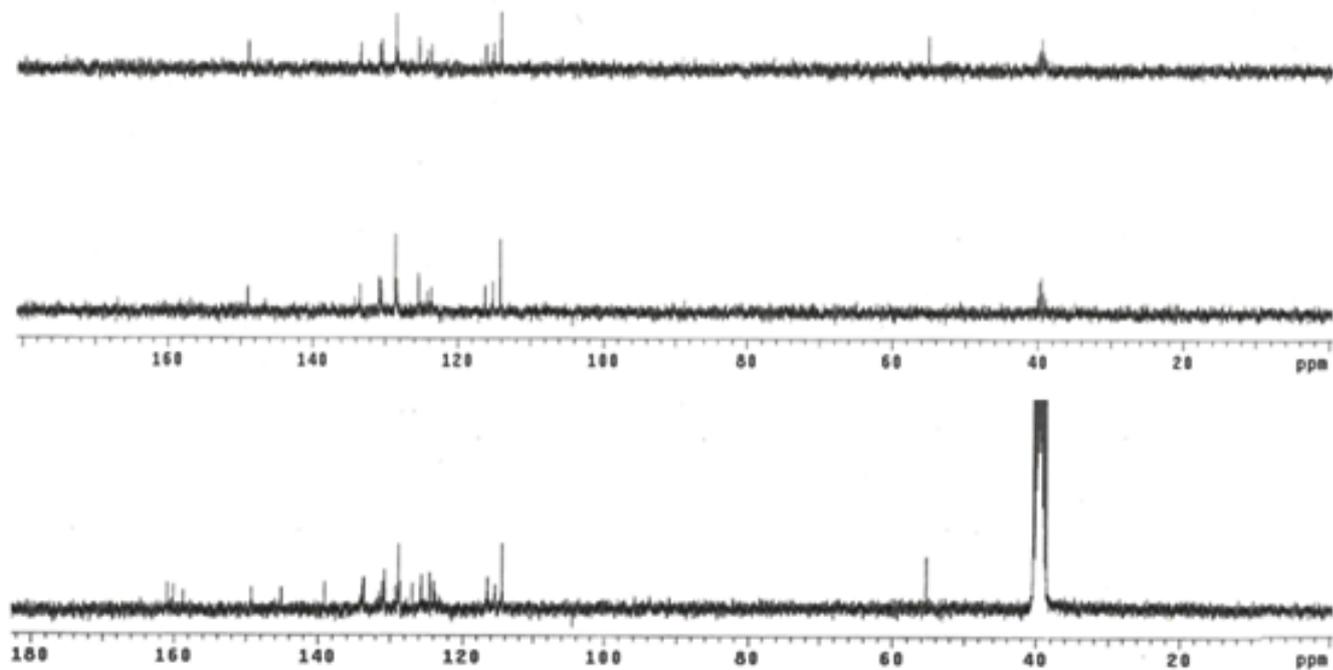
**IV-7:** Espectro no IV (KBr) do composto **40a**.

ANEXO 8: N-(8'-METOXIBENZILIDENO)- BENZO [4,5] CANTIN-6-ONA-2-CARBOIDRAZIDA

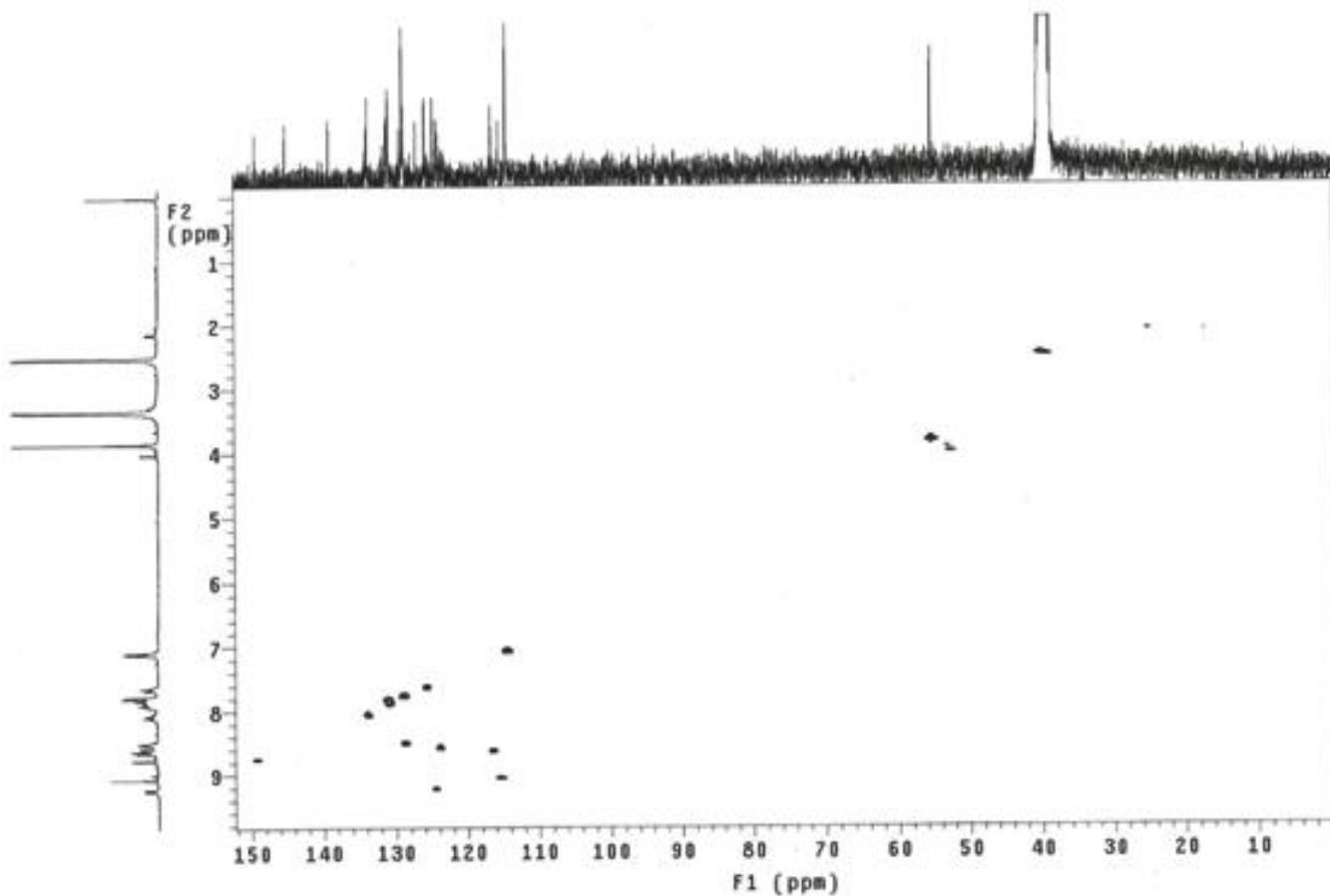
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	9,06(s)	115,4
2(C <sub>0</sub> )	-	145,1
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,2
3b(C <sub>0</sub> )	-	131,1
4(C <sub>0</sub> )	-	133,7
5(C <sub>0</sub> )	-	131,4
6(C=O)	-	158,8
7a(C <sub>0</sub> )	-	139,1
8(CH)	8,63(d; 7,8)	116,5
9(CH)	7,82(t; 7,8)	130,9
10(CH)	7,63(t; 7,8)	125,7
11(CH)	8,59(d; 7,8)	124,0
11a(C <sub>0</sub> )	-	126,9
11b(C <sub>0</sub> )	-	131,5
12(CH)	9,23(d; 7,8)	124,5
13(CH)	8,08(t; 7,8)	133,8
14(CH)	7,89(t; 7,8)	130,8
15(CH)	8,50(d; 7,8)	128,6
1'(C=O)	-	161,0
2'(NH)	12,08(s)	-
4'(N=CH)	8,76(s)	149,3
5'(C <sub>0</sub> )	-	133,7
6'(CH)	7,08(d, 8,7)	114,4
7'(CH)	7,77(d, 8,7)	128,8
8'(C <sub>0</sub> )	-	160,1
9'(CH)	7,77(d, 8,7)	128,8
10'(CH)	7,08(d, 8,7)	114,4
11'(CH)	3,85(s)	53,32



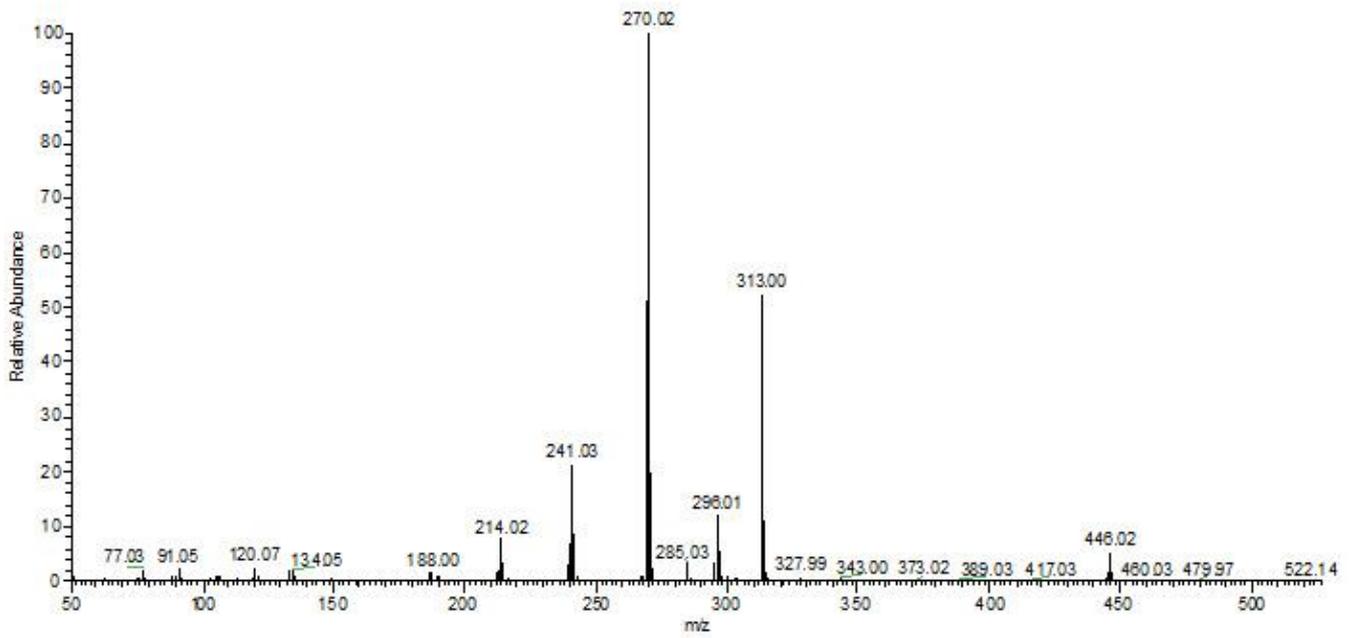
ER <sup>1</sup>H-8 Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) composto **40b** em DMSO- d<sub>6</sub>.



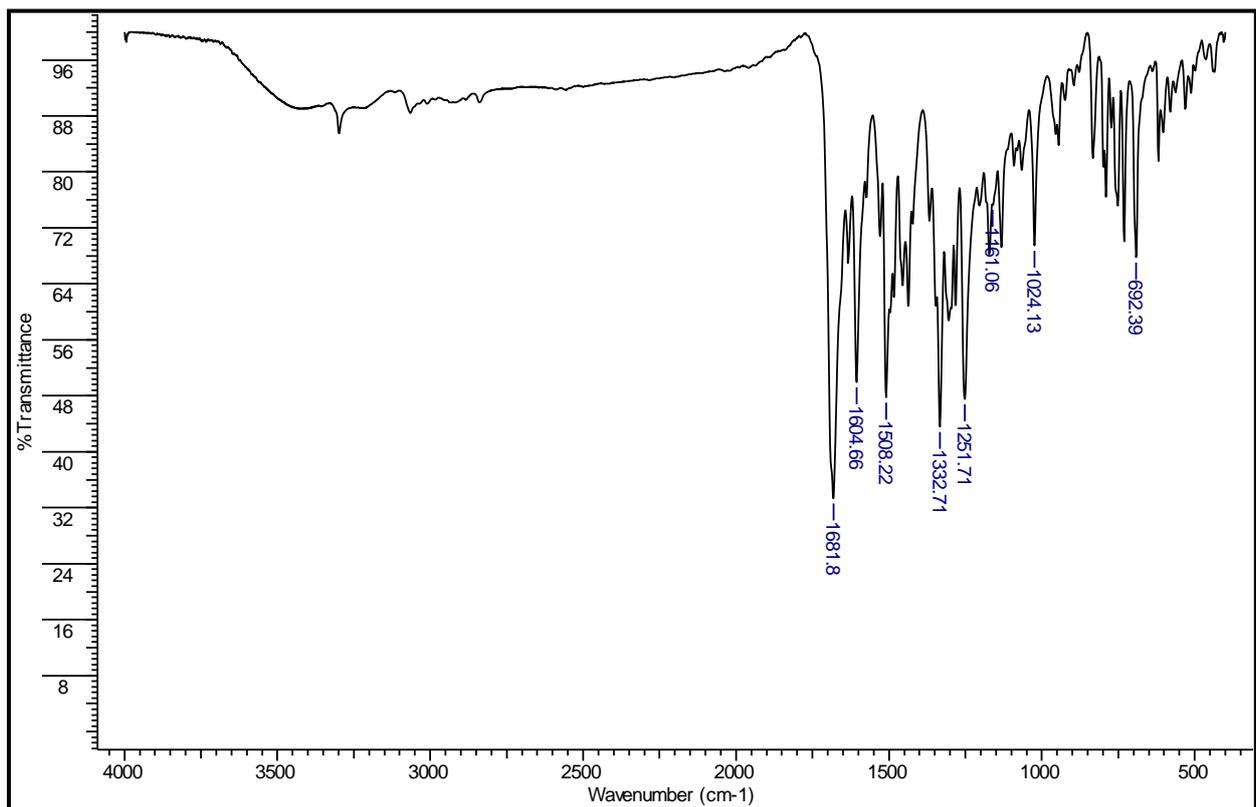
ER<sup>13</sup>C-8: Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz) composto **40b** em DMSO- d<sub>6</sub>.



EHMQC-8: Espectro HSQC do composto **40b**.

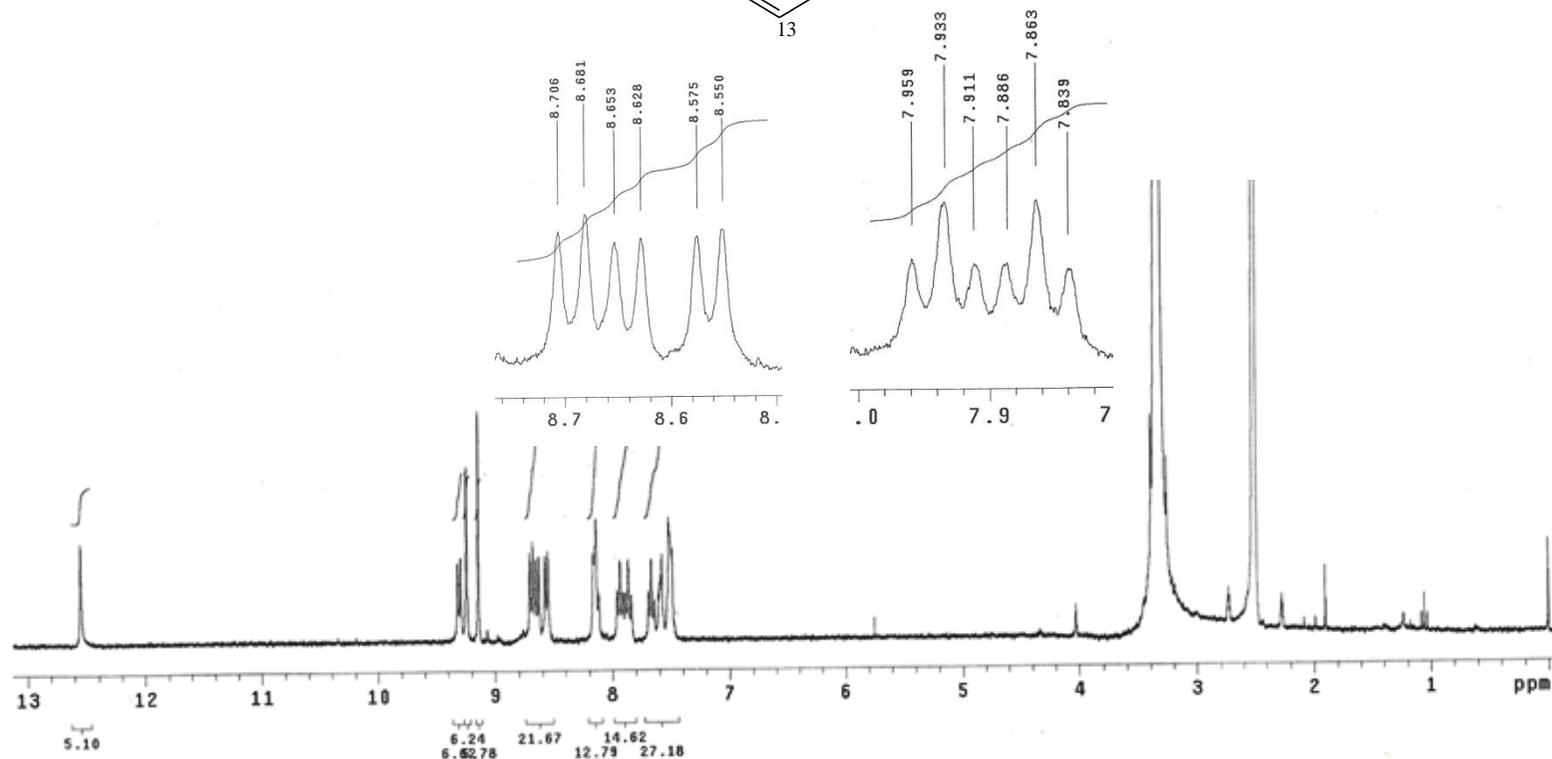
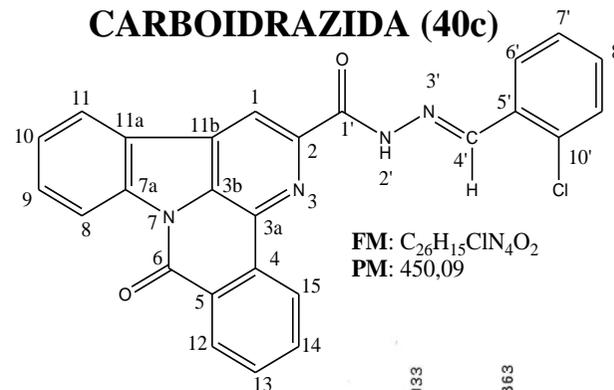


**EIMS-8:** Espectro de massa do composto **40b**.

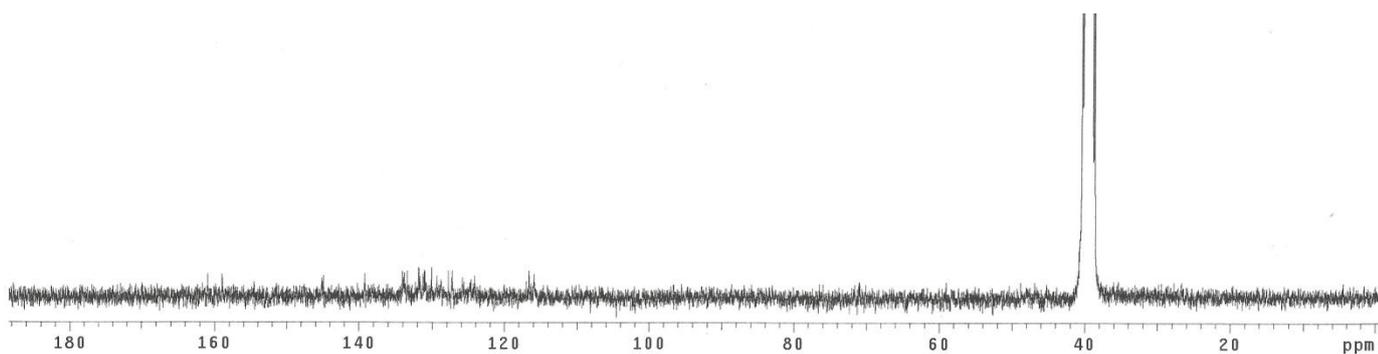


**IV-8:** Espectro no IV (KBr) do composto **40b**

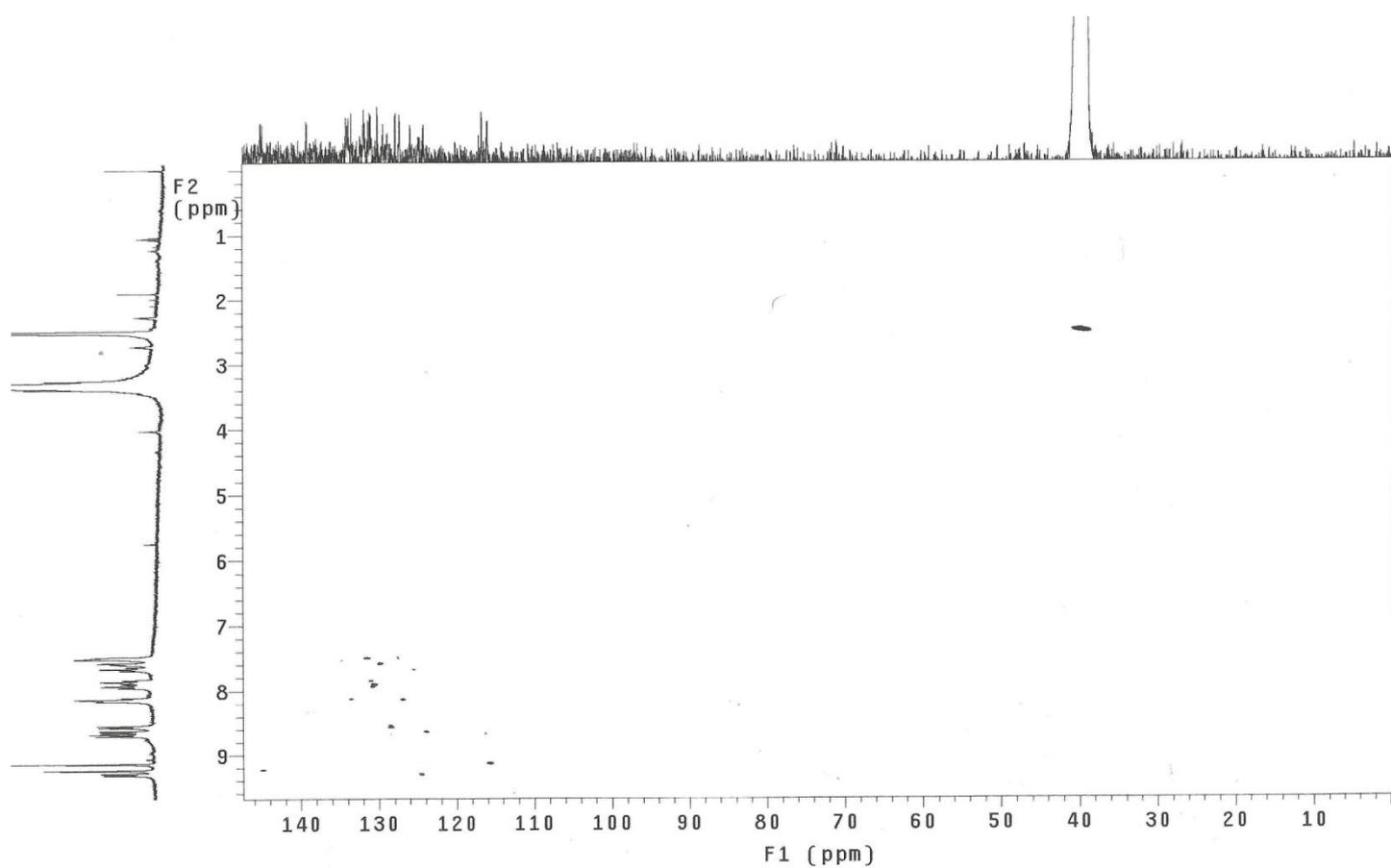
**ANEXO 9: N-(10'-CLOROBENZILIDENO)- BENZO- [4,5] CANTIN-6-ONA-2-CARBOIDRAZIDA (40c)**



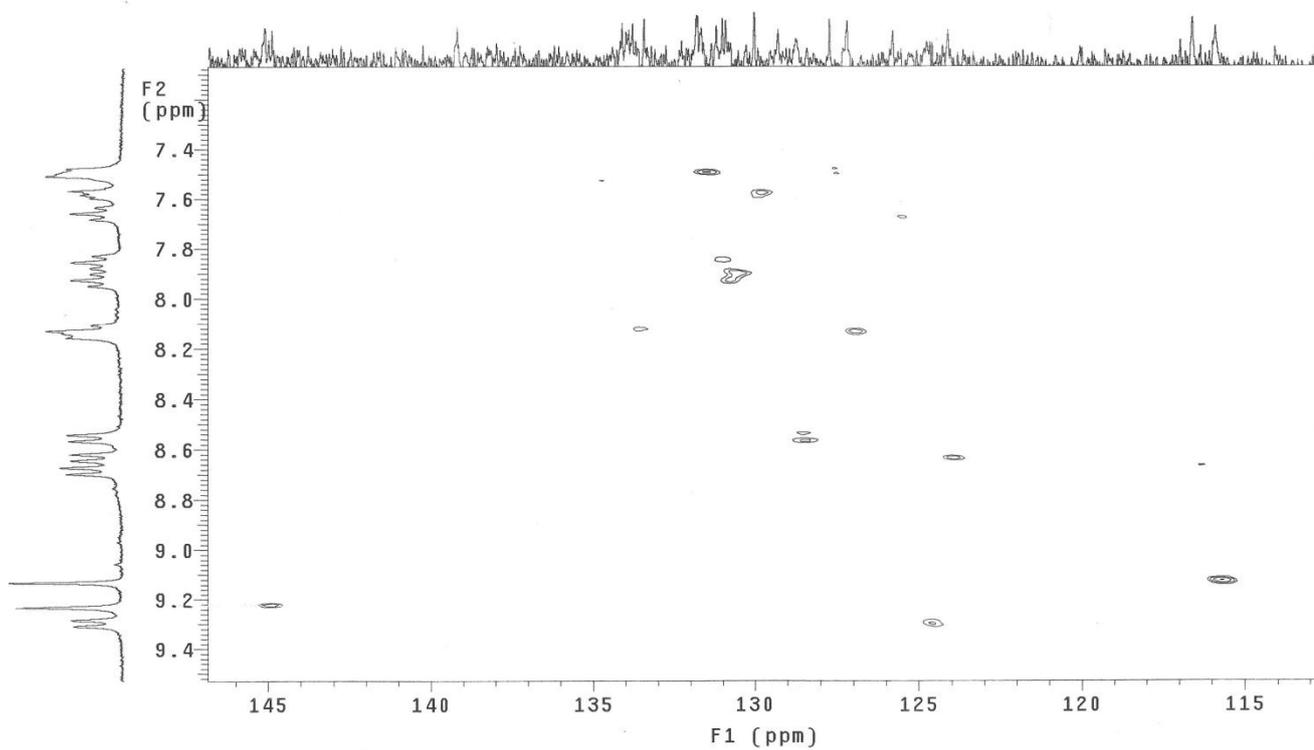
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	9,14(s)	115,9
2(C <sub>0</sub> )	-	141,2
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,3
3b(C <sub>0</sub> )	-	131,0
4(C <sub>0</sub> )	-	134,1
5(C <sub>0</sub> )	-	131,3
6(C=O)	-	158,9
7a(C <sub>0</sub> )	-	139,2
8(CH)	8,69(d; 7,5)	116,6
9(CH)	7,86(t; 7,5)	131,2
10(CH)	7,66(t; 7,5)	125,8
11(CH)	8,64(d; 7,5)	124,1
11a(C <sub>0</sub> )	-	121,5
11b(C <sub>0</sub> )	-	131,7
12(CH)	9,32(d; 7,5)	124,6
13(CH)	8,11-8,17 (m)	133,8
14(CH)	7,93(t; 7,5)	131,1
15(CH)	8,56(d; 7,5)	128,8
1'(C=O)	-	160,9
2'(NH)	12,55(s)	-
4'(N=CH)	9,24(s)	144,9
5'(C <sub>0</sub> )	-	133,4
6'(CH)	7,58-7,60 (m)	130,1
7'(CH)	7,49-7,52 (m)	131,8
8'(CH)	7,49-7,52 (m)	127,8
9'(CH)	8,11-8,17 (m)	127,9
10'(C <sub>0</sub> )	-	127,4



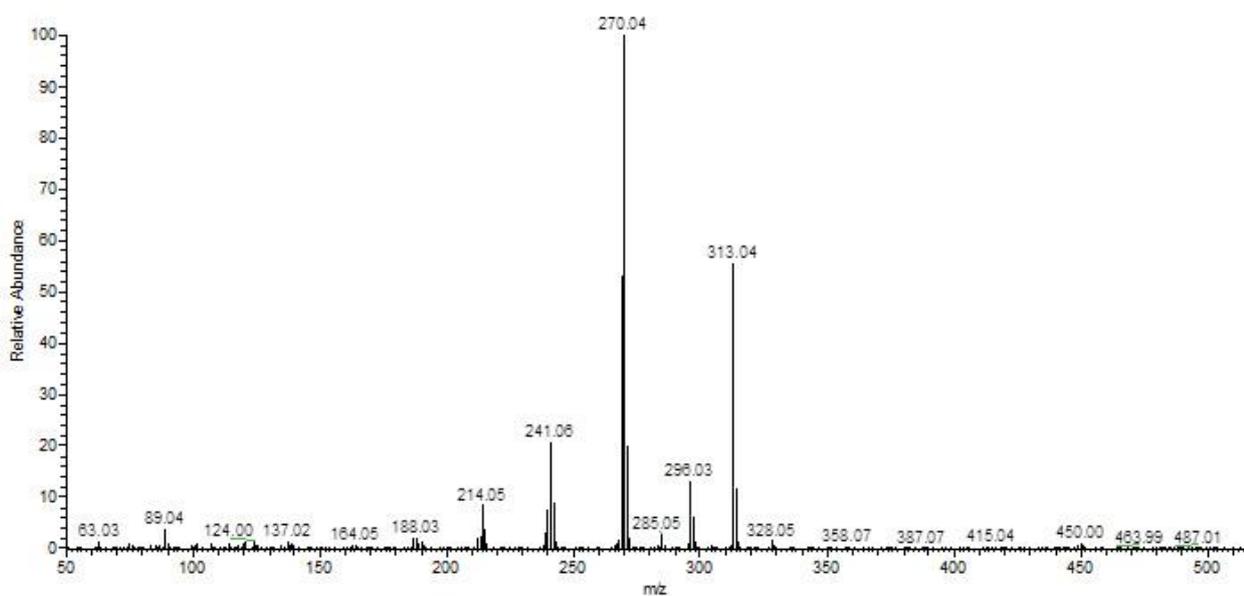
**ER<sup>13</sup>C-9:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz) composto **40c** em DMSO- d<sub>6</sub>.



