

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

MODIFICAÇÃO DA ESTRUTURA MOLECULAR DA XANTOXILINA E ESTUDO DA  
ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DOS DERIVADOS

TESE SUBMETIDA À UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA PARA  
OBTENÇÃO DO GRAU DE " MESTRE EM QUÍMICA "

Valdir Cechinel Filho

FLORIANÓPOLIS  
SANTA CATARINA-BRASIL  
FEVEREIRO-1991

MODIFICAÇÃO DA ESTRUTURA MOLECULAR DA XANTOXILINA E ESTUDO DA ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DOS DERIVADOS

VALDIR CECHINEL FILHO

ESTA TESE FOI JULGADA E APROVADA EM SUA FORMA FINAL PELO ORIENTADOR E MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA:

*Ricardo*

Prof. Ricardo J. Nunes, Ph.D.  
Orientador

*Rosendo*

Prof. Rosendo A. Yunes, Ph.D.  
Co-orientador

*Rosendo*

Prof. Rosendo A. Yunes, Ph.D.  
Coordenador

BANCA EXAMINADORA:

*Ricardo*

Prof. Ricardo J. Nunes, Ph.D.

Prof. Rosendo A. Yunes, Ph.D.

*M. Graça Nascimento*

Profa. Maria da G. Nascimento, Ph.D.

*João Calixto*

Prof. João B. Calixto, Ph.D.

À minha esposa Lenita,  
meus pais Valdir e Amélia,  
meus sogros Emílio e Bilmar

À "memória" de meus nonos

Pedro e Inês,

Bepe e Nena,

e ao "Vô" Quino

AGRADECIMENTO ESPECIAL

Aos professores Ricardo José Nunes e Rosendo Augusto Yunes  
pela amizade, apoio e incentivo demonstrados durante a  
fase experimental  
com quem compartilho o êxito deste trabalho

### AGRADECIMENTOS

- À minha esposa Lenita, pela dedicação, compreensão e estímulo
- Aos meus pais, Valdir e Amélia, pelo apoio e incentivo constante
- Aos meus sogros, Emílio e Bilmar, pela valorização e amizade
- Às minhas irmãs, Paula e Cristiane, pelo incentivo e amizade
- Ao Homero e Rita, pela atenção e apoio
- À nona Otília, pela nossa amizade
- Ao amigo Rivaldo Macari, pela colaboração e incentivo
- Ao amigo Clóvis Rodrigues pelo companherismo e ajuda nos gráficos
- Ao amigo Aloir Merlo pelo auxílio nas sínteses
- Ao Alexandre Cruz, pelo auxílio nas colunas cromatográficas
- À Vanilde Gerônimo pelo apoio nas sínteses
- Aos amigos Passarinho, Salete e Geraldo pelo companherismo durante as cadeiras teóricas
- Aos colegas e amigos Edésio, Silvana, Berenice, Coca, Niero, Bird, João, pelos cafezinhos e papos no bar da " tia " e companherismo constante
- Ao professor João B. Calixto e sua equipe pela realização dos testes farmacológicos
- À professora Marina Uieara pela realização dos espectros de  $^1\text{H-RMN}$
- À professora Maria da Graça Nascimento, pelo auxílio na parte formal da tese
- Ao CNPq, pelo suporte financeiro
- Aos demais professores e amigos que contribuíram para a realização deste trabalho
- À Deus, por mais esta etapa vencida

## ÍNDICE GERAL

### CAPÍTULO I

I-INTRODUÇÃO	Pág.
1.1- Considerações gerais e objetivos.....	01
1.2- A espécie <i>Sebastiania Schottiana</i> Muell. Arg.....	02
1.2.1- Considerações gerais.....	02
1.2.2- Distribuição Geográfica.....	03
1.3- Aspectos Teóricos da Ação dos Fármacos.....	04
1.3.1- Estrutura e Atividade.....	04
1.3.1.1- Fármacos Estruturalmente Inespecíficos.	04
1.3.1.2- Fármacos Estruturalmente Específicos...	05
1.3.2- Propriedades Físico-Químicas e Atividade Farmaco_	
lógica.....	06
1.3.2.1- Parâmetros de Solubilidade.....	06
1.3.2.2- Parâmetros Eletrônicos Empíricos.....	08
1.3.2.3- Parâmetros Eletrônicos Não-empíricos...	08
1.3.2.4- Parâmetros Estéricos.....	08
1.3.3- Relação Estrutura Química- Atividade Farmacológi_	
ca.....	09
1.4- Drogas Anti-espasmódicas:Aspectos Gerais.....	10

### CAPÍTULO II

#### II- PARTE EXPERIMENTAL

2.1- Instrumentação.....	11
--------------------------	----

	Pág.
2.2- Material Botânico.....	12
2.3- Extração e purificação da xantoxilina.....	12
2.3.1- Obtenção do extrato metanólico bruto.....	12
2.3.2- Fracionamento do extrato metanólico bruto.....	12
2.3.3- Separação e purificação da xantoxilina.....	13
2.4- Identificação e caracterização da xantoxilina.....	13
2.5- Cromatografia.....	17
2.5.1- Cromatografia em camada delgada.....	17
2.5.2- Cromatografia em camada preparativa.....	17
2.6- Sínteses.....	18
2.6.1- Síntese de 2-benzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona..	20
2.6.2- Síntese de 2-p-nitrobenzilóxi-4,6 dimetóxiace- tofenona.....	21
2.6.3- Síntese de 2-p-flúorbenzilóxi-4,6 dimetóxiaceto- fenona.....	23
2.6.4- Síntese de 2-p-metilbenzilóxi-4,6 dimetóxiaceto- fenona.....	24
2.6.5- Síntese de 2-propóxi-4,6 dimetóxiacetofenona....	25
2.6.6- Síntese de 2-etil-3,5 dimetóxi-fenol.....	26
2.6.7- Síntese de 2-hidróxi-4,6 dimetóxi-5-bromoaceto- fenona.....	27
2.6.8- Síntese de 2,4-dinitrofenilhidrazona da 2-hidró- xi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	28
2.6.9- Síntese de 2,4,6-trimetóxiacetofenona.....	30
2.6.10- Síntese de 2-acetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona.	31



	Pág.
2.6.11- Síntese de 2-p-toluenossulfono-4,6 dimetóxiacetofenona.....	32
2.6.12- Síntese da oxima da 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	33
2.6.13- Síntese de 4:2'-dihidróxi-4':6'-dimetóxi-chalcona.....	34
2.6.14- Síntese de 2-p-bromofenacetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	35
2.6.15- Síntese de 2-benzoilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	36
2.6.16- Síntese de 2-hidróxi-4,6 dimetóxi-benzoilacetofenona.....	37
2.6.17- Síntese de 5:7 dimetóxi-2-metilcromona.....	38
2.7- Análise Farmacológica.....	57
2.7.1- Material e Métodos.....	57
2.7.2- Resultados.....	60

### CAPÍTULO III

#### III- DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

3.1- Sínteses.....	62
3.2- Discussão da correlação entre estrutura-atividade....	66

### CAPÍTULO IV

IV- CONCLUSÕES.....	79
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	82

ÍNDICE DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1- Vista parcial do local de coleta de S.Schottiana...	03
Figura 2- Esquema da coluna usada para fracionamento do extra to de éter de petróleo.....	14
Figura 3- Cromatograma(HPLC) da xantoxilina.....	15
Figura 4- Espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto 2-hidróxi-4,6 dimetó xiacetofenona(xantoxilina).....	16
Figura 5- Espectro de IV do composto 2-hidróxi-4,6 dimetóxia- cetofenona(xantoxilina).....	16
Figura 6- Esquema de sínteses realizadas a partir da xantoxi- lina.....	19
Figura 7- Espectro de IV do composto 2-benzilóxi-4,6 dimetóxi acetofenona.....	40
Figura 8- Espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto 2-benzilóxi-4,6 dime tóxiacetofenona.....	40
Figura 9- Espectro de IV do composto 2-p-nitrobenzilóxi-4,6 - dimetóxiacetofenona.....	41
Figura 10- Espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto 2-p-nitrobenzilóxi- 4,6 dimetóxiacetofenona.....	41
Figura 11- Espectro de IV do composto 2-p-flúorbenzilóxi-4,6- dimetóxiacetofenona.....	42
Figura 12- Espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto 2-p-flúorbenzilóxi- 4,6 dimetóxiacetofenona.....	42
Figura 13- Espectro de IV do composto 2-p-metilbenzilóxi-4,6- dimetóxiacetofenona.....	43

	Pág.
Figura 14- Espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto 2-p-metilbenzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	43
Figura 15- Espectro de IV do composto 2-propóxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	44
Figura 16- Espectro de IV do composto 2-etil-3,5 dimetóxi fenol.....	45
Figura 17- Espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto 2-etil-3,5 dimetóxi fenol.....	45
Figura 18- Espectro de IV do composto 2-hidróxi-4,6 dimetóxi-5 bromoacetofenona.....	46
Figura 19- Espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto 2-hidróxi-4,6 dimetóxi-5-bromoacetofenona.....	46
Figura 20- Espectro de IV do composto 2,4-dinitrofenilhidrazona da 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	47
Figura 21- Espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto 2,4-dinitrofenilhidrazona da 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	47
Figura 22- Espectro de IV do composto 2,4,6-trimetóxiacetofenona.....	48
Figura 23- Espectro de IV do composto 2-acetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	49
Figura 24- Espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto 2-acetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	49
Figura 25- Espectro de IV do composto 2-p-toluenossulfono-4,6 dimetóxiacetofenona.....	50
Figura 26- Espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto 2-p-toluenossulfono 4,6 dimetóxiacetofenona.....	50

	Pág.
Figura 27- Espectro de IV da oxima da 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	51
Figura 28- Espectro de $^1\text{H}$ -RMN da oxima da 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	51
Figura 29- Espectro de IV do composto 4:2'-dihidróxi-4':6' - dimetóxi-chalcona.....	52
Figura 30- Espectro de IV do composto 2-p-bromofenacetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	53
Figura 31- Espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto 2-p-bromofenacetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	53
Figura 32- Espectro de IV do composto 2-benzoilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona.....	54
Figura 33- Espectro de $^1\text{H}$ -RMN do composto 2-benzoilóxi-4,6 - dimetóxiacetofenona.....	54
Figura 34- Espectro de IV do composto 2-hidróxi-4,6 dimetóxi-benzoilacetona.....	55
Figura 35- Espectro de IV do composto 5:7 dimetóxi-2-metil - cromona.....	56
Figura 36- Esquema mostrando o isolamento do íleo de cobaia e posterior colocação em solução de Tyrode's.....	58
Figura 37- Registro típico da resposta para doses de Acetilcolina.....	59
Figura 38- Gráfico do plote de Log 1/C vs. Constante de Hammett.....	77
Figura 39- Gráfico do plote de Log 1/C vs. Constante hidrofóbica.....	77
Figura 40- Gráfico do plote de Log 1/C vs. Parâmetros de Tolpliss.....	78

ÍNDICE DE TABELAS

	Pág.
Tabela 1- Concentração inibitória para os diferentes derivados da xantoxilina frente à acetilcolina e histamina.....	60
Tabela 2- Tabela de Topliss.....	74
Tabela 3- Exemplo de bio-isosterismo não-isométrico.....	74
Tabela 4- Exemplo de bio-isosterismo parcial.....	75
Tabela 5- Correlação entre Log 1/C vs Parâmetros Físico-Químicos.....	75
Tabela 6- Correlação entre Log 1/C vs Parâmetros de Topliss..	76

## RESUMO

O composto 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona, conhecido como xantoxilina, foi obtido com bom rendimento(0,25 %) das folhas e ramos jovens da Sebastiania Schottiana Muell. Arg., planta abundante na região sul do país e empregada popularmente para o tratamento de afecções renais.

Estudos anteriores demonstraram que a xantoxilina possuía efeito anti-espasmódico ligeiramente inferior à papaverina, inibindo as respostas contráteis induzidas por vários agonistas ou por estimulação elétrica em preparações de músculos lisos e cardíaco isolados.

No presente estudo, análogos da xantoxilina foram obtidos por reações simples e suas atividades anti-espasmódicas foram analisadas no íleo isolado de cobaia contraído pela acetilcolina e histamina.

Os resultados obtidos nos permitiram correlacionar qualitativamente e quantitativamente a estrutura química dos derivados com a atividade farmacológica.

A modificação do grupo carbonila levou sempre a compostos menos ativo ou inativos, enquanto que a modificação do grupo hidroxila levou a compostos inativos, agonistas ou mais ativo que a xantoxilina.

A aplicação dos métodos de Hansch simplificado e Topliss para os compostos 2-p-X-benzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona, onde X=H,NO<sub>2</sub>,F,CH<sub>3</sub> demonstrou que grupos substituintes apolares(alto valor de  $\pi$ ) e fortemente doadores de elétrons(baixo valor de  $\sigma$ ) podem aumentar a atividade anti-espasmódica destes compostos até valores necessários para a obtenção de um fármaco.

## ABSTRACT

The 2-hydroxy-4,6 dimethoxyacetophenone, known as xanthoxyline was obtained from the Sebastiania Schottiana Muell. Arg., plant native of the region south of Brazil that have been employed, according to the folk medicine, as a remedy for kidney or bladder calculi.

Previous work carried out in this laboratory demonstrated that the xanthoxyline has an antispasmodic activity similar to that of papaverine showing a non-competitive antagonism of contractions induced by several agonists and by electrical stimulation of isolated smooth and cardiac muscle preparations.

In the present study the inhibitory action of derivatives of xanthoxyline on contraction, induced by acetylcholine and histamine, in guinea-pig ileum was examined.

The modification of the carbonyl group of xanthoxyline yields products inactive or less active than xanthoxyline while the modification of the hydroxyl group yields products inactive, agonist or more active as antispasmodic than the xanthoxyline.

The use of the methods of Hansch and Topliss for a group of these last compounds (2-p-X-benzyloxy-4,6 dimethoxyacetophenone (X=H, F, NO<sub>2</sub>, CH<sub>3</sub>)) showed that the apolar substituent groups (high value of  $\pi$ ) and strong electron releasing groups (low value of  $\sigma$ ) can increase the antispasmodic activity of these compounds near to the values considered necessary for the obtention of a drug.

## CAPÍTULO I

### I-INTRODUÇÃO:

#### 1.1- Considerações gerais e objetivos:

O composto 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona, também conhecido como xantoxilina (1), pode ser extraído de produtos naturais, sendo que em 1927 foi isolado pela primeira vez por Smith<sup>1</sup> das folhas da Artemisia brevifolia. Em 1951, Schaeffer<sup>2</sup> também isolou este composto das folhas de Hiponame Mancinella L. com um rendimento de 0,09%.

Sinteticamente, foi obtida pela metilação da floroacetofenona<sup>3,4</sup> (2,4,6- trihidróxiacetofenona), com  $\text{Me}_2\text{SO}_4$  e  $\text{K}_2\text{CO}_3$  em  $\text{Me}_2\text{CO}$  com rendimento de 65%<sup>5</sup>.

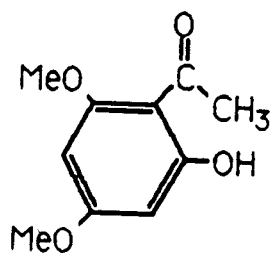
Recentemente, MIGUEL, O.G., em sua Tese de Mestrado<sup>6</sup>, na Universidade Federal de Santa Catarina, verificou que o extrato bruto da Sebastiania Schottiana Muell. Arg., conhecida vulgarmente como branquicho, branquilho ou sarandi<sup>7</sup>, possuía atividade anti-espasmódica, sendo que o principal constituinte ativo presente nesta planta era a xantoxilina, podendo ser obtida a partir de ramos e folhas jovens com um rendimento de 0,25%.

As análises realizadas no Departamento de Farmacologia da UFSC demonstraram que a xantoxilina é ativa em inibir as respostas contráteis induzidas por vários agonistas ou por estimulação elétrica em preparações de músculos lisos e cardíaco isolados<sup>8</sup>, sendo ligeiramente menos potente que a papaverina como anti-espasmódico.



Baseados nestas evidências e considerando o bom rendimento e fácil obtenção, bem como a presença de dois centros fortes de reação (hidroxila e carbonila) na molécula, constituiu objetivos deste trabalho:

- (1) Sintetisar vários derivados a partir da xantoxilina.
- (2) Correlacionar, quando possível, qualitativamente e quantitativamente a estrutura química com a atividade farmacológica destes derivados.



(1)

## 1.2- A espécie *Sebastiania Schottiana* Muell. Arg.<sup>6</sup>:

### 1.2.1- Considerações gerais:

Muitos vegetais são usados no Brasil como fonte alternativa de medicamentos. Na medicina popular, várias espécies que pertencem à família Euphorbiaceae, conhecidas popularmente como quebra-pedras, são empregadas com o propósito de facilitar a remoção de cálculos renais e biliares.

Nos Estados do Paraná e Santa Catarina viceja a espécie *Sebastiania Schottiana* Muell. Arg., conhecida vulgarmente como sarrandi, branquicho ou branquilha e usada nestas regiões em chás para afecções renais.

### 1.2.2- Distribuição Geográfica:

Sebastiania Schottiana Muell. Arg. , é encontrada nas florestas pluviais da encosta atlântica, em áreas do sudeste no Escudo Rio Grandense, em florestas com presença de araucárias e também na Bacia do Rio Uruguai. Ocorre normalmente nas barrancas dos rios e também em ilhotas de pedras (Fig. 1). Em Santa Catarina ocorre em abundância nas corredeiras do Rio Itajaí-Açú, principalmente na região de Apiúna. No Estado do Paraná a espécie foi localizada nos municípios de Ponta Grossa, Foz do Iguaçu, Palmeiras, Jaguaruaíba, Joaquim Murtinho e Arapoti, enquanto que no Estado de Mato Grosso foi encontrada no município de Rio Brillhante e em Minas Gerais no município de Diamantina. Também pode ser encontrada em "Paso de Los Libres" na Argentina.



Figura 1- Vista parcial do local de coleta de Sebastiania Schottiana

### 1.3- Aspectos Teóricos da Ação dos Fármacos<sup>10</sup>:

#### 1.3.1- Estrutura e Atividade:

Considerando o modo de exercerem a ação biológica, os fármacos podem ser divididos em duas grandes classes: estruturalmente inespecíficos e estruturalmente específicos.

##### 1.3.1.1- Fármacos Estruturalmente Inespecíficos:

Fármacos estruturalmente inespecíficos são aqueles em que a ação biológica não está subordinada diretamente à estrutura química, mas apenas na medida em que estas afetam as propriedades físico-químicas, sendo essas as responsáveis pelo efeito farmacológico que eles produzem. Entre tais propriedades, podem ser citadas a adsorção, a solubilidade, o pKa e o poder oxi-redutor, que influem na permeabilidade, despolarização das membranas, coagulação das proteínas e formação de complexos. Admiti-se que os fármacos estruturalmente inespecíficos atuam por um processo físico-químico pelas seguintes razões:

(1) Sua ação biológica está relacionada diretamente com a atividade termodinâmica, que é, em geral, alta. Isto significa que atuam em doses relativamente elevadas.

(2) Embora apresentem estruturas químicas muito variadas, sem nenhuma relação entre si, provocam reação biológica semelhante.

(3) Pequenas variações na sua estrutura química não resultam em alterações acentuadas na ação biológica.

### 1.3.1.2- Fármacos Estruturalmente Específicos:

Fármacos estruturalmente específicos são aqueles cuja ação biológica decorre essencialmente de sua estrutura química, que deve adaptar-se à estrutura química tridimensional dos receptores e existentes no organismo, formando um complexo com os mesmos.

Portanto, é evidente que nesses fármacos deverão desempenhar papel decisivo a reatividade química, a forma, o tamanho, a disposição estereoquímica da molécula e a distribuição dos grupos funcionais, bem como efeitos de ressonância, efeitos indutivos, a distribuição eletrônica e as possíveis ligações com o receptor, além de outros fatores.

Vários motivos levam a crer que o efeito farmacológico produzido por estas drogas se deve à complexação delas com uma pequeníssima área quimicamente reativa de certas células do organismo cuja topografia e grupos funcionais são ou se tornam complementares aos desses fármacos:

(1) A sua ação biológica não depende apenas da atividade termodinâmica, que é geralmente baixa, e isso significa que os fármacos estruturalmente específicos são geralmente eficientes em concentrações menores do que os fármacos estruturalmente inespecíficos.

(2) Apresentam certas características estruturais em comum, e a estrutura fundamental presente em todos eles, estrutura essa em que os grupos funcionais estão orientados numa direção espacial semelhante, é responsável pela ação biológica análoga que produzem.

(3) Pequenas variações na estrutura química podem resultar em alterações substanciais na atividade farmacológica, obtendo-se assim compostos que tem ação desde antagônica até análoga à do fármaco matriz.

### 1.3.2- Propriedades Físico-Químicas e Atividade Farmacológica:<sup>9</sup>

Ultimamente, vários autores vêm tentando expressar as relações entre estrutura química e atividade farmacológica por meio de equações matemáticas, principalmente com o objetivo de planejar fármacos biologicamente mais específicos e mais potentes. Nessas equações entram determinados parâmetros que representam as propriedades físico-químicas dos fármacos em sua correlação com a atividade farmacológica. Esses parâmetros podem ser agrupados em quatro famílias: de solubilidade, eletrônicos empíricos, eletrônicos não empíricos e estéricos.

#### 1.3.2.1- Parâmetros de solubilidade:

Medem o grau de atração dos fármacos pelos lipídeos e pelas regiões hidrofóbicas das macromoléculas. Esses parâmetros são:

##### (1) solubilidade:

Este termo refere-se à solubilidade em diferentes meios situados entre dois extremos: solventes polares, como a água e solventes apolares, como lipídeos. À solubilidade em água dá-se o nome de hidrofilia ou lipofobia e à solubilidade em lipídeos o de lipofilia ou hidrofobia.

A solubilidade é especialmente importante nas séries homólogas. Por exemplo, as atividades antibacterianas de certos álcoois primários normais, cresóis e fenóis alquílicos estão relacionados diretamente com sua lipossolubilidade.

##### (2) Coeficiente de Partição:

A atividade biológica de vários grupos de compostos pode

ser correlacionada com os seus coeficientes de partição em solventes polares e apolares. Overton e Meyer<sup>10</sup> foram os pioneiros nesses estudos. Recorreram aos coeficientes de partição, primeiramente para explicar a atividade de certos narcóticos e, mais tarde, dos analgésicos gerais. Segundo esses autores, tais compostos, tendo maior afinidade pelos lipídeos (conforme se mostra pelos coeficientes de distribuição em misturas de água e óleo) se fixam preponderantemente às células do sistema nervoso, ricas em lipídeos e a este fenômeno se deve a sua ação biológica.

### (3) Tensoatividade:

Certos grupos químicos caracterizam-se pela propriedade de conferir hidrossolubilidade às moléculas de que fazem parte. Entre tais grupos, os chamados hidrofílicos, lipofóbicos ou polares, podem ser citados na ordem decrescente de eficiência:  $-\text{OSO}_2\text{ONa}$ ,  $-\text{SO}_2\text{H}$ ,  $-\text{SO}_2\text{Na}$ ,  $-\text{OSO}_2\text{H}$ . Menos eficientes são os grupos:  $-\text{OH}$ ,  $-\text{SH}$ ,  $-\text{O}^-$ ,  $-\text{CO}$ ,  $-\text{CHO}$ ,  $-\text{NO}_2$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{NR}_2$ ,  $-\text{CN}$ ,  $-\text{CNS}$ ,  $-\text{COOH}$ ,  $-\text{Cl}^-$ ,  $-\text{Br}^-$  e  $-\text{I}^-$ .

Outros grupos, chamados lipofílicos, hidrofóbicos ou apolares, tornam lipossolúveis os compostos de que são constituintes. Exemplos desses grupos são as cadeias de hidrocarbonetos alifáticos os grupos arilalquílicos e os grupos de hidrocarbonetos policíclicos.

Determinados tipos de moléculas diminuem a tensão superficial concentrando-se e orientando-se numa disposição definida na interface ou na superfície de uma solução, e a isso devem a sua ação biológica. Tais compostos, chamados tensoativos, são utilizados principalmente como detergentes, umectantes, dispersantes, espumantes e emulsificantes.

### 1.3.2.2- Parâmetros Eletrônicos Empíricos:

São as constantes dos grupos substituintes introduzidas pelos químicos orgânicos. Medem o efeito eletrônico de um substituinte sobre a variação de energia  $\Delta G$  de uma reação química e, no caso da Química Farmacêutica, de uma interação fármaco-receptor. As mais usadas são: constante de substituinte de Hammett<sup>11</sup> ( $\sigma$ ), constantes derivadas de  $\sigma$ , constantes F e R de Swain e Lupton<sup>12</sup> e pKa.

### 1.3.2.3- Parâmetros Eletrônicos Não-empíricos:

Relacionam-se com os elétrons  $\pi$ , as energias correspondentes e vários outros índices eletrônicos, visto que os elétrons  $\pi$ , por serem deslocalizados, condicionam a maioria das propriedades físico-químicas das moléculas.<sup>13</sup>

### 1.3.2.4- Parâmetros Estéricos:

Representam a forma e o tamanho do substituinte introduzido na molécula do composto matriz, isto é, medem o efeito estérico intramolecular. Para medir o efeito intermolecular do substituinte, vale dizer, que sua influência na interação fármaco-receptor, ainda não encontrou um parâmetro adequado, o que dificulta o estabelecimento de correlação entre estrutura química e atividade farmacológica. Os parâmetros estéricos mais utilizados são: constantes de substituinte  $E_s$  e  $E_s'$  de Taft<sup>14</sup>, constante  $E_s'$  de Hancock<sup>15</sup>, raios de Van der Waals<sup>16</sup> e constante estérica R.

### 1.3.3- Relação Estrutura Química-Atividade Farmacológica<sup>17</sup>:

As ações das drogas estão intimamente relacionadas com sua estrutura química. Tais relações são com frequência absolutamente rígidas e modificações relativamente pequenas na molécula matriz podem resultar em grandes alterações nas propriedades farmacológicas. Na verdade, as exigências estruturais para a atividade biológica podem ser tão severas que uma droga pode ser antagonista competitivo de seu isômero óptico.

O estudo da relação entre a estrutura química e atividade farmacológica levou à síntese de muitos agentes terapêuticos valiosos. Desde que alterações na configuração molecular não alterem necessariamente todas as ações de uma droga de modo igual, às vezes é possível desenvolver um congênere com índice terapêutico mais favorável que o do medicamento original. Além disso, agentes terapêuticos eficazes tem sido sintetizados pelo desenvolvimento de antagonistas competitivos estruturalmente relacionados com outras drogas ou substâncias químicas conhecidas como importantes na função bioquímica ou fisiológica. Por outro lado, o desenvolvimento de novas drogas nos moldes das antigas tem fornecido mais frequentemente compostos que diferem apenas insignificadamente dos originais, e servindo apenas para abarrotar a prateleira terapêutica.

Baseados nos parâmetros físico-químicos, usam-se atualmente vários métodos básicos para estudar as relações quantitativas entre estrutura química e atividade farmacológica. Serão vistos mais a diante os métodos de Hansch<sup>18</sup>, método de Bio-isosterismo<sup>19</sup> e método de Topliss<sup>20,21,22</sup>.

Assim, a atividade biológica das substâncias químicas se deve a todas as propriedades físico-químicas da molécula.

Portanto, é evidente que no estudo da relação entre a atividade farmacológica e estrutura química por métodos quantitativos



não se pode obter correlação perfeita da ação biológica com um único parâmetro ou um número reduzido de parâmetros físico-químicos da molécula considerada. As boas correlações obtidas com um único parâmetro somente indicam que aquele parâmetro desempenha um papel preponderante.

#### 1.4- Drogas Anti-espasmódicas: Aspectos gerais:

Os anti-espasmódicos<sup>23</sup> são drogas que atenuam ou anulam os espasmos, particularmente aqueles causados por uma contração involuntária dos músculos. As funções normais dos músculos afetados e dos órgãos controlados pelos músculos espáticos são usualmente perturbadas e se produz dor com frequência de grande intensidade. Relaxando o estado espático, as drogas anti-espasmódicas aliviam a dor e promovem o retorno das condições metabólicas normais.

As aplicações terapêuticas destas drogas se dirigem principalmente a abolir os espasmos de estruturas involuntárias, ou seja, de músculos inervados por nervos autônomos. Por exemplo, os espasmos viscerais e uterinos, espasmos do uréter, o conduto biliar e da bexiga da bilis podem ser tratados com estas drogas.

Os anti-espasmódicos ideais são capazes de prevenir ou bloquear a estimulação de nervos colinérgicos ou a ação (muscarínica) da acetilcolina e drogas parasimpatomimétricas similares sobre os músculos ou glândulas, por uma ação direta sob estes órgãos, sem interferir com a produção ou a liberação do mediador químico.

## CAPÍTULO II

### II- PARTE EXPERIMENTAL:

#### 2.1- Instrumentação:

Os espectros de Infra-vermelho foram efetuados em Espectrofotômetro Perkin Elmer modelo 720, na UFSC. Os espectros das amostras sólidas foram feitos em pastilhas de KBr e as amostras líquidas em janela de NaCl na forma de filme com nujol.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de próton foram feitos na Inglaterra, na Universidade de Bristol, em espectrofotômetros JEOL-JNM-G X 270 (270 MHz) e JEOL-BUCHEM-PM X 60 (60 MHz) e os solventes usados ( $\pm$  0,5 ml por amostra) foram  $\text{CDCl}_3$ ,  $\text{DMSO-d}_6$  e MeOD, onde TMS foi usado como padrão interno de referência.

Os pontos de fusão foram determinados em Aparelho de Ponto de Fusão APF-301- Micro-Química.

A determinação da pureza do composto padrão (xantoxilina) foi feita por Cromatografia Líquida de Alta Pressão (HPLC), utilizando um cromatógrafo modelo Beckman-PC 8300, da UFSC.

## 2.2- Material Botânico:

A Sebastiania Schottiana Muell. Arg. foi coletada no município de Apiúna, no Estado de Santa Catarina.

Considerando que na medicina popular é empregada apenas a parte aérea da planta, que corresponde às folhas, flores e ramos jovens, estes órgãos vegetais foram submetidos à dessecação a 40 °C em estufa. A seguir, o material foi fragmentado, reduzido a pó e acondicionado em recipientes protegidos da luz e umidade.

## 2.3- Extração e Purificação da Xantoxilina<sup>6</sup>:

### 2.3.1- Obtenção do Extrato Metanólico Bruto:

As partes aéreas moídas da Sebastiania Schottiana Muell. Arg. (10 Kg) foram colocadas em maceração com metanol comercial à temperatura ambiente durante 15 dias.

O extrato total metanólico foi concentrado em evaporador rotatório a pressão reduzida resultando em um extrato verde amarelado. Este foi filtrado e recebeu a denominação de " extrato metanólico bruto ".

### 2.3.2- Fracionamento do extrato metanólico bruto:

O extrato metanólico bruto foi transferido para um funil de separação de 2 litros e agitado com éter de petróleo. A extração foi feita até o desaparecimento da coloração verde deste extrato, que foi concentrado em rota-vapor e resultou em aproximadamente 40 g de um resíduo verde, denominado " extrato de éter de petróleo ".

### 2.3.3- Separação e purificação da xantoxilina:

O extrato de éter de petróleo foi dissolvido num mínimo de clorofórmio e misturado a 80 g de Sílica-Gel 60 ( 70-230 mesh ). A mistura foi submetida a um fracionamento através de uma coluna contendo 400 g de Sílica-Gel 60 (70-230 mesh ). A coluna, com 8 cm de diâmetro por 15 cm de altura ( Fig. 2 ) foi eluída com éter de petróleo.

