

CARMINDO RIBEIRO BOREL

**REAÇÃO DE POVAROV APLICADA À SÍNTESE DE
2-(2-PIRIDIL)QUINOLINAS ANTIFÚNGICAS**

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

VIÇOSA
MINAS GERAIS – BRASIL
2017

**Ficha catalográfica preparada pela Biblioteca Central da Universidade
Federal de Viçosa - Câmpus Viçosa**

T

B731r
2017 Borel, Carmino Ribeiro, 1985-
Reação de Povarov aplicada à síntese de
2-(2-piridil)quinolinas antifúngicas / Carmino Ribeiro Borel. –
Viçosa, MG, 2017.
xii, 186f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f.121-129.

1. Síntese orgânica. 2. Compostos orgânicos. 3. Quinolinas
-Sínteses. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento de
Química. Programa de Pós-graduação em Agroquímica.
II. Título.

CDD 22 ed. 547

CARMINDO RIBEIRO BOREL

**REAÇÃO DE POVAROV APLICADA À SÍNTESE DE
2-(2-PIRIDIL)QUINOLINAS ANTIFÚNGICAS**

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

APROVADA: 16 de outubro de 2017.



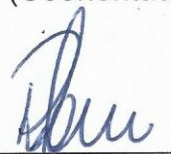
Vânia Maria Teixeira Carneiro



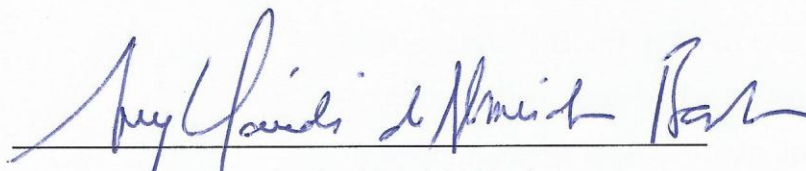
Célia Regina Álvares Maltha
(Coorientadora)



Jason Guy Taylor



Roqueline Rodrigues Silva



Luiz Cláudio de Almeida Barbosa
(Orientador)

Dedico este trabalho à minha família, a meus pais, Lena e Borel, e à Simone Mairink, pelo carinho, pela paciência, pelo incentivo e apoio durante o período de doutorado.

AGRADECIMENTOS

Ao soberano DEUS, já que Ele colocou pessoas tão especiais a meu lado, sem as quais certamente não teria dado conta.

À CAPES, pelo apoio financeiro. À Universidade Federal de Viçosa e ao Departamento de Química, por abrirem as portas para que eu pudesse realizar este sonho, em busca de conhecimento técnico e científico e experiência na vida.

Aos meus pais, Lena e Borel, por terem sempre acreditado em minha capacidade, me considerando o MELHOR de todos, mesmo não sendo. Isso só me fortaleceu e me fez tentar não ser o MELHOR, mas a fazer o melhor de mim.

A meus tios, tias, primos e primas, que vibraram comigo desde a aprovação na prova, e sempre fizeram “propaganda” positiva a meu respeito.

A meus fiéis amigos Cristoffer Henrique, Rodrigo Soares, Ronaldo Jr, Diógenes Moreira, Alex Aguiar, Edmilson Tinoco, Auto Rosa, Rubens Felipe, Eduardo Coelho, Raphael Cusati e José Luiz Pereira, por me valorizarem tanto como pessoa.

Ao meu orientador, Prof. Luiz Claudio de Almeida Barbosa, por me acolher com muito carinho há 6 anos e por acreditar em meu potencial de uma forma a que eu não acreditava ser capaz de corresponder. Sempre esteve disponível e disposto a me ajudar, querendo que eu aproveitasse cada segundo do doutorado para absorver novos conhecimentos e conseguir me sair bem no mercado de trabalho. É referência profissional e pessoal para meu crescimento.

Aos meus coorientadores, Prof. Sergio e Profa. Célia, pelo apoio e pela orientação.

Aos meus amigos do doutorado, pelos momentos juntos, especialmente Jodieh, Fernanda, Simone, Alex, Nilton, Maria Cecília, Ana, que se tornaram verdadeiros amigos e fizeram mais leve meu trabalho.

A todos os alunos, professores e funcionários do Departamento de Química, especialmente aos professores Antônio Jacinto Demuner e Maria Eliana, os técnicos Cris, Fernandão, Márcio, os secretários Jorge e Gabriel, que, com ensinamentos, orientações e amizade, me ajudaram ativa ou passivamente neste projeto.

À professora Jacqueline Takahashi e sua aluna Larissa Santos, pela realização dos ensaios biológicos antifúngicos, que foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	ix
RESUMO	xi
ABSTRACT.....	xii
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Estreptonigrina e lavendamicina	1
1.2. Síntese total da estreptonigrina e lavendamicina e derivados	3
1.3. Reações multicomponentes (RMCs).	10
1.4. Reação de Povarov.....	11
2. OBJETIVOS.....	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS	18
3.1. Técnicas experimentais.....	18
3.2. Técnicas espectroscópicas	18
3.3. Purificação e preparo de reagentes e solventes.....	19
3.3.1. Eliminação da água residual do metanol (MeOH).....	19
3.3.2. Eliminação da água residual do tetraidrofurano (THF)	19
3.3.3. Eliminação da água residual do diclorometano (DCM)	19
3.3.4. Eliminação da água residual da <i>N,N</i> -diisopropiletilamina (DIPEA) ..	20
3.3.5. Eliminação da água residual do clorofórmio	20
3.3.6. Eliminação da água residual da acetonitrila.....	20
3.4. Parte experimental	21
3.4.1. Síntese da 2 <i>S</i> -amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propanoato de metila 55	21
3.4.2. Síntese da 2 <i>S</i> -acetamido-3-(1-acetil-1 <i>H</i> -indol-3-il)propanoato de metila 71	21
3.4.3. Síntese da 2 <i>S</i> -acetamido-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propanoato de metila 56	22
3.4.4. Síntese da 1-metil-9 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indole-3-carboxilato de metila 57	23
3.4.5. Síntese da 1-formil-9 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-3-carboxilato de metila 58...	23

3.4.6. Procedimento geral para síntese das 2-(2-piridil)quinolinas por meio de aquecimento convencional.	23
3.4.6.1 Dados referentes ao composto 7-metoxi-2-(2-piridil)quinolina 82	27
3.4.6.2 Dados referentes ao composto 6-metoxi-2-(2-piridil)quinolina 83	27
3.4.6.3 Dados referentes ao composto 6-(piridin-2-il)-[1,3]dioxolano[4,5-g]quinolina 84	28
3.4.6.4 Dados referentes ao composto 2-(6-bromopiridil-2-il)-8-metoxiquinolina 85.....	29
3.4.6.5 Dados referentes ao composto 2-(6-bromopiridil-2-il)-6-metoxiquinolina 86.....	29
3.4.6.6 Dados referentes ao composto 2-(6-bromopiridil-2-il)-7-metoxiquinolina 87.....	30
3.4.7. Procedimento geral para síntese das 2-(2-piridil)quinolinas por meio de irradiação de micro-ondas.	31
3.4.7.1 Dados referentes ao composto 5,8-dimetoxi-2-(2-piridil)quinolina 75	37
3.4.7.2 Dados referentes ao composto 2-(6-bromo-2-piridil)-5,8-dimetoxiquinolina 76	37
3.4.7.3 Dados referentes ao composto 5,6,7-trimetoxi-2-(2-piridil)quinolina 77	38
3.4.7.4 Dados referentes ao composto 6,7-dimetoxi-2-(2-piridil)quinolina 79	39
3.4.7.5 Dados referentes ao composto 2-(3-bromo-4-metoxifenil)-6-8-dimetoxiquinolina 81	39
3.4.7.6 Dados referentes ao composto 7-metoxi-2-(2-piridil)quinolina 82	40
3.4.7.7 Dados referentes ao composto 6-metoxi-2-(2-piridil)quinolina 83	41

3.4.7.8 Dados referentes ao composto 6-(piridin-2-il)-[1,3]dioxolano[4,5-g]quinolina 84.....	41
3.4.7.9 Dados referentes ao composto 2-(6-bromopiridil-2-il)-7-metoxiquinolina 87.....	42
3.4.7.10. Dados referentes ao composto 6,8-dimetoxi-2-(2-piridil)quinolina 103	43
3.4.7.11. Dados referentes ao composto 2-(2-piridil)quinolina 104	43
3.4.7.12. Dados referentes ao composto 8-metil-2-(2-piridil)quinolina 105	44
3.4.7.13 Dados referentes ao composto 2-(6-bromopiridin-2-il)-8-metilquinolina 106.....	45
3.4.7.14 Dados referentes ao composto 2-(6-bromopiridin-2-il)quinolina 107	45
3.4.7.15 Dados referentes ao composto 6-(6-bromopiridin-2-il)-[1,3]dioxolano[4,5-g]quinolina 108	46
3.5. Bioensaio de avaliação da atividade antifúngica para micro-organismos (fungos e leveduras).....	46
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	49
4.1. Estudos visando à síntese da lavendamicina e análogos.	49
4.1.1 Síntese da 2 <i>S</i> -amino-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propanoato de metila 55	49
4.1.2 Síntese do 2 <i>S</i> -acetamido-3-(1 <i>H</i> -indol-3-il)propanoato de metila 56	55
4.1.3. Síntese do 1-metil-9 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-3-carboxilato de metila 57	64
4.1.4. Síntese da 1-formil-9 <i>H</i> -pirido[3,4- <i>b</i>]indol-3-carboxilato de metila 58...	67
4.2. Síntese das 2-(2-piridil)quinolinas por meio de aquecimento convencional.	68
4.3. Síntese das 2-(2-piridil)quinolinas por meio de irradiação de micro-ondas.	81
4.4. Bioensaio de porcentagem de inibição mínima para micro-organismos....	107
5. CONCLUSÃO	119

6. REFERÊNCIAS.....	121
7. ANEXOS.....	130

LISTA DE ABREVIATURAS

A-DA	aza-Diels–Alder
ATR	Reflectância total atenuada
BINAP	2,2'-bis(difenilfosfino)-1,1'-binaftila
CCD	Cromatografia em camada delgada
CG-MS	Cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massas
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
ddd	Duplo dupleto duplo
dt	Duplo tripleto
δ	Deslocamento químico
DCC	<i>N,N</i> -diciclo-hexilcarbodiimida
DCM	Diclorometano
DMAP	Dimetil-4-aminopiridina
DMF	Dimetilformamida
DIB	Diacetoxiidobenzeno
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
DTBMP	2,6-di- <i>terc</i> -butil-4-metilpiridina
HFIPA	Acrilato de 1,1,1,3,3,3- hexafluorisopropila
HSQC	<i>Heteronuclear Single Quantum Correlation</i>
HMBC	<i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>
Hz	Hertz
IE	Impacto eletrônico
IES	Ionização por electrospray
IV	Infravermelho
IMP	Intramolecular de Povarov
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
KHMDS	Bis(trimetilsilil)amideto de potássio
LiHMDS	Bis(trimetilsilil)amideto de lítio
m	Multipleto

MHz	Megahertz
NBS	N-Bromosuccinimida
NOESY	<i>Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy</i>
<i>m/z</i>	Relação massa/carga dos fragmentos do EM
R _f	Fator de retenção
RMCs	Reações multicomponentes
RMN de ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
TBAF	Floreto de tetrabutilamônio
t	Tripleto
T _f	Temperatura de fusão
THF	Tetraidrofurano
TMS	Tetrametilsilano
v/v	Volume/volume
ta	Temperatura ambiente

RESUMO

BOREL, Carmino Ribeiro, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, outubro de 2017. **Reação de Povarov aplicada a síntese de 2-(2-piridil)quinolinas antifúngicas.** Orientador: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa. Coorientadores: Sergio Antonio Fernandes e Célia Regina Álvares Maltha.

Compostos com o núcleo piridilquinolina exibem um largo espectro de atividade antifúngica. Neste trabalho, foram sintetizados diversos compostos com esse sistema de anéis conjugados, conhecidos como 2-(2-piridil)quinolinas. Melhorar as suas propriedades farmacêuticas e reduzir a toxicidade para as células humanas normais são os principais desafios. Uma síntese eficiente de 2-(2-piridil)quinolinas foi alcançada por meio da reação de Povarov tricomponente entre anilinas, aldeídos aromáticos e etil vinil éter, na presença de ácido de Lewis $[\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_3)_2]$. Inicialmente a forma de aquecimento escolhida para o desenvolvimento da síntese de 2-(2-piridil)quinolinas foi o processo convencional e resultou na formação de seis compostos com rendimentos moderados na faixa de 31% a 48%. A fim de aumentar a eficiência da técnica para a síntese de 2-(2-piridil)quinolinas, uma nova fonte de aquecimento foi proposta, utilizando a irradiação por meio de forno de micro-ondas. Após a otimização das condições reacionais foram sintetizados quinze compostos 2-(2-piridil)quinolinas com rendimentos de 30% a 80%. Os compostos sintetizados foram submetidos a ensaios *in vitro* para avaliação da atividade frente a alguns micro-organismos (fungos e leveduras) clinicamente importantes, incluindo *Cryptococcus neoformans* e várias espécies do gênero *Candida* (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsopolis*, *Candida krusei*). Os resultados dos ensaios antifúngicos foram promissores e em especial vale destacar a 2-(2-piridil)quinolina, que se mostrou um promissor antifúngico para aplicação comercial, apresentando inibição de crescimento acima de 95% contra todas as espécies de *Candida* testadas e inibição de crescimento acima de 85% contra *Cryptococcus neoformans*. Este composto apresentou IC_{50} de $1,95 \mu\text{g mL}^{-1}$ contra *Candida krusei*, resultado superior aos antifúngicos disponíveis comercialmente.

ABSTRACT

BOREL, Carmino Ribeiro, M.Sc., Universidade Federal de Viçosa, October, 2017. **Povarov reaction applied to the synthesis of antifungal 2-(2-pyridyl)quinolines.** Adviser: Luiz Cláudio Barbosa de Almeida. Co-Advisers: Sergio Antonio Fernandes and Célia Regina Álvares Maltha.

Compounds with the pyridylquinoline nucleus exhibit a broad spectrum of antifungal activity. This dissertation describes the synthesis of novel 2-(2-pyridyl)quinolones. Compounds bearing pharmaceutical properties and reduced toxicity to normal human cells. An efficient synthesis of 2-(2-pyridyl)quinolines was achieved by a three component Povarov reaction between anilines, aromatic aldehydes and ethyl vinyl ether in the presence of Lewis acid $[\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_3)_2]$. Initially the heating form chosen for the development of the synthesis of 2-(2-pyridyl)quinolines was the process by conventional heating and resulted in the formation of six compounds in moderate yields ranging from 31% to 48%. In order to increase the efficiency of the technique for the synthesis of 2-(2-pyridyl)quinolines, a new heating source was proposed using microwave oven irradiation. After the optimization of the reactional conditions, were synthesized fifteen compounds 2-(2-pyridyl)quinolines in yields of 30% to 80% were synthesized. The synthesized compounds were submitted to in vitro assays to evaluate the antifungal activity of some clinically important microorganisms (fungi and yeasts) including *Cryptococcus neoformans* and various species of the genus *Candida* (*Candida albicans*, *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsopolis*, *Candida krusei*). The results obtained during the antifungal trials were promising and, in particular, 2-(2-pyridyl)quinoline, which proved to be a promising antifungal with possible commercial application, exhibiting inhibition of growth above 95% against all *Candida* species tested and inhibition of growth above Of 85% against *Cryptococcus neofarms*. This compound showed an IC_{50} of $1,95 \mu\text{g mL}^{-1}$ against *Candida krusei*, a result superior to commercially available antifungal agents.

1. INTRODUÇÃO

Ao longo dos últimos anos, os fungos têm emergido como principal causa de infecções humanas, tendo um enorme impacto na morbidade e mortalidade, especialmente entre os imunodeprimidos (KOUZNETSOV *et al.*, 2012 e MATHEW e NATH, 2009).

Atualmente existem diversos medicamentos disponíveis para o tratamento das infecções causadas por fungos, porém, em muitos casos, eles não são suficientes para combater completamente a infecção (BROWN e WRIGHT, 2005 e CHEN *et al.*, 2010). Essa situação agrava-se em pacientes cujo sistema imunológico está comprometido por um tratamento de quimioterapia ou em pacientes transplantados (CALDERONE e FONZI, 2001).

Estudos anteriores comprovaram que pacientes diagnosticados com câncer de mama são comumente susceptíveis a desenvolver a candidíase (CHUNG *et al.*, 2016). Isso se deve ao fato de que *Candida albicans* é um dos fungos oportunistas mais observados em pacientes imunocomprometidos. Segundo SCHELENZ *et al.* (2011), ao longo dos últimos dez anos a candidíase oral teve ampla incidência, na faixa de 7,2-52%, em pacientes diagnosticados com câncer de mama.

Além disso, o uso irracional de antifúngicos de amplo espectro de ação tem levado ao surgimento de populações de fungos resistentes (MUKHERJEE *et al.*, 2003), o que mostra a necessidade de buscar novas substâncias com diferentes mecanismos de ação. Assim, desenvolver compostos com estruturas parciais da estreptonigrina e lavendamicina é uma alternativa promissora. Uma das classes em grande destaque desse sistema de anéis conjugados são as 2-(2-piridil)quinolinas (Figura 1 - Anéis A, B e C da estreptonigrina).

1.1. Estreptonigrina e lavendamicina

Estreptonigrina e lavendamicina (Figura 1) são antibióticos, antitumorais e antifúngicos com estruturas similares produzidos por *Streptomyces flocculus* (RAO e CULLEN, 1959; BOGER *et al.*, 1987; XIA *et al.*, 2014 e XU *et al.*, 2013, KOUZNETSOV *et al.*, 2012) e *Streptomyces lavendulae* (CAI *et al.*, 2010), respectivamente.

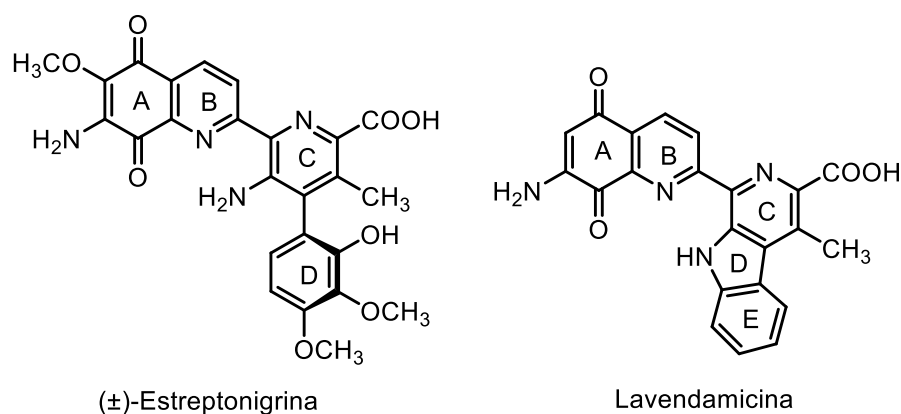


Figura 1 - Estrutura da estreptonigrina e lavendamicina.

Em 1963 Rao, Biemann e Woodward estabeleceram a estrutura da estreptonigrina baseados em uma combinação brilhante de degradação e estudos espectrais (RAO *et al.*, 1963). Em um trabalho posterior, essa estrutura foi confirmada por cristalografia de raio-X (CHIU e LIPSCOMB, 1975), apresentando sistema de quatro anéis aromáticos conjugados (WEINREB *et al.*, 1982). Já a estrutura da lavendamicina foi determinada por Doyle, utilizando técnicas de espectroscopia no infravermelho (IV), espectroscopia no ultravioleta (UV), ressonância magnética nuclear (RMN de ^1H e RMN de ^{13}C) e espectrometria de massas. Observou-se que o espectro de IV apresentava bandas características de um ácido carboxílico e de uma quinona. O pesquisador também observou que se tratava de um material sólido, vermelho escuro, e apresentava ponto de fusão acima de $300\text{ }^\circ\text{C}$ (BALITZ *et al.*, 1982 e DOYLE *et al.*, 1981).

CAI e colaboradores, por meio de estudos de relação estrutura-atividade, demonstraram que a porção essencial para a atividade citotóxica de ambos os antibióticos é 7-aminoquinolina-5,8-diona (Figura 1 - Anéis A e B) (CAI *et al.*, 2010). Os compostos que apresentavam essa porção possuíam propriedades citotóxicas potentes (*E. coli* DNA polimerase 1, $\text{IC}_{50} = 3,8 - 17,5\text{ }\mu\text{g mL}^{-1}$), amplo espectro de atividade antitumoral, propriedades antivirais *in vitro* e *in vivo* (HIGUCHI *et al.*, 1991 e SOEDJAK *et al.*, 1997), antifúngica (KOUZNETSOV *et al.*, 2012) e, boa atividade antimicrobiana (LOWN, 1983).

1.2. Síntese total da estreptonigrina e lavendamicina e derivados

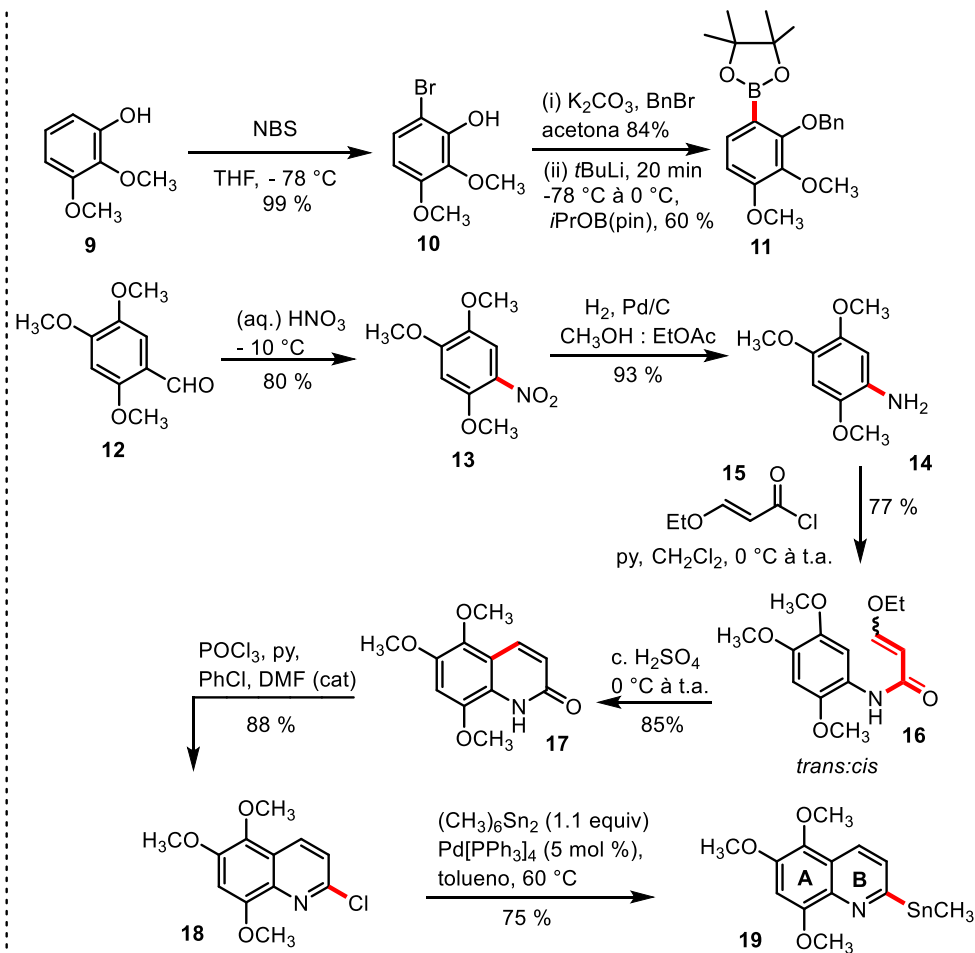
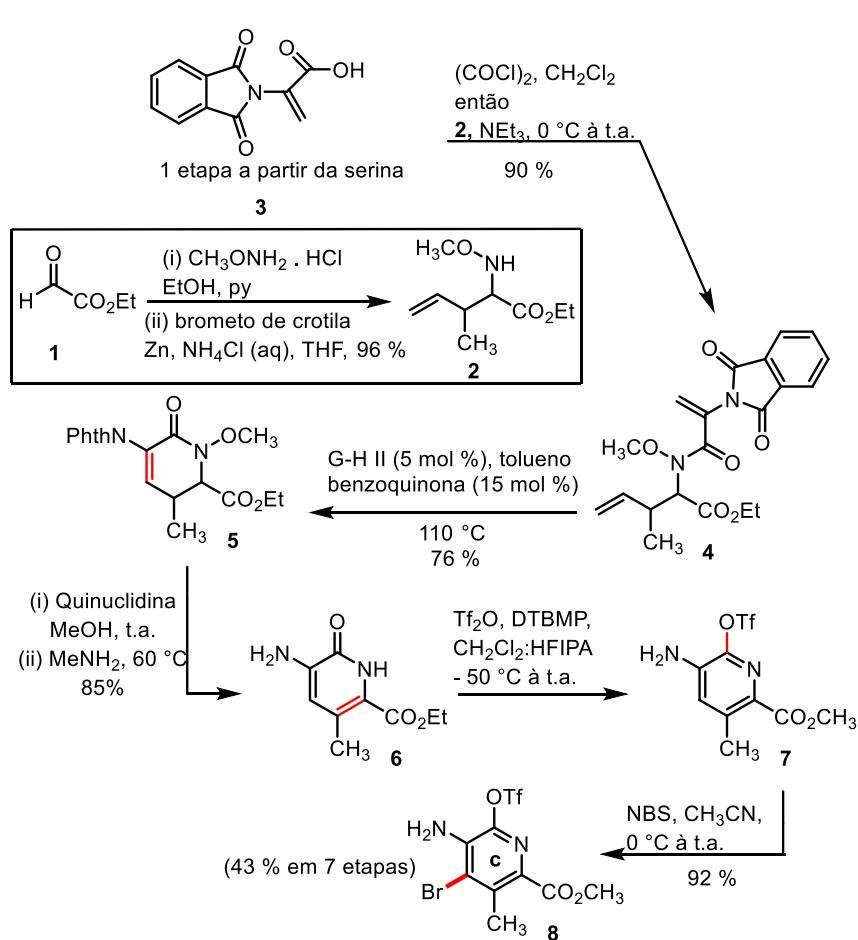
Nos últimos anos, vários grupos de pesquisa vêm trabalhando em busca de novas rotas sintéticas para a síntese da estreptonigrina e lavendamicina, bem como de seus análogos, principalmente na tentativa de melhorar suas propriedades farmacêuticas e diminuir a toxicidade em relação a células humanas (DONOHOE *et al.*, 2011; DONOHOE *et al.*, 2013; KENDE E EBETINO, 1984; BOGER *et al.*, 1985 e THOMPSON *et al.*, 2014).

No início da década de 1980, Weinreb efetuou a síntese total da estreptonigrina em 34 etapas, conseguindo rendimento global menor que 1% (WEINREB *et al.*, 1982). Dois importantes trabalhos posteriores, realizados por Kende em 1981 e Boger em 1985, apresentaram melhorias significativas na eficiência. A síntese de Kende foi realizada em 27 etapas, e a de Boger em 17. No entanto, ambas as vias proporcionaram um rendimento global inferior a 1% (KENDE *et al.*, 1981 e BOGER e PANEK, 1985).

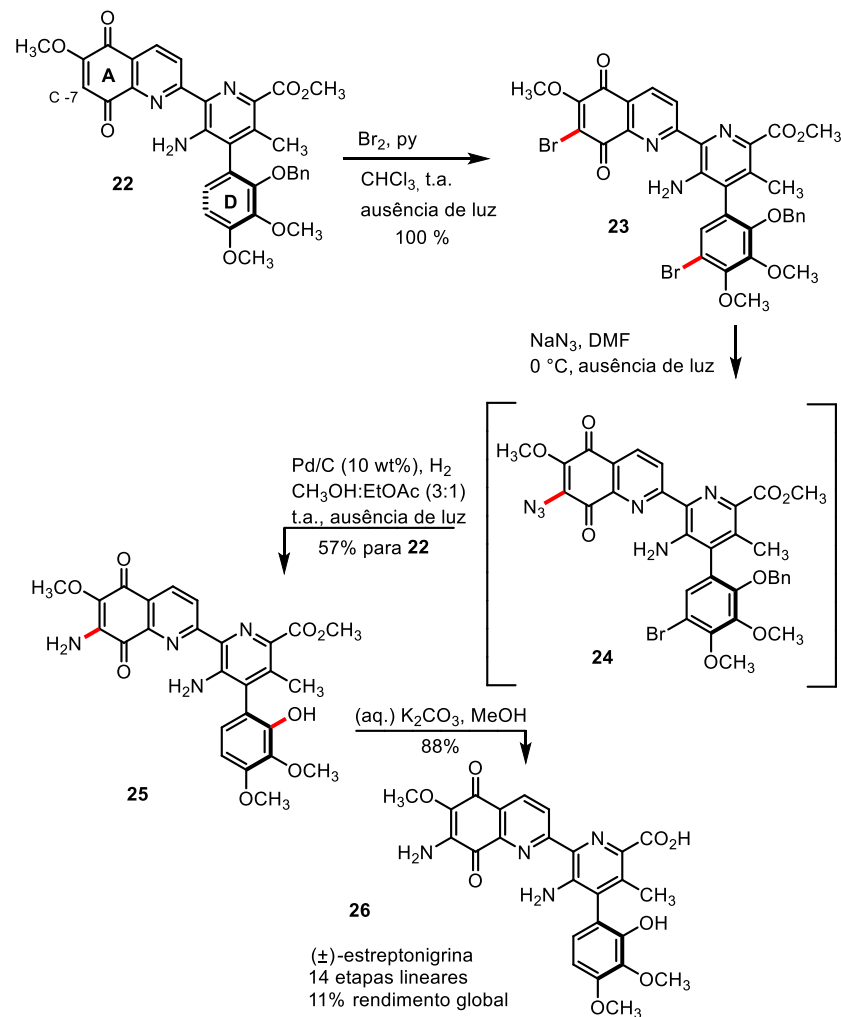
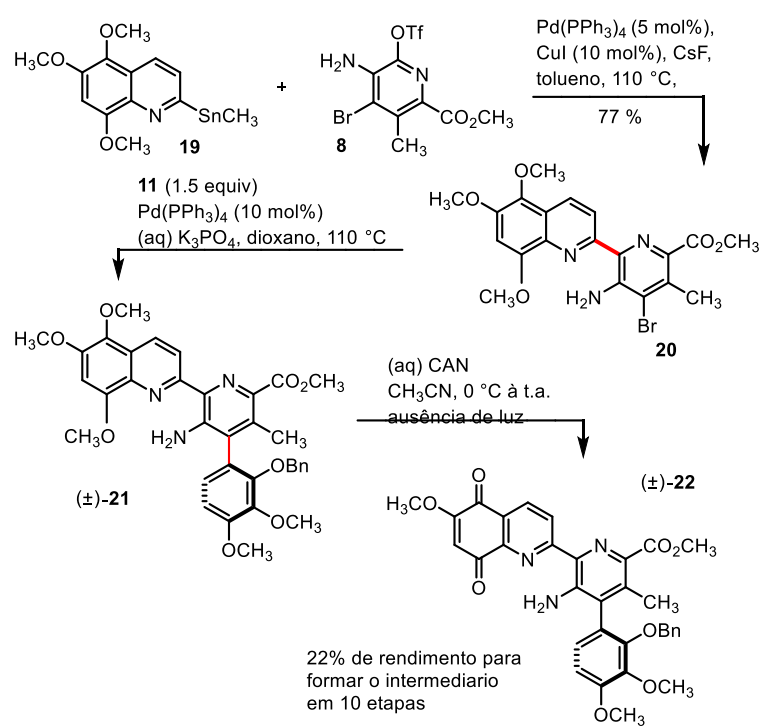
Em 2011, Donohoe *et al.*, 2011 completaram uma síntese total concisa e eficiente da estreptonigrina, empregando 14 etapas e com um rendimento global de 11% (DONOHOE *et al.*, 2011). Essa é a mais eficiente relatada até o momento (Esquemas 1 e 2).

Em vista da importância da produção de derivados da estreptonigrina e lavendamicina, vários métodos foram desenvolvidos para a síntese de 2-(2-piridil)quinolinas (BOTTEGHI *et al.*, 1986, BRINGMANN *et al.*, 2014, LUZUNG, *et al.*, 2010). No entanto, muitos desses protocolos de síntese relatados até o momento apresentaram várias desvantagens, incluindo condições severas de reação, reação em múltiplas etapas, longos tempos reacionais e baixos rendimentos (HAYASHI *et al.*, 1981, LI *et al.*, 2013, LAGUNA *et al.*, 2014 e KOUZNETSOV *et al.*, 2012).

Um dos protocolos mais comuns para preparar derivados da estreptonigrina é por meio de reações de acoplamento cruzado, um processo eficiente para a preparação de compostos *bis*-aril (BELLINA *et al.*, 2007, HE *et al.*, 2014, KHADDOUR *et al.*, 2014, WANG *et al.*, 2014) e de *bis*-heteroaril (BELLINA *et al.*, 2009, GUERRE *et al.*, 2014, MOLANDER *et al.*, 2012, TANG *et al.*, 2014).



Esquema 1 - Formação da estanho quinolina substituída **19** e da piridina pentassubstituída **8** (DONOHOE *et al.*, 2011).



Esquema 2 - Síntese total da estreptonigrina (DONOHOE *et al.*, 2011).

No Esquema 1 pode-se observar que a síntese da piridina (Figura 1 - Anel C) começou por condensação da metoxiamina com o glioxalato de etila **1** disponível comercialmente. Em seguida, uma crotilação mediada por zinco da oxima resultante forneceu **2** ao longo de duas etapas. A acilação de **2** com ácido α -aminoacrílico **3** foi efetuada por formação *in situ* do cloreto de ácido correspondente seguido da adição de **2** para proporcionar o precursor **4**.

Por meio da reação de metátese cruzada obteve-se **5** usando o catalisador de segunda geração Hoveyda-Grubbs (G-H II). O passo seguinte foi a eliminação do grupo de saída, utilizando a quinuclidina. Essa reação foi realizada em metanol de modo que ocorreu uma transesterificação. Além disso, adicionou-se metilamina à mistura reacional para efetuar a clivagem do grupo N-protetor, o que foi eficiente para permitir a aminopiridona **6**.

A seguir, a piridona **6** foi convertida em piridina **7** utilizando anidrido trifílico, DTBMP e HFIPA. A bromação subsequente com *N*-bromossuccinimida proporcionou a piridina penta substituída **8**, com rendimento de 92%. Voltou-se, então, para os dois parceiros de acoplamento restantes, o éster de borato **11** foi sintetizado em três etapas a partir do **9** disponível comercialmente; uma bromação regioseletiva de **11** com *N*-bromossuccinimida proporcionou o bromofenol **10** como único regioisômero; e a proteção do fenol ocorreu de forma branda para gerar um éter benzílico que foi posteriormente tratado com *tert*-butil-lítio e 2-isopropoxi-4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolano para dar o éster **11**, com 60% de rendimento.

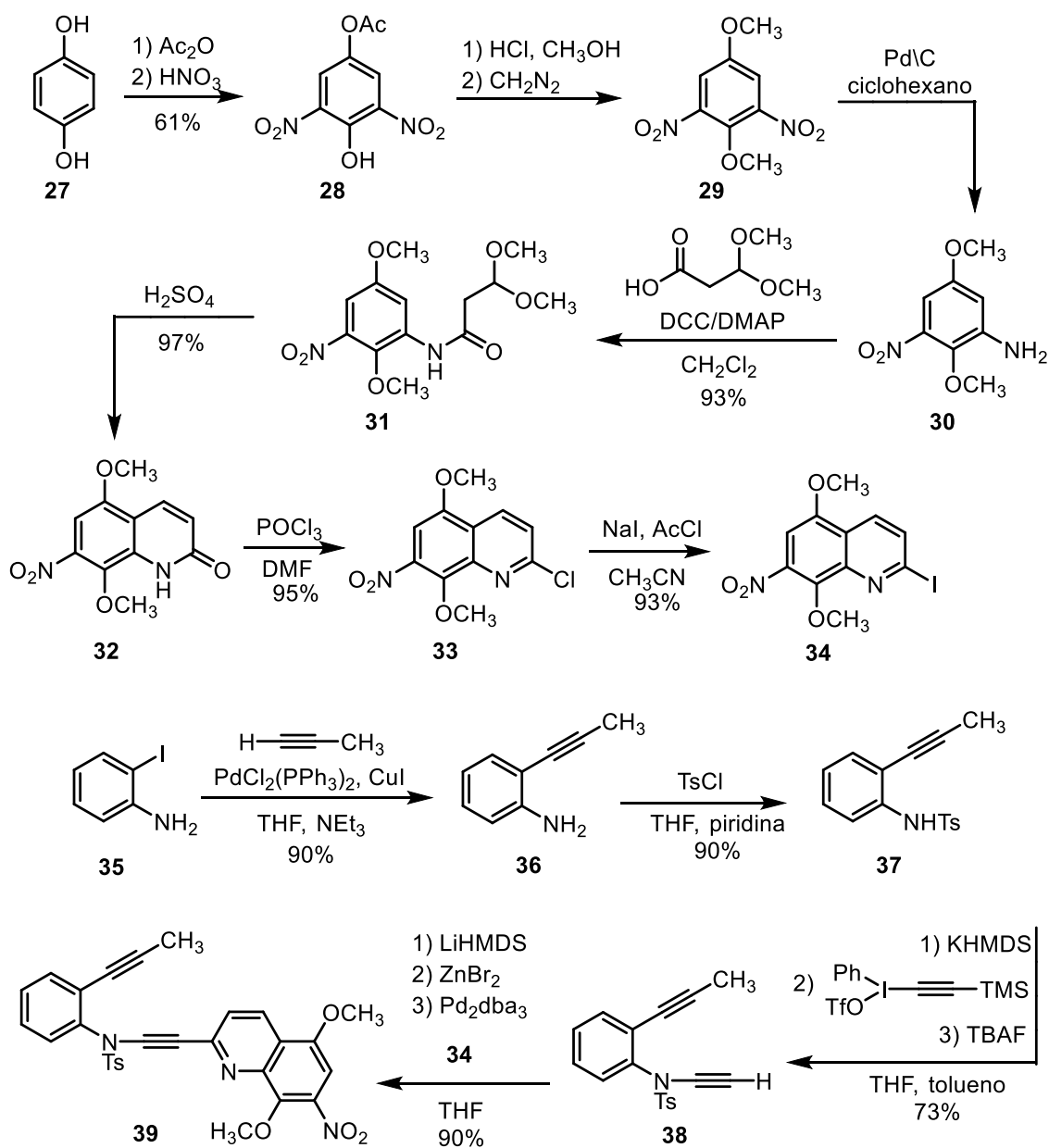
Foi previsto que a 2-cloro-5,6,8-trimetoxi-quinolina proporcionaria acesso a uma gama de parceiros de acoplamento nucleofílicos que poderiam potencialmente estabelecer a ligação do anel AB-C. Para este fim, o 2,4,5-trimetoxibenzaldeído **12** disponível comercialmente foi convertido no correspondente composto nitro **13** com ácido nítrico. A redução utilizando Pd/C proporcionou a anilina **14**, que foi subsequentemente acilada com cloreto de (*E*)-3-etoxiacrilóilo **15** para gerar arilamida **16**. A ciclização em ácido sulfúrico estabeleceu o andaime do anel AB, gerando **17**, enquanto o tratamento com POCl₃ efetuou a aromatização da cloroquinolina **18**. Este tratado com hexametilditina e Pd[PPh₃]₄ resultou na estanho quinolina substituída **19** (etapa chave).

Com os três principais fragmentos na mão, começou-se a construir o andaime tetracíclico da estreptonigrina. Por meio da reação de Stille com a estanhoquinolina **19** e com piridina **8**; eficientemente acoplada, a Pd[PPh₃]₄

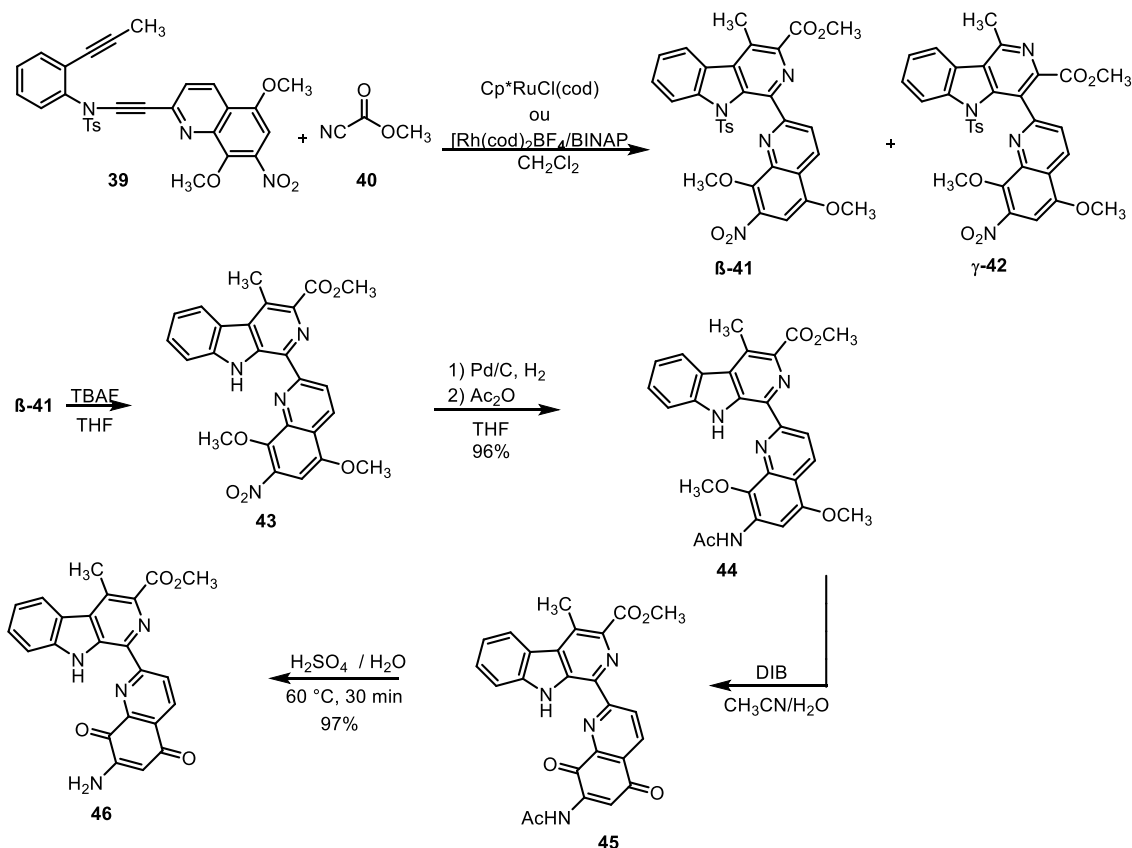
forneceu a estrutura **20** (AB-C) (Esquema 2). Em seguida, uma reação de Suzuki envolvendo bromopiridina **20**, éster de borato de arilo **11** e Pd[PPh₃]₄ estabeleceu o eixo do anel C-D **21** com 74% de rendimento. Finalmente, uma oxidação altamente mediada por CAN da quinolina **21** à quinona **22**, resultou no composto desejado. Essa síntese foi alcançada em dez passos lineares com rendimento global de 22%, a partir do glioxilato de etila.

Com excesso de bromo e piridina, conseguiu-se a conversão da quinona **22** no composto dibromado **23**. Verificou-se que era relativamente instável e assim foi tratado imediatamente com azida de sódio em DMF para fornecer azidoquinona **24**. Como **24** também se mostrou instável, o material bruto foi retirado e submetido à Pd/C catalítico em atmosfera de hidrogênio. Essas condições de reação efetuaram as manipulações desejadas: redução da azida, hidrogenólise de éter benzílico e redução do brometo de arilo indesejado. O éster metílico da estreptonigrina **25** foi obtido com um rendimento global de 57% a partir do intermediário formal quinona **22**. Finalmente, o tratamento com carbonato de potássio em metanol aquoso revelou o ácido carboxílico do anel C, proporcionando estreptonigrina **26**.

