

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DE TECNOLOGIA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**“Síntese e Avaliação da Atividade Biológica de Compostos
N-Heterocíclicos”**

Diego Pereira Sangi*

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de DOUTOR EM CIÊNCIAS, área de concentração: QUÍMICA ORGÂNICA.

Orientadora: Dra. Arlene Gonçalves Corrêa

*** bolsista FAPESP**

**São Carlos - SP
2011**

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

S225sa

Sangi, Diego Pereira.

Síntese e avaliação da atividade biológica de compostos
N-Heterocíclicos / Diego Pereira Sangi. -- São Carlos :
UFSCar, 2011.
162p.


Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos,
2011.

1. Química orgânica. 2. *N*-heterocíclicos. 3. Síntese
orgânica. I. Título.


CDD: 547 (20^a)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
Curso de Doutorado

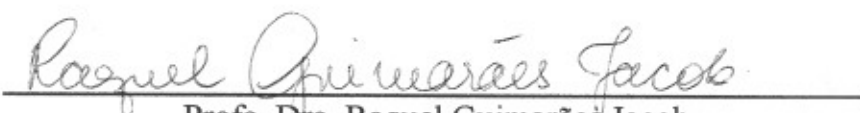
*Assinaturas dos membros da banca examinadora que avaliaram e aprovaram a defesa de tese de doutorado do candidato **Diego Pereira Sangi**, realizada em 28 de julho de 2011:*



Prof. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa




Prof. Dr. Rodrigo Octavio Mendonça Alves de Souza



Prof. Dra. Raquel Guimarães Jacob



Prof. Dr. Carlos Alberto Montanari



Prof. Dr. Giuliano Cesar Clososki

“Eis que o temor do Senhor é a sabedoria e
o apartar-se do mal é o entendimento”

Jó 28.28

AGRADECIMENTOS

À Deus criador de todas as coisas.

Aos meus pais, Ezequias e Marta, pelo incentivo e apoio, a meus irmãos Danielle e Iury pela amizade, e a minha noiva Cecília pelos momentos compartilhados.

À professora Arlene Gonçalves Corrêa pela orientação.

Aos companheiros do Laboratório de Síntese de Produtos Naturais (LSPN) pelas contribuições.

Ao Professor Carlos Alberto Montanari, pelas contribuições na idealização deste trabalho.

Aos professores Celso Nakamura, Adriano Andricopulo, Eliana Varanda e Márcia Cominetti pela realização dos ensaios biológicos.

Ao corpo docente e técnico administrativo do DQ.

A CAPES, CNPq e FAPESP pelo auxílio financeiro.

“Síntese e Avaliação da Atividade Biológica de Compostos N-Heterocíclicos”

RESUMO

Os compostos *N*-heterocíclicos possuem um grande número de aplicações bioquímicas e médicas e tem papel importante na descoberta de novos fármacos, sendo que muitos dos mais vendidos atualmente, contem um ou mais anéis *N*-heterocíclicos. Algumas classes de compostos *N*-heterocíclicos são ditas estruturas privilegiadas devido ao seu amplo espectro de atividades biológicas.

Neste trabalho desenvolveu-se uma metodologia empregando reações promovidas por aquecimento proveniente de micro-ondas para a síntese de *N,S*-acetais e *N*-heterocíclos, mais especificamente, benzoxazóis, oxazolinas, hexaidropirimidinas e oxazinanos, a partir de etilenoditioacetal. Este novo procedimento permitiu a obtenção destes compostos em tempo bastante inferior a outros procedimentos descritos na literatura.

Sintetizou-se uma coleção de quinoxalinas 2,3-dissubstituídas, empregando uma metodologia via reações de acoplamento cruzado e outra de condensação de *o*-fenilenediaminas e α -dicetonas. A atividade destas quinoxalinas 2,3-dissubstituídas foi avaliada frente à proliferação de formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*. Algumas das quinoxalinas sintetizadas apresentaram bons valores de inibição a baixas concentrações.

A atividade antiproliferativa das 2,3-diarilquinoxalinas foi avaliada com células MDA-MB231 e MCF-7, entretanto não apresentaram inibição significativa.

“Síntese e Avaliação da Atividade Biológica de Compostos *N*-Heterocíclicos”

ABSTRACT

N-heterocyclic compounds have a large number of biochemical and medical applications and an important role in the discovery of new drugs, and many of best sellers, currently in use, contains one or more *N*-heterocyclic rings. Some classes of *N*-heterocyclic compounds are considered privileged scaffolds because the large spectrum of biological activities.

In this work we developed a new microwave promoted synthesis of *N,S*-acetals and *N*-heterocycles, more specifically, benzoxazoles, oxazolines, hexahidropirimidines and oxazinanes, starting from ketenedithioacetal. This new procedure allowed the synthesis of these compounds in shorter period of time when compared with other procedures described in the literature.

A library of quinoxaline 2,3-disubstituted was synthesized, employing cross coupling reactions and also condensation of *o*-phenylenediamine and α -diketones. Biological activity of the quinoxalines 2,3-disubstituted was evaluated on the proliferation of promastigotes of *Leishmania amazonensis* and epimastigotes of *Trypanosoma cruzi*. Some of the synthesized quinoxalines showed good inhibition values at low concentrations.

The anti-proliferative activity of the 2,3-diarylquinoxalines were also evaluated using MDA-MB231 and MCF-7 cells, however they showed no significant inhibition .

Lista de Figuras

Figura 1: Principais classes de estruturas privilegiadas	3
Figura 2: Fármacos e produtos naturais derivados de quinoxalinas	4
Figura 3: Pirrolo[1,2a]quinoxalinas 4-substituídas ativas sobre <i>L. amazonensis</i> e <i>L. infantum</i>	5
Figura 4: Estrutura de uma quinoxalinaidrazona ativa sobre linhagens tumorais --	5
Figura 5: Quinoxalina-2-carboxilato de 4-acetoxibenzila, ativa frente a <i>M. tuberculosis</i>	6
Figura 6: Moduladores Seletivos de Receptor de Estrógeno	7
Figura 7: Estruturas tridimensionais do Raloxifeno e de um análogo quinoxalínico, calculadas pelo programa Chemdraw	9
Figura 8: Fármacos e produtos naturais derivados de quinolinas	12
Figura 9: Tiazolo[5,4-b]quinolina ativa frente a várias linhagens de células cancerígenas	13
Figura 10: 4-Aminoquinolina ativa frente a <i>L. donovani</i>	13
Figura 11: Classes de compostos ensaiadas em <i>L. amazonensis</i> e <i>T. cruzi</i>	39
Figura 12: Ensaio <i>wound healing</i> do composto 11a. A) Fenda em 0h; B) Fenda em 22h, após migração das células	40

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Reação do nitroeteno **1** com anilina e 4-metoxianilina promovida por irradiação de micro-ondas ----- 19
- Tabela 2.** Reação promovida por micro-ondas do nitroeteno **1** com diferentes anilinas ----- 20
- Tabela 3:** Compostos testados e suas respectivas concentrações inibitórias de 50% da atividade antiproliferativa sobre formas promastigotas de *L. amazonensis* e epimastigotas de *T. cruzi* ----- 38

Lista de Esquemas

Esquema 1-----	5
Esquema 2-----	10
Esquema 3-----	10
Esquema 4-----	11
Esquema 5-----	11
Esquema 6-----	13
Esquema 7-----	14
Esquema 8-----	14
Esquema 9-----	15
Esquema 10-----	17
Esquema 11-----	17
Esquema 12-----	18
Esquema 13-----	19
Esquema 14-----	21
Esquema 15-----	23
Esquema 16-----	23
Esquema 17-----	24
Esquema 18-----	25
Esquema 19-----	25
Esquema 20-----	26
Esquema 21-----	27
Esquema 22-----	28
Esquema 23-----	29
Esquema 24-----	29
Esquema 25-----	30
Esquema 26-----	31
Esquema 27-----	32
Esquema 28-----	32
Esquema 29-----	33
Esquema 30-----	34
Esquema 31-----	35
Esquema 32-----	35
Esquema 33-----	37

LISTA DE ABREVIATURAS

CAN	Cerium(IV) amonium Nitrate
CG	Cromatografia em fase gasosa
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DO	Densidade Óptica
EM	Espectrometria de massas
FBS	Soro fetal bovino
HTS	High Throughput Screening
IC ₅₀	Concentração para inibição de 50%
IV	Espectroscopia no infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
m	Multiplete
mCPBA	ácido <i>m</i> -cloroperbenzóico
MeOD	Metanol deuterado
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetiltiozol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium
PF	Ponto de fusão
t	Triplete
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
s	Singlete
SERMs	Selective Estrogen Receptor Modulators
TBAB	Brometo de tetrabutilamônio
THF	Tetraidrofurano
TRH	Terapia de reposição hormonal
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Estruturas Privilegiadas	2
1.1.1 Quinoxalinas	4
1.1.2 Quinolinas	11
1.1.3 S,S-Acetais como blocos para construção de compostos <i>N</i> -heterocíclicos	14
2. OBJETIVOS	16
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	17
3.1 Síntese de quinoxalinas 2,3-dissubstituídas empregando reações de acoplamento cruzado mediadas por complexos de metais de transição	17
3.2 Síntese de 2,3-diarilquinoxalinas empregando reações de Condensação.	28
3.3 Tentativa de síntese de 4-aminoquinolinas.....	33
3.4 Síntese de outros compostos <i>N</i> -heterocíclicos	35
4. TESTES BIOLÓGICOS	38
4.1 Testes de atividade antiparasitária	38
4.2 Testes sobre a proliferação de células de carcinomas mamários	39
4.2.1 Linhagem MDA-MB231	40
4.2.2 Linhagem MCF-7.....	41
4.3 Ensaio com leveduras recombinantes (RYA - <i>Recombinant Yeast Assay</i>)	41
5. CONCLUSÕES	42
6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS.....	44
6.1 Generalidades	44
6.2 Preparação do 1,1-dimetilsulfanil-2-nitroeteno 47	44
6.3 Preparação de nitroetenos <i>N,S</i> -acetais 48	45
6.4 Procedimento geral de ciclização de nitroetenos <i>N,S</i> -acetal 48a e 48b, em quinoxalinas 49a e 49b.	51
6.5 Procedimento geral para reação de acoplamento cruzado: Síntese dos compostos 50a-c	52
6.6 Procedimento geral para reação de acoplamento cruzado usando catalisador de Níquel: síntese dos compostos 51 a-c.	53
6.7 Síntese de 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]piperidina 52a	55
6.8 Síntese de 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]morfolina 52b	56

6.9 Procedimento geral para a oxidação das metilsulfanilquinoxalinas 49 para metilsulfonilquinoxalinas 53	56
6.9 Preparação das 1,2-diariletanonas 56	57
6.10 Preparação das diaril- α -dicetonas 55	59
6.11 Preparação 2,3-diarilquinoxalinas 57	60
6.12 Preparação das 2,3-diarilquinoxalinas 58a e 58b	64
6.13 Preparação da 2-[4-(2-piperidina)etoxifenil]-3-(4-hidroxifenil)quinoxalina 58c	66
6.14 Síntese do α -[bis-(etilsulfanil)metileno]- β -oxo-fenilpropanoato de etila 65	66
6.15 Síntese da 3,3-bis(etilsulfanil)-1-fenilprop-2-en-1-ona 66	67
6.16 Procedimento geral para a síntese de benzoxazóis, oxazolinas, hexaidropirimidinas e oxazinanos	68
6.17 Procedimento para cultura de <i>Leishmania amazonensis</i> e <i>Trypanossoma cruzi</i> e avaliação da atividade anti-proliferativa dos compostos testados.	69
6.18 Procedimento para cultura de células MDA-MB231 e avaliação da atividade anti-migratória de 2,3-diarilquinoxalinas.	70
6.19 Procedimento para cultura de células MCF-7 e avaliação da atividade antiproliferativa de 2,3-diarilquinoxalinas.	71
6.20 Procedimento para ensaio com leveduras recombinantes (RYA - <i>Recombinant Yeast Assay</i>)	73
6.20.1 Linhagem e plasmídeos utilizados	73
6.20.2 Inóculos de <i>S. cerevisiae</i>	73
6.20.3 Controles	73
6.20.4 Avaliação da atividade estrogênica	74
6.20.5 Cálculo de equivalentes de estradiol (EEQ):	74
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	76
ESPECTROS REFERENTES AOS COMPOSTOS SINTETIZADOS	84

1. INTRODUÇÃO

As moléculas de baixo peso molecular são bastante importantes na química medicinal, pois elas funcionam como agentes terapêuticos e também como sondas na elucidação dos processos de regulação das macro-moléculas (STOCKWELL, 2004). Embora a capacidade dos químicos em preparar extensas coleções de moléculas tenha evoluído de forma muito expressiva nos últimos anos, os avanços importantes e relevantes na química medicinal ainda são muito lentos e custosos (STOCKWELL, 2000). Como exemplo disso observa-se a frequência em que coleções de compostos propostos por ensaios biológicos automatizados (do inglês, *High Throughput Screening, HTS*) rendem resultados desapontadores em face aos altos recursos e tempos despendidos (PAYNE, 2007).

Em grande parte, o estado atual da química medicinal reflete o fato de que não se entendem todos os fatores necessários para se criar coleções de compostos que tenham potentes e específicas atividades bioquímicas. Coleções de compostos comerciais, por exemplo, embora sejam prontamente disponíveis, geralmente apresentam baixos índices de compostos potentes. Este resultado se deve em parte ao fato de que seus compostos possuem baixo grau de diversidade estrutural e pobres propriedades físico-químicas (muitas vezes combinadas com reatividades e grupos funcionais indesejados), uma vez que estas coleções são produzidas com foco na quantidade e não no potencial dos compostos constituintes.

Coleções baseadas em compostos naturais bioativos também resultam em baixo índice de substâncias potentes, pelo fato de que os compostos considerados “pais” destas coleções, tiveram suas estruturas desenvolvidas na natureza, para uma atividade biológica específica, por milênios e geralmente possuem alto grau de complexidade estrutural. Portanto, estas coleções de produtos naturais, menos frequentemente conduzem para a descoberta de alguma atividade biológica distinta daquela dos compostos “pais”, desde que os compostos são produtos de pequenas modificações estruturais, mais do que produto de modificações racionais, com vista às modificações na especificidade dos compostos, conseqüentemente, resolver o desafio de criar coleções de pequenas moléculas bioativas altamente potentes deve acelerar o grau em que descobertas relevantes na área da química medicinal são

realizadas, e em última instância, aumentar a capacidade de gerenciamento e erradicação de diversas doenças (WELSCH *et al.*, 2010).

Uma estratégia interessante para a abordagem deste problema de ineficiência das coleções empregadas consiste em basear-se no conceito de estruturas privilegiadas, para o preparo de novas coleções de pequenas moléculas.

1.1 Estruturas Privilegiadas

O conceito de estruturas privilegiadas inicialmente surgiu com Evans em 1988. Ele estava originalmente se referindo ao núcleo benzodiazepínico, o que foi pensado ser privilegiado por causa de sua habilidade de mimetizar folhas beta de peptídios (EVANS *et al.*, 1988).

Nas últimas duas décadas, o conceito de estruturas privilegiadas tem emergido como uma aproximação frutífera para a descoberta de novas moléculas biologicamente ativas. As estruturas privilegiadas tipicamente exibem propriedades físico-químicas tais que permitem que uma única classe de moléculas providencie ligantes potentes e seletivos para diversos alvos (DESIMONE *et al.*, 2004).

A Figura 1 apresenta exemplos de classes de compostos que são consideradas estruturas privilegiadas.

Muitos compostos *N*-heterocíclicos são considerados estruturas privilegiadas e possuem diversas atividades biológicas destacadas na literatura. Os compostos *N*-heterocíclicos têm uma miríade de aplicações biomédicas e tem papel importante na descoberta de novos fármacos, e muitos dos campeões de vendas atualmente em uso contem um ou mais anéis *N*-heterocíclicos (CHEN *et al.*, 2011a).

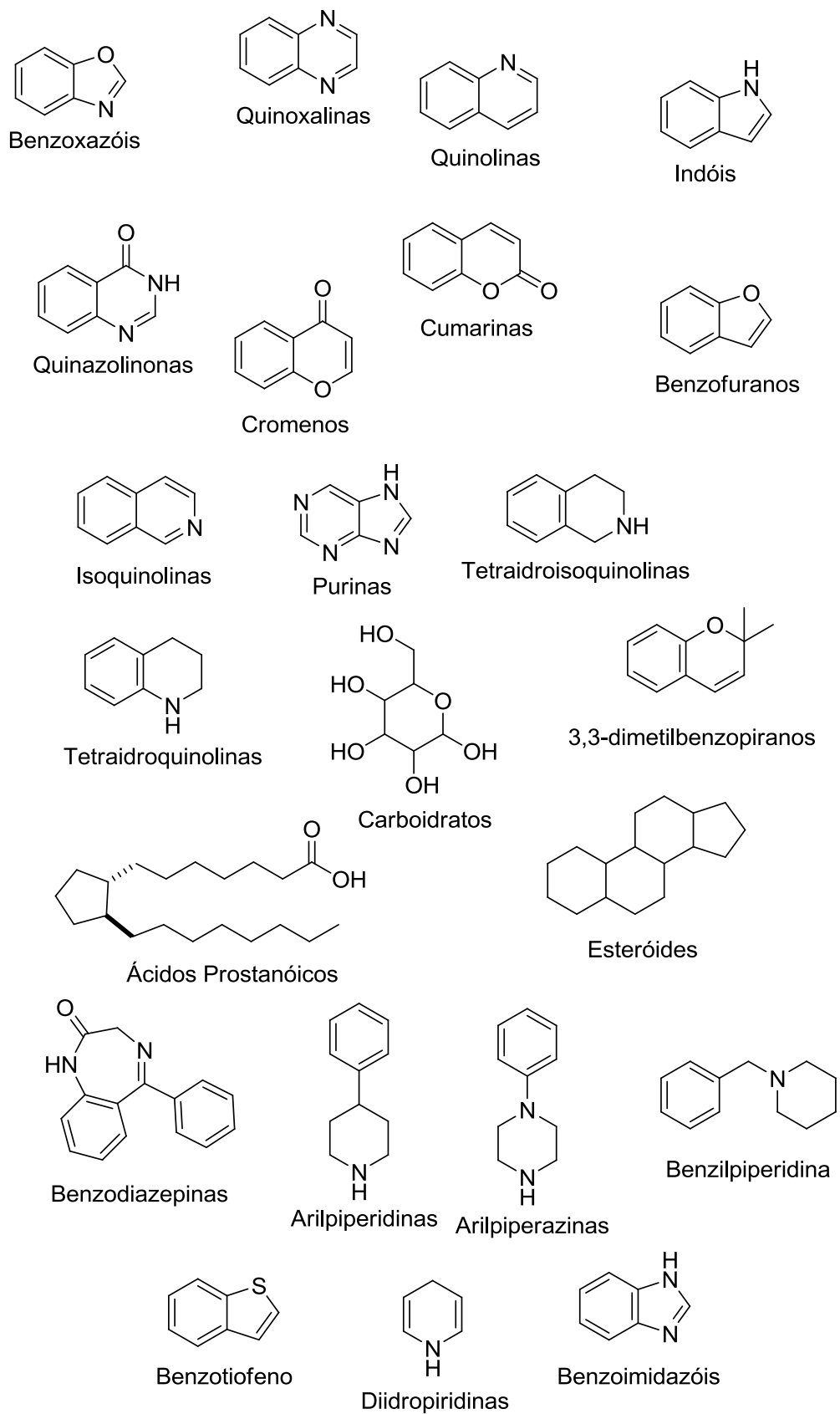


Figura 1: Principais classes de estruturas privilegiadas.

1.1.1 Quinoxalinas

As quinoxalinas (1) e seus derivados representam uma das classes mais importantes de compostos biologicamente ativos. São encontradas, por exemplo, em fármacos que tem atividade antiglaucoma (Brimonidina 2), ajudam a parar de fumar (Vareniclina 3), que tem propriedade bactericida (Quinacilina 4) e ainda em muitos produtos naturais como a Piocianina 5 e o CNB-253 6 (Figura 2).

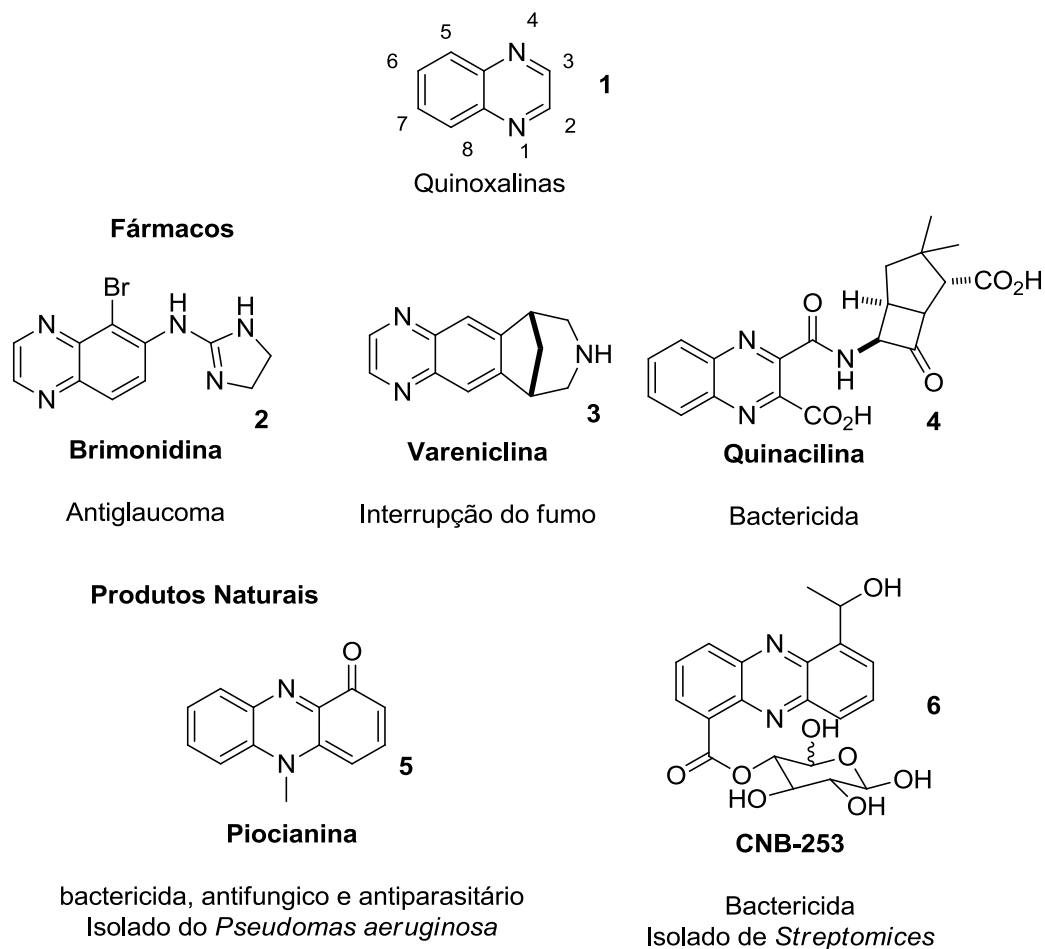


Figura 2: Fármacos e produtos naturais derivados de quinoxalinas.

A Leishmaniose ainda é considerada uma doença sem tratamento eficiente, pois os compostos atualmente utilizados são muito tóxicos, causando vários efeitos colaterais. Neste contexto, GUILLON *et al.* (2007) reportaram a síntese e a avaliação da atividade antiparasitária *in vitro* de uma série de pirrolo[1,2a]quinoxalinas 4-substituídas sobre *Leishmania amazonensis* e *L. infantum*. Embora algumas pirroloquinoxalinas 7-9 tenham apresentado excelentes atividades, elas também apresentaram elevado perfil de citotoxicidade (Figura 3).

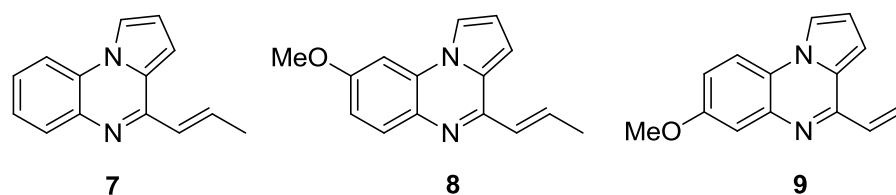


Figura 3: Pirrolo[1,2a]quinoxalinas 4-substituídas ativas sobre *L. amazonensis* e *L. infantum*.

GRANDE *et al.* (2007) realizaram um estudo da relação estrutura atividade de quinoxalinaidrazinas, sobre células cancerígenas de mama e colo de útero, observando que o composto **10** (Figura 4) apresentou IC₅₀ menor que 1 μM em diversas linhagens tumorais. Estudos da relação estrutura atividade para estes compostos mostraram que embora a substituição do anel pirazínico apresente um grande efeito na potência da substância, o mesmo não pode ser dito da substituição no anel quinoxalínico.

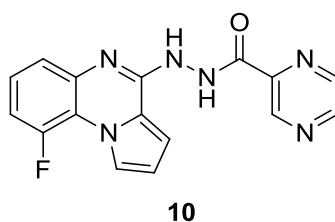
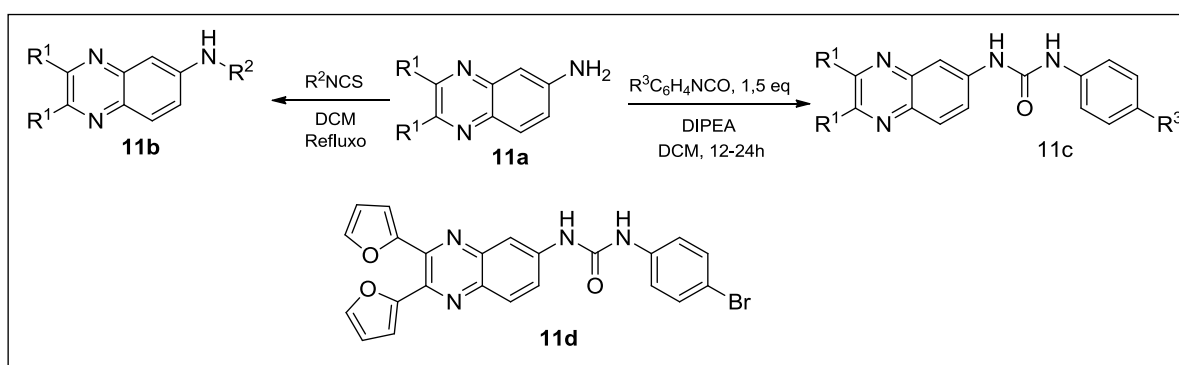


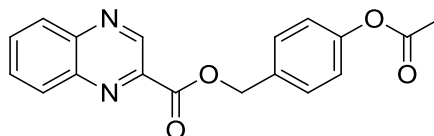
Figura 4: Estrutura de uma quinoxalinaidrazona ativa sobre linhagens tumorais.

Recentemente, CHEN *et al.* (2011b) realizaram um estudo da relação estrutura atividade antiproliferativa de 6-aminoquinoxalinas 2,3-dissubstituídas **11** em células cancerígenas. O composto **11d** foi o que apresentou os melhores resultados com IC₅₀ na faixa de 5,9 - 17,3 μM em 7 tipos de células tumorais (Esquema 1).



Esquema 1

Derivados de quinoxalinas substituídos na posição 2 foram avaliados contra micobactérias por SEITZ *et al.* (2002), e o composto **12** apresentou bons resultados de inibição, com MIC = 0,5 µg/mL frente a *Micobacterium tuberculosis* (Figura 5).



12

Figura 5: Quinoxalina-2-carboxilato de 4-acetoxibenzila, ativa frente a *M. tuberculosis*.

1.1.1.1 Quinoxalinas com potencial afinidade pelo receptor de estrógeno

O hormônio esteroidal estrógeno tem papel importante no desenvolvimento e manutenção do sistema reprodutivo feminino, bem como no tecido ósseo, sistema cardiovascular e sistema nervoso central. O declínio dos níveis de circulação de estrógeno na mulher durante e depois da menopausa é responsável por vários sintomas tais como, ondas de calor, diminuição acelerada da massa e do comprimento dos ossos, perda de memória associada à idade e derrame cerebral (JORDAN, 2003 e YANG *et al.*, 2004).

Atualmente, o tratamento mais comum para os sintomas da menopausa e suas doenças relacionadas é a terapia de reposição hormonal (TRH). Esta tem se mostrado eficiente no tratamento dos efeitos vasomotores, na prevenção à perda óssea e redução dos incidentes de fratura de ossos bem como das doenças cardiovasculares. Entretanto, a TRH tem também sido associada a alguns efeitos adversos, tais como, aumento no risco de casos de câncer do endométrio, câncer de mama e trombose grave. Portanto, existe grande necessidade de encontrar agentes farmacêuticos alternativos que possuam os efeitos benéficos do estrógeno e excluam os efeitos colaterais da TRH (YANG *et al.*, 2004).

Os Moduladores Seletivos de Receptor de Estrógeno (SERMs: *selective estrogen receptor modulators*) são ligantes não naturais que mostram seletividade na regulação da atividade do receptor e, assim, tem potencial para efetivamente tratar as desordens relacionadas ao estrógeno, pois estes excluam os efeitos laterais dos hormônios naturais. Estes agentes têm a habilidade potencial para

antagonizar os efeitos proliferativos do hormônio no tecido uterino e na mama, enquanto mimetizam seus efeitos no tecido ósseo e no sistema cardiovascular (COLDITZ, G. A., 1998; BARKHEM *et al.*, 1998 e MENEZES *et al.*, 2008). Os SERMs têm gerado grande interesse na pesquisa farmacêutica, como por exemplo, os compostos mostrados na Figura 6, que são atualmente comercializados ou estão em estágio avançado de desenvolvimento clínico para tratamento e prevenção de osteoporose, e cânceres sensíveis ao estrogênio (TAN *et al.*, 2004; OLIVEIRA *et al.*, 2004; MOSSELMAN *et al.*, 1996 e KIM *et al.*, 2004).

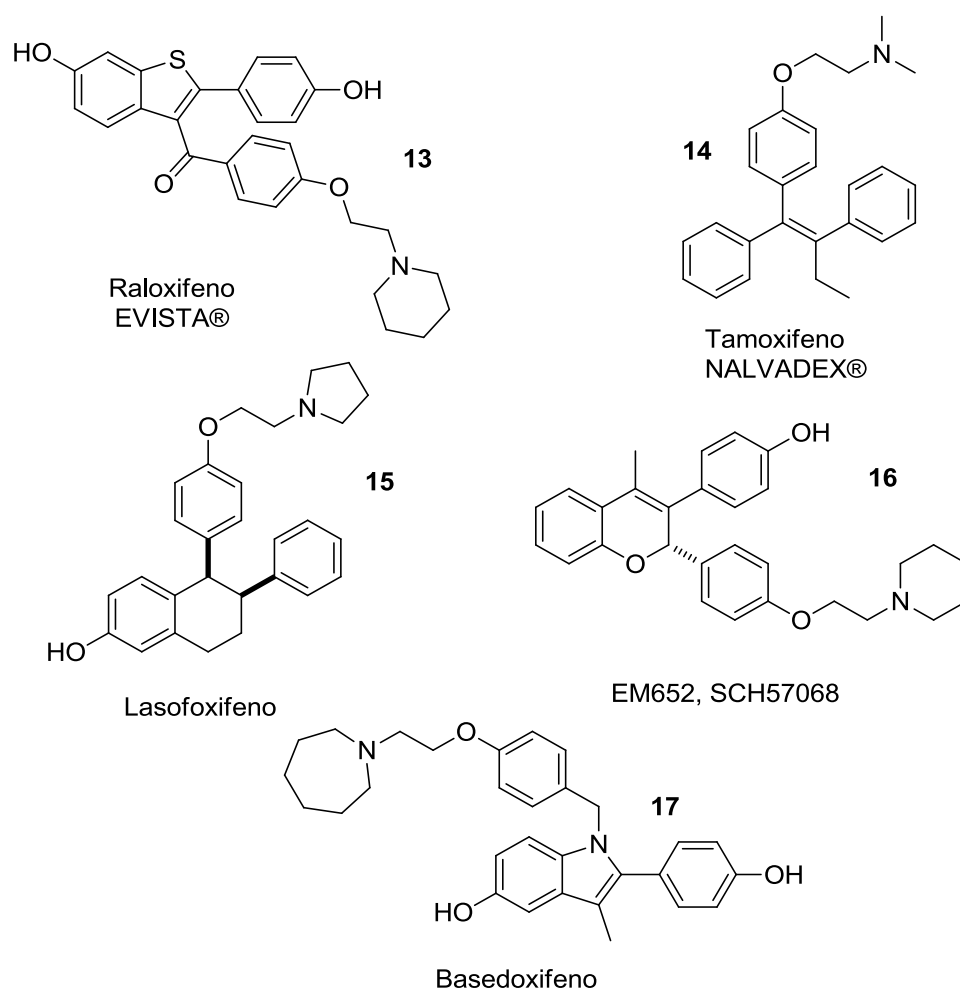


Figura 6: Moduladores Seletivos de Receptor de Estrogênio.

O raloxifeno **13**, atualmente comercializado para prevenção e tratamento de osteoporose, é um SERM de segunda geração que se liga com alta afinidade aos receptores estrogênicos e apresenta intensa atividade antagônica no útero e mamas e atividade agônica no tecido ósseo. No principal estudo realizado com raloxifeno, observou-se redução de risco de 76%, estatisticamente significativa, de casos de

câncer de mama em mulheres na pós-menopausa com osteoporose, após três anos. Estes resultados confirmaram-se também após quatro anos. Os dados de redução de risco de câncer de mama com raloxifeno **13**, em mulheres na pós-menopausa, abrem uma nova perspectiva à redução do risco deste tipo de câncer (OLIVEIRA *et al.*, 2004).

Estudos teóricos indicaram que derivados diarilquinoxalínicos devem possuir alta afinidade pelo receptor de estrógeno (OPREA, 2008). A Figura 7 mostra a semelhança entre as estruturas tridimensionais do Raloxifeno (Ligante conhecido do receptor de estrógeno) e de uma quinoxalina (potencial ligante) contendo os substituintes apropriados nas posições 2 e 3.

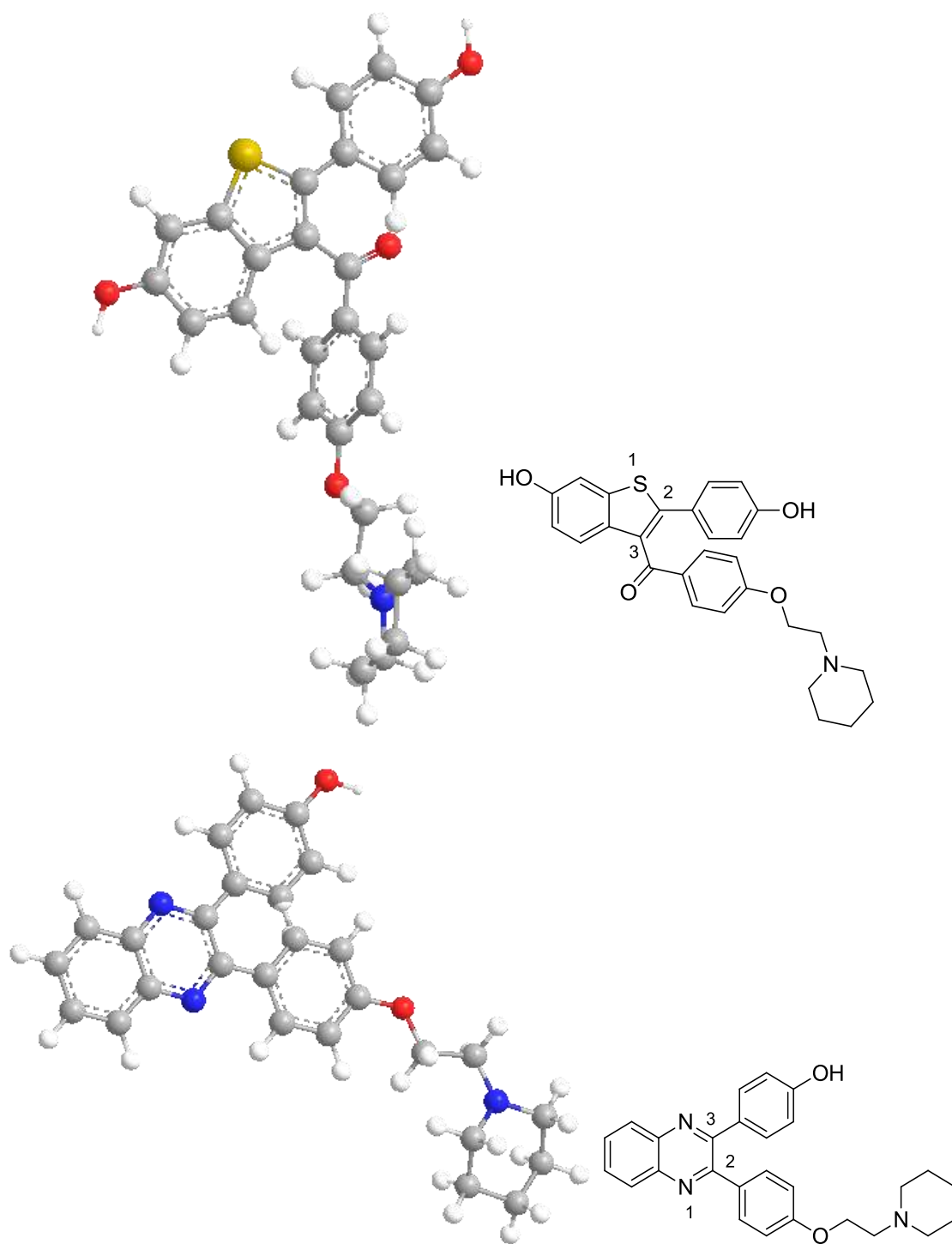
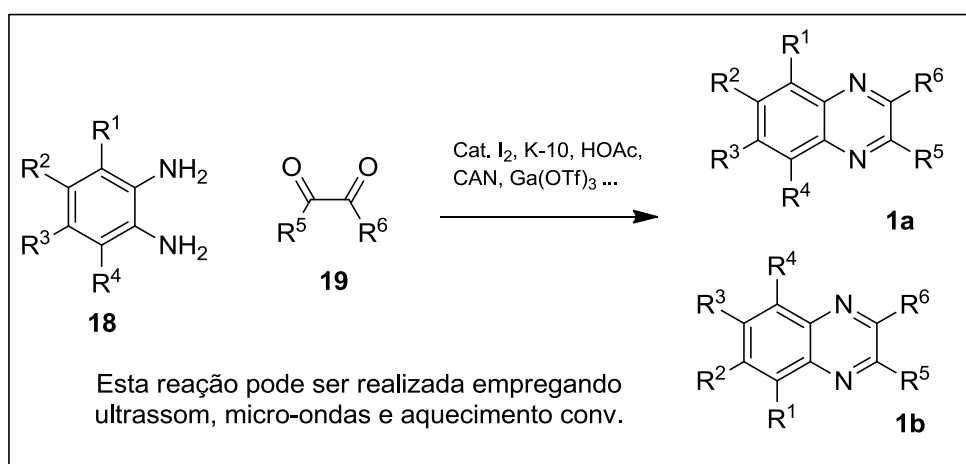


Figura 7: Estruturas tridimensionais do Raloxifeno e de um análogo quinoxalínico, obtidas pelo programa Chemdraw.

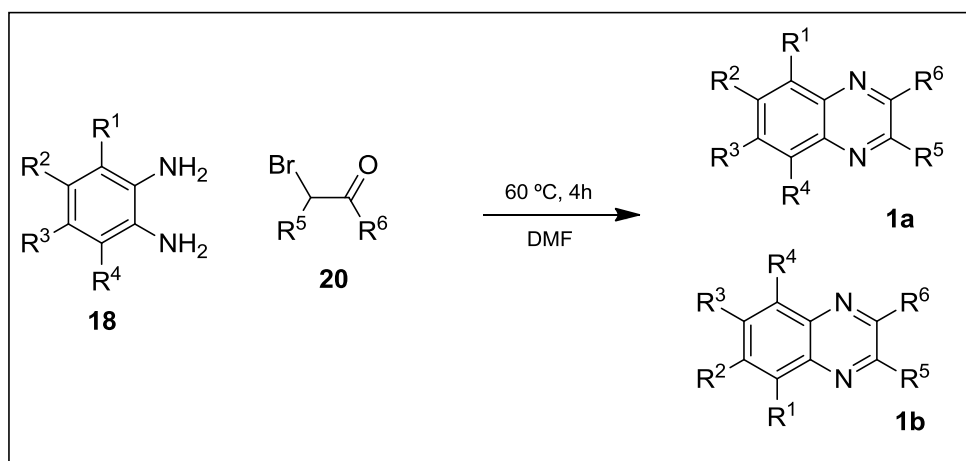
1.1.1.2 Métodos de síntese de quinoxalinas

O método mais comumente empregado na síntese de quinoxalinas (**1**) consiste na condensação de aril-1,2-diaminas **13** com compostos 1,2-dicarbonílicos **14** (Esquema 2). Atualmente encontra-se descrita na literatura a utilização de várias

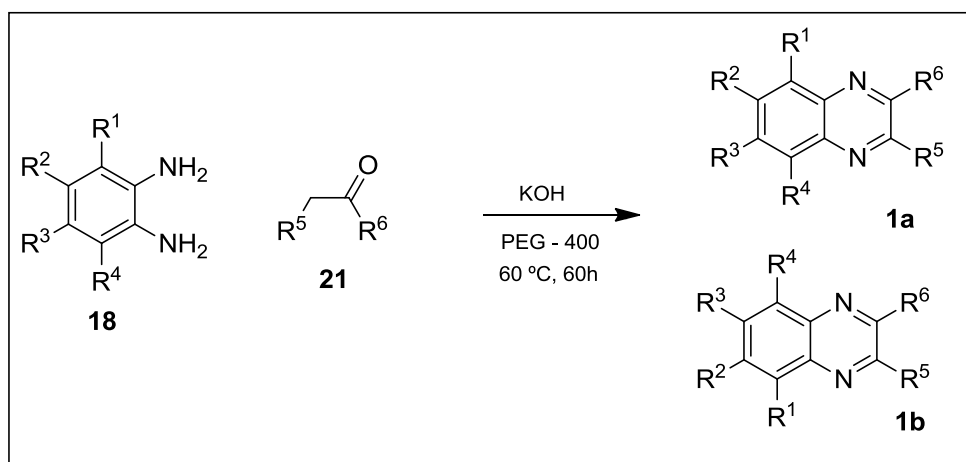
condições e catalisadores neste tipo de reação (GRIS *et al.*, 2008; DONG *et al.*, 2008; SRINIVAS *et al.*, 2008; HUANG *et al.*, 2008; ZHAO *et al.*, 2004; HERAVI *et al.*, 2007 e RAW *et al.*, 2004). Entretanto esta metodologia tem baixa regioseletividade, levando aos produtos **1a** e **1b**. Algumas variações deste método foram feitas substituindo a α -dicetona **19** por α -bromocetona **20** ou uma cetona **21** contendo hidrogênios α (WU e EDE 2001; CHO *et al.*, 2007) (Esquemas 3 e 4).



Esquema 2

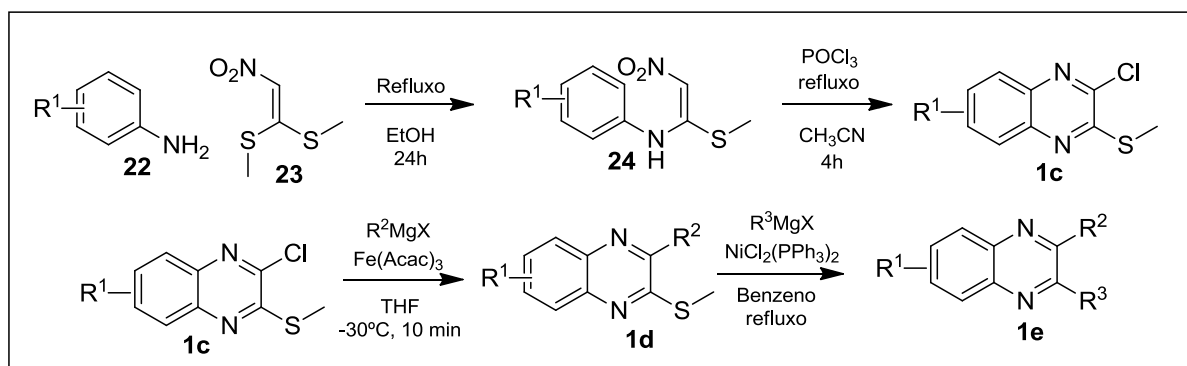


Esquema 3



Esquema 4

Outro importante método para a síntese de quinoxalinas-2,3-dissubstituídas **1c-1e** foi publicado por VENKATESH *et al.* (2005) (Esquema 5). Neste método emprega-se a reação de substituição de anilinas substituídas **22** com 1,1-dimetilsulfanil-2-nitroeteno **23** levando a *N,S*-acetais **24** que posteriormente são ciclizados levando à 2-cloro-3-metilsulfanilquinoxalinas **1c**.



Esquema 5

1.1.2 Quinolininas

As quinolininas **25** e seus derivados são outra classe de *N*-heterociclos que possuem compostos com importantes atividades biológicas. Esta classe é encontrada em fármacos que tem atividade anticéptica (Broxiquinolina **26**), imunossupressora (Brequinar **27**), antimalárico (Amodiquin **28**) e ainda são

encontradas em muitos produtos naturais como a quinina **29** e a camptotecina **30** (Figura 8).

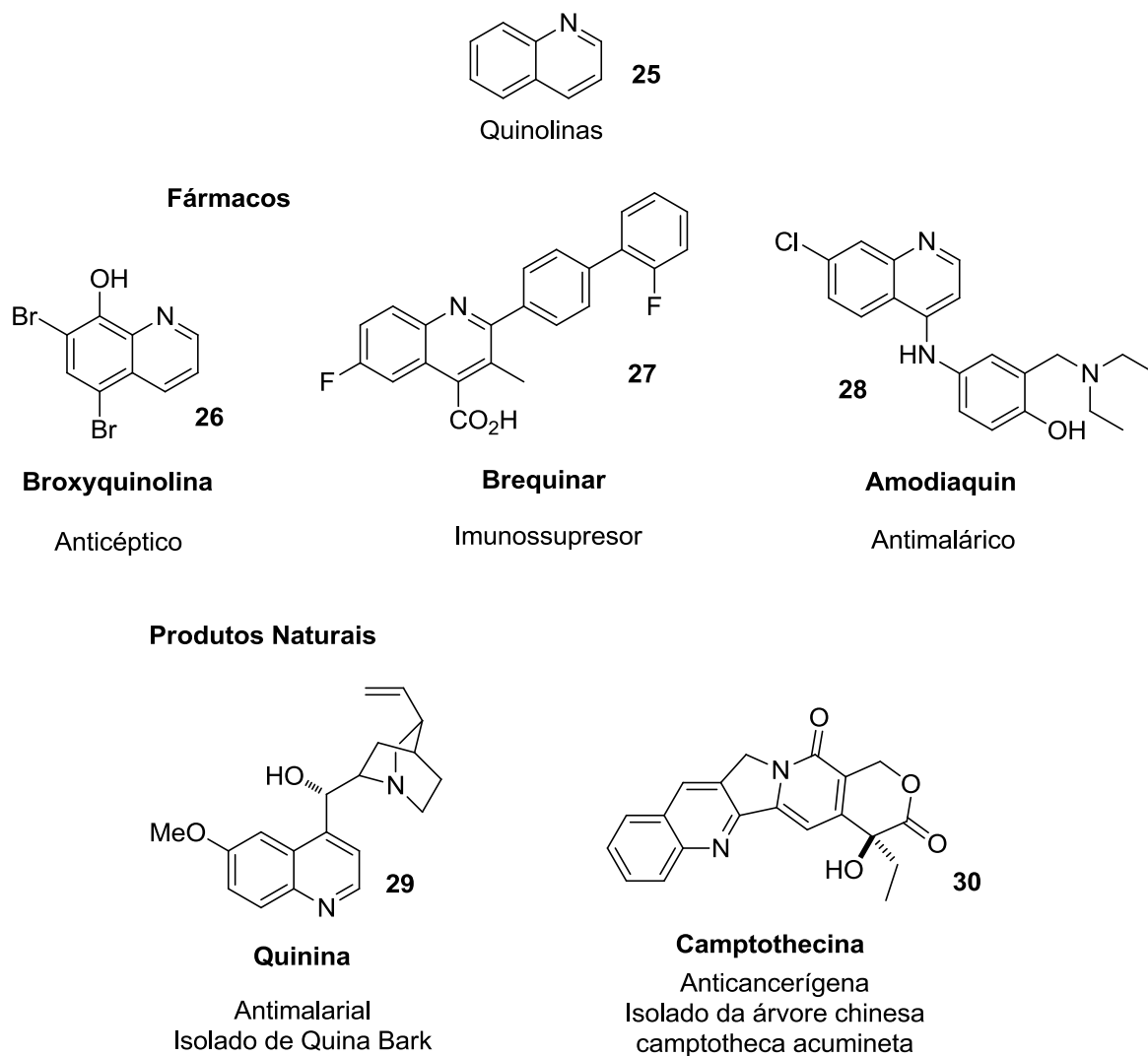


Figura 8: Fármacos e produtos naturais derivados de quinolinas.

RODRÍGUEZ-LOAÍZA *et al.* descreveram a síntese e avaliação da atividade antitumoral de derivados tiazolo[5,4-b]quinolinas. O composto **31** foi o mais ativo, com IC_{50} na faixa de 15-30 μ M para oito diferentes linhagens de células cancerígenas (Figura 9).

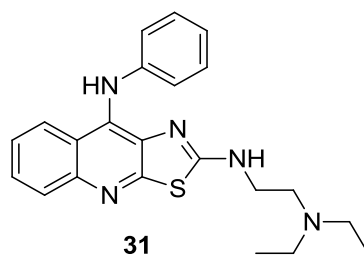


Figura 9: Tiazolo[5,4-b]quinolina ativa frente a várias linhagens de células cancerígenas.

Sahu *et al.* (2002) descreveram a atividade sobre formas promastigotas de *L. donovani* da 4-aminoquinolina **32**, que inibiu a proliferação em 95% após 5 dias de incubação à 5 μ M (Figura 10).

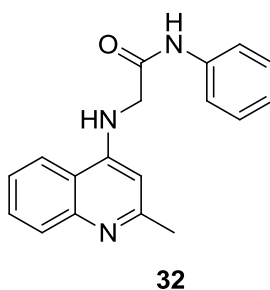
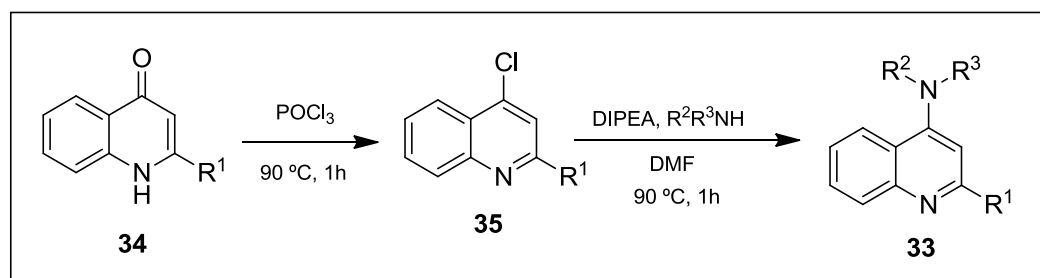


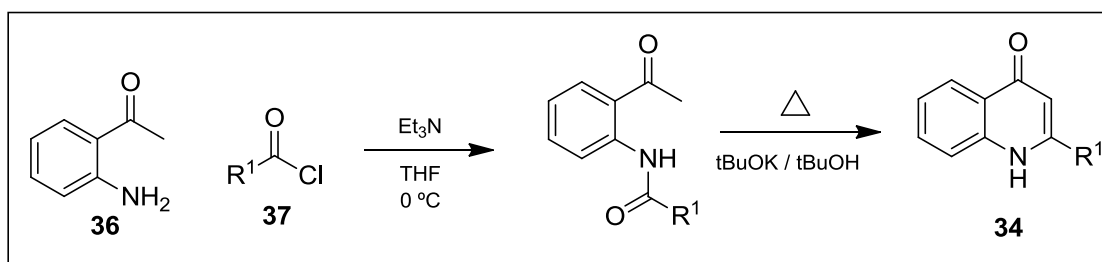
Figura 10: 4-Aminoquinolina ativa frente a *L. donovani*.

1.1.2.1. Métodos de síntese de 4-aminoquinolinas

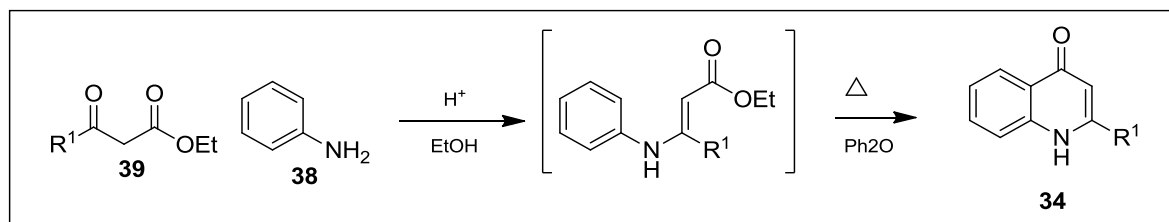
As 4-aminoquinolinas **33** são geralmente sintetizadas pela cloração da posição 4 de 4-quinolinonas **34**, seguida de uma reação de substituição usando a amina apropriada como nucleófilo (NILSSON *et al.*, 2008; TSAI *et al.*, 2008) (Esquema 6).



As 4-quinolinonas **34** por sua vez podem ser preparadas por diversos métodos. Os métodos mais amplamente empregados baseiam-se na reação de 2-aminoacetofenona **36** e cloretos de benzoíla **37** (LI *et al.*, 1994) (Esquema 7) e na reação de anilinas **38** com β -cetoésteres **39** (KURO *et al.*, 1993) (Esquema 8) ambos os métodos empregam a ciclização em meio básico na segunda etapa.



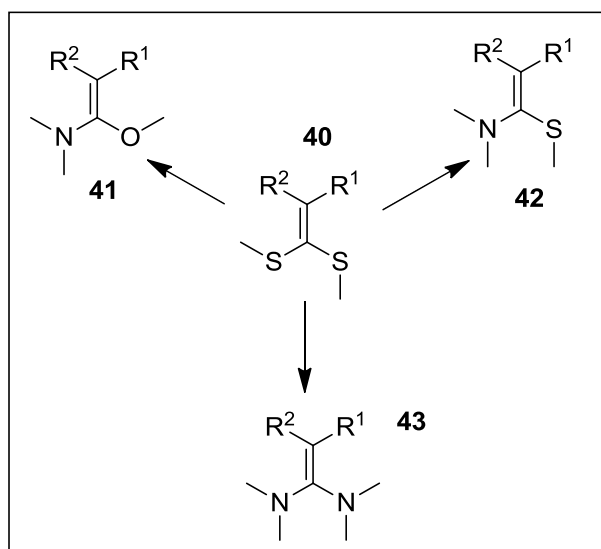
Esquema 7



Esquema 8

1.1.3 S,S-Acetais como blocos para construção de compostos N-heterocíclicos

Etenoditioacetais **40** polarizados são conhecidos como importantes blocos construtores em muitas metodologias sintéticas. Eles podem ser convertidos em *N,O*-, *N,S*- e *N,N*-acetais **41**, **42** e **43** respectivamente que são precursores de uma grande variedade de acetais funcionalizados (SINGH *et al.*, 1997) (Esquema 9).



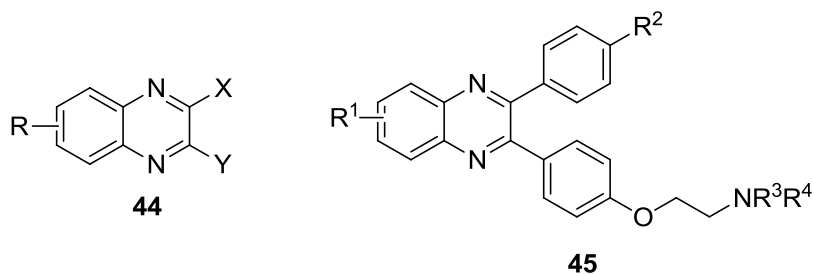
Esquema 9

A presença de um grupo fortemente retirador de elétrons no carbono α ao grupo tioacetel, faz com que a substituição dos grupos metilsulfanil ocorra com bons nucleófilos. Assim quando dois centros nucleofílicos estão presentes na mesma molécula, a dupla substituição pode ocorrer levando ao produto ciclizado. Dessa forma, esta metodologia é muito promissora na síntese de *N*-heterociclos.

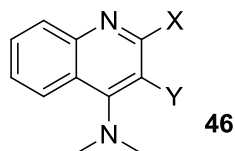
2. OBJETIVOS

Os objetivos deste trabalho foram a síntese e avaliação da atividade biológica de compostos *N*-heterocíclicos. Mais especificamente:

- Síntese de uma coleção de quinoxalinas 2,3-dissubstituídas **44** e avaliação de sua atividade anticancerígenas e antiparasitária.
- Síntese de 2,3-diarilquinoxalinas **45** contendo o grupo 2-aminoetoxi para avaliação de sua afinidade ao receptor de estrógeno.



- Síntese de 4-aminoquinolinas **46** e avaliação de sua atividade antitumoral e antiparasitária.

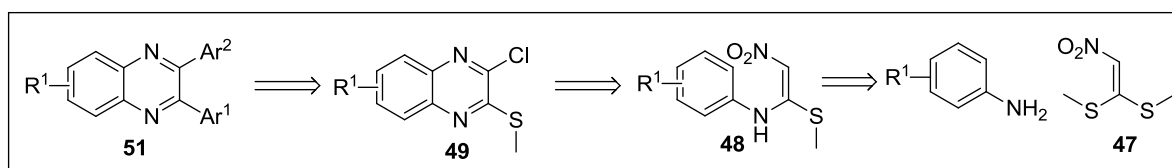


- Estudo da utilização de *S,S*-acetais na síntese de *N*-heterociclos via aquecimento micro-ondas.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

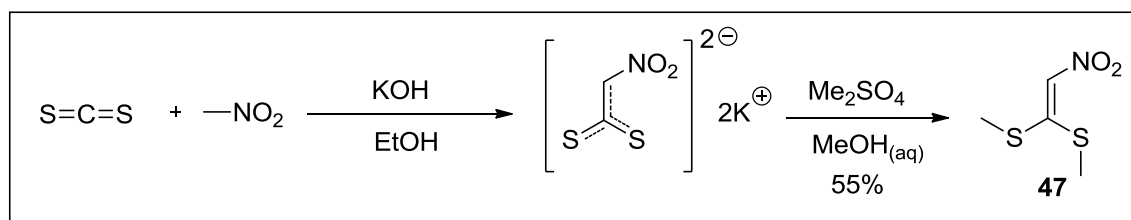
3.1 Síntese de quinoxalinas 2,3-dissubstituídas empregando reações de acoplamento cruzado mediadas por complexos de metais de transição

Conforme descrito na seção 1.1.1, as 2,3-diarilquinoxalinas podem ser preparadas usando a metodologia de VENKATESH *et al.* (2005), possibilitando a presença de grupos substituintes em várias posições de acordo com a análise retrossintética apresentada no Esquema 10.



Esquema 10

Seguindo este planejamento, o trabalho iniciou-se pela síntese do 1,1-dimetilsulfanil-2-nitroeteno **47**. Para isto reagiu-se dissulfeto de carbono com nitrometano em meio básico gerando o diânion que posteriormente é alquilado com sulfato de dimetila. O produto desejado **47** foi obtido como um sólido com 55% de rendimento (Esquema 11) (RAO e SIVAKUMAR, 2005; CONTRERAS *et al.*, 1999).

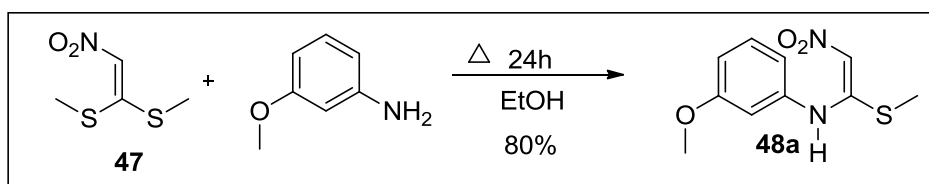


Esquema 11

O composto **47** foi caracterizado pela presença de duas bandas fortes e largas provenientes de estiramento assimétrico e simétrico do NO_2 com número de onda 1565 e 1295 cm^{-1} e pela presença de uma banda de estiramento de C-H ($C\ sp^2$) com número de onda próximo a 3100 cm^{-1} no espectro de infravermelho. A identificação foi confirmada por RMN 1H , pela presença de um sinal com deslocamento de $7,07\text{ ppm}$ integrando para um hidrogênio, o que equivale ao esperado para o hidrogênio ligado a carbono sp^2 e pela presença de dois sinais

parcialmente superpostos integrados juntos para seis hidrogênios com deslocamento de 2,54 e 2,53 ppm (página 84).

Após completar a etapa de síntese do composto **47** partiu-se para a obtenção dos *N,S*-acetais **48** pela reação de substituição de um dos grupos metilsulfanil por diferentes anilinas (Esquema 12).



Esquema 12

Depois de realizar esta reação com a 3-metoxianilina, empregando aquecimento convencional e etanol como solvente, como descrito na literatura (VENKATESH *et al.*, 2005; SUNDARAM *et al.*, 2007), obtendo-se o produto **48a** com 80% de rendimento após 24h, decidiu-se por investigar a mesma reação sob irradiação de micro-ondas empregando um reator monomodo (Discovery[®] - CEM), visando diminuir o tempo reacional.

O reator de micro-ondas empregado realiza a aferição da temperatura através de um sensor de infravermelho e todos os experimentos conduzidos para a formação dos *N,S*-acetais **48** foram realizados em tubo fechado com resfriamento simultâneo, isto permitiu modular tanto a temperatura como a potência e ainda usar uma temperatura superior ao ponto de ebulição do solvente.

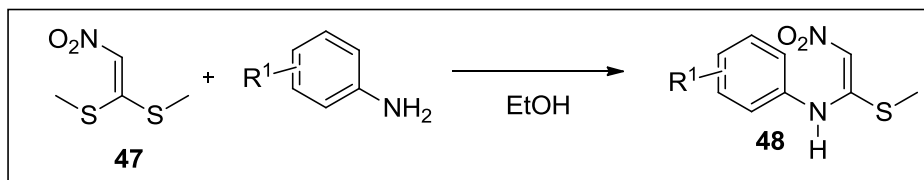
Inicialmente, irradiou-se o composto **47** e a 3-metoxianilina por 1 hora a 150 w de potência e 140 °C de temperatura, empregando etanol como solvente. O produto foi obtido com rendimento de 69%.

Observando que o primeiro resultado foi promissor, uma série de experimentos foram realizados para otimizar as condições reacionais, empregando anilina e 4-metoxianilina. Os resultados estão apresentados na tabela 1.

Observou-se que a velocidade de conversão dos reagentes aumentava com o aumento da temperatura e potência (entradas 1 e 2), entretanto quando empregamos a temperatura de 140 °C e potência 150 watts a ocorrência de reações laterais também era verificada (entrada 3). Assim, optou-se por investigar o melhor tempo reacional, empregando 110 °C de temperatura e 70 watts de potência

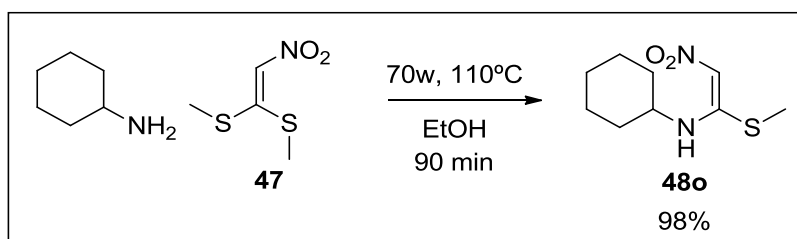
(entradas 4, 5 e 6). Os produtos desejados são obtidos com rendimentos muito bons após 90 minutos de reação (SANGI e CORRÊA, 2010).

Tabela 1. Reação do nitroeteno **47** com anilina e 4-metoxianilina promovida por irradiação micro-ondas.



Entrada	Tempo (min)	Potência (W)	Temperatura (°C)	Rendimento	
				R ¹ =H	R ¹ =4 -OMe
1	30	20	80	35	53
2	30	70	110	43	64
3	30	150	140	40	35
4	45	70	110	61	84
5	60	70	110	73	94
6	90	70	110	85	100

Após otimizar as condições, avaliou-se o escopo do protocolo promovendo-se a reação com diversas anilinas possuindo grupos doadores e retiradores de elétrons. Bons rendimentos foram obtidos na maioria dos casos analisados, exceto para os *N,S*-acetais **48k** e **48n**, provavelmente pela presença de grupos fortemente retiradores de elétrons. Observou-se também que grupos substituintes na posição *orto* devem causar efeito de impedimento estérico como no caso das anilinas **48d** e **48g** (Tabela 2). Também se investigou a substituição com a cicloexilamina, uma amina não aromática, e a reação procedeu muito bem levando ao produto com 98% de rendimento (Esquema 13).



Esquema 13

Tabela 2. Reação promovida por micro-ondas do nitroeteno **47** com diferentes anilinas.

Anilina	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Rendimento(%) ^a
a	H	OMe	H	H	91
b	H	H	H	H	85
c	H	H	OMe	H	100
d	H	O - CH ₂ - O	H	H	93
e	H	OMe	OMe	OMe	80
f	H	H	OH	H	89
g	H	OMe	H	OMe	87
h	H	H	Br	H	97
i	H	F	H	H	Traços
j	OMe	H	H	OMe	51
k	H	H	F	H	98
l	OH	H	H	H	^b
m	H	H	NO ₂	H	^b
n	H	H	CF ₃	H	^b

a. Rendimento do produto isolado e purificado
b. nenhum produto foi obtido

Os compostos **48** foram identificados por espectrometria de massas, espectroscopia no infravermelho e RMN de ¹H e ¹³C. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros para o composto **48c** como representante destes compostos (página 91).

O espectro de massas apresentou o pico do íon molecular com *m/z* 240. O espectro no infravermelho para o composto **48c** apresentou as bandas em 3146 e 3001 cm⁻¹ características de estiramento da ligação C-H de anéis aromáticos, 1549 e 1335 cm⁻¹ de ligações N-O do grupo nitro e 1182 cm⁻¹ de ligações C-O como indícios da formação do produto.

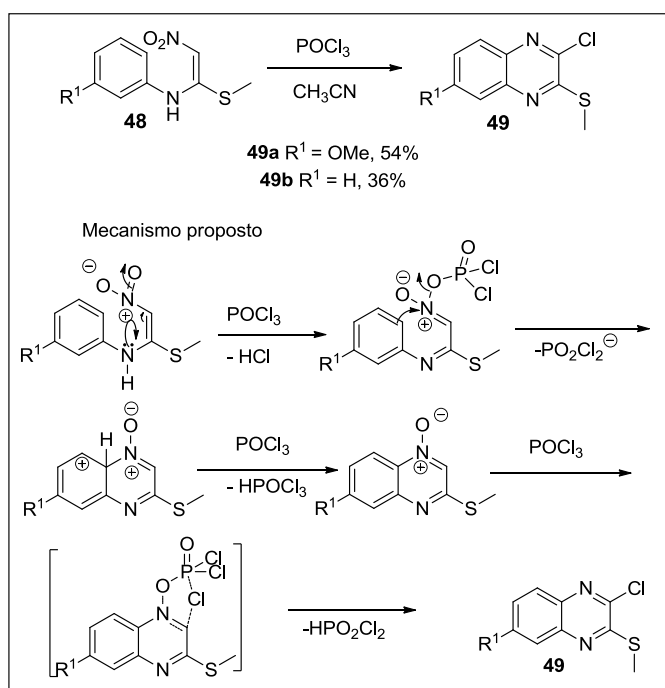
O espectro de RMN de ¹H apresentou um singlete integrando para 3H em 2,36 ppm referente aos hidrogênios do grupo metilsulfanil, um segundo singlete em 3,84 ppm também integrando para 3H referente aos hidrogênios do grupo metoxi. Apresentou-se ainda um terceiro singlete em 6,68 ppm integrando para apenas 1 H referente ao hidrogênio ligado ao carbono sp² da cadeia alquílica, dois dubletos referentes aos hidrogênios do anel aromático, em 6,93 ppm e 7,20 ppm integrando

para 2H cada e ainda um singleto largo integrado para 1H em 11,64 ppm referente ao hidrogênio amínico.

O espectro de RMN de ^{13}C apresentou oito sinais para os dez carbonos presentes na molécula, devido à equivalência de dois pares de carbonos do anel aromático *para* substituído. Os sinais em 14,62 ppm, referente ao carbono do grupo metilsulfanil, e em 55,51 ppm, referente ao carbono do grupo metoxila, são característicos do composto **48c**.

O composto **48c** ainda foi submetido a um experimento de NOE (efeito Nuclear Overhauser) para se determinar a sua estereoquímica. Neste experimento irradiou-se o hidrogênio vinílico em 6,68 ppm, buscando observar com qual dos outros hidrogênios este se correlacionava, e então observou-se o aparecimento do sinal dos hidrogênios do grupo metilsulfanil em 2,36 ppm indicando que o composto possui estereoquímica “E”. O composto **48o** também foi submetido a este experimento confirmando a estereoquímica “E” para o caso de substituições com aminas não aromáticas (página 109).

A etapa seguinte do processo sintético se constituiu na ciclização dos compostos *N,S*-acetais, com cloreto de fosforila gerando as quinoxalinas contendo um átomo de cloro e um grupo metilsulfanil como substituintes, o mecanismo proposto para esta transformação está mostrado no Esquema 14 (VENKATESH *et al.*, 2005).



Esquema 14

Este protocolo foi aplicado apenas aos compostos **48a** e **48b**, levando aos respectivos produtos com baixos rendimentos de 54 e 36%. Estes baixos rendimentos se devem à decomposição dos materiais de partida e produtos no meio reacional, mantido a 80°C neste processo.

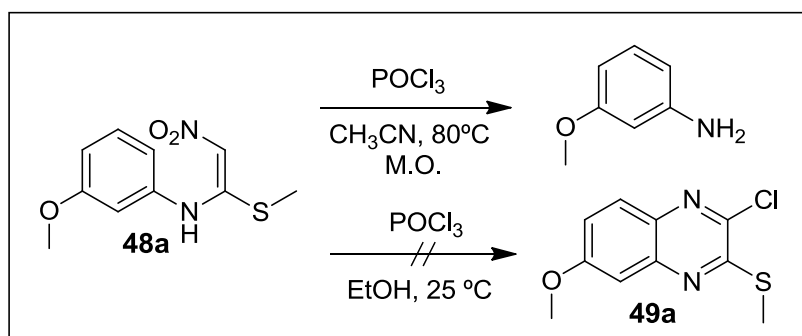
A formação dos compostos **49** também foi verificada por espectroscopia no infravermelho, espectrometria de massas e RMN de ^1H e ^{13}C . Esta identificação ainda é mais facilitada pela comparação entre os espectros obtidos para o material de partida e para o produto. Discutir-se-á um pouco do processo de identificação do composto **49a** como representativo da classe (página 109).

O principal indício da formação do produto, fornecido pela espectroscopia no infravermelho, foi o desaparecimento das bandas referentes ao estiramento simétrico e assimétrico de NO_2 .

A espectrometria de massas é uma técnica bastante conclusiva para estes compostos, pois o pico do íon molecular em m/z 240 é também o pico base. O pico M^+-35 que se refere à perda do átomo de cloro substituinte em posição alfa ao nitrogênio, é o segundo mais intenso.

O espectro de RMN de ^1H mostra dois singletos em 2,67 e 3,96 ppm referentes aos hidrogênios do grupo metilsulfanil e metoxila respectivamente, além de dois multipletos em 7,26-7,28 e 7,80-7,83 integrados para 2 e 1 H respectivamente, referentes aos hidrogênios aromáticos. O espectro de RMN de ^{13}C apresenta os sinais em 13,76 e 55,80 ppm referentes aos carbonos dos grupos metilsulfanil e metoxila respectivamente dentre os 10 sinais de carbono do espectro.

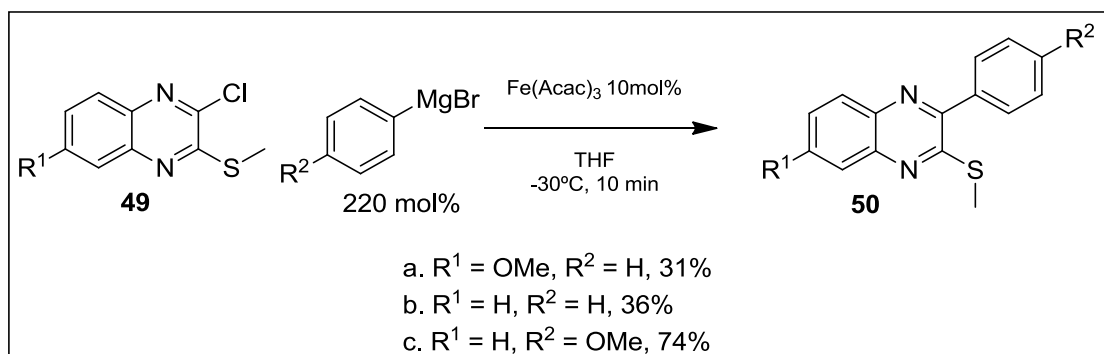
Em face ao problema da baixa eficiência conseguida nesta etapa da síntese, resolveu-se testar a reação a temperatura ambiente, entretanto, não se observou qualquer reação a temperatura ambiente. Ainda testou-se a reação sob aquecimento por micro-ondas, pois é sabido que esta forma de aquecimento é mais eficiente e uniforme, evitando a presença de superfícies superaquecidas no meio reacional. Observou-se a formação de 3-metoxianilina ao irradiar o *N,S*-acetais **48a** (Esquema 15).



Esquema 15

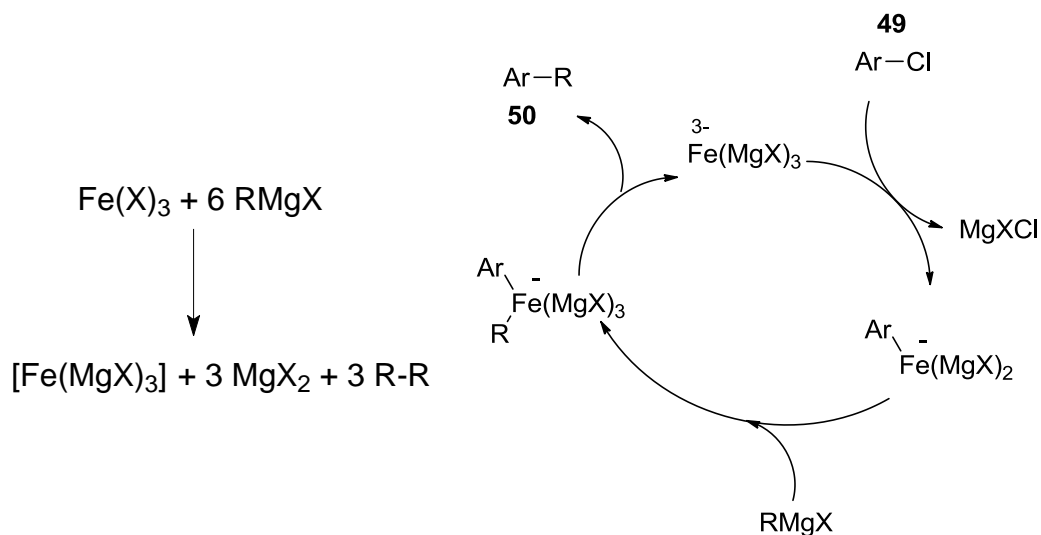
Mesmo com os baixos rendimentos na etapa de ciclização, resolveu-se dar prosseguimento na síntese de outras quinoxalinas 2,3-dissubstituídas (**50** e **51**) através de uma série de duas reações de acoplamento cruzado mediadas por catalisadores de metais de transição.

Inicialmente realizou-se o acoplamento na posição 2, substituindo o átomo de cloro usando 2,2 equivalentes de brometo de arilmagnésio e 10 mol% do catalisador tris-(acetilacetionato)ferro III (Esquema 16).



Esquema 16

Apresenta-se no Esquema 17 a proposta mecanística para a reação mediada pelo complexo de Ferro (FURSTNER *et al.*, 2002).



Esquema 17

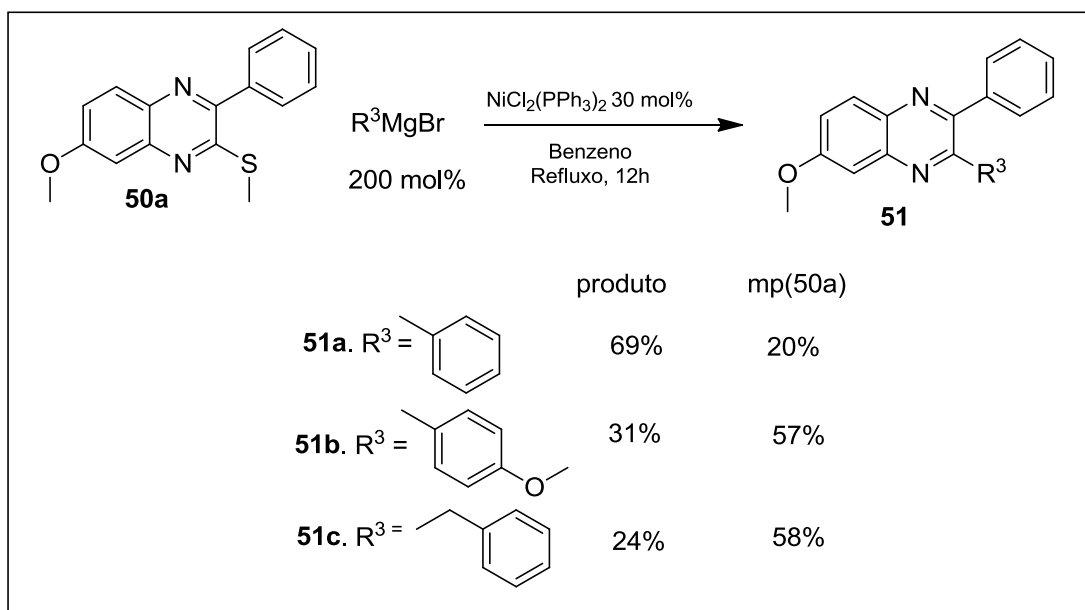
Os compostos **50a-c** foram obtidos com rendimentos de 31, 36 e 74%, respectivamente, e todo o restante do material de partida foi recuperado após a reação. Os baixos rendimentos se devem a reação de homoacoplamento. Quando a reação é realizada empregando reagentes de Grignard comerciais, como no caso do produto 50c, o rendimento obtido é elevado, pelo fato de não conter quantidades apreciáveis de brometo de arila, o qual estava presente nos reagentes preparados no laboratório.

A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros para o composto **50a** como representante destes compostos (página 112).

A presença do pico referente ao íon molecular com m/z 282 para **50a**, no espectro de massas, fornece uma boa indicação da formação do composto. A confirmação do produto foi obtida através dos respectivos espectros de RMN ^1H , onde além do sinal referente ao grupo metilsulfanil com deslocamento químico de 2,63 ppm e metoxila com deslocamento químico de 4,98 ppm, observam-se os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, entre 7,95 e 7,24 ppm integrando para 8 H.

Após realizar a primeira reação de acoplamento cruzado na posição 2, partiu-se para realizar novas reações para substituição do grupo metilsulfanil na posição 3.

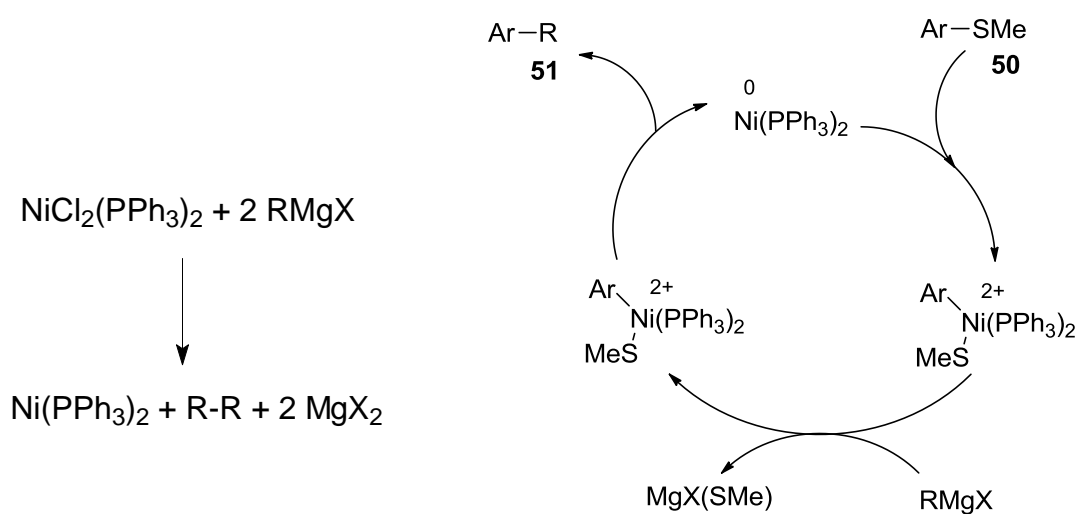
Então se reagiu o composto **50a** com 2 equivalentes de três diferentes brometos de aril/alquil magnésio sob catálise promovida por 0,3 equivalentes de dicloro-bis-(trifenilfosfina)níquel II (Esquema 18).



Esquema 18

Os compostos **51a-c** foram obtidos com rendimentos de 69, 31 e 24%, respectivamente, e parte do material de partida não convertido é recuperado após a reação na proporção de 20, 57 e 58%. Os baixos rendimentos nesse caso também se devem as reações de homoacoplamento.

