

Universidade Federal de São Carlos
Centro de Ciências Exatas e de Tecnologia
Departamento de Química
Programa de Pós-Graduação em Química

**"SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE
BIOLÓGICA DE ALCALOIDES E
DERIVADOS N-HETEROCICLOS"**

***Patricia Domingos Duarte**

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

Orientadora: Dra. Arlene Gonçalves Corrêa

*** bolsista FAPESP**

**São Carlos - SP
2012**

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

D812sa

Duarte, Patricia Domingos.

Síntese e avaliação da atividade biológica de alcaloides e derivados *n*-heterociclos / Patricia Domingos Duarte. -- São Carlos : UFSCar, 2013.
200 p.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2012.

1. Síntese orgânica. 2. Alcalóides. 3. Atividade biológica.
4. *N*-heterociclos. I. Título.

CDD: 547.2 (20^a)

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

*Assinaturas dos membros da comissão examinadora que avaliou e aprovou a defesa de tese de doutorado da candidata **Patricia Domingos Duarte**, realizada em 14 de setembro de 2012:*



Profa. Dra. Arlene Gonçalves Corrêa



Prof. Dr. Silvio do Desterro Cunha



Prof. Dr. Marco Edilson Freire de Lima



Prof. Dr. Helio Alexandre Stefani



Prof. Dr. Paulo Cezar Vieira

"Nas grandes batalhas da vida, o primeiro
passo para a vitória é o desejo de vencer"
(Mahatma Gandhi)

AGRADECIMENTOS

A Deus pela força e presença em todos os momentos.

Aos meus pais, Aldo e Bete, pelo incentivo sempre, pela educação, carinho e amor, por estarem sempre presentes, mesmo que à distância, pelo esforço que fizeram para possibilitar que hoje eu chegasse onde cheguei. Às minhas irmãs Leticia e Vanessa, grandes companheiras.

Agradeço à professora Arlene G. Corrêa pela orientação e confiança durante estes 7 anos que estou presente no laboratório.

Aos colegas de laboratório, que já passaram pelo grupo e aos que estão presentes hoje, pela ajuda em todo este período e pelas contribuições profissionais e pessoais, em especial à Dra. Patrícia Tambarussi Baraldi, que me co-orientou no início da minha jornada.

A todos que fizeram parte da minha vida durante todo este período que me encontro em São Carlos, um total de 8 anos entre graduação e Doutorado. Aos que passaram e aos que ainda se mantêm presentes, que estiveram presentes em momentos de grandes alegrias e também de algumas tristezas, e que de alguma forma contribuíram para me tornar a pessoa que sou hoje.

Aos professores Celso Nakamura e Paulo César Vieira, pela realização dos ensaios biológicos.

Ao corpo docente e técnico do Departamento de Química.

A FAPESP pela bolsa concedida.

Lista de Abreviaturas

Lista de Abreviaturas

HAc: ácido acético

IC₅₀: concentração para inibição de 50%

J: constante de acoplamento

CCD: cromatografia em camada delgada

δ : deslocamento químico

DHP: diidropirano

DMF.DMA: *N,N*-dimetilformamida dimetilacetal

DMSO: dimetilsulfóxido

d: duplete

dd: duplo duplete

ddd: duplo duplo duplete

dt: duplo tripleto

EM: Espectrometria de massas

IV: Espectroscopia de infravermelho

μ M: micro molar

MO: micro-ondas

m: multiplete

PPTS: *p*-toluenossulfonato de piridinium

qua: quadruplete

qui: quintuplete

s: singleto

sex: sextuplete

t: tripleto

RMN ¹³C: ressonância magnética nuclear de carbono 13

RMN ¹H: ressonância magnética nuclear de hidrogênio

Lista de Esquemas

Lista de Esquemas

Esquema 1. Biossíntese das 4-quinolinonas.....	5
Esquema 2. Síntese de 4-quinolinonas.....	8
Esquema 4. Síntese de 4-quinolinonas via ácido de Meldrum.	9
Esquema 5. Síntese em fase sólida de quinolinonas.....	10
Esquema 6. Síntese de derivados de 4-quinolinonas sob irradiação de micro-ondas.....	11
Esquema 7. Formação de hidantoínas catalisada por complexo de tungstênio. .	13
Esquema 8. Formação de derivados de hidantoínas.....	13
Esquema 9. Metodologia para a síntese de hidantoínas.	13
Esquema 11. Mecanismo de produção de enaminonas.	19
Esquema 12. Síntese de derivados de 4-quinolinonas.....	20
Esquema 13. Síntese de 4-quinolinonas utilizando a metodologia de BENEY <i>et al.</i>	20
Esquema 14. Formação das amidas 9d-n	21
Esquema 15. Obtenção da 2-fenil-1 <i>H</i> -quinolin-4-ona (8d).....	24
Esquema 16. Ciclização utilizando irradiação de microondas.....	25
Esquema 17. Mecanismo de formação dos compostos 8h e 8h'	28
Esquema 18. Síntese de 2-quinolinonas em M.O.....	29
Esquema 19. Teste para obtenção de 4-quinolinonas via irradiação de microondas.....	29
Esquema 20. Obtenção do derivado de 4-quinolinona via M.O.	31
Esquema 21. Compostos obtidos ao aplicar a metodologia desenvolvida.	32
Esquema 22. Formação das <i>N,N'</i> -diariluréias.	34
Esquema 23. Aceleração da reação de alilação e rearranjo de Claisen utilizando catalisador diariluréia.	35
Esquema 24. Rota sintética inicialmente proposta para os alcaloides 3 e 5	36
Esquema 25. Rota sintética para obtenção das Dictiolomidas 3 e 5	37

Esquema 26. Formação das enaminas 11 e 12	38
Esquema 27. Formação dos derivados de 4-quinolinonas esterificados.	38
Esquema 28. Formação dos intermediários 15 e 16	39
Esquema 29. Formação dos derivados bromados 17 e 18	40
Esquema 30. Equilíbrio tautomérico do sistema 4-quinolinona.	41
Esquema 31. Formação dos brometos 19 e 20	41
Esquema 32. Retrossíntese para a obtenção da unidade B.	42
Esquema 33. Proteção dos epoxiálcoois.	42
Esquema 34. Formação do (Z)-1-bromopent-2-eno (22).....	43
Esquema 35. Preparação do composto 23	44
Esquema 36. Formação da cadeia lateral 23 a partir do éóxido protegido 21a	44
Esquema 37. Formação da unidade 23 a partir de organocuprato.	46
Esquema 38. Obtenção da cadeia 23 via diidroxilação de Sharpless.	48
Esquema 39. Ciclo catalítico da diidroxilação de Sharpless.	49
Esquema 40. Rota sintética para obtenção da Dictiolomida B (5).....	50
Esquema 41. Preparação do <i>tert</i> -butildimetil(oct-1-en-3-iloxi)silano (27).....	50
Esquema 42. Obtenção do diol 28	51
Esquema 43. Metodologia para obtenção da cadeia lateral 29 via organocatálise.....	52
Esquema 44. Formação do epóxialdeído 30	52
Esquema 45. Mecanismo formação do epoxialdeído via organocatálise.....	53
Esquema 46. Formação do epóxiálcool 32	53
Esquema 47. Obtenção do epoxiálcool racêmico 32'	54
Esquema 48. Obtenção do epoxiálcool protegido 32a	56
Esquema 50. Metodologia sintética para a obtenção dos derivados de hidantoínas.....	59
Esquema 51. Metodologia sintética para a obtenção dos derivados de aminoácidos.	59
Esquema 52. Formação dos intermediários 33a-e	60

Esquema 53. Formação dos derivados de hidantoínas 34a-e	60
Esquema 54. Preparação do 2-bromoacetato de <i>terc</i> -butila.	63
Esquema 55. Preparação do 2-difenilmetilenoaminoacetato de <i>terc</i> -butila (36).	63
Esquema 56. Preparação dos derivados de aminoácidos.....	65
Esquema 57. Mecanismo da Catálise por Transferência de Fase.	66

Lista de Figuras

Lista de Figuras

Figura 1. Estrutura da Camptotecina.	2
Figura 2. Estrutura da quinina (1) e da cloroquina (2).	3
Figura 3. Estrutura da a) 2-quinolinona e da b) 4-quinolinona.	3
Figura 4. Exemplos de fluorquinolonas utilizadas como fármacos.	4
Figura 5. Estrutura do ácido nalidíxico.	6
Figura 6. Dictiolomidas A, B e 6-metoxidictiolomida.	7
Figura 7. Exemplos de hidantoínas naturais.	12
Figura 8. Estruturas da (a) nifurfolina, (b) nifurtoinol e (c) nitrofurantoína.	12
Figura 9. 3-Alil-4-metilquinolin-2(1H)-ona (8h').	27
Figura 10. Estruturas da 4-quinolinona e da 2-quinolinona.	31
Figura 11. Experimento de NOESY 1D do composto 8o.	32
Figura 12. Confômeros das diariluréias.	33
Figura 13. Cromatograma da mistura racêmica dos epoxiálcoois.	55
Figura 14. Cromatograma do produto da reação organocatalisada.	55
Figura 15. Organocatalisador derivado da prolina.	56
Figura 16. Catalisadores derivados do alcaloide chinchona.	62
Figura 17. Organocatalisadores derivados de chinchona.	64
Figura 18. Estrutura do ácido nalidíxico e da norfloxacina.	67
Figura 19. Estrutura do derivado de 4-quinolinona 38.	67
Figura 20. Estruturas das 4-quinolinas enviadas para os testes.	68
Figura 21. Estrutura das acridonas e ácidos antranílicos.	72
Figura 22. Inibição incompetitiva dos ácidos N-arilantranílicos (A) contra catV e (B) contra catL.	74
Figura 23. Inibição competitiva das acridonas (C) contra catL e (D) contra catV	74
Figura 24. Inibição não-competitiva do composto 8e (E) contra catV e 8e (F) contra catL.	75

Lista de Tabelas

Lista de Tabelas

Tabela 1. Acetamidas sintetizadas e os respectivos rendimentos	21
Tabela 2. Dados espectroscópicos de RMN ¹ H e massas das acetamidas sintetizadas.....	23
Tabela 3. 4-Quinolinonas sintetizadas e seus respectivos rendimentos	26
Tabela 4. Resultados obtidos com variação do tempo e quantidade de material de partida	30
Tabela 5. Dados de infravermelho das diariluréias.	34
Tabela 6. Condições reacionais e produto formado nas tentativas de acoplamento entre o brometo 22 e o epoxiálcool 21a	47
Tabela 8. Derivados de hidantoínas sintetizados e seus respectivos rendimentos.	61
Tabela 9. Valores de IC ₅₀ referentes as atividades leishmanicidas e tripanocidas.	69
Tabela 10. Resultado das atividades bactericidas e fungicidas dos compostos testados	70
Tabela 12. Materiais de partida e rendimentos para obtenção das 4-quinolinonas 8a-c	80
Tabela 13. Condições reacionais para obtenção das amidas.....	82
Tabela 14. Condições reacionais para obtenção das 4-quinolinonas via método 2.	90
Tabela 15. Condições reacionais.	96
Tabela 16. Condições reacionais 4-quinolinonas esterificadas.....	100
Tabela 17. Condições reacionais para obtenção dos epoxialdeídos enantiomericamente enriquecido (reação 1) e racêmico (reação 2).....	110
Tabela 18. Condições da reação de redução, formação dos epóxiálcoois quiral (reação 1) e racêmico (reação 2).....	111
Tabela 19. Materiais de partida utilizados e rendimentos.	113

Resumo

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA DE ALCALOIDES E DERIVADOS N-HETEROCICLOS

Derivados de 4-quinolinonas e hidantoínas são importantes classes de compostos cíclicos nitrogenados que apresentam atividade biológica bastante interessante frente a uma série de alvos biológicos.

Estudos fitoquímicos de plantas do gênero *Dictioloma*, guiados por bioensaios *in vitro*, levaram ao isolamento de três novos alcaloides do tipo 4-quinolinonas, as dictiolomidas A e B, e a 6-metoxidictiolomida A, que apresentaram uma boa atividade antileishmania. As substâncias isoladas possuem um centro estereogênico, cuja elucidação seria efetuada via síntese destes compostos sendo, portanto um grande desafio sintético a obtenção destas moléculas. Visando esta síntese foram testadas algumas rotas, nas quais se fez uso de uma série de ferramentas químicas, como a química de organometálicos.

Neste trabalho sintetizou-se ainda uma série de derivados de 4-quinolinonas, empregando metodologias descritas na literatura, em especial a metodologia descrita por DING *et al.*¹, na qual se utiliza a irradiação de micro-ondas na obtenção de derivados de 4-quinolinonas. O estudo da síntese dos derivados de hidantoínas também foi realizado utilizando a irradiação de micro-ondas como fonte de energia. Foram testados novos organocatalisadores para a obtenção de derivados de aminoácidos a serem utilizados na síntese dos derivados de hidantoínas.

Os compostos sintetizados tiveram suas atividades biológicas avaliadas frente a alguns alvos biológicos. O resultado de atividade obtido dos derivados de 4-quinolinonas frente a proliferação de formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* demonstrou que os compostos apresentaram em geral uma melhor atividade leishmanicida do que tripanocida, porém dois dos compostos sintetizados apresentaram uma excelente atividade tripanocida, inclusive melhor que o padrão utilizado, o benzonidazol. Foi avaliada também a atividade inibitória das

enzimas Catepsinas V e L dos derivados de 4-quinolinonas, apresentando uma boa atividade inibitória destas enzimas.

Abstract

SYNTHESIS AND EVALUATION OF THE BIOLOGICAL ACTIVITY OF ALKALOIDS AND N-HETEROCYCLIC DERIVATIVES

4-Quinolinone derivatives and hydantoins are important classes of cyclic nitrogen compounds which have very interesting biological activity against a variety of biological targets. Phytochemical studies of plants of the genus *Dictyoloma*, guided by *in vitro* bioassays, led to the isolation of three new 4-quinolinone alkaloids, the dictyolomides A and B and 6-methoxydictyolomide, which showed good activity against *Leishmania*. The absolute configuration of the natural dictyolomides is still unknown.

This work aimed the asymmetric synthesis of these alkaloids. In order to introduce the enantiomeric enriched side chains in the 4-quinolinone core, some synthetic routes have been tested employing organometallic chemistry, among other techniques.

A series of 4-quinolinone derivatives was also synthesized, using methods described in the literature, especially the one described by Ding *et al.*, in which it uses microwave irradiation. The study of the synthesis of hydantoin derivatives was also performed using microwave irradiation as a source of energy. New organocatalysts were tested in order to obtain new amino acid derivatives which would be employed as starting materials in the synthesis of hydantoins.

The synthesized compounds were submitted to bioassays focus on antiparasitic activity and enzyme inhibition. The result obtained with 4-quinolinone derivatives against proliferation of *Leishmania amazonensis* promastigotes and epimastigotes of *Trypanosoma cruzi* showed that the compounds possess in general better leishmanicidal than trypanocidal activity. Nevertheless, two of the synthesized compounds showed an excellent trypanocidal activity, even better than the standard, benznidazole. The 4-

quinolinones have also shown good inhibitory activity against cathepsin L and V enzymes.

Sumário

Sumário

1. Introdução	2
1.1. Alcaloides e atividade biológica.....	2
1.2. 4-Quinolinonas: histórico e biossíntese	4
1.4. Dictiolomidas.....	6
1.3. Metodologias para a síntese de 4-quinolinonas.	7
1.5. Hidantoínas.....	11
1.6. Metodologias para a síntese de hidantoínas.....	13
2. Objetivos.....	16
3. Resultados e Discussões	18
3.1. Síntese dos derivados de 4-quinolinonas	18
3.1.1. Obtenção das acetamidas (9d-n).	20
3.1.2. Obtenção dos derivados de 4-quinolinonas	24
3.2. Estudo da síntese de derivados de 4-quinolinonas em micro-ondas	29
3.3. Síntese das Dictiolomidas A (3) e da 6-metoxidictiolomida (5)	36
3.3.1. Preparação da cadeia lateral para acoplamento com os compostos 19 e 20	42
3.3.2. Reação de acoplamento entre o epoxiálcool protegido 21a e o brometo de alila 22	44
3.4. Obtenção da Dictiolomida B (4).....	49
3.5. Síntese dos derivados de hidantoínas	58
3.5.1 Síntese dos derivados de aminoácidos	61
4. Testes de Atividade Biológica.....	67
4.1. Atividade Leishmanicida, Tripanocida, Bactericida e Fungicida.	67
4.2. Atividade inibitória da enzimas Catepsina V e L.....	70
5. Conclusões e Perspectivas	77
6. Procedimento Experimental	79
6.1. Aspectos gerais	79

6.2.1. Preparação das 4-quinolinonas 8a-c	80
6.2.2. Procedimento geral para formação das amidas.....	82
6.2.3. Procedimento geral para a formação dos derivados de 4-quinolinonas	89
6.2.4. Preparação de derivados de 4-quinolinonas e diariluréias.	95
6.2.5. Preparação das 4-quinolinonas esterificadas 13 e 14	100
6.2.6. Preparação da 2-(2-hidroxi)etilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (15) e da 2-(2- hidroxi)etil-6-metoxiquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (16)	101
6.2.6. Preparação da 2-(2-bromo)etilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (17) e da 2-(2- bromo)etil-6-metoxiquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona (18)	103
6.2.7. Preparação da 2-(2-bromo)etil-4-((<i>tert</i> butildimetilsiloxi)oxi)- quinolinona (19) e da 2-(2-bromo)etil-4 ((<i>tert</i> -butildimetilsiloxi)oxi)-6- metoxiquinolinona (20).	104
6.2.8. Preparação do 2-((<i>S</i>)-(oxiran-2-il)metoxi)-tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (21a) e do 2-((<i>R</i>)-(oxiran-2-il)metoxi)-tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (21b).....	105
6.2.9. Preparação do (<i>Z</i>)-1-bromopent-2-eno (22).....	107
6.2.12. Preparação do <i>tert</i> -butildimetil(oct-1-en-3-iloxi)silano (27).....	108
6.2.13. Preparação do diol (28).....	109
6.2.14. Preparação da (2 <i>S</i> ,3 <i>R</i>)-3-pentiloxirano-2-carbaldeído (30) e do 3- pentiloxirano-2-carbaldeído racêmico (30').	110
6.2.15. Preparação do ((2 <i>R</i> ,3 <i>R</i>)-3-pentiloxiran-2-il)metanol (32) e do (3- pentiloxiran-2-il)metanol racêmico (32')	110
6.2.16. Preparação do 2-((3-pentiloxiran-2-il)metoxi)-tetraidro-2 <i>H</i> -pirano (32a).....	112
6.2.17. Procedimento geral para formação das hidantoínas.....	112
6.2.18. Preparação do 2-bromoacetato de <i>terc</i> -butila (35).....	116
6.2.19. Preparação do 2-difenilmetilenoaminoacetato de <i>terc</i> -butila (36). 116	
7. Referências Bibliográficas.....	119

Introdução

1. Introdução

1.1. Alcaloides e atividade biológica

Os alcaloides formam um grupo muito vasto de metabólitos especiais que podem ocorrer tanto em microorganismos como em plantas superiores e inferiores e ainda em animais, apesar de nestes últimos ocorrerem com muito menor frequência. A biossíntese dos alcaloides inclui sempre pelo menos um aminoácido. São também incorporadas outras unidades provenientes de piruvato, malonato ou mevalonato. Com precursores de origem biossintética tão distinta é fácil entender a complexidade e diversidade estrutural que se encontra nestes metabólitos, sendo hoje conhecidos mais de 5000 alcaloides. Estes compostos apresentam uma ampla faixa de atividade biológica²⁻⁴. Por exemplo, a camptotecina é um alcaloide quinolínico isolado de uma planta chinesa, *Camptotheca acuminata* Decne, e possui potente atividade antitumoral (Figura 1).

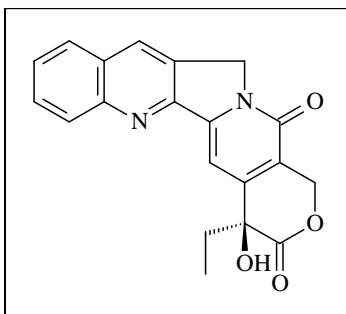


Figura 1. Estrutura da Camptotecina.

Outro exemplo de alcaloide com importância farmacológica é a quinina (**1**) (Figura 2), obtida de cascas de diferentes espécies de Cinchona, planta encontrada na Bolívia, que era utilizada no tratamento de malária na medicina popular e cuja atividade foi atribuída a esse composto⁵.

Outros compostos naturais com atividade antibiótica foram isolados de espécies de *Penicillium*, *Cephalosporium* e *Streptomyces*. A vinblastina e a

vincristina, alcaloides indólicos, isoladas de *Catharanthus roseus*, têm uso efetivo na quimioterapia de câncer. Como alguns produtos naturais bioativos possuem estruturas complexas, incluindo vários centros estereogênicos, simplificações estruturais podem ser feitas. Por exemplo, baseando-se na quinina (1) chegou-se à cloroquina (nivaquina) (2), que até hoje é um medicamento utilizado para o tratamento da malária^{6,7}.

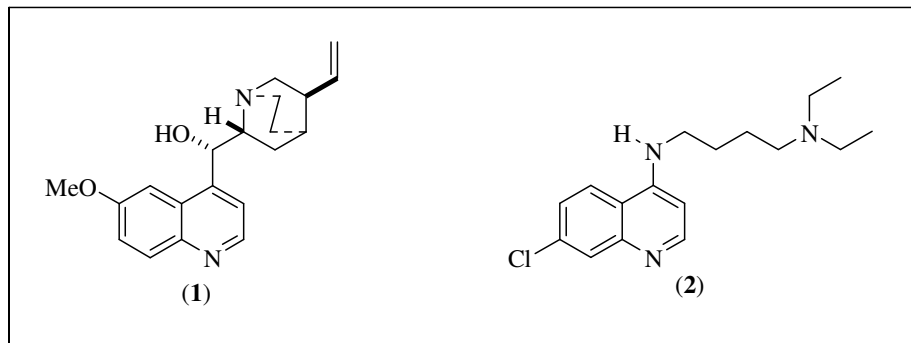


Figura 2. Estrutura da quinina (1) e da cloroquina (2).

Uma classe de alcaloides que despertam interesse devido às suas atividades farmacológicas são as quinolinonas. Neste âmbito temos a 2-quinolinona e a 4-quinolinona (Figura 3), que apresentam diversas atividades biológicas, como bactericida, fungicida, antiparasitária, entre outras⁸.

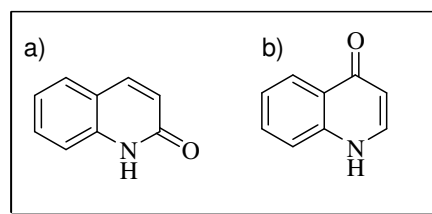


Figura 3. Estrutura da a) 2-quinolinona e da b) 4-quinolinona.

Dentro desta classe destacam-se as fluoroquinolinonas, que são agentes bactericidas, se tornando cada vez mais populares (fluoroquinolinonas representavam 18% das vendas do mercado de bactericidas em 2006)⁹.

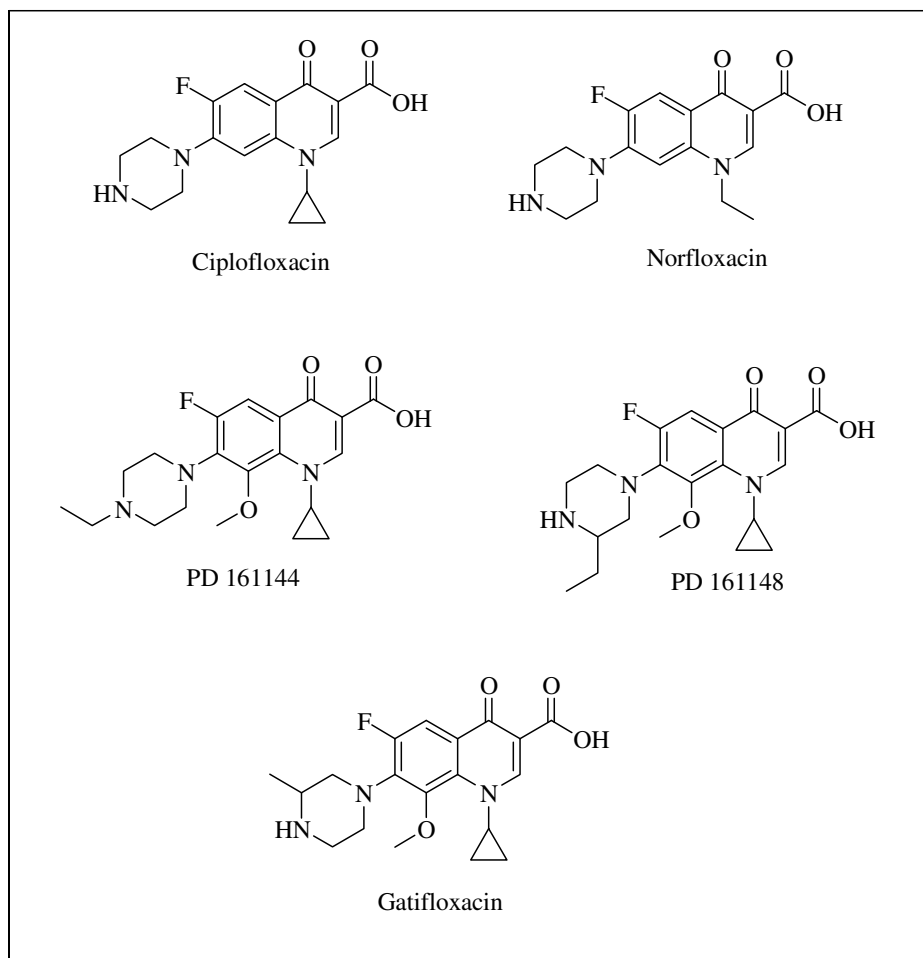


Figura 4. Exemplos de fluorquinolonas utilizadas como fármacos.

1.2. 4-Quinolinonas: histórico e biossíntese

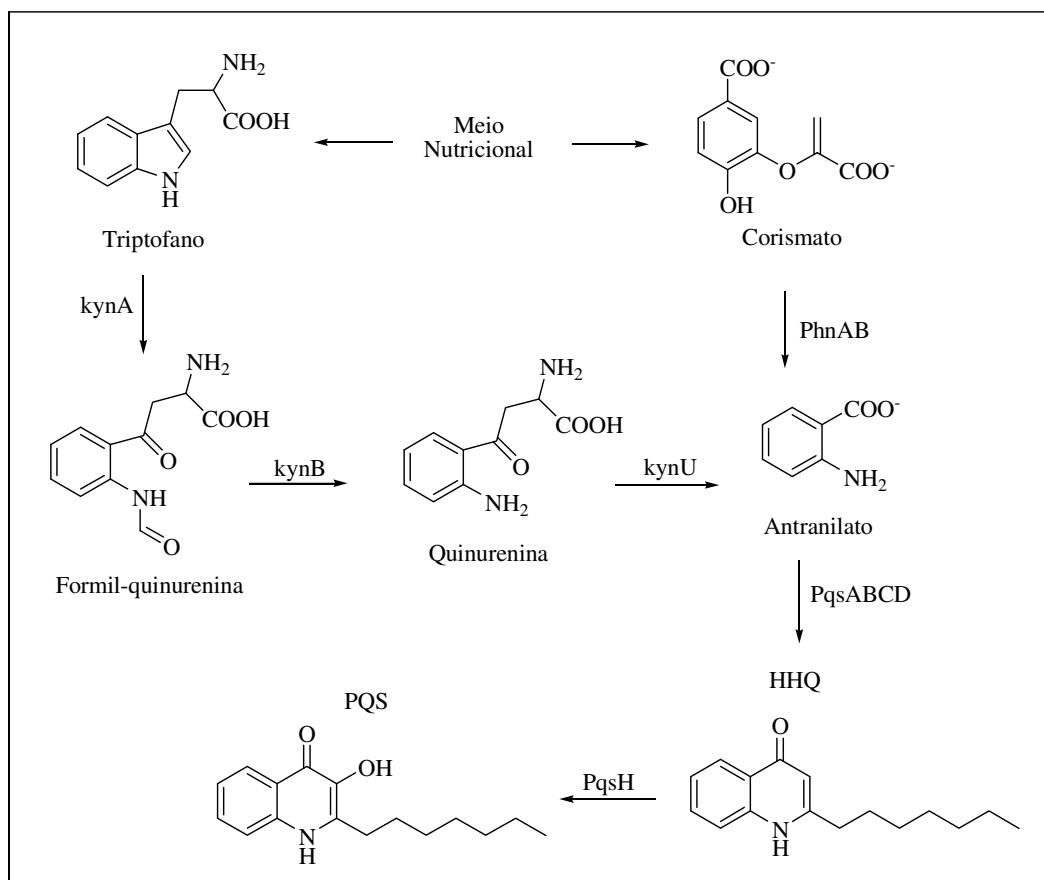
Estudos da biossíntese de 4-quinolinonas começaram na década de 50, quando foi sugerido que 4-quinolinonas eram formadas a partir da condensação de um metabólito central antranilato e um β -ceto ácido¹⁰. Desde então experiências utilizando metabólitos marcados confirmaram esta reação^{11,12}.

A biossíntese das 4-quinolinonas é complexa, pois o antranilato pode ser obtido a partir de três diferentes vias metabólicas. Uma via envolve o gene *phnAB*, que codifica a antranilato sintetase que produz antranilato a partir

de corismato¹³⁻¹⁵. A segunda via envolve a degradação do triptofano para antranilato através da via quinurenina utilizando enzimas codificadas por *kynA*, *kynB* e *kynU*¹⁶.

Como mostrado no Esquema 1, os genes *trpEG* codificam proteínas que normalmente sintetizam antranilato para a biossíntese do triptofano, mas podem também ser usados para a biossíntese de 4-quinolinonas¹⁷.

Como seria de se esperar, o ambiente nutricional (presença de determinadas enzimas, proteínas, aminoácidos, etc) afeta significativamente a produção de 4-quinolinonas. Semelhante ao crescimento na presença de triptofano, a produção de 4-quinolinonas é aumentada na presença dos aminoácidos aromáticos tirosina (Tyr) e fenilalanina (Phe)¹⁸. Como corismato é um precursor para ambos, 4-quinolinonas e Phe/Tyr, é provável que a presença de Phe/Tyr aumente o fluxo de corismato para a produção de 4-quinolinonas.



Esquema 1. Biossíntese das 4-quinolinonas¹⁷.

A primeira 4-quinolinona sintética, o ácido nalidíxico (Figura 5), foi caracterizada em 1962, e utilizada inicialmente para tratar infecções urinárias causadas por bactérias Gram-negativas¹⁹. No entanto, algumas modificações estruturais do ácido nalidíxico melhoraram a atividade antibacteriana contra organismos Gram-positivos²⁰⁻²².

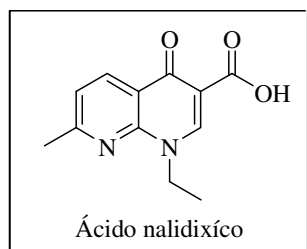


Figura 5. Estrutura do ácido nalidíxico.

1.4. Dictiolomidas

Em 1995, LAVAUD *et al.*²³ fizeram o estudo fitoquímico de *Dictioluma peruviana* baseados no conhecimento de que esta planta era usada na medicina popular do Peru para tratamento de leishmaniose. Guiados por bioensaios *in vitro* em formas promastigotas de 2 espécies de *Leishmania* (*L. amazonensis* e *L. braziliensis*) isolaram da casca dois novos alcaloides do tipo piperidino [1,2- α] 4-quinolinonas, as dictiolomidas A (**3**) e B (**4**), que apresentaram uma boa atividade antileishmania (25 e 100 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente).

Em 2003, SARTOR *et al.*²⁴ em um estudo da espécie *D. vandellianum* isolou entre alcaloides indólicos e 2-quinolínicos, cromonas preniladas e limonóides, uma 4-quinolinona inédita, a 6-metoxidictiolomida (**5**), que também apresentou atividade em testes realizados com formas amastigotas de *L. braziliensis* (Figura 6)²⁵.

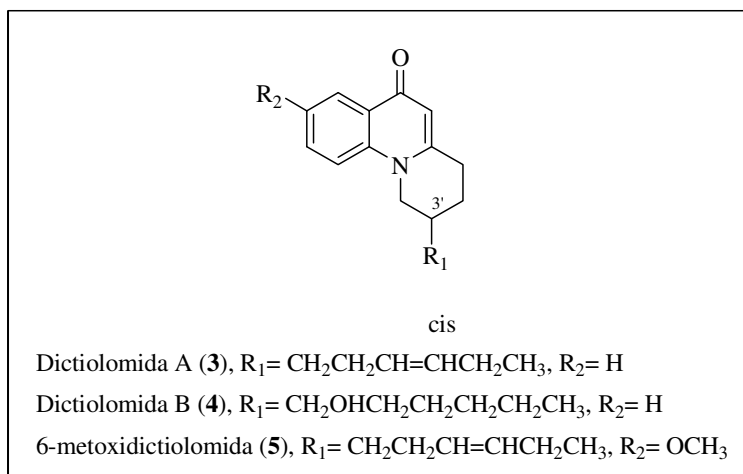
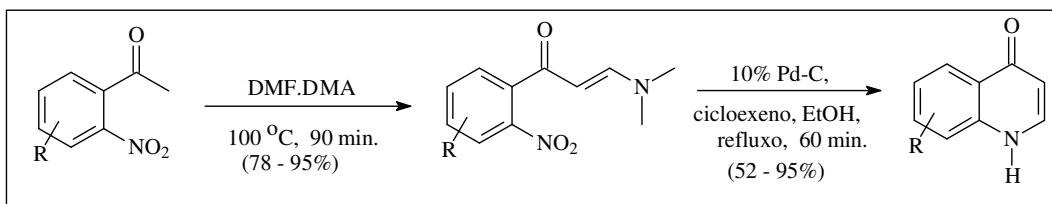


Figura 6. Dictiolomidas A, B e 6-metoxidictiolomida.

A elucidação estrutural destes compostos não está completamente definida. A configuração da dupla ligação da cadeia alquílica dos compostos **3** e **5** foi deduzida pela constante de acoplamento dos hidrogênios vinílicos, confirmando a configuração *cis* à dupla ligação. O desafio da correta elucidação estrutural se deve ao centro estereogênico do anel piperidínico com a cadeia alquílica em C-3'.

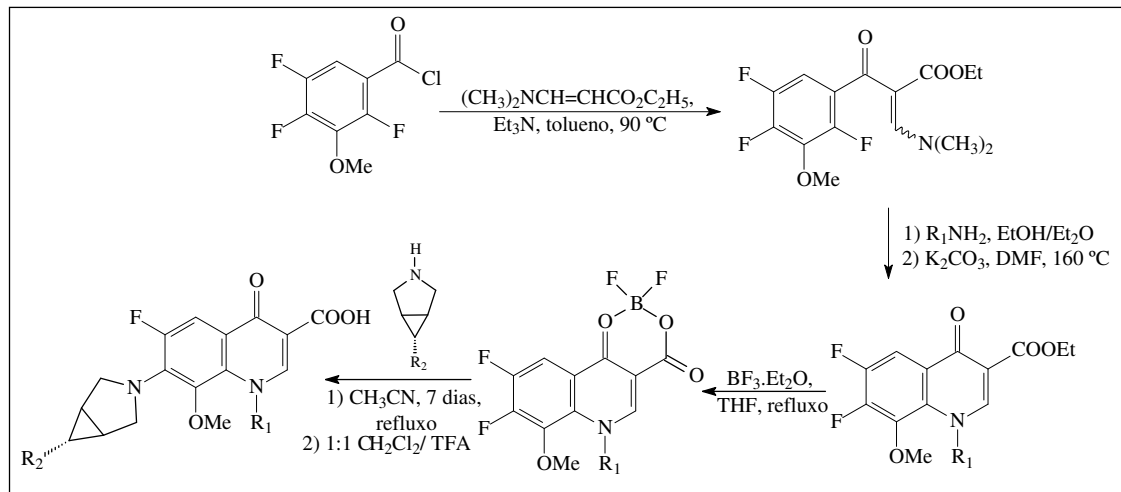
1.3. Metodologias para a síntese de 4-quinolinonas.

Uma série de metodologias é descrita na literatura visando a síntese de 4-quinolinonas. TOIS *et al.*²⁶ publicaram a síntese de uma série de 4-quinolinonas sem substituições nas posições 2 ou 3 empregando o procedimento de Leimgruber-Batcho. As enaminas foram preparadas pelo aquecimento com *o*-nitroacetofenonas em DMF.DMA, em seguida as enaminas foram ciclizadas fornecendo as quinolonas, utilizando Pd como catalisador (Esquema 2).



Esquema 2. Síntese de 4-quinolinonas.

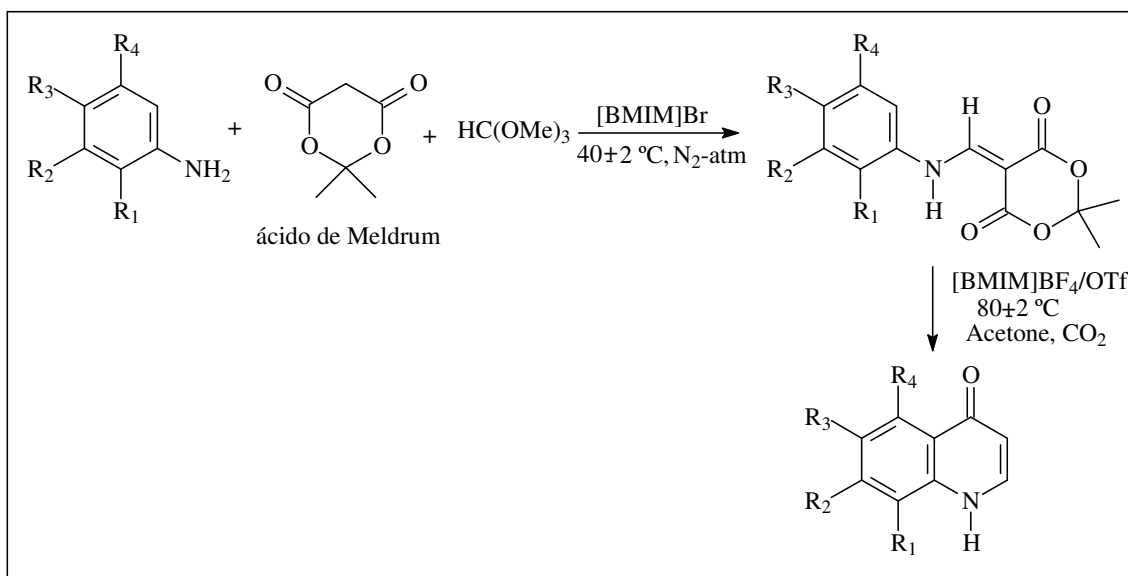
Como citado anteriormente as fluorquinolinonas são de grande interesse biológico, sendo assim algumas metodologias visando sua síntese foram descritas. No Esquema 3 é mostrada a preparação de fluorquinolinonas através da reação entre o cloreto de ácido com o 3-(dietilamino)acrilato de etila na presença de Et_3N , fornecendo assim uma enamina intermediária. Posterior transaminólise com ciclopropilamina ou 2,4-difluoroanilina e ciclização com K_2CO_3 em DMF gerou o éster. Após algumas etapas sintéticas a fluorquinolinona pode ser obtida pela substituição do flúor pela amina de interesse²⁷.



Esquema 3. Síntese de fluorquinolinonas.

Algumas metodologias utilizadas para obtenção de 4-quinolinonas empregam o ácido de Meldrum como reagente. YADAV *et al.* descreveram a reação entre anilinas substituídas, o ácido de Meldrum e o trimetil ortoformato ($\text{HC}(\text{OMe})_3$), na presença de um líquido iônico, $[\text{BMIM}]\text{Br}$ (brometo de 1-butil-

3-metil imidazolio), que após a etapa de ciclização originou uma série de derivados de 4-quinolinonas (Esquema 4)²⁸.

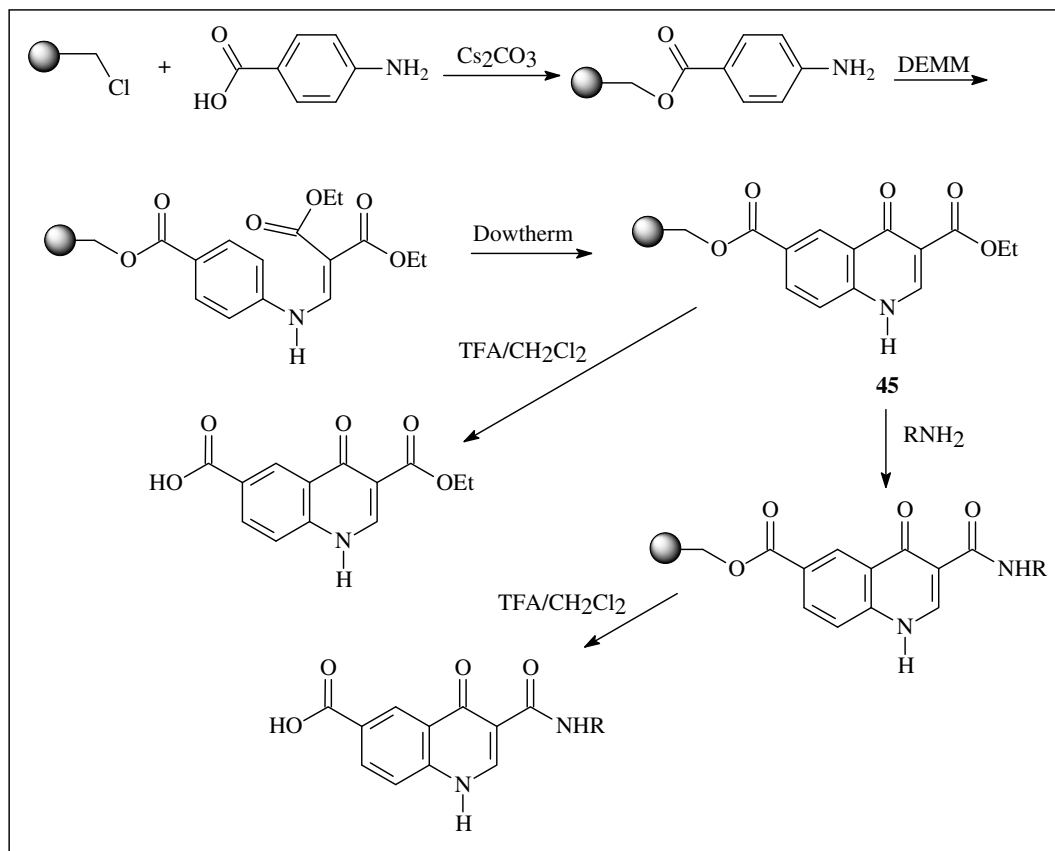


Esquema 4. Síntese de 4-quinolinonas via ácido de Meldrum.

Além do emprego da metodologia de síntese clássica, a preparação de quinolonas também tem sido descrita empregando-se fase sólida, onde os compostos preparados encontram-se ancorados em uma resina polimérica. A vantagem seria a preparação de um maior número de compostos em um tempo menor se comparado com a síntese clássica. As indústrias farmacêuticas têm um grande interesse nesta metodologia, pois pode utilizar a química combinatória, o que traz vantagens no desenvolvimento de um fármaco²⁹.

SRIIVASTAVA *et al.*³⁰ relataram a preparação das quinolinonas em fase sólida a partir do acoplamento do ácido 4-aminobenzóico com a resina de Merrifield em meio básico para fornecer o intermediário ancorado na resina. Este foi tratado com etoximetilenomalonato de dietila (DEMM) para originar a enamina que foi submetida à ciclização térmica empregando Dowtherm para gerar a 4-quinolinona ancorada na resina. Este intermediário foi submetido à

modificação no grupo éster para fornecer a amida. A clivagem da resina com TFA/CH₂Cl₂ deu origem as quinolinonas com o grupo ácido livre (Esquema 5).



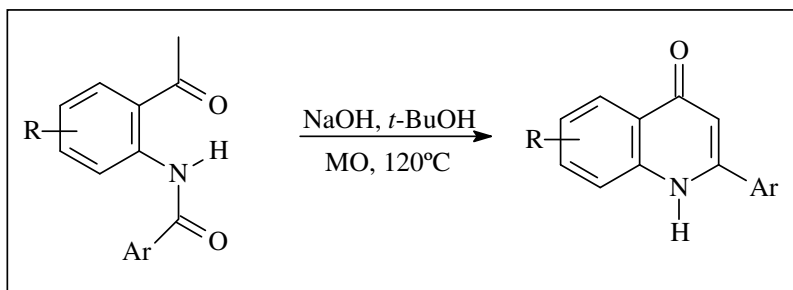
Esquema 5. Síntese em fase sólida de quinolinonas.

Uma ferramenta que tem sido bastante utilizada para a síntese de compostos orgânicos, de um modo geral, é o uso da irradiação de micro-ondas. A radiação micro-ondas revelou-se uma fonte alternativa de aquecimento altamente eficaz em reações químicas, podendo acelerar a velocidade, proporcionar melhores rendimentos e dar origem a uma maior reprodutibilidade das reações, bem como auxiliar no desenvolvimento de novas ferramentas limpas e verdes^{31,32}.

O emprego de micro-ondas em reações orgânicas representa um benefício considerável do ponto de vista energético, uma vez que as reações são, de forma geral, muito mais rápidas quando comparadas àquelas efetuadas em aquecimento convencional³³. Sendo assim, muitas metodologias visando a

síntese de alcaloides utilizam a irradiação de micro-ondas como fonte de energia na obtenção dos produtos.

Como exemplo, dentro deste contexto, DING *et al.*¹ descreveram a síntese de 2-aryl-4-quinolinonas a partir de 2'-aminoacetofenonas aciladas sob irradiação de micro-ondas. As 2'-aminoacetofenonas aciladas foram submetidas a irradiação de micro-ondas na presença de NaOH, utilizando *t*-BuOH como solvente, à 120 °C, durante um período de 10 minutos (Esquema 6).



Esquema 6. Síntese de derivados de 4-quinolinonas sob irradiação de micro-ondas.

Os derivados de 2-aryl-4-quinolinonas foram obtidos em bons rendimentos, que variaram de 57% a 95%, com significativa diminuição do tempo reacional, quando comparado ao aquecimento convencional (10-24 h).

1.5. Hidantoínas

As hidantoínas são uma importante classe de compostos cíclicos nitrogenados que apresentam uma ampla faixa de atividade biológica, como anticonvulsiva, fungicida, herbicida, antiinflamatória, anti-HIV, analgésica, antiarrítmica, anti-hipertensiva, anti-diabetes, etc³⁴.

Hidantoínas naturais são comumente encontradas em espécies marinhas, como exemplo a (*Z*)-5-(4-hidroxibenzilidina)-hidantoína (**6**), encontrada na esponja *Hemimycale arábica*, característica do Mar Vermelho. Esta hidantoína natural apresentou potente atividade *in vitro* e *in vivo* contra

células PC-3M de câncer de próstata³⁵. Outro exemplo de hidantoínas naturais, que foram isoladas da esponja *Axinella damicornis*, são as parazoanthines A-E (7) (Figura 7)³⁶.

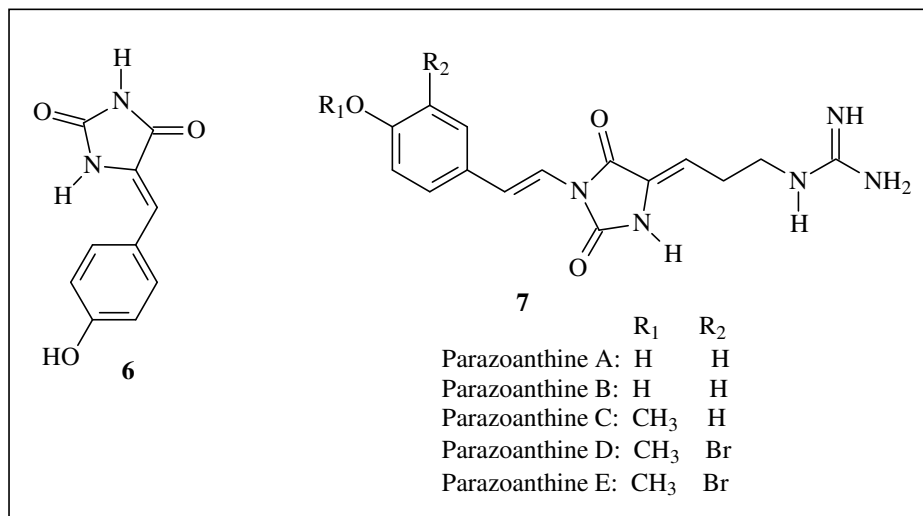


Figura 7. Exemplos de hidantoínas naturais.

Fármacos contendo o anel hidantoinico, como os genéricos nifurfolina, nifurtoinol e nitrofurantoína (Figura 8), apresentam propriedades antibacteriana e anti-séptica. A nitrofurantoína, mais utilizada como anti-séptico, devido a sua capacidade de inibir a desidrogenase bacteriana, provocando a inibição da síntese protéica, é amplamente comercializada em diversos países no mundo (Berkfurin®, Furadantin®, Nitrex®)³⁷.

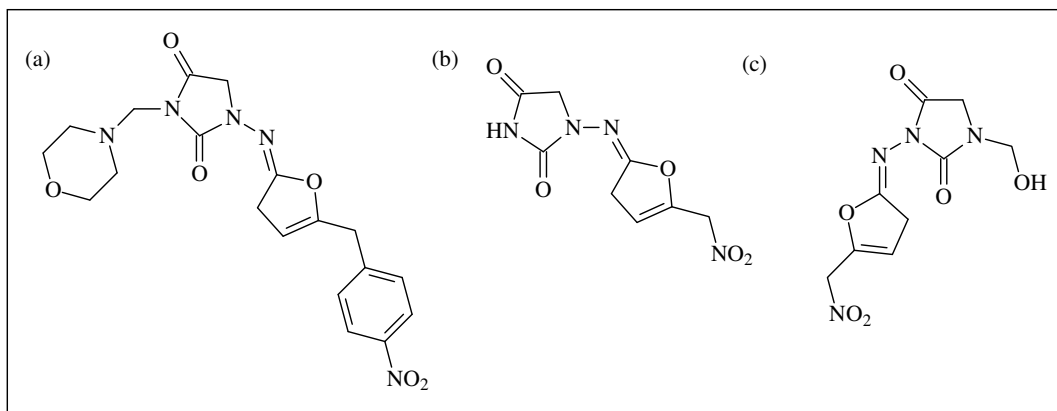
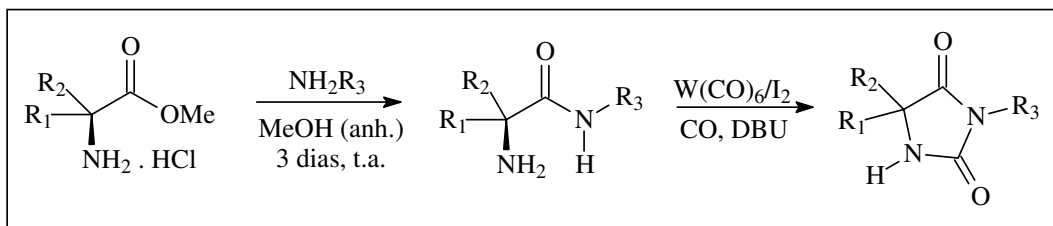


Figura 8. Estruturas da (a) nifurfolina, (b) nifurtoinol e (c) nitrofurantoína.

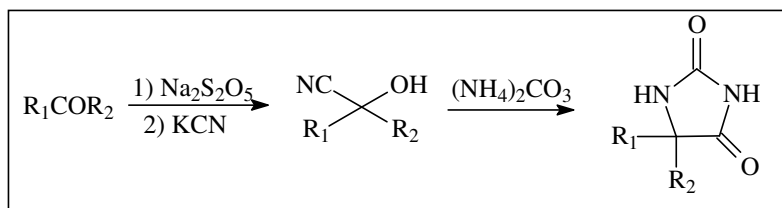
1.6. Metodologias para a síntese de hidantoínas

Na literatura encontram-se muitos trabalhos relacionados à síntese e avaliação biológica de hidantoínas e seus derivados. DUMBRIS *et al.*³⁸ descreveram a síntese de hidantoínas através da carbonilação oxidativa de α -aminoamidas catalizada pelo complexo metálico $W(CO)_6$ (Esquema 7).



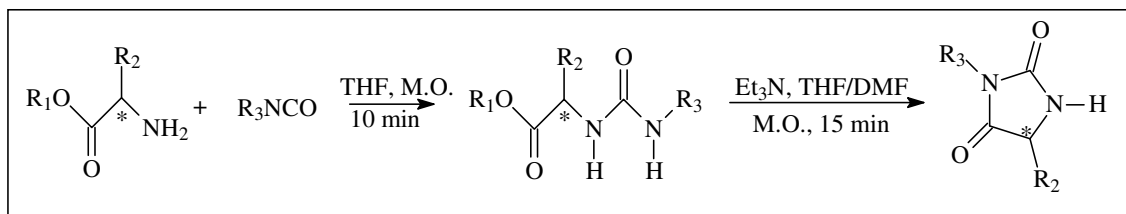
Esquema 7. Formação de hidantoínas catalisada por complexo de tungstênio.

FAGHIHI *et al.*³⁹ sintetizaram derivados de hidantoínas através da reação entre cetonas com cianetos, com posterior adição de carbonato de amônio, dando origem aos compostos de interesse (Esquema 8).



Esquema 8. Formação de derivados de hidantoínas.

Outro método para a síntese de derivados de hidantoínas, descrito por COLACINO *et al.*⁴⁰, baseia-se na reação entre derivados de aminoácidos e isocianatos, com posterior ciclização das hidantoínas sob irradiação de micro-ondas (Esquema 9).



Esquema 9. Metodologia para a síntese de hidantoínas.

O uso de derivados de aminoácidos possibilita a formação de uma série de compostos com diversidade no substituinte R_2 , com o centro estereogênico definido.

Objetivos

2. Objetivos

Este trabalho teve como objetivos a síntese de alcaloides e derivados *N*-heterociclos, mais especificamente a síntese de derivados de 4-quinolinonas e de hidantoínas. Os compostos foram sintetizados visando a avaliação da suas atividades biológicas, como a atividade antiparasitária e inibidores enzimáticos.

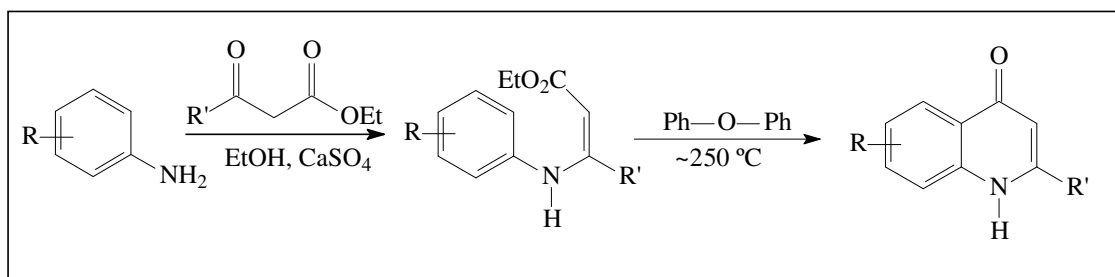
O estudo da síntese enantiosseletiva dos alcaloides naturais dictiolomida A, 6-metoxidictiolomida e dictiolomida B também foi um dos objetivos deste trabalho, visando a elucidação do centro estereogênico presente nestes alcaloides isolados das espécies *Dictioloma peruviana* (dictiolomida A e B) e *D. vandellianum* (6-metoxidictiolomida).

Resultados e Discussões

3. Resultados e Discussões

3.1. Síntese dos derivados de 4-quinolinonas

Para a preparação das 4-quinolinonas inicialmente propôs-se o emprego da metodologia desenvolvida por KAYRERE *et al.*⁴¹, usando-se aminas substituídas que seriam reagidas com diferentes β -cetoésteres, como demonstrado no Esquema 10.



Esquema 10. Rota sintética para a obtenção das quinolinonas.

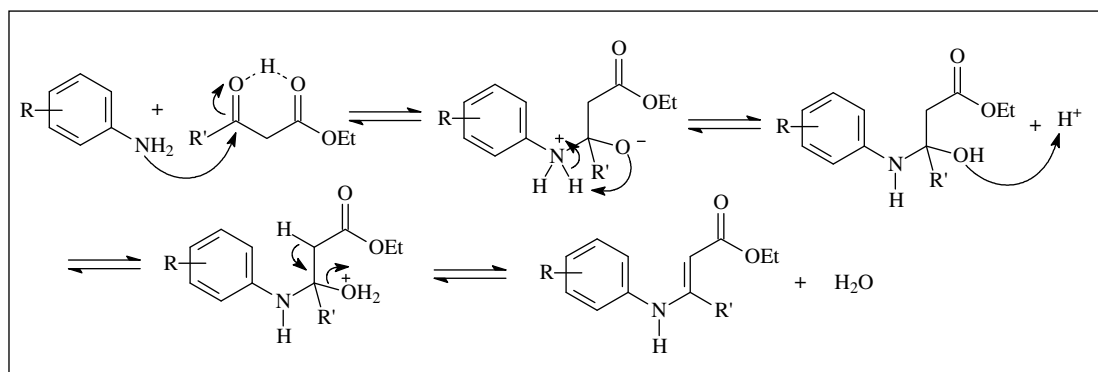
Uma coleção combinatória pode ser planejada de diversas maneiras, porém uma das preocupações primordiais é o emprego de reagentes disponíveis comercialmente e que apresentem uma diversidade química relevante para que se possa, após os bioensaios, dar subsídios para o estudo da relação estrutura-atividade. Assim, na coleção de 4-quinolinonas, é interessante utilizar grupos substituintes (R) doadores (OMe, OH, Br, etc) e retiradores (NO₂, CF₃, etc) de densidade eletrônica no anel aromático das anilinas de partida. O mesmo raciocínio é feito para o grupo R' do β-cetoéster, procurando ainda avaliar além do efeito indutivo, o efeito estérico colocando diversos grupos alquil (Me, Et, ⁿPr, ⁱPr, etc).

Desta forma esta rota demonstrou-se bastante atrativa, pois nos permitia partir de reagentes com uma ampla diversidade estrutural e disponíveis comercialmente, visando estudar o efeito de grupos substituintes no anel

aromático e na posição 2 no anel quinolínico, fornecendo subsídios para o estudo de relação entre a estrutura química e a atividade biológica.

A metodologia descrita por KAYRERE *et al.*⁴¹, consiste na reação entre aminas aromáticas e β -cetoésteres, sob catálise ácida, e posterior ciclização térmica.

Antes da formação da 4-quinolinona ocorre a formação de um produto intermediário, a enamina, originada da reação entre a amina aromática e o β -cetoéster. A formação deste produto ocasiona a liberação de água no meio reacional, e como se trata de uma reação de equilíbrio, se faz necessária a retirada da água para deslocar o equilíbrio da reação no sentido da formação do produto. Para que isto ocorra, neste caso, utiliza-se o sulfato de cálcio como agente retirador de água do meio reacional.

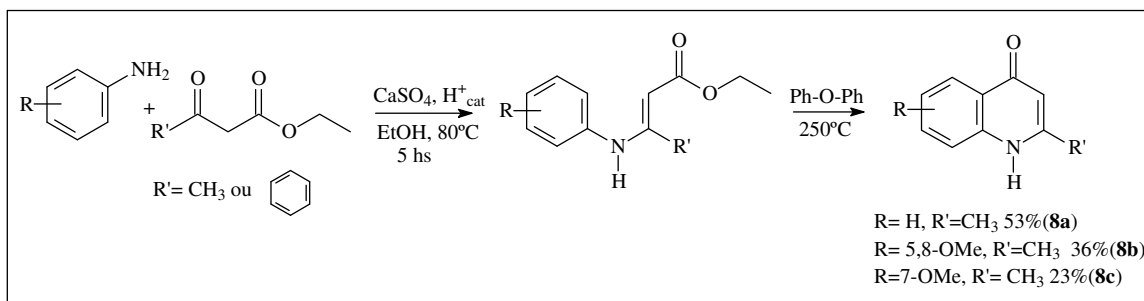


Esquema 11. Mecanismo de produção de enaminonas.

A enamina formada não é isolada, a mistura reacional após um determinado tempo de reação é transferida para outro balão, onde ocorre a ciclização térmica, utilizando um solvente com um alto ponto de ebulição, no caso o éter difenílico, e com o auxílio de um banho de areia, já que a ciclização ocorre em temperaturas muito altas (~250 °C).

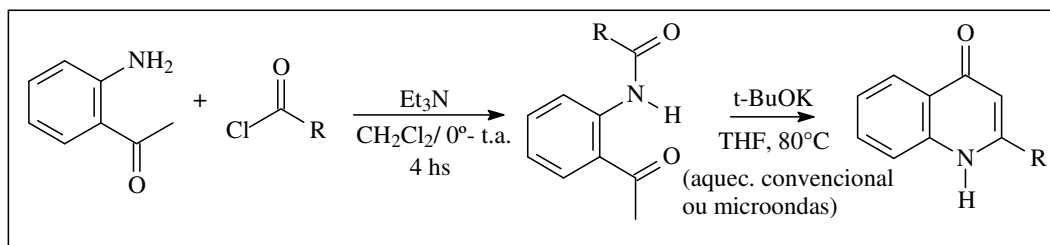
Foi efetuada a síntese dos derivados de 4-quinolinonas **8a-c**, seguindo esta metodologia (Esquema 11). Porém, como mostrado no esquema 12, os rendimentos dos produtos obtidos com esta metodologia foram de

moderados a baixos, e quando o substituinte R' foi o grupo fenila o produto desejado não foi obtido. Desta forma esta metodologia não se mostrou muito eficiente diante dos nossos objetivos.



Esquema 12. Síntese de derivados de 4-quinolinonas.

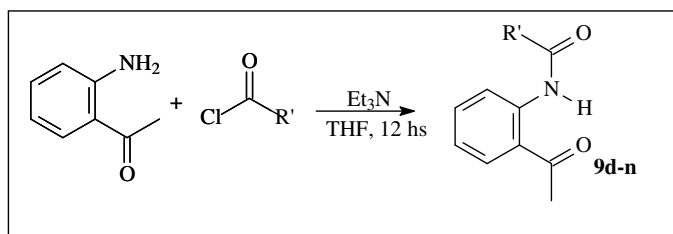
Recorrendo à literatura encontramos outra rota sintética para a obtenção de 4-quinolinonas, descrita por BENEY *et al.*⁴², onde se obtém uma acetamida que posteriormente é ciclizada em meio básico (Esquema 13).



Esquema 13. Síntese de 4-quinolinonas utilizando a metodologia de BENEY *et al.*⁴².

3.1.1. Obtenção das acetamidas (9d-n).

Seguindo esta metodologia foram inicialmente obtidas as acetamidas **9d-n** através da reação entre a 2'-aminoacetofenona com diferentes cloretos de ácidos, em meio básico (Et₃N), utilizando THF como solvente (Esquema 14).



Esquema 14. Formação das amidas **9d-n**.

Tabela 1. Acetamidas sintetizadas e os respectivos rendimentos^a.

Entrada	R	acetamida (%) ^a
1		9d , 90
2		9e , 91
3		9f , 72
4		9g , 74
5		9h , 85
6		9i , 83
7		9j , 93
8		9k , 84
9		9l , 85
10		9m , 79
11		9n , 84

^a rendimentos após recristalização.

Os produtos obtidos foram caracterizados através de técnicas como RMN ^1H e ^{13}C , IV, e EM. Através de análise do espectro RMN ^1H das amidas obtidas em todos os casos pode-se observar a presença de um singlete em torno de 12 ppm integrando para 1 hidrogênio, característico do hidrogênio ligado ao nitrogênio da amida. Apesar desse hidrogênio ser passível de sofrer troca dependendo do meio, caracteriza bem o produto formado, uma vez que o deslocamento químico em regiões mais desblindadas no espectro de RMN só pode ser atribuído ao hidrogênio de um grupo amida, e não de grupo amina, como se tem no material de partida, onde o deslocamento dos hidrogênios ligados ao nitrogênio se dá em 5.29 ppm. Também se observou a presença de um singlete em torno de 2.7 ppm, integrando para 3 hidrogênios característico da metila α ao grupo ceto, e os demais sinais referentes aos diferentes substituintes do cloreto de ácido de partida, foram observados em todas as amidas obtidas.

A análise do espectro de massas dos compostos sintetizados nos forneceu o pico do íon molecular (M^+) referente a massa molecular dos produtos desejados (Tabela 2).

Tabela 2. Dados espectroscópicos de RMN ^1H e massas das acetamidas sintetizadas.

acetamida	RMN ^1H (ppm)		M^+ m/z
	H^{a}	H^{c}	
9d	12.69	2.72	239
9e	12.65	-	-
9f	12.69	2.72	229
9g	11.71	2.67	225
9h	11.72	2.66	217
9i	12.71	2.71	257
9j	12.65	-	267
9k	12.66	2.72	253
9l	12.61	2.70	311
9m	12.66	2.71	323
9n	12.84	2.72	325

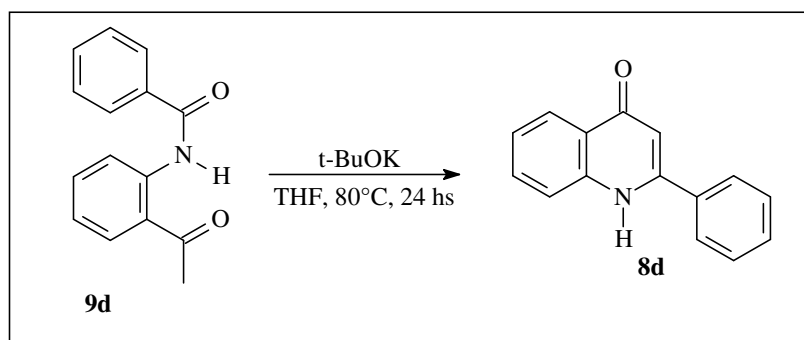
H^{a} - hidrogênio ligado ao nitrogênio

H^{c} - hidrogênios ligados ao carbono metílico vizinho a carbonila

3.1.2. Obtenção dos derivados de 4-quinolinonas

A ciclização em meio básico foi estudada de duas formas, uma baseada na metodologia de BENEY *et al.*⁴², já mencionada e outra baseada em uma metodologia descrita por DING *et al.*¹, onde a ciclização ocorre com o auxílio da irradiação de micro-ondas.

A obtenção da 2-fenil-1*H*-quinolin-4-ona (**8d**) foi realizada de duas maneiras. A primeira metodologia para obtenção da 4-quinolinona foi através da síntese em solução como descrita por BENEY *et al.*⁴², utilizando *t*-BuOK como base para promover a ciclização intramolecular da acetamida (**9d**), THF como solvente, e a reação foi deixada em refluxo de aproximadamente 80 °C, durante 24 horas. O rendimento foi de 65% (Esquema 15).

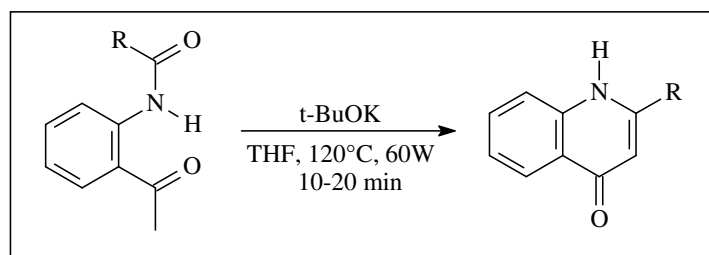


Esquema 15. Obtenção da 2-fenil-1*H*-quinolin-4-ona (**8d**).

Para testar a reação em micro-ondas, utilizou-se novamente a acetamida **9d**, *t*-BuOK como base, THF como solvente, 10 minutos de reação, e a temperatura utilizada foi de 120 °C, com potência de aproximadamente 60W. O rendimento foi de 60%.

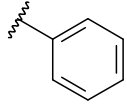
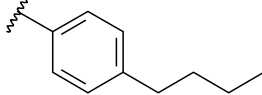
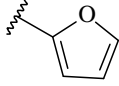
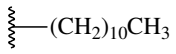
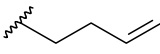
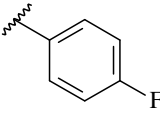
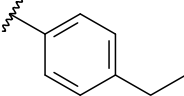
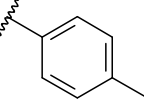
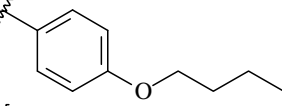
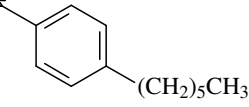
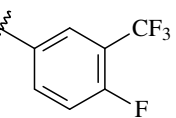
Em ambos os casos conseguiu-se obter o produto desejado, a 2-fenil-1*H*-quinolin-4-ona (**8d**). Isto pode ser comprovado através de análise do espectro de RMN ¹H (pag. 154), onde se pode observar um singlete em 6.54 ppm, que caracteriza o hidrogênio vinílico do anel quinolinônico. Ao analisar o espectro de massas observou-se o pico do íon molecular (M⁺) com valor de *m/z* = 221, correspondente a massa molecular do composto sintetizado.

Ao comparar as metodologias verificou-se que através da reação com aquecimento convencional o rendimento obtido foi de 65% em 24 horas de reação, já utilizando micro-ondas foi de 60% em 10 minutos. Desta forma pode-se observar que a ciclização para obtenção de 4-quinolinonas utilizando o micro-ondas mostrou-se mais eficiente que o método convencional, através do aquecimento em banho de óleo, uma vez que o produto foi obtido muito mais rapidamente, apesar do rendimento em ambos os métodos ter sido muito próximo. Tendo estes resultados em mãos optou-se então em fazer as ciclizações das outras amidas sintetizadas utilizando o micro-ondas. Os resultados obtidos estão listados na Tabela 3.



Esquema 16. Ciclização utilizando irradiação de microondas.

Tabela 3. 4-Quinolinonas sintetizadas e seus respectivos rendimentos^a.

Entrada	R	4-quinolinona(%) ^a
1		8d , 60
2		8e , 67
3		8f , 73
4		8g , 55
5		8h , 20
6		8i , 72
7		8j , 64
8		8k , 68
9		8l , 65
10		8m , 63
11		8n , 57

^a rendimentos após purificação por recristalização.

Os produtos obtidos foram caracterizados através de análises espectroscópicas. Através de análise do espectro de RMN ¹H pode-se verificar em todos os compostos a presença de um singlete em torno de 6 ppm,

integrando para 1 hidrogênio, sinal característico do hidrogênio vinílico presente no anel quinolinônico.

Ao analisar o produto da reação para a formação do composto **8h**, verificou-se que além do composto de interesse, a 2-(but-3-enil)quinolin-4-(1H)-ona (**8h**), também foi formado o composto **8h'**, a 3-alil-4-metilquinolin-2(1H)-ona (Figura 9), uma 2-quinolinona.