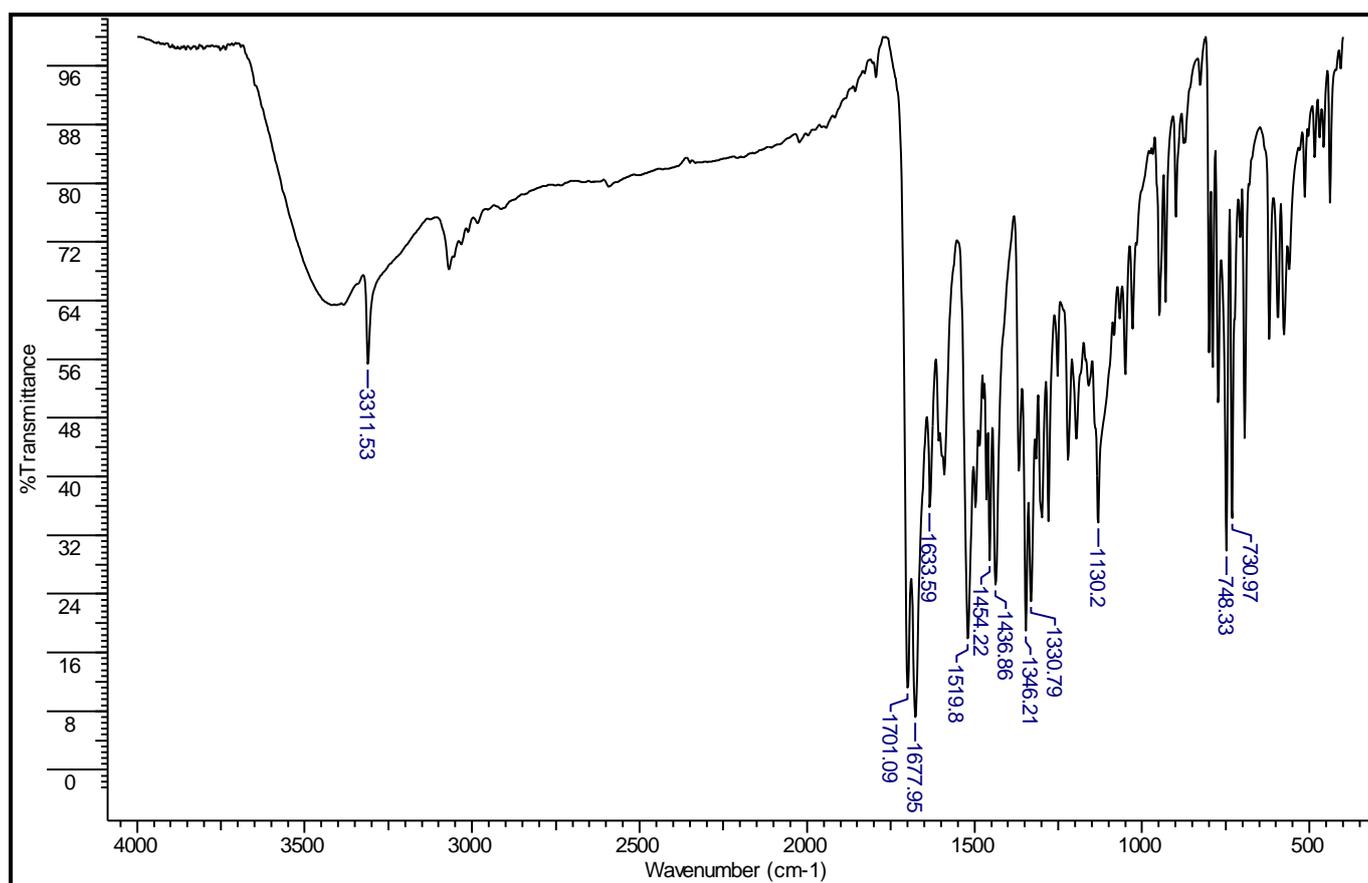
**EHMQC-9:** Espectro HSQC do composto **40c**.



**EHMQC-9:** Ampliação do espectro HSQC do composto **40c**.



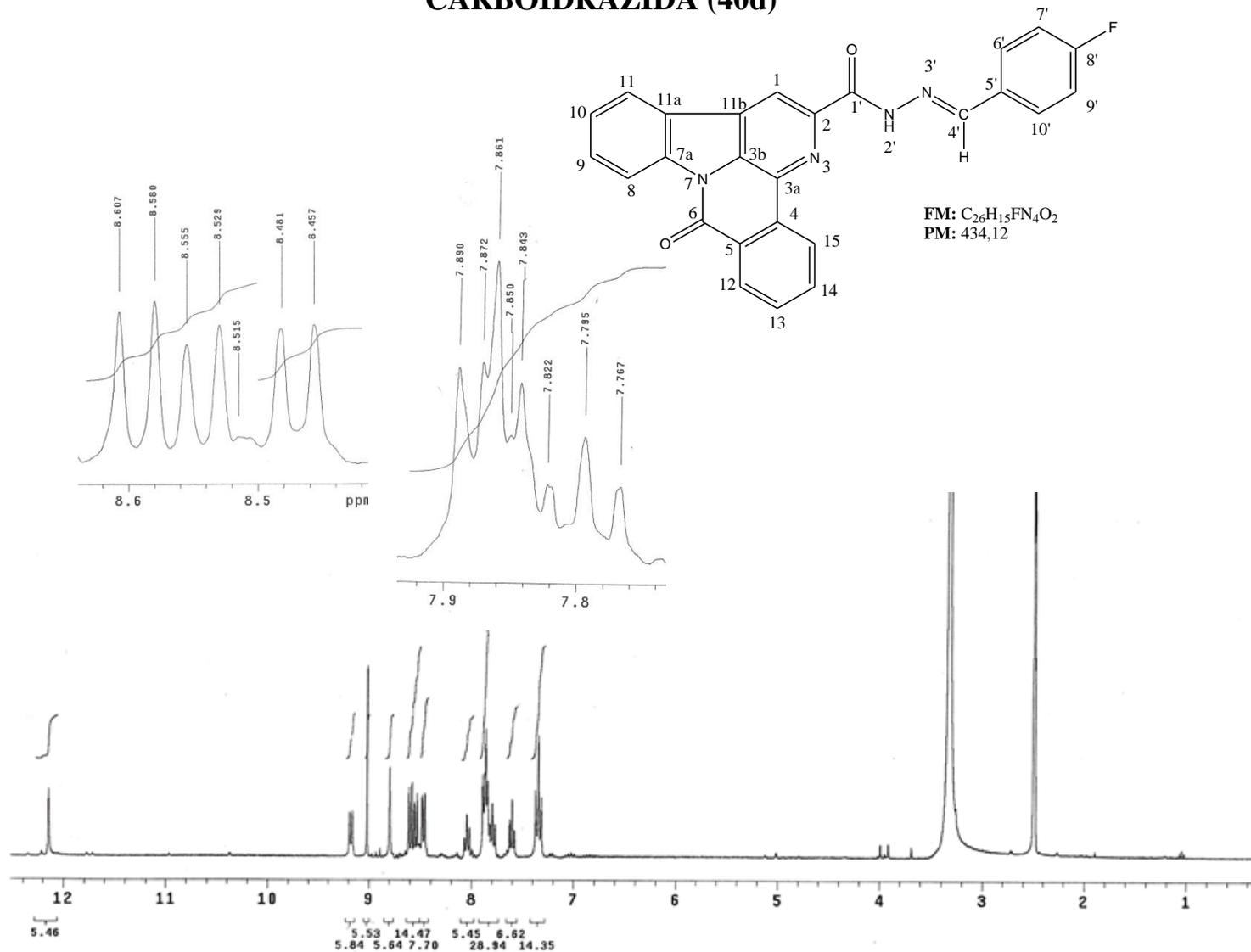
**EIMS-9:** Espectro de massa do composto **40c**.



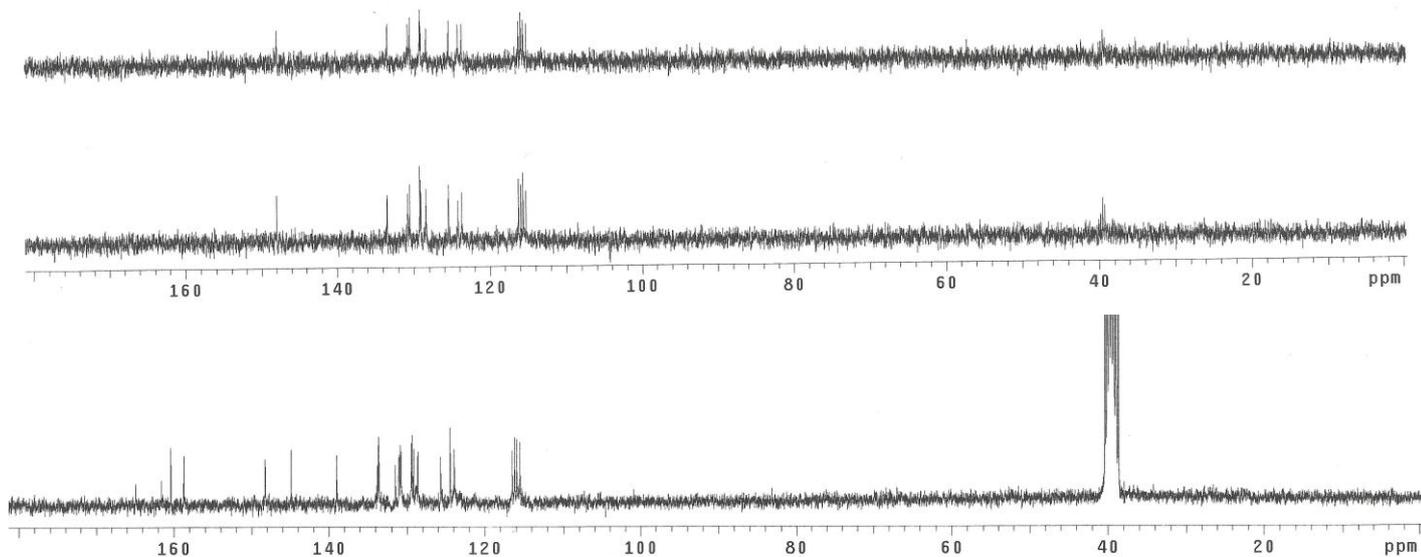
**IV-9:** Espectro no IV (KBr) do composto **40c**

**ANEXO 9: N-(8'-FLUORBENZILIDENO)-[4,5]BENZOCANTIN-6-ONA- 2-CARBOIDRAZIDA (40d)**

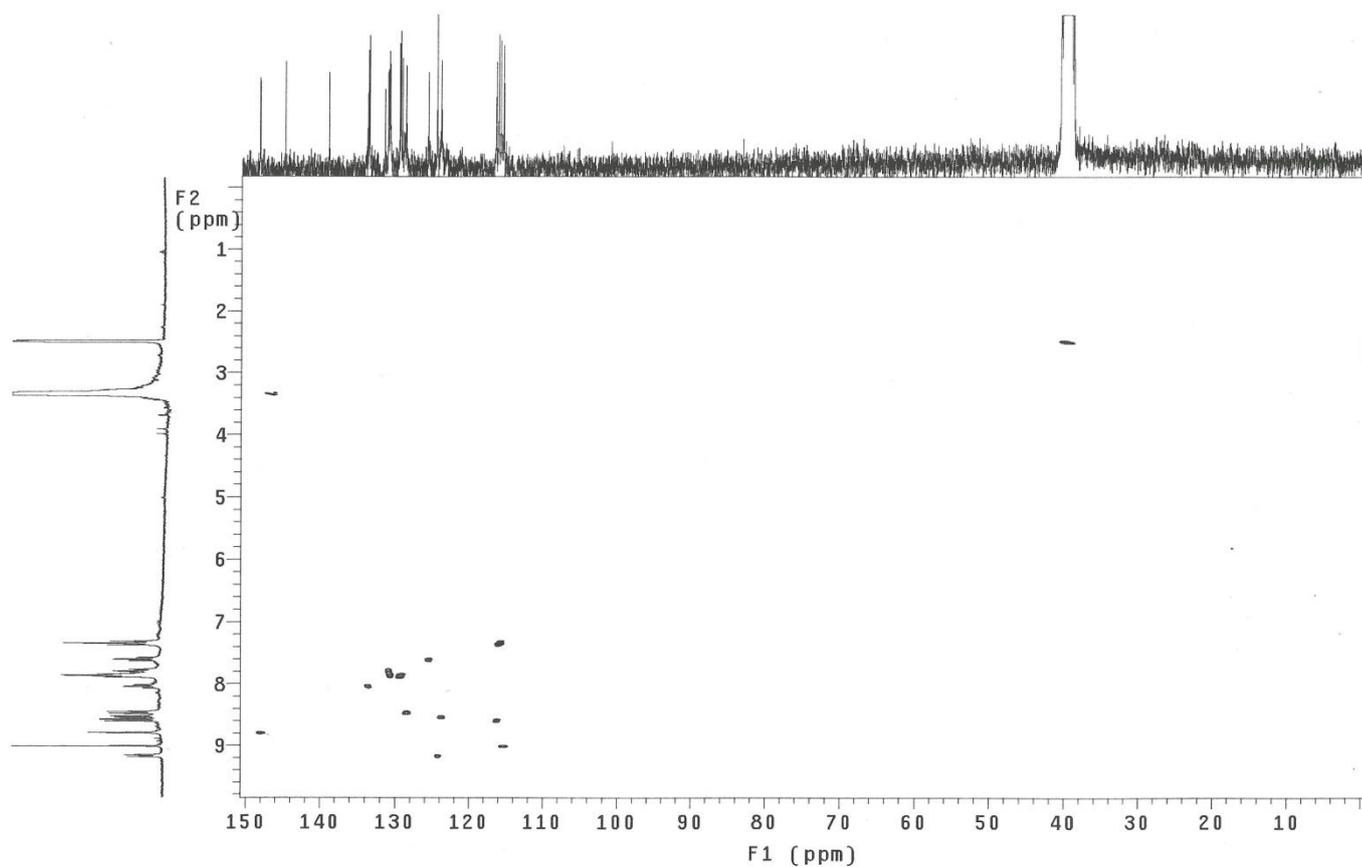
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	9,02(s)	115,5
2(C <sub>0</sub> )	-	144,9
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,2
3b(C <sub>0</sub> )	-	131,1
4(C <sub>0</sub> )	-	133,7
5(C <sub>0</sub> )	-	133,6
6(C=O)	-	158,7
7a(C <sub>0</sub> )	-	139,0
8(CH)	8,59(d; 7,8)	116,5
9(CH)	7,84-7,89 (m)	131,0
10(CH)	7,60(t; 7,8)	125,7
11(CH)	8,54(d; 7,8)	123,9
11a(C <sub>0</sub> )	-	124,4
11b(C <sub>0</sub> )	-	131,5
12(CH)	9,16(d; 7,8)	124,6
13(CH)	8,05(t; 7,8)	133,8
14(CH)	7,84-7,89 (m)	130,8
15(CH)	8,47(d; 7,8)	128,6
1'(C=O)	-	163,2 (d, J <sub>1</sub> =246,8)
2'(NH)	12,15(s)	-
4'(N=CH)	8,80(s)	148,2
5'(C <sub>0</sub> )	-	130,9
6'(CH)	7,34(t; 8,7)	130,8 (d, J <sub>3</sub> =7,4)
7'(CH)	7,80(d; 8,7)	116,0 (d, J <sub>2</sub> =22,0)
8'(CH)	7,49-7,52 (m)	163,2 (d, J <sub>1</sub> =246,8)
9'(CH)	7,80(d; 8,7)	116,0 (d, J <sub>2</sub> =22,0)
10'(CH)	7,34(t; 8,7)	129,4 (d, J <sub>3</sub> =8,7)



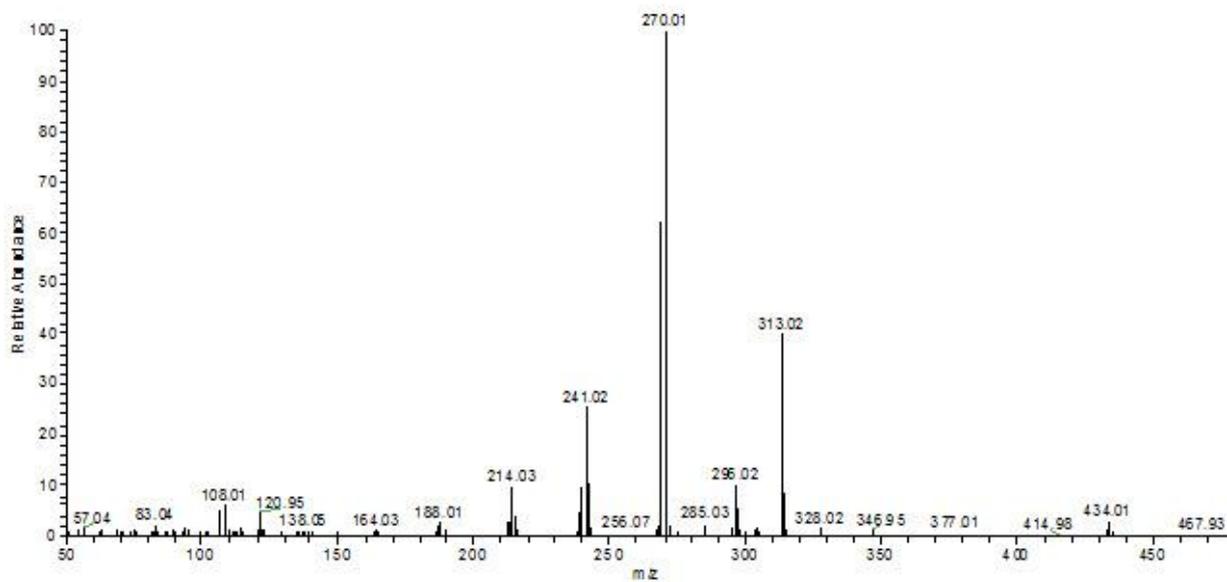
**ER 1H-10:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) composto **40d** em DMSO- d<sub>6</sub>



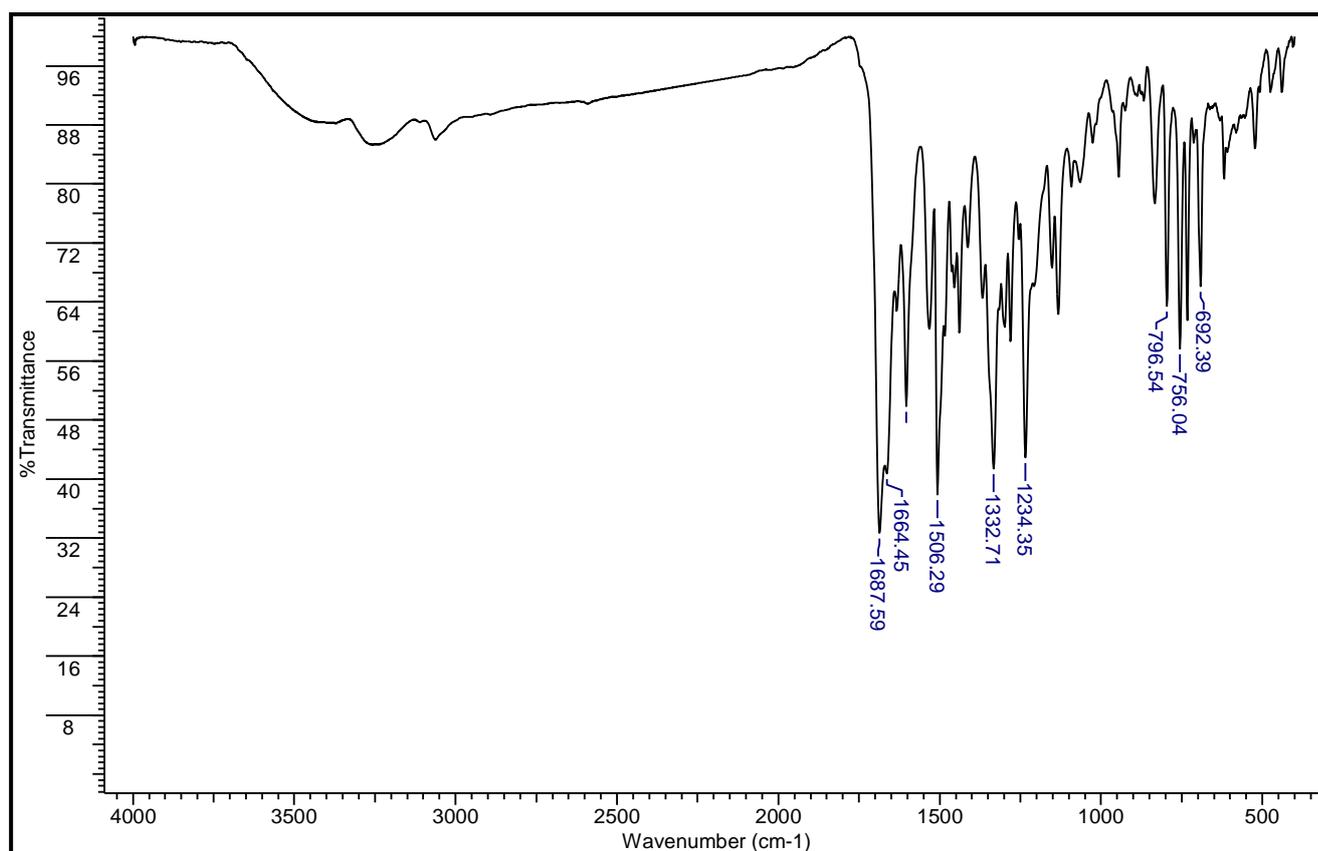
**ER<sup>13</sup>C-10:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz) composto **40d** em DMSO- d<sub>6</sub>.



**EHMQC-10:** Espectro HSQC do composto **40d**.



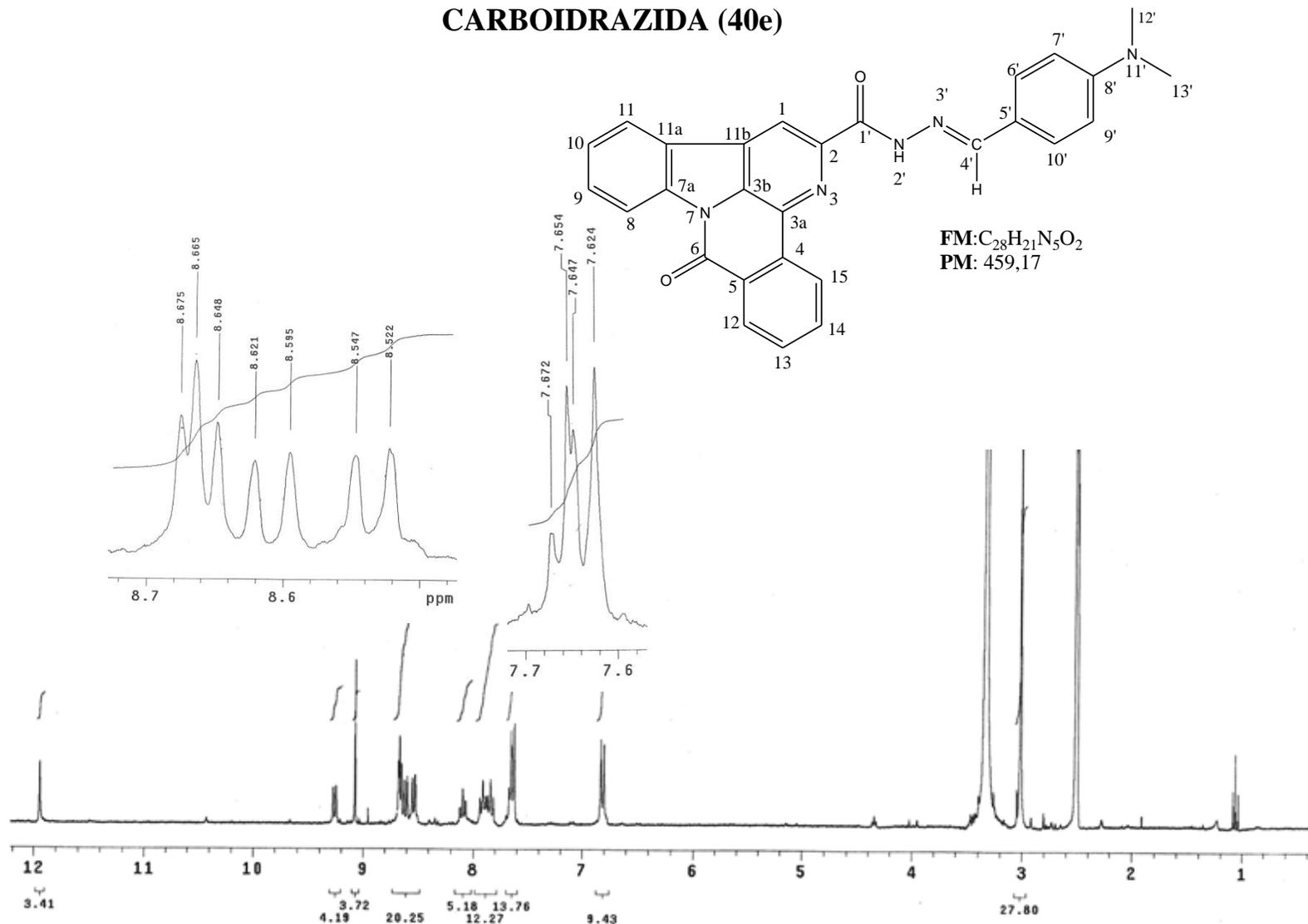
**EIMS-10:** Espectro de massa do composto **40d**.



