

UFG
IQ

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA

SÍNTESE, ELUCIDAÇÃO
ESTRUTURAL, AVALIAÇÃO
ANTITUMORAL E
ANTIFÚNGICA DE
QUINOLINONAS DERIVADAS DE
CHALCONAS SULFONAMIDAS

*
L
I
D
I
A
N
E

J.

M
I
C
H
E
L
I
N
I

LIDIANE JORGE MICHELINI

ORIENTADOR: PROF. DR.^a CARIDAD NODA PÉREZ
CO-ORIENTADOR: PROF. DR. HAMILTON BARBOSA
NAPOLITANO

TESE DE DOUTORADO

GOIÂNIA- 2020

2020

18/05/2020

SEI - Documento para Assinatura

Processo:
23070.003364/2020-75

Documento:
1309331



UFG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA

TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO (TECA) PARA DISPONIBILIZAR VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES

E DISSERTAÇÕES NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a [Lei 9.610/98](#), o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou download, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

O conteúdo das Teses e Dissertações disponibilizado na BDTD/UFG é de responsabilidade exclusiva do autor. Ao encaminhar o produto final, o autor(a) e o(a) orientador(a) firmam o compromisso de que o trabalho não contém nenhuma violação de quaisquer direitos autorais ou outro direito de terceiros.

1. Identificação do material bibliográfico

Dissertação Tese

2. Nome completo do autor

Lidiane Jorge Michelini

3. Título do trabalho

Síntese, elucidação estrutural, avaliação antitumoral e antifúngica de quinolinonas derivadas de chalconas sulfonamidas

4. Informações de acesso ao documento (este campo deve ser preenchido pelo orientador)

Concorda com a liberação total do documento SIM NÃO¹

[1] Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. Após esse período, a possível disponibilização ocorrerá apenas mediante:

- a) consulta ao(a) autor(a) e ao(a) orientador(a);
 - b) novo Termo de Ciência e de Autorização (TECA) assinado e inserido no arquivo da tese ou dissertação.
- O documento não será disponibilizado durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

Obs. Este termo deverá ser assinado no SEI pelo orientador e pelo autor.



Documento assinado eletronicamente por **Caridad Noda Pérez, Professor do Magistério Superior**, em 16/05/2020, às 11:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **LIDIANE JORGE MICHELINI, Discente**, em 16/05/2020, às 11:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1309331** e o código CRC **SBD7BA97**.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
INSTITUTO DE QUÍMICA**

**Síntese, Elucidação Estrutural, Avaliação Antitumoral e
Antifúngica de Quinolinonas Derivadas de Chalconas
Sulfonamidas**

Lidiane Jorge Michelin

Tese apresentada ao Programa de Pós-
Graduação *Stricto Sensu* em Química da
Universidade Federal de Goiás como
exigência para obtenção do título de
Doutor em Química

Orientadora: Dr.^a Caridad Noda Pérez
Co-orientador: Dr. Hamilton Barbosa Napolitano

Goiânia
2020

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

MICHELINI, LIDIANE JORGE

Síntese, elucidação estrutural, avaliação antitumoral e antifúngica de quinolinonas derivadas de chalconas sulfonamidas [manuscrito] / LIDIANE JORGE MICHELINI. - 2020.

xviii, 186 f.

Orientador: Prof. Caridad Noda Pérez; co-orientador Hamilton Barbosa Napolitano.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Instituto de Química (IQ), , Goiânia, 2020.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. Quinolinona. 2. Elucidação Estrutural. 3. Atividade Antifúngica. I. Pérez, Caridad Noda , orient. II. Título.

CDU 54



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS

INSTITUTO DE QUÍMICA

ATA DE DEFESA DE TESE

Ata nº 112 da sessão da Defesa de Doutorado de **Lidiane Jorge Michelin**, que confere o título de **Doutora em Química**, na área de concentração em **Química**.

Aos **03 (três) dias do mês de abril de 2020 (dois mil e vinte)**, a partir das **09h00m**, via **videoconferência de todos os membros**, realizou-se a sessão pública da Defesa de Doutorado intitulada "**Síntese, elucidação estrutural, avaliação antitumoral e antifúngica de quinolinonas derivadas de sulfonamidas chalconas**". Os trabalhos foram instalados pela Orientadora, **Profª. Drª. Caridad Noda Perez**, com a participação dos demais membros da Banca Examinadora: **Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano (UEG)**, **Prof. Dr. José Ricardo Sabino (UFG)**, **Prof. Dr. Heibbe Cristian Benedito de Oliveira (UFG)**, **Profª. Drª. Joelma Abadia Marciano de Paula (UEG)** e **Profª. Drª. Maísa Borges Costa (UEG)**. Durante a arguição, os membros da banca fizeram sugestão de alteração do título do trabalho. A Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da Defesa de Doutorado, tendo sido a candidata **aprovada** pelos seus membros. Proclamados os resultados pela **Profª. Drª. Caridad Noda Perez**, Presidente da Banca Examinadora, foram encerrados os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos Membros da Banca Examinadora, ao(s) 03 (três) dias do mês de abril de 2020 (dois mil e vinte).

TÍTULO SUGERIDO PELA BANCA

Síntese, elucidação estrutural, avaliação antitumoral e antifúngica de quinolinonas derivadas de chalconas sulfonamidas



Documento assinado eletronicamente por **Caridad Noda Pérez, Professor do Magistério Superior**, em 03/04/2020, às 12:41, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Heibbe Cristhian Benedito De Oliveira, Professor do Magistério Superior**, em 03/04/2020, às 12:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Hamilton Barbosa Napolitano, Usuário Externo**, em 03/04/2020, às 12:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Joelma Abadia Marciano de Paula, Usuário Externo**, em 03/04/2020, às 12:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).

Documento assinado eletronicamente por **Jose Ricardo Sabino, Professor do Magistério Superior**, em 03/04/2020, às 12:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do

file:///C:/Users/lidia/Dropbox/Doutorado PPGQ UFG/Resultados/Tese/Ata_de_Defesa_de_Tese_1262438.html

1/2

30/04/2020

SEI/UFG - 1262438 - Ata de Defesa de Tese



[Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maísa Borges Costa, Usuário Externo**, em 03/04/2020, às 12:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1262438** e o código CRC **D119DC8E**.

Referência: Processo nº 23070.003364/2020-75

SEI nº 1262438

Aos meus pais Antônio e Zenaide.

AGRADECIMENTOS

Aos meus amigos, familiares e educadores, por tudo que me transmitiram e pelo que ainda me ajudam a evoluir. Espero que o carinho, respeito e amizade que dedico a vocês seja símbolo da minha eterna gratidão.

À professora Dra. Caridad Noda Pérez, pela oportunidade, amizade, orientação e sinceridade durante todo o caminhar.

Ao professor Dr. Hamilton Barbosa Napolitano, pelo suporte técnico-científico e dedicação ao trabalho.

Aos professores do curso de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química pelos notáveis conhecimentos.

Ao professor Dr. Allen Oliver pelas análises de difração de Raios X.

Ao professor Dr. Manoel Odorico Moraes pela parceria nos testes antitumorais.

Ao professor Dr. Hélio Vitoriano Nobre Júnior pela parceria nos testes antifúngicos.

Ao colega Chris Herbert de Jesus Franco pela paciência e ensinamentos durante as análises de difração de raio X na Universidade Federal de Juiz de Fora.

Aos colegas Jean Custodio e Wesley Vaz pela parceria e ajuda na parte experimental de cristalografia.

Ao colega Giulio Demétrius pelos ensinamentos durante a síntese dos compostos.

Às colegas de laboratório e verdadeiras amigas Lívia Ferreira, Caroline Winter e Aline Bernardes, pelo companheirismo e ajuda.

Ao meu irmão Leonardo, pela irmandade e presença.

À minha tia Rosária, pelo carinho, apoio e companheirismo.

Aos meus pais, Antônio e Zenaide, pelo amor incondicional, apoio e dedicação.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	i
LISTA DE TABELAS	xii
LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS	xv
RESUMO	xvii
ABSTRACT	xviii
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO	4
2.1. CHALCONAS.....	4
2.2. CHALCONAS SULFONAMIDAS	5
2.3. QUINOLINONAS E SUAS FONTES NATURAIS.....	5
2.4. ROTAS SINTÉTICAS DAS QUINOLINONAS.....	7
2.5. APLICAÇÕES DAS QUINOLINONAS	8
2.5.1. ATIVIDADE ANTITUMORAL DAS QUINOLINONAS	11
2.5.2. ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DAS QUINOLINONAS	12
2.6. TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA	14
2.6.1. EMPACOTAMENTO CRISTALINO	17
2.6.3. SUPERFÍCIE DE HIERSHFELD	21
3. MATERIAIS E MÉTODOS	24
3.1. CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA.....	24
3.2. OBTENÇÃO DAS QUINOLINONAS	24
3.2.1. SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO	2-
BENZENOSSULFONAMIDA-ACETOFENONA (44)	25
3.2.2. SÍNTESE DAS CHALCONAS SULFONAMIDAS (50, 51, 52,	
53, e 54)	26
3.2.3. SÍNTESE DAS QUINOLINONAS	29
3.3. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DAS QUINOLINONAS.....	36
3.3.1. COLETA E REDUÇÃO DOS DADOS	36
3.3.2. SOLUÇÃO E REFINAMENTO DA ESTRUTURA	36
3.3.3. ANÁLISE, VALIDAÇÃO E DEPÓSITO.....	37

3.4.	ATIVIDADE CITOTÓXICA EM CÉLULAS TUMORAIS.....	38
3.5.	TESTE DE SENSIBILIDADE <i>in vitro</i> EM FUNGOS	40
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	42
4.1.	SÍNTESE.....	42
4.2.	CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA.....	44
4.3.	ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL	53
4.3.1.	DADOS CRISTALOGRAFICOS, ESTRUTURA MOLECULAR E PARÂMETROS GEOMÉTRICOS	53
4.3.2.	INTERAÇÕES INTRA E INTERMOLECULARES E SUPERFÍCIE DE HIRSHFIELD	70
4.3.3.	<i>FINGERPRINTS</i>	126
4.4.	ATIVIDADE CITOTÓXICA EM CÉLULAS TUMORAIS.....	128
4.5.	TESTE DE SENSIBILIDADE <i>IN VITRO</i> EM FUNGOS	130
5.	CONCLUSÕES	132
6.	REFERÊNCIAS.....	134
	ANEXOS	146
	ANEXO I - DADOS ESPECTRAIS	146

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação estrutural do núcleo de 4-quinolinonas 1	1
Figura 2: Representação estrutural do núcleo das chalconas 2	4
Figura 3: Representação esquemática da estrutura geral das chalconas sulfonamidas 3	5
Figura 4: Representação esquemática do núcleo da 4-Quinolinona 1	6
Figura 5: Exemplos de 4-quinolinonas bioativas encontrados em produtos naturais 34,55,56	7
Figura 6: Exemplos de quinolinonas com diferentes aplicações na medicina e engenharia. ^{10,14,29,30,33,62,63,64}	9
Figura 7: Exemplos de quinolinonas com atividade antitumoral. ^{17,66,67,68,69,70,71}	12
Figura 8: Exemplo de quinolinonas com atividade antifúngica. ^{19,20,21,22,72,73}	14
Figura 9: Representação esquemática de quinolinonas que tiveram estudo de confirmação estrutural. ^{32,76}	15
Figura 10: Os quatro empacotamentos básicos de cristais aromáticos: (a) naftaleno, (b) coroneno, (c) pireno, (d) tribenzopireno. Fonte: (DESIRAJU, 1997) ⁸⁴	18
Figura 11: Geometria das interações entre anéis aromáticos constituindo as interações $\pi \cdots \pi$	21
Figura 12: Representação da superfície de Hirshfeld apresentando cinco diferentes funções mapeadas (normalizada, d_i , d_e , forma indexada (Shape Index), curvada (curvedness)) e uma projeção bidimensional fingerprint. Imagens geradas pelo programa CrystalExplorer 3.1. ⁹⁴	22
Figura 13: Estrutura geral dos compostos propostos a serem estudados.....	25
Figura 14: Quinolinona composto (60)	31
Figura 15: Quinolinona composto (61)	31
Figura 16: Quinolinona composto (62)	32
Figura 17: Quinolinona composto (63)	32
Figura 18: Quinolinona composto (64)	33
Figura 19: Quinolinona composto (65)	33
Figura 20: Quinolinona composto (66)	34
Figura 21: Quinolinona composto (67)	34

Figura 22: Quinolinona composto (68)	35
Figura 23: Quinolinona composto (69)	35
Figura 24: Representação esquemática do sal MTT.....	39
Figura 25: Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (62).....	48
Figura 26: Mapa de correlação HMBC do composto (62)	49
Figura 27: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho do composto (62)	48
Figura 28: Representação ORTEP dos compostos (60) a (69) mostrando os elipsoides com probabilidade de 50%, e esferas dos átomos de hidrogênio fixas em 0,15 Å.	1
Figura 29: Representação ORTEP dos compostos (60) a (69) mostrando os elipsoides com probabilidade de 50%, e esferas dos átomos de hidrogênio fixas em 0,15 Å.	2
Figura 30: Ângulo ψ_1 formado entre os anéis A e B dos compostos (60) a (69), plano anel A em vermelho e plano anel B em azul.	66
Figura 31: Ângulo ψ_2 formado entre os planos dos anéis A e C dos compostos (60) a (69), plano anel A em vermelho e plano anel C em verde.	67
Figura 32: Interceptação dos planos dos anéis C e D formando o ângulo ψ_8 . Plano do anel C em verde e plano do anel D em rosa dos compostos (60) a (69)....	68
Figura 33: Ângulo diedral ψ_{10} entre os planos do anel E e do anel D dos compostos (60) a (69). Plano do anel D em rosa e plano do anel E em cinza.....	69
Figura 34: Interações intermoleculares das ligações hidrogênio não clássicas do composto (60) de acordo com a Tabela 10 (a) Interação do tipo $\text{C-H}\cdots\pi$ entre os átomos C18-H18 e o anel B formando um dímero; (b)Interação Q2.7 entre os átomos C19-H19 \cdots O1 crescendo ao longo do eixo a e c, com ângulo de 152.66° e distância de 3.551Å).	71
Figura 35: O empacotamento cristalino do tipo sandwich-herringbone do composto (60) estabilizado pelas interações de hidrogênio não clássicas C19-H19 \cdots O1, C18-H18 $\cdots\pi$ e interação hidrofóbica $\pi\cdots\pi$	72
Figura 36: Superfície de Hirshfeld d_{norm} do composto (60) para visualização dos contatos interatômicos. São mostradas as ligações de hidrogênio não-clássicas C18-H18 $\cdots\pi$ (a) e C19-H19 \cdots O1(b), com as respectivas regiões receptoras R1 e R2 e doadoras D1 e D2 e Fingerprints.. Interações são	

representadas pelas linhas tracejadas. Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo -0,081 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,466 a.u. (azul). 73

Figura 37: (a) Representação da aproximação dos anéis benzilideno 1 e 2 com distância de 5,217 Å e código de simetria [1-x,-y,1-z], em vermelho a representação dos centroides de cada anel (b) Superfície de Hirshfeld de forma indexada mostrando as manchas complementares **D1** e **R1** onde ocorre a interação Q1 principal responsável pelo empacotamento do composto (**60**). 74

Figura 38: Representação gráfica das interações intermoleculares responsáveis pelo empacotamento cristalino do composto (**61**). (a) Interação Q1 [C25-H25... π] formando uma cadeia do tipo C10, (b) Interação Q2 [C13-H13...O2] dando origem a uma camada que cresce ao longo do eixo a; (c) Interação bifurcada envolvendo Q7 [C28-H28... π] e Q8 [C28-H28...Br1] crescente na direção [010]; (d) Conjunto de dímeros formado pela combinação das interações Q5 [C16-H16...O3] e Q6 [C22-H22... π]; (e) Trimerização entre as interações Q1 [C25-H25... π], Q3 [C21-H21...O1] e Q5 [C16-H16...O3]; (f) Formação do dímero pela interação Q4 [C27-H27...O1] e do trímero com o anel R32(5) entre as interações Q8 [C28-H28...Br1] e Q3 [C21-H21...O1]; (g) Tetramerização entre as interações Q2 [C13-H13...O2] e Q3 [C21-H21...O1]. 78

Figura 39: Representação gráfica do empacotamento cristalino do tipo sandwich-herringbone do composto (**61**). (a) Formação de uma área livre de átomos gerando buracos no conjunto do cristal devido as interações Q6 [C22-H22... π] e Q5 [C16-H16...O3]; (b) crescimento do cristal ao longo do eixo a. 79

Figura 40: Representação gráfica da superfície de Hirshfeld em d_{norm} obtidas por meio do programa Crystal Explorer 3.1 para o composto (**61**). Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo -0,188 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,253 a.u. (azul). Com destaque para as regiões em vermelho de maior contribuição para o empacotamento cristalino. 80

Figura 41: Representação gráfica das aproximação entre os anéis aromáticos p-fluorbenzilidenos com distância de 4,586 Å, e das superfícies de Hiershfeld

- na forma indexada, com destaque para as regiões doadoras de elétrons responsáveis pelas interações de maior relevância do composto **(61)**..... 81
- Figura 42: Superfície de Hirshfeld do composto **(61)** com destaque para as interações secundárias responsáveis pelo empacotamento cristalino e Fingerprints do contatos recíprocos H...Br, H...O e H...C. 82
- Figura 43: Representação gráfica das interações intermoleculares e do empacotamento cristalino do composto **(62)**. (a) Interação Q1.62 [C19-H19...F1] responsável pelo arranjo na direção [100], (b) Interações Q2.62 [C22-H22... π] e Q3.62 [C15-H15...O2] formando um dímero; (c) Formação de uma área livre de átomos gerando buracos no conjunto do cristal devido as interações Q2.62 [C22-H22... π] e Q3.62 [C15-H15...O2]; (d) crescimento do cristal ao longo do eixo a. 84
- Figura 44: Superfície d_{norm} representando a ocorrência das ligações de hidrogênio C22-H22... π descritas como região receptora H22 e região doadora anel B, e C19-H19...F1 representado por F1. Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo -0,126 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,479 a.u. (azul). Com destaque para as regiões em vermelho de maior contribuição para o empacotamento cristalino e Fingerprints com os contatos recíprocos H...C e H...F..... 85
- Figura 45: (a) Representação gráfica das aproximação entre os anéis aromáticos p-fluorbenzilidenos com distância de 5,507 Å, e das superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para as regiões aceptoras de elétrons responsáveis pelas interações de maior relevância do composto **(62)** (b) interação Q3.62 e fingerprint do contato recíproca H...O 86
- Figura 46: Representação gráfica das interações intermoleculares e do empacotamento cristalino do composto **(63)**. (a) Bifurcação formada pela interação Q1.63 [C21-H21...O1] responsável pelo arranjo na direção [101] e interação dimérica Q2.63 [C27-H27...O1] (b) Interações Q3.63 [C22-H22... π] e Q4.63 [C16-H16...O3] formando um dímero; (c) Formação de uma área livre de átomos gerando buracos no conjunto do cristal devido as interações Q3.63 [C22-H22... π] e Q4.63 [C16-H16...O3]; (d) crescimento do cristal ao longo do eixo a. 89

- Figura 47: Superfície d_{norm} representando as regiões receptoras de elétrons (R) e doadoras (D) do composto (63). Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo -0,077 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,418 a.u. (azul). Com destaque para as regiões em vermelho de maior contribuição para o empacotamento cristalino e Fingerprints dos contatos recíprocos H··O e H··C. 90
- Figura 48: Representação gráfica da superfícies de Hiershsfeld na forma indexada, com destaque para as regiões doadoras (D) e receptoras (R) de elétrons responsáveis pelas interações de maior relevância para o arranjo cristalino do composto (63) e a interação Q1.63. 91
- Figura 49: Representação gráfica das interações intermoleculares do composto (64). (a) Trímero concebido pela convergência das interações Q1.64 [C5B-H5B··O2A], Q2.64 [C18B-H18B··O1A], Q3.64 [C14B-H14B·· π], (b) tetramero, combinando Q4.64 [C14A-H14A··O1B] e Q1.64, (c) interações Q5.64 [C24A-H24A··O2B] e Q4.64 formando tetrâmero $R_{44}(25)$, (d) dímero $R_{44}(20)$ formado pelas interações Q6.64 [C15B-H15B··O2B] e Q7.64 [C24B-H24B·· π], (e) cadeia crescente ao longo do eixo a formada pela interação Q8.64 [C27A-H27A·· $\pi(\text{CgCA})$], (f) cadeia que se prolonga pela combinação de três interações Q9.64 [C27B-H27B··O1A], Q10.64 [C26B-H26B·· π] e Q1.64 [C5B-H5B··O2A] 96
- Figura 50: Representação gráfica das interações intermoleculares e do empacotamento cristalino do composto (64). (a) Interação Q11.64 [C9A-H9A·· $\pi(\text{CgB})$] que forma um anel com 10 átomos envolvidos; (b) Interação Q12.64 [C21B-H21B··ClA] crescendo ao longo do eixo a em conjunto com as interações Q1.64 [C5B-H5B··O2A] e Q8.64 [C27A-H27A·· $\pi(\text{CgCA})$]; (c) Empacotamento cristalino crescente na direção [011], (d) Empacotamento cristalino crescente na direção [101], perceptível o espaço vazio característica nesse corte como foi encontrado para os compostos anteriores. 97
- Figura 51: Superfície d_{norm} representando as regiões receptoras de elétrons e doadoras do composto (64). Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo -0,278 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,659 a.u. (azul). Com

- destaque para as regiões em vermelho de maior contribuição para o empacotamento cristalino e fingerprint do contato recíproco $H\cdots O$ 99
- Figura 52: Representação gráfica da superfícies de Hiersshfeld na forma indexada, com destaque para as regiões doadoras (**D**) e receptoras (**R**) de elétrons responsáveis pelas interações de maior relevância para o arranjo cristalino do composto (**64**). 100
- Figura 53: Representação gráfica da superfícies de Hiersshfeld na forma indexada, com destaque para os contatos secundários Q3.64, Q7.64, Q8.64, Q10.64 e Q11.64. 100
- Figura 54: Representação gráfica das interações intermoleculares do Composto (**65**).
 (a) Dímero $R22(20)$ formado pela interação Q1.65 [C27-H27 \cdots O1], anel $R32(8)$ constituído pela combinação das interações Q1.65 [C27-H27 \cdots O1], Q3.65 [C21-H21 \cdots O1] e Q7.65 [C28-H28 $\cdots\pi$], (b) Anel $R22(10)$ formado pela interações Q4.65 [C16-H16 \cdots O3] e Q8.65 [C22-H22 $\cdots\pi$], (c) Cadeia $C22(10)$ constituída pela interação Q7.65 [C28-H28 $\cdots\pi$], (d) Combinação entre as interações Q6.65 [C25-H25 $\cdots\pi$] e Q2.65 [C13-H13 \cdots O1] formando o anel $R22(17)$ e coalização entre as interações Q2.65 [C13-H13 \cdots O1] e Q5.65 [C19-H19 \cdots F1] formando o segundo anel $R22(12)$, (e) Interação hidrofóbica Q9.65 [C14-H14 $\cdots\pi$], (f) Cadeia $C22(8)$ proveniente da interação Q3.65 [C21-H21 \cdots O1] crescente ao longo da direção [101]... 103
- Figura 55: Empacotamento cristalino do Composto (**65**). (a) Crescimento do cristal na direção [101] devido as cadeias $C22(8)$ and $C22(10)$, (b) camadas crescentes na direção [010] devido a formação dos anéis $R22(12)$ and $R22(17)$ 105
- Figura 56: Superfície d_{norm} representando as regiões receptoras e doadoras de elétrons do composto (**65**). Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo -0,190 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,408 a.u. (azul). Com destaque para as regiões em vermelho de maior contribuição para o empacotamento cristalino e contatos recíprocos $H\cdots C$ e $H\cdots O$ 106
- Figura 57: Representação gráfica da superfícies de Hiersshfeld na forma indexada, com destaque para a região doadora (**D**) e receptora (**R**) de elétrons responsáveis pela interação Q8.65 [C22-H22 $\cdots\pi$] de maior relevância para o arranjo cristalino do Composto (**65**). 106

- Figura 58: Representação gráfica da superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para as interações secundárias ao empacotamento cristalino e gráfico de Fingerprints dos contatos recíprocos $H\cdots O$ e $H\cdots C$ do composto **(65)**. 107
- Figura 59: Interações intermoleculares das ligações hidrogênio não clássicas de acordo com a Tabela 16 para o Composto **(66)** (a) Interação do tipo $CH\cdots\pi$ entre os átomos C20-H20 e o anel B; (b) interação número Q2 [C(9)] possui ângulo de $165,49^\circ$ e distância entre o átomo doador e receptor de $3,374 \text{ \AA}$; (c) Interação C(10) entre os átomos C12-H12 \cdots O5 crescendo ao longo do eixo b com ângulo de $164,08^\circ$ e distância de $3,485 \text{ \AA}$ 109
- Figura 60: Empacotamento do cristal do Composto **(66)** (a) Empacotamento da cela unitária com indicação das interações intermoleculares 1, 2 e 3 de acordo com a Tabela 16; (b) Cristalização e arranjo do empacotamento molecular ao longo do eixo c..... 110
- Figura 61: Interações intermoleculares das ligações hidrogênio não clássicas de acordo com Tabela 15 formando tetramerizações e octamerização: (a) Tetramerização envolvendo quatro unidades assimétricas e as interações Q1.66 e Q3.66; (b) Tetramerização envolvendo quatro unidades assimétricas com interações Q1.66 e Q2.66; (c) Proposição de uma octamerização envolvendo oito unidades assimétricas envolvendo as interações Q1.66, Q2.66 e Q3.66. 110
- Figura 62: Superfície de Hirshfeld d_{norm} do Composto **(66)** para visualização dos contatos interatômicos provenientes de ligações de hidrogênio não-clássicas (a) [C15-H15 \cdots O3] com região doadora (1) e região receptora (2); (b) [C20-H20 $\cdots\pi$] especificando a região doadora (3) e região receptora (4); [C12-H12 \cdots O5] com região doadora (5) e região acceptora (6). Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo $-0,211$ a.u. (vermelho), através do zero (branco), até $1,597$ a.u. (azul). 111
- Figura 63: Representação gráfica da superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para as regiões doadoras (**D**) e receptoras (**R**) de elétrons responsáveis interações intermoleculares do Composto **(66)**. 112
- Figura 64: Representação gráfica das interações intermoleculares do composto **(67)**. (a) Dimero $R22(22)$ formado pela interação Q1.67 [C26-H26 \cdots O1], (b)

Interações Q2.67 [C13-H13...O1] crescente ao longo da direção [010], Q4.67 [C12-H12...O5] e Q5.67 [C25-H25...O5] que em conjunto formam R12(12), (c) Cadeia C8 formada pela interação Q3.67 [C21-H21...O1] crescente ao longo do eixo a, (d) cadeia expandindo ao longo do eixo c constituída pela interação Q6.67 [C15-H15...O2], (e) Interações crescentes ao longo do eixo b, Q7.67 [C10-H10...O4] originando a cadeia C7, Q8.67 [C24-H24... π] e Q9.67 [C20-H20... π], (f) Prolongamento da interação Q10.67 [C4-H4... π] ao longo da direção [001], (g) Empacotamento cristalino do composto (67). 115

Figura 65: Superfície d_{norm} representando as regiões receptoras e doadoras de elétrons do composto (67). Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo -0,287 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,537 a.u. (azul). Com destaque para as regiões em vermelho de maior contribuição para o empacotamento cristalino. 116

Figura 66: Representação gráfica da superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para as regiões doadoras (**D**) e receptoras (**R**) de elétrons responsáveis pela interação Q6.67 [C15-H15...O2] e Q8.67 [C24-H24... π] de maior relevância para o arranjo cristalino do Composto (67). 117

Figura 67: Representação gráfica da superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para as interações secundárias ao empacotamento cristalino e gráfico de Fingerprints dos contatos recíprocos H...O para o Composto (67). 118

Figura 68: Representação gráfica das interações intermoleculares clássicas do Composto (68). (a) cadeia de moléculas formada pelos contatos Q2.68 [C5-H5...O3] e Q3.68 [C20-H20...O3] crescentes na direção [110]; (b) dímero R22(20) formado pela interação Q1.68 [C15-H15...O2]. Fonte: Michelini et al.¹³⁷ 119

Figura 69: Interação não clássica do Composto (68), C14-H14...CgC. Fonte: Michelini et al.¹³⁷ 120

Figura 70: Empacotamento cristalino do Composto (68). Fonte: Michelini et al.¹³⁷ 120

Figura 71: Superfície de Hirshfeld d_{norm} para a molécula do Composto (68). (a) contato C5-H5...O3, (b) contato C20-H20...O3 evidenciado pelos locais em

vermelho, e o Fingerprint para as interações O··H incluindo os contatos recíprocos. Fonte: Michelini et al. ¹³⁷	121
Figura 72: Superfície de Hirshfeld indexada ilustrando o contato C14-H14··CgC e os Fingerprints para os contatos C··H e C··C, incluindo os contatos recíprocos. Fonte: Michelini et al. ¹³⁷	122
Figura 73: Interações intermoleculares do Composto (69) . (a) Cadeia de moléculas formada pelos contatos [C15-H15··O5] e [C29-H29A··O5], (b) Camada formada pelo contato [C13-H13··O2]. Fonte: Michelini et al. ¹³⁷	123
Figura 74: (a) Dímero formado pelo contato Q4.69 [C9-H9··O1] formando um anel R22(10), (b) Empacotamento cristalino do Composto (69) . Fonte: Michelini et al. ¹³⁷	124
Figura 75: Gráfico da superfície de Hirshfeld do composto (69) : (a) Contato [C15-H15··O5] evidenciado pelo local destacado em vermelho na SH. (b) Contato [C13-H13··O2] evidenciando o local em vermelho na SH. Em todas as superfícies o ESP é mapeado na faixa de -0,2443 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,605 a.u. (azul). Fonte: Michelini et al. ¹³⁷	125
Figura 76: Fingerprint e superfícies de Hirshfeld da unidade assimétrica do composto (69) revelando os contatos H··C (a) e C··C (b), incluindo os contatos recíprocos. Fonte: Michelini et al. ¹³⁷	125
Figura 77: Fingerprints do Composto (62) . (a) Total das interações; (b) H··H; (c) C··H; (d) O··H; (e) C··O; (f) C··C. O esboço do fingerprint completo é mostrado em cinza. A distância (d_i) é a distância interna mais próxima de um determinado ponto da superfície de Hiershfield e a distância (d_e) são os contatos externos mais próximos.....	126
Figura 78: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto (60)	147
Figura 79: Espectro de RMN ¹³ C (126 MHz, CDCl ₃) do composto (60)	148
Figura 80: Mapa de correlação HMBC do composto (60)	149
Figura 81: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do composto (60)	150
Figura 82: Espectro de RMN ¹ H (500 MHz, CDCl ₃) do composto (61)	151
Figura 83: Espectro de RMN ¹³ C (126 MHz, CDCl ₃) do composto (61)	152
Figura 84: Mapa de correlação HMBC do composto (61)	153

Figura 85: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do composto (61)	154
Figura 86: Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (62)	155
Figura 87: Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (62)	156
Figura 88: Mapa de correlação HMBC do composto (62)	157
Figura 89: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do composto (62)	158
Figura 90: Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (63)	159
Figura 91: Espectro RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (63)	160
Figura 92: Mapa de correlação HMBC do composto (63)	161
Figura 93: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do composto (63)	162
Figura 94: Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (68)	163
Figura 95: Espectro RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (68)	164
Figura 96: Mapa de correlação HMBC do composto (68)	165
Figura 97: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do composto (68)	166
Figura 98: Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do Composto (69)	167
Figura 99: Espectro RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do Composto (69)	168
Figura 100: Mapa de correlação HMBC do Composto (69)	169
Figura 101: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do Composto (69)	170
Figura 102: Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do Composto (66)	171
Figura 103: Espectro RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do Composto (66)	172
Figura 104: Mapa de correlação HMBC do Composto (66)	173
Figura 105: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do Composto (66)	174
Figura 106: Espectro RMN ^1H (126 MHz, CDCl_3) do Composto (67)	176
Figura 107: Espectro RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do Composto (67)	177
Figura 108: Mapa de correlação HMBC do Composto (67)	178
Figura 109: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do Composto (67)	178
Figura 110: Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do Composto (68)	179

Figura 111: Espectro RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do Composto (68)	180
Figura 112: Mapa de correlação HMBC do Composto (68)	181
Figura 113: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do Composto (68)	182
Figura 114: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do Composto (69)	183
Figura 115: Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do Composto (69)	184
Figura 116: Mapa de correlação de HMBC do Composto (69)	185
Figura 117: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do Composto (69)	186

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Condições de reações para síntese das chalconas sulfonamidas.	28
Tabela 2: Rendimento das quinolinonas (60) a (69).....	43
Tabela 3: Correlação entre os hidrogênios das quinolinonas (60) a (69) e seus respectivos deslocamentos químicos em ppm segundo espectro RMN ¹ H CDCl ₃	46
Tabela 4: Correlação entre os modos vibracionais em cm ⁻¹ obtidos a partir do espectro de infravermelho das quinolinonas (60) a (69).....	50
Tabela 5: Dados dos cristais, das estruturas e do refinamento dos compostos (60) a (69).	54
Tabela 6: Principais distâncias interatômicas entre os átomos dos compostos (60) a (69).	55
Tabela 7: Principais ângulos de ligação com respectivos desvios padrão dos átomos não hidrogenóides dos compostos (60) a (69).	61
Tabela 8: Principais desvios de planaridade dos ângulos diedrais para os átomos não hidrogenóides dos compostos (60) a (69).....	63
Tabela 9: Ângulos diedrais dos planos calculados pelas médias dos átomos respectivos a cada anel dos compostos (60) a (69).....	64
Tabela 10: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas responsáveis pelo empacotamento do composto (60). D-H...A = átomos envolvidos na interação, d _(D-H) (Å) = distância entre o átomo doador e o próton, d _(H...A) (Å) = distância entre o próton o átomo acceptor; d _(D...A) (Å) = distância entre o átomo doador e átomo acceptor, θ(D-H ... A)(°) = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador.	71
Tabela 11: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do composto (61). D-H...A = átomos envolvidos na interação, d _(D-H) (Å) = distância entre o átomo doador e o próton, d _(H...A) (Å) = distância entre o próton o átomo aceitador; d _(D...A) (Å) = distância entre o átomo doador e átomo acceptor, θ(D-H ... A)(°) = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador.....	75

- Tabela 12: Parâmetros geométricos das ligações de hidrogênio não clássicas do composto **(62)**. D-H...A = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H...A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton e o átomo aceitador; $d_{(D...A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o átomo aceitador, $\theta(D-H \cdots A)(^\circ)$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador. 83
- Tabela 13: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do composto **(63)**. D-H...A = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H...A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton e o átomo aceitador; $d_{(D...A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o átomo aceitador, $\theta(D-H \cdots A)(^\circ)$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador. 87
- Tabela 14: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do composto **(64)**. D-H...A = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H...A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton e o átomo aceitador; $d_{(D...A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o átomo aceitador, $\theta(D-H \cdots A)(^\circ)$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador. 92
- Tabela 15: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do Composto **(65)**. D-H...A = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H...A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton e o átomo aceitador; $d_{(D...A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o átomo aceitador, $\theta(D-H \cdots A)(^\circ)$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador. 101
- Tabela 16: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do Composto **(66)**. D-H...A = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H...A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton e o átomo aceitador; $d_{(D...A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o átomo aceitador, $\theta(D-H \cdots A)(^\circ)$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador. 108
- Tabela 17: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do composto **(67)**. D-H...A = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o

próton, $d_{(H\cdots A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton o átomo aceitador; $d_{(D\cdots A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e átomo acceptor, $\theta(D-H \cdots A)(^\circ)$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador..... 113

Tabela 18: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do Composto **(68)**. $D-H\cdots A$ = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}\text{Å}$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H\cdots A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton o átomo aceitador; $d_{(D\cdots A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e átomo acceptor, $\theta(D-H \cdots A)(^\circ)$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador..... 119

Tabela 19: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do Composto **(69)**. $D-H\cdots A$ = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}\text{Å}$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H\cdots A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton o átomo aceitador; $d_{(D\cdots A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e átomo acceptor, $\theta(D-H \cdots A)(^\circ)$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador..... 122

Tabela 20: Percentual das interações fornecidas pelo gráfico de Fingerprints dos compostos **(60)** a **(69)**. 128

Tabela 21: Percentual de inibição do crescimento tumoral in vitro na concentração única de $25 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ contra a três linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento determinado pelo método do MTT. IC – Inibição do Crescimento; DP – Desvio Padrão. 129

Tabela 22: Avaliação do efeito antifúngico dos compostos **(60)** a **(69)** frente a isolados *Candida spp.* 130

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

A-549	Código de células tumorais de adenocarcinoma
ATCC ® 22019™	<i>Candida parapsilosis</i>
ATR	<i>Attenuated total reflectance</i>
BFQ	(<i>E</i>)-3 -(benzilideno)-2-(4-bromofenil) -2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona
CCD	Cromatografia de camada delgada
CCDC	<i>Cambridge Crystallographic Data Centre</i>
CIF	<i>Crystallographic Information File</i>
CIM	Concentração Inibitória Mínima
DFT	<i>Density Functional Theory</i>
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
DMA	Dimetilacetamida
FGFR	<i>Fibroblast growth factor receptors</i>
FLT3	Tirosina quinase 3
GOOF	<i>Goodness of Fit</i>
HepG2	<i>High-Quality Carcinoma Cell Lines</i>
HCT-116	Código das células tumorais do cólon
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
IC ₅₀	<i>Inhibitory concentration at 50%</i>
IV	Infravermelho
LABIMAN	Laboratório de Bioprospeção de Moléculas Antimicrobianas
LQSA	Laboratório de Química Sintética e Aplicada
MCF-7	Código das células tumorais de câncer de mama
MDA-MB-435	Código das células tumorais de melanoma
MOPS	Ácido morfolinopropanosulfônico
MTT	Sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NPDM	Núcleo de Desenvolvimento de Medicamentos

PEG	Polietilenoglicol
QTEA	Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis
(R)-MOP-Pd ₂ (dba) ₃	Tris(dibenzildeneacetona)dipaladio(0)
RMS	<i>Root mean square</i>
RPM	Meio de cultura em placas
RPMI	Meio de cultura desenvolvido no <i>Roswell Park Memorial Institute</i>
SARS CoV 3 CL ^{PRO}	<i>Severe acute respiratory syndrome coronavirus main protease</i>
S1P	Esfingosina-1-fosfato
SF-295	Código das células tumorais do sistema nervoso central
SH	Superfície de Hirshfeld
TBI-Z	<i>Triple Resonance broadband Inverse</i>
XXB	Canal triple Resonance broadband Inverse

RESUMO

Poucos trabalhos descrevem a síntese a aplicação de 1-4 quinolinonas, bem como estudo das suas propriedades estruturais. Tais compostos podem ser bastante úteis na terapêutica, uma vez que diversas atividades biológicas têm sido reportadas para as quinolinonas. No presente trabalho descreve-se a síntese, elucidação estrutural por cristalografia, avaliação antitumoral e antifúngica de dez quinolinonas inéditas. As quinolinonas foram obtidas pela reação entre chalconas sulfonamidas e benzaldeídos substituídos nas posições 2, 3 e 4 por F, Cl e NO₂. Os compostos foram sintetizados em uma única etapa reacional a partir de chalconas intermediárias. Os produtos precipitaram essencialmente puros e foram isolados por simples filtração. O rendimento das reações ficou entre 32 e 70%. A estrutura dos compostos foi confirmada e caracterizada por IV, RMN de ¹H e ¹³C, HMBC, ponto de fusão e elucidação estrutural por cristalografia. O estudo cristalográfico tem se mostrado de extrema importância para decifrar o arranjo molecular, cuja técnica auxilia áreas como farmacologia, farmacognosia e farmacodinâmica. Os dados obtidos por difração de raios X de monocristal permitiram fazer a avaliação dos parâmetros geométricos, distâncias e ângulos interatômicos, interações intermoleculares, arranjo supramolecular, superfície de Hirshfiel e *Fingerprints*. As moléculas cristalizaram-se nos sistemas monoclinico, ortorrômbico e triclinico, suas distâncias interatômicas, bem como, ângulos de ligação foram medidos e comparados com estruturas previamente depositadas em banco de dados CCDC. As interações intermoleculares responsáveis pelo empacotamento dos dez compostos obtidos foram interações de hidrogênio não clássicas fracas e apenas o composto (*E*)-3-(2-nitrobenzilideno)-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonyl)quinolin-4(1*H*)-ona, apresentou interação hidrofóbica do tipo $\pi \cdots \pi$. A maior contribuição do arranjo supramolecular ocorreu pelos contatos O \cdots H, principalmente nos compostos que possuem grupo nitro em um dos ligantes. Em seguida, ao considerar que o potencial de inibição tumoral e fungicida de compostos tipo quinolinonas tem sido extensivamente estudado e que muitos trabalhos tem demonstrado resultados satisfatórios, foi feita a avaliação antitumoral *in vitro* em três linhagens de células tumorais de melanoma, cólon e sistema nervoso central no Núcleo de Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará (NPDM-UFC). A avaliação antifúngica frente a cepas de *Candida sp* foi realizada no Laboratório de Bioprospecção de Moléculas Antimicrobianas da UFC (LABIMAN-UGC). Todos os compostos sintetizados não apresentaram atividade antitumoral frente às cepas utilizadas neste trabalho, entretanto, apresentaram atividade antifúngica. A atividade antifúngica das quinolinonas sintetizadas ficou na faixa de concentração de 33 - 132 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, frente aos isolados de *C. albicans* resistente ao fluconazol, provavelmente devido a presença dos substituintes no grupo fenil da quinolinona, no entanto, não apresentaram atividade antifúngica frente à *C. parapsilosis* (ATCC ® 22019TM).

Palavras-Chaves: Quinolinona, elucidação estrutural, atividade antifúngica

ABSTRACT

Few studies describe the synthesis, the application of 1-4 quinolinones, as well as the study of its structural properties. Such compounds can be quite useful in therapy, since several biological activities have been reported for quinolinones. The present work describes the synthesis, structural elucidation by crystallography, antitumor and antifungal evaluation of ten unpublished quinolinones. The quinolinones were obtained by the reaction between chalcone sulfonamides and benzaldehydes substituted in positions 2, 3 and 4 by F, Cl and NO₂. The compounds were synthesized in a single reaction step from intermediate chalcones. The products precipitated essentially pure and were isolated by simple filtration. The reaction yield was between 32 and 70%. The structure of the compounds was confirmed and characterized by IR, ¹H and ¹³C NMR, HMBC, melting point and structural elucidation by crystallography. The crystallographic study has been shown to be extremely important to decipher the molecular arrangement, whose technique assists areas such as pharmacology, pharmacognosy and pharmacodynamics. The data obtained by monocrystal X-ray diffraction allowed the evaluation of geometric parameters, interatomic distances and angles, intermolecular interactions, supramolecular arrangement, Hirshfiel surface and *Fingerprints*. The molecules crystallized in the monoclinic, orthorhombic and triclinic systems, their interatomic distances, as well as connection angles were measured and compared with structures previously deposited in a CCDC database. The intermolecular interactions responsible for packaging the ten compounds obtained were weak non-classical hydrogen interactions and only the compound (*E*)-3-(2-nitrobenzylidene)-2-(4-methoxyphenyl)-2,3-dihydro-1-(phenylsulfonyl)quinolin-4(*H*)-one, presented hydrophobic interaction of type $\pi \cdots \pi$. The greatest contribution of the supramolecular arrangement occurred through the O \cdots H contacts, mainly in compounds that have nitro group in one of the ligands. Then, when considering that the potential for tumor and fungicidal inhibition of quinolinone-type compounds has been extensively studied and that many studies have shown satisfactory results, *in vitro* antitumor evaluation was carried out on three melanoma, colon and nervous system tumor cell lines. center at the Drug Development Center of the Federal University of Ceará (NPDM-UFC). The antifungal evaluation against strains of *Candida* sp was carried out at the Bioprospecting Laboratory for Antimicrobial Molecules at UFC (LABIMAN-UGC). All the synthesized compounds did not show antitumor activity against the strains used in this work; however, they did show antifungal activity. The antifungal activity of the synthesized quinolinones was in the concentration range of 33 - 132 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, against isolates of fluconazole-resistant *C. albicans*, probably due the presence of substituents on the phenyl group of the quinoline, however, they did not show antifungal activity against *C. parapsilosis* (ATCC ® 22019™).

Keywords: Quinolinone, structural elucidation, antifungal activity

1. INTRODUÇÃO

As quinolinonas **1**, Figura 01, são uma classe de compostos orgânicos conhecidos pela sua atividade antimicrobiana, sendo eficientes no tratamento de infecções por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, e largamente empregadas na medicina humana e veterinária.¹⁻³

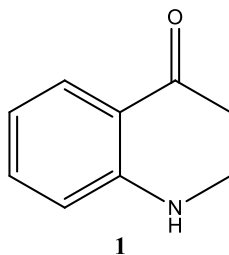


Figura 1: Representação estrutural do núcleo de 4-quinolinonas **1**.

Percebe-se considerável interesse da área científica sobre esse tipo de substâncias, cujo aumento gradativo é significativo desde a sua descoberta a mais de 50 anos atrás, em 1962 por Leshner *et al.* (1962).^{4,5} Esses compostos tem sido muito utilizados no desenvolvimento de novos medicamentos, pois possuem uma estrutura privilegiada para possível utilização na formulação de novos fármacos.³ Fato comprovado pela grande quantidade de patentes registradas nos últimos anos⁶⁻⁹ e estudos dos seus potenciais biológicos¹⁰⁻¹⁶, inclusive antitumorais^{17,18}, antifúngicos¹⁹⁻²² e na engenharia.²³ Diversos autores tem estudado a síntese destes compostos,²⁴⁻²⁸ com a utilização de rotas sintéticas com mecanismos que vão dos mais simples aos mais complexos. Estudos mostram que quinolinonas com diferentes grupos substituintes podem servir para várias áreas da farmacologia e engenharia^{29,30} e podem ser consideradas como “blocos de construção privilegiados”,²⁵ pois permitem a entrada de diferentes substituintes em variadas posições, o que justifica a ampla gama de aplicações.

A obtenção das quinolinonas foi feita com base no trabalho d’Oliveira (2018)³¹ e envolveu a entrada de um aldeído no carbono α com relação à cetona da chalcona sulfonamida, via reação de condensação de Claisen-Smith em meio básico à temperatura ambiente. Após a síntese, os compostos foram caracterizados com técnicas espectroscópicas e passaram por elucidação estrutural por cristalografia em difração de raios X de monocristal. Vale lembrar que a técnica cristalográfica tem se

mostrado muito útil para decifrar a estrutura das quinolinonas e correlacionar as mesmas com sua atividade biológica.³²⁻³⁴ Importante ressaltar, nesse sentido, que o comportamento de um grupo funcional na molécula durante a cristalização depende da natureza e do posicionamento de todos os outros grupos funcionais.³⁵

O conhecimento estrutural do estado sólido cristalino, além de levar ao entendimento da arquitetura atômica da conformação molecular, tem transformado as indústrias e criado novas fronteiras, inclusive no desenvolvimento de novos medicamentos e materiais.³⁶ Ao levar em consideração que a inovação é a chave para o desenvolvimento das nações, a cristalografia de pequenas moléculas pode contribuir com o crescimento geopolítico e econômico brasileiro. Isso é possível visto a interlocução com áreas estratégicas como farmácia, biologia e medicina. Visto isso, fica claro que além da descoberta de novos materiais, a resolução estrutural molecular é um dos tantos exemplos das aplicações que este método pode alcançar. Neste trabalho, o estudo cristalográfico envolveu a difração de raios X de monocristal, o refinamento, a elucidação do empacotamento, arranjo cristalino, interações intermoleculares, análise da superfície de Hiershfield e estudos de *Fingerprints* através da utilização dos dados cristalográficos. Logo após, como etapa final do trabalho, avaliou-se a atividade antitumoral *in vitro* contra três linhagens de células tumorais de melanoma (MDA-MB-435), cólon (HCT-116) e sistema nervoso central (SF-295) e atividade antifúngica contra duas cepas de *Candida sp.*

O objetivo principal deste estudo consistiu na síntese, elucidação estrutural, avaliação da atividade antitumoral e antifúngica de dez 4-quinolinonas sintetizadas, sendo todos compostos inéditos, derivados do chalconas sulfonamidas com diferentes ligantes benzílicos.

Os objetivos específicos foram:

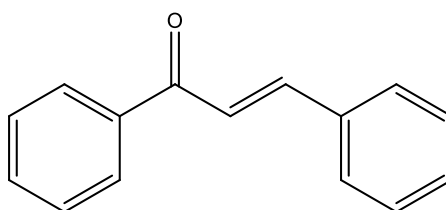
- Sintetizar a série de dez 4-quinolinonas com diferentes ligantes benzilídeos e benzílicos com alta pureza.
- Caracterizar com análises físico-químicas a série de dez 4-quinolinonas por análise do espectro infravermelho (IV), ressonância magnética nuclear de hidrogênio (¹H-RMN), e carbono (¹³C-RMN), análise de correlação heteronuclear de múltiplas ligações (HMBC) e ponto de fusão.

- Realizar a análise cristalográfica e elucidção estrutural de pequenas moléculas utilizando técnicas de difração de Raios X acoplada a um detector bidimensional com co-orientação do Prof. Dr. Hamilton Barbosa Napolitano da Universidade Estadual de Goiás (UEG) em cooperação com o Grupo de Química Teórica e Estrutural de Anápolis (QTEA).
- Avaliar a atividade antitumoral *in vitro* das quinolinonas obtidas em três linhagens de células tumorais de melanoma (MDA-MB-435), cólon (HCT-8) e sistema nervoso central (SF-295).
- Avaliar a atividade antifúngica *in vitro* das dez quinolinonas contra cepas isoladas de *Candida sp.*

2. REVISÃO

2.1. CHALCONAS

Chalconas **2** (Figura 2) são quimicamente definidas como quetonas α - β -insaturadas constituindo em dois anéis aromáticos que possuem ampla gama de substituintes. Essas substâncias também são conhecidas como benzil acetofenona ou benzilidenoacetofenonas e possuem ligações duplas conjugadas com o deslocamento completo de elétrons nos dois anéis benzenos.³⁷

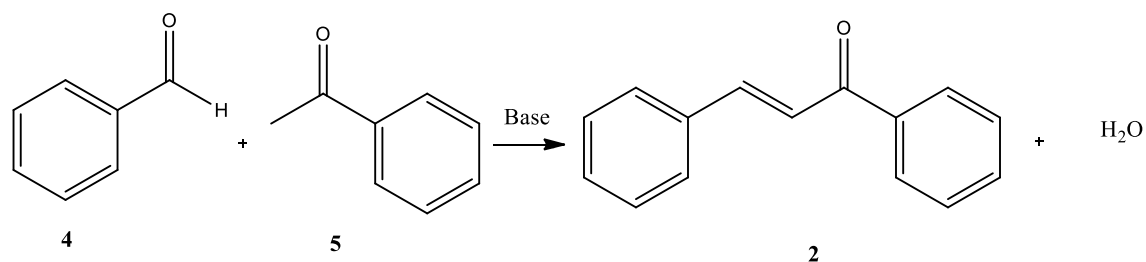


2

Figura 2: Representação estrutural do núcleo das chalconas **2**.

A manipulação sintética de chalconas e seu isolamento de fontes naturais está sendo investigada mundialmente. O principal intuito é desenvolver remédios mais eficientes e potentes para o tratamento de várias doenças, tais como, câncer, diabetes, tuberculose, malária, entre outras. Com o passar dos anos, um grande número de pesquisas e artigos de revisão tem sido compilados e acrescentados na literatura acadêmica, demonstrando a importância do estudo desses compostos.³⁸ Como por exemplo, potenciais biológicos genotóxico, citotóxico, antígenotóxico, anticitotóxico,^{39,40} anticâncerígeno,⁴¹ ansiolítico,⁴² anti-inflamatório,⁴³ antimalárico.⁴⁴ No campo da física, dispositivos fotovoltaicos podem ser desenvolvidos com a utilização de materiais com propriedades ópticas não lineares característica das chalconas.⁴⁵⁻⁴⁸

O método mais usado para obtenção de chalconas **2** é a reação de condensação Claisen-Smith (Esquema 1) com quantidades equimolares de aril aldeído **4** com aril metil cetona **5** na presença de álcali.^{39,49}



Esquema 1: Representação esquemática da reação de condensação Claisen-Smith.

2.2. CHALCONAS SULFONAMIDAS

Chalconas sulfonamidas **3** (Figura 3) são compostos obtidos a partir da hibridização molecular entre chalconas e sulfonamidas.⁵⁰ Essa técnica consiste no acoplamento de dois ou mais fragmentos moleculares com perfil biológico conhecido.⁵¹ Este tipo de composto é de grande importância para farmacologia pois possuem potencial antifilarial,⁵² antimalárico,⁵³ anticancerígeno,⁵⁰ inibidor de α -glucosidase,⁵⁴ entre outros.

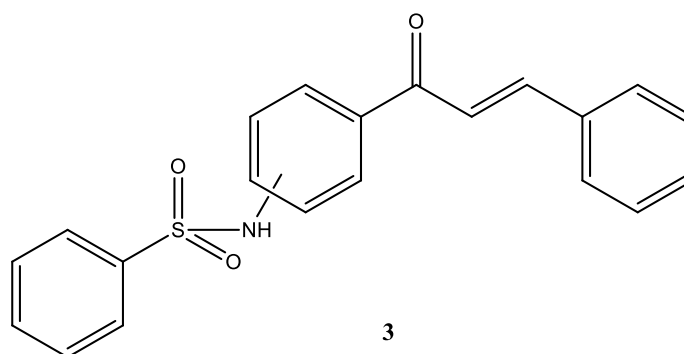


Figura 3: Representação esquemática da estrutura geral das chalconas sulfonamidas **3**.

2.3. QUINOLINONAS E SUAS FONTES NATURAIS

As quinolinonas, por exemplo, 4-quinolinonas **1**, Figura 4, representam uma classe de estruturas bicíclicas que são frequentemente encontradas em produtos naturais e possuem atividade biológica.³² Este tipo de compostos representa uma das poucas classes sintéticas numa área no qual os produtos naturais tem dominado.²⁵ As 4-quinolinonas, especificamente, são consideradas como “blocos de construção

privilegiados” para utilização na área farmacêutica principalmente em medicamentos anticancerígenos, antibióticos e antifúngicos^{20,25} (Figura 5) .

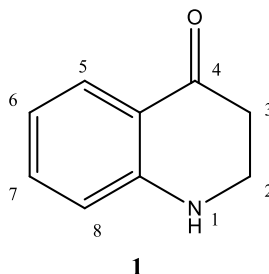


Figura 4: Representação esquemática do núcleo da 4-Quinolinona **1**.

As fontes naturais das quinolinonas são variadas e relatadas em vários estudos, por exemplo, Panthong *et al.* (2013)⁵⁵ extraíram a 1-metil-2-n-nonil-4-quinolinona (**6**) da raiz de *Citrus hystrix Rutacea* H. Perrier, 1933, uma planta da família *Rutácea*, comumente cultivada no Sul da Ásia.⁵⁵ A quinolinona (**6**), Figura 5, oriunda dessa planta apresentou atividade antioxidante, anti-HIV e antibacteriana.⁵⁵ Outra fonte encontrada na literatura é da castanha *Castanea crenata Fagacea* Siebold & Zucc, 1846, cujos compostos 3-dihidro-spiro[2(1*H*),3'(1'*H*)-diquinolina]-3',4,4'-triona (**7**) e 3-(2'-piperidina)-ácido cinurênico (**8**) foram extraídos, identificados e caracterizados.⁵⁶ Além dessas, folhas de *Melicope denhamii Rutacea* T. G. Hartley, 1994, apresentaram em sua constituição seis quinolinonas diferentes.⁵⁷ Não obstante, quinolinonas com sistema de anel denominado penicicolina (**9**), também foram encontradas em fungos tipo *Penicillium sp.* Essa estrutura foi determinada por cristalografia utilizando difração de raios X e apresentou potente atividade citotóxica *in vitro* em células HepG2.³⁴

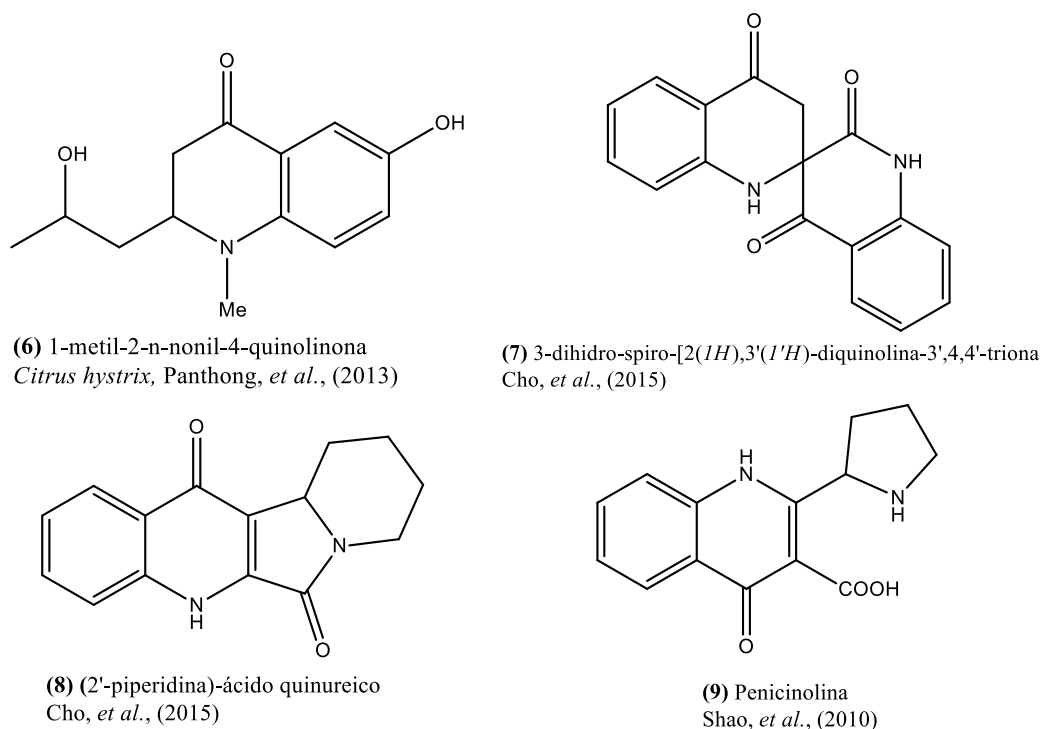
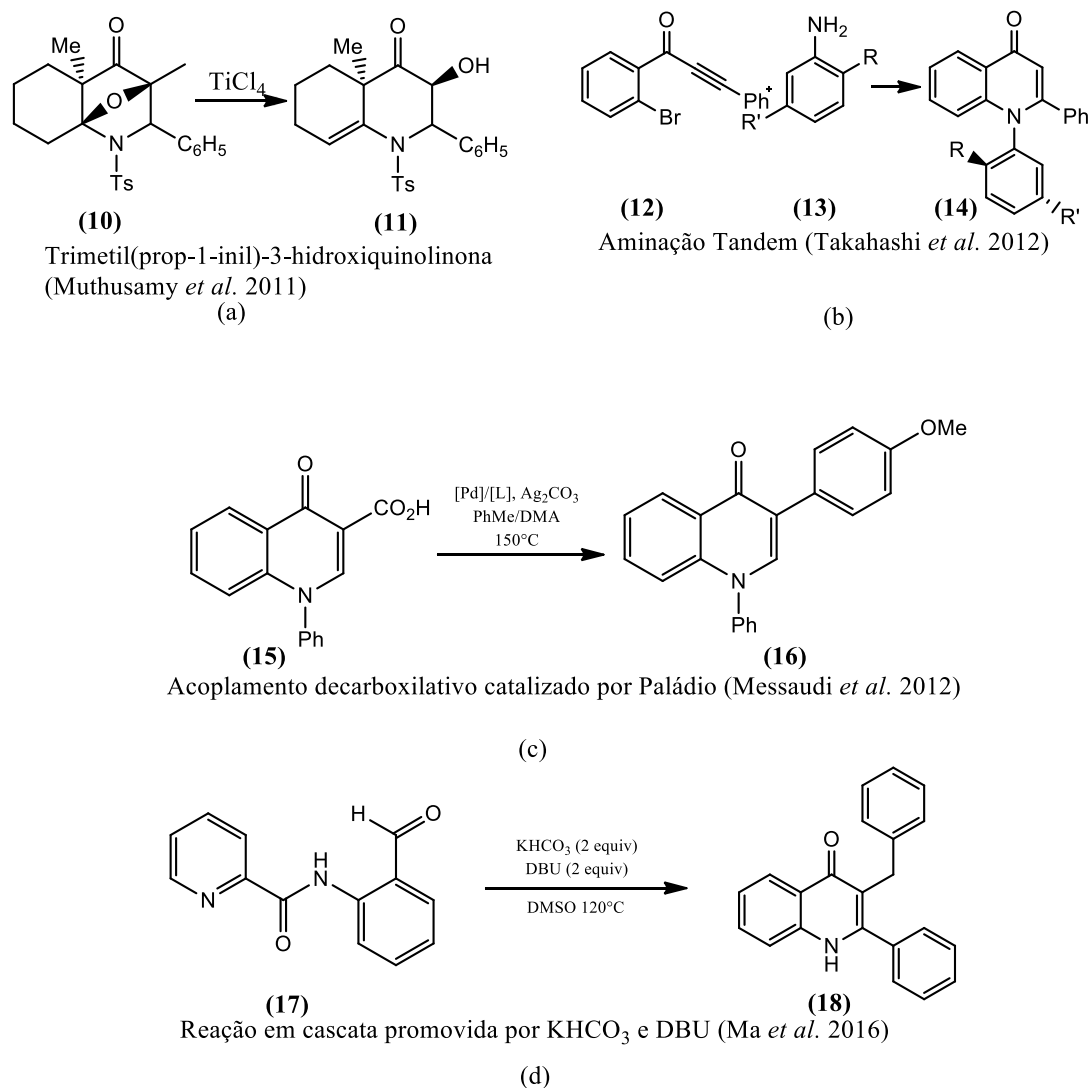


Figura 5: Exemplos de 4-quinolinonas bioativas encontrados em produtos naturais^{34,55,56}

2.4. ROTAS SINTÉTICAS DAS QUINOLINONAS

A literatura reporta várias formas de síntese para as 4-quinolinonas, envolvendo tanto mecanismos simples quanto complexos, como pode ser visto na Figura 6. Uma das vias sintéticas descritas na literatura é a abertura do sistema de anéis de piperidinonas utilizando os reagentes cloreto de titânio (IV) e silílicos (**10**) e (**11**).⁵⁸ Ou ainda, na presença de catalisador (*R*)-MOP-Pd₂(dba)₃ via aminação Tandem (**12**), (**13**) e (**14**).⁵⁹ Outro processo bastante utilizado é o que recorre a catalizadores de Paládio (**15**) e (**16**),^{13,26,60} como foi reportado por Messaoudi *et al.*²⁴ que utilizaram carbonato de prata sob a ação de um sistema bimetalico de PdBr₂ via acoplamento cruzado decarboxilativo, que leva à formação de quinolinonas.²⁴ Analogamente, a reação em cascata para síntese de 3-benzil-2-fenilquinolin-4(1H)-onas promovidas por KHCO₃ e DBU (**17**) e (**18**).³²



Esquema 2: Rotas para síntese de 4-quinolinonas ^{24,32,58,59}

2.5. APLICAÇÕES DAS QUINOLINONAS

As quinolinonas, sejam elas obtidas de fontes naturais ou sintéticas, têm sido amplamente empregadas nas diferentes áreas da biomedicina, veterinária, engenharia e farmácia. Na biomedicina avançada estes compostos têm sido estudados em proteínas que atuam como moléculas bioativas dentro de células vivas através de ligantes sítio-específicos. A descoberta de novas reações que utilizam a química bioortogonal, ou seja, qualquer reação química que pode ocorrer dentro dos sistemas vivos sem interferir com a bioquímica do processo, é de grande interesse, pois essas reações são altamente seletivas e processadas em ambientes aquosos.^{3,61}

Analogamente, outros estudos mostram que as quinolinonas possuem diferentes aplicações. Isso ocorre, por exemplo, na supressão de ligações mitocondriais enzimáticas, tais como, das monoamina oxidases. Essas enzimas atuam como neurotransmissores no cérebro e tecidos puerperais, cuja série sintética de 3,4-dihidro-2(1H)-quinolinonas **19** e **20**, expostas na Figura 6, demonstrou alta inibição e seletividade dessas enzimas. Sobretudo, quinolinonas substituídas com diferentes ligantes afetaram diretamente o potencial de supressão da enzima supracitada.²⁹ Outro aspecto é que as quinolinonas oriundas de análogos de chalconas **21**, que são as quinolinonas abordadas neste estudo, também tem sido pesquisadas como potenciais agentes no controle de *Leishmania infantum* e *Trypanosoma brucei*.¹⁰

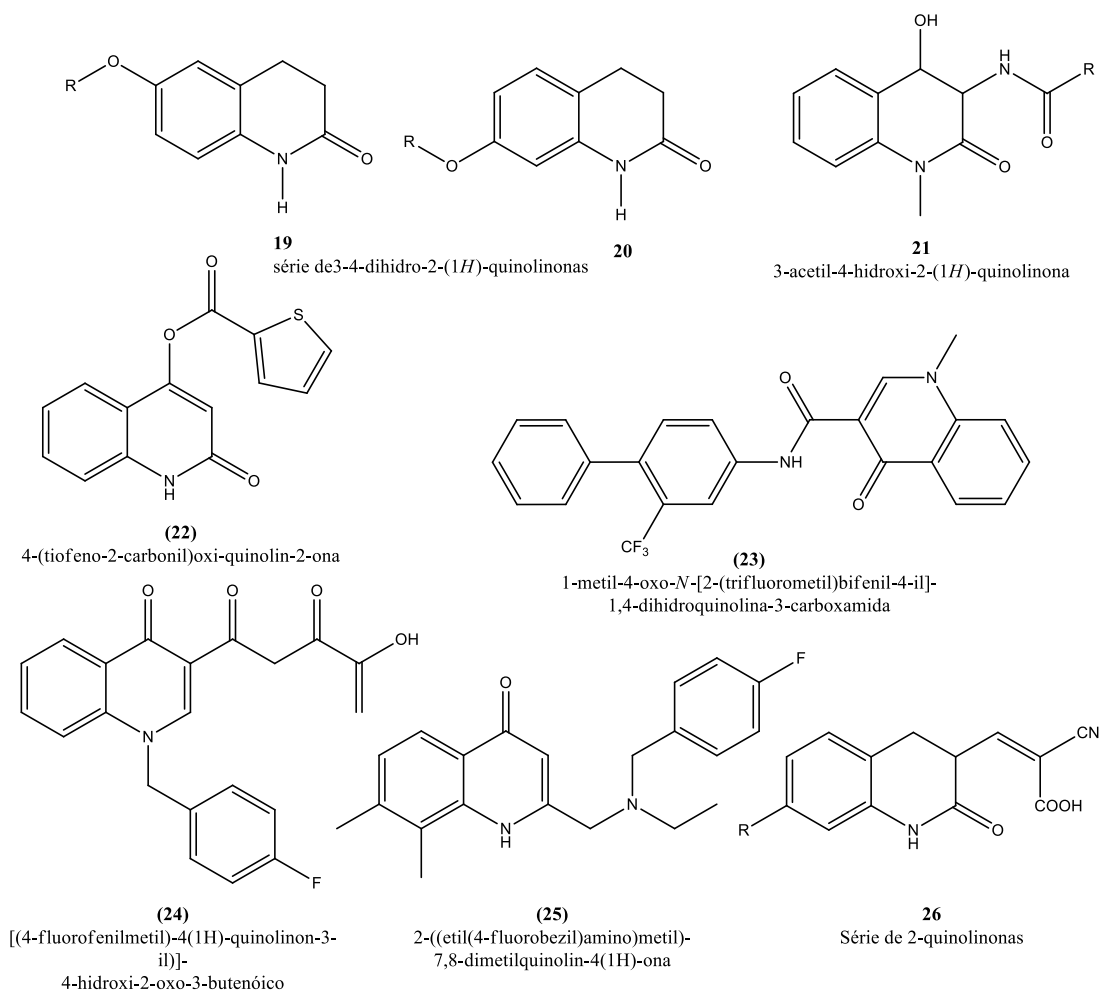


Figura 6: Exemplos de quinolinonas com diferentes aplicações na medicina e engenharia.^{10,14,29,30,33,62,63,64}

As quinolinonas também podem ser usadas como inibidores da osteoclastogênese com função anti-inflamatória. Os autores julgaram que a inibição

provavelmente ocorre pela indução da degradação dos anéis de actina em osteoclastos maduros.¹⁴ Outra aplicação é como potencial agente terapêutico no tratamento da síndrome respiratória severa aguda, a 4-(tiofeno-2-carbonil)oxi-quinol-2-ona (**22**), por exemplo, apresentou IC₅₀ de 0,44 μmol.L⁻¹ para SARS CoV 3 CL^{PRO} (células da protease de coronavírus da síndrome respiratória aguda severa).³³ Um aspecto relevante responsável pelo potencial biológico variado das quinolinonas refere-se às variações dos grupos substituintes que proporcionam melhora da seletividade, farmacocinética e farmacodinâmica. Pennington *et al.*³⁰, por exemplo, testaram 4-quinolinonas (**23**) substituídas com diferentes ligantes, e como resultado perceberam a otimização das atividades *in vitro* e *in vivo* dessas substâncias na supressão de S1P (esfingosina-1-fosfato).³⁰

Na literatura também é possível encontrar estruturas de quinolinonas similares às estudadas neste trabalho com diferentes usos no campo medicinal, sendo que suas atividades biológicas estavam intrinsicamente ligadas à presença de seus substituintes. Por exemplo, o ácido [(4-fluorofenilmetil)-4(1*H*)-quinolinon-3-il]-4-hidroxi-2-oxo-3-butenóico (**24**) apresentou inibição da atividade de enzimas como HIV-1 integrase devido ao grupo *p*-F-benzil que foi responsável pela ligação catalítica na referida enzima.⁶² Outro exemplo foi reportado na mobilização de íons Ca²⁺ devido a ação do ligante fluorobenzil em células da linhagem de astrocitoma no tratamento de doenças cardiovasculares. A quinolinona responsável por esse efeito é a 2-((etil(4-fluorobenzil)amino)metil)-7,8-dimetilquinolin-4(1*H*)-ona (**25**) descoberta por Sakuma e colaboradores (2017).⁶³

Além das aplicações na medicina e farmácia, as quinolinonas podem ser empregadas na engenharia e na física, já que suas propriedades fotofísicas permitem sua utilização como sondas fluorescentes. Quando ocorre a incorporação de grupos aceptores e doadores na estrutura molecular das quinolinonas as propriedades fotofísicas podem variar com aumento ou diminuição da sua intensidade de ação.⁶⁴ Além disso, estes compostos podem ser usados em células solares sensibilizadas por pigmentação. Séries de 2-quinolinonas **26**, por exemplo, foram utilizadas com este propósito e apresentaram propriedades fotoeletroquímicas eficientes em dispositivos solares.⁶⁴ O processo fotoeletroquímico consiste na produção de energia com utilização de luz do espectro solar ou corante e um semicondutor, montados num

sistema eletroquímico, que em funcionamento libera elétrons através da variação da fotocorrente.⁶⁵

2.5.1.ATIVIDADE ANTITUMORAL DAS QUINOLINONAS

Diversos estudos têm relatado que as quinolinonas também podem ser usadas como agentes citotóxicos, com atividade anticancerígena comparável à doxorubicina. A 2-fenil-3-hidroxi-4(1*H*)-quinolinona (**27**), por exemplo, apresentou alta atividade citotóxica seletiva contra células tumorais, inclusive em células leucêmicas.¹⁷ Uma série de cobre(II)-quinolinona apresentou boa atividade antitumoral em células de hepatocarcinoma.⁶⁶ Da mesma forma, foi reportada a inibição da tirosina quinase 3 (FLT3) responsável pela leucemia mieloide aguda, pela utilização de quinolinonas.⁶⁷

Matiadis e colaboradores⁶⁸ publicaram um trabalho que envolveu a síntese, estudo cristalográfico e atividade anticâncer de uma série de derivados de quinolinona-3-carboxamida. Eles descobriram que um desses compostos (**28**) apresentou atividade contra a linhagem de células de câncer de próstata, e por isso, prosseguiram os estudos com essa quinolinona. Já o trabalho de Di Cagno *et al.*⁶⁹ utilizaram 4 novas 3-hidroxi-quinolinonas **29**, com atividades anticâncer já testadas e comprovadas, com o intuito solubiliza-las usando lipossomas como veículo e estender os testes em sistemas *in vivo* e *in vitro* sem utilizar solventes tóxicos. O estudo demonstrou que as quinolinonas apresentaram capacidade de incorporação adequada ao meio.⁶⁹

Ademais, uma benzimidazole-quinolinona conhecida como dovitinib (**30**) (também conhecido como TKI-258, um pan-inibidor de FGFR) foi testada para inibição multiquinase de células anticancerígenas. Os resultados mostraram que essa substância além de ser capaz de inibir a ação da multiquinase no DNA também apresentou habilidade como alvo das topoisomerasas I e II.⁷⁰

Outra quinolinona, 11-(4-Cloro-3,5-dimetoxifenil)-8,11-dihidro-[1,4]oxazino-[2,3,4-*ij*][1,2,3]triazolo[4,5-*c*]quinolin-6(5*H*)-ona (**31**), apresentou bom espectro de atividade em células cancerígenas MCF-7 e A-549, com capacidade de ação metabólica semelhante a droga cisplatina.⁷¹ Já a quinolinona, (*E*)-3-(4-nitrobenzilideno)-2-(2-chlorofenil)-2,3-dihidro1-(phenilsulfonil)-quinolin-4(1*H*)-ona (**32**), muito semelhante as obtidas neste trabalho, apresentou boa atividade antitumoral

contra células cancerígenas, com inibição do tumor de cólon (HCT-116) acima de 75%.³¹ Todas as quinolinonas reportadas acima estão ilustradas na Figura 7.

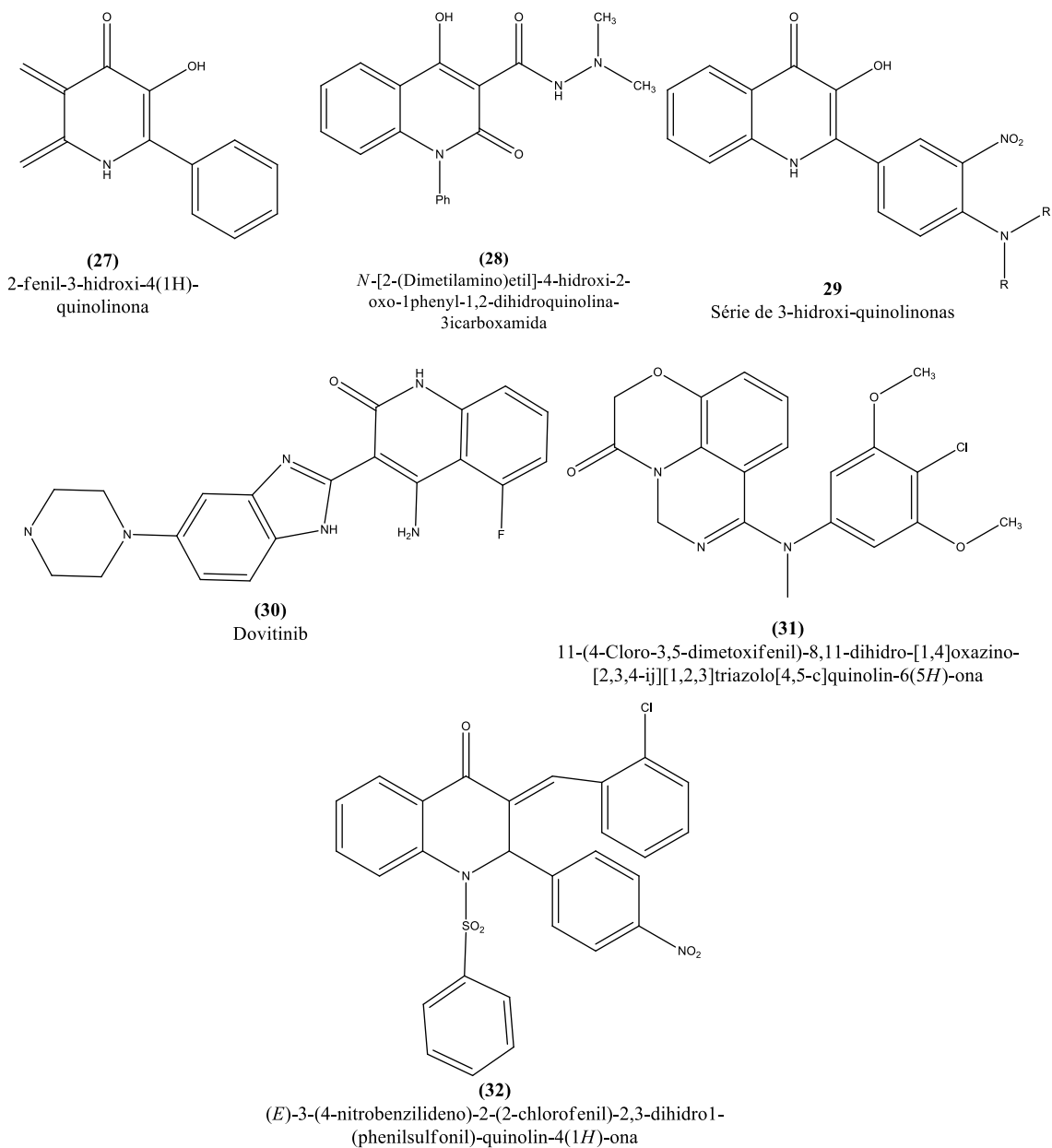


Figura 7: Exemplos de quinolinonas com atividade antitumoral. ^{17,66,67,68,69,70,71}

2.5.2.ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DAS QUINOLINONAS

A literatura também relata a utilidade das quinolinonas como potente antifúngico. Méndez e colaboradores⁷², por exemplo, demonstraram a eficácia de tetrahydroquinolinonas **33** em cepas de *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*,

Aspergillus niger, *Microsporium gypseum*, *Trichophyton rubrum* e *Trichophyton mentagrophytes* e obtiveram resultados satisfatórios com concentração de IC₁₀₀ entre 8 e 16 µg.L⁻¹.⁷² Éteres de quinolinonas ligados com diferentes substituintes benzofuranos contendo Cl na sua estrutura apresentaram atividade antibacteriana e antifúngica. Nas avaliações farmacológicas, essa cloroquinolinona (**34**), Figura 8, mostrou inibição em taxas de 70 a 77% da inflamação após 8 horas.⁷³ Além desses, o fungo *Candida albicans* teve sua atividade interrompida devido a ação de complexos de cobre (II) derivados de quinolin-2-(1*H*)-ona (**35**).¹⁹

A atividade antifúngica de quinolinonas de origem natural também tem sido reportada na literatura. O composto waltherione-A (**36**), Figura 8, uma quinolinona alcalóide, isolada de extrato de *Melochia odorata Malvaceae* L. f. 1781, apresentou atividade antifúngica em cepas de *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans* e *Saccharomyces cerevisiae*.²⁰ Outro exemplo é a 2-(2-heptenil)-3-metil-4-quinolinona (**37**) extraída de *Pseudomonas cepacia* apresentou atividade antifúngica contra *P. capsici*, *F. oxysporum*, *P. ultimum* e *R. solani*.²¹ Além dessas, quinolinonas derivadas de ciproflaxacino também apresentaram atividade antifúngicas na literatura. Rabbani e colaboradores²² sintetizaram quatro tipos diferentes de quinolinonas (**38**), oriundas de ciproflaxacino, e testaram em cepas de *Candida albicans*. Todas as quinolinonas demonstraram-se eficazes nos limites testados para as cepas supracitadas.²²

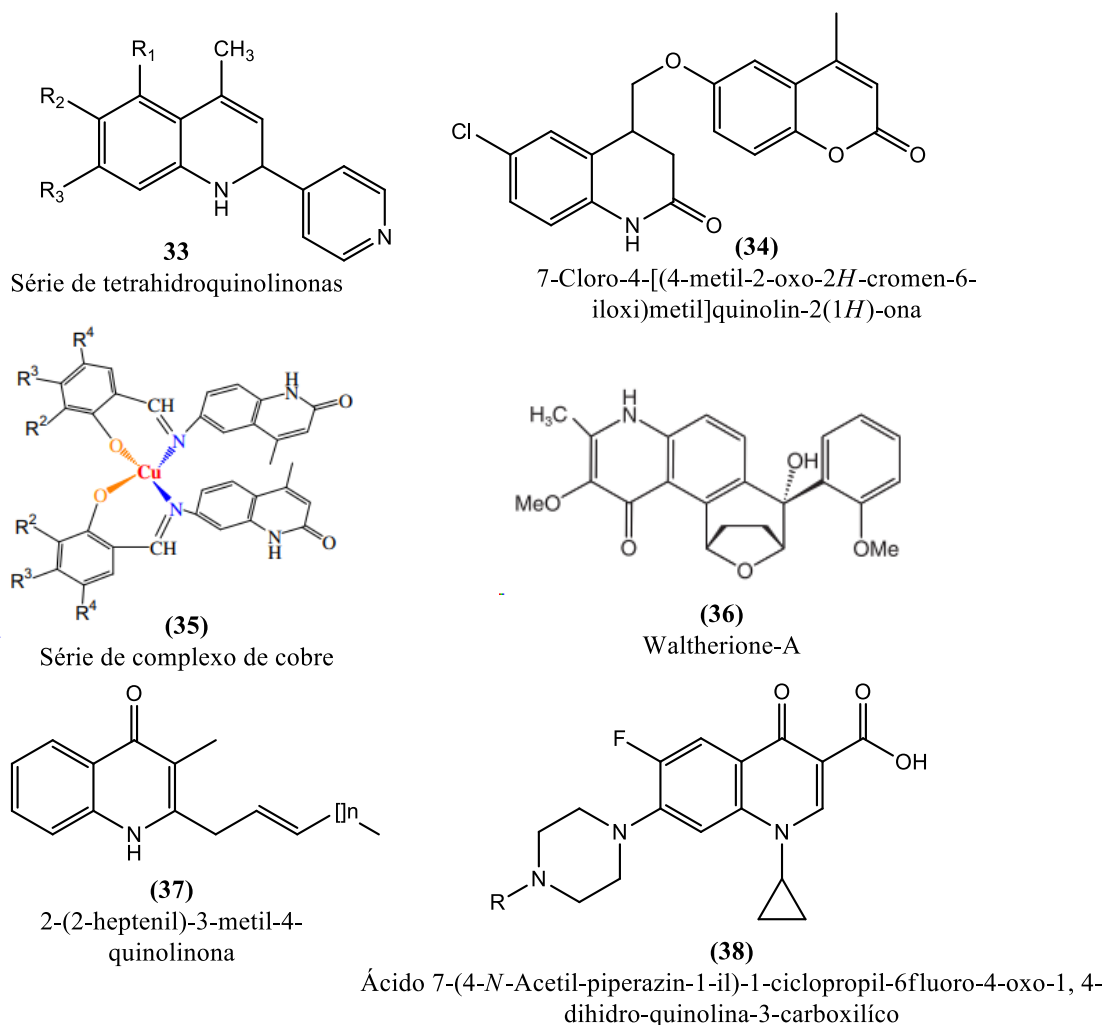


Figura 8: Exemplo de quinolinonas com atividade antifúngica.^{19,20,21,22,72,73}

2.6. TÓPICOS EM CRISTALOGRAFIA

A difração de raios X de monocristais é utilizada na elucidação estrutural completa das moléculas, bem como, técnica auxiliar para definir rumos para novas pesquisas a partir da relação estrutura/atividade. Na farmacologia e na farmacodinâmica, por exemplo, a análise estrutural tem importante papel na descrição de possíveis atividades farmacológicas.⁷⁴ A partir desta análise é possível a obtenção de dados cruciais para o entendimento da estrutura, tais como: distância das ligações, ângulos de torção, empacotamento, grupo de simetria, interações inter e intramoleculares, entre outras.⁷⁵ Esse conhecimento possibilita a aplicação das

técnicas cristalográficas em inúmeras áreas da ciência para diversos fins de desenvolvimento científico e tecnológico. Uma prova disso é que essa metodologia vem sendo amplamente utilizada para confirmação estrutural e investigação dos efeitos de solvente de quinolinonas sintéticas.^{32,76} Como no caso das 2-fenilquinolin-4(1H)-onas (**39**) sintetizadas por Ma³², ou ainda para a 2,3-dihidroquinoline-4-(1H)-ona (**40**) descritas por Zhang, Figura 9.⁷⁶ Dentro do *Cambridge Crystallographic Data Centre* (CCDC) inúmeras quinolinonas estão descritas, algumas muito semelhantes com as sintetizadas nesse trabalho^{32,76-78}, inclusive com registro de atividade antitumoral.⁷⁹

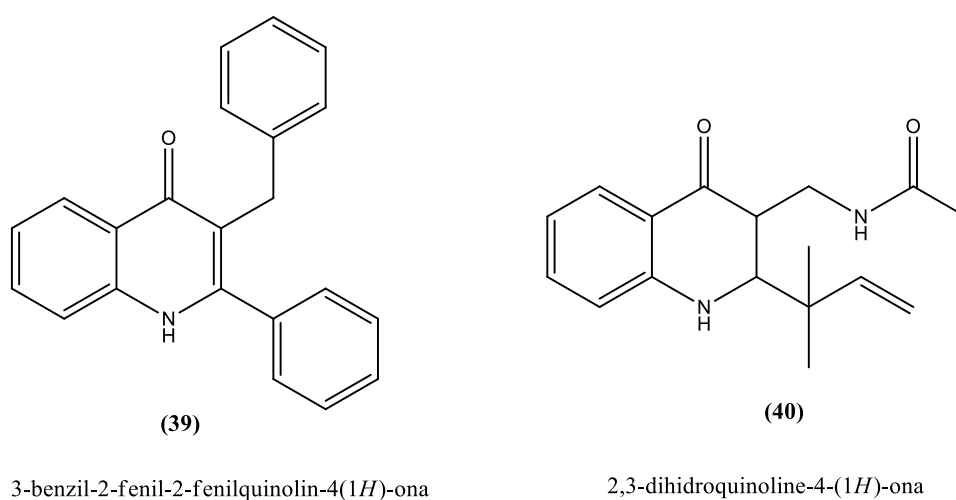


Figura 9: Representação esquemática de quinolinonas que tiveram estudo de confirmação estrutural.^{32,76}

Para melhor entender como a cristalografia funciona primeiramente deve-se compreender as diversas formas de interação entre matéria e radiação. Todos os três fenômenos, entre eles a absorção, a emissão e o espalhamento, são importantes para a difração de raios X, sendo que o último pode ser considerado o de maior relevância. O fenômeno de espalhamento acontece quando a interação da radiação com a matéria é vista considerando o raio luminoso como uma reta orientada no espaço que indica a direção e o sentido da propagação da luz, então, a reflexão pode ser extraída a partir deste fenômeno.⁸⁰ Ou seja, quando um feixe de raios X incide sobre determinado material, seus elétrons são forçados a oscilarem devido ao campo elétrico da radiação incidente, o que o torna uma nova fonte espalhadora em todas as direções. Devido à forte interação entre o campo elétrico e as cargas, o campo elétrico aparece majoritariamente na interação da radiação com a matéria quando se analisa o

espalhamento. O campo magnético também pode ser visto entrando com menor intensidade.⁷⁵

Quando o fenômeno do espalhamento analisado é discreto pode ser descrito como difração por uma rede tridimensional, pois a interferência obedece a regularidades, o que demonstra que os cristais constituem uma rede natural para a difração de raios X.⁸⁰ Essa condição em amostras cristalinas é caracterizada pela Lei de Bragg, equação que estabelece que o caminho óptico percorrido em um feixe espalhado por dois planos paralelos seja um múltiplo inteiro do comprimento de onda do feixe incidente.⁸¹ Essa relação matemática, descrita na Equação 1, permite a cristalografia determinar as direções de interferência construtiva de um cristal.

$$2 d_{hkl} \sin\theta = n\lambda \quad \text{Equação 1}$$

Na equação 1, d corresponde à distância interplanar, θ ao ângulo de incidência, λ ao comprimento de onda do feixe incidente e n à ordem da difração. A partir da Lei de Bragg é possível conhecer o tipo de retículo cristalino associado ao ordenamento dos átomos, a estrutura molecular, a simetria envolvida no empacotamento e a estrutura cristalina.