A eluição foi monitorada por cromatografia em camada delgada (CCD) usando-se uma amostra padrão de xantoxilina e as primeiras frações foram desprezadas até o aparecimento do produto esperado. Essa fração foi coletada e o solvente(éter de petróleo) foi evaporado em rota-vapor. A xantoxilina bruta cristalizou dando um rendimento de 0,25 %. Para obter-se um grau de pureza maior, pode ser recristalizada com hexano.

### 2.4- Identificação e caracterização da xantoxilina:

O composto obtido da Sebastiania Schottiana, xantoxilina, é um cristal branco com ponto de fusão 82-83 °C e é solúvel em vários solventes orgânicos, tais como clorofórmio, acetona, etanol, dimetilformamida, etc.

Sua pureza foi comprovada por cromatografia de HPLC(Fig.3).

Os sinais apresentados no espectro de <sup>1</sup>H-RMN (Fig.4) foram:

- singlete em 14,80 ppm, atribuído à hidroxila aromática com formação de forte ponte de hidrogênio ( obs: neste espectro não aparece este pico devido o aparelho não ter sido calibrado para valor tão alto, mas consta na literatura<sup>6</sup> que esta hidroxila possui sinal neste valor).

- dois dubletes em 5,91 e 6,05 ppm correspondendo aos prótons aromáticos em posição meta.

- dois singletes em 3,85 e 3,86 ppm atribuídos aos dois grupos metóxi aromáticos.
- singlete em 2,60 ppm atribuído ao grupo metila do grupo acetila.

O espectro de Infra-vermelho (Fig.5) apresentou as seguintes absorções principais:

- estiramento de ligações C-H a  $3100-3080\text{ cm}^{-1}$ .
- estiramento de C=O a  $1615\text{ cm}^{-1}$ , deslocada à frequência mais baixa devido à conjugação com o grupamento fenila e também devido à ponte de hidrogênio intramolecular<sup>24</sup>.
- banda de fraca intensidade na região de  $3400\text{ cm}^{-1}$  para estiramento OH devido à formação de forte ponte de hidrogênio intramolecular<sup>24</sup>.

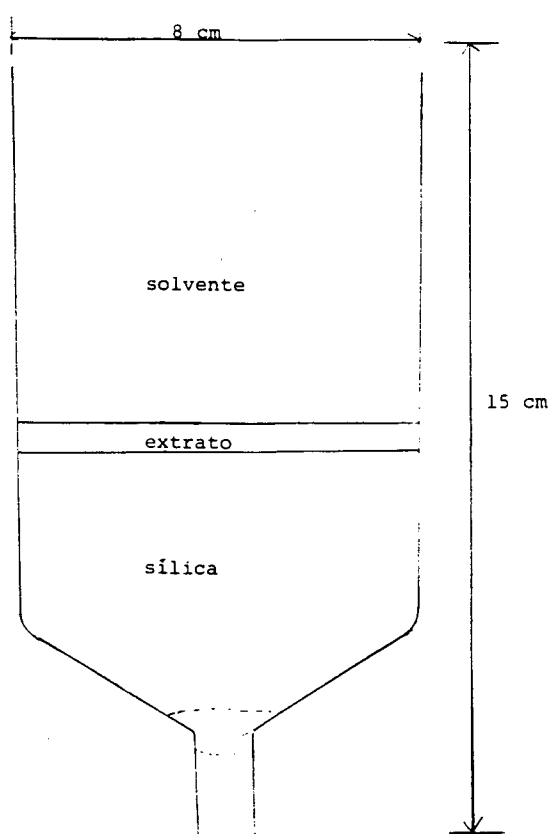
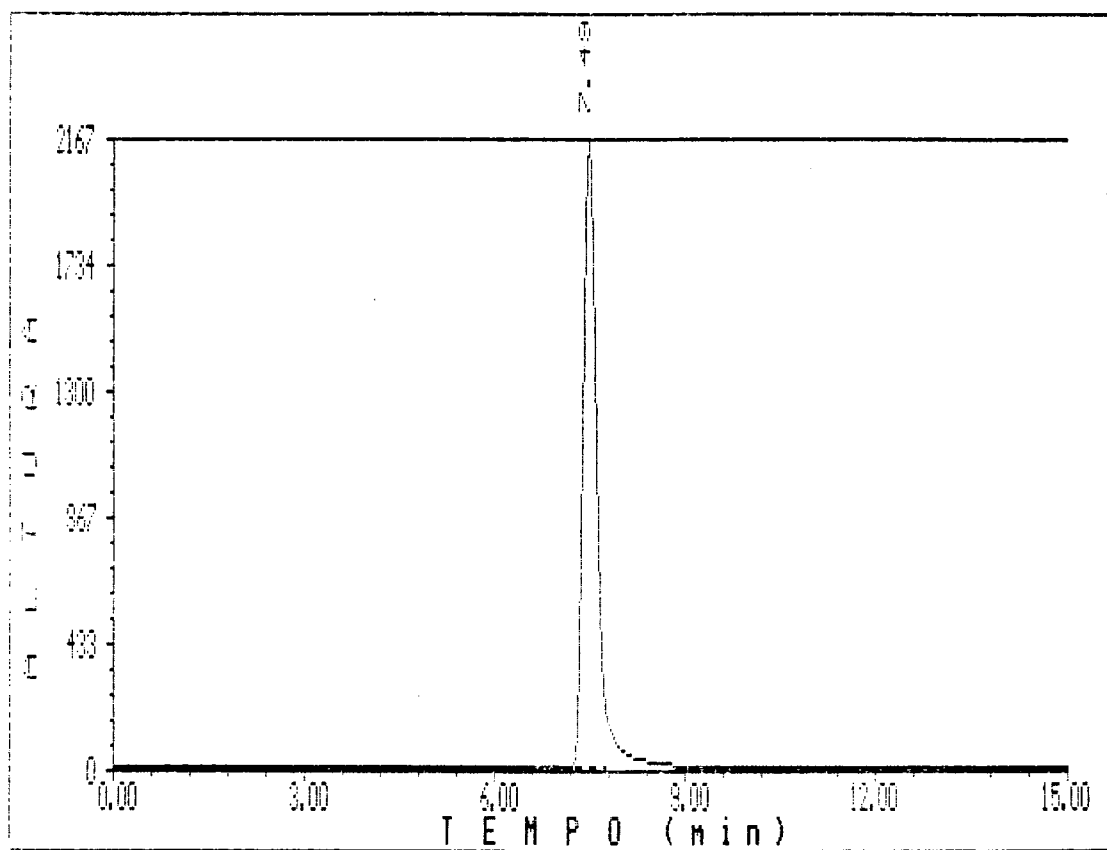


Figura 2- Esquema da coluna usada para fracionamento do extrato de éter de petróleo.



Integracao do arquivo STS1					
NOM.	T.R. (min)	AREA	AREA %	ALTURA	ALTURA %
1VV-VV --	7.49	297554	100.00	2162	100.00

Figura 3- Cromatograma (HPLC) da xantoxilina isolada da S.Schottiana

14,8 SINGLETE OH AROMÁTICA / FORMAÇÃO DE PONTE PONTE DE H

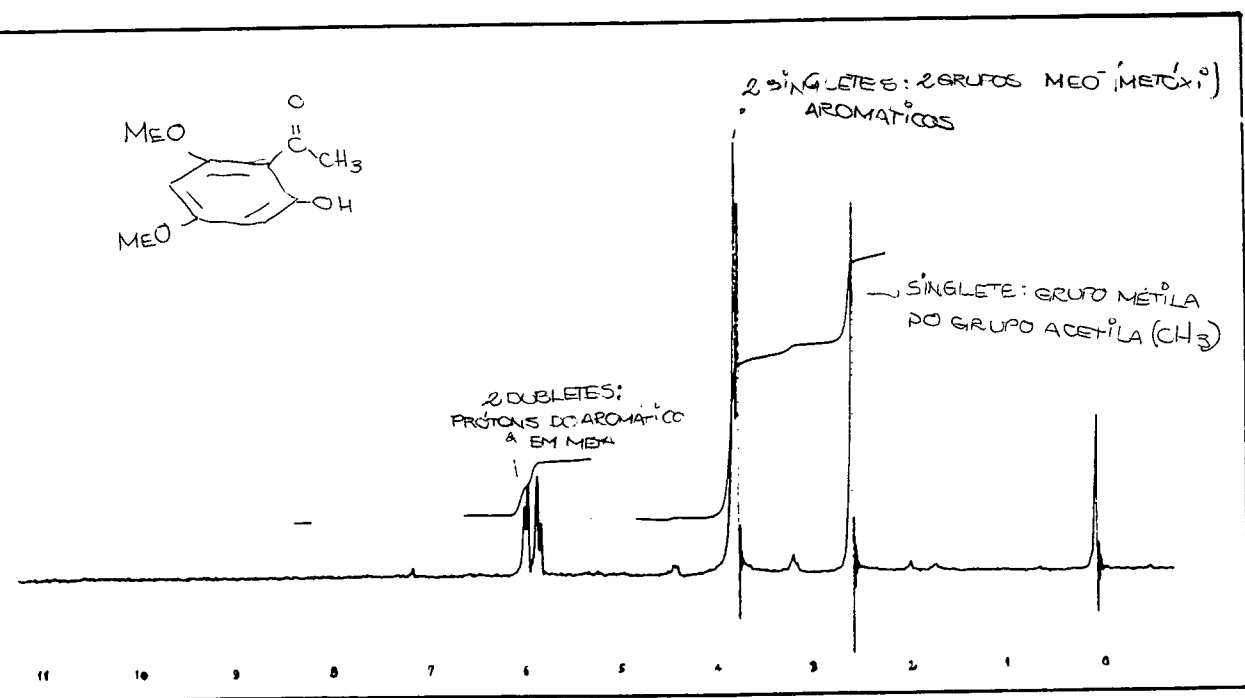


Figura 4- Espectro de <sup>1</sup>H-RMN(60 MHz) do composto 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona-CDCl<sub>3</sub>

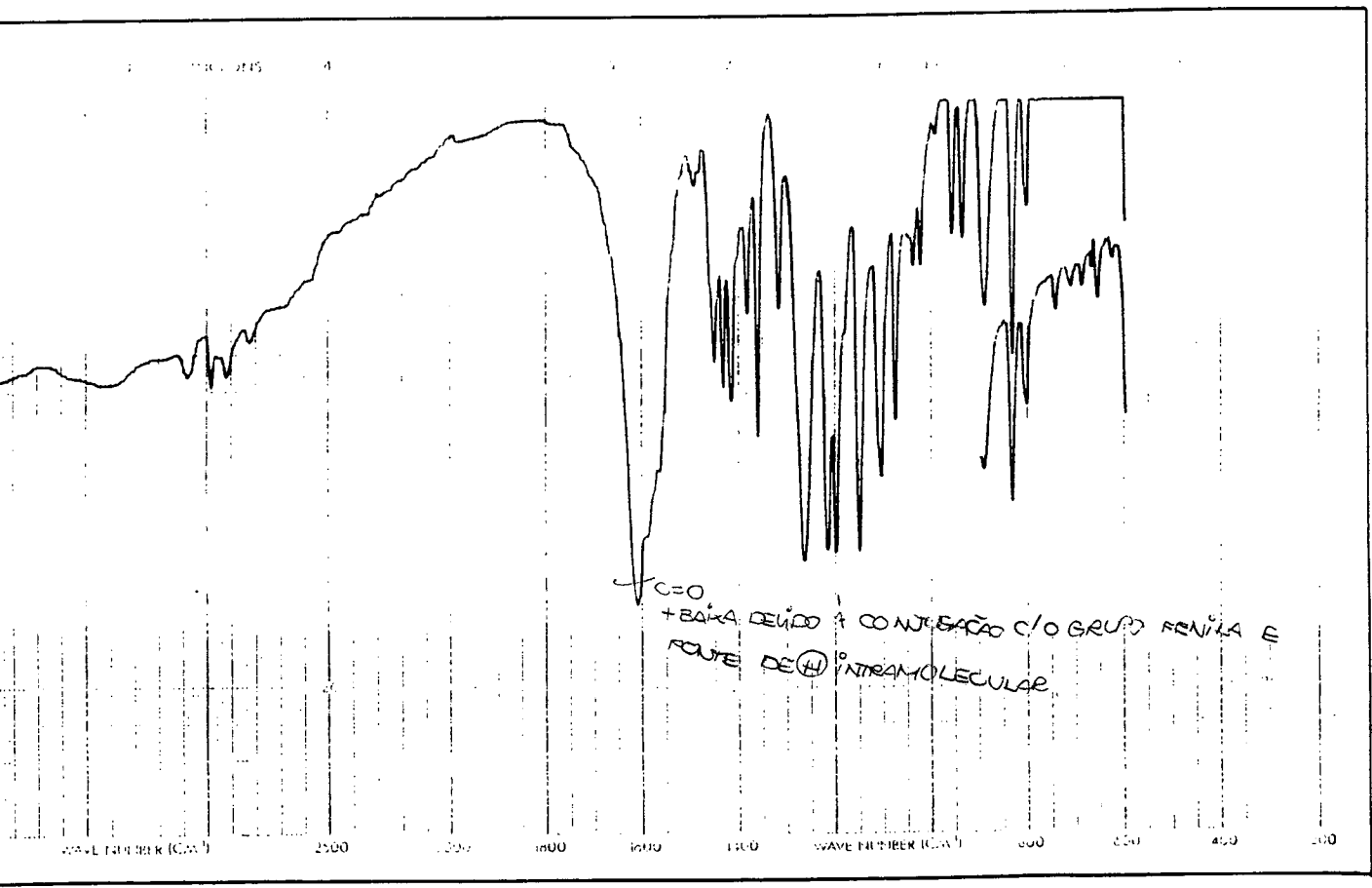


Figura 5-Espectro de IV do composto 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona

## 2.5- Cromatografia<sup>25,26</sup> :

A cromatografia em coluna foi usada para isolar o composto 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona (xantoxilina) e o eluente usado foi éter de petróleo. Também foi usada para a purificação de outros compostos. A cromatografia de HPLC foi usada para comprovar a pureza da xantoxilina.

### 2.5.1- Cromatografia em camada delgada (CCD):

A cromatografia em camada delgada foi usada com os seguintes objetivos:

- i) identificação qualitativa dos produtos obtidos nas reações.
- ii) controle do aparecimento dos produtos das reações e o desaparecimento dos reagentes.
- iii) determinação da pureza dos compostos separados por cromatografia em camada preparativa.

As placas usadas foram compradas prontas (sílica/alumínio Merck) e as eluições foram feitas com a mistura de solventes hexano e acetato de etila, variando-se as composições sempre que necessário e a visualização das placas foi feita em luz UV.

### 2.5.2- Cromatografia em camada preparativa:

A cromatografia em camada preparativa foi utilizada com o propósito de separar e purificar os produtos de algumas reações.

Os solventes usados foram os mesmos usados em CCD e a visualização das placas também foi feita em luz UV.



## 2.6- Sínteses:

As sínteses não tiveram como objetivo principal um ótimo rendimento e sim a obtenção de quantidade suficiente do produto para realização dos testes farmacológicos. No caso de produto com boa atividade, o rendimento deverá ser melhorado.

Os compostos obtidos foram identificados utilizando-se espectroscopia de Infra-vermelho, Ressonância Magnética Nuclear de Próton e ponto de fusão, quando possível.

Alguns produtos obtidos já foram reportados na literatura bem como alguns métodos. Outros são compostos novos e os métodos foram sugeridos pelo grupo de pesquisa ou modificados da literatura.

Os compostos sintetizados estão esquematizados na Figura 6.

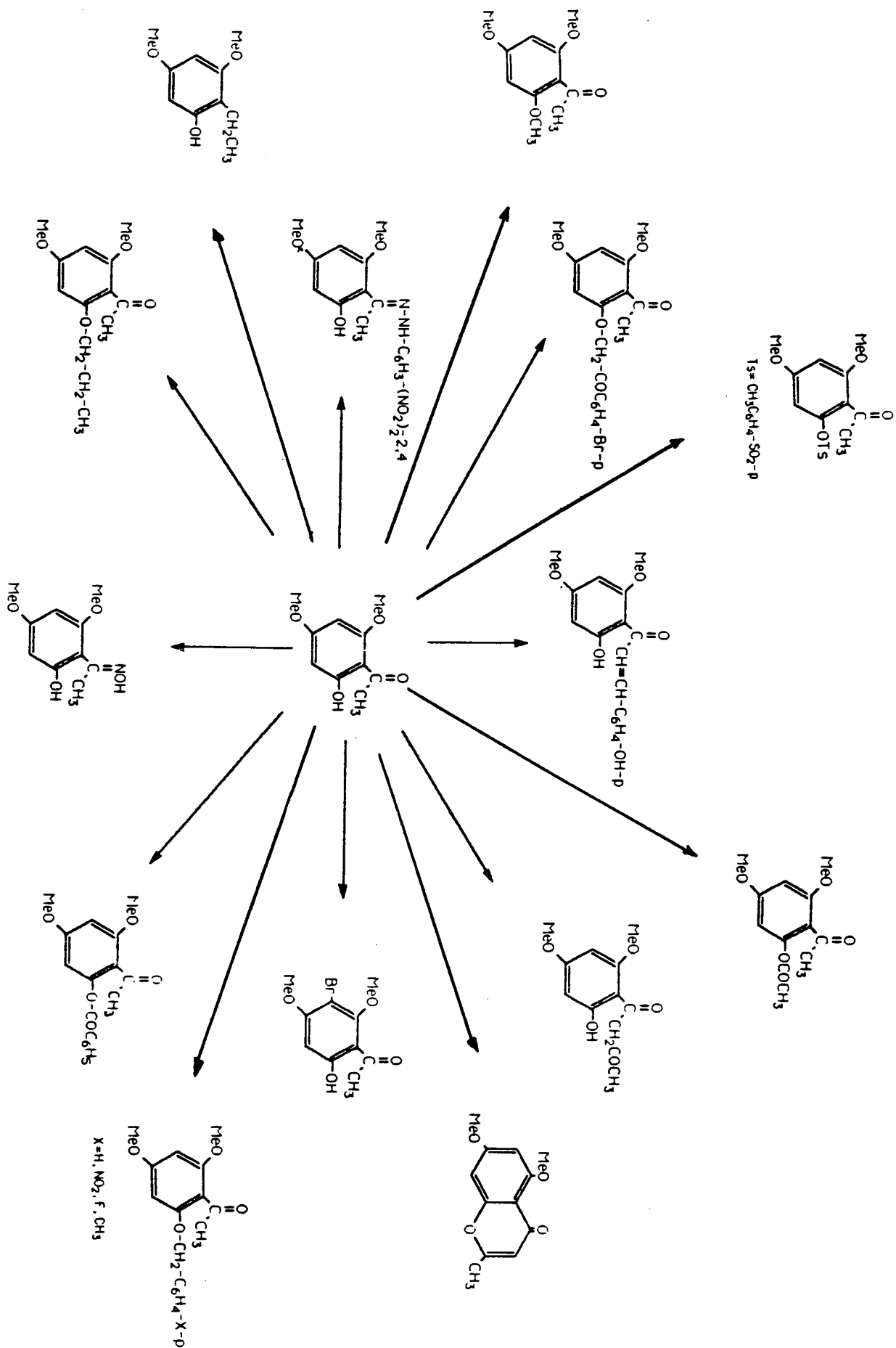
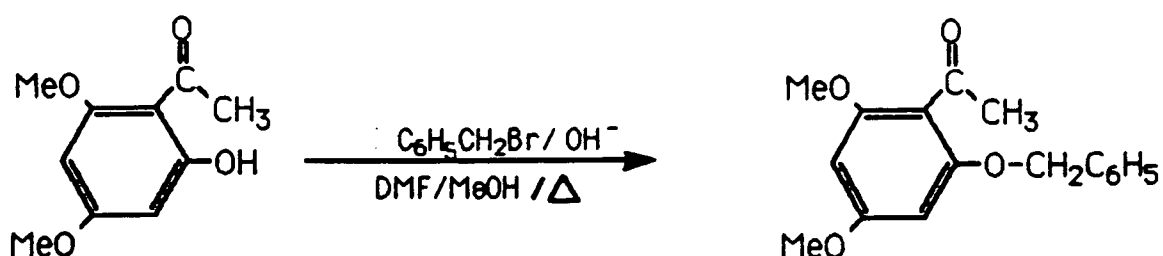


Figura 6 - Esquema das sínteses realizadas a partir da xantoxilina

## 2.6.1- Síntese de 2-benzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona(2):

**MÉTODO EXPERIMENTAL:**

Num balão de 50 ml foram dissolvidos 0,045 g (1,12 mmol) de hidróxido de sódio em 2,0 ml de metanol. 0,2 g (1,02 mmol) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona foram adicionados à solução sob constante agitação e a seguir 10 ml de dimetilformamida. Após 3 minutos de agitação, 0,192 g (1,12 mmol) de brometo de benzila foram adicionados à mistura reacional e esta foi aquecida a uma temperatura de 90-100 °C durante 1 hora.

A mistura foi então transferida para um funil de separação contendo 50 ml de água destilada e após 3 extrações com 15 ml de clorofórmio foi secada com sulfato de magnésio anidro e deixada à temperatura ambiente até a evaporação do solvente. O produto foi purificado por cromatografia em camada preparativa, e a sua estrutura confirmada por análise dos espectros de infra-vermelho e de  $^1\text{H}$ -RMN.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Ponto de fusão: 64 °C

Solubilidade: clorofórmio, etanol, acetona, etc.

Rendimento: 64 %

### IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:

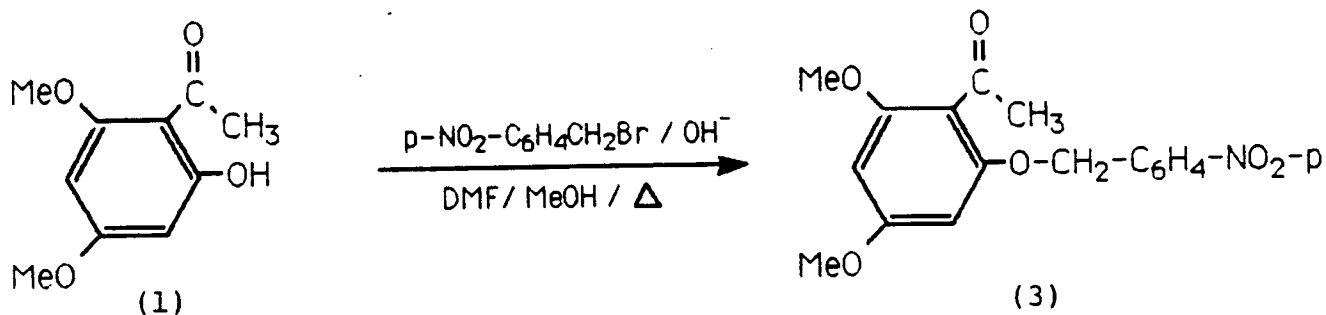
i) Principais frequências observadas no espectro de IV (Fig.7):

IV, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1690 (C=O); 1400-1600 (C=C, anel arom.); 2800-3000 (C-H);  
1380 ( $\text{CH}_3$ )

ii) Sinais observados no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Fig.8):

$^1\text{H}$ -RMN,  $\text{CDCl}_3$ , ppm: 7,2 (s, 5H); 6,0 (dd, 2H); 4,8 (s, 2H); 3,7 (ds, 6H); 2,3 (s, 3H)

### 2.6.2- Síntese de 2-p-nitrobenzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona(3):



### MÉTODO EXPERIMENTAL:

Num balão de 50 ml foram colocados 0,045 g (1,12 mmol) de hidróxido de sódio e 2,0 ml de metanol e após solubilização da base, foram adicionados 0,2 g (1,02 mmol) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona e 10 ml de dimetilformamida. Depois de 5 minutos de agitação, foram adicionados 0,243 g (1,12 mmol) de brometo de p-nitrobenzila à mistura que foi aquecida a uma temperatura de 90-100 °C du-

rante 2 horas. Logo a seguir a mistura reacional foi colocada num funil de separação contendo 50 ml de água destilada e extraída com 3 porções de 15 ml de clorofórmio. Após a secagem com sulfato de sódio anidro, a mistura foi deixada à temperatura ambiente por alguns dias. Cristais amarelos precipitaram, foram filtrados e lavados com etanol diluído.

O produto foi recristalizado com etanol e após análise dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN e IV, concluiu-se que foi obtido o composto desejado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Ponto de fusão: 158-160 °C

Solubilidade: DMSO quente, clorofórmio

Rendimento: 55,0 %

**IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:**

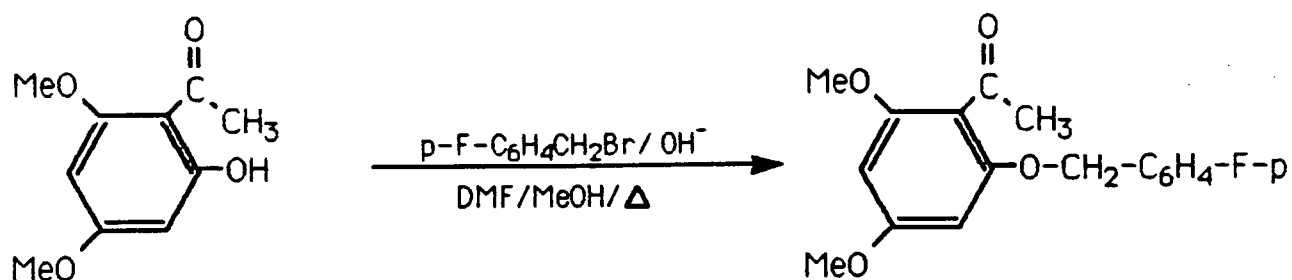
i) Principais frequências observadas no espectro de IV (Fig. 9):

IV, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1695 (C=O); 1400-1600 (C=C, anel arom.); 2700-3100 (C-H);  
1375 ( $\text{CH}_3$ ), 870 (C-N).

ii) Sinais observados no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Fig. 10):

$^1\text{H}$ -RMN,  $\text{CDCl}_3$ , ppm: 7,2-8,2 (m, 4H); 6,0 (dd, 2H); 5,1 (s, 2H); 3,7 (ds, 6H)  
2,3 (s, 3H).

### 2.6.3- Síntese de 2-p-flúor-benzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona(4):



#### MÉTODO EXPERIMENTAL:

Análogo ao descrito no ítem 2.6.1

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Ponto de fusão: 58 °C

Solubilidade: clorofórmio, etanol, acetona, etc.

Rendimento: 30 %

#### IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:

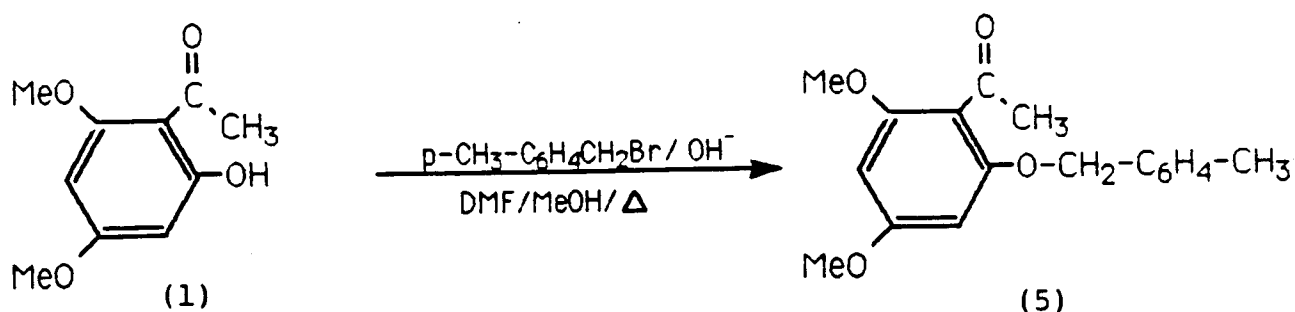
i) Principais frequências observadas no espectro de IV (Fig.11):

IV, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 1700 (C=O); 1400-1600 (C=C, anel arom.); 2800-3000 (C-H);  
1380 ( $\text{CH}_3$ ); 1230 (anel mono-fluorado).

ii) Sinais observados no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Fig.12):

$^1\text{H}$ -RMN,  $\text{CDCl}_3$ , ppm: 7,0 (m, 4H); 6,0 (dd, 2H); 4,8 (s, 2H); 3,8 (ds, 6H); 2,4 (s, 3H).

#### 2.6.4- Síntese de 2-p-metil-benzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona(5):



#### MÉTODO EXPERIMENTAL:

Análogo ao descrito no ítem 2.6.1

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Solubilidade: clorofórmio, acetona, etanol, etc.

Rendimento: 29,5 %

#### IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:

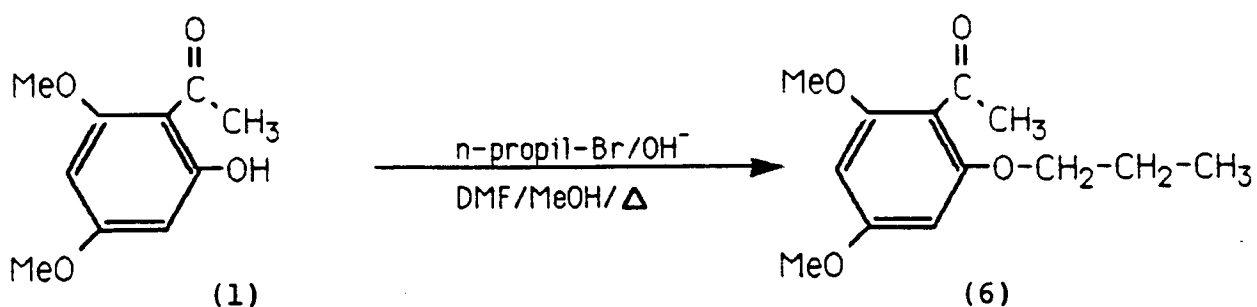
i) Principais frequências observadas no espectro de IV (Fig.13):

IV, janela de /3000 (C-H); 1680 (C=O); 1600 (C=C, anel arom.); 1360 (CH<sub>3</sub>)  
NaCl, cm<sup>-1</sup>

ii) Sinais observados no espectro de <sup>1</sup>H-RMN (Fig.14):

<sup>1</sup>H-RMN, CCl<sub>4</sub>, ppm: 7,5-7,3 (m, 4H); 6,2 (dd, 2H); 5,0 (s, 2H); 3,8 (ds, 6H);  
2,5 (s, 3H); 1,2 (s, 3H).

### 2.6.5-Síntese de 2-propóxi-4,6 dimetóxiacetofenona(6):



#### MÉTODO EXPERIMENTAL:

0,2 g (1,02 mmol) foram dissolvidos em uma solução contendo 0,045 g (1,12 mmol) de hidróxido de sódio e 2,0 ml de metanol. Depois de alguns minutos de agitação, foram adicionadas à mistura 10 ml de dimetilformamida e 0,138 g (1,12 mmol) de brometo de n-propila. A mistura foi aquecida durante uma hora a uma temperatura de 90-100 °C e logo a seguir foi transferida para um funil de decantação contendo 50 ml de água destilada e foram feitas 3 extrações de 15 ml com clorofórmio.

Após secagem com sulfato de sódio anidro e evaporação do solvente, o produto foi purificado por cromatografia em camada preparativa, dando um óleo de coloração levemente amarelada. A composição de solventes usados para eluição da placa preparativa foi: 70 % hexano e 30 % acetato de etila. Analisando o espectro de infravermelho, concluiu-se que foi obtido o composto desejado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Solubilidade: clorofórmio, acetona, etanol, etc.