Apresenta-se no Esquema 19 a proposta mecanística para a reação mediada pelo complexo de níquel (MILBURN e SNIECKUS, 2004).



Esquema 19

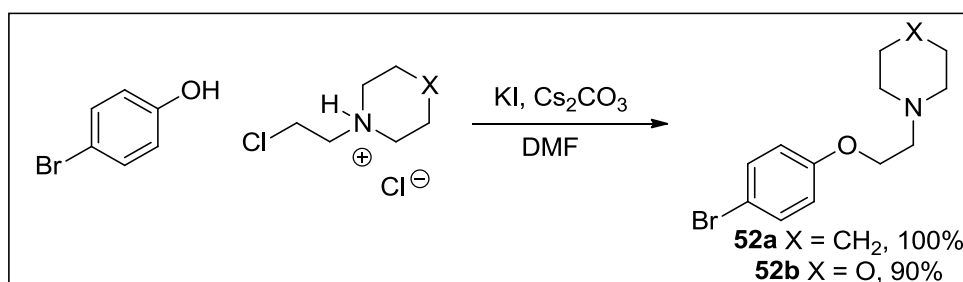
Os compostos **51** foram identificados através de espectros de RMN de ^1H e ^{13}C e para representá-los discutir-se-á as atribuições feitas para o composto **51a** (página 117).

No espectro de RMN de ^1H observa-se o desaparecimento do sinal referente aos hidrogênios do grupo metilsulfanil, e ao mesmo tempo observa-se os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos (dubleto com deslocamento químico de 8,06 ppm integrando para 1H e multiplete com deslocamento de 7,53 – 7,32 integrando para 12H) integram para 13 hidrogênios ao todo, de acordo com o esperado para o produto.

O espectro de RMN de ^{13}C apresenta um 55,84 ppm referente ao carbono do grupo metoxila e mais 13 picos referentes aos carbonos dos anéis aromáticos. Não se observa a presença do carbono referente ao grupo metilsulfanil.

Visando sintetizar compostos com potencial afinidade pelo receptor de estrógeno, fez-se uma pesquisa bibliográfica que indicou que substituintes R_2 2-amino-etoxi levam a maior interação com o receptor do estrógeno (CHEN *et al.*, 2004; KIM *et al.*, 2004 e BLIZZARD *et al.*, 2005). Assim julgou-se conveniente preparar haletos de arila com estes grupos, de forma que os reagentes de Grignard destes haletos possam ser ligados aos compostos **49** produzindo análogos 2,3-difenilquinoxalínicos com potencial afinidade pelo receptor de estrógeno

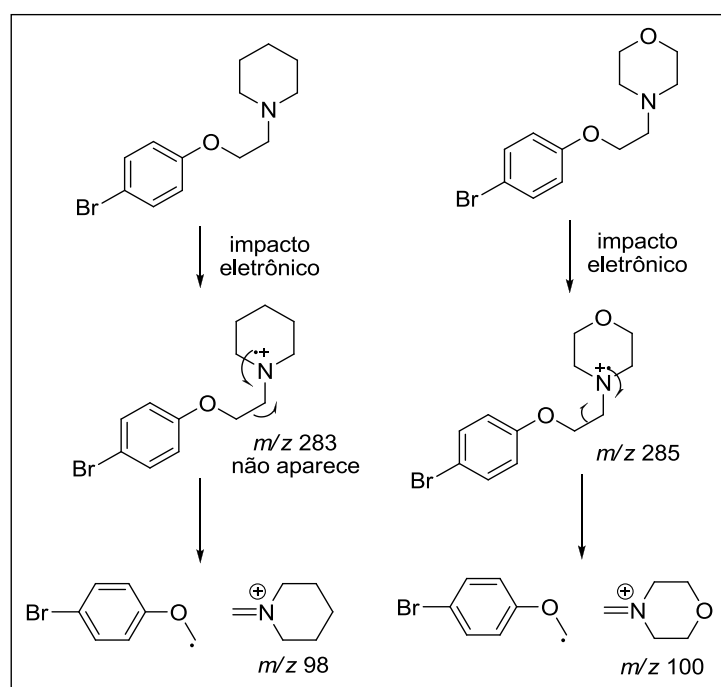
Os haletos de arila puderam ser preparados pela reação de 4-bromofenol com monoclórato de 2-cloroetilpiperidina e 2-cloroetilmorfolina, como mostrado no Esquema 20 (LI *et al.*, 1987).



Esquema 20

Os compostos 1-(2-(4-bromofenoxy)etil)piperidina **52a** e 1-(2-(4-bromofenoxy)etil)morfolina **52b** foram produzidos em 100 e 90% de rendimento após purificação.

Na identificação destes compostos, os espectros de massas foram de grande valia, embora o pico do íon molecular apareça apenas para o composto **52b**. Os fragmentos referentes aos picos base de cada composto individualmente são formados de acordo com as fragmentações apresentadas no Esquema 21 (página 121).

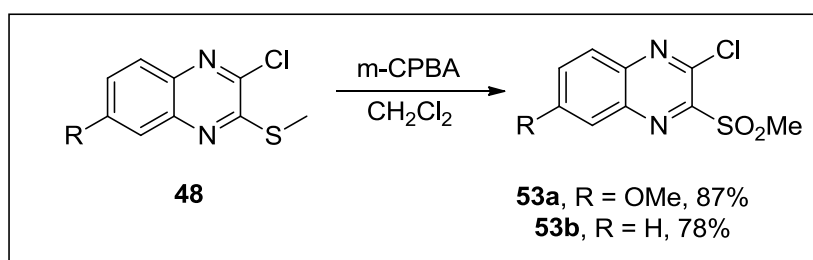


Os espectros de RMN de ^1H apenas confirmaram que os produtos haviam sido formados, pelo aparecimento de dois dubletos integrando para 2 hidrogênios cada, referentes aos hidrogênios aromáticos, com deslocamento químico de 7,35 e 6,77 ppm para **52a** e 7,36 e 6,78 ppm para **52b**, em conjunto com os 2 tripletos também integrando para 2 hidrogênios cada, em 4,05 e 2,75 ppm para **52a**, e 4,05 e 2,78 para **52b**, referentes aos hidrogênios metilênicos da cadeia etílica presente em cada um dos compostos.

Os 2-(4-bromofenoxi)etilamino foram submetidos a reação de formação dos respectivos reagentes de Grignard, para posterior aplicação nas reações de acoplamento cruzado mediadas pelo complexo de níquel (Esquema 18), entretanto o reagente de grignard não obtido inviabilizando a reação.

Como os compostos as 2,3-diarilquinoxalinas com a cadeia 2-aminoetoxi não foram preparados por este método, resolveu-se empregar o método descrito na próxima seção para a preparação destes compostos.

Visando obter uma coleção de quinoxalinas 2,3-dissubstituídas com maior diversidade estrutural, para estudos posteriores da relação estrutura atividade, realizou-se a oxidação das 2-cloro-3-metilsulfanilquinoxalinas **49a** e **49b**, para suas respectivas sulfonas **53a** e **53b** (Esquema 22).



Esquema 22

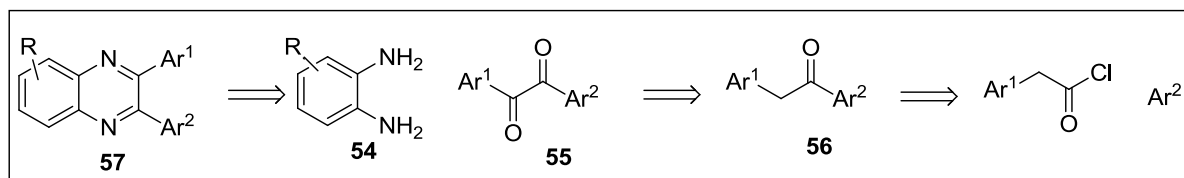
A formação das sulfonas foi facilmente identificada, através dos espectros de RMN de ¹H e ¹³C. No espectro de RMN ¹H, observa-se o deslocamento do singlete integrado para 3H, referente ao grupo metilsulfanil em 2,67 e 2,69 ppm (composto **3a** e **3b**) para 3,53 e 3,57 ppm no composto **53a** e **53b** respectivamente, o que é compatível com a desblindagem gerada pelos átomos de oxigênio da sulfona. Observa-se ainda a presença de sinais integrados para 3 e 4H na região de hidrogênios aromáticos, o que também é compatível com a estrutura de **53a** e **53b** (páginas 124 - 127).

Os espectros de RMN ¹³C também mostraram concordância com a estrutura das sulfonas apresentando no total 10 sinais para **53a** e 9 sinais para **53b**. Os sinais em 40,27 ppm no espectro referente a **53a** e em 40,16 ppm no espectro referente a **53b**, são característicos dos grupos CH₃ das sulfonas.

3.2 Síntese de 2,3-diarilquinoxalinas empregando reações de Condensação.

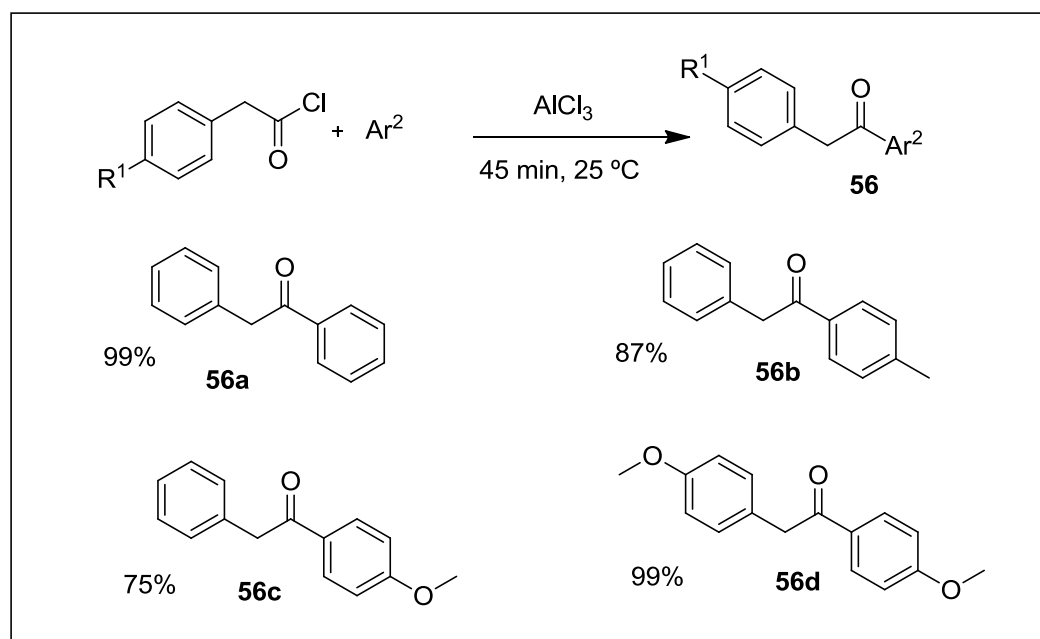
Devido aos problemas encontrados com a obtenção dos compostos 2,3-diarilquinoxalínicos empregando a metodologia descrita por VENKATESH *et al.* (2005), julgou-se conveniente iniciar a síntese destes compostos através da reação de anelação envolvendo uma *o*-fenilenediamina **54** e uma α -dicetona **55**. Este planejamento sintético mais tradicional é muito mais simples, entretanto limita a

gama de compostos possíveis de serem sintetizados (Esquema 23). Esta limitação se deve ao fato que a condensação entre a diamina e a dicetona possui baixa regioseletividade formando os dois isômeros em quantidades apreciáveis, como já discutido anteriormente (Esquema 2).



Esquema 23

Dando-se início ao trabalho, fez-se necessária a síntese das diaril- α -dicetonas. Para isso realizou-se reações acilação de Friedel-Crafts de compostos aromáticos com cloretos de Arilacetila como mostrado no Esquema 24 (RAMAJAYAM *et al.*, 2008).

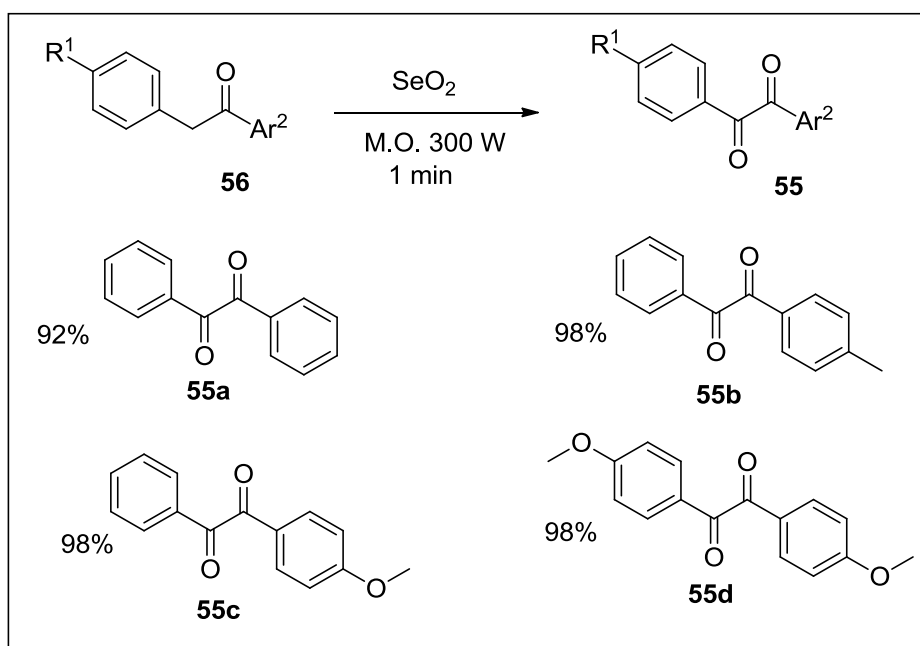


Esquema 24

No CG-EM, os compostos **56a-d** apresentaram os picos dos íons moleculares com intensidade muito baixas e também seus respectivos picos base referentes à fragmentação da ligação entre o carbono carbonílico e o α -carbonílico como esperado para este tipo de estrutura. O RMN ^1H forneceu como principal evidência

da formação destes compostos a integração dos hidrogênios aromáticos, comparada a integração dos hidrogênios metilênicos α -carbonílicos, com deslocamentos químicos de 4,28; 4,24; 4,20 e 4,16 ppm, respectivamente, que em todos os casos estão em concordância com as estruturas propostas (páginas 126 - 131).

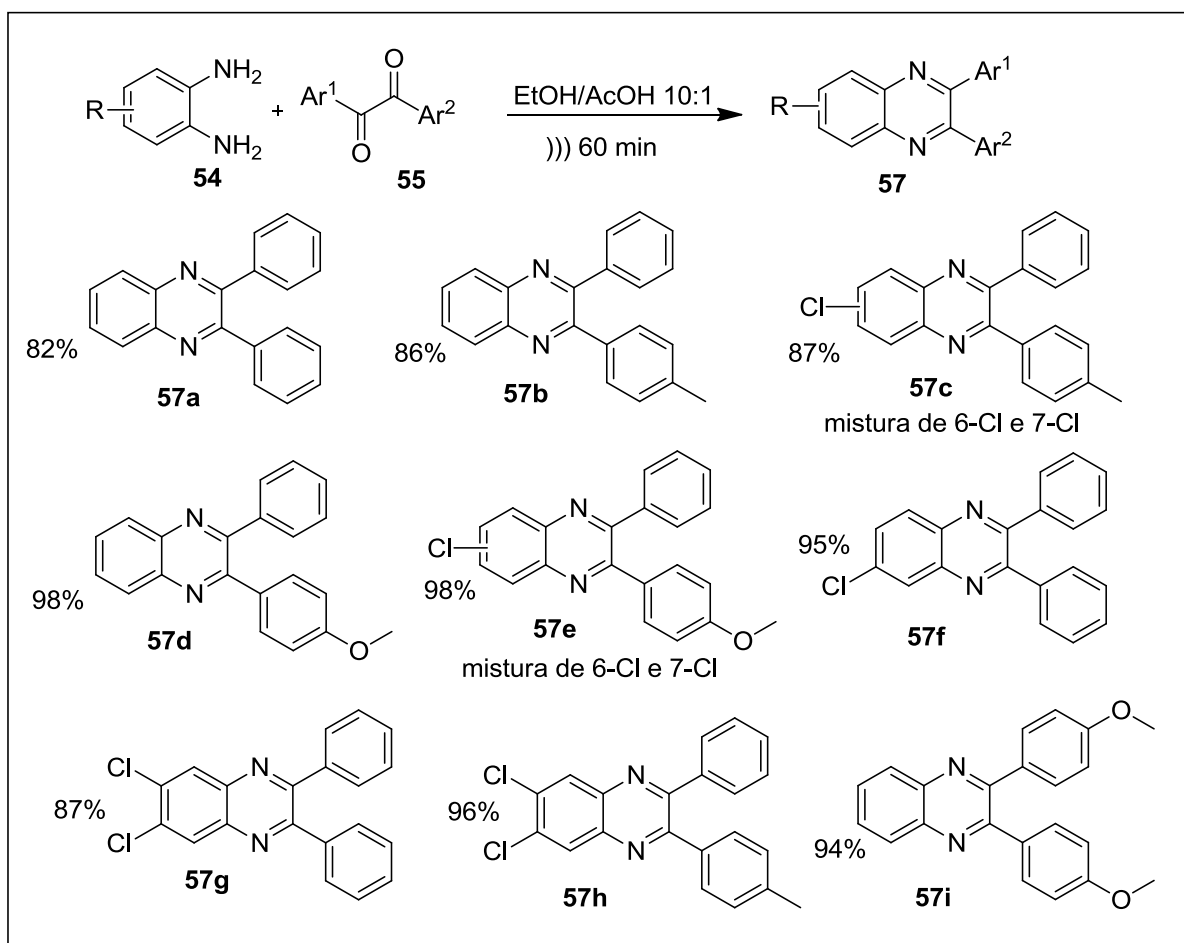
Os compostos **56a-d** foram submetidos a uma etapa de oxidação com dióxido de selênio sobre irradiação micro-ondas. Após a irradiação observou-se a formação de selênio(0) e do produto oxidado, a diaril- α -dicetona **55** (Esquema 25) (RAMAJAYAM *et al.*, 2008).



Esquema 25

Os espectros de massas para os compostos **55a-d** também apresentaram os picos dos íons moleculares, embora com baixa intensidade e, também como esperado, os picos base dos espectros correspondem as fragmentações entre os dois carbonos carbonílicos. Nos espectros de RMN 1H pode se verificar a ausência dos singletos em 4,28; 4,24; 4,20 e 4,16 ppm referentes aos hidrogênios metilênicos anteriormente presentes nos compostos **56a-d** (páginas 131 - 135).

Depois da obtenção dos compostos **55a-d**, procedeu-se com a etapa chave do processo, a anelação destes compostos com *o*-fenilenediaminas. Para esta reação utilizou-se um método mais ambientalmente amigável empregando etanol como solvente e o ultrassom como fonte de energia (Esquema 26) (GUO, *et al.*, 2009).



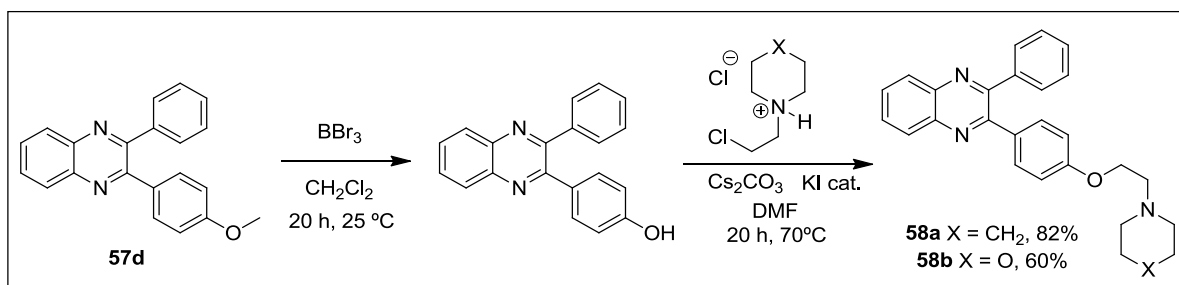
Esquema 26

Os espectros de massas apresentaram os picos dos íons moleculares com m/z 282, 296, 330, 312, 346, 316, 350, 364 e 342, respectivamente, como picos base para todos os compostos **57a-i**, o que constituiu evidência da formação dos produtos desejados. O espectros de RMN ^1H confirmaram a formação dos produtos através da integração dos sinais dos hidrogênios aromáticos com deslocamento químico entre 8,5 e 6,5 ppm para todos os compostos (páginas 135 – 149).

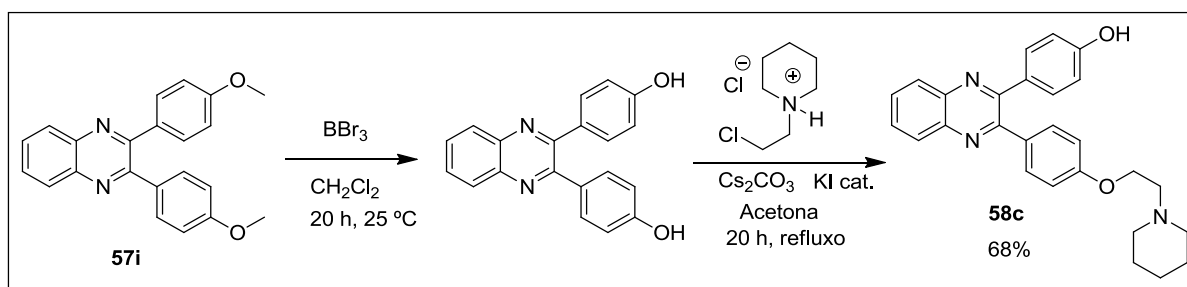
Os compostos **57c** e **57e** foram sintetizados como dois isômeros devido à limitação da baixa regioseletividade da reação comentada anteriormente. A presença dos dois isômeros somente pode ser evidenciada nos espectros de RMN ^{13}C , que mostraram duplicação de alguns sinais o que prejudicou a qualidade do espectro. A razão entre os picos duplicados mostrou que os compostos foram produzidos na proporção de aproximadamente 55:45 em ambos os casos.

Como se investigava-se uma possível afinidade das 2,3-diarilquinoxalinas ao receptor de estrógeno, tentou-se realizar a preparação destes compostos onde um

dos grupos aril possui um substituinte do tipo 2-aminoetoxi. Para tanto se tratou o composto **57d** e **57i** com BBr_3 para desproteger a metoxila, e posteriormente fez-se a O-alkilação com as cadeias apropriadas, levando aos compostos **58a-c** (Esquemas 27 e 28).



Esquema 27

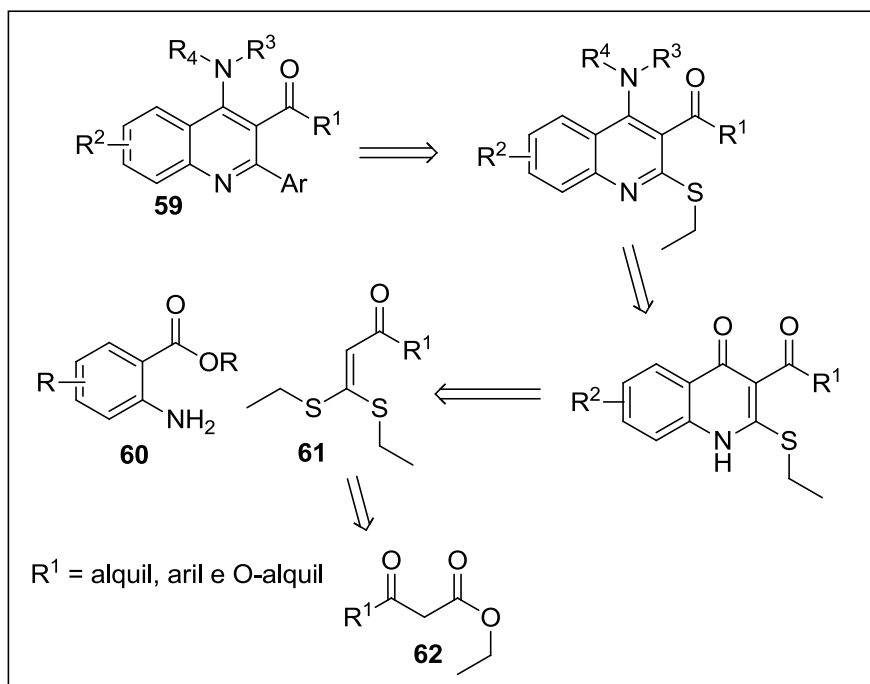


Esquema 28

Os espectros de massas apresentaram os picos dos íons moleculares com baixas intensidades e como picos base apresentaram m/z 98 e 100, para **58a** e **58b**, respectivamente. Estes picos são referentes as fragmentações características das aminas presentes na cadeia lateral (Esquema 16). O composto **58c** teve seu espectro de massas obtido em um aparelho de electrospray / íon trap, portanto apenas foi verificado o pico do íon molecular. Os espectros de RMN ^1H também evidenciam a formação dos produtos, pois houve o desaparecimento do sinal da metoxila presente nos compostos **57d** e **57i** com deslocamento químico de 3,81 e 3,83 ppm respectivamente e o aparecimento de dois tripletos integrados para 2H cada, para **58a**, em 4,13 e 2,78 ppm, para **58b**, em 4,11 e 2,79 ppm e para **58c**, em 4,45 e 3,34 ppm. No RMN ^{13}C foi observada a presença de 5 sinais abaixo de 70 ppm para **58a** e **58c**, e 4 sinais para **58b**, confirmando a formação destes compostos (páginas 149- 155).

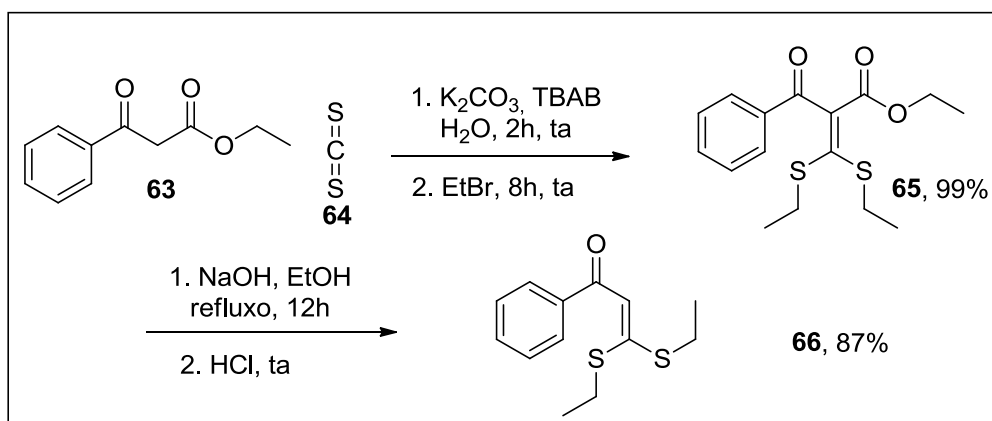
3.3 Tentativa de síntese de 4-aminoquinolinas

As quinolinas são outra classe de compostos considerados estruturas privilegiadas, devido ao seu amplo espectro de atividade biológica. Tentou-se sintetizar 4-aminoquinolinas **59** usando uma metodologia baseada em substituições de ésteres antranílicos **60** em oxotioacetais **61** (Esquema 29), pelo fato de possuir bastante similaridade com o método que usamos na síntese de quinoxalinas.



Esquema 29

Para o início do trabalho sintético, realizou-se a reação de benzoilacetato de etila **63** e dissulfeto de carbono **64**, usando brometo de tetrabutilamônio como catalisador de transferência de fase e carbonato de potássio como base, de forma a produzir o diânion, que é alquilado com brometo de etila levando ao α -[bis-(etilsulfanil)metileno]- β -oxo-fenilpropanoato de etila **65**. A hidrólise básica do éster **66** produziu o ácido correspondente que sofreu descarboxilação para formação do oxoeteno-S,S-acetal **13** (Esquema 30) (OUYANG *et al.*, 2006).



Esquema 30

Os compostos **65** e **66** foram identificados empregando espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear de hidrogênio. Em ambos os espectros de massas, foram possíveis as detecções dos picos dos íons moleculares, com m/z 324 e 252, respectivamente (páginas 155 e 156).

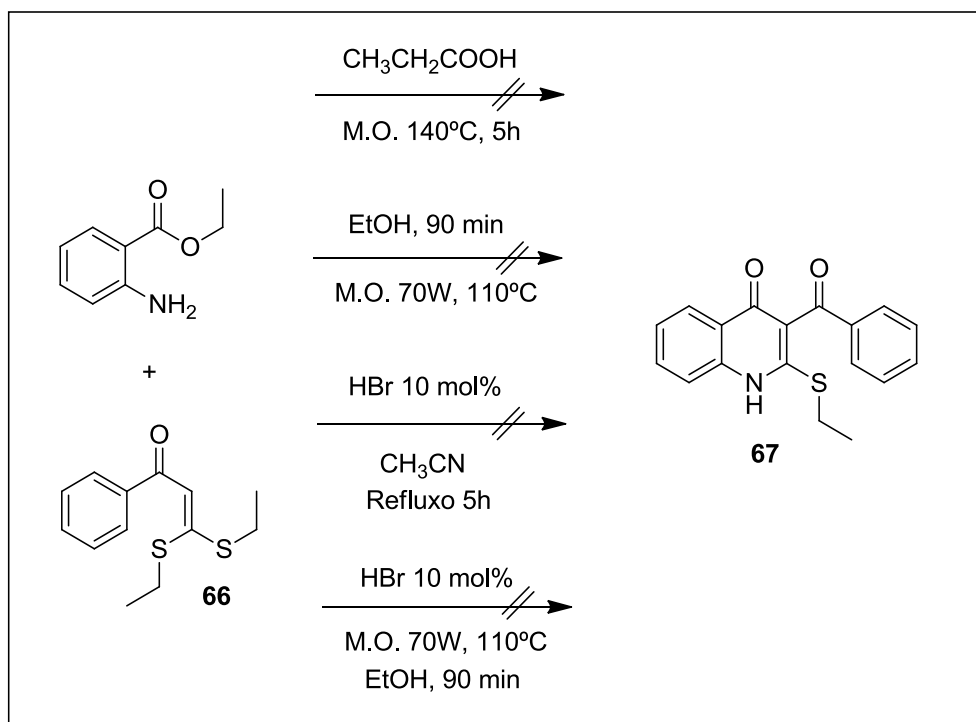
No espectro de RMN 1H do composto **65** verificou-se sinais na região de hidrogênios aromáticos integrado para cinco hidrogênios no total, além de se observar a presença de três quartetos (4,15; 3,02 e 2,76 ppm) integrados para dois hidrogênios cada e três tripletos (1,35; 1,11 e 1,09 ppm) integrados para três hidrogênios cada um. Estes quartetos e tripletos são referentes as três cadeias etílicas (página 155).

O espectro de RMN 1H do composto **66** apresentou também os sinais referentes aos hidrogênios aromáticos, integrando para cinco hidrogênios, entretanto apresentou apenas dois quartetos (3,06 e 3,03 ppm) e dois tripletos (1,41 ppm e 1,35 ppm) como esperado para este composto descarboxilado. Observou-se também um singlete em 6,81 ppm, integrando para um hidrogênio, referente ao hidrogênio vinílico (página 156).

A reação de substituição vinílica seguida de ciclização, usando o éster etilantranílico como nucleófilo, está relatada na literatura com rendimentos moderados e elevados tempos reacionais (5 dias) (WANG *et al.*, 2001), assim nós tentamos aplicar irradiação micro-ondas como fonte de energia para esta reação, devido ao seu efeito já conhecido de diminuição de tempos reacionais.

Quatro condições empregando aquecimento convencional e também micro-ondas foram testadas para a substituição vinílica seguida de ciclização, buscando a obtenção dos intermediários 4-quinolinônicos **67**, entretanto nenhuma dessas

tentativas foi bem sucedida (Esquema 31), e o material de partida foi recuperado em todos os casos.

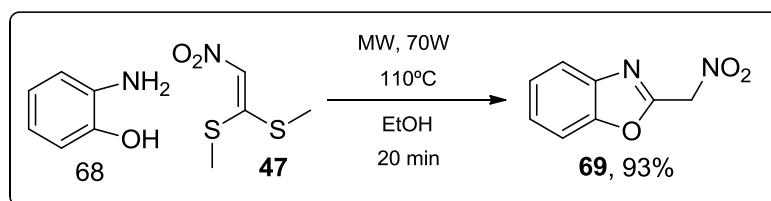


Esquema 31

3.4 Síntese de outros compostos *N*-heterocíclicos

No início deste trabalho investigou-se a substituição de um grupo metilsulfanil, do composto **47**, por anilinas substituídas sob irradiação micro-ondas. Então se resolveu testar esta mesma metodologia para a formação de compostos *N*-heterocíclicos, usando como nucleófilos hidroxilaminas e diaminas.

Usando novamente o reator DISCOVER-CEM, irradiou-se uma suspensão formada pelo ditioacetil **47** e orto-aminofenol **68** em etanol. A reação foi rapidamente completada levando a formação do benzoxazol **69** substituído na posição 2 com bom rendimento (Esquema 32).

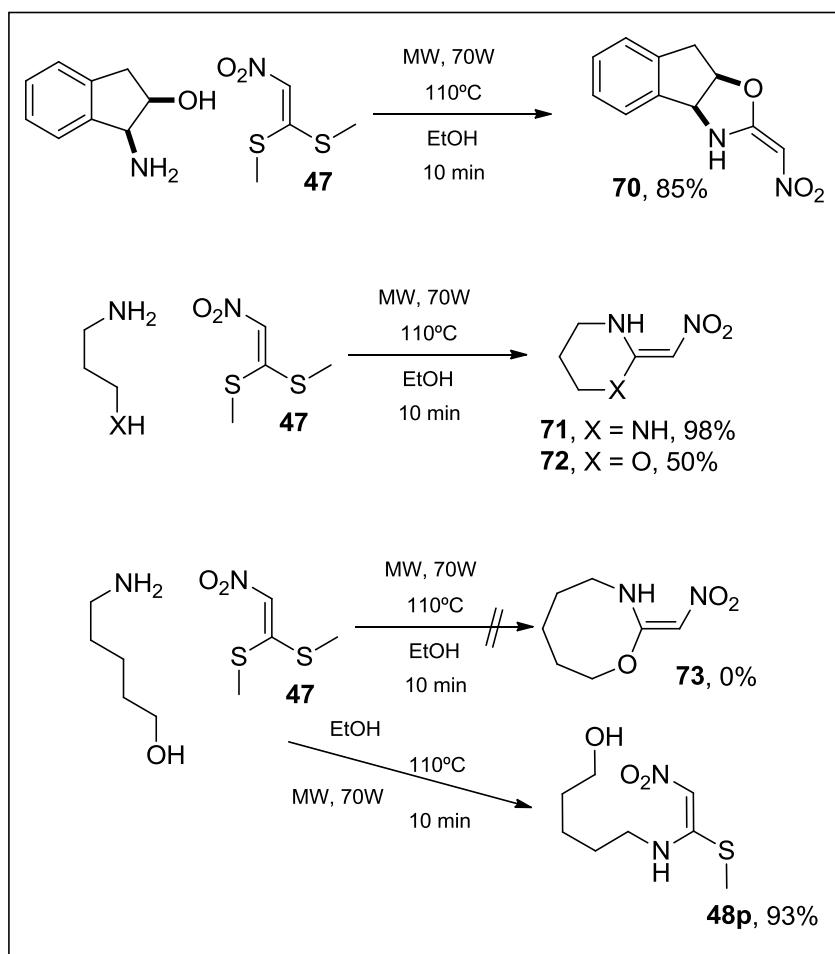


Esquema 32

O pico do íon molecular para o composto **69**, com m/z 178, foi verificado no espectro de massas, embora com intensidade muito baixa, e o pico base m/z 132, devido a perda do fragmento NO_2 . A formação do composto foi confirmada pelo espectro de RMN ^1H , que mostrou três multipletos, na região de hidrogênios aromáticos integrados juntos para 4H e um singlete em 5,83 ppm integrado para 2H, o que é compatível com a estrutura proposta (página 157).

Após a obtenção do 2-nitrometilbenzoxazol **69**, verificou-se também a utilização de diaminas e hidroxilaminas alifáticas, neste procedimento para síntese de outros heterociclos (Esquema 33). A metodologia mostrou-se efetiva para a formação de uma oxazolina **70**, uma hexaidropirimidina **71** e um oxazinano **72**, todos substituídos na posição 2. Entretanto, quando tentamos expandir a metodologia para síntese de anéis maiores, a reação não levou ao produto ciclizado **73**, mas sim ao *N,S*-acetal **48p**.

A formação da oxazolina **70** pode ser facilmente evidenciada pela presença do pico do íon molecular com m/z 218 e do pico referente à perda de NO_2 com m/z 172 no espectro de massas. A confirmação do composto pode ser feita pela análise do espectro de RMN ^1H , onde todos os hidrogênios foram devidamente assinalados, com destaque para os sinais integrados para 4H na região dos aromáticos, um singlete em 6,51 ppm referente ao hidrogênio olefínico α nitro, ainda um duplo-dupleto em 3,44 ppm e um dupleto em 3,25 ppm ambos integrados para um 1H cada referentes aos hidrogênios metilênicos (página 158).



Esquema 33

A formação do composto **71** foi facilmente evidenciada pelo espectro de RMN ^1H que apresentou um singlete em 6,48 ppm referente ao H α -nitro, e os picos referentes a cadeia lateral simétrica, um tripleto integrado para 4H em 3,41 ppm e um quinteto integrado para 2H em 1,97 ppm. De forma análoga, o composto **72** foi evidenciado pelo singlete integrado para 1H em 6,51 ppm, entretanto como a cadeia alquílica neste caso não é simétrica, dois tripletos foram observados em 4,40 e 3,59 ppm integrados para 2H cada e um multipletto integrado para 2H, foi observado entre 2,22 e 2,16 ppm (páginas 159 e 160). A estereoquímica foi admitida como “*E*” em todos os casos, por analogia aos compostos **48c** e **48o**.

A formação do composto **48p** em lugar do anel macrocíclico **73** pode ser facilmente evidenciado pela presença do singlete integrado para 3H em 2,41 ppm (deslocamento típico dos hidrogênios metílicos do grupo metilsulfanil), o que mostrou que apenas uma substituição ocorre no ditioacetal **47** (página 161).

4. TESTES BIOLÓGICOS

4.1 Testes de atividade antiparasitária

Algumas das quinoxalinas sintetizadas foram enviadas para testes de atividade antiparasitária, com formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*. Estes testes foram feitos pelo grupo do Prof. Celso V. Nakamura da Faculdade de Farmácia da Universidade Estadual de Maringá. Alguns dos compostos testados mostraram atividade promissora (Tabela 3). Os resultados foram expressos como porcentagem de inibição em relação ao controle. A concentração inibitória de 50% (IC₅₀) foi determinada por regressão logarítmica dos dados obtidos.

Tabela 3: Compostos testados e suas respectivas concentrações inibitórias de 50% da atividade antiproflerativa sobre formas promastigotas de *L. amazonensis* e epimastigotas de *T. cruzi*.

Composto	<i>L. amazonensis</i> IC ₅₀ (μM)	<i>T. cruzi</i> IC ₅₀ (μM)
53a	1,0 ± 0,5	1,3 ± 0,2
48a	27,9 ± 5,9	32,0 ± 8,3
48b	24,1 ± 0,6	11,4 ± 6,6
48c	28,7 ± 3,5	39,0 ± 12,4
48d	42,3 ± 0,8	61,9 ± 11,0
48f	41,5 ± 7,3	67,3 ± 15,6
48h	33,0 ± 3,2	20,4 ± 4,3
48o	21,9 ± 8,2	70,1 ± 13,6
48k	19,7 ± 1,2	19,7 ± 6,6
50a	^a	^a
50b	^a	^a
51b	40,5 ± 17,7	^a
57a	21,1 ± 0,25	^a
57b	8,9 ± 1,2	35,7 ± 17,6
57c	24,3 ± 1,9	36,0 ± 11,1
57d	12,8 ± 0,0	21,5 ± 0,8

^a inativo em concentração inferior a 100 μM

Anfotericina B e benzonidazol foram usados como controle, com $IC_{50} = 0.63$ e $24.3 \mu\text{M}$, contra promastigotas e epimastigotas, respectivamente, e foi observado que os compostos **48** e **57** foram ativos e principalmente a sulfona **53a** que apresentou elevada potência com $IC_{50} = 1,0$ e $1,3 \mu\text{M}$, contra *L. amazonensis* e *T. cruzi*, respectivamente (Figura 12). Embora esta sulfona não seja inédita na literatura, este é o primeiro relato da atividade biológica da mesma.

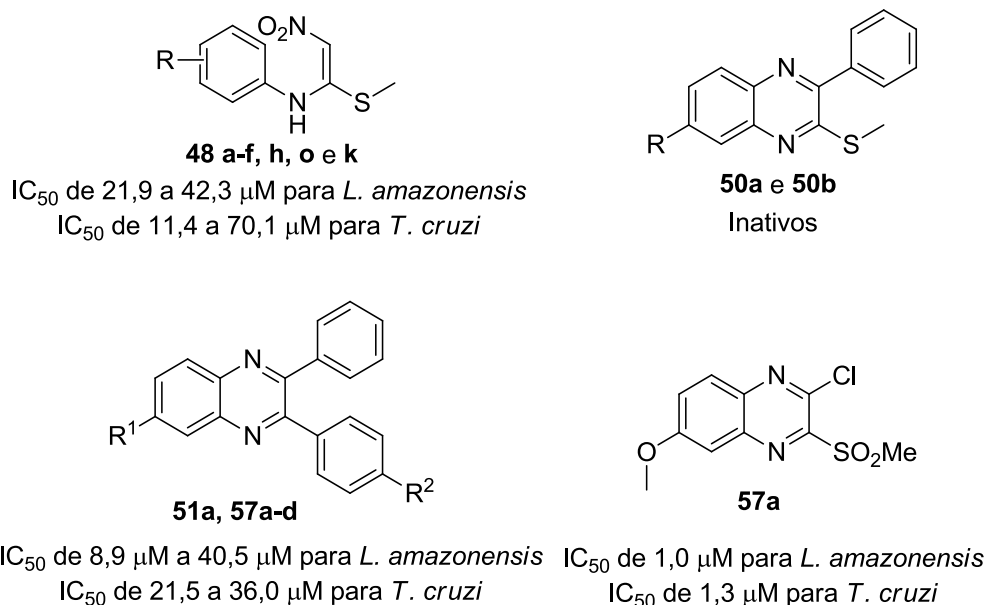


Figura 11: Classes de compostos ensaiadas em *L. amazonensis* e *T. cruzi*.

A sulfona **53a** foi também avaliada em formas tripomastigota de *T. cruzi* apresentando boa inibição com IC_{50} de $17 \mu\text{M}$. Entretanto a avaliação da citotoxicidade deste composto mostrou que ele também apresenta alta toxicidade, sendo somente 13 vezes mais ativo sobre epimastigotas do que sobre células LLCMK2 (rim de macaco Rhesus).

4.2 Testes sobre a proliferação de células de carcinomas mamários

Devido à grande dificuldade em se encontrar grupos de pesquisa que realizem os testes de interação com o receptor de estrógeno, buscou-se testes que fornecessem indícios desta interação. Assim uma alternativa interessante foi ensaiar as quinoxalinas sintetizadas com células de carcinomas mamários humanos dependentes e independentes de estrógeno.

As células da linhagem MDA-MB231 são ditas não responsivas quanto ao receptor de estrógeno, enquanto as células da linhagem MCF-7, são consideradas positivas para o receptor, e estudos anteriormente realizados mostraram que moduladores seletivos de receptores de estrógeno (SERMs), inibem a proliferação de MCF-7 e não inibem MDA-MB231 (WENG, 2008). Portanto, estas duas linhagens foram escolhidas para realização destes ensaios.

4.2.1 Linhagem MDA-MB231

Os compostos 2,3-diarilquinoxalínicos **57a-f**, **58a** e **58b** foram testados frente a migração de células de carcinomas mamários humanos do tipo MDA-MB231, usando o ensaio “*wound healing*”, pelo grupo do Prof. Adriano Andricopulo do IFSC – USP.

A partir de um ensaio inicial em dose única, compostos com boa capacidade de inibição ($\geq 50\%$) são selecionados para ensaios posteriores de *wound healing* dose x resposta e migração e invasão celular.

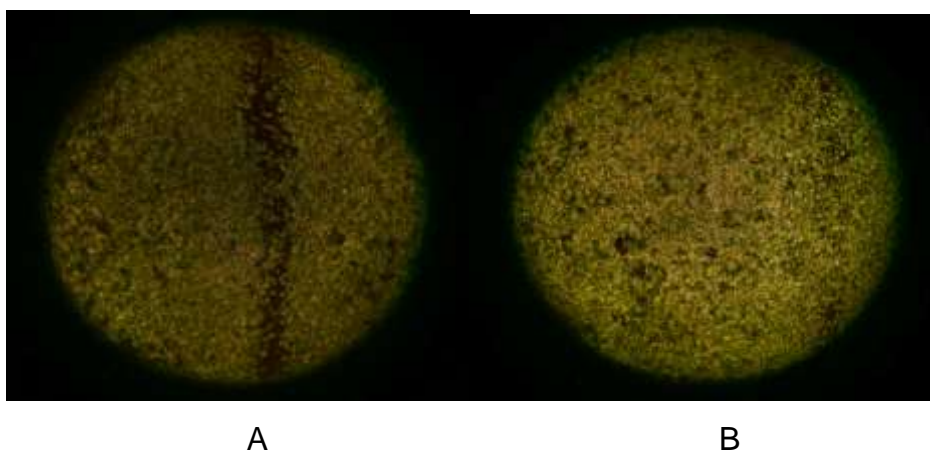


Figura 12: Ensaio *wound healing* do composto **58a**. A) Fenda em 0h; B) Fenda em 22h, após migração das células.

Nenhuma das 2,3-diarilquinoxalinas testadas inibiu a migração celular até a concentração de $1\mu\text{M}$. Interessantemente, os compostos aumentaram o grau de migração das células com relação ao controle positivo (Figura 11). Estes resultados são satisfatórios, pelo fato de que as células da linhagem MDA-MB231 não possuem o receptor de estrógeno.

4.2.2 Linhagem MCF-7

Os ensaios foram realizados pelo grupo da Profa. Márcia Cominetti do Departamento de Enfermagem da UFSCar, empregando o método do MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiozol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium). O MTT é muito utilizado para ensaios de determinação da proliferação e viabilidade celular e se baseia na atividade da desidrogenase mitocondrial que é capaz de reduzir esta substância e formar cristais de formazan (de coloração violeta) que depois de solubilizados podem ser medidos espectrofotometricamente.

As quinoxalinas **58a-c** mostraram uma baixa inibição da proliferação celular, aparentemente não dependente da dosagem. No entanto, os resultados destes ensaios ainda não foram finalizados.

4.3 Ensaio com leveduras recombinantes (RYA - *Recombinant Yeast Assay*)

Os compostos **57a**, **58a**, e **58c** foram testados pelo grupo da Profa. Eliana Varanda da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da UNESP de Araraquara, em uma levedura recombinante, que expressa o receptor de estrógeno. Todos os compostos foram estrogênicos. Os valores de EEq (equivalente de estradiol) foram: **57a**: $17,6 \pm 5,7$ nM; **58a**: $38,2 \pm 3,8$ nM e **58c**: $30,7 \pm 7,9$ nM.

5. CONCLUSÕES

Neste trabalho desenvolveu-se uma metodologia para a síntese de *N,S*-acetais empregando a irradiação microondas, que forneceu rendimentos comparáveis aos descritos na literatura, demandando tempo muito inferior.

Investigou-se o método de síntese de quinoxalinas 2,3-dissubstituídas via ciclização de *N,S*-acetais, e os rendimentos alcançados tanto na reação de ciclização quanto nas etapas de acoplamento cruzado não foram satisfatórios. Assim apenas três 2,3-diarilquinoxalinas, três 2-metilsulfanil-3-arylquinoxalinas, duas 2-cloro-3-metilsulfanilquinoxalinas e duas 2-cloro-3-metilsulfonilquinoxalinas foram sintetizadas.

O método de condensação de *o*-fenilenediaminas e α -dicetonas, permitiu a obtenção de doze quinoxalinas 2,3-diarilsubstituídas, com elevados rendimentos globais.

Alguns dos compostos sintetizados mostraram inibição da proliferação de formas promastigotas de *L. amazonensis* e epimastigotas de *T. cruzi* bastante interessante. A sulfona **53a** foi o composto mais ativo, apresentando resultados de inibição superiores ao controle positivo. Entretanto o composto também mostrou alta citotoxicidade, sendo apenas 13 vezes mais potente sobre formas epimastigotas de *T. cruzi*, do que sobre células LLC-MK2.

A sulfona **53a** será usada como plataforma, para um estudo da relação estrutura atividade de 2-sulfonilquinoxalinas em *L. amazonensis* e *T. cruzi*, na busca por inibidores seletivos para estes parasitas.

As quinoxalinas 2,3-dissubstituídas foram testadas contra proliferação de células MDA-MB231 e não mostraram qualquer inibição na concentração de 1 μ M. Entretanto, as quinoxalinas **58a-c** mostraram uma pequena inibição da proliferação de células MCF-7. A conjugação destes resultados constitui um indício da atuação desta classe sobre o receptor de estrógeno.

A estrogénicidade das 2,3-diarilquinoxalinas foi confirmada em um teste com uma levedura recombinante que expressa o receptor de estrógeno. Neste teste os

compostos 57a, 58a e 58c apresentaram respectivamente, 17,6; 38,2 e 37,7 nM de EEq (equivalentes de estradiol). Novos estudos deverão ser realizados para determinar a seletividade de 2,3-diarilquinoxalinas entre os receptores α e β e posteriormente avaliá-los como possíveis moduladores seletivos de receptores de estrógeno.

Desenvolveu-se um novo método para a síntese de compostos *N*-heterocíclicos usando ditioacetais sob irradiação de micro-ondas. Este método permitiu a obtenção de compostos benzoxazóis, oxazolinas, hexaidropirimidinas e oxazinanos substituídos na posição 2.

Tentou-se sintetizar análogos 4-aminoquinolínicos a partir de oxotioacetais, entretanto não se obteve resultados satisfatórios.

6. PROCEDIMENTOS EXPERIMENTAIS

6.1 Generalidades

Os espectros no infravermelho foram registrados em espectrofotômetro Bomem modelo M102 com transformada de Fourier e calibração interna. As amostras foram maceradas em KBr e prensadas de forma a gerar as pastilhas utilizadas na obtenção dos espectros de absorção.

Os espectros de massas foram registrados em um cromatógrafo em fase gasosa acoplado a um espectrômetro de massas modelo EM QP5000 da Shimadzu.

Os espectros de RMN ^1H a 200 MHz e 400 MHz foram registrados em um espectrômetro Bruker AC-200 e Bruker Avance DRX 400 respectivamente.

As colunas cromatográficas *flash* foram feitas utilizando sílica gel 60, 230-400 mesh ASTM Merck.

As análises cromatográficas em camada delgada foram efetuadas empregando-se as placas comerciais Riedel-de Haën (60 F 254) da Aldrich, as quais foram reveladas em luz ultravioleta (254 nm) e solução de vanilina em ácido sulfúrico e etanol (vanilina 6% m/v, 4% de ácido sulfúrico e 10% de água, v/v em etanol).

Os pontos de fusão foram medidos em um aparelho Microquímica modelo MQAPF-301.

As reações empregando o forno micro-ondas foram realizadas no aparelho Discovery[®] - CEM.

O ultrassom utilizado para fazer reações foi um banho comum geralmente utilizado na limpeza de vidrarias da marca Branson modelo 1510.

6.2 Preparação do 1,1-dimetilsulfanil-2-nitroeteno 47

A um balão contendo etanol (25 mL), sob agitação magnética à temperatura ambiente, adicionou-se nitrometano (0,163 mol, 9,95 g) e dissulfeto de carbono (0,250 mol, 19,00 g). Após manter a mistura sob agitação por 15 minutos adicionou-se, por gotejamento, uma solução de hidróxido de potássio (0,350 mol, 19,6 g) em etanol (100 mL). A agitação foi continuada por 30 min na mesma temperatura.

O precipitado vermelho formado foi filtrado, lavado com etanol (30 mL) e éter dietílico (20 mL) e solubilizado em metanol aquoso 40% (200 mL), sem purificação prévia. A solução foi resfriada até 0 °C e sulfato de dimetila (0,224 mol, 28,22 g) foi adicionado gota a gota. A mistura reacional foi agitada por 2 horas a temperatura

ambiente. A reação foi finalizada pela adição de água (200 mL), o precipitado formado foi filtrado, lavado com água e seco sob pressão reduzida. Obteve-se o composto **1** como um sólido amarelo (14,59 g) com rendimento de 54%.

PF : 123 – 125 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,07 (s, 1H); 2,54 (s, 3H); 2,53 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 170,65; 125,11; 17,55; 15,09.

IV (ν_{max}, KBr): 3170; 1565; 1405; 1295; 1245 cm⁻¹.

EM (m/z): 165 (M⁺); 148; 104; 88 (pico base); 72; 57.

6.3 Preparação de nitroetenos *N,S*-acetais **48**

A – Metodologia empregando aquecimento convencional

A uma suspensão do composto **47** (1 mmol, 0,165 g) em etanol (5 mL) adicionou-se *m*-anilina (1 mmol) e deixou-se a mistura reacional sob refluxo por 24 horas. Ao término das 24 horas deixou-se a solução resfriar, adicionou-se água gelada (5 mL) esperando que o produto precipitasse. Como a precipitação não ocorreu extraiu-se com clorofórmio (3 x 5 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro, e evaporou-se o solvente.

Após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel utilizando acetato de etila – hexano (2 : 3 v/v) como eluente, obteve-se o produto como um sólido amarelo pálido (14,4 mg) em 6% de rendimento.

B – Metodologia empregando irradiação micro-ondas

Preparou-se uma suspensão do composto **47** (0,182 mmol, 30 mg) em etanol (1 mL), em tubo já equipado com uma barra magnética. Em seguida adicionou-se a anilina correspondente (0,182 mmol) e fechou-se o tubo que foi introduzido no forno micro-ondas. Os parâmetros do forno foram ajustados para 70 watts de potência, 110 °C e agitação contínua. A irradiação foi mantida por 90 minutos. Após a irradiação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, usando a mistura de acetato de etila – hexano (2 : 3 v/v), como eluente.

3-Metoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina 48a

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,39 (s, 3H); 3,83 (s, 3H); 6,70 (s, 1H); 6,90 (t, 1H, $J=2.15$ Hz); 6,92-6,87 (m, 2H); 7,33 (t, 1H, $J=8,26$ Hz); 11,82 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14,71; 54,01; 111,44; 113,76; 117,89; 130,09; 137,19; 160,25; 163,28.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3159, 3070, 2995, 1602, 1546, 1465, 1417, 1330, 1269, 1222, 1157, 958, 848, 684, 570, 532.

EM (70 eV) m/z (%): 240 (M^+ , 12), 206 (41), 159 (38), 147 (64), 107 (100), 77 (99).

N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina 48b

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,38 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 5H), 11.81 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14.67, 107,62, 125,91, 128,10, 129.37, 136,18, 163,40.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3147, 2999, 1542, 1531, 1461, 1425, 1336, 1265, 1178, 896, 756, 690, 534.

EM (70 eV) m/z (%): 210 (M^+ , 10), 176 (8), 163 (16), 117 (69), 77 (100).

4-Metoxi-N-[1-(meilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina 48c

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2.36 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.68 (s, 1H), 6.93 (d, 2H, $J=8.64$ Hz), 7,20 (d, 2H, $J=8.64$ Hz), 11.64 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14.62, 55.51, 107.43, 114.5, 127.72, 128.84, 159.43, 164.41.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3145, 3001, 2960, 2839, 1606, 1510, 1467, 1427, 1334, 1247, 1182, 1157, 908, 825, 765, 684, 597, 532.

EM (70 eV) m/z (%): 240 (M^+ , 14), 206 (42), 159 (79), 134 (100), 107 (68), 77 (99).

N-[1-(Metilsulfanil)-2-nitroetenil]-1,3-benzodioxol-5-amina 48d

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2.37 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 6.66 (s, 1H), 6.76 – 6.74 (m, 2H), 6.82 (d, 1H, $J = 8.08$ Hz), 11.59 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14.67, 101.95, 107.54, 107.69, 108.35, 120.12, 129.94, 147.66, 148.29, 164.09.

IV (KBr) $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3139, 3024, 2908, 1610, 1566, 1504, 1473, 1336, 1174, 1029, 867, 761.

EM (70 eV) m/z (%): 254 (M^+ , 16), 220 (57), 207 (24), 173 (83), 121 (100), 65 (87).

Anal. Calcd. para $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 47.24; H 3.96; N 11.02; S 12.61; encontrado: C 47.04; H 4.25; N 10.80; S 11.47.

3,4,5-Trimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina 48e

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2.39 (s, 3H), 3.86 (s, 6H), 3.87 (s, 3H), 6.52 (s, 2H), 6.68 (s, 1H), 11.76 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14.77, 56.36, 60.98, 103.66, 107.82, 131.70, 153.65, 163.40, 170.87.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3159, 3066, 3008, 2947, 2842, 1595, 1548, 1415, 1330, 1234, 1126, 1004, 671.

EM (70 eV) m/z (%): 300 (M^+ , 10), 266 (80), 251 (100), 223 (33), 194 (37), 167 (20).

Anal. Calcd. para $C_{12}H_{16}N_2O_5S$: C 47.99; H 5.37; N 9.33; S 10.68; encontrado: C 47.34; H 5.56; N 9.17; S 10.18.

4-[[1-(Metilsulfanil)-2-nitroetenil]amino]-fenol 48f

RMN ^1H (400 MHz, MeOD): δ 2,42 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 6.83 (d, 2H, $J = 9.24$ Hz), 7.14 (d, 2H, $J = 9.24$ Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD): δ 14.91, 108.08, 117.04, 129.27, 129.49, 159.20, 168.01.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3199, 3164, 3055, 2931, 1610, 1552, 1517, 1442, 1425, 1313, 1271, 1230, 1168, 906, 509.

EM (70 eV) m/z (%): 226 (M^+ , 9), 192 (20), 145 (55), 133 (89), 119 (47), 93 (55), 65 (100).

Anal. Calcd. para $C_9H_{10}N_2O_3S$: C 47.78; H 4.45; N 12.38; S 14.17; encontrado: C 47.16; H 4.74; N 12.23; S 13.45.

3,5-Dimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina 48g

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,39 (s, 3H), 3.80 (s, 6H), 6.45 – 6.42 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 11.80 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14.81, 55.58, 100.11, 103.98, 108.08, 137.82, 161.32, 162.99.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3170, 3093, 2995, 2839, 1612, 1542, 1471, 1427, 1319, 1195, 1153, 1060, 972, 848, 690, 597.

EM (70 eV) m/z (%): 270 (M^+ , 12), 236 (52), 221 (100), 177 (66), 137 (93), 122 (70), 107 (45).

4-Bromo-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina 48h

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3): δ 2,39 (s, 3H), 6.69 (s, 1H), 7.19 (d, 2H, $J = 8.77$ Hz), 7.55 (d, 2H, $J = 8.77$ Hz), 11.70 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): δ 14.74, 108.32, 127.58, 131.06, 132.62, 135.30, 159.24.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3151, 3083, 3060, 1585, 1564, 1479, 1411, 1396, 1348, 1265, 1168, 1010, 910, 759, 678.

EM (70 eV) m/z (%): 290 ($M+2$, 5), 288 (M^+ , 6), 256 (16), 254 (16), 209 (44), 207 (44), 157 (68), 155 (69), 75 (100).

Anal. Calcd. para $\text{C}_9\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_2\text{SBr}$: C 37.38; H 3.14; N 9.69; S 11.09; encontrado: C 38.08; H 3.49; N 9.44; S 10.44.

2,5-Dimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroethenil]-benzenamina 48j

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,40 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.82 (dd, 1H, $J = 9.27, 2.98$ Hz), 6.90 (d, 1H, $J = 9.27$ Hz), 7.01 (d, 1H, $J = 2.98$ Hz), 6.71 (s, 1H), 11.79 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14.86, 55.91, 56.33, 108.39, 112.33, 112.41, 113.13, 125.96, 147.24, 153.18, 162.78.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3161, 3074, 2995, 1544, 1508, 1473, 1411, 1321, 1226, 1114, 1045, 802, 709.

EM (70 eV) m/z (%): 270 (M^+ , 19), 236 (69), 207 (56), 189 (55), 179 (100), 107 (55).

4-Fluoro-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina 48k

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 2,40 (s, 3H), 6.70 (s, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 2H), 7.33 – 7.29 (m, 2H), 11.67 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14.67, 107.90, 116.35 e 116.57 (C-F), 128.30 e 128.39 (C-F), 132.14, 160.82 e 163.89 (C-F), 163.29.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3161, 3051, 3016, 1577, 1512, 1477, 1415, 1361, 1274, 1188, 914, 837, 761, 684.

EM (70 eV) m/z (%): 228 (M^+ , 7), 194 (11), 135 (54), 122 (45), 95 (100), 75 (47).

N-[1-(metiltio)-2-nitroetenil]-cicloexanamina 48o

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ 1.47 – 1.32 (m, 5H), 1.67 – 1.60 (m, 1H), 1.83 -1.74 (m, 2H), 2.05 – 1.95 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 10.59 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3): δ 14.34, 24.25, 25.07, 32.78, 53.79, 105.86, 163.29.

IV (KBr) $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3136, 2993, 2927, 2852, 1564, 1461, 1423, 1348, 1315, 1218, 1081, 964, 852.

EM (70 eV) m/z (%): 216 (M^+ , 1), 182 (1), 135 (17), 83 (79), 55 (100).

6.4 Procedimento geral de ciclização de nitroetenos *N,S*-acetal 48a e 48b, em quinoxalinas 49a e 49b.

Preparou-se uma suspensão com o nitroeteno *N,S*-acetal **2** (0,208 mmol) e acetonitrila (1 mL). A mistura foi resfriada a 0 °C e em seguida adicionou-se POCl₃ (0,625 mmol, 95,8 mg), gota a gota, por 15 minutos. A mistura foi aquecida até 80 °C e mantida sob agitação por 4 horas.

A mistura foi resfriada e neutralizada com solução saturada de bicarbonato de sódio (2,5 mL). Em seguida realizou-se uma extração com clorofórmio (3 x 2 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 2 mL) e solução saturada de NaCl (2 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. O solvente foi destilado a pressão reduzida, obtendo-se o produto impuro. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna de sílica gel flash, utilizando hexano : acetato de etila (9 : 1) como eluente.

2-Cloro-6-metoxi-3-metilsulfanilquinoxalina 49a.

Rendimento de 54% (26,96 mg).

PF : 109 – 111 °C.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,83 - 7,80 (m, 1H); 7,28 – 7,26 (m, 2H); 3,96 (s, 3H); 2,67 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 161,08; 157,10; 142,94; 134,68; 129,08; 121,18; 105,95; 99,99; 55,80, 13,76.

IV (ν_{max}, KBr): 3006, 1616, 1494, 1213 cm⁻¹.

EM (*m/z*) : 240 (M⁺ e pico base), 205, 190, 159, 63.

2-Cloro-3-metilsulfanilquinoxalina 49b.

Rendimento de 36% (15,72 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 – 7,93 (m, 2H), 7,73 -7,69 (m, 1H), 7,66 – 7,62 (m, 1H), 2,69 (s, 3H).

IV (ν_{max} , KBr): 2925, 2850, 1527, 1267, 1118, 999, 765 cm^{-1} .

EM (m/z) : 210 (M^+ e pico base), 177, 175, 160, 129, 102, 75, 50.

6.5 Procedimento geral para reação de acoplamento cruzado: Síntese dos compostos 50a-c

A um balão de fundo redondo equipado com uma barra magnética, adicionou-se a quinoxalina **49** (1 mmol), tris-(acetilacetato)ferro(III) (0,10 mmol, 29,70 mg) e THF anidro (5 mL), deixando-se sob agitação a $-30\text{ }^\circ\text{C}$ em atmosfera de nitrogênio. Uma solução de brometo de fenilmagnésio (2,2 mmol) foi adicionada à mistura reacional, e a agitação foi mantida por mais 10 minutos.

Adicionou-se solução saturada de NaCl (5 mL) e extraiu-se a matéria orgânica com diclorometano (3 x 5 mL). A fase orgânica foi lavada com água (10 mL) e solução saturada de NaCl (2 x 10 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. O produto bruto foi obtido pela evaporação do solvente a pressão reduzida. As 3-fenilquinoxalinas foram purificadas em coluna cromatográfica utilizando mistura de hexano – acetato de etila (9:1) como eluente.

3-Fenil-7-metoxi-2-metilsulfanilquinoxalina 50a.

Rendimento de 31% (87,58 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,93 (d, $J= 8,81\text{Hz}$, 1H), 7,76 – 7,74 (m, 2H), 7,51 – 7,48 (m, 3H), 7,30 – 7,24 (m, 2H), 3,98 (s, 3H), 2,63 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 160,86; 155,89; 150,93; 143,13; 137,57; 135,06; 130,19; 129,40; 129,02; 128,39; 120,65; 105,83; 55,75; 13,70.

IV (ν_{max} , KBr): 2952, 2923, 2852, 1616, 1222, 1097, 829, 692 cm^{-1} .

EM (m/z) : 282 (M^+ e pico base), 267, 249, 235, 192, 141, 77, 63.

3-Fenil-2-metilsulfanilquinoxalina 50b.

Rendimento de 36% (90,90 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,06 – 8,05 (m, 1H); 7,99 - 7,97 (m, 1H); 7,79 – 7,76 (m, 2H); 7,70 – 7,66 (m, 1H); 7,64 – 7,59 (m, 1H); 7,52 – 7,51 (m, 3H); 2,64 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 155,94; 153,50; 141,68; 139,32; 137,45; 129,75; 129,70; 129,27; 129,01; 128,46; 128,10; 127,49; 13,77.

IV (ν_{max} , KBr): 2920, 2852, 1328, 1272, 1128, 1089, 759, 690 cm^{-1} .

EM (m/z) : 252 (M^+ e pico base), 237, 219, 205, 134, 102, 77, 51.

3-(4-metoxifenil)-2-metilsulfanilquinoxalina 50c.

Rendimento de 74% (208 mg).

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,94 -7,90 (m, 2H), 7,69 – 7,65 (m, 1H), 7,62 – 7,58 (m, 1H), 7,45 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H), 6,94 (d, $J = 8,73$ Hz, 2H), 3,82 (s, 3H), 2,65 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 158,63; 155,88; 145,15; 141,26; 138,92; 133,39; 130,08; 128,62; 128,12; 127,62; 127,38; 114,09; 55,26; 13,78.

6.6 Procedimento geral para reação de acoplamento cruzado usando catalisador de Níquel: síntese dos compostos 51 a-c.

A um balão de duas vias, equipado com uma barra magnética, adicionou-se dicloro-bis-(trifenilfosfina)níquel(II) (0,027 mmol, 18 mg) e benzeno anidro (3 mL), de forma a obter uma suspensão que foi mantida em atmosfera de argônio, sob agitação e em refluxo. Adicionou-se à suspensão, brometo de benzil / aril magnésio (0,018 mmol) e manteve-se em refluxo por 15 min para promover a redução do catalisador. Em seguida adicionou-se novamente brometo de benzil / aril (0,16

mmol) e uma solução de 3-fenil-7-metoxi-2-metilsulfanilquinoxalina **4a** (0,089 mmol, 25 mg) em benzeno anidro (2 mL), mantendo-se a mistura reacional sob refluxo por mais 12 horas.

A reação foi finalizada pela adição de solução saturada de cloreto de amônio (5 mL), em seguida extraiu-se com diclorometano (3 x 50 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. O produto da reação foi purificado por coluna cromatográfica utilizando mistura de hexano e acetato de etila (19:1) como eluente.

2,3-difenil-7-metoxiquinoxalina 51a.

Rendimento de 69%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,05 (d, *J*= 9,16 Hz, 1H); 7,53 – 7,47 (m, 5H); 7,42 (dd, *J*= 9,16 ; 2,85 Hz, 1H); 7,35-7,29 (m, 6H); 3,99 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 160,91; 152,17; 150,95; 139,24; 137,41; 130,16; 129,80; 128,65; 128,44; 128,21; 123,32; 106,52; 55,84.

EM (*m/z*) : 312 (M⁺ e pico base); 297; 269; 209; 156; 134; 106; 63.

3-fenil-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)quinoxalina 51b.

Rendimento de 31%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 8,03 (d, *J*= 9,28 Hz, 1H); 7,52 – 7,33 (m, 9H); 6,86 – 6,84 (m, 1H); 3,98 (s, 3H); 3,82 (s, 3H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ : 160,87; 160,15; 152,96; 150,92; 142,85; 139,59; 137,16; 131,62; 131,32; 130,14; 129,73; 128,40; 128,30; 122,95; 113,73; 106,46; 55,83; 55,31.

2-benzil-3-fenil-7-metoxiquinoxalina 51c

Rendimento de 24%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (d, $J= 9,03$ Hz, 1H); 7,45 – 7,42 (m, 6H); 7,39 (dd, $J= 9,03$; 2,88 Hz, 1H); 7,20 – 7,14 (m, 3H); 4,38 (s, 2H); 3,99 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 160,77; 154,19; 152,86; 143,00; 139,07; 138,47; 137,04; 130,15; 128,99; 128,84; 128,61; 128,38; 128,29; 126,27; 122,34; 106,27; 55,82; 42,16.

6.7 Síntese de 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]piperidina 52a

A um balão equipado com barra magnética, adicionou-se 4-bromofenol (5,78 mmol, 1 g), cloridrato de 2-cloroetilpiperidina (6,36 mmol, 1,171 g), carbonato de céσιο (12,72 mmol, 4,14 g), iodeto de potássio (0,012 mmol, 1,92 mg) e dimetilformamida (40 mL). Esta mistura foi mantida sob agitação por 14 horas a temperatura ambiente. Completada a reação a dimetilformamida foi evaporada a pressão reduzida, então se adicionou água (50 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 50 mL). Em seguida secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente. O produto 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]piperidina **6a** foi obtido com rendimento quantitativo sem necessidade de purificação.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,35 (d, $J= 8,86$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J= 8,86$ Hz, 2H), 4,06 (t, $J= 6,13$ Hz, 2H), 2,75 (t, $J= 6,13$ Hz, 2H), 2,50 – 2,48 (m, 4H), 1,60 (quint, $J= 5,52$ Hz, 4H) 1,44 (quint, $J= 5,52$ Hz, 2H).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ : 157,96; 132,17; 116,43; 112,84; 66,29; 57,80; 55,03; 25,91; 24,15.

EM (m/z): 157, 155, 145, 143, 98 (pico base), 70, 55.

6.8 Síntese de 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]morfolina 52b

A um balão equipado com barra magnética, condensador de refluxo e banho de óleo, adicionou-se 4-bromofenol (0,29 mmol, 50 mg), cloridrato de 2-cloroetilmorfolina (0,32 mmol, 59,20 mg), carbonato de cério (0,64 mmol, 207 mg), iodeto de potássio (0,58 μ mol, 0,10 mg) e dimetilformamida (2 mL). Esta mistura foi mantida sob agitação por 20 horas a temperatura de 70 °C. Completada a reação evaporou-se a dimetilformamida a pressão reduzida, adicionou-se água (3 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 3 mL). Em seguida secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente a pressão reduzida. O produto 1-[2-(4-bromofenoxi)etil]morfolina **6b** foi obtido em 90% de rendimento sem necessidade de purificação.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,36 (d, $J= 9,00$ Hz, 2H), 6,78 (d, $J= 9,00$ Hz, 2H), 4,05 (t, $J= 5,72$ Hz, 2H), 3,72 (t, $J= 4,58$ Hz, 4H), 2,78 (t, $J= 5,72$ Hz, 2H), 2,56 (t, $J= 4,58$ Hz, 4H).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ : 157,79; 132,18; 116,38; 112,99; 66,83; 66,07; 57,47; 54,03.

EM (m/z): 287 (M+2), 285 (pico do íon molecular), 157, 155, 100 (pico base), 70, 56.

6.9 Procedimento geral para a oxidação das metilsulfanilquinoxalinas 49 para metilsulfonilquinoxalinas 53

Preparou-se uma solução de ácido *m*-cloroperbenzóico (0,25 mmol, 75,6 mg) em diclorometano (1 mL) e deixou-se sob agitação a temperatura de 0 °C. Em seguida adicionou-se lentamente, uma solução da metilsulfanilquinoxalina **49a** ou **49b** (0,11 mmol) também em diclorometano (1 mL) e manteve-se a solução resultante sob agitação constante. Acompanhou-se a reação por cromatografia em camada fina, e verificou-se o término após 2 horas.

Finalizou-se a reação despejando a solução em água gelada (2 mL). Lavou-se a fase orgânica com solução de bicarbonato de sódio 10% (m/V) (2 mL), água (2

mL) e solução saturada de cloreto de sódio (2 mL). Em seguida secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente. O produto foi purificado por cromatografia em coluna, usando mistura de hexano e acetato de etila como eluente 3:2.

2-cloro-6-metoxi-3-metilsulfonilquinoxalina 53a

Rendimento de 87%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,98 (d, $J= 9,26$ Hz, 1H), 7,59 (dd, $J= 9,26$; 2,85 Hz, 1H), 7,40 (d, $J= 2,85$ Hz, 1H), 4,01 (s, 3H), 3,53 (s, 3H).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ : 162,19; 150,00; 140,33; 139,07; 138,67; 129,23; 127,39; 106,68; 56,17; 40,27.

EM (m/z): 272(M^+), 210, 193, 158 (pico base), 117, 77.

2-cloro-3-metilsulfonilquinoxalina 53b

Rendimento de 78%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,19 – 8,13 (m, 2H), 8,01 – 7,91 (m, 2H), 3,57 (s, 3H).

RMN ^{13}C (400 MHz, CDCl_3) δ : 150,16; 142,75; 141,40; 138,25; 133,86; 131,87; 129,61; 128,51; 40,16.

6.9 Preparação das 1,2-diariletanonas 56

A uma suspensão de AlCl_3 (1,5 mmol) e o composto aromático (1 mmol), mantida a 0 °C, adicionou-se gota a gota cloreto de fenilacetila (1 mmol). A mistura foi agitada por 45 minutos a temperatura ambiente. A reação foi finalizada pela adição de uma solução 1M de HCl gelada (3 mL) e extraída com diclorometano (3 x 1 mL), o extrato orgânico foi lavado com solução de bicarbonato de sódio (3 mL) e

água (3 mL) e seco com sulfato de sódio anidro. Evaporou-se o solvente à pressão reduzida e recristalizou-se em metanol.

1,2-difeniletanona 56a

Rendimento de 99%

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 8,03 – 7,99 (m, 2H); 7,59 - 7,41 (m, 3H); 7,32 – 7,25 (m, 5H); 4,28 (s, 2H).

EM (m/z) : 196 (M^+ , 2%), 105 (pico base), 77, 51.

1-(4-metilfenil)-2-feniletanona 56b

Rendimento de 87%

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 (d, $J= 8,25$ Hz, 1H); 7,35 - 7,21 (m, 7H); 4,24 (s, 2H); 2,38 (s, 3H).

EM (m/z) : 210 (M^+ , 1%), 119 (pico base), 91, 65.

1-(4-metoxifenil)-2-feniletanona 56c

Rendimento de 65%

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,98 (d, $J= 9,02$ Hz, 2H); 7,30 – 7,21 (m, 5H); 6,90 (d, $J= 9,02$ Hz, 2H); 4,20 (s, 2H); 3,81 (s, 3H).

EM (m/z) : 226 (M^+ , 1%), 135 (pico base), 107, 77.

1-(4-metoxifenil)-2-(4'-metoxifenil)etanona 56d

Rendimento de 99%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 (d, $J= 8,85$ Hz, 2H); 7,18 (d, $J= 8,85$ Hz, 2H); 6,92 (d, $J= 9,04$ Hz, 2H); 6,85 (d, $J= 9,04$ Hz, 2H); 4,16 (s, 2H); 3,85 (s, 3H); 3,77 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 196,59; 163,49; 158,85; 130,94; 126,96; 125,76; 114,12; 113,78; 55,47; 55,25; 44,40.

EM (m/z) : 256 (M^+ , 1%), 135 (pico base), 121, 77.

6.10 Preparação das diaril- α -dicetonas 55

A uma solução do composto **56** (1 mmol) em dimetilsulfóxido (1,5 mL), adicionou-se dióxido de selênio (1,5 mmol) e irradiou-se em um forno de micro-ondas por 1 min a 300 watts de potência. A mistura foi filtrada para retirar o selênio(0), e evaporou-se o dimetilsulfóxido à pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando diclorometano como solvente.

1,2-difeniletanodiona 55a

Rendimento de 92%.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 8,00 – 7,95 (m, 4H); 7,70 – 7,62 (m, 2H); 7,55 – 7,47 (m, 4H).

EM (m/z) : 210 (M^+ , 2%), 105 (pico base), 77, 51.

1-(4-metilfenil)-2-feniletanodiona 55b

Rendimento 98%.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,98 – 7,95 (m, 2H); 7,87 (d, $J= 8,20$ Hz, 2H); 7,69 – 7,60 (m, 1H); 7,54 – 7,46 (m, 2H); 7,31 (d, $J= 8,20$ Hz, 2H); 2,43 (s, 3H).

EM (m/z) : 224 (M^+ , 2%), 119 (pico base), 105, 91.

1-(4-metoxifenil)-2-feniletanodiona 55c

Rendimento de 98%.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,99 – 7,92 (m, 4H); 7,69 - 7,60 (m, 1H); 7,54 – 7,46 (m, 2H); 6,97 (d, $J= 9,00$ Hz, 2H); 3,69 (s, 3H).

EM (m/z) : 240 (M^+ , 1%), 135 (pico base), 107, 77.

1,2-di-(4-metoxifenil)etanodiona 55d

Rendimento de 98%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 7,94 (d, $J= 9,02$ Hz, 4H); 6,97 (d, $J= 9,02$ Hz, 4H); 3,88 (s, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 193,46; 164,83; 132,34; 126,28; 114,26; 55,60.

EM (m/z) : 270 (M^+ , 1%), 135 (pico base), 107, 77.

6.11 Preparação 2,3-diarilquinoxalinas 57

Adicionou-se 1,2-fenildiamina **54** (1 mmol) à uma solução formada por uma 1,2-dicetona **55** (1 mmol) e uma mistura de etanol/ácido acético (4 mL / 0,4mL). A solução resultante foi irradiada com ultrassom por 1 hora. Evaporou-se o solvente e purificou-se o produto por cromatografia em coluna usando diclorometano como solvente.

2,3-difenilquinoxalina 57a

Rendimento de 82%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,19 – 8,17 (m, 2H); 7,78 - 7,75 (m, 2H); 7,53 – 7,51 (m, 4H) 7,36 – 7,31 (m, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 153,43; 141,20; 139,06; 129,91; 129,80; 129,17; 128,75; 128,23.

EM (m/z) : 282 (M^+ e pico base), 281, 179, 76.

2-(metilfenil)-3-fenilquinoxalina 57b

Rendimento de 86%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,18 – 8,15 (m, 2H); 7,76 - 7,74 (m, 2H); 7,55 – 7,52 (m, 2H) 7,42 (d, $J= 8,21$ Hz, 2H); 7,38 – 7,34 (m, 3H); 7,13 (d, $J= 8,21$ Hz, 2H); 2,36 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 153,46; 141,29; 141,09; 139,31; 138,82; 136,18; 129,82; 129,79; 129,71; 129,16; 128,95; 128,71; 128,24; 21,28.

EM (m/z) : 296 (M^+ e pico base), 295, 147, 76.

6-cloro-2-(metilfenil)-3-fenilquinoxalina e 7-cloro-2-(metilfenil)-3-fenilquinoxalina 57c

Rendimento de 87%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,15 (d, $J= 2,32$ Hz, 1H); 8,09 (d, $J= 8,98$ Hz, 1H); 7,71 – 7,67 (m, 1H); 7,54 – 7,49 (m, 2H); 7,42 – 7,32 (m, 5H); 7,14 (d, $J= 8,26$ Hz, 2H); 2,36 (s, 3H).

IV (ν_{max} , KBr): 3043, 2918, 1597, 1466, 1340, 1066 cm^{-1} .

EM (m/z) : 331($\text{M}+1^+$), 330 (M^+ e pico base), 315, 165, 75.

Anal. Elem. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{Cl}$: C 76,24%, H 4,57%, N 8,47%; Encontrado : C 76,49%, H 4,61%, N 8,47%.

2-(4-metoxifenil)-3-fenilquinoxalina 57d

Rendimento de 98%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,16 – 8,14 (m, 2H); 7,76 - 7,72 (m, 2H); 7,55 – 7,53 (m, 2H); 7,48 (d, $J= 8,96$ Hz, 2H); 7,38 – 7,34 (m, 2H); 6,85 (d, $J= 8,96$ Hz, 2H); 3,81 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 160,20; 153,39; 153,00; 141,29; 140,97; 139,42; 131,33; 129,80; 129,71; 129,55; 129,13; 129,04; 128,69; 128,29; 113,70; 55,26.

EM (m/z) : 312 (M^+ e pico base), 311, 297, 179.

6-cloro-2-(metoxifenil)-3-fenilquinoxalina e 7-cloro-2-(metoxifenil)-3-fenilquinoxalina 57e

Rendimento de 98%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,16 - 8,13 (m, 1H); 8,07 (d, $J= 8,90$ Hz, 2H); 7,69 - 7,66 (m, 1H); 7,54 – 7,51 (m, 2H); 7,48 – 7,45 (m, 2H); 7,39 – 7,33 (m, 3H); 6,85 (d, $J= 8,90$ Hz, 2H); 3,82 (s, 3H).