Cada feixe espalhado pode ser representado em função de sua amplitude F_{hkl} e fase (ϕ). A amplitude é diretamente proporcional a densidade eletrônica, $\rho(r)$, e a fase é dada em função da direção do vetor de espalhamento S e do vetor posição r do centro espalhador. A função espalhamento $F(S)$ depende do vetor espalhamento e da densidade eletrônica. Sendo assim, a equação da densidade eletrônica pode ser obtida partindo-se da transformada de Fourier do Fator de Estrutura $F(S)$:⁷⁵

$$\rho(x, y, z) = \frac{1}{V} \sum_{hkl} F_{hkl} e^{-2\pi i \vec{S} \cdot \vec{r} + i\phi} \quad \text{Equação 2}$$

Durante um experimento de Raios X somente registram-se as intensidades, sendo que toda a informação da fase é perdida, característica do problema das Fases. Portanto, é impossível determinar a estrutura diretamente das medidas de padrão de difração, visto que, parte do conjunto de fases correspondentes a F_{hkl} não podem ser definidos diretamente pelo experimento. Dessa forma, a estrutura cristalina não pode

ser determinada por meio de experimento direto, uma vez que a formação da imagem correspondente não ocorre, e também não pode ser obtida diretamente por cálculos devido ao desconhecimento das fases relativas às ondas espalhadas.⁸² Para contornar o problema pode ser utilizada a metodologia Métodos Diretos. Esta metodologia objetiva encontrar as fases dos fatores de estrutura através de relações matemáticas diretamente a partir de um simples conjunto de intensidades medidas experimentalmente.⁷⁵

2.6.1. EMPACOTAMENTO CRISTALINO

Um cristal consiste num arranjo de moléculas ou íons empacotados de uma maneira regular, de tal forma que a energia livre do sistema é mínima. O empacotamento é determinado por forças entre átomos, expressas por tamanhos, formas, cargas, dipolos e hidrofobicidade da molécula ou íon. Para compostos não iônicos o empacotamento pode ocorrer pela capacidade de doação e aceitação de ligações de hidrogênio dos grupos funcionais presentes na molécula. Grupos hidrofóbicos tendem a empacotar próximos de grupos também hidrofóbicos, enquanto que, se na molécula tiver grupos hidrofílicos, o empacotamento ocorrerá separadamente, o mais distante possível um do outro.⁸³

Estruturas aromáticas formadas por hidrocarbonetos podem ser genericamente classificadas em quatro categorias quanto ao seu empacotamento cristalino. A primeira é a estrutura pura “*herringbone*” que pode ser traduzida como espinha de peixe. Exemplos deste tipo de empacotamento ocorrem para o naftaleno e o antraceno onde a correlação estrutural acontece apenas pela inclinação em geometria-T, para tanto os eixos são curtos, com valores entre 5,4 a 8,0 Å. A segunda, além de possuir a estrutura “*herringbone*”, também possui o empilhamento de camadas coordenando a geometria cristalina. Conhecido como “*γ-packing*”, ou empacotamento- γ , esta categoria possui eixos ainda menores que a anterior de 4,6 a 5,4 Å e foi observado na molécula de coroneno. O terceiro grupo, observado na molécula de pireno, é classificado como “*sandwich-herringbone*” e possui eixos maiores que 8,0 Å, a estrutura “*herringbone*”, o empilhamento em camadas e como diferencial a formação de dímero. Por último, também pode ser observada a formação de “*cup-shaped*” para o tribenzopireno

característico do empacotamento β , ou “ β -packing”.⁸⁴ As quatro categorias podem ser vistas na Figura 10.

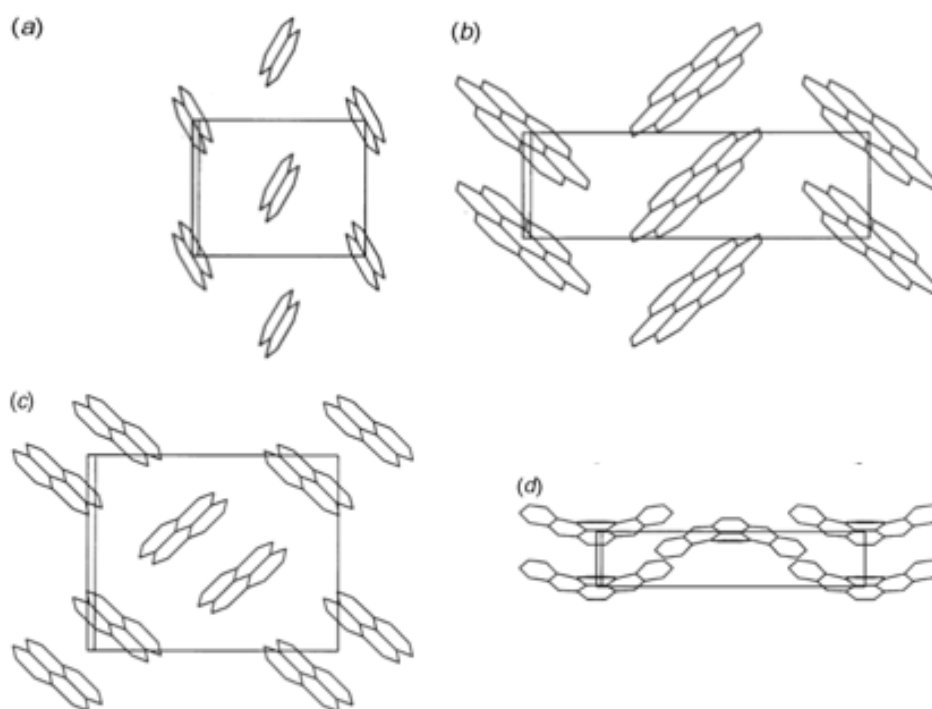


Figura 10: Os quatro empacotamentos básicos de cristais aromáticos: (a) naftaleno, (b) coroneno, (c) pireno, (d) tribenzopireno. Fonte: (DESIRAJU, 1997)⁸⁴

2.6.2. Interações intermoleculares

Para proceder a análise estrutural de um composto as interações intra e intermoleculares possuem papel de significada importância, pois serão essas interações que definirão a preservação da periodicidade encontrada no arranjo cristalino. Nesse aspecto é importante destacar que tanto os aspectos quantitativos dos contatos intermoleculares, definidos pelas interações mais ou menos fortes, tão quanto, os aspectos qualitativos relacionados as direções e formação do padrão tridimensional são importantes.⁸⁵ É imprescindível o entendimento de tais interações, pois é por meio delas que se dá a compreensão do empacotamento cristalino, do arranjo supramolecular e da estabilidade do empacotamento da molécula.

As ligações de hidrogênio constituem um importante determinador da natureza na simetria translacional de uma molécula. Estas ligações são usualmente

categorizadas como D-H...A e estão compostas de interações eletrostáticas fracas formadas entre um átomo de hidrogênio (H), ligado covalentemente a um átomo doador eletronegativo (D), e um outro átomo aceptor (A).^{83,86} As ligações de hidrogênio são consideradas altamente direcionais tendo sua energia eletrostática como a propriedade de maior contribuição para sua estabilidade. Tais ligações podem ser classificadas em clássicas e não clássicas. Os sistemas O-H...O, N-H...O e O-H...N enquadram-se nas ligações de hidrogênio clássicas, enquanto que C-H...O e C-H... π , cujo estudo é mais recente, são denominadas como não clássicas.^{87,88}

Outro tipo de classificação de ligações de hidrogênio é feito de acordo com sua topologia que pode ser intramolecular, intermolecular ou bifurcada, ou de acordo com sua energia variando de fraca a muito forte. Ligações de hidrogênio fracas podem ser observadas para qualquer dupla de átomos doadores e aceptores sempre que não consigam atingir a aproximação correta devido algum impedimento estérico. O principal fator de classificação é o ângulo formado entre D-H...A, cuja aceitação encontra-se entre 90° e 180°, a distância entre D...A de 3,2 a 4,0 Å e H...A entre 2,2 e 3,2 Å. Essas dimensões permitem que ocorra a viabilização da interação eletrostática máxima entre o dipolo D-H e o aceptor carregado negativamente.^{83,86}

Ligações de hidrogênio de força média são típicas de moléculas de água, álcoois, amins e grupos carboxílicos. A geometria é bem definida com ângulo entre os átomos envolvidos tendendo a linearidade, cujas variações aceitas vão de 130° a 180°. A distância entre o átomo doador e o átomo aceptor é praticamente idêntica a soma dos raios de Van der Waals do átomo D e do átomo A, ou seja, variando entre 2,5 a 3,2 Å. Enquanto que a distância encontrada entre o próton e o átomo aceptor é de 1,5 a 2,2 Å.^{86,89} Uma maneira de descrever esse tipo de ligação é utilizando um conjunto de gráficos, ou *graph-sets*. O modelo usual de descrição é escrito como $G_d^a(r)$, onde G é o tipo (S para intramolecular, R para anéis, e C para cadeias). O subscrito e sobescrito d e a , referem-se respectivamente ao número de átomos doadores e aceptores, enquanto que r refere-se a quantidade de átomos envolvidos.^{83,90}

Outro tipo de interação são as interações aromáticas do tipo $\pi \cdots \pi$, por vezes chamadas de interações de empacotamento $\pi \cdots \pi$ ou “ $\pi \cdots \pi$ stacking”. Essas interações ocorrem entre anéis aromáticos, geralmente em situações onde um é pobre em elétrons e outro é rico eletronicamente. Existem três tipos gerais de interações π : face a face, vértice a face e face a face deslocado, que estão ilustrados na Figura 11.⁸⁹ De maneira

geral, as duas moléculas envolvidas num complexo de interações $\pi \cdots \pi$ consistem numa molécula doadora com baixa energia potencial para que possa ocorrer fácil perda eletrônica e uma molécula aceptora com alta afinidade por elétrons. Como resultado, é visto um empacotamento alternando moléculas doadoras e receptoras.⁸³

De acordo com estudos sobre esse tipo de interações, é perceptível que de forma generalizada a interação de duas moléculas pode ser representada como o somatório de um conjunto de energias envolvidas como apresentado na Equação 3:⁹¹

$$E_{total} = E_{eletrostática} + E_{indução} + E_{dispersão} + E_{repulsão} \quad (\text{Equação 3})$$

Segundo Hunter e Sanders (1990)⁹¹ os efeitos eletrostáticos constituem a maior contribuição para a geometria dessas moléculas, fato que interfere no quão deslocado estarão os anéis aromáticos integrantes do sistema. Ao aliar essa informação com a Equação 3 percebe-se que outros fatores também contribuem energeticamente para o empacotamento. Entretanto, pelas informações cristalográficas não é possível ter acesso a essas energias. Por isso, uma maneira de obter quão forte é a interação é por meio da análise da sua distância. Assim as distâncias geralmente apresentam intervalo entre 3,4 a 3,8 Å com ângulo de deslocamento θ próximo de 20°. Porém esta faixa de distância intercentróides podem assumir limites superiores ou inferiores dependendo de cada caso.^{83,89,91}

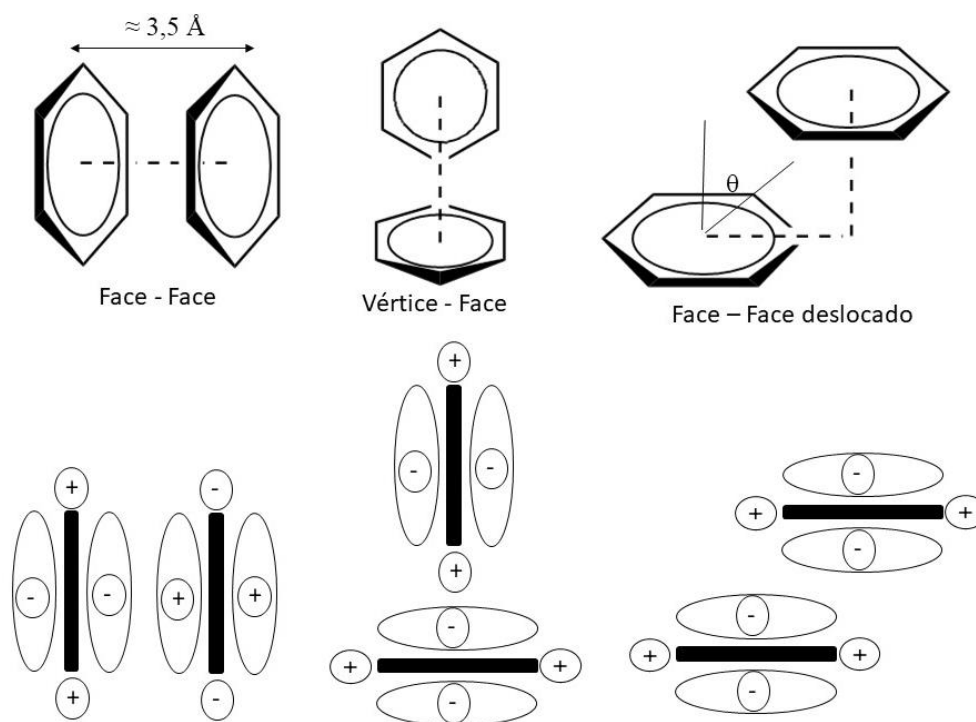


Figura 11: Geometria das interações entre anéis aromáticos constituindo as interações $\pi\cdots\pi$.

Esse tipo de interação tem sido alvo de estudos farmacológicos pois possuem vantagens tais como a proteção da estrutura da droga, a manutenção dos efeitos funcionais e a facilidade de liberação na atividade farmacológica. Essas características levaram ao estudo do empacotamento do tipo $\pi\cdots\pi$ numa ampla gama de aplicações nos campos da biomedicina e biotecnologia. Como esse tipo de empacotamento não altera as propriedades estruturais das drogas e, somente é afetado por fatores ambientais, tais como o pH, tem sido usado como estratégia para o desenvolvimento de sistemas de administração de medicamentos responsivos ao ambiente.⁹²

2.6.3. SUPERFÍCIE DE HIRSHFELD

A superfície molecular de Hirshfeld é uma ferramenta recente amplamente utilizada para estudar os contatos intermoleculares.^{83,93} A construção dessa superfície é feita a partir da densidade eletrônica de uma molécula e sua relação com as moléculas da vizinhança no arranjo cristalino. Dessa forma, a organização das moléculas no espaço é crucial para construir essa superfície, que é único para cada molécula. Isso

justifica-se pelo fato de cada estrutura cristalina possuir suas particularidades e a superfície basear-se na teoria do DFT para cada estrutura. Portanto, a análise dos contatos intermoleculares torna-se acessível e fornece várias informações relacionadas ao arranjo supramolecular.^{83,85,93}

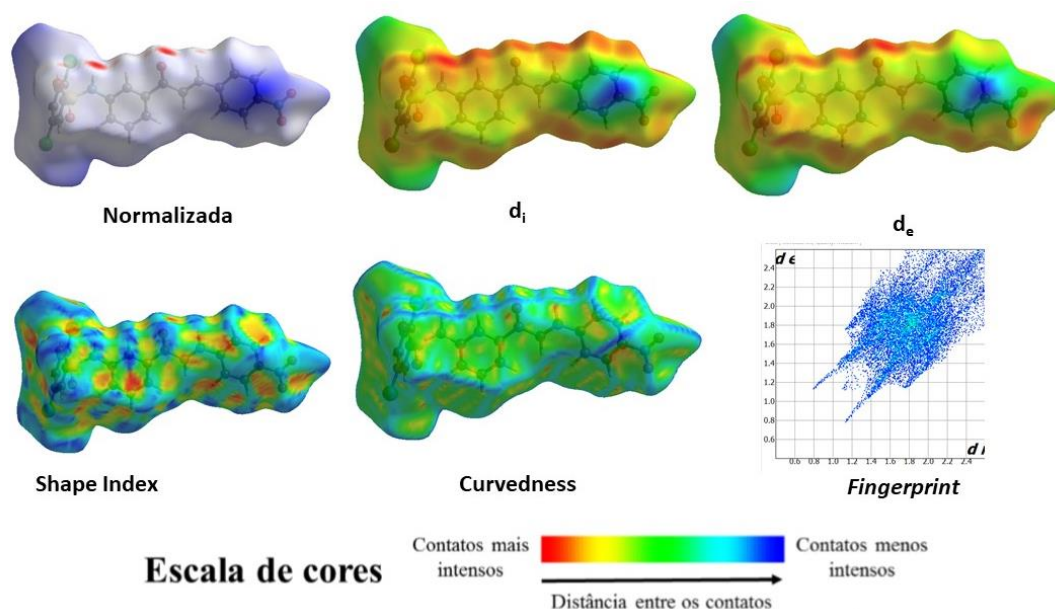


Figura 12: Representação da superfície de Hirshfeld apresentando cinco diferentes funções mapeadas (normalizada, d_i , d_e , forma indexada (Shape Index), curvada (curvedness)) e uma projeção bidimensional fingerprint. Imagens geradas pelo programa CrystalExplorer 3.1.⁹⁴

Na Figura 12 a representação gráfica indicada como d_i representa os contatos entre os núcleos dos átomos interiores e a superfície. Por sua vez, a representação gráfica d_e indica a distância entre o núcleo dos átomos de uma molécula externa e a superfície.^{83,85,93}

A nuvem eletrônica em azul vista na Figura 12, refere-se à função normalizada (d_{norm}) da superfície de Hirshfeld. Esta superfície é a combinação entre a distância externa (d_e) e a distância interna (d_i) em função normalizada do raio de Van der Waals. Assim, a partir dessa superfície é possível descrever todos os contatos intermoleculares presentes na molécula. Nas regiões onde aparece a coloração vermelha é indicativo de maior intensidade dos contatos intermoleculares, enquanto que, onde aparece a coloração branca e azul, menos intensidade entre os contatos.^{83,95,96}

Em continuidade, ainda é possível observar duas representações gráficas na Figura 12, que se relacionam à forma indexada (Shape Index) e curvada (Curvedness). A primeira modalidade da superfície de Hirshfeld pode ser usada para identificar

regiões complementares vazias (em vermelho) e cheias (em azul) onde duas moléculas se encontram. Na segunda modalidade representa o perfil da curvatura da superfície utilizando a função raiz do quadrado da média (RMS – *Root mean square*). Nessa representação, a coloração em azul indica o local onde acontece a curvatura. Finalmente, uma última análise dos contatos intermoleculares é fornecida pelo gráfico bidimensional *Fingerprint*. Nesse gráfico, a projeção é feita em relação de d_i versus d_e , descrevendo a ocorrência de todos os contatos ao redor da molécula em termos de percentual de importância da interação. O gráfico pode ser ainda projetado relacionando tipos diferentes de elementos presentes na molécula, fornecendo uma imagem única para cada composto estudado.^{85,93}

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA

Os espectros de RMN foram obtidos em um aparelho Bruker Avance III de 11,75 T, com blindagem lateral do campo, em frequência de 500,13 MHz para o núcleo de hidrogênio ou 125,76 MHz para o núcleo de carbono, do Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do IQ da UFG. A detecção foi feita usando uma sonda de detecção inversa de três canais ^1H , ^{13}C e XXB “triple Resonance broadband Inverse probehead” (TBI-Z) equipada com gradiente em Z máximo de 55 Gauss.cm⁻¹, a 298 K. Os experimentos foram realizados em tubos de 5 mm de diâmetro e os dados foram tratados com emprego do software Topspin 3.1 desenvolvido pela Bruker BioSpin. As amostras, 10 mg foram solubilizadas em 600 µL de DMSO deuterado com trimetilsilano como referência interna.

As análises espectroscópicas vibracionais de absorção na região do infravermelho médio, 4000 a 400 cm⁻¹, foram realizadas na Universidade Estadual de Goiás, Campus Central (UEG - CET), em um espectrômetro PerkinElmer, modelo Frontier Dual Range FT – IR/MIR Spectrometer, lidas no aparato ATR (Attenuated total reflectance). Os pontos de fusão foram determinados com o sólido suportado em lamínulas de vidro e submetidos ao aquecimento num aparelho de ponto de fusão (Karl Kolb, Frankfurt, M. – Germany, Modelo W-NR6719) presente no IQ da UFG.

A pureza dos compostos foi determinada por meio do espectro de ^1H RMN, pela proporção das áreas entre os picos atribuídos à estrutura e a área total de todos os picos atribuídos ao material sob análise. O cálculo levou em consideração o peso molecular e a contribuição de todos os hidrogênios atribuídos aos compostos e aos solventes, sendo realizado pelo programa TopSpin® 3.5.

3.2. OBTENÇÃO DAS QUINOLINONAS

As quinolinonas inéditas que apresentam a estrutura geral mostrada na Figura 13 foram obtidas no Laboratório de Química Sintética e Aplicada (LQSA) do Instituto

de Química (IQ) da Universidade Federal de Goiás (UFG), via rota sintética desenvolvida por d'Oliveira³¹ que baseou-se nos trabalhos de Jin Hyo Kim *et al*⁹⁷, David Black *et al.*⁹⁸ e Zhang *et al.*⁹⁹

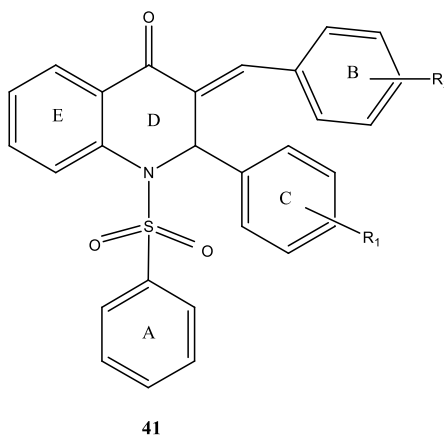
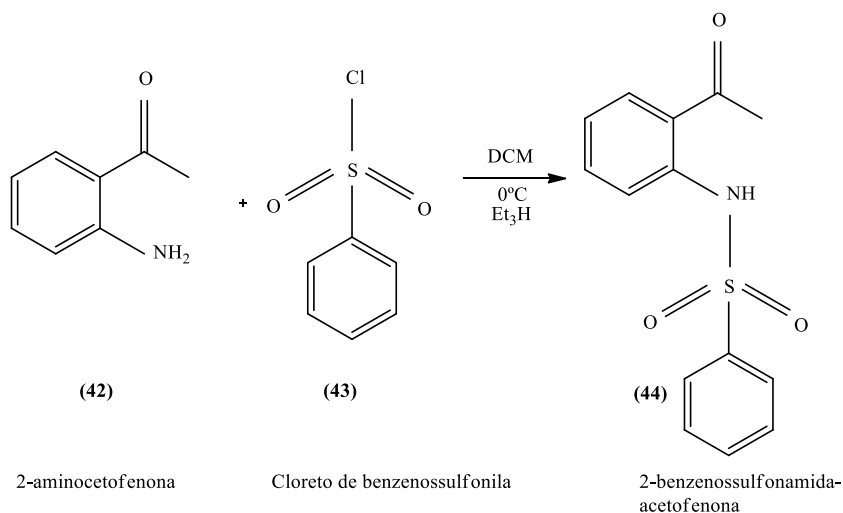


Figura 13: Estrutura geral dos compostos propostos a serem estudados.

3.2.1. SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO 2-BENZENOSSULFONAMIDA-ACETOFENONA (**44**)

A síntese das quinolinonas inicia-se pela obtenção do 2-benzenossulfonamida-acetofenona (**44**) a partir de cloreto de benzenossulfonila (**43**) e 2 aminoacetofenona (**42**). Em um balão de 500 ml foram misturados 0,50 mmol (7,885 mL) de cloreto de benzenossulfonila, 0,625 mmol (7,587 mL) de 2-aminocetofenona, 0,625 mmol (8,662 mL) de trietilamina e 100 ml de diclorometano, como apresentado no Esquema 3. O sistema foi homogeneizado e mantido em geladeira durante 5 dias. Após esse período, procedeu-se a filtração à vácuo, no qual o filtrado foi lavado com 50 mL de metanol. Em sequência, o filtrado foi seco em temperatura ambiente, para determinação de sua massa (35,122 g), cujo rendimento foi de 63,77%.

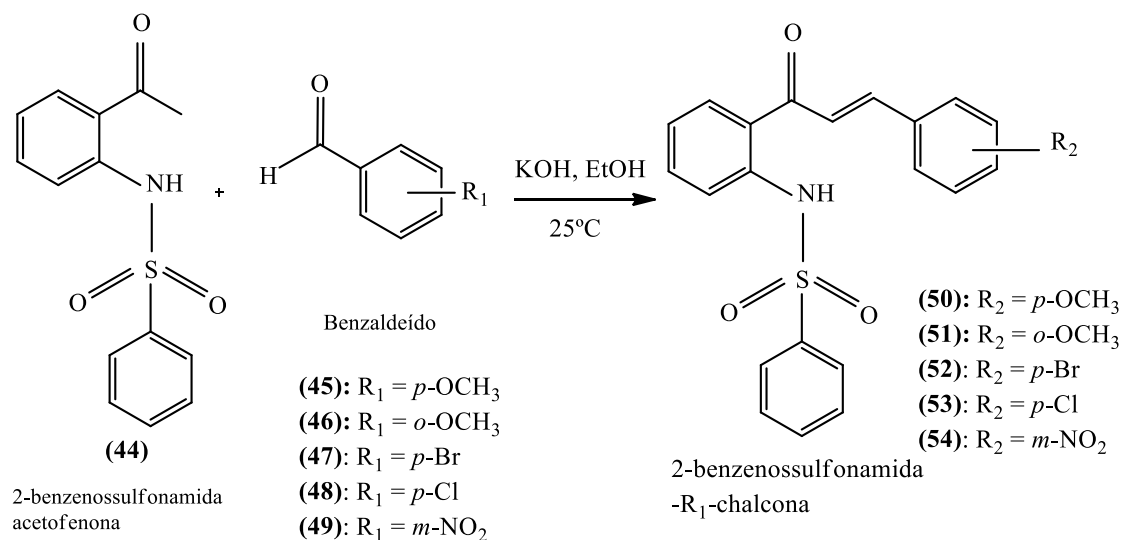


Esquema 3: Reação de síntese do intermediário 2-benzenossulfonamida-acetofenona.

1-(2-(fenilsulfonilamina)fenil)etanona (44). Sólido cristalino branco (63,77%), RMN de ^1H (CDCl_3) δ 2,56 (s, 3H), δ 7,08 (ddd, J 7,98 Hz, 7,33 Hz, 1,18 Hz, 1H), δ 7,42 – 7,46 (m, 2H), δ 7,46 (dddd, J 8,44 Hz, 7,34 Hz, 1,56 Hz, 0,41 Hz, 1H), δ 7,51 – 7,54 (m, 1H), δ 7,70 (ddd, J 8,40 Hz, 1,15 Hz, 0,45 Hz, 1H), δ 7,80 (ddd, J 8,01 Hz, 1,59 Hz, 0,46 Hz, 1H), δ 7,84 – 7,87 (m, 2H), δ 11,50 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 28,17, 119,25, 122,41, 122,77, 127,24, 129,05, 131,91, 133,01, 134,97, 139,48, 139,92, 202,43.

3.2.2. SÍNTESE DAS CHALCONAS SULFONAMIDAS (50, 51, 52, 53, e 54)

A 2-benzenossulfonamida-acetofenona (44) reagiu com *p*-anissaldeído (45), *o*-anissaldeído (46), 4-bromobenzaldeído (47), 4 clorobenzaldeído (48) e 3-nitrobenzaldeído (49), como representado no Esquema 4, para formar os compostos (50), (51), (52), (53) e (54). A estrutura destes compostos se apresenta na Figura 14.



Esquema 4: Reação de síntese das chalconas sulfonamidas 46 a 50

O hidróxido de potássio, (22,704 mmol, 1,273 g) de KOH solubilizado em 200 mL de etanol sob agitação constante. O equivalente a 8 mmol (2,800 g) do intermediário, 2-benzenossulfonamida-acetofenona (**44**) foi solubilizado no meio previamente preparado. Após solubilização completa, foram adicionados 16 mmol do respectivo benzaldeído (**45-49**), quantidades descritas na Tabela 1. As reações foram monitoradas por cromatografia de camada delgada (CCD), em fase normal de sílica gel e alumina, com emprego de hexano: acetato de etila (85:15) como fase móvel e reveladas por luz UV (254 nm). Após a finalização da reação e os tempos determinados de acordo com o trabalho de d'Oliveira³¹ descritos na Tabela 1, foi adicionado HCl 37% em equivalência molar a KOH. As reações dos compostos (**50**), (**51**), (**52**) e (**53**) foram vertidas em 320 ml de água deionizada, extraídas com 80 mL de diclorometano (DCM), a fase orgânica foi filtrada sobre sulfato de sódio anidro e deixada secar a temperatura ambiente, enquanto a fase aquosa foi desprezada. O precipitado do composto (**54**) foi obtido por filtração à vácuo, no qual o filtrado foi lavado com 20 mL de etanol. A fase orgânica foi tratada como descrito para os outros compostos. Antes da secagem completa dos cristais o sobrenadante foi recolhido e lavado com etanol. Após secos, cada um foi pesado e em seguida os rendimentos são apresentados abaixo junto com os dados espectroscópicos.

Tabela 1: Condições de reações para síntese das chalconas sulfonamidas.

Composto	Substituinte do benzaldeído	Quantidade de benzaldeído usada	Tempo de reação	Massa (g)	Rendimento
(50)	4-metoxi	1,948 mL de (45)	27h e 30 min	2,832 g	90,1%
(51)	2-metoxi	2,178 g de (46)	22h e 15 min	2,971 g	94,5%
(52)	4-bromo	2,96 g de (47)	2 h	1,927 g	54,4%
(53)	4-cloro	2,249 g de (48)	2h	2,247 g	70,06%
(54)	3-nitro	2,416 g de (49)	1h e 5 min	0,828 g	25,4%

(E)-3-(4-metoxifenil)-1-(2-(fenilsulfonilamina)fenil)prop-2-en-1-ona **(50)**. Sólido cristalino amarelo (90,1%), pureza de 98,8%, p.f. 124 – 126 oC, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,87 (s, 3H), δ 6,93 – 6,96 (m, 2H), δ 7,13 (ddd, J 1,09 Hz, 7,26 Hz, 7,99 Hz, 1H), δ 7,21 (d, J 15,50 Hz, 1H), δ 7,35 – 7,39 (m, 2H), δ 7,40 – 7,44 (m, 1H), δ 7,47 (ddd, J 1,53 Hz, 7,43 Hz, 8,25 Hz, 1H), δ 7,54 – 7,57 (m, 2H), δ 7,65 (d, J 15,50 Hz, 1H), δ 7,75 (dd, J 0,98 Hz, 8,48 Hz, 1H), δ 7,81 – 7,84 (m, 3H), δ 11,22 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 55,47, 114,56, 119,66, 120,86, 123,18, 125,22, 127,18, 127,25, 128,95, 130,42, 130,50, 132,80, 134,04, 139,47, 139,74, 145,98, 162,13, 192,73; IR 1639 (m), 1494 (m), 1329 (m), 924 (m), 755 (m).

(E)-3-(2-metoxifenil)-1-(2-(fenilsulfonilamina)fenil)prop-2-en-1-ona **(51)**. Sólido cristalino amarelo (94,5%), pureza de 99,1%, p.f. 118 – 120 oC, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,94 (s, 3H), δ 6,96 (d, J 8,35 Hz, 1H), δ 7,00 (t, J 7,53, 1H), δ 7,13 (ddd, J 1,13 Hz, 7,35 Hz, 7,88 Hz, 1H), δ 7,36 – 7,44 (m, 4H), δ 7,46 (d, J 15,65 Hz, 1H), δ 7,46 – 7,49 (m, 1H), δ 7,57 (dd, J 1,58 Hz, 7,68 Hz, 1H), δ 7,75 (dd, J 0,85 Hz, 8,30 Hz, 1H), δ 7,82 – 7,84 (m, 2H), δ 7,85 (dd, J 1,40 Hz, 8,10 Hz, 1H), δ 8,00 (d, J 15,65 Hz, 1H), δ 11,30 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 55,61, 111,35, 120,64, 120,82, 122,65, 123,11, 123,48, 125,04, 127,25, 128,97, 129,43, 130,66, 132,31, 132,80, 134,09, 139,47, 139,87, 141,65, 158,98, 193,33; IR 1632 (m), 1489 (m), 1328 (m), 934 (m), 749 (s).

(E)-3-(4-bromofenil)-1-(2-(fenilsulfonilamina)fenil)prop-2-en-1-ona **(52)**. Sólido cristalino amarelo (54,4%), pureza de 97,1%, p.f. 157 – 159 oC, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,14 (ddd, J 1,15 Hz, 7,35 Hz, 7,90 Hz, 1H), δ 7,34 (d, J 15,55 Hz, 1H), δ 7,37 – 7,40

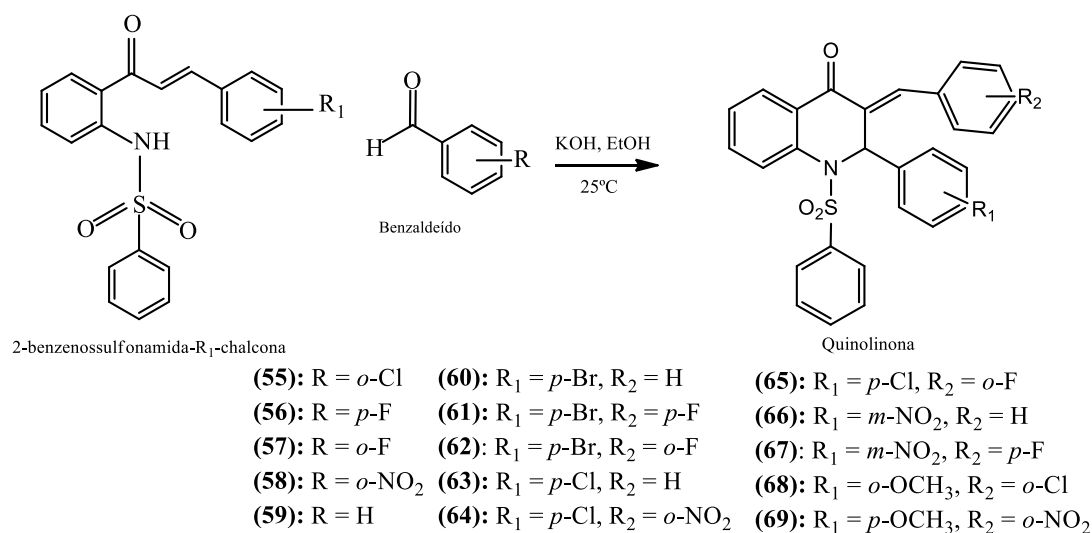
(m, 2H), δ 7,42 – 7,47 (m, 3H), δ 7,49 (ddd, J 1,54 Hz, 7,34 Hz, 8,41 Hz, 1H), δ 7,55 – 7,58 (m, 2H), δ 7,61 (d, J 15,55 Hz, 1H), δ 7,75 (dd, J 0,80 Hz, 8,35 Hz, 1H), δ 7,81 – 7,84 (m, 3H), δ 11,17 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 120,68, 122,55, 123,17, 124,57, 125,38, 127,26, 129,01, 129,90, 130,60, 132,35, 132,90, 133,34, 134,53, 139,44, 139,97, 144,53, 192,50; IR 1640 (m), 1489 (m), 1331 (m), 924 (m), 751 (s).

(*E*)-3-(4-clorofenil)-1-(2-(fenilsulfonilamina)fenil)prop-2-en-1-ona (**53**). Sólido cristalino amarelo (70,6%), pureza de 98,2%, p.f. 150 – 155 oC, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,14 (ddd, J 1,16 Hz, 7,34 Hz, 7,94 Hz, 1H), δ 7,33 (d, J 15,55 Hz, 1H), δ 7,37 – 7,42 (m, 4H), δ 7,43 – 7,46 (m, 1H), δ 7,50 (ddd, J 1,55 Hz, 7,40 Hz, 8,40 Hz, 1H), δ 7,52 – 7,55 (m, 2H), δ 7,63 (d, J 15,55 Hz, 1H), δ 7,75 (dd, J 1,08 Hz, 8,33 Hz, 1H), δ 7,82 – 7,85 (m, 3H), δ 11,18 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 120,68, 122,47, 123,16, 124,59, 127,25, 129,00, 129,38, 129,72, 130,60, 132,88, 132,93, 134,50, 136,99, 139,46, 139,97, 144,46, 192,50; IR 1641 (m), 1492 (m), 1329 (m), 928 (m), 756 (m);

(*E*)-3-(3-nitrofenil)-1-(2-(fenilsulfonilamina)fenil)prop-2-en-1-ona (**54**). Sólido cristalino amarelo (25,4%), pureza de 98,4%, p.f. 190 – 195 oC, RMN de ^1H (CDCl_3) δ 7,17 (t, J 7,70 Hz, 1H), δ 7,40 – 7,43 (m, 2H), δ 7,46 – 7,47 (m, 1H), δ 7,50 (d, J 15,55 Hz, 1H), δ 7,53 (t, J 8,03 Hz, 1H), δ 7,64 (t, J 7,95 Hz, 1H), δ 7,72 (d, J 15,60 Hz, 1H), δ 7,76 (d, J 8,35 Hz, 1H), δ 7,85 (d, J 7,50 Hz, 2H), δ 7,89 (d, J 7,80 Hz, 2H), δ 8,28 (dd, 1,18 Hz, 8,08 Hz, 1H), δ 8,47 (t, J 1,80 Hz, 1H), δ 11,18 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 120,45, 122,34, 123,19, 123,97, 124,72, 125,02, 127,27, 129,05, 130,19, 130,81, 132,96, 134,48, 134,96, 136,20, 139,45, 140,22, 142,68, 148,79, 192,01; IR 1646 (m), 1450 (m), 1333 (m), 930 (m), 747 (m).

3.2.3. SÍNTESE DAS QUINOLINONAS

As quinolinonas foram sintetizadas a partir das chalconas sulfonamidas (**50**), (**51**), (**52**), (**53**) e (**54**), que reagiram com os aldeídos substituídos 2-clorobenzaldeído (**55**), 4-fluorobenzaldeído (**56**), 2-fluorobenzaldeído (**57**), 2-nitrobenzaldeído (**58**) e benzaldeído (**59**), em condições reacionais baseadas no trabalho de Zheng *et al.*⁹⁹ e no trabalho de d'Oliveira³¹ para formar os compostos (**60**) a (**69**) como apresentado no Esquema 5.



Esquema 5: Reação de síntese das quinolinonas referentes aos compostos (60) a (69)

O equivalente a 0,1 mmol das chalconas (**50**) (0,393 g), (**51**) (0,393 g), (**52**) (0,442 g), (**53**) (0,398 g) e (**54**) (0,408 g) foram trituradas finamente em almofariz e pistilo e transferidas para 15 ml de uma solução básica de etanol com 0,1 mmol de hidróxido de potássio (0,0056 g). Após a solubilização completa das chalconas, foram adicionados 2 mmol do respectivo benzaldeído (**55**) (0,225 mL), (**56**) (0,214 mL), (**57**) (0,211 mL), (**58**) (0,302 mL) e (**59**) (0,203 mL) sob agitação constante. A reação foi monitorada e após 24 horas, tempo sugerido no trabalho de d'Oliveira³¹ para quinolinonas similares, o precipitado formado foi filtrado e em seguida o filtrado foi lavado com 15 ml de etanol. Em continuidade o filtrado foi solubilizado em 10 mL de DCM, acrescentado 1 mL de etanol e deixado secar lentamente em temperatura ambiente. As amostras cuja CCD (fase normal em sílica gel e alumina, fase móvel hexano: acetato de etila (85:15), reveladas em luz UV (254 nm)) indicaram a presença de qualquer outra mancha com intensidade apreciável foram recristalizadas. Para a recristalização as amostras foram lavadas com etanol, dissolvidas em quantidade mínima de DCM e esta solução foi exposta a vapor de éter etílico, em sistema fechado, até a formação de cristais, que após secos foram pesados em balança analítica para quantificação do rendimento.

(E)-3-(benzilideno)-2-(4-bromofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona (**60**)

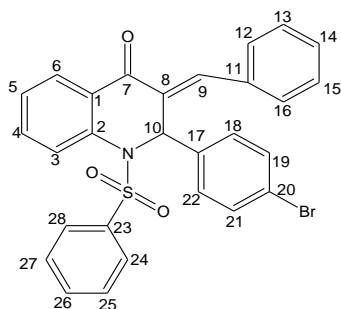


Figura 14: Quinolinona composto (**60**)

Sólido cristalino amarelo claro (229 mg, 43,85%), grau de pureza 92,20%, ponto de fusão 181-183°C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,65 (s, 1H), δ 7,11 (dd, J 8,55 Hz, 1,22 Hz, 2H), δ 7,20 (m, 2H), δ 7,29 (m, 1H), δ 7,32 (d, J 8,85 Hz, 2H), δ 7,42 (m, 4H), δ 7,45 (m, 1H), δ 7,49 (t, J 7,48 Hz, 1H), δ 7,55 (td, J 7,78 Hz, J 1,53 Hz, 1H), δ 7,63 (s, 1H), δ 7,72 (d, J 8,24 Hz, J 0,61 Hz, 1H), δ 7,89 (dd, J 7,78 Hz, J 1,37 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 59,58, 122,65, 127,10,

127,24, 127,32, 127,98, 128,25, 128,91, 128,93, 129,18, 129,20, 129,23, 130,02, 130,06, 130,08, 130,51, 132,07, 133,26, 133,26, 133,50, 134,64, 136,51, 137,41, 138,77, 140,83, 182,50; IV 1669 (s), 1607 (vs), 1458 (s), 1359 (s), 1301 (s), 1171 (s), 761 (s).

(E)-3-(4-fluorbenzilideno)-2-(4-bromofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona (**61**)

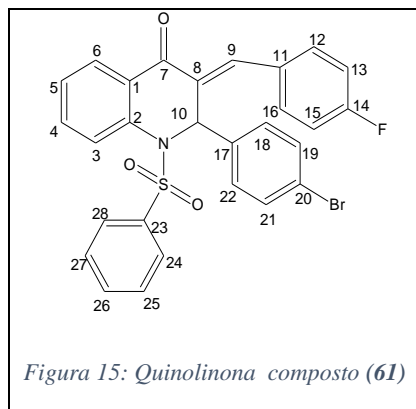


Figura 15: Quinolinona composto (**61**)

Sólido cristalino amarelo claro (172 mg, 31,39%), grau de pureza 99,9%, ponto de fusão 180-181°C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,58 (s, 1H), δ 7,13 (m, 4H), δ 7,16 (m, 2H), δ 7,21 (t, J 7,93 Hz, 2H), δ 7,26 (s, H), δ 7,30 (m, 1H), δ 7,32 (m, 2H), δ 7,41 (d, J 8,55 Hz, 1H), δ 7,49 (t, J 7,48 Hz, 1H), δ 7,55 (t, J 7,93 Hz, 1H), δ 7,59 (s, 1H), δ 7,71 (d, J 8,24 Hz, 1H), δ 7,88 (dd, J 7,93Hz, J 1,22Hz, 2H); RMN de ^{13}C

(CDCl_3) δ 59,52, 116,47, 116,64, 122,82, 127,26, 127,44, 128,03, 128,22, 129,76, 129,88, 129,94, 129,32, 132,15, 132,20, 132,21, 133,37, 134,76, 136,25, 137,43, 138,73, 139,45, 162,79, 164,74, 182,39; IV 1739 (m), 1670 (m), 1600 (s), 1509 (m), 1349 (s), 1302 (m), 1236 (s), 1159 (s), 731 (vs).

(E)-3-(2-fluorbenzilideno)-2-(4-bromofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona (**62**)

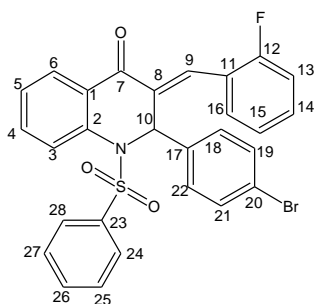


Figura 16: Quinolinona composto (**62**)

Sólido cristalino amarelo claro (363 mg, 66,24%), grau de pureza 97,47%, ponto de fusão 184-185°C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,55 (s, 1H), δ 6,93 (t, J 7,02 Hz, 1 H), δ 7,10 (t, J 7,48 Hz, 1 H), δ 7,14 (d, J 7,32 Hz, 2 H), δ 7,19 (d, J 9,46 Hz, 1 H), δ 7,22 (d, J 7,63 Hz, 2 H), δ 7,26 (m, 2 H), δ 7,29 (m, 3 H), δ 7,42 (m, 2H), δ 7,46 (m, 1H), δ 7,51 (d, 7,63 Hz, 1H), δ 7,55 (m, 1H), δ 7,77 (d, J 7,63 Hz, 1 H), δ 7,78 (s, 1 H), δ

7,89 (dd, J 7,93 Hz, J 1,53 Hz, 1 H); RMN de ^{13}C CDCl_3 δ 59,75, δ 116,07, δ 116,24, 121,77, 121,78, 124,77, 127,07, 128,06, 128,17, 129,06, 129,26, 129,32, 131,53, 132,11, 132,45, 132,52, 133,09, 133,13, 133,56, 134,78, 136,56, 137,14, 138,84, 160,42, 162,44, 182,18; IV 1739 (m), 1670 (s), 1612 (s), 1597 (m), 1485 (m), 1458 (s), 1352 (s), 1302 (m), 1232 (s), 1169 (s), 972 (m), 769 (vs), 733 (vs).

(E)-3-(4-benzilideno)-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona (**63**)

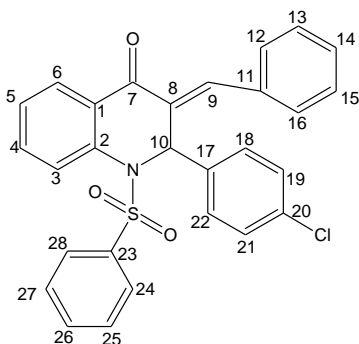


Figura 17: Quinolinona composto (**63**)

Sólido cristalino amarelo claro (186 mg, 38,2%), grau de pureza 95,28%, ponto de fusão 184-185°C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,67 (s, 1H), δ 7,11 (dd, J 8,24 Hz, J 1,22 Hz, 2H), δ 7,17 (dd, J 8,55 Hz, J 1,53 Hz, 2H), δ 7,20 (m, 2H), δ 7,26 (m, 2H), δ 7,30 (td, J 7,63 Hz, J 0,92 Hz, 1H), δ 7,38 (m, 2H), δ 7,42 (m, 2H), δ 7,45 (m, 2H), δ 7,44 (tt, J 7,48 Hz, J 1,22 Hz, 1H), δ 7,55 (td, J 7,78 Hz, J 1,83 Hz, 1H), δ 7,63 (s, 1H), δ 7,72 (dd, J 8,24 Hz, J 0,92 Hz, 1H), δ 7,89

(dd, J 7,78 Hz, J 1,68 Hz); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 59,23, 127,24, 127,30, 127,62, 127,98, 128,21, 128,25, 128,40, 128,81, 128,95, 128,99, 129,12, 129,18, 130,06, 130,12, 130,49, 133,25, 133,52, 134,42, 134,62, 135,95, 138,79, 140,74, 182,53; IV 1669 (vs), 1608 (s), 1458 (vs), 1359 (vs), 1302 (vs), 1171 (vs), 1088 (vs), 971 (vs), 761 (vs).

(E)-3-(2-nitrobenzilideno)-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona (**64**)

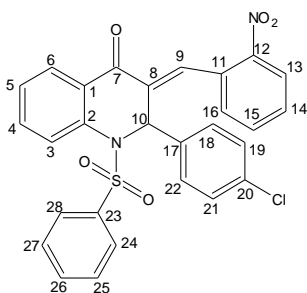


Figura 18: Quinolinona composto (**64**)

Sólido cristalino amarelo claro (236 mg, 44,4%), grau de pureza 97,89%, ponto de fusão 169-170°C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,54 (s, 1H), δ 7,12 (dd, J 7,17 Hz, 1,07 Hz, 1H), δ (m, 7,25, 3H), δ 7,30 (m, 1H), δ 7,31 (m, 2H), δ 7,33 (m, 2H), δ 7,50 (m, 2H), δ 7,57 (td, J 7,70 Hz, 1,35 Hz, 1H), δ 7,60 (td, J 7,71 Hz, 1,37 Hz, 1H), δ 7,70 (dd, J 8,24 Hz, J 0,61 Hz, 1H), δ 7,89 (dd, J 7,78 Hz, J 1,68 Hz, 1H), δ 8,20 (s, 1H), δ 8,23 (dd, J 8,09 Hz, J 1,37 Hz); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 59,26, 125,78, 127,02, 127,13, 127,16, 127,18, 127,88, 128,39, 129,01, 129,18, 129,23, 129,75, 130,63, 132,36, 133,74, 133,90, 134,56, 134,98, 136,26, 136,84, 137,22, 139,03, 148,32, 181,89; IV 3064 (m), 1676 (vs), 1600 (vs), 1568 (s), 1525 (s), 1350 (vs), 1298 (vs), 1168 (vs), 1091 (vs), 722 (vs), 598 (vs).

(E)-3-(2-fluorbenzilideno)-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona (**65**)

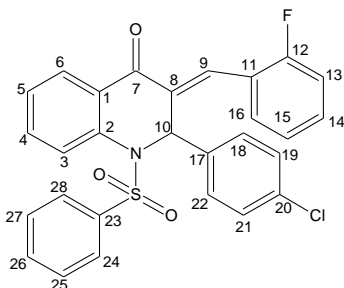


Figura 19: Quinolinona composto (**65**)

Sólido cristalino amarelo claro (389 mg, 70,98%), grau de pureza 99,78%, ponto de fusão 169-170°C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,57 (s, 1H), δ 6,94 (td, J 7,55 Hz, J 1,37 Hz, 1H), δ 7,10 (m, 1H), δ 7,15 (m, 1H), δ 7,20 (m, 2H), δ 7,26 (dq, J 4,43 Hz, J 2,19 Hz, 4H), δ 7,30 (dt, J 7,55 Hz, J 1,38, 1H), δ 7,36 (m, 2H), δ 7,45 (m, 1H), δ 7,54 (m, 2H), δ 7,72 (dd, J 8,24 Hz, J 0,61 Hz, 1H), δ 7,78 (s, 1H), δ 7,89 (dd, J 7,63 Hz, J 1,53 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 59,70, 116,06, 121,78, 121,88, 124,76, 127,08, 127,34, 128,05, 128,18, 129,01, 129,06, 129,17, 129,26, 131,60, 132,44, 132,50, 133,05, 133,09, 133,56, 134,51, 134,77, 136,01, 137,16, 138,85, 160,43, 162,45, 182,20; IV 1739 (m), 1670 (s), 1612 (s), 1352 (s), 1323 (s), 1169 (s), 1090 (m), 756 (s), 733 (s).

(E)-3-(benzilideno)-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona **(66)**

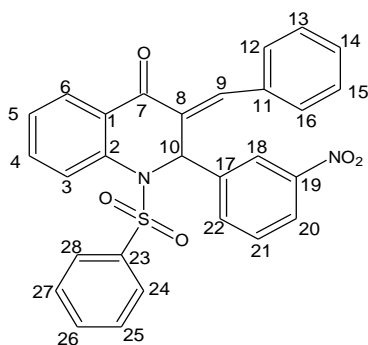


Figura 20: Quinolinona composto (66)

Sólido cristalino amarelo claro (217mg, 43,39%), grau de pureza 93,89%, ponto de fusão 184-185°C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,79 (s, 1H), δ 7,13 (m, 2H), δ 7,18 (d, J 7,32 Hz, 2 H), δ 7,21 (m, 2H), δ 7,31 (td, J 7,63 Hz, J 1,22 Hz, 1H), δ 7,43 (m, 2H), δ 7,47 (m, 2H), δ 7,52 (m, 1H), δ 7,57 (td, J 7,78 Hz, J 1,83 Hz, 1H), δ 7,72 (s, 1H), δ 7,77 (dd, J 8,09 Hz, J 0,76 Hz, 1H), δ 7,82 (dt, J 7,93 Hz, J 0,92 Hz, 1H), δ 7,89 (dd, J 7,63 Hz, J 1,53 Hz, 1H), δ 8,12 (ddd, J 8,39 Hz, J

1,07 Hz, J 0,92 Hz, 1H), δ 8,28 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 59,46, 122,46, 123,63, 127,29, 127,59, 128,17, 128,23, 129,00, 129,33, 129,99, 130,78, 133,30, 133,48, 133,51, 134,84, 137,17, 138,51, 139,92, 141,58, 148,88, 181,94; IV 3091 (m), 3057 (m), 1670 (vs), 1604 (vs), 1529 (vs), 1460 (vs), 1180 (vs), 1055(s), 970 (s).

(E)-3-(4-fluorbenzilideno)-2-(3-nitrofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona **(67)**

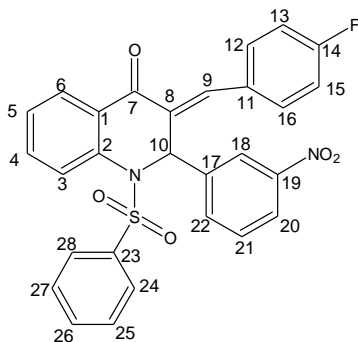


Figura 21: Quinolinona composto (67)

Sólido cristalino amarelo claro (315 mg, 61,63%), grau de pureza 95%, ponto de fusão 214-215°C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 6,73 (s, 1H), δ 7,14 (ddd, J 8,47 Hz, J 4,81 Hz, J 3,81 Hz, 4H), δ 7,19 (m, 2H), δ 7,23 (m, 1H), δ 7,26 (s, 1H), δ 7,32 (td, J 7,55 Hz, J 1,07 Hz, 1H), δ 7,52 (m, 2H), δ 7,57 (m, 1H), δ 7,67 (s, 1H), δ 7,76 (dd, J 7,93 Hz, J 0,61 Hz, 1H), δ 7,82 (dt, J 7,86 Hz, 0,80 Hz, 1H), δ 7,89 (dd, J 7,78 Hz, J 1,37 Hz, 1H), δ 8,13 (dd, J 8,70 Hz, J 1,68 Hz, 1H), δ

8,25 (s, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 56,23, 79,63, 103,09, 108,75, 112,31, 113,53, 121,17, 121,37, 123,36, 132,90, 133,42, 138,59, 158,76, 165,64, 166,28, 192,06; IV 1672 (m), 1598 (m), 1531 (m), 1352 (s), 1231 (m), 1161 (m), 727 (s).

(E)-3-(2-clorobenzilideno)-2-(2-metoxifenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona (**68**)

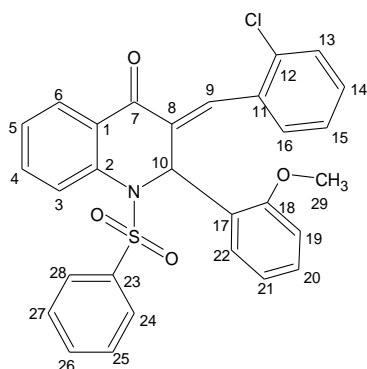


Figura 22: Quinolinona composto (**68**)

Sólido cristalino amarelo claro, (229 mg, 44,46%), grau de pureza 94,74%, ponto de fusão 204-205°C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,89 (s, 3H), δ 6,72 (t, J 7,48 Hz, 1H), δ 6,86 (m, 2H), δ 6,90 (s, 1H), δ 6,92 (d, J 8,24 Hz, 1H), δ 7,13 (t, J 7,63 Hz, 1H), δ 7,22 (m, 2H), δ 7,25 (m, 1H), δ 7,26 (m, 2H), δ 7,29 (m, 1H), δ 7,33 (t, J 7,63 Hz, 1H), δ 7,47 (d, J 7,32 Hz, 1H), δ 7,50 (m, 2H), δ 7,57 (d, J 7,93 Hz, 1H), δ 7,92 (m, 2H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 56,23, 56,85, 79,63,

111,93, 120,50, 126,96, 127,10, 127,17, 127,49, 127,70, 128,25, 128,93, 129,35, 129,46, 130,09, 130,14, 130,98, 132,19, 133,13, 134,28, 135,65, 137,23, 139,43, 157,48, 182,83; IV 1739 (m), 1668 (w), 1598 (m), 1359 (m), 1245 (m), 1207 (m), 759 (m).

(E)-3-(2-nitrobenzilideno)-2-(4-metoxifenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona (**69**)

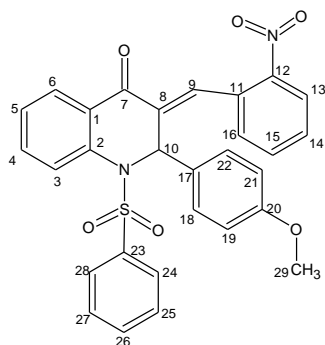


Figura 23: Quinolinona composto (**69**)

Sólido cristalino amarelo claro (172 mg, 32,69%), grau de pureza 94,74%, ponto de fusão 184-185°C. RMN de ^1H (CDCl_3) δ 3,74 (s, 3H), δ 6,53 (s, 1H); δ 6,78 (d, J 8,55 Hz, 2H); δ 7,15 (d, J 7,63 Hz, 1H), δ 7,24 (t, J 7,63 Hz, 1H), δ 7,26 (t, J 8,55 Hz, 2H), δ 7,31 (m, 4H), δ 7,50 (m, 2H), δ 7,53 (t, J 7,63 Hz, 1H), δ 7,58 (t, J 7,63 Hz, 1H), δ 7,69 (d, J 8,24 Hz, 1H), δ 7,89 (d, J 7,94 Hz, 1H), δ 8,16 (s, 1H), δ 8,21

(d, J 7,94 Hz, 1H); RMN de ^{13}C (CDCl_3) δ 55,23, 59,51, 114,35, 125,66, 126,94, 127,17, 127,10, 128,06, 128,28, 128,95, 129,14, 129,30, 130,08, 130,18, 130,46, 133,12, 133,62, 133,84, 134,83, 135,49, 137,46, 139,28, 148,39, 159,56, 182,31; IV 1738 (m), 1676 (m), 1607 (m), 1525 (s), 1349 (vs), 1165 (s).

3.3. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL DAS QUINOLINONAS

3.3.1. COLETA E REDUÇÃO DOS DADOS

Para coleta de dados, com objetivo de medir a intensidade das ondas difratadas, foram utilizados um computador e um detector bidimensional tipo *Charge Coupled Device* acoplado a um difratômetro Bruker APEX II, radiação monocromada de grafite $\text{MoK}\alpha$ ($\lambda=0.71073 \text{ \AA}$). Nesta etapa foram feitos os cálculos das configurações da célula unitária, a direção *hkl* e a intensidade de cada feixe difratado. Após a obtenção dos parâmetros da célula unitária foram obtidos os parâmetros de rede e os dados de simetria. Na próxima etapa foi utilizado o *software HKL Denzo-Scalepack*.¹⁰⁰ Neste momento os dados obtidos da coleta passaram por correção de influências do arranjo experimental, importante para a elucidação estrutural. A coleta dos compostos **(60)**, **(64)**, **(66)**, **(68)** e **(69)** foi feita na Universidade Federal de São Carlos (UFSCar), dos compostos **(61)**, **(62)**, **(63)**, **(65)** e **(68)** na Universidade de Notre Dame (EUA).

3.3.2. SOLUÇÃO E REFINAMENTO DA ESTRUTURA

A fase $\varphi(h)$ de cada reflexão medida foi determinada com o objetivo de encontrar os mapas de densidade eletrônica. O software SHELXL-2016 foi empregado para os cálculos usando os Métodos Diretos e refinamento baseado no princípio de Mínimos Quadrados.¹⁰¹ Neste momento também foi utilizado o pacote de programas de resolução e análises cristalográficas WinGX.^{75,102,103} A finalidade do refinamento é operar pequenos ajustes nos parâmetros atômicos encontrados com o intuito de minimizar a discordância entre os módulos dos fatores de estrutura calculados e os obtidos experimentalmente. Por isso utiliza-se do método dos mínimos quadrados, no qual a soma dos quadrados do erro é minimizada em função do peso atribuído a cada reflexão.^{101,103} Esse processo é guiado pela convergência e pela consistência química do modelo obtido. Quando o modelo molecular está completo, os átomos podem ser descritos como elipsoides e as posições de átomos de hidrogênio podem ser determinadas ou calculadas geometricamente. Finalizada esta etapa, todas as informações cristalográficas foram armazenadas num arquivo-texto comum, respeitando o padrão *Crystallographic Information File* (CIF).

3.3.3. ANÁLISE, VALIDAÇÃO E DEPÓSITO

A análise dos possíveis erros referentes ao modelo construído foi feita na validação que avalia a exatidão e a precisão dos resultados, o que garante a qualidade e a confiabilidade das estruturas resolvidas. A diferença entre o conjunto de dados teóricos gerados pelo modelo construído e o conjunto de dados experimentais medidos no cristal dado é analisada por meio dos índices estatísticos. Esses índices levam em consideração tanto os erros sistemáticos, que podem ser identificados e corrigidos, quanto os erros randômicos, que não podem ser corrigidos pois ocorrem em variáveis incontroláveis.⁷⁵ Para avaliar esses índices utilizaram-se as Figuras de Mérito:

1. *Goodness of Fit* (GOOF): equivale ao grau com que a distribuição das diferenças entre os conjuntos de dados obtidos e medidos se ajusta aos valores esperados ao levar em consideração a interferência dos erros randômicos. Seu valor aceitável encontra-se próximo da unidade.
2. *Índice de discordância, R*: refere-se ao grau de precisão do modelo cristalográfico construído. Para uma estrutura confiável seu valor aceitável está aproximadamente entre 0,02 e 0,06.
3. R_w : corresponde a todos os fatores de estrutura elevados ao quadrado, dessa maneira, as reflexões mais intensas têm peso maior em relação as reflexões fracas.

Valores aceitáveis para R, R_w e GOOF indicam convergência do refinamento e reforçam a confiança do modelo construído. Para isso, os testes de validação são executados pelo programa PLATON, software de análise dos resultados na determinação do refinamento da estrutura cristalina.¹⁰⁴

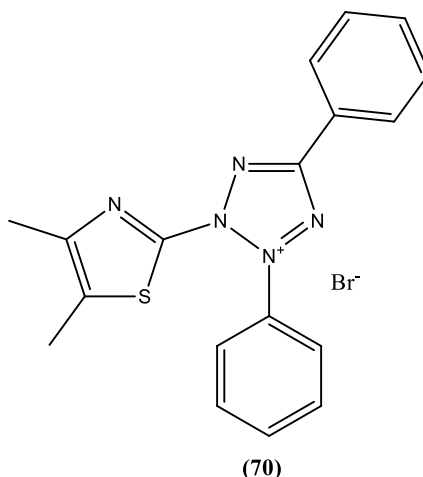
Obtido o modelo cristalográfico validado e com sentido químico, foram realizadas análises de geometria molecular, tais como distância e ângulos entre átomos, além de estudos supramoleculares, analisando como as moléculas se organizam no cristal em decorrência das interações intermoleculares, sendo as tabelas e imagens geradas pelo programa Mercury 3.7.^{105,106} As interações intermoleculares e arranjos supramoleculares foram explorados utilizando as superfícies de *Hiershfield*, ferramenta que fornece imagens do formato molecular no ambiente cristalino.⁹³ A identificação é feita por meio de cores, vermelho indica locais onde uma superfície faz contato com outra, e azul onde há espaços vazios. Para visualizar a contribuição de cada interação foram realizados os *Fingerprints* das moléculas. Essas interações são

quantificadas proporcionalmente em porcentagem de acordo com maior ou menor contribuição no empacotamento por meio da combinação contatos d_e e d_i em um gráfico bidimensional com o intuito de representar a contribuição percentual de cada tipo de interação que está presente na molécula.^{76,96,107-109} No eixo das ordenadas é exposto a distância da superfície de Hirshfeld até o átomo exterior mais próximo (d_e), enquanto o eixo das abcissas refere-se a distância da superfície de Hirshfeld até o átomo interior mais próximo (d_i). Todas as imagens e análises foram realizadas por meio do software Crystal Explorer v3.1.⁹⁵ Foi tomada como exemplo a metodologia cristalográfica encontrada nos trabalhos de Michellini *et al.*⁴¹ e Custódio *et al.*¹¹⁰.

Os parâmetros geométricos, tais como a distância e ângulo de ligações foram validados por meio do programa Mogul,⁸² uma biblioteca de estruturas previamente depositadas no CCDC. Esse software é uma ferramenta de significativa utilidade na análise de parâmetros geométricos, uma vez que, evidencia possíveis erros de refinamento e explica fenômenos geométricos não convencionais. O primeiro pode ser visto por meio da análise estatística de valores elevados, o segundo procura um padrão de interações intermoleculares com as estruturas já depositadas. Para realização dessa análise o software em questão realiza uma busca no banco de dados CCDC por fragmentos semelhantes ao da estrutura a ser estudada e compara com os valores encontrados.

3.4. ATIVIDADE CITOTÓXICA EM CÉLULAS TUMORAIS

Os testes de atividade antitumoral foram desenvolvidos no Núcleo de Pesquisa e Desenvolvimento de Medicamentos da Universidade Federal do Ceará pelo pesquisador Prof. Dr. Manoel O. Moraes. A análise de citotoxicidade pelo método do 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) (**70**) é um dos métodos utilizados no programa de *screening* do *National Cancer Institute* (NCI) dos Estados Unidos da América (EUA).¹¹¹



Brometo de 3-(4,5-dimetilazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolium (MTT)

Figura 24: Representação esquemática do sal MTT.

Este é um método rápido, sensível e barato que foi descrito primeiramente por Mosman¹¹², tendo a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula. O método se baseia na análise colorimétrica da conversão do sal MTT em formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas.¹¹² O estudo citotóxico pelo método do MTT permite definir facilmente a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação.¹¹³

Foram utilizadas linhagens de células tumorais humanas, SF-295 (glioblastoma), PC-3 (próstata) e HCT-116 (colon). As células foram cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA), tendo sido cultivadas em meio RPMI 1640, suplementado com 10 % de soro fetal bovino e 1 % de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C e atmosfera contendo 5% de CO₂. As amostras referentes aos compostos (60) a (69) foram diluídas em dimetil sulfoxido (DMSO) puro estéril, 99,9%, sendo testadas na maior concentração de 25µg.ml⁻¹. Para determinação da IC₅₀, as amostras foram testadas em concentrações crescentes em diluição seriada, da seguinte maneira: as concentrações testadas variaram de 0,2 a 25 ug.mL⁻¹, sendo utilizado fator de diluição 2. Ou seja, foram testadas as concentrações crescentes de 0,2; 0,4; 0,8; 1,6; 3,1; 6,2; 12,5; 25 ug.mL⁻¹. Para obtenção de concentrações seriadas foram realizadas diluições da amostra do meio de cultura das células.

As células tumorais foram inseridas às placas nas concentrações 0,1x10⁶ cél.ml⁻¹ para as linhagens SF-295, PC-3 e 0,7 x 10⁵ cél.ml⁻¹ para a linhagem HCT-116. Após 24 horas de incubação para que aderissem à placa, as células foram tratadas com

os compostos-teste e incubadas por 72 horas em estufa a 5% de CO₂ a 37°C. Para obtenção de concentrações seriadas foram realizadas diluições da amostra do meio de cultura das células. Para isso, foram utilizados poços para diluição seriada. O primeiro poço recebeu 990 uL de meio completo de cultura de células, sendo adicionado 10 uL de amostra. Os demais poços receberam previamente 500 uL de meio completo. Em seguida, com o auxílio de uma pipeta, homogeneizou-se o primeiro poço, passando o volume de 500 uL para o poço seguinte, e assim por diante. Após a diluição, 100 uL desta solução foi adicionada à 100 uL de células plaqueadas previamente em placas de 96 poços. Para o controle negativo foi utilizado o DMSO, veículo da amostra, em que foi realizada a mesma diluição. Nesta concentração de DMSO não é observada toxicidade para as células. Ao término deste tempo foram centrifugadas e o sobrenadante removido.

Em seguida, foram adicionados 150 µL da solução de MTT **(70)** (sal de tetrazolium) a 1%, e as placas, para cultivo de células de fundo chato Kasvi, foram incubadas por 3h. A absorvância foi lida após dissolução do precipitado com 150 µL de DMSO puro em espectrofotômetro de placa (Beckman Coulter Inc., modelo DTX-880) utilizando comprimento de onda 595nm. Os experimentos foram analisados segundo a média ± desvio padrão da média (DPM) da porcentagem de inibição do crescimento celular, por meio do programa *ultimode Detection Software* (Beckman Coulter Inc.).

3.5. TESTE DE SENSIBILIDADE *in vitro* EM FUNGOS

O teste de sensibilidade *in vitro* em fungos foi realizado no Laboratório de Bioprospecção de Moléculas Antimicrobianas (LABIMAN) da Universidade Federal do Ceará (UFC). Portanto, com o objetivo de avaliar possível atividade antifúngica as amostras **(60)** a **(69)** foram avaliadas frente a isolados de *Candida sp.* Para a etapa de microdiluição em caldo foram utilizadas duas cepas *Candida parapsilosis* (ATCC® 22019™) e *Candida albicans* clinicamente resistente ao fluconazol pertencentes à micoteca do LABIMAN. As cepas foram semeadas em ágar Sabouraud dextrose e incubadas a 35° C por 24h.

Com intuito de qual o melhor veículo para solubilizar os compostos **(60)** a **(69)** foram realizados os testes a seguir:

1. As amostras foram solubilizadas em DMSO 100 %. As amostras solubilizam perfeitamente nesse solvente, porém não podemos utilizá-lo devido sua alta toxicidade cuja concentração permitida é de 2%, e quando essa solução é misturada ao meio utilizado no ensaio (RPMI) observou-se grande turvação.
2. As amostras foram solubilizadas diretamente em PEG 4000 100%, porém não foi obtida uma boa solubilização, as drogas ficaram todas em suspensão, não sendo possível realizar o teste.
3. Por fim, foi realizada solubilização das amostras em DMSO 100%, seguida de solubilização em PEG 4000 na concentração de 3% (foi realizado um teste para avaliar em qual faixa o PEG 4000 tinha atividade frente às cepas utilizadas no teste). As amostras continuaram a apresentar turvação, porém apresentaram-se mais homogêneas. (Essas amostras foram utilizadas para realização dos testes).

A técnica de microdiluição em caldo de acordo com o documento M27-A3¹¹⁴ foi empregada usando como meio de cultura RPMI (pH \pm 0,1) tamponado com 0,165 M do ácido morfolinopropanosulfônico (MOPS) (Sigma, EUA).

Os compostos **(60)** a **(69)** foram testados no intervalo de concentração de 132-0,26 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. A partir de um cultivo de 24 h das leveduras a serem testadas, realizado em ágar Sabouraud dextrose foi preparada uma suspensão de inóculo inicial de acordo com a escala 0,5 McFarland. Em seguida, foram realizadas diluições seriadas em meio RPMI 1640 para obtenção de inóculo final com 0,5 a 2,5 $\times 10^3$ UFC.mL⁻¹. As microplacas foram incubadas por 24 h a uma temperatura de 35°C (\pm 2°C). As leituras foram realizadas visualmente.

A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada como a menor concentração da droga capaz de inibir 50% do crescimento do microrganismo, em comparação com o verificado no poço controle contendo somente o meio de cultura e o inóculo padronizado.¹¹⁴

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. SÍNTESE

Para a síntese das quinolinonas, inicialmente foi preparado o intermediário necessário para síntese das chalconas sulfonamidas, reagindo o cloreto de benzenossulfonila (**43**) com 2-aminocetofenona (**42**).^{31,97} Obteve-se 35,122 g (0,1278 mol) do intermediário 2-benzenossulfonamida-acetofenona (**44**), ou seja, a reação obteve rendimento de 63,77%, rendimento similar ao obtido na literatura de 63,8%.³¹

A seguir o intermediário 2-benzenossulfonamida-acetofenona (**44**) reagiu com os benzaldeído substituídos (**45**) a (**49**) para a obtenção das chalconas sulfonamidas (**50**) a (**54**). Reação característica de uma condensação de Claisen-Smith que ocorreu via catálise básica em meio etanólico. Os rendimentos obtidos foram diferenciados de acordo com a posição do grupo substituinte (Tabela 1) e similares com os descritos na literatura.³¹

A análise do rendimento das reações, exposto na Tabela 1, mostra que o composto (**54**) forneceu o menor rendimento, caso que também ocorreu no trabalho de d'Oliveira.³¹ Isso decorre do fato de que a reação aconteceu na presença de um grupo nitro na posição meta do aldeído, 3-nitrobenzaldeído. Esse grupo é caracterizado por dificultar a reação e orientar a entrada do segundo grupo para posição meta.¹¹⁵ Enquanto que os compostos (**50**) e (**51**) apresentaram maiores rendimentos, pois o *o* e *p*-anisaldeído possuem radicais *orto*, *para*-diretores. Nesse caso, esse grupo facilita a reação e orienta a entrada de um segundo grupo para as posições *orto* e *para*.¹¹⁵ Os compostos (**52**) e (**53**), apesar do 4-bromobenzaldeído e 4-clorobenzaldeído estarem na posição *para*, como o bromo e o cloro são halogênios e, portanto, desativantes fracos que possuem raio iônico de tamanho significativo, dificultando a entrada de um segundo substituinte no anel¹¹⁵. Logo, os rendimentos dessas reações foram intermediários e similares aos rendimentos alcançados no trabalho de d'Oliveira.³¹

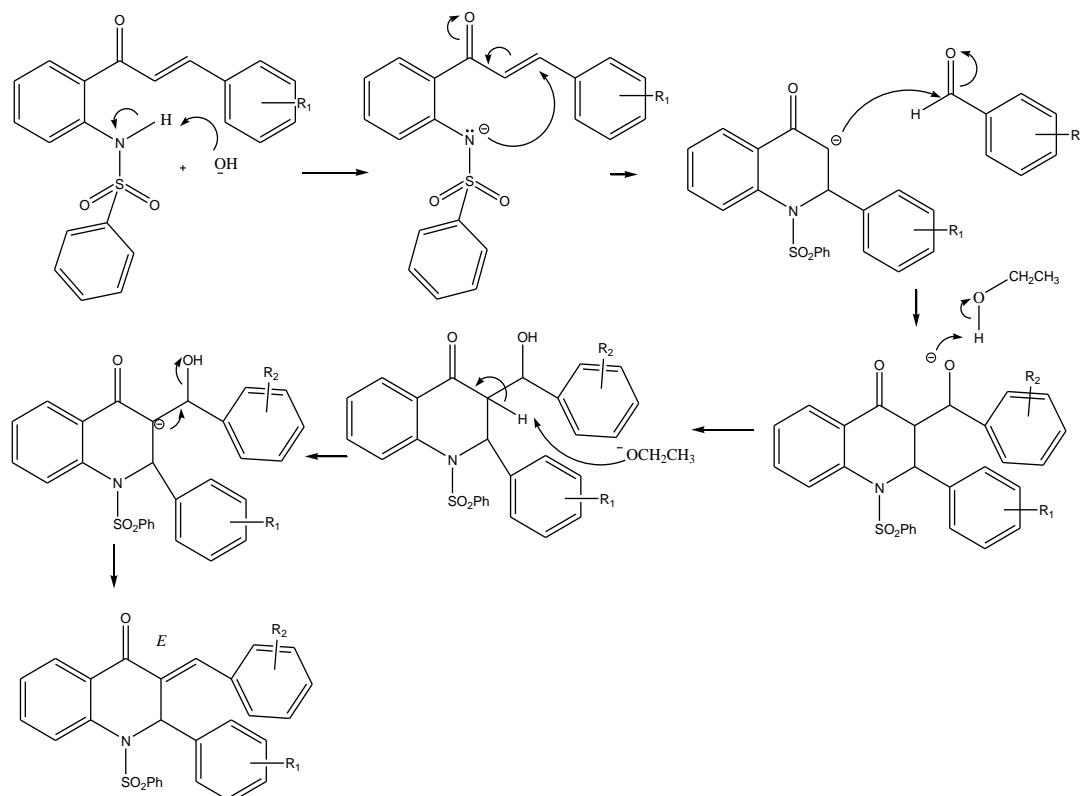
Na sequência, as chalconas sulfonamidas (**54**), (**55**), (**56**), (**57**) e (**58**) reagiram com os diferentes benzaldeídos via reação de condensação de Claisen-Smith catalisada por uma base e meio etanólico. Em todas as sínteses das quinolinonas foi obtido um precipitado puro. Os rendimentos obtidos nesta segunda etapa são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Rendimento das quinolinonas (60) a (69)

Quinolinona	R ₁	R ₂	Rendimento
60	<i>p</i> -Br	H	43,85%
61	<i>p</i> -Br	<i>p</i> -F	31,39%
62	<i>p</i> -Br	<i>o</i> -F	66,24%
63	<i>p</i> -Cl	H	38,2%
64	<i>p</i> -Cl	<i>o</i> -NO ₂	44,4%
65	<i>p</i> -Cl	<i>o</i> -F	70,98%
66	<i>m</i> -NO ₂	H	43,39%
67	<i>m</i> -NO ₂	<i>p</i> -F	61,63%
68	<i>o</i> -OCH ₃	<i>o</i> -Cl	44,46%
69	<i>p</i> -OCH ₃	<i>o</i> -NO ₂	32,69%

O rendimento das quinolinonas variou entre 31,39% e 70,98%. Essa variação decorre de vários fatores: posição do grupo *orto*, *para* diretor no substituinte do anel do benzaldeído, presença de grupo desativante no anel e efeitos estéricos causados pelos grupos R₁ e R₂. Os compostos (**60**), (**63**) e (**66**) reagiram com o benzaldeído e não sofreram influência de nenhum substituinte referente ao R₂, por isso os rendimentos alcançaram valores relativamente próximos, 43,85%, 38,2% e 43,39%, respectivamente.

No esquema 6 se apresenta o mecanismo de síntese proposto para esta etapa baseado na literatura.¹¹⁶ As quinolinonas intermediárias foram sintetizadas a partir da ciclização das chalconas sulfonamidas em meio aquoso via catálise básica em presença de dietilamida. Para obtenção dos compostos (**60**) a (**69**) foi esperado que o nitrogênio da sulfonamida adicionasse ao carbono β da instauração α - β cetônica da chalcona caracterizando uma adição conjugada. Isso pode ser justificado, pois o grupo amida comporta-se como ácido doando um próton a hidroxila presente no meio básico, o que leva ao aumento do caráter nucleofílico do nitrogênio. O comportamento ácido da amida deve-se à ressonância que ocorre com o grupo sulfônico.¹¹⁷ Visto isso, o carbono β da instauração α - β cetônica sofre a adição proveniente da carga parcial negativa do nitrogênio ocorrendo a ciclização. Em seguida, ocorre a adição do enolato à carbonila do aldeído presente na solução via condensação de Claisen-Smith, o que leva à desidratação que é favorecida pelo sistema conjugado formado.