Rendimento: 40 %

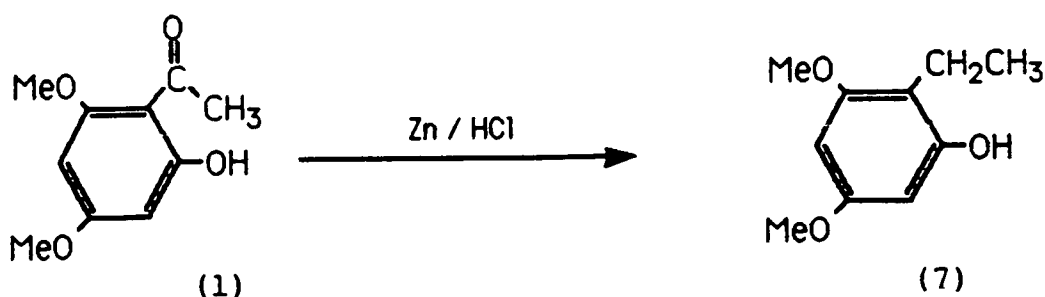


## IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:

i) Principais frequências observadas no espectro de IV (Fig. 15):

IV, janela de 3000 (C-H); 1690 (C=O); 1400-1600 (C=C, anel arom.); 1380 NaCl, cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>).

### 2.6.6-Síntese de 2-etil-3,5 dimetóxi-fenol (7)-Redução de Clemmensen<sup>27</sup>



## MÉTODO EXPERIMENTAL:

Em um balão de 50 ml foram colocados 1,7g (0,025 moles) de zinco amalgamado, 1,4 ml de água destilada e 1,4 g de ácido clorídrico concentrado. Uma solução de 0,4 g (2,05 mmoles) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona em 5,0 ml de etanol foi adicionada à solução anterior sob constante agitação e a mistura reacional foi refluxada durante 40 minutos. Após essa etapa, a mistura foi transferida para um funil de separação contendo 50 ml de água destilada e o produto foi extraído com 3 porções de 15 ml de clorofórmio e secado com sulfato de sódio anidro.

O produto (óleo escuro) foi purificado por cromatografia em camada preparativa utilizando a mesma composição de solventes usados no item 2.6.5. Após análise dos espectros de infra-vermelho e <sup>1</sup>H-RMN concluiu-se que foi obtido o composto desejado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Solubilidade: clorofórmio, acetona, etanol, etc.

Rendimento: 75 %

**IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:**

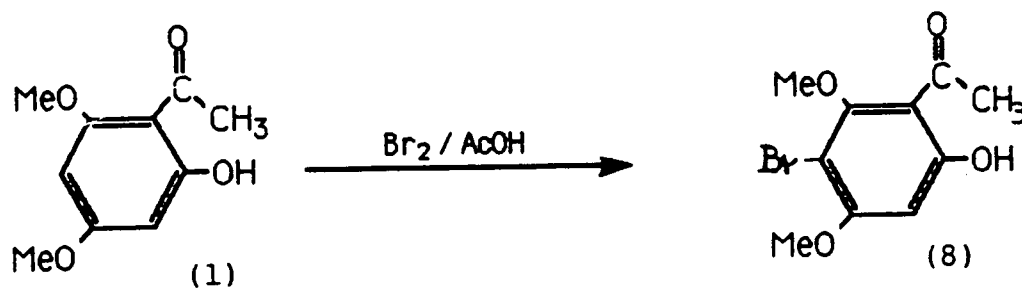
i) Principais frequências observadas no espectro de IV (Fig. 16):

IV, janela de / 3200-3600 (O-H); 2700-3000 (C-H); 1220 (C-O, fenol); 1370 NaCl, cm<sup>-1</sup> (CH<sub>3</sub>).

ii) Sinais observados no espectro de <sup>1</sup>H-RMN (Fig. 17):

<sup>1</sup>H-RMN, CDCl<sub>3</sub>, ppm: 6,0 (dd, 2H); 3,6 (ds, 6H); 2,5 (q, 2H); 1,0 (t, 3H).

**2.6.7-Síntese de 2-hidróxi-4,6 dimetóxi-5-bromoacetofenona(8):**



**MÉTODO EXPERIMENTAL:**

A bromação<sup>28,29</sup> do anel aromático foi feita dissolvendo-se 0,23g (1,17 mmoles) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona em 3,0 ml de ácido acético glacial e a seguir adicionando-se, aos poucos, uma solução de 0,084 ml (1,64 mmoles) de bromo líquido em 0,72 ml de áci-

do acético glacial. O precipitado formado foi lavado com ácido acético diluído e filtrado. Depois foi lavado com água destilada para retirar o excesso de ácido e deixado num dessecador para posteriores usos.

A pureza do composto foi comprovada por cromatografia em camada delgada e após análise dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN e Infra-vermelho, provavelmente foi obtido o composto indicado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Solubilidade: DMSO quente, acetona, clorofórmio, DMF.

Ponto de fusão: 184-186 °C

Rendimento: 83,5 %

**IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:**

i) Principais frequências observadas no espectro de IV (Fig.18):

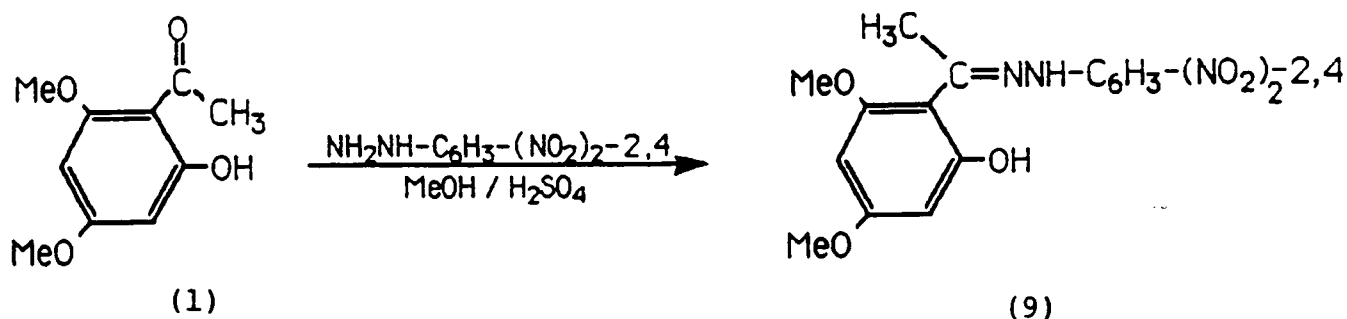
IV, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 3300 (O-H, fraca int. devido ponte "H"); 2700-3100 (C-H); 1625 (C=O); 1400-1600 (C=C, anel arom.).

ii) Sinais observados no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Fig.19):

$^1\text{H}$ -RMN,  $\text{CDCl}_3$ , ppm: 5,85 (s, 1H); 3,7 (ds, 6H); 2,55 (s, 3H).

Obs: O sinal de OH não aparece neste espectro devido absorver na região de 14-15 ppm e o aparelho estar calibrado para até 11 ppm.

2.6.8- Síntese da 2,4-dinitrofenilhidrazona da 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona (9):



**MÉTODO EXPERIMENTAL<sup>30</sup>:**

Num béquer de 10 ml foram misturados 0,25 g(1,25 mmoles) de 2,4 dinitrofenilhidrazina e 5,0 ml de metanol e logo a seguir foi colocado 0,4 ml de ácido sulfúrico concentrado(com cuidado) e a mistura foi aquecida levemente em banho-maria e adicionada a uma solução quente de 0,1 g(0,51 mmoles) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona em 1,0 ml de metanol. Após alguns minutos em repouso, houve a formação de um precipitado vermelho, que foi filtrado e recristalizado com clorofórmio.

O ponto de fusão do composto(228-231 °C) coincidiu com o reportado na literatura<sup>2</sup>(229-230 °C) e a análise dos espectros de Infra-vermelho e <sup>1</sup>H-RMN mostram que foi obtido o produto esperado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Ponto de fusão:228-231 °C

Solubilidade: DMSO

Rendimento: 33 %

**IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:**

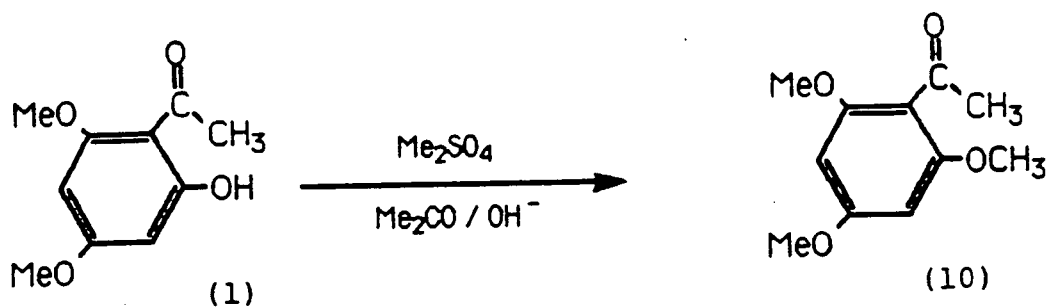
i)Principais frequências observadas no espectro de IV(Fig.20):

IV,KBr,cm<sup>-1</sup>: 3300-3500(O-H,fraca int.); 3250(N-H); 1400-1600(C=C, anel arom.); 1385(CH<sub>3</sub>); 900(C-N)

ii)Sinais observados no espectro de <sup>1</sup>H-RMN(Fig.21):

<sup>1</sup>H-RMN,DMSO<sub>d-6</sub>,ppm : 11,0(s,1H); 9,7(s,1H); 8,9(d,1H);8,4(dd,1H); 7,86(d,1H); 6,12(dd,2H); 3,73(ds,6H); 2,25(s, 3H).

## 2.6.9-Síntese de 2,4,6-trimetóxiacetofenona:

MÉTODO EXPERIMENTAL<sup>31</sup>:

Uma mistura de 0,14 g (0,714 mmoles) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona; 0,106 g (0,841 mmoles) de sulfato de dimetila; 0,1 ml de hidróxido de sódio 10 % e 3,0 ml de acetona foi deixada em repouso durante 24 horas. Após a secura, o produto foi purificado por cromatografia em camada preparativa onde a composição de solventes usada como eluente foi: 70 % Hexano + 30 % Acetato de etila.

O produto teve o mesmo espectro de Infra-vermelho e ponto de fusão (102,4-104,0 °C) da literatura<sup>32</sup>, concluindo-se, portanto, que foi obtido o composto desejado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Ponto de Fusão: 103,0 °C

Solubilidade: clorofórmio, DMSO

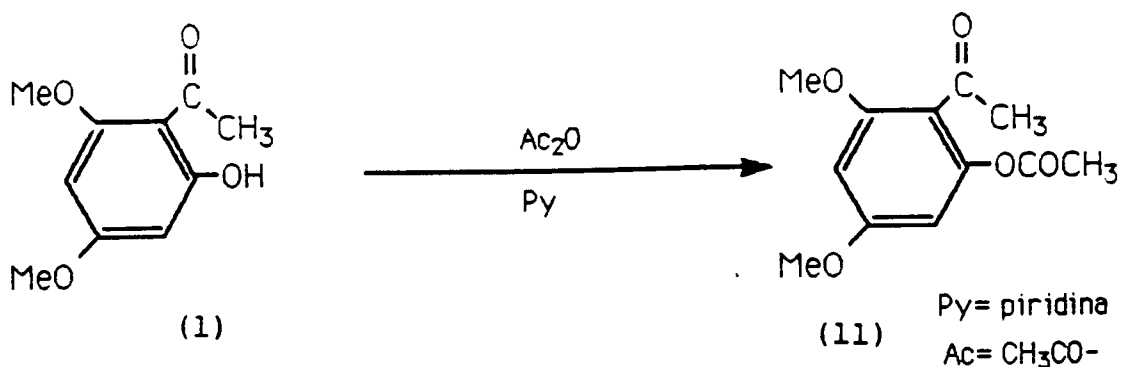
Rendimento: 55 %

## IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:

i) Principais frequências observadas no espectro de IV (Fig.22):

IV, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 3000 (C-H); 1675 (C=O); 1600 (C=C, anel arom.); 1370 ( $\text{CH}_3$ )

## 2.6.10-Síntese de 2-acetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona(11):

**MÉTODO EXPERIMENTAL**<sup>33</sup>:

0,1 g(0,51 mmoles) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona foi dissolvida em 1,0 ml de piridina previamente seca com sulfato de sódio anidro e sob constante agitação foi adicionado 0,5 ml de anidrido acético. A mistura foi refluxada durante 5 minutos e derramada num béquer contendo 10 ml de água destilada gelada, formando rapidamente um precipitado branco que foi filtrado e lavado com água destilada. Devido sua pureza, comprovada por CCD com ponto de fusão da literatura(106-108 °C)<sup>34</sup>, não foi necessário a recristalização.

Os espectros de <sup>1</sup>H-RMN, infra-vermelho e o ponto de fusão mostraram que foi obtido o composto desejado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Ponto de fusão: 105-107 °C

Solubilidade: clorofórmio, acetona

Rendimento: 70 %

### IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:

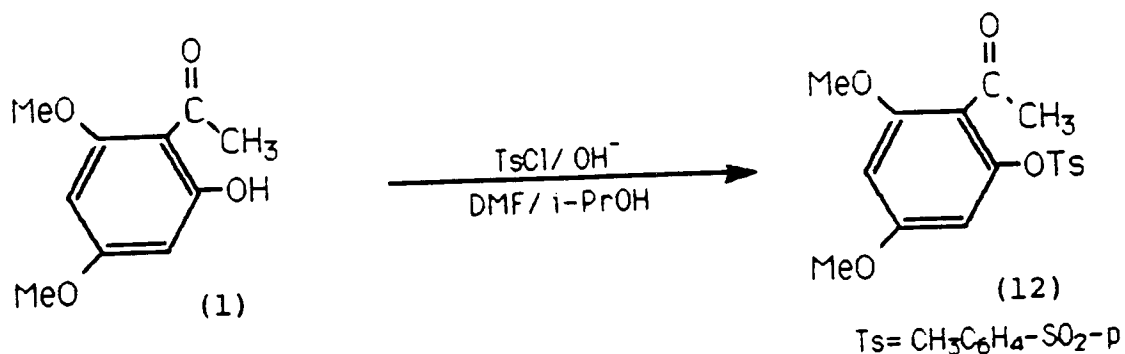
i) Principais frequências observadas no espectro de IV (Fig.23):

IV, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 3000 (C-H); 1750 e 1660 (2 C=O); 1600 (C=C, anel arom.)

ii) Sinais observados no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Fig.24):

$^1\text{H}$ -RMN,  $\text{CDCl}_3$ , ppm: 6,30 e 6,15 (dd, 2H); 3,8 (ds, 6H); 2,5 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

### 2.6.11-Síntese de 2-p-toluenossulfono-4,6 dimetóxiacetofenona (12):



### MÉTODO EXPERIMENTAL:

Uma mistura de 0,1 g (0,51 mmoles) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona; 0,028 g (0,7 mmoles) de hidróxido de sódio; 5,0 ml de álcool isopropílico; 5,0 ml de dimetilformamida e 0,12 g (0,63 mmoles) de cloreto de p-toluenossulfonila foi refluxada durante 2 horas. Depois de esfriada, a mistura foi transferida para um funil de separação contendo 30 ml de água destilada. Após 3 extrações com 10 ml de clorofórmio e secagem com sulfato de magnésio anidro,

a solução foi deixada à temperatura ambiente para evaporação do solvente. Após alguns dias, houve a precipitação de cristais brancos que foram filtrados e colocados num dessecador.

Após a confirmação de que estava puro, por CCD, e análise dos espectros de  $^1\text{H}$ -RMN e Infra-vermelho, concluiu-se que foi obtido o composto desejado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Ponto de fusão: 150 °C

Solubilidade:  $\text{DMSO}_q$ ,  $\text{DMF}_q$ , acetona, clorofórmio, etc.

Rendimento: 45 %

**IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:**

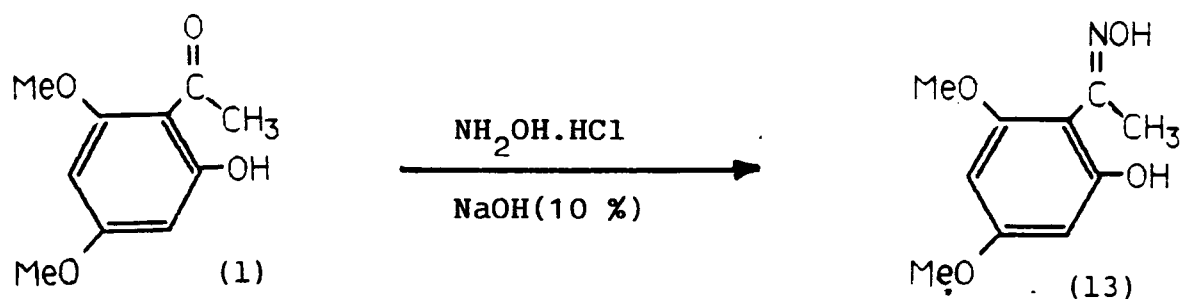
i) Principais frequências observadas no espectro de IV (Fig. 25):

IV, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 3000 (C-H); 1680 (C=O); 1600 (C=C, anel arom.); 1355 (S=O)

ii) Sinais observados no espectro de  $^1\text{H}$ -RMN (Fig. 26):

$^1\text{H}$ -RMN, MeOD, ppm: 7,8 e 7,5 (dd, 4H); 6,6 e 6,2 (dd, 2H); 3,95 e 3,85 (ds, 6H); 2,5 (s, 3H); 2,25 (s, 3H).

2.6.12-Síntese da oxima da 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona (13):





**MÉTODO EXPERIMENTAL:**

0,5 g (7,35 mmoles) de cloridrato de hidroxilamina foram dissolvidos em 2,0 ml de água destilada e a mistura foi adicionada a uma solução contendo 2,0 ml de hidróxido de sódio 10 % e 0,2g (1,02 mmoles) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona. Essa mistura foi refluxada durante 3 horas e derramada num béquer contendo 10 ml de água destilada gelada, formando um precipitado branco que foi filtrado e lavado com água destilada. O produto foi recristalizado com benzeno e após análise dos espectros de  $^1\text{H-RMN}$  e infra-vermelho, concluiu-se que foi obtido o composto desejado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Ponto de fusão: 106 °C

Solubilidade: clorofórmio, etanol, acetona, etc.

Rendimento: 73 %

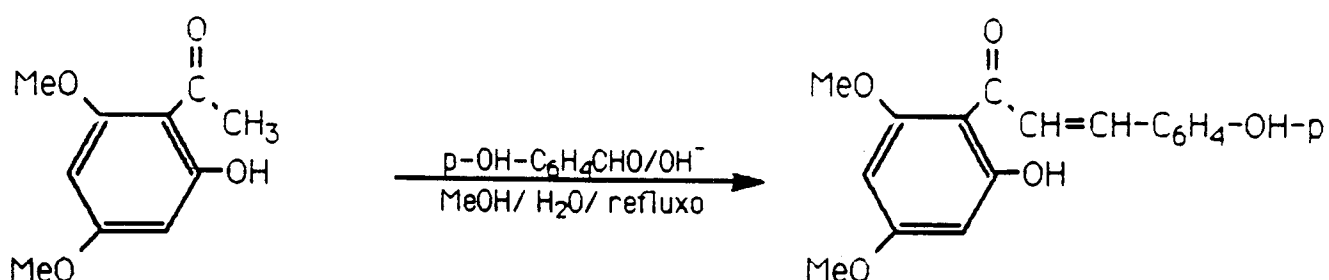
**IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:**

i) Principais frequências observadas no espectro de IV (Fig. 27):

IV, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 3500-3000 (2 O-H); 1640 (C=N); 1600 (C=C, anel arom.);  
1375 ( $\text{CH}_3$ ).

ii) Sinais observados no espectro de  $^1\text{H-RMN}$  (Fig. 28):

$^1\text{H-RMN}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , ppm: 6,4 (s, 1H); 6,0 (dd, 2H); 3,7 (ds, 6H); 2,25 (s, 3H).

**2.6.13: Síntese de 4:2'-dihidróxi-4':6'-dimetóxicalcona (14):**

**MÉTODO EXPERIMENTAL<sup>35</sup>:**

Uma mistura de 0,1 g (0,51 mmoles) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona; 0,1 g (2,5 mmoles) de hidróxido de sódio; 1,5 ml de metanol; 1,5 ml de água destilada e 0,07 g (0,57 mmoles) de p-hidróxi benzaldeido foi refluxada durante 2 horas. A seguir, foi derramada num béquer contendo ácido acético diluído precipitando um sólido laranja que foi filtrado e lavado com água destilada. O produto foi purificado por cromatografia em camada preparativa e a composição de solventes foi 70 % hexano e 30 % acetato de etila.

Após confirmação do ponto de fusão com a literatura (195 °C) e análise do espectro de Infra-vermelho, concluiu-se que foi obtido o composto desejado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Ponto de fusão: 193-195 °C

Solubilidade: clorofórmio, acetona, etanol, etc.

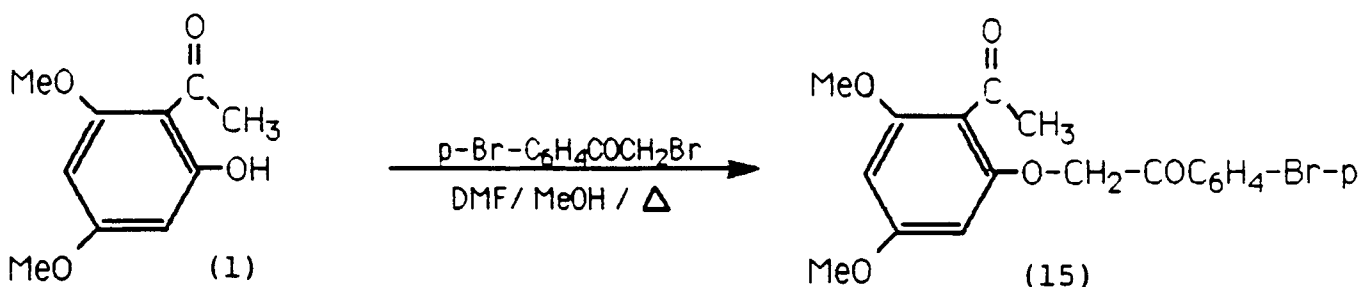
Rendimento: 47 %

**IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:**

i) Principais frequências observadas no espectro de IV (Fig. 29):

IV, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 3250(OH); 1615(C=O); 1600(C=C, anel arom.); 1370(CH<sub>3</sub>).

**2.6.14- Síntese de 2-p-bromofenacetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona (15):**



**MÉTODO EXPERIMENTAL:**

Num balão de 50 ml foram dissolvidos 0,05 g(1,25 mmoles) de hidróxido de sódio em 2,0 ml de metanol e 10,0 ml de dimetilformamida. A seguir, 0,2 g(1,02 mmoles) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona foram adicionados à mistura sob constante agitação. Após 5 minutos, 0,3 g(1,08 mmoles) de brometo de p-bromofenacila foram juntados à mistura e esta foi aquecida durante 2 horas a 100 °C e derramada em 15 ml de água destilada gelada, formando um precipitado amarelo. Após confirmação por CCD de que estava puro, o composto foi deixado à temperatura ambiente para "secar".

Após análise dos espectros de  $^1\text{H-RMN}$  e Infra-vermelho, concluiu-se que foi obtido o composto desejado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Ponto de Fusão: 188-190 °C

Solubilidade: DMSO quente, clorofórmio

Rendimento: 30 %

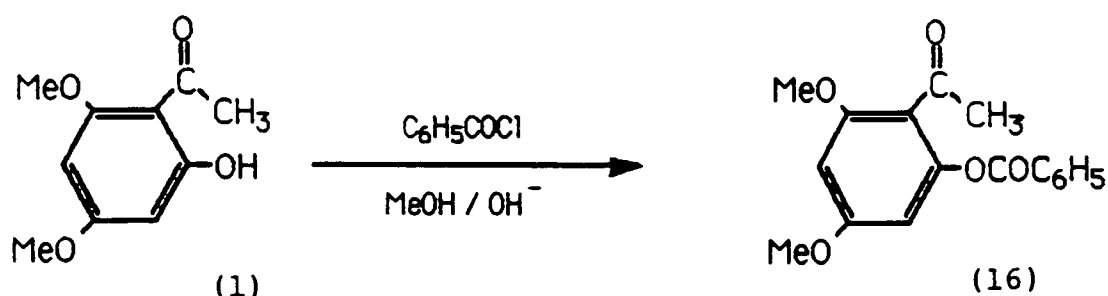
**IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:**

i) Principais frequências observadas no espectro de IV(Fig.30):

IV, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 3000(C-H); 1730 e 1620(2 C=O); 1600(C=C, anel arom.); 1375( $\text{CH}_3$ ).

ii) Sinais observados no espectro de  $^1\text{H-RMN}$ (Fig.31):

$^1\text{H-RMN}$ ,  $\text{CDCl}_3$ , ppm: 8,0-7,5(m, 4H); 7,2(s, 2H); 6,6 e 6,3(dd, 2H); 4,0(ds, 6H); 2,8(s, 3H).

**2.6.15- Síntese de 2-benzoilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona(16):**

**MÉTODO EXPERIMENTAL:**<sup>36</sup>

Uma mistura de 0,044 g(1,08 mmoles) de hidróxido de sódio;3,0 ml de metanol e 0,2 g(1,02 mmoles) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofe nona é deixada sob agitação magnética durante 5 minutos. A seguir, 0,2 g(1,42 mmoles) de cloreto de benzoíla são adicionados à mistura que é deixada mais 15 minutos sob agitação e então é derramada num béquer contendo 6 ml de ácido clorídrico a 3% e 2,0 g de gelo moído, formando um precipitado branco, que foi purificado por cromatografia em coluna, usando-se como eluente uma mistura de hexano:acetato de etila(70:30).

Após análise dos espectros de Infra-vermelho e <sup>1</sup>H-RMN concluiu-se que foi obtido o composto desejado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Ponto de fusão: 60 °C

Solubilidade: clorofórmio, acetona, etc

Rendimento: 38 %

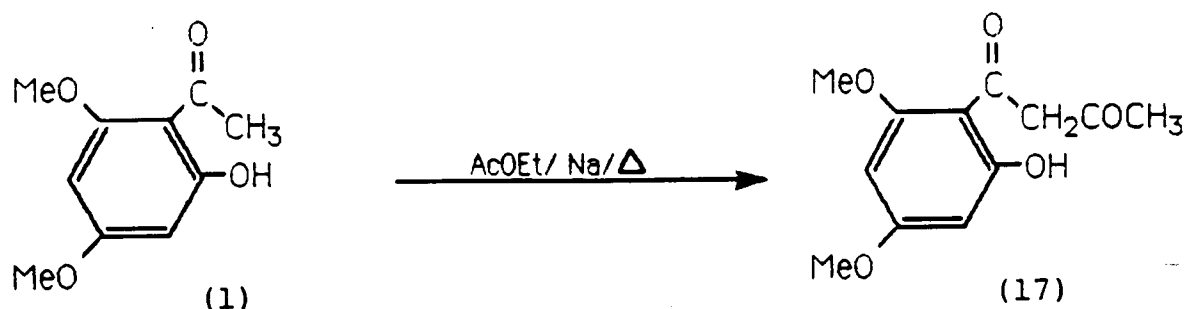
**IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:**

i)Principais frequências observadas no espectro de IV(Fig.32):

IV, KBr, cm<sup>-1</sup>: 3000(C-H); 1730 e 1690(2 C=O); 1600(C=C, anel arom.);  
1400(CH<sub>3</sub>); 1100 (C-O, éster).

ii)Sinais observados no espectro de <sup>1</sup>H-RMN(Fig.33):

<sup>1</sup>H-RMN, CDCl<sub>3</sub>, ppm: 7,0-8,0(m, 5H); 6,3(dd, 2H); 3,75(ds, 6H); 2,4(s, 3H)

**2.6.16-Síntese de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetona(17):**

**MÉTODO EXPERIMENTAL<sup>37</sup>:**

A mistura de 0,34 g(1,73 mmoles) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxiace tofenona, 2 ml de acetato de etila e 0,15 g(6,5 mmoles) de sódio pulverizado foi refluxada durante 5 horas. A seguir, a solução foi derramada num béquer contendo 5 ml de ácido acético diluído. Após 3 extrações com 20 ml de éter etílico e lavagem dessa fração com bicarbonato de sódio, a solução etérea foi deixada em repouso para evaporação do solvente. O produto foi purificado por cromatografia em coluna eluída com uma mistura de hexano e acetato de etila(70:30).

Após análise do espectro de Infra-vermelho e comparação com o ponto de fusão da literatura<sup>37</sup>(82,0 °C), concluiu-se que foi obtido o composto desejado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Ponto de fusão: 81,0-82,5 °C

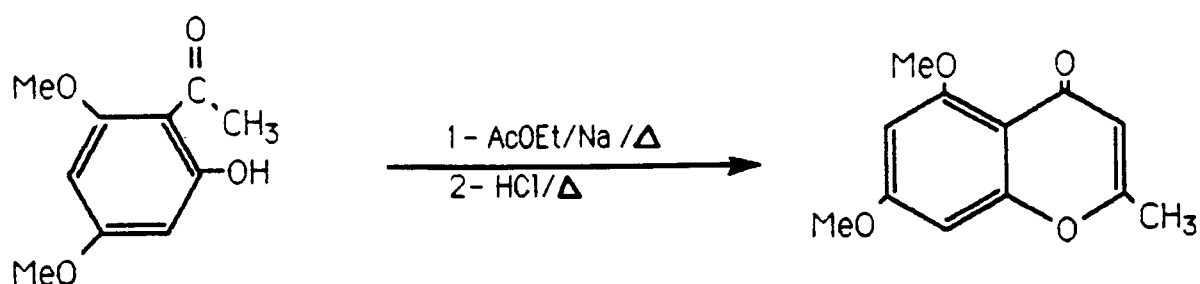
Solubilidade: clorofórmio, acetona, etanol, etc.

Rendimento: 35 %

**IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:**

i) Principais frequências observadas no espectro de IV(Fig.34):

IV, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 3600-3200(O-H); 3000(C-H); 1720 e 1625(2 C=O); 1600 (C=C, anel arom.); 1360( $\text{CH}_3$ ).

**2.6.17-Síntese de 5:7 dimetóxi-2-metil cromona(18):**

**MÉTODO EXPERIMENTAL<sup>37</sup>**

Uma mistura de 0,34 g(1,74 mmoles) de 2-hidróxi-4,6 dimetóxi-acetofenona; 2,0 ml de acetato de etila e 0,15 g(6,5 mmoles) de sódio pulverizado foi refluxada durante 5 horas. A seguir, a mistura foi diluída em 3,0 ml de etanol e 0,02 ml de ácido clorídrico concentrado e aquecida durante 5 minutos em banho-maria a 100 °C e derramada numa solução contendo água destilada e bicarbonato de sódio.

Após 3 extrações com 20 ml de éter etílico, o produto foi purificado por cromatografia em camada preparativa usando-se acetato de etila como eluente.

A análise do espectro de Infra-vermelho e a comparação com o ponto de fusão encontrado na literatura<sup>37</sup> (124 °C) permite concluir que foi obtido o composto desejado.

**CARACTERIZAÇÃO DO COMPOSTO:** Ponto de fusão: 123 °C

Solubilidade: clorofórmio, acetona, etanol, etc.

Rendimento: 15 %

**IDENTIFICAÇÃO DO COMPOSTO:**

i) Principais frequências observadas no espectro de IV(Fig.35):

IV, KBr,  $\text{cm}^{-1}$ : 3000(C-H); 1655(C=O); 1600(C=C, anel arom.); 1340( $\text{CH}_3$ ); 1090(C-O, éter).

