

LEIDY JOHANNA TAPIAS ISAZA

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA FITOTOXICIDADE DE (E)-3-ESTIRILQUINOLIN-
4(1H)-ONAS SUBSTITUÍDAS**

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

VIÇOSA
MINAS GERAIS - BRASIL

2014

Ficha catalográfica preparada pela Seção de Catalogação e Classificação da
Biblioteca Central da UFV

T

T173s
2014 Tapias Isaza, Leidy Johanna, 1986-
 Síntese e avaliação da fitotoxicidade de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-
 onas substituídas / Leidy Johanna Tapias Isaza. - Viçosa, MG, 2014.
 ix, 118f : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Célia Regina Álvares Maltha.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f.86-96.

1. Herbicidas. 2. Ervas daninhas. 3. Fitotoxicidade. 4. Reação de Heck.
5. Quinolonas (síntese). I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento
de Química. Programa de Pós-graduação em Agroquímica. II. Título.

CDD 22. ed. 632.954

LEIDY JOHANNA TAPIAS ISAZA

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA FITOTOXICIDADE DE (E)-3-ESTIRILQUINOLIN-4(1H)-ONAS SUBSTITUÍDAS

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Viçosa, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Agroquímica, para obtenção do título de *Magister Scientiae*.

APROVADA: 14 de março de 2014.



Marisá Alves Nogueira Díaz

Elson Santiago de Alvarenga

Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
(Coorientador)

Célia Regina Álvares Maltha
(Orientadora)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço a Deus por tudo que proporcionou em minha vida, acima de tudo pela saúde e força de vontade para enfrentar as dificuldades e mudanças causadas pela carreira estudantil.

Agradeço à minha família, pelo apoio, compreensão e amor que mesmo longe, sempre estiveram próximos no pensamento e no coração. Aos meus queridos pais, pela educação que me foi dada, pelo amor incondicional, pelo incentivo e pela dedicação em todos os momentos. A meu irmão Javier Tapias e as minhas irmãs Paula e Maria pelos conselhos, por cortar distancias, pelo apoio econômico e moral. Amo vocês.

A minha irmã de “chocoaventuras” Carolina Maya obrigada pelo carinho, o apoio incondicional e constante, pelas torcidas e principalmente por sempre estar presente no dia dia.

À Prof^a. Célia Regina Álvares Maltha, pela oportunidade mesmo quando era um reto para ela orientar uma estudante que não sabe português, pelos ensinamentos, paciência e orientação.

Ao meu co-orientador, Luiz Cláudio de Almeida Barbosa, por me acolher, mesmo vindo eu de outro país e sem me conhecer, obrigada pelos conselhos quando mais precisei.

Ao professor Elson Santiago de Alvarenga pelas valiosas sugestões apresentadas para o enriquecimento deste trabalho.

Aos amigos do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), pela convivência agradável e amizade.

A Jodieh Oliveira Santana Varejão simplesmente por ser como é, por ser fonte de inspiração para o pessoal de laboratório, obrigada pelo carinho apoio, suportar longas conversas em espanhol, entendimento, até pela torcida. Como eu lhe diz muitas vezes ainda bem você não viajo para o México, sem você eu acho que teria desistido, eu sempre vou te considerar a minha coorientadora.

A Ana Cristina Miranda pelos conselhos, compreensão, ajuda e caronas.

A Fanni Ruiz minha companheira de luta, obrigada por cuidar de mim por se tornar em este tempo uma irmã e fazer-me sentir como em casa muitas vezes.

A meus amigos Jenny Gómez, Juan Vicente e José Rodriguez que não me deixaram desistir, acompanharam e ajudaram quando mais precisei.

A Yorleny Badilla que depois de um começo esquisito tornou-se um apoio incondicional.

A Anyela Rios por compartilhar um lar comigo durante a maestria e pela amizade.

Ao técnico José Luiz Pereira, do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, pela amizade e aquisição dos espectros de massa.

Ao técnico Márcio, do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, pela aquisição dos espectros no infra-vermelho.

À Cristiane Isaac Cerceau do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, pela amizade e aquisição dos espectros de ressonância magnética nuclear.

E a todos aqueles que, de uma maneira ou de outra, contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao CNPq pela bolsa de estudos concedida e pela oportunidade de realização de estágio no exterior, que foi de fundamental importância para o meu crescimento pessoal e profissional.

SUMARIO

LISTA DE ILUSTRAÇÕES.....	vi
LISTA DE ESQUEMAS.....	viii
LISTA DE TABELAS.....	ix
RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Plantas daninhas e seu controle.....	2
1.2. Produtos naturais como fonte de inspiração de herbicidas.....	3
1.3. Quinolonas.....	10
1.3.1 Síntese de quinolonas.....	10
2. JUSTIFICATIVA.....	13
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	15
3.1. Técnicas experimentais.....	15
3.1.1. Cromatografia em camada delgada.....	15
3.1.2. Purificação de solventes.....	15
3.1.2.1 Dimetilformamida (DMF).....	15
3.1.2.2. Dimetilsulfóxido (DMSO).....	15
3.1.2.3. Tetraidrofurano (THF).....	15
3.1.2.4. Trietilamina (Et ₃ N).....	16
3.1.3. Técnicas espectroscópicas.....	16
3.2. Procedimentos sintéticos.....	17
3.2.1 Quinolin-4(1H)-ona [27].....	17
3.2.2 N-metil-quinolin-4(1H)-ona [28].....	19
3.2.3 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29].....	20
3.2.4 Procedimento geral para a síntese das (E)-3-estirilquinolin-4(1H)-onas [30-36].....	21
3.2.4.1 Dados referentes ao composto (E)-3-estirilquinolin-4(1H)-ona [30]...	23
3.2.4.2 Dados referentes ao composto (E)-3-(3-metoxiestiril)-quinolin-4(1H)-ona [31].....	24
3.2.4.3 Dados referentes ao composto (E)-3-(4-metoxiestiril)-quinolin-4(1H)-ona [32].....	25
3.2.4.4 Dados referentes ao composto (E)-3-(4-metilestiril)-quinolin-4(1H)-ona [33].....	26
3.2.4.5 Dados referentes ao composto (E)-3-(4-cloroestiril)-quinolin-4(1H)-	27

ona [34].....	
3.2.4.6 Dados referentes ao composto (<i>E</i>)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [35].....	28
3.2.4.7 Dados referentes ao composto (<i>E</i>)-3-(3-fluoroestiril)-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [36].....	29
3.3. Ensaios biológicos para avaliação da atividade dos compostos [27]-[36] sobre o crescimento radicular e da parte aérea de sementes de pepino (<i>Cucumis sativus</i>) e sorgo (<i>Sorghum bicolor</i>).....	30
3.3.1. Preparo das soluções utilizadas no ensaio biológico.....	30
3.3.2. Avaliação da atividade dos compostos [27]-[36] sobre o crescimento radicular e parte aérea de pepino e sorgo.....	30
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	31
4.1. Síntese da quinolin-4(1<i>H</i>)-ona [27].....	32
4.2. Síntese da <i>N</i>-metil-quinolin-4(1<i>H</i>)-ona [28].....	41
4.3. Síntese da 3-iodoquinolin-4(1<i>H</i>)-ona [29].....	47
4.4. Sínteses de (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1<i>H</i>)-onas.....	53
4.4.1. Otimização da reação de Heck da 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona com estireno.....	55
4.4.1.1 Efeito da fonte de paládio.....	56
4.4.1.2 Efeito do ligante.....	59
4.4.2. Síntese das (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas [30-36].....	67
4.5 Ensaios biológicos.....	77
4.5.1. Avaliação da atividade dos compostos [27-36] sobre o crescimento radicular e parte aérea de pepino e sorgo.....	77
5. CONCLUSÕES.....	85
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	86
7. ANEXOS.....	97

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Regiões da molécula (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas i e ii que podem ser modificadas para a obtenção de substâncias análogas.....	13
Figura 2 – Espectro no infravermelho (KBr) da quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [27].....	35
Figura 3 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) da quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [27]	36
Figura 4 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) da quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [27]	37
Figura 5 – Mapa de contornos COSY da quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [27].....	38
Figura 6 – Mapa de contornos HETCOR da quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [27].....	39
Figura 7 – Espectro de massas e algumas fragmentações da quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [27]..	40
Figura 8 – Espectro no infravermelho (KBr) da <i>N</i> -metil-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [28].....	43
Figura 9 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, CDCl ₃) da <i>N</i> -metil-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [28].....	44
Figura 10 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, CDCl ₃) da <i>N</i> -metil-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [28].....	45
Figura 11 –Espectro de massas e algumas fragmentações da <i>N</i> -metil-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [28].....	46
Figura 12 – Espectro no infravermelho (KBr) da 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [29].....	49
Figura 13 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) da 3-iodoquinolin-4 (1 <i>H</i>)-ona [29].....	50
Figura 14 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) da 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [29].....	51
Figura 15 – Espectro de massas da 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [29].....	52
Figura 16 - Catalisadores de paládio utilizados no procedimento de otimização. (i) Pd(PPh ₃) ₄ , (ii) PdCl ₂ , PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	57
Figura 17 - Ligantes utilizados no procedimento de otimização. (iv) trifenilfosfina, (v) trifenilarsina.....	59
Figura 18 – Espectro no infravermelho (KBr) da (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [30]..	63
Figura 19 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) da (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [30].....	64
Figura 20 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆ e CDCl ₃) da (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [30].....	65
Figura 21 – Espectro de massas e algumas fragmentações da (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [30].....	66

Figura 22 – Estruturas de estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas [30 – 36].....	68
Figura 23 – Espectro no infravermelho (KBr) da (<i>E</i>)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [35].....	70
Figura 24 – Espectro de RMN de ¹ H (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) da (<i>E</i>)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [35].....	71
Figura 25 – Espectro de RMN de ¹³ C (75 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) da (<i>E</i>)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [35].....	72
Figura 26 – Mapa de contornos COSY da (<i>E</i>)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [35].....	73
Figura 27 – Mapa de contornos HETCOR da (<i>E</i>)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [35].....	74
Figura 28 – Mapa de contornos NOESY da (<i>E</i>)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [35].....	75
Figura 28 – Espectro de massas e algumas fragmentações da (<i>E</i>)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [35].....	76
Figura 30 - Compostos utilizados nos bioensaios para avaliação da atividade Fitotóxica.....	78
Figura 31 - Inibição/Estímulo do crescimento radicular de <i>Cucumis sativus</i> em relação ao controle nas diferentes concentrações 500 mM, 250 mM e 125mM, sete dias após a semeadura.....	80
Figura 32 - Inibição/Estímulo do crescimento parte aérea de <i>Cucumis sativus</i> em relação ao controle nas diferentes concentrações 500 mM, 250 mM e 125mM, sete dias após a semeadura.....	80
Figura 33 - Inibição/Estímulo do crescimento radicular de <i>Sorghum bicolor</i> em relação ao controle nas diferentes concentrações 500 mM, 250 mM e 125mM, sete dias após a semeadura.....	
Figura 34 - Inibição/Estímulo do crescimento da parte aérea de <i>Sorghum bicolor</i> em relação ao controle nas diferentes concentrações 500 mM, 250 mM e 125mM, sete dias após a semeadura.....	83

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Síntese de Gould-Jacobs.....	10
Esquema 2 - Síntese de Grohe-Heitzer.....	11
Esquema 3 - Reação de Conrad- Limpach.....	11
Esquema 4 - Obtenção de 2-alkuil-3-aryl-quinolonas mediante reação de Suzuki...	11
Esquema 5 - Obtenção de (<i>E</i>)-3-estirilquinolonas.....	12
Esquema 6 - Análise retróssintética para preparação de (<i>E</i>)-3-estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	31
Esquema 7 – Síntese da quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [27] a partir de 2-aminoacetofenona e formato de metila.....	32
Esquema 8 – Formação da <i>N</i> -(2-acetilfenil)formamida.....	32
Esquema 9 – Enolização e formação da quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [27].....	33
Esquema 10 - Equilíbrio tautomérico entre a quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona e 4-hidroxiquinolina.....	33
Esquema 11 – Síntese da <i>N</i> -metil-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [28] a partir de quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [27] e iodeto de metila.....	41
Esquema 12 – Formação da <i>N</i> -metil-quinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [28].....	41
Esquema 13 – Síntese da 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [29] a partir do composto [27].....	47
Esquema 14 – Formação da 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [29].....	48
Esquema 15 - Reação de Mizoroki-Heck.....	53
Esquema 16 - Ciclo catalítico geral para o acoplamento de Heck.....	54
Esquema 17 – Reação de Heck da 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [29] com estireno....	55
Esquema 18 – Propostas mecanísticas para a reação de Heck: Mecanismo catiônico e neutro.....	58
Esquema 19 – Síntese do complexo bis(trifenilarsina)dicloropaládio(II) por meio da reação entre PdCl ₂ (NCMe) ₂ e AsPh ₃	59
Esquema 20 – Pd agregação e formação de cluster.....	60

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Quantidades de reagentes utilizados na reação de Heck e rendimentos das quinolonas [30]-[36].....	22
Tabela 2. Condições reacionais da reação de Heck da 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i>)-ona [29] com estireno.....	56
Tabela 3. Rendimentos da síntese das estirilquinolin-4(1 <i>H</i>)-onas.....	67
Tabela 4. Efeito dos compostos [27]–[36] nas diferentes concentrações avaliadas sobre germinação e crescimento do sistema radicular e parte aérea de <i>Cucumis sativus</i>	79
Tabela 5. Efeito dos compostos [27]–[36] nas diferentes concentrações avaliadas sobre germinação e crescimento do sistema radicular e parte aérea de <i>Sorghum bicolor</i>	81

RESUMO

TAPIAS ISAZA, Leidy Johanna, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, março de 2014.
Síntese e avaliação de fitotoxicidade de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas substituídas.
Orientadora: Célia Regina Álvares Maltha. Coorientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

As 4(1*H*)-quinolonas pertencem a uma classe de compostos de grande utilização e importância na medicina e na área farmacêutica. São substâncias que apresentaram potencial como inibidores da cadeia de transporte de elétrons no fotossistema II durante a fotossíntese. As quinolonas estão distribuídas na natureza como produto do metabolismo secundário de várias espécies de plantas e fungos, principalmente em espécies da família *Rutaceae*. No entanto a grande maioria dos derivados quinolônicos existentes no mercado são de origem sintética. No presente trabalho uma série de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas foram sintetizadas e avaliadas em termos de suas atividades fitotóxicas. A rota sintética escolhida para o preparo das (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas iniciou-se com a reação de condensação da 2-aminoacetofenona com formato de metila, obtendo-se a quinolin-4(1*H*)-ona (85%), cuja reação de iodação resultou na 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona (82%). A reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio (Reação de Heck) foi empregada para a introdução do grupo estiril na quinolona iodada, assim foram obtidas sete diferentes (*E*)-3-estiril-4(1*H*)-quinolonas: (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (65%), (*E*)-3-(3-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona (41%), (*E*)-3-(4-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona (64%), (*E*)-3-(4-cloroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona (53%), (*E*)-3-(4-metilestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona (46%), (*E*)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona (72%), (*E*)-3-(3-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona (45%). Sendo quatro delas inéditas a (*E*)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona, (*E*)-3-(3-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona, (*E*)-3-(4-metilestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona e (*E*)-3-(3-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona. O potencial fitotóxico dos compostos foi avaliado sobre o desenvolvimento radicular de sorgo (*Sorghum bicolor*), pepino (*Cucumis sativus*) em teste de placa de Petri. A (*E*)-3-(4-cloroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona, causou inibição significativa sobre o crescimento do sistema radicular de plantas de *S. bicolor* (80%) na concentração de 500 µM. Com *C. sativus* sob as mesmas condições os compostos quinolin-4(1*H*)-ona e (*E*)-3-(4-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona afetaram o desenvolvimento tanto de raiz (49 e 45%) como da parte aérea (48 e 58%).

ABSTRACT

TAPIAS ISAZA, Leidy Johanna, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, March, 2014.
Synthesis and phytotoxicity evaluation of substituted (*E*)-3-estirilquinolin-4 (*1H*)-ones.
Adviser: Célia Regina Álvares Maltha. Co-Adviser: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

The 4 (*1H*)-quinolone belong to a class of compounds of great use and importance in medicine and in the pharmaceutical field. Are substances that showed potential as inhibitors of the electron transport chain in photosystem II during photosynthesis. The quinolones are distributed in nature as a product of secondary metabolism of various species of plants and fungi, especially in species of the family Ruteaceae. However, the vast majority of existing Quinolone derivatives on the market has synthetic origin. In this study a series of (*E*)-3-estirilquinolin-4(*1H*)-ones were synthesized and evaluated in terms of their phytotoxic activity. The synthetic route chosen for the preparation of (*E*)-3-estirilquinolin-4 (*1H*)-ones began with the condensation reaction of 2-aminoacetophenone with methyl formate, obtaining a quinolin-4(*1H*)-one (85%), the iodination reaction which resulted in of 3-iodoquinolin-4(*1H*)-one (82%). The reaction of palladium catalyzed cross coupling reaction (Heck) was used for the introduction of the styryl group in the 3-iodoquinolin-4(*1H*)-one, thereby were obtained seven different (*E*)-3-styryl-4(*1H*)-quinolones, (*E*)-3 styrylquinolin-4(*1H*)-one (65%) (*E*)-3-(3-metoxystyryl)-quinolin-4(*1H*)-one (41%), (*E*)-3-(4-metoxystyryl)-quinolin-4(*1H*)-one (64%), (*E*)-3-(4-chlorostyryl)-quinolin-4(*1H*)-one (53%), (*E*)-3-(4-methylstyryl)-quinolin-4(*1H*)-one (46%), (*E*)-3-(4-fluorostyryl)-quinolin-4(*1H*)-one (72%), (*E*)-3-(3-fluorostyryl)-quinolin-4(*1H*)-one (45%). Four of which are novel (*E*)-3-(4-fluorostyryl)-quinolin-4(*1H*)-one, (*E*)-3-(3-fluorostyryl)-quinolin-4(*1H*)-one, (*E*)-3-(4-methylstyryl)-quinolin-4(*1H*)-one and (*E*)-3-(3-metoxystyryl)-quinolin-4(*1H*)-one. The phytotoxic potential of the compounds was evaluated on the root development of sorghum (*Sorghum bicolor*), cucumber (*Cucumis sativus*) in a Petri dish test. The (*E*)-3-(4-chlorostyryl)-quinolin-4(*1H*)-one, caused significant inhibition on the growth of the root system of plants of *S. bicolor* (80%) at the concentration of 500 μ M. In *C. sativus* under the same conditions the compounds quinolin-4(*1H*)-one and (*E*)-3-(4-methoxystyryl)-quinolin-4(*1H*)-one affected the development of both root (49 and 45%) and shoot (48 and 58 %).

1. INTRODUÇÃO

Desde que o homem aprendeu cultivar a terra, a agricultura tem sido sempre a principal fonte de alimentos. Sendo uma atividade econômica muito importante e crucial para os países em desenvolvimento (BYERLEE, *et al.*, 2009). De acordo com dados do Banco Mundial (2013), 70% da população de baixa renda vivem em zonas rurais, e a agricultura é a principal provedora de empregos e de ingresso familiar.

No caso do Brasil, a agricultura é historicamente uma das principais bases da economia do país, desde a colonização até os dias de hoje (GUANZIROLI *et al.*; 2012). De acordo com dados da FAO (2013), o Brasil ocupa a quinta colocação na produção agrícola mundial, sendo o primeiro na produção e exportação de açúcar, abacaxi, café, e laranja. É o segundo país em destaque na exportação de soja, tabaco, feijão e mamão e terceiro na exportação de milho. Estes dados ressaltam a importância que a produção agrícola representa para o país. Atualmente, agricultura brasileira é conhecida mundialmente como uma das mais competitivas e capazes de atuar a nível global como provedora de grãos, carnes e bioenergia (ORTEGA, 2012).

O sucesso da agricultura brasileira não só está relacionado aos fatores que fazem deste País um lugar privilegiado para a agricultura (MARTA e DE SOUSA, 2012), como apresentar grandes hectares de terras agricultáveis e de alta produtividade, ter um clima diversificado, energia solar abundante, suficiente água doce (FERREIRA, 2011). Embora a agricultura no Brasil seja bem sucedida, apresenta problemas e desafios, diversas perdas são provocadas pelo ataque de pragas e doenças. Mas o país enfrenta tais vicissitudes com diversas estratégias como o uso de variedades de plantas que fornecem maior produtividade, o aprimoramento das técnicas agrícolas, a mecanização e utilização de agroquímicos como meio de controle de pragas e doenças (CERVEIRA, 2013).

Cabe destacar que os agroquímicos têm contribuído significativamente para a melhoria da agricultura desde a segunda metade do século XIX (BARBOSA, 2004) sendo um mercado crescente. De acordo com levantamento realizado pelo Sindicato Nacional da Indústria de Produtos para Defesa Vegetal (SINDIVEG, 2014), a Balança Comercial do Agronegócio encerrou o mês de setembro de 2013 com um superávit de 4.187 milhões de reais, resultado 36% superior em comparação com o mesmo mês do ano anterior. Esse desempenho permitiu

que o saldo comercial total do Brasil fechasse o mês com vendas de 15.824 milhões de reais. O 39% correspondem ao comércio de herbicidas. Sendo uma das indústrias que gera mais ingressos.

1.1. Plantas daninhas e seu controle

As plantas daninhas representam um problema frequente para os agricultores porque há uma competição com as culturas por nutrientes, minerais essenciais, luz, água e área cultivada, causando sérios prejuízos à agricultura e perda de produtividade nas culturas (DEUBER, 1997). Considera-se planta daninha qualquer planta que, isoladamente ou em grupo, cause algum dano ou inconveniência, ou que de alguma forma, ocasione prejuízo nas atividades agropecuárias do homem (BLANCO, 1972).

Vários são os danos causados pelas plantas daninhas à agricultura. Entre eles destacam-se: diminuição na produtividade e no valor econômico da terra, perda da qualidade do produto agrícola, disseminação de fitopatógenos, aumento de custo para o manejo agrícola, dificuldade para irrigação, interferência com diversas atividades humanas, etc (BETTIOL e MORANDI *et al.*, 2009).

Diversas estratégias têm sido utilizadas para o controle das plantas daninhas em terras agricultáveis (BELLEZE *et al.*, 2009). O controle mecânico e químico são as principais estratégias empregadas. O controle químico tem sido bastante utilizado tendo em vista a facilidade de utilização, rápida ação, elevada eficácia e baixo custo (DE MORAES *et al.*, 2011). Apesar de ser uma prática questionada pelos ambientalistas, é incontestável a necessidade de proteção das culturas ao ataque de plantas daninhas. Nesse sentido, os herbicidas são indispensáveis e representam componentes de grande importância para garantir a produção de alimentos com qualidade e rendimento, além de diminuir os custos com mão-de-obra necessária no controle mecânico (CARVALHO *et al.*, 1990).

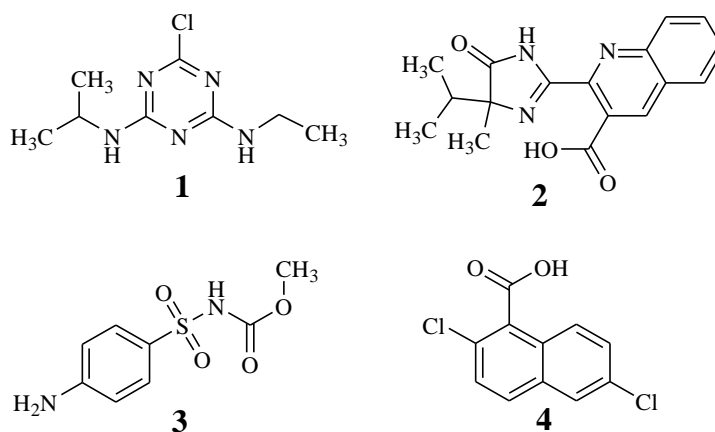
No entanto, o uso indiscriminado de herbicidas altamente tóxicos e não seletivos por várias décadas vem ocasionando sérios problemas ambientais, principalmente o envenenamento de espécies não alvo (BARBOSA, 2004). A pesquisa para o desenvolvimento de herbicidas mais seletivos e com diferentes mecanismos de ação é crescente em todo o mundo, e há uma busca constante para novos produtos oriundos de síntese orgânica ou mesmo pela potencialização da atividade com misturas de herbicidas comerciais (CARVALHO *et al.*, 2002). Nos últimos anos, poucos herbicidas foram introduzidos no

mercado devido aos elevados custos para o desenvolvimento dos mesmos, pois a estratégia empregada para a descoberta de novos herbicidas era basicamente o *screening* aleatório (BARBOSA, 2004).

Hoje em dia os critérios para a síntese de herbicidas são bastante variáveis, uma vez que se conhece com mais precisão o modo de ação de várias classes de herbicidas mediante a realização de ensaios de fitotoxicidade de alta especificidade (BARBOSA, 2004).

O avanço dos estudos da relação estrutura-atividade (QSAR), uma técnica fundamentada na variação de fatores físico-químicos para estimar os efeitos das modificações estruturais sobre a atividade biológica, vem sendo uma ferramenta bastante útil para um planejamento sintético eficiente (BARBOSA, 2004). Os estudos QSAR consideram resultados pré-existentes para uma determinada classe de compostos bioativos tendo-se como modelo compostos de origem natural ou sintética para o preparo de moléculas similares (MARTINEZ *et al.*, 2002).

Compostos heterocíclicos são de grande importância em síntese orgânica. Eles fazem parte de inúmeros produtos naturais com propriedades biológicas de diversa aplicação nas indústrias farmacêuticas e agrícola (OESTREICH, 2009). Moléculas contendo o heteroátomo nitrogênio e anéis aromáticos destacam-se como princípios ativos de vários produtos químicos, principalmente herbicidas (MARTINEZ *et al.*, 2002). Atrazina [1], Imazaquin [2], Asulan [3] e Quinclorac (4) são alguns exemplos de herbicidas comerciais nitrogenados.

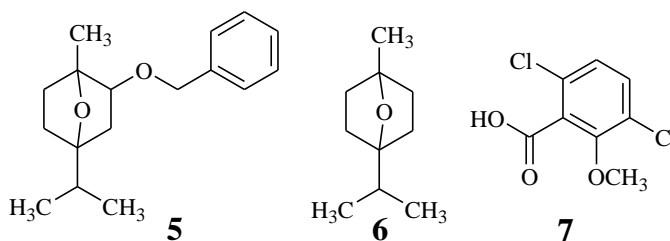


1.2. Produtos naturais como fonte de inspiração de herbicidas

As plantas são fonte de diversos compostos orgânicos, e têm a capacidade de biossintetizar estruturas de uma arquitetura pródiga com magníficas e inumeráveis atividades biológicas. Milhares de compostos são produzidos pelas plantas. A diversidade de compostos

encontradas na natureza deve-se ao fato que os metabolitos produzidos variam de espécie para espécie, de um local a outro, de ocorrência ou ciclo de cultivo para outro, pois muitos deles têm suas sínteses desencadeadas dependendo do ambiente em que se desenvolvam e eventuais stress a que as plantas são expostas (VIVANCO *et al.*, 2005).

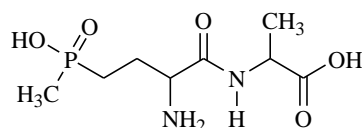
Considerando esse panorama, não é surpresa que os produtos naturais sejam a principal fonte de inspiração para a síntese de novas e potenciais substâncias para utilização no controle de pragas e doenças na agricultura (DUKE *et al.*, 2000). Vários herbicidas comerciais são análogos de produtos naturais, como por exemplo, a cinmetilina [5], um análogo do monoterpeneo 1,4-cineol [6], e derivados do ácido benzóico como o Dicamba [7] (BARBOSA, *et al.*, 2001; BARBOSA *et al.*, 2006; RIMANDO e DUKE, 2006).



Atualmente para cada três ingredientes ativos empregados em formulações de defensivos agrícolas registrados nos Estados unidos, dois tiveram sua gênese a partir de produtos naturais produzidas por plantas, animais ou fungos (CANTRELL *et al.*; 2012).

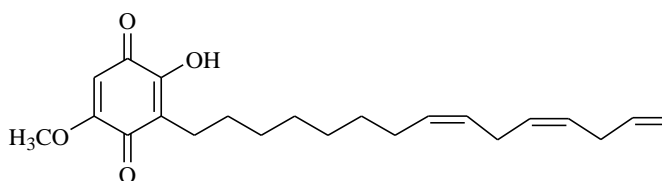
A redução da complexidade e do custo de obtenção de aprovação de um biopesticida como um produto comercial, parcialmente, explica o número relativamente elevado de tais produtos aprovados durante a última década (CANTRELL *et al.*; 2012). Além disso, a crescente demanda por produtos mais ecológicos para controle de pragas está impulsionando a descoberta e desenvolvimento de novos biopesticidas (MARTINEZ *et al.*, 2002). Assim, compostos derivados de metabólitos secundários de plantas podem proporcionar uma fonte de herbicidas de menor impacto ambiental, com novos sítios moleculares de ação (MARTINEZ *et al.*, 2002).

O estudo de fitotoxinas naturais tem sido fonte de vários novos sítios-alvo para herbicidas. O herbicida glufosinato [8] foi sintetizado tendo-se como molécula protótipo a fosfinitricina, produzida por *Streptomyces* spp. Esse herbicida apresenta um amplo espectro de ação e é de baixo impacto ambiental, agindo como um potente inibidor da glutamina sintetase (RIMANDO e DUKE, 2006).



8

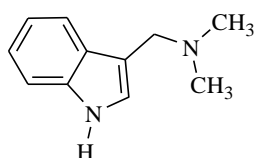
Das interações alelopáticas entre espécies cultivadas e plantas daninhas, têm surgido um grande interesse em caracterizar e isolar compostos de origem natural com ação fitotóxica. É o caso da sorgoleona [9], principal componente hidrofóbico isolado do exsudato da raiz de sorgo (*Sorghum bicolor*). A sorgoleona tem a capacidade de causar inibição sobre a fotossíntese (RIMANDO e DUKE, 2006).



9

Dentre as diversas classes de substâncias com atividade alelopática, destacam-se os alcalóides e sesquiterpenos (VYVYAN, 2002; ZÁRATE, 2005). Os alcalóides são compostos heteroaromáticos importantes, com inúmeras aplicações em medicina, agroquímica e cosmetologia (JOULE, 2001). É sabido que vários alcalóides inibem o crescimento de microrganismos e plantas (BRAVO *et al.*, 2010).

O estudo realizado com alcalóides indólicos, presentes em grande quantidade em algumas espécies de cereais, comprovou o efeito alelopático desses compostos. Gramina [10], abundante em cevada, causou inibição de 50% a e 70% sobre a germinação de sementes e plântulas de cevada, centeio, aveia, trigo e alface (BRAVO *et al.*, 2010).



10

Extratos ricos em alcalóides do tipo quinolona de espécies como *Calia secundiflora* e *Petiveria alliacea* apresentaram efeito fitotóxicos sobre sementes de *Lactuca sativa*, *Amaranthus hybridus*, *Lolium perenne*, *Ipomoea purpurea* y *Bidens odorata* com

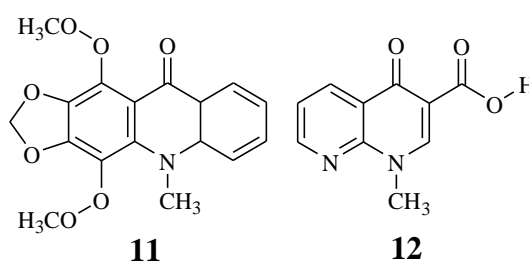
porcentagens de inibição superiores a 50% quando avaliados numa concentração de 0,5% (ZÁRATE *et al.*, 2006).

A família dos alcalóides quinolínicos é uma das mais estudadas devido às suas variadas propriedades farmacológicas (CUCA e COY, 2011). Apresentam atividade antibacteriana (HUANG *et al.*, 2012), citotóxica com ação antimetabólica, antiplaquetária e antimalárica e além de atuarem como protetores cardiovasculares (HUAN *et al.*, 2007), são de grande interesse no combate de protozoários causadores de doenças como a Leishmaniose e Doença de Chagas (ALBARICI *et al.*, 2010, OLIVA *et al.*, 2003).

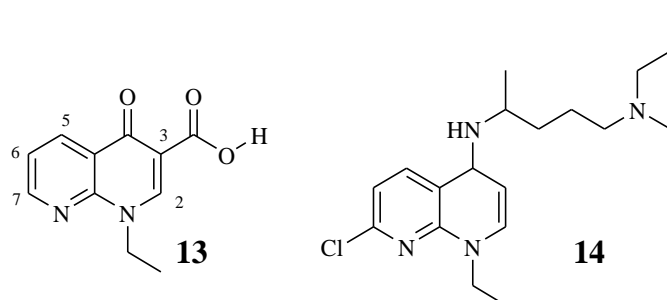
Nos últimos anos tem sido intensificado o estudo de moléculas contendo o esqueleto quinolínico tendo em vista o potencial biológico dessa classe de compostos (MICHAEL, 2005; Hua Han *et al.*, 2007; HUANG *et al.*, 2008; LI *et al.*, 2010;).

1.3. Quinolonas

O termo quinolona foi introduzido em 1949 pela primeira vez por Price que descreveu um derivado alcalóide da melicopidina [11]. Esta substância, o ácido 1-metilquinolona-3-carboxílico [12], não foi reconhecido como um fármaco com atividade biológica.

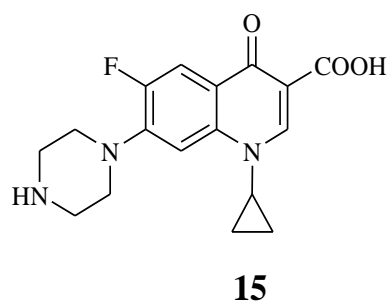


Como o composto [11] não apresentou potencial farmacológico, a história das quinolonas foi marcada pela descoberta acidental do ácido nalidíxico [13], durante a síntese da cloroquina [14] (LESHER *et al.*, 1962), um composto antimalárico. Desde sua descoberta na década de 1960, o grupo das quinolonas tem gerado um interesse clínico e científico considerável (EMAMI *et al.*, 2010). Essa classe de compostos representa atualmente uma das maiores classes de agentes antimicrobianos que são prescritos pelo tratamento de infecções urinárias, respiratórias, gastrointestinais, ginecológicas, algumas infecções da pele e ossos doenças sexualmente transmissíveis (VARGAS e ZERPA, 2013).



A grande maioria dos derivados quinolônicos existentes no mercado é de origem sintética, e essa classe de compostos tem sido um alvo sintético bastante atrativo devido à diversidade estrutural e às suas inúmeras propriedades biológicas (MITSCHER, 2005).

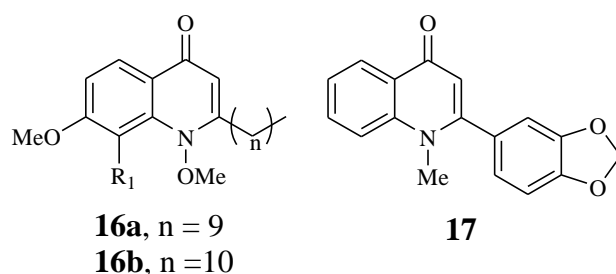
Além do potencial farmacológico das quinolonas sintéticas, não surpreendentemente, conseguiu-se comprovar a inibição de elétrons sobre o fotosistema II com o antibiótico ácido nalixídico [13] e a ciprofloxacina [15] (ARISTILDE *et al.*, 2010).



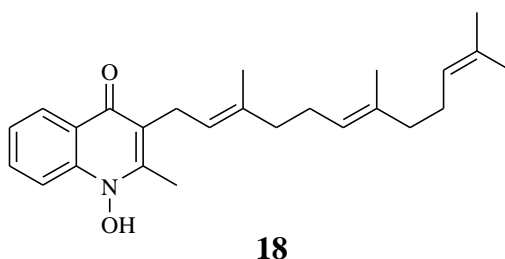
As quinolonas estruturalmente são moléculas derivadas do heterobícculo quinolina, estando distribuídas na natureza como produto do metabolismo secundário de várias espécies de plantas e fungos, principalmente em espécies da família *Rutaceae* (CUCA *et al.*, 2011). Dessa família têm sido isolados diversos derivados de tipo quinolona com atividade analgésica, amebicida, antiviral, herbicida e fungicida (CUCA *et al.*, 2007).

A planta *Ruta graveolens* (*Rutaceae*), é uma espécie rica em compostos do tipo quinolona. A arruda, como é conhecida popularmente essa espécie, é originária do sul da Europa, e cultivada no Brasil. Comumente é usada para fins medicinais. (SOUZA *et al.*, 2007). Na medicina popular é utilizada em rituais de proteção, principalmente em crianças contra o mal-olhado, desordens menstruais, inflamações na pele, câimbras, dor de ouvido e dente (RITTER *et al.*, 2002). Ensaios farmacológicos comprovaram seu efeito como anti-helmíntica, febrífuga, emenagoga e abortiva (LORENZI e MATOS, 2002).

Da arruda foram isoladas as quinolonas substituídas [16a] e [16b] e graveolina [17] (OLIVA *et al.*, 2003). O composto [17] provocou a inibição sobre a germinação de sementes de alface (dicotiledônea) na concentração de 100 μ M (HALE *et al.*, 2004). Também foi observada inibição sobre o crescimento de lentilha e efeito de inibição sobre a divisão celular em cebola (HALE *et al.*, 2004).



A aureochina C [18] uma *N*-hidroxiquinolona de ocorrência natural isolada de *Stigmatella aurantiaca*, afeta a fotossíntese por meio de inibição sobre o fotosistema II. Também mostrou inibição do complexo do citocromo b/c alterando os processos respiratórios (OETTMEIER, 1990).

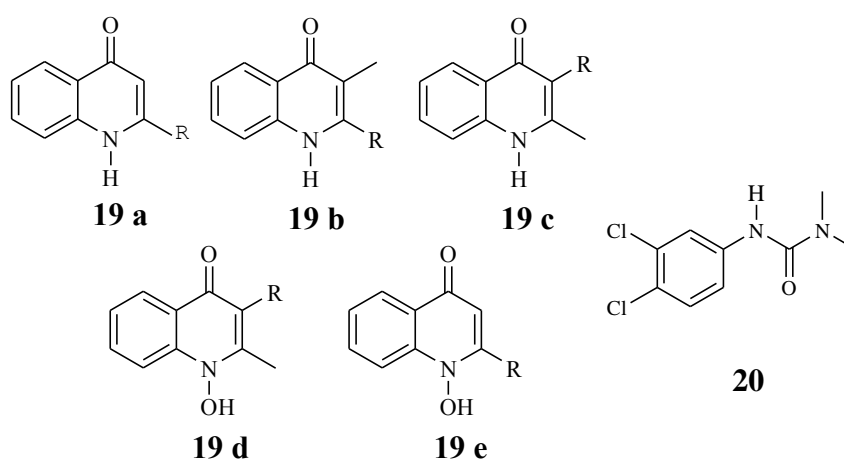


Diante da reconhecida atividade fitotóxica da aureochina C [18] e de outros derivados quinolônicos, diversos estudos têm sido realizados para a compreensão do mecanismo de ação dessa classe de compostos sobre a fitotoxocidade. Reil e colaboradores (1997, 2001) mostraram que as quinolonas têm a capacidade de interferir no processo fotossintético e respiratório atuando por meio da inibição de quinonas, ubiquinonas e plastoquinonas, uma vez que impede a mobilidade das quinonas numa série de complexos proteicos chamados sítios Q. Esse processo envolve mecanismos de oxido-redução, e permite que as quinonas façam a transferência de elétrons e translocação de prótons através de complexos proteicos (Rich, 1996).

Tendo em vista a comprovada fitotoxicidade de quinolonas, foram sintetizados análogos à Aureochina C [18], com diferentes substituintes nos carbonos C2 e C3, bem como a substituição do grupo N-H pelo grupo N-OH [19d] - [19e]. Os análogos foram sometidos a

ensaios de inibição de fotossínteses (REIL *et al.*, 2001). Os resultados mostraram que elas inibem o transporte de elétrons sobre o fotossistema I, e agem no fotossistema II sobre o mesmo sítio de ação do inseticida comercial Diuron [20].

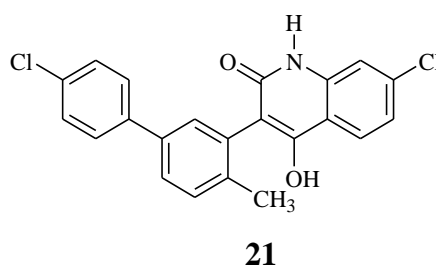
Dentre os análogos, o composto mais ativo foi a 1-Hidroxi-2-metil-3-dodecil-4-quinolona que apresentou um potencial de inibição (pI_{50}) de 7,03, valor esse comparável ao herbicida comercial Diuron [20], cujo valor de pI_{50} é 6,70. De acordo com os resultados desse estudo, a presença de uma cadeia superior a sete carbonos em C3 no núcleo quinolônico potencializa a inibição do transporte de elétrons do fotossistema II.



R= Pentil até heptadecil

Esses resultados são estimuladores para a investigação do potencial fitotóxico dessa classe de compostos, podendo-se avançar nos estudos para a descoberta de herbicidas mais seletivos e ambientalmente seguros.

Em 2003, a empresa Bayer Cropscience AG patenteou a síntese da 4-hidroxiquinolona mostrada abaixo [21], que apresenta atividade nematicida, herbicida, inseticida e fungicida (FISCHER *et al.*, 2003).

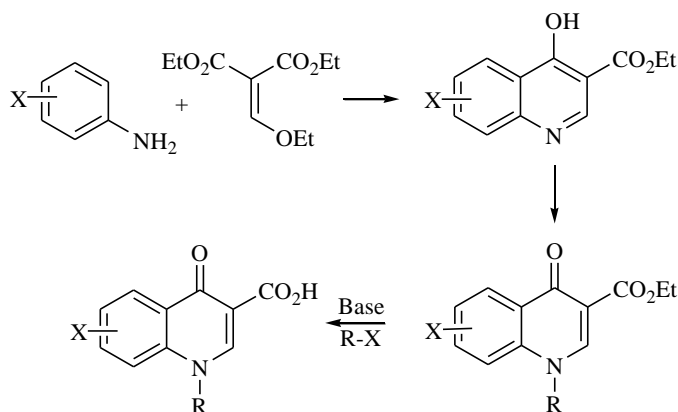


1.3.1 Síntese de quinolonas

A funcionalidade química do núcleo quinolônico é bastante atrativa, e já resultou no desenvolvimento de várias quinolonas substituídas com melhores propriedades farmacocinéticas, e atividades biológicas (EMAMI *et al.*, 2010). O grupo N-H e os carbonos C5-C8 são os principais alvos da variação química. As modificações incluem introdução de átomos de flúor, a adição de grupo piperazinil no carbono C7 e diferentes resíduos no grupo N-H.

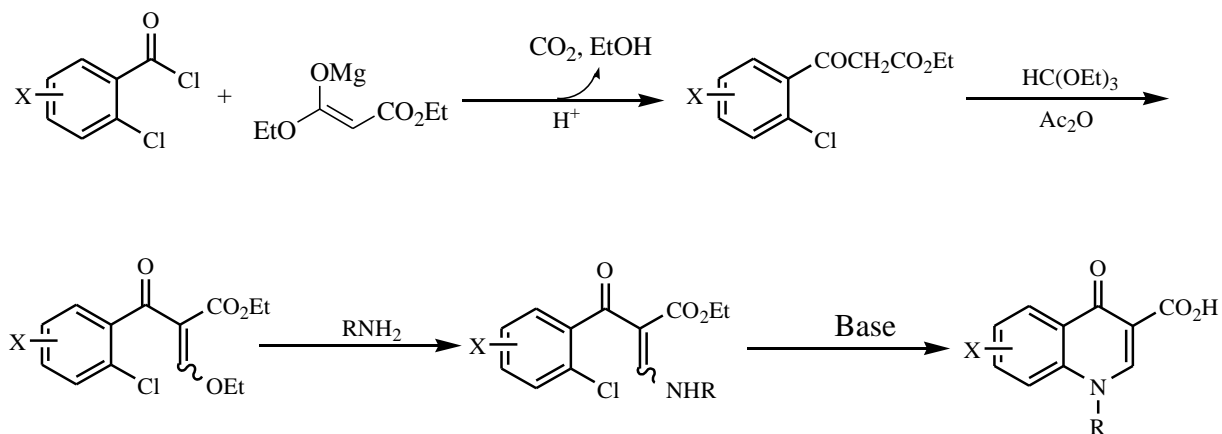
A descoberta do ácido nalidíxico [13] foi, incontestavelmente, um marco na clínica médica. A partir de então, quinolonas com substituintes no carbono 3 tem sido extensivamente estudadas buscando-se novas substâncias candidatas à utilização em fármacos comerciais (LIU *et al.*, 2010).