Esquema 6: Mecanismo de síntese proposto para os compostos (60) a (69).¹¹⁶

4.2. CARACTERIZAÇÃO ESPECTROSCÓPICA

A caracterização espectroscópica completa dos compostos (60) a (69) encontram-se no Anexo 1. Por meio da interpretação do espectro HMBC foi possível obter informações de relevada importância para os deslocamentos dos hidrogênios. Principalmente aos hidrogênios 6, 9 e 10, de acordo com a enumeração ilustrada nas Figuras 14 a 23, pois como o carbono carbonílico (C7) possui o maior valor de deslocamento e apresenta-se bastante resolvido e separado de qualquer outro carbono no espectro ^{13}C fica evidente o sinal desses três hidrogênios. Aliado a esse fato, quando analisado o mapa de correlação HMBC foi possível identificar os picos de interação com o referido carbono, já que os hidrogênios 6, 9 e 10 correspondem aos hidrogênios distantes por três ligações. Outro fator que auxilia nessa interpretação é a inexistência de hidrogênios distantes por duas ligações com relação a carbonila cetônica. Seguindo a identificação dos hidrogênios, uma vez que o hidrogênio 9 foi identificado sua correlação pode ser feita por HMBC e permite encontrar os hidrogênios 12 e 16, que também correlacionam com carbono 11. Outro aspecto é a visualização do carbono

quiral 10, constituído por um sinpleto próximo a 6,50 ppm, o que permite identificar os hidrogênios 18, 19, 21 e 22.

Adicionalmente, com o intuito de identificar os deslocamentos que correspondiam aos hidrogênios 24 e 28 foi necessário determinar o hidrogênio 26. Esse hidrogênio deve possuir integração no espectro ^1H correspondente a um triplo triplete, pois está próximo de dois pares de hidrogênios referentes aos hidrogênios 24/28 e 25/27 nas posições *orto* e *meta* equivalentes, respectivamente. No mapa HMBC esse carbono não correlaciona com o hidrogênio 10 nem o hidrogênio da insaturação cetônica e por isso a região que corresponde aos hidrogênios 24/28 e 25/27 pode ser encontrada. As demais conexões foram determinadas por HMBC que leva em consideração a substituição de R1 e R2 e feitas em comparação com os demais compostos elucidados. A Tabela 3 mostra a correlação dos deslocamentos químicos para cada hidrogênio das quinolinonas **(60)** a **(69)**.

Tabela 3: Correlação entre os hidrogênios das quinolinonas (60) a (69) e seus respectivos deslocamentos químicos em ppm segundo espectro RMN ^1H CDCl_3 .

Hidrogênios	Quinolinonas - Deslocamento Químico (ppm)									
	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69
3	7,89	7,71	7,72	7,72	7,9	7,72	7,82	7,76	7,57	7,7
4	7,49	7,55	7,55	7,55	7,5	7,55	7,52	7,49	7,46	7,45
5	7,29	7,3	7,28	7,3	7,3	7,3	7,31	7,32	7,33	7,24
6	7,89	7,88	7,89	7,89	8,22	7,89	7,89	7,89	7,92	7,9
9	7,63	7,59	7,78	7,63	8,2	7,78	7,72	7,67	7,9	8,16
10	6,65	6,58	6,55	6,67	6,54	6,57	6,79	6,73	6,9	6,5
12 e 16	7,42	7,21		7,26			7,47	7,18		
13 e 15	7,2	7,32		7,21			7,43	7,23		
12			-		-	-			-	-
13			7,46		7,7	7,54			7,46	8,21
14	7,44	-	7,2	7,44	7,6	7,2	7,21	-	7,12	7,58
15			7,1		7,57	7,1			6,72	7,52
16			6,94		7,12	6,94			6,84	7,15
18 e 22	7,32	7,15	7,31	7,38	7,32	7,37				7,26
19 e 21	7,4	7,41	7,41	7,42	7,33	7,15				6,78
18							8,28	8,25	-	
19							-	-	7,28	
20	-	-	-	-	-	-	8,12	8,13	7,24	-
21							7,21	7,57	6,92	
22							7,77	7,81	6,88	
24 e 28	7,17	7,13	7,22	7,17	7,26	7,26	7,18	7,15	7,24	7,32
25 e 27	7,1	7,11	7,14	7,11	7,24	7,24	7,13	7,14	7,23	7,31
26	7,55	7,5	7,52	7,49	7,52	7,52	7,57	7,53	7,51	7,49
29									3,89	3,74

No Anexo 1 se apresentam todos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C para todos os compostos sintetizados. A seguir serão discutidos os resultados obtidos, para o composto (**66**), apenas a título de exemplificação, incluindo o espectro de prótons com a relação de todos os picos encontrados com o hidrogênio correspondente. Na Figura 25, se apresenta o espectro de RMN de ^1H do composto (**66**). Os demais compostos obtidos neste trabalho passaram por análise similar.

No espectro de RMN ^1H exposto na Figura 25 é perceptível que o hidrogênio mais deslocado refere-se ao sinpleto do hidrogênio 18 seguido de um duplo duplo duplete referente ao hidrogênio 20, ambos em posição *orto* ao grupo nitro (R_1). Utilizando o auxílio do mapa de correlação HMBC, exposto na Figura 26, foi possível identificar o duplo duplete em δ 7,89 ppm do hidrogênio 6 e o sinpleto do hidrogênio 9 em δ 7,72 ppm que aparecem correlacionados com o carbono da carbonila (C7).

Também fica evidente no espectro ^1H o sinpleto em δ 6,79 ppm que se refere ao único hidrogênio ligado a carbono quiral da estrutura (C10). Esse sinpleto repete-se em deslocamentos químicos semelhantes para todas as estruturas analisadas como se mostra na Tabela 3. Somado a isso, por meio do mapa de correlação do HMBC foi possível encontrar os multipletos referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos benzílicos 12/16 e 13/15 que aparecem entre δ 7,50 e 7,42 ppm, e os hidrogênios 28/24 e 13/15 que aparecem entre δ 7,19 e 7,12 ppm. Outro pico que se destaca é o tripleto de tripletos correspondente ao hidrogênio 26 que apareceu em δ 7,57 ppm, valores próximos se repetem para as outras estruturas como mostra na Tabela 3. Os demais hidrogênios (3, 4, 5 e 14) foram identificados com auxílio do mapa HMBC. Análise similar foi feita para os demais compostos deste trabalho, os espectros com a indicação do hidrogênio em cada pico estão descritos no Anexo I.

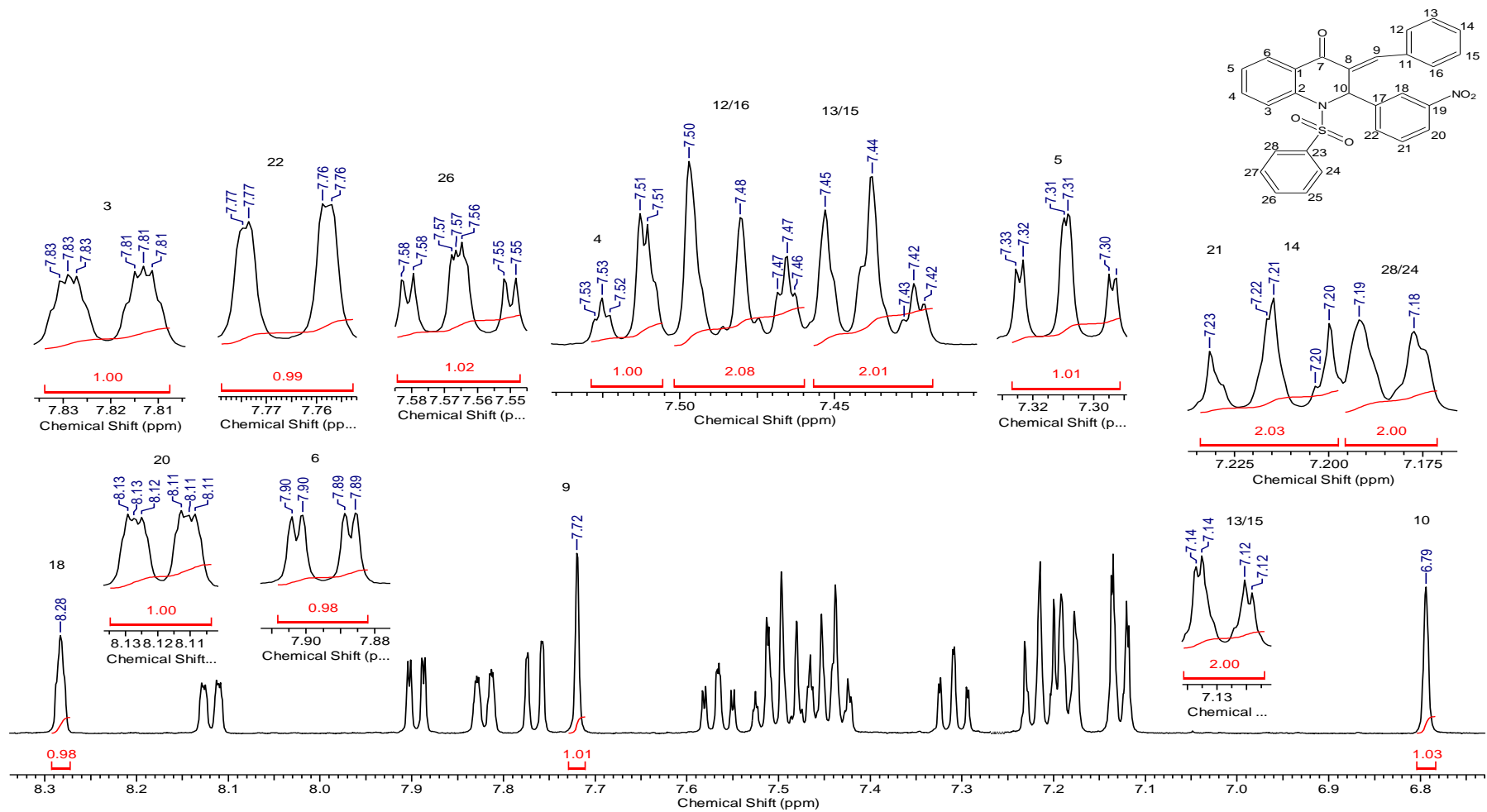


Figura 25: Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (**62**).

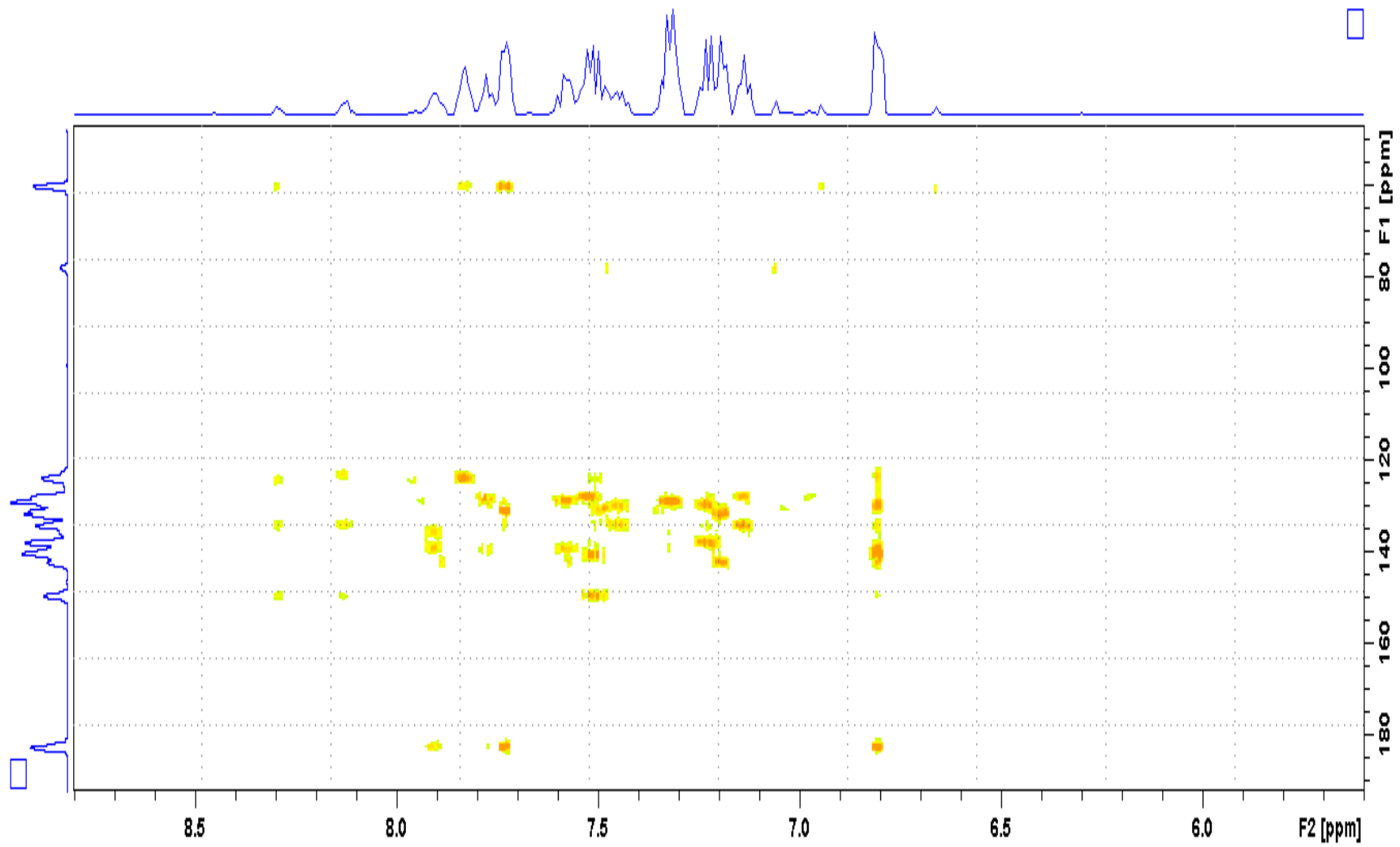


Figura 26: Mapa de correlação HMBC do composto (62)

Seguindo a análise espectroscópica, fez-se a análise de absorção do infravermelho. Na Tabela 4 apresentam-se as bandas para todos os compostos. Todos os espectros de absorção das quinolinonas sintetizadas neste trabalho foram similares. A seguir é feita a descrição dos estiramentos e dobramentos angulares encontrados com ênfase ao composto (**66**), o espectro pode ser observado na Figura 27, a título de exemplo.

Tabela 4: Correlação entre os modos vibracionais em cm^{-1} obtidos a partir do espectro de infravermelho das quinolinonas (**60**) a (**69**).

Modo vibracional	Compostos (cm^{-1})									
	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69
ν	3053-	3005-	3068-	3067-	3063-	3005-	3091-	3072-	3012-	3072-
(CH) _{aromático}	3065	2970	3016	3053	2981	2970	3057	3007	2970	3030
ν (C-C) _{aromático}	1574	1600-	1577-	1575-	1568-	1577-	1573-	1598-	1599-	1607-
		1488	1485	1489	1490	1459	1476	1478	1463	1458
ν C=C	1607	1600	1612	1607	1601	1612	1604	1636	1599	1607
ν C=O	1669	1670	1670	1669	1676	1670	1670	1672	1668	1676
ν C-S	685	719	724	683	688	725	686	728	770	723
ν_{sim} SO ₂	1359	1349	1352	1359	1350	1352	1309	1350	1359	1349
ν_{sim} SO ₂	1050	1049	1159	1050	1045	1160	1143	1161	1165	1165
ν S-N	918	929	941	918	917	942	898	920	921	933
ν_{sim} NO ₂	-	-	-	-	1525	-	1529	-	-	1525
ν_{sim} NO ₂	-	-	-	-	1350	-	1354	-	-	1349
ρ NO ₂	-	-	-	-	832	-	831	-	-	838
ν C-Br	1012	1014	1013	-	-	-	-	-	-	-
ν C-F	-	1031	1034	-	-	1017	-	1034	-	-
ν C-Cl	-	-	-	1016	1032	1032	-	-	1027	-
ν O-CH ₃	-	-	-	-	-	-	-	-	1027	1030

ν ; estiramento, ρ ; tesoura ou dobramento angular

No composto (**66**), por exemplo, foram observadas as seguintes bandas: a vibração entre 3091 e 3057 cm^{-1} representa o estiramento das ligações CH resultantes para as moléculas deste composto. No estiramento que ocorre entre carbonos aromáticos (C-C)_{aromáticos} foram observadas duas bandas, uma a 1573 cm^{-1} e a outra a 1476 cm^{-1} . O estiramento do grupo vinil ocorre a 1630 cm^{-1} ou a frequências mais baixas no caso de conjugação com alta intensidade.¹¹⁸ Como é esperada a conjugação na parte vinil das quinolinonas os valores encontrados foram mais baixos, para o composto (**66**) esse estiramento ocorreu a 1604 cm^{-1} como mostrado na Figura 27.

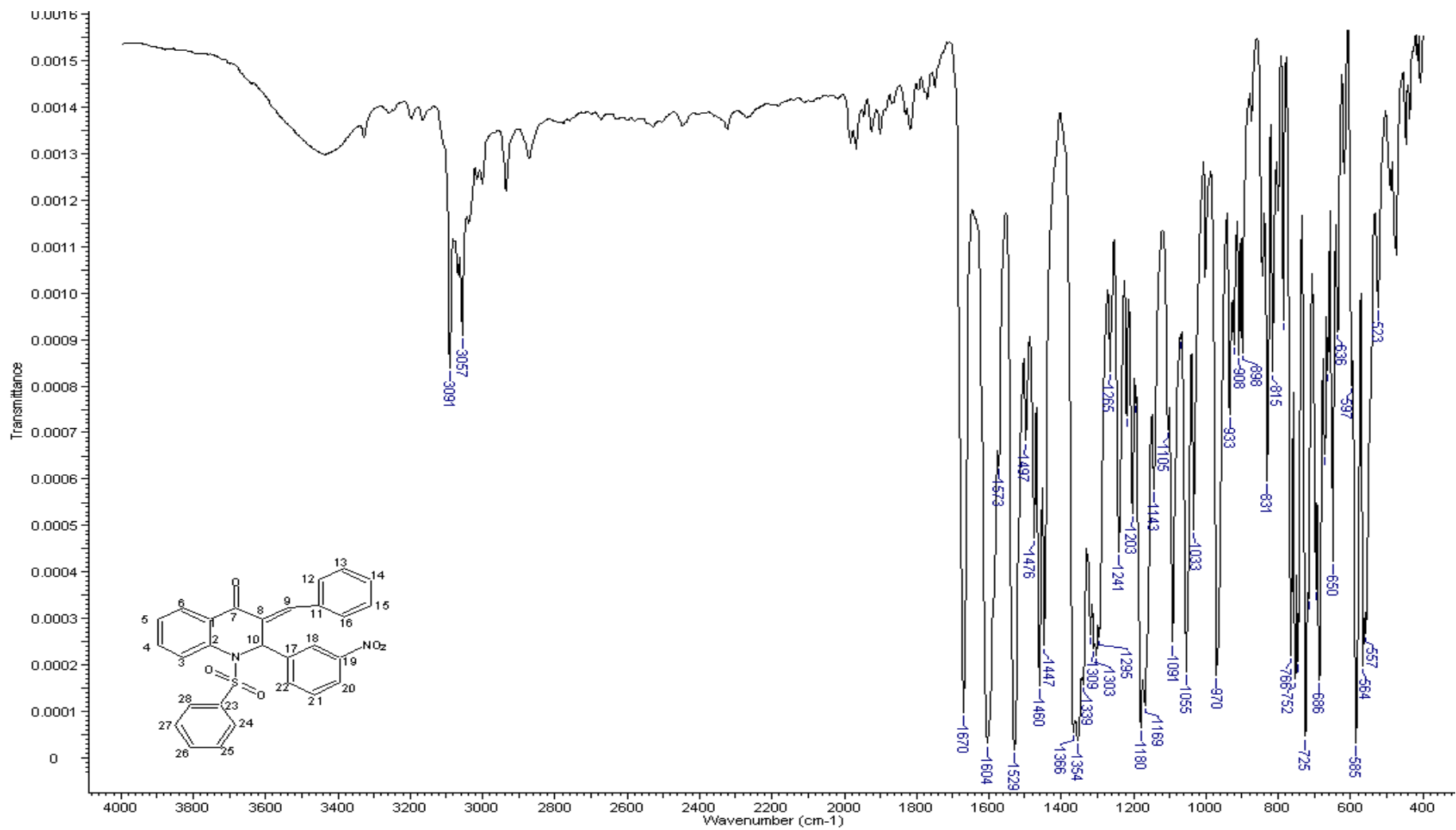


Figura 27: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho do composto (62)

A conjugação do grupo carbonil com aril desloca a banca de estiramento (C=O) para vibrações mais baixas (1700-1675 cm^{-1}).¹¹⁸ No composto **(66)** o valor encontrado foi de 1670 cm^{-1} . O modo de estiramento entre carbono e enxofre (C-S) possui intensidade variável e pode ser encontrado em regiões amplas.¹¹⁹ Dados reportados na literatura confirmam uma grande faixa para os compostos que possuem grupos benzenosulfonamidas, aparecendo nesses casos com valores de 944 cm^{-1} ,¹²⁰ 833 cm^{-1} ,¹²¹ 553 cm^{-1} ,¹²² 666 cm^{-1} ,¹²³ etc . No composto **(66)** o valor encontrado foi de 686 cm^{-1} .

O estiramento SO_2 simétrico e assimétrico ocorre a 1325 cm^{-1} e 1140 cm^{-1} .¹¹⁸ No espectro do composto **(66)** esses valores apareceram a 1309 cm^{-1} e em 1143 cm^{-1} . O estiramento que acontece entre nitrogênio e enxofre (S-N) aparece próximo de 905 cm^{-1} ,¹²⁴ no composto **(66)** apareceu 898 cm^{-1} . As deformações do grupo NO_2 aparecem a baixa frequência¹²³, e no presente estudo o grupo NO_2 está presente nos compostos **(60)**, **(62)** e **(65)** ligados ao anel aromático. Para esse caso na literatura são reportados valores na faixa de 1520 cm^{-1} (assimétrico) e 1335 cm^{-1} (simétrico).⁴⁷ Para o composto **(66)** os valores encontrados foram de 1529 cm^{-1} e 1534 cm^{-1} . O dobramento angular NO_2 ocorre a 850 ± 60 cm^{-1} quando conjugado com anel aromático¹¹⁸. Nesse caso, o composto **(66)** apresentou valores a 831 cm^{-1} . Vibrações de ligação entre carbono e halogênio ocorrem na faixa de 1129–480 cm^{-1} .^{125,126}

Especificamente, em brometos de arila, como é o caso dos compostos **(60)**, **(61)** e **(62)**, essa absorção ocorre entre 1075 e 1030 cm^{-1} . No espectro de infravermelho destes compostos o pico aparece para esse modo a 1012, 1013 e 1014 cm^{-1} . Enquanto que o estiramento ν (O- CH_3) aparece na região 850 a 1100 cm^{-1} ^{127,128}, caso que ocorreu para o composto **(68)** e **(69)**, que apresentaram vibrações com valores um pouco mais elevados, 1027 e 1030 cm^{-1} respectivamente.

4.3. ELUCIDAÇÃO ESTRUTURAL

4.3.1. DADOS CRISTALOGRAFICOS, ESTRUTURA MOLECULAR E PARÂMETROS GEOMÉTRICOS

Os monocristais dos compostos **(60)** a **(69)** foram sintetizados no LQSA do IQ da UFG, passaram por análise de difração de Raio X na UFSCar e na Universidade de Notre Dame, em sequência, foram resolvidos com programa SHELX 2016.¹⁰¹ Os compostos **(60)**, **(61)**, **(62)**, **(63)**, **(65)**, **(68)** e **(69)** foram resolvidos no sistema cristalino monoclinico, sendo que os quatro primeiros compostos possuem grupo espacial P21/n, enquanto os três últimos P21/c, grupo de Laue 2/m. Os compostos **(66)** e **(67)**, ambos com ligante *m*-nitrofenil como R1 ligado ao C10, foram resolvidos no sistema cristalino ortorrômbico e grupo espacial Pbc_a, grupo de Laue mmm.¹²⁹ Somente para o composto **(64)** foi encontrada a resolução no sistema cristalino triclinico, grupo espacial P $\bar{1}$, único composto com duas moléculas na unidade assimétrica, denominadas neste trabalho de (64A) e (64B). Os demais compostos, **(60)**, **(61)**, **(62)**, **(63)**, **(65)**, **(66)**, **(67)**, **(68)** e **(69)** possuem apenas uma molécula na unidade assimétrica. Os dados referentes ao refinamento dos compostos analisados, tal como informações químicas, métodos de correção, informações cristalográficas e demais detalhes estão descritos na Tabela 5.

A fim de obter valores mais acuradas dos parâmetros geométricos e padrões de interações intermoleculares, os refinamentos foram realizados pelo programa SHELXL¹⁰¹ utilizando como base o método Mínimos Quadrados. A partir disso, as estruturas dos compostos **(60)** a **(69)** apresentaram 4 anéis aromáticos (anel A, B, C, E) e um anel não aromático heterocíclico com nitrogênio denominado neste trabalho como anel D. O anel aromático E está conectado, pelo C1 e C2, ao anel D não aromático, que possui uma cetona α,β insaturada no C7 e um nitrogênio ligado ao C10 e C2. O anel D possui um grupo benzilideno participante da instauração ligado ao C8, um grupo fenilsulfonil ligado ao N1, e um grupo fenil ligado ao C10. Os grupos benzilidenos e fenil possuem diferentes ligantes de acordo com cada composto, descrição que pode ser encontrada mais detalhadamente na Tabela 2, ou por observação nas Figuras 14 a 23. A representação do Ortep mostrando os elipsoides com probabilidade de 50% das estruturas obtidas por difração de raio X dos compostos **(60)** a **(69)** é exibida nas Figuras 28 e 29.

Tabela 5: Dados dos cristais, das estruturas e do refinamento dos compostos (60) a (69).

Composto	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	
Fórmula Emp.	C ₂₈ H ₂₀ BrNO ₃ S	C ₂₈ H ₁₉ BrFNO ₃ S	C ₂₈ H ₁₉ BrFNO ₃ S	C ₂₈ H ₂₀ ClNO ₃ S	C ₂₈ H ₁₉ ClN ₂ O ₅ S	C ₂₈ H ₁₉ ClFNO ₃ S	C ₂₈ H ₂₀ N ₂ O ₅ S	C ₂₈ H ₁₉ FN ₂ O ₅ S	C ₂₉ H ₂₃ ClNO ₄ S	C ₂₉ H ₂₃ N ₂ O ₆ S	
Peso molecular	530,433 g/mol	542,29 g/mol	584,4 g/mol	485,98 g/mol	530,96 g/mol	503,95 g/mol	496,52 g/mol	514,51 g/mol	515,9 g/mol	527,6 g/mol	
Temperatura	296 (2) K	120 (2) K	293 (2) K	293 (2) K	296 (2) K	120 (2) K	296 (2) K	120 (2) K	296(2) K	296 (2) K	
Sistema cristalino	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Monoclínico	Triclínico	Monoclínico	Ortorrômbico	Ortorrômbico	Monoclínico	Monoclínico
Grupo espacial	P21/n	P21/n	P21/n	P21/n	P21/n	P $\bar{1}$	P21/n	Pbca	Pbca	P21/c	P21/c
<i>a</i> (Å)	10,8207(4)	10,5339(6)	10,6932(7)	10,8696(6)	11,4559(5)	10,6852(13)	17,2375(5)	17,161(3)	11,2257(7)	9,4515(9)	
α	90°	90°	90°	90°	90°	90°	90°	90°	90°	90°	
<i>b</i> (Å)	14,1624(6)	14,1986(8)	14,1160(7)	14,1075(6)	14,8713(6)	14,0286(17)	15,1112(3)	15,141(3)	10,4938(5)	19,3086(16)	
β	91,3360(10)°	92,703(2)°	91,791(5)°	91,170(5)°	71,6540(10)°	92,793(2)	90°	90°	95,295(2)°	102,448(3)°	
<i>c</i> (Å)	15,4237(6)	15,2361(8)	15,7658(8)	15,2590(8)	16,9022(7)	15,4313(19)	18,7270(5)	18,429(3)	21,4824(12)	14,5216(12)	
γ	90°	90°	90°	90°	88,440(2)°	90°	90°	90°	90°	90°	
Volume (Å ³)	2362,99(16)	2276,3(2)	2378,6(2)	2339,4 (2)	2505,90 (18)	2310,4(5)	4878,0(2)	4788,6(14)	2519,8(2)	2587,82	
Z	4	4	4	4	2	4	8	8	4	4	
ρ calculada	1,491 mg/m ³	1,582 mg/m ³	1,383 mg/m ³	1,377 mg/m ³	1,407 mg/m ³	1,449 mg/m ³	1,352 mg/m ³	1,427 mg/m ³	1,360 mg/m ³	1,35 mg/m ³	
Coefficiente de absorção	1,859 mm ⁻¹	0,433 mm ⁻¹	0,464 mm ⁻¹	0,284 mm ⁻¹	0,289 mm ⁻¹	0,296 mm ⁻¹	0,175 mm ⁻¹	0,187 mm ⁻¹	1,859 mm ⁻¹	0,172 mm ⁻¹	
F (000)	1080	1111	1090	1004	1096	1040	2064	2128	1072	1100	
Teta min a Teta max	2,27 a 26,33°	2,30 a 28,30°	3,459 a 29,653°	3,71 a 28,855°	2,22 a 22,49°	1,963 a 28,377°	2,48 a 25,75°	2,107 a 28,356°	1,82 a 26,43°	1,8° a 25,0°	
Índices de hkl limites	-13 ≤ h ≤ 13 -17 ≤ k ≤ 17 -19 ≤ l ≤ 19	-13 ≤ h ≤ 14 -18 ≤ k ≤ 18 -20 ≤ l ≤ 20	-14 ≤ h ≤ 14 -19 ≤ k ≤ 19 -21 ≤ l ≤ 20	-15 ≤ h ≤ 14 -19 ≤ k ≤ 17 -20 ≤ l ≤ 20	-14 ≤ h ≤ 14 -18 ≤ k ≤ 18 -21 ≤ l ≤ 21	-14 ≤ h ≤ 14 -18 ≤ k ≤ 18 -20 ≤ l ≤ 20	-21 ≤ h ≤ 21 -18 ≤ k ≤ 15 -23 ≤ l ≤ 22	-22 ≤ h ≤ 22 -20 ≤ k ≤ 20 -24 ≤ l ≤ 24	-14 ≤ h ≤ 13 -13 ≤ k ≤ 13 -26 ≤ l ≤ 25	-10 ≤ h ≤ 11 -22 ≤ k ≤ 22 -17 ≤ l ≤ 17	
Reflexões coletadas / independentes	40869/ 4157	39871/5652	41435/6084	55991/18771	10264/7102	44297/9905	22626 / 4986	90901/5982	29845/4019	87505/5296	
Método do refinamento	Mínimos Quadrados em F ²	Mínimos Quadrados em F ²	Mínimos Quadrados em F ²	Mínimos Quadrados em F ²	Mínimos Quadrados em F ²	Mínimos Quadrados em F ²	Mínimos Quadrados em F ²	Mínimos Quadrados em F ²	Mínimos Quadrados em F ²	Mínimos Quadrados em F ²	
Goodness-of-fit (Goof)	1,037	1,030	0,994	1,029	1,015	1,044	1,028	1,029	1,058	1,0970	
Índice Final	R ₁ = 0,0275	R ₁ = 0,0250	R ₁ = 0,0427	R ₁ = 0,0480	R ₁ = 0,0456	R ₁ = 0,0374	R ₁ = 0,0394	R ₁ = 0,0306	R ₁ = 0,0517	R ₁ = 0,0471	
R[>2σ (I)]	Rw ₂ = 0,0733	Rw ₂ = 0,0587	Rw ₂ = 0,1069	Rw ₂ = 0,1208	Rw ₂ = 0,1018	Rw ₂ = 0,0949	Rw ₂ = 0,102	Rw ₂ = 0,0817	Rw ₂ = 0,143	Rw ₂ = 0,114	
Índice R índices (todos os dados)	R ₁ = 0,0345 Rw ₂ = 0,0776	R ₁ = 0,0327 Rw ₂ = 0,0617	R ₁ = 0,0727 Rw ₂ = 0,1209	R ₁ = 0,0666 Rw ₂ = 0,1335	R ₁ = 0,0737 Rw ₂ = 0,1191	R ₁ = 0,0466 Rw ₂ = 0,1014	R ₁ = 0,0526 Rw ₂ = 0,1145	R ₁ = 0,0370 Rw ₂ = 0,0868	R ₁ = 0,0673 Rw ₂ = 0,157	R ₁ = 0,0638 Rw ₂ = 0,1338	

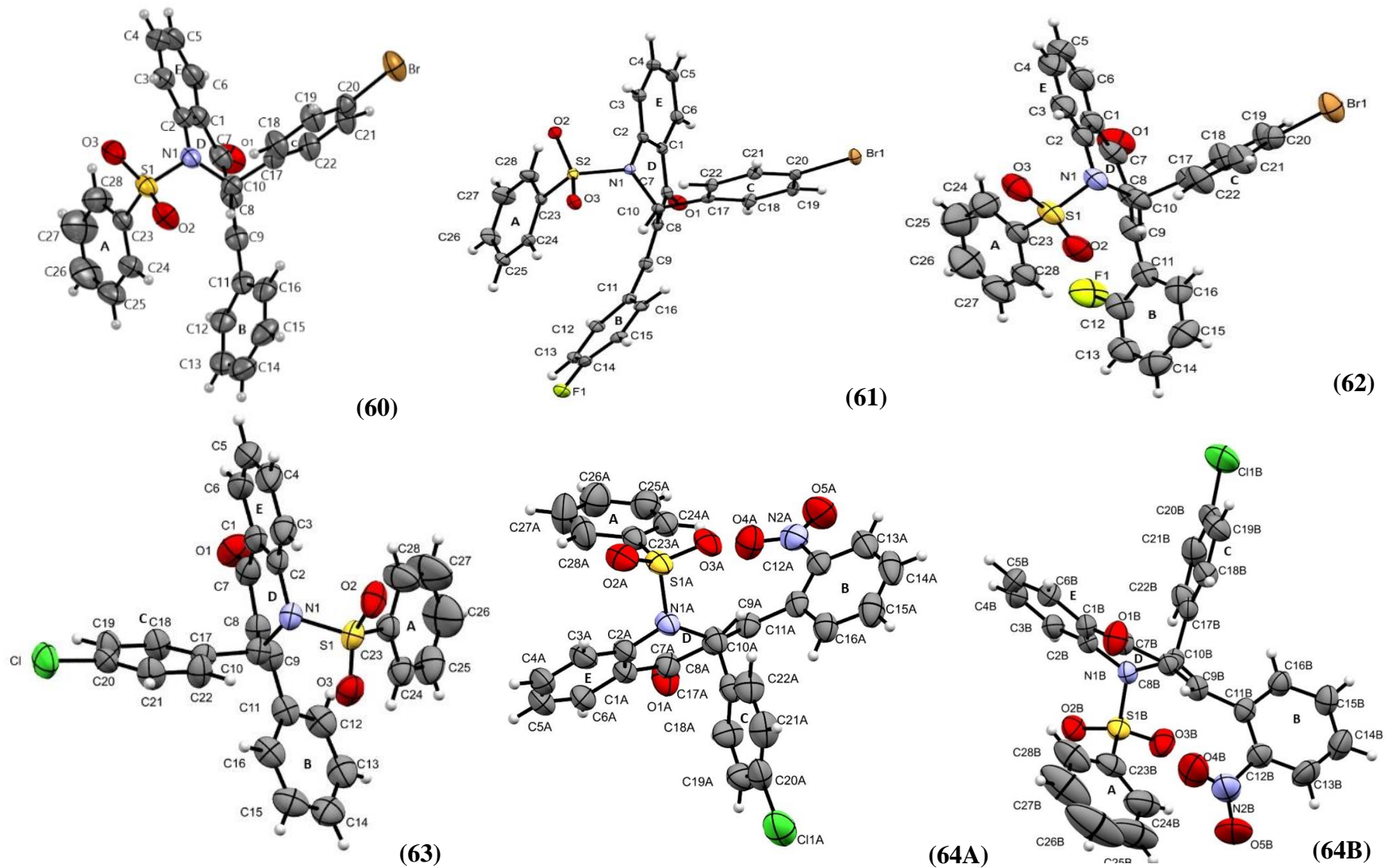


Figura 28: Representação ORTEP dos compostos (60) a (69) mostrando os elipsoides com probabilidade de 50%, e esferas dos átomos de hidrogênio fixas em 0,15 Å.

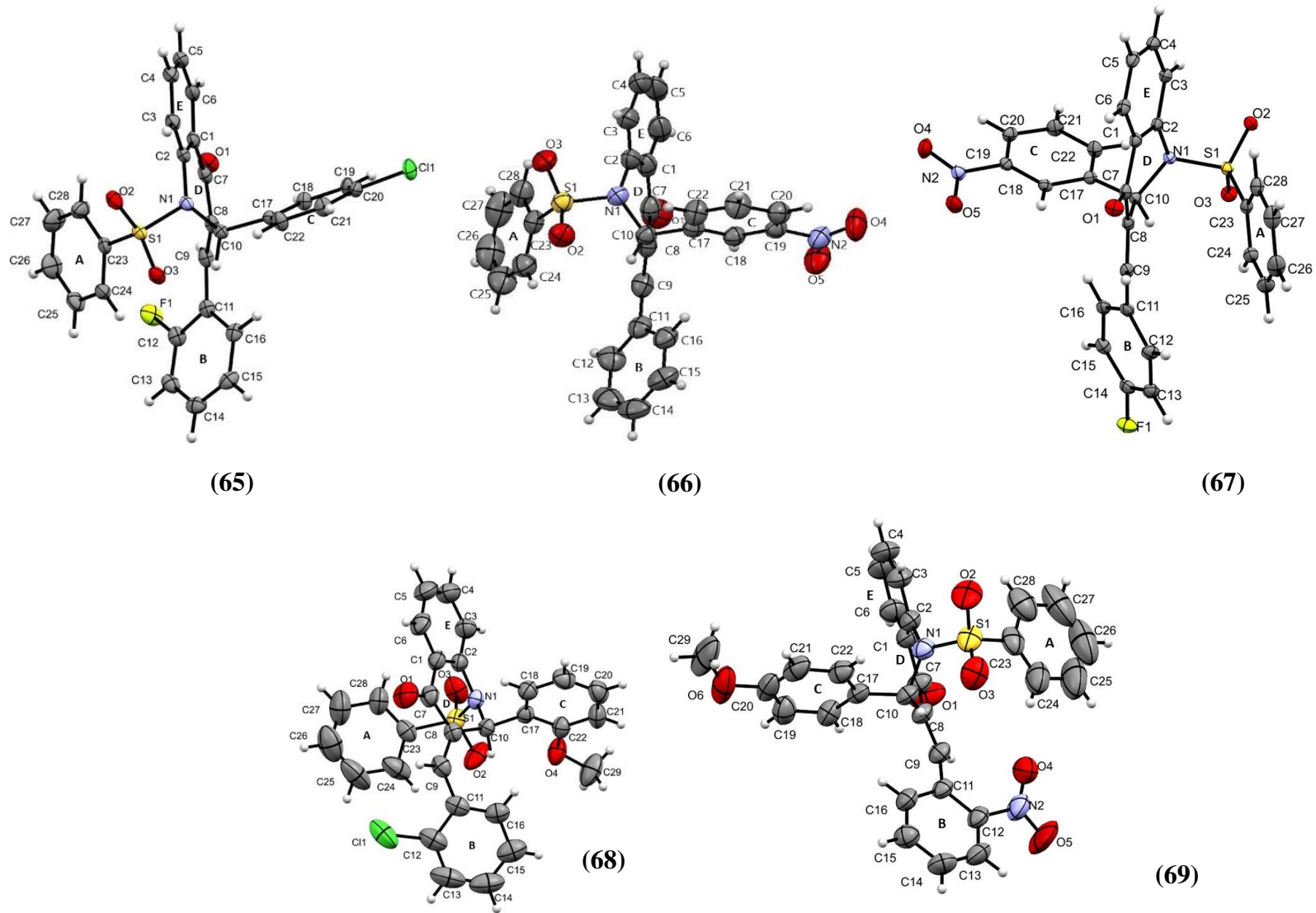


Figura 29: Representação ORTEP dos compostos (60) a (69) mostrando os elipsoides com probabilidade de 50%, e esferas dos átomos de hidrogênio fixas em 0,15 Å.

Uma vez resolvidas e refinadas as estruturas, pode-se avaliar os parâmetros geométricos. O grupamento cetona insaturada apresenta conformação do tipo *E-trans* cujo átomo de hidrogênio H9 está orientado em direção oposta ao anel D. A ligação dupla do grupo cetona [O1-C7], que apresentou distância mínima de 1,217 Å e máxima 1,225 Å nos compostos **(60)** a **(69)**, é uma ligação característica Csp²-O. Igualmente, a ligação dupla do grupo nitro [N2-O4], presente nos compostos **(64A)**, **(64B)**, **(66)**, **(67)** e **(69)**, com valores entre 1,213 Å e 1,228 Å, é uma ligação característica Nsp²-O. Ambas confirmadas pelos valores significativamente menores de distância do que a ligação Ssp³-N [S1-N1] que apresentaram valores entre 1,649 a 1,672 Å de distância, já que as ligações sp² são ligeiramente menores que as ligações sp³.

Ainda sobre o comprimento entre as ligações, percebe-se a presença da instauração no C8 e C9, uma ligação Csp²-Csp², com distância de valor mínimo encontrado de 1,332 Å no composto **(66)** e máximo de 1,346 Å no composto **(61)**, que pode ser confirmada quando comparada com a ligação Csp³-C [C10-C17] que apresentou valores entre 1,519 Å e 1,529 Å. Dentre as ligações aquelas que apresentaram maior distância foram as moléculas que possuíam ligante *p* – bromobenzilideno, compostos **(64)**, **(65)**, **(66)**, chegando a 1,988 Å de comprimento. Isso é compreensível pois o bromo possui maior raio atômico e, portanto, espera-se que a ligação Csp² – Br apresente valores maiores que Csp²-F ou Csp²-Cl. As informações das principais medidas de distâncias interatômicas estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6: Principais distâncias interatômicas entre os átomos dos compostos (60) a (69).

Átomos 1-2		Distância (Å)										
		60	61	62	63	64A	64B	65	66	67	68	69
O1	C7	1,223	1,223	1,219	1,220	1,217	1,222	1,220	1,221	1,225	1,218	1,219
S1	N1	1,661	1,661	1,654	1,660	1,672	1,649	1,660	1,659	1,664	1,672	1,653
C8	C9	1,342	1,346	1,332	1,338	1,337	1,336	1,338	1,335	1,345	1,345	1,336
C10	C17	1,527	1,524	1,522	1,523	1,519	1,536	1,523	1,529	1,528	1,522	1,524
Br1	C20	1,902	1,900	1,988	-	-	-	-	-	-	-	-
F1	C14	-	1,356	-	-	-	-	-	-	1,359	-	-
F1	C12	-	-	1,342	-	-	-	1,351	-	-	-	-
Cl1	C20	-	-	-	1,742	1,737	1,745	1,744	-	-	-	-
Cl1	C12	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,735	-
N2	O4	-	-	-	-	1,219	1,213	-	1,217	1,228	-	1,220
C23	O4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,428	-
C13	O4	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1,429

Ao analisar os ângulos de ligação obtidos para os compostos **(60)** a **(69)**, utilizando da Tabela 7, é perceptível que a arquitetura molecular apresenta geometria tetraédrica nos átomos S1 e C10, piramidal no átomo N1 e majoritariamente trigonal plana em diferentes partes das moléculas, principalmente nos anéis aromáticos e na instauração do benzilideno. Como C10 é um carbono sp^3 espera-se observar ângulos próximos daqueles observados numa molécula tetraédrica, por isso os ângulos entre os átomos [C17-C10-N1] e [C8-C10-N1] apresentaram valores próximos de $109,5^\circ$. Todavia, entre [C17-C10-C8] foram encontrados ângulo maiores, o que decorre devido a presença do anel C. Fato que se repete entre [C10-N1-C2] que apresentaram ângulos muito maiores que o esperado para geometria piramidal devido à presença do anel A e a configuração do anel D. Dados similares foram relatados por Silva e colaboradores (2013) ao descrever o flavonoide $C_{16}H_{14}O_3$.¹³⁰ Outro local onde a geometria tetraédrica é vista ocorre entre os átomos em torno do átomo S1, que apresentaram ângulos menores que os esperados para uma molécula tetraédrica, provavelmente devido a presença do anel A. Todavia, ainda sobre o átomo S1, com hibridização sp^3 , sua relação com os átomos O2 e ao O3 apresenta ângulos próximos de 120° . Esse resultado é similar aos reportados na base de dados de cristalografia CSD, onde 10.351 moléculas similares apresentaram o ângulo médio é de $120,043^\circ$.

Adicionalmente, sabe-se que a geometria trigonal plana ou triangular ocorre quando há três nuvens eletrônicas ao redor do átomo central formando um ângulo próximo de 120° .¹³¹ Isso pode ser observado nos anéis aromáticos A, B, C e E, onde a geometria trigonal plana domina, em cujas regiões os ângulos observados foram próximos de 120° , como por exemplo, entre os átomos [C4-C5-C6]. Contudo, em algumas regiões foram observadas disparidades, como é o valor mínimo de $115,2^\circ$ entre os átomos [C16-C11-C12] encontrado no composto **(62)**, devido a presença do flúor na posição *orto* do anel B, fato que se repete para o composto **(65)**. Em pesquisa na CSD foram encontradas 204 moléculas com situação semelhante e ângulo médio de $115,95^\circ$. De forma similar ocorre para as moléculas **(64A)** e **(64B)** que possuem o grupo nitro ligado em posição *orto* ao anel B. Ao realizar a mesma pesquisa na base CSD foram encontradas 336 moléculas com grupo nitro em posição *orto* com ângulo médio de $115,7^\circ$.

Também foi possível observar geometria trigonal plana de compostos que possuem ligantes nitro em posição *meta* no anel C entre [O4-N2-O5] e ainda, na porção

da carbonila envolvendo os átomos C7, C8, C1 e O1. Na porção insaturada com a cetona do ligante benzilideno, os ângulos entre os átomos [C8-C9-C11] apresentaram valores significativamente maiores do que esperado para uma molécula trigonal plana, provavelmente devido à proximidade entre o anel D e B. Em análise utilizando o programa Mogul⁸² da base de dados CSD foram encontradas 151 moléculas similares com ângulo médio de 131,020°, como a carboxamida sintetizada por Di Maso e colaboradores (2016)¹³² e a molécula de norditerpenóide bioativa sintetizada por Li e colaboradores (2016).¹³³ Para os compostos **(68)** e **(69)** que possuem ligantes radicais metoxi ainda foi encontrada a geometria angular no átomo de oxigênio. Nesse caso foi observado o ângulo de 119,0° entre os átomos [C22-O4-C29] no composto **(68)**, e o ângulo de 117,6° entre os átomos [C20-O6-C29] no composto **(69)**.

Na Tabela 8 se apresentam os principais desvios de planaridade dos ângulos diedrais para os átomos não hidrogenóides dos compostos **(60)** a **(69)**. Quando próximos de 0° ou 180° esses ângulos, em conjunto com os ângulos interplanares, sugerem planaridade molecular. De acordo com a Tabela 8 os valores obtidos indicam que as estruturas dos compostos **(60)** a **(69)** não são planares. Isso foi verificado principalmente nas porções tetraédricas e angulares da molécula, nos ângulos diedrais [S1-N1-C10-C8] ou [C23-S1-N1-C2]. Bem como, nos ângulos diedrais observados no anel D: [C10-N1-C2-C1], [C7-C8-C10-N1], [C2-N1-C10-C8], [C10-C8-C7-C1]. Por outro lado, como é esperado em locais com insaturação, os menores desvios foram observados nos anéis aromáticos e entre ligação dupla do benzilideno e o anel D [C11-C9-C8-C7].

Tabela 7: Principais ângulos de ligação com respectivos desvios padrão dos átomos não hidrogenóides dos compostos (60) a (69).

Átomos 1 – 2 – 3/ Compostos			Ângulos de ligação (°)										
			56	57	58	59	60A	60B	61	62	63	64	65
C8	C10	N1	109,9(1)	109,8(1)	109,9(2)	109,6(1)	111,0(2)	109,0(2)	110,0(1)	110,6(1)	110,24(9)	111,3(2)	109,4(2)
C17	C10	N1	107,6(1)	107,2(1)	107,6(2)	107,4(1)	108,5(2)	106,6(2)	107,5(1)	107,1(1)	106,34(8)	108,6(2)	106,8(2)
C17	C10	C8	114,3(1)	114,7(1)	114,6(2)	114,0(1)	114,8(2)	114,8(2)	114,4(1)	115,2(1)	115,07(9)	114,2(2)	115,2(2)
C8	C9	C11	130,1(2)	129,7(1)	128,7(2)	130,2(2)	126,6(2)	128,3(2)	128,1(1)	129,9(2)	129,8(1)	129,4(2)	127,8(2)
C10	N1	C2	115,3(1)	115,1(1)	115,3(2)	115,8(1)	115,2(2)	113,5(2)	115,5(1)	114,6(1)	114,76(8)	115,8(2)	114,3(2)
S1	N1	C2	120,7(1)	120,1(1)	120,5(2)	120,3(1)	116,2(2)	121,0(2)	120,3(1)	118,6(1)	117,89(7)	116,4(1)	119,1(1)
N1	C2	C1	119,6(2)	119,2(1)	119,7(2)	119,3(2)	119,5(2)	118,4(2)	119,6(1)	119,7(2)	119,5(1)	119,6(2)	118,9(2)
C1	C7	C8	116,6(1)	121,8(1)	116,6(2)	116,8(2)	116,7(2)	117,2(2)	116,4(1)	117,1(2)	116,90(9)	116,9(2)	117,0(2)
C7	C1	C2	121,3(2)	121,3(1)	121,3(2)	121,4(2)	116,7(2)	120,5(2)	121,3(1)	120,7(2)	120,5(1)	121,4(2)	120,3(2)
C10	C8	C7	115,7(1)	115,5(1)	115,9(2)	115,8(1)	116,0(2)	114,8(2)	116,0(1)	116,7(1)	117,00(9)	117,5(2)	116,1(2)
O2	S1	O3	120,3(9)	120,4(7)	120,4(1)	120,4(9)	119,2(1)	120,1(1)	120,30(7)	120,40(8)	120,36(5)	120,2(1)	120,2(1)
N1	S1	C23	107,4(8)	108,0(7)	107,1(1)	107,4(8)	107,3(1)	108,2(1)	107,00(7)	106,94(8)	106,81(5)	106,3(1)	108,8(1)
C1	C2	C3	120,0(2)	120,3(1)	119,7(2)	120,0(2)	120,1(2)	120,4(2)	120,0(1)	120,8(2)	120,6(1)	120,1(2)	120,0(2)
C2	C3	C4	119,4(2)	119,6(1)	119,5(3)	119,7(2)	119,6(3)	119,1(2)	119,5(1)	118,9(2)	119,1(1)	119,9(2)	119,3(2)
C3	C4	C5	121,2(2)	120,8(1)	121,1(3)	120,8(2)	121,0(3)	121,3(3)	121,0(2)	120,7(2)	120,8(1)	120,7(3)	121,2(3)
C4	C5	C6	119,8(2)	119,7(2)	120,1(3)	119,9(2)	119,7(3)	119,6(3)	119,7(2)	120,5(2)	120,0(1)	119,9(3)	119,6(3)
C5	C6	C1	120,5(2)	120,4(1)	120,3(3)	120,8(2)	120,6(3)	120,2(2)	120,7(2)	120,3(2)	120,0(1)	120,4(3)	120,4(2)
C6	C1	C2	119,1(2)	119,1(1)	119,3(3)	118,7(2)	118,9(2)	119,4(2)	119,2(1)	118,8(2)	119,4(1)	118,8(2)	119,6(2)
C11	C12	C13	121,2(2)	121,8(1)	124,4(3)	121,2(2)	122,6(2)	122,3(2)	124,3(2)	120,7(2)	121,1(1)	118,3(3)	123,1(2)
C12	C13	C14	120,0(2)	117,8(1)	118,0(3)	120,1(2)	119,6(3)	119,9(3)	117,7(2)	120,3(2)	118,0(1)	120,2(4)	119,5(2)
C13	C14	C15	119,9(2)	122,7(2)	120,2(3)	119,7(2)	119,7(3)	119,3(3)	120,6(2)	119,8(2)	123,2(1)	120,1(4)	119,8(2)
C14	C15	C16	120,5(2)	118,8(1)	120,9(3)	120,6(2)	120,3(3)	120,6(3)	120,5(2)	120,3(2)	118,1(1)	119,6(3)	120,2(2)
C15	C16	C11	120,5(2)	120,8(1)	121,1(3)	120,3(2)	122,0(3)	122,1(2)	120,6(1)	121,0(2)	121,0(1)	122,2(3)	121,9(2)
C16	C11	C12	117,6(2)	117,8(1)	115,2(2)	117,8(2)	115,7(2)	115,7(2)	116,1(1)	117,8(2)	118,6(1)	116,3(2)	115,6(2)
C17	C18	C19	121,4(2)	121,1(1)	121,5(2)	121,5(2)	121,5(3)	121,2(2)	120,8(1)	118,7(2)	118,44(9)	122,0(2)	121,1(2)
C18	C19	C20	118,8(2)	119,0(1)	119,1(2)	119,1(2)	119,7(3)	119,0(3)	118,7(1)	123,0(2)	123,1(1)	119,1(3)	120,4(3)
C19	C20	C21	121,3(2)	121,5(1)	121,0(2)	121,2(2)	120,4(3)	120,9(3)	121,8(1)	118,0(2)	118,0(1)	120,5(3)	119,6(3)
C20	C21	C22	120,5	118,5(1)	119,2(3)	119,0(2)	119,6(3)	119,5(3)	118,5(1)	120,5(2)	120,0(1)	120,4(3)	119,5(2)
C21	C22	C17	121,4(2)	121,4(1)	121,5(3)	121,5(2)	121,6(3)	120,6(2)	121,5(1)	120,8(2)	120,9(1)	120,1(2)	122,0(2)
C22	C17	C18	117,9(2)	118,4(1)	117,7(2)	117,6(2)	117,3(3)	118,7(2)	118,6(1)	119,0(2)	119,4(1)	117,8(2)	117,4(2)
C23	C24	C25	118,9(2)	119,0(1)	118,8(3)	119,2(2)	119,1(3)	117,7(4)	118,8(2)	119,1(2)	118,9(1)	117,5(3)	118,9(4)
C24	C25	C26	120,4(2)	119,9(2)	120,1(4)	119,8(2)	120,8(3)	120,7(6)	120,1(2)	119,7(2)	120,0(1)	118,0(4)	119,3(5)
C25	C26	C27	120,5(3)	120,8(2)	121,0(4)	121,0(3)	119,7(4)	120,5(8)	120,7(2)	121,1(3)	120,6(1)	124,3(5)	122,3(5)
C26	C27	C28	120,2(3)	119,9(2)	120,1(3)	120,7(3)	120,9(4)	121,3(7)	120,1(2)	120,7(3)	120,3(1)	118,7(4)	118,9(5)

Tabela 7 (Continuação): Principais ângulos de ligação com respectivos desvios padrão dos átomos não hidrogenóides dos compostos (60) a (69)

Átomos 1 – 2 – 3/ Compostos			Ângulos de ligação (°)										
			60	61	62	63	64A	64B	65	66	67	68	69
C27	C28	C23	118,9(2)	118,7(2)	118,6(3)	117,9(3)	118,9(3)	118,3(4)	118,8(2)	118,1(2)	118,4(1)	120,6(3)	118,9(4)
C28	C23	C24	121,0(2)	121,7(1)	121,3(3)	121,3(2)	120,6(3)	121,4(3)	121,6(1)	121,3(2)	121,8(1)	120,9(3)	121,7(3)
Br1	C20	C19	119,4(1)	119,2(1)	119,4(2)	-	-	-	-	-	-	-	-
F1	C14	C13	-	118,9(1)	-	-	-	-	-	-	118,3(1)	-	-
F1	C12	C11	-	-	118,0(2)	-	-	-	118,0(1)	-	-	-	-
Cl1	C20	C19	-	-	-	119,3(1)	119,9(2)	119,7(2)	119,1(1)	-	-	-	-
O4	N2	O5	-	-	-	-	123,0(3)	122,9(3)	-	123,2(2)	123,7(1)	-	123,2(2)
C29	O4	C22	-	-	-	-	-	-	-	-	-	119,0(2)	-
Cl1	C12	C11	-	-	-	-	-	-	-	-	-	120,1(2)	-
C29	O6	C20	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	117,6(3)

Tabela 8: Principais desvios de planaridade dos ângulos diedrais para os átomos não hidrogenóides dos compostos (60) a (69).

	Átomos envolvidos/ Compostos			Valor (°)										
				60	61	62	63	64A	64B	65	66	67	68	69
C23	S1	N1	C2	79,4	77,5	78,17	-79,67	-53,77	-79,45	79,04	76,71	77,26	-64,29	-60,88
N1	S1	C23	C24	104,9	105,0	-72,45	-105,11	-85,18	-121,74	106,83	100,27	100,08	-94,49	-98,59
C18	C17	C10	N1	55,0	116,7	-122,43	126,49	-105,90	136,44	-124,44	-132,85	-129,41	94,59	130,29
C11	C9	C8	C7	-173,49	171,9	-175,23	174,13	177,38	-175,66	-174,54	177,57	177,39	178,30	174,65
C8	C9	C11	C12	146,1	147,5	144,13	-146,51	139,82	-138,29	145,06	145,48	146,58	-	-143,13
S1	N1	C2	C3	63,3	65,70	63,15	-62,80	-66,04	-67,47	63,22	68,54	71,32	-69,22	-65,61
C10	N1	C2	C1	29,4	30,21	28,88	-29,03	-30,58	-34,66	28,61	34,11	35,38	-31,41	-34,84
S1	N1	C10	C8	98,0	95,16	97,82	-98,34	-91,49	-93,07	97,49	94,40	92,23	-92,87	-95,09
C2	N1	C10	C17	72,2	71,31	73,22	-71,94	-75,02	-65,41	73,01	73,57	71,85	-77,56	-68,86
C2	N1	C10	C8	-52,8	-53,94	-52,24	52,39	51,92	58,98	-52,15	-52,67	-53,52	49,03	56,48
C9	C8	C7	C1	158,2	157,88	157,86	-157,37	-164,16	-167,31	157,22	168,84	169,08	-	170,81
C10	C8	C7	O1	163,8	163,65	162,52	-163,43	-166,52	-170,89	163,00	171,26	171,54	-	-174,06
C10	C8	C7	C1	-8,83	-16,76	-17,54	17,48	13,53	9,36	-17,60	-7,59	-7,03	10,09	6,65
C9	C8	C10	C17	110,4	111,82	109,87	-111,13	-102,01	-109,69	110,99	101,50	103,08	-98,12	-104,08
C7	C8	C10	N1	46,1	46,64	46,27	-46,09	-42,91	45,36	46,35	39,21	39,04	38,14	-41,67
O1	C7	C1	C2	170,5	170,48	171,77	-170,77	170,13	162,44	171,15	167,56	167,58	170,20	-161,59

Tabela 9: Ângulos diedrais dos planos calculados pelas médias dos átomos respectivos a cada anel dos compostos (60) a (69).

	Planos envolvidos/Comp.	Valor (°)										
		60	61	62	63	64A	64B	65	66	67	68	69
ψ_1	Anel A – Anel B	20,95	23,86	20,26	19,60	38,87	26,66	21,05	14,56	16,01	18,07	15,13
ψ_2	Anel A – Anel C	79,49	74,30	77,18	81,28	89,14	73,58	78,24	88,93	85,56	70,87	82,46
ψ_3	Anel A – Anel D	49,33	48,87	48,21	49,57	44,90	51,85	47,55	44,26	41,49	39,60	54,08
ψ_4	Anel A – Anel E	51,92	51,53	50,48	51,97	51,64	49,47	49,90	46,26	42,90	42,79	60,14
ψ_5	Anel B – Anel C	59,30	50,60	59,08	62,66	54,53	89,03	59,46	85,15	82,73	52,97	88,56
ψ_6	Anel B – Anel D	58,55	57,55	61,11	53,87	65,81	72,17	60,67	57,97	57,18	47,41	65,34
ψ_7	Anel B – Anel E	56,14	54,08	59,34	56,63	66,61	74,05	58,69	57,96	56,78	46,48	68,20
ψ_8	Anel C – Anel D	86,19	84,26	87,49	86,83	89,86	85,04	86,91	87,78	88,34	89,46	87,04
ψ_9	Anel C – Anel E	75,05	73,10	77,10	75,95	83,31	69,76	76,38	79,16	74,56	82,51	72,51
ψ_{10}	Anel D – Anel E	11,76	12,20	11,12	11,36	9,27	15,30	11,24	13,07	13,78	9,69	14,69

A Tabela 9 apresenta os ângulos diedrais entre os planos formados por cada anel dos compostos **(60)** a **(69)**, para melhor explanação os ângulos diedrais foram classificados com o símbolo ψ de 1 a 10. O ângulo diedral ψ_{10} representa o ângulo entre os planos do anel E e do anel D e é o menor valor encontrado para todos os compostos, como pode ser visto na Figura 30. É perceptível que o átomo C10 e o C8 são os que mais contribuem para o desvio de planaridade do anel D. Como citado anteriormente, o átomo C10 possui geometria molecular tetraédrica e o ângulo de torção entre os átomos do anel D [C7-C8-C10-N1] apresentou valores entre 39,04° a 46,64°. Adicionalmente, a média dos ângulos de torção entre os átomos envolvidos no anel D (C1, C2, N1, C10, C8, C7) é característico de um anel sin-periplanar (+sp)¹³⁴, o que evidencia a não planaridade do anel D. Já os anéis A e C (Figura 31), e os anéis C e D (Figura 32) apresentaram relação que mais se aproximou da perpendicularidade para os compostos **(60)**, **(61)**, **(62)**, **(63)**, **(64A)**, **(65)**, **(66)** e **(68)**, enquanto que para os compostos **(64B)** e **(69)** o ângulo entre os anéis B e C foi o que mais se aproximou de 90°. Interessante notar que o ângulo ψ_1 entre os anéis A e B é o segundo valor mais baixo encontrado em comparação aos demais como é exibido na Figura 30.

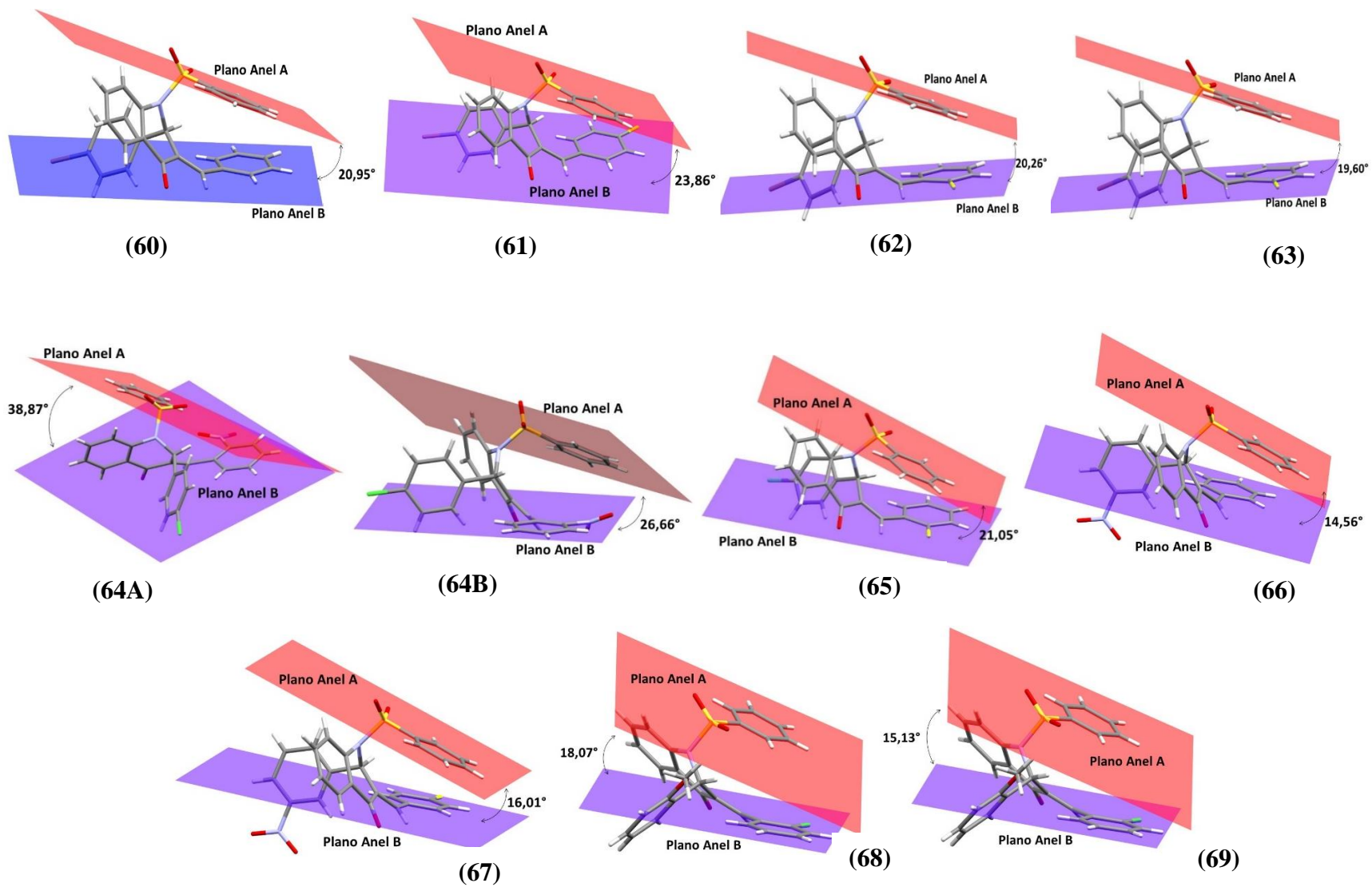


Figura 30: Ângulo ψ_1 formado entre os anéis A e B dos compostos (60) a (69), plano anel A em vermelho e plano anel B em azul.

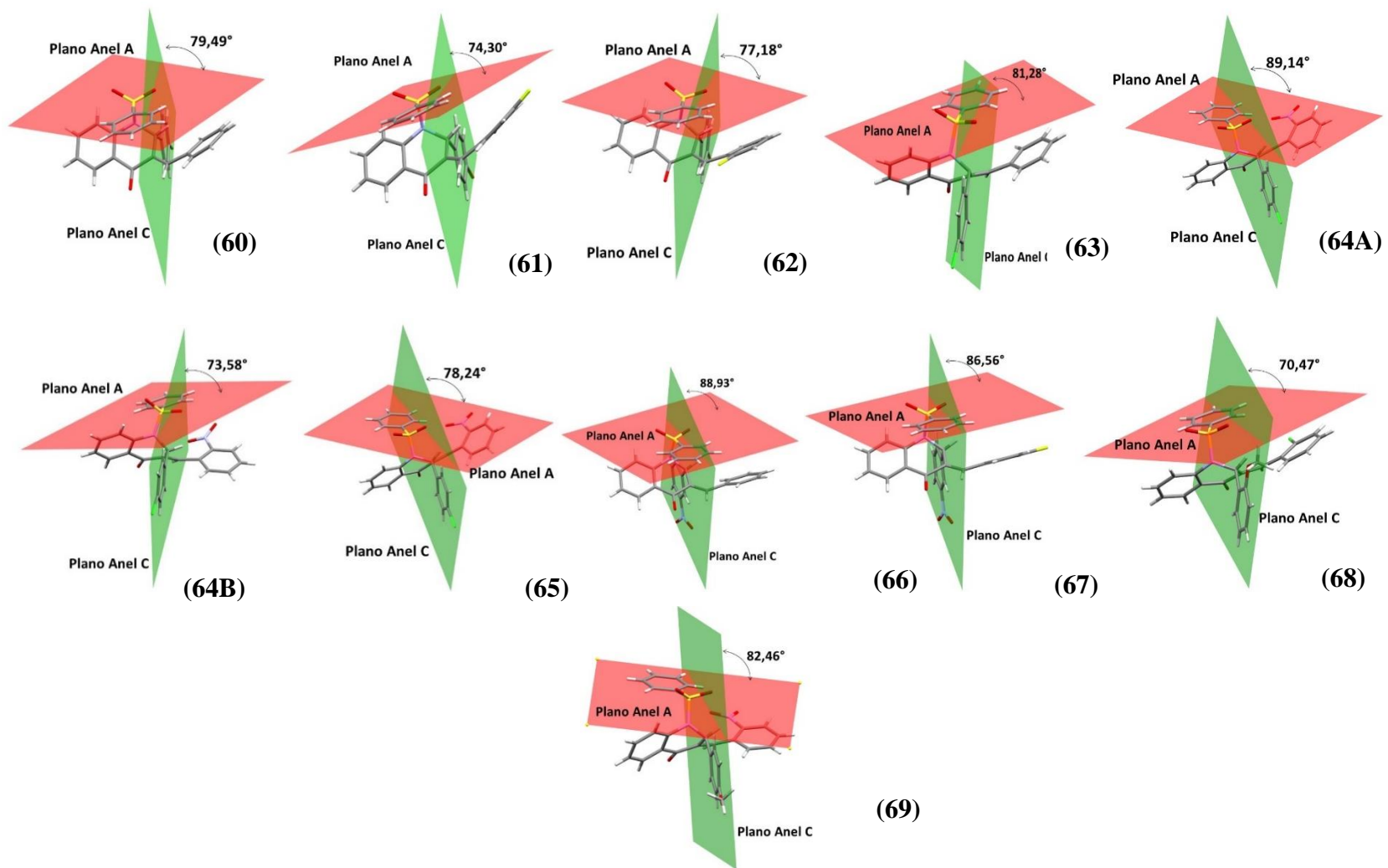


Figura 31: Ângulo ψ_2 formado entre os planos dos anéis A e C dos compostos (60) a (69), plano anel A em vermelho e plano anel C em verde.

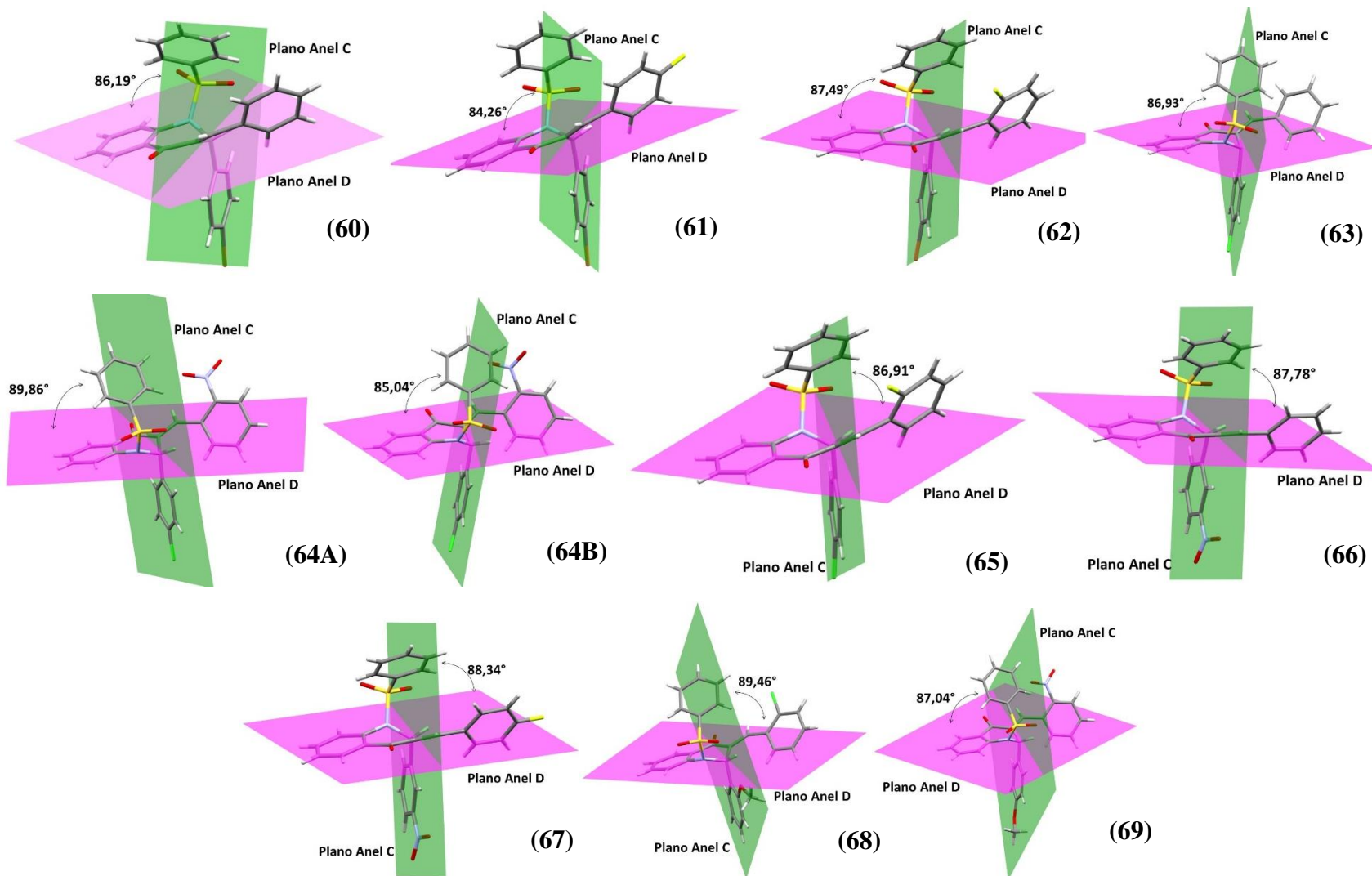


Figura 32: Intercepção dos planos dos anéis C e D formando o ângulo ψ . Plano do anel C em verde e plano do anel D em rosa dos compostos (60) a (69).

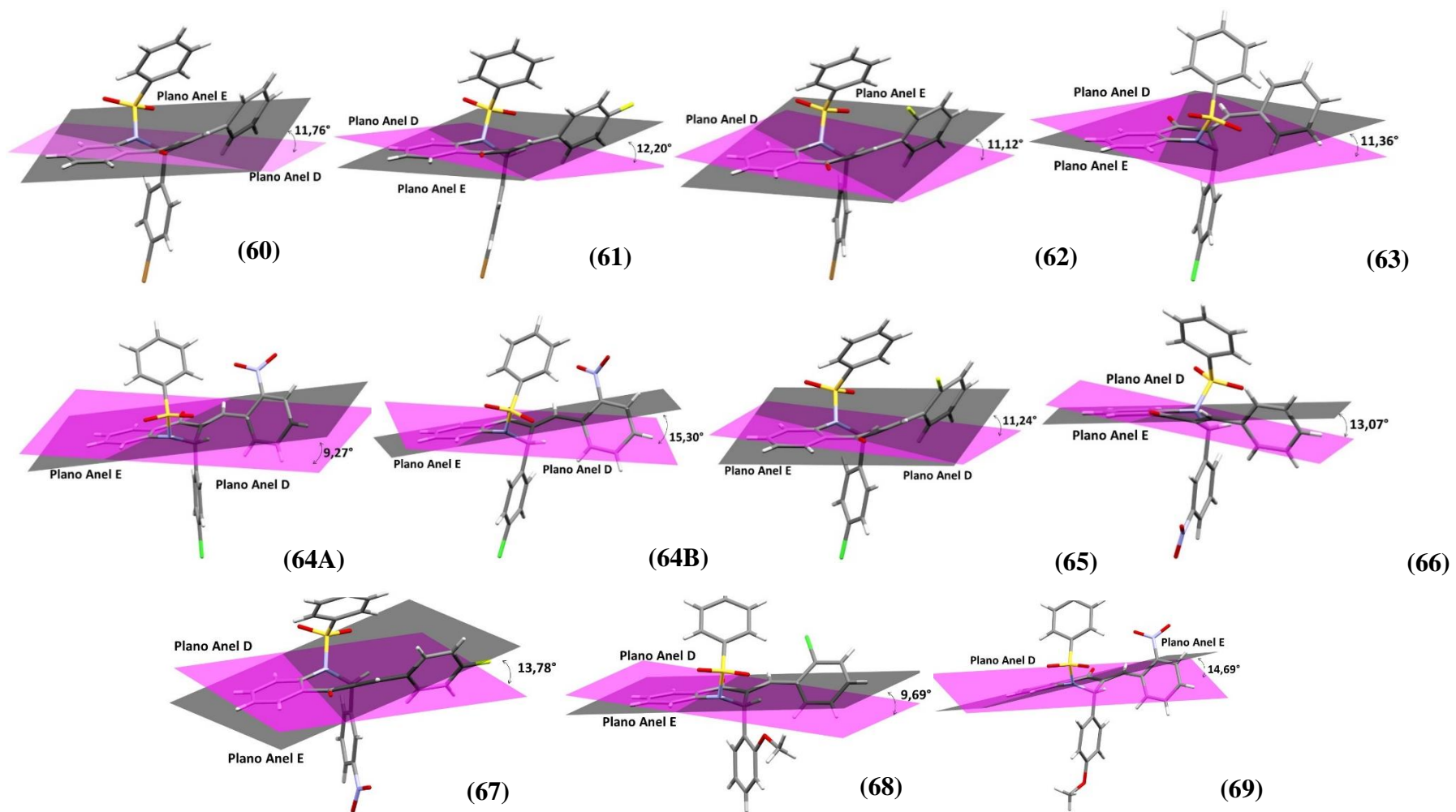


Figura 33: Ângulo diedral ψ_{10} entre os planos do anel E e do anel D dos compostos (60) a (69). Plano do anel D em rosa e plano do anel E em cinza.

4.3.2. INTERAÇÕES INTRA E INTERMOLECULARES E SUPERFÍCIE DE HIRSHFIELD

Os monocristais das quinolinonas **(60)** a **(69)** com ligantes fenilsulfonil, benzilideno e fenil foram submetidas à análise de interações utilizando os programas Platon¹⁰⁴ e Mercury¹⁰⁵, evidenciando a estabilidade do cristal por meio de interações não clássicas do tipo C-H...O, C-H...Br, C-H... π e interações hidrofóbicas do tipo π ... π . Para os compostos **(60)** a **(69)** não foram encontradas interações moleculares fortes, ocorrendo apenas interações intermoleculares fracas que estabilizam o empacotamento cristalino.

Além da análise geométrica obtida através do software Mercury^{105,106}, as interações intermoleculares foram analisadas quantitativamente por superfície de Hirshfeld (HS) utilizando o programa Crystal Explorer 3.1.⁹⁵ Essa análise é complementar a obtida pelo Mercury, e constitui-se importante ferramenta para observação qualitativa das interações intermoleculares de um empacotamento cristalino^{93,108}.

4.3.2.1. Composto: (*E*)-3-(benzilideno)-2-(4-bromofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona **(60)**

O trabalho de Michelini *et al.*¹³⁵ apresenta as características mais completas para o composto **(60)**, nomeado como BFQ, e sua comparação com o composto **(66)**, NFQ. Nesta sessão do trabalho será focado apenas o composto **(60)**. Por conseguinte, ao analisar a Tabela 10, faz-se notório que o composto **(60)** é estabilizado por duas interações intermoleculares, cujas distâncias e ângulos podem ser classificadas como ligações de hidrogênio não clássicas fracas.⁸⁹ O primeiro contato envolve a formação de um dímero onde o átomo doador C18 e o próton H18 do anel C e o anel B interagem. Essa interação dimérica ocorre devido à aproximação do grupo *p*-bromofenil com o grupo benzilideno e possui distância de 3,677 Å. A outra interação proporciona estabilidade ao cristal pela atração do oxigênio ao próton H19 do anel aromático do *p*-bromofenil, formando uma cadeia ao longo da direção [101], ou seja, ao longo de $\overrightarrow{(ac)}$, interferindo no efeito translacional do empacotamento.

Tabela 10: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas responsáveis pelo empacotamento do composto (60). $D-H \cdots A$ = átomos envolvidos na interação, $d(D-H)$ (Å) = distância entre o átomo doador e o próton, $d(H \cdots A)$ (Å) = distância entre o próton e o átomo aceptor; $d(D \cdots A)$ (Å) = distância entre o átomo doador e o átomo aceptor, $\theta(D-H \cdots A)$ (°) = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceptor.

Composto (60)						
Número	D-H \cdots A	$d(D-H)$ (Å)	$d(H \cdots A)$ (Å)	$d(D \cdots A)$ (Å)	$\theta(D-H \cdots A)$ (°)	Código de Simetria
Q1.60	C18-H18 \cdots π	0.930	2.802	3.677	157.31	1-x,-y,1-z
Q2.60	C19-H19 \cdots O1	0.930	2.699	3.551	152.66	1/2+x,1/2-y,-1/2+z

Essas interações podem ser classificadas de acordo com a definição de “*Graph Sets*” proposta por Bernstein e colaboradores.⁹⁰ Nesse caso a interação Q1.60 forma um anel com 16 átomos, sendo dois doadores e dois aceptores, por isso é designado de $R_2^2(16)$. A interação Q2.60 forma uma cadeia com 8 átomos, sendo um doador e um receptor, portanto classificada como $C_1^1(8)$ ou apenas $C(8)$. Ambas interações podem ser vistas na Figura 34.

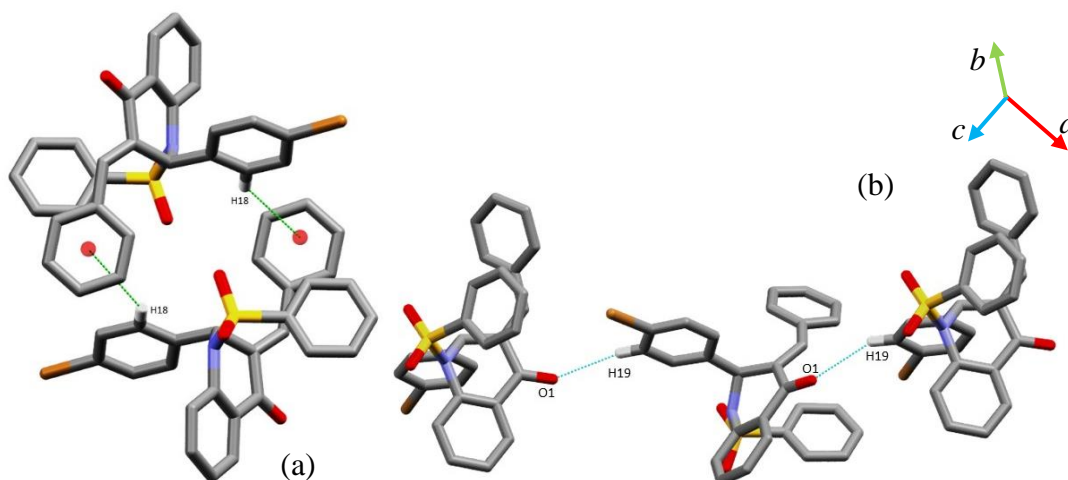


Figura 34: Interações intermoleculares das ligações hidrogênio não clássicas do composto (60) de acordo com a Tabela 10 (a) Interação do tipo $C-H \cdots \pi$ entre os átomos C18-H18 e o anel B formando um dímero; (b) Interação Q2.7 entre os átomos C19-H19 \cdots O1 crescendo ao longo do eixo a e c, com ângulo de 152.66° e distância de 3.551 Å).