A síntese total da lavendamicina (Esquemas 3 e 4) mais recente foi descrita por Nissen e Detert (2012), sendo uma estratégia altamente convergente. A etapa chave da síntese é uma cicloadição [2 + 2 + 2] catalisada por rutênio.



Esquema 3 - Formação do intermediário **39** (Nissen e Detert, 2012).



Esquema 4 - Síntese total da Lavandamicina (Nissen e Detert, 2012).

A hidroquinona **27** foi submetida às reações de acetilação, nitração, metanólise e à subsequente metilação com diazometano para produzir 1,4-dimetoxi-2,6-dinitrobenzeno **29** em quatro etapas (Esquema 3). Posteriormente, uma redução seletiva de um dos grupos nitro foi obtida por transferência de hidrogenação com ciclo-hexeno usando Pd/C em etanol, chegando ao composto **30** com 95% de rendimento.

Uma vez estabelecido o padrão de substituição do anel A da lavandamicina, uma amidação mediada por DCC e DMAP de **30** com ácido 3,3-dimetoxipropanóico proporcionou **31** com um rendimento de 93%. A ciclagem Knorr projetada procedeu eficientemente tratando **31** com H_2SO_4 para dar a quinolinona **32**. Cloração de **32** com POCl_3 em DMF resultou no **33**. Para otimizar a reatividade do acoplamento cruzado, **33** foi convertido na 2-iodoquinolina **34** mais reativa, por reação de iodeto de sódio em acetonitrila na presença de cloreto de acetila.

Outro composto chave é o composto **39**, sintetizado em quatro passos a partir da 2-iodoanilina **35** (Esquema 3). Uma reação de Sonogashira com propino seguida

por *N*-tosilação proporcionou sulfonamida **37**, a qual foi então desprotonada com KHMDS e posteriormente alquilada para se obter o 1,6-di-ino **38**. Este di-ino foi acoplado sob condições de Negishi com o bloco de construção 2-iodoquinolina **34** para finalmente formar o di-ino **39**.

Com 1,6-di-ino **39** na mão, começou-se a investigar a sua reação com cianoformiato de metila **40** por meio da cicloadição [2 + 2 + 2] na presença [Rh(cod)₂]BF₄/BINAP para dar os precursores pentacíclicos β-**41** e γ-**42**.

Tendo demonstrado a síntese do núcleo pentacíclico da lavendamicina por meio de uma cicloadição [2 + 2 + 2], apenas algumas transformações de grupos restantes foram necessárias para completar a síntese total de lavendamicina. A remoção do grupo protector *N*-tosila, com (TBAF) em tetrahidrofurano (THF) proporcionou **43**, com rendimento de 91%. Em seguida, o grupo nitro C-7 foi reduzido na presença de Pd/C, e o grupo amino resultante foi acetilado obtendo-se o composto **44**. A desmetilação oxidativa direta de **44**, para gerar o sistema quinoide, foi realizada com di-acetoxi-iodobenzeno (DIB) em acetonitrila para dar **45** em 88% de rendimento. Finalmente, para completar a síntese total formal de lavendamicina, o grupo acetamido C-7 foi hidrolisado em uma mistura de H₂SO₄/água para finalmente gerar o composto **46**.

A síntese de 2-(2-piridil)quinolinas por tais procedimentos é particularmente eficiente e não tem sido difundida (SAKASHITA *et al.*, 2013); porque possuem variáveis que podem tornar o processo inviável tanto econômica quanto cineticamente, como: (a) uso de materiais de partida de custo elevado; (b) necessidade de várias etapas para chegar ao produto desejado, ocasionando queda no rendimento global e, conseqüentemente, aumento na formação de subprodutos e intermediários indesejados; e, (c) uso de metais como paládio, rutênio e sódio.

Considerando, pois, as limitações citadas, é necessário construir um protocolo eficiente para a síntese de moléculas derivadas da estreptonigrina e lavendamicina, visando à diminuição das etapas para a síntese total.

1.3. Reações multicomponentes (RMCs).

Reações multicomponentes (RMCs) são reações convergentes em que três ou mais materiais de partida reagem para a formação de apenas um produto,

em uma única etapa (Figura 2). Uma diversidade de compostos pode ser conseguida simplesmente variando um dos materiais de partida (XIAO-HUA *et al.*, 2006). Nesse tipo de reação o produto é formado a partir de reações químicas elementares sequenciais, também conhecidas como reações em cascata (tandem, dominó ou zíper) (DÖMLING, 2005).



Figura 2 - Reações multicomponentes.

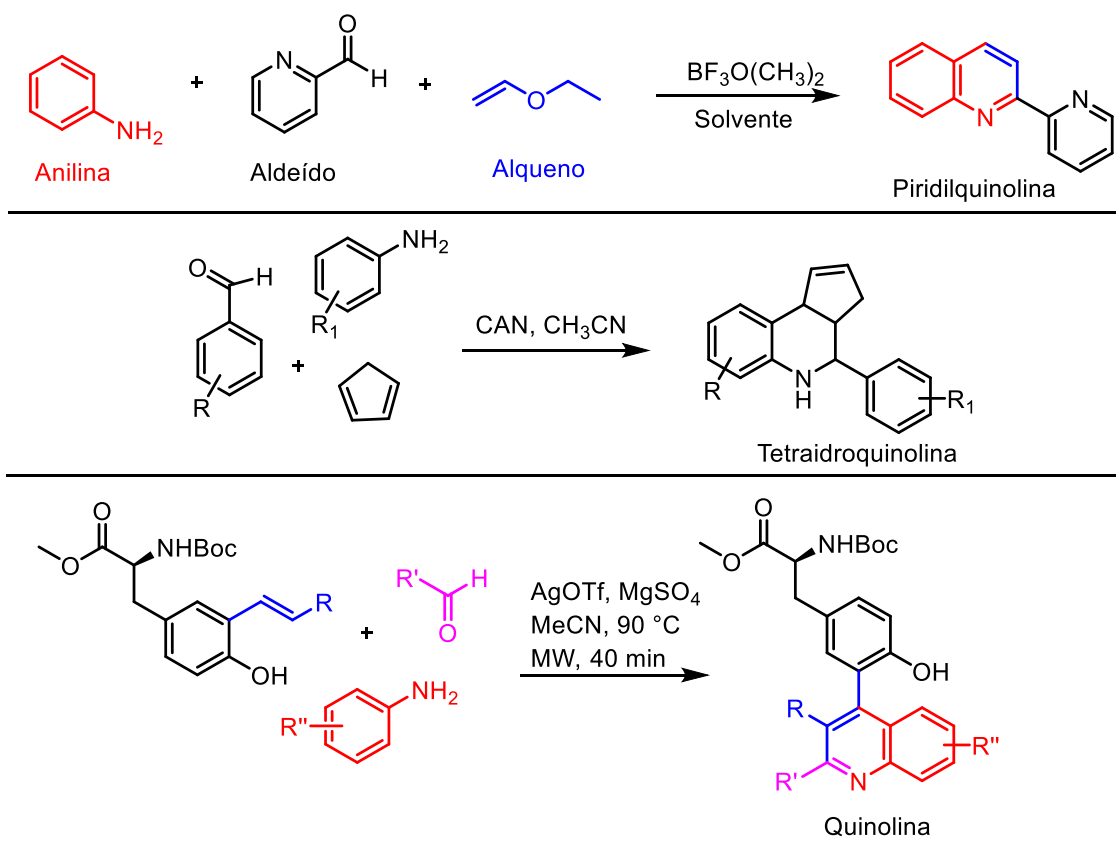
As RMCs resultam em um aumento substancial em termos de complexidade molecular e oferecem oportunidades para altos níveis de convergência na síntese, atraindo assim a atenção de toda a comunidade científica. São também utilizadas pela indústria farmacêutica para o desenvolvimento de bibliotecas combinatórias (ROLFE *et al.*, 2011).

Dentre as reações multicomponentes já reportadas na literatura, a reação de Povarov merece destaque por permitir preparar diferentes classes de compostos *N*-heterocíclicos em uma única etapa.

1.4. Reação de Povarov

A reação de Povarov foi descoberta em 1962 e é uma reação de ciclocondensação entre uma arilímia (obtidas a partir de anilina e aldeídos), com um alqueno ou alquino rico em densidade eletrônica, geralmente catalisada por um ácido

de Lewis ou de Brönsted. Essas reações produzem possivelmente tetraidroquinolinas, quinolinas ou piridilquinolinas (Esquema 5).



Esquema 5 -Possíveis produtos da reação de Povarov (GOLI et al., 2017 e VASCONCELOS et al., 2017).

Por quase três décadas desde o trabalho original de Povarov, essa reação não atraiu muita atenção, mas começou a mudar em 1993, quando Naraska e Shibata (2016) desenvolveram a reação de Povarov na versão tricomponente, em que as iminas são geradas *in situ* a partir de uma anilina e um aldeído. Na verdade, este desenvolvimento desencadeou um período contínuo de considerável interesse na reação de Povarov (PALACIOS et al., 2010 e RAMANN e COWEN, 2016). Além disso, a reação de Povarov foi aplicada em várias sínteses totais (Figura 3), como na síntese da Martinellina, da Luotonina A e da Camptotecina (HADDEN, et al., 2006 e, TWIN e BATEY et al., 2004).

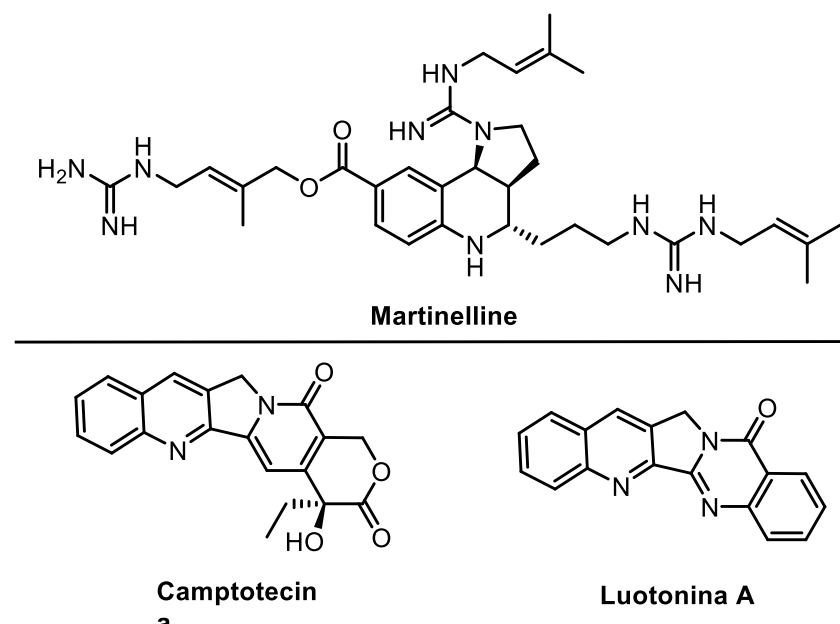


Figura 3 - Alcaloides de pirroloquinolina (TWIN e BATEY *et al.*, 2004).

A reação de Povarov foi reinvestigada na década de 1990, quando avanços significativos foram conseguidos com o emprego de catalisadores mais eficientes e emprego de irradiação de micro-ondas (DOBBELAAR e MARZABADI, 2011).

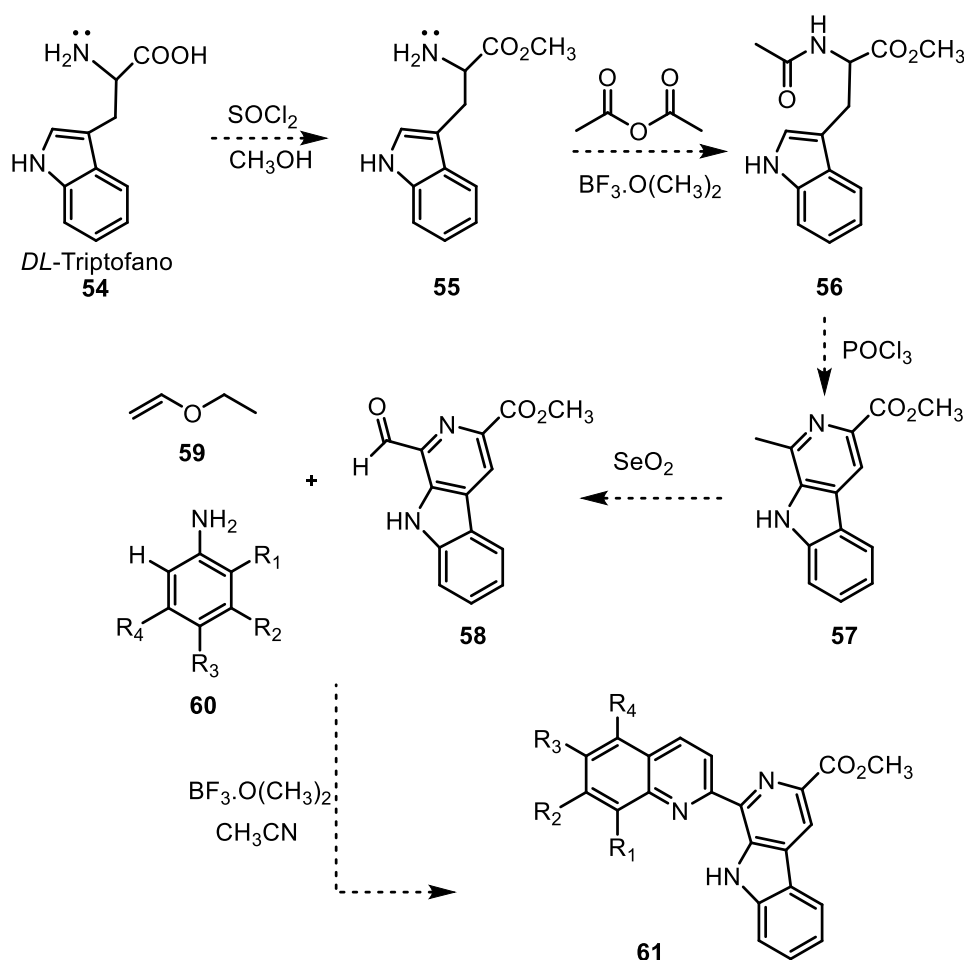
A reação de Povarov ocorre com bases de Schiff aromáticas e alquenos ativados que procedem como uma reação de Diels-Alder heteronuclear com demanda inversa de elétrons, uma imino Diels-Alder como mostrado no Esquema 6 (VASCONCELOS *et al.*, 2017). No entanto, um grande número de estudos experimentais é favorável ao mecanismo via intermediários iônicos (GLUSHKOV e TOLSTIKOV, 2008, HAGHDADI *et al.*, 2016, WU *et al.*, 2017).

O mecanismo descrito no Esquema 6 foi proposto utilizando os resultados obtidos a partir da espectrometria de massas de alta resolução (EMAR). Nessa reação, o metal atua como um ácido de Lewis (AL) e catalisa uma reação de Aza Diels Alder (A-DA) entre uma imina e o alqueno nucleofílico. As investigações foram realizadas usando o complexo AgOTf. Acredita-se que a imina **A** é formada *in situ* pela reação de condensação entre a anilina e o aldeído e, posteriormente, reage com AgOTf que dá o complexo catiônico de prata **B**, o que parece ser um intermediário-chave para a reação do A-DA. Curiosamente, uma série de outros complexos baseados em prata (I) foram detectados durante o monitoramento do EMAR da reação. Com base nesses resultados, uma série de

reações de equilíbrio envolvendo esses complexos poderia ocorrer para formar o intermediário catiônico **B**. O produto de ciclização **F** foi obtido com a saída do complexo **E** e a restauração do ciclo catalítico. A hidroquinolina **F** sofre uma oxidação espontânea para dar a quinolina **G**.

2. OBJETIVOS

A lavendamicina e seus derivados pertencem à família de alcaloides aminoquinona e exibem efeitos antiproliferativos contra várias linhagens celulares de câncer. Sendo assim, este trabalho teve como meta desenvolver uma série de análogos da lavendamicina com o intuito de potencializar sua atividade antifúngica (KOUZNETSOV *et al.*, 2012). A rota sintética proposta para a obtenção das moléculas desejadas está apresentada no Esquema 7.

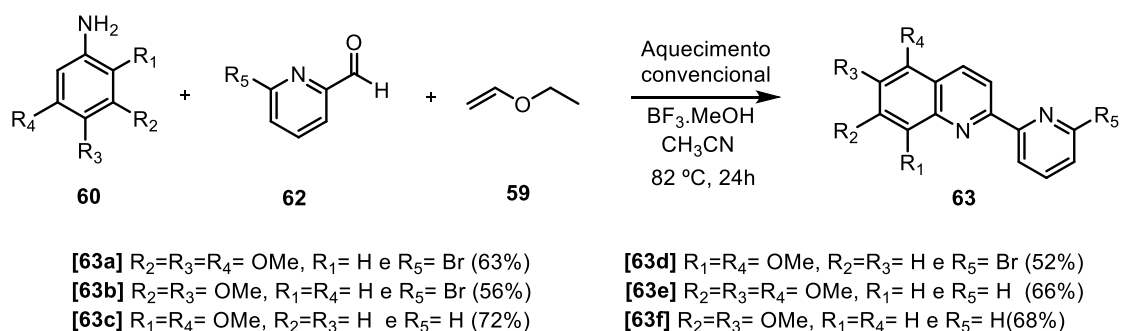


Esquema 7 - Rota sintética proposta para a formação de análogos da lavendamicina.

Outra classe de compostos que serão desenvolvidas neste trabalho; são moléculas denominadas piridilquinolinas. Para este propósito, foram utilizadas RMCs, considerando as vantagens e a importância que vêm adquirindo na química

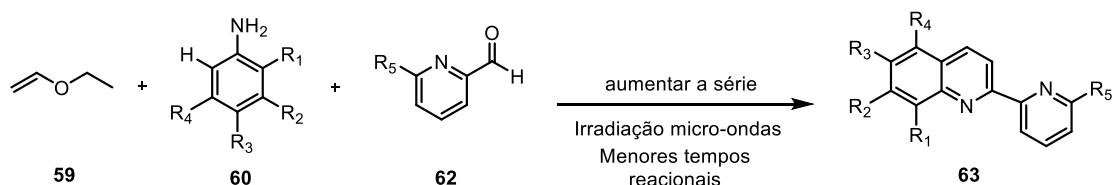
orgânica e farmacêutica. A metodologia utilizada seguirá uma estratégia desenvolvida em BOREL (2013), para a construção de 2-(2-piridil)quinolinas. Com o intuito de aumentar o escopo e consolidar a metodologia por aquecimento convencional, a proposta de trabalho visou aumentar a série desenvolvida anteriormente e prosseguir com a investigação das atividades antifúngicas.

A modificação desenvolvida para a reação de Povarov em BOREL (2013), apresentou tempos reacionais elevados, rendimentos moderados, limitações na formação de compostos com grupos retiradores de elétrons e resultados significativos com alguns grupos doadores de elétrons (Esquema 8).



Esquema 8 - Metodologia e condições reacionais dos compostos desenvolvidos anteriormente.

Em função disso, modificações na metodologia se fizeram necessárias buscando reduzir o tempo de reação e aumentar os rendimentos do processo. Nesse sentido, verificou-se o emprego da irradiação de micro-ondas assistida por transferência de calor, em que as reações podem ser efetuadas mais rapidamente em comparação com métodos convencionais de aquecimento e, muitas vezes, resultam em aumento de rendimento do produto (DADHANIA *et al.*, 2012 e AZIZIAN *et al.*, 2012). A proposta a ser desenvolvida está representada no Esquema 9.



Esquema 9 - Proposta de trabalho para RMCs via irradiação de micro-ondas.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Técnicas experimentais

Para a cromatografia em camada delgada (CCD), foram usadas placas Polygram-UV₂₅₄ 0,20 mm Macherey - Nagel (20 X 20 cm). Após a eluição, as placas foram observadas sob lâmpada ultravioleta ($\lambda = 254$ nm) e reveladas com solução de permanganato de potássio (3 g de KMnO_4 , 20 g de K_2CO_3 e 5 mL de KOH 5% em 300 mL de água) ou solução de ácido fosfomolibdico (12 g de $2\text{H}_3\text{PO}_4 \cdot 2\text{MoO}_3 \cdot 48\text{H}_2\text{O}$ em 250 mL de etanol). As separações cromatográficas em coluna foram realizadas utilizando-se sílica gel 60 (70-230 ou 230-400 mesh), como fase estacionária. As temperaturas de fusão foram determinadas em aparelho MQAPF-301 e não foram corrigidas.

3.2. Técnicas espectroscópicas

Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos empregando-se a técnica de reflectância total atenuada (ATR) em equipamento Varian 660-IR com acessório GladiATR. Para obter os de Ressonância Magnética Nuclear, empregou-se o aparelho Varian Mercury 300 (300 MHz). Foram utilizados clorofórmio e metanol deuterados como solventes, e os espectros foram referenciados pelo sinal do tetrametilsilano (TMS) (δ 0,00). As constantes de acoplamento escalar (J) foram expressas em Hertz (Hz).

Os espectros de massas por impacto eletrônico (IE) foram obtidos em um equipamento CG-EM SHIMADZU GCMS-QP5050A, do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA) no Departamento de Química da UFV.

Os espectros de massas de alta resolução foram obtidos em um equipamento Bruker MicroTof (resolução = 10000 FWHM) do Departamento de Química da UFMG sob ionização por “electrospray” (IES), dados em quatro casas decimais.

A irradiação de micro-ondas foi realizada em um aparelho CEM DISCOVER SYSTEM, do Laboratório de Química Supramolecular e Biométrica no Departamento de Química da UFV.

3.3. Purificação e preparo de reagentes e solventes

3.3.1. Eliminação da água residual do metanol (MeOH)

A um balão de 500 mL foram adicionados 2,5 g de magnésio, 0,25 g de iodo molecular e 50 mL de metanol. O sistema foi colocado sob refluxo durante uma hora. Após este período, adicionaram-se 250 mL de metanol ao balão, mantendo-se a mistura sob refluxo por duas horas. Posteriormente, o metanol anidro foi destilado e devidamente armazenado sobre peneira molecular 3 Å em um frasco de vidro âmbar devidamente vedado, sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

3.3.2. Eliminação da água residual do tetraidrofurano (THF)

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de THF e 12 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema sob refluxo durante 20 horas. Em seguida, destilou-se o THF, transferindo-o para outro balão de 500 mL, contendo sódio metálico. Deixou-se a mistura sob refluxo, durante uma hora. A seguir, adicionou-se benzofenona ao balão contendo o THF e deixou-se o sistema sob refluxo até que a mistura reacional adquirisse a coloração azul. Após a mudança na coloração, destilou-se o THF anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado e sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

3.3.3. Eliminação da água residual do diclorometano (DCM)

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de diclorometano e 3 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema sob refluxo durante três horas. Em seguida, destilou-se o diclorometano anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado e sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

3.3.4. Eliminação da água residual da *N,N*-diisopropiletilamina (DIPEA)

A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de *N,N*-diisopropiletilamina sobre lentilhas de hidróxido de potássio. A mistura foi refluxada por duas horas. Após este período, a *N,N*-diisopropiletilamina foi destilada e armazenada sobre lentilhas de hidróxido de potássio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

3.3.5. Eliminação da água residual do clorofórmio

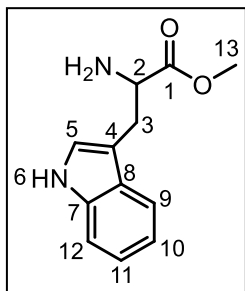
A um balão de 500 mL foram adicionados 300 mL de clorofórmio e 3 g de carbonato de potássio previamente seco em mufla por 5 horas a 300 °C. Deixou-se o sistema sob refluxo durante cinco horas. Em seguida, destilou-se o clorofórmio anidro, que foi armazenado sobre peneira molecular 4Å em um frasco de vidro âmbar vedado e sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

3.3.6. Eliminação da água residual da acetonitrila

Em um béquer de 500 mL, 300 mL de acetonitrila foram misturados com 10 g de sílica gel. A seguir, a mistura foi filtrada e a acetonitrila recolhida em um balão de 500 mL, onde posteriormente foram adicionados 3 g de hidreto de cálcio. Deixou-se o sistema em refluxo por três horas. Em seguida, destilou-se a acetonitrila anidra, que foi armazenada sobre peneira molecular 4 Å em um frasco de vidro âmbar vedado e sob atmosfera de nitrogênio (PERRIN e ARMAREGO, 1994).

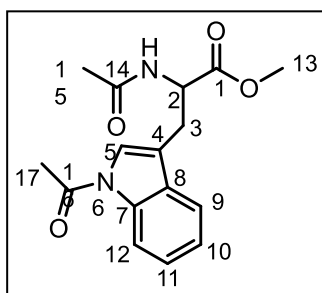
3.4. Parte experimental

3.4.1. Síntese da 2S-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metila **55**



O procedimento a seguir foi baseado no trabalho de VICENTE *et al.* (2012). Em um balão bitubulado de fundo redondo (125 mL) contendo *DL*-triptofano (2,040g; 10,00 mmol) e metanol anidro (20 mL), sob agitação magnética e a 0 °C, foi adicionado gota-a-gota SOCl₂ 1,1 mL; 14,00 mmol. A mistura resultante foi submetida a refluxo durante 3 h e deixada à temperatura ambiente sob agitação durante 45 h. Decorrido esse período, o metanol foi então removido sob pressão reduzida e o produto bruto foi lavado com éter etílico (3 x 25 mL) resultando num sólido marrom (2,00 g) em rendimento quantitativo. **Característica:** sólido marrom. **T_f:** 101-102 °C. **CCD:** **R_f** = 0,36 [hexano:éter etílico, 1:1 (v/v)]. **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 3528; 2856; 2014; 1746; 1499; 1435; 1284; 1209; 1106; 729; 423. **RMN de ¹H (300 MHz, CD₃OD)** δ 3,32 - 3,52 (m, 2H, -H-3); 3,76 (s, 3H, -OCH₃); 4,29 (s, 1H, H-2); 6,99 – 7,16 (m, 2H, H-10 e H-11), 7,19 (s, 1H, H-5), 7,37 (d, 1H, *J*_{9,10} = 7,7 Hz, H-9); 7,51 (d, 1H, *J*_{12,11} = 7,4 Hz, H-12). **RMN de ¹³C (75 MHz, CD₃OD)** δ 26,2 (-OCH₃); 52,5 (C-13); 53,3 (C-2), 106,0 (C-4); 111,3 (C-12); 117,4 (C-9); 118,9 (C-11); 121,5 (C-10); 124,3 (C-5); 126,8 (C-8), 136,9 (C-7), 169,4 (C-1). **EM, *m/z* (%):** 218 ([M⁺], C₁₂H₁₄N₂O₂, 5), 219 ([M+1], 1), 159 (6), 131 (11), 130 (100), 128 (5), 103 (6), 102 (7), 77 (12), 51 (5), 44 (6).

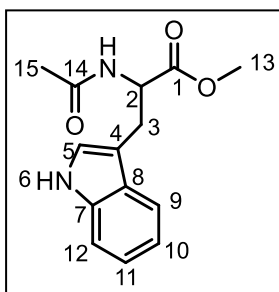
3.4.2. Síntese da 2S-acetamido-3-(1-acetil-1H-indol-3-il)propanoato de metila **71**



Em um balão de fundo redondo bitubulado (25 mL) adicionou-se **55** (109 mg; 0,50 mmol) em CH₂Cl₂ anidro (5 mL), anidrido acético (1,0 g, 10,0 mmol) e 0,4 mL de BF₃.O(CH₃)₂. A mistura permaneceu sob agitação e temperatura ambiente por 19 horas, sendo monitorada por CCD. Após a conclusão da reação, uma solução de bicarbonato de sódio a 10% (20 mL) foi adicionada. A mistura foi transferida para um funil de separação e extraída com CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de magnésio e concentrada em evaporador rotatório, resultando num

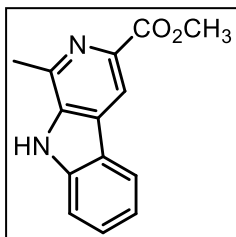
sólido branco em rendimento quantitativo (151 mg, 0,50 mmol). **Característica:** sólido branco. **EM, m/z (%):** 302 ($[M^+]$, $C_{16}H_{18}N_2O_4$, 6), 261 ($[M+1]$, 1), 243 (29), 201 (29), 172 (12), 131 (15), 130 (100), 102 (7), 88 (7), 77 (10).

3.4.3. Síntese da 2S-acetamido-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metila **56**



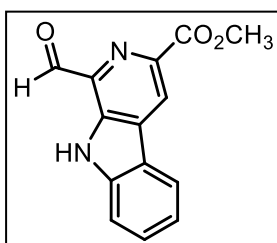
Em um balão bitubulado de fundo redondo (125 mL) contendo o composto **55** (109 mg; 0,50 mmol) e diclorometano anidro, sob agitação magnética e a temperatura ambiente, foram adicionados DIPEA (0,1 mL; 0,6 mmol) e anidrido acético (0,1 mL; 1,0 mmol) (gota-a-gota). Sob atmosfera de nitrogênio a mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 3 h. A mistura reacional foi transferida para um erlenmeyer contendo solução de HCl (2 M, 20 mL). A mistura foi filtrada e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). Em seguida, os extratos orgânicos foram tratados com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados em evaporador rotatório, para obtenção de um sólido branco, que foi utilizado na próxima etapa sem qualquer tipo de purificação (130 mg, 0,5 mmol). **Característica:** sólido branco. **T_f:** 155-156°C. **CCD:** **R_f** = 0,33 [hexano:acetato, 1:3 (v/v)]. **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 3314; 2921; 1731; 1657; 1520; 1434; 1219; 1122; 745; 518. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 1,90 (s, 3H, -CH₃) 3,15 - 3,32 (m, 2H, -CH₂); 3,64 (s, 3H, -OCH₃); 4,85 (dt, 1H, $J_{2,NH} = 7,7$ e $J_{2,3} = 5,7$ Hz, H-2); 6,55 (d, 1H, $J_{NH,2} = 7,7$, N-H); 6,96 (d, 1H, $J_{5,3} = 2,1$ Hz, H-5); 7,0 - 7,16 (m, 2H, H-10 e H-11), 7,32 (d, 1H, $J_{9,10} = 8,0$ Hz, H-9); 7,47 (d, 1H, $J_{12,11} = 7,8$ Hz, H-12); 9,17 (s, 1H, H-6). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 22,9 (-CH₃); 27,6 (-CH₂); 52,3 (-OCH₃); 53,1 (C-2), 109,5 (C-4); 111,5 (C-9); 118,3 (C-12); 119,3 (C-11); 121,9 (C-10); 123,1 (C-5); 127,5 (C-8), 136,3 (C-7), 170,3 (C-1), 172,8 (C-14). **EM, m/z (%):** 260 ($[M^+]$, $C_{14}H_{16}N_2O_3$, 5), 261 ($[M+1]$, 1), 201 (22), 170 (6), 131 (13), 130 (100), 128 (5), 103 (7), 102 (8), 88 (5), 77 (16), 43 (46).

3.4.4. Síntese da 1-metil-9H-pirido[3,4-b]indole-3-carboxilato de metila **57**



Em um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL), contendo **56** (52 mg; 0,20 mmol), sob agitação magnética e refluxo, foi adicionado excesso de POCl₃ destilado (2,7 mL). A mistura resultante foi agitada durante 2,5 h sob atmosfera de N₂. A mistura reacional foi transferida para um erlenmeyer em banho de gelo contendo 15 mL de água. NaHCO₃ (7g) foi adicionado em pequenas porções para neutralizar o POCl₃ na reação. A mistura foi filtrada e extraída com clorofórmio (3 x 15 mL). Em seguida, os extratos orgânicos foram tratados com sulfato de magnésio, filtrados e concentrados em evaporador rotatório, levando a um óleo amarelado como material bruto da reação. Foi realizada a purificação por coluna cromatográfica [hexano:acetato; 1:3 (v/v)], sendo obtido um sólido amarelo em rendimento de 92% (44 mg, 0,18 mmol). **Característica:** sólido amarelo. **T_f:** 234-235 °C. **CCD:** **R_f** = 0,31 [hexano:acetato, 1:3 (v/v)]. **EM, m/z (%):** 240 ([M⁺], C₁₄H₁₂N₂O₂, 30), 241 ([M+1], 5), 183 (14), 182 (100), 181 (31), 179 (7), 154 (14), 128 (5), 127 (9), 77 (7).

3.4.5. Síntese da 1-formil-9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxilato de metila **58**



Em um balão bitubulado de fundo redondo (50 mL) contendo o composto **57** (60 mg; 0,25 mmol), água e dioxano sob agitação magnética e refluxo, foi adicionado um pequeno excesso de dióxido de selênio (SeO₂, 35 mg; 0,31mmol). A mistura resultante foi agitada durante 15 h sob atmosfera de N₂. Decorrido esse período, o dioxano foi então removido sob pressão reduzida, obtendo-se um óleo escuro como material bruto da reação. O produto foi confirmado apenas por CCD.

3.4.6. Procedimento geral para síntese das 2-(2-piridil)quinolinas por meio de aquecimento convencional.

Para um tubo de 10 mL foram transferidos anilina e 2-piridinocarbaldeído, mantendo-se o sistema sob atmosfera de nitrogênio. Foram adicionados 4 mL

de acetonitrila anidra. O sistema reacional foi colocado sob agitação à temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse período, foram adicionados o etil vinil éter e o catalisador $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_3)_2$ (46 μL ; 0,3 mmol). O tubo foi selado e colocado em banho de óleo à temperatura de 82 °C por 24 horas.

Após esse período a mistura reacional foi transferida para um erlenmeyer contendo uma solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL). A solução foi transferida para um funil de separação e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). Em seguida, a fase orgânica foi tratada com sulfato de magnésio, filtrada e concentrada em evaporador rotatório, obtendo-se um óleo como material bruto da reação.

Na Tabela 1 são apresentadas as condições reacionais para o preparo de 2-(2-piridil)quinolinas por meio de aquecimento convencional e os rendimentos obtidos em cada reação.

Tabela 1 - Condições reacionais para o preparo das 2-(2-piridil)quinolinas por meio de aquecimento convencional

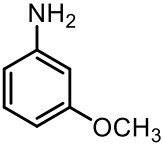
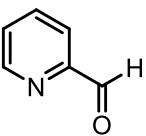
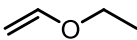
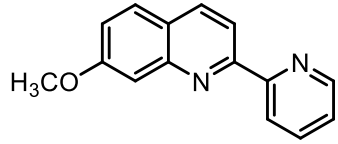
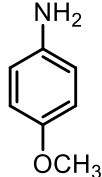
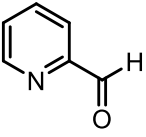
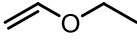
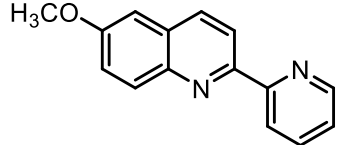
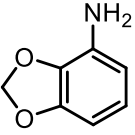
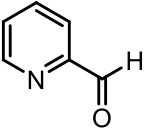
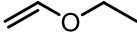
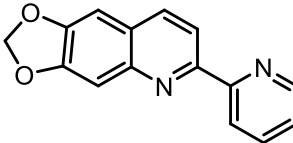
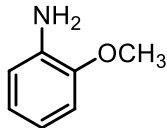
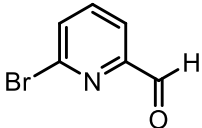
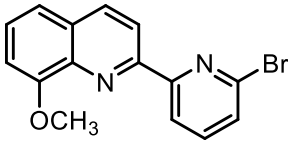
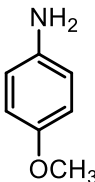
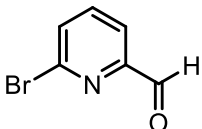
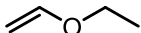
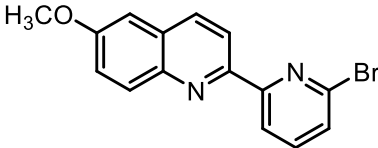
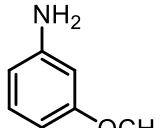
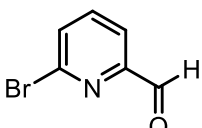
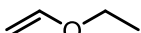
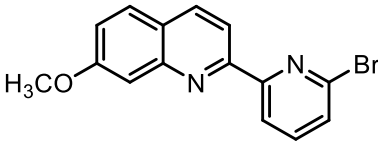
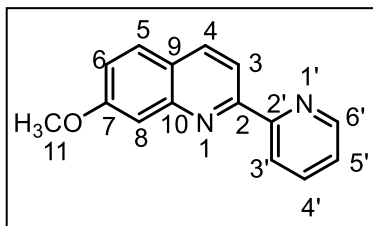
Anilina (mg; mmol)	Aldeído (mg; mmol)	Alqueno (μ L; mmol)	Mistura de solventes para purificação por cromatografia em coluna	2-(2-piridil)quinolinas	Rendimento (mg; %)
 (123; 1,00)	 (107; 1,00)	 (145; 1,50)	Hexano: Acetato de etila 1:1 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% (m/v)]	 82	73; 31
 (153; 1,00)	 (107; 1,00)	 (145; 1,50)	Hexano: Acetato de etila 3:2 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% (m/v)]	 83	75; 32
 (137; 1,00)	 (107; 1,00)	 (145; 1,50)	Hexano: Acetato de etila 3:1 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% (m/v)]	 84	120; 48

Tabela 1 - cont.

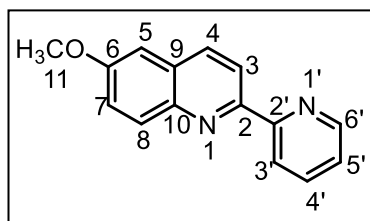
Anilina (mg; mmol)	Aldeído (μ L; mmol)	Alqueno (μ L; mmol)	Mistura de solventes para purificação por cromatografia em coluna	2-(2-piridil)quinolinas	Rendimento (mg; %)
 (123; 1,00)	 (185; 1,00)	 (145; 1,50)	Hexano: Acetato de etila 2:1 (v/v) 3% de solução de NH_4OH [28% (m/v)]	 85	120; 38
 (123; 1,00)	 (185; 1,00)	 (145; 1,50)	Hexano: Acetato de etila 3:1 (v/v) 3% de solução de NH_4OH [28% (m/v)]	 86	126; 40
 (123; 1,00)	 (185; 1,00)	 (145; 1,50)	Hexano: Acetato de etila 3:1 (v/v) 3% de solução de NH_4OH [28% (m/v)]	 87	117; 37

3.4.6.1 Dados referentes ao composto 7-metoxi-2-(2-piridil)quinolina **82**



O produto **82** foi obtido como um sólido castanho após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 105-106 °C. **CCD**: **R_f** = 0,33 [hexano: acetato, 1:1 (v/v)]. **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 3063, 2923, 2852, 1622, 1509, 1457, 1215, 1173, 1023, 845, 765, 671. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 3,99 (s, 3H, OCH₃), 7,21 (dd, 1H, $J_{6,5} = 8,9$ e $J_{6,8} = 2,5$ Hz, H-6), 7,35 (ddd, 1H, $J_{5,4} = 7,5$ Hz, $J_{5,6} = 4,8$ Hz e $J_{5,3} = 1,1$ Hz, H-5'), 7,51 (d, 1H, $J_{8,6} = 2,5$ Hz, H-8), 7,74 (d, 1H, $J_{5,6} = 8,9$ Hz, H-5), 7,87 (dt, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 7,7$ e $J_{4',6'} = 1,8$ Hz, H-4'), 8,21 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,5$ Hz, H-4), 8,40 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,5$ Hz, H-3), 8,59 (ddd, 1H, $J_{3',4'} = 7,7$ Hz, $J_{3',5'} = 1,1$ Hz e $J_{3',6'} = 0,9$ Hz, H-3'), 8,74 (ddd, 1H, $J_{6',5'} = 4,8$ Hz, $J_{6',4'} = 1,8$ Hz e $J_{6',3'} = 0,9$ Hz, H-6'). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 55,5 (OCH₃), 107,6 (C-8), 116,9 (C-3), 120,0 (C-6), 121,7 (C-3'), 123,5 (C-9), 123,9 (C-5'), 128,6 (C-5), 136,5 (C-4), 136,9 (C-4'), 149,2 (C-6'), 149,6 (C-10), 156,4 (C-2), 156,5 (C-2'), 160,8 (C-7). **EM, m/z (%)** 236 ([M⁺], C₁₅H₁₂N₂O, 100), 237 ([M+1], 15), 221 (16), 207 (7), 206 (5), 205 (12), 193 (20), 192 (19), 118 (6), 78 (5), 51 (14), 50 (7). **EMAR** [IES(+), IT-TOF] calculada para [M+H]⁺ = 237,1022, encontrada 237,0935.

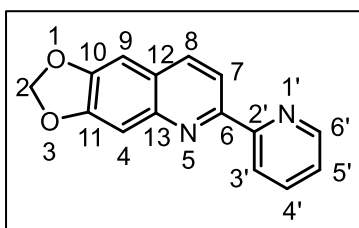
3.4.6.2 Dados referentes ao composto 6-metoxi-2-(2-piridil)quinolina **83**



O produto **83** foi obtido como um sólido castanho após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 103-104 °C. **CCD**: **R_f** = 0,31 (hexano: acetato, 3:2 v/v). **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 3065, 2930, 2834, 1619, 1496, 1381, 1222, 1166, 1018, 866, 793, 629. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 3,95 (s, 3H, OCH₃), 7,11 (d, 1H, $J_{5,7} = 2,8$ Hz, H-5), 7,33 (ddd, 1H, $J_{5',4'} = 7,5$ Hz, $J_{5',6'} = 4,8$ Hz e $J_{5',3'} = 0,9$ Hz, H-5'), 7,39 (dd, 1H, $J_{7,8} = 9,2$ e $J_{7,5} = 2,8$ Hz, H-7), 7,85 (dt, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 7,5$ e $J_{4',6'} = 1,8$ Hz, H-4'), 8,07 (d, 1H, $J_{8,7} = 9,2$ Hz, H-8), 8,17 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,6$ Hz, H-4), 8,50 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,6$ Hz, H-3), 8,59 (ddd, 1H, $J_{3',4'} = 7,5$ Hz, $J_{3',5'} = 1,2$ Hz e $J_{3',6'} = 0,9$ Hz, H-3'), 8,71 (ddd, 1H, $J_{6',5'} = 4,8$ Hz, $J_{6',4'} = 1,8$ Hz e $J_{6',3'} = 0,9$ Hz, H-6'). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 55,6 (OCH₃), 105,1

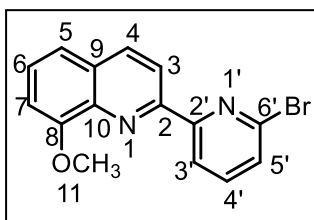
(C-5), 119,3 (C-3), 121,6 (C-3'), 122,4 (C-7), 123,7 (C-5'), 129,3 (C-9), 131,1 (C-8), 135,6 (C-4), 137,0 (C-4'), 143,8 (C-10), 148,9 (C-6'), 153,7 (C-2), 156,3 (C-2'), 158,1 (C-6). **EM, m/z (%)** 236 ($[M^+]$, $C_{15}H_{12}N_2O$, 100), 237 ($[M+1]$, 17), 221 (22), 194 (6), 193 (44), 192 (30), 166 (7), 165 (5), 140 (6), 118 (6), 63 (9), 62 (6), 52(7), 51 (16), 50 (8). **EMAR** [IES(+), IT-TOF] calculada para $[M+H]^+ = 237,1022$, encontrada 237,0943.