Diversas abordagens sintéticas têm sido realizadas para o preparo de quinolonas e seus derivados. Uma das metodologias bastante empregada é a reação de Gould-Jacobs (Esquema 1) que consiste na reação de anilinas com etoximetilnomalonato de dietil, sob aquecimento (MITSCHER, 2005).



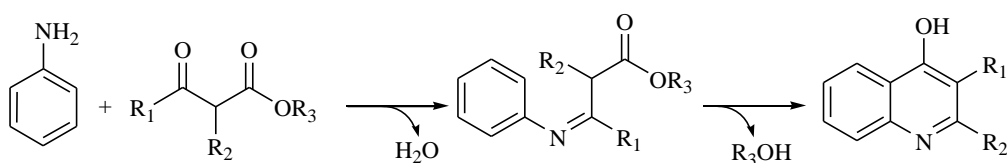
Esquema 1- Síntese de Gould-Jacobs.

A reação de Grohe-Heitzer, metodologia que utiliza cloretos de benzofila como material de partida (Esquema 2), também leva à formação de 4-quinolonas N-alkil-substituídas (MITSCHER, 2005).



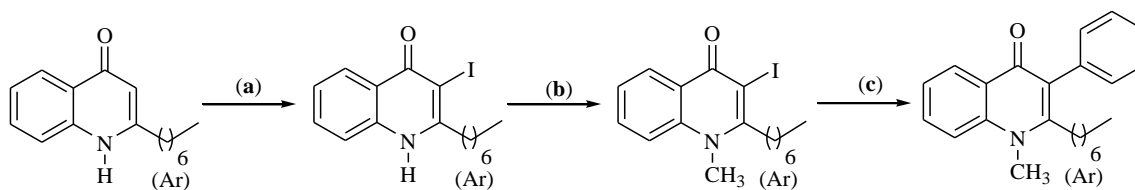
Esquema 2. Síntese de Grohe-Heitzer.

Para o preparo de 4-hidroxiquinolinas-2,3-substituídas, a reação de Conrad-Limpach é a metodologia mais comumente empregada. Ela utiliza β -cetoésteres 2-substituídos e anilinas como material de partida (Esquema 3) (ARUNA *et al.*, 2010).



Esquema 3- Reação de Conrad-Limpach.

Reações de acoplamento têm sido frequentemente empregadas para a síntese de diversos compostos de aplicações variadas (PHAN *et al.*, 2006 ; ZWEIFEL e NANTZ, 2007). Por exemplo, as reações de acoplamento de Suzuki– Miyaura, Sonogashira e Negishi, para a obtenção de quinolonas substituídas nos carbonos 2 e 3 (VIAULT *et al.*, 2009). Assim a reação de 2-alkil e 2-aryl-3-iodo-4-quinolonas com o ácido fenil borônico forneceu as correspondentes quinolonas com substituinte fenil no carbono C3, como é mostrado no Esquema 4 (MPHAHLELE, 2010; MCGLACKEN *et al.*, 2010).

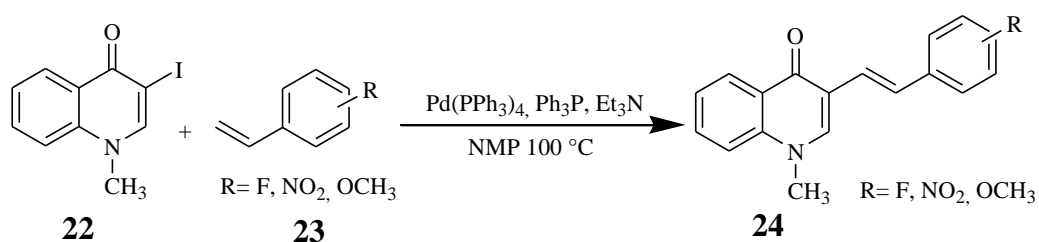


(a) I_2 , Na_2CO_3 , THF, (b) NaH, DMF, MeI. (c) $PhB(OH)_2$, $Pd(PPh_3)_4$, DMF, Na_2CO_3 .

Esquema 4- Obtenção de 2-alkil-3-aryl-quinolonas mediante reação de Suzuki.

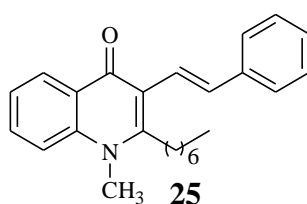
A reação de acoplamento Mizoroki-Heck, conhecida como reação de Heck, tem sido reconhecida atualmente como uma versátil e apropriada metodologia catalítica para a formação de ligação carbono-carbono (ZOU *et al.*, 2011). É de grande aplicação e tem sido de escolha para a síntese de uma grande variedade de classes de compostos orgânicos, incluindo quinolonas substituídas (Cross *et al.*, 2010).

Em 2010 Almeida e colaboradores desenvolveram uma metodologia que se baseia na reação de Heck da 3-iodoquinolona [22] com estirenos [23], utilizando condições de aquecimento clássico para a obtenção de (*E*)-3-estirilquinolonas [24] como é ilustrado no Esquema 5.



Esquema 5. Obtenção de (*E*)-3-estirilquinolonas.

A mesma metodologia foi empregada por Mcglacken e colaboradores (2010) para obtenção da *N*-metil-2-heptil-3-(*E*)-estiril-4-quinolona [25] em 52% de rendimento.



2. JUSTIFICATIVA

Conforme destacado anteriormente, a utilização de metabólitos secundários, seja diretamente ou como compostos-modelos, é uma das estratégias que podem ser usadas na busca por novos agentes químicos para o controle de plantas daninhas. Levando em consideração a comprovada atividade inibidora sobre transporte de elétrons mitocondrial apresentado pelas quinolonas (OETTMEIER, 1990; REIL *et al.*, 2001; HALE *et al.*, 2004), bem como o fato da simplicidade estrutural de 4-quinolonas naturais, torna essa classe de compostos bastante atraente para a investigação de seu potencial agroquímico.

A comprovada atividade inibidora da fotossíntese das quinolonas 3 substituídas e a facilidade da metodologia sintética de obtenção de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas utilizando-se a reação de Heck motivaram a realização deste trabalho. Estiril quinolonas substituídas no grupo estiril foram sintetizadas para avaliação da fitotoxicidade das mesmas sobre *Sorgum bicolor* (sorgo) e *Cucumis sativus* (pepino).

A estrutura das (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas [26] apresenta duas regiões consideradas para modificações estruturais, denominadas i e ii (Figura 1), A porção (i) da quinolona é determinante para diversas atividades biológicas, conforme mencionado anteriormente, incluindo-se o potencial inibidor da fotossíntese. Por outro lado, a introdução do grupo estiril (ii) resultaria numa diminuição da polaridade. De acordo com FERREIRA e colaboradores (2008), as quinonas são relativamente hidrofóbicas e simples, semelhantes às quinolonas naturais inibidoras da fotossíntese e da respiração.

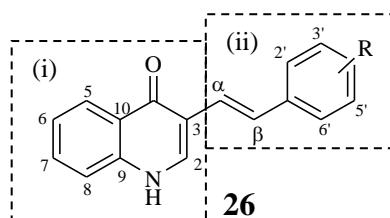


Figura 1 – Regiões da molécula (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas i e ii que podem ser modificadas para a obtenção de substâncias análogas.

Considerando que 4-quinolonas podem ser facilmente preparadas a partir de substâncias simples, disponíveis comercialmente, o presente trabalho apresenta a síntese de estirilquinolin-4(1*H*)-onas, que foram submetidas a ensaios para avaliação da fitotoxicidade, realizados no Laboratório de Análise e síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV. Reações de acoplamento cruzado (Reação de Heck) empregando-se a 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona com diversos estirenos monossustituídos resultaram nas respectivas (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas. A quinolin-4(1*H*)-ona iodada foi obtida mediante a reação de iodação da quinolin-4(1*H*)-onas a qual foi previamente preparada a partir da 2'-aminoacetofenona.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Técnicas experimentais

3.1.1. Cromatografia em camada delgada

Para a cromatografia em camada delgada (CCD) analítica foram utilizadas placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio POLYGRAM-UV₂₅₄ 0,20 mm MACHEREY – NAGEL (20 x 20 cm).

Após a eluição, as placas de CCD foram reveladas com solução aquosa de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 e 5 mL de NaOH 5% em 300 mL de água), e/ou com solução alcoólica de ácido fosfomolibdico (12 g de $\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 12\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol), Dragendorff (BiNO_3 + ácido +KCl + água) (CASEY *et al.*, 1990).

3.1.2. Purificação de solventes

3.1.2.1 Dimetilformamida (DMF)

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de dimetilformamida e 3 g de hidreto de cálcio, deixando-se sob agitação durante 12 horas, ao abrigo de luz. Em seguida, destilou-se a DMF anidra, armazenando-o sobre peneira molecular 4 Å em um recipiente fechado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1998).

3.1.2.2. Dimetilsulfóxido (DMSO)

Em um balão de 500 mL, foram adicionados 300 mL de dimetilsulfóxido e 3g hidreto de cálcio. A mistura foi mantida sob refluxo por 6 horas. Em seguida, o DMSO foi destilado sob pressão reduzida e mantido sobre peneira molecular 4 Å, em um frasco vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1998).

3.1.2.3. Tetraidrofurano (THF)

A um balão de 500 mL foram adicionados 600 mL de THF e 24 g de hidreto de cálcio, e o refluxo foi mantido por 24 horas. Após esse tempo, o solvente foi recolhido por destilação, e em seguida, adicionou-se sódio metálico ao THF. A mistura foi novamente

mantida sob refluxo por uma hora. Decorrido esse período, adicionou-se benzofenona, deixando o sistema sob refluxo até que a mistura adquirisse coloração azul. Ocorrida a mudança de cor, destilou-se o THF seco, que foi armazenado sobre peneira molecular 4 Å, em um recipiente vedado e sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1998).

3.1.2.4. Trietilamina (Et₃N)

A trietilamina foi refluxada sobre lentilhas de hidróxido de potássio por duas horas, destilada e armazenada sobre hidróxido de potássio em frasco de vidro âmbar. (PERRIN e ARMAREGO, 1998).

3.1.3. Técnicas espectroscópicas

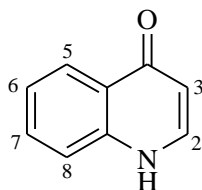
Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa - UFV), por meio de pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto.

Os espectros de massas foram obtidos em equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A, do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) do Departamento de Química da UFV.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ¹H) e de carbono (RMN de ¹³C) foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 (B₀ = 7,05 T) operando a 300 MHz para ¹H e 75 MHz para ¹³C. Utilizou-se como solvente dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*₆) ou clorofórmio deuterado (CDCl₃). Os espectros foram referenciados pelos sinais do CHCl₃ do clorofórmio (δ 7,26) e o do DMSO (δ 2,50). As constantes de acoplamento escalar (*J*) foram expressas em Hertz (Hz).

3.2. Procedimentos sintéticos

3.2.1 Quinolin-4(1H)-ona [27]



A um balão bitubulado de fundo redondo (100 mL), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se 50 mL de formato de metila e 2-aminoacetofenona (1,112g; 1 mL 0,823 mmol). A mistura foi mantida sob agitação magnética e em seguida, adicionou-se sódio metálico (0,08 g; 3,47 mmol). A reação foi mantida a 40 °C por 2 horas, sendo monitorada por CCD. Decorrido esse período, foram adicionados 10 mL de metanol e 100 mL de água gelada. A fase aquosa foi extraída com hexano (6 x 20 mL) para remover impurezas, e em seguida com acetato de etila (12 x 10 mL). O extrato em acetato de etila foi secado com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), filtrado e concentrado sob pressão reduzida. Foi obtido um sólido amarelo, que após recristalização em acetato de etila forneceu cristais finos amarelados identificados como produto [27] (1,12 g; 7,72 mmol; 85% de rendimento).

Características de [27]: sólido amarelo

CCD: R_f=0,22 (diclorometano: acetona, 1:2 v/v).

Tf = 195,3 -196,1 °C **Tf**_(literatura) = 196-197 °C

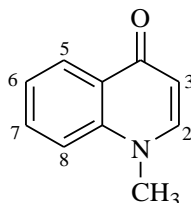
IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{max}$: 3061, 1637, 1611, 1577, 1546, 1505, 1475, 1437, 1201, 753, 688

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆): δ 6,04 (d, 1H, $J_{3,2} = 7,5$ Hz, H-3); 7,31 (ddd, $J_{6,5} = 8,1$ Hz, $J_{6,7} = 7,6$ Hz e $J_{6,8} = 1,2$ Hz, 1H, H-6), 7,53 (dd, $J_{8,7} = 8,4$ Hz, $J_{8,6} = 1,2$ Hz, 1H, H-8), 7,63 (ddd, $J_{7,8} = 8,1$ Hz, $J_{7,6} = 7,6$ Hz e $J_{7,5} = 1,5$ Hz, 1H, H-7), 7,91 (dd, $J_{2,3} = 7,5$ Hz e $J_{2,N-H} = 5,1$, 1H, H-2), 8,09 (dd, $J_{5,6} = 8,1$ Hz, $J_{5,7} = 1,5$ Hz, 1H, H-5), δ 11,86 - 11,68 (s largo, 1H, N-H).

RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆): δ 108,6 (C-3); 118,2 (C-8); 123,0 (C-6); 124,9 (C-5); 125,5 (C-10); 131,6 (C-7); 139,3 (C-9); 139,4 (C-2); 178,9 (C=O).

EM, m/z (%): 146 ($[M+1]^+$, 10) 145 (C_9H_7NO , $[M]^+$, 100); 117 (66); 90 (40); 89 (38); 63 (23), 50 (15), 39 (19).

3.2.2 *N*-metil-quinolin-4(1*H*)-ona [28]



A um balão bitubulado de fundo redondo (25 mL), adicionou-se quinolin-4(1*H*)-ona [27] (0,200 g; 1,379 mmol), com hidróxido de potássio (KOH) (0,116 g; 2,069 mmol) e iodeto de metila (CH₃I) (450 μL; 7,131 mmol) em 3 mL de metanol (MeOH), a mistura foi mantida em agitação, sob atmosfera de nitrogênio em agitação a temperatura ambiente durante 24 horas. O precipitado foi removido por filtração, o solvente foi evaporado e o resíduo purificado por coluna com hexano: cloroformio: metanol (2: 3: 0,5). A recristalização numa mistura de diclorometano: éter etílico forneceu a *N*-metil-quinolin-4(1*H*)-ona [28], na forma de um sólido branco. (0,178 g; 1,12 mmol; 81% de rendimento).

Características de [28]: Sólido branco

CCD: R_f: 0,42 (Hexano: cloroformio: metanol, 2:3:0,5 v/v)

Tf = 152-153 °C. [Tf_(literatura) = 151-153 °C; BHAKUNI, *et al.*, 1990].

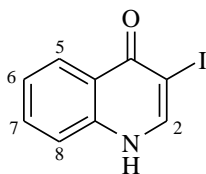
IV (KBr, cm⁻¹) $\bar{\nu}_{\max}$: 3060, 2907, 2859, 163 1610, 1577, 1554, 1507, 1469, 1355, 1269, 1187, 956, 835, 669, 592, 489, 417.

RMN de ¹H (300 MHz, , CDCl₃) δ 3,78(s, 3 H, CH₃) 6,24 (d, 1H, *J*_{3,2} = 7,6 Hz, H-3); 7.37-7.40 (m, 2 H, H-6-8), 7,50 (d, *J*_{2,3} = 7,5 Hz, 1H, H-2), 7,67 (ddd, *J*_{7,5} = 1,5 Hz, *J*_{7,6} = 7,6 Hz e *J*_{7,8} = 8,1 Hz, 1H, H-7), 8,45 (dd, *J*_{5,6} = 8,1 Hz, *J*_{5,7} 1,5 Hz, 1H, H-5).

RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃): δ 40,8 (CH₃) 110,1 (C-3); 115,2 (C-8); 123,9 (C-5); 127,0 (C-6); 127,1 (C-10); 132,3 (C-7); 140,70 (C-9); 143,8 (C-2); 178,4 (C=O).

EM, *m/z* (%): 159 (C₁₀H₉NO, [M]⁺, 100); 131 (96); 116 (20); 89 (33); 77 (38); 65 (38).

3.2.3 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29]



Em um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL), sob atmosfera de nitrogênio, adicionou-se uma solução da quinolin-4(1H)-ona [27] (0,307 g; 2,01 mmol) em THF anidro (10 mL), e em seguida adicionou-se iodo (1,08 g; 4,25 mmol) juntamente com carbonato de sódio (0,312 g; 3,01 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética à temperatura de 30 °C por 8 horas, sendo a reação monitorada por CCD. Solução saturada de tiosulfato de sódio (40 mL) foi adicionada à mistura, o que resultou na formação de um precipitado branco, que foi lavado com água destilada e filtrado. Após recristalização foi obtido um sólido fino de cor branco identificado como produto [29] (0,47 g; 1,73 mmol; 82% de rendimento).

Características de [29]: Sólido branco

CCD: R_f : 0,42 (Hexano: acetona, 1:2 v/v).

Tf = 217,3-218 °C **Tf**_(literatura) = 217-218 °C

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3046, 2903, 2862, 1626, 1553, 1507, 1473, 1440, 1355, 1187, 1135, 835, 758, 689, 510, 489, 417.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6) δ (J/Hz): 7,38 (ddd, $J_{6,5} = 8,1$ Hz, $J_{6,7} = 7,6$ Hz e $J_{6,8} = 1,2$ Hz, 1H, H-6); 7,58 (dd, $J_{8,7} = 8,4$ Hz, $J_{8,6} = 1,2$ Hz, 1H, H-8); 7,68 (ddd, $J_{7,8} = 8,1$ Hz, $J_{7,6} = 7,6$ Hz e $J_{7,5} = 1,5$ Hz, 1H, H-7); 8,11 (dd, $J_{5,6} = 8,1$ Hz, $J_{5,7} = 1,5$ Hz, 1H, H-5); δ 8,51 (s, 1H, H-2); δ 12,31-12,12 (s largo, 1H, N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6): δ 81,3 (C-3); 119,1 (C-8); 123,1 (C-10); 124,8 (C-6); 126,1 (C-5); 132,6 (C-7); 140,1 (C-9); 145,3 (C-2); 173,8 (C=O).

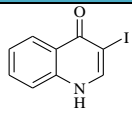
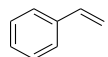
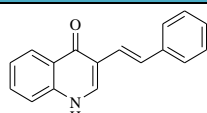
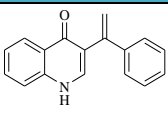
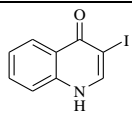
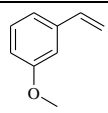
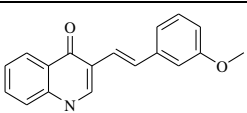
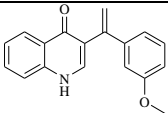
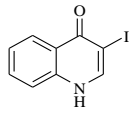
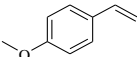
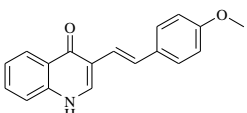
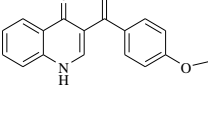
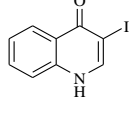
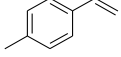
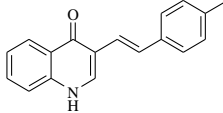
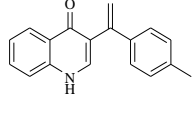
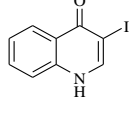
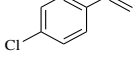
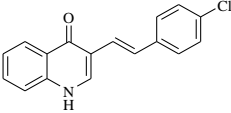
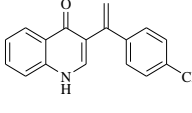
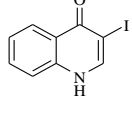
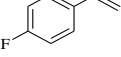
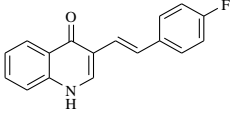
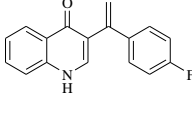
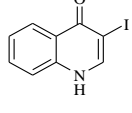
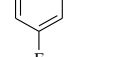
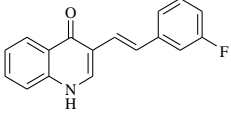
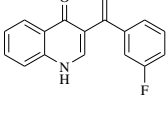
EM, m/z (%): 272 ($[\text{M}+1]^+$, (10)); 271 ($\text{C}_9\text{H}_6\text{INO}$, $[\text{M}]^+$, 100); 144 (28); 116 (36); 89 (32); 63 (23); 44 (20).

3.2.4 Procedimento geral para a síntese das (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas [30-36].

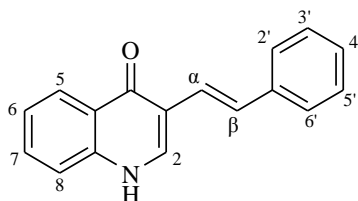
A um balão bitubulado de fundo redondo (25 mL), adicionou-se 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona [29], tetrakis(trifenilfosfina) paládio (0) Pd(PPh₃)₄, (0,00832 g; 0,0072 mmol), trietilamina (0,0094 g; 0,369 mmol) e solução de estireno em 3 mL de *N*-dimetilformamida (DMF). A mistura foi mantida em agitação por 24 horas, sob atmosfera de nitrogênio a 120 °C. Em seguida, foram adicionados 50 mL de água gelada à mistura, que foi extraída com hexano (3 x 20 mL). A fase aquosa foi extraída com clorofórmio (5 x 20 mL), lavada com água (3 x 20 mL), e secada com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄), sendo então filtrada e concentrada em evaporador rotatório. Esse procedimento resultou na obtenção de material sólido que foi submetido à purificação cromatográfica em coluna de sílica gel.

Na Tabela 1 são apresentadas as quantidades de reagentes utilizadas nessas reações.

Tabela 1: Quantidades de reagentes utilizados na reação de Heck e rendimentos das quinolonas [30]-[36].

3-iodoquinolin- 4(1 <i>H</i>)-ona (mg; mmol)	Estireno (μ L; mmol)	Produto		Rendimento (mg; %)	
		Estiril	Fenilvinil	Estiril	Fenilvinil
 (100; 0,369)	 (200; 1,845)	 [30]	 [30a]	59,3; 65	Traço
 (100; 0,369)	 (250; 1,865)	 [31]	 [31 a]	41,9; 41	Traço
 (200; 0,738)	 (500; 3,730)	 [32]	 [32a]	131,0; 64	Traço
 (100; 0,369)	 (250; 1,900)	 [33]	 [33a]	44,3; 46	4,8; 5
 (100; 0,369)	 (240; 1,880)	 [34]	 [34a]	55,1; 53	2,05; 2
 (100; 0,369)	 (230; 1,910)	 [35]	 [35a]	70,5; 72	Traço
 (200; 0,738)	 (450; 3,75)	 [36]	 [36a]	88,1; 45	Traço

3.2.4.1 Dados referentes ao composto (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona [30]



Características de [30]: Sólido amarelado

CCD: R_f = 0,34 (Hexano: clorofórmio: acetona, 2:2:1 v/v).

Tf = 285,6 -286,4 °C; **Tf**_(literatura) = 269-270 °C

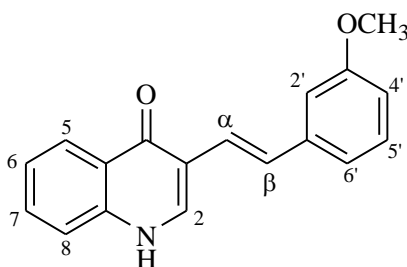
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3125, 3163, 3117, 2999, 1942, 1802, 1633, 1617, 1563, 1513, 1473, 1362, 1331, 1298, 1229, 1194, 859, 813, 751, 697, 614, 559, 478.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ - CDCl_3 δ (J/Hz)): 7,17-7,22 (m, 2H, H- α , H-4'); 7,29 - 7,37 (m, 3H, H-6, H-3', H-5'); 7,52 - 7,64 (m, 4H, H-7, H-8, H-2', H-6'); 7,88 (d, $J_{\beta,\alpha}$ = 16,2 Hz, 1H, H- β); 8,20 (d, $J_{2,\text{N-H}}$ = 4,5 Hz, 1H, H-2); 8,31 (d, $J_{5,6}$ = 8,1Hz, 1H, H-5) δ 11,93-11,83 (s largo, 1H, N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ - CDCl_3): δ 117,6 (C-3); 118,7 (C-8); 123,8 (C-6); 123,9 (C- α); 125,9 (C-10); 126,0 (C-5); 126,3 (C-2' - C6'); 127,1 (C-4'); 127,4 (C- β); 128,9 (C-3' - 5'); 131,6 (C-7); 138,3 (C-1'); 138,7 (C-9); 139,1 (C-2); 176,4 (C=O).

EM, m/z (%): 248 ($[\text{M}+1]^+$, 19); 247 ($\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{NO}$, $[\text{M}]^+$, 95); 246 (100); 230 (16); 217 (18); 170 (61); 115 (13); 109 (9); 89 (7); 77 (11); 63 (8); 57 (12).

3.2.4.2 Dados referentes ao composto (*E*)-3-(3-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [31]



Características de [31]: Sólido amarelado

CCD: $R_f = 0,37$ (Hexano: clorofórmio: metanol, 2:4:0,5 v/v).

Tf = 217,3-218°C.

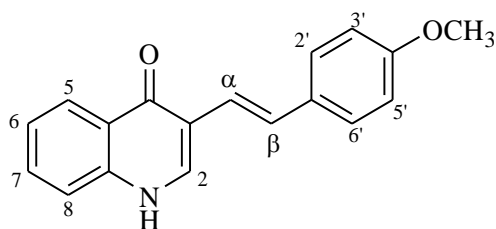
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3215, 3166, 3054, 2097, 1619, 1582, 1512, 1477, 1441, 1369, 1333, 1260, 1156, 1260, 1156, 1040, 967, 863, 752, 700, 615, 557, 495, 458.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ δ (J/Hz)): 6,78 (dd, $J_{4',5'} = 7,8$ Hz, $J_{4'-6'} = 2,4$ Hz, 1H, H-4'); 7,11-7,03 (m, 2H, H-6'-2'); 7,22 (d, $J_{\alpha,\beta} = 16,2$ Hz, 1H, H- α); 7,28 (d, $J_{5',4'} = 7,8$ Hz, H-5'); 7,36 (ddd, $J_{6,5} = 8,1$ Hz, $J_{6,7} = 6,9$ Hz e $J_{6,8} = 1,2$ Hz, 1H, H-6); 7,57 (dd, $J_{8,7} = 8,4$ Hz, $J_{8,6} = 1,2$ Hz, 1H, H-8); 7,65 (ddd, $J_{7,8} = 8,4$ Hz, $J_{7,6} = 6,9$ Hz e $J_{7,5} = 1,5$ Hz, 1H, H-7); 7,78 (d, $J_{\beta,\alpha} = 16,2$ Hz, 1H, H- β); 8,20 (dd, $J_{5,6} = 8,1$ Hz e $J_{5,7} = 1,5$ Hz, 1H, H-5); 8,29 (s, 1H, H-2) δ 12,31-12,01 (s largo, 1H, N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ 55,1 (OCH_3); 110,8 (C-4'); 112,7 (C-2'); 116,7 (C-3); 118,5 (C-8); 123,6 (C-6'); 123,9 (C-6); 124,9 (C- α); 125,8 (C-5); 127,0 (C-5'); 128,2 (C-10); 130,1 (C- β); 131,9 (C-7); 139,0 (C-1'); 139,5 (C-9); 140,4 (C-2); 160,0 (C-3'); 175,6 (C=O).

EM, m/z (%): 279 ($[\text{M}+2]^+$, 2); 278 ($[\text{M}+1]^+$, 20); 277 ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, $[\text{M}]^+$, 95); 276 (100); 260 (18); 246 (24); 219 (18); 170 (61); 145 (13); 109 (9); 77 (11); 63 (8); 57 (12).

3.2.4.3 Dados referentes ao composto (*E*)-3-(4-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [32]



Características de [32]: Sólido amarelado

CCD: R_f : 0,36 (Hexano: clorofórmio: metanol, 2:4:0,5 v/v).

Tf = 283,3-285,1 °C

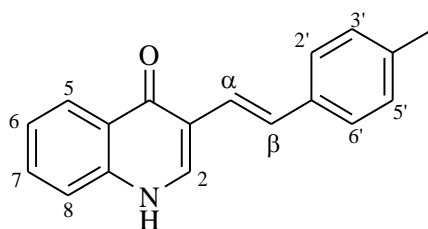
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3216, 3164, 3116, 2999, 2954, 1613, 1563, 1508, 1477, 1368, 1253, 1176, 1029, 957, 823, 752, 694, 612, 492.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ δ (J/Hz)): 6,92 (d, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,4$ Hz, 2H, H-3'-5'); 7,07 (d, $J_{\alpha,\beta} = 16,2$ Hz, 1H, H- α); 7,32 (ddd, $J_{6,5} = 8,1$ Hz, $J_{6,7} = 7,3$ Hz e $J_{6,8} = 1,5$ Hz, 1H, H-6); 7,44 (d, $J_{2',3'} = J_{6',5'} = 8,4$ Hz, 2H, H-2'-6'); 7,62 - 7,57 (m, 2H, H-7 - 8); 7,67 (d, $J_{\beta,\alpha} = 16,2$ Hz, 1H, H- β); 8,17 (d, $J = 5,4$ Hz, 1H, H-2); 8,22 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, H-5).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 54,9 (OCH_3); 114,0 (C-3'-5'); 117,2 (C-3); 118,1 (C-8); 121,6 (C- α); 123,0 (C-6); 125,1 (C-10); 125,3 (C-5); 126,3 (C- β); 126,8 (C-2'-C6'), 129,4 (C-1'); 131,0 (C-7); 137,5 (C-2); 138,1 (C-9); 159,0 (C-4'); 175,6 (C=O).

EM, m/z (%): 279 ($[\text{M}+2]^+$, 2); 278 ($[\text{M}+1]^+$, 20); 277 ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_2$, $[\text{M}]^+$, 95); 276 (100); 248 (28); 230 (16); 217 (18); 170 (61); 149 (13); 109 (9); 89 (7); 77 (11); 63 (8); 57 (12).

3.2.4.4 Dados referentes ao composto (*E*)-3-(4-metilestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [33]



Características de [33]: Sólido amarelado

CCD: $R_f = 0,36$ (Hexano: clorofórmio: metanol, 2:2:0,5 v/v).

Tf = 287,8-288,3 °C.

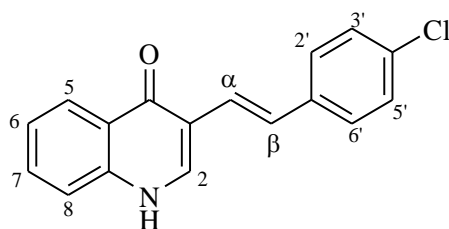
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3205, 3173, 3060, 2995, 1615, 1561, 1515, 1478, 1368, 1297, 1195, 1111, 961, 822, 752, 671, 512, 493.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ δ (J/Hz)): 7,15 (d, $J_{\alpha,\beta} = 16,5$ Hz, 1H, H- α); 7,15 (d, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,1$ Hz, 2H, H-2'-6'); 7,33 (ddd, $J_{6,5} = 8,1$ Hz, $J_{6,7} = 7,3$ Hz e $J_{6,8} = 1,5$ Hz, 1H, H-6); 7,38 (d, $J_{2',3'} = J_{5',6'} = 8,1$ Hz, 2H, H-3'-5'); 7,55 (dd, $J_{8,7} = 8,1$ Hz e $J_{6,8} = 1,5$ Hz, 1H, H-8); 7,63 (ddd, $J_{7,8} = 8,1$ Hz, $J_{7,6} = 7,3$ Hz e $J_{7,5} = 1,5$ Hz, 1H, H-7); 7,73 (d, $J_{\beta,\alpha} = 16,5$ Hz, 1H, H- β); 8,18 (dd, $J_{5,6} = 8,1$ Hz e $J_{5,7} = 1,5$ Hz, 1H, H-5); 8,26 (d, $J_{2,\text{N-H}} = 6,0$ Hz, 1H, H-2) δ 12,13 (d, $J_{\text{N-H},2} = 6,0$ Hz, 1H, N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 21,5 (CH₃); 117,5 (C-3); 119,0 (C-8); 123,7 (C-6); 124,1 (C- α); 126,0 (C-10); 126,1 (C-5); 126,4 (C-2'-C6'); 127,2 (C- β); 129,0 (C-4'); 130,0 (C-3'-5'); 132,1 (C-7); 136,3 (C-2); 136,7 (C-9); 139,2 (C-1'); 175,8 (C=O).

EM, m/z (%): 263 ($[\text{M}+2]^+$, 2); 262 ($[\text{M}+1]^+$, 19); 261 (C₁₈H₁₅NO, $[\text{M}]^+$, 97); 260 (100); 244 (9); 231 (23); 209 (9); 170 (61); 129 (13); 108 (9); 89 (7); 75 (11); 63 (8); 57 (16).

3.2.4.5 Dados referentes ao composto (*E*)-3-(4-cloroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [34]



Características de [34]: Sólido amarelado

CCD: $R_f = 0,36$ (Hexano: clorofórmio: acetona, 2:3:0.5 v/v).

Tf = 293,2 -294,4 °C.

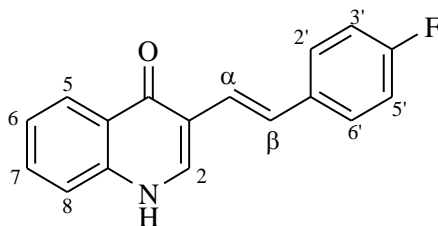
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3214, 3170, 3060, 2990, 1619, 1558, 1517, 1475, 1358, 1302 1290, 1086, 961, 820, 751, 691, 610, 521.

RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3 - $\text{DMSO}-d_6$ δ (J/Hz)): 7,16 (d, $J_{\alpha,\beta} = 16,2$ Hz, 1H, H- α); 7,38-7,30 (m, 3H, H-6, H-3', H-5'); 7,46 (d, $J_{3',2'} = J_{5',6'} = 8,4$ Hz, 2H, H-2'-6'); 7,59 (dd, $J_{8,7} = 8,1$ Hz e $J_{6,8} = 1,5$ Hz, 1H, H-8); 7,67-7,51 (m, 1H, H-7, H-8); 7,72 (d, $J_{\beta,\alpha} = 16,5$ Hz, 1H, H- β); 8,13 (dd, $J_{5,6} = 8,1$ Hz e $J_{5,7} = 1,5$ Hz, 1H, H-5); 8,23 (s, 1H, H-2).

RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3 - $\text{DMSO}-d_6$ δ): 116,9 (C-3); 118,9 (C-8); 124,0 (C- α); 125,6 (C-6); 125,8 (C-10); 125,8 (C-5); 127,8 (C-2'-C6'); 129,1 (C-3'-C5') 131,4 (C-7); 131,6 (C-1'); 132,1 (C- β); 134,2 (C-4'); 139,5 (C-9); 139,7 (C-2); 175,7 (C=O).

EM, m/z (%): 283 ($[\text{M}+2]^+$, 32); 282 ($[\text{M}+1]^+$, 19); 281 ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{NOCl}$, $[\text{M}]^+$, 97); 280 (100); 264 (18); 251 (23); 245 (16); 233(16) 170 (61); 149 (16); 112 (13); 109 (9); 89 (7); 75 (11); 63 (8); 57 (16).

3.2.4.6 Dados referentes ao composto (*E*)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [35]



Características de [35]: Sólido amarelado

CCD: $R_f = 0,32$ (Hexano: clorofórmio: metanol, 2:2:1 v/v).

Tf = 287,8-288,3 °C

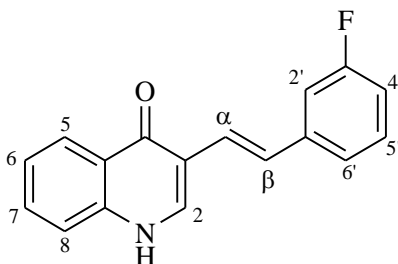
IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3163, 3057, 3030, 2990, 2872, 1616, 1555, 1523, 1504, 1473, 1359, 1303, 1232, 1153, 967, 823, 790, 761, 711, 610, 526.

RMN de ^1H (300 MHz, DMSO- d_6 δ (J/Hz)): 7,21-7,12 (m, 3H, H-3'-5'- α); 7,34 (ddd, $J_{6,5} = 8,1$ Hz, $J_{6,7} = 6,9$ Hz e $J_{6,8} = 1,2$ Hz, 1H, H-6); 7,57-7,50 (m, 3H, H-8-2'-6'); 7,65 (ddd, $J_{7,8} = 8,1$ Hz, $J_{7,6} = 6,9$ Hz e $J_{7,5} = 1,5$ Hz, 1H, H-7); 7,80 (d, $J_{\beta,\alpha} = 16,2$ Hz, 1H, H- β); 8,20 (dd, $J_{5,6} = 8,1$ Hz e $J_{5,7} = 1,2$ Hz, 1H, H-5); 8,27 (d, $J_{2,\text{N-H}} = 6,3$ Hz, 1H, H-2) δ 12,17 (d, $J_{\text{N-H},2} = 6,3$ Hz, 1H, N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6) δ : 115,7 (d, $J_{\text{C-F}} = 21$ Hz, C-3'-5'); 116,8 (C-3); 118,5 (C-8); 123,7 (C-6); 124,1 (C- α); 125,4 (C-10); 125,5 (C-5); 125,6 (C- β); 127,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,02$ Hz, C-2'-6'); 131,6 (C-7); 135,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 3$ Hz, C-1'); 138,7 (C-9); 139,0 (C-2); 161,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 242,2$ Hz, C-4'); 175,3 (C=O).

EM, m/z (%): 266 ($[\text{M}+1]^+$, 19); 265 ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NOF}$, $[\text{M}]^+$, 95); 264 (100); 248 (9); 235 (16); 207 (18); 170 (61); 145 (4); 133 (10); 117 (13); 109 (9); 95 (6); 77 (7); 63 (5); 57 (7).

3.2.4.7 Dados referentes ao composto (*E*)-3-(3-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [36]



Características de [36]: Sólido amarelado

CCD: R_f : 0,33 (Hexano: clorofórmio: metanol, 2:2:1 v/v).

Tf = 287,8 - 288,3 °C

IV (KBr, cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3163, 3057, 3030, 2990, 2872, 1616, 1553, 1523, 1504, 1473, 1359, 1303, 1232, 1153, 967, 823, 790, 761, 711, 689, 610, 526.

RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ δ (J/Hz)): 7.07 – 6.97 (m, 1H, H-4'); 7,26 (d, $J_{\alpha, \beta} = 16,2$ Hz, 1H, H- α); 7,42-7,30 (m, 4H, H- 2'; H-4'; H-5', H-6'); 7,58 (dd, $J_{8,7} = 8,4$ Hz, $J_{8,6} 1,2$ Hz, 1H, H-8); 7,66 (ddd, $J_{7,8} = 8,4$ Hz, $J_{7,6} = 6,9$ Hz e $J_{7,5} = 1,5$ Hz, 1H, H-7); 7,85 (d, $J_{\beta, \alpha} = 16,2$ Hz, 1H, H- β); 8,21 (dd, $J_{5,6} = 8,1$ Hz e $J_{5,7} = 1,5$ Hz, 1H, H-5); 8,28 (s, 1H, H-2) δ 12,65-11,82 (s, 1H, N-H).

RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): δ ; 112,0 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,3$ Hz, C-4'); 113,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 21,3$ Hz, C-2'); 116,4 (C-3); 118,5 (C-8); 122,3 (d, $J_{\text{C-F}} = 2,3$ Hz, C-6'); 123,7 (C-6); 125,5 (C-); 125,4 (C-10); 126,1 (C- β); 130,6 (d, $J_{\text{C-F}} = 8,5$ Hz, C-5'); 131,7 (C-7); 138,6 (C-9); 139,7 (C-2); 141,4 (d, $J_{\text{C-F}} = 7,87$ Hz, C-1'); 162,8 (d, $J_{\text{C-F}} = 241,1$ Hz, C-3'); 175,3 (C=O).

EM, m/z (%): 266 ($[\text{M}+1]^+$, 19); 265 ($\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NOF}$, $[\text{M}]^+$, 95); 264 (100); 248 (9); 235 (16); 207 (18); 170 (61); 133 (10); 117 (13); 109 (9); 95 (6); 77 (7); 63 (5); 57 (7).

3.3. Ensaios biológicos para avaliação da atividade dos compostos [27]-[36] sobre o crescimento radicular e da parte aérea de sementes de pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum bicolor*)

3.3.1. Preparo das soluções utilizadas no ensaio biológico

Para o preparo das soluções, cada composto foi dissolvido em 80 µL de DMSO. A suspensão resultante foi agitada por 1 minuto e transferida para um balão volumétrico de 40 mL. O volume foi completado com água destilada para obter uma concentração final de 500 µM (solução estoque), e a solução resultante foi sonicada por 5 minutos. Soluções de concentração 250 µM e 125 µM foram preparadas a partir da solução estoque.

3.3.2. Avaliação da atividade dos compostos [27]-[36] sobre o crescimento radicular e parte aérea de pepino e sorgo

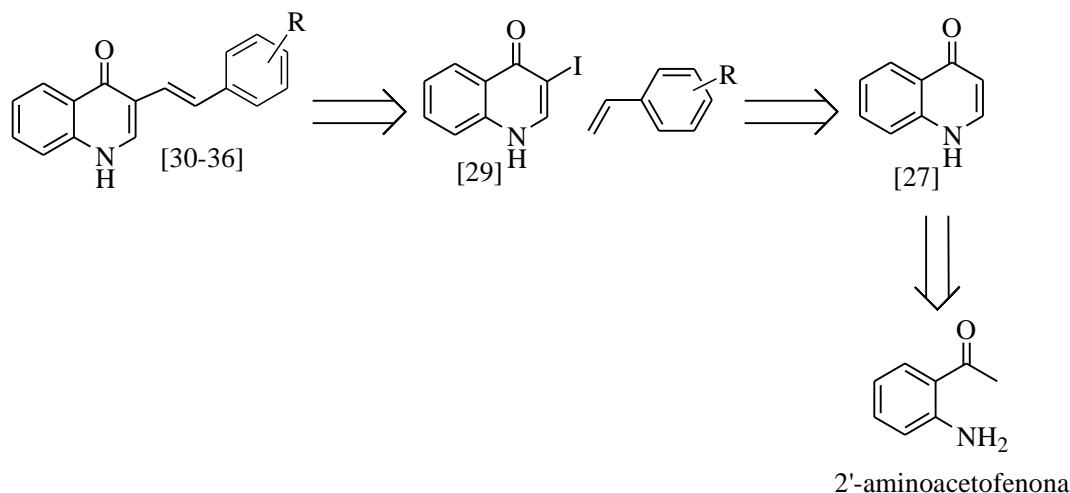
O experimento foi conduzido com 32 tratamentos, sendo utilizando-se as quinolonas [27] e [28], as sete estirilquinolonas [30]-[36], juntamente com o herbicida (Dual) e dois controle negativos (água e DMSO 0,2%). Foram avaliadas soluções de concentrações 125 µM, 250 µM e 500 µM.

Cada tratamento foi composto por três placas de Petri (8,0 cm de diâmetro por 1,0 cm de altura), contendo papel de germinação tratado com 5 mL da solução correspondente e 20 sementes de sorgo (Dow AgroSciences) ou pepino (Topseed Garden).

As placas de Petri foram seladas e levadas à câmara para germinação a $25 \pm 0,5$ °C, onde permaneceram por sete dias. Após esse período, mediu-se o crescimento radicular e da parte aérea das plântulas utilizando-se o programa Photomed 1.0. Foi calculada a média do crescimento radicular e da parte aérea e suas porcentagens de inibição em relação ao tratamento controle. Para comparação das médias, utilizou-se o teste de Tukey a 5% de probabilidade.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A estratégia sintética utilizada para a obtenção de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas, consistiu em uma rota com três etapas, baseadas na metodologia descrita por ALMEIDA *et al.* (2010), como é apresentado no Esquema 6.



Esquema 6- Análise retróssintética para preparação de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas.

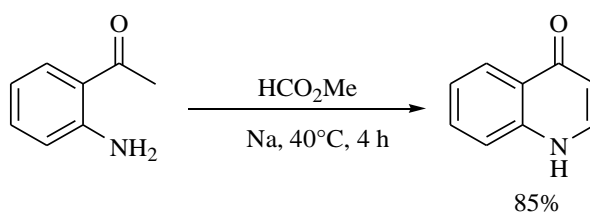
De acordo com a análise retróssintética, a reação de iodação da quinolin-4(1*H*)-ona [27] leva na obtenção da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona [29] a qual corresponde ao intermediário para geração de estirilquinolonas, mediante a reação de vinilação com diferentes estirenos comerciais. A substância 2-aminoacetofenona é o reagente necessário para a síntese da quinolin-4(1*H*)-ona [27], este composto foi obtido comercialmente.

O desenvolvimento metodológico que culminou na síntese de uma variedade de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas [30]–[36] (Tabela 1), em acordo com o plano sintético apresentado anteriormente, será discutido detalhadamente a seguir.