A combinação das interações Q1.60 e Q2.60 formam cadeias crescentes na direção $[10\bar{1}]$. Como pode ser visto mais detalhadamente na Figura 35. Essas cadeias se aproximam pela adjacência entre os anéis do ligante benzilideno de duas moléculas vizinhas, anel B, entretanto não chegam a formar uma interação hidrofóbica do tipo $\pi \cdots \pi$, como será descrito a seguir utilizando a análise SH. O empacotamento pode ser

classificado como do tipo *sandwich-herringbone* que tem como características principais a presença de dímeros, eixo *b* maior que 8,0 Å e interações combinadas às interações CH $\cdots\pi$, como é observado para o composto **(60)**.⁸⁴ A análise visual da Figura 35 conduz a tal tipo de arranjo, onde podem ser observadas camadas do “sanduíche” formadas pelas porções centrais das quinolinonas, anel D e anel E. A aproximação entre os dois anéis benziledenos pode ainda ser classificada como centrossimétrica para esse caso. Note na Figura 35 a formação de regiões de área vazia formadas em torno do dímero Q1.60, que se prolongam na direção [101]. Mesmo aparecendo essas regiões, como não há interações com solventes, quando feita a análise de “voids” usando do programa Mercury o resultado é a total ocupação do cristal por moléculas. A discussão mais detalhada é feita a seguir sobre arranjos supramoleculares utilizando as superfícies de Hirshfeld.

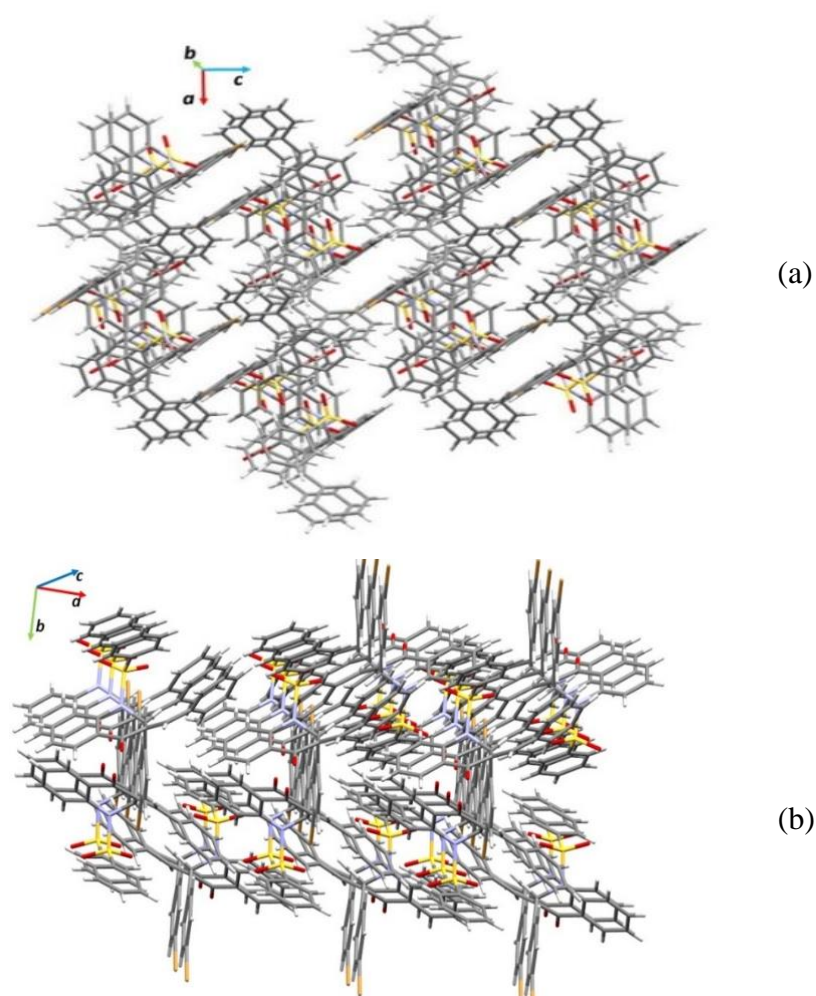


Figura 35: O empacotamento cristalino do tipo *sandwich-herringbone* do composto **(60)** estabilizado pelas interações de hidrogênio não clássicas C19-H19 \cdots O1, C18-H18 $\cdots\pi$ e interação hidrofóbica $\pi\cdots\pi$.

A Figura 36 mostra a superfície de Hirshfeld normalizada d_{norm} em função do raio de Van der Waals para o composto (**60**). Ao observar a imagem é perceptível que tanto a região receptora **R1** quanto a região doadora **D1** da interação que forma o dímero C18-H18 $\cdots\pi$ é mais forte que para as respectivas regiões **R2** e **D2** da interação C19-H19 \cdots O1. Isso é observado pela coloração mais avermelhada na região doadora e acceptora de elétrons. Esse fato contribui, conseqüentemente, para o empacotamento cristalino de forma mais efetiva pela interação dimérica. Fato comprovado tanto pela distância dos contatos, menor na interação [Q2.60] quanto pela porcentagem de contribuição, equivalente a 18,5%.

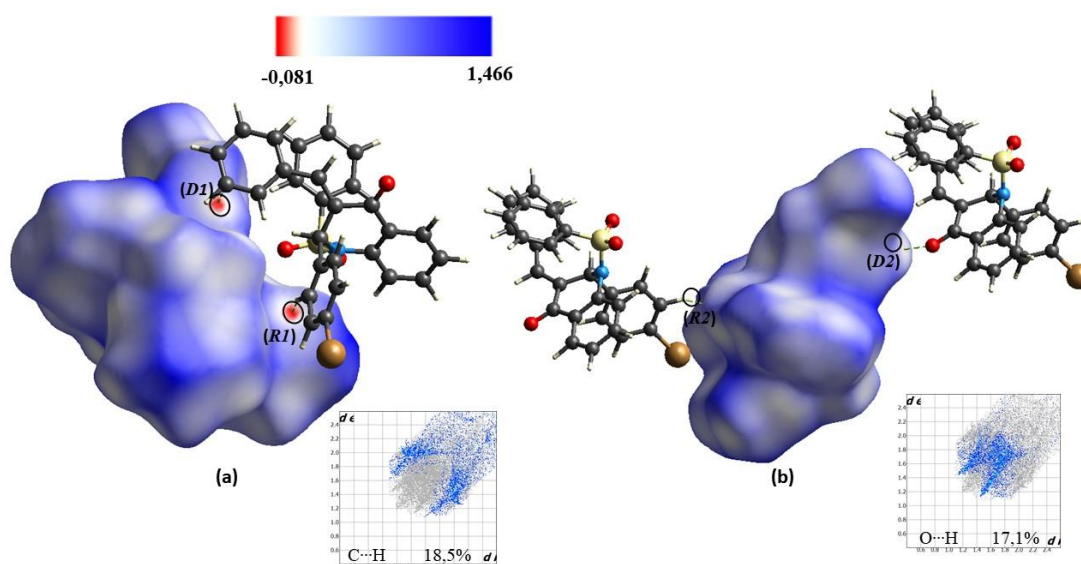


Figura 36: Superfície de Hirshfeld d_{norm} do composto (**60**) para visualização dos contatos interatômicos. São mostradas as ligações de hidrogênio não-clássicas C18-H18 $\cdots\pi$ (a) e C19-H19 \cdots O1(b), com as respectivas regiões receptoras **R1** e **R2** e doadoras **D1** e **D2** e Fingerprints.. Interações são representadas pelas linhas tracejadas. Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo -0,081 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,466 a.u. (azul).

Não há interações do tipo C-H \cdots O responsáveis pela periodicidade tridimensional, sendo a mesma alcançada por meio da aproximação entre os anéis aromáticos dos ligante benzilidenos de duas moléculas vizinhas. A Figura 37 (a) mostra a distância de 5,217 Å para tal aproximação com código de simetria [1-x,-y,1-z] alternando-se de maneira centrossimétrica para formar o arranjo tridimensional do composto (**60**). Esse tipo de aproximação é descrita quantitativamente pelo programa PLATON¹⁰⁴ e qualitativamente descrita pela superfície de Hirshfeld de forma

indexada, como pode ser visto pela Figura 37 (b). De acordo com esta figura a estabilização do empacotamento cristalino do composto **(60)** ocorre prioritariamente pela interação Q1.60, como mostra a região doadora **DI** e receptora **RI**. A ausência de regiões com formato “gravata borboleta”, como é descrito no trabalho de Mckinnon e colaboradores¹⁰⁸, indica que a estrutura não apresenta interações do tipo $\pi \cdots \pi$. Como é possível ver na Figura 37 (a), a aproximação dos dois anéis B, dos ligantes benzilidenos de duas moléculas vizinhas, possui distância intercentróides de 5,217 Å e ângulo de 35,82° de deslocamento, que de acordo com Hunter & Sanders (1990) não se classifica como interação do complexo π .

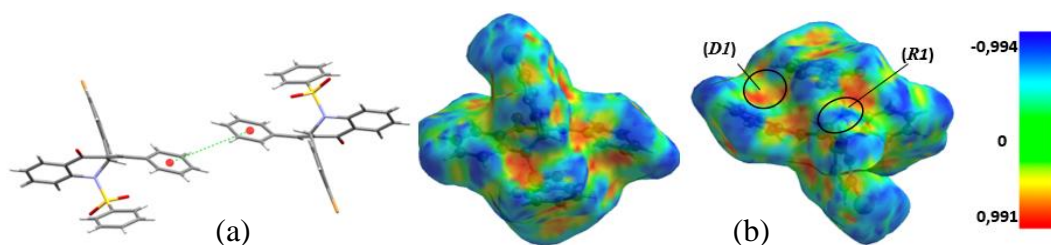


Figura 37: (a) Representação da aproximação dos anéis benzilideno 1 e 2 com distância de 5,217 Å e código de simetria [1-x,-y,1-z], em vermelho a representação dos centroides de cada anel (b) Superfície de Hirshfeld de forma indexada mostrando as manchas complementares **DI** e **RI** onde ocorre a interação Q1 principal responsável pelo empacotamento do composto **(60)**.

4.3.2.2. Composto: (E)-3-(4-fluorbenzilideno) -2-(4-bromofenil) -2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil) quinolin-4(1H) -ona **(61)**

Após o refinamento, o modelo encontrado para o composto **(61)** foi submetido à análise das possíveis interações intermoleculares utilizando do software Mercury¹⁰⁵ e que se encontram listadas na Tabela 11.

Tabela 11: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do composto (61). $D-H \cdots A$ = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H \cdots A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton o átomo aceitador; $d_{(D \cdots A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o átomo aceitador, $\theta_{(D-H \cdots A)}(^{\circ})$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador.

Composto (61)							
Número	D-H \cdots A	$d_{(D-H)}(\text{Å})$	$d_{(H \cdots A)}(\text{Å})$	$d_{(D \cdots A)}(\text{Å})$	$\theta_{(D-H \cdots A)}(^{\circ})$	Código de Simetria	de
Q1.61	C25-H25 $\cdots\pi$	0,950	2,885	3,519	125,26	1/2-x,-1/2+y,1/2-z	
Q2.61	C13-H13 \cdots O2	0,950	2,619	3,281	127,15	-1+x,y,z	
Q3.61	C21-H21 \cdots O1	0,950	2,564	3,419	149,91	1/2+x,1/2-y,-1/2+z	
Q4.61	C27-H27 \cdots O1	0,950	2,699	3,639	170,34	1-x,1-y,1-z	
Q5.61	C16-H16 \cdots O3	0,950	2,540	3,189	125,71	1-x,1-y,-z	
Q6.61	C22-H22 $\cdots\pi$	0,949	2,634	3,467	146,78	1-x,1-y,-z	
Q7.61	C28-H28 $\cdots\pi$	0,950	2,849	3,612	137,99	3/2-x,1/2+y,1/2-z	
Q8.61	C28-H28 \cdots Br1	0,950	2,999	3,795	142,31	3/2-x,1/2+y,1/2-z	

De acordo com a tabela 11, as interações responsáveis pelo arranjo cristalino do composto (61) são ligações de hidrogênio não clássicas fracas do tipo C-H $\cdots\pi$, C-H \cdots O e C-H \cdots Br, consideradas ligações de hidrogênio fracas. A presença dessas interações ocorre nas formas diméricas, triméricas, tetraméricas, formando cadeias e ainda conta com a presença de bifurcações. Para uma discussão mais clara serão apresentadas cada uma das interações e em seguida suas combinações nas formas triméricas e tetraméricas. A primeira interação Q1.61, representada pela Figura 38 (a), envolve a aproximação do hidrogênio H25 do anel fenilsulfonil (anel A) com a porção insaturada conjugada da cetona do ligante *p*-fluorbenzilideno (Anel B), mais especificamente, a ligação entre o [C8-C9]. No aspecto translacional, essa interação de 2,885 Å de distância entre o átomo aceitador e doador, cresce ao longo do eixo $\overline{(b)}$ formando uma cadeia que possui 10 átomos, ou ainda, uma cadeia do tipo C10.⁹⁰

A segunda interação Q2.61 ocorre pela aproximação do hidrogênio H13 do anel aromático do ligante *p*-fluorbenzilideno (Anel B) com o átomo de oxigênio O2 do grupo fenilsulfonil (Anel A). Tal interação com código de simetria [-1+x,y,z] promove o crescimento do cristal ao longo do eixo $\overline{(a)}$, e assim como a interação Q1.61, forma uma cadeia com 10 átomos do tipo C10, que pode ser vista na Figura 38 (b). Em seguida, observa-se na Figura 38 (f) o aparecimento de quatro interações. Duas delas são responsáveis pela formação de uma bifurcação no oxigênio O1 da cetona. Nessa interação bifurcada a mesma região receptora é disputada por dois grupos

doadores, que para o composto (**61**), os grupos doadores C21-H21 e C27-H27 concorrem pela atração com o átomo O1. Nesse conjunto estão envolvidos o anel aromático do ligante *p*-bromofenil (Anel C) com o átomo H21, o anel aromático do ligante fenilsulfonil (Anel A) com o átomo H27 e o oxigênio O1 da cetona.

É perceptível a formação de um dímero pela interação Q4.61 [C27-H27...O1] com duas regiões doadoras e duas regiões receptoras originando um anel com 20 átomos, ou seja, uma interação do tipo $R_2^2(20)$. A interação Q3.61 [C21-H21...O1] contribui para o crescimento do cristal ao longo da direção [101], ou seja, dos eixos (\vec{ac}) (Figura 38 (f)). Ainda na mesma figura, é possível notar a atração do anel aromático do ligante *p*-bromofenil (Anel C) com o átomo H28 do anel aromático fenilsulfonil (Anel A), próton que também é disputado pelo átomo de bromo formando uma segunda região de bifurcação que envolve as interações Q7.61 [C28-H28... π] e Q8.61 [C28-H28...Br1] visível na Figura 38 (c). Como efeito translacional, as duas interações Q7.61 e Q8.61 contribuem para o empacotamento formando uma camada que se propaga ao longo do eixo (\vec{b}) . Por conseguinte, a junção das interações Q3.61 [C21-H21...O1], Q4.61 [C27-H27...O1] e Q8.61 [C28-H28...Br1] são responsáveis por uma região trimérica, Figura 38 (f), dando origem a um anel com 5 átomos, duas regiões receptoras e três regiões doadoras $R_3^2(5)$ que se propaga ao longo da direção [110].

Adicionalmente, na Figura 38 (d), pode-se notar a formação de outro dímeros com duas interações simultâneas: uma interação Q5.61 [C16-H16...O3] ocasionada pela atração do hidrogênio H16 do anel aromático do ligante *p*-fluorbenziledeno ao oxigênio O3 do grupo fenilsulfonil; e outro pela aproximação do hidrogênio H22 do grupo *p*-bromofenil com o anel aromático do ligante *p*-fluorbenziledeno dando origem a interação Q6.61 [C22-H22... π]. O primeiro forma um anel do tipo $R_2^2(18)$, código de simetria [1-x,1-y,-z] e distância de 2,540 Å.

Uma tetramerização é visualizada entre as interações Q2.61 [C13-H13...O2] e Q3.61 [C21-H21...O1] na Figura 38 (g). A combinação de quatro moléculas do composto (**61**) dá origem a um anel com 34 átomos, quatro regiões receptoras formadas por dois átomos H23 e dois átomos H21, e quatro regiões doadoras formada por dois átomos O1 e dois átomos O3. Ademais, uma trimerização com 16 átomos pode ser observada na Figura 38 (e) entre as interações Q1.61 [C25-H25... π], Q3.61 [C21-H21...O1] e Q5.61 [C16-H16...O3].

Ao analisar as contribuições de todas essas interações no empacotamento cristalino do composto **(61)**, percebe-se que os dímeros entre Q6.61 [C22-H22... π] e Q5.61 [C16-H16...O3], demonstrados na Figura 38 (d), contribuem para formação de uma área livre de átomos gerando buracos no conjunto do cristal, cujo engendramento repete-se ao longo da direção [101], visto na Figura 39 (a). Ao passo que, as principais responsáveis pela translação ao longo do eixo \vec{a} são as interações Q1.61 [C25-H25... π] e Q2.61 [C13-H13...O2], que ao combinar-se com as demais interações originam o empacotamento visto na Figura 39 (b). Importante notar que da mesma maneira ocorrida para o composto **(60)**, o empacotamento do composto **(61)** pode ser classificado como do tipo *sandwich-herringbone*.⁸⁴

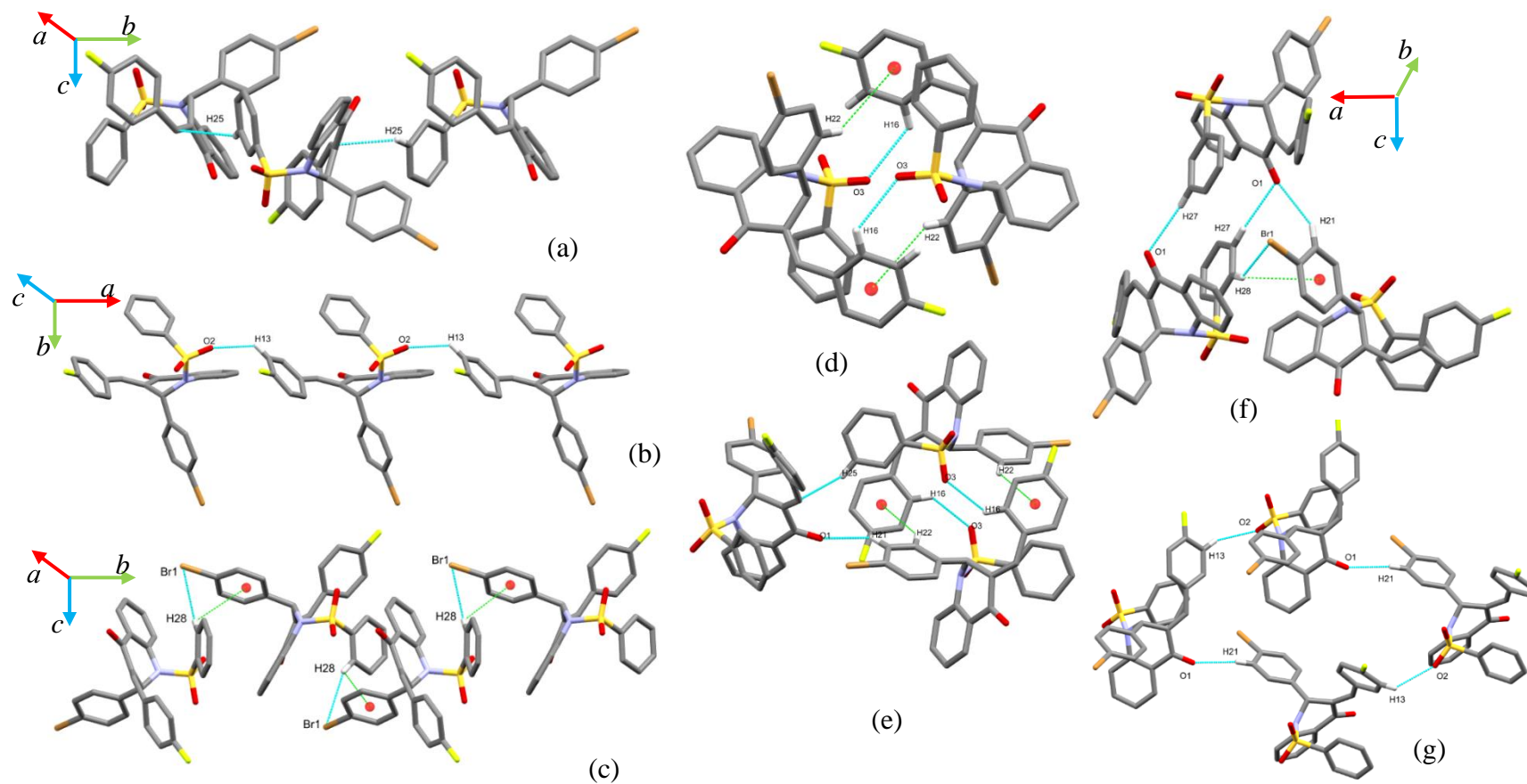


Figura 38: Representação gráfica das interações intermoleculares responsáveis pelo empacotamento cristalino do composto (**61**). (a) Interação Q1 [C25-H25... π] formando uma cadeia do tipo C10, (b) Interação Q2 [C13-H13...O2] dando origem a uma camada que cresce ao longo do eixo a; (c) Interação bifurcada envolvendo Q7 [C28-H28... π] e Q8 [C28-H28...Br1] crescente na direção [010]; (d) Conjunto de dímeros formado pela combinação das interações Q5 [C16-H16...O3] e Q6 [C22-H22... π]; (e) Trimerização entre as interações Q1 [C25-H25... π], Q3 [C21-H21...O1] e Q5 [C16-H16...O3]; (f) Formação do dímero pela interação Q4 [C27-H27...O1] e do trímero com o anel R₃²(5) entre as interações Q8 [C28-H28...Br1] e Q3 [C21-H21...O1]; (g) Tetramerização entre as interações Q2 [C13-H13...O2] e Q3 [C21-H21...O1].

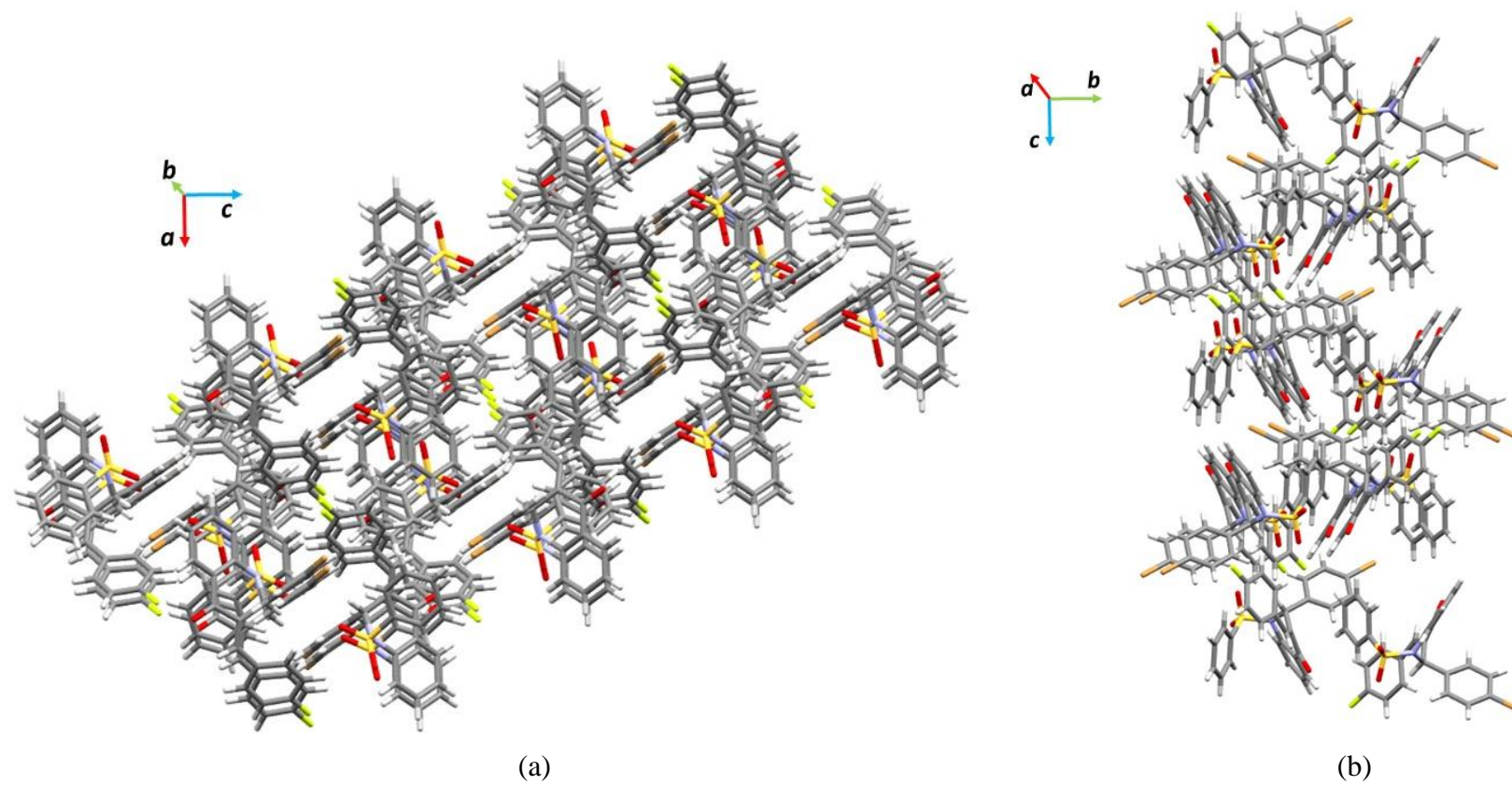


Figura 39: Representação gráfica do empacotamento cristalino do tipo sandwich-herringbone do composto (61). (a) Formação de uma área livre de átomos gerando buracos no conjunto do cristal devido as interações Q6 [C22-H22... π] e Q5 [C16-H16...O3]; (b) crescimento do cristal ao longo do eixo a.

Assim como nos demais compostos, no composto (**61**) foi realizada a análise da superfície de Hirshfeld através do programa Crystal Explorer.⁹⁵ Dessa análise foi gerada a Figura 40 na qual foi possível avaliar por meio da superfície d_{norm} as regiões doadoras e aceptoras com maior incidência de interações intermoleculares. Os pontos vermelhos e os átomos destacados correspondem as regiões com elevada intensidade de contatos, enquanto que as regiões com pontos brancos e azuis representam os pontos fracos, portanto, de menor relevância para o empacotamento cristalino.

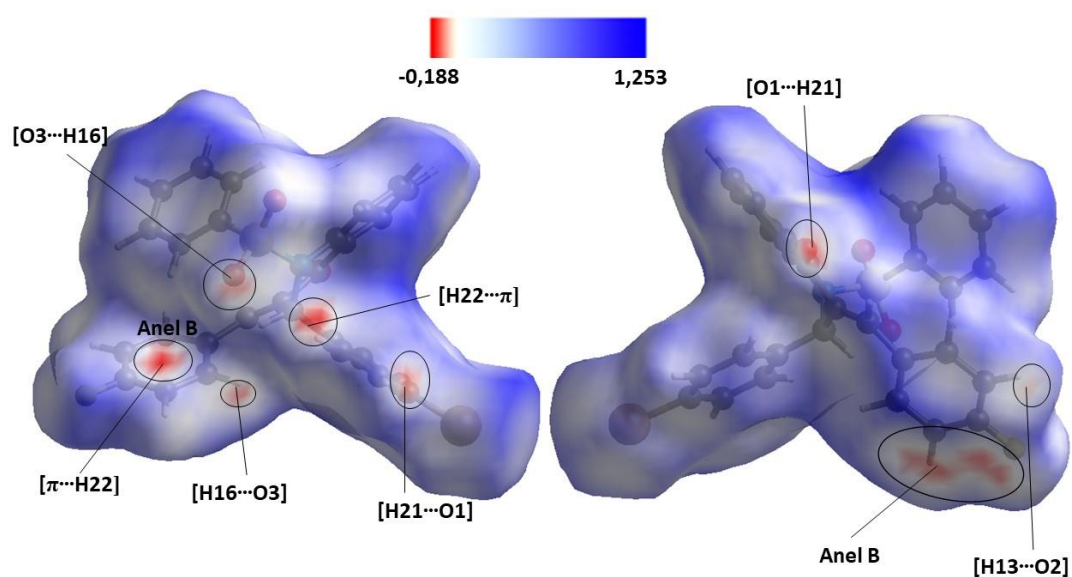


Figura 40: Representação gráfica da superfície de Hirshfeld em d_{norm} obtidas por meio do programa Crystal Explorer 3.1 para o composto (**61**). Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo $-0,188$ a.u. (vermelho), através do zero (branco), até $1,253$ a.u. (azul). Com destaque para as regiões em vermelho de maior contribuição para o empacotamento cristalino.

Como pode ser visto na Figura 40, a região com mais elevada intensidade de contatos encontra-se no anel B, *p*-fluorbenzilideno, e no átomo H22, integrante do anel aromático do *p*-bromofenil. Essas duas regiões correspondem a região aceptora e doadora, respectivamente, da interação Q6.61 [C22-H22... π], de $2,634$ Å de distância, que em conjunto com a interação Q5.61 [C16-H16...O3] forma dois dímeros. Essa última está representada na mesma figura pela região de vermelho menos intenso indicada por O3 e H16. A interação Q3.61 [C21-H21...O1], que apresentou a menor distância com valor de $2,564$ Å, também aparece como região de concentração eletrônica, porém com menor intensidade do que a interação Q6.61 [C22-H22... π], mais longa. Todavia, como esta envolve dois dímeros e duas interações

intermoleculares é compreensível que seja a interação dominante para o arranjo cristalino do composto **(61)**.

Outro local de concentração eletrônica acontece próxima ao átomo H15, vista na Figura 41 como anel B, essa região é formada pela aproximação de dois anéis aromáticos vizinhos de *p*-fluorbenzilideno, com distância de 4,586 Å, que devido ao efeito de translação não se aproximam o suficiente para formar uma interação hidrofóbica do tipo $\pi\cdots\pi$. Isso é comprovado pela Figura 41 que ilustra tal aproximação e o “*Shape Index*” da superfície de Hirshfeld, mostrando a ausência da formação da “gravata borboleta”, característica de uma interação $\pi\cdots\pi$. Como dito anteriormente, tal interação é definida como contatos hidrofóbicos provenientes da deslocalização eletrônica entre dois anéis aromáticos.^{84,85} Contudo, ainda que não seja classificada como uma interação intermolecular segundo Hunter & Sanders (1990),⁹¹ já que possui distância maior que 4,2 Å e ângulo de deslocamento de 45,21°, maior que 20°, esse caso tem sido alvo de grande estudo da comunidade científica. O principal motivo de tal interesse é o importante papel que ânions desenvolvem em processos biológicos e químicos, sobremaneira no envolvimento de anéis aromáticos no transporte de receptores biológicos originados de ânions moleculares como é o caso do composto **(61)**.¹³⁶

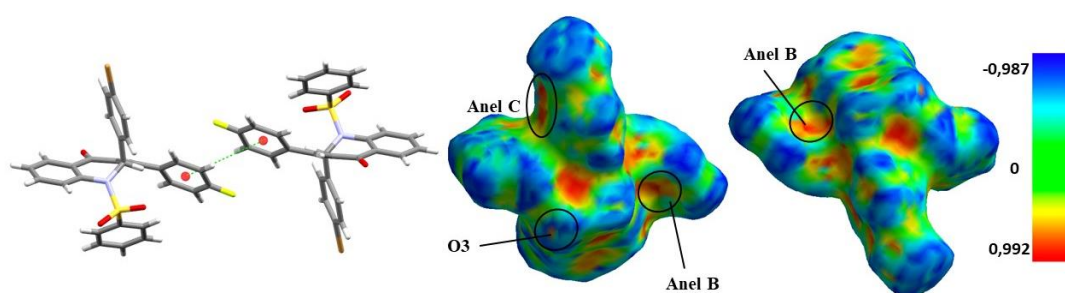


Figura 41: Representação gráfica das aproximação entre os anéis aromáticos *p*-fluorbenzilidenos com distância de 4,586 Å, e das superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para as regiões doadoras de elétrons responsáveis pelas interações de maior relevância do composto **(61)**.

Além disso, ao continuar a análise da superfície de Hirshfeld na forma indexada, é possível localizar a região que representa os dímeros das interações Q6.61 [C22-H22 $\cdots\pi$], legendado como anel B, e Q5.61 [C16-H16 \cdots O3], como O3, de maior contribuição para o empacotamento cristalino. Visto esse, percebe-se que as interações que mais contribuem para o empacotamento cristalino são Q3.61 [C21-H21 \cdots O1],

Q5.61 [C16-H16...O3] e Q6.61 [C22-H22... π]. As demais interações podem ser consideradas como secundárias.

Visto isso, as interações secundárias podem ser visualizadas mais especificadamente utilizando a função indexada da superfície de Hirshfeld em conjunto com análise gráfica de *Fingerprints*. Na Figura 42 (a) é possível observar que a interação Q8.61 [C28-H28...Br1] contribui com 10,9% do empacotamento cristalino, enquanto, todos os contatos do tipo O...H contribuíram com 16,2%, Figura 42 (b). Seguida das interações não clássicas hidrofóbicas do tipo C-H... π que contribuíram com 16,8% de todo o arranjo cristalino (Figura 42 (c)).

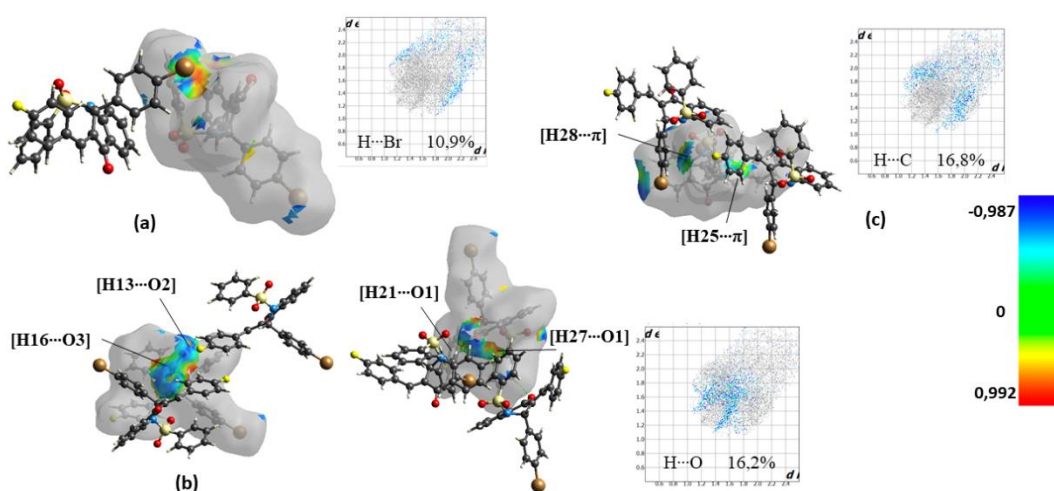


Figura 42: Superfície de Hirshfeld do composto (61) com destaque para as interações secundárias responsáveis pelo empacotamento cristalino e Fingerprints dos contatos recíprocos H...Br, H...O e H...C.

4.3.2.3. Composto: (*E*)-3-(2-fluorbenzilideno)-2-(4-bromo-fenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona (62)

Na análise dos parâmetros intermoleculares do composto (62) foram verificadas interações definidas como ligações do tipo hidrogênio não clássicas C-H...O e C-H... π formando cadeias e dímeros. Na tabela 12 estão descritos os parâmetros geométricos e de simetria utilizados na definição das interações intermoleculares utilizando os programas Mercury¹⁰⁵ e Platon¹⁰⁴.

Tabela 12: Parâmetros geométricos das ligações de hidrogênio não clássicas do composto (62). $D-H \cdots A$ = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H \cdots A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton e o átomo aceitador; $d_{(D \cdots A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e átomo aceitador, $\theta_{(D-H \cdots A)}(^{\circ})$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador.

Composto (62)						
Número	D-H \cdots A	$d_{(D-H)}(\text{Å})$	$d_{(H \cdots A)}(\text{Å})$	$d_{(D \cdots A)}(\text{Å})$	$\theta_{(D-H \cdots A)}(^{\circ})$	Código de Simetria
Q1.62	C19-H19 \cdots F1	0,930	2,569	3,255	141,49°	1/2-x,-1/2+y,1/2-z
Q2.62	C22-H22 \cdots π	0,930	2,721	3,593	123,86°	-x,1-y,-z
Q3.62	C15-H15 \cdots O2	0,930	2,708	3,318	123,86	-x,1-y,-z

A interação Q1.62 [C19-H19 \cdots F1] envolve a aproximação do hidrogênio, próton H19, pertencente ao anel *p*-bromofenil ao átomo de flúor, aceitador de elétrons e mais eletronegativo, integrante do anel aromático *o*-fluorbenzilideno. Essa interação centrossimétrica de 2,569 Å, de comprimento, entre o próton e o átomo flúor, contribui para formação de uma cadeia do tipo $C(10)$ crescente ao longo do eixo (\vec{b}), como mostra a Figura 43 (a). Bem semelhante ao composto (61) com as interações Q5.61 e Q6.61, na Figura 43 (e), para o composto (62) encontra-se duas interações, Q2.62 [C22-H22 \cdots π] e Q3.62 [C15-H15 \cdots O2], que juntas também formam um dímero, ilustrado na Figura 43 (b). A primeira interação Q2.62 envolve a atração do oxigênio O3 do grupo fenilsulfonil ao átomo de hidrogênio H15 do anel aromático B, *o*-fluorbenzilideno, com ângulo de 123,86° e código de simetria [-x,1-y,-z]. Essa interação forma um anel de 18 átomos, duas regiões aceptoras e duas regiões doadoras, configurando-se como $R_2^2(18)$.⁹⁰ Enquanto que, a segunda interação Q3.62, também envolvendo o anel B, mas agora a aproximação ocorre com o anel C, *p*-bromofenil, novamente com a presença do hidrogênio H22 como próton.

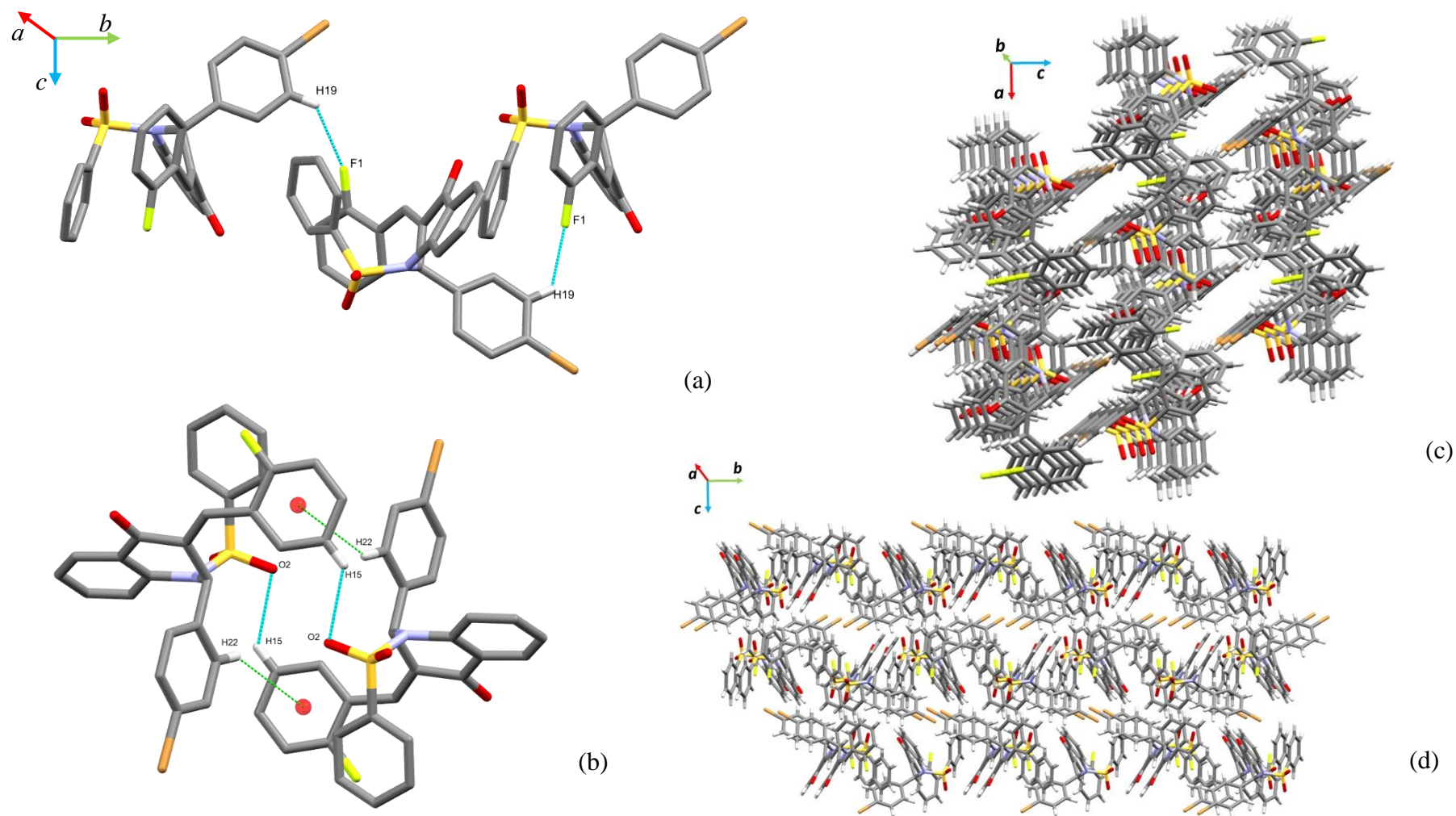


Figura 43: Representação gráfica das interações intermoleculares e do empacotamento cristalino do composto (62). (a) Interação Q1.62 [C19-H19...F1] responsável pelo arranjo na direção [100], (b) Interações Q2.62 [C22-H22... π] e Q3.62 [C15-H15...O2] formando um dímero; (c) Formação de uma área livre de átomos gerando buracos no conjunto do cristal devido as interações Q2.62 [C22-H22... π] e Q3.62 [C15-H15...O2]; (d) crescimento do cristal ao longo do eixo a.

As três interações, descritas na Tabela 12, em conjunto formam camadas que crescem na direção [001], intercalando-se entre as interações Q2.62 e Q3.62 e a interação Q1.62. O efeito translacional responsável pelo crescimento ao longo do eixo (\vec{b}), como foi dito, se dá pela interação Q1.62. Da mesma maneira que para o composto (60) e (61), o composto (62) também pode ser classificado como empacotamento do tipo *sandwich-herringbone*.⁸⁴ Interessante notar que devido a presença do dímero formado pelas interações Q2.62 e Q3.62, o engendramento do empacotamento com buracos repetidos ao longo da direção [101] visto na Figura 39 (a) do composto (61), também repete-se para o composto (62) e está demonstrado na Figura 43 (c).

Utilizando o programa Crystal Explorer 3.1 foram obtidos os gráficos referentes as superfícies de Hirshfeld, como metodologia adicional de estudo das interações intermoleculares do composto (62). No caso das ligações de hidrogênio confirmando os locais das interações situadas nas regiões de cor vermelha para superfície normalizada, conforme Figura 44.

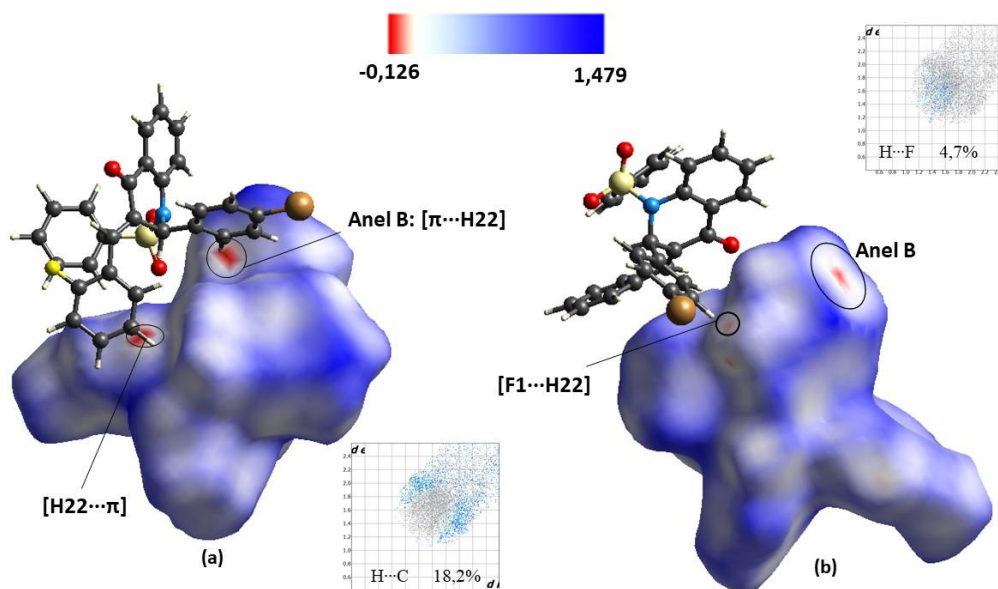


Figura 44: Superfície d_{norm} representando a ocorrência das ligações de hidrogênio C22-H22... π descritas como região receptora H22 e região doadora anel B, e C19-H19...F1 representado por F1. Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo -0,126 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,479 a.u. (azul). Com destaque para as regiões em vermelho de maior contribuição para o empacotamento cristalino e Fingerprints com os contatos recíprocos H...C e H...F.

Já se sabe que a superfície d_{norm} é derivada das superfícies d_e e d_i , e semelhantemente as regiões onde podem ser observados os contatos são destacadas

pela cor vermelha. Observa-se que na estrutura do composto (**62**) o que prevalece são contatos fortes na região dimérica formada pela interação Q2.62 [C22-H22 \cdots π], responsável 18,2% pelo arranjo, assim como ocorreu para o composto (**61**). Apesar de mais curta, a interação Q1.62 [C19-H19 \cdots F1] de 3,255 Å contribui menos significativamente para o empacotamento cristalino, apenas 4,7%, Figura 44 (b). A menor distância ocorre provavelmente pela alta eletronegatividade do halogênio, entretanto, ainda assim as duas interações Q2.62 e Q3.62 formando um dímero contribuíram mais para o arranjo cristalino. Apesar de não visível na superfície normalizada, a interação Q3.62 pode ser vista na forma indexada da HS. A Figura 44 (b) demonstra que essa interação contribui com 16,7% para o empacotamento cristalino.

Assim como ocorreu para o composto (**60**) e (**61**), o composto (**62**) apresenta uma região representada como Anel B ao lado do F1 que simboliza a aproximação entre dois anéis aromáticos B, *p*-fluorbenzilidenos, devido ao efeito de translação no empacotamento cristalino. Essa região não pode ser classificada como uma interação hidrofóbica do tipo $\pi\cdots\pi$, pois não é vista na superfície de Hirshfeld indexada, no formato “gravata borboleta”, demonstrada na Figura 45, e sua distância é maior que a proposta por Hunter & Sanders⁹¹ alcançando valor de 5,057 Å e ângulo de deslocamento também superior a 20°, de 36,00°, código de simetria [-1-x,1-y,-z]. Ademais, é possível verificar na Figura 45 (a) as regiõesceptoras de elétrons representadas pelo Anel B, *p*-fluorbenzilideno, proveniente da interação Q2.62 e do átomo de oxigênio O2, oriundo da interação Q3.62.

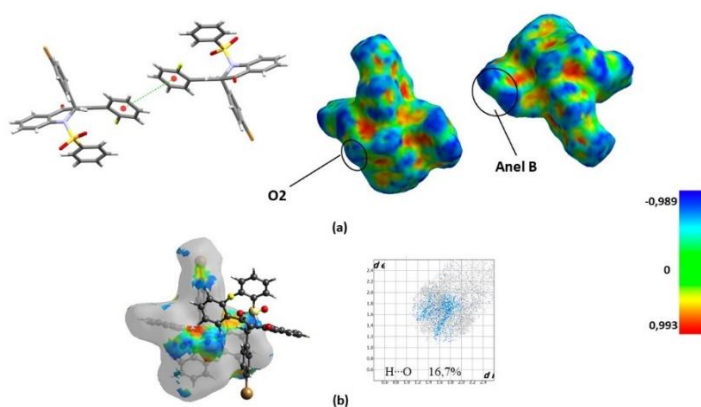


Figura 45: (a) Representação gráfica das aproximação entre os anéis aromáticos *p*-fluorbenzilidenos com distância de 5,507 Å, e das superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para as regiõesceptoras de elétrons responsáveis pelas interações de maior relevância do composto (**62**) (b) interação Q3.62 e fingerprint do contato recíproca H \cdots O.

4.3.2.4. Composto: (*E*)-3-(4-benzilideno)-2-(4-cloro-fenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1*H*)-ona (**63**)

O quarto objeto de estudo deste trabalho foi o composto (**63**) que de acordo com a Tabela 13 apresentou em seu arranjo cristalino interações por ligações de hidrogênio não clássicas fracas do tipo C-H... π e C-H...O, com formação de dímeros e regiões de bifurcação. As interações foram enumeradas utilizando o símbolo Q de maneira a facilitar a discussão.

Tabela 13: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do composto (**63**). D-H...A = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H...A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton e o átomo aceitador; $d_{(D...A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o átomo aceitador, $\theta(D-H...A)(^\circ)$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador.

	D-H ... A	$d_{(D-H)}(\text{Å})$	$d_{(H...A)}(\text{Å})$	$d_{(D...A)}(\text{Å})$	$\theta(D-H...A)(^\circ)$	Código de Simetria
Q1.63	C21-H21...O1	0,930	2,712	3,567	153,06	-1/2+x,1/2-y,1/2+z
Q2.63	C27-H27...O1	0,930	2,639	3,546	165,17	2-x,1-y,-z
Q3.63	C16-H16...O3	0,930	2,695	3,290	122,51	2-x,1-y,1-z
Q4.63	C22-H22... π	0,930	2,797	3,684	159,60	2-x,1-y,1-z

A primeira interação enumerada na Tabela 13, Q1.63, envolve a aproximação do anel aromático C, *p*-clorofenil, com o próton hidrogênio H21 ao átomo receptor oxigênio O1 da cetona do grupamento principal da quinolinona e está ilustrada na Figura 46 (a). Essa interação centrossimétrica possui 2,712 Å de distância entre o próton e o O1, forma um ângulo de 153,06° e uma cadeia com 8 átomos participantes, C(8, que se prolonga na direção [101], ou seja, ao longo dos eixos (\overline{ac}) . Essa interação, junto com a interação intermolecular Q2.63, formam uma bifurcação onde ocorre a concorrência pelo átomo receptor de oxigênio O1 da cetona. A interação Q2.63, presente na Figura 46 (b), acontece devido a atração entre o átomo de hidrogênio H27 do anel aromático A, do grupo fenilsulfonil, com o oxigênio O1 da cetona formando um dímero que possui a menor distância observada entre o próton e o átomo receptor de 2,639 Å. Tal relação dimérica origina um anel envolvendo 20 átomos, com duas regiões receptoras e duas regiões doadoras, que pode ser classificado de acordo com Bernstein e colaboradores (1995) como $R_2^2(20)$.⁹⁰

Além das duas interações expostas, pode-se observar na Figura 46 (c), uma segunda interação dimérica que já foi encontrada igualmente nos compostos (**61**)

(interações intermoleculares Q5.61 [C16-H16...O3] e Q6.61 [C22-H22... π]) e **(62)** (ligações de hidrogênio não clássicas Q2.58 [C22-H22... π] e Q3.58 [C15-H15...O2]). Como já visto anteriormente, esse dímero envolve simultaneamente duas interações Q3.63 [C22-H22... π] e Q4.63 [C16-H16...O3]. Aquela acontece pela afinidade eletrônica entre o átomo H22 do anel aromático C, *p*-clorofenil, e o anel aromático B, benzilideno do composto **(61)**, um anel envolvendo 18 átomos, duas regiõesceptoras e duas regiões doadoras, com 2,797 Å de distância entre o próton e o átomo receptor. Entrementes, a interação Q4.63 [C16-H16...O3] advém da atração entre o próton hidrogênio H16 pertencente ao anel aromático B, benzilideno, e o átomo conessor de elétrons oxigênio O3 do grupo fenilsulfonil. Essa ligação não clássica de hidrogênio possui código de simetria [2-x,1-y,1-z], distância entre próton e átomo receptor de 2,695 Å, segunda menor distância, produzindo um anel com 18 átomos participantes, duas regiões doadoras e duas regiões receptoras, classificado como $R_2^2(18)$.

O empacotamento do composto **(63)** é formado pela combinação entre os dois dímeros vistos na Figura 46 (a) e (b) e a cadeia crescente ao longo da direção [101]. É perceptível que cada uma dessas três conformações é responsável por uma camada, gerando então, três camadas das interações Q1.63 [C21-H21...O1], Q2.63 [C27-H27...O1] e por último Q3.63 [C22-H22... π] e Q4.63 [C16-H16...O3] que se repetem para formar o empacotamento visto na Figura 46 (d). Interessante notar que ao longo do eixo b, a mesma região vazia notada para os compostos anteriores **(60)**, **(61)** e **(62)** também aparece para o composto **(63)** como mostra a Figura 33 (c). Além disso o empacotamento do tipo *sandwich-herringbone*⁸⁴ também é observado para o composto **(63)**.

Para descrever as regiões de contato intermolecular foi utilizada a superfície de Hirshfeld normalizada gerada utilizando o programa Crystal Explorer. A Figura 47 mostra as regiões de maior concentração eletrônica identificadas como regiões doadoras (**D1** e **D2**) e regiões receptoras (**R1** e **R2**). Observa-se que no composto **(63)**, assim como para o composto **(60)**, **(61)** e **(62)**, o que prevalece são contatos mais fracos que se localizam ao redor de toda a superfície molecular (azul). A pequena parcela de contatos fortes (em vermelho) ocorre majoritariamente em torno do grupo carbonila e das interações que formaram dímeros.

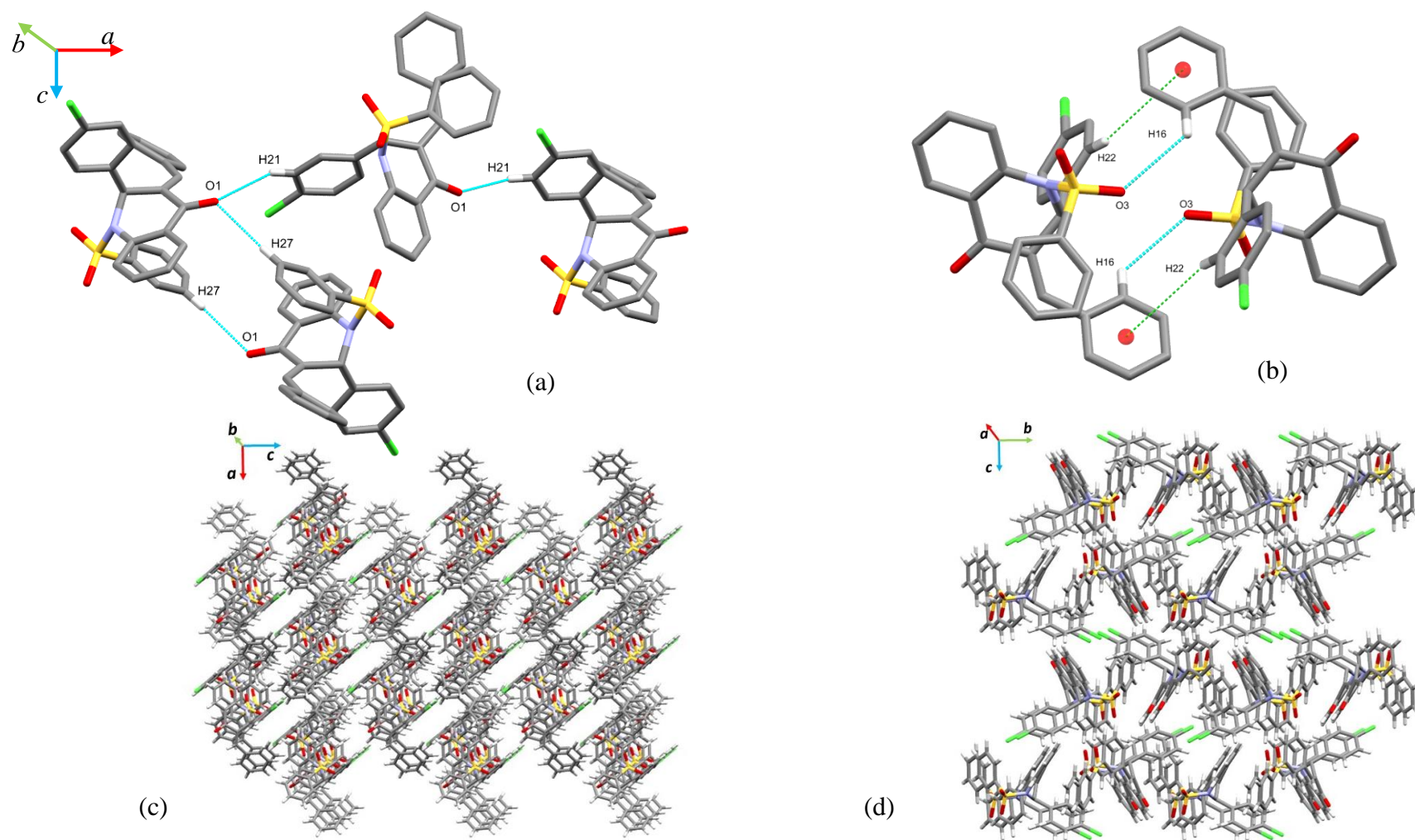


Figura 46: Representação gráfica das interações intermoleculares e do empacotamento cristalino do composto (63). (a) Bifurcação formada pela interação Q1.63 [C21-H21...O1] responsável pelo arranjo na direção [101] e interação dimérica Q2.63 [C27-H27...O1] (b) Interações Q3.63 [C22-H22... π] e Q4.63 [C16-H16...O3] formando um dímero; (c) Formação de uma área livre de átomos gerando buracos no conjunto do cristal devido as interações Q3.63 [C22-H22... π] e Q4.63 [C16-H16...O3]; (d) crescimento do cristal ao longo do eixo a.

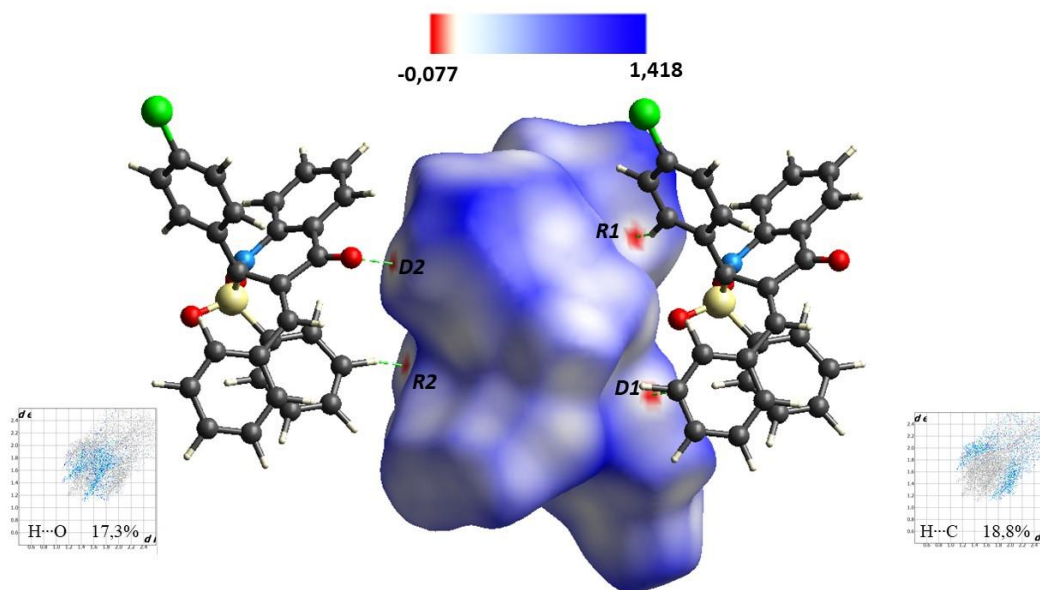


Figura 47: Superfície d_{norm} representando as regiões receptoras de elétrons (R) e doadoras (D) do composto (63). Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo -0,077 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,418 a.u. (azul). Com destaque para as regiões em vermelho de maior contribuição para o empacotamento cristalino e Fingerprints dos contatos recíprocos $H\cdots O$ e $H\cdots C$.

A região de coloração vermelha de maior intensidade, na Figura 47, refere-se àquela que mais contribui para o empacotamento cristalino. No caso do composto (63) essa região foi apontada como (D1) o átomo de hidrogênio H15 e (R1) o anel B, benzilideno, da interação Q4.63 [C22-H22 \cdots π], contribuindo 18,8% para o empacotamento. Esse valor encontrado no gráfico *fingerprint* é superior as outras três interações $H\cdots O$, 17,3%, comprovando a intensidade dessa interação. Isso justifica-se, pois, essa interação forma um dímero em conjunto com outra interação [C16-H16 \cdots O3] e, portanto, contribui mais significativamente para o empacotamento cristalino. A segunda região de coloração vermelha menos intensa foi apontada como (D2) o átomo de hidrogênio H27 e (R2) o átomo de oxigênio O1 da cetona, e concerne a interação Q2.63 [C27-H27 \cdots O1] que exibe a menor distância entre o próton e o átomo acceptor de 2,639 Å.

A Figura 48 expõem a superfície de Hirshfeld na forma indexada ao lado da molécula do composto (63) com os respectivos contatos das interações. Com a comparação dos dois sítios da conformação foram destacadas as interações que contribuem mais significativamente para o empacotamento cristalino, de acordo com a análise da função normalizada da superfície de Hirshfeld. Distingue-se, destarte, as

regiões (D1) e (D2) doadoras e (R1) e (R2) receptoras de elétrons, correspondentes as interações Q4.63 [C22-H22 \cdots π] e Q2.63 [C27-H27 \cdots O1], respectivamente. De modo igual, foi destacada a região receptora correlata a interação Q1.63 [C21-H21 \cdots O1], que participa da bifurcação com a interação Q2.63. Constata-se, outrossim, o absentismo da composição conhecida como “gravata borboleta”, aspecto duma interação $\pi\cdots\pi$, ou seja, contatos hidrofóbicos provenientes da deslocalização eletrônica entre dois anéis aromáticos.^{84,85} Ainda na mesma figura é possível visualizar a região de contato da interação Q1.63 que contribui secundariamente ao empacotamento, oriunda da bifurcação no átomo O1.

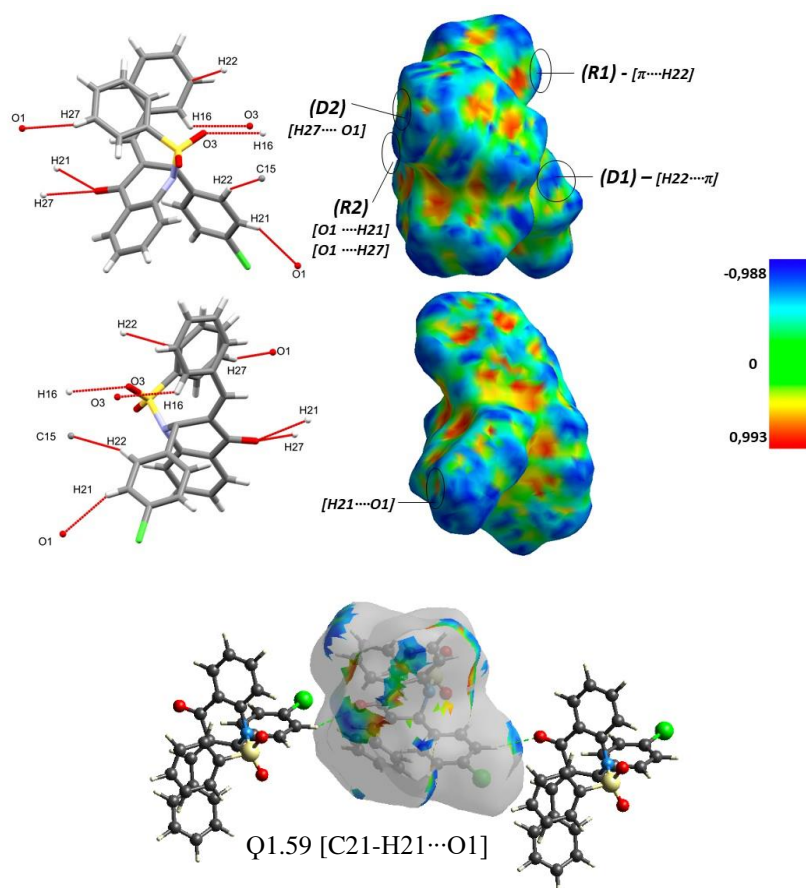


Figura 48: Representação gráfica da superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para as regiões doadoras (D) e receptoras (R) de elétrons responsáveis pelas interações de maior relevância para o arranjo cristalino do composto (63) e a interação Q1.63.

4.3.2.5. *Composto: (E)-3-(2-nitrobenzilideno)-2-(4-clorofenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona (64)*

Na Tabela 14 estão os dados das ligações de hidrogênio não clássicas para as conformações Q1.64 a Q12.64, constituídas por interações não clássicas fracas do tipo C-H... π e C-H...O. Tais interações dão origem a formação de bifurcações, dímeros, trímeros e tetrâmeros no arranjo cristalino do quinto objeto de estudo deste trabalho, composto **(64)**, único com duas moléculas na unidade assimétrica, nomeadas como **(64A)** e **(64B)**.

A primeira interação descrita como Q1.64 ocorre entre as duas moléculas da unidade assimétrica **(64A)** e **(64B)**. Essa conformação, ilustrada na Figura 49 (a) desenrola-se pela aproximação do hidrogênio H5B do anel aromático E, da porção da quinolinona, da molécula **(64B)**, com o oxigênio O2A atinente ao grupo fenilsulfonil da molécula **(64A)**.

Tabela 14: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do composto **(64)**. D-H...A = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H...A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton o átomo aceitador; $d_{(D...A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o átomo aceitador, $\theta(D-H \cdots A)(^\circ)$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador.

Número	D-H ... A	$d_{(D-H)}(\text{Å})$	$d_{(H...A)}(\text{Å})$	$d_{(D...A)}(\text{Å})$	$\theta_{(D-H \cdots A)}(^\circ)$	Código de Simetria
Q1.64	C5B-H5B...O2A	0,930	2,542	3,313	140,59	x, -1+y, z
Q2.64	C18B-H18B...O1B	0,930	2,377	3,265	159,54	1-x, -y, -z
Q3.64	C14B-H14B... π (CgCA)	0,930	2,872	3,600	136,10	1-x, 1-y, -z
Q4.64	C14A-H14A...O1B	0,930	2,571	3,455	159,01	-x, -y, 1-z
Q5.64	C24A-H24A...O2B	0,930	2,584	3,269	130,88	1-x, -y, 1-z
Q6.64	C15B-H15B...O2B	0,930	2,579	3,324	137,42	2-x, -y, -z
Q7.64	C24B-H24B... π (CgCB)	0,930	2,794	3,697	163,90	2-x, -y, -z
Q8.64	C27A-H27A... π (CgCA)	0,930	2,747	3,577	149,06	1+x, y, z
Q9.64	C27B-H27B...O1A	0,930	2,666	3,323	128,32	x, 1+y, z
Q10.64	C26B-H26B... π (CgAA)	0,930	2,753	3,509	139,05	2-x, -y, -z
Q11.64	C9A-H9A... π (CgBA)	0,930	2,874	3,473	123,35	-x, -y, 1-z
Q12.64	C21B-H21B...ClA	0,930	3,194	3,459	97,33	-1+x, 1+y, z

Um dímero, visualizado na Figura 49 (a) entre as moléculas **(64B)** expressa a menor distância entre o próton e o átomo aceitador de 2,377 Å. A interação responsável por tal conformação é a denominada Q2.64, envolvendo a atração entre o próton H18B

do anel C, *p*-clorofenil, com o átomo doador oxigênio O1B da cetona construindo um anel de 14 átomos, duas regiões doadoras e duas receptoras de elétrons, classificado como $R_2^2(14)$. Essa interação origina ainda a formação da interação Q3.64, que causa a ocorrência de um trímero circundando duas moléculas (**64B**) e uma molécula (**64A**). A interação Q3.64, vista na Figura 49 (a) sobrevêm da afinidade entre o anel aromático C, *p*-clorofenil, da molécula (**64A**) com o próton H14B do anel aromático B, *o*-nitrobenzilideno, da molécula (**64B**) com ângulo de 136,10° e código de simetria [1-x,1-y,-z]. Tal agrupamento arquiteteta um anel com 26 átomos, quatro regiões doadoras e quatro regiões receptoras, que pode ser categorizado como $R_4^4(26)$.

Ademais, tratando do oxigênio O1B da cetona, é perceptível a ordenação de uma região bifurcada onde este átomo mais eletronegativo é dividido por duas regiões doadoras. A primeira já comentada Q2.64 [C18B-H18B...O1B], e a segunda Q4.64 [C14A-H14A...O1B] decorre da aproximação do anel aromático B, *o*-nitrobenzilideno da molécula A, com o oxigênio O1B da cetona da molécula B. Esta ligação de hidrogênio não clássica, demonstrada na Figura 49 (b), acarreta o engendramento de uma tetramerização, combinando Q4.64 e Q1.64, ordenada com 34 átomos, quatro regiões doadoras e quatro regiões receptoras de elétrons, um anel do tipo $R_4^4(34)$.

Em sequência, nota-se outra tetramerização composta pela combinação das interações Q5.64 [C24A-H24A...O2B] e Q1.64 [C5B-H5B...O2A]. A conformação ocorre pela aproximação dos grupos fenilsulfonil das moléculas A e B ocasionando uma ligação de hidrogênio não clássica entre o hidrogênio H24, do anel aromático A da molécula A, com o oxigênio O2B da molécula B. Quando é feita a expansão dos contatos pode-se visualizar na Figura 49 (c) o engendramento de um tetrâmero constituído por 25 átomos, com quatro regiões doadoras de elétrons e quatro regiões receptoras, podendo ser classificado como $R_4^4(25)$. Interessante reparar que a interação Q4.64 [C24A-H24A...O2B] divide o átomo eletronegativo O2B com outra interação Q5.64 formando uma região bifurcada.

Por conseguinte, a interação Q6.64 [C15B-H15B...O2B] proveniente da região de bifurcação com a interação Q5.64, origina-se da afinidade entre o próton H15B do anel aromático B, do ligante *p*-nitrobenzilideno da molécula (**64B**), com o átomo receptor de elétrons oxigênio O2B, do grupo fenilsulfonil também da molécula (**64B**), distante um do outro por 2,579 Å, com angulação de 137,42°. Tal conformação produz o aparecimento de outra interação hidrofóbica do tipo C-H... π , dessa vez a atração se

dá entre o grupo fenilsulfonil e *p*-clorofenil da molécula (**64B**) resultando na interação Q7.64 [C24B-H24B $\cdots\pi$]. As duas interações juntas formam um dímero, exposto na Figura 49 (d), que possui 20 átomos envolvidos, quatro regiões doadoras de elétrons e quatro regiões receptoras, produzindo o anel do tipo $R_4^4(20)$.⁹⁰ Vale lembrar que a última interação já foi vista para os compostos 8, 9 e 10, entretanto envolviam o átomo H22 e o átomo O3 do grupo fenilsulfonil.

Uma cadeia crescente, ao longo do eixo \vec{a} , envolvendo o anel aromático do grupo fenilsulfonil com o *p*-clorofenil da molécula (**64A**) é notado da Figura 49 (e). Essa conformação possui 2,747 Å de distância entre o próton hidrogênio H27A e o anel aromático C vizinho, formando uma interação do tipo C(11) que possui uma região aceptora e uma região doadora, tal interação foi classificada como Q8.64 [C27A-H27A $\cdots\pi$ (CgCA)]. Enquanto que, ao longo de eixo \vec{b} também é notada uma cadeia que se prolonga pela combinação de três interações [C27B-H27B \cdots O1A], [C26B-H26B $\cdots\pi$] entre o anel aromático A, grupo fenilsulfonil da molécula A, com anel E da quinolinona da molécula (**64B**), e por último [C5B-H5B \cdots O2A]. Essa conformação pode ser vista na Figura 49 (f). A combinação entre as interações [C27B-H27B \cdots O1A] e [C26B-H26B $\cdots\pi$] forma um anel do tipo $R_2^2(8)$.

Em continuidade, a interação dimérica Q11.64 [C9A-H9A $\cdots\pi$ (CgB)] é vista na Figura 50 (a) formando um anel com 10 átomos é visto entre duas moléculas (**64A**). Com código de simetria [-x,1-y,1-z], essa conformação centrossimétrica envolve a ligação insaturada do ligante *o*-nitrobenzilideno com o anel aromático B do mesmo ligante e contribui para alternância de camadas no empacotamento cristalino do composto.

A conformação Q12.64 [C21B-H21B \cdots C1A] de 3,459 Å de distância entre o átomo doador C21B, do anel aromático C, ligante *p*-clorofenil, da molécula B e o átomo aceptor C1A da molécula A, é observada com código de simetria [-1+x,1+y,z]. Em conjunto com as interações Q1.64 [C5B-H5B \cdots O2A] e Q8.64 [C27A-H27A $\cdots\pi$ (CgCA)] formam um anel trimérico com 19 átomos, três regiões doadoras e três regiões receptoras $R_3^3(19)$ que se desenvolve ao longo do eixo (\vec{a}) como pode ser observado na Figura 50 (b).

O empacotamento do composto (**64**) é formado pela combinação de várias interações e pode ser visto na Figura 50 (c) e (d). Na primeira Figura 50 (c) é visto o empacotamento crescente na direção [011], as camadas formadas pelas interações

Q1.64 [C5B-H5B...O2A], Q2.64 [C18B-H18B...O1B], Q3.64 [C14B-H14B... π (CgCA)], Q8.64 [C27A-H27A... π (CgCA)], Q12.64 [C21B-H21B...C1A], crescem ao longo do eixo (\vec{c}) pela combinação entre as interações Q4.64 [C14A-H14A...O1B], Q5.64 [C24A-H24A...O2B] e Q6.64 [C15B-H15B...O2B], Q9.64 [C27B-H27B...O1A], Q10.64 [C26B-H26B... π (CgAA)], Q11.64 [C9A-H9A... π (CgB)]. Mais uma vez o empacotamento pode ser classificado *sandwich-herringbone*⁸⁴ pois existe a presença de dímeros, o eixo b é maior que 8,0 Å e há ocorrência de interações combinadas às interações CH ... π .

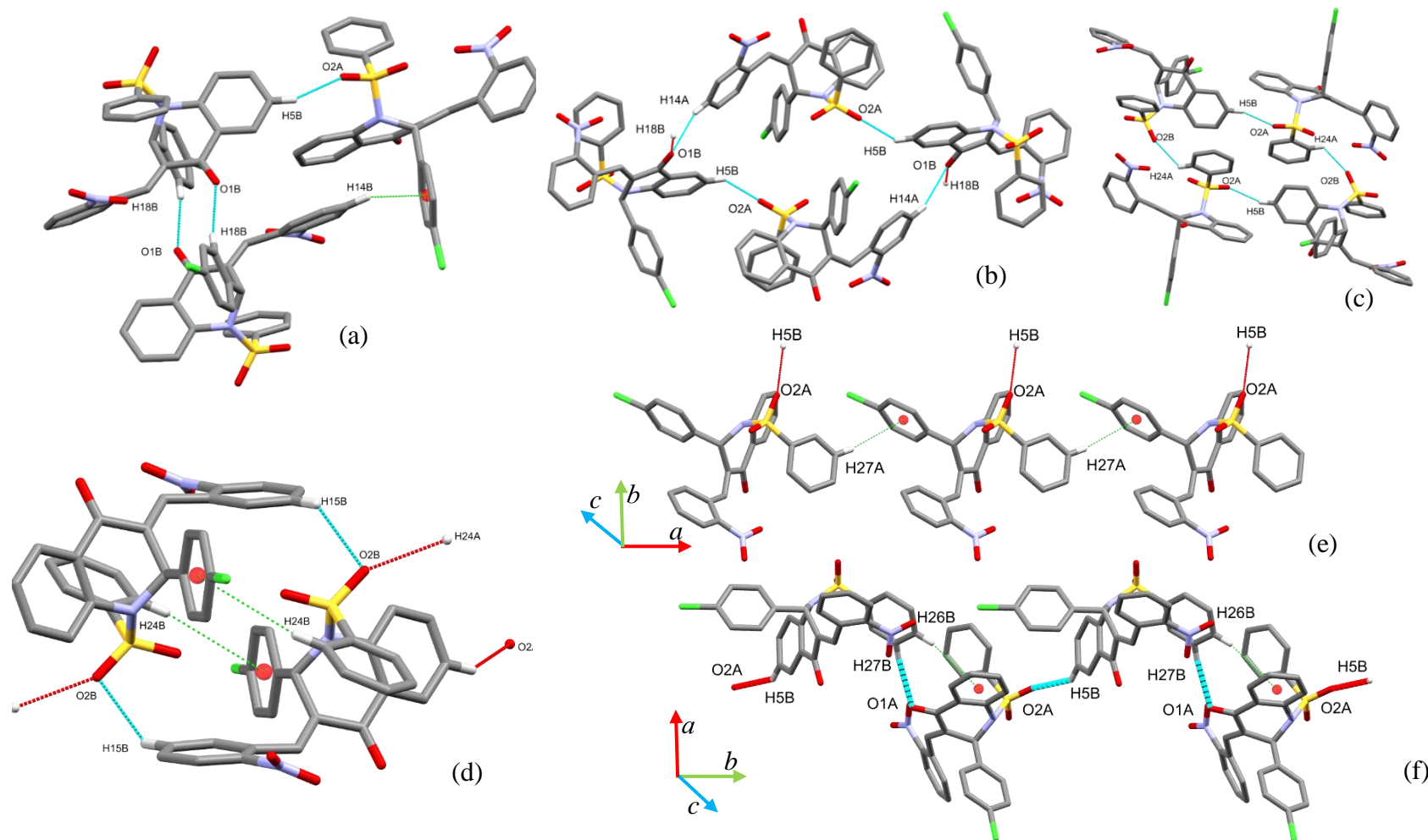


Figura 49: Representação gráfica das interações intermoleculares do composto (64). (a) Trímero concebido pela convergência das interações Q1.64 [C5B-H5B...O2A], Q2.64 [C18B-H18B...O1A], Q3.64 [C14B-H14B... π], (b) tetramero, combinando Q4.64 [C14A-H14A...O1B] e Q1.64, (c) interações Q5.64 [C24A-H24A...O2B] e Q4.64 formando tetramero $R_4^4(25)$, (d) dímero $R_4^4(20)$ formado pelas interações Q6.64 [C15B-H15B...O2B] e Q7.64 [C24B-H24B... π], (e) cadeia crescente ao longo do eixo a formada pela interação Q8.64 [C27A-H27A... π (CgCA)], (f) cadeia que se prolonga pela combinação de três interações Q9.64 [C27B-H27B...O1A], Q10.64 [C26B-H26B... π] e Q1.64 [C5B-H5B...O2A]

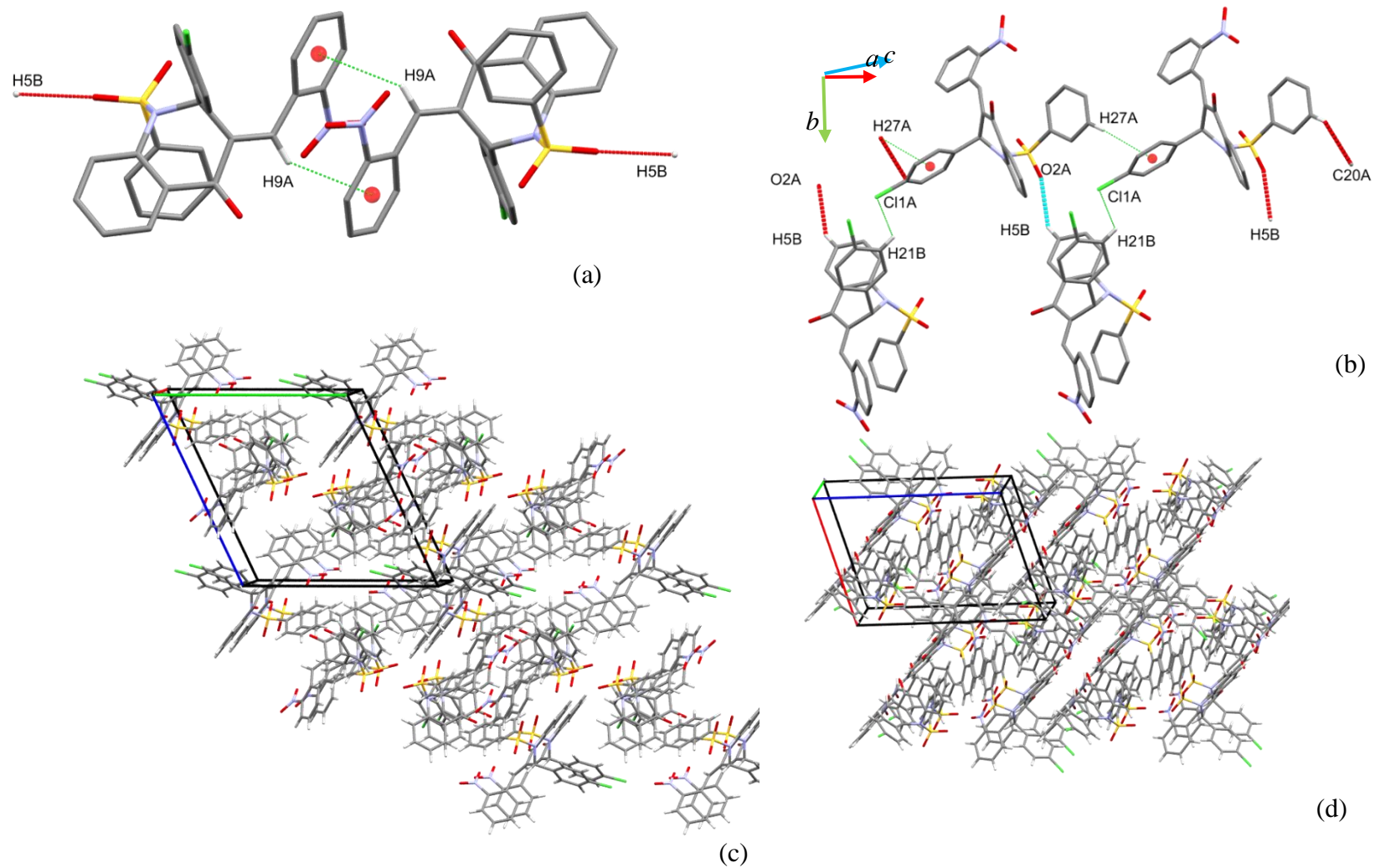


Figura 50: Representação gráfica das interações intermoleculares e do empacotamento cristalino do composto (64). (a) Interação $Q11.64 [C9A-H9A \cdots \pi(CgB)]$ que forma um anel com 10 átomos envolvidos; (b) Interação $Q12.64 [C21B-H21B \cdots C1A]$ crescendo ao longo do eixo a em conjunto com as interações $Q1.64 [C5B-H5B \cdots O2A]$ e $Q8.64 [C27A-H27A \cdots \pi(CgCA)]$; (c) Empacotamento cristalino crescente na direção $[011]$, (d) Empacotamento cristalino crescente na direção $[101]$, perceptível o espaço vazio característica nesse corte como foi encontrado para os compostos anteriores.