IV (ν_{max} , diclorometano): 3061, 2933, 1608, 1514, 1466, 1342, 1252, 1175 cm^{-1} .

EM (m/z) : 347($\text{M}+1^+$), 346 (M^+ e pico base), 331, 178, 75.

Anal. Elem. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{OCl}$: C 72,73%, H 4,36%, N 8,08%; Encontrado : C 72,75%, H 4,61%, N 7,72%.

6-cloro-2,3-difenilquinoxalina 57f

Rendimento de 95%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,15 (d, $J= 2,22$ Hz, 1H); 8,08 (d, $J= 8,94$ Hz, 1H); 7,67 (dd, $J= 8,94; 2,22$ Hz, 1H); 7,51 – 7,49 (m, 4H); 7,37 – 7,29 (m, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 154,17; 153,51; 141,40; 139,63; 138,66; 138,59; 135,55; 130,84; 130,34; 129,96; 129,77; 129,74; 129,01; 128,93; 128,21; 127,99.
EM (m/z) : 317($\text{M}+1^+$), 316 (M^+ e pico base), 315, 178, 75.

6,7-dicloro-2,3-difenilquinoxalina 57g

Rendimento de 87%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,28 (s, 2H); 7,51 – 7,49 (m, 4H); 7,41 – 7,32 (m, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 154,50; 139,95; 138,39; 134,43; 129,80; 129,29; 128,37.

EM (m/z) : 352($\text{M}+2^+$), 351 ($\text{M}+1^+$), 350 (pico do íon molecular e pico base), 315, 247, 212, 177, 109.

6,7-dicloro-2-(4-metilfenil)-3-fenilquinoxalina 57h

Rendimento de 96%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,23 (s, 2H); 7,52 – 7,48 (m, 2H); 7,41 - 7,32 (m, 5H); 7,14 – 7,10 (m, 2H); 2,35 (s, 3H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 154,49; 140,02; 139,82; 139,48; 138,65; 135,53; 134,28; 134,15; 130,06; 129,93; 129,81; 129,24; 129,09; 128,37; 21,40.

IV (ν_{max} , diclorometano): 3055, 2920, 1609, 1450, 1439, 1337, 1107, 879 cm^{-1} .

EM (m/z) : 366($\text{M}+2^+$), 365 ($\text{M}+1^+$), 364 (pico do íon molecular e pico base), 349, 177, 109.

Anal. Elem. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{Cl}_2$: C 69,06%, H 3,86%, N 7,67%; Encontrado : C 69,28%, H 3,97%, N 7,16%.

2,3-di-(4-metoxifenil)-quinoxalina 57i

Rendimento de 94%

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,12 (dd, $J = 6,29$; 3,51 Hz, 2H); 7,72 (dd, $J = 6,29$; 3,51 Hz, 2H); 7,49 (d, $J = 8,89$ Hz, 4H); 6,87 (d, $J = 8,89$ Hz, 4H); 3,83 (s, 6H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 160,15; 153,01; 141,04; 131,67; 131,22; 129,51; 128,96, 113,75; 55,29.

EM (m/z) : 342 (pico do íon molecular e pico base), 311, 209, 166, 133, 103.

6.12 Preparação das 2,3-diarilquinoxalinas 58a e 58b

Em uma solução de **57d** (0,468g, 1,5 mmol) em diclorometano (20 mL) sob atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução 1M de BBr_3 em diclorometano (6 mmol, 6 mL), a 0 °C por 10 minutos. Elevou-se a temperatura até a ambiente e deixou-se sob agitação por 20 horas. Finalizou-se a reação pela adição de uma solução saturada de bicarbonato de sódio (100 mL), extraiu-se com diclorometano (3 x 50 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente.

Preparou-se uma suspensão contendo o produto bruto da reação anterior (1,75 g), DMF (15 mL), o cloreto de alquila apropriado (1,65 mmol), carbonato de céσιο (3,3 mmol) e iodeto de potássio (0,075 mmol) e deixou-se sob agitação por 20 horas a 70 °C. Evaporou-se o solvente a pressão reduzida, adicionou-se água (25 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 50 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi purificado por cromatografia em coluna usando diclorometano/metanol (8:2) como eluente.

2-[4-(2-piperidina)etoxifenil]-3-fenilquinoxalina 58a

Rendimento de 82%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,16 – 8,13 (m, 2H); 7,76 – 7,72 (m, 2H); 7,55 – 7,52 (m, 2H); 7,46 (d, $J = 8,90$ Hz, 2H); 7,37 – 7,34 (m, 3H); 6,85 (d, $J = 8,90$ Hz, 2H); 4,13

(t, $J = 6,05$ Hz, 2H); 2,78 (t, $J = 6,05$ Hz, 2H); 2,55 – 2,49 (m, 4H); 1,62 (quint, $J = 6,05$ Hz, 4H); 1,49 -1,41 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 159,46; 153,43; 153,04; 141,31; 141,00; 139,42; 131,46; 131,35; 129,85; 129,75; 129,59; 129,16; 129,06; 128,74; 128,33; 114,41; 65,99; 57,83; 55,08; 25,85; 24,13.

IV (ν_{max} , diclorometano): 3057, 2932, 1605, 1512, 1466, 1344, 1250 cm^{-1} .

EM (m/z): 409 (M^+), 98 (pico base), 96, 70.

Anal. Elem. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}$: C 79,19%, H 6,65%, N 10,26%; Encontrado: C 78,96%, H 6,91%, N 10,00%.

2-[4-(2-morfolina)etoxifenil]-3-fenilquinoxalina 58b

Rendimento de 60%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 8,17 – 8,13 (m, 2H); 7,76 – 7,69 (m, 2H); 7,55 – 7,52 (m, 2H); 7,46 (d, $J = 8,75$ Hz, 2H); 7,39 – 7,32 (m, 3H); 6,85 (d, $J = 8,75$ Hz, 2H); 4,11 (t, $J = 5,65$ Hz, 2H); 3,73 (t, $J = 4,76$ Hz, 4H); 2,79 (t, 5,65 Hz, 2H); 2,57 (t, $J = 4,76$ Hz, 4H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 159,21; 153,24; 152,80; 141,15; 140,85; 139,27; 131,45; 131,24; 129,74; 129,62; 129,50; 129,01; 128,90; 128,60; 128,18; 114,24; 67,77; 65,72; 57,44; 53,98.

IV (ν_{max} , diclorometano): 3059, 2922, 1637, 1607, 1250, 1117 cm^{-1} .

EM (m/z): 411 (M^+), 100 (pico base), 70, 56.

Anal. Elem. Calc. para $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_2$: C 75,89%, H 6,12%, N 10,21%; Encontrado: C 75,22%, H 5,91%, N 10,08%.

6.13 Preparação da 2-[4-(2-piperidina)etoxifenil]-3-(4-hidroxifenil)quinoxalina 58c

A uma solução de **57i** (0,513g, 1,5 mmol) em diclorometano (20 mL) em atmosfera de argônio, adicionou-se uma solução 1M de BBr₃ em diclorometano (12 mmol, 12 mL), a 0 °C por 10 minutos. Elevou-se a temperatura até a ambiente e deixou-se sob agitação por 20 horas. Finalizou-se a reação pela adição de uma solução saturada de bicarbonato de sódio (150 mL), extraiu-se com diclorometano (3 x 50 mL), secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente.

Preparou-se uma suspensão contendo o produto bruto da reação anterior (1,95 g), acetona (15 mL), 2-cloroetilpiperidina (1,65 mmol), carbonato de céσιο (3,3 mmol) e iodeto de potássio (0,075 mmol), e deixou-se sob agitação por 20 horas a 70 °C. Evaporou-se o solvente sob pressão reduzida, adicionou-se água (50 mL) e extraiu-se com diclorometano (3 x 75 mL). Secou-se com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna usando diclorometano/metanol (8:2) como eluente e o produto obtido com 60% de rendimento.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ: 8,10 – 8,07 (m, 2H); 7,70 – 7,68 (m, 2H); 7,51 – 7,43 (m, 2H); 7,32 (d, J= 8,54 Hz, 2H); 6,89 – 6,79 (m, 4H); 4,46 – 4,44 (m, 2H); 3,35 – 3,32 (m, 2H); 3,20 – 3,10 (m, 4H); 2,05 – 1,95 (m, 2H); 1,70 – 1,62 (m, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 157,94; 157,46; 153,24; 152,76; 140,94; 139,27; 131,46; 131,36; 129,80; 129,65; 128,91; 128,80; 115,66; 114,34; 63,00; 56,49; 54,23; 23,16; 22,09.

EM (*m/z*): 426,3 (eletrospray / ion trap).

6.14 Síntese do α-[bis-(etilsulfanil)metileno]-β-oxo-fenilpropanoato de etila **65**

Em uma solução de carbonato de potássio (3,46 g, 25 mmol) em H₂O (15 mL) sob agitação, adicionou-se dissulfeto de carbono (1,14 g, 15 mmol) e brometo de tetrabutilamônio (322 mg, 1 mmol) deixando sob agitação a temperatura ambiente

por 2h. Em seguida adicionou-se brometo de etila (2,18 g, 20 mmol) e manteve-se a agitação por mais 8h. Realizou-se extrações com acetato de etila (3x 20 mL), secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro e evaporou-se o solvente sob pressão reduzida. O produto foi obtido com rendimento quantitativo (3,24 g).

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 – 7,89 (m, 2H); 7,58 - 7,54 (m, 1H); 7,47 – 7,44 (m, 2H); 4,15 (q, J = 7,21 Hz, 2H); 3,02 (q, J = 7,55 Hz, 2H); 2,76 (q, J = 7,45 Hz, 2H); 1,35 (t, J = 7,21 Hz, 3H); 1,11 (t, J = 7,55 Hz, 3H); 1,09 (t, J = 7,45 Hz, 3H).

EM (m/z) : 324 (M^+ , 2%), 295, 105 (pico base), 77.

6.15 Síntese da 3,3-bis(etilsulfanil)-1-fenilprop-2-en-1-ona 66

A uma solução do composto **65** (3,24 g, 10 mmol) em etanol (5 mL) sob agitação, adicionou-se uma solução de hidróxido de sódio 1 mol/L (20 mL) e deixou-se sob refluxo por 12 horas.

Para finalizar a reação, resfriou-se a solução e adicionou-se solução de ácido clorídrico 1 mol/L (20 mL), deixando-se sob agitação por mais 30 minutos. Evaporou-se o etanol sob pressão reduzida e extraiu-se com acetato de etila (3x 20 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio e evaporou-se o acetato também a pressão reduzida, obtendo-se o produto bruto, que foi purificado por cromatografia em coluna. O composto **66** (2,20 g) foi obtido com rendimento de 87%.

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 7,91 – 7,89 (m, 2H); 7,47 - 7,39 (m, 3H); 6,81 (s, 1H); 3,06 (q, J = 7,42 Hz, 2H); 3,03 (q, J = 7,41 Hz, 2H); 1,41 (t, J = 7,42 Hz, 3H); 1,35 (t, J = 7,41 Hz, 3H).

EM (m/z) : 252 (M^+ , 10%), 223, 105 (pico base), 77.

6.16 Procedimento geral para a síntese de benzoxazóis, oxazolinas, hexaidropirimidinas e oxazinanos

Preparou-se uma suspensão do composto **47** (1 mmol, 165 mg) em etanol (5 mL), em tubo já equipado com uma barra magnética. Em seguida adicionou-se o 2-aminoalcool (1 mmol) e fechou-se o tubo que foi introduzido no forno de micro-ondas. Os parâmetros do forno foram ajustados para 70 watts de potência, 110 °C e agitação contínua. A irradiação foi mantida por 10-20 minutos. Após a irradiação, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o produto purificado por cromatografia em coluna de sílica gel *flash*, usando a mistura de acetato de etila – metanol 9:1 como eluente.

2-Nitrometilbenzoxazol **69**

Rendimento 93%.

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,85 – 7,82 (m, 1H); 7,64 - 7,61 (m, 1H); 7,50 – 7,42 (m, 2H); 5,83 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ: 153,93; 140,62; 126,82; 125,98; 121,06; 111,21; 71,63.

EM (*m/z*) : 178 (M⁺), 132 (pico base), 104, 77.

Indano-2-nitrometiloxazolina **70**

Rendimento 85%

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ : 7,66 (d, *J* = 7,26 Hz, 1H), 7,36 – 7,29 (m, 3H), 6,51 (s, 1H), 5,74 (s, 1H), 5,65 (m, 1H), 5,54 (d, *J* = 7,28 Hz, 1H), 3,44 (dd, *J* = 18,38; 6,18 Hz, 1H), 3,25 (d, *J* = 18,38 Hz, 1H).

EM (*m/z*) : 218 (M⁺), 172, 144, 131, 115 (pico base), 103, 77.

Hexaidro-2-(nitrometilene)pirimidina **71**

Rendimento 98%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,48 (s, 1H), 3,41 (t, $J = 5,83$ Hz, 4H), 1,97 (quint, $J = 5,83$ Hz, 2H).

EM (m/z) : 143 (M^+ e pico base), 116, 91, 64.

(E)-2-(nitrometilene)-1,3-oxazinano 72

Rendimento 50 %.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,51 (s, 1H), 4,40 (t, $J = 5,51$ Hz, 2H), 3,59 (t, $J = 6,10$ Hz, 2H), 2,22 – 2,16 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 163,67; 101,07; 66,40; 37,50; 20,51.

5-((E)-(1-metilsulfanil)-2-nitrometilene))pentan-1-ol 2p

Rendimento de 93%.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ : 6,55 (s, 1H), 3,59 (t, $J = 5,51$ Hz, 2H), 3,42 - 3,37 (m, 2H), 2,41 (s, 3H), 1,69 (quint, $J = 7,39$ Hz, 2H), 1,59 – 1,52 (m, 2H), 1,46 -1,41 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ : 165,30; 105,96; 62,09; 44,61; 31,95; 28,82; 22,98; 14,27.

6.17 Procedimento para cultura de *Leishmania amazonensis* e *Trypanossoma cruzi* e avaliação da atividade anti-proliferativa dos compostos testados.

As formas epimastigota do parasita *T. cruzi* foram mantidas a 28°C e transferidas semanalmente por infusão em meio de triptose – LIT suplementado com 10% de soro fetal bovino inativado (FBS) (Gibco Invitrogen Corporation, New York, USA) para células de fígado humano. Os parasitas de *Leishmania amazonensis* MHOM/BR/75/Josefa usadas neste estudo, foram isoladas de um paciente com

leishmaníose cutânea por Cuba *et al.* (Universidade de Brasília - UNB). As formas promastigotas foram cultivadas a 25 °C em meio “Warren”, enriquecido com haemin e ácido fólico (pH 7,2), suplementado com 10% de soro fetal bovino inativado (FBS) (Gibco Invitrogen Corporation, New York, USA), e também transferidas semanalmente por infusão à células cardíacas.

Os efeitos dos compostos sintetizados foram avaliados em formas epimastigotas de *T. cruzi* e formas promastigotas de *L. amazonensis*. O inóculo consistiu-se do protozoário em fase de crescimento logarítmico (106 células /mL), introduzido em placas de 24 poços, contendo os compostos dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) e meio LIT ou Warren em concentrações variando de 2 à 300 µmol L⁻¹. A concentração final de DMSO não excedeu 1%. A proliferação celular foi determinada contando os parasitas com uma hemocitometro Neubauer, após incubação por 98h à 28 °C para *T. cruzi* e 72h à 25 °C para *L. amazonensis*.

6.18 Procedimento para cultura de células MDA-MB231 e avaliação da atividade anti-migratória de 2,3-diarilquinoxalinas.

A linhagem celular MDA-MB-231 de carcinoma de mama humano foi cultivada em meio DMEN (modified Dulbecco's Minimum Medium – Cultilab). As células são congeladas em soro fetal bovino (SFB, estéril, Cultilab) contendo 5% de DMSO e estocadas em nitrogênio líquido.

Todas as operações envolvidas no manuseio das células são efetuadas em condições de assepsia, com material estéril e em câmara de fluxo laminar, esterilizada previamente através da limpeza de toda a superfície da área de trabalho com álcool 70% e exposição à luz UV por no mínimo 1h.

Os meios de cultura são aliqotados em frascos de 110 mL, e para o cultivo são suplementados com 10% de SFB.

As células são descongeladas em banho termostatizado a 37 °C para o estabelecimento de cultura. Após o descongelamento, o material é transferido para um tubo falcon (BD Falcon™) de 15 mL e centrifugado a 5000 rpm, o que permite a formação do pellet celular. A solução sobrenadante é descartada, e a amostra é ressuspensa em 1 mL de meio de cultura, resultando em uma suspensão que será depositada em garrafa de cultura de 75 cm² contendo 10 mL de meio enriquecido com SFB. Para o crescimento celular a garrafa de cultura deve ser mantida em estufa a 37 °C com atmosfera de 5% de CO₂.

O crescimento celular ocorre na forma de monocamada, com as células aderidas à superfície inferior da garrafa de cultura (BD Falcon™ 75 cm²). Para o subcultivo das células, utiliza-se enzima tripsina diluída em tampão fosfato salino (PBS) na proporção 1:3. Essa enzima quebra as ligações peptídicas que mantêm as células aderidas, deixando-as suspensas no meio de cultura. Essa suspensão é centrifugada e o sobrenadante descartado, o pellet é então ressuspensionado em meio e o material é transferido para uma nova garrafa.

A análise qualitativa da capacidade de inibição da migração celular é realizada de acordo com o ensaio *wound healing* ou modelo de cicatrização *in vitro*. As células são cultivadas em placas de 24 poços contendo 1 mL de meio de cultura e 10% SFB. Após a cultura se tornar confluenta, é realizada uma lesão na camada unicelular com o auxílio de uma ponteira pressionada contra o assoalho da placa de cultura, formando assim uma fenda na camada de células. A cultura é lavada três vezes com meio de cultura (sem soro) para a retirada completa de resíduos celulares (debris) da fenda formada.

Os compostos a serem testados são diluídos em 1mL de meio com soro em concentrações variáveis, e essas soluções são depositadas nos poços da placa de cultura, sendo também utilizados um branco e um padrão (todos feitos em duplicata). O sistema é fotografado digitalmente em um microscópio invertido (magnificado 4X). Imagens fotográficas são capturadas no início do experimento (tempo de 0 h) e após a incubação das células a 37 °C em 5% CO₂ por 22 h, podendo ser monitorado até 72 h. Esse tempo é necessário para que as células migrem e permitam uma avaliação do fechamento da fenda realizada. As imagens obtidas do experimento em 0h e 72h são avaliadas medindo-se a área da fenda para a realização do cálculo da porcentagem de inibição, a partir da seguinte equação:

$$\text{Porcentagem de inibição} = 100 - \left[\left(\frac{\text{Área}_{0h} - \text{Área}_{22h}}{\text{Área}_{0h}} \right) \times 100 \right]$$

6.19 Procedimento para cultura de células MCF-7 e avaliação da atividade antiproliferativa de 2,3-diarilquinoxalinas.

A Linhagem celular tumoral de adenocarcinoma mamário MCF-7 foi obtida junto ao Banco de Células do Rio de Janeiro. As células foram cultivadas em meio de cultivo DMEM (*Dulbecco's Modified Eagle Medium*) acrescidos de soro fetal bovino (10%), L-glutamina (2 mM), penicilina (100 U/mL), estreptomicina (100

$\mu\text{g/mL}$) e anfotericina B (250 UG/mL). As células foram mantidas em estufa com 5% de CO_2 a 37 °C. As passagens celulares foram realizadas por descolamento com solução de tripsina (0,05%)-EDTA (0,53 mM) (Invitrogen) a 37 °C durante 1 min. A reação foi parada pela adição de 5 ml/25 cm^2 de meio de cultura e por centrifugação a 1.200 rpm por 5 min. As células foram homogeneizadas em meio de cultura e utilizadas nos experimentos ou semeadas em novas garrafas de cultura.

O efeito dos produtos utilizados neste estudo sobre a proliferação celular foi determinado através do uso do reagente MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiozol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium), que é reduzido pelas mitocôndrias das células, formando o sal de formazan, determinado por testes colorimétricos. Para tal, as diferentes linhagens celulares foram preparadas na concentração de 5×10^4 células/200 μL em meio apropriado adicionado de 10% de FBS (soro fetal bovino) e plaqueadas em placas de 96 poços estéreis (Corning). As células foram mantidas a 37 °C e 5% CO_2 *overnight* em estufa de cultura de células. No dia seguinte, o meio de cultura foi retirado dos poços e diferentes concentrações dos compostos foram adicionadas aos poços. As células foram incubadas por 24, 48 e 72 h nas mesmas condições descritas acima e a medida da proliferação celular foi realizada em comparação aos poços aonde o veículo de composto (DMSO a 2,5%) foi adicionado no lugar do composto testado. Após o tempo de incubação, o meio de cultura de cada poço foi retirado e uma solução contendo MTT (0,5 mg/mL) foi adicionada (100 μL /poço). As placas foram então mantidas durante 4 h a 37 °C e em seguida, os cristais formados foram diluídos em isopropanol. A leitura da absorbância foi realizada em leitor de placa de ELISA em comprimento de onda de 595 nm.

A viabilidade das células tratadas foi expressa como porcentagem relativa com relação às células tratadas com veículo.

Cada experimento foi realizado em triplicata e independentemente repetido em um mínimo de três vezes. Para as análises estatísticas, os dados foram comparados através de análise de variância one-way (ANOVA) seguido pelo teste de comparação múltipla de Dunnett ($P < 0,01$).

6.20 Procedimeto para ensaio com leveduras recombinantes (RYA - Recombinant Yeast Assay)

6.20.1 Linhagem e plasmídeos utilizados

Para a realização do experimento foi utilizada a linhagem BY4741 de *S. cerevisiae* (MATa *ura3Δ0 leu2Δ0 his3Δ1 met15Δ0*), obtida da EUROSCARF, Frankfurt, Alemanha, transformada com os plasmídeos pH5HE0 e pVitBX2 (GARCIA-REYERO *et al*, 2001). O plasmídeo de expressão pH5HE0 contém o receptor de estrógeno humano (GREEN e CHAMBON, 1991) clonado no vetor de expressão constitutivo de levedura, pAAH5 (SCHNEIDER e GUARENTE, 1991). O plasmídeo repórter pVITB2x é derivado do pSFLΔ-178K, que contém o promotor CYC1 que regula o gene da β-galactosidase em *Escherichia coli*. O plasmídeo repórter pVITB2x contém duas cópias do elemento responsivo a estrógeno pseudo – palindrômico do gene da vitelogenina B1 de *X. laevis* (5'-AGTCACTGTGACC-3') (GREEN e CHAMBON, 1991) inserido no sítio único KpnI de pSFLΔ-178K (GARCIA-REYERO *et al*. 2004).

6.20.2 Inóculos de *S. cerevisiae*

A levedura BY4741 foi descongelada do estoque à -70°C, semeada em meio mínimo sólido, suplementado com 0,1 g /L de marcadores prototróficos necessários - his e met), utilizando a técnica de esgotamento por estrias e incubada a 30°C, por 2-3 dias para obtenção de colônias isoladas. A seguir, uma colônia isolada da placa de meio mínimo foi subcultivada em 3 mL de meio rico (YPD – *Yeast Nitrogen Base*) líquido por 16 horas. Então, 10 µL dessa cultura foram inoculados em 30 mL de meio mínimo líquido, o qual foi incubado a 30°C por aproximadamente 14 horas. A cultura final foi ajustada a uma densidade óptica (DO_{600nm}) de 0,1 (NOGUEROL *et al.*, 2006).

6.20.3 Controles

Como controle negativo foi utilizado o solvente da amostra (DMSO à 10%) e como controle positivo foi utilizado 17-β-estradiol a uma concentração final de 10 nM. Além disso, foram incluídos um controle de toxicidade pela adição de 10 nM de 17-β-estradiol em uma amostra com um fator de diluição de 1:30.

6.20.4 Avaliação da atividade estrogênica

O teste de RYA foi realizado essencialmente como descrito em Garcia-Reyero e Piña (2005). A cultura final ajustada a uma densidade óptica (DO) de 0,1, foi dividida em 90 µL na primeira linha e 50 µL em outros poços de uma placa de microtitulação de polipropileno de 96 poços (NUNC, Roskilde, Dinamarca), previamente siliconada. 10 µL dos compostos **57a**, **58a** e **58** a uma concentração inicial de 1 µM, foram adicionados na primeira linha, e posteriormente submetidas à diluição seriada, transferindo-se sequencialmente 25 µL do poço anterior para o próximo, para que no final todos os poços contenham 50 µL e diferentes diluições das amostras, com fatores de diluição de 1:10, 1:30, 1:90, 1:270 e 1:810. Cinco concentrações foram testadas, em triplicata. As placas foram incubadas por 6 horas a 30°C, sob agitação suave.

Após a incubação, 50 µL de tampão de lise (Y-PER, Pierce, Rockford, IL, EUA) foram adicionados a cada poço e novamente incubados a 30°C por 30 minutos.

Posteriormente, 50 µL de solução tampão foram adicionados às células lisadas. A solução tampão foi preparada misturando 100 mL de tampão Z, 1 mL de Triton X-100 (Sigma), 1 mL de SDS 10%, 70 µL de 2-mercaptoetanol (Fluka) e 21 mg de MuGal (Sigma).

Após uma breve centrifugação, as placas foram lidas em um espectrofluorímetro em comprimentos de onda de 355 nm de excitação e 460 nm de emissão. A fluorescência foi gravada por 20 minutos (uma medição por minuto) e os valores da atividade da β-galactosidase foram calculados pelo aumento das unidades de fluorescência em relação ao tempo, através da metodologia de regressão linear, de acordo com CÉSPEDES *et al.*, 2005.

6.20.5 Cálculo de equivalentes de estradiol (EEQ):

A estrogenicidade total de uma determinada amostra pode ser prevista a partir de uma combinação linear das concentrações avaliadas. Para as diluições seriadas dos compostos, foram traçados fatores de diluição versus resposta relativa, na qual o valor da concentração efetiva mediana (EC₅₀) aparente corresponde à diluição (valores reais ou valores previstos), dando 50% da resposta para 10 nM de

estradiol. Os valores EC_{50} aparentes (um mínimo de duas réplicas com pelo menos quatro pontos cada) foram calculados usando métodos padrões de regressão não-linear (CÉSPEDES *et al.*, 2005). Esses valores foram convertidos para EEQ, assumindo que correspondem à EC_{50} de estradiol (CÉSPEDES *et al.*, 2004).

EEQ é definido como a concentração de estradiol necessária para obter a mesma resposta que a amostra no ensaio RYA. Para traduzir os resultados a partir das diluições seriadas para EEQ, assumimos que as curvas dose-resposta hormonais seguem uma função sigmoideal:

$$\frac{R - R_0}{R_{\max} - R_0} = \frac{1}{1 + \frac{K_d}{[L]}}$$

onde R_0 representa as unidades de β -galactosidase obtidas sem ligante (ou substância-teste), R as unidades de β -galactosidase obtidas na concentração do ligante (L) e R_{\max} as unidades de β -galactosidase obtidas na concentração do ligante saturante. K_d representa a constante de dissociação do complexo hormônio-ligante, e seu valor coincide com o EC_{50} , a concentração de ligante que tenha 50% da resposta máxima (CÉSPEDES *et al.*, 2005).

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barkhem, T.; Carlsson, B.; Nilsson, Y.; Enmark, E.; Gustafsson, J.; Nilsson, S. "Differential Response of Estrogen Receptor β and Estrogen Receptor α to Partial Estrogen Agonists/Antagonists." *Mol. Pharmacol.* **54**, 105, 1998.

Blizzard, T. A.; DiNinno, F.; Morgan, J. D.; Chen, H. Y.; Wu, J. Y.; Kim, S.; Chan, W.; Birzin, E. T.; Yang, Y. T.; Pai, L. -Y.; Fitzgerald, P. M. D.; Sharma, N.; Li, Y.; Zhang, Z.; Hayes, E. C.; DaSilva, C. A.; Tang, W.; Rohrer, S. P.; Schaeffer, J. M.; Hammond, M. L. "Estrogen receptor ligands. Part 9: Dihydrobenzoxathiin SERAMs with alkyl substituted pyrrolidine side chains and linkers." *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **15**: 107–113, 2005.

Céspedes R, Lacorte S, Raldúa D, Ginebreda A, Barceló D, Piña B. "Distribution of endocrine disruptors in the Llobregat River basin (Catalonia, NE Spain)" *Chemosphere*, **61**(11), 1710, 2005.

Céspedes R, Petrovic M, Raldúa D, Saura U, Piña B, Lacorte S, Viana P, Barceló D. "Integrated procedure for determination of endocrine-disrupting activity in surface waters and sediments by use of the biological technique recombinant yeast assay and chemical analysis by LC-ESI-MS" *Anal Bioanal Chem.* **378**(3), 697, 2004.

Chen, H. Y.; Dykstra, K. D.; Birzin, E. T.; Frisch, K.; Chan, W.; Yang, Y. T.; Mosley, R. T.; DiNinno, F.; Rohrer, S. P.; Schaeffer, J. M.; Hammond, M. L. "Estrogen receptor ligands. Part 1: The discovery of flavanoids with subtype selectivity." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 1417, 2004.

Chen, L. -H.; Chang, C. -M.; Salunke, D. B.; Sun, C. -M. "Divergent Synthesis of Unsymmetrical Annulated Biheterocyclic Compound Libraries: Benzimidazole Linked Indolo-benzodiazepines/quinoxaline" *ACS Comb. Sci.* **13**, 391, 2011.

Chen, Q.; Bryant, V. C.; Lopez, H.; Kelly, D. L.; Luo, X.; Natarajan, A. "2,3-Substituted quinoxalin-6-amine analogs as antiproliferatives: A structure–activity relationship study" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **21**, 1929, 2011.

Cho, C. S.; Ren, W. X.; Shim, S. C. "Ketones as a new synthon for quinoxaline synthesis" *Tetrahedron Letters* **48**, 4665, 2007.

Colditz, G. A.; "Relationship between Estrogen Levels, Use of Hormone Replacement Therapy, and Breast Cancer." *J. Nat. Cancer Inst.* **90**, 814, 1998.

Contreras, J. M.; Rival, Y.M.; Bourguignon, J.J.; Wermuth, C. G.; Aminopyridazines as Acetylcholinesterase Inhibitors. *J. Med. Chem.* **42** (4), 730, 1999.

DeSimone R. W.; Currie K. S.; Mitchell S. A.; Darrow J. W.; Pippin D. A. "Privileged structures: applications in drug discovery" *Comb. Chem. High. Throughput. Screen.* **7**, 473, 2004.

Dong, F.; Kai, G.; Zhenghao, F.; Xinli, Z.; Zuliang, L. "A practical and efficient synthesis of quinoxaline derivatives catalyzed by task-specific ionic liquid." *Catal. Commun.* **9**, 317, 2008.

Evans B. E.; Rittle K. E.; Bock M. G.; DiPardo R. M.; Freidinger R. M.; Whitter W. L.; Lundell G. F.; Veber D. F.; Anderson P. S.; Chang R. S. L. *et al.* "Methods for drug discovery: development of potent, selective, orally effective cholecystokinin antagonists" *J. Med. Chem.* **31**, 2235, 1988.

Furstner, A.; Leitner, A.; Méndez, M.; Krause, H. "Iron-Catalyzed Cross-Coupling Reactions" *J. Am. Chem. Soc.* **124**, 13856, 2002.

García-Reyero N, Grau E, Castillo M, López de Alda MJ, Barceló D, Piña B. "Monitoring of endocrine disruptors in surface waters by the yeast recombinant assay" *Environ Toxicol Chem.* **20** (6), 1152, 2001.

Garcia-Reyero, N.; Piña, B.; Grimalt, J. O.; Fernández, P.; Fonts, R.; Polvillo, O.; Martrat, B. "Estrogenic activity in sediments from European mountain lakes" *Environmental Science and Technology*, v. **39** (6), 1427, 2005.

García-Reyero N, Requena V, Petrovic M, Fischer B, Hansen PD, Díaz A, Ventura F, Barceló D, Piña B. "Estrogenic potential of halogenated derivatives of nonylphenol ethoxylates and carboxylates" *Environ Toxicol Chem.* **23** (3), 705, 2004.

Guillon, J.; Forfar, I.; Matsuda, M. M.; Desplat, V.; Saliège, M.; Thiolat, D.; Massip, S.; Tabourier, A.; Lèger, J. M.; Dufaure, B.; Haumont, G.; Jarrya, C.; Mossalayib, D. "Synthesis, analytical behaviour and biological evaluation of new 4-substituted pyrrolo[1,2-a]quinoxalines as antileishmanial agents" *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 194, 2007.

Grande, F.; Aiello, F.; Grazia, O.; Brizzi, A.; Garofalo, A.; Neamati, N. "Synthesis and antitumor activities of a series of novel quinoxalinhydrazides" *Bioorg. Med. Chem.* **15**, 288, 2007.

Green, S.; Chambon, P. "The oestrogen receptor: from perception to mechanism. In Nuclear Hormone Receptors" (Parker, M. G., ed.), 15, Academic Press, London, 1991.

Gris, J.; Glisoni, R.; Fabian, L.; Fernández, B.; Moglioni, A. G. "Synthesis of potential chemotherapeutic quinoxalinone derivatives by biocatalysis or microwave-assisted Hinsberg reaction." *Tetrahedron Lett.* **49**, 1053, 2008.

Guo, W. X.; Jin, H. L.; Chen, J. X.; Chen, F.; Dinga, J. C.; Wu, H. Y. "An Efficient Catalyst-Free Protocol for the Synthesis of Quinoxaline Derivatives under Ultrasound Irradiation" *J. Braz. Chem. Soc.*, **20** (9), 1674, 2009.

Heravi, M. M.; Tehrani, M. H.; Bakhtiari, K.; Oskooie, H. A. "Zn[(L)proline]: A powerful catalyst for the very fast synthesis of quinoxaline derivatives at room temperature." *Catal. Commun.*, **8**, 1341, 2007.

Huang, T. -K.; Wang, R.; Shi, L.; Lu, X. -X. "Montmorillonite K-10: An efficient and reusable catalyst for the synthesis of quinoxaline derivatives in water." *Catal. Commun.* **9**, 1143, 2008.

Jordan, C. V. "Antiestrogens and Selective Estrogen Receptor Modulators as Multifunctional Medicines. 1. Receptor Interactions." *J. Med. Chem.* **46** (6), 884, 2003.

Kim, S.; Wu, J. Y.; Birzin, E. T.; Frisch, K.; Chan, W.; Pai, L. -Y.; Yang, Y. T.; Mosley, R. T.; Fitzgerald, P. M. D.; Sharma, N.; Dahllund, J.; Thorsell, A. -G.; DiNinno, F.; Rohrer, S. P.; Schaeffer, J. M.; Hammond, M. L. "Estrogen Receptor Ligands. II. Discovery of Benzoxathiins as Potent, Selective Estrogen Receptor α Modulators." *J. Med. Chem.* **47**, 2171, 2004.

Kuo, S. C.; Lee, H. Z.; Juang, J. P.; Lin, Y. T.; Wu, T. S.; Chang, J. J.; Lednicer, D.; Paull, K. D.; Lin, C. M.; Hamel, E.; Lee, K. H." Synthesis and Cytotoxicity of 1,6,7,8-Substituted 2- (4'-Substituted phenyl)-4-quinolones and Related Compounds: Identification as Antimitotic Agents Interacting with Tubulin" *J. Med. Chem.* **36**, 1146, 1993.

Li, X. Y.; Pan, H. Q.; Jiang, X. K. "N-Perhalofluoroalkylation of Secondary Amines by the Reactions of the Amines and Amides with Perhalofluoroalkanes. Halophilic Attack of Nitrogen Nucleophile on C-Br Bond" *Tetrahedron Letters*, **28** (32), 3699, 1987.

Li, L.; Wang, H. K.; Kuo, S. C.; Wu, T. S.; Lednicer, D.; Lin, C. M.; Hamel, E.; Lee, K. H. "Antitumor Agents. 150. 2',3',4',5',5,6,7-Substituted 2-Phenyl-4-quinolones and Related Compounds: Their Synthesis, Cytotoxicity, and Inhibition of Tubulin Polymerization" *J. Med. Chem.* **37**, 1126, 1994.

Menezes, I. A. R.; Leitão, A.; Montanari, C. A. "Estrogen Receptor: Structural Differences and Potential Implications on Selectivity Examined by the GRIND/CPCA Approach." *Lett. Drugs Design Discov.* **5**, 182, 2008.

Milburn, R. R.; Snieckus, V. "The Tertiary Sulfonamide as a Latent Directed-Metalation Group: Ni⁰-Catalyzed Reductive Cleavage and Cross-Coupling Reactions of Aryl Sulfonamides with Grignard Reagents" *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**, 888, 2004.

Mosselman, S.; Polman, J.; Dijkema, R. "ER β : identification and characterization of a novel human estrogen." *FEBS Lett.* **392**, 49, 1996.

Nilsson, J.; Nielsen, E. S.; Liljefors, T.; Nielsen, M.; Sterner, O. "Azaflavones compared to flavones as ligands to the benzodiazepine binding site of brain GABAA receptors" *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **18**, 5713, 2008.

Noguerol, T. N., Boronat, S., Jarque, S., Barceló, D., Piña, B. "Detection of hormone receptor ligands in yeast by fluorogenic methods" *Talanta*, 351, 2006.

Oliveira, J.; Bracco, O. L.; Kayath, M. J.; Novais, E.; Urbanetz, A.; Costa, M. M. "Moduladores seletivos do receptor estrogênico e redução do risco de câncer de mama: Tamoxifeno e Raloxifeno / Selective estrogen receptor modulators and breast cancer risk reduction: tamoxifen and raloxifene." *Rev. Bras. Mastol.* **14** (1), 29, 2004.

Oprea, T. "Systems chemical biology: integrating chemistry and biology for better medicinal chemistry." *The 4th Brazilian Symposium on Medicinal Chemistry, Porto de Galinhas*, 2008.

Ouyang, Y.; Dong, D.; Yu, H.; Liang, Y.; Liu, Q.; "A Clean, Facile and Practical Synthesis of α -Oxoketene S,S-Acetals in Water." *Adv. Synth. Catal.* **348**, 206, 2006.

Payne, D. J.; Gwynn M. N.; Holmes D. J.; Pomplinano D. L.; "Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery" *Nat. Rev. Drug. Discov.* **6**, 29, 2007.

Ramajayam, R.; Giridhar, R.; Yadav, M. R.; Balaraman, R.; Djaballah, H.; Shum, D.; Radu, C.; "Synthesis, antileukemic and antiplatelet activities of 2,3-diaryl-6,7-dihydro-5H-1,4-diazepines." *Eur. J. Med. Chem.*, **43**, 2004, 2008.

Rao, H.S.P.; Sivakumar, S.; Nitroketene Acetal Chemistry. 3: Facile synthesis of nitroacetic acid Triarylmethyl Ortho Esters from 1,1-di(methylsulfanyl)-2-nitroethylene. *J. Org. Chem.* **70**, 4524, 2005.

Raw, S. A.; Wilfred, C. D.; Taylor, R. J. K. "Tandem oxidation Processes for the preparation of nitrogen containing heteroaromatic and heterocyclic compounds." *Org. Biomol. Chem.* **2**, 788, 2004.

Rodríguez-Loaiza, P.; Quintero, A.; Rodríguez-Sotres, R.; Solano, J. D.; Lira-Rocha, D. "Synthesis and evaluation of 9-anilinothiazolo[5,4-b]quinoline derivatives as potential antitumorals" *Eur. J. Med. Chem.* **39**, 5, 2004.

Sahu, N. P.; Pal, C.; Mandal, N. B.; Bunerjee, S.; Raha, M.; Kundu, A. P.; Basu, A.; Ghosh, M.; Roy, K.; Bandyopadhyay, S. "Synthesis of a Novel Quinoline Derivative, 2-(2-Methylquinolin-4-ylamino)-N-phenylacetamide—A Potential Antileishmanial Agent" *Bioorg. Med. Chem.* **10**, 1687, 2002.

Sangi, D. P.; Corrêa, A. G. "Microwave-Assisted Synthesis of Nitroketene *N,S*-arylaminoacetals." *J. Braz. Chem. Soc.* **21**, 795, 2010.

Seitz, L. E.; Suling, W. J.; Reynolds, R. C. "Synthesis and Antimycobacterial Activity of Pyrazine and Quinoxaline Derivatives" *J. Med. Chem.* **45**, 5604, 2002.

Singh, O. M.; Junjappa, H.; Ila, H. "Reaction of lithioamino anions with α -oxoketene dithioketals: an improved and a new general method for the synthesis of α -oxoketene *S,N*- and *N,N*-ketals" *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 3561, 1997.

Schneider, J. C., Guarente L. "Vectors for expression of cloned genes in yeast: Regulation, overproduction and underproduction" *Methods in Enzymology*, **194**, 373, 1991.

Srinivas, C.; Kumar, C. N. S. S. P.; Rao, V. J.; Palaniappan, S. "Green Approach for the Synthesis of Quinoxaline Derivatives in Water Medium Using Reusable Polyaniline-sulfate Salt Catalyst and Sodium Laurylsulfate." *Catal. Lett.* **121**, 291, 2008.

Stockwell, B. R. "Exploring biology with small organic molecules" *Nature* **432**, 846, 2004.

Stockwell, B. R. "Chemical genetics: ligand-based drug discovery of gene function" *Nat. Rev. Genet.* **1**, 116, 2000.

Tsai, J. Y.; Chang, C. S.; Huang, Y. F.; Chen, H. S.; Lin, S. K.; Wong, F. F.; Huang, L. J.; Kuo, S. C. "Investigation of amination in 4-chloro-2-phenylquinoline derivatives with amide solvents" *Tetrahedron* **64**, 11751, 2008.

Venkatesh, C.; Singh, B.; Mahata, P. K.; Ila, H.; Junjappa, H. "Heteroannulation of Nitroketene N,S-Arylaminoacetals with POCl₃: A Novel Highly Regioselective Synthesis of Unsymmetrical 2,3-Substituted Quinoxalines." *Org. Lett.*, **7**, 2169, 2005.

Sundaram, G. S. M.; Singh, B.; Venkatesh, C.; Ila, H.; Junjappa, H.; " Dipolar Cycloaddition of Ethyl Isocynoacetate to 3-Chloro-2-(methylthio)/2-(methylsulfonyl)quinoxalines: Highly Regio and Chemoselective Synthesis of Substituted imidazo[1,5,a]quinoxaline-3-carboxylates." *J. Org. Chem.* **72**, 5020, 2007.

Tan, Q; Birzin, E. T.; Chan, W.; Yang, Y. T.; Pai, L.; Hayes, E. C.; DaSilva, C. A.; DiNinno, F.; Rohrer, S. P. Schaeffer, J. M.; Hammond, M. L.; "Estrogen receptor ligands. Part 5: The SAR of dihydrobenzoxathiins containing modified basic side chains." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 3747, 2004.

Wang, M. -X.; Liu, Y.; Huang, Z. -T.; "Novel and convenient synthesis of polyfunctionalized quinolines, quinolones and their annulation reactions." *Tetrahedron Lett.* **42**, 2553, 2001.

Welsch, M. E.; Snyder, S. A.; Stockwell, B. R. "Privileged scaffolds for library design and drug discovery" *Curr. Opin Chem. Biol.* **14**, 347, 2010.

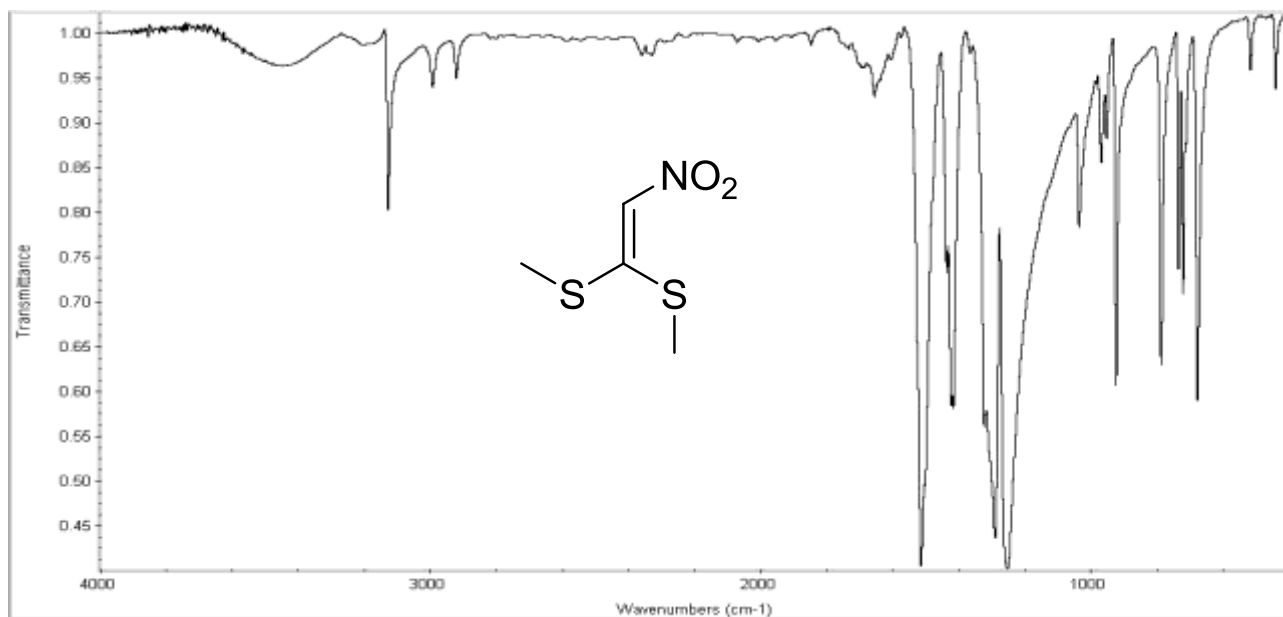
Weng, S. C.; Kashida, Y.; Kulp, S. K.; Wang, D.; Brueggemeier, R. W.; Shapiro, C. L.; Chen, C. S. "Sensitizing estrogen receptor-negative breast cancer cells to tamoxifen with OSU-03012, a novel celecoxib-derived phosphoinositide-dependent protein kinase-1/Akt signaling inhibitor" *Mol. Cancer Ther.* **7** (4), 800, 2008.

Wu, Z.; Ede, N. J. "Solid-phase synthesis of quinoxalines on SynPhase™ Lanterns" *Tetrahedron Letters* **42**, 8115, 2001.

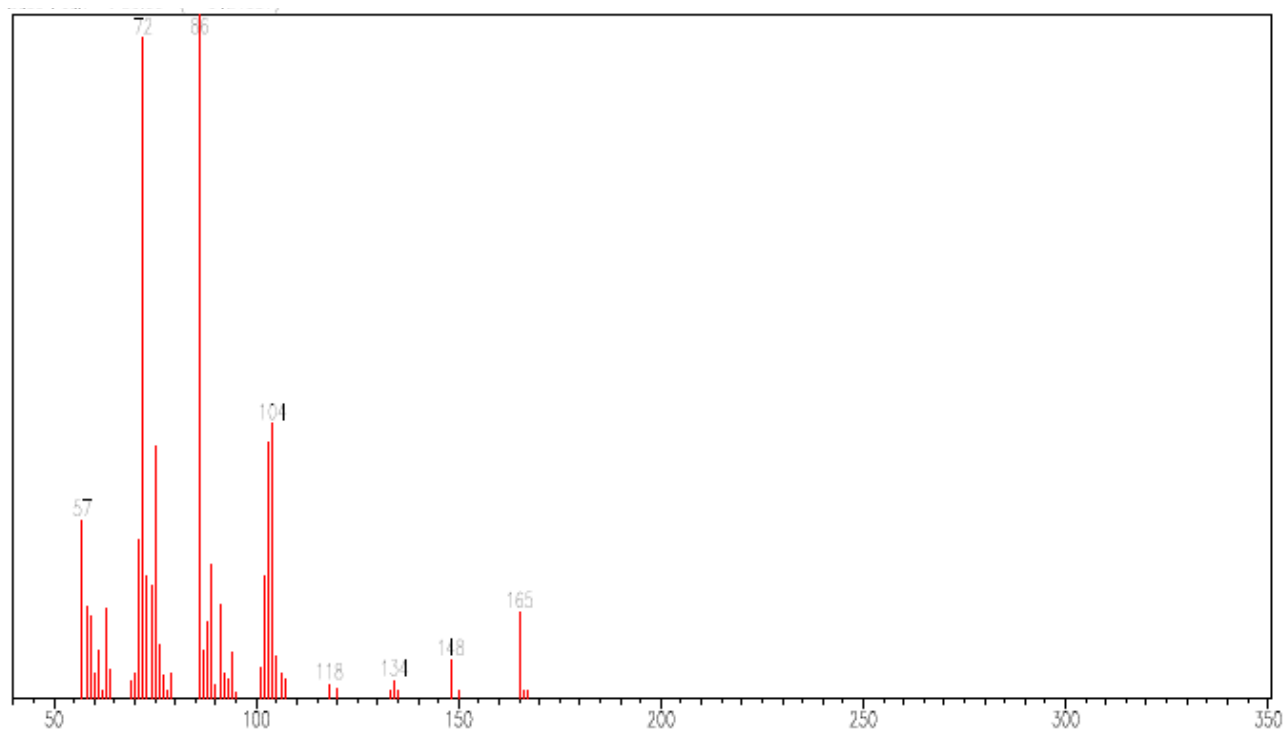
Yang, W.; Wang, Y.; Ma, Z.; Stouch, R. T.; Seethala, R.; Johnson, S.; Zhou, R.; GÜngör, T.; Feyen, J. H. M.; Dickson, J. K. "Synthesis and structure–activity relationship of 3-arylbenzoxazines as selective estrogen receptor β agonists." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**, 2327, 2004.

Zhao, Z.; Wisnoski, D. D.; Wolkenberg, S. E.; Leister, W. H.; Wang, Y.; Lindsley, C. W. "General microwave-assisted protocols for the expedient synthesis of quinoxalines and heterocyclic pyrazines." *Tetrahedron Lett.* **45**, 4873, 2004.

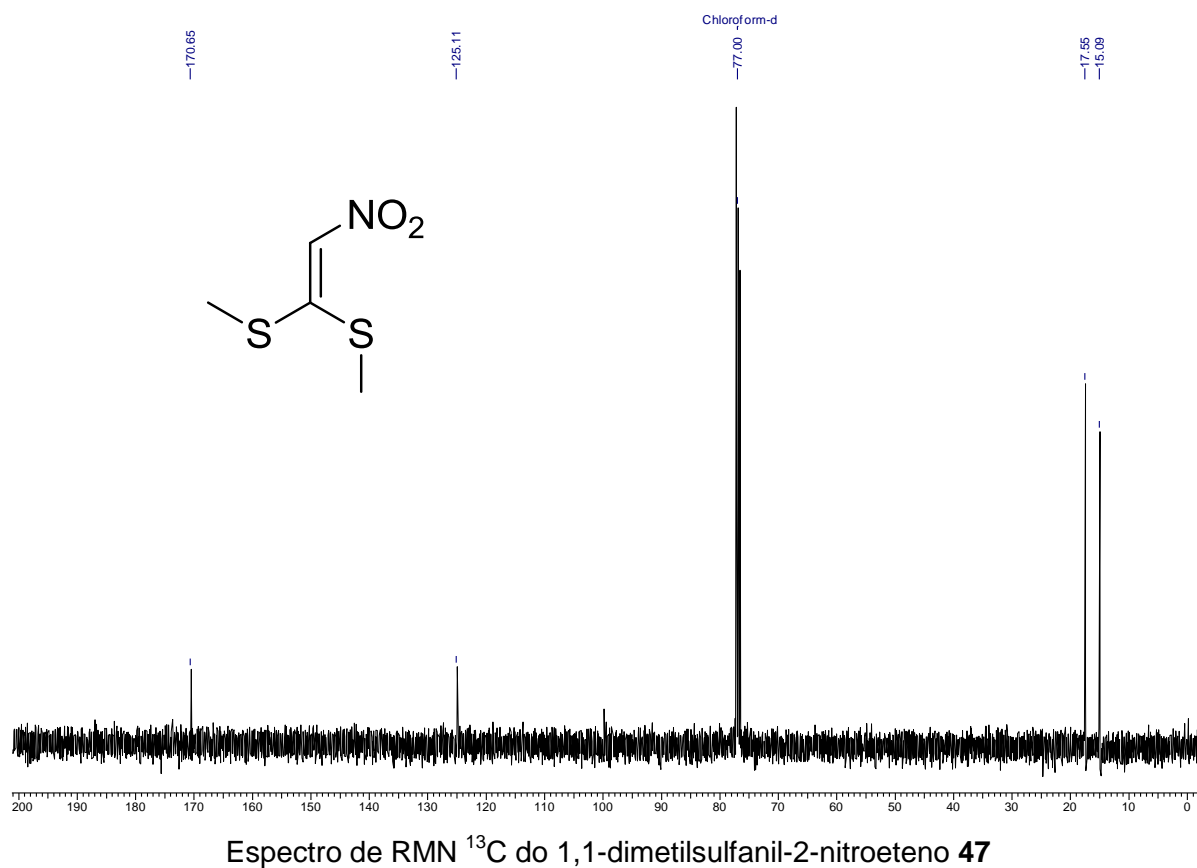
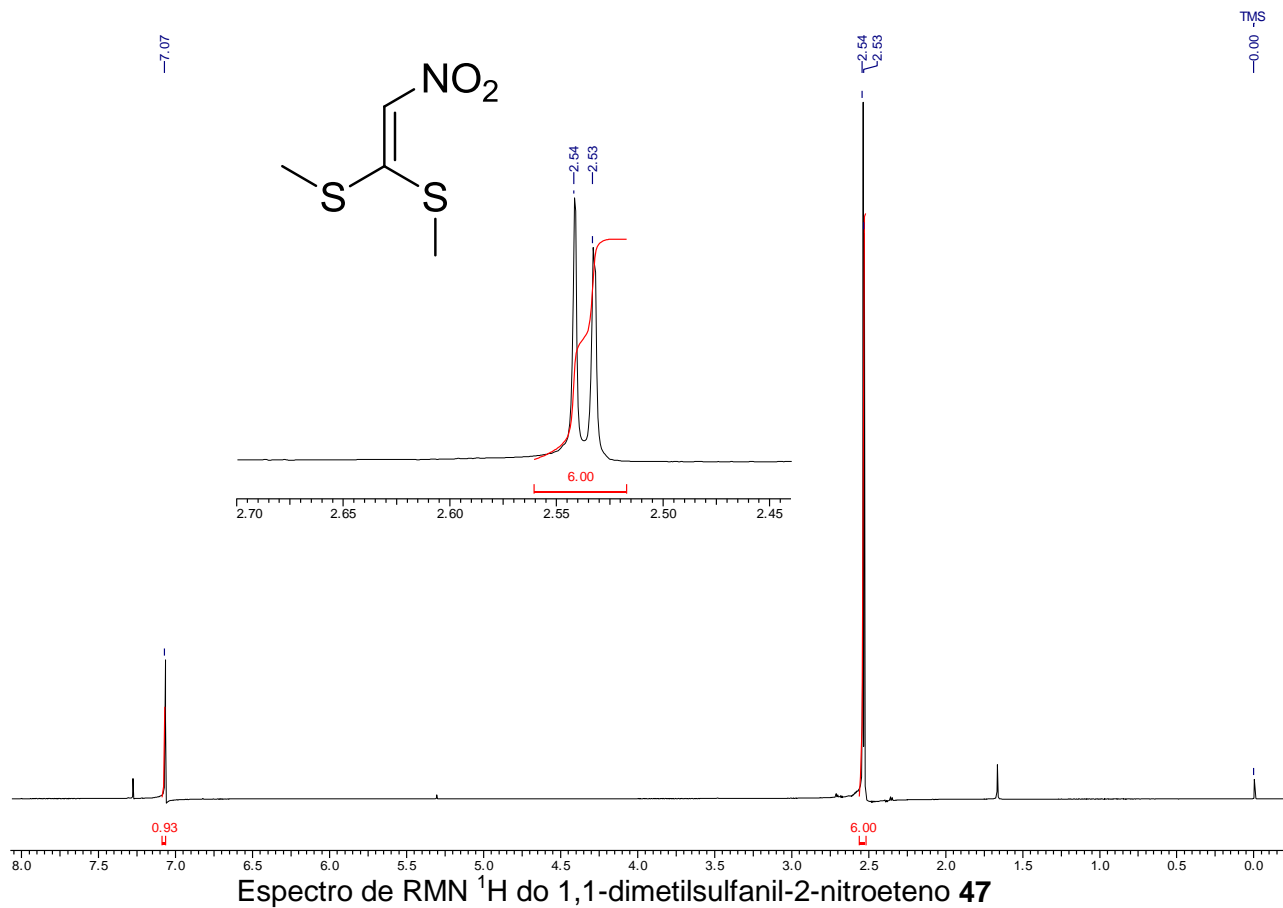
ESPECTROS REFERENTES AOS COMPOSTOS SINTETIZADOS

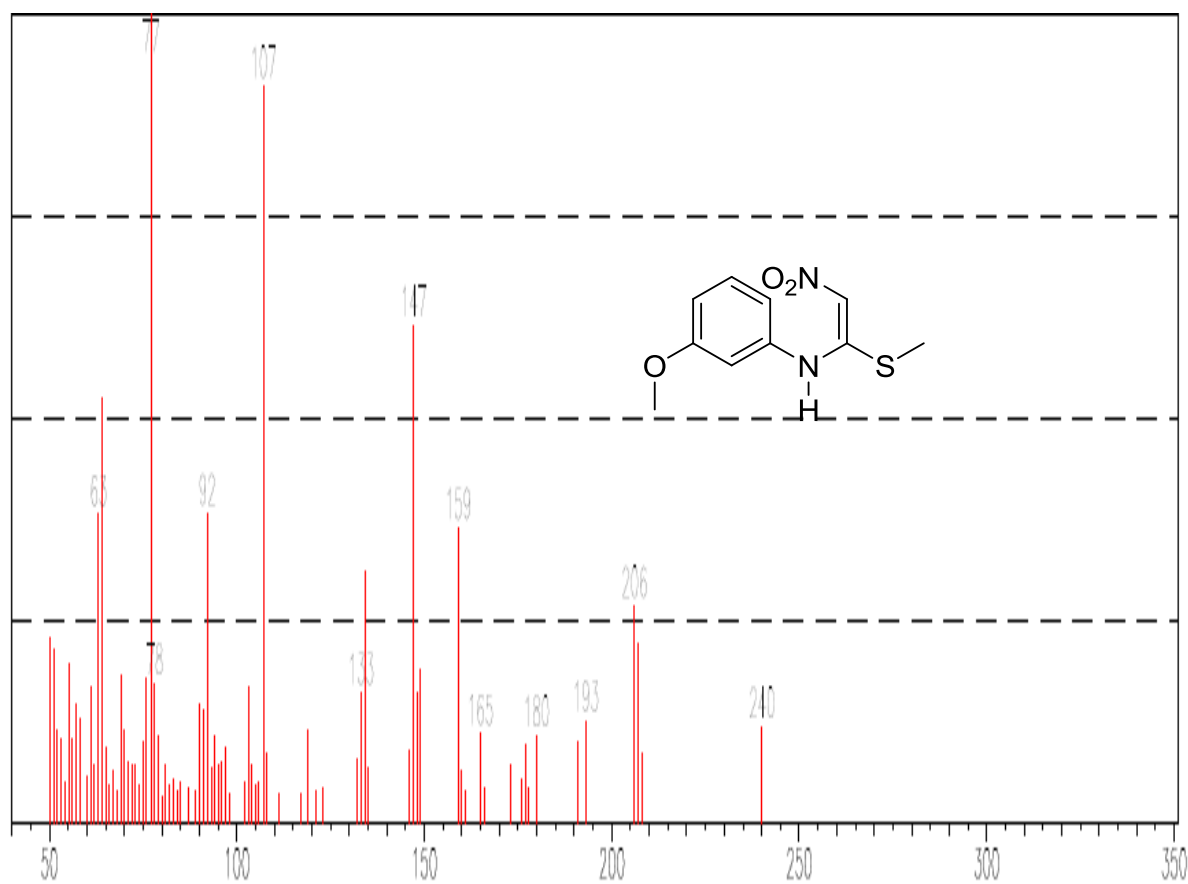
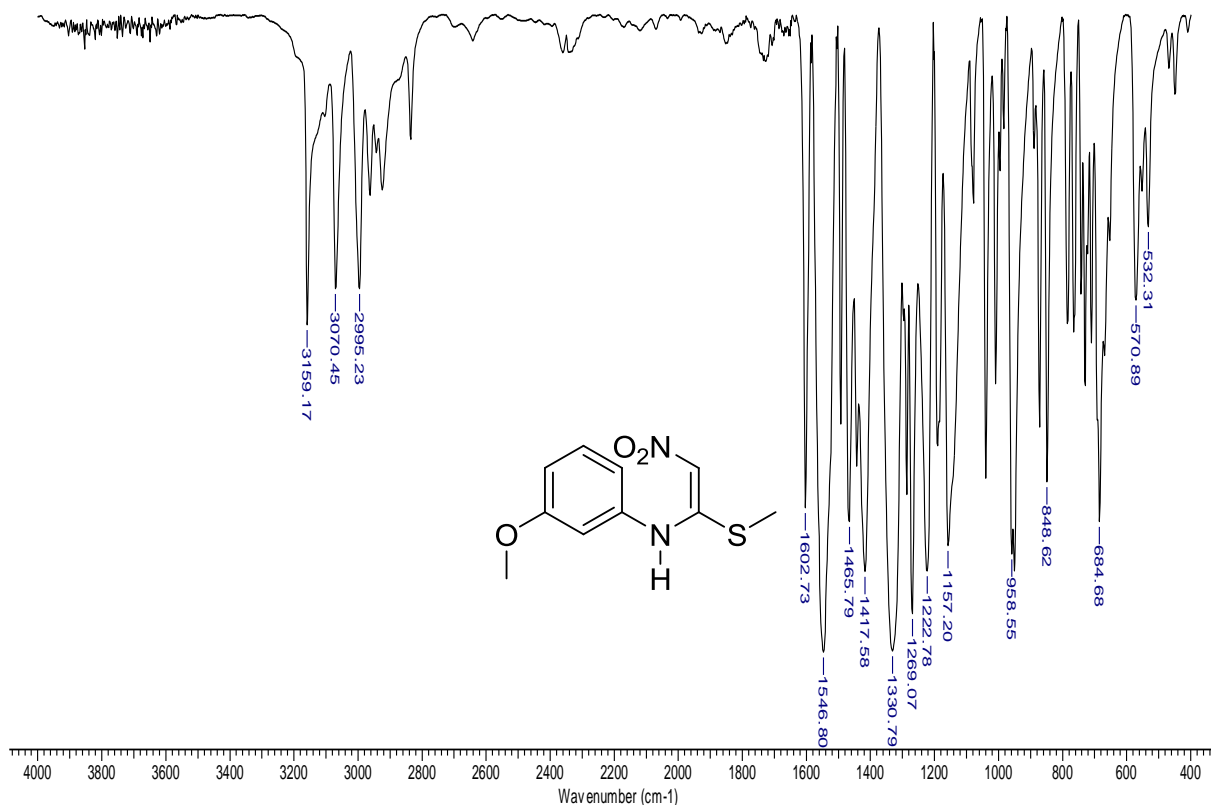


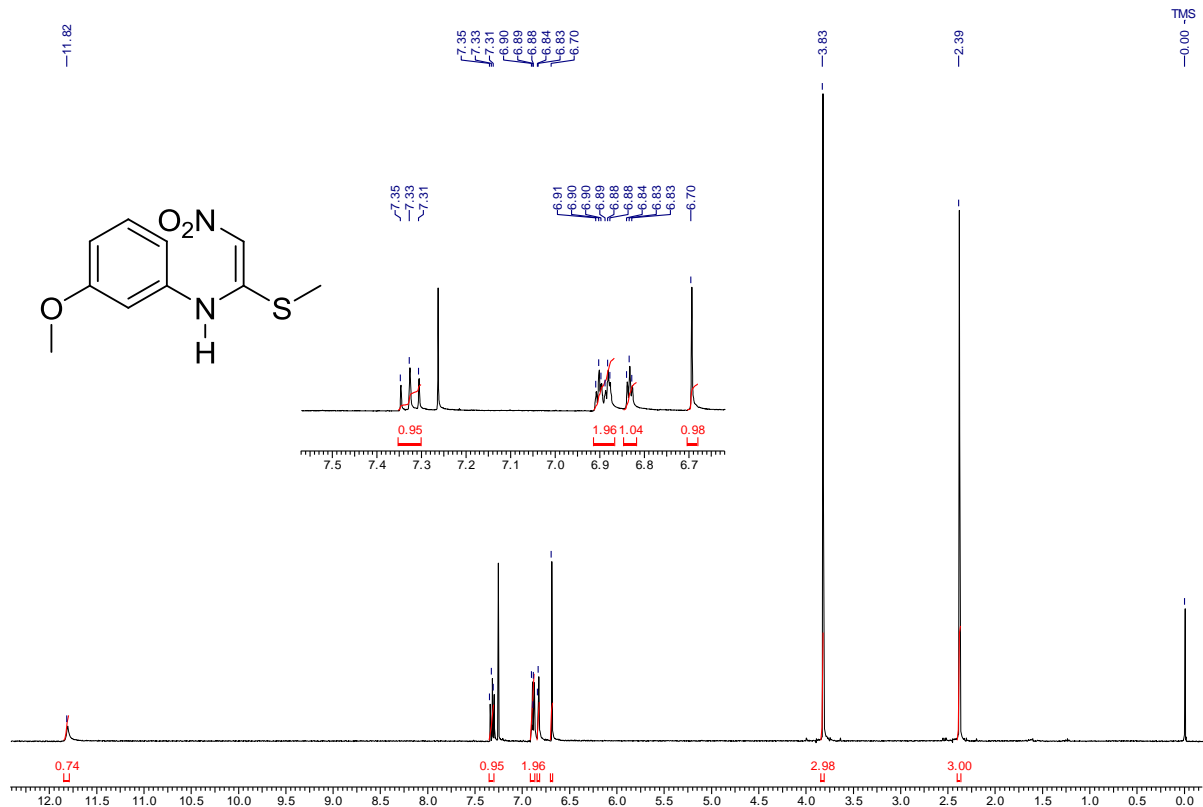
Espectro no IV do 1,1-dimetilsulfanil-2-nitroeteno **47**



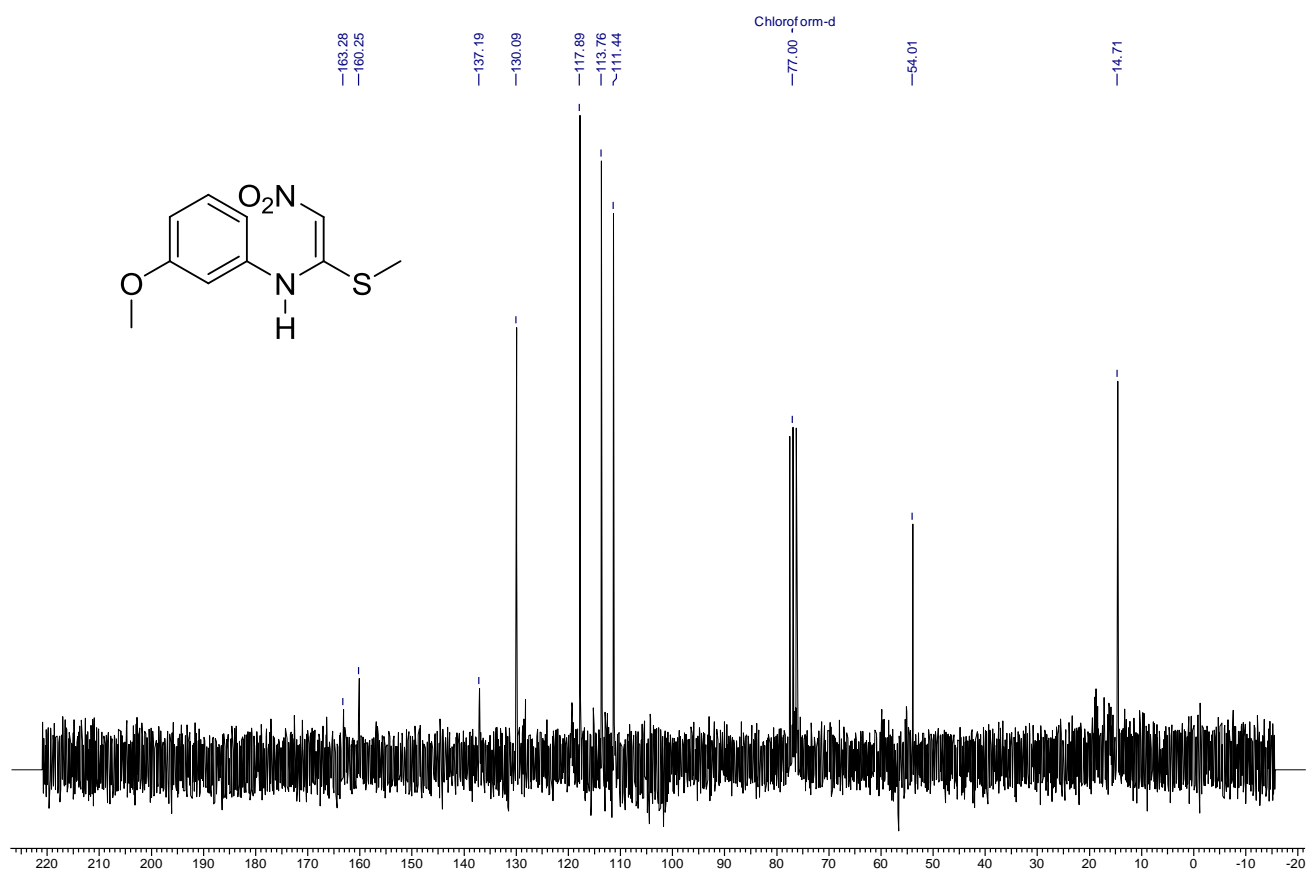
Espectro de massas do 1,1-dimetilsulfanil-2-nitroeteno **47**



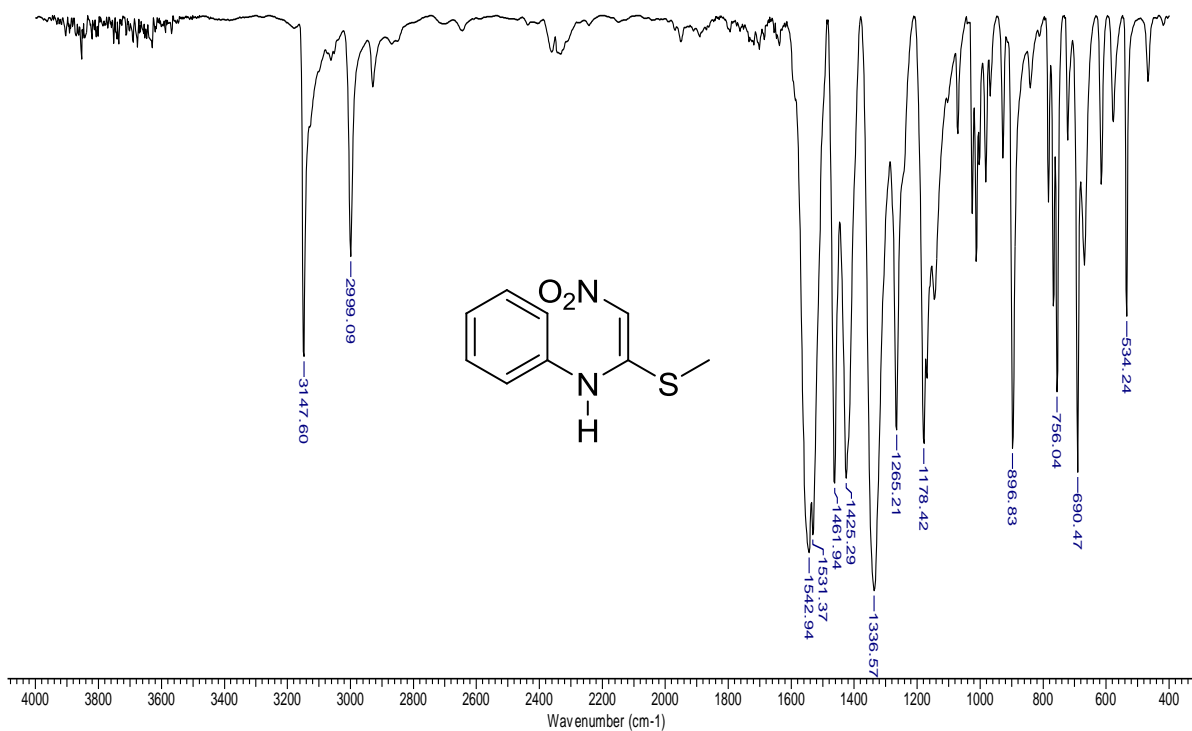




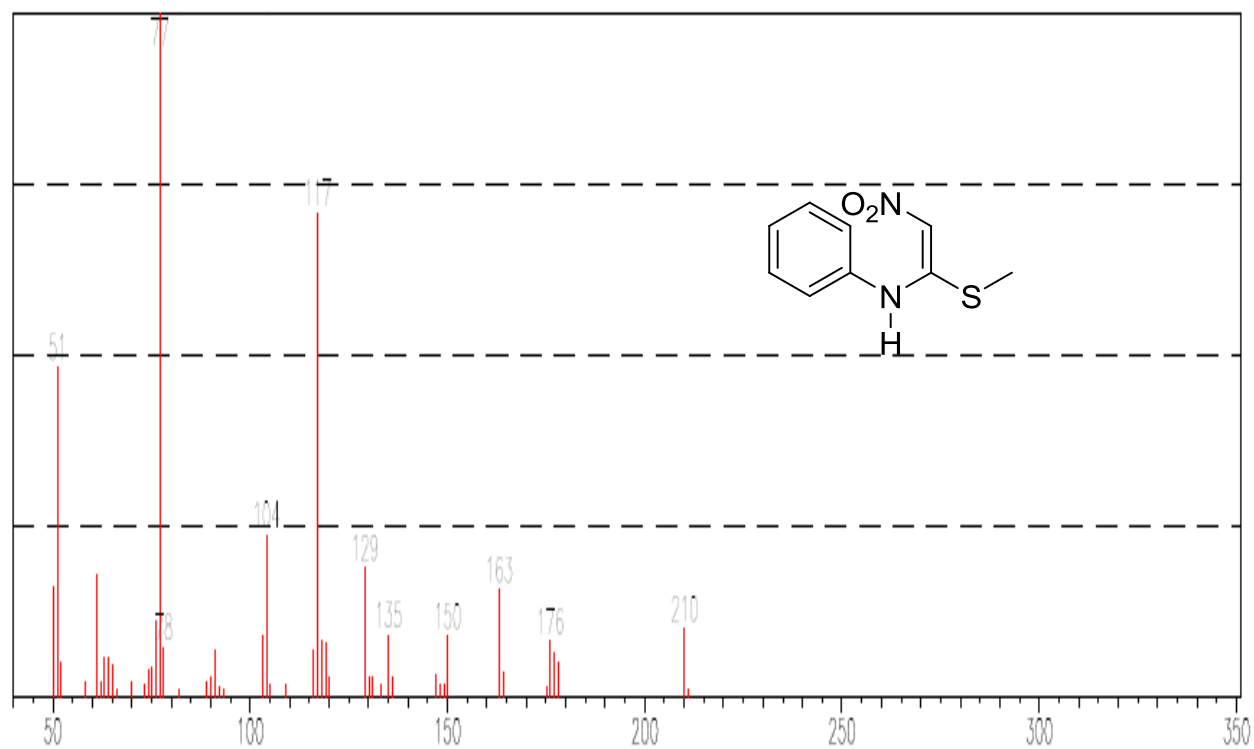
Espectro de RMN ¹H da 3-Metoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina 48



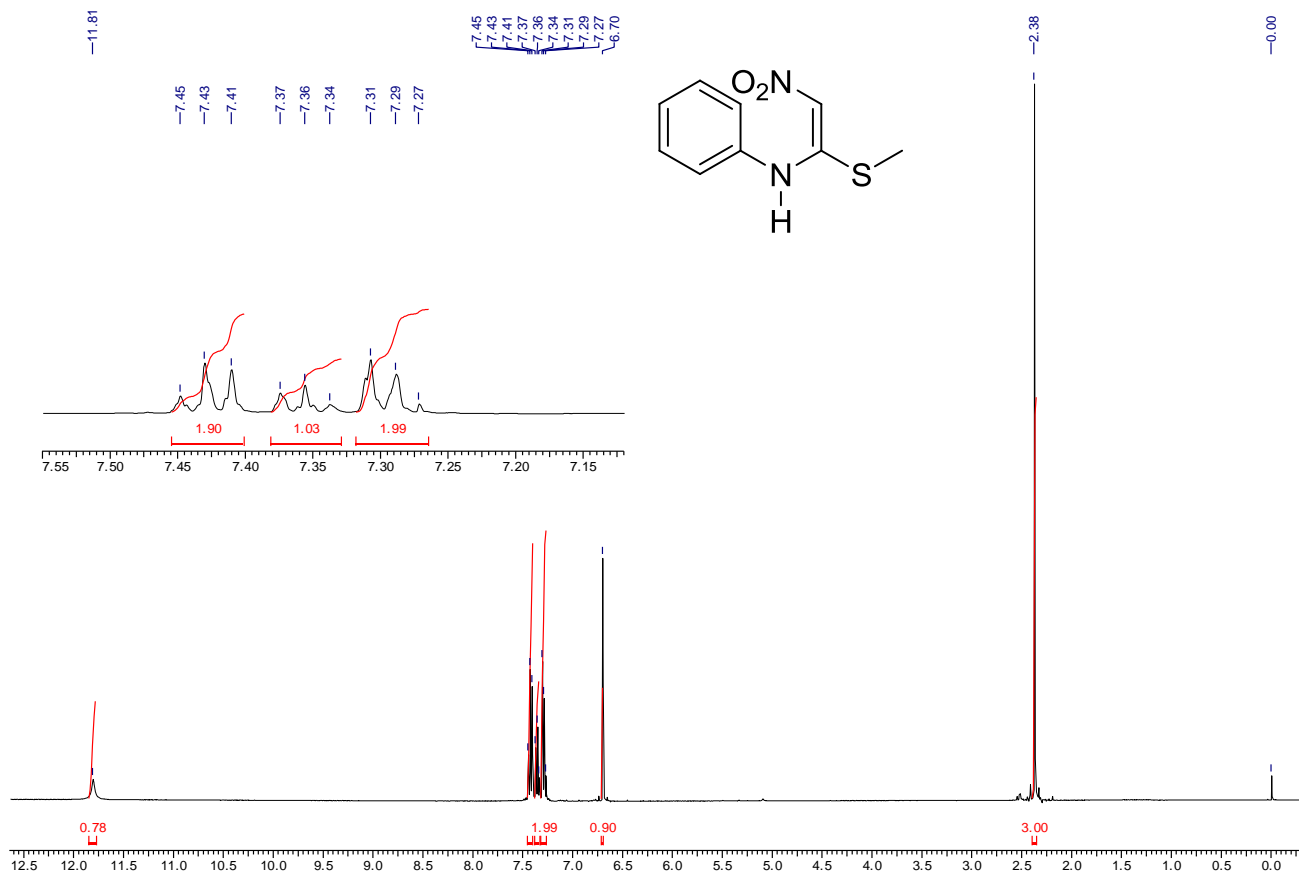
Espectro de RMN ¹³C da 3-Metoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina 48



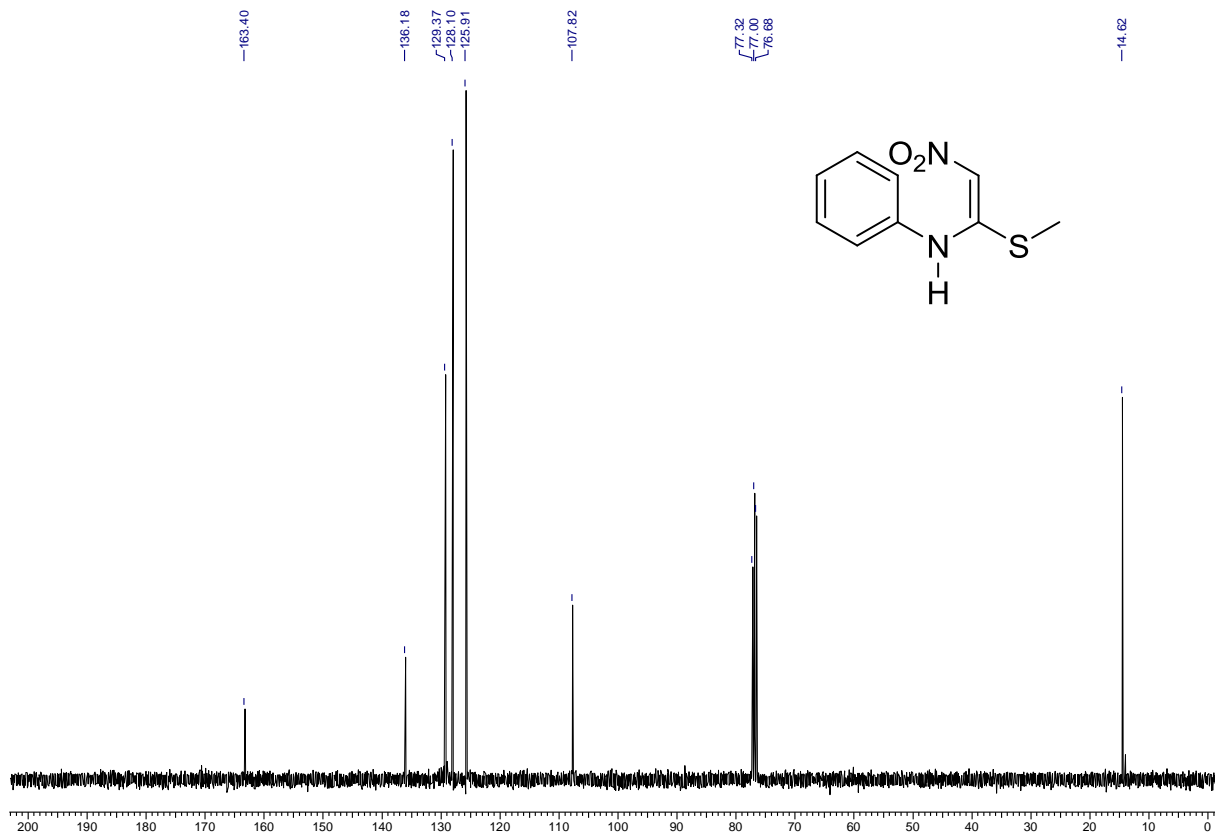
Espectro no IV da N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48**