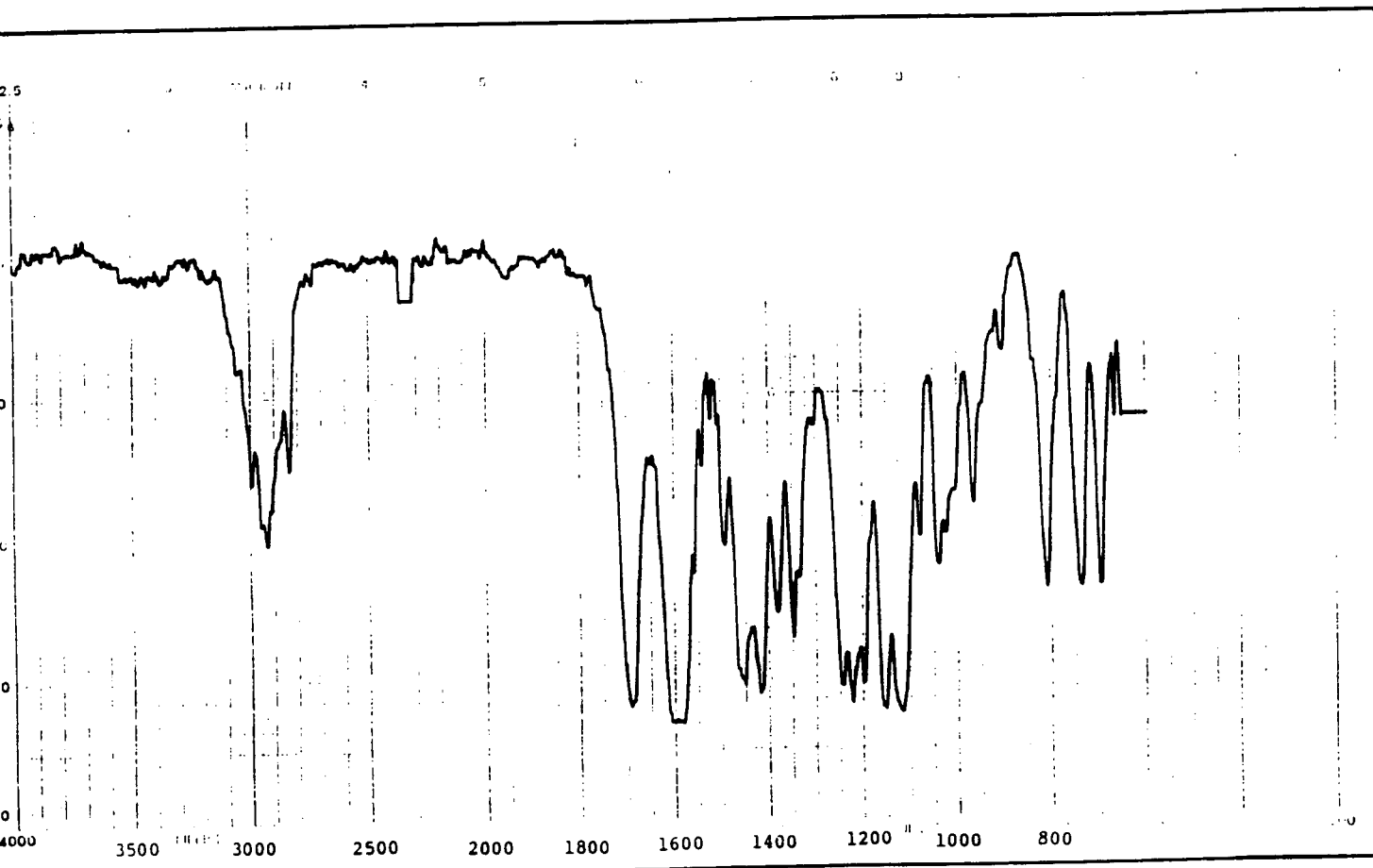


Figura 7- Espectro de IV do composto 2-benzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona

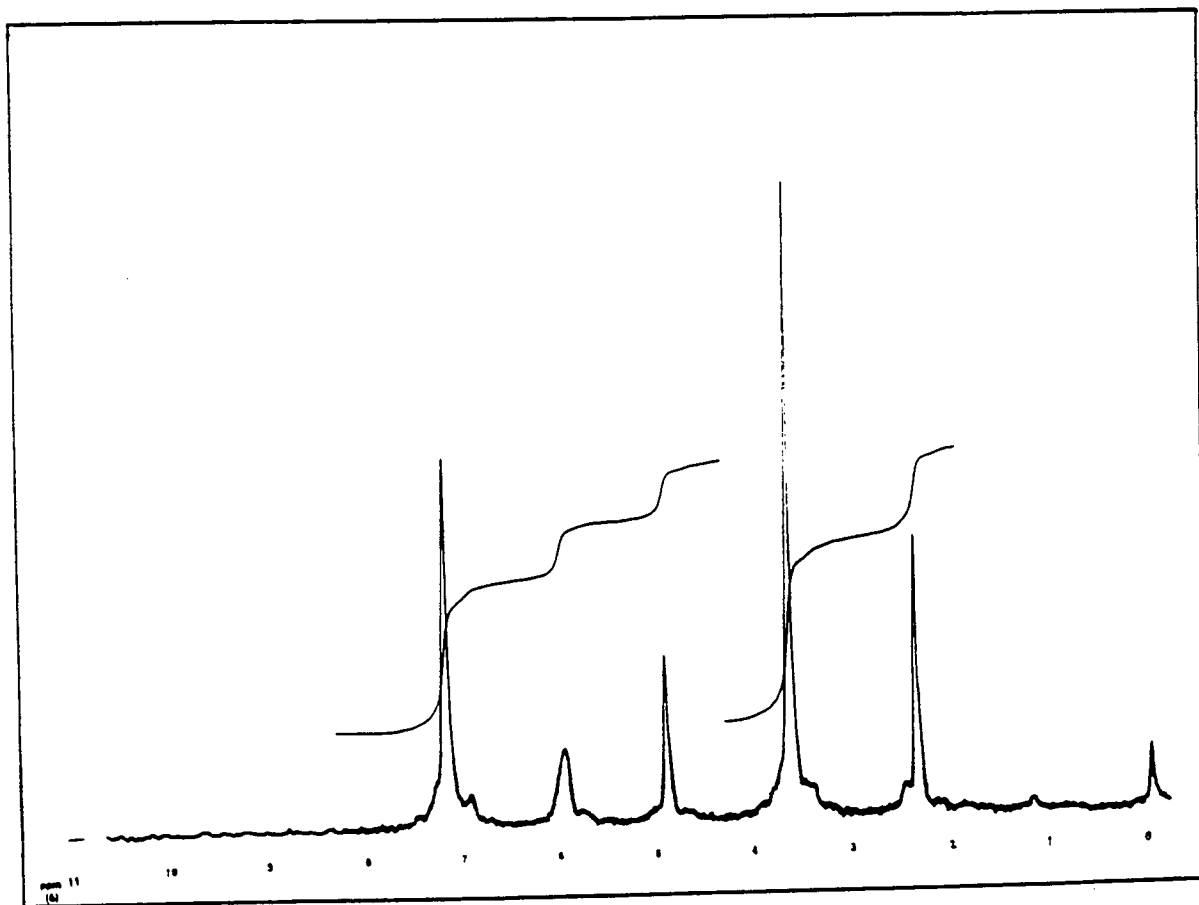


Figura 8- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN(60 MHz) do composto 2-benzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona- $\text{CDCl}_3$

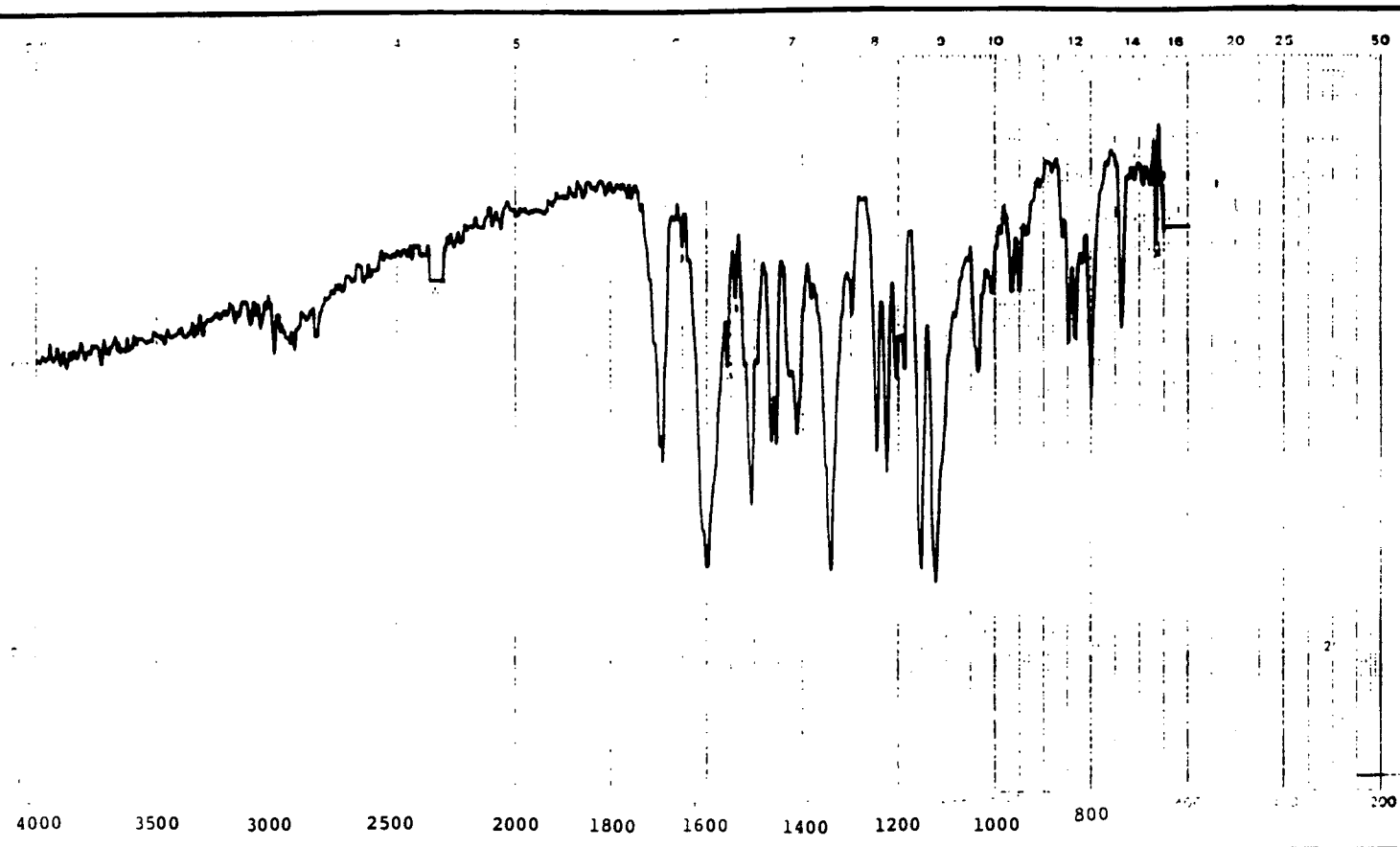


Figura 9- Espectro de IV do composto 2-p-nitrobenzilóxi-4,6 dimetóxi-acetofenona

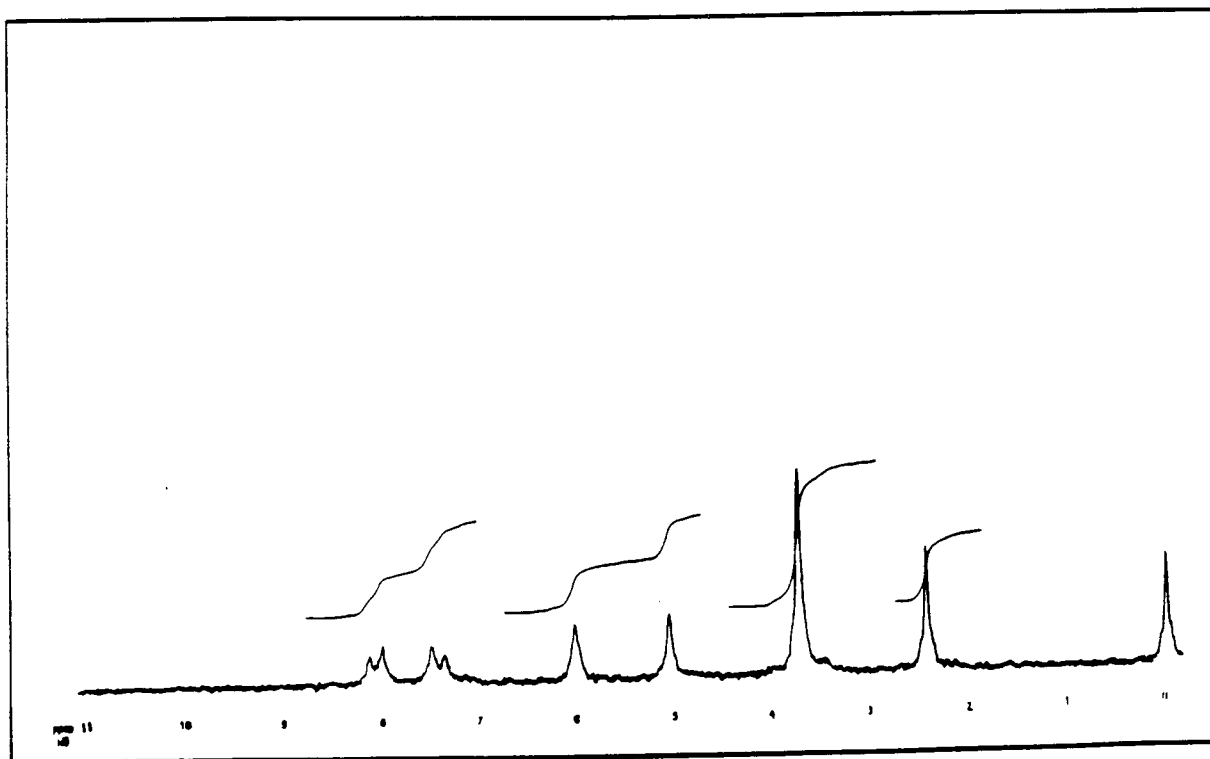


Figura 10- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN(60 MHz) do composto 2-p-nitrobenzilóxi 4,6 dimetóxiacetofenona-  $\text{CDCl}_3$



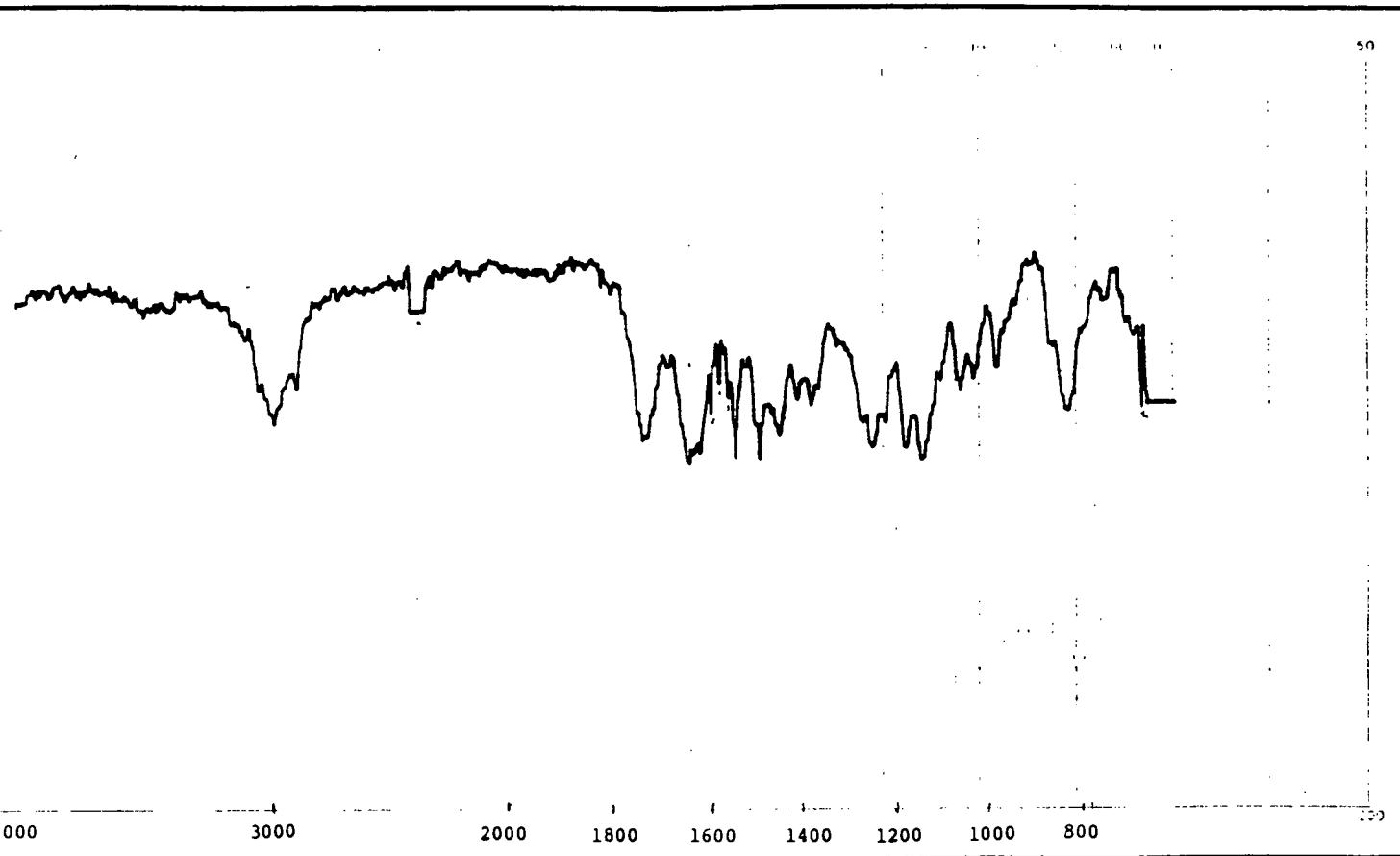


Figura 11- Espectro de IV do composto 2-p-flúorbenzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona

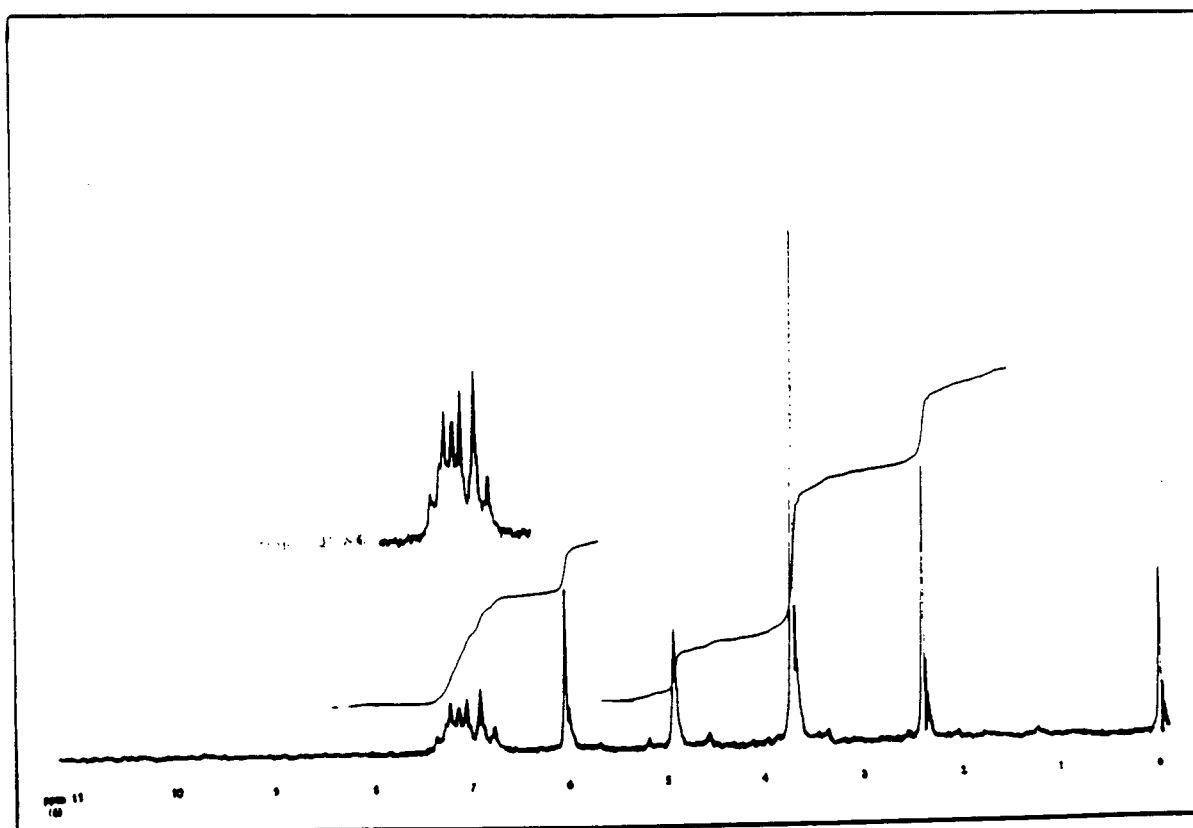


Figura 12- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN(60 MHz) do composto 2-p-flúorbenzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona-  $\text{CDCl}_3$

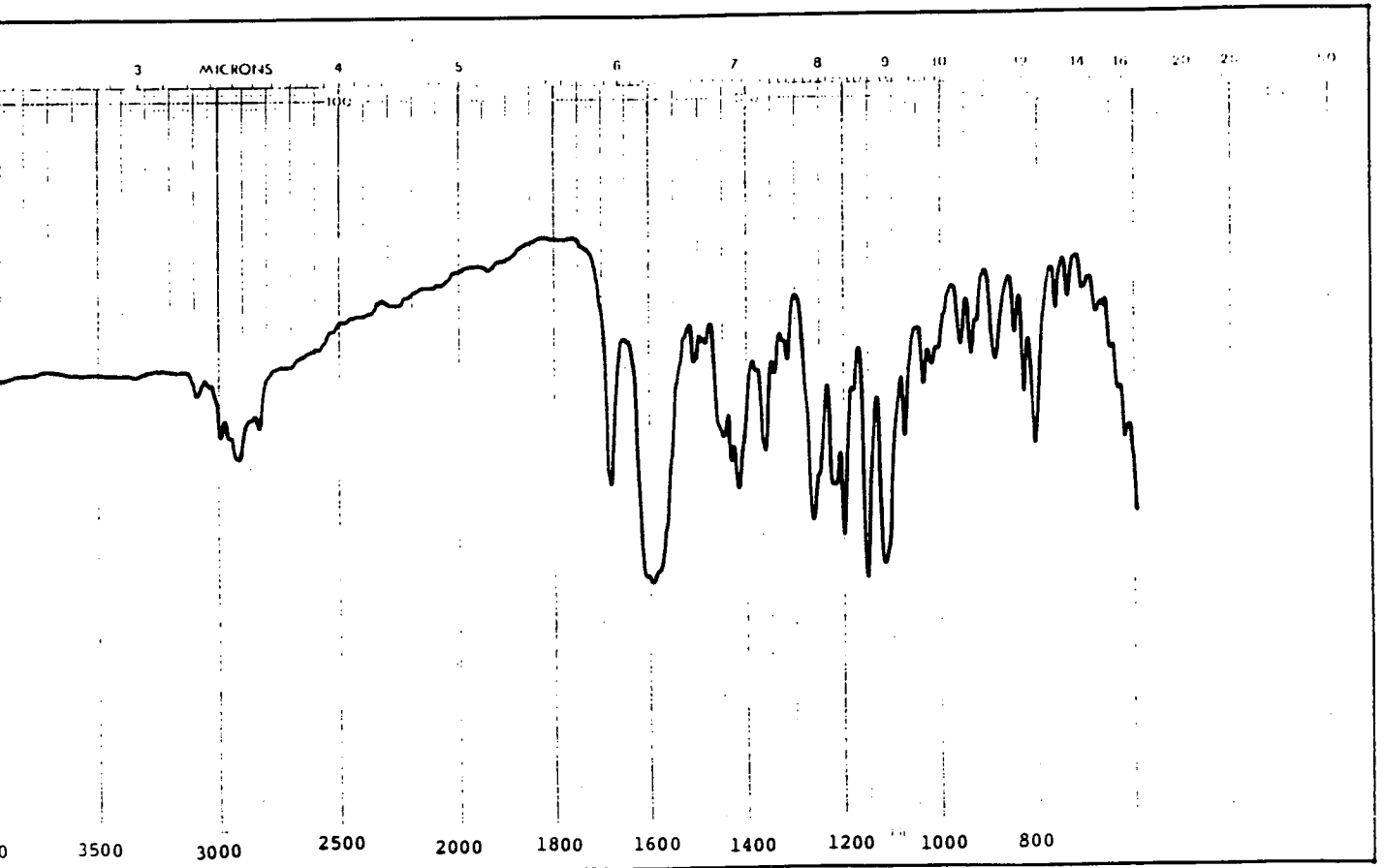


Figura 13- Espectro de IV do composto 2-p-metilbenzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona

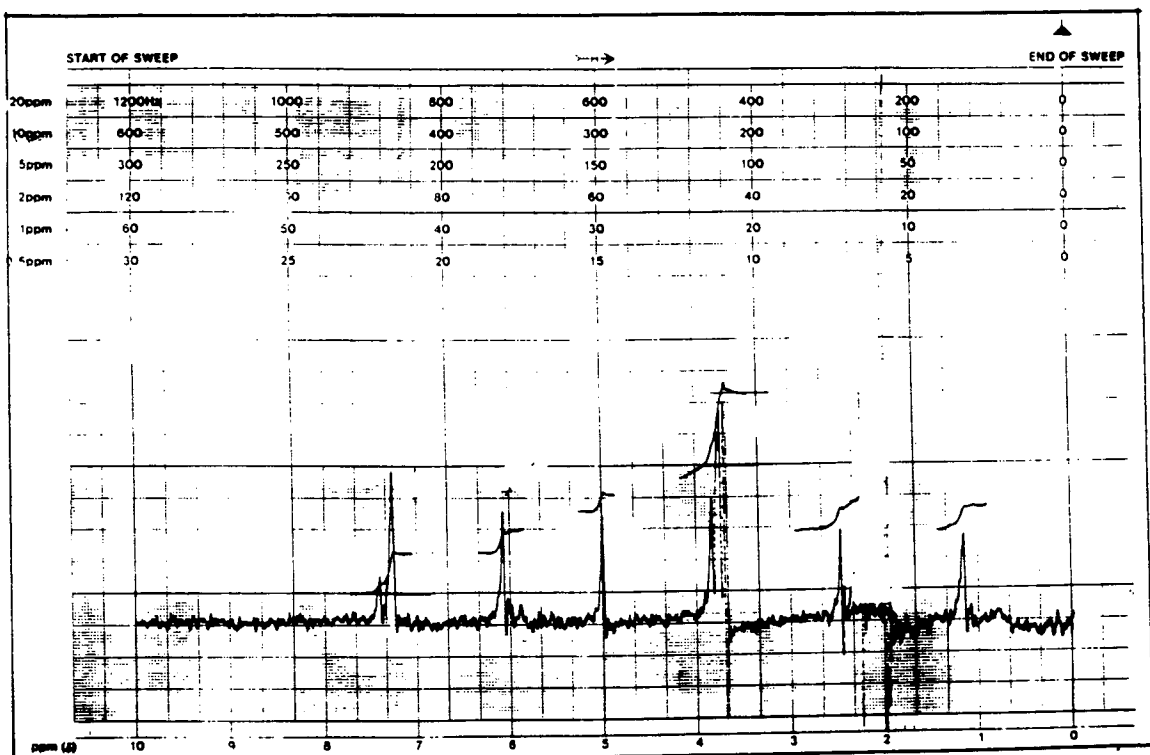


Figura 14- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN(60 MHz) do composto 2-p-metilbenzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona-  $\text{CCl}_4$