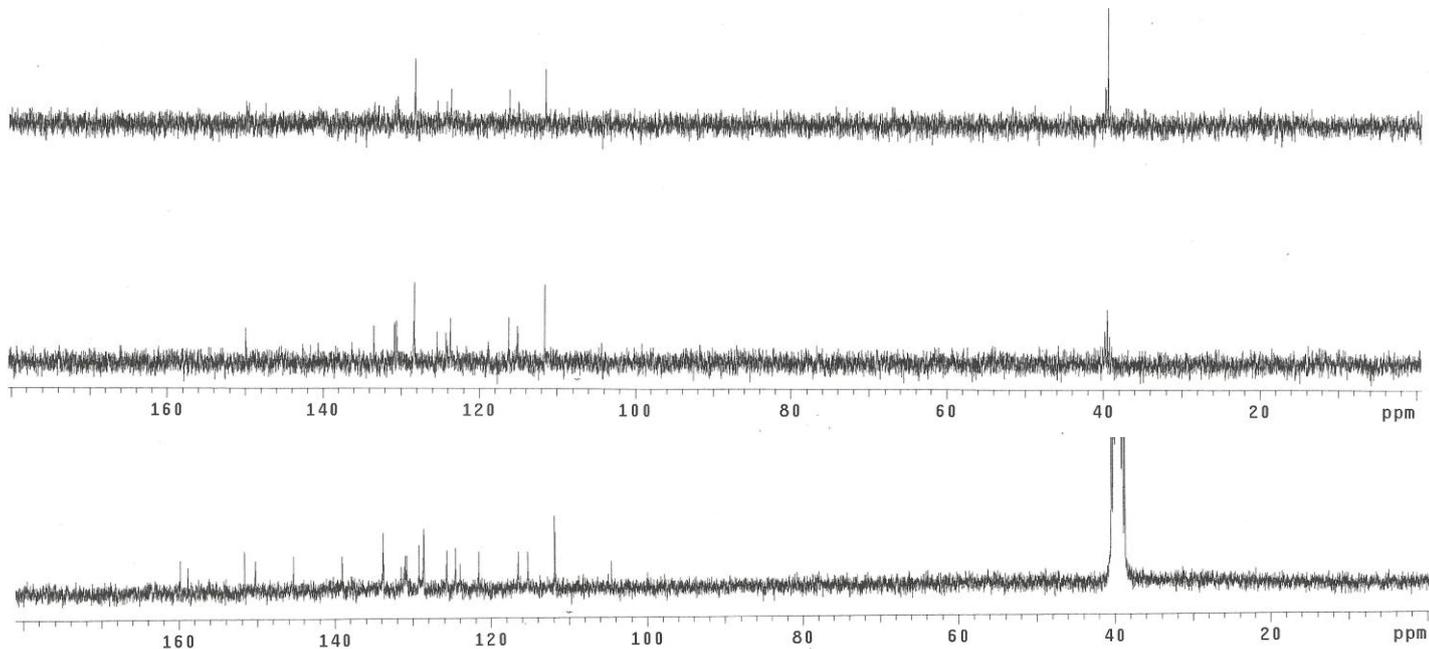
**IV-10:** Espectro no IV (KBr) do composto **40d**

C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	9,07(s)	115,3
2(C <sub>0</sub> )	-	145,3
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,2
3b(C <sub>0</sub> )	-	130,9
4(C <sub>0</sub> )	-	133,8
5(C <sub>0</sub> )	-	131,5
6(C=O)	-	158,8
7a(C <sub>0</sub> )	-	139,1
8(CH)	8,66(d; 7,8)	116,5
9(CH)	7,84(t; 7,8)	131,1
10(CH)	7,62-7,67 (m)	125,7
11(CH)	8,61 (d; 7,8)	124,0
11a(C <sub>0</sub> )	-	104,5
11b(C <sub>0</sub> )	-	121,6
12(CH)	9,26(d; 7,8)	124,6
13(CH)	8,09(t; 7,8)	133,7
14(CH)	7,91(t; 7,8)	130,8
15(CH)	8,53(d; 7,8)	128,7
1'(C=O)	-	159,8
2'(NH)	11,95(s)	-
4'(N=CH)	8,65(s)	150,2
5'(C <sub>0</sub> )	-	133,6
6'(CH)	6,81(d; 8,7)	111,9
7'(CH)	7,62-7,67 (m)	128,6
8'(C <sub>0</sub> )	-	151,6
9'(CH)	7,62-7,67 (m)	128,6
10'(CH)	6,81(d; 8,7)	111,9
11'(CH <sub>3</sub> )	3,01(s)	39,8
12'(CH <sub>3</sub> )	3,01(s)	39,8

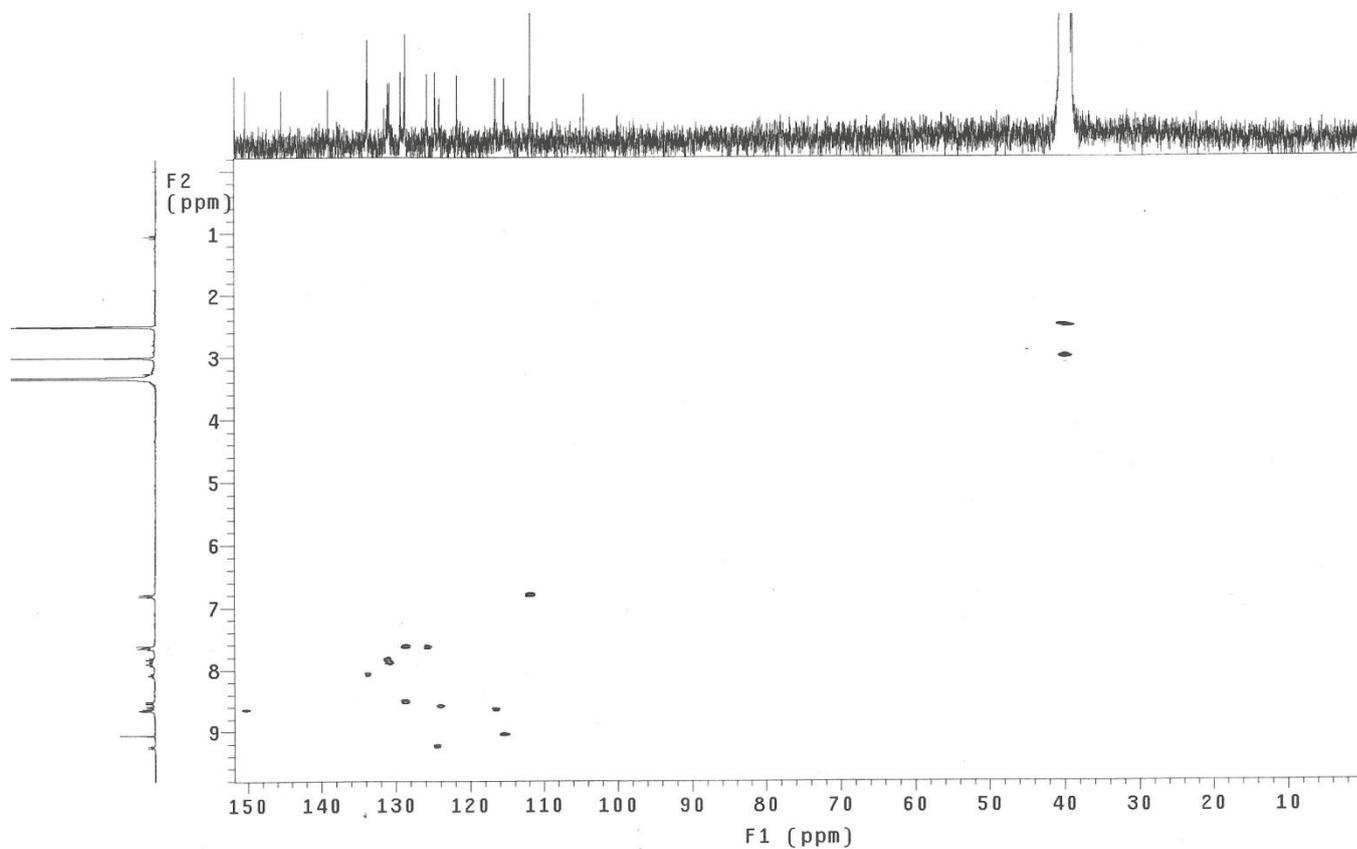
**ANEXO 15: N-(8'-DIMETILAMINOBENZILIDENO)-BENZO [4,5] CANTIN-6-ONA 2-CARBOIDRAZIDA (40e)**



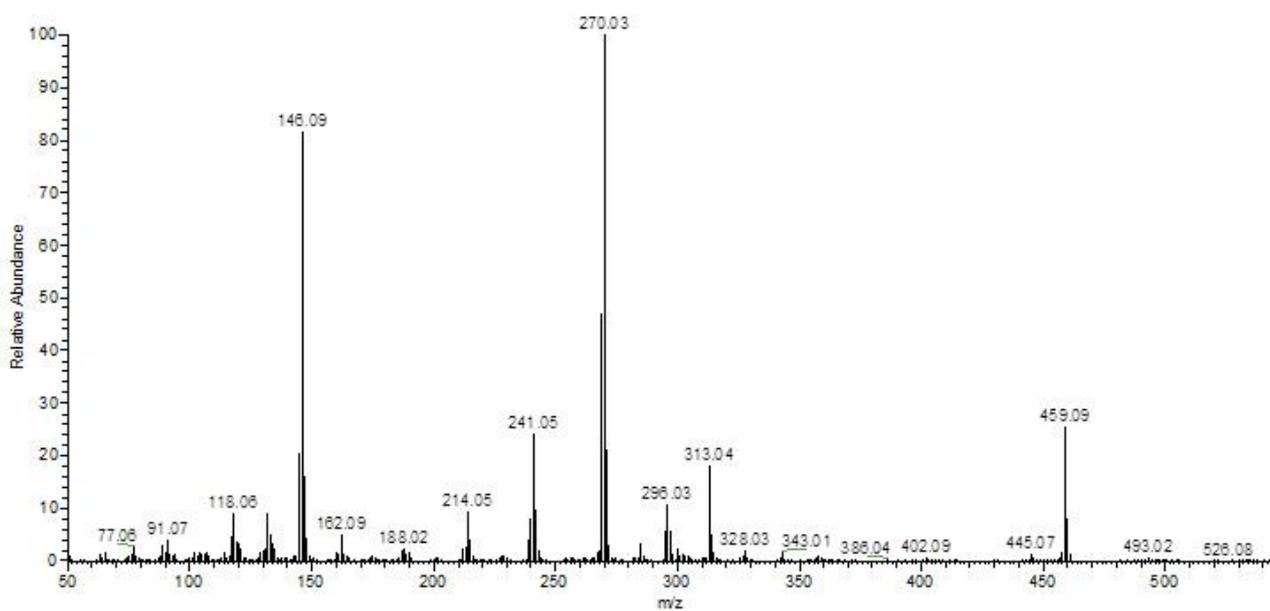
ER <sup>1</sup>H-11: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) composto 40e em DMSO- d<sub>6</sub>



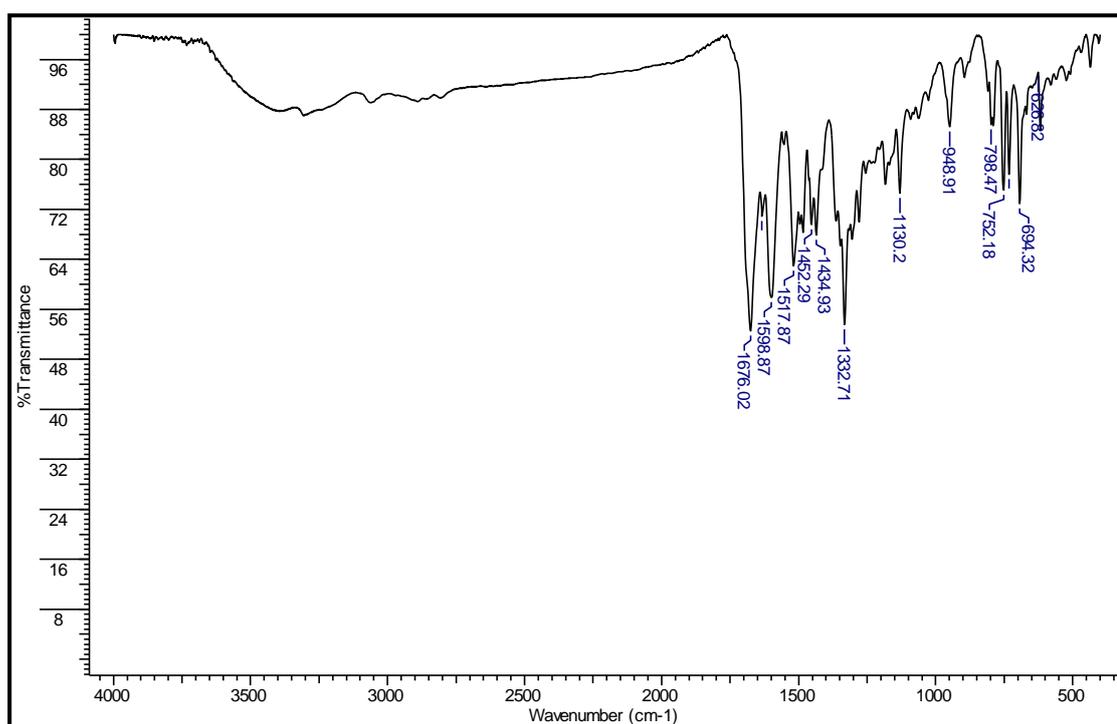
**ER<sup>13</sup>C-11:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz) composto **40e** em DMSO- d<sub>6</sub>.



**EHMQC-11:** Espectro HSQC do composto **40e**.



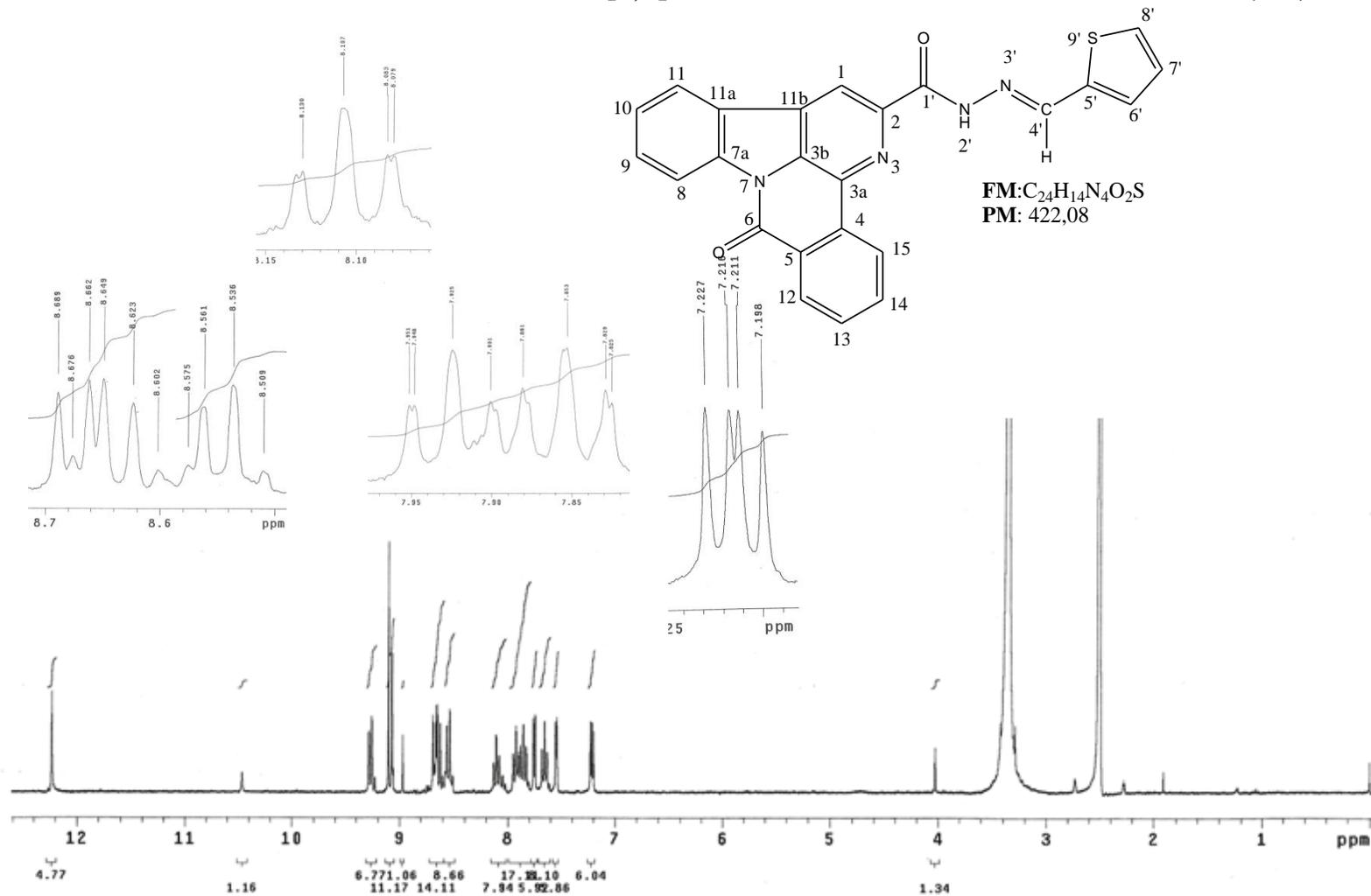
**EIMS-11:** Espectro de massa do composto **40e**.



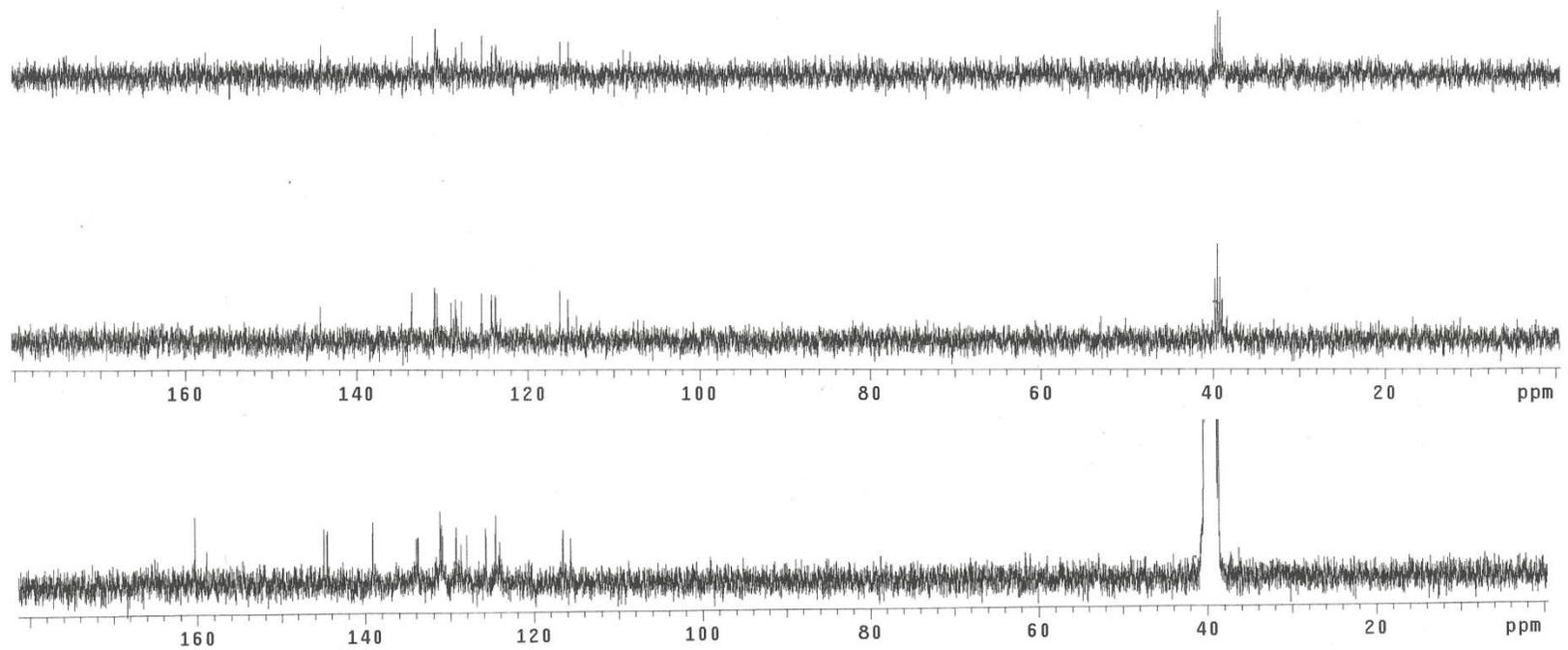
**IV-11:** Espectro no IV (KBr) do composto **40e**

ANEXO 12: N-TIOFENILIDENO-BENZO [4,5] CANTIN-6-ONA-2-CARBOIDRAZIDA (40f)

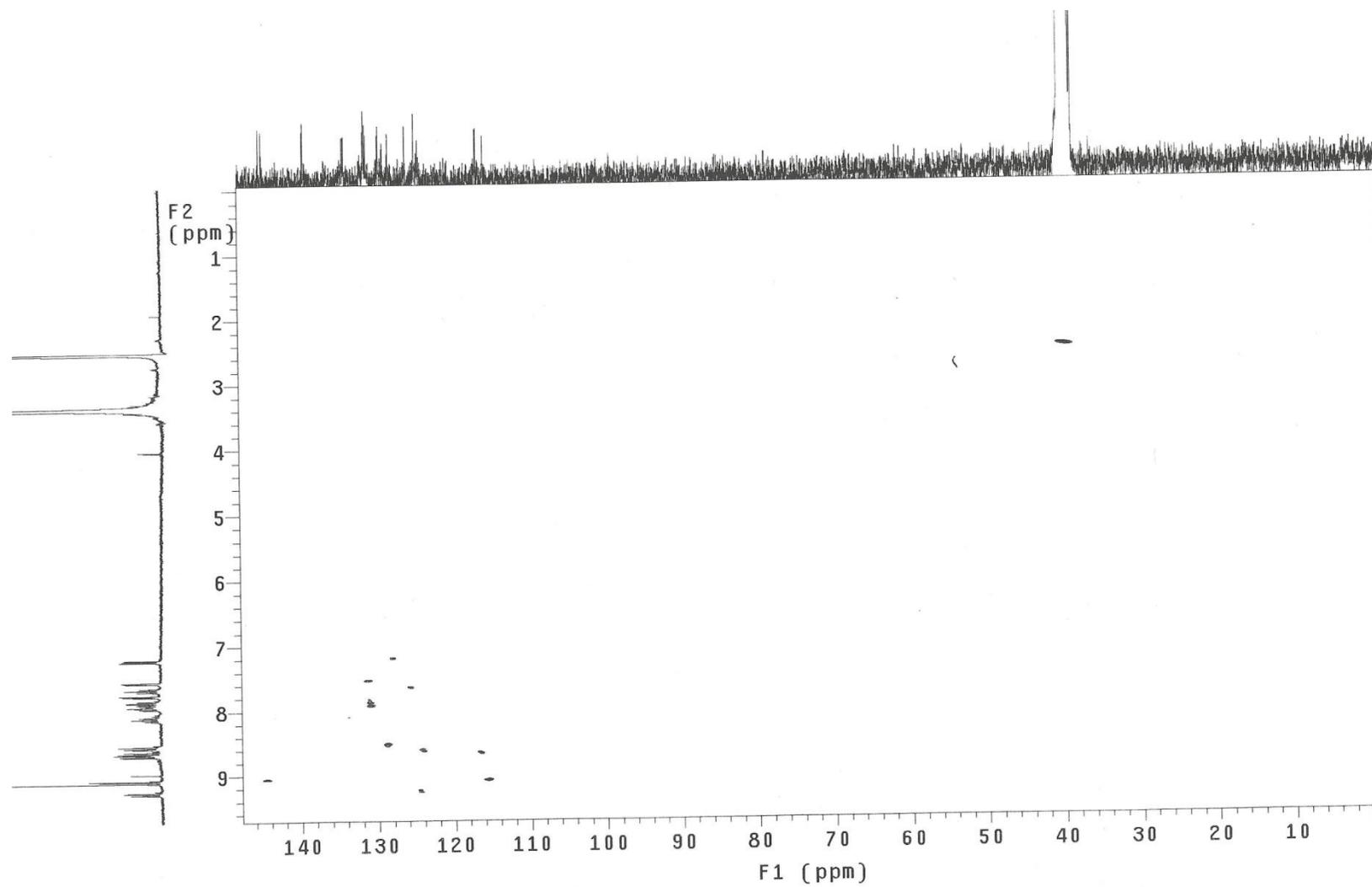
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	9,10(s)	115,6
2(C <sub>0</sub> )	-	144,9
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,4
3b(C <sub>0</sub> )	-	131,2
4(C <sub>0</sub> )	-	133,8
5(C <sub>0</sub> )	-	131,0
6(C=O)	-	158,9
7a(C <sub>0</sub> )	-	139,1
8(CH)	8,67(d; 7,8)	116,5
9(CH)	7,85(td; 7,8; 1,2)	131,1
10(CH)	7,66(t; 7,8)	125,8
11(CH)	8,65 (d; 7,8)	124,1
11a(C <sub>0</sub> )	-	124,4
11b(C <sub>0</sub> )	-	131,0
12(CH)	9,27(d; 7,8)	124,6
13(CH)	8,11(td; 7,8; 1,2)	133,9
14(CH)	7,93(td; 7,8;1,2)	130,9
15(CH)	8,55(d; 7,8)	128,7
1'(C=O)	-	160,3
2'(NH)	12,23(s)	-
4'(N=CH)	9,07(s)	144,5
5'(C <sub>0</sub> )	-	133,7
6'(CH)	7,55(d; 3,3)	131,2
7'(CH)	7,22(dd; 4,8; 3,3)	128,0
8'(CH)	7,75(d; 4,8)	129,3



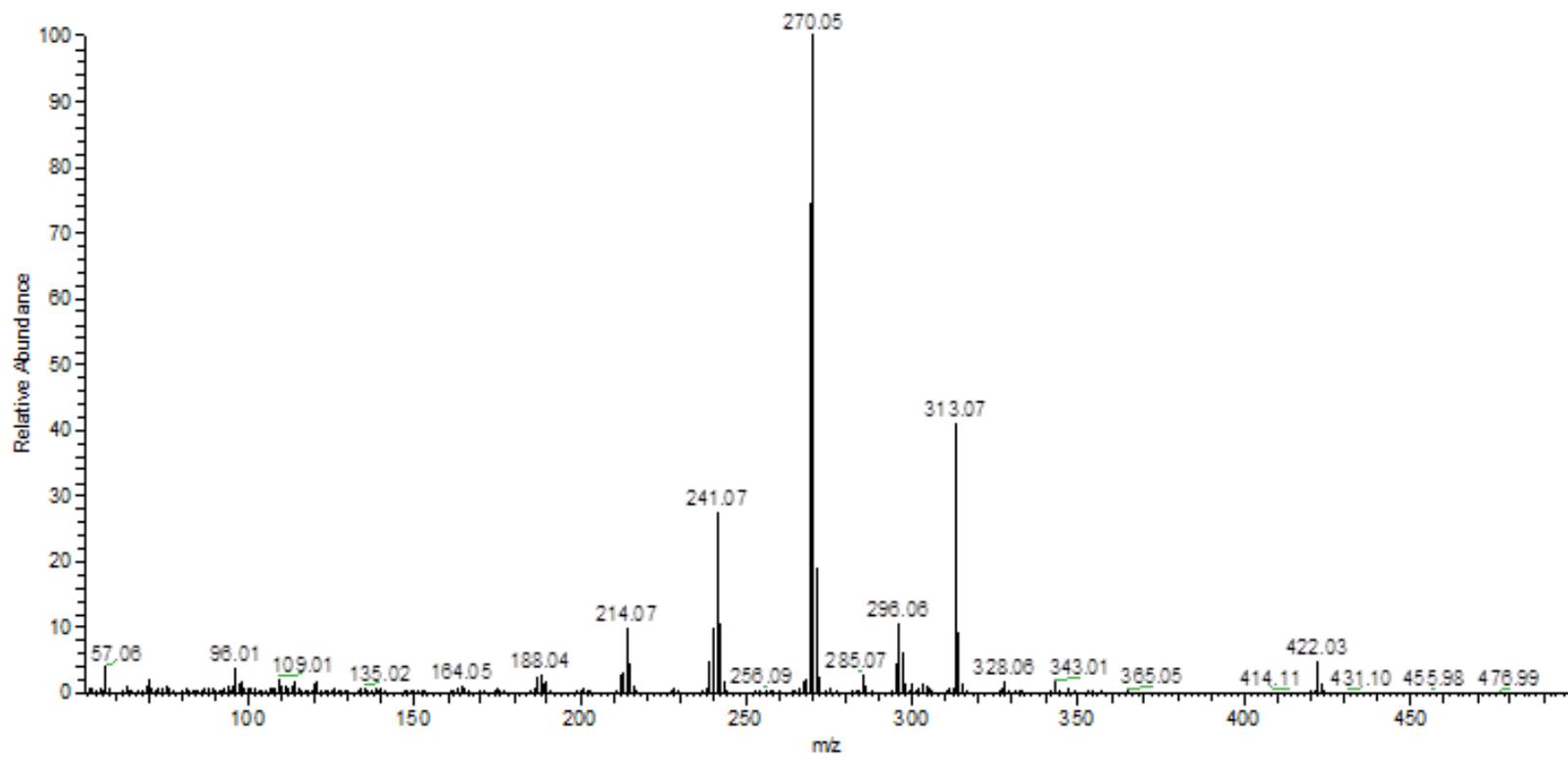
ER <sup>1</sup>H-12: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) composto 40f em DMSO- d<sub>6</sub>