As regiões de contato intermolecular foram descritas utilizando a análise da superfície de Hirshfeld obtida por intermédio do programa Crystal Explorer. Na Figura 51 fica claro a prevalência é dos contatos mais fracos localizados ao redor de toda superfície na coloração azul. Fato que se repetiu para todos os compostos anteriores. Apenas numa pequena parte da Figura 51 é encontrada a coloração vermelha, característica dos contatos fortes que ocorrem principalmente onde há bifurcação e a formação de dímeros, trimeros e tetrâmeros.

Das interações intermoleculares presentes no composto (**64**), percebe que as interações do tipo $H\cdots O$ são as que mais contribuem para o empacotamento com porcentagem de 25,8%, dentre elas, aquela que prevalece com maior intensidade, ou seja, com a coloração vermelha mais intensa é a formação do dímero da interação Q2.64 [C18B-H18B \cdots O1B]. Fato justificado ao comparar-se as distâncias entre o próton e átomo receptor, expostas na Tabela 16, sendo que a de menor distância, 2,377Å, corresponde a interação Q2.64. Vale lembrar que essa é a interação responsável pela formação das camadas crescentes na direção [011] do empacotamento cristalino. Outras interações também são vistas em vermelho menos intenso como as regiões de bifurcação envolvendo o átomo O1B e O2B, que representam Q4.64 [C14A-H14A \cdots O1B], Q5.64 [C24A-H24A \cdots O2B], Q6.64 [C15B-H15B \cdots O2B] e Q10.64 [C26B-H26B $\cdots\pi$ (CgAA)], respectivamente, com as regiões receptoras representadas por **[O1B \cdots H18B]**, **[O1B \cdots H14A]**, **[O2B \cdots H15B]**, **[O2B \cdots H24A]**, e regiões doadoras representadas por **[H18B \cdots O1B]**, **[H14A \cdots O1B]**, **[H24A \cdots O2B]**, **[H15B \cdots O2B]**, **H26B**.

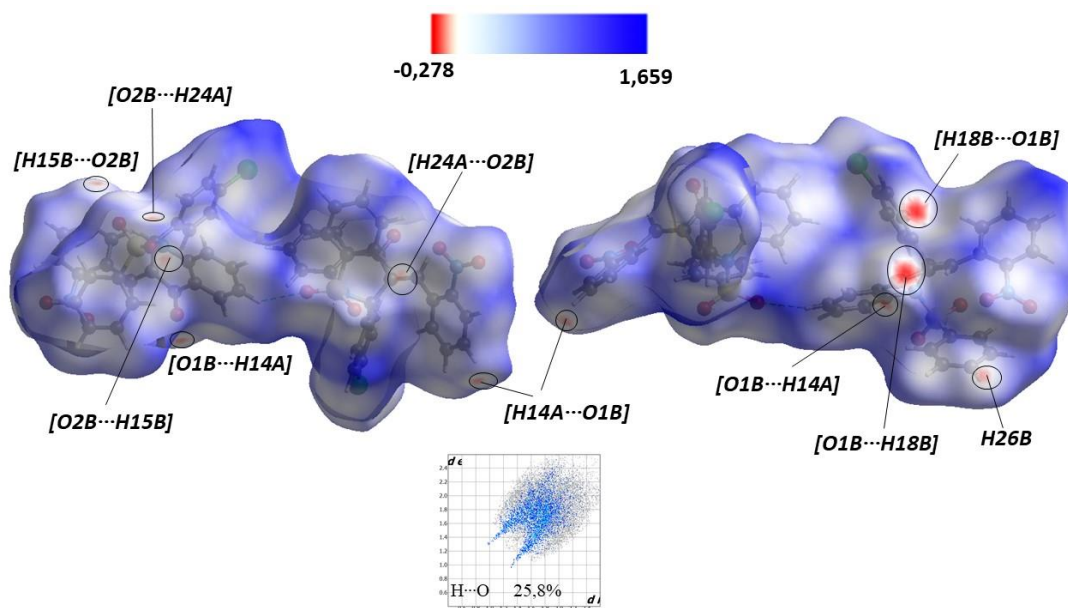


Figura 51: Superfície d_{norm} representando as regiões receptoras de elétrons e doadoras do composto (64). Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo $-0,278$ a.u. (vermelho), através do zero (branco), até $1,659$ a.u. (azul). Com destaque para as regiões em vermelho de maior contribuição para o empacotamento cristalino e fingerprint do contato recíproco $H\cdots O$.

A Figura 52 expõem a o superfície de Hirshfeld na forma indexada e abaixo de cada uma encontra-se a visualização molecular do composto (64). Foram destacadas as oito regiões consideradas de maior relevância, de acordo com análise da superfície d_{norm} , para o empacotamento cristalino do composto. Distingue-se, destarte, as regiões (D1), (D2), (D3) e (D4) doadoras e (R1), (R2), (R3) e (R4) receptoras de elétrons, correspondentes as interações das regiões de bifurcação nos átomos de oxigênio da molécula B. Por conseguinte, na representação gráfica indexada não há o aparecimento da composição “gravata borboleta”, correspondente aos contatos hidrofóbicos de uma deslocalização eletrônica entre dois anéis aromáticos. Fato já constatado para todos os outros compostos estudados.^{84,85}

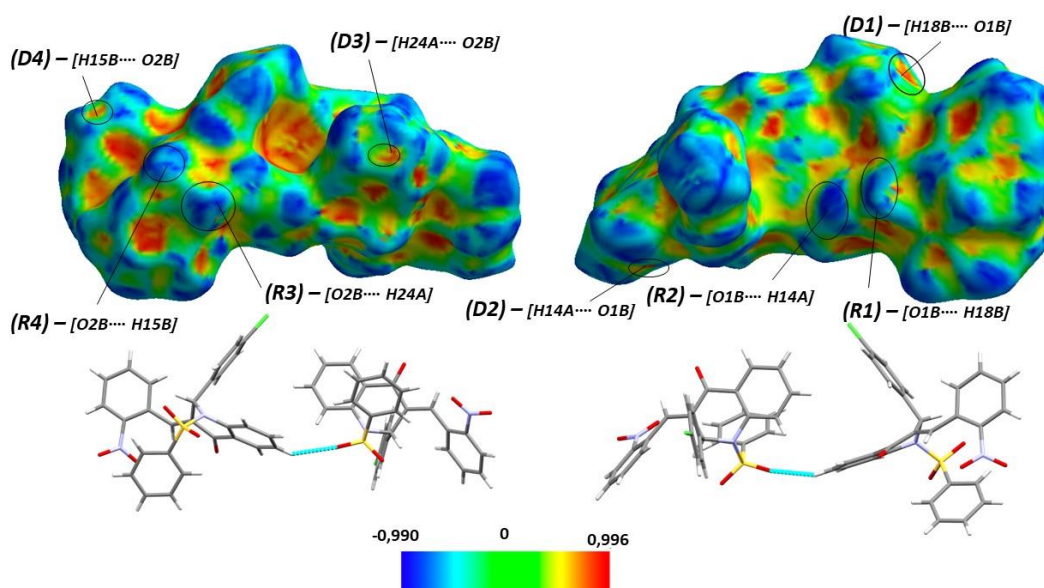


Figura 52: Representação gráfica da superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para as regiões doadoras (**D**) e receptoras (**R**) de elétrons responsáveis pelas interações de maior relevância para o arranjo cristalino do composto (**64**).

As interações de importância secundária ao empacotamento do composto (**64**) são prioritariamente contatos hidrofóbicos do tipo C-H \cdots π . Essas interações contribuem quantitativamente com 21,2% da totalidade das conformações de acordo com análise do gráfico d_i versus d_e gerado pela análise *Fingerprints* visível na Figura 53. Fazem parte dessas conformações Q3.64, Q7.64, Q8.64, Q10.64 e Q11.64.

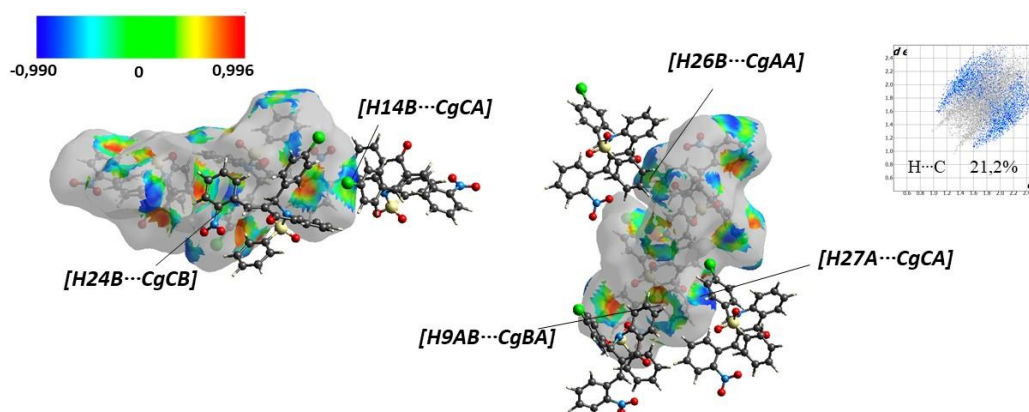


Figura 53: Representação gráfica da superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para os contatos secundários Q3.64, Q7.64, Q8.64, Q10.64 e Q11.64.

4.3.2.6. Composto: (E)-3-(2-fluorbenzilideno) -2-(4-cloro-fenil) -2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil) quinolin-4(1H) -ona (65)

Dentro do arranjo supramolecular o sexto objeto de estudo deste trabalho, o Composto (65), apresenta interações classificadas como ligações de hidrogênio não clássicas fracas originando as conformações Q1.65 a Q4.65, e interações hidrofóbicas do tipo C-H \cdots π , Q6.65 a Q9.65. Tais interações formam regiões de trifurcação no oxigênio O1 do grupamento cetona, dímeros e trímeros no arranjo cristalino do composto que, apesar de fracas, contribuem substancialmente para a agregação das moléculas dentro do cristal. A descrição completa das interações está demonstrada na Tabela 15.

Tabela 15: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do Composto (65). D-H \cdots A = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}$ (Å) = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H\cdots A)}$ (Å) = distância entre o próton o átomo aceitador; $d_{(D\cdots A)}$ (Å) = distância entre o átomo doador e o átomo aceitador, $\theta_{(D-H \cdots A)}$ ($^{\circ}$) = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador.

Número	D-H \cdots A	$d_{(D-H)}$ (Å)	$d_{(H\cdots A)}$ (Å)	$d_{(D\cdots A)}$ (Å)	$\theta_{(D-H \cdots A)}$ ($^{\circ}$)	Código de Simetria
Q1.65	C27-H27 \cdots O1	0,950	2,699	3,624	164,54	1- x, -y, -z
Q2.65	C13-H13 \cdots O1	0,950	2,708	3,245	116,54	3/2-x, -1/2+y, 1/2-z
Q3.65	C21-H21 \cdots O1	0,950	2,690	3,568	153,82	1/2+x, 1/2-y, -1/2+z
Q4.65	C16-H16 \cdots O3	0,950	2,686	3,266	120,04	1-x, -y, 1-z
Q5.65	C19-H19 \cdots F1	0,950	2,507	3,197	129,57	3/2-x, 1/2+y, 1/2-z
Q6.65	C25-H25 \cdots π	0,950	2,857	3,549	130,58	3/2-x, -1/2+y, 1/2-z
Q7.65	C28-H28 \cdots π	0,950	2,832	3,593	137,80	1/2-x, -1/2+y, 1/2-z
Q8.65	C22-H22 \cdots π	0,950	2,631	3,523	156,51	1-x, -y, 1-z
Q9.65	C14-H14 \cdots π	0,950	2,895	3,266	104,54	2-x, -y, 1-z

A interação Q1.65 é uma ligação de hidrogênio que possui distância de 2,699 Å entre o átomo aceitador, oxigênio O1 da cetona presente no anel da porção da quinolinona, e o hidrogênio H27 do anel aromático do grupo sulfonilbenzil. Esta interação, com código de simetria [1-x, -y, -z], origina a formação de um dímero envolvendo 20 átomos, duas regiões aceitadoras e duas regiões doadoras, $R_2^2(20)$, que pode ser visualizado na Figura 54 (a). Vale a pena notar que o átomo oxigênio O1 do grupamento da cetona está envolvido em mais duas interações, que originam a conformação de uma região trifurcada, ou seja, a região receptora de elétrons do

oxigênio O1 é disputada por três regiões doadoras designadas H27 e H21, provenientes do grupo sulfonilbenzil, e H13 integrante do grupo benzilideno.

Além da interação Q1.65, há o aparecimento de mais duas interações formadas pelos átomos Q3.65 [C21–H21⋯O1] e Q2.65 [C13–H13⋯O1] que contribuem para a região trifurcada. A proximidade ocasionada pela última interação origina a formação de mais duas interações: Q5.65 [C19–H19⋯F1] entre os grupos fluorbenzilideno e clorobenzil, e Q6.65 [C25–H25⋯ π] entre os grupos sulfonilbenzil e a ligação dupla da conjugação com a cetona do grupo fluorbenzilideno. A combinação entre as interações Q2.65 [C13–H13⋯O1] e Q5.65 [C19–H19⋯F1] forma o anel $R_2^2(12)$, com duas regiões acceptoras e duas regiões doadoras, com apenas 12 átomos envolvidos. Ao analisar a segunda interação responsável pela formação da trifurcação, Q3.65 [C21–H21⋯O1], representada na Figura 54 (d), percebe-se que essa conformação decorre da aproximação entre os grupos clorofenil e novamente o átomo O1, oxigênio do grupamento cetônico do anel da quinolinona. Isto posto, é visível a formação de uma cadeia $C_2^2(8)$ composta por 8 átomos, 1 região acceptora e uma região doadora, crescente em direção [101], que alterna entre os enântiômeros *R* e *S* da molécula.

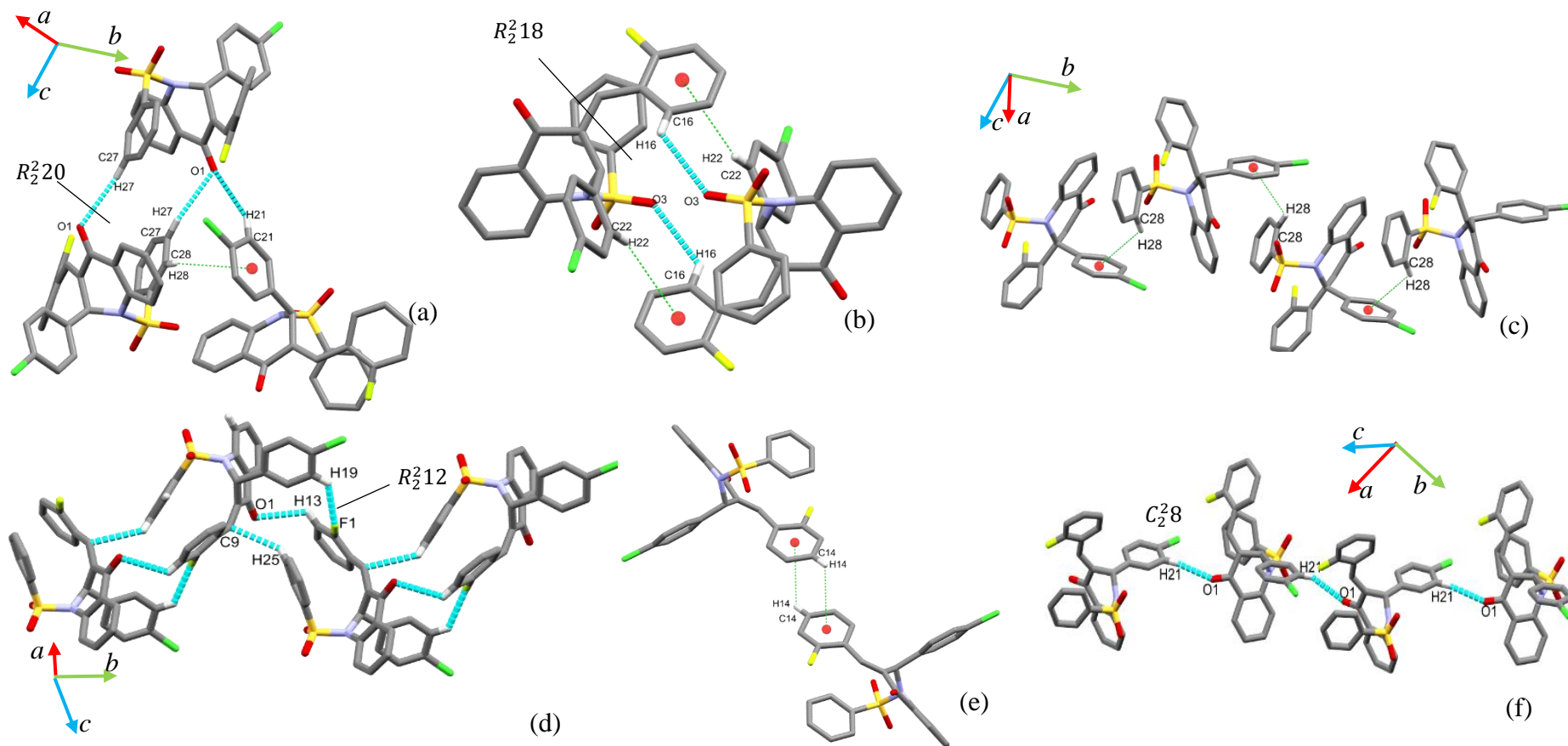


Figura 54: Representação gráfica das interações intermoleculares do Composto (65). (a) Dímero $R_2^2(20)$ formado pela interação $Q1.65$ [C27-H27...O1], anel $R_3^2(8)$ constituído pela combinação das interações $Q1.65$ [C27-H27...O1], $Q3.65$ [C21-H21...O1] e $Q7.65$ [C28-H28... π], (b) Anel $R_2^2(10)$ formado pela interações $Q4.65$ [C16-H16...O3] e $Q8.65$ [C22-H22... π], (c) Cadeia $C_2^2(10)$ constituída pela interação $Q7.65$ [C28-H28... π], (d) Combinação entre as interações $Q6.65$ [C25-H25... π] e $Q2.65$ [C13-H13...O1] formando o anel $R_2^2(12)$ e coalizção entre as interações $Q2.65$ [C13-H13...O1] e $Q5.65$ [C19-H19...F1] formando o segundo anel $R_2^2(12)$, (e) Interação hidrofóbica $Q9.65$ [C14-H14... π], (f) Cadeia $C_2^2(8)$ proveniente da interação $Q3.65$ [C21-H21...O1] crescente ao longo da direção [101].

Não obstante, outra cadeia crescente ao longo do eixo \vec{b} , é vista na Figura 54 (c), sendo ocasionada pela afluência do grupo clorofenil com o átomo H28 do grupo sulfonilbenzil, Q7.65 [C28–H28 $\cdots\pi$]. A coalizão entre as interações Q7.65 [C28–H28 $\cdots\pi$], o dímero Q1.65 [C27–H27 \cdots O1] e a cadeia Q3.65 [C21–H21 \cdots O1] cresce ao longo da direção [101] seguindo a interação Q3.65, como pode ser vista na Figura 54 (a).

Além disso, a Figura 54 (d) mostra uma cadeia crescente ao longo da direção [010], ou seja, ao longo eixo (\vec{b}), formada pela convergência de três interações Q6.65 [C25–H25 $\cdots\pi$], Q2.65 [C13–H13 \cdots O1] e Q5.65 [C19–H19 \cdots F1]. Já a Figura 54 (b) mostra dois dímeros constituídos pelo envolvimento das interações Q4.65 [C16–H16 \cdots O3] e Q8.65 [C22–H22 $\cdots\pi$]. A primeira, com 2,686 Å de distância, entre o átomo acceptor e doador, e código de simetria [1-x,-y,1-z] ocorre devido a aproximação de do grupo fluorbenzilideno com o átomo acceptor H16 e o grupo fenilsulfonil com átomo mais eletronegativo O3, formando um anel $R_2^2(18)$. Já a segunda interação, Q8.65 [C22–H22 $\cdots\pi$], acontece pelo acercamento do átomo de hidrogênio H22 do grupo fenilsulfonil distante 2.631 Å do anel aromático do grupo fluorbenzilideno da molécula vizinha.

Além dessas interações, outra interação hidrofóbica Q9.65 [C14–H14 $\cdots\pi$] aparece pela aproximação de dois anéis aromáticos do grupo fluorbenzilideno envolvendo a o átomo hidrogenóide H14, vista na Figura 54 (e). Tal conformação lembra uma interação $\pi\cdots\pi$ face a face deslocada, entretanto, quando a distância entre os centroides é calculada encontra-se o valor de 4,898 Å, quantitativo superior ao descrito por Atwood⁸⁹, que considera valores aceitáveis entre 3,4 e 3,8 Å. Fato comprovado pela avaliação da superfície de Hiershfield na forma indexada, feita a seguir, onde não houve o aparecimento de indicativo de interações do tipo $\pi\cdots\pi$.

Quando o assunto é o empacotamento cristalino, o Composto (65) assim como os anteriores já abordados neste trabalho, possui as características necessárias para enquadrar-se na classificação do tipo *sandwich-herringbone*⁸⁴. É notória a presença de dímeros, o eixo b é maior que 8,0 Å e ocorrência de interações combinadas às interações CH $\cdots\pi$. O crescimento do cristal ocorre na direção [101] devido as cadeias $C_2^2(8)$ and $C_2^2(10)$ e na direção [010] devido a formação do anel $R_2^2(12)$, as cadeias estão conectadas umas as outras pela formação dos dímeros Q1.65 [C27–H27 \cdots O1],

Q4.65 [C16–H16···O3], Q8.65 [C22–H22··· π] e Q9.65 [C14–H14··· π], como pode ser observado na Figura 55.

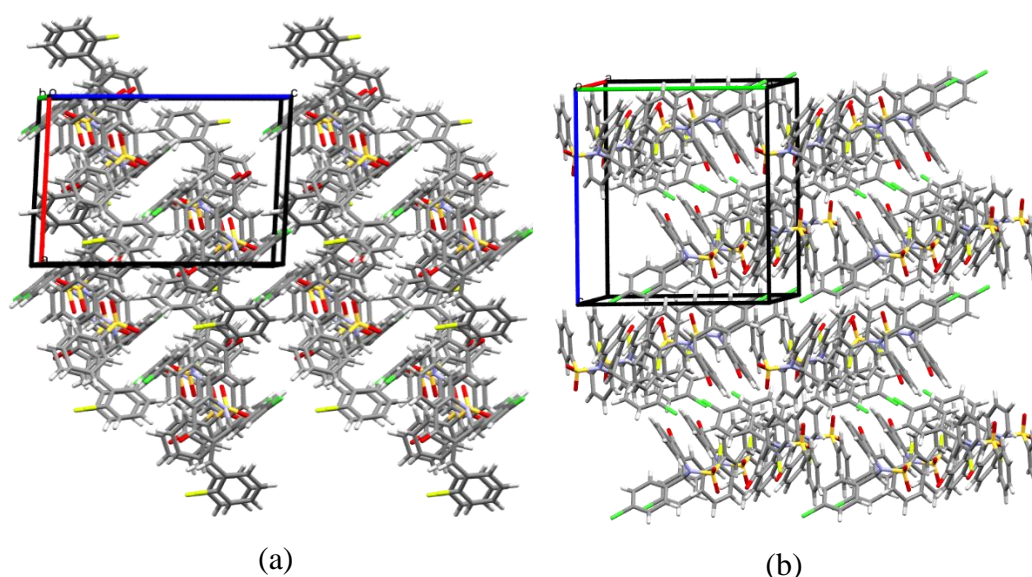


Figura 55: Empacotamento cristalino do Composto (65). (a) Crescimento do cristal na direção [101] devido as cadeias $C_2^2(8)$ and $C_2^2(10)$, (b) camadas crescentes na direção [010] devido a formação dos anéis $R_2^2(12)$ and $R_2^2(17)$.

Para a molécula do Composto (65) a visualização da superfície de Hirshfeld normalizada d_{norm} pode ser observada na Figura 56, e das nove interações demonstradas na Tabela 15, apenas duas, dois dímeros e uma cadeia, aparecem nessa análise. Isso demonstra que tais interações, Q8.65 [C22–H22··· π], Q9.65 [C14–H14··· π] e Q5.65 [C19–H19···F1], são as que mais contribuem para a estabilização do empacotamento cristalino do compost. A interação intermolecular de maior contribuição para o arranjo supramolecular é a interação Q8.65 [C22–H22··· π] mais curta observada, 2.631Å de distância entre o átomo acceptor e o hidrogênio. As duas outras interações, Q9.65 [C14–H14··· π] e Q5.65 [C19–H19···F1], também contribuem, entretanto, de maneira menos significativa, pois a coloração vermelha é um tanto mais branda do que para Q8.65. A interação Q5.65 [C19–H19···F1] contribui com 4,7% de todo o arranjo cristalino de acordo com o gráfico de *Fingerprints*.

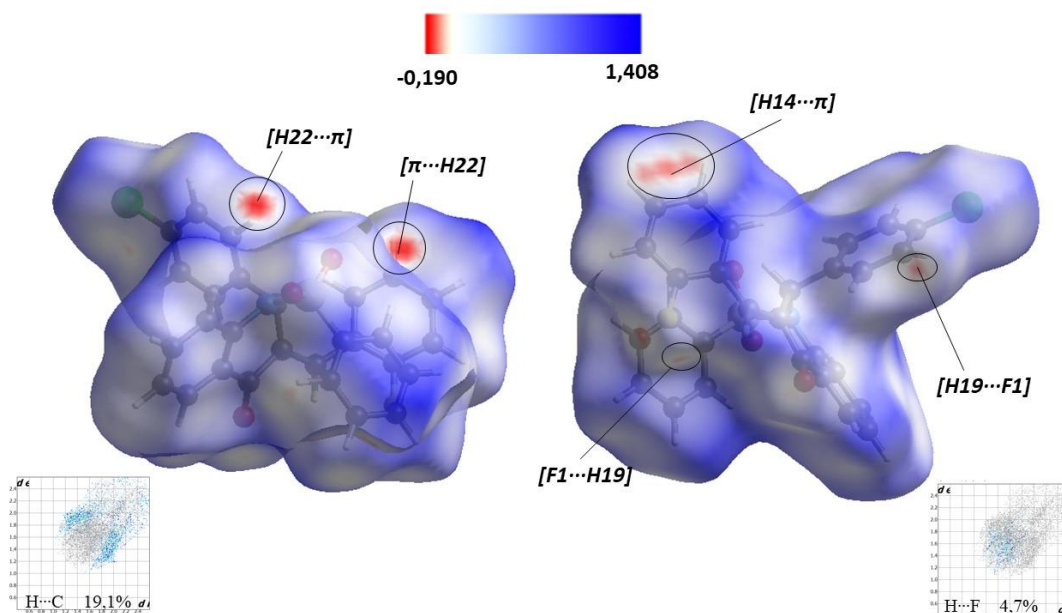


Figura 56: Superfície d_{norm} representando as regiões receptoras e doadoras de elétrons do composto (65). Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo -0,190 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,408 a.u. (azul). Com destaque para as regiões em vermelho de maior contribuição para o empacotamento cristalino e contatos recíprocos $H\cdots C$ e $H\cdots O$.

Além da superfície de Hirshfeld normalizada, também foi gerada a superfície na forma indexada do Composto (65). Em destaque na Figura 57 é possível observar duas regiões, consideradas de maior relevância, de acordo com análise da superfície d_{norm} , para o empacotamento cristalino do composto. Por isso fica em evidência $D1$ e $R1$ oriundas da interação de maior relevância Q8.65 [$C22-H22\cdots\pi$].

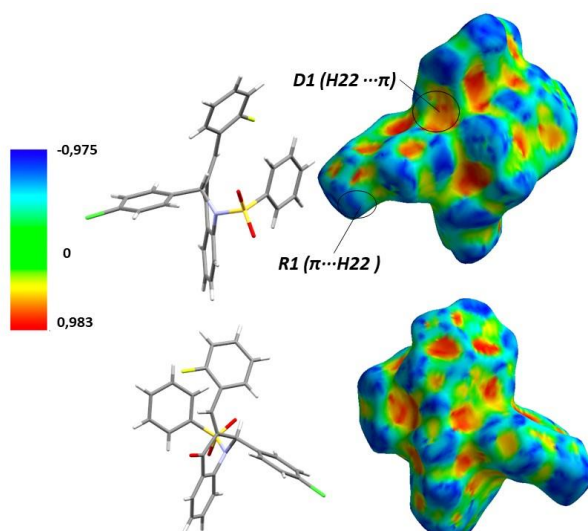


Figura 57: Representação gráfica da superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para a região doadora (**D**) e receptora (**R**) de elétrons responsáveis pela interação Q8.65 [$C22-H22\cdots\pi$] de maior relevância para o arranjo cristalino do Composto (65).

As interações secundárias ao empacotamento cristalino que não puderam ser visualizadas na HS d_{norm} podem ser visualizadas com maiores detalhes na forma indexada. A Figura 58 deixa em evidência os contatos Q1.65, Q2.65, Q3.65, Q4.65 do tipo $\text{H}\cdots\text{O}$ que contribuem juntas com 16,7% do arranjo cristalino, e as conformações hidrofóbicas do tipo $\text{C-H}\cdots\pi$, Q6.65 e Q7.65, que em conjunto com as interações Q8.65, Q9.65 contribuem com 19,1% do empacotamento supramolecular.

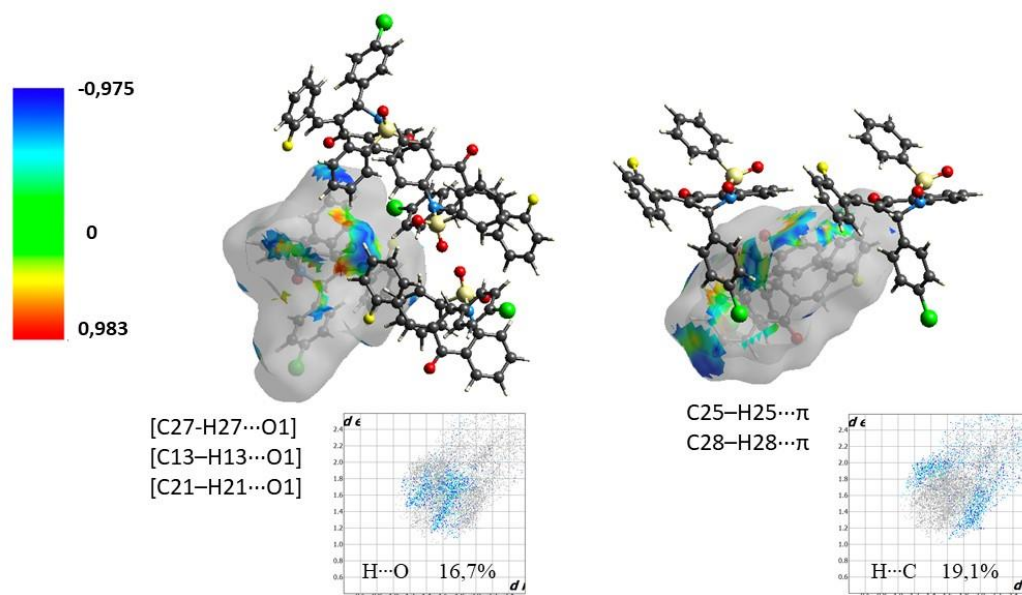


Figura 58: Representação gráfica da superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para as interações secundárias ao empacotamento cristalino e gráfico de Fingerprints dos contatos recíprocos $\text{H}\cdots\text{O}$ e $\text{H}\cdots\text{C}$ do composto (65).

4.3.2.7. Composto: (*E*)-3-(benzilideno)-2-(3-nitro-fenil) -2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil) quinolin-4(1*H*) -ona (66)

A Tabela 16 apresenta as interações intermoleculares presentes no Composto (66). Tais conformações são interações de hidrogênio não clássicas fracas do tipo $\text{C-H}\cdots\pi$ e $\text{C-H}\cdots\text{O}$. Informações complementares desse composto podem ser vistas no trabalho de Micheline *et al.*¹³⁵

Tabela 16: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do Composto (66). D-H...A = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H...A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton o átomo aceitador; $d_{(D...A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e átomo acceptor, $\theta_{(D-H...A)}(^{\circ})$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador.

Número	D-H...A	$d_{(D-H)}(\text{Å})$	$d_{(H...A)}(\text{Å})$	$d_{(D...A)}(\text{Å})$	$\theta_{(D-H...A)}(^{\circ})$	Código de Simetria
Q1.66	C20-H20... π	0,930	2,85	3,681	154,42	1/2-x,1/2+y,z
Q2.66	C15-H15...O3	0,930	2,466	3,374	165,49	1/2-x,-y,-1/2+z
Q3.66	C12-H12...O5	0,930	2,581	3,485	164,08	1-x,1/2+y,1/2-z

O Composto (66) apresenta interação centrossimétrica do tipo CH... π entre os átomos C20-H20 e o anel B com código de simetria [1/2-x,1/2+y,z]. Essa interação é caracterizada por uma interação intermolecular entre a molécula quinolinona e sua vizinha do tipo C_{aro}H...Aro- π .⁸⁷ A distância entre C20-H20... π é de 3,681 Å e o ângulo é de 154,42°. Essa interação é responsável pelo empacotamento da molécula formando uma cadeia crescente ao longo do eixo (\vec{b}) exposto na Figura 59(a).

A interação número Q2.66 [C(9)] é uma interação de ligação de hidrogênio não clássica centrossimétrica entre o doador C15, o próton H15 e o acceptor eletronegativo O3 auxiliando na estabilização da molécula ao longo do eixo (\vec{a}). Essa interação possui ângulo de 165,49° e distância entre o átomo doador e receptor de 3,374 Å, como ilustrado na Figura 59(b). Além dessa, outra interação observada (interação Q3.66) ocorre entre os átomos [C12-H12...O5] crescendo ao longo do eixo (\vec{b}) com ângulo de 164,08° e distância de 3,485 Å, ilustrada na Figura 59(c).

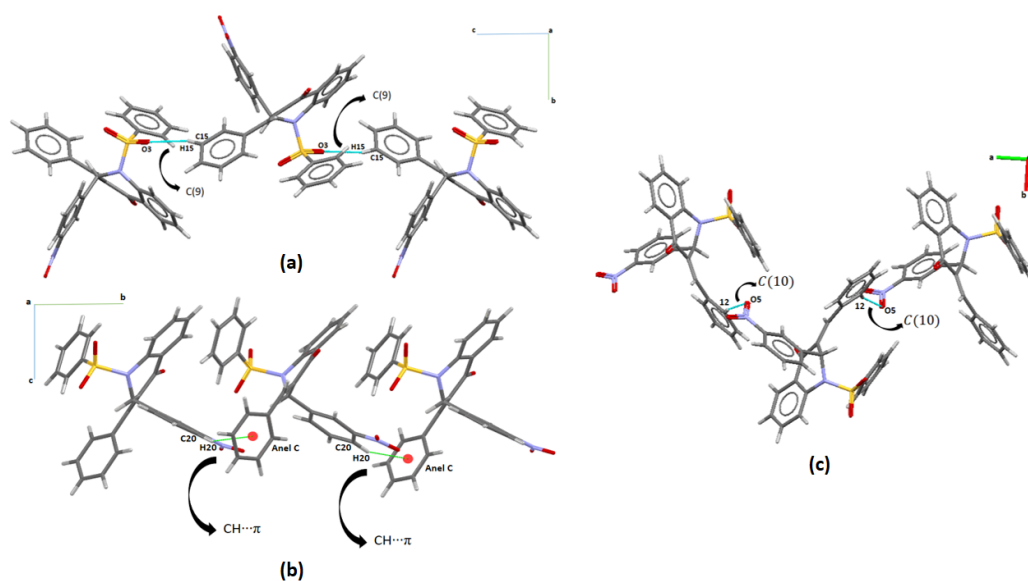


Figura 59: Interações intermoleculares das ligações hidrogênio não clássicas de acordo com a Tabela 16 para o Composto (66) (a) Interação do tipo $CH \cdots \pi$ entre os átomos C20-H20 e o anel B; (b) interação número Q2 [C(9)] possui ângulo de $165,49^\circ$ e distância entre o átomo doador e receptor de $3,374 \text{ \AA}$; (c) Interação C(10) entre os átomos C12-H12...O5 crescendo ao longo do eixo b com ângulo de $164,08^\circ$ e distância de $3,485 \text{ \AA}$.

Vale lembrar que todas as interações contribuem para formação da cela unitária com 8 unidades assimétricas, sendo que a interação Q1.66 aparece quatro vezes, enquanto que as interações Q2.66 e a Q3.66 aparecem apenas duas vezes dentro da cela unitária (Figura 60(a)). Além disso, é possível observar duas tetramerizações que são encontradas para a molécula referente ao Composto (66) e estão ilustradas na Figura 61. Uma delas envolve as interações Q1.66 e Q2.66 (Figura 61(b)) e outra envolve as interações Q1.66 e Q3.66 (Figura 61 (a)). A fim de encontrar uma relação que envolvesse as três interações foi proposta a octamerização (Figura 61 (c)) envolvendo quatro interações Q2.66, duas interações Q1.66 e duas interações Q3.66, de acordo com as identificações das interações intermoleculares propostas na Tabela 16.

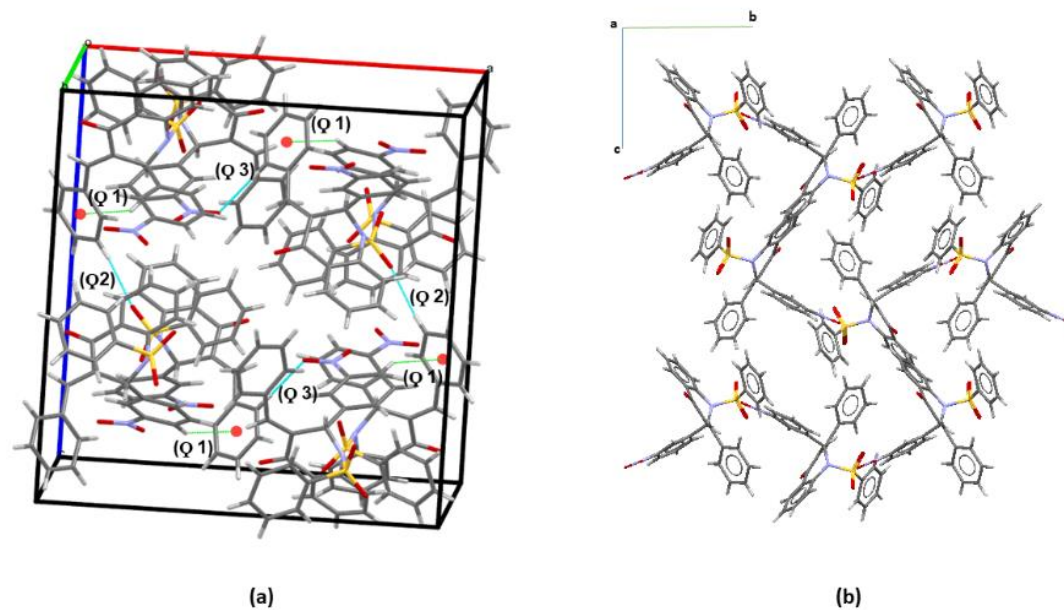


Figura 60: Empacotamento do cristal do Composto (66) (a) Empacotamento da cela unitária com indicação das interações intermoleculares 1, 2 e 3 de acordo com a Tabela 16; (b) Cristalização e arranjo do empacotamento molecular ao longo do eixo c.

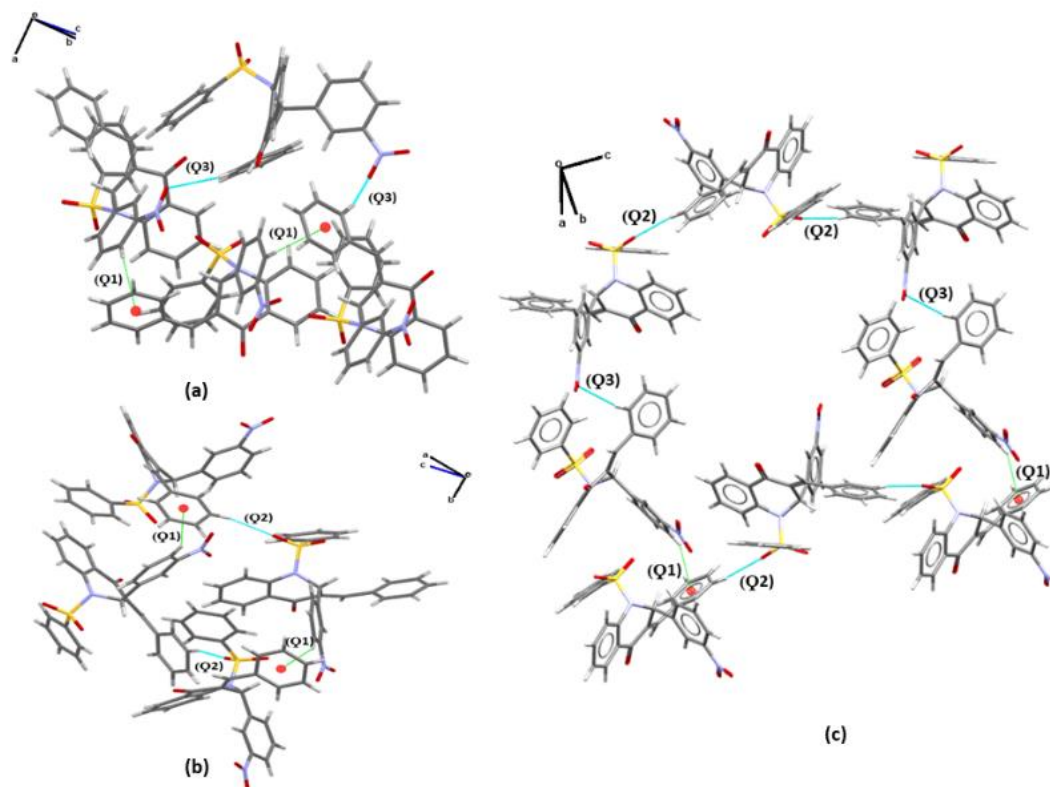


Figura 61: Interações intermoleculares das ligações hidrogênio não clássicas de acordo com Tabela 15 formando tetramerizações e octamerizações: (a) Tetramerização envolvendo quatro unidades assimétricas e as interações Q1.66 e Q3.66; (b) Tetramerização envolvendo quatro unidades assimétricas com interações Q1.66 e Q2.66; (c) Proposição de uma octamerização envolvendo oito unidades assimétricas envolvendo as interações Q1.66, Q2.66 e Q3.66.

A Figura 62 mostra as superfícies de Hirshfeld normalizadas em função do raio de Van der Waals, d_{norm} . A análise da referida imagem mostra que tanto a região doadora (1) quanto a região receptora (2) da interação número Q2.66 entre os átomos [C15-H15...O3] são mais fortes que as demais interações, o que sugere que essa interação seja responsável pela contribuição mais efetiva do empacotamento cristalino. Essa afirmação é confirmada quantitativamente ao levar em consideração a distância [H15...O3] = 2,466 Å, menor do que as outras interações. Da mesma maneira, percebe-se que a interação número Q1.66, a única interação π entre os átomos [C20-H20... π], demonstrada na Figura 62 (b) por fracas região doadora (3) e região receptora (4), mostra-se a mais fraca dentre as três. Isso pode ser comprovado pela distância entre o hidrogênio H20 e a ligação π do anel C de 2,85 Å, a maior distância, e a porcentagem de contribuição do empacotamento 18,2% mais baixa do que para as interações H...O, 30,7%. Adicionalmente, a região doadora (5) e região receptora (6) da interação Q3.66 entre [C12-H12...O5] é ilustrada na Figura 62(c).

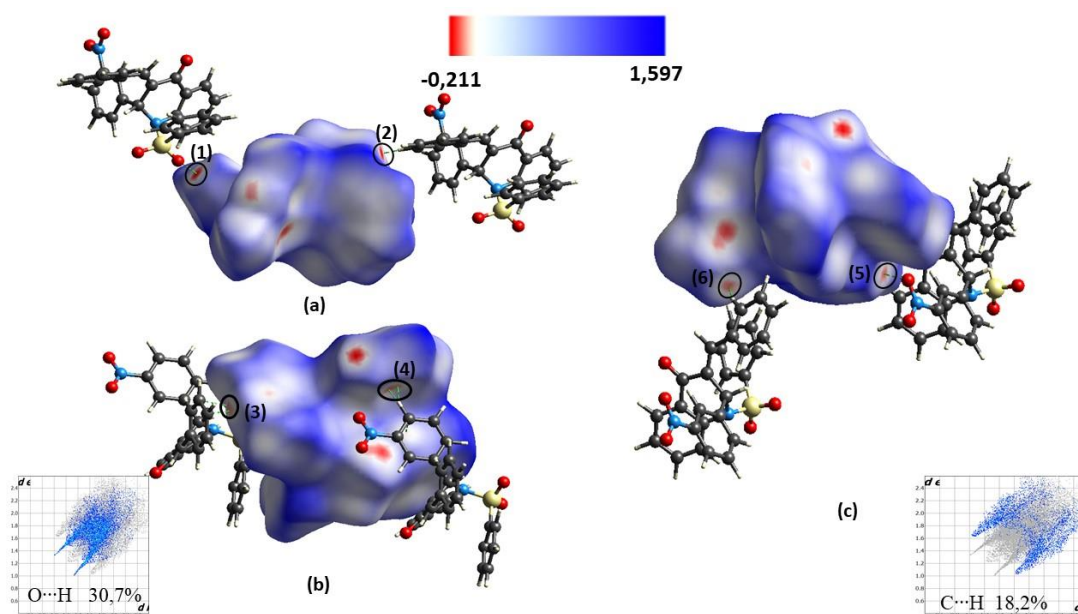


Figura 62: Superfície de Hirshfeld d_{norm} do Composto (66) para visualização dos contatos interatômicos provenientes de ligações de hidrogênio não-clássicas (a) [C15-H15...O3] com região doadora (1) e região receptora (2); (b) [C20-H20... π] especificando a região doadora (3) e região receptora (4); [C12-H12...O5] com região doadora (5) e região receptora (6). Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo -0,211 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,597 a.u. (azul).

A superfície de Hirshfeld na forma indexada está exposta ao lado da molécula do Composto (66) com os respectivos contatos das interações na Figura 63. Foram

destacadas as interações intermoleculares que contribuem para o empacotamento cristalino, de acordo com a análise da função normalizada da superfície de Hirshfeld. Podem ser vistas as regiões (**D1**), (**D2**) e (**D3**) doadoras em vermelho e (**R1**), (**R2**) e (**R3**) receptoras de elétrons em azul, correspondentes as interações Q2.66, Q1.66 e Q3.66, respectivamente. Ainda é possível constatar a ausência da composição “gravata borboleta”, típica duma interação $\pi\cdots\pi$.^{84,85}

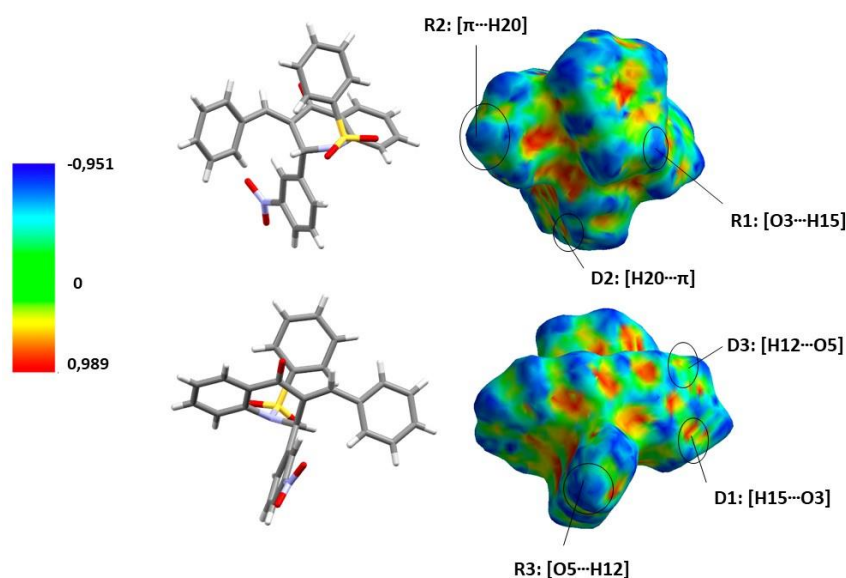


Figura 63: Representação gráfica da superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para as regiões doadoras (**D**) e receptoras (**R**) de elétrons responsáveis interações intermoleculares do Composto (**66**).

4.3.2.8. Composto: (*E*)-3-(4-fluorbenzilideno)-2-(3-nitro-fenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona (**67**)

O composto (**67**) possui em sua maioria interações intermoleculares não clássicas fracas do tipo C-H \cdots O, contribuindo com 30,3% de todas as interações, como pode ser visto na Tabela 17. É perceptível que interações fracas do tipo C-H \cdots π também estão presentes. Esses contatos assumem a forma de dímeros e cadeias com regiões bifurcadas e trifurcadas.

Tabela 17: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do composto (67). $D-H \cdots A$ = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H \cdots A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton o átomo aceitador; $d_{(D \cdots A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o átomo acceptor, $\theta_{(D-H \cdots A)}(^{\circ})$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador.

Número	D-H \cdots A	$d_{(D-H)}(\text{Å})$	$d_{(H \cdots A)}(\text{Å})$	$d_{(D \cdots A)}(\text{Å})$	$\theta_{(D-H \cdots A)}(^{\circ})$	Código de Simetria
Q1.67	C26-H26 \cdots O1	0,950	2,718	3,300	120,24	-x, -y, 1-z
Q2.67	C13-H13 \cdots O1	0,950	2,718	3,385	127,92	-x, -1/2+y, 1/2-z
Q3.67	C21-H21 \cdots O1	0,950	2,568	3,481	161,14	1/2+x, y, 1/2-z
Q4.67	C12-H12 \cdots O5	0,950	2,509	3,436	165,10	-x, -1/2+y, 1/2-z
Q5.67	C25-H25 \cdots O5	0,950	2,691	3,181	112,68	-x, -1/2+y, 1/2-z
Q6.67	C15-H15 \cdots O2	0,950	2,360	3,309	176,18	1/2-x, -y, -1/2+z
Q7.67	C10-H10 \cdots O4	1,000	2,718	3,605	147,95	1/2-x, -1/2+y, z
Q8.67	C24-H24 $\cdots\pi$	0,950	2,888	3,834	173,64	1/2-x, -1/2+y, z
Q9.67	C20-H20 $\cdots\pi$	0,950	2,700	3,650	179,47	1/2-x, 1/2+y, z
Q10.67	C4-H4 $\cdots\pi$	0,950	2,893	3,274	105,29	x, 1/2-y, 1/2+z

Assim como foi observado para o composto (65), o composto (67) também possui uma região trifurcada no átomo acceptor oxigênio O1. Uma das interações constituintes dessa trifurcação é a interação Q1.67 que envolve os átomos [C26-H26 \cdots O1]. Essa conformação refere-se à aproximação do próton H26 do grupo fenilsulfonil ao átomo acceptor mais eletronegativo oxigênio O1 do grupo cetônico do anel da quinolinona, formando um ângulo de 120,24° com distância de C26 \cdots O1 com valor de 3,3 Å. O dímero observado na Figura 64 (a), e formado por esta conformação, envolve 22 átomos com duas regiões receptoras e duas regiões doadoras, ou seja, um anel do tipo $R_2^2(22)$.

A segunda interação constituinte da trifurcação no átomo O1 é a interação Q2.67 que envolve os átomos [C13-H13 \cdots O1], formando uma cadeia com 8 átomos $C(8)$ que cresce em direção ao eixo \vec{b} , como pode ser visualizado na Figura 64 (b). Essa interação envolve o átomo doador C13 presente no grupo fluorbenzilideno e, como já descrito, o oxigênio O1 da cetona, distantes um do outro por 3,385 Å, com angulação de 127,92°, característica de uma interação fraca. Além disso, essa interação proporciona o aparecimento de duas outras interações provenientes de uma região bifurcada no átomo receptor O5 presente na porção do ligante nitrofenil. Nesse local, ocorre a concorrência de duas regiões doadoras C25 e C12 pelo átomo mais eletronegativo O5, originando as interações Q4.67 [C12-H12 \cdots O5] e Q5.67 [C25-H25 \cdots O5]. A coalização da interação Q4.67 e Q5.67 originam um anel com duas

regiões doadoras e uma região aceptora envolvendo 12 átomos, $R_2^1(12)$. Enquanto a combinação entre Q2.67 e Q4.67 formam outro anel $R_2^2(13)$ vista na Figura 64 (b). Todas essas três interações possuem o mesmo código de simetria $[-x, -1/2+y, 1/2-z]$.

A interação Q3.67 formada pelos átomos $[C21-H21\cdots O1]$ é o terceiro constituinte da região de trifurcação encontrada no átomo O1. A distância entre o próton H21 e o átomo receptor O1 é a menor dentre as três, 2,568 Å, e possui código de simetria $[1/2+x, y, 1/2-z]$. Essa interação acontece entre os grupos nitrofenil e a porção do anel da quinolinona e dá origem a uma cadeia de oito átomos que se expande na direção $[100]$, ou seja, ao longo do eixo \vec{a} , como pode ser visto na Figura 64 (c).

Ainda sobre as ligações de hidrogênio fracas, observa-se a interação Q6.67 que ocorre entre os átomos $[C15-H15\cdots O2]$ pertencentes ao grupo fenilsulfonil e fluorbenzilideno. Tal interação forma uma cadeia crescente ao longo do eixo \vec{c} composta por 8 átomos. Curioso observar que a angulação entre átomo doador, próton e átomo acceptor é próxima de 180° , muito provavelmente devido a angulação do grupo SO_2 . Outra ligação de hidrogênio Q7.67 $[C10-H10\cdots O4]$ é a que ocorre devido a aproximação entre o átomo acceptor eletronegativo O4 do grupo nitrofenil com o próton hidrogenóide H10, ligado ao único carbono quiral da estrutura C10. Tal interação possui distância de 2,718 Å entre o próton e o átomo acceptor, formando uma cadeia crescente na direção $[010]$ que abrange sete átomos, configurando-se como C7. Seu código de simetria é $[1/2-x, -1/2+y, z]$, mesmo código encontrado para a interação Q8.67 $[C24-H24\cdots \pi]$ que ocorre entre os grupos fenilsulfonil e o anel aromático nitrofenil, podendo ser observada na Figura 64 (e).

Ainda na Figura 64 (e) é observada a interação Q9.67 $[C20-H20\cdots \pi]$, que assim como Q7.67, se prolonga ao longo do eixo \vec{b} . Tal conformação decorre da proximidade entre o grupo nitrofenil e o anel aromático do grupo fluorbenzilideno, apresentando distância entre o próton e o átomo acceptor de 2,7 Å. Apesar de aparecer em conjunto com as interações Q7.67 e Q8.67, seu código de simetria é diferente, $[1/2-x, 1/2+y, z]$, todavia, todas as três interações são centrossimétricas.

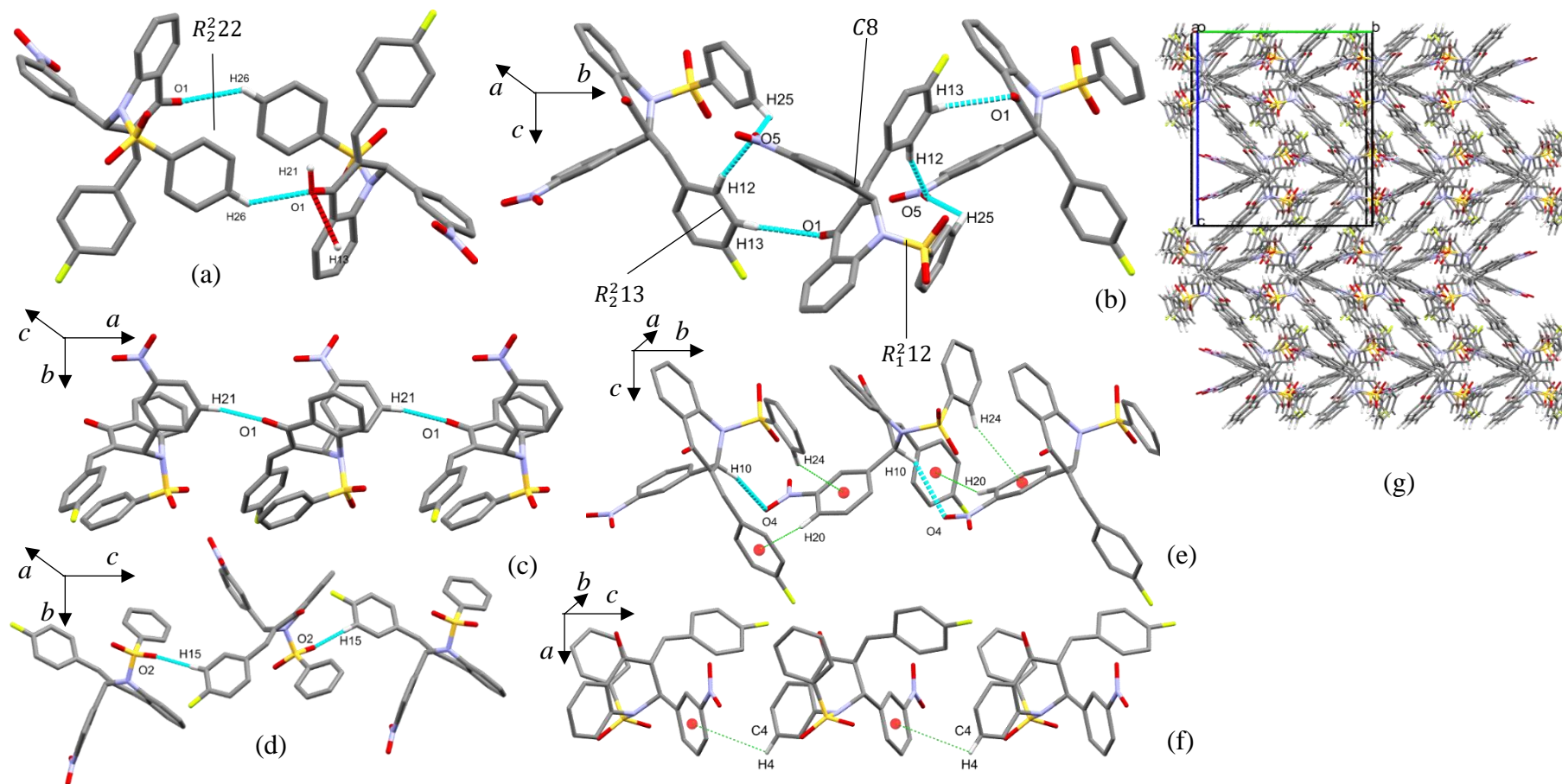


Figura 64: Representação gráfica das interações intermoleculares do composto (67). (a) Dímero $R_2^2(22)$ formado pela interação $Q1.67 [C26-H26 \cdots O1]$, (b) Interações $Q2.67 [C13-H13 \cdots O1]$ crescente ao longo da direção $[010]$, $Q4.67 [C12-H12 \cdots O5]$ e $Q5.67 [C25-H25 \cdots O5]$ que em conjunto formam $R_1^2(12)$, (c) Cadeia $C8$ formada pela interação $Q3.67 [C21-H21 \cdots O1]$ crescente ao longo do eixo a , (d) cadeia expandindo ao longo do eixo c constituída pela interação $Q6.67 [C15-H15 \cdots O2]$, (e) Interações crescentes ao longo do eixo b , $Q7.67 [C10-H10 \cdots O4]$ originando a cadeia $C7$, $Q8.67 [C24-H24 \cdots \pi]$ e $Q9.67 [C20-H20 \cdots \pi]$, (f) Prolongamento da interação $Q10.67 [C4-H4 \cdots \pi]$ ao longo da direção $[001]$, (g) Empacotamento cristalino do composto (67).

Sobre as interações hidrofóbicas, além das Q8.67 e Q9.67, aparece também a interação Q10.67 envolvendo os átomos [C4-H4 \cdots π]. Nesse caso o próton H4 está presente no anel aromático da porção da quinolinona e a interação ocorre devido a sua aproximação com anel aromático do grupo nitrofenil. É perceptível na Figura 64 (f), que essa interação se prolonga ao longo do eixo \vec{c} , assim como a interação Q6.67, e possui código de simetria [x, 1/2-y, 1/2+z].

Quando se trata de empacotamento cristalino, é visível que no composto (67) ocorre o crescimento ao longo dos três eixos, \vec{a} , \vec{b} e \vec{c} , pois foi verificado que há presença de interações que se prolongam dessa maneira. A Figura 64 (g) mostra o crescimento ao longo do eixo \vec{b} e \vec{c} , cujas interações responsáveis são, respectivamente, Q7.67 [C10-H10 \cdots O4], Q8.67 [C24-H24 \cdots π] Q9.67 [C20-H20 \cdots π] e Q6.67 [C15-H15 \cdots O2] e Q10.67 [C4-H4 \cdots π]. Ao longo do eixo \vec{a} a interação responsável pela cristalização molecular é Q3.67 formada pelos átomos [C21-H21 \cdots O1]. Para estabilizar cada uma das camadas tem-se as interações Q1.67 [C26-H26 \cdots O1], Q4.67 [C12-H12 \cdots O5] e Q5.67 [C25-H25 \cdots O5] formando dímeros e trímeros. Tanto quanto os compostos anteriores, os cristais da molécula 14 empacotam-se segundo as características da classificação do tipo *sandwich-herringbone*.⁸⁴

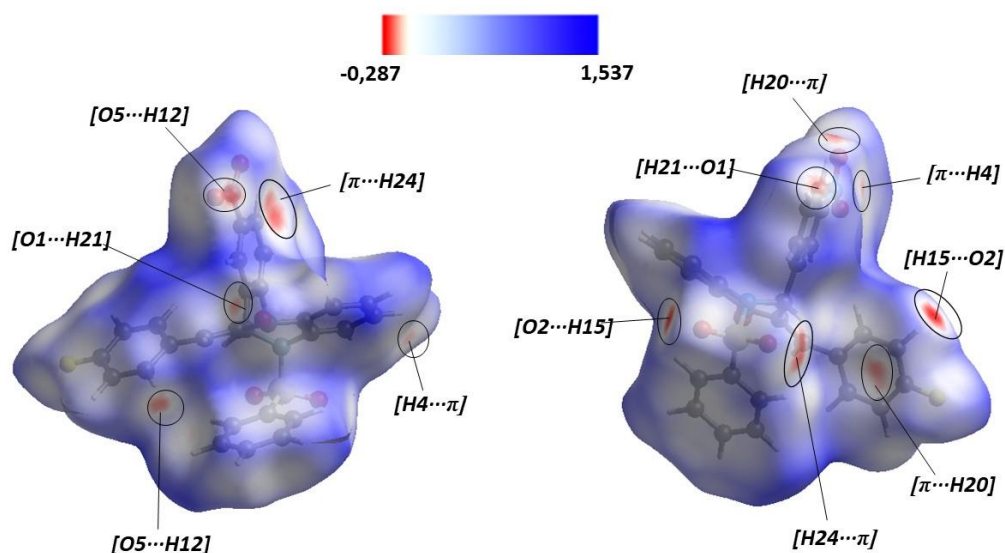


Figura 65: Superfície d_{norm} representando as regiões receptoras e doadoras de elétrons do composto (67). Toda a superfície é mapeada ao longo do intervalo -0,287 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,537 a.u. (azul). Com destaque para as regiões em vermelho de maior contribuição para o empacotamento cristalino.

Na Figura 65 visualiza-se a superfície de Hirshfeld normalizada, d_{norm} , para o composto (67). A partir dessa análise qualitativa percebe-se que a interação que possui a coloração mais avermelhada é a Q6.67 [C15-H15...O2] e por isso contribui mais significativamente para o empacotamento cristalino. Fato que pode ser comprovado ao analisar as distâncias entre o próton hidrogênio e o átomo aceptor na Tabela 17. É visto que a interação Q6.67 é a que possui menor distância 2,360 Å, e, portanto, é a mais forte. A segunda interação de maior contribuição é a Q8.67 [C24-H24... π], que além da interação hidrofóbica, favorece a aproximação do oxigênio do grupo fenilsulfonil com os elétrons provenientes do grupo nitro criando assim um dipolo e aumentando a força da interação por aproximação, isso pode ser visto na Figura 64 (f). Ainda há regiões de vermelho menos intenso correspondentes as interações Q3.67 [C21-H21...O1], Q4.67 [C12-H12...O5], Q9.67 [C20-H20... π], Q10.67 [C4-H4... π]. As demais interações, Q1.67, Q2.67, Q5.67, Q7.67, não apareceram na análise de superfície de Hirshfeld normalizada, o que significa que sua contribuição é de menos importância do que as que foram notadas na superfície d_{norm} , entretanto, podem ser vistas na Figura 65.

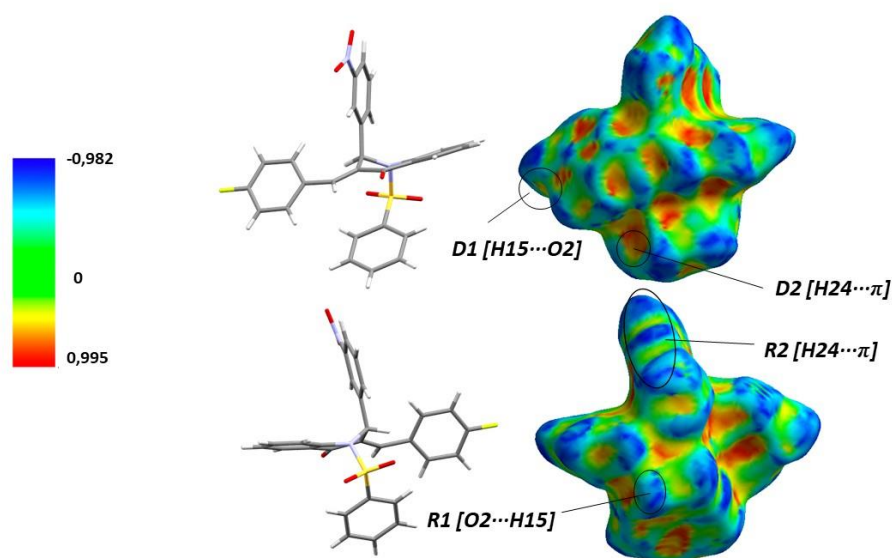


Figura 66: Representação gráfica das superfícies de Hirshfeld na forma indexada, com destaque para as regiões doadoras (D) e receptoras (R) de elétrons responsáveis pela interação Q6.67 [C15-H15...O2] e Q8.67 [C24-H24... π] de maior relevância para o arranjo cristalino do Composto (67).

Na Figura 66 e 67 está exposta a representação gráfica da superfície de Hirshfeld na forma indexada para o Composto (67). Igualmente aos compostos anteriores, nota-se a ausência na forma “gravata borboleta” responsável pelas interações hidrofóbicas. Nas referidas figuras foram destacadas as regiões *D* de doação de elétrons e *R* receptoras de elétrons para a interação Q6.67 [C15-H15...O2] e Q8.67 [C24-H24... π] que contribuem mais significativamente para o arranjo cristalino.

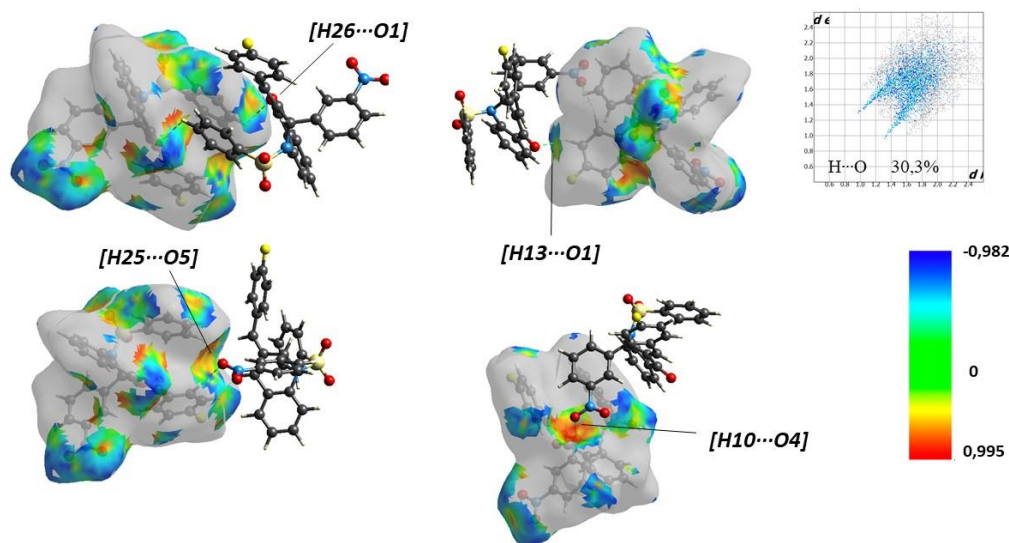


Figura 67: Representação gráfica da superfícies de Hiershfeld na forma indexada, com destaque para as interações secundárias ao empacotamento cristalino e gráfico de Fingerprints dos contatos recíprocos H...O para o Composto (67).

4.3.2.9. Composto: (*E*)-3-(2-clorobenzilideno) -2-(2-metoxi-fenil) -2,3-dihidro-1-(fenilsulfonyl) quinolin-4(1H)-ona (68)

A descrição do Composto (68) foi feita com maiores detalhes no trabalho de Micheli *et al.*¹³⁷, onde foi comparado com o Composto (69). Segue abaixo as interações que contribuíram para o empacotamento cristalino deste composto (Tabela 18).

Tabela 18: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do Composto (68). D-H...A = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H...A)}(\text{Å})$ = distância entre o próton o átomo aceitador; $d_{(D...A)}(\text{Å})$ = distância entre o átomo doador e átomo aceitador, $\theta_{(D-H...A)}(^{\circ})$ = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador.

Número	D-H ... A	$d_{(D-H)}(\text{Å})$	$d_{(H...A)}(\text{Å})$	$d_{(D...A)}(\text{Å})$	$\theta_{(D-H...A)}(^{\circ})$	Código de Simetria
Q1.68	C15-H15...O2	0,930	2,547	3,233	130,90	$-x, 1-y, 1-z$
Q2.68	C5-H5...O3	0,930	2,444	3,350	164,67	$1-x, -1/2+y, 1/2-z$
Q3.68	C20-H20...O3	0,930	2,667	3,441	141,15	$-x, -1/2+y, 1/2-z$
Q4.68	C14-H14... π	0,930	2,876	3,771	161,99	$x, 1/2-y, 1/2+z$

Há uma interação bifurcada Q2.68 [C5-H5...O3] e Q3.68 [C20-H20...O3] que forma uma linha de moléculas na direção (\vec{ab}) , alternando entre os enantiômeros *R* e *S*, como mostra a Figura 68 (a), formando uma interação centrossimétrica. Entre essas duas interações ocorre uma terceira interação gerada pelo dímero $R_2^2(20)$ Q1.68 [C15-H15...O2].

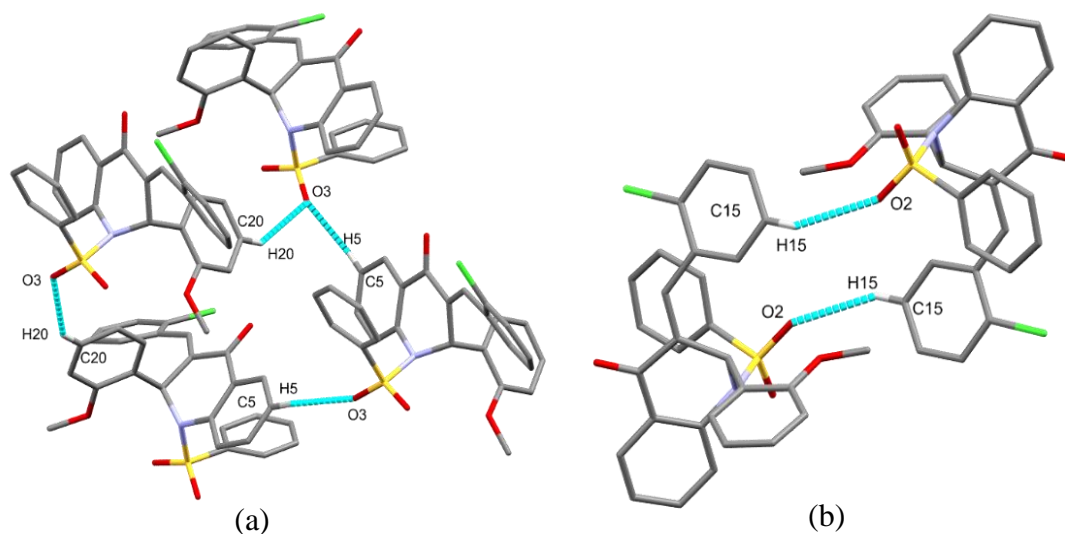


Figura 68: Representação gráfica das interações intermoleculares clássicas do Composto (68). (a) cadeia de moléculas formada pelos contatos Q2.68 [C5-H5...O3] e Q3.68 [C20-H20...O3] crescentes na direção [110]; (b) dímero $R_2^2(20)$ formado pela interação Q1.68 [C15-H15...O2]. Fonte: Michélini et al.¹³⁷

A interação não clássica C14-H14... π é centrossimétrica e ocorre entre os átomos C14-H14 e o anel aromático C (CgC) do grupo clorobenzilideno formando uma camada que estabiliza o empacotamento ao longo da direção (\vec{ac}) , ilustrada pela Figura 69.

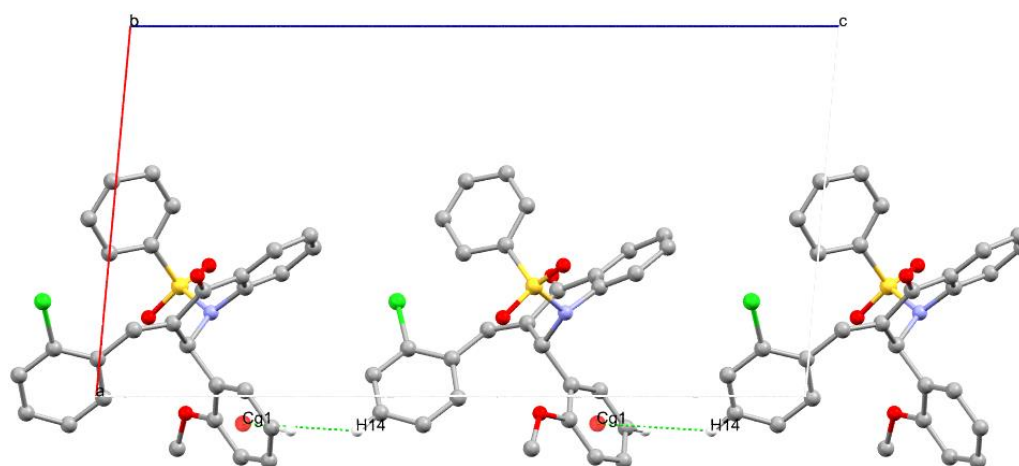


Figura 69: Interação não clássica do Composto (68), C14-H14...CgC. Fonte: Michelini et al.¹³⁷

A estrutura cristalina do Composto (68) ocorre pelo empacotamento de camadas formadas pela interação Q2.68 [C5-H5...O3] e Q3.68 [C20-H20...O3] na direção $(\bar{a}\bar{b})$, em conjunto com a interação Q4.68 [C14-H14...CgC] na direção $(\bar{a}\bar{c})$. Essas camadas são unidas pelo dímero Q1.68 [C15-H15...O2] formado cadeias entre as camadas. A Figura 70 mostra o empacotamento do Composto (68).

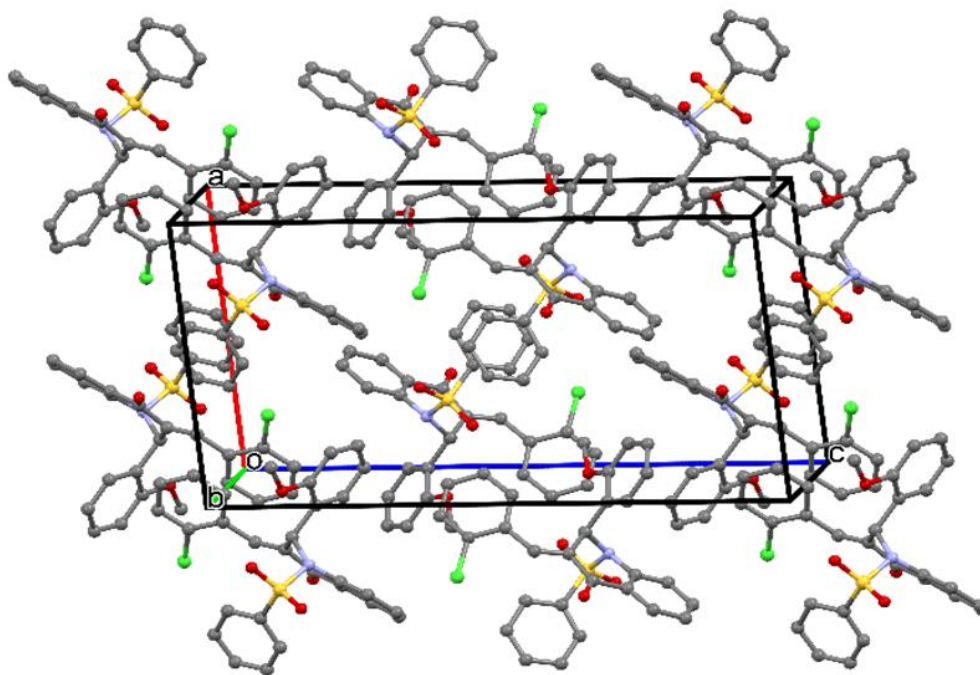


Figura 70: Empacotamento cristalino do Composto (68). Fonte: Michelini et al.¹³⁷

Foi verificado a partir da análise gráfica da superfície de Hirshfeld normalizada que a interação dominante no empacotamento cristalino provém da Q2.68 [C5-H5...O3]. Depois dela, o dímero Q1.68 [C15-H15...O2] contribui com 18,2% das interações do sistema. A outra interação proveniente da bifurcação, Q3.68 [C20-H20...O3], pode ser considerada secundária, que se deve provavelmente a aproximação causada pelo empacotamento, já que não é evidenciado pela coloração característica de contatos intensos, como mostra a Figura 71.

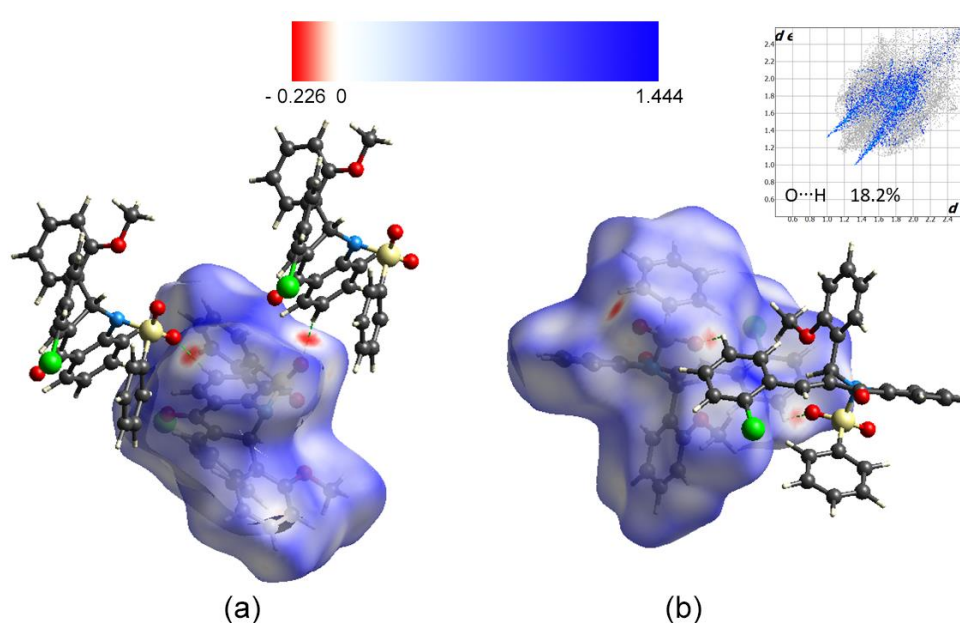


Figura 71: Superfície de Hirshfeld d_{norm} para a molécula do Composto (68). (a) contato C5-H5...O3, (b) contato C20-H20...O3 evidenciado pelos locais em vermelho, e o Fingerprint para as interações O...H incluindo os contatos recíprocos. Fonte: Michellini et al.¹³⁷

Quando é usado a superfície indexada de Hirshfeld na análise do composto (68), não ficam em evidência os contatos do tipo $\pi \cdots \pi$, comprovado pela baixa porcentagem de contatos C-C na análise de *Fingerprint* feita a seguir. Adicionalmente, a interação não clássica [C14-H14...CgC] pode ser observada na Figura 72, sua contribuição é de 18% na estabilização do arranjo cristalino do Composto (68), como pode ser notado na Tabela 20.

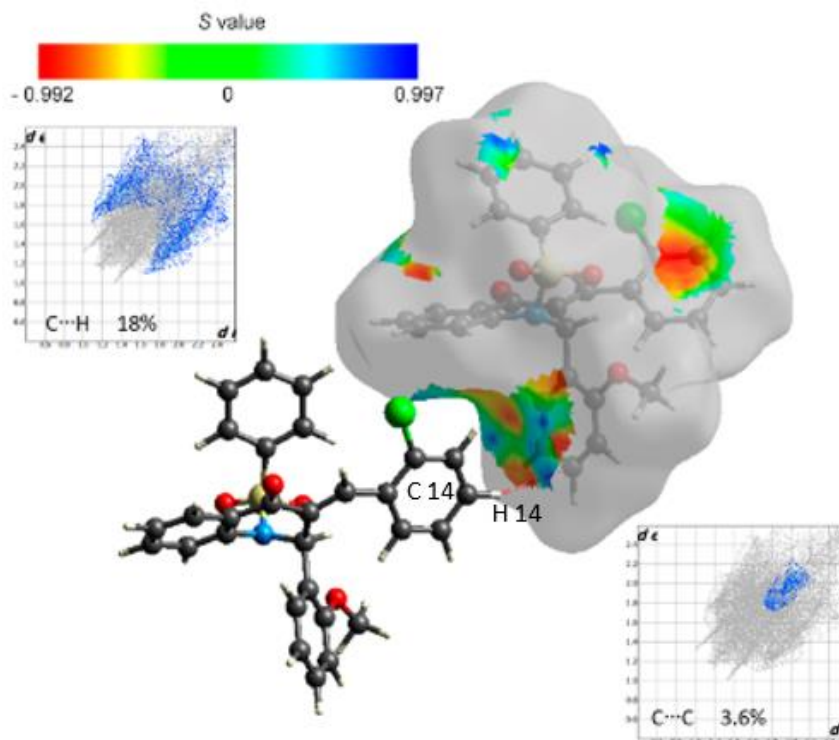


Figura 72: Superfície de Hirshfeld indexada ilustrando o contato C14-H14...CgC e os Fingerprints para os contatos C...H e C...C, incluindo os contatos recíprocos. Fonte: Michelini *et al.*¹³⁷

4.3.2.10. Composto: (*E*)-3-(2-nitrobenzilideno)-2-(4-metoxi-fenil)-2,3-dihidro-1-(fenilsulfonil)quinolin-4(1H)-ona (**69**)

O Composto (**69**) foi detalhado no trabalho de Michelini *et al.*¹³⁵ em conjunto com o Composto (**68**). Segue abaixo a definição das interações intermoleculares e arranjo supramolecular do composto.