As reações foram planejadas com a utilização de estirenos com grupos doares e retiradores de elétrons em diferentes posições. A escolha dos estirenos halogenados foi inspirada na bem sucedida utilização de halogênios e seu papel na produção dos agroquímicos atuais, devido os efeitos físico-químicos resultantes da introdução de flúor, cloro, bromo ou iodo (JESCHKE, 2010). Por outro variações de efeitos eletrônicos dos substituintes afetam a solubilidade dos compostos, o que pode influenciar as propriedades biológicas (JESCHKE, 2010).

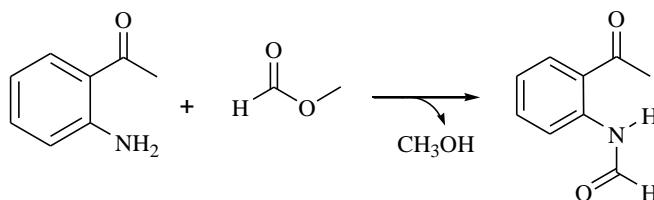
4.1. Síntese da quinolin-4(1H)-ona [27]

A primeira etapa do desenvolvimento deste trabalho consistiu na síntese da quinolin-4(1H)-ona [27], conforme o procedimento descrito na literatura (ALMEIDA *et al.*, 2010). A formação da quinolona desejada dá-se por meio da reação de ciclocondensação da 2-aminoacetofenona com formato de metila em presença de sódio metálico (Esquema 7). O composto [27] foi obtido em rendimento de 85%, resultado superior ao obtido por ALMEIDA e colaboradores em 2010, que foi de 70%.



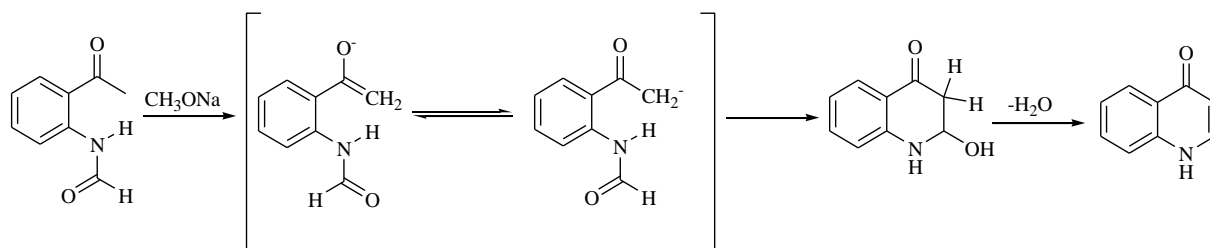
Esquema 7 – Síntese da quinolin-4(1H)-ona [27] a partir de 2-aminoacetofenona e formato de metila.

A formação da quinolin-4(1H)-ona [27] se dá em duas etapas. Inicialmente ocorre o ataque nucleofílico da 2-aminoacetofenona ao carbono acílico do formato de metila, levando à formação do intermediário tetraédrico instável (CLAYDEN J *et al.*, 2001), cuja perda de uma molécula de metanol resulta na formação da amida correspondente (Esquema 8).



Esquema 8 – Formação da *N*-(2-acetilfenil)formamida.

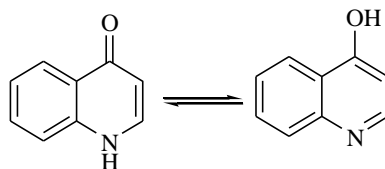
Na etapa seguinte a presença de sódio metálica favorece o equilíbrio ceto-enólico da amida formada o que resulta numa condensação aldólica intramolecular, fornecendo o produto pretendido a quinolin-4(1H)-ona [27] (Esquema 9).



Esquema 9– Enolização e formação da quinolin-4(1H)-ona [27].

A quinolin-4(1H)-ona [27] foi devidamente caracterizada por meio da espectroscopia no infravermelho (IV) e de RMN de ^1H e ^{13}C , experimento bidimensional (COSY e HETCOR) e espectrometria de massas.

O composto [27] pode ser encontrado em duas formas devido a que existe a possibilidade de ocorrer equilíbrio tautomérico (Esquema 10). Sendo possível encontrar o composto como um fenol, ou como uma cetona, mas de acordo aos espectros, a forma cetônica é predominante nas condições como foram tomados.



Esquema 10. Equilíbrio tautomérico entre a quinolin-4(1H)-ona e 4-hidroxiquinolina.

O espectro no IV do composto [27] (Figura 2) apresentou um grande número de bandas, devido ao grande número de modos de vibração características do tautômero oxo-da quinolona. A vibração de estiramento de N-H foi encontrada na região 3061 cm^{-1} , e a banda referente ao estiramento da ligação da carbonila C=O foi observada em 1637 cm^{-1} . Na faixa entre 1577 a 1437 cm^{-1} aparece uma série de bandas devidas ao estiramento da ligação C=C num sistema conjugado (YU WANG *et al.*, 2006; BARBIERIKOVA, *et al.*, 2011).

A análise dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C confirmou a estrutura da quinolona [27], e está de acordo com informações previamente publicadas na literatura (HUANG *et al.*, 2008; SHAO *et al.*, 2009; ALMEIDA *et al.*, 2010). No espectro de RMN de ^1H (Figura 3), observou-se o sinal em δ_{H} 6,04 referente ao hidrogênio H-3, que aparece como duplete pelo acoplamento vicinal com H-2. Os sinais do anel aromático da quinolin-4(1H)-ona foram vistos na região características de hidrogênios aromáticos que são afetados pela presença dos

diferentes grupos substituintes. O sinal do hidrogênio H-5 observou-se na forma de duplo duplete em δ_H 8,09. Os dois duplo duplete de dupletos em δ_H 7,63 e δ_H 7,31 são relativos aos H-7 e H-6. Em δ_H 7,53 foi visto um duplo duplete referente a H-8. A presença de o grupo N-H foi confirmada com o sinal de simpleto largo na faixa δ_H 11,86 - 11,68.

No espectro de RMN de ^{13}C da quinolin-4(1*H*)-ona [27], foram observadas 9 sinais como era esperado (Figura 4). O sinal do carbono carbonílico ocorreu em δ_C 178,9. Os sinais restantes surgem na região típica de carbonos aromáticos e olefínicos (δ_C 108,6 e δ_C 139,4). Os sinais em δ_C 139,4, δ_C 131,8 referem-se aos carbonos que não estão ligados a hidrogênios e foram atribuídos a C-9 e C-10. O maior valor de deslocamento químico ocorrido para C-9 é devido ao efeito desprotetor do átomo de nitrogênio ao qual se encontra diretamente ligado, e também, ao efeito do grupo carbonílico.

No mapa de contornos COSY (Figura 5) foi observado claramente a correlação entre os sinais dos hidrogênios N-H/H-2; H-2/H-3 e bem como todas as correlações do anel aromático da quinolin-4(1*H*)-ona H-7/H-5; H-5/H-6; H-6/H-7; H-7/H-8; H-8/H-6.

Os sinais de RMN de ^1H foram correlacionados com os correspondentes átomos de carbono via experimento HETCOR (Figura 6), permitindo a atribuição dos sinais dos carbonos. Assim, os sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C (Figura 4) em δ_C 108,6; 118,2; 123,1; 124,9; 131,6 e 139,4 corresponderam, respectivamente, aos átomos de carbono C-3, C-8, C-6, C-5, C-7 e C-2.

No espectro de massas da quinolin-4(1*H*)-ona [27], (Figura 7) observou-se a presença dos picos referentes aos íons $[\text{M}]^{+\bullet}$ e $[\text{M}+1]^{+\bullet}$ com intensidades relativas de 100% e 10%, respectivamente. O pico de íon molecular (m/z 145) é também o pico base, uma características de vários compostos heterocíclicos (GROSS, 2004). Também se observou a presença de sinais relativos aos fragmentos típicos do indol m/z 117, m/z 90, m/z 89 e m/z 63. (GROSS, 2004). O cátion radical indol corresponde ao fragmento formado após da perda de CO na quinolin-4(1*H*)-ona. Subsequentemente dá-se a perda de ácido cianídrico (HCN), gerando o íon $[\text{C}_7\text{H}_6]^{+\bullet}$ (m/z 90), o qual é estabilizado pela perda de um átomo de hidrogênio formando as espécies $[\text{C}_7\text{H}_5]^+$ m/z 89, a que se descompõe perdendo acetileno. Na Figura 7 são apresentados os processos de fragmentação juntamente com o espectro de massas do composto [27].

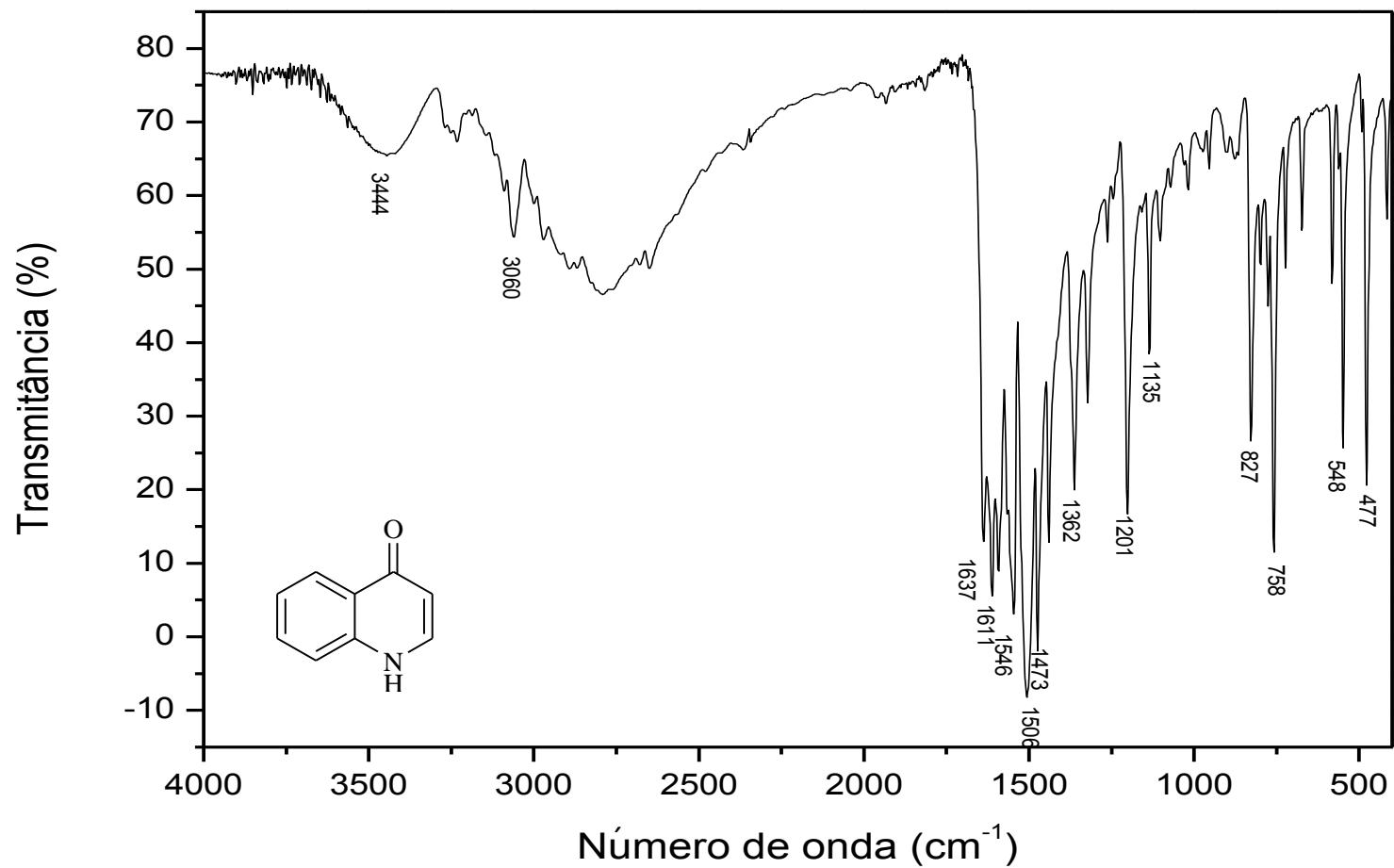


Figura 2 – Espectro no infravermelho (KBr) da quinolin-4(1H)-ona [27].

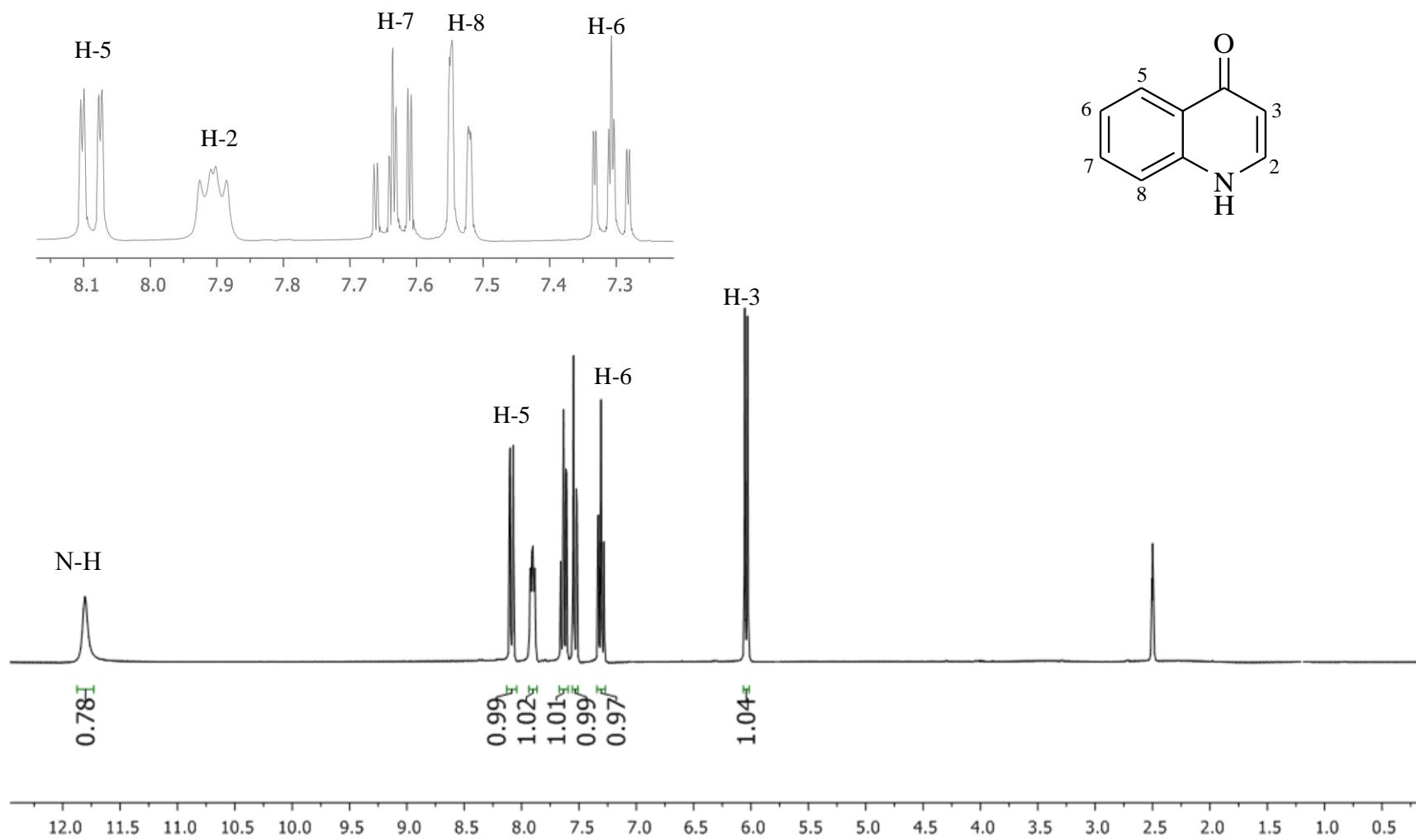


Figura 3 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da quinolin-4(1H)-ona [27].

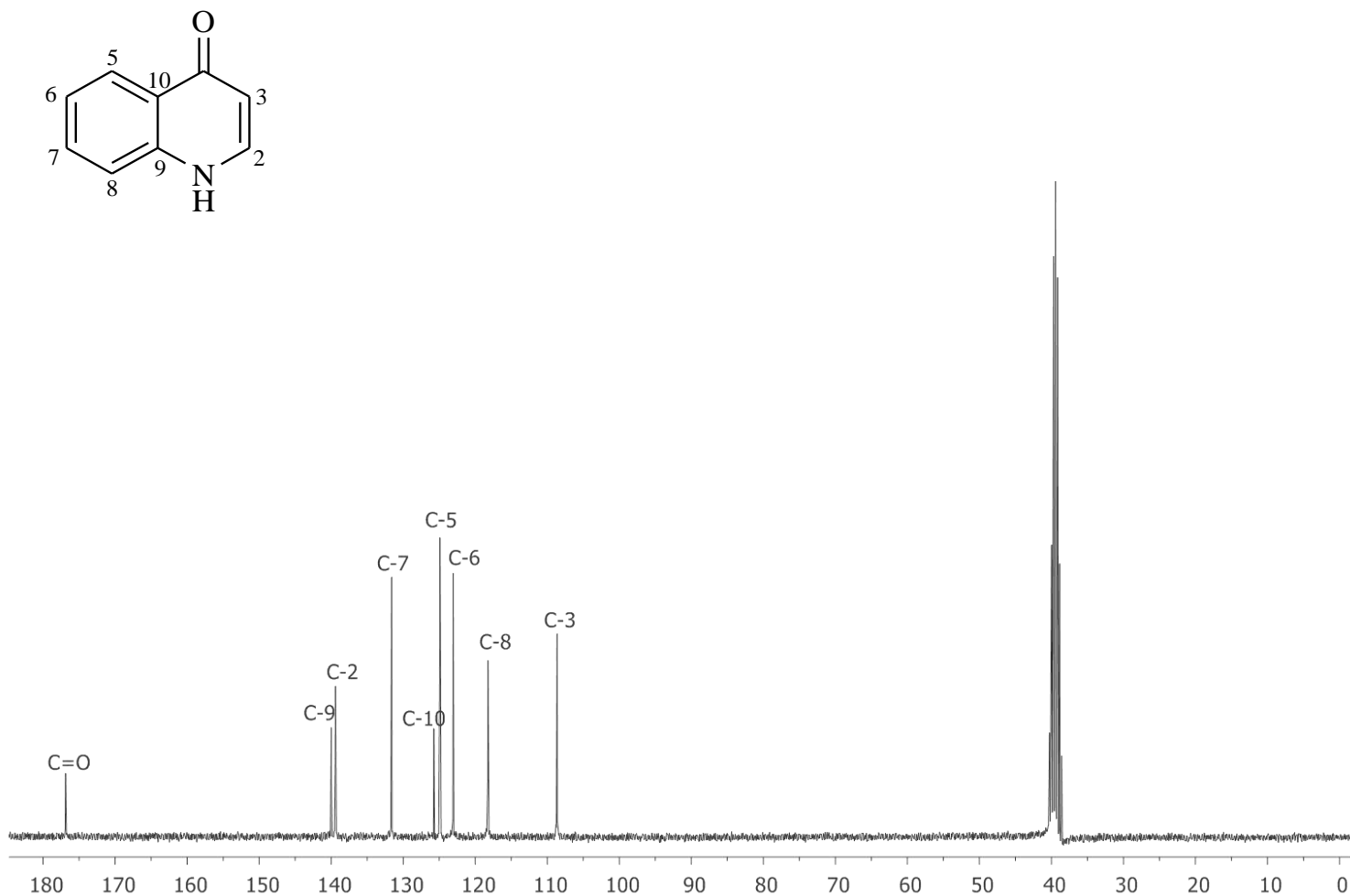


Figura 4 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da quinolin-4(1H)-ona [27].

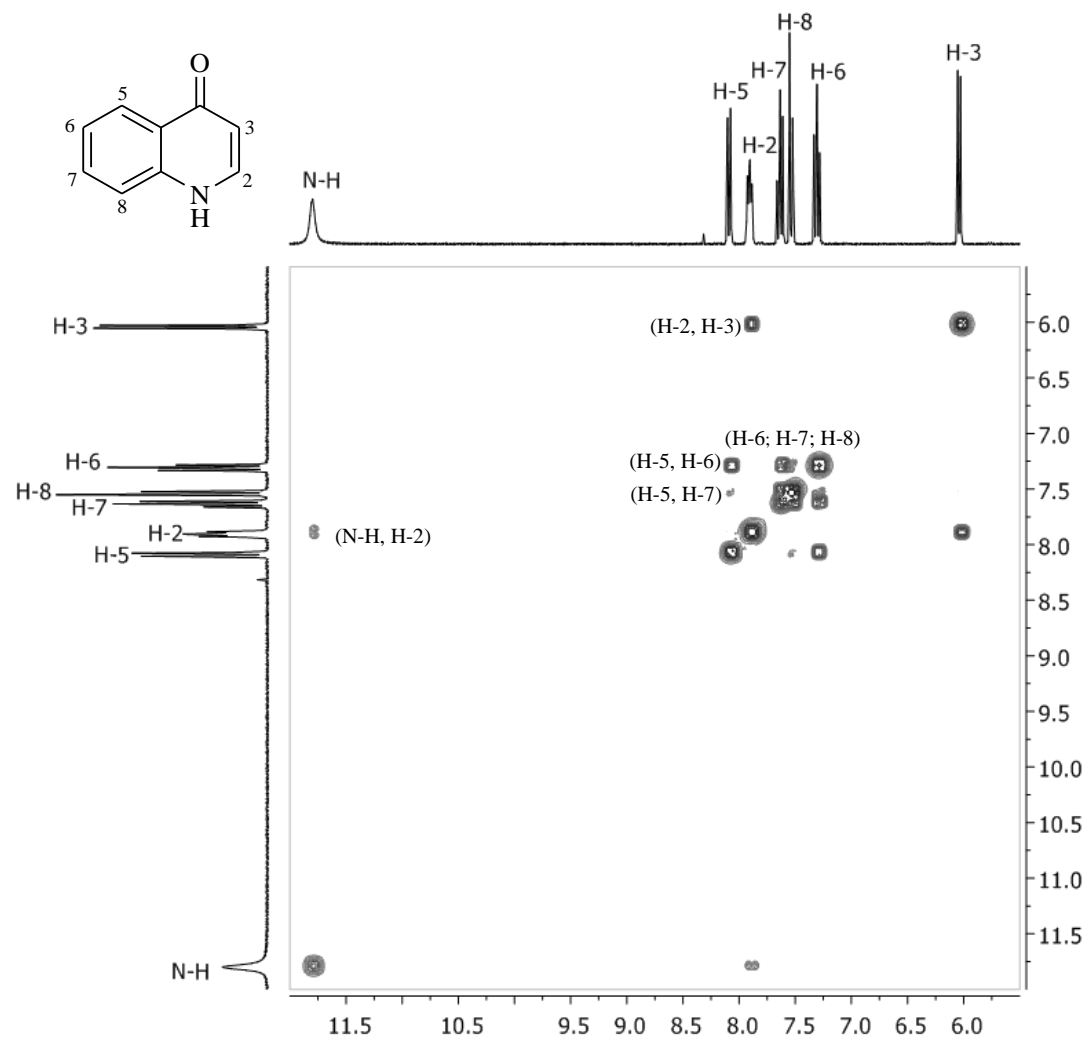


Figura 5 – Mapa de contornos COSY da quinolin-4(1H)-ona [27].

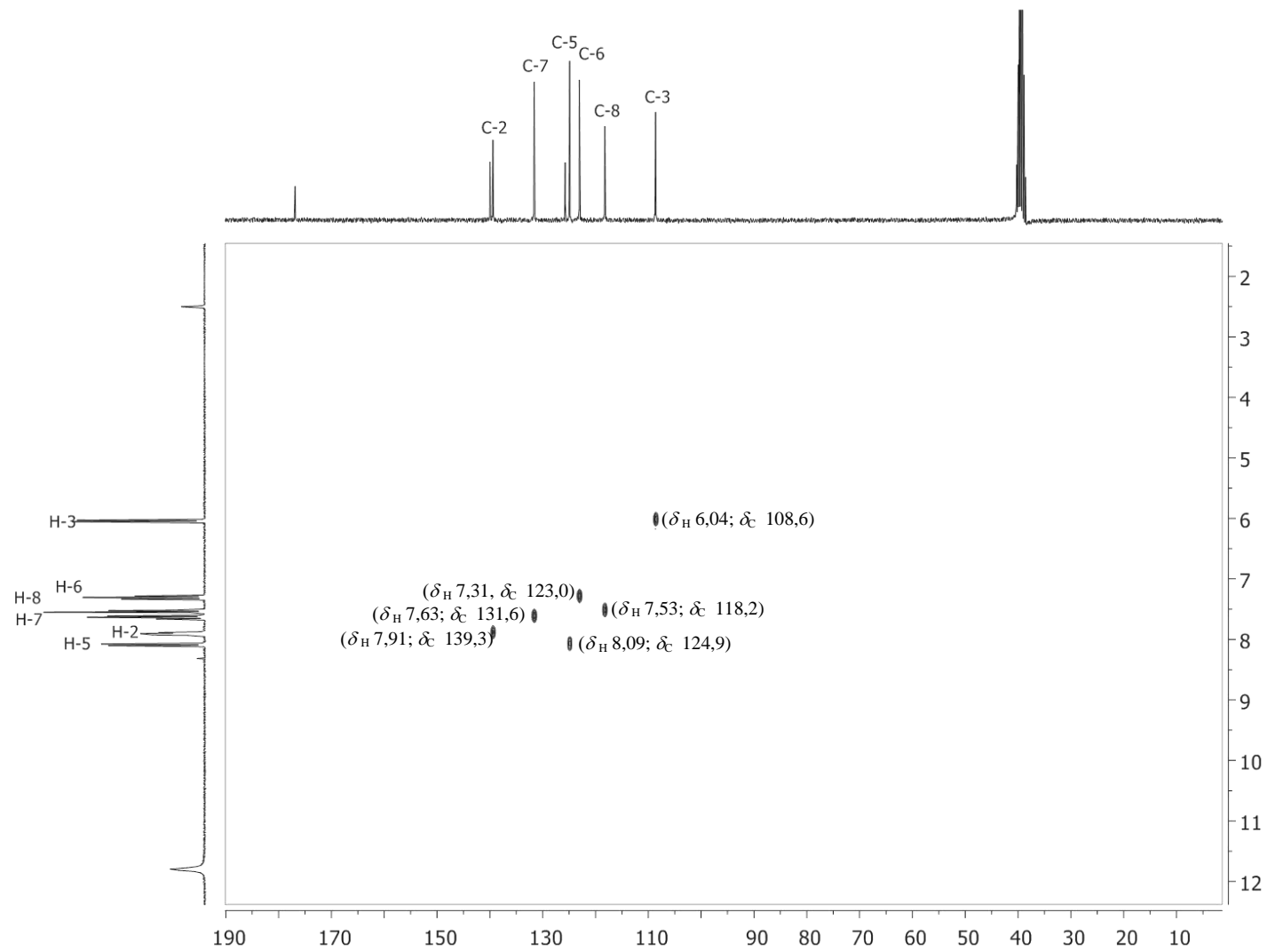


Figura 6 – Mapa de contornos HETCOR da quinolin-4(1H)-ona [27].

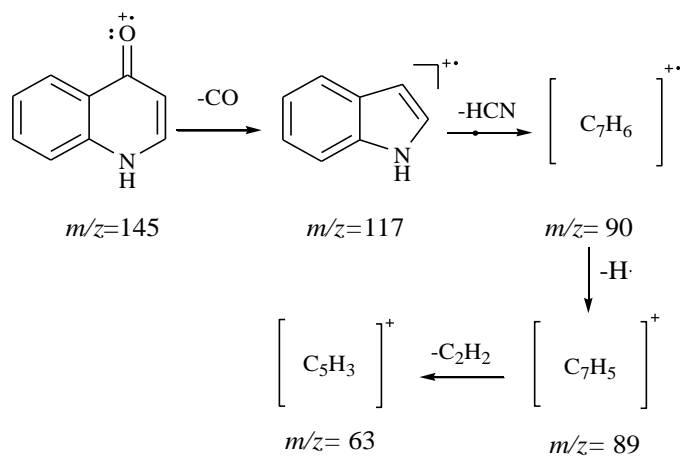
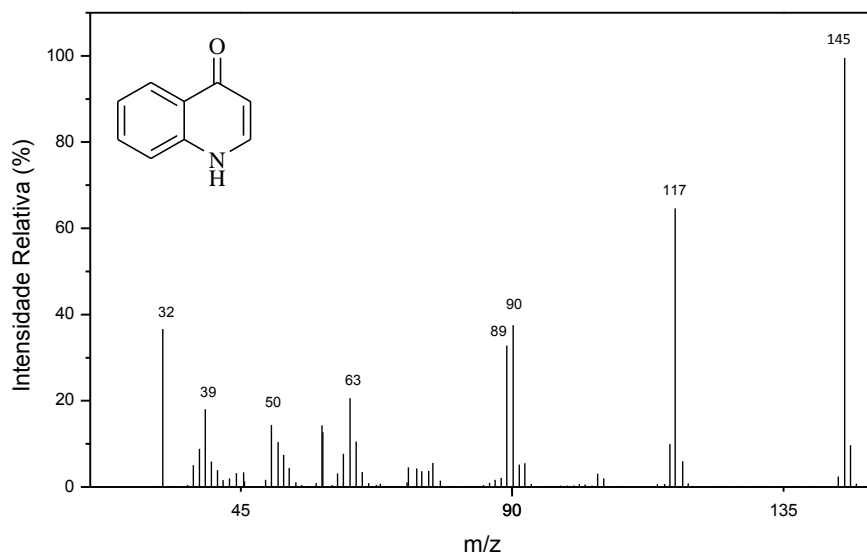
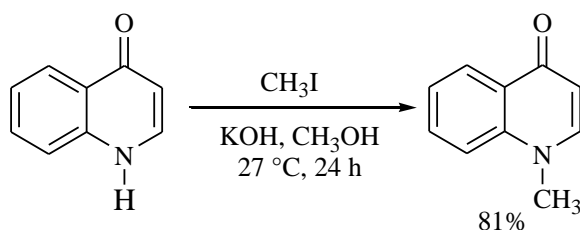


Figura 7 – Espectro de massas e algumas fragmentações da quinolin-4(1H)-ona [27].

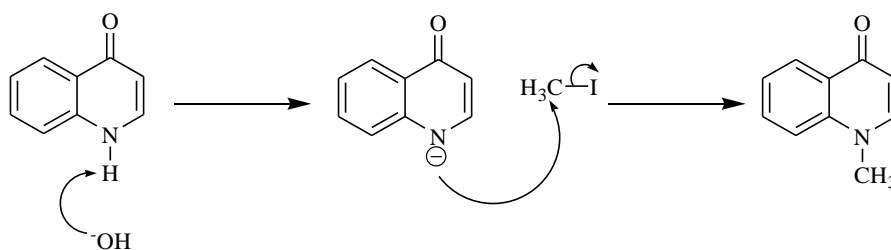
4.2. Síntese da *N*-metil-quinolin-4(1*H*)-ona [28]

A síntese da *N*-metil-quinolin-4(1*H*)-ona [28], composto conhecido como Echinopsina foi feita a fim de observar se a *N*-metilação influenciaria na fitotoxicidade. A metodologia utilizada para a síntese do composto [28] consistiu na metilação direta da quinolin-4(1*H*)-ona [27] com o iodeto de metila em meio alcalino (LI *et al.*,2010). Na metodologia, a quinolin-4(1*H*)-ona foi sometida a reações de metilação usando uma mistura de CH₃I e KOH em metanol obtendo derivados *N*-metilados (Esquema 11). Neste trabalho a *N*-metil-quinolin-4(1*H*)-ona [28] foi obtido em bom rendimento (81%), resultado próximo ao obtido por LI e colaboradores que reportaram um 85%.



Esquema 11 – Síntese da *N*-metil-quinolin-4(1*H*)-ona [28] a partir de quinolin-4(1*H*)-ona [27] e iodeto de metila.

A formação da *N*-metil-quinolin-4(1*H*)-ona [28] pode ser explicada através do Esquema 12.



Esquema 12 – Formação da *N*-metilquinolin-4(1*H*)-ona [27].

A formação do composto [28] foi confirmada por meio da espectroscopia no infravermelho (IV) e de RMN de ¹H e ¹³C e bem como espectrometria de massas.

O espectro no IV da *N*-metil-quinolin-4(1*H*)-ona [28] (Figura 8) a vibração de estiramento de N-CH₃ foi encontrada na região 1320 cm⁻¹ (BRAUNHOLTZ, 1958). O

estiramento do grupo C=O no anel piridona (1637 cm^{-1}), bem como uma série de bandas situadas na faixa entre 1577 a 1437 cm^{-1} de alongamento de C=C conjugado (BARBIERIKOVA, *et al.* 2011; YU WANG *et al.*, 2006).

Os dados da espectroscopia de RMN (^1H e ^{13}C) estão em completo acordo com informações previamente publicadas na literatura (LI *et al.*, 2010). A característica mais relevante no espectro de RMN de ^1H do composto [28] (Figura 9), O simpleto em δ_{H} 3,78 é referente aos hidrogênios metilênicos, confirmando assim a introdução do grupo metilo na molécula. Os sinais referentes aos hidrogênios H-3 e H-2, que aparecem como dupletos em δ_{H} 7,50 e 6,24 respectivamente. Os sinais do anel aromático da quinolona [28] surgem deste modo: o duplete duplete de dupletos em δ_{H} 7,67 é relativo a H-7, e na forma de duplo dupletos em δ_{H} 8,45 o hidrogênio H-5. As sinais dos hidrogênios H-6 e H-8 foram encontrados sobrepostos na faixa de 7,37-7,40.

No espectro de RMN de ^{13}C da *N*-metilquinolin-4(1*H*)-ona (Figura 10) a principal característica é a presença de um sinal referente ao carbono do grupo metilo (NCH_3), em δ_{C} 40,77.

No espectro de massas do composto [28], (Figura 11) observou-se a presença dos picos referentes aos íons $[\text{M}]^{+\bullet}$ e $[\text{M}+1]^{+\bullet}$ com intensidades relativas de 100 e 11,5, respectivamente, sendo o pico de íon molecular em m/z 159 igual ao pico base. Na Figura 11 são apresentados os processos de fragmentação juntamente com o espectro de massas do composto [28].

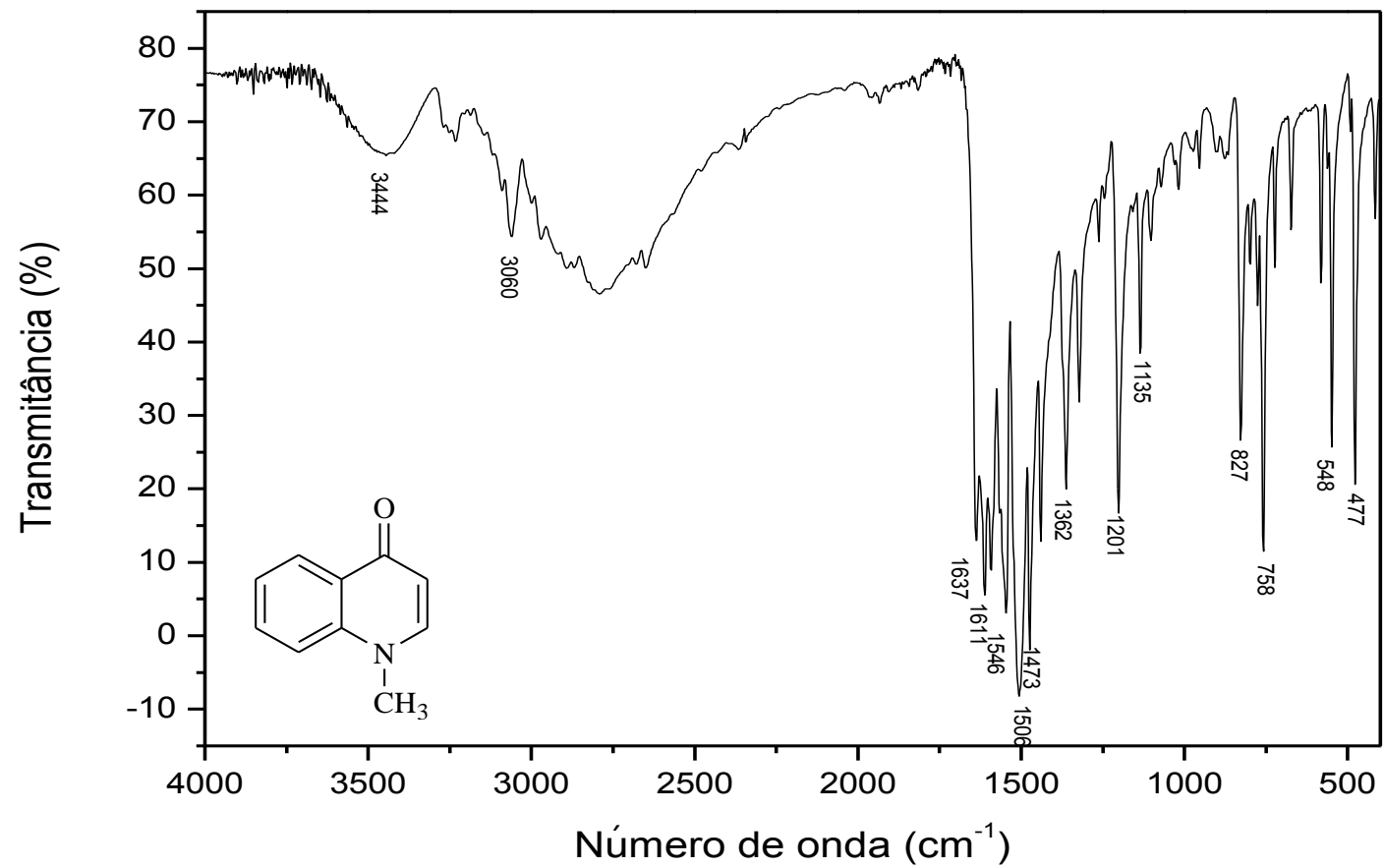


Figura 8 – Espectro no infravermelho (KBr) da *N*-metil-quinolin-4(1*H*)-ona [28].

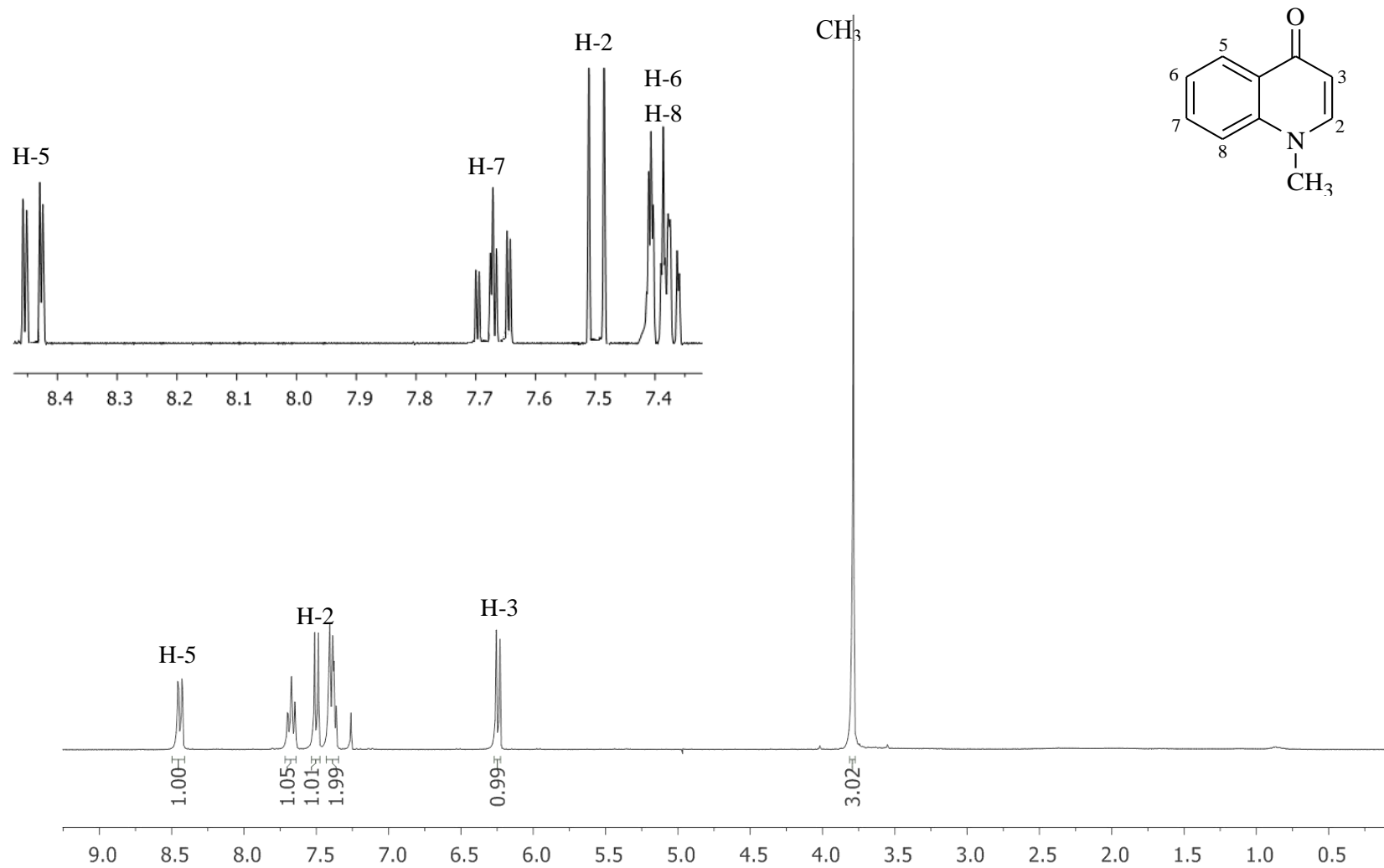


Figura 9 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) da *N*-metil-quinolin-4(1*H*)-ona [28].

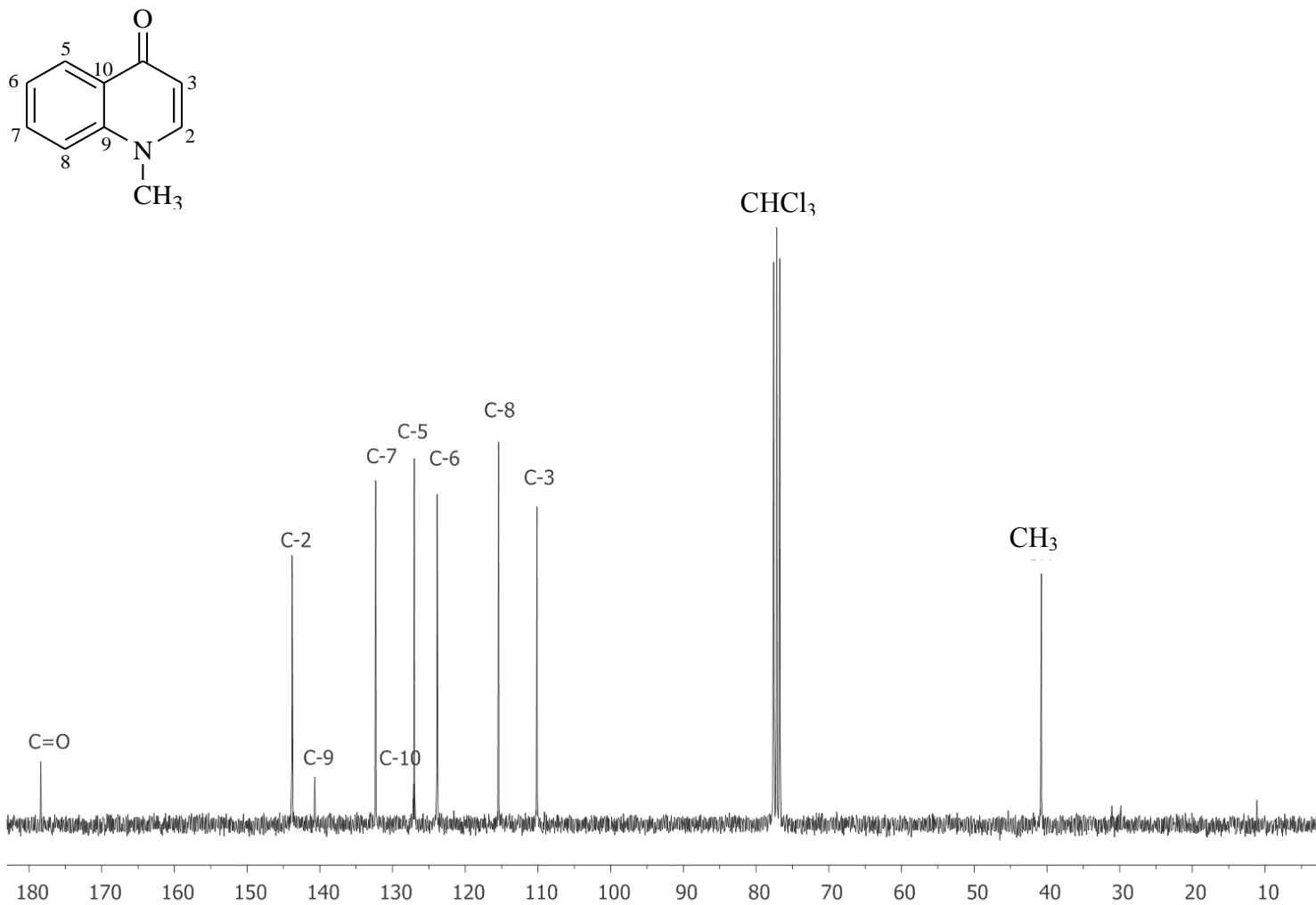


Figura 10– Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃) da *N*-metil-quinolin-4(1*H*)-ona [28].