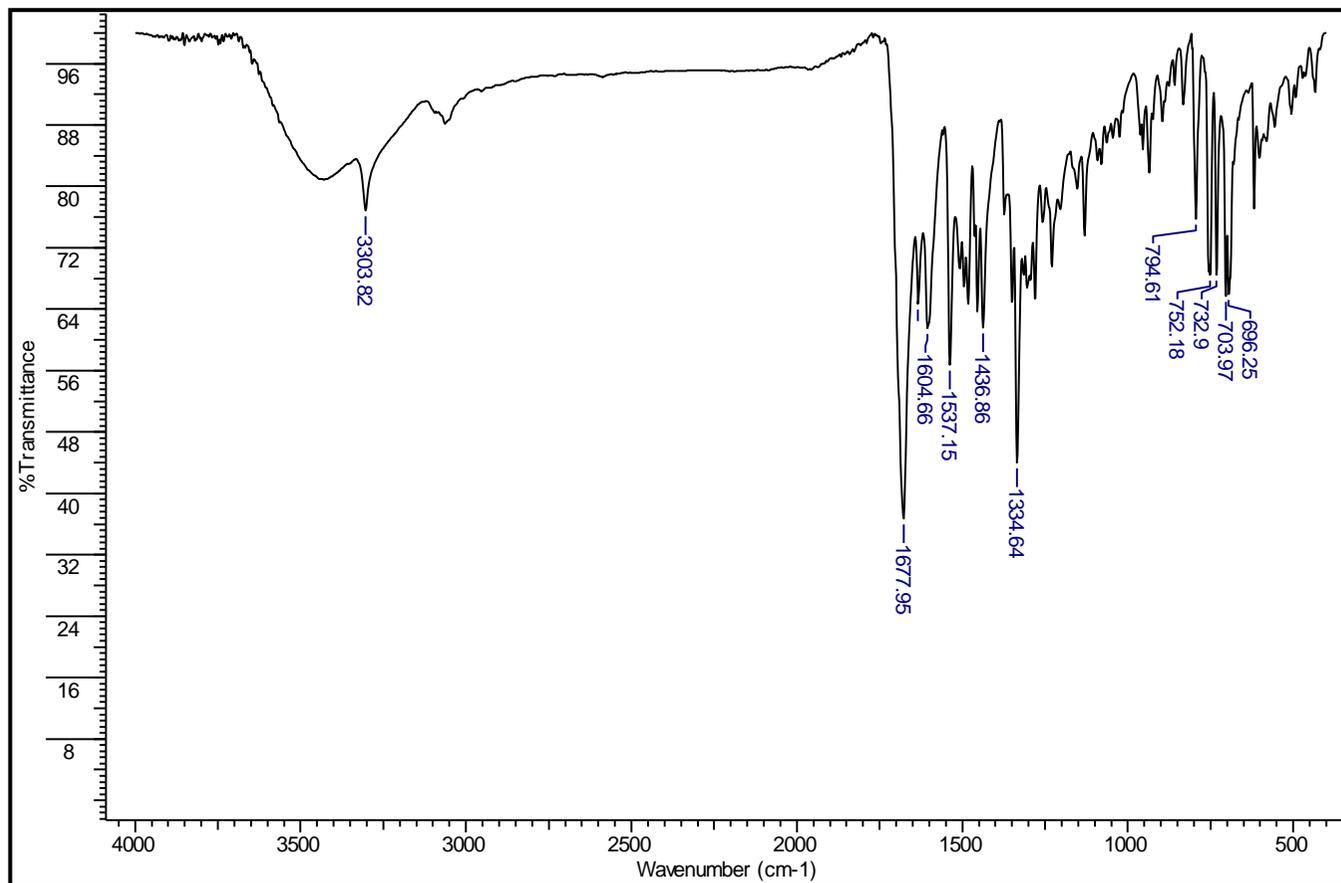
**ER<sup>13</sup>C-12:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,5 MHz) composto **40f** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



**EHMOC-12: Espectro HSQC do composto 40f.**



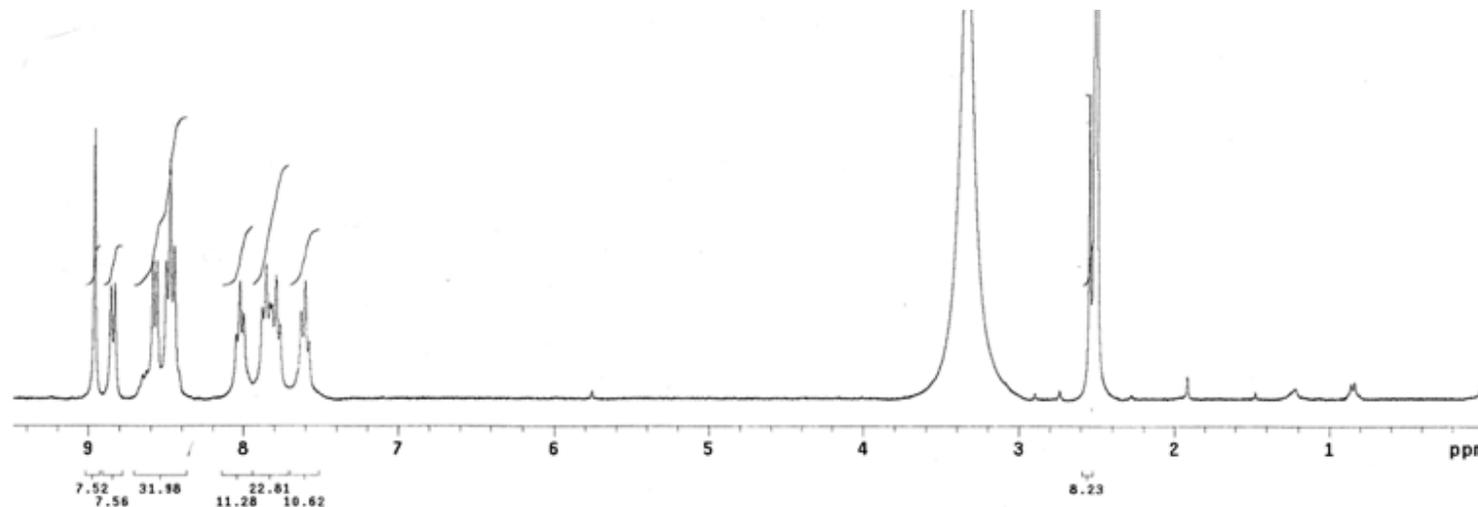
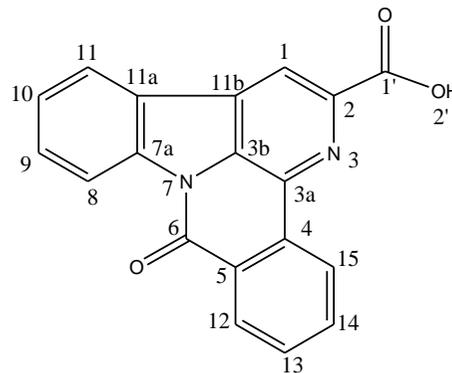
**EIMS-12:** Espectro de massa do composto **40f**.



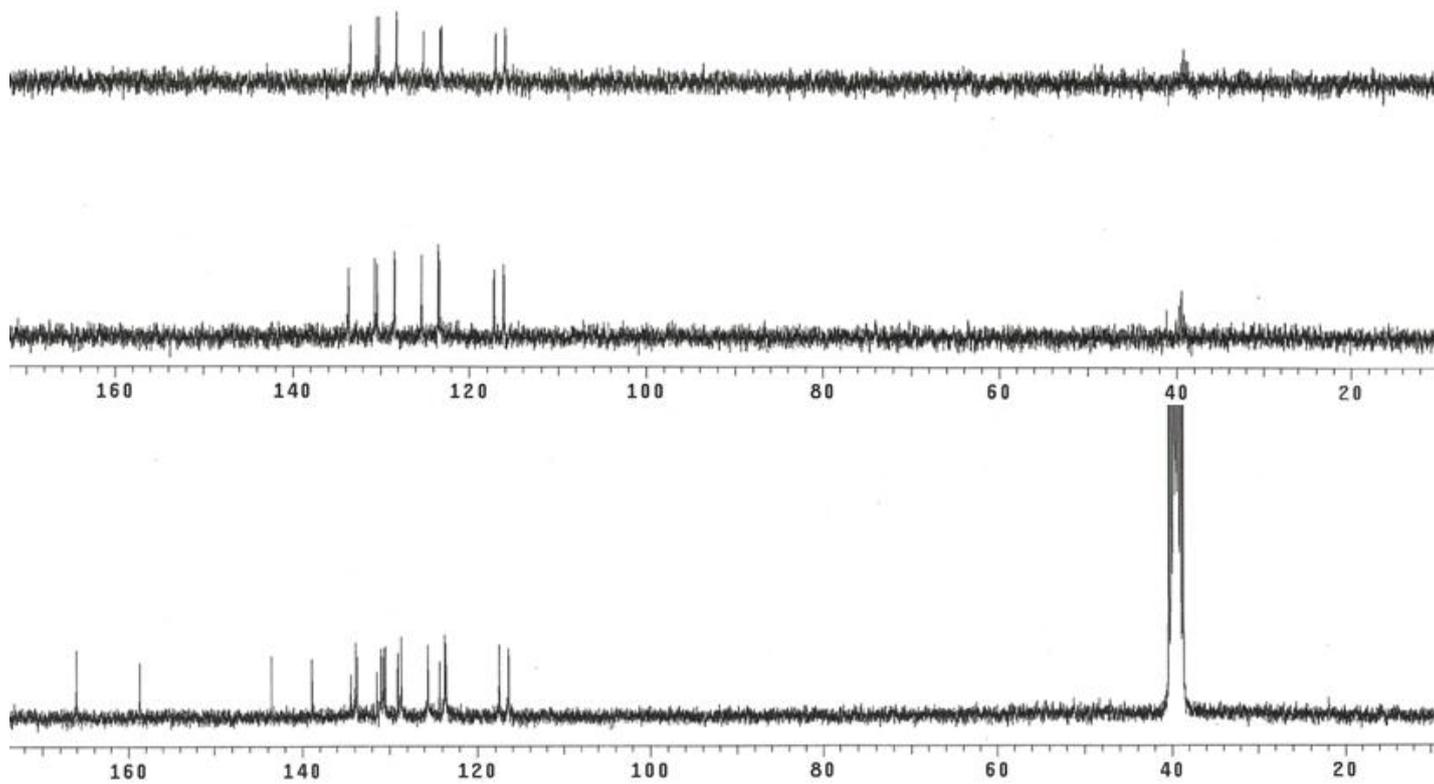
IV-12: Espectro no IV (KBr) do composto **40f**

ANEXO 13: 2-CARBOHIDROXI-BENZO [4,5] CANTIN-6-ONA (41)

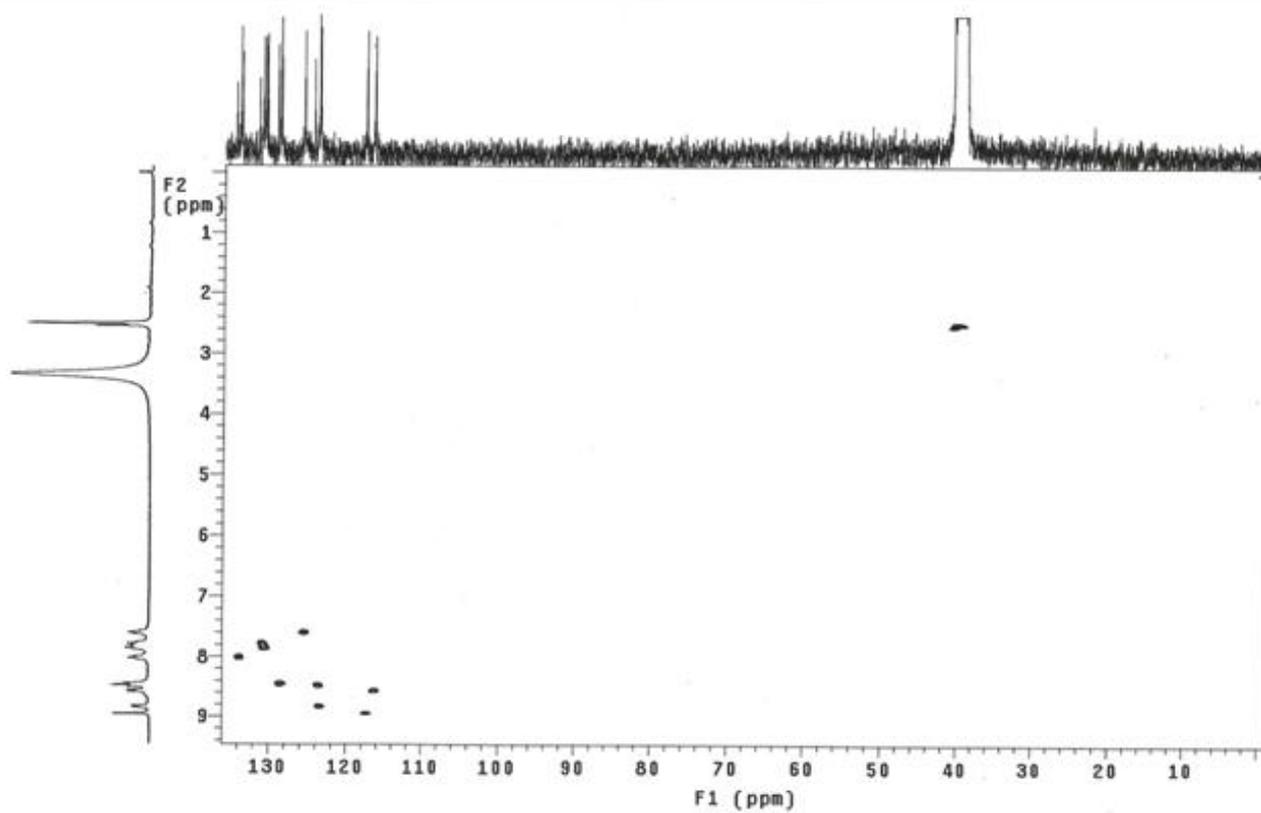
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	8,96(s)	117,5
2(C <sub>0</sub> )	-	143,5
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,1
3b(C <sub>0</sub> )	-	131,0
4(C <sub>0</sub> )	-	133,9
5(C <sub>0</sub> )	-	134,4
6(C=O)	-	158,7
7a(C <sub>0</sub> )	-	138,9
8(CH)	8,57(d; 7,5)	116,4
9(CH)	7,79(t; 7,5)	130,7
10(CH)	7,61(t; 7,5)	125,6
11(CH)	8,86(d; 7,5)	123,7
11a(C <sub>0</sub> )	-	124,3
11b(C <sub>0</sub> )	-	131,5
12(CH)	8,84(d; 7,5)	123,6
13(CH)	8,01(t; 7,5)	133,7
14(CH)	7,79(t; 7,5)	130,5
15(CH)	8,49(d; 7,5)	128,7
1'(C=O)	-	166,1



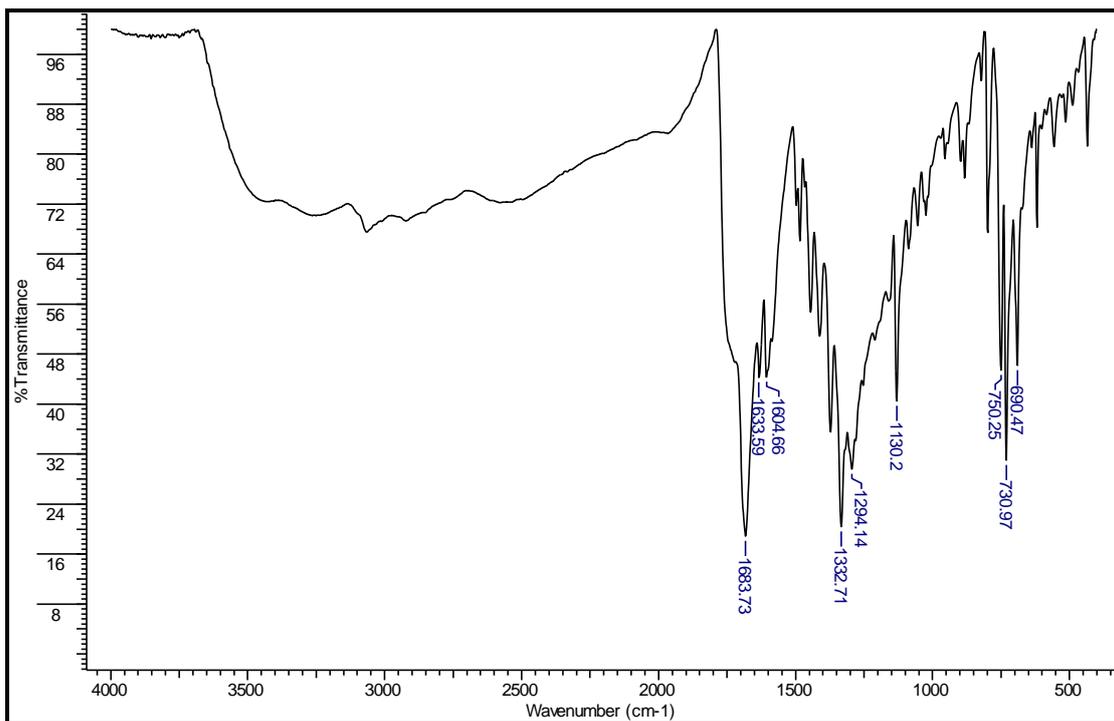
ER <sup>1</sup>H-13: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) composto **41** em DMSO-d<sub>6</sub>



ER<sup>13</sup>C-13 Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz) composto **41** em DMSO-d<sub>6</sub>.

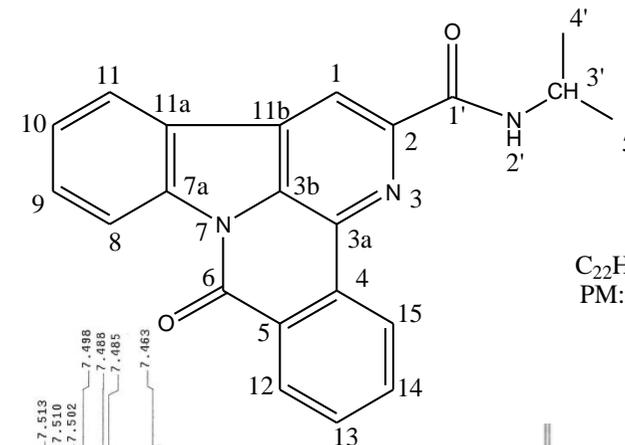


EHMQC-13: Espectro HSQC do composto **41**.

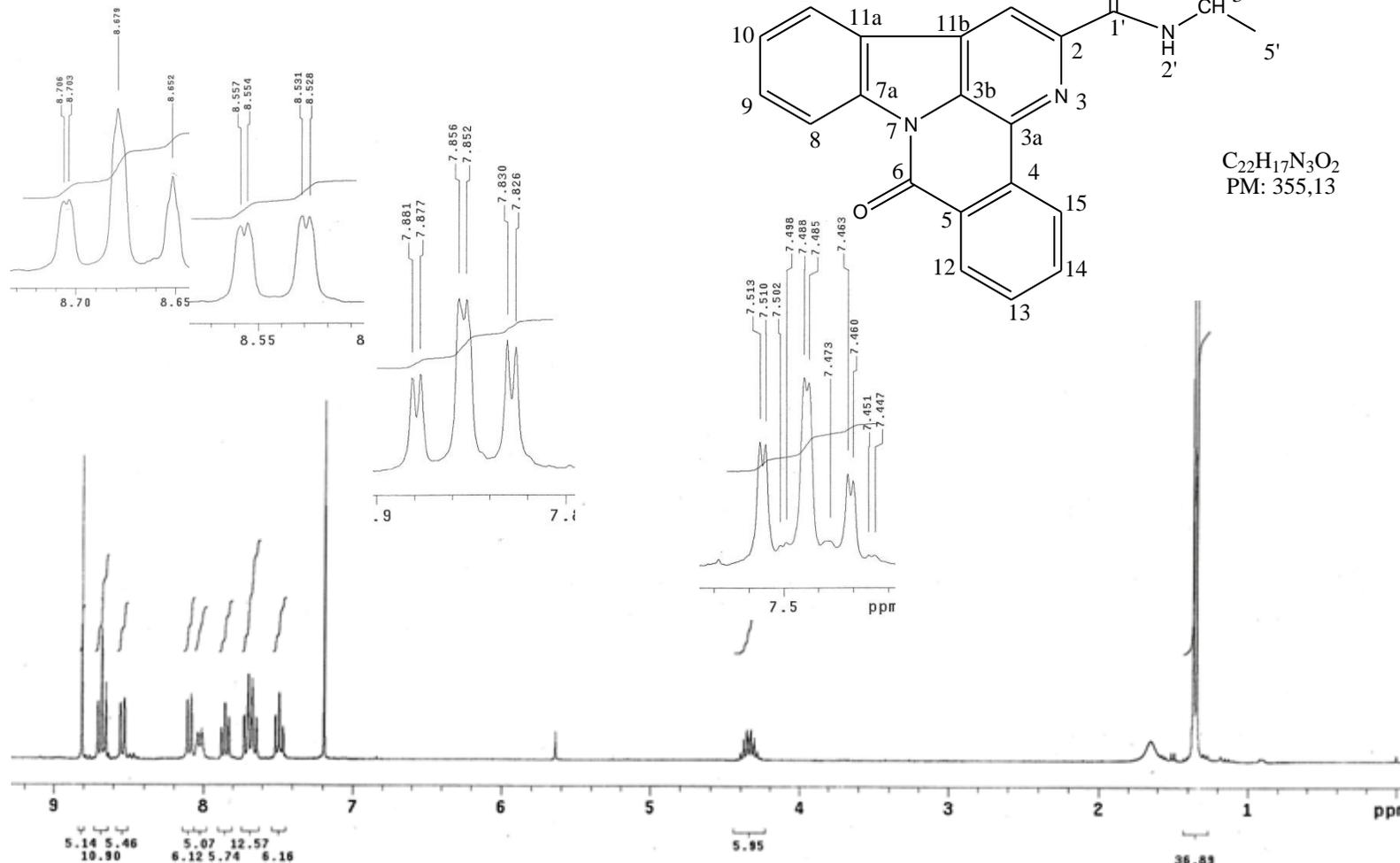


**IV-13:** Espectro no IV (KBr) do composto **41**

ANEXO 14: N-ISOPROPIL- BENZO [4,5] CANTIN-6-ONA-2-CARBOXAMIDA (43a)

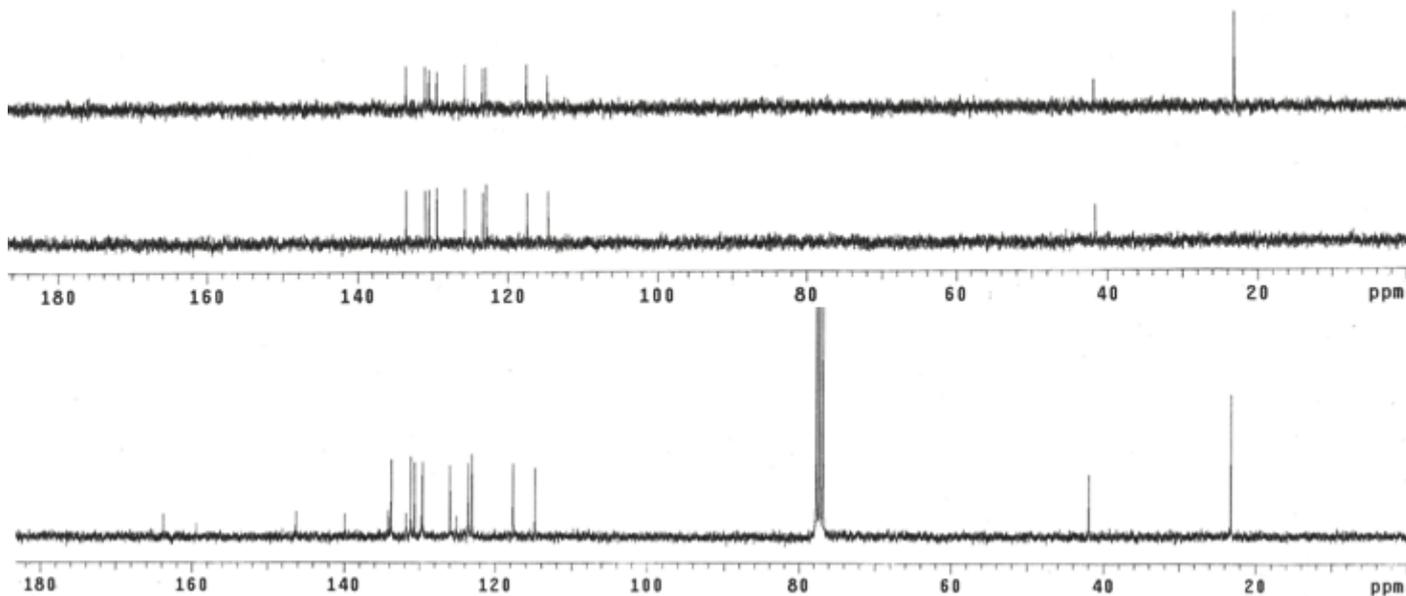


C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
PM: 355,13

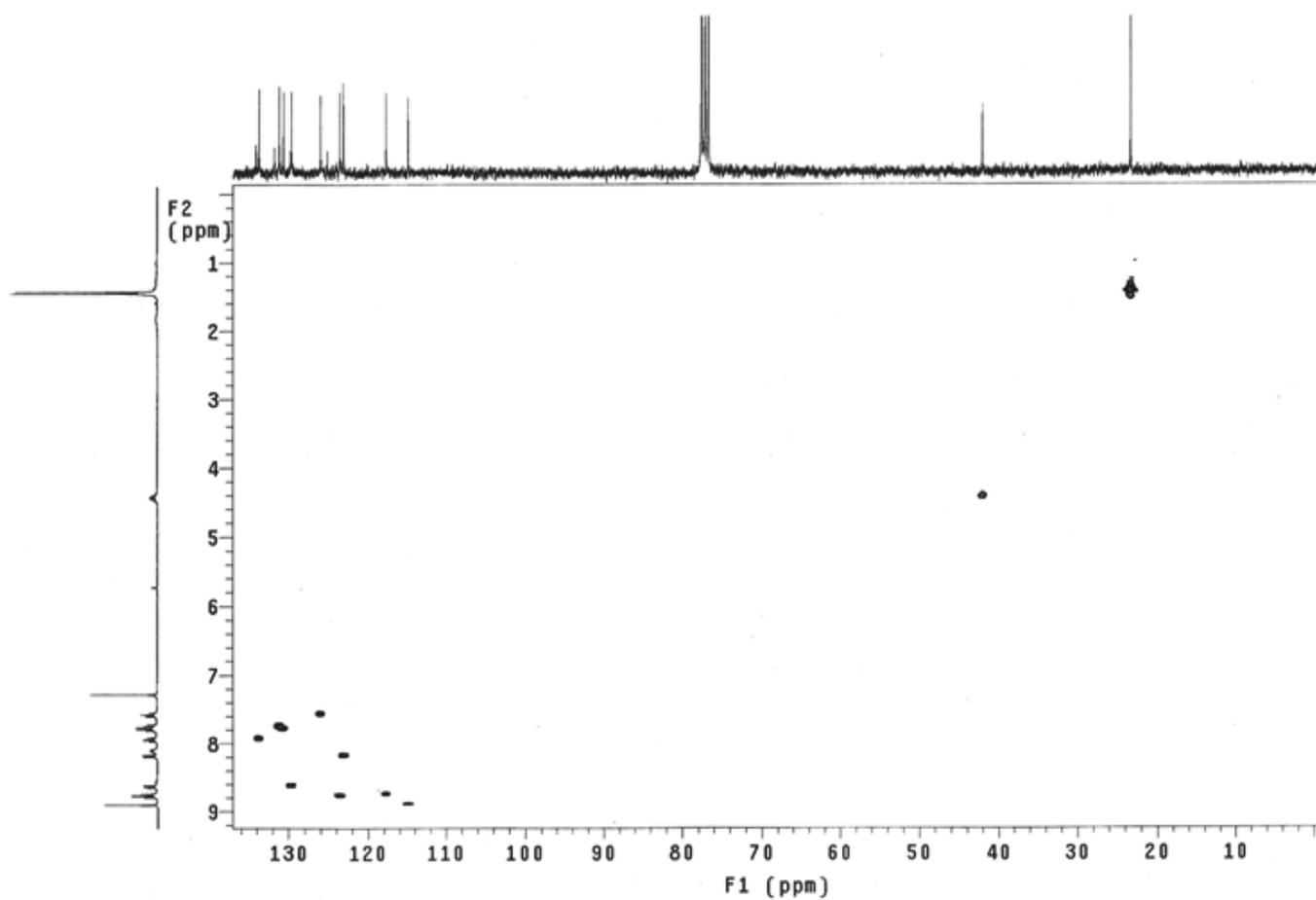


C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	8,81(s)	114,8
2(C <sub>0</sub> )	-	146,2
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,8
3b(C <sub>0</sub> )	-	131,8
4(C <sub>0</sub> )	-	134,1
5(C <sub>0</sub> )	-	131,6
6(C=O)	-	159,5
7a(C <sub>0</sub> )	-	139,9
8(CH)	8,68(td; 7,5; 0,9)	117,6
9(CH)	7,64-7,72(m)	131,2
10(CH)	7,48(td; 7,5; 0,9)	125,9
11(CH)	8,09(d; 7,5)	123,1
11a(C <sub>0</sub> )	-	125,1
11b(C <sub>0</sub> )	-	134,0
12(CH)	8,68(td; 7,5; 0,9)	123,5
13(CH)	7,87(td; 7,5; 0,9)	133,7
14(CH)	7,64-7,72(m)	130,6
15(CH)	8,54(dd; 7,5; 0,9)	129,6
1'(C=O)	-	163,7
2'(NH)	8,02(d; 8,1)	-
3'(CH)	4,26- 4,42(m)	41,9
4'(CH <sub>3</sub> )	1,35(d; 6,6)	23,2
5'(CH <sub>3</sub> )	1,35(d; 6,6)	23,2