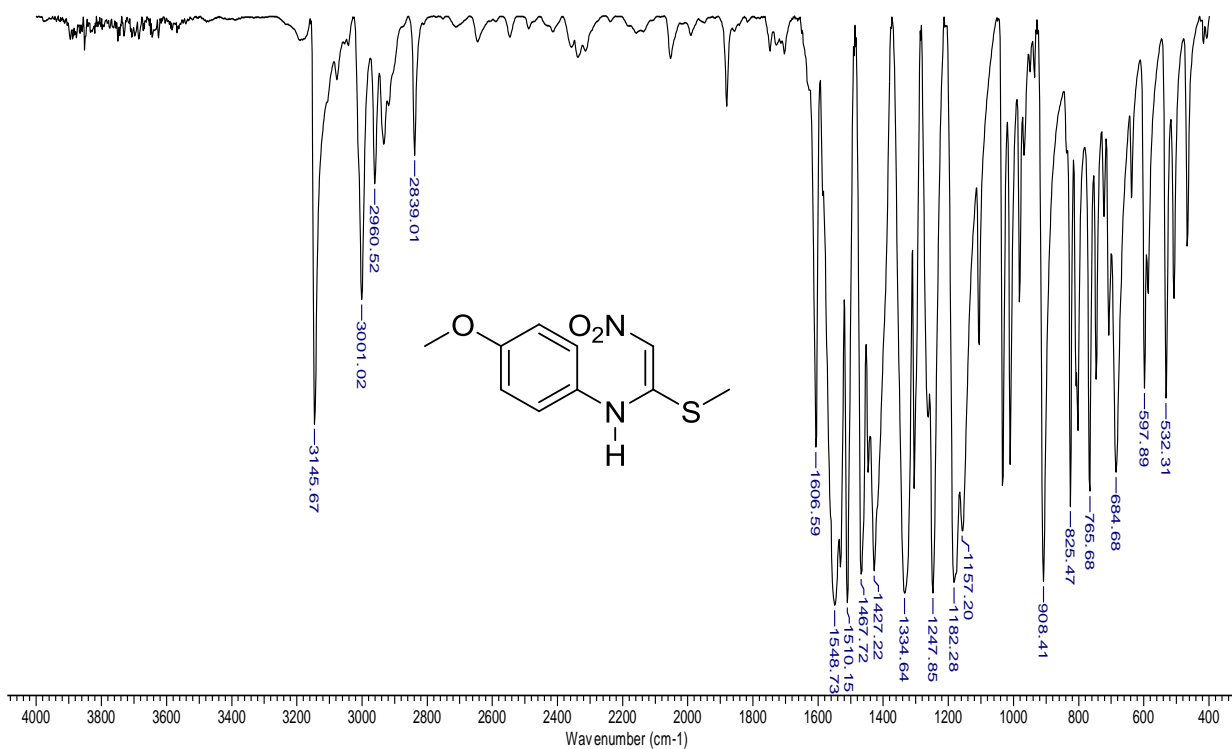
Espectro de massas da N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48**



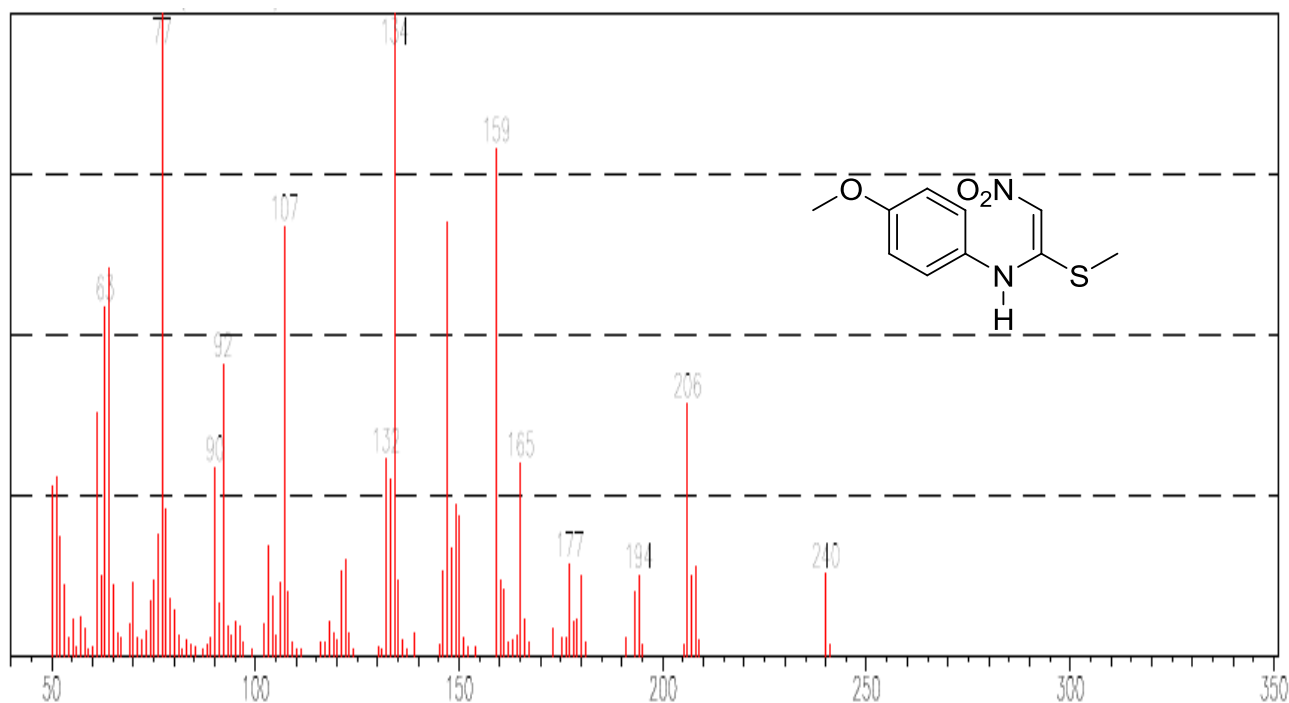
Espectro de RMN de ¹H da N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48b**



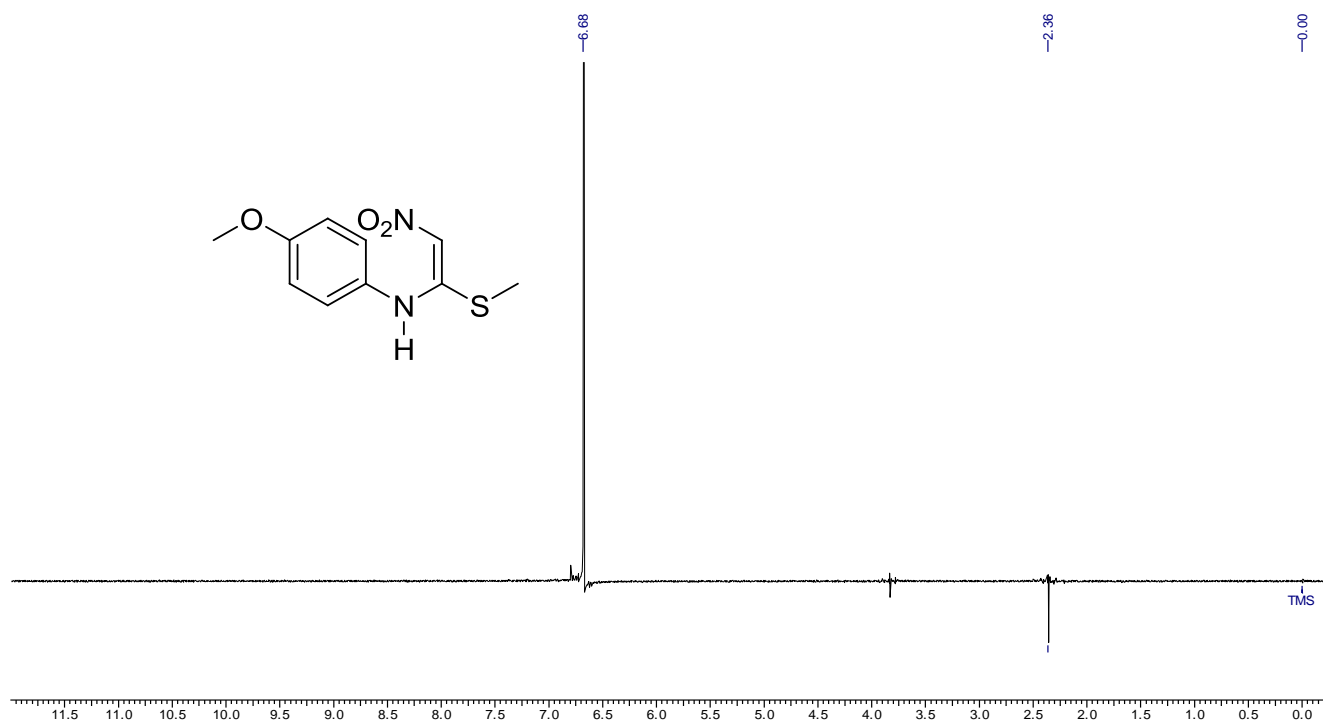
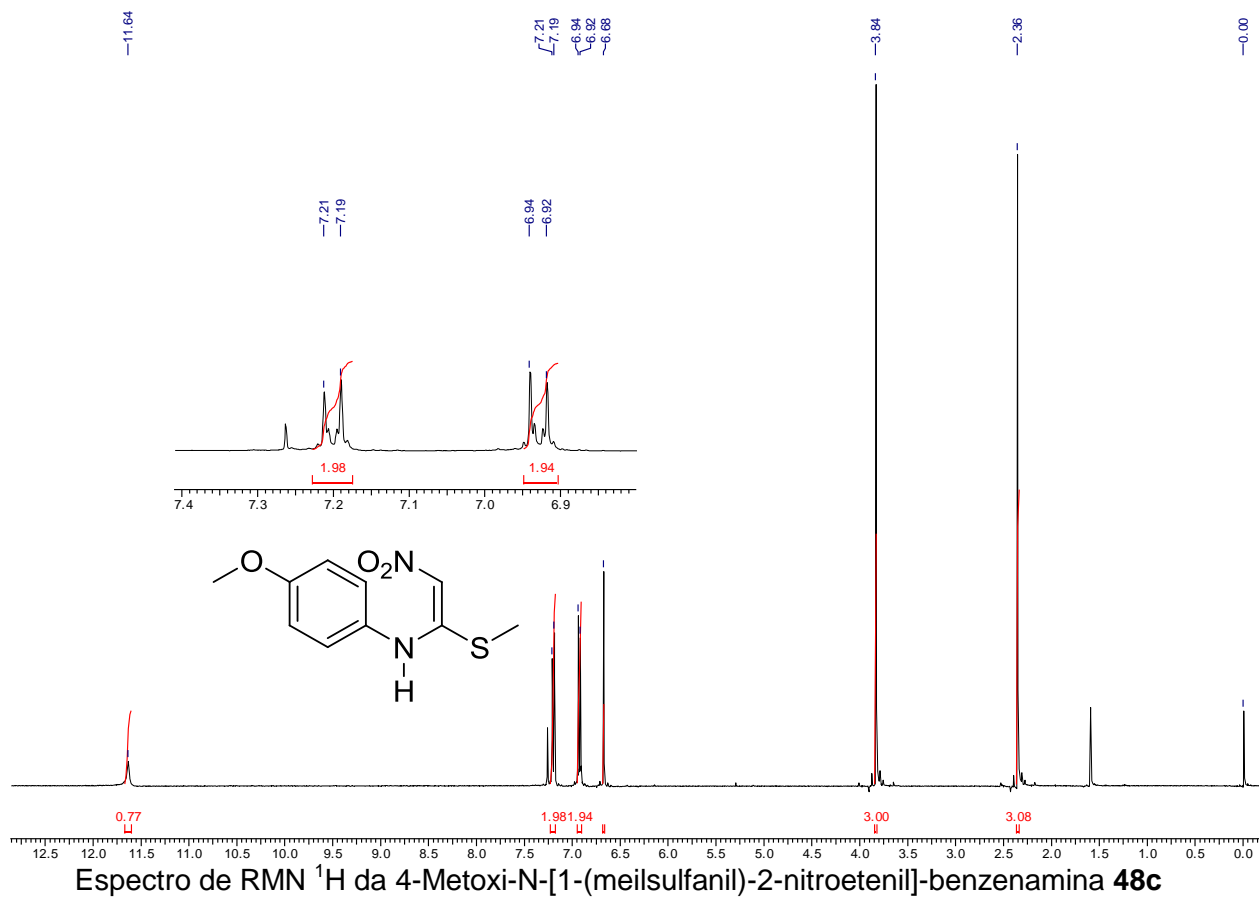
Espectro de RMN de ¹³C da N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48**

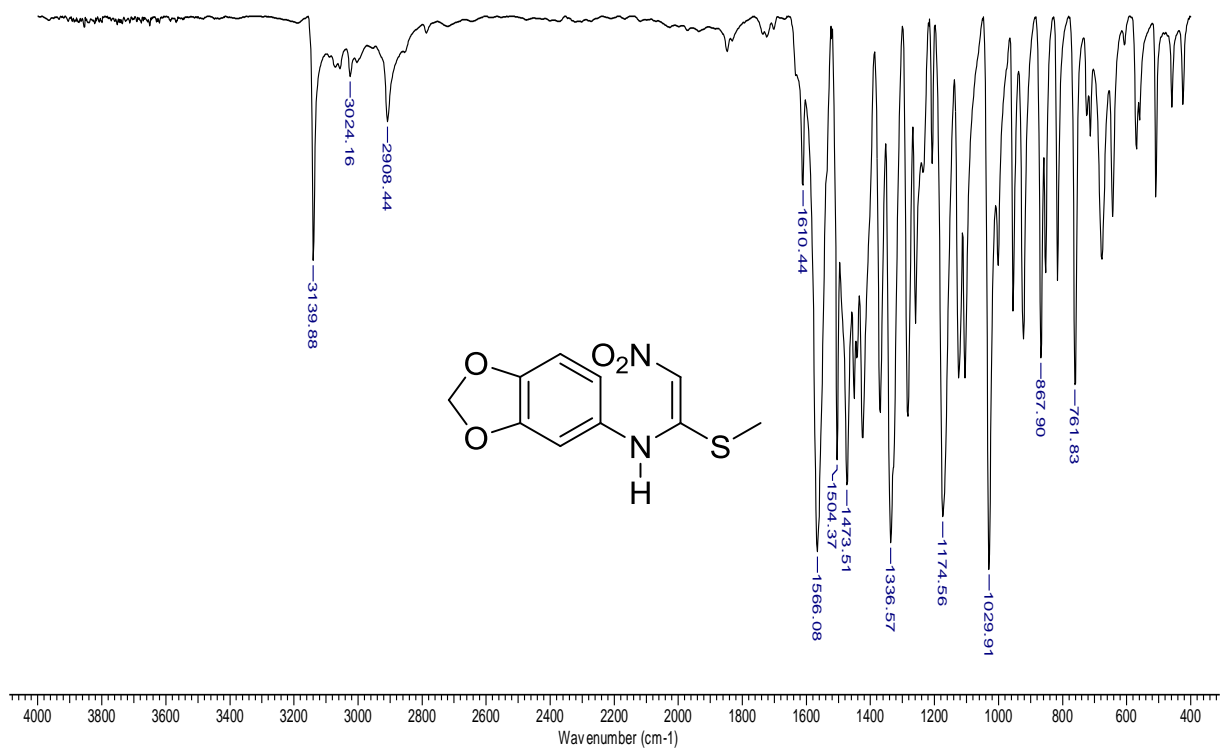
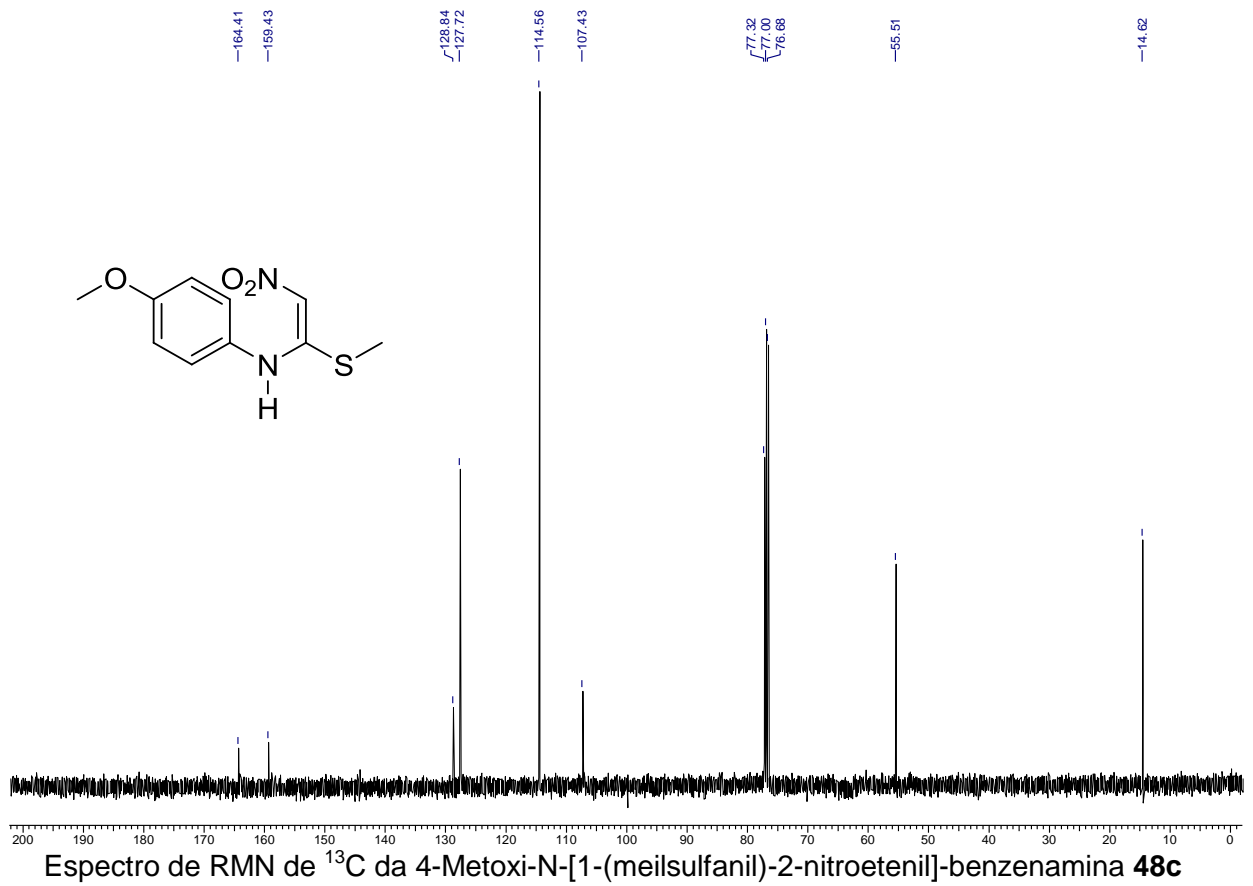


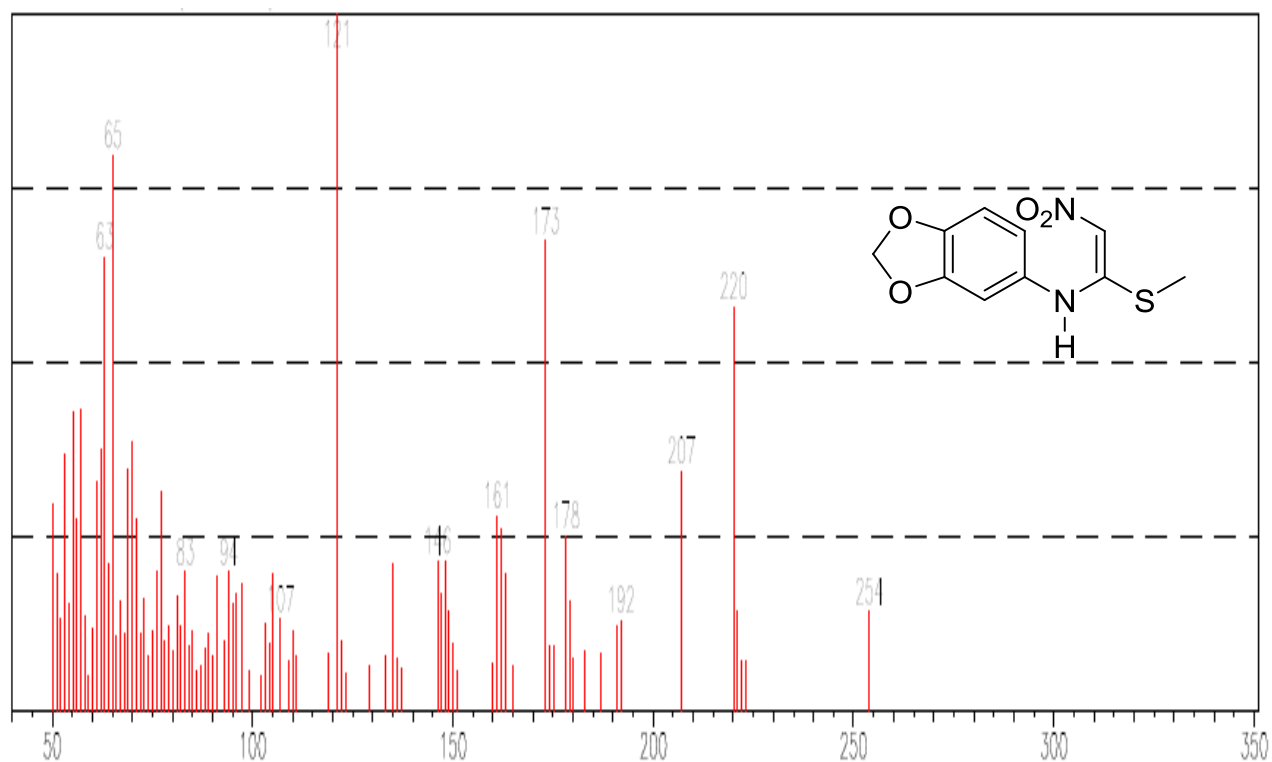
Espectro no IV da 4-Metoxi-N-[1-(meilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48c**



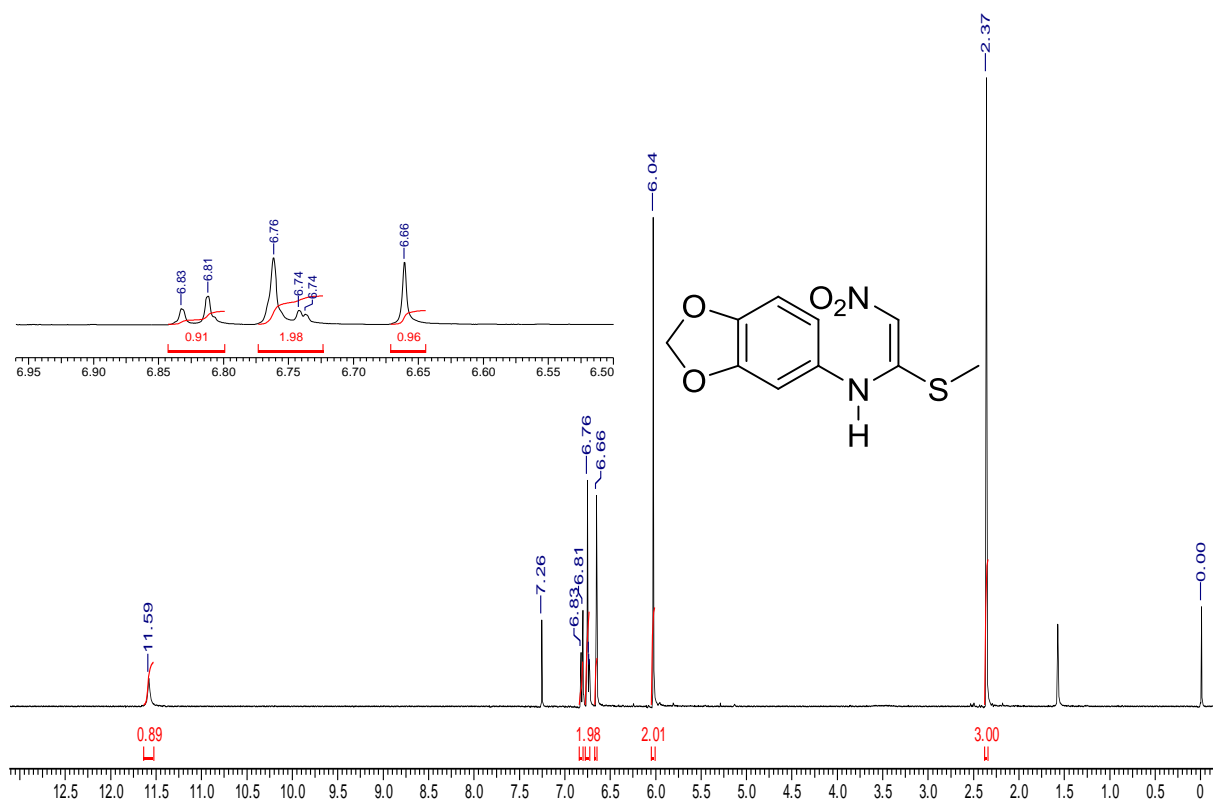
Espectro de massas da 4-Metoxi-N-[1-(meilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48c**



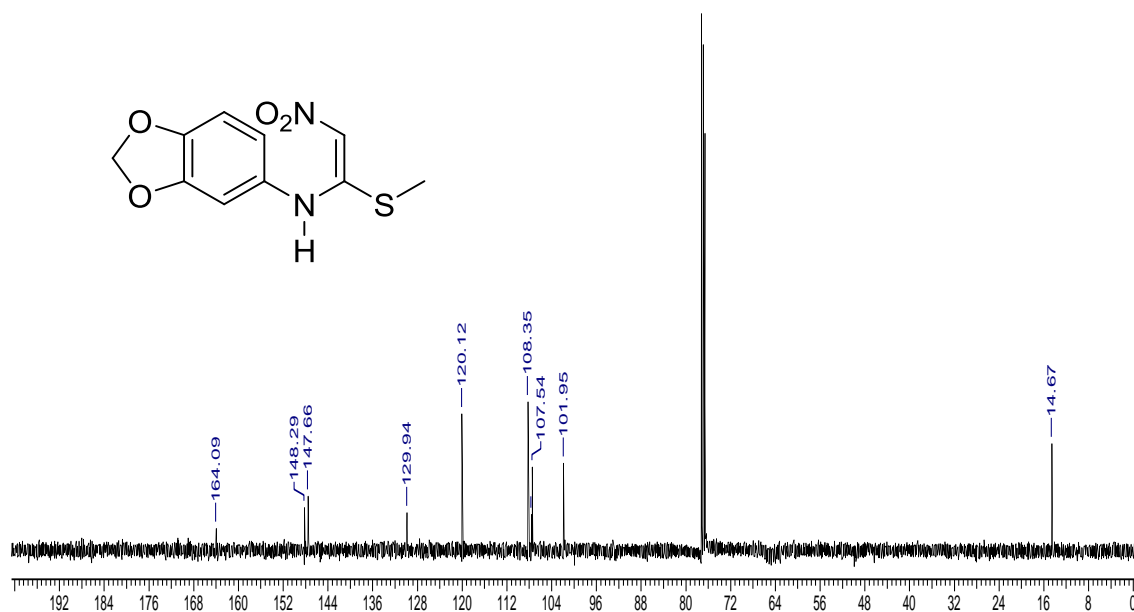




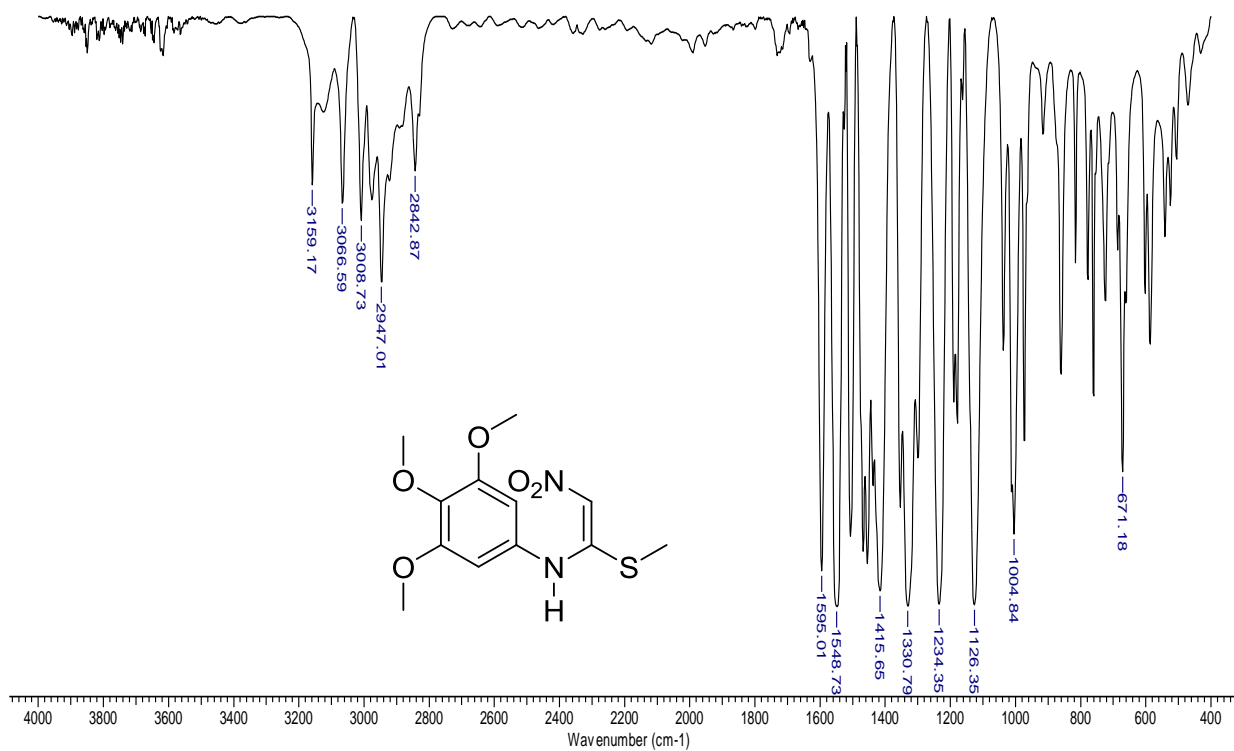
Espectro de massas da N-[1-(Metilsulfanil)-2-nitroetenil]-1,3-benzodioxol-5-amina **48d**



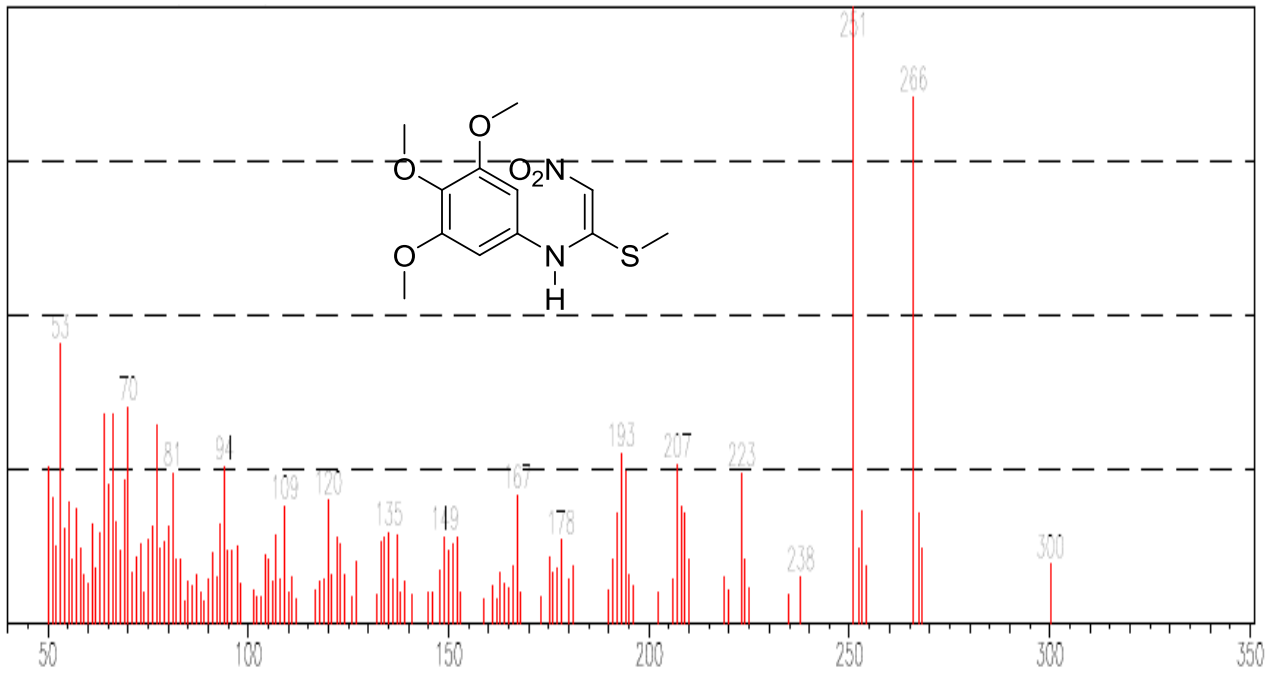
Espectro de RMN ¹H da N-[1-(Metilsulfanil)-2-nitroetenil]-1,3-benzodioxol-5-amina **48d**



Espectro de RMN ^{13}C da N-[1-(Metilsulfanil)-2-nitroetenil]-1,3-benzodioxol-5-amina **48d**

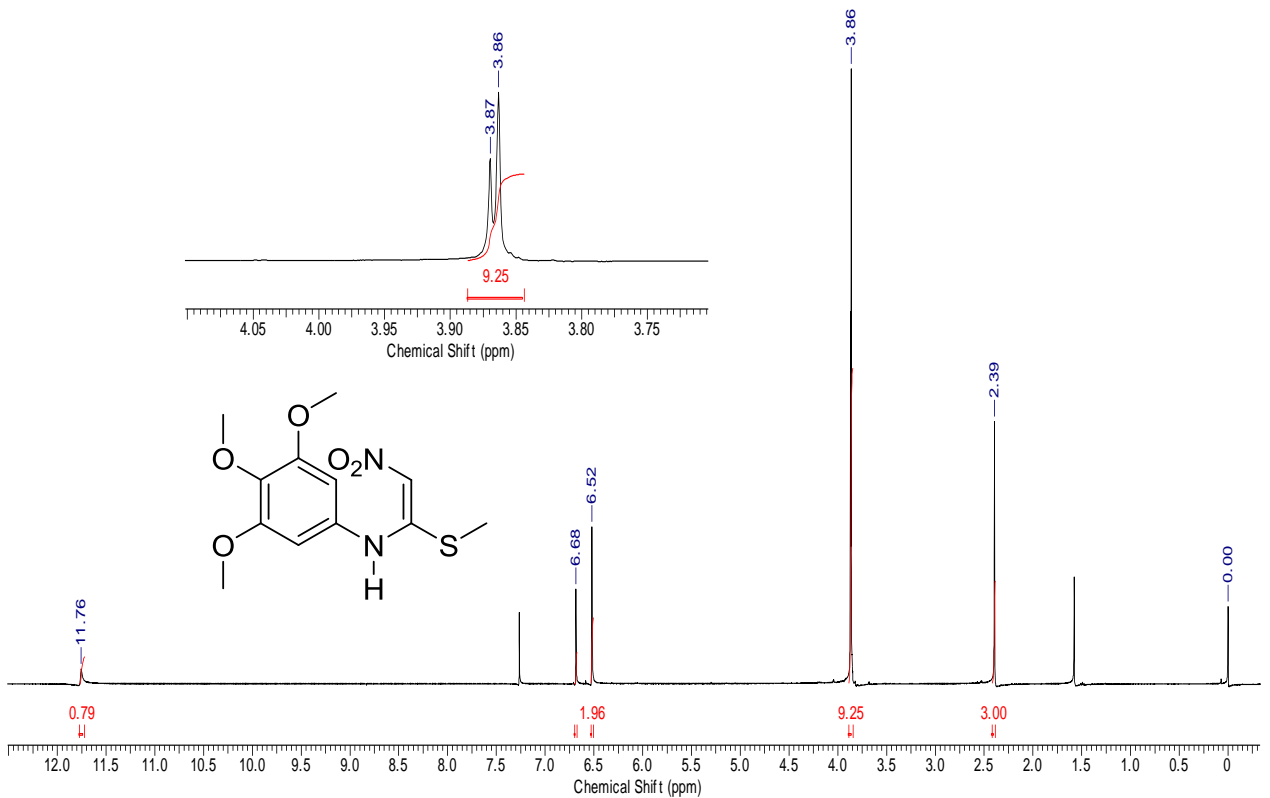


Espectro de IV da 3,4,5-Trimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48e**

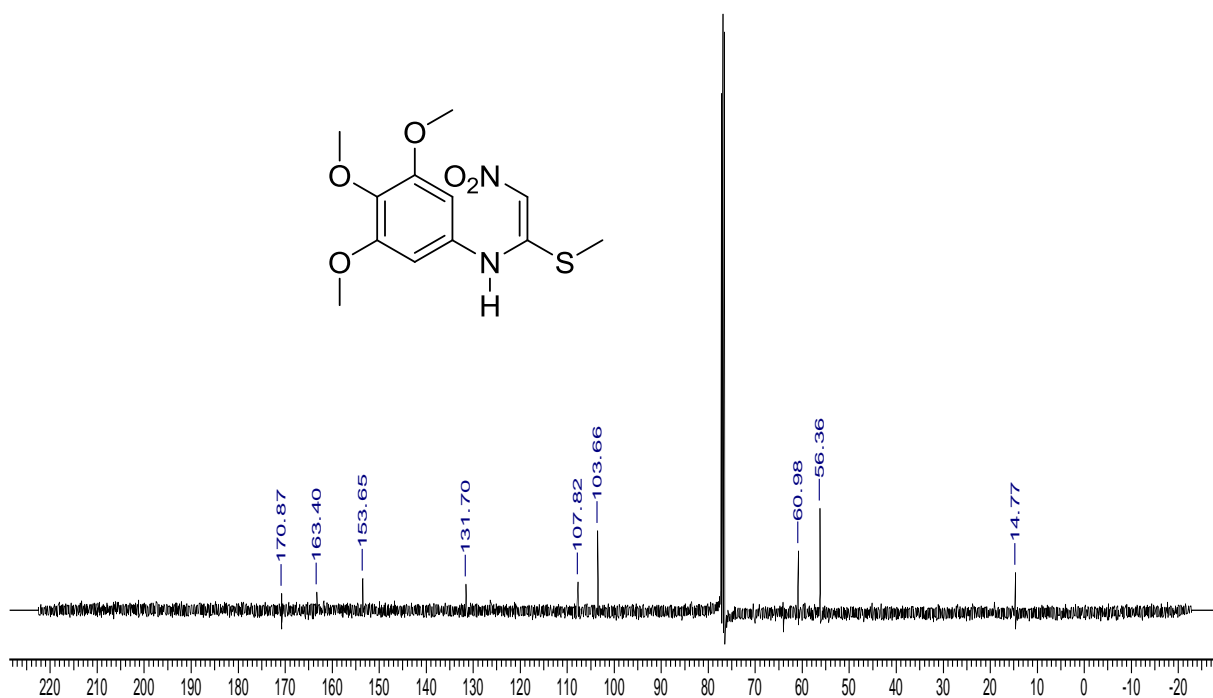


Espectro de massas da 3,4,5-Trimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48e**

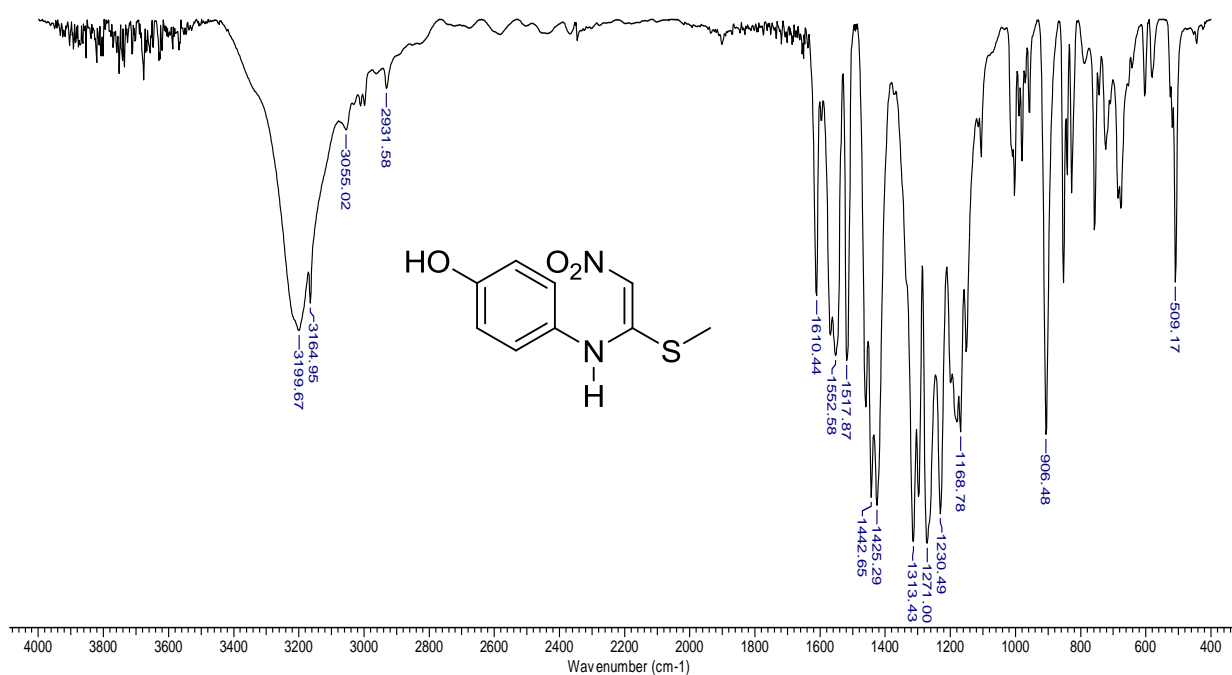
7 Mar 2010



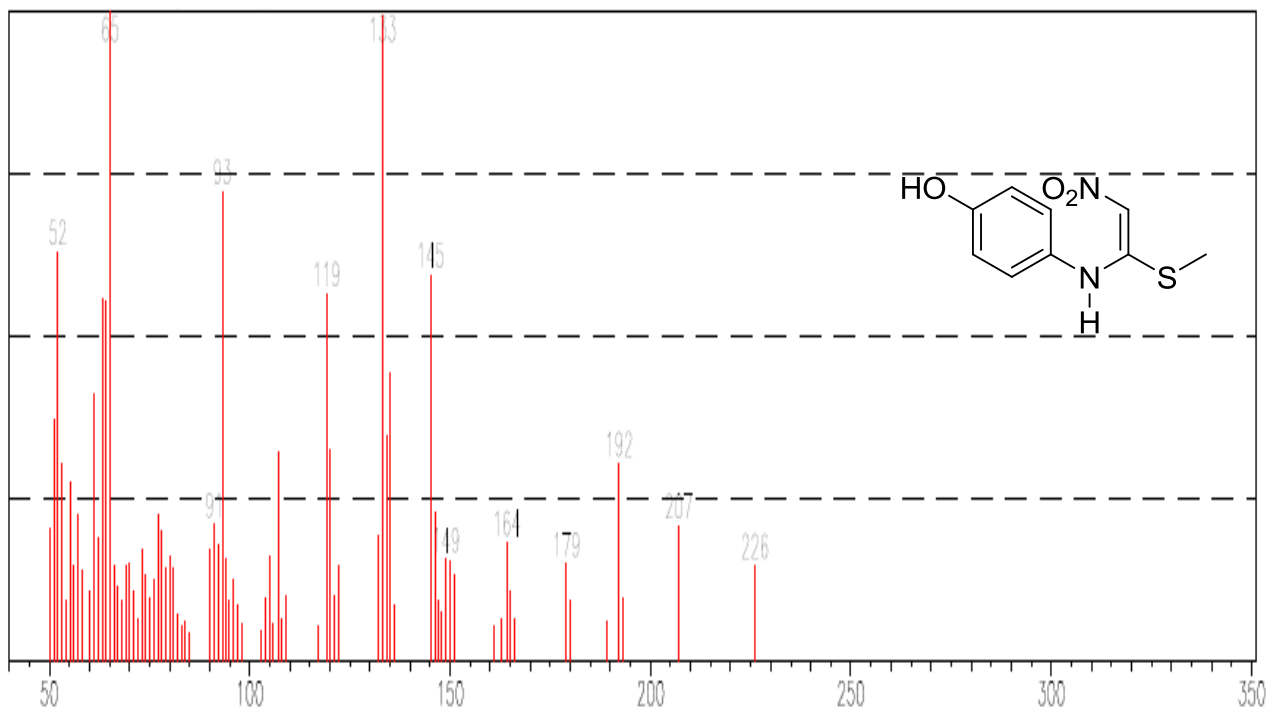
Espectro de RMN ^1H da 3,4,5-Trimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48e**



Espectro de RMN ^{13}C da 3,4,5-Trimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48e**

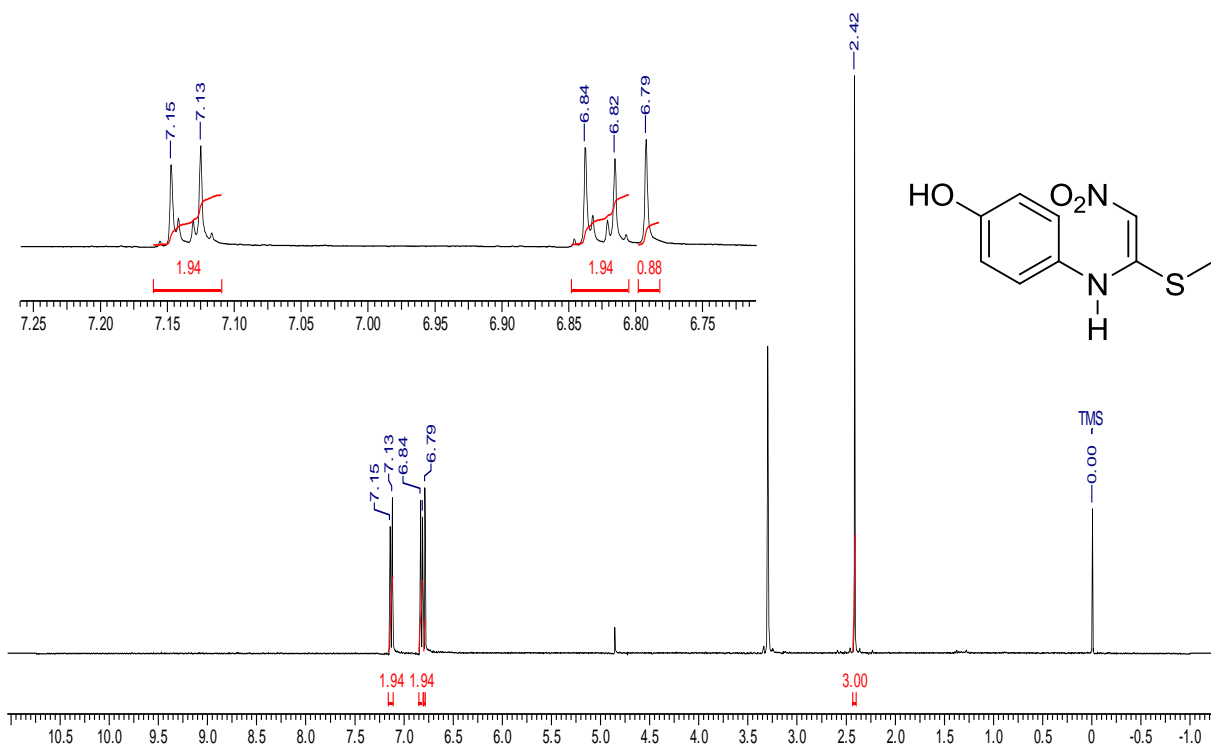


Espectro no IV do 4-[[1-(Metilsulfanil)-2-nitroetenil]amino]-fenol **48f**

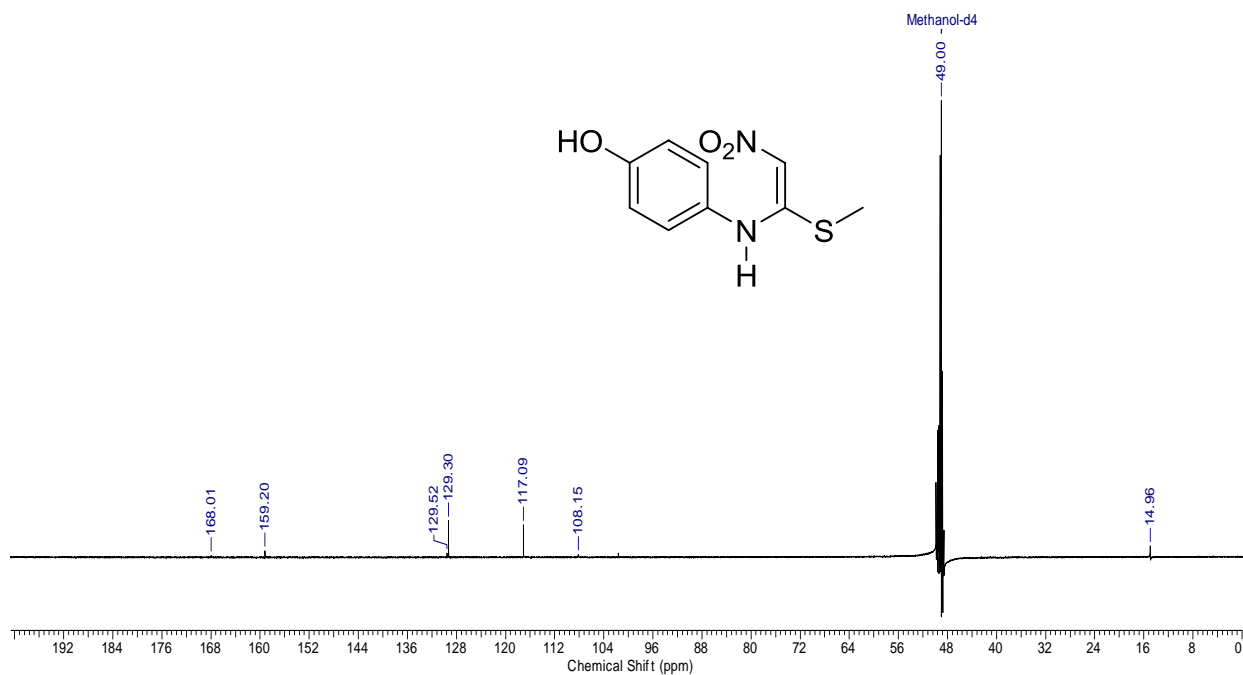


Espectro de massas do 4-[[1-(Metilsulfanil)-2-nitroetenil]amino]-fenol **48f**

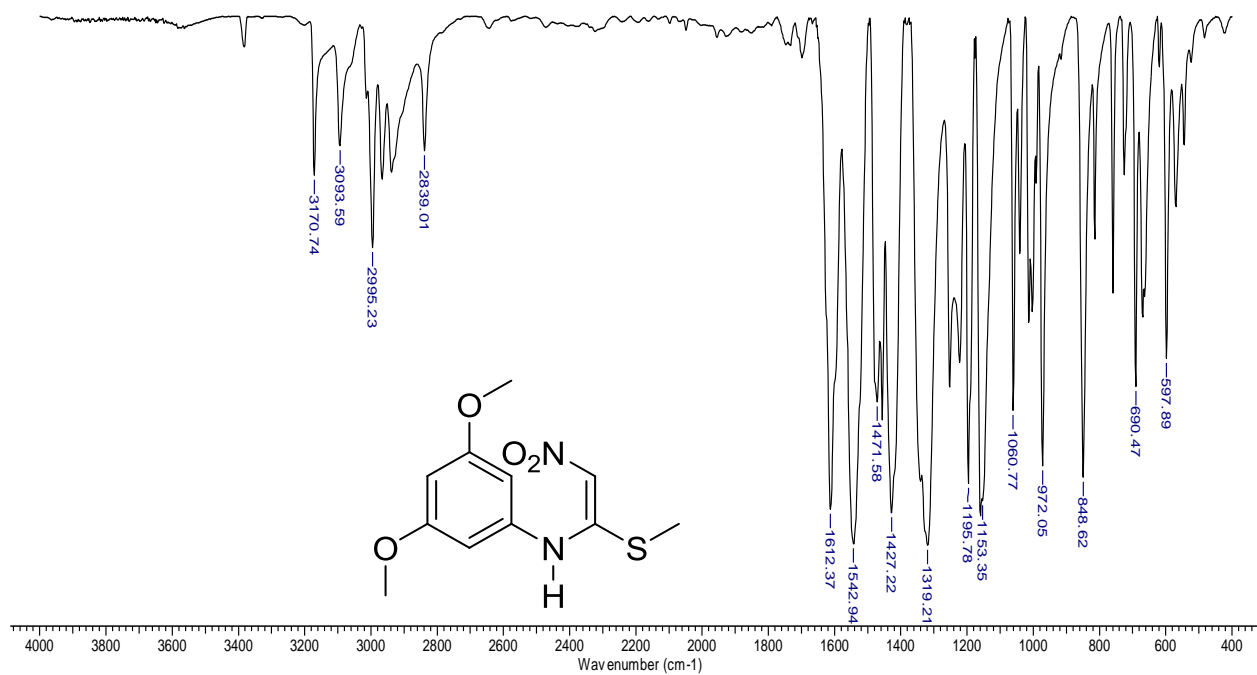
26 Oct 2009



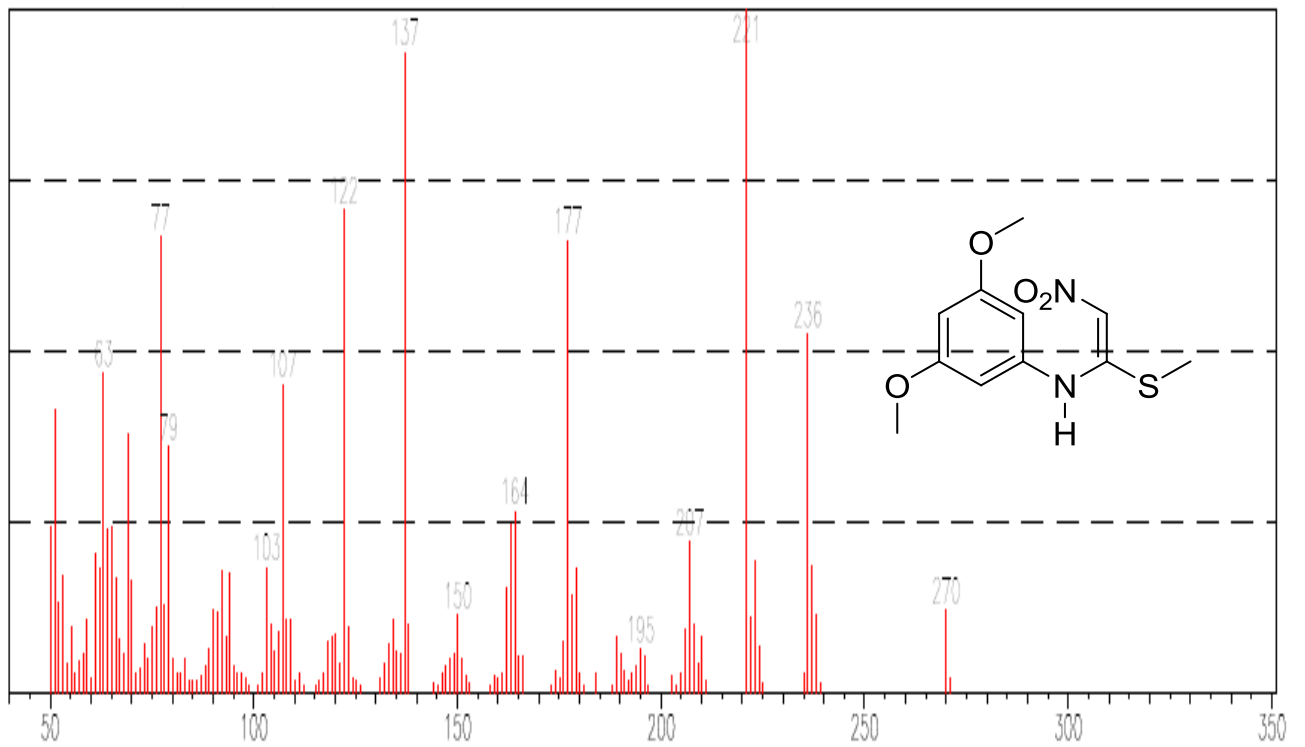
Espectro de RMN de ¹H do 4-[[1-(Metilsulfanil)-2-nitroetenil]amino]-fenol **48f**



Espectro de RMN de ^{13}C do 4-[[1-(Metilsulfanil)-2-nitroetenil]amino]-fenol **48f**

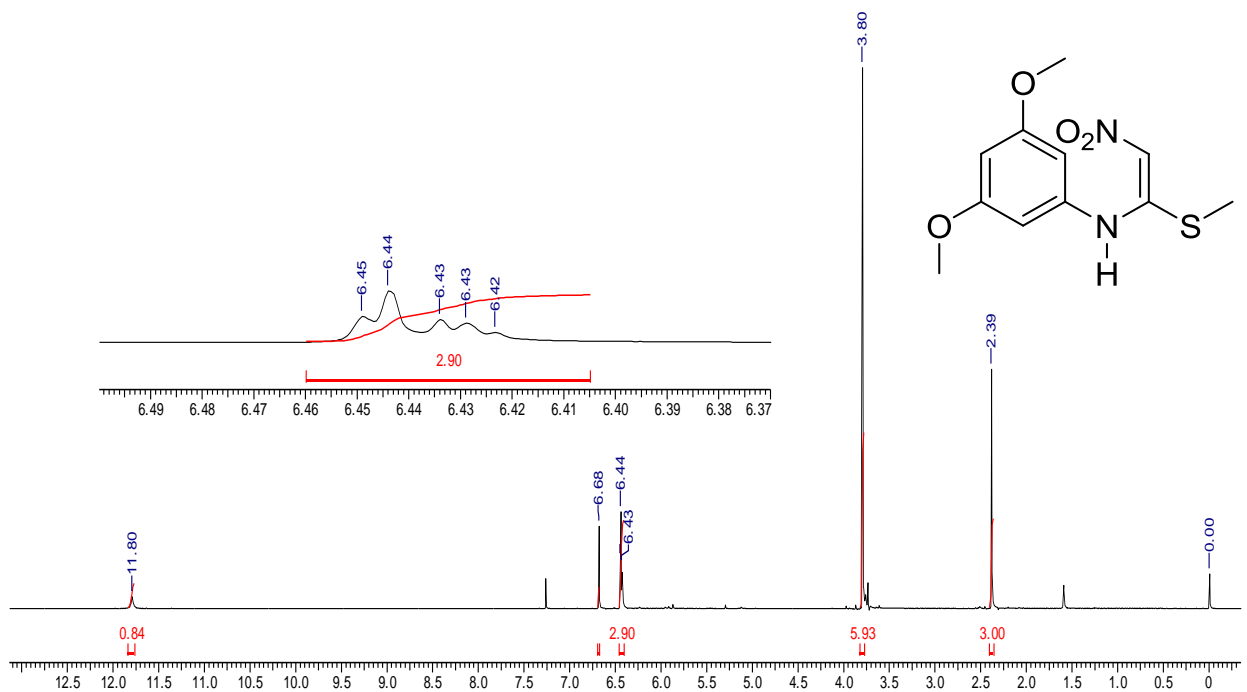


Espectro no IV da 3,5-Dimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48g**

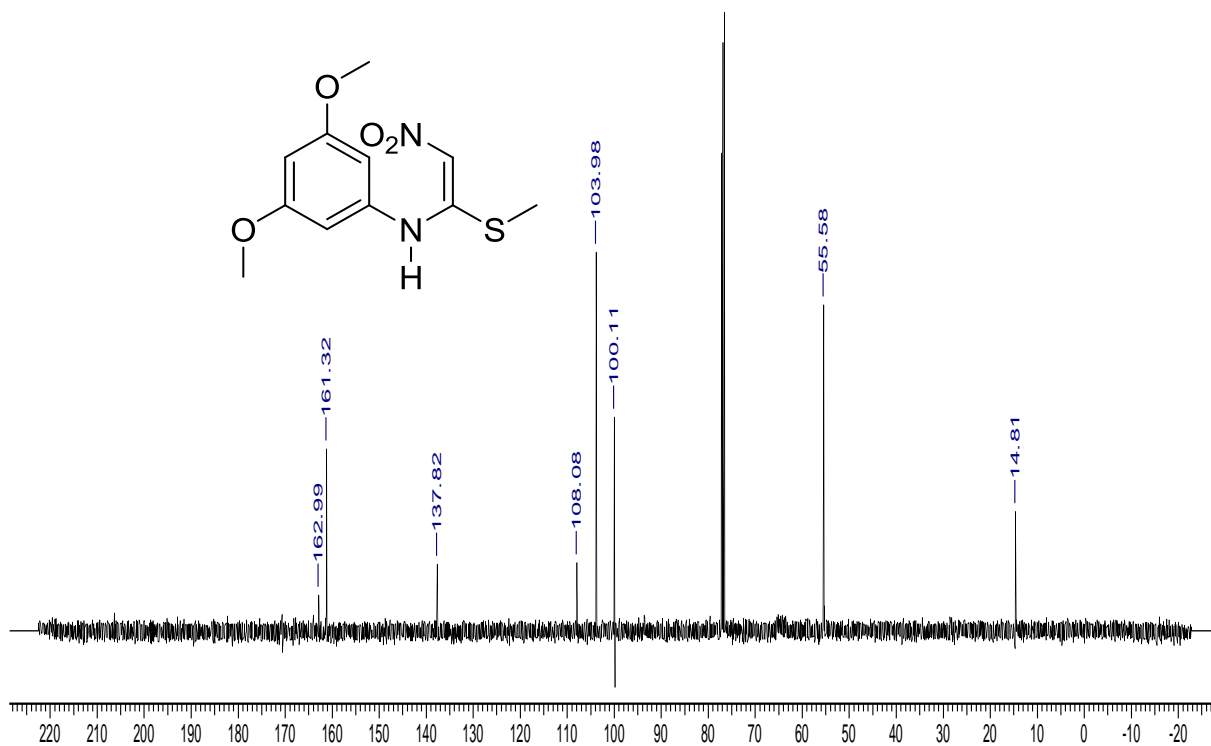


Espectro de massas da 3,5-Dimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48g**

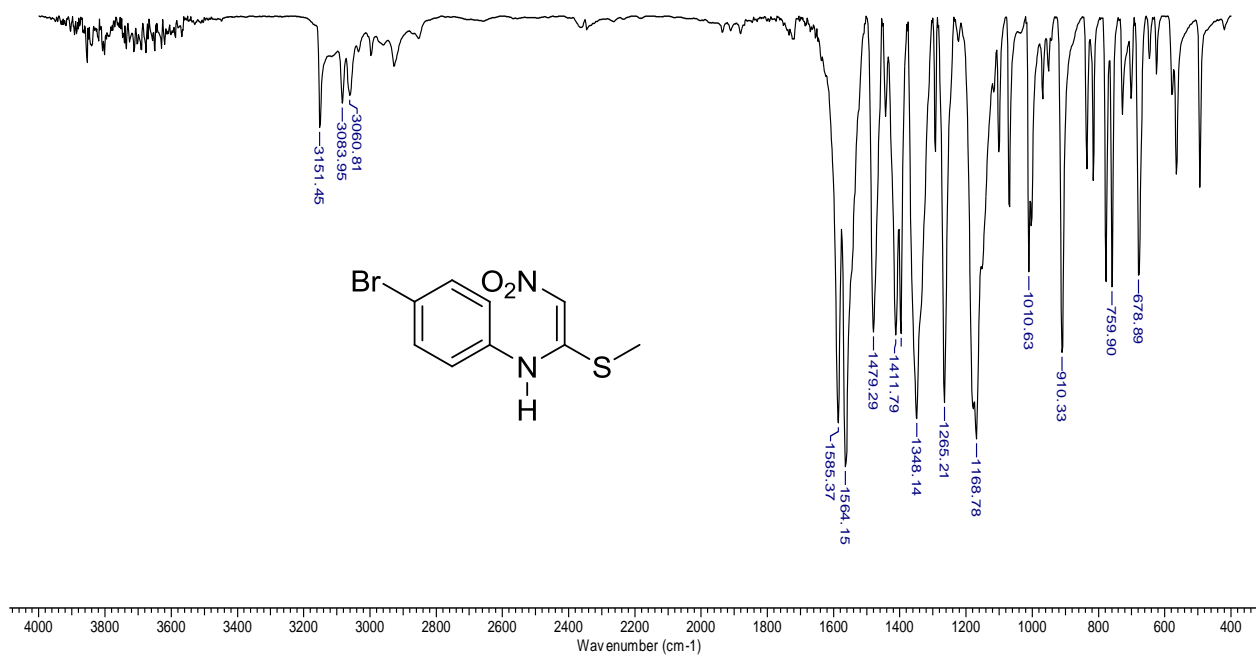
26 Oct 2009



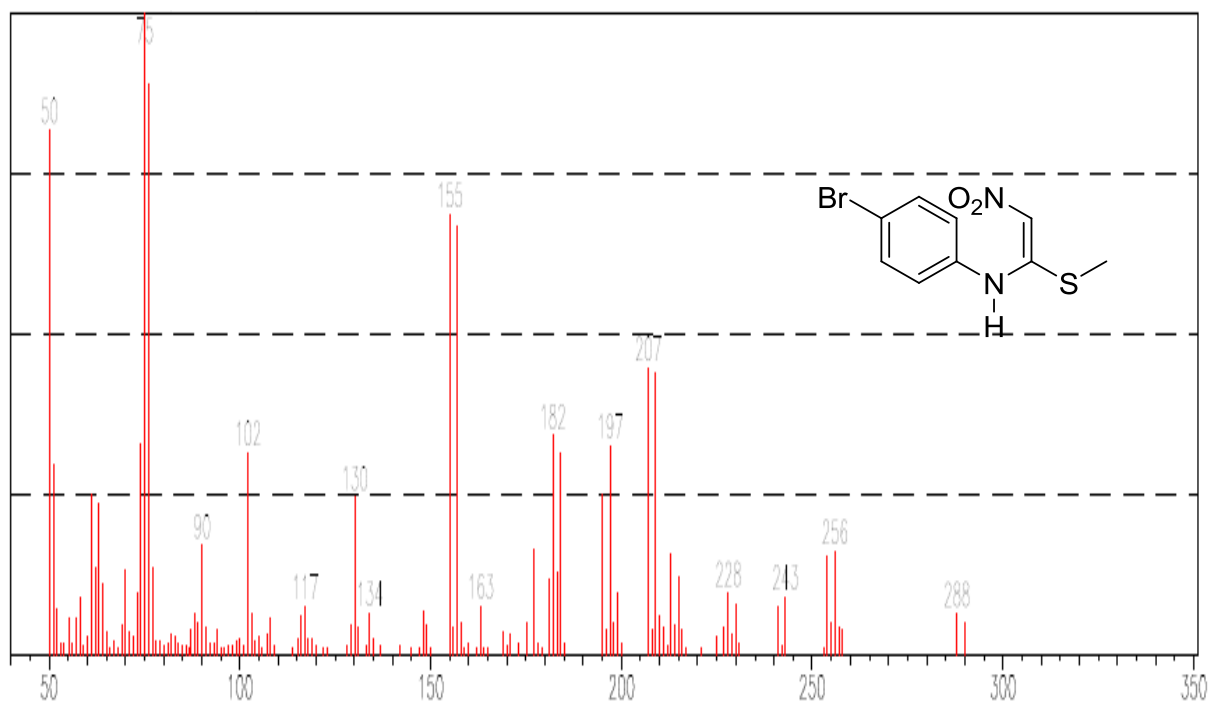
Espectro de RMN ^1H da 3,5-Dimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48g**



Espectro de RMN ^{13}C da 3,5-Dimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48g**

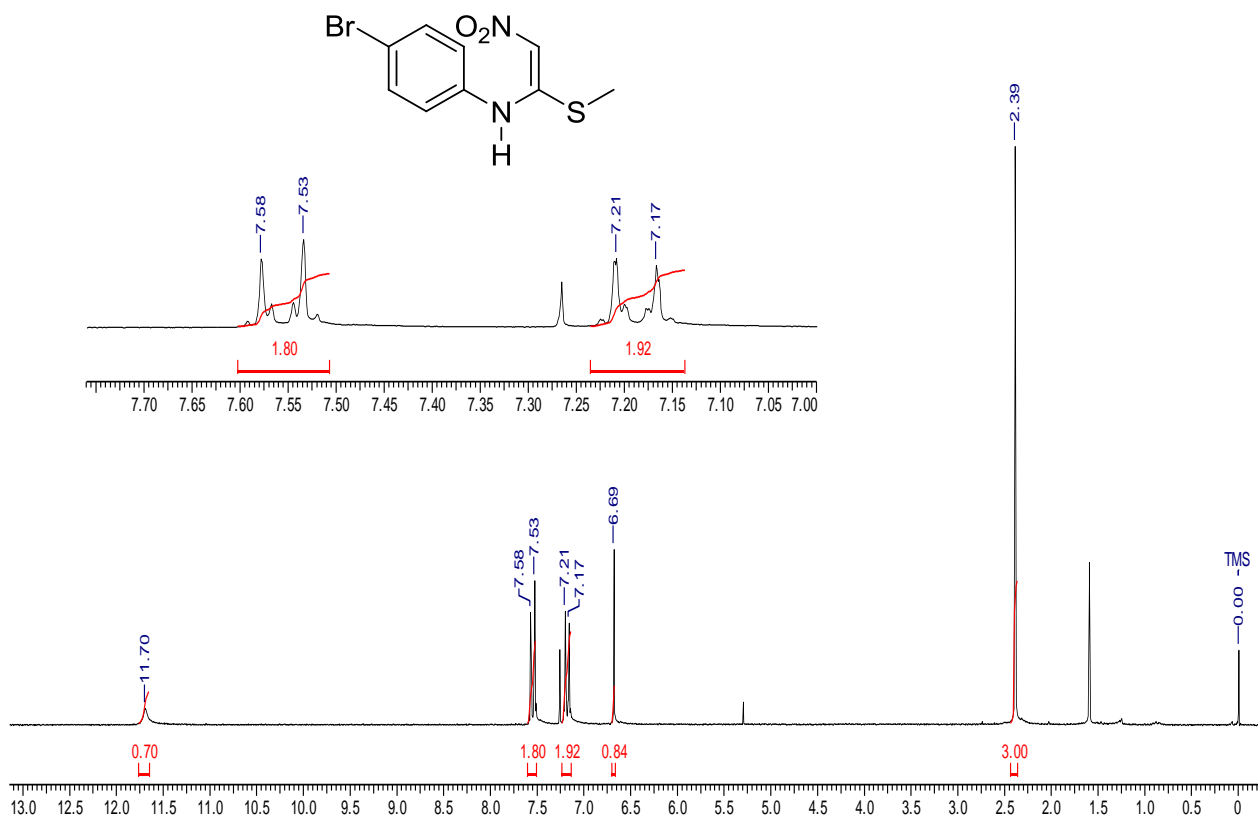


Espectro no IV da 4-Bromo-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48h**

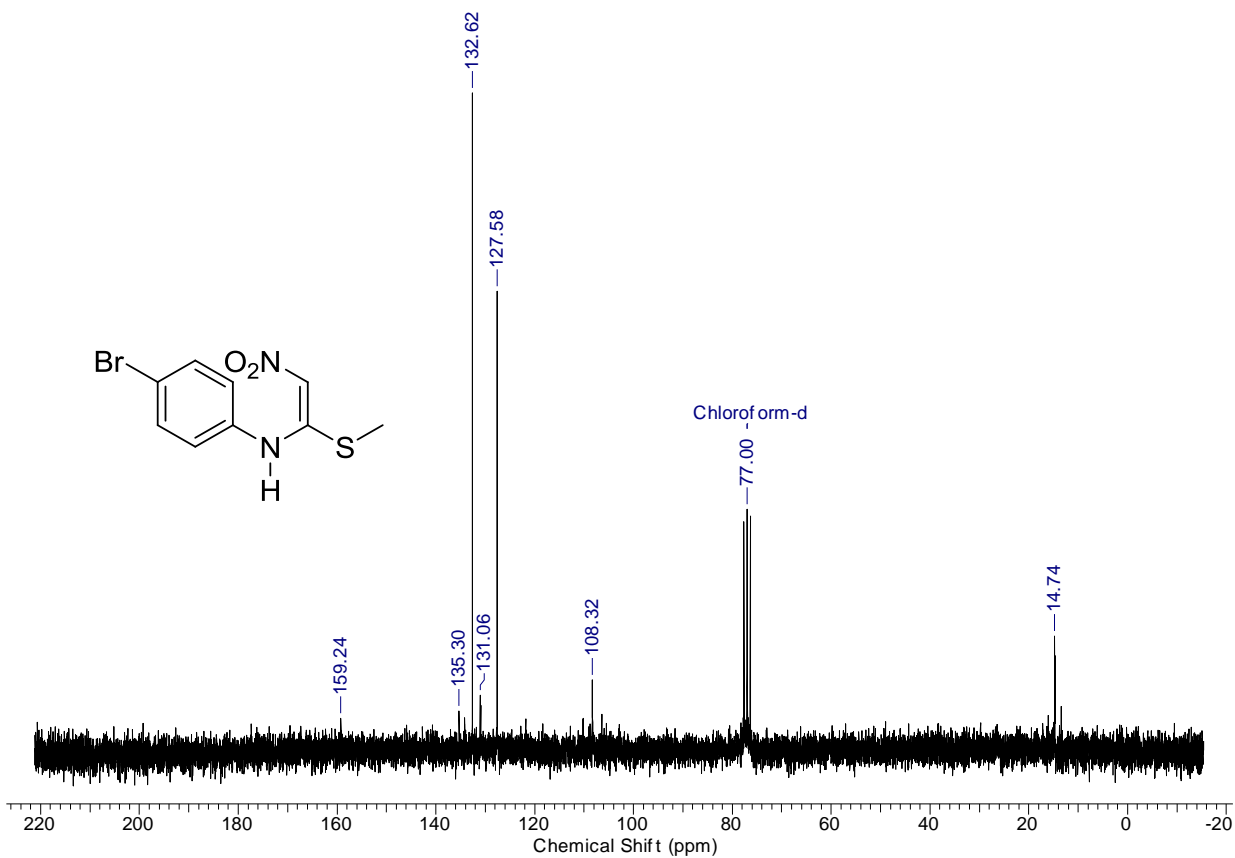


Espectro de massas da 4-Bromo-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48h**

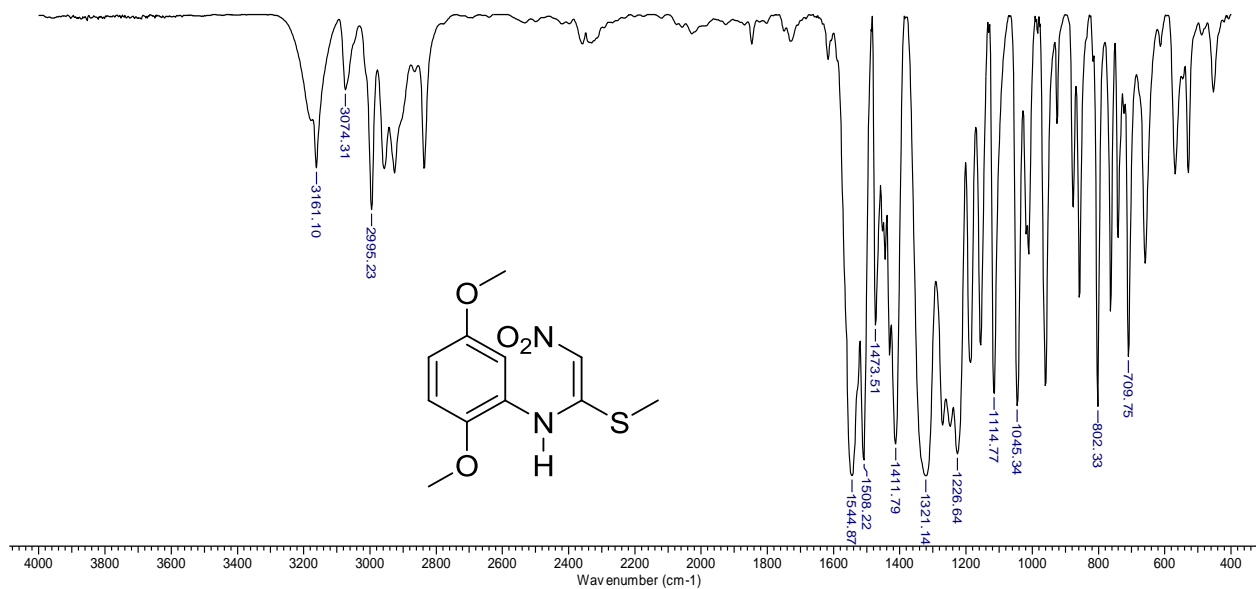
26 Oct 2009



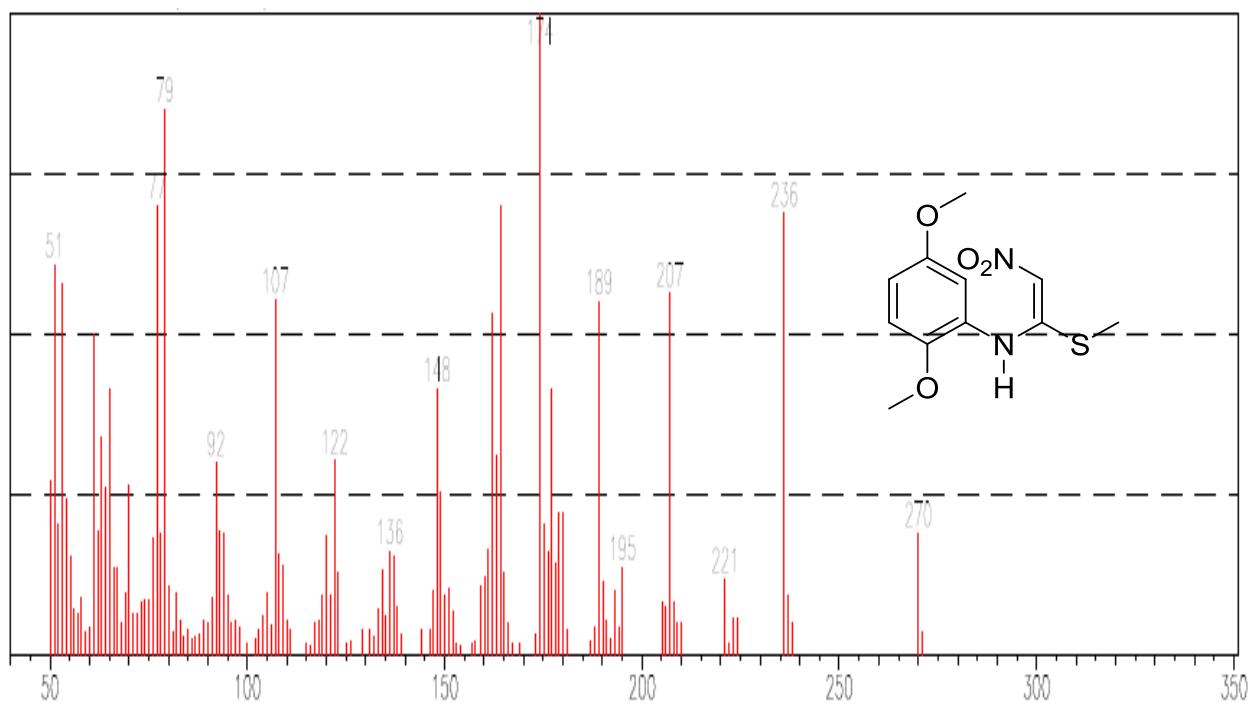
Espectro de RMN ¹H da 4-Bromo-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48h**



Espectro de RMN ^{13}C da 4-Bromo-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48h**