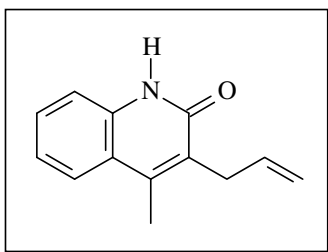
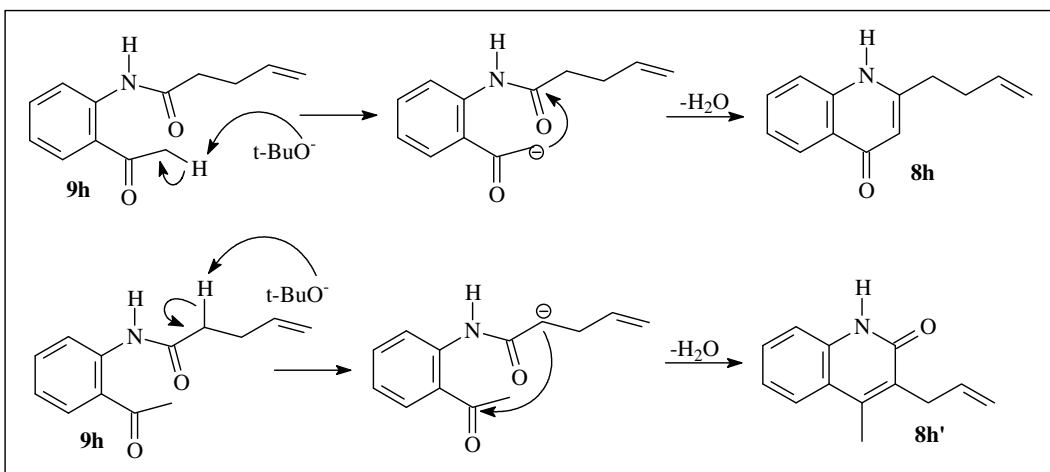


Figura 9. 3-Alil-4-metilquinolin-2(1H)-ona (**8h'**).

A proporção de formação do composto **8h** e **8h'**, por análise de espectro de RMN ^1H , era de 1:1 aproximadamente, e a mistura dos dois compostos foi de difícil separação através de coluna cromatográfica, pois ambos possuíam um fator de retenção (RF) muito próximo, tanto que o composto **8h'** não foi isolado de forma pura.

A formação do composto **8h'** é possível, pois os hidrogênios do carbono ligado a carboxila do grupo amida também são ácidos, ocasionando então uma competição entre a formação do ânion quando a acetamida **9h** é tratada em meio básico (Esquema 17).



Esquema 17. Mecanismo de formação dos compostos **8h** e **8h'**.

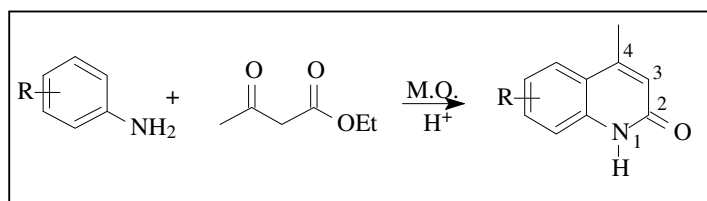
A formação do produto **8h** foi confirmada através de análise do espectro de RMN ^1H , onde se pode observar a presença de um singlete em 6.72 ppm, integrando para um hidrogênio, característico do hidrogênio vinílico do anel quinolinônico, além dos demais sinais referentes a cadeia alquílica presente na posição 2 do anel quinolinônico, os quais não poderiam ser encontrados no caso da 2-quinolinona. O composto **8h'** não foi obtido puro, porém ao analisar o espectro de RMN ^1H da mistura dos dois compostos, pode-se observar um singlete integrando para 3 hidrogênios em 2.34 ppm, característico da metila ligada ao anel quinolinônico, sinal presente exclusivamente na 2-quinolinona.

Ao analisar as impurezas do composto **8g** também se observou a formação da 2-quinolinona. Por se tratar também de uma amida que possui hidrogênios ácidos ligados ao carbono α -carboxila a formação deste produto seria esperada. No entanto, devido a extensa cadeia carbônica, o impedimento estérico dificulta o ataque do carbono α -carboxila ao carbono da carbonila ligada ao anel aromático, o que favorece a formação da 4-quinolinona. Dessa forma, o produto 2-quinolinona foi obtido em quantidade muito baixa, não podendo ser purificado.

3.2. Estudo da síntese de derivados de 4-quinolinonas em micro-ondas

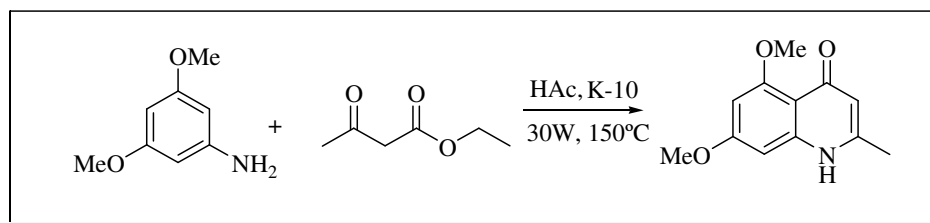
Ainda visando o estudo da síntese de 4-quinolinonas fizemos alguns testes utilizando o equipamento de micro-ondas, baseados na metodologia descrita por KAYRERE *et al.*⁴¹, já relatada anteriormente.

Nesta metodologia a síntese de derivados de 4-quinolinonas ocorre através da reação entre anilinas substituídas e acetoacetato de etila, sob aquecimento convencional, e em duas etapas. Ao recorrer à literatura encontramos dados deste tipo de reação sendo realizada sob irradiação de micro-ondas, utilizando equipamentos caseiros, que davam origem à derivados 2-quinolinonas (Esquema 18)⁴³, em uma única etapa, e não de 4-quinolinonas, como ocorre sob aquecimento convencional.



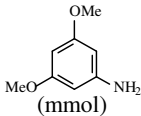
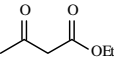
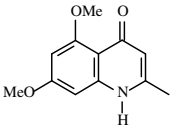
Esquema 18. Síntese de 2-quinolinonas em M.O.

Com base nestes dados optamos por realizar alguns testes visando a síntese de 4-quinolinonas em micro-ondas. Inicialmente foi realizado um estudo pelo nosso grupo onde se variou o meio ácido (na literatura foi utilizado o ácido *p*-toluenossulfônico), empregando ácido acético e a argila K-10⁴⁴ (Esquema 19).



Esquema 19. Teste para obtenção de 4-quinolinonas via irradiação de micro-ondas.

Tabela 4. Resultados obtidos com variação do tempo e quantidade de material de partida

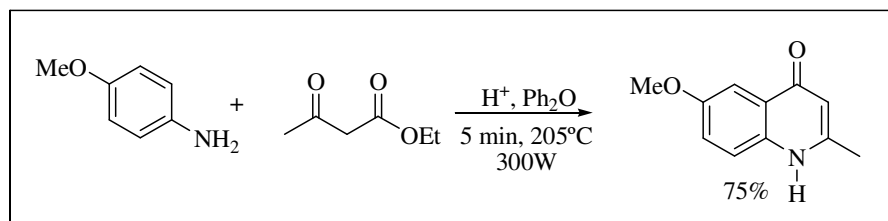
Entrada	 (mmol)	 (mmol)	Tempo(min)	
1	0,5	0,6	6	--
2	0,5	0,6	60	presente ^a
3	0,5	1,0	30	presente ^a
4	0,5	1,25	30	impurezas ^a
5	0,5	1,0	45	presente ^a

^apresença verificada através de análise do espectro de massas do material bruto

Como mostrado na Tabela 4 o produto desejado chegou a ser obtido, porém em quantidades insignificantes, não sendo possível a purificação. Foi observada também a formação de uma série de outros materiais que não puderam ser identificados, muito possivelmente produtos de degradação dos materiais de partida, e a 2-quinolinona não foi observada. Isto pode ter ocorrido, pois no caso do micro-ondas caseiro a irradiação é dispersa, conseqüentemente o calor da reação também. Como em nosso caso foi utilizado um reator de micro-ondas, onde a irradiação é totalmente focada, e a reação foi realizada em um tubo selado, ocorreu preferencialmente a degradação dos materiais de partida, muito possivelmente devido a um grande aumento da pressão e temperatura do meio reacional.

Desta forma optamos por realizar alguns testes adicionando solvente ao meio reacional, no caso o éter difenílico, um solvente com um alto ponto de ebulição. Ele já era utilizado para efetuar a ciclização térmica das 4-quinolinonas, pensando na possibilidade deste absorver o calor, não ocasionando a degradação dos materiais de partida. Neste caso foi necessário realizar a reação no reator de micro-ondas com o sistema aberto, utilizando um condensador de refluxo, devido à alta temperatura utilizada.

No primeiro teste realizado a reação foi efetuada em uma concentração de 10 M, partindo da *p*-metoxianilina, acetoacetato de etila, sob catálise ácida de ácido acético (Esquema 20).



Esquema 20. Obtenção do derivado de 4-quinolinona via M.O.

Ao analisar o produto reacional, observou-se através do espectro de RMN 1H (pag. 167) a presença de um singlete em 5.87 ppm característico do hidrogênio vinílico do anel quinolinônico, porém neste caso, como já haviam dados na literatura, este poderia ser o hidrogênio vinílico do anel da 2-quinolinona. Sendo assim realizou-se um experimento de NOESY (Figura 11), onde se pode observar que os hidrogênios presentes no grupo metila apresentavam interação somente com o hidrogênio vinílico, e não apresentavam interação com o hidrogênio ligado ao carbono na posição 5 do anel aromático, demonstrando ser esta a estrutura da 4-quinolinona, e não da 2-quinolinona, pois caso fosse esta última os hidrogênios do grupo metila teriam forte interação com o hidrogênio presente no anel aromático. O produto desejado, o derivado de 4-quinolinona (**8o**) foi obtido em bom rendimento (75%).

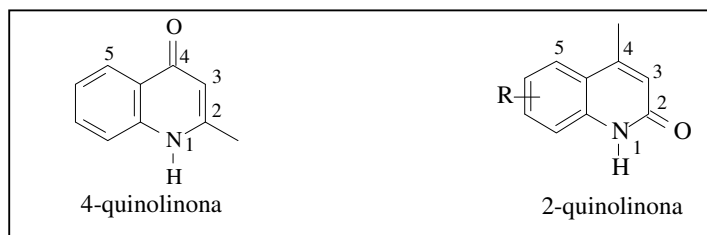


Figura 10. Estruturas da 4-quinolinona e da 2-quinolinona.

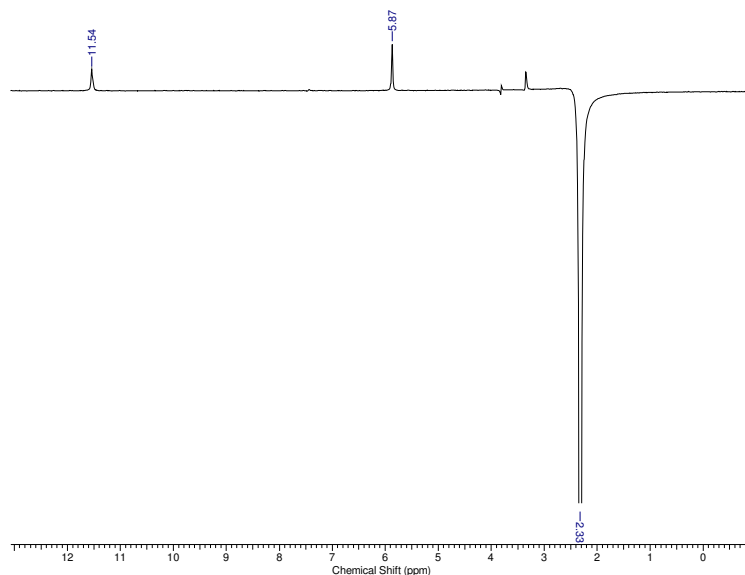
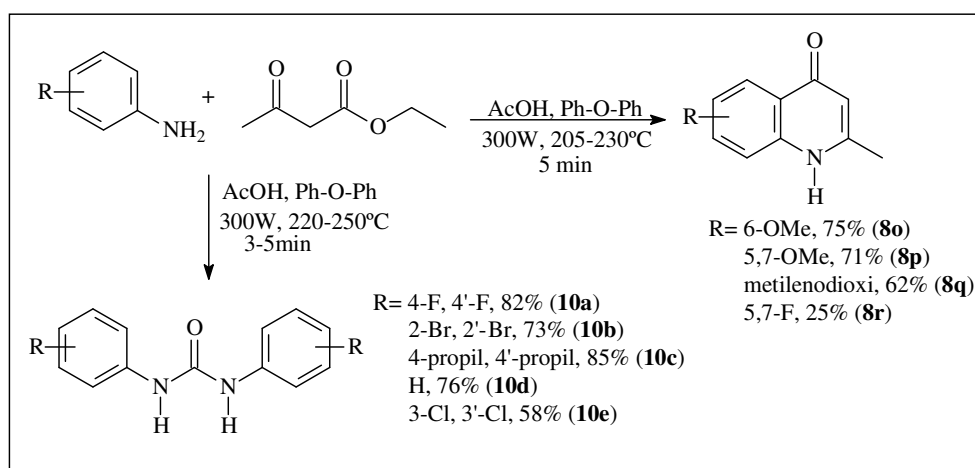


Figura 11. Experimento de NOESY 1D do composto **8o**.

Cabe ressaltar que não se tem relatos na literatura da obtenção de 4-quinolinonas sob estas condições, em uma única etapa.

Partindo deste primeiro resultado passamos para a síntese de uma série de compostos, utilizando diferentes derivados de anilina como material de partida, e mantendo as condições reacionais descritas anteriormente (Esquema 21).



Esquema 21. Compostos obtidos ao aplicar a metodologia desenvolvida.

Como mostrado no Esquema 21, somente as anilinas substituídas com grupos fortemente doadores (como metoxi e metilendioxi) e uma difluorada deram origem as 4-quinolinonas. Quando o substituinte da anilina eram halogênios ou grupos doadores não tão fortes (como o grupo propil) o produto da reação foi a diariluréia, em bons rendimentos.

A formação das diariluréias foi constatada através de análises espectroscópicas, onde se pode evidenciar no espectro de infravermelho a banda correspondente a carboxila do grupo uréia (1650 cm^{-1}), e também a presença da banda característica da ligação nitrogênio hidrogênio da uréia (3300 cm^{-1}).

Ao analisar os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C das diariluréias sintetizadas observou-se que os sinais apresentavam-se duplicados. Como as diariluréias possuem duas unidades aril iguais, elas apresentam simetria e deveriam apresentar um único sinal. No entanto, devido a presença de diferentes confôrmeros ou rotâmeros pode resultar na duplicação dos sinais no espectro de RMN (Figura 12). A interconversão entre eles depende da natureza dos substituintes presentes nas diariluréias. Os dados obtidos estão de acordo com os descritos na literatura^{45,46}.

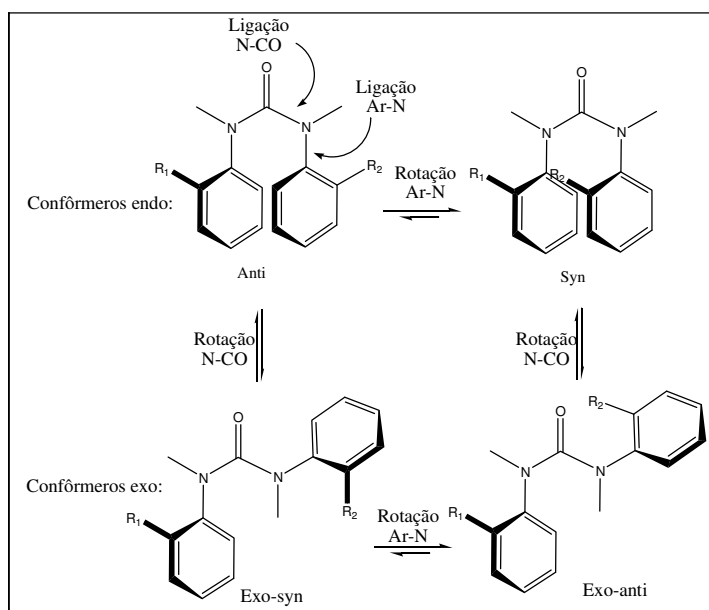
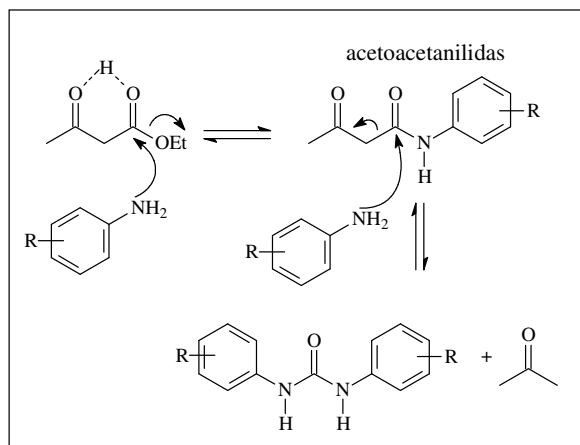


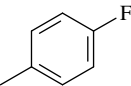
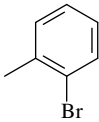
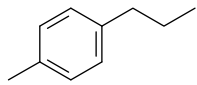

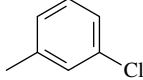
Figura 12. Confôrmeros das diariluréias.

O mecanismo proposto para formação das diariluréias é descrito na literatura. A formação ocorre através da reação da amina aromática com o acetoacetato de etila, formando inicialmente a acetoacetanilida, seguido da entrada de um segunda molécula de amina aromática, dando origem as *N,N'*-diariluréias e liberando acetona no meio reacional⁴⁷ (Esquema 22).



Esquema 22. Formação das *N,N'*-diariluréias.

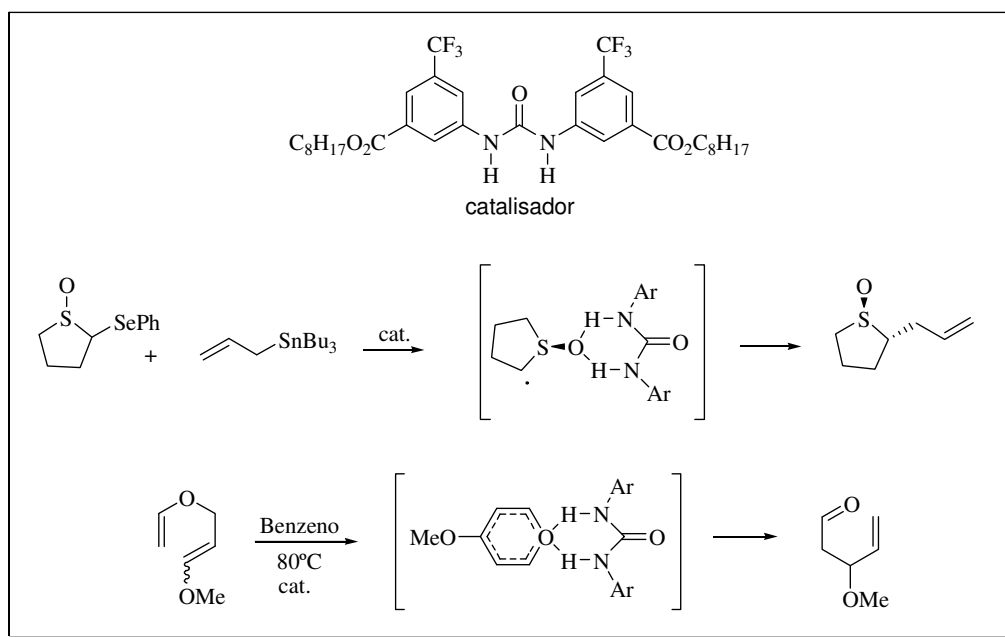
Tabela 5. Dados de infravermelho das diariluréias.

Composto	Ar	Bandas IV (cm ⁻¹)
10a		3292 (N-H), 1631 (C=O)
10b		3288 (N-H), 1635 (C=O)
10c		3305 (N-H), 1639 (C=O)
10d		3338 (N-H), 1647 (C=O)
10e		3276 (N-H), 1650 (C=O)

Ao buscar dados na literatura, encontramos um artigo que reporta a síntese de diariluréias em micro-ondas, a partir dos mesmos materiais de partida utilizados⁴⁷, porém a reação era realizada sem solvente e em equipamento de micro-ondas caseiro.

Com estes resultados obtidos, vemos uma possibilidade de estudo de mecanismo desta reação, uma vez que ficou claro que a formação de 4-quinolinonas, sob estas condições, é extremamente dependente do substituinte presente na anilina de partida. Com substituintes contendo grupos fortemente doadores ocorreu a formação das 4-quinolinonas, já com substituintes com doadores não tão fortes houve a formação das diariluréias.

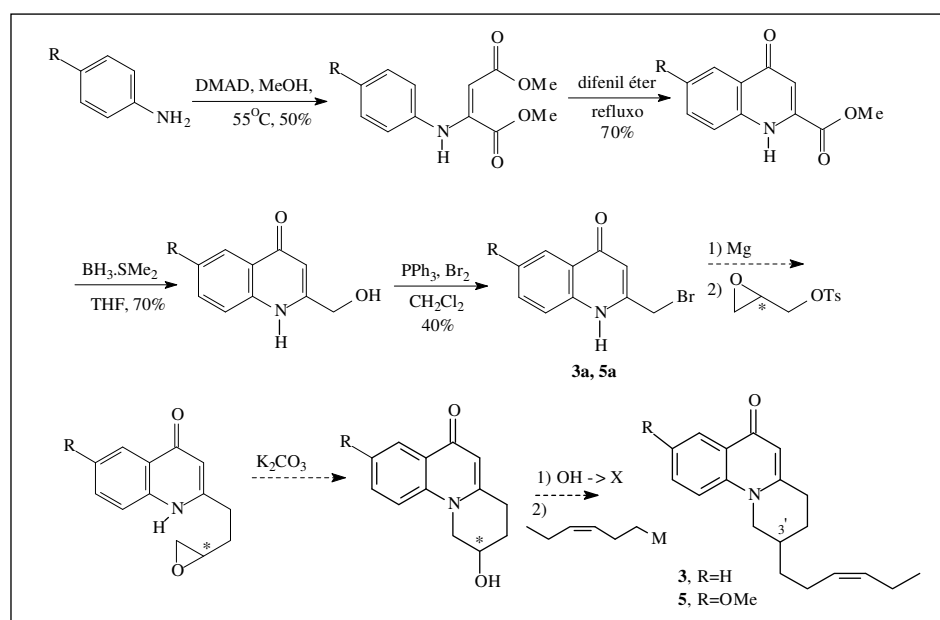
A obtenção de diariluréias foi um resultado bastante interessante uma vez que podem ser utilizadas como organocatalisadores, fazendo ligações de hidrogênio com o substrato, aumentando sua reatividade, por exemplo, em reações de alilação e rearranjo de Claisen⁴⁸ (Esquema 23).



Esquema 23. Aceleração da reação de alilação e rearranjo de Claisen utilizando catalisador diariluréia⁴⁴.

3.3. Síntese das Dictiolomidas A (3) e da 6-metoxidictiolomida (5)

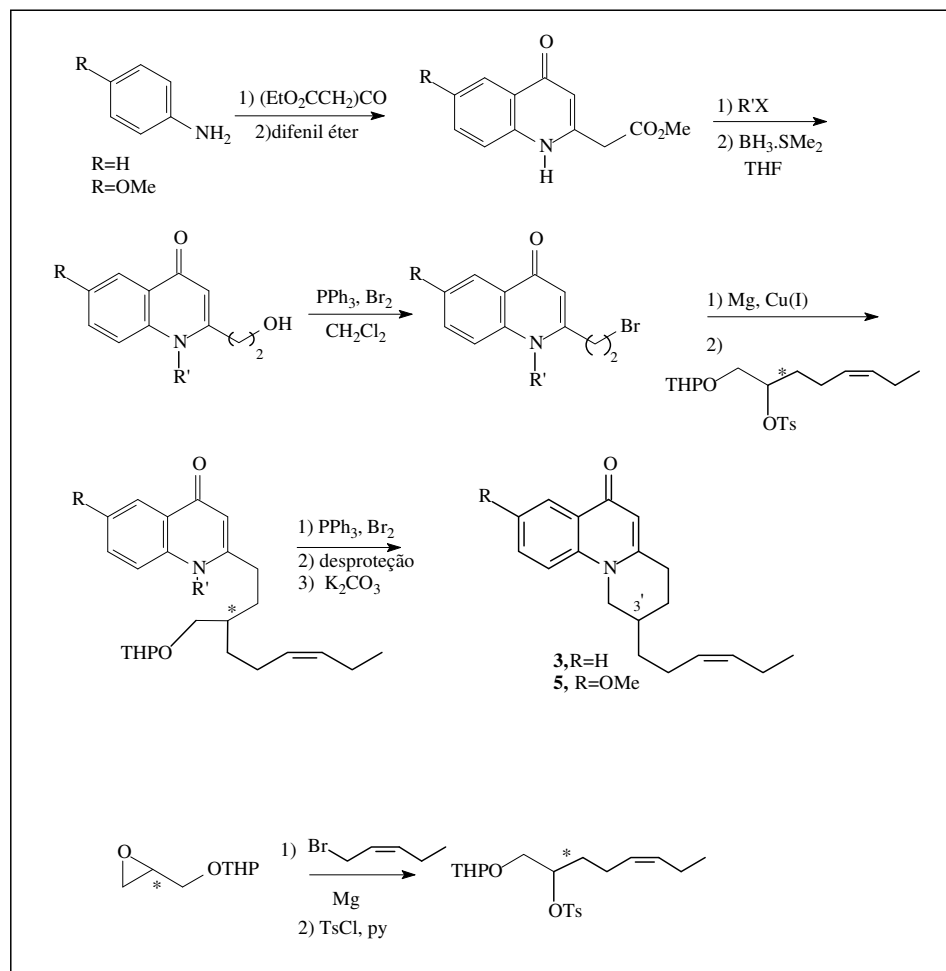
O estudo da síntese enantiosseletiva das dictiolomidas **3** e **5** foi baseado em resultados obtidos por uma aluna de doutorado do nosso grupo, Patricia Tambarussi Baraldi⁴⁹. Neste trabalho foram exploradas duas rotas sintéticas, sendo que a última encontra-se no Esquema 24. Até os intermediários bromados **3a** e **5a** a rota sintética foi bastante eficiente. No entanto, não foi possível preparar o reagente de Grignard para o acoplamento com o epóxido tosilado quiral, que é disponível comercialmente em ambas as formas enantioméricas. Acreditamos que o Grignard não tenha sido formado devido ao brometo na posição alílica conjugada com a carbonila em C4 do sistema quinolinônico.



Esquema 24. Rota sintética inicialmente proposta para os alcaloides **3** e **5**.⁴⁹

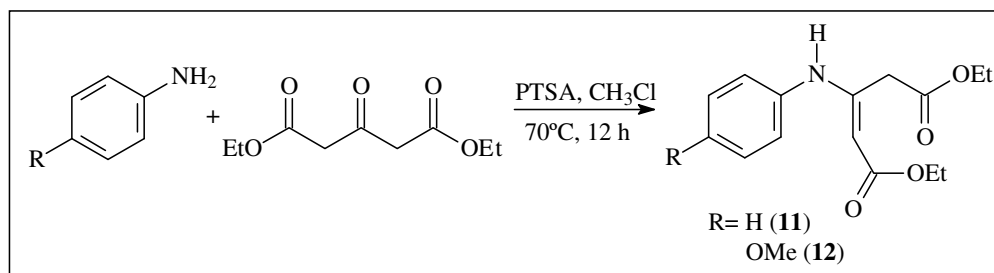
Assim sendo, foi proposta a introdução de um carbono metilênico a mais a fim de afastar o brometo do sistema conjugado, empregando a metodologia descrita por MACKAY *et al.*⁵⁰ Com isto acreditávamos que seria

possível a preparação dos reagentes de Grignard a partir dos derivados de 4-quinolinonas bromados e a conclusão da síntese destes alcaloides (Esquema 25).



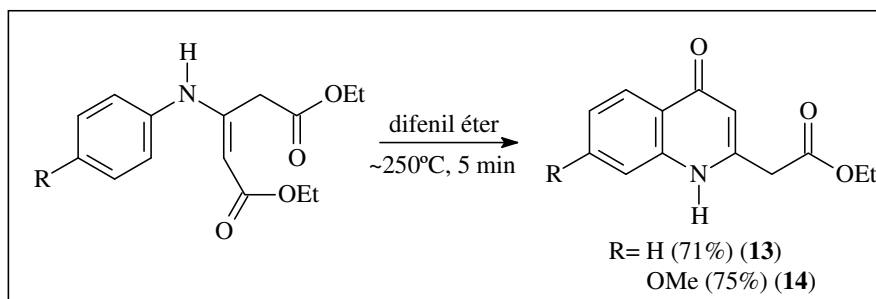
Esquema 25. Rota sintética para obtenção das Dictiolomidas **3** e **5**.

Inicialmente para realizar esta rota foi necessária a preparação das enaminas **11** e **12**, a partir da anilina e da *p*-metoxianilina, com o 3-oxopentanedioato de dietila, sob catálise do ácido *p*-toluenossulfônico, clorofórmio como solvente, e utilizando um sistema Dean-Stark para líquidos mais densos que a água, como sistema retirador de água⁵¹ (Esquema 26).



Esquema 26. Formação das enaminas **11** e **12**.

As enaminas **11** e **12** foram submetidas a um aquecimento de aproximadamente 250 °C, para promover sua ciclização intramolecular⁵², originando assim os derivados de 4-quinolinona **13** e **14**, com rendimentos de 71% e 75%, respectivamente (Esquema 27).

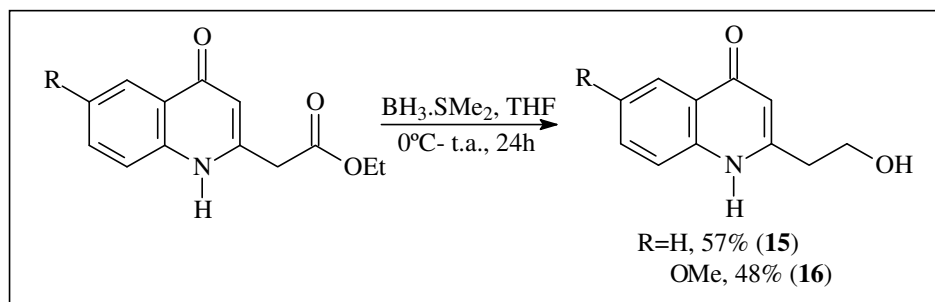


Esquema 27. Formação dos derivados de 4-quinolinonas esterificados.

Os produtos formados foram caracterizados por métodos espectroscópicos, e a análise do espectro de RMN ¹H (pag. 179 e 180) mostrou a presença de um singlete em 6.03 e em 6.18 ppm, integrando para um único hidrogênio, característico do hidrogênio vinílico do anel quinolinônico, nos compostos **13** e **14**, respectivamente. Além dos sinais referentes ao grupo éster presente na molécula, sendo um tripleto em 1.15 e 1.18 ppm, integrando para 3 hidrogênios, e um quadrupeto em 4.07 e 4.11 ppm, integrando para 2 hidrogênios, estes sinais representam o grupo etil do éster nos compostos **13** e **14**, respectivamente. O sinal dos hidrogênios ligados ao carbono em posição α-carboxila do grupo éster apresentou-se como um singlete em 3.70 ppm, integrando para 2 hidrogênios, no caso do composto **13**. Para o composto **14** o sinal referente a estes hidrogênios apresentou-se como um singlete intenso em

3.81 ppm, integrando para 5 hidrogênios, demonstrando que o sinal referente ao grupo metoxila ligado ao anel aromático também estava sendo representado por este singlete.

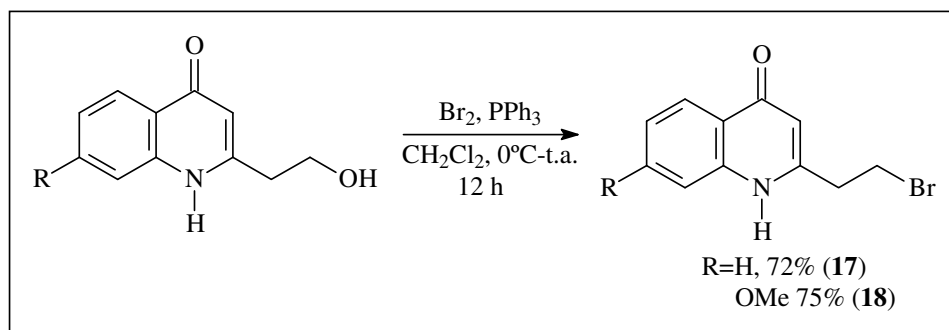
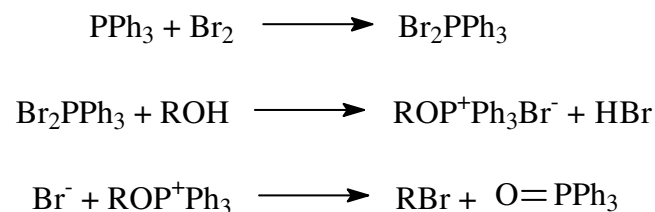
Partindo dos intermediários **13** e **14**, para prosseguimento da rota sintética foi necessário promover a redução do grupo éster utilizando o sulfeto de dimetila complexado com borana ($\text{SMe}_2\cdot\text{BH}_3$). A escolha deste agente redutor deve-se ao fato deste ser seletivo, pois os compostos **13** e **14** apresentam um grupo carbonila, que dependendo do agente redutor utilizado também poderia ser reduzido. Desta forma utilizando o sulfeto de dimetila complexado com a borana somente o grupo éster foi reduzido ao seu álcool correspondente⁵³ (Esquema 28).



Esquema 28. Formação dos intermediários **15** e **16**.

A formação dos derivados de 4-quinolinonas **15** e **16** foi constatada através de análise de espectros de RMN ^1H (pag. 181 e 182), onde se pode observar em ambos os produtos o desaparecimento dos sinais referentes ao grupo éster. Foi também observado um tripleto em 3.53 ppm, integrando para 2 hidrogênios, para o composto **15**, outro tripleto em 4.17 ppm, integrando para 2 hidrogênios, para o composto **16**, e multipletos nas regiões de 4.48-4.59 ppm e 5.15-5.23 ppm, integrando para 2 hidrogênios cada, respectivamente para os compostos **15** e **16**. Estes sinais correspondem aos hidrogênios ligados ao carbono vizinho ao carbono vinílico e aos hidrogênios ligados ao carbono que possui o grupo hidroxila, dos compostos hidroxilados **15** e **16**.

Seguindo a rota sintética proposta partiu-se para a bromação dos intermediários hidroxilados. Os compostos **15** e **16** foram tratados com trifetilfosfina, bromo, em diclorometano⁵⁴. Segundo este procedimento experimental o bromo forma inicialmente um complexo com a trifetilfosfina, e este intermediário, mais reativo, reage com a 4-quinolinona hidroxilada (Esquema 29).



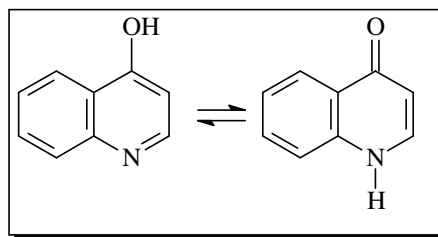
Esquema 29. Formação dos derivados bromados **17** e **18**.

O produto formado foi caracterizado através das técnicas espectroscópicas, e sua formação pode ser melhor evidenciada através de análise do espectro de infravermelho, onde se pode observar o desaparecimento das bandas em 3440 e 3407 cm^{-1} referentes as hidroxilas dos composto **15** e **16**, respectivamente, comprovando que já não havia presença de hidroxila na molécula final. Além do aparecimento das bandas em 753 e 715 cm^{-1} , respectivamente para os compostos **17** e **18**, características da ligação carbono-bromo da molécula formada.

Para a continuação da rota sintética para obtenção das dictiolomidas foi necessária a proteção dos derivados de 4-quinolinonas bromadas, pois na

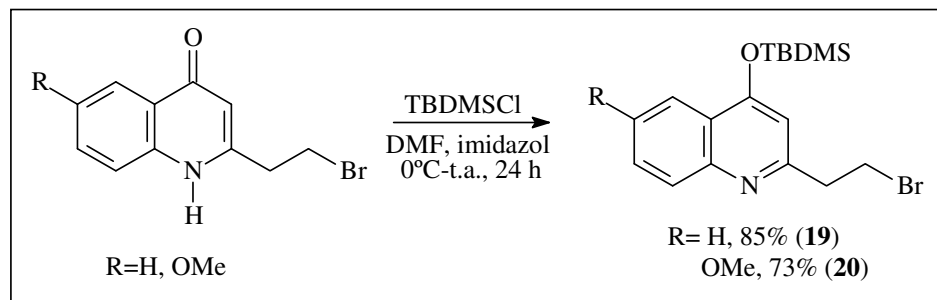
reação de acoplamento com a cadeia lateral, o hidrogênio livre do nitrogênio poderia interferir.

O sistema 4-quinolinona apresenta caráter de ânion bidentado⁵⁵ (Esquema 30) e isto prejudica a formação do produto *N*-alquilado. A *O*-alquilação é favorecida em relação a *N*-alquilação devido a carbonila ser altamente polarizável e também ao impedimento estérico.



Esquema 30. Equilíbrio tautomérico do sistema 4-quinolinona.

Sendo assim, pode ser realizada uma *N*-proteção do anel quinolinônico ou uma *O*-proteção no enol. Devido ao fato da forma enólica ser mais favorecida optou-se pela proteção do oxigênio utilizando TBDMS como. A escolha de um grupo protetor contendo silício deve-se ao fato deste ligar-se fortemente ao oxigênio, favorecendo assim ainda mais a *O*-proteção. Os derivados bromados **17** e **18** na presença de cloreto de *tert*-butildimetilsilano⁵⁶ deram origem aos compostos **19** e **20**, como mostrado no Esquema 31.

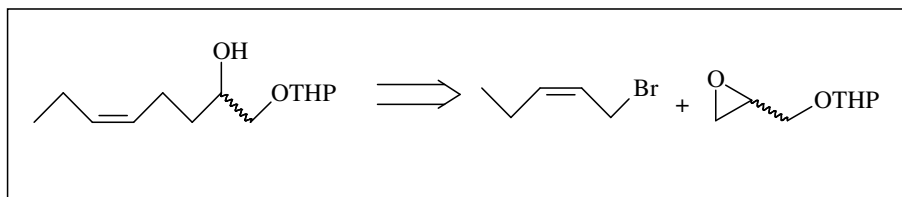


Esquema 31. Formação dos brometos **19** e **20**.

A formação dos derivados protegidos **19** e **20** pode ser constatada através de análise do espectro de RMN ^1H (pag. 185 e 186), onde se pode observar a presença das metilas ligadas ao grupo silício em 0.03, 0.05 ppm e 0.02, 0.04 ppm, integrando para 3 hidrogênios cada, no espectro das quinolinonas bromadas **17** e **18**, respectivamente. Observou-se ainda os singletos em 5.94 ppm e 7.10 ppm, integrando para 1 hidrogênio, referentes ao hidrogênio vinílico presente no anel quinolinônico dos compostos **19** e **20**, respectivamente.

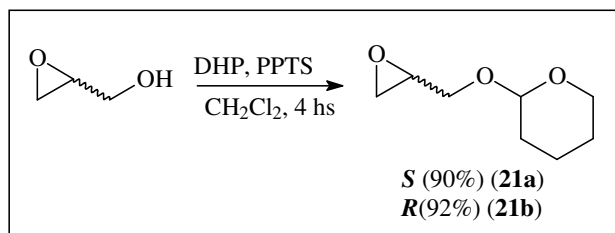
3.3.1. Preparação da cadeia lateral para acoplamento com os compostos **19** e **20**

Inicialmente para a formação da cadeia lateral optou-se por uma rota sintética na qual ocorreria a reação entre um epoxiálcool protegido com um brometo de alila (Esquema 32).



Esquema 32. Retrossíntese para a obtenção da unidade B.

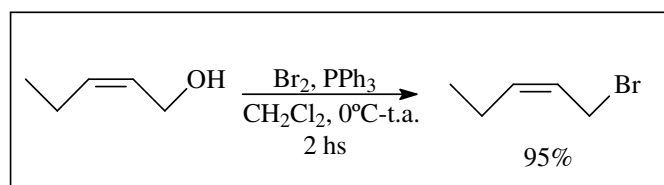
Foram obtidos os epoxiálcoois protegidos **21a** e **21b**, com configuração *R* e *S*, respectivamente, partindo dos epoxiálcoois comerciais (*R*)-(+)- e (*S*)-(-)- glicidol, e reagindo-os com diidropirano⁵⁷ (Esquema 33).



Esquema 33. Proteção dos epoxiálcoois.

A formação dos compostos **21a** e **21b** foi constatada através de análise de espectro de RMN ^1H (pag. 187 e 188), onde se pode observar os sinais referentes ao anel tetraidropirano ligado ao oxigênio terminal, caracterizado por um multiplete na região entre 1.5 e 1.9 ppm, integrando para 6 hidrogênios, em ambos os compostos. Também se observou a presença dos demais sinais referentes ao epóxido, como um duplo duplo duplete na região entre 2.5 e 2.8 ppm, integrando para dois hidrogênios, referente aos hidrogênios ligados ao carbono sem substituinte presente no anel do epóxido.

Tendo os epoxiálcoois protegidos **21a** e **21b**, partiu-se então para a preparação do (*Z*)-1-bromopent-2-eno (**22**), a partir da reação do (*Z*)-pent-2-en-1-ol com bromo e trifetilfosfina⁵⁴. Mas uma vez o uso do bromo com trifetilfosfina para formação de um complexo foi importante, uma vez que o material de partida possui uma dupla ligação, que em presença de bromo livre poderia ocorrer a bromação da dupla ligação e não a reação de substituição para a formação do brometo (Esquema 34).

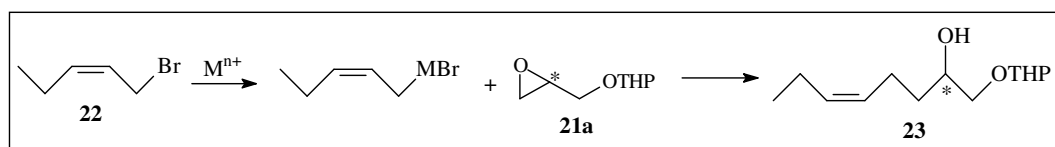


Esquema 34. Formação do (*Z*)-1-bromopent-2-eno (**22**).

A constatação de formação do produto desejado foi verificada através de análise do espectro de massas, pela presença do pico do íon molecular ($\text{M}+2$) com valor de $m/z = 150$ (pag. 189), referente ao brometo **22** formado.

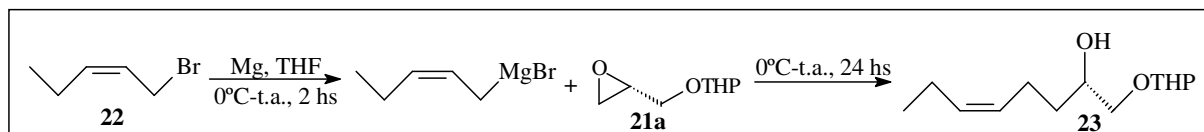
3.3.2. Reação de acoplamento entre o epoxiálcool protegido **21a** e o brometo de alila **22**.

Tendo completada a preparação dos materiais de partida partiu-se então para a tentativa de formação da cadeia lateral, o (*Z*)-1-(tetraidro-2H-piran-2-iloxi)oct-5-en-2-ol (**23**) (Esquema 35).



Esquema 35. Preparação do composto **23**.

Uma primeira tentativa de formação desta cadeia foi realizada a partir da preparação do reagente de Grignard com o brometo de alila **22**, e posterior reação deste com o epóxido protegido **21a**, com configuração *S* (Esquema 36).⁵⁸



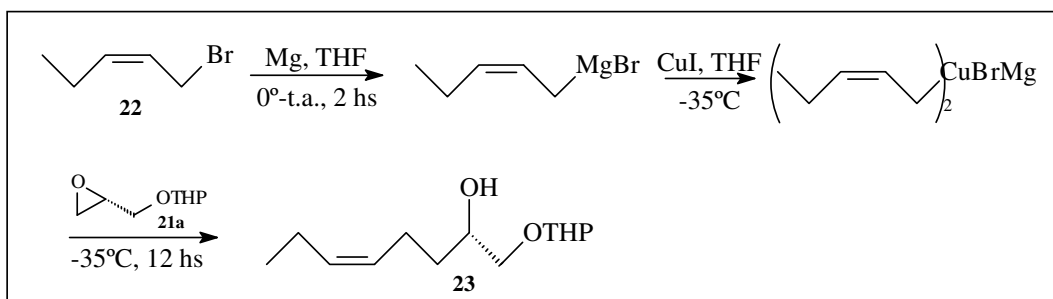
Esquema 36. Formação da cadeia lateral **23** a partir do epóxido protegido **21a**.

Ao analisar o produto obtido verificou-se que este não era o produto desejado, portanto não havia sido formado o álcool **23**. Foi obtida ao final da reação uma mistura de compostos, que após separação constatou-se a presença do (*Z*)-pent-2-en-1-ol (material de partida para a formação do **22**), através de análise do espectro de massas, e pode-se verificar também que houve abertura do epóxido protegido, havendo a formação do diol através de análise do espectro de RMN 1H . Alguns outros testes, apresentados na Tabela 6, foram realizados, variando a temperatura e tempo reacional, porém em todos os casos não foi obtido o produto desejado.

Ao recorrer à literatura buscando alternativas para promover o acoplamento destas duas cadeias verificou-se que reações de abertura de epóxidos ocorriam com melhores rendimentos quando era utilizado um organocuprato⁵⁹. Isto pode ser explicado segundo a teoria de Pearson de ácidos e bases duros e moles⁶⁰. Segundo esta teoria, bases duras reagem preferencialmente com ácidos duros e bases moles reagem preferencialmente com ácidos moles, sob condições semelhantes de força ácido-base.

Desta forma pode-se explicar o que ocorreu na tentativa de reação entre o reagente de Grignard como o epóxido protegido. Neste caso o magnésio por possuir um caráter mais duro, ao estar ligado ao carbânion faz com que este também tenha características mais duras, sendo então mais facilmente reativo com eletrófilos de caráter mais duro. No caso de epóxidos, devido a distorção dos orbitais ligantes do carbono ocasionada pela tensão do anel de 3 membros, faz com que estes carbonos possuam um caráter mais próximo de carbono sp^2 , do que de carbono sp^3 . Como carbonos sp^2 são mais moles do que carbonos sp^3 , os carbonos do epóxido tem um caráter mais mole, sendo assim reagem melhor com nucleófilos mais moles. O cobre, por possuir um caráter mais mole, faz com que em organocupratos os carbânions também tenham um caráter mais mole, sendo, portanto mais reativos com os epóxidos.

Sendo assim optou-se por seguir outra metodologia na qual seria formado um organocuprato a partir do reagente de Grignard originado do brometo de alila **22**, que posteriormente reagiria com o epóxido protegido **21a** para fornecer **23** (Esquema 37).



Esquema 37. Formação da unidade **23** a partir de organocuprato.

Esta metodologia foi testada algumas vezes, porém em nenhuma delas conseguiu-se o produto desejado (Tabela 6). Em uma das tentativas preparou-se o reagente de Grignard utilizando como solvente THF, com aquecimento, e posterior adição deste ao iodeto de cobre, neste caso, como anteriormente, somente foi observado como produto majoritário o diol formado a partir do epoxiálcool.

Em outra tentativa o reagente de Grignard foi preparado utilizando como solvente éter etílico, a temperatura ambiente, o brometo foi adicionado vagorosamente, com posterior adição da mistura reacional ao iodeto de cobre. Neste caso não foi observada a formação do diol, como produtos que puderam ser caracterizados observou-se a presença do epoxiálcool protegido, e a formação do produto da reação entre o reagente de Grignard com o brometo (acoplamento entre os brometos), o que nos dá indícios de que o reagente de Grignard realmente foi formado. Outras tentativas foram efetuadas, variando solvente e temperaturas, porém nenhuma delas foi bem sucedida, tendo como produtos finais os mesmos relatados anteriormente ou misturas complexas que não puderam ser identificadas.

Tabela 6. Condições reacionais e produto formado nas tentativas de acoplamento entre o brometo **22** e o epoxiálcool **21a**.

Entrada	Solvente	Metal	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Produto observado^{a,b}
1	THF	Mg	t.a.	4	diol
2	THF	Mg	t.a.	24	diol
3	THF	Mg	0	12	diol
4	THF	Mg/Cu ⁺¹	50 a t.a.	12	Mistura complexa
5	THF	Mg/Cu ⁺¹	0 a -35	12	-
6	Et ₂ O	Mg/Cu ⁺¹	t.a. a -35	12	Acoplamento entre brometos
7	Et ₂ O	Mg/Cu ⁺¹	30 a -35	24	Acoplamento entre brometos
8	Et ₂ O	Mg/Cu ⁺¹	t.a. a -78	12	Acoplamento entre brometos
9	Et ₂ O	Mg/Cu ⁺¹	-35 a t.a.	24	-

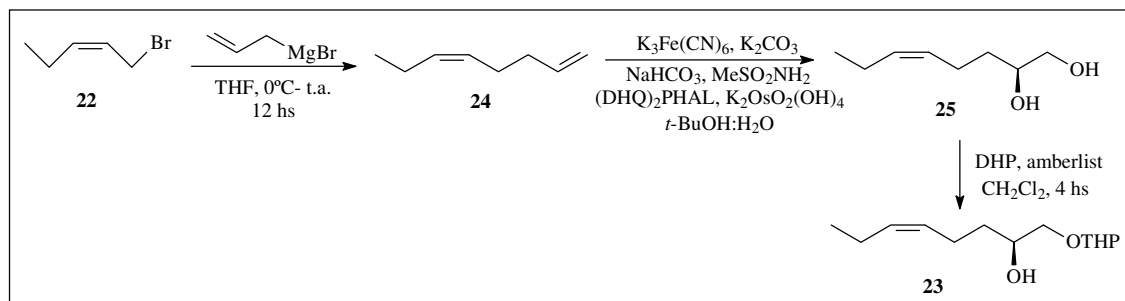
^a A análise dos produtos observados foi feita através de dados do espectro de massas.

^b Em todos os casos, onde não se observou a formação do diol, observou-se o material de partida (epoxiálcool protegido) presente na mistura final.

O insucesso da reação de acoplamento entre o brometo de alila e o epoxiálcool protegido pode ser explicado devido a alta reatividade do reagente de Grignard gerado a partir do brometo de alila. Por ser muito reativo, este ao começar a ser formado estaria reagindo com o brometo adicionado ao meio, não tendo, portanto reagente de Grignard para promover a abertura do epóxido ou formação do organocuprato em etapas posteriores.

Visto as dificuldades encontradas para a formação da cadeia **23** via a rota sintética apresentada acima, optamos por propor uma nova rota sintética visando a síntese da unidade **23**. Nesta nova metodologia partiríamos mais uma

vez do brometo de alila **22**, porém, agora este seria reagido com o reagente de Grignard comercial do brometo de alila, dando origem a um dieno **24**, que posteriormente seria submetido à reação de diidroxilação de Sharpless⁶¹, originando o diol **25**, que após proteção nos daria a cadeia **23** (Esquema 38).

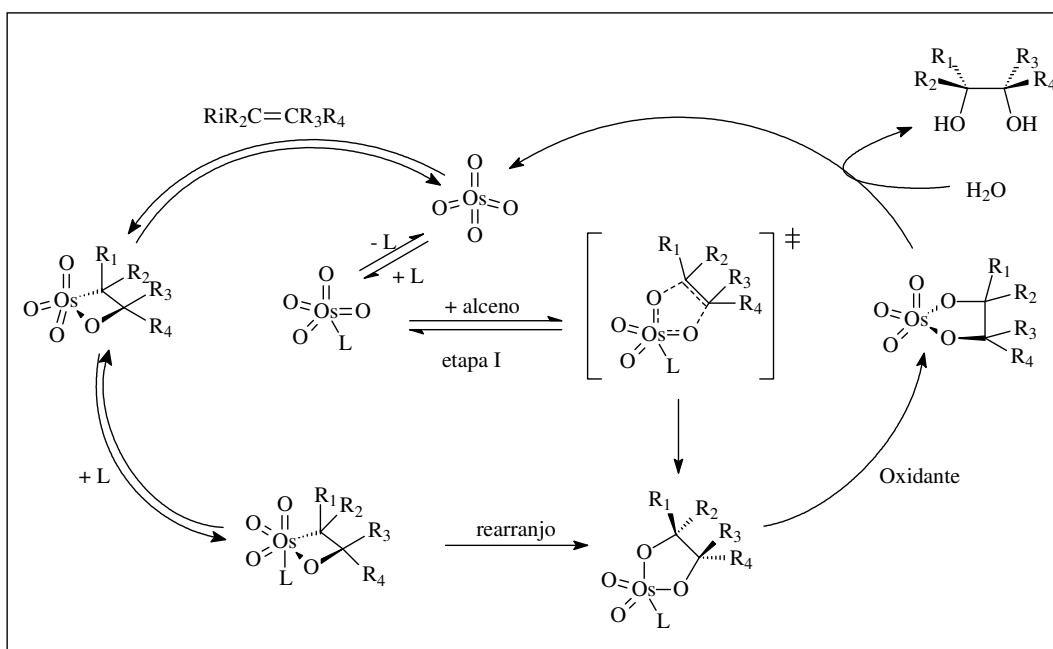


Esquema 38. Obtenção da cadeia **23** via diidroxilação de Sharpless.

Ao colocar em prática esta metodologia, inicialmente reagiu-se o brometo de alila **22** com o reagente de Grignard, por 12 horas⁶². Ao final deste período o produto bruto da reação foi analisado por um cromatógrafo gasoso acoplado a um espectrometro de massas, onde se pode observar a presença do pico do íon molecular (M^+) com valor de $m/z=110$, referente ao dieno **24**. Devido a alta volatilidade deste dieno, este não foi purificado, apenas foi efetuada uma filtração da reação, e o material bruto foi submetido à reação de diidroxilação sob as condições de Sharpless⁶¹. Após analisar o produto final desta reação, verificou-se, através de análise de espectro de massas da mistura reacional, que havia a presença do diol, pois verificou-se presença do pico do íon molecular (M^+) com valor $m/z=144$, referente ao valor da massa molecular do diol **25**. Porém a presença deste produto foi verificada em pequena quantidade, algo em torno de 10%. Visto o baixo rendimento obtido, não foi possível realizar a proteção do diol, visando a formação da cadeia **23**, e posterior acoplamento desta com as unidades **19** e **20**.

Este baixo rendimento obtido deve-se a uma série de fatores, um deles seria o fato de na etapa de diidroxilação, como o dieno não foi isolado, as

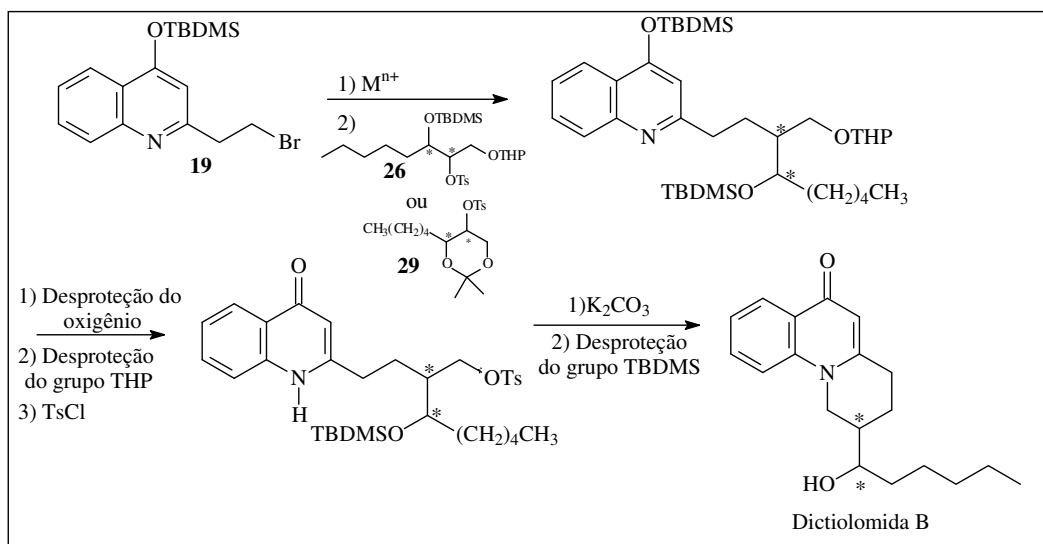
impurezas presentes na mistura reacional poderiam interferir na reação de dihidroxilação, uma vez que esta é uma reação bastante sensível. Outro fator que pode ter interferido é o manuseio dos reagentes, a maneira de adicioná-los. Como apresentado no Esquema 39, o mecanismo da reação de dihidroxilação de Sharpless na etapa I envolve a inserção do alceno ao reagente de ósmio. Neste momento, caso outra molécula de alceno se ligue aos outros oxigênios presentes no catalisador de ósmio, perde-se a indução assimétrica e o produto obtido ao fim da reação seria racêmico. Isto pode ser controlado com uma adição do alceno bem lentamente.



Esquema 39. Ciclo catalítico da dihidroxilação de Sharpless.

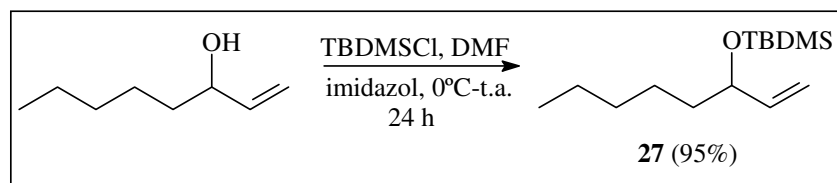
3.4. Obtenção da Dictiolomida B (4)

A rota sintética para obtenção da Dictiolomida B foi planejada partindo da reação entre o intermediário chave **19**, utilizado também na rota sintética da dictiolomida A, com a cadeia lateral (**26** ou **29**), que após algumas etapas daria origem à Dictiolomida B (**5**) (Esquema 40).



Esquema 40. Rota sintética para obtenção da Dictiolomida B (**5**).

Visando a síntese da Dictiolomida B partiu-se para a obtenção da cadeia lateral **26**. Inicialmente se fez a proteção com cloreto de *tert*-butildimetilsilila do álcool alílico comercial, o oct-1-en-3-ol racêmico, dando origem ao álcool protegido **27**⁶³ (Esquema 41).

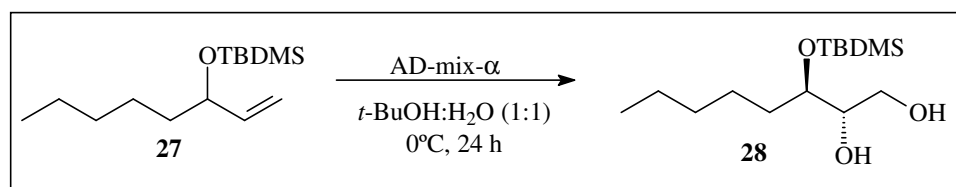


Esquema 41. Preparação do *tert*-butildimetil(oct-1-en-3-iloxi)silano (**27**).

O produto obtido foi caracterizado através de técnicas espectroscópicas, e sua formação pode ser constatada através de análise do espectro de massas, onde se pode observar a presença do pico íon do molecular com $m/z = 241$ (M^+), caracterizando a massa molecular do composto **27**. No espectro de RMN 1H (pag. 191) pode-se observar a presença de dois singletos, em 0.03 e 0.05 ppm, integrando para 3 hidrogênios cada, característicos dos hidrogênios das metilas ligadas ao silício, os hidrogênios presentes no grupo *tert*-butil podem ser observados na região do espectro entre 0.86 e 0.91 ppm. A

presença destes sinais mais os demais sinais referentes ao restante da molécula, que não sofreram alteração, caracterizam o produto formado.

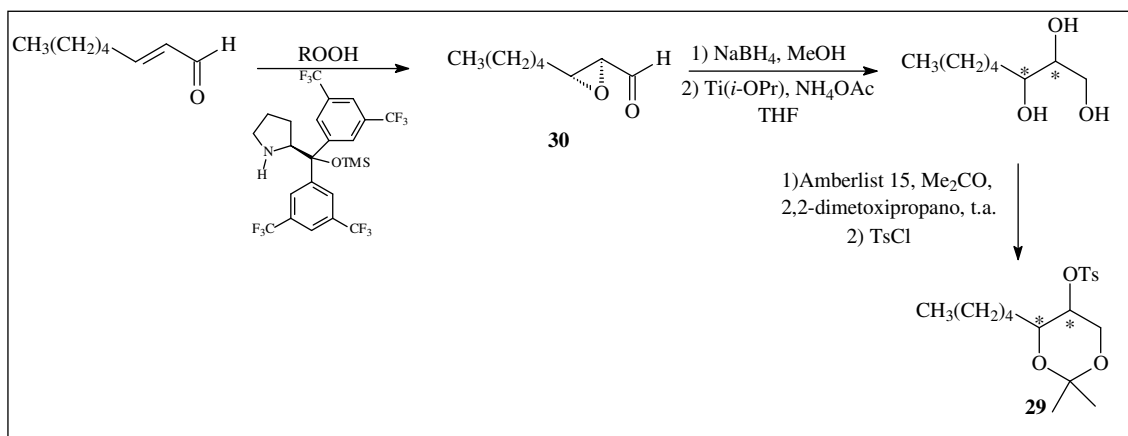
O álcool alílico protegido **27** foi então submetido a uma reação para a formação do diol, através de uma reação de dihidroxilação assimétrica, sob condições de Sharpless⁶¹, como mostrado no Esquema 42. Estas condições são essenciais para que o diol formado sob condições assimétricas induzam a resolução do álcool racêmico, dando origem ao diastereoisômero desejado.



Esquema 42. Obtenção do diol **28**.

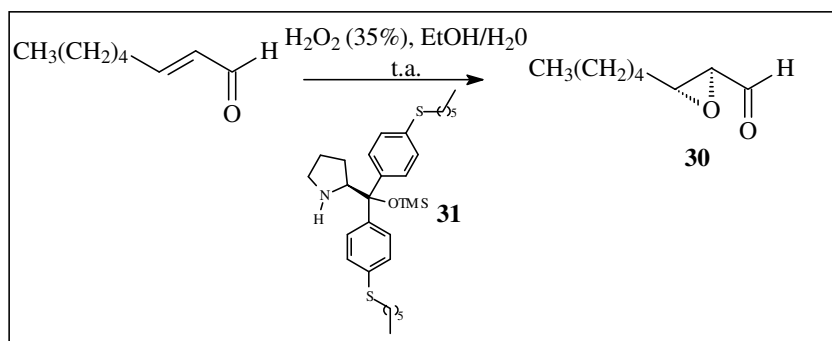
A formação do diol **28** foi observada através de análise de espectro de massas onde se pode observar a presença do pico do íon molecular com $m/z=276$ (M^+), caracterizando a massa molecular do composto **28**. Porém o rendimento reacional foi muito baixo (5%). Isto pode ser explicado devido à presença do grupo protetor TBDMS no álcool em posição α a dupla ligação, o que poderia dificultar a reação de formação do diol.

Após observar uma baixa eficiência na formação do diol, e tendo como objetivo a formação da cadeia lateral **28**, optou-se pela obtenção da cadeia lateral **29** via organocatálise⁶⁴ (Esquema 43).



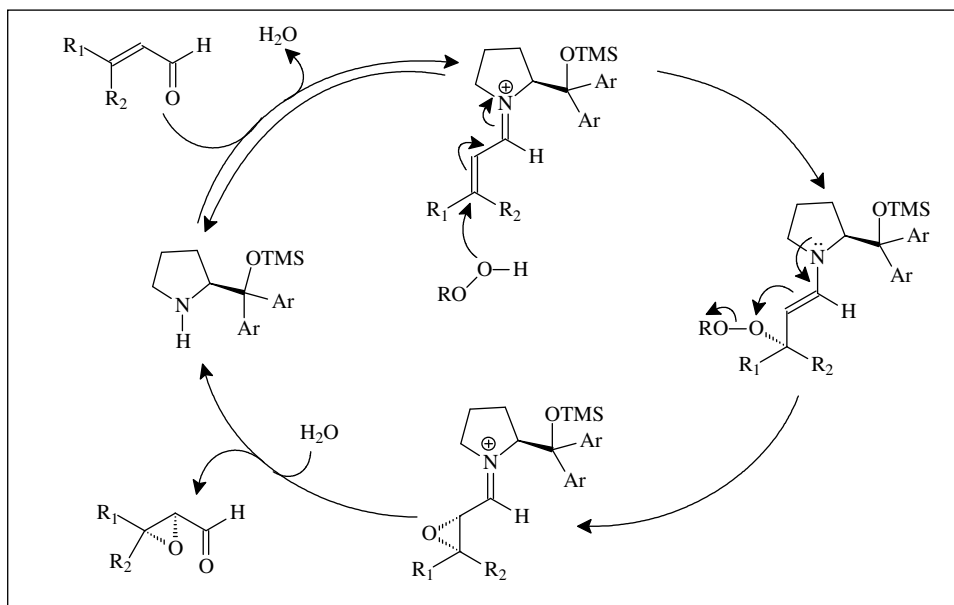
Esquema 43. Metodologia para obtenção da cadeia lateral **29** via organocatálise.

A proposta para a síntese da cadeia **29** envolve na primeira etapa a preparação do epoxialdeído **30**. Este foi obtido a partir da epoxidação do 2-*trans*-octanal com peróxido de hidrogênio 35%, na presença de 10 mol% do organocatalisador **31** derivado de prolina, sintetizado pelo nosso grupo de pesquisa, e utilizando como solvente uma mistura de etanol e água (3:1)⁶⁵ (Esquema 44).



Esquema 44. Formação do epóxi aldeído **30**.

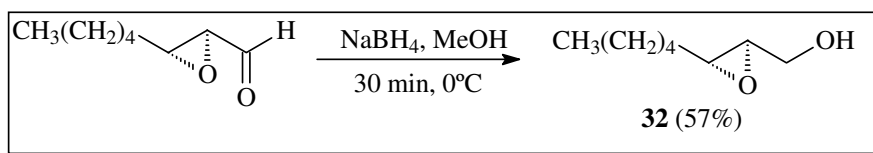
A indução assimétrica ocorre via a formação do íon imínio, que devido aos substituintes presentes no derivado de prolina, orientam a entrada do peróxido em uma face da molécula, dando origem, portanto, ao produto enantiomericamente enriquecido (Esquema 45).



Esquema 45. Mecanismo formação do epoxialdeído via organocatálise.

A formação do epoxialdeído **30** foi constatada através de análise do espectro de massas, onde se observou a presença do pico do íon molecular com $m/z = 115$, referente a massa molecular do composto **30**. Devido a grande instabilidade deste produto, este foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

Após extração da reação anterior, o material bruto contendo o epoxialdeído foi submetido a reação de redução com NaBH_4 ⁶⁶, para obtenção do epoxiálcool **32** (Esquema 46).



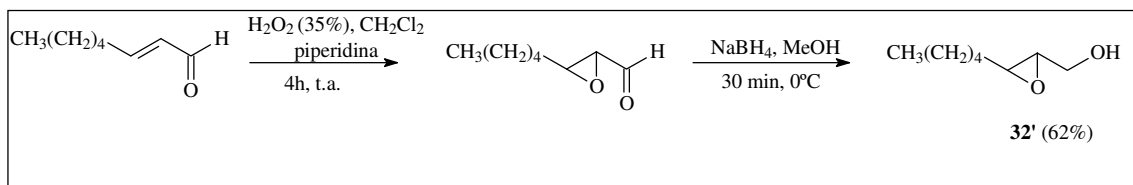
Esquema 46. Formação do epoxiálcool **32**.

O epoxiálcool **32** foi obtido em 57% a partir do 2-*trans*-octanal e foi analisado através de técnicas espectroscópicas. Através do espectro de RMN ¹H (pag. 192) pode-se observar a presença de multipletos integrando 2

hidrogênios na região entre 2.91 e 2.97 ppm, referente aos dois hidrogênios ligados aos carbonos do epóxido. Tem-se 2 duplos dubletos, integrando 1 hidrogênio, em 3.62 ppm e 3.93 ppm, que correspondem aos hidrogênios ligados ao carbono ligado à hidroxila. Observou-se ainda um multipletto entre 1.29 e 1.51 ppm, integrando para 6 hidrogênios, outro multipletto entre 1.55 e 1.60 ppm, integrando 2 hidrogênios, sinais estes referentes aos hidrogênios ligados aos carbonos da cadeia alquílica, e um tripleto em 0.90 ppm, integrando 3 hidrogênios referente aos hidrogênios ligados a metila terminal da cadeia alquílica.

Após realização da síntese assimétrica do epoxiálcool **32**, realizou-se a síntese racêmica desta molécula, visando à determinação do excesso enantiomérico, e também para realizar os testes de acoplamento desta cadeia com a unidade **19** sintetizada anteriormente.

Para obtenção do epoxiálcool racêmico **32'** foi utilizado o mesmo procedimento experimental mostrado anteriormente, porém na etapa onde se tem a presença do organocatalisador, este foi substituído por piperidina (Esquema 47).



Esquema 47. Obtenção do epoxiálcool racêmico **32'**.

Tendo os dois epoxiálcoois em mãos, o racêmico e o quiral, foi feita a injeção de ambos em um cromatógrafo gasoso, com coluna quiral RT-GAMA DEXSA.

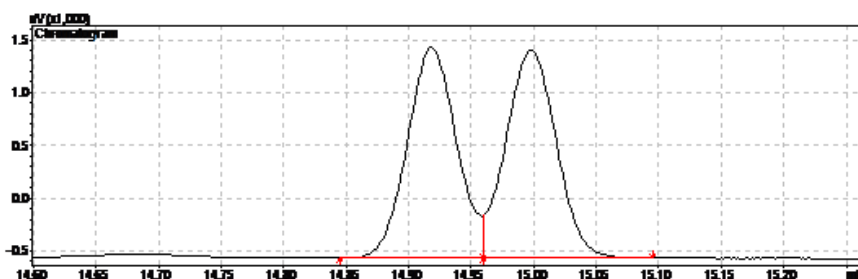


Figura 13. Cromatograma da mistura racêmica dos epoxiálcoois.

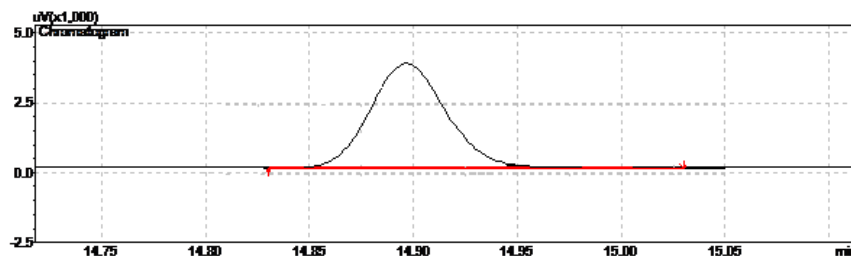


Figura 14. Cromatograma do produto da reação organocatalisada.