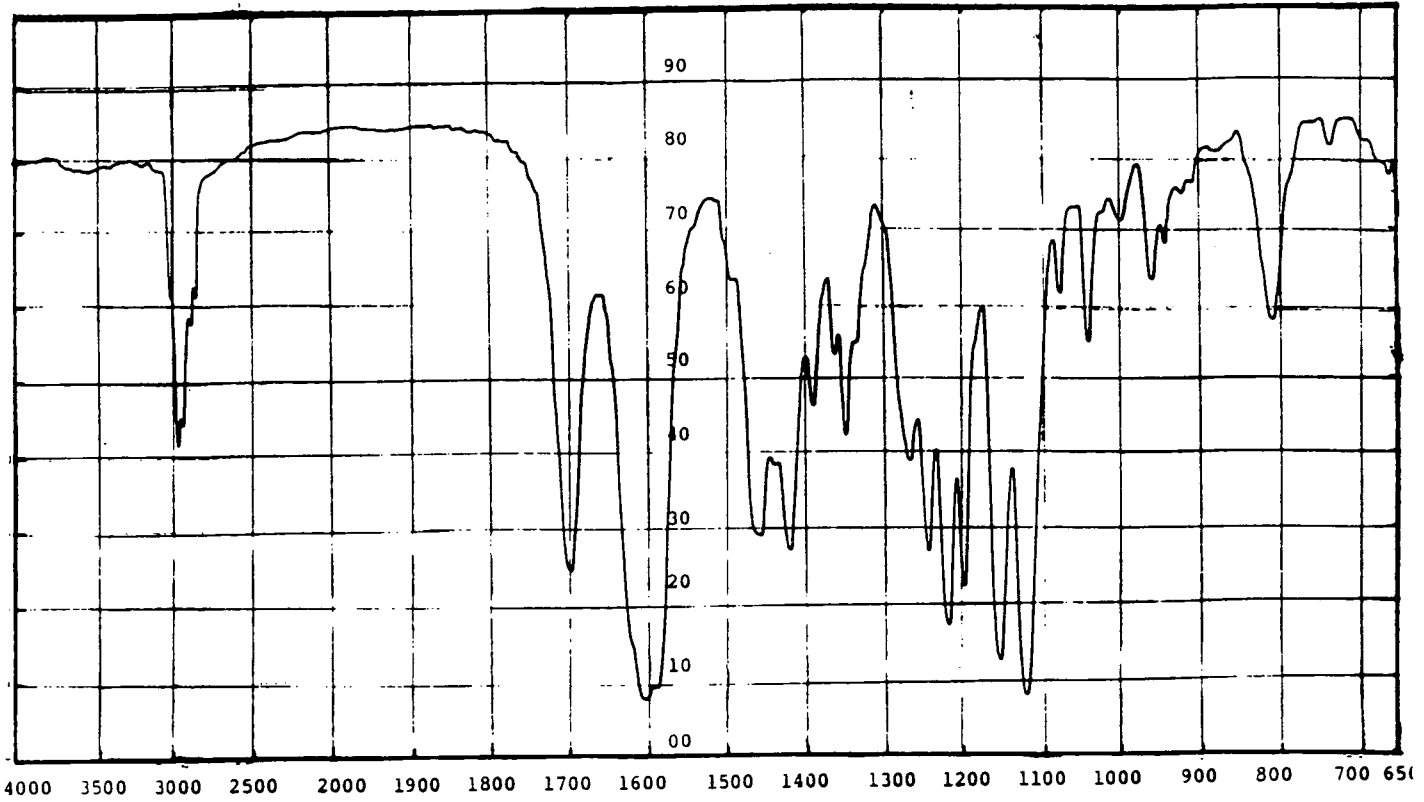


Figura 15- Espectro de IV do composto 2-propóxi-4,6 dimetóxiacetofenona

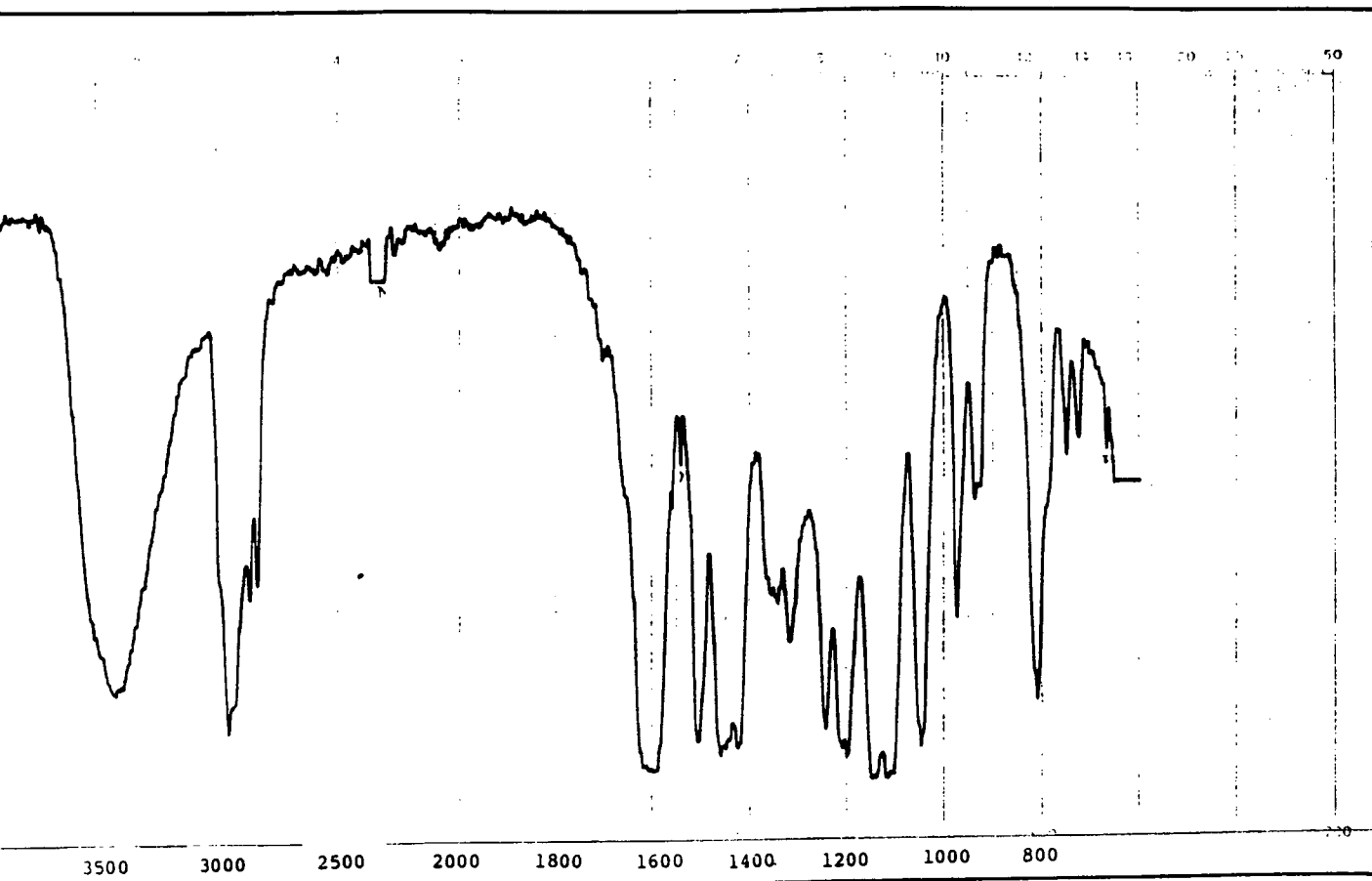


Figura 16- Espectro de IV do composto 2-etil-3,5 dimetóxi-fenol

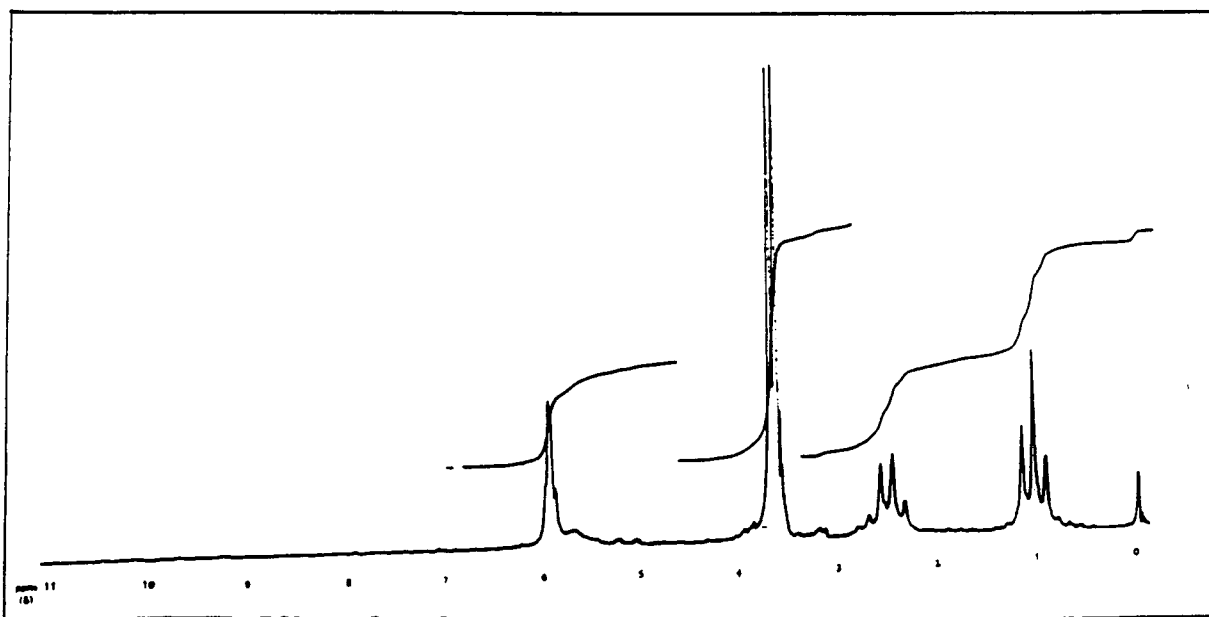


Figura 17- Espectro de <sup>1</sup>H-RMN(60 MHz) do composto 2-etil-3,5 dimetóxi-fenol- CDCl<sub>3</sub>

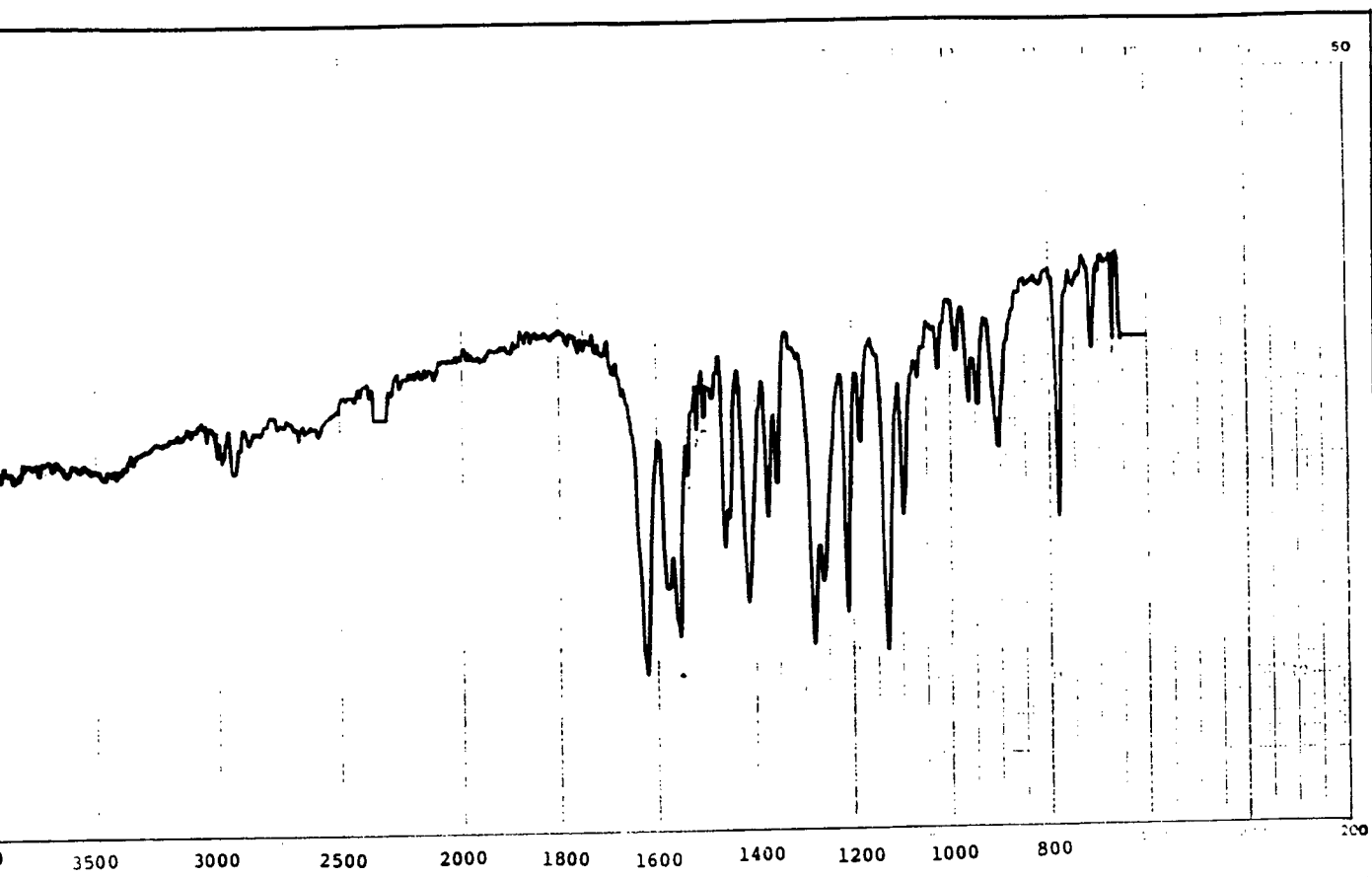


Figura 18- Espectro de IV do composto 2-hidróxi-4,6 dimetóxi-5-bromoacetofenona

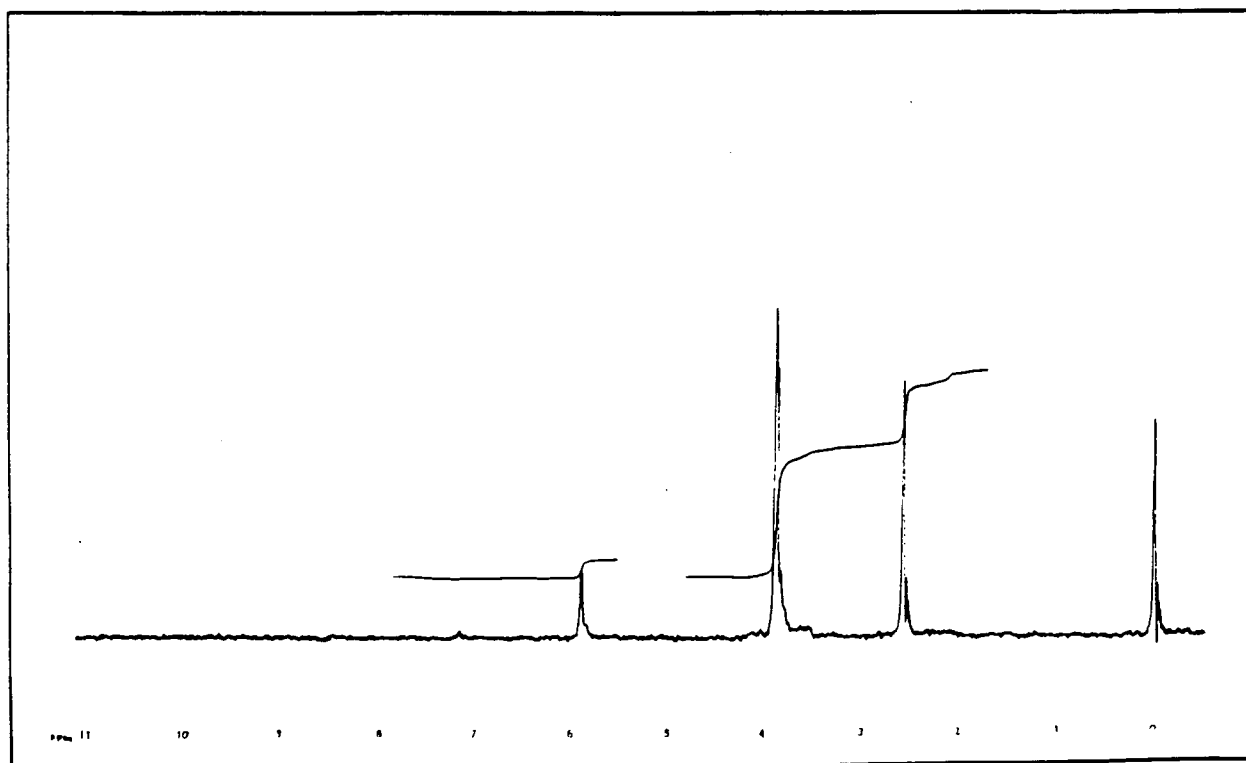


Figura 19- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN(60 MHz) do composto 2-hidróxi-4,6 dimetóxi-5-bromoacetofenona-  $\text{CDCl}_3$

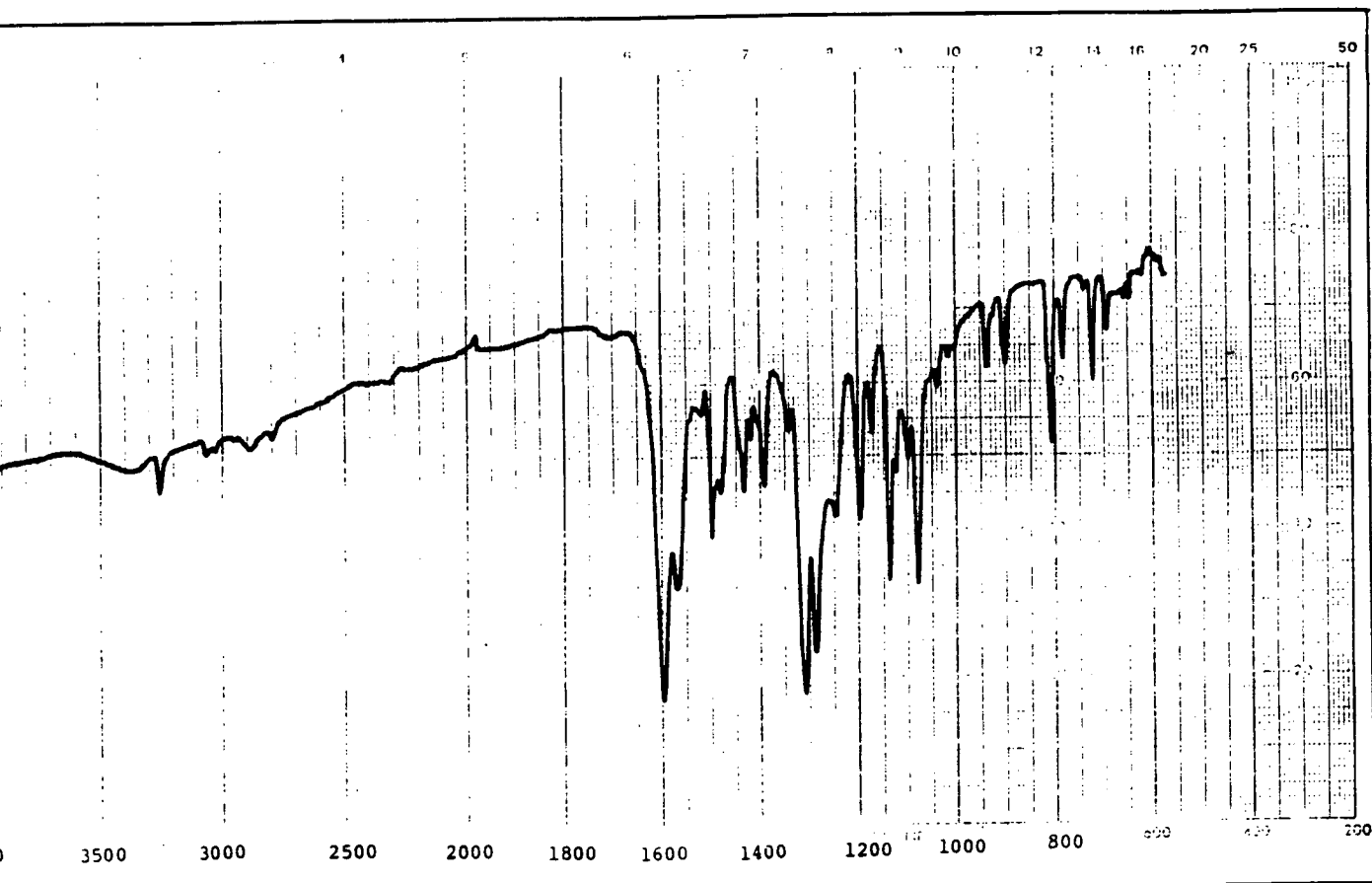


Figura 20- Espectro de IV do composto 2,4-dinitrofenilhidrazona da 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona

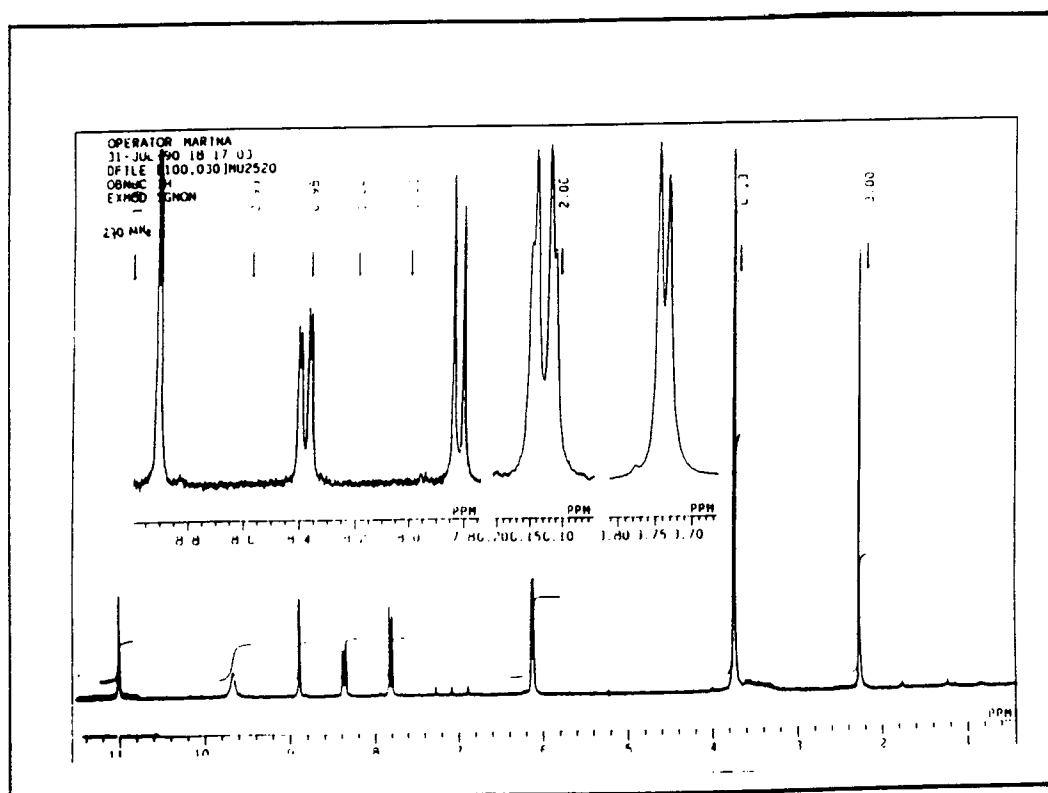


Figura 21- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN(270 MHz) do composto 2,4-dinitrofenilhidrazona da 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona-  $\text{DMSO}_{\text{d-6}}$

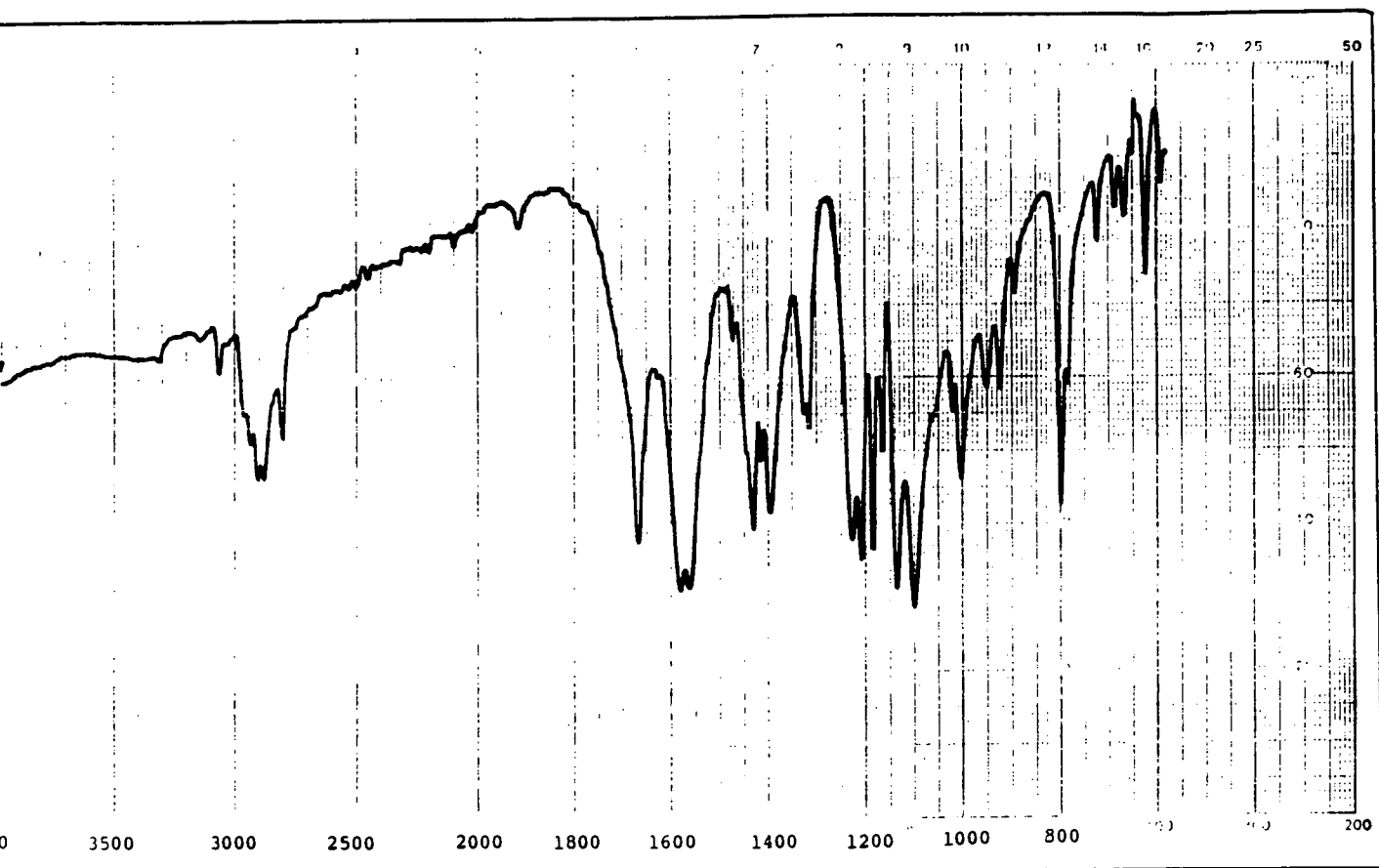


Figura 22- Espectro de IV do composto 2,4,6-trimetóxiacetofenona

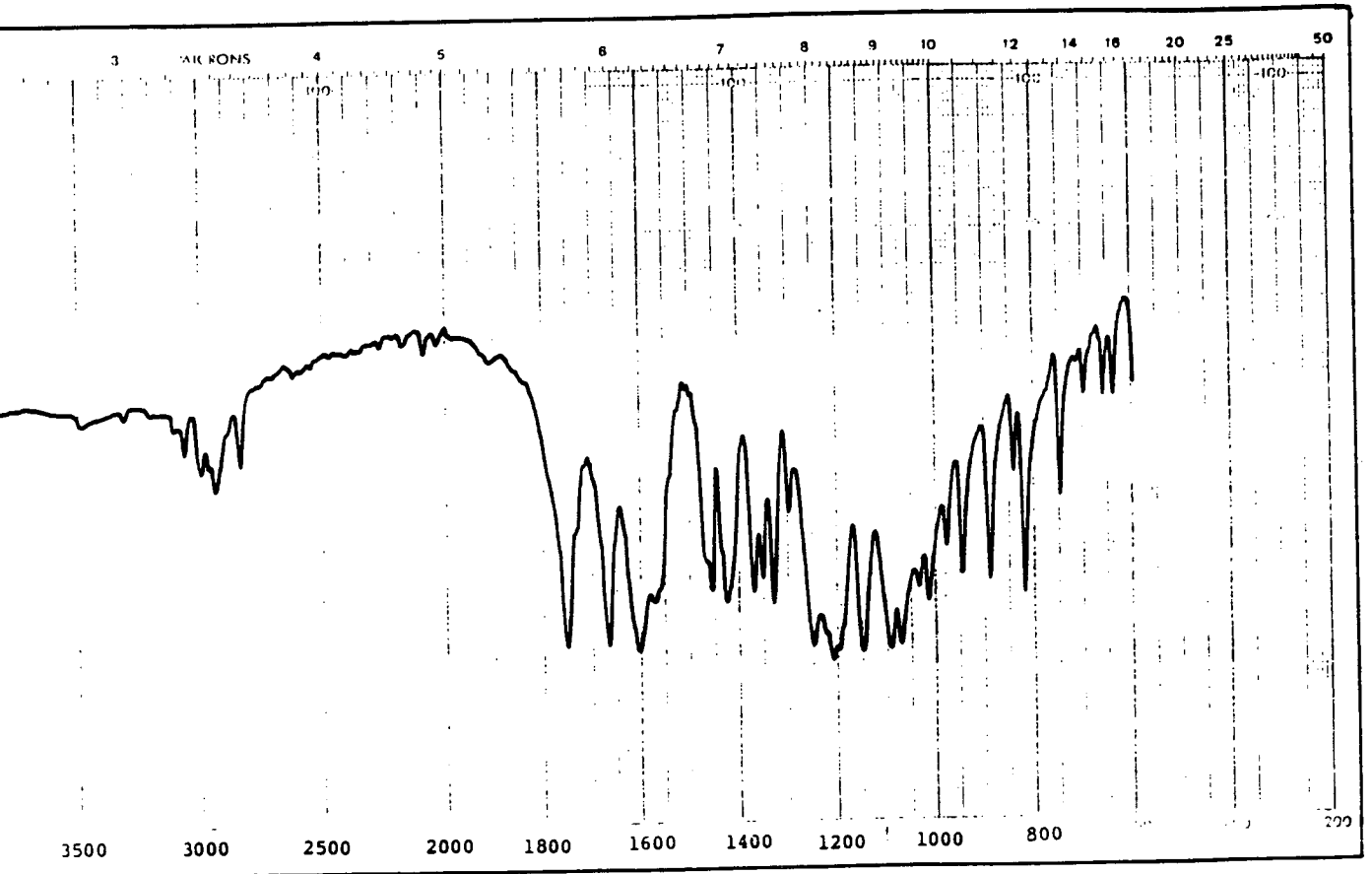


Figura 23- Espectro de IV do composto 2-acetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona

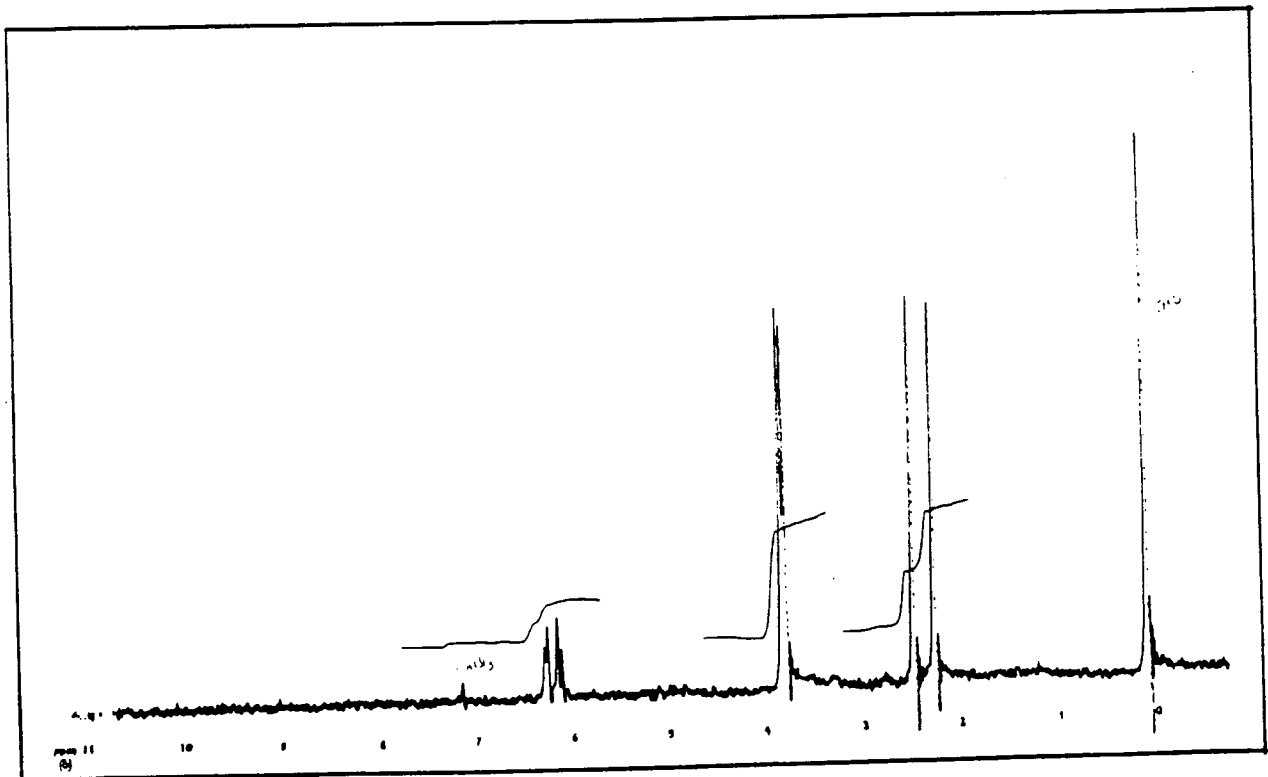


Figura 24- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN(60 MHz) do composto 2-acetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona-  $\text{CDCl}_3$