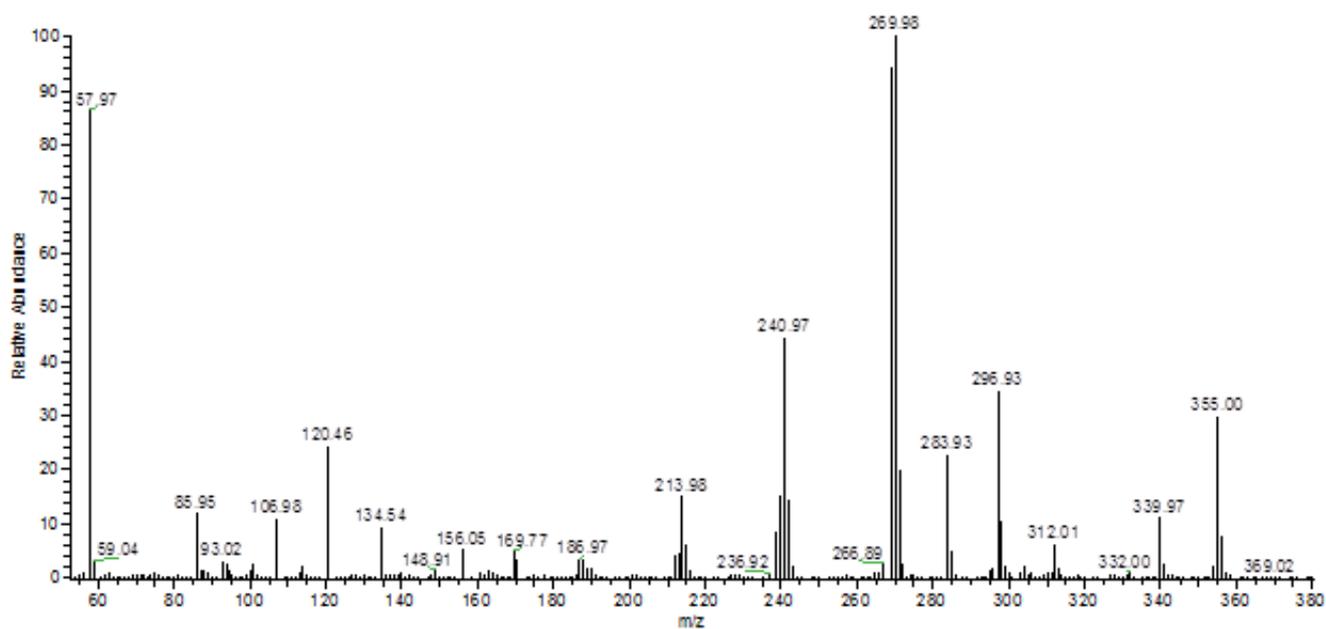
ER <sup>1</sup>H-14: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) composto 43a em CDCl<sub>3</sub>



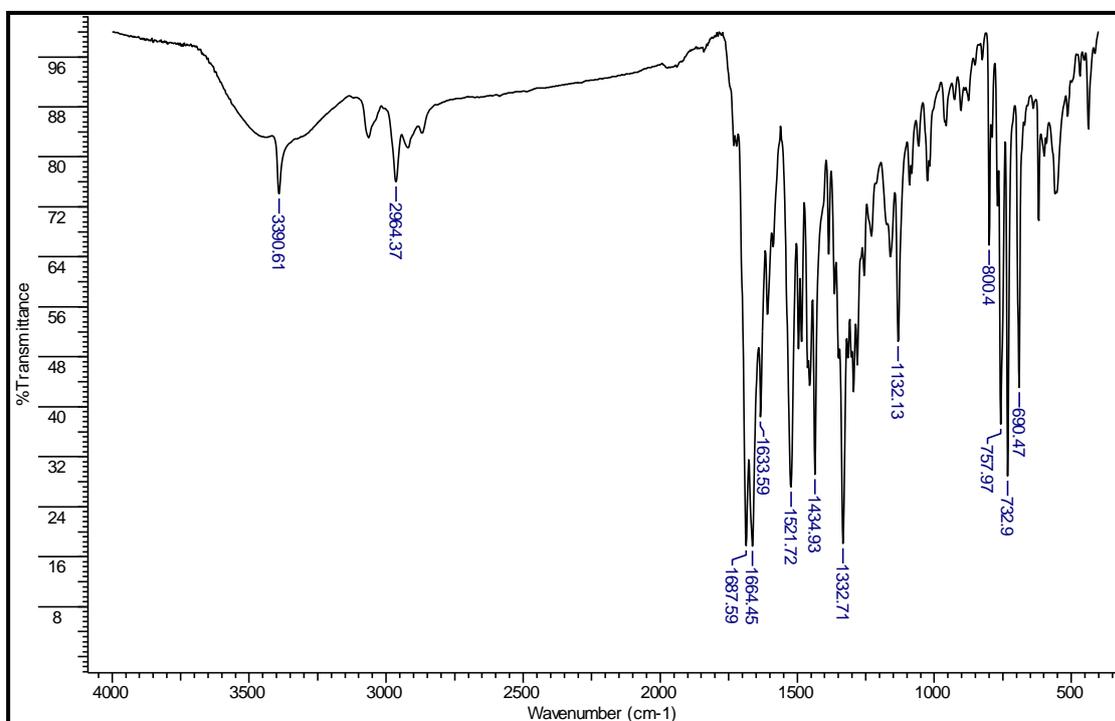
**ER<sup>13</sup>C-14:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz) composto **43a** em CDCl<sub>3</sub>.



**EHMQC-14:** Espectro HSQC do composto **43a**.



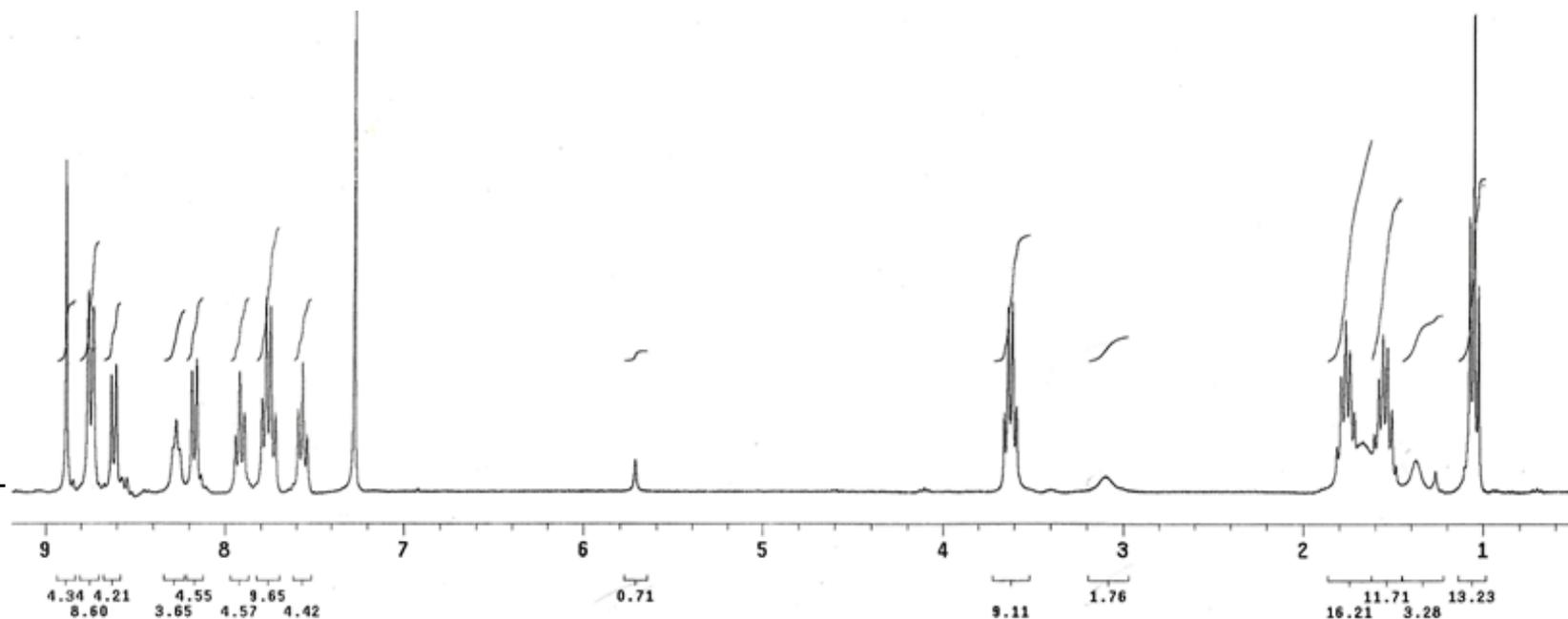
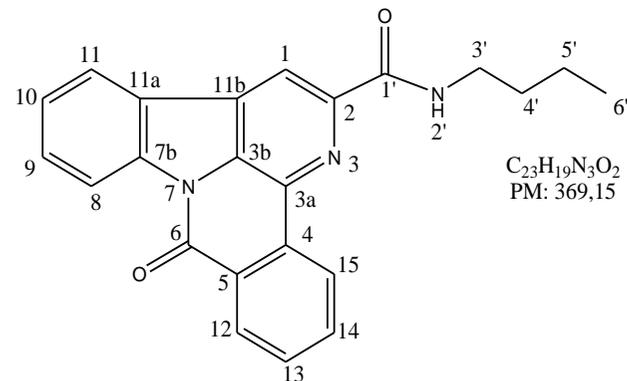
**EIMS-14:** Espectro de massa do composto **43a**.



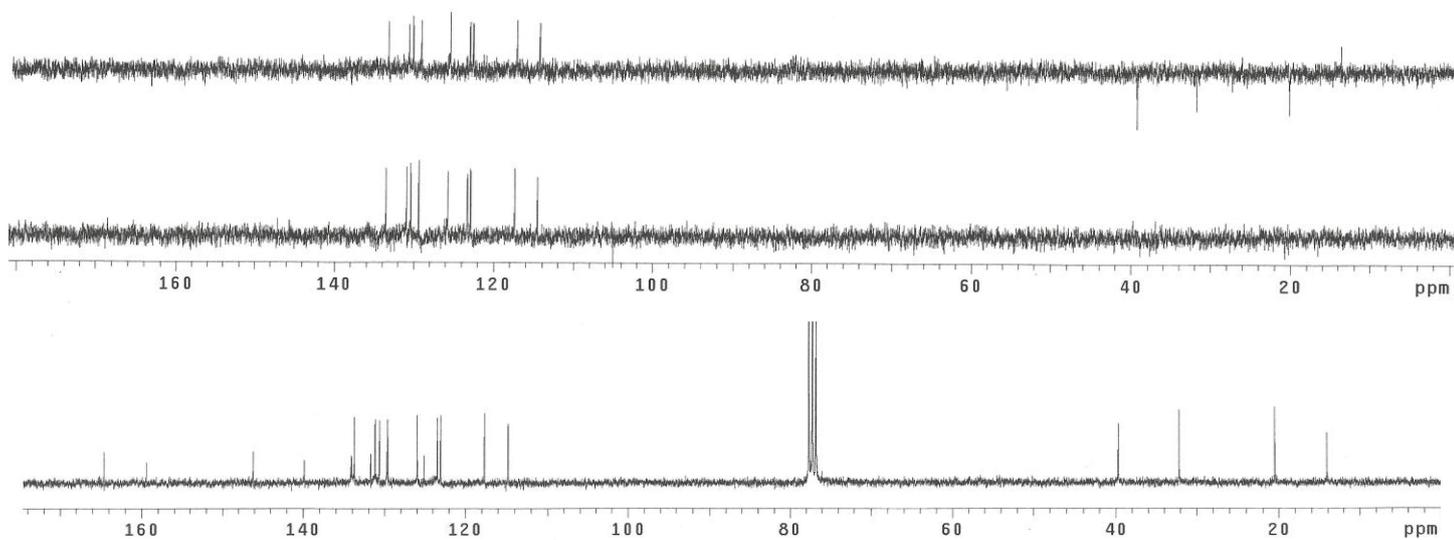
**IV-14:** Espectro no IV (KBr) do composto **43a**

ANEXO 15: N-BUTIL-BENZO [4,5] CANTIN-6-ONA-2-CARBOXAMIDA (43b)

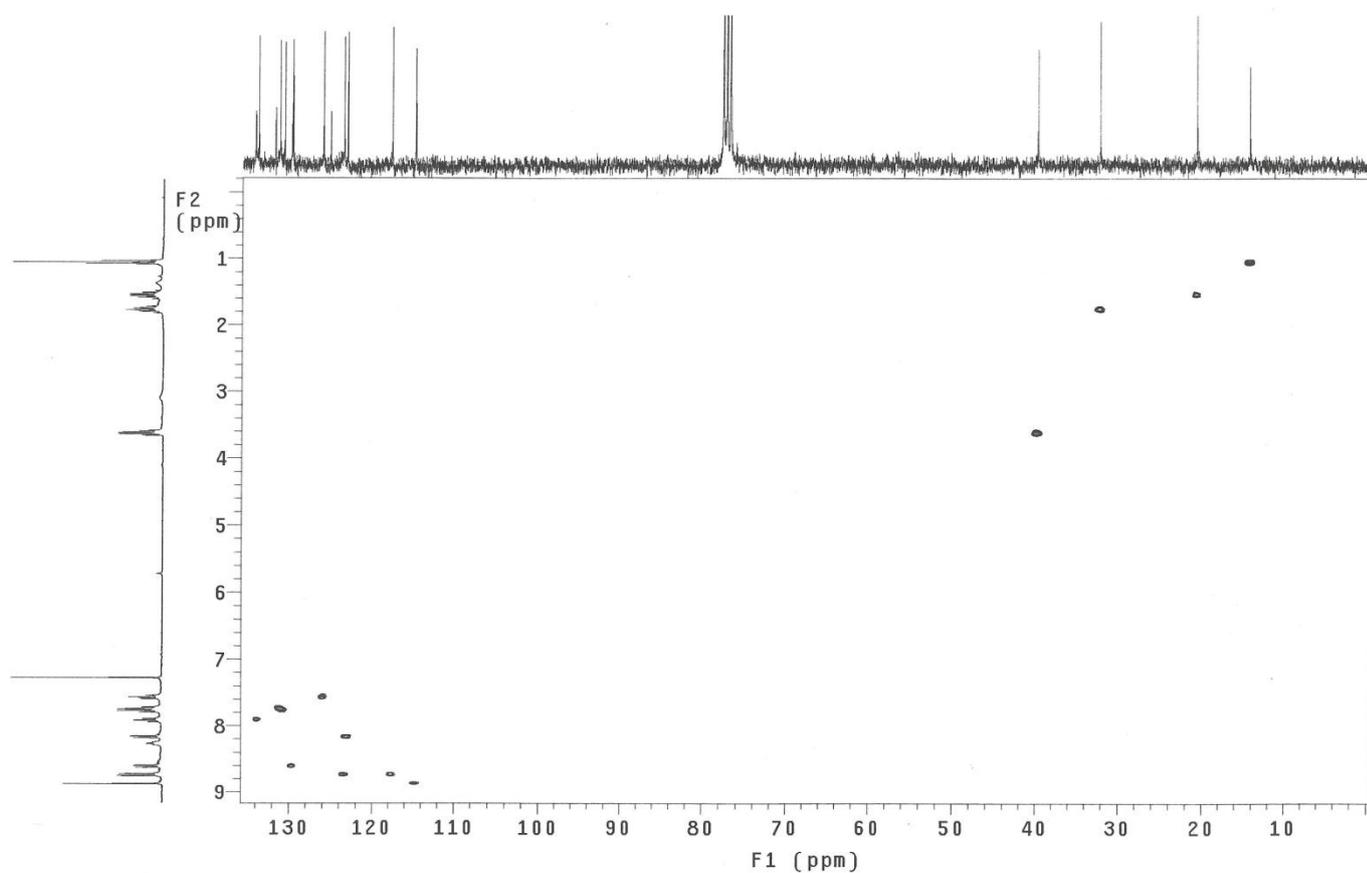
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	8,81(s)	114,8
2(C <sub>0</sub> )	-	146,2
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,7
3b(C <sub>0</sub> )	-	131,8
4(C <sub>0</sub> )	-	134,1
5(C <sub>0</sub> )	-	131,7
6(C=O)	-	159,4
7a(C <sub>0</sub> )	-	139,8
8(CH)	8,75(d; 7,8)	117,6
9(CH)	7,76(t; 7,8)	130,6
10(CH)	7,56(t; 7,8)	125,9
11(CH)	8,17(d; 7,8)	123,1
11a(C <sub>0</sub> )	-	125,0
11b(C <sub>0</sub> )	-	134,0
12(CH)	8,75(d; 7,8)	123,5
13(CH)	7,92(t; 7,8)	133,7
14(CH)	7,74(t; 7,8)	131,2
15(CH)	8,62(d; 7,8)	129,6
1'(C=O)	-	164,6
2'(NH)	8,27(t)	-
3'(CH <sub>2</sub> )	3,62(qua; 7,2)	39,7
4'(CH <sub>2</sub> )	1,76(qui; 7,2)	32,2
5'(CH <sub>2</sub> )	1,54(sex; 7,2)	20,5
6'(CH <sub>3</sub> )	1,05(t, 7,2)	14,1



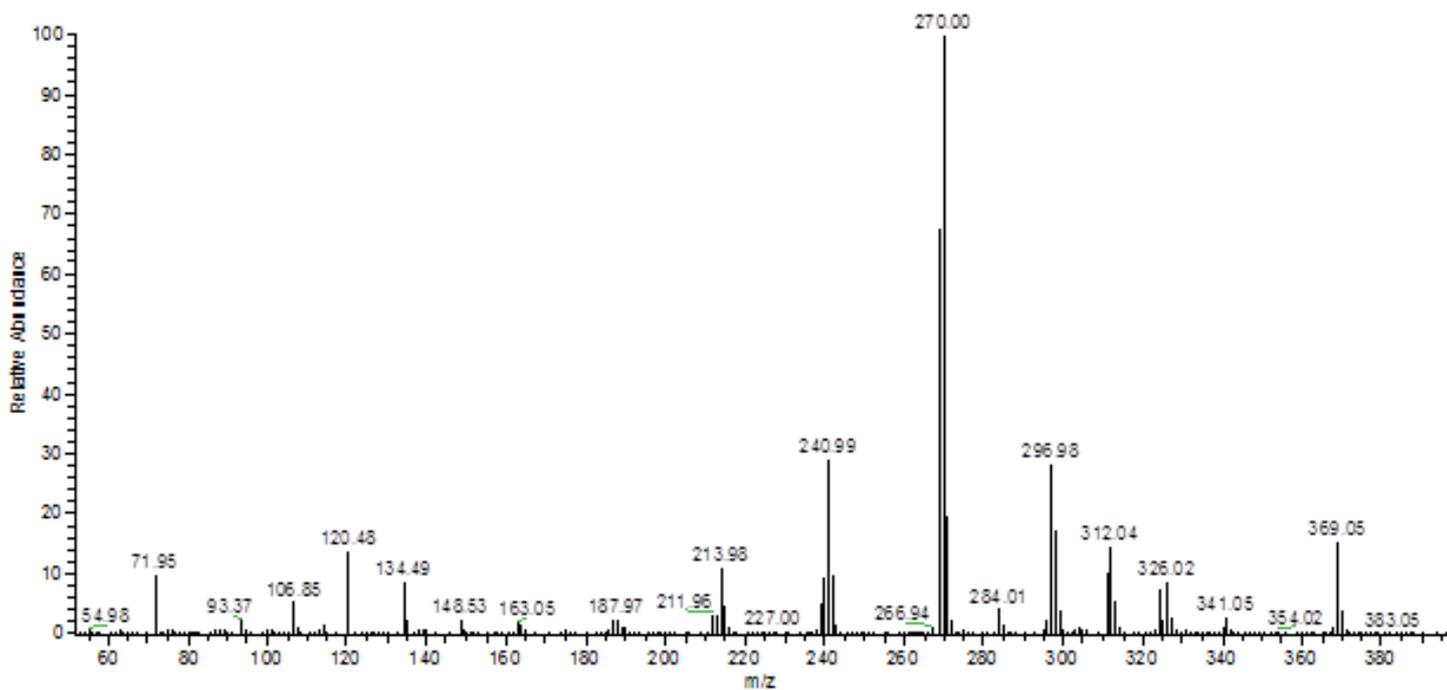
ER <sup>1</sup>H-15: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) composto **43b** em CDCl<sub>3</sub>



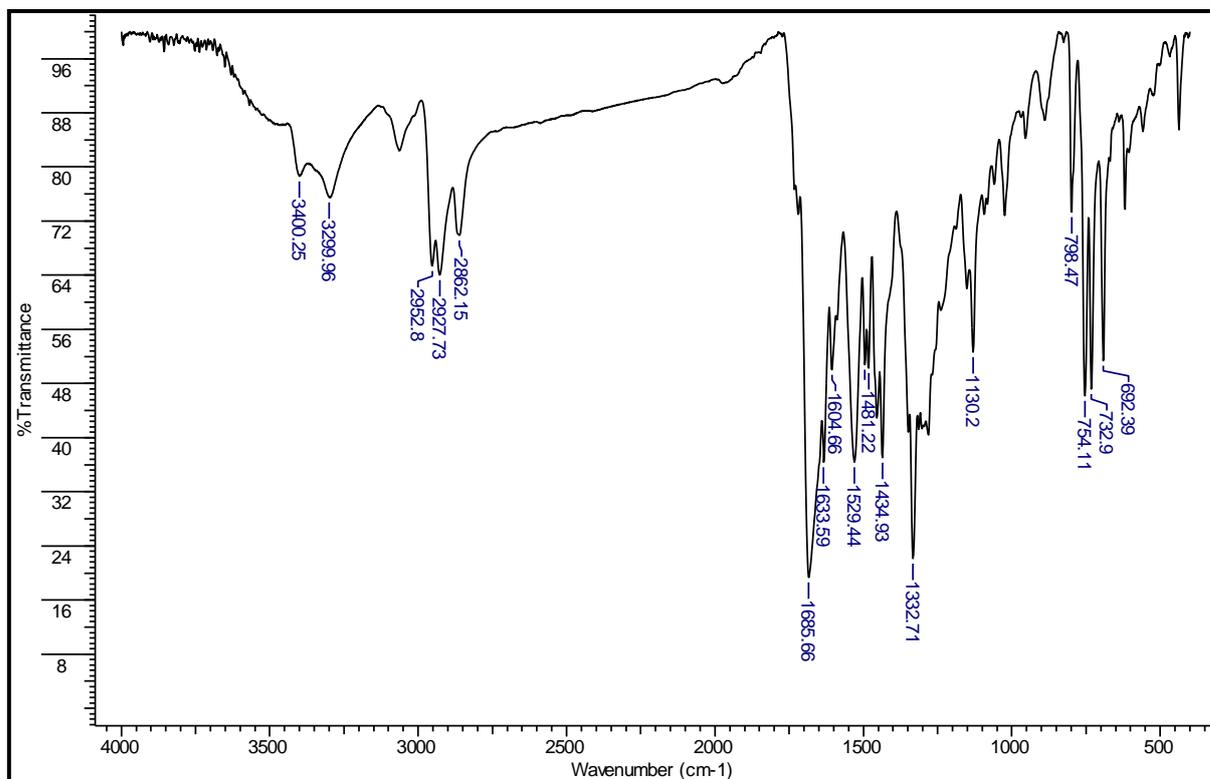
**ER<sup>13</sup>C-15:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,5 MHz) composto **43b** em  $\text{CDCl}_3$ .



**EHMQC-15:** Espectro HSQC do composto **43b**.



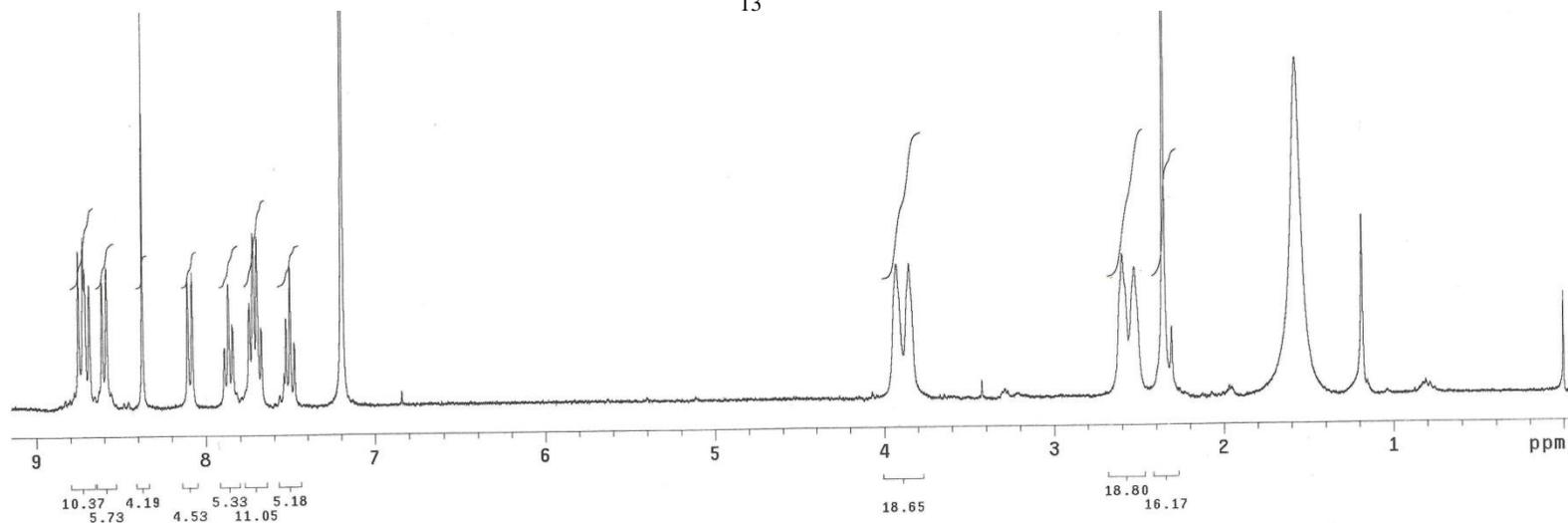
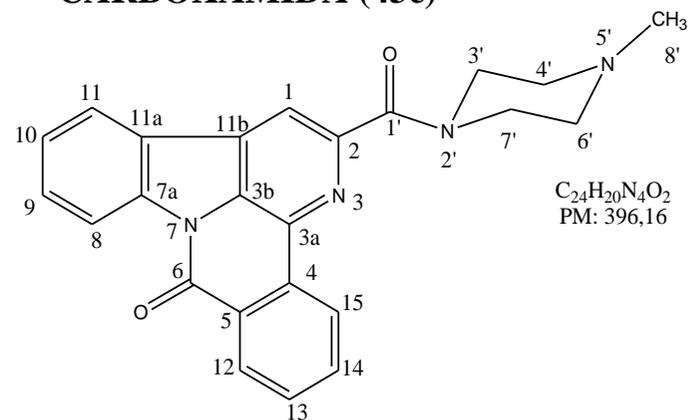
**EIMS-15:** Espectro de massa do composto **43b**.