Ao analisar os cromatogramas pode-se observar que a reação organocatalisada, como já era esperado, aumentou a proporção de um enantiômero em relação ao outro de 95:5. Como a coluna utilizada não é a mesma presente na literatura ao relatar este tipo de composto, não podemos afirmar através destes dados qual a configuração do epoxiálcool que está em maior quantidade. Apesar de termos partido do organocatalisador *S*, e esperarmos que este origine preferencialmente o epoxiálcool com configuração *R,R*, pois segundo o mecanismo de formação do epóxido via organocatálise (Esquema 45) o peróxido promove o ataque na face oposta ao grupo volumoso presente no organocatalisador, não podemos apenas com estes dados, afirmar que o composto presente em maior quantidade seja este. A medida de $[\alpha]_D$ foi realizada e o epoxiálcool apresentou um valor de $[\alpha]_D^{25} = +38,9$. O valor encontrado na literatura⁶⁷ para o composto com estereoquímica *R,R* é de $[\alpha]_D^{20} = +40$, o que nos indica a estereoquímica do composto formado como sendo *R,R*.

O organocatalisador utilizado nesta reação foi desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa, sendo este muito similar ao organocatalisador já

empregado para este tipo de reação desenvolvido pelo Prof. Jorgensen⁶⁸ (Figura 15).

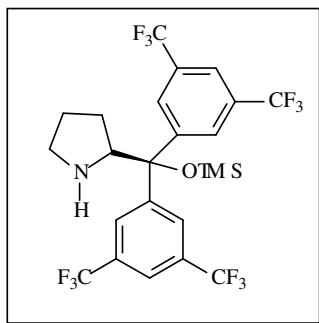
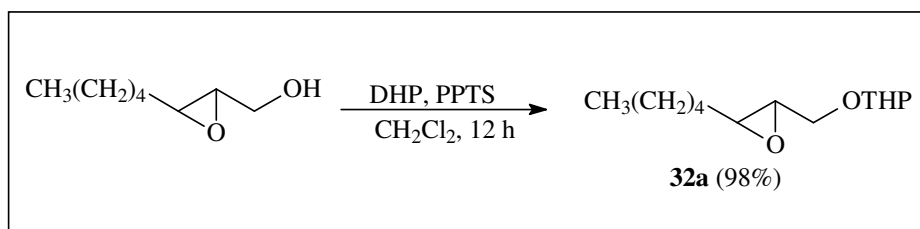


Figura 15. Organocatalisador derivado da prolina.

Porém o organocatalisador desenvolvido pelo nosso grupo tem apresentado excelentes resultados, em alguns casos até melhores que os resultados obtidos com o catalisador do Prof. Jorgensen. Nosso caso o produto foi obtido em um excelente excesso, pois de acordo com a literatura, para aldeídos α,β -insaturados de cadeia alquílica os excessos enantioméricos costumam ser mais baixos, e cada vez menores com o aumento da cadeia, do que quando comparados aos de cadeia aromática.

Como descrito na metodologia proposta para a síntese da dictiolomida B, foi necessário promover a proteção do epoxiálcool formado, para que pudesse ser utilizado no acoplamento com a unidade de 4-quinolinona. Esta proteção foi efetuada utilizando DHP, sob catálise ácida, dando origem ao epoxiálcool protegido (Esquema 48).

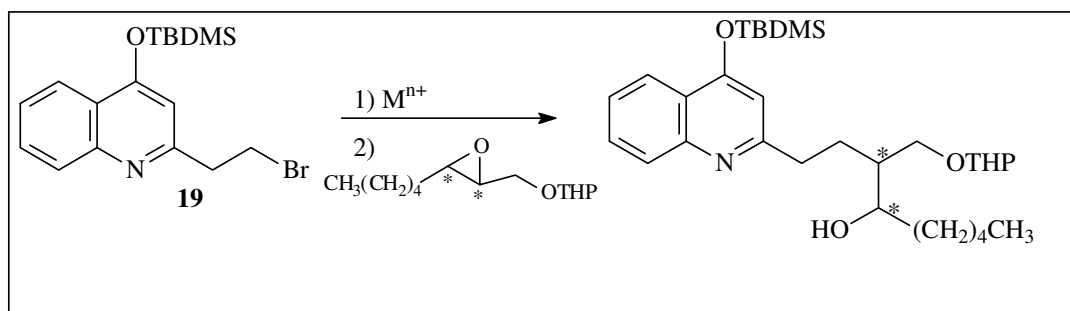


Esquema 48. Obtenção do epoxiálcool protegido **32a**.

De acordo com a metodologia proposta no Esquema **38**, a próxima etapa seria a reação de abertura do epóxido **32**, via um catalisador de titânio,

para que este pudesse ser utilizado na reação de acoplamento com a unidade **19** anteriormente sintetizada. Porém ao fazer uma busca bibliográfica^{69,70} observou-se que pode-se optar pela abertura do epoxiálcool protegido com o reagente de Grignard de **19**, o que levaria ao produto de acoplamento desejado.

Sendo assim partiu-se para a próxima etapa, que é a reação de acoplamento entre o epoxiálcool protegido **32a** e a unidade **19** (Esquema 49).



Esquema 49. Reação de acoplamento entre o epoxiálcool e a unidade **19**.

Primeiramente o composto **19** foi submetido às condições da reação de Grignard, na presença de magnésio e utilizando como solvente THF. Em seguida adicionou-se o epoxiálcool protegido **32a**. Após 24 horas de reação, sendo acompanhada por cromatografia de camada delgada, extraiu-se a mesma, e verificou-se que não havia ocorrido qualquer reação, e os materiais de partida foram recuperados sem qualquer alteração.

Sendo assim foram efetuados mais alguns testes, visando a obtenção do reagente de Grignard do composto **19**, os resultados seguem descritos na Tabela 7.

Tabela 7. Condições reacionais e produto formado nas tentativas de acoplamento entre os compostos **19** e **32a**.

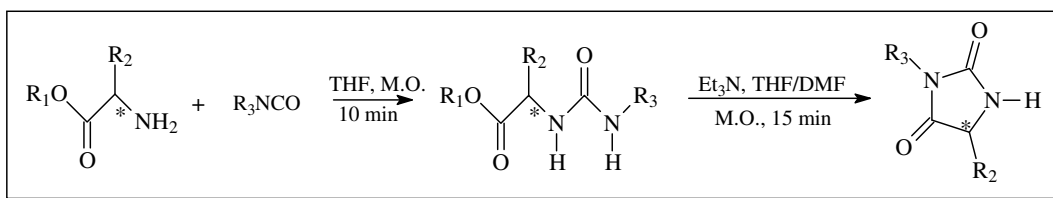
Entrada	Solvente	Metal	Temperatura (°C)	Tempo (h)	Produto observado^a
1	THF	Mg	t.a.	24	Materiais de partida
2	THF	Mg	50	24	Materiais de partida
3	Et ₂ O	Mg	t.a.	36	Materiais de partida
4	Et ₂ O	Mg	40	24	Materiais de partida

^aProduto observado através de análise de CCD.

De acordo com os resultados obtidos com os testes realizados, mesmo promovendo algumas alterações, como variação de solvente, temperatura e tempo para promover a reação, em nenhum dos casos se observou o acoplamento entre os materiais de partida, em todos os casos somente os materiais de partida foram recuperados, deixando claro que o reagente de Grignard não foi formado. Uma possível explicação para este fato pode ser o fato da baixa solubilidade do composto **19** nos solventes utilizados, mesmo quando se fez o uso de aquecimento.

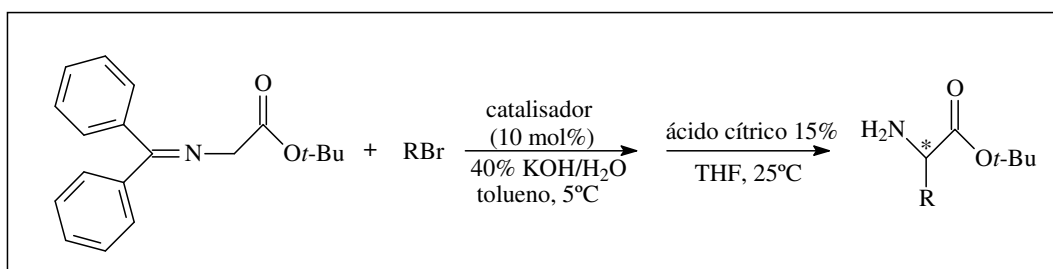
3.5. Síntese dos derivados de hidantoínas

Após um levantamento bibliográfico das metodologias de síntese dos derivados de hidantoínas, optou-se por seguir a rota sintética descrita por COLACINO *et al.*⁴⁰, a qual se baseia na reação entre derivados de aminoácidos e isocianatos, com posterior ciclização das hidantoínas sob irradiação de micro-ondas (Esquema 50).



Esquema 50. Metodologia sintética para a obtenção dos derivados de hidantoínas.

O uso de derivados de aminoácidos possibilita a formação de uma série de compostos com diversidade no substituinte R_2 , com o centro estereogênico definido. A síntese assimétrica de derivados de aminoácidos pode ser realizada utilizando organocatálise por transferência de fase⁷¹, empregando a base de Schiff da glicina em reações de alquilação assimétrica (Esquema 51).

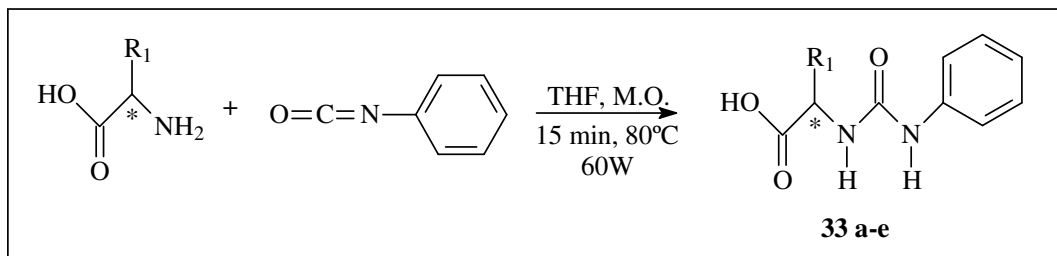


Esquema 51. Metodologia sintética para a obtenção dos derivados de aminoácidos.

Com base na metodologia descrita por COLACINO *et al.*⁴⁰ pode-se então sintetizar uma série de derivados de aminoácidos, utilizando a organocatálise para a obtenção do centro estereogênico de interesse.

Inicialmente optou-se por sintetizar os derivados de hidantoínas partindo de derivados de isocianatos e aminoácidos naturais comerciais presentes em nosso grupo de pesquisa. A reação entre os aminoácidos e o isocianato ocorreu utilizando como solvente THF, à 80 °C, por 15 minutos, sob irradiação de micro-ondas à 60 W de potência. Nestas condições ocorre a reação

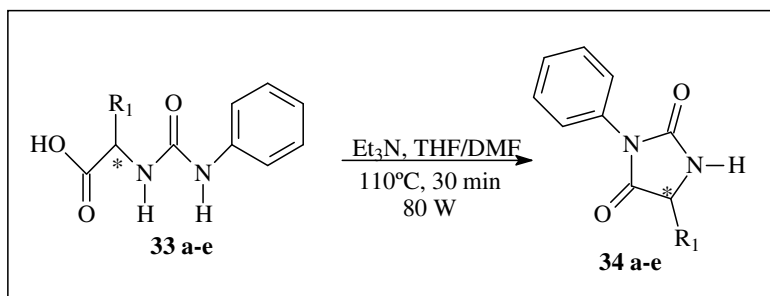
entre o nitrogênio do aminoácido com o carbono do isocianato, gerando os intermediários **33a-e** (Esquema 52).



Esquema 52. Formação dos intermediários **33a-e**.

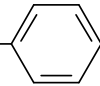
Estes intermediários não foram isolados e sua formação foi acompanhada por CCD, onde se pode verificar que em 15 minutos todo o material de partida havia sido consumido em todos os casos.

A seguir, após concentrar o produto da reação anterior, este foi diluído em uma mistura de THF e DMF na proporção de 4:1, e posteriormente adicionou-se trietilamina, para ser utilizada como base, a reação foi aquecida à 110 °C, por 30 minutos, sob irradiação de micro-ondas à 80 W de potência. Neste caso ocorre uma reação de ciclização intramolecular, devido ao ataque do par de elétrons do nitrogênio, ligado ao anel aromático, à carboxila do ácido presente na molécula, dando origem ao anel de 5 membros (Esquema 53).



Esquema 53. Formação dos derivados de hidantoínas **34 a-e**.

Tabela 8. Derivados de hidantoínas sintetizados e seus respectivos rendimentos^a.

Composto	R ₁	%
34a	—CH ₃	75
34b	—CH ₂ — 	67
34c	—CH ₂ —OH	43
34d	—CH ₂ —CH(CH ₃) ₂	70
34e	<i>L</i> -prolina	82

^a Produtos purificados por recristalização.

Os produtos obtidos foram caracterizados utilizando técnicas de análise espectroscópicas. Através de análise de espectro de RMN ¹H pode-se verificar em todos os produtos a presença de um quadrupeto, integrando para um hidrogênio, com deslocamento em torno de 4.40-4.45 ppm, referente ao hidrogênio ligado ao carbono presente no anel de cinco membros. Os demais hidrogênios referentes aos substituintes R₁, também foram observados, sendo específicos para cada aminoácido utilizado. Através do espectro de massas também se constata a formação dos produtos desejados, uma vez que em todos os casos pode-se verificar a presença do pico do íon molecular referentes a massa molecular das hidantoínas sintetizadas.

3.5.1 Síntese dos derivados de aminoácidos

Um dos grandes atrativos desta metodologia utilizada para a síntese dos derivados de hidantoínas é o fato de que se pode trabalhar com variações em R₁ e R₂, podendo assim conseguir uma grande variedade de substratos.

Desta forma um de nossos focos era sintetizar derivados de aminoácidos para que pudéssemos aumentar nossa diversidade de compostos,

não nos restringindo somente aos aminoácidos naturais. Para esta síntese empregou-se a metodologia que se baseia na reação entre um derivado de glicina protegido contendo um metileno ativado (base de Schiff), sendo reagido com diferentes haletos de alquila, na presença de um organocatalisador, característico para organocatálise por transferência de fase, em meio básico⁷¹.

Catalisadores de transferência de fase derivados do alcaloide chinchona (Figura 16) são comumente utilizados na reação de alquilação da base de Schiff da glicina, originando os derivados de aminoácidos com excelentes excessos enantioméricos.

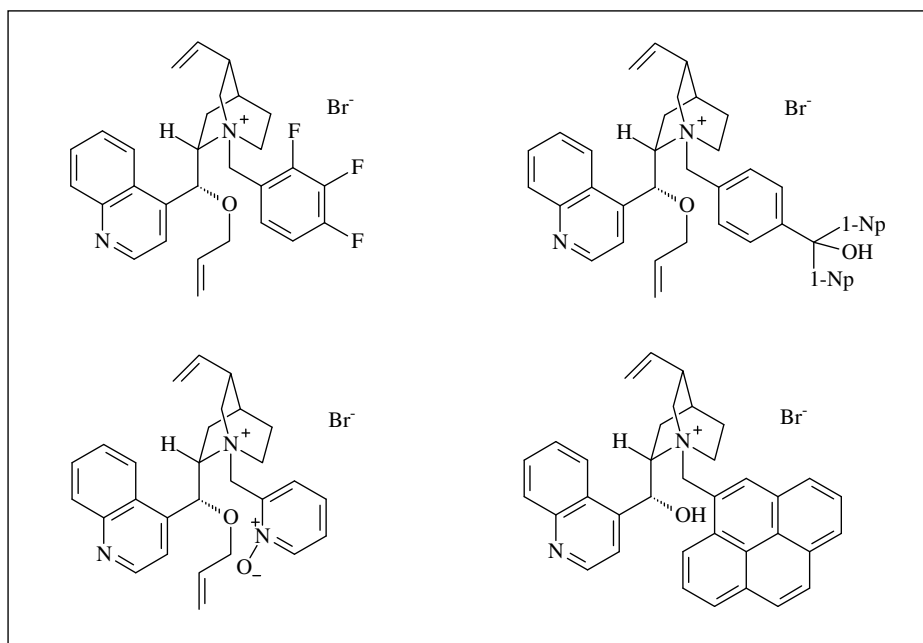
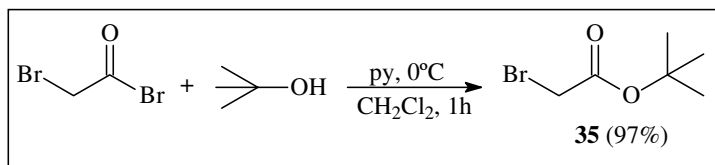


Figura 16. Catalisadores derivados do alcaloide chinchona.

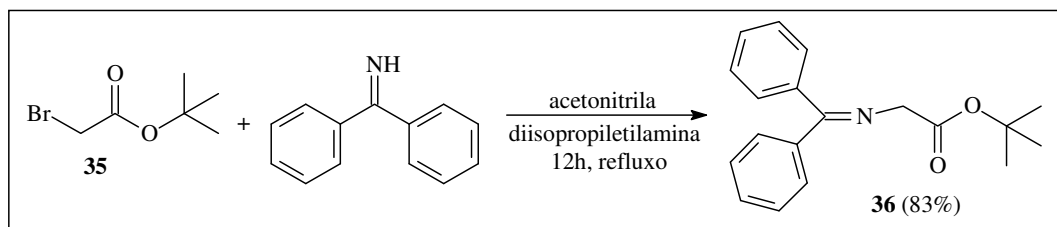
Para iniciar a síntese dos derivados de aminoácidos foi necessário preparar um dos materiais de partida, o derivado de glicina. Para a síntese deste, partiu-se inicialmente do brometo de bromoacetila, reagindo-o com o *t*-butanol, na presença de piridina, utilizando como solvente diclorometano, à 0 °C, por 1 hora, dando origem ao éster **35**⁷² (Esquema 54).



Esquema 54. Preparação do 2-bromoacetato de *tert*-butila.

A formação do produto **35** foi constatada por métodos espectroscópicos. Ao analisar o espectro de RMN ^1H (pag. 199) pode-se observar a presença de um singlete em 1.49 ppm, integrando para 2 hidrogênios, característico dos hidrogênios ligados ao carbono ligado ao bromo. Em 3.76 ppm pode-se observar a presença de um singlete integrando para 9 hidrogênios, referente aos hidrogênios ligados aos carbonos do grupo *t*-butila. Ao analisar o espectro de massas verificou-se a presença do pico do íon molecular $m/z=195$ referente a massa molecular do 2-bromoacetato de *tert*-butila (**35**).

Com o composto **35** em mãos, este foi utilizado na próxima etapa, reagindo-o com imino benzofenona, utilizando como solvente acetonitrila, como base a diisopropiletilamina, por 12 horas, sob refluxo. O derivado de glicina ativado **36** foi obtido com 83% de rendimento⁷³ (Esquema 55).



Esquema 55. Preparação do 2-difenilmetilenoaminoacetato de *tert*-butila (**36**).

O produto **36** foi caracterizado através do uso de técnicas espectroscópicas. Através de análise do espectro de RMN ^1H (pag. 200) observou-se a presença de singlete com deslocamento de 4.10 ppm, integrando para 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios ligados ao carbono metilênico. Em 1.46 ppm foi observado um singlete integrando para 9 hidrogênios, referente aos hidrogênios ligados ao grupo *t*-butila. Já na região de aromáticos, entre 7.42 e

7.78 ppm, encontra-se um multipeto, integrando para 10 hidrogênios, referente aos hidrogênios dos dois anéis aromáticos oriundos do grupo imínio benzofenona. Ao analisar o espectro de massas pode-se observar a presença do pico do íon molecular $m/z = 295$, referente a massa molecular do 2-difenilmetilenoaminoacetato de *terc*-butila (**36**).

Após obtenção do composto **36**, partiu-se então para os testes visando a síntese dos derivados de aminoácidos. Como já descrito anteriormente a metodologia selecionada para efetuar esta síntese utiliza como ferramenta para induzir a síntese assimétrica destes aminoácidos a organocatálise por transferência de fase. Um dos intuitos desta etapa não é reproduzir o que já existe na literatura, mas utilizar novos organocatalisadores na catálise por transferência de fase e assim obter os derivados de aminoácidos desejados.

Três organocatalisadores sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa foram utilizados em testes para obtenção dos derivados de aminoácidos⁷⁴ (Figura 17). A metodologia utilizada foi a descrita por KUMAR *et al.*⁷⁵, onde o derivado de glicina **36** foi reagido com o brometo de benzila, na presença dos organocatalisadores (Esquema 56).

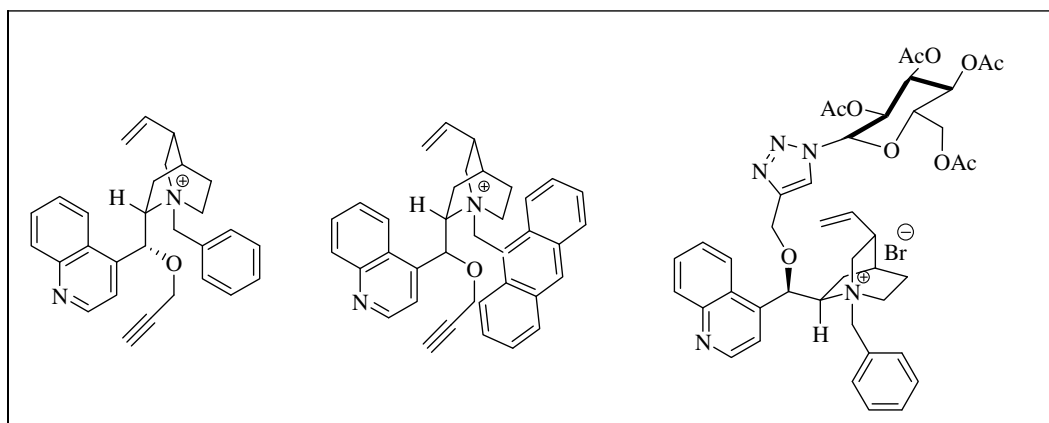
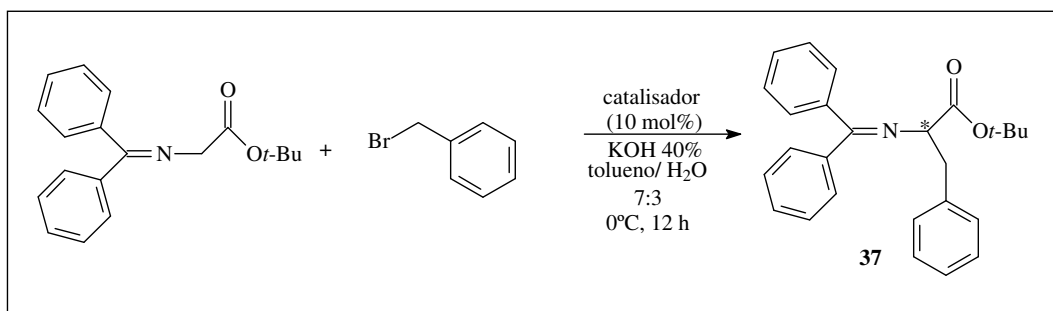


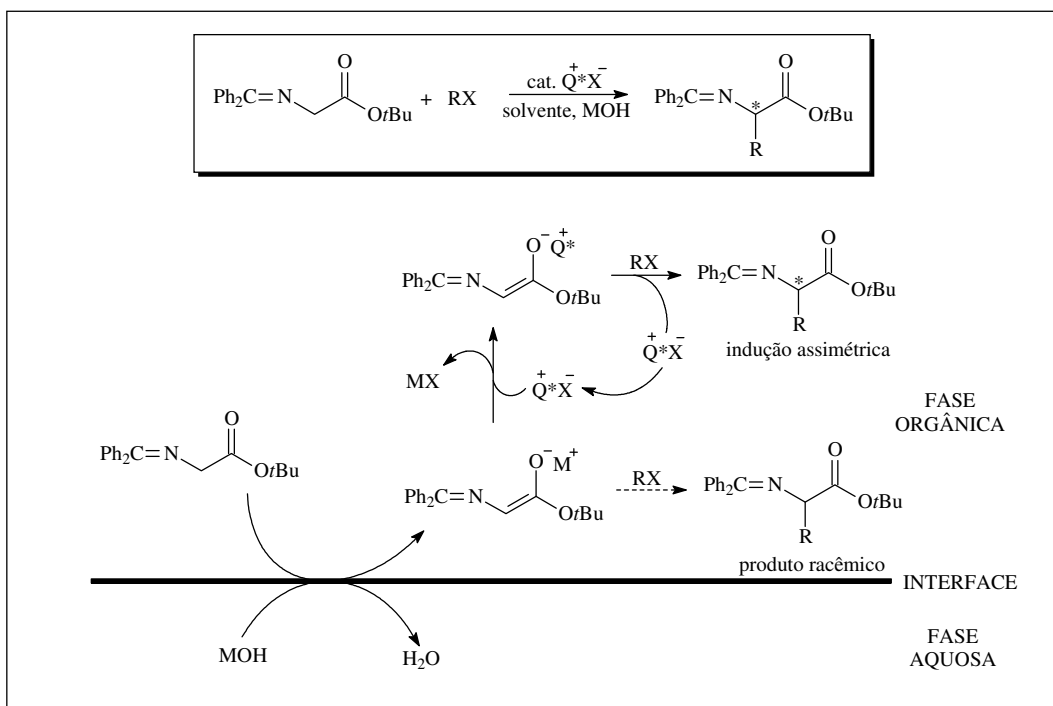
Figura 17. Organocatalisadores derivados de chinchona.



Esquema 56. Preparação dos derivados de aminoácidos.

Ao analisar o produto bruto das reações testes, pode-se verificar através da análise do espectro de massas a presença do composto de interesse, em pequena quantidade, porém foi observada a presença do pico do íon molecular (M^+), com valor de $m/z= 385$, referente ao derivado de aminoácido **37**. Ao analisar se o composto apresentava atividade óptica, por medida de α_D , este não apresentou desvio da luz polarizada, indicando que havíamos obtido o produto racêmico.

Uma possível explicação para a não ação dos organocatalisadores utilizados buscando a síntese dos compostos com excesso enantiomérico seria o fato da estrutura dos organocatalisadores apesar de muito similar ao que se tem reportado na literatura, dois deles apresentam um alcino terminal em sua estrutura. Em meio básico o hidrogênio ácido do alcino poderia ser removido, e no ciclo catalítico fazer com que este não pudesse mais atuar como contra-íon do enolato formado, levando então ao produto racêmico (Esquema 57). Já no caso do organocatalisador contendo o grupo açúcar em sua estrutura, devido ao grande volume desta cadeia, um possível impedimento estérico poderia fazer com que o organocatalisador não cumprisse sua função no ciclo catalítico.



Esquema 57. Mecanismo da Catálise por Transferência de Fase.

4. Testes de Atividade Biológica

4.1. Atividade Leishmanicida, Tripanocida, Bactericida e Fungicida.

O interesse clínico e científico dos derivados de 4-quinolinonas tem sido estudado desde a descoberta do ácido nalidíxico nos anos de 1960, que apresentou atividade bactericida frente à *Escherichia coli*, *Salmonella sp.*, *Staphylococcus aureus*⁷⁶. Durante os anos de 1980 modificações estruturais foram efetuadas e compostos mais ativos foram sintetizados, principalmente contendo átomos de flúor, como a norfloxacina, que é um agente antimicrobiano, com atividade contra bacilos Gram-negativos^{77,78} (Figura 18).

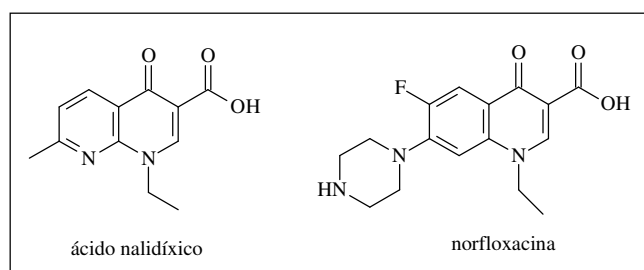


Figura 18. Estrutura do ácido nalidíxico e da norfloxacina.

Em estudos mais recentes realizados por HILTENSBERGER *et al.*⁷⁹, baseados em estudos de atividade tripanocida da ciprofloxacina, relataram a excelente atividade do derivado sintético **38** (Figura 19) frente ao *Trypanosoma brucei rhodesiense* ($IC_{50}=9$ nM).

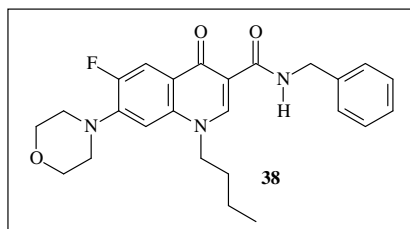


Figura 19. Estrutura do derivado de 4-quinolinona **38**.

Com base nas conhecidas atividades biológicas dos derivados de 4-quinolinonas encaminhamos alguns dos derivados sintetizados (Figura 20) para a avaliação de suas atividades leishmanicida, tripanocida e bactericida, uma vez que mudanças estruturais foram efetuadas quando comparados com os compostos ativos já descritos na literatura. Os testes foram feitos pelo Instituto de Ciências Farmacêuticas da Universidade de Maringá, sob a orientação do Prof. Celso V. Nakamura.

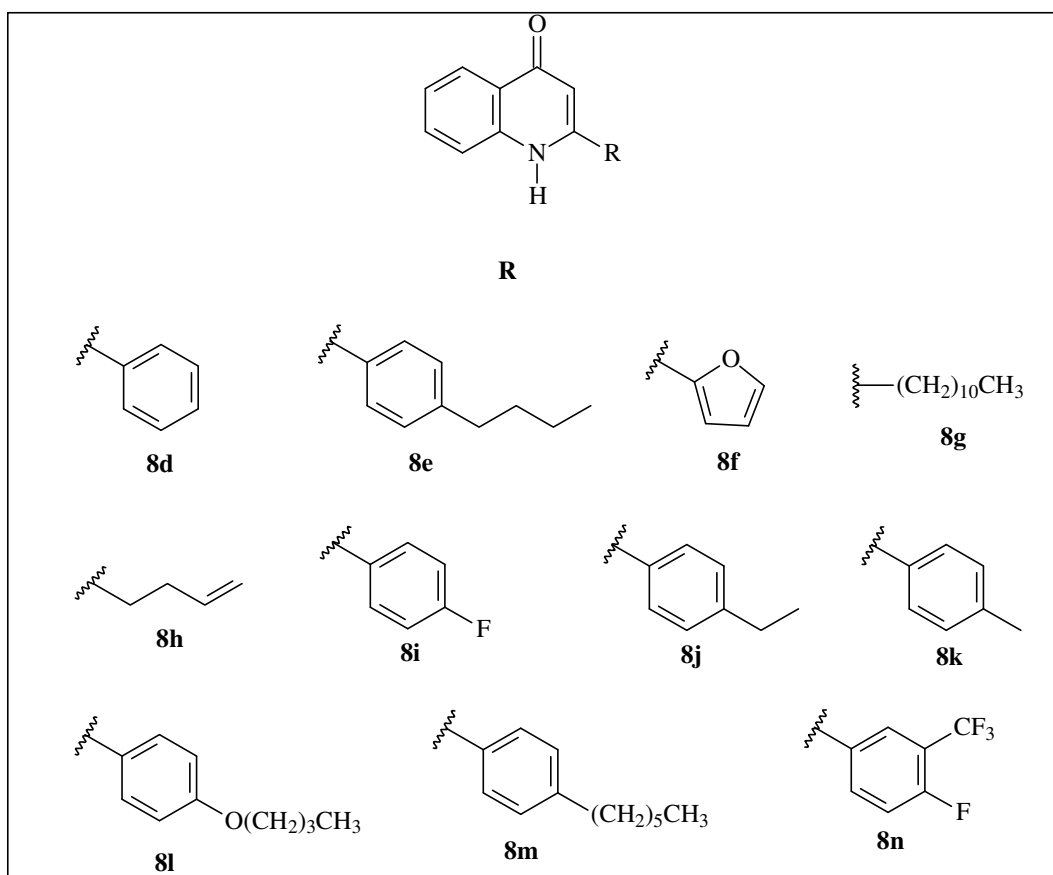


Figura 20. Estruturas das 4-quinolinonas enviadas para os testes.

Os testes de atividade leishmanicida foram realizados *in vitro* frente a formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* e os testes de atividade tripanocida foram realizados *in vitro* em formas epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* cepa Y. Ao analisar os resultados obtidos, pode-se observar que os compostos apresentaram em geral uma melhor atividade leishmanicida do que tripanocida, sendo que os compostos **8e** e **8g** apresentaram os melhores

resultados frente as formas promastigotas de *L. amazonensis*, com valores de IC₅₀ de 6.4 e 4.7 µM, respectivamente. Apesar dos compostos em sua grande maioria não terem apresentado bons resultados frente as formas epimastigotas de *T. cruzi* cepa Y, os compostos **8e** e **8g** foram bastante ativos, tendo inclusive um melhor resultado que o composto padrão utilizado no tratamento da doença de Chagas, o benzonidazol (Tabela 9).

Tabela 9. Valores de IC₅₀ referentes as atividades leishmanicidas e tripanocidas.

Composto	<i>L. amazonensis</i> IC ₅₀ (µM)	<i>T. cruzi</i> IC ₅₀ (µM)
8d	85.2 ± 5.4	121.3 ± 11.9
8e	6.4 ± 0.4	17.1 ± 3.8
8f	168.7 ± 2.7	218.3 ± 15.1
8g	4.7 ± 1.9	8.8 ± 3.5
8h	98.1 ± 19.5	163.4 ± 9.6
8i	57.7 ± 43.3	> 417.9
8j	11.8 ± 2.6	> 414.4
8k	15.5 ± 5.1	> 425.0
8l	315.3 ± 36.1	> 340.9
8m	20.8 ± 1.6	> 327.4
8n	13.8 ± 1.1	50.3 ± 3.9
Amphotericin B	0.063	-
Benzonidazol	-	24.3

Parte dos compostos sintetizados foi enviada para os testes bactericidas e fungicidas frente aos microrganismos *Staphylococcus aureus* (ATCC - 25923), *Escherichia coli* (ATCC - 25922), *Pseudomonas aeruginosa*

(ATCC - 27853), *Bacillus subtilis* (ATCC - 6623) e *Candida albicans* (ATCC - 10231) (Tabela 10).

Tabela 10. Resultado das atividades bactericidas e fungicidas dos compostos testados

	<i>C. albicans</i> (μM)	<i>E. coli</i> (μM)	<i>P. aeruginosa</i> (μM)	<i>S. aureus</i> (μM)	<i>B. subtilis</i> (μM)
8e	>360	>360	>360	>360	>360
8g	>333	>333	>333	>333	>333
8i	>417	>417	>417	>417	>417
8l	>340	>340	>340	>340	>340

Como mostrado na Tabela 10, nenhum dos compostos enviados apresentou atividade bactericida ou fungicida, visto que os valores de MIC foram muito altos. Pode-se então concluir que este tipo de estrutura não apresenta atividade bactericida e fungicida frente aos microorganismos testados.

4.2. Atividade inibitória da enzimas Catepsina V e L.

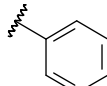
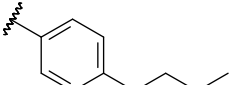

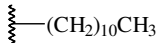
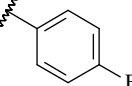
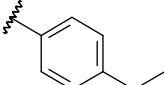
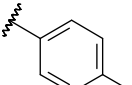
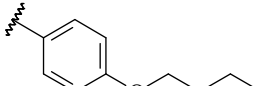
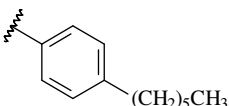
A fim de estudar a atividade antiparasitária das 4-quinolinonas decidimos verificar se um possível alvo macromolecular seria uma cisteinoprotease. Um dos alvos para o tratamento da doença de Chagas é a inibição da cruzaina do *T. cruzi*, uma enzima da classe das cisteínoproteases⁸⁰.

As enzimas que tínhamos disponíveis para os bioensaios foram as catepsinas V e L, também conhecidas como cisteínopeptidases lisossomais, que estão envolvidas em diferentes processos fisiológicos⁸¹. A enzima catepsina V está envolvida no controle de células T humanas (responsáveis pela imunidade celular), e apresenta a maior atividade elastolítica entre as enzimas proteolíticas⁷⁷. Desta forma a inibição desta enzima é um potencial alvo

molecular para o tratamento de arteriosclerose, uma vez que esta doença esta envolvida com a perda da elasticidade das artérias. Já a enzima catepsina L está associada a processos de diferenciação de queratinocitos, funções ligadas ao coração e a reprodução⁸¹.

Alguns compostos sintetizados foram enviados para a avaliação da atividade inibitória das enzimas catepsinas V e L (Tabela 11). Este teste foi realizado no Departamento de Química da Universidade Federal de São Carlos, sob a orientação do Prof. Paulo Cezar Vieira.

Tabela 11. Estrutura dos compostos testados e atividade inibitória das enzimas catepsina V e L

Entrada	R	CatL IC ₅₀ (μM) ^a	CatV IC ₅₀ (μM) ^a	S ^b
1		2.6 ± 0.1	4.7 ± 0.1	0.6
2		1.6 ± 0.2	5.2 ± 0.1	0.3
3		2.6 ± 0.1	4.7 ± 0.1	0.6
4		2.9 ± 0.3	9.9 ± 0.2	0.3
5		20 ± 0.8	20 ± 0.5	1.0
6		16 ± 1.3	16 ± 1.5	1.0
7		15 ± 1.2	5.0 ± 0.9	3.0
8		8.6 ± 0.7	15 ± 1.1	0.6
9		9.0 ± 0.8	8.5 ± 0.7	1.0

^aEstes valores representam medidas de três experimentos individuais ± SD. ^bSeletividade (S) = IC₅₀ cathepsin L / IC₅₀ cathepsin V.

Pode-se observar que todos os derivados de 4-quinolinonas testados apresentaram atividade inibitória das enzimas catepsinas V e L. O composto **8e** foi o mais ativo frente a catepsina L. Este composto possui uma cadeia alquílica ligada ao anel aromático, assim como o composto **8g**, que possui uma cadeia alquílica na posição 2 do anel quinolinônico com 11 carbonos, apresentando também uma excelente atividade, nos dando indícios de que a presença de uma cadeia alquílica na molécula reflete em um aumento significativo da relação estrutura atividade da molécula, no caso da catepsina L. Já frente a catepsina V os compostos mais ativos foram **8d** e **8f**, com valores de IC_{50} de 4.7 μ M. Este resultado nos mostrou que no caso da catepsina V, os compostos tendo como substituintes cadeia alquílicas não representam melhora significativas nos resultados. Os dados obtidos foram em geral muito bons e promissores, sendo inclusive já publicados⁸².

Cabe ressaltar que as acetamidas, intermediárias para a síntese das 4-quinolinonas também foram testadas, porém estas não apresentaram qualquer atividade inibitória frente as enzimas. Isto nos mostra que a atividade relatada é sim dependente do anel quinolinônico presente na estrutura dos derivados de 4-quinolinonas. Neste mesmo trabalho também foi testada a classe das acridonas e seus precursores, os ácidos *N*-arilantranílicos (Figura 21), que foram sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa. As acridonas e os ácidos *N*-arilantranílicos apresentaram excelentes atividades de inibição, em uma faixa de 1 a 45 μ M.

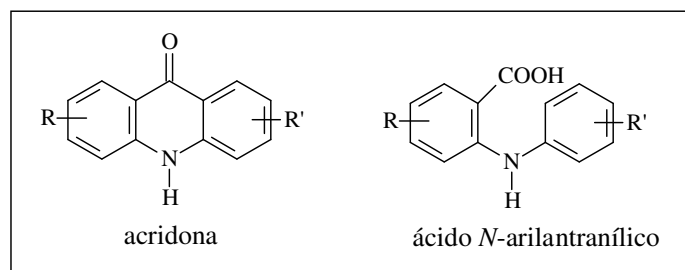


Figura 21. Estrutura das acridonas e ácidos antranílicos

Um estudo do mecanismo de ação do inibidor também foi realizado com todas as classes dos compostos testados, e mostrou que cada classe estudada apresentou um tipo de inibição diferente, demonstrando que pequenas mudanças estruturais podem alterar por completo o modo de ação do inibidor utilizado. Os ácidos *N*-arilantranílicos se apresentaram como inibidores incompetitivos (Figura 22), as acridonas como inibidores competitivos (Figura 23), e as 4-quinolinonas como inibidores não-competitivos (Figura 24), frente as enzimas catepsinas V e L.

Os inibidores não competitivos requerem a formação prévia do complexo enzima-substrato (ES), e se ligam exclusivamente ao complexo ES. Por outro lado, os inibidores competitivos se ligam à enzima livre e competem com o substrato em um modo mutuamente exclusivo de ligação^{80, 81}. Inibidores não-competitivos exibem afinidade de ligação com a enzima livre (E) e com o complexo ES. Estes inibidores não competem com o substrato para a ligação a enzima livre, eles se ligam a um local distinto do sítio ativo da enzima, não competindo com o substrato.

Os valores da constante de inibição (K_i) foram obtidos usando Dixon por análise de dispersão, que consistem em traçar o recíproco da velocidade inicial ($1/v_0$) *versus* uma série de concentrações de inibidor na concentração de substrato constante, onde as linhas convergem acima do eixo x, indicando a constante de inibição (K_i).

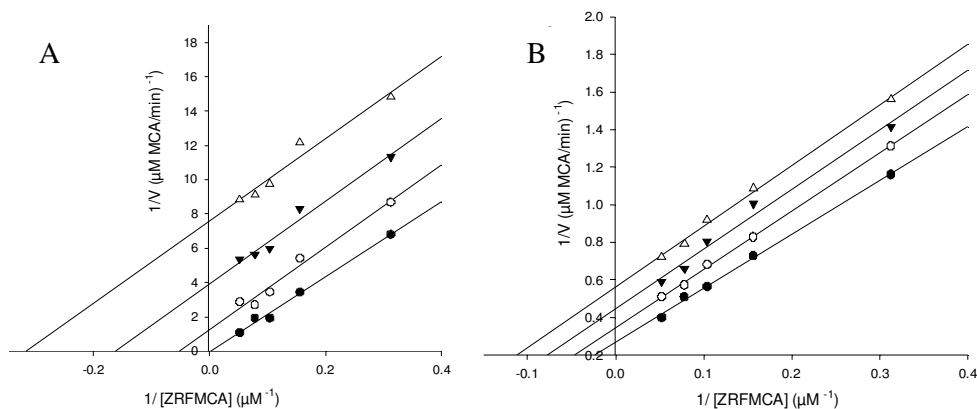


Figura 22. Inibição incompetitiva dos ácidos *N*-arilantranílicos (A) contra catV e (B) contra catL. Medidas cinéticas foram conduzidas na presença do inibidor em diferentes concentrações. Gráfico A: 5 μM (Δ), 3 μM (\blacktriangledown) and 1 μM (O). Gráfico F: 7 μM (Δ), 5 μM (\blacktriangledown) and 3 μM (O). A ausência do inibidor é representada por \bullet nos gráficos A and B.

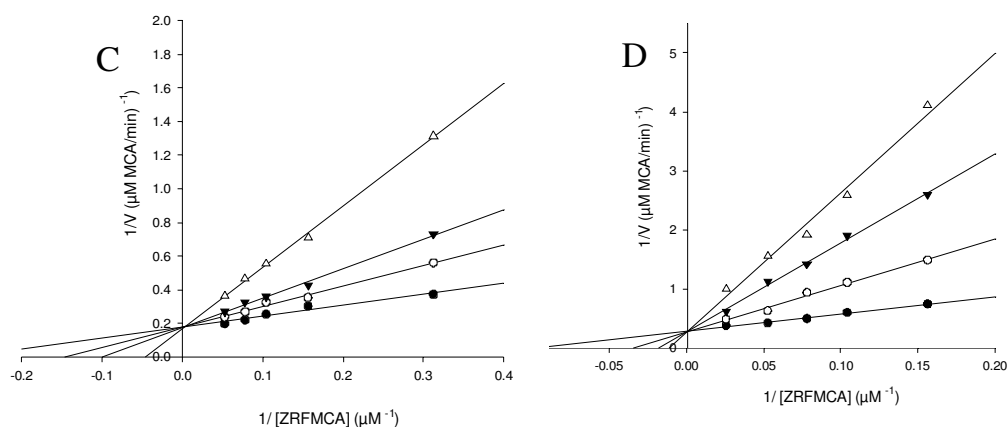


Figura 23. Inibição competitiva das acridonas (C) contra catL e (D) contra catV. Medidas cinéticas foram conduzidas na presença do inibidor em diferentes concentrações. Gráfico A: 5 μM (Δ), 3 μM (\blacktriangledown) and 1 μM (O). Gráfico F: 5 μM (Δ), 3 μM (\blacktriangledown) and 1 μM (O). A ausência do inibidor é representada por \bullet nos gráficos C and D.

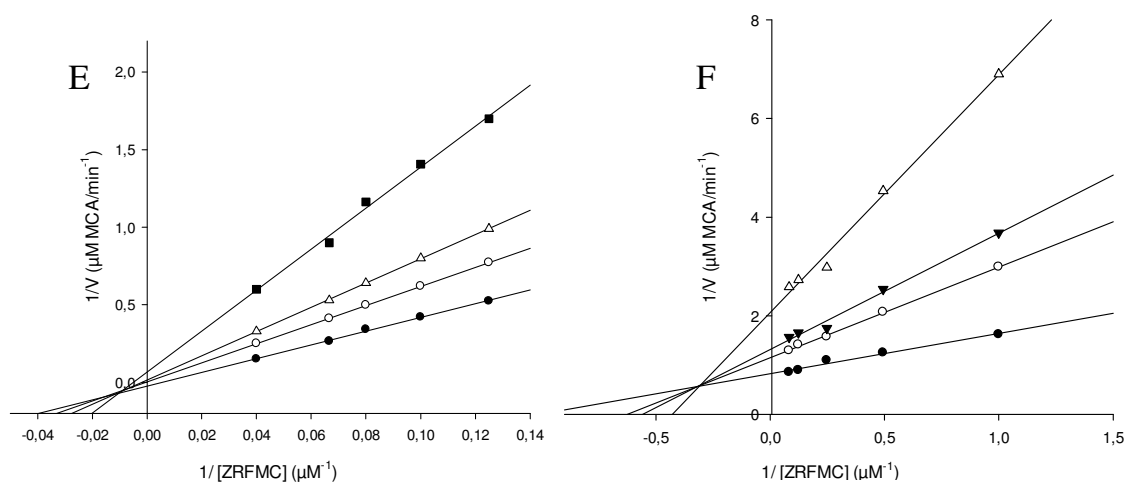


Figura 24. Inibição não-competitiva do composto **8e** (E) contra catV e **8e** (F) contra catL. Medidas cinéticas foram conduzidas na presença do inibidor em diferentes concentrações. Gráfico E: 8.5 μM (Δ), 7.5 μM (\blacktriangledown) and 2.5 μM (\circ). Gráfico F: 7 μM (Δ), 5 μM (\blacktriangledown) and 3 μM (\circ). A ausência do inibidor é representada por \bullet nos gráficos E and F.

Conclusões e Perspectivas

5. Conclusões e Perspectivas

Os derivados de 4-quinolinonas foram sintetizados de maneira eficiente, utilizando rotas sintéticas já descritas na literatura, e também através do estudo de uma nova metodologia sintética desenvolvida em micro-ondas. Os compostos sintetizados apresentaram interessantes atividades antiparasitária e de inibição das enzimas catepsina L e V, com resultados já publicados.

A síntese das Dictiolomidas foi estudada, porém não foi possível a obtenção dos compostos de interesse. A síntese dos intermediários chave para a obtenção das dictiolomidas foi efetuada, sendo necessário futuramente estudar a condição ideal para realizar a etapa de acoplamento entre as unidades sintetizadas.

Em relação a síntese dos derivados de hidantoínas, os compostos sintetizados foram obtidos com bons rendimentos e encaminhados para o estudo de suas respectivas atividades antiparasitária pelo grupo do Prof. Celso Nakamura, da Universidade de Maringá. O estudo para a síntese dos derivados de aminoácidos foi iniciado, podendo-se no momento concluir que os organocatalisadores sintetizados pelo nosso grupo de pesquisa que foram testados não foram eficientes na síntese assimétrica dos aminoácidos sintéticos. Desta forma temos como perspectiva de dar continuidade a este estudo com diferentes organocatalisadores.

Procedimento Experimental

6. Procedimento Experimental

6.1. Aspectos gerais

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram registrados em espectrômetro Bomem, modelo M102. As amostras foram preparadas em forma de pastilha de KBr.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN ^1H) e carbono (RMN ^{13}C) foram registrados no espectrômetro Bruker ARX-200 e 400 MHz. Os deslocamentos químicos δ estão expressos em ppm e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

As reações feitas sob irradiação de micro-ondas foram realizadas em um forno da CEM Discover®.

As análises feitas por cromatografia gasosa foram efetuadas em um cromatógrafo Shimadzu modelo GC17A com uma coluna quiral RT-GAMA DEXSA.

Os espectros de massas foram registrados em um cromatógrafo em fase gasosa acoplado a um espectrômetro de massas modelo EM QP5000 da Shimadzu, operando com uma fonte de impacto eletrônico.

A medida de $[\alpha]_D$ foi realizada em um polarímetro Perkin Elmer 241, com lâmpada de sódio a 589 nm.

Os solventes utilizados foram todos de grau técnico e foram destilados antes de serem utilizados. Quando necessário os reagentes líquidos foram destilados⁸³ e os demais reagentes (Aldrich) foram utilizados sem purificação prévia.

6.2.1. Preparação das 4-quinolinonas 8a-c.

Um balão de fundo redondo contendo etanol (1.5 mL), amina aromática (1 eq), acetacetato de etila (1 eq), CaSO₄ (1 eq) e ácido acético glacial (30 µL), foi aquecido a 80 °C e mantido nesta temperatura, e sob refluxo por 5 horas. Após o resfriamento do sistema o CaSO₄ foi filtrado e a solução resultante foi evaporada. Em outro balão de fundo redondo foi aquecido éter fenílico (3 mL), até que este começasse a refluxar, a uma temperatura de aproximadamente 250 °C. Adicionou-se o produto obtido na primeira etapa, sendo mantido nesta temperatura por 12 minutos. Após este período o balão foi colocado em banho de gelo para permitir a precipitação do produto e evitar a degradação do mesmo devido a alta temperatura. Foi realizada uma purificação utilizando uma filtração em um funil de placa sinterizada com sílica, de modo a fazer uma eluição gradiente de hexano, acetato de etila e metanol para retirada dos substratos. A solução em metanol, contendo o produto desejado foi evaporada em um rotaevaporador.

Tabela 12. Materiais de partida e rendimentos para obtenção das 4-quinolinonas **8a-c.**

Quinolinona	Amina Aromática (mmol)	Acetoacetato de etila (mmol)	CaSO ₄ (mmol)	rendimento (%)
8a	Anilina (0.45)	0.45	0.45	53 (38 mg)
8b	3-metoxianilina (0.81)	0.81	0.81	23 (35 mg)
8c	2,5-dimetoxianilina (0.98)	0.98	0.98	38 (81 mg)

2-metilquinolin-4(1H)-ona (8a)

RMN ¹H (200 MHz, MeOD) δ: 2.38 (d, 3H, *J* 0.46 Hz); 6.12 (d, 1H, *J* 0.46 Hz); 7.29 (ddd, 1H, *J* 1.31, 6.94 e 8.09 Hz); 7.45 (ddd, 1 H, *J* 0.54, 1.31 e 8.09 Hz); 7.59 (ddd, 1 H, *J* 1.31, 6.94, e 8.09 Hz); 8.12 (ddd, 1H, *J* 0.54, 1.31 e 8.09 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, MeOD) δ : 19.9, 109.6, 118.9, 125.0, 125.4, 125.9, 133.4, 141.6, 152.9, 180.5.

E.M (m/z): 159 (M^+) (100), 130, 103, 89, 65, 51.

IV (ν_{max} , KBr) :1193.9, 1217.0, 1541.0, 1618.2, 1637.4, 2920.0, 3431.1, 3469.7 cm^{-1} .

2-metil-7-metoxiquinolin-4(1H)-ona (8b)

RMN ^1H (200 MHz, MeOD) δ : 2.43 (s, 3H); 3.90 (s, 3H); 6.11 (s, 1H); 6.90-6.99 (m, 2H); 8.07 (d, 1H, J 8.87 Hz).

RMN ^{13}C (50 Hz, MeOD) δ : 19.7, 56.2, 99.5, 109.1, 115.5, 127.6, 143.5, 152.4, 164.5, 180.0.

E.M (m/z): 189 (M^+), 146, 118, 92, 91 (100), 65, 51.

IV (ν_{max} , KBr): 704.0, 815.8, 1014.5, 1049.2, 1134.1, 1193.9, 1215.1, 1616.2, 1633.6, 2920.0, 3381.0, 3406.0, 3477.4 cm^{-1} .

2-metil-5,8-dimetoxiquinolin-4(1H)-ona (8c)

RMN ^1H (200 MHz, MeOD) δ : 2.42 (s, 3H); 3.85 (s, 3H); 3.98 (s, 3H); 6.12 (s, 1H); 6.73 (d, 1H, J 8.84 Hz); 7.13 (d, 1H, J 8.84 Hz).

RMN ^{13}C (50 Hz, MeOD) δ : 19.8, 53.5, 54.5, 98.0, 106.2, 107.5, 111.9, 129.6, 140.7, 145.1, 152.0, 177.3.

IV (ν_{\max} , KBr) : 759.9, 829.3, 1257.5, 1319.2, 1402.2, 1440.7, 1502.4, 1535.2, 1593.1, 1631.7, 2858.3, 2927.7, 2954.7, 3076.2, 3149.5, 3259.5 cm^{-1}

6.2.2. Procedimento geral para formação das amidas

A um balão de fundo redondo, sob atmosfera de N_2 , adicionou-se trietilamina (1 eq), diclorometano anidro (2 mL) e a 2'-aminoacetofenona (1 eq). Posteriormente o cloreto de ácido (1 eq) foi adicionado gota-a-gota, em banho de gelo (Tabela 12). A reação foi extraída com a adição de diclorometano (5 mL), a fase orgânica foi lavada com água (5 mL) e seca com Na_2SO_4 , e o solvente foi evaporado. O produto foi purificado por recristalização utilizando uma mistura de hexano/ acetato de etila (9:1).

Tabela 13. Condições reacionais para obtenção das amidas.

Amida	2'-aminoacetofenona (mmol)	cloreto de ácido (mmol)	rendimento (%)
9d	1.48	benzoíla (1.48)	90 (320 mg)
9e	0.82	4-butylbenzoíla (0.82)	91 (220 mg)
9f	2.23	furoíla (2.23)	72 (370 mg)
9g	2.23	lauroíla (2.23)	74 (500 mg)
9h	1.24	4-pentenoíla (1.24)	85 (230 mg)
9i	1.32	4-fluoroíla (1.32)	83 (283 mg)
9j	1.24	4-etilbenzoíla (1.24)	93 (310 mg)
9k	1.20	4-metilbenzoíla (1.20)	84 (272 mg)
9l	0.77	4-butoxibenzoíla (0.77)	85 (205 mg)
9m	1.35	4-hexilbenzoíla (1.35)	79 (315 mg)
9n	1.15	4-flúor-3-(triflúormetil) benzoíla (1.15)	84 (330 mg)

***N*-(2-acetilfenil)benzamida (9d)⁸⁴**

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 2.72 (s, 3H); 7.16 (ddd, 1H, *J* 1.2, 3.6, 7.9 Hz); 7.47-7.67 (m, 4H); 7.95 (dd, 1H, *J* 1.2, 3.6 Hz); 8.05-8.10 (m, 2H); 8.98 (dd, 1H, *J* 1.2, 7.9 Hz), 12.69 (s, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 28.5, 120.9, 122.7, 127.5, 128.6, 130.4, 131.8, 132.4, 135.4, 167.7, 203.2.

E.M (*m/z*): 239 (M⁺), 224, 200, 196, 106, 105 (100), 78, 77, 51.

IV (*v*_{max}, KBr): 701.07, 764.72, 963.37, 1028.95, 1247.85, 1260.39, 1299.93, 1316.32, 1449.40, 1538.12, 1587.30, 1608.51, 1647.09, 1673.13, 2331.77, 2358.77, 3217.03 cm⁻¹.

***N*-(2-acetil-fenil)-4-butil-benzamida (9e)**

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 0.93 (t, 3H, *J* 7.2 Hz); 1.36 (sex, 2H, *J* 7.2 Hz); 1.63 (qui, 2H, *J* 7.2 Hz); 2.64-2.72 (m, 5H); 7.13 (ddd, 1H, *J* 1.2, 1.3, 1.5 Hz); 7.26-7.34 (m, 2H); 7.60 (ddd, 1H, *J* 1.3, 1.5, 1.6); 7.92-8.07 (m, 3H); 8.98 (dd, 1H, *J* 1.2 Hz); 12.65 (s, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ: 13.7, 22.3, 28.5, 33.3, 35.4, 120.7, 122.3, 127.3, 128.8, 130.9, 131.7, 135.1, 141.5, 147.4, 164.5, 204.8.

IV (*v*_{max}, KBr): 758.9, 850.6, 897.8, 1246.9, 1651.9, 1682.8, 1785.0, 2859.3, 2930.6, 2957.6, 3223.8, 3245.0 cm⁻¹.

***N*-(2-acetilfenil)furan-2-carboxamida (9f)⁸⁵**

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 2.72 (s, 3H); 6.56 (dd, 1H, *J* 1.8, 6.7 Hz); 7.16 (ddd, 1H, *J* 0.8, 1.8, 6.7 Hz); 7.27 (dd, 1H, *J* 0.8, 1.8 Hz); 7.56-7.65 (m, 2H); 7.95 (dd, 1H, *J* 1.8, 6.7 Hz); 8.90 (dd, 1H, *J* 0.9, 1.8 Hz); 12.69 (s, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 28.5, 107.2, 109.8, 120.9, 122.5, 127.5, 128.8, 131.9, 140.0, 141.4, 147.9, 167.9, 203.2

E.M (*m/z*): 229 (M⁺), 214, 186, 158, 146, 116, 95 (100), 90, 67, 51.

IV (*v*_{max}, KBr): 750.2, 786.9, 883.3, 959.5, 1010.6, 1167.8, 1248.8, 1315.4, 1452.3, 1525.6, 1582.5, 1607.5, 1651.9, 1677.9, 2336.6, 2359.7, 3113.8, 3148.6 cm⁻¹.

***N*-(2-acetylphenyl)undecanamide (9g)**

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 0.88 (t, 3H, *J* 6.5 Hz); 1.26-1.82 (m, 14H); 2.43 (t, 2H, *J* 7.2 Hz); 2.67 (s, 3H); 7.10 (ddd, 1H, *J* 0.9, 1.8, 6.7 Hz); 7.55 (ddd, 1H, *J* 0.9, 1.8, 6.9 Hz); 7.98 (dd, 1H, *J* 0.9, 1.7 Hz); 8.78 (dd, 1H, *J* 0.9, 1.8 Hz); 11.71 (s, 1H).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 14.4, 21.6, 25.2, 28.2, 29.6, 32.7, 36.9, 121.3, 122.3, 131.1, 136.2, 137.4, 139.3, 171.2, 203.3.

E.M (*m/z*): 225, 211, 199, 183, 169, 155, 135, 127, 109, 95, 85, 71, 57 (100).

IV (ν_{\max} , KBr): 704.9, 735.8, 1164.9, 1246.9, 1265.2, 1451.3, 1523.6, 1583.4, 1606.6, 1654.8, 1694.3, 1775.2, 2305.7, 2358.8, 2854.4, 2926.8, 2954.7, 2984.6 cm^{-1} .

***N*-(2-acetilfenil)pent-4-enamida (9h)**

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.47-2.56 (m, 4H); 2.66 (s, 3H); 4.97-5.15 (m, 2H); 5.77-5.97 (m, 2H); 7.10 (ddd, 1H, J 1.4, 2.2, 5.8), 7.54 (ddd, 1H, J 1.5, 2.2, 5.8); 7.88 (dd, 1H, J 1.4, 2.2); 8.75 (dd, 1H, J 1.5, 2.3); 11.72 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 27.2, 28.9, 37.6, 114.1, 120.7, 122.2, 123.8, 131.7, 135.0, 136.3, 173.0, 200.7.

E.M (m/z): 217 (M^+), 202, 189, 174, 160, 135, 120 (100), 116, 92, 84, 65, 55.

IV (ν_{\max} , KBr): 517.8, 605.6, 735.8, 757.0, 916.1, 960.5, 1163.9, 1247.8, 1311.5, 1359.7, 1451.3, 1521.7, 1584.4, 1652.9, 1696.3, 2915.2, 2978.8, 3001.9, 3078.2 cm^{-1} .

***N*-(2-acetilfenil)-4-fluorbenzamida (9i)**

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.71 (s, 1H); 7.17-7.29 (m, 3H); 7.61 (ddd, 1 H, J 1.6, 3.8, 6.1 Hz); 8.01-8.08 (m, 3H); 8.78 (dd, 1H, J 1.6, 3.8 Hz), 12.71 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 26.5, 116.3, 116.7, 121.2, 123.6, 130.6, 130.8, 133.0, 135.7, 135.9, 161.7, 163.6, 165.7, 204.6.

E.M (m/z): 257 (M^+), 242, 214, 123 (100), 95, 91, 75, 51.

IV (ν_{\max} , KBr): 459.0, 520.7, 576.7, 607.5, 628.7, 678.9, 754.1, 850.5, 960.5, 1008.7, 1097.4, 1232.4, 1319.2, 1450.4, 1506.3, 1539.1, 1593.1, 1652.9 1672.2, 3076.2, 3166.9, 3184.2, 3199.7 cm^{-1} .

***N*-(2-acetilfenil)-4-etilbenzamida (9j)**

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 1.26 (t, 3H, J 7.5 Hz); 2.65-2.77 (m, 5H); 7.11 (ddd, 1H, J 0.8, 1.9, 5.7 Hz); 7.33 (dt, 2H, J 0.8, 1.9 Hz); 7.58 (ddd, 1H, J 0.7, 1.9, 5.7 Hz); 7.90-8.01 (m, 3H); 8.51 (dd, 1H, J 0.9, 1.8 Hz); 12.65 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 15.0, 28.7, 29.7, 120.7, 120.9, 122.1, 123.7, 126.6, 127.5, 128.3, 129.0, 131.8, 135.2, 136.6, 141.5, 166.0, 202.1.

E.M (m/z): 267 (M^+), 252, 224, 207, 177, 134, 133 (100), 106, 105, 77, 51.

IV (ν_{\max} , KBr): 526.5, 603.7, 688.5, 763.8, 854.4, 960.5, 1120.6, 1188.1, 1245.9, 1315.4, 1357.8, 1448.4, 1510.2, 1535.2, 1608.5, 1645.2, 1670.2, 2871.8, 2931.6, 2960.5, 2972.1, 3217.0 cm^{-1} .

***N*-(2-acetilfenil)-4-metilbenzamida (9k)**

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.43 (s, 3H); 2.72 (s, 3H); 7.15 (ddd, 1H, J 1.9, 2.9, 6.3 Hz); 7.32 (d, 2H, J 6.3 Hz); 7.62 (ddd, 1H, J 1.9, 2.8, 7.8 Hz) 7.94-7.98 (m, 3H); 8.98 (dd, 1H, J 1.9, 7.8 Hz); 12.66 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 21.3, 28.8, 121.6, 123.7, 127.8, 128.8, 130.8, 131.3, 136.9, 137.4, 140.2, 141.6, 164.0, 203.7.

E.M. (m/z): 253 (M^+), 235, 210, 119 (100), 106, 91, 77, 65,

IV (ν_{\max} , KBr): 474, 522, 607, 628, 648, 757, 833, 962, 1020, 1118, 1168, 1193, 1247, 1315, 1363, 1454, 1508, 1643, 1674, 2921, 2970, 3207 cm^{-1} .

***N*-(2-acetilfenil)-4-butoxibenzamida (9l)**

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.98 (t, 3H, J 7.3 Hz), 1.50 (sex, 2H, J 7.3 Hz); 1.79 (qui, 2H, J 7.3 Hz); 2.70 (s, 3H); 4.02 (t, 2H, J 6.5 Hz); 6.98 (dt, 2H, J 1.1, 2.9 Hz); 7.12 (ddd, 1H, J 1.2, 2.9, 7.2 Hz), 7.59 (ddd, 1H, J 1.2, 2.9, 7.1 Hz); 7.93 (dd, 1H, J 1.2, 2.8 Hz); 8.02 (dt, 2H, J 2.9, 7.2 Hz); 8.96 (dd, 1H, J 1.2, 2.9 Hz); 12.61 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3): 13.9, 22.4, 28.4, 33.3, 61.0, 120.6, 122.3, 127.1, 128.5, 130.5, 131.7, 135.2, 141.4, 147.5, 164.9, 205.4.

E.M (m/z): 311(M^+), 281, 268, 207, 177, 149, 137, 121(100), 107, 94, 91, 65, 55.

IV (ν_{\max} , KBr): 487.9, 522.7, 609.5, 682.7, 763.8, 840.9, 980.5, 1002.9, 1037.6, 1124.4, 1178.4, 1247.8, 1315.4, 1359.7, 1448.4, 1508.2, 1533.3, 1583.4, 1606.6, 1643.2, 1676.0, 2867.9, 2941.2, 2952.8, 3249.8, 3271.0, 3288.4 cm^{-1} .

***N*-(2-acetilfenil)-4-hexilbenzamida (9m)**

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 0.89 (t, 3H, J 7.3 Hz); 1.28-1.40 (m, 6H); 1.64 (qui, 2H, J 7.8 Hz); 2.68 (t, 2H, J 7.8 Hz); 2.71 (s, 1H); 7.15 (ddd, 1H, J 1.2, 3.2, 6.0 Hz); 7.31-7.34 (m, 2H); 7.61 (ddd, 1H, J 1.2, 3.2, 5.9 Hz); 7.94-8.00 (m, 3H); 8.98 (dd, 1H, J 1.2, 6.3 Hz); 12.66 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 14.0, 22.5, 28.6, 28.8, 31.1, 31.6, 35.8, 120.7, 121.8, 122.3, 127.4, 128.4, 128.8, 130.1, 131.7, 132.1, 135.3, 141.5, 147.4, 166.1, 203.1.

E.M. (m/z): 323 (M^+), 305, 280, 248, 234, 222, 210, 189 (100), 180, 162, 145, 131, 118, 103, 91, 77, 65, 40.

IV (ν_{max} , KBr): 530, 609, 690, 757, 850, 896, 954, 1018, 1118, 1164, 1247, 1315, 1359, 1452, 1508, 1537, 1585, 1639, 1679, 2848, 2916, 2927, 2948 cm^{-1} .

***N*-(2-acetilfenil)-4-fluoro-3-(trifluorometil)benzamida (9n)**

RMN ^1H (200 MHz, CDCl_3) δ : 2.72 (s, 3H); 7.19 (ddd, 1H, J 0.7, 1.2, 6.0 Hz); 7.34 (t, 1H, J 9.3 Hz); 7.63 (ddd, 1H, J 1.2, 3.5, 5.9 Hz); 7.97 (dd, 1H, J 1.5, 6.0 Hz); 8.22-8.26 (m, 1H); 8.36 (dd, 1H, J 1.3, 3.5 Hz); 8.89 (dd, 1H, J 3.4, 6.1 Hz); 12.84 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ : 28.4, 115.9, 119.3, 121.0, 121.8, 122.3, 123.7, 124.9, 125.4, 127.6, 128.1, 130.5, 131.0, 136.1, 138.3, 144.2, 158.6, 161.0, 164.3, 203.6.

E.M. (m/z): 325 (M^+), 310, 306, 282, 279, 264, 244, 234, 207, 191 (100), 170, 163, 143, 134, 106, 92, 75, 65, 43, 40.

IV (ν_{max} , KBr): 613, 763, 844, 910, 966, 1056, 1124, 1161, 1245., 1326, 1363, 1452., 1500, 1544, 1593, 1610, 1650, 1679, 3124, 3157 cm^{-1} .

6.2.3. Procedimento geral para a formação dos derivados de 4-quinolinonas

Método 1:

Em um balão de fundo redondo, sob atmosfera de N₂, contendo benzamida **9d** (0.060 g, 0.25 mmol) em THF (2 mL), adicionou-se *t*-BuOK (0.140 g, 1.25 mmol). A mistura reacional foi deixada em refluxo a 80 °C por 24 horas. Depois de resfriada à temperatura ambiente, lavou-se a mistura reacional com NH₄Cl (2 x 10 mL) e extraiu-se a fase orgânica com acetato de etila (3 x 10 mL). Esta foi lavada com NaCl saturado (10 mL), e seca com Na₂SO₄ anidro.

O produto foi purificado por recristalização utilizando como solvente uma mistura de acetato de etila/ hexano (30:70). Rendimento de 65% (0.036 g).

Método 2:

Adicionou-se no tubo do reator de microondas a amida (1 eq), *t*-BuOK (5 eq) e THF anidro (2 mL). A reação foi realizada a uma temperatura de 120 °C, a uma potência de 180 W (Tabela 14). A seguir, após retirada do tubo do aparelho de microondas, extraiu-se a reação adicionando NH₄Cl (2 x 10 mL). A fase orgânica foi extraída com acetato de etila (3x10 mL), e lavada com solução de NaCl saturada (10 mL), e seca com Na₂SO₄ anidro. O produto foi purificado por recristalização utilizando como solvente uma mistura de acetato de etila/ hexano (30:70).

Tabela 14. Condições reacionais para obtenção das 4-quinolinonas via método

2.

Quinolinona	Amida (mmol)	t-BuOK (mmol)	tempo reacional (min)	rendimento (%)
8d	9d (0.21)	1.05	10	60 (28 mg)
8e	9e (0.40)	2.00	10	67 (66 mg)
8f	9f (0.72)	3.60	10	73 (111 mg)
8g	9g (0.63)	3.15	10	55 (104 mg)
8h	9h (0.88)	4.40	10	20 (35 mg)
8i	9i (0.58)	2.90	20	72 (100 mg)
8j	9j (0.55)	2.75	20	64 (88 mg)
8k	9k (0.45)	2.25	20	68 (72 mg)
8l	9l (0.39)	1.95	20	65 (75 mg)
8m	9m (0.80)	4.00	20	63 (154 mg)
8n	9n (0.55)	2.75	20	57 (96 mg)

2-fenil-quinolin-4(IH)-ona (8d)⁸⁶

RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ : 6.54 (s, 1H); 7.32-7.73 (m, 5H); 7.98 (dd, 2H, *J* 1.4, 8.1 Hz); 8.25 (d, 1H, *J* 8.2 Hz); 8.83 (d, 1H, *J* 8.2 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CD₃OD) δ : 104.4, 119.3, 123.3, 125.3, 126.0, 128.2, 129.1, 130.5, 132.4, 140.0, 153.1, 175.7.

E.M. (*m/z*): 221 (M⁺), 204, 193, 189, 161, 135, 119, 95, 91, 67, 55 (100).

IR (ν_{\max} , KBr): 690, 755, 772, 799, 839, 1474, 1505, 1547, 1583, 1595, 1610, 1636, 2329, 2357, 2969, 3067, 3090 cm⁻¹.