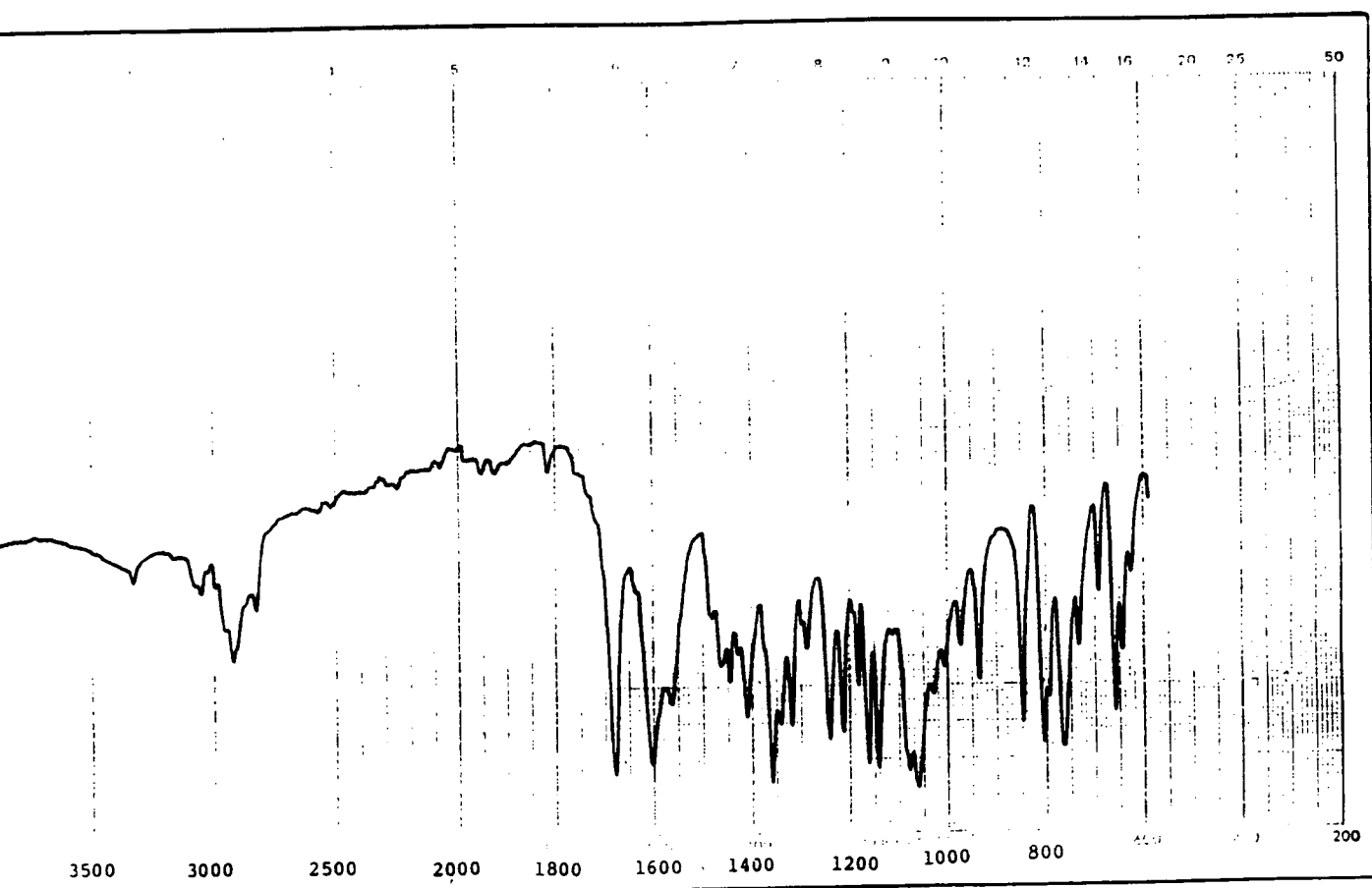


Figura 25- Espectro de IV do composto 2-p-toluenossulfono-4,6 dimetóxiacetofenona

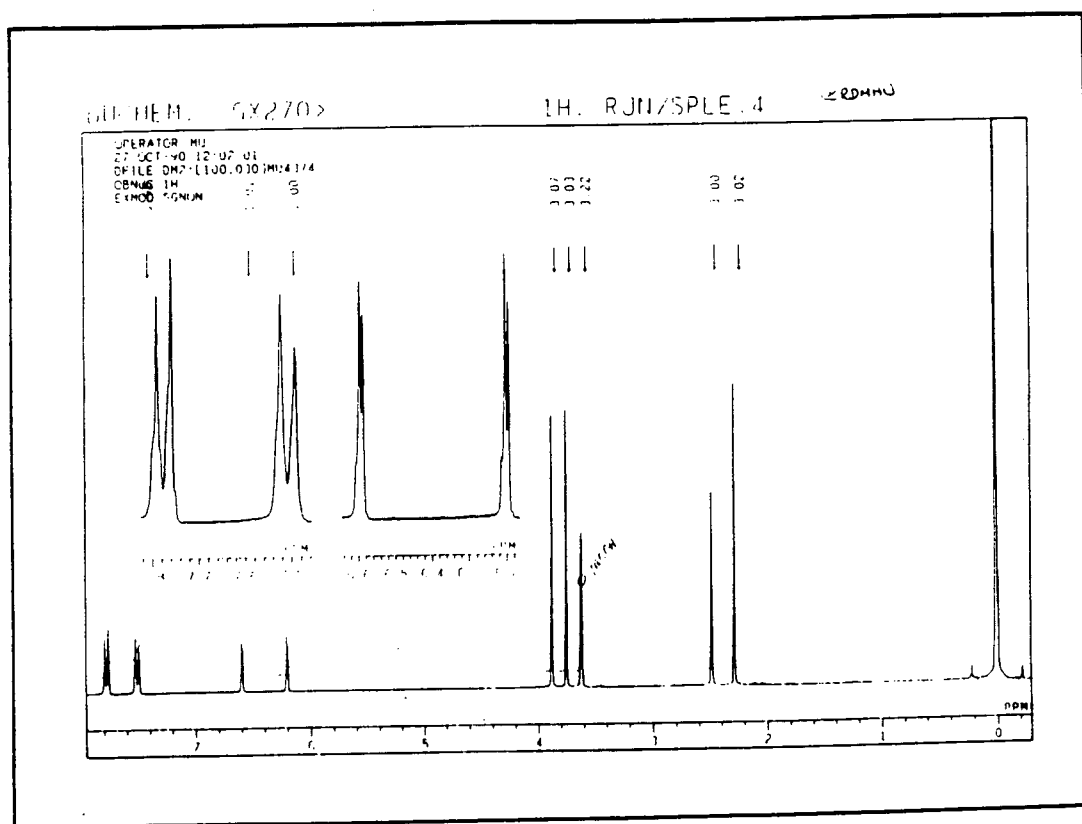


Figura 26- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN(270 MHz) do composto 2-p-toluenossulfono-4,6 dimetóxiacetofenona- MeOD

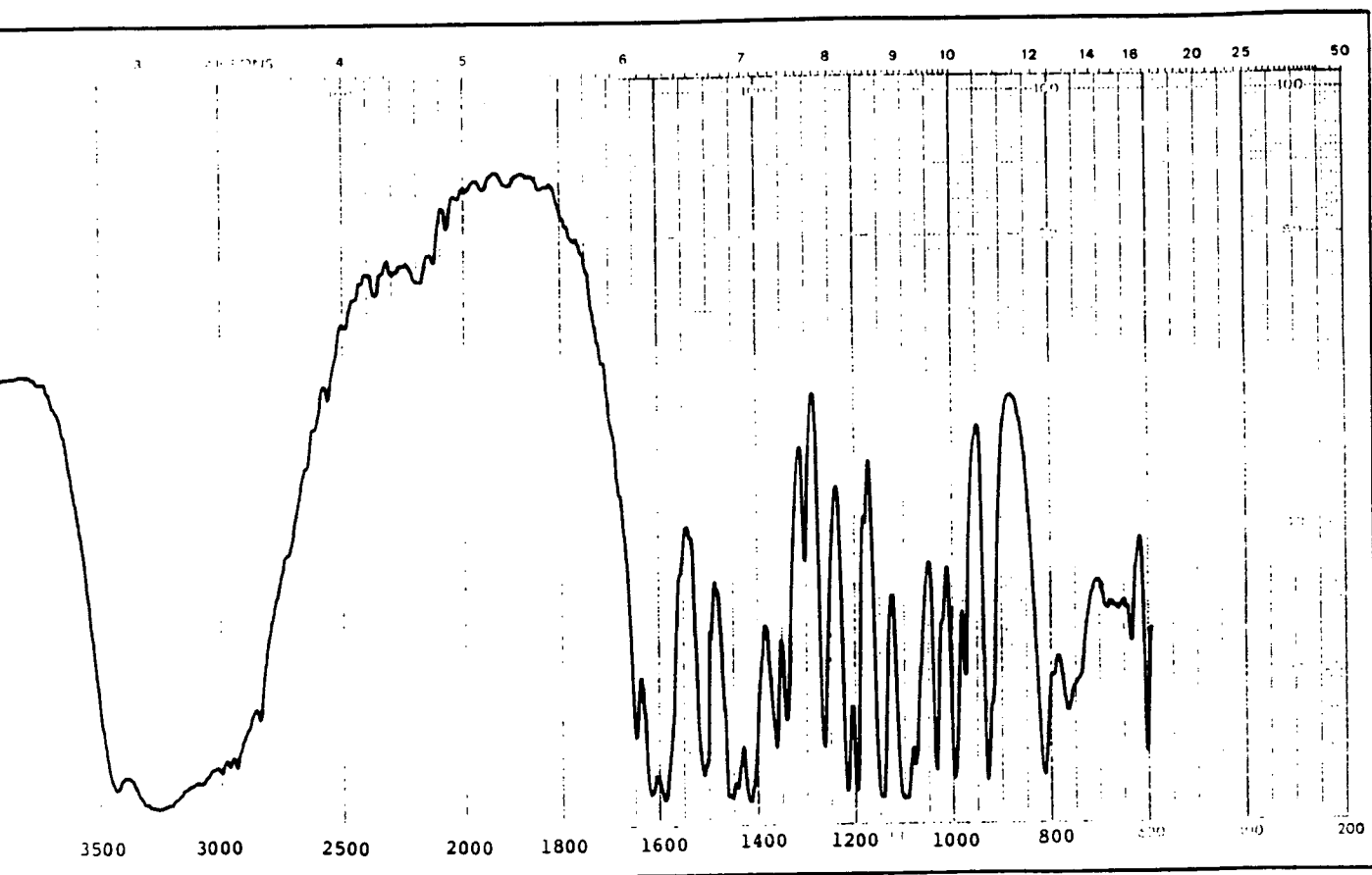


Figura 27- Espectro de IV da oxima da 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona

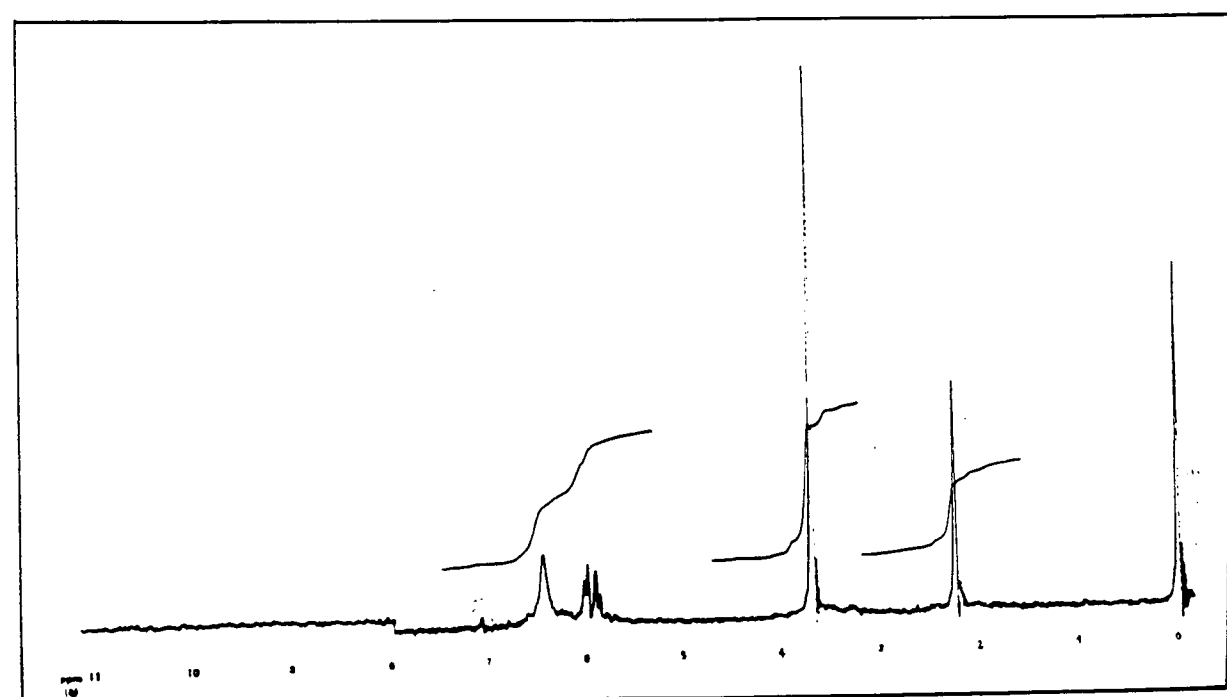


Figura 28- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN(60 MHz) da oxima da 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona-  $\text{CDCl}_3$

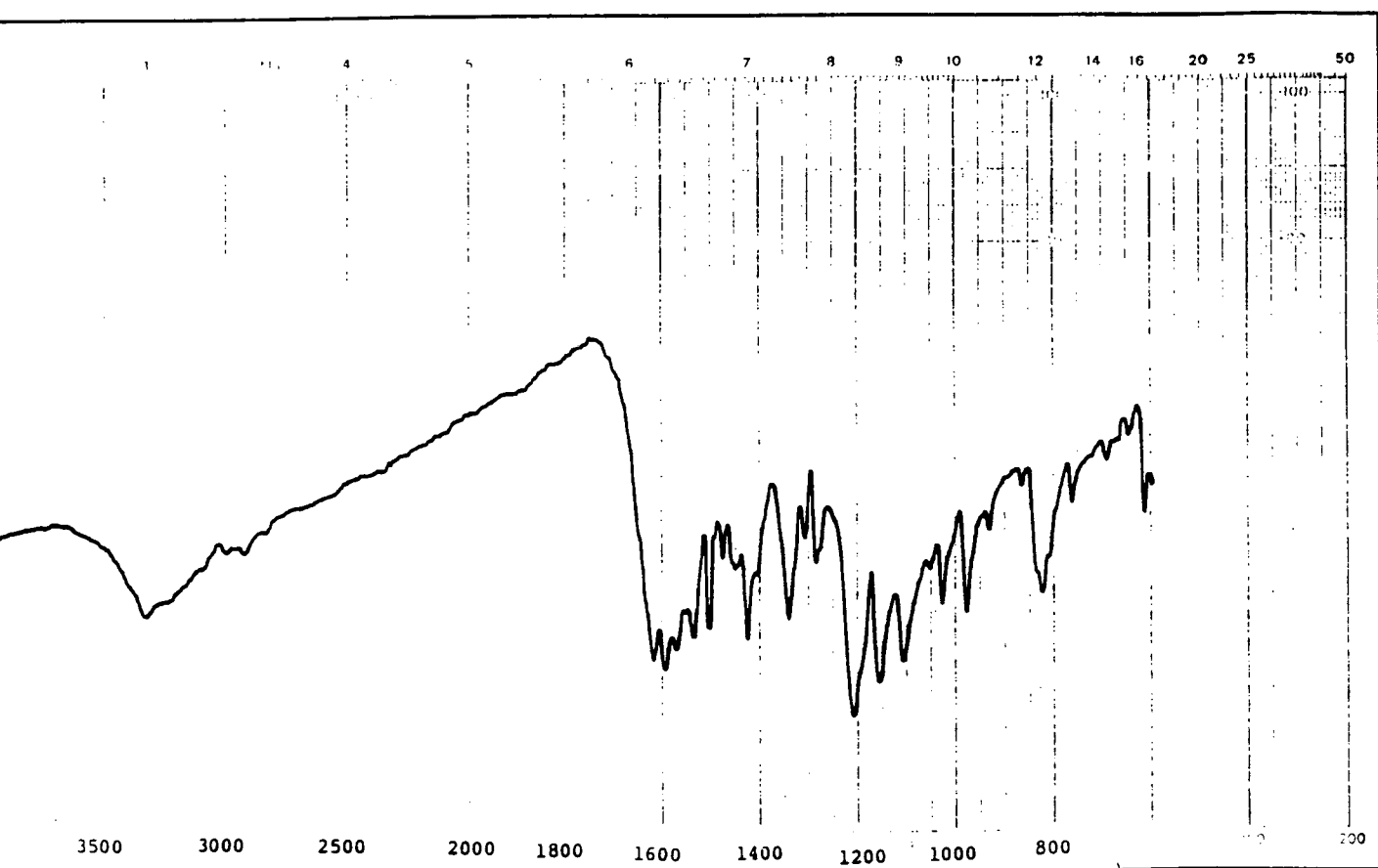


Figura 29- Espectro de IV do composto 4:2'-dihidróxi-4':6'-dimetóxi-chalcona

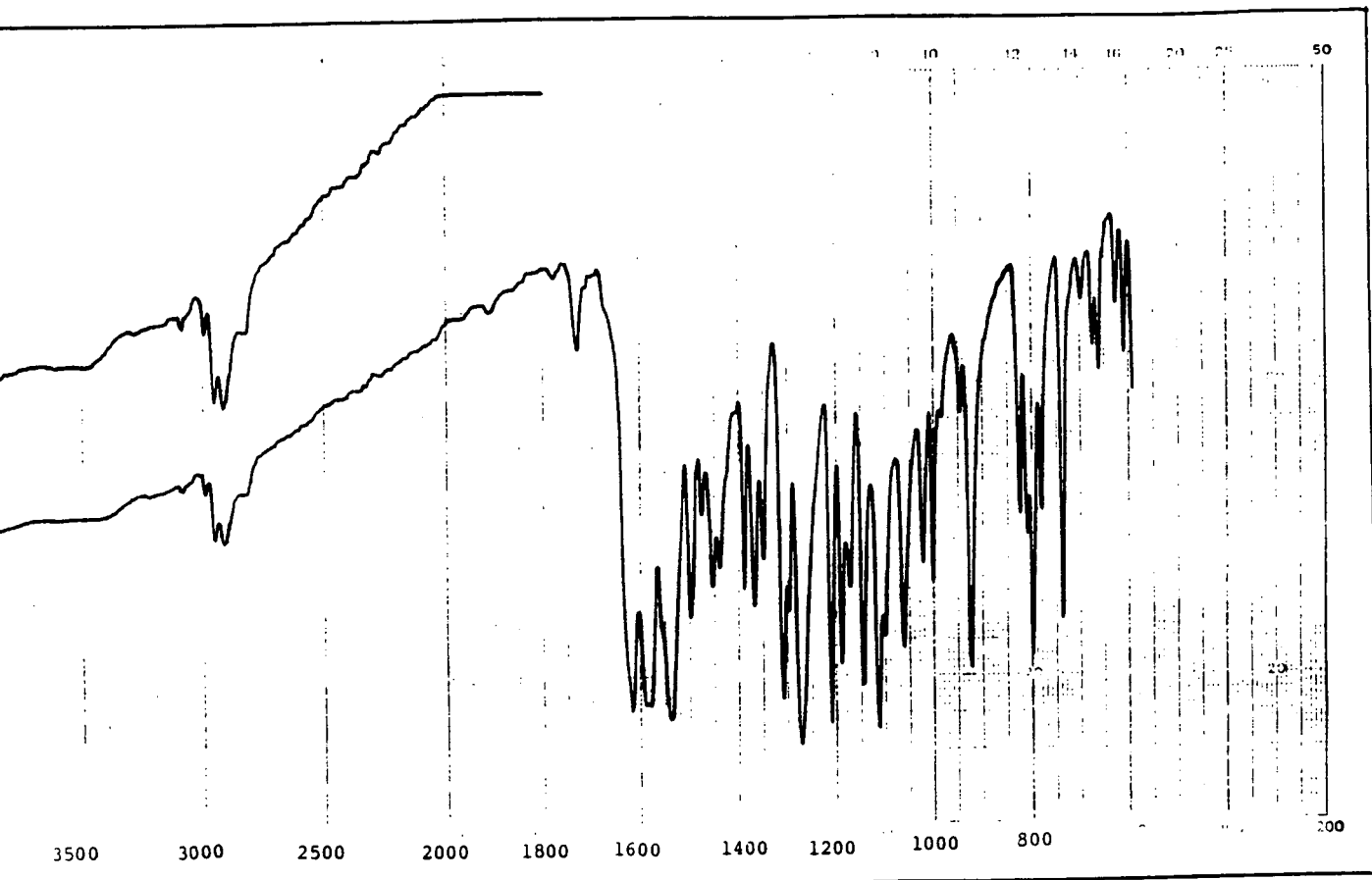


Figura 30- Espectro de IV do composto 2-p-bromofenacetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona

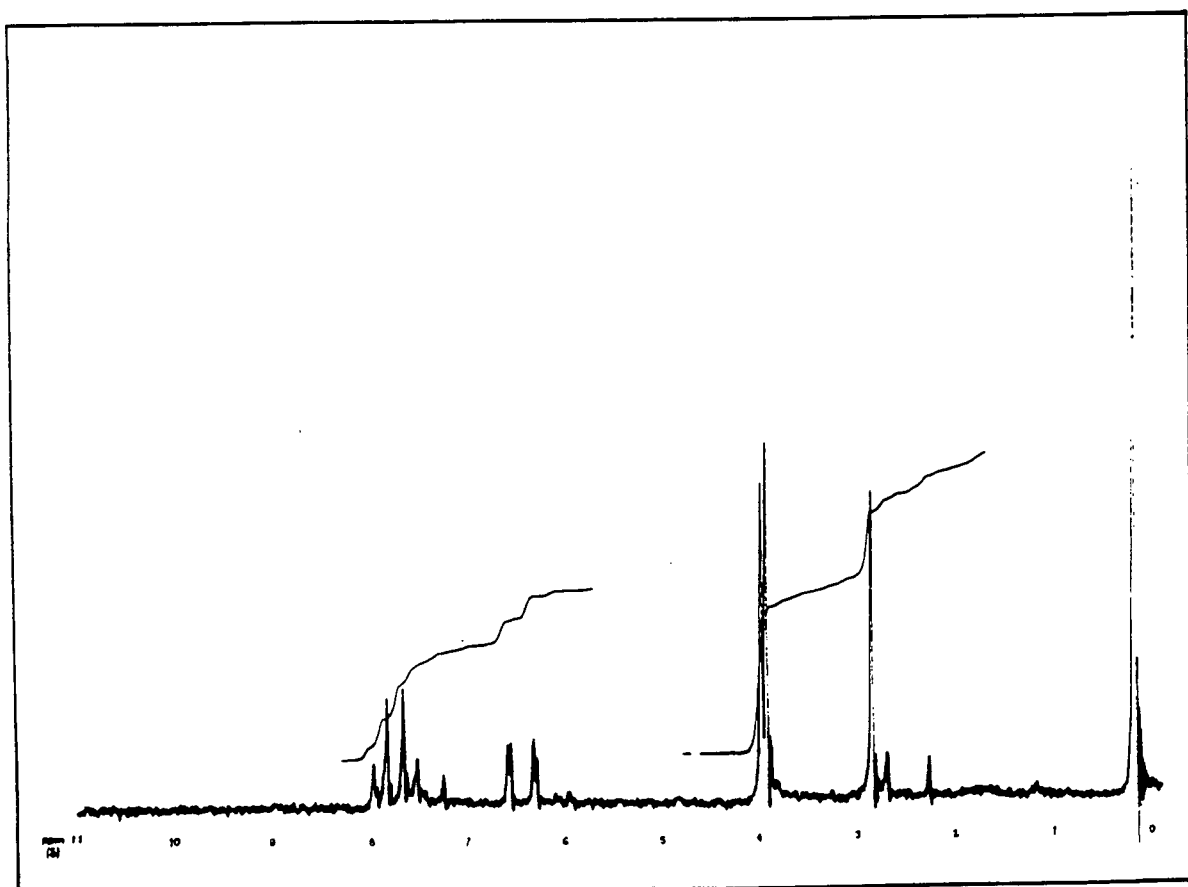


Figura 31- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN(60 MHz) do composto 2-p-bromofenacetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona-  $\text{CDCl}_3$

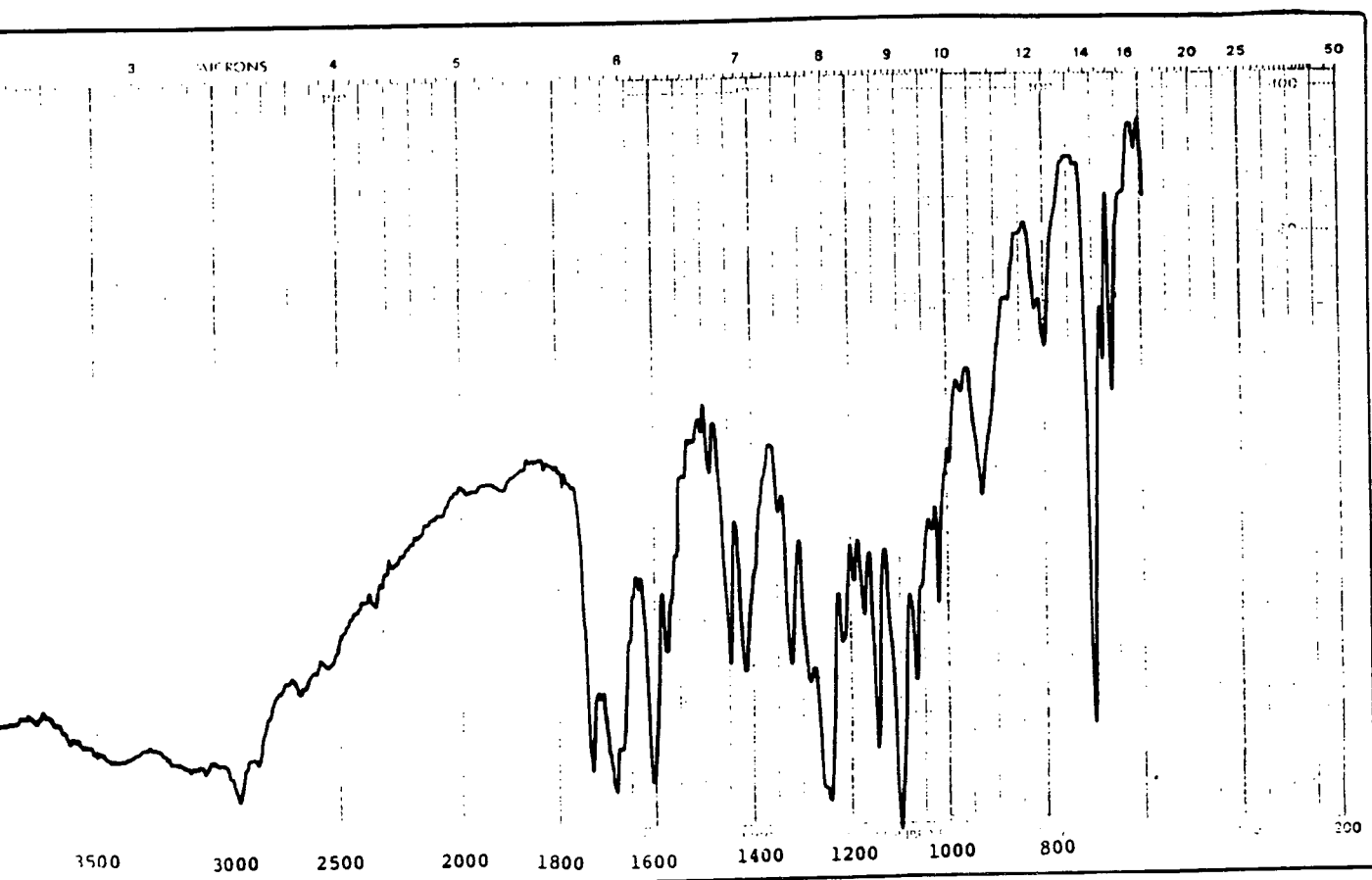


Figura 32- Espectro de IV do composto 2-benzoilóxi-4,6 dimetóxiacetofenon

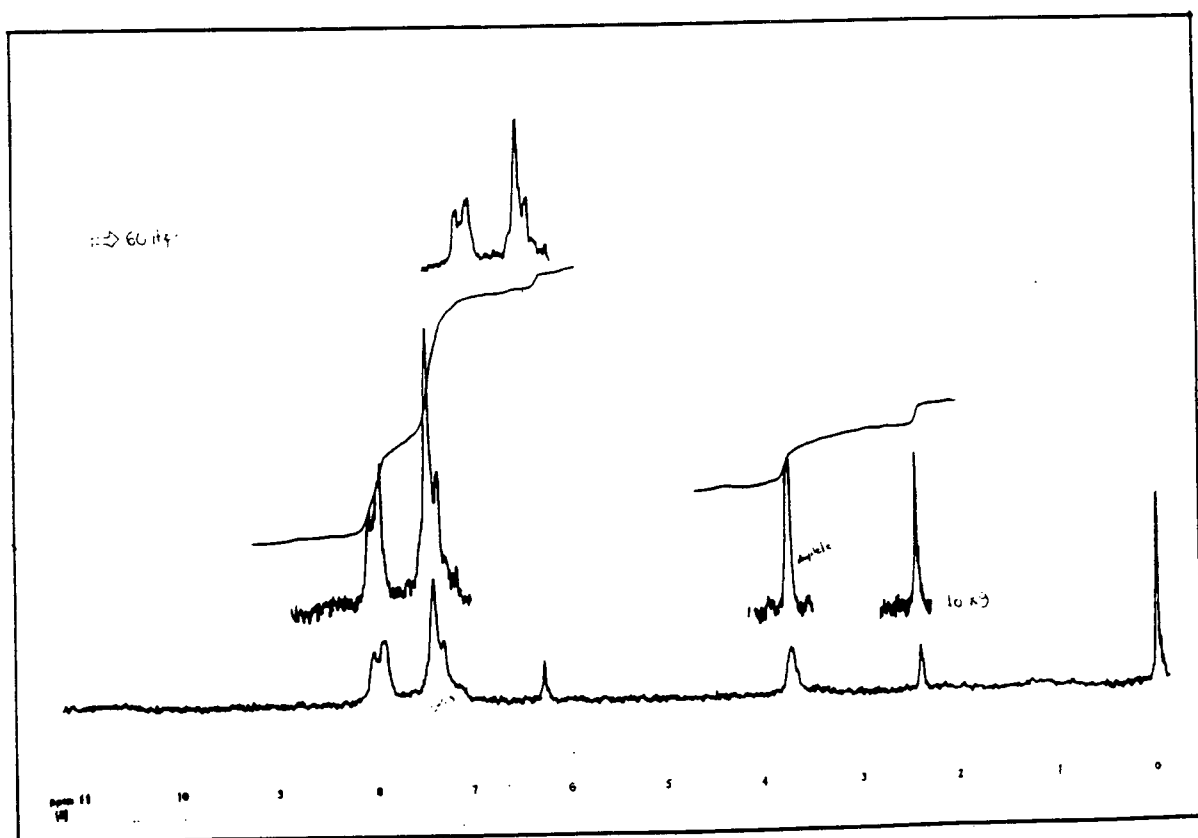


Figura 33- Espectro de  $^1\text{H}$ -RMN(60 MHz) do composto 2-benzoilóxi-4,6 dime-  
tóxiacetofenona-  $\text{CDCl}_3$