Tabela 19: Representação das principais interações intermoleculares formadas por ligações de hidrogênio não clássicas do Composto (**69**). D-H...A = átomos envolvidos na interação, $d_{(D-H)}$ (Å) = distância entre o átomo doador e o próton, $d_{(H...A)}$ (Å) = distância entre o próton e o átomo aceitador; $d_{(D...A)}$ (Å) = distância entre o átomo doador e o átomo aceitador, $\theta_{(D-H...A)}$ (°) = ângulo formado entre o átomo doador, o próton e o átomo aceitador.

Número	D-H ... A	$d_{(D-H)}$ (Å)	$d_{(H...A)}$ (Å)	$d_{(D...A)}$ (Å)	$\theta_{(D-H...A)}$ (°)	Código de Simetria
Q1.69	C15-H15...O5	0,966	2,527	3,126	120,18	x,1,5-y,-1/2+z
Q2.69	C13-H13...O2	0,974	2,358	3,130	135,73	-1+x,1,5-y,-1/2+z
Q3.69	C29-H29A...O5	0,921	2,701	3,271	120,88	x,y,-1+z
Q4.69	C9-H9...O1	0,954	2,676	3,519	147,80	1-x,1-y,2-z
Q5.69	C26-H26... π (CgE)	0,930	2,881	3,782	163,72	-x,1-y,2-z
Q6.69	CgA(π ... π)CgB	-	-	3,372	85,55	-1+x,y,z

Há uma interação bifurcada [C15-H15...O5] e [C29-H29A...O5] que forma uma linha de moléculas na direção [001], alternando entre os enantiômeros *R* e *S*, como mostra a Figura 73. A combinação dessas duas interações forma um anel com três regiões doadoras e duas receptoras constituída por 22 átomos, $R_3^2(22)$. As linhas formadas por tais interações interconectam-se pelo contato [C13-H13...O2], formando camadas ao longo do plano $\overline{(ac)}$. Cada camada interage com sua camada inversa por meio do dímero formado pela interação [C9-H9...O1], demonstrado na Figura 74 (a). A estrutura cristalina do Composto (69) se desenrola por esses pares de camadas na direção do eixo $\overline{(b)}$. A Figura 74 (b) mostra o empacotamento cristalino do Composto (69).

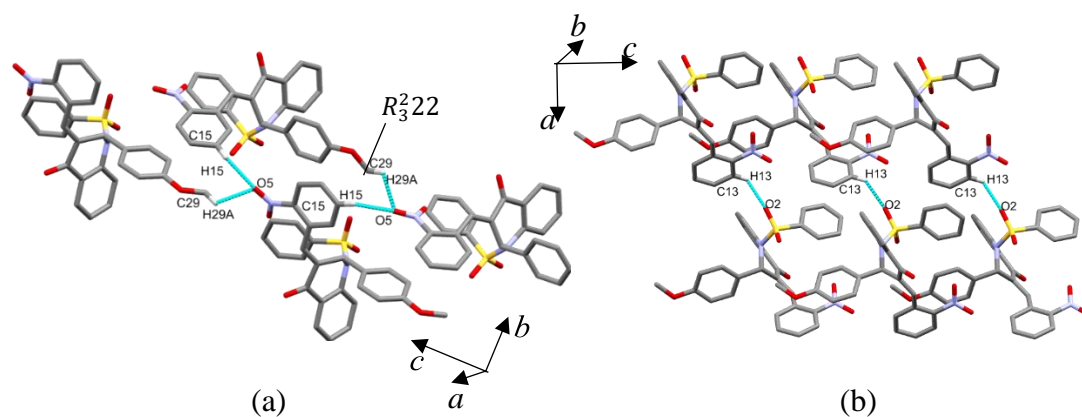


Figura 73: Interações intermoleculares do Composto (69). (a) Cadeia de moléculas formada pelos contatos [C15-H15...O5] e [C29-H29A...O5], (b) Camada formada pelo contato [C13-H13...O2]. Fonte: Michélini et al.¹³⁷

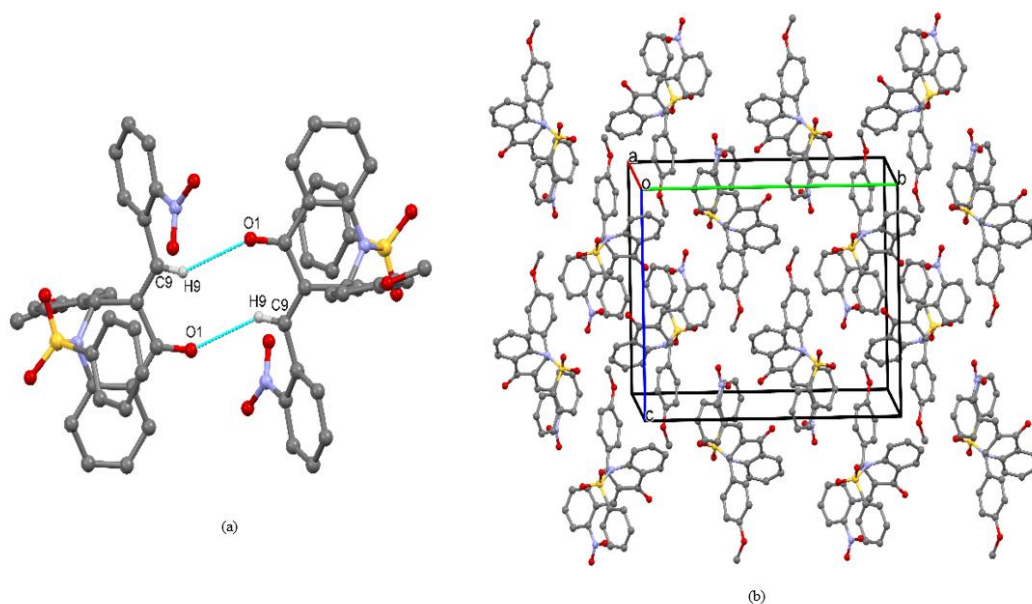


Figura 74: (a) Dímero formado pelo contato $Q4.69$ [C9-H9...O1] formando um anel $R_2^2(10)$, (b) Empacotamento cristalino do Composto (69). Fonte: Michelini et al.¹³⁷

A partir da análise gráfica da superfície de Hirshfiel (SH) do Composto (69), foi verificado que a interação dominante no empacotamento cristalino corresponde a dois contatos [C13-H13...O2] e [C15-H15...O5]. As demais interações podem ser consideradas como secundárias, incluindo o dímero formado pelo contato [C9-H9...O1]. Isso ocorre provavelmente devido a aproximação no empacotamento cristalino, assim como para o contato [C29-H29A...O5], já que essas duas últimas interações não são evidenciadas na Figura 75 com regiões destacadas em vermelho, característica de contatos intensos.

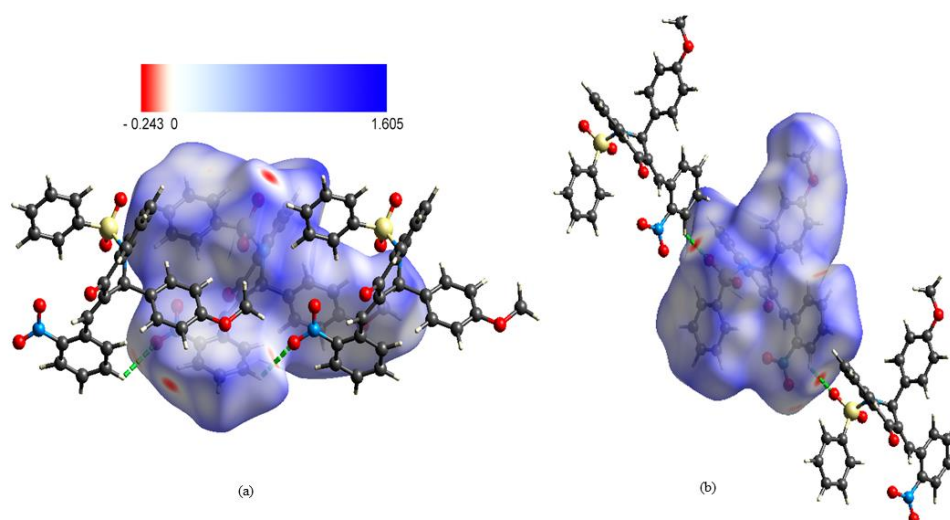


Figura 75: Gráfico da superfície de Hirshfeld do composto (69): (a) Contato [C15-H15...O5] evidenciado pelo local destacado em vermelho na SH. (b) Contato [C13-H13...O2] evidenciando o local em vermelho na SH. Em todas as superfícies o ESP é mapeado na faixa de -0,2443 a.u. (vermelho), através do zero (branco), até 1,605 a.u. (azul). Fonte: Michellini et al.¹³⁷

Com a superfície de Hiershfeld indexada é possível confirmar as interações secundárias, como [C26-H26...CgE], contribuindo com 16,7% para o empacotamento, já [CgA...CgB] contribui com 5,5%. Na Figura 76 (b) fica claro a presença da interação hidrofóbica do tipo $\pi \cdots \pi$ pois há a presença do formato “gravata borboleta” evidente na superfície de Hirshfeld.

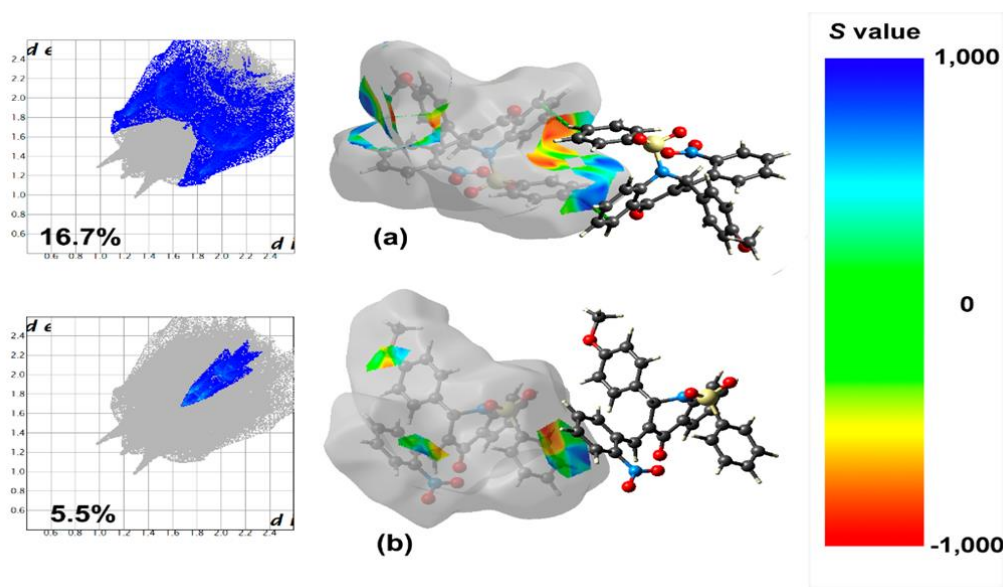


Figura 76: Fingerprint e superfícies de Hirshfeld da unidade assimétrica do composto (69) revelando os contatos $H \cdots C$ (a) e $C \cdots C$ (b), incluindo os contatos recíprocos. Fonte: Michellini et al.¹³⁷

4.3.3. FINGERPRINTS

Finalmente, além da análise das interações intermoleculares com indicativo das ligações não clássicas de hidrogênio, a análise de superfície de Hirshfeld é capaz de fornecer uma identificação única de cada molécula, conhecida como *Fingerprints*. A seguir são mostrados os *Fingerprints* do composto (66), Figura 77, como exemplo, seguido das representações percentuais de cada tipo de contato no qual o composto está envolvido, todos os demais compostos apresentaram gráficos de *Fingerprints* similares.

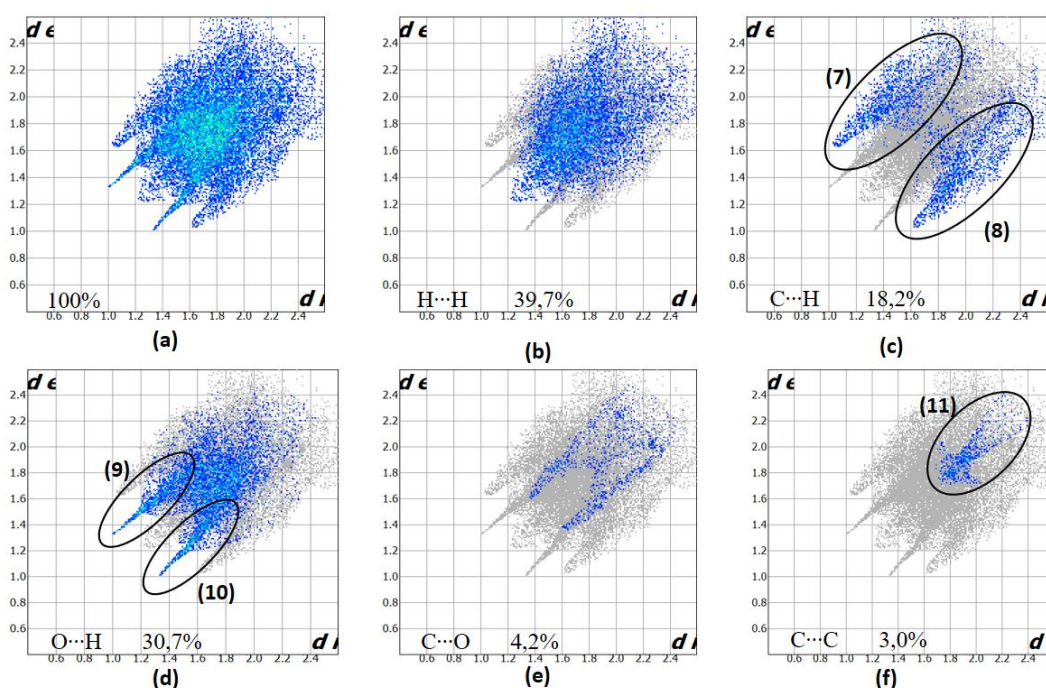


Figura 77: Fingerprints do Composto (62). (a) Total das interações; (b) H...H; (c) C...H; (d) O...H; (e) C...O; (f) C...C. O esboço do fingerprint completo é mostrado em cinza. A distância (d_i) é a distância interna mais próxima de um determinado ponto da superfície de Hiershfeld e a distância (d_e) são os contatos externos mais próximos.

É perceptível que o maior percentual de interações ocorre entre hidrogênios (H...H), como pode ser visto na Figura 77(b) e na Tabela 20, com valores acima de 31,2% chegando a 47,6% de H...H no composto (68). Isso acontece porque os compostos orgânicos, quase sempre, são envolvidos por hidrogênios e por isso as interações entre esses átomos constitui grande percentual de interações. Por outro lado, as ligações hidrogênio não clássicas proveniente das interações O...H, vem em segundo lugar logo após as interações entre H...H, essas são responsáveis pela base do

fingerprint com valores de 16,2% no composto (57), a valores acima de 25% nos compostos que possuem grupo nitro, compostos (64), 13, 14 e 16. Na Figura 77 (d) nota-se dois picos afiados (9) e (10), característico de contatos O...H do Composto (62). O pico superior (9) encontra-se em regiões onde $d_e > d_i$ correspondente ao locais de doação dos hidrogênios, enquanto o pico inferior (10) está em regiões onde $d_i > d_e$ que refere-se aos locais dos aceitadores dos hidrogênios^{94,95}.

Outra informação útil dada pelos *Fingerprints* é sobre interações hidrofóbicas presentes no composto. Quando os contatos C...H são visto em forma de asas, como na Figura 77 (c) isso é um forte indicativo da presença de interações C-H... π . Contudo, para o composto (66) as regiões (7) e (8) corresponde a uma densidade de pontos de apenas 16%, valor relativamente baixo, indicando que o arranjo cristalino não é preferencialmente estabilizado por esse tipo de arranjo, o mesmo ocorreu para os demais compostos estudados neste trabalho como pode ser visto na Tabela 20. Isso ficou evidenciado na Figura 62 (b), onde as regiões (3) e (4) da superfície d_{norm} do Composto (62), eram predominantemente mais fracas que as demais. Os compostos que apresentaram ligantes halogenados, Br, F e Cl, tiveram contribuições das interações H...Halogênio com valor mínimo de 4,7% no composto (62) e valor máximo de 11,4% no composto (60).

Outra informação retirada dos *Fingerprints* refere-se as interações C...C caracterizadas por contatos do tipo π ... π . Para o composto (66) esse tipo de interação é visto na Figura 77 (f) com o percentual inferior a 3%. O valor significativamente baixo encontrado para as interações π ... π demonstra que esse tipo de interação não é a mais importante para o empacotamento da estrutura. Essa conclusão pode ser evidenciada pela falta de informações referentes ao contato π ... π nas interações vistas pelo software Mercury¹⁰⁵ para os compostos (60) a (68). Entretanto, o composto (69) apresentou o maior percentual para esse tipo de interação 5,6%, o que pode ser notado nas interações descritas na Tabela 20 e das interações ilustradas na Figura 76.

Tabela 20: Percentual das interações fornecidas pelo gráfico de Fingerprints dos compostos (60) a (69).

Interações	Compostos (%)									
	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69
H...H	43,1	35,9	38,5	42,9	33,1	38,2	39,7	31,2	47,6	44,1
H...C	18,5	16,8	18,2	19,5	21,2	19,1	18,2	18,9	18,0	16,2
H...O	17,1	16,2	16,7	17,3	25,8	16,8	30,7	30,0	18,2	29,3
H...N	0,0	0,3	0	0	0,2	0,1	0,2	0,2	1,0	0,1
H...S	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0,0	0,0	0,0
H...Br	11,4	10,9	10,0	-	-	-	-	-	-	-
H...Cl	-	-	-	6,5	8,7	9,7	-	-	8,0	-
H...F	-	-	4,7	-	-	4,7	-	8,0	-	-
C...C	2,7	2,8	2,8	2,8	1,3	2,9	3,0	2,5	3,6	5,6
C...O	2,8	2,8	3,1	2,9	4,8	3,3	4,2	4,4	1,7	1,8
C...S	0,1	0,1	0,1	0,1	0	0,1	0	0,1	0,1	0,0
C...Br	2,9	3,4	2,7	-	-	-	-	-	-	-
C...Cl	-	-	-	2,5	1,9	2,4	-	-	1,2	-
C...F	-	-	0	-	-	-	-	1,3	-	-
Br...O	0,2	0,5	0,4	-	-	-	-	-	-	-
Cl...F	-	-	-	-	-	1,5	-	-	-	-
Cl...O	-	-	-	0,1	1,2	0,2	-	-	0,2	-
F...O	-	-	0	-	-	-	-	0,5	-	-
F...Br	-	-	1,4	-	-	-	-	-	-	-

4.4. ATIVIDADE CITOTÓXICA EM CÉLULAS TUMORAIS

Os compostos (60) a (69) foram submetidos à avaliação da atividade citotóxica frente à três linhagens de células tumorais de próstata [PC-3], colón [HCT-116] e glioblastoma [SF-295]. Inicialmente, estes compostos foram testados na concentração única de 25 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ e apresentaram os resultados mostrados na Tabela 21. Compostos considerados citotóxicos e com provável atividade antitumoral devem apresentar inibição do crescimento tumoral superior a 75% na maior concentração Cl_{50} 25 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ ^{112,113}. No caso dos compostos (60) a (69) não houve detecção de atividade antitumoral nos testes realizados e por isso não foram realizados os testes de IC_{50} .

Tabela 21: Percentual de inibição do crescimento tumoral in vitro na concentração única de 25 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ contra a três linhagens de células tumorais após 72 h de tratamento determinado pelo método do MTT. IC – Inibição do Crescimento; DP – Desvio Padrão.

Quinolinonas	PC-3		HCT-116		SF-295	
	IC (%)	DP (%)	IC (%)	DP (%)	IC (%)	DP (%)
(60)	2,83	7,18	19,63	2,78	32,48	10,27
(61)	39,16	1,74	0,0	0,0	45,06	1,74
(62)	42,48	6,63	49,69	1,04	53,51	0,13
(63)	8,56	2,42	11,89	1,80	42,82	6,16
(64)	0,0	0,0	21,42	2,37	30,73	2,60
(65)	39,01	0,31	26,94	3,60	50,82	1,74
(66)	6,85	2,50	9,12	0,65	40,43	12,81
(67)	27,68	0,00	0,0	0,0	42,46	0,00
(68)	19,38	2,96	0,0	0,0	43,87	1,10
(69)	28,76	1,33	0,0	0,0	48,12	5,81

No trabalho de d'Oliveira³¹ uma série de chalconas sulfonamidas foi submetida a análise da atividade citotóxica, dessas as utilizadas como intermediárias para obtenção das quinolinonas deste trabalho, apresentaram atividade citotóxica os compostos (50), (52), (53) e (54). Isso significa que percentual de inibição do crescimento tumoral foi maior ou igual a 75%, por isso, essas chalconas passaram por de teste CI_{50} . Neste teste as chalconas apresentaram citotoxicidade contra a todas as linhagens das células tumorais apresentando valores de CI_{50} que variaram entre 1,1 e 12,8 $\mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$.³¹ Em outros trabalhos como o de Ramalho *et al.*¹³⁸ chalconas similares também apresentaram atividade citotóxica.

A citotoxicidade das chalconas pode ser atribuída a instauração α - β conjugada a cetona segundo trabalho de Bernardes *et al.*¹³⁹. Os autores comprovaram a reatividade espontânea contra a glutatona (GHS) e atribuíram que essa conjugação também pode ocorrer com outros tiols presentes em ambientes celulares diversos. A reação com GHS ocorre devido a instauração do grupo conjugado a carbonila centônica e indica que possa ser a responsável pela atividade citotóxica dessas estruturas.¹³⁹ Tendo isso em vista, e sabendo que após a condensação de Claisen Smith com o segundo benzaldeído as quinolinonas ciclizam e apesar de manterem a ligação dupla conjugada a cetona, provavelmente por impedimento estérico inviabilizam a conexão com o grupo ativo e por isso perdem a atividade citotóxica contra as linhagens estudadas. Possivelmente essa seja a causa de nenhuma das quinolinonas (60) a (69) apresentarem atividade anticâncer.

4.5. TESTE DE SENSIBILIDADE *IN VITRO* EM FUNGOS

Os compostos **(60)** a **(69)** foram testados no intervalo de concentração de 132-0,26 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ para avaliar possível atividade antifúngica frente à isolados de *Candida sp* e *C. parapsilosis* ATCC ® 22019™. Como resultado os compostos **(60)**, **(61)**, **(62)**, **(64)**, **(65)**, **(66)**, **(67)** e **(69)** apresentaram atividade antifúngica dentro da faixa de concentração de 33 a 132 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ em isolados de *C. albicans* resistente ao fluconazol. Em relação frente aos isolados de *C. parapsilosis* ATCC ® 22019™ nenhum composto apresentou atividade antifúngica. Todos os resultados estão demonstrados na Tabela 22.

Tabela 22: Avaliação do efeito antifúngico dos compostos **(60)** a **(69)** frente a isolados *Candida spp*.

Quinolinonas	CIM 50 ^a ($\mu\text{g.mL}^{-1}$)	
	<i>C. albicans</i> resistente ao fluconazol	ATCC ® <i>C. Parapsilosis</i> 22019
(60)	66	>132
(61)	33	>132
(62)	132	>132
(63)	>132	>132
(64)	132	>132
(65)	132	>132
(66)	66	>132
(67)	132	>132
(68)	>132	>132
(69)	33	>132

^a CIM foi definido como a mais baixa concentração que produziu 50% de redução do crescimento das células fúngicas após 24 h de incubação. ^b O procedimento foi realizado de acordo com o protocolo M27- A3 do CLSI¹⁴. O intervalo dos compostos testados variou de 132-0,26 $\mu\text{g/mL}$.

De acordo com Jadhav *et al.*¹⁴¹, que descreveu a relação entre estrutura molecular e atividade antifúngica, a introdução de grupamentos nitro, hidroxí, metoxi, cloro, bromo e flúor nas posições 3 e 4 no anel fenil de quinolinonas aumenta a atividade antifúngica contra *C. albicans* e *A. niger*. Neste trabalho, as quinolinonas **(60)**, **(61)**, **(62)**, **(64)**, **(65)**, **(66)**, **(67)** e **(69)** possuem no grupo fenil o substituinte R1: 4-bromo, 4-cloro, 3-nitro e 4-metoxi, o que explica a confirmação da atividade antifúngica.

Adicionalmente, na literatura a atividade antifúngica em quinolinonas também foi verificada. No trabalho de Nath e Reddy¹⁴⁰, por exemplo, compostos similares ao deste trabalho apresentaram atividade antifúngica e inclusive antibiótica. Nesse caso em específico a atividade antifúngica foi intensa, os seis compostos sintetizados apresentaram alta toxicidade a dois tipos diferentes de fungos, *Aspergillus niger* e *C. tropium*, com concentração inibitória que variou entre 15 e 55 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ e concentração letal de 100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.¹⁴⁰ Já no trabalho de Kalkhambkar *et al.*⁷³ uma série de quinolinonas apresentou inibição da atividade antifúngica de 52 a 54% em concentração de 100 $\mu\text{g.cm}^{-3}$ para *A. niger* e de 49 a 60% na mesma concentração para o fungo *Rhizoctonia bataticola*. O composto **(36)** waltherione – A, uma quinolinona alcalóide isolada da planta *M. odorata*, também apresentou atividade antifúngica contra *C. albicans* na concentração inibitória mínima de 50 $\mu\text{g.mL}^{-1}$.²⁰ Este estudo, que também utilizou o método de MTT para os testes, foi o pioneiro a reportar a atividade biológica da molécula waltherione – A, o autor justifica que o isolamento de quinolinonas alcalóides não é frequente.

5. CONCLUSÕES

A partir do exposto neste trabalho percebe-se que as condições reacionais empregadas para síntese dos compostos (60) a (69) podem ser consideradas simples, baratas, eficientes e com baixa produção de resíduos tóxicos ao meio ambiente, permitindo a obtenção das estruturas desejadas com rendimento razoável para o tempo reacional estabelecido. A caracterização espectral confirmou a obtenção das quinolinonas servindo como técnica complementar para elucidação estrutural cristalográfica, o que permitirá a comparação com estudos teóricos quânticos que podem ser feitos em etapas posteriores.

A elucidação estrutural por meio de difração de Raios X permitiu analisar as ligações e ângulos interatômicos dando uma visão geral sobre os aspectos geométricos. O que mostra moléculas de simetria ortorrômbica pertencem ao grupo espacial $Pbca$ nos compostos (66) e (67), monoclinico nos compostos (60), (61), (62), (63), (65), (68) e (69), e triclinico no composto (64), único com duas moléculas na unidade assimétrica. Todos os compostos possuem porções tetraédricas e trigonais planas em diferentes partes das moléculas. A análise das interações intermoleculares identificou apenas ligações não clássicas de hidrogênio fracas, o que permitiu avaliar a forma do empacotamento do arranjo cristalino apresentando relações diferentes para cada composto. Essas diferenças podem ser atribuídas aos diferentes ligantes pertencentes aos grupos benzilideno e fenil. A análise das superfícies de Hirschfeld com emprego dos *Fingerprints* forneceu dados qualitativos e quantitativos para compreensão das forças intermoleculares, mostrando que os principais contatos observados nas moléculas são $C-H\cdots O$, com maior atuação nos compostos (64), (66), (67) e (68), pois esses compostos possuem um grupo nitro como ligante. Os compostos que possuem ligantes halogêneos apresentaram interações com percentual de significância abaixo de 11% para interação $H\cdots$ Halogênio, como é o caso dos compostos (60), (61), (62), (63), (65), (66) e (69) que possuem substituintes Br, Cl e F. Todas essas informações são de relevantes para compreensão dos compostos de interesse e possível utilização desses dados para futuros estudos em aplicações de potenciais biológicos ou fotofísicos, como descritos na seção 2.6.

Os compostos (60) a (69) não apresentaram atividade citotóxica significativa em cepas SF-295 (glioblastoma), PC-3 (próstata) e HCT-116 (colón). Fato que não

desqualifica os compostos para realização de testes posteriores com diferentes cepas ou para diferentes potenciais biológicos, tais como, antimicrobiano.

A avaliação antifúngica frente a isolados de *Candida sp* e *C. parapsilosis* ATCC apresentou atividade nos compostos **(56)**, **(57)**, **(58)**, **(60)**, **(61)**, **(62)**, **(63)** e **(65)** em cepas de *Candida sp*. A atividade deve-se provavelmente aos substituintes do grupamento fenil da quinolinona, bromo, cloro, nitro e metoxi. No entanto, os compostos **(59)** e **(64)** não apresentaram atividade antifúngica.

6. REFERÊNCIAS

1. Huse, H. & Whiteley, M. 4-Quinolones: Smart phones of the microbial world. *Chemical Reviews* **111**, 152–159 (2011).
2. Rodrigues-Silva, C., Maniero, M. G., Peres, M. S. & Guimarães, J. R. Ocorrência e degradação de quinolonas por processos oxidativos avançados. *Química Nova* **37**, 868–885 (2014).
3. Shiro, T., Fukaya, T. & Tobe, M. The chemistry and biological activity of heterocycle-fused quinolinone derivatives: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry* **97**, 397–408 (2015).
4. Pauline, R. & Drug, S. Communication to the editor. **0**, 1063–1065 (1962).
5. Andriole, V. T. The Quinolones: Past, Present, and Future. **41**, 113–119 (2005).
6. Patent Issued for Quinolinone PDE2 Inhibitors. 49–50 (2017).
7. Saji, H., Kimura, H., Ono, M. & Matsumoto, H. Radioactive quinolinone derivative and pharmaceutical drug comprising the same. (2014).
8. Fatheree, P. R., Turner, S. D., Goldblum, A. A., Chao, R. S. & Genov, D. Crystalline form of a quinolinone-carboxamide compound. (2016).
9. Cai, S. *et al.* Methods for synthesizing quinolinone compounds. (2012).
10. Roussaki, M. *et al.* Synthesis and anti-parasitic activity of a novel quinolinone-chalcone series. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **23**, 6436–6441 (2013).
11. Kwak, S. H. *et al.* Solid-phase synthesis of quinolinone library. *ACS Combinatorial Science* **17**, 60–69 (2015).
12. Kwak, S. H. *et al.* Discovery and structure–activity relationship studies of quinolinone derivatives as potent IL-2 suppressive agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **24**, 5357–5367 (2016).
13. Lakshmi Narayana Sharma, K. *et al.* Palladium-catalyzed domino sequence for the synthesis of N-aryl quinolinone-3-carboxylate derivatives and their anti-proliferative activity. *Tetrahedron Letters* **58**, 1127–1131 (2017).
14. Nanke, Y. *et al.* Inhibits the Formation of Human Osteoclasts. **2016**, (2016).
15. Kalkhambkar, R. G. *et al.* Synthesis and biological studies of some new acrylic acid ethyl esters of quinolinone. *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*

- 143**, 1075–1086 (2012).
16. Vats, P. *et al.* Chromenone and quinolinone derivatives as potent antioxidant agents. *Medicinal Chemistry Research* **23**, 4907–4914 (2014).
 17. Rylova, G. *et al.* Abstract 4748: Molecular targets of quinolinone derivatives with anticancer activity. *Cancer Research* **72**, 4748 LP – 4748 (2012).
 18. Rylova, G. *et al.* Abstract 4624: Molecular target identification of quinolinone based anticancer compounds. *Cancer Research* **74**, 4624 LP – 4624 (2014).
 19. Creaven, B. S. *et al.* Anticancer and antifungal activity of copper(II) complexes of quinolin-2(1H)-one-derived Schiff bases. *Inorganica Chimica Acta* **363**, 4048–4058 (2010).
 20. Emile, A. *et al.* Bioassay-guided Isolation of Antifungal Alkaloids from *Melochia odorata*. *Phytotherapy Research* **21**, 398–400 (2007).
 21. Moon, S. S., Kang, P. M., Park, K. S. & Kim, C. H. Plant growth promoting and fungicidal 4-quinolinones from *Pseudomonas cepacia*. *Phytochemistry* **42**, 365–368 (1996).
 22. Rabbani, M. G., Islam, M. R., Ahmad, M. & Hossion, A. M. L. Synthesis of some NH-derivatives of ciprofloxacin as antibacterial and antifungal agents. *Bangladesh Journal of Pharmacology* **6**, 8–13 (2011).
 23. Paramaguru, G., Vijay Solomon, R., Jagadeeswari, S., Venuvanalingam, P. & Renganathan, R. Tuning the photophysical properties of 2-quinolinone-based donor-acceptor molecules through N-versus O-alkylation: Insights from experimental and theoretical investigations. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, 753–766 (2014).
 24. Messaoudi, S., Brion, J. D. & Alami, M. Palladium-catalyzed decarboxylative coupling of quinolinone-3-carboxylic acids and related heterocyclic carboxylic acids with (Hetero)aryl halides. *Organic Letters* **14**, 1496–1499 (2012).
 25. Wiles, J. A., Bradbury, B. J. & Pucci, M. J. New quinolone antibiotics: a survey of the literature from 2005 to 2010. *Expert Opinion on Therapeutic Patents* **20**, 1295–1319 (2010).
 26. Zhang, X., Han, X., Chen, J. & Lu, X. Cationic Pd(II)-catalyzed arylation cyclization of N-(2-formylaryl)alkynamides: An efficient route to 2-quinolinones. *Tetrahedron* **73**, 1541–1550 (2017).
 27. Zhang, D. *et al.* Palladium-catalyzed picolinamide-directed coupling of C(sp²)

-)–H and C(sp²)–H: a straightforward approach to quinolinone and pyridone scaffolds. *Chem. Commun.* **51**, 7509–7511 (2015).
28. Ghandi, M., Taghi Nazeri, M. & Kubicki, M. An efficient one-pot, regio- and stereoselective synthesis of novel pentacyclic-fused pyrano[3,2,c]chromenone or quinolinone benzosultone derivatives in water. *Tetrahedron* **69**, 4979–4989 (2013).
 29. Meiring, L., Petzer, J. P. & Petzer, A. Inhibition of monoamine oxidase by 3,4-dihydro-2(1H)-quinolinone derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **23**, 5498–5502 (2013).
 30. Pennington, L. D. *et al.* Quinolinone-based agonists of S1P1: Use of a N-scan SAR strategy to optimize in vitro and in vivo activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **22**, 527–531 (2012).
 31. D'Oliveira, G. D. C., Moura, A. F., De Moraes, M. O., Perez, C. N. & Lião, L. M. Synthesis, characterization and evaluation of in vitro antitumor activities of novel chalcone-quinolinone hybrid compounds. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **29**, 2308–2325 (2018).
 32. Ma, H. *et al.* K₂CO₃ and DBU Promoted Cascade Reaction to Synthesize 3-benzyl-2-phenylquinolin-4(1H)-ones. *Chemistry - An Asian Journal* (2016). doi:10.1002/asia.201600901
 33. Sun, Y. *et al.* Synthesis and biological evaluation of quinolinone compounds as SARS CoV 3CLpro inhibitors. *Chinese Journal of Chemistry* **31**, 1199–1206 (2013).
 34. Shao, C. L. *et al.* Penicoline, a new pyrrolyl 4-quinolinone alkaloid with an unprecedented ring system from an endophytic fungus *Penicillium* sp. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **20**, 3284–3286 (2010).
 35. Desiraju, G. R. Crystal engineering: From molecule to crystal. *Journal of the American Chemical Society* **135**, 9952–9967 (2013).
 36. Desiraju, G. R. Crystallography and Geopolitics. *Science* **343**, 1057–1057 (2014).
 37. Yerragunta, V. *et al.* A review on Chalcones and its importance. **1**, 54–59 (2013).
 38. Singh, P., Anand, A. & Kumar, V. Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *European Journal of Medicinal Chemistry* **85**,

- 758–777 (2014).
39. Lemes, S. R. *et al.* Presence of antigenotoxic and anticytotoxic effects of the chalcone 1E,4E-1-(4-chlorophenyl)-5-(2,6,6-trimethylcyclohexen-1-yl)penta-1,4-dien-3-one using in vitro and in vivo assays. *Drug and Chemical Toxicology* **0**, 1–8 (2018).
 40. E Silva, C. R. *et al.* Genotoxic, cytotoxic, antigenotoxic, and anticytotoxic effects of sulfonamide chalcone using the ames test and the mouse bone marrow micronucleus test. *PLoS ONE* **10**, 1–11 (2015).
 41. Michelini, L. J., Custodio, J. M. F., Nunes, L. F., Vaz, W. F. & Lobón, G. S. A Novel Potential Anticancer Chalcone: Synthesis, Crystal Structure and Cytotoxic Assay. *Journal of Molecular Structure* Submetido (2017).
 42. Ferreira, M. K. A. *et al.* Anxiolytic-like effect of chalcone N-{{(4'-[(E)-3-(4-fluorophenyl)-1-(phenyl) prop-2-en-1-one]}} acetamide on adult zebrafish (*Danio rerio*): Involvement of the GABAergic system. *Behavioural Brain Research* **374**, 3–8 (2019).
 43. Wen, R., Lv, H. N., Jiang, Y. & Tu, P. F. Anti-inflammatory flavone and chalcone derivatives from the roots of *Pongamia pinnata* (L.) Pierre. *Phytochemistry* **149**, 56–63 (2018).
 44. Li, R. *et al.* In Vitro Antimalarial Activity of Chalcones and Their Derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry* **38**, 5031–5037 (1995).
 45. Castro, A. N. *et al.* Theoretical study on the third-order nonlinear optical properties and structural characterization of 3-Acetyl-6-Bromocoumarin. *Chemical Physics Letters* **653**, 122–130 (2016).
 46. Farag, A. A. M. *et al.* Synthesis, molecular, electronic structure, linear and non-linear optical and phototransient properties of 8-methyl-1,2-dihydro-4H-chromeno[2,3-b]quinoline-4,6(3H)-dione (MDCQD): Experimental and DFT investigations. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **191**, 478–490 (2018).
 47. Vaz, W. F. *et al.* Synthesis, characterization, and third-order nonlinear optical properties of a new neolignane analogue. *RSC Adv.* **6**, 79215–79227 (2016).
 48. Custodio, J. M. F. *et al.* Chalcone as Potential Nonlinear Optical Material: A Combined Theoretical, Structural, and Spectroscopic Study. *Journal of Physical Chemistry C* **123**, 5931–5941 (2019).

49. Winter, C. *et al.* Activated carbons for chalcone production: Claisen-Schmidt condensation reaction. *Chemical Engineering Journal* **303**, 604–610 (2016).
50. Custodio, J. M. F. *et al.* Structural insights into a novel anticancer sulfonamide chalcone. *New Journal of Chemistry* **42**, 3426–3434 (2018).
51. Vandekerckhove, S. & D’Hooghe, M. Exploration of aziridine- and β -lactam-based hybrids as both bioactive substances and synthetic intermediates in medicinal chemistry. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **21**, 3643–3647 (2013).
52. Bahekar, S. P. *et al.* Sulfonamide chalcones: Synthesis and in vitro exploration for therapeutic potential against *Brugia malayi*. *European Journal of Medicinal Chemistry* **124**, 262–269 (2016).
53. Domínguez, J. N. *et al.* Synthesis and antimalarial activity of sulfonamide chalcone derivatives. *Il Farmaco* **60**, 307–311 (2005).
54. Seo, W. D. *et al.* Sulfonamide chalcone as a new class of α -glucosidase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **15**, 5514–5516 (2005).
55. Panthong, K. *et al.* Benzene, coumarin and quinolinone derivatives from roots of *Citrus hystrix*. *Phytochemistry* **88**, 79–84 (2013).
56. Cho, J. Y. *et al.* New Quinolinone Alkaloids from Chestnut (*Castanea crenata* Sieb) Honey. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* **63**, 3587–3592 (2015).
57. Nakashima, K. I. *et al.* Novel quinolinone alkaloids bearing a lignoid moiety and related constituents in the leaves of *Melicope denhamii*. *Tetrahedron* **68**, 2421–2428 (2012).
58. Muthusamy, S., Gangadurai, C., Krishnamurthi, J. & Suresh, E. Stereoselective synthesis of piperidinone and quinolinone systems via ring opening reactions using TiCl_4 /silyl reagents. *Tetrahedron* **67**, 4212–4220 (2011).
59. Takahashi, I., Morita, F., Kusagaya, S., Fukaya, H. & Kitagawa, O. Catalytic enantioselective synthesis of atropisomeric 2-aryl-4-quinolinone derivatives with an N-C chiral axis. *Tetrahedron Asymmetry* **23**, 1657–1662 (2012).
60. Guo, T. Palladium/copper-catalyzed cross-coupling reactions for the synthesis of 4-heteroaryl quinolinone. *Tetrahedron Letters* **57**, 5837–5840 (2016).
61. Li, Q., Dong, T., Liu, X. & Lei, X. A bioorthogonal ligation enabled by click cycloaddition of o-quinolinone quinone methide and vinyl thioether. *Journal of*

- the American Chemical Society* **135**, 4996–4999 (2013).
62. Vandurm, P. *et al.* Structural and theoretical studies of [6-bromo-1-(4-fluorophenylmethyl)-4(1H)-quinolinon-3-yl]-4-hydroxy-2-oxo-3-butenoic acid as HIV-1 integrase inhibitor. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters* **19**, 4806–4809 (2009).
 63. Sakuma, K., Nakagawa, H., Oikawa, T., Noda, M. & Ikeda, S. Effects of 4(1H)-quinolinone derivative, a novel non-nucleotide allosteric purinergic P2Y2agonist, on cardiomyocytes in neonatal rats. *Scientific Reports* **7**, 1–10 (2017).
 64. Ganesan, P. *et al.* Molecular engineering of 2-quinolinone based anchoring groups for dye-sensitized solar cells. *Journal of Physical Chemistry C* **118**, 16896–16903 (2014).
 65. Souza, L. P. de. Estudo das propriedades fotoeletroquímicas e ópticas de filmes finos de hematita aplicados a geração de hidrogênio via hidrólise fotoassistida. (Universidade Federal de Minas Gerais, 2016).
 66. Duff, B., Reddy Thangella, V., Creaven, B. S., Walsh, M. & Egan, D. A. Anti-cancer activity and mutagenic potential of novel copper(II) quinolinone Schiff base complexes in hepatocarcinoma cells. *European Journal of Pharmacology* **689**, 45–55 (2012).
 67. Chung, H. J. *et al.* Discovery of quinolinone derivatives as potent FLT3 inhibitors. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **445**, 561–565 (2014).
 68. Matiadis, D. *et al.* Synthesis, X-ray crystallographic study, and biological evaluation of coumarin and quinolinone carboxamides as anticancer agents. *Monatshefte fur Chemie* **144**, 1063–1069 (2013).
 69. Di Cagno, M. *et al.* Liposomal solubilization of new 3-hydroxy-quinolinone derivatives with promising anticancer activity: A screening method to identify maximum incorporation capacity. *Journal of Liposome Research* **21**, 272–278 (2011).
 70. Hasinoff, B. B., Wu, X., Nitiss, J. L., Kanagasabai, R. & Yalowich, J. C. The anticancer multi-kinase inhibitor dovitinib also targets topoisomerase I and topoisomerase II. *Biochemical Pharmacology* **84**, 1617–1626 (2012).
 71. Narsimha, S. *et al.* One-pot synthesis of fused benzoxazino[1,2,3]triazoly[4,5-

- : C] quinolinone derivatives and their anticancer activity. *RSC Advances* **6**, 74332–74339 (2016).
72. Méndez, L. Y. V., Zacchino, S. A. & Kouznetsov, V. V. Synthesis of New 4-Methyl-2-(4-pyridyl)-1,2,3,4-tetrahydroquinolines as Potent Antifungal Compounds. *J. Braz. Chem. Soc* **21**, 105–111 (2010).
73. Kalkhambkar, R. G. *et al.* Synthesis and biological activities of novel ethers of quinolinone linked with coumarins. *Monatshefte für Chemie* **142**, 305–315 (2011).
74. Barreiro, E. J. & Fraga, C. A. M. *Química Medicinal: As bases moleculares da ação dos fármacos.* (2015).
75. Giacovazzo, C. *et al.* *Fundamentals of Crystallography.* (2011). doi:10.1093/acprof:oso/9780199573653.001.0001
76. Zhang, P. *et al.* Brocaeloids A-C, 4-oxoquinoline and indole alkaloids with C-2 reversed prenylation from the mangrove-derived endophytic fungus *Penicillium brocae*. *European Journal of Organic Chemistry* **2014**, 4029–4036 (2014).
77. Erfle, S. *et al.* Synthesis and characterization of permethylated 1,3,5-tri- and 1,3,5,7-tetracarbonyl compounds. *Tetrahedron* **67**, 8780–8789 (2011).
78. Bouraiou, A., Berrée, F., Bouacida, S. & Carboni, B. Efficient Syntheses of New Chromone- and Chromanequinoline Hybrids and their Aza-analogs. **8**, 374–379 (2011).
79. Rajput, S. *et al.* Synthesis and anticancer evaluation of 3-substituted quinolin-4-ones and 2,3-dihydroquinolin-4-ones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **22**, 105–115 (2014).
80. Napolitano, P. H., Camargo, A. & Mascarenhas, Y. Análise da difração dos Raios X. *Revista Processos Químicos* **1**, 35–45 (2007).
81. Stout, G. H. & Jensen, L. H. *X-Ray Structure Determination.* (Wiley-Interscience, 1989).
82. Bruno, I. J. *et al.* Retrieval of crystallographically-derived molecular geometry information. *Journal of Chemical Information and Computer Sciences* **44**, 2133–2144 (2004).
83. Glusker, J. P., Lewis, M. & Rossi, M. *Crystal Structure Analysis For Chemists and Biologists.* (1994).

84. Desiraju, G. R. Designer crystals: Intermolecular interactions, network structures and supramolecular synthons. *Chemical Communications* 1475–1482 (1997). doi:10.1039/a607149j
85. Wood, P. A., McKinnon, J. J., Parsons, S., Pidcock, E. & Spackman, M. A. Analysis of the compression of molecular crystal structures using Hirshfeld surfaces. *CrystEngComm* (2008). doi:10.1039/b715494a
86. Giacovazzo, C. & Giacovazzo, C. *Fundamentals of crystallography*. (Oxford University Press, 2009).
87. Brandl, M., Weiss, M. S., Jabs, A., Suhnel, J. & Hilgenfeld, R. Ch -interactions in proteins. *Journal of Molecular Biology* **307**, 357–377 (2001).
88. Desiraju, G. R. The CH. cntdot.. cntdot.. cntdot. O hydrogen bond in crystals: what is it? *Accounts of Chemical Research* **24**, 290–296 (1991).
89. Atwood, J. L. & Steed, J. W. *Encyclopedia of supramolecular chemistry*. (2004).
90. Bernstein, J., Davis, R. E., Shimon, L. & Chang, N. -L. Patterns in Hydrogen Bonding: Functionality and Graph Set Analysis in Crystals. *Angewandte Chemie International Edition in English* **34**, 1555–1573 (1995).
91. Hunter, C. A. & Sanders, J. K. M. The Nature of π - π Interactions. *Journal of the American Chemical Society* **112**, 5525–5534 (1990).
92. Zhuang, W. R. *et al.* Applications of π - π stacking interactions in the design of drug-delivery systems. *Journal of Controlled Release* **294**, 311–326 (2019).
93. Spackman, M. a. & Jayatilaka, D. Hirshfeld surface analysis. *CrystEngComm* **11**, 19 (2009).
94. Spackman, M. A. & McKinnon, J. J. Fingerprinting intermolecular interactions in molecular crystals. *CrystEngComm* **4**, 378–392 (2002).
95. McKinnon, J. J., Spackman, M. A. & Mitchell, A. S. *Novel tools for visualizing and exploring intermolecular interactions in molecular crystals*. *Acta Crystallographica Section B: Structural Science* **60**, (2004).
96. McKinnon, J. J., Jayatilaka, D. & Spackman, M. a. Towards quantitative analysis of intermolecular interactions with Hirshfeld surfaces. *Chemical Communications* 3814–3816 (2007). doi:10.1039/b704980c
97. Kim, J. H., Ryu, H. W., Shim, J. H., Park, K. H. & Withers, S. G. Development of new and selective Trypanosoma cruzi trans-sialidase inhibitors from

- sulfonamide chalcones and their derivatives. *ChemBioChem* **10**, 2475–2479 (2009).
98. Black, D. S. C., Kumar, N. & Mitchell, P. S. R. Synthesis of pyrroloquinolines as indole analogues of flavonols. *Journal of Organic Chemistry* **67**, 2464–2473 (2002).
99. Quan, Z., Wei, Q. & Ma, D. Synthetic Communications : An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry General and Green Synthesis of dihydropyrimidinones in Water. 2230–2239 (2009).
100. Otwinowski, Z. & Minor, W. Processing of X-ray diffraction data collected in oscillation mode. *Methods in Enzymology* **276**, 307–326 (1997).
101. Sheldrick, G. M. Crystal structure refinement with SHELXL . *Acta Crystallographica. Section C, Structural Chemistry* **71**, 3–8 (2015).
102. Farrugia, L. J. WinGX and ORTEP for Windows: An update. *Journal of Applied Crystallography* **45**, 849–854 (2012).
103. Ladd, M. (Department of C. U. of S. & Palmer, R. (Department of C. of L. *Structure Determination by Single Crystal X-ray Crystallography*. (2015). doi:10.1016/B978-0-08-100086-1.00005-1
104. Spek, A. L. Single-crystal structure validation with the program PLATON. *Journal of Applied Crystallography* **36**, 7–13 (2003).
105. Macrae, C. F. *et al.* Mercury: Visualization and analysis of crystal structures. *Journal of Applied Crystallography* **39**, 453–457 (2006).
106. Pedretti, A., Villa, L. & Vistoli, G. VEGA - An open platform to develop chemo-bio-informatics applications, using plug-in architecture and script programming. *Journal of Computer-Aided Molecular Design* **18**, 167–173 (2004).
107. Clausen, H. F., Chevallier, M. S., Spackman, M. a. & Iversen, B. B. Three new co-crystals of hydroquinone: crystal structures and Hirshfeld surface analysis of intermolecular interactions. *New Journal of Chemistry* **34**, 193 (2010).
108. Wood, P. A., McKinnon, J. J., Parsons, S., Pidcock, E. & Spackman, M. A. Analysis of the compression of molecular crystal structures using Hirshfeld surfaces. *CrystEngComm* **10**, 368–376 (2008).
109. Rohl, A. L. *et al.* Hirshfeld surfaces identify inadequacies in computations of intermolecular interactions in crystals: Pentamorphic 1,8-

- dihydroxyanthraquinone. *Crystal Growth and Design* **8**, 4517–4525 (2008).
110. Custodio, J. M. F. *et al.* Structural Insights on a Novel Anticancer Sulfonamide Chalcone. *New Journal of Chemistry* Submetido (2017).
111. Skehan, P., Storeng, R., Scudiero, D., Monks, A., McMahon, J., Vistica, D., Warren, J.T., Bokesch, H., Kenney, S., Boyd, M. R. New colorimetric cytotoxicity assay for anti-cancer-drug screening. *Journal of National Cancer Institute* **82**, 1107 (1990).
112. Mosmann, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods* **65**, 55–63 (1983).
113. Berridge, M., Tan, A., McCoy, K. & Wang, R. The biochemical and cellular basis of cell proliferation assays that use tetrazolium salts. *Biochemica* 4–9 (1996).
114. NCCLS. *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard*. **23**, (2003).
115. Solomon, T. W. & Grahan. *Química Orgânica*. (LTC, 2012).
116. D'Oliveira, G. D. C. Síntese de análogos de chalcona híbridos com quinolinona a partir de chalconas em uma única etapa reacional e estudo das suas atividades antitumorais. (Universidade Federal de Goiás, 2019).
117. J. March. *Advanced Organic Chemistry*. (Wiley, 1992).
118. Pavia, D. L., Lampman, G. M., Kriz, G. S. & Vyvyan, J. A. *Introduction to Spectroscopy*. (Cengage Learning, 2015).
119. Benhalima, N. *et al.* Solvent Effects on Molecular Structure, Vibrational Frequencies, and NLO Properties of N-(2,3-Dichlorophenyl)-2-Nitrobenzene–Sulfonamide: a Density Functional Theory Study. *Brazilian Journal of Physics* **46**, 371–383 (2016).
120. Vinod, K. S., Periandy, S. & Govindarajan, M. Spectroscopic [FT-IR and FT-Raman] and molecular modeling (MM) study of benzene sulfonamide molecule using quantum chemical calculations. *Journal of Molecular Structure* **1116**, 226–235 (2016).
121. Chohan, Z. H., Youssoufi, M. H., Jarrahpour, A. & Ben Hadda, T. Identification of antibacterial and antifungal pharmacophore sites for potent bacteria and fungi inhibition: Indolenyl sulfonamide derivatives. *European Journal of Medicinal*

- Chemistry* **45**, 1189–1199 (2010).
122. Chandran, A. *et al.* FT-IR, FT-Raman and computational study of (E)-N-carbamimidoyl-4-((4-methoxybenzylidene)amino)benzenesulfonamide. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **92**, 84–90 (2012).
123. Sarojini, K., Krishnan, H., Kanakam, C. C. & Muthu, S. Synthesis, structural, spectroscopic studies, NBO analysis, NLO and HOMO?LUMO of 4-methyl-N-(3-nitrophenyl)benzene sulfonamide with experimental and theoretical approaches. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy* **108**, 159–170 (2013).
124. Roeges, N. P. G. *A Guide to the Complete Interpretation of Infrared Spectra of Organic Structures*. (John Wiley & Sons, Inc., 1994).
125. Mooney, E. F. The infrared spectra of chloro- and bromobenzene derivatives—I. *Spectrochimica Acta* **19**, 877–887 (1963).
126. Mooney, E. F. The infra-red spectra of chloro- and bromobenzene derivatives?II. Nitrobenzenes. *Spectrochimica Acta* **20**, 1021–1032 (1964).
127. Raj, A. *et al.* IR, Raman and SERS spectra of 2-(methoxycarbonylmethylsulfanyl)-3,5-dinitrobenzene carboxylic acid. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **20**, 549–559 (2009).
128. Panicker, C. Y., Varghese, H. T., John, M. A. & Harikumar, B. IR , Raman and ab-initio calculations of 2 , 6-dimethoxyphenol. *Oriental Journal of Chemistry* **24**, 973–976 (2008).
129. Burns, G. & Glazer, A. M. *Space Groups for Solid State Scientists*. (Academic Press, 1990).
130. SILVA, N. C. CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DO FLAVONOIDE C₁₆H₁₄O₃. (Universidade Estadual de Goiás, 2013).
131. ATKINS, P. W. . & JONES, L. *Princípios de química: questionando a vida moderna e o meio ambiente*. (Bookman, 2006).
132. Di Maso, M. J. *et al.* Synthesis of (±)-Bisavenanthramide B-6 by an Anionic Anhydride Mannich Reaction. *Organic Letters* **18**, 1740–1743 (2016).
133. Li, L. Z. *et al.* Bioactive norditerpenoids and neolignans from the roots of salvia miltiorrhiza. *Organic and Biomolecular Chemistry* **14**, 10050–10057 (2016).
134. Duax, W., Weeks, C. & Rohrer, D. *Topics in Stereochemistry*. (John Wiley,

- 1979).
135. Michelini, L. J., Vaz, W. F., D'Oliveira, G. D. C., Pérez, C. N. & Napolitano, H. B. Analysis of two novel 1–4 quinolinone structures with bromine and nitrobenzyl ligands. *Journal of Molecular Modeling* **25**, 1–12 (2019).
 136. Gamez, P., Mooibroek, T. J., Teat, S. J. & Reedijk, J. A. N. Anion binding involving π -acidic heteroaromatic rings. *Accounts of Chemical Research* **40**, 435–444 (2007).
 137. Michelini, L., Vaz, W., Naves, L., Pérez, C. & Napolitano, H. Synthesis, Characterization and Conformational Analysis of Two Novel 4(1H)-Quinolinones. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **00**, 1–13 (2019).
 138. Ramalho, S. D. *et al.* Synthetic chalcone derivatives as inhibitors of cathepsins K and B, and their cytotoxic evaluation. *Chemistry and Biodiversity* **10**, 1999–2006 (2013).
 139. Bernardes, A. *et al.* Study of reactions of two Mannich bases derived of 4'-hydroxychalcones with glutathione by RP-TLC, RP-HPLC and RP-HPLC-ESI-MS analysis. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **28**, 1048–1062 (2017).
 140. Nath, A. R. & Reddy, M. S. Design , Synthesis , Antibacterial and Antifungal Activity of Novel 2- [(E) - 2-aryl-1-ethenyl] -3- (2- quinolinones. **9**, 1481–1489 (2012).
 141. Jadhav, S. A., Sarkate, A. P., Raut, A. V., Shinde, D. B. ZrO₂ nano particle catalized multi-component synthesis of 3-benzylidene-1-phenylquinolinone-2,4-(1H, 3H) - diones and its antimicrobial and antifungal activity, *Research on Chemical Intermediates*, **43**, 4531 - 4547 (2017).

ANEXOS

ANEXO I - DADOS ESPECTRAIS

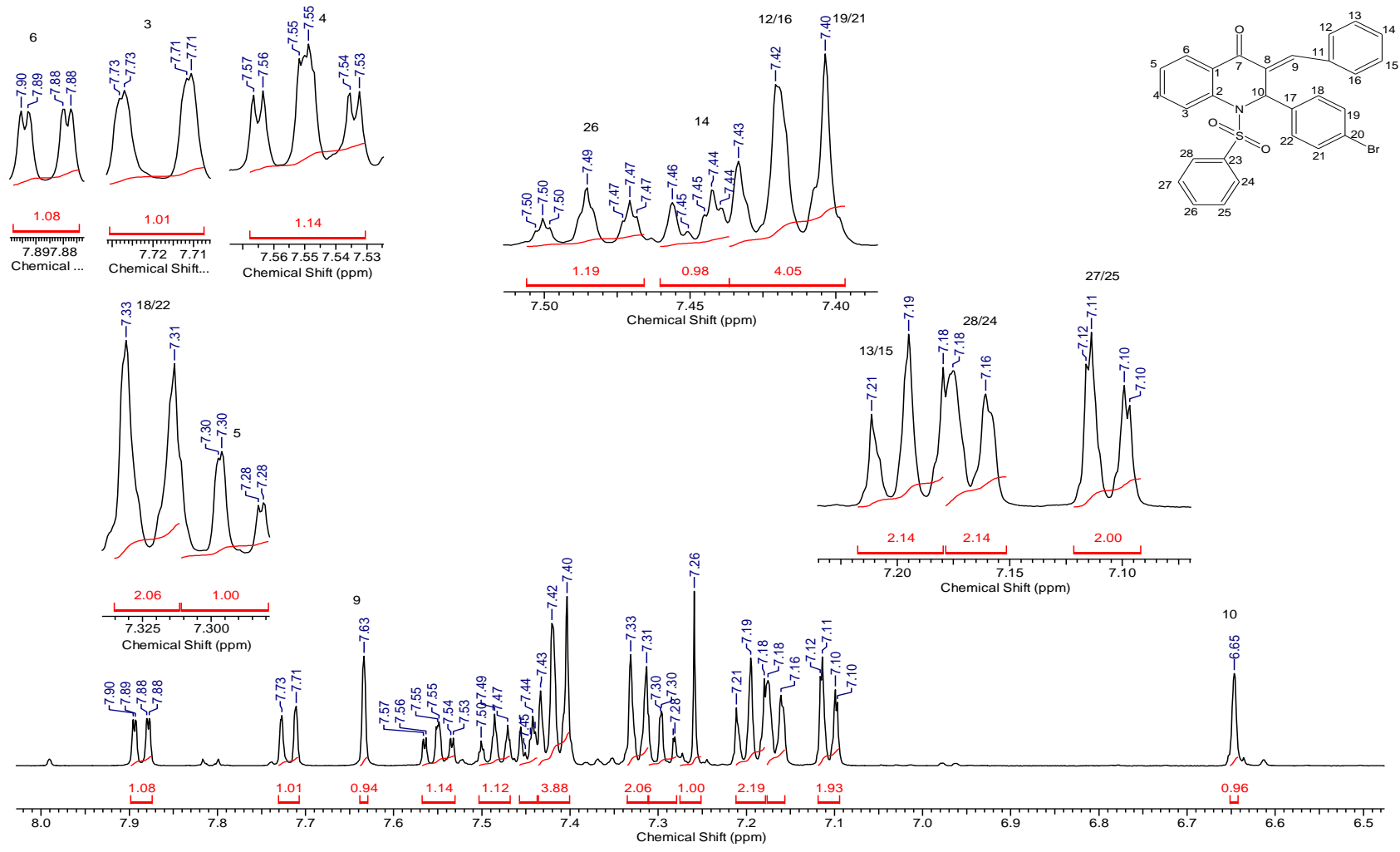


Figura 78: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (**60**)

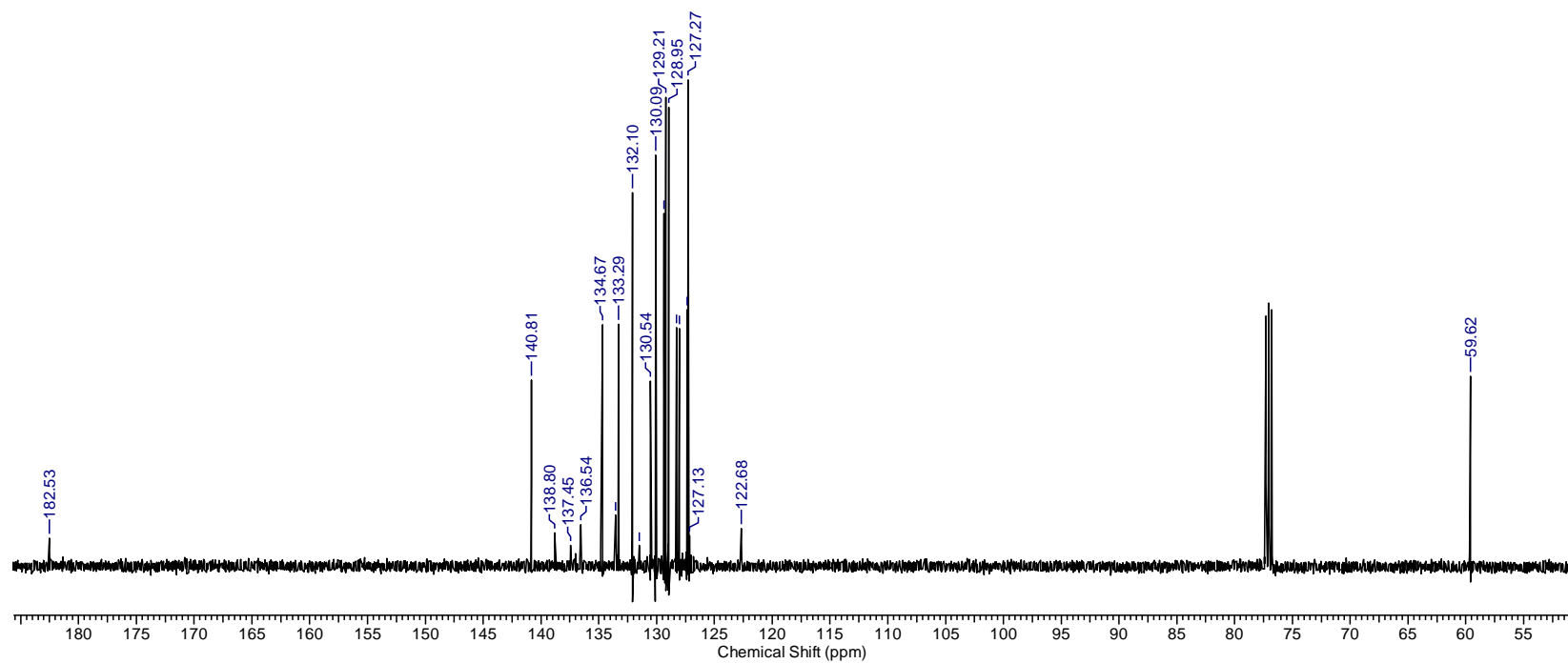
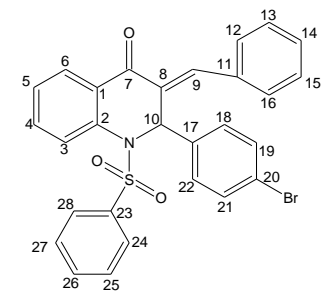


Figura 79: Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (60)

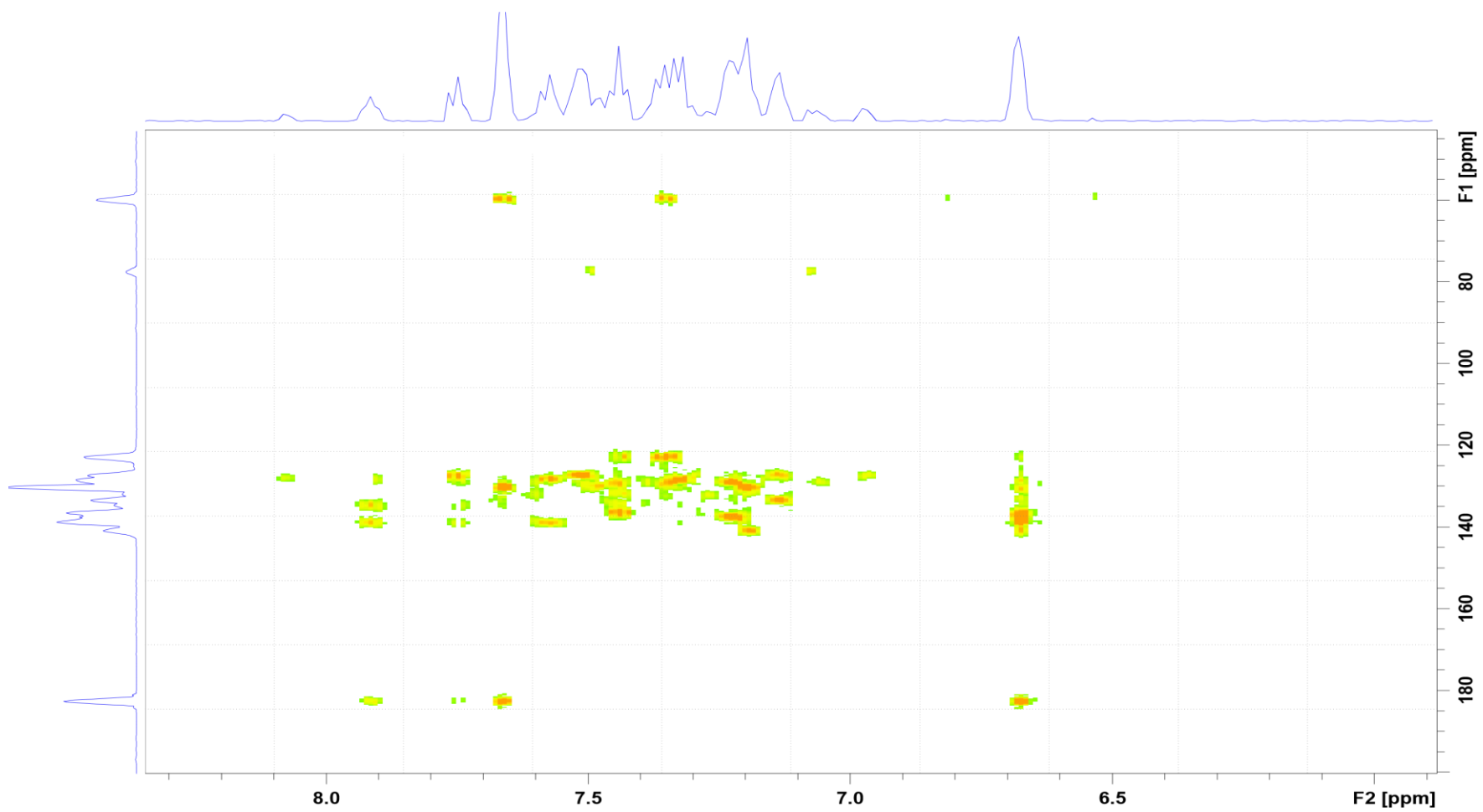


Figura 80: Mapa de correlação HMBC do composto (60)

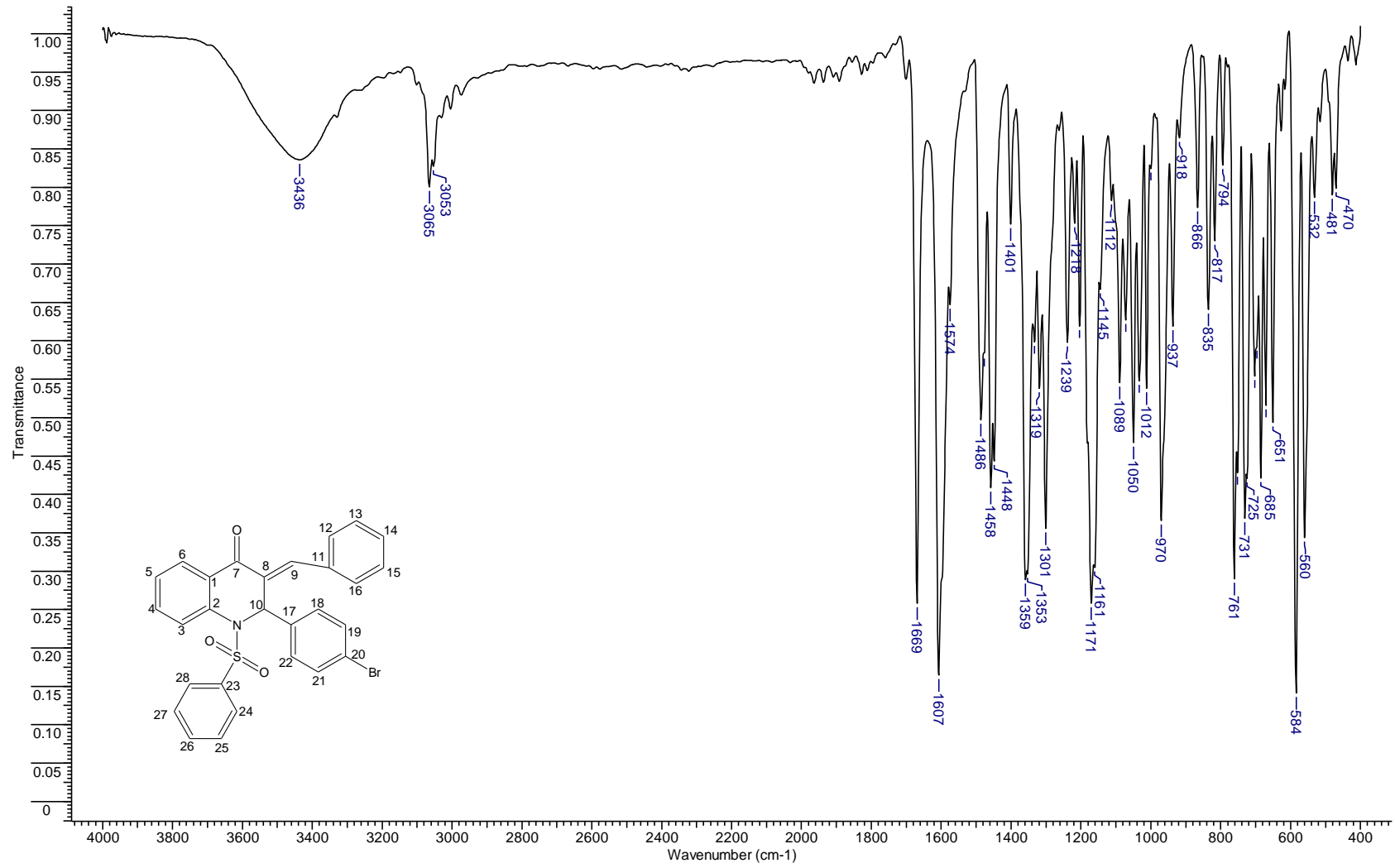


Figura 81: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do composto (60)

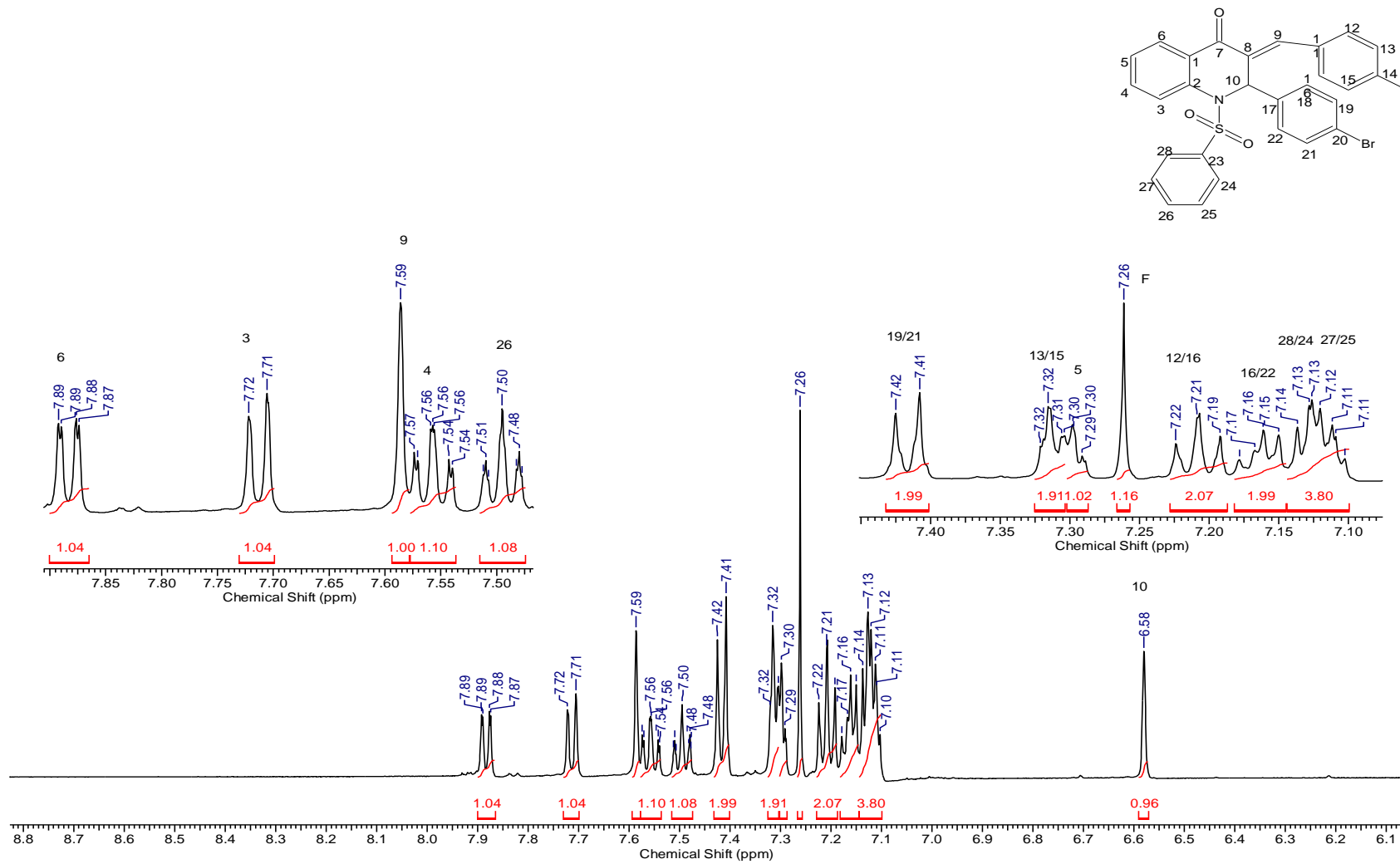


Figura 82: Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (**61**)

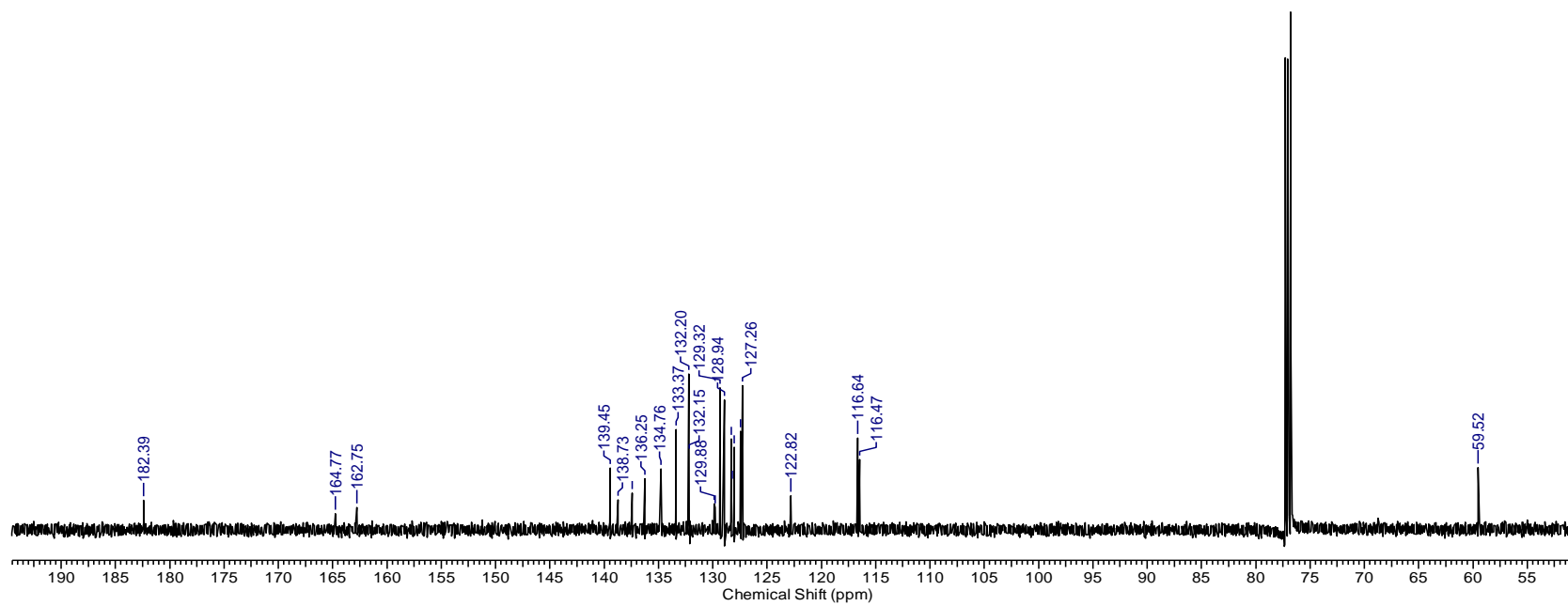
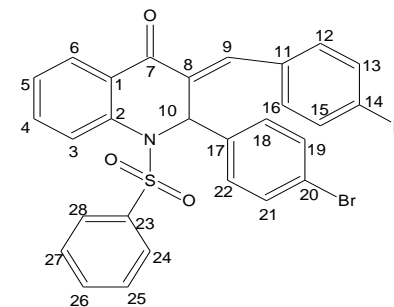


Figura 83: Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (61)

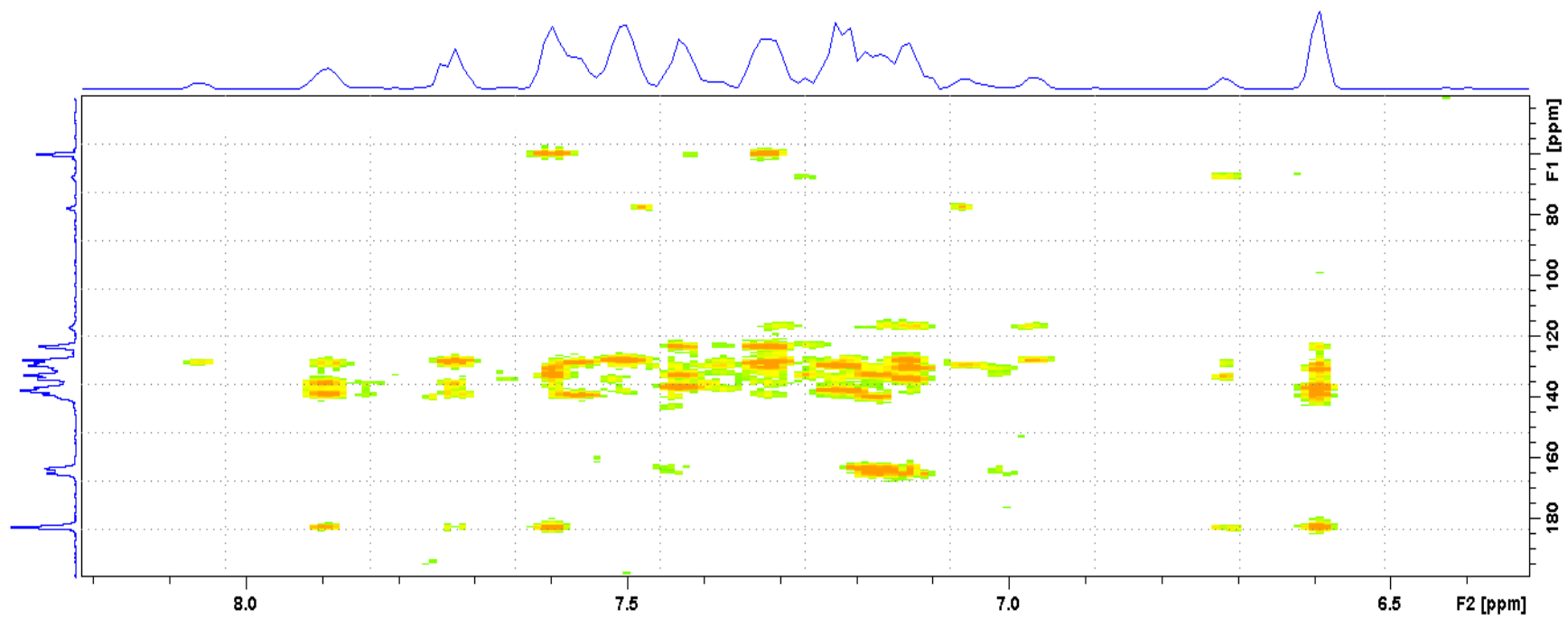


Figura 84: Mapa de correlação HMBC do composto (61)