2-(4-butyl-fenil)quinolin-4(1H)-ona (8e)

RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) δ : 0.96 (t, 3H, J 7.2 Hz); 1.39 (sex, 2H, J 7.4 Hz); 1.66 (qui, 2H, J 7.8 Hz); 2.72 (t, 2H, J 7.9 Hz); 6.58 (s, 1H); 7.41 (dd, 3H, J 1.5, 8.9 Hz), 7.73 (dd, 4H, J 1.5, 8.8 Hz); 8.26 (d, 1H, J 8.8 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) δ : 14.2, 23.3, 33.7, 34.5, 105.3, 119.3, 125.4, 126.0, 128.4, 130.7, 139.6, 147.6, 157.6, 175.7.

IV (ν_{max} , KBr) : 752, 829, 1257, 1319, 1400, 1440, 1500, 1539, 1573, 1595, 1631, 2858, 2927, 2952, 3074, 3147, 3257 cm^{-1} .

2-(furan-2-il)quinolin-4(1H)-ona (8f)⁸⁷

RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) δ : 7.93 (d, 1H, J 1.4 Hz); 8.24 (dd, 1H, J 1.5, 3.4 Hz); 8.77 (ddd, 1H, J 1.8, 3.5, 6.9 Hz); 8.90 (d, 1H, J 3.5 Hz); 9.11 (dt, 1H, J 1.7, 3.5 Hz); 9.23 (dd, 1H, J 1.8, 3.7 Hz); 9.47-9.54 (m, 2H), 13.11 (s, 1H).

RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD): 105.2, 108.2, 114.4, 118.4, 123.8, 125.5, 125.9, 132.3, 140.6, 143.5, 147.4, 157.4, 176.2.

E.M. (m/z): 207 (M^+), 177, 162, 149, 135 (100), 120, 107, 98, 82, 69, 55.

IV (ν_{max} , KBr): 747, 762, 831, 839, 1465, 1501, 1569, 1647, 1699, 2336, 2359, 2860, 2916 cm^{-1} .

2-undecilquinolin-4(1H)-ona (8g)⁸⁸

RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ : 0.86 (t, 3H, *J* 6.5 Hz); 1.22-1.52 (m, 16H); 1.71 (qui, 2H, *J* 7.8 Hz); 2.69 (t, 2H, *J* 7.9 Hz); 6.19 (s, 1H); 7.35-7.41 (m, 1H); 7.66-7.70 (m, 2H); 8.11 (d, 1H, *J* 8.0 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CD₃OD) δ : 14.1, 22.7, 25.6, 26.9, 28.7, 28.8, 29.4, 29.6, 29.7, 31.7, 34.9, 107.6, 118.13, 123.8, 124.5, 124.7, 131.6, 139.3, 156.7, 179.3.

E.M. (*m/z*): 274 (M⁺), 177, 162, 135, 121, 120, 106, 92, 69, 55.

IV (ν_{\max} , KBr): 756, 765, 1246, 1356, 1365, 1441, 1489, 1552, 1593, 1657, 1713, 2331, 2358, 2850, 2870, 2920, 2954 cm⁻¹.

2-(but-3-enil)quinolin-4(1H)-ona (8h)

RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ : 1.54 (t, 2H, *J* 1.7 Hz); 1.94 (t, 2H, *J* 1.7 Hz); 5.06-5.23 (m, 2H); 5.86-6.06 (m, 1H); 6.72 (s, 1H); 7.18 (ddd, 1H, *J* 0.9, 1.6, 6.1 Hz), 7.63 (dt, 1H, *J* 1.6, 6.0 Hz); 7.97 (t, 1H, *J* 1.6 Hz); 8.85 (dd, 1H, *J* 0.9, 1.6 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CD₃OD) δ : 30.7, 34.1, 104.5, 111.7, 114.7, 118.6, 125.5, 129.5, 133.1, 136.1, 138.4, 146.6, 153.1, 177.9.

E.M. (*m/z*): 199 (M⁺), 184 (100), 166, 154, 140, 128, 115, 92, 89, 77, 51.

IV (ν_{\max} , KBr): 455, 520, 667, 753, 908, 1387, 1430, 1502, 1550, 1597, 1639, 1658, 2846, 2880, 2949, 3001 cm⁻¹.

2-(4-fluorofenil)quinolin-4(IH)-ona (8i)⁸⁹

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 6.89 (s, 1H); 7.41-7.53 (m, 4H), 7.81 (ddd, 1H, *J* 1.2, 3.2, 7.8 Hz); 8.00-8.07 (m, 1H); 8.15-8.23 (m, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆): 104.4, 105.9, 114.8, 115.8, 116.1, 119.4, 123.9, 124.4, 130.8, 131.1, 132.8, 140.1, 150.8, 161.6, 167.3, 191.5.

IV (ν_{max}, KBr): 519, 592, 749, 830, 1162, 1240, 1400, 1514, 1592, 1606, 1635 cm⁻¹.

2-(4-etilfenil)quinolin-4(IH)-ona (8j)

RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ: 1.32 (t, 3H, *J* 7.7 Hz); 2.81 (q, 2 H, *J* 7.7 Hz); 7.36 (s, 1H); 7.56 (dt, 2H, *J* 0.6, 1.9 Hz); 7.82 (q, 1H, *J* 1.9 Hz); 7.93 (t, 2H, *J* 1.9 Hz); 8.08 (dt, 1H, *J* 1.7, 6.4 Hz); 8.20 (dd, 1H, *J* 0.6, 1.9 Hz); 8.46 (dd, 1H, *J* 0.7, 6.4 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, DMSO-d₆) δ: 15.1, 28.3, 105.9, 120.0, 120.2, 123.7, 126.6, 128.6, 128.9, 129.9, 133.9, 140.2, 148.3, 154.0, 170.1.

IV (ν_{max}, KBr): 532, 838, 1110, 1240, 1382, 1423, 1487, 1517, 1596, 1641, 2831, 2937, 2964, 3028 cm⁻¹.

2-*p*-tolilquinolin-4(IH)-ona (8k)⁹⁰

RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ: 2.46 (s, 3H); 6.78 (s, 1H); 7.42 (d, 2H, *J* 8.0 Hz); 7.52 (ddd, 1H, *J* 0.6, 1.7, 7.7 Hz), 7.73 (dd, 1H, *J* 1.7, 8.0 Hz); 7.80-7.90 (m, 2H); 8.31 (dd, 1H, *J* 0.7, 7.6 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) δ : 21.7, 103.7, 119.6, 123.7, 125.4, 125.6, 126.7, 127.9, 128.6, 132.8, 140.3, 141.5, 153.6, 176.4.

IV (ν_{max} , KBr): 482, 514, 536, 567, 671, 756, 815, 873, 958, 1024, 1141, 1186, 1245, 1315, 1357, 1440, 1471, 1510, 1542, 1595, 1635, 1652, 1701, 2914, 2964, 3066, 3087, 3116 cm^{-1} .

2-(4-butoxifenil)quinolin-4(IH)-ona (8l)

RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.01 (t, 3H, J 7.2 Hz); 1.55 (sex, 2H, J 7.2 Hz); 1.82 (qui, 2H, J = 5.9 Hz); 4.13 (t, 2H, J 6.2 Hz); 7.22 (dt, 2H, J 1.9, 3.9 Hz); 7.31 (s, 1H); 7.79 (q, 1H, J 1.9 Hz); 7.96 (dt, 2H, J 2.0, 3.9 Hz), 8.05 (ddd, 1H, J 1.7, 3.9, 6.3 Hz); 8.15 (dd, 1H, J 1.9, 3.9 Hz); 8.43 (dd, 1H, J 1.9, 3.8 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) δ : 12.7, 19.5, 31.2, 67.1, 104.3, 115.0, 118.0, 121.1, 123.2, 124.9, 125.9, 132.6, 140.0, 154.9, 160.8, 176.7.

IV (ν_{max} , KBr): 540, 838, 1006, 1188, 1236, 1271, 1429, 1494, 1515, 1598, 1645, 2871, 2937, 2970, 3365 cm^{-1} .

2-(4-hexilfenil)quinolin-4(IH)-ona (8m)

RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) δ : 0.91 (t, 3H, J 6.9 Hz); 1.28-1.46 (m, 6H); 1.70 (qui, 2H, J 8.1 Hz); 2.77 (t, 2H, J 7.3 Hz); 7.37 (s, 1H); 7.53 (d, 2H, J 8.5 Hz); 7.81 (dt, 1H, J 1.4, 3.2 Hz), 7.93 (ddd, 2H, J 1.5, 3.2, 8.2 Hz); 8.08 (ddd, 1H, J 1.6, 3.3, 8.4 Hz); 8.20 (dd, 1H, J 1.7, 8.5 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) δ : 14.2, 22.2, 28.4, 31.1, 31.7, 37.3, 104.8, 118.1, 122.9, 125.7, 125.8, 125.9, 126.5, 127.3, 127.8, 132.6, 140.1, 142.6, 153.8, 177.2.

IV (ν_{max} , KBr) : 526, 584, 649, 756, 815, 829, 865, 1022, 1143, 1257, 1319, 1440, 1500, 1541, 1595, 1633, 2854, 2927, 2956, 3006 cm^{-1} .

2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)quinolin-4(IH)-ona (8n)

RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) δ : 6.57 (s, 1H); 6.99 (d, 1H, J 8.6 Hz); 7.42 (ddd, 1H, J 0.8, 2.5, 6.7 Hz); 7.71-7.81 (m, 3H); 8.24 (dd, 1H, J 0.8, 6.8 Hz); 8.32 (d, 1H, J 2.5 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD) δ : 104.3, 112.9, 114.6, 119.4, 120.4, 120.8, 123.1, 125.7, 125.9, 126.6, 126.8, 127.7, 131.4, 132.7, 133.2, 139.6, 147.0, 156.1, 161.1, 176.2.

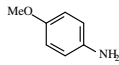
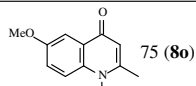
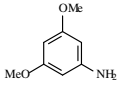
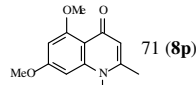
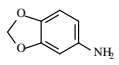
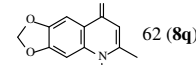
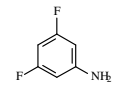
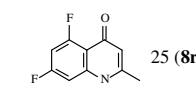
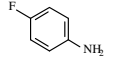
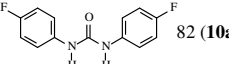
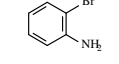
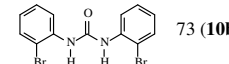
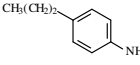
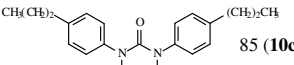
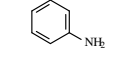
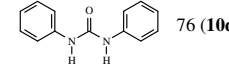
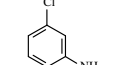
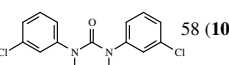
IV (ν_{max} , KBr): 757, 833, 1139, 1232, 1247, 1504, 1602, 1633 cm^{-1} .

6.2.4. Preparação de derivados de 4-quinolinonas e diariluréias

Em um balão de fundo redondo adicionou-se éter fenílico (1 mL), amina aromática (1 eq), acetoacetato de etila (1 eq), e gotas de ácido acético (Tabela 15). Acoplou-se um condensador de refluxo ao sistema, e a mistura reacional foi submetida a irradiação de micro-ondas, com potência de 300 W, a uma temperatura de aproximadamente 200 °C, durante um período de 3 a 5 minutos. O produto obtido foi purificado através de uma filtração em um funil de placa sinterizada com sílica, utilizando um gradiente de solvente de hexano, acetato de etila e metanol. A fase retirada com hexano continha o éter fenílico, a

qual foi evaporada e o solvente reutilizado em outra reação. A fase extraída com metanol, contendo o produto desejado, foi rotaevaporada.

Tabela 15. Condições reacionais.

Entrada	Anilina	Acetoacetato de etila (mmol)	Tempo (min)	Temperatura (°C)	Produto (rendimento %)
1		0.81	5	220	 75 (8o)
2		0.70	5	215	 71 (8p)
3		0.73	5	230	 62 (8q)
4		0.90	5	205	 25 (8r)
5		0.85	3	235	 82 (10a)
6		0.87	4	220	 73 (10b)
7		0.74	3	250	 85 (10c)
8		0.70	5	242	 76 (10d)
9		0.78	4	240	 58 (10e)

6-metoxi-2-metilquinolin-4(1H)-ona (**8o**)⁹¹

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 2.33 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.87 (s, 1H), 7.25 (dd, 1H, *J* 2.91, 6.25 Hz), 7.44-7.46 (m, 2H), 11.54 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): 19.5, 56.4, 99.3, 100.2, 111.0, 114.9, 126.7, 133.9, 148.5, 157.8, 170.4.

IV (ν_{\max} , KBr): 520.7, 567.0, 829.3, 1033.7, 1081.9, 1178.4, 1222.7, 1299.9, 1384.7, 1471.5, 1510.1, 1552.5, 1596.9, 1618.1, 2983.6, 2991.3, 3105.1, 3253.6 cm^{-1} .

5,7-dimetoxi-2-metilquinolin-4(1*H*)-ona (8p)⁹²

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.18 (s, 3H), 3.72 (s, 3H), 3.78 (s, 3H), 5.64 (s, 1H), 6.23 (d, 1H, J 2.08 Hz), 6.42 (d, 1H, J 2.08 Hz), 11.09 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 18.6, 55.2, 55.5, 91.2, 93.9, 110.2, 112.9, 144.2, 146.5, 160.8, 161.5, 176.6.

6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8(5*H*)-ona (8q)⁹³

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.27 (s, 3H), 5.81 (s, 1H), 6.10 (s, 2H), 6.90 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 11.44 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 18.1, 92.7, 98.1, 98.4, 107.0, 124.4, 139.0, 146.6, 150.0, 152.2, 174.6.

IV (ν_{\max} , KBr): 561.2, 578.6, 829.3, 937.3, 1045.3, 1213.1, 1261.3, 1413.7, 1475.4, 1523.6, 1622.0, 2771.5 cm^{-1} .

5,7-difluoro-2-metilquinolin-4(1*H*)-ona (8r)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.27 (s, 3H), 5.82 (s, 1H), 6.97-7.04 (m, 2H), 11.64 (s, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 19.5, 99.0, 100.1, 105.0, 117.2, 146.3, 147.0, 158.9, 159.4, 161.4, 162.1, 175.2.

1,3-bis(4-fluorofenil)uréia (10a)⁴⁵

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.07-7.13 (m, 4H); 7.41-7.47 (m, 4H) 8.67 (s, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 115.1, 115.3, 119.9, 120.0, 135.9, 152.6, 156.1, 158.5.

IV (ν_{max} , KBr): 516.8, 653.8, 831.2, 1211.2, 1512.0, 1573.8, 1631.6, 3292.2 cm^{-1} .

1,3-bis(2-bromofenil)uréia (10b)⁴⁶

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.14-7.31 (m, 6H); 7.83 (t, 2H, J 1.66 Hz); 8.93 (s, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 111.1, 114.9, 124.2, 129.1, 131.2, 142.2, 148.5.

IV (ν_{max} , KBr): 522.6, 684.6, 788.8, 1226.6, 1286.4, 1475.4, 1546.8, 1581.5, 1635.5, 3288.3 cm^{-1} .

1,3-bis(4-*n*-propilfenil)uréia (10c)⁹⁴

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 0.94 (t, 6H, *J* 7.39 Hz), 1.57 (sex, 4H, *J* 7.39 Hz), 2.59 (t, 4H, *J* 7.39 Hz), 7.00 (ddd, 2H, *J* 1.09, 2.47, 6.43 Hz), 7.12-7.18 (m, 4H), 7.64-7.66 (m, 2H), 8.12 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): 13.7, 22.5, 32.8, 123.3, 123.4, 126.0, 129.2, 133.1, 136.7, 153.5.

IV (ν_{max}, KBr): 748.3, 1120.5, 1245.9, 1448.4, 1552.5, 1585.3, 1639.3, 2869.8, 2931.5, 2960.5, 3305.7 cm⁻¹.

1,3-difeniluréia (10d)⁴⁵

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.07-7.14 (m, 5H); 7.44-7.49 (m, 5H); 8.69 (s, 2H)

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): 118.2, 120.0, 127.8, 135.9, 152.6.

IV (ν_{max}, KBr): 520.7, 613.3, 752.1, 954.6, 1162.9, 1294.1, 1361.6, 1452.2, 1483.1, 1581.5, 1614.3, 1647.0, 3338.5 cm⁻¹.

1,3-bis(3-clorofenil)uréia (10e)

RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.02 (dt, 2H, *J* 1.67, 7.29 Hz), 7.25-7.32 (m, 4H); 7.69 (t, 2H, *J* 1.80 Hz); 8.95 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): 117.2, 120.6, 121.6, 124.5, 130.6, 133.0, 141.0, 152.1.

IV (v_{\max} , KBr): 570.8, 823.5, 1029.9, 1180.3, 1243.9, 1328.8, 1456.1, 1510.1, 1541.0, 1606.5, 1650.9, 1689.5, 3276.8 cm^{-1} .

6.2.5. Preparação das 4-quinolinonas esterificadas 13 e 14.

Um balão de fundo redondo, sob agitação magnética, contendo a anilina (1 eq) (Tabela 16), 3-oxopentanedioato de dietila (1 eq), ácido *p*-toluenossulfônico (5 mol%) e clorofórmio (10 mL), foi submetido a aquecimento, em refluxo utilizando um sistema Dean-Stark para líquidos mais densos que a água, durante 24 horas. Posteriormente o solvente foi removido e o resíduo, sem prévia purificação, foi transferido para um balão, juntamente com éter fenílico (3 mL), e aquecido em banho de areia (~250 °C) por 5 minutos. Em seguida a mistura reacional foi colocada em banho de gelo para permitir a precipitação do produto. O produto obtido foi purificado através de uma filtração em um funil de placa sinterizada com sílica, utilizando um gradiente de solventes, hexano, acetato de etila e metanol, as frações de cada solvente foram recolhidas separadamente. A solução em metanol, contendo o produto, foi evaporada em um rotaevaporador.

Tabela 16. Condições reacionais 4-quinolinonas esterificadas.

Quinolinona	Amina Aromática (mmol)	dietil-3-oxopentanedioato (mmol)	rendimento (%)
11	anilina (10.74)	10.74	64% (1.82 g).
12	<i>p</i> -metoxianilina (8)	8	75% (1.572 g).

2-(1,4-diidro-4-oxoquinolin-2-il)acetato de etila (13)

RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.22 (t, 3H, J 7.16 Hz); 3.77 (s, 2H); 4.14 (qua, 2H, J 7.16 Hz); 6.03 (s, 1H); 7.29 (ddd, 1H, J 0.94, 1.13, 6.02 Hz); 7.54

(ddd, 1H, J 0.94, 1.51, 6.02 Hz); 7.64 (ddd, 1H, J 0.94, 1.51, 6.03 Hz), 8.05 (dd, 1H, J 0.95, 1.51 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 13.8, 60.8, 79.1, 109.7, 118.3, 122.7, 124.5, 131.6, 140.6, 145.2, 168.6, 176.3.

IV (ν_{max} , KBr): 486.0, 582.5, 752.2, 1037.6, 1134.1, 1172.6, 1193.8, 1319.2, 1471.6, 1514.0, 1556.4, 1598.9, 1645.2, 1731.9, 2906.5, 2935.4, 2968.2, 3064.7, 3097.4 cm^{-1} .

2-(1,4-diidro-6-metoxi-4-oxoquinolin-2-il)acetato de etila (14)

RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.18 (t, 3H, J 7.14 Hz); 3.81 (s, 5H); 4.11 (qua, 2H, J 7.14 Hz); 6.18 (s, 1H); 7.25 (dd, 1H, J 2.95, 6.10 Hz); 7.44 (dd, 1H, J 2.95, 6.10 Hz); 7.53 (d, 1H, J 2.92 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD): 14.4, 54.5, 56.2, 61.2, 100.2, 106.1, 113.2, 126.1, 127.4, 135.3, 159.9, 160.9, 169.8, 174.2.

6.2.6. Preparação da 2-(2-hidroxietyl)quinolin-4(1H)-ona (15) e da 2-(2-hidroxietyl)-6-metoxiquinolin-4(1H)-ona (16)

Em um balão de fundo redondo, sob atmosfera de N_2 e a 0 °C contendo o composto **13** (900 mg, 3.9 mmol) em THF anidro (30 mL), adicionou-se gota-a-gota o complexo $\text{BH}_3\cdot\text{SMe}_2$ (354 μL , 3.9 mmol) em solução de THF (9 mL) e após o término da adição deixou-se o balão reacional à temperatura ambiente. Acompanhou-se a reação através de cromatografia de camada delgada (CCD) utilizando como eluente acetato de etila, e após 24 horas de reação adicionou-se MeOH anidro (30 mL), e destilou-se a solução, este

procedimento foi repetido por mais 3 vezes. O composto **15** foi obtido com 57% de rendimento (420 mg).

RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) δ : 3.53 (t, 2H, J 6.30 Hz); 4.48-4.59 (m, 2H); 6.74 (s, 1H); 8.07 (ddd, 1H, J 1.38, 2.95, 6.03 Hz); 8.35 (m, 2H); 8.80 (dd, 1H, J 1.38, 2.95 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD): 31.4, 60.3, 100.8, 120.8, 124.5, 126.3, 127.9, 138.5, 168.7, 178.1.

IV (ν_{max} , KBr): 486.0, 750.2, 1170.7, 1193.8, 1514.0, 1556.4, 1643.2, 1731.9, 2796.6, 2904.6, 2937.4, 2968.2, 3064.6, 3095.5, 3440.7 cm^{-1} .

Idem ao procedimento descrito acima, empregando-se a 4-quinolinona **14** (900 mg, 3.42 mmol). A 6-metoxiquinolin-4-ona (**16**) foi obtida com 48% de rendimento (357 mg).

RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) δ : 4.17 (t, 2H, J 6.28 Hz); 5.15-5.23 (m, 2H); 5.77 (s, 3H); 7.39 (s, 1H); 8.71 (dd, 1H, J 1.57, 2.98 Hz); 8.98 (dd, 1H, J 1.58, 2.98 Hz); 9.47 (dd, 1H, J 1.57, 2.99 Hz).

RMN ^{13}C (50 MHz, CD_3OD): 34.6, 55.1, 60.5, 101.2, 106.6, 113.3, 128.5, 130.4, 136.4, 158.4, 164.3, 174.8.

IV (ν_{max} , KBr): 562.0, 642.2, 1171.9, 1201.6, 1520.5, 1567.1, 1645.9, 1749.1, 2798.4, 2910.3, 2933.2, 2972.4, 3059.6, 3085.3, 3407.5 cm^{-1} .

6.2.6. Preparação da 2-(2-bromoetil)quinolin-4(1H)-ona (17) e da 2-(2-bromoetil)-6-metoxiquinolin-4(1H)-ona (18)

Em um balão de fundo redondo sob agitação magnética e atmosfera de N₂ agitou-se PPh₃ (500 mg, 1.80 mmol) em CH₂Cl₂ (6 mL) à 0 °C gotejou-se Br₂ (170 mg, 1.06 mmol), lentamente. A seguir a 4-quinolinona **15** (220 mg, 1.16 mmol) foi adicionada, sob banho de gelo. Após 12 horas de reação, esta foi filtrada, e o brometo obtido puro após realização de coluna cromatográfica, utilizando como solvente acetato de etila/ hexano na proporção de 8:2, com um rendimento de 72% (212 mg).

RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ: 4.17 (t, 2H, *J* 6.12 Hz); 4.95-5.02 (m, 2H); 7.39 (s, 1H); 8.82 (ddd, 1H, *J* 1.28, 1.58, 5.89 Hz); 8.98-9.05 (m, 2H); 9.47 (dd, 1H, *J* 1.28, 1.58 Hz), 12.92 (s, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CD₃OD): 29.9, 39.8, 103.8, 115.9, 122.9, 125.3, 125.9, 130.4, 138.5, 164.7, 171.2.

IV (ν_{\max} , KBr): 385.7, 455.2, 667.3, 753.2, 1430.1, 1502.4, 1597.9, 1658.6, 2846.7, 2880.5, 2949.9, 3001.9 cm⁻¹.

Idem ao procedimento descrito acima, empregando-se a 4-quinolinona hidroxilada **16** (500 mg, 1.82 mmol). A 4-quinolinona bromada (**18**) foi obtida com 75% de rendimento (270 mg).

RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ: 2.90 (t, 2H, *J* 6.30 Hz); 3.85-3.94 (m, 5H); 6.27 (s, 1H); 7.32 (dd, 1H, *J* 2.95 Hz); 7.54 (d, 1H, *J* 6.50 Hz); 7.62 (d, 1H, *J* 2.90Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): 29.9, 38.1, 55.5, 105.2, 109.6, 113.6, 123.9, 129.5, 137.6, 154.1, 159.3, 171.2.

IV (ν_{max} , KBr): 497, 518, 565, 615, 715, 831, 1029, 1058, 1180, 1242, 1384, 1488, 1508, 1600, 1731, 2628, 2910, 2958 cm^{-1} .

6.2.7. Preparação da 2-(2-bromoetil)-4-((*tert*-butildimetilsiloxi)oxi)-quinolinona (19) e da 2-(2-bromoetil)-4-((*tert*-butildimetilsiloxi)oxi)-6-metoxiquinolinona (20).

Em um balão contendo o 2-(2-bromoetil)-quinolin-4(1*H*)-ona (17) (200 mg, 0.79 mmol) e dimetilformamida (1 mL), adicionou-se imidazol (161 mg, 2.37 mmol), e a solução foi resfriada à 0 °C. A esta mistura reacional foi adicionado o cloreto de *tert*-butildimetilsilil (355 mg, 2.37 mmol), e a solução resultante foi agitada durante 24 horas, a temperatura ambiente. A seguir adicionou-se éter etílico (5 ml), a solução foi extraída com soluções aquosas de HCl 1M (2 x 3 mL) e NaOH 1M (1 x 3 mL). A fase orgânica foi seca com NaSO_4 e concentrada. O produto final foi purificado através de coluna cromatográfica (hexano: acetato de etila, 8:2).

O 2-(2-bromoetil)-4-((*tert*-butildimetilsiloxi)oxi)-quinolinona (19) foi obtido com um rendimento de 85% (244 mg).

RMN ^1H (200 MHz, DMSO-d_6) δ : 0.03 (s, 3H); 0.05 (s, 3H), 1.00 (s, 9H); 2.74 (t, 2H, *J* 6.5 Hz); 3.75 (t, 2H, *J* 6.5 Hz); 5.94 (s, 1H); 7.27 (ddd, 1H, *J* 1.0, 1.2, 5.5 Hz); 7.52-7.54 (m, 1H); 7.60 (ddd, 1H, *J* 1.2, 1.5, 5.4 Hz); 8.03 (dd, 1H, *J* 1.0, 1.7 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): -4.1, 17.8, 26.7, 30.1, 38.0, 109.2, 122.3, 124.1, 125.2, 126.2, 128.3, 148.1, 153.2, 153.8.

IV (ν_{max} , KBr): 433, 497, 518, 565, 831, 1029, 1058, 1180, 1242, 1488, 1506, 1600, 1731, 2626, 2910, 2958, 3010, 3056, 3080.

Idem ao procedimento descrito acima, empregando a 2-(2-bromoetil)-6-metoxiquinolin-4(1*H*)-ona (**18**) (300g, 1.06 mmol). O produto foi obtido com um rendimento de 73% (305 mg).

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.02 (s, 1H); 0.04 (s, 1H); 0.98 (s, 9H); 3.23 (t, 2H, *J* 7.5 Hz); 3.57 (t, 2H, *J* 7.5 Hz); 3.83 (s, 3H); 7.10 (s, 1H); 7.28 (d, 1H, *J* 2.1 Hz); 7.41 (dd, 1H, *J* 2.1, 6.6 Hz); 7.62 (d, 1H, *J* 6.7 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): -4.3, 18.1, 25.1, 30.6, 37.8, 55.0, 104.3, 109.3, 121.6, 123.9, 126.3, 145.0, 148.3, 156.5.

IV (ν_{max} , KBr): 482, 514, 756, 815, 1024, 1141, 1186, 1357, 1440, 1510, 1542, 1595, 1635, 1701, 2914, 2964, 3018.

6.2.8. Preparação do 2-((*S*)-(oxiran-2-il)metoxi)-tetraidro-2*H*-pirano (21a) e do 2-((*R*)-(oxiran-2-il)metoxi)-tetraidro-2*H*-pirano (21b).

Em um balão de fundo redondo sob atmosfera de N_2 e agitação magnética, contendo DHP (2.18g, 0.026 mol), CH_2Cl_2 anidro (10 mL) e *p*-toluenossulfonato de piridínio (173 mg), adicionou-se lentamente, sob banho de gelo, o (*S*)-(-)-glicidol (1g, 0.013 mol). Após 12 horas de reação adicionou-se

uma solução saturada de NaHCO₃ (10 mL). A fase orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL), e seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado. O produto foi purificado através de coluna cromatográfica, utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila na proporção de 8:2. Rendimento de 90% (1.848g).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.52-1.88 (m, 6H); 2.64 (ddd, 2H, *J* 0,76, 2.58, 6.01 Hz); 2.80 (ddd, 1H, *J* 0.78, 2.58, 6.02 Hz); 3.15-3.19 (m, 2H); 3.35-3.56 (m, 4H); 4.65 (t, 1H, *J* 2.58 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 20.8, 22.2, 31.4, 42.2, 53.6, 65.5, 68.8, 91.6.

E.M (*m/z*): 157 (M⁺), 129, 101, 85 (100), 67, 57.

Idem ao procedimento descrito acima, empregando o (*R*)-(+)-glicidol (1g, 0.013 mol). O produto foi obtido com um rendimento de 92% (1.889g).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.56-1.90 (m, 6H); 2.65 (ddd, 2H, *J* 0,76, 1.56, 5.54 Hz); 2.80 (ddd, 1H, *J* 0.78, 1.56, 5.56 Hz); 3.15-3.21 (m, 2H); 3.35-3.60 (m, 4H); 4.68 (t, 1H, *J* 1.56 Hz).

RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃): 20.8, 22.2, 30.7, 45.9, 52.6, 65.5, 69.8, 96.6.

E.M (*m/z*): 157 (M⁺), 129, 101, 85 (100), 67, 57.

6.2.9. Preparação do (Z)-1-bromopent-2-eno (22)

Em um balão de fundo redondo sob agitação magnética e atmosfera de N₂, contendo PPh₃ (5.24g, 0.02 mol) em CH₂Cl₂ (3 mL), gotejou-se Br₂ (2.11g, 0.013 mol), lentamente, em banho de gelo. A seguir adicionou-se o (Z)-pent-2-en-1-ol (1g, 0,012 mol) gota-a-gota, sob banho de gelo. Após 2 horas de reação, adicionou-se água destilada à mistura reacional (5 mL). A fase orgânica foi lavada com solução de HCl 10% (5 mL) e extraída com CH₂Cl₂ (3 x 10 mL). Secou-se a fase orgânica com sulfato de sódio anidro. O produto foi purificado utilizando uma coluna cromatográfica com hexano como solvente. Rendimento de 95% (1.69 g).

RMN ¹H (200 MHz, CD₃OD) δ: 0.98 (t, 3H, *J* 7.48 Hz); 2.95 (qua, 2H, *J* 7.48 Hz); 3.93 (d, 2H, *J* 6.89 Hz); 5.54-5.87 (m, 2H).

RMN ¹³C (50 MHz, CD₃OD): 14.9, 20.7, 26.4, 131.9, 134.3.

E.M (*m/z*): 150 (M+2), 79, 69 (100), 53.

6.2.10. Preparação do (Z)-octa-1,5-dieno (24)

Em um balão contendo uma solução de brometo de alil magnésio (4 mL, 1 M), adicionou-se lentamente, sob banho de gelo, o (Z)-1-bromopent-2-eno (22) (500 mg, 3.35 mmol). A mistura reacional foi deixado sob agitação à temperatura ambiente durante 12 horas. Em seguida adicionou-se uma solução de bicarbonato de sódio (5 mL), e a fase orgânica foi extraída com éter etílico (3 x 2 mL). O produto presente na fase orgânica foi utilizado na próxima etapa sem qualquer purificação.

EM (m/z)= 109 (M^+), 93, 83, 67, 55, 41 (100).

6.2.11. Preparação do (*S,Z*)-oct-5-ene-1,2-diol (**25**)

Um balão contendo uma solução de AD-mix β (4.2 g, 1.40 g/mmol) em 60 mL de *t*-BuOH/ H₂O (1:1) foi resfriado à 10 °C. A solução do dieno **24** em éter etílico foi adicionada, e a mistura reacional foi deixada sob agitação magnética, à 10 °C durante 12 horas. Em seguida adicionou-se solução saturada de Na₂SO₃ (20 mL), e agitou-se a mistura durante 1 hora. A fase aquosa foi extraída com CH₂Cl₂, e a fase orgânica resultante foi seca com NaSO₄, e concentrada em um rotaevaporador. O produto foi obtido com rendimento em torno de 10%, através de análise do cromatograma da amostra.

EM (m/z)= 143 (M^+), 125, 101, 93, 83, 69 (100), 55, 41.

6.2.12. Preparação do *tert*-butildimetil(oct-1-en-3-iloxi)silano (**27**)

Em um balão contendo o oct-1-en-3-ol racêmico (1 g, 7.80 mmol) e dimetilformamida (8 mL), adicionou-se imidazol (1.59 g, 23.40 mmol), e a solução foi resfriada à 0 °C. A esta mistura reacional foi adicionado o cloreto de *tert*-butildimetilsilil (3.50 g, 23.40 mmol), e a solução resultante foi agitada durante 24 horas, a temperatura ambiente. A seguir adicionou-se éter etílico, a solução foi extraída com soluções aquosas de HCl 1M (2 x 10 mL) e NaOH 1M (1 x 10 mL). A fase orgânica foi seca com NaSO₄, e concentrada. O produto final foi purificado através de coluna cromatográfica (hexano).

O *tert*-butildimetil(oct-1-en-3-iloxi)silano (**27**) foi obtido com um rendimento de 95% (1.80 g).

RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) δ : 0.03 (s, 3H); 0.05 (s, 3H); 0.86-0.91 (m, 12H); 1.25-1.36 (m, 6H); 1.42-1.53 (m, 2H); 4.09 (qua, 1H, J 6.0 Hz); 5.02 (ddd, 1H, J 0.72, 1.60, 6.05 Hz); 5.13 (ddd, 1H, J 0.72, 1.58, 6.05); 5.76-5.84 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): -4.6, 14.2, 18.6, 22.9, 25.2, 26.1, 31.7, 37.0, 74.4, 125.7, 142.1.

EM (m/z): 241 (M^+), 227, 215, 199, 185, 171, 157, 141, 129, 115, 99, 85, 75 (100), 59, 45, 41.

IV (ν_{max} , KBr): 435, 574, 678, 746, 775, 835, 919, 1070, 1151, 1255, 1361, 1463, 1471, 2858, 2929, 2956 cm^{-1} .

6.2.13. Preparação do diol (28)

Em um balão contendo o *tert*-butildimetil(oct-1-en-3-iloxi)silano (27) (500 mg, 1.81 mmol), *t*-butanol e água (1:1) (5 mL), à 0 °C, adicionou-se AD-Mix- α (2.53 g, 1.4 g/mmol). A mistura reacional foi deixada sob agitação à temperatura ambiente durante 24 horas. A seguir adicionou-se à reação sulfito de sódio (25 g), e esta foi agitada durante 2 horas, e em seguida a mistura reacional foi extraída com acetato de etila (3 x 10 mL), a fase orgânica foi lavada com KOH 2M (10 mL), água destilada (10 mL) e solução saturada de NaCl (10 mL). A fase orgânica resultante foi seca com NaSO_4 e concentrada em um rotaevaporador. O rendimento do produto foi calculado através de análise do cromatograma, sendo inferior a 5%.

EM (m/z): 263 (M^+), 227, 221, 205, 185, 171, 157, 147, 133, 115, 99, 85, 75 (100), 68, 57, 41.

6.2.14. Preparação da (2*S*,3*R*)-3-pentiloxirano-2-carbaldeído (30) e do 3-pentiloxirano-2-carbaldeído racêmico (30').

Em um vial, dissolveu-se o correspondente catalisador (10 mol%) (Tabela 16) em uma mistura de etanol e água destilada (0.75:0.25). Em seguida, adicionou-se o aldeído α,β -insaturado (1 eq) seguido da adição de peróxido de hidrogênio (3 eq, solução aquosa 35%). O vial foi tampado e a mistura reacional foi deixada sob agitação magnética por 16 horas. Adicionou-se água (1 mL) e extraiu-se a fase aquosa 3 vezes com éter etílico (20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio, concentrada.

Tabela 17. Condições reacionais para obtenção dos epoxialdeídos enantiomericamente enriquecido (reação 1) e racêmico (reação 2).

Reagentes	Reação 1 (catalisador quiral)	Reação 2 (piperidina)
2-trans-octenal (mmol)	0.3	3
EtOH/ H ₂ O (mL)	0.6	6
catalisador (mmol)	0.03	0.3
H ₂ O ₂ (mmol)	0.9	9

EM (*m/z*): 115, 113, 109, 101, 95, 93, 88, 83, 81, 77, 71, 69, 65, 61, 55 (100), 53, 46, 43, 41.

6.2.15. Preparação do ((2*R*,3*R*)-3-pentiloxiran-2-il)metanol (32) e do (3-pentiloxiran-2-il)metanol racêmico (32')

O produto obtido na etapa anterior (30 e 30') anteriormente foi dissolvido em metanol, e a mistura foi resfriada a 0 °C e adicionou-se

lentamente borohidreto de sódio (1 eq). Agitou-se por 20 minutos a 0 °C e por 20 minutos a temperatura ambiente. Adicionou-se água (5 mL) e extraiu-se 3 vezes com éter etílico (20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada. Os correspondentes epoxiálcoois foram purificados por coluna cromatográfica em sílica gel, utilizando hexano e acetato de etila (70:30) como eluente.

Tabela 18. Condições da reação de redução, formação dos epóxiálcoois quiral (reação 1) e racêmico (reação 2).

	Reação 1	Reação 2
NaBH ₄ (mg/ mmol)	0.3	3
MeOH (mL)	1	5
Rendimento (%/ mg)	57/ 246	62/ 1160

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 0.90 (t, 3H, *J* 0.92); 1.29-1.51 (m, 6H); 1.55-1.60 (m, 2H); 2.01-2.93 (m, 1H); 2.94-2.97 (m, 1H); 3.62 (dd, 1H, *J* 4.3, 8.1 Hz); 3.91 (dd, 1H, *J* 2.5, 8.2 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 13.9, 22.5, 25.5, 31.4, 56.0, 58.4, 61.7, 62.2.

EM (*m/z*): 115, 113, 109, 101, 95, 93, 88, 83, 81, 77, 71, 69, 65, 61, 55 (100), 53, 46, 43, 41.

[α]_D²⁸ = +38,9 (0.005 g/ml, CH₂Cl₂)

6.2.16. Preparação do 2-((3-pentiloxiran-2-il)metoxi)-tetraidro-2H-pirano (32a).

Em um balão de fundo redondo sob atmosfera de N₂ e agitação magnética, contendo DHP (440 mg, 5.20 mmol), CH₂Cl₂ anidro (5 mL) e *p*-toluenossulfonato de piperidínio (47 mg), adicionou-se lentamente, sob banho de gelo, o composto **32'** (250 mg, 1.73 mmol). Após 12 horas de reação adicionou-se uma solução saturada de NaHCO₃ (5 mL). A fase orgânica foi extraída com diclorometano (3 x 10 mL), e seca com sulfato de sódio anidro e o solvente evaporado. O produto foi purificado através de coluna cromatográfica, utilizando como eluente uma mistura de hexano/acetato de etila na proporção de 8:2. Rendimento de 85% (408 mg).

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 0.89 (t, 3H, *J* 6.98 Hz), 1.28-1.66 (m, 14H), 2.84 (ddd, 1H, *J* 2.29, 3.36, 6.13 Hz), 2.92-2.97 (m, 1H), 3.46-3.56 (m, 2H), 3.82-3.93 (m, 2H), 4.63-4.68 (m, 1H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 13.9, 19.1, 22.4, 25.2, 26.2, 27.2, 30.4, 31.7, 48.9, 61.8, 62.1, 66.9, 98.8.

6.2.17. Procedimento geral para formação das hidantoínas

1º Etapa: Em um tubo do reator de micro-ondas adicionou-se o aminoácido (1 eq), o fenilisocianato (4 eq), e THF (5 mL) (Tabela 19). A mistura foi mantida à 80 °C, sob irradiação de micro-ondas, em uma potência em torno de 60 W. A reação foi acompanhada a cada 5 minutos, retirando uma alíquota do meio reacional, e fazendo uma CCD, onde se pode verificar que em 15 minutos de reação todo o material de partida havia sido consumido. A seguir

concentrou-se a mistura reacional em um rotaevaporador, em todos os casos dando origem a um sólido branco, este foi utilizado na próxima etapa sem qualquer purificação.

2º Etapa: O produto da reação anterior foi colocado em um tubo reator do micro-ondas (1eq), adicionou-se trietilamina (1eq, 3.04 mmol), e uma mistura de solventes, THF e DMF (5 mL, 4:1 v/v). A mistura reacional foi aquecida à 110 °C, durante 30 minutos, sob irradiação de micro-ondas, em uma potência de 80 W. O produto foi purificado por recristalização em hexano.

Tabela 19. Materiais de partida utilizados e rendimentos.

Hidantoína	Aminoácido (mmol)	Fenilisocianato (mmol)	rendimento (%)
33a	alanina (1.12)	4.48	75 (159 mg)
33b	fenilalanina (1.21)	4.84	67 (215 mg)
33c	serina (1.90)	7.60	43 (168 mg)
33d	leucina (1.52)	6.08	70 (246 mg)
33e	prolina (1.73)	6.92	82 (307 mg)

5-metil-3-fenilimidazolidina-2,4-diona (33a)

RMN ¹H (200 MHz, DMSO-d₆) δ: 1.33 (s, 3H); 4.43 (qua, 1H); 6.93-6.98 (m, 2H); 7.23-7.30 (m, 2H), 7.45 (dd, 1H, *J* 1.26, 8.79 Hz).

RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆): 19.6, 49.5, 127.6, 128.3, 139.8, 156.7, 171.1.

E.M (*m/z*): 190 (M⁺), 119 (100), 91, 44.

IV (ν_{\max} , KBr): 509.1, 642.2, 696.2, 754.1, 894.9, 1051.1, 1155.2, 1232.4, 1315.3, 1448.4, 1496.6, 1556.4, 1595.0, 1647.0, 3035.7, 3290.3, 3326.9 cm^{-1} .

3,5-difenilimidazolidina-2,4-diona (33b)

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 2.72 (d, 1H, J 0.41 Hz); 2.88 (s, 1H); 4.66 (qua, 1H, J 5.41 Hz); 6.93-6.98 (m, 3H); 7.24-7.29 (m, 4H); 7.44 (dd, 3H, J 1.04, 7.30 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 36.8, 59.2, 127.1, 127.6, 128.7, 129.6, 138.3, 139.8, 162.2, 172.9.

E.M (m/z): 266 (M^+), 207, 188, 175, 147, 128, 119, 103, 91 (100), 77, 65, 51, 41.

IV (ν_{\max} , KBr): 507.2, 636.2, 754.1, 894.9, 1232.4, 1315.3, 1448.4, 1496.6, 1556.4, 1593.0, 1647.0, 1726.1, 3288.3, 3328.8 cm^{-1} .

5-(hidroximetil)-3-fenilimidazolidina-2,4-diona (33c)

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 4.36-4.44 (m, 2H); 4.73 (m, 1H); 6.90-6.98 (m, 2H); 7.18-7.30 (m, 2H); 7.46 (d, 1H, J 7.49 Hz).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 60.2, 61.6, 126.9, 127.9, 128.7, 130.8, 155.5, 170.2.

E.M (m/z): 212 (M^+), 207, 188, 119, 106, 93 (100), 77, 66, 51, 41.

5-isobutil-3-fenilimidazolidina-2,4-diona (33d)

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 0.88 (d, 6H, J 6.45 Hz); 1.62-1.70 (m, 1H), 1.79-1.86 (m, 1H); 1.93-1.96 (m, 1H); 4.61 (qua, 1H, J 1.97 Hz); 7.24-7.29 (m, 2H); 7.36-7.40 (m, 1H); 7.62-7.65 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 23.9, 24.4, 43.2, 57.8, 127.6, 128.0, 128.7, 139.8, 162.2, 171.3.

E.M (m/z): 232 (M^+), 217, 204, 189, 176 (100), 162, 147, 132, 119, 104, 91, 77, 64, 43, 41.

IV (ν_{max} , KBr): 507.2, 565.1, 640.3, 696.2, 754.1, 894.9, 1026.0, 1051.1, 1232.4, 1315.3, 1448.4, 1496.6, 1556.4, 1593.0, 1647.0, 1726.1, 1795.6, 1868.8, 1946.0, 3033.8, 3058.8, 3134.1, 3191.9, 3288.3, 3328.9 cm^{-1} .

tetraidro-2-fenil-2H-pirrol[1,2-e]imidazol-1,3-diona (33e)

RMN ^1H (200 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.85 (qui, 1H, J 7.25 Hz); 1.95-2.19 (m, 3H); 3.19-3.25 (m, 1H); 3.53-3.59 (m, 1H); 4.33 (dd, 1H, J 1.67, 7.49 Hz); 6.94-6.97 (m, 2H); 7.25-7.29 (m, 2H); 7.43-7.48 (m, 1H).

RMN ^{13}C (100 MHz, DMSO- d_6): 26.2, 26.9, 45.6, 64.1, 126.3, 127.6, 128.7, 139.8, 152.5, 162.2.

E.M (m/z): 216 (M^+), 188, 146, 119 (100), 104, 91, 77, 69, 42, 41.

6.2.18. Preparação do 2-bromoacetato de *tert*-butila (35)

Em um balão contendo o *t*-butanol (5.04 g, 0.068 mol), adicionou-se CH₂Cl₂ seco (200 mL) e piridina (8.06 g, 0.102 mol). A mistura reacional foi resfriada à 0 °C e o brometo de 2-bromoacetila (15 g, 0.074 mol) foi adicionado gota-a-gota. A reação foi agitada por 1 hora à 0 °C, e a seguir adicionou-se água destilada (100 mL). As fases foram separadas, e a fase aquosa foi extraída com acetato de etila (3 x 50 mL). As fases orgânicas foram lavadas com solução aquosa saturada de CuSO₄ (100 mL), água (100 mL), solução aquosa saturada de NaCl (100 mL), e seca sobre MgSO₄, e evaporada em um rotaevaporador.

RMN ¹H (200 MHz, CDCl₃) δ: 1.46 (s, 9H); 4.10 (s, 2H).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃): 25.9, 27.3, 88.8, 168.5.

E.M (*m/z*): 195 (M⁺), 179, 141, 135, 121, 99, 93, 79, 57 (100), 43, 41.

IV (*v*_{max}, KBr): 555.4, 632.6, 723.2, 771.4, 837.0, 849.9, 952.7, 1110.9, 1157.2, 1301.8, 1371.2, 1394.4, 1427.2, 1731.9, 2941.2, 2981.7, 2999.0 cm⁻¹.

6.2.19. Preparação do 2-difenilmetilenoaminoacetato de *tert*-butila (36)

O 2-bromoacetato de *tert*-butila (5.40 g, 0.028 mol) foi dissolvido em acetonitrila (20 mL). A esta solução foi adicionado imino benzofenona (5.07 g, 0.028 mol) e diisopropiletilamina (3.62 g, 0.028 mol). A reação foi refluxada por 12 horas, e a seguir diluída em CH₂Cl₂ (100 mL). A fase orgânica foi lavada com água destilada (2 x 100 mL), e com solução aquosa saturada de NaCl (100 mL). As fases orgânicas foram coletadas e o solvente removido em um

rotaevaporador. O produto obtido foi purificado em uma coluna cromatográfica, utilizando como solvente hexano/ acetato de etila (9:1), com 1% de trietilamina, originando o produto **36** com um rendimento de 83% (6.85 g).

RMN ^1H (200 MHz, CD_3OD) δ : 1.46 (s, 9H); 4.10 (s, 2H); 7.42-7.46 (m, 1H); 7.49-7.59 (m, 6H); 7.62-7.67 (m, 1H); 7.76-7.78 (m, 2H).

RMN ^{13}C (100 MHz, CD_3OD): 27.9, 56.9, 79.5, 128.6, 129.0, 129.3, 129.6, 130.7, 131.5, 133.6, 168.8, 174.4.

E.M (m/z): 295 (M^+), 238, 220, 194, 180, 165, 152, 139, 117, 105, 91 (100), 77, 57, 51, 41, 40.

IV (ν_{max} , KBr): 576.6, 640.3, 694.3, 752.1, 784.9, 848.6, 919.9, 941.1, 1053.0, 1151.4, 1218.9, 1276.7, 1317.2, 1367.4, 1404.0, 1448.4, 1623.9, 1658.6, 1735.8, 2885.3, 2929.6, 2975.9, 3029.9, 3062.7 cm^{-1} .

Referências Bibliográficas

7. Referências Bibliográficas

1. DING, D.; LI, X.; WANG, X.; DU, Y.; SHEN, J. "Microwave-assisted rapid and straightforward synthesis of 2-aryl-4-quinolones from acylated 2'-aminoacetophenones". *Tetrahedron Lett.*, **47**: 6997, 2006.
2. OLIVA, A.; MEEPAGALA, K. M.; WEDGE, D. E.; HARRIES, D.; HALE, A. L.; ALIOTTA, G.; DUKE, S. O. "Natural fungicides from *Ruta graveolens* l. leaves, including a new quinolone alkaloid". *J. Agric. Food Chem.*, **51**: 890, 2003.
3. MICHAEL, J. P. "Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids". *Nat. Prod. Rep.*, **21**: 650, 2004.
4. KO, J. S.; RHO, M. C.; CHUNG, M. Y.; SONG, H. Y.; KANG, J. S.; KIM, K.; LEE, H. S.; KIM, Y. K. "Quinolone alkaloids, diacylglycerol acyltransferase inhibitors from the fruits of *Evodia rutaecarpa*". *Planta Med.*, **68**: 1131, 2002.
5. PHILLIPSON, J. D. "Phytochemistry and medicinal plants". *Phytochemistry*, **56**: 237, 2001.
6. SILVA, T. H. A.; OLIVEIRA, M. T.; SANTOS, H. F.; OLIVEIRA, A. B.; ALMEID, W. B. "Estudo de modelagem molecular de complexos ferriprotoporfirina-IX e quinolinocarbinolaminas antimaláricas: proposta de um farmacóforo". *Quim. Nova*, **28**: 244, 2005.
7. SILVA, J. B. Jr. Guia de Vigilância Epidemiológica, 4ª ed., Ministério da Saúde – Fundação Nacional da Saúde: Brasil, 1998, cap. 5.16.

8. DARQUE, A.; DUMÈTRE, A.; HUTTER, S.; CASANO, G.; ROBIN, M.; PANNECOUQUE, C.; AZAS, N. "Synthesis and biological evaluation of new heterocyclic quinolinones as anti-parasite and anti-HIV drug candidates". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **19**: 5962, 2009.
9. KRESSE, H.; BELSEY, M.; ROVINI, H. "The antibacterial drugs market". *Nat. Rev. Drug Discov.*, **6**:19, 2007.
10. COMFORT, J. W.; JAMES, A. T. "Structure of a naturally occurring antagonist of dihydrostreptomycin". *Biochem. J.*, **63**: 124, 1956.
11. RITTER, C.; LUCKNER, M. "Zur biosynthese der 2-n-alkyl-4-hydroxychinolinderivate (Pseudane) bei *Pseudomonas aeruginosa*". *Eur. J. Biochem.*, **18**: 391, 1971.
12. BREDENBRUCH, F.; NIMTZ, M.; WRAY, V.; MORR, M.; MULLER, R.; HAUSSLER, S. "Biosynthetic pathway of *Pseudomonas aeruginosa* 4-hydroxy-2-alkylquinolines". *J. Bacteriol.*, **187**: 3630, 2005.
13. DEZIEL, E.; LEPINE, F.; MILOT, S.; HE, J.; MINDRINOS, M. N.; TOMPKINS, R. G.; RAHME, L. G. "Analysis of *Pseudomonas aeruginosa* 4-hydroxy-2-alkylquinolines (HAQs) reveals a role for 4-hydroxy-2-heptylquinoline in cell-to-cell communication". *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **101**: 1339, 2004.
14. GALLAGHER, L. A.; MCKNIGHT, S. L.; KUZNETSOVA, M. S.; PESCI, E. C.; MANOIL, C. "Functions required for extracellular quinolone signaling by *Pseudomonas aeruginosa*". *J. Bacteriol.*, **184**: 6472, 2002.

15. ESSAR, D. W.; EBERLY, L.; HADERO, A.; CRAWFORD, I. P. "Identification and characterization of genes for a second anthranilate synthase in *Pseudomonas aeruginosa*: interchangeability of the two anthranilate synthases and evolutionary implications". *J. Bacteriol.*, **172**: 884, 1990.
16. FARROW, J. M.; PESCI, E. C. "Two distinct pathways supply anthranilate as a precursor of the *Pseudomonas* quinolone signal". *J. Bacteriol.* **189**: 3425, 2007.
17. ESSAR, D. W.; EBERLY, L.; HAN, C. Y.; CRAWFORD, I. P. "DNA sequences and characterization of four early genes of the tryptophan pathway in *Pseudomonas aeruginosa*". *J. Bacteriol.* **172**: 853, 1990.
18. PALMER, K. L.; MASHBURN, L. M.; SINGH, P. K.; WHITELEY, M. "Cystic fibrosis sputum supports growth and cues key aspects of *Pseudomonas aeruginosa* physiology". *J. Bacteriol.* **187**: 5267, 2005.
19. HUSE, H.; WHITELEY, M. "4-Quinolones: smart phones of the microbial world". *Chem. Rev.* **111**: 152, 2011.
20. LESHER, G. Y.; FROELICH, E. J.; GRUETT, M. D.; BAILEY, J. H.; BRUNDAGE, R. P. "1,8-Naphthyridine derivatives. a new class of chemotherapeutic agents". *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**: 1063, 1962.
21. BALL, P. "Quinolone generations: natural history or natural selection?". *J. Antimicrob. Chemother.*, **46**:17, 2000.
22. EMMERSON, A. M.; JONES, A. M. "A novel inhibitor of multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*". *J. Antimicrob. Chemother.*, **51**: 13, 2003.

23. LAVAUD, C.; MASSIOT, G.; VASQUEZ, C.; MORETTI, C.; SAUVAIN, M.; BALDERRAMA, L. "4-Quinolones alkaloids from *Dictyoloma peruviana*". *Phytochem.*, 40: 317, 1995.
24. SARTOR, C. F. P., DA SILVA, M. F. G. F., FERNANDES, J. B., VIEIRA, P. C., CORTEZ, D. A. G. "Alkaloids from *Dictyoloma vandellianum*: their chemosystematic significance". *Phytochem.* **63**:185, 2003.
25. SARTOR, C. F. P., DA SILVA, M. F. G. F., FERNANDES, J. B., VIEIRA, P. C., CORTEZ, D. A. G., 22nd IUPAC International Symposium on the Chemistry of Natural Products, September 4-8, 2000, São Carlos, SP. resumos PPA-015.
26. TOIS, J.; VAHERMO, M.; KOSKINEN, A. "Novel and convenient synthesis of 4(1*H*)quinolones". *Tetrahedron Lett.*, **46**: 735, 2005.
27. SANCHEZ, J. P.; GOGLIOTTI, R. D.; DOMAGALA, J. M.; GRACHECK, S. J.; HUBAND, M. D.; SESNIE, J. A.; COHEN, M. A.; SHAPIRO, M. A. "The synthesis, structure-activity, and structure-side effect relationships of a series of 8-alkoxy- and 5-amino-8-alkoxyquinolone antibacterial agents". *J. Med. Chem.*, **38**: 4478, 1995.
28. YADAV, A. K.; SHARMA, G. R.; DHAKAD, P.; YADAV T. "A novel ionic liquid mediated synthesis of 4(1*H*)-quinolones, 5*H*-thiazolo[3,2-*a*]pyrimidin-5-one and 4*H*-pyrimido[2,1-*b*]benzothiazol-4-ones", *Tetrahedron Lett.*, **53**: 859, 2012.

29. EIFLER-LIMA, V. L.; GRAEBIN, C. S.; UCHOA, F. T.; DUARTE, P. D.; CORRÊA, A. G. "Highlights in the solid-phase organic synthesis of natural products and analogues". *J. Braz. Chem. Soc.*, **21**: 1401, 2010.
30. SRIVASTAVA, S. K.; HAQ, W.; MURTHY, P. K.; CHAUHAN, P. M. S. "Solid phase synthesis of quinolones". *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **9**: 1885, 1999.
31. KAPPE, C. O. "Controlled microwave heating in modern organic synthesis". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**: 6250, 2004.
32. DUARTE, P. D. ; SANGI, D. P. ; CORREA, A. G. "Síntese de compostos nitrogenados empregando micro-ondas". *Rev. Virtual Quím.*, **2**: 204, 2010.
33. CORRÊA, A.G.; ZUIN, V.G.; Química Verde: fundamentos e aplicações - São Carlos: EdUFSCar, 2009.
34. KHANFAR, M.A.; ASAL, B.A.; MUDIT, M.; KADDOUMI, K.; SAYED, K.A. "The marine natural-derived inhibitors of glycogen synthase kinase-3 β phenylmethylene hydantoins: In vitro and in vivo activities and pharmacophore modeling". *Bioorg. Med. Chem.*, **17**: 6032, 2009.
35. MUDIT, M.; KHANFAR, M.; MURALIDHARAN, A.; THOMAS, S.; SHAH, G.V.; SOEST, R.W.M.; SAYED, K.A. "Discovery, design, and synthesis of anti-metastatic lead phenylmethylene hydantoins inspired by marine natural products". *Bioorg. Med. Chem.*, **17**: 1731, 2009.
36. CACHET, N.; GENTA-JOUVE, G.; REGALADO, E.L.; MOKRINI, R.; AMADE, P.; CULIOLI, G.; THOMAS, O.P. "Parazoanthines a–e, hydantoin

alkaloids from the mediterranean sea anemone *Parazoanthus axinellae*". *J. Nat. Prod.*, **72**: 1612, 2009.

37. OLIVEIRA, S.M.; SILVA, J.B.P.; HERNANDES, M.Z.; LIMA, M.C.A.; GALDINO, S.L.; PITTA, I.R. "Estrutura, reatividade e propriedades biológicas de hidantoínas". *Quim. Nova*, **31(3)**: 614, 2008.

38. DUMBRIS, S.M., DÍAZ, D.J., McELWEE-WHITE, L. "Preparation of hydantoins by catalytic oxidative carbonylation of α -amino amides" *J. Org. Chem.*, **74**: 8862, 2009.

39. FAGHIHI, K., GHOLIZADEH, M. "Rapid synthesis of new poly(amide-imide)s based on *N*-(4-carboxy phenyl) trimellitimide and hydantoin derivatives under microwave irradiation". *Turk. J. Chem.*, **33**: 87, 2009.

40. COLACINO, E.; LAMATY, F.; MARTINEZ, J.; PARROT, I. "Microwave-assisted solid-phase synthesis of hydantoin derivatives". *Tetrahedron Lett.*, **48**: 5317, 2007.

41. KAYIRERE, M.; MAHAMOUD, A.; CHEVALIER, J.; SOYFER, J.; CRÉMIEUX, A.; BARBE, J. "Synthesis and antibacterial activity of new 4-alkoxy, 4-aminoalkyl and 4-alkylthioquinoline derivatives". *Eur. J. Med. Chem.*, **33**: 55, 1998.

42. BENEY, C.; HADJERI, M.; MARIOTTE, A.; BOUMENDJEL, A. "A convenient method for the synthesis of 3,5,7-trimethoxy-2-phenyl-4-quinolones". *Tetrahedron Lett.*, **41**: 7037, 2000.

43. NADARAJ, V.; SELVI, T. "Microwave-assisted solvent-free synthesis of 4-methyl-2-hydroxy and 2-methyl-4-hydroxyquinolines". *Indian J. Chem.*, **46 B**: 1203, 2007.
44. LALITHA, P.; SIVAKAMASUNDARI, S. "Solid supports in the synthesis of few vinyl quinolones". *J. Chem. Pharm. Res.*, **2(3)**: 387, 2010.
45. LI, X.; WANG, W.; HAN, Y.; ZHANG, C. "One-Pot Synthesis of Symmetrical 1,3-Diarylureas or Substituted Benzamides Directly from Benzylic Primary Alcohols and Effective Oxidation of Secondary Alcohols to Ketones Using Phenyliodine Diacetate in Combination with Sodium Azide". *Adv. Synth. Catal.*, **352**: 2588, 2010.
46. CLAYDEN, J.; LEMIÈGRE, L.; PICKWORTH, M.; JONES, L. "Conformation and stereodynamics of 2,2-disubstituted *N,N*-diaryl ureas". *Org. Biomol. Chem.*, **6**: 2908, 2008.
47. SARVESWARI, S.; RAJA, T. K. "A rapid microwave-assisted synthesis of *N,N'*-diarylureas under solvent-free condition". *Indian J. Chem.*, **45 B**: 546, 2006.
48. TAKEMOTO, Y. "Recognition and activation by ureas and thioureas: stereoselective reactions using ureas and thioureas as hydrogen-bonding donors". *Org. Biomol. Chem.*, **3**: 4299, 2005.
49. BARALDI, P. T., "Estudo visando a síntese enantiosseletiva da dictiolomida A e da 6-metoxidictiolomida. Síntese e avaliação biológica de derivados quinolinônicos", tese de doutorado, Programa de Pós-Graduação em Química, UFSCar, São Carlos-SP, defendida em 05/09/06.

50. CHEN, J. J.; DEADY, W. L.; MACKAY, M. F. "Synthesis of some acridone alkaloids and related compounds". *Tetrahedron*, **53**: 12717, 1997.
51. DEADY, L.W.; WERDEN, D.M. "New syntheses of acridin-9-ones, benzo[c]quinolizin-6-ones, pyrrolo[1,2-a]quinoline-1,5-diones, and some related tetracyclic compounds". *J. Org. Chem.* **52**: 3930, 1987.
52. PIZZIO, L.; ROMANELLI, G.; VÁZQUEZ, P.; AUTINO, J.; BLANCO, M.; CÁCERES, C. "Keggin heteropolyacid-based catalysts for the preparation of substituted ethyl β -arylaminoacronates, intermediates in the synthesis of 4-quinolones". *App. Cat. A Gen.*, **308**: 153, 2006.
53. SAITO, S.; ISHIKAWA, T.; KURODA, A.; KOGA, K.; MORIWAKE, T. "A revised mechanism for chemoselective reduction of esters with borane-dimethyl sulfide complex and catalytic sodium tetrahydroborate directed by adjacent hydroxyl group". *Tetrahedron*, **48**: 4067, 1992.
54. CAREY, F.A.; SUNDERBERG, R.J. "Advanced Organic Chemistry" Part B: Reactions and Synthesis, 3^a ed., Plenum Press, 1990, p. 124.
55. FRANK, J.; MÉSZÁROS, Z.; KÖMIVES, T.; MÁRTON, A. F.; DUTHKA, F. "Alkylation of quinolines with trialkyl phosphates. Part 2. Mechanistic studies" *J. Chem. S. Perkin Trans. II*, 401, 1980.
56. ROSEN, T.; WATANABE, M.; HEATHCOCK, C. "A convenient assay for the optical purity of monomethyl 3-hydroxypentanedioate". *J. Org. Chem.*, **49**: 3657, 1984.

57. KO, H. M.; LEE, C.W.; KWON, H.K.; CHUNG, H.S.; CHOI, S.Y.; CHUNG, Y.K.; LEE, E. "Total synthesis of (-)-amphidinolide K". *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**: 2364, 2009.
58. BATES, R.W.; SONG, P. "Synthesis of (-)-monomorine I". *Synthesis*, **4**: 655, 2009.
59. THAN, M. S.; ITOH, S.; MISHIMA, M. "Thermodynamic stabilities of propylenebenzenium ions in the gas phase. Substituent effect of unsymmetrical phenonium ions". *ARKIVOC*, (x): 135, 2008.
60. CAREY, F.A., SUNDERBER, R.J. "Advanced Organic Chemistry" Part B: *Reactions and Synthesis*, 3^a ed., Plenum Press, 1990
61. OLIVEIRA, J.M.; FREITAS, J. C. R.; COMASSETO, J. V.; MENEZES, P. H. "Synthesis of substituted α,β -unsaturated δ -lactones from vinyl tellurides". *Tetrahedron*, **67**: 3003, 2011.
62. ROULLAND, E.; MONNERET, C.; FLORENT, J. "Enantioselective synthesis of 12-amino alkylidenecyclopentenone prostaglandins". *J. Org. Chem.*, **67**: 4399, 2002.
63. ZHUANG, W.; MARIGO, M.; JORGENSEN, K.A. "Organocatalytic asymmetric epoxidation reactions in water–alcohol solutions". *Org. Biomol. Chem.*, **3**: 3883, 2005.

64. JIANGI, H.; GSCHWEND, B.; ALBRECHT, L.; JORGENSEN, K.A. "Organocatalytic preparation of simple β -hydroxy and β -amino esters: low catalyst loadings and gram-scale synthesis". *Org. Lett.*, **12**: 5052, 2010.
65. DAIBOUN, T.; ELALAOU, M. A.; THALER-DAO, H.; CHAVIS, C.; MAURY, G. "Biotransformations of α,β -epoxyalcohols catalyzed by epoxide hydrolases". *Biocat. Biotrans.*, **7(4)**: 227, 1993.
66. WANG, H.; KOZEKOV, I. D.; HARRIS, T. M.; RIZZO, C. J., "Site-specific synthesis and reactivity of oligonucleotides containing stereochemically defined 1,n2-deoxyguanosine adducts of the lipid peroxidation product trans-4-hydroxynonenal", *J. Am. Chem. Soc.*, **125**: 5687, 2003.
67. JIMENO, C.; PASTO, M.; RIERA, A.; PERICAS, M. A. "Modular amino alcohol ligands containing bulky alkyl groups as chiral controllers for Et_2Zn addition to aldehydes: illustration of a design principle". *J. Org. Chem.*, **68(8)**: 3130, 2003.
68. BRANDAU, S.; LANDA, A.; FRAZEN, J.; MARIGO, M.; JØRGENSEN, K.A. "Organocatalytic conjugate addition of malonates to α,β -unsaturated aldehydes: asymmetric formal synthesis of (-)-paroxetine, chiral lactams, and lactones". *Angew. Chem., Int. Ed.*, **45**: 4305, 2006.
69. PAQUETTE, L. A.; BOULET, S. L. "Toward a total synthesis of okilactomycin. 1. A direct, enantiocontrolled route to the western sector". *Synthesis*, **7**: 888, 2002.

70. THAISRIVONGS, S.; TOMASSELLI, A. G.; MOON, J. B.; HUI, J.; MCQUADE, T. J.; TURNER, S. R.; STROHBACH, J. W.; HOWE, W. J.; TARPLEY, W. G.; HEINRIKSON, R. L. "Inhibitors of the protease from human immunodeficiency virus: design and modeling of a compound containing a dihydroxyethylene isostere insert with high binding affinity and effective antiviral activity". *J. Med. Chem.*, **34(8)**: 2344, 1991.

71. HASHIMOTO, T.; MARUOKA, K. "Recent development and application of chiral phase-transfer catalysts". *Chem. Rev.*, **107**: 5656, 2007.

72. POSPISIL, J.; POTACEK, M. "Microwave-assisted solvent-free intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition reactions leading to hexahydrochromeno[4,3-b]-pyrroles: scope and limitations". *Tetrahedron*, **63**: 337, 2007.

73. ARJAN, H.G.S.; WEI, S.W.; JOHAN, L. "Preparation and characterization of [5-¹³C]-(2*S*,4*R*)-leucine and [4-¹³C]-(2*S*,3*S*)-valine – establishing synthetic schemes to prepare any site-directed isotopomer of *L*-leucine, *L*-isoleucine and *L*-valine". *Eur. J. Org. Chem.*, **23**: 4664, 2003.

74. KIM, D. Y.; PARK, E. "Catalytic enantioselective fluorination of β -keto esters by phase-transfer catalysis using chiral quaternary ammonium salts" *Org. Lett.*, **4**: 545, 2002.

75. KUMAR, S.; RAMACHANDRAN, U. "Cinchona alkaloid phase-transfer catalysts revisited: influence of substituted aryl groups on the enantioselectivity of glycine ester enolate alkylation". *Tetrahedron*, **61**: 7022, 2005.