3.4.6.3 Dados referentes ao composto 6-(piridin-2-il)-[1,3]dioxolano[4,5-g]quinolina **84**



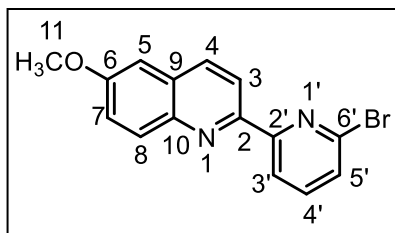
O produto **84** foi obtido como um sólido castanho após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 158,3-158,5 °C. **CCD: R_f** = 0,30 [hexano: acetato, 3:1 (v/v)]. **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 3446, 3056, 3007, 2922, 1619, 1514, 1499, 1478, 1233, 1169, 1039, 851, 766, 740. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 6,09 (s, 2H, H-2), 7,06 (dd, 1H, $J_{4,9} = 0,42$ Hz e $J_{4,8} = 0,36$ Hz, H-4), 7,30 (ddd, 1H, $J_{5',4'} = 7,5$ Hz, $J_{5',6'} = 4,8$ Hz e $J_{5',3'} = 1,2$ Hz, H-5'), 7,44 (dd, 1H, $J_{9,8} = 0,7$ Hz e $J_{9,4} = 0,42$ Hz, H-9), 7,83 (ddd, 1H, $J_{4',3'} = 8,0$ Hz, $J_{4',5'} = 7,5$ Hz e $J_{4',6'} = 1,8$ Hz, H-4'), 8,06 (ddd, 1H, $J_{8,7} = 8,5$ Hz, $J_{8,9} = 0,7$ Hz e $J_{8,4} = 0,36$ Hz, H-8), 8,37 (d, 1H, $J_{7,8} = 8,5$ Hz, H-7), 8,55 (ddd, 1H, $J_{3',4'} = 8,0$ Hz, $J_{3',5'} = 1,2$ Hz e $J_{3',6'} = 0,9$ Hz, H-3'), 8,70 (ddd, 1H, $J_{6',5'} = 4,8$ Hz, $J_{6',4'} = 1,8$ Hz e $J_{6',3'} = 0,9$ Hz, H-6'). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 101,7 (C-9), 102,7 (C-2), 106,1 (C-4), 117,3 (C-7), 121,4 (C-3'), 123,6 (C-5'), 125,3 (C-12), 135,5 (C-8), 136,8 (C-4'), 146,1 (C-13), 148,1 (C-6), 149,1 (C-6'), 150,8 (C-10), 154,1 (C-11), 156,5 (C-2'). **EM, m/z (%)** 250 ($[M^+]$, $C_{15}H_{10}N_2O_2$, 100), 251 ($[M+1]$, 19), 249 (41), 221 (7), 194 (5), 193 (9), 192 (13), 191 (8), 165 (5), 164 (9), 140 (6), 139 (5), 138 (6), 125 (5), 114 (10), 113 (5), 87 (7), 78 (11), 63 (9), 62 (9), 52 (11), 51 (25), 50 (14), 40 (5). **EMAR** [IES(+), IT-TOF] calculado para $[M+H]^+ = 251,0815$, encontrada 251,0734.

3.4.6.4 Dados referentes ao composto 2-(6-bromopiridil-2-il)-8-metoxiquinolina **85**



O produto **85** foi obtido como um sólido castanho após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 104-105 °C. **CCD**: **R_f** = 0,33 (hexano: acetato, 2:1 v/v). **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 3420, 2993, 2830, 1581, 1503, 1421, 1259, 1104, 1069, 843, 794, 749, 650. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 4,12 (s, 1H, OCH₃), 7,08 (dd, 1H, $J_{7,6} = 7,4$, e $J_{7,5} = 1,5$ Hz, H-7), 7,43 (dd, 1H, $J_{5,6} = 8,2$ Hz e $J_{5,7} = 1,5$ Hz, H-5), 7,48 (dd, 1H, $J_{6,5} = 8,2$ Hz e $J_{6,7} = 7,4$ Hz, H-6), 7,51 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 7,7$ Hz e $J_{5',3'} = 0,8$ Hz, H-5'), 7,71 (t, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 7,7$ Hz, H-4'), 8,25 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,6$ Hz, H-4), 8,59 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,6$ Hz, H-3), 8,69 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 7,7$ Hz e $J_{3',5'} = 0,8$ Hz, H-3'). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 56,2 (OCH₃), 108,1 (C-7), 119,6 (C-3 e C-3'), 120,8 (C-5), 127,4 (C-6), 128,3 (C-5'), 129,6 (C-9), 136,9 (C-4), 139,2 (C-4'), 139,6 (C-10), 141,4 (C-6'), 153,3 (C-2), 155,5 (C-2'), 157,4 (C-8). **EM, m/z (%)** 314 ([M⁺], C₁₅H₁₁BrN₂O, 50), 315 ([M+1], 100), 316 ([M+2], 57), 313 (93), 287 (49), 286 (36), 285 (58), 284 (33), 207 (32), 206 (39), 205 (81), 204 (16), 203 (22), 192 (20), 178 (19), 164 (22), 158 (19), 128 (44), 115 (19), 114 (19), 103 (27), 102 (28), 89 (22), 88 (21), 77 (19), 76 (32), 75 (35), 63 (49), 62 (31), 52 (29), 51 (55), 50 (62), 40 (23). **EMAR** [IES(+), IT-TOF] calculado para [M+H]⁺ = 315,0128, encontrada 315,0006.

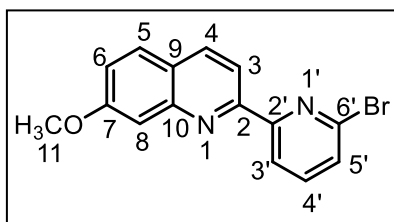
3.4.6.5 Dados referentes ao composto 2-(6-bromopiridil-2-il)-6-metoxiquinolina **86**



O produto **86** foi obtido como um sólido castanho após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 192,7-193,7 °C. **CCD**: **R_f** = 0,28 (hexano: acetato, 3:1 v/v). **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 3420, 2993, 2830, 1581, 1503, 1421, 1259, 1104, 1069, 843, 794, 749, 650. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 3,95 (s, 1H, OCH₃), 7,11 (d, 1H, $J_{5,7} = 2,7$ Hz, H-5), 7,39 (dd, 1H, $J_{7,8} = 9,2$, e $J_{7,5} = 2,7$ Hz, H-7), 7,50 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 7,8$, e $J_{5,3} = 0,7$ Hz, H-5'), 7,7 (t, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 7,8$ Hz, H-4'), 8,09 (d, 1H, $J_{8,7} = 9,2$ Hz, H-8), 8,17 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,6$ Hz, H-4), 8,51 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,6$ Hz, H-3), 8,62 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 7,8$ Hz e $J_{3',5'} = 0,7$ Hz, H-3'). **RMN**

de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) δ 55,6 (OCH_3), 105,0 (C-5), 119,3 (C-7) 120,0 (C-3), 122,6 (C-3'), 127,9 (C-5'), 129,6 (C-9), 131,2 (C-8), 135,5 (C-4'), 139,1 (C-4), 141,5 (C-10), 143,9 (C-6'), 152,2 (C-2), 157,7 (C-2'), 158,3 (C-6). **EM, m/z (%)** 314 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$, 71), 315 ($[\text{M}+1]$, 13), 316 ($[\text{M}+2]$, 65), 281 (15), 271 (28), 236 (14), 235 (70), 208 (9), 207 (49), 193 (20), 192 (100), 191 (25), 165 (17), 164 (16), 158 (13), 117 (20), 115 (25), 114 (17), 96 (10), 89 (10), 88 (12), 76 (13), 75 (16), 73 (22), 63 (24), 62 (16), 52 (20), 51 (27), 50 (31). **EMAR** [IES(+), IT-TOF] calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315,0128$, encontrada 314,9994.

3.4.6.6 Dados referentes ao composto 2-(6-bromopiridil-2-il)-7-metoxiquinolina **87**



O produto **87** foi obtido como um sólido amarelo após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 162,6–163,5 °C. **CCD: R_f** = 0,31 (hexano: acetato, 3:1 v/v). **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3003, 2934, 2833, 1625, 1544, 1463, 1427, 1219, 1129, 1035, 850, 778, 712. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 3,99 (s, 3H, OCH_3), 7,22 (dd, 1H, $J_{6,5} = 8,8$, e $J_{6,8} = 2,5$ Hz, H-6), 7,51 (d, 1H, $J_{8,6} = 2,5$ Hz, H-8), 7,53 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 7,7$ Hz e $J_{5',3'} = 0,6$ Hz, H-5'), 7,71 (t, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 7,7$ Hz, H-4'), 7,73 (d, 1H, $J_{5,6} = 8,8$ Hz, H-5), 8,20 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,5$ Hz, H-4), 8,41 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,5$ Hz, H-3), 8,63 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 7,7$ Hz e $J_{3',5'} = 0,6$ Hz, H-3'). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 55,5 (C-11), 107,5 (C-8), 116,9 (C-6) 120,3 (C-3), 120,4 (C-3'), 123,8 (C-9), 128,2 (C-5'), 128,6 (C-5), 136,6 (C-4'), 139,1 (C-4), 141,5 (C-10), 149,5 (C-6'), 154,7 (C-2), 157,6 (C-2'), 160,9 (C-7). **EM, m/z (%)** 314 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$, 49), 315 ($[\text{M}+1]$, 9), 316 ($[\text{M}+2]$, 43), 273 (5), 236 (17), 235 (100), 207 (13), 205 (11), 193 (9), 192 (53), 191 (13), 165 (11), 164 (15), 158 (14), 140 (6), 138 (7), 128 (5), 118 (7), 117 (12), 115 (15), 114 (11), 89 (8), 88 (8), 76 (11), 75 (11), 63 (20), 62 (1), 52 (10), 51 (20), 50 (24). **EMAR** [IES(+), IT-TOF] calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315,0128$, encontrada 314,99.

3.4.7. Procedimento geral para síntese das 2-(2-piridil)quinolinas por meio de irradiação de micro-ondas.

Para um frasco de reação apropriado de 10 mL foram transferidos anilina (1 mmol), 2-piridinocarbaldeído (2 mmol), acetonitrila anidra (2 mL), etil vinil éter (3 mmol) e o catalisador $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_3)_2$ (0,3 mmol). O tubo foi selado e a mistura foi agitada durante 5 min (tempo de rampa) e irradiada a 50 W e a 95 °C por 120 min. O método utilizado no aparelho de micro-ondas para o experimento foi o Standard, utilizando ar comprimido em todos os experimentos. As quantidades molares de cada reagente podem variar de acordo com o composto.

A mistura reacional foi transferida para um Erlenmeyer contendo uma solução saturada de bicarbonato de sódio (10 mL). A solução foi transferida para um funil de separação e extraída com acetato de etila (3 x 15 mL). Em seguida, foi adicionado à fase orgânica sulfato de magnésio e esta foi posteriormente concentrada em evaporador rotatório, levando, na maioria das vezes, a um óleo como material bruto da reação. Os estados físicos dos materiais brutos e dos produtos puros podem variar de acordo com as reações.

Na Tabela 2 são apresentadas as condições reacionais para o preparo das 2-(2-piridil)quinolinas por meio de irradiação micro-ondas e os rendimentos obtidos.

Tabela 2 - Condições reacionais para o preparo das 2-(2-piridil)quinolinas por meio de irradiação micro-ondas

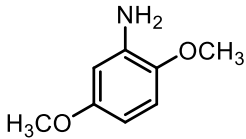
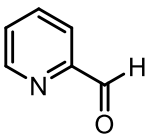
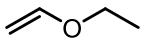
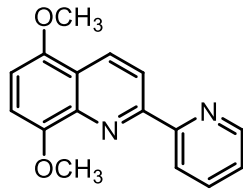
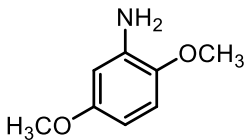
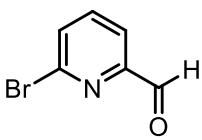
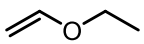
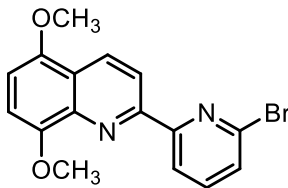
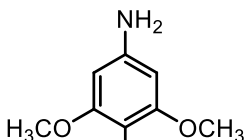
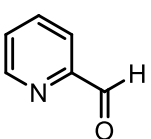
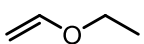
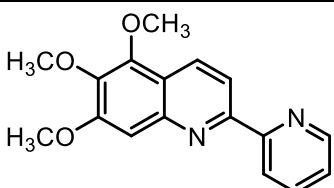
Anilina (mg; mmol)	Aldeído (μ L; mmol)	Alqueno (μ L; mmol)	Mistura de solventes para purificação por cromatografia em coluna	2-(2-piridil)quinolinas	Rendimento (mg; %)
 (153; 1,00)	 (214; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Acetato de etila 2:1 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% (m/v)]	 75	210; 79
 (153; 1,00)	 (372; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Acetato de etila 3:1 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% m/v]	 76	210; 61
 (183; 1,00)	 (214; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Acetato de etila 2:1 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% (m/v)]	 77	237; 80

Tabela 2 - Cont.

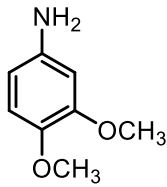
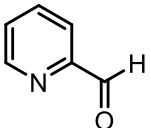
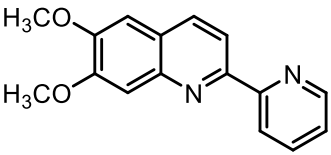
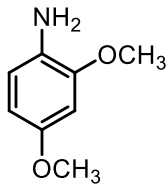
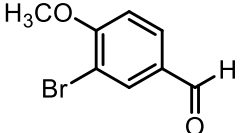
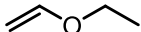
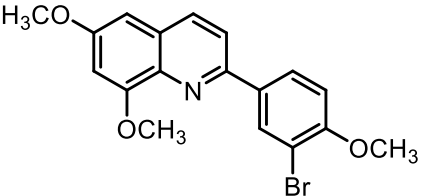
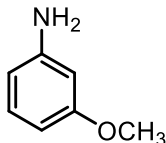
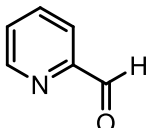
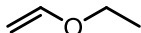
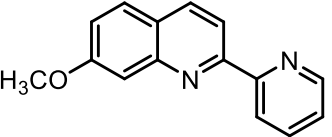
Anilina (mg; mmol)	Aldeído (μ L; mmol)	Alqueno (μ L; mmol)	Mistura de solventes para purificação por cromatografia em coluna	2-(2-piridil)quinolinas	Rendimento (mg; %)
 (153; 1,00)	 (214; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Acetato de etila 1:1 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% (m/v)]	 79	194; 73
 (153; 1,00)	 (418; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Éter Etílico 1:4 (v/v)	 81	311; 83
 (123; 1,00)	 (214; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Acetato de etila 7:1 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% m/v)]	 82	118; 50

Tabela 2 - cont.

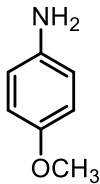
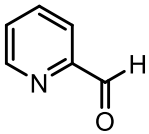
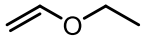
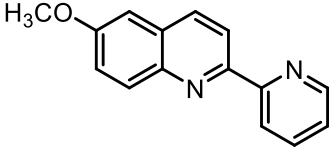
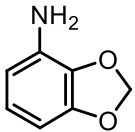
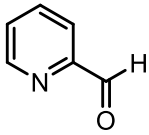
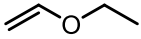
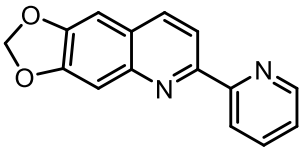
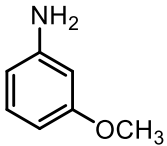
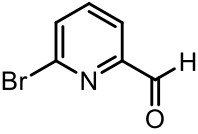
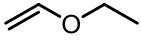
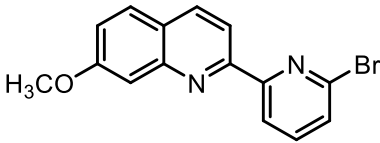
Anilina (mg; mmol)	Aldeído (μ L; mmol)	Alqueno (μ L; mmol)	Mistura de solventes para purificação por cromatografia em coluna	2-(2-piridil)quinolinas	Rendimento (mg; %)
 (123; 1,00)	 (214; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Acetato de etila 5:1 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% (m/v)]	 83	144; 61
 (137; 1,00)	 (107; 1,00)	 (145; 1,50)	Hexano: Acetato de etila 4:1 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% (m/v)]	 84	158; 63
 (123; 1,00)	 (372; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Acetato de etila 3:1 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% (m/v)]	 87	158; 50

Tabela 2 - Cont.

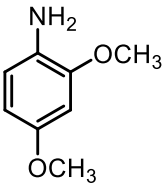
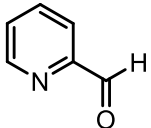
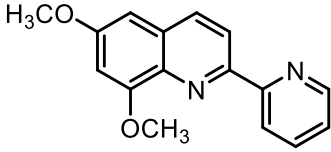
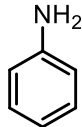
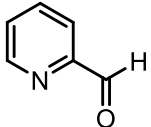
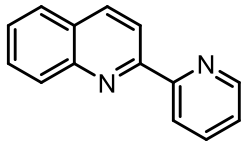
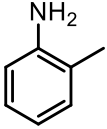
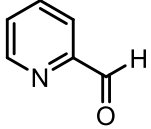
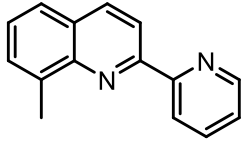
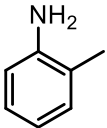
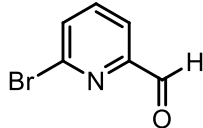
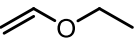
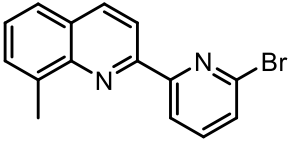
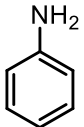
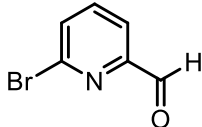
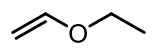
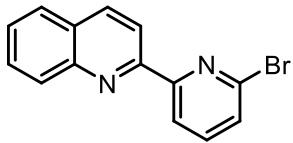
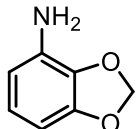
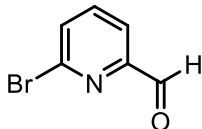
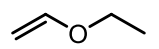
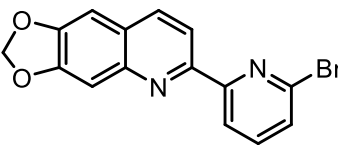
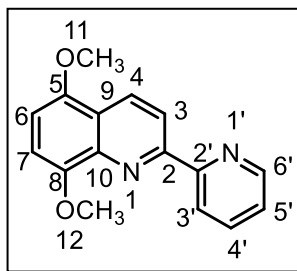
Anilina (mg; mmol)	Aldeído (μL; mmol)	Alqueno (μL; mmol)	Mistura de solventes para purificação por cromatografia em coluna	2-(2-piridil)quinolinas	Rendimento (mg; %)
 (153; 1,00)	 (214; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Acetato de etila 3,5:1 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% (m/v)]	 103	133; 50
 (93; 1,0)	 (214; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Acetato de etila 5:1 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% (m/v)]	 104	82; 40
 (107; 1,00)	 (214; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Acetato de etila 6:1 (v/v) 3% de solução de NH ₄ OH [28% (m/v)]	 105	66; 30

Tabela 2 - Cont.

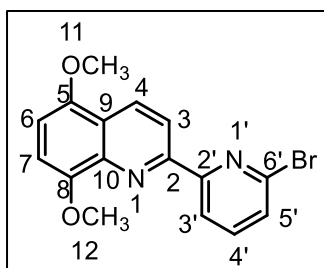
Anilina (mg; mmol)	Aldeído (μ L; mmol)	Alqueno (μ L; mmol)	Mistura de solventes para purificação por cromatografia em coluna	2-(2-piridil)quinolinas	Rendimento (mg; %)
 (107; 1,00)	 (372; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Acetato de etila 8:1 (v/v) 3% de solução de NH_4OH [28% (m/v)]	 106	87; 29
 (93; 1,0)	 (372; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Acetato de etila 6:1 (v/v) 3% de solução de NH_4OH [28% m/v]	 107	114; 40
 (137; 1,00)	 (372; 2,00)	 (290; 3,00)	Hexano: Acetato de etila 4:1 (v/v) 3% de solução de NH_4OH [28% (m/v)]	 108	161; 49

3.4.7.1 Dados referentes ao composto 5,8-dimetoxi-2-(2-piridil)quinolina **75**



O produto **75** foi obtido como um sólido amarelo após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 133-134 °C. **CCD**: **R_f** = 0,29 [hexano: acetato de etila, 2:1 (v/v)]. **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 3057; 2925; 2850; 2189; 1589; 1460; 1399; 1258; 1101; 781; 719; 619. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 3,89 (s, 3H, OCH₃); 4,08 (s, 3H, OCH₃); 6,78 (d, 1H, $J_{6,7}$ = 8,5 Hz, H-6); 6,98 (d, 1H, $J_{7,6}$ = 8,5 Hz, H-7); 7,34 (ddd, 1H, $J_{5',4'}$ = 7,8, $J_{5',6'}$ = 4,8 Hz e $J_{5',3'}$ = 1,0 Hz, H-5'); 7,86 (dt, 1H, $J_{4',3'}$ = $J_{4',5'}$ = 7,7 Hz e $J_{4',6'}$ = 1,4 Hz, H-4'); 8,58 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 8,8 Hz, H-3); 8,68 (d, 1H, $J_{4,3}$ = 8,8 Hz, H-4); 8,72-8,75 (m, 2H, H-3' e H-6'). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 56,0 (C-11); 56,6 (C-12); 104,3 (C-6); 107,7 (C-7); 118,8 (C-3); 121,8 (C-9); 122,4 (C-3'); 124,2 (C-5'); 132,1 (C-4); 137,2 (C-4'); 140,4 (C-5); 149,1 (C-10); 149,3 (C-6'); 149,8 (C-8); 155,6 (C-2); 156,5 (C-2'). **EM, m/z (%)** 266 ([M⁺], C₁₆H₁₄N₂O₂, 41); 267 ([M+1], 8); 265 (46); 252 (14); 251 (100); 250 (5); 249 (8); 237 (22); 236 (10); 223 (8); 222 (14); 221 (10); 208 (6); 195 (6); 194 (12); 193 (21); 192 (10); 180 (7); 179 (12); 153 (6); 118 (5); 117 (7); 110 (5); 104 (7); 103 (8); 97 (12); 90 (5); 83 (10); 79 (5); 78 (13); 77 (8); 76 (9); 75 (6); 63 (8); 52 (6); 51 (13). **EMAR** [IES(+),IT-TOF]: calculado para [M+H]⁺ = 267,1128; encontrada, 267,1029.

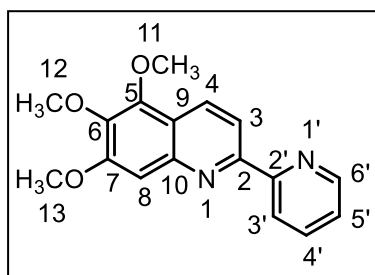
3.4.7.2 Dados referentes ao composto 2-(6-bromo-2-piridil)-5,8-dimetoxiquinolona **76**



O produto **76** foi obtido como um sólido amarelo após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 167-168 °C. **CCD**: **R_f** = 0,35 (hexano: acetato de etila, 3:1 v/v). **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 2999; 2937; 2831; 2360; 1582; 1474; 1428; 1385; 1261; 1128; 1100; 986; 789. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 3,98 (s, 3H, H-11); 4,08 (s, 3H, H-12); 6,78 (d, 1H, $J_{6',7'}$ = 8,5 Hz, H-6'); 6,97 (d, 1H, $J_{7',6'}$ = 8,5 Hz, H-7'); 7,52 (dd, 1H, $J_{5',4'}$ = 7,8 Hz e $J_{5',3'}$ = 0,9 Hz, H-5'); 7,71 (t, 1H, $J_{4',3'}$ = $J_{4',5'}$ = 7,8 Hz, H-4'); 8,58 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 8,8 Hz, H-3); 8,68 (d, 1H, $J_{4,3}$ = 8,8 Hz, H-4); 8,70 (dd, 1H, $J_{3',4'}$ = 7,8 Hz e $J_{3',5'}$ = 0,9 Hz,

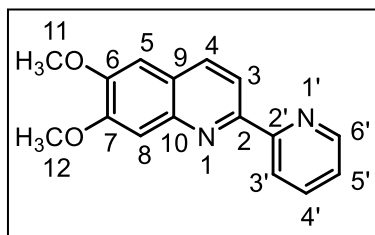
H-3'). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 56,0 (C-11); 56,6 (C-12); 104,6 (C-6); 107,9 (C-7); 118,9 (C-3); 121,2 (C-3'); 122,1 (C-9); 128,6 (C-5'); 132,4 (C-4); 139,5 (C-4'); 140,1 (C-5); 141,7 (C-6'); 149,0 (C-10); 149,6 (C-8); 153,8 (C-2); 157,4 (C-2'). **EM, m/z (%)** 344 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$, 33); 346 ($[\text{M}+2]$, 31); 332 (13); 331 (94); 330 (21); 329 (100); 328 (7); 317 (19); 315 (21); 300 (10); 273 (8); 235 (36); 220 (9); 208 (9); 207 (27); 193 (8); 192 (17); 179 (13); 153 (11); 125 (26); 103 (8); 102 (14); 96 (9); 82 (10); 77 (8); 76 (15); 75 (14); 63 (12); 51 (11); 50 (14). **EMAR** [IES(+),IT-TOF]: calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+ = 345,0233$; encontrada, 345,0126.

3.4.7.3 Dados referentes ao composto 5,6,7-trimetoxi-2-(2-piridil)quinolina **77**



O produto **77** foi obtido como um sólido branco após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 147-148 °C. **CCD: R_f** = 0,30 [hexano: acetato de etila, 5:1 (v/v)]. **IV (cm^{-1})** $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3054; 2936; 2830; 2362; 1615; 1590; 1477; 1398; 1235; 1100; 993; 802; 655; 619. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 4,00 (s, 3H, OCH_3); 4,04 (s, 3H, OCH_3); 4,08 (s, 3H, OCH_3); 7,34 (ddd, 1H, $J_{5',4'} = 7,9$ Hz, $J_{5',6'} = 4,8$ Hz e $J_{5',3'} = 1,1$ Hz, H-5'); 7,37 (d, 1H, $J_{5',3'} = 0,5$ Hz, H-8); 7,85 (dt, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7,9$ Hz e $J_{4',6'} = 1,4$ Hz, H-4'); 8,39 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,7$, H-3); 8,48 (dd, 1H, $J_{4,3} = 8,7$ e $J_{4,8} = 0,5$ Hz, H-4); 8,57 (ddd, 1H, $J_{3',4'} = 7,9$ Hz, $J_{3',5'} = 1,1$ Hz e $J_{3',6'} = 0,8$ Hz, H-3'); 8,73 (ddd, 1H, $J_{6',5'} = 4,8$ Hz, $J_{6',4'} = 1,4$ Hz e $J_{6',3'} = 0,8$ Hz, H-6'). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 56,4 (OCH_3); 61,5 (OCH_3); 61,9 (OCH_3); 104,4 (C-8); 116,9 (C-5'); 119,6 (C-9); 122,1 (C-3'); 124,2 (C-3); 131,8 (C-4); 137,2 (C-4'); 141,4 (C-6); 145,5 (C-10); 147,1 (C-5); 149,5 (C-6'); 155,5 (C-2); 156,2 (C-7); 156,5 (C-2'). **EM, m/z (%)** 296 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3$, 100); 297 ($[\text{M}+1]$, 19); 282 (9); 281 (50); 254 (8); 253 (49); 239 (5); 238 (40); 223 (17); 210 (14); 209 (6); 179 (5); 167 (32); 166 (12); 156 (6); 148 (8); 140 (5); 139 (14); 133 (7); 119 (10); 111 (7); 97 (5); 90 (5); 89 (6); 83 (10); 78 (12); 70 (5); 63 (10); 62 (5); 51 (7). **EMAR** [IES(+), IT-TOF] calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+ = 297,1234$, encontrada 297,1093.

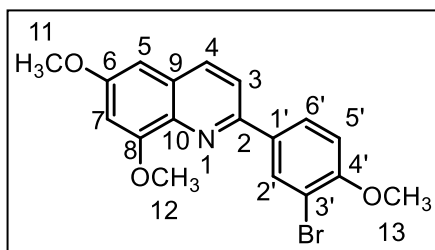
3.4.7.4 Dados referentes ao composto 6,7-dimetoxi-2-(2-piridil)quinolina **79**



O produto **79** foi obtido como um sólido amarelo após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 163-164 °C **CCD**: **R_f** = 0,30 (hexano: acetato de etila, 2:1 v/v). **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 3074; 3022; 2923; 2851; 2007; 1620; 1457;

1233; 1157; 1000; 855; 767; 622. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 4,04 (s, 3H, OCH₃); 4,08 (s, 3H, OCH₃); 7,09 (s, 1H, H-5); 7,33 (ddd, 1H, $J_{5',4'} = 7,5$ Hz, $J_{5',6'} = 4,8$ Hz e $J_{5',3'} = 1,2$ Hz, H-5'); 7,58 (s, 1H, H-8); 7,86 (dt, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7,5$ Hz e $J_{4',6'} = 1,7$ Hz, H-4'); 8,14 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,5$ Hz, H-4); 8,40 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,5$ Hz, H-3); 8,59 (ddd, 1H, $J_{3',4'} = 7,5$ Hz, $J_{3',5'} = 1,2$ Hz e $J_{3',6'} = 0,9$ Hz H-3'); 8,73 (ddd, 1H, $J_{6',5'} = 4,8$ Hz, $J_{6',4'} = 1,7$ Hz e $J_{6',3'} = 0,9$ Hz, H-6'). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 56,3 (OCH₃); 56,4 (OCH₃); 105,2 (C-5); 108,6 (C-8); 117,6 (C-3); 121,6 (C-3'); 123,8 (C-5'); 124,2 (C-9); 135,2 (C-4); 137,1 (C-4'); 145,1 (C-10); 149,4 (C-6'); 150,3 (C-6); 152,7 (C-7); 154,4 (C-2); 156,9 (C-2'). **EM, m/z (%)** 266 ([M⁺], C₁₆H₁₄N₂O₂, 100); 267 ([M+1], 19); 251 (20); 224 (7); 223 (43); 221 (7); 208 (7); 195 (10); 194 (5); 193 (7); 192 (8); 180 (15); 179 (20); 133 (8); 117 (5); 111 (8); 102 (6); 96 (5); 90 (5); 83 (5); 78 (9); 76 (7); 75 (5); 63 (7); 51 (9). **EMAR** [IES(+), IT-TOF] calculada para [M+H]⁺ = 267,1128, encontrada 267,1318.

3.4.7.5 Dados referentes ao composto 2-(3-bromo-4-metoxifenil)-6-8-dimetoxiquinolina **81**

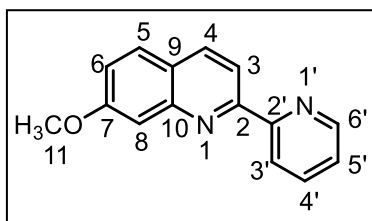


O produto **81** foi obtido como um sólido amarelo após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 97-98 °C. **CCD**: **R_f** = 0,32 (hexano: éter etílico, 1:4 v/v). **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 2934; 2834; 2029; 1696; 1615; 1454;

1260; 1159; 1041; 842; 791; 670; 661. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 3,92 (s, 3H, H-13); 3,95 (s, 3H, H-11); 4,06 (s, 3H, H-12); 6,66 (d, 1H, $J_{5,7} = 2,5$ Hz, H-5); 6,72 (d, 1H, $J_{7,5} = 2,5$ Hz, H-7); 6,99 (d, 1H, $J_{5',6'} = 8,6$ Hz, H-5'); 7,78 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,6$, H-3); 8,04 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,6$, H-4); 8,07 (dd, 1H, $J_{6',5'} = 8,6$ Hz e $J_{6',2'} = 2,7$

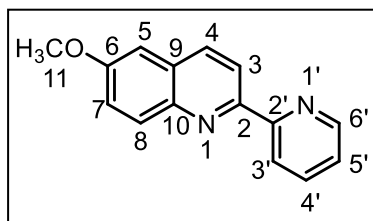
Hz, H-6'); 8,38 (d, 1H, $J_{3',1'} = 2,7$, H-2'). **RMN de ^{13}C** (75 MHz, CDCl_3) δ 55,8 (C-11); 56,4 (C-13); 56,6 (C-12); 97,0 (C-5); 101,8 (C-7); 111,9 (C-5'); 112,4 (C-3'); 119,4 (C-3); 127,7 (C-6'); 128,9 (C-9); 132,4 (C-2'); 133,9 (C-1'); 135,9 (C-4); 136,9 (C-10); 152,3 (C-2); 156,6 (C-6); 156,7 (C-8); 158,4 (C-4'). **EM, m/z (%)** 373 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{BrNO}_3$, 90); 375 ($[\text{M}+2]$, 100); 346 (40); 345 (21); 344 (49); 343 (10); 342 (18); 330 (10); 329 (9); 265 (10); 250 (11); 249 (18); 234 (10); 222 (10); 221 (13); 206 (14); 193 (11); 191 (11); 190 (7); 188 (9); 178 (16); 177 (14); 166 (5); 165 (27); 164 (20); 125 (10); 110 (10); 103 (10); 102 (7); 96 (11); 95 (5); 89 (16); 88 (11); 82 (11); 76 (8); 75 (17). **EMAR** [IES(+),IT-TOF]: calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+ = 374,0386$; encontrada, 374,0290.

3.4.7.6 Dados referentes ao composto 7-metoxi-2-(2-piridil)quinolina **82**



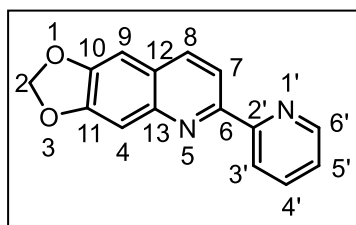
O produto **82** foi obtido como um sólido castanho após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 105-106 °C. **CCD: R_f** = 0,33 [hexano: acetato, 7:1 (v/v)]. **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 3063, 2923, 2852, 1622, 1509, 1457, 1215, 1173, 1023, 845, 765, 671. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 3,99 (s, 3H, OCH_3), 7,21 (dd, 1H, $J_{6,5} = 8,9$ e $J_{6,8} = 2,5$ Hz, H-6), 7,35 (ddd, 1H, $J_{5,4} = 7,5$ Hz, $J_{5,6} = 4,8$ Hz e $J_{5,3} = 1,1$ Hz, H-5'), 7,51 (d, 1H, $J_{8,6} = 2,5$ Hz, H-8), 7,74 (d, 1H, $J_{5,6} = 8,9$ Hz, H-5), 7,87 (dt, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 7,7$ e $J_{4',6'} = 1,8$ Hz, H-4'), 8,21 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,5$ Hz, H-4), 8,40 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,5$ Hz, H-3), 8,59 (ddd, 1H, $J_{3',4'} = 7,7$ Hz, $J_{3',5'} = 1,1$ Hz e $J_{3',6'} = 0,9$ Hz, H-3'), 8,74 (ddd, 1H, $J_{6',5'} = 4,8$ Hz, $J_{6',4'} = 1,8$ Hz e $J_{6',3'} = 0,9$ Hz, H-6'). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 55,5 (OCH_3), 107,6 (C-8), 116,9 (C-3), 120,0 (C-6), 121,7 (C-3'), 123,5 (C-9), 123,9 (C-5'), 128,6 (C-5), 136,5 (C-4), 136,9 (C-4'), 149,2 (C-6'), 149,6 (C-10), 156,4 (C-2), 156,5 (C-2'), 160,8 (C-7). **EM, m/z (%)** 236 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$, 100), 237 ($[\text{M}+1]$, 15), 221 (16), 207 (7), 206 (5), 205 (12), 193 (20), 192 (19), 118 (6), 78 (5), 51 (14), 50 (7). **EMAR** [IES(+), IT-TOF] calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+ = 237,1022$, encontrada 237,0935.

3.4.7.7 Dados referentes ao composto 6-metoxi-2-(2-piridil)quinolína **83**



O produto **83** foi obtido como um sólido castanho após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 103-104 °C. **CCD**: **R_f** = 0,31 (hexano: acetato, 5:1 v/v). **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 3065, 2930, 2834, 1619, 1496, 1381, 1222, 1166, 1018, 866, 793, 629. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 3,95 (s, 3H, OCH₃), 7,11 (d, 1H, $J_{5,7}$ = 2,8 Hz, H-5), 7,33 (ddd, 1H, $J_{5',4'}$ = 7,5 Hz, $J_{5',6'}$ = 4,8 Hz e $J_{5',3'}$ = 0,9 Hz, H-5'), 7,39 (dd, 1H, $J_{7,8}$ = 9,2 e $J_{7,5}$ = 2,8 Hz, H-7), 7,85 (dt, 1H, $J_{4',5'}$ = $J_{4',3'}$ = 7,5 e $J_{4',6'}$ = 1,8 Hz, H-4'), 8,07 (d, 1H, $J_{8,7}$ = 9,2 Hz, H-8), 8,17 (d, 1H, $J_{4,3}$ = 8,6 Hz, H-4), 8,50 (d, 1H, $J_{3,4}$ = 8,6 Hz, H-3), 8,59 (ddd, 1H, $J_{3',4'}$ = 7,5 Hz, $J_{3',5'}$ = 1,2 Hz e $J_{3',6'}$ = 0,9 Hz, H-3'), 8,71 (ddd, 1H, $J_{6',5'}$ = 4,8 Hz, $J_{6',4'}$ = 1,8 Hz e $J_{6',3'}$ = 0,9 Hz, H-6'). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 55,6 (OCH₃), 105,1 (C-5), 119,3 (C-3), 121,6 (C-3'), 122,4 (C-7), 123,7 (C-5'), 129,3 (C-9), 131,1 (C-8), 135,6 (C-4), 137,0 (C-4'), 143,8 (C-10), 148,9 (C-6'), 153,7 (C-2), 156,3 (C-2'), 158,1 (C-6). **EM, m/z (%)** 236 ([M⁺], C₁₅H₁₂N₂O, 100), 237 ([M+1], 17), 221 (22), 194 (6), 193 (44), 192 (30), 166 (7), 165 (5), 140 (6), 118 (6), 63 (9), 62 (6), 52(7), 51 (16), 50 (8). **EMAR** [IES(+), IT-TOF] calculada para [M+H]⁺ = 237,1022, encontrada 237,0943.

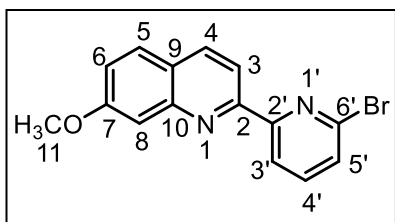
3.4.7.8 Dados referentes ao composto 6-(piridin-2-il)-[1,3]dioxolano[4,5-g]quinolína **84**



O produto **84** foi obtido como um sólido castanho após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 158.3-158.5 °C. **CCD**: **R_f** = 0,30 [hexano: acetato, 3:1 (v/v)]. **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 3446, 3056, 3007, 2922, 1619, 1514, 1499, 1478, 1233, 1169, 1039, 851, 766, 740. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 6,09 (s, 2H, H-2), 7,06 (dd, 1H, $J_{4,9}$ = 0,42 Hz e $J_{4,8}$ = 0,36 Hz, H-4), 7,30 (ddd, 1H, $J_{5',4'}$ = 7,5 Hz, $J_{5',6'}$ = 4,8 Hz e $J_{5',3'}$ = 1,2 Hz, H-5'), 7,44 (dd, 1H, $J_{9,8}$ = 0,7 Hz e $J_{9,4}$ = 0,42 Hz, H-9), 7,83 (ddd, 1H, $J_{4',3'}$ = 8,0 Hz, $J_{4',5'}$ = 7,5 Hz e $J_{4',6'}$ = 1,8 Hz, H-4') 8,06 (ddd, 1H, $J_{8,7}$ = 8,5 Hz, $J_{8,9}$ = 0,7 Hz e $J_{8,4}$ = 0,36 Hz, H-8), 8,37 (d, 1H, $J_{7,8}$ = 8,5 Hz, H-7), 8,55 (ddd, 1H, $J_{3',4'}$ = 8,0 Hz, $J_{3',5'}$ = 1,2 Hz e $J_{3',6'}$ = 0,9 Hz, H-3'), 8,70 (ddd,

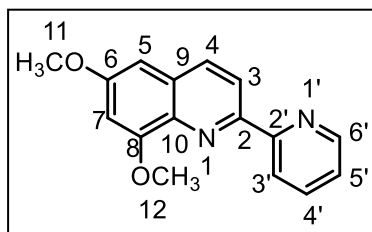
1H, $J_{6',5'} = 4,8$ Hz, $J_{6',4'} = 1,8$ Hz e $J_{6',3'} = 0,9$ Hz, H-6'). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 101,7 (C-9), 102,7 (C-2), 106,1 (C-4), 117,3 (C-7), 121,4 (C-3'), 123,6 (C-5'), 125,3 (C-12), 135,5 (C-8), 136,8 (C-4'), 146,1 (C-13), 148,1 (C-6), 149,1 (C-6'), 150,8 (C-10), 154,1 (C-11), 156,5 (C-2'). **EM, m/z (%)** 250 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{N}_2\text{O}_2$, 100), 251 ($[\text{M}+1]$, 19), 249 (41), 221 (7), 194 (5), 193 (9), 192 (13), 191 (8), 165 (5), 164 (9), 140 (6), 139 (5), 138 (6), 125 (5), 114 (10), 113 (5), 87 (7), 78 (11), 63 (9), 62 (9), 52 (11), 51 (25), 50 (14), 40 (5). **EMAR** [IES(+), IT-TOF] calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+ = 251,0815$, encontrada 251,0734.

3.4.7.9 Dados referentes ao composto 2-(6-bromopiridil-2-il)-7-metoxiquinolina **87**



O produto **87** foi obtido como um sólido amarelo após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 163–164 °C. **CCD: R_f** = 0,31 (hexano: acetato, 3:1 v/v). **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3003, 2934, 2833, 1625, 1544, 1463, 1427, 1219, 1129, 1035, 850, 778, 712. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 3,99 (s, 3H, OCH_3), 7,22 (dd, 1H, $J_{6,5} = 8,8$, e $J_{6,8} = 2,5$ Hz, H-6), 7,51 (d, 1H, $J_{8,6} = 2,5$ Hz, H-8), 7,53 (dd, 1H, $J_{5',4'} = 7,7$ Hz e $J_{5',3'} = 0,6$ Hz, H-5'), 7,71 (t, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 7,7$ Hz, H-4'), 7,73 (d, 1H, $J_{5,6} = 8,8$ Hz, H-5), 8,20 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,5$ Hz, H-4), 8,41 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,5$ Hz, H-3), 8,63 (dd, 1H, $J_{3',4'} = 7,7$ Hz e $J_{3',5'} = 0,6$ Hz, H-3'). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 55,5 (C-11), 107,5 (C-8), 116,9 (C-6), 120,3 (C-3), 120,4 (C-3'), 123,8 (C-9), 128,2 (C-5'), 128,6 (C-5), 136,6 (C-4'), 139,1 (C-4), 141,5 (C-10), 149,5 (C-6'), 154,7 (C-2), 157,6 (C-2'), 160,9 (C-7). **EM, m/z (%)** 314 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2\text{O}$, 49), 315 ($[\text{M}+1]$, 9), 316 ($[\text{M}+2]$, 43), 273 (5), 236 (17), 235 (100), 207 (13), 205 (11), 193 (9), 192 (53), 191 (13), 165 (11), 164 (15), 158 (14), 140 (6), 138 (7), 128 (5), 118 (7), 117 (12), 115 (15), 114 (11), 89 (8), 88 (8), 76 (11), 75 (11), 63 (20), 62 (1), 52 (10), 51 (20), 50 (24). **EMAR** [IES(+), IT-TOF] calculado para $[\text{M}+\text{H}]^+ = 315,0128$, encontrada 314,9900.