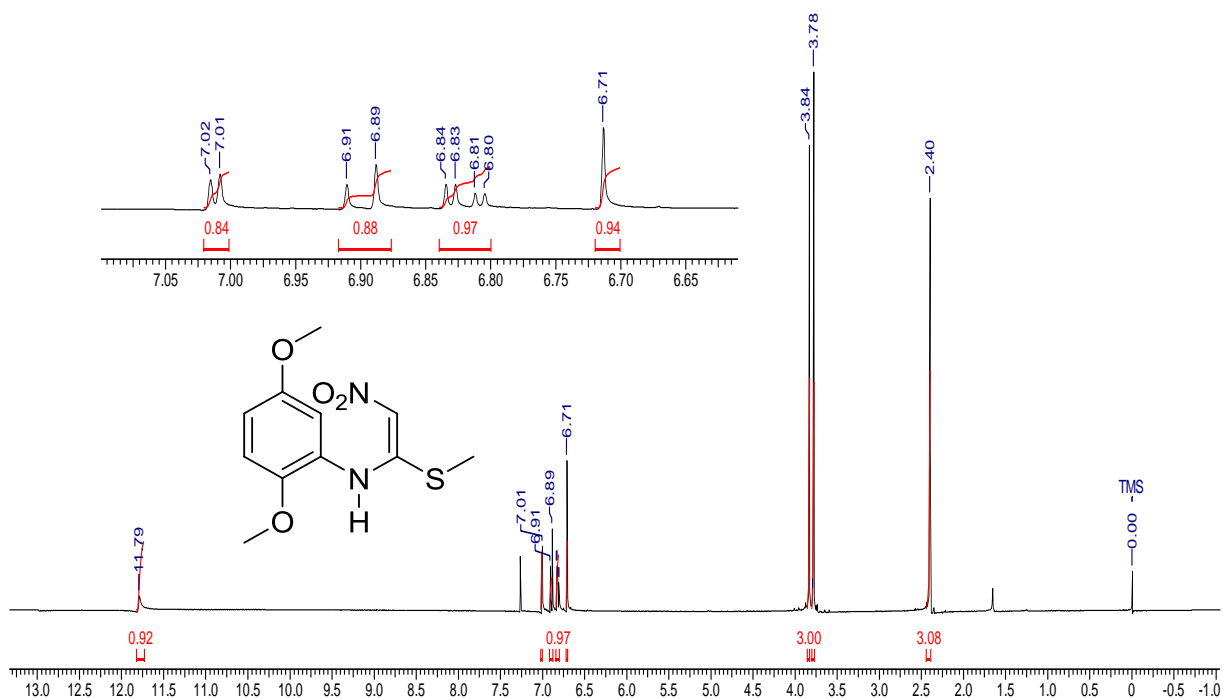


Espectro no IV da 2,5-Dimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48j**

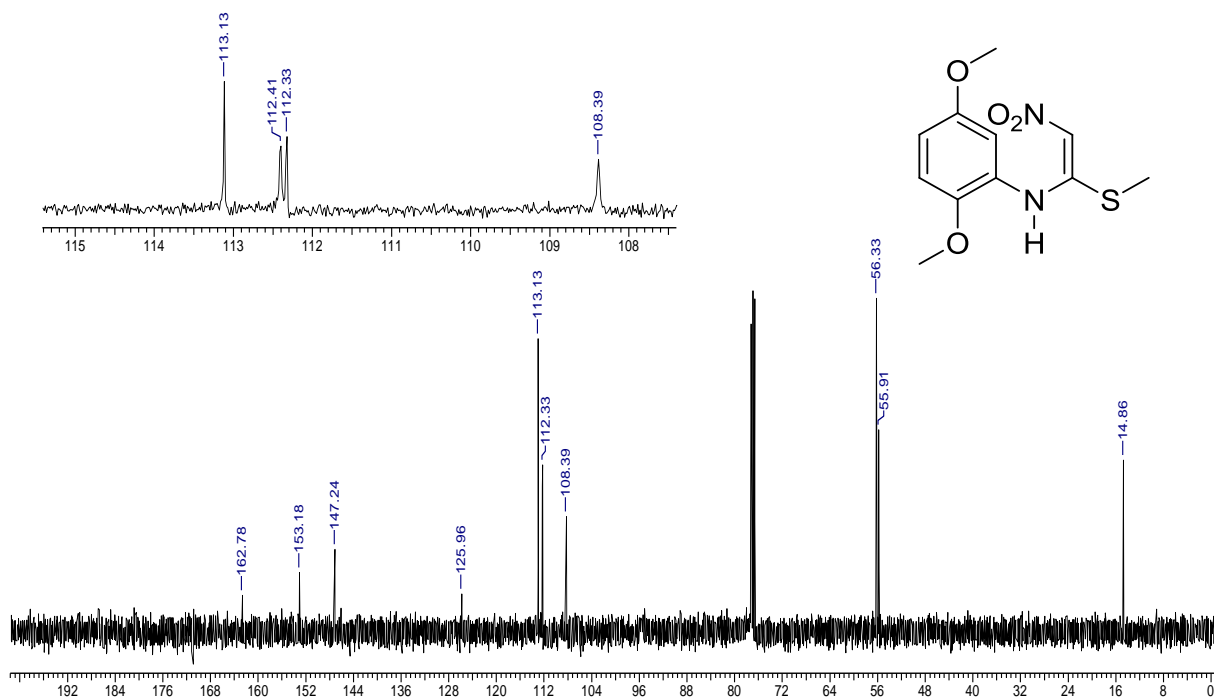


Espectro de massas da 2,5-Dimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroethenil]-benzenamina **48j**

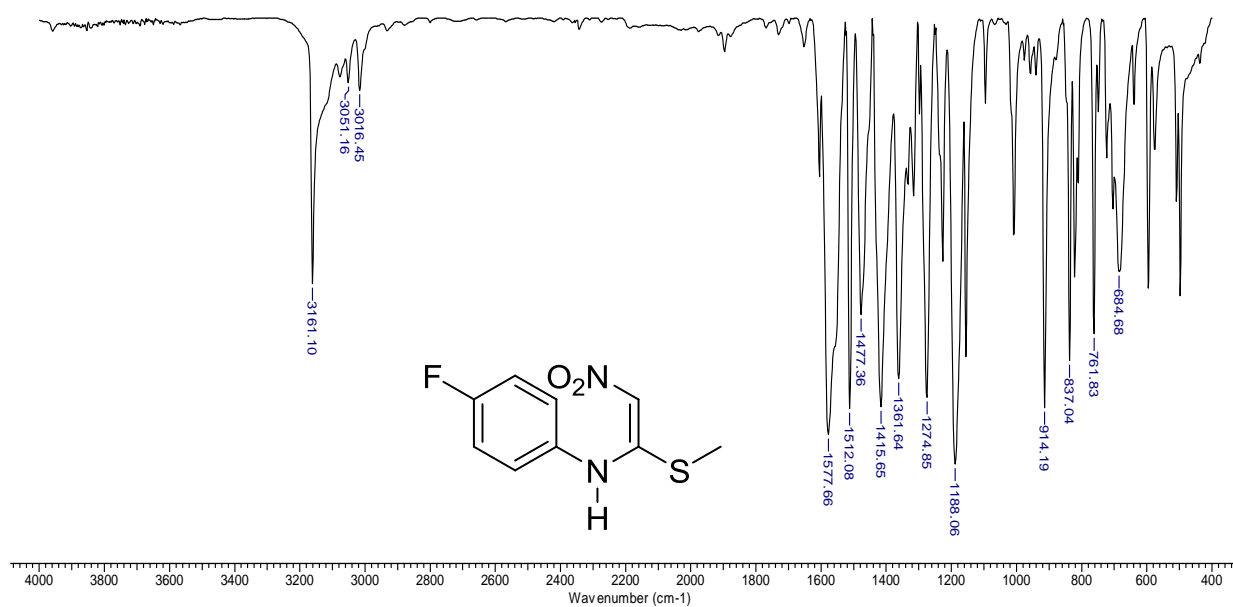
26 Oct 2009



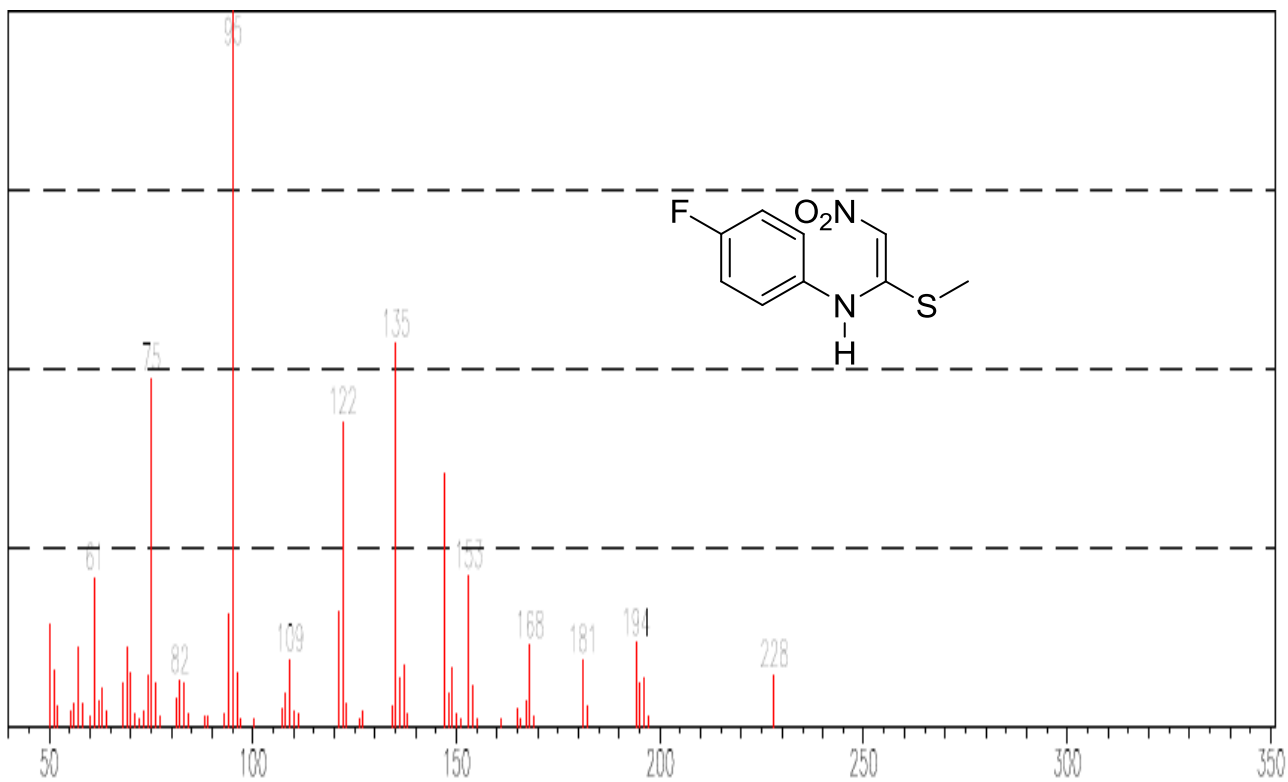
Espectro de RMN ^1H da 2,5-Dimetoxi-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroethenil]-benzenamina **48j**



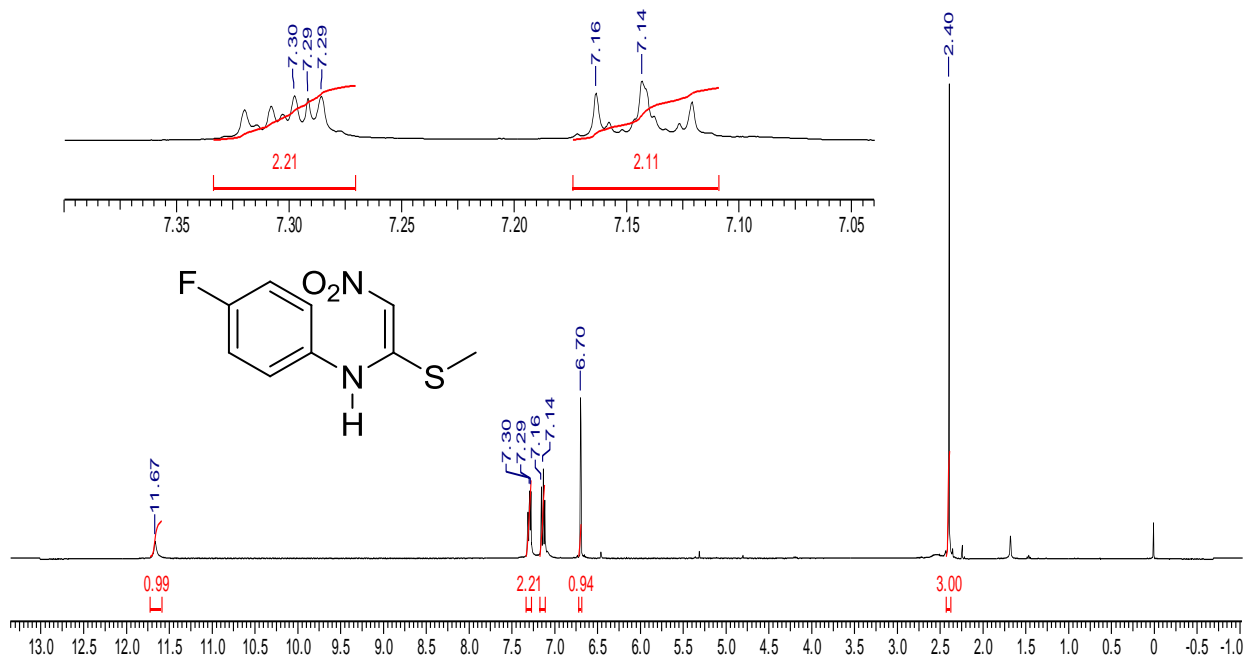
Espectro de RMN ^{13}C da 2,5-Dimetoxi-N-[1-(metilsulfani)-2-nitroetenil]-benzenamina **48j**



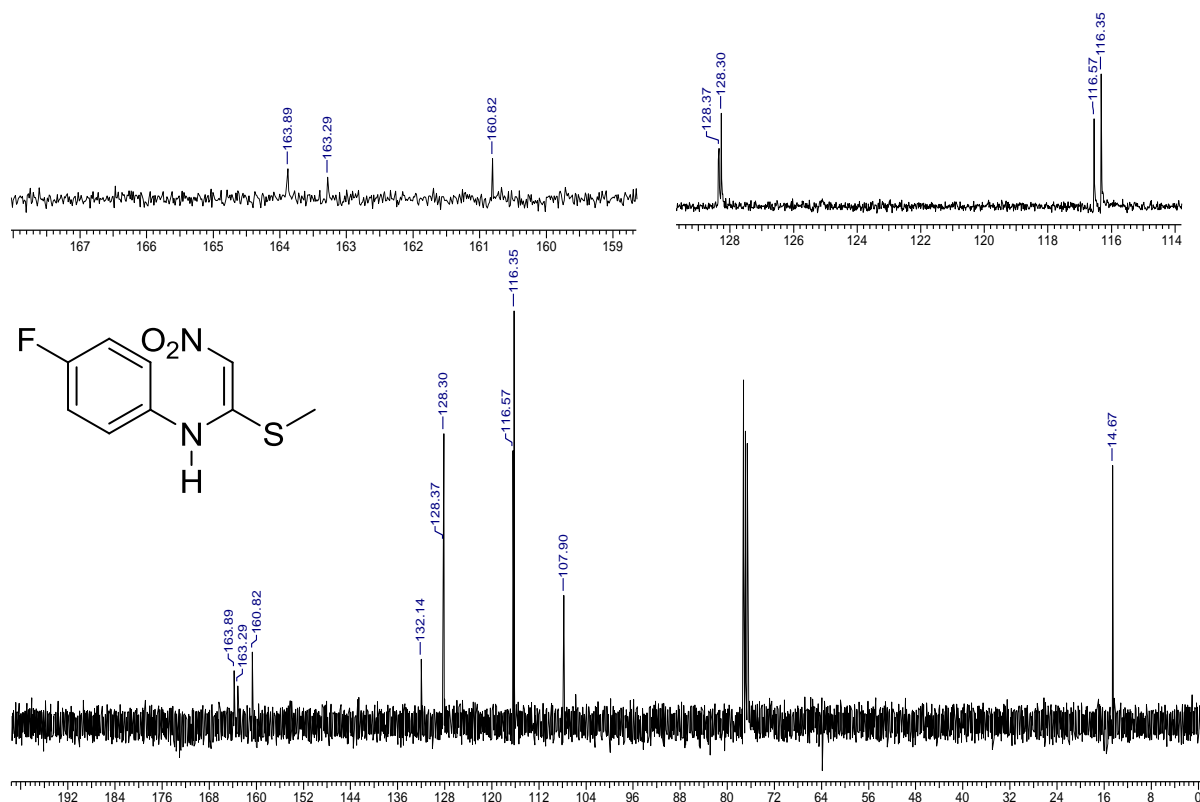
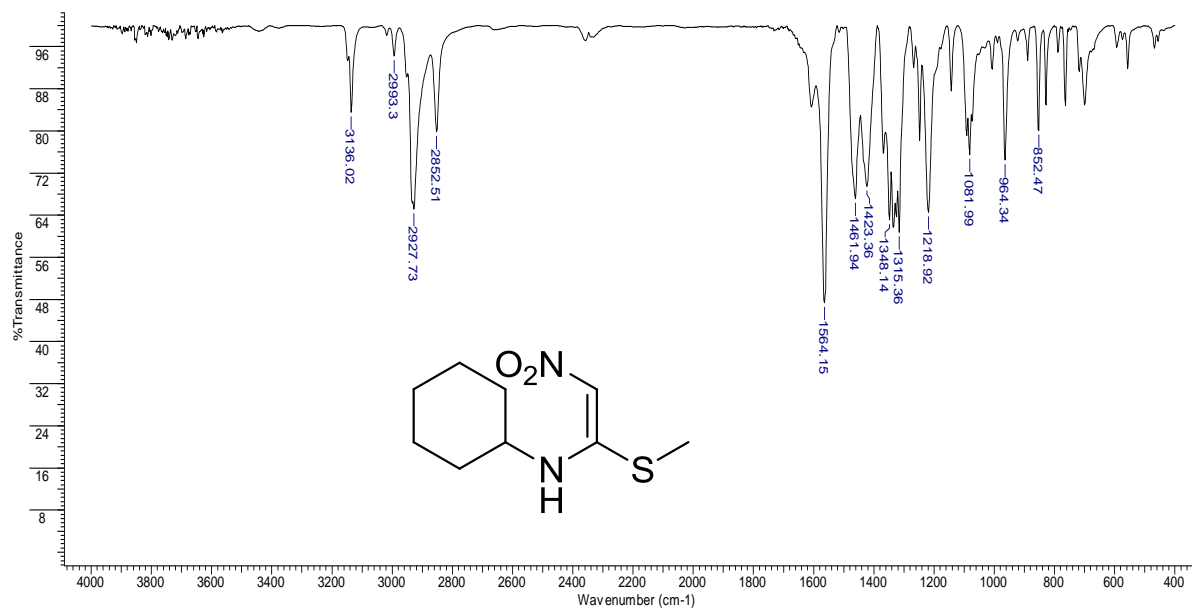
Espectro no IV da 4-Fluoro-N-[1-(metilsulfani)-2-nitroetenil]-benzenamina **48k**



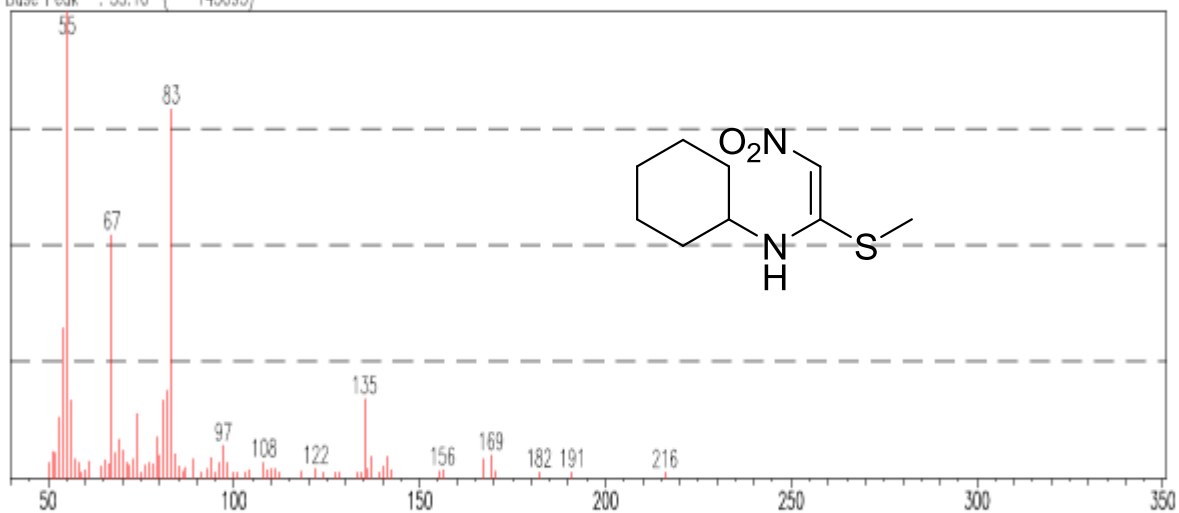
Espectro de massas da 4-Fluoro-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48k**



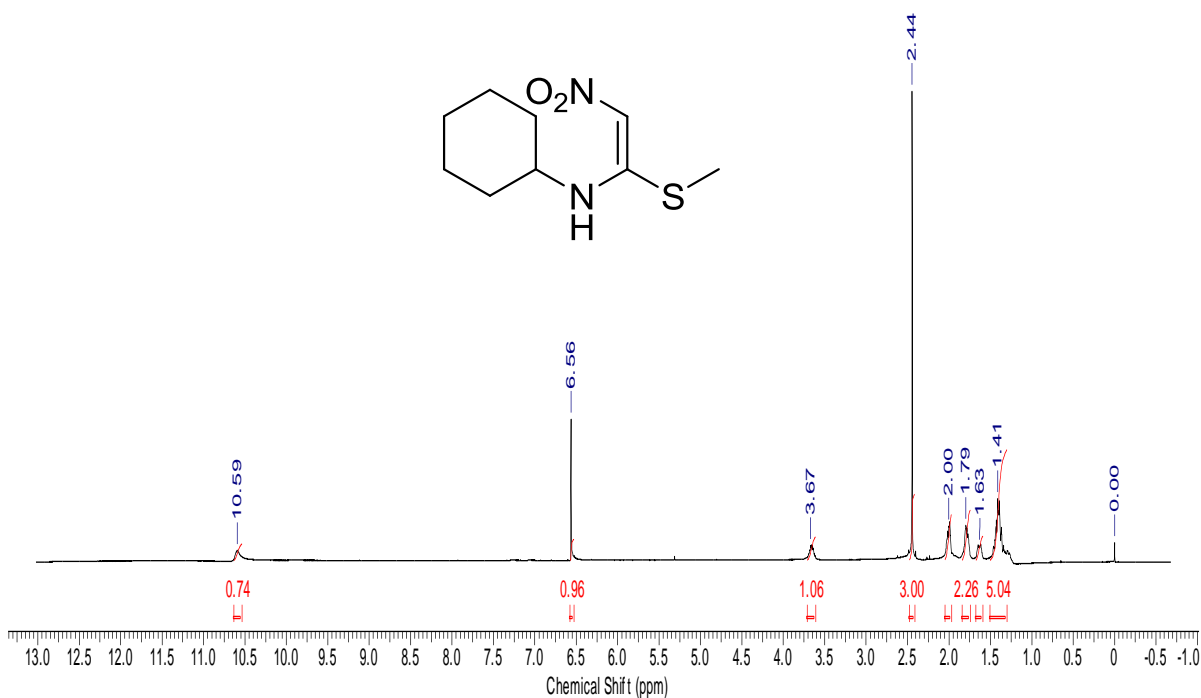
Espectro de RMN ¹H da 4-Fluoro-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48k**

Espectro de RMN ^{13}C da 4-Fluoro-N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-benzenamina **48k**Espectro no IV da N-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-ciclohexanamina **48o**

Scan # : 1972
Mass Peak #: 75 Ret. Time : 19.925
Base Peak : 55.10 (145093)

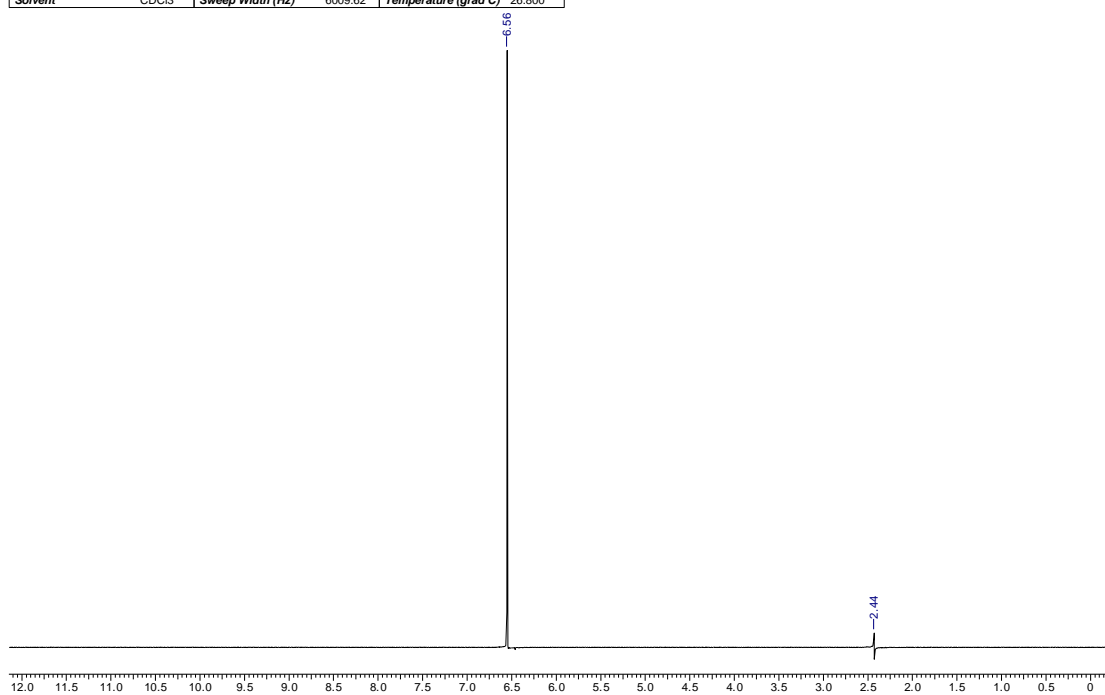
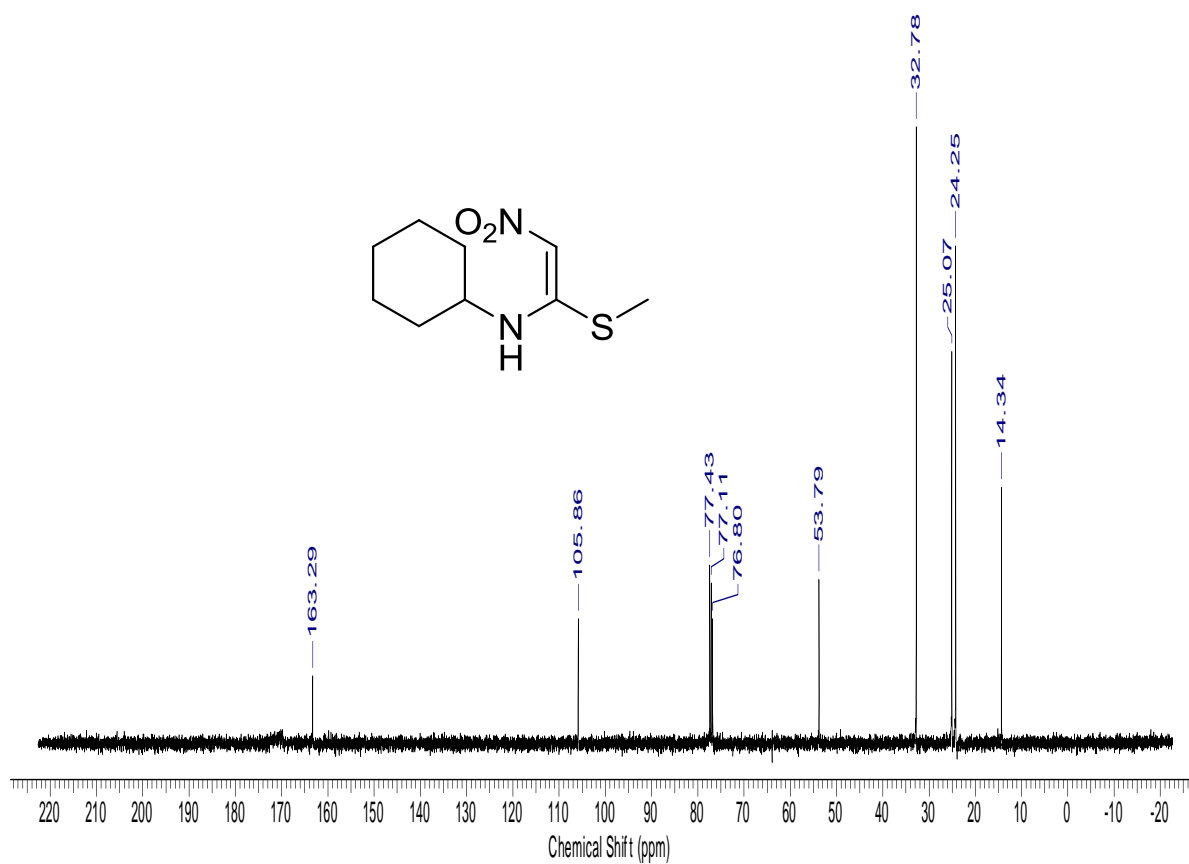


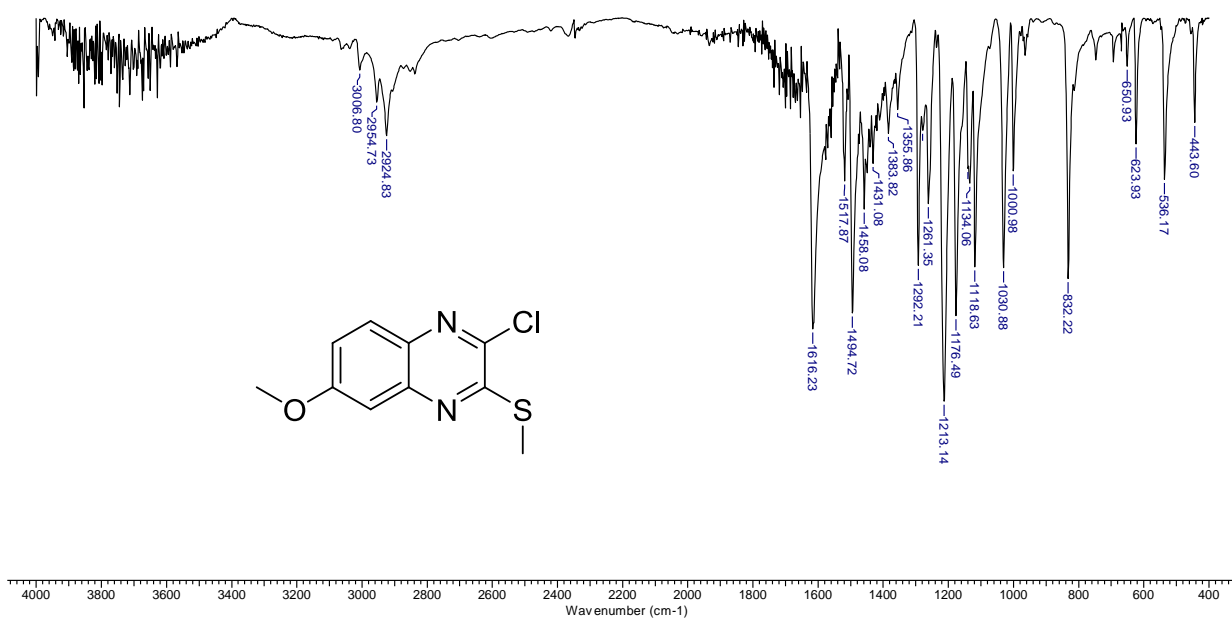
Espectro de massas da *N*-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-ciclohexanamina **48o**



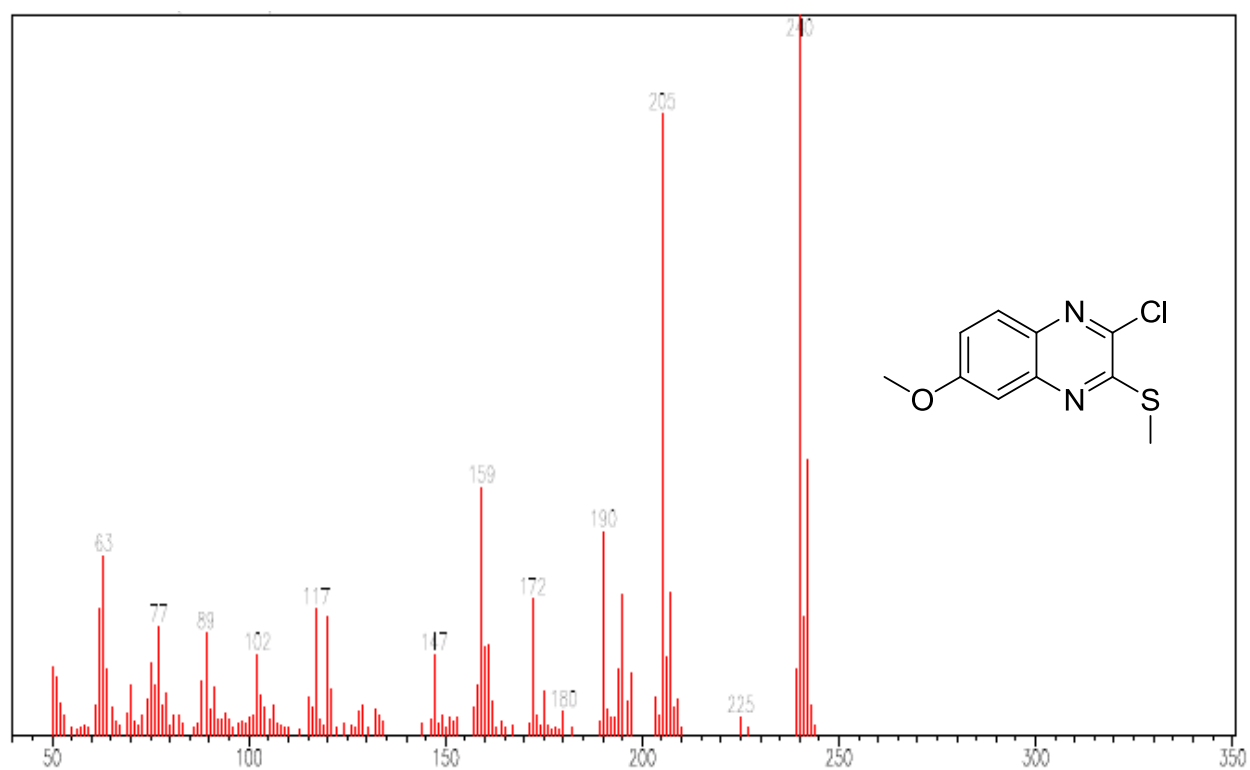
Espectro de RMN ¹H da *N*-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-ciclohexanamina **48o**

Acquisition Time (sec)	2.7263	Comment	Imported from UYNMR.		Date	00/00/1980 00:00:00	
Frequency (MHz)	400.15	Nucleus	¹ H	Number of Transients	16	Original Points Count	16384
Solvent	CDCl ₃	Sweep Width (Hz)	6009.62	Temperature (grad C)	26.800	Points Count	16384

NOE da *N*-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-ciclohexanamina **48o**Espectro de RMN ¹³C da *N*-[1-(metilsulfanil)-2-nitroetenil]-ciclohexanamina **48k**

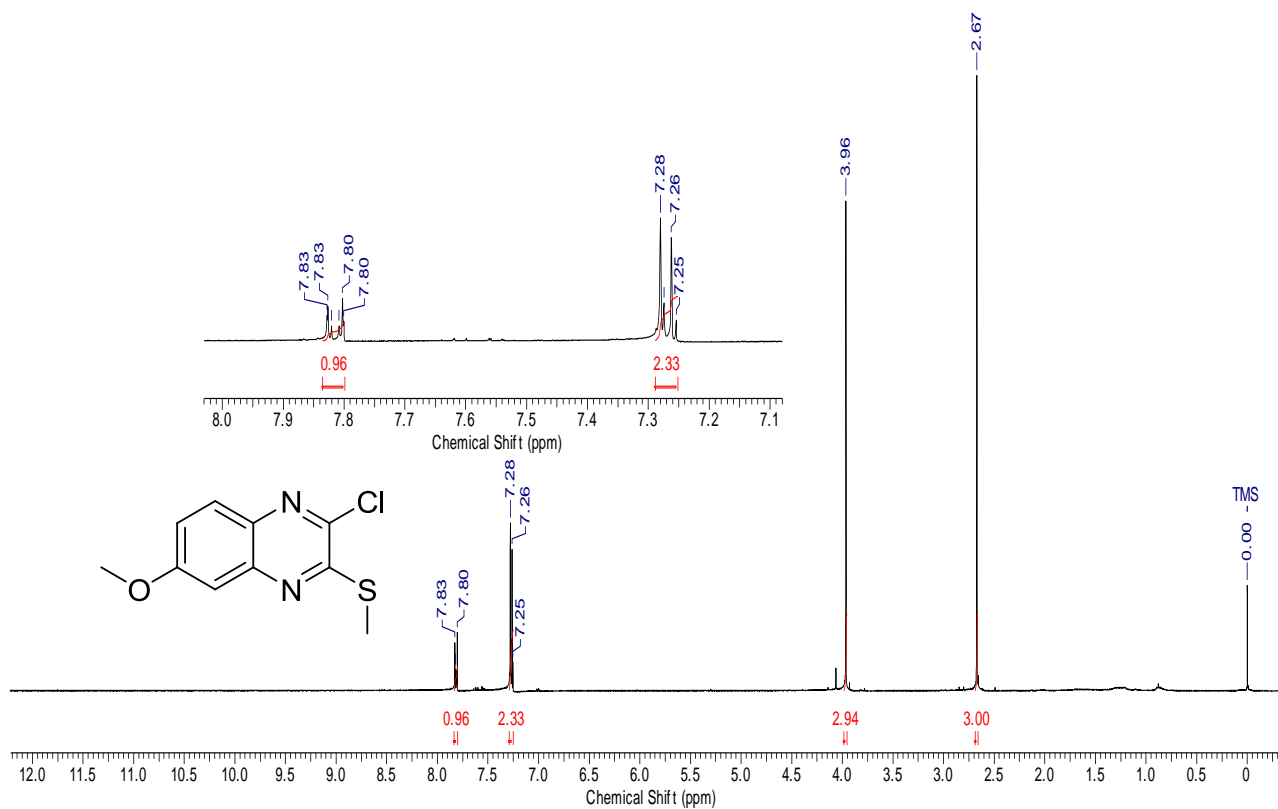


Espectro no IV da 3-Cloro-7-metoxi-2-metilsulfanilquinoxalina **49a**

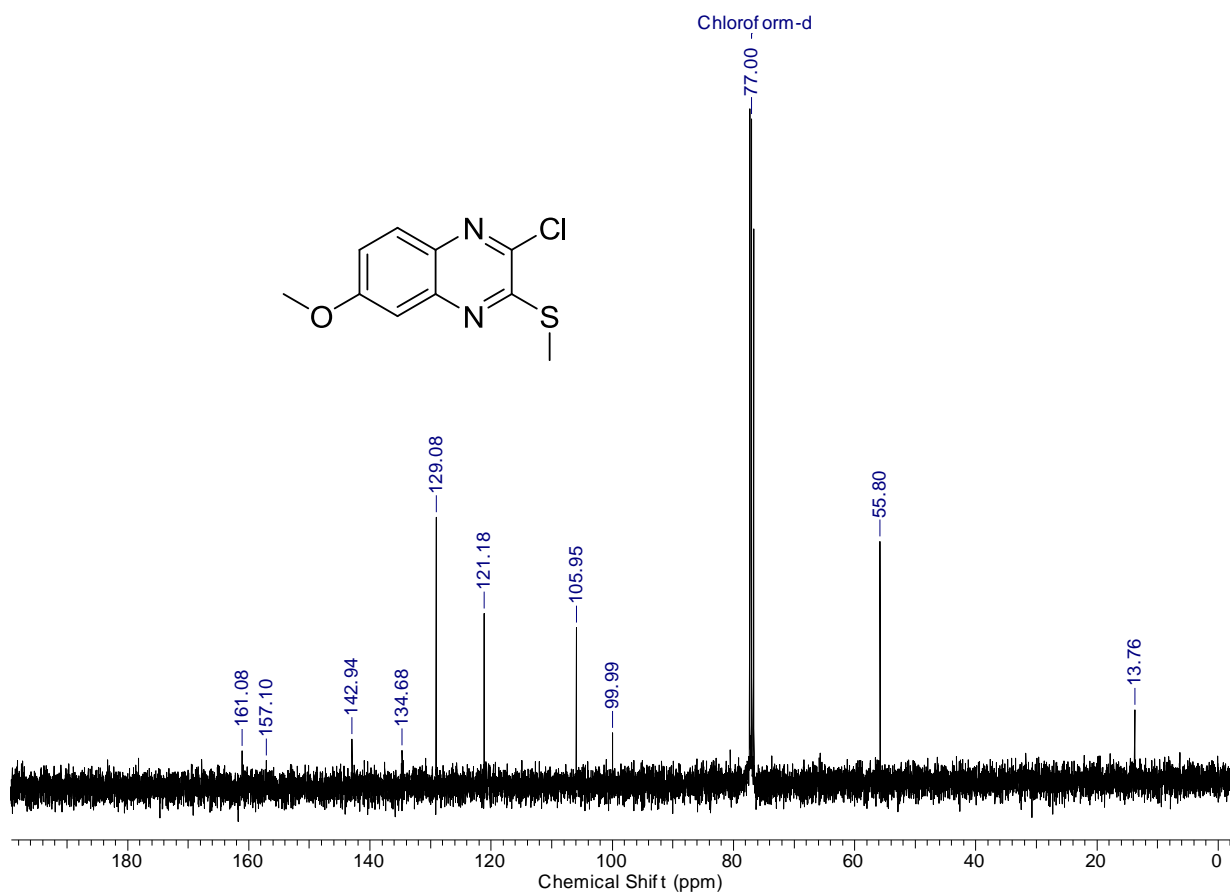


Espectro de massas da 3-Cloro-7-metoxi-2-metilsulfanilquinoxalina

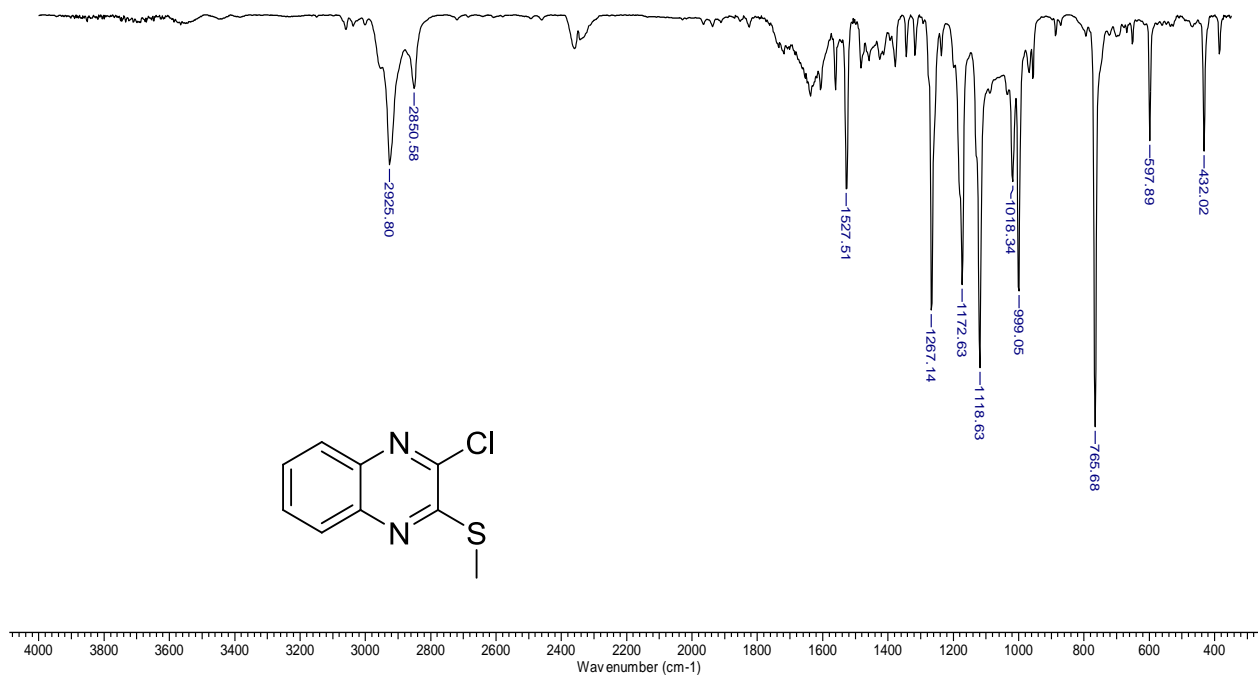
49a



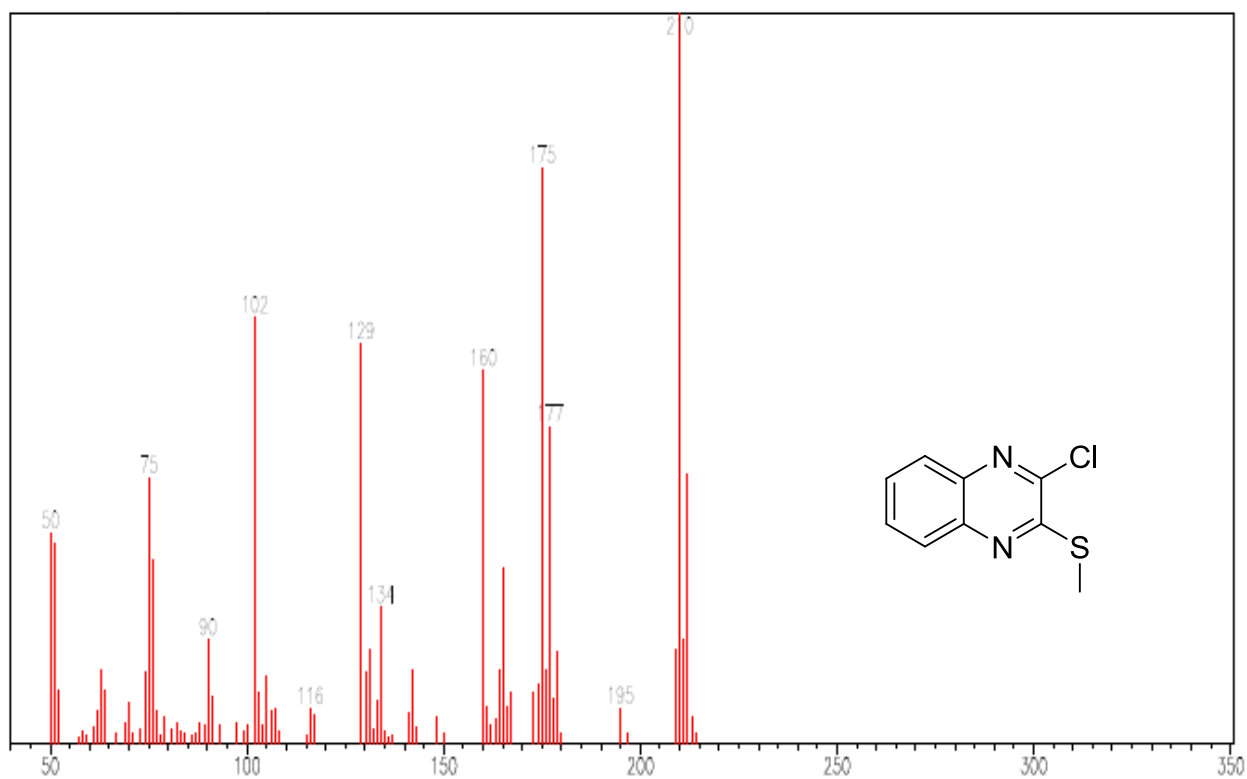
Espectro de RMN ¹H da 3-Cloro-7-metoxi-2-metilsulfanilquinoxalina **49a**



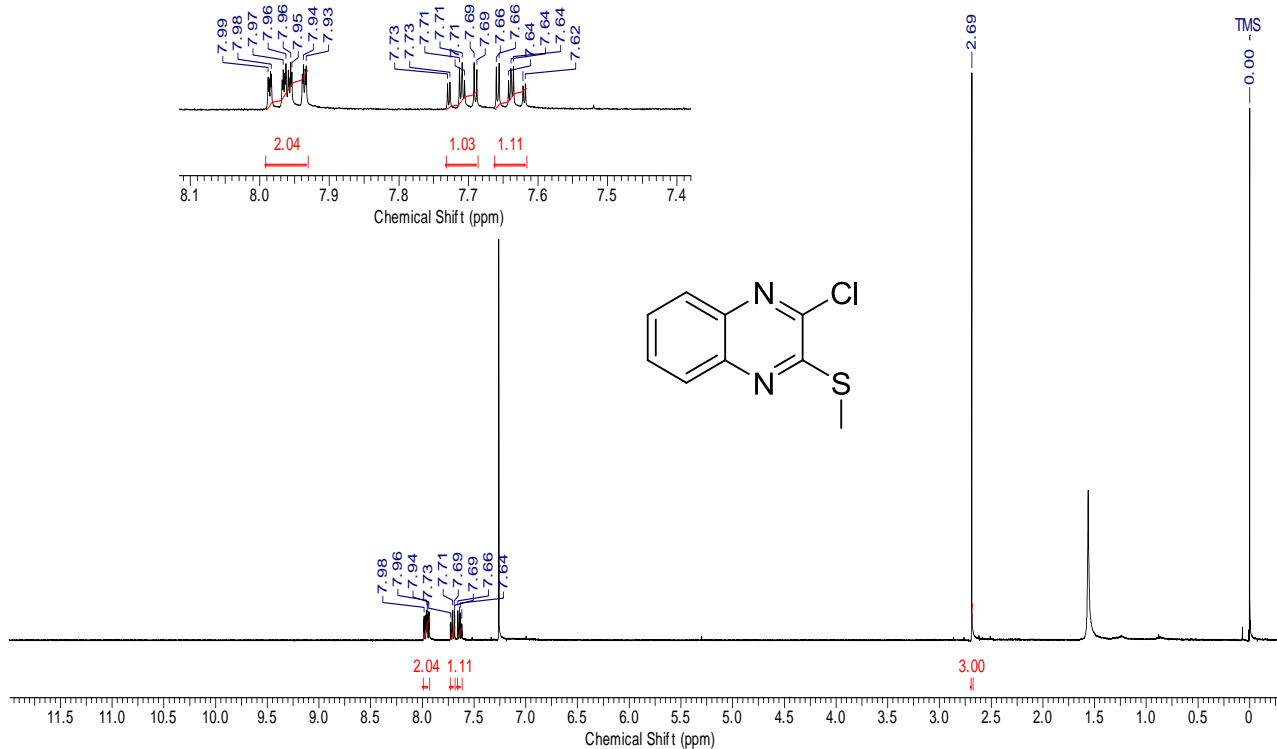
Espectro de RMN ¹³C da 3-Cloro-7-metoxi-2-metilsulfanilquinoxalina **49a**



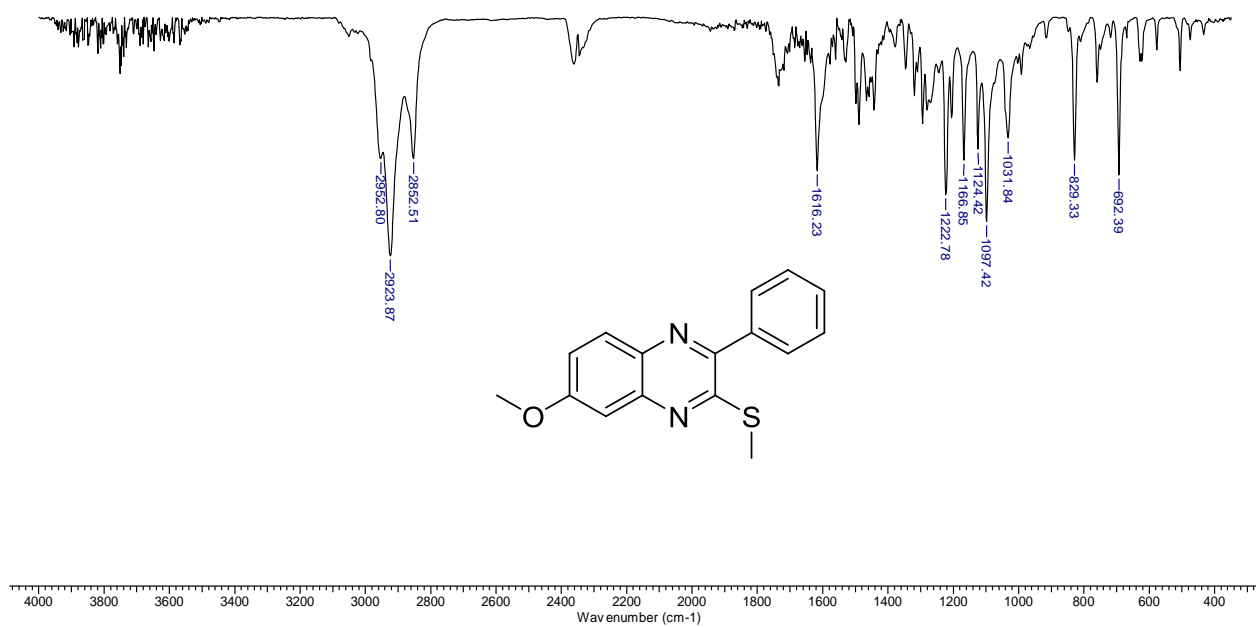
Espectro no IV da 3-Cloro-2-metilsulfanilquinoxalina **49b**



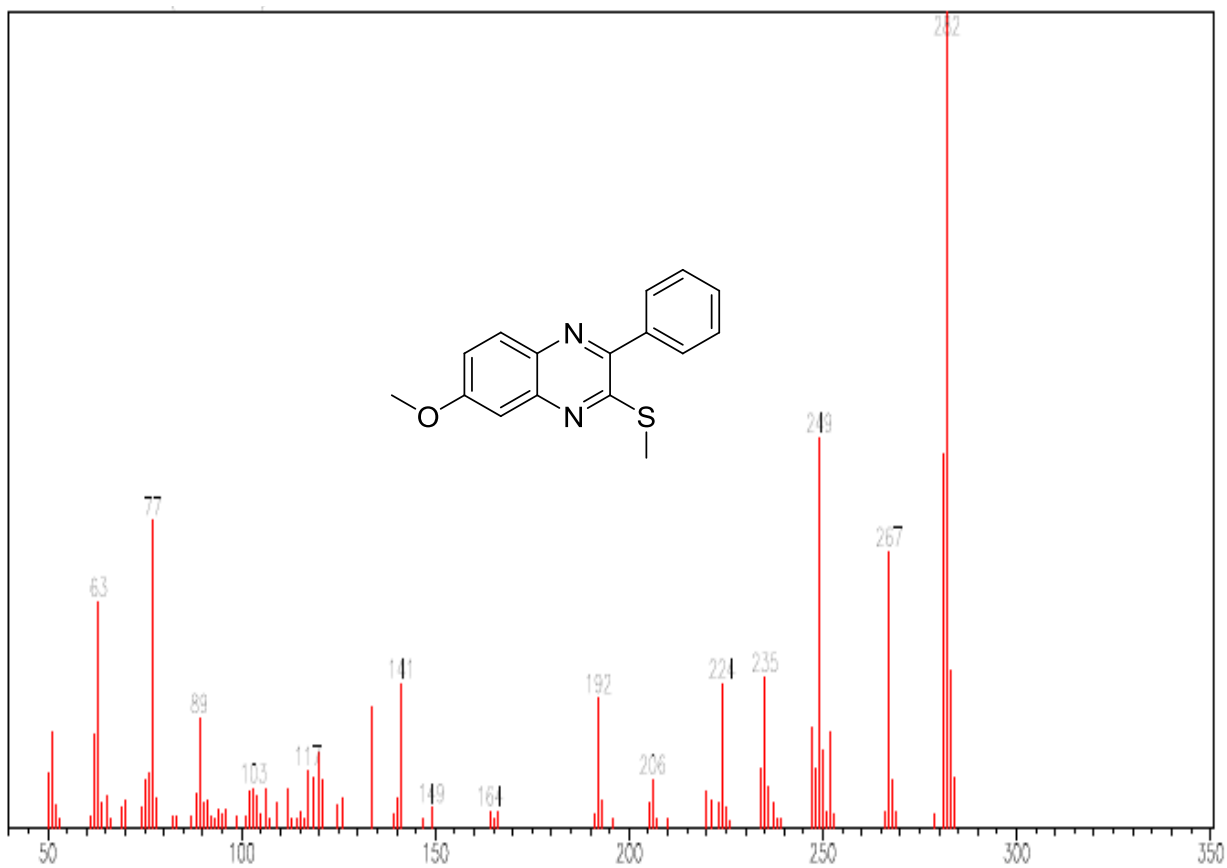
Espectro de massas da 3-Cloro-2-metilsulfanilquinoxalina **49b**



Espectro de RMN de ^1H da 3-Cloro-2-metilsulfanilquinoxalina **49b**

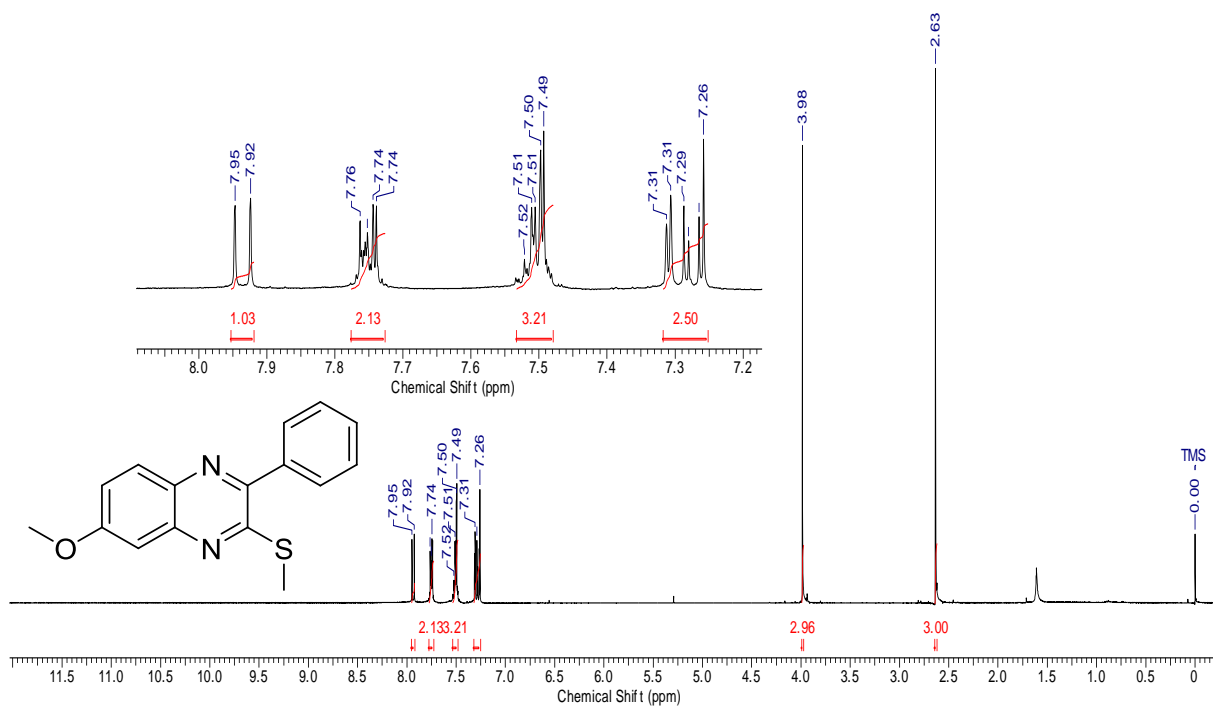


Espectro no IV da 3-Fenil-7-metoxi-2-metilsulfanilquinoxalina **50a**

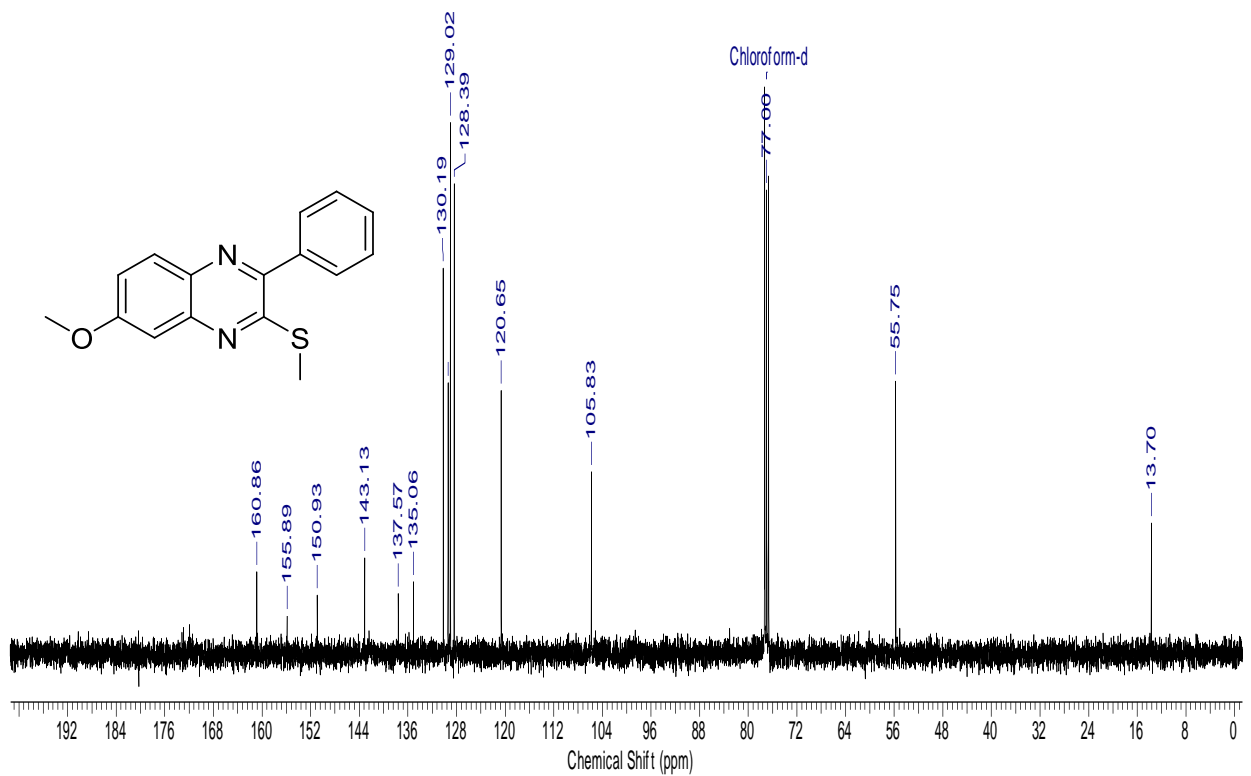


Espectro de massas da 3-Fenil-7-metoxi-2-metilsulfanilquinoxalina **50a**

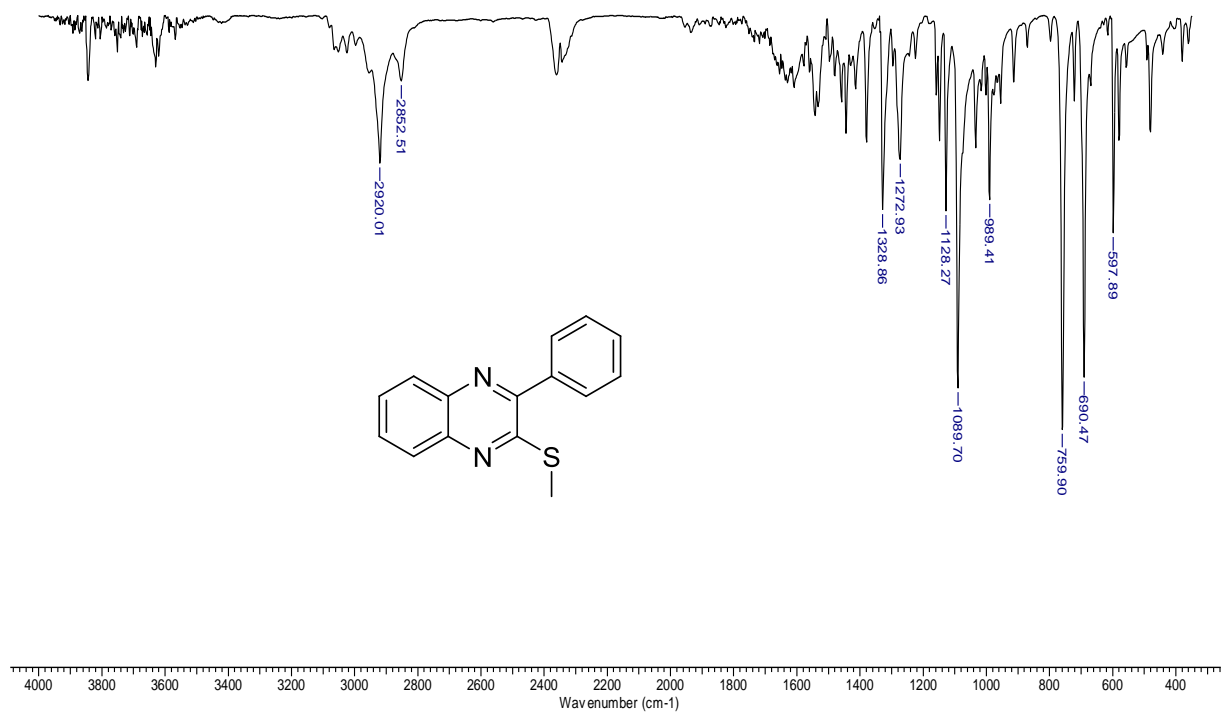
7 Mar 2010



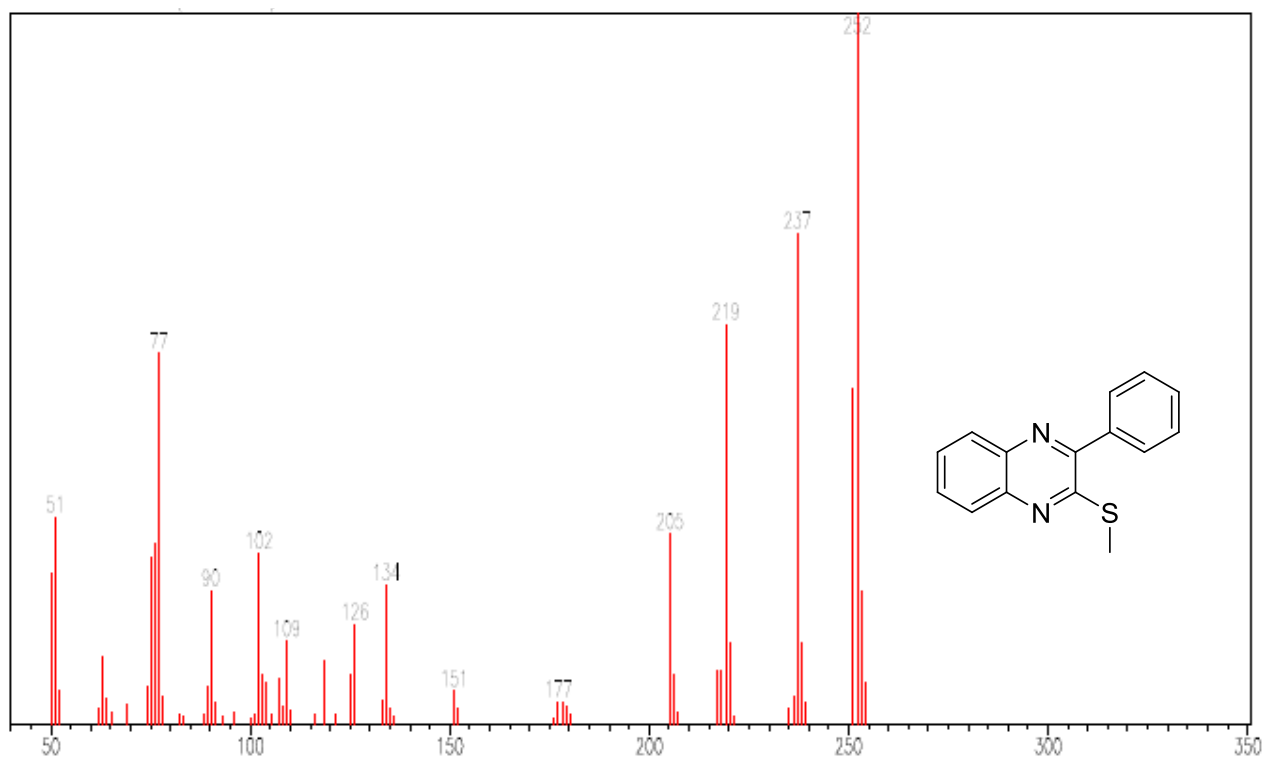
Espectro de RMN ^1H da 3-Fenil-7-metoxi-2-metilsulfanilquinoxalina **50a**



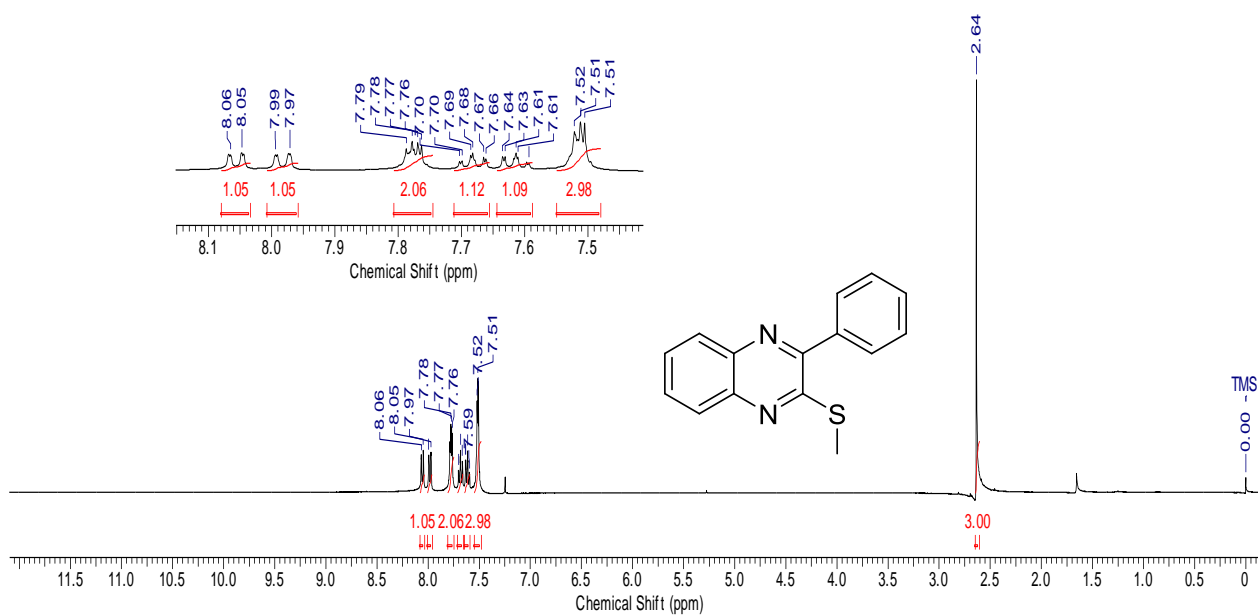
Espectro de RMN ^{13}C da 3-Fenil-7-metoxi-2-metilsulfanilquinoxalina **50a**



Espectro no IV da 3-Fenil-2-metilsulfanilquinoxalina **50b**

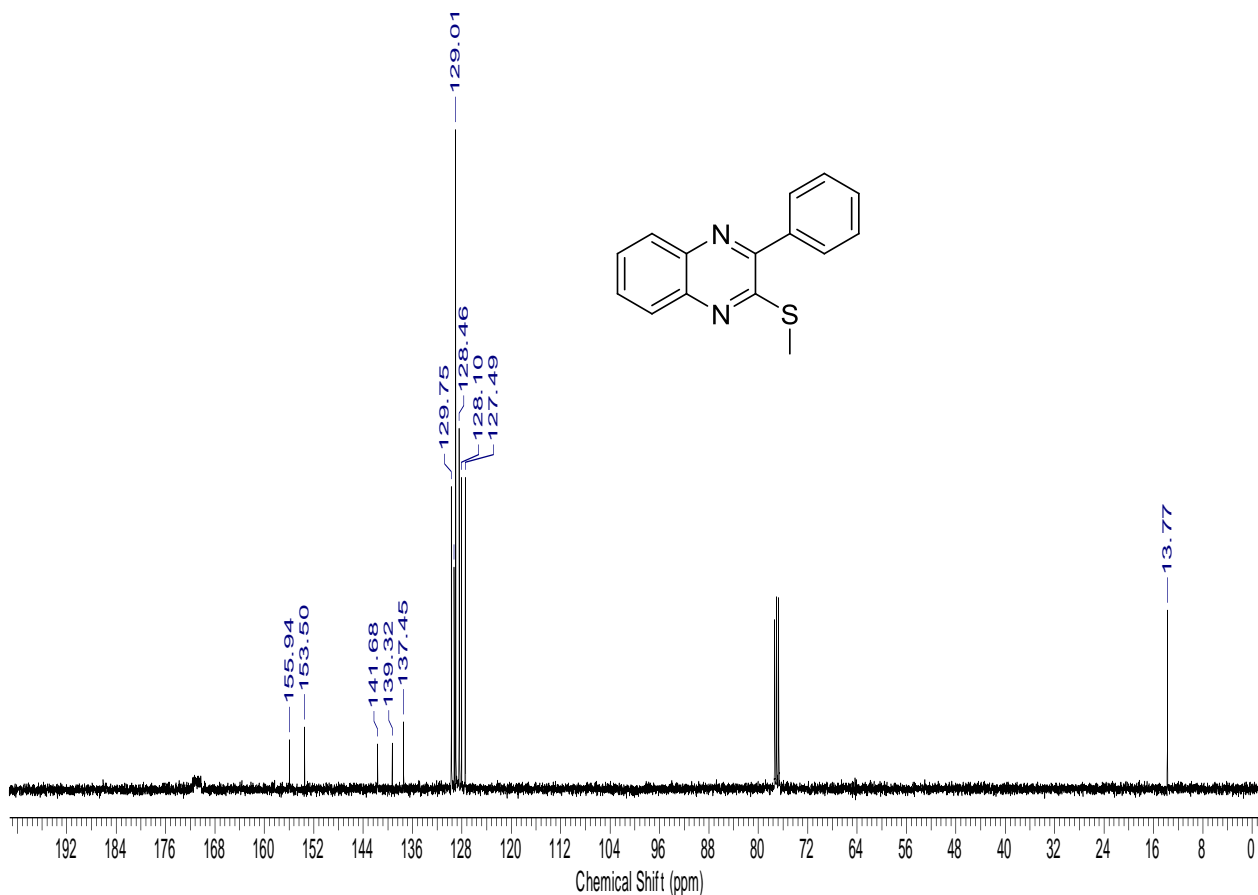


Espectro de massas da 3-Fenil-2-metilsulfanilquinoxalina **50b**



Espectro de RMN ^1H da 3-Fenil-2-metilsulfanilquinoxalina

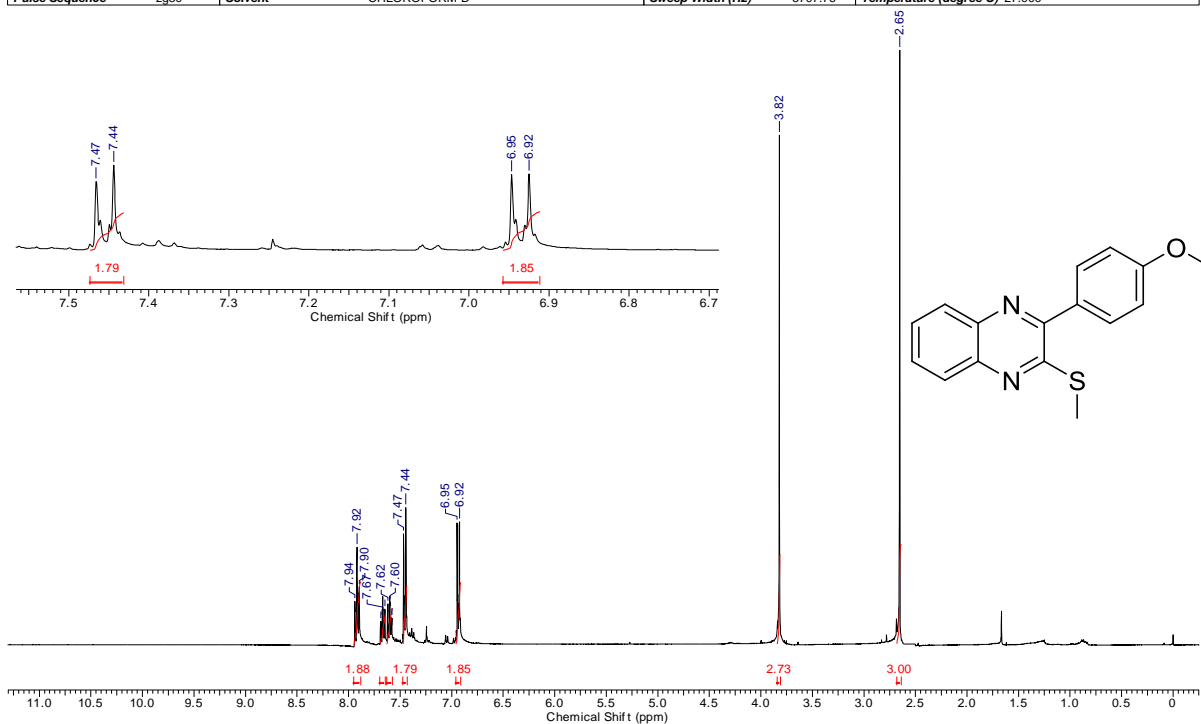
50b



Espectro de RMN ¹³C da 3-Fenil-2-metilsulfanilquinoxalina **50b**

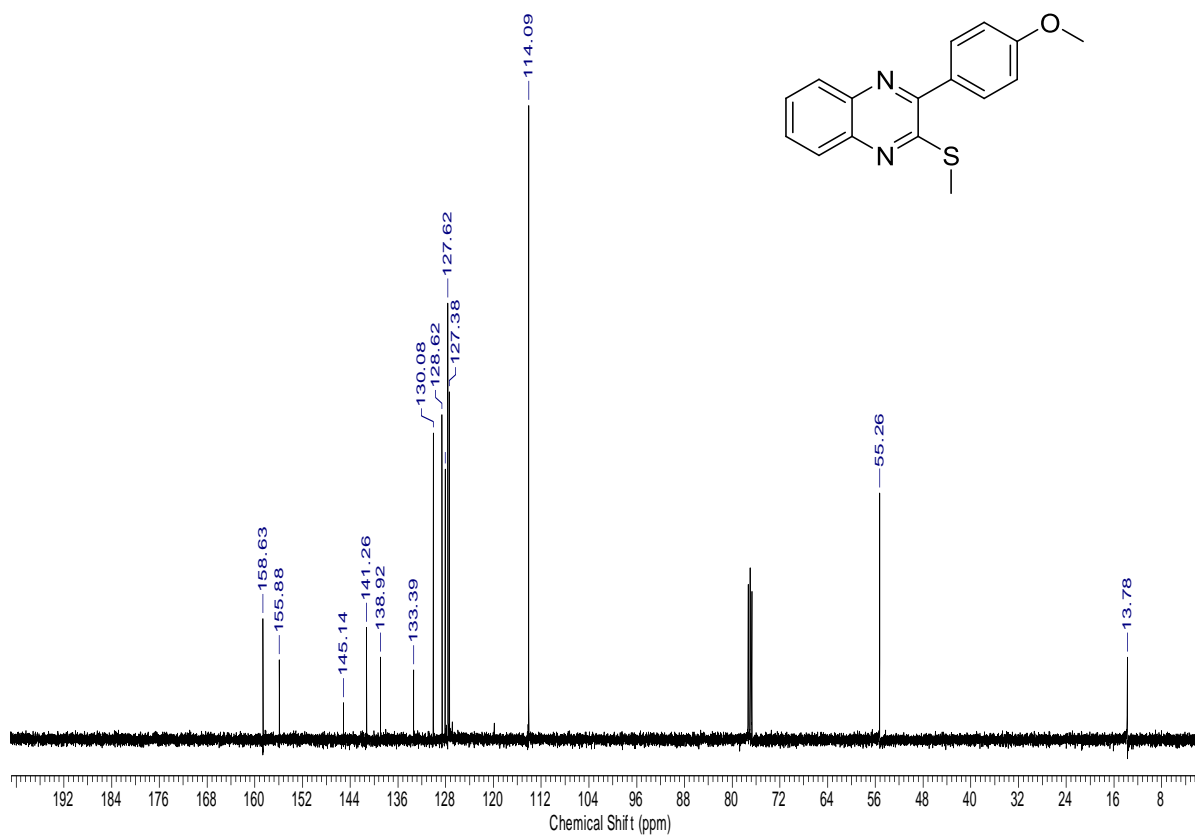
3 Jun 2011

Acquisition Time (sec)	Comment	4C	Date	30 Mar 2010 11:44:00	File Name	E:\4c\4c_001000fid			
Frequency (MHz)	400.21	Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Pulse Sequence	zg30	Solvent	CHLOROFORM-D	Sweep Width (Hz)	5707.76	Temperature (degree C)	27.000		