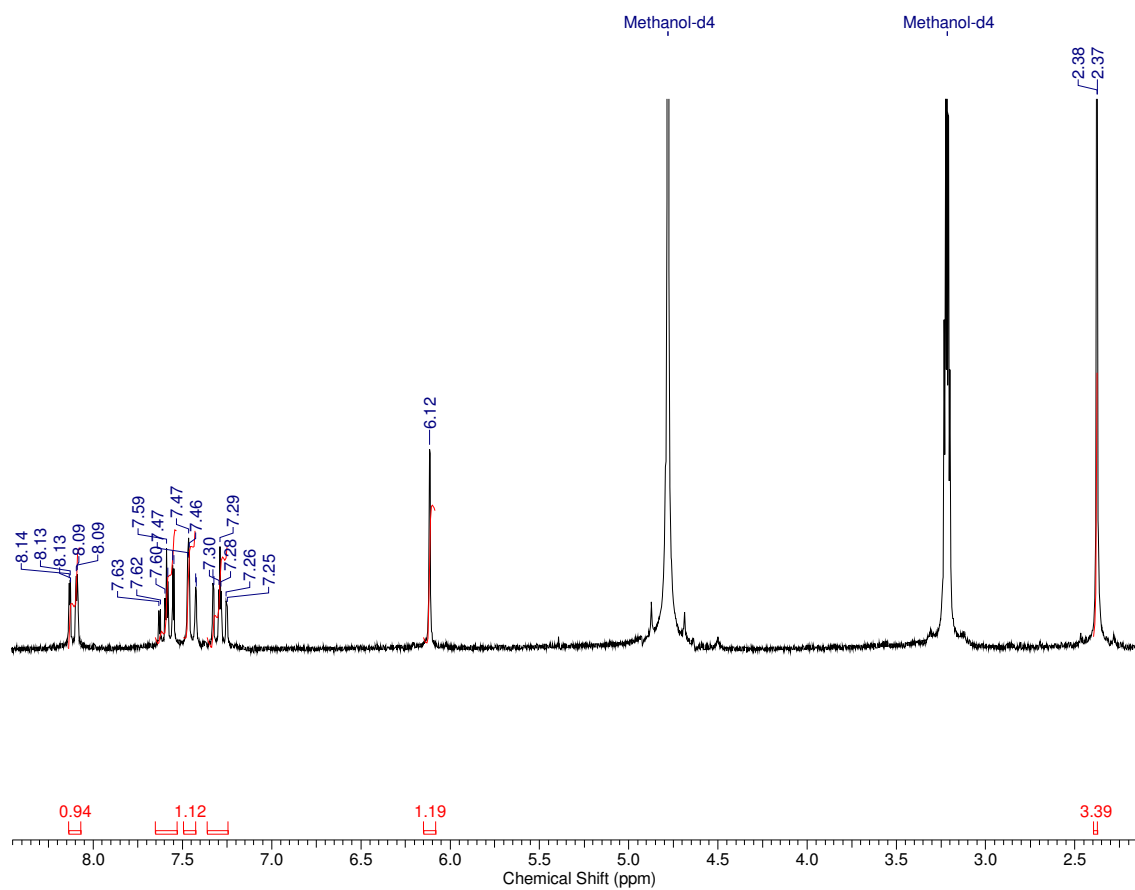
76. KUESTER, D.; LIPPERT, H.; ROESSNER, A.; KRUEGER, S. "The cathepsin family and their role in colorectal cancer". *Pathol. Res. Pract.*, **204**: 491, 2008.
77. LESHER, G. Y.; TROELICH, C. J.; BRUNDAGE, R. P. "1,8-Naphtyridine derivatives, a new class of chemotherapy agents". *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**:1063, 1962.
78. SAOUR, K.Y.; ATTO, R.A. "Synthesis of new levofloxacin derivatives and their biological activity". *Pharm. Glob. (IJCP)*, **3**: 1, 2012.
79. HILTENSBERGER, G.; JONES, N.G.; NIEDERMEIER, S.; STICH, A.; KAISER, M.; JUNG, J.; PUHL, S.; DAMME, A.; BRAUNSCHWEIG, H.; MEINEL, L.; ENGSTLER, M.; HOLZGRABE, U. "Synthesis and structure–activity relationships of new quinolone-type molecules against *Trypanosoma brucei*". *J. Med. Chem.*, **55**: 2538, 2012.
80. MIHELIC, A. M.; DOBERSEK, G. G.; TURK, D. "Inhibitory fragment from the p41 form of invariant chain can regulate activity of cysteine cathepsins in antigen presentation". *J. Biol. Chem.*, **283**: 14453, 2008.
81. TURK, D.; GUNCAR, G. "Lysosomal cysteine proteases (cathepsins): promising drug targets". *Acta Crystallogr. Sect. D*, **59**: 203, 2003.
82. MARQUES, E. F.; BUENO, M. A.; DUARTE, P. D.; SILVA, L. R.S.P.; MARTINELLI, A. M.; SANTOS, C. Y.; SEVERINO, R. P.; BRÖMME, D.; VIEIRA, P. C.; CORRÊA, A. G. "Evaluation of synthetic acridones and 4-quinolinones as potent inhibitors of cathepsins L and V". *Eur. J. Med. Chem.*, 2012.

83. PERRIN, D.D.; ARMAREGO, W. L. "*Purification of Laboratory Chemicals*", Pergamon Press, 3rd edition, 1988.
84. JONES, C. P.; ANDERSON, K.W.; BUCHWALD, S. L.; "Sequential Cu-Catalyzed Amidation-Base-Mediated Camps Cyclization: A Two-Step Synthesis of 2-Aryl-4-quinolones from *o*-Halophenones", *J. Org. Chem.*, **72**: 7968, 2007.
85. KOVENDI, A.; KIRCZ, M. "Eine neue Synthese für Chinazolin-N3-oxyde und 1.2-Dihydro-chinazolin-N3-oxyde", *Chem. Ber.*, **98**: 1049, 1965.
86. LEE, J. I.; YOUN, J. S. "A Novel Synthesis of 2-Aryl-4-quinolones from 2-Aminobenzoic Acids", *Bull. Korean Chem. Soc.*, **29**: 1853, 2008.
87. ZHAO, Y.; CHEN, Y.; TZENG, C.; CHEN, I.; WANG, T.; HAN, C. "Synthesis and Cytotoxic Evaluation of Certain 4-(Phenylamino)furo[2,3-*b*]quinoline and 2-(Furan-2-yl)-4-(phenylamino)quinoline Derivatives", *Chem. Biodiver.*, **2**: 205, 2005.
88. TANG, Y. Q.; FENG T. X.; HUANG L. "Quinolone alkaloids from *Evodia rutaecarpa*", *Phytochemistry*, **43**: 719, 1996.
89. MPHAHLELE, M. J.; EL-NAHAS, A. M. "Tautomeric 2-arylquinolin-4(1*H*)-one derivatives- spectroscopic, X-ray and quantum chemical structural studies", *J. Molec. Struct.*, **688**:129, 2004.

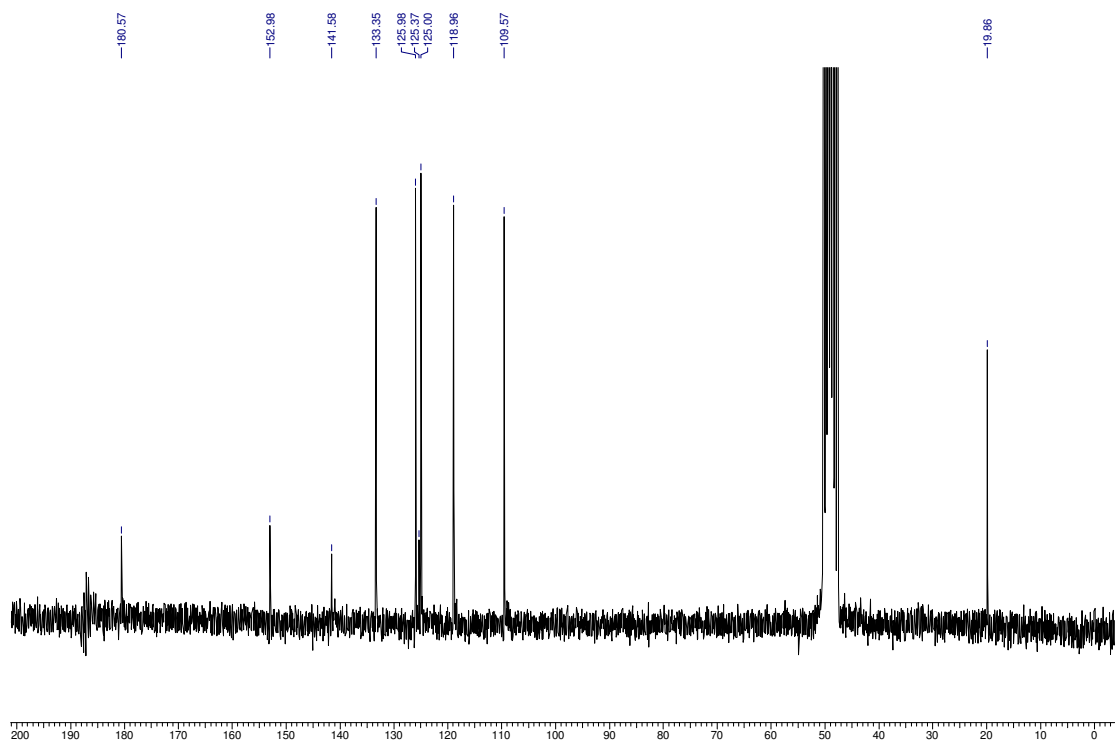
90. NISHIO, R.; WESSELY, S.; SUGIURA, M.; KOBAYASHI, S. "Synthesis of Acridone Derivatives Using Polymer-Supported Palladium and Scandium Catalysts", *J. Comb. Chem.*, **8**: 459, 2006.
91. SAPKAL, S. B.; SHELKE, K. F.; SHINGATE, B. B.; SHINGARE, M. S. "NaHSO₄/SiO₂: An Efficient Catalyst for the Synthesis of β -Enaminones and 2-Methylquinolin-4(1*H*)-Ones under Solvent-Free Condition", *J. Korean Chem. Soc.*, **54**: 723, 2010.
92. LIU, G-B.; XU, J-L.; HE, C-C.; CHEN, G.; XU, Q.; XU, H-X.; LI J-X. "Synthesis and evaluation of a novel series of quinoline derivatives with immunosuppressive activity", *Bioorg. Med. Chem.*, **17**: 5433, 2009.
93. WARD, T. R.; TURUNEN, B. J.; HAACK, T.; NEUENSWANDER, B.; SHADRICK, W.; GEORG, G. I. "Synthesis of a quinolone library from ynones", *Tetrahedron Lett.*, **50**: 6494, 2009.
94. TSUJI, T. "Chemotherapeutic drugs against viruses. XVII. Synthesis and antiviral properties of urazoles and related compounds", *Pharmac. Bull.*, **2**: 403, 1954.

Anexos

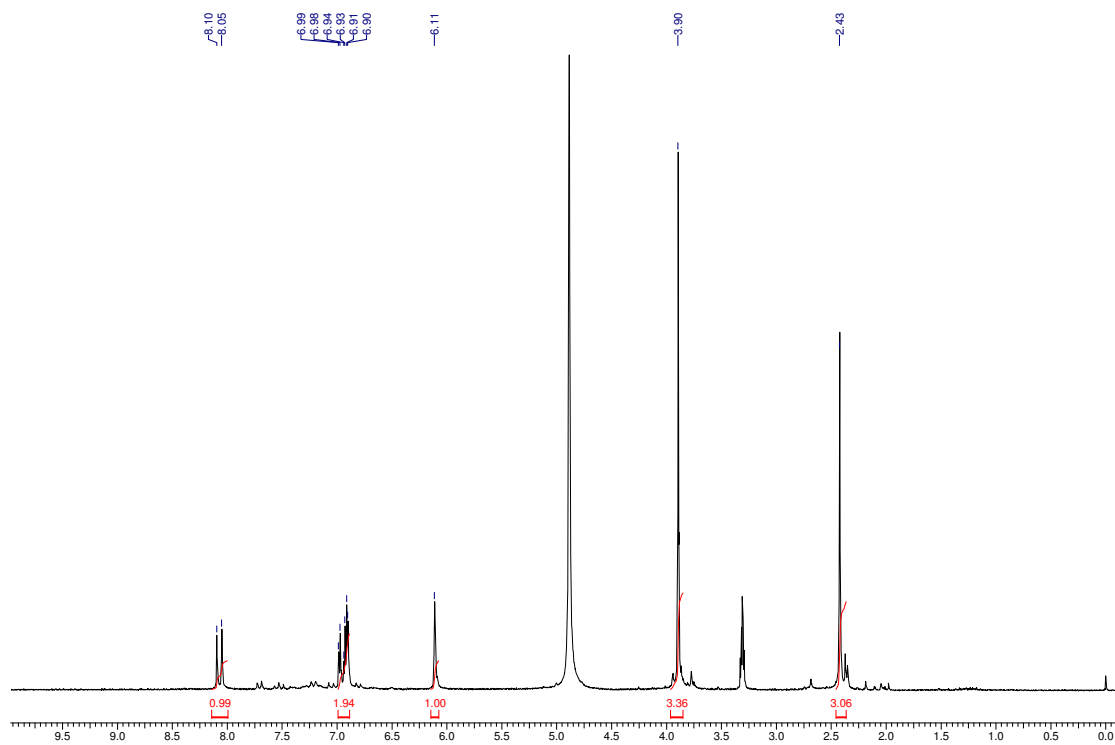
Espectros dos compostos sintetizados



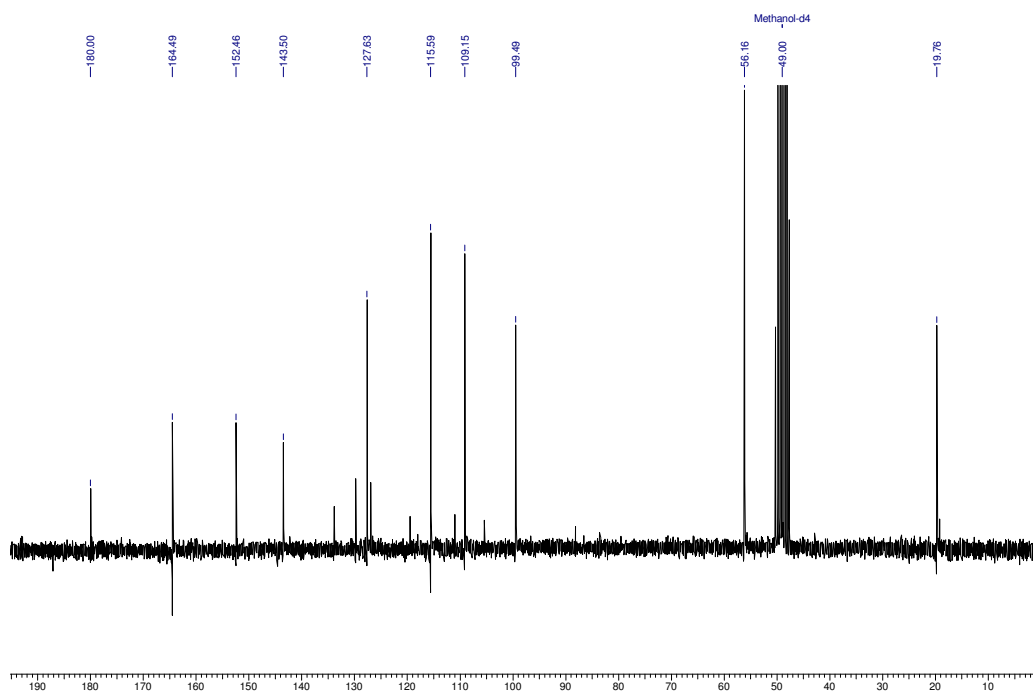
Espectro de RMN ^1H da 2-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**8a**) em MeOD.



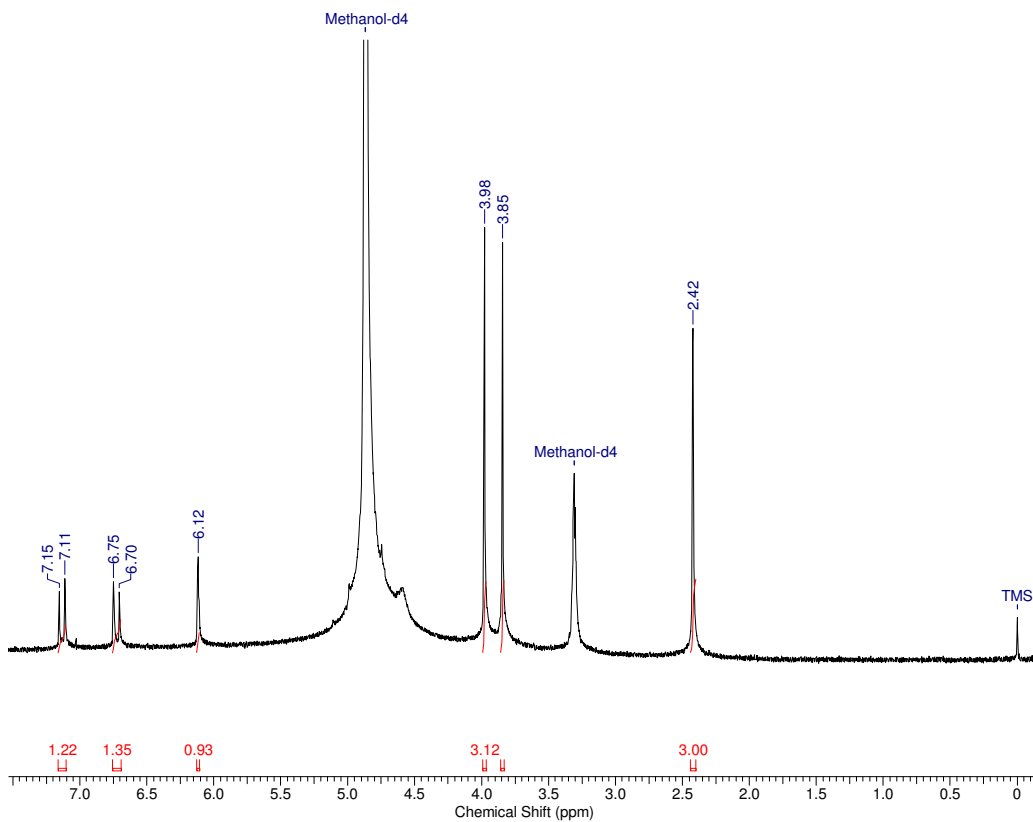
Espectro de RMN ^{13}C da 2-metilquinolin-4(1H)-ona (**8a**) em MeOD.



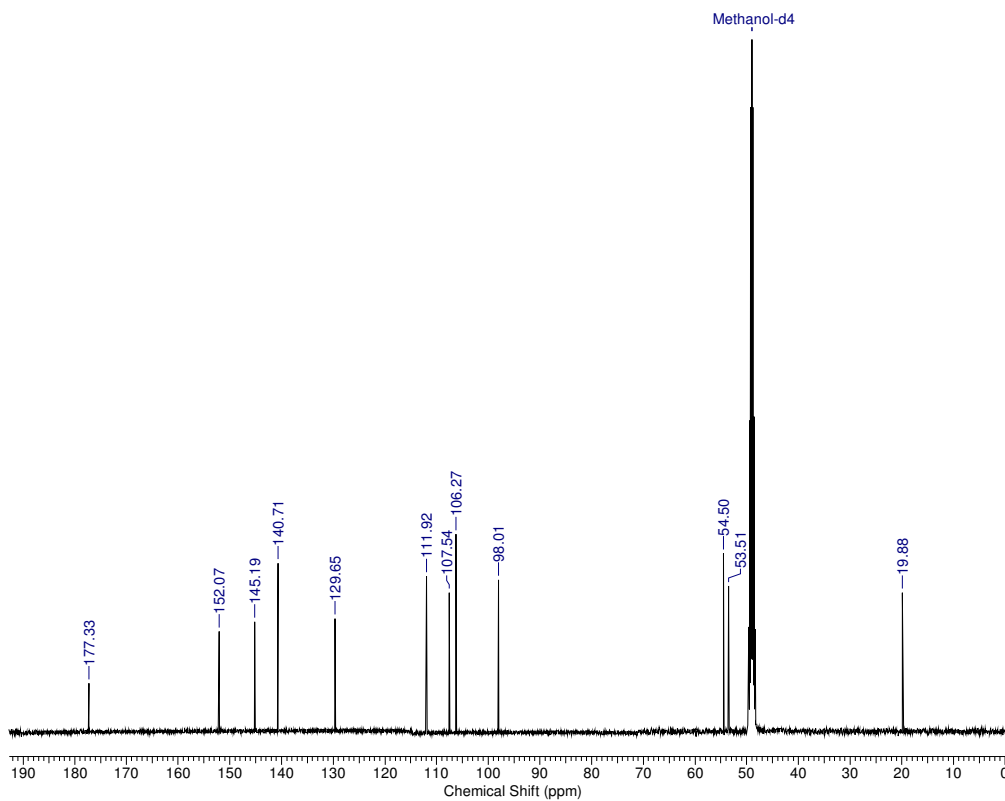
Espectro de RMN ^1H da 2-metil-7-metoxiquinolin-4(1H)-ona (**8b**) em MeOD.



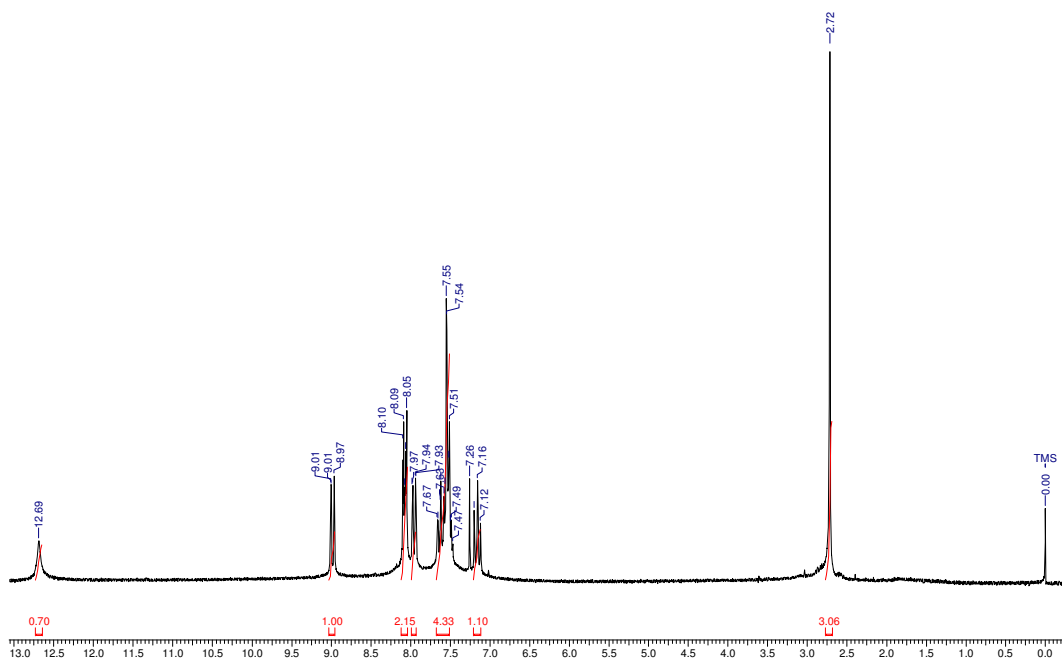
Espectro de RMN ^{13}C da 2-metil-7-metoxiquinolin-4(1*H*)-ona (**8b**) em MeOD.



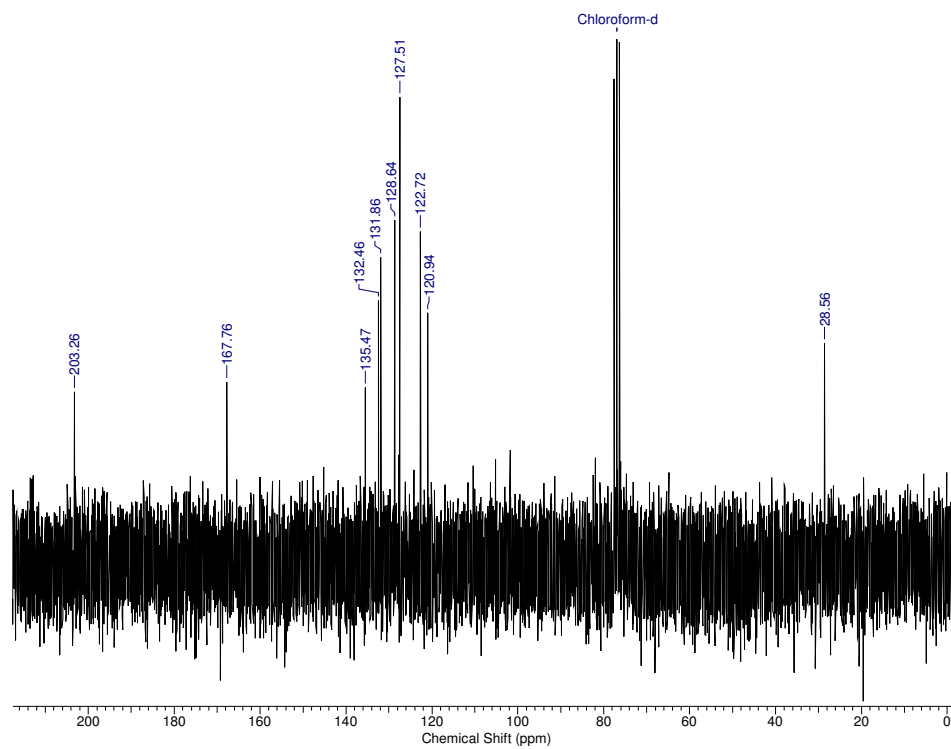
Espectro de RMN ^1H da 2-metil-5,8-dimetoxiquinolin-4(1*H*)-ona (**8c**) em MeOD.



Espectro de RMN ^{13}C da 2-metil-5,8-dimetoxiquinolin-4(1H)-ona (**8c**) em MeOD.

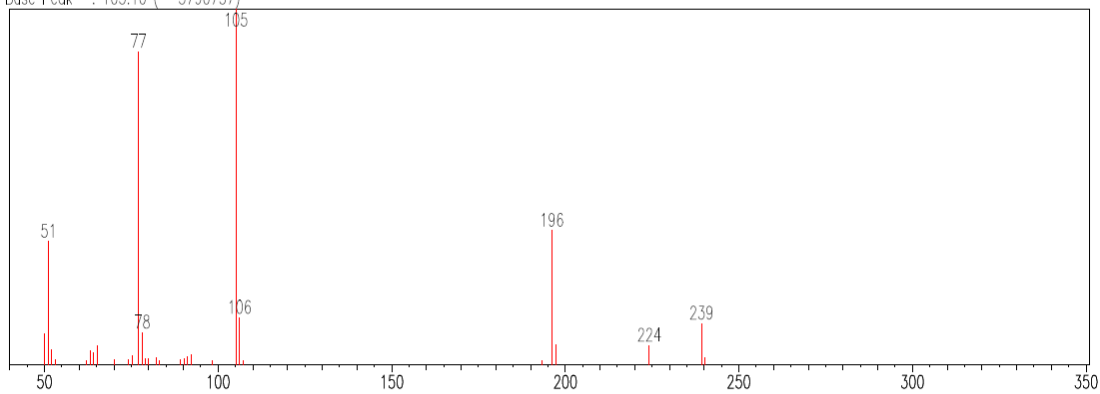


Espectro de RMN ^1H da *N*-(2-acetilfenil)benzamida (**9d**) em CDCl_3 .

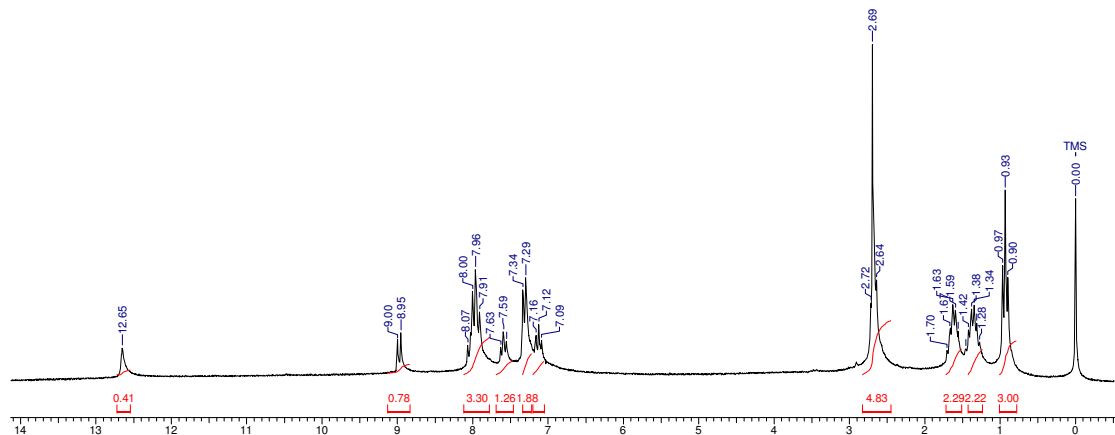


Espectro de RMN ^{13}C da *N*-(2-acetilfenil)benzamida (**9d**) em CDCl_3 .

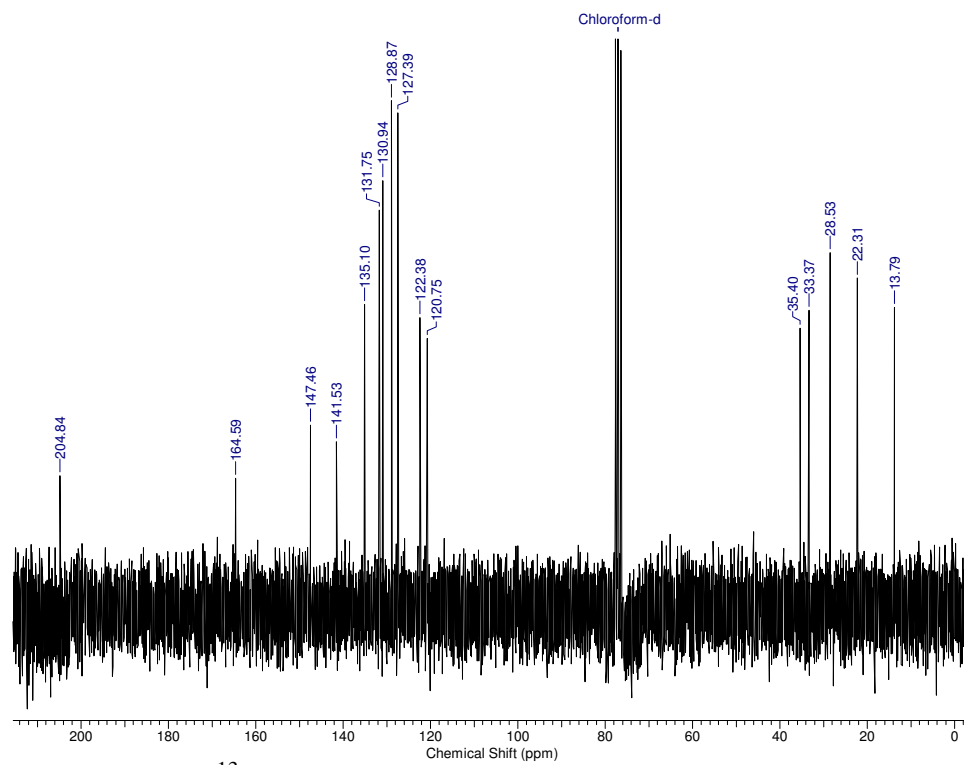
Scan # : (2255 - 2403)
 Mass Peak # : 31 Ret. Time : (22.281 - 23.515)
 Base Peak : 105.10 (3790757)



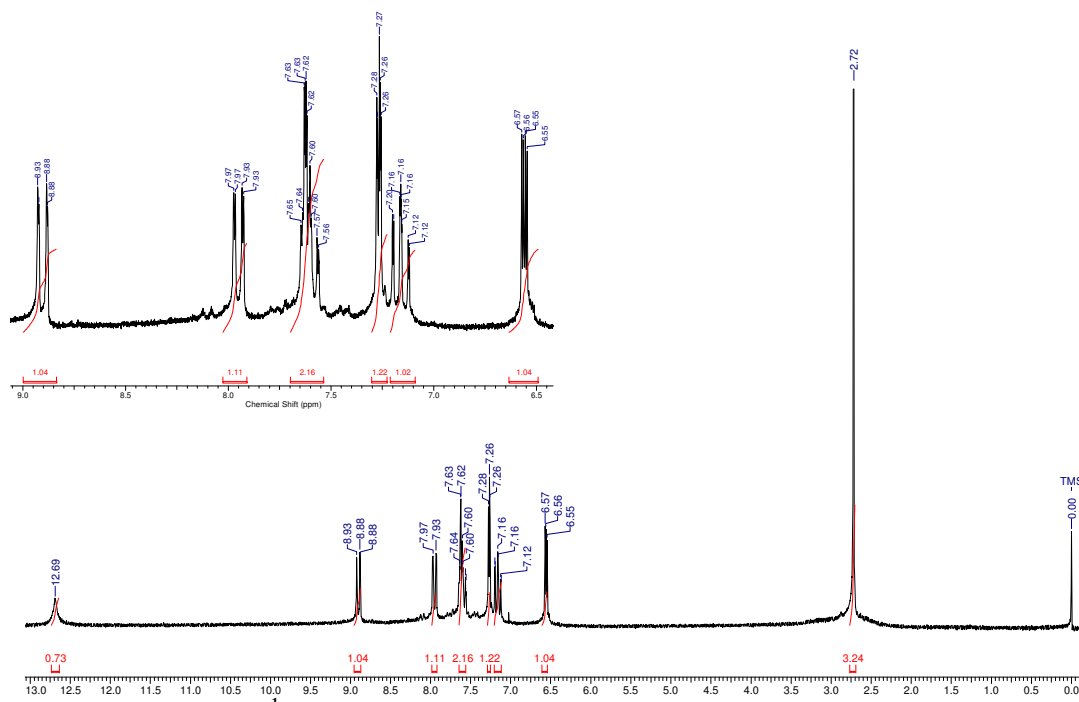
Espectro de massas da *N*-(2-acetilfenil)benzamida (**9d**).



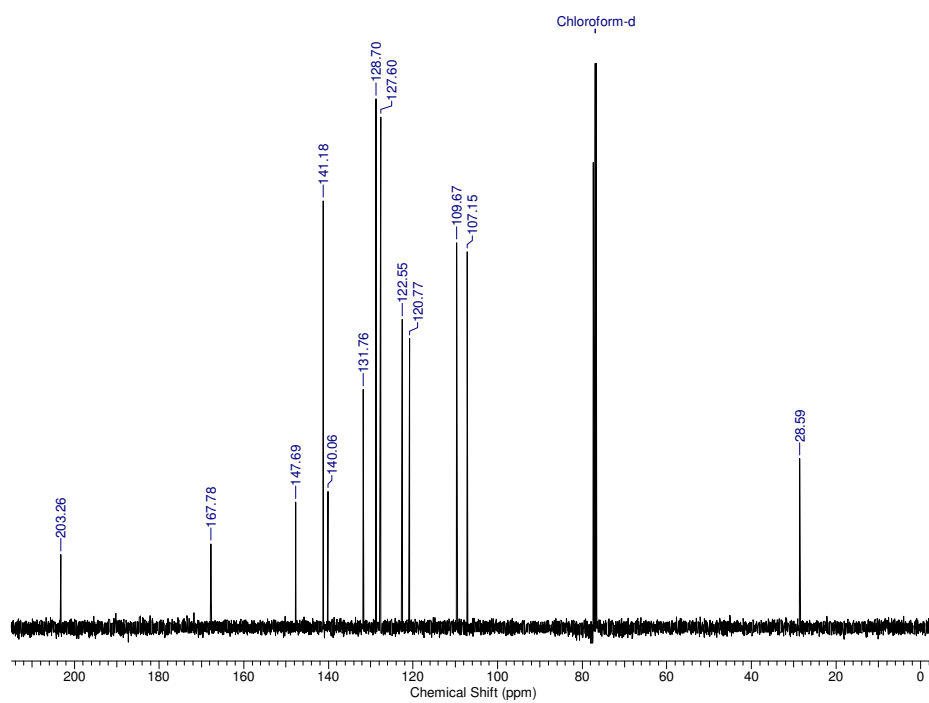
Espectro de RMN ^1H da *N*-(2-acetilfenil)-4-butilbenzamida (**9e**) em CDCl_3 .



Espectro de RMN ^{13}C da *N*-(2-acetilfenil)-4-butilbenzamida (**9e**) em CDCl_3 .

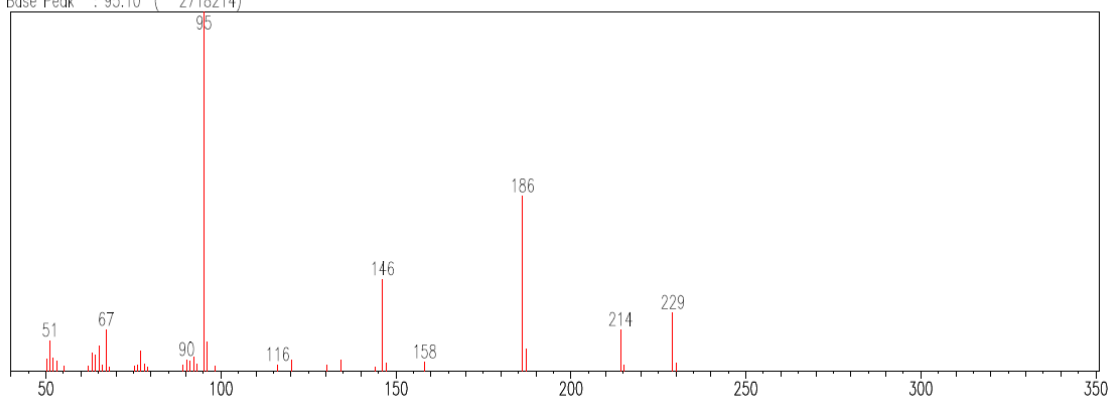


Espectro de RMN ^1H da *N*-(2-acetilfenil)furan-2-carboxamida (**9f**) em CDCl_3 .

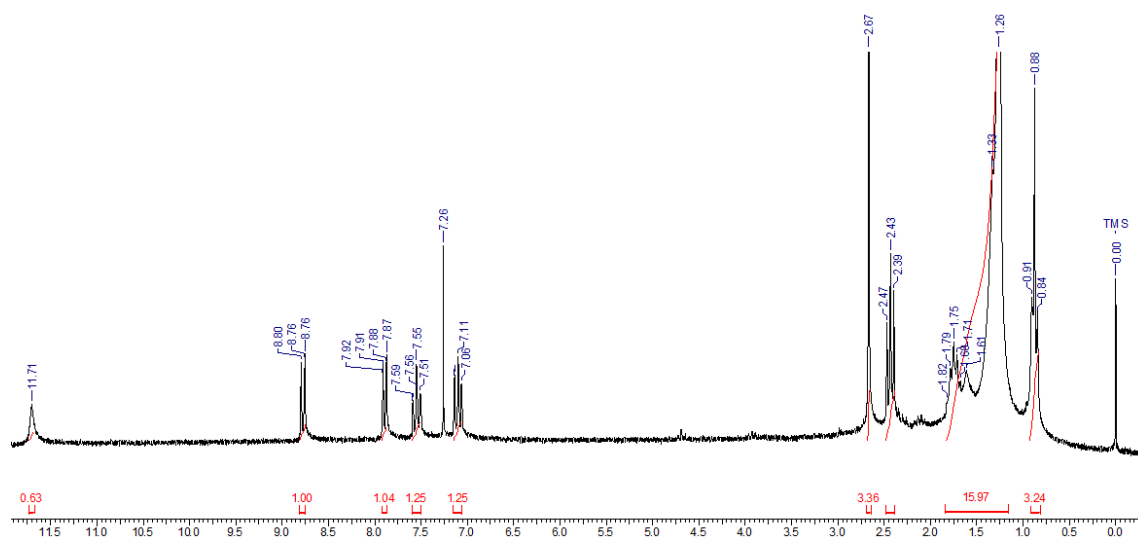


Espectro de RMN ^{13}C da *N*-(2-acetilfenil)furan-2-carboxamida (**9f**) em CDCl_3 .

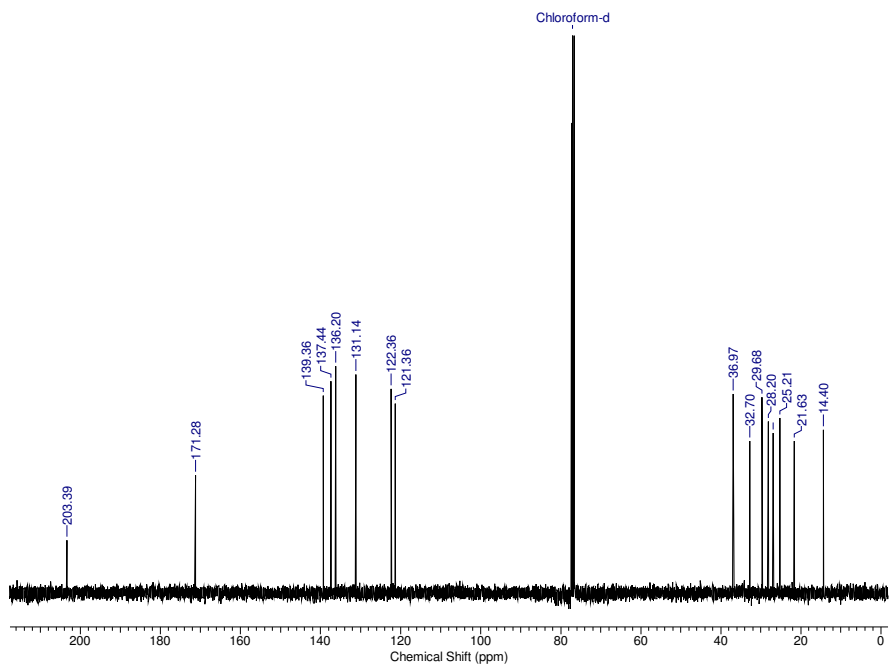
Scan # : (2011 - 2153)
Mass Peak # : 39 Ret. Time : (20.242 - 21.429)
Base Peak : 95.10 (2718214)



Espectro de massas da *N*-(2-acetilfenil)furan-2-carboxamida (**9f**).

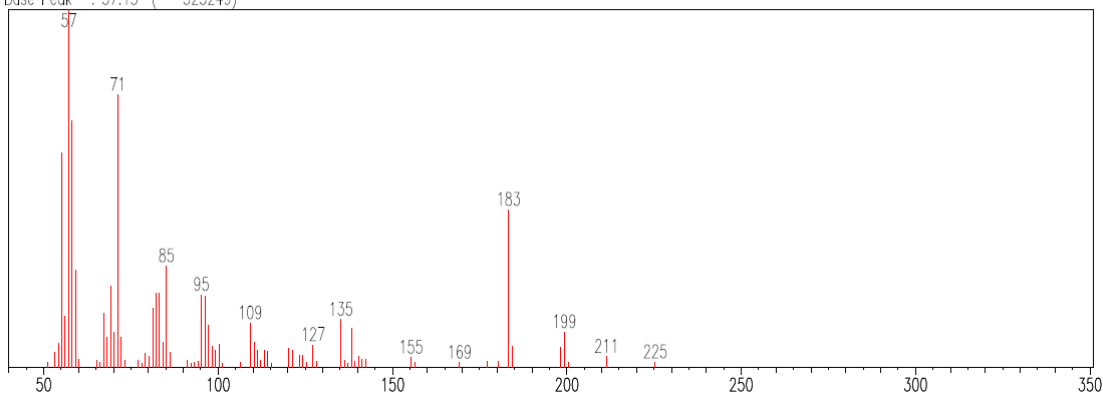


Espectro de RMN ^1H da *N*-(2-acetilfenil)undecanamida (**9g**) em CDCl_3 .

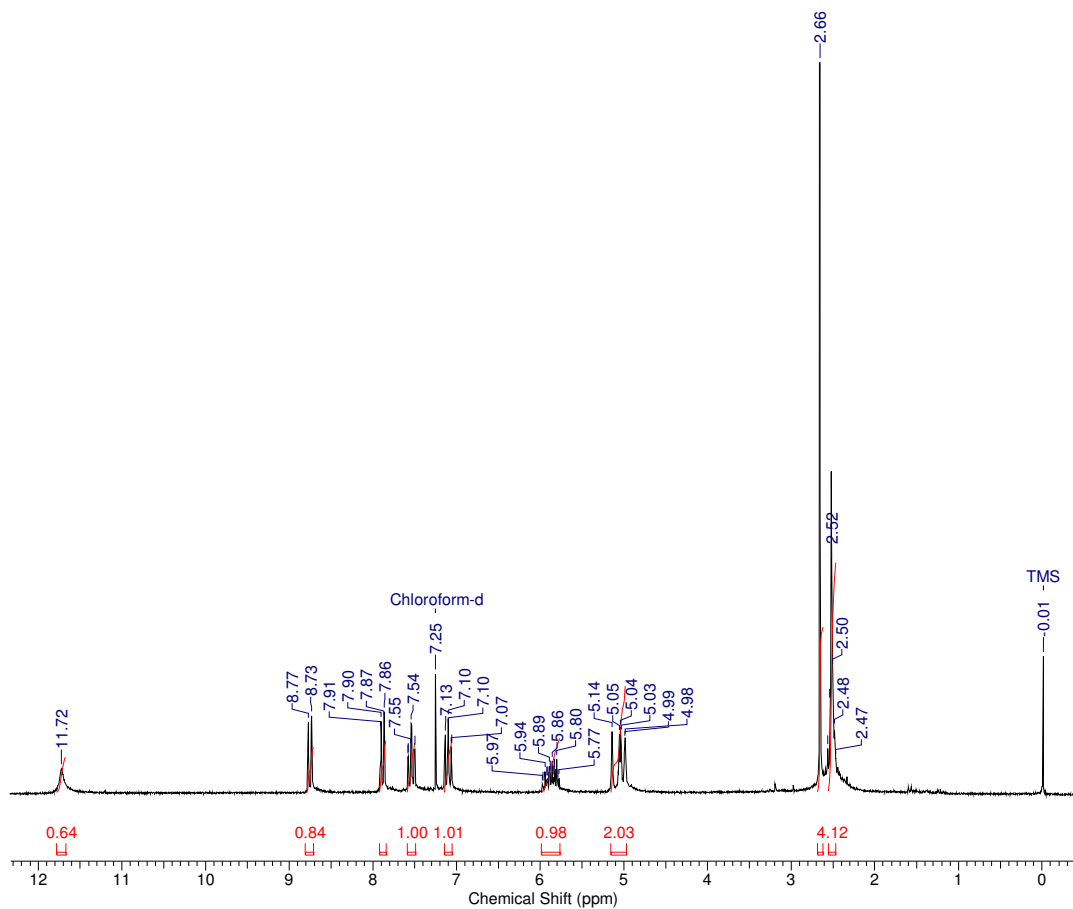


Espectro de RMN ^{13}C da *N*-(2-acetilfenil)undecanamida (**9g**) em CDCl_3 .

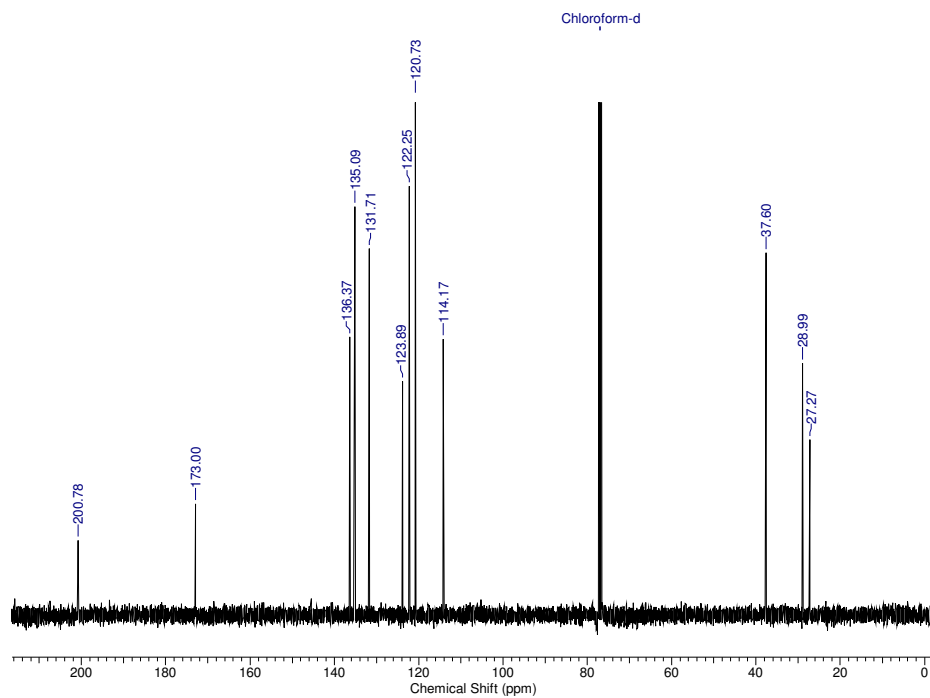
Scan # : (2817 - 2873)
 Mass Peak # : 74 Ret. Time : (26.965 - 27.427)
 Base Peak : 57.15 (525249)



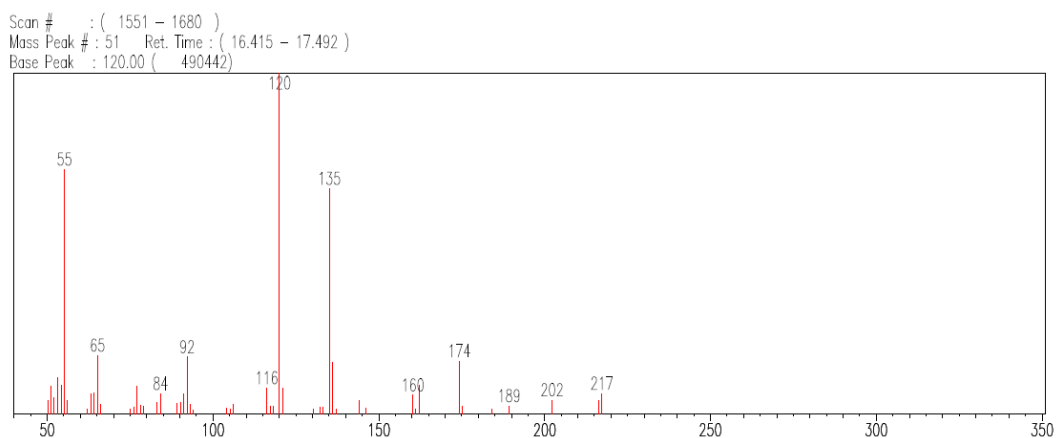
Espectro de massas da *N*-(2-acetilfenil)undecanamida (**9g**).



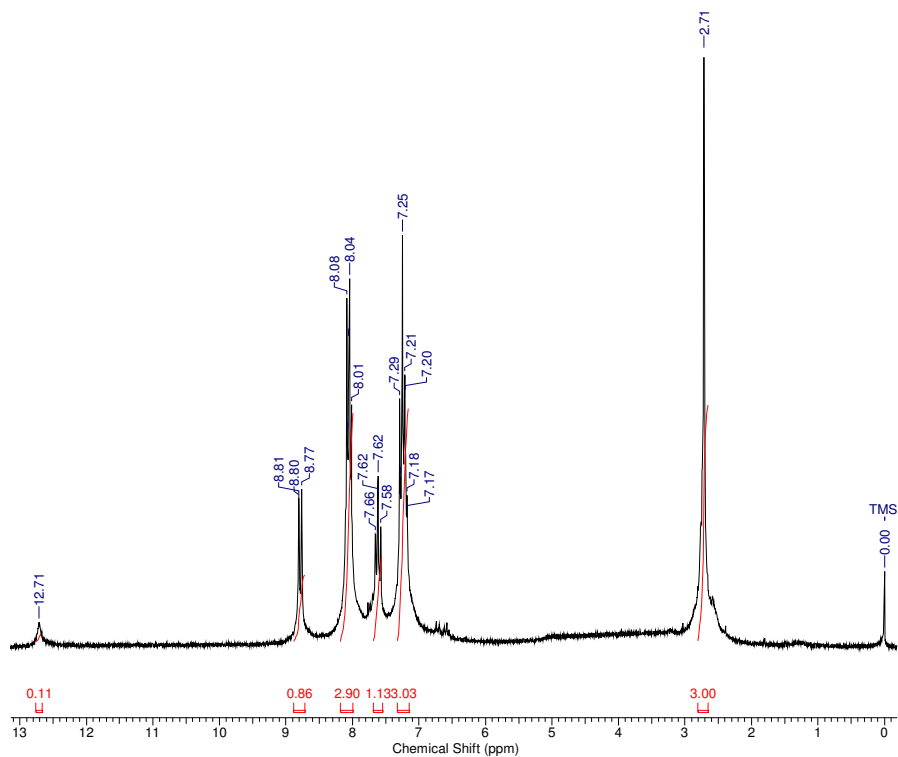
Espectro de RMN ^1H da *N*-(2-acetilfenil)pent-4-enamida (**9h**) em CDCl_3 .



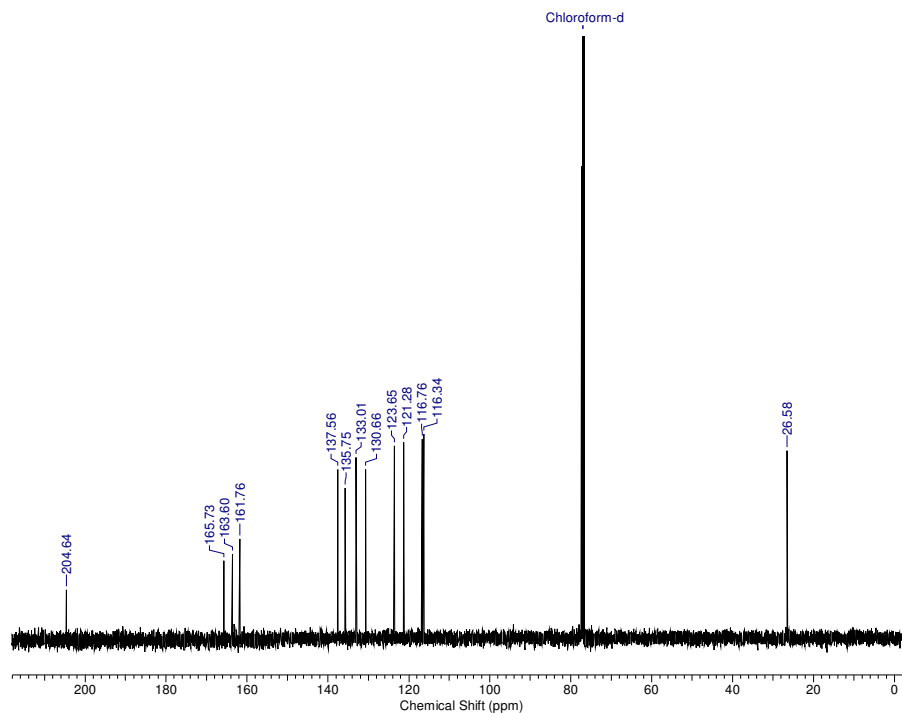
Espectro de RMN ^{13}C da *N*-(2-acetilfenil)pent-4-enamida (**9h**) em CDCl_3 .



Espectro de massas da *N*-(2-acetilfenil)pent-4-enamida (**9h**).

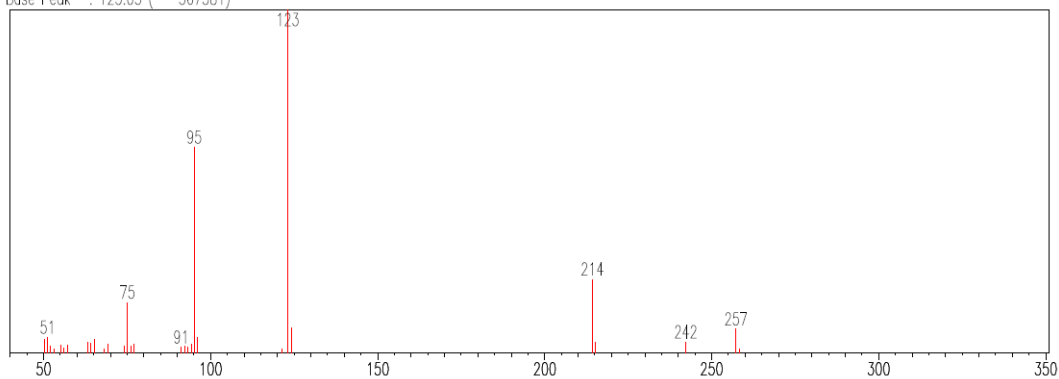


Espectro de RMN ^1H da *N*-(2-acetilfenil)-4-fluorobenzamida (**9i**) em CDCl_3 .

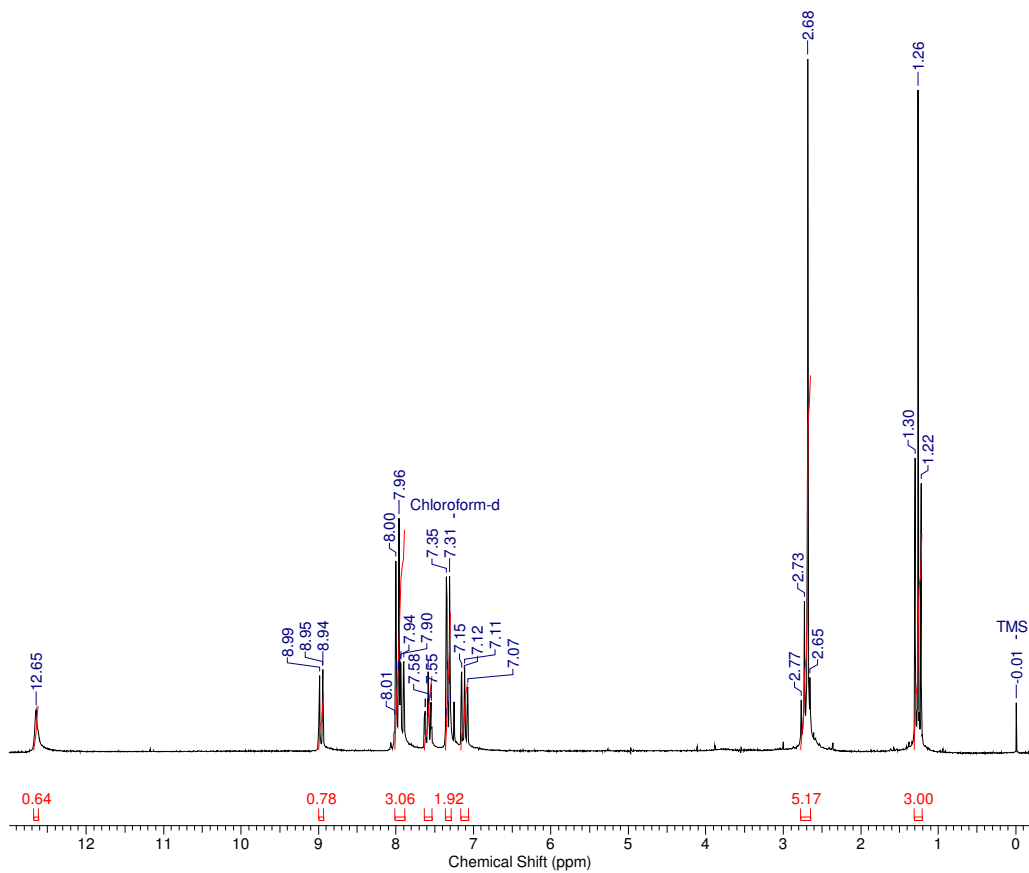


Espectro de RMN ^{13}C da *N*-(2-acetilfenil)-4-fluorobenzamida (**9i**) em CDCl_3 .

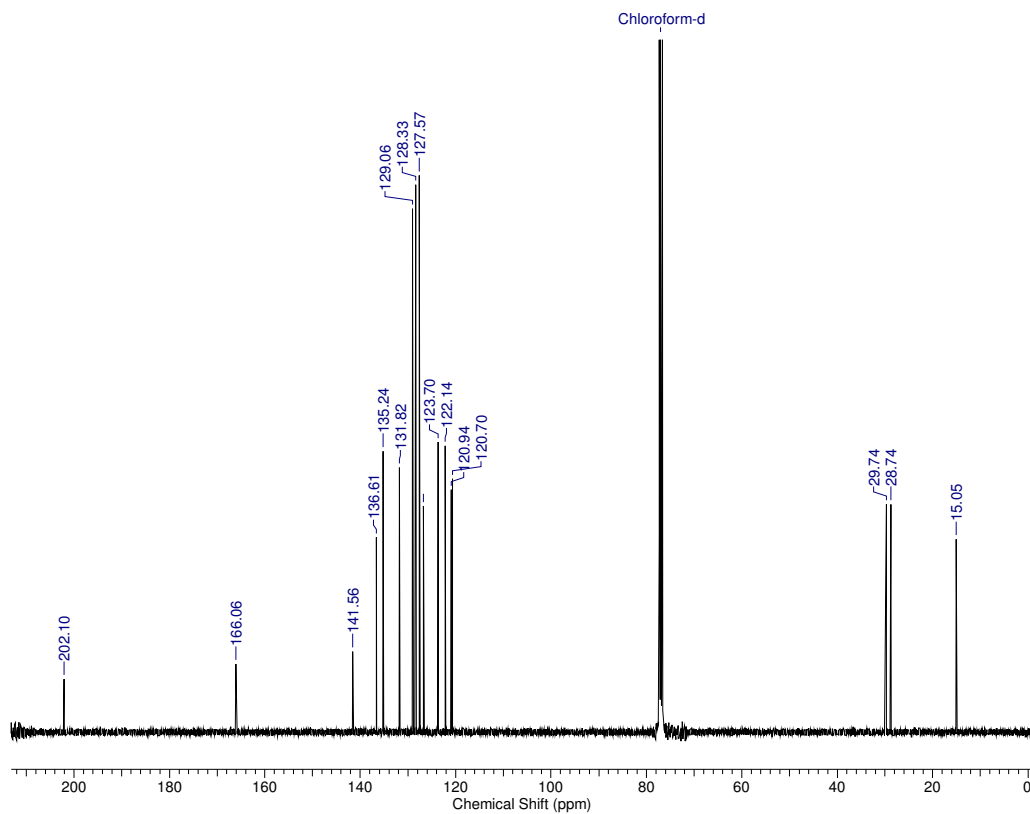
Scan # : (2162 - 2285)
 Mass Peak # : 30 Ret. Time : (21.503 - 22.531)
 Base Peak : 123.05 (367381)



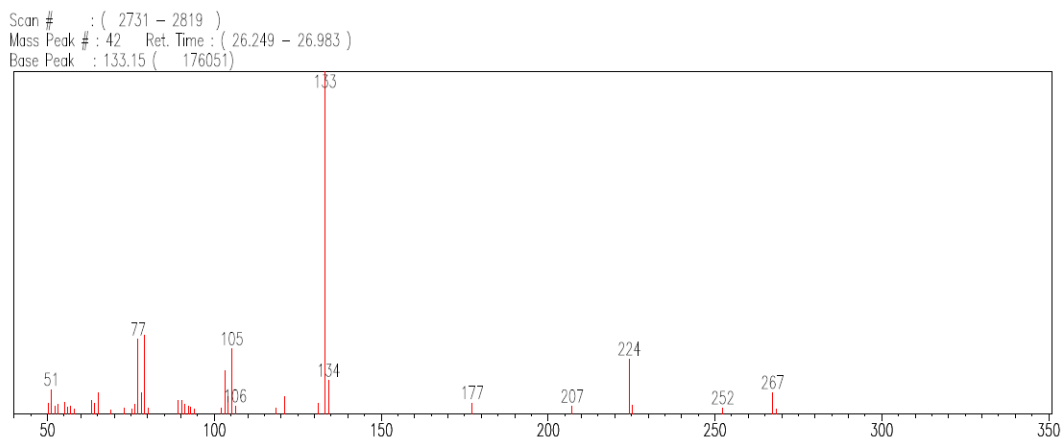
Espectro de massas da *N*-(2-acetilfenil)-4-fluorobenzamida (**9i**).



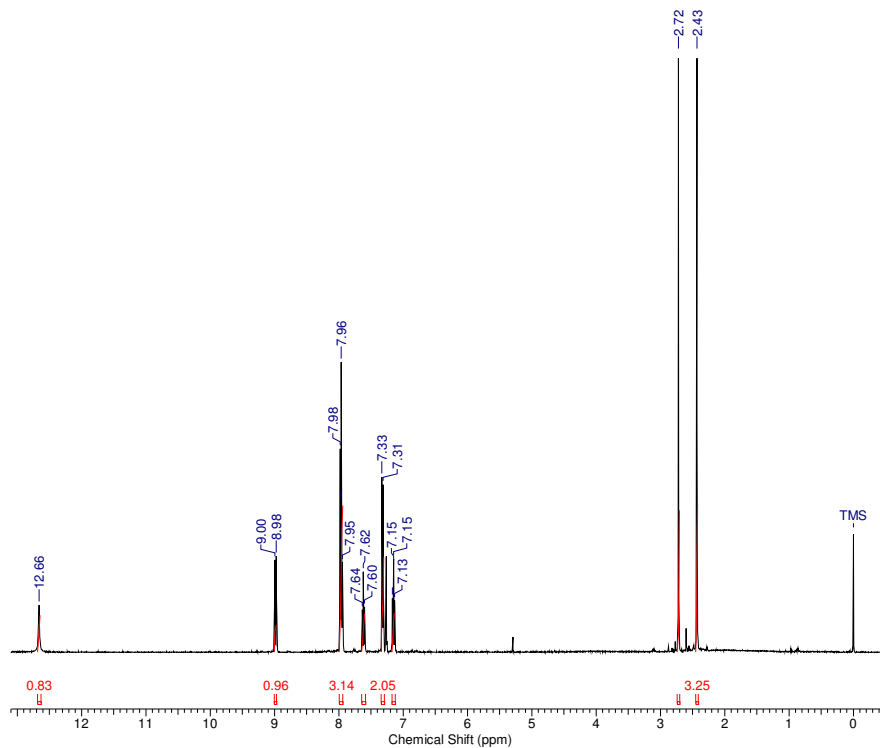
Espectro de RMN ^1H da *N*-(2-acetilfenil)-4-etilbenzamida (**9j**) em CDCl_3 .



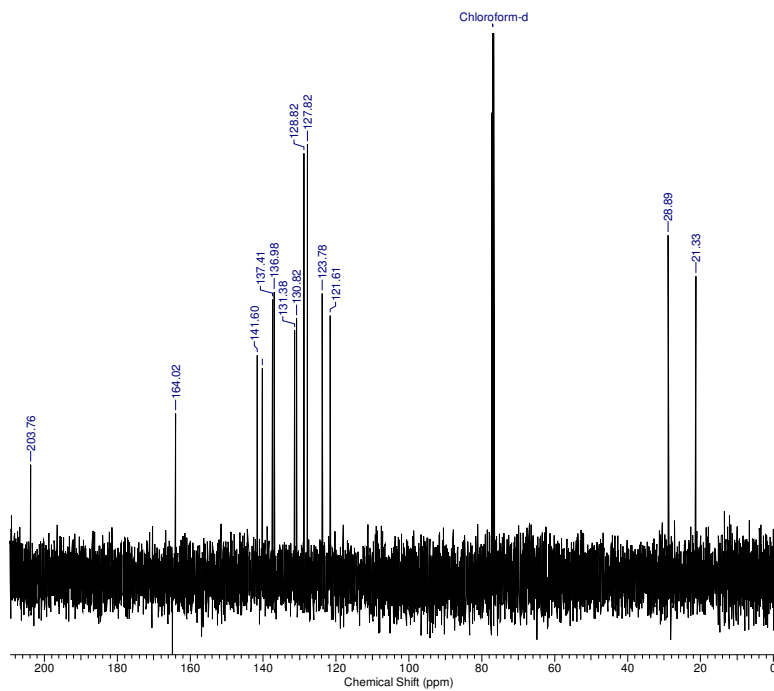
Espectro de RMN ^{13}C da *N*-(2-acetilfenil)-4-etilbenzamida (**9j**) em CDCl_3 .



Espectro de massas da *N*-(2-acetilfenil)-4-etilbenzamida (**9j**).

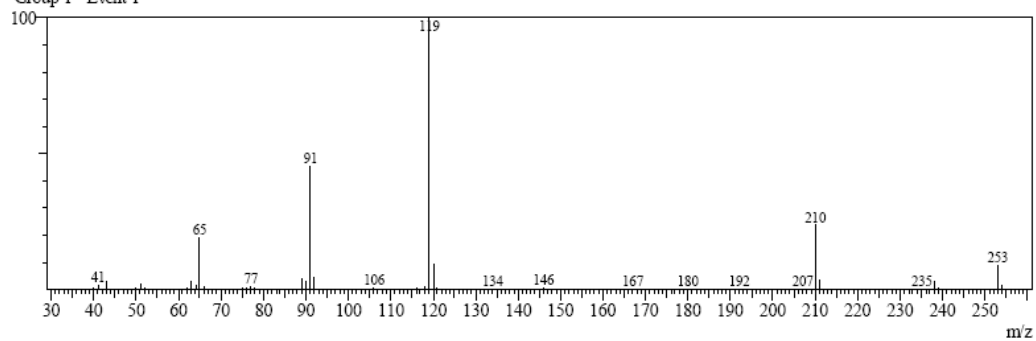


Espectro de RMN ¹H da *N*-(2-acetilfenil)-4-metilbenzamida (**9k**) em CDCl₃.

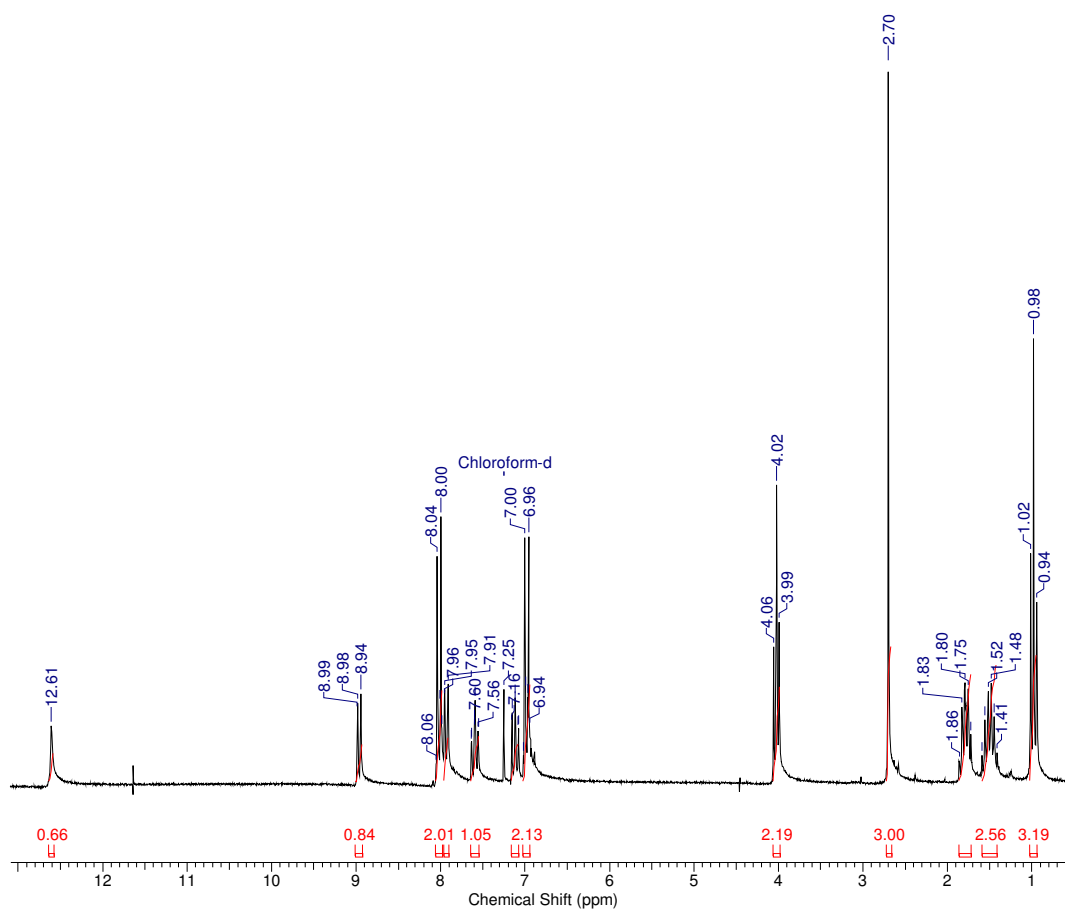


Espectro de RMN ¹³C da *N*-(2-acetilfenil)-4-metilbenzamida (**9k**) em CDCl₃.