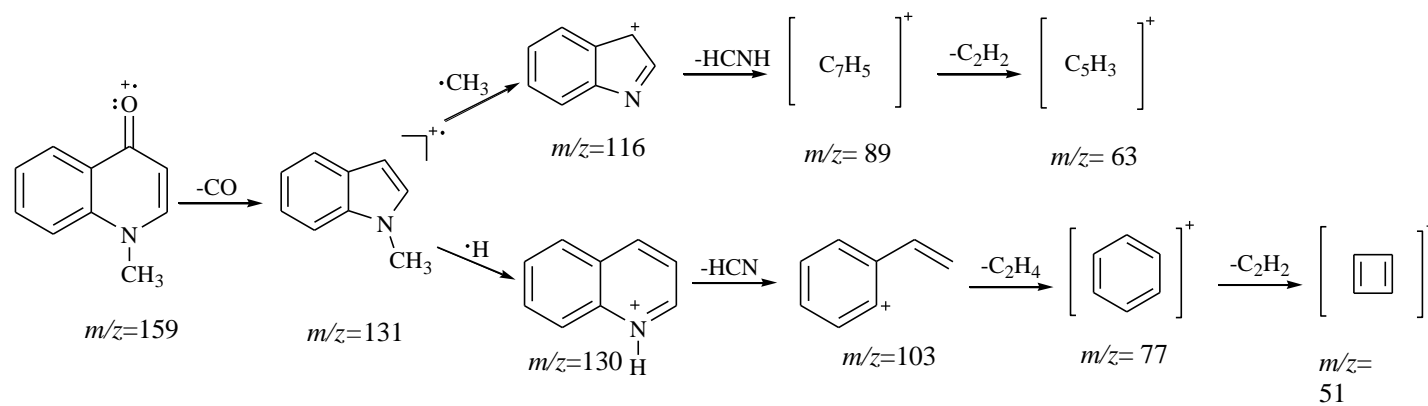
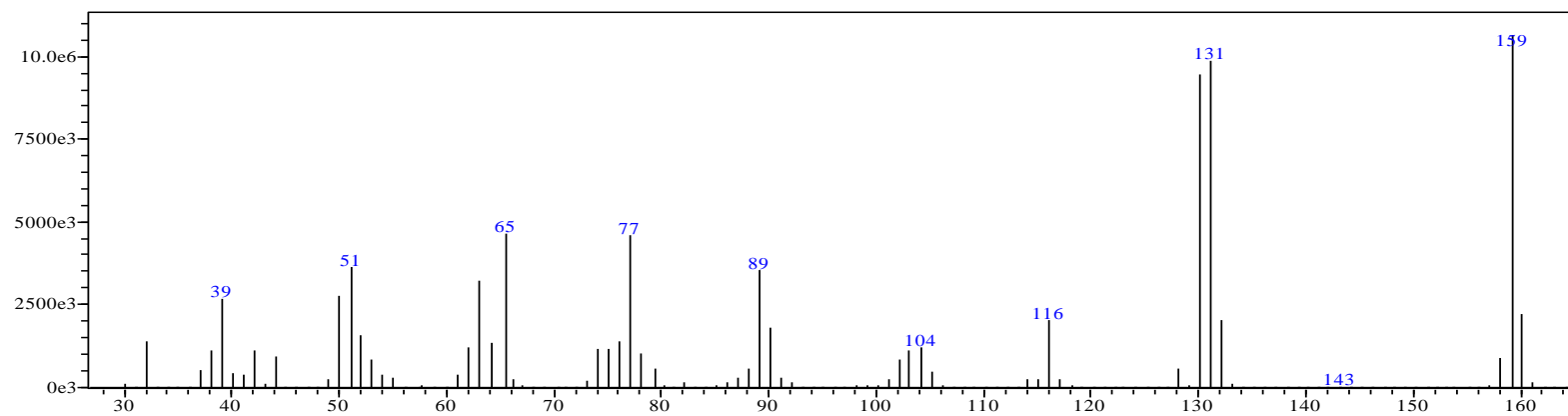
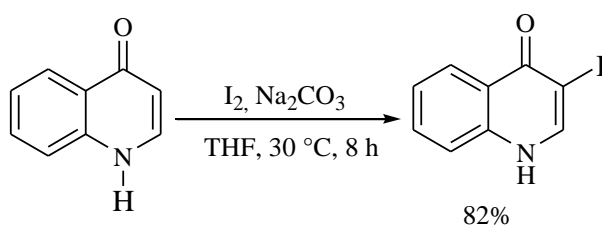


Figura 11 – Espectro de massas e algumas fragmentações da *N*-metil-quinolin-4(1*H*)-ona [28].

4.3. Síntese da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29]

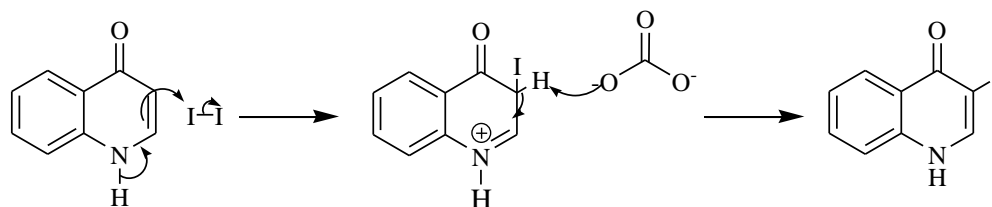
As quinolonas halogenadas tornaram-se importantes intermediários na formação de ligação carbono-carbono por meio de reações catalisadas por metais para obtenção de inúmeros compostos com diversas aplicações (MUGNAINI *et al.*, 2011; MCGLACKEN *et al.*, 2010). As reações de acoplamento cruzado catalisadas por paládio para a formação de ligações carbono-carbono do tipo Csp^2-Csp^2 ou Csp^2-Csp são favorecidas devido à facilidade de deslocamento de átomos de iodo, bromo, ou átomo de cloro (MPHAHLELE e LESENYEHO, 2013). Dentre os haletos, os compostos iodados são ainda mais, reativos uma vez que o iodo é o melhor grupo abandonador (MUGNAINI *et al.*, 2011). Por tal motivo, no plano sintético deste trabalho envolveu a conversão da quinolin-4(1H)-ona [27] na 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29].

Para a síntese da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona, empregou-se o método para a iodação de 2-aryl-quinolin-4(1H)-onas descrito por MPHAHLELE e colaboradores (2006). Esse procedimento envolve a reação da quinolona com iodo em presença de carbonato de sódio, em THF anidro à temperatura ambiente (Esquema 13). A 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29] foi obtida com bom rendimento (82%), rendimento similar ao obtido em outros trabalhos que empregaram a mesma metodologia (ALMEIDA *et al.*, 2010; MCGLACKEN *et al.*, 2010)



Esquema 13 – Síntese da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29] a partir do composto [27].

A formação da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona dá-se pela substituição eletrofílica regioseletiva no carbono 3 da quinolin-4(1H)-ona [27] com iodo (MPHAHLELE *et al.*, 2006) (Esquema 14).



Esquema 14 – Formação da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29]

A 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29] foi devidamente caracterizada por meio da espectroscopia no infravermelho (IV) e de RMN de ^1H e ^{13}C , bem como espectrometria de massas.

O espectro no IV da quinolona [29] (Figura 12) mostrou uma banda em 3046 cm^{-1} referente à deformação axial N-H, uma banda em 1626 cm^{-1} correspondente ao estiramento da carbonila (C=O) (MCGLACKEN *et al.*, 2010), e a banda do estiramento C-I em 689 cm^{-1} a qual corrobora a presença do iodo (BARBOSA, 2007).

A formação da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29] foi confirmada pela análise do espectro de RMN de ^1H (Figura 13), quando comparado com o espectro da substância precursora [27]. Podemos destacar a ausência do sinal relativo ao hidrogênio H-3 em δ_{H} 6,04, bem como a mudança na multiplicidade e deslocamento químico do hidrogênio H-2, que surge agora como um simpleto em δ_{H} 8,52. O sinal do hidrogênio NH também foi deslocada à faixa δ_{H} 12,31-12,12.

Relativamente ao espectro de RMN de ^{13}C do composto [29] (Figura 14), verificou-se que o sinal referente ao carbono C-3 aparece num valor de deslocamento menor a δ_{C} 88,9 (ALMEIDA *et al.*, 2010; MPHABLELE *et al.*, 2010) quando comparado com o sinal de C-3 (δ_{C} 108,8) da quinolona [27]. Esta proteção do carbono C-3 ocorre devido ao efeito do átomo de iodo que apesar de ser um átomo eletronegativo, introduz um elevado número de elétrons, aumentando a blindagem deste carbono (BALCI, 2005).

No espectro de massas da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (Figura 15) foram observados sinais referentes aos íons $[\text{M}]^{++}$ e $[\text{M}+1]^{++}$ com intensidades relativas de 100% e 9%. Fragmentos m/z 144, m/z 127 e m/z 128 confirmam a presença de o Iodo na molécula.

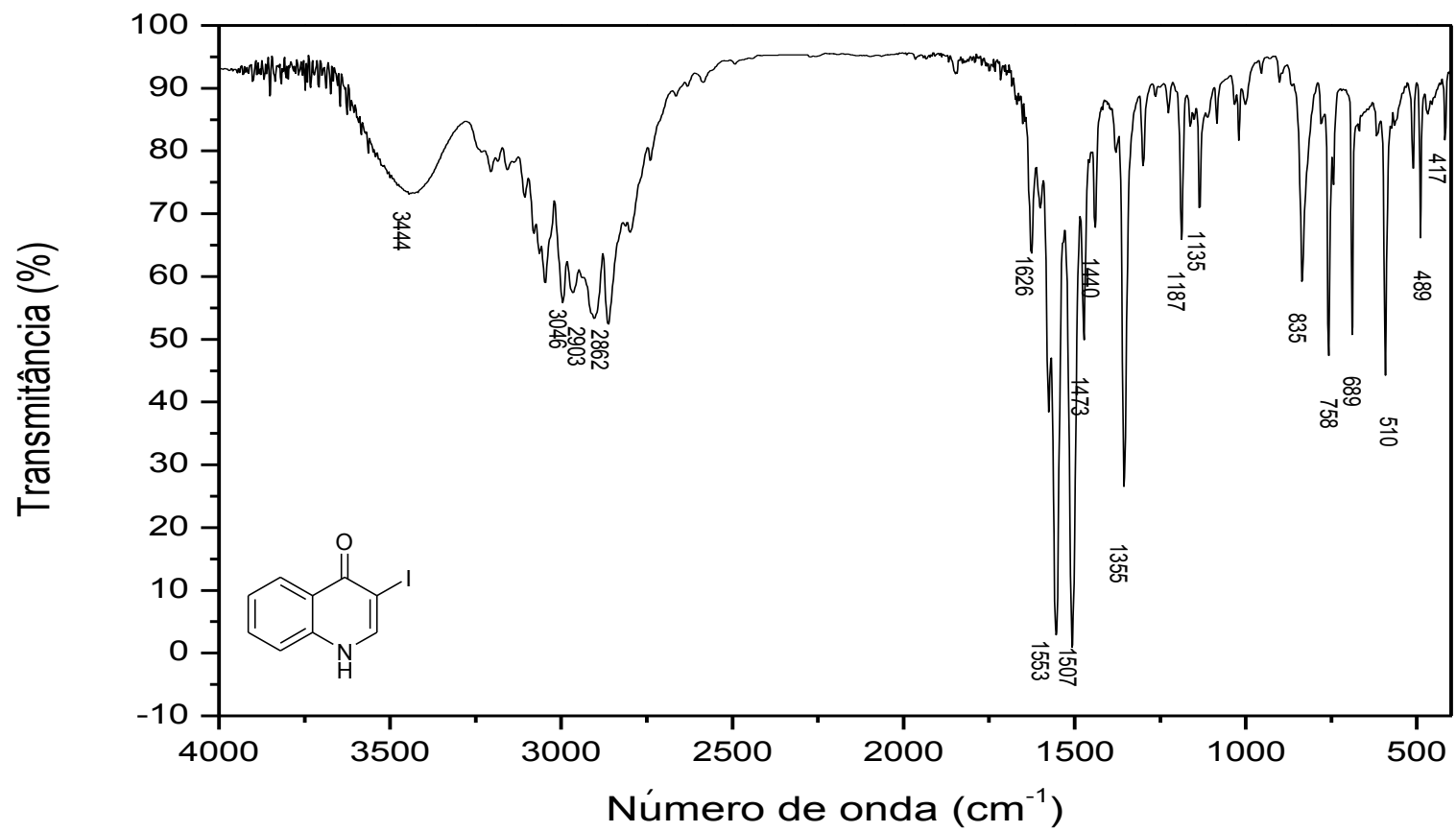


Figura 12 – Espectro no infravermelho (KBr) da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29].

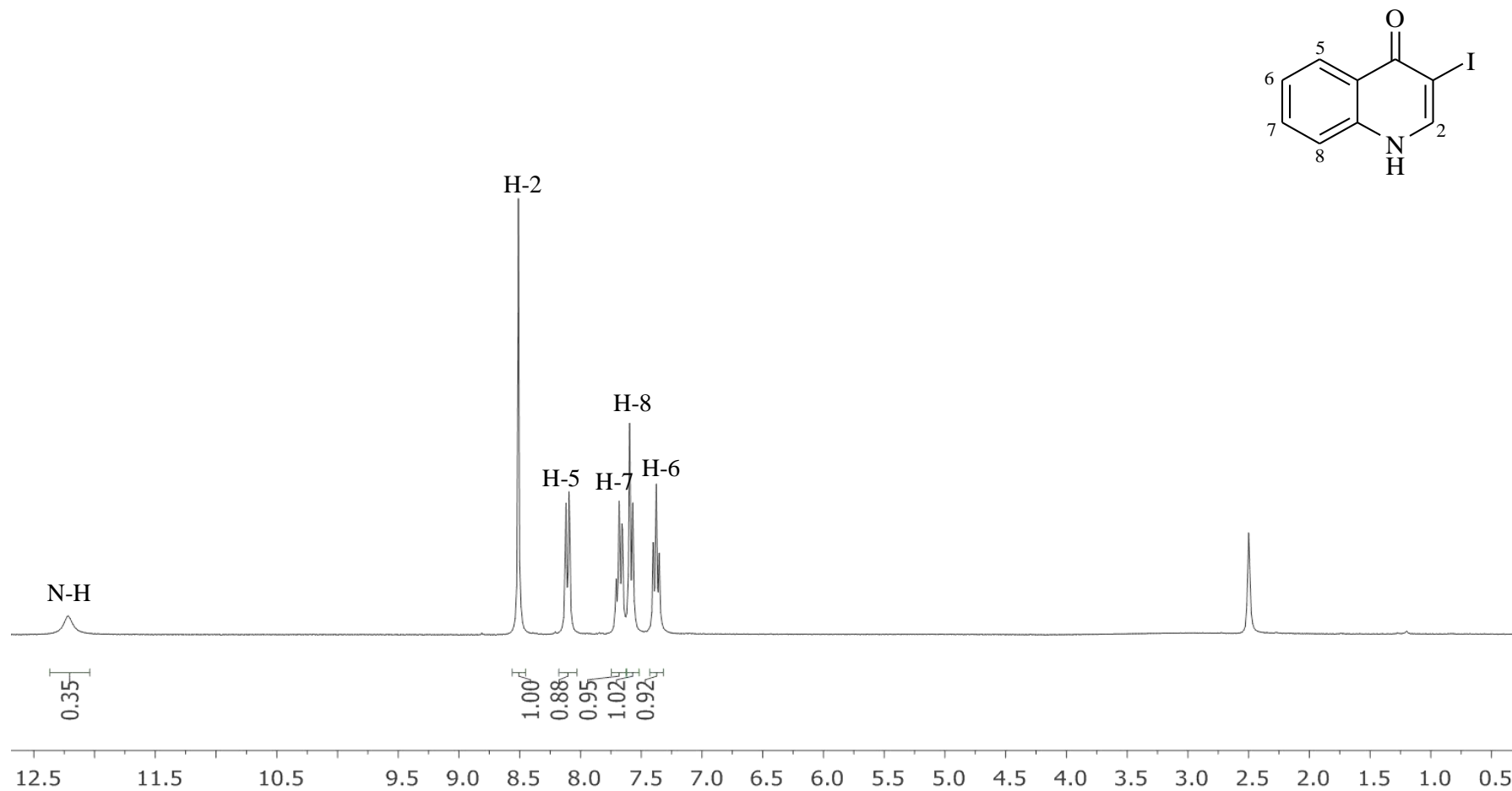


Figura 13 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29].

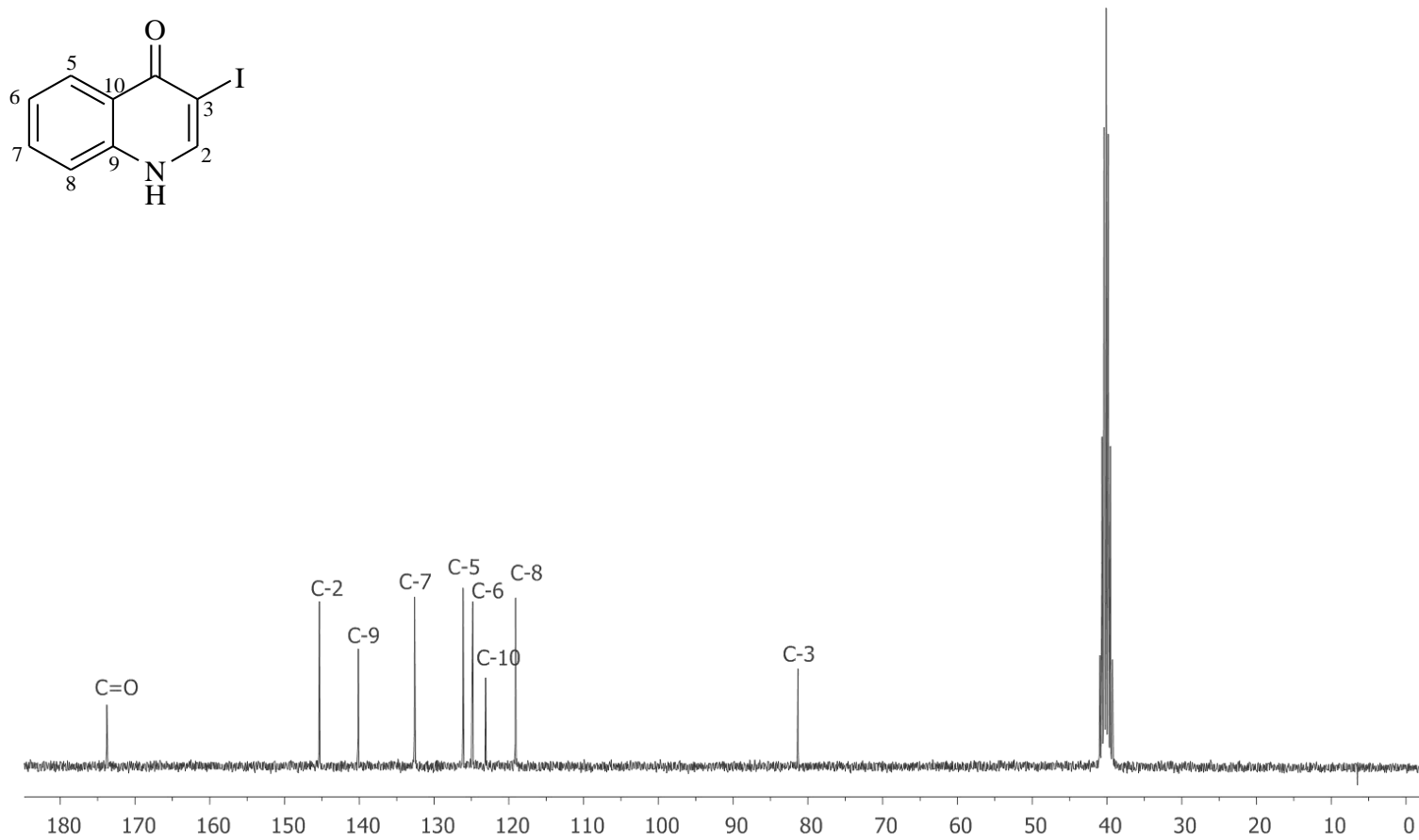


Figura 14 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona [29].

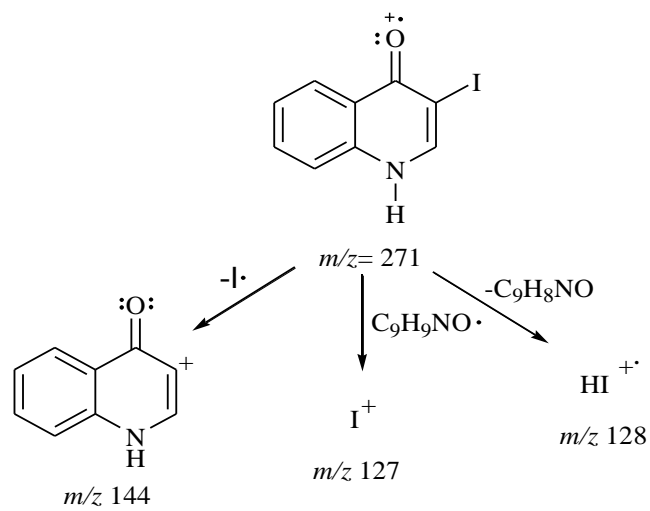
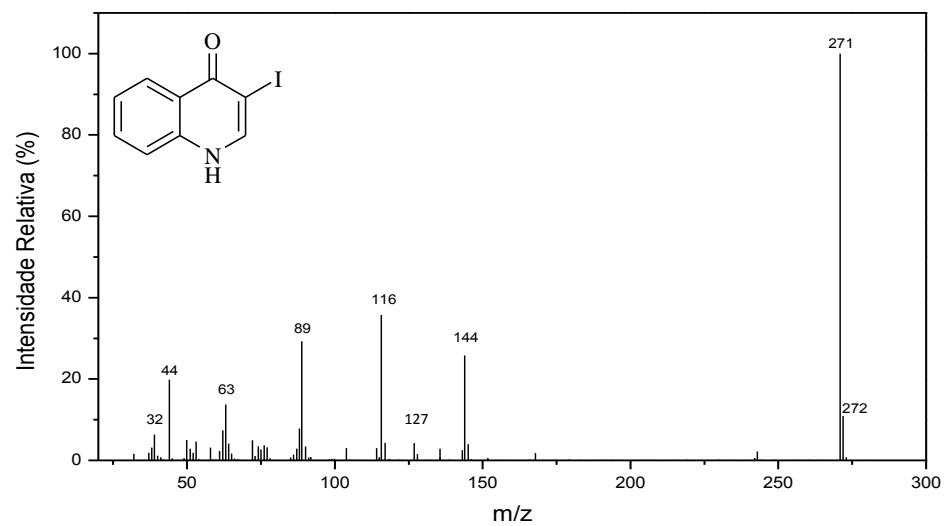


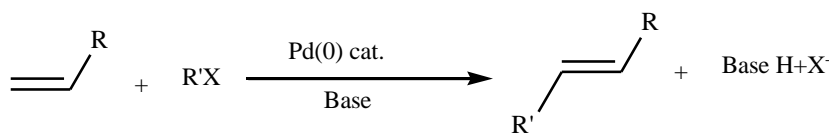
Figura 15 – Espectro de massas da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29].

4.4. Sínteses de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas

A última etapa da rota sintética estabelecida neste trabalho consistiu na formação da ligação dupla C-C entre o núcleo quinolona e estirenos diversos para a síntese de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas substituídas no grupo estiril. A reação de Heck catalisada por paládio (0) entre a 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona [29] e estirenos comerciais resultou em sete (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas, sendo quatro delas inéditas.

A reação de Heck possui várias aplicações industriais e tecnológicas na síntese de várias substâncias orgânicas e de produto naturais (HERRMANN, *et al.*, 2000). É procedimento amplamente empregado em síntese orgânica para formação de ligações carbono-carbono (C=C) (MARTINS e ALVAREZ, 2010) que muitas vezes é um dos maiores desafios em qualquer planejamento sintético. A versatilidade que oferece essa metodologia torna-se bastante atrativa, uma vez que tolera a presença de muitos grupos funcionais e pode ser feita com diversos alquenos, arenos e heterocíclicos (ZWEIFEL e NANTZ, 2007), motivos que levaram a escolha desta reação para a síntese de derivados quinolônicos.

A reação de Mizoroki-Heck conhecida comumente com reação de Heck, envolve o acoplamento entre um alqueno e um eletrófilo que pode ser, por exemplo, um haleto um triflato insaturado (arila ou vinila) na presença de complexos de paládio e sob condições básicas fornecendo alquenos substituídos (Esquema 15) (ZWEIFEL e NANTZ, 2007).



R' = aril, heterocíclico, vinil, benzil.

X = Br, I, OTf, Cl.

Base = aminas 2° ou 3°, NaOAc, K₂CO₃, KHCO₃, KOAc

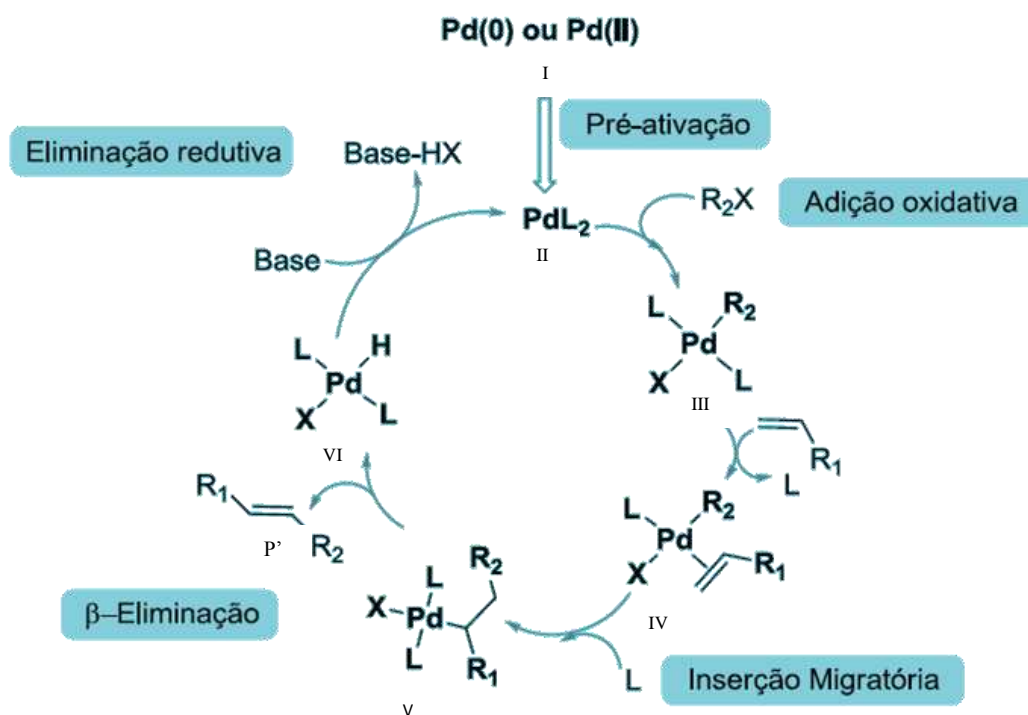
Catalisadores:

Pd(II): Pd(OAc)₂, PdCl₂(PR₃)₂, PdCl₂(CH₃CN)

Pd(0): Pd(PPh₃)₄, Pd(dba)₂ + PR₃

Esquema 15- Reação de Mizoroki-Heck.

O ciclo catalítico geral para o acoplamento de Heck envolve quatro reações definidas e diversos intermediários, como é ilustrado no esquema 16.



Fonte: ZWEIFEL e NANTZ (2007).

Esquema 16. Ciclo catalítico geral para o acoplamento de Heck.

A reação se inicia com a geração dos complexos de Pd(0) [II] isto é a pré-ativação do catalisador, para a formação de espécies cataliticamente ativas para a reação. Em seguida, ocorre a adição oxidativa do substrato eletrofílico RX na espécie ativa de Pd(0), gerando o aduto $RPdL_2X$ [III] (BELETSKAYA, 2000). Subsequentemente ocorre liberação de um sítio de ligação (L ou X), e imediatamente a coordenação do alqueno resultando num complexo- π que pode ser neutro ou positivamente carregado, dependendo de qual tipo de ligante que foi liberado antes da coordenação da olefina (BELETSKAYA, 2000). Depois através de uma rotação interna, um hidrogênio β torna-se acessível colocando-se numa posição syn em relação ao metal, este perde um ligante gerando agora um sítio de coordenação, que leva ao produto de acoplamento de Heck através da eliminação 1,2 de hidrogênio (PHAN *et al.*, 2006). A base presente na reação remove o hidrogênio do complexo [VI], regenerando o paládio (0) para o novo ciclo catalítico (ZWEIFEL e NANTZ, 2007).

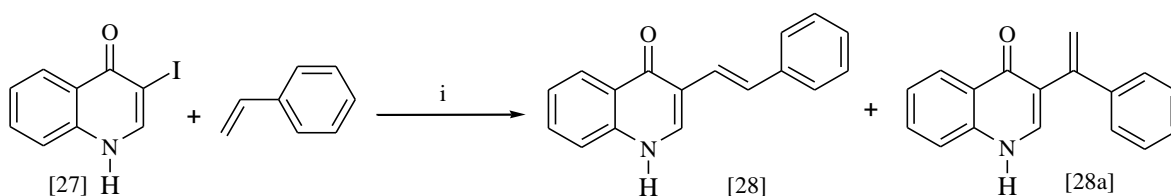
Nas reações de Heck a regioquímica de adição do intermediário é dominada por efeitos espaciais, onde o complexo organometálico apresenta um ataque preferencial o carbono da ligação dupla menos substituída independentemente dos substituintes nos

reagentes. Mas quando a reação pode resultar na formação de vários isômeros, a distribuição do produto é regida pela termodinâmica. No entanto muitas variações podem ser feitas a fim de favorecer a formação do alqueno desejado, variáveis tais como o solvente, a base usada, ligante ou a espécie de paládio, pode influir no resultado (BELETSKAYA, 2000; ZWEIFEL e NANTZ, 2007).

4.4.1. Otimização da reação de Heck da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona com estireno

Conforme esperado a formação de (*E*)-3-estirilquinolin-4(1H)-ona [30], pode ser acompanhada pela obtenção de isômeros (Esquema 17) (ALMEIDA *et al.*, 2010). Sabe-se que com o estireno a etapa de inserção deste ao metal pode ocorrer na região α (interna) ou β (terminal) do mesmo (HECK, 1979; BELETSKAYA, 2000). Assim efetuou-se um estudo das condições da reação de Heck para a síntese da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1H)-ona [30] com intuito de encontrar a condição mais favorável para o preparo das estirilquinolonas.

Foram realizadas reações entre a 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29] e estireno variando o catalisador, ligante, temperatura (Tabela 2), empregando trietilamina (Et_3N) como base e dimetilformamida (DMF) como solvente.



Esquema 17 – Reação de Heck da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona [29] com estireno.

Tabela 2. Variação de condições reacionais da reação de Heck da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona [29] com estireno.

Entrada	Catalisador	Tempo de reação (h)	Temperatura (°C)	Ligante	Material recuperado (%)	Rendimento (%)	
						30	30a
A	Pd(Ph ₃ P) ₄	7	100°	Ph ₃ P	26%	45%	Traço
B	PdCl ₂ (II)	6	100°	Ph ₃ P	---	56%	33%
C	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	7	100°	Ph ₃ P	37%	12%	Traço
D	PdCl ₂ (II)	24	100°	Ph ₃ As	---	42%	Traço
E	PdCl ₂ (CH ₃ CN) ₂	24	100°	Ph ₃ As	12%	47%	18%
F	Pd(Ph ₃ P) ₄	24	100°	Ph ₃ As	---	28%	10%
G	Pd(Ph ₃ P) ₄	24	120°	---	16%	57%	Traço
H	PdCl ₂ (II)	24	90°	Ph ₃ P	---	37%	12%
I	PdCl ₂ (II)	6	120°	Ph ₃ P	---	53%	26%
J	Pd(Ph ₃ P) ₄ (0)	24	120°	Ph ₃ P	---	54%	Traço
K	Pd(Ph ₃ P) ₄ (0)*	24	120°	Ph ₃ P	---	61%	Traço
L	Pd(Ph ₃ P) ₄ (0)*	24	120°	---	---	65%	Traço

* 0,5% molar do catalisador foram adicionados cada 6 horas.

4.4.1.1 Efeito da fonte de paládio

É disponível no mercado uma grande variedade de compostos de paládio, que são utilizados como catalisadores para a reação de Heck. Nesse trabalho decidiu-se avaliar três fontes de paládio (Figura 16), o catalisador tetraquis(trifenilfosfina) paládio Pd(PPh₃)₄ como

fonte de paládio (0), cloreto de paládio PdCl_2 (II) e Bis(acetonitrilo)dicloropaldio $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ como fontes de paládio (II). Como eles estão em estado de oxidação (II) é necessário ocorrer uma redução *in situ* a paládio (0) com o auxílio de um ligante antes deste entrar no ciclo catalítico da reação de Heck, fato pelo qual são chamados de pré-catalisadores.

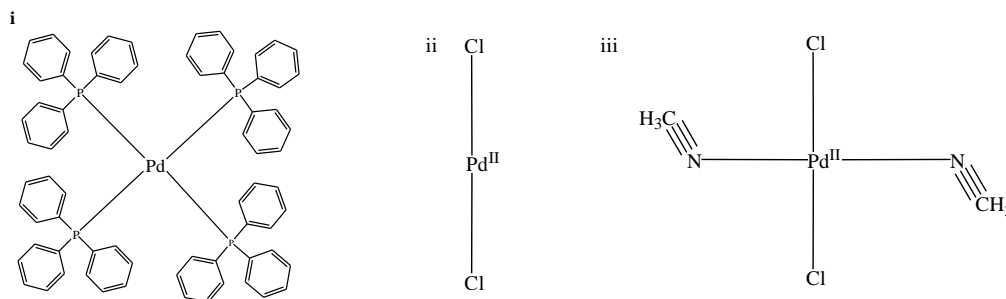
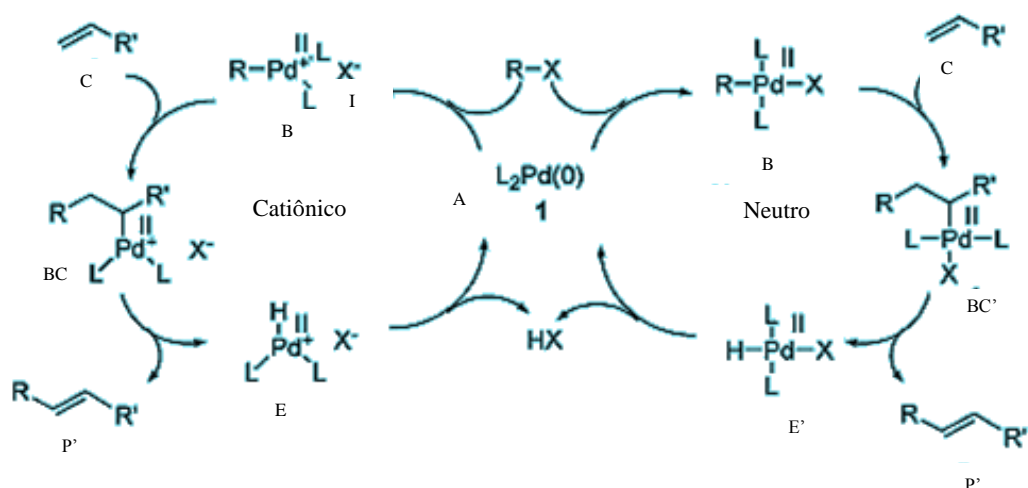


Figura 16- Catalisadores de paládio utilizados no procedimento de otimização.

(i) $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, (ii) PdCl_2 , $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$.

Quando foram testados os catalisadores utilizando trifenilfosfina (PPh_3) como ligante a 100°C (Tabela 2, entradas A; B e C) o melhor resultado foi obtido com PdCl_2 , paládio (II) (Tabela 2, entrada B), com essa condição o material de partida foi totalmente consumido, indicando que as condições da formação *in situ* e recuperação da espécie ativa de paládio (0) que entra no ciclo foram efetivas, o que resultou numa porcentagem alta de conversão. A (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona [30] foi obtida com rendimento de 56%, resultado similar com o obtido por ALMEIDA (2010), que descreveram a síntese de (*E*)-1-metil-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona empregando um sistema catalítico semelhante.

Mesmo sendo a porcentagem de conversão alta, estas condições não favoreceram a regioseletividade da reação, uma vez que o isômero [30a] foi obtido com 33 % de rendimento. A formação do isômero [30a] pode ser entendida considerando-se que a reação de Heck pode acontecer por duas vias a catiônica ou a neutra (CABRI, *et al.*,1992) (Esquema 18). Neste caso com a perda de um ligante carregado favoreceu que a reação dera-se pela via catiônica o que convergiu em mistura de regioisômeros (CABRI, *et al.*,1992).

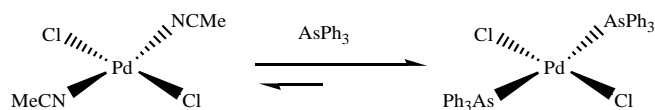


Fonte: ZWEIFEL e NANTZ (2007).

Esquema 18 – Propostas mecanísticas para a reação de Heck: Mecanismo catiônico e neutro

Com o uso de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, paládio (0) (Tabela 2, entrada A) a reação foi mais regioseletiva, pois o isômero [30a] só foi obtido como traço. Entretanto, a (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona [30] foi obtida em menor rendimento (45%). Embora o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ seja menos ativo como catalisador pelo fato de ter muitos ligantes para permitir a coordenação de alguns reagentes (ZWEIFEL e NANTZ, 2007). Neste caso, essa condição favoreceu a ocorrência da reação pelo mecanismo neutro (CABRI, *et al.*, 1992), uma vez que o ligante liberado na etapa de complexação/inserção da olefina, foi um ligante neutro (fosfina). Porém, o complexo formado foi neutro, pois o haleto permanece ligado ao metal (Esquema 18) (PHAN *et al.*, 2006), e de acordo com estudos feitos por Cabri e colaboradores (1995), o estireno apresenta uma seletividade do 100% na posição terminal quando a reação acontece pela via neutra.

Quando foi utilizado o bis(acetonitrilo)dicloropaládio $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ com PPh_3 a 100 °C (Tabela 2, entrada C), foi obtida a condição com o rendimento mais baixo da quinolona [30] (12%). A ineficiência do sistema catalítico poderia ter acontecido por uma redução incompleta do pré-catalisador $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ pelo uso de PPh_3 . Outros estudos relatam que a conversão do $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ dá-se melhor na presença de trifenilarsina (AsPh_3), devido à ocorrência da reação de substituição descrita no Esquema 19 (DUPONT, 2005).



Esquema 19 – Síntese do complexo bis(trifenilarsina)dicloropaládio(II) por meio da reação entre $\text{PdCl}_2(\text{NCMe})_2$ e AsPh_3 .

4.4.1.2 Efeito do ligante

A natureza do ligante desempenha um papel importante em reações de acoplamento catalisadas por paládio (ZWEIFEL e NANTZ, 2007), pois eles participam na redução dos pré-catalisadores e fornecem uma alta densidade de elétrons do metal (BELETSKAYA, 2000), tornando-os bons nucleófilos favorecendo assim adições oxidativas com os substratos (ZWEIFEL e NANTZ, 2007). Além disso, a elevada densidade eletrônica no metal favorece a dissociação dos ligantes (PHAN *et al.*, 2006), o que permite a seleção de mecanismo (via catiônica ou neutra) e suprime vias alternativas de menor seletividade (função de restrição) (OESTREICH, 2009). Também são utilizados com a finalidade de estabilizar os complexos de paládio formados (CABRI, *et al.*, 1992).

Dentre os diversos ligantes conhecidos, as fosfinas são as mais amplamente empregadas (MARTINS e ALVAREZ, 2010). Como foi comprovado que ligantes diferentes podem apresentar regioquímica distinta (CABRI *et al.*, 1995), neste trabalho utilizou-se a trifenilfosfina (Figura 17) e a trifenilarsina como ligantes (Figura 17).

Tendo em vista a pouca seletividade obtida com o PdCl_2 (Entrada B, Tabela 2) e o baixo rendimento com o $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})$ (Tabela 2, entrada C), testou-se o impacto do ligante no meio reacional, com o uso de AsPh_3 (Figura 17) com os catalisadores anteriormente mencionados (Tabela 2, entradas D; E e F). Também foi realizada a reação sem a adição de trifenilfosfina ou trifenilarsina (Tabela 2, entrada G).

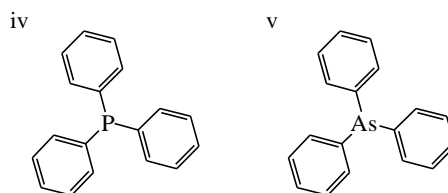
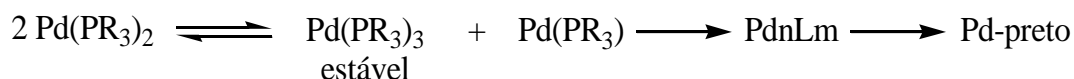


Figura 17- Ligantes utilizados no procedimento de otimização.

(iv) trifenilfosfina, (v) trifenilarsina.

Embora teoricamente o uso de AsPh_3 possa acelerar o processo de eliminação redutiva (esse ligante reduz a densidade eletrônica do centro metálico), os experimentos realizados não mostraram melhoria dos resultados, conforme pode ser observado nas entradas D; E e F, Tabela 2. Quando empregado o catalisador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ com AsPh_3 (Tabela 2, entrada F) rendimento obtido foi inclusive inferior (28%) ao conseguido empregando PPh_3 com a mesma fonte de paládio (45%) (Tabela 2, Entrada A).

Na condição que se fez a reação com o catalisador $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ e sem adição de PPh_3 (Tabela 2, entrada G) o produto [30] foi sintetizado com rendimento de 57%, conseguindo-se aumentar num 12% o rendimento em relação a condição da Entrada A, (Tabela 2). Esse fato indicou que não é necessário a adição de PPh_3 quando empregado o $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ uma vez ele já se encontra como $\text{Pd}(0)$. Em ocasiones com essa fonte de paládio é adicionado PPh_3 para no correr o risco que sejam formados clusters (sólido preto) produzidos quando as reações são feitas com pouca quantidade de fosfina (ZWEIFEL e NANTZ, 2007). Na ausência de fosfina o complexo ativo dicoordenado $\text{Pd}^0(\text{PR}_3)_2$ é desproporcionado a um complexo tricoordenado estável $\text{Pd}^0(\text{PR}_3)_3$ e um complexo instável $\text{Pd}(\text{PR}_3)$ (BELETSKAYA, 2000), o que leva a agregação de Pd e formação do agregado (Esquema 20).



Esquema 20 – Pd agregação e formação de cluster (UTTAM, 2003).

4.4.1.3 Efeito da temperatura e a ordem reacional

Nas reações Mizoroki-Heck não é possível discutir só influência do catalisador e ligante (BELETSKAYA, 2000), pois todos os fatores são importantes no sucesso das reações. Assim deve-se ter em mente o sistema catalítico como um todo, considerando-se inclusive a ordem de adição dos reagentes (ZWEIFEL e NANTZ, 2007).

A natureza dos complexos de paládio depende muito da temperatura e solubilidade (BELETSKAYA, 2000; CABRI, *et al.*, 1992; OESTREICH, 2009). Os experimentos de otimização realizados inicialmente (Tabela 2, entradas A – F) foram conduzidos na temperatura de 100 °C. Para avaliar o efeito da temperatura, foram realizadas reações nas temperaturas 90 °C e 120 °C (Tabela 2, entradas H e I).

A alteração da temperatura não levou a melhores resultados 37% e 53% de rendimento do produto desejado [30].

A redução de 10 °C na temperatura resultou na diminuição de 11% em relação a condição da Entrada B, (Tabela 2). Por outro lado o incremento de 20 °C não levou a melhores resultados quando comparado com a mesma condição (Tabela 2, entrada B).