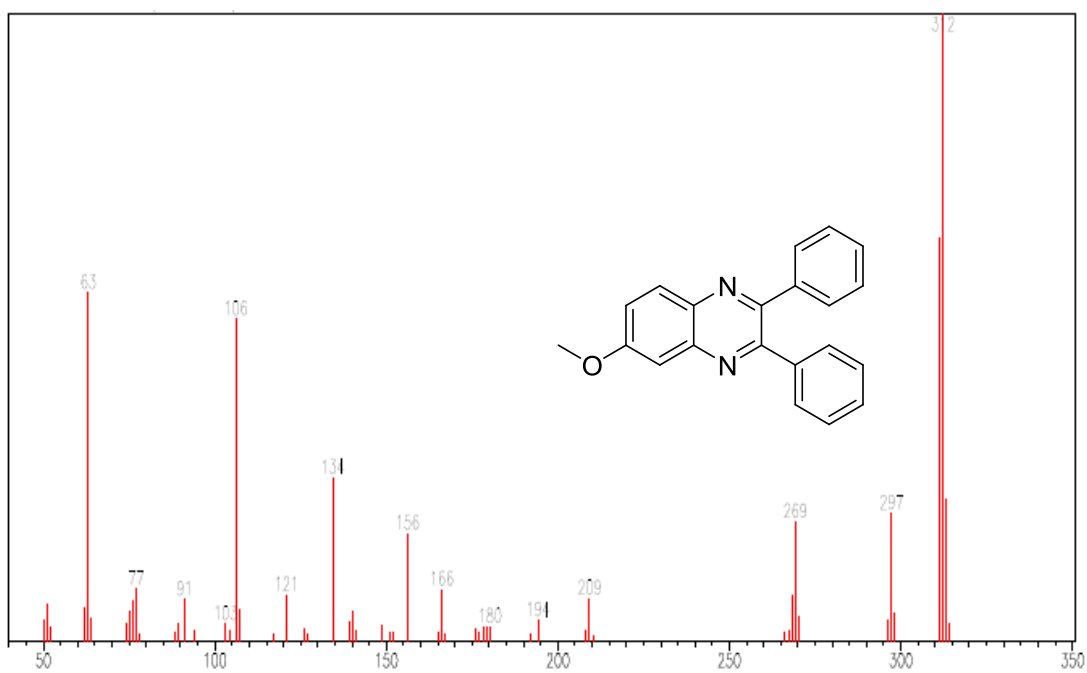


Espectro de RMN ^1H da 3-(4-metoxifenil)-2-metilsulfanilquinoxalina

50c

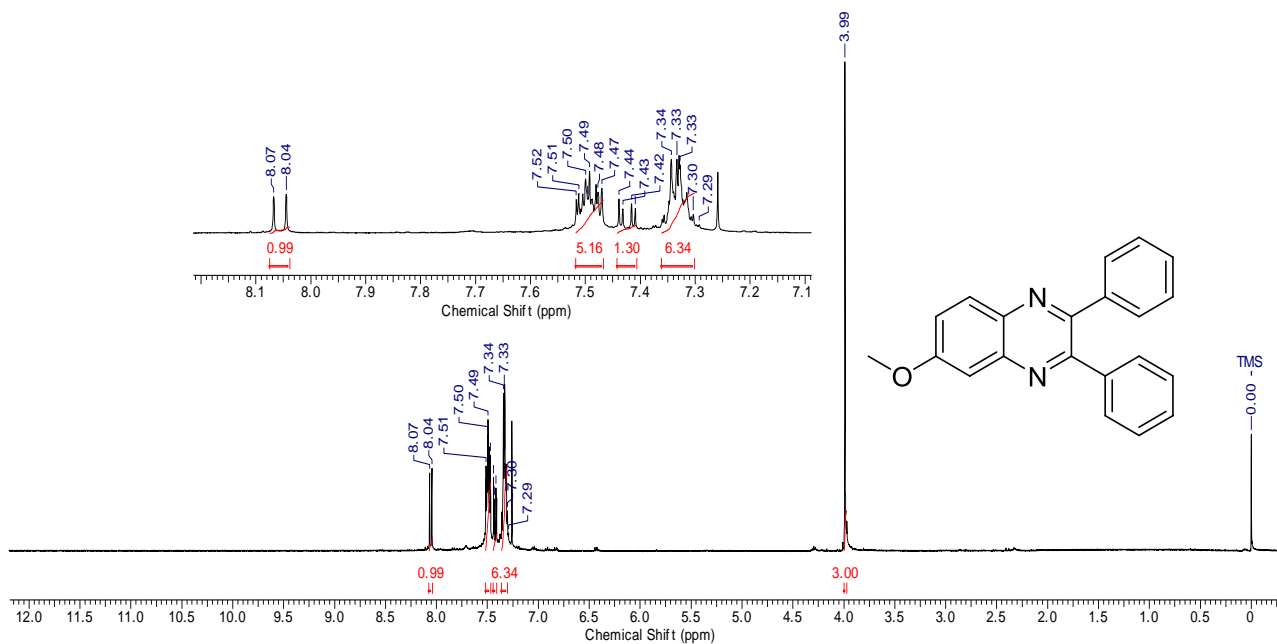


Espectro de RMN ^{13}C da 3-(4-metoxifenil)-2-metilsulfanilquinoxalina **50c**

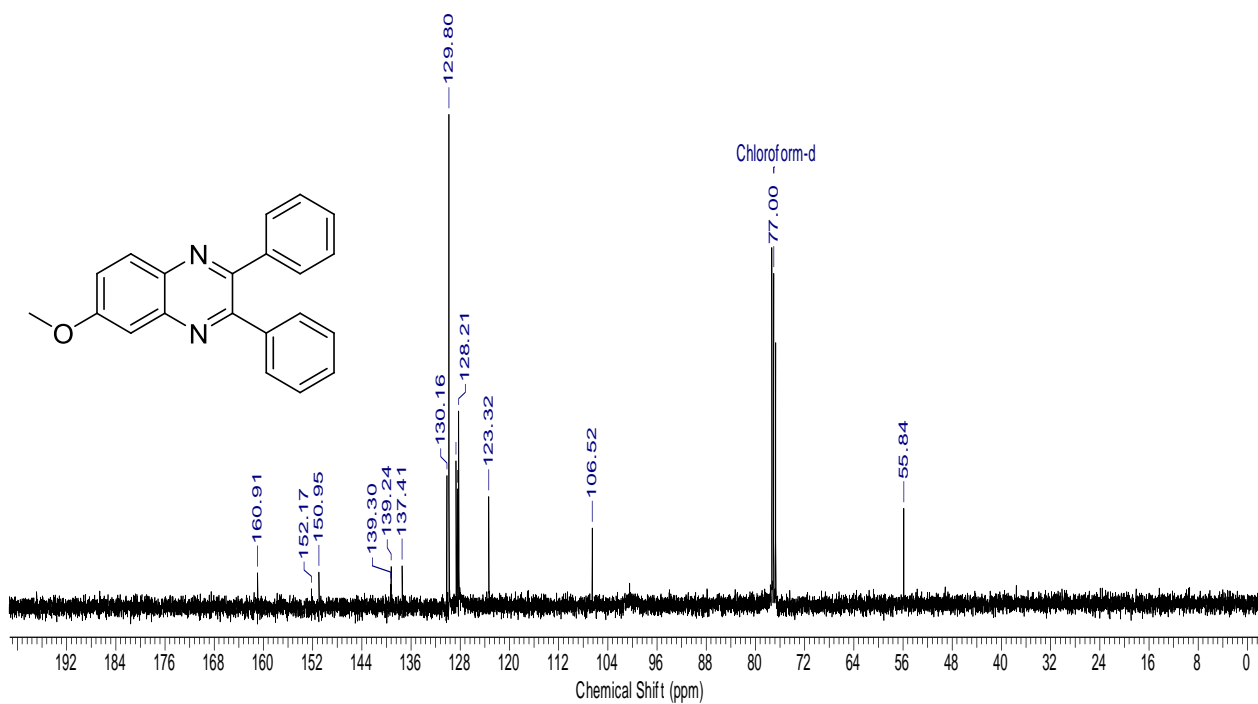


Espectro de massas da 2,3-difenil-7-metoxiquinoxalina **51a**

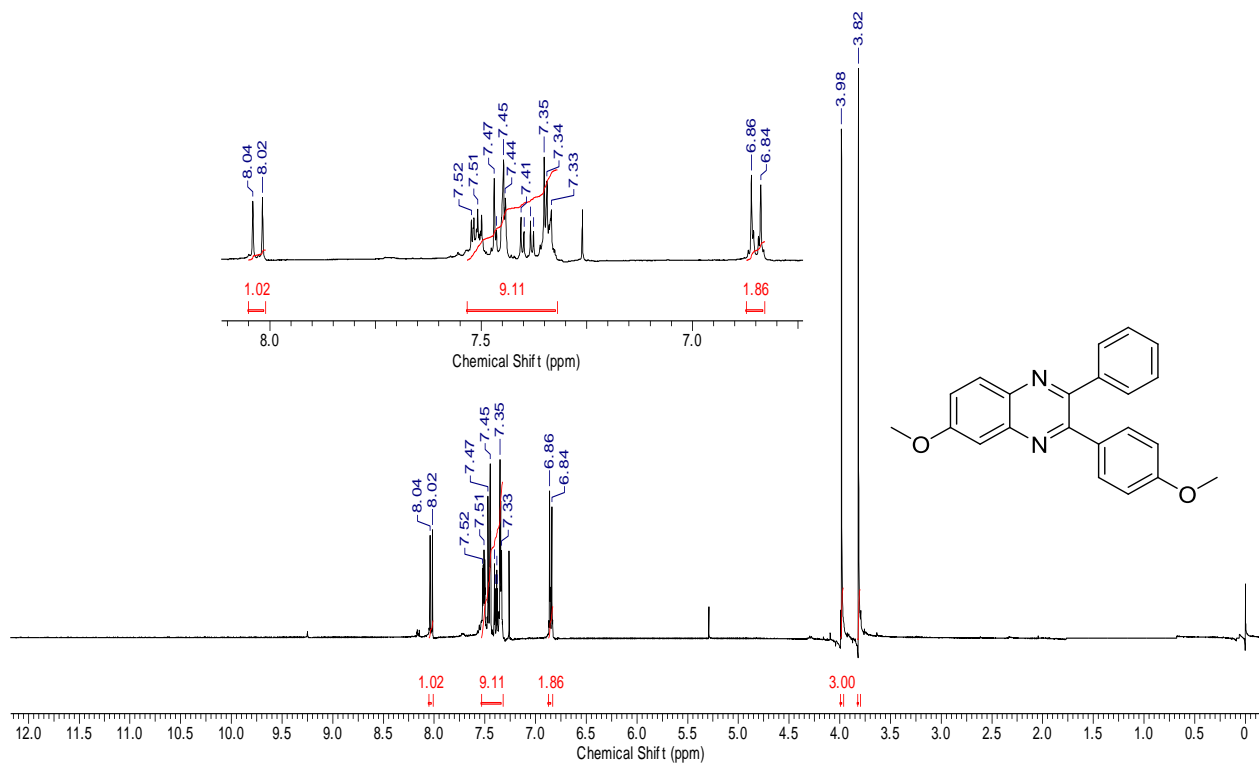
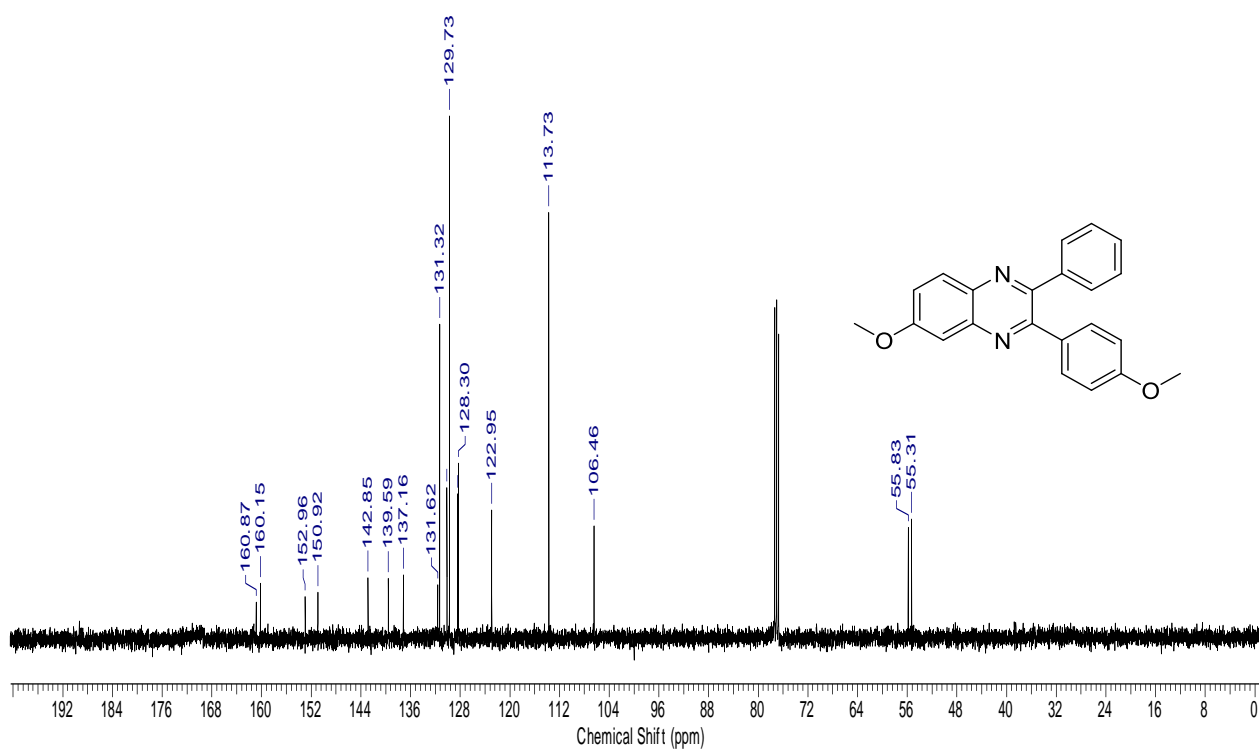
117

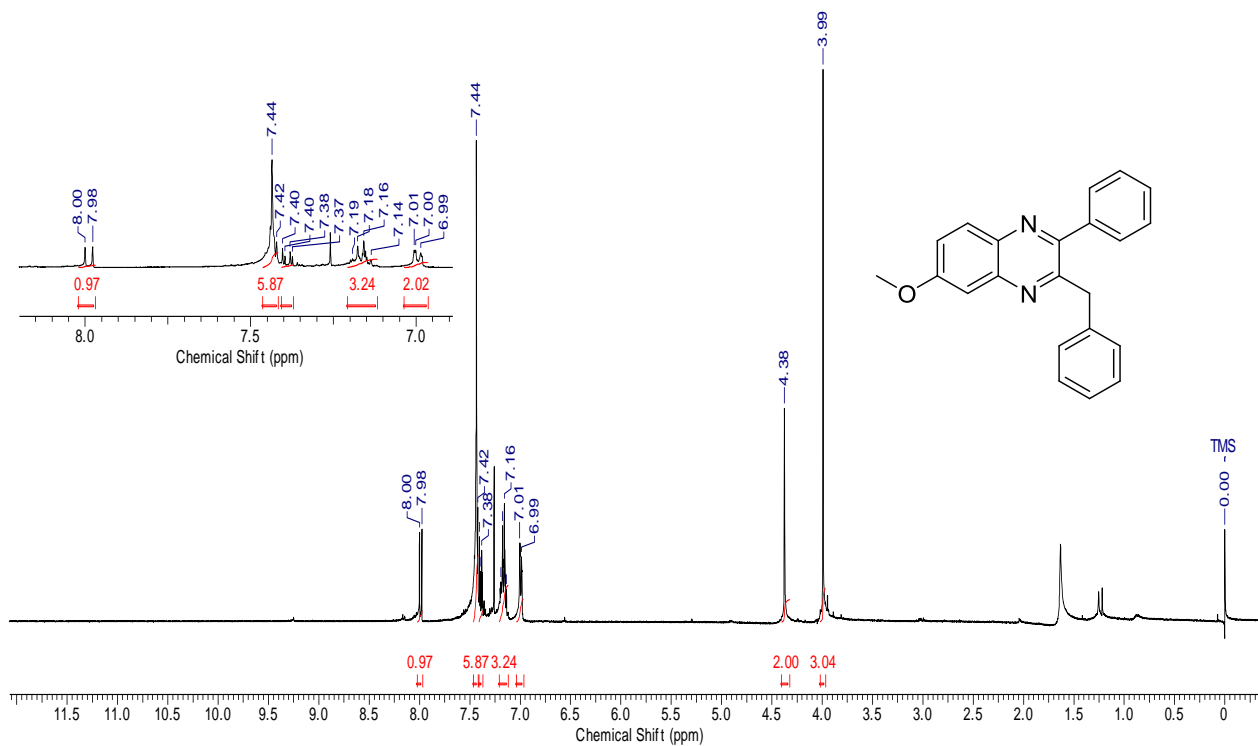


Espectro de RMN ¹H da 2,3-difenil-7-metoxiquinoxalina **51a**

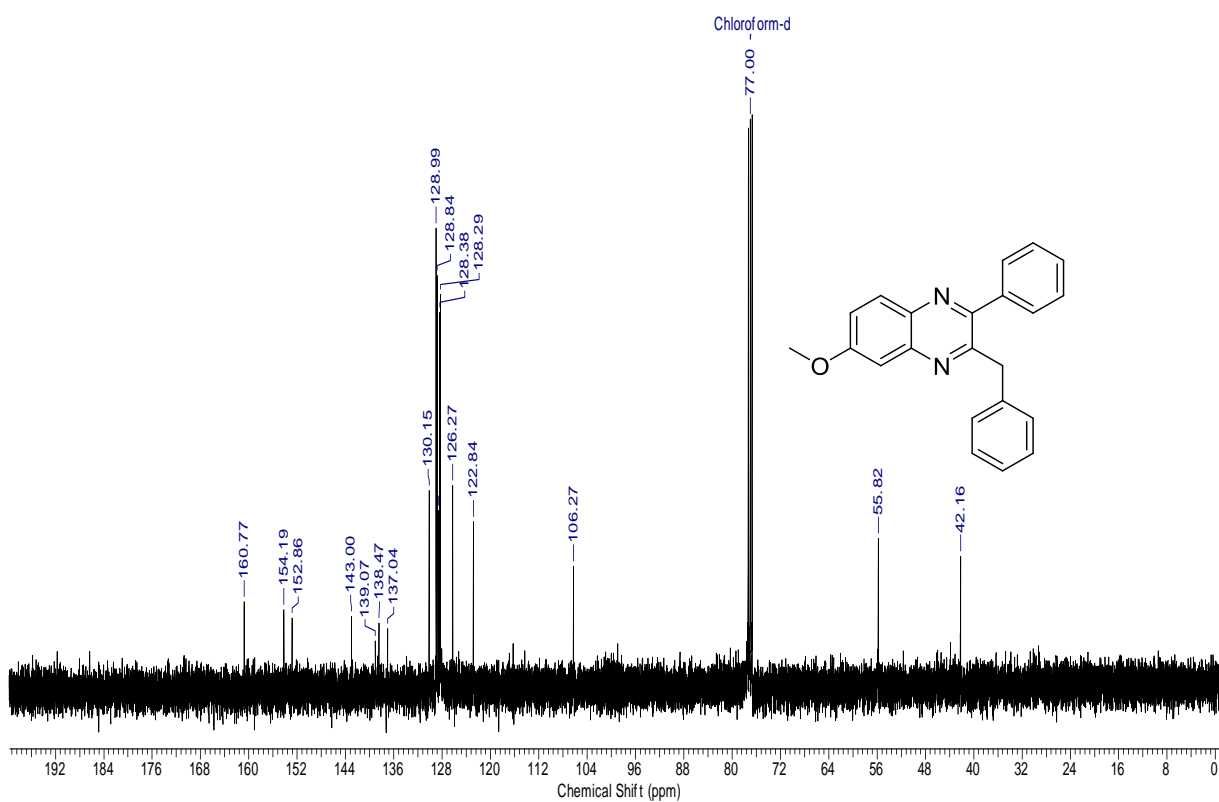


Espectro de RMN ¹³C da 2,3-difenil-7-metoxiquinoxalina **51a**

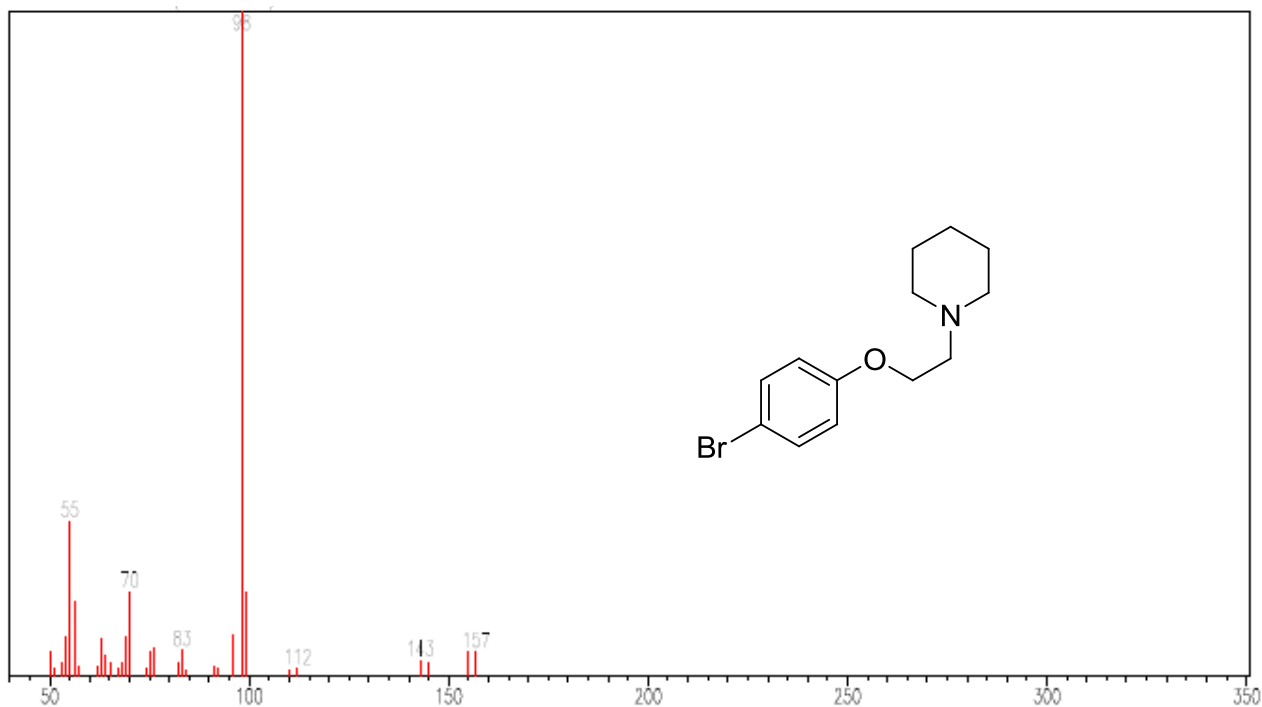
Espectro de RMN ^1H da 3-fenil-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)quinoxalina **51b**Espectro de RMN ^{13}C da 3-fenil-7-metoxi-2-(4-metoxifenil)quinoxalina **51b**



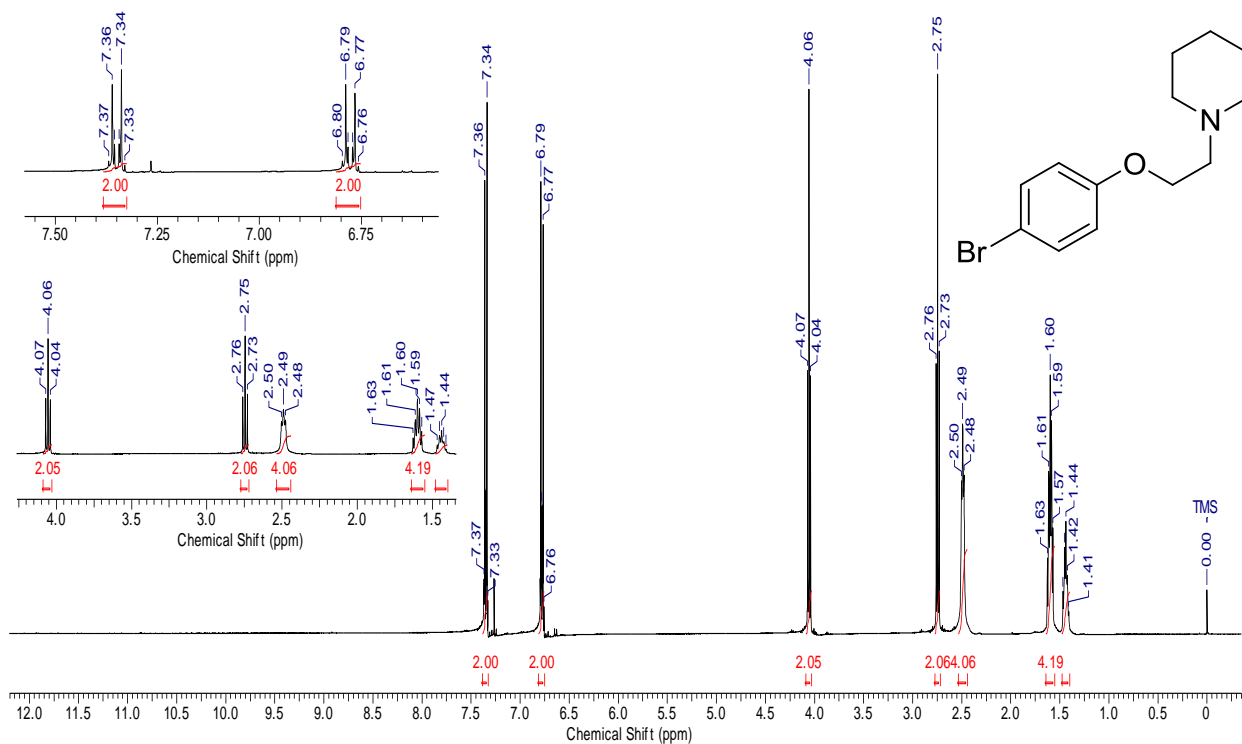
Espectro de RMN ^1H da 2-benzil-3-fenil-7-metoxiquinoxalina **51c**



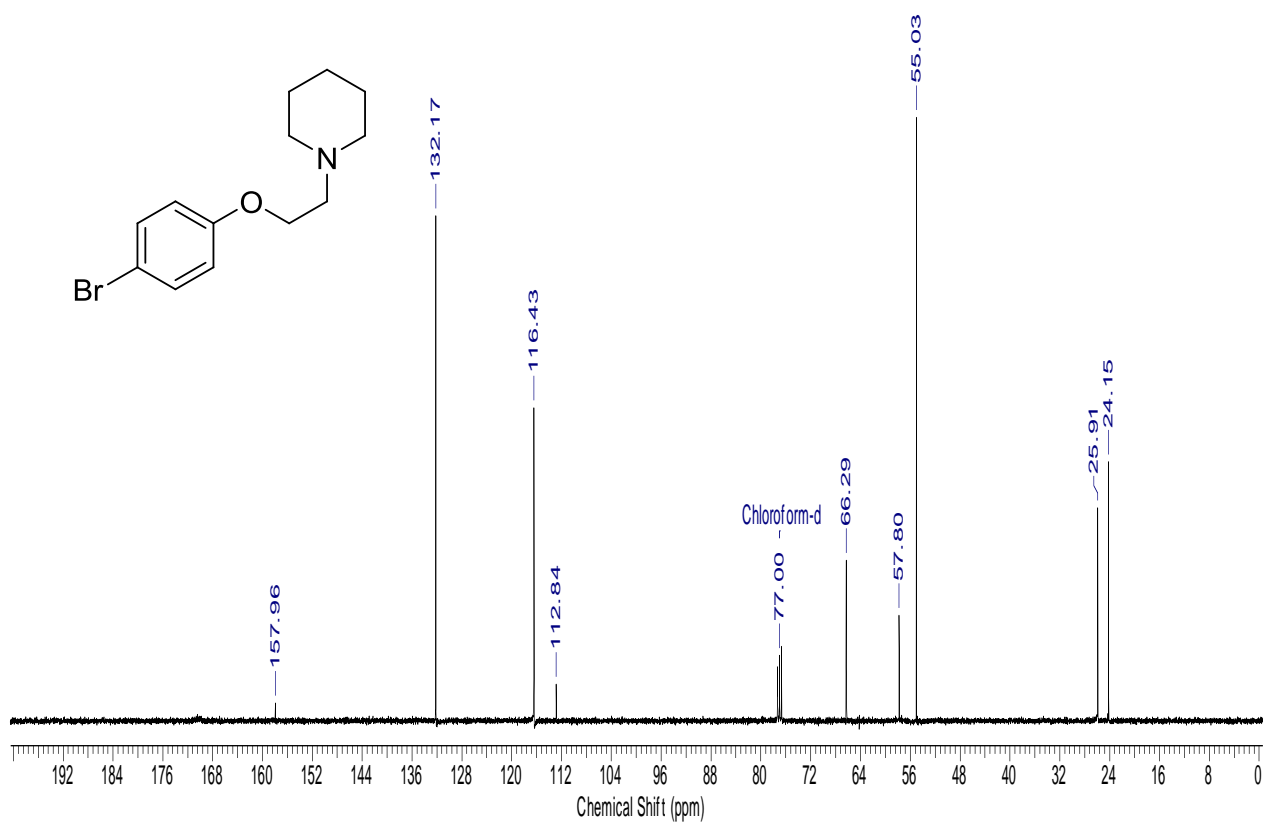
Espectro de RMN ^{13}C da 2-benzil-3-fenil-7-metoxiquinoxalina **51c**



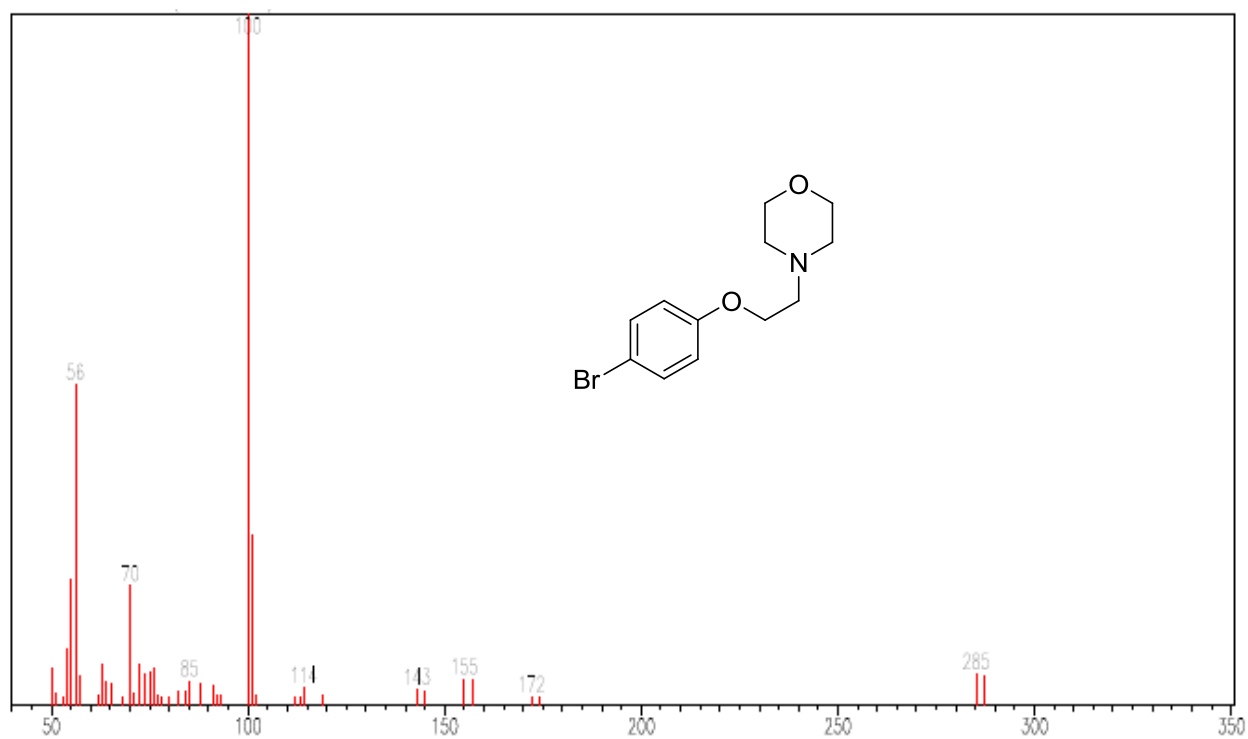
Espectro de massas da 1-(2-(4-bromofenoxy)etil)piperidina **52a**



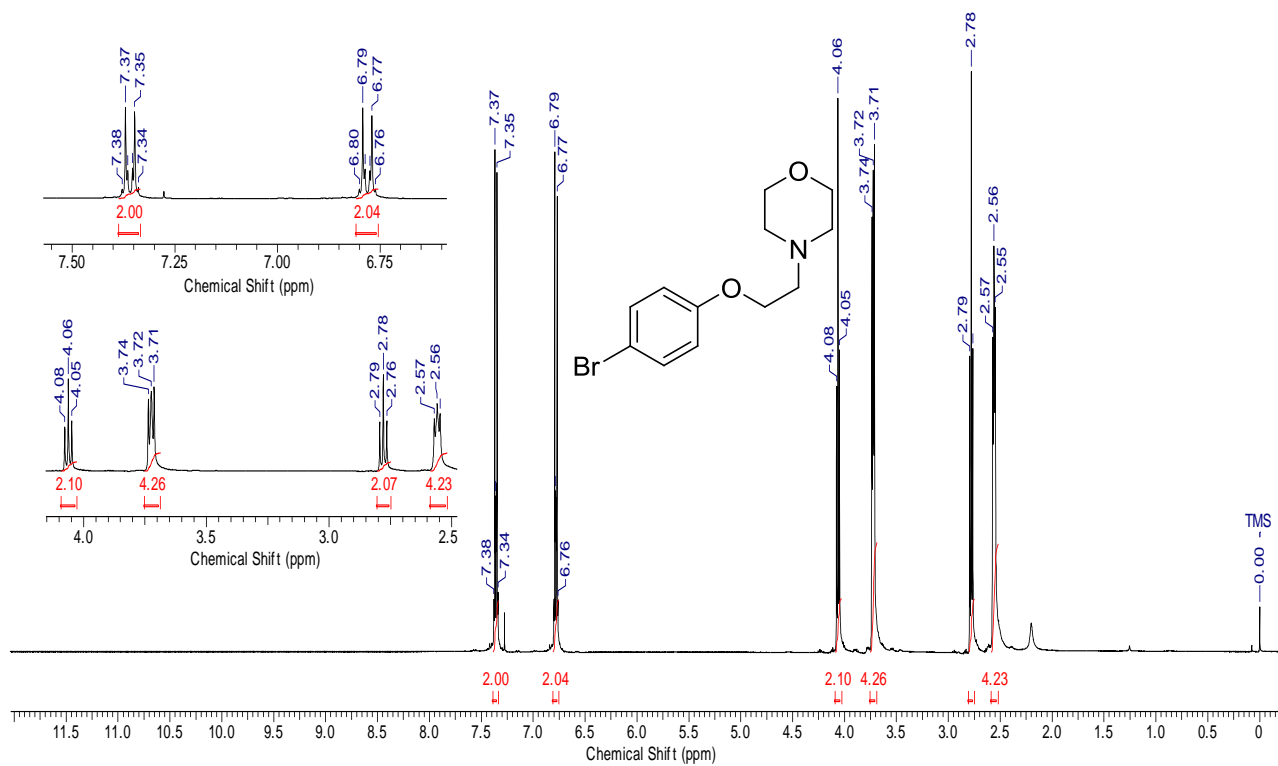
Espectro de RMN ^1H da 1-(2-(4-bromofenoxy)etil)piperidina **52a**



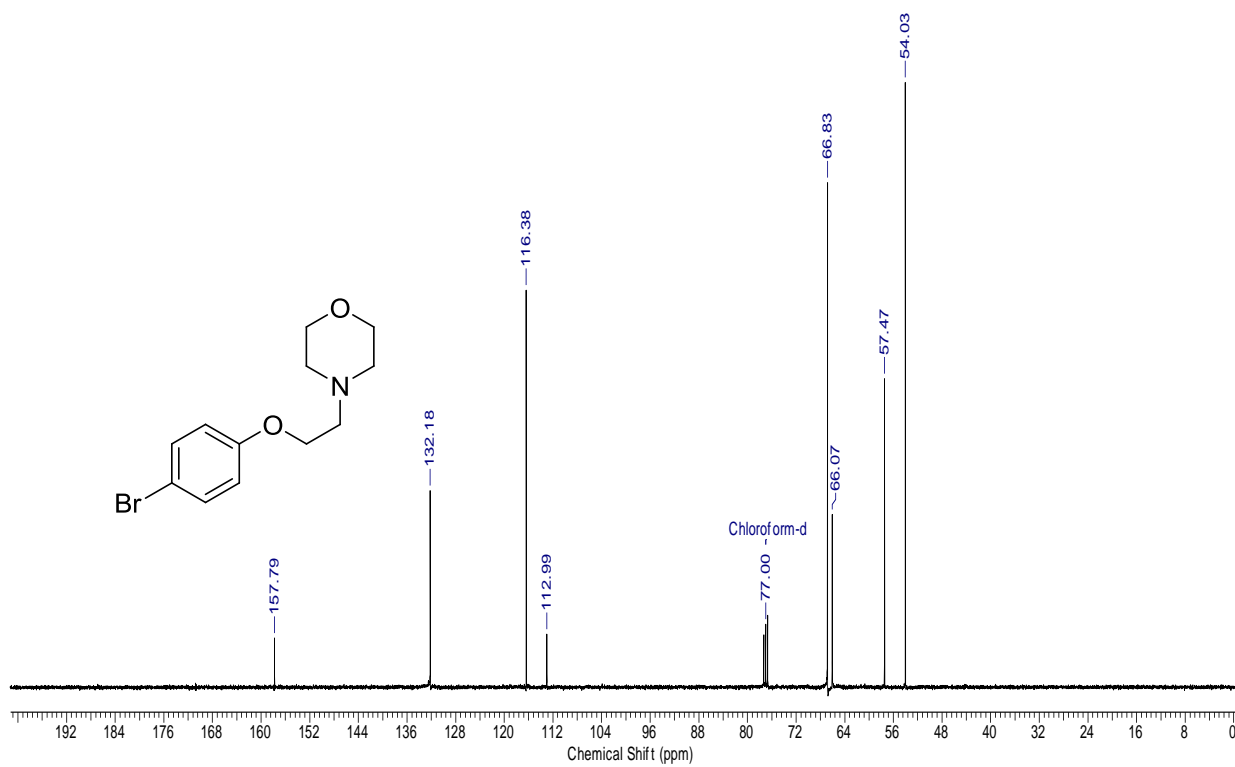
Espectro de RMN ^{13}C da 1-(2-(4-bromofenoxy)etil)piperidina **52a**



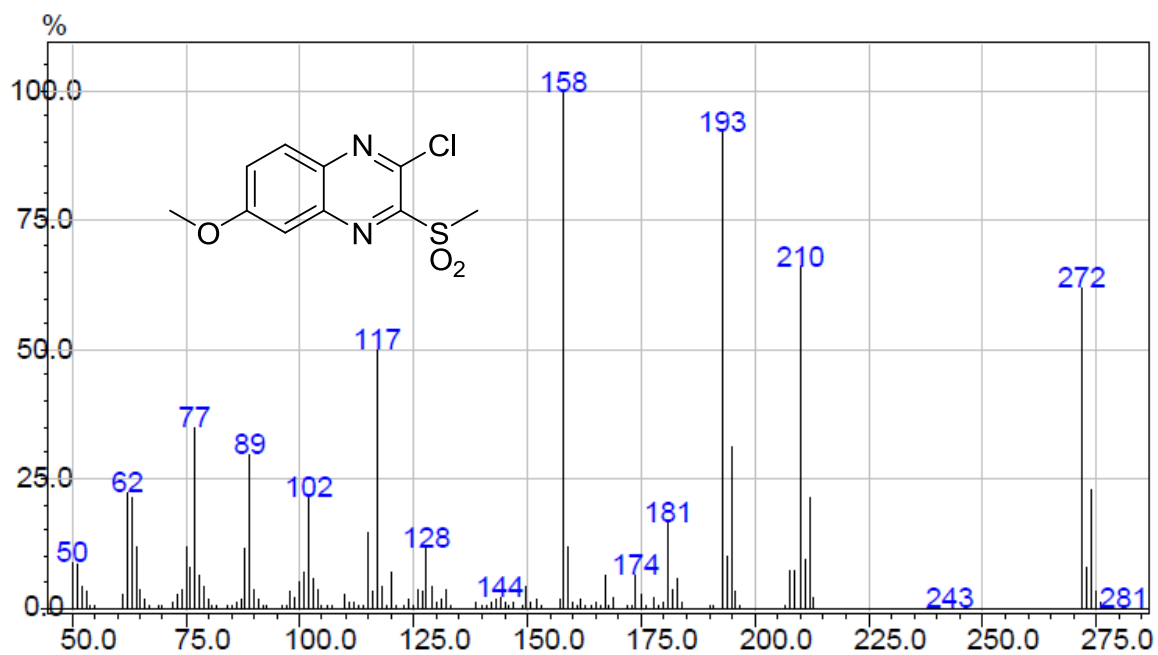
Espectro de massas da 1-(2-(4-bromofenoxy)etil)morfolina **52b**



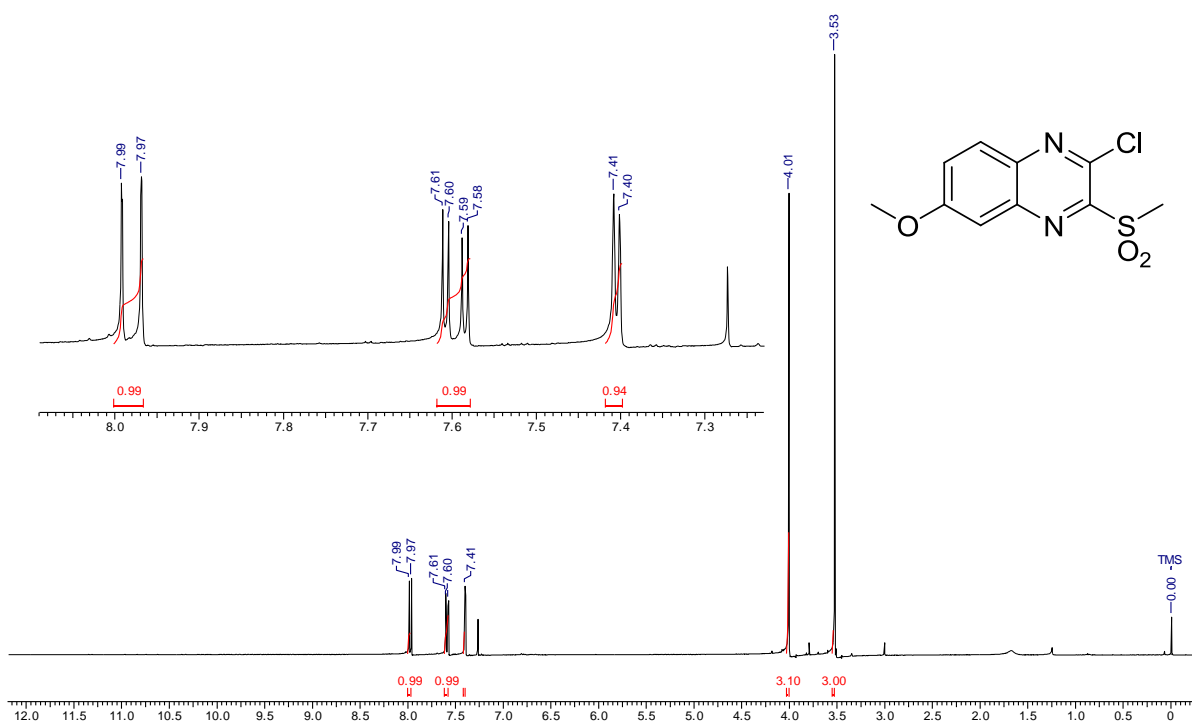
Espectro de RMN ^1H da 1-(2-(4-bromofenoxi)etil)morfolina **52b**



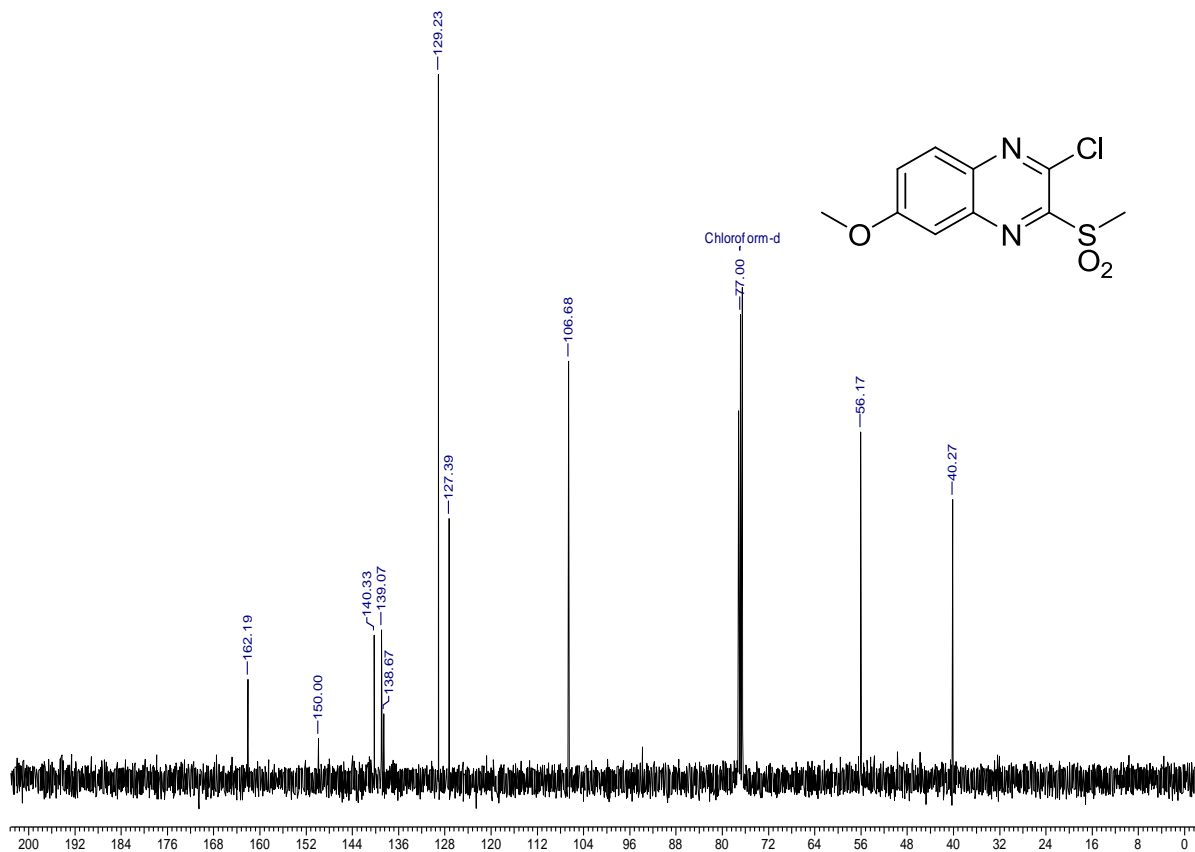
Espectro de RMN ^{13}C da 1-(2-(4-bromofenoxi)etil)morfolina **52b**



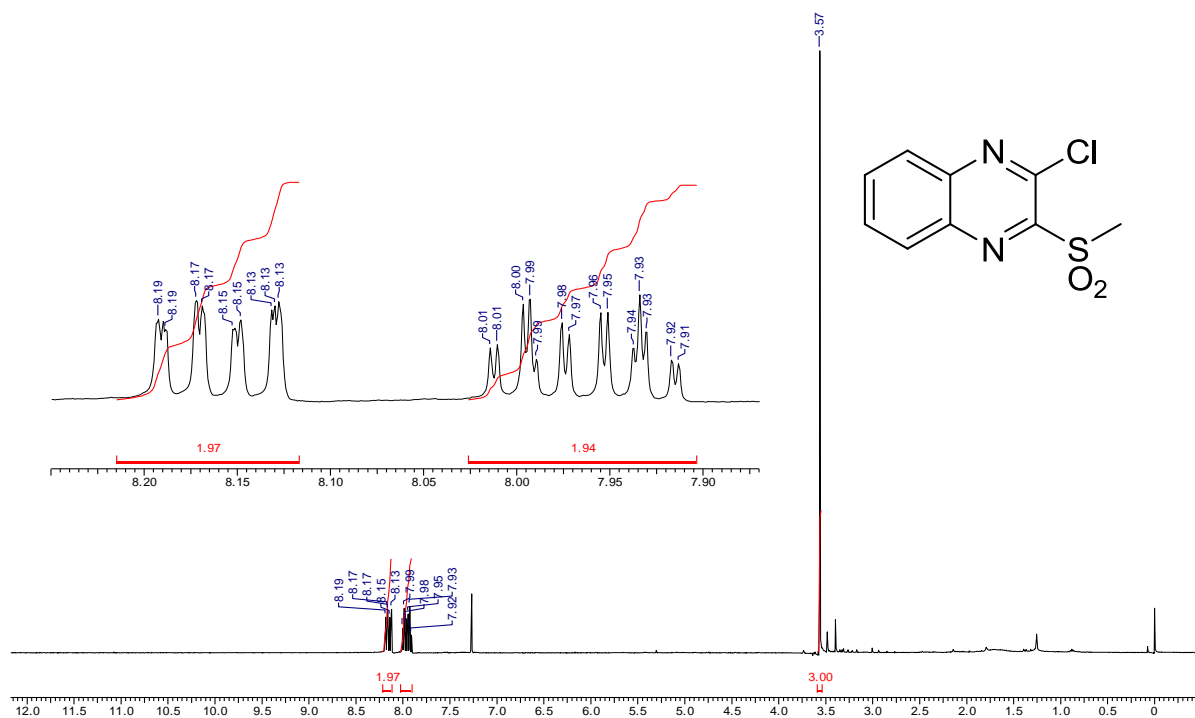
Espectro de massas da 2-cloro-6-metoxi-3-metilsulfonilquinoxalina **53a**



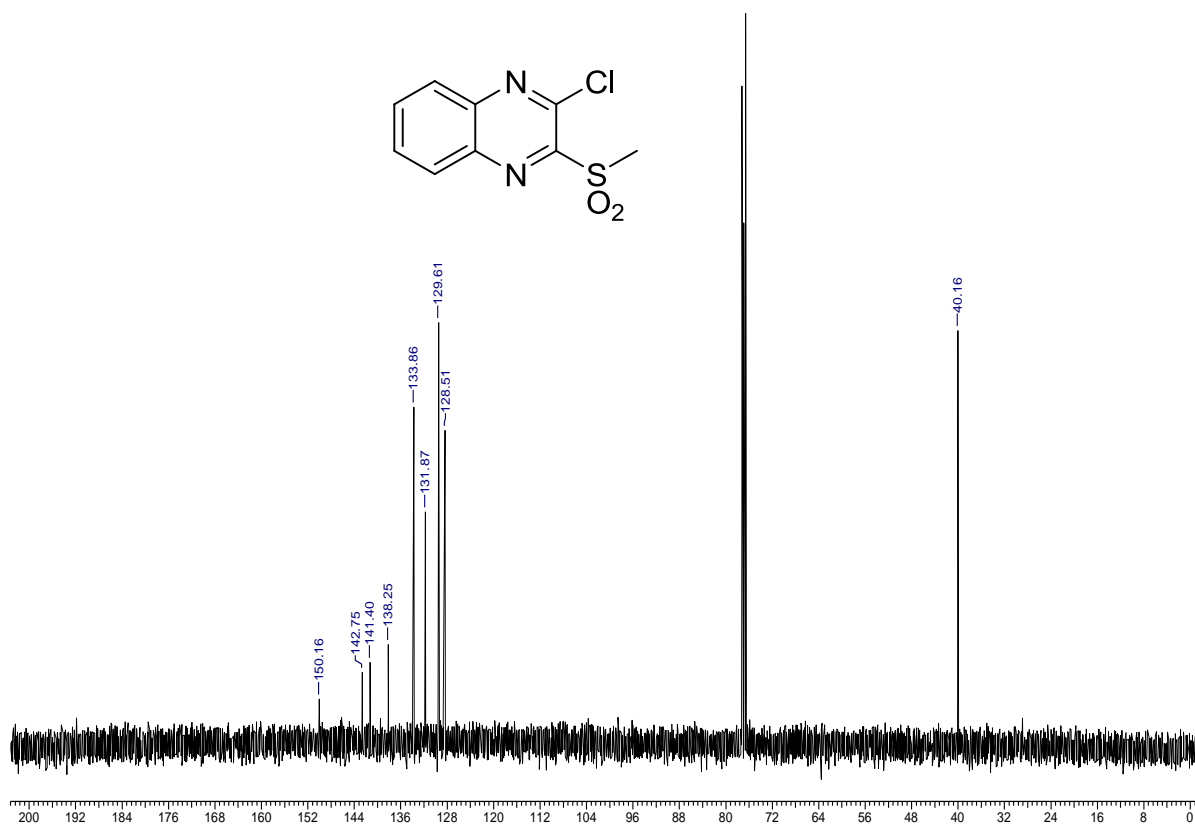
Espectro de RMN ¹H da 2-cloro-6-metoxi-3-metilsulfonilquinoxalina **53a**



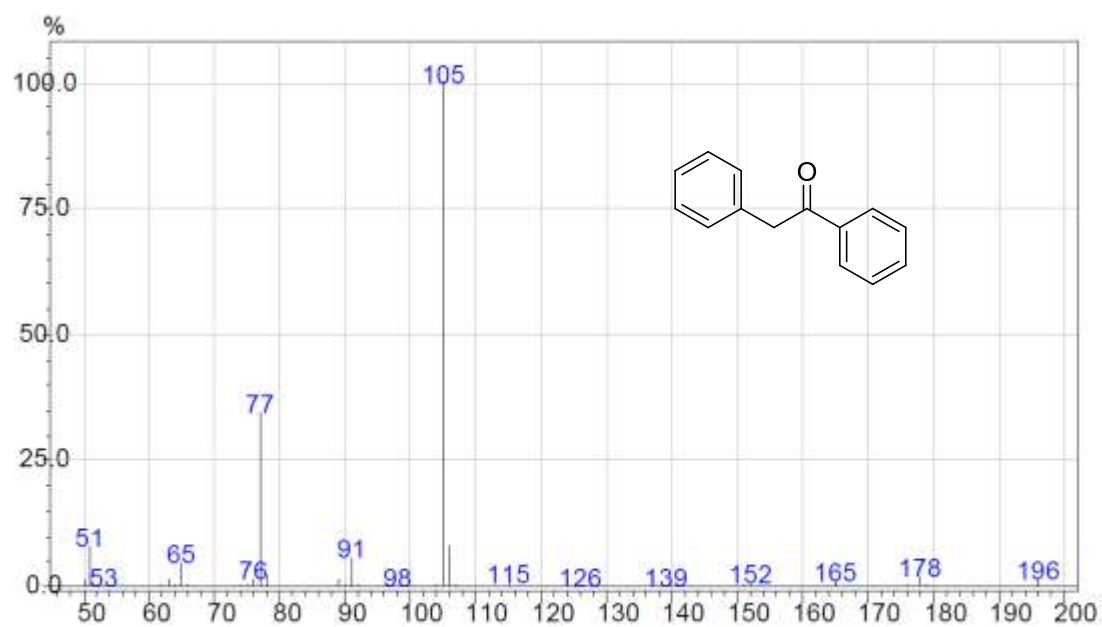
Espectro de RMN ^{13}C da 2-cloro-6-metoxi-3-metilsulfonylquinoxalina **53a**



Espectro de RMN ^1H da 2-cloro-3-metilsulfonylquinoxalina **53b**

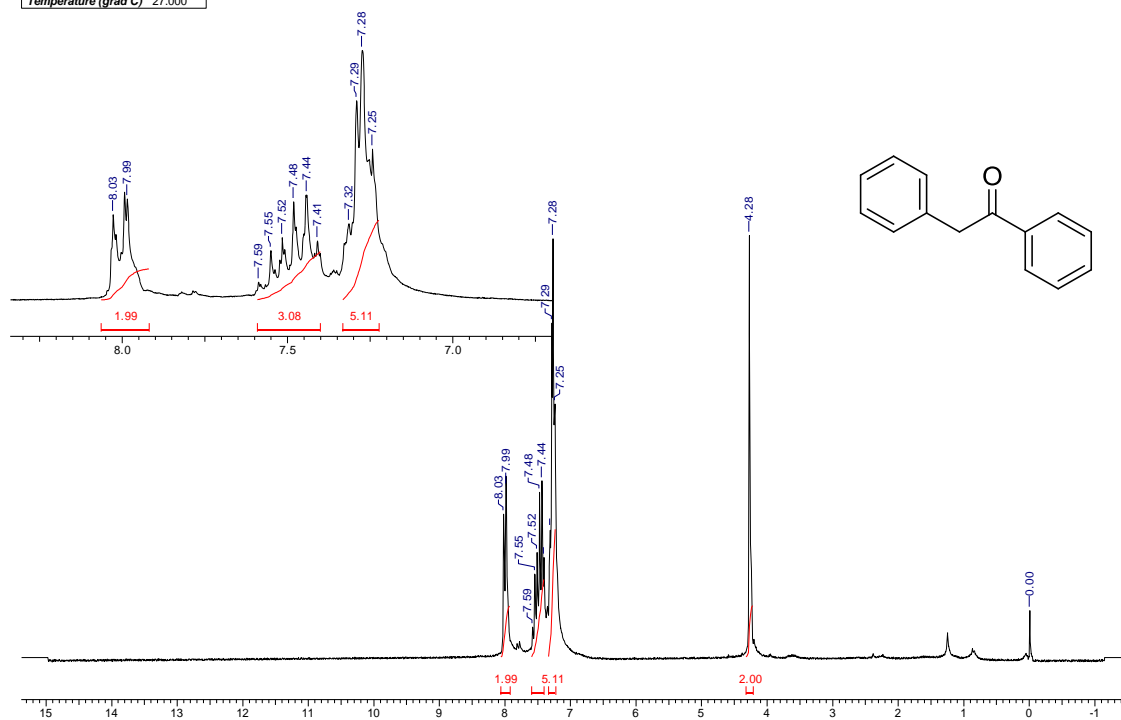
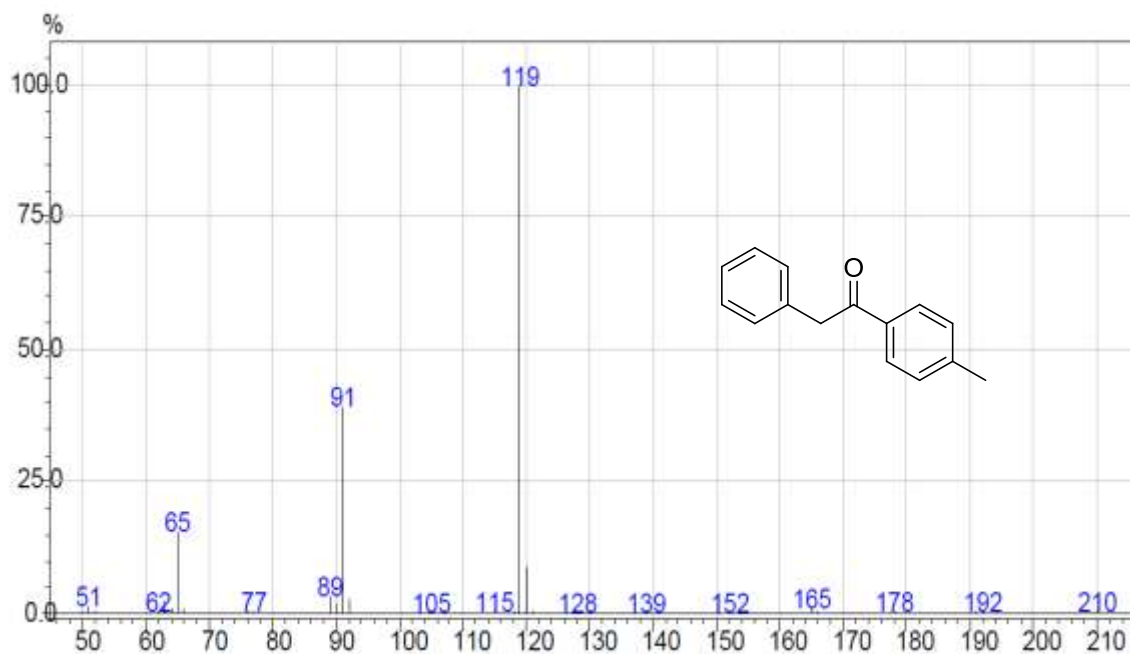


Espectro de RMN ^{13}C da 2-cloro-3-metilsulfonilquinoxalina **53b**



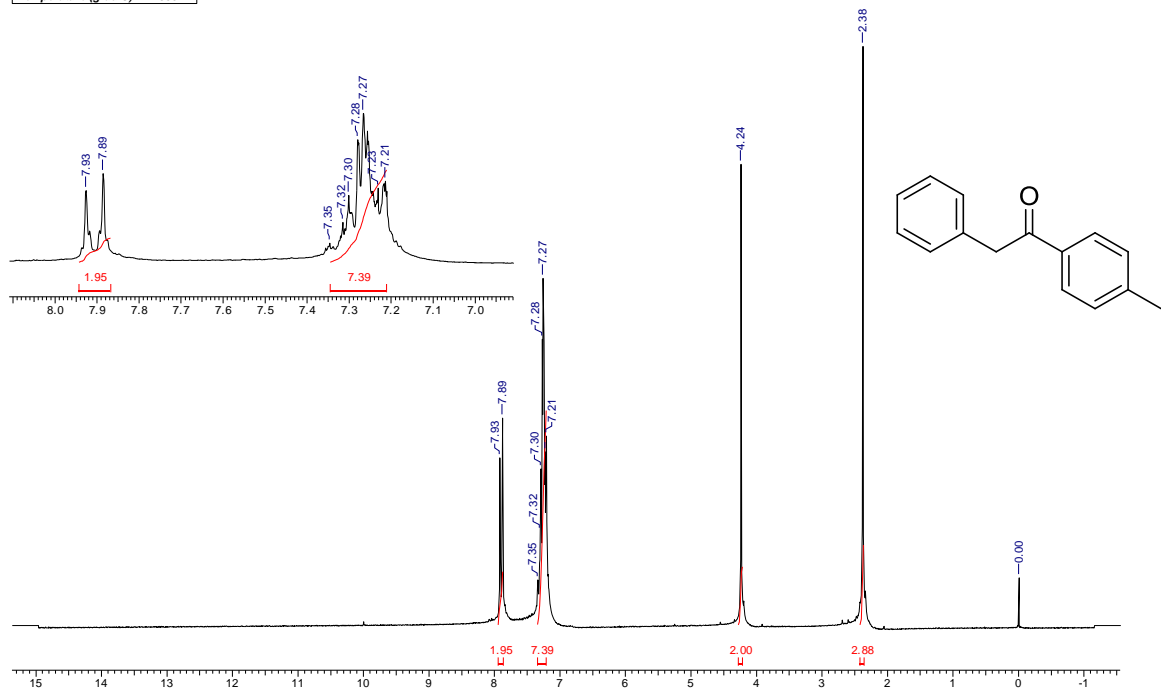
Espectro de massas da 1,2-difeniletanona **56a**

Acquisition Time (sec)	5.0790	Comment	Imported from UXNMR.	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	16384	Points Count	16384
Temperature (grad C)	27.000			Solvent	CDCl ₃	Sweep Width (Hz)	3225.81

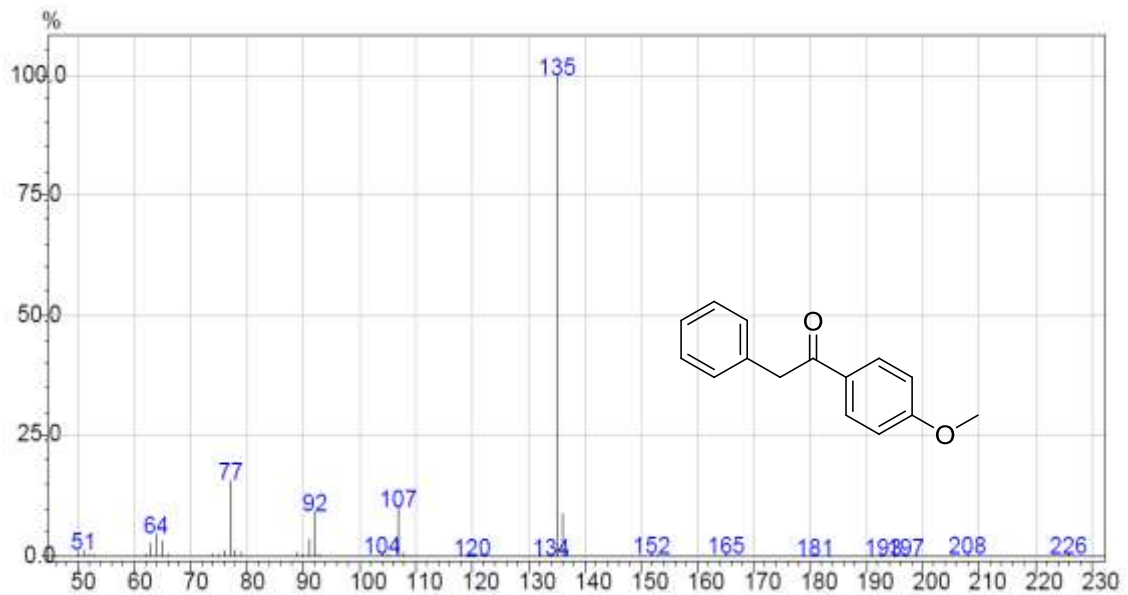
Espectro de RMN 1H da 1,2-difeniletanona **56a**Espectro de massas da 1-(4-metilfenil)-2-feniletanona **56b**

Acquisition Time (sec)	Comment	Date	Frequency (MHz)
5.0790	Imported from UXXNMR.	00/00/1980 00:00:00	200.13
Nucleus	Number of Transients	Original Points Count	Points Count
¹ H	8	16384	16384
Temperature (grad C)	Solvent	Sweep Width (Hz)	
27.000	CDCl ₃	3225.61	

30 Jun 2010

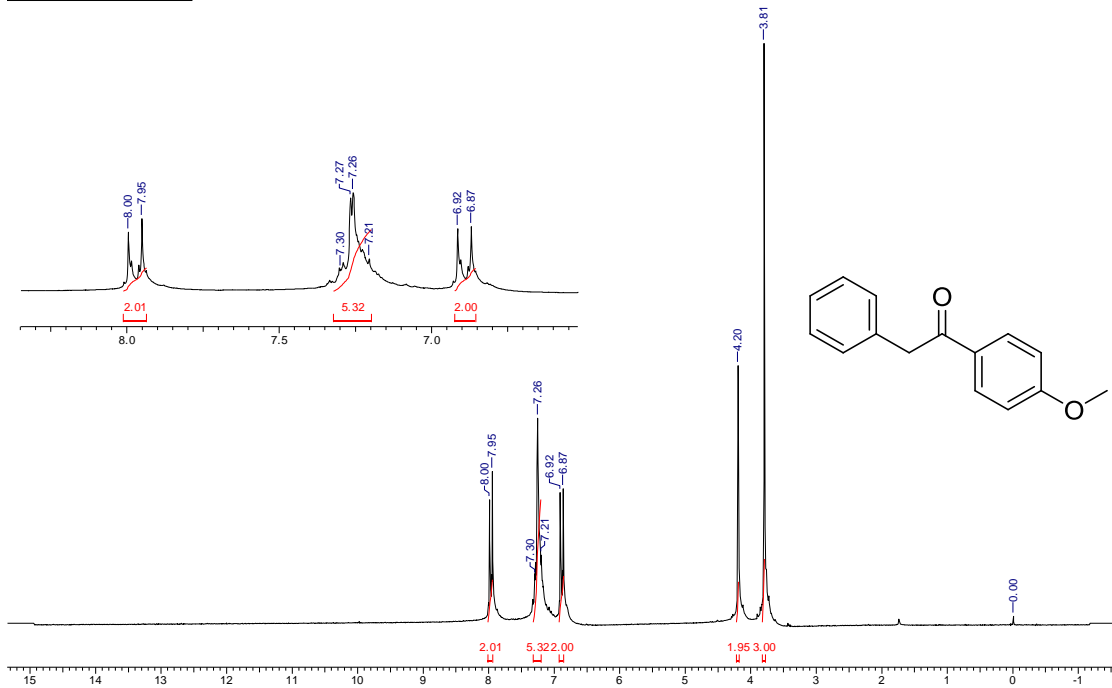


Espectro de RMN 1H da 1-(4-metilfenil)-2-feniletanona **56b**

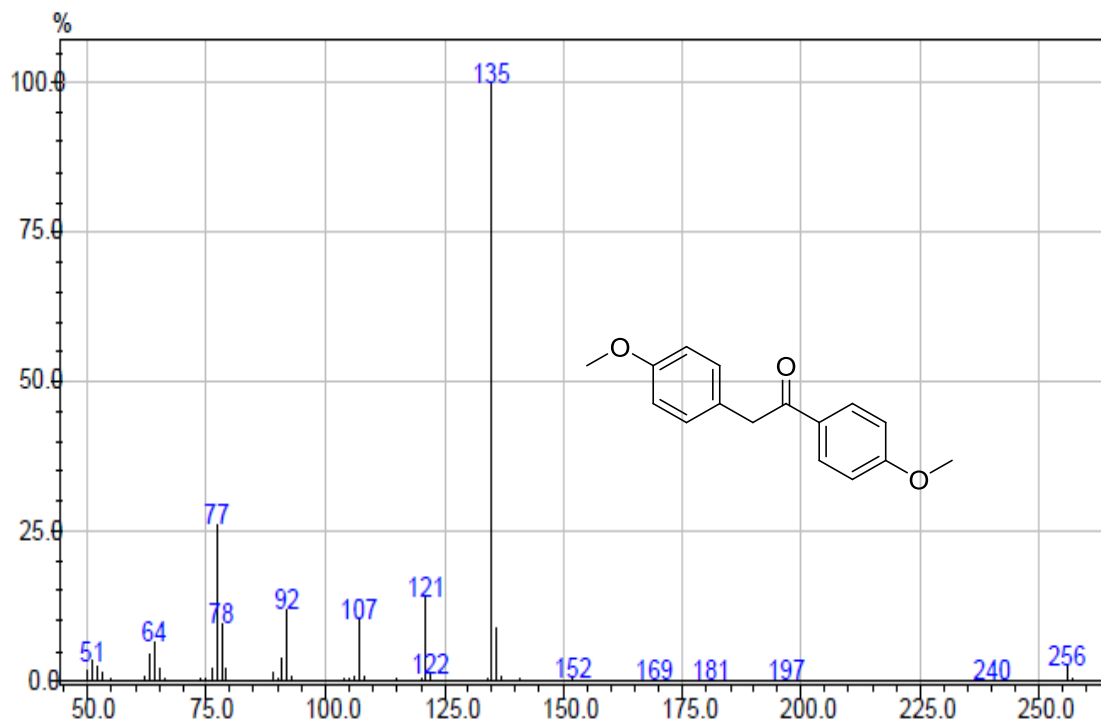


Espectro de massas da 1-(4-metoxifenil)-2-feniletanona **56c**

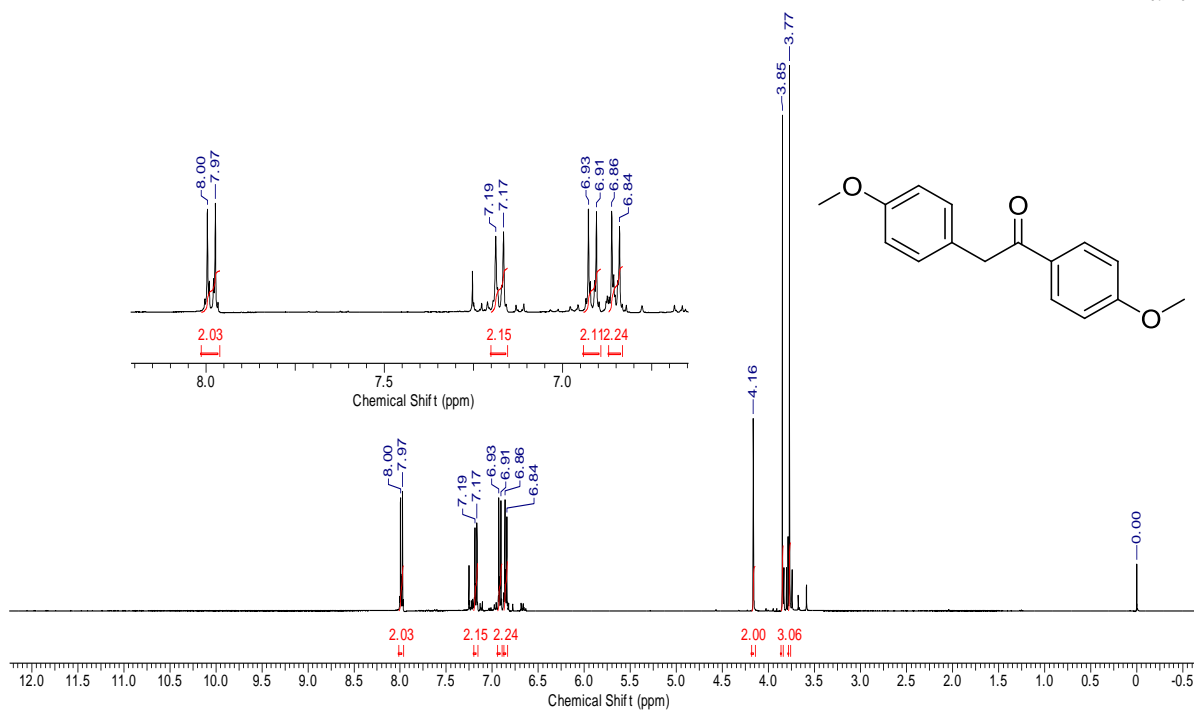
Acquisition Time (sec)	5.0790	Comment	Imported from UXNMR	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	200.13
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	16384	Solvent	CDCl ₃
Temperature (grad C)	27.000			Points Count	16384	Sweep Width (Hz)	3225.81



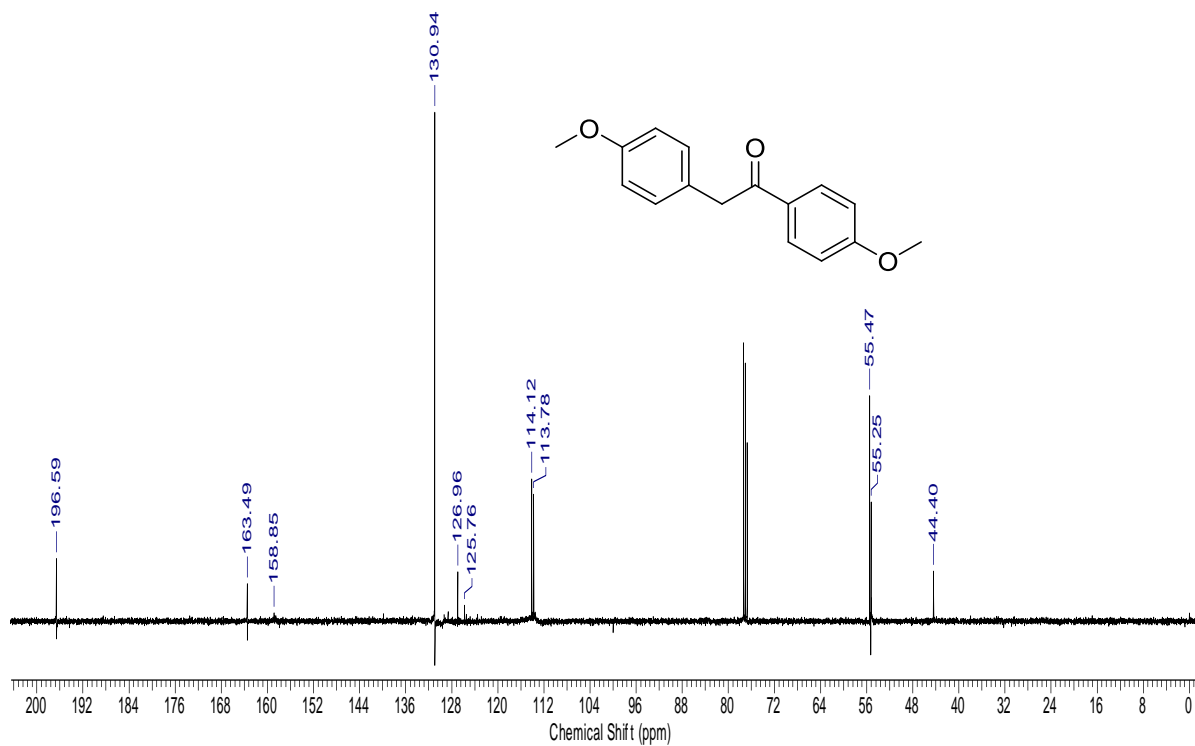
Espectro de RMN ¹H da 1-(4-metoxifenil)-2-feniletanona **56c**



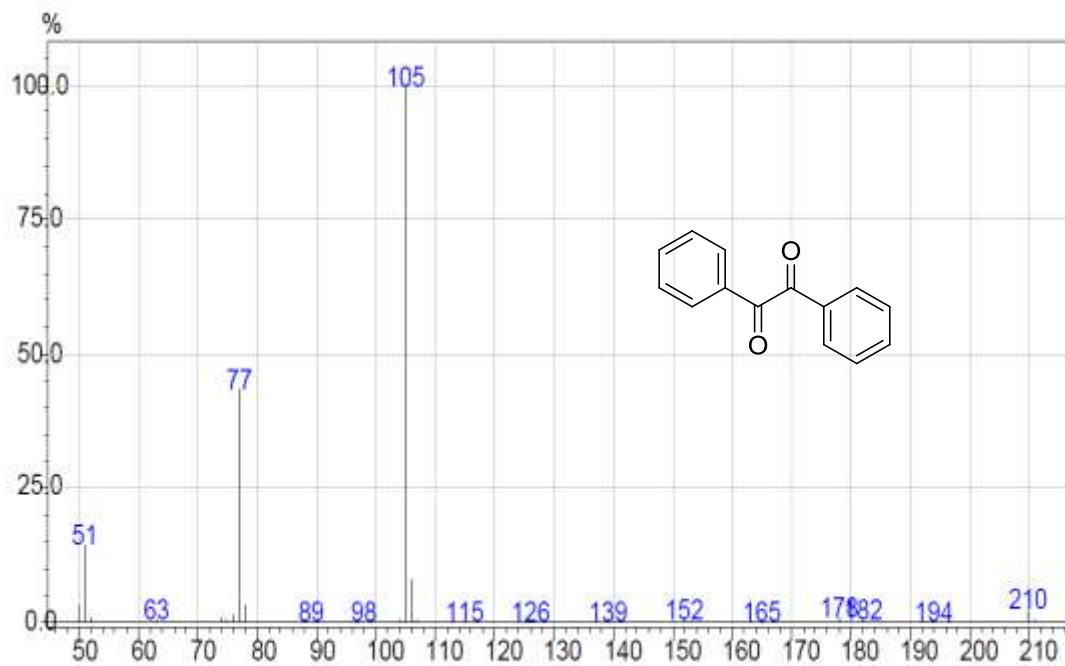
Espectro de massas da 1-(4-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanona **56d**



Espectro de RMN ^1H da 1-(4-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanona **56d**



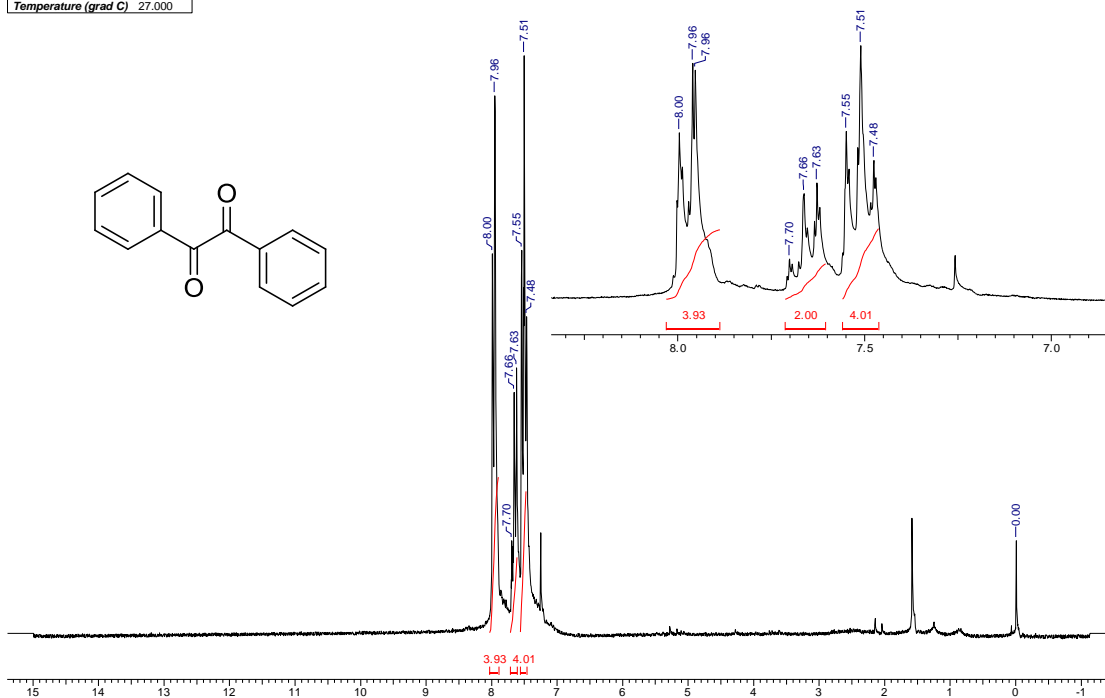
Espectro de RMN ^{13}C da 1-(4-metoxifenil)-2-(4-metoxifenil)etanona **56d**