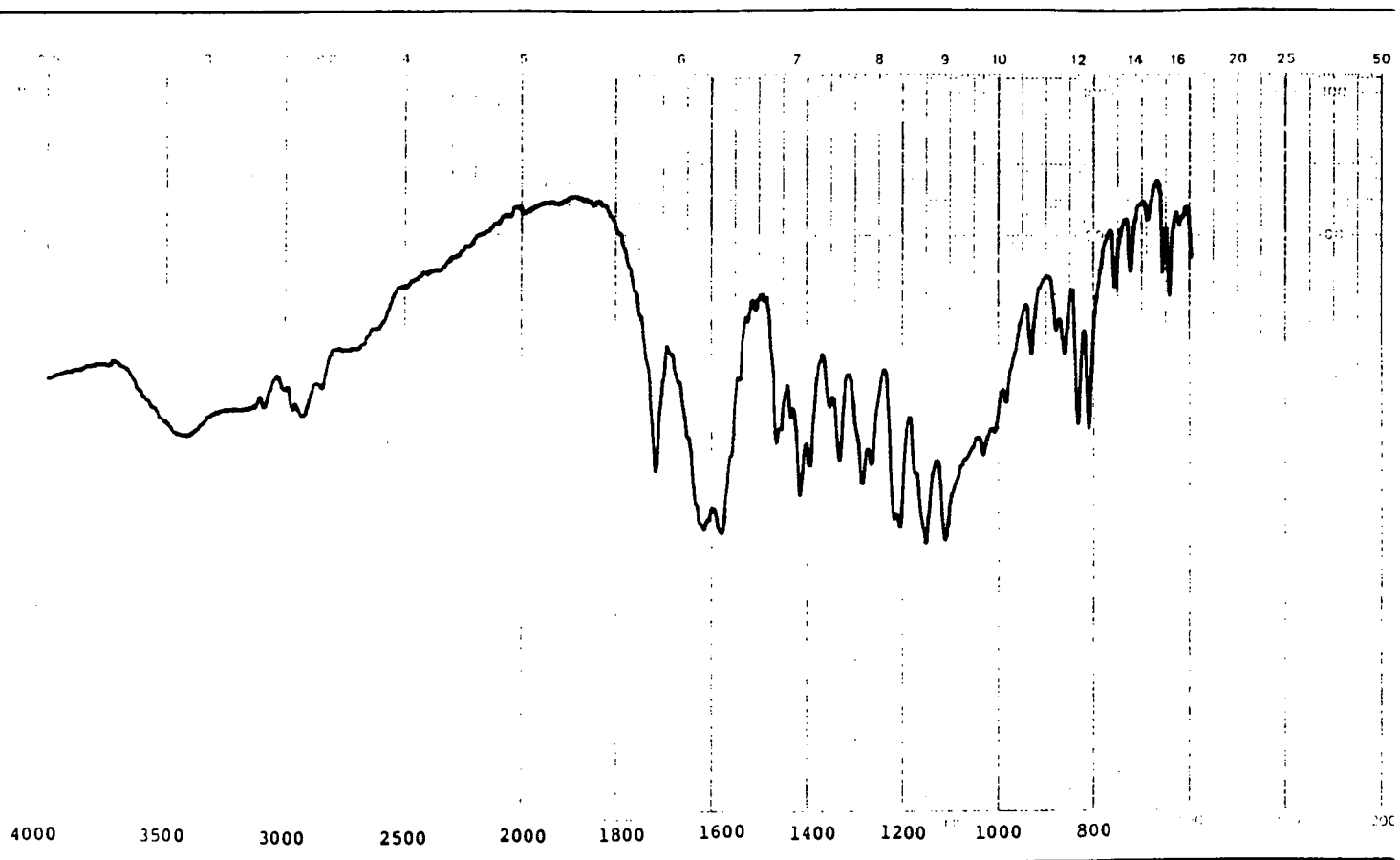


Figura 34- Espectro de IV do composto 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetona

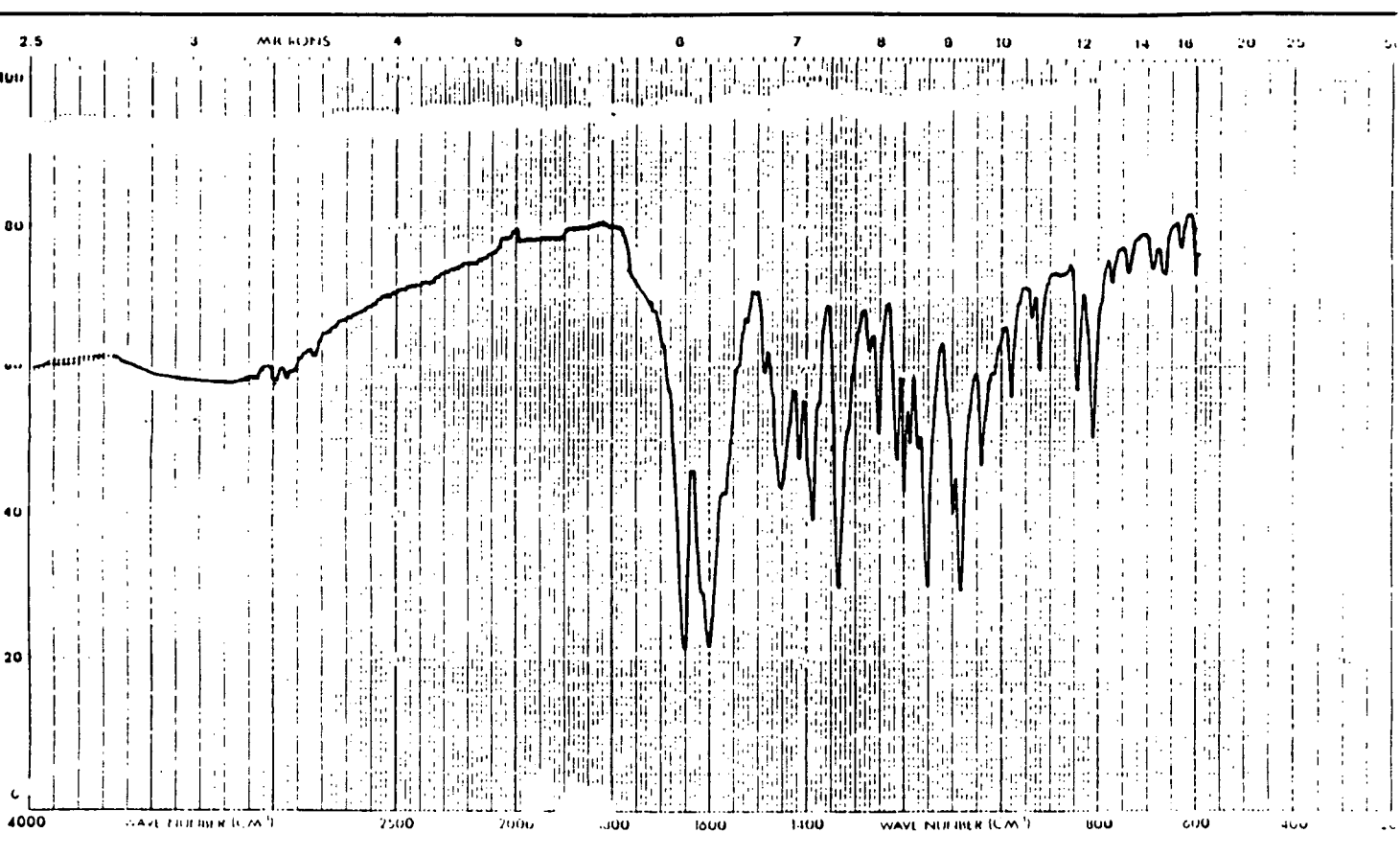


Figura 35- Espectro de IV do composto 5:7 dimetóxi-2-metil cromona

## 2.7- Análise Farmacológica:

Os testes farmacológicos dos derivados da xantoxilina foram realizados pela equipe do Prof<sup>o</sup> Dr. João B. Calixto, no Departamento de Farmacologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

### 2.7.1- Material e Métodos:

Cobaias de ambos os sexos(350-500 g) foram sacrificadas e fragmentos de íleo foram isolados(Fig.36)<sup>38</sup>. Preparações com cerca de 15 a 20 mm de comprimento foram montadas em solução Tyrode's (Nota 1) a 37 °C e oxigenadas sob tensão de 1 g. Após o equilíbrio das preparações durante 30 minutos, foram construídas curvas concentração-resposta cumulativas a acetilcolina(Ach)(Fig.37)<sup>38</sup> e à histamina(His) na ausência ou na presença de diversas concentrações dos análogos da xantoxilina, incubados durante 20 minutos. Apenas um composto foi testado em cada tecido. Experimentos controle foram realizados somente na presença dos solventes usados para diluir os derivados(etanol ou DMSO).

Quando possível, foi calculada a  $CI_{50}$  (Concentração de cada composto necessária para reduzir as respostas à acetilcolina ou à histamina em 50 %(Tab.1)).

Nota 1:Tyrode's: solução fisiológica contendo os seguintes sais em g/l:

-NaCl	-8,00	NaHCO <sub>3</sub>	-1,00
-KCl	-0,20	NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	-0,05
-CaCl <sub>2</sub>	-0,20	Glicose	-1,00
-CaCl <sub>2</sub> .2H <sub>2</sub> O	-0,26		
-MgCl <sub>2</sub> .7H <sub>2</sub> O	-0,10		



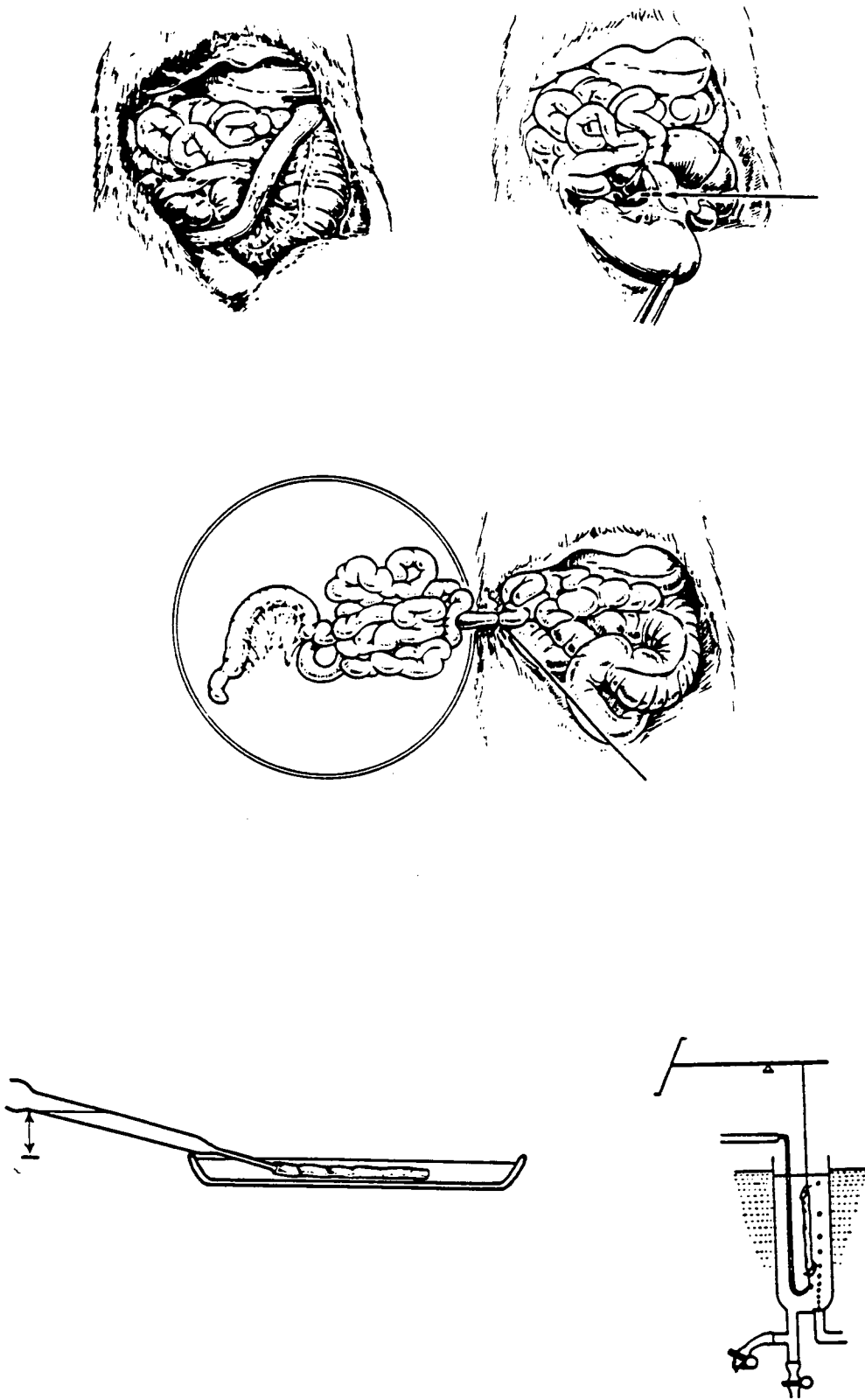


Figura 36- Esquema mostrando o isolamento do íleo de cobaia e posterior colocação em solução de Tyrode's.

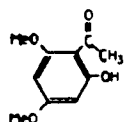
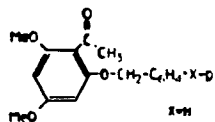
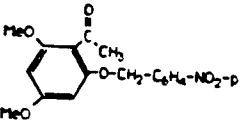
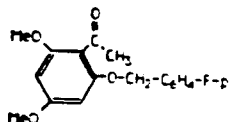
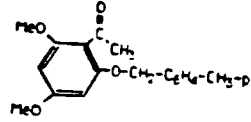
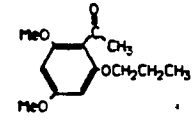
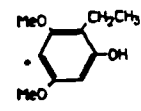


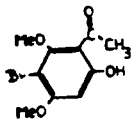
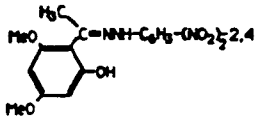
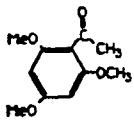
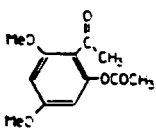
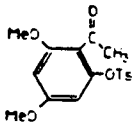
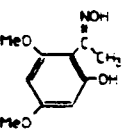
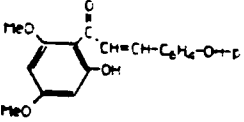
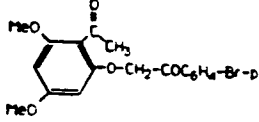
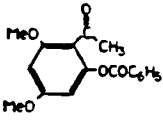
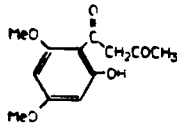
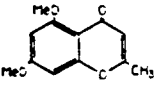
Figura 37- Registro típico da resposta para doses de Acetilcolina

## 2.7.2- RESULTADOS:

A concentração inibitória para os diferentes derivados da xantoxilina frente à acetilcolina e histamina é mostrada na tabela 1.

Tabela 1:

Composto		Concentração Inibitória CI <sub>50</sub> (uM)	
nº	Estrutura Molecular	Acetilcolina	Histamina
1		4,7	7,8
2		11,4	7,2
3		>700	>700
4		23,5	25,2
5		1,8	*
6		76,8	21,8
7		>500	>500

8		28,7	74,1
9		>700	>700
10		Agonista	Agonista
11		>250	>250
12		>300	>300
13		>700	>700
14		7,8	-
15		>500	-
16		>100	>100
17		>500	-
18		35,3	-

\* não testado

### III- DISCUSSÃO DOS RESULTADOS:

#### 3.1- Sínteses:

As modificações estruturais realizadas podem ser classificadas em:

- 1- Modificações do grupo OH (compostos 2-6,10-12,15 e 16).
- 2- Modificações do grupo C=O (compostos 7,9 e 13).
- 3- Modificações do grupo CH<sub>3</sub> (compostos 14 e 17).
- 4- Modificações de mais de um grupo (composto 18).
- 5- Adição de substituinte (composto 8).

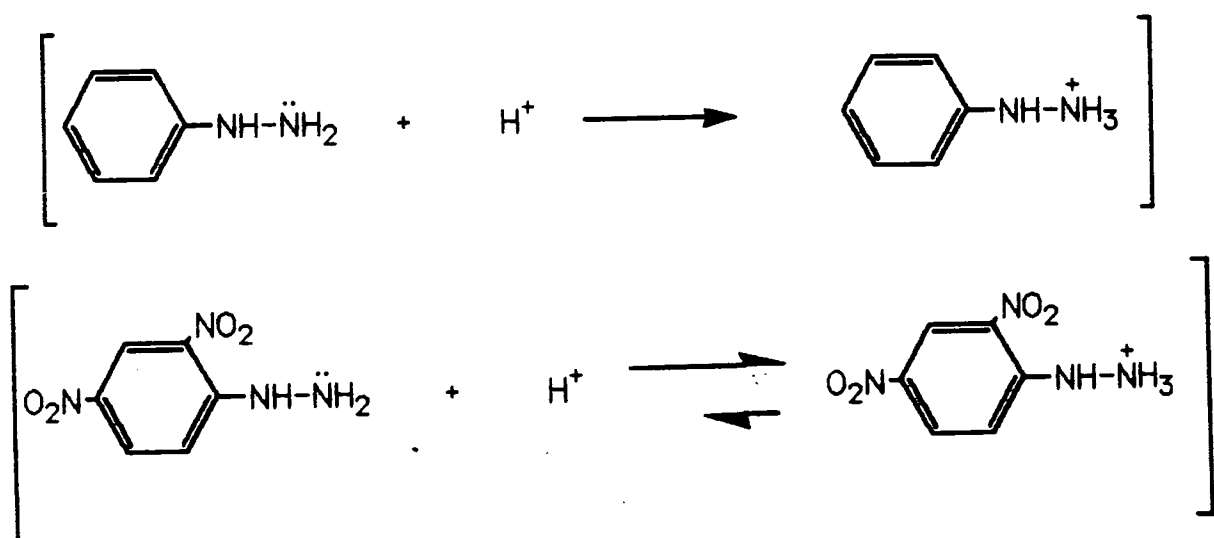
Muitas sínteses realizadas necessitaram de condições especiais para que ocorressem. Nas transformações envolvendo o grupo hidroxila, grande parte das reações necessitaram de aquecimento ou refluxo para darem rendimentos satisfatórios, talvez devido à quelação do hidrogênio fenólico através de uma forte "ponte de hidrogênio" com o oxigênio da carbonila.

A reação com brometo de benzila necessitou de aquecimento por algum tempo e foi observado que quanto maior o tempo de aquecimento, maior o rendimento do produto desejado. O mesmo não ocorreu na reação com difenilbromometano e trifenilclorometano, respectivamente, pois apesar de mais reativos, nestas condições não houve reação, evidenciando o impedimento estérico a medida que se aumenta o número de grupos fenila.

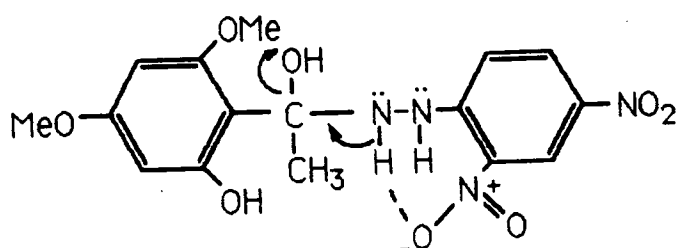
Também foi observado que a reação da xantoxilina com brometo de n-propila e aquecimento, a reação teve êxito, mesmo com rendimento não muito alto, mas aumentando-se o número de carbonos na cadeia, como na reação com brometo de n-butila e n-pentila, nas mesmas condições, a reação não ocorreu, provavelmente devido à razões estéricas.

A reação de formação da 2,4-dinitrofenilhidrazona apresentou um rendimento satisfatório, o mesmo não ocorrendo com a reação de formação da fenilhidrazona, que deu um rendimento muito baixo, praticamente não reagindo, apesar da fenilhidrazina ser mais básica, e neste caso, mais nucleofílica. Para explicar exatamente este comportamento teríamos que fazer um detalhado estudo cinético, mas sugerimos duas alternativas:

- 1) Em razão da menor protonação da 2,4-dinitrofenilhidrazona, devido à presença dos dois grupos nitro, considerando o equilíbrio:



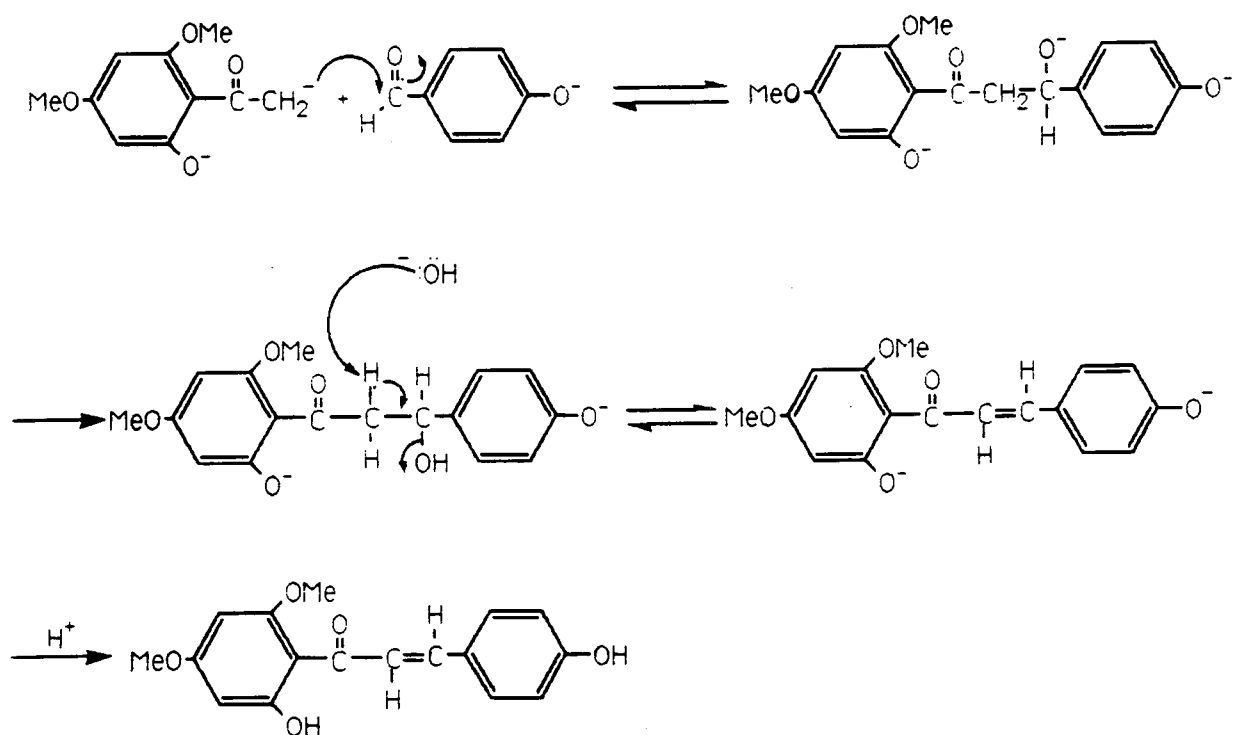
- 2) Pontes de hidrogênio entre o hidrogênio e o grupo nitro em posição orto, favorecendo a estabilização do intermediário (I) e a desidratação por estabilização do estado de transição deste processo:



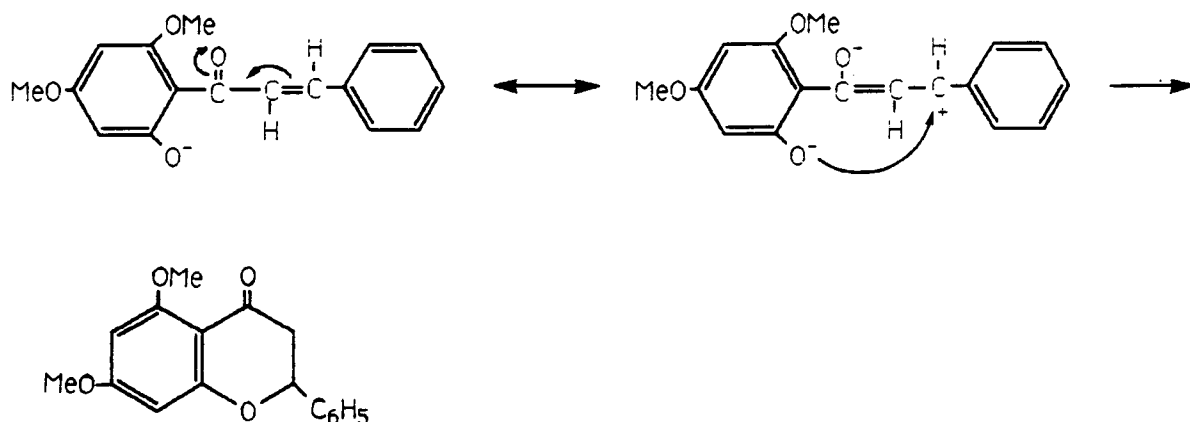
A reação com p-hidróxibenzaldeído foi realizada com refluxo durante algum tempo, sendo obtida apenas a chalcona esperada. Com benzaldeído sem grupos substituintes foram obtidos 3 (três) produtos sendo que 2 (dois) deles em maior quantidade. Esses produtos não foram identificados e nem realizados testes farmacológicos devido problemas encontrados com equipamentos.

Segundo a literatura<sup>39</sup>, a acetofenona com grupo hidroxila em posição orto dá uma flavanona como produto. O que pode ter ocorrido nesta reação, de acordo com a análise de infra-vermelho, foi a formação da flavanona, a chalcona e algum outro produto desconhecido. Abaixo são mostrados os prováveis mecanismos para a reação com p-OH-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CHO (Mec.1) e com C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>-CHO (Mec.2):

#### Mecanismo 1:



" CHALCONA "

**Mecanismo 2:**

" FLAVANONA "

A ressonância com  $O^-$ , forte doador de elétrons, faz com que o Carbono ligado diretamente ao anel aromático fique menos deficiente de elétrons, dando apenas a chalcona. Por outro lado, sem grupo substituinte, este Carbono fica mais deficiente de elétrons, devido menor ressonância com o anel, possibilitando o ataque do  $O^-$  para a formação da flavanona.

O estudo deste tipo de reações deverá ser continuado, mudando-se os substituintes do benzaldeído.

Não foi possível obter a cromona com bom rendimento, e por mais que se mudasse as condições experimentais, o rendimento não melhorou, devido à dificuldade encontrada na síntese da dicetona.

As demais reações foram realizadas sem problemas, com rendimentos satisfatórios. Porém, acredita-se que mudanças nas condições experimentais deverão levar à obtenção dos produtos com melhores rendimentos.



### 3.2- Discussão da correlação entre estrutura-atividade:

Uma aproximação da quantificação da relação entre estrutura e atividade envolve a aplicação de princípios termodinâmicos para usar constantes de substituintes aditivas para partes componentes das moléculas.

Um átomo ou grupo pode ser considerado como tendo efeitos estéricos e eletrônicos que podem ser medidos em um sistema e extrapolados a outros sistemas. Isto foi realizado, em grande parte, devido ao trabalho de Hammett e Ingold.

A equação de Hammett (eq.1), considerando uma molécula para ou meta substituída  $X-C_6H_4-Y$  é:

$$\log ( K_i / K_o ) = \sigma \rho \quad (\text{eq.1})$$

onde X seria o grupo substituinte e Y o restante da molécula;  $K_i$ =constante de velocidade ou de equilíbrio para o composto com o grupo X;  $K_o$ = constante de velocidade ou de equilíbrio para o grupo X=H;  $\sigma$ =constante característica de efeitos eletrônicos do grupo X e  $\rho$ = constante característica da reação em estudo.

A constante  $\sigma$ , atuando sobre um centro de reação Y pode ser medida e logo aplicada a outros centros de reação permitindo assim prever resultados.

A equação de Hammett foi desenvolvida por químicos trabalhando em condições " in vitro ". Assim, os primeiros intentos para aplicar esta equação a sistemas biológicos " in vivo " foram pouco positivos.

No entanto, posteriormente, vários métodos foram desenvolvidos com relativo êxito, que permitem prever estruturas mais ativas ou com menor produção de efeitos secundários.

Realizaremos uma breve análise destes métodos para depois discutir a metodologia empregada neste trabalho.

### Método de Hansch:

A mudança de orientação chegou quando Hansch considerou a ação das drogas como dependendo de dois fatores: o primeiro fator é o caminho desde a entrada da droga no sistema biológico até a chegada ao sítio de ação. O segundo fator é a interação específica com o sítio de ação.

Assim, Hansch propôs que a atividade biológica depende de uma combinação de  $\log P$  ( $P$  = coeficiente de partição do composto) que representa o transporte pela membrana e a constante  $\sigma$  de Hammett que representa a interação eletrônica com o receptor. A equação de Hansch é:

$$\log ( 1 / C ) = a \log P + b \sigma + c \quad (\text{eq.2})$$

onde  $C$  = concentração da droga necessária para produzir um efeito específico;  $P$  = coeficiente de partição do composto distribuído entre dois líquidos imiscíveis,  $P = (C_{i_1} / C_{i_2})$  e  $\sigma$  = constante de substituinte determinado pela constante de equilíbrio de ácidos benzóicos.

A equação 2 deve ser solucionada por métodos estatísticos para se obter a significância de  $a$ ,  $b$  e  $c$ . não pode ser determinada para um caso individual, mas para muitos compostos.

### Correlação com o coeficiente de partição:

Hansch indicou o *n*-octanol como o melhor solvente orgânico por ter uma cadeia alquílica como os ácidos graxos, um grupo hidroxila que realiza " pontes de hidrogênio " com a água, dissolvendo

esta em parte no octanol e dando a este características próximas da membrana celular e de macromoléculas.

Também os grupos e átomos contribuem para os coeficientes de partição como o fazem com o equilíbrio ou a cinética. Assim, se pode definir o parâmetro  $\pi$ , que se denomina constante hidrofóbica de substituinte (eq.3):

$$\pi_x = \log (P_x/P_o) \quad (\text{eq.3})$$

onde  $P_x$ =coeficiente de partição da molécula com o substituinte X;  $P_o$ =coeficiente de partição da molécula com X=H.

Um valor positivo de  $\pi$  significa que o grupo substituinte aumentará a solubilidade do composto na fase orgânica (apolar) e um valor de  $\pi$  negativo indica que o composto será mais solúvel na fase aquosa (polar).

#### Correlação com efeitos estéricos:

Como a interação de uma droga com o receptor envolve a aproximação de duas moléculas, os efeitos estéricos devem ser considerados para compreender a correlação entre estrutura e a atividade.

Os efeitos estéricos são lamentavelmente muito difíceis de quantificar. No entanto, um parâmetro frequentemente usado é o parâmetro de Taft  $E_s$ , derivado da hidrólise ácida de ésteres alifáticos (eq.4):

$$\log (k / k_o) = E_s \quad (\text{eq.4})$$

### Valor aproximado de Hansch:

A maior contribuição de Hansch foi mostrar aos químicos a existência de vários fatores " aditivos " que controlam a atividade das drogas. O estudo do papel representado pelo coeficiente de partição  $P$ , a constante de substituinte  $\sigma$  e os efeitos estéricos  $E_s$  permitiu racionalizar a incorporação de substituintes nas drogas.

O problema do método é que se precisa sintetizar um número muito grande de substituintes para se obter os resultados de predição. Até esse momento, o composto mais ativo já deve ter sido sintetizado.

### Método de Topliss ou Árvore de Decisão:

Topliss, em estudo que durou anos, desenvolveu um método não matemático, não estatístico e não computadorizado para usar os princípios básicos de Hansch para a mais eficiente otimização da atividade de determinada estrutura. Uma condição da estrutura é a presença de um anel aromático, fato que 40 % das moléculas orgânicas e 50 % das patentes de fármacos possuem.