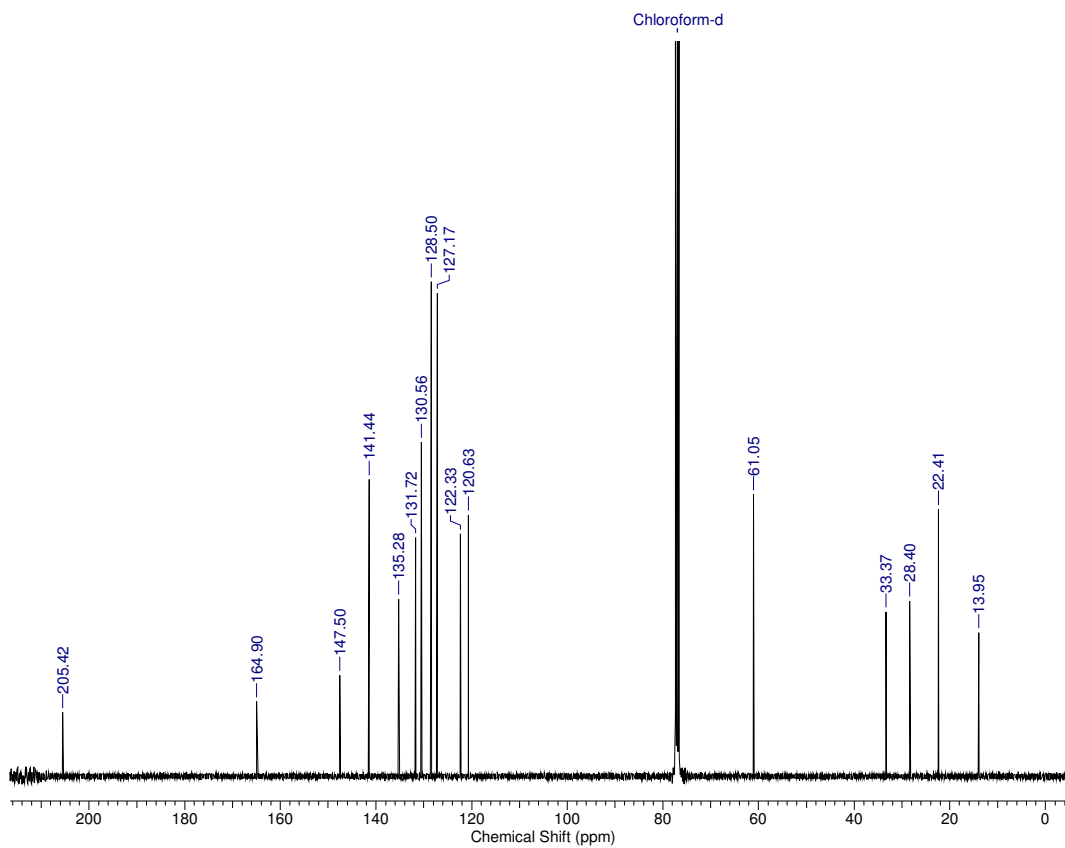
R. Time: 27.6 (Scan#: 2893)
Mass Peaks: 114
Group 1 - Event 1



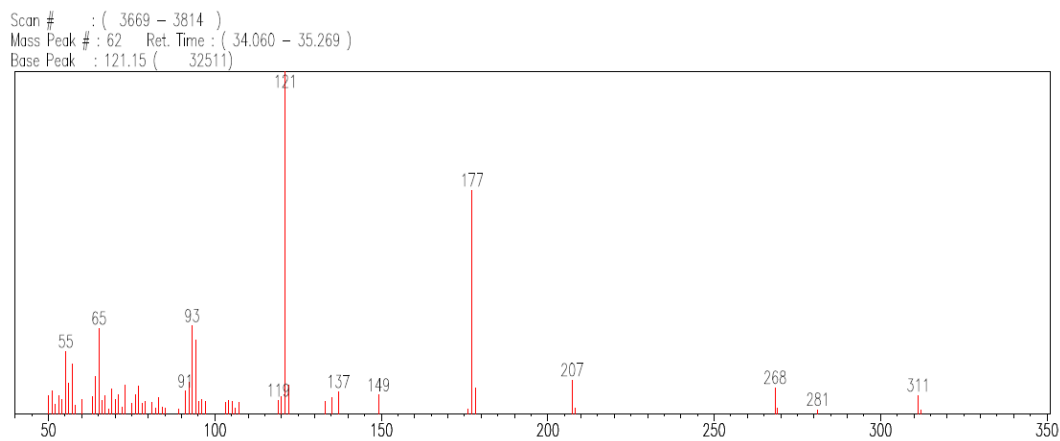
Espectro de massas da *N*-(2-acetilfenil)-4-metilbenzamida (**9k**).



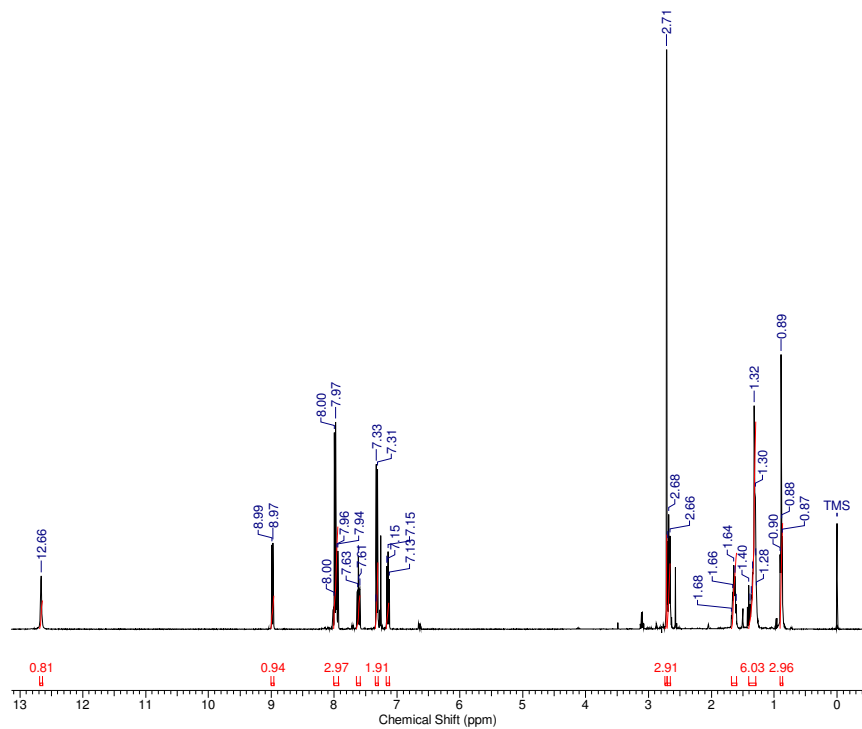
Espectro de RMN ^1H da *N*-(2-acetilfenil)-4-butoxibenzamida (**9l**) em CDCl_3 .



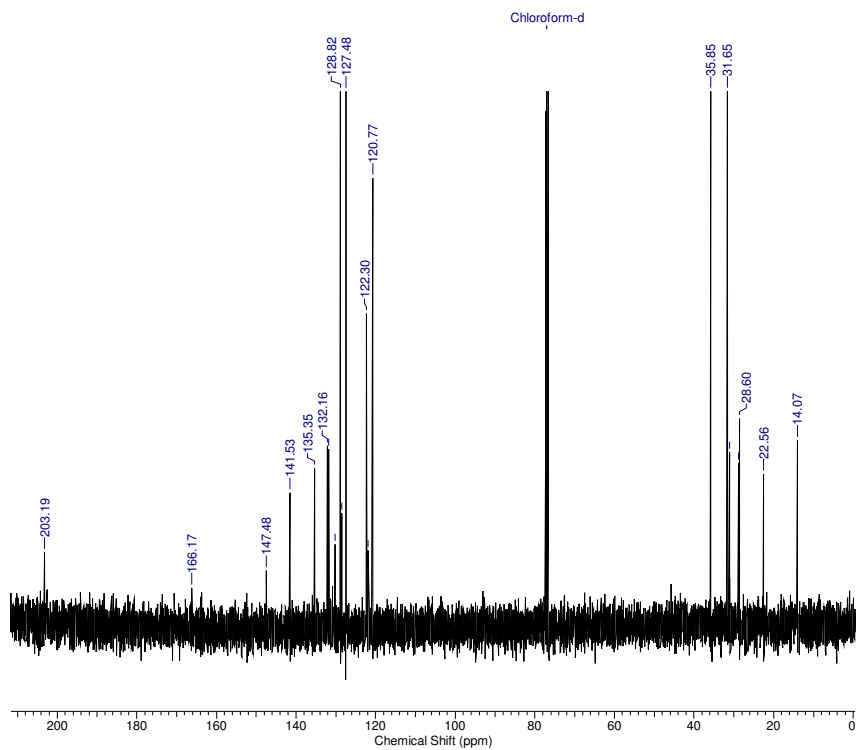
Espectro de RMN ^1H da *N*-(2-acetilfenil)-4-butoxibenzamida (**9I**) em CDCl_3 .



Espectro de massas da *N*-(2-acetilfenil)-4-butoxibenzamida (**9I**).



Espectro de RMN ¹H da *N*-(2-acetilfenil)-4-hexilbenzamida (**9m**) em CDCl₃.

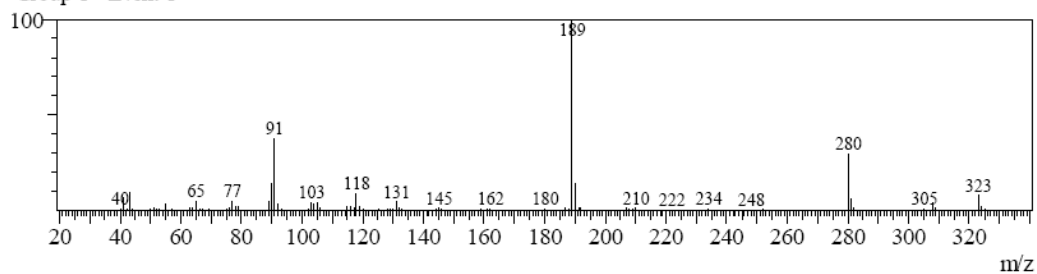


Espectro de RMN ¹³C da *N*-(2-acetilfenil)-4-hexilbenzamida (**9m**) em CDCl₃.

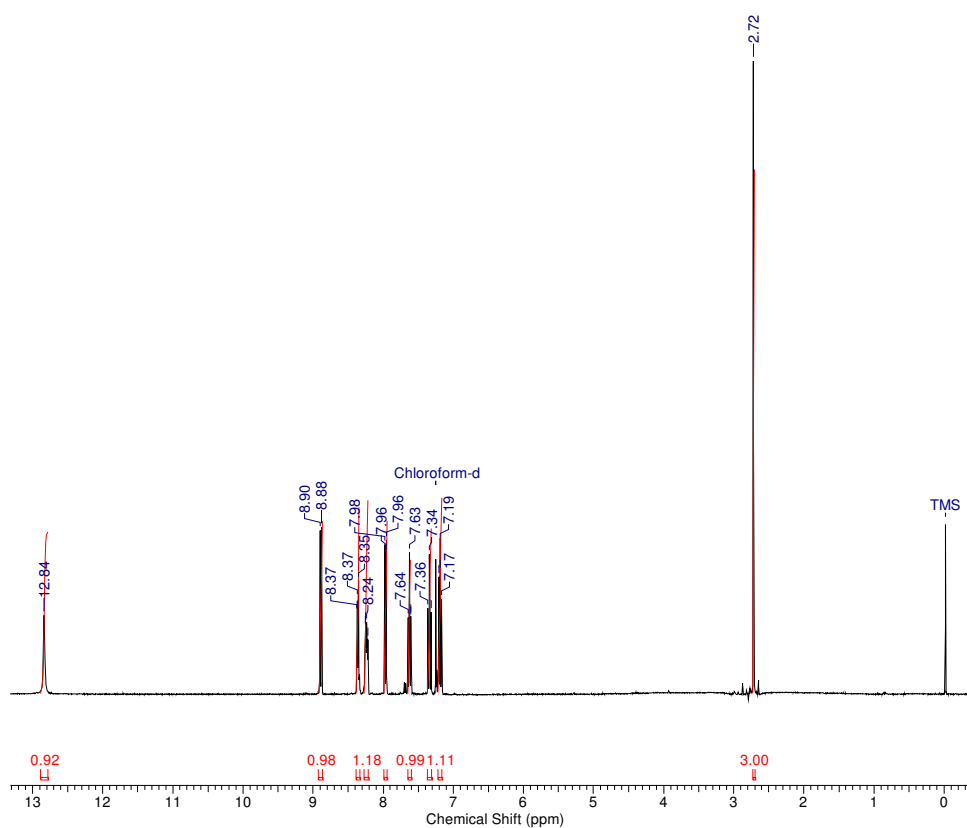
R.Time:36.8(Scan#:3997)

MassPeaks:99

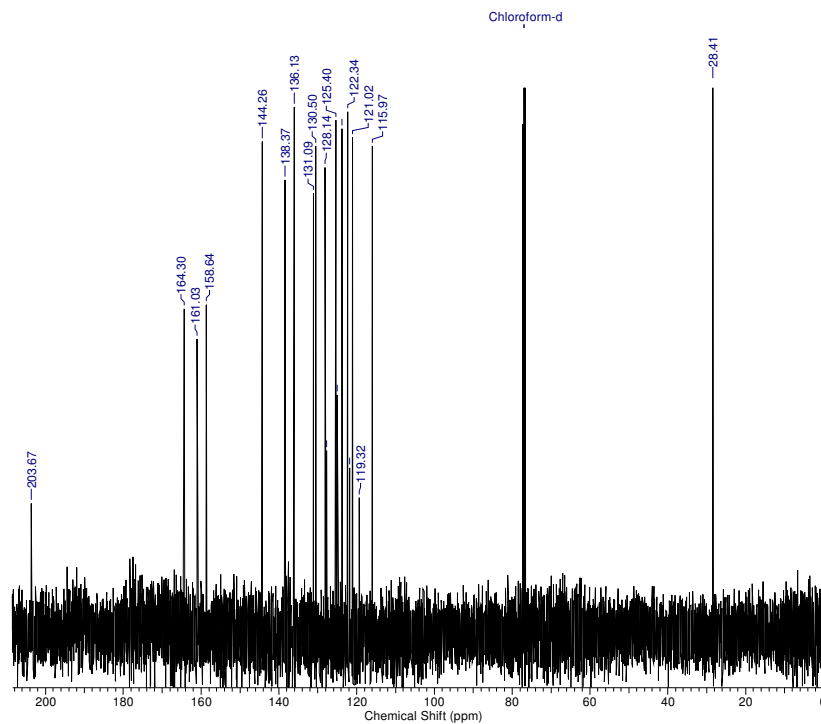
Group 1 - Event 1



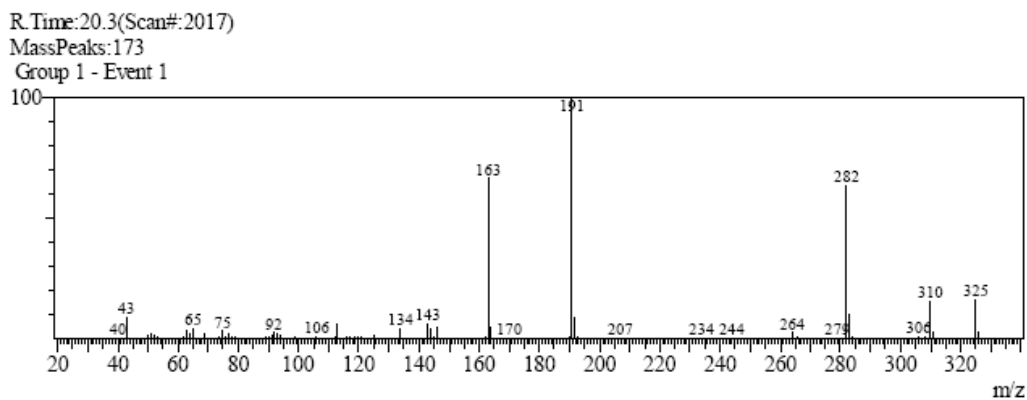
Espectro de massas da *N*-(2-acetilfenil)-4-hexilbenzamida (**9m**).



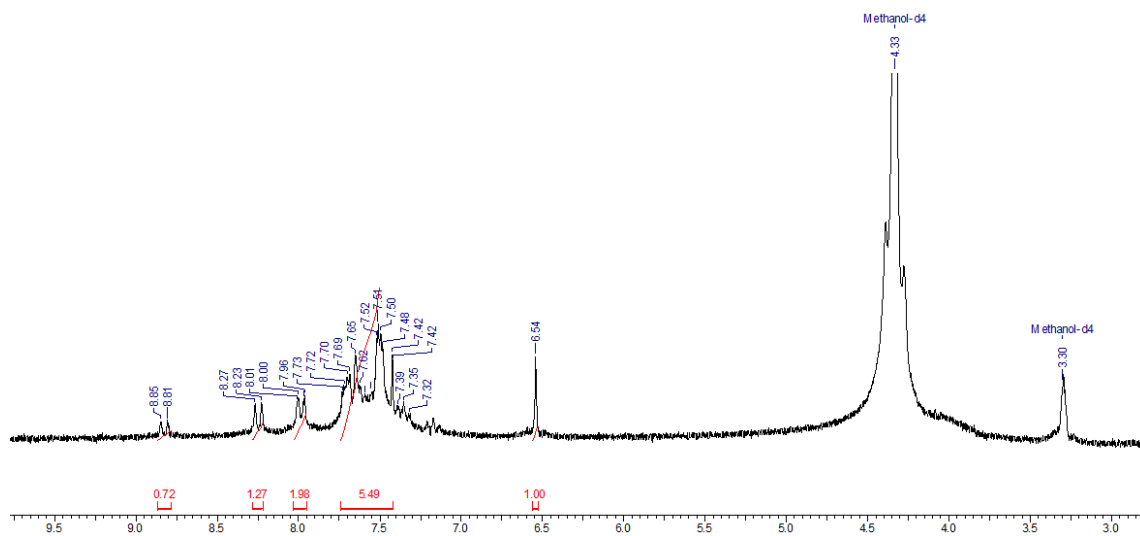
Espectro de RMN ¹H da *N*-(2-acetilfenil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida (**9n**) em CDCl₃.



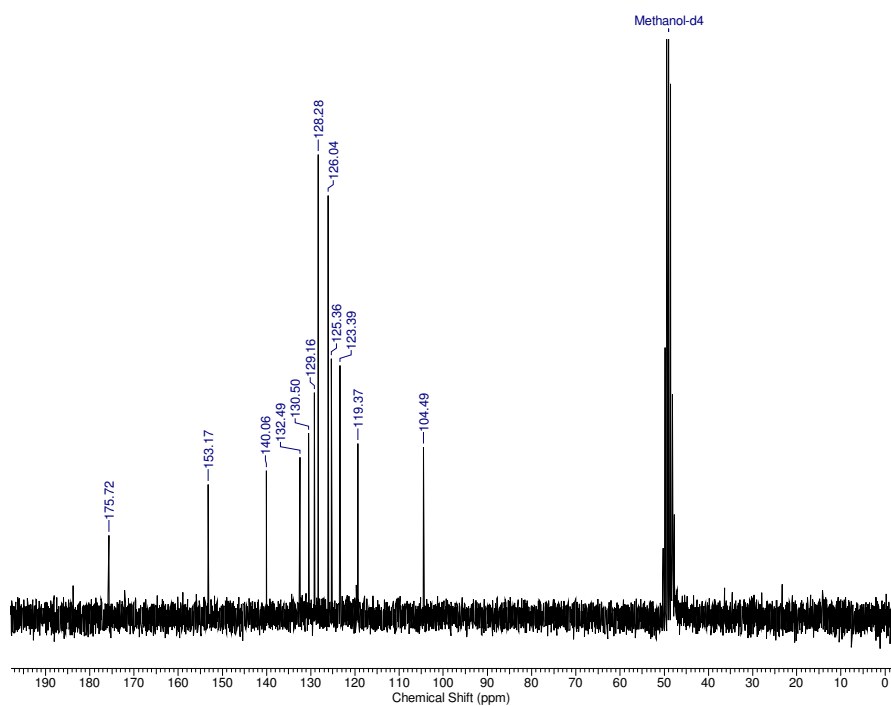
Espectro de RMN ^{13}C da *N*-(2-acetilfenil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida (**9n**) em CDCl_3 .



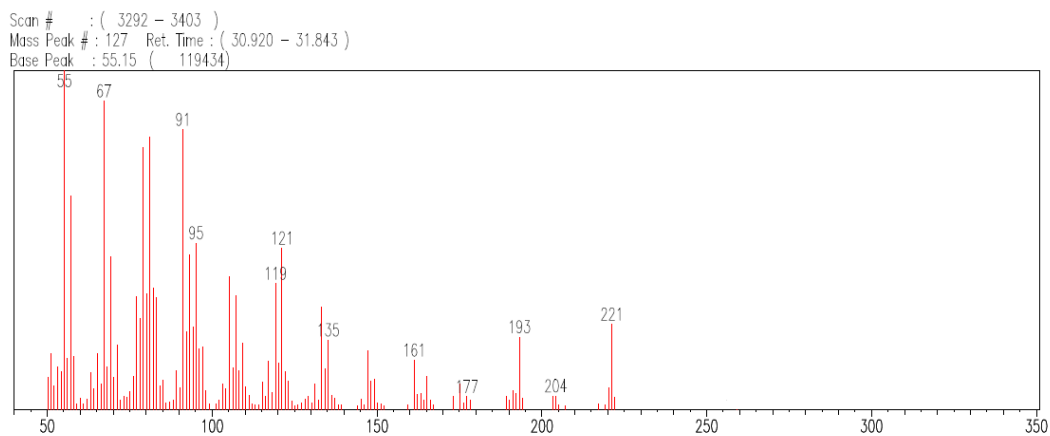
Espectro de massas da *N*-(2-acetilfenil)-4-fluoro-3-(trifluorometil) benzamida (**9n**).



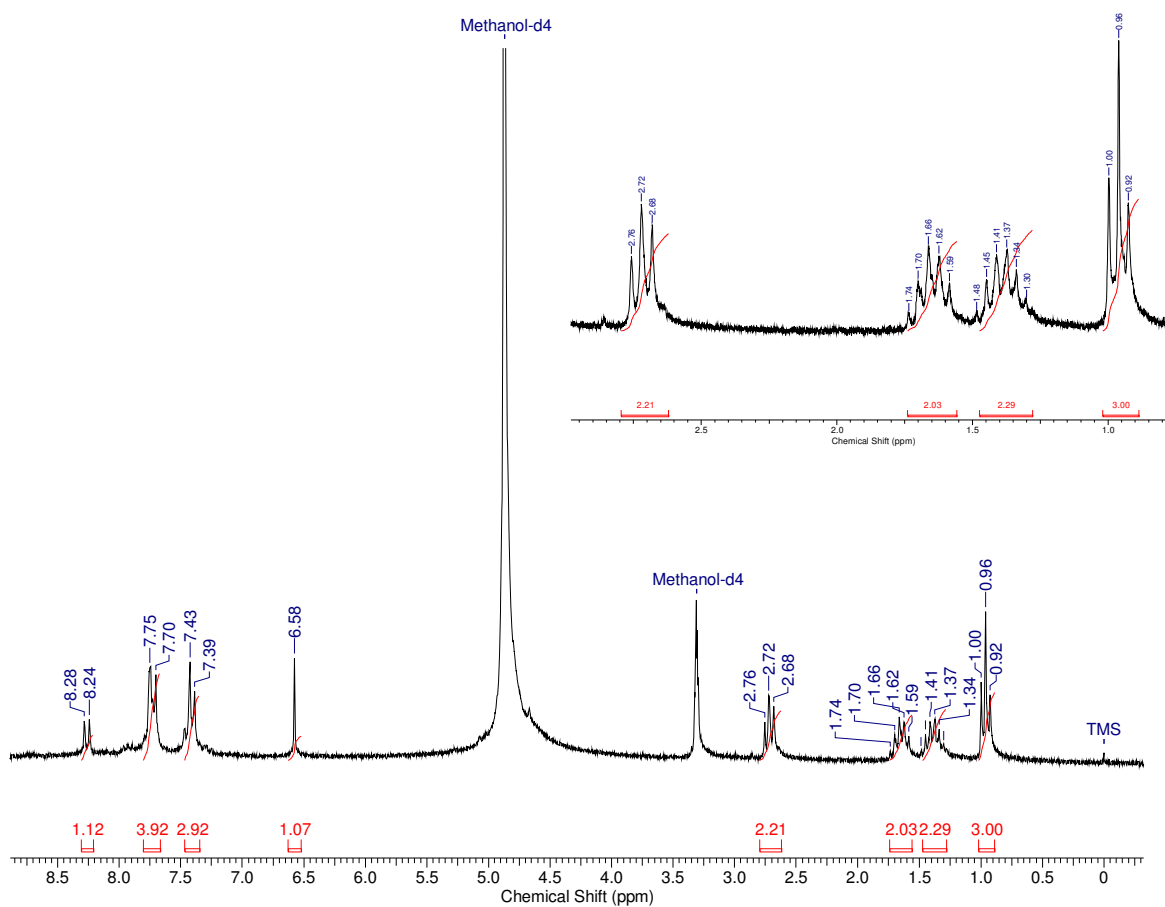
Espectro de RMN ^1H da 2-fenil-quinolin-4(1H)-ona (**8d**) em MeOD.



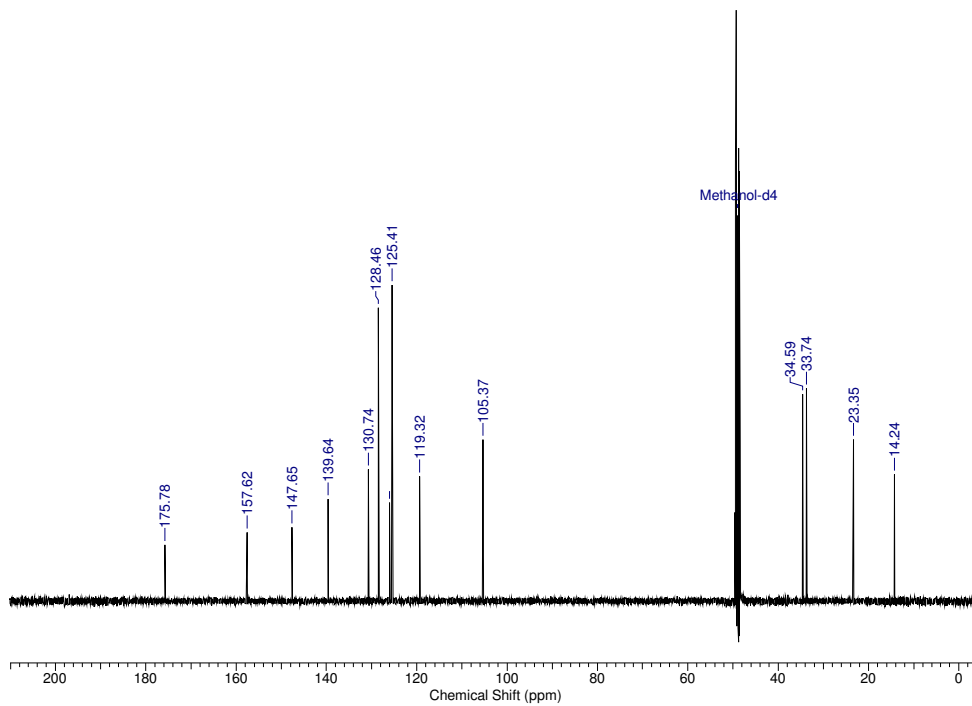
Espectro de RMN ^{13}C da 2-fenil-quinolin-4(1H)-ona (**8d**) em MeOD.



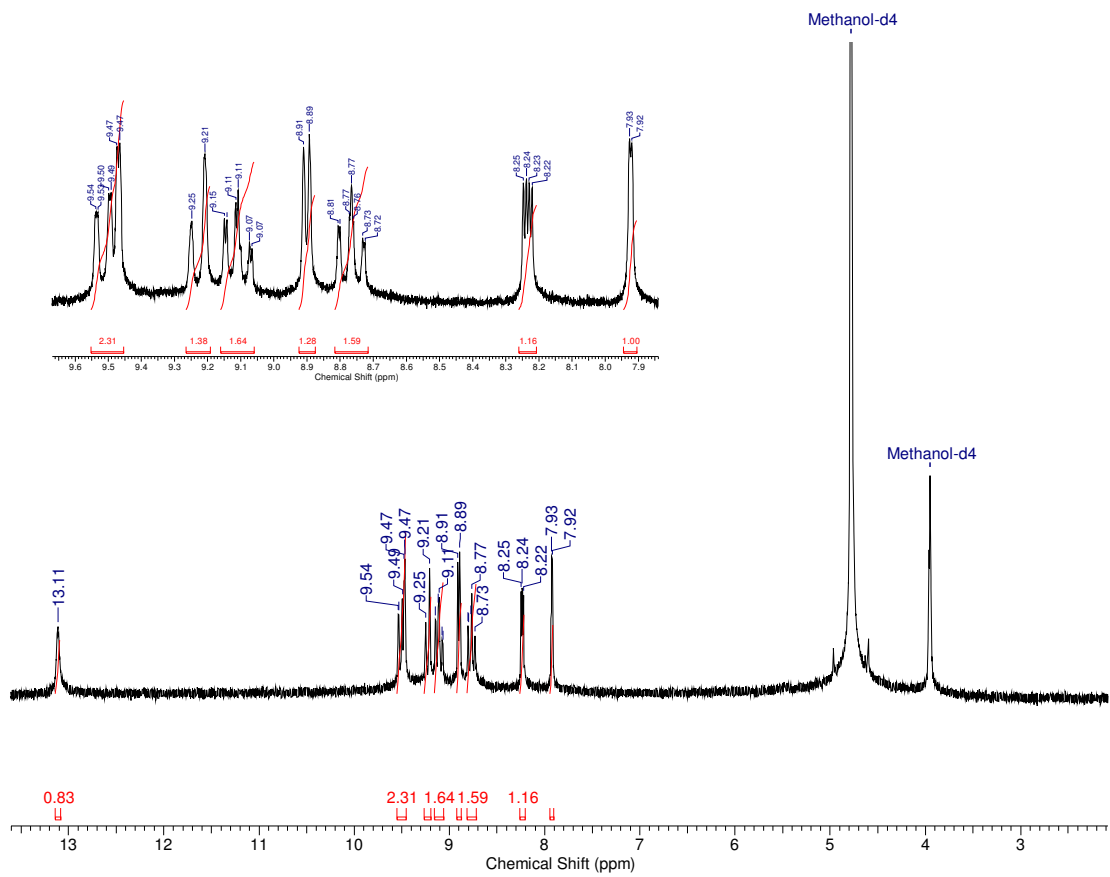
Espectro de massas da 2-fenil-quinolin-4(1*H*)-ona (**8d**).



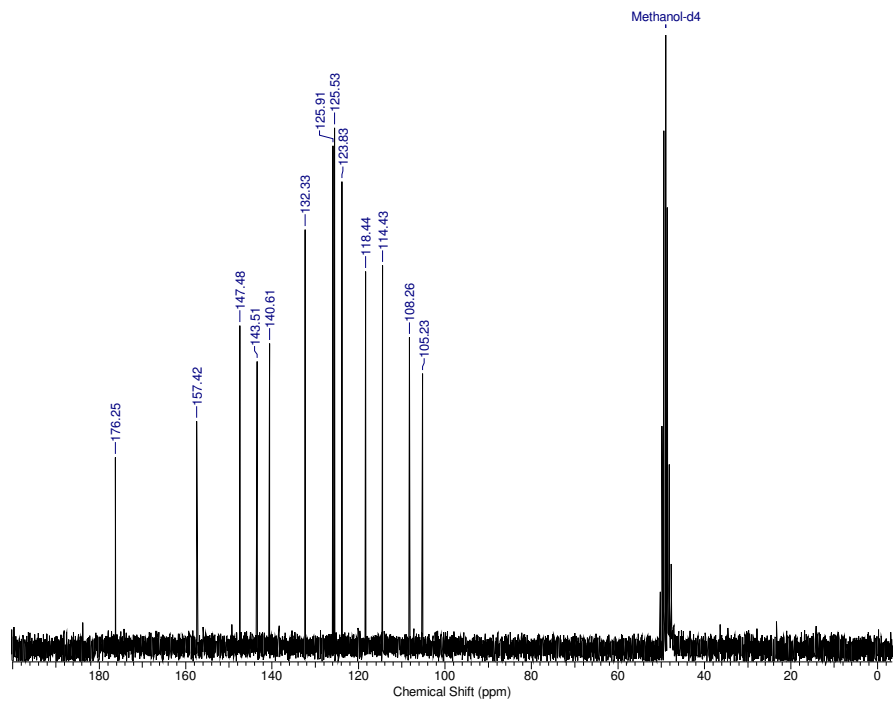
Espectro de RMN ^1H da 2-(4-butil-fenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**8e**) em MeOD.



Espectro de RMN ^{13}C da 2-(4-butyl-fenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**8e**) em MeOD.

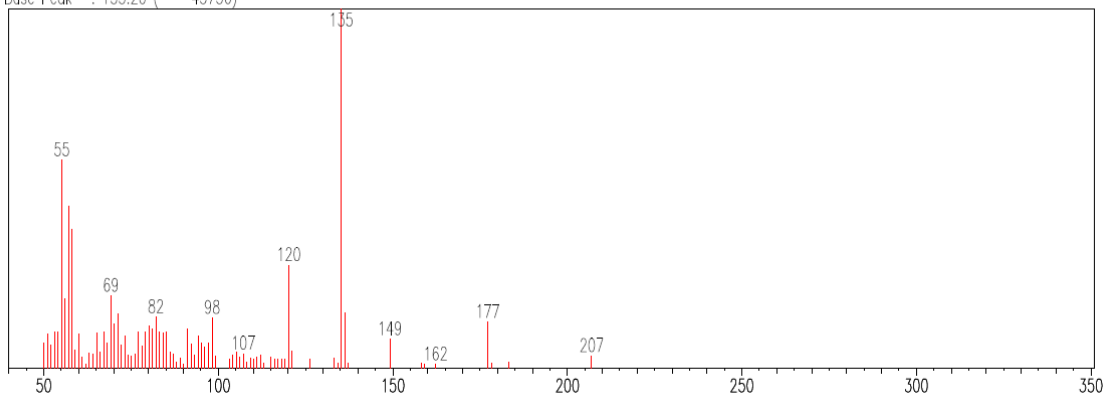


Espectro de RMN ^1H da 2-(furan-2-il)quinolin-4(1*H*)-ona (**8f**) em MeOD.

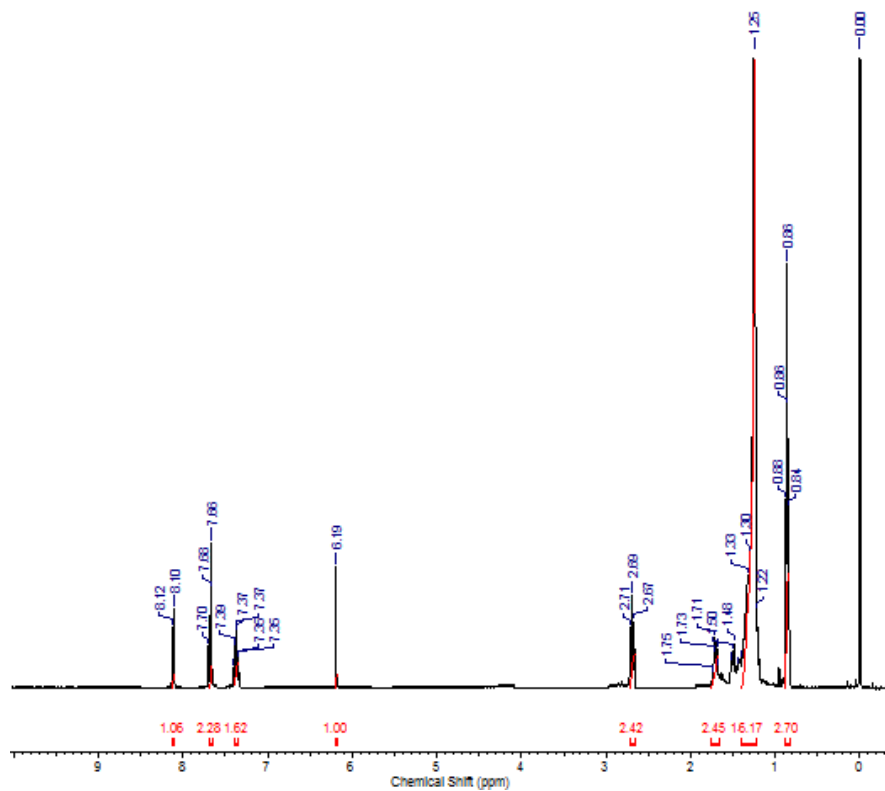


Espectro de RMN ^{13}C da 2-(furan-2-il)quinolin-4(1*H*)-ona (**8f**) em MeOD.

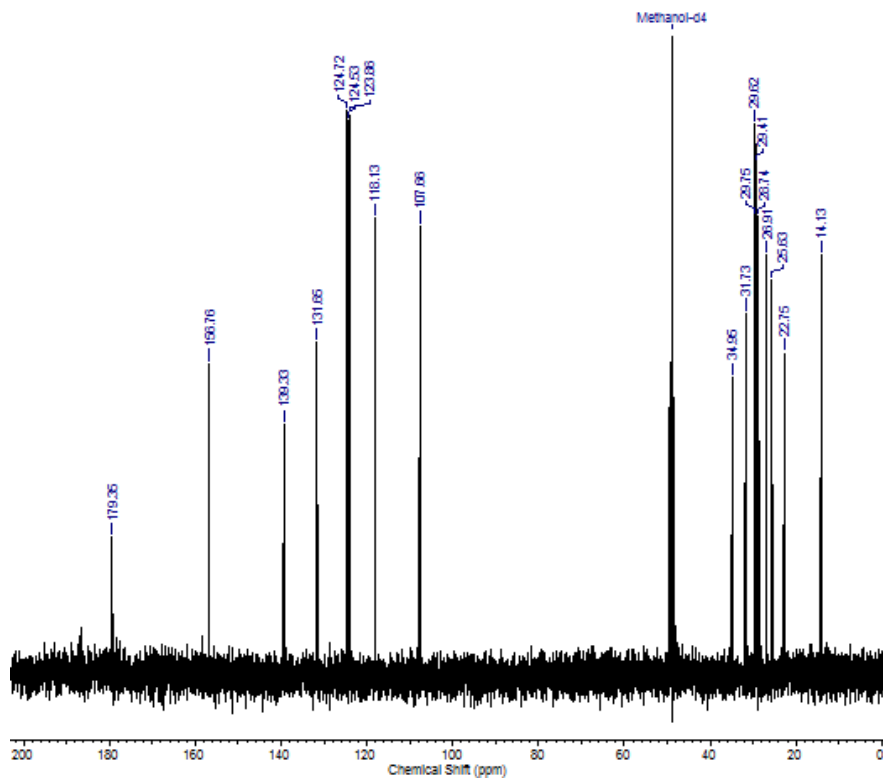
Scan # : (3142 - 3213)
Mass Peak # : 82 Ret. Time : (29.668 - 30.261)
Base Peak : 135.20 (43736)



Espectro de massas da 2-(furan-2-il)quinolin-4(1*H*)-ona (**8f**).

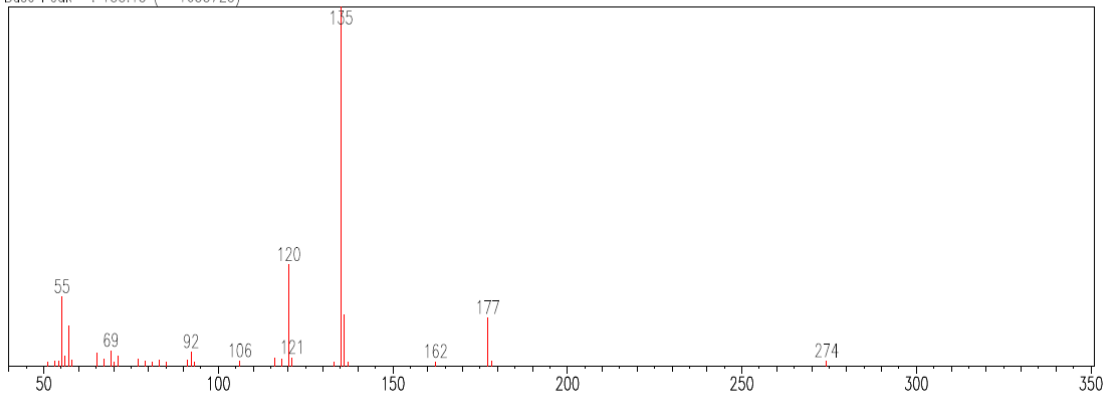


Espectro de RMN ^1H da 2-undecilquinolin-4(1*H*)-ona (**8g**) em MeOD.

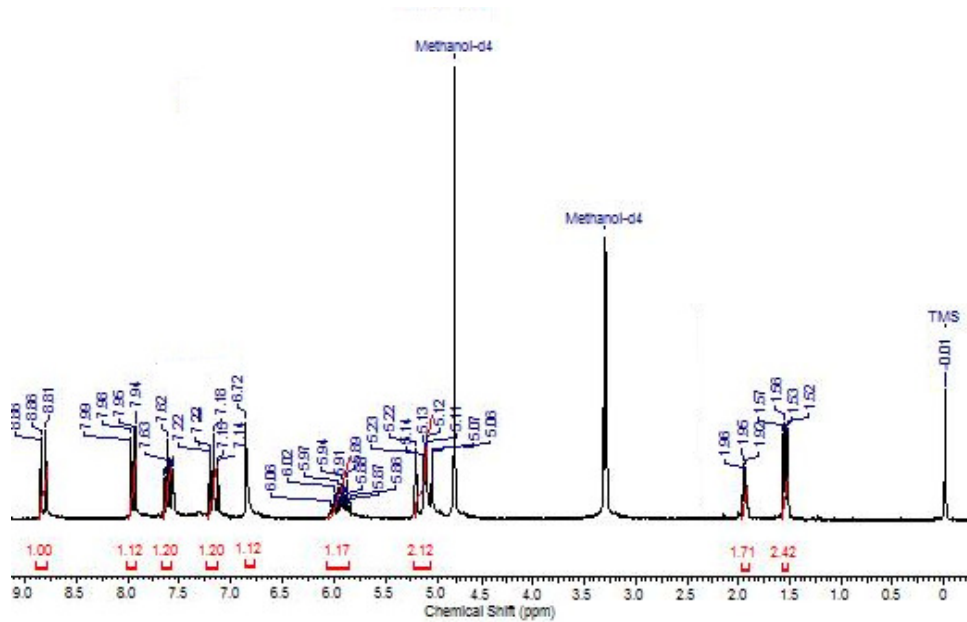


Espectro de RMN ^{13}C da 2-undecilquinolin-4(1*H*)-ona (**8g**) em MeOD.

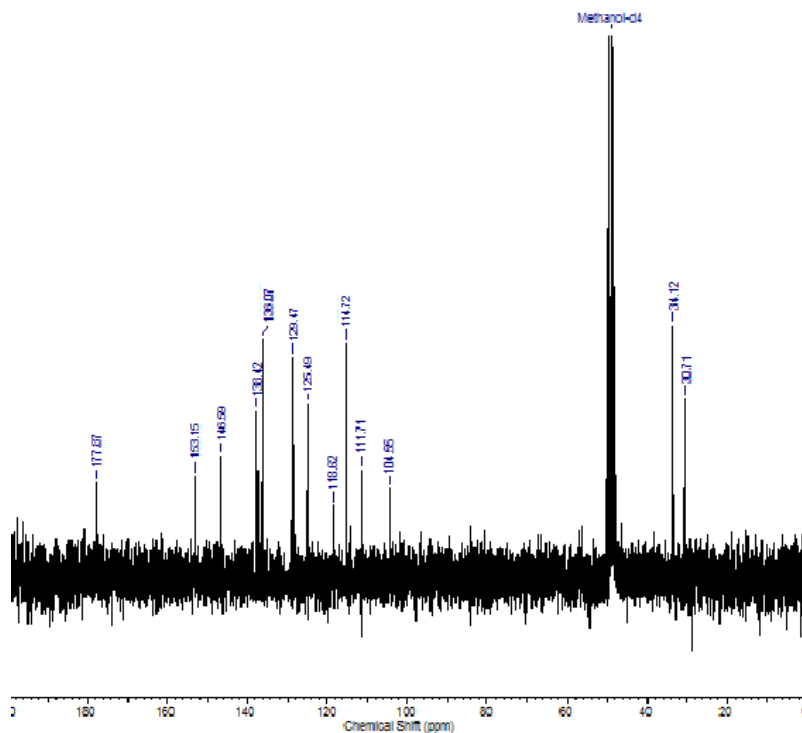
Scan # : (3184 - 3191)
 Mass Peak # : 33 Ret. Time : (30.022 - 30.078)
 Base Peak : 135.15 (1635723)



Espectro de massas da 2-undecilquinolin-4(1*H*)-ona (**8g**).

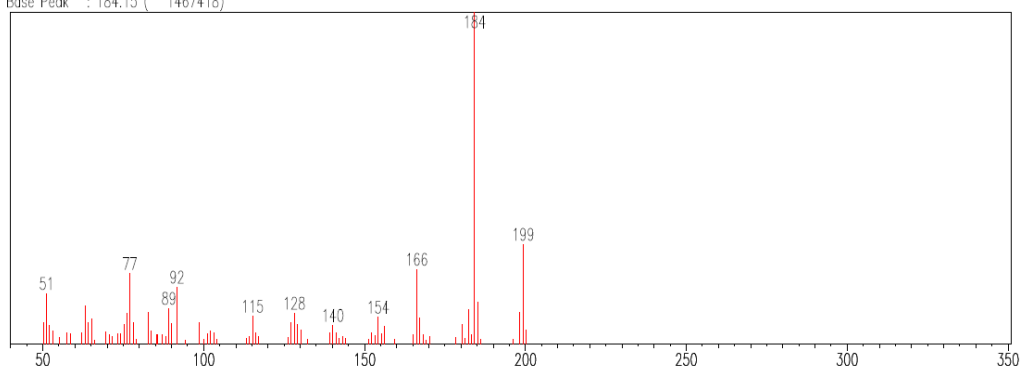


Espectro de RMN ^1H da 2-(but-3-enil)quinolin-4(1H)-ona (**8h**) em MeOD.

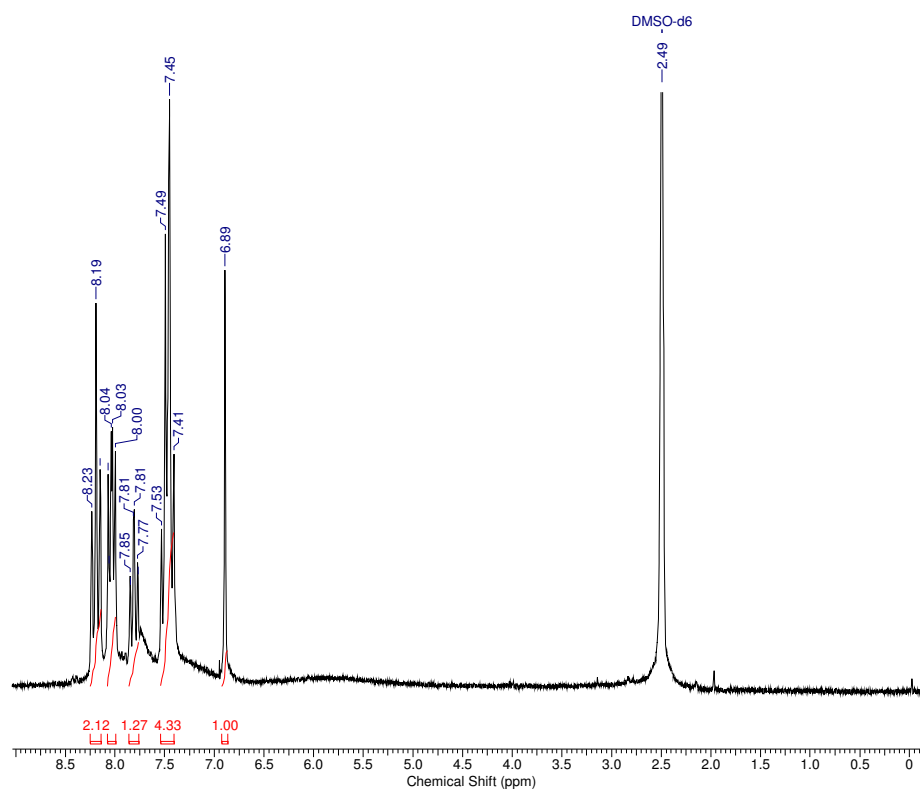


Espectro de RMN ^{13}C da 2-(but-3-enil)quinolin-4(1H)-ona (**8h**) em MeOD.

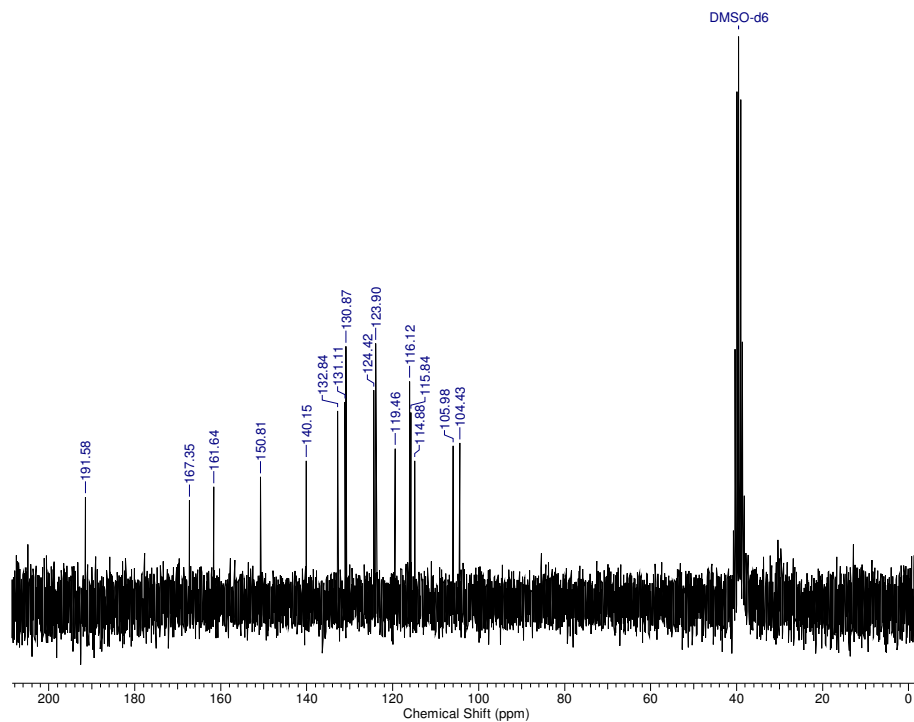
Scan # : (2128 - 2245)
Mass Peak # : 83 Ret. Time : (21.223 - 22.192)
Base Peak : 184,15 (1467418)



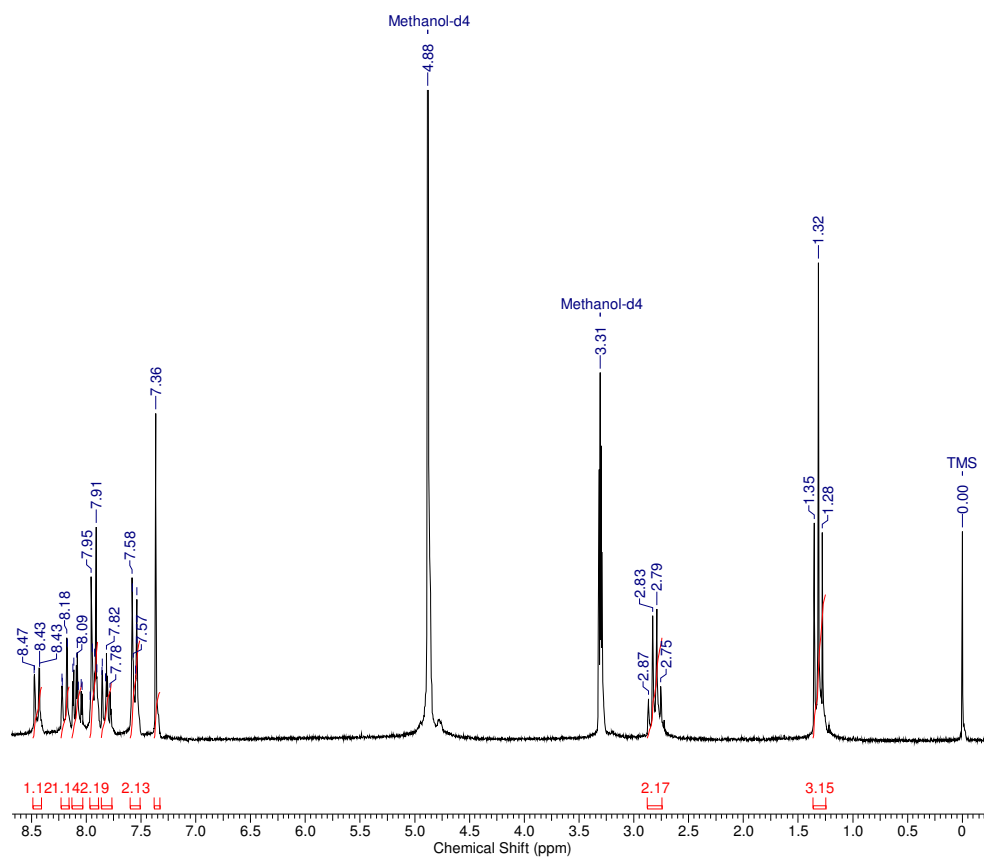
Espectro de massas da 2-(but-3-enil)quinolin-4(1H)-ona (**8h**).



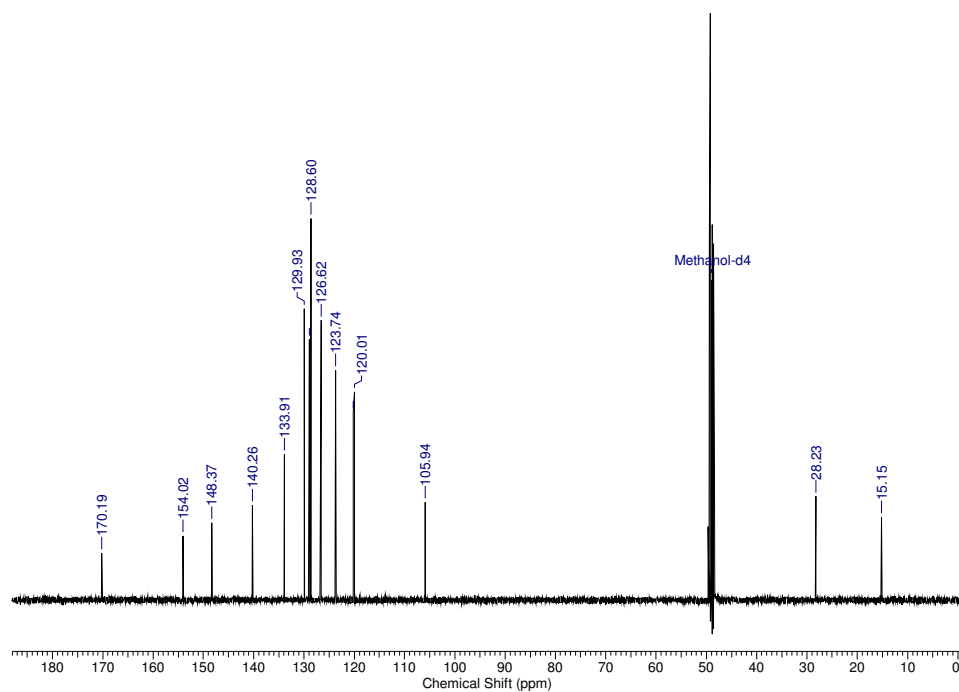
Espectro de RMN ¹H da 2-(4-fluorofenil)quinolin-4(1H)-ona (**8i**) em DMSO-d₆.



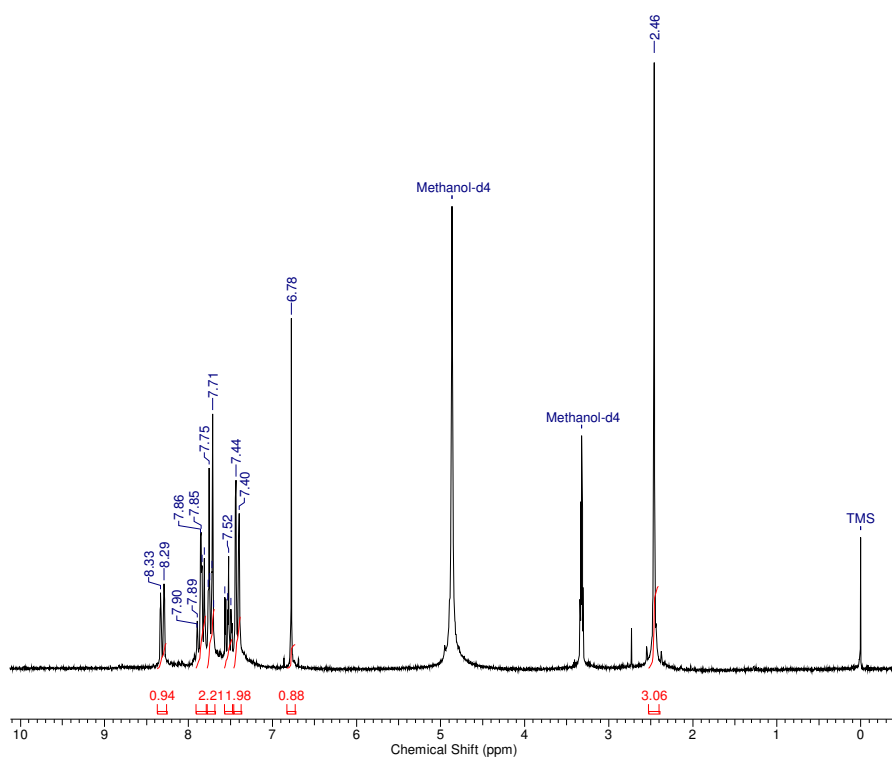
Espectro de RMN ^{13}C da 2-(4-fluorofenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**8i**) em DMSO-d_6 .



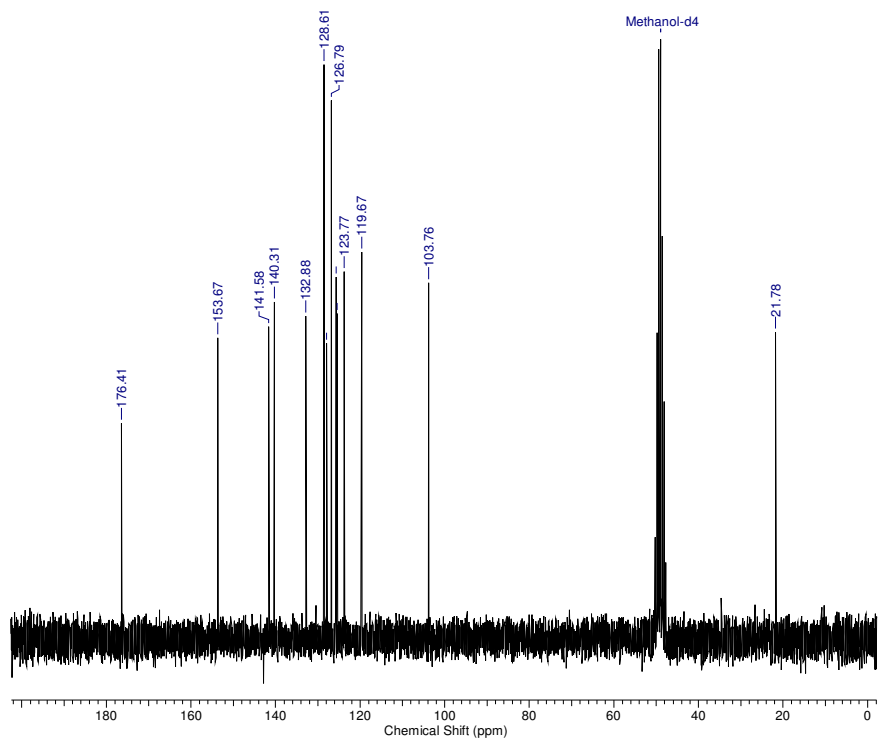
Espectro de RMN ^1H da 2-(4-etilfenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**8j**) em MeOD.



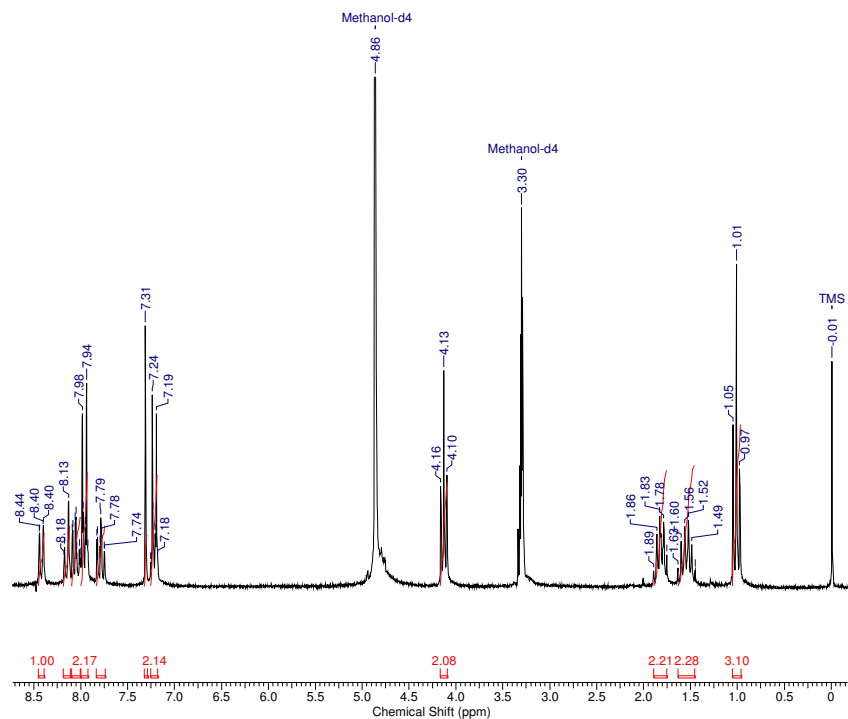
Espectro de RMN ^{13}C da 2-(4-etilfenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**8j**) em MeOD.



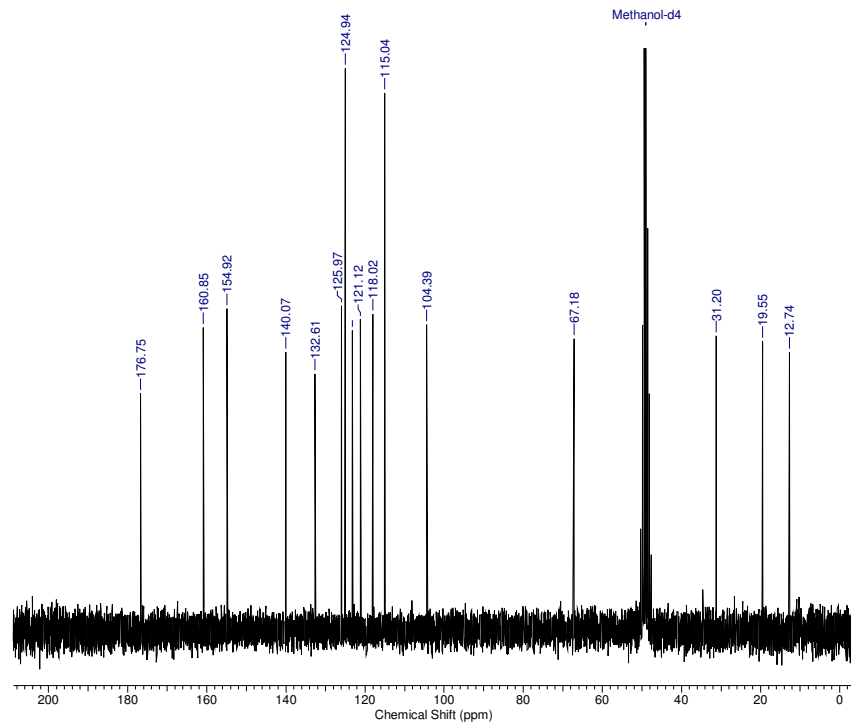
Espectro de RMN ^1H da 2-p-tolilquinolin-4(1*H*)-ona (**8k**) em MeOD.



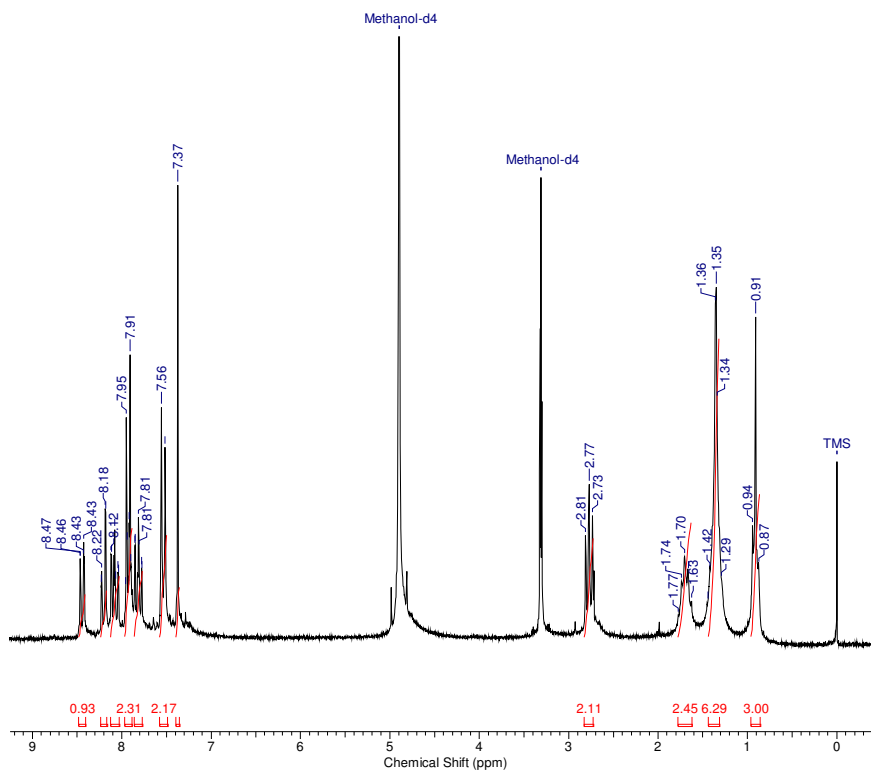
Espectro de RMN ^{13}C da 2-p-tolilquinolin-4(1H)-ona (**8k**) em MeOD.



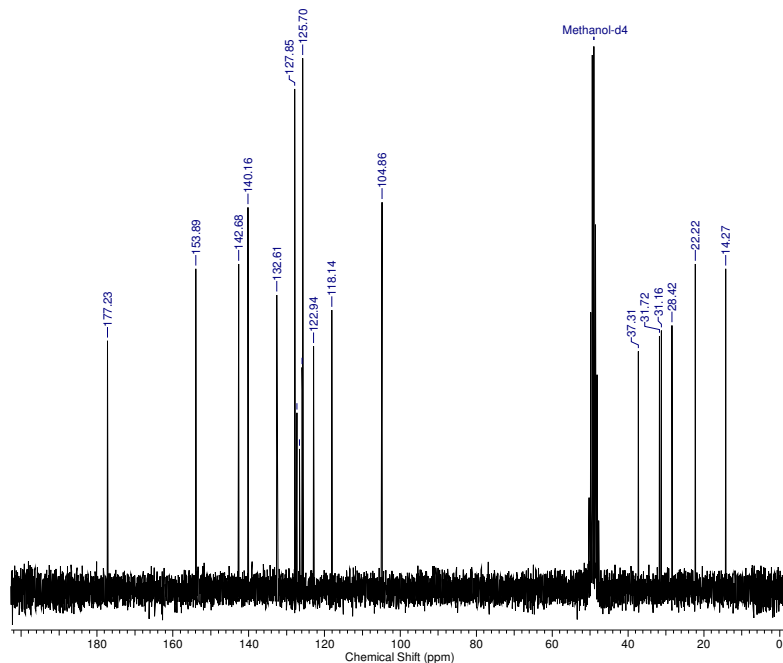
Espectro de RMN ^1H da 2-(4-butoxifenil)quinolin-4(1H)-ona (**8l**) em MeOD.



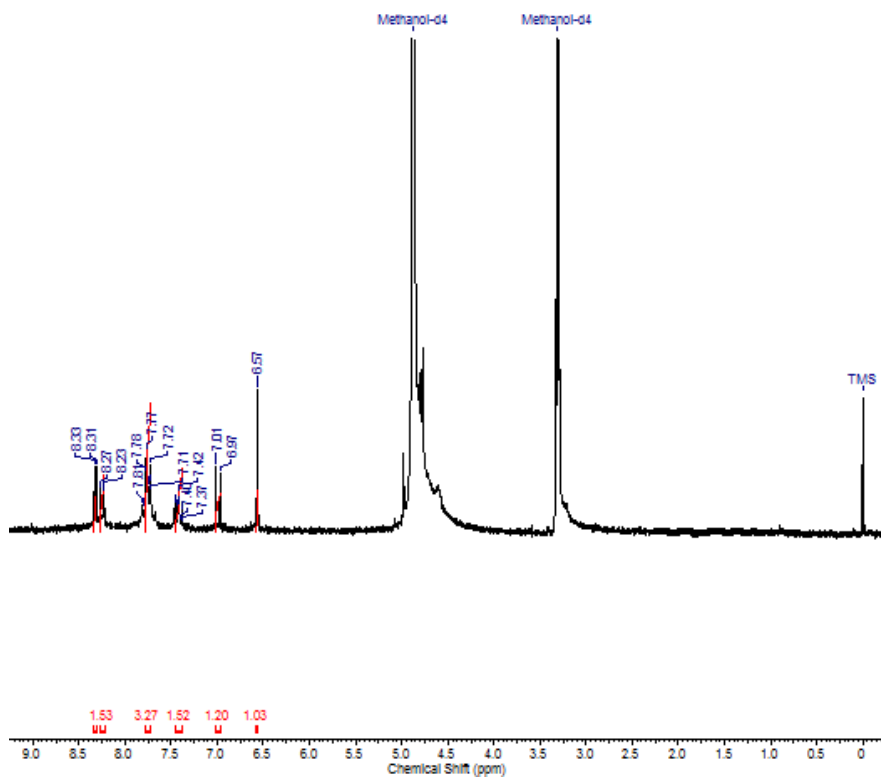
Espectro de RMN ^{13}C da 2-(4-butoxifenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**8l**) em MeOD.