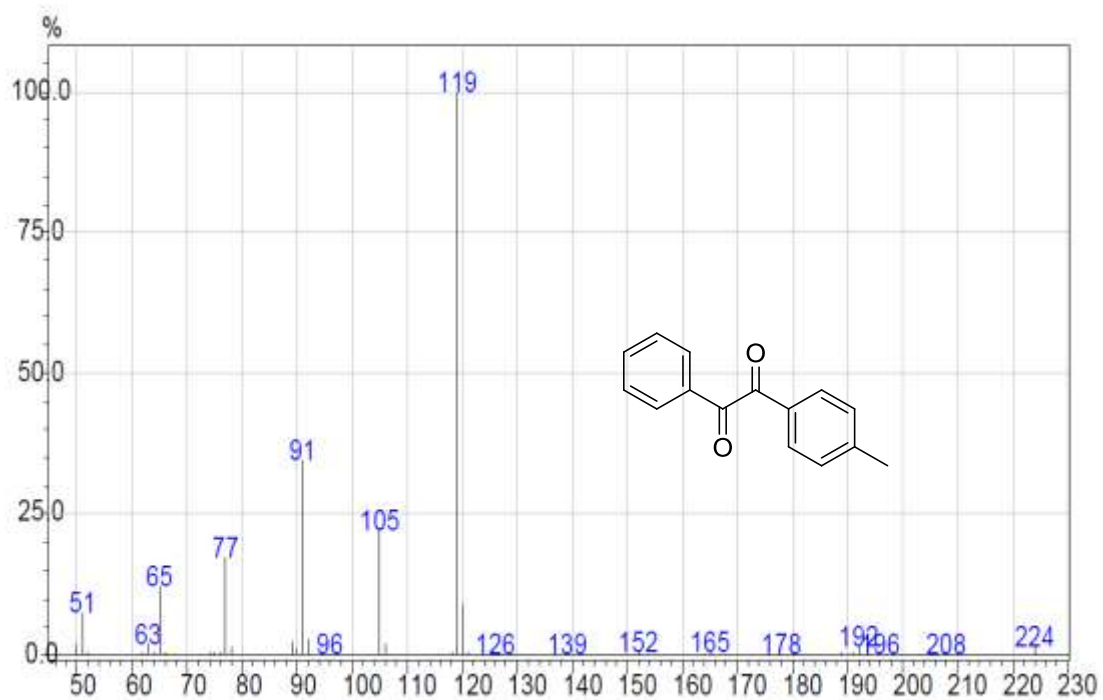
Espectro de massas da 1,2-difeniletanodiona **55a**

Acquisition Time (sec)	Comment	Imported from	Date	Frequency (MHz)							
5.0790	Imported from LUXNMR.	LUXNMR	00/00/1980 00:00:00	200.13							
Nucleus	1H	Number of Transients	8	Original Points Count	16384	Points Count	16384	Solvent	CDCl3	Sweep Width (Hz)	3225.81
Temperature (grad C)	27.000										

30 Jun 2010

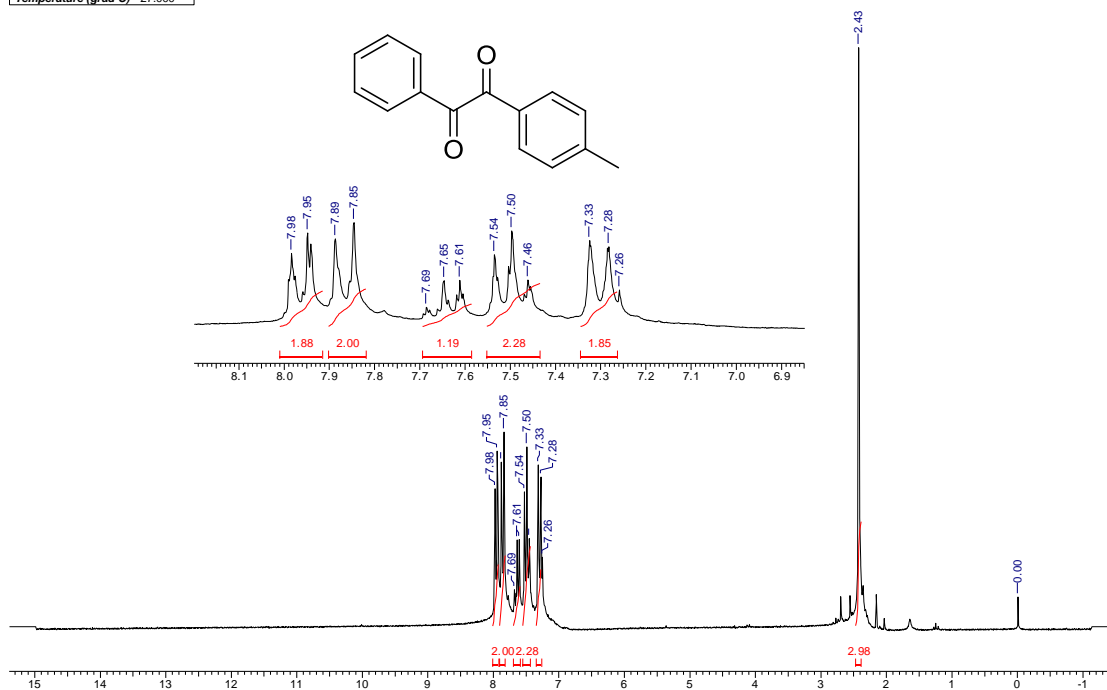


Espectro de RMN ^1H da 1,2-difeniletanodiona **55a**

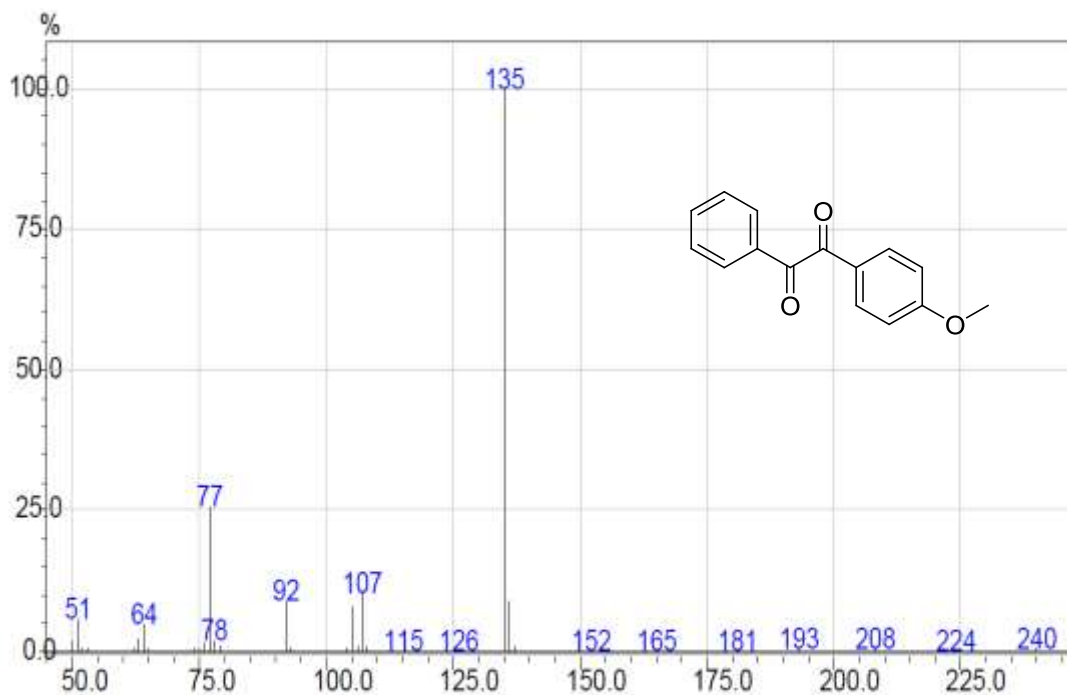


Espectro de massas da 1-(4-metilfenil)-2-feniletanodiona **55b**

Acquisition Time (sec)	Comment	Date	Frequency (MHz)
5.0790	Imported from LUXNMR.	00/00/1980 00:00:00	200.13
Nucleus	Number of Transients	Original Points Count	Points Count
¹ H	8	16384	16384
Temperature (grad C)		Solvent	Sweep Width (Hz)
27.000		CDCl ₃	3225.81



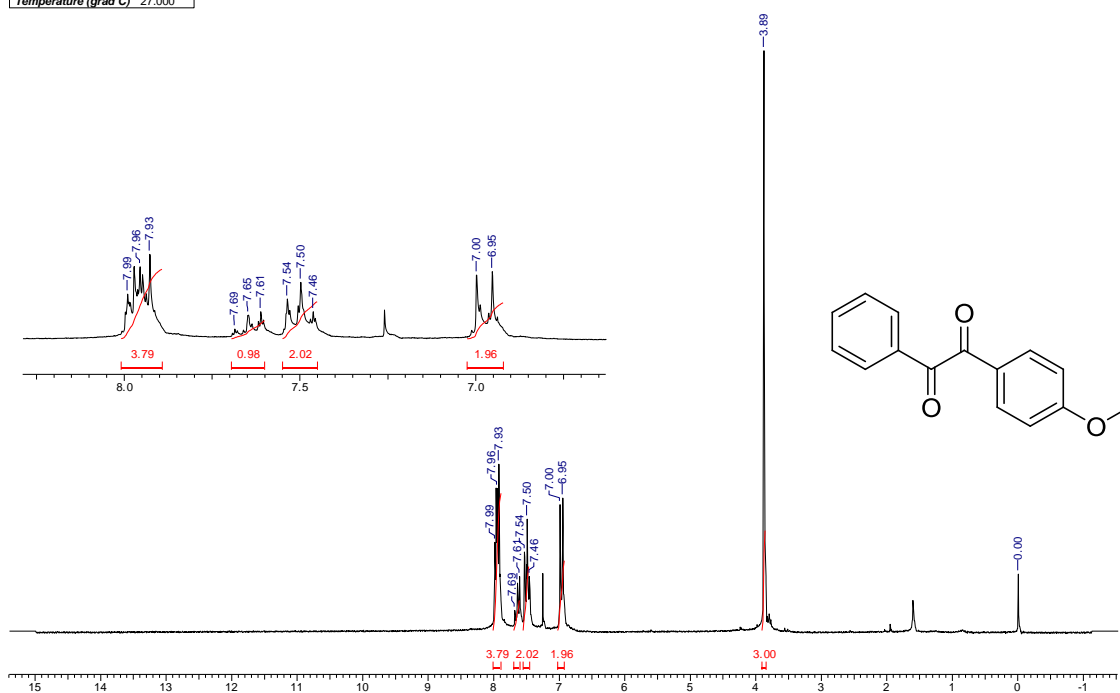
Espectro de RMN ¹H da 1-(4-metilfenil)-2-feniletanodiona **55b**



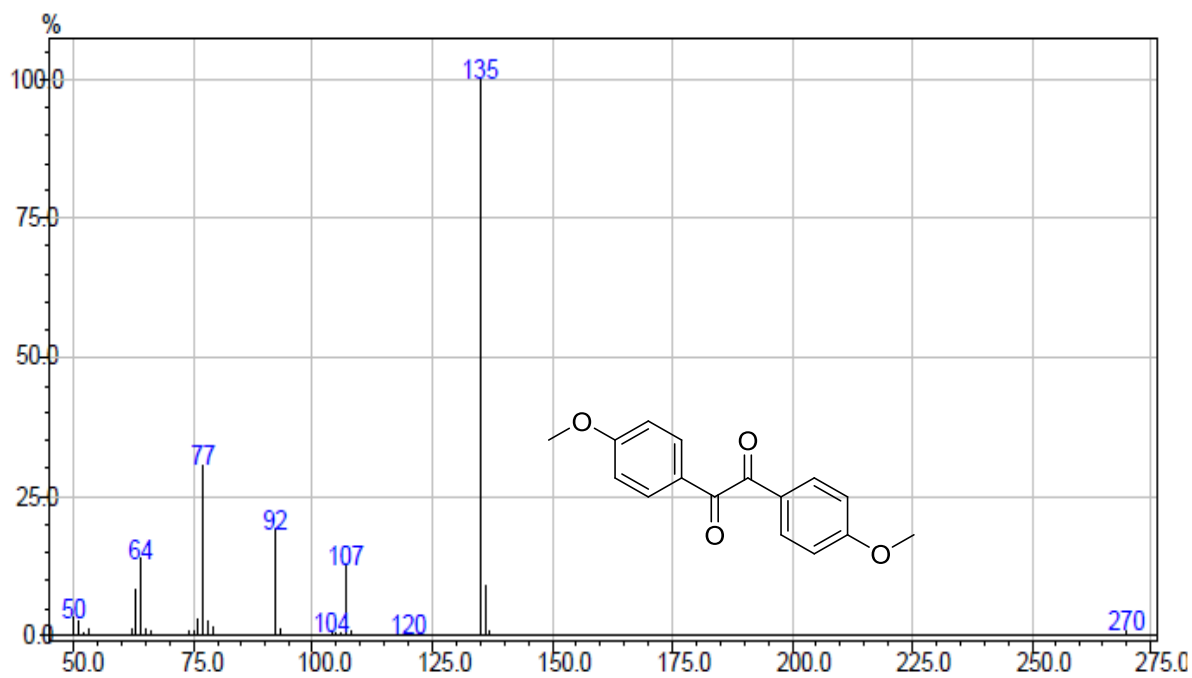
Espectro de massas da 1-(4-metoxifenil)-2-feniletanodiona **55c**

Acquisition Time (sec)	Comment	Date	Frequency (MHz)
5.0790	Imported from LUXNMR.	00/00/1980 00:00:00	200.13
1H	Number of Transients 8	Points Count 16384	Sweep Width (Hz) 3225.81
27.000			

30 Jun 2010

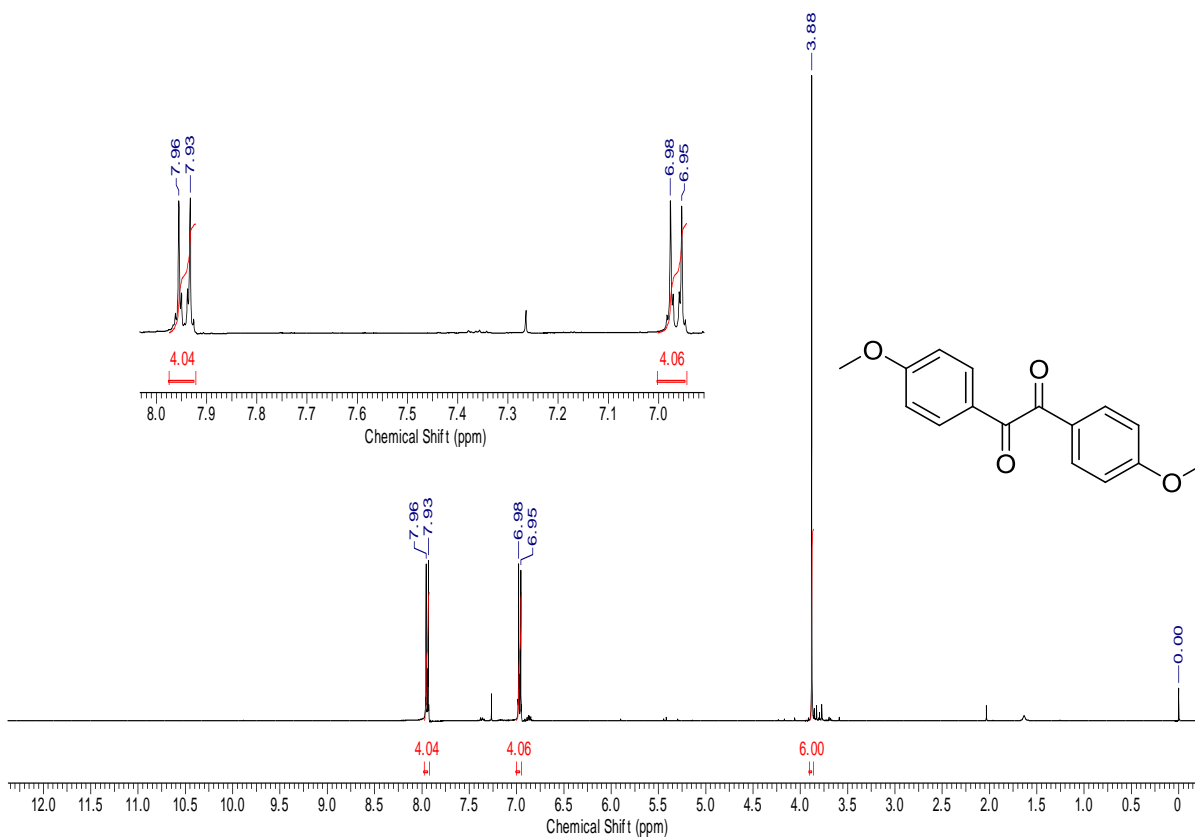


Espectro de RMN ¹H da 1-(4-metoxifenil)-2-feniletanodiona **55c**

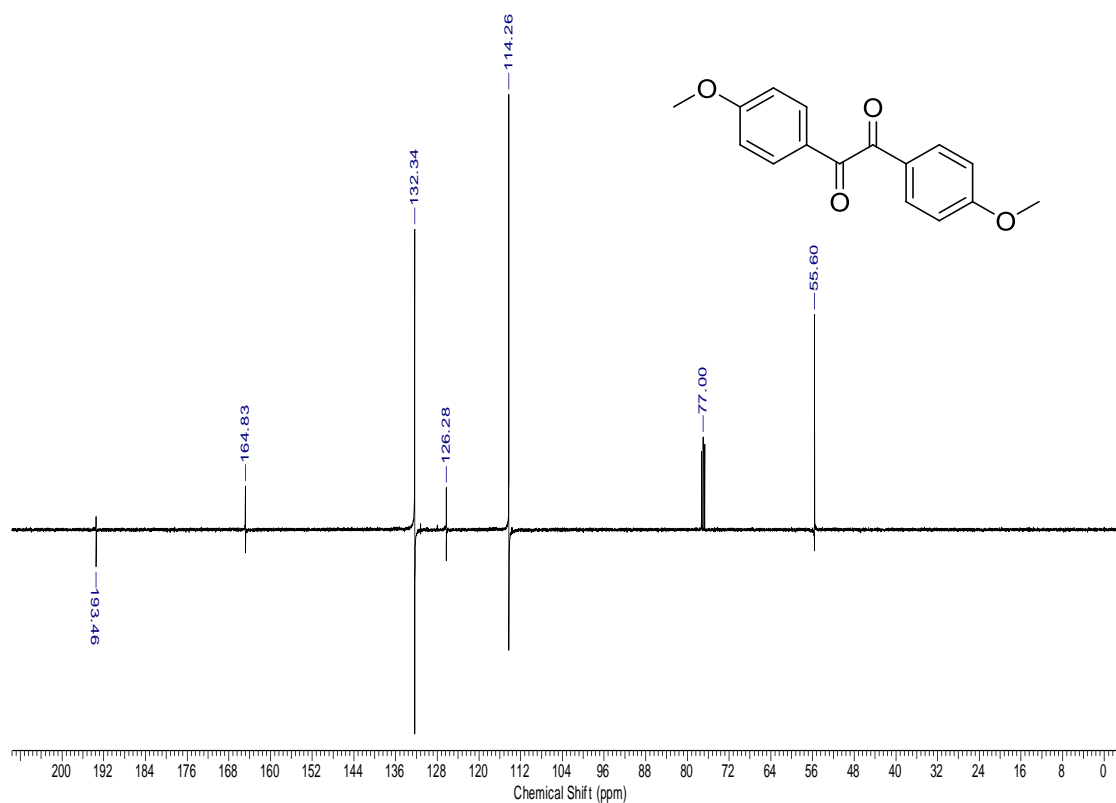


Espectro de massas da 1,2-di-(4-metoxifenil)etanodiona **55d**

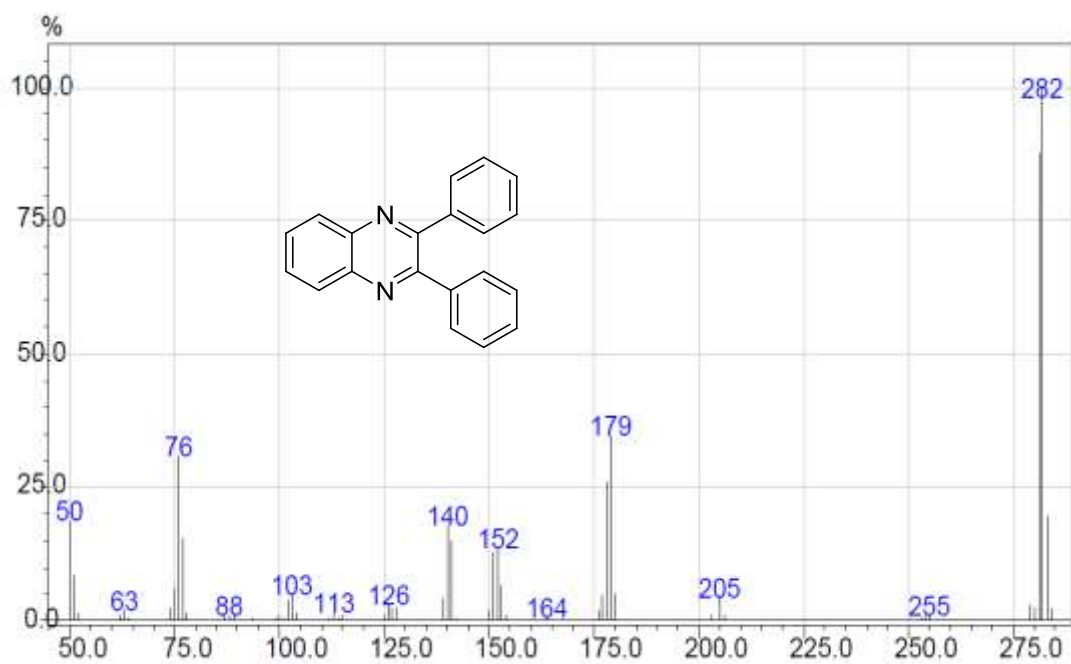
21 Jun 2011



Espectro de RMN ¹H da 1,2-di-(4-metoxifenil)etanodiona **55d**

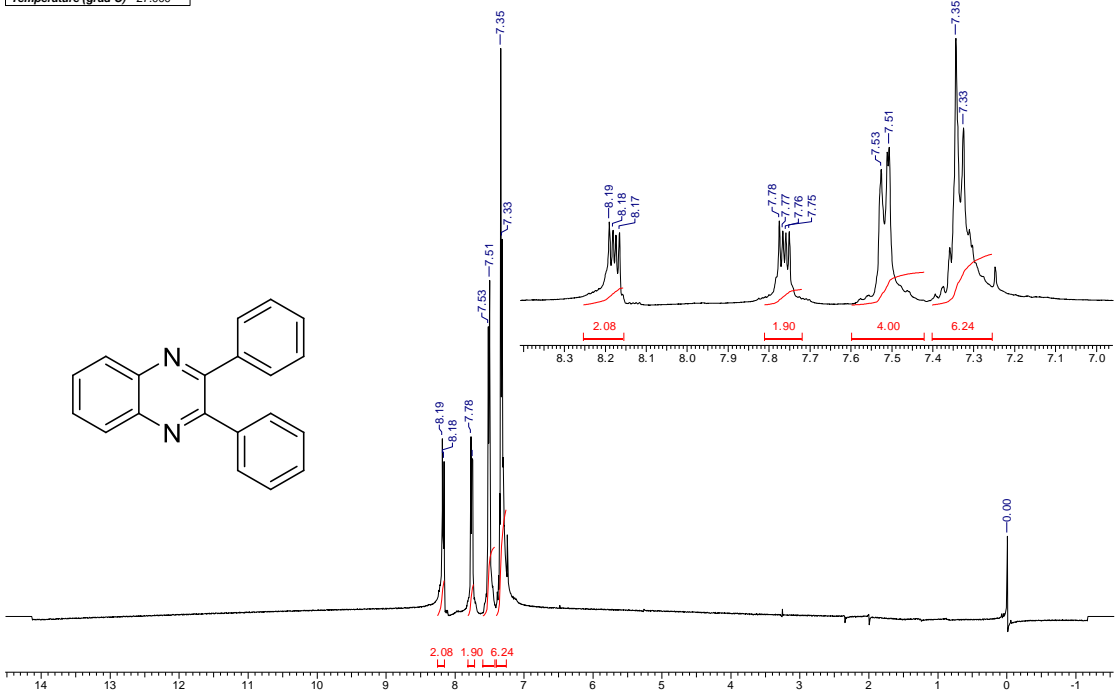


Espectro de RMN ^{13}C da 1,2-di-(4-metoxifenil)etanodiona **55d**



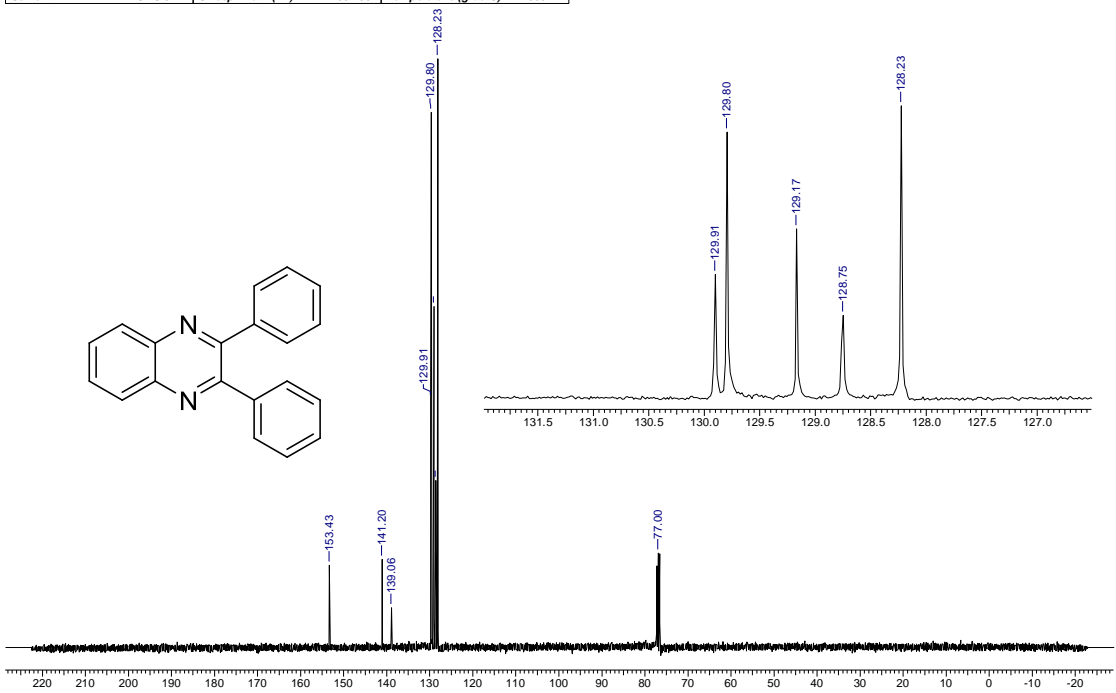
Espectro de massas da 2,3-difenilquinoxalina **57a**

Acquisition Time (sec)	5.3477	Comment	Imported from UXNMR.	Date	00/00/1980 00:00:00	Frequency (MHz)	400.21
Nucleus	¹ H	Number of Transients	8	Original Points Count	32768	Points Count	32768
Temperature (grad C)	27.000	Solvent	CDCl ₃	Sweep Width (Hz)	6127.45		

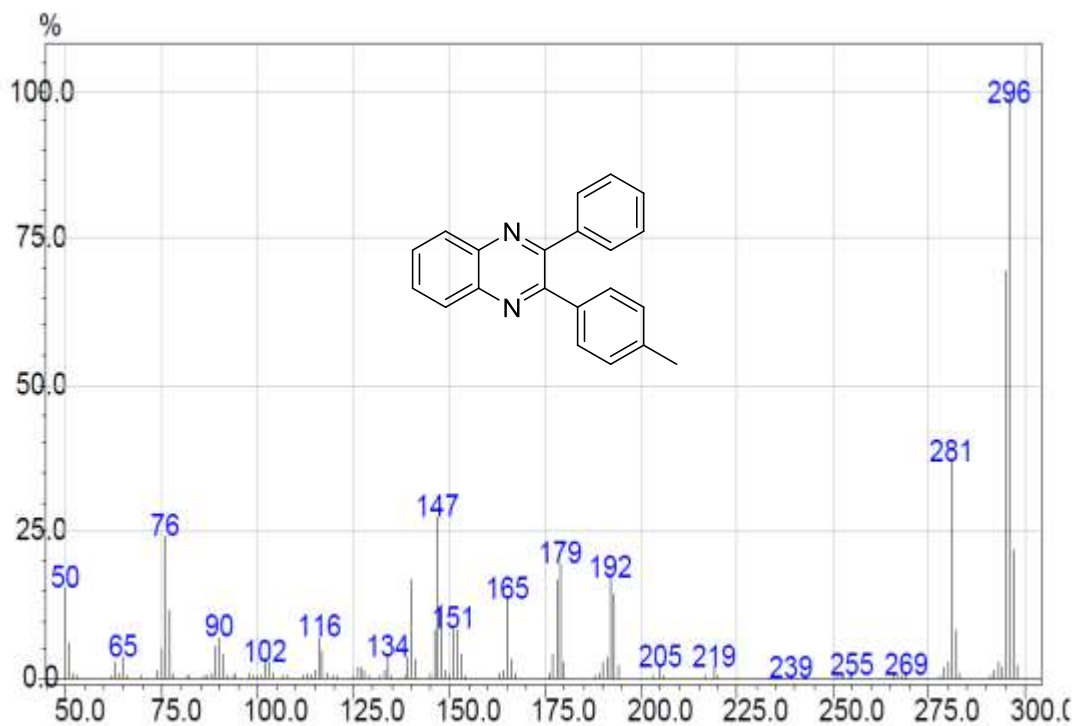


Espectro de RMN ¹H da 2,3-difenilquinoxalina **57a**

Acquisition Time (sec)	0.6636	Comment	Imported from UXNMR.	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	100.64	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024
Solvent	CDCl ₃	Sweep Width (Hz)	24691.36	Original Points Count	16384
		Temperature (grad C)	27.000	Points Count	16384



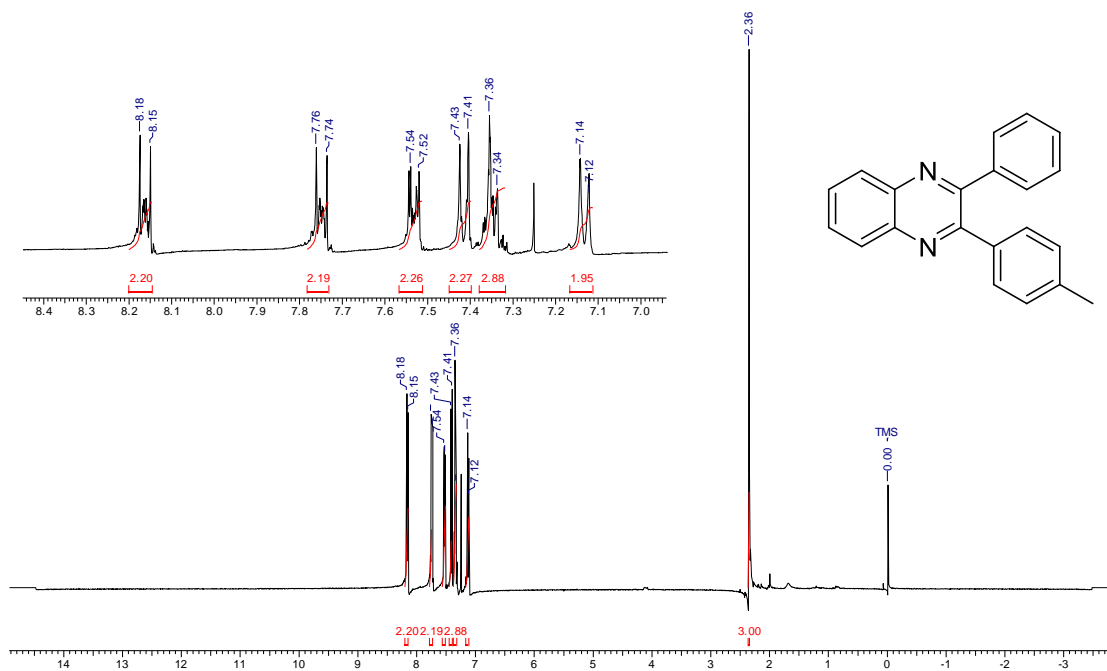
Espectro de RMN ¹³C da 2,3-difenilquinoxalina **57a**



Espectro de massas da 2-(metilfenil)-3-fenilquinoxalina **57b**

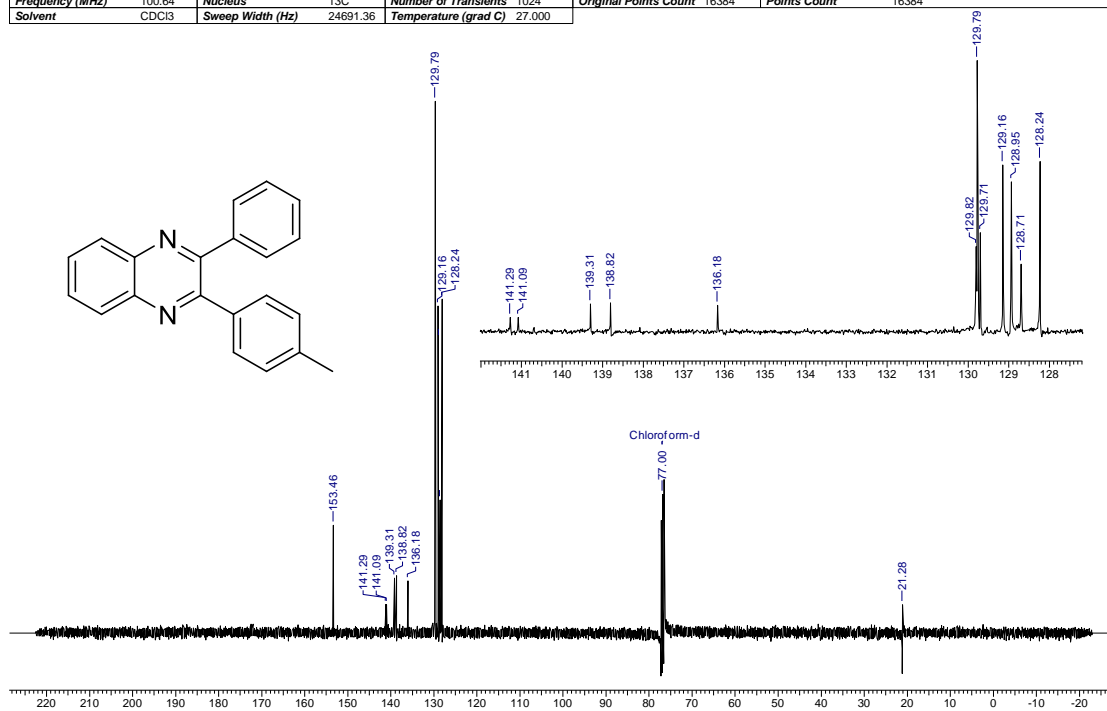
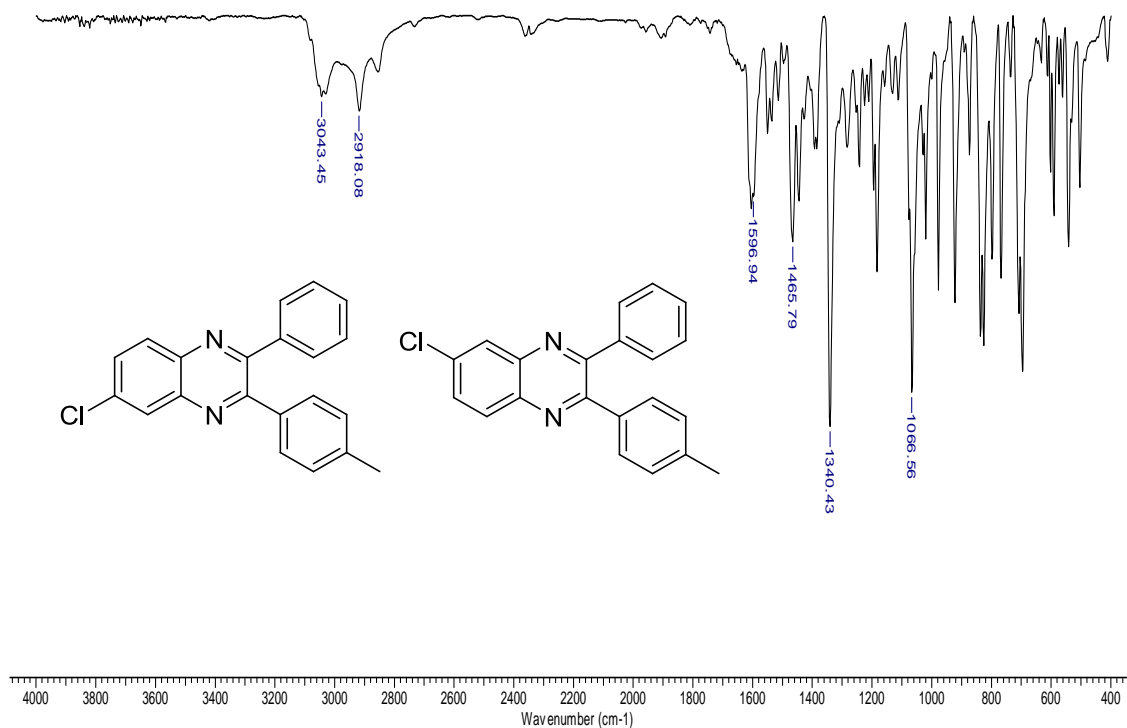
Acquisition Time (sec)	Comment	Date	Frequency (MHz)
4.5613	Imported from UXNMR.	00/00/1980 00:00:00	400.21
Nucleus	1H	Number of Transients	8
Original Points Count	32768	Points Count	32768
Solvent	CDCI3	Sweep Width (Hz)	7183.91
Temperature (grad C)	27.000		

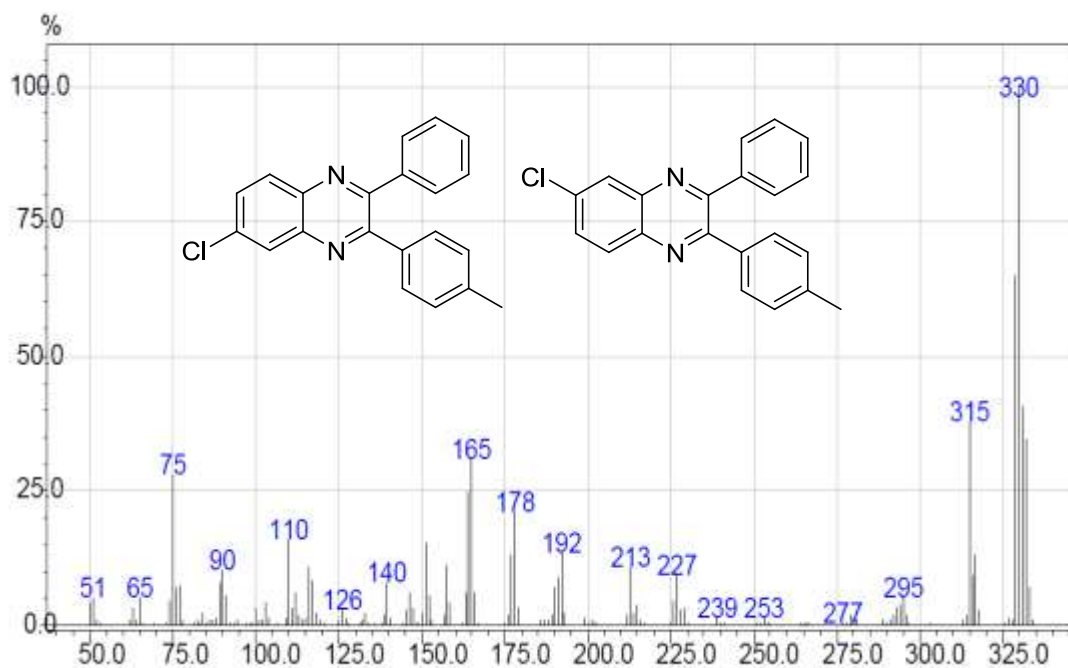
30 Jun 2010



Espectro de RMN ^1H da 2-(metilfenil)-3-fenilquinoxalina **57b**

Acquisition Time (sec)	0.6636	Comment	Imported from LUXNMR.	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	100.64	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024
Solvent	CDCl ₃	Sweep Width (Hz)	24691.36	Original Points Count	16384
		Temperature (grad C)	27.000	Points Count	16384

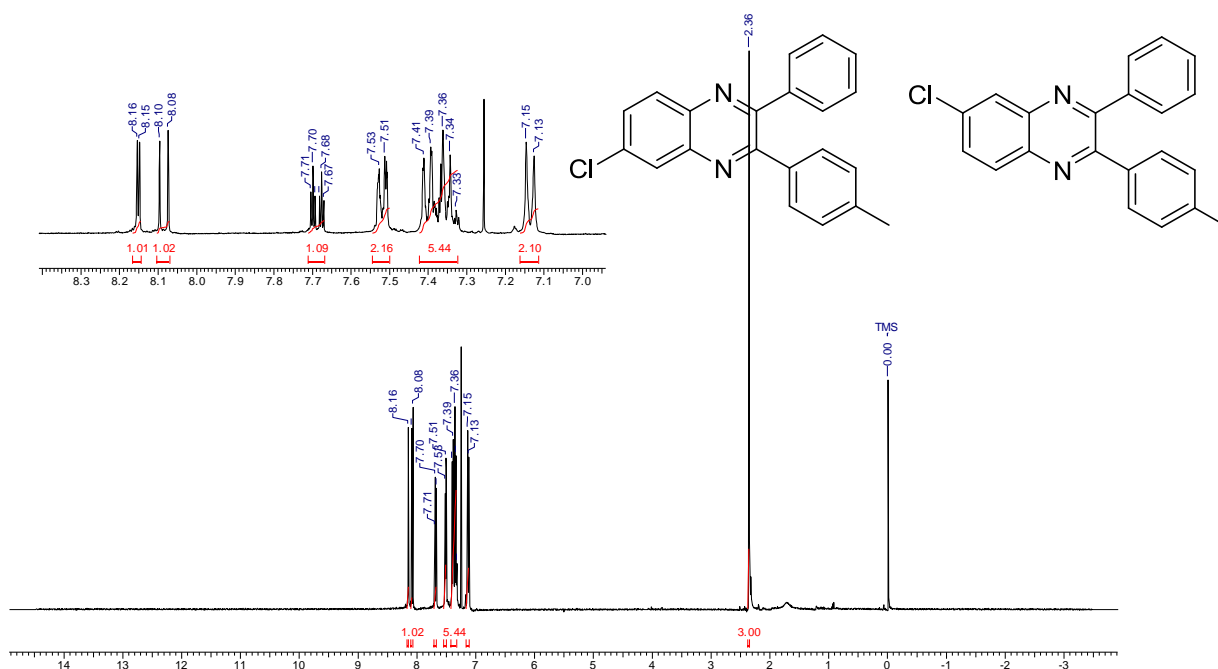
Espectro de RMN ¹³C da 2-(metilfenil)-3-fenilquinoxalina **57b**Espectro no IV das 7-cloro-2-(metilfenil)-3-fenilquinoxalina e 8-cloro-2-(metilfenil)-3-fenilquinoxalina **57c**



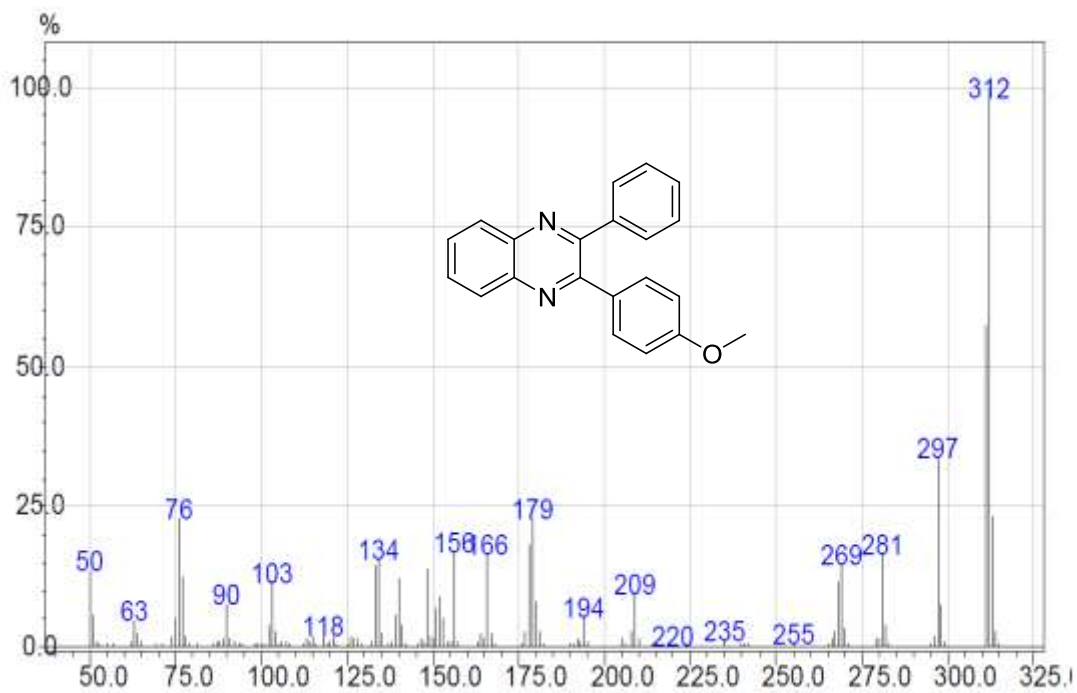
Espectro de massas das 7-cloro-2-(metilfenil)-3-fenilquinoxalina e 8-cloro-2-(metilfenil)-3-fenilquinoxalina **57c**

Acquisition Time (sec)	Comment	Date	Frequency (MHz)
4.5613	Imported from UXNMR.	00/00/1980 00:00:00	400.21
Nucleus	Number of Transients	Original Points Count	Points Count
¹ H	8	32768	32768
Temperature (grad C)	Solvent	Sweep Width (Hz)	
27.000	CDCl ₃	7183.91	

30 Jun 2010



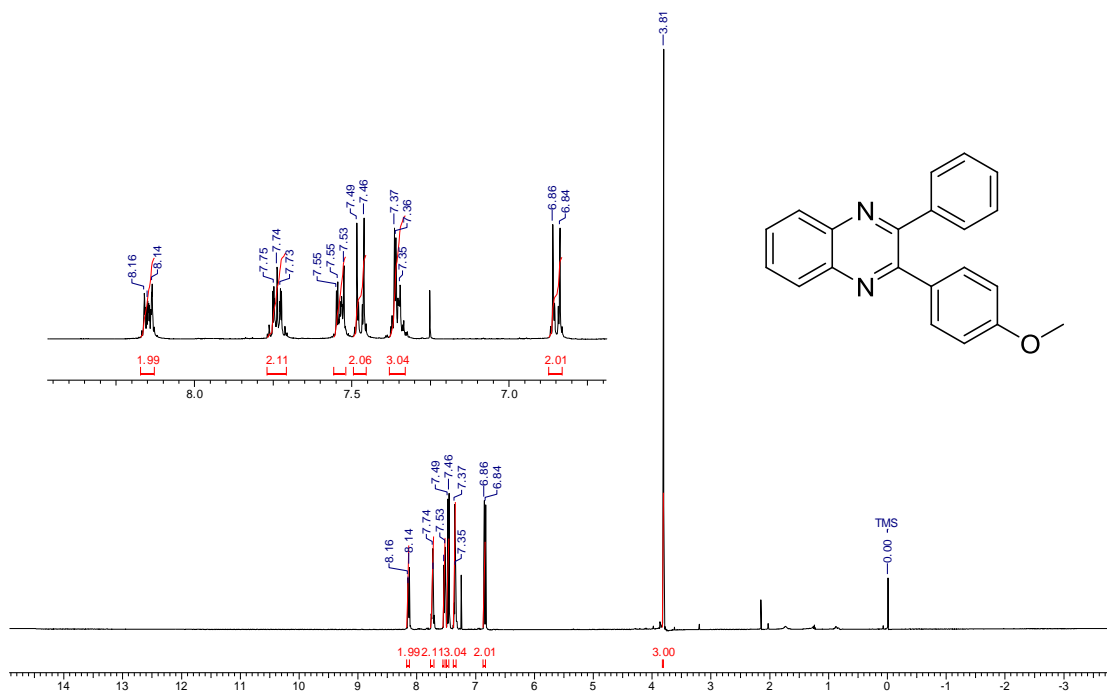
Espectro de RMN ¹H das 7-cloro-2-(metilfenil)-3-fenilquinoxalina e 8-cloro-2-(metilfenil)-3-fenilquinoxalina **57c**



Espectro de massas da 2-(metoxifenil)-3-fenilquinoxalina **57d**

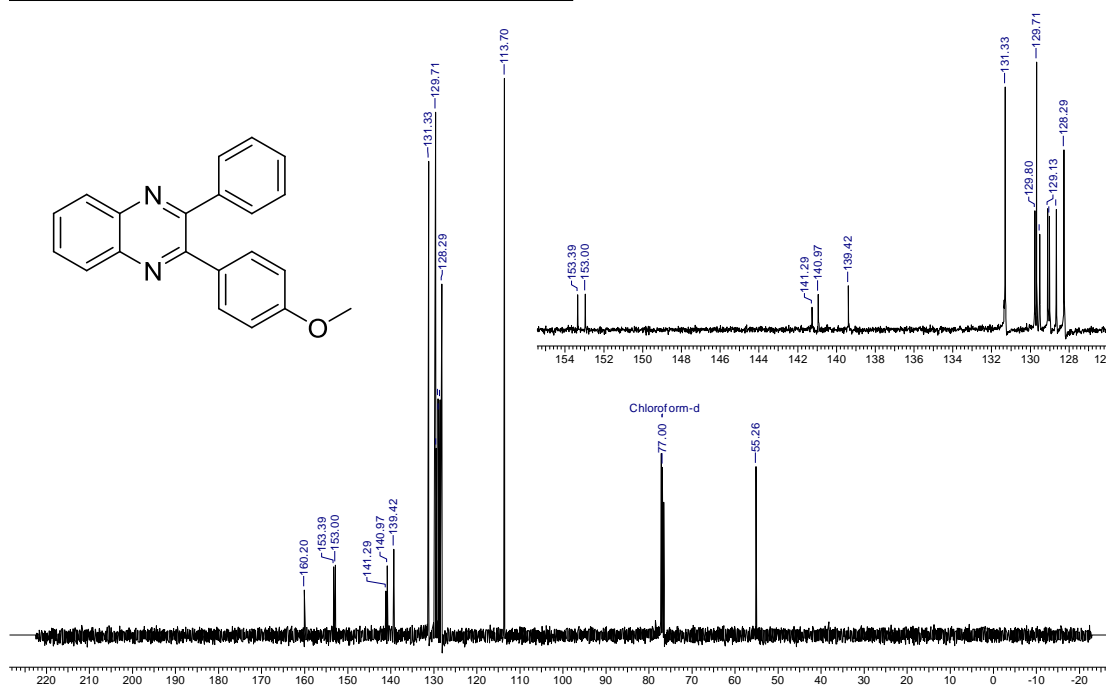
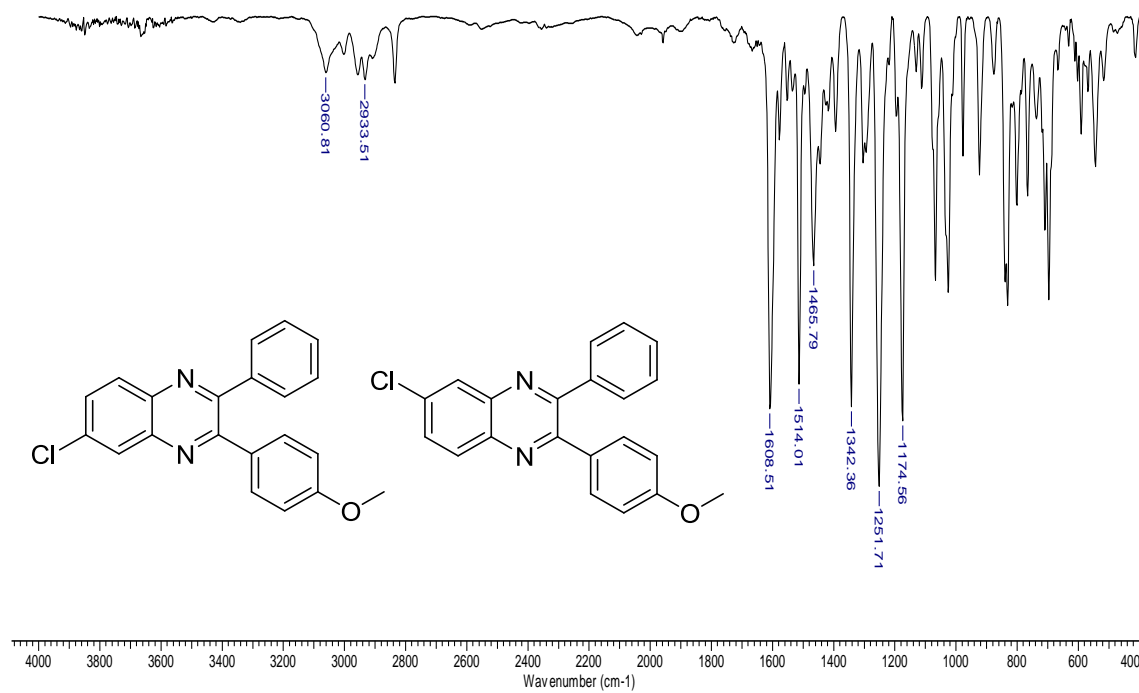
Acquisition Time (sec)	Comment	Date	Frequency (MHz)
4.5613	Imported from UXMNR	00/00/1980 00:00:00	400.21
Nucleus	Number of Transients	Original Points Count	Points Count
¹ H	8	32768	32768
Temperature (grad C)		Solvent	Sweep Width (Hz)
27.000		CDCI3	7183.91

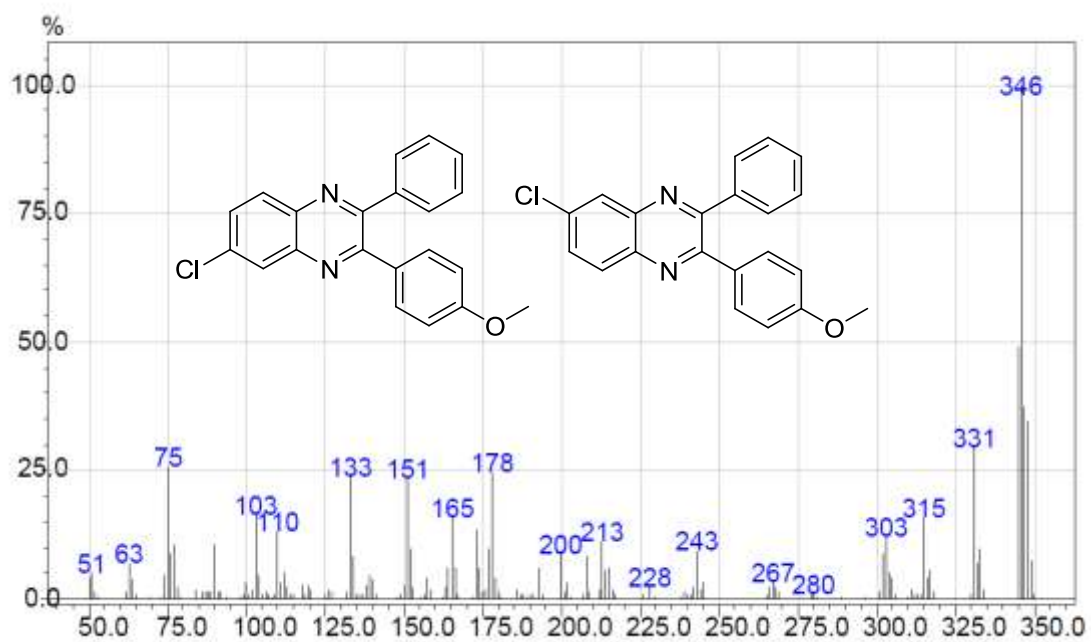
30 Jun 2010



Espectro de RMN ¹H da 2-(metoxifenil)-3-fenilquinoxalina **57d**

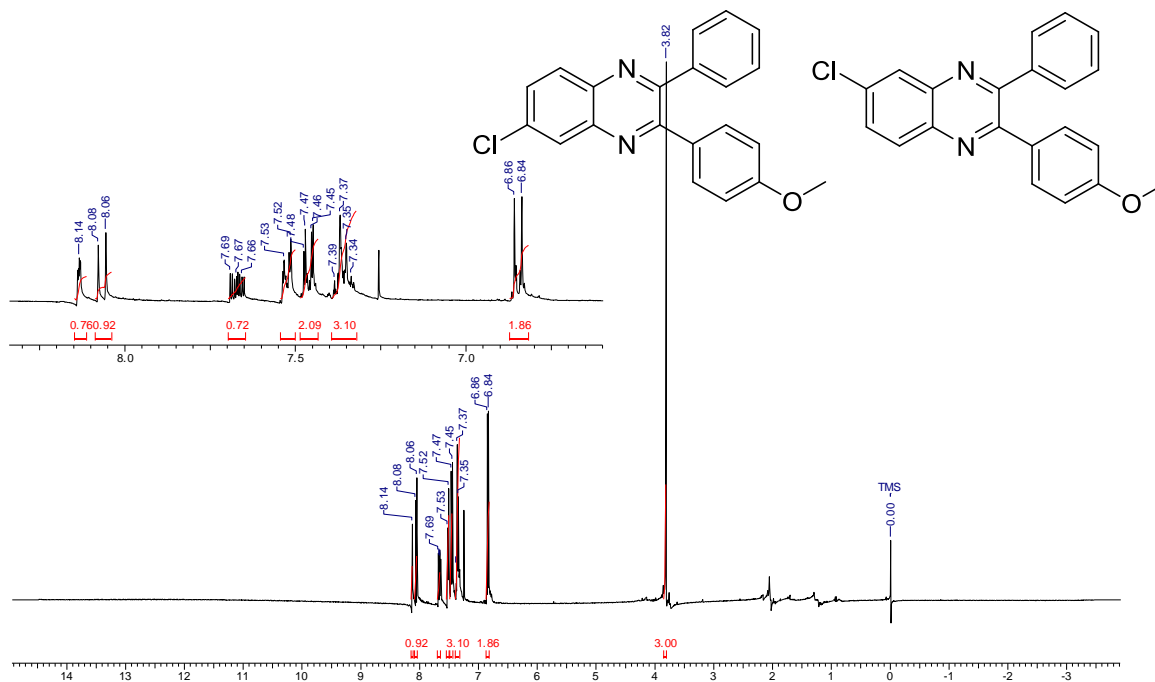
Acquisition Time (sec)	0.6636	Comment	Imported from LIXNMR.	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	100.64	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024
Solvent	CDCl ₃	Sweep Width (Hz)	24691.36	Original Points Count	16384
		Temperature (grad C)	27.000	Points Count	16384

Espectro de RMN ¹³C da 2-(metoxifenil)-3-fenilquinoxalina **57d**Espectro no IV das 6-cloro-2-(metoxifenil)-3-fenilquinoxalina e 7-cloro-2-(metoxifenil)-3-fenilquinoxalina **57e**

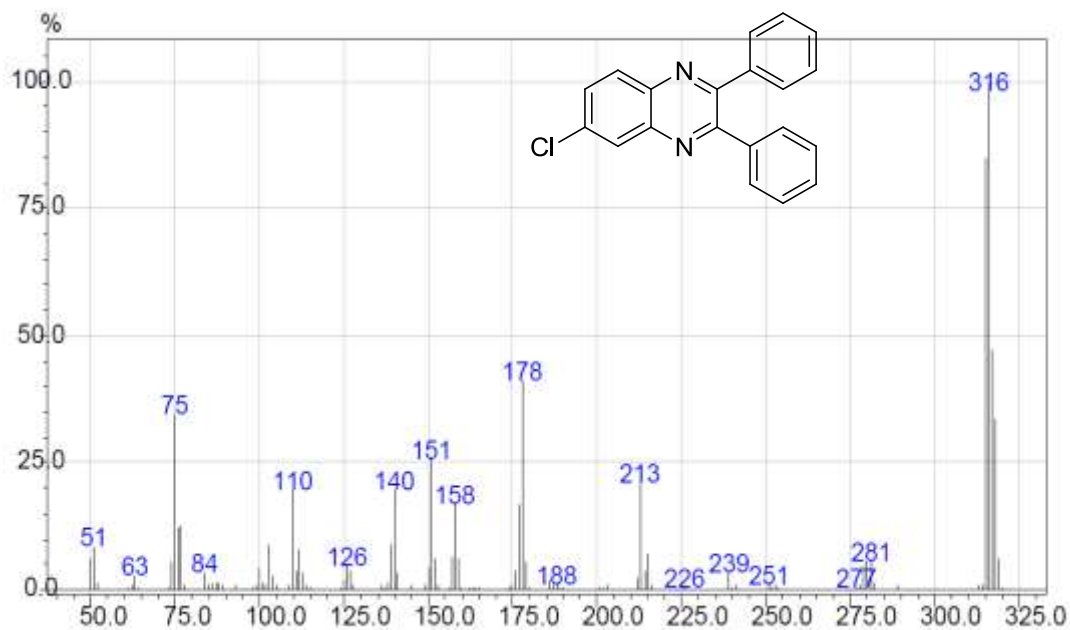


Espectro de massas das 6-cloro-2-(metoxifenil)-3-fenilquinoxalina e 7-cloro-2-(metoxifenil)-3-fenilquinoxalina **57e**

Acquisition Time (sec)	Comment	Date	Frequency (MHz)
4.5613	Imported from UXXNMR.	00/00/1980 00:00:00	400.21
Nucleus	Number of Transients	Original Points Count	Points Count
¹ H	8	32768	32768
Temperature (grad C)	Solvent	Sweep Width (Hz)	
27.000	CDCI3	7183.91	



Espectro de RMN ^1H das 6-cloro-2-(metoxifenil)-3-fenilquinoxalina e 7-cloro-2-(metoxifenil)-3-fenilquinoxalina

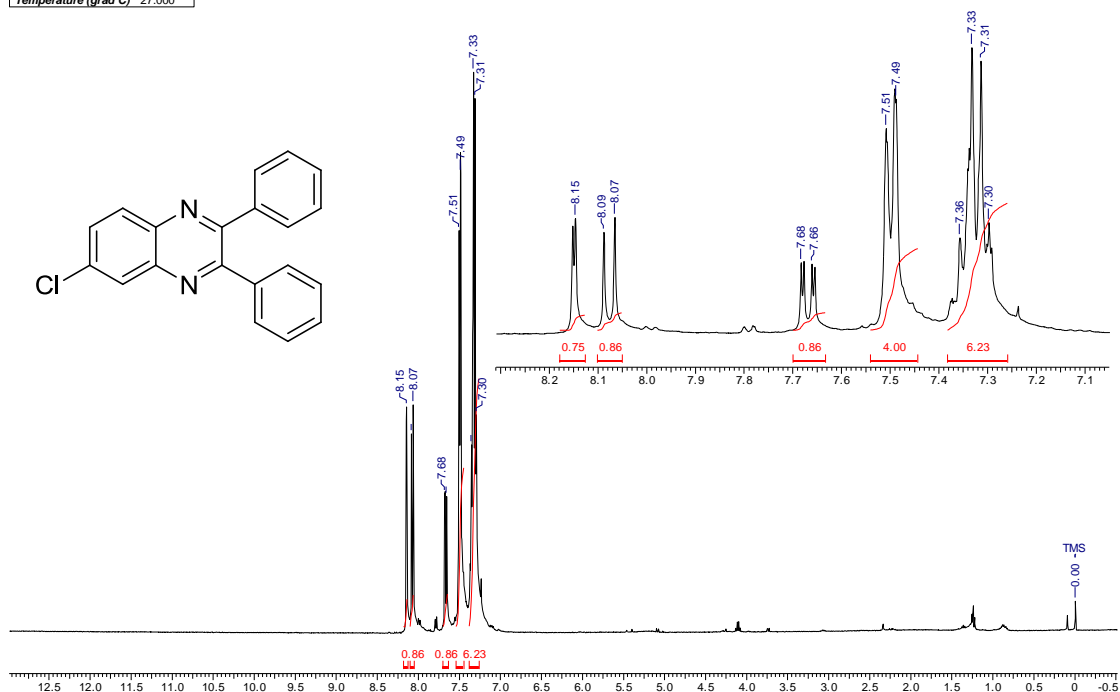


57e

Espectro de massas da 7-cloro-2,3-difenilquinoxalina **57f**

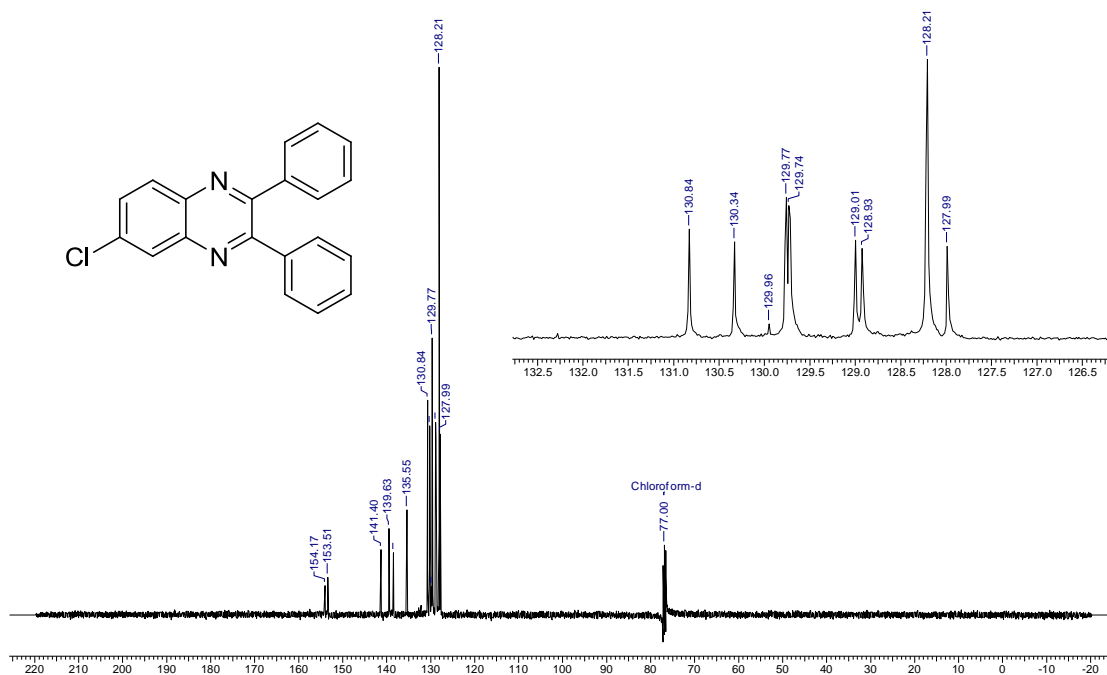
Acquisition Time (sec)	Comment	Date	Frequency (MHz)
4.0894	Imported from LUXNMR.	00/00/1980 00:00:00	400.21
Nucleus	Number of Transients	Original Points Count	Points Count
^1H	8	32768	32768
Temperature (grad C)	Solvent	Sweep Width (Hz)	
27.000	CDCl ₃	8012.82	

30 Jun 2010

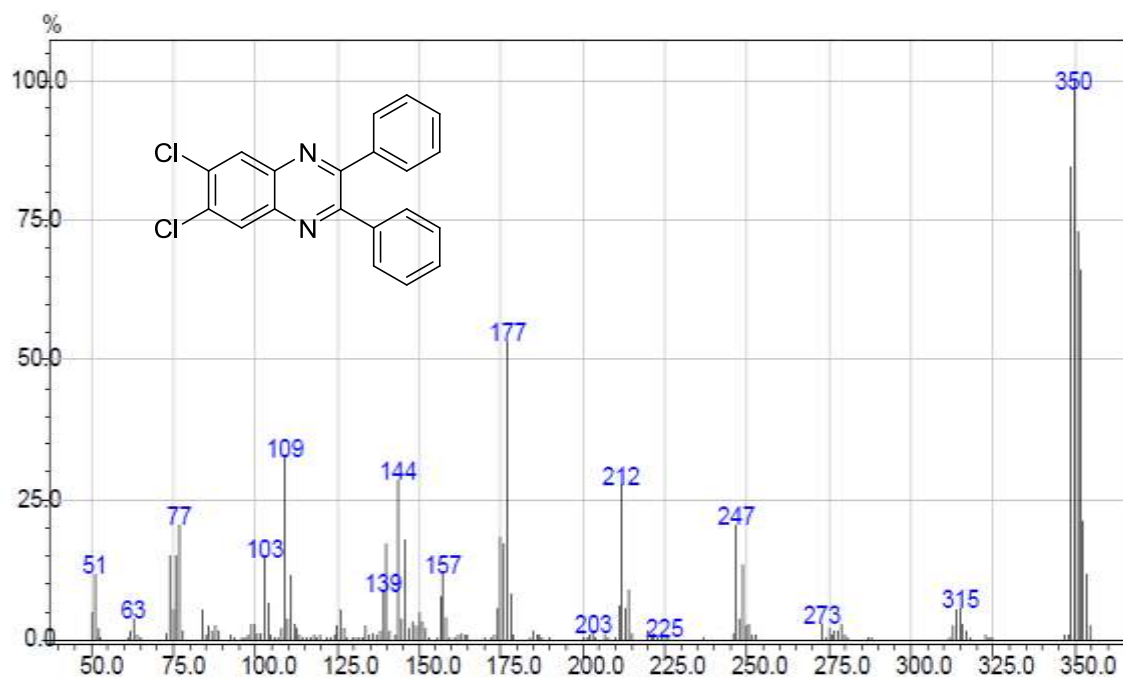


Espectro de RMN ^1H da 7-cloro-2,3-difenilquinoxalina **57f**

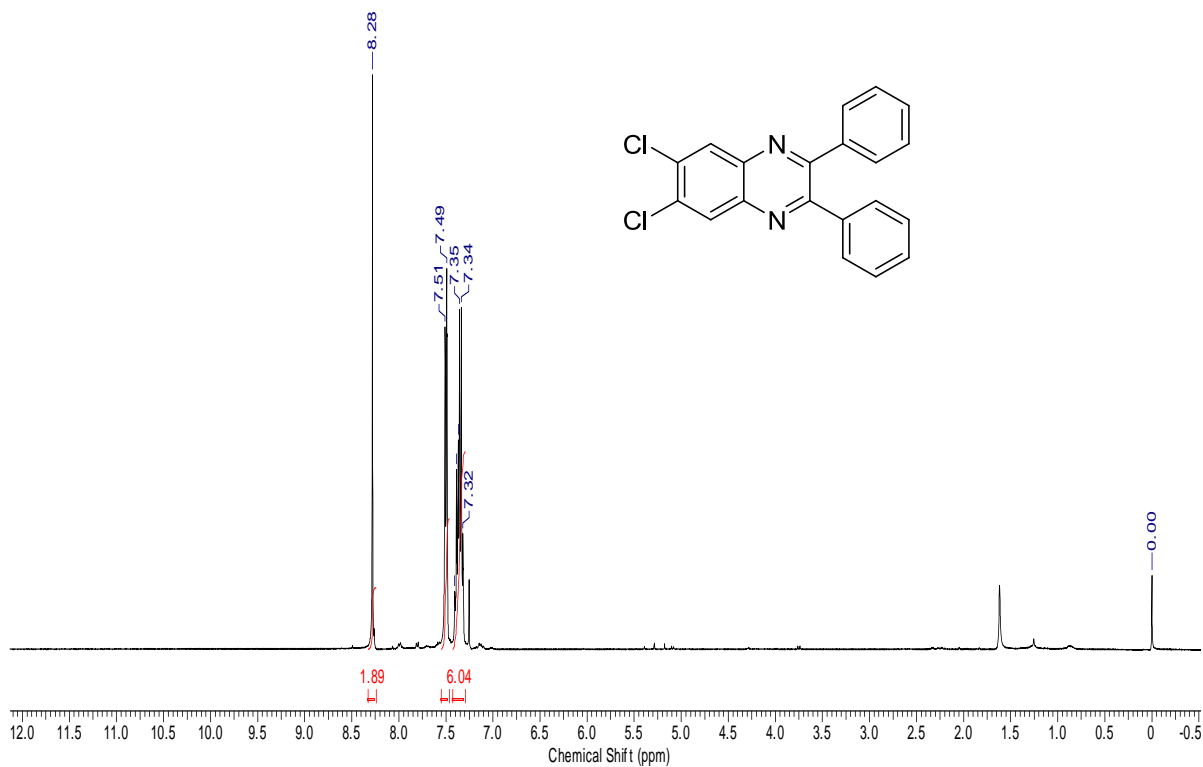
Acquisition Time (sec)	0.6783	Comment	Imported from LUXNMR.	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	100.64	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024
Solvent	CDCl ₃	Sweep Width (Hz)	24154.59	Original Points Count	16384
		Temperature (grad C)	27.000	Points Count	16384



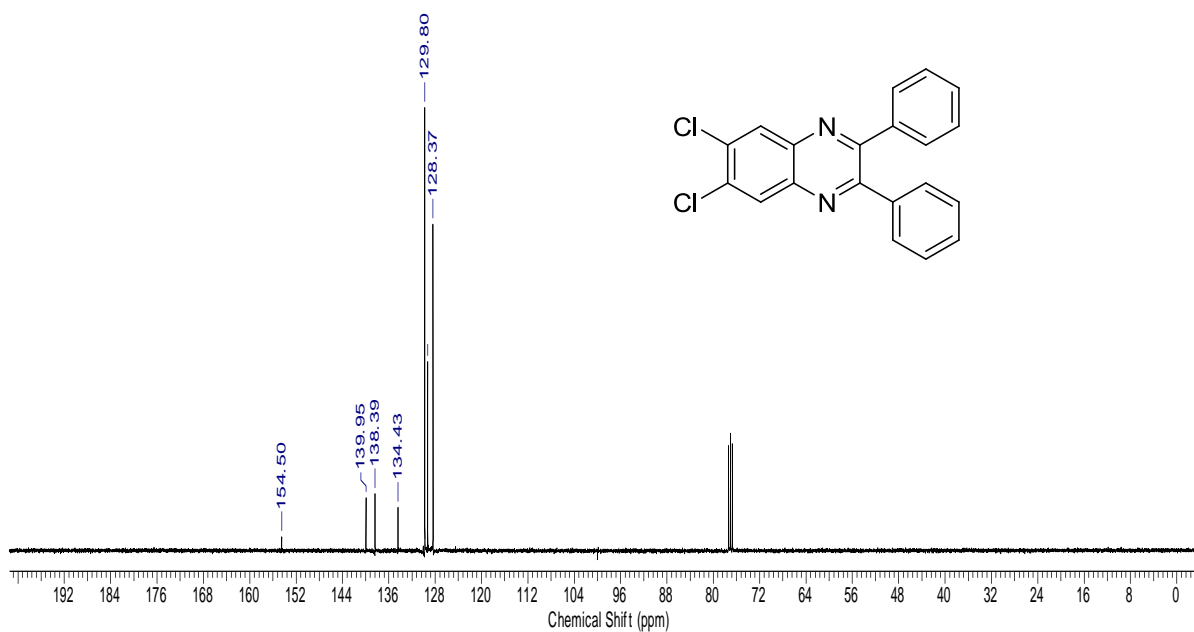
Espectro de RMN ¹³C da 7-cloro-2,3-difenilquinoxalina **57f**



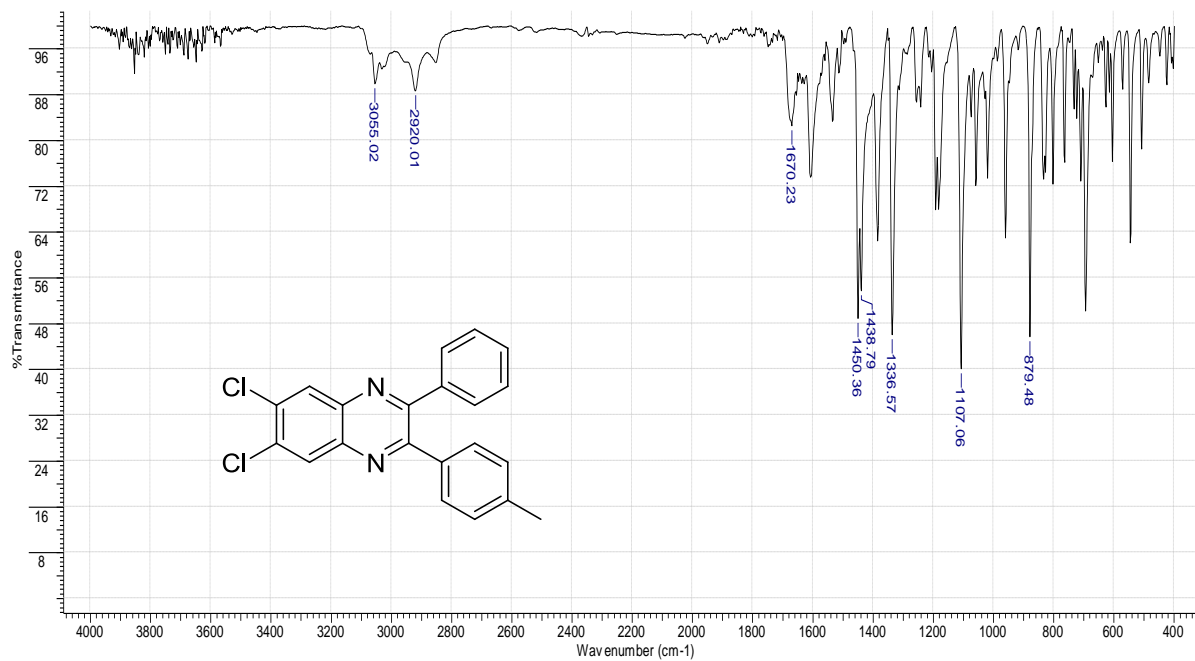
Espectro de massas do composto 6,7-dicloro-2,3-difenilquinoxalina **57g**



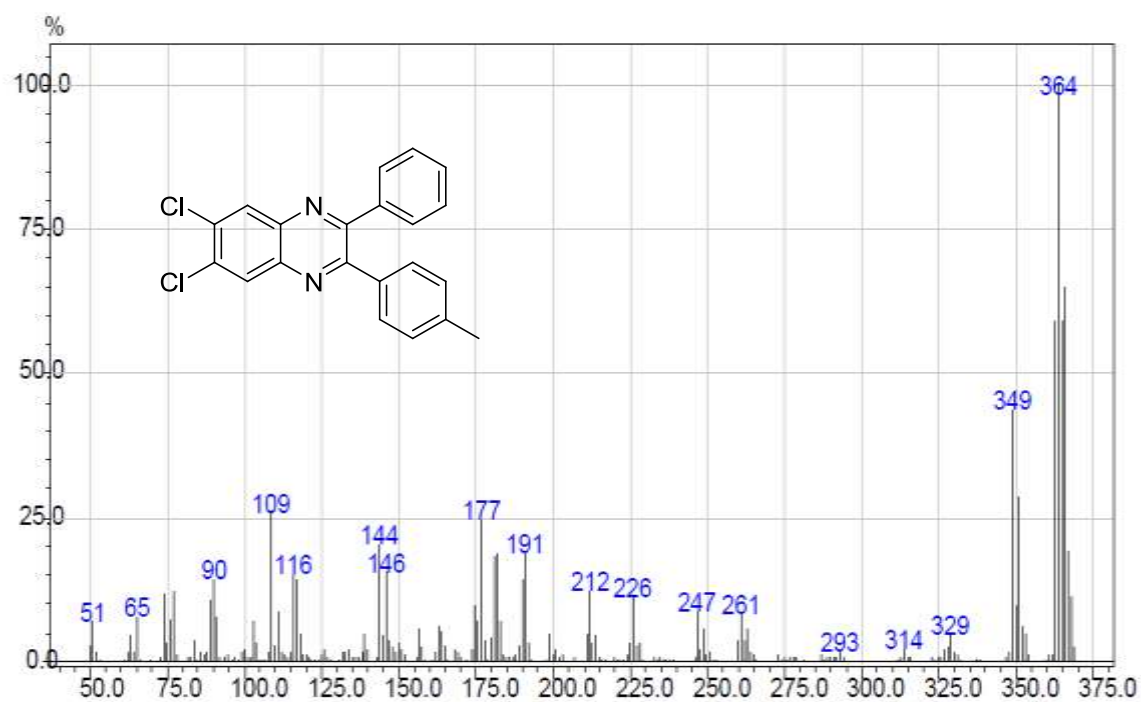
Espectro de RMN de ¹H do composto 6,7-dicloro-2,3-difenilquinoxalina **57g**