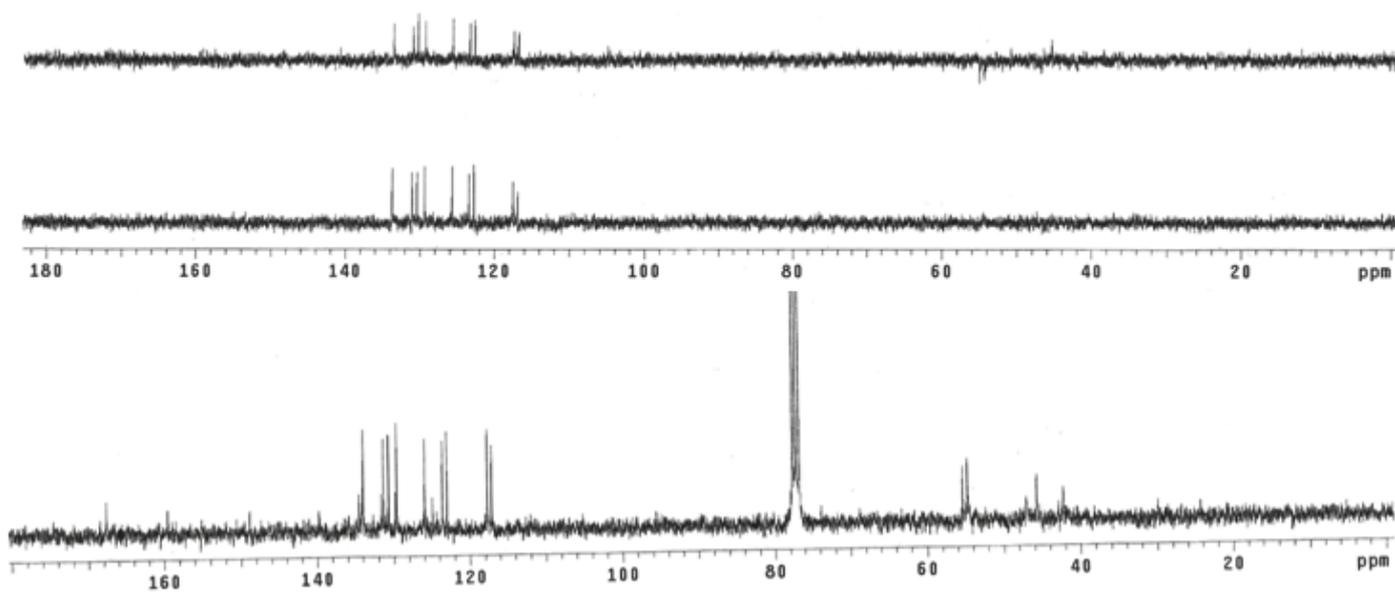
**IV-15:** Espectro no IV (KBr) do composto **43b**

**ANEXO 16: N-METILPIPERAZIL -BENZO [4,5] CANTIN-6-ONA-2-CARBOXAMIDA (43c)**

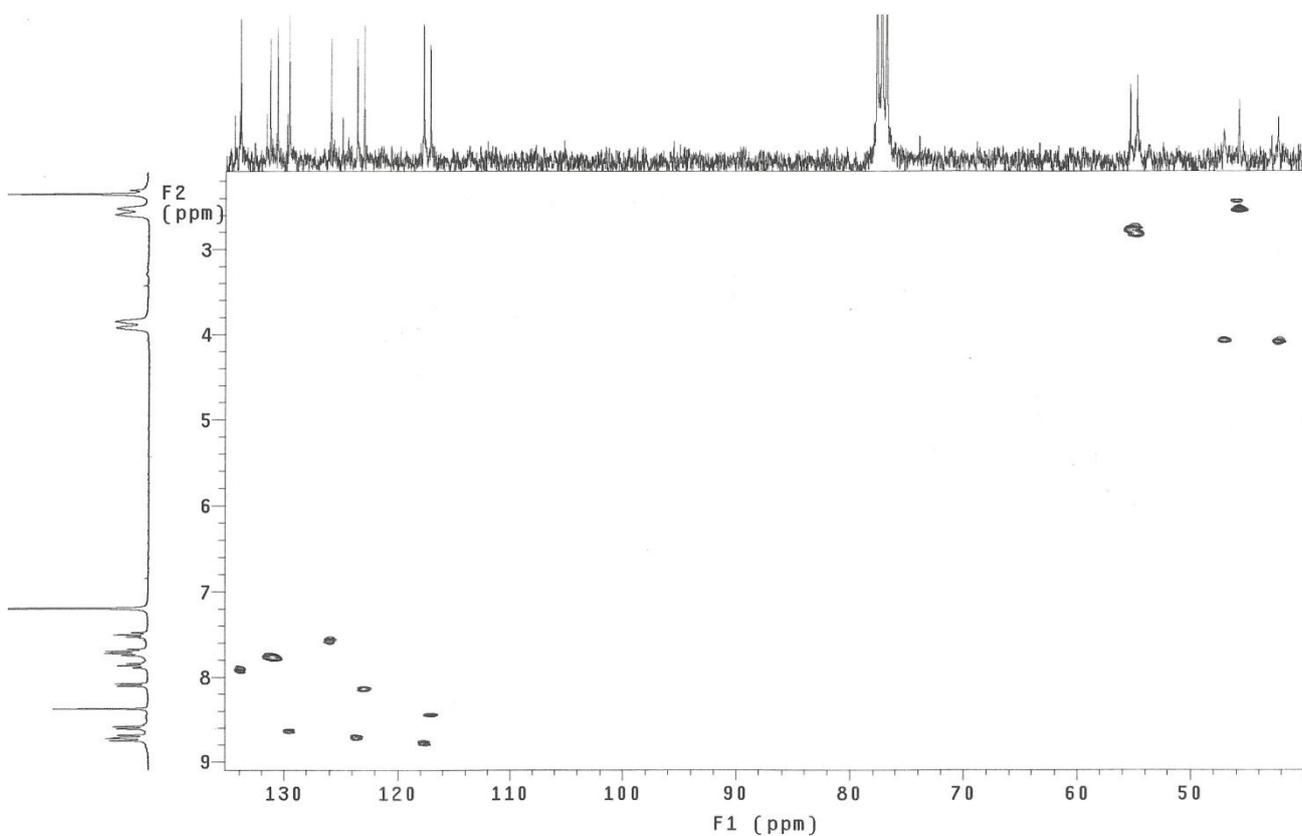
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	8,46(s)	117,10
2(C <sub>0</sub> )	-	148,9
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,8
3b(C <sub>0</sub> )	-	131,6
4(C <sub>0</sub> )	-	134,0
5(C <sub>0</sub> )	-	134,5
6(C=O)	-	159,6
7a(C <sub>0</sub> )	-	139,8
8(CH)	8,74(d; 7,8)	117,7
9(CH)	7,72 (t; 7,8)	131,3
10(CH)	7,55(t; 7,8)	125,9
11(CH)	8,09(d; 7,8)	123,0
11a(C <sub>0</sub> )	-	124,9
11b(C <sub>0</sub> )	-	130,8
12(CH)	8,70(d; 7,8)	123,6
13(CH)	7,86(t; 7,8)	133,9
14(CH)	7,70 (t; 7,8)	130,6
15(CH)	8,60(d; 7,8)	129,6
1'(C=O)	-	167,7
3'(CH <sub>2</sub> )	3,88(d;21,3)	42,3
4'(CH <sub>2</sub> )	2,57(d; 21,3)	55,4
6'(CH <sub>2</sub> )	2,57(d; 21,3)	54,7
7'(CH <sub>2</sub> )	3,88(d;21,9)	47,1
8'(CH <sub>3</sub> )	2,35(s)	45,7



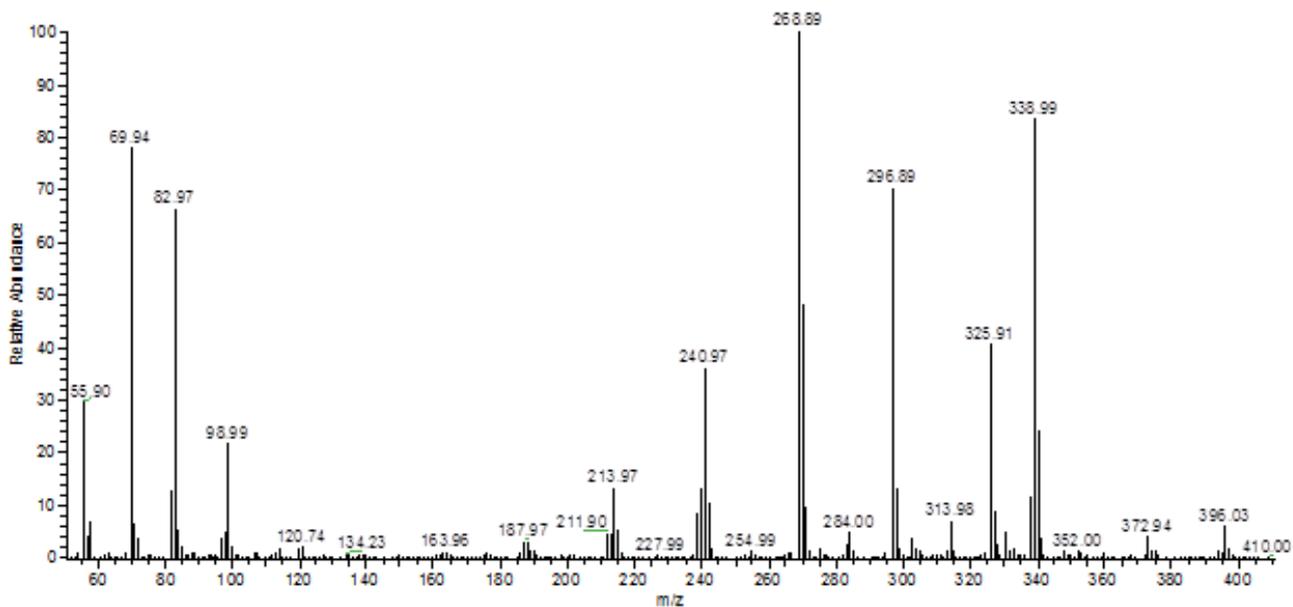
**ER <sup>1</sup>H-16:** Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) composto **43c** em CDCl<sub>3</sub>



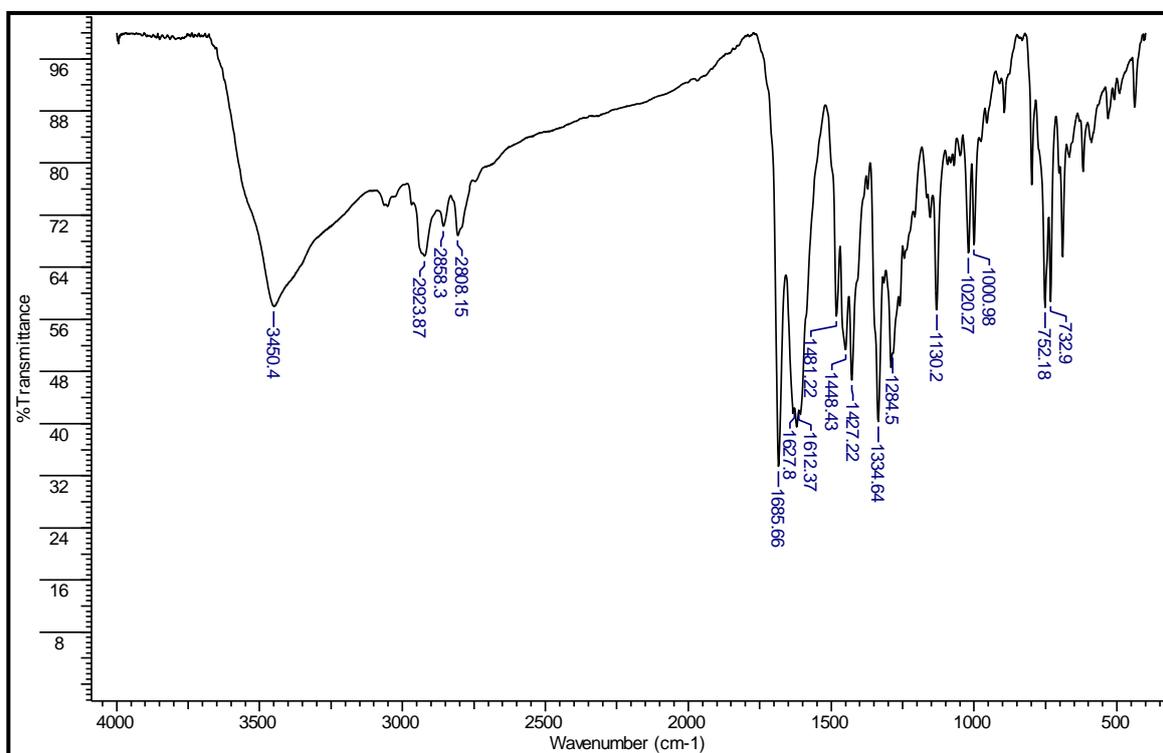
**ER<sup>13</sup>C-16:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz) composto **43c** em CDCl<sub>3</sub>.



**EHMQC-16:** Espectro HSQC do composto **43c**.



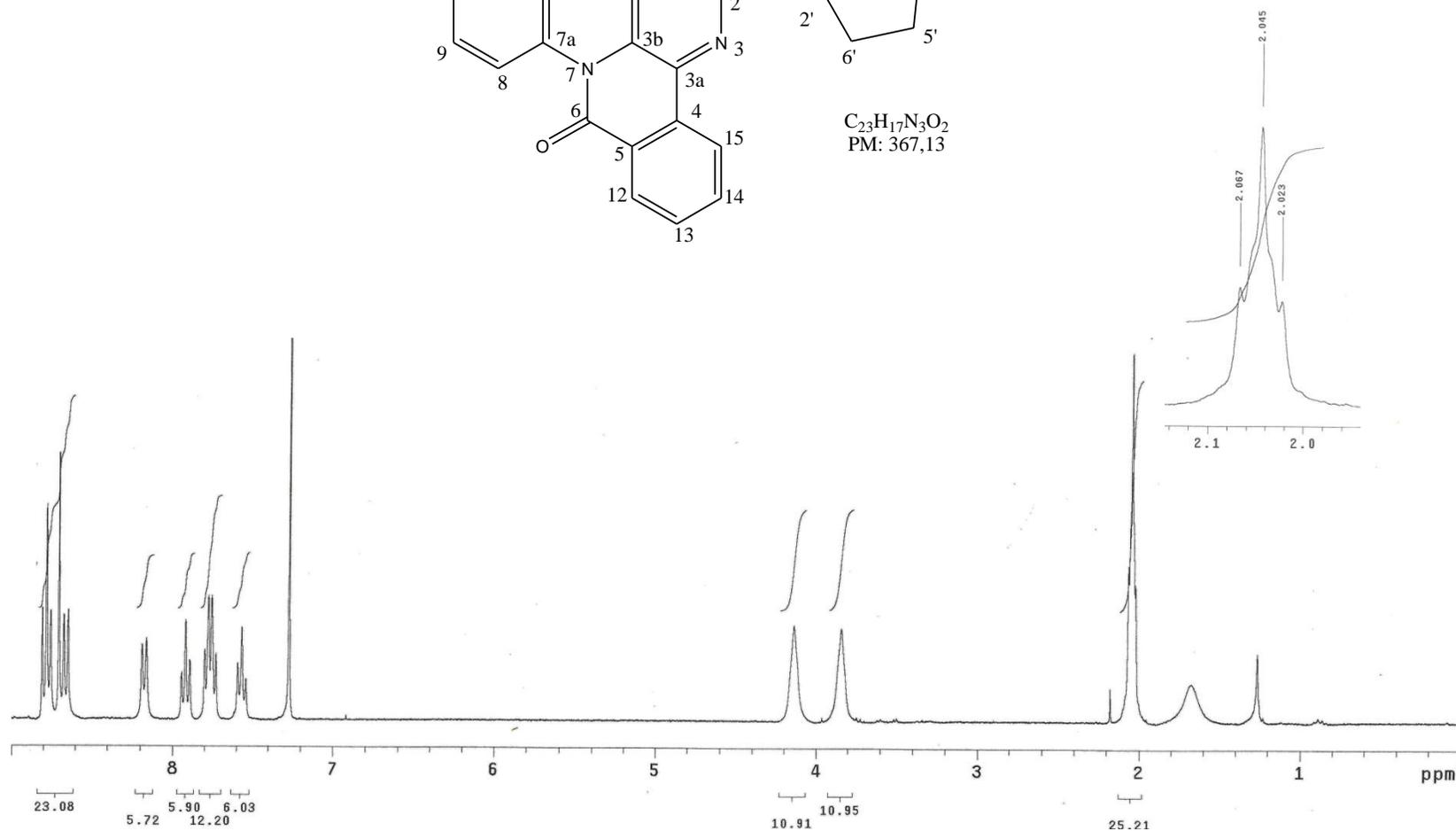
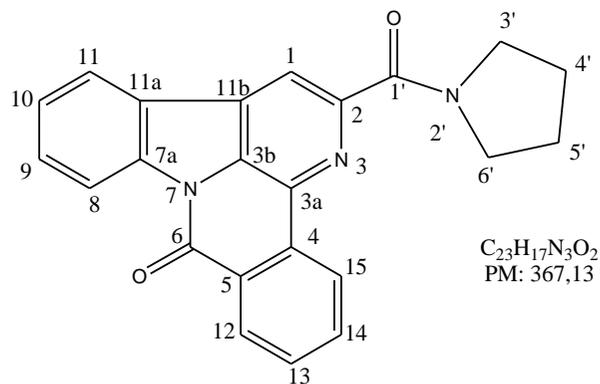
**EIMS-16:** Espectro de massa do composto **43c**.



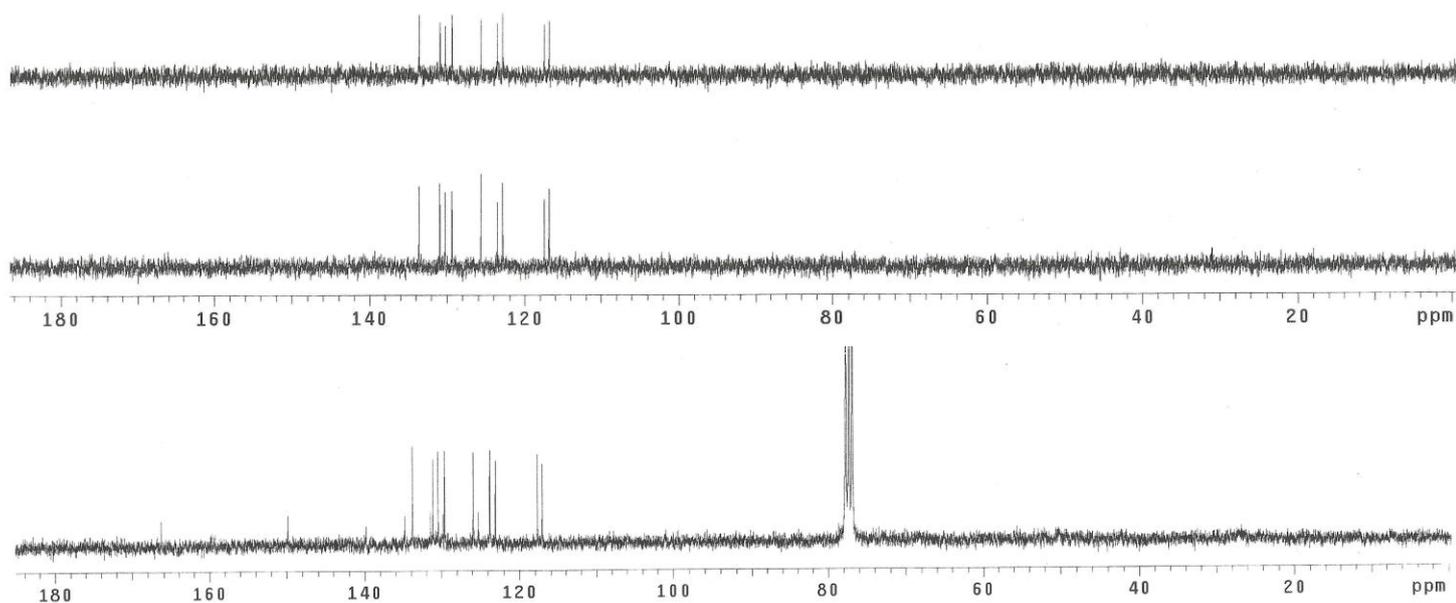
**IV-16:** Espectro no IV (KBr) do composto **43c**

ANEXO 17: N-PIRROLIDIL -BENZO [4,5] CANTIN-6-ONA -2-CARBOXAMIDA (43d)

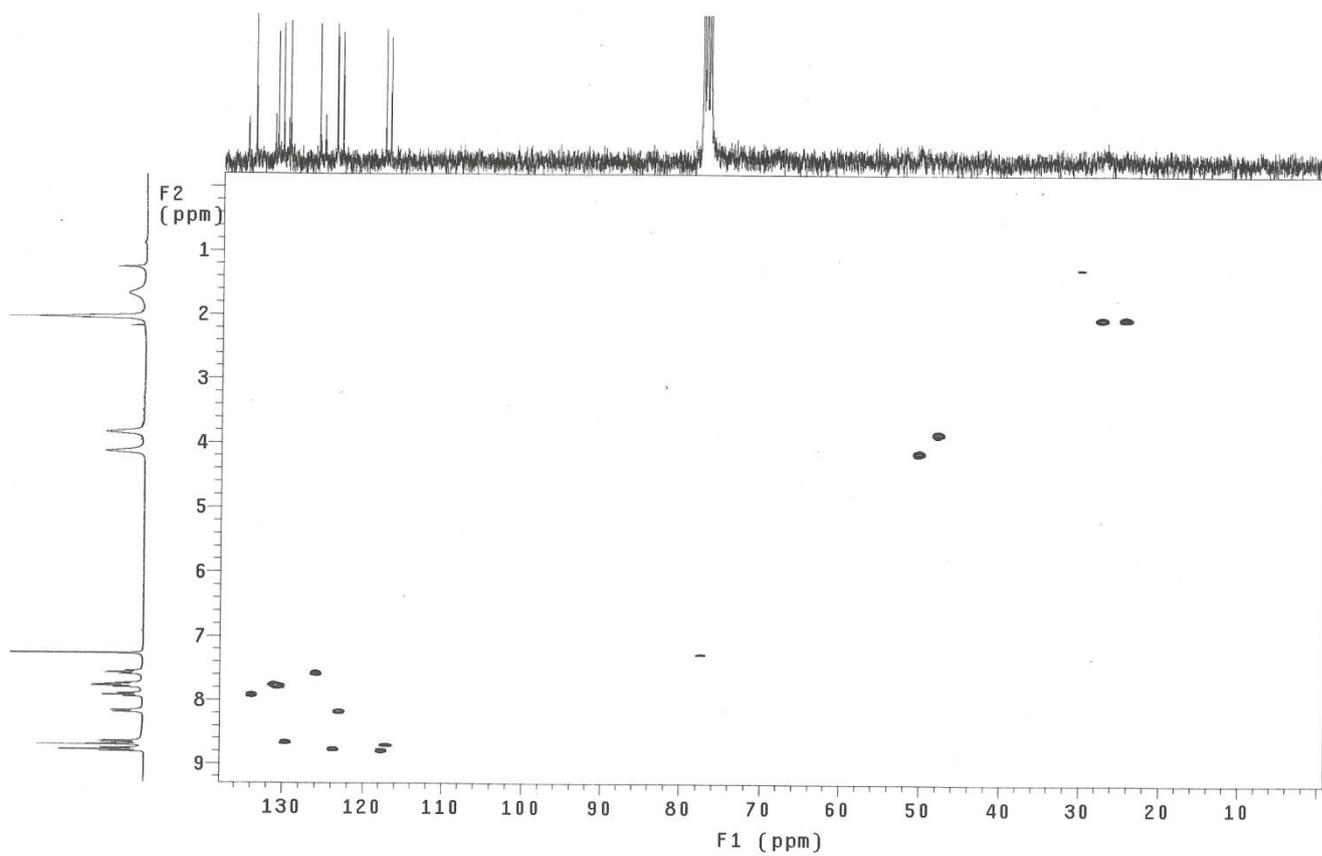
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	8,70(s)	117,0
2(C <sub>0</sub> )	-	149,8
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,8
3b(C <sub>0</sub> )	-	131,0
4(C <sub>0</sub> )	-	133,7
5(C <sub>0</sub> )	-	131,4
6(C=O)	-	159,6
7a(C <sub>0</sub> )	-	139,8
8(CH)	8,77(d; 7,5)	117,7
9(CH)	7,78(t; 7,5)	130,4
10(CH)	7,57(t; 7,5)	125,9
11(CH)	8,18(d; 7,5)	123,0
11a(C <sub>0</sub> )	-	125,2
11b(C <sub>0</sub> )	-	134,7
12(CH)	8,79(d; 7,5)	123,8
13(CH)	7,92(t; 7,5)	133,8
14(CH)	7,76(t; 7,5)	131,1
15(CH)	8,66(d; 7,5)	129,6
1'(C=O)	-	166,3
3'(CH <sub>2</sub> )	4,14(sl)	50,2
4'(CH <sub>2</sub> )	2,04(t; 6,6)	27,2
5'(CH <sub>2</sub> )	2,04(t; 6,6)	24,2
6'(CH <sub>2</sub> )	3,84(sl)	47,8



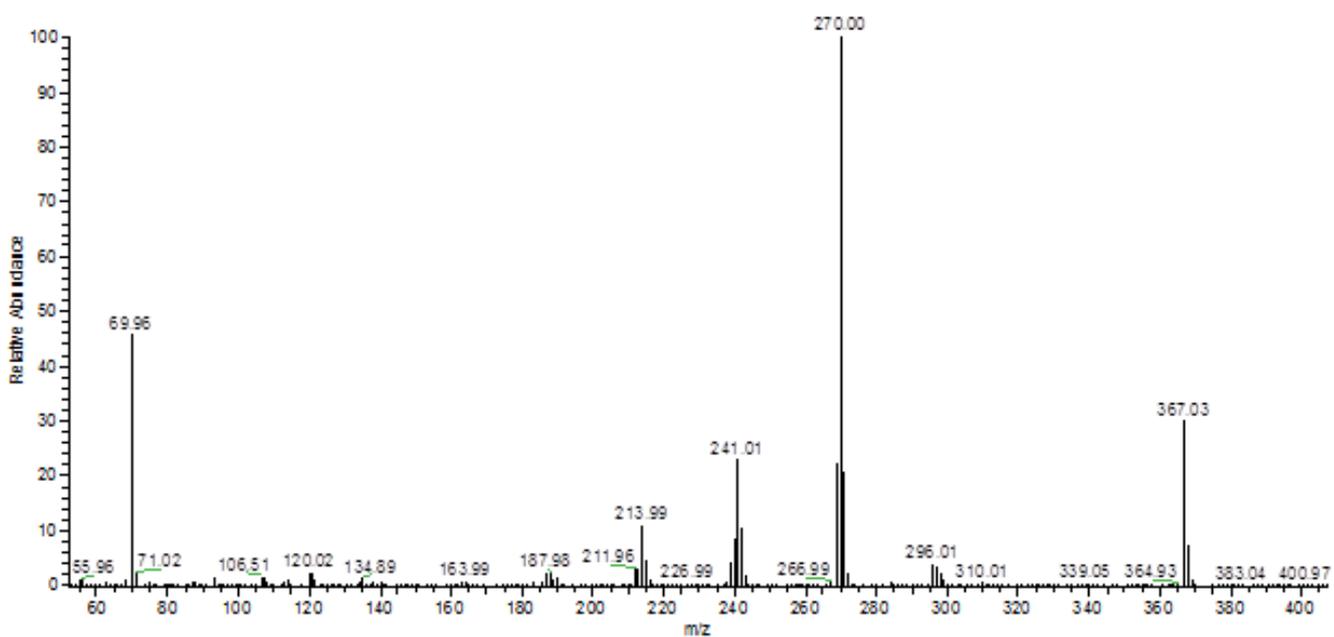
ER <sup>1</sup>H-17: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) composto **43d** em CDCl<sub>3</sub>



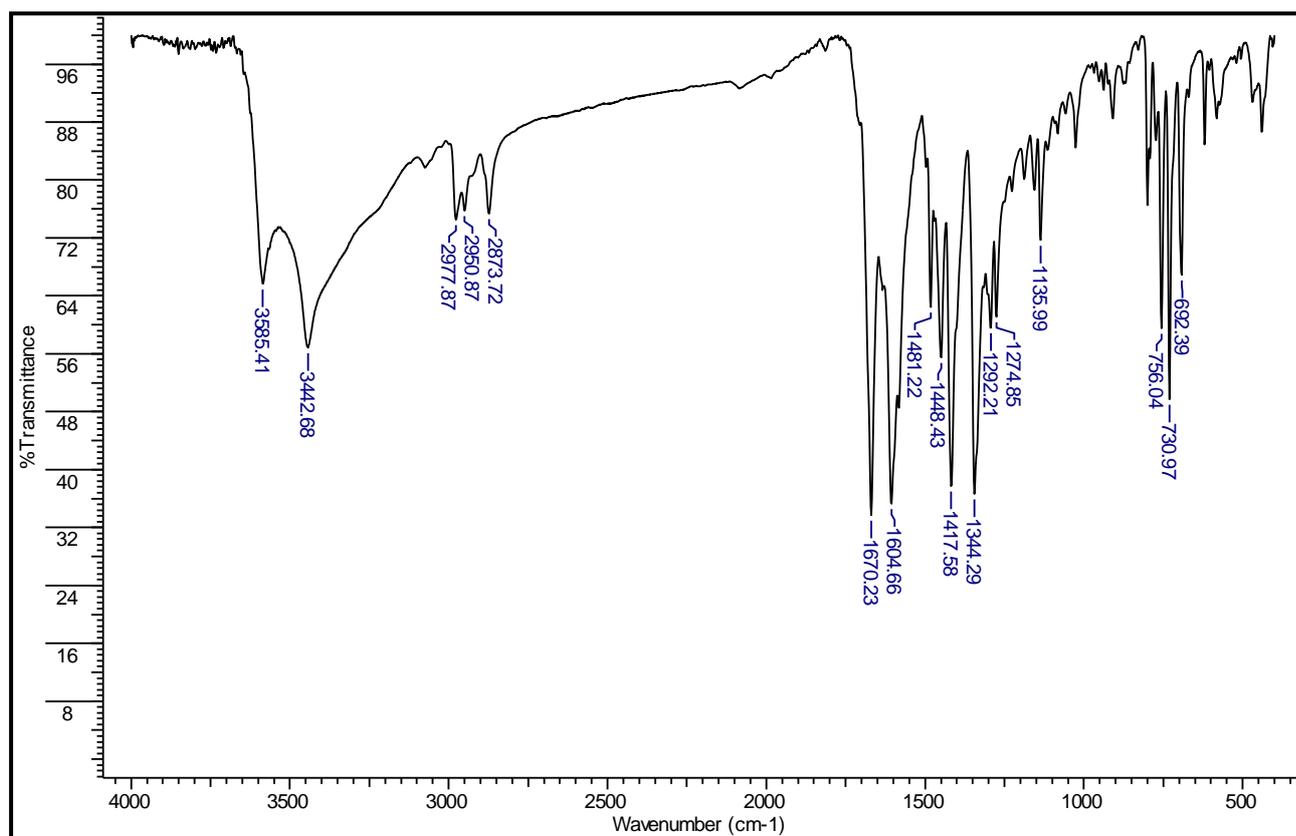
**ER<sup>13</sup>C-17:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C (75,5 MHz) composto **43d** em CDCl<sub>3</sub>.