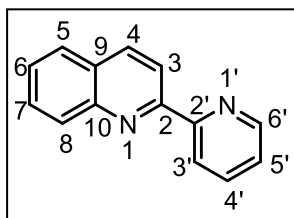
3.4.7.10. Dados referentes ao composto 6,8-dimetoxi-2-(2-piridil)quinolina **103**



O produto **103** foi obtido como um sólido amarelo após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 82,1-82,9 °C. **CCD**: **R_f** = 0,25 [hexano: acetato, 3,5:1 (v/v)]. **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 2933; 1617; 1588; 1451; 1214; 1158; 1044; 779; 486. **RMN**

de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 3,93 (s, 3H, OCH₃); 4,08 (s, 3H, OCH₃); 6,70 (d, 1H, $J_{5,7} = 2,5$ Hz, H-5); 6,73 (d, 1H, $J_{7,5} = 2,5$ Hz, H-7); 7,30 (ddd, 1H, $J_{5',4'} = 7,4$ Hz, $J_{5',6'} = 4,8$ Hz e $J_{5',3'} = 1,1$ Hz, H-5'); 7,83 (dt, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7,4$ Hz e $J_{4',6'} = 1,8$ Hz, H-4'); 8,13 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,6$ Hz, H-4); 8,53 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,6$ Hz, H-3); 8,64 (ddd, 1H, $J_{3',4'} = 7,4$ Hz, $J_{3',5'} = 1,1$ Hz e $J_{3',6'} = 0,8$ Hz, H-3'); 8,68 (ddd, 1H, $J_{6',5'} = 4,8$ Hz, $J_{6',4'} = 1,8$ Hz e $J_{6',3'} = 0,8$ Hz, H-6'). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 55,5 (OCH₃), 56,2 (OCH₃), 97,0 (C-7), 101,5 (C-5), 119,9 (C-3), 121,7 (C-5'), 123,6 (C-3'), 130,1 (C-9), 135,6 (C-4'), 136,4 (C-6), 136,9 (C-4), 148,9 (C-6'), 152,8 (C-8), 156,4 (C-10), 156,5 (C-2), 158,6 (C-2'). **EM, m/z (%)** 266 ([M⁺, C₁₆H₁₄N₂O₂, 79), 221 ([M+1], 15), 265 (100), 237 (40), 236 (25), 235 (22), 223 (7), 222 (22), 221 (19), 207 (20), 206 (6), 205 (9), 195 (5), 194 (16), 193 (21), 192 (19), 188 (6), 180 (7), 179 (14), 166 (6), 104 (14), 103 (10), 97 (17), 83 (14), 78 (16), 63 (10), 52 (8), 51 (18), 50 (9). **EMAR** [IES(+),IT-TOF]: calculada para [M+H]⁺ = 267,1128; encontrada, 267,0615.

3.4.7.11. Dados referentes ao composto 2-(2-piridil)quinolina **104**

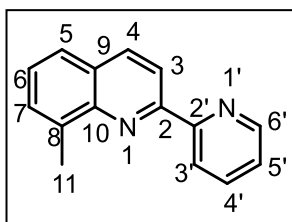


O produto **104** foi obtido como um sólido branco após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 93,0-93,4 °C. **CCD**: **R_f** = 0,35 [hexano: acetato, 5:1 (v/v)]. **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 2922; 1594; 1501; 1122; 845; 776;

740; 620; 481. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 7,35 (ddd, 1H, $J_{5',4'} = 7,5$ Hz, $J_{5',6'} = 4,8$ Hz e $J_{5',3'} = 1,1$ Hz, H-5'); 7,55 (ddd, 1H, $J_{6,5} = 7,5$ Hz, $J_{6,7} = 6,9$ Hz e $J_{6,8} = 0,9$ Hz, H-6); 7,73 (ddd, 1H, $J_{7,8} = 8,3$ Hz, $J_{7,6} = 6,9$ Hz e $J_{7,5} = 1,3$ Hz, H-7); 7,85 (dd, 1H, $J_{5,6} = 7,5$ Hz e $J_{5,7} = 1,3$ Hz, H-5); 7,88 (dt, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 7,4$ Hz e $J_{4',6'} = 1,7$ Hz, H-4'); 8,19 (dd, 1H, $J_{8,7} = 8,3$ Hz e $J_{8,6} = 0,9$ Hz, H-8); 8,28 (d,

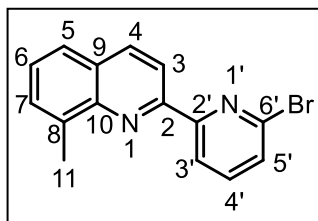
1H, $J_{4,3} = 8,6$ Hz, H-4); 8,56 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,6$ Hz, H-3); 8,66 (ddd, 1H, $J_{3,4'} = 7,4$ Hz, $J_{3,5'} = 1,1$ Hz e $J_{3,6'} = 0,6$ Hz, H-3'); 8,74 (ddd, 1H, $J_{6,5'} = 4,8$ Hz, $J_{6,4'} = 1,7$ Hz e $J_{6,3'} = 0,6$ Hz, H-6'). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 118,9 (C-3), 121,8 (C-3'), 124,0 (C-5'), 126,7 (C-6), 127,6 (C-5), 128,2 (C-9), 129,5 (C-7), 129,7 (C-8), 136,8 (C-4), 136,9 (C-4'), 147,9 (C-10), 149,1 (C-6'), 156,1 (C-2), 156,3 (C-2'). **EM, m/z (%)** 206 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{N}_2$, 100), 207 ($[\text{M}+1]$, 8), 205 (11), 180 (9), 179 (15), 178 (29), 177 (6), 152 (7), 151 (9), 128 (21), 127 (5), 103 (18), 102 (14), 101 (18), 89 (14), 78 (11), 77 (10), 76 (16), 75 (16), 74 (7), 63 (8), 51 (24), 50 (15). **EMAR** [IES(+),IT-TOF]: calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+ = 207,0917$; encontrada, 207,0594.

3.4.7.12. Dados referentes ao composto 8-metil-2-(2-piridil)quinolina **105**



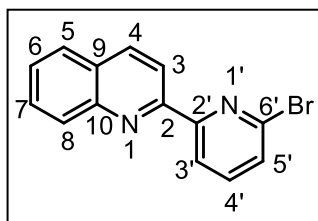
O produto **105** foi obtido como um sólido branco após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 80,4-81,1 °C. **CCD**: **R_f** = 0,37 [hexano: acetato, 6:1 (v/v)]. **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2917; 1590; 1476; 1040; 847; 776; 592; 404. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 2,92 (s, 3H, CH_3), 7,35 (ddd, 1H, $J_{5',4'} = 7,8$ Hz, $J_{5',6'} = 4,8$ Hz e $J_{5',3'} = 1,2$, H-5'); 7,43 (t, 1H, $J_{6,7} = J_{6,5} = 7,3$ Hz, H-6), 7,58 (d, 1H, $J_{7,6} = 7,3$ Hz, H-7), 7,69 (d, 1H, $J_{5,6} = 7,3$ Hz, H-5), 7,87 (dt, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 7,8$ e $J_{4',6'} = 1,8$ Hz, H-4'), 8,25 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,6$ Hz, H-4), 8,59 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,6$ Hz, H-3), 8,71 – 8,78 (m, 2H, H-6' e H-3'). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 17,9 (CH_3), 118,4 (C-3), 121,8 (C-3'), 123,9 (C-5'), 125,5 (C-5), 126,5 (C-6), 128,2 (C-8), 129,6 (C-7), 136,9 (C-4'), 136,9 (C-4), 137,7 (C-9), 146,8 (C-10), 148,9 (C-6'), 154,6 (C-2), 156,7 (C-2'). **EM, m/z (%)** 220 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{N}_2$, 100), 221 ($[\text{M}+1]$, 27), 219 (40), 218 (12), 205 (6), 192 (11), 191 (9), 142 (9), 141 (6), 115 (12), 110 (15), 89 (8), 78 (9), 63 (9), 51 (15). **EMAR** [IES(+),IT-TOF]: calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+ = 221,1073$; encontrada, 221,1016.

3.4.7.13 Dados referentes ao composto 2-(6-bromopiridin-2-il)-8-metilquinolina **106**



O produto **106** foi obtido como um sólido castanho após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **Tf**: 108-109 °C. **CCD** R_f = 0,34 (hexano: acetato de etila, 8:1 v/v). **IV** (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 3046, 2920, 1549, 1418, 1128, 1073, 846, 788, 749. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 2,89 (s, 3H, CH_3), 7,44 (t, 1H, $J_{6,7} = J_{6,5} = 7,6$ Hz, H-6), 7,52 (d, 1H, $J_{5',4'} = 7,7$ Hz, H-5'), 7,58 (dd, 1H, $J_{7,6} = 7,6$ Hz e $J_{7,5} = 1,8$ Hz, H-7); 7,67 (dd, 1H, $J_{5,6} = 7,6$ Hz e $J_{5,7} = 1,8$ Hz, H-5); 7,70 (t, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7,7$ Hz, H-4'); 8,23 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,6$ Hz, H-4), 8,55 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,6$ Hz, H-3), 8,70 (d, 1H, $J_{3',4'} = 7,7$ Hz, H-3'). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 17,8 (C-11), 118,5 (C-3), 120,4 (C-3'), 125,6 (C-5'), 126,8 (C-7), 128,1 (C-6), 128,4 (C-9), 129,7 (C-5), 137,1 (C-4), 137,7 (C-8), 139,1 (C-4'), 141,4 (C-10), 146,7 (C-6'), 152,9 (C-2), 157,9 (C-2'). **EM, m/z (%)** 299 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{BrN}_2$, 21), 300 ($[\text{M}+1]$, 93), 301 ($[\text{M}+2]$, 17), 298 (100), 220 (9), 219 (53), 218 (11), 217 (13), 216 (9), 192 (5), 191 (5), 142 (14), 115 (14), 109 (17), 96 (23), 83 (5). **EMAR** [IES(+),IT-TOF]: calculada para $[\text{M}+\text{H}]^+ = 299,0178$; encontrada, 299,0057.

3.4.7.14 Dados referentes ao composto 2-(6-bromopiridin-2-il)quinolina **107**

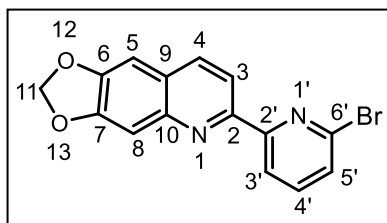


O produto **107** foi obtido como um sólido amarelo após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **Tf**: 154-155 °C. **CCD** R_f = 0,33 (hexano: acetato de etila, 6:1 v/v). **IV** (cm^{-1}) $\bar{\nu}_{\text{max}}$: 2922, 2852, 1715, 1595, 1544, 1444, 1117, 986, 783, 730. **RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3)** δ 7,52 (d, $J_{5',4'} = 7,8$ Hz, 1H, H-5'); 7,55 (t, 1H, $J_{6,5} = J_{6,7} = 8,1$ Hz, H-6); 7,70 (t, 1H, $J_{4',3'} = J_{4',5'} = 7,8$ Hz, H-4'); 7,73 (dt, 1H, $J_{7,6} = J_{7,8} = 8,1$ Hz e $J_{7,5} = 0,7$ Hz, H-7); 7,84 (dd, 1H, $J_{5,6} = 8,1$ Hz e $J_{5,7} = 0,7$ Hz, H-5); 8,15 (d, 1H, $J_{8,7} = 8,5$ Hz, H-8); 8,26 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,6$ Hz, H-4); 8,55 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,6$ Hz, H-3); 8,63 (d, 1H, $J_{3',4'} = 7,8$ Hz, H-3'). **RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3)** δ 119,0 (C-3), 120,4 (C-3'), 127,0 (C-5'), 127,6 (C-7), 128,3 (C-8), 128,4 (C-9), 129,7 (C-6), 129,8 (C-5), 136,9 (C-4), 139,2 (C-4'), 141,5 (C-10), 147,8 (C-6'), 154,4 (C-2), 157,5 (C-2'). **EM, m/z (%)** 285 ($[\text{M}^+]$, $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{BrN}_2$, 12), 286 ($[\text{M}+1]$, 55), 287 ($[\text{M}+2]$, 9), 284 (55), 206 (16), 205 (100), 204

(5), 203 (5), 178 (5), 128 (36), 102 (16), 101 (13), 89 (14), 77 (8), 76 (7), 75 (10).

EMAR [IES(+),IT-TOF]: calculada para $[M+H]^+ = 285,0022$; encontrada, 285,0276.

3.4.7.15 Dados referentes ao composto 6-(6-bromopiridin-2-il)-[1,3]dioxolano[4,5-g]quinolina **108**



O produto **108** foi obtido como um sólido amarelo após purificação por cromatografia em coluna de sílica gel. **T_f**: 128-129 °C. **CCD**: **R_f** = 0,29 (hexano: acetato, 4:1 v/v). **IV (cm⁻¹)** $\bar{\nu}_{max}$: 2919, 2850, 1717, 1522, 1462, 1259, 1123, 1037, 794. 2919, 2850, 1717, 1522, 1462, 1259, 1123, 1037, 794. **RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃)** δ 6,13 (s, 2H, CH₂), 7,09 (s, 1H, H-5), 7,42 (s, 1H, H-8), 7,50 (d, 1H, $J_{5',4'} = 7,7$ Hz, H-5'), 7,69 (t, 1H, $J_{4',5'} = J_{4',3'} = 7,7$ Hz, H-4'), 8,07 (d, 1H, $J_{4,3} = 8,5$ Hz, H-4), 8,38 (d, 1H, $J_{3,4} = 8,5$ Hz, H-3), 8,55 (d, 1H, $J_{3',4'} = 7,7$ Hz, H-3'). **RMN de ¹³C (75 MHz, CDCl₃)** δ 101,8 (C-11), 102,7 (C-5), 106,1 (C-8), 112,8 (C-3), 117,5 (C-9), 119,9 (C-3'), 125,1 (C-10), 127,8 (C-5'), 135,6 (C-4), 139,1 (C-4'), 140,7 (C-6'), 145,3 (C-2), 148,4 (C-6), 151,3 (C-7), 156,7 (C-2'). **EM, m/z (%)** 329 ($[M]^+$, C₁₅H₉BrN₂O₂, 27), 330 ($[M+1]$, 99, 331 ($[M+2]$, 17), 328 (98), 327 (10), 250 (18), 249 (100), 191 (21), 190 (9), 172 (11), 165 (9), 164 (16), 125 (5), 124 (31), 114 (8), 111 (5). **EMAR** [IES(+), IT-TOF] calculado para $[M+H]^+ = 328,992$, encontrada 329,0203.

3.5. Bioensaio de avaliação da atividade antifúngica para micro-organismos (fungos e leveduras)

Os experimentos para a avaliação da atividade antifúngica das piridilquinolinas foram realizados conforme descritos por Kouznetsov et al., (2012). Esses ensaios foram realizados em parceria com o Laboratório de Biotecnologia e Bioensaios, no Instituto de Ciências Exatas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), aos cuidados da professora Dra. Jacqueline Aparecida Takahashi.

Para avaliar a inibição do crescimento fúngico dos compostos obtidos por aquecimento convencional e radiação micro-ondas, utilizou-se o método da

microdiluição em placa de poliestireno de 96 poços, conforme proposto pelo documento M38-A2 do “*Clinical and Laboratory Standards Institute*” (CLSI, 2008). Os bioensaios foram conduzidos com os fungos patogênicos oportunistas *Candida albicans* (ATCC 22019), *Candida glabrata* (ATCC 90030), *Candida tropicalis* (ATCC 750), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), *Candida krusei* (ATCC 20029) e com a levedura *Cryptococcus neoformans* (ATCC 24067).

Foi preparado um pré-inóculo em que os fungos estocados em tubos de ensaio foram transferidos com alça de platina para tubos de ensaios contendo 3,0 mL de meio de cultura Sabouraud. Em seguida, os tubos foram incubados em estufa a 37 °C por 36 h. Com o auxílio de uma micropipeta, 500 µL deste pré-inóculo foram transferidos para tubos de ensaio contendo água destilada estéril. Os tubos foram homogeneizados e a concentração foi ajustada a 600 nm até atingir uma transmitância entre 74-76% (correspondente à escala 0,5 de McFarland de turbidez padrão, ou seja, 10^8 fungos mL⁻¹), sendo dessa forma obtidos os inóculos utilizados no bioensaio.

Uma solução inicial de cada composto foi preparada utilizando-se como solvente o dimetilsulfóxido (DMSO) e o meio de cultura Sabouraud como diluente. Foram feitas diluições seriadas de modo que as concentrações testadas dos compostos foram 250,00, 125,00, 62,50, 31,25, 15,63, 7,81, 3,90, 1,95 µg mL⁻¹.

Os bioensaios foram realizados em placas de 96 micropoços, contendo 100 µL de meio de cultura por poço (exceto no primeiro de cada série). No primeiro poço de cada série foram adicionados 200 µL da solução de trabalho na concentração de 250 µg mL⁻¹. Em seguida, foi realizada a diluição desta solução para os poços seguintes, transferindo-se 100 µL da solução do poço 1 para o poço 2. A solução resultante foi homogeneizada e 100 µL desta foram transferidos para o poço 3 e assim sucessivamente. No último poço, após homogeneização, 100 µL foram retirados e desprezados, de modo que todos os poços tivessem o mesmo volume. Continuando, foram adicionados 100 µL do inóculo padronizado em cada poço.

Quatro tipos de controles foram feitos: um para controle do crescimento do micro-organismo a fim de verificar a viabilidade celular; o branco, em que não foi adicionado o fungo, para se eliminar o efeito da coloração da solução da substância teste; um controle positivo substituindo a solução de trabalho por um

antifúngico-padrão; e; o controle de esterilidade do meio de cultura, contendo 100 µL de meio de cultura e 100 µL de água destilada estéril.

As microplacas foram incubadas por 24 horas a 37°C. No final da incubação, o crescimento dos micro-organismos foi quantificado por densidade óptica através da absorbância a 530 nm, usando um leitor de microplacas para avaliar os efeitos dos compostos testados sobre o crescimento fúngico. Avaliou-se a inibição de crescimento para todos os compostos na concentração de 250 µg mL⁻¹. Os valores de IC₅₀ foram calculados para as amostras que apresentaram inibição superior a 50% na concentração mais elevada. O experimento foi realizado em duplicata.

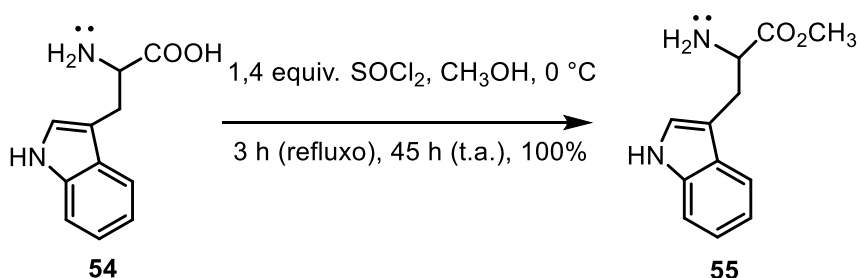
Os antifúngicos utilizados para o controle positivo do ensaio foram o miconazol e a nistatina. As soluções de trabalho contendo esses padrões foram preparadas conforme descrito anteriormente.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Estudos visando à síntese da lavendamicina e análogos.

4.1.1 Síntese da 2S-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metila **55**

A primeira etapa do desenvolvimento deste trabalho consistiu na síntese da metil-2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metila. O composto **55** foi obtido conforme descrito no Esquema 10: uma solução metanólica de triptofano foi tratada a 0 °C com 1,4 equivalente de cloreto de tionila (SOCl₂) adicionado gota-a-gota. Ao final da reação, a mistura reacional foi evaporada sob pressão reduzida, obtendo-se o éster **55** em rendimento quantitativo (VICENTE *et al.*, 2012).



Esquema 10 - Preparo da 2S-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metila.

A confirmação da estrutura **55** foi feita por meio da análise dos espectros no IV, RMN de ¹H e de ¹³C e espectrometria de massas. No espectro no IV do 2-amino-3-(1H-indol-3-il)propanoato de metila foi possível observar uma banda de absorção forte em 1746 cm⁻¹ referente ao estiramento da ligação C=O (Figura 4). As bandas fortes em 1499 e 1435 cm⁻¹ são referentes ao estiramento das ligações C=C de anéis aromáticos. Por último, a banda forte em 729 cm⁻¹ se refere às deformações das ligações C-H de anéis aromáticos.

No espectro de RMN de ¹H do composto **55** (Figura 5), foi possível observar a presença de um simpleto em δ 3,76, referente aos hidrogênios do grupo metoxila H-13. O multiplete em δ 3,31-3,52 corresponde aos hidrogênios metilênicos (H-3), apesar de estarem no mesmo carbono (geminal), possuem ambientes químicos diferentes; e, dessa forma, apresentam deslocamentos

químicos diferentes, aparecendo como um multipletto. Esperava-se um dupletto duplo para H-2, pois deveria acoplar com 2H diferentes, porém, o que se constatou foi a presença de um simpleto alargado. O simpleto em δ 7,19 corresponde ao hidrogênio H-5 do anel pirrólico. Um multipletto na faixa de δ 6,99 a 7,16 corresponde aos hidrogênios H-10 e H-11, e, como já era esperado, os dois dupletos em δ 7,37 e 7,51 são referentes aos hidrogênios H-9 e H-12. O deslocamento químico de H-12 é maior que o de H-9 pela maior proximidade do nitrogênio.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 6) o sinal da carbonila é observado em δ 169,4. Os sinais de C-7 e C-8 são observados em δ 136,9 e 126,8, respectivamente, sendo o deslocamento químico de C-7 maior que o de C-8, uma vez que este último suporta uma carga parcial negativa devido à ressonância com o nitrogênio ou devido à ressonância típica do anel indólico. Já o carbono C-3 é o mais blindado e encontra-se em δ 26,2.

No espectro de massas (Figura 7), o pico em $m/z = 218$ corresponde ao pico do íon molecular com intensidade relativa de 5%. Além disso, é possível observar o sinal referente ao pico base em $m/z = 130$, que corresponde à perda do grupo 2-aminoacetato de metila a partir do íon molecular, conforme representado na Figura 8.

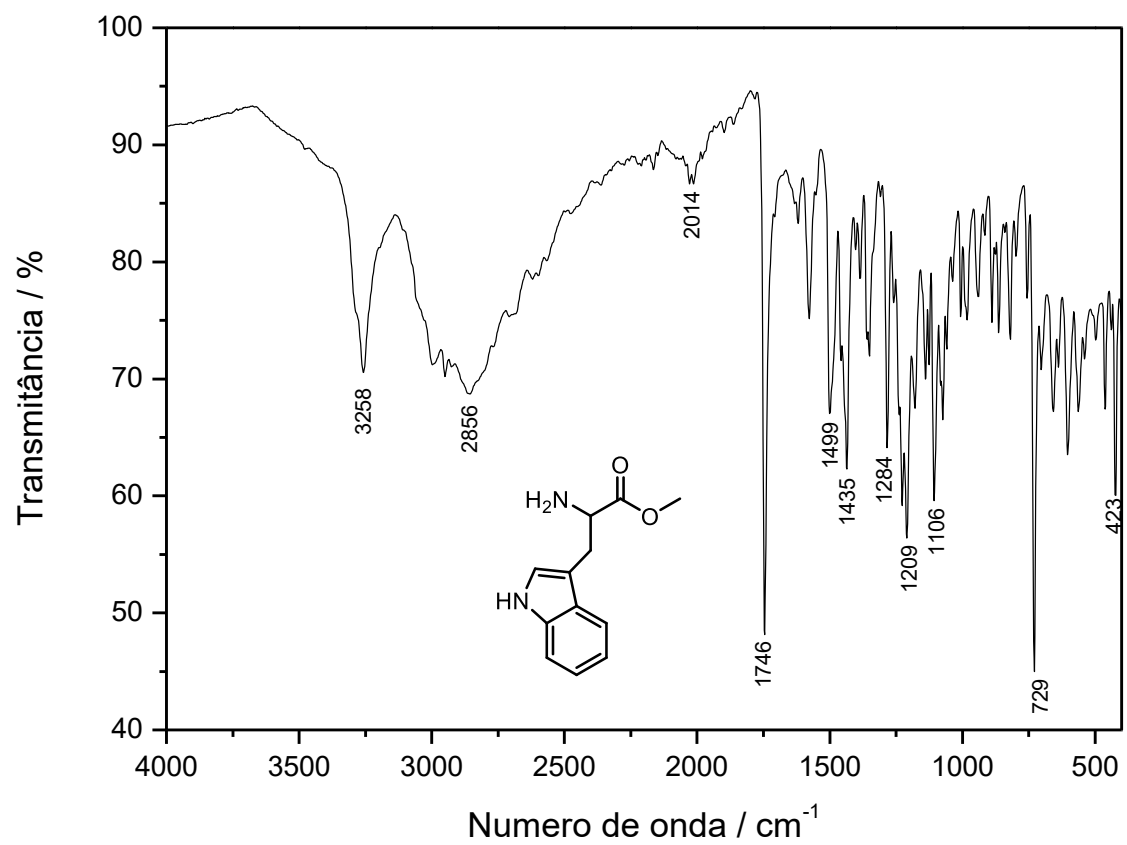


Figura 4 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **55**.

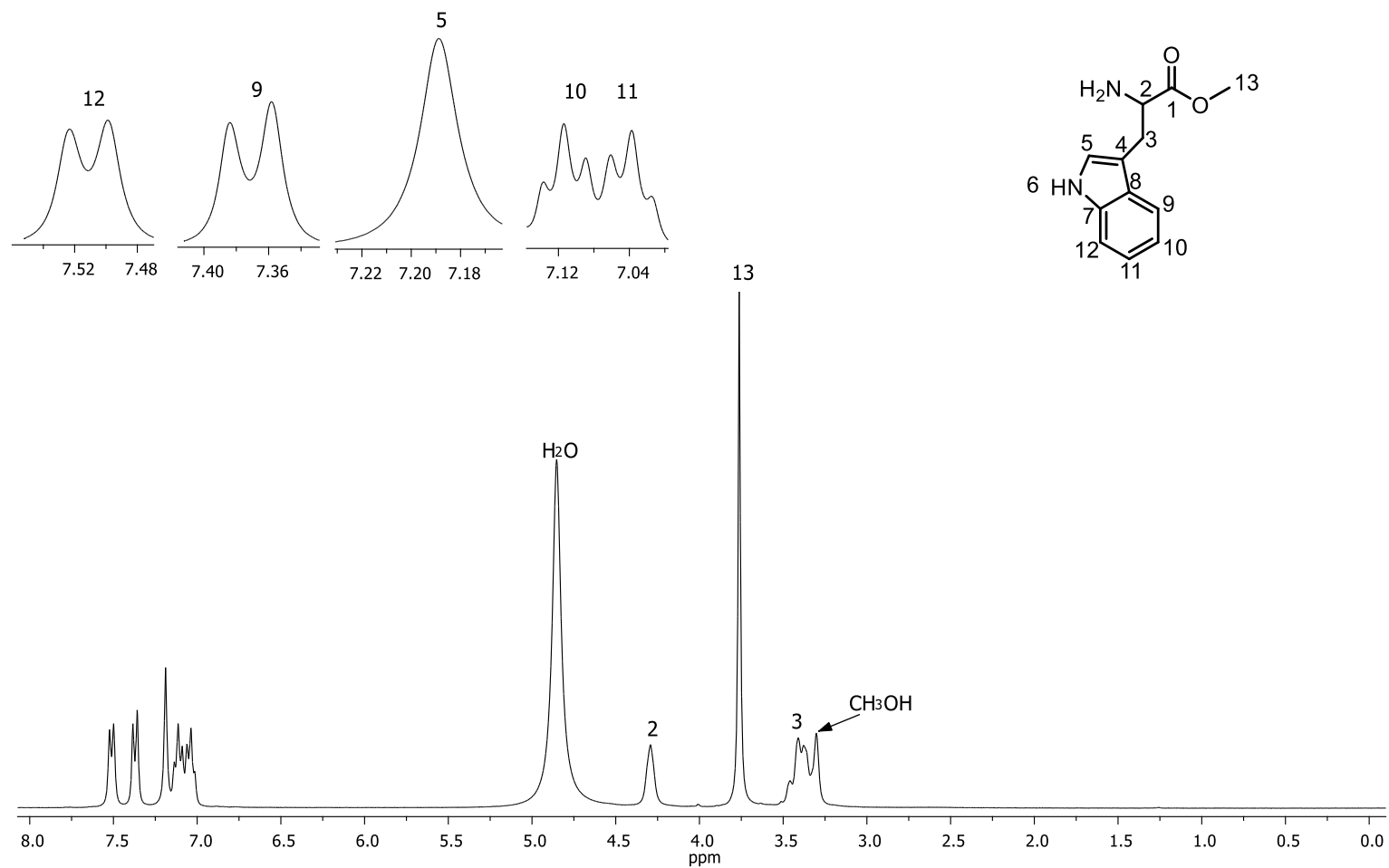


Figura 5 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CD_3OD) do composto **55**.

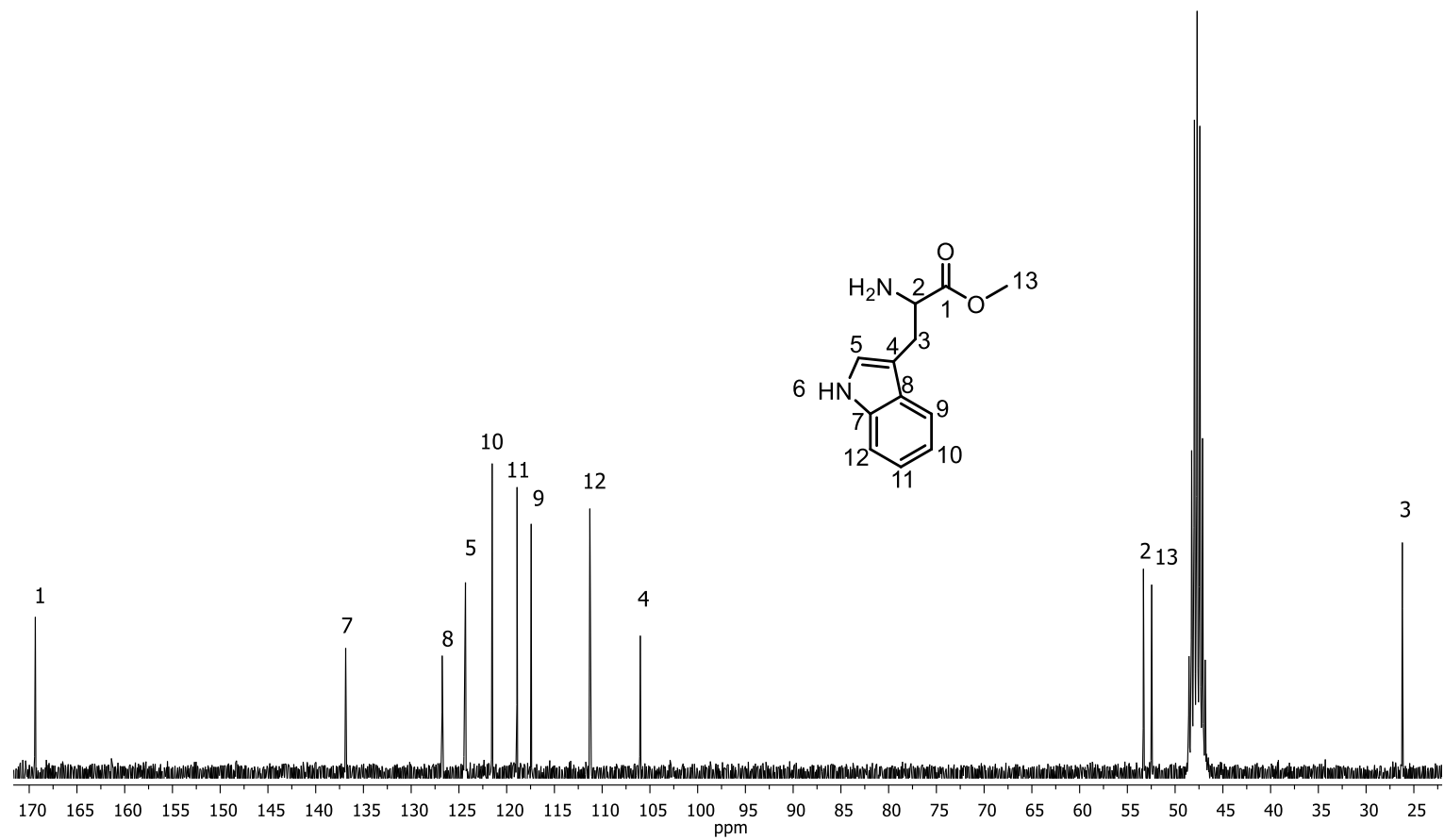


Figura 6 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CD_3OD) do composto **55**.

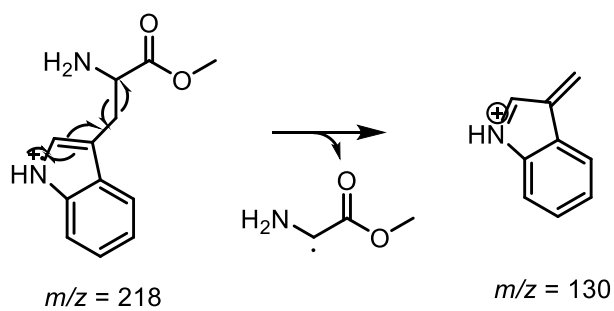
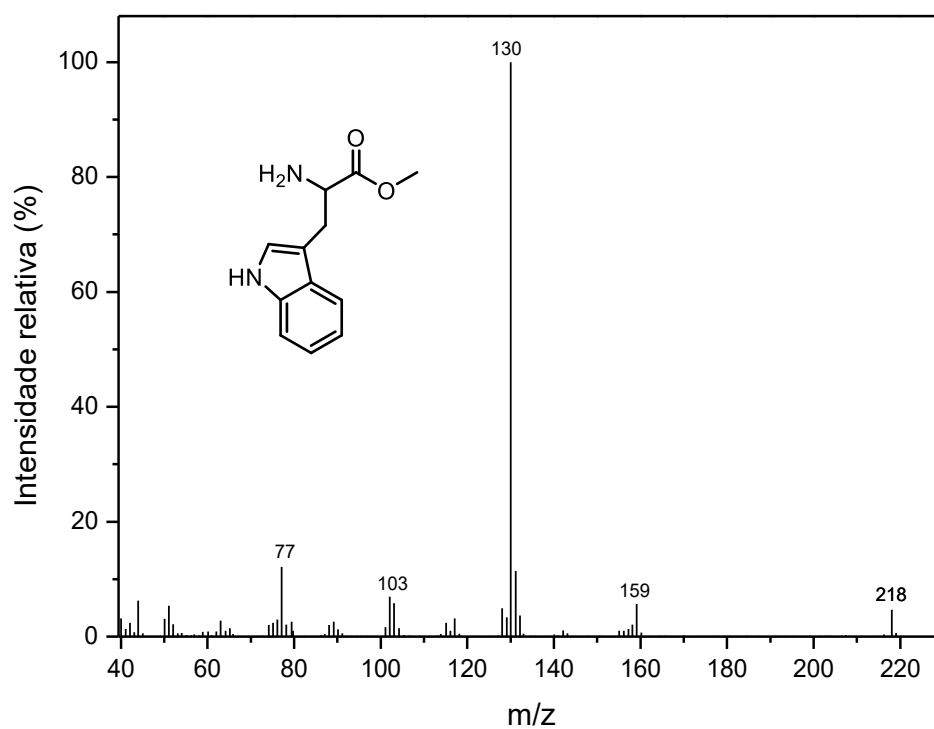
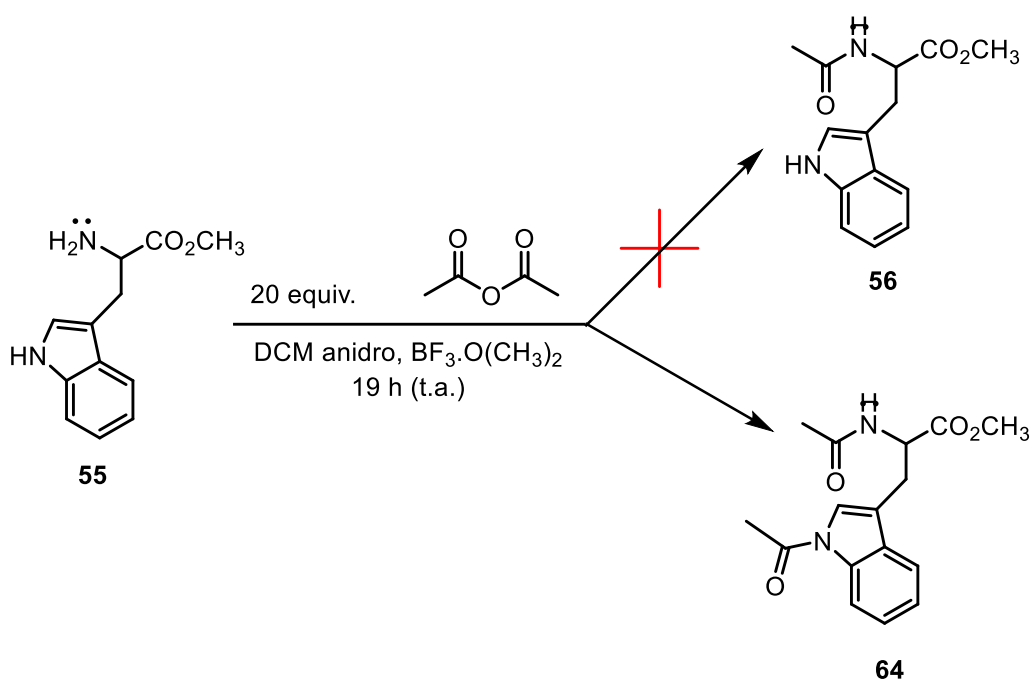


Figura 7 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **55** e sua fragmentação para formação do pico base ($m/z = 130$).

4.1.2 Síntese do 2S-acetamido-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metila **56**

A segunda etapa da síntese consistiu na acetilação da 2S-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metila. A primeira metodologia proposta para acetilação utilizou anidrido acético e $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_3)_2$ como catalisador da reação, devido à maior disponibilidade deste composto no nosso laboratório, conforme descrito no Esquema 11.



Esquema 11 - Produto mono e di-acetilado.

Quando a acetilação foi proposta, a intenção inicial era obter apenas o produto mono acetilado por ser indispensável manter o anel pirrólico, pois na etapa seguinte poderia haver competição entre os dois sítios acetilados. A consequente acetilação do anel pirrólico resultaria na formação de um produto final com estrutura molecular indesejada e não agregaria valor à síntese proposta inicialmente. Entretanto, o que se observou foi a formação do produto que não era de interesse, o composto di-acetilado **64**.

O composto formado foi identificado apenas por espectrometria de massas (Figura 8). Foi observada a presença do íon $[\text{M}^+]$ em $m/z = 302$, com intensidade relativa de 6%, correspondente ao produto di-acetilado.

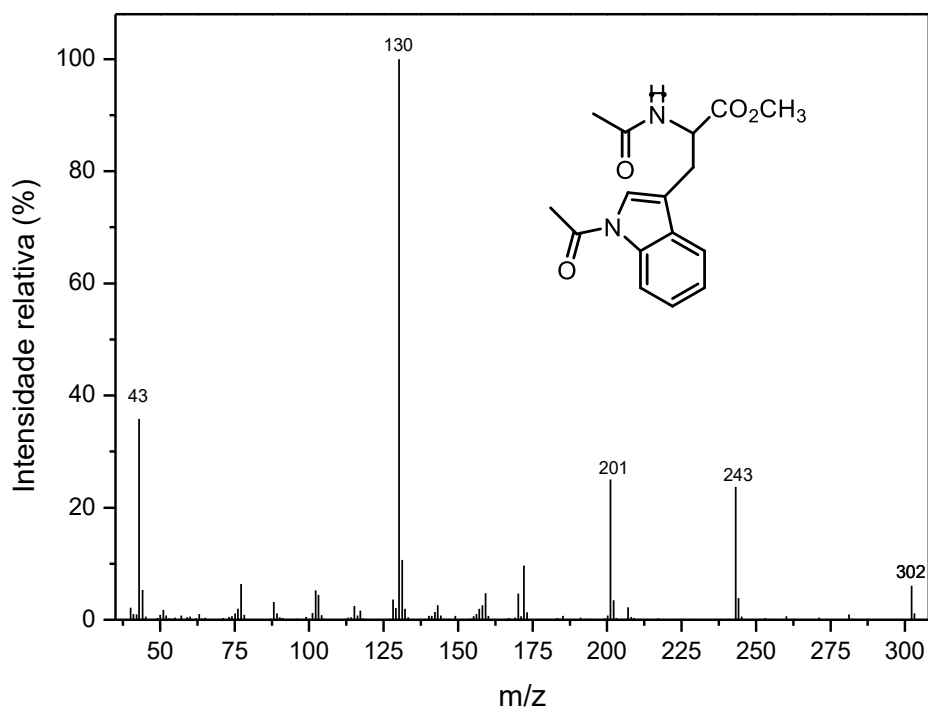


Figura 8 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV).

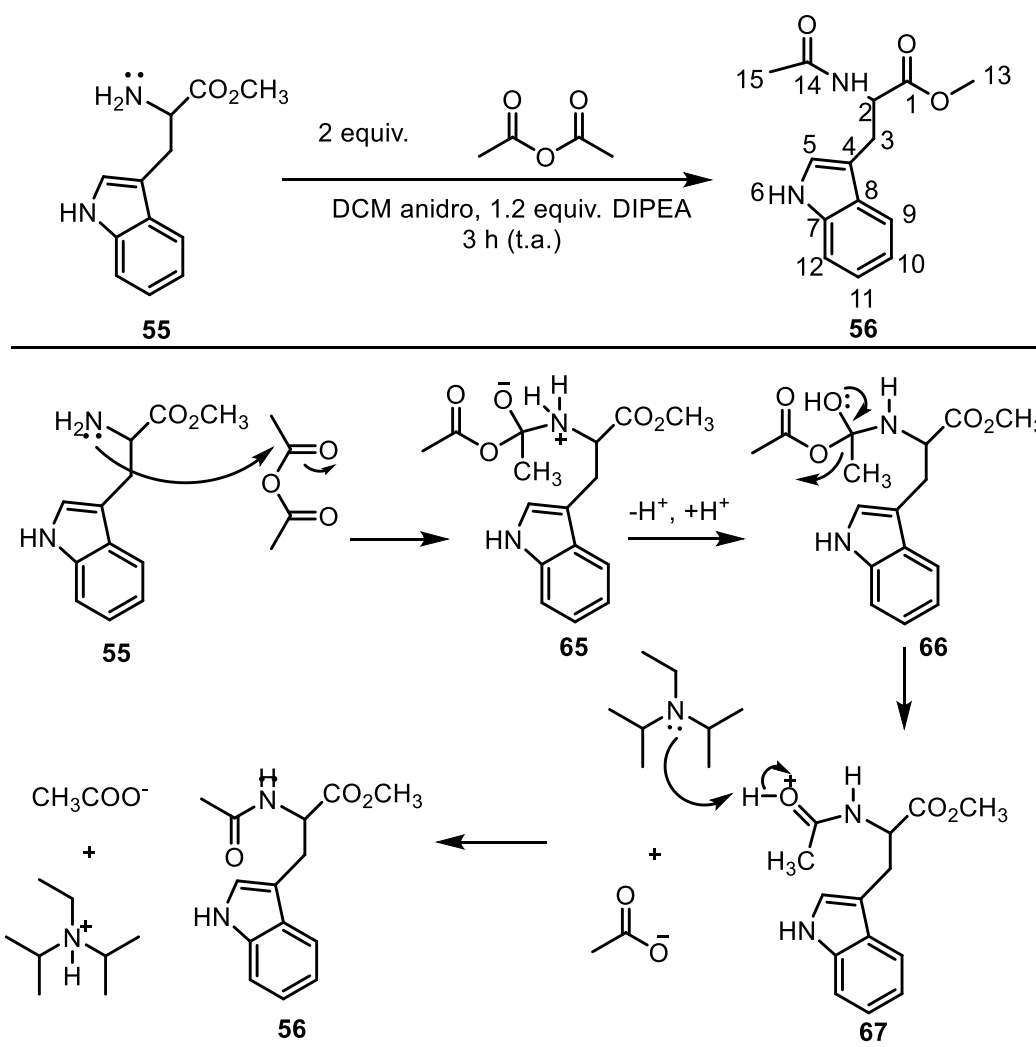
Com o intuito de obter apenas o produto mono-acetilado foram realizadas várias modificações na acetilação proposta, objetivando a acetilação seletiva apenas no nitrogênio não aromático (Tabela 3).