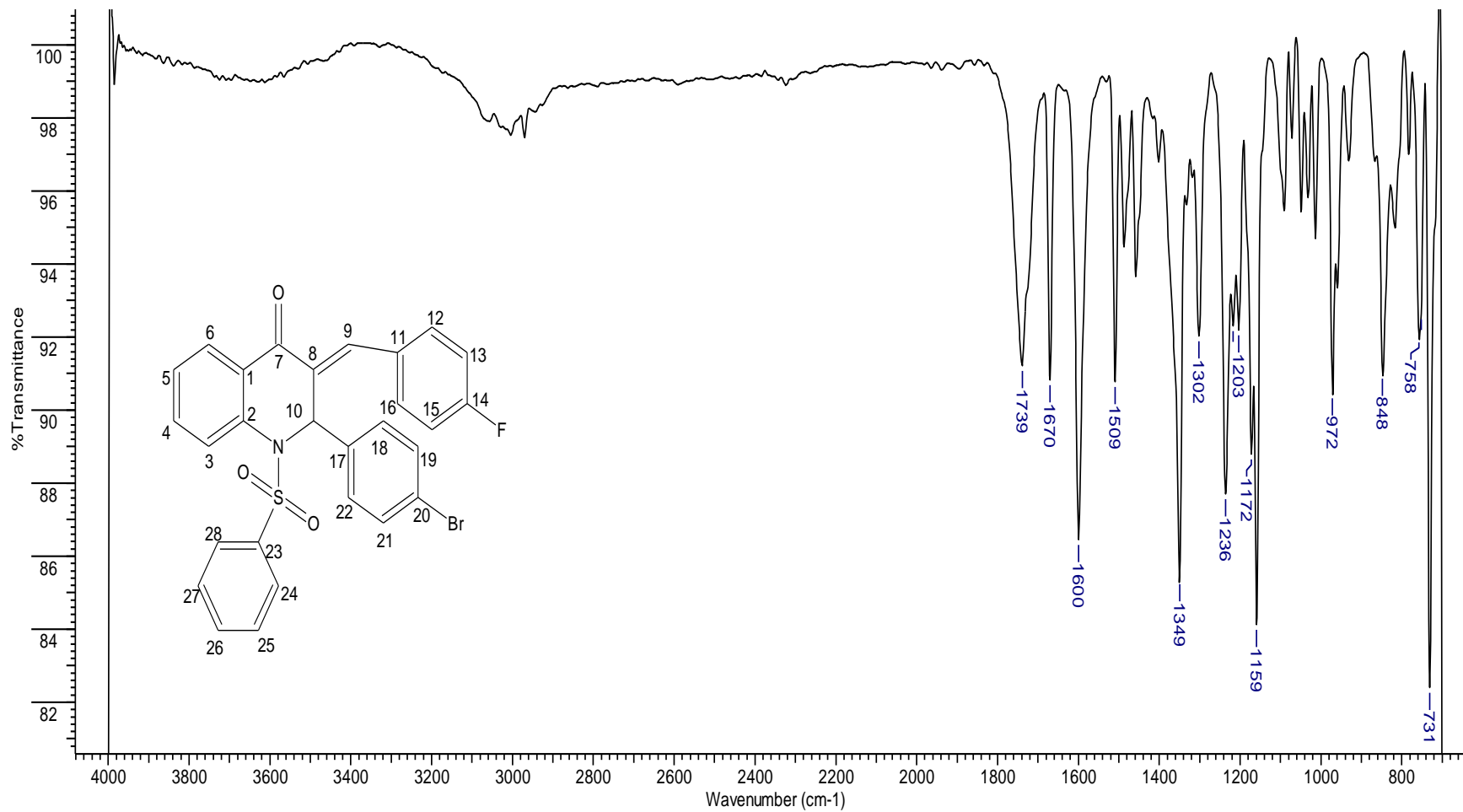


Figura 85: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do composto (61)

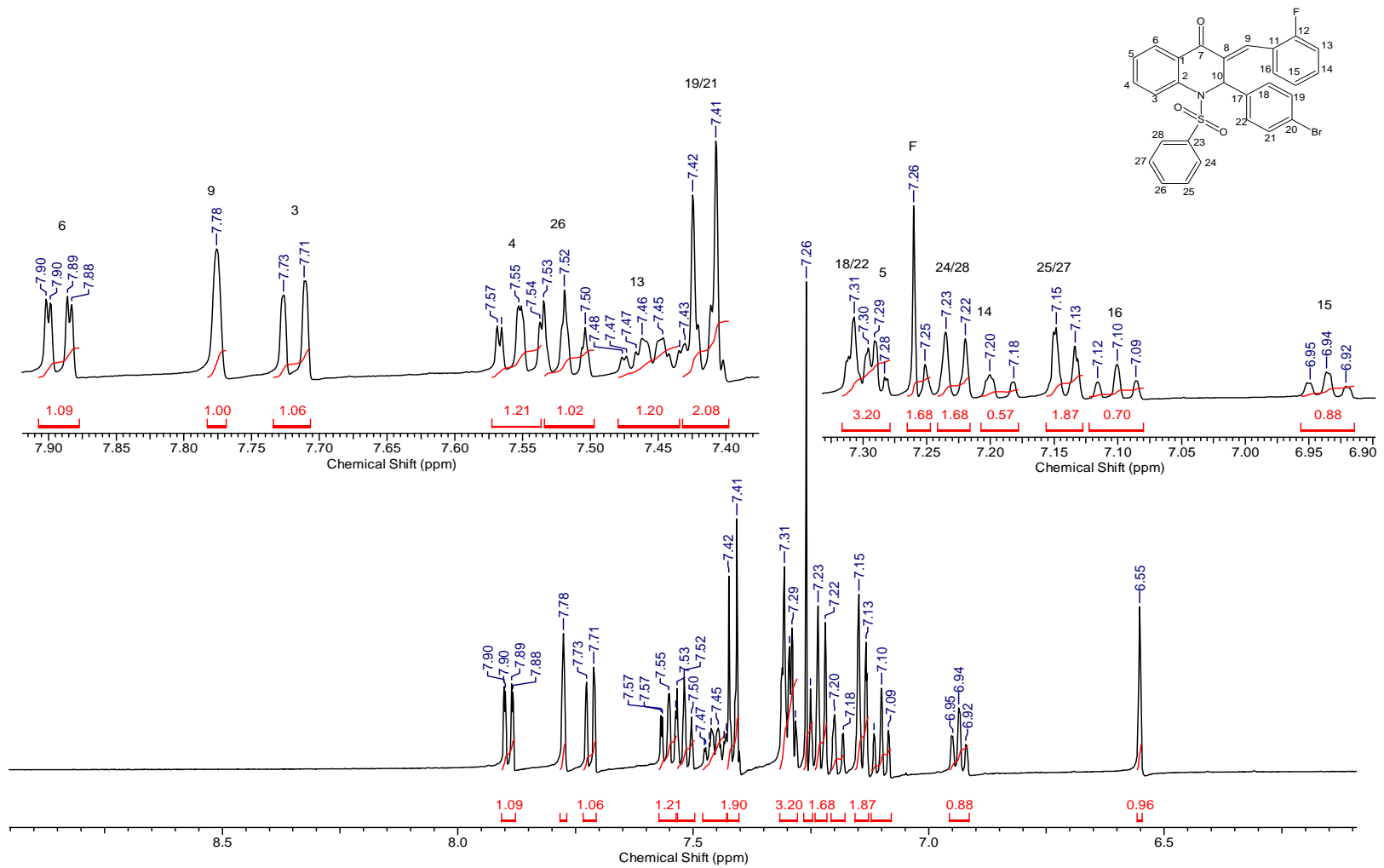


Figura 86: Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (**62**)

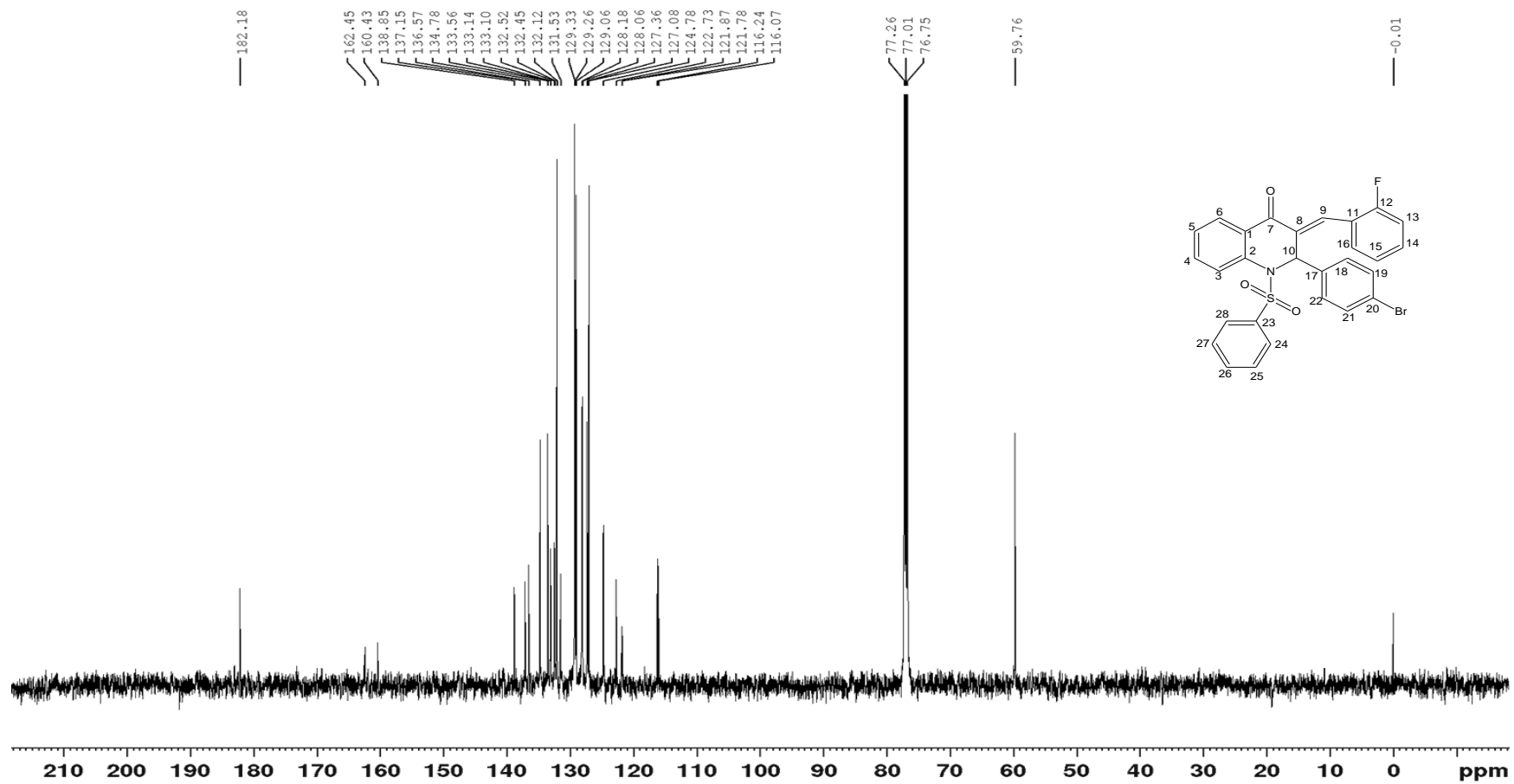


Figura 87: Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (62)

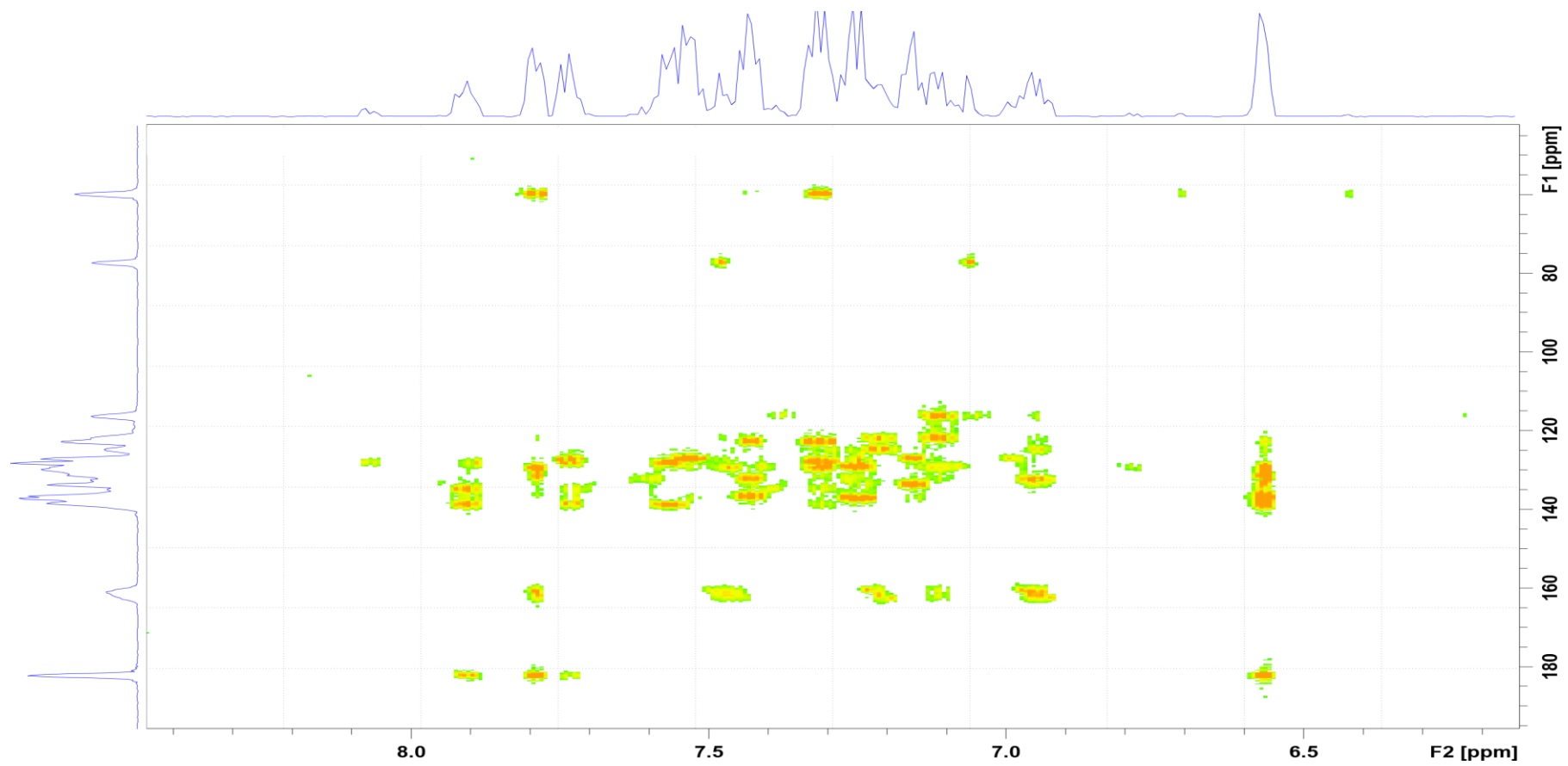


Figura 88: Mapa de correlação HMBC do composto (62)

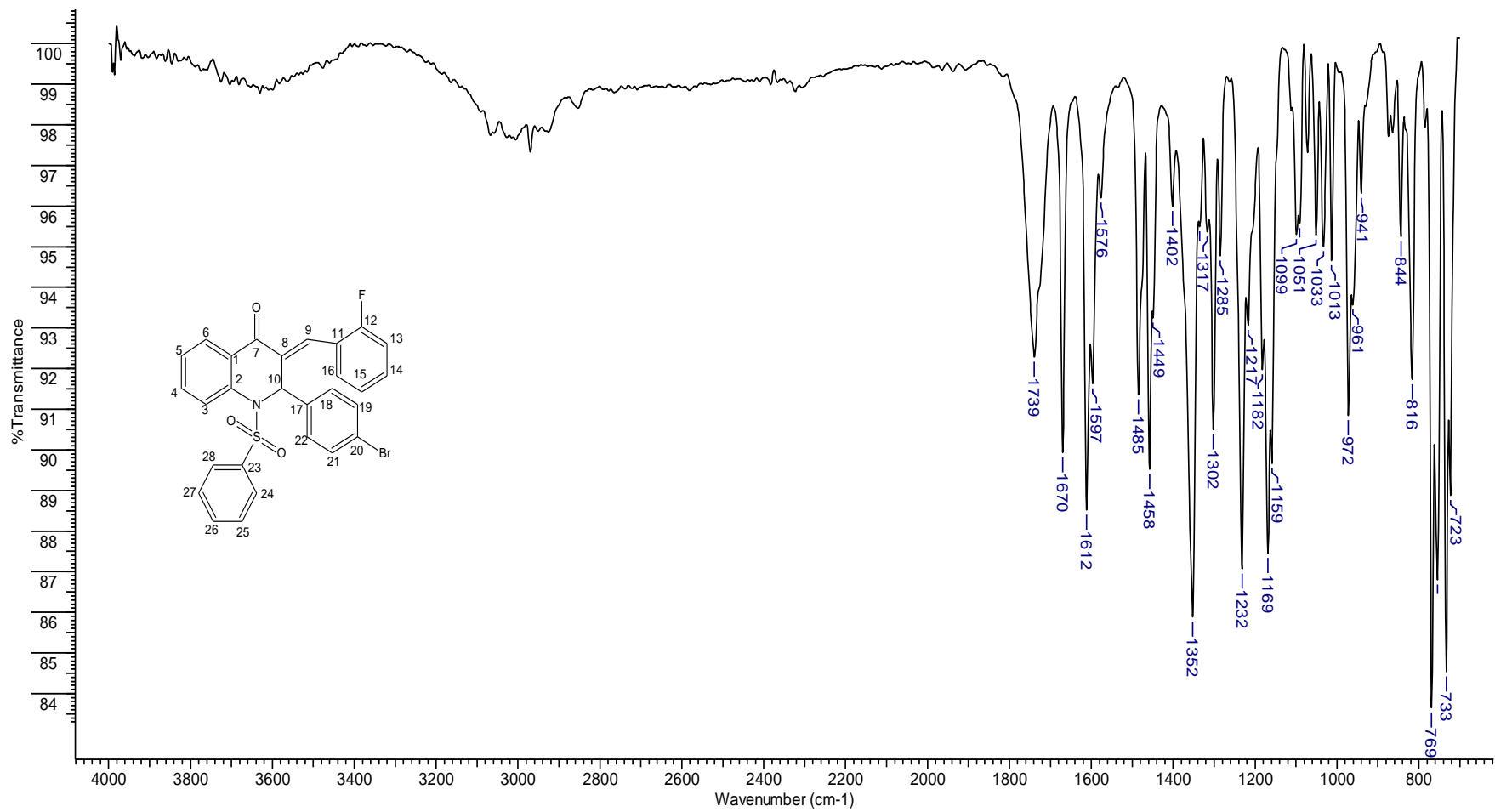


Figura 89: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do composto (62)

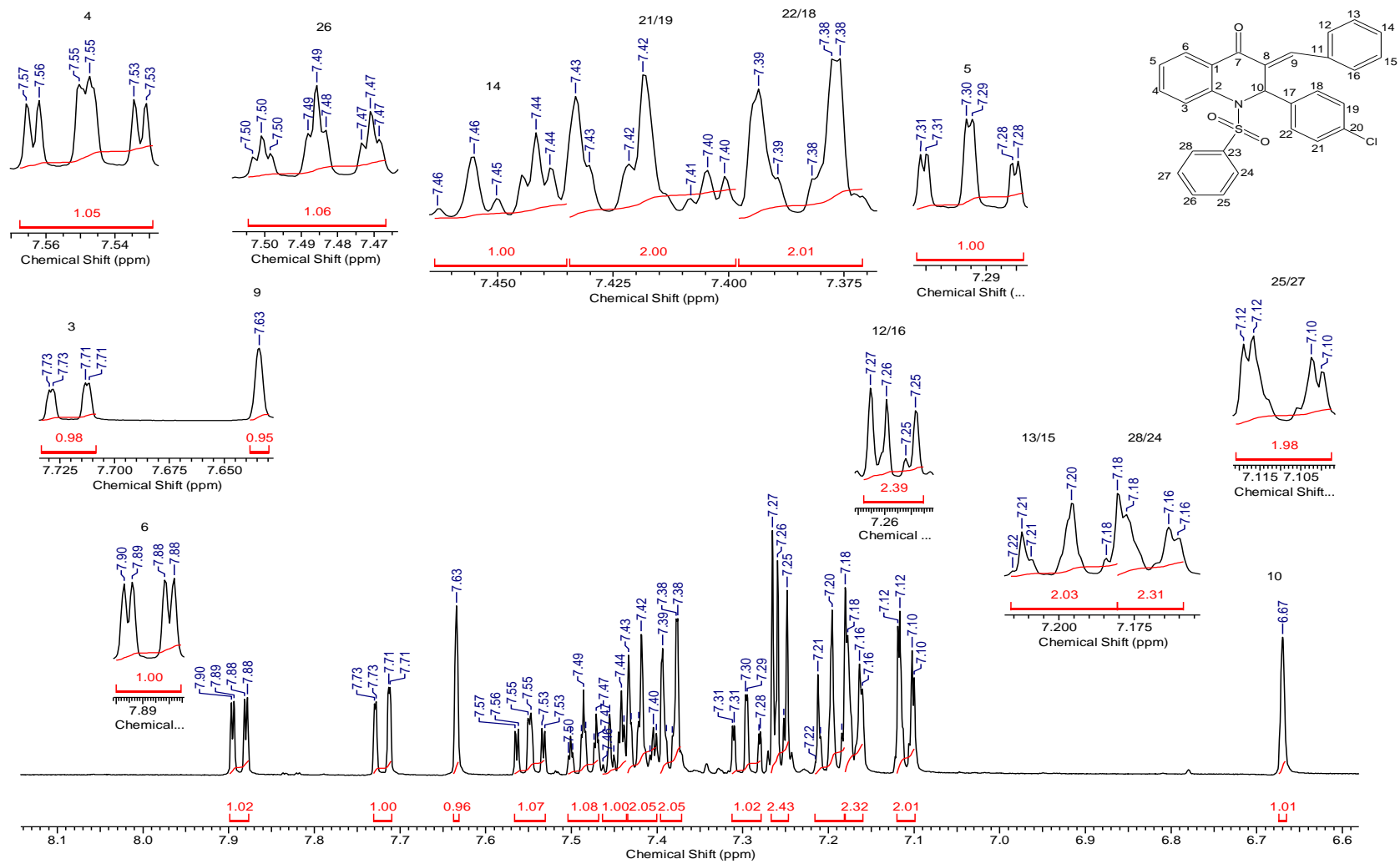


Figura 90: Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (**63**)

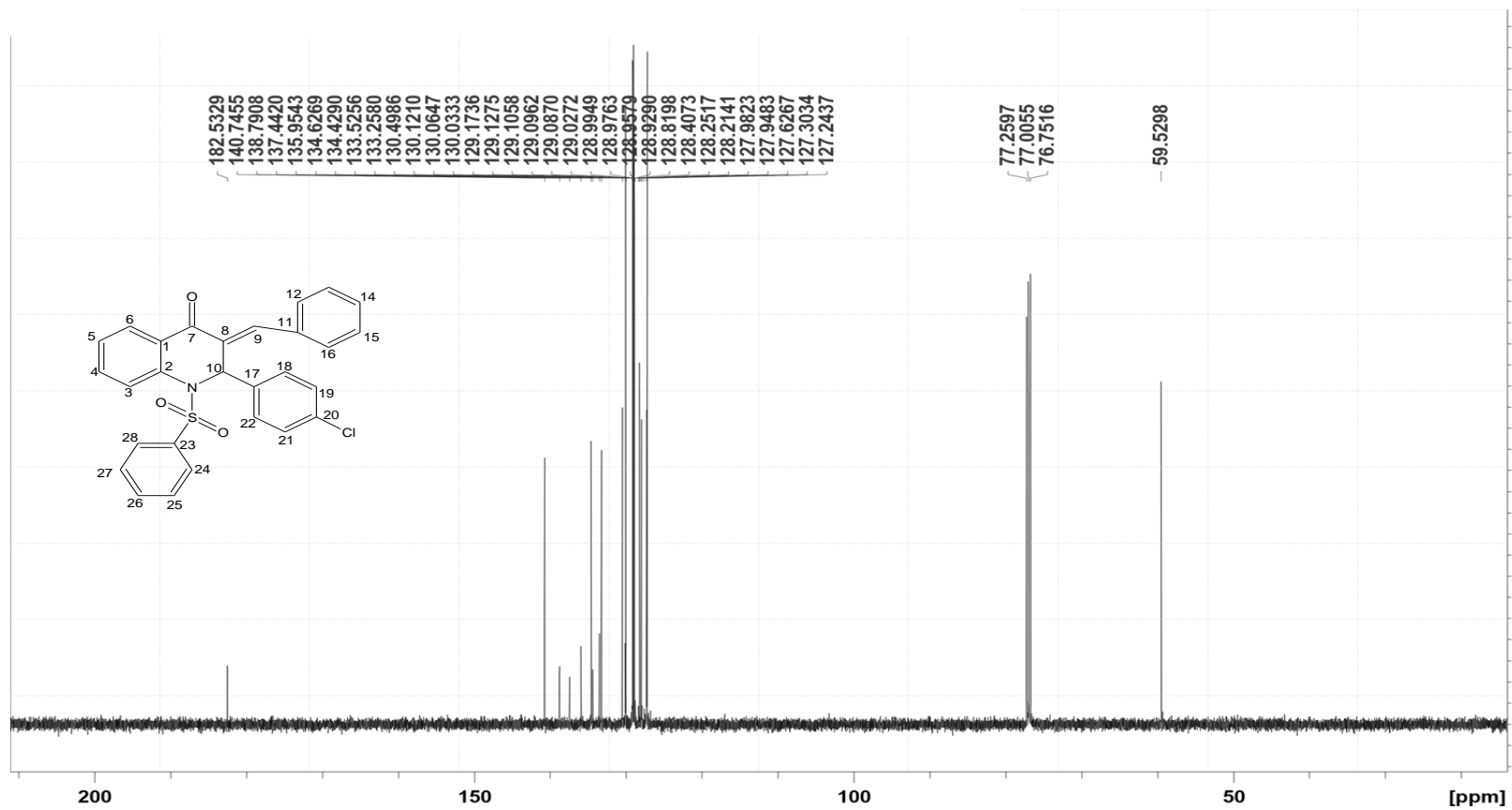


Figura 91: Espectro RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto (63)

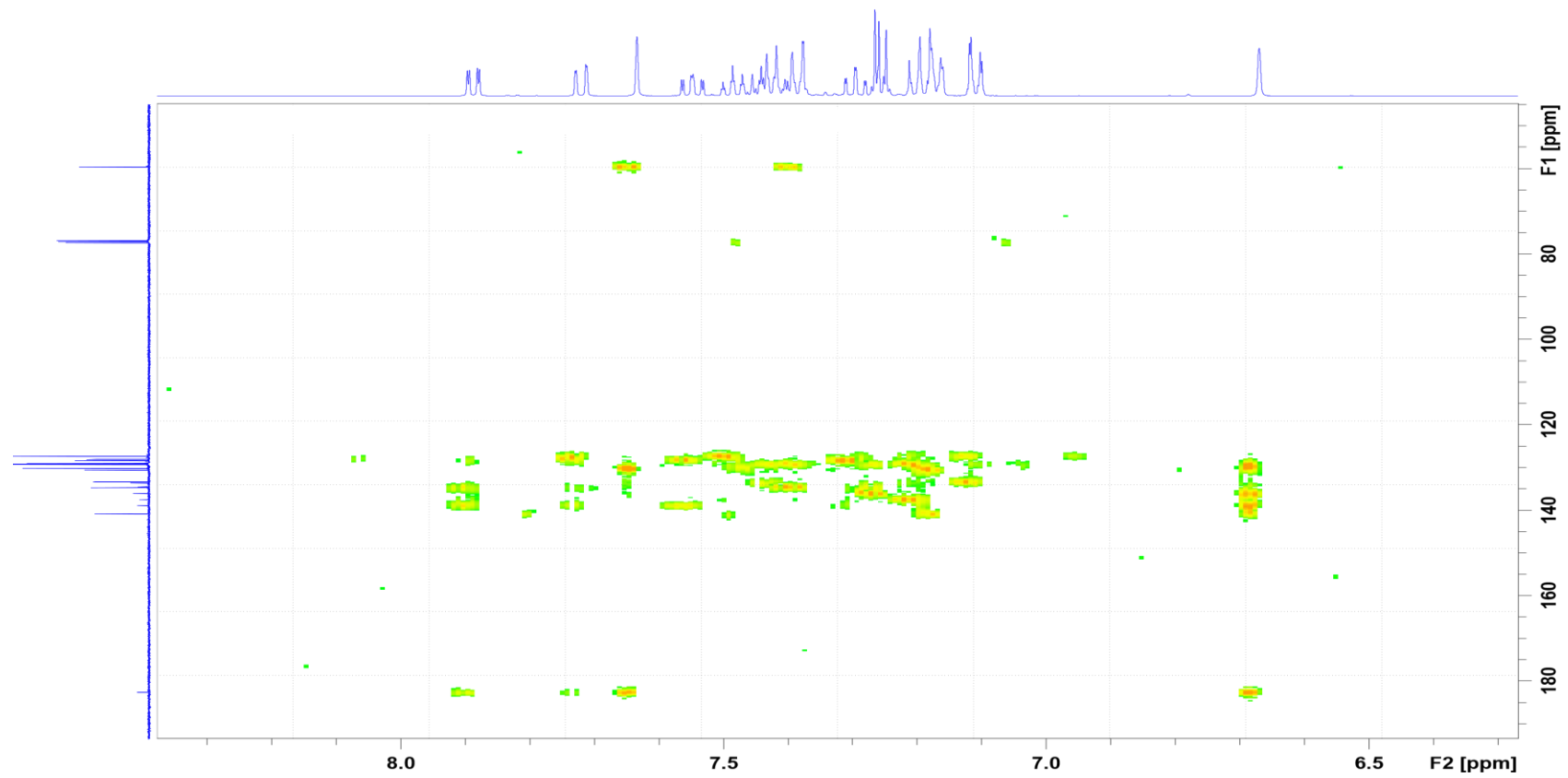


Figura 92: Mapa de correlação HMBC do composto (63)

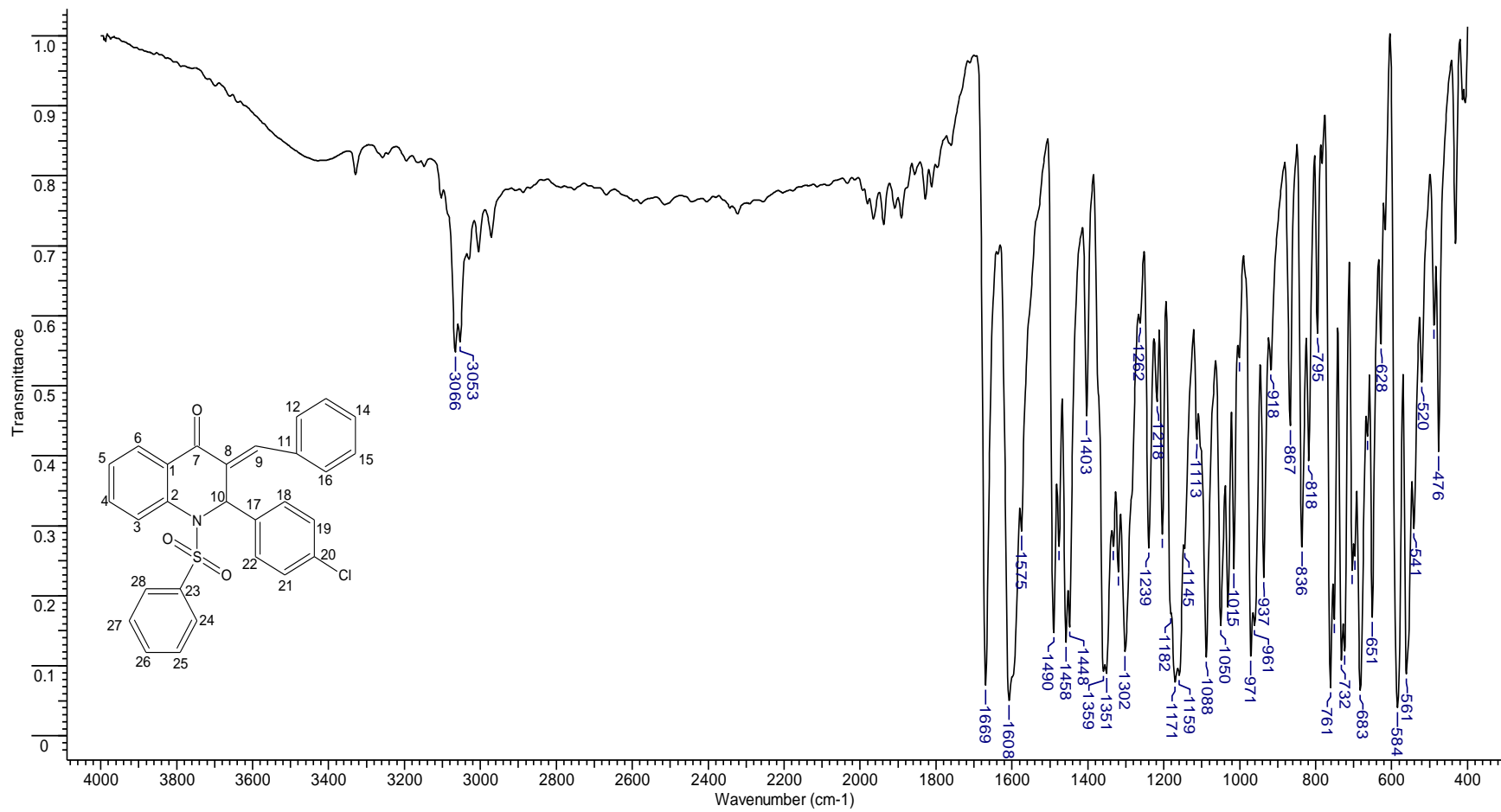


Figura 93: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do composto (63)

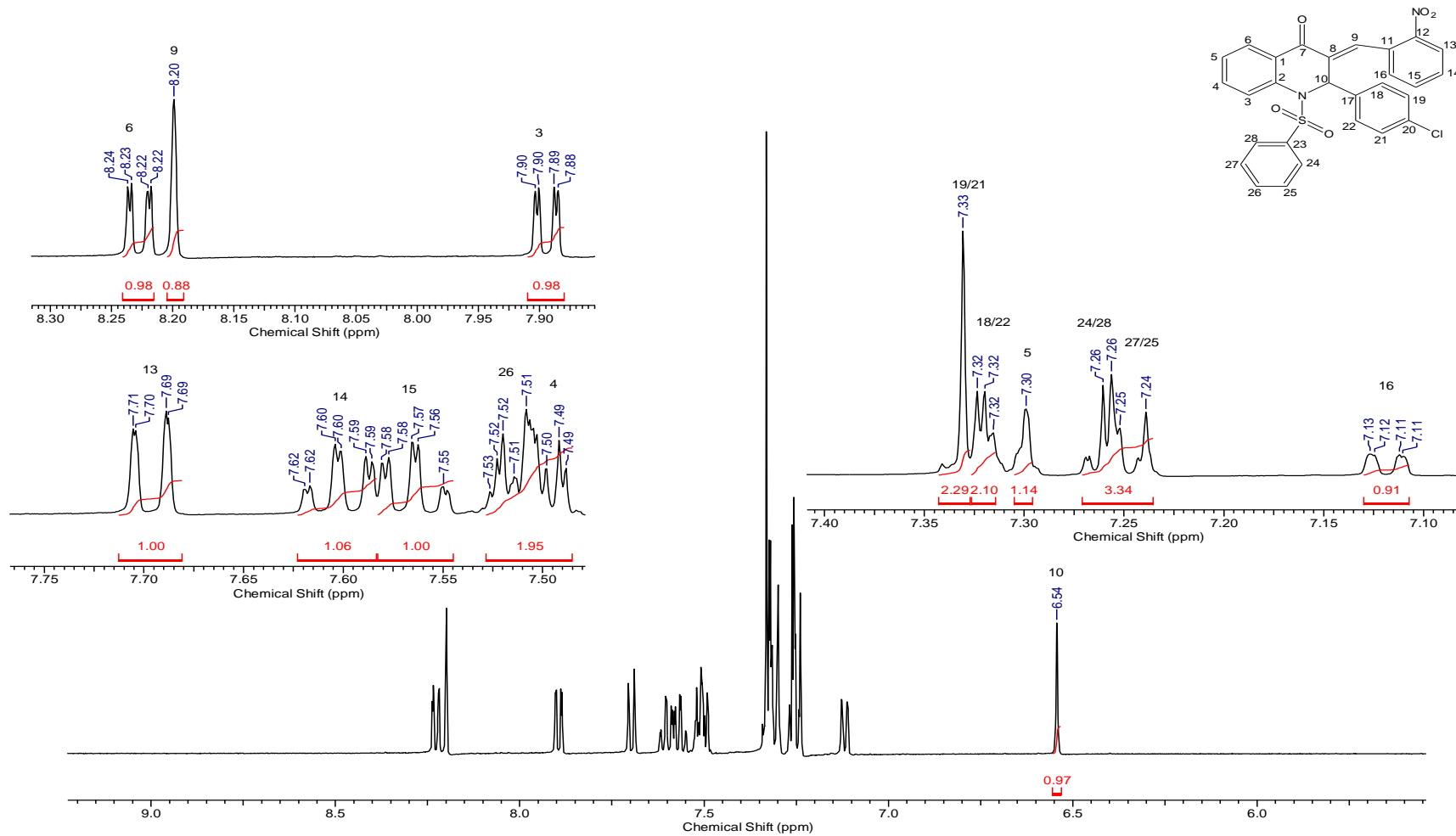


Figura 94: Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto (68).

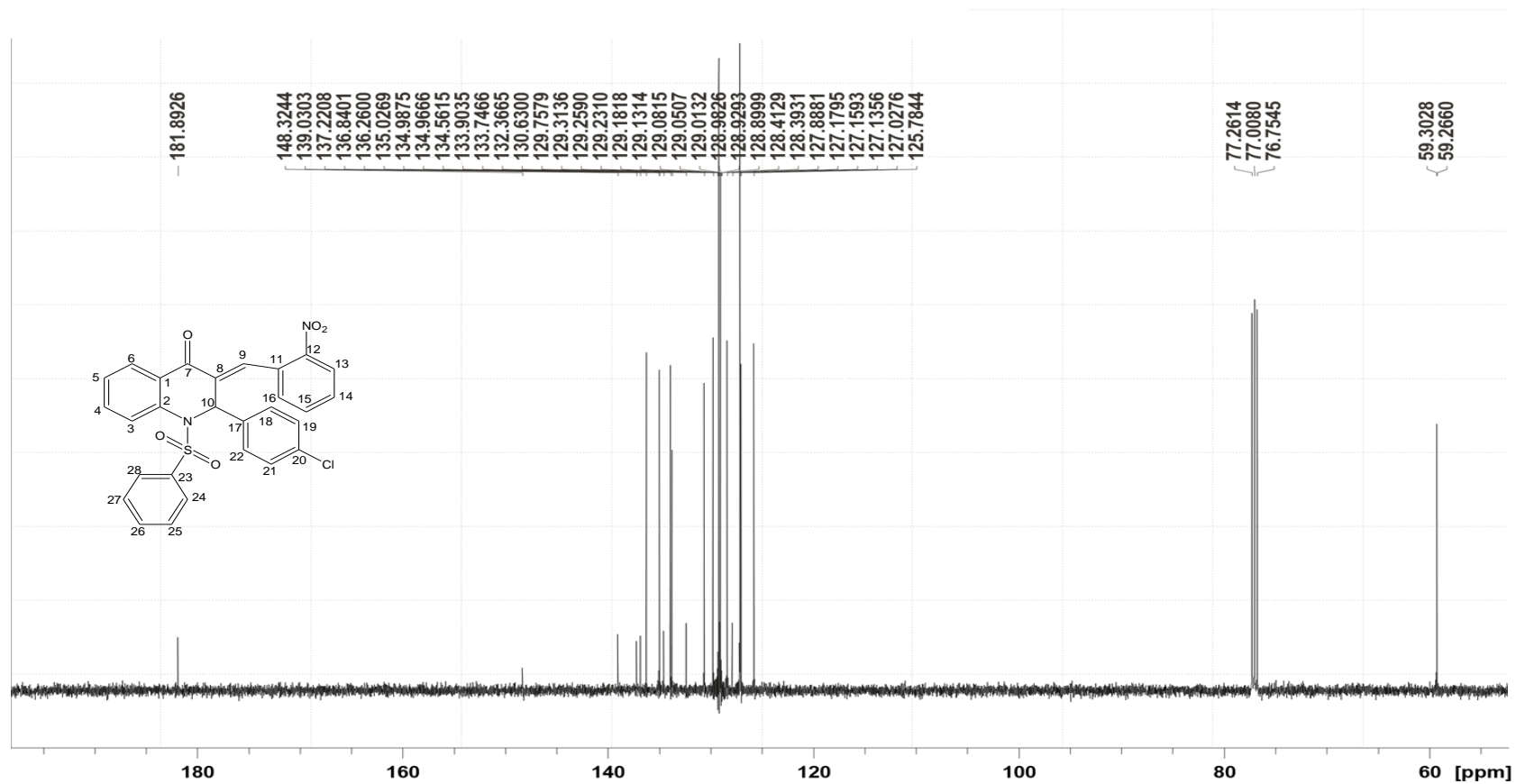


Figura 95: Espectro RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) do composto (68)

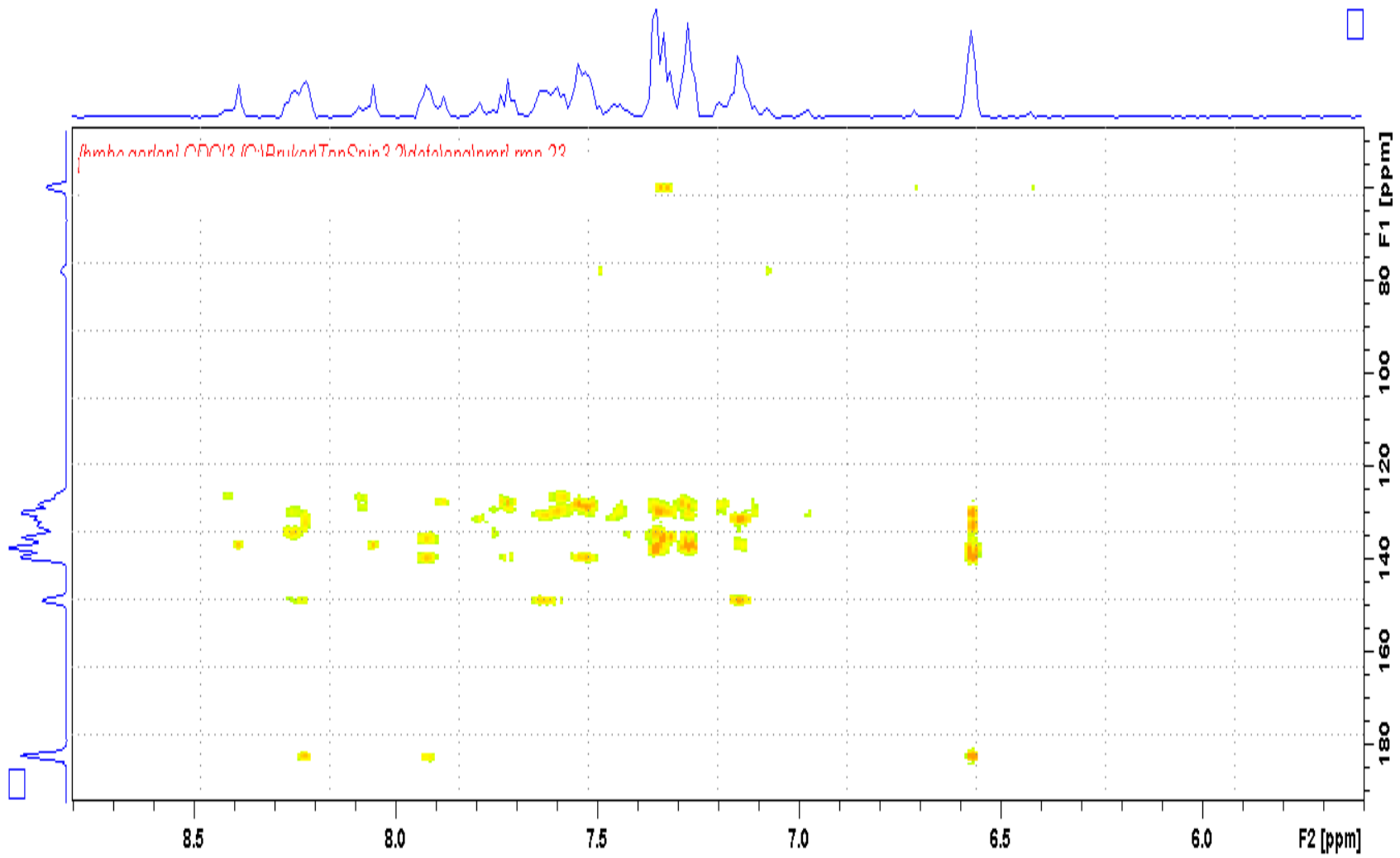


Figura 96: Mapa de correlação HMBC do composto (68)

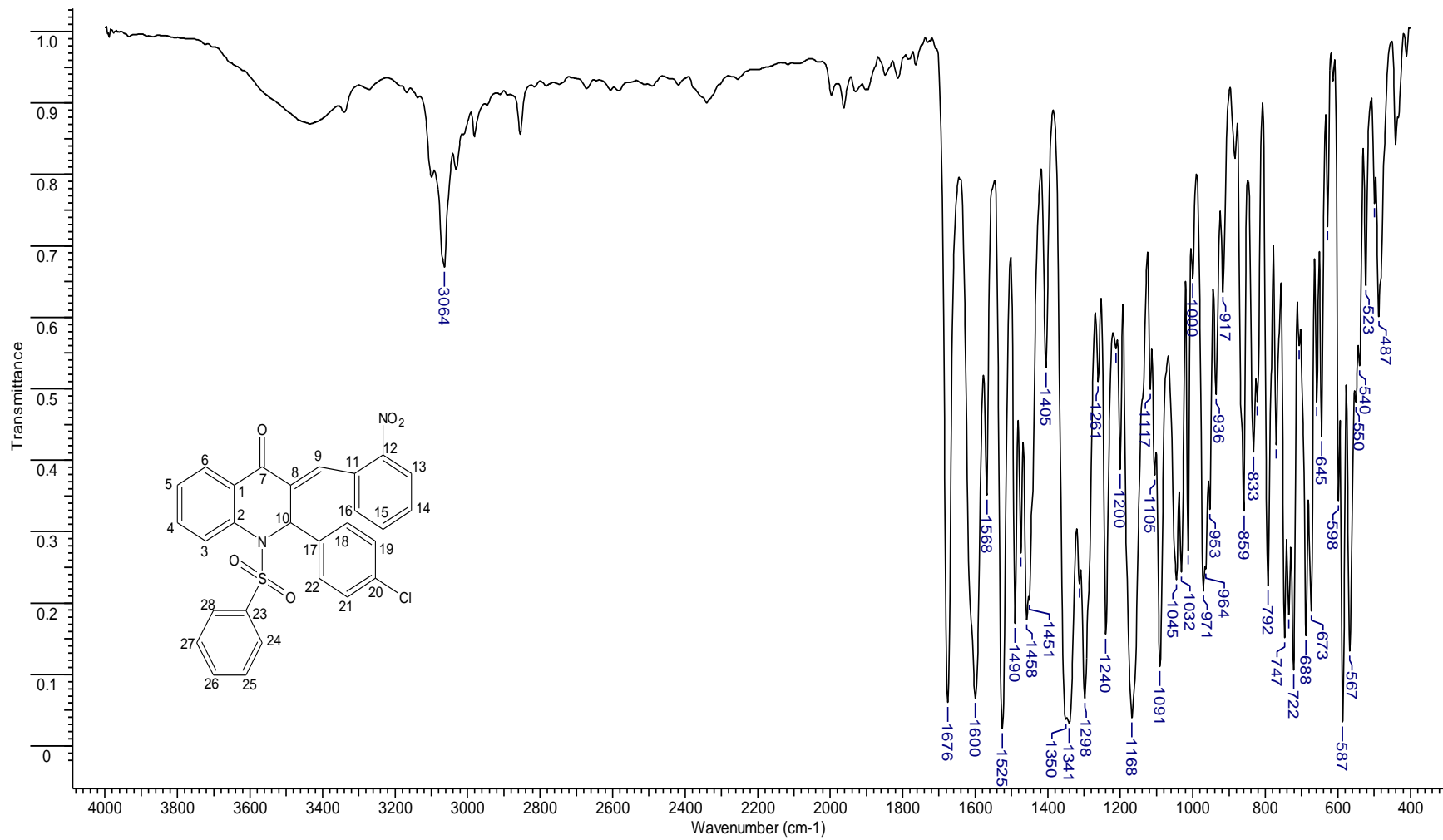


Figura 97: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do composto (68)

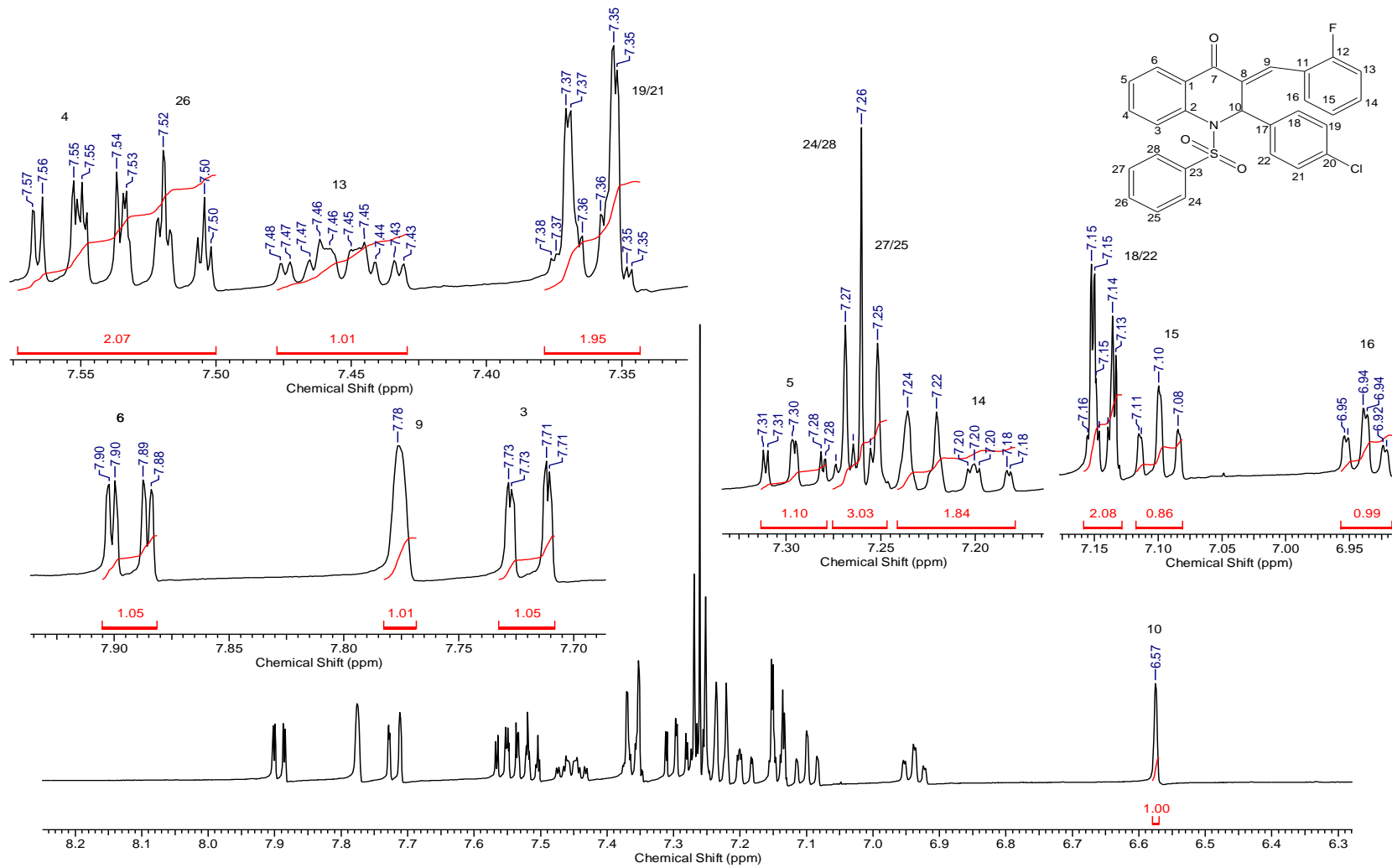


Figura 98: Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do Composto (**69**)

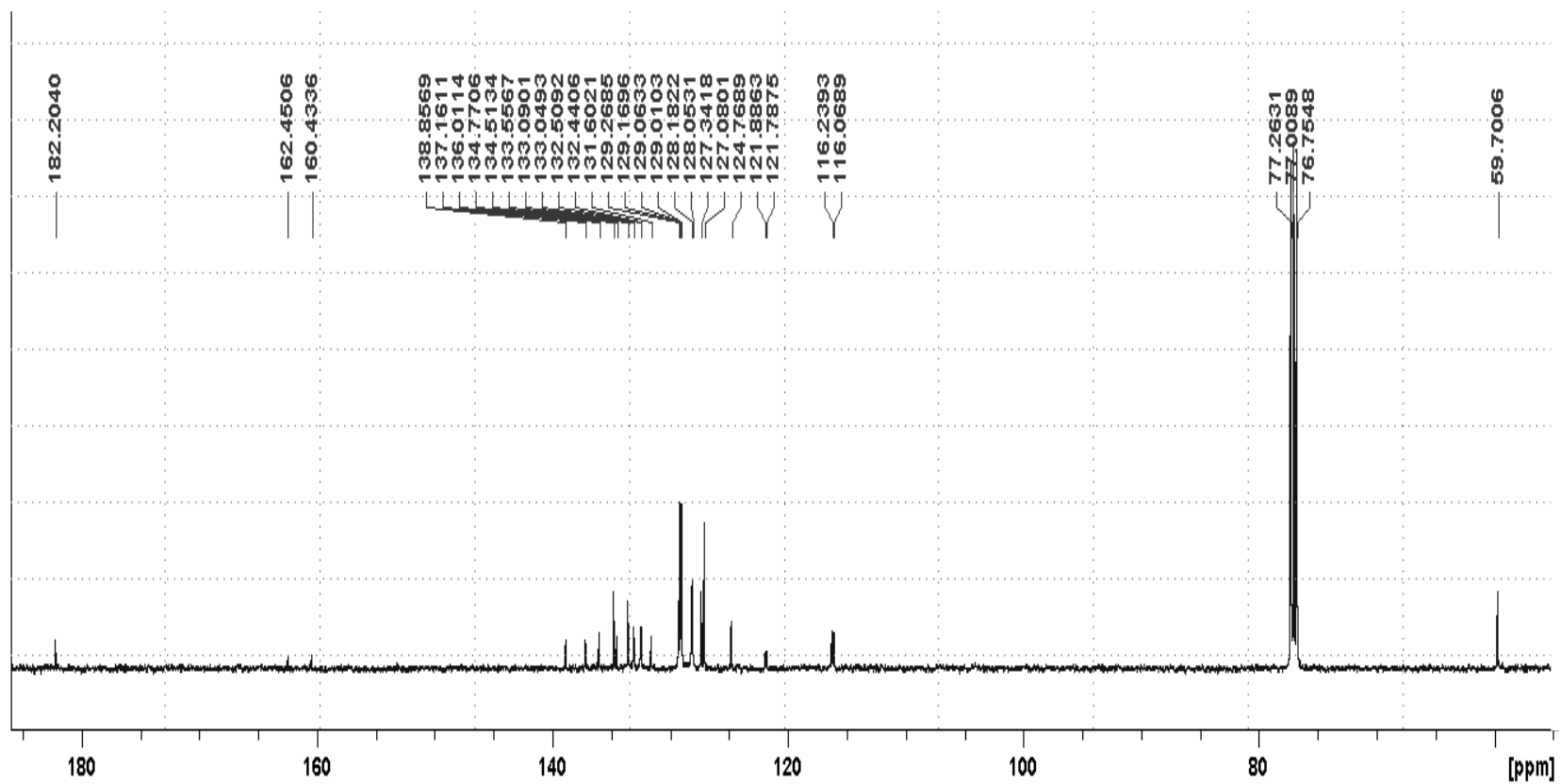


Figura 99: Espectro RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do Composto (69)

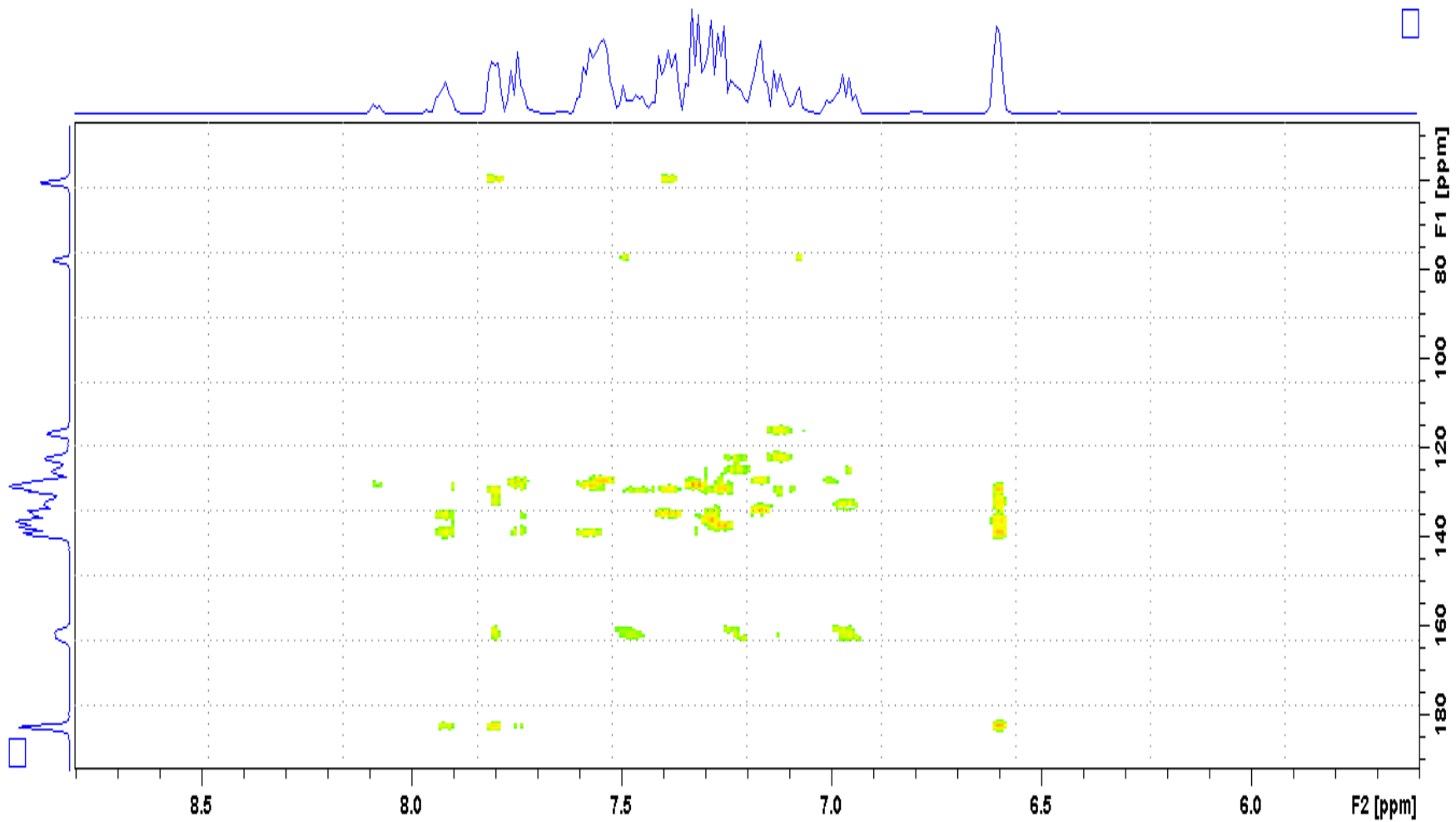


Figura 100: Mapa de correlação HMBC do Composto (69)

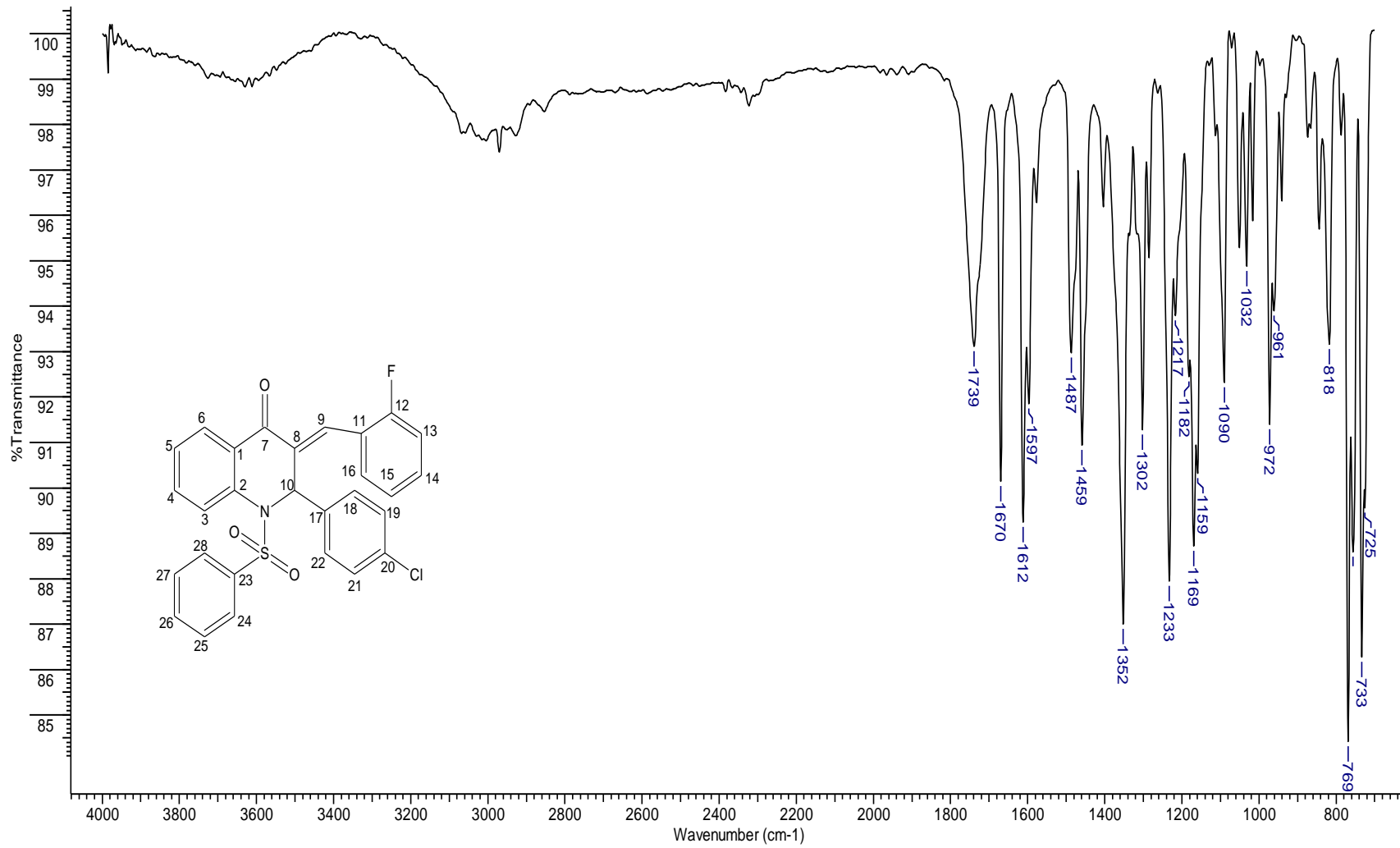


Figura 101: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do Composto (69)

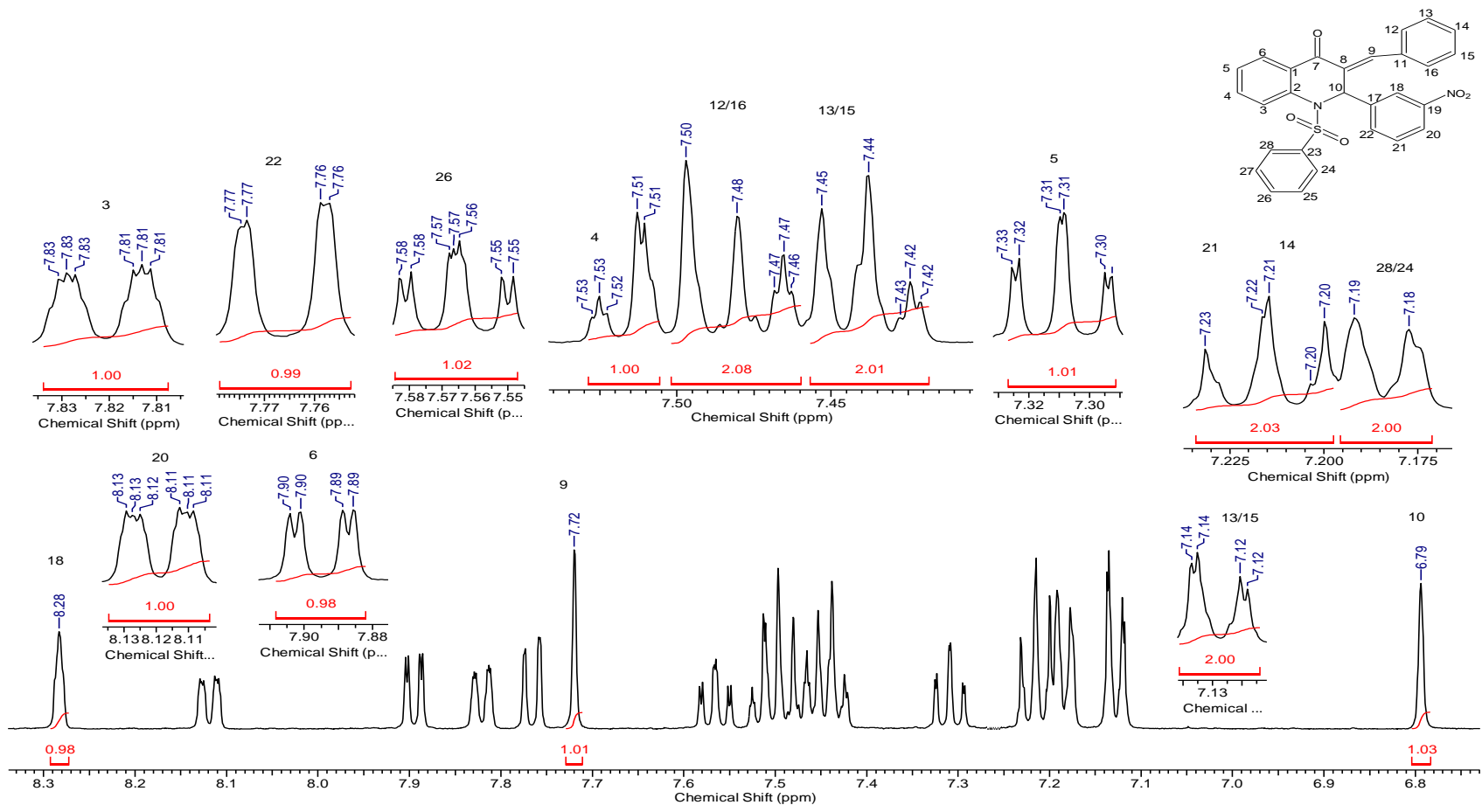


Figura 102: Espectro RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do Composto (66)

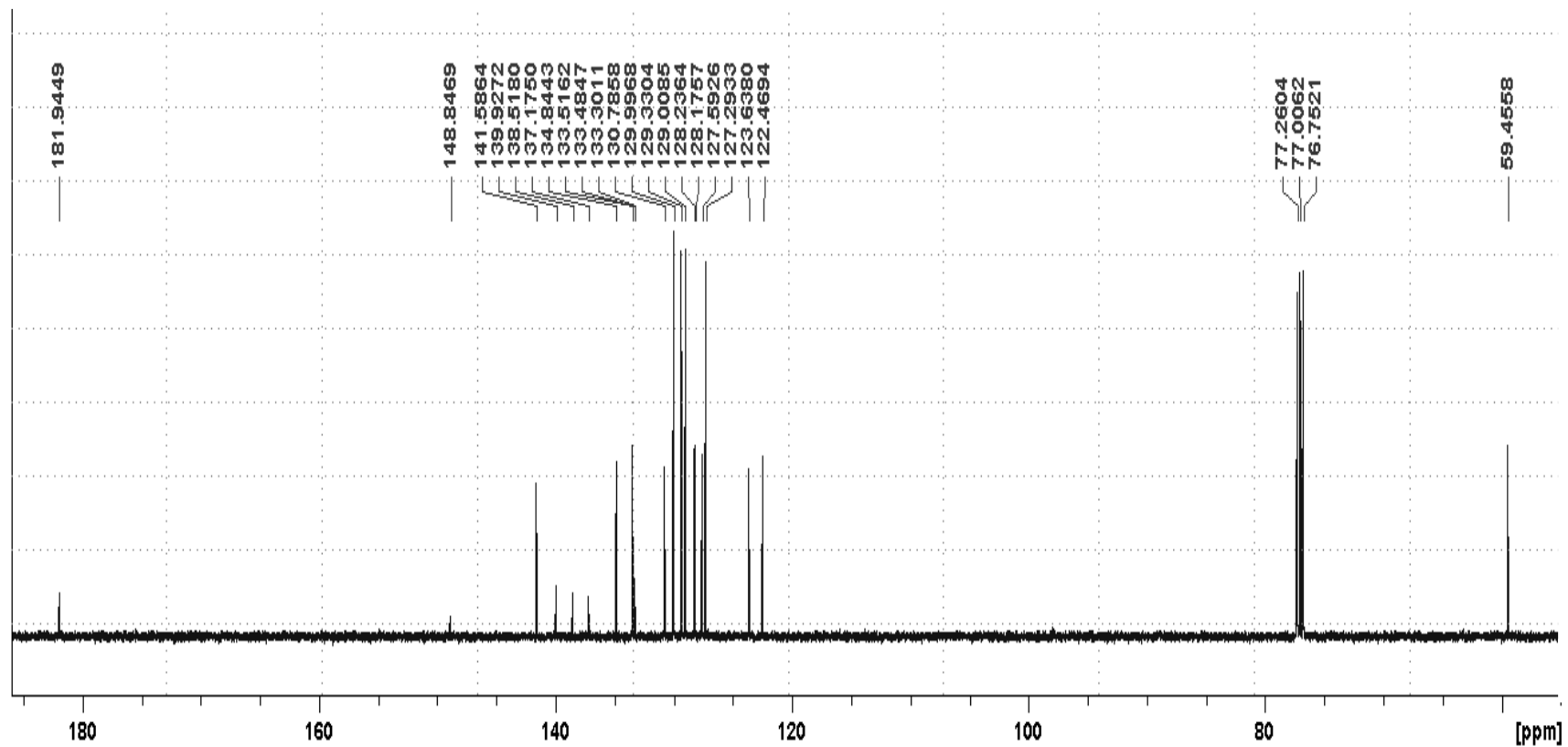


Figura 103: Espectro RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do Composto (66)

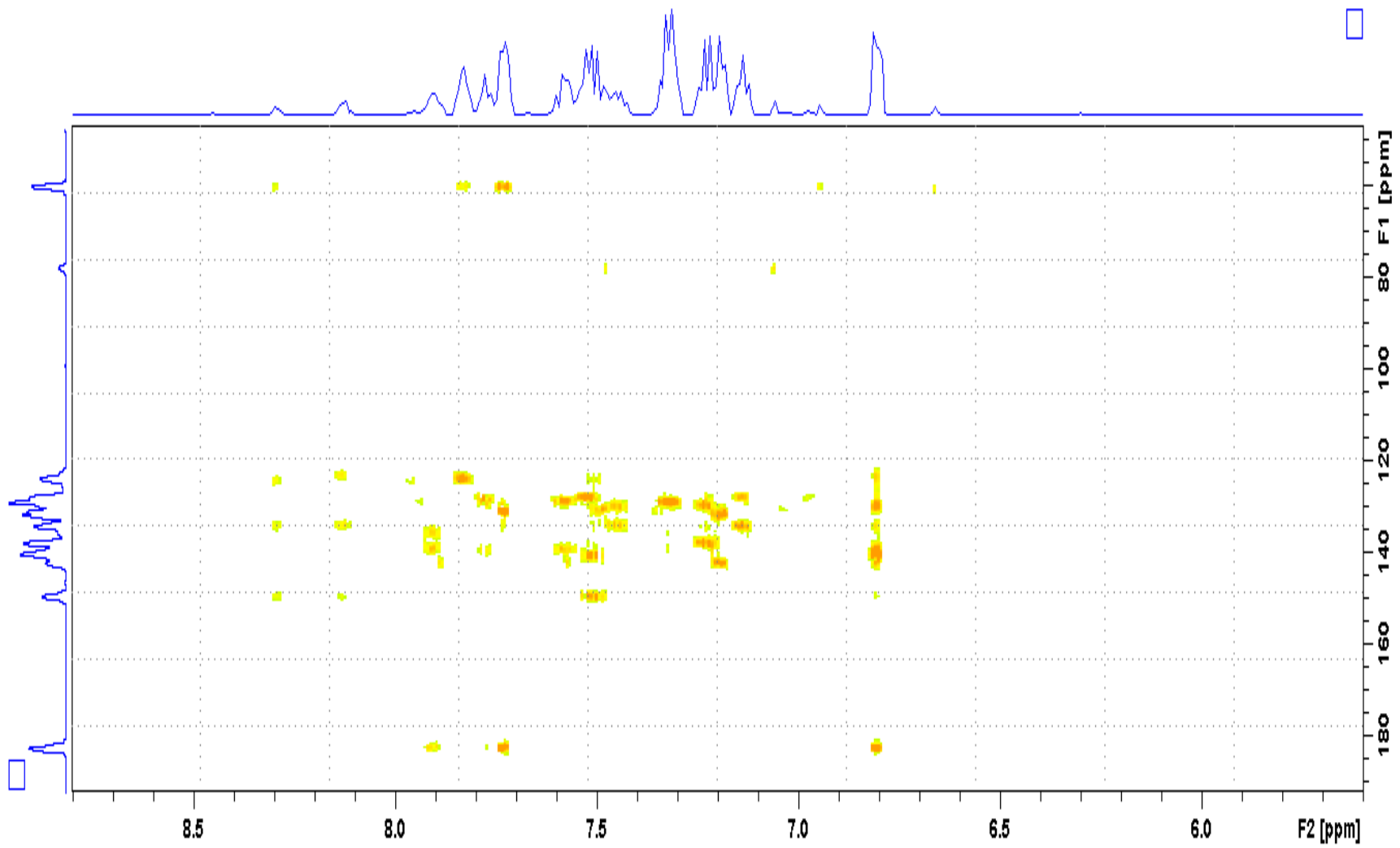


Figura 104: Mapa de correlação HMBC do Composto (66)

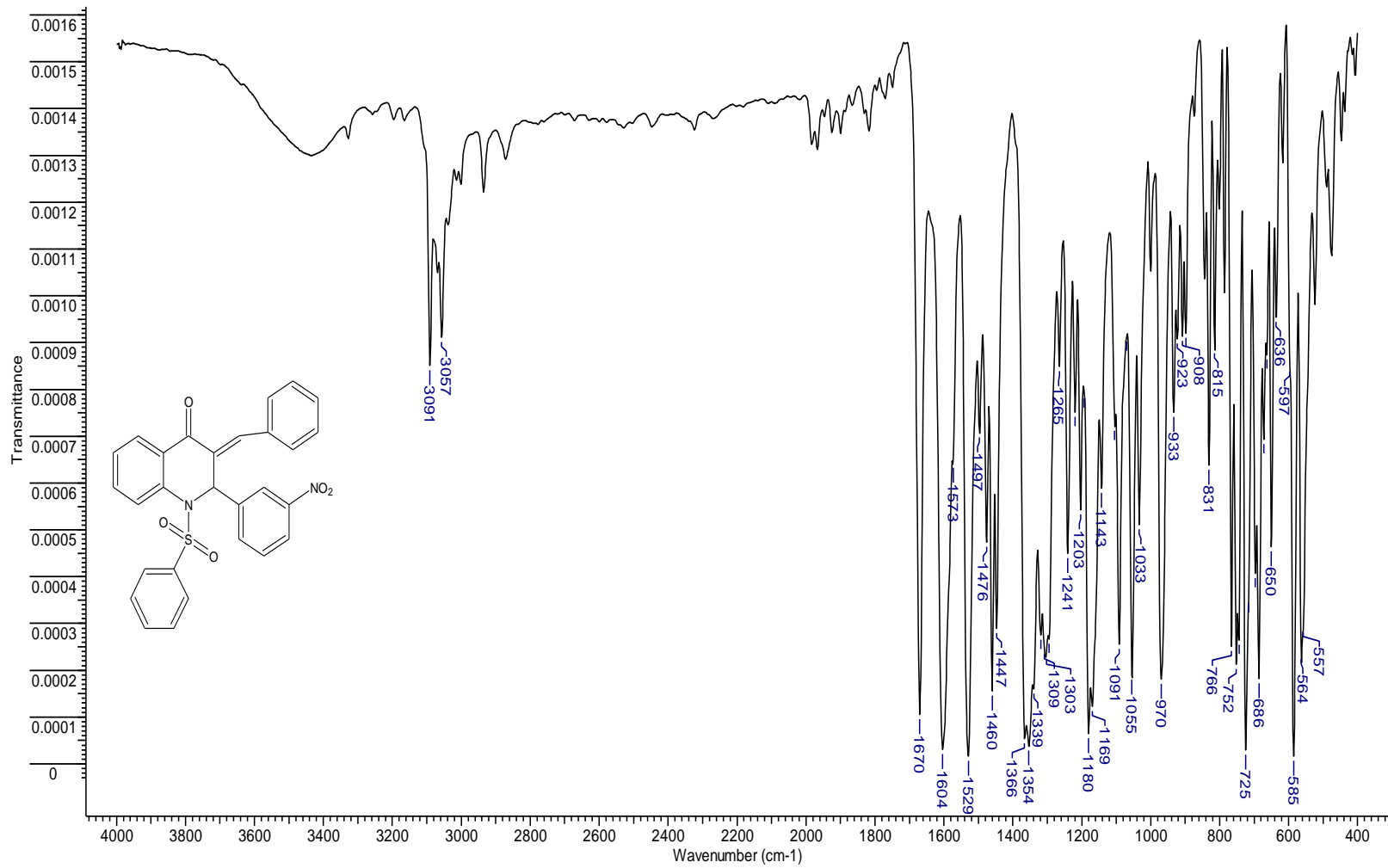


Figura 105: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do Composto (66)

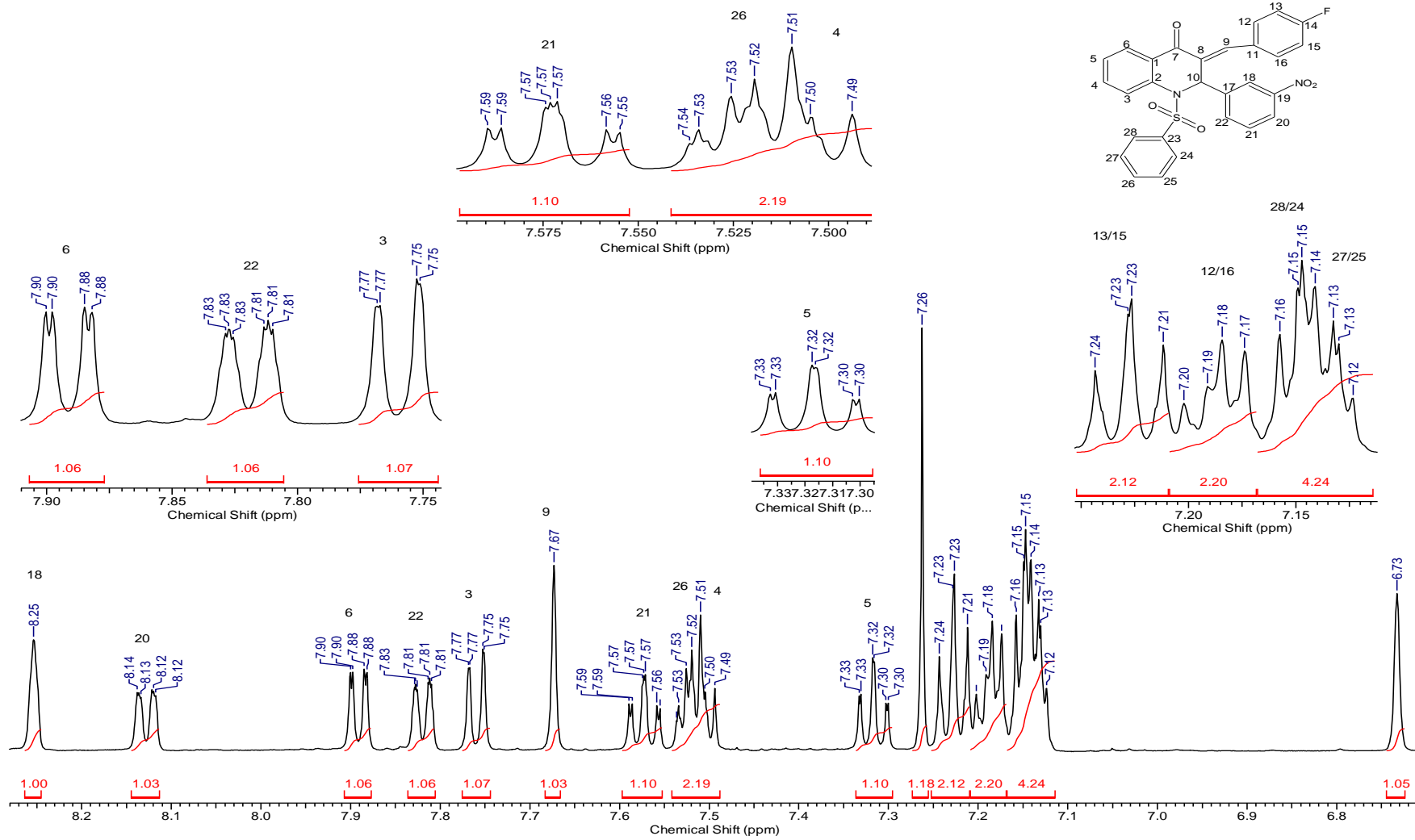


Figura 106: Espectro RMN ^1H (126 MHz, CDCl_3) do Composto (67)