**EHMQC-17:** Espectro HSQC do composto **43d**.



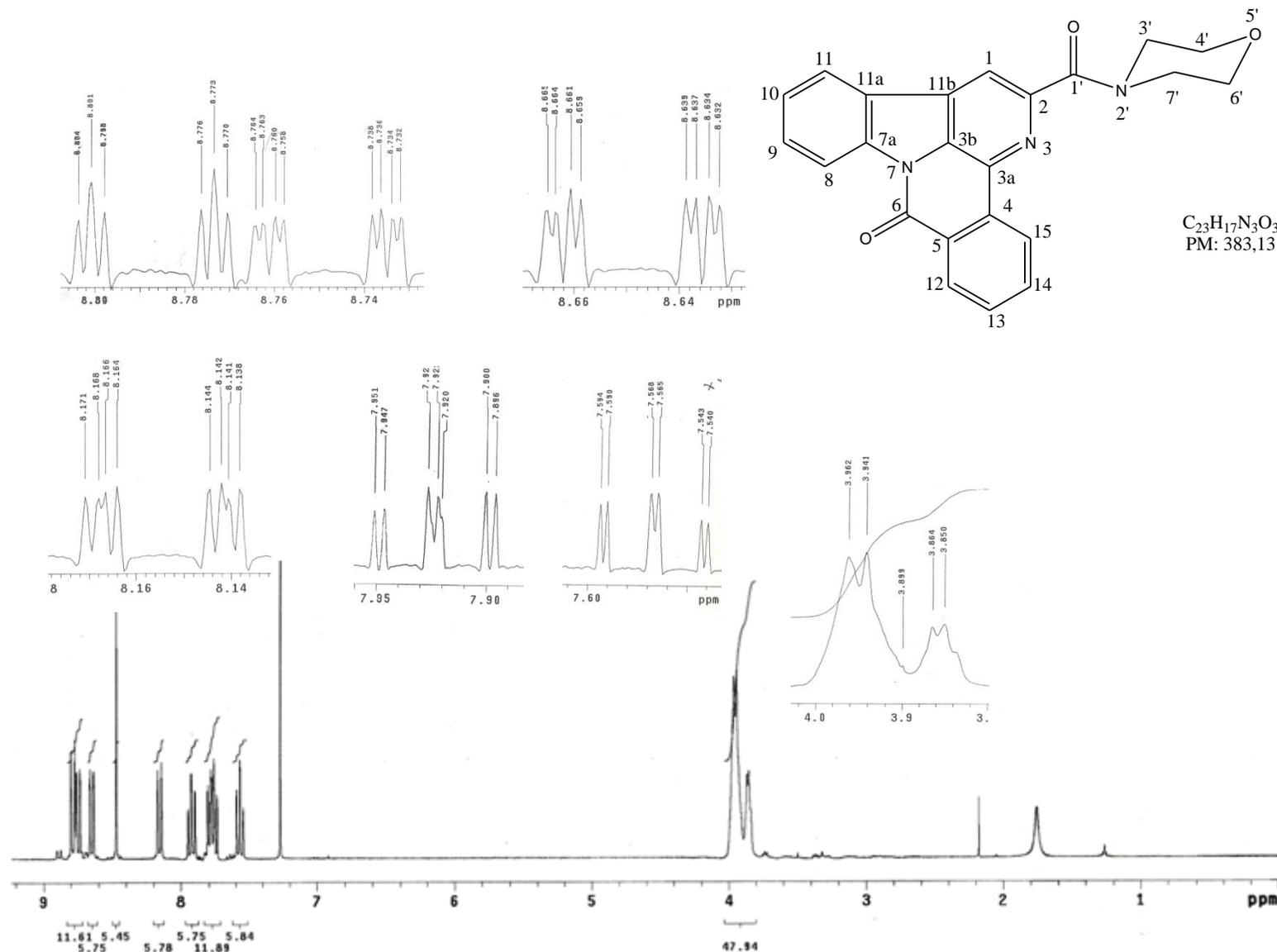
**EIMS-17:** Espectro de massa do composto **43d**.



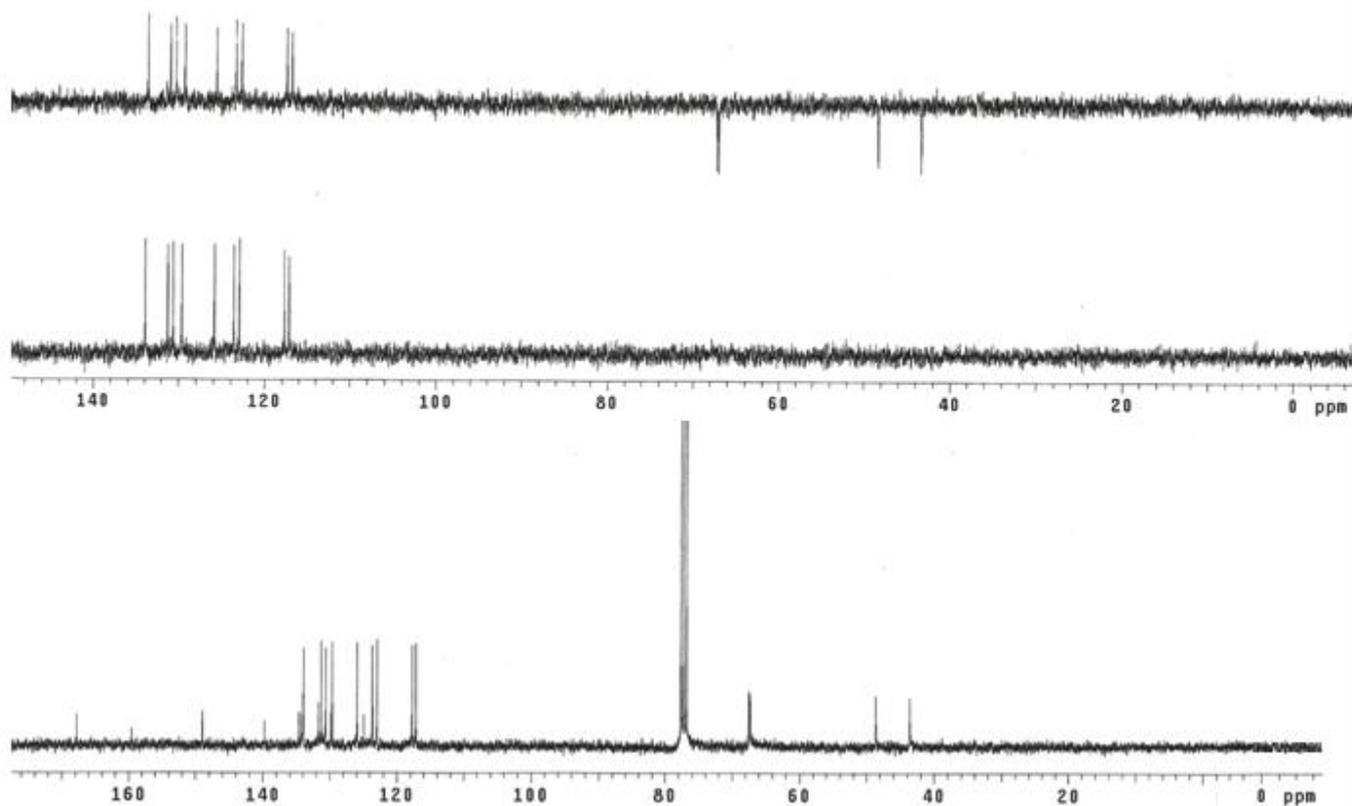
**IV-17:** Espectro no IV (KBr) do composto **43d**

ANEXO 18: N-MORFOLIL -BENZO-[4,5] CANTIN-6-ONA- 2-CARBOXAMIDA (43e)

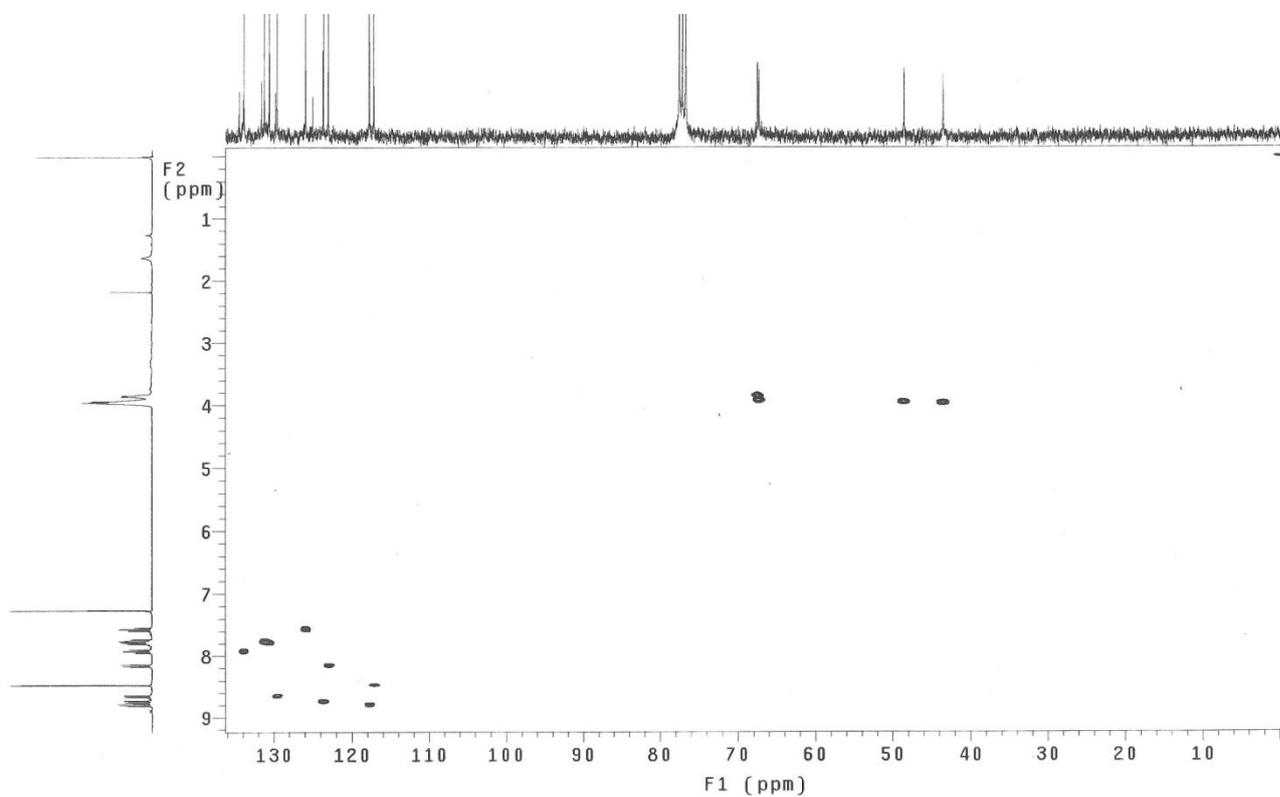
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	8,47(s)	117,1
2(C <sub>0</sub> )	-	149,0
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,8
3b(C <sub>0</sub> )	-	131,6
4(C <sub>0</sub> )	-	134,5
5(C <sub>0</sub> )	-	131,6
6(C=O)	-	159,6
7a(C <sub>0</sub> )	-	139,8
8(CH)	8,74(ddd; 7,8; 1,2; 0,3)	117,7
9(CH)	7,73-7,81(m)	131,3
10(CH)	7,57(ddd; 7,8; 1,2)	125,9
11(CH)	8,15(ddd; 7,8; 1,2; 0,9)	123,0
11a(C <sub>0</sub> )	-	125,0
11b(C <sub>0</sub> )	-	134,0
12(CH)	8,79(dt; 7,8; 1,2; 1,2)	123,6
13(CH)	7,92(ddd; 7,8; 1,2)	133,9
14(CH)	7,73-7,81(m)	130,6
15(CH)	8,65(ddd; 7,8; 1,2; 0,9)	129,6
1'(C=O)	-	167,6
3'(CH <sub>2</sub> )	3,86(d;4,2)	48,6
4'(CH <sub>2</sub> )	3,95(d;6,3)	67,5
6'(CH <sub>2</sub> )	3,95(d;6,3)	67,5
7'(CH <sub>2</sub> )	3,86(d;4,2)	48,6



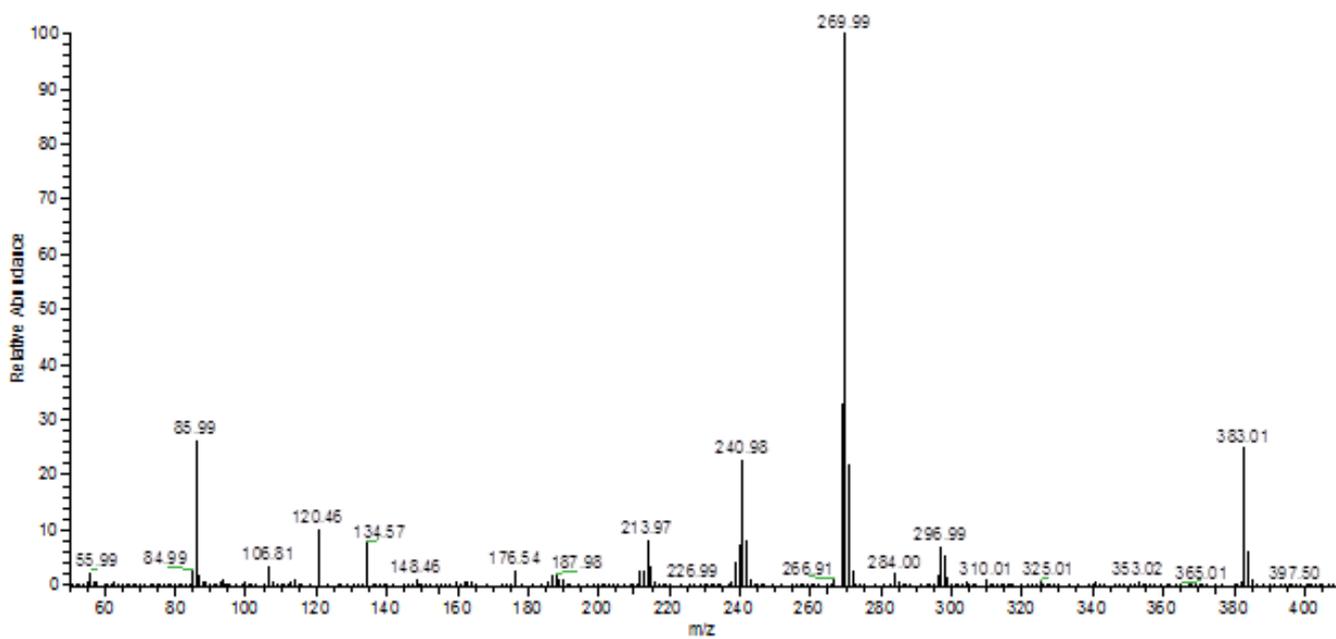
ER  $^1H$ -18: Espectro de RMN  $^1H$  (300MHz) composto 43e em  $CDCl_3$



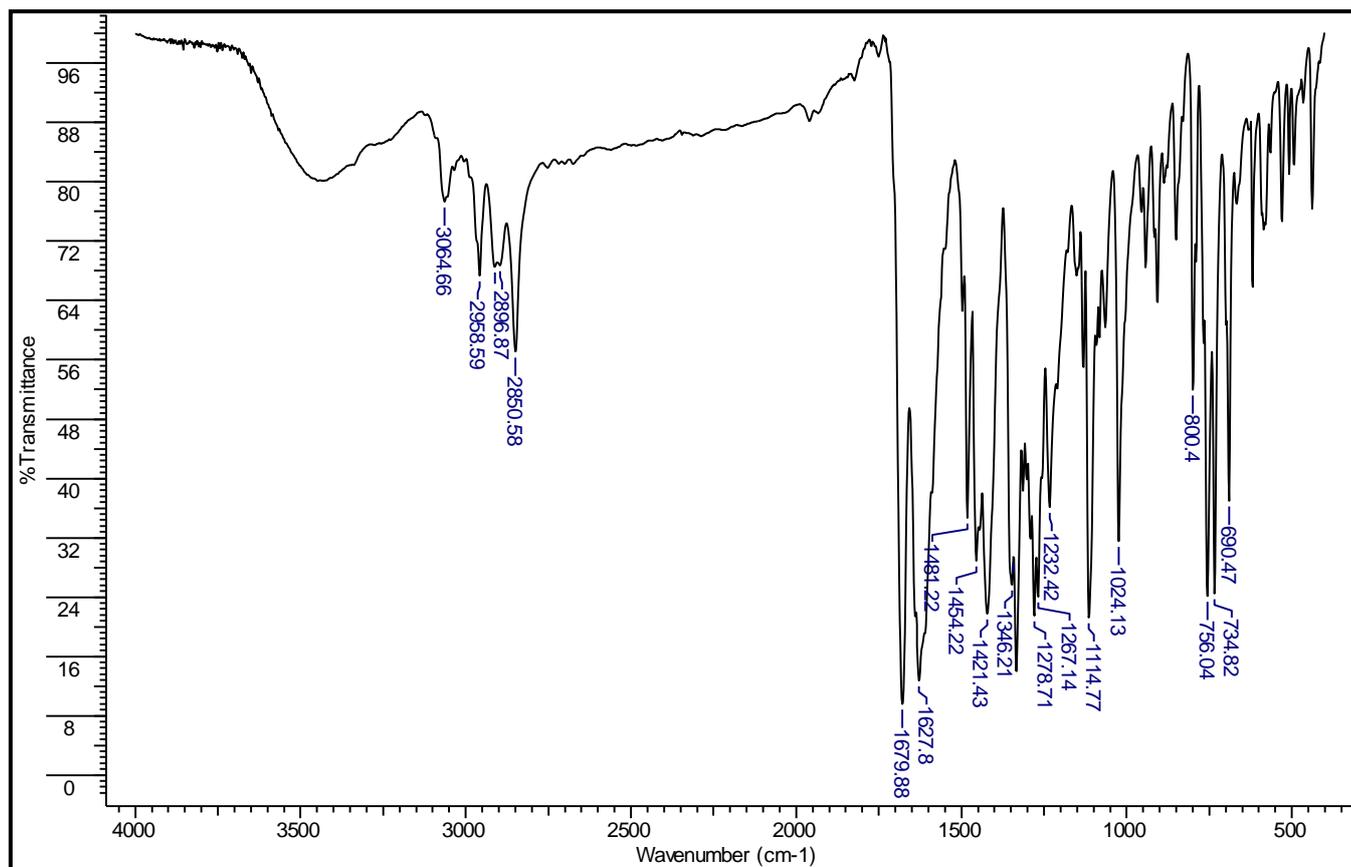
**ER<sup>13</sup>C-18:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,5 MHz) composto **43e** em  $\text{CDCl}_3$ .



**EHMQC-18:** Espectro HSQC do composto **43e**.

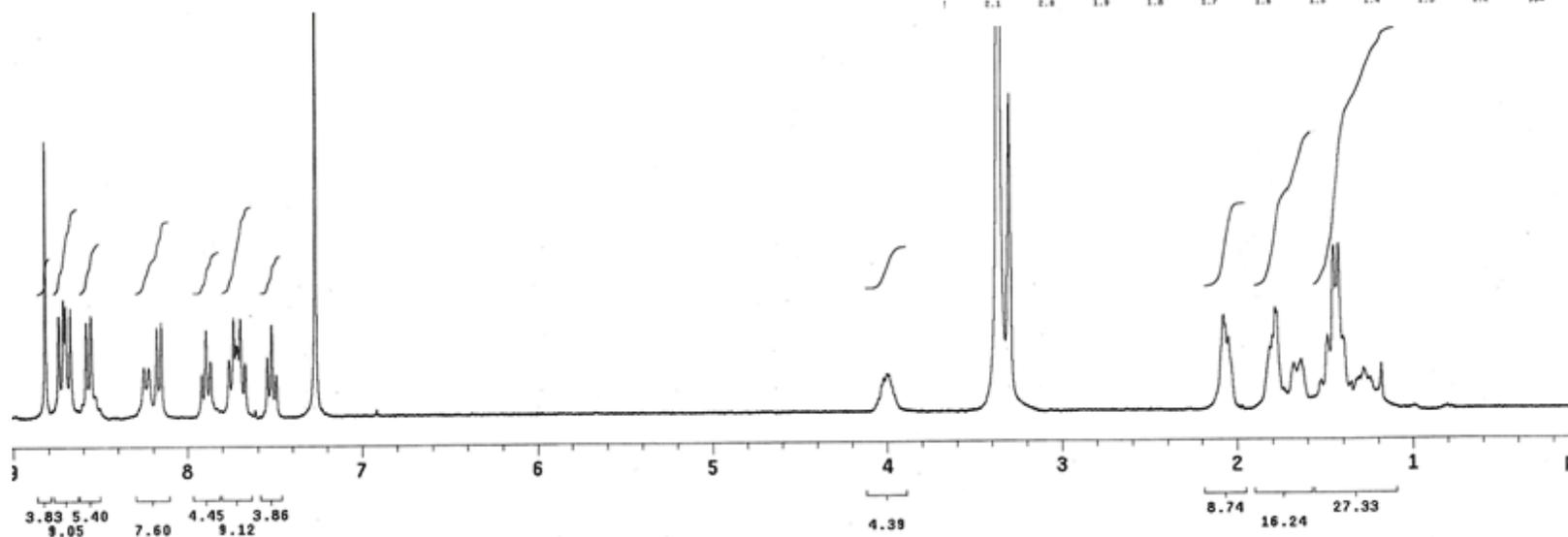
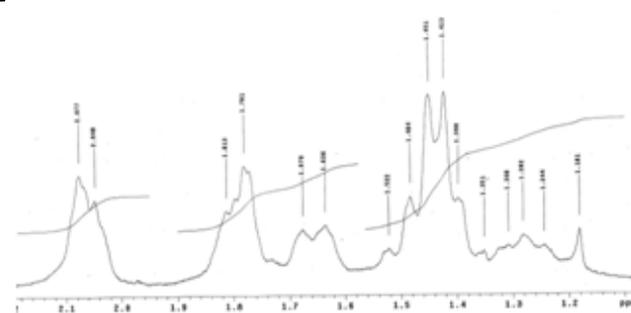
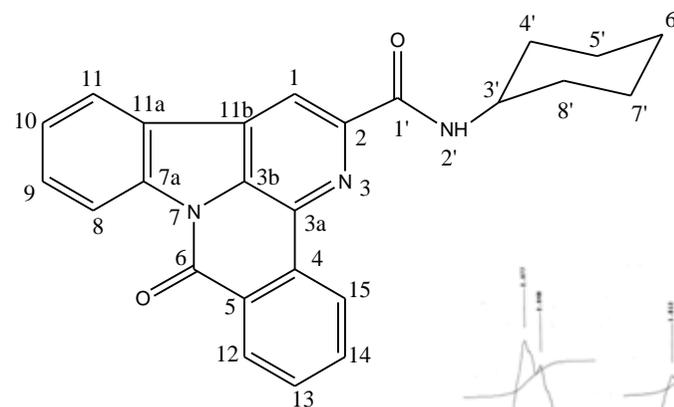


**EIMS-18:** Espectro de massa do composto **43e**.



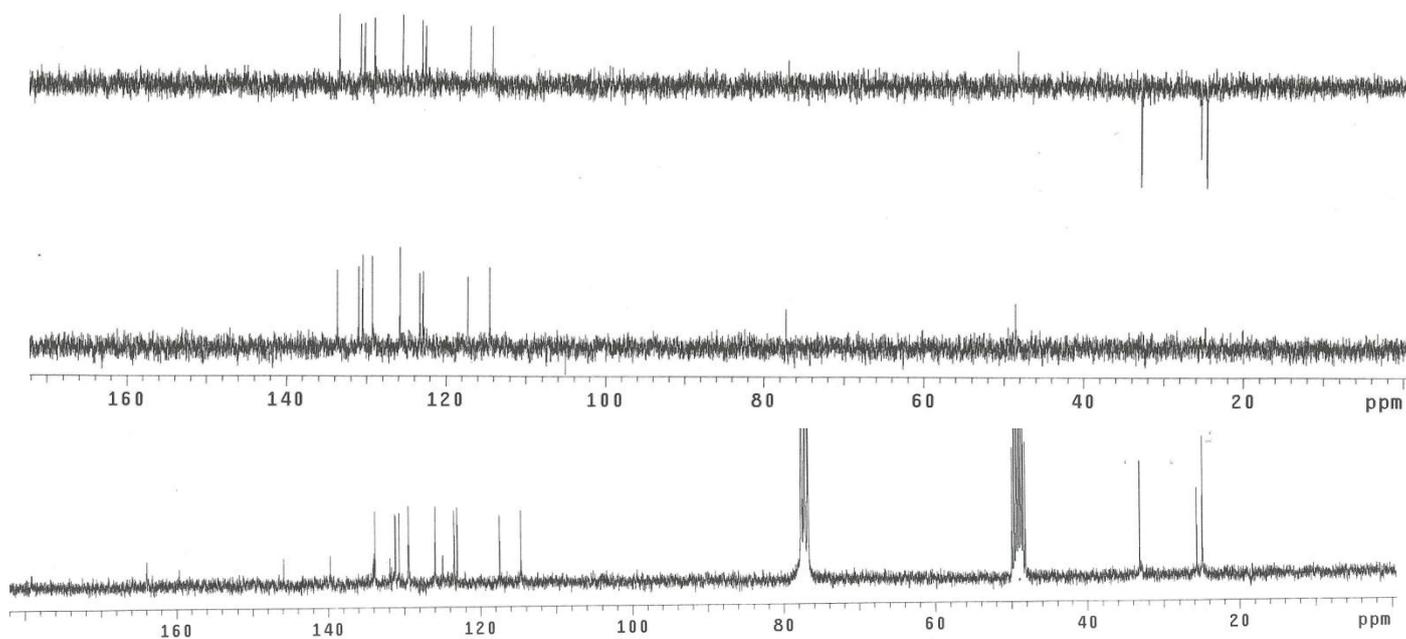
**IV-18:** Espectro no IV (KBr) do composto **43e**