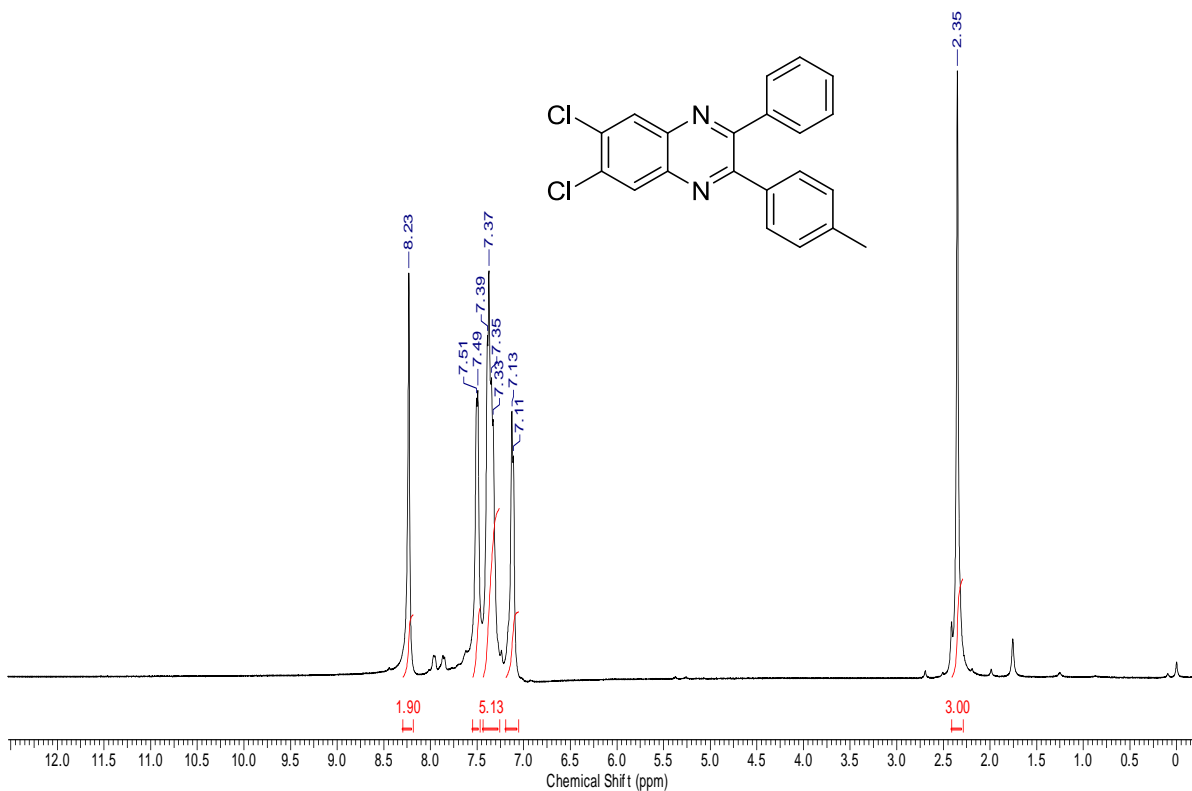
Espectro de RMN de ¹³C do composto 6,7-dicloro-2,3-difenilquinoxalina **57g**



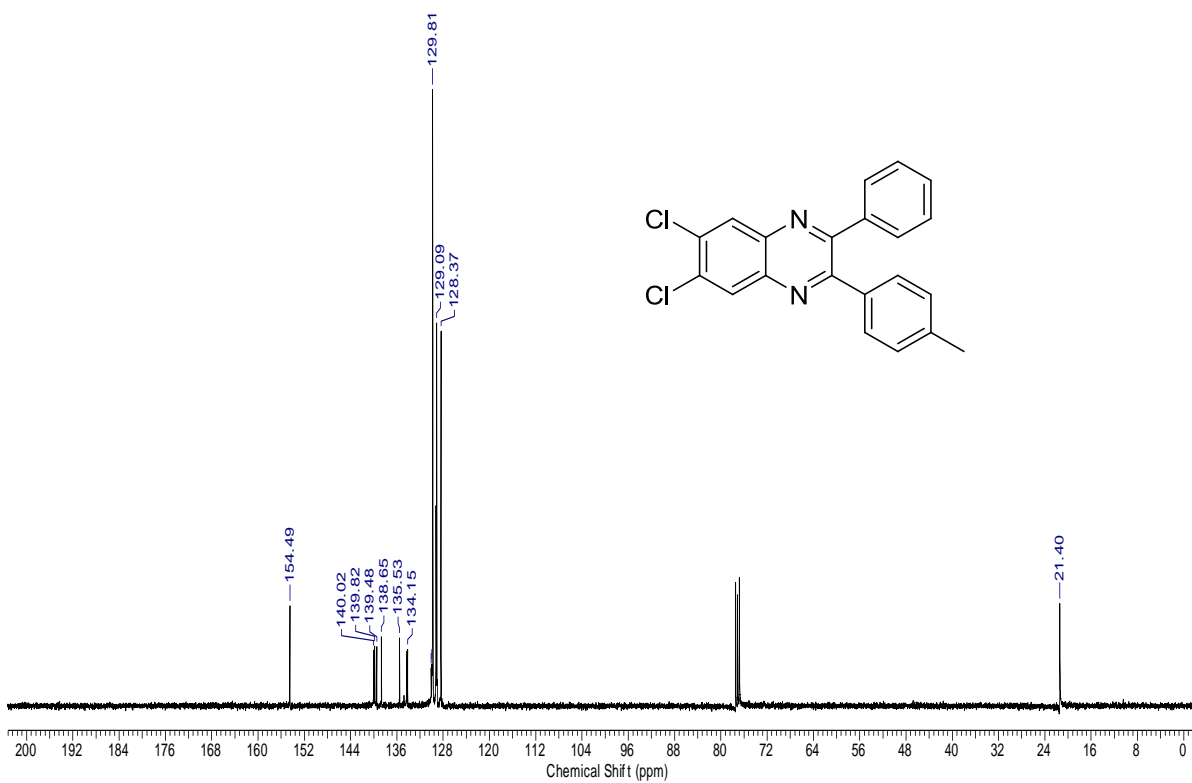
Espectro no IV da 6,7-dicloro-2-(4-metilfenil)-3-fenilquinoxalina **57h**



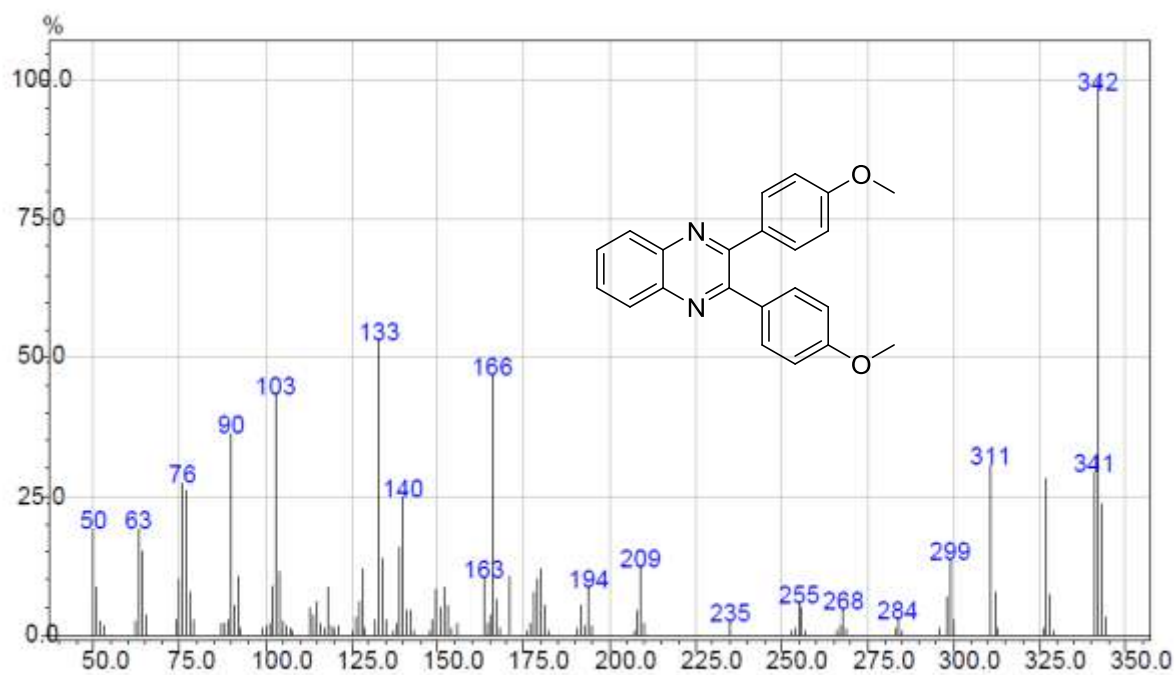
Espectro de massas da 6,7-dicloro-2-(4-metilfenil)-3-fenilquinoxalina **57h**



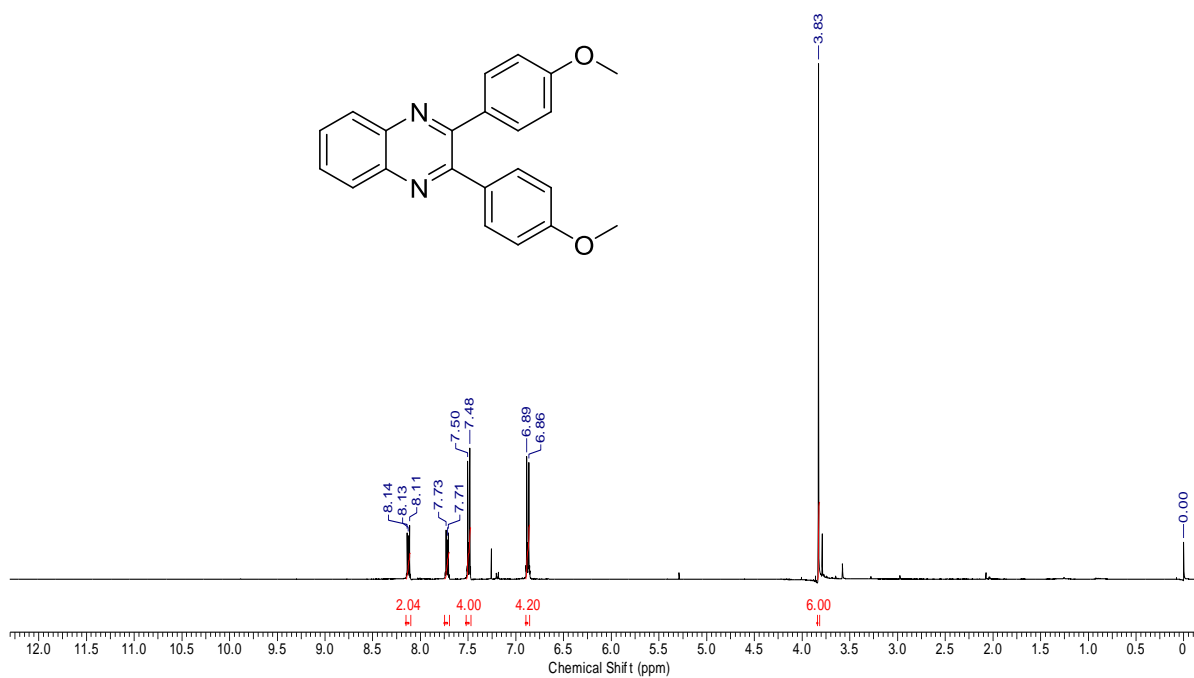
Espectro de RMN ¹H da 6,7-dicloro-2-(4-metilfenil)-3-fenilquinoxalina **57h**



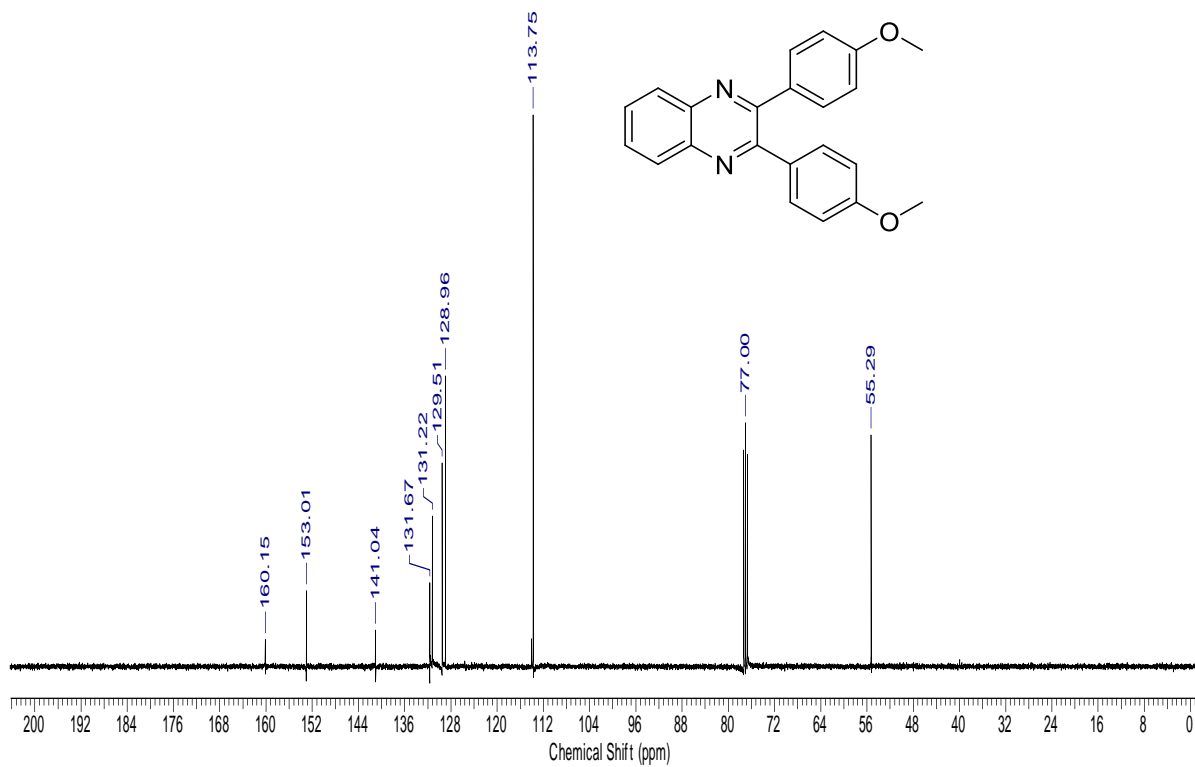
Espectro de RMN ¹³C da 6,7-dicloro-2-(4-metilfenil)-3-fenilquinoxalina **57h**



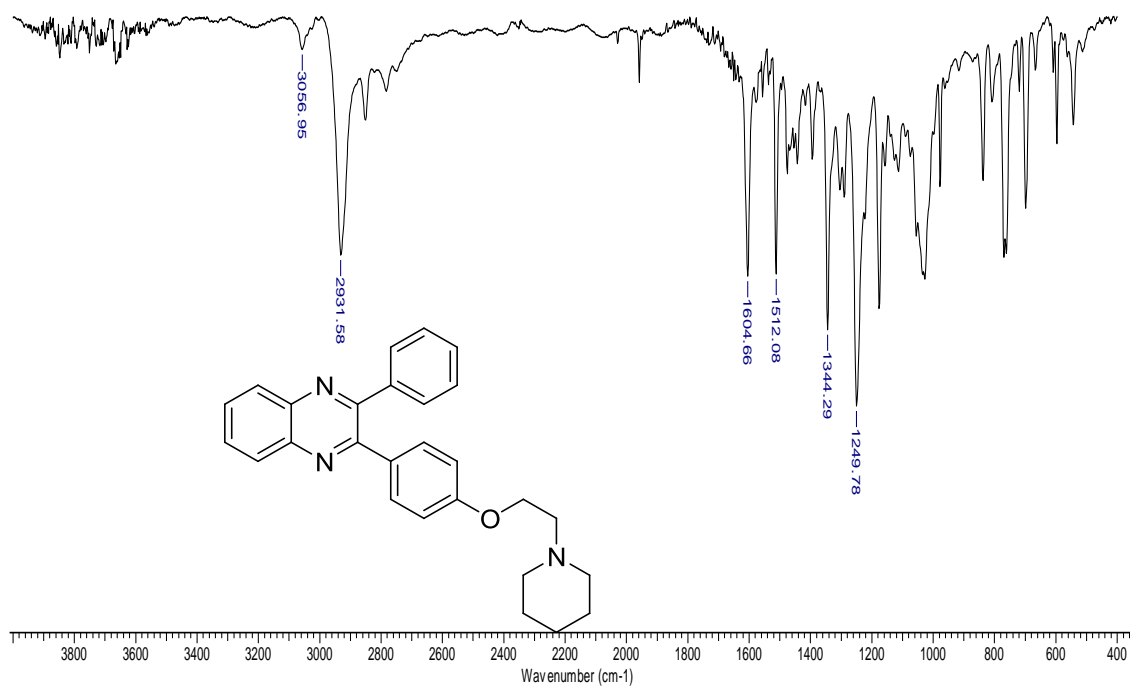
Espectro de massas da 2,3-di-(4-metoxifenil)-quinoxalina **57i**



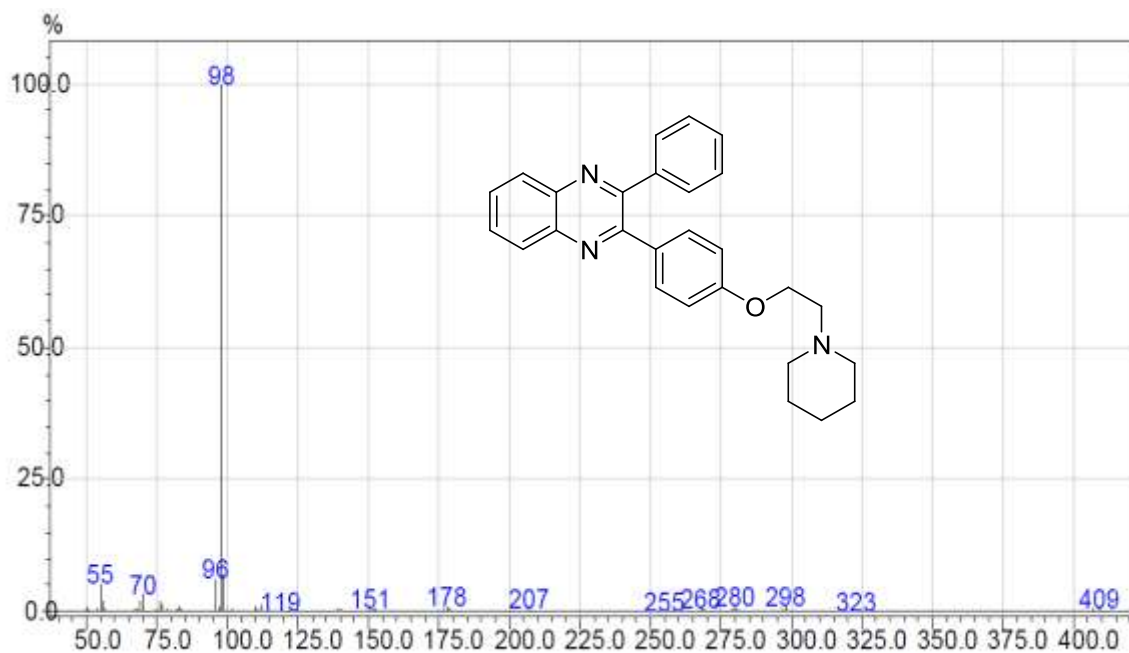
Espectro de RMN ¹H da 2,3-di-(4-metoxifenil)-quinoxalina **57i**



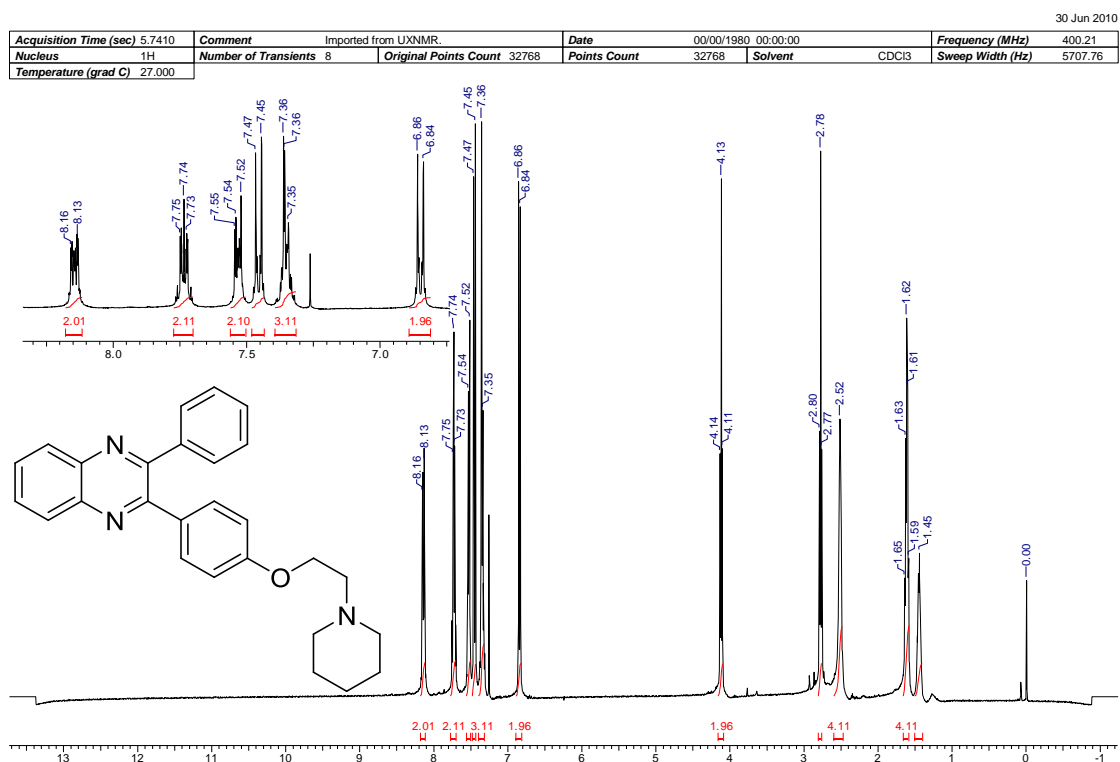
Espectro de RMN ^{13}C da 2,3-di-(4-metoxifenil)-quinoxalina **57i**



Espectro no IV da 2-[4-(2-piperidina)etoxifenil]-3-fenilquinoxalina **58a**

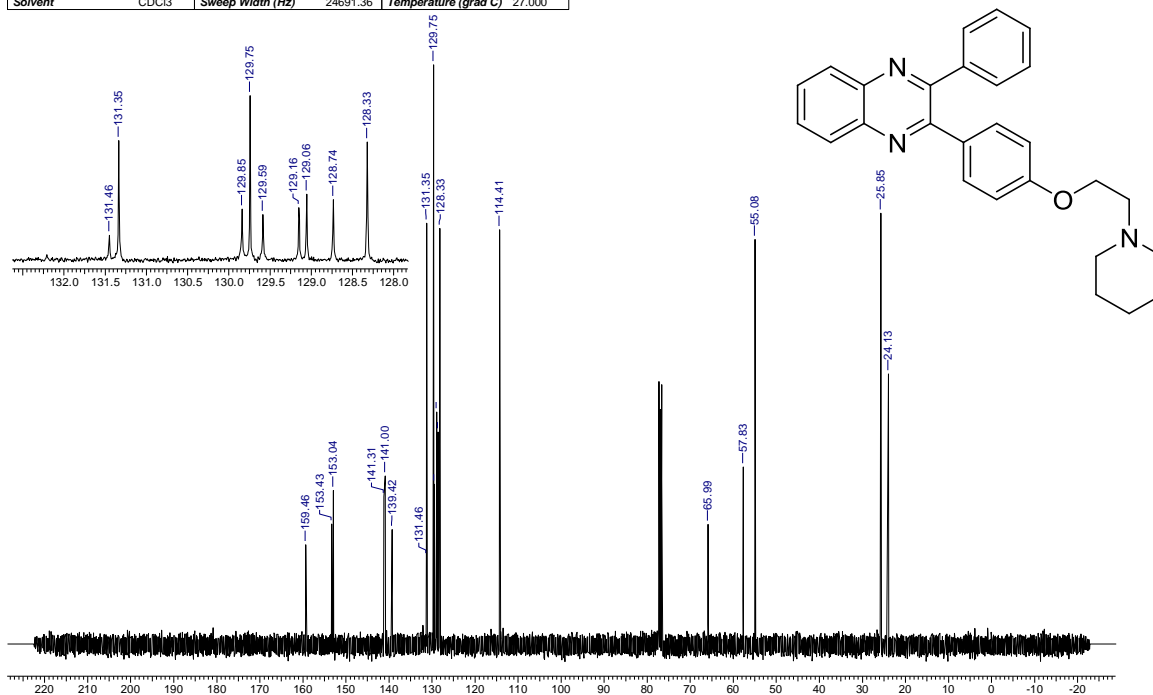


Espectro de massas da 2-[4-(2-piperidina)etoxifenil]-3-fenilquinoxalina **58a**

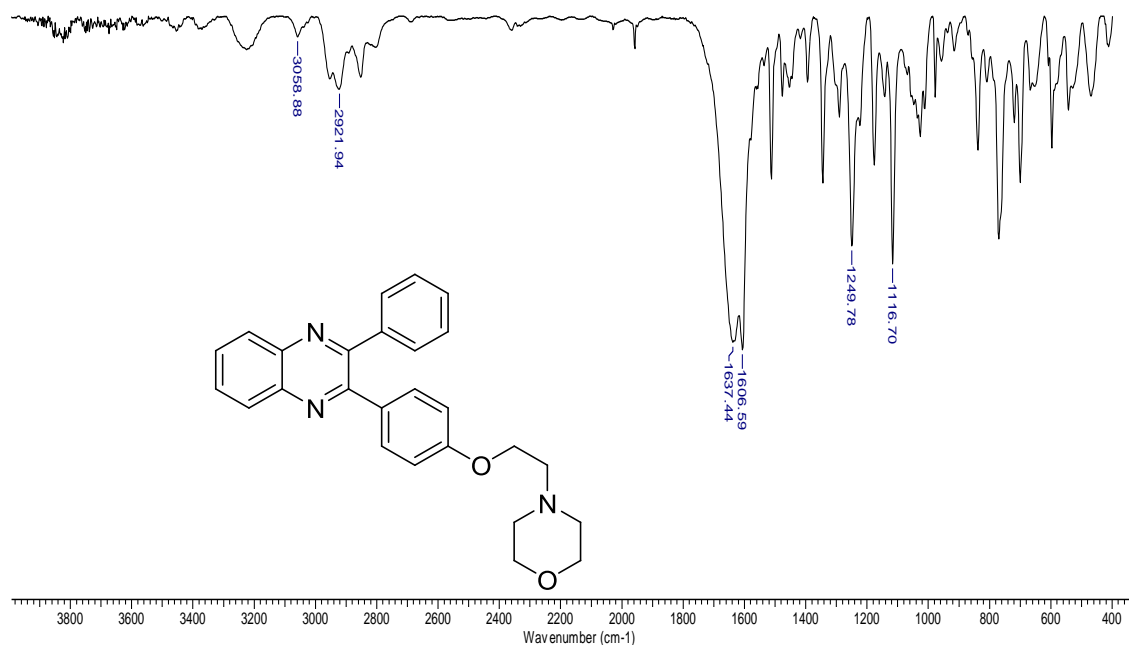


Espectro de RMN ¹H da 2-[4-(2-piperidina)etoxifenil]-3-fenilquinoxalina **58a**

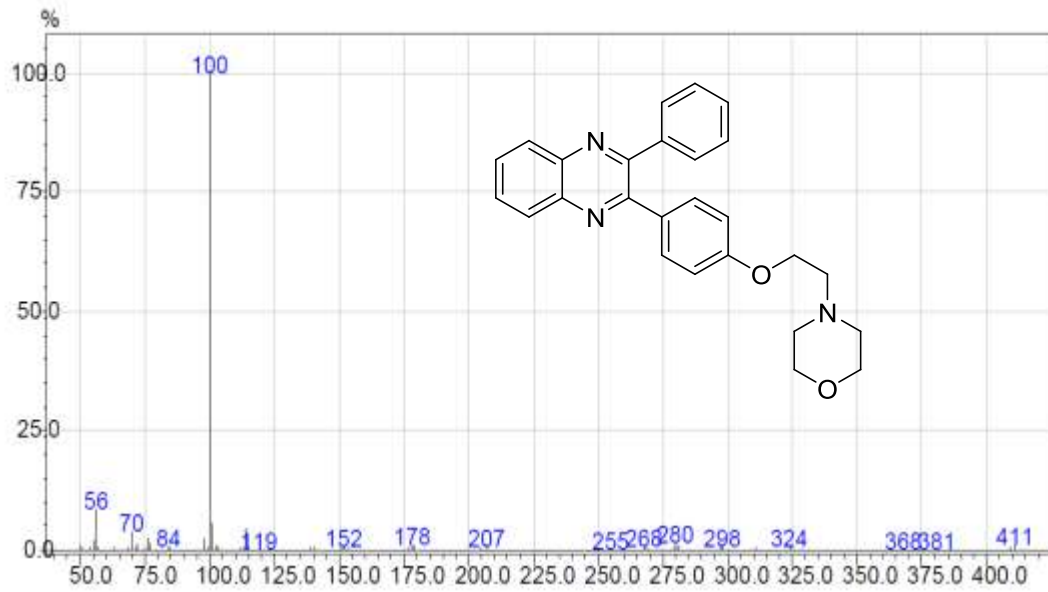
Acquisition Time (sec)	1.3271	Comment	Imported from LUXNMR.	Date	00/00/1980 00:00:00
Frequency (MHz)	100.64	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	513
Solvent	CDCl ₃	Sweep Width (Hz)	24691.36	Original Points Count	32768
		Temperature (grad C)	27.000	Points Count	32768



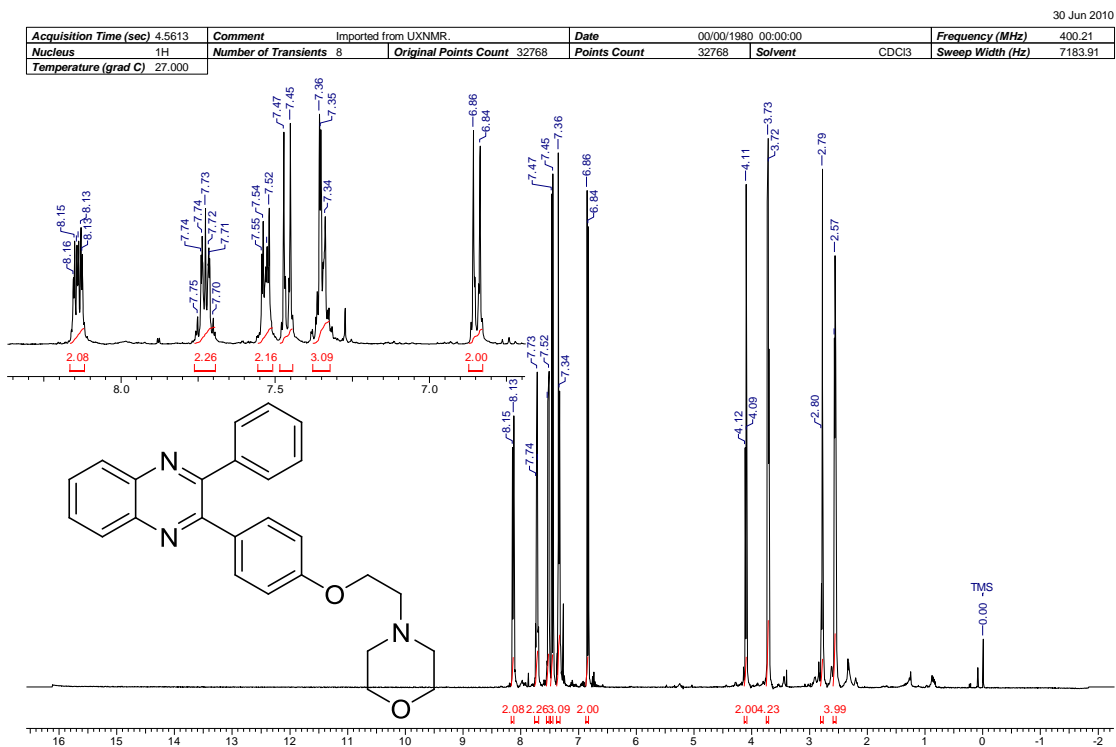
Espectro de RMN ¹³C da 2-[4-(2-piperidina)etoxifenil]-3-fenilquinoxalina **58a**



Espectro no IV da 2-[4-(2-morfolina)etoxifenil]-3-fenilquinoxalina **58b**

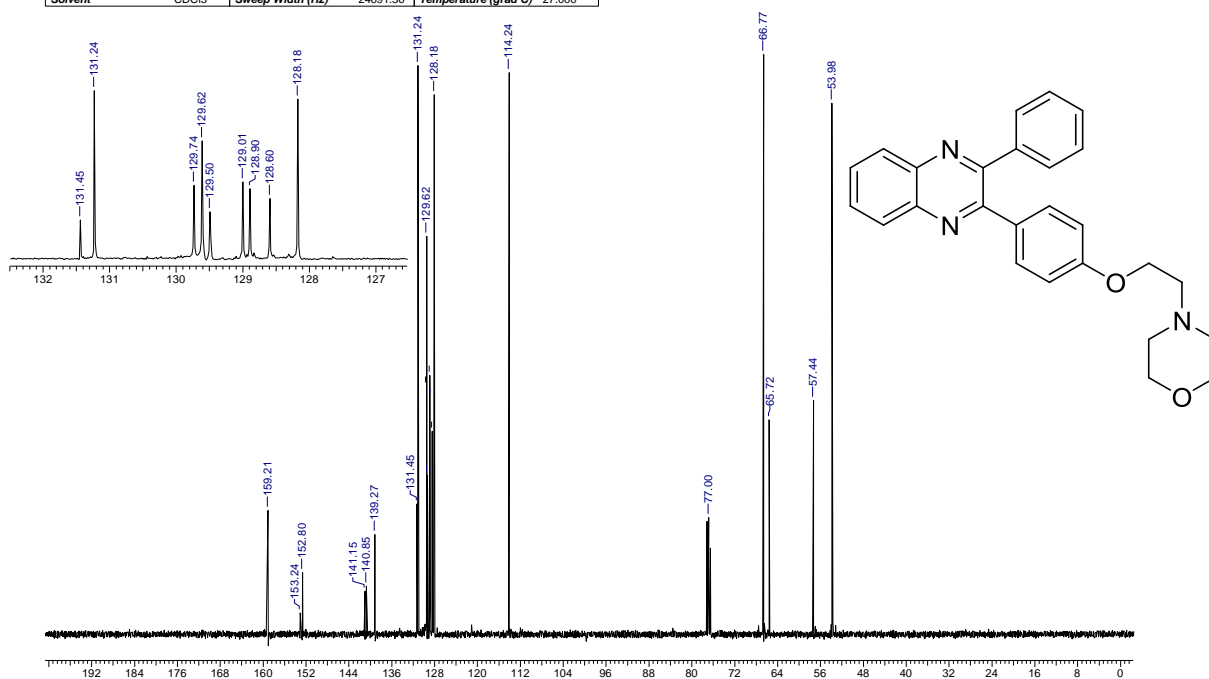


Espectro de massas da 2-[4-(2-morfolina)etoxifenil]-3-fenilquinoxalina **58b**



Espectro de RMN ¹H da 2-[4-(2-morfolina)etoxifenil]-3-fenilquinoxalina **58b**

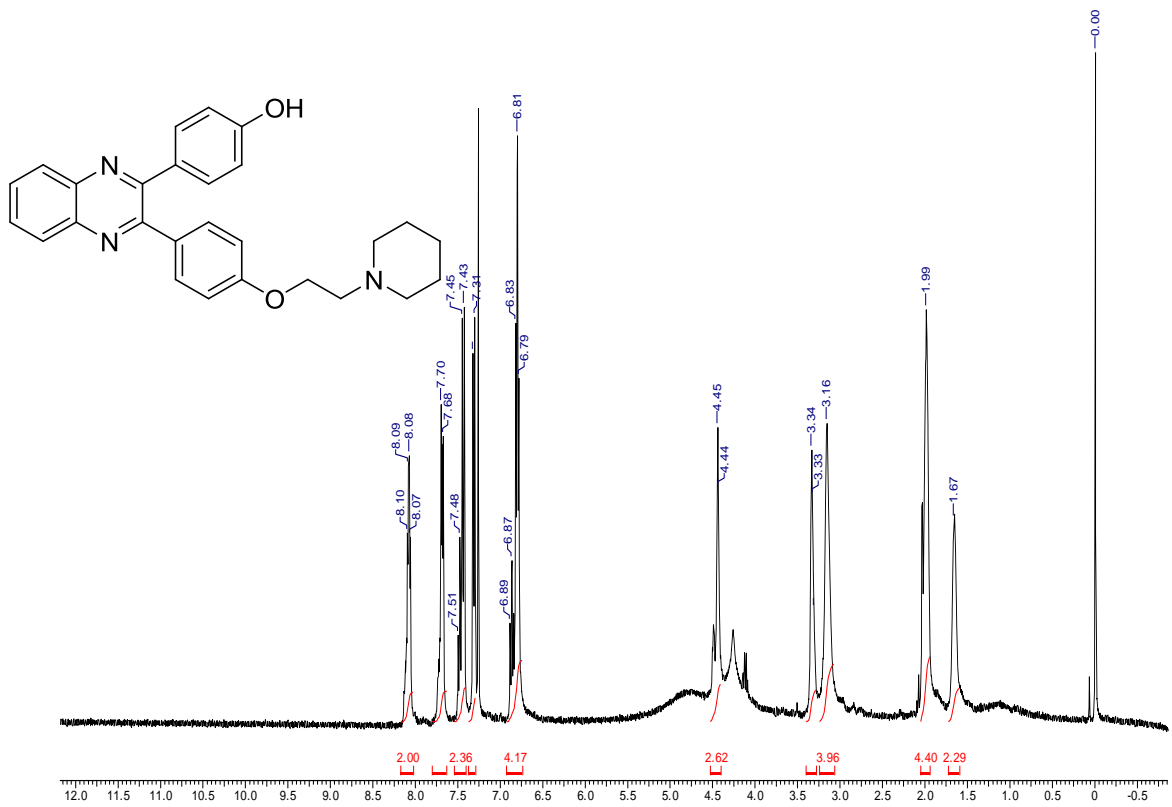
Acquisition Time (sec)	0.6636	Comment	Imported from UXNMR.	Date	00/00/1980	00:00:00			
Frequency (MHz)	100.64	Nucleus	¹³ C	Number of Transients	1024	Original Points Count	16384	Points Count	16384
Solvent	CDCl ₃	Sweep Width (Hz)	24691.36	Temperature (grad C)	27.000				



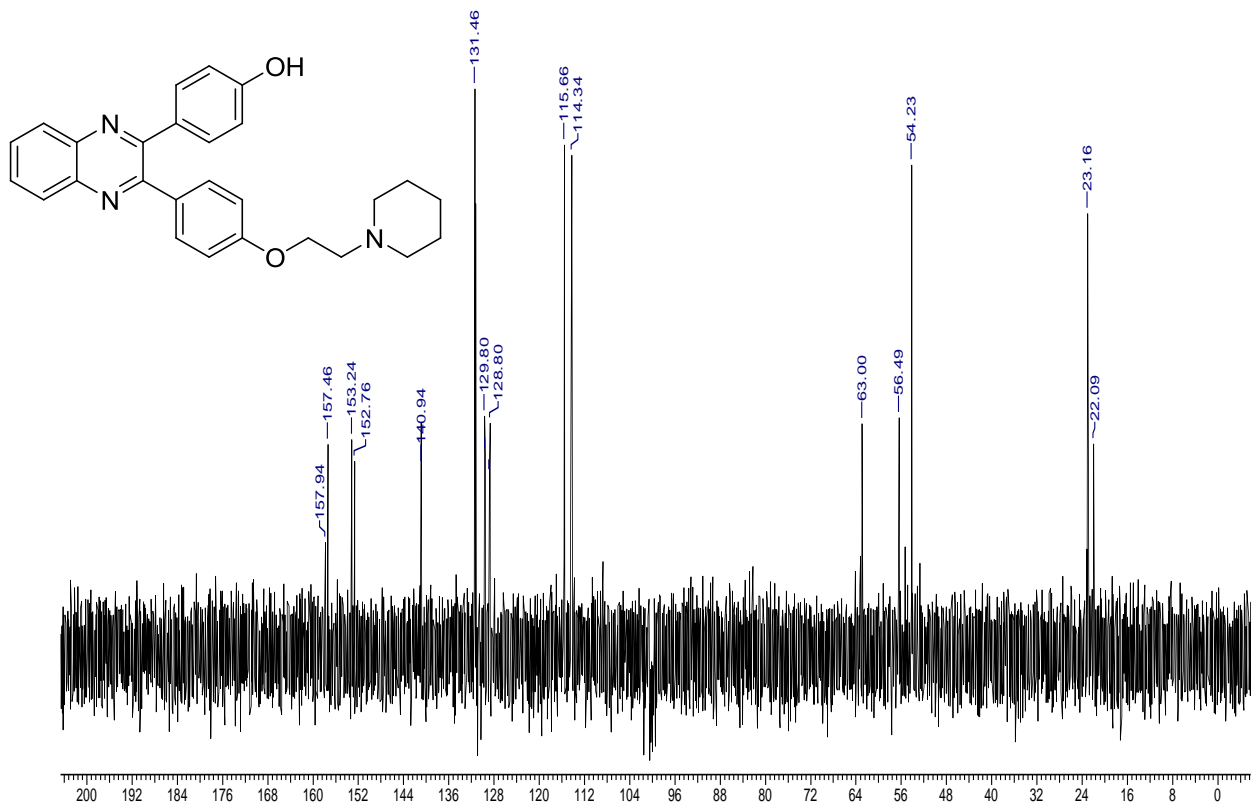
Espectro de RMN ¹³C da 2-[4-(2-morfolina)etoxifenil]-3-fenilquinoxalina **58b**



Espectro de massas (eletrospray / íon trap) da 2-[4-(2-piperidina)etoxifenil]-3-(4-hidroxifenil)quinoxalina **58c**

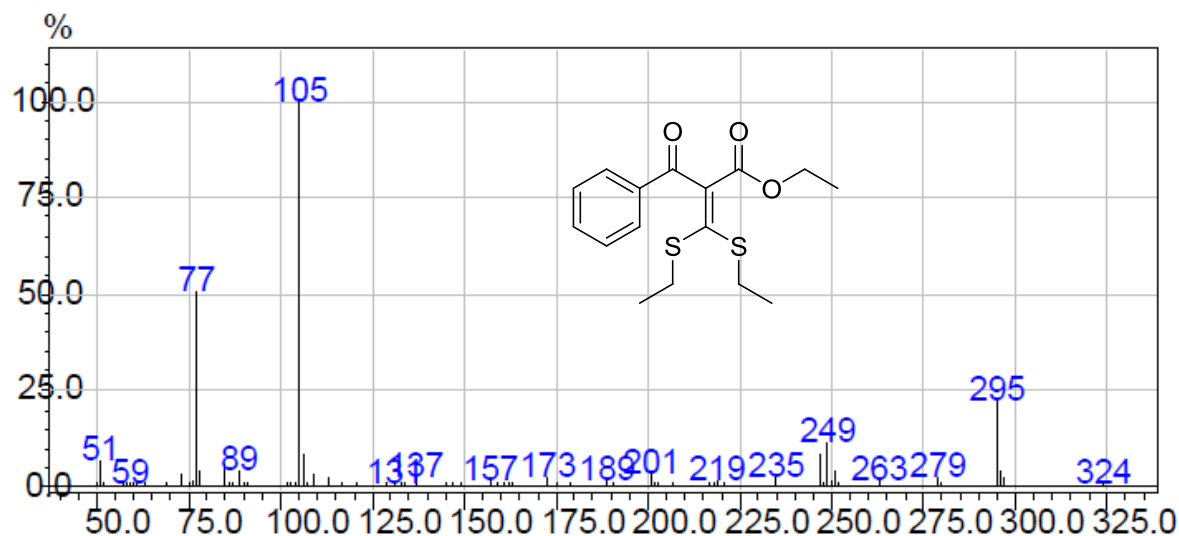


Espectro de RMN ¹H da 2-[4-(2-piperidina)etoxifenil]-3-(4-hidroxifenil)quinoxalina **58c**

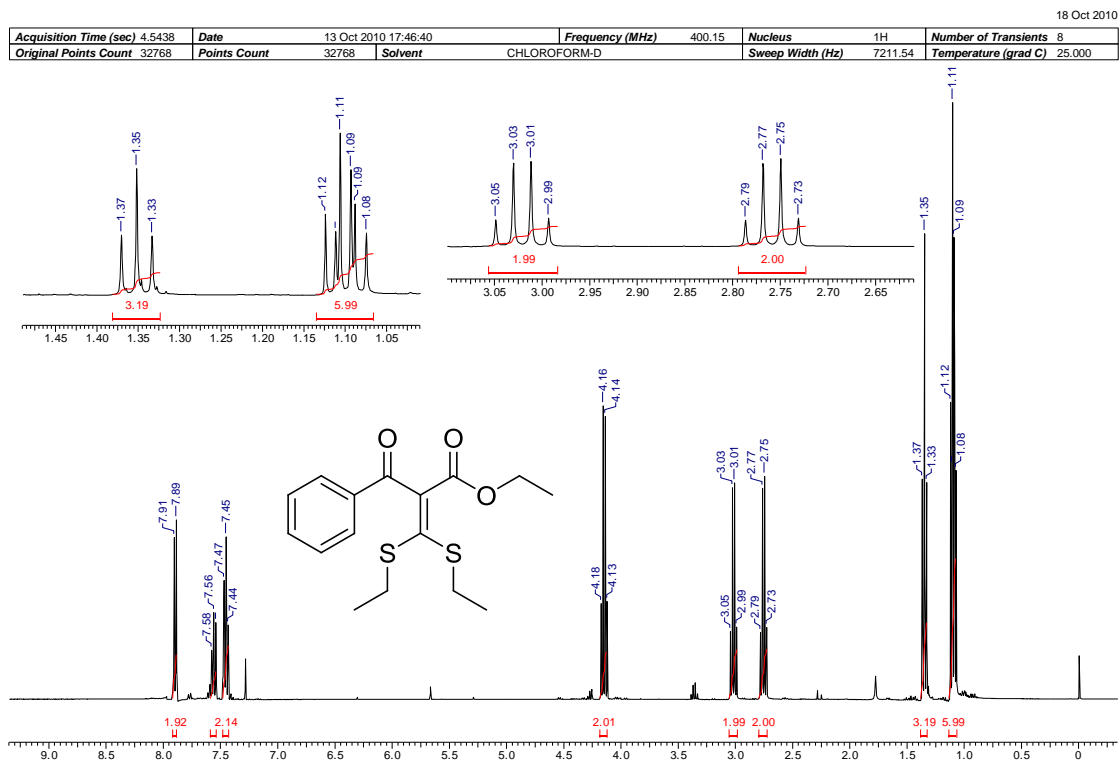


Espectro de RMN ¹³C da 2-[4-(2-piperidina)etoxifenil]-3-(4-hidroxifenil)quinoxalina

58c



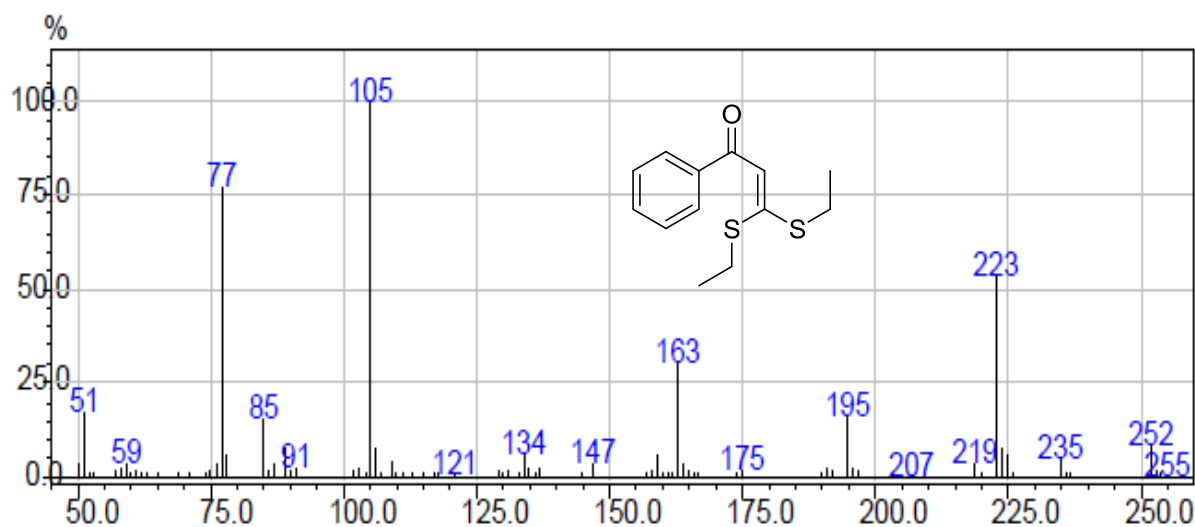
Espectro de massas do α -[bis-(etilsulfanil)metileno]- β -oxo-fenilpropanoato de etila 65



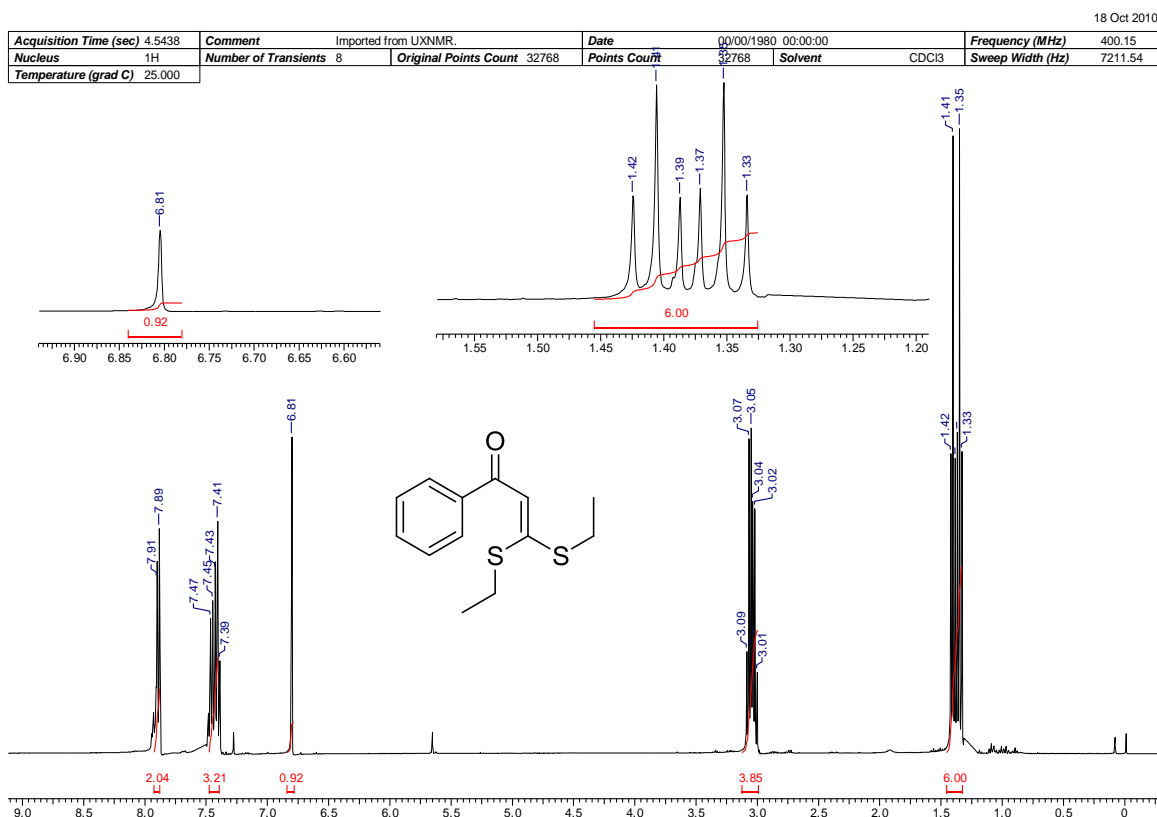
Espectro de RMN ¹H do α -[bis-(etilsulfanil)metileno]- β -oxo-fenilpropanoato de etila

65

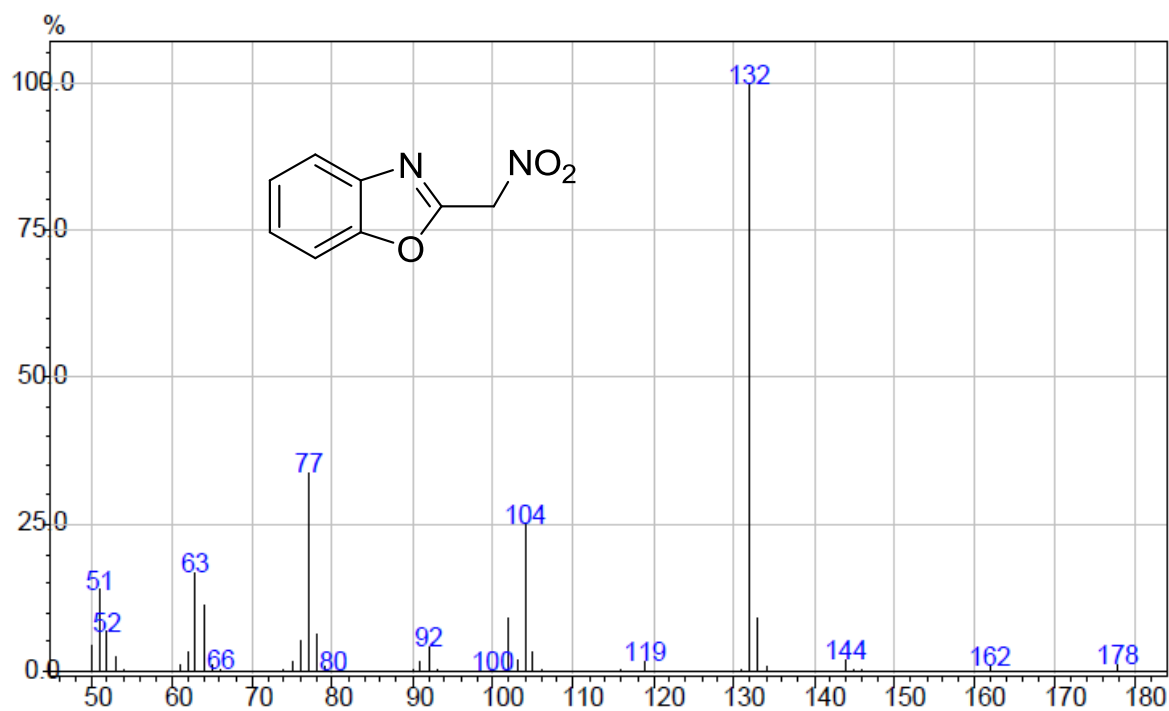
155



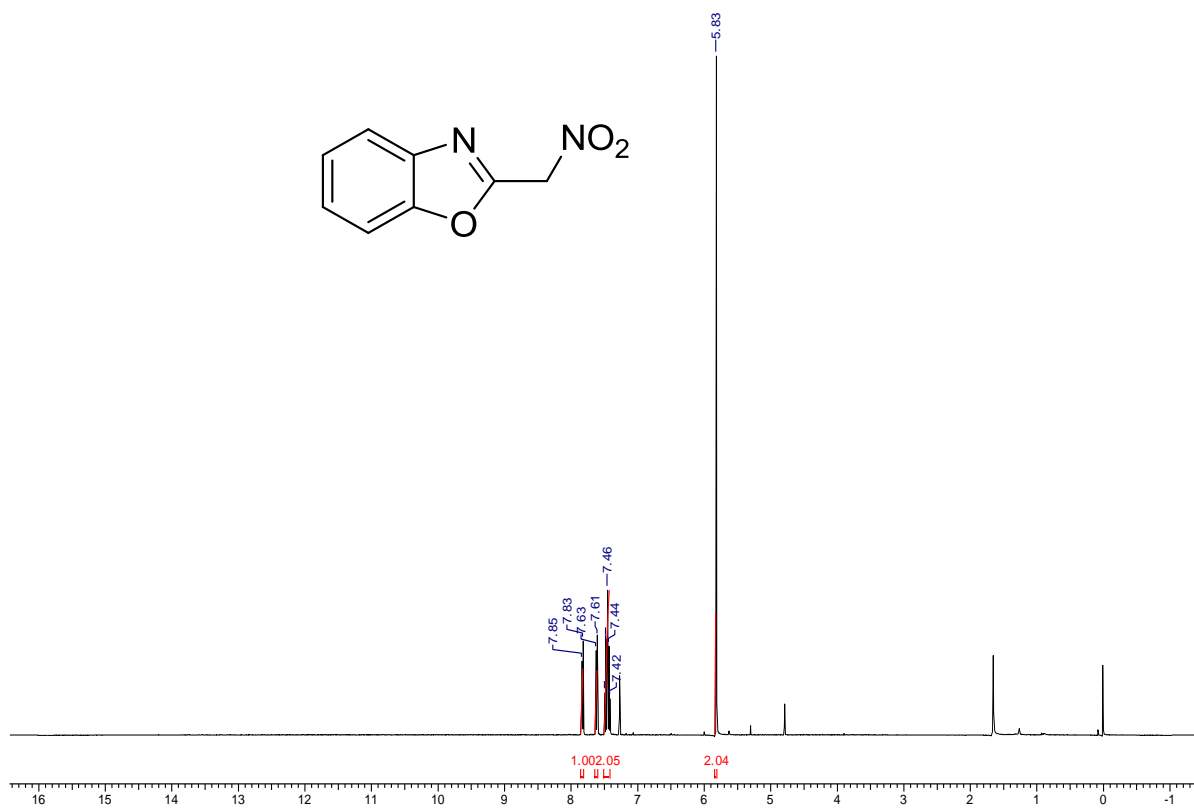
Espectro de massas da 3,3-bis(etilsulfanil)-1-fenilprop-2-en-1-ona **66**



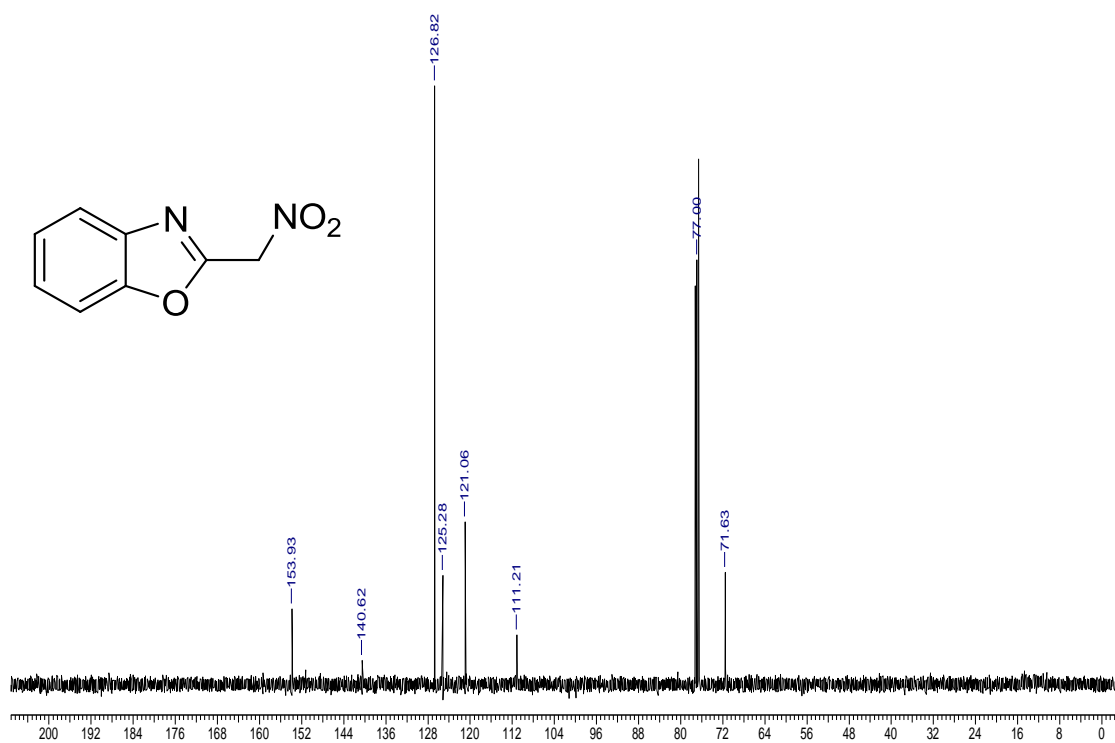
Espectro de RMN ¹H da 3,3-bis(etilsulfanil)-1-fenilprop-2-en-1-ona **66**



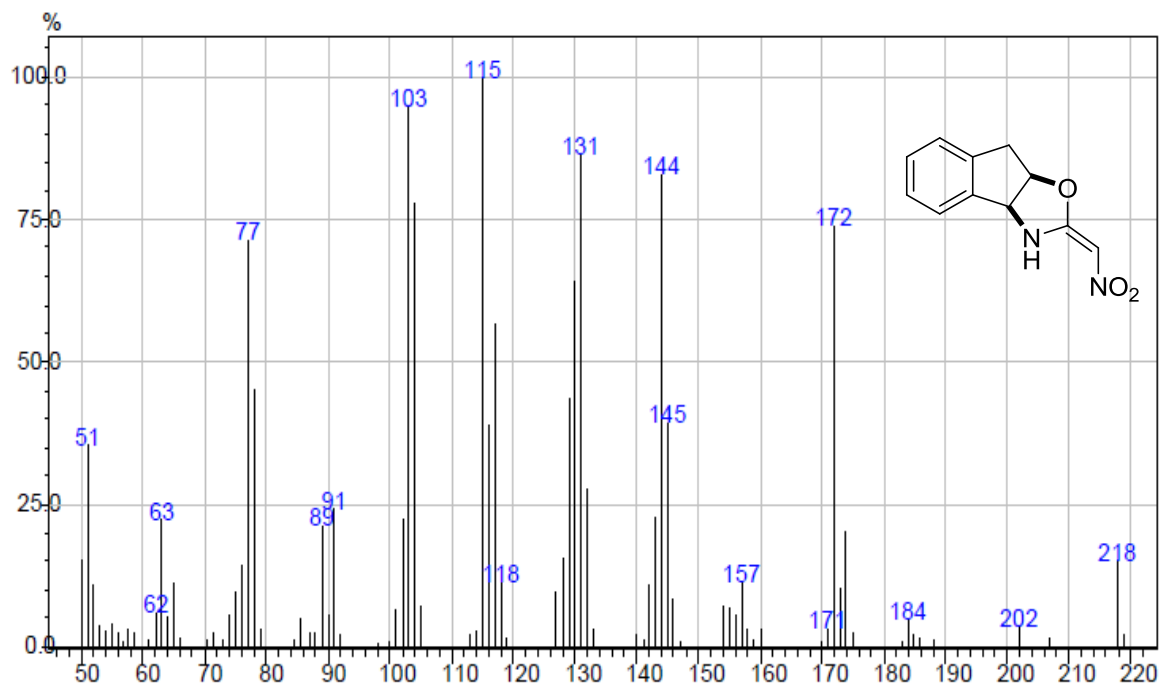
Espectro de massas do 2-Nitrometilbenzoxazol **69**



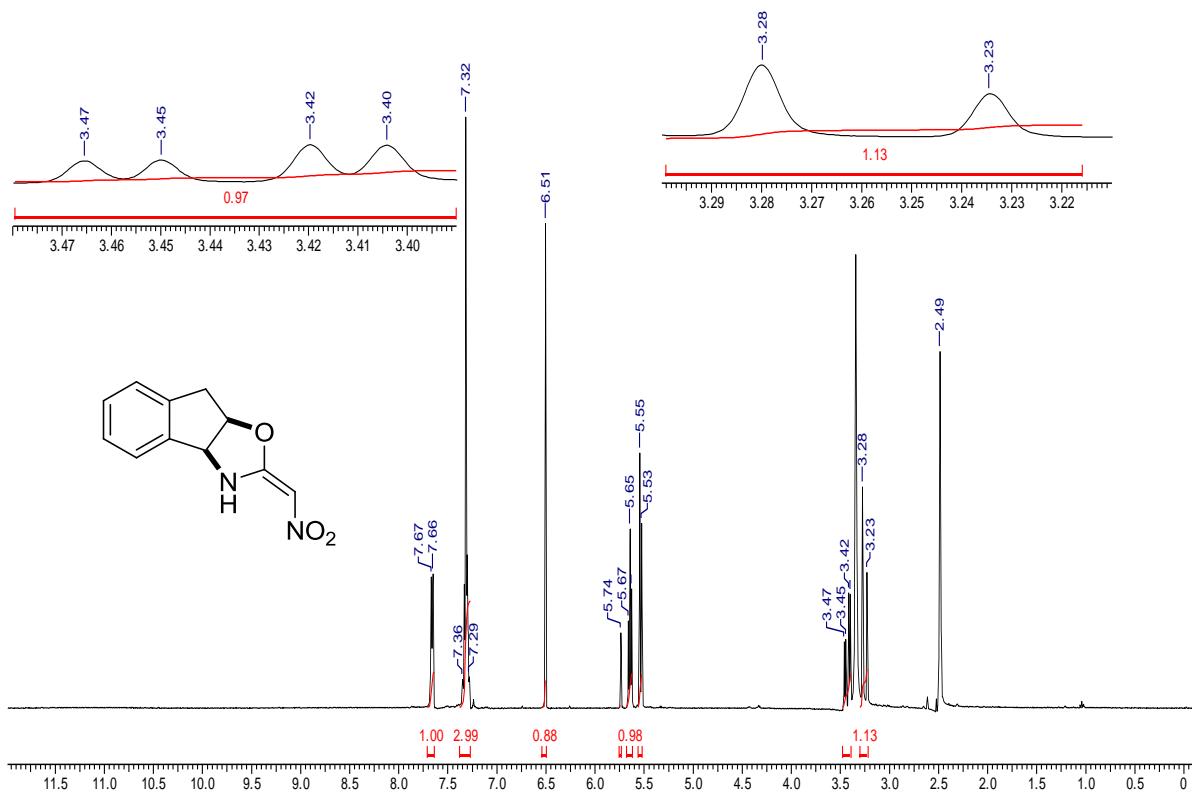
Espectro de RMN ¹H do 2-Nitrometilbenzoxazol **69**



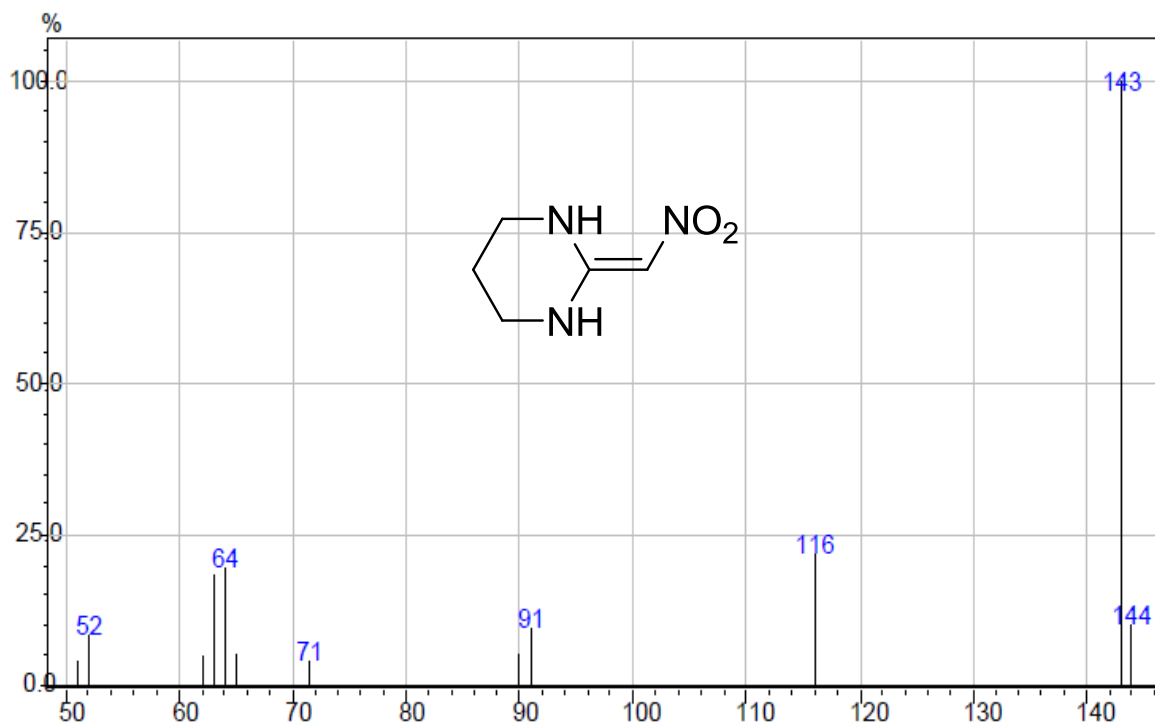
Espectro de RMN ^{13}C do 2-Nitrometilbenzoxazol **69**



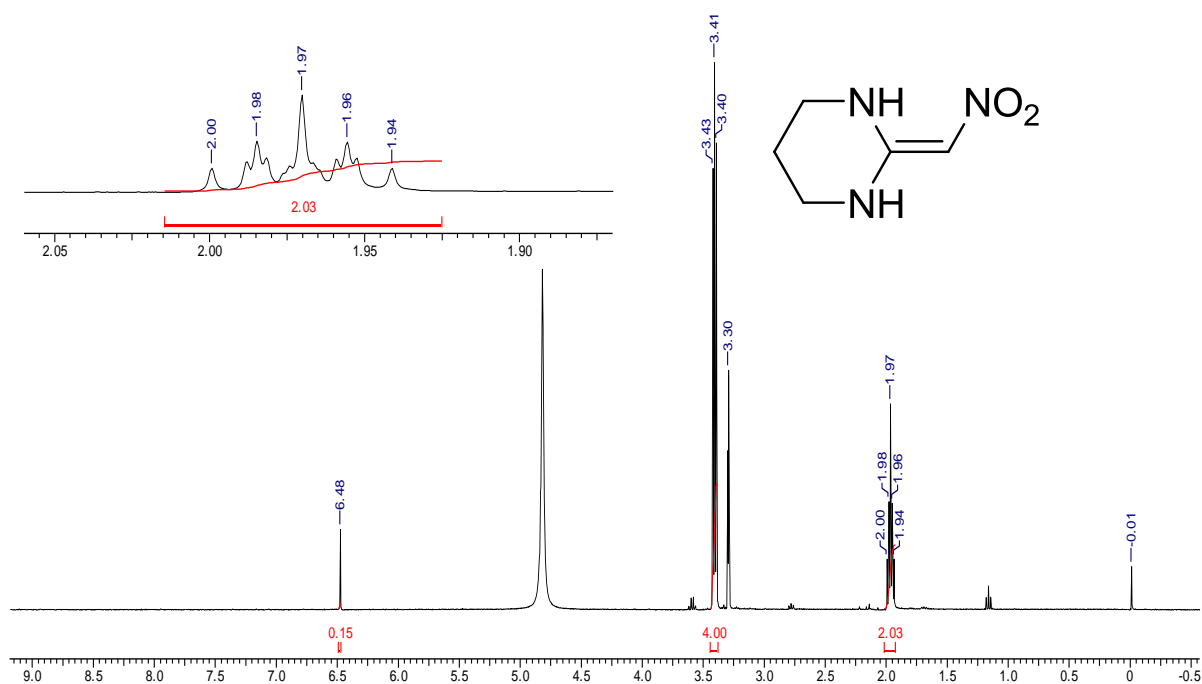
Espectro de massas da Indano-2-Nitrometiloxazolina **70**



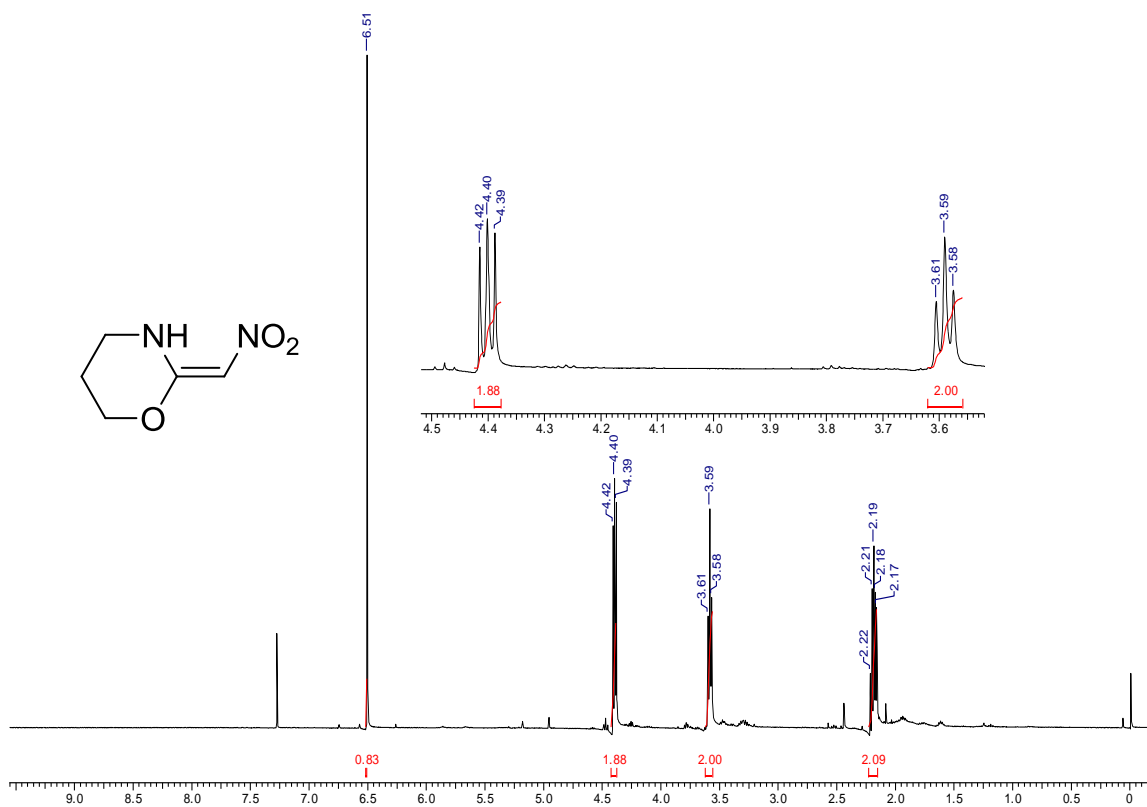
Espectro de RMN ¹H da Indano-2-Nitrometiloxazolina **70**



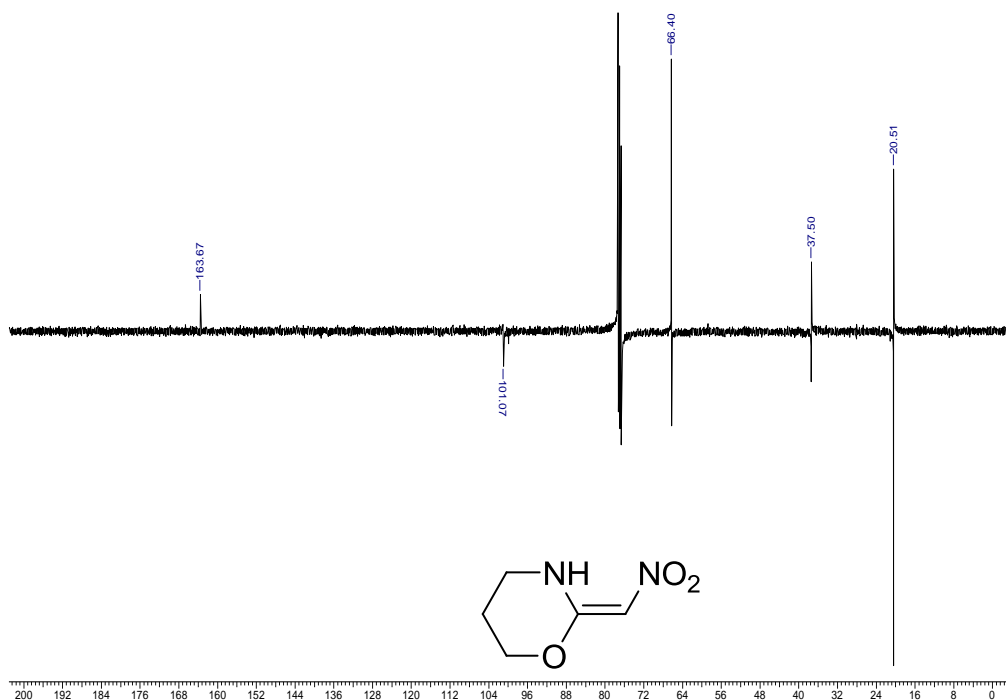
Espectro de massas da Hexaidro-2-(nitrometileno)pirimidina **71**



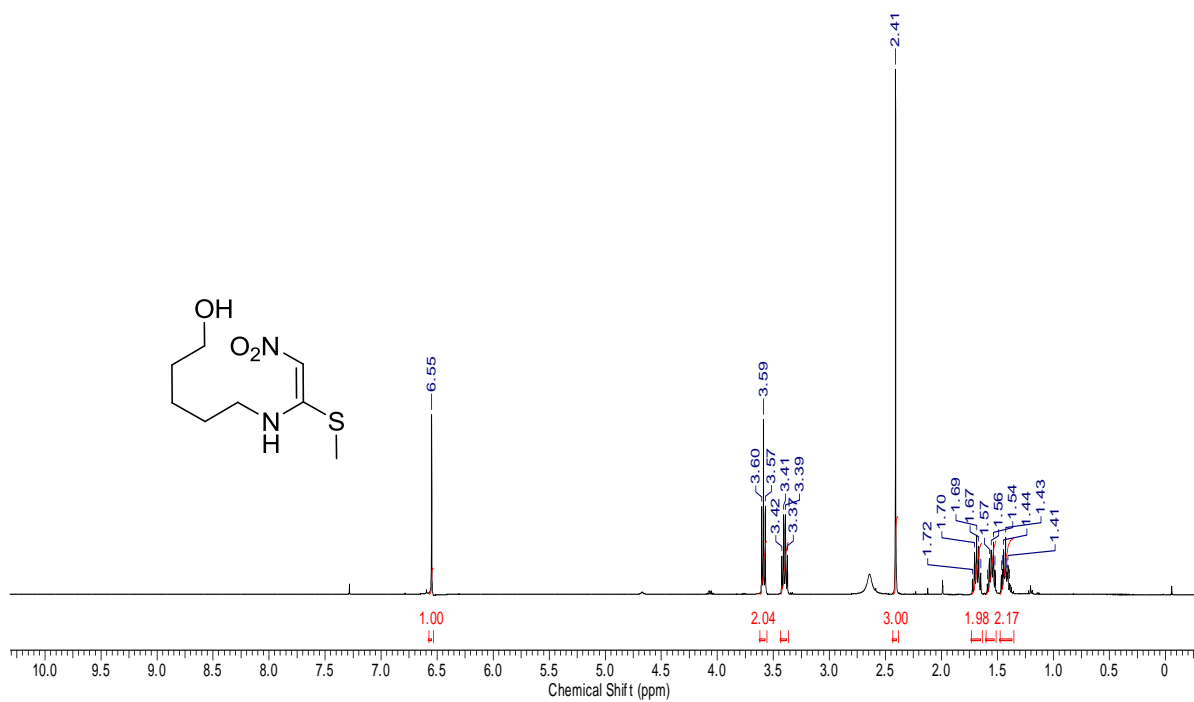
Espectro de RMN ^1H da Hexaidro-2-(nitrometileno)pirimidina **71**



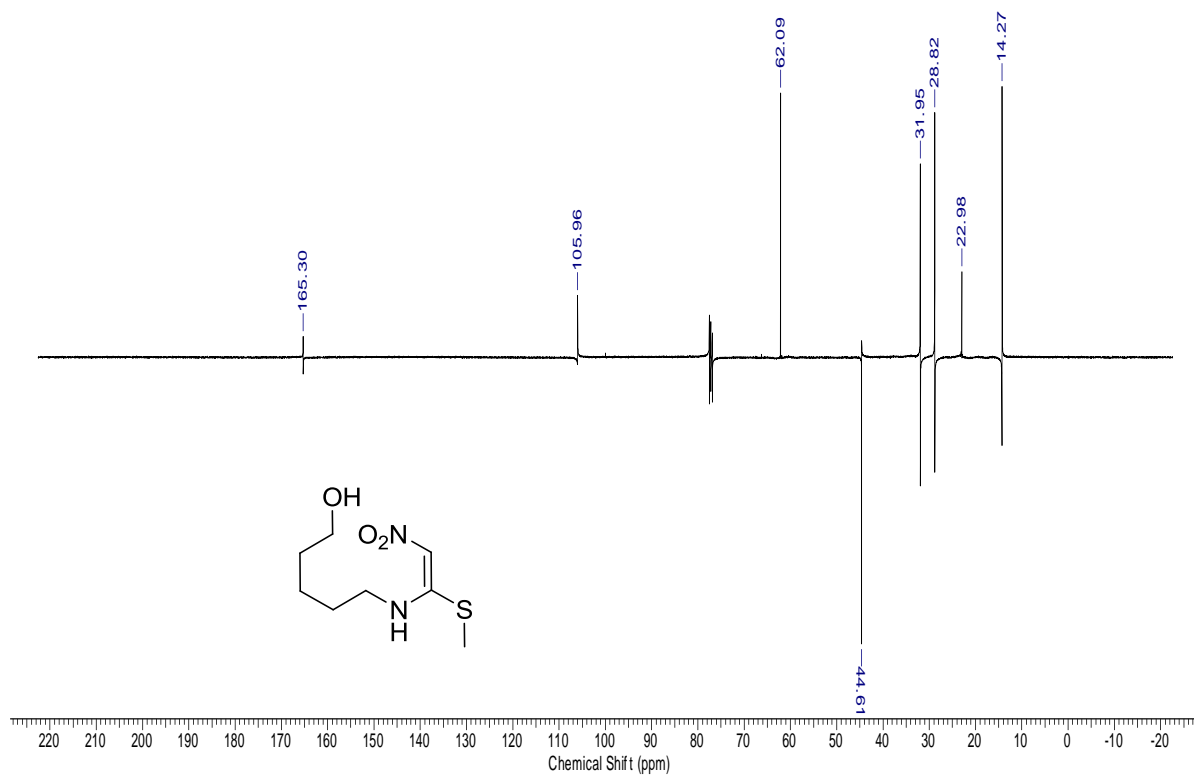
Espectro de RMN ^1H do (*E*)-2-(nitrometileno)-1,3-oxazinanó **72**



Espectro de RMN ¹³C do (E)-2-(nitrometileno)-1,3-oxazinano **72**



Espectro de RMN ¹H do 5-((E)-(1-metilsulfanil)-2-nitrometileno))pentan-1-ol **48p**



Espectro de RMN ^{13}C do 5-((E)-(1-metilsulfanil)-2-nitrometilene))pentan-1-ol **48p**