O primeiro derivado a ser sintetizado é o 4-Cl. A árvore depende se este composto é mais ou menos ativo que o composto de partida. Se for mais ativo, se sintetiza o 3,4-dicloro. Isto é porque  $\pi$  e  $\sigma$  são positivos e outro cloro aumentará os valores de  $\pi$  e  $\sigma$ . Se o 3,4-dicloro é mais ativo, uma maior atividade deverá ser conseguida com 4-Cl,3CF<sub>3</sub> e com 4-NO<sub>2</sub>,3-CF<sub>3</sub>. No entanto, se a atividade do 3,4-dicloro é menor, deve-se pensar em um efeito estérico não favorável na posição 3 e neste caso deverá preparar-se o composto 4-CF<sub>3</sub>. Compostos alternativos são o 4-Br e 2,4-dicloro.

Finalmente, o composto 4-NO<sub>2</sub> mostrará se  $\pi$  não é importante relativo ao valor de  $\sigma$ , já que o grupo NO<sub>2</sub> apresenta um valor negativo de  $\pi$ .

O método da árvore seria diferente se o 4-Cl desse um valor menor de atividade. Não vamos entrar agora nesta análise que poder ser encontrada na literatura<sup>21</sup>.

Uma dificuldade do método de Topliss é sua natureza por etapas. Se os resultados farmacológicos podem ser obtidos rapidamente este fato não será de grande consequência, mas se os resultados farmacológicos forem demorados, este fato passa a ser um sério empecilho.

Considerando este fato, Topliss sugeriu um esquema alternativo, fundamentado na síntese de 5 derivados, principalmente H,4-Cl, 3,4-Cl<sub>2</sub>,4-CH<sub>3</sub> e 4-OCH<sub>3</sub>. Estes compostos são colocados segundo sua ordem de atividade decrescente e comparado com a ordem de diferentes parâmetros ( $\pi$ ,  $\sigma$ ,  $\pi - \sigma$ ,  $2\pi - \sigma$ ,  $2\pi - \pi^2$ ,  $\pi - 2\sigma$ ,  $\pi - 3\sigma$ ,  $-\sigma$ ,  $\pi + \sigma$ ) para determinar qual o mais importante. Determinado este fato, existe uma tabela (Tab. 2) que determina quais novos substituintes devem ser experimentados para aumentar a atividade.

Possivelmente, a maior deficiência do método é sua simplicidade, dado que não se pode estender a outros parâmetros que não sejam  $\pi$  e  $\sigma$ .

### Método do Bio-isosterismo:

Este método significa a substituição de um grupo fundamental de uma droga especificamente ativa por outro grupo que melhore sua atividade. É possível quantificar o bioisosterismo em função dos parâmetros  $\pi$ ,  $\sigma$ , Es, etc.

Hansch distingue entre verdadeiros bio-isosteros, aqueles que dão respostas biológicas quantitativa e qualitativamente iguais, e os parcialmente bio-isosteros, aqueles que dão similar resposta qualitativa mas não quantitativa.

Compostos com substituintes de constantes similares e que dão efeitos similares são chamados de bio-isosteros isométricos.

Estes substituintes podem ser trocados sem mudar a atividade. Bio-isosteros não isométricos resultam por casualidade quando os efeitos se cancelam. Neste caso, substituintes com constantes totalmente diferentes dão a mesma atividade (Tab.3).

Os bio-isosteros parciais são quando a substituição de um grupo por outro leva a uma mudança quantitativa na atividade (Tab.4).

Considerando os métodos analisados anteriormente, orientamo-nos no sentido de obter uma idéia mais aprofundada dos grupos estruturais e possíveis correlações estrutura-atividade, conhecendo os fatores que determinam a atividade da xantoxilina e seus análogos, a fim de posteriormente realizar modificações estruturais com bases mais precisas e definidas, para obtenção de melhor atividade anti-espasmódica.

Por este motivo, primeiramente foram realizadas modificações estruturais nos grupos mais importantes da molécula, ou seja, nos grupos carbonila, metila ligado à carbonila, hidroxila e anel aromático:

(1) A modificação do grupo carbonila, como é observada nos compostos 9 e 13, onde o oxigênio da carbonila é substituído por um átomo de nitrogênio, dá uma acentuada diminuição da atividade. Também quando o grupo carbonila é reduzido a hidrocarboneto, como no composto 7, a atividade diminui cerca de 100 vezes.

(2) A modificação do grupo metila ligado à carbonila (compostos 14 e 17) também leva a uma diminuição da atividade. No composto 14 diminui apenas cerca de uma vez. Neste caso, a mudança de substituinte no grupo fenila adicionado à molécula poderia mostrar resultados interessantes, seguindo a linha de Topliss para a relação estrutura-atividade. No composto 17 pode observar-se que a introdução de um segundo grupo carbonila na molécula tornou o composto praticamente inativo.

(3) A modificação do grupo hidroxila mostrou que este grupo tem um papel muito importante na atividade. Este fato é demonstrado por:

(a) Quando se muda o grupo  $-OH$  pelo grupo  $-OCH_3$ , ou seja, o hidrogênio é substituído por um grupo metila (composto 10) o composto apresenta um efeito agonista e não antagonista do espasmo. Isto muda radicalmente o comportamento da molécula, indicando tratar-se de um composto estruturalmente específico. No entanto, quando entre o oxigênio da hidroxila e o grupo metila existe intercalado um grupo benzila ( $-C_6H_5-CH_2$ ) a atividade anti-espasmódica é aumentada.

(b) Quando na posição para do grupo benzila são introduzidos diferentes substituintes, em forma qualitativa pode afirmar-se que a atividade aumenta a medida que o composto é menos polar (compostos 2-5).

Este fato levou a analisar este comportamento usando a equação de Hansch simplificada (considerando que o número de compostos é muito pequeno para trabalhar com a equação completa) e correlacionando o  $\log (1/C)$  em função de  $\sigma$  de Hammett<sup>11</sup> (Fig. 38), a constante hidrofóbica  $\pi$  (Fig. 39), a constante  $\sigma_1$  que mede somente o efeito indutivo,  $F$  de Swain e Lupton<sup>12</sup> que mede o efeito indutivo e finalmente  $R$  de Swain e Lupton<sup>12</sup> que mede o efeito de ressonância, pode observar-se (Tab. 5) que a melhor correlação é com  $\sigma$  de Hammett, mostrando que são os efeitos indutivos e de ressonância que aparentemente determinam o comportamento dos substituintes na atividade destas moléculas. Neste sentido, é evidente que quando a constante de substituinte é mais negativa, ou seja, o substituinte é doador de elétrons, a atividade aumenta. Este fato tem valor aparentemente tanto para este anel aromático como para o anel da xantoxilina substituída o qual é mostrado pelo composto 8. Neste composto, a substituição de um hidrogênio por um bromo em posição meta ao grupo carbonila, diminui a atividade. Evidentemente, com os dados disponíveis, e levando-se em consideração que a acetofenona é completamente inativa, se pode prever que substituintes doadores de elétrons devem aumentar a atividade do composto.

Como não foram sintetizados todos os compostos recomendados por Topliss, para simplificar a metodologia, o  $\log (1/C)$  dos compostos em estudo (compostos 2-5) foram correlacionados com:  $-\sigma$ ,  $2\pi-\pi^2$ ,  $2\pi-\sigma$ ,  $\pi-\sigma$ ,  $\pi-2\sigma$ ,  $\pi-3\sigma$ .

As melhores correlações foram obtidas com  $\pi-2\sigma$  e  $\pi-3\sigma$  (Tab. 6), (Fig 40) o qual permite predizer, segundo a tabela de Topliss (Tab. 2) que os substituintes  $4-N(C_2H_5)_2$ ;  $4-N(CH_3)_2$ ;  $4-NH_2$ , etc. serão os que permitirão obter a máxima atividade anti-espasmódica. Estes substituintes são fortes doadores de elétrons, coincidindo assim com os resultados obtidos a partir da aplicação da equação de Hansch simplificada.

Devido à xantoxilina apresentar atividade fungicida<sup>40</sup>, os compostos 3,8,9,11,13 e 15 foram testados contra os fungos *C. albicans* e *S. cerevisiae* pelo Prof<sup>o</sup> Dr. Michael Tempesta (EUA) e apenas o composto 15 apresentou baixa atividade, menor que a xantoxilina, e os demais compostos foram inativos contra esses fungos.



Tabela 2: Tabela de Topliss:

Prováveis Parâmetros Ativos	Seleção de novos substituintes
$\pi, \pi + \sigma, \sigma$	3-CF <sub>3</sub> ,4-Cl; 3-CF <sub>3</sub> ,4-NO <sub>2</sub> ; 2,4-Cl <sub>2</sub> ; 4-c-C <sub>5</sub> H <sub>9</sub> ; 4-c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>
$\pi, 2\pi - \sigma, \pi - \sigma$	4-CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 4-C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> ; 3,4(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub> ; 4-OCH <sub>2</sub> Ph; 4-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub>
$\pi - 2\sigma, \pi - 3\sigma, -\sigma$	4-N(C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ) <sub>2</sub> ; 4-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 4-NH <sub>2</sub> ; 4-NH-C <sub>4</sub> H <sub>9</sub> ; 4-OH; 4-OCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 3-CH <sub>3</sub> ,4-OCH <sub>3</sub>
$2\pi - \pi^2$	4-Br; 3-CF <sub>3</sub> ; 3,4(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 4-C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> ; 4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> ; 3-CH <sub>3</sub> ,4-Cl; 3-Cl; 3-CH <sub>3</sub> ; 3-OCH <sub>3</sub> ; 3-N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ; 3-CF <sub>3</sub> ; 3,5-Cl <sub>2</sub>

Tabela 3: Exemplo de bio-isosterismo não-isométrico

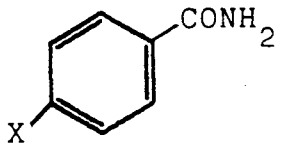
				
X	log 1/K	$\sigma$	$\pi$	Es
4-F	-2,6	0,06	0,27	0,78
4-NO <sub>2</sub>	-2,6	0,78	0,18	-1,28

Tabela 4: Exemplo de bio-isosterismo parcial

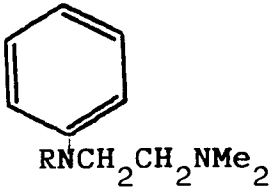
		
R	<u>Atividade Biológica</u>	
	Anti-histamínica	Sedativa
fenil-CH <sub>2</sub> -	+++	+++
3-tienil-CH <sub>2</sub> -	+++	+
3-furanil-CH <sub>2</sub> -	+++	+

Tabela 5: Correlação entre Log 1/C. X Parâmetros Físico-Químicos (equação de Hansch Simplificada)

Substituinte	Log 1/C	$\sigma$	$\pi$	$\sigma_1$	F	R
H	4,94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
F	4,63	0,06	0,14	0,52	0,708	-0,336
NO <sub>2</sub>	3,15	0,78	-0,28	1,06	1,109	0,155
CH <sub>3</sub>	5,74	-0,17	0,56	-0,05	-0,052	-0,141
r*		0,977	0,917	0,947	0,912	0,579

Tabela 6: Correlação entre  $\log 1/C$  X parâmetros de Topliss

Substituinte	$\log 1/C$	$-\sigma$	$2\pi - \pi^2$	$2\pi - \sigma$	$\pi - \sigma$	$\pi - 2\sigma$	$\pi - 3\sigma$
H	4,94	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
NO <sub>2</sub>	3,15	-0,78	-0,482	-1,34	-1,06	-1,84	-2,62
F	4,63	-0,06	0,161	0,22	0,08	0,02	-0,04
CH <sub>3</sub>	5,74	0,17	0,812	1,29	0,73	0,90	1,07
r*		0,977	0,934	0,973	0,987	0,991	0,989

\* = coeficiente de correlação

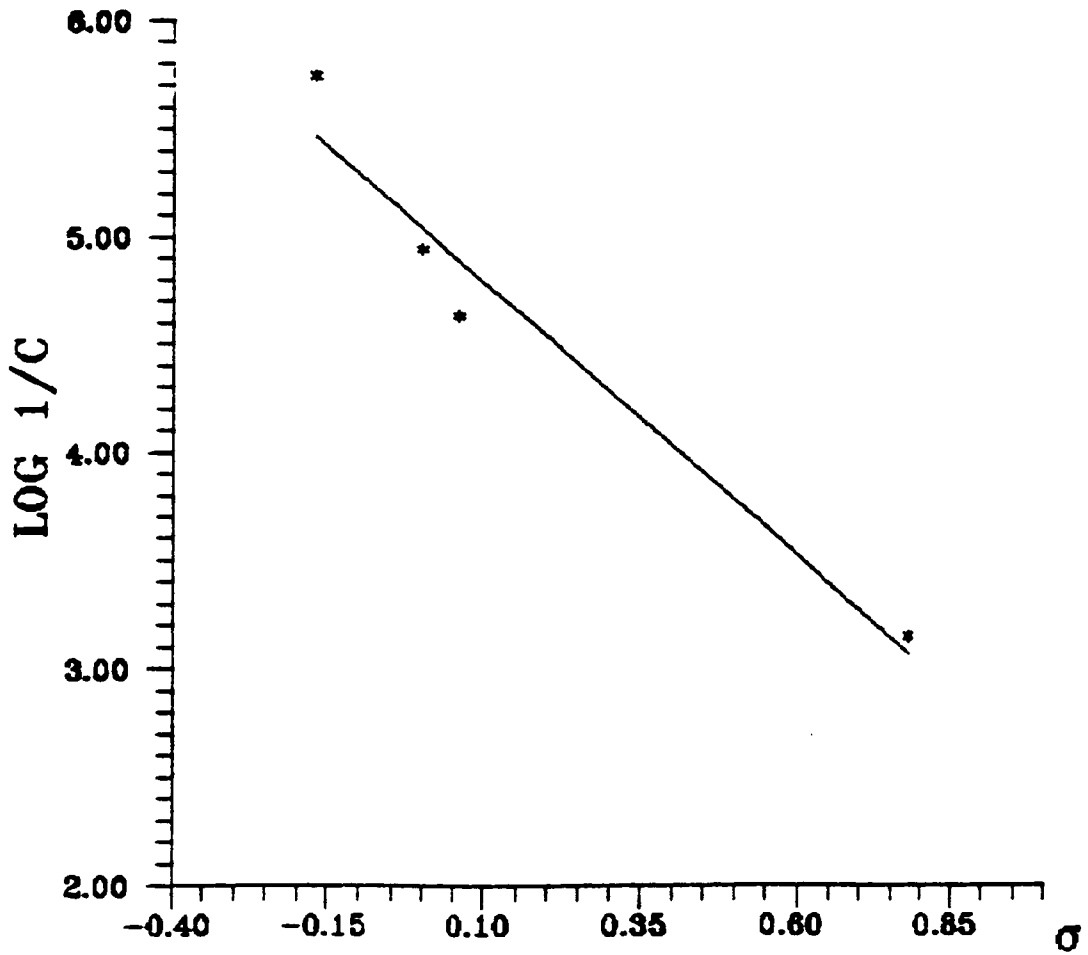


Figura 38- Gráfico do plote de Log 1/C versus constante de Hammett

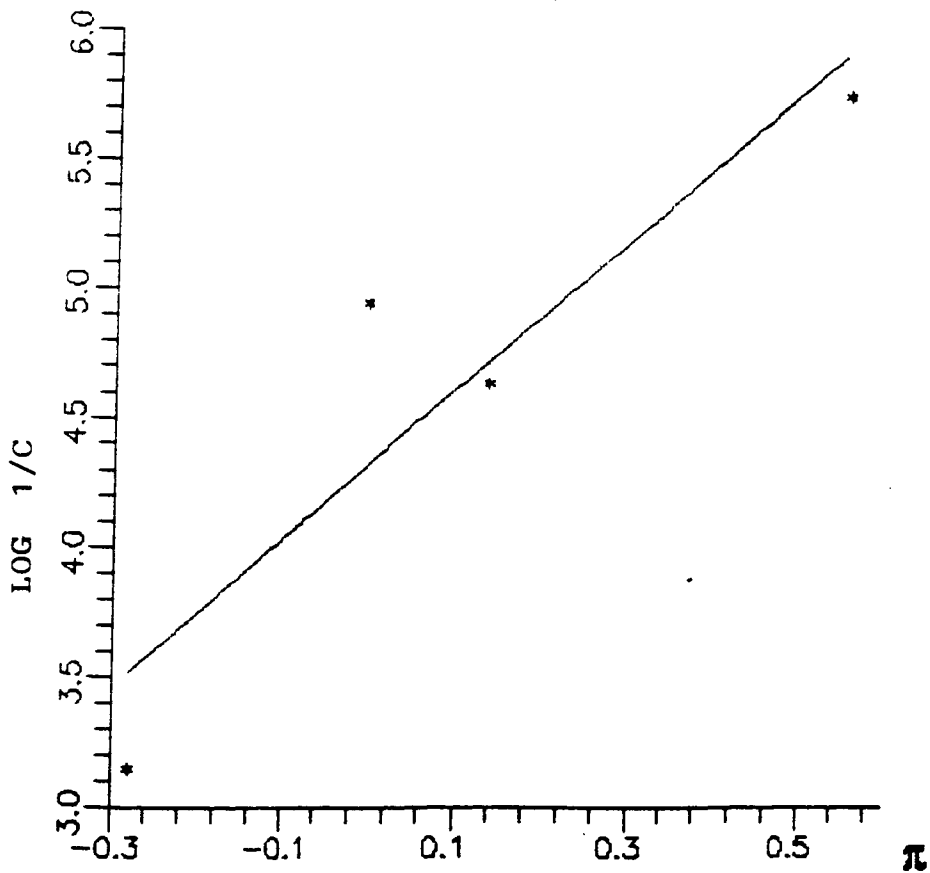


Figura 39- Gráfico do plote de Log 1/C versus constante hidrofóbica

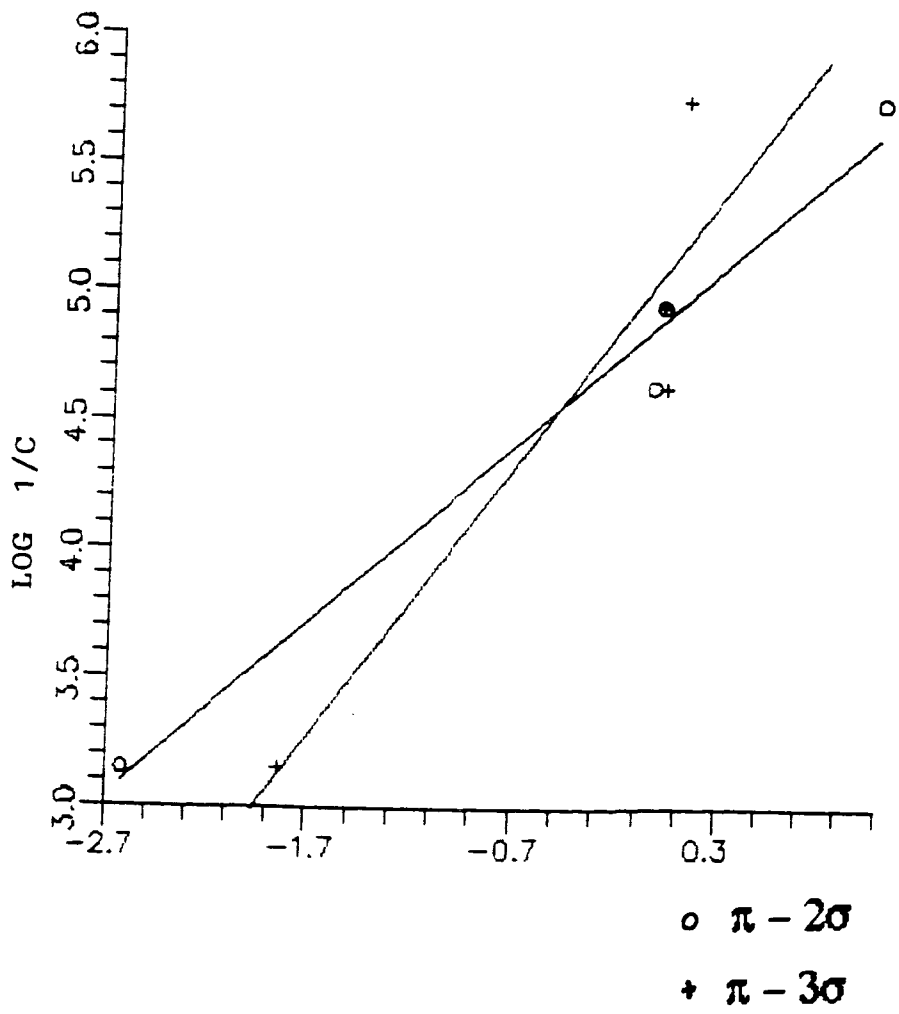


Figura 40- Gráfico do plote de Log 1/C versus parâmetros de Topliss

## CAPÍTULO IV

### IV- CONCLUSÕES:

Os resultados obtidos no presente trabalho sugerem que:

(1) O composto 2-hidróxi-4,6 dimetóxiacetofenona(xantoxilina) possui dois grupos funcionais muito importantes, a carbonila e a hidroxila, sendo que várias modificações estruturais podem ser realizadas. As reações de ataque ao hidrogênio fenólico necessitaram, em geral, aquecimento, provavelmente devido à quelação deste hidrogênio com o oxigênio da carbonila.

Algumas sínteses apresentaram problemas, tal como a síntese da cromona, onde o rendimento obtido foi menor que o esperado, talvez devido à dificuldade de obtenção do intermediário, a dicetona.

A reação da xantoxilina com benzaldeído e com p-hidróxibenzaldeído mostrou um certo interesse, devido formar dois produtos(flavona e chalcona) com benzaldeído e apenas um produto(chalcona) com p-hidróxibenzaldeído.

A reação de formação da 2,4-dinitrofenilhidrazona mostrou que sem a presença dos grupos nitro, ou seja, com a fenilhidrazina a reação não ocorre.

(2) A carbonila ligada diretamente ao anel aromático é muito importante, visto que sua eliminação tornou os compostos praticamente inativos. A adição de outro grupo carbonila na mesma cadeia(2-hidróxi-4,6 dimetóxi-benzoilacetona(17)) não contribuiu para aumentar a atividade, bem como a esterificação(2-acetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona(11) e 2-benzoilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona(16)), que eliminou a possível fixação do composto ao receptor através de pontes de hidrogênio com o mesmo.

As modificações realizadas no grupo hidroxila tornaram os derivados desde antagonista(p-metil-benzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona(5)) à agonista(2,4,6-trimetóxiacetofenona(10)) da acetilcolina e até mesmo compostos inativos(2-p-nitro-benzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona(3) e 2-p-bromofenacetilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona(16)).

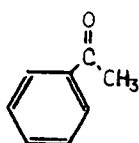
Como essas modificações estruturais alteraram completamente a atividade farmacológica, podemos afirmar que a xantoxilina é Estruturalmente Específica.

(3) A aplicação do método de Hansch foi dificultada devido à necessidade de se ter muitos compostos e métodos estatísticos para obter os valores das constantes a, b e c. Utilizando sua equação simplificada e plotando  $\text{Log } 1/C$  X  $\sigma$ ,  $\sigma_1$ ,  $\pi$ , F e R foi obtido uma melhor correlação com  $\sigma$  ( $r=0,977$ ) indicando que os efeitos de ressonância e indutivo são fatores preponderantes neste tipo de efeito farmacológico. Foi obtido, também, uma boa correlação com  $\pi$  ( $r=0,917$ ), indicando que os grupos apolares como substituintes são importantes.

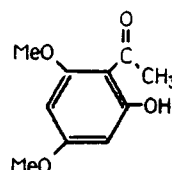
A aplicação do método de Topliss simplificado indicou uma ótima correlação com os parâmetros  $\pi - 2\sigma$  ( $r=0,991$ ) e  $\pi - 3\sigma$  ( $r=0,989$ ) e segundo os dados de Topliss(Tab.2), fortes grupos doadores de elétrons ou apolares tendem a aumentar a atividade anti-espasmódica, coincidindo com o método de Hansch.

Com a aplicação destes métodos, pode-se introduzir novos substituintes na molécula, como  $-\text{NH}_2$ , 3,4( $\text{CH}_3$ ),  $-\text{OMe}$ , etc. e que, segundo estas correlações, poderão apresentar uma  $\text{CI}_{50} = 10^{-8}$  M, potência necessária para a obtenção de um fármaco.

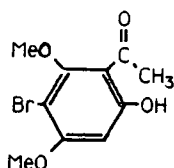
(4) Os compostos abaixo sugerem a importância de grupos doadores de elétrons no sentido de aumentar a atividade anti-espasmódica, reforçando a hipótese de se adicionar novos substituintes no anel da xantoxilina:



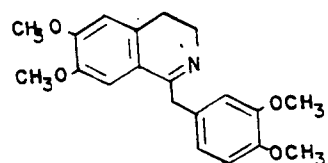
Acetofenona- não ativo



Xantoxilina- ativo



Adição de bromo- atividade 10 vezes  
menor do que a xan-  
toxilina.



Papaverina- mais ativo do  
que a xanto-  
xilina.

(4) Apesar de termos realizado diversas sínteses, testes farmacológicos e ter encontrado um composto bem mais ativo que a xantoxilina (2-p-metilbenzilóxi-4,6 dimetóxiacetofenona(5)), acreditamos que um conhecimento maior do mecanismo de ação da xantoxilina seria necessário para determinar com precisão a causa da correlação existente entre os seus análogos.

(5) Finalmente, o alto rendimento obtido para a xantoxilina(0,25 %) das partes aéreas da Sebastiania Schottiana Muell. Arg. e sua fácil obtenção e purificação, permitem que novos estudos sejam feitos e que outros derivados sejam sintetizados, relacionando-os com a atividade farmacológica, não só como anti-espasmódica, mas também com outras propriedades, tais como analgésica, anti-inflamatória, anti-alérgica, etc.



## V- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1-SMITH,T. & SMITH,H. Pharm.J.,119,688(1927).
- 2-SCHEFFER,H.J.; LAUTER,W.M. & FOOTE,P.A. A Preliminary phitochemical study of Hiponame Mancinella. J.Amer.Pharm.Assoc. 43(43),
- 3-HAMMOND,G.S.; CRAM,D.J. & HENDRICKSON,J.B. Organic Chemistry,third Edition, McGraw-Hillkogakusha, 1970.
- 4-VOGEL,A. Análise Orgânica Qualitativa, Ed. Ao Livro Técnico S.A., Rio de Janeiro, Volume 2, Pg.767, 1983.
- 5-SATRI,V.D.N. & SESHADRI,T.R. Synthesis of 5,6,7-trihydroxyflavone and their derivatives. Proc. Indian Acad. Sci.,23A,262-72(1916).
- 6-MIGUEL,O.G. Componentes Químicos de Sebastiania Schotiana Muell.Arg Hipoteses sobre a correlação entre estrutura e atividade farmacológica. Tese de Mestrado, UFSC,Florianópolis,1987.
- 7-REITIZ,R.; KLEIN,R.M. & REIS,A. Projeto Madeira do Rio Grande do Sul, Selowia, 43-45,Pg.34, 1983.
- 8-CALIXTO,J.B.; MIGUEL,O.G.; YUNES,R.A. & RAE,G.A. Action of 2-hydroxy-4,6 dimethoxyacetophenone Isolated from S.Schottiana.Planta Médica,56:31(1990).
- 9-KOROLKOVAS,A. Fundamentos de Farmacologia Molecular, Ed. da USP, São Paulo,1974,Pg.16-50.
- 10-OVERTON,E.Vierteljahrsschr.Naturforsch.Ges. Zurich,44,88(1899)
- 11-HAMMETT,L.P. Physical Organic Chemistry, Ed. McGraw-Hill, New York, 1970.
- 12-SWAIN,C.G. & LUPTON,E.C. Field and Resonance Component of Substituent Effects. J.Amer.Chem.Soc., 90,4328(1968)
- 13-KIER,L.B.Molecular Orbital Theory in Drug Research, Academic, New York, 1971.

- 14-WELLS,P.R. et al., Prog. Phys. Org. Chem.,6,147(1968)
- 15-HANCOCK,C.K. & FALLS,C.P. A Hammett-Taft Polar-Stéric Equation for the Saponification Rates of m- and p- Substituted Alkyl Benzoates. J.Amer.Chem.Soc.,83,4214(1961).
- 16-KUTTER,E. & HANSCH,C. J.Med.Chem.,12,647(1969).
- 17-GOODMAN,L.S. & GILMAN,A. As Bases Farmacológicas da Terapêutica, New York-USA, Pg. 16-7,1973.
- 18-HANSCH,C. in "Drug Design",I, Academic Press Inc., Ed.E.J.Ariens, Pg.280, 1971.
- 19-HANSCH,C. J.Med.Chem.,19,5(1977)
- 20-TOPLISS,J.G. J.Med.Chem.,15,1007(1972).
- 21-TAYLOR,J.B. & KENENEWELL,P.D. Introductory Medicinal Chemistry.Ed. Horwood Limited, Chichester, Pg.81-93, 1981.
- 22-TOPLISS,J.G. J.Med.Chem.,20,465(1977).
- 23-BURGUER,A. Química Médica, Aguillar S.A. de Ediciones, Madrid,Pg. 441,1954.
- 24-SILVERSTEIN,R.M.; CLAYTON,B.G. & MORRIL,T.C. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos,3ª Ed., Ed. Guanabara Dois, Rio de Janeiro, Pg.82,85, 1979.
- 25-DOMINGUES,X.A. Cromatografia en Papel y en Capa delgada, Série de Química-monografia,1975.
- 26-COLLINS,C.H. & BRAGA,G.L.(Orgs.) Introdução a Métodos Cromatográficos,3ª Ed., Ed. da UNICAMP, Campinas-SP,1985.
- 27-READ,R.R. & WOOD,J.J. o-n-Heptylphenol. Org.Syntheses Coll.,Volume 3,444(1955).
- 28-SOARES,B.G.; SOUZA,N.A. & PIRES,D.X. Química Orgânica, Ed. Guanabara, Rio de Janeiro, Pg.92-6,1988.

- 29-BUU-HOI, Ng.Ph. & LAVIT, D. The bromination of o and p hidroxyaryl Ketones. J.C.S., 18-20(1955).
- 30-VOGEL, A. Análise Orgânica Qualitativa, 3ª Ed., Ed. Ao Livro Técnico S.A., Rio de Janeiro, Volume 1, Pg. 370.
- 31-HIERS, G.S. & HAGER, F.D. Anisole. Org. Syntheses Coll., Volume 1, 58(1941).
- 32-POUCHERD, C.J. The Aldrich Library of Infrared Espectro, 3ª Ed., Aldrich Chemical, Milwaukee, Pg. 869-A, 1981.
- 33-MATOS, F.J.A. Introdução à Fitoquímica Experimental, Ed. da UFC, Fortaleza, Pg. 110, 1988.
- 34-MCELVAIN, S.M. La Caracterización de Compostos Orgánicos, Ed. Continental, México, Pg. 194, 1941.
- 35-GUIDER, J.M.; SIMPSON, T.H. & THOMAS, D.B. Anthoxantins. Derivatives of katuranin and kaepferol. J.C.S., 170-3(1955).
- 36-WHEELER, T.S. Flavone. Org. Syntheses Coll., Volume 4, 478(1963).
- 37-MACKENZIE, J.B.D.; ROBERTSON, A. & WHALLEY, W.B. The Chemistry of Fungi. J.Chem.Soc., 2965-71(1950).
- 38-LIVINGSTONE, C. Pharmacological Experiments on Isolated Preparations 2ª Ed., University of Edinburgh-London, Pg. 58-61, 1970.
- 39-REICHEL, L. & WEBER, F.G. Flavanones from o-hidroxyketones and aldehydes. Pharmazie, 30, 195(1975).
- 40-MIGUEL, O.G. Atividade Antifúngica da Xantoxilina. XI Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil, João Pessoa-PB, 3.17(1990).