Os resultados mostraram que as reações com Pd(PPh₃)₄ ocorrem de maneira seletiva, mas com as condições empregadas até esse ponto, mas o material de partida não era totalmente consumido (Tabela 2, entradas A e G). Uma das desvantagens do uso deste catalisador é a sensibilidade que apresenta ao ar e à luz, o que pode acarretar a perda de atividade (ZWEIFEL e NANTZ, 2007), isso poderia estar ocorrendo nas reações feitas com esse catalisador. Para verificar que o catalisador não estivesse perdendo atividade ao estar armazenado foi preparado o Pd(PPh₃)₄ a partir de PdCl₂ e PPh₃ (Tabela 2, entrada J) o qual não resultou em melhores resultados obtendo um rendimento comparável (54%) com as condições já testadas.

Também foi feita a reação em que a adição do catalisador foi fracionada (Tabela 2, entrada K), buscando-se o consumo total do material de partida. Essa condição resultou em rendimento superior (61%) ao obtido nas entradas A e G (Tabela 2).

Tendo em vista que sem a adição de PPh₃ se obteve um rendimento de 57% e que foi recuperado um 16% do material de partida (Tabela 2, entrada G), foi feito um último experimento adicionando gradualmente o Pd(PPh₃)₄, sem adição de PPh₃ a 120 °C (Tabela 2, entrada L). Com esta condição teve-se consumo total do material de partida e a (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona [30] foi obtida em 65% de rendimento. O sistema catalítico mostrou-se eficiente, possibilitando a monovinilação regioseletiva da quinolona no átomo de carbono 3. Além disso, sem adição de fosfina não foram formadas outras espécies o que facilitou o processo de purificação.

Diante dos resultados apresentados na Tabela 2 a condição reacional que resultou em maior rendimento foi aquela em que se usou Pd(PPh₃)₄, Et₃N, DMF, tempo reacional de 24 horas e temperatura de 120 °C, sem adição de PPh₃ (Tabela 2, entrada L). Assim, esse procedimento foi padronizado para síntese das (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas.

O composto [30] foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho (IV), RMN de ¹H e ¹³C e espectrometria de massas.

A confirmação estrutural da quinolona [30] foi realizada inicialmente por médio de seu espectro no infravermelho (Figura 18), onde foram observadas ainda as bandas correspondentes ao núcleo quinolin-4(1*H*)-ona, a introdução do grupo estiril no núcleo quinolona foi confirmada pela presença das bandas harmônicas e de combinação das deformações angulares características de compostos aromáticos na região de 1660-2000 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona [30] (Figura 19) A principal característica consistem nos sinais referentes aos hidrogênios vinílicos H- α e H- β . Estes sinais aparecem na forma de dupletos, com constantes de acoplamento $J_{\alpha-\beta} = 16,2$ Hz indicando a estereoquímica *trans*. O duplete em δ 7,88 refere-se ao hidrogênio H- β . Em tanto, a sinal do hidrogênio H- α foi observado junto com a H-4' na faixa de δ 7,15-7,09. Os dupletos em δ 8,31 e δ 8,21 com constantes de acoplamento $J_{5,6} = 8,1$ Hz e $J_{2,\text{N-H}} = 4,5$ Hz foram atribuídos a H-5 e H-2 respectivamente. Os multipletos são relativos aos demais hidrogênios, na faixa δ 7,37-7,29 H-6 aparece junto a H-3'-5'. Em δ 7,63-7,52 foram observados H-7 e H-8 sobrepostos com o sinal de H-2'-6'. O sinal de NH surge como singlete largo em δ 11,93-11,83.

No espectro de RMN de ^{13}C do composto [30] (Figura 20) como esperado pode se observar o sinal a elevados valores de frequência da correspondente à carbono carbonílico (C=O) do anel da quinolona (δ 176,4). Os sinais dos outros carbonos aparecem na zona correspondente aos carbonos aromáticos e olefínicos (δ 117,65-139,10) como ilustrado na (Figura 20).

O espectro de massas do composto [30] é apresentado na Figura 21, juntamente com a proposta de fragmentação mais importantes. O pico em m/z 247 $[\text{M}]^{++}$ (95%) corresponde ao pico do íon molecular e o pico base a m/z 246 (100%).

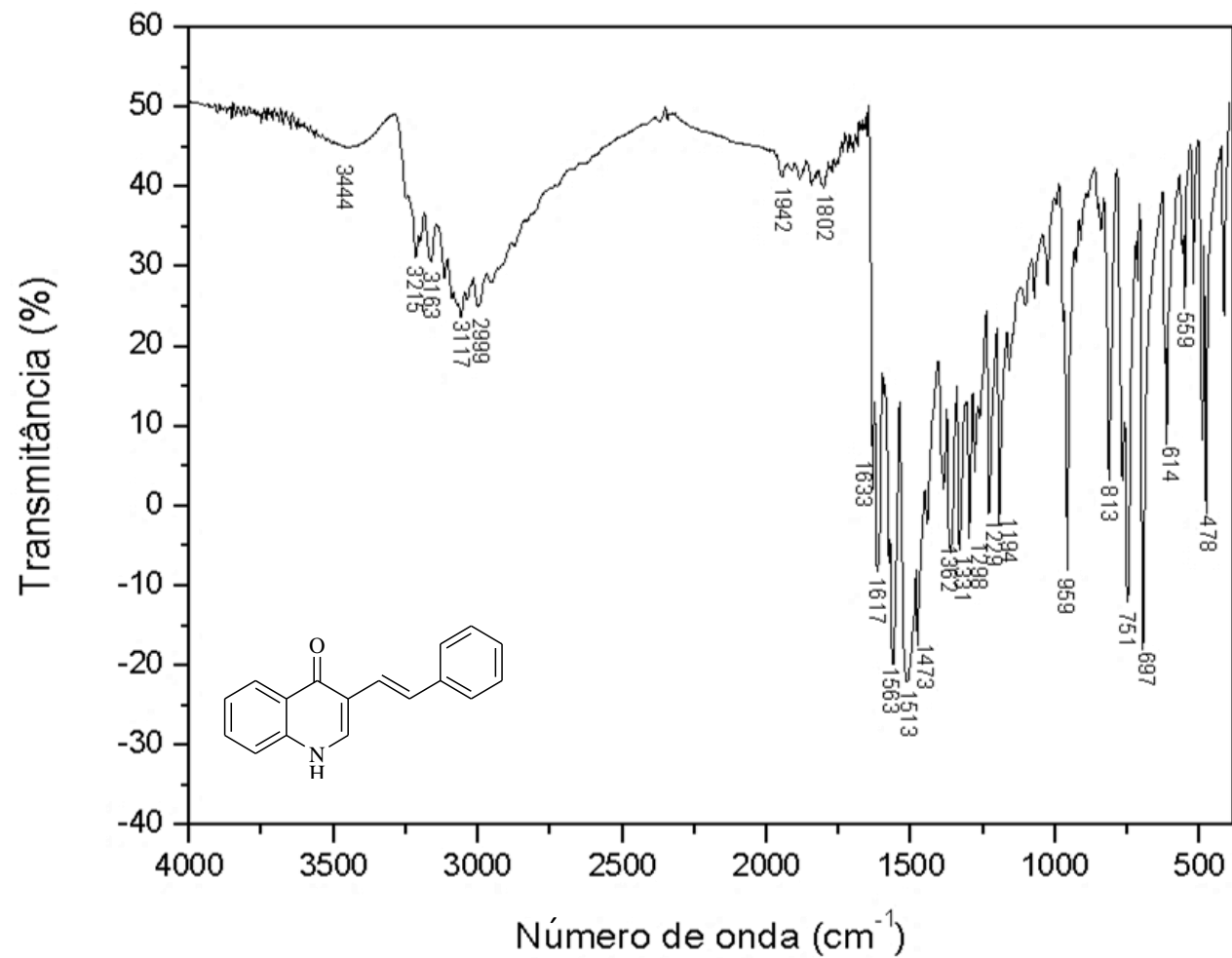


Figura 18 – Espectro no infravermelho (KBr) da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona [30].

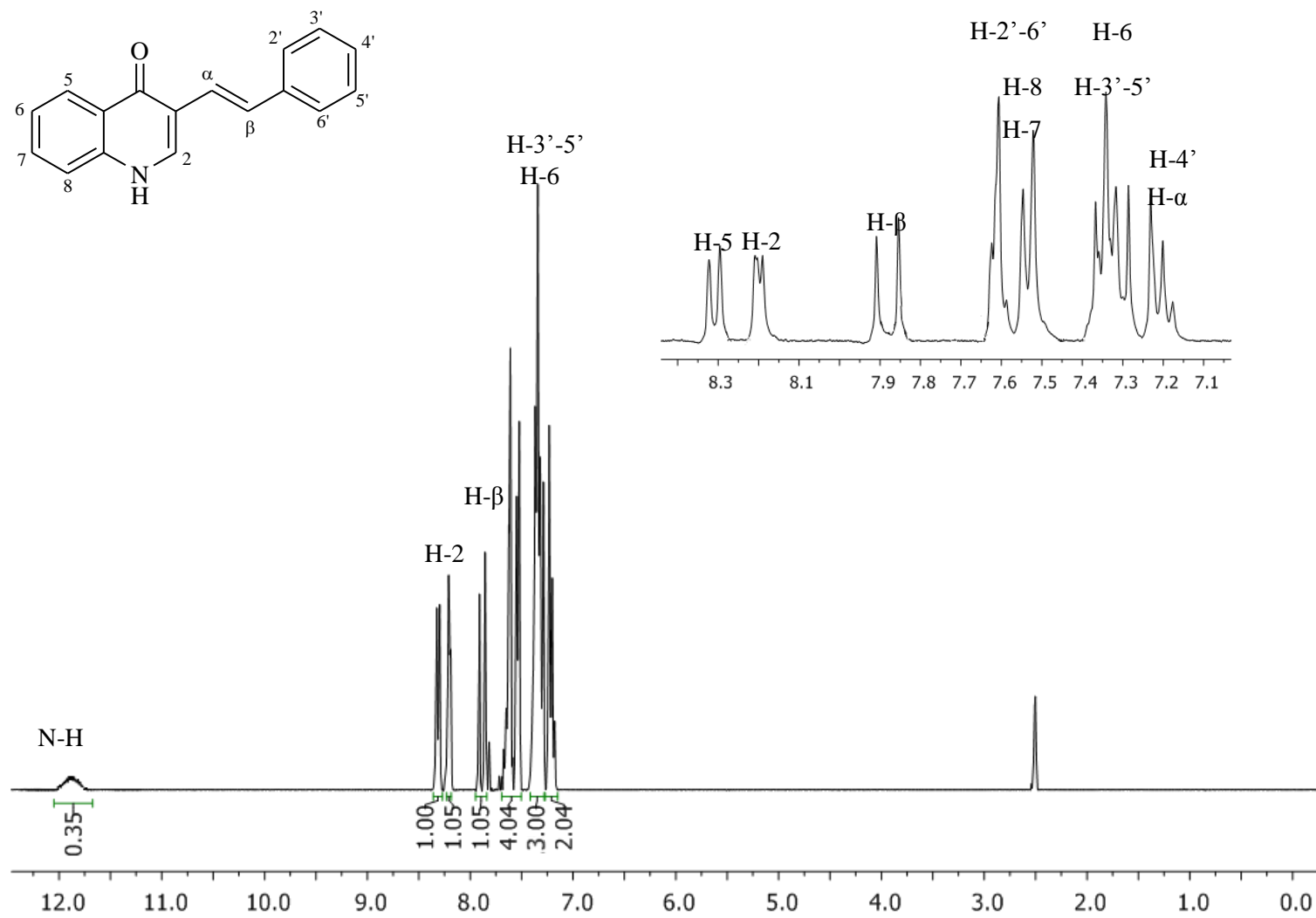


Figura 19 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da *(E)*-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona [30]

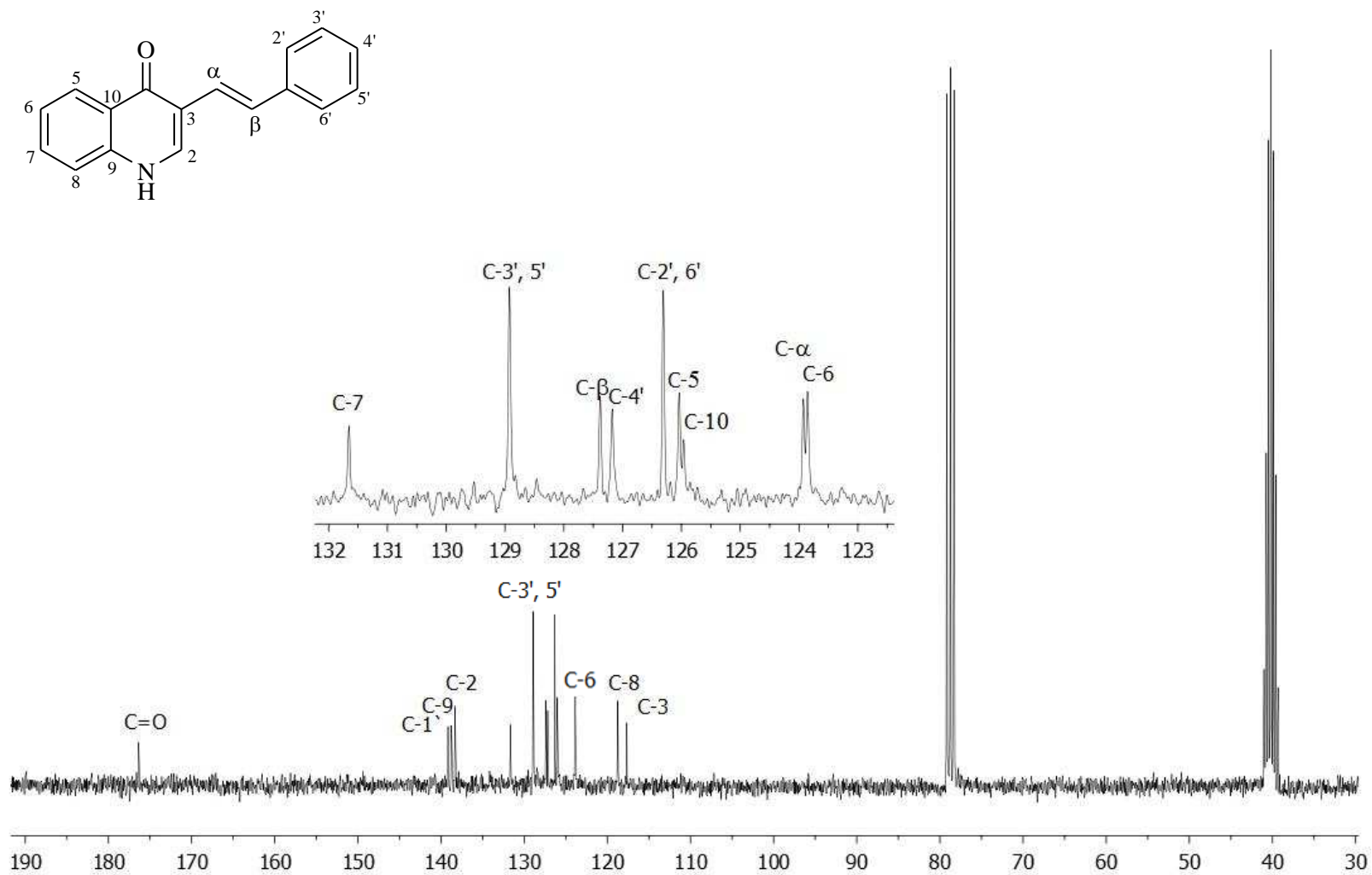


Figura 20 – Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6 e CDCl_3) da *(E)*-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona [30].

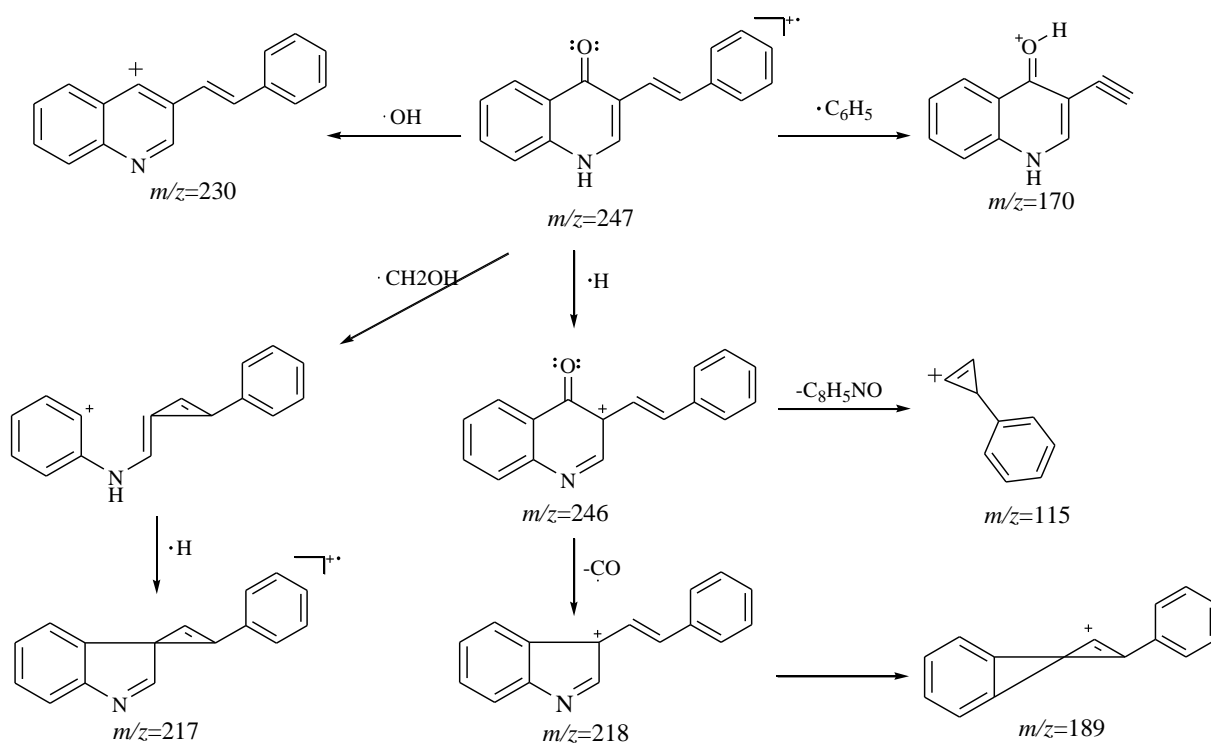
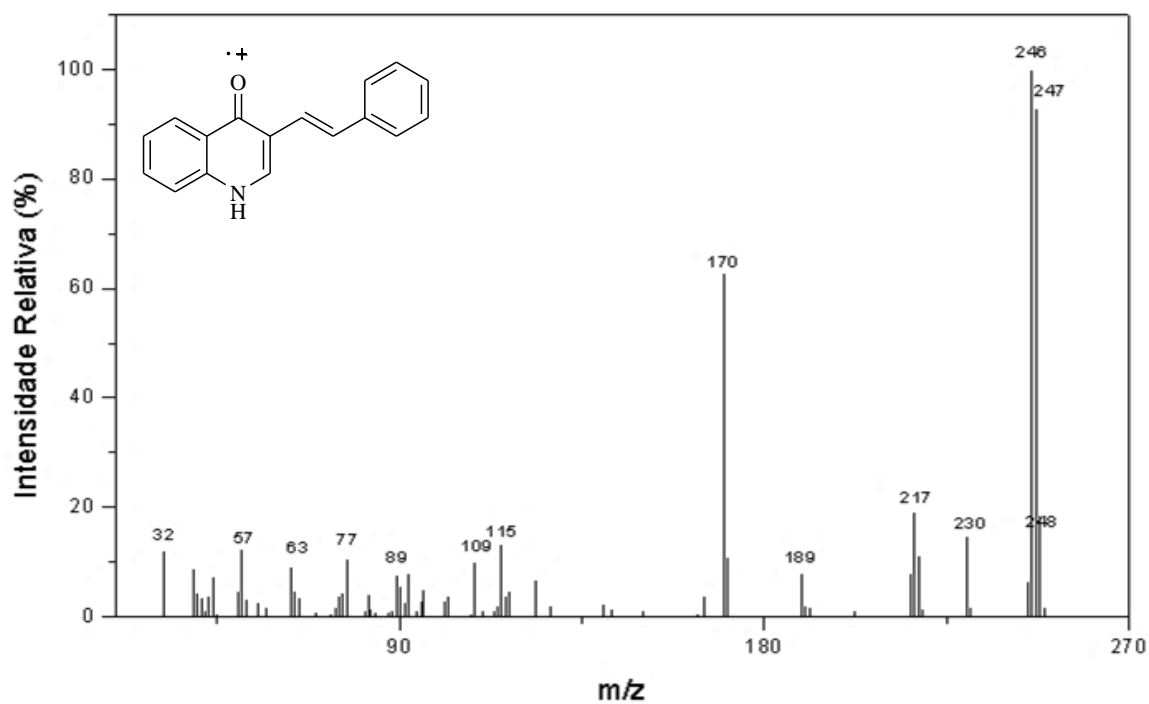


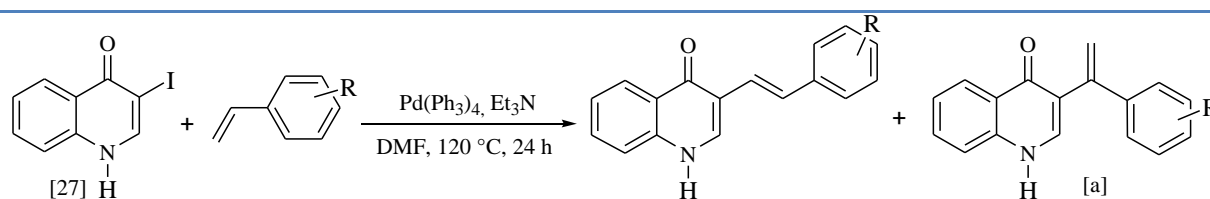
Figura 21 – Algumas fragmentações da (E)-3-estirilquinolin-4(1H)-ona [30].

4.4.2. Síntese das (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas [30-36]

A etapa final da rota sintética deste trabalho consistiu no preparo dos análogos da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona, sendo empregada a metodologia desenvolvida na otimização.

Ao todo foram sintetizados seis estirilquinolin-4(1*H*)-onas substituídas mediante a reação de Heck da 3-iodoquinolin-4(1*H*)-onas com estirenos, cujos rendimentos variaram entre 41% e 72% como mostrado na tabela 3, as estruturas são apresentadas na Figura 22.

Tabela 3. Rendimentos da síntese das estirilquinolin-4(1*H*)-onas.



Composto	R	Rendimento (%)	
		Estiril	Fenilvinil
31	<i>m</i> -OCH ₃	41%	Traço
32	<i>p</i> -OCH ₃	64%	Traço
33	<i>p</i> -CH ₃	46%	5%
34	<i>p</i> -Cl	53%	2%
35	<i>p</i> -F	72%	Traço
36	<i>m</i> -F	45%	Traço

Todas as reações foram regioseletivas, fornecendo somente o isômero (*E*) em rendimentos muito próximos. Isso poderia ser devido ao fato que nas reações de Heck o alqueno, pode ser rico, neutro ou pobre em elétrons (BELETSKAYA, 2000; PHAN *et al.*, 2006).

Das sete (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas sintetizadas (Figura 22), quatro delas são inéditas. São elas: (*E*)-3-(3-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [36], (*E*)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [35], (*E*)-3-(4-metilestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [33] e (*E*)-3-(3-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [31].

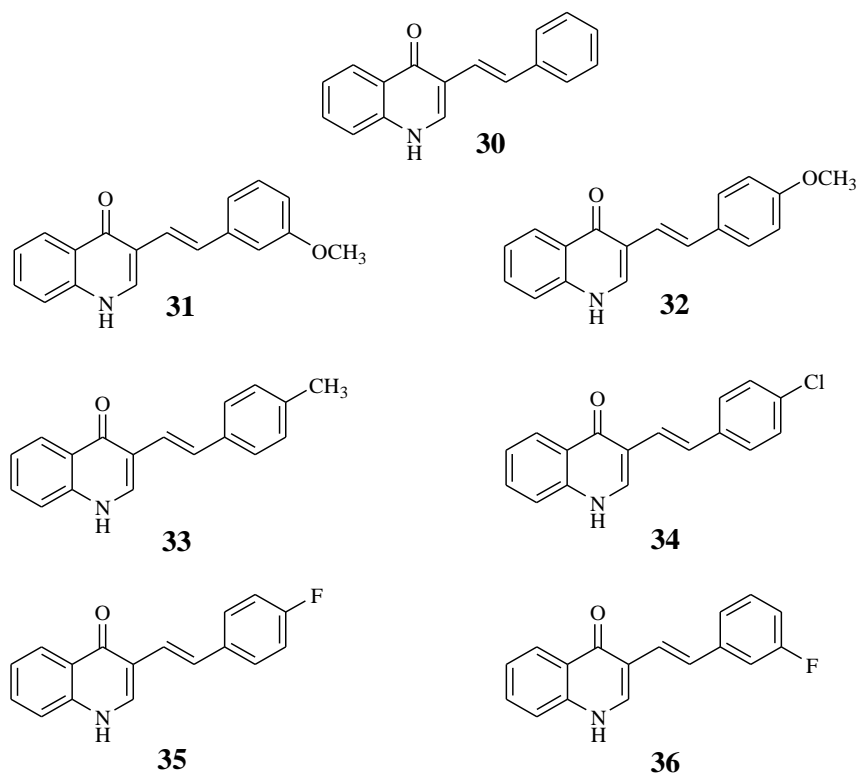


Figura 22– Estruturas de estirilquinolin-4(1*H*)-onas [30 – 36].

A identificação dos compostos sintetizados foi realizada por espectroscopia no infravermelho, espectroscopia de RMN (^1H e ^{13}C), experimentos bidimensionais de RMN (COSY, HETCOR) e espectrometria de massas. Como os espectros obtidos das (*E*)-3 estirilquinolin-4(1*H*)-onas sintetizadas [30-36] foram similares, uma vez que os compostos diferem entre si apenas pela variação de substituintes no grupo estiril, será abordado em detalhes, a caracterização da (*E*)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [35].

O espectro no infravermelho da quinolona [35] (Figura 23) é bastante semelhante ao da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona [30]. Foram observadas as bandas correspondentes ao núcleo quinolin-4(1*H*)-ona, e as bandas harmônicas e de combinação das deformações angulares características de compostos aromáticos na região de $1660\text{-}2000\text{ cm}^{-1}$, as bandas referentes à deformação angular fora do plano da ligação $\text{C}=\text{C}$ característica de anel benzênico 1,4-disubstituído na faixa $860\text{-}780$ e a banda intensa em 967 cm^{-1} característica de alquenos *trans*, esses sinais foram as principais evidências da presença do grupo estiril na molécula.

Como a estirilquinolona [35] apresenta em sua estrutura um átomo de flúor, conseqüentemente, observou-se em seu espectro de RMN de ^1H (Figura 24) o desdobramento dos sinais em função do acoplamento H-F. Além disso, esse substituinte exerce um efeito

protetor por ressonância nos hidrogênios *orto* H-3',5', quais aparecem sobrepostos com o sinal de H- α na faixa 7,21-7,12. Os sinais dos hidrogênios H-2' e H-6' foram observados junto com H-8 na faixa 7,57-7,50. Os demais sinais da (*E*)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [35] são bastante similares às apresentados por o composto [30] discutido anteriormente.

Como muitas dos sinais se apresentaram como multipletes, as atribuições foram feitas com base nas informações fornecidas pelos mapas de contornos COSY (Figura 26), devido à proximidade dos deslocamentos químicos desses sinais.

No mapa de contornos COSY (Figura 26) podemos observar claramente a correlação entre os sinais dos hidrogênios H-2', H-6'/H-3', H-5'; H- α /H- β , bem como as correlações dos hidrogênios do núcleo quinolona inclusive a correlação de N-H/H-2.

No espectro de RMN de ^{13}C da quinolona [35] (Figura 25), alguns sinais foram desdobrados devido ao acoplamento com o átomo de flúor, assim os sinais do grupo 4-fluorofenil, apresentaram-se como dupletos e o cálculo das constantes de acoplamento permitiu a atribuição dos sinais do grupo estiril. O sinal em δ_{C} 161,28 ($J_{\text{C-F}} = 242,2$) é relativa ao carbono C-4', δ_{C} 135,40 ($J_{\text{C-F}} = 3$) a C-1', δ_{C} 127,62 ($J_{\text{C-F}} = 8,02$) a C-2'-6', e δ_{C} 115,66 ($J_{\text{C-F}} = 21$) a C-3'-5'. Os demais sinais atribuídos pelo análise do experimento HETCOR (Figura 27), Dessa forma, os sinais observados no espectro de RMN de ^{13}C em δ_{C} 116,77; 118,51 123,66; 124,11; 125,55; 125,58; 131,64 138,98 são atribuídos aos átomos de carbono C-3, C-8, C-6; C- α ; C- β ; C-5; C-7 e C-2 respectivamente. O mapa de contornos apresentado na Figura 28 evidenciou correlação entre os átomos de hidrogênio H-2 e H α , também foi observada a correlação H-2 e H- β , confirmando a conexão entre o grupo estiril e a quinolin-4(1*H*)-ona. Outras correlações obtidas pelo experimento NOESY, para átomos de hidrogênio espacialmente próximos, são também apresentadas na Figura 28.

O espectro de massas da quinolona [35] (Figura 29) apresentou um pico em $m/z = 265$, que é compatível com a sua fórmula molecular ($\text{C}_{17}\text{H}_{12}\text{FNO}$). Neste espectro observou-se os picos $[\text{M}]^{++}$ e $[\text{M}-1]^{++}$ com intensidades relativas de 100% e 98%, respectivamente. A Figura 28 apresenta algumas propostas de fragmentação da estirilquinolona [35].

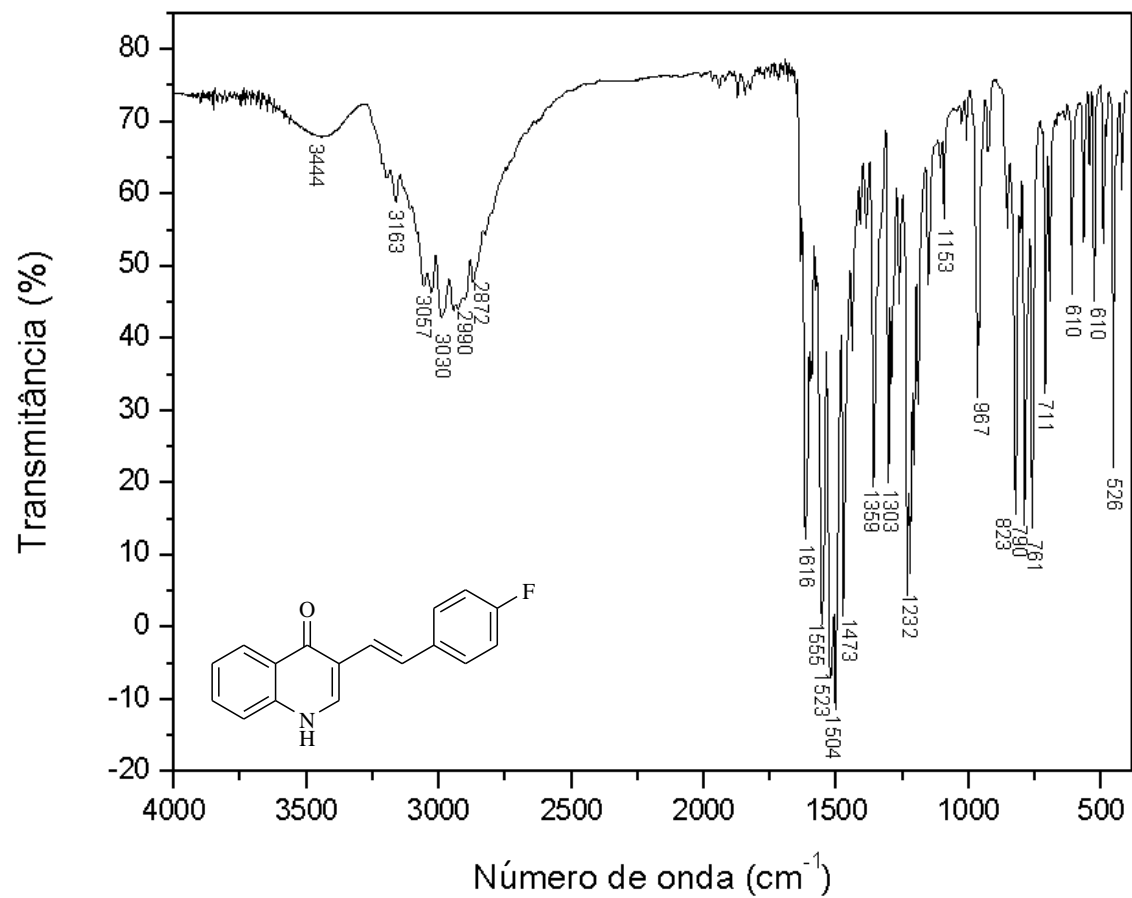


Figura 23 – Espectro no infravermelho (KBr) da (*E*)-3-(4-fluorostiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [35].

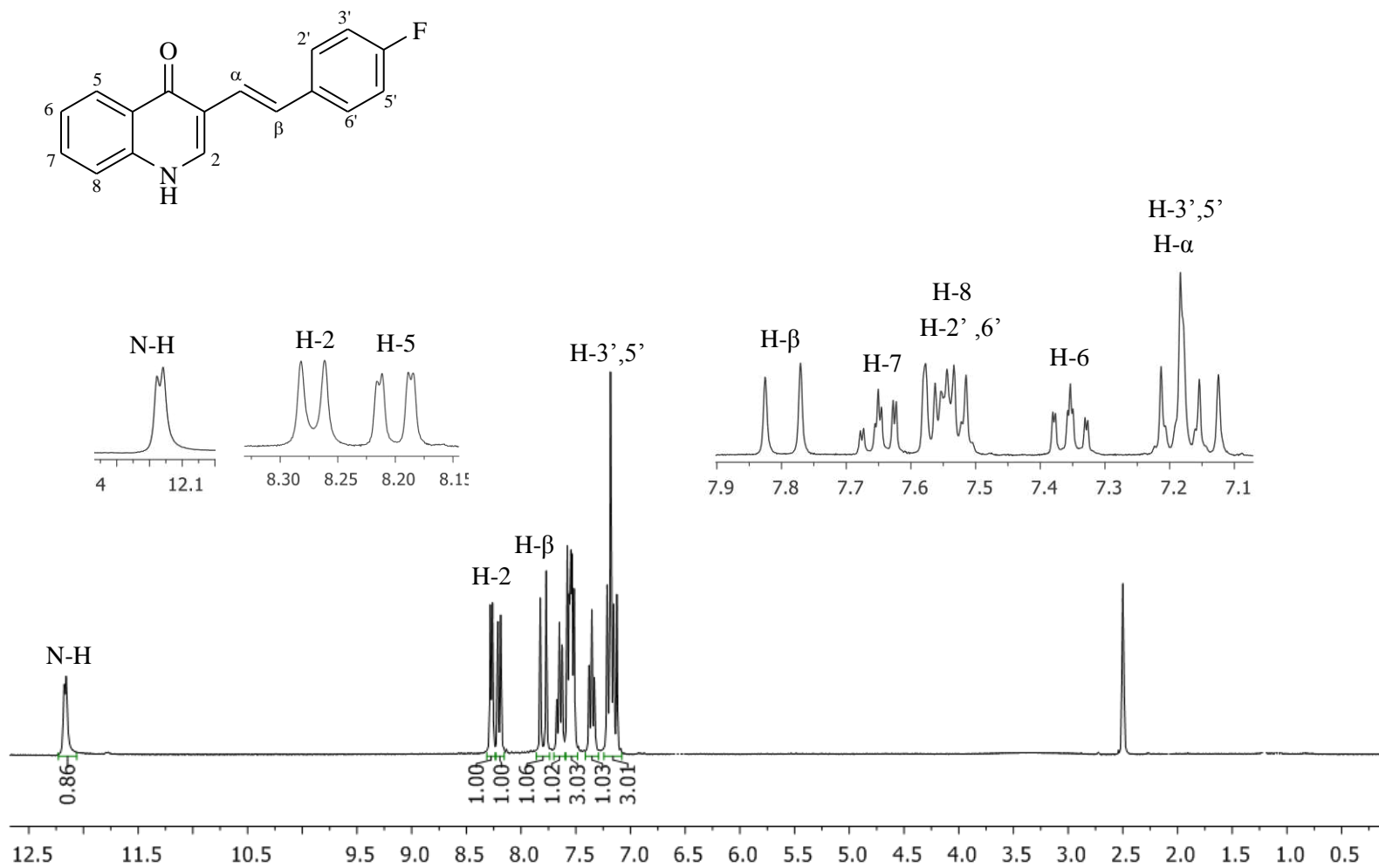


Figura 24 – Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) da *(E)*-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [35].

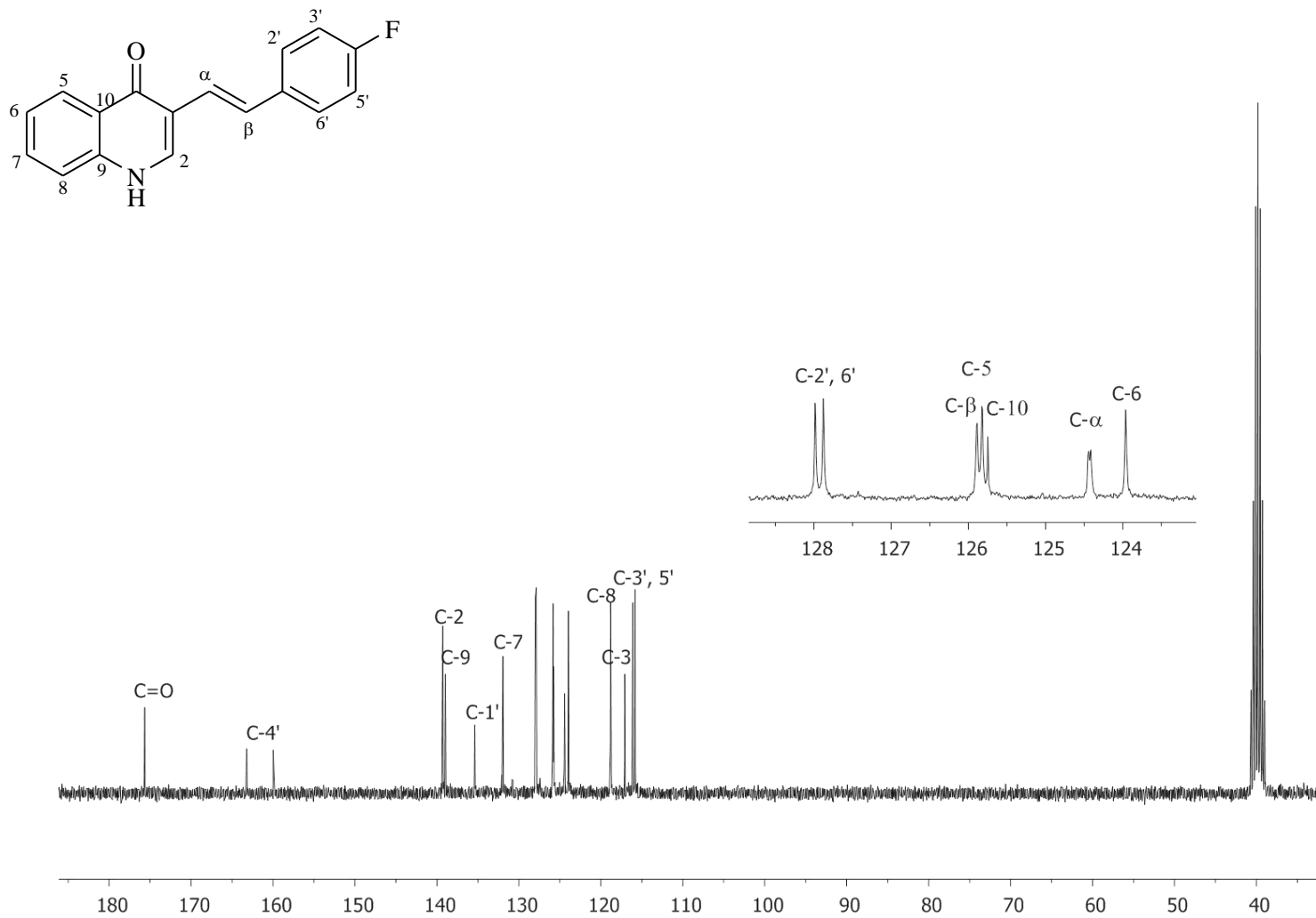


Figura 25– Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) da *(E)*-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [35]

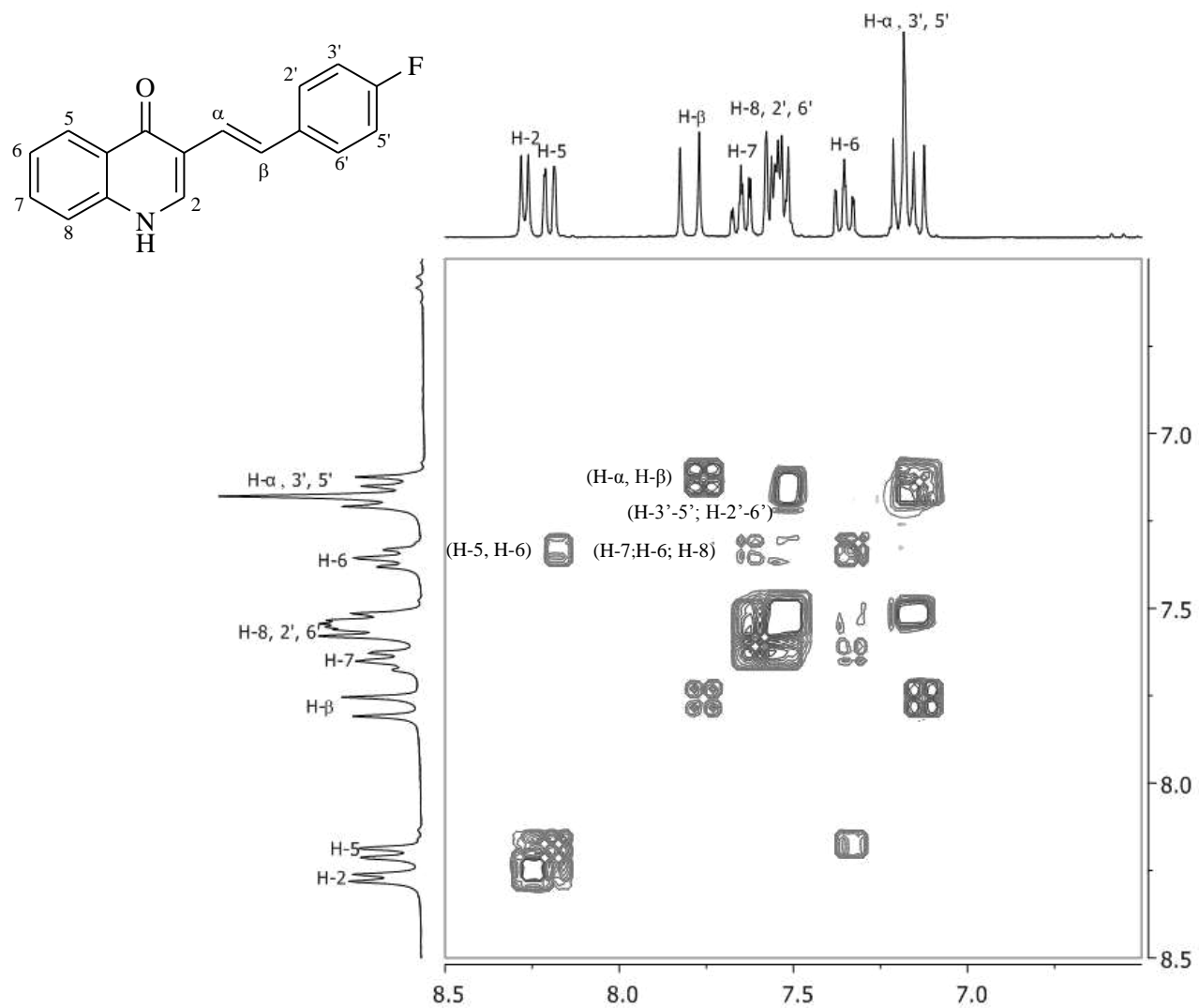


Figura 26 – Mapa de contornos COSY da *(E)*-3-(4-fluorostiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [35].