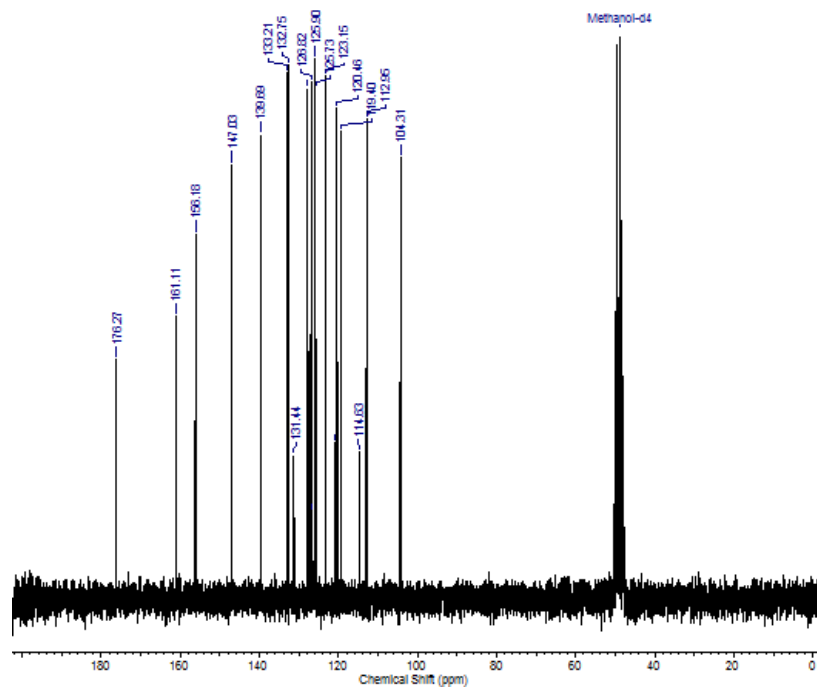
Espectro de RMN ^1H da 2-(4-hexilfenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**8m**) em MeOD.



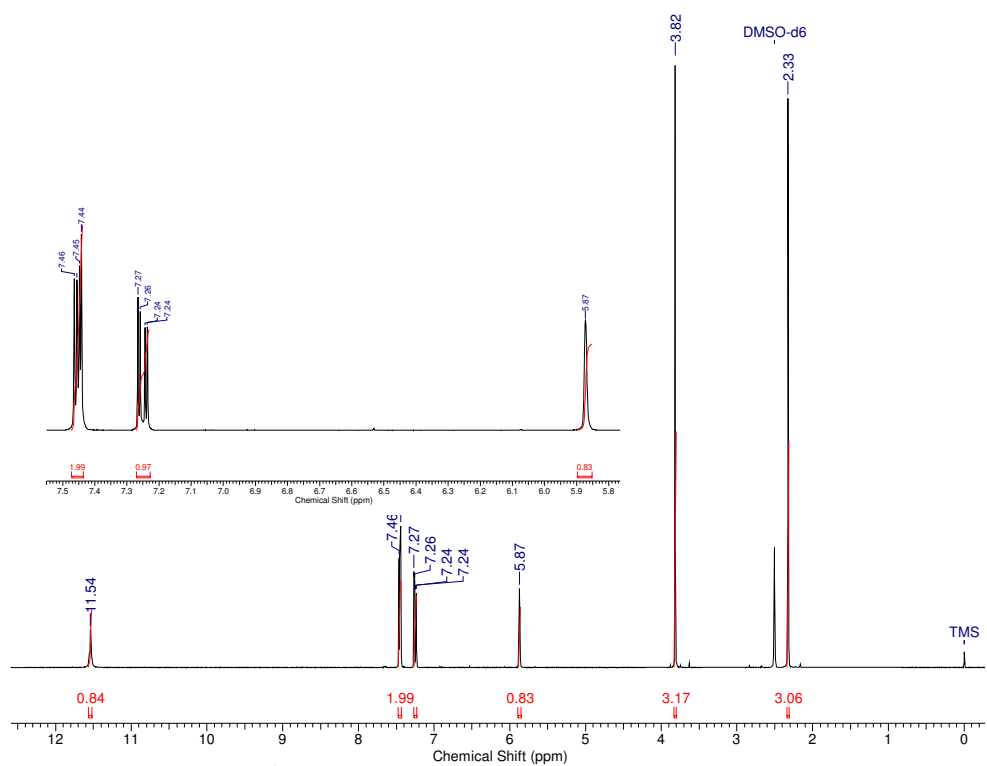
Espectro de RMN ^{13}C da 2-(4-hexilfenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**8m**) em MeOD.



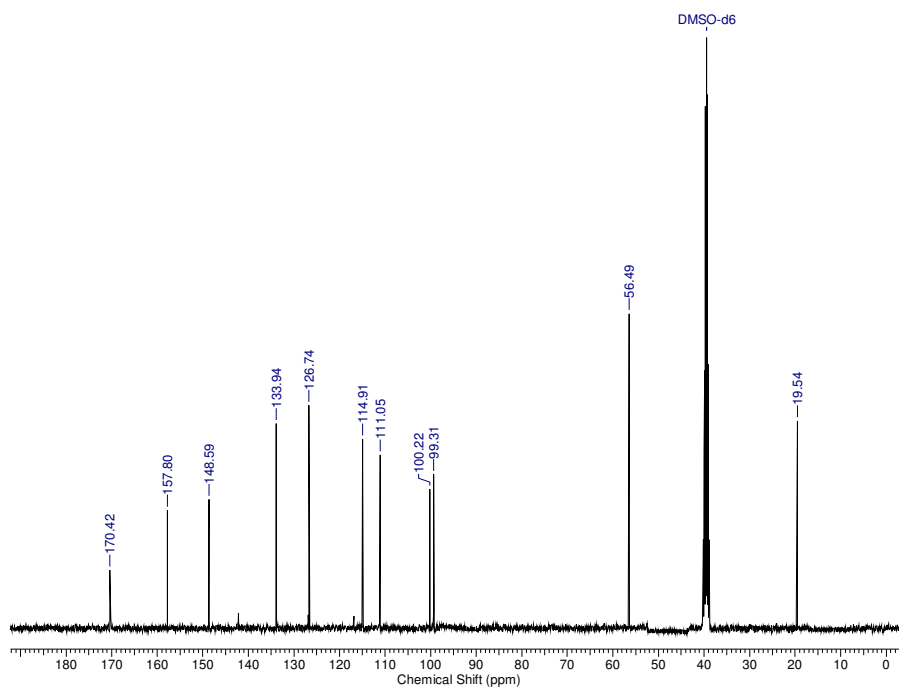
Espectro de RMN ^1H da 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**8n**) em MeOD.



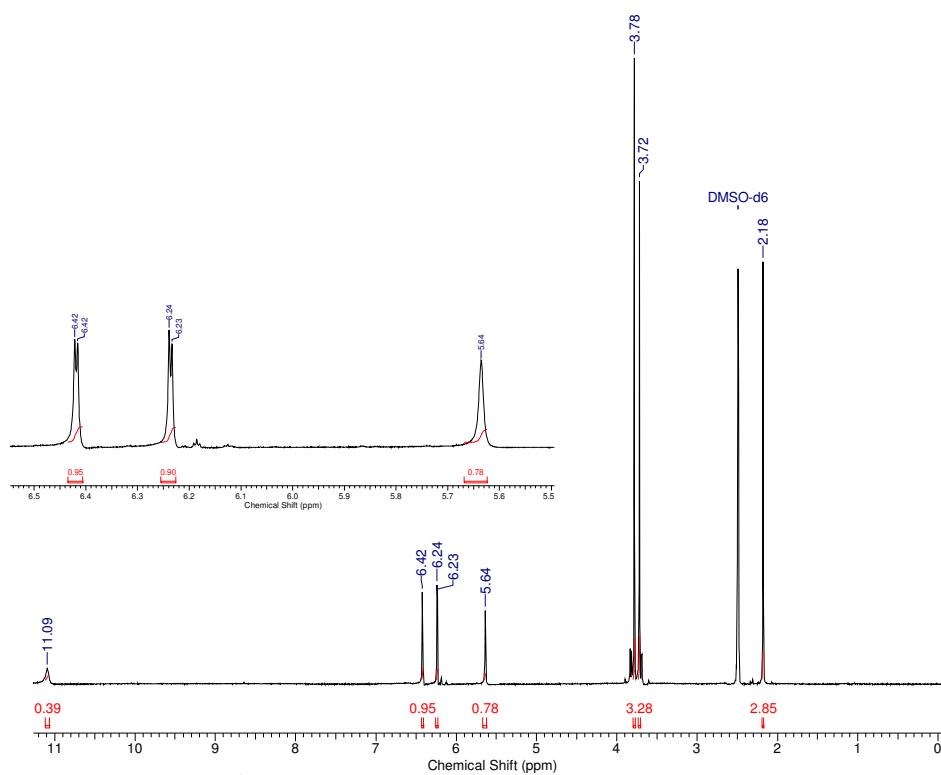
Espectro de RMN ^{13}C da 2-(4-fluoro-3-(trifluorometil)fenil)quinolin-4(1*H*)-ona (**8n**) em MeOD.



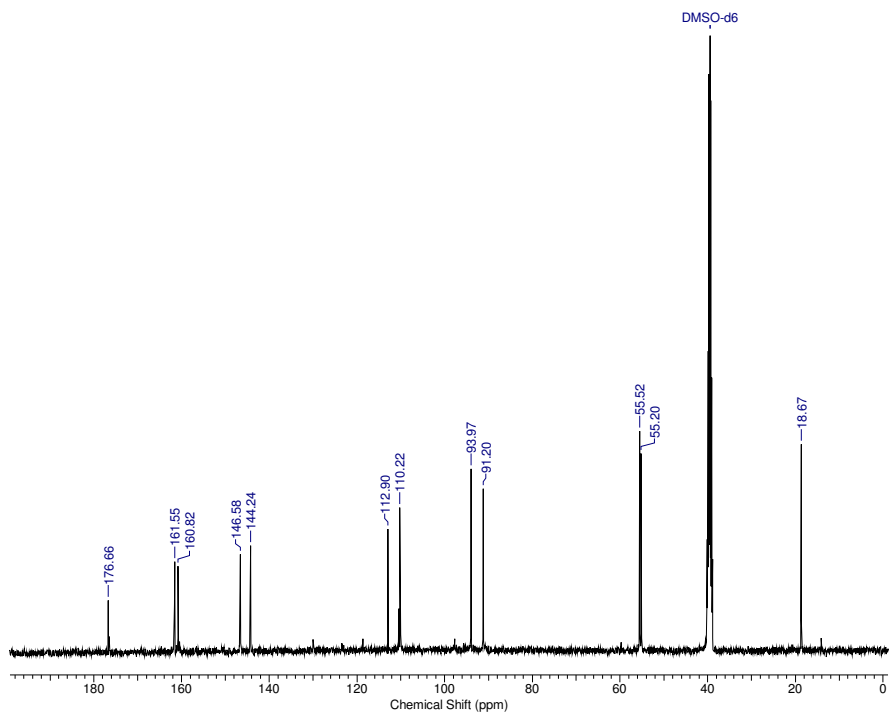
Espectro de RMN ^1H da 6-metoxi-2-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**8o**) em DMSO- d_6 .



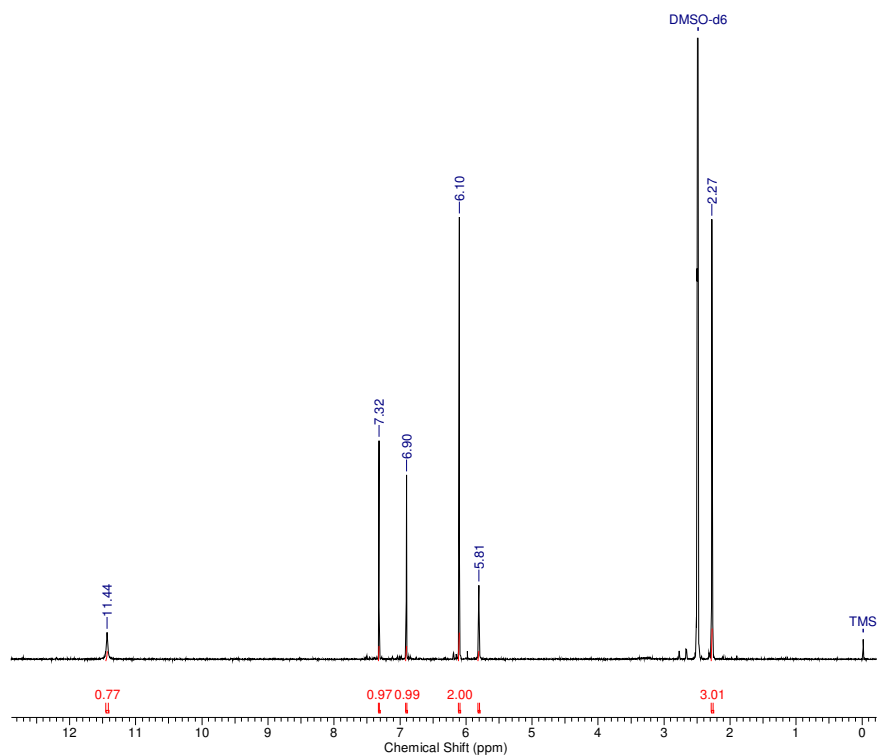
Espectro de RMN ^{13}C da 6-metoxi-2-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**8o**) em DMSO- d_6 .



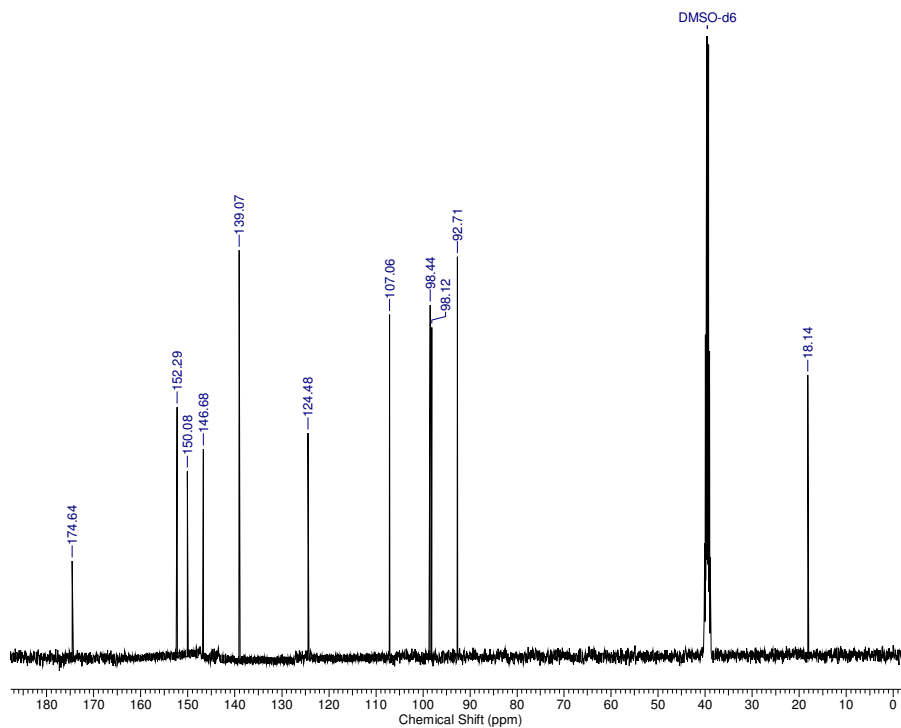
Espectro de RMN ^1H da 5,7-dimetoxi-2-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**8p**) em DMSO- d_6 .



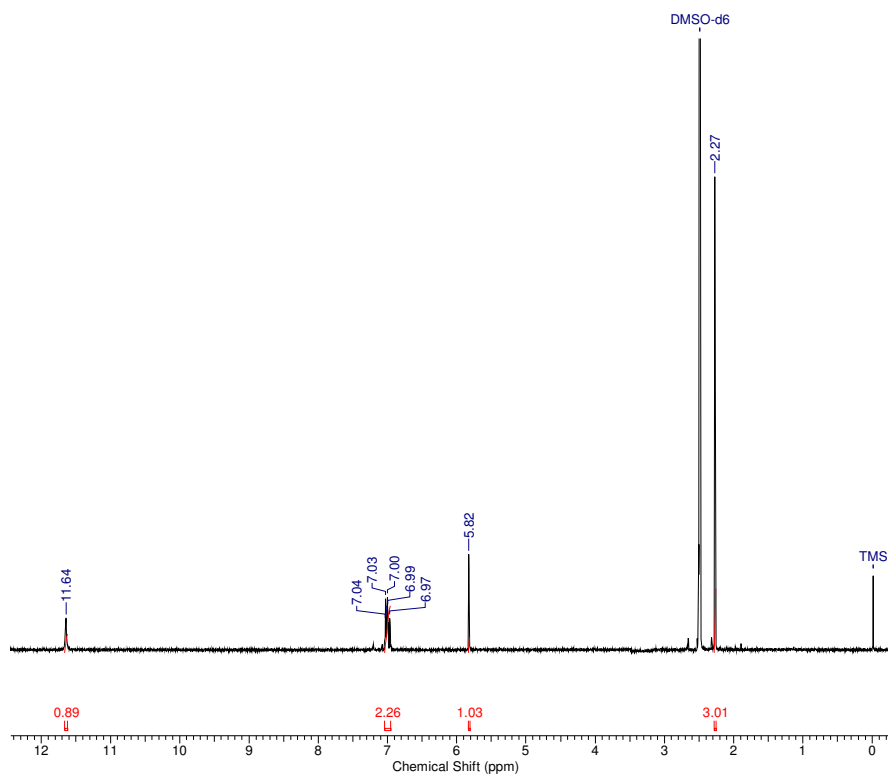
Espectro de RMN ^{13}C da 5,7-dimetoxi-2-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**8p**) em DMSO- d_6 .



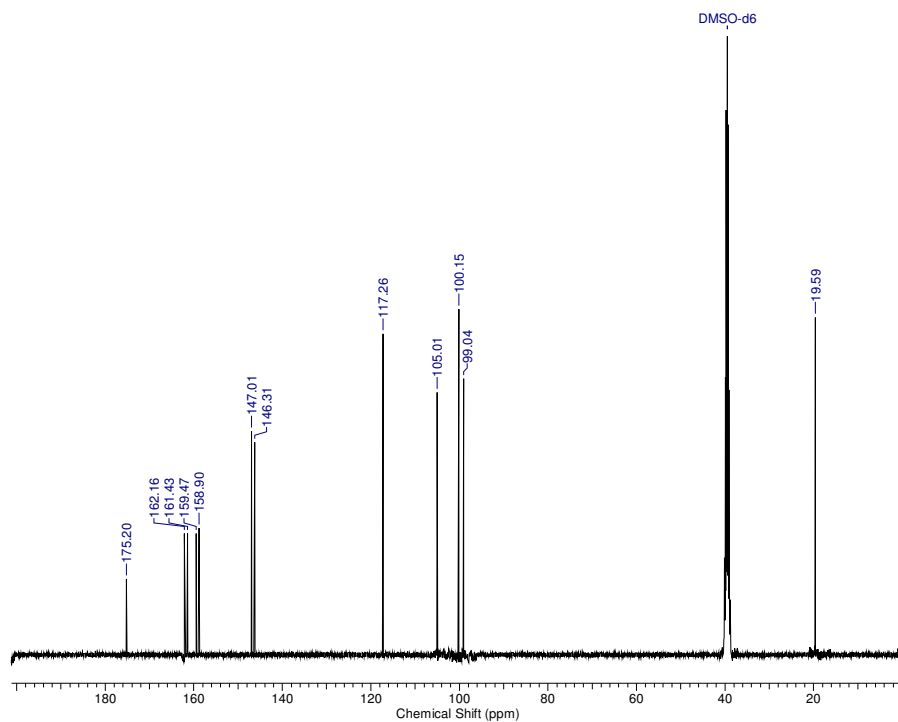
Espectro de RMN ^1H da 6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-*g*]quinolin-8(5*H*)-ona (**8q**) em DMSO- d_6 .



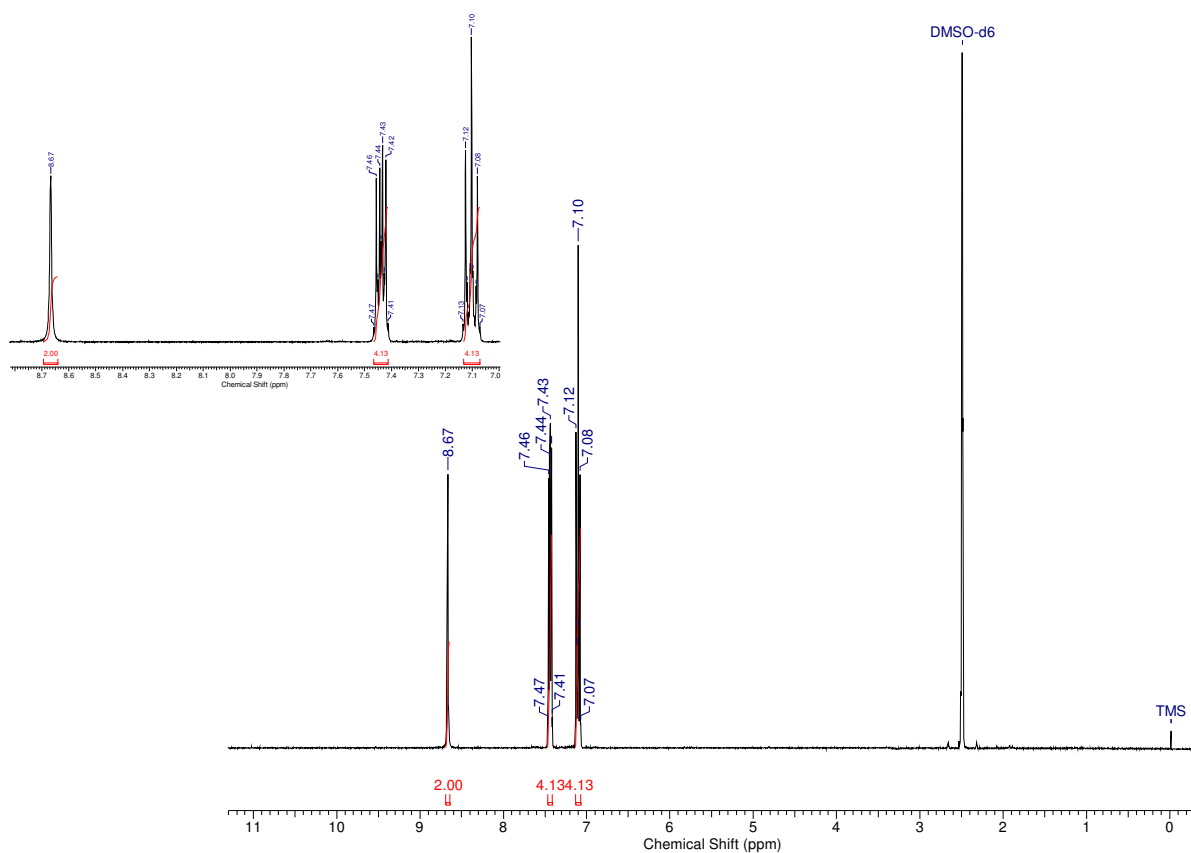
Espectro de RMN ^{13}C da 6-metil-[1,3]dioxolo[4,5-g]quinolin-8(5H)-ona (**8q**) em DMSO- d_6 .



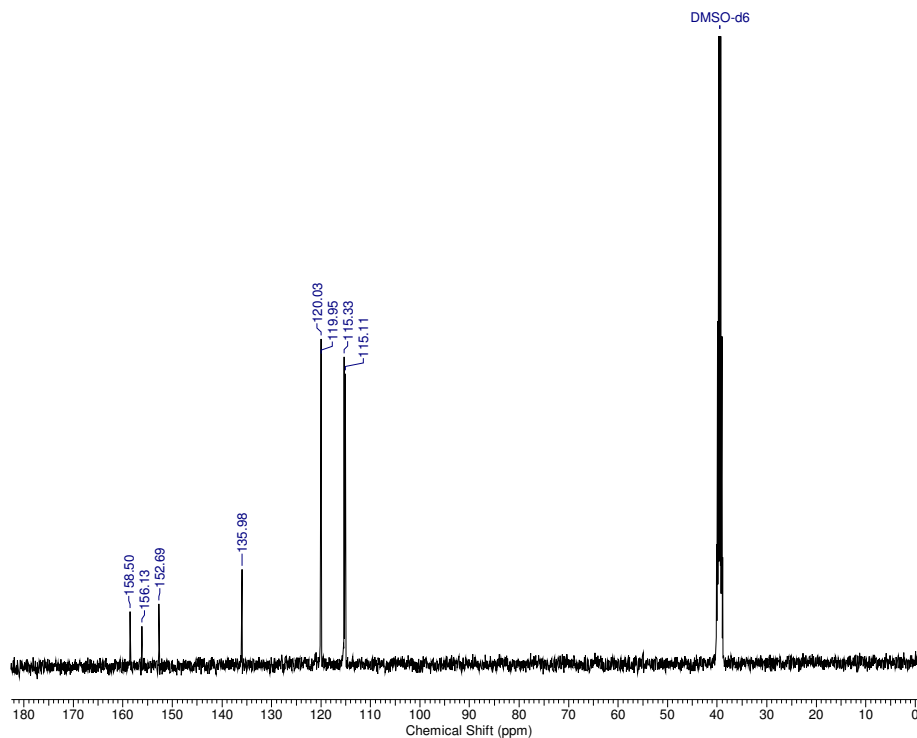
Espectro de RMN ^1H da 5,7-difluoro-2-metilquinolin-4(1H)-ona (**8r**) em DMSO- d_6 .



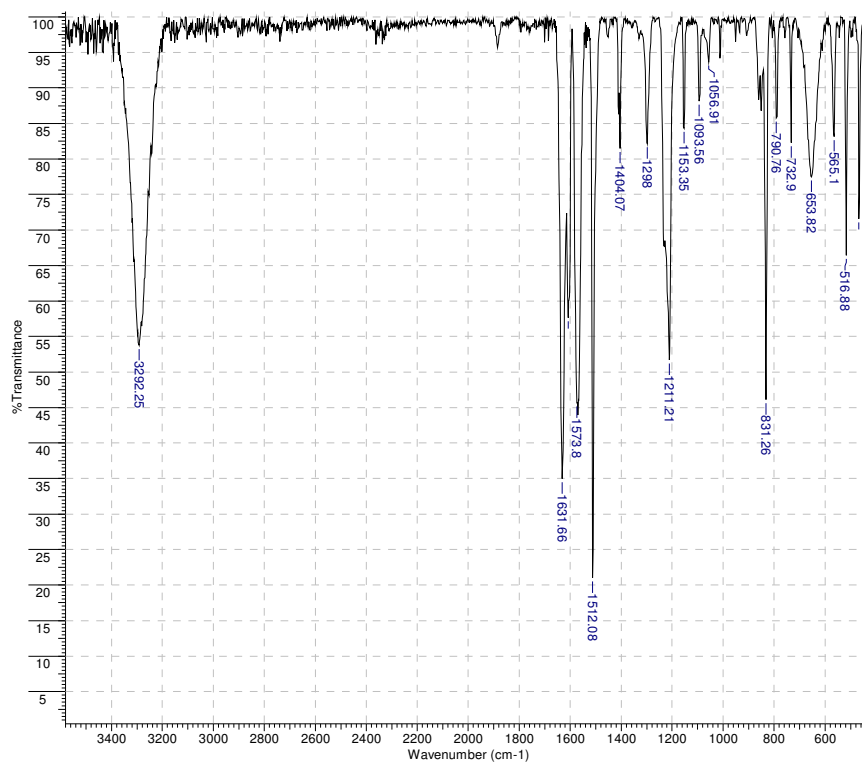
Espectro de RMN ^{13}C da 5,7-difluoro-2-metilquinolin-4(1*H*)-ona (**8r**) em DMSO- d_6 .



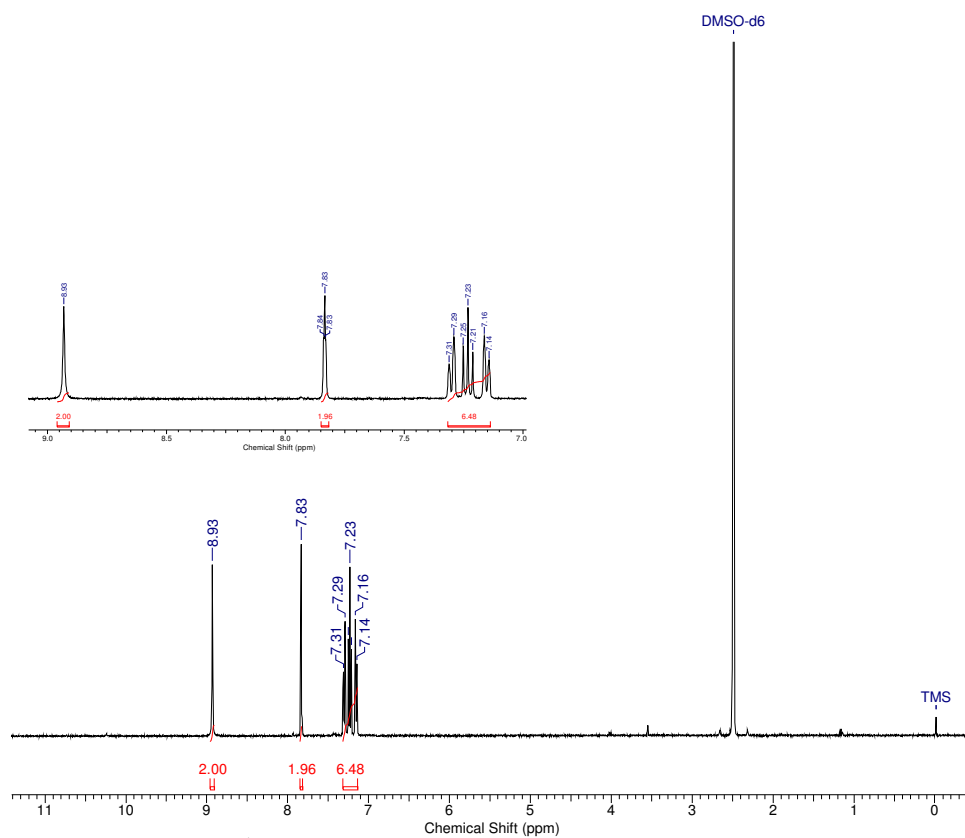
Espectro de RMN ^1H da 1,3-bis(4-fluorofenil)uréia (**10a**) em DMSO- d_6 .



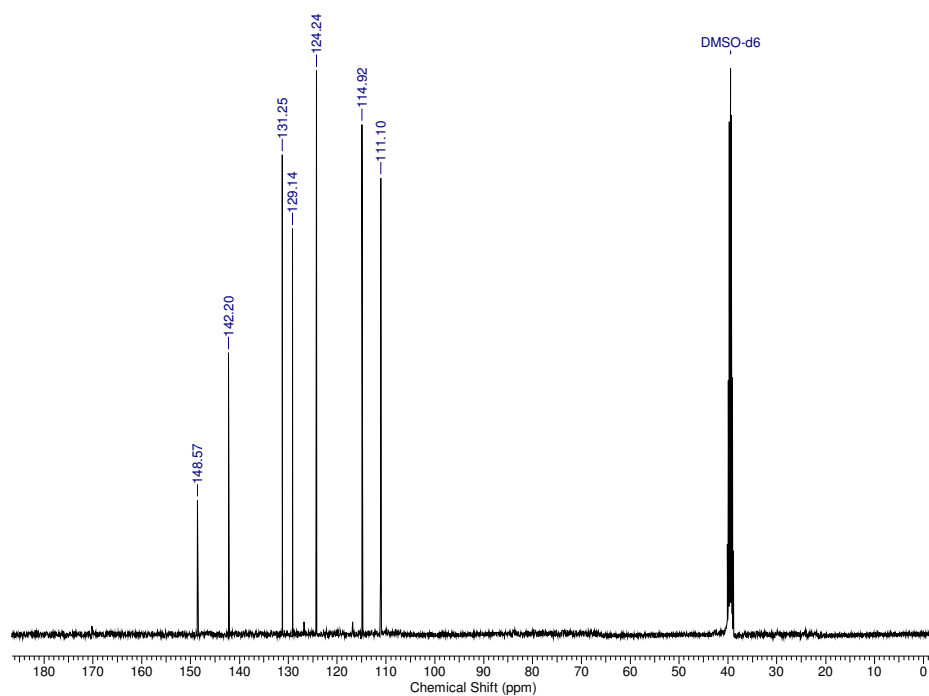
Espectro de RMN ¹H da 1,3-bis(4-fluorofenil)uréia (**10a**) em DMSO-d₆.



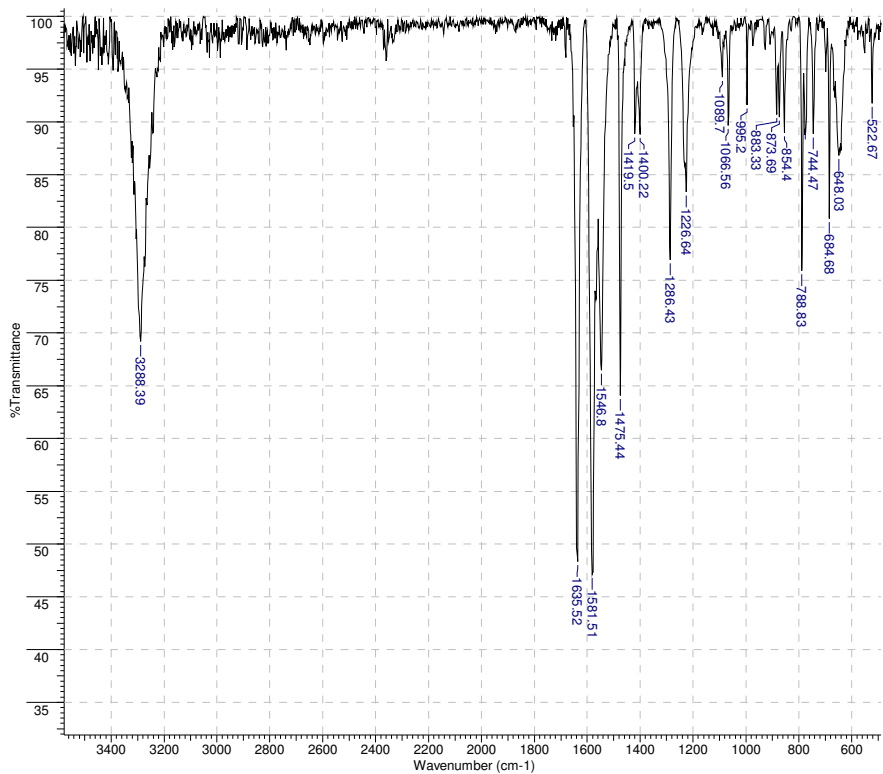
Espectro de infravermelho da 1,3-bis(4-fluorofenil)uréia (**10a**).



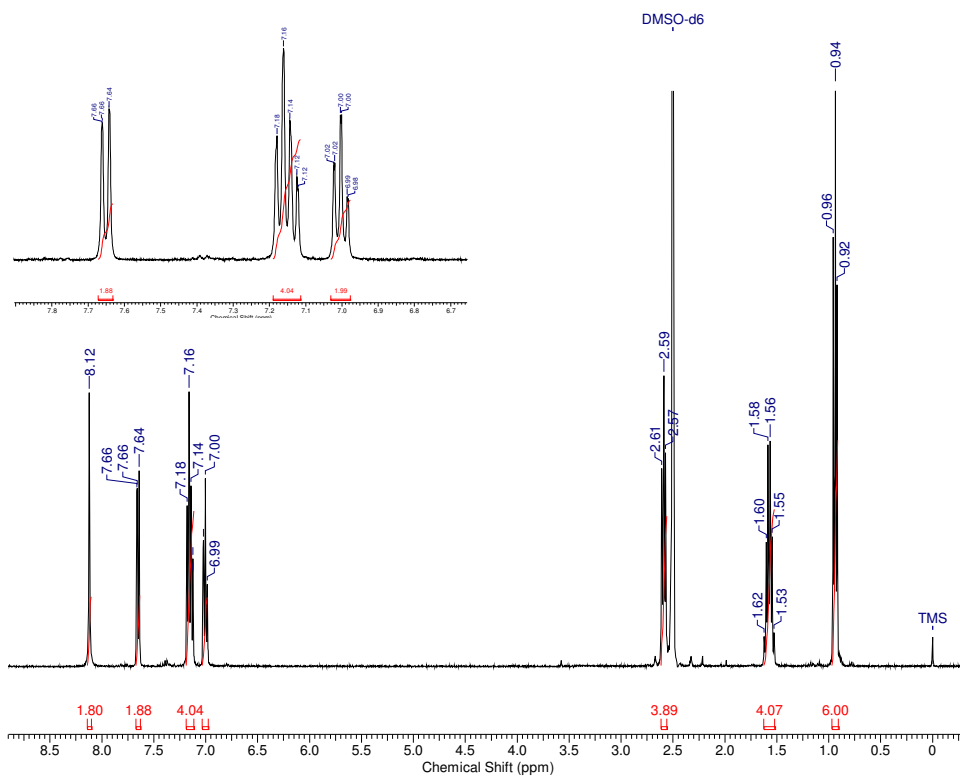
Espectro de RMN ^1H da 1,3-bis(2-bromofenil)uréia (**10b**) em DMSO- d_6 .



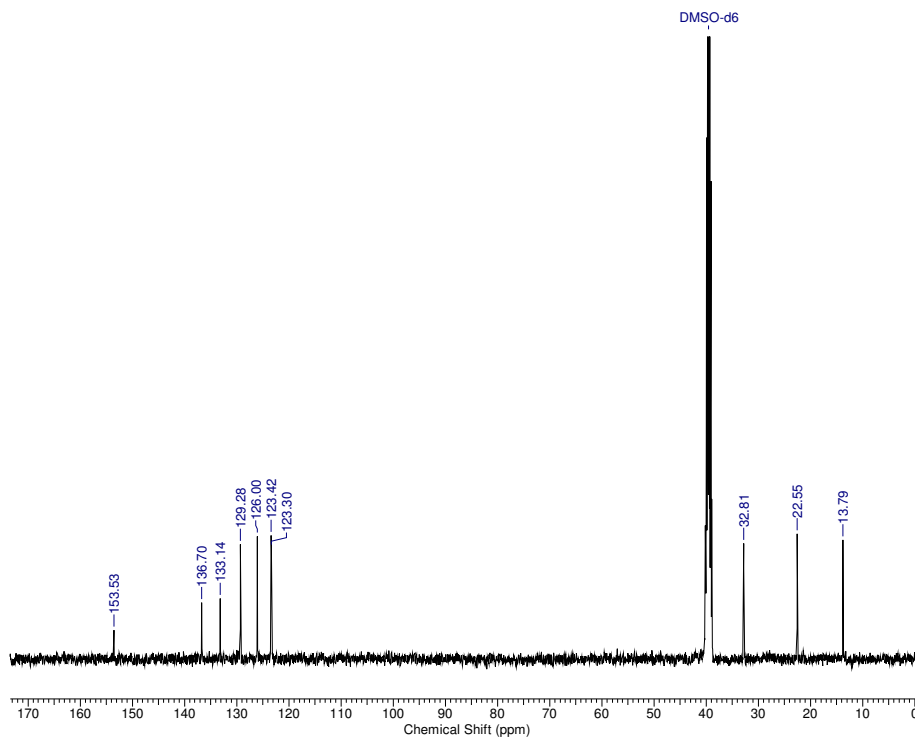
Espectro de RMN ^{13}C da 1,3-bis(2-bromofenil)uréia (**10b**) em DMSO- d_6 .



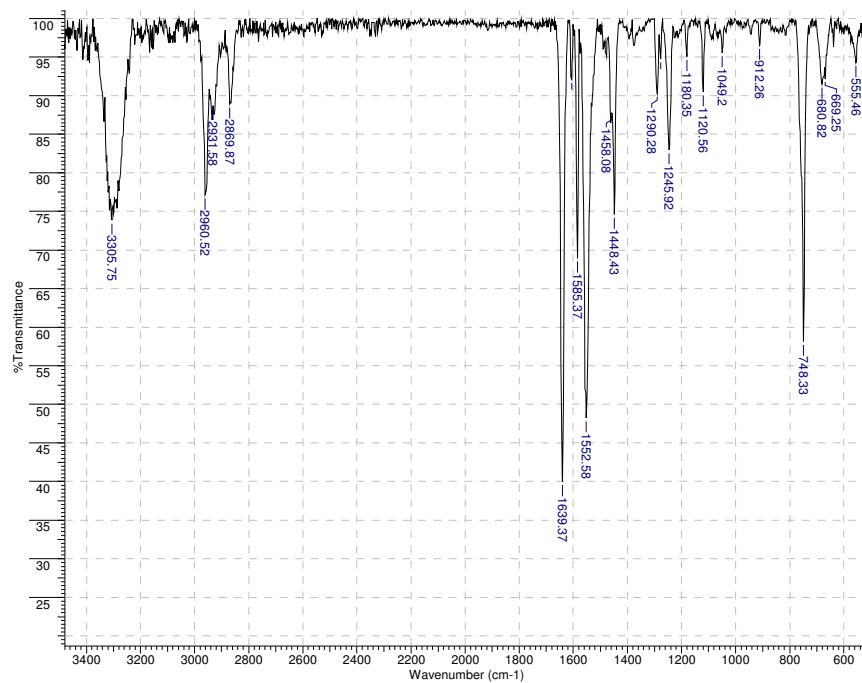
Espectro de infravermelho da 1,3-bis(2-bromofenil)uréia (**10b**).



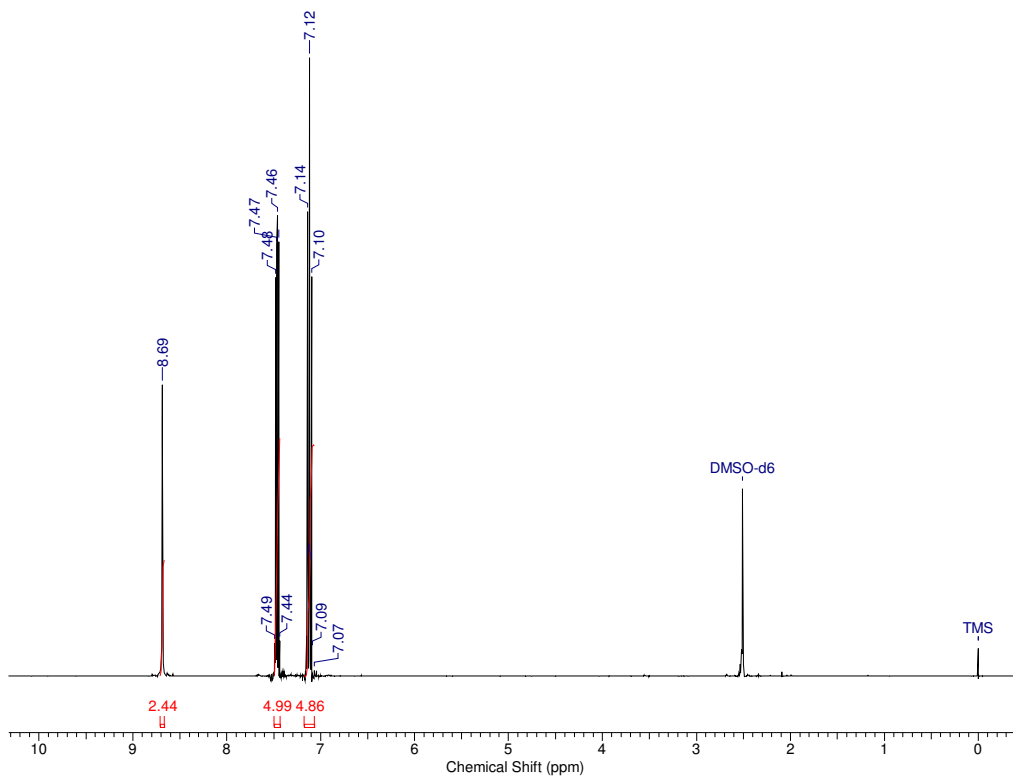
Espectro de RMN ^1H da 1,3-bis(4-propilfenil)uréia (**10c**) em DMSO-d_6 .



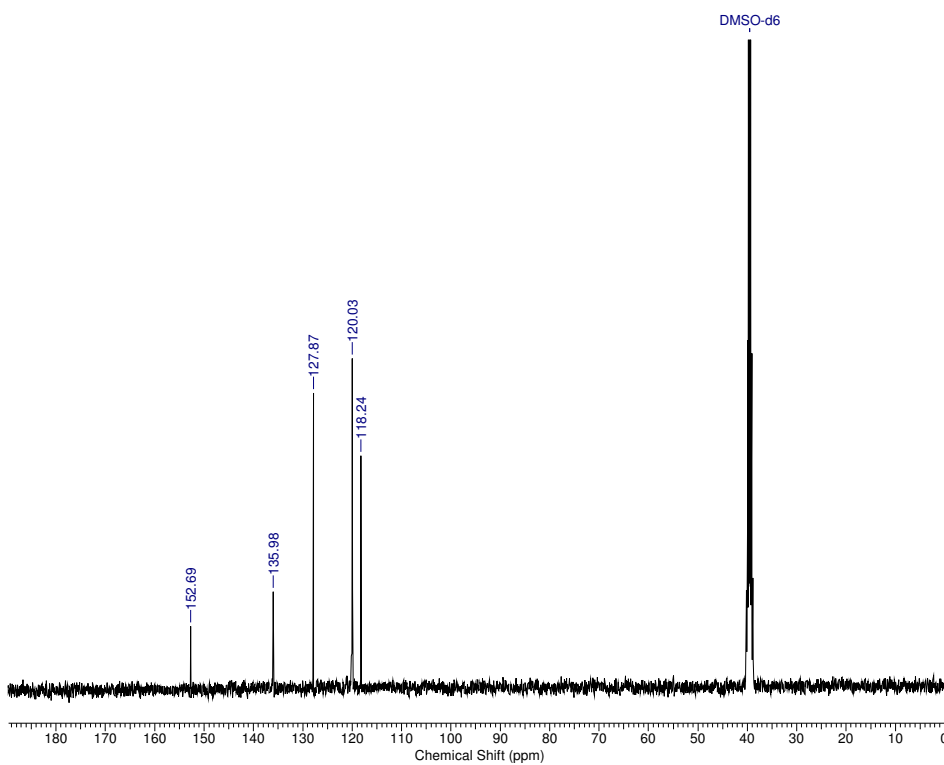
Espectro de RMN ^{13}C da 1,3-bis(4-propilfenil)uréia (**10c**) em DMSO- d_6 .



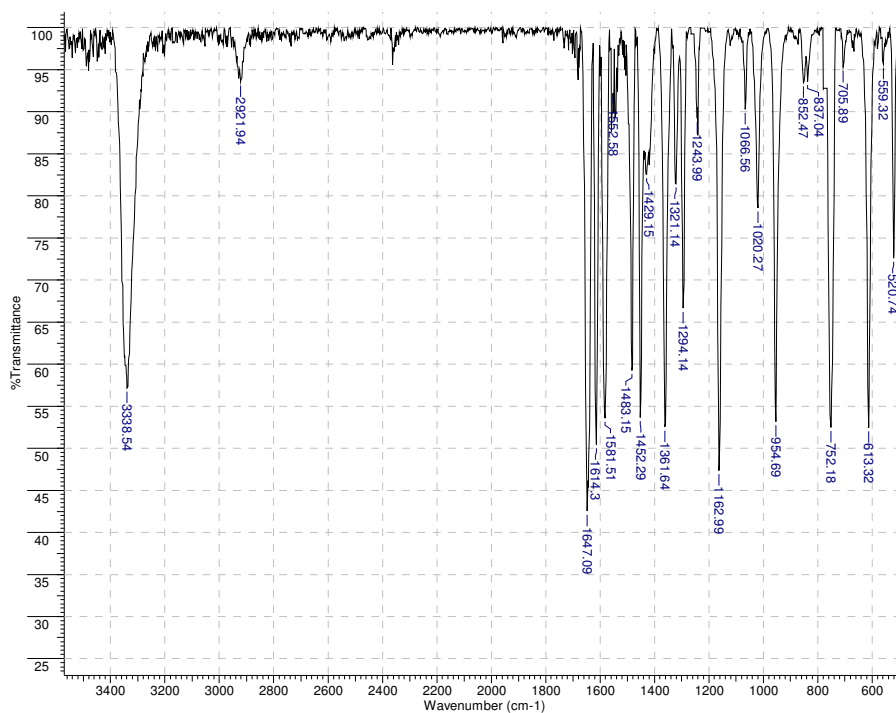
Espectro de infravermelho da 1,3-bis(4-propilfenil)uréia (**10c**).



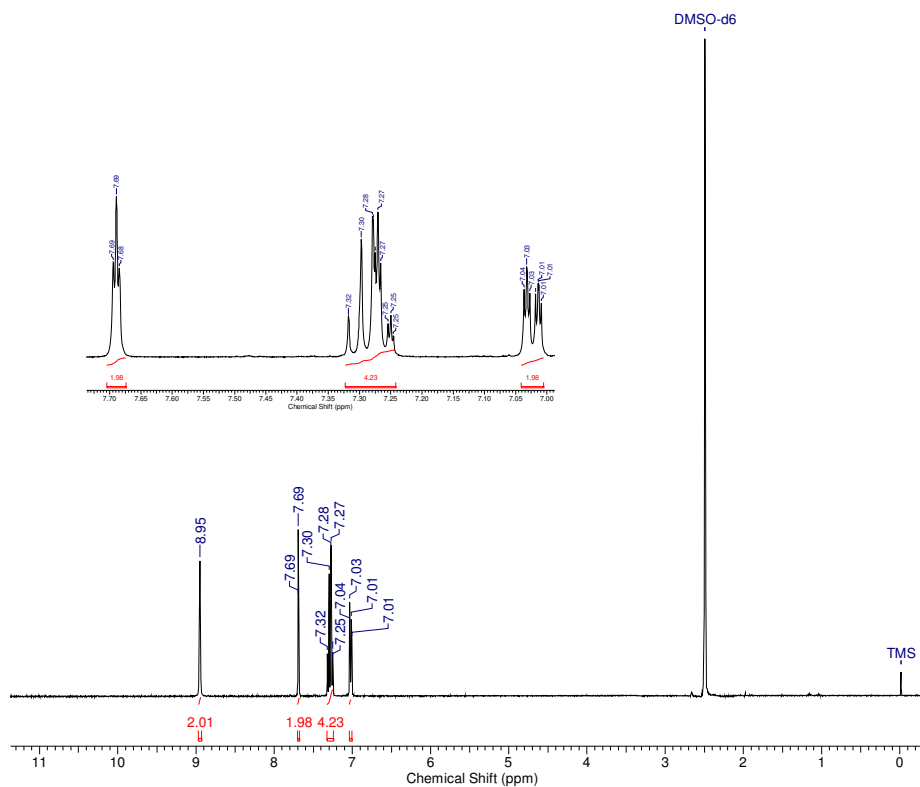
Espectro de RMN ¹H da 1,3-difeniluréia (**10d**) em DMSO-d₆.



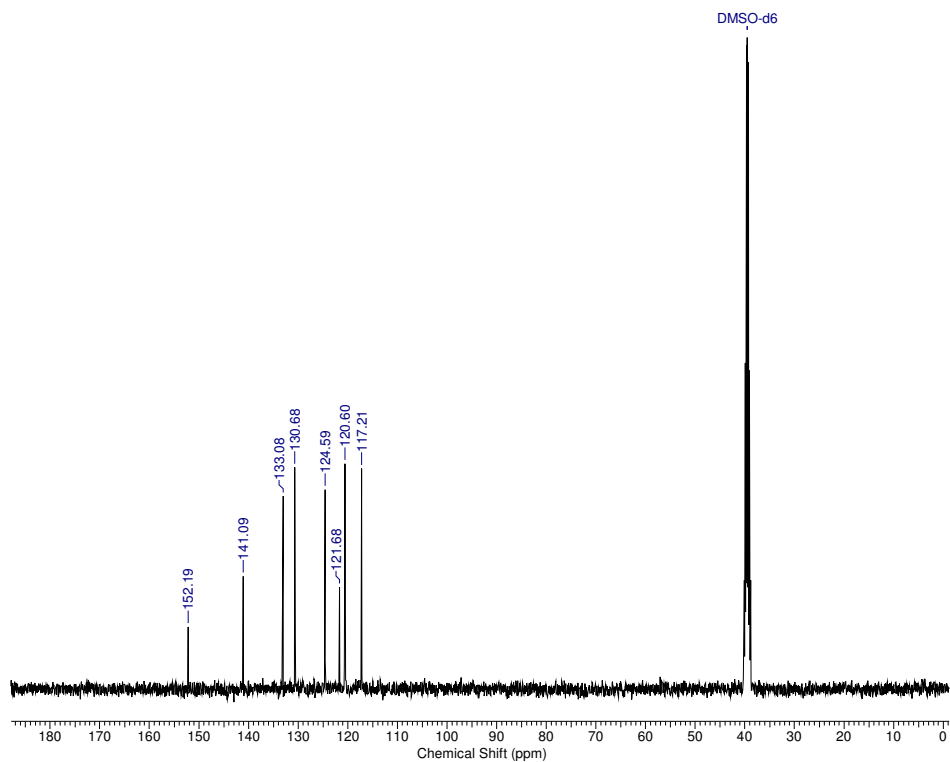
Espectro de RMN ¹³C da 1,3-difeniluréia (**10d**) em DMSO-d₆.



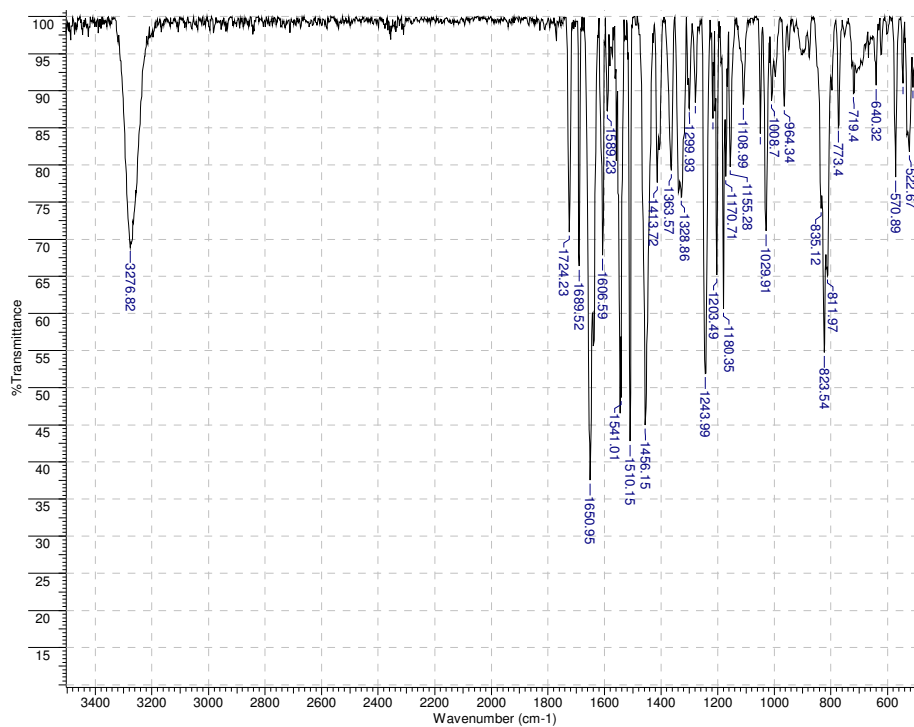
Espectro de infravermelho da 1,3-difeniluréia (**10d**).



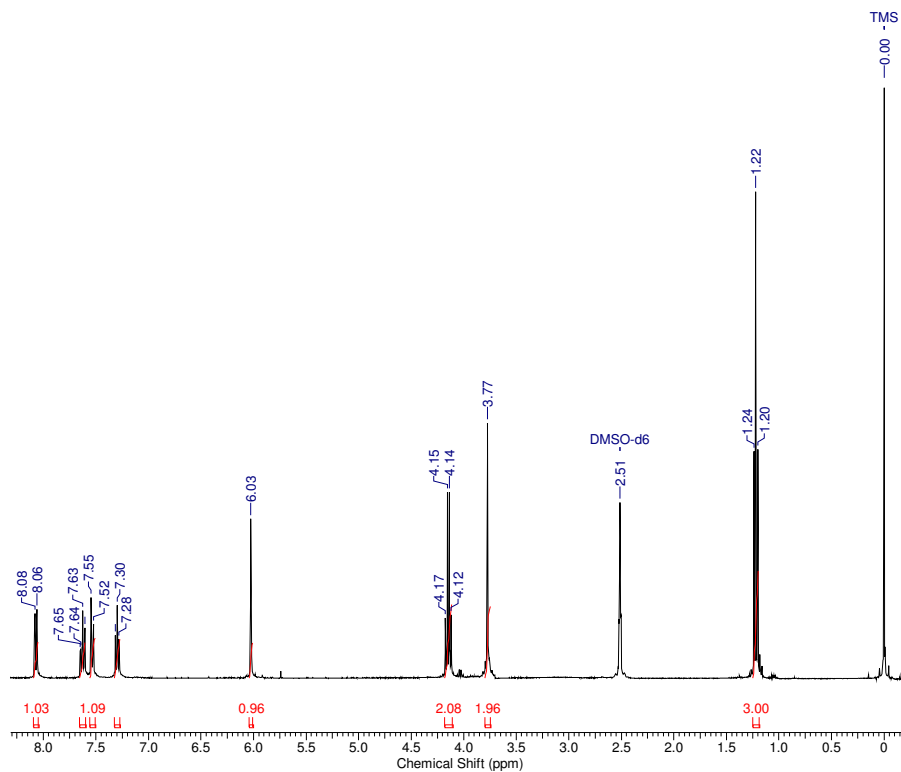
Espectro de RMN ^1H da 1,3-bis(3-clorofenil)uréia (**10e**) em DMSO-d_6 .



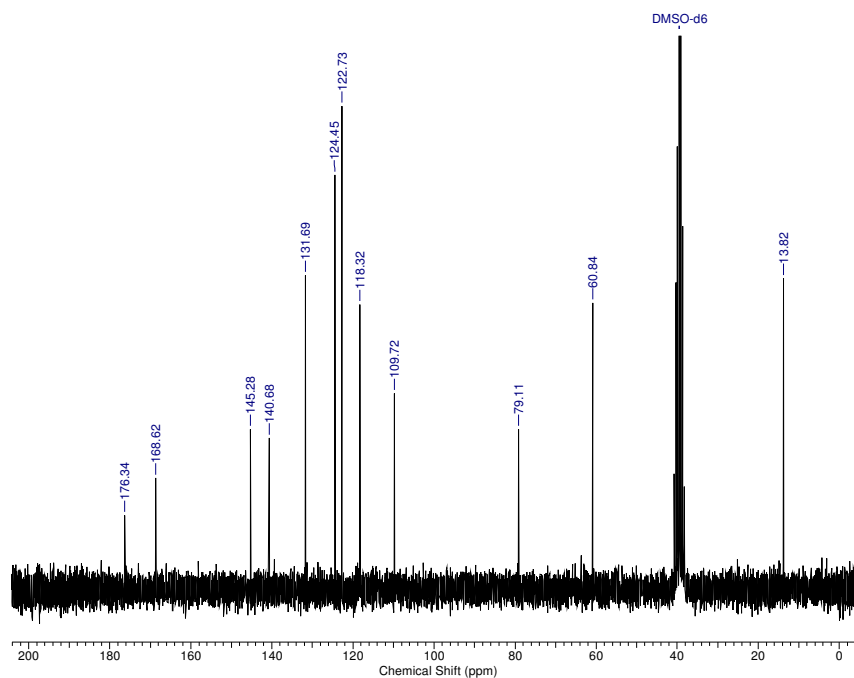
Espectro de RMN ¹³C da 1,3-bis(3-clorofenil)uréia (**10e**) em DMSO-d₆.



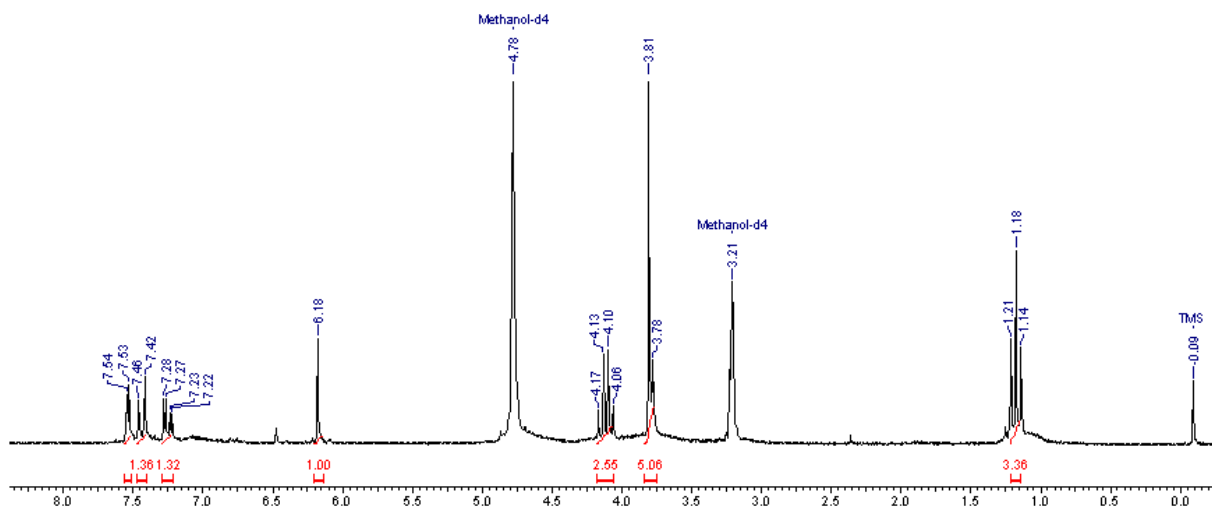
Espectro de infravermelho da 1,3-bis(3-clorofenil)uréia (**10e**).



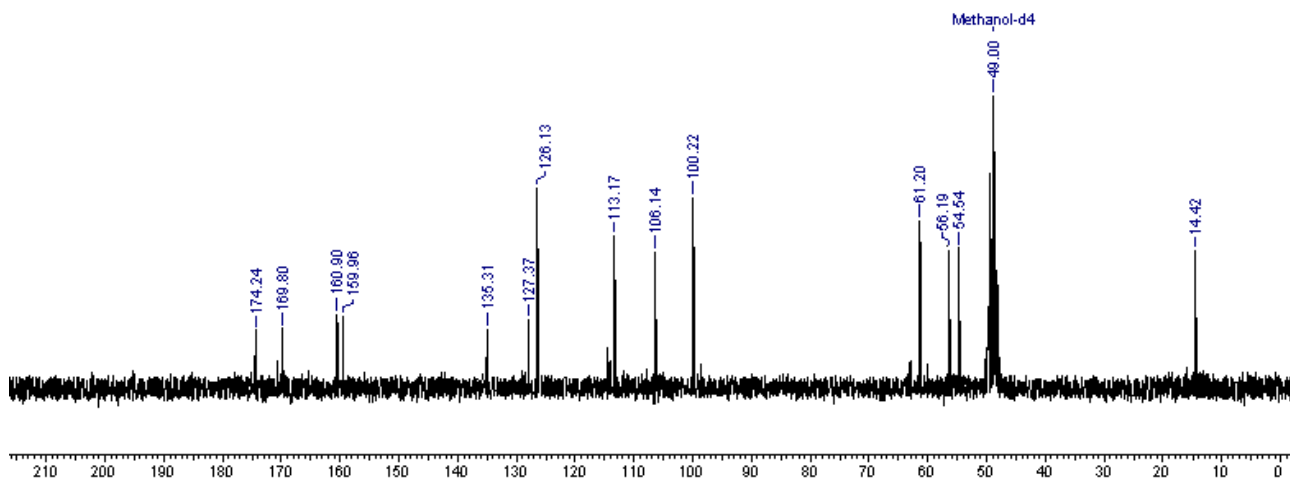
Espectro de RMN ^1H do 2-(1,4-diidro-4-oxoquinolin-2-il)acetato de etila (**13**) em DMSO- d_6 .



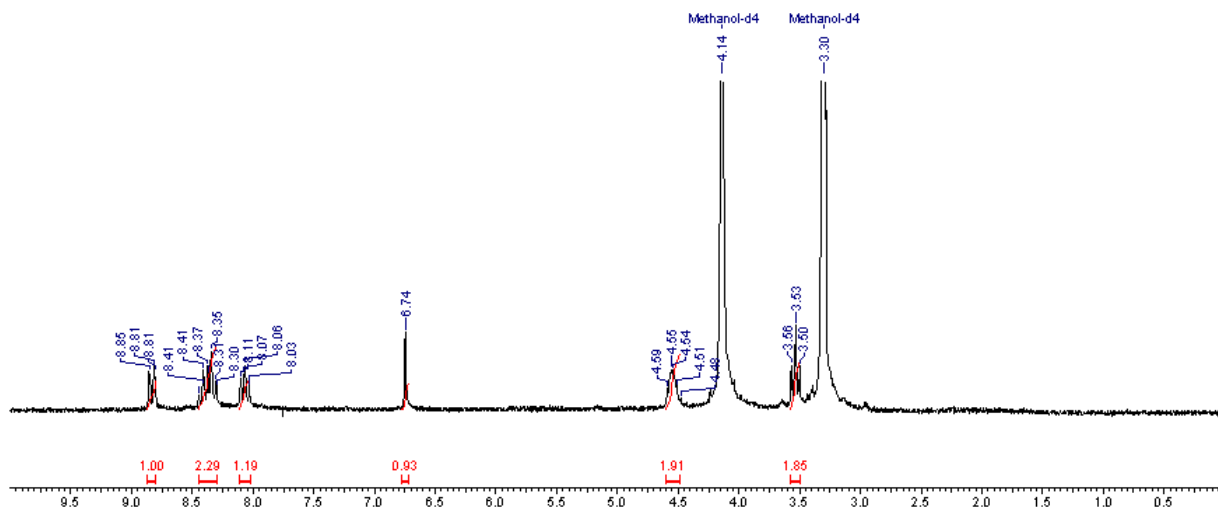
Espectro de RMN ^{13}C do 2-(1,4-diidro-4-oxoquinolin-2-il)acetato de etila (**13**) em DMSO- d_6 .



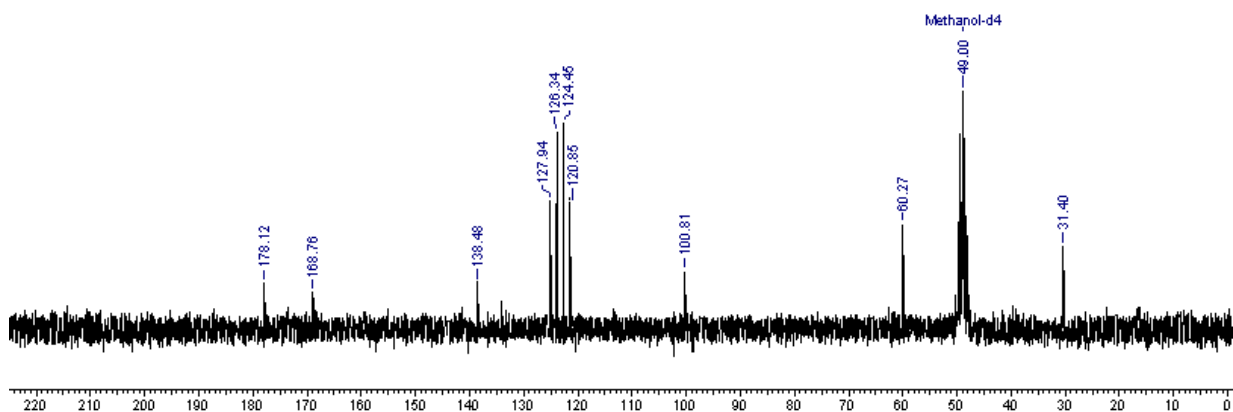
Espectro de RMN ^1H do 2-(1,4-diidro-6-metoxi-4-oxoquinolin-2-il)acetato de etila (**14**) em MeOD.



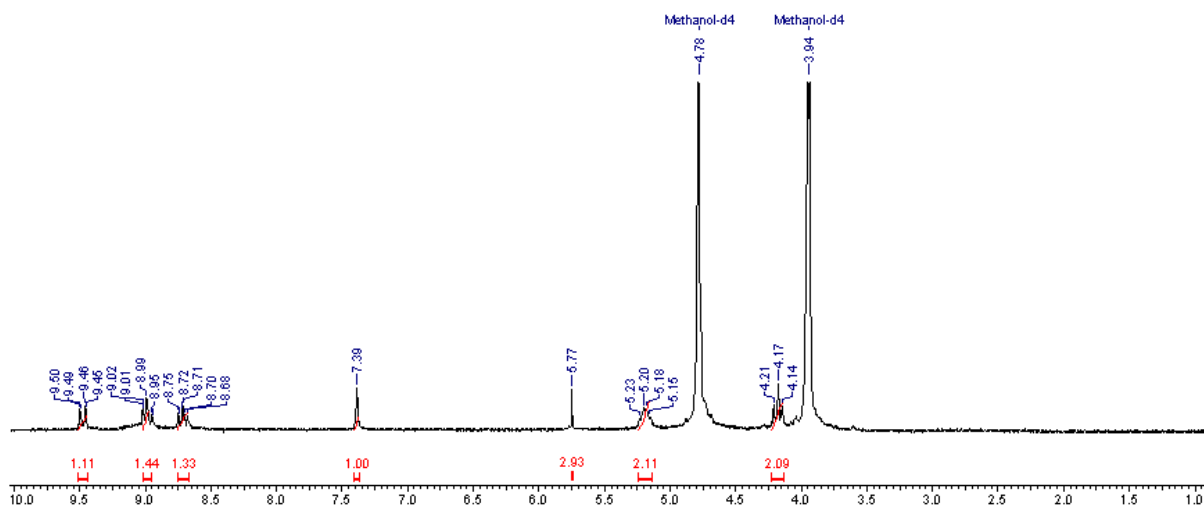
Espectro de RMN ^{13}C do 2-(1,4-diidro-6-metoxi-4-oxoquinolin-2-il)acetato de etila (**14**) em MeOD.



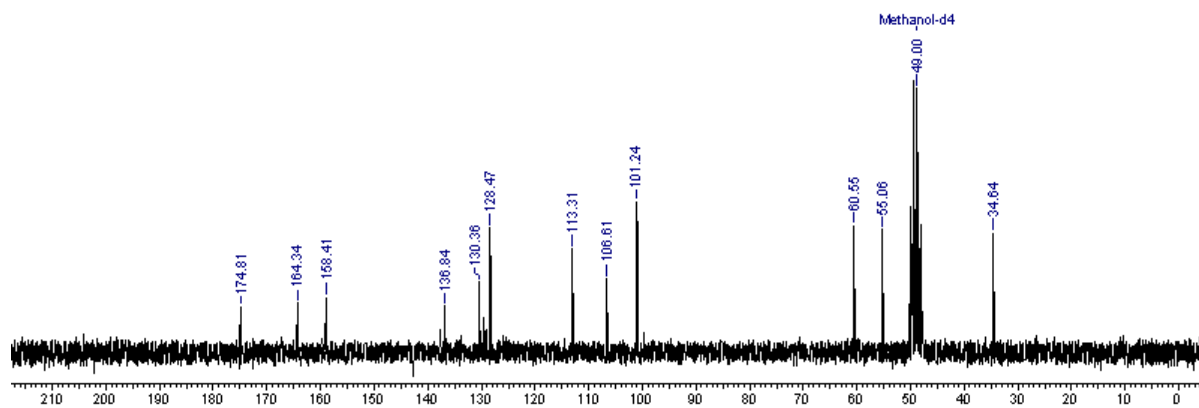
Espectro de RMN ^1H do 2-(2-hidroxietyl)quinolin-4(1H)-ona (**15**) em MeOD.