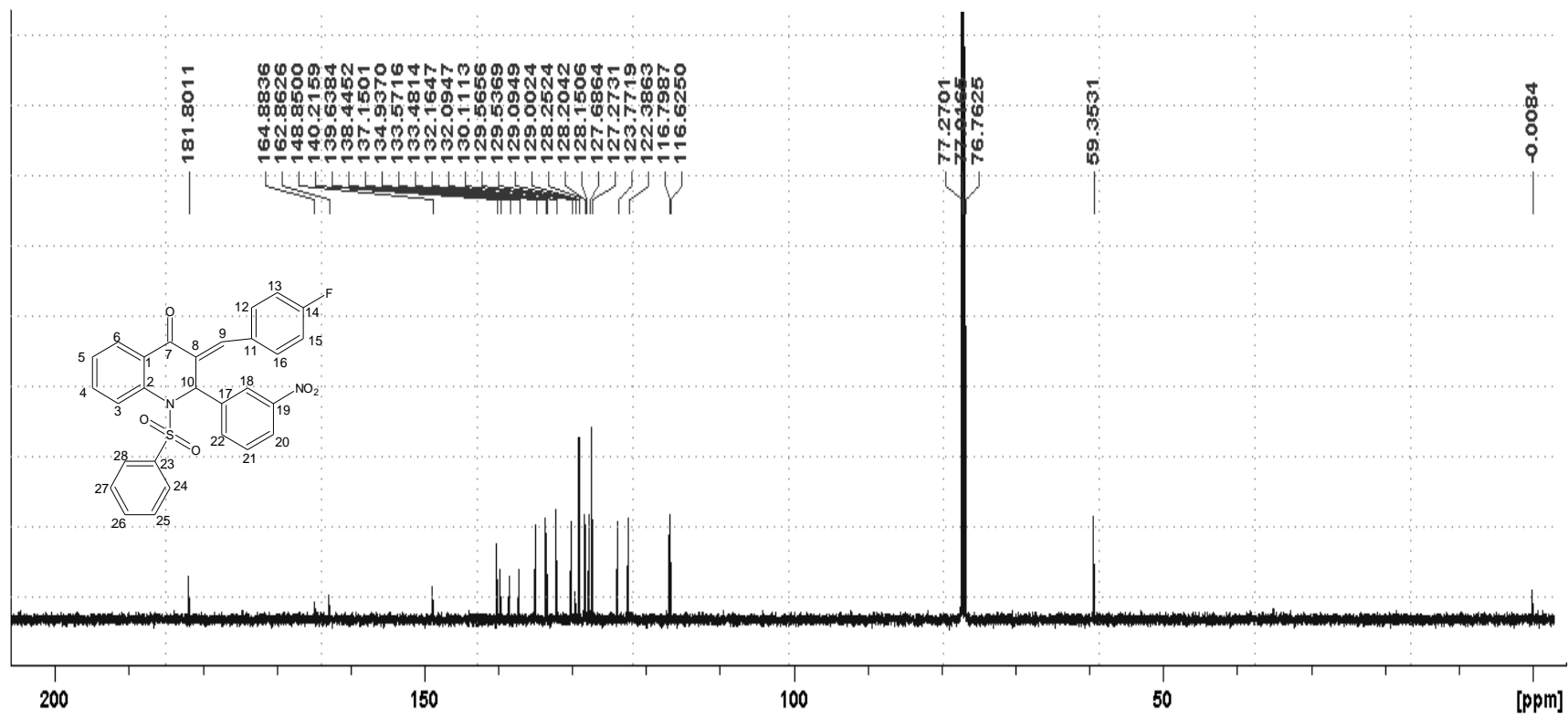


Figura 107: Espectro RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do Composto (67)

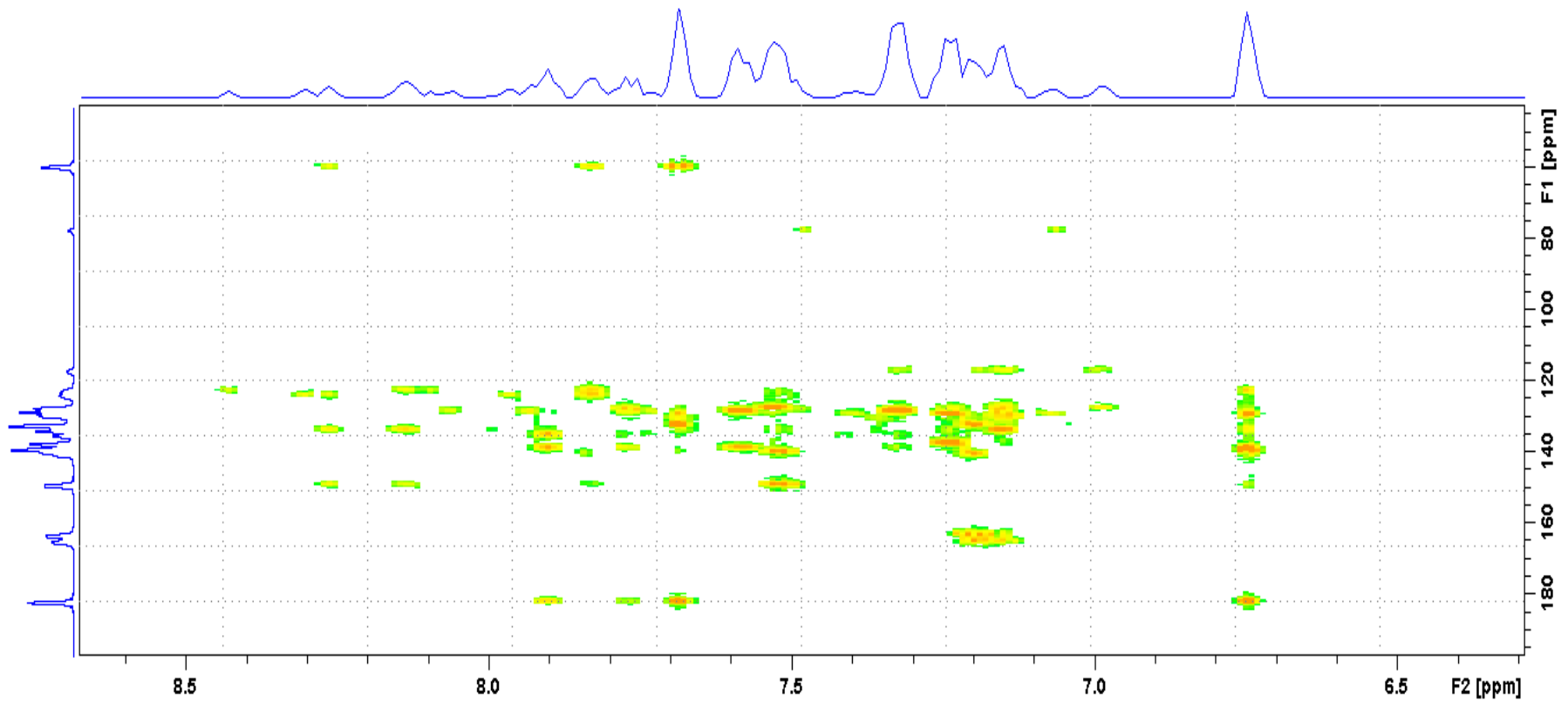


Figura 108: Mapa de correlação HMBC do Composto (67)

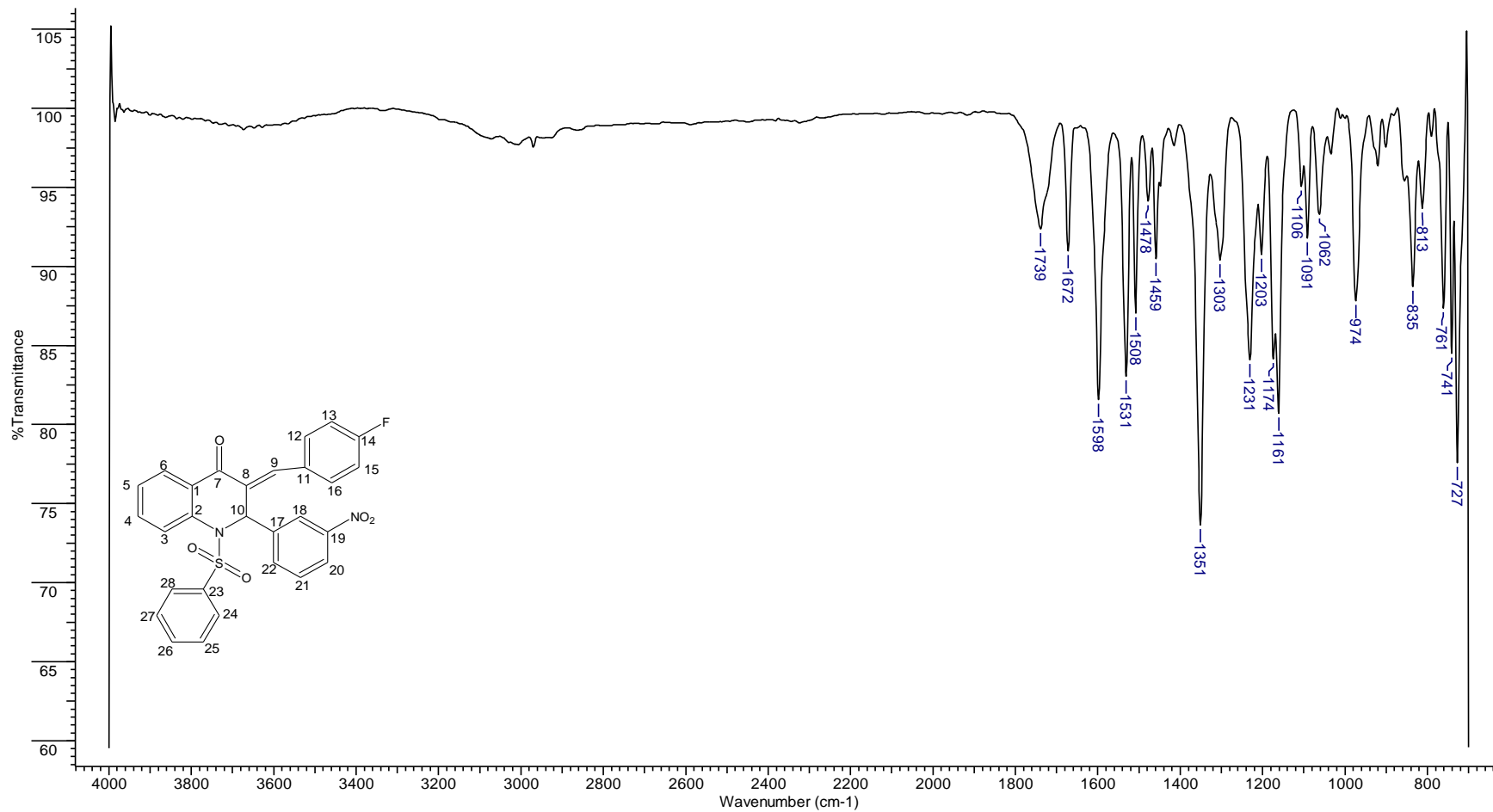


Figura 109: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do Composto (67)

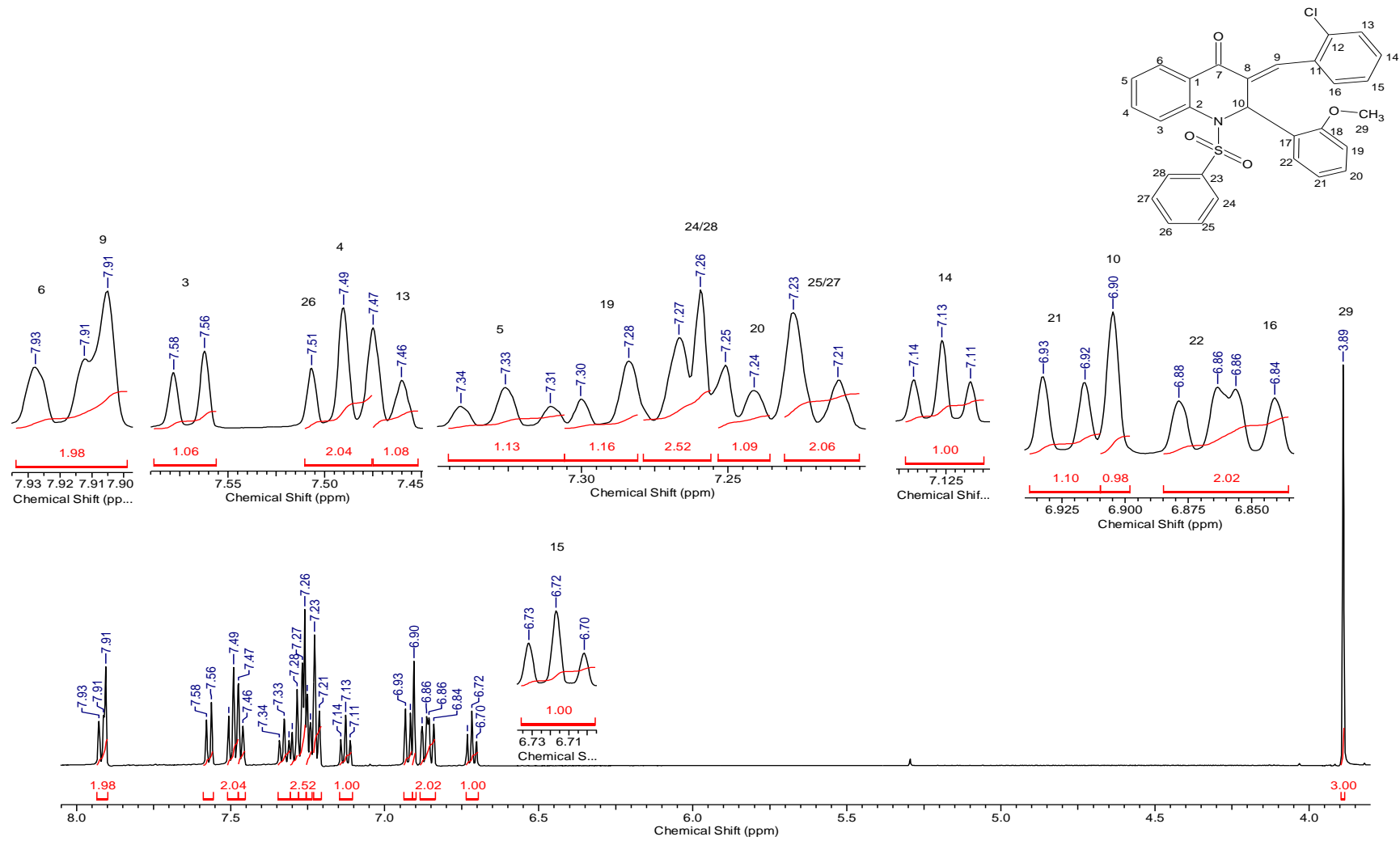


Figura 110: Espectro RMN^1H (500 MHz, CDCl_3) do Composto (68)

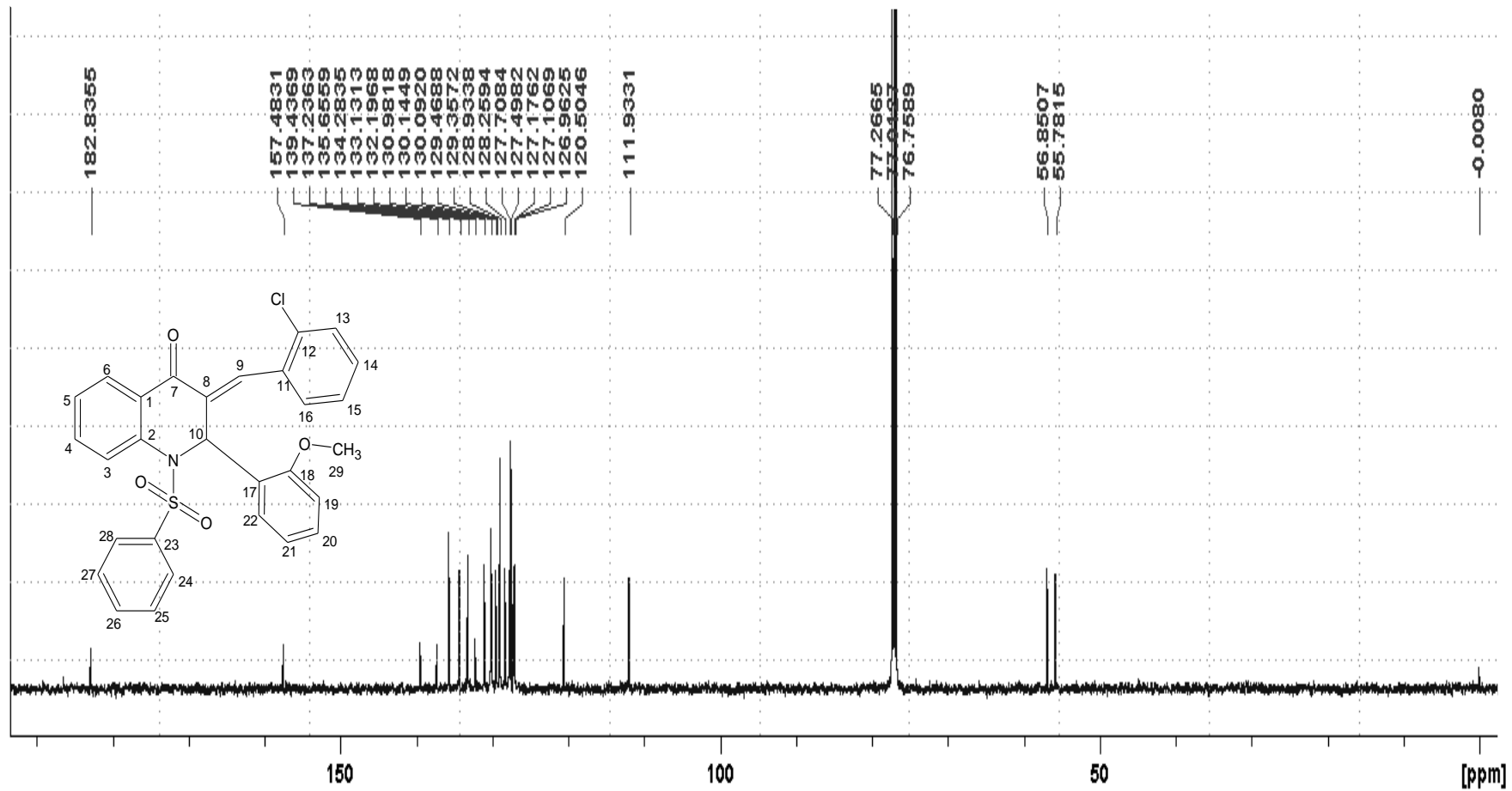


Figura 111: Espectro RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) do Composto (68)

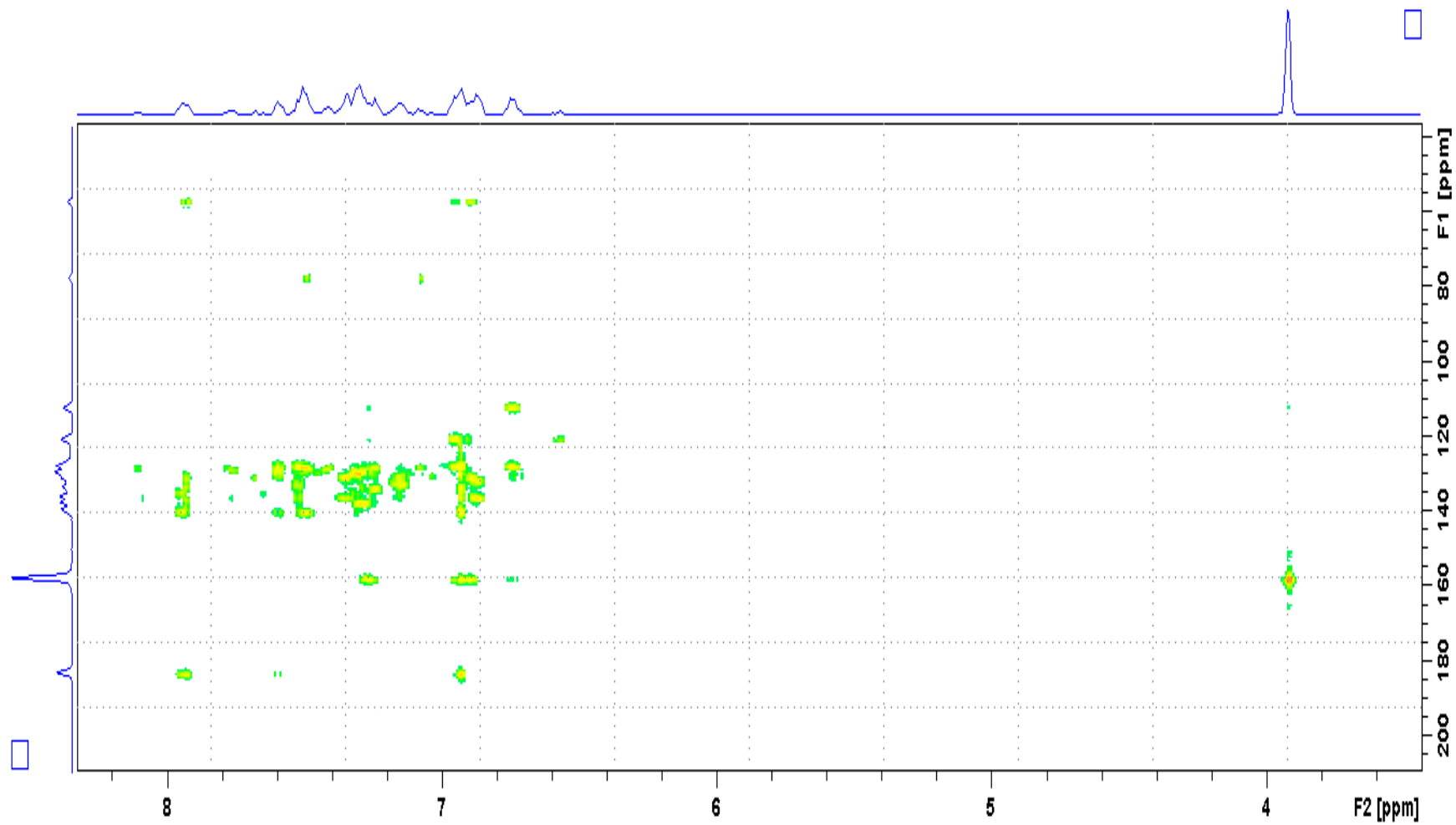


Figura 112: Mapa de correlação HMBC do Composto (68)

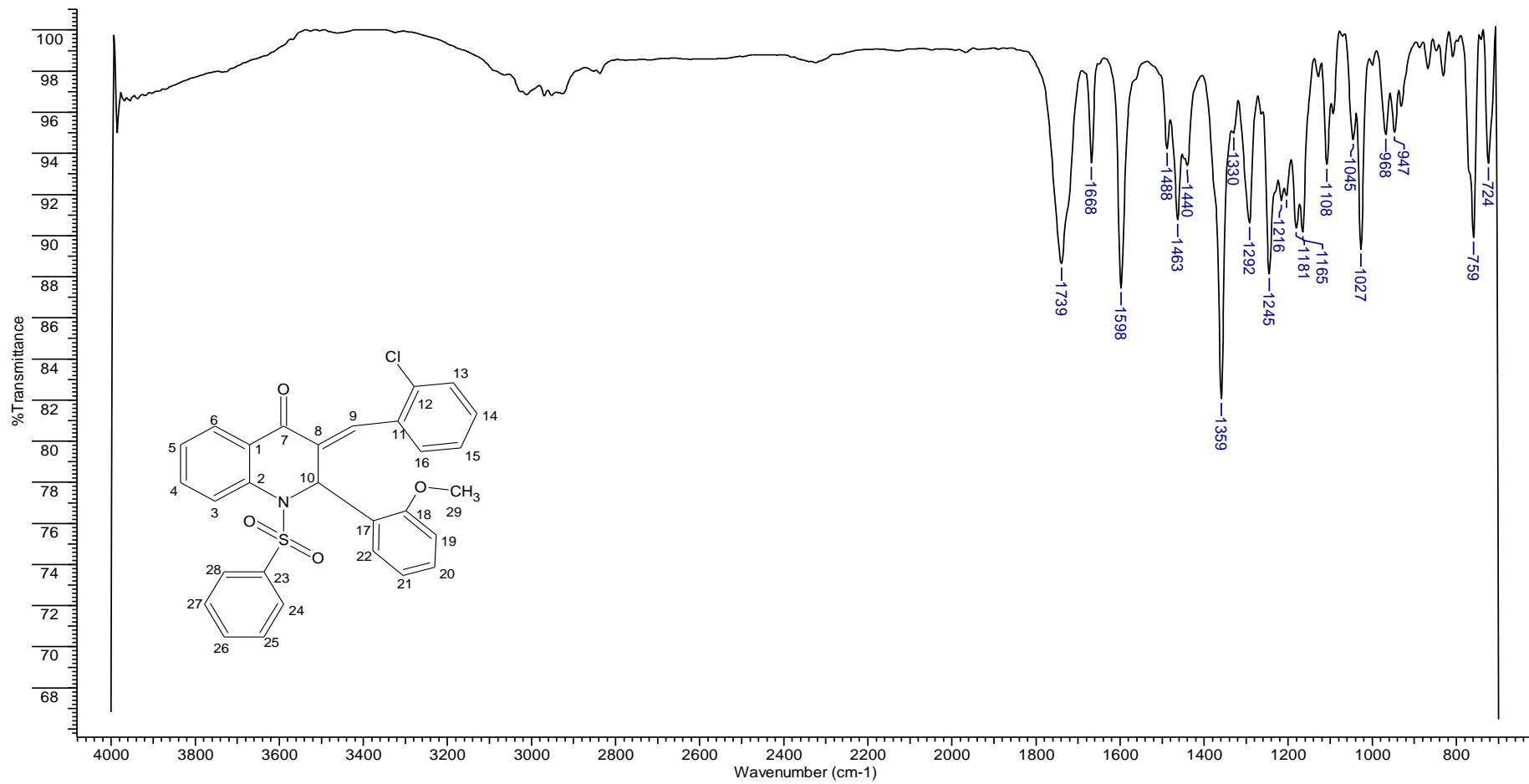


Figura 113: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do Composto (68)

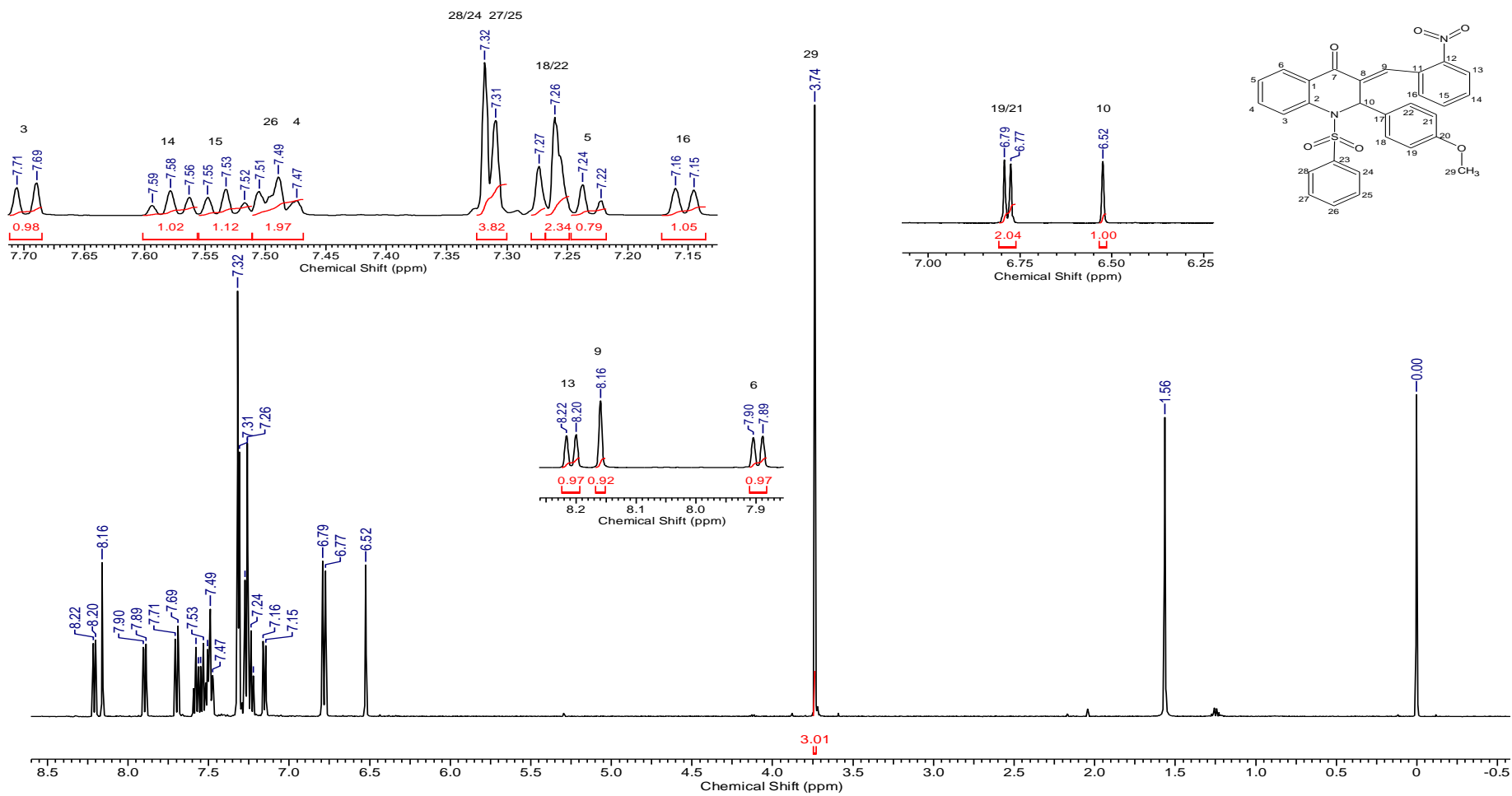


Figura 114: Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do Composto (**69**)

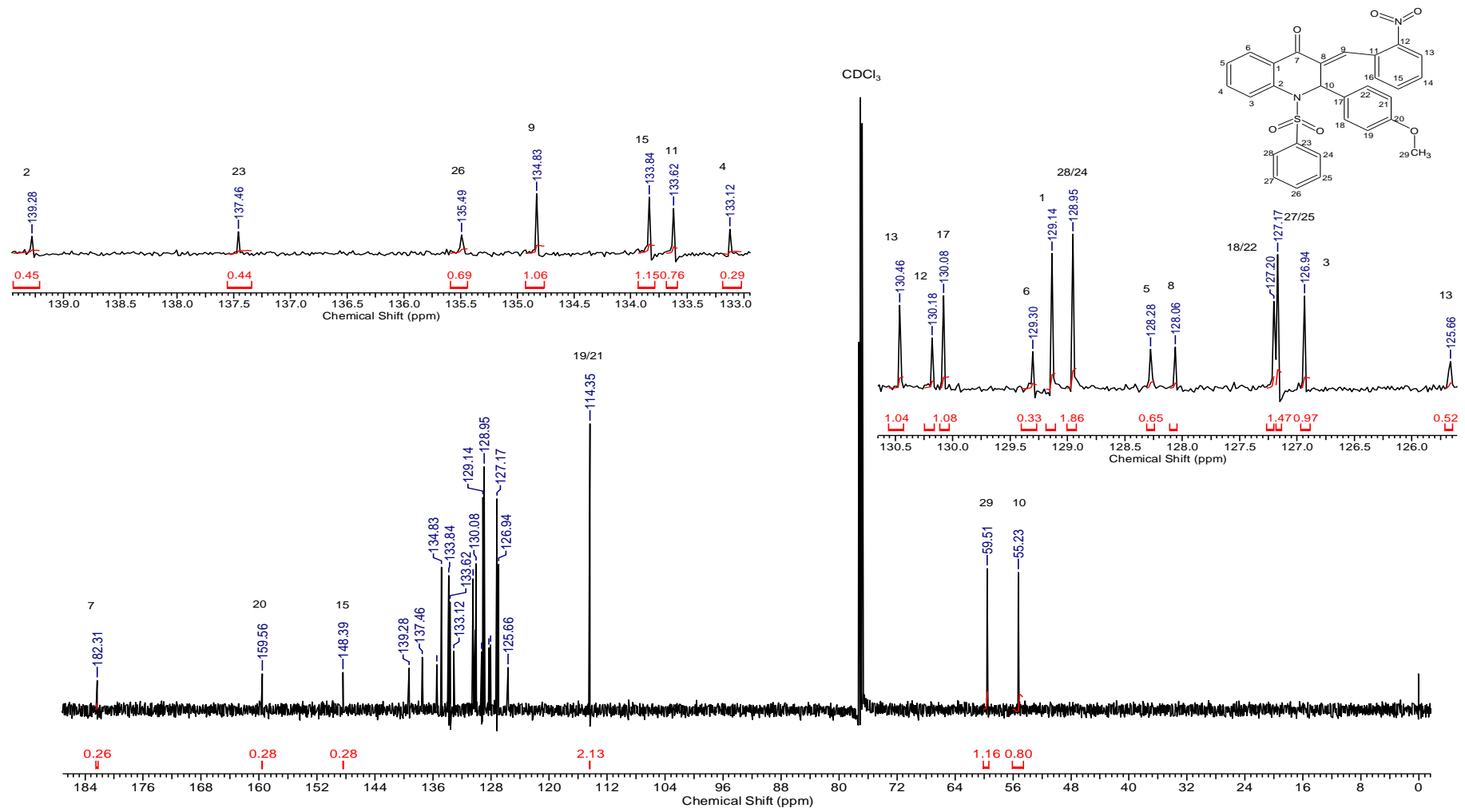


Figura 115: Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do Composto (69)

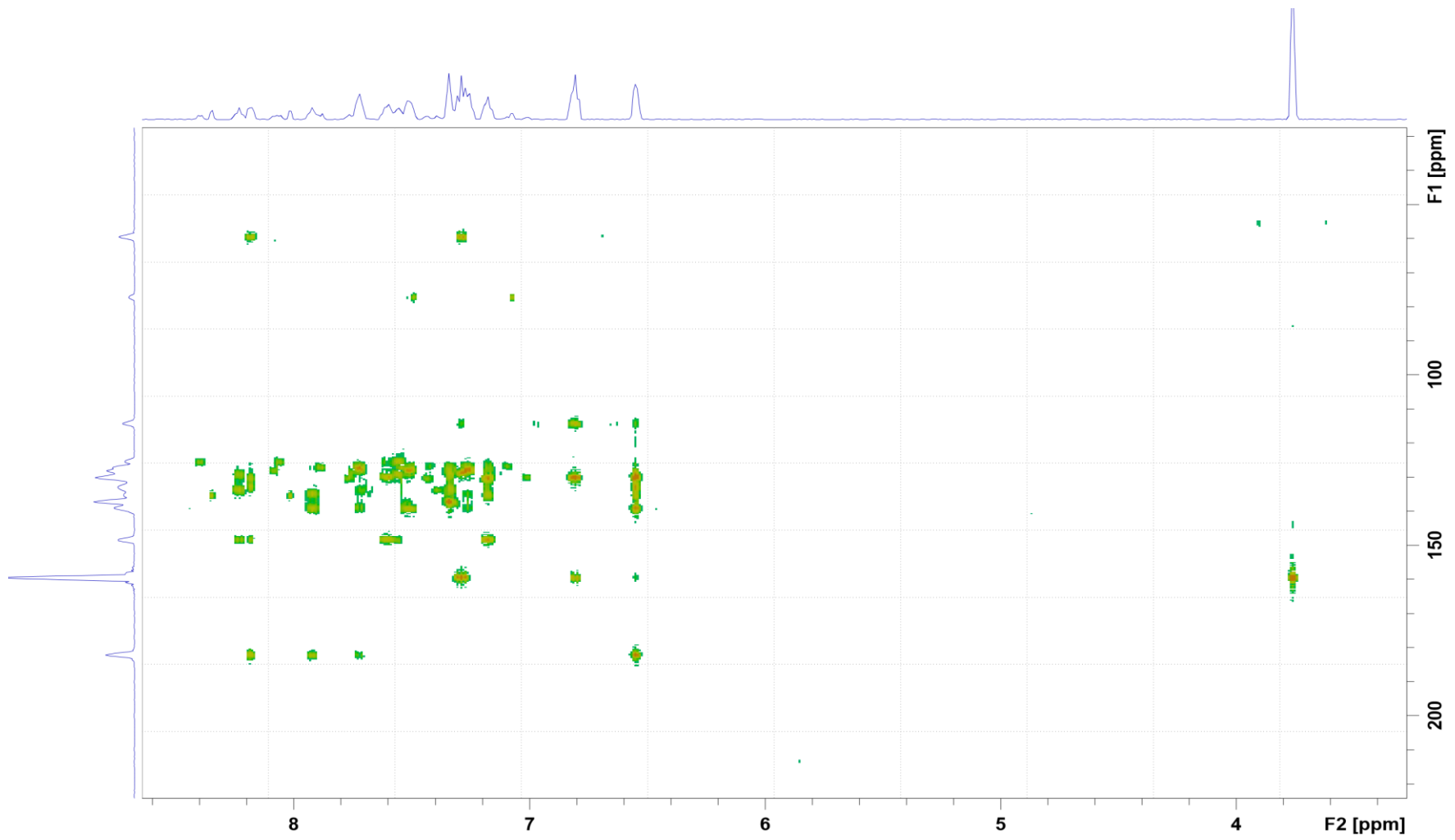


Figura 116: Mapa de correlação de HMBC do Composto (69)

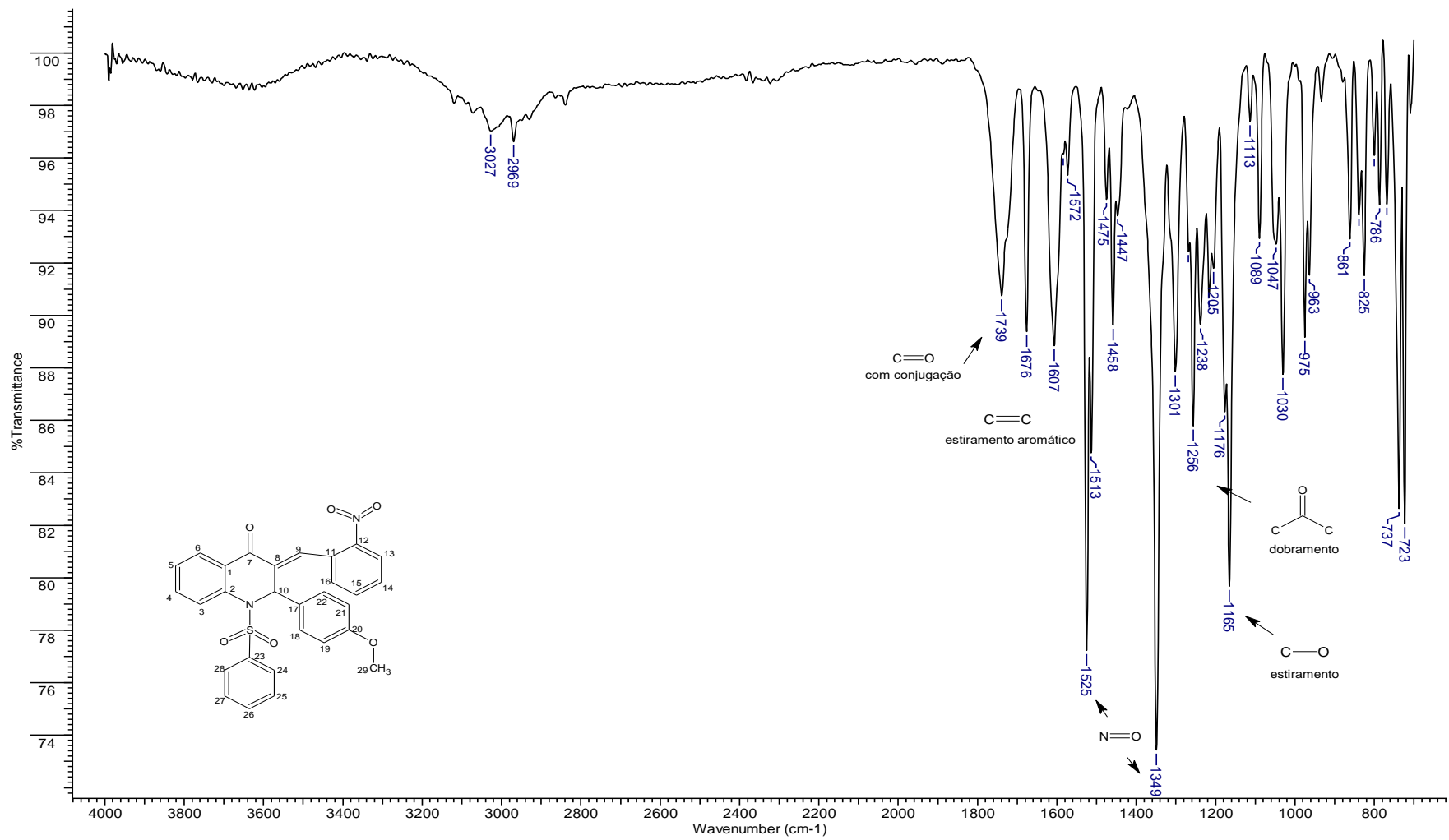


Figura 117: Espectro vibracional de absorção na região de infravermelho médio do Composto (69)



Lidiane Jorge Michelini

Endereço para acessar este CV: <http://lattes.cnpq.br/1325167041316491>

ID Lattes: **1325167041316491**

Última atualização do currículo em 30/04/2020

Trabalho no(a) Instituto Federal Goiano como Professor Classe D-iii, Nível 01 desde 2014. Possuo formação em Formação Pedagógica Na Educação Profissional, Científica e Tecnológica. **(Texto informado pelo autor)**

Identificação

Nome	Lidiane Jorge Michelini
Nome em citações bibliográficas	MICHELINI, L. J.;MICHELINI, LIDIANE J.;MICHELINI, L.J.;Michelini, Lidiane Jorge
Lattes iD	 http://lattes.cnpq.br/1325167041316491

Endereço

Endereço Profissional	Instituto Federal Goiano, Campus Iporá. Av. Oeste, 350 Loteamento Parque União 76200000 - Iporá, GO - Brasil Telefone: (64) 36740400 URL da Homepage: https://www.ifgoiano.edu.br/home/index.php/ipora
------------------------------	--

Formação acadêmica/titulação

2016 - 2020	Doutorado em Programa de Pós Graduação em Química. Universidade Federal de Goiás, UFG, Brasil. Título: Obtenção, elucidação estrutural e atividade antitumoral de quinolinonas obtidas de sulfonamidas chalconas, Ano de obtenção: 2020. Orientador:  Caridad Noda Perez. Coorientador: Hamilton Barbosa Napolitano. Palavras-chave: Quinolinonas; Elucidação Estrutural; Atividade Antifúngica.
2011 - 2013	Mestrado em Engenharia do Meio Ambiente (Conceito CAPES 3). Universidade Federal de Goiás, UFG, Brasil. Título: Avaliação física química, bacteriológica e toxicológica de efluentes gerados por clínicas de oncologia de Goiânia, Ano de Obtenção: 2013. Orientador:  Katia Kopp. Bolsista do(a): Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES, Brasil.
2018 - 2020	Especialização em Formação Pedagógica na Educação Profissional, Científica e Tecnológica. (Carga Horária: 360h). Instituto Federal Goiano, IF Goiano, Brasil. Título: JOGOS LÚDICOS PARA JOVENS NO ENSINO DE DISCIPLINA DE QUÍMICA APLICADA À INDÚSTRIA.
2010 - 2012	Orientador: Marlúcio Tavares do Nascimento. Especialização em Gestão em Química do Meio Ambiente. (Carga Horária: 346h). Universidade Federal de Goiás, UFG, Brasil. Título: Comparação do efluente de instituições oncológicas com efluente doméstico: uma caracterização físico química..
2007 - 2010	Orientador: Rodrigo Luis Taminato. Graduação em Química Industrial. Universidade Estadual de Goiás, UEG, Brasil. Título: Metais nocivos em placa de circuito eletrônico de computador: Uma metodologia de extração. Orientador: Carolina Maria Goetz. Bolsista do(a): Universidade Estadual de Goiás, PIBIC/UEG, Brasil.

Formação Complementar

2016 - 2016	Introdução aos conceitos de produção mais limpa (P+L). (Carga horária: 4h). Associação Brasileira de Química, ABQ, Brasil.
2014 - 2014	Experimentação no ensino de química. (Carga horária: 4h). Instituto Federal Goiano, IF Goiano, Brasil.
2014 - 2014	Cromatografia líquida de alta eficiência. (Carga horária: 18h). Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano - Câmpus Iporá, IFGOIANO, Brasil.
2014 - 2014	Flexibilização curricular na educação profissional. (Carga horária: 16h). Instituto Federal Goiano, IF Goiano, Brasil.
2013 - 2013	Espectrofotometria de Absorção Atômica em Chama. (Carga horária: 10h). Universidade Federal de Goiás, UFG, Brasil.
2009 - 2009	Métodos Analíticos de Cromatografia Líquida. (Carga horária: 6h). Associação Brasileira de Química, ABQ, Brasil.
2009 - 2009	Planejamento e modelagem molecular de fármacos. (Carga horária: 8h). Universidade Estadual de Goiás, UEG, Brasil.
2009 - 2009	Processos de tratamento de Esgoto e Filtração. (Carga horária: 6h). Associação Brasileira de Química, ABQ, Brasil.
2009 - 2009	Busca de novos princípios bioativos. (Carga horária: 4h). Universidade Estadual de Goiás, UEG, Brasil.
2009 - 2009	Indústria de Tintas: Ciência e Tecnologia. (Carga horária: 6h). Associação Brasileira de Química, ABQ, Brasil.
2008 - 2008	Abertura e Preparação de Amostras. (Carga horária: 8h). Universidade Estadual de Goiás, UEG, Brasil.
2008 - 2008	Produção de Cachaça. (Carga horária: 6h). Associação Brasileira de Química, ABQ, Brasil.
2008 - 2008	Noções de Ciência e Tecnologia de Polímeros. (Carga horária: 8h). Universidade Estadual de Goiás, UEG, Brasil.
2007 - 2007	Métodos Analíticos de Controle Qualidade da Água. Universidade Estadual de Goiás, UEG, Brasil.
2007 - 2007	Monitoramentos ambientais na indústria de petróleo. (Carga horária: 6h). Associação Brasileira de Química, ABQ, Brasil.
2007 - 2007	Ferramentas do Controle Estatístico de Qualidade. (Carga horária: 8h). Universidade Estadual de Goiás, UEG, Brasil.

Atuação Profissional

Instituto Federal Goiano, IFGOIANO, Brasil.

Vínculo institucional

2015 - 2015

Vínculo: , Enquadramento Funcional:

Instituto Federal Goiano, IF Goiano, Brasil.

Vínculo institucional

2014 - Atual

Vínculo: Servidor Público, Enquadramento Funcional: Professor Classe D-III, Nível 01,
Carga horária: 40, Regime: Dedicção exclusiva.
Professor do Magistério, do Ensino Básico, Técnico e Tecnológico

Outras informações

Vínculo institucional

2013 - 2013

Vínculo: , Enquadramento Funcional: Professor substituto, Carga horária: 40

Atividades

09/2018 - Atual

Ensino,
Disciplinas ministradas
Processos Químicos Industriais
Gestão Ambiental
Introdução à métodos de pesquisa e ensino de química

09/2018 - Atual

Ensino, Química, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas
Química Ambiental

06/2016 - 12/2016

Conselhos, Comissões e Consultoria, IF Goiano - Campus Iporá, .
Cargo ou função

11/2015 - 09/2016

Membro da comissão de elaboração de horários.
Conselhos, Comissões e Consultoria, Campus Iporá, .
Cargo ou função

08/2015 - 09/2016

Membro.
Conselhos, Comissões e Consultoria, Campus Iporá, .

08/2013 - 12/2013	Ensino, Química, Nível: Graduação Disciplinas ministradas Físico Química Experimental
08/2013 - 12/2013	Ensino, Disciplinas ministradas Curso Técnico em Química - Química Analítica Qualitativa
08/2013 - 12/2013	Ensino, Engenharia de Alimentos, Nível: Graduação Disciplinas ministradas Química Geral e Analítica
08/2013 - 12/2013	Ensino, Química, Nível: Graduação Disciplinas ministradas Química Orgânica II

Universidade Federal de Goiás, UFG, Brasil.

Vínculo institucional

2012 - 2013

Vínculo: Servidor Público, Enquadramento Funcional: Professor temporário, Carga horária: 40

Outras informações

Atividades

Contrato temporário como professor substituto.

03/2013 - 08/2013

Ensino, Farmácia, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas
Físico Química Experimental

03/2013 - 08/2013

Ensino, Biomedicina, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas

03/2013 - 08/2013

Química Geral e Inorgânica Experimental

03/2013 - 08/2013

Ensino, Biotecnologia, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas
Química Geral e Inorgânica Experimental
Ensino, Engenharia Elétrica, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas

03/2013 - 08/2013

Química Geral Experimental

10/2012 - 03/2013

Ensino, Física, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas

10/2012 - 03/2013

Química Geral Experimental

10/2012 - 03/2013

Ensino, Engenharia Civil, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas
Química Geral Experimental (32 horas)

04/2012 - 03/2013

Ensino, Farmácia, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas

04/2012 - 03/2013

Química Analítica (64 horas)
Ensino, Farmácia, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas

04/2012 - 07/2012

Química Analítica (64 horas)

04/2012 - 07/2012

Ensino, Engenharia de Computação, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas

04/2012 - 07/2012

Química Geral (128 horas)

04/2012 - 07/2012

Ensino, Agronomia, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas

04/2012 - 07/2012

Química Analítica Teórica (64 horas)
Ensino, Abi - Ciências Biológicas, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas

Universidade Estadual de Goiás, UEG, Brasil.

Química Fundamental (64 horas)

Ensino, Engenharia de Alimentos, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas

Química Geral (75 horas)

Ensino, Biomedicina, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas

Química Geral e Inorgânica (64 horas)

Ensino, Biotecnologia, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas

Química Geral Prática (32 horas)

Ensino, Ciências Biológicas, Nível: Graduação
Disciplinas ministradas

Química Geral e Inorgânica (64 horas)

Vínculo institucional**2009 - 2009****Outras informações**

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Monitor, Carga horária: 4
Atuação como monitor na Disciplina Química Experimental I, professora Maria Nelcina da Silva, no curso de Química Industrial.

Vínculo institucional**2008 - 2008****Outras informações**

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Monitor, Carga horária: 4
Atuação como monitor da disciplina Estatística e Informática II no curso de Química Industrial, no 1º semestre de 2008, sob a orientação do Prof. Emerson Wruck, perfazendo uma carga horária de 60h.

UEG/PIBIC, UEG, Brasil.

Vínculo institucional**2009 - 2010**

Vínculo: Outro (especifique) Bolsista, Enquadramento Funcional: Bolsista, Carga horária: 20, Regime: Dedicção exclusiva.

Secretaria Municipal de Saúde de Mineiros, SMSM, Brasil.

Vínculo institucional**2009 - 2009****Outras informações**

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Estagiário, Carga horária: 40, Regime: Dedicção exclusiva.
Atuação no departamento de vigilância sanitária

Coniexpress Indústrias Alimentícias Ltda, QUERO, Brasil.

Vínculo institucional**2009 - 2010****Outras informações**

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Estagiário, Carga horária: 30, Regime: Dedicção exclusiva.
Atuação no controle de produção, área Tetra Pak

Wizard Idiomas, WIZARD, Brasil.

Vínculo institucional**2010 - 2011****Outras informações**

Vínculo: Colaborador, Enquadramento Funcional: Professor, Carga horária: 44
Professor de Inglês

Projetos de pesquisa

2012 - 2012

Azul que te quero verde - Florestas e água: recursos hídricos e conservação de áreas florestais em
Descrição: Em diferentes partes do mundo a disponibilidade de água potável tem se tornado um grave problema devido ao seu uso excessivo e poluição. As florestas desempenham um papel fundamental no ciclo hidrológico, afetando as taxas de transpiração e evaporação. Assim, verifica-se uma relação importante e direta entre a preservação de áreas florestais e a conservação dos recursos hídricos. Partindo dessa premissa, o objetivo principal desse projeto é apresentar as relações sistêmicas existentes entre áreas florestais e a preservação dos recursos hídricos em mananciais de abastecimento de água, visando envolver estudantes, professores e técnicos em atividades que propiciem a manutenção da água potável da Bacia do João Leite. O projeto focará suas ações para os seguintes públicos: (a) alunos do Ensino Fundamental; (b) formação de agentes multiplicadores, representados por professores das escolas municipais e estaduais. As ações voltadas para os alunos de escolas utilizarão a abordagem participativa por meio da aplicação do modelo de Planejamento, Processo e Produto (PPP). A outra etapa do projeto será voltada a capacitação de agentes multiplicadores e a metodologia a ser adotada consiste em propor oficinas temáticas ministradas pelos professores da UFG, alunos bolsistas e membros de uma Ocip aos professores das escolas envolvidas...
Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.
Alunos envolvidos: Graduação: (3) / Mestrado acadêmico: (2) .

Integrantes: Lidiane Jorge Michelini - Integrante / Katia Kopp - Coordenador / Kleber do Espirito Santo Filho - Integrante / Vanessa Araújo Jorge - Integrante / Paulo Sérgio Scalize - Integrante / Nora Kátia Saavedra Del Aguila - Integrante / KELLY CRISTINE RODRIGUES CONSTANTINO RIOS - Integrante / Eraldo Henriques de Carvalho - Integrante / Karla Emmanuela Ribeiro Hora - Integrante / Klebber Teodomiro Martins Formiga - Integrante / Simone Costa Pfeiffer - Integrante / Nilson Clementino Ferreira - Integrante / Felipe Melo Machado - Integrante / Renata Benfca Lima e Silva - Integrante / Walleska Alves de Aquino Ferreira - Integrante.

2011 - Atual

Financiador(es): Ministério da Educação - Auxílio financeiro.

AVALIAÇÃO FÍSICO QUÍMICA, MICROBIOLÓGICA E ECOTOXICOLÓGICA DE EFLUENTES GERADOS POR CLÍNICAS DE ONCOLOGIA DE GOIÂNIA

Descrição: Substâncias utilizadas no combate ao câncer são prejudiciais ao organismo humano, e por isso pacientes de oncologia recebem tratamento especial. Mas pouco se discute sobre os efeitos dessas substâncias quando devolvidas ao meio ambiente após a passagem pelo metabolismo dos pacientes tratados ou por meio da preparação desses medicamentos e lavagem de material utilizado nos centros de preparo de drogas quimioterápicas. Dessa forma, a pesquisa sobre efluentes de clínicas de oncologia é de extrema importância pela falta de conhecimento sobre os efeitos que as substâncias utilizadas para o tratamento do câncer podem vir a causar no meio ambiente. Dessa forma, o objetivo geral deste trabalho é a avaliação físico-química, microbiológica e ecotoxicológica de efluentes de clínicas de oncologia de Goiânia, com o intuito de realizar uma análise de risco ambiental da disposição sem tratamento prévio desses efluentes..

Situação: Em andamento; Natureza: Pesquisa.

Alunos envolvidos: Graduação: (1) / Mestrado acadêmico: (1) .

Integrantes: Lidiane Jorge Michelini - Coordenador / Katia Kopp - Integrante / Jéssica Custódio Rabelo - Integrante.

2009 - 2010

UTILIZAÇÃO DE MODELOS DE EFEITO ALEATÓRIO NA ESTIMAÇÃO DE COMPONENTES DE VARIÂNCIA EM SISTEMAS DE MEDIÇÃO: UM ESTUDO DE CASO

Situação: Concluído; Natureza: Pesquisa.

Alunos envolvidos: Graduação: (1) .

Integrantes: Lidiane Jorge Michelini - Integrante / Emerson Wruck - Coordenador.

Financiador(es): Universidade Estadual de Goiás/PIBIC - Bolsa.

Número de produções C, T & A: 2

Projetos de extensão

2015 - 2015

Césio 137: O acidente em Goiânia e a conscientização dos alunos

Situação: Concluído; Natureza: Extensão.

Alunos envolvidos: Graduação: (2) .

Integrantes: Lidiane Jorge Michelini - Coordenador / Valeria Ferreira Oliveira - Integrante / Tharlla Karolinny Vieira Machado - Integrante / Rennio Cesar Sousa Carvalho - Integrante.

Número de orientações: 2

2015 - 2015

Companhia de Teatro Itajubá

Situação: Concluído; Natureza: Extensão.

Alunos envolvidos: Graduação: (30) .

Integrantes: Lidiane Jorge Michelini - Coordenador / Ariadne Gomes Carvalho - Integrante / Fabio Antônio Leão Sousa - Integrante / Lourenzo Martins de Brito - Integrante.

2015 - 2015

Tecnologia de Laticínios e o papel do técnico em Química

Situação: Concluído; Natureza: Extensão.

Alunos envolvidos: Graduação: (0) / Especialização: (0) / Mestrado acadêmico: (0) / Mestrado profissional: (0) / Doutorado: (0) .

Integrantes: Lidiane Jorge Michelini - Coordenador / Lorrana Nara Naves Nóbrega - Integrante / Erika Crispim Resende - Integrante / Onofre Vargas Junior - Integrante.

Outros Projetos

2015 - Atual

Tecnologia de Laticínios e o Papel do Técnico em Química

Descrição: Projeto integrador desenvolvido entre o 3º e o 4º período do curso técnico em química.

Situação: Em andamento; Natureza: Outra.

Integrantes: Lidiane Jorge Michelini - Coordenador / Lorrana Nara Naves Nóbrega - Integrante / Erika Crispim Resende - Integrante / Onofre Vargas Junior - Integrante.

2015 - Atual

Elaboração de Projeto Agrícola para Implantação de unidade produtora de aves e suínos

Descrição: Projeto integrador desenvolvido no curso de gestão em agronegócio.

Situação: Em andamento; Natureza: Outra.

Alunos envolvidos: Graduação: (8) .

Integrantes: Lidiane Jorge Michelini - Integrante / Paulo Alexandre Perdomo Salviano - Integrante / Fabiula Ferrarez Silva Gajo - Integrante / Juliano de Caldas Rabelo -

Idiomas

Inglês	Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.
Espanhol	Compreende Razoavelmente, Fala Pouco, Lê Razoavelmente, Escreve Pouco.
Português	Compreende Bem, Fala Bem, Lê Bem, Escreve Bem.
Italiano	Compreende Razoavelmente, Fala Razoavelmente, Lê Razoavelmente, Escreve Razoavelmente.

Prêmios e títulos

2017	Pauling Poster Prize, American Crystallographic Association.
2010	XXIII Jornada de Iniciação Científica, ABQ.

Produções

Produção bibliográfica

Artigos completos publicados em periódicos

Ordenar por

Ordem Cronológica ▼

- MICHELINI, LIDIANE J.**; VAZ, WESLEY F. ; D?OLIVEIRA, GIULIO D. C. ; PÉREZ, CARIDAD N. ; NAPOLITANO, HAMILTON B. . Analysis of two novel 1-4 quinolinone structures with bromine and nitrobenzyl ligands. JOURNAL OF MOLECULAR MODELING **JCR**, v. 25, p. 55, 2019.
- MICHELINI, L. J.**; WESLEY FONSECA VAZ ; PEREZ, C. N. ; HAMILTON BARBOSA NAPOLITANO . Synthesis, Characterization and Conformational Analysis of Two Novel 4(1H)-Quinolinones. JOURNAL OF THE BRAZILIAN CHEMICAL SOCIETY (ONLINE) **JCR**, v. 00, p. 1-13, 2019.
- ★ CUSTODIO, JEAN M. F. ; **MICHELINI, LIDIANE J.** ; DE CASTRO, MIRIAN RITA C. ; VAZ, WESLEY F. ; NEVES, BRUNO J. ; CRAVO, PEDRO V. L. ; BARRETO, FRANCISCO S. ; FILHO, MANOEL O. M. ; PEREZ, CARIDAD N. ; NAPOLITANO, HAMILTON B. . Structural insights into a novel anticancer sulfonamide chalcone. NEW JOURNAL OF CHEMISTRY **JCR**, v. 42, p. 3426-3434, 2018.
- ★ **MICHELINI, L.J.**; CASTRO, M.R.C. ; CUSTODIO, J.M.F. ; NAVES, L.F.N. ; VAZ, W.F. ; LOBÓN, G.S. ; MARTINS, F.T. ; PEREZ, C.N. ; NAPOLITANO, H.B. . A novel potential anticancer chalcone: Synthesis, crystal structure and cytotoxic assay. JOURNAL OF MOLECULAR STRUCTURE **JCR**, v. 1168, p. 309-315, 2018.
- MICHELINI, L. J.**; CUSTODIO, JEAN M. F. ; CASTRO, M.R.C. ; CARIDAD NODA PEREZ ; NAPOLITANO, HAMILTON B. . Structural investigation of a novel sulfonamide chalcone hybrid. Acta Crystallographica Section A, v. A73, p. a350, 2017.
- ★ Emerson Wruck ; **MICHELINI, L. J.** ; Pedro H. S. de Paula ; Carlos A. S. Júnior ; Danilo M. dos Santos ; Ítalo L. Fernandes . Aplicação da Metodologia "Medidor R & R" em Processos de Extrusão. Revista processos químicos, v. 3, p. 73-82, 2009.

Capítulos de livros publicados

- Michelini, Lidiane Jorge**; Silva, Nara Alinne Nobre da ; Alves, Dylan Ávila . DOMÍNIO DO LABORATÓRIO: UMA PROPOSTA LÚDICA PARA O ENSINO DE BOAS PRÁTICAS DE LABORATÓRIO NO ENSINO MÉDIO E TÉCNICO. O Ensino de Química 2. 66ed.: Atena Editora, 2019, v. , p. 66-77.

Trabalhos completos publicados em anais de congressos

- MICHELINI, L. J.**; KOPP, Katia . Características físico-químicas y microbiológicas de las aguas residuales generadas por una clínica oncológica de Goiânia. In: III Congresso Paraguayo de Recursos Hídricos, 2012, Encarnacion. Recursos Hídricos, 2012.
- MICHELINI, L. J.**; KOPP, Katia ; TAMINATO, R. L. ; SILVA, K. P. . Comparação de efluente doméstico de instituições oncológicas com efluente doméstico: Uma caracterização físico-química.. In: XI Simpósio de Recursos Hídricos do Nordeste, 2012, João Pessoa. Engenharia Ambiental e Recursos Hídricos, 2012.
- MICHELINI, L. J.**; KOPP, K. . Avaliação Físico Química de Efluentes Gerados por Clínicas de Oncologia de Goiânia. In: Congresso de Pesquisa, Ensino e Extensão, 2012, Goiânia. Engenharia Ambiental, 2012.
- Carlos A. S. Júnior ; Danilo M. dos Santos ; **MICHELINI, L. J.** ; Pedro H. S. de Paula ; Ítalo L. Fernandes ; Emerson Wruck . Uma aplicação da metodologia medidor R&R para a avaliação de sistemas de medição. In: VII Seminário de Iniciação Científica, 2009, Anápolis. Ciências Exatas e da Terra, 2009.

Resumos expandidos publicados em anais de congressos

1. **MICHELINI, L. J.**; LEITE, R. R. ; PIMENTEL, F. C. ; ITACARAMBI NETO, L. S. ; BARROS, K. L. ; FUZETI, H. M. . AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DA ÁGUA EM DIFERENTES PONTOS DO MUNICÍPIO DE IPORÁ-GOIÁS. In: 55º Congresso Brasileiro de Química, 2015, Goiânia. Química Ambiental, 2015.
2. CARVALHO, A. G. ; **MICHELINI, L. J.** ; BRITO, L. M. . GINCANA DA SUSTENTABILIDADE: ESTRATÉGIA INOVADORA PARA PROMOÇÃO DA EDUCAÇÃO AMBIENTAL NO ENSINO MÉDIO. In: 55º Congresso Brasileiro de Química, 2015, Goiânia. Ensino de Química, 2015.
3. **MICHELINI, L. J.**; CARVALHO, A. G. ; BRITO, L. M. . O USO DE FLAVONÓIDES COMO SUBSTÂNCIA ANTICÂNCER: UMA BREVE REVISÃO DE 1977 A 2015.. In: 55º Congresso Brasileiro de Química, 2015, Goiânia. Química Orgânica, 2015.
4. **MICHELINI, L. J.**; COSTA, B. A. ; REIS, R. ; COSTA, O. S. . Transferência de Calor em Bambu Triturado. In: 50º Congresso Brasileiro de Química Agroindústria Qualidade de Vida e Biomas Brasileiros, 2010. Agroindústria, qualidade de vida e biomas brasileiros, 2010.
5. **MICHELINI, L. J.**; LEAL, M. E. A. ; GOETZ, C. M. . Uma metodologia de extração de cobre de circuito eletrônico derivado de e-lixo. In: 50º Congresso Brasileiro de Química, 2010, Cuiabá. Agroindústria, qualidade de vida e biomas brasileiros, 2010.
6. ★ DIEGO P. R. ASCHERI ; **MICHELINI, L. J.** ; BOÊNO J.A. ; BASSINELO, P. Z. . Efeito do tempo de cocção na qualidade culinária do arroz vermelho MNA CH 0501. In: XLVIII Congresso Brasileiro de Química, 2008, Rio de Janeiro. Química na proteção do meio ambiente e saúde, 2008.

Resumos publicados em anais de congressos

1. NAPOLITANO, HAMILTON B. ; **MICHELINI, L. J.** ; CUSTODIO, JEAN M. F. ; MARTINS, F. T. ; CARIDAD NODA PEREZ . Crystal Structure and Cytotoxic Assay of a Novel Potential Anticancer Chalcone. In: American Crystallographic Association Meeting, 2018, Toronto. 2018 ACA Annual Meeting Gallery, 2018.
2. **MICHELINI, L. J.**; KOPP, Katia . Tratamentos de Resíduos Hospitalares: Uma revisão de 1965 a 2011. In: 3º Forum Internacional de Resíduos Sólidos, 2011, Porto Alegre. Destinação final de resíduos. Porto Alegre: FIRS, 2011.
3. Kelly Rodrigues Constantino Rios ; **MICHELINI, L. J.** ; Katia Kopp . Publicações sobre análise de efluentes hospitalares a partir de estudos. In: XVII Congresso Brasileiro de Toxicologia, 2011, Ribeirão Preto. Revista Brasileira de Toxicologia, 2011. v. 24. p. 159-159.

Apresentações de Trabalho

1. BERNARDES, Aline ; **MICHELINI, L. J.** ; ANJOS, M. M. ; PEREZ, C. N. . Enantioseletividade induzida por reagente na reação de adição de glutatona a bis bases de Mannich derivadas de chalconas. 2017. (Apresentação de Trabalho/Outra).
2. ★ **MICHELINI, L. J.**; JEAN MARCOS FERREIRA CUSTODIO ; MIRIAN RITA C. DE CASTRO ; PEREZ, C. N. ; HAMILTON BARBOSA NAPOLITANO . Structural Investigation of a Novel Sulfonamide Chalcone Hybrid. 2017. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).
3. **MICHELINI, L. J.**. Saponificação: A química da produção de sabões. 2017. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
4. **MICHELINI, L. J.**; SILVA, N. A. N. ; ALVES, D. A. . Dominó do laboratório: Uma proposta lúdica para o ensino de química de boas práticas de laboratório no ensino médio e técnico. 2016. (Apresentação de Trabalho/Outra).
5. **MICHELINI, L. J.**. Indústria de Tintas e o Papel do Químico. 2015. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
6. **MICHELINI, L. J.**; LEITE, R. R. ; PIMENTEL, F. C. ; ITACARAMBI NETO, L. S. ; BARROS, K. L. ; FUZETI, H. M. . AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DA ÁGUA EM DIFERENTES PONTOS DO MUNICÍPIO DE IPORÁ-GOIÁS. 2015. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
7. **MICHELINI, L. J.**; CARVALHO, A. G. ; BRITO, L. M. . O USO DE FLAVONÓIDES COMO SUBSTÂNCIA ANTICÂNCER: UMA BREVE REVISÃO DE 1977 A 2015.. 2015. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
8. BRITO, L. M. ; **MICHELINI, L. J.** ; CARVALHO, A. G. ; JUNIOR, J. C. S. . Arraiá dos Federar. 2015. (Apresentação de Trabalho/Outra).
9. BRITO, L. M. ; CARVALHO, A. G. ; JUNIOR, J. C. S. ; **MICHELINI, L. J.** . Cia de Teatro Companhia de Teatro Itajubá. 2015. (Apresentação de Trabalho/Outra).
10. BRITO, L. M. ; CARVALHO, A. G. ; **MICHELINI, L. J.** ; JUNIOR, J. C. S. . Dia D do estudante com Cultura. 2015. (Apresentação de Trabalho/Outra).
11. **MICHELINI, L. J.**; FURQUIM, M. G. D. ; JUNIOR, J. C. S. ; SALVIANO, P. A. P. . Formação de multiplicadores em avicultura de postura alternativa e treinamento técnico em pequenas comunidades. 2015. (Apresentação de Trabalho/Outra).
12. CARVALHO, A. G. ; **MICHELINI, L. J.** ; JUNIOR, J. C. S. ; RESENDE, E. C. . Gincana e sustentabilidade - Educação Ambiental no Ensino Médio. 2015. (Apresentação de Trabalho/Outra).
13. CARVALHO, A. G. ; **MICHELINI, L. J.** ; BRITO, L. M. ; MARTINS, M. M. . GINCANA DA SUSTENTABILIDADE: ESTRATÉGIA INOVADORA PARA PROMOÇÃO DA EDUCAÇÃO AMBIENTAL NO ENSINO MÉDIO. 2015. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
14. **MICHELINI, L. J.**. Tratamento de Esgoto. 2014. (Apresentação de Trabalho/Conferência ou palestra).
15. **MICHELINI, L. J.**; KOPP, Katia . Características físico-químicas y microbiológicas de las aguas residuales generadas por una clínica oncológica de Goiânia. 2012. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
16. **MICHELINI, L. J.**; KOPP, Katia ; TAMINATO, R. L. ; SILVA, K. P. . Comparação de efluente doméstico de instituições oncológicas com efluente doméstico: Uma caracterização físico-química.. 2012. (Apresentação de Trabalho/Simpósio).
17. **MICHELINI, L. J.**; KOPP, Katia . Avaliação físico química de efluentes gerados por clínicas de oncologia de Goiânia. 2012. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
18. **MICHELINI, L. J.**; KOPP, Katia . Tratamento de resíduos hospitalares: Uma revisão de 1965 a 2011. 2011. (Apresentação de Trabalho/Comunicação).
- 19.

- Kelly Rodrigues Constantino Rios ; **MICHELINI, L. J.** ; KOPP, Katia . Publicações sobre análise de efluentes hospitalares a partir de estudos ecotoxicológicos. 2011. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
20. **MICHELINI, L. J.**; LEAL, M. E. A. ; GOETZ, C. M. . Uma metodologia de extração de cobre de circuito eletrônico derivado de e-lixo. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
 21. **MICHELINI, L. J.**; COSTA, B. A. ; REIS, R. ; COSTA, O. S. . Transferência de Calor em Bambu Triturado. 2010. (Apresentação de Trabalho/Congresso).
 22. **MICHELINI, L. J.**; DIEGO P. R. ASCHERI ; BASSINELO, P. Z. . Efeito do Tempo de Cocção na Densidade Aparente de Quatro Genótipos de Arroz Vermelho. 2009. (Apresentação de Trabalho/Outra).
 23. Carlos A. S. Júnior ; Danilo M. dos Santos ; **MICHELINI, L. J.** ; Pedro H. S. de Paula ; Ítalo L. Fernandes ; Emerson Wruck . Uma aplicação da metodologia medidor R&R para a avaliação dos sistemas de medição. 2009. (Apresentação de Trabalho/Seminário).
 24. COSTA, B. A. ; **MICHELINI, L. J.** ; COSTA, O. S. . Breve Histórico da Química Industrial no Mundo e no Brasil. 2009. (Apresentação de Trabalho/Outra).
 25. DIEGO P. R. ASCHERI ; **MICHELINI, L. J.** ; BOÊNO J.A. ; BASSINELO, P. Z. . Efeito do tempo de cocção na qualidade culinária do arroz vermelho MNA 0501. 2008. (Apresentação de Trabalho/Congresso).

Produção técnica

Assessoria e consultoria

1. **MICHELINI, L. J.**. Estudo da vazão e autodepuração do córrego Mineiros. 2012.

Trabalhos técnicos

Patentes e registros

Patente

A Confirmação do status de um pedido de patentes poderá ser solicitada à Diretoria de Patentes (DIRPA) por meio de uma Certidão de atos relativos aos processos

1. JEAN MARCOS FERREIRA CUSTODIO ; HAMILTON BARBOSA NAPOLITANO ; BRUNO JUNIOR NEVES ; CARIDAD NODA PEREZ . Um novo composto híbrido sulfonamida-chalcona com potencialidade contra o câncer. 2017, Brasil.
Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10201701539, título: "Um novo composto híbrido sulfonamida-chalcona com potencialidade contra o câncer" , Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial.
Depósito: 18/07/2017

Bancas

Participação em bancas de trabalhos de conclusão

Monografias de cursos de aperfeiçoamento/especialização

1. NOBREGA, L. N. N.; **MICHELINI, L. J.**; RESENDE, E. C.. Participação em banca de Nayara Abreu de Carvalho. Impactos Ambientais causados na etapa de colheita manual da cana pela indústria. 2014. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Técnico em Química) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano - Câmpus Iporá.
2. **MICHELINI, L. J.**; RESENDE, E. C.; NOBREGA, L. N. N.. Participação em banca de Heli Marcos Freitas Fuzeti. Biodegradabilidade, produção e impactos ambientais dos detergentes. 2014. Monografia (Aperfeiçoamento/Especialização em Técnico em Química) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano - Câmpus Iporá.

Trabalhos de conclusão de curso de graduação

1. OLIVEIRA, V. F.; **MICHELINI, L. J.**; CARVALHO, A. G.; SILVA, N. A. N.. Participação em banca de Valéria Ferreira Oliveira. A ATUAÇÃO DO PROFESSOR DE QUÍMICA NA PROMOÇÃO DA EDUCAÇÃO AMBIENTAL DOS ALUNOS DO ENSINO MÉDIO. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Química Licenciatura) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano - Câmpus Iporá.

Participação em bancas de comissões julgadoras

Concurso público

1. NUNES, A. R.; MICHELINI, L. J.; ALCANTARA, D. A.. Processo seletivo simplificado para contratação de professor substituto. 2015. Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano - Câmpus Iporá.

Eventos

Participação em eventos, congressos, exposições e feiras

1. V ENEPOPI: Encontro de Educação Popular de Iporá - Educação, gênero e sexualidade. 2018. (Encontro).
2. 1º Simpósio de Nanotecnologia e Saúde Ambiental. 2017. (Simpósio).
3. 67 American Crystallographic Association Annual Meeting. Structural Investigation of a Novel Sulfonamide Chalcone Hybrid. 2017. (Encontro).
4. I Encontro Regional da Sociedade Brasileira de Química do Centro-Oeste. Enantiosseletividade induzida por reagente na reação de adição de glutatona a bis bases de Mannich derivadas de chalconas. 2017. (Encontro).
5. III Seminário CIAMB - Uso de Tecnologias Aplicadas ao Monitoramento Ambiental. 2017. (Seminário).
6. I Semana de Química do Instituto Federal Goiano - Campus Iporá. Saponificação: A química da produção de sabões. 2017. (Seminário).
7. Propriedade Intelectual: O papel e o processo de Patenteamento na Área de Química. 2017. (Outra).
8. 9º Encontro Nacional de Tecnologia Química. 2016. (Encontro).
9. Encontro Nacional de Ensino de Química. Dominó do laboratório: Uma proposta lúdica para o ensino de boas práticas de laboratório no ensino médio e técnico. 2016. (Encontro).
10. Inovação Farmacêutica e Inovação Tecnológica. 2016. (Oficina).
11. IV Brazilian Meeting on Research Integrity, Science and Publication Ethics. 2016. (Encontro).
12. Semana de Formação Pedagógica e Planejamento 2016-01. 2016. (Outra).
13. 55º Congresso Brasileiro de Química: Recursos Renováveis, Inovação e Tecnologia. GINCANA DA SUSTENTABILIDADE: ESTRATÉGIA INOVADORA PARA PROMOÇÃO DA EDUCAÇÃO AMBIENTAL NO ENSINO MÉDIO. 2015. (Congresso).
14. 55º Congresso Brasileiro de Química: Recursos Renováveis, Inovação e Tecnologia. AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS FÍSICO-QUÍMICOS DA ÁGUA EM DIFERENTES PONTOS DO MUNICÍPIO DE IPORÁ-GOIÁS. 2015. (Congresso).
15. 55º Congresso Brasileiro de Química: Recursos Renováveis, Inovação e Tecnologia. O USO DE FLAVONÓIDES COMO SUBSTÂNCIA ANTICÂNCER: UMA BREVE REVISÃO DE 1977 A 2015.. 2015. (Congresso).
16. 55º Congresso Brasileiro de Química: Recursos Renováveis, Inovação e Tecnologia. 2015. (Congresso).
17. II Seminário de Estágio da Licenciatura em Química. Avaliador na mostra Científica I e II (Comunicação Oral e Pôster). 2015. (Seminário).
18. Semana Pedagógica e Planejamento: Pensando a prática pedagógica. 2015. (Outra).
19. V Semana Nacional de Ciência e Tecnologia do IFGoiano - Câmpus Iporá. Indústria de Tintas e o Papel do Químico. 2015. (Outra).
20. II Work Shop Luso-Brasileiro de Ciências. 2014. (Outra).
21. Semana Nacional de Ciência e Tecnologia. Tratamento de Esgoto. 2014. (Congresso).
22. Congresso de Pesquisa, Ensino e Extensão. Avaliação físico química de efluentes gerados por clínicas de oncologia de Goiânia. 2012. (Congresso).
23. III Congresso Paraguayo de Recursos Hídricos. erísticas físico-químicas y microbiológicas de las aguas residuales generadas por una clínica oncológica d Goiânia. 2012. (Congresso).
24. XI Simpósio de Recursos Hídricos do Nordeste. Comparação de efluente doméstico de instituições oncológicas com efluente doméstico: Uma caracterização físico-química.. 2012. (Simpósio).
25. 1º Forum de Saneamento Básico e Gestão Ambiental. 2011. (Outra).
26. 3º Forum Internacional de Resíduos Sólidos. Tratamentos de Resíduos Hospitalares: Uma revisão de 1965 a 2011. 2011. (Outra).
27. 7º Seminário de Engenharia Comemorativo ao Dia Mundial da Água. 2011. (Seminário).
28. I Workshop Ciências Geoambientais: Caminhos para sustentabilidade. 2011. (Outra).
29. 1º Seminário SESC de Educação Ambiental Anápolis, novos rumos na gestão ambiental, educação ambiental e sustentabilidade. 2010. (Seminário).
30. 50º Congresso Brasileiro de Química Agoindustria Qualidade de Vida e Biomas Brasileiros. Uma metodologia de extração de cobre de circuito eletrônico derivado de e-lixo. 2010. (Congresso).
31. I Simpósio Nacional em Tecnologia e Desenvolvimento de Fármacos. 2009. (Simpósio).
32. I Simpósio Tecnológico do Centro Oeste Brasileiro. 2009. (Simpósio).
33. Semana Integrada da Química. Breve Histórico da Química Industrial no Brasil e no Mundo. 2009. (Outra).
34. IV Semana da Química da UEG - Química em Ação: Tecnologia, Ensino e Pesquisa. 2008. (Outra).
35. Semana da Química Integrada. 2008. (Outra).
36. XLVIII Congresso Brasileiro de Química - Química na Proteção ao Meio Ambiente e à Saúde. Efeito do tempo de cocção na qualidade culinária do arroz vermelho MNA CH 0501. 2008. (Congresso).
37. 3º Semana de Química - "Química, Integração e Novas Direções para a Indústria e Educação". 2007. (Outra).
38. XLVII Congresso Brasileiro de Química - Recursos Não Renováveis. 2007. (Congresso).

Organização de eventos, congressos, exposições e feiras

1. SILVA, N. A. N. ; CARVALHO, A. G. ; RESENDE, E. C. ; **MICHELINI, L. J.** ; VIEIRA, F. P. ; SOUZA, L. O. ; GUIMARAES, G. A. M. ; FERREIRA, U. J. ; GOMES, A. S. ; ARANTES, T. M. ; FEITOSA, R. D. F. . II Seminário de Estágio da Licenciatura em Química. 2015. (Outro).
2. JUNIOR, J. C. S. ; SANTANA, M. M. ; DIAS, N. A. A. ; GRAH, V. F. ; OLIVEIRA, B. S. ; CARVALHO, A. G. ; FERREIRA, C. A. ; CHAVES, D. N. O. ; LAMONIER, E. L. ; RABELO, J. C. ; SANTOS, L. C. ; Lidiane J. Michelini ; BRITO, L. M. ; Maristela Aparecida Dias ; COSTA, T. N. ; SALVIANO, P. A. P. ; FEITOSA, R. D. F. ; BRITO, C. C. ; **MICHELINI, L. J.** . III Semana Nacional de Ciência e Tecnologia. 2015. (Outro).
3. SOUZA, J. J. R. SALVIANO, P. A. P. SILVA, I. T. FRAGA, E. A. DIAS, N. A. A. SOARES, J. G. GLERIA, A. A. CARVALHO, A. G. OLIVEIRA, B. S. FERREIRA, C. A. XAVIER, C. M. BRITO, C. C. ARAUJO, C. A. SANTOS, C. B. BOTTEGA, D. B. OLIVEIRA, D. E. C. CHAVES, D. N. O. MELO, D. S. B. FERREIRA, D. ALVES, D. A. CARVALHO, E. R. GRANDE, E. T. G. LAMONIER, E. L. RESENDE, E. C. ALVES, E. M. , *et al.* ; Agrotecnoeste 2014 - Feira de Potencialidades do Agronegócio do Oeste Goiano. 2014. .
4. GOETZ, C. M. ; Silva, V. J. ; **MICHELINI, L. J.** ; COSTA, B. A. ; REIS, R. ; Lidiane J. Michelini ; Ítalo L. Fernandes ; Danilo M. dos Santos ; Carlos A. S. Júnior . V Semana da Química da UEG Energias Renováveis e o Meio Ambiente. 2009. (Outro).

Orientações

Orientações e supervisões concluídas

Trabalho de conclusão de curso de graduação

1. Valéria Ferreira Oliveira. A ATUAÇÃO DO PROFESSOR DE QUÍMICA NA PROMOÇÃO DA EDUCAÇÃO AMBIENTAL DOS ALUNOS DO ENSINO MÉDIO. 2015. Trabalho de Conclusão de Curso. (Graduação em Química Licenciatura) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano - Câmpus Iporá. Orientador: Lidiane Jorge Michelini.

Orientações de outra natureza

1. Amaury Bueno Cardoso. DENSIDADE: APLICAÇÃO DE EXPERIMENTO UTILIZANDO MATERIAIS CASEIROS. 2015. Orientação de outra natureza. (Química Licenciatura) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano - Câmpus Iporá. Orientador: Lidiane Jorge Michelini.
2. Valéria Ferreira Oliveira. Césio 137: O acidente em Goiânia e a conscientização dos alunos. 2015. Orientação de outra natureza. (Química Licenciatura) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano - Câmpus Iporá. Orientador: Lidiane Jorge Michelini.
3. Tharlla Karolinny Vieira Machado. Césio 137: O acidente em Goiânia e a conscientização dos alunos. 2015. Orientação de outra natureza. (Química Licenciatura) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano - Câmpus Iporá. Orientador: Lidiane Jorge Michelini.
4. Heli Marcos Freitas Fuzeti. Biodegradabilidade, produção e impactos ambientais dos detergentes.. 2014. Orientação de outra natureza. (Técnico em Química) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano - Câmpus Iporá. Orientador: Lidiane Jorge Michelini.
5. Amaury Bueno Cardoso. Estágio Supervisionado III. 2014. Orientação de outra natureza. (Química Licenciatura) - Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano - Câmpus Iporá. Orientador: Lidiane Jorge Michelini.

Inovação

Patente

1. JEAN MARCOS FERREIRA CUSTODIO ; HAMILTON BARBOSA NAPOLITANO ; BRUNO JUNIOR NEVES ; CARIDAD NODA PEREZ . Um novo composto híbrido sulfonamida-chalcona com potencialidade contra o câncer. 2017, Brasil. Patente: Privilégio de Inovação. Número do registro: BR10201701539, título: "Um novo composto híbrido sulfonamida-chalcona com potencialidade contra o câncer" , Instituição de registro: INPI - Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Depósito: 18/07/2017