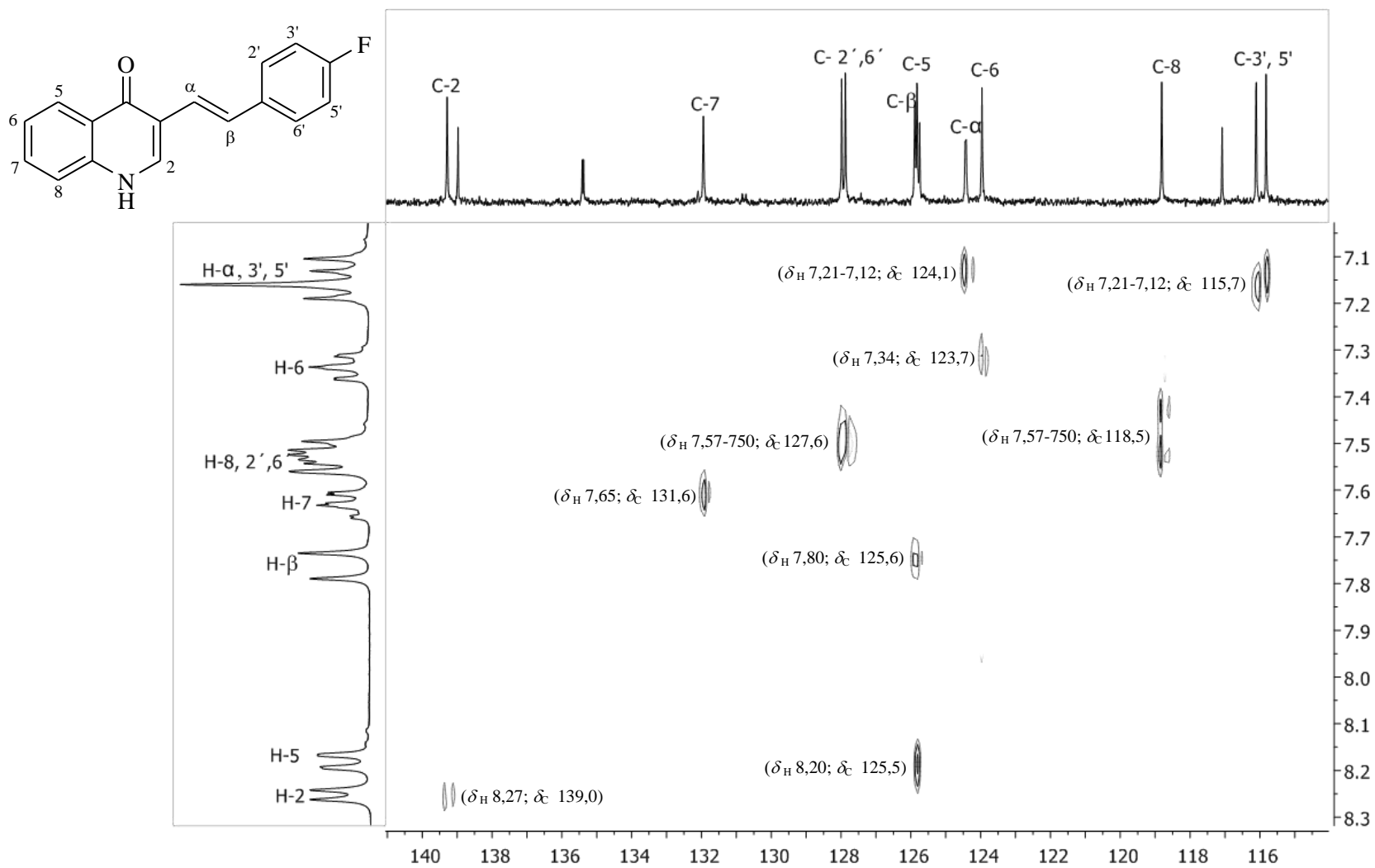


Figura 27 – Mapa de contornos HETCOR da *(E)*-3-(4-fluorostiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [35].

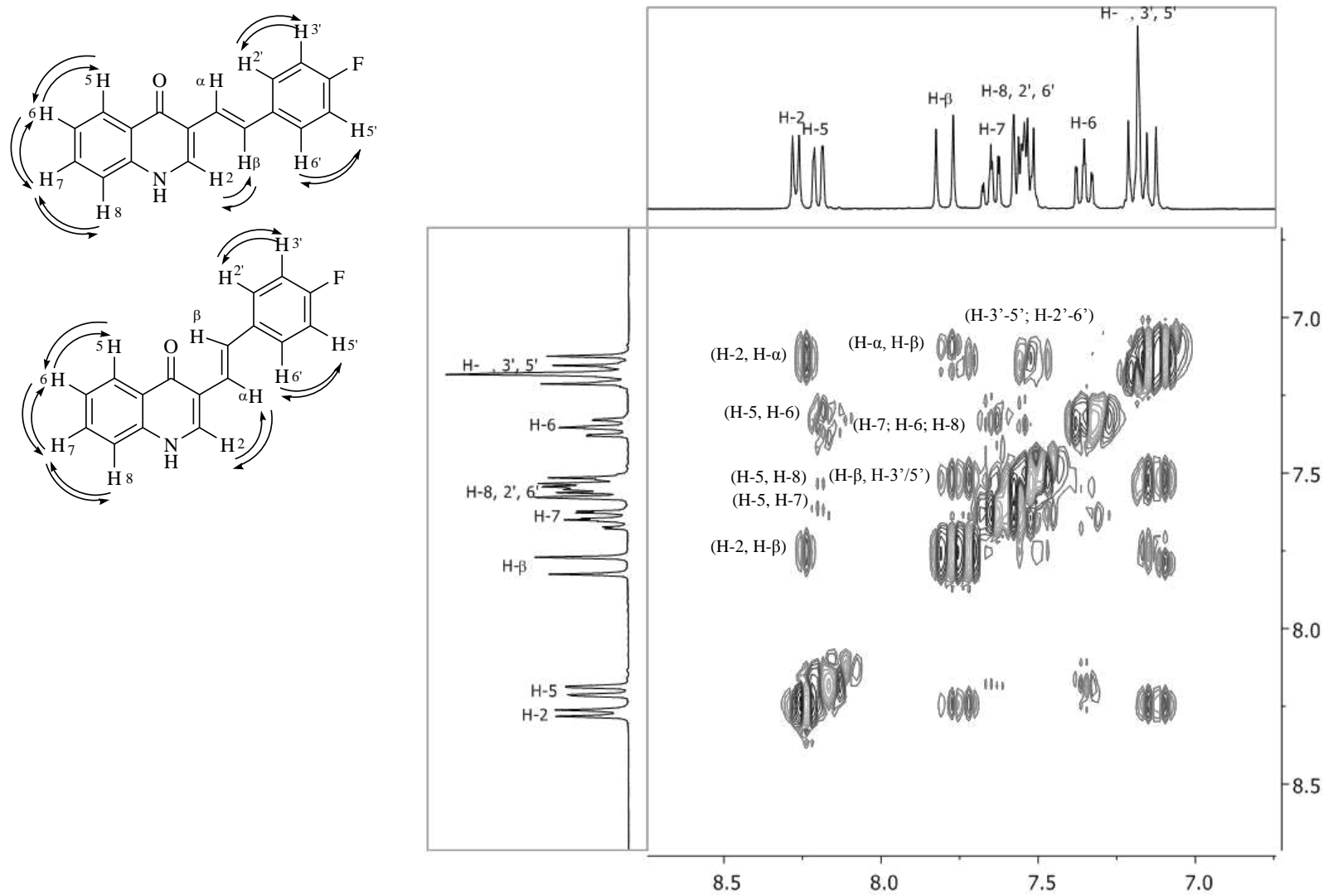


Figura 28 – Mapa de contornos NOESY da *(E)*-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [35].

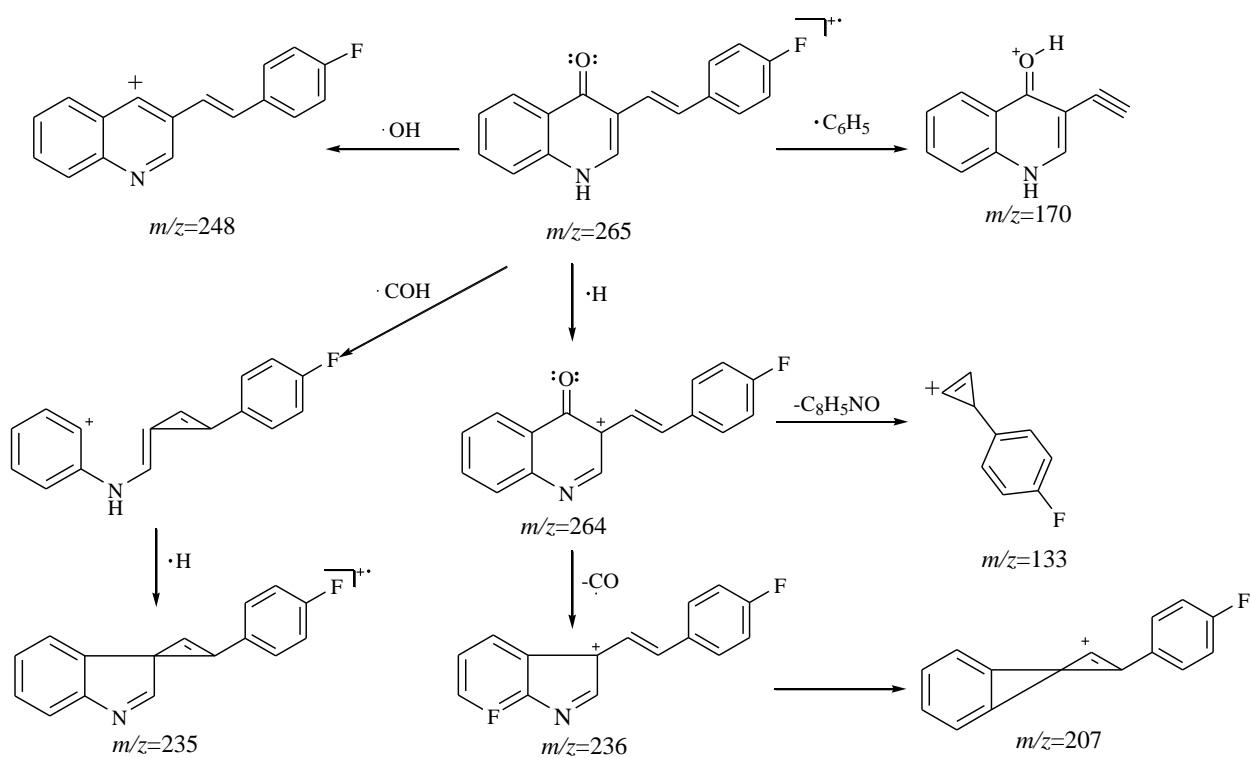
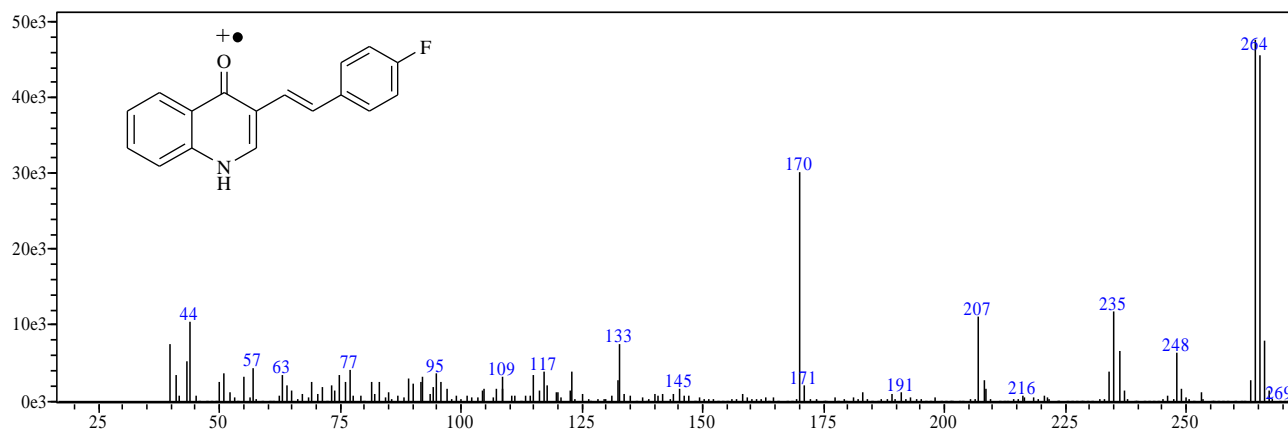


Figura 29 – Espectro de massas e algumas fragmentações da (*E*)-3-(4-fluorostiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [35].

4.5 Ensaios biológicos

4.5.1. Avaliação da atividade dos compostos [27-36] sobre o crescimento radicular e parte aérea de pepino e sorgo.

Os ensaios para avaliação da atividade herbicida comumente são direcionados para dois diferentes tipos de resultados, podendo ser obtida a resposta total sobre a planta ou em partes específicas da mesma (BARBOSA *et al.*, 2003). A germinação é um fenômeno biológico que pode ser considerado pelos botânicos como a retomada do crescimento do embrião, com o subsequente rompimento do tegumento pela radícula (FERREIRA e BORGHETTI, 2004). Em síntese, tendo-se uma semente viável em repouso, quando são satisfeitas uma série de condições externas (do ambiente) e internas (intrínsecas do indivíduo), ocorrerá o crescimento do embrião, o qual conduzirá à germinação (VIEIRA e CARVALHO, 1994). Esse fato permite avaliar a atividade fitotóxica de moléculas ativas, mediante a inibição ou alongação da parte aérea e/ou das raízes, alterações decorrentes de imperfeições no processo de divisão celular, necrose e outras variações morfológicas (BARBOSA *et al.*, 2003). Como o objetivo deste trabalho era a avaliação do potencial herbicida das (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas, foi testado o efeito das mesmas sobre o crescimento radicular e parte aérea.

As metodologias para avaliação do potencial herbicida são planejadas buscando-se ensaios de maior especificidade e com diferentes tipos de respostas, deste modo os ensaios preliminares para avaliação da atividade herbicida devem ser realizados com plantas de fácil germinação, com rápido crescimento inicial e que também permitam respostas visíveis (BARBOSA *et al.*, 2004). Assim de acordo com trabalhos realizados no Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA-UFV), neste trabalho foram escolhidas as espécies *Cucumis sativus* (pepino) e *Sorghum bicolor* (sorgo) como indicadoras de atividade fitotóxica dos compostos sintetizados.

O tempo de incubação de cada espécie foi de sete dias, período suficiente para que as respostas de atuação dos compostos fossem visíveis e as raízes e parte aérea estivessem no tamanho ideal para a medição, conforme procedimentos práticos já estabelecidos (REZENDE, 2012).

Os compostos testados são apresentados na Figura 30, e correspondem às (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas ([30]-[36]) e as quinolonas [27] – [28].

Os resultados obtidos estão apresentados nas Tabelas 3 a 4.

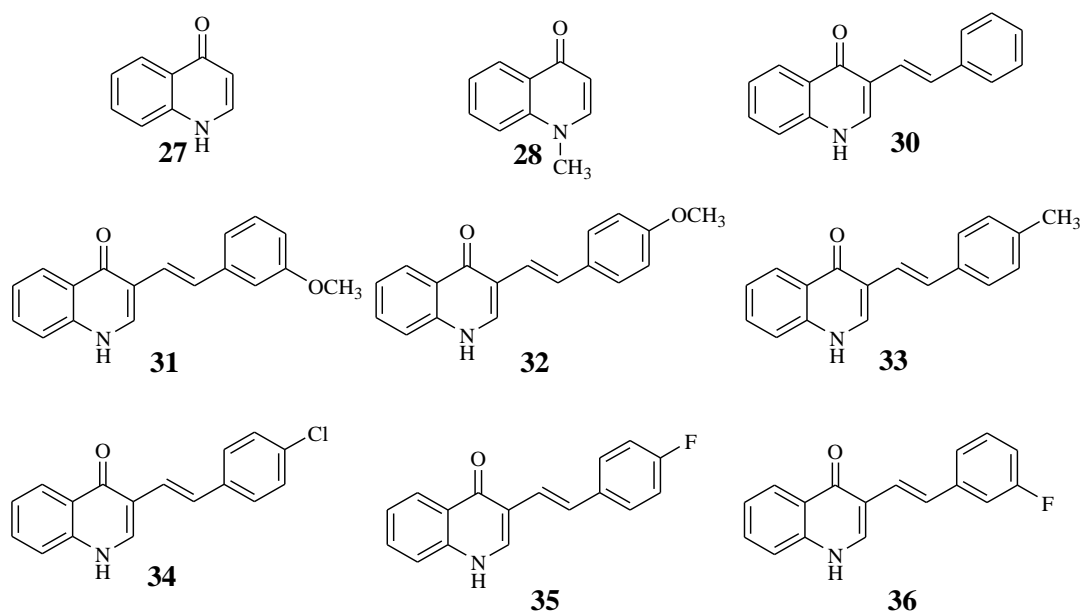


Figura 30 – Compostos utilizados nos bioensaios para avaliação da atividade fitotóxica.

A atividade dos compostos testados sobre a germinação e o desenvolvimento de raízes e caules de pepino (*Cucumis sativus*), foi realizada em placas Petri. Os resultados obtidos para os compostos em diferentes concentrações estão apresentados na Tabela 4 e nas Figuras 31 e 32. Os percentuais de inibição e indução foram calculados em relação ao controle. Valores negativos referem-se à inibição e positivos a indução.

O percentual de germinação em média para o pepino foi de 85%, o ensaio apresentou um coeficiente de variação de 17% na raiz e 14% na parte aérea.

Tabela 4. Efeito dos compostos [27]–[36] nas diferentes concentrações avaliadas sobre germinação e crescimento do sistema radicular e parte aérea de *Cucumis sativus*.

Composto	Concentração	Germinação (%)	Compr. Raiz (cm)*	Atividade (%)	Compr. Parte aérea (cm)*	Atividade (%)
27	0,5	100	17,0 ef	-47	13,4 f	-58
	0,25	95	26,6 abc	-25	17,0 ef	-47
	0,125	97	19,6 def	-45	19,5 def	-39
28	0,5	90	20,7 cde	-42	27,6 cd	-13
	0,25	90	23,3 cde	-34	36,2 bc	14
	0,125	90	28,4 abc	-20	40,2 a	27
30	0,5	87	28,0 abc	-21	32,4 bc	2
	0,25	94	28,0 abc	-21	35,1 ab	11
	0,125	94	24,2 cd	-32	31,0 bc	-2
31	0,5	88	22,4 cde	-37	32,2 bc	2
	0,25	87	24,3 cde	-32	33,3 b	5
	0,125	94	25,3 abc	-29	33,0 b	4
32	0,5	94	18,3 ef	-49	18,0 def	-44
	0,25	90	29,8 ab	-16	27,5 cd	-13
	0,125	97	26,9 abc	-24	30,8 bc	-3
33	0,5	89	26,6 abc	-25	30,6 bc	-3
	0,25	89	29,0 abc	-18	35,2 ab	11
	0,125	87	27,8 abc	-22	34,7 b	9
34	0,5	89	28,7 abc	-19	25,5 cde	-20
	0,25	85	28,1 abc	-21	24,7 de	-22
	0,125	87	27,5 abc	-23	28,7 cd	-9
35	0,5	97	31,0 ab	-13	26,8 cd	-16
	0,25	92	26,3 abc	-26	34,8 b	10
	0,125	92	31,2 a	-12	37,8 a	19
36	0,5	95	27,0 abc	-24	28,5 cd	-10
	0,25	90	27,5 abc	-23	32,4 bc	2
	0,125	85	21,1 cde	-41	16,3 ef	-49
Dual	0,5	0	0,0 g	-100	0,0 g	-100
	0,25	0	0,0 g	-100	0,0 g	-100
	0,125	90	12,2 f	-62	18,8 def	-41
DMSO	0,2%	95	35,3 a	1	31,6 bc	1
H ₂ O	-	97	35,7 a	0,0	35,6 b	0,0

¹Medias seguidas por mesma letra em coluna não diferem entre si pelo teste Tukey a 5% de probabilidade.

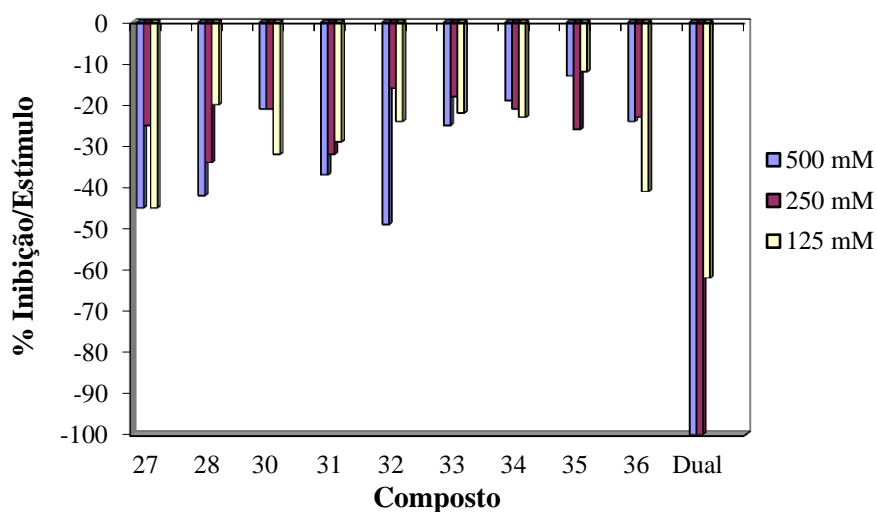


Figura 31. Inibição/Estímulo do crescimento radicular de *Cucumis sativus* em relação ao controle nas diferentes concentrações 500 mM, 250 mM e 125mM, sete dias após a semeadura.

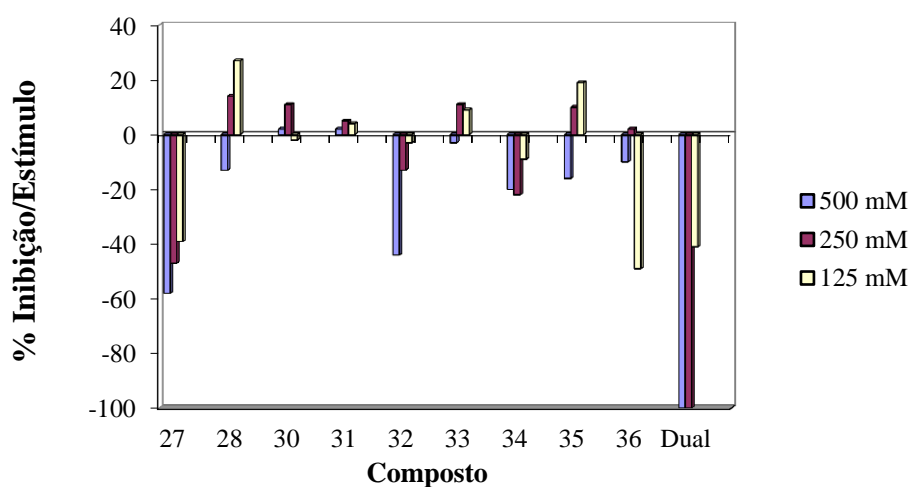


Figura 32. Inibição/Estímulo do crescimento parte aérea de *Cucumis sativus* em relação ao controle nas diferentes concentrações 500 mM, 250 mM e 125mM, sete dias após a semeadura.

Os resultados alcançados com os compostos avaliados, utilizando-se como planta-teste *C. sativus*, mostraram que a atividade herbicida foi pouco pronunciada. Os compostos mais ativos frente a esta espécie foram a (*E*)-3-(4-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [32] e quinolin-4(1*H*)-ona [27] a quais exibiram inibição tanto do sistema radicular de como a parte

aérea, com porcentagens de inibição de 49% e 45% do crescimento de raiz e 44% e 58% da parte aérea, quando avaliados na concentração de $0,5 \times 10^{-3}$ mol/L. Esses compostos apresentaram uma atividade comparável com a observada com o herbicida dual na concentração de $0,125 \times 10^{-3}$ mol/L. Nesse mesmo ensaio observou-se ainda efeito de indução ao crescimento da parte aérea promovido pelos compostos [28] (27%) e [35] (19%). Os demais compostos não afetaram o crescimento do sistema radicular nem a parte aérea, em relação ao tratamento controle.

De igual maneira foi avaliada a atividade dos compostos [27] – [36] sobre a germinação e o desenvolvimento de raízes e caules de sorgo (*Sorghum bicolor*), os testes foram realizados em placas Petri. Os percentuais de inibição e indução foram calculados em relação ao controle. Valores negativos referem-se à inibição e positivos a indução.

Na Tabela 5 e nas Figuras 33 e 34 são apresentados os resultados obtidos sobre a germinação e o desenvolvimento de raízes e caules de sorgo (*Sorghum bicolor*) com os compostos [27] – [36] em diferentes concentrações.

A porcentagem de germinação para o sorgo foi só de 59%, devido à qualidade das sementes empregadas pelo teste, estas sementes não estavam certificadas o que concorreu em uma alta variabilidade na germinação. Pelo mesmo fato foi apresentada uma variação de 15,80% no crescimento da raiz e 26% na parte aérea.

Tabela 5. Efeito dos compostos [27]–[36] nas diferentes concentrações avaliadas sobre germinação e crescimento do sistema radicular e parte aérea de *Sorghum bicolor*.

Composto	Concentração	Germinação (%)	Compr. Raiz (cm)*	Atividade (%)	Compr. Parte aérea (cm)*	Atividade (%)
27	0,5	45	27,2 cde	-58	64,9 de	-34
	0,25	60	50,7 bc	-22	80,8 cd	-17
	0,125	59	40,2 bcd	-38	84,1 bc	-14
28	0,5	62	34,5 cde	-47	76,9 cd	-21
	0,25	67	33,0 cde	-49	81,3 cd	-17
	0,125	64	35,2cde	-46	82,9 cd	-15
30	0,5	62	27,9 cde	-57	47,4 ef	-52

Composto	Concentração	Germinação (%)	Compr. Raiz (cm)*	Atividade (%)	Compr. Parte aérea (cm)*	Atividade (%)
	0,25	67	40,6 bcd	-38	76,9 cd	-21
	0,125	59	28,6 cde	-56	69,5 d	-29
	0,5	64	34,5 cde	-47	74,0 cd	-24
31	0,25	64	23,6 def	-64	56,1 e	-43
	0,125	68	59,9 ab	-8	49,6 ef	-50
	0,5	67	41,1 bcd	-37	80,2 bc	-18
32	0,25	72	29,1 cde	-55	83,5 c	-15
	0,125	64	39,4 bcd	-39	70,0 de	-29
	0,5	59	17,4 ef	-74	55,4 ef	-43
33	0,25	50	46,9 bcd	-30	110,1 a	13
	0,125	65	28,6 cde	-56	77,1 cd	-21
	0,5	75	12,9 ef	-80	58,3 ef	-41
34	0,25	72	29,2 cde	-55	81,5 cd	-17
	0,125	75	31,9 cde	-51	65,2 de	-33
	0,5	54	29,8 cde	-54	86,7 bc	-11
35	0,25	64	32,2 cde	-51	69,3 d	-29
	0,125	52	27,0 cdef	-59	64,7 de	-34
	0,5	57	21,3 def	-67	52,5 ef	-47
36	0,25	64	33,2 cde	-49	92,4 bc	-6
	0,125	60	50,9 bc	-22	77,6 cd	-21
	0,5	0	0,0 g	-100	0 i	-100
Dual	0,25	0	0,0 g	-100	0 i	-100
	0,125	42	5,0 f	-93	17,4 h	-83
	0,2%	75	64,5 a	7	97,3 ab	7
H₂O	-	80	70,1 a	0,0	96,4 b	0

¹Medias seguidas por mesma letra em coluna não diferem entre si pelo teste Tukey a 5% de probabilidade.

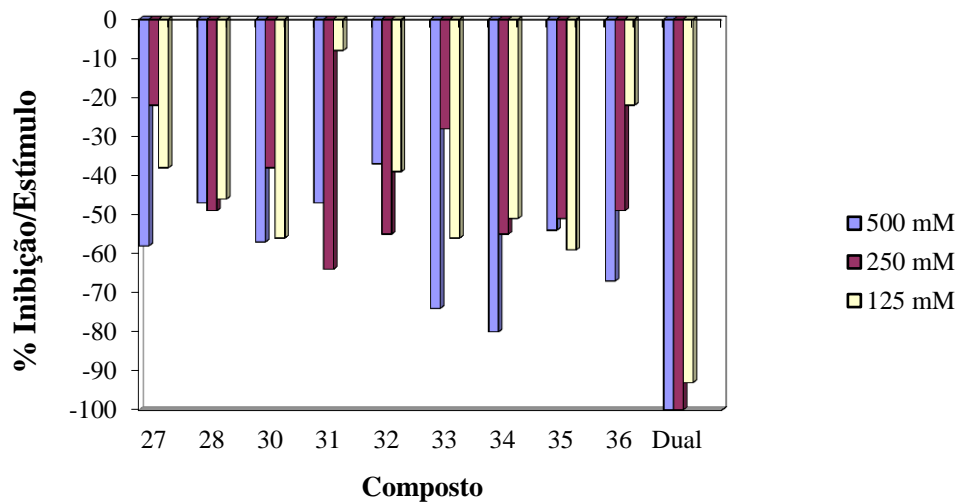


Figura 33. Inibição/Estímulo do crescimento radicular de *Sorghum bicolor* em relação ao controle nas diferentes concentrações 500 mM, 250 mM e 125mM, sete dias após a semeadura.

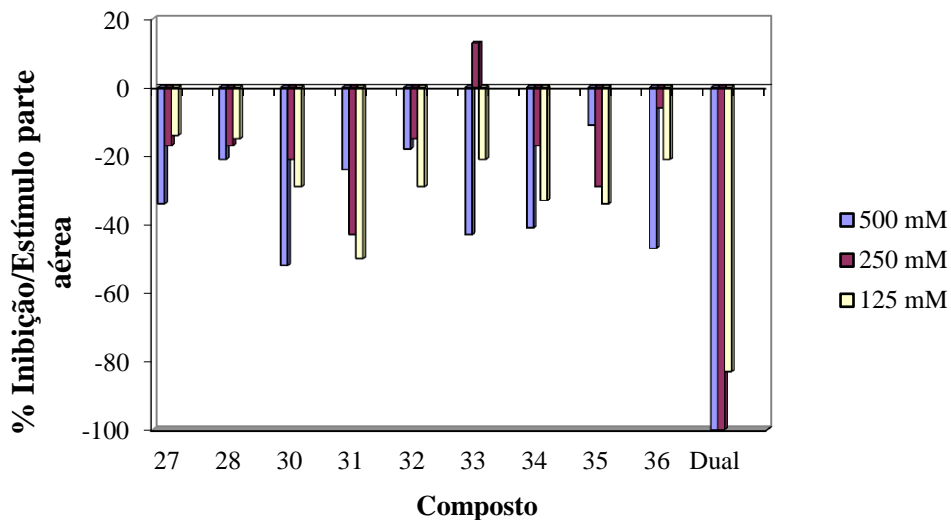


Figura 34. Inibição/Estímulo do crescimento da parte aérea de *Sorghum bicolor* em relação ao controle nas diferentes concentrações 500 mM, 250 mM e 125mM, sete dias após a semeadura.

Resultados pouco mais expressivos foram obtidos com *S. bicolor*, todos os compostos mostraram se ativos em relação ao tratamento controle. Apresentaram inibição do crescimento radicular com porcentagens de perto do 50 %, observando-se maior efeito de inibição (80%) para a quinolona [34] na concentração de $0,5 \times 10^{-3}$ mol/L, esse resultado foi comparável com o obtido com o Dual (83%) na concentração de $0,125 \times 10^{-3}$ mol/L. Destaca-se também os resultados obtidos com os compostos [32] e [27] que apresentaram valores de 74% e 67%. Os compostos não apresentaram atividade diferenciada indicando que mesmo assim com a adição

do grupo estiril a atividade do composto [27] não aumenta significativamente, indicando que a atividade apresentada deve-se à presença do núcleo 4-quinolona. De outro lado é de destacar que a introdução de grupo metilo também não apresenta efeito nenhum.

A introdução de um halogênio de alto peso molecular parece ser o único fator que marcou diferença na atividade biológica, esse fato poderia ter acontecido devido a fatores como o incremento no tamanho na molécula ou na lipofilicidade gerada por o cloro (JESCHK, 2010).

5. CONCLUSÕES

Uma rota sintética de três etapas possibilitou a síntese de sete estirilquinolonas. Os compostos finais, assim como os intermediários obtidos em cada etapa foram completamente caracterizados do ponto de vista químico. A reação de cicloadição entre a 2-aminoacetofenona e formato de metila levou a formação da quinolin-4(1*H*)-ona em 85% de rendimento. A 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona utilizada como substrato em reações catalisadas por paládio, foi obtida em 85% de rendimento mediante uma reação de iodação. Após de um estudo das condições reacionais da reação de Heck com a 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona e estireno, conseguiu-se aperfeiçoar a reação de obtenção da (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-ona (65%). O sistema catalítico mostrou-se eficiente, possibilitando a mono vinilação regioseletiva da quinolin-4(1*H*)-ona no carbono 3, mostrando que a reação de Heck é uma das metodologias sintéticas mas versátil da síntese orgânica moderna e que a escolha de condições experimentais adequadas podem selecionar o produto desejado. A metodologia foi útil para sintetizar sete (*E*)-3-estirilquinolin-4(1*H*)-onas em rendimentos razoáveis, quatro dos análogos sintetizados não tem sido reportados na literatura (*E*)-3-(4-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [35], (*E*)-3-(3-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [36], (*E*)-3-(4-metilestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [33] e (*E*)-3-(3-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [31]. O ensaio com *S. bicolor* demonstrou o potencial regulador sobre o crescimento de plantas dos compostos sintetizados na concentração de $0,5 \times 10^{-3}$ mol/L. A (*E*)-3-(4-cloroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [34] apresentou o maior efeito inibitório (80%) resultado comparável com o apresentado pelo herbicida comercial Dual ($0,125 \times 10^{-3}$ mol/L). Os compostos quinolin-4(1*H*)-ona [27] e (*E*)-3-(3-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [31], na concentração de mostraram-se ativos afetando o desenvolvimento tanto de raiz como da parte aérea de *C. sativus*. Os resultados obtidos mostram porcentagem de inibição de raiz de 49% e 45% e de caule 44% e 58% respectivamente. Os demais compostos mostraram-se inativos. De maneira geral, os efeitos inibitórios sobre *C. sativus* foram menos pronunciados comparados com *S. bicolor*. Essa atuação revela a possibilidade de seletividade que poderiam apresentar estes compostos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALBARICI, T. R.; VIEIRA, P.C.; FERNANDES, J. B.; FERNANDES, M. F. Cumarinas e alcalóides de *Rauia resinosa* (Rutaceae). *Quim. Nova*, v. 33, n. 10, p. 2130-2134, 2010.

ALMEIDA, A.; SILVA, A.; CAVALEIRO, J. Reactivity of 3-Iodo-4-quinolones in Heck reactions: synthesis of novel (*E*)-3-Styryl-4-quinolones. *Synlett*, v. 3, p. 462-466, 2010.

ARISTILDE, L.; MELIS, A.; SPOSITO, G. Inhibition of photosynthesis by a fluoroquinolone antibiotic. *Environmental Science & Technology*, v. 44, n.4, p. 1444-1450, 2010.

ARUNA, G.; JYOSTNA, S.; ACHAI AH, G. Synthesis and Anti-pkatelet activity of 3-phenyl-4(1*H*)-quinolones. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, v. 3, n. 1, 2010.

BARBIERIKOVA, Z.; BELLA, M.; LIETAVA, J.; DVORANOVA, D.; STASKO, A.; FUZIK, T.; MILATA, V.; JANTOVA, S.; BREZOVA, V. *Journal of Photochemistry and Photobiology a: Chemistry*, 224, p. 123–134, 2011.

BALCI, M. Basic ¹H- and ¹³C-NMR Spectroscopy, *El Sevier*, 2005.

BARBOSA, L. C. D. A., FERREIRA, M. L., DEMUNER, A. J., SILVA, A. A. D., & PEREIRA, R. D. C. Preparation and phytotoxicity of sorgoleone analogues. *Quimica Nova*, v. 24, n. 6, 751-755, 2001.

BARBOSA, L. C. A. Os pesticidas, o homem e o meio ambiente. Ed. UFV: Viçosa, 2004.

BARBOSA, L. C. A.; PEREIRA, U. A.; TEIXEIRA, R. R.; MALTHA, C. R. A.; FERNANDES, S. A.; FORLANI, G. Synthesis and Phytotoxic Activity of Ozonides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 56, p. 9434 – 9440, 2008.

BARBOSA, L. C. A., DE ALVARENGA, E. S., DEMUNER, A. J., VIRTUOSO, L. S., SILVA, A. A. Synthesis of New Phytogrowth-Inhibitory Substituted Aryl-p-Benzoquinones. *Chemistry & biodiversity*, v.3, n. 5, 553-567, 2006.

BARBOSA, L. C. A.; DEMUNER, A. J.; ÁLVARES, C. R. M.; DA SILVA, P. S. *Quim. Nova*, v. 26, n. 5, 655-660, 2003.

BARBOSA, L. C.A.; Maltha, C. R. Á.; Demuner, A. J.; Filomeno, C. A.; Silva, A. A. Síntese de novos herbicidas derivados do 1, 2 α , 4 α , 5-tetrametil-8-oxabicyclo [3.2. 1] oct-6-en-3-ona. *Quim. Nova*, v. 27, n.2, 241-246, 2004.

BELETSKAYA. *Chem. Rev*, 100, 3009, 2000.

BELLEZE, G.; DE PAULA DIAS, L. B.; SILVE, E. M.; PINTO, A. M. S.; MELLONI, R.; MELLONI, E. G. P.; DE ALCÂNTARA, E. N. Métodos de controle de plantas daninhas e seus impactos na qualidade microbiana de solo sob cafeeiro. *Revista Brasileira de Ciência do Solo*, v.37, n. 1, 67-75, 2013.

BETTIOL, W.; MORANDI, M. A. B. Controle biológico de doenças de plantas no Brasil, Biocontrole de doenças de plantas: uso e perspectivas. Jaguariúna-SP. *Embrapa Meio Ambiente*, p. 7-14, 2009.

BHAKUNI, RAJENDRA S.; SHUKLA, YOGENDRA N.; THAKUR, RAGHUNATH S. Alkaloids and lipid constituents of *Echinops niveus*. *Phytochemistry*, v. 29, n. 8, p. 2697-2698, 1990.

BLANCO, H. G. A Importância dos estudos ecológicos nos programas de controle de plantas daninhas. *O Biológico*, v. 38, n. 10, p. 343-50, 1972.

BRAVO, H. R.; IGLESIAS M.J.; COPAJA, S.V.; ARGANDOÑA, V.H. *Revista Latinoamericana de Química*, v. 38, p.123-129, 2010.

BRAUNHOLTZ, J. T.; EBSWORTH, E. A. V.; MANN, F. G.; SHEPPARD, N. An infrared absorption band of the N-methyl group in the region of 2800 cm.⁻¹. *Journal of the Chemical Society (Resumed)* p. 2780-2783, 1958.

BYERLEE, D.; DE JANVRY, A.; SADOULET, E. Agriculture for development: Toward a new paradigm. *Annu. Rev. Resour. Econ*, v. 1, n. 1, p. 15-31, 2009.

CABRI, W.; CANDIANI, I.; BEDESCHI, A.; SANTI, R. *Journal of Organic Chemistry*, 57(13): p. 3558-3563, 1992.

CABRI, W.; CANDIANI, I. *Accounts of Chemical Research*, 28(1): p. 2-7, 1995.

CANTRELL, C. L.; DAYAN, F. E.; DUKE, ST. O. Natural products as sources for new pesticides, *J. Nat. Prod.*, v. 75, n. 6, p. 1231-1242, 2012.

CARVALHO, J.E.B. de; REZENDE, G. de O.; SOUZA, J. da S. *Revista Brasileira de Mandioca*, Cruz das Almas, v. 9, n. 1/2, p. 51-59, 1990.

CARVALHO, F. T.; PEREIRA, F. A. R.; PERUCHI, M.; PALAZZO, R. R. B. Manejo químico das plantas daninhas *Euphorbia heterophylla* e *Bidens pilosa* em sistema de plantio direto da cultura de soja. *Planta daninha*, Viçosa-Mg, v. 20, n.1, p. 145-150, 2002.

CASEY, M.; LEONARD, J.; LYGO, B.; PROCTER, G. Advanced Practical Organic Chemistry. *Chapman and Hall*, New York, p. 264, 1990.

CLAYDEN, G.; WARREN, W.; GREEVES, N.; WOTHERS, P. Oxford University Press, p. 281, 2001.

CERVEIRA FILHO, J. L. Sustentabilidade e Participação: Velhos dilemas e novos desafios. *Revista Extraprensa*, v. 2, n. 11, 2013.

CROSS, R. M.; MONASTYRSKYI, A.; MUTKA, T. S.; BURROWS, J. N.; KYLE, D. E.; MANETSCH, R. Endochin Optimization: Structure–activity and structure–property relationship studies of 3-substituted 2-methyl-4(1*H*)-quinolones with antimalarial activity. *Journal of medicinal chemistry*, v. 53, n. 19, p. 7076-7094, 2010.

CUCA, L. E. S.; COY, C. A. B. Metabolitos secundarios aislados de los géneros *Raputia* y *Esenbeckia* (*Rutaceae*). *Scientia et Technica*, v. 33, p. 337-338, 2007.

CUCA, L. E. S.; COY, C. A. B.; COY, E. D.B.; LOZANO, J. M. M. Actividad antibacteriana de terpenoides y alcaloides aislados de tres plantas colombianas. *Revista Cubana de Farmacia*, v. 45, n. 2, p. 275-282, 2011.

DEUBER, ROBERT. Ciência das plantas daninhas. UNESP: FUNEP, 1997.

DUKE, S. O.; ROMAGNI, J. G.; DAYAN, F. E. Natural products as sources for new mechanisms of herbicidal action. *Crop Protection*, v. 19, p. 583-589, 2000.

DUPONT, J. *Química organometálica elementos do bloco d*. Bookman, Porto Alegre, p. 300 2005.

EMAMI, S.; SHAFIEE, A.; FOROUMADI, A.; Quinolones: recent structural and clinical developments. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, v. 4, n. 3, p. 123-136, 2010.

FAO. <http://www.fao.org>. Acessado em 24/06/2013.

FERREIRA, A.G.; BORGHETTI, F.; Germinação: do básico ao aplicado. Porto Alegre, Artmed, p.520, 2004.

FERREIRA, M. A. Água: sem ela seremos o planeta Marte de amanhã. 2011 (documento não publicado).

FERREIRA, M. L.; BARBOSA, L. C. D. A.; DEMUNER, A. J.; SILVA, A. A. D.; PEREIRA, R. D. C.; Avaliação da atividade herbicida de algumas quinonas. *Acta Scientiarum. Agronomy*, v.22, p.999-1003, 2008.

FISCHER, R.; ULLMANN, A.; ERDELEN, C.; KUCK, K.; HILLEBRAND, S.; TRAUTWEIN, A.; KONZE, J.; WACHENDORFF-NEUMANN, U.; MAULER-MACHNIK, A. *Biphenyl-substituted 4-hydroxy-quinolones and their use as pesticides and herbicides*. EP 1412333 A1 (WO/2003/010145), 170 p. 06 fev. 2003.

GROSS, J.; Mass spectrometry. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2004 .315p.

GUANZIROLI, C. E.; BUAINAIN A. K. M.; DI SABBATO, A. K. Dez Anos de evolução da agricultura familiar no Brasil: (1996 e 2006). *RESR*, Piracicaba-SP, v. 50, n. 2, p. 351-370, 2012.

HALE, A. L.; MEEPAGALA, K. M.; OLIVA, A.; WEDGE, D. E.; ALIOTTA, G.; DUKE, S. O. Phytotoxins from the leaves of *Ruta graveolens*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 52, p. 3345-3349, 2004.

HECK, R. F. *Acc. Chem. Res*, 12, 146, 1979.

HERRMANN, W.A.; V.P.W. Bohm.; C.P.; Reisinger, *Journal of Chemical Education*, v.77, n.1, p. 92, 2000.

HUA HAN, X.; SU HONG, S.; LEE, D. I.; LEE, J. J.; LEE, M.; MOON, D.; HAN, KUN.; OH, K.; LEE, M. K.; RO, J. S.; HWANG, B. Y. Quinolone Alkaloids from *Evodiae Fructus* and their inhibitory effects on monoamine oxidase. *Archives of Pharmacal Research*, v. 30, n. 4, p. 397-401, 2007.

HUANG ,J.; CHEN ,Y.; A. KING,; DILMEGHANI, O. M.; LARSEN, R. D.; FAUL, M. *M. Org. Lett*, 10, 2609, 2008.

HUANG, X.; LI,W.; YANG, X. New cytotoxic quinolone alkaloids from fruits of *Evodia rutaecarpa*. *Fitoterapia*, v. 83, p. 709–714, 2012.

JESCHKE, P. The unique role of halogen substituents in the design of modern agrochemicals. *Pest management science*, v. 66, n. 1, p. 10-27, 2010.