ANEXO 19: N-CICLOEXIL- -BENZO [4,5] CANTIN-6-ONA-2-CARBOXAMIDA (43f)

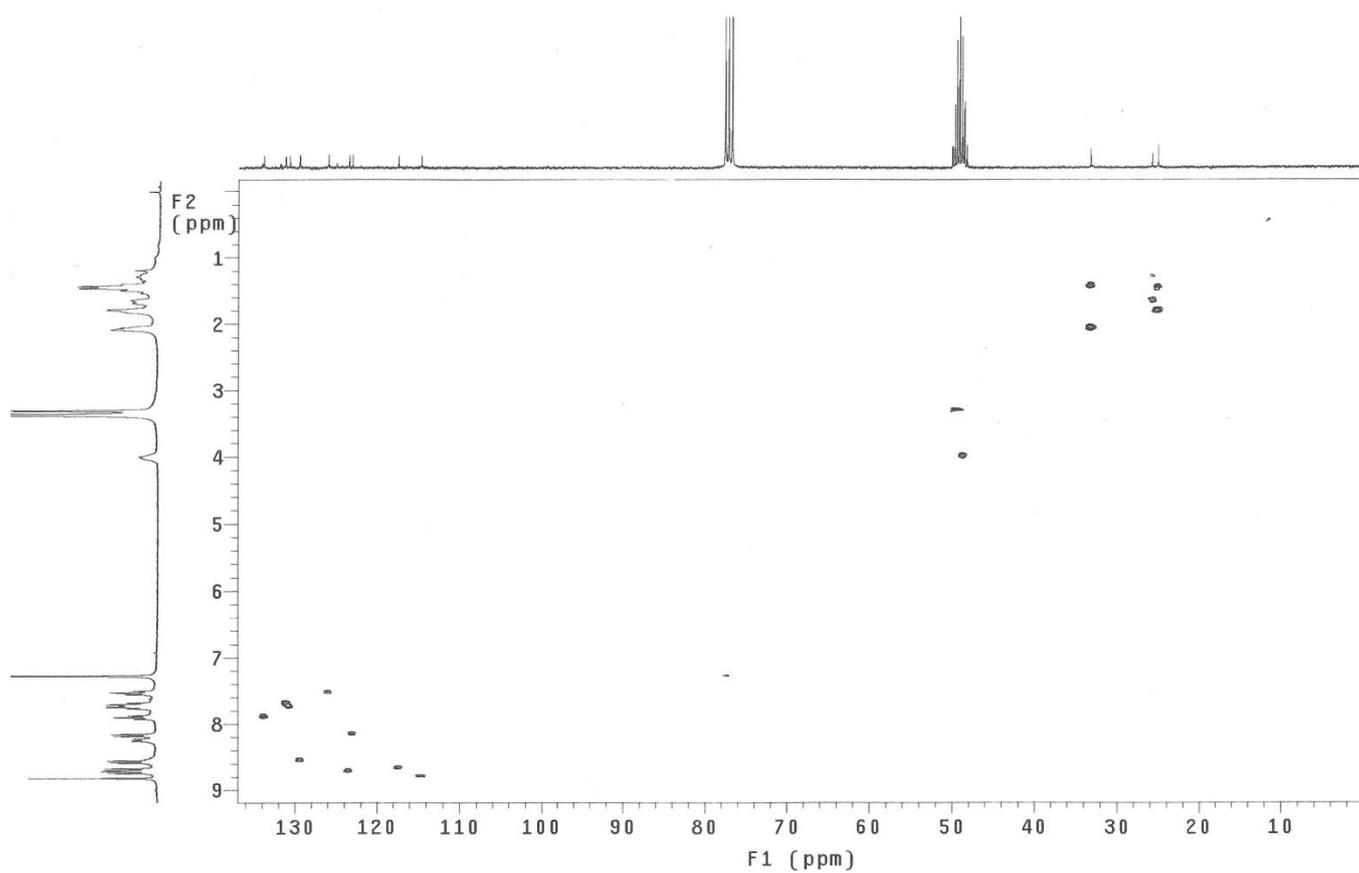


ER <sup>1</sup>H-19: Espectro de RMN <sup>1</sup>H (300MHz) composto **43f** em CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD

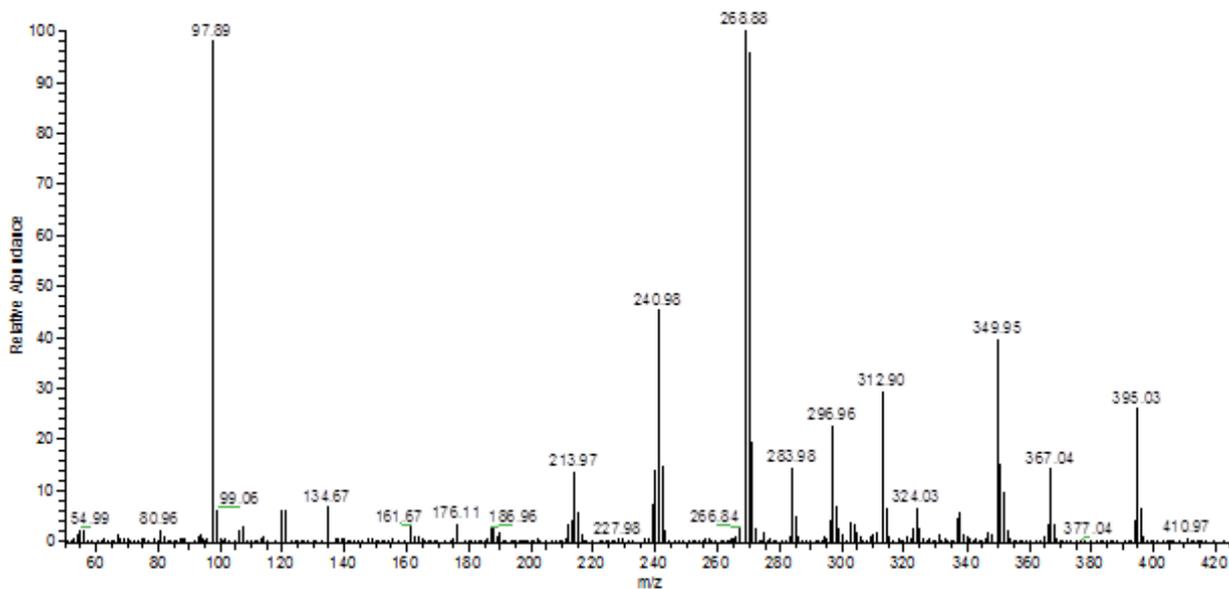
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	8,82(s)	114,6
2(C <sub>0</sub> )	-	145,6
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,5
3b(C <sub>0</sub> )	-	131,7
4(C <sub>0</sub> )	-	134,1
5(C <sub>0</sub> )	-	131,8
6(C=O)	-	159,6
7a(C <sub>0</sub> )	-	139,7
8(CH)	8,68 (d; 7,8)	117,4
9(CH)	7,74(t; 7,8)	131,2
10(CH)	7,52(t; 7,8)	125,9
11(CH)	8,16(d; 7,8)	123,0
11a(C <sub>0</sub> )	-	125,0
11b(C <sub>0</sub> )	-	134,0
12(CH)	8,73(d; 7,8)	123,4
13(CH)	7,81(t; 7,8)	133,8
14(CH)	7,70(t; 7,8)	130,7
15(CH)	8,57(d; 7,8)	129,4
1'(C=O)	-	163,9
2'(NH)	8,24(d; 8,7)	-
3'(CH)	4,02-3,98(m)	48,8
4'(CH <sub>2</sub> )	2,05-2,08(m)	33,1
5'(CH <sub>2</sub> )	1,78-1,81(m)	24,9
6'(CH <sub>2</sub> )	1,66(d; 12)	25,6
7'(CH <sub>2</sub> )	1,40-1,52(m)	24,9
8'(CH <sub>2</sub> )	1,40-1,52(m)	33,1



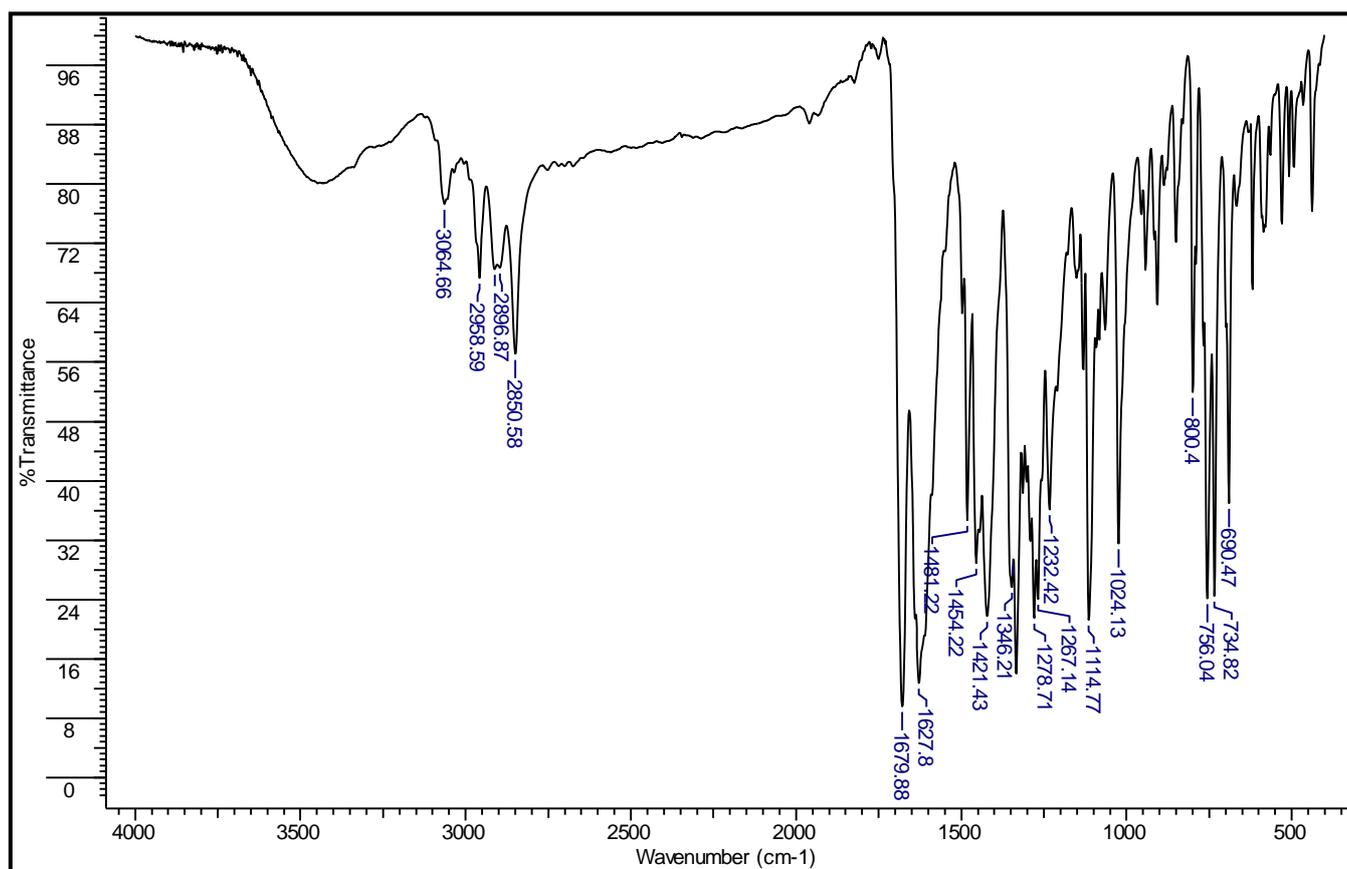
**ER<sup>13</sup>C-19:** Espectro de RMN <sup>13</sup>C/DEPT (75,5 MHz) composto **43f** em CDCl<sub>3</sub>/CD<sub>3</sub>OD.



**EHMQC-19:** Espectro HSQC do composto **43f**.



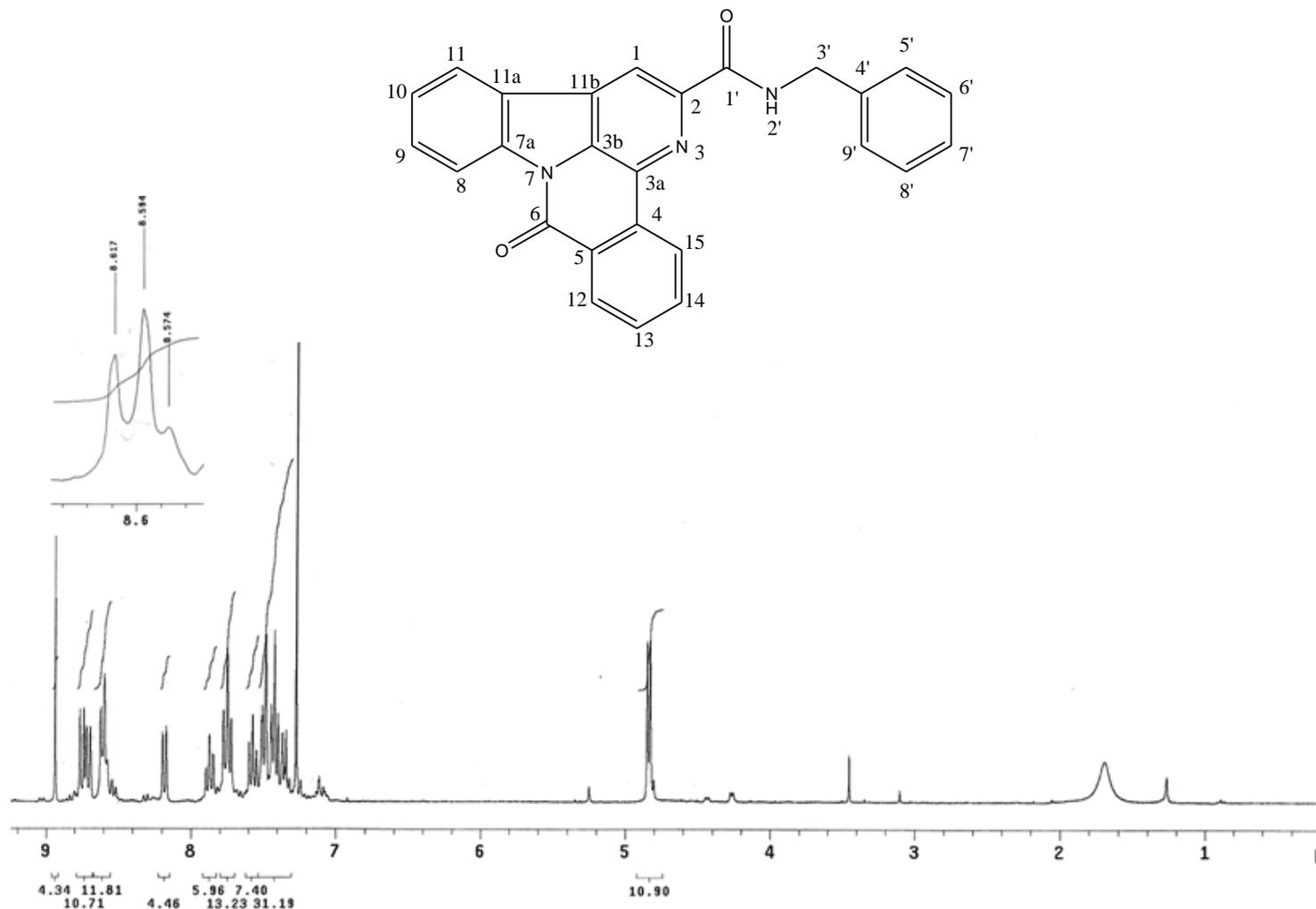
**EIMS-19:** Espectro de massa do composto **43f**.

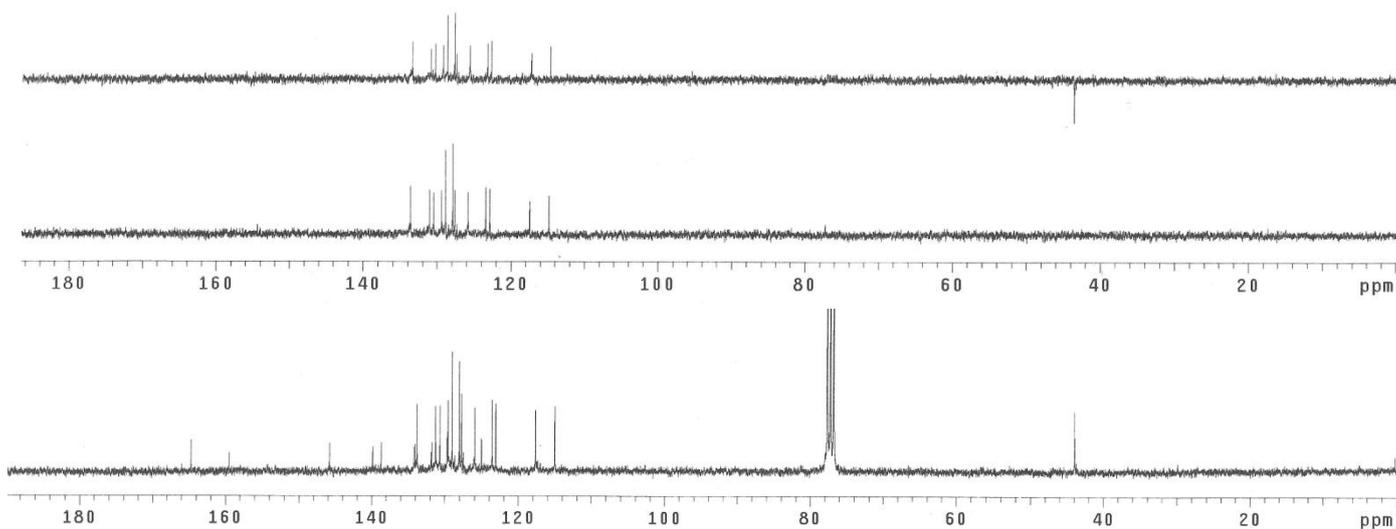


**IV-19:** Espectro no IV (KBr) do composto **43f**

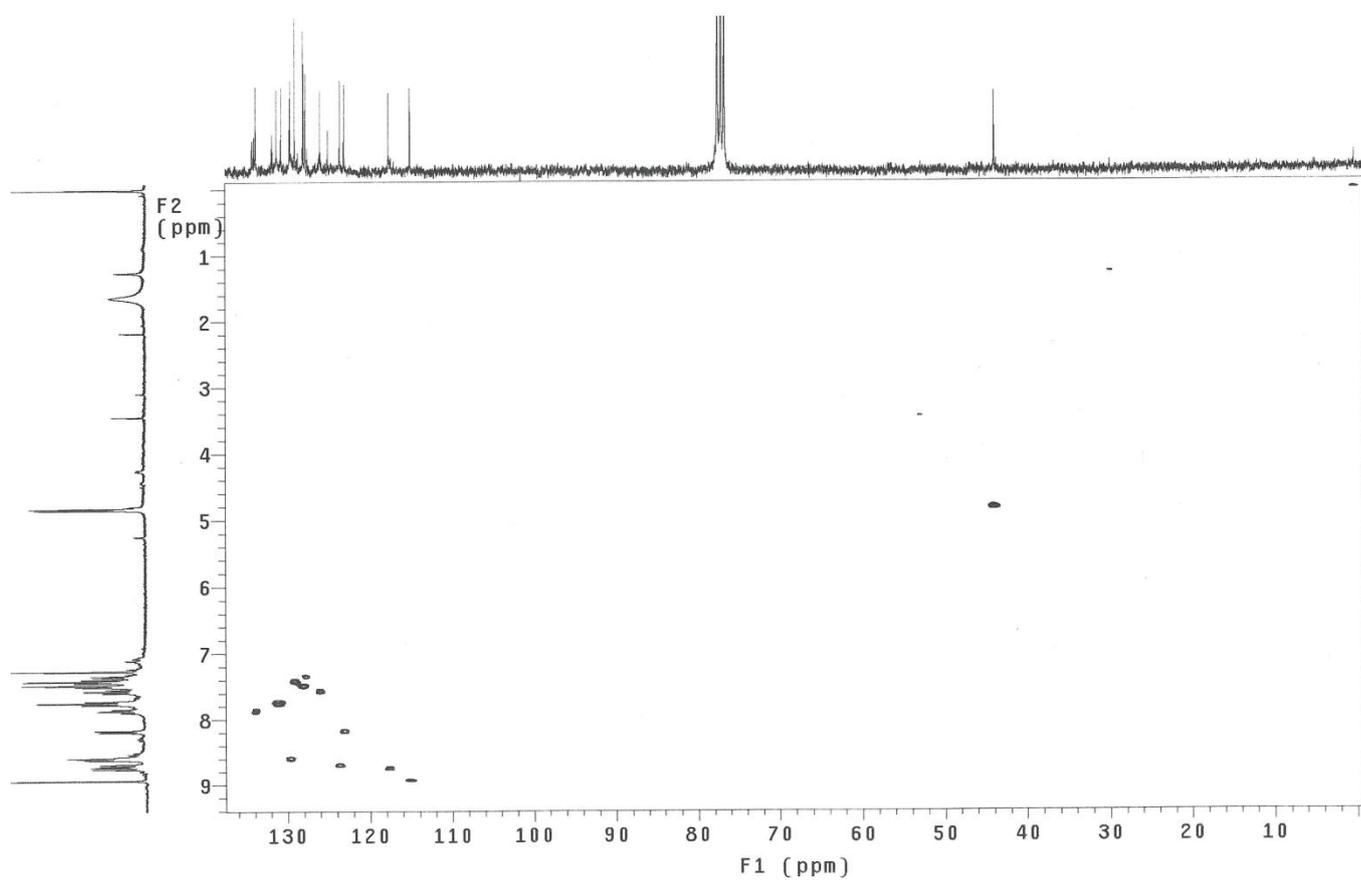
C/H	$\delta_H$ (multiplicidade; J=Hertz)	$\delta_c$
1(CH)	8,93(s)	115,0
2(C <sub>0</sub> )	-	145,8
3a(C <sub>0</sub> )	-	129,7
3b(C <sub>0</sub> )	-	131,8
4(C <sub>0</sub> )	-	134,2
5(C <sub>0</sub> )	-	138,7
6(C=O)	-	159,5
7a(C <sub>0</sub> )	-	139,8
8(CH)	8,75 (d; 7,5)	117,6
9(CH)	7,75(td;7,5; 0,9)	131,3
10(CH)	7,57(t; 7,5)	125,9
11(CH)	8,18(d; 7,5)	123,1
11a(C <sub>0</sub> )	-	125,0
11b(C <sub>0</sub> )	-	134,0
12(CH)	8,70(d; 7,5)	123,6
13(CH)	7,87(td; 7,5;0,9)	133,8
14(CH)	7,75(td;7,5; 0,9)	130,7
15(CH)	8,60(d; 7,5)	129,6
1'(C=O)	-	164,7
2'(NH)	8,60(t; 6,5)	-
3'(CH <sub>2</sub> )	4,84(d;6,5)	43,9
4'(C <sub>0</sub> )	-	131,9
5'(CH)	7,34-7,51 (m)	129,0
6'(CH)	7,34-7,51 (m)	128,0
7'(CH)	7,34-7,51 (m)	127,8
8'(CH)	7,34-7,51 (m)	120,0
9'(CH)	7,34-7,51 (m)	129,0

**ANEXO 20: N-BENZIL-BENZO [4,5] CANTIN-6-ONA-2- CARBOXAMIDA (43g)**

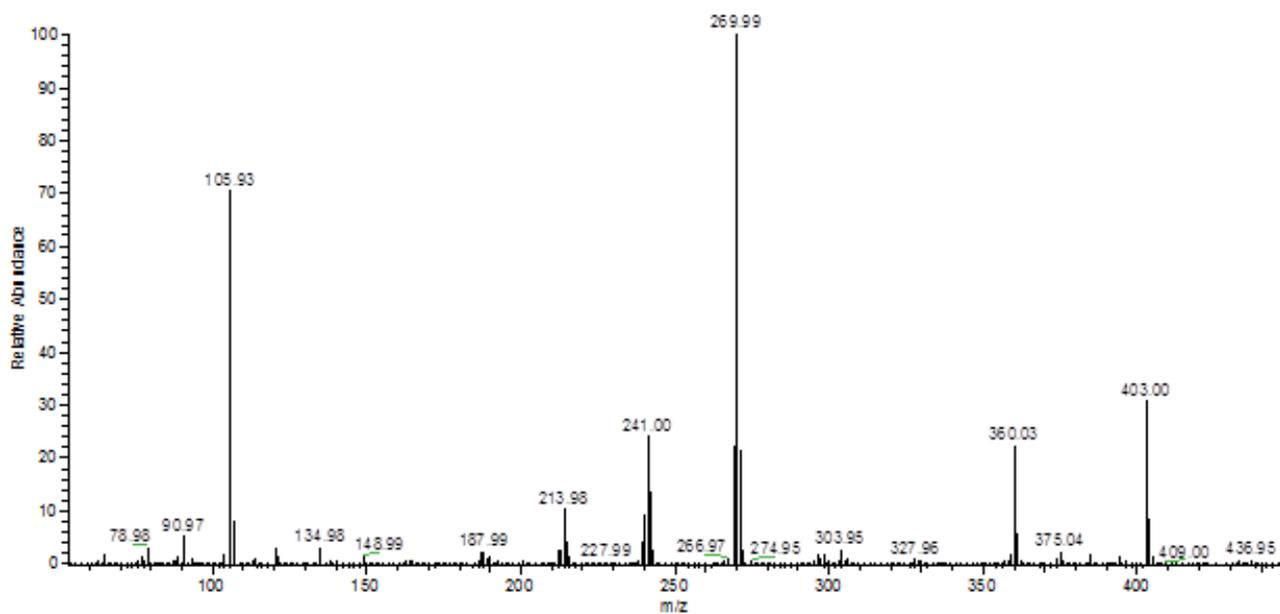




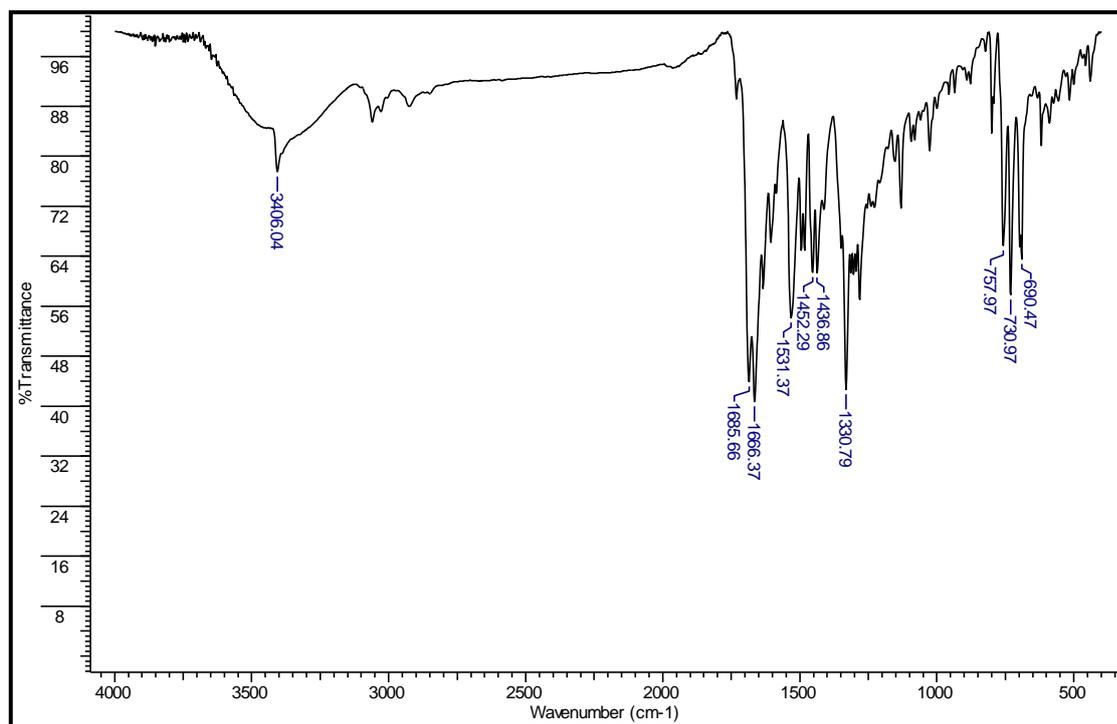
**ER $^{13}\text{C}$ -19:** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ /DEPT (75,5 MHz) composto **43f** em  $\text{CDCl}_3/\text{CD}_3\text{OD}$ .



**EHMQC-20:** Espectro HSQC do composto **43g**.



**EIMS-20:** Espectro de massa do composto **43g**.



**IV-20:** Espectro no IV (KBr) do composto **43g**