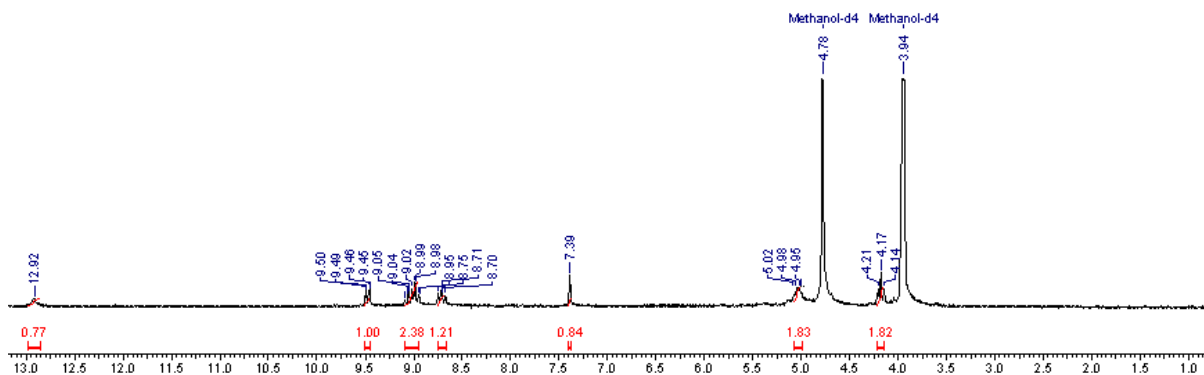
Espectro de RMN ^{13}C do 2-(2-hidroxietyl)quinolin-4(1H)-ona (**15**) em MeOD.



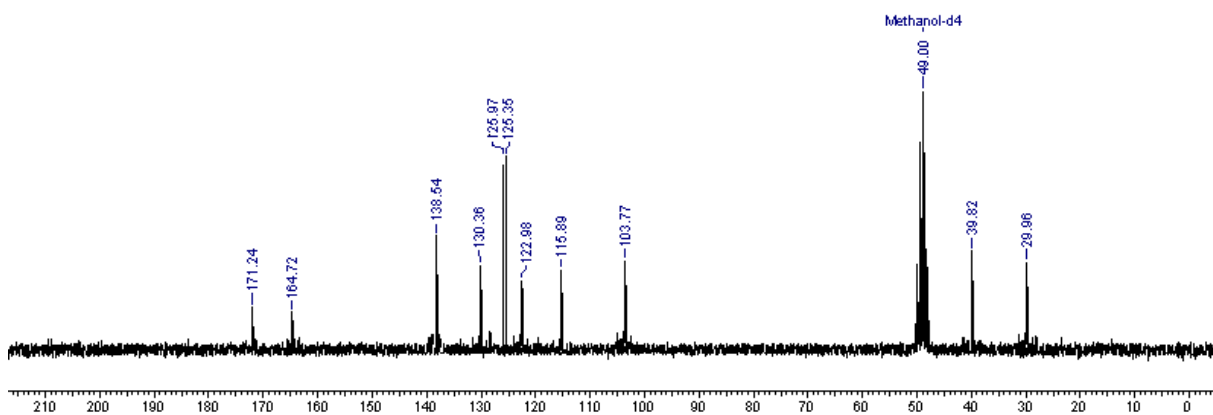
Espectro de RMN ^1H da 2-(2-hidroxi-etil)-6-metoxiquinolin-4(1H)-ona (**16**) em MeOD.



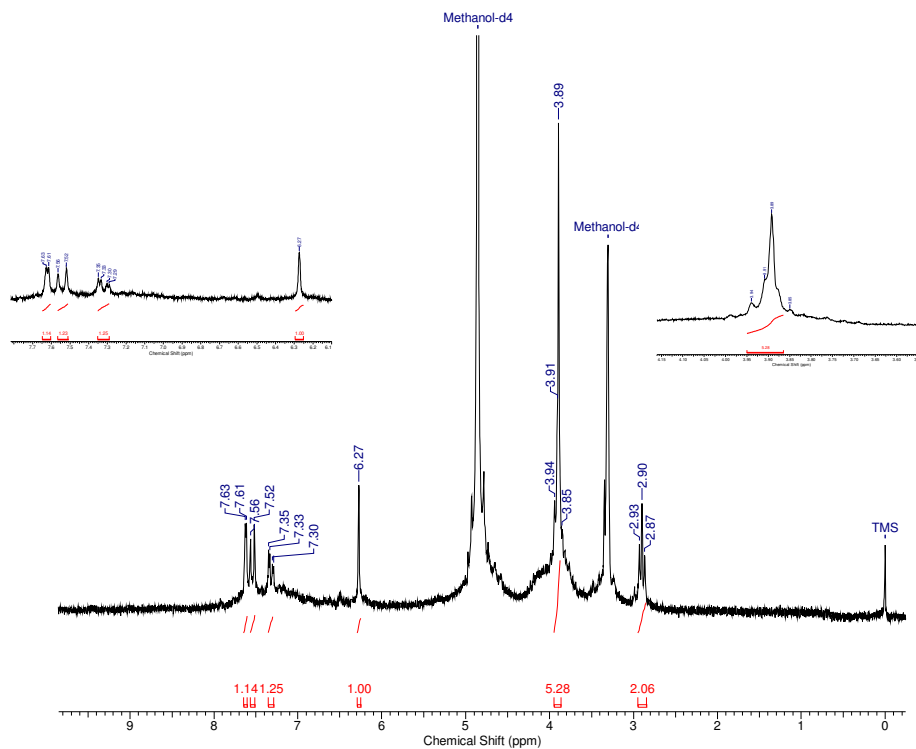
Espectro de RMN ^{13}C da 2-(2-hidroxi-etil)-6-metoxiquinolin-4(1H)-ona (**16**) em MeOD.



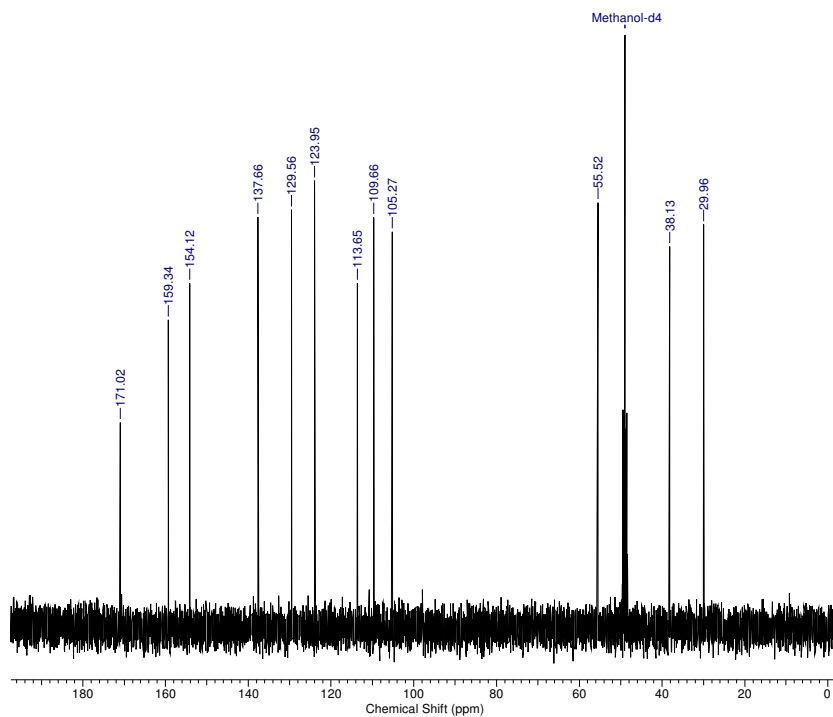
Espectro de RMN ^1H da 2-(2-bromoetil)quinolin-4(1H)-ona (**17**) em MeOD.



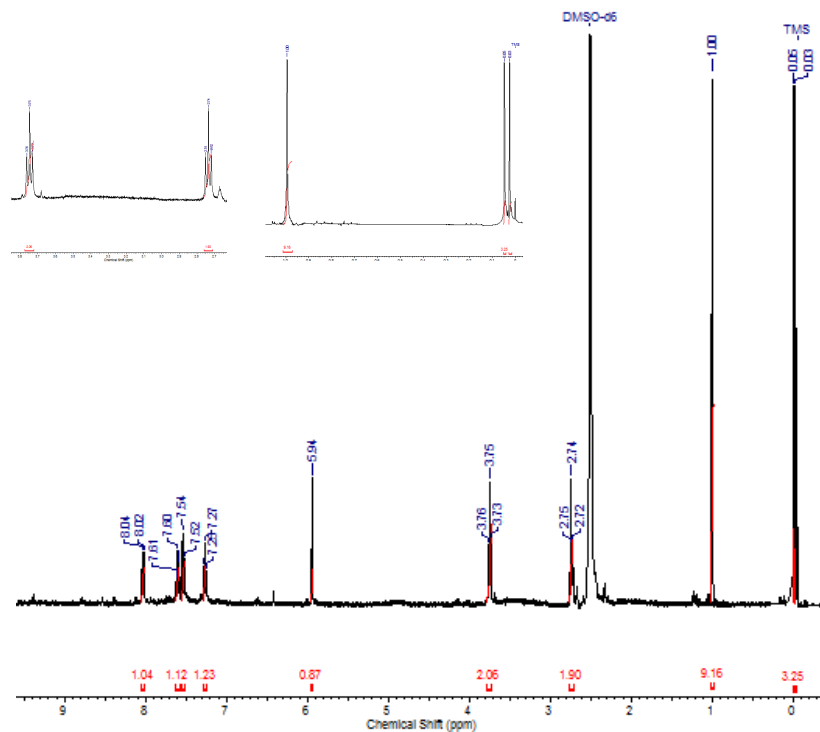
Espectro de RMN ^{13}C da 2-(2-bromoetil)quinolin-4(1H)-ona (**17**) em MeOD.



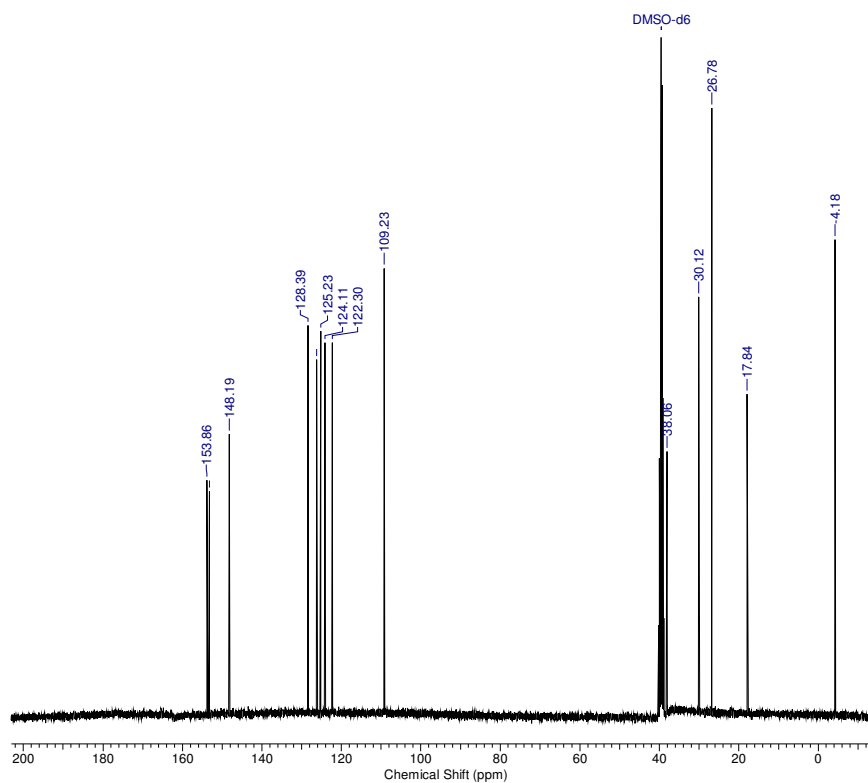
Espectro de RMN ^1H da 2-(2-bromoetil)-6-metoxiquinolin-4(1*H*)-ona (**18**) em MeOD.



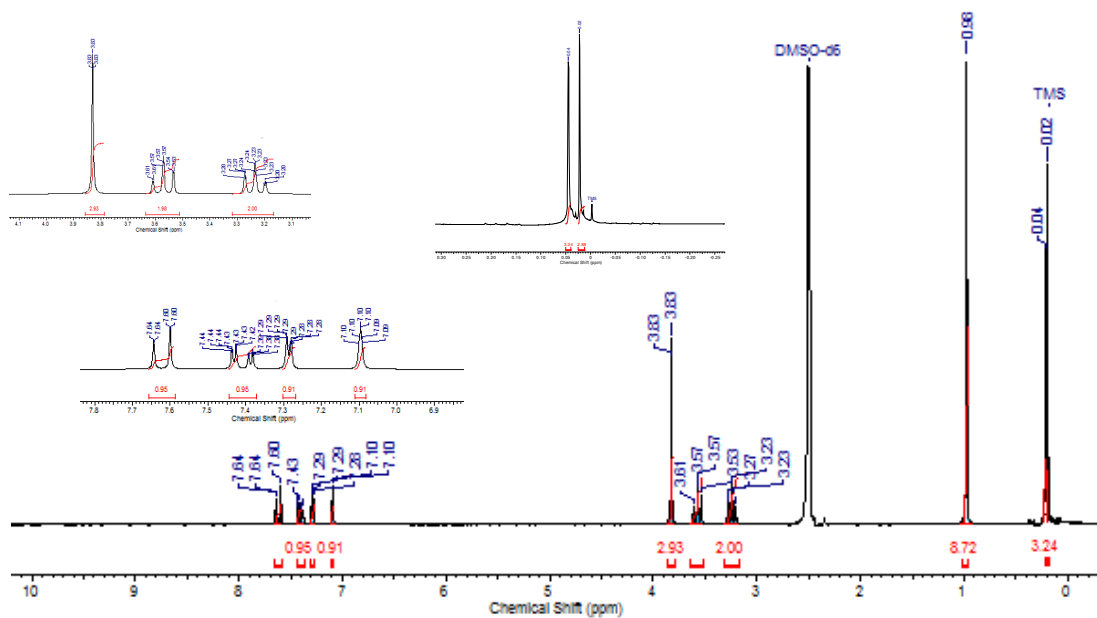
Espectro de RMN ^{13}C da 2-(2-bromoetil)-6-metoxiquinolin-4(1*H*)-ona (**18**) em MeOD.



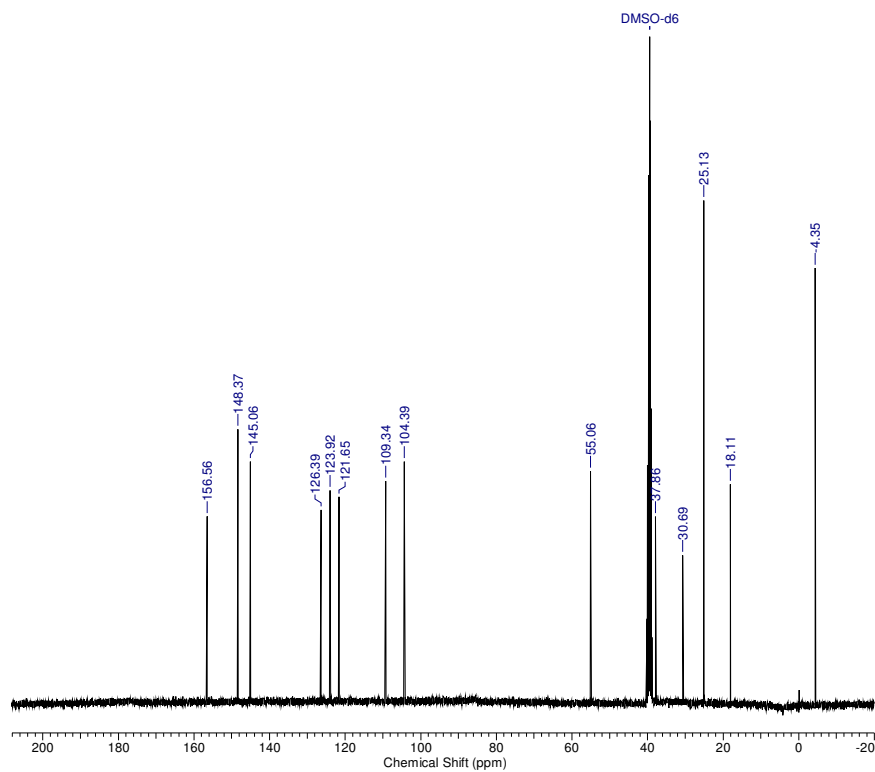
Espectro de RMN ¹H da 2-(2-bromoetil)-4-((tert-butildimetilsiloxi)oxi)-quinolinona (**19**) em DMSO-d₆.



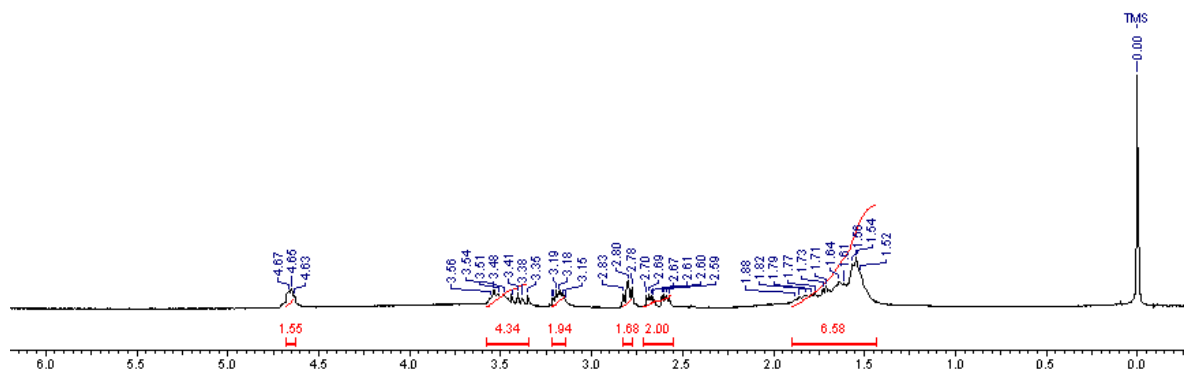
Espectro de RMN ¹³C da 2-(2-bromoetil)-4-((tert-butildimetilsiloxi)oxi)-quinolinona (**19**) em DMSO-d₆.



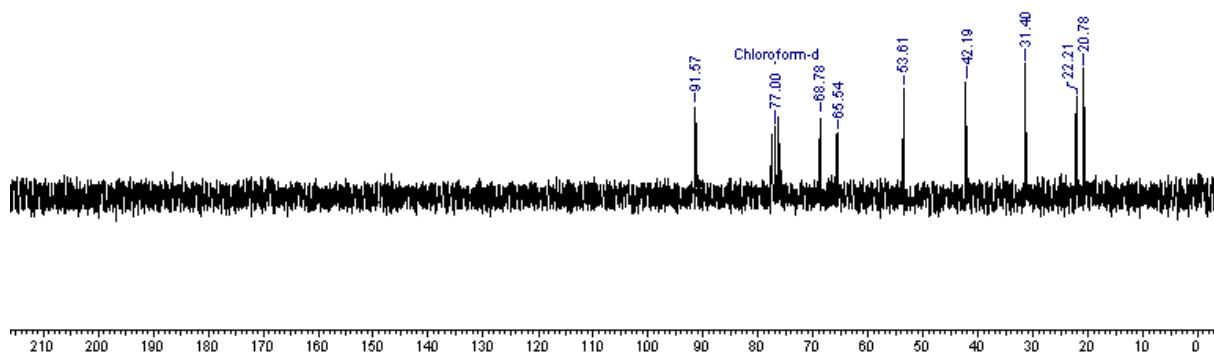
Espectro de RMN 1H da 2-(2-bromoetil)-4-((tert-butildimetilsiloxi)oxi)-6-metoxiquinolinone (**20**) em DMSO-d₆.



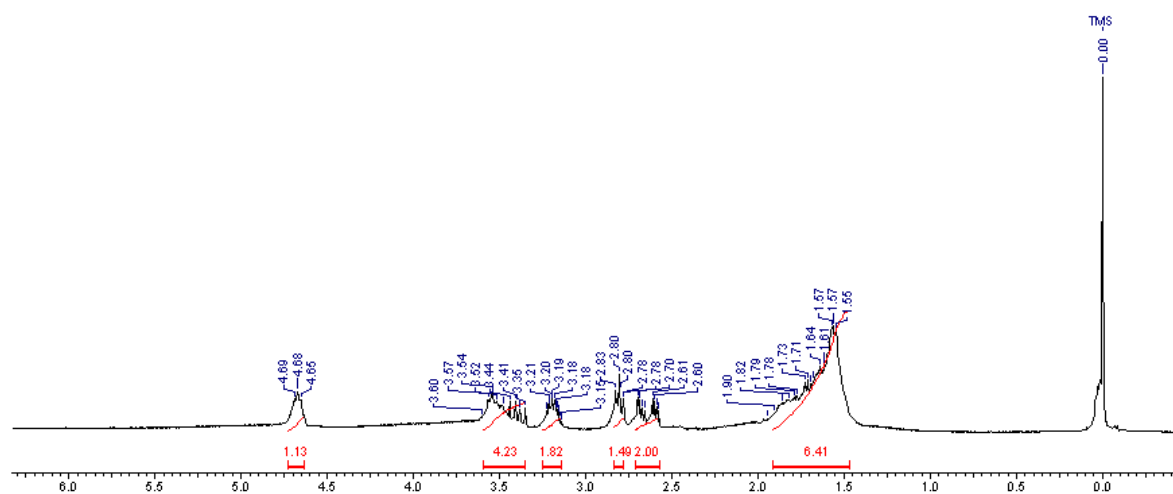
Espectro de RMN ¹³C da 2-(2-bromoetil)-4-((tert-butildimetilsiloxi)oxi)-6-metoxiquinolinone (**20**) em DMSO-d₆.



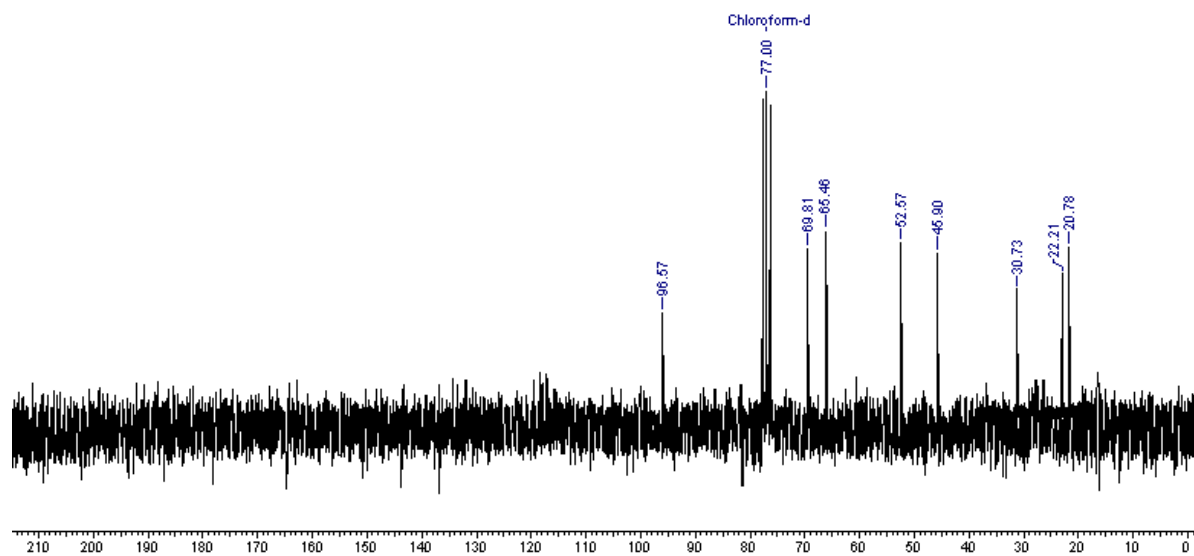
Espectro de RMN ^1H do 2-((*S*)-(oxiran-2-il)metoxi)-tetraidro-2H-pirano (**21a**) em CDCl_3 .



Espectro de RMN ^{13}C do 2-((*S*)-(oxiran-2-il)metoxi)-tetraidro-2H-pirano (**21a**) em CDCl_3 .

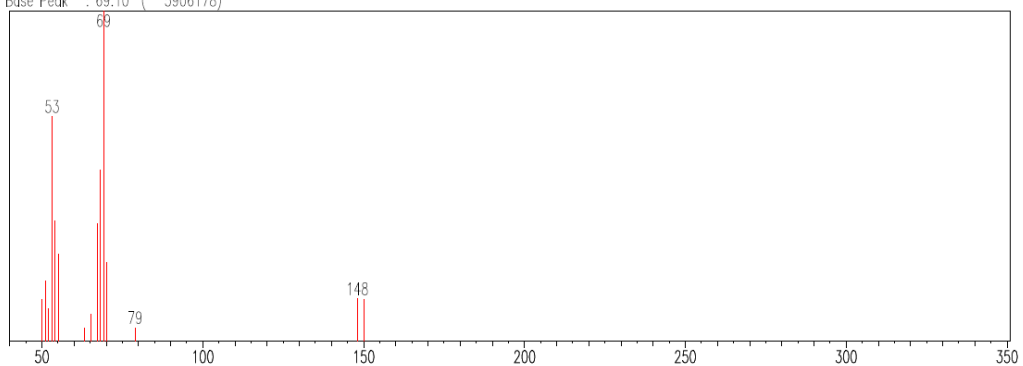


Espectro de RMN ^1H do 2-((*R*)-(oxiran-2-il)metoxi)-tetraidro-2H-pirano (**21b**) em CDCl_3 .

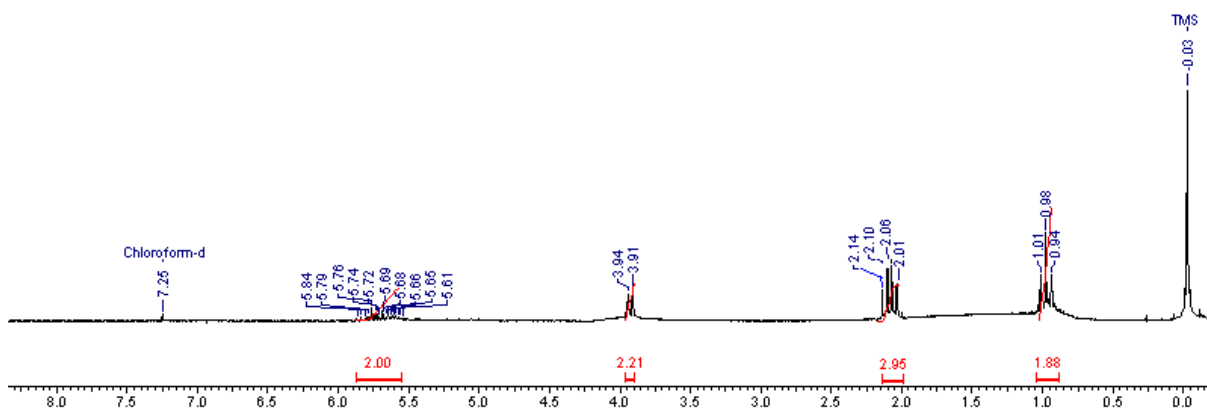


Espectro de RMN ^{13}C do 2-((*R*)-(oxiran-2-il)metoxi)-tetraidro-2H-pirano (**21b**) em CDCl_3 .

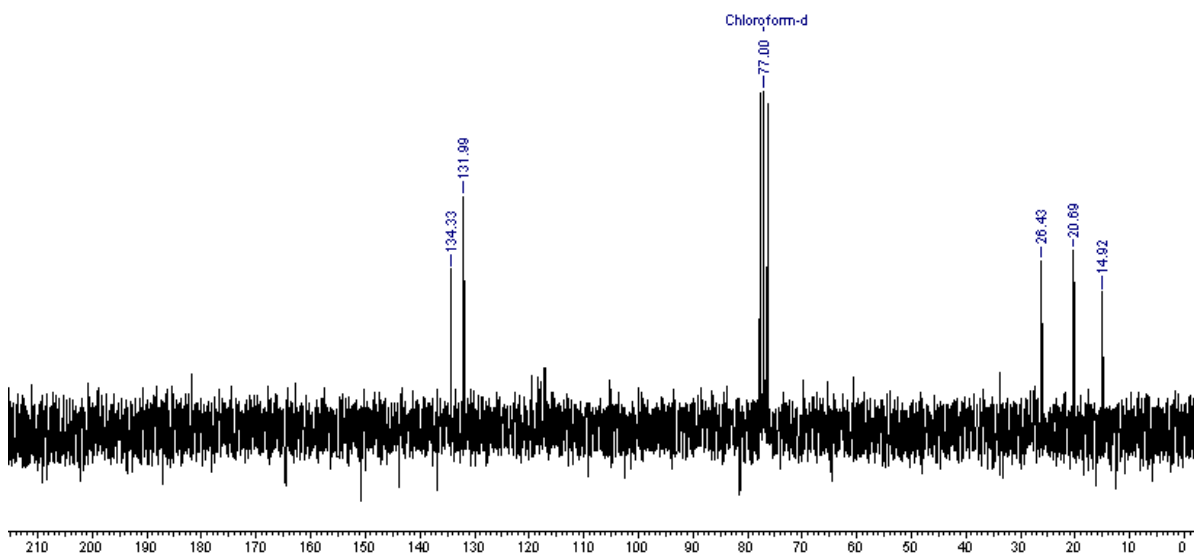
Scan # : (111 - 118)
Mass Peak # : 15 Ret. Time : (4.413 - 4.475)
Base Peak : 69.10 (5906178)



Espectro de massas do (Z)-1-bromopent-2-eno (**22**).

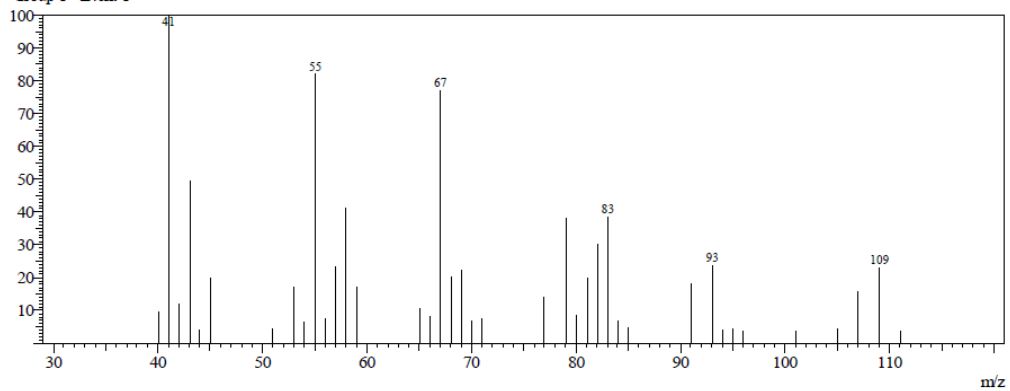


Espectro de RMN ^1H do (Z)-1-bromopent-2-eno (**22**) em CDCl_3 .



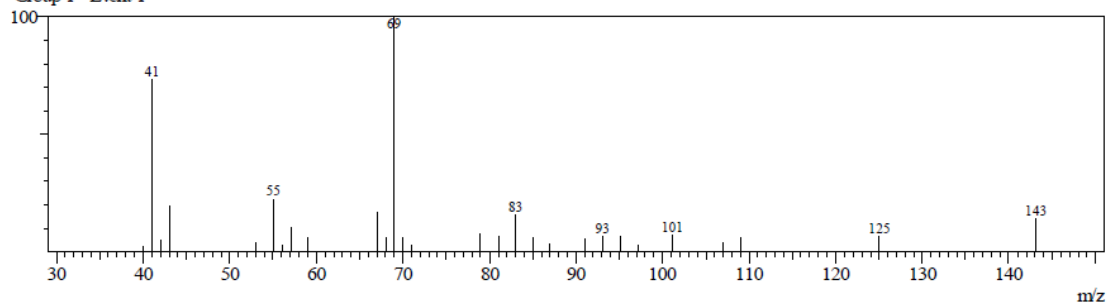
Espectro de RMN ^{13}C do (Z)-1-bromopent-2-eno (**22**) em CDCl_3 .

R Time:9.9(Scan#:774)
MassPeaks:39
Group 1 - Event 1

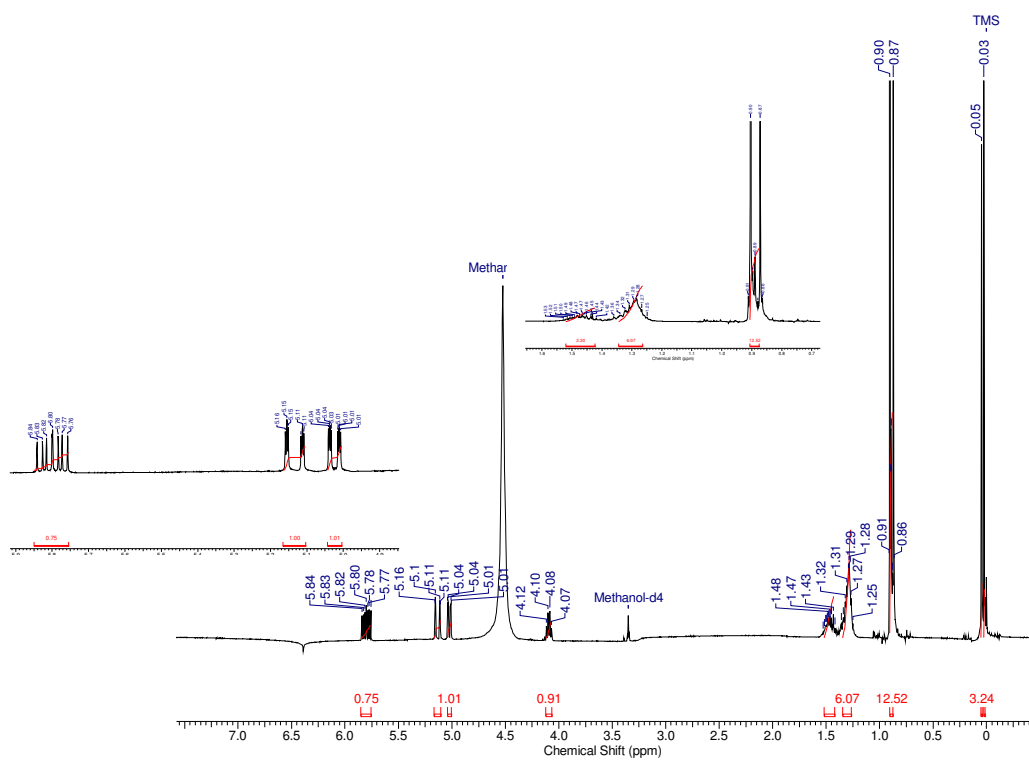


Espectro de massas do dieno **24**.

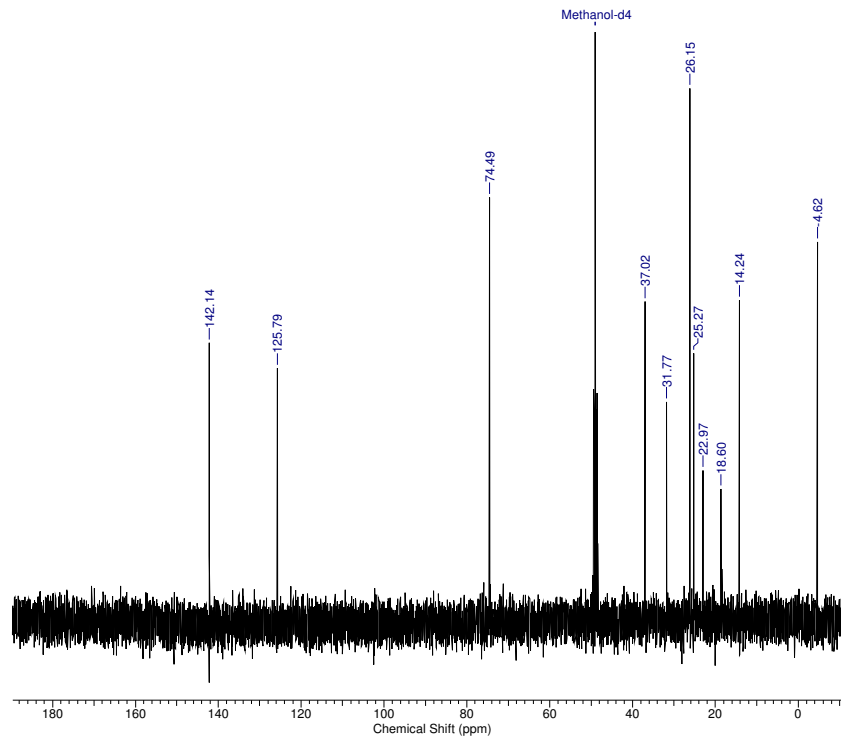
R Time:20.8(Scan#:2077)
MassPeaks:28
Group 1 - Event 1



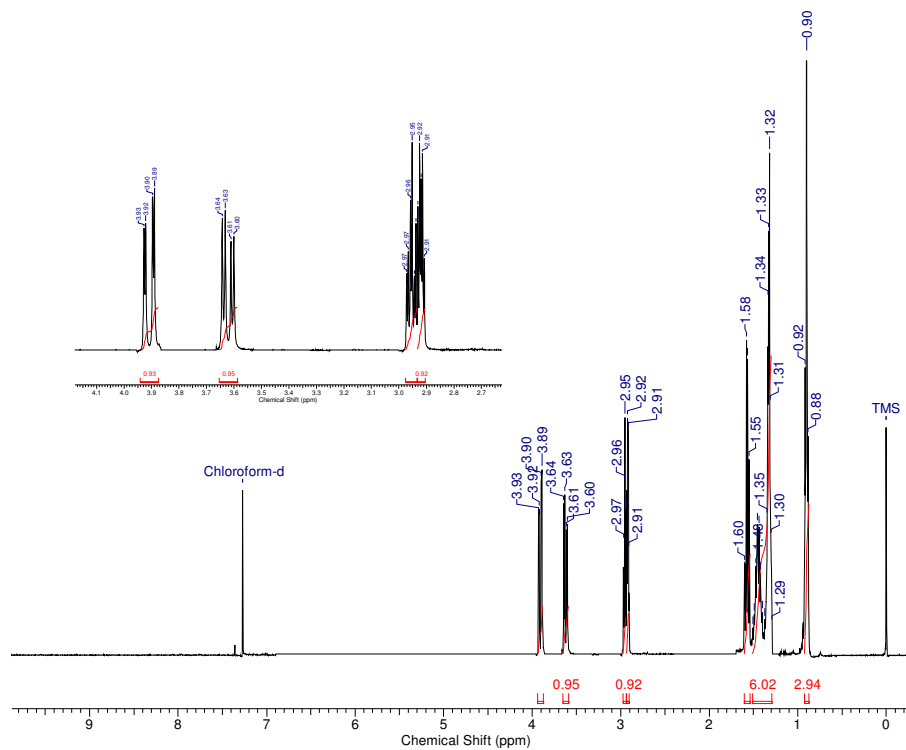
Espectro de massa do diol **25**.



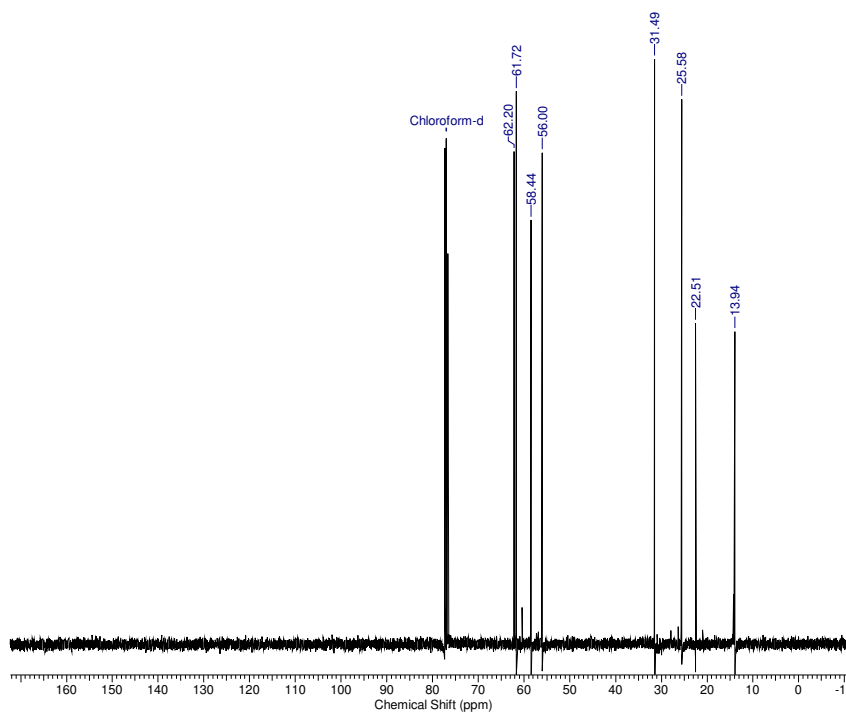
Espectro de RMN ^1H do *tert*-butildimetil(oct-1-en-3-iloxi)silano (**27**) em MeOD.



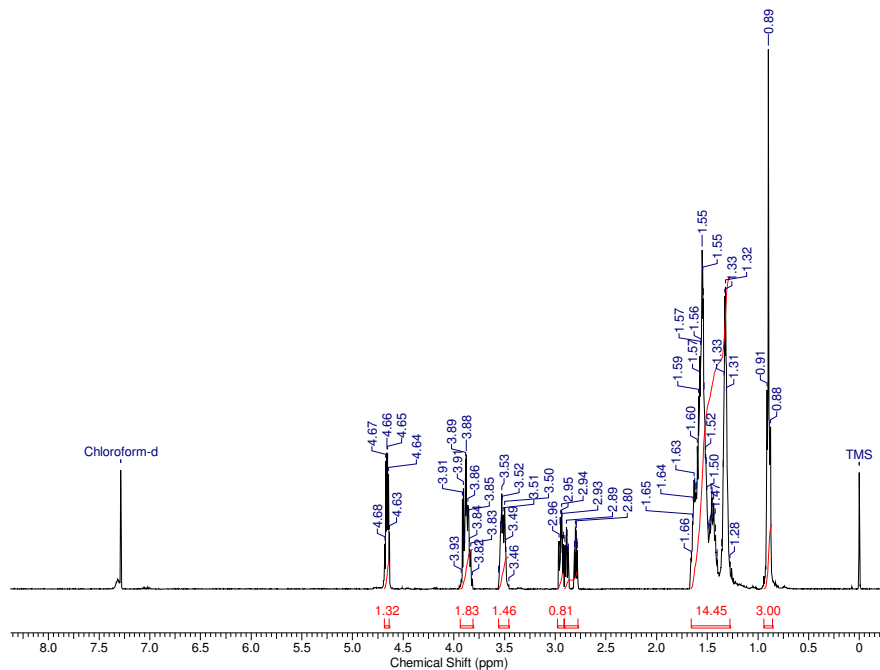
Espectro de RMN ^{13}C do *tert*-butildimetil(oct-1-en-3-iloxi)silano (**27**) em MeOD.



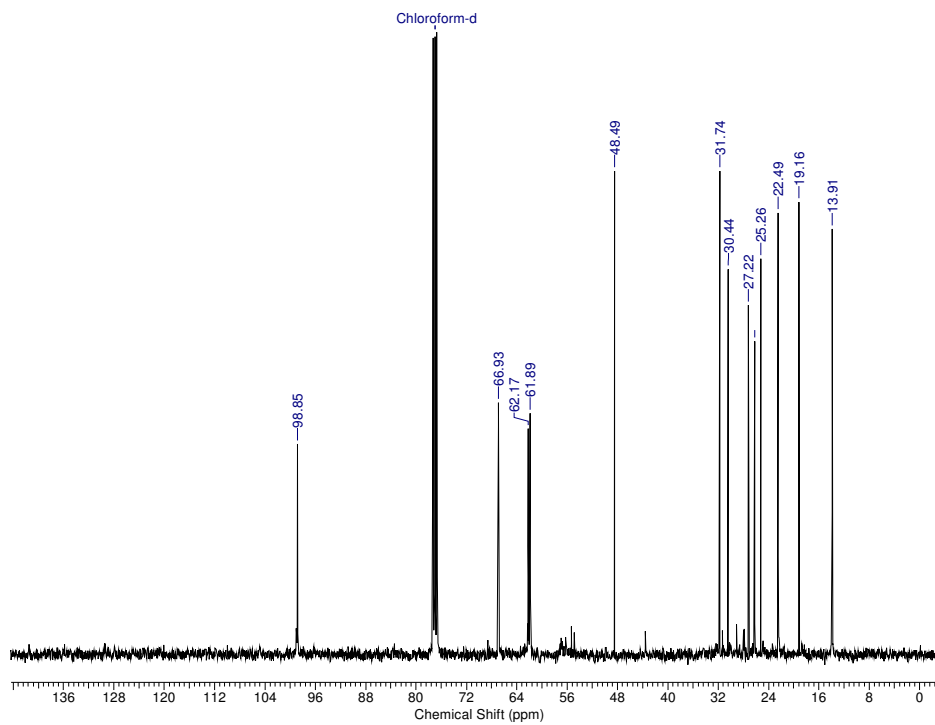
Espectro de RMN ^1H do ((2*S*,3*S*)-3-pentoxiran-2-il)metanol (**32**) em CDCl_3 .



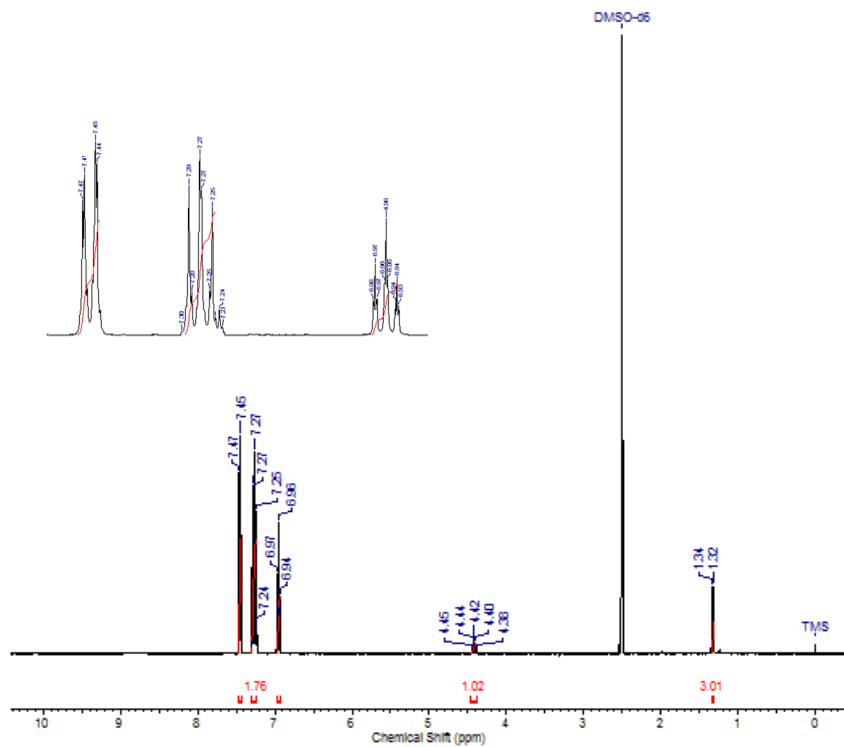
Espectro de RMN ^{13}C do (3-pentoxiran-2-il)metanol (**32**) em CDCl_3 .



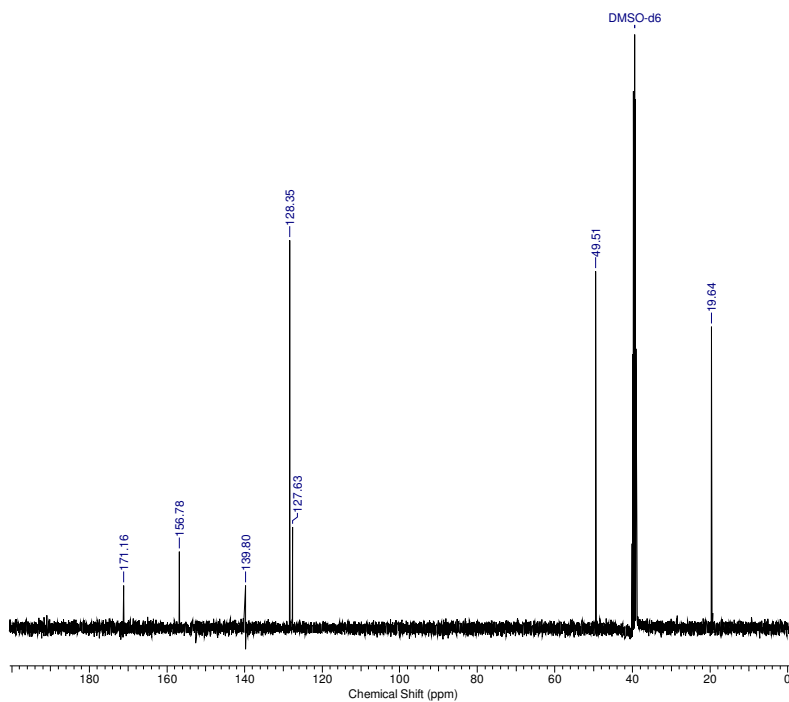
Espectro de RMN ^1H do 2-((3-pentiloxiran-2-il)metoxi)-tetraidro-2*H*-pirano
(**32a**) em CDCl_3 .



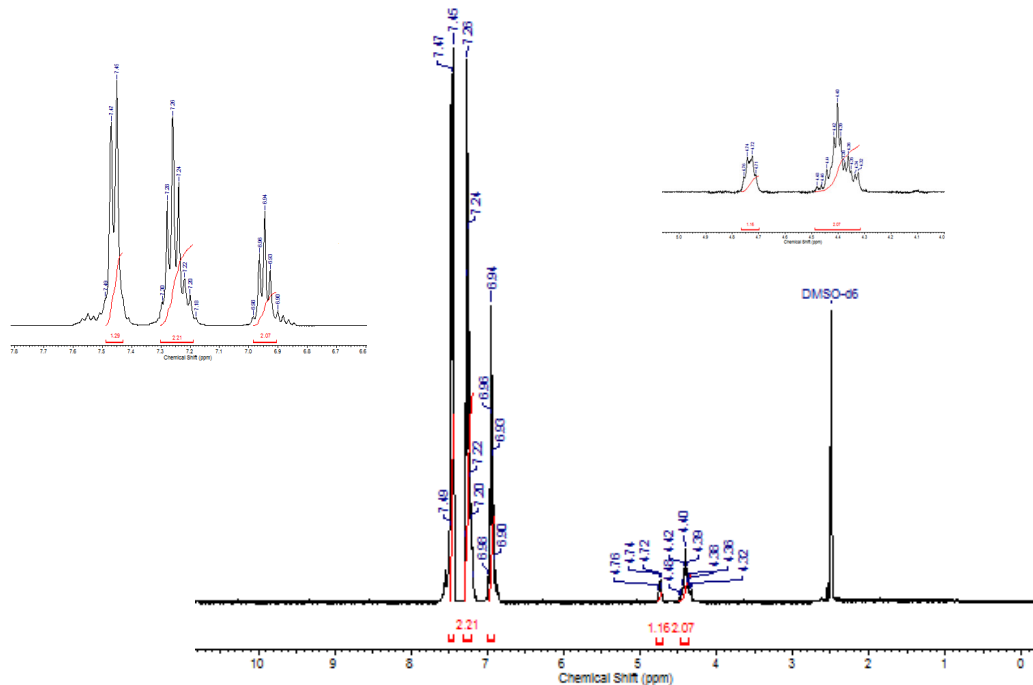
Espectro de RMN ^{13}C do 2-((3-pentiloxiran-2-il)metoxi)-tetraidro-2*H*-pirano
(**32a**) em CDCl_3 .



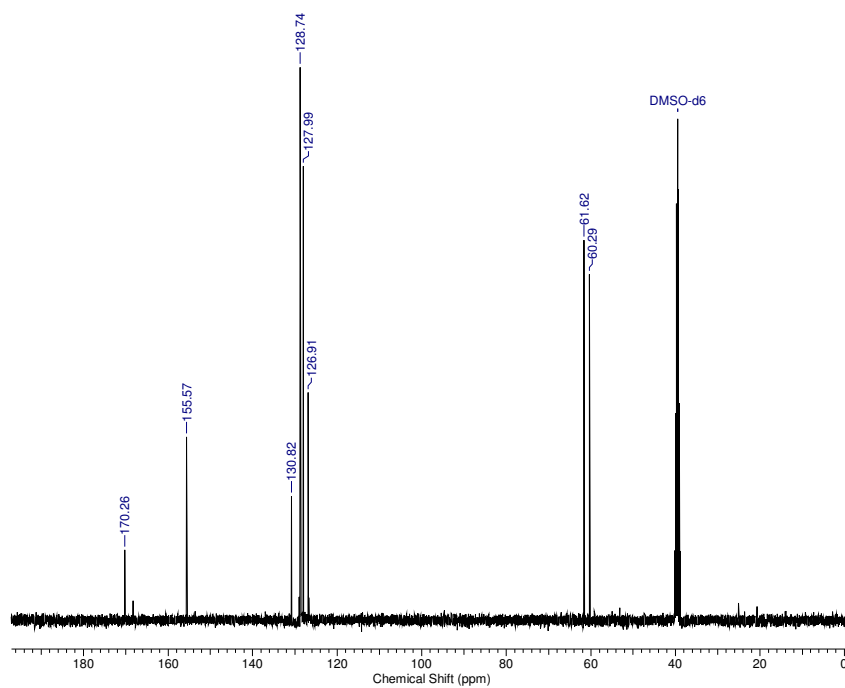
Espectro de RMN ¹H da 5-metil-3-fenilimidazolidina-2,4-diona (**33a**) em DMSO-d₆.



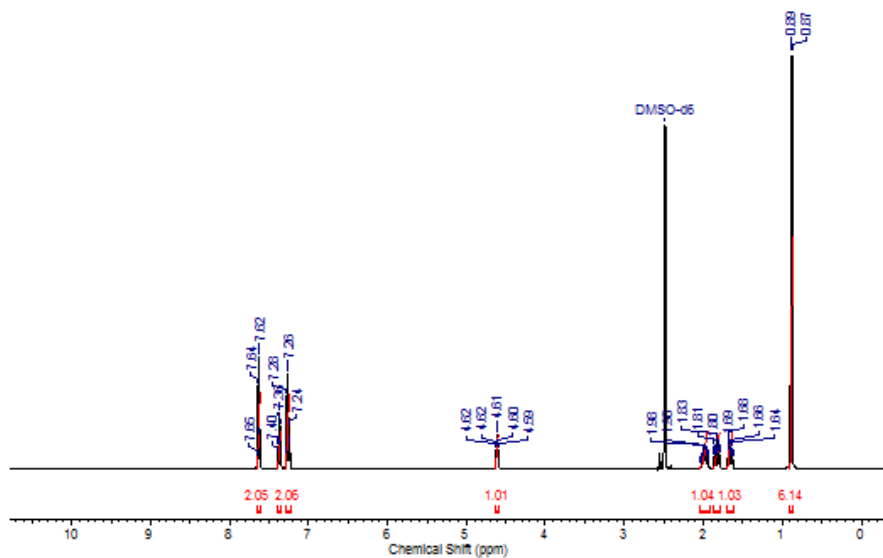
Espectro de RMN 13C da 5-metil-3-fenilimidazolidina-2,4-diona (**33a**) em DMSO-d₆.



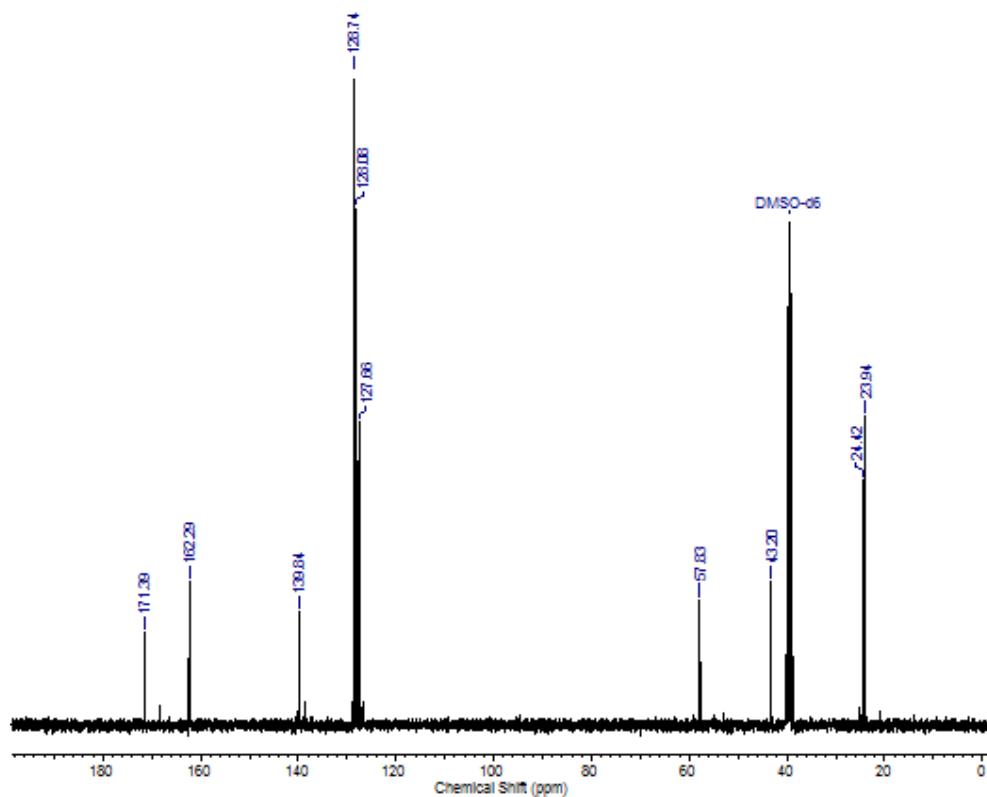
Espectro de RMN ^1H da 5-(hidroximetil)-3-fenilimidazolidina-2,4-diona (**33c**) em DMSO-d_6 .



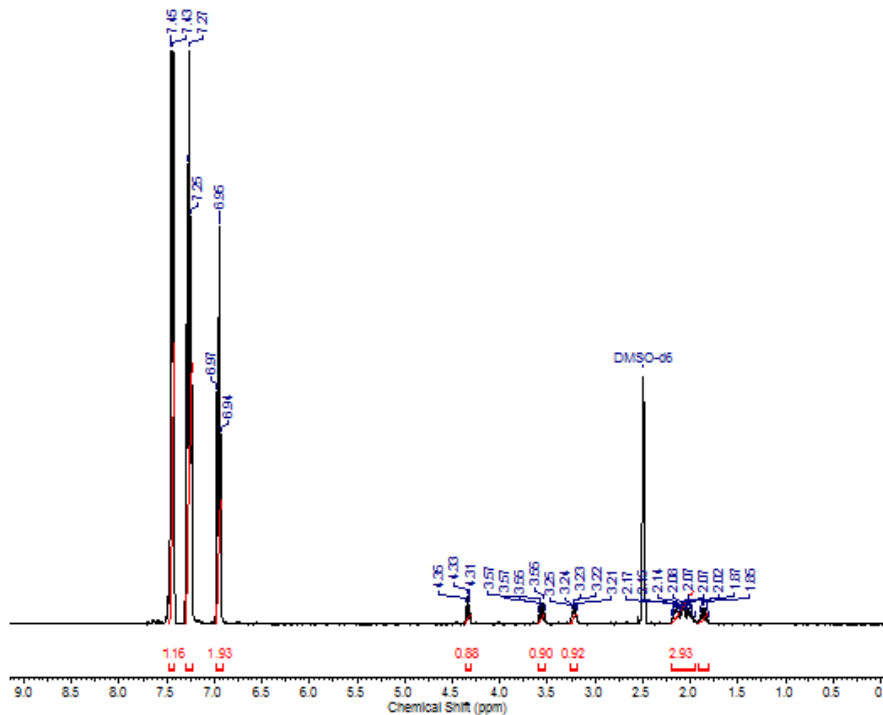
Espectro de RMN ^{13}C da 5-(hidroximetil)-3-fenilimidazolidina-2,4-diona (**33c**) em DMSO-d_6 .



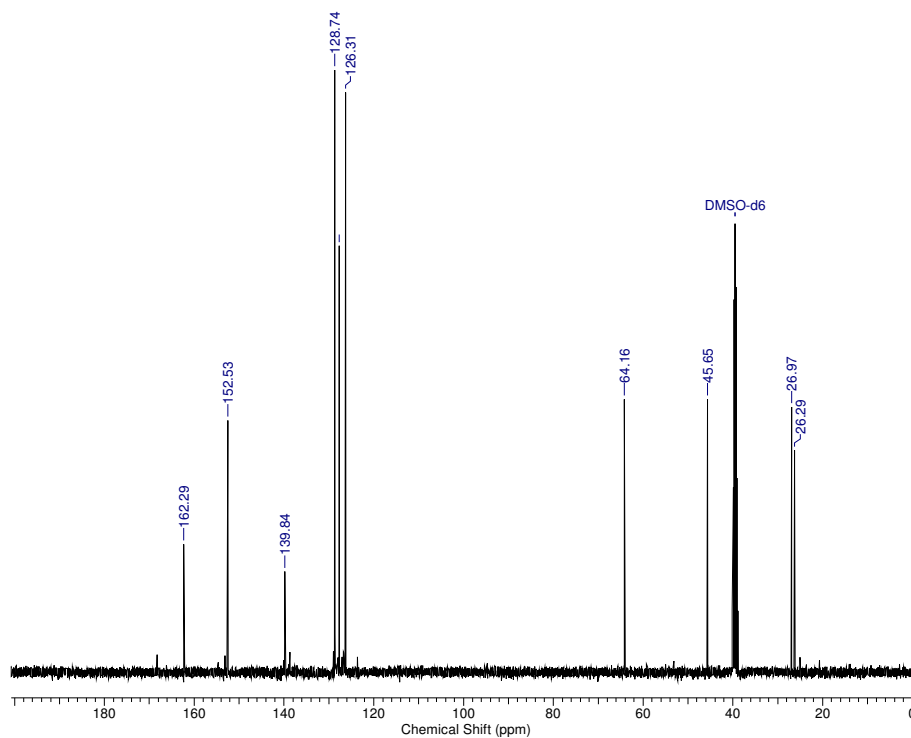
Espectro de RMN ^1H da 5-isobutil-3-fenilimidazolidina-2,4-diona (**33d**) em DMSO- d_6 .



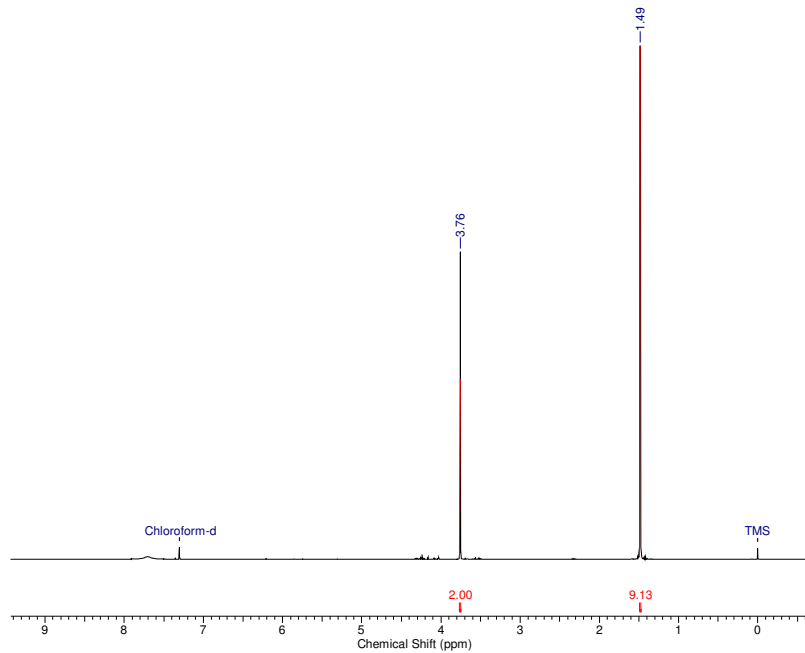
Espectro de RMN ^{13}C da 5-isobutil-3-fenilimidazolidina-2,4-diona (**33d**) em DMSO- d_6 .



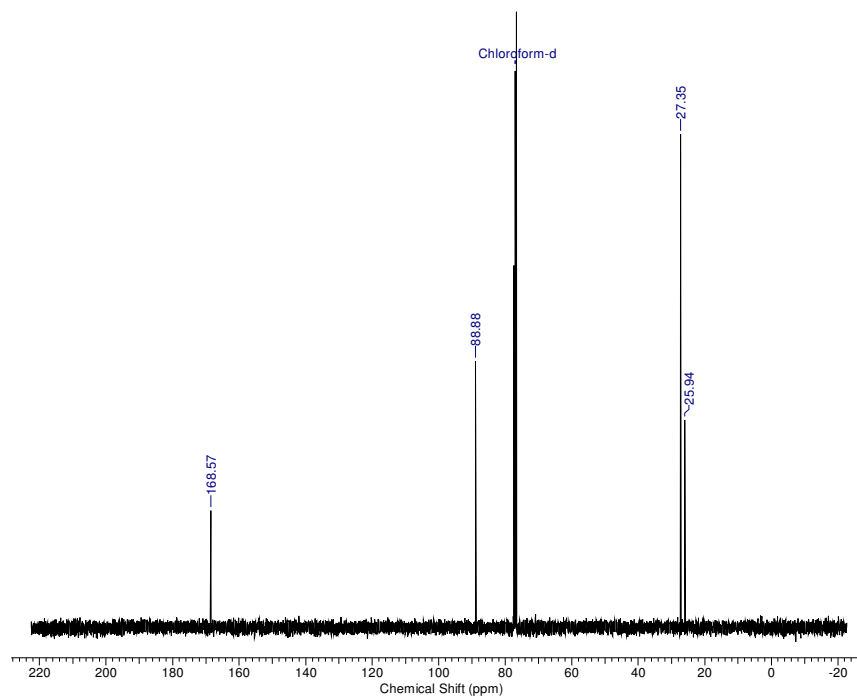
Espectro de RMN ^1H da tetraidro-2-fenil-2*H*-pirrolo[1,2-*e*]imidazol-1,3-diona (**33e**) em DMSO-d_6 .



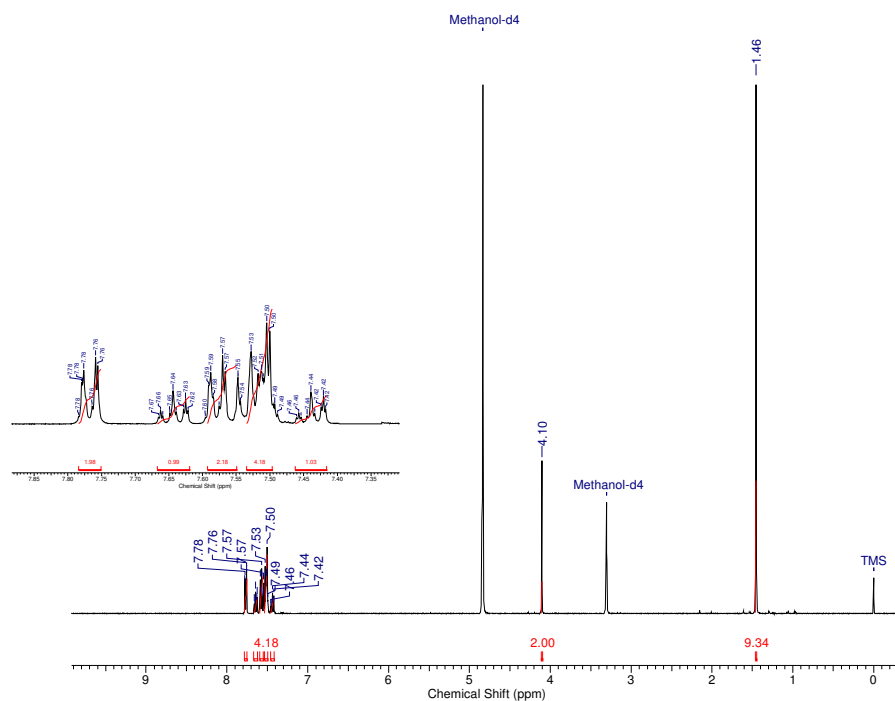
Espectro de RMN ^{13}C da tetraidro-2-fenil-2*H*-pirrolo[1,2-*e*]imidazol-1,3-diona (**33e**) em DMSO-d_6 .



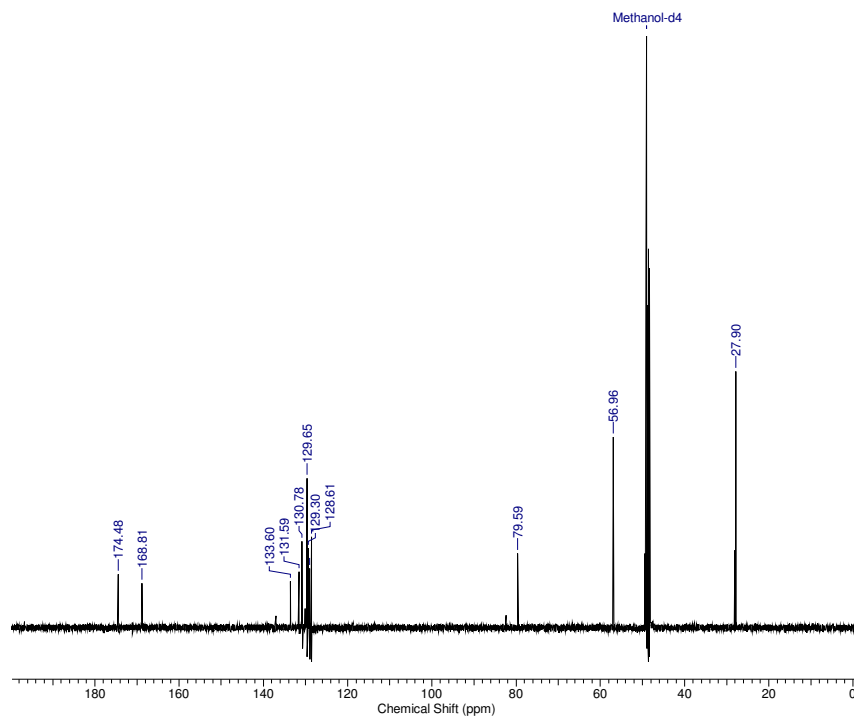
Espectro de RMN ¹H do 2-bromoacetato de *tert*-butila (**35**) em CDCl₃



Espectro de RMN ¹³C do 2-bromoacetato de *tert*-butila (**35**) em CDCl₃.



Espectro de RMN ^1H do 2-difenilmetilenoaminoacetato de *tert*-butila (**36**) em MeOD.



Espectro de RMN ^{13}C do 2-difenilmetilenoaminoacetato de *tert*-butila (**36**) em MeOD.