JOULE, J.A. Indole and its derivatives. *Stuttgart, Germany*. v. 10, p. 361-652, 2001. LI, M.; LI, L.; GE, H. Direct C-3-Alkenylation of Quinolones via Palladium-Catalyzed C-H Functionalization. *Advanced Synthesis & Catalysis*, v. 352, n. 14-15, p. 2445-2449, 2010.

LIU, Q. L., LI, Q. L., FEI, X. D.; ZHU, Y. M. Metal-free intramolecular amination: one-pot tandem synthesis of 3-Substituted 4-Quinolones. *ACS Combinatorial Science*, v. 13, n. 1, p. 19-23, 2010.

MARTHA JUNIOR, G. B.; DE SOUZA, J. B. BRAZILIAN AGRICULTURE DEVELOPMENT AND CHANGES. EMBRAPA, 2012.

MARTINS, D. L.; ALVAREZ, H. M. *Rev. Virtual Quim.* V. 2, n. 4, p.280-297

MARTINEZ, A.R.; MOLINA, G.J.; CASTELLANOD. J.A. H. Tendencias en la síntesis de herbicidas. *Journal of the Mexican Chemical Society*, v. 46, p. 54-63, 2002.

McGLACKEN, G. P.; McSWEENEY, C. M.; O'BRIEN, T.; LAWRENCE, S. E.; ELCOATE, C. J.; REEN, F. J.; O'GARA, F. Synthesis of 3-halo-analogues of HHQ, subsequent cross-coupling and first crystal structure of *Pseudomonas* quinolone signal (PQS). *Tetrahedron Letters*. v. 51, p. 5919, 2010.

MITSCHER, L. A. Bacterial topoisomerase inhibitors: Quinolone and pyridone antibacterial agents. *Chemical Reviews-Columbus*, v. 105, n. 2, 559-592. 2005.

MPHAHLELE, M. J.; NWAMADI, M.; MABETA, P. J. *Heterocycl. Chem.*, 43, 255, 2006.

MPHAHLELE, M. J.; MTSHEMLA, V. J. *Chem. Res*, 437 – 440, 2008.

MPHAHLELE MJ. J. *Heterocycl. Chem.*; 47, 2010.

MPHAHLELE, M. J and LESENYEHO, L G. J. *Heterocyclic Chem*, 50, 1, 2013.

MPHAHLELE, M. J. Synthesis of 2-arylquinolin-4 (1*H*)-ones and their transformation to *n*-alkylated and *o*-alkylated derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, v. 47, n. 1, p. 1, 2010.

MUGNAINI, C., FALCIANI, C., DE ROSA, M., BRIZZI, A., PASQUINI, S., CORELLI, F. Regioselective functionalization of quinolin-4 (1*H*)-ones via sequential palladium-catalyzed reactions. *Tetrahedron*, v. 67, n. 32, p. 5776-5783, 2011.

MOARES, E A.; PIVA, J. ; SARTOR, L.; CARVALHO, P. Avanços científicos em integração lavoura-pecuária no sul do brasil. *Synergismus scyentifica UTFPR*, v. 6 n.2, 2011.

OETTMEIER, W.; DOSTATNI, R.; MAJEWSKI, C.; HÖFLE, G.; FECKER, T.; KUNZE, B.; REICHENBACH, H. The aurachins, naturally occurring inhibitors of photosynthetic electron flow through photosystem II and the cytochrome b6/f-complex. *Biosciences*, v. 45, n. 5, p. 322-328, 1990.

OLIVA, A.; MEEPAGALA, K. M.; WEDGE, D. E.; DEWAYNE, H.; HALE, A. L.; ALIOTTA, G.; DUKE, S. O. Natural fungicides from *Ruta graveolens* leaves, including a new quinolone alkaloid. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, v. 51, p. 890-896, 2003.

OESTREICH M. *The Mizoroki–Heck Reaction*. John Wiley & Sons. 2009

ORTEGA, A. C. Desarrollo territorial rural y estructuras de gobernanza en Brasil. *Economía, Sociedad y Territorio*, v. 12, n. 38, p. 149-179, 2012.

PHAN, N. T. S.; VAN DER SLUYS, M.; JONES, C. W. *Adv. Synth. Catal.*, 348, 609 – 679, 2006.

PRICE, JR. *Australian Journal of Scientific Research*, v. 2, n. 2, p. 272 – 281, 1949.

REIL, E.; HÖFLE, G.; DRABER, W.; OETTMEIER W. Quinolones and their *n*-oxides as inhibitors of photosystem II and the cytochrome b6/f-complex. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1506, p. 127-132, 2001.

REIL, E.; HÖFLE, G.; DRABER, W.; OETTMEIER, W. Quinolones and their *n*-oxides as inhibitors of mitochondrial complexes I and III. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1318, p. 291–298, 1997.

REZENDE, T. R. M.. *SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE FITOTÓXICA DE ÉTERES DERIVADOS DO GERANIOL* (Master dissertation, Universidade Federal de Viçosa) 2012.

RICH, P. R. Quinone binding sites of membrane proteins as targets for inhibitors. *Pesticide science*, v. 47, n.3, p. 287-296, 1996.

RIMANDO, A. M.; DUKE, S. O. *Natural products for pest management*. Washington, DC: American Chemical Society, p. 2-21, 2006.

RITTER, M. R.; SOBIERAJSKI, G. R.; SCHENKEL, E. P.; MENTZ, L. A. Plantas usadas como medicinais no município de Ipê, RS, Brasil. *Rev Bras Farmacogn*, v. 12, n. 2, p.51-62, 2002.

SEIXAS, R. S.G.R.; SILVA, A. M.S.; CAVALEIRO, J.A.S. New synthesis of (*Z*)- and (*E*)-3-Styryl-4-quinolones. *Synlett*, v. 15, p. 2257-2262, 2010.

SHAO J, HUANG X, HONG X, LIU B, XU B. *Synthesis*. V. 44: p.1798, 2012.

UTTAM, K. T. The Heck Reaction: Mechanistic Insight into a Synthetically Useful Reaction. *Stoltz Group Literature Series*, 2003.

VARGAS, C. M.; ZERPA, L. S. Nuevas y viejas quinolonas. *Revista Médica Herediana*, v. 13, n. 4, p. 153, 2013.

VIAULT, G.; GRETE, D.; ROISNEL, T.; CHANDRASEKHARSRIVARI.; GRETE, R. The first synthesis of 2-amino-1,4-dihydroquinolines. *Tetrahedron*, v. 65, p. 10149–10154, 2009.

VIEIRA, R.D.; CARVALHO, N.M. Testes de vigor de sementes. São Paulo.Funep, p 164,1994.

VIVANCO, J. M.; COSIO, E.; LOYOLA, V. M.; FLORES H. E. Mecanismos químicos de defensa en las plantas. *Investigación y ciencia*, p. 68-75, 2005.

VYVYAN, J. R. Allelochemicals as leads for new herbicides and agrochemicals. *Tetrahedron*, v. 58, p. 1631-1646, 2002.

Wang, Y.; Yu, K.; Wang, S. Vibrational spectra study on quinolones antibiotics. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, v. 65, n.1, p. 159-163, 2006.

YAMASHITA, O.; FERNANDES NETO, E.; CAMPOS, O.; GUIMARÃES, S. Fatores que afetam a germinação de sementes e emergência de plântulas de arruda (*Ruta graveolens L.*). *Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu*, v.11, n.2, p.202-208, 2009.

ZÁRATE, M. J. H.; GARCÍA, R. M.; CHÁVEZ, F. Z.; PÉREZ, R. L.; SOTO, M. H. Fitotoxicidad de los extractos de *Calia secundiflora*. *Chapingo*, v.12, p. 197-202, 2006.

ZOU, J.; IYER, K. S.; STEWART S. G.; RASTON, C. L. Scalable synthesis of catalysts for the Mizoroki–Heck cross coupling reaction: palladium nanoparticles assembled in a polymeric nanospherew. *New J. Chem*, v. 35, p. 854–860, 2011.

ZWEIFEL, G.S.; NANTZ, M. H. *Modern Organic Synthesis - An Introduction*. Softcover, 2007.

7. ANEXOS

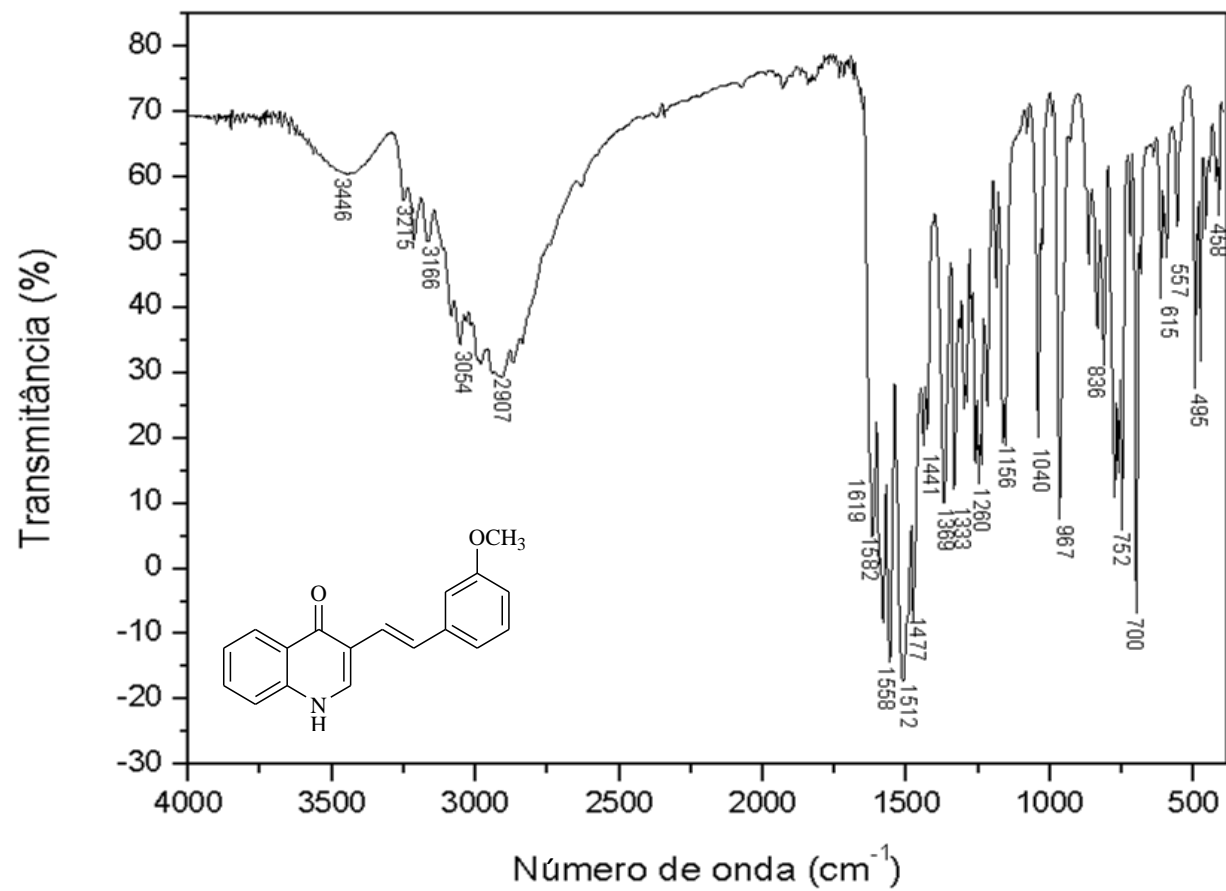


Figura 34 – Espectro no infravermelho (KBr) da (*E*)-3-(3-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [29].

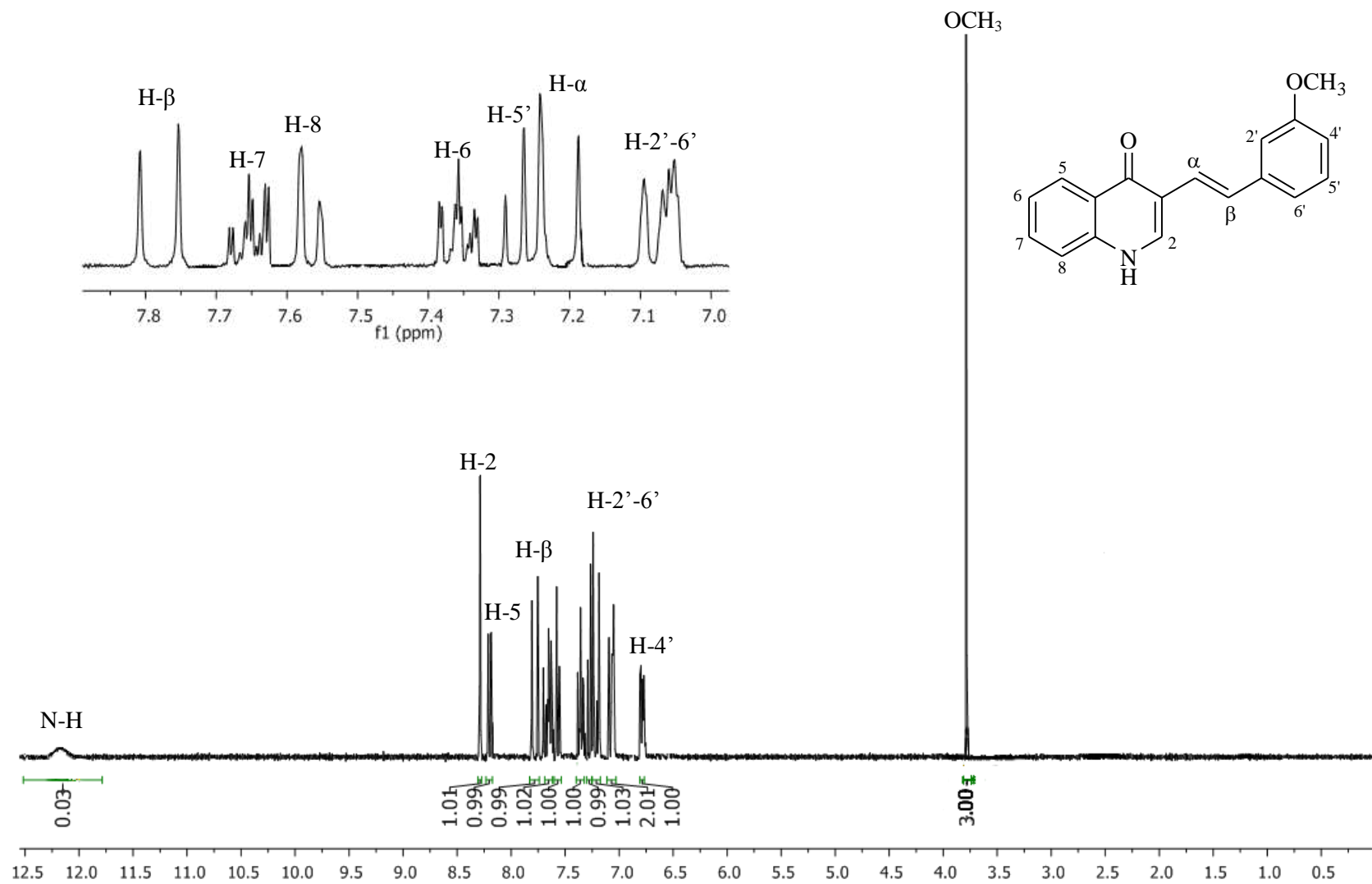


Figura 35 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da *(E)*-3-(3-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [29].

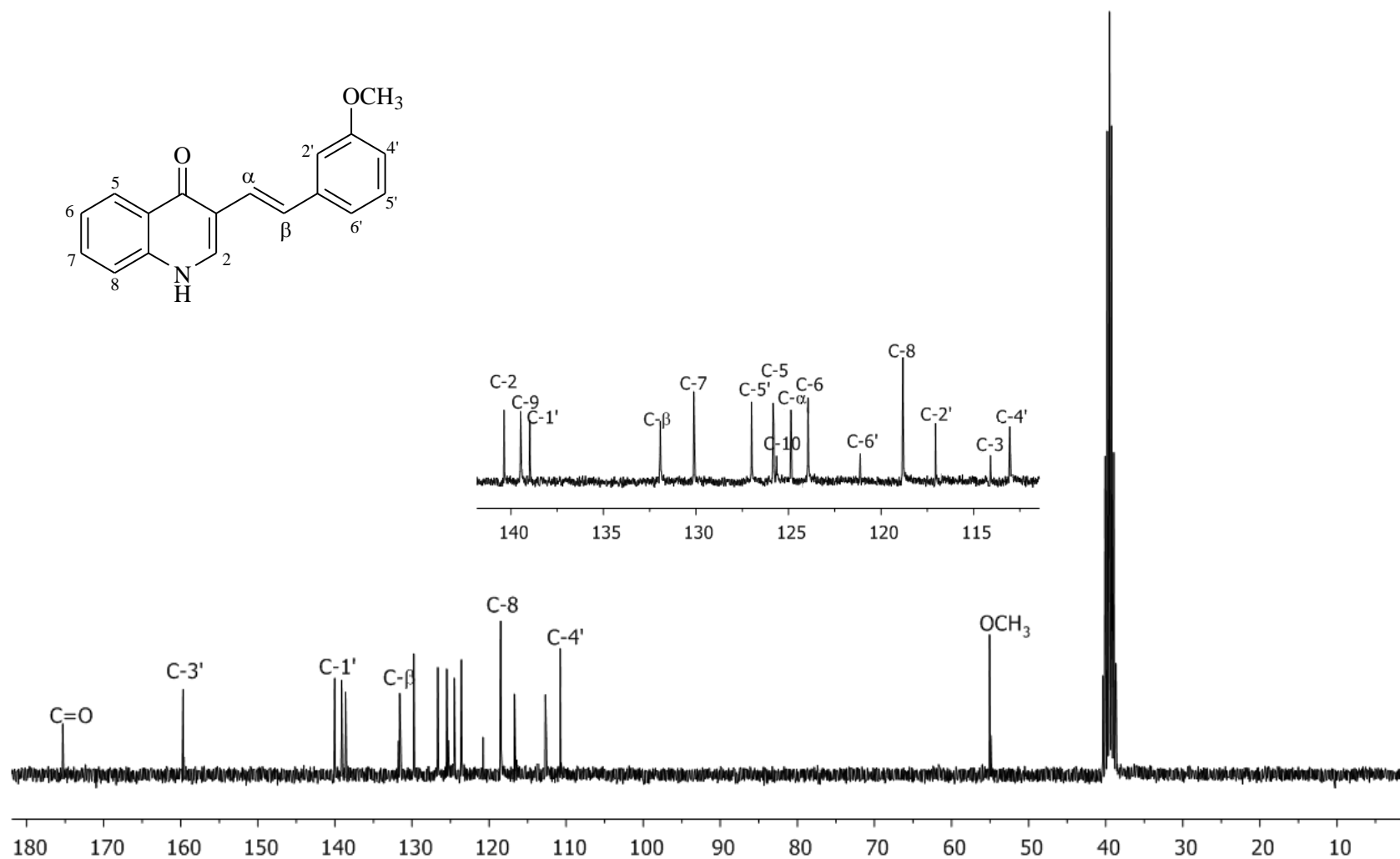


Figura 36– Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) da *(E)*-3-(3-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [29].

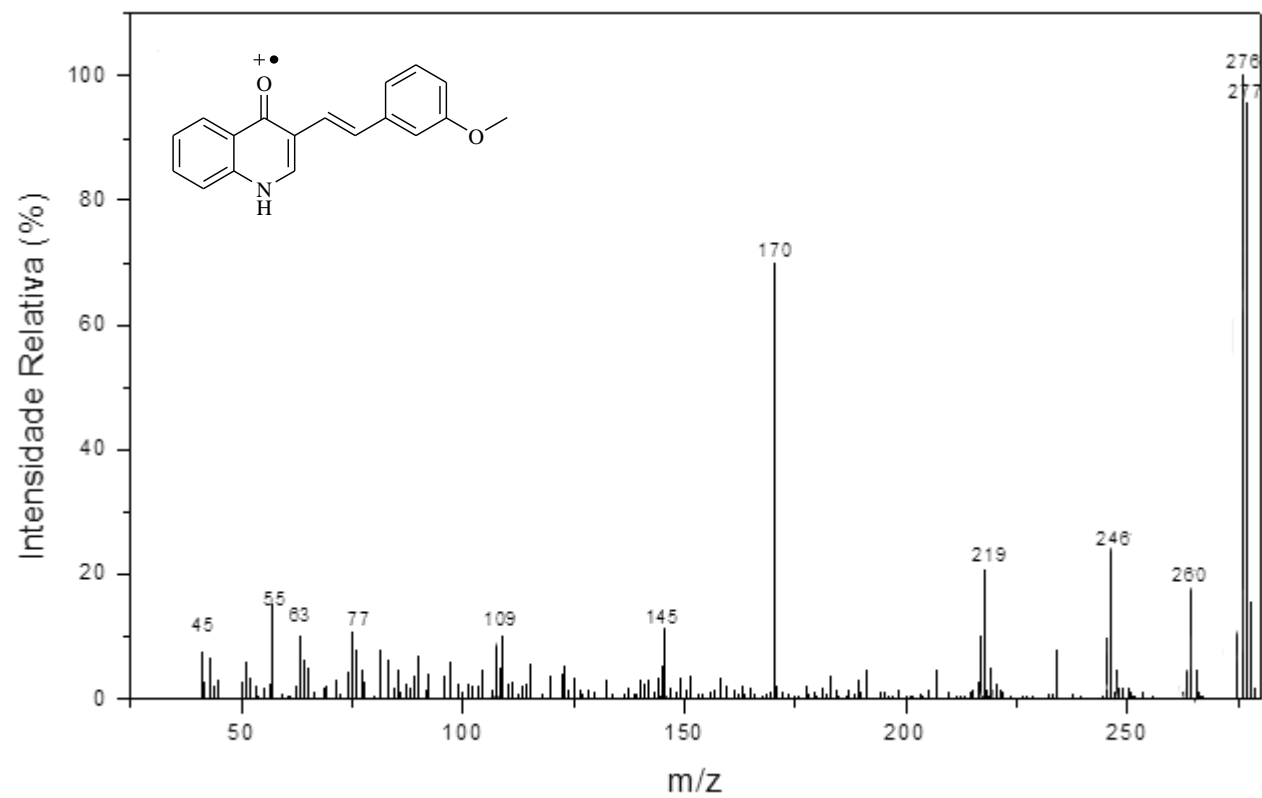


Figura 37– Espectro de massas da (E)-3-(3-metoxiestiril)-quinolin-4(1H)-ona [30]

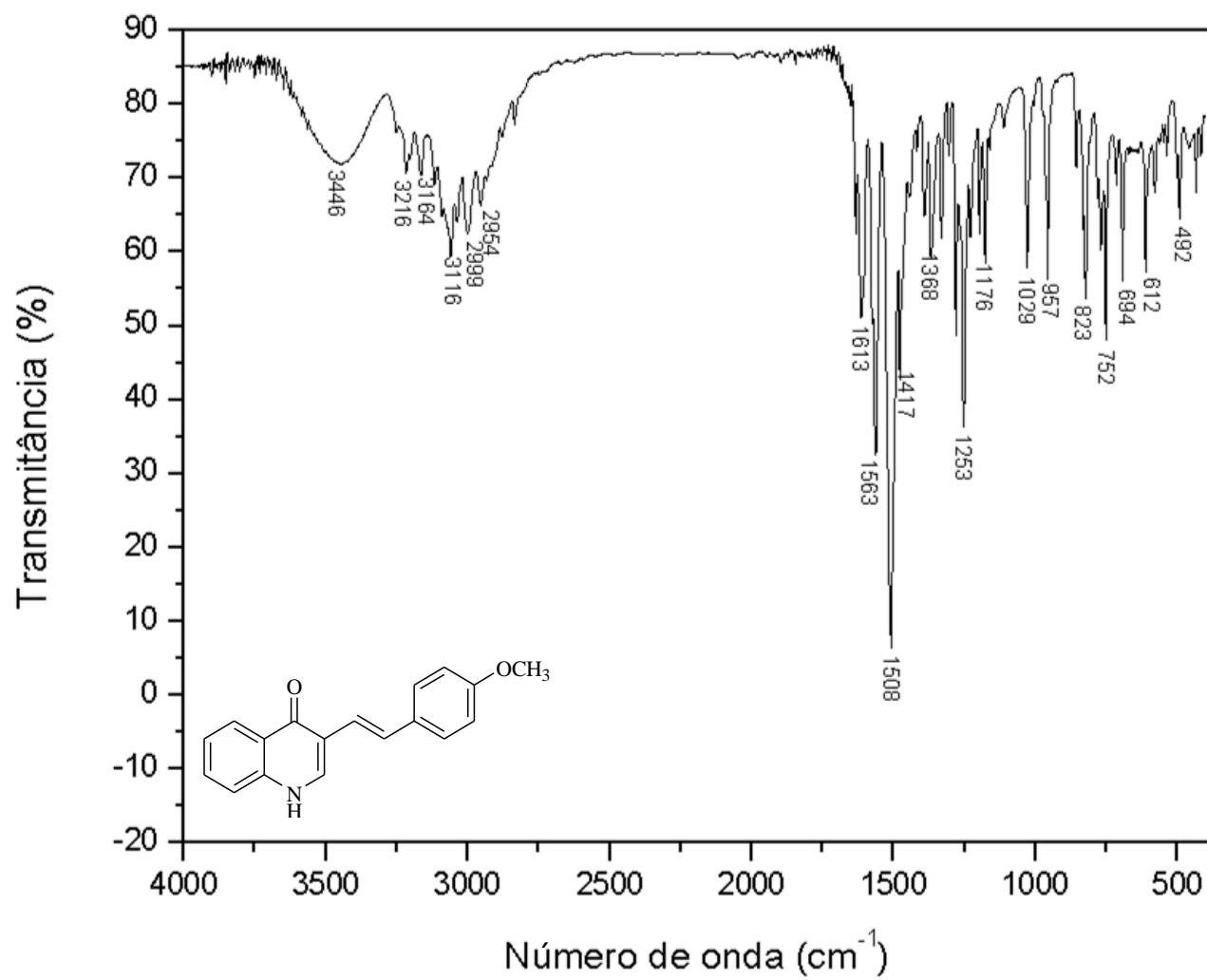


Figura 38– Espectro no infravermelho (KBr) da (*E*)-3-(4-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [30].

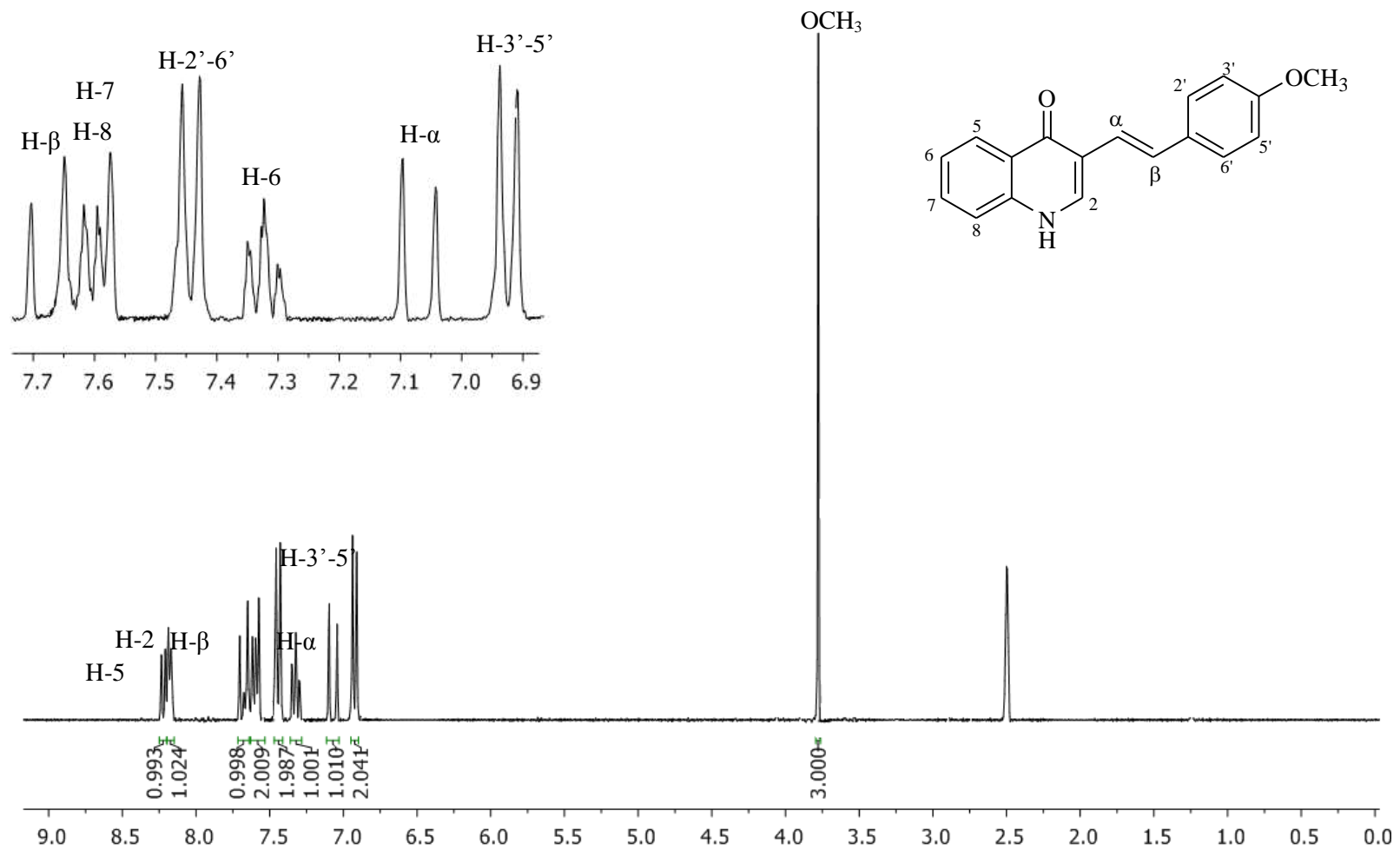


Figura 39 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da *(E)*-3-(4-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [30].

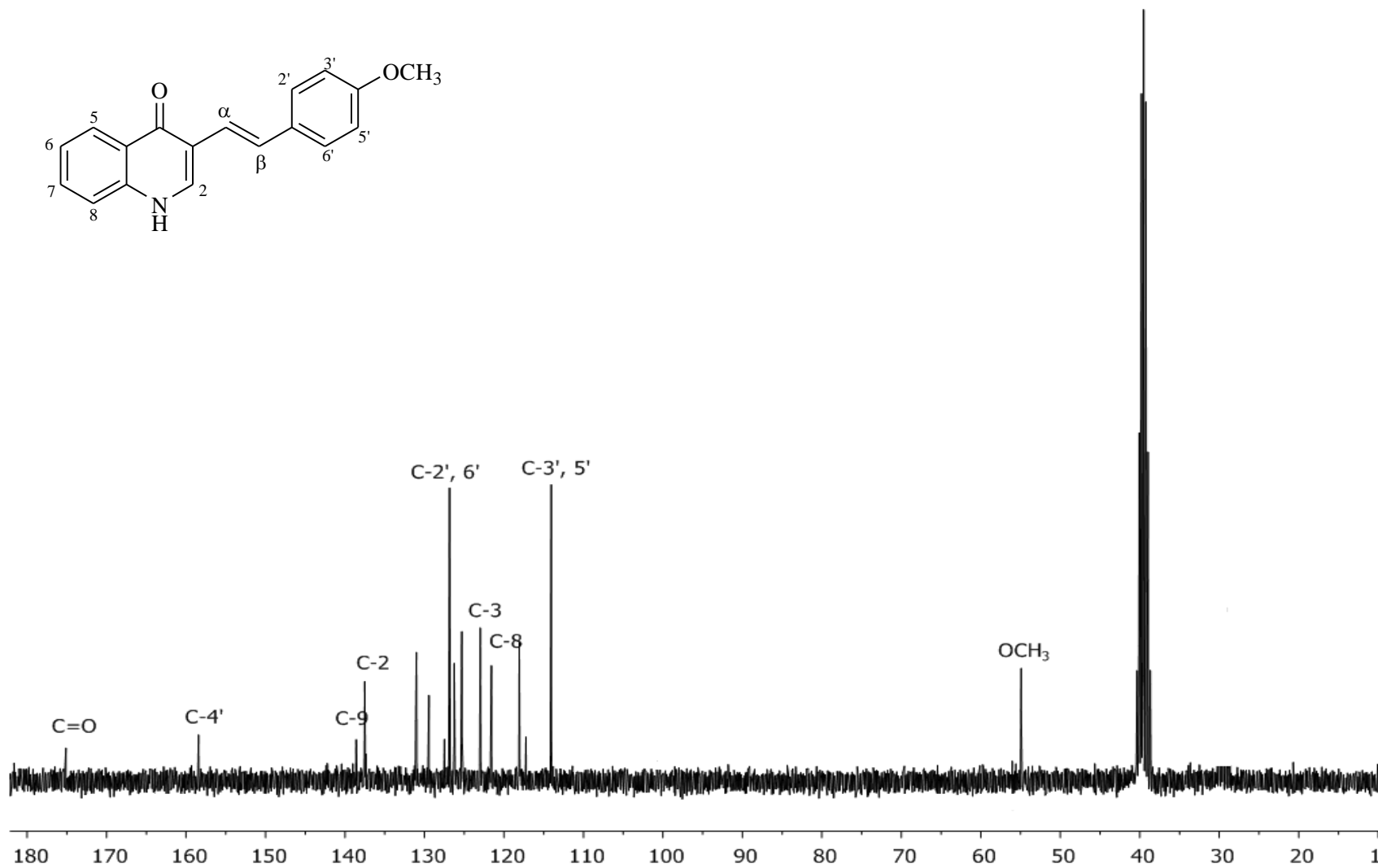


Figura 40– Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) da (*E*)-3-(4-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [30].

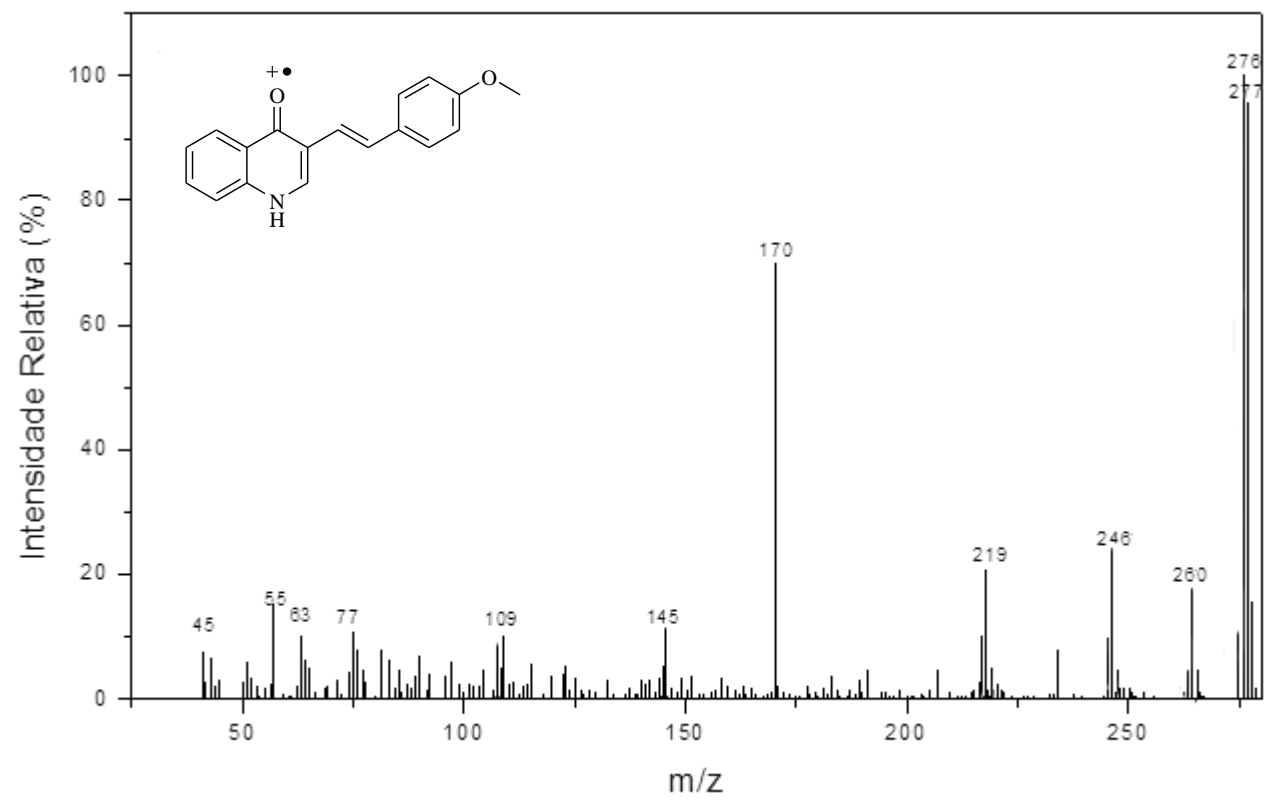


Figura 41– Espectro de massas da (*E*)-3-(4-metoxiestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [30]

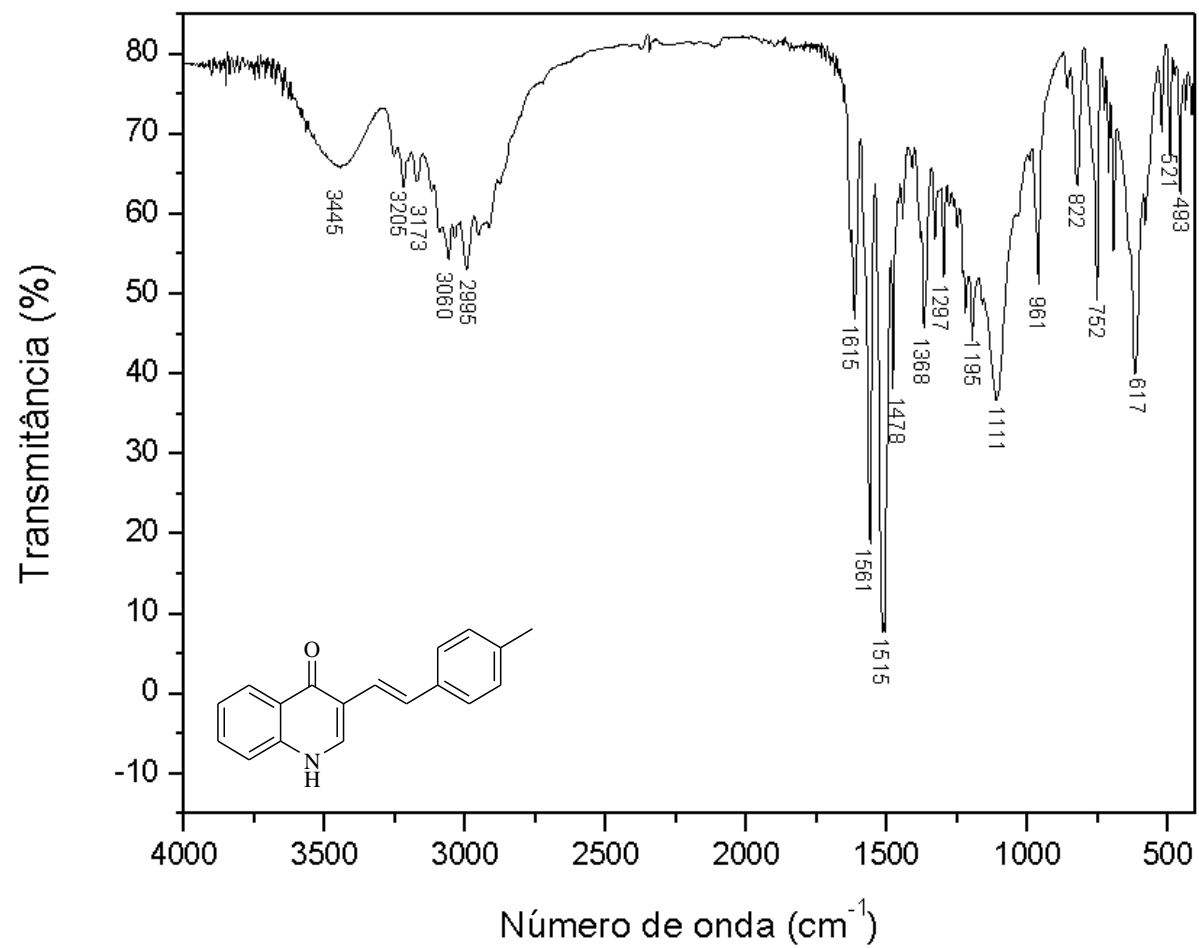


Figura 42 – Espectro no infravermelho (KBr) da (*E*)-3-(4-metilestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [31].

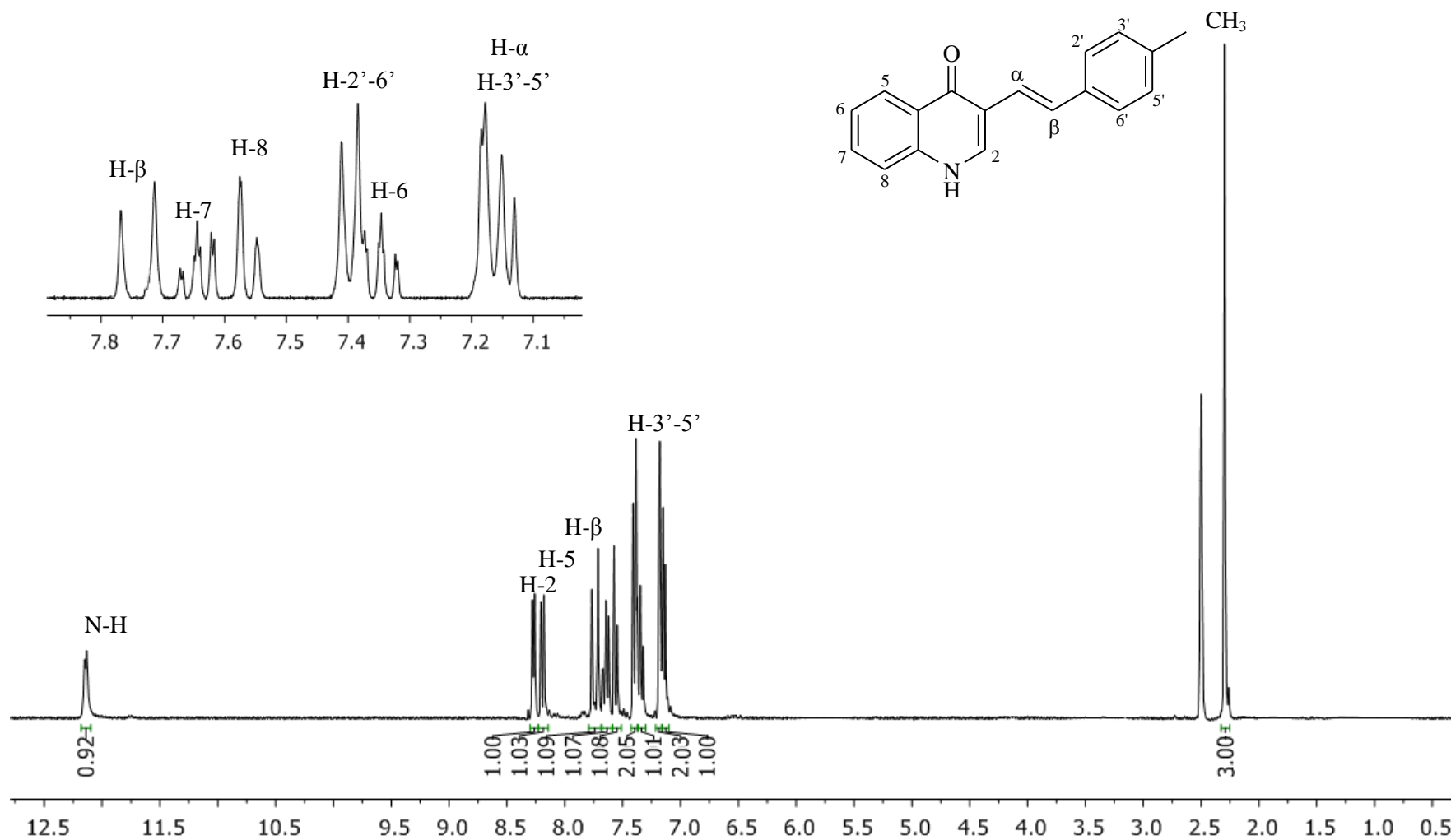


Figura 43 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, DMSO-*d*₆) da *(E)*-3-(4-metilestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [31].