Tabela 3 - Condições reacionais para acetilação ácida

Experimento	Composto 1	Anidrido Acético	$\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_3)_2$	Produto di-acetilado (%)	Produto mono-acetilado (%)
1	1 mmol	20 mmol	20 mmol	100	0
2	1 mmol	15 mmol	20 mmol	100	0
3	1 mmol	10 mmol	20 mmol	100	0
4	1 mmol	5 mmol	20 mmol	100	0
5	1 mmol	3 mmol	20 mmol	100	0
6	1 mmol	3 mmol	13 mmol	100	0
7	1 mmol	2 mmol	0,5 mmol	100	0
8	1 mmol	1,2 mmol	0,5 mmol	0	0

Conforme apresentado na Tabela 3, inicialmente variou-se a quantidade molar do anidrido acético, partindo de um grande excesso (20 mmol) até um pequeno excesso (2 mmol) (Experimento 1-7), e, em todos os casos houve a formação do produto di-acetilado. Como o anidrido acético e o ácido estavam em excesso, ocorreu o ataque nos dois sítios que continham os átomos de nitrogênio. Variou-se também o percentual molar do catalisador (Experimento 6-8), obtendo-se resultados semelhantes. Nas condições descritas nas Entradas 6 e 7, apenas o produto di-acetilado foi formado, no entanto, no Experimento 8, no qual um pequeno excesso de anidrido acético foi utilizado, ocorreu a formação de uma mistura complexa de produtos, não sendo possível detectar compostos acetilados.

Visto que não houve formação do produto mono-acetilado por meio da metodologia inicialmente proposta, partiu-se então para a busca de uma metodologia que fosse seletiva, uma alternativa para a acetilação em meio básico. Assim, o composto **55** foi solubilizado em diclorometano anidro e tratado com DIPEA e anidrido acético à temperatura ambiente. A escolha da DIPEA foi baseada em reações já desenvolvidas pelo grupo de pesquisa. Após neutralizar o DIPEA com uma solução aquosa de HCl, o produto foi colocado em evaporador rotatório para remoção do solvente, e obtendo o produto acetilado **56**, que foi utilizado na próxima etapa sem qualquer tipo de purificação. No Esquema 12, seguem as condições experimentais e o mecanismo para a acetilação em meio básico.



Esquema 12 - Acetilação seletiva e mecanismo da reação.

A confirmação da estrutura **56** foi feita por meio da análise dos espectros no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C e espectrometria de massas. No espectro no IV do composto **56** foi observada uma banda forte e alargada correspondente ao estiramento do grupo carbonila da amida em 1657 cm^{-1} (Figura 9). As bandas fortes em 1520 e 1434 cm^{-1} são referentes ao estiramento das ligações $\text{C}=\text{C}$ de anéis aromáticos.

No espectro de RMN de ^1H do composto **56** (Figura 10) é possível observar a presença de dois simpletos em $\delta 1,90$ e $\delta 3,64$, referentes aos hidrogênios H-15 e H-13 respectivamente. O multiplete em $\delta 3,15\text{--}3,32$ corresponde aos hidrogênios metilênicos (H-3). O duplo triplete em $\delta 4,85$ corresponde ao hidrogênio H-2, que apresenta acoplamento com os hidrogênios, N-H e H-3 ($J = 7,7\text{ Hz}$ e $6,0\text{ Hz}$), respectivamente. O duplete em $\delta 6,55$ corresponde ao hidrogênio N-H, que apresenta

acoplamento com o hidrogênio H-2 ($J = 7,7$ Hz). O duplete em $\delta 6,96$ corresponde ao hidrogênio H-5 do anel pirrólico e apresenta um acoplamento com o hidrogênio H-3 ($J = 2,1$ Hz). Os dois tripletos em $\delta 7,04$ e $7,12$ correspondem, respectivamente, aos hidrogênios H-10 e H-11, e, como já era esperado, dois dupletos em $\delta 7,32$ e $7,47$ correspondem aos hidrogênios H-9 e H-12, respectivamente. Ambos apresentam acoplamento *orto* ($J = 8,0$ Hz e $7,8$ Hz) e o sinal de maior deslocamento químico foi atribuído ao hidrogênio H-12 pela maior proximidade do átomo de nitrogênio. O simpleto em $\delta 9,17$ corresponde ao hidrogênio N-H do anel pirrólico.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 11), os sinais das duas carbonilas foram observados em $\delta 170,29$ e $172,77$, que correspondem aos carbonos C-14 e C-1, respectivamente.

No espectro de massas (Figura 12), os picos em m/z 260 e m/z 261 correspondem ao pico do íon molecular e ao pico $M+1$, respectivamente. Na Figura 16 são apresentadas algumas fragmentações prováveis para o composto **56**.

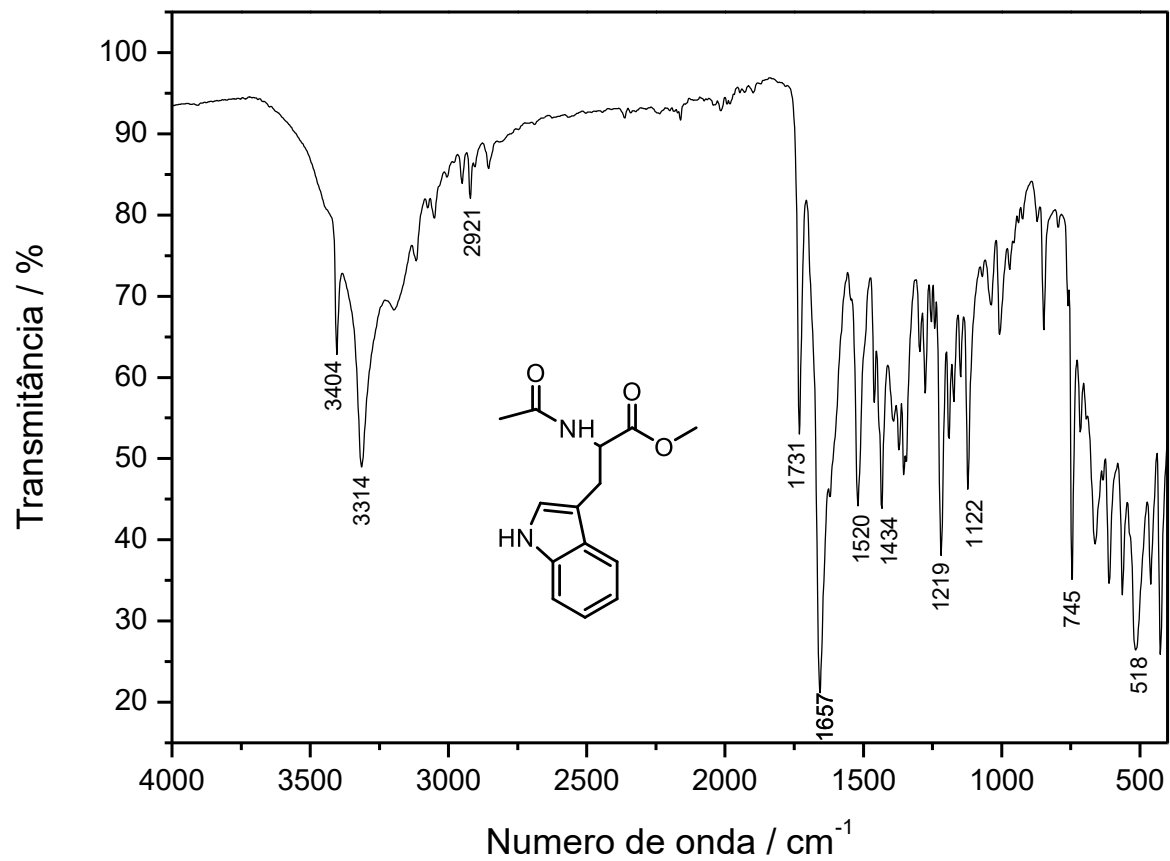


Figura 9 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **56**.

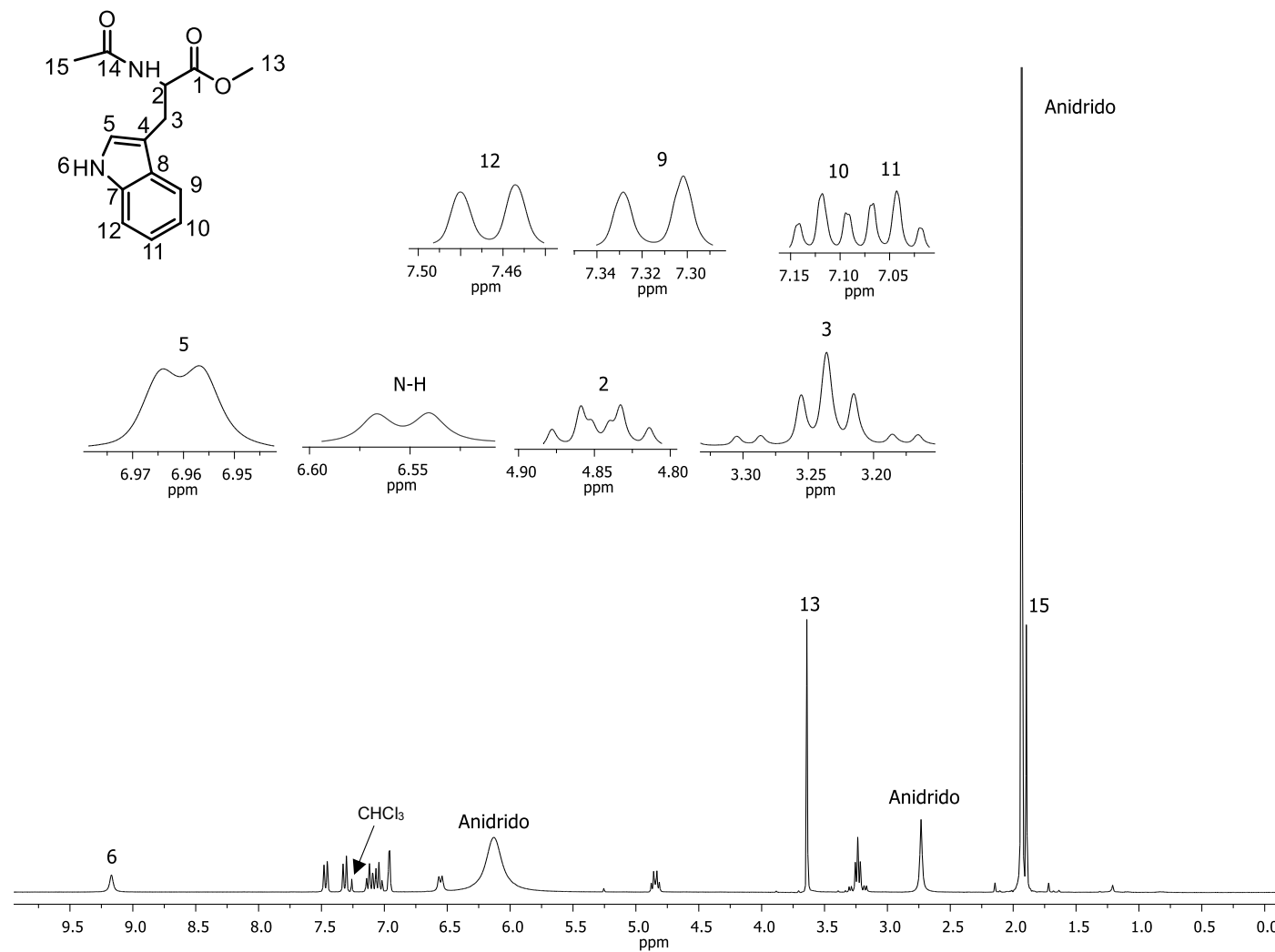


Figura 10 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **56**.

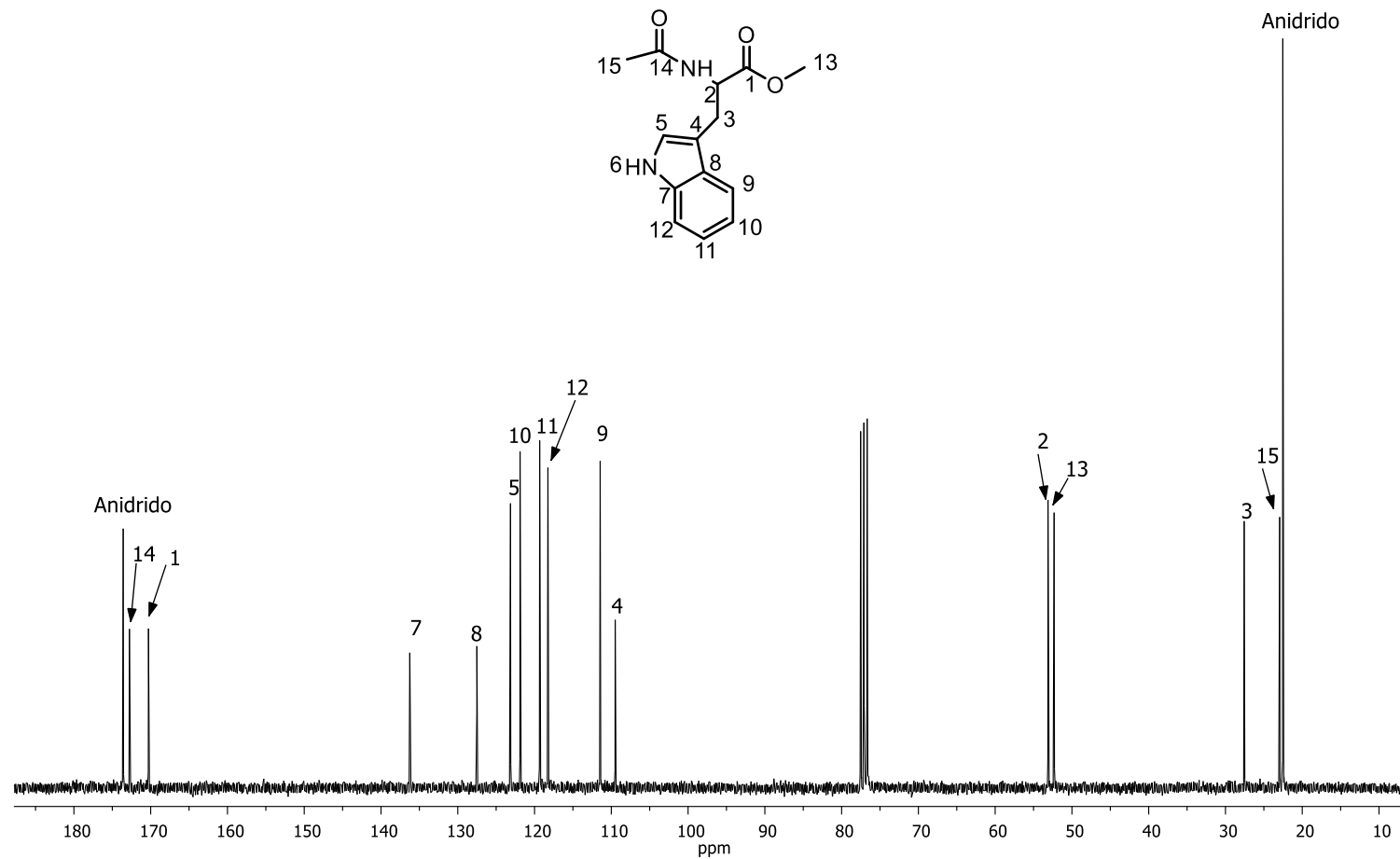


Figura 11 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **56**.

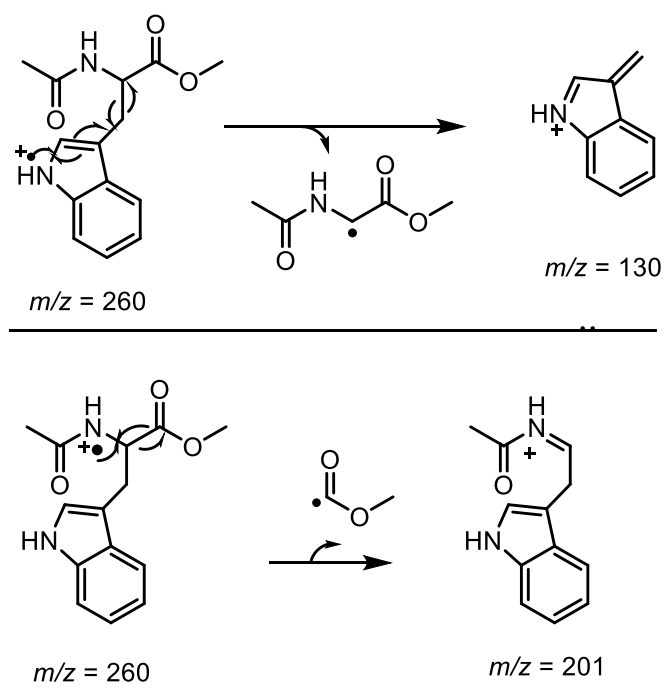
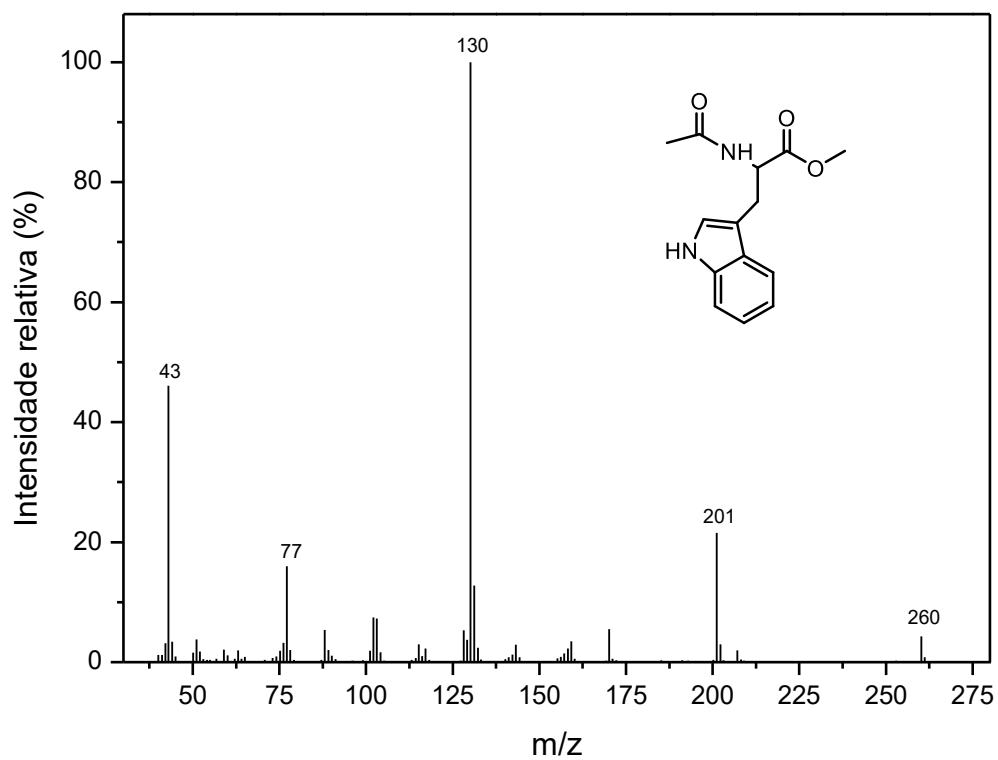
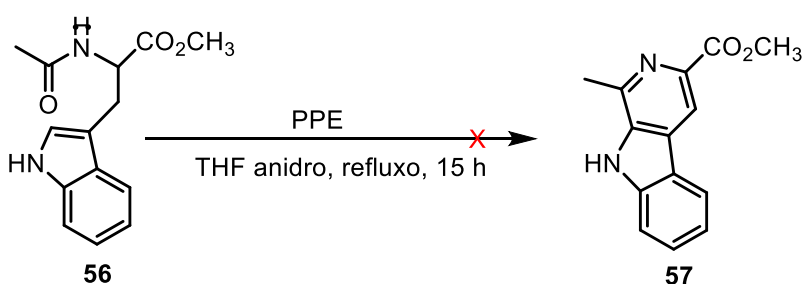


Figura 12 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **56** e suas principais fragmentações.

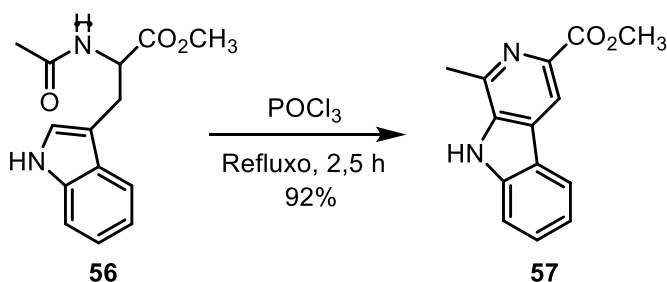
4.1.3. Síntese do 1-metil-9*H*-pirido[3,4-*b*]indol-3-carboxilato de metila **57**

A terceira etapa dessa rota sintética constituiu na ciclização do composto **56** por meio de uma reação intramolecular para obtenção do 1-metil-9*H*-pirido[3,4-*b*]indol-3-carboxilato de metila (**57**). A primeira tentativa de ciclização (Esquema 13) seguiu o procedimento descrito por (MOGHANIAN e EBRAHIMI, 2014). Nesse procedimento, o material de partida foi tratado em THF com polifosfato de etila (PPE), preparado de acordo com FALSONE e KAPPE (2001). A ciclização não ocorreu como esperado e a reação gerou uma mistura complexa de produtos.



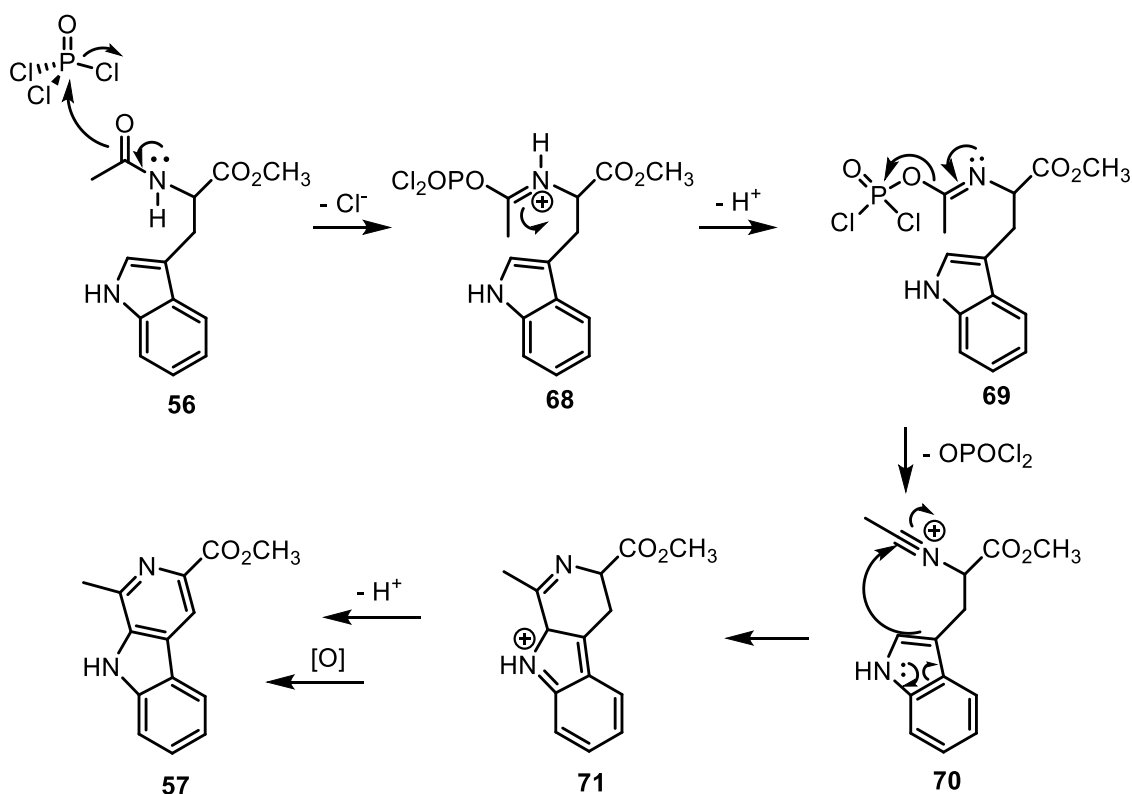
Esquema 13 - Ciclização usando PPE.

Outra metodologia proposta visando obter o composto ciclizado seguiu o procedimento descrito por Nemet e Varga-Defterdarovic (2008). Nesse caso, utilizou-se cloreto de fosforila sob refluxo. Observou-se que a ciclização ocorreu de forma eficiente, resultando no produto ciclizado em 92% de rendimento (Esquema 14).



Esquema 14 - Ciclização usando POCl₃.

A metodologia descrita no Esquema 14 é conhecida como reação de Bischler-Napieralski e seu mecanismo é mostrado no Esquema 15.



Esquema 15 - Mecanismo para a formação do composto **57**.

A confirmação da estrutura **57** foi feita através da espectrometria de massas acoplada à cromatografia gasosa (Figura 14). Pelo cromatograma (Figura 13) podem-se observar produtos da auto-oxirredução ou do desproporcionamento, que é um tipo de reação de oxirredução em que um mesmo elemento químico se oxida e se reduz. Na Figura 13 são ilustrados os produtos formados no decorrer desse processo. O pico mais intenso do cromatograma ($t_r = 15,00$ min) corresponde ao produto ciclizado **57**, cujo espectro de massas exibiu o pico do íon molecular em m/z 240. Já os picos menos intensos em $t_r = 13,80$ min e $t_r = 13,95$ min, cujos espectros de massas apresentam picos relativos aos íons moleculares em m/z 244, referem-se aos produtos de redução que se apresentam em dois estágios:

- 1º estágio com a ligação dupla apenas no anel de 6 membros;
- 2º estágio com a ligação dupla no anel de 5 membros;

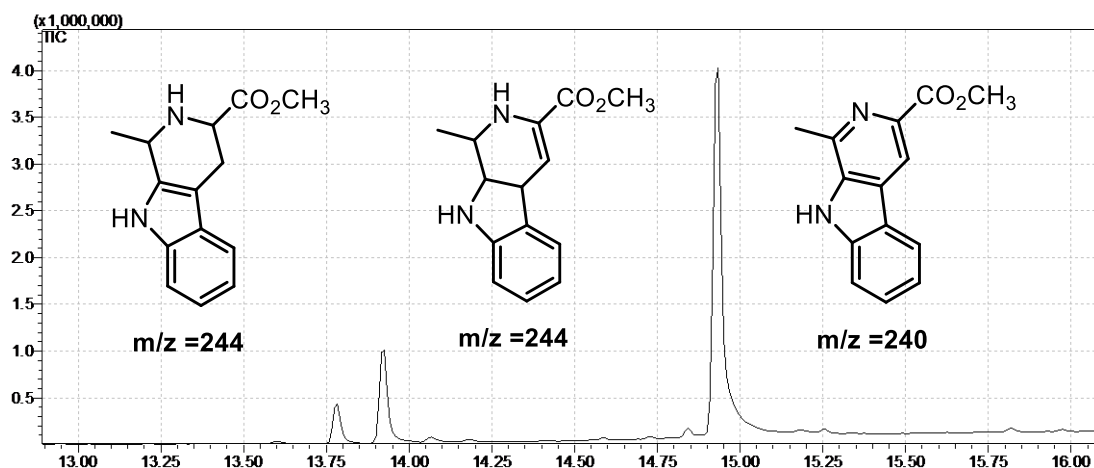


Figura 13 - Diferentes estágios de oxirredução do composto **57**.

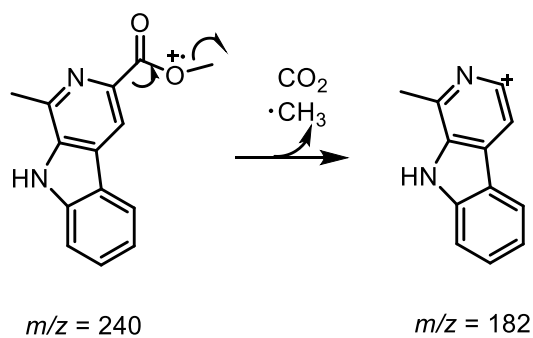
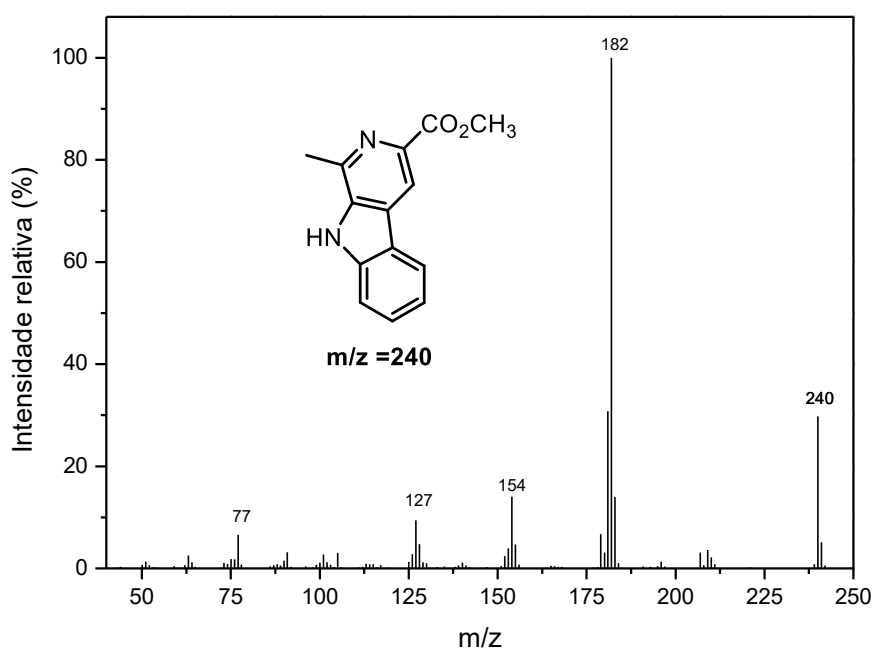
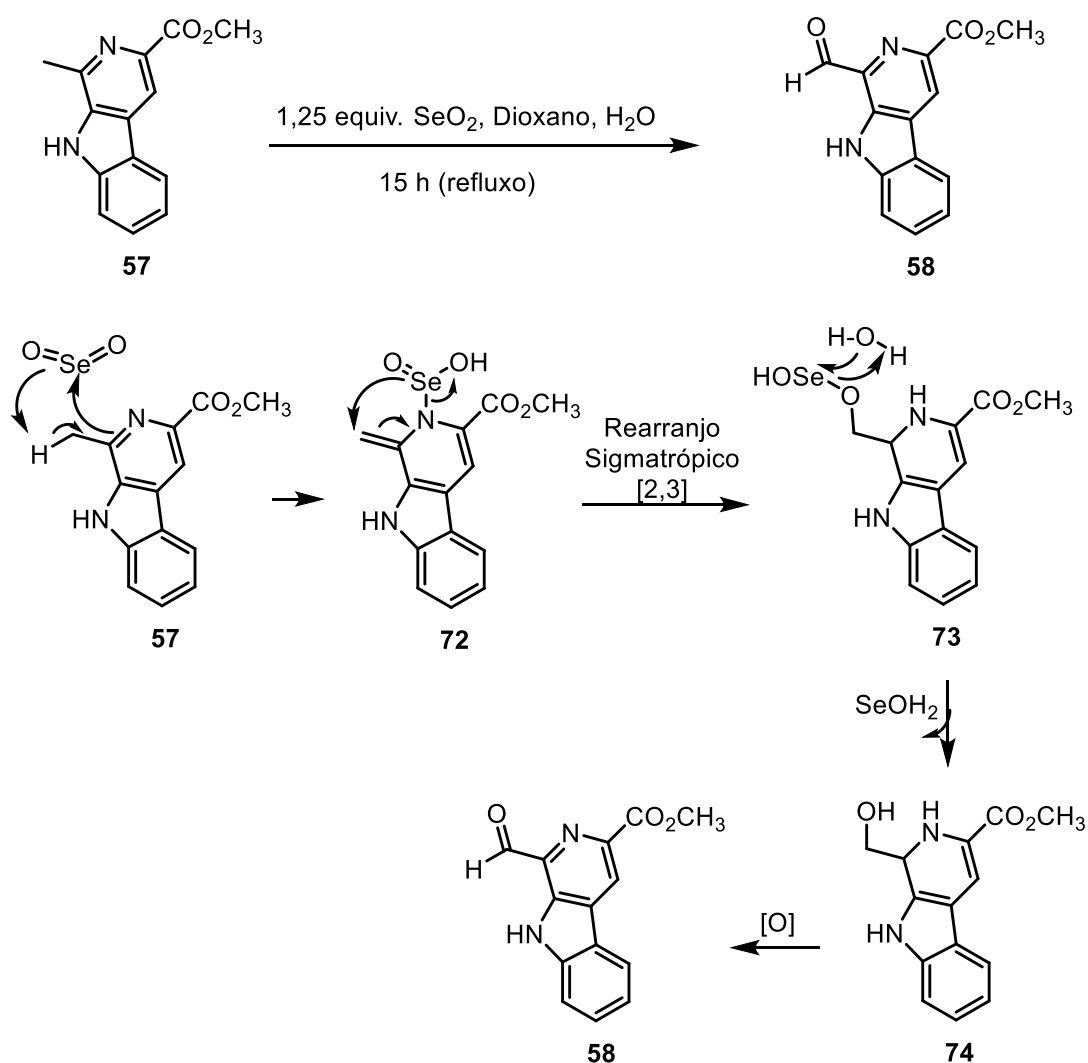


Figura 14 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **57** e suas principais fragmentações.

4.1.4. Síntese da 1-formil-9*H*-pirido[3,4-*b*]indol-3-carboxilato de metila **58**

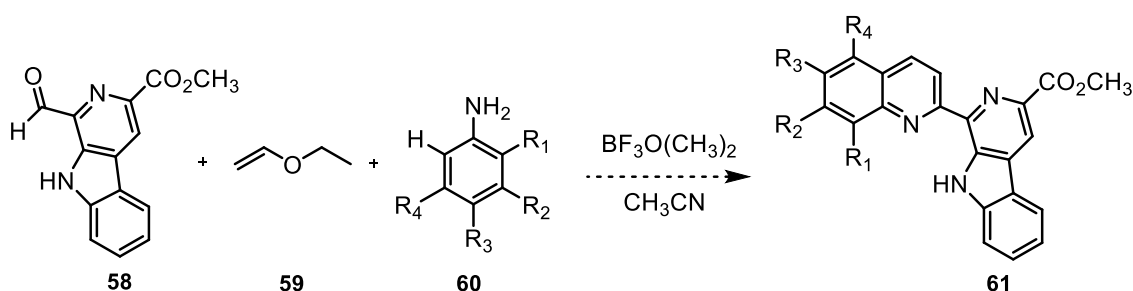
A quarta etapa do desenvolvimento da síntese consistiu na síntese da 2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)propanoato de metila **57**. O composto **57** foi tratado sob refluxo com 1,25 equivalente de oxidante (SeO_2) em água e dioxano. Os solventes foram removidos sob pressão reduzida obtendo-se o aldeído **58**, comprovado apenas por CCD. As condições reacionais e o mecanismo da reação são apresentados no Esquema 16 (BEHFOROUZ *et al.*, 1993).



Esquema 16 - Reação para formação do aldeído por meio da oxidação com SeO_2 e mecanismo da reação.

Mesmo tendo sido obtido o produto desejado, os experimentos iniciais, visando à otimização desta reação não levaram a resultados promissores. Dessa forma, essa parte do trabalho se apresenta como perspectivas para outros trabalhos.

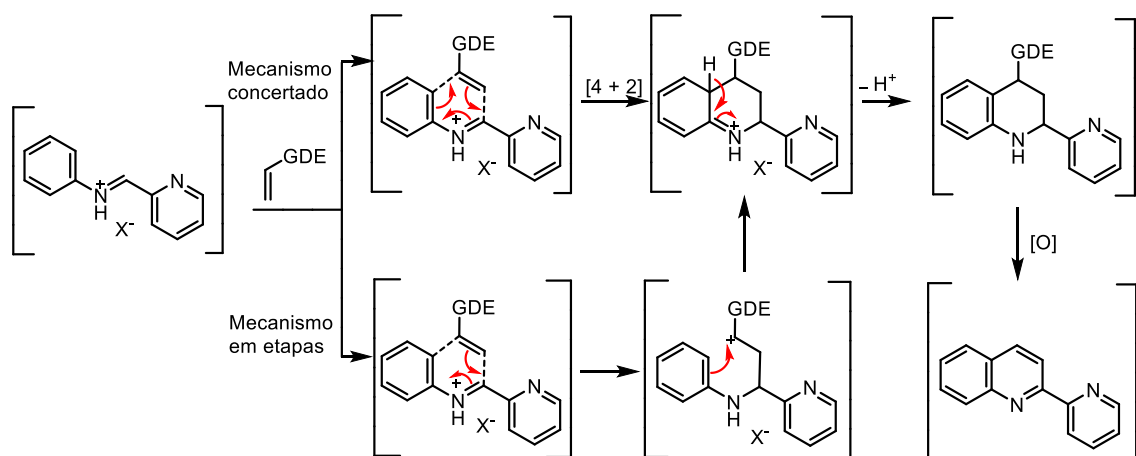
A etapa final dessa síntese, após a oxidação, seria realizada conforme descrita no Esquema 17. Assim, para a obtenção da lavendamicina e de análogos, seria utilizada a reação de Povarov (Borel *et al.*, 2015). Os análogos seriam obtidos a partir de diferentes anilinas contendo substituintes doadores e retiradores de elétrons.



Esquema 17 - Reação de Povarov para a formação de análogos da lavendamicina.

4.2. Síntese das 2-(2-piridil)quinolinas por meio de aquecimento convencional.

Para a síntese de 2-(2-piridil)quinolinas foi empregada uma RMCs (Reações de Povarov), cuja metodologia foi estabelecida anteriormente (Borel, 2013). Existem duas propostas mecanísticas para a reação de Povarov (RIVKA e ROBERT, 2013): o mecanismo concertado de ciclo-adição [4+2] e aquele em etapas, via intermediários iônicos. Ambos estão descritos no Esquema 18.



Esquema 18 - Mecanismo concertado e em etapas para a reação de Povarov.

O principal objetivo dessa parte do trabalho foi aumentar a série de compostos obtidos por meio da reação de Povarov. Dessa forma, foram empregadas diferentes anilinas daquelas utilizadas no trabalho anterior (BOREL, 2013). Foram empregadas as condições reacionais previamente otimizadas: acetonitrila como solvente, 30 mol% de $\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_3)_2$, temperatura de 82 °C, tempo de reação de 24 h, 1 equivalente de anilina, 1 equivalente do aldeído e 1,5 equivalente de alqueno.

Os compostos **75-81** foram preparados no trabalho prévio (Borel, 2013), os demais compostos foram obtidos neste trabalho. Todos, estão apresentados na Figura 15.

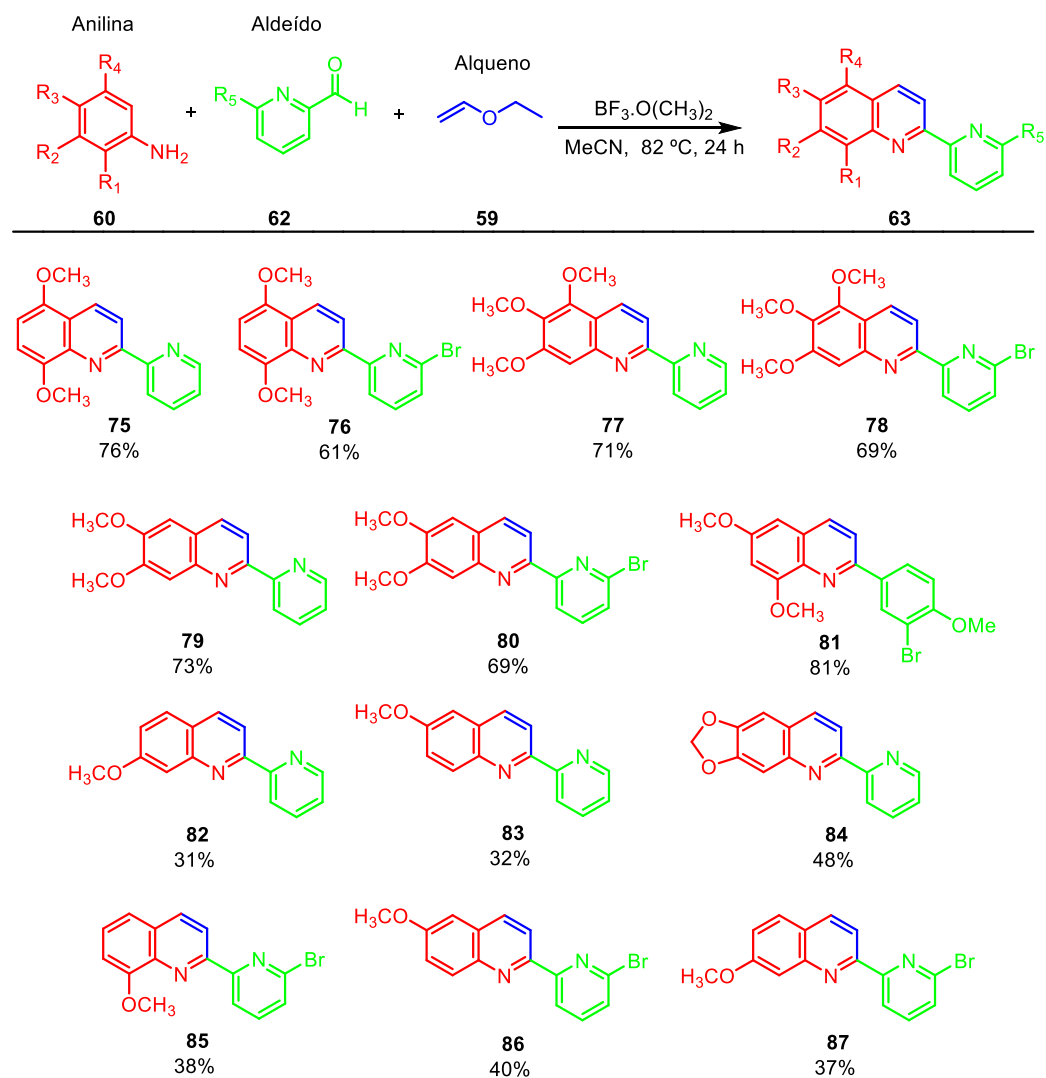


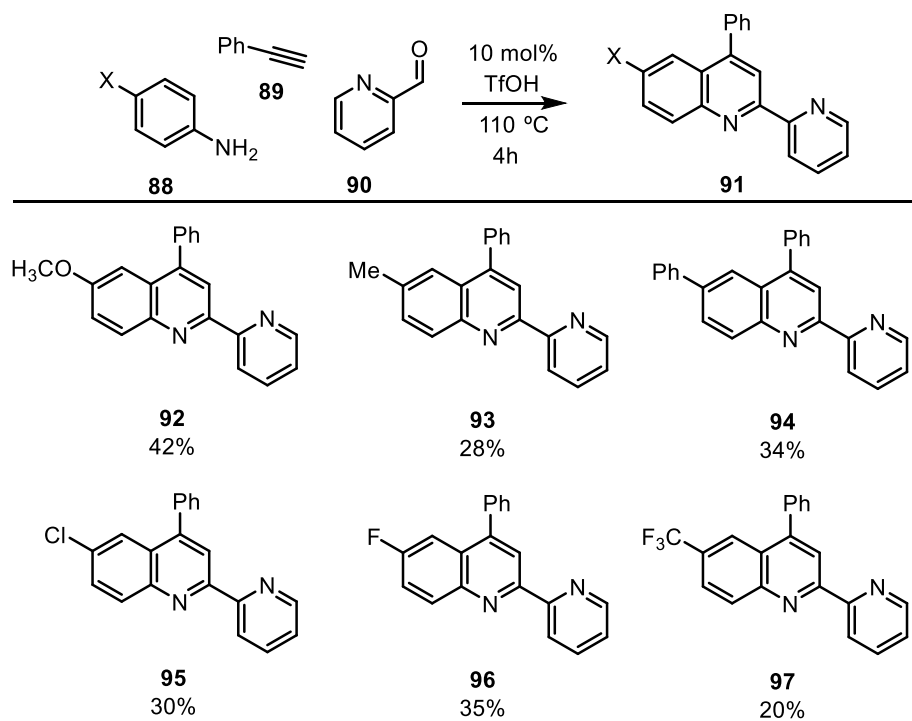
Figura 15 - Piridilquinolinas sintetizadas e seus respectivos rendimentos.

Na Figura 15, pode-se observar que anilinas di- e tris-substituídas com grupos doadores de densidade eletrônica (**75-81**) forneceram melhores rendimentos quando comparada com anilinas monossustituídas com substituintes doadores de densidade eletrônica (**82-83** e **85-87**). O melhor rendimento foi obtido quando foi utilizada a 2,5-dimetoxianilina, obtendo a 2-(2-piridil)quinolina **75** em 76% de rendimento. Piridilquinolinas com grupos retiradores de densidade eletrônica fracos no anel C (**76**, **78** e **80**) apresentaram resultados inferiores, quando comparada com as piridilquinolinas sem os grupos retiradores de densidade eletrônica (**75**, **77** e **79**). Melhores resultados foram obtidos quando se utilizou o aldeído contendo um bromo, sendo obtidas as piridilquinolinas **85-87**, quando comparada com as piridilquinolinas sem a presença dos grupos retiradores de densidade eletrônica (**82-83**).

Como mostrado na Figura 15, foram sintetizadas 12 piridilquinolinas com rendimentos entre 31% e 76% e uma quinolina **81** com 81% de rendimento, utilizando o meio convencional de aquecimento. Deve-se observar que o composto **81** foi obtido a partir de um benzaldeído substituído e não de um piridinocarbaldeído, indicando que a reação tem um escopo mais amplo. Este composto foi sintetizado com o intuito de avaliar a influência do anel de piridina na síntese.

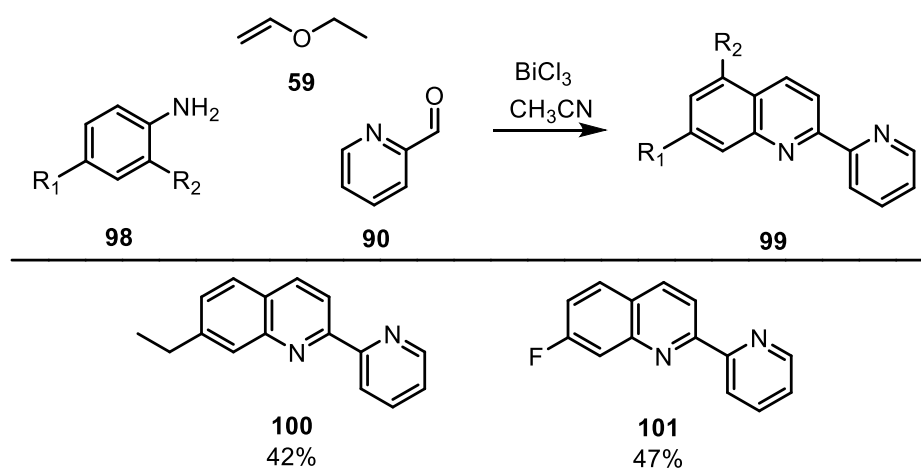
Pela literatura (LAGUNA *et al.*, 2014 e KOUZNETSOV *et al.*, 2012), pode-se compreender o porquê dos rendimentos não terem sido tão significativos. Um dos principais desafios relatados pelos autores é a desconexão entre os anéis de quinolina e piridina, pois essa revelou ser muito sensível ao padrão de substituição da porção quinolina.

LAGUNA e colaboradores (2014) utilizando metodologia similar à utilizada neste trabalho, sintetizaram 6 compostos com o núcleo 2-(2-piridil)quinolinas e obtiveram rendimentos moderados na faixa de 20% a 42%, conforme descrito no Esquema 19.



Esquema 19 - Síntese *one-pot* com substituintes doadores e retiradores de elétrons (LAGUNA, 2014).

Já KOUZNETSOV e colaboradores (2012) sintetizaram apenas dois compostos (Esquema 20) com rendimentos de 42 e 47%. Esses corroboram a dificuldade e os desafios encontrados em se obter 2-(2-piridil)quinolinas. Os principais desafios encontrados pelos pesquisadores são os baixos rendimentos, a consequente formação de subprodutos e tempos reacionais elevados. Dessa forma, os resultados apresentados neste trabalho estão coerentes e até mesmo superiores. No entanto, este estudo tem sido continuado a fim de potencializar os resultados obtidos e viabilizar a criação de uma vasta biblioteca de compostos.



Esquema 20 - Síntese *one-pot* com substituinte doador e retirador de elétrons (KOUZNETSOV, 2012).

Considerando que 2-(2-piridil)quinolinas sintetizadas têm um padrão estrutural bastante similar, foi discutida a caracterização de apenas um dos compostos, o 6-metoxi-2-(piridin-2-il)quinolina **83**. Os demais compostos foram caracterizados de forma similar e os espectros obtidos estão dispostos em anexo.

A confirmação da estrutura **83** foi feita pela análise dos espectros no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C , experimentos bidimensionais em RMN (COSY, HSQC e HMBC) e espectrometria de massas.

O espectro no IV do composto **83** podem-se observar bandas entre 3100 e 2830 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações carbono-hidrogênio de carbonos sp^2 e sp^3 . As bandas em 1215 e 1173 cm^{-1} referem-se aos estiramentos assimétrico e simétrico das ligações C-O do grupo éter (Ar-O-R)

(Figura 16). Também é possível observar uma banda em 1622 cm^{-1} evidenciando a presença das ligações C=C aromáticos.

No espectro de RMN de ^1H do composto **83** (Figura 17) é possível observar a presença de um simpleto em $\delta 3,95$ referente aos hidrogênios do grupo metoxila H-11. O duplete em $\delta 7,11$, com acoplamento *meta* ($J = 2,8\text{ Hz}$) corresponde ao hidrogênio (H-5). O duplo duplete em $\delta 7,39$ corresponde ao hidrogênio H-7, que apresenta acoplamento *orto* ($J = 9,2\text{ Hz}$) com o hidrogênio H-8 e acoplamento *meta* ($J = 2,8\text{ Hz}$) com o hidrogênio H-5. O duplete em $\delta 8,07$ corresponde ao hidrogênio H-8, apresentando acoplamento *orto* com o hidrogênio H-7 ($J = 9,2\text{ Hz}$). Os dupletos em $\delta 8,17$ e $\delta 8,50$ correspondem aos hidrogênios H-4 e H-3, respectivamente, que apresentam acoplamento *orto* ($J = 8,6\text{ Hz}$). O duplo duplo duplete em $\delta 7,33$ corresponde ao hidrogênio H-5' do anel C-2 piridil, que possui acoplamento *orto* com os hidrogênios H-6' e H-4', com $J = 7,5\text{ Hz}$ e $J = 4,8\text{ Hz}$ respectivamente, e um acoplamento *meta* com o hidrogênio H-3' ($J = 0,9\text{ Hz}$). O duplo tripleto em $\delta 7,85$ corresponde ao hidrogênio H-4', que possui acoplamento *orto* com os hidrogênios H-3' e H-5' ($J = 7,5\text{ Hz}$) e acoplamento *meta* com o hidrogênio H-6' ($J = 1,8\text{ Hz}$). O duplo duplo duplete em $\delta 8,59$ corresponde ao hidrogênio H-3' e possui acoplamento *orto* com o hidrogênio H-4' ($J = 7,5\text{ Hz}$), acoplamento *meta* com o hidrogênio H-5' ($J = 1,2\text{ Hz}$) e acoplamento *para* com o hidrogênio H-3' ($J = 0,9\text{ Hz}$). O sinal de maior deslocamento químico foi atribuído ao hidrogênio H-6' pela maior proximidade com o átomo de nitrogênio.

No mapa de contornos COSY (Figura 18) foram observadas correlações entre os hidrogênios H-3 e H-4, H-4' e H-3', H-4' e H-6', H-5' e H-3, H-5' e H-6', H-7 e H-8 e H-5' e H-4'. Assim, em função de sua interpretação, o espectro de RMN de ^1H pode ser atribuído com maior segurança. Já no mapa de contornos NOESY (Figura 19) os principais incrementos de *noe* foram entre os hidrogênios H-3 e H-3' e entre H-4 e H-5.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 20) para o carbono da metoxila, atribui-se o sinal em $\delta 55,55$ (C-11). O carbono mais desblindado foi o C-6, com deslocamento químico em $\delta 158,09$, por estar diretamente ligado ao átomo de oxigênio da metoxila. Correlações entre todos os carbonos hidrogenados podem ser visualizadas no mapa de contornos HSQC (Figura 21).

No espectro de massas (Figura 22) os picos em $m/z 236$ e $m/z 237$ correspondem ao pico do íon molecular e ao pico M+1, respectivamente.

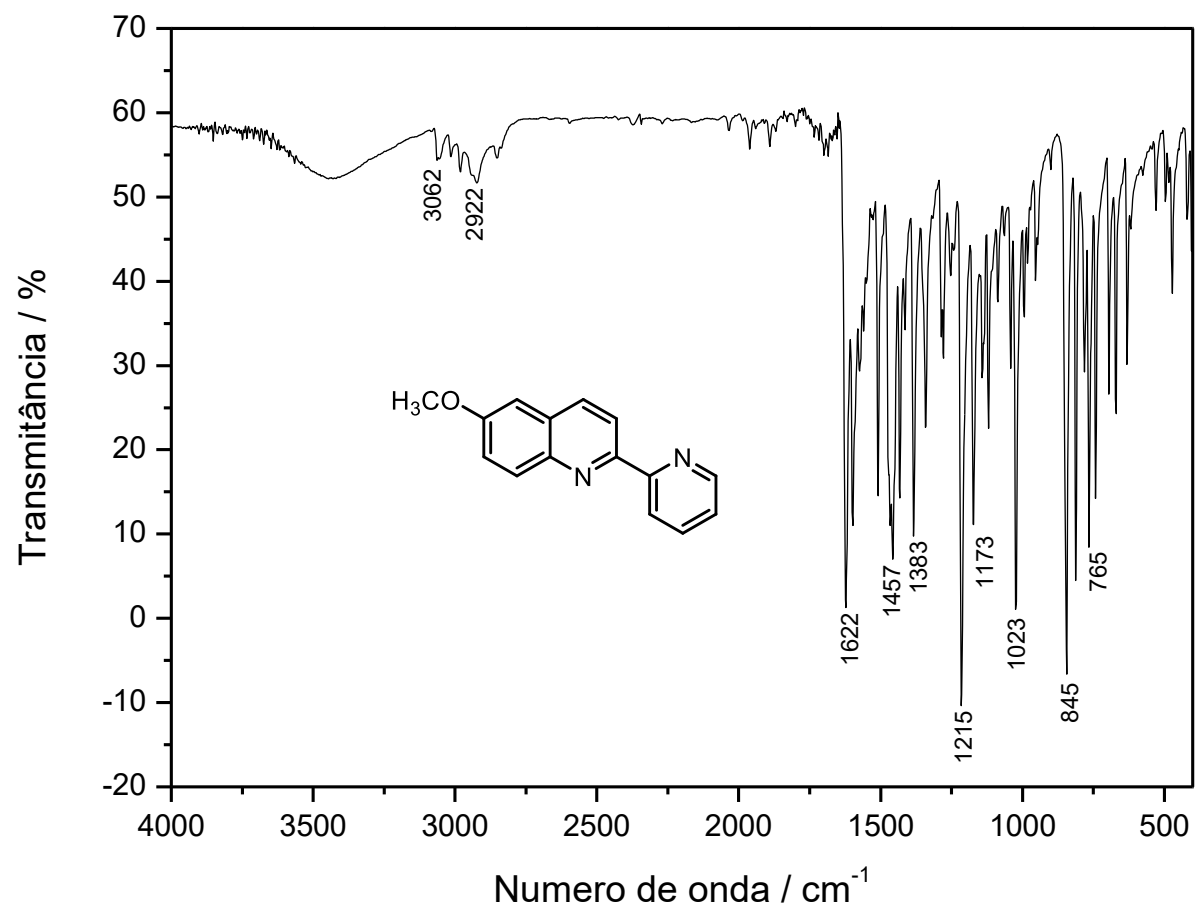


Figura 16 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **83**.

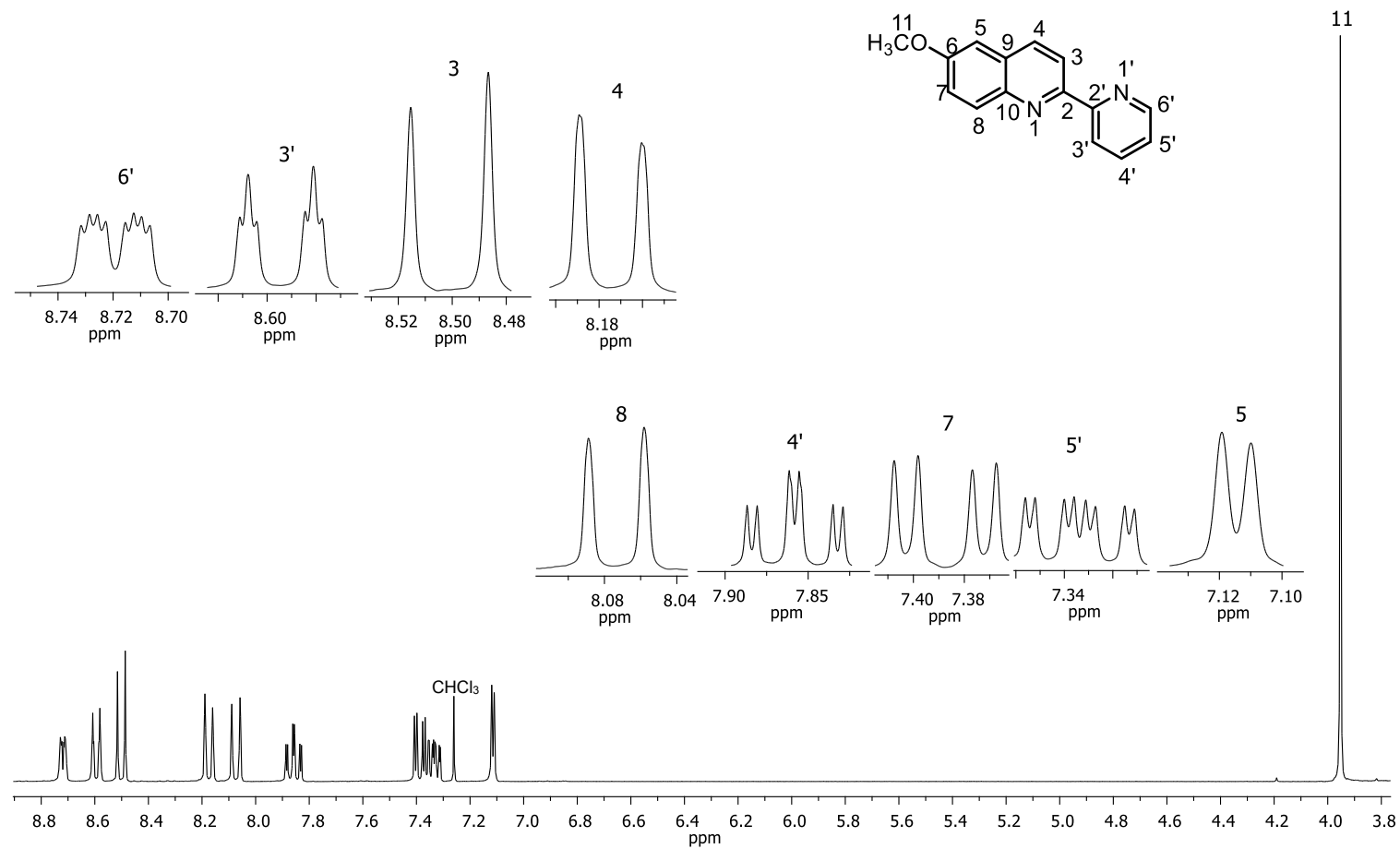


Figura 17 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **83**.

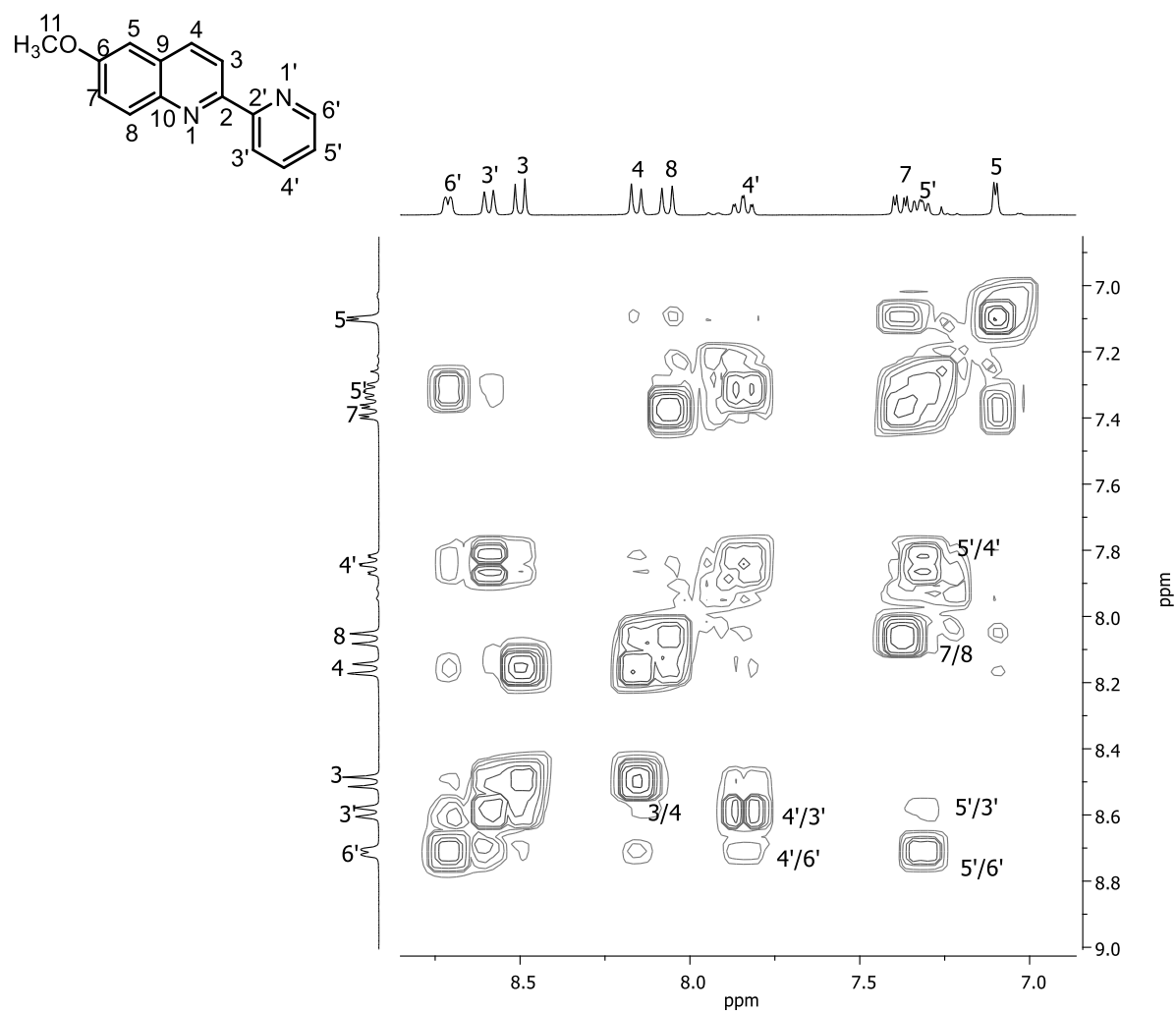


Figura 18 - Mapa de contornos COSY do composto **83**.

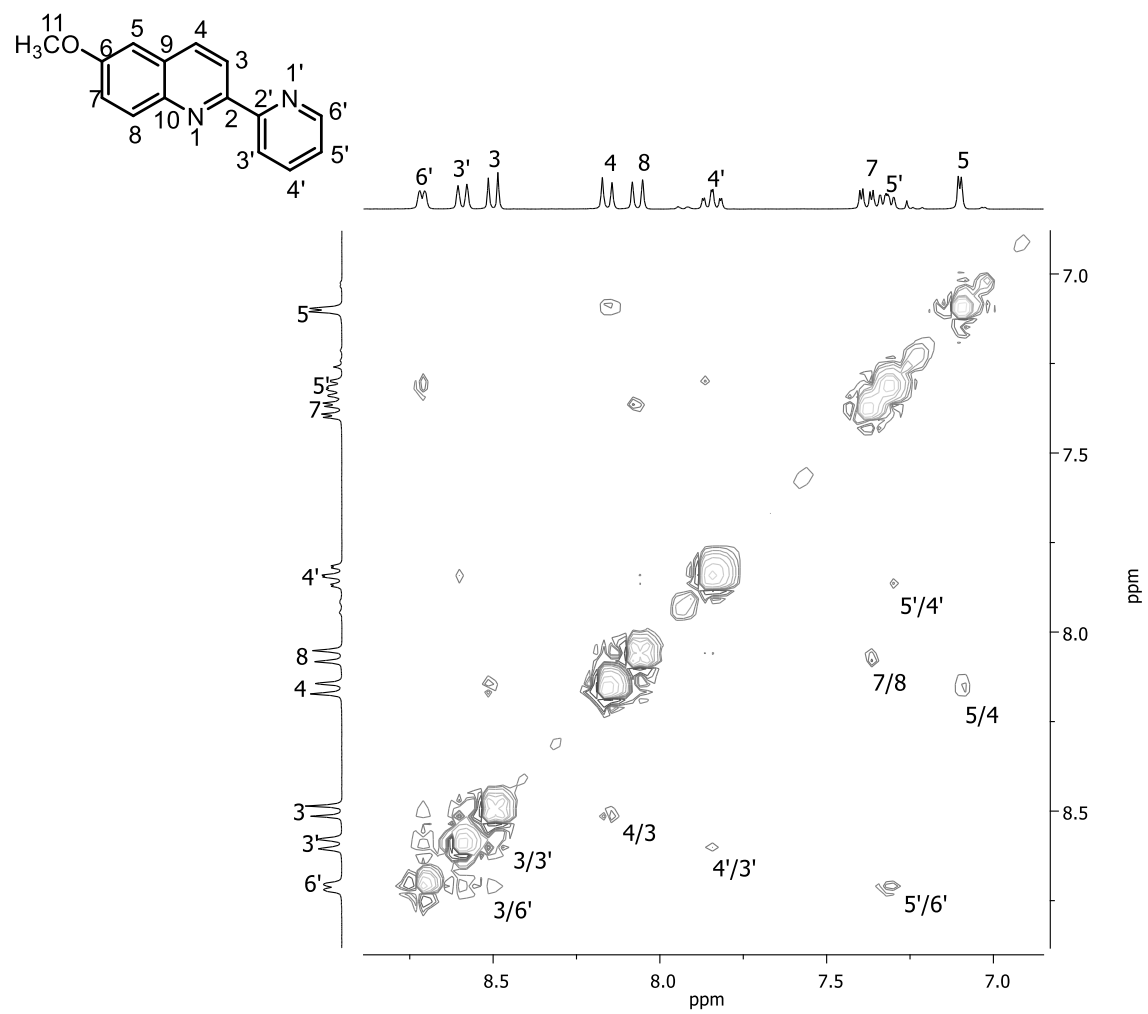


Figura 19 - Mapa de contornos *NOESY* do composto **83**.

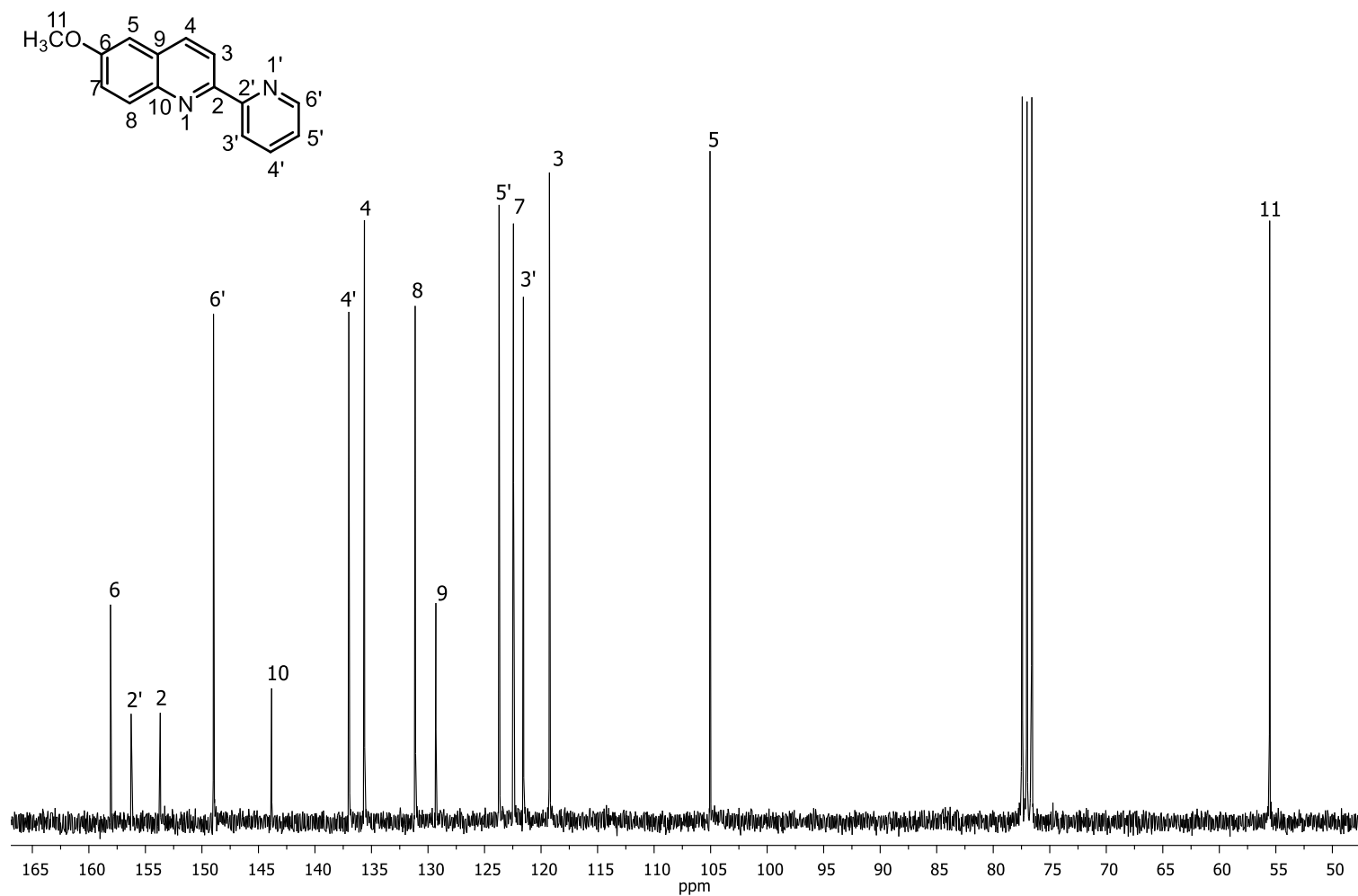


Figura 20 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **83**.

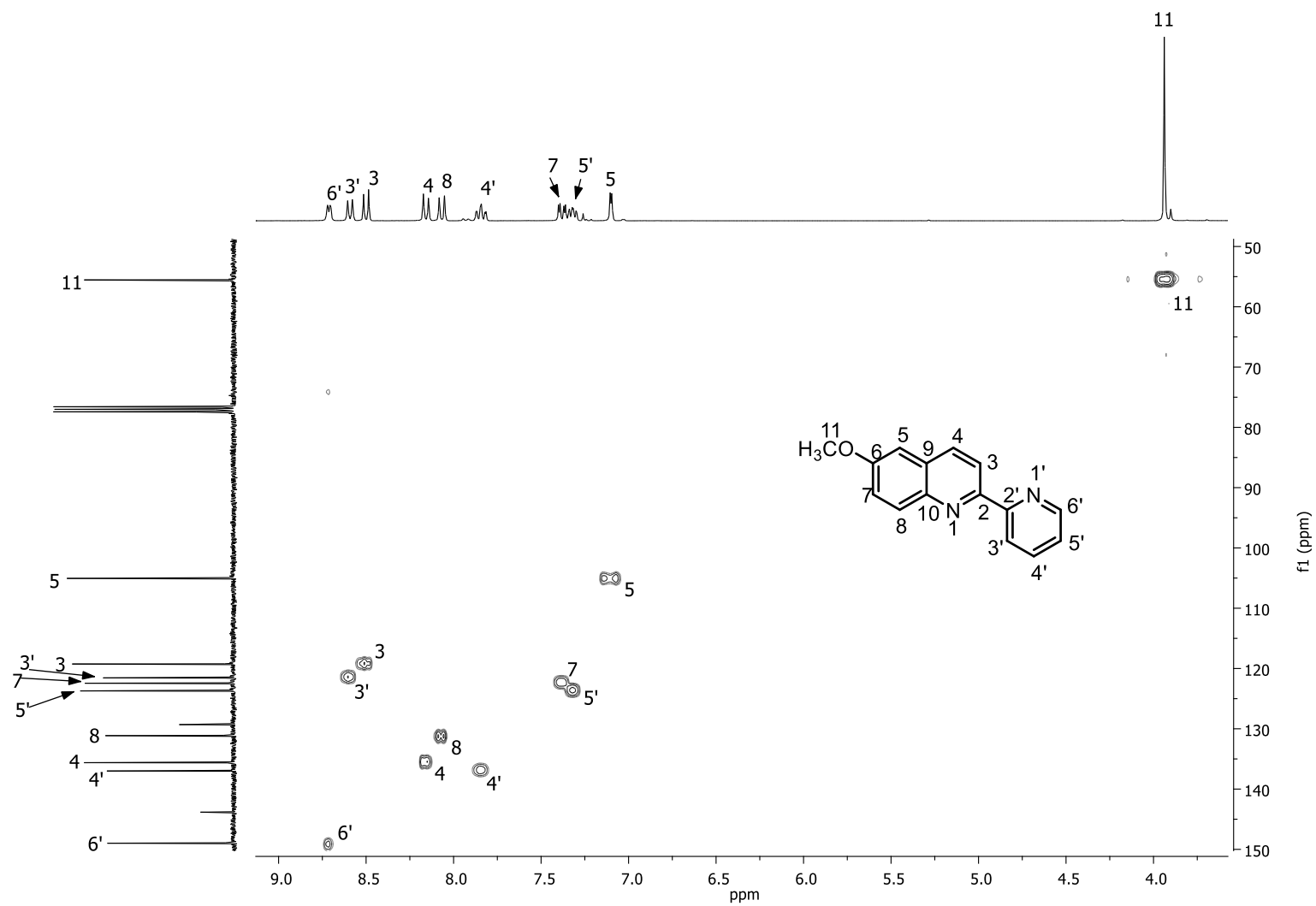


Figura 21 - Mapa de contornos *HSQC* do composto **83**.

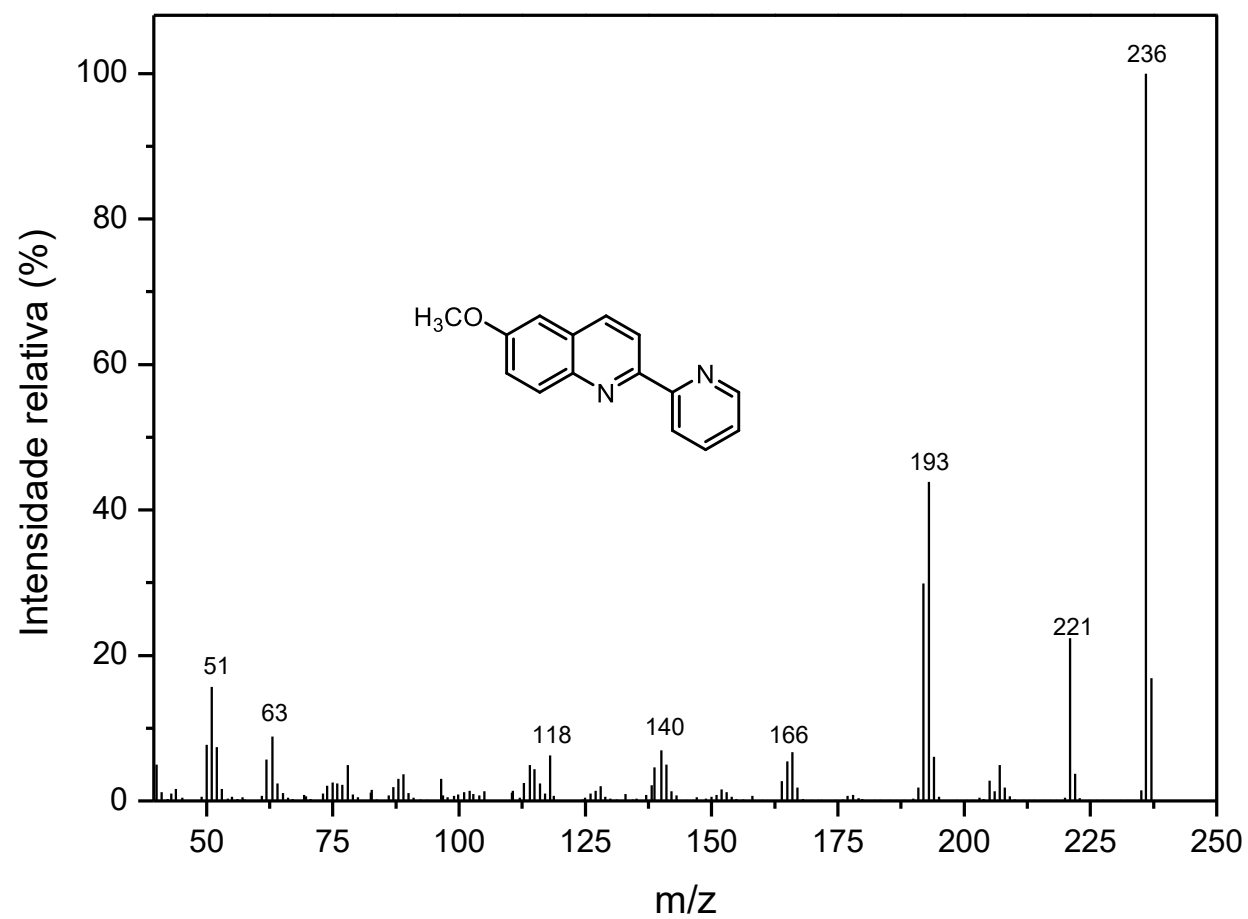


Figura 22 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **83**.

4.3. Síntese das 2-(2-piridil)quinolinas por meio de irradiação de micro-ondas.

Na segunda parte deste trabalho, objetivou-se aprimorar a reação de multicomponentes desenvolvida pelo grupo de pesquisa na síntese das 2-(2-piridil)quinolinas, por meio de uma nova modificação na reação de Povarov, que permitisse obter uma gama de substituintes (análogos), diminuindo drasticamente o tempo racional e aumentando consideravelmente os rendimentos. A tecnologia de irradiação de micro-ondas permite controlar diversos parâmetros reacionais (temperatura, pressão, potência) e, com isso, obter maior reprodutibilidade e segurança nos experimentos.

Inicialmente, buscou-se otimizar as condições experimentais do aparelho de micro-ondas, realizando diversas reações com o intuito de avaliar a influência das diferentes variáveis, como: solvente, tempo, temperatura, método de uso e potência.

O processo de otimização foi acompanhado por meio da cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM), fazendo uma curva de calibração que é uma relação funcional do sinal observado (y) com certa quantidade de amostra. Esta técnica permite obter o rendimento de forma fácil e rápida. O padrão utilizado foi a 5,6,7-trimetoxi-2-(2-piridil)quinolina **77**. Fez-se uma curva de calibração em função da área do pico no cromatograma referente ao composto (eixo y) em diferentes concentrações (eixo x) (Figura 23).

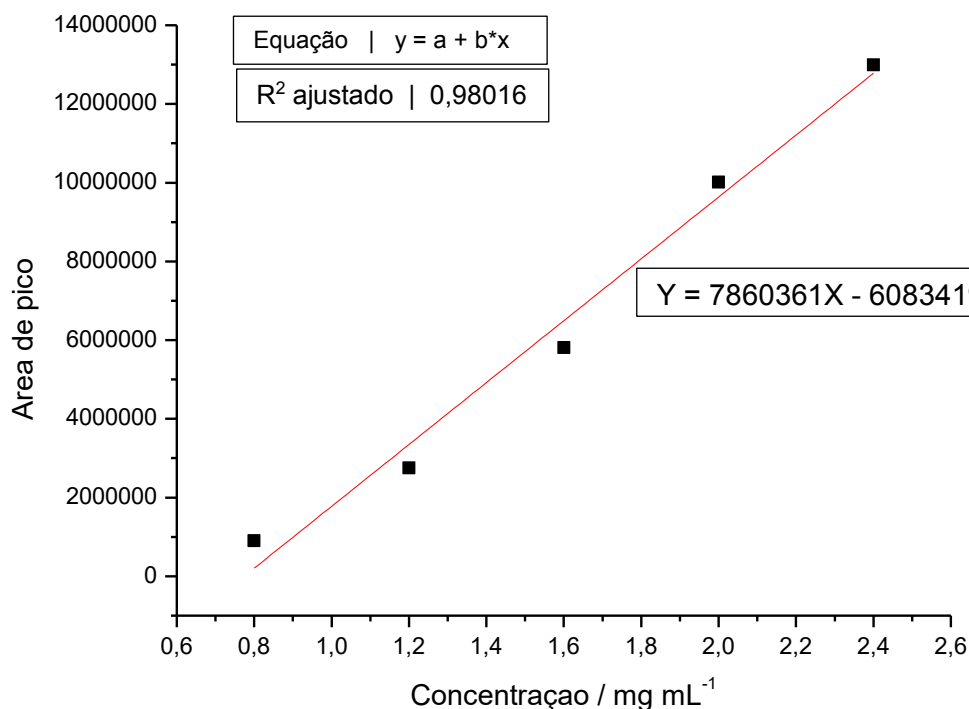


Figura 23 - Curva de calibração.

Como se pode observar na Figura 27, a curva de calibração foi realizada a partir de cinco concentrações do padrão **77** (0,8 mg mL⁻¹, 1,2 mg mL⁻¹, 1,6 mg mL⁻¹, 2,0 mg mL⁻¹ e 2,4 mg mL⁻¹). Como esperado, quanto maior foi a concentração da amostra, maior foi a área de pico. Foi observado que a curva possui uma boa linearidade com o coeficiente de correlação de Pearson ($\rho = 0,98$).

Por meio do gráfico, obteve-se a equação da reta, apresenta a seguir:

$$Y = 7860361X - 6083419$$

Depois de definidos os cálculos, os primeiros testes foram realizados. O produto bruto obtido após a irradiação de micro-ondas e a elaboração tem um aspecto de óleo escuro. Este produto bruto foi pesado e, em seguida, foi retirada uma amostra representativa de até 2 mg. Esta amostra foi injetada no CG-MS e

o pico do produto foi integrado. O valor obtido foi colocado na equação da reta da curva de calibração, e os cálculos foram desenvolvidos como mostrado antes.

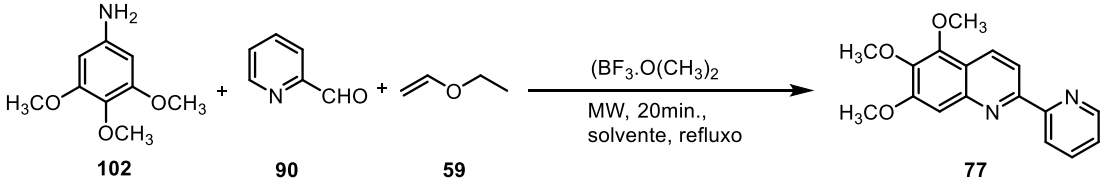
Para o composto **77**, foi proposta uma otimização com o intuito de avaliar a melhor condição reacional, sendo avaliados diversos parâmetros como:

- solvente da reação;
- quantidade percentual de catalisador;
- tempo de reação;
- potência.

O catalisador escolhido foi o ácido de Lewis - trifluoreto de boro dimetil eterado $[\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_3)_2]$. A escolha desse catalisador foi pela sua eficiência já comprovada em trabalhos anteriores (BOREL *et al.*, 2015).

Na Tabela 4 encontram-se os resultados obtidos para uma série de solventes. Os solventes avaliados foram: etanol, água, acetonitrila, diclorometano, clorofórmio, acetona, éter etílico, metanol, tetraidrofurano e a condição sem solvente.

Tabela 4 - Otimização das condições reacionais para a síntese de **77**^a

			
Experimento	Solvente	$\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_3)_2$ (mol%)	Rendimento (%) ^c
1	etanol	30	49
2	água	30	37
3	acetonitrila	30	51
4	diclorometano	30	25
5	clorofórmio	30	37
6	acetona	30	14
7	éter etílico	30	8
8	metanol	30	34
9	tetraidrofurano	30	48
10	sem solvente ^b	30	18

^aReagentes e condições: 3,4,5-Trimetoxianilina **102** (1.0 mmol), 2-Piridinocarboxaldeído **90** (1.0 mmol) e Etil vinil éter **59** (1.5 mmol), tempo = 20 min., potência = 50W. ^bcondição sem solvente, 100°C. Rendimento determinando por CG-EM^c.

Na Tabela 4, pode-se observar que o emprego de solventes mais apolares levou aos piores rendimentos (Experimento 4, 5, 6 e 7), o que já era esperado, pois

os solventes mais apolares são incompatíveis com a técnica de micro-ondas. Os dipolos ou íons presentes no meio devem se alinhar ao campo elétrico aplicado. Com o emprego de tetraidrofurano como solvente (Experimento 9) também era esperado um baixo rendimento, entretanto, esse se mostrou tão bom e eficiente quanto a acetonitrila (Experimento 3).

Pelo princípio da irradiação de micro-ondas, esperava-se obter bons resultados quando se utilizou água como solvente (Tabela 4, experimento 2), porém, o resultado foi moderado.

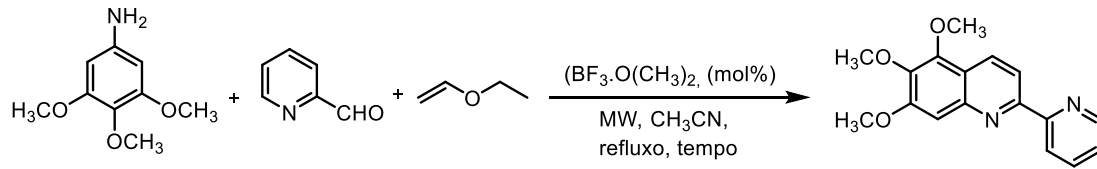
Usando etanol (Tabela 4, experimento 1) como solvente, observou-se que os resultados foram tão bons quanto aqueles obtidos com acetonitrila, que, foi considerada a melhor opção, uma vez que a solubilidade dos materiais de partida em etanol mostrou-se precária.

Sabe-se que o solvente é o maior componente de um processo químico e também é o maior contribuinte para o impacto ambiental de uma reação química (SALVI et al., 2011). Tendo isso em vista, foi realizada uma reação sem solvente, na tentativa de desenvolver um processo ambientalmente seguro em consonância com os preceitos da química verde (Experimento 10). A reação não logrou êxito, pois o material ficou impregnado no tubo e causou enorme dificuldade no manuseio, sendo, portanto, descartado.

Diante dos resultados apresentados na Tabela 4, conclui-se que a melhor condição reacional obtida com acetonitrila anidra como solvente (Experimento 3).

O próximo passo foi a avaliação da porcentagem de catalisador necessária e, do tempo reacional mais adequado. Assim, na Tabela 5 encontram-se os resultados obtidos.

Tabela 5 - Efeito do catalisador (mol%) e do tempo no processo^a.

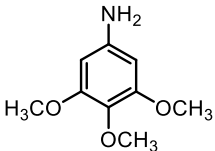
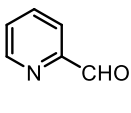
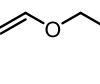
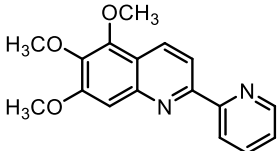
			
Experimento	BF ₃ .O(CH ₃) ₂ (mol%)	Time (min)	Rendimento (%) ^b
1	10	20	32
2	20	20	72
3	30	20	52
4	50	20	59
5	100	20	44
6	20	10	53
7	20	15	66
8	20	30	53
9	20	60	71
10	20	90	82
11	20	120	88

^a Reagentes e condições: 3,4,5-Trimetoxianilina / 2-Piridinocarboxaldeído / Etil vinil eter (razão molar = 1.0;1.0;1.5). ^b Rendimento por CG-EM.

Pode-se notar que ao aumentar a quantidade de catalisador houve um decréscimo no rendimento. Assim, 20% molar foi a melhor escolha (Tabela 5, experimento 2). Nos experimentos 6 e 7, percebe-se que com a diminuição do tempo reacional houve um decréscimo no rendimento. Entretanto, ao aumentar o tempo reacional, melhores resultados foram obtidos, sendo estabelecido o tempo reacional de 120 min como o ideal (Experimento 11).

Na Tabela 6 são apresentados os resultados da análise da influência da potência do aparelho no processo reacional.

Tabela 6 - Efeito da potência no processo reacional para a síntese de **77**^a

			$(\text{BF}_3 \cdot \text{O}(\text{CH}_3)_2, (20 \text{ mol}\%))$ MW, CH_3CN , Potência (W)	
102	90	59		77

Experimento	Potência(W)	Tempo (min)	Rendimento ^b
1	50	120	88
2	100	120	79
3	150	120	-
4	200	120	-

^a Reagentes e condições: 3,4,5-Trimetoxianilina / 2-Piridinocarboxaldeído / Etil vinil éter (razão molar = 1.0;1.0;1.5). ^bRendimento determinado por CG-EM.

Ao aumentarmos a potência do aparelho, os resultados não foram bons. Em 100 W, o rendimento diminuiu e, em 150 W, a reação não ocorreu. Uma das hipóteses mais plausíveis para explicar tal problema é o fato de que o etil vinil éter é muito volátil e, assim, ao aumentar a potência ele pode ter sido totalmente volatilizado. A 200 W, a reação também não funcionou e resultou em uma mistura complexa.

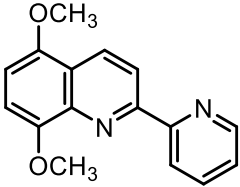
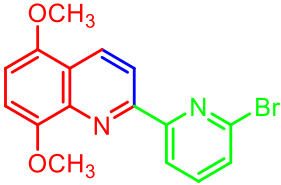
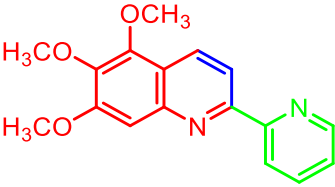
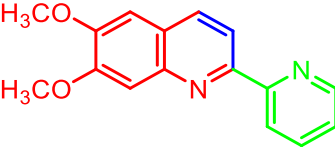
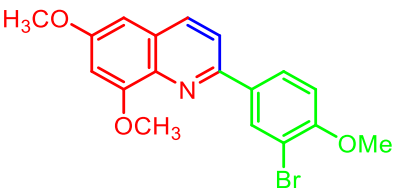
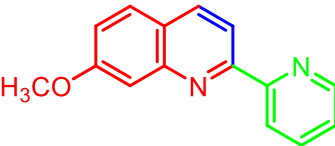
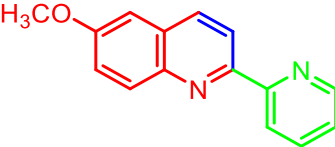
Sendo assim, as melhores condições pré-estabelecidas utilizando a anilina **102** foram:

- ✓ solvente: acetonitrila;
- ✓ tempo reacional: 120 minutos;
- ✓ potência de 50 W.
- ✓ 20 mol% de catalisador.

Após estabelecer as condições experimentais para irradiação de micro-ondas, foi investigado o escopo dessa técnica via reação de Povarov. Outras anilinas e aldeídos foram testados e submetidos às mesmas condições pré-estabelecidas (Tabela 5, experimento 11). Porém, quando utilizadas diferentes anilinas, os rendimentos obtidos não foram satisfatórios como esperado. Fez-se então uma variação do percentual de catalisador para cada anilina testada. As piridilquinolinas, os percentuais de catalisador e os respectivos rendimentos obtidos são apresentados na Tabela 7, exibindo um comparativo entre o rendimento isolado dos dois processos (meio convencional x irradiação de micro-ondas). Para facilitar a compreensão a Tabela 7 apresenta duas colunas sobre irradiação micro-ondas:

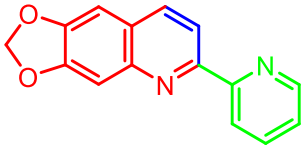
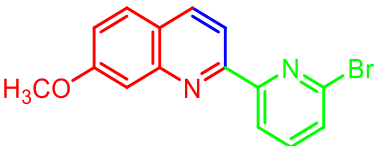
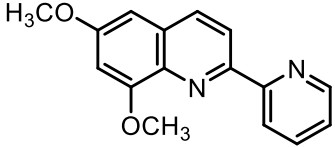
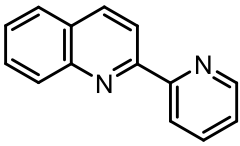
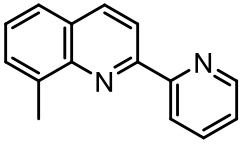
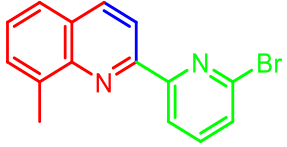
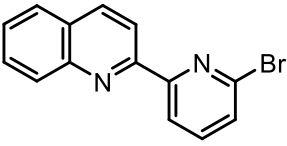
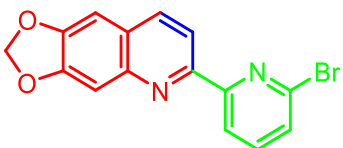
a primeira com o catalisador a 30 mol %, mantendo as mesmas condições experimentais do procedimento em meio convencional; a segunda exhibe os melhores rendimentos com a porcentagem de catalisador variando (%) de acordo com a anilina. Ainda na Tabela 7 os compostos **76-77**, **79**, **81-84**, **87**, **106** e **108**, que se apresentam coloridos, são compostos inéditos.

Tabela 7 - Compostos sintetizados por aquecimento convencional e irradiação de micro-ondas

Comp.	Estrutura do produto	Rendimento do método convencional (%)	Rendimento empregando micro-ondas (%)	
			30 mol% de cat.	X mol% cat.
75		76	79	79 (30 mol%)
76		61	61	61 (30 mol%)
77		71	80	80 (20 mol%)
79		73	73	73 (30 mol%)
81		81	83	83 (30 mol%)
82		31	47	50 (20 mol%)
83		32	58	61 (20 mol%)

Legenda: Compostos coloridos = Moléculas inéditas.

Tabela 7 - cont.

Comp.	Estrutura do produto	Rendimento do método convencional (%)	Rendimento empregando micro-ondas (%)	
			30 mol% de cat.	X mol% cat.
84		48	63	63 (30 mol%)
87		37	42	44 (20 mol%)
103		0	50	50 (30 mol%)
104		0	38	42 (20 mol%)
105		0	49	50 (20 mol%)
106		0	27	29 (20 mol%)
107		0	42	42 (30 mol%)
108		0	45	49 (20 mol%)

Legenda: Compostos coloridos = Moléculas inéditas.

Pelos resultados da Tabela 7, verifica-se que no caso dos compostos **75**, **76** e **79**, os rendimentos obtidos por aquecimento convencional e por micro-ondas foram praticamente iguais. Deve-se lembrar que o composto **81** foi obtido a partir de um benzaldeído substituído e não de uma piridina. Apesar desses resultados praticamente iguais em termos de rendimento, o uso de micro-ondas como fonte de aquecimento teve a vantagem de reduzir o tempo reacional de 24 horas para apenas 2 horas.

Para os compostos **77**, **82-84** e **87**, foi observado aumento nos rendimentos com o uso de micro-ondas. Os compostos **103-108**, que não haviam sido obtidos por meio de aquecimento convencional foram preparados com sucesso com o uso de micro-ondas, embora com rendimentos moderados.

Consultando a literatura, verificou-se que a utilização de aquecimento por meio de irradiação de micro-ondas é inédita e bastante promissora para a obtenção de 2-(2-piridil)quinolinas, indicando que se deve avançar nas pesquisas e desenvolver uma gama de análogos que possam ajudar a formar uma vasta biblioteca de compostos. A eficiência da irradiação de micro-ondas ocorre devido ao fato de permitir que o aquecimento ocorra por interação da onda eletromagnética com o dipolo elétrico da molécula. Outro importante atributo do aquecimento por micro-ondas é a absorção direta da energia pelo material a ser aquecido, ao contrário do que ocorre quando o aquecimento é realizado por convecção, em que a energia é transferida lentamente do recipiente de reação para a solução.

A seguir, apresentar-se-á a caracterização estrutural de dois compostos das 2-(2-piridil)quinolinas, uma vez que são bastante similares. Em anexo são dispostos também dados espectroscópicos dos demais compostos.

A confirmação da estrutura **103** foi realizada por meio da análise dos espectros no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C , experimentos bidimensionais em RMN (*COSY*, *NOESY*, *HSQC* e *HMBC*) e espectrometria de massas.

No espectro no IV da 8,11-dimetoxi-2-(piridin-2-il)quinolina (Figura 24) podem-se observar bandas entre 2933 a 2830 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações carbono-hidrogênio de carbonos sp^2 e sp^3 . Observaram-se também bandas intensas de estiramento C-O das metoxilas (1214-1044 cm^{-1}) e uma banda em 1617 cm^{-1} evidenciando a presença da ligação C=C aromática.

No espectro de RMN de ^1H 8,11-dimetoxi-2-(piridin-2-il)quinolina (Figura 25) é possível observar somente a presença de dois simpletos em δ 3,93 e δ 4,08 referentes às metoxilas H-11 e H-12. Os dupletos em δ 6,70 e δ 6,73 correspondem aos hidrogênios H-5 e H-7, respectivamente. Eles apresentam acoplamento *meta* ($J = 2,5$ Hz). Os dupletos em δ 8,13 e δ 8,53 correspondem aos hidrogênios H-4 e H-3, respectivamente, apresentando acoplamento *orto* ($J = 8,6$ Hz). O duplo duplo duplete em δ 7,30 corresponde ao hidrogênio H-5' do anel C-2 piridil, que possui acoplamento *orto* com os hidrogênios H-6' ($J = 7,4$ Hz) e H-4' ($J = 4,8$ Hz) e um acoplamento *meta* com o hidrogênio H-3' ($J = 1,1$ Hz). O duplo tripleto em δ 7,83 corresponde ao hidrogênio H-4' do anel C-2 piridil que possui acoplamento *orto* com os hidrogênios H-3' e H-5' ($J = 7,4$ Hz) e acoplamento *meta* com o hidrogênio H-6' ($J = 1,8$ Hz). O duplo duplo duplete em δ 8,64 corresponde ao hidrogênio H-3' e possui acoplamento *orto* com o hidrogênio H-4' ($J = 7,4$ Hz), acoplamento *meta* com o hidrogênio H-5' ($J = 1,1$ Hz) e acoplamento *para* com o hidrogênio H-3' ($J = 0,8$ Hz). O duplo duplo duplete em δ 8,68 apresenta o maior deslocamento químico e foi atribuído ao hidrogênio H-6' pela maior proximidade com o átomo de nitrogênio.

No mapa de contornos COSY (Figura 26) foram observadas correlações entre os hidrogênios H-3 e H-4, H-5 e H-7, H-4' e H-3', H-3' e H-5', H-4' e H-6', H-5' e H-6' e H-5' e H-4'. Para evitar uma inequívoca atribuição dos sinais foi realizado um experimento de NOESY (Figura 27), e os principais incrementos de noe foram entre os hidrogênios H-4 e H-5, H-3 e H-3', H-5 e H-11 e entre H-7 e H-12.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 28) os carbonos das metilas foram relacionados aos sinais em δ 55,52 e δ 56,19, que correspondem ao C-11 e C-12, respectivamente. O sinal mais desblindado foi referente ao C-2', com deslocamento químico em δ 158,62, devido à sua proximidade com os dois átomos de nitrogênio. Correlações entre todos os carbonos ligados a hidrogênios podem ser visualizadas no mapa de contornos HSQC (Figura 29).

No espectro de massas do composto **103** (Figura 30), os picos em m/z 266 e m/z 267 correspondem ao pico do íon molecular e ao pico $[\text{M}+1]$, respectivamente.

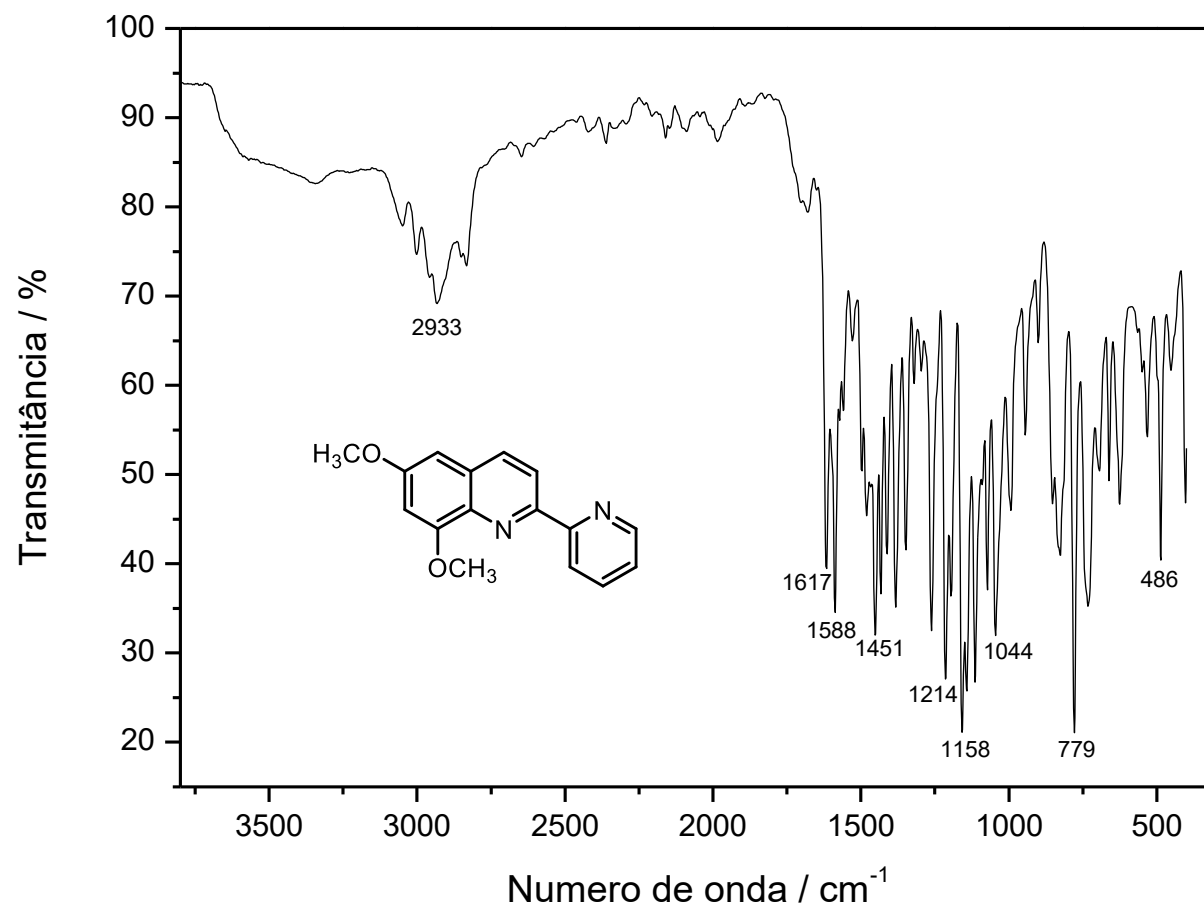


Figura 24 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **103**.

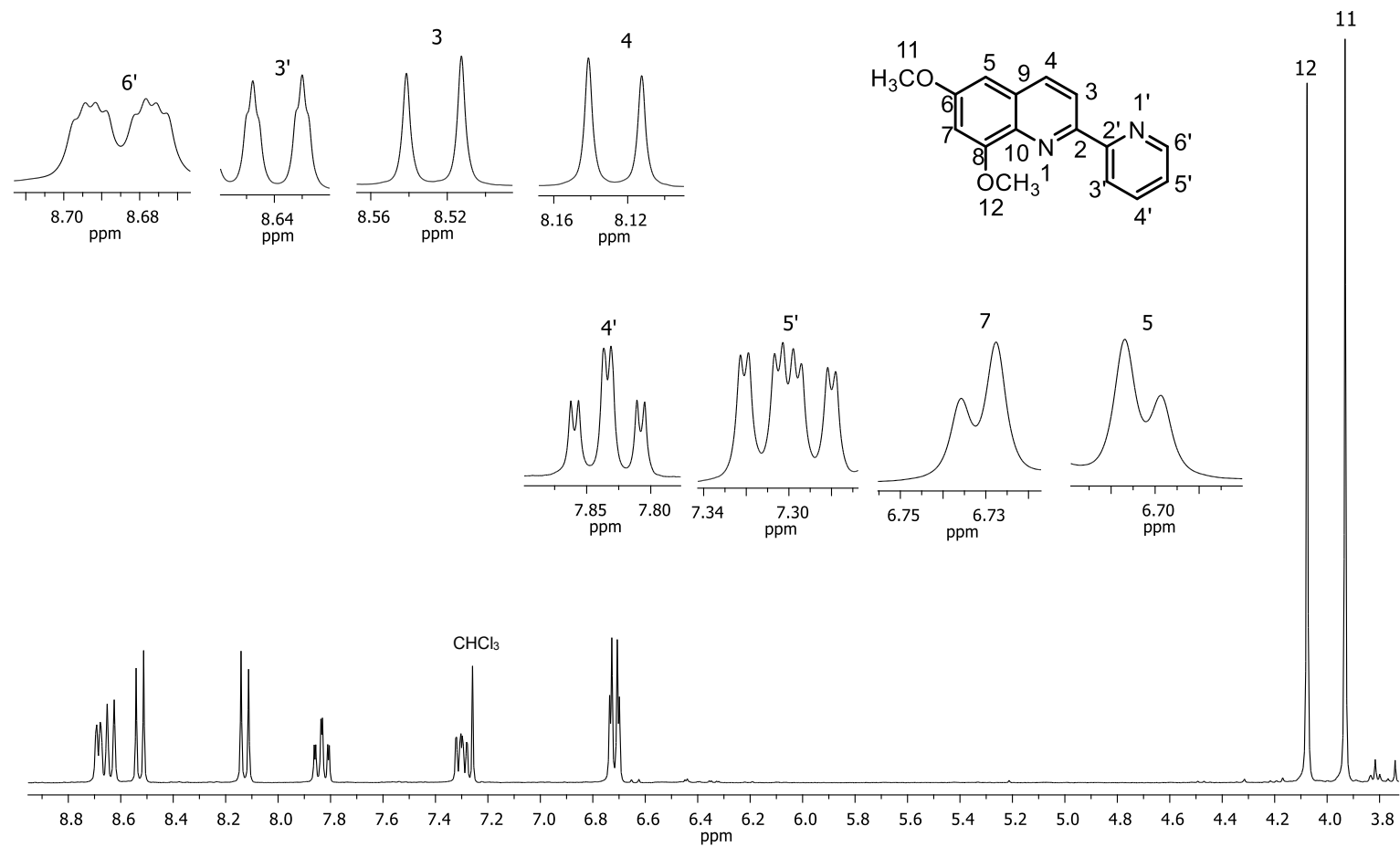


Figura 25 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **103**.

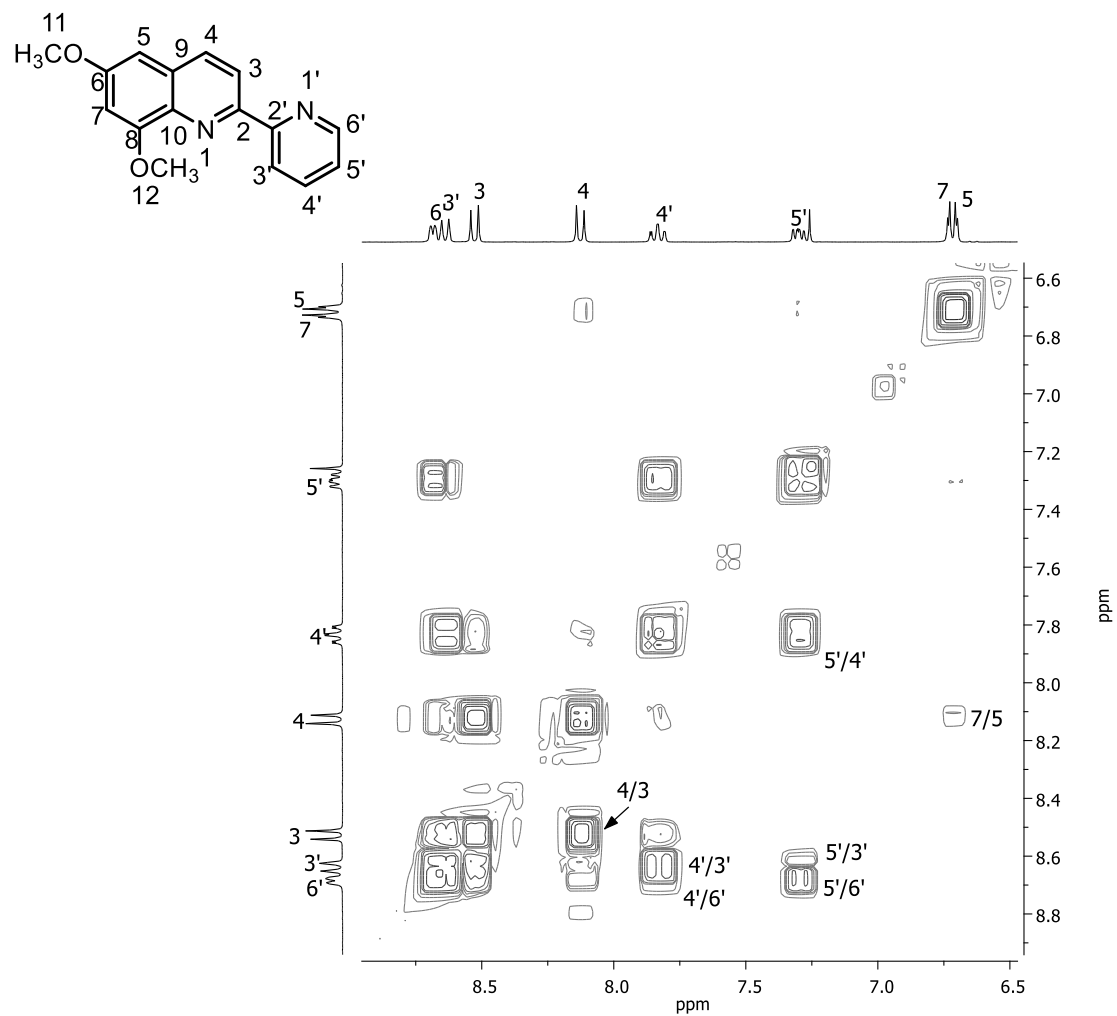


Figura 26 - Mapa de contornos COSY do composto **103**.

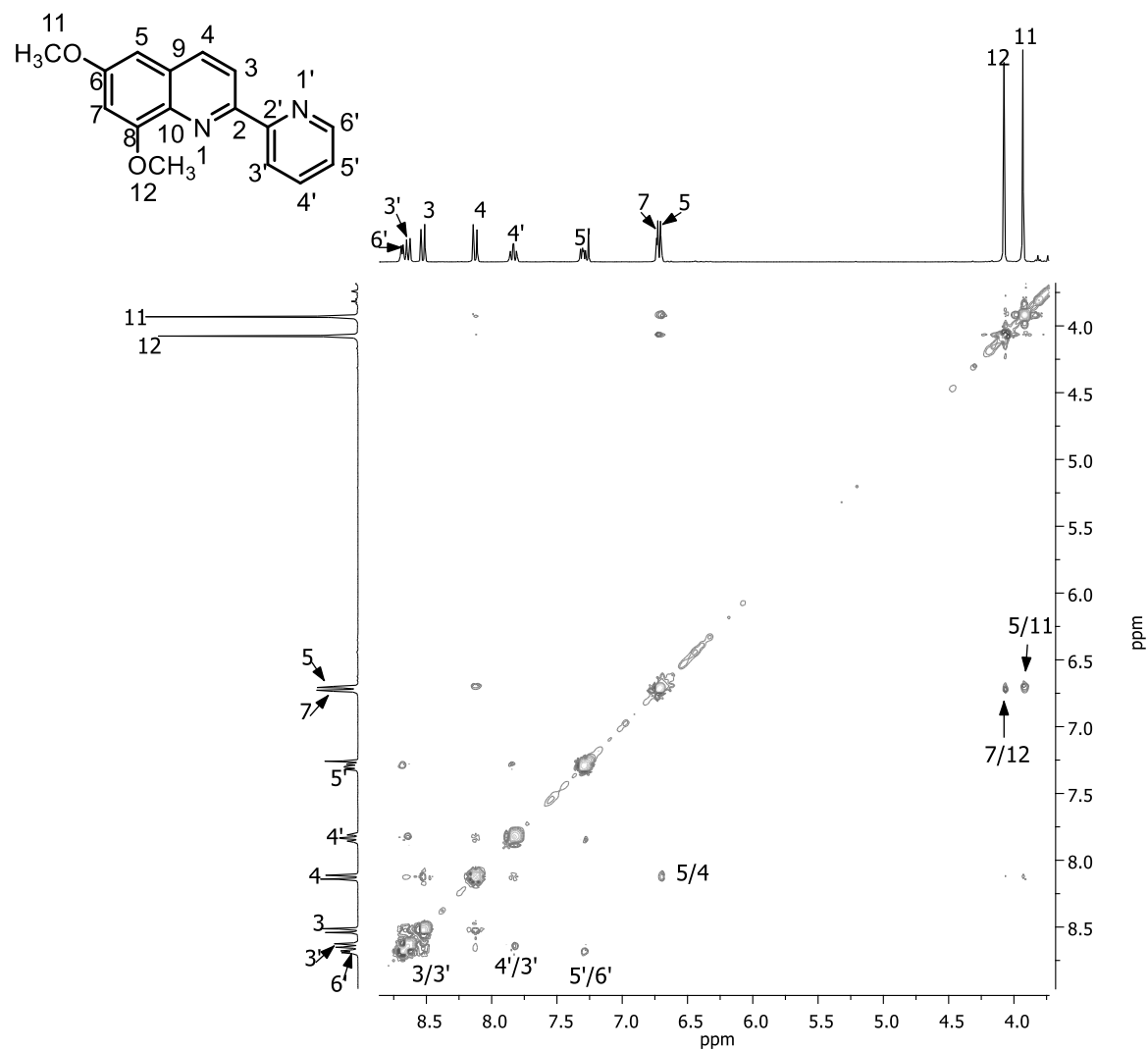


Figura 27 - Mapa de contornos *NOESY* do composto **103**.

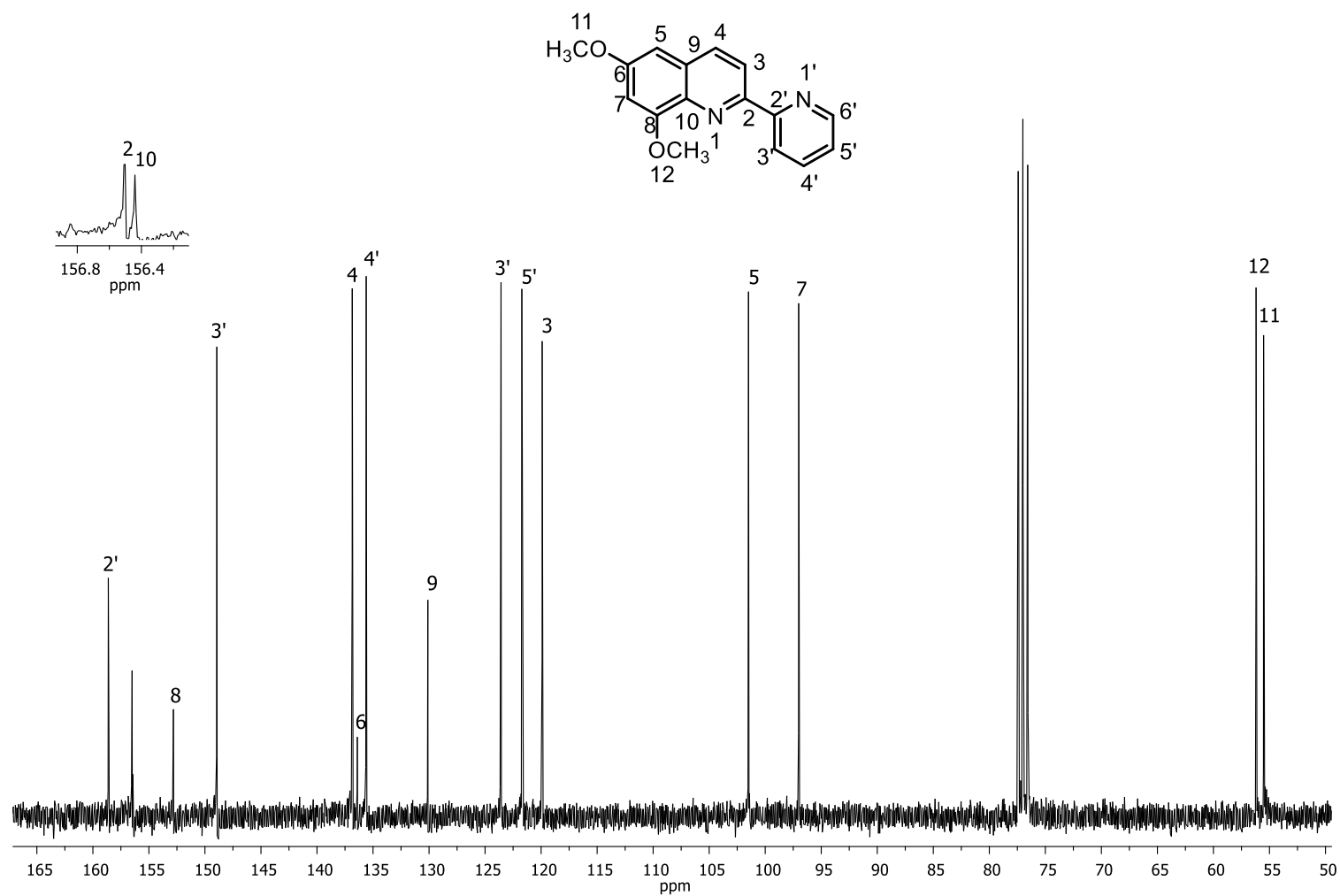


Figura 28 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **103**.

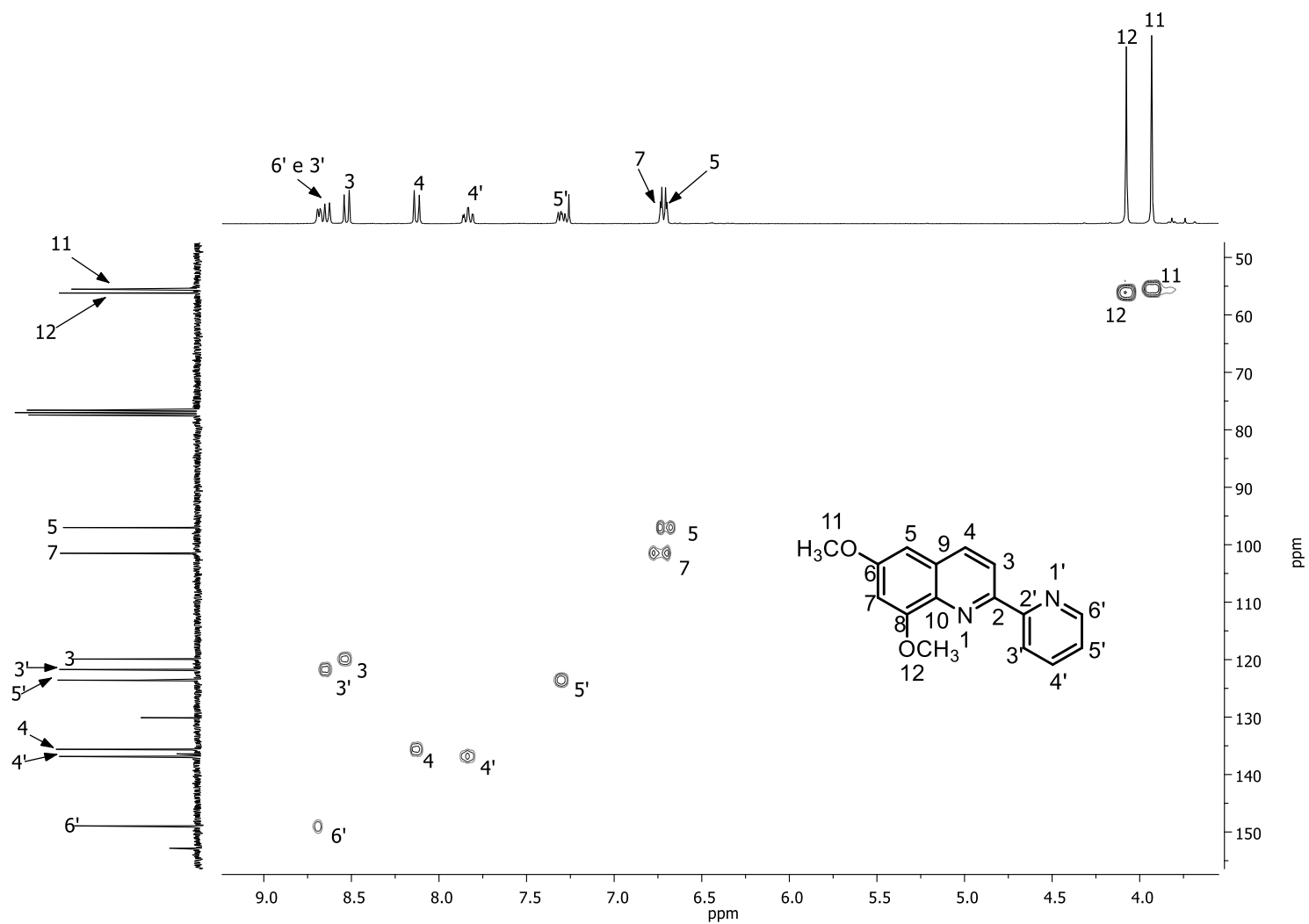


Figura 29 - Mapa de contornos *HSQC* do composto **103**.

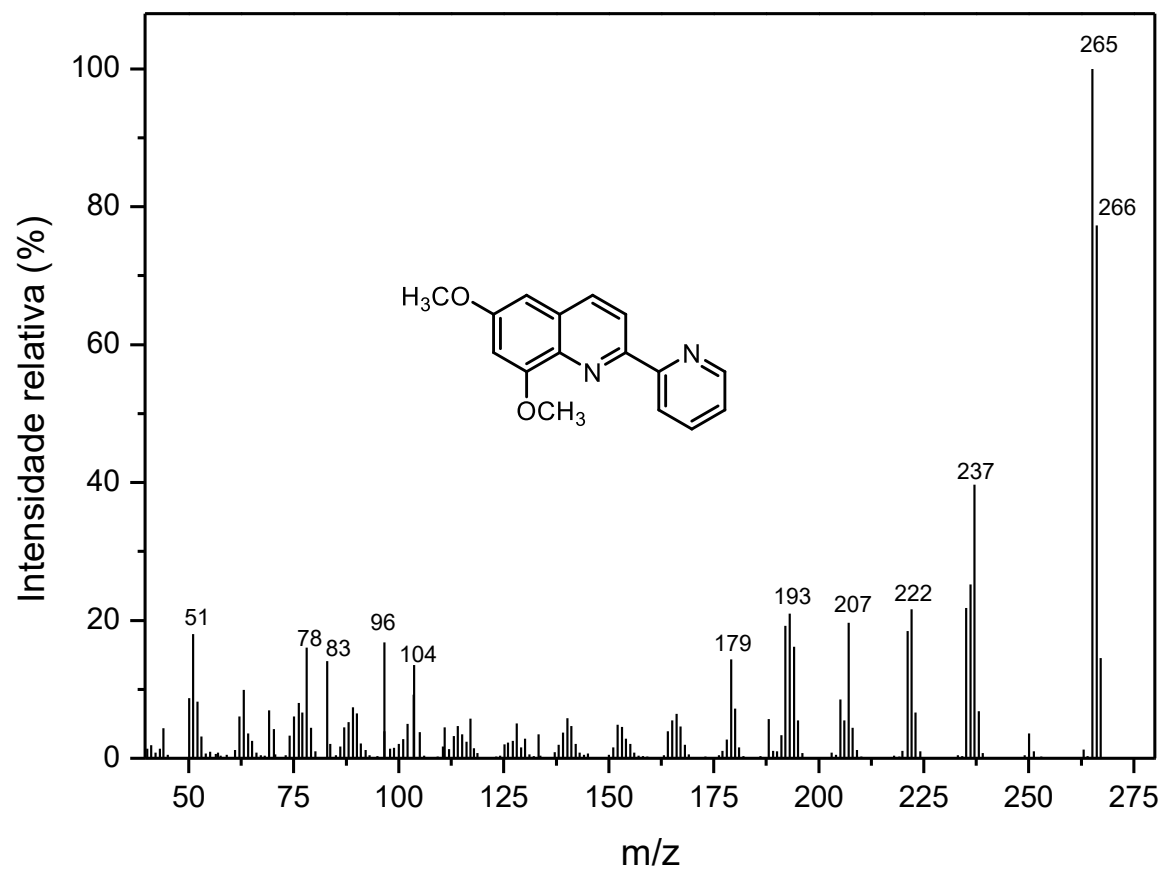


Figura 30 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **103**.

A confirmação da estrutura **105** foi feita através da análise dos espectros no IV, RMN de ^1H e de ^{13}C , experimentos bidimensionais em RMN (COSY, NOESY, HSQC e HMBC) e espectrometria de massas.

O espectro no IV da 8-metil-2-(piridin-2-il)quinolina (Figura 31) apresentou bandas entre 2917 a 2830 cm^{-1} referentes aos estiramentos das ligações carbono-hidrogênio de carbonos sp^2 e sp^3 . Também é possível observar uma banda em 1590 cm^{-1} evidenciando a presença de anéis aromáticos. As demais bandas são condizentes com a estrutura proposta.

No espectro de RMN de ^1H (Figura 32) é possível observar a presença de um simpleto em δ 2,92 referentes à metila H-11. O tripleto em δ 7,43 corresponde ao hidrogênio H-6, que possui acoplamento orto com os hidrogênios H-7 e H-8 ($J = 7,3$ Hz). O duplete em δ 7,58 corresponde ao hidrogênio H-7, que possui acoplamento *orto* com o hidrogênio H-6 ($J = 7,3$ Hz). O duplete em δ 7,69 corresponde ao hidrogênio H-5, que apresenta acoplamento *orto* com o hidrogênio H-6 ($J = 7,3$ Hz). Os dupletos em δ 8,25 e δ 8,59 correspondem aos hidrogênios H-4 e H-3, respectivamente, apresentando acoplamento *orto* ($J = 8,6$ Hz). O duplo duplo duplete em δ 7,35 corresponde ao hidrogênio H-5' do anel C-2 piridil, que possui deslocamento *orto* com os hidrogênios H-6' ($J = 7,8$ Hz) e H-4' ($J = 4,4$ Hz), e um acoplamento *meta* com o hidrogênio H-3' ($J = 1,2$ Hz). O duplo tripleto em δ 7,87 corresponde ao hidrogênio H-4' que possui acoplamento *orto* com os hidrogênios H-3' e H-5' igual a $J = 7,8$ Hz e acoplamento *meta* com o hidrogênio H-6' ($J = 1,8$ Hz). O multiplete na faixa de δ 8,71-8,81 corresponde aos hidrogênios H-6' e H-3'.

No mapa de contornos COSY (Figura 33) foram observadas correlações entre os hidrogênios H-3 e H-4, H-4' e H-3', H-5' e H-6', H-6 e H-7, H-6 e H-5 e H-5' e H-4'. No experimento de NOESY (Figura 34), os principais incrementos de *noe* foram entre os hidrogênios H-3 e H-3', H-4 e H-5, H-4' e H-6' e entre H-4' e H-5'.

No espectro de RMN de ^{13}C (Figura 35), carbono da metila (C-11), atribui-se o sinal em δ 17,9. O sinal mais desblindado foi atribuído ao (C-2'), com deslocamento químico em δ 156,7, pela proximidade com os dois átomos de nitrogênio. Correlações entre todos os carbonos ligados a hidrogênios podem ser visualizadas no mapa de contornos HSQC (Figura 36).

No espectro de massas de **105** (Figura 37), os picos em m/z 220 e m/z 221 correspondem ao pico do íon molecular e ao pico $[M+1]$, respectivamente.

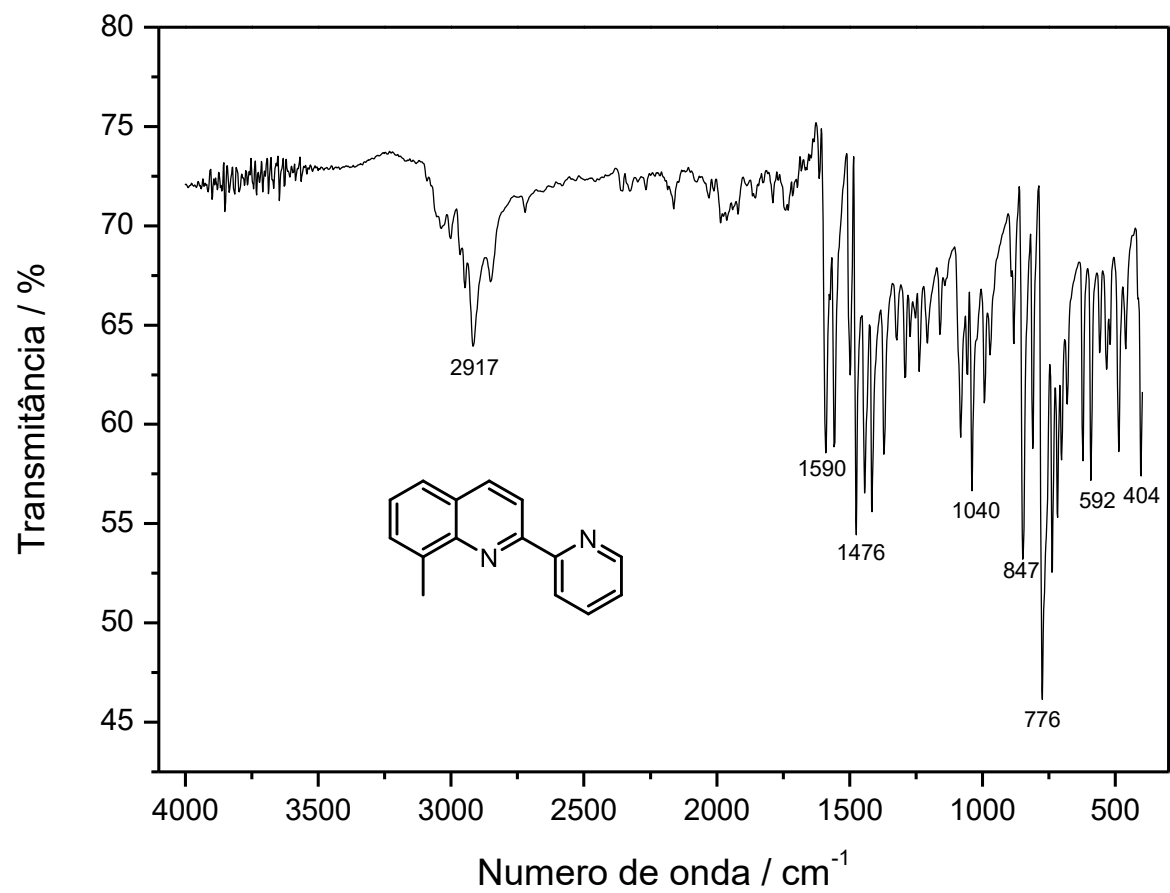


Figura 31 - Espectro no infravermelho (IV) do composto **105**.

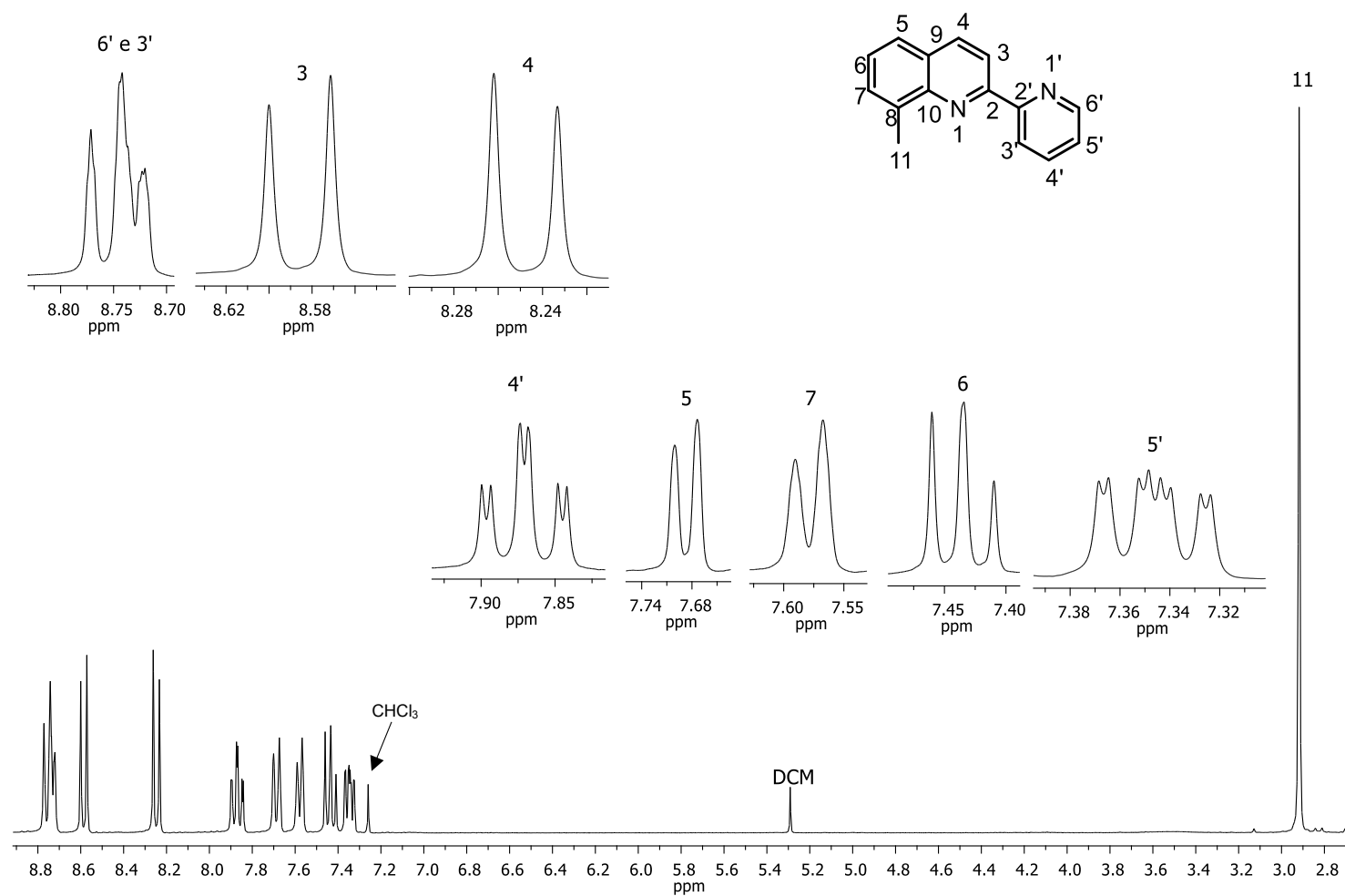


Figura 32 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **105**.

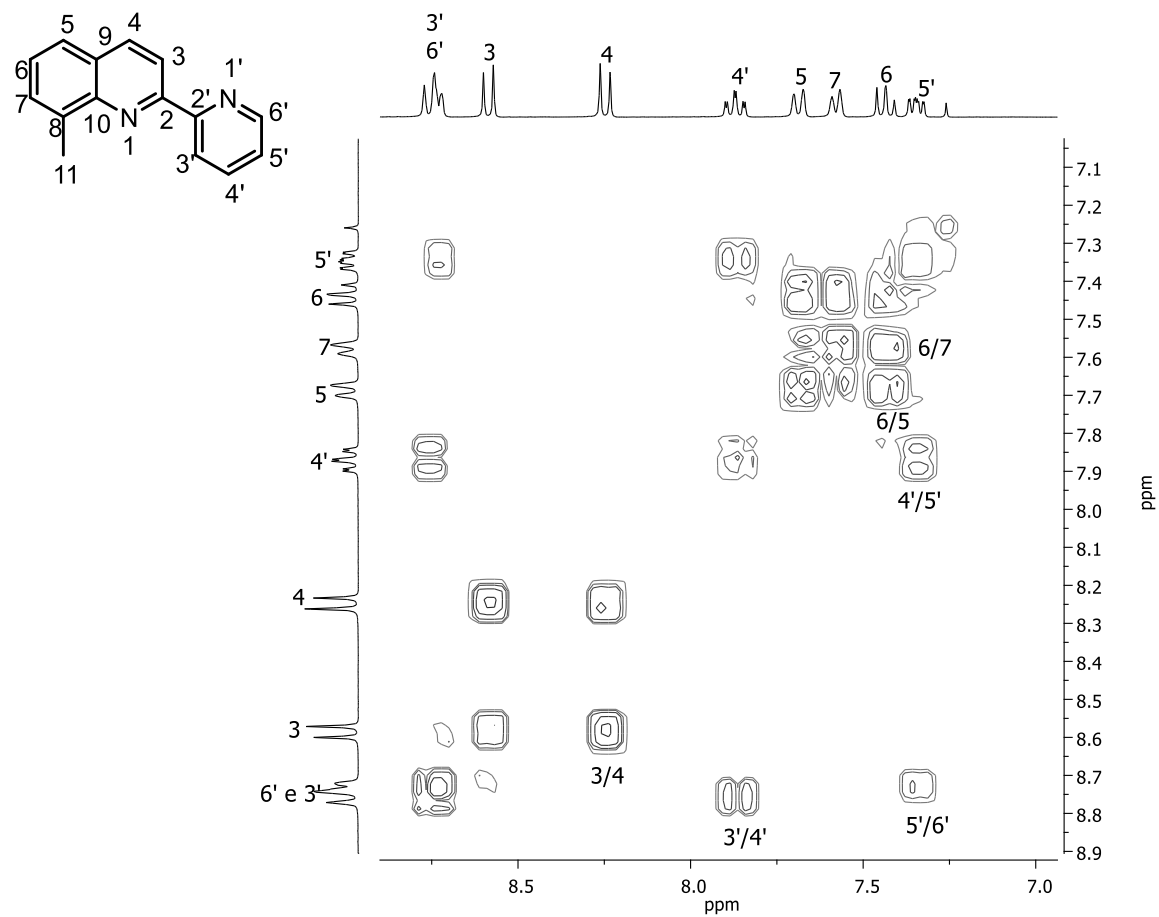


Figura 33 - Mapa de contornos COSY do composto **105**.

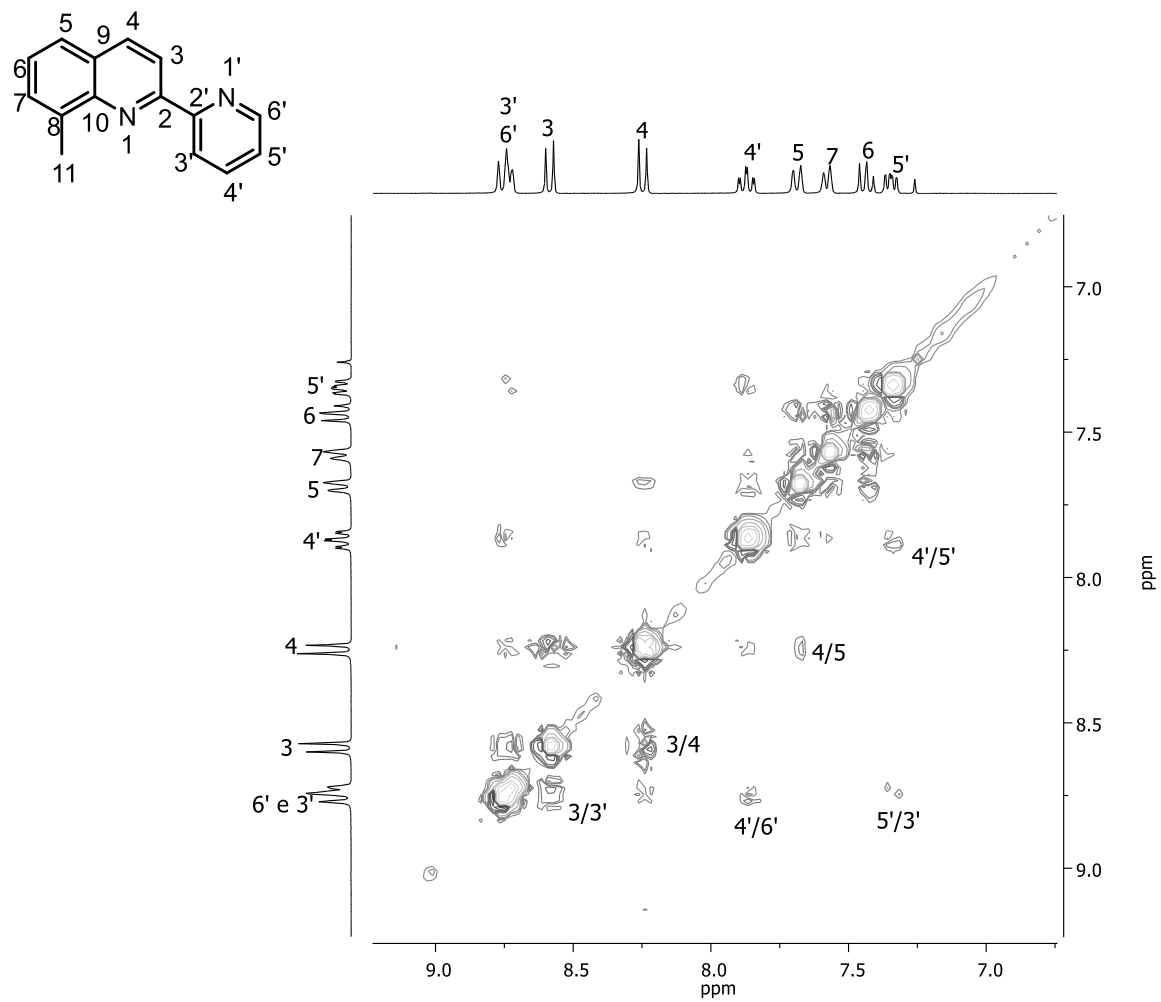


Figura 34 - Mapa de contornos *NOESY* do composto **105**.

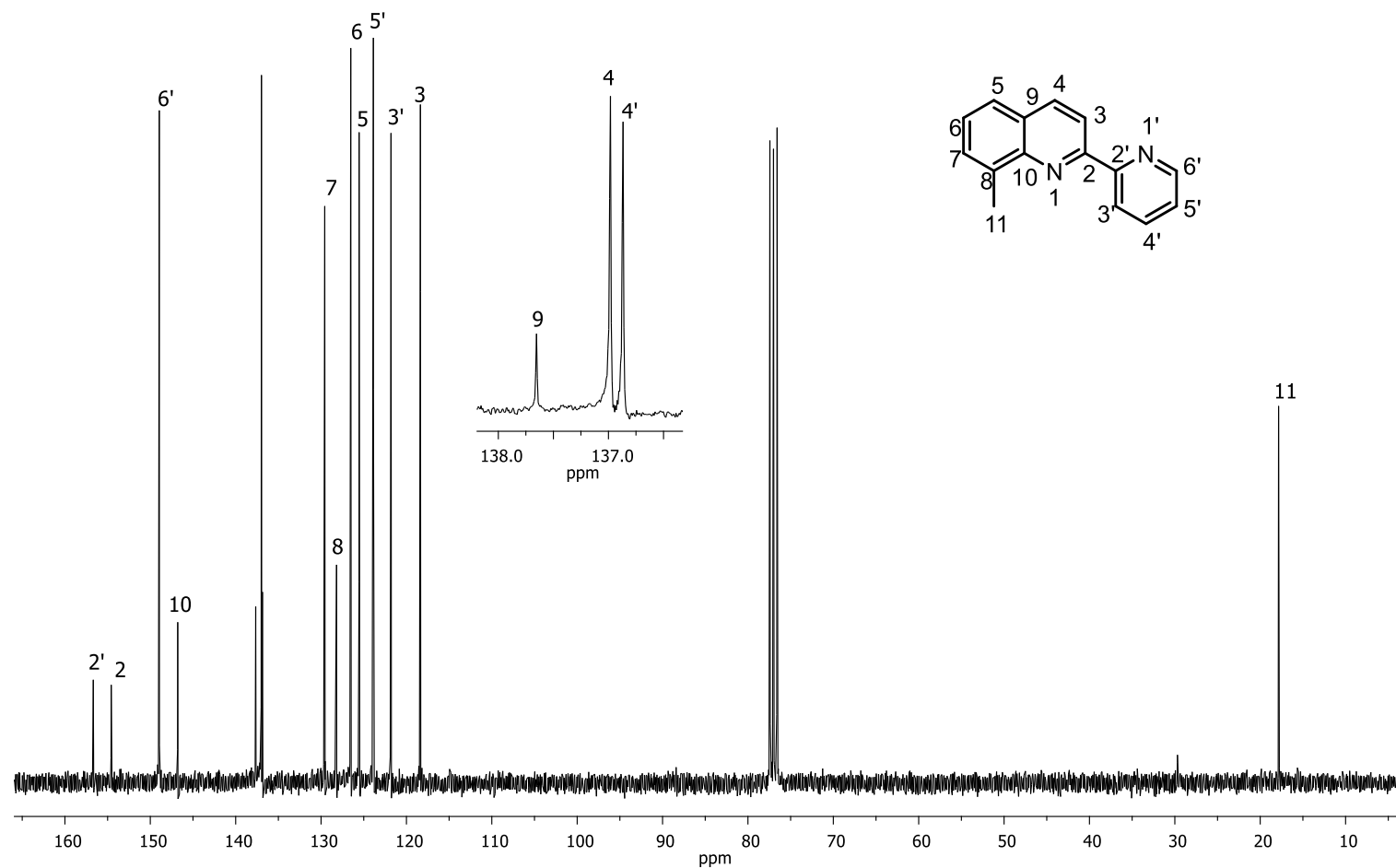


Figura 35 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **105**.

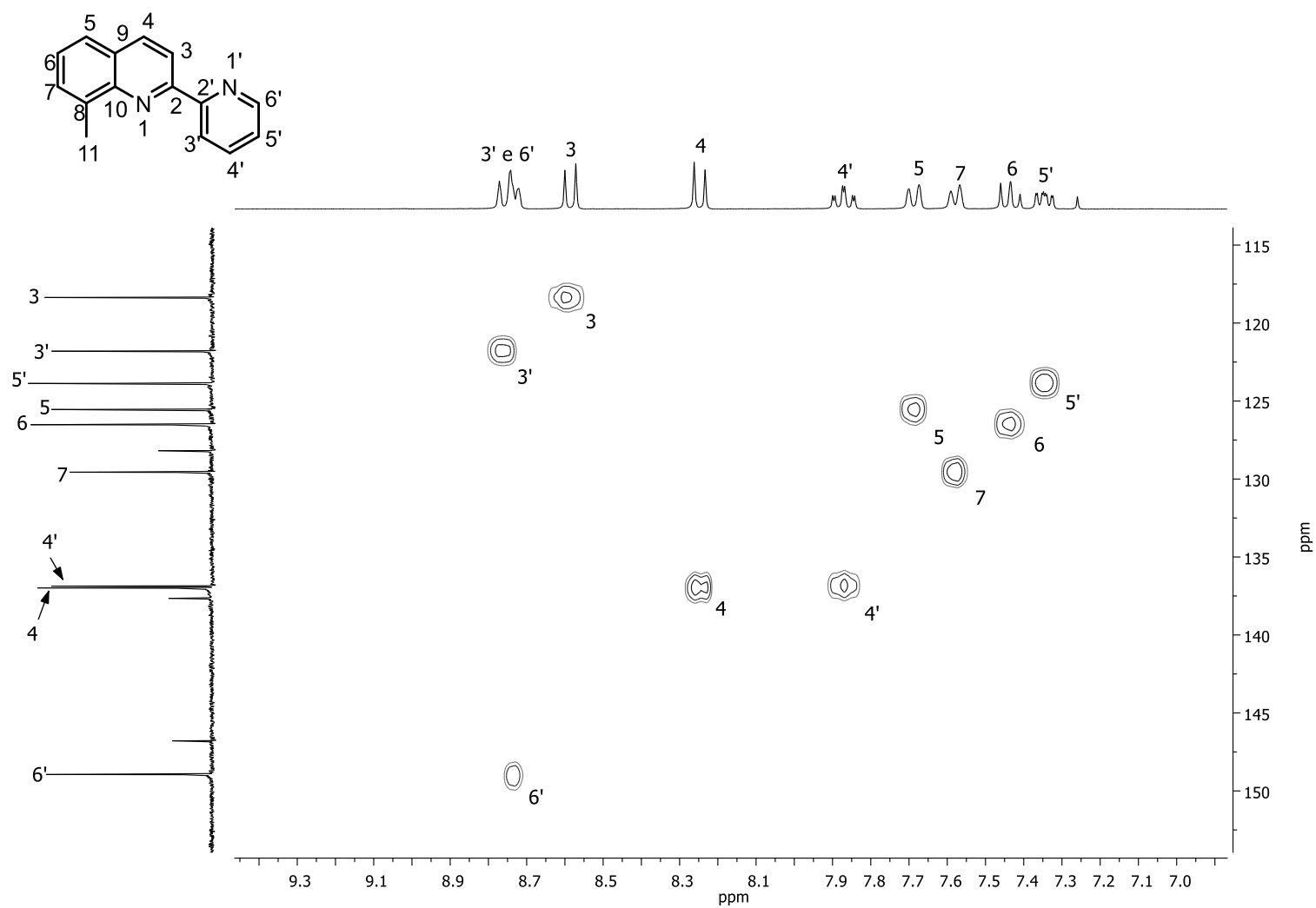


Figura 36 - Mapa de contornos *HSQC* do composto **105**.

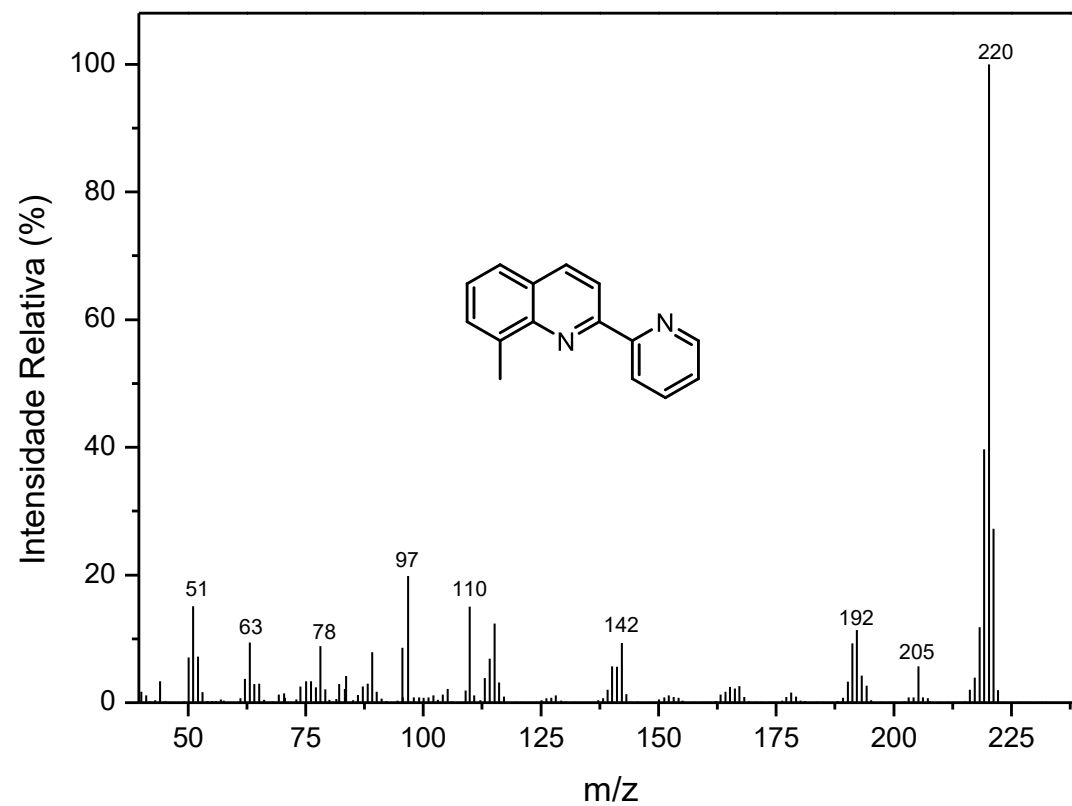


Figura 37 - Espectro de massas por impacto de elétrons (70 eV) do composto **105**.

4.4. Bioensaio de porcentagem de inibição mínima para micro-organismos

As quinolinas **75-87 e 103-108** foram submetidas a ensaios *in vitro* para avaliação da atividade contra *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*, fungos patogênicos frequentemente associados às infecções relatadas em unidades hematológicas e de tratamento intensivo. Também foi avaliada a atividade contra *C. neoformans*, levedura oportunista de relevância clínica por acometer pacientes pós-cirúrgicos e imunocomprometidos. Inicialmente foi feita uma avaliação das atividades dos compostos na dose de 250 µg mL⁻¹, conforme resultados apresentados na Tabela 8.

Tabela 8 - Inibição (%) dos compostos na concentração de 250 µg mL⁻¹

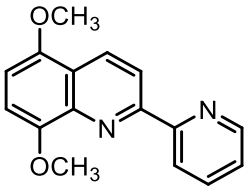
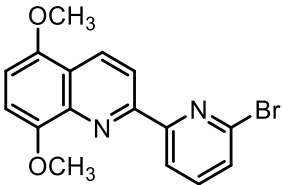
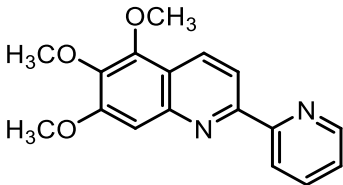
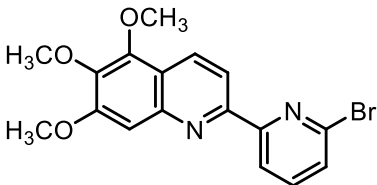
Comp	Estrutura	Ca	Cg	Ct	Cp	Ck	Cn
75		7,94 ± 3,85	23,00 ± 4,34	24,32 ± 3,61	24,98 ± 3,86	5,61 ± 3,13	42,91 ± 2,36
76		13,83 ± 0,61	30,02 ± 2,71	34,14 ± 1,01	25,06 ± 1,99	22,06 ± 0,15	0
80		37,59 ± 0,21	59,08 ± 4,16	56,23 ± 0,89	38,11 ± 0,13	46,17 ± 2,82	64,99 ± 0,39
78		3,12 ± 0,11	22,62 ± 0,36	16,91 ± 0,30	6,11 ± 5,36	10,77 ± 0,21	0
	Miconazol	93,97 ± 0,41	96,24 ± 0,11	99,79 ± 0,11	96,11 ± 0,09	99,34 ± 0,31	71,93 ± 0,39
	Nistatina	98,21 ± 0,11	98,34 ± 0	98,37 ± 0,11	96,76 ± 0,62	95,21 ± 2,39	83,33 ± 3,14

Tabela 8 - Cont.

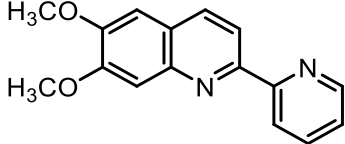
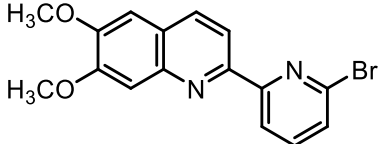
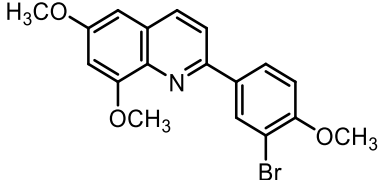
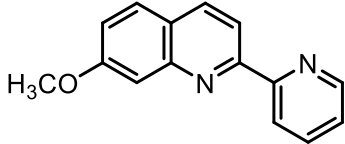
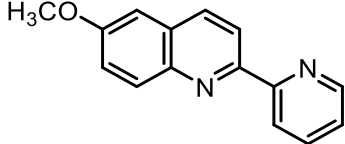
Comp	Estrutura	Ca	Cg	Ct	Cp	Ck	Cn
79		11,31 ± 0,82	0	33,90 ± 0,61	6,58 ± 3,35	23,08 ± 1,25	61,92 ± 3,15
80		32,93 ± 2,44	61,57 ± 0,55	53,27 ± 4,39	48,91 ± 0,49	57,01 ± 0,11	4,66 ± 1,97
81		18,64 ± 1,02	11,32 ± 1,81	7,74 ± 5,4	1,94 ± 1,98	0	14,67 ± 1,57
82		6,43 ± 0,71	74,47 ± 1,09	51,57 ± 1,99	10,87 ± 1,09	38,05 ± 1,66	53,58 ± 1,96
83		20,00 ± 3,15	44,14 ± 2,89	54,61 ± 0,79	34,95 ± 1,04	25,31 ± 4,22	59,98 ± 0,39
	Miconazol	93,97 ± 0,41	96,24 ± 0,11	99,79 ± 0,11	96,11 ± 0,09	99,34 ± 0,31	71,93 ± 0,39
	Nistatina	98,21 ± 0,11	98,34 ± 0	98,37 ± 0,11	96,76 ± 0,62	95,21 ± 2,39	83,33 ± 3,14

Tabela 8 - Cont.

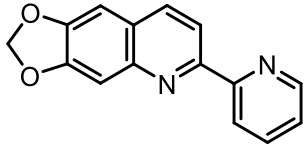
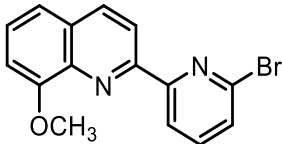
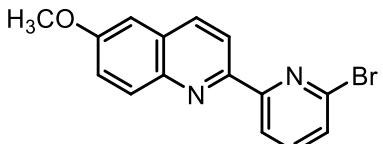
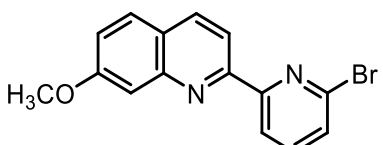
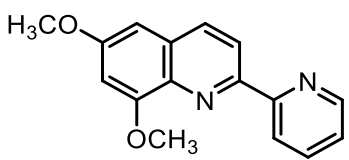
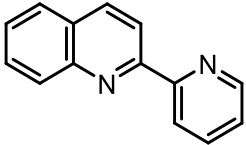
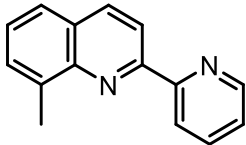
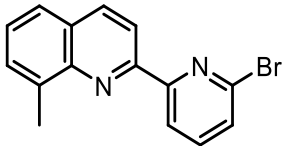
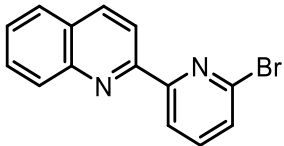
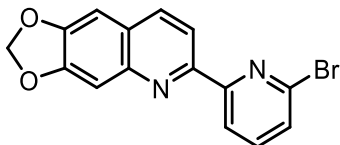
Comp	Estrutura	Ca	Cg	Ct	Cp	Ck	Cn
84		41,26 ± 1,83	58,57 ± 1,36	73,88 ± 0,11	59,81 ± 3,74	40,34 ± 4,06	58,59 ± 1,18
85		16,34 ± 1,53	26,01 ± 1,11	41,34 ± 0,71	32,82 ± 0,74	31,56 ± 0,63	48,86 ± 0,79
86		56,77 ± 3,14	44,07 ± 0,64	32,44 ± 2,39	26,61 ± 3,11	30,91 ± 0,62	41,35 ± 0,79
87		27,04 ± 3,46	34,88 ± 0,37	32,31 ± 2,49	5,89 ± 0,99	33,41 ± 0,9	19,11 ± 2,75
103		96,37 ± 0,08	90,40 ± 1,32	93,66 ± 0,67	87,09 ± 1,52	96,31 ± 0,28	53,69 ± 0,69
	Miconazol	93,97 ± 0,41	96,24 ± 0,11	99,79 ± 0,11	96,11 ± 0,09	99,34 ± 0,31	71,93 ± 0,39
	Nistatina	98,21 ± 0,11	98,34 ± 0	98,37 ± 0,11	96,76 ± 0,62	95,21 ± 2,39	83,33 ± 3,14

Tabela 8 - Cont.

Comp	Estrutura	Ca	Cg	Ct	Cp	Ck	Cn
104		97,86 ± 0,46	96,70 ± 0,94	95,59 ± 1,46	95,76 ± 0,30	96,06 ± 0,17	85,50 ± 0,64
105		30,41 ± 3,13	83,20 ± 8,80	74,50 ± 6,76	76,12 ± 6,10	78,23 ± 4,83	25,52 ± 1,48
106		14,61 ± 1,71	24,60 ± 4,30	53,33 ± 0,89	28,92 ± 11,7	72,47 ± 2,92	0
107		0	0	41,30 ± 4,38	8,81 ± 2,51	60,75 ± 3,24	0
108		3,32 ± 12,53	0	39,19 ± 10,9	0	51,79 ± 6,29	0
	Miconazol	93,97 ± 0,41	96,24 ± 0,11	99,79 ± 0,11	96,11 ± 0,09	99,34 ± 0,31	71,93 ± 0,39
	Nistatina	98,21 ± 0,11	98,34 ± 0	98,37 ± 0,11	96,76 ± 0,62	95,21 ± 2,39	83,33 ± 3,14

Legenda: Ca = *Candida albicans* ATCC18804; Cg = *Candida glabrata* ATCC 90030; Ct = *Candida tropicalis* ATCC750; Cp = *Candida parapsilosis* ATCC 22019; Ck = *Candida krusei* ATCC20029; Cn = *Cryptococcus neoformans* ATCC 24067

Os produtos comerciais Miconazol e Nistatina foram utilizados como controles positivos, na mesma dose. Pelos dados obtidos (Tabela 8), verifica-se que Miconazol e Nistatina inibem completamente o crescimento das espécies de *Candida* spp., enquanto causam 71,9% e 83,3% de inibição no desenvolvimento de *Cryptococcus neoformans*, respectivamente. Das quinolinas testadas, a maioria causou mais de 50% de inibição em pelo menos uma espécie de micro-organismos.

Pode-se observar, na Tabela 8, que o anel piridínico foi mais efetivo do que o anel benzênico como substituinte do núcleo quinolínico, visto que **81** foi um dos compostos menos ativos contra os micro-organismos testados. A pequena atividade de **81** pode também estar relacionada à presença de três substituintes metoxila, já que os derivados di e trissubstituídos no núcleo quinolínico em geral foram menos ativos do que os monossubstituídos. Entretanto, para se comprovar essa hipótese seria necessário preparar e avaliar o composto análogo ao **81**, que contém o anel piridínico.

A ausência de bromo em **75**, em relação a **79**, parece não afetar a inocuidade dos compostos em relação às espécies de *Candida*, embora seja significativa para tornar o composto ativo contra *Cryptococcus neoformans*. Em relação a *C. neoformans*, este fungo continua sendo um importante complicador potencialmente mortal para hospedeiros imunocomprometidos. A maioria das mortes de pacientes com *criptococose* associada a AIDS ocorre durante as primeiras 2 semanas de tratamento. Aumento da pressão intracraniana é um importante contribuinte para a mortalidade desses pacientes. Portanto, os novos compostos que atuam contra este fungo são de extrema importância (SINGH, 2003).

Em relação aos substituintes metoxilados, sua presença na posição C-5 parece a menos importante para a atividade biológica contra *C. neoformans*, já que os compostos **82** (OCH₃ em C-7) e **85** (OCH₃ em C-8) também foram mais ativos contra essa levedura do que **75** e **79**. A presença de três substituintes metoxilados, embora aumente a atividade de **77** em relação a **75**, também torna este composto menos seletivo, já que **77** também é ativo contra *C. glabrata* e *C. tropicalis*.

Compostos **75-79**, **78**, **81**, **85** e **87** apresentaram atividade de moderada a baixa contra todos os fungos testados (Tabela 8). No entanto, é importante ter

em conta que esses valores se referem à concentração mínima necessária para inibir 100% do crescimento dos fungos. Se fosse seguido o recomendado pelo Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais (CLSI), com padrões menos rígidos, como MIC₈₀ ou MIC₅₀ (a concentração inibitória mínima de compostos que inibem a 80 e 50% de crescimento, respectivamente), poderiam ter sido obtidos melhores resultados para cada composto, abrindo possibilidades de detecção mais interessantes.

De acordo com os resultados, o mais ativo e promissor antifúngico é o composto **104**, que contém o anel quinolina não substituído. Considerando sua estrutura, pode-se observar que a ausência de substituintes foi decisiva para este tipo de atividade e que a seletividade visualizada para outros compostos está realmente relacionada à presença, à quantidade e à localização dos grupos metoxila, já que, em **104**, não há grupos metoxila na molécula. Sua atividade foi superior à do miconazol contra *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. neoformans*, e superior à da nistatina contra *C. krusei* e *C. neoformans*. As porcentagens de inibição causadas pelo composto **103**, com o anel quinolina dissustituído, também podem ser equiparadas àquela dos antifúngicos comerciais. Esses resultados são bastante relevantes, considerando que atualmente a grande maioria dos casos relatados de infecções nosocomiais tem sido atribuída a *C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e outras espécies de *Candida* spp. *não-albicans* (Kouznetsov 2012). Ressalta-se a seletividade observada dos compostos **104** e **103** à nistatina. A porcentagem de inibição sobre *C. neoformans* foi superior à do antifúngico no caso do composto **104**, enquanto aquela causada pelo composto **103** foi significativamente menor.

Assim, os compostos quinolínicos que apresentaram inibição maior do que 50% na dose de 250 µL mL⁻¹ foram testados novamente, contra *C. albicans* ATCC 18804, *C. glabrata* ATCC 90030, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. tropicalis* ATCC 750 e *C. neoformans* ATCC 24067, para a determinação da IC₅₀ (concentração inibitória de 50% dos micro-organismos). Os resultados estão dispostos na Tabela 9.

Tabela 9 - Concentração inibitória IC₅₀ (µg mL⁻¹) de 2-(2-piridil)quinolinas

Composto	Ca	Cg	Cp	Cn	Ct	Ck
78	131,8	-	-	111,7	179,8	-
79	-	-	-	48,3	-	-
80	-	157,7	-	-	-	-
82	152,2	-	-	-	231,9	-
83	-	-	-	125,2	158,1	-
84	135,4	-	-	96,9	-	-
85	149,9	-	-	-	-	-
103	126,5	133,9	178,9	224,8	< 1,95	< 1,95
104	37,9	36,1	62,8	20,8	49,8	< 1,95
105	66,2	-	-	-	4,6	< 1,95
106	-	-	-	-	215	< 1,95
107	-	-	-	-	-	< 1,95
108	-	-	-	-	-	< 1,95
Miconazol	2,4	8,7	1,9	1,9	1,9	2,2
Nistatina	7,8	10,6	19,6	7,9	10	12,4

Ca (*Candida albicans*), Cg (*Candida glabrata*), Ct (*Candida tropicalis*), Cp (*Candida parapsilosis*), Ck (*Candida krusei*), Cn (*Cryptococcus neoformans*). Mic (Miconazol), Nist (Nistatina).

Como se pode verificar, na Tabela 9, não foi possível calcular os valores de IC₅₀ para todos os micro-organismos, uma vez que, em diversos casos, não se houve uma boa correlação.

No caso de *C. albicans*, todos os compostos foram menos ativos que os produtos comerciais. O composto mais ativo foi o **104**, com IC₅₀ = 37,9 µg mL⁻¹, correspondendo a 4,8 vezes o valor encontrado para a nistatina. No caso do composto **103**, que, na concentração de 250 µg mL⁻¹, apresentou atividade semelhante à dos antifúngicos comerciais, causando 96,4% de inibição, observou-se um valor de IC₅₀ muito elevado.

Para *C. glabrata*, foram observados resultados semelhantes aos encontrados para *C. albicans*. O composto **104** também se mostrou mais ativo. Nesse caso, o valor de IC₅₀ = 36,1 µg mL⁻¹ corresponde a 4,1 e 3,4 vezes o valor encontrado para os produtos miconazol e nistatina, respectivamente. O segundo

composto mais ativo foi **103**, com aproximadamente o mesmo valor de IC_{50} , bem acima de $100 \mu\text{g mL}^{-1}$.

O mesmo comportamento foi encontrado para *C. parapsilosis* e *Cryptococcus neoformans*. Verificou-se, que, dentre todos os compostos, **104** foi o mais ativo, embora ainda bem menos potente que os produtos comerciais.

No caso da espécie *C. parapsilosis*, não foi possível calcular os valores de IC_{50} da maioria dos compostos, à exceção de **104** ($IC_{50} = 62,8 \mu\text{g mL}^{-1}$) e **103** ($IC_{50} = 178,9 \mu\text{g mL}^{-1}$). Suas atividades foram menores que aquelas dos produtos comerciais. Esses resultados são consistentes com os observados na Tabela 9, onde se verifica que esses dois compostos foram os únicos que causaram inibição desses micro-organismos acima de 90% quando testados na concentração de $250 \mu\text{g mL}^{-1}$.

Para *C. krusei*, foi verificado que seis compostos (**103-108**) foram mais ativos ($IC_{50} < 1,95 \mu\text{g mL}^{-1}$) que os dos produtos comerciais.

Em termos de seletividade dos compostos em relação aos diversos micro-organismos, verificou-se que o composto **79** foi seletivo para a levedura *C. neoformans* ($IC_{50} = 48,3 \mu\text{g mL}^{-1}$), porém o valor de IC_{50} foi moderado, ou seja, 25,4 e 6,1 vezes maior em comparação ao do miconazol e da nistatina, respectivamente. O composto **103**, embora tenha apresentado valores de IC_{50} na faixa de $<1,95 - 49,8 \mu\text{g mL}^{-1}$, apresentou certa seletividade em relação a *C. krusei*.

Por sua vez, o composto **103** foi seletivo e muito ativo contra a *C. tropicalis* ($IC_{50} < 1,95 \mu\text{g mL}^{-1}$) e *C. krusei* ($IC_{50} < 1,95 \mu\text{g mL}^{-1}$). Resultado similar foi observado para o composto **104**. Finalmente os compostos **107** e **108** foram muito ativos somente contra *C. krusei* ($IC_{50} < 1,95 \mu\text{g mL}^{-1}$).

Considerando que a diferença estrutural entre os compostos é bastante limitada, não é possível tirar uma conclusão detalhada da relação estrutura-atividade. Entretanto, pelos resultados dos ensaios biológicos, fica evidente que a maioria dos compostos que contém grupo metoxi ou metilenodioxi no anel quinolínico é pouco ativa ou inativa. Apesar disso, o composto **103**, que apresenta dois grupos OCH_3 nas posições 6 e 8, é muito ativo contra dois dos micro-organismos testados, o que indica que a natureza do grupo e, a sua posição são relevantes para a atividade biológica.

Os compostos **84** e **108** diferem entre si apenas pela presença de um átomo de bromo no anel piridina. Pelos dados da Tabela 8, verifica-se que, na concentração de $250 \mu\text{g mL}^{-1}$, o composto **84** apresentou, em média, atividade maior sobre a maioria dos micro-organismos, enquanto **108** causou mais de 50% de inibição apenas contra *C. krusei*. Entretanto, considerando os dados da Tabela 9, os valores de IC_{50} para **84** foram calculados apenas para dois micro-organismos e foram muito elevados. No caso de **108** (contendo Br), o valor de IC_{50} foi calculado apenas para *C. krusei* e foi muito baixo. Comparando também os efeitos dos compostos **105** e **106**, que diferem entre si apenas por um átomo de bromo no anel piridínico de **106**, verifica-se grande variação nos efeitos sobre os vários micro-organismos.

Assim, embora limitados, os dados indicam que os efeitos dos compostos sobre os micro-organismos podem ser modulados pela alteração dos grupos, e suas posições, nas duas unidades estruturais.

As Figuras 38 a 40 mostram o comportamento dos compostos mais ativos **103-105** diante das menores concentrações inibitórias variando de $250 \mu\text{g mL}^{-1}$, $125 \mu\text{g mL}^{-1}$, $62,5 \mu\text{g mL}^{-1}$, $31,25 \mu\text{g mL}^{-1}$, $15,63 \mu\text{g mL}^{-1}$, $7,81 \mu\text{g mL}^{-1}$, $3,9 \mu\text{g mL}^{-1}$ e $1,95 \mu\text{g mL}^{-1}$.

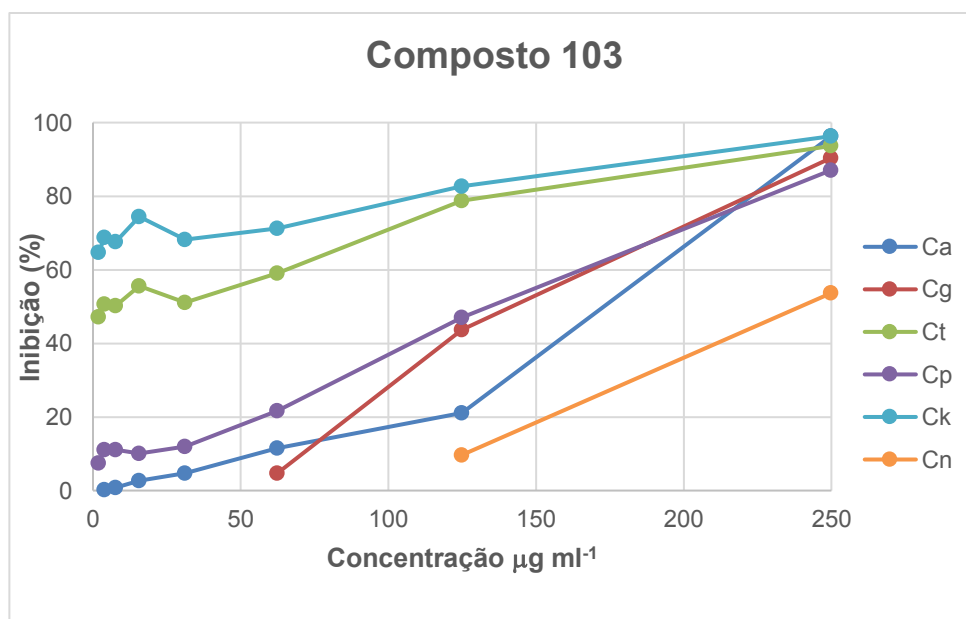


Figura 38 - Representação gráfica da porcentagem de inibição do composto **103** diante de *C. albicans*; *C. Glabrata*