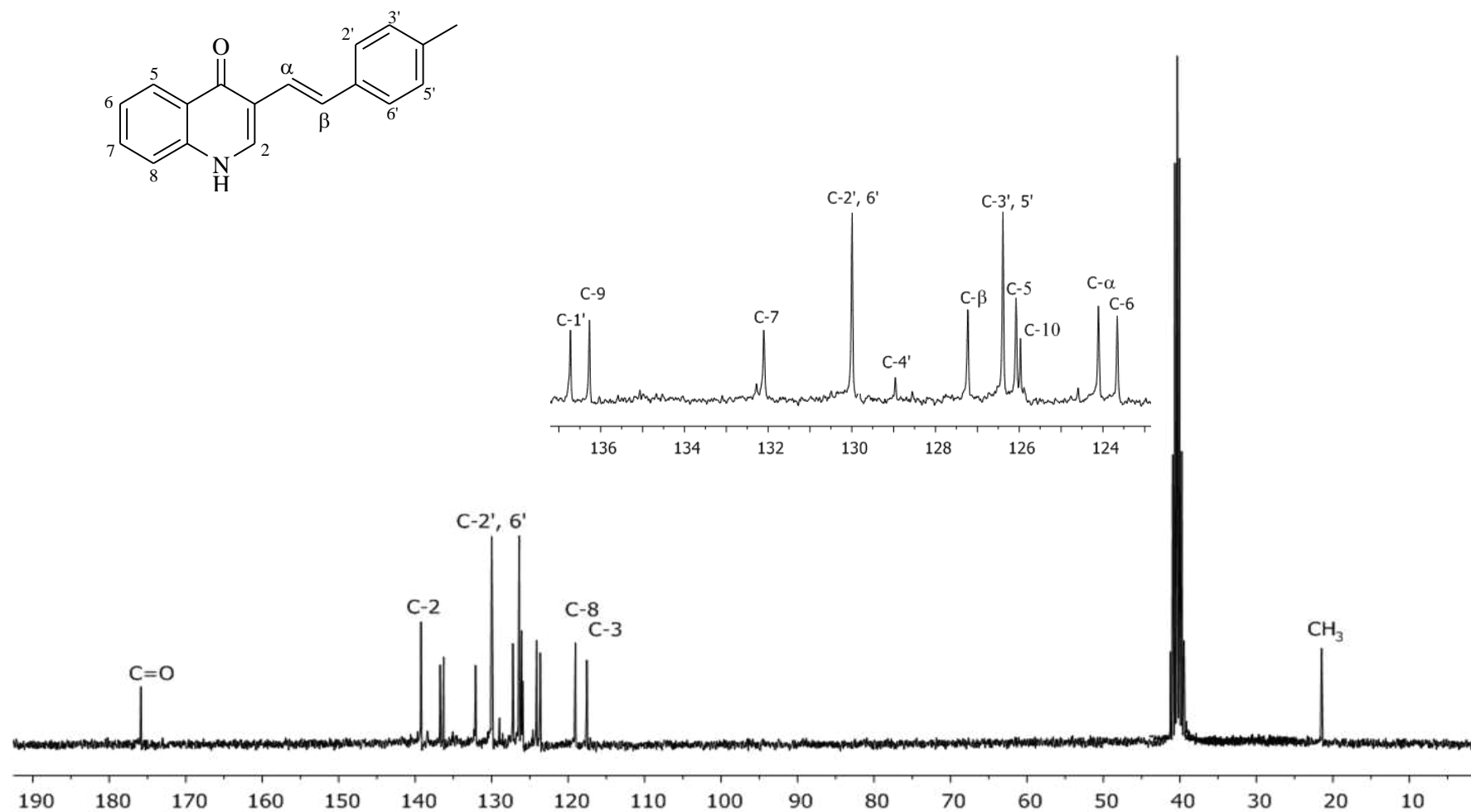


Figura 44 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) da *(E)*-3-(4-metilestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [31].

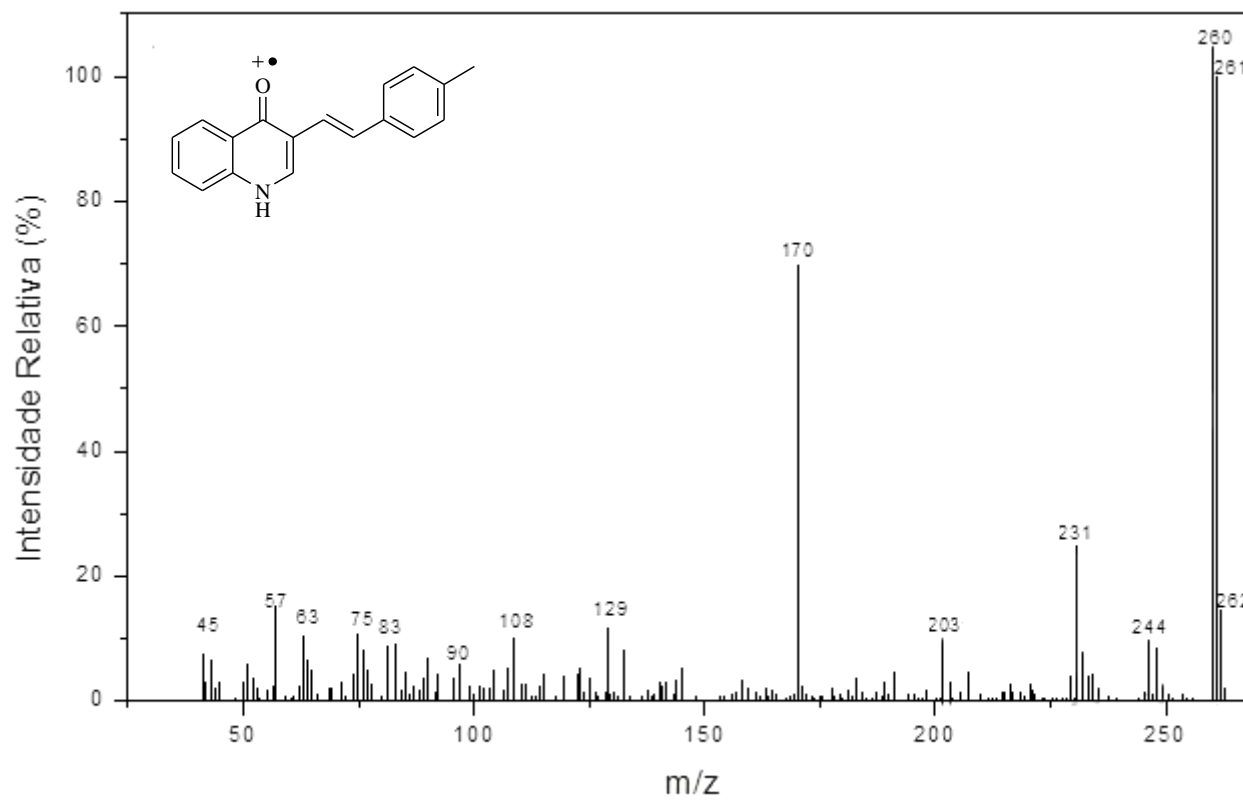


Figura 45– Espectro de massas da (*E*)-3-(4-metilestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [31].

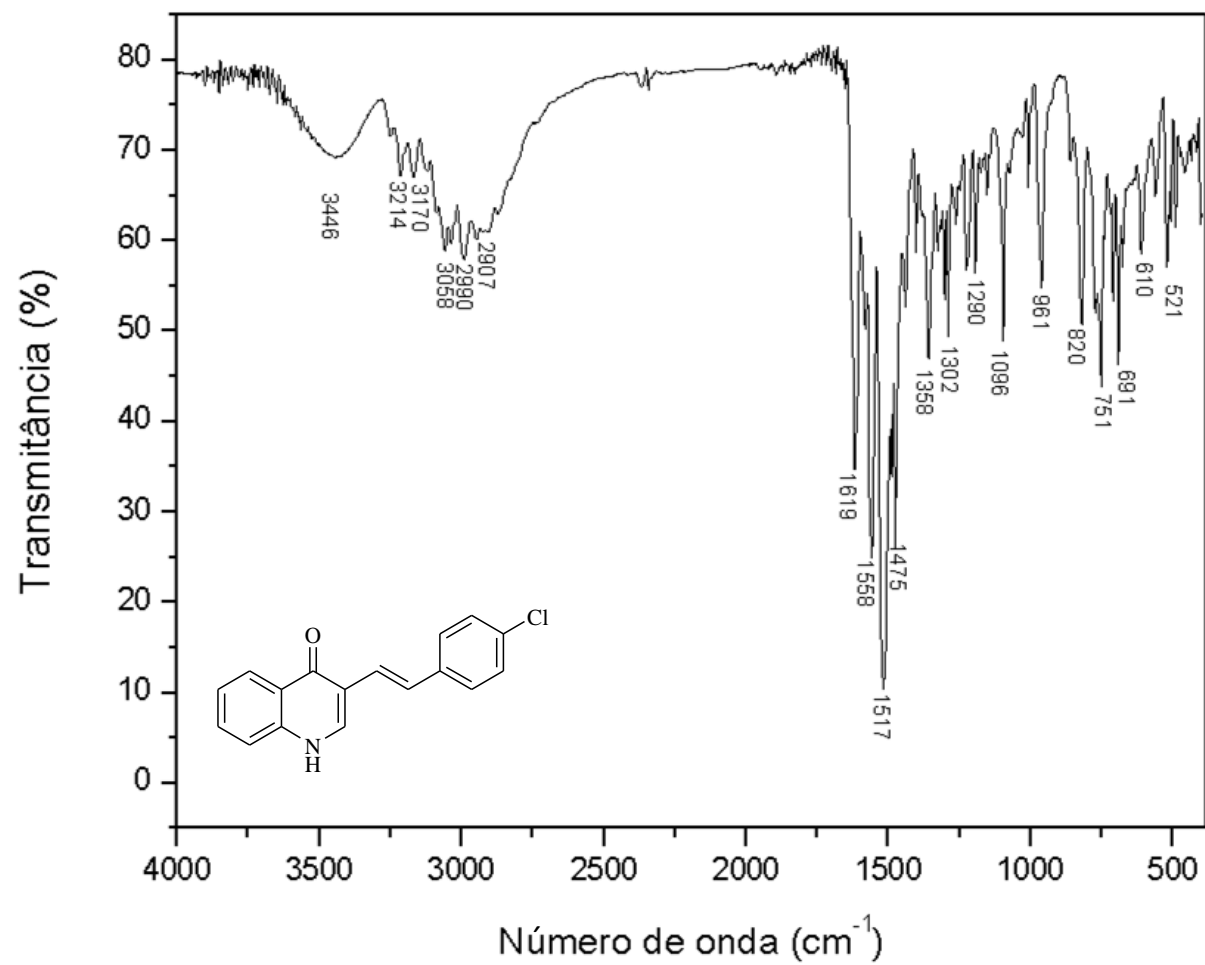


Figura 46 – Espectro no infravermelho (KBr) da (*E*)-3-(4-cloro)-quinolin-4(1*H*)-ona [32].

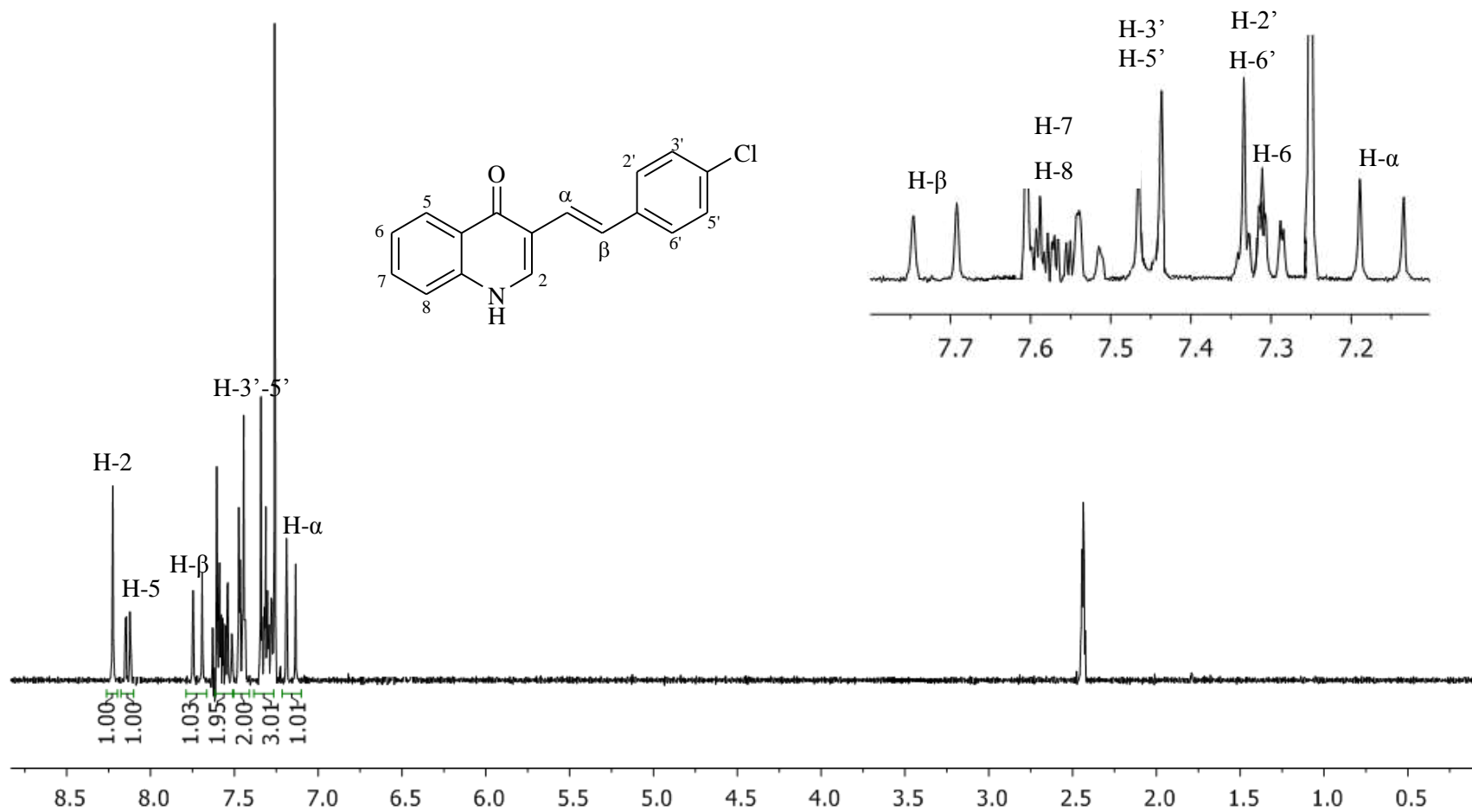


Figura 47 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da *(E)*-3-(4-cloro)-quinolin-4(1*H*)-ona [32].

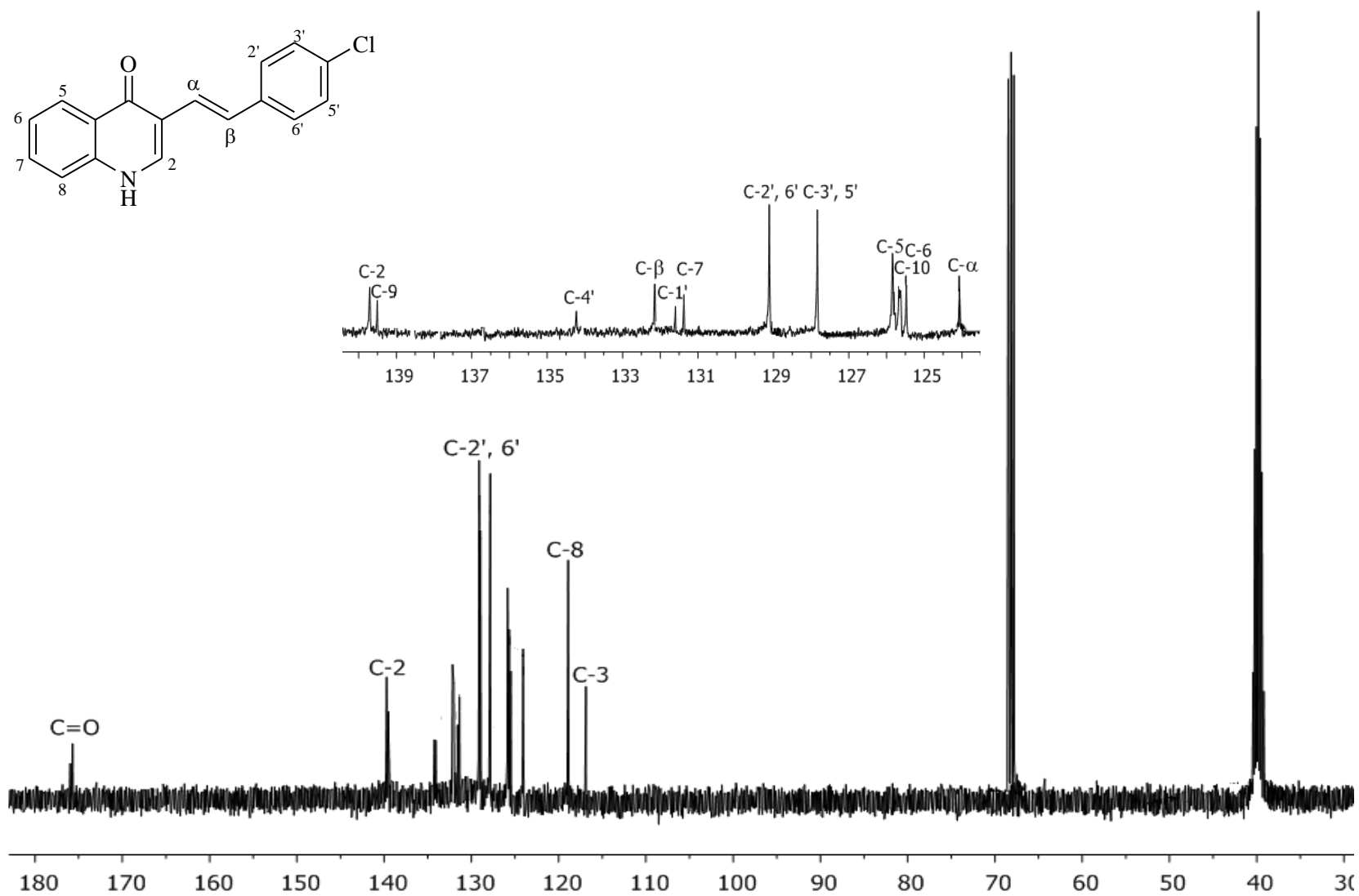


Figura 48 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) da *(E)*-3-(4-cloro)-quinolin-4(1*H*)-ona [32].

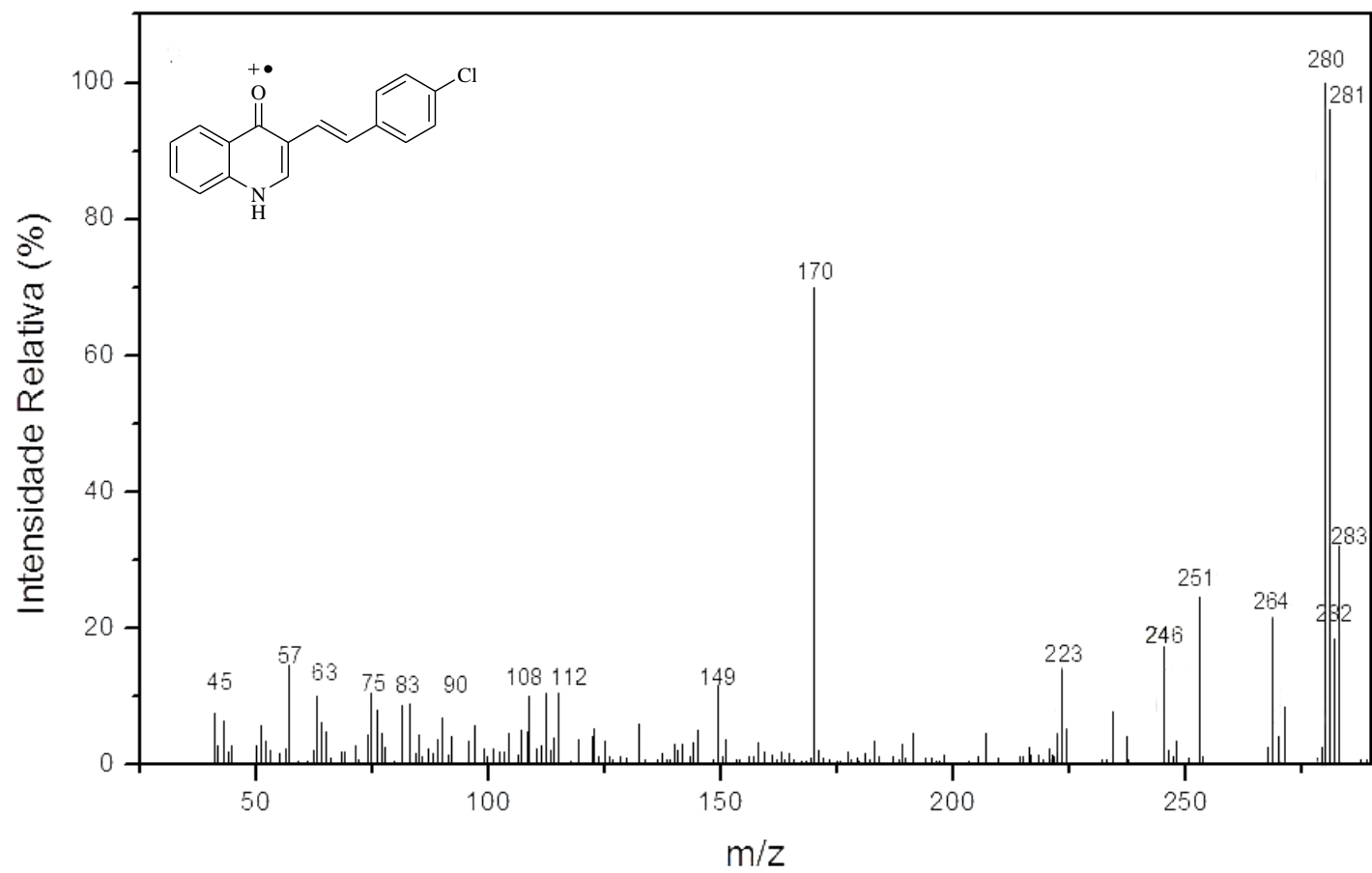


Figura 49– Espectro de massas da (E)-3-(4-cloro)-quinolin-4(1H)-ona [32].

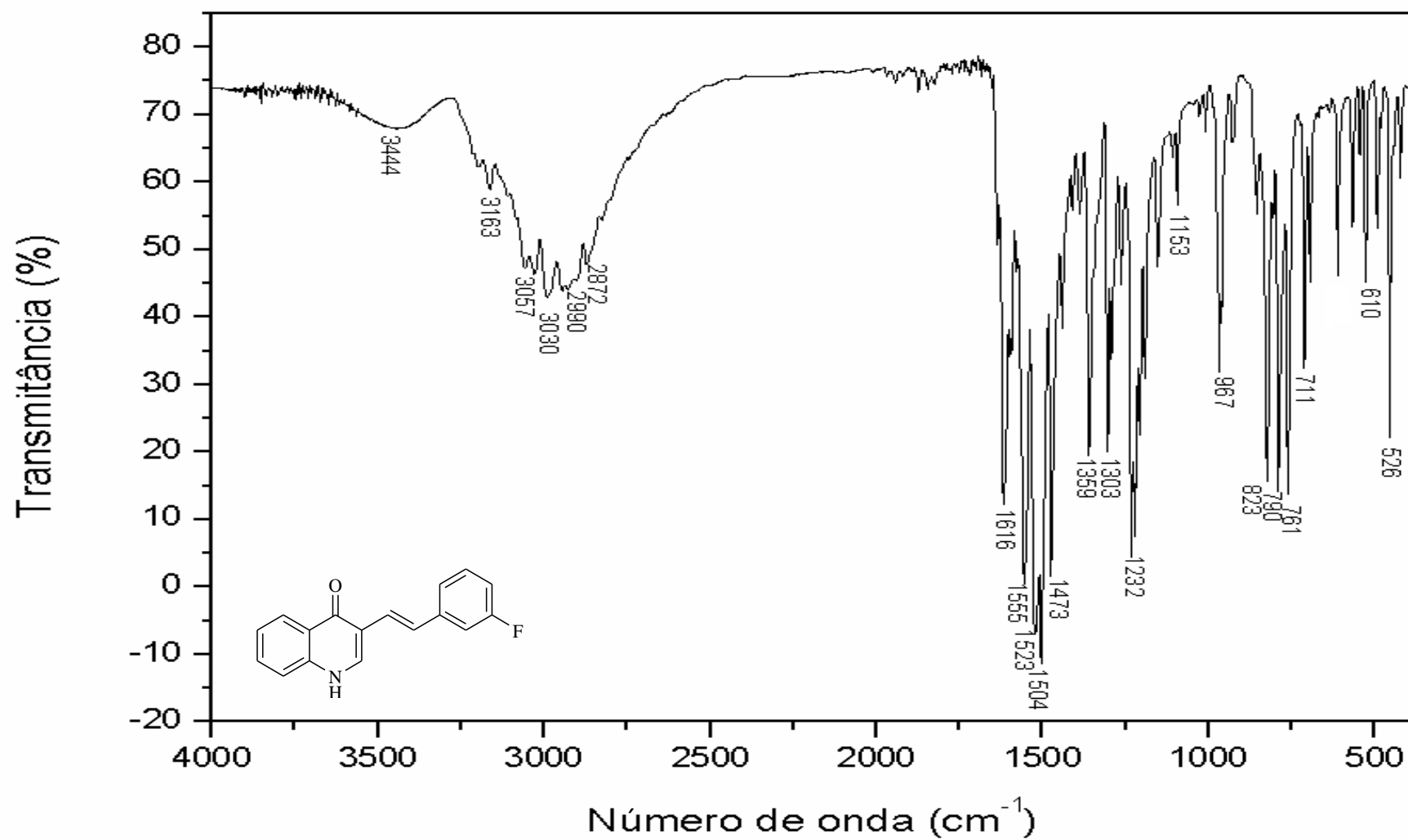


Figura 50 – Espectro no infravermelho (KBr) da *(E)*-3-(3-fluorostiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [34].

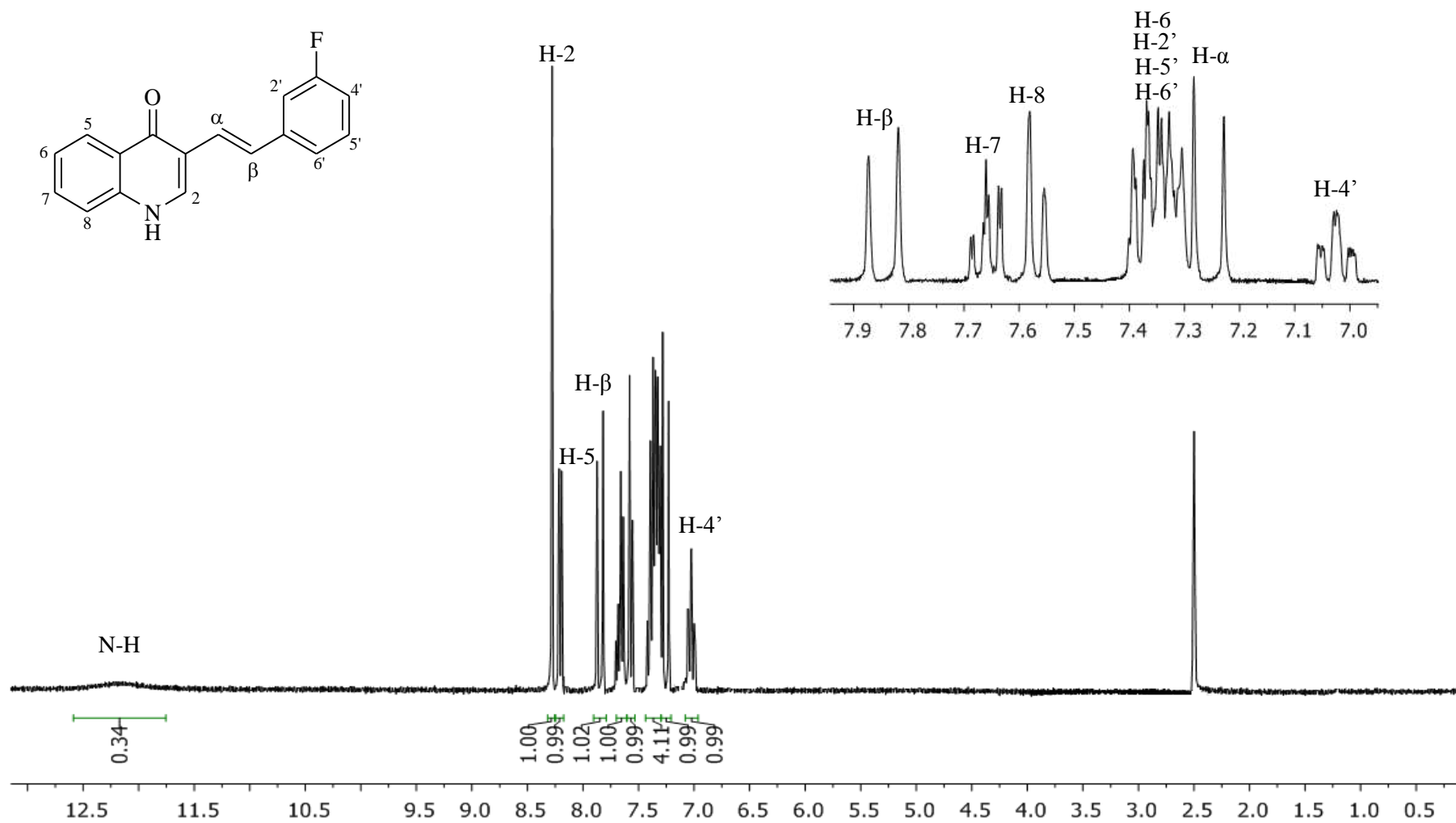


Figura 51 – Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) da *(E)*-3-(3-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [34].

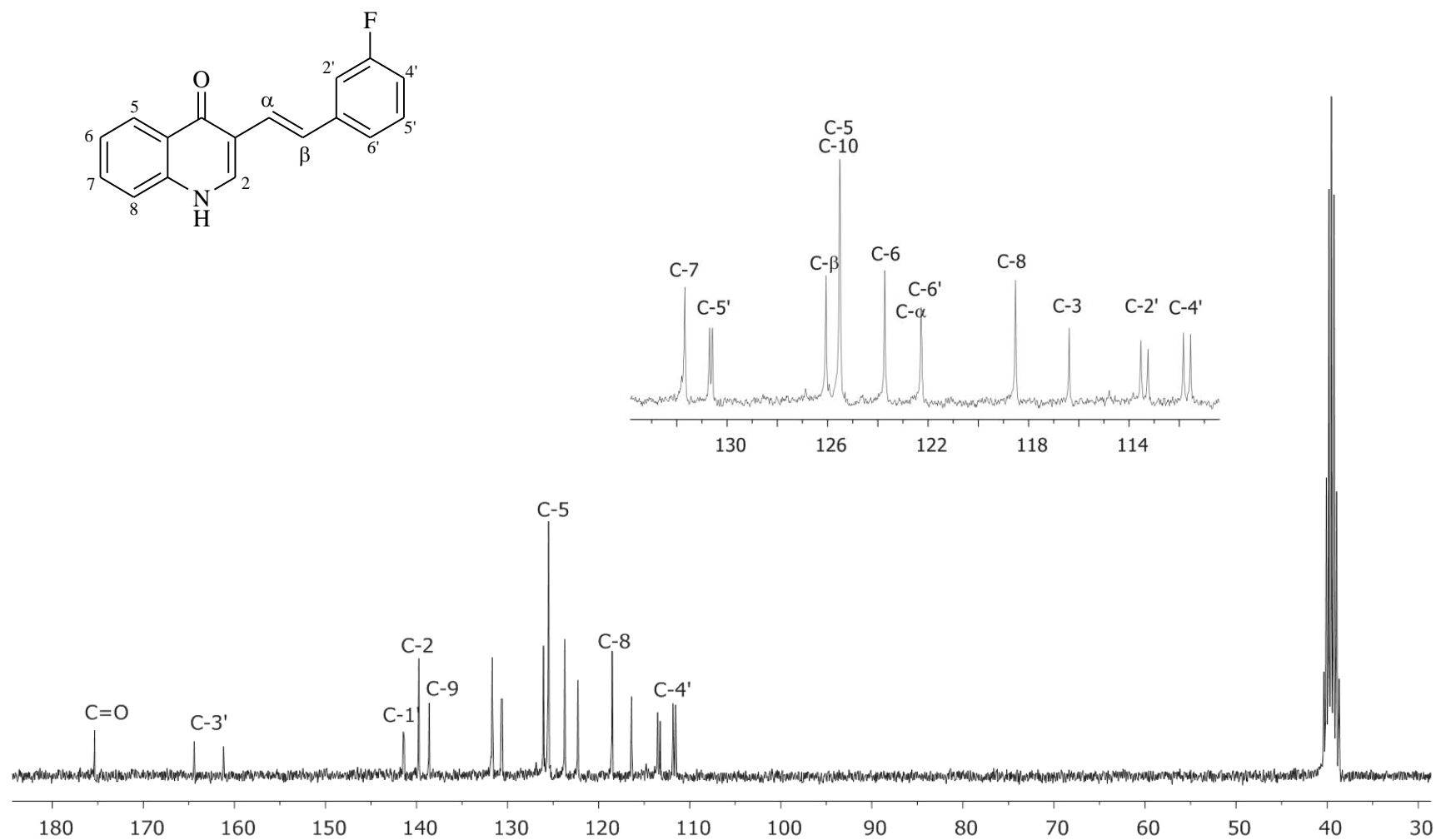


Figura 52 – Espectro de RMN de ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆) da *(E)*-3-(3-fluoroestiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [34].

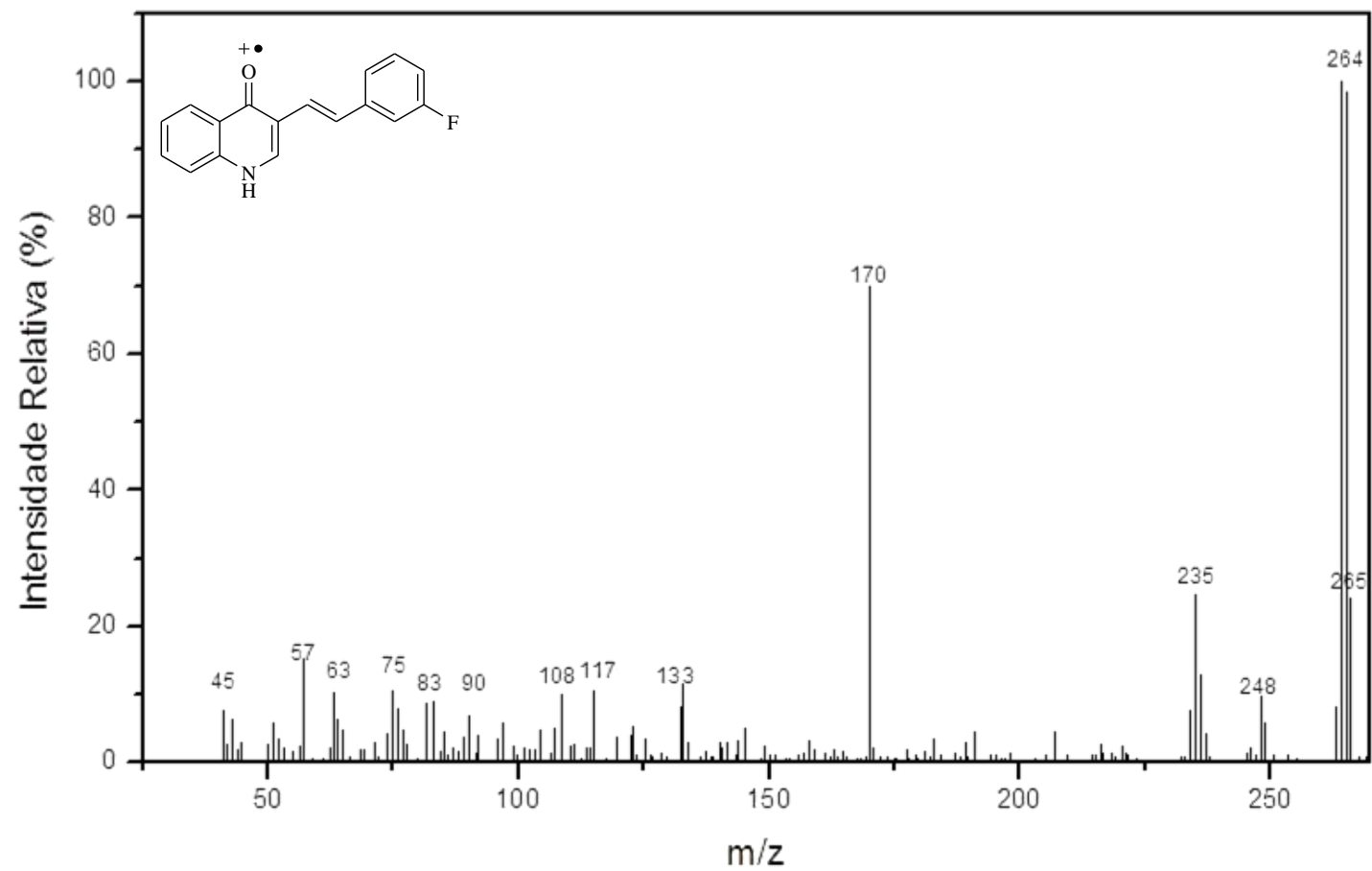


Figura 53– Espectro de massas de *(E)*-3-(3-fluorostiril)-quinolin-4(1*H*)-ona [34].

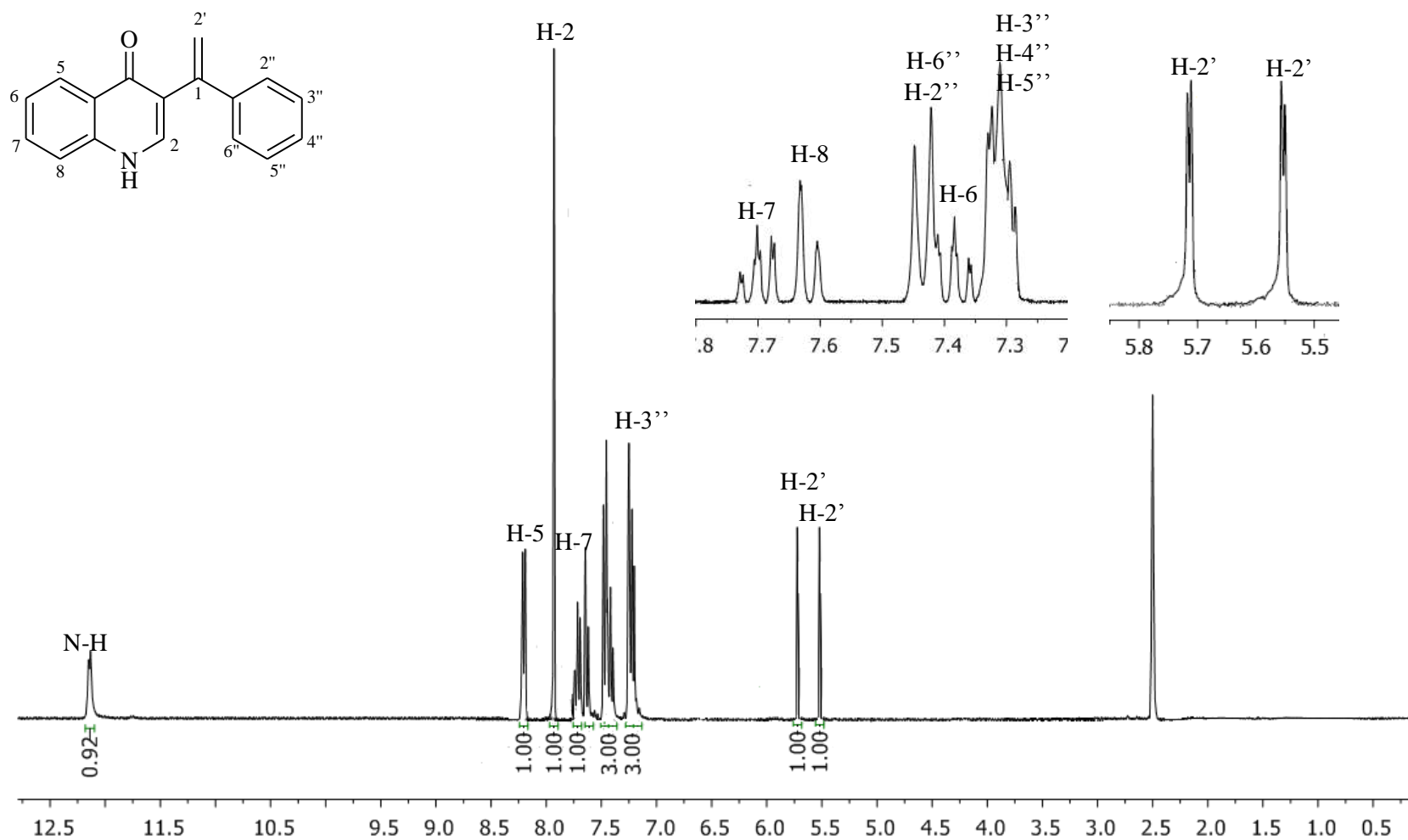


Figura 50 – Espectro no infravermelho (KBr) da 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1H)-ona [30a].

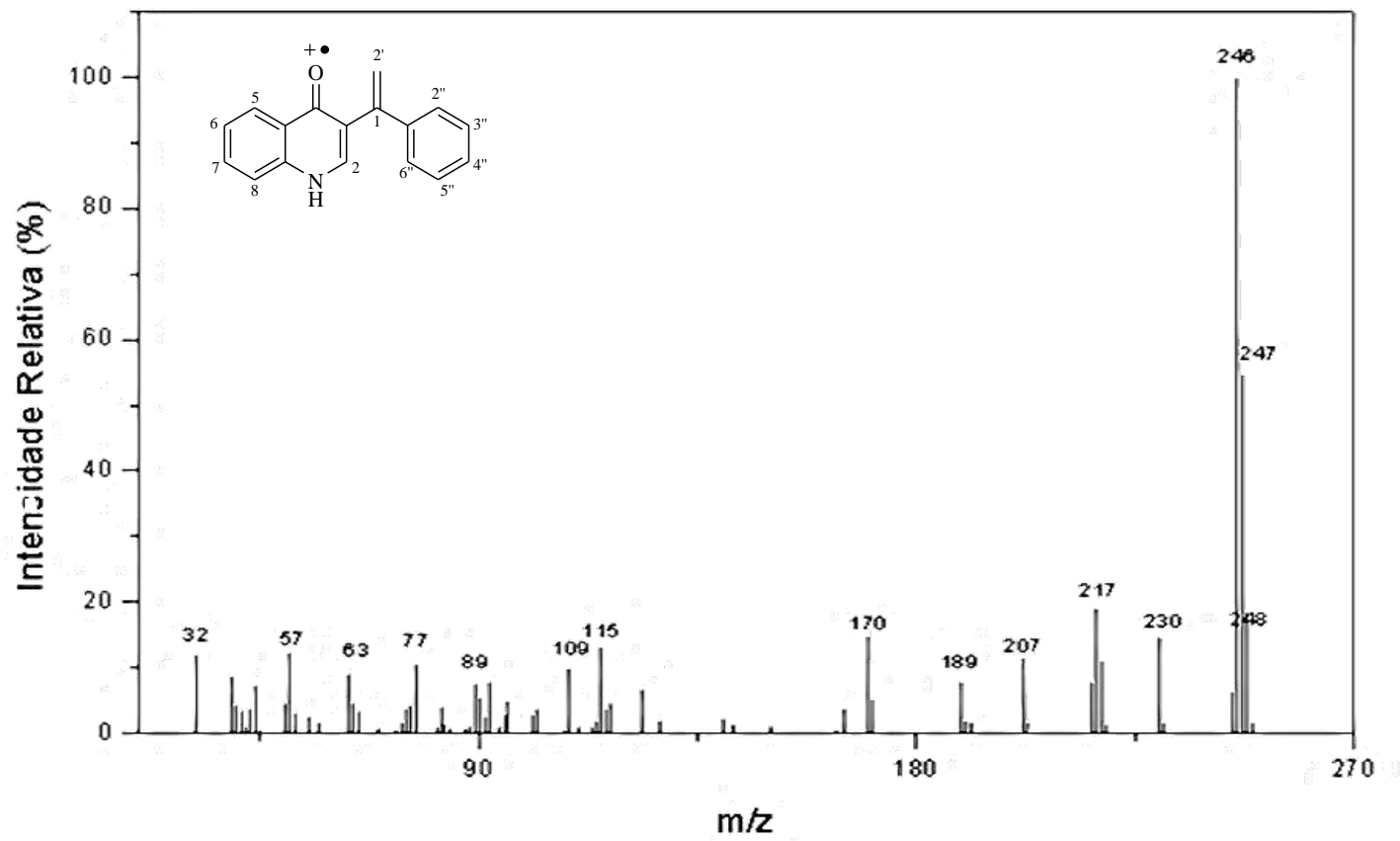


Figura 45– Espectro de massas de 3-(1-fenilvinil)quinolin-4(1*H*)-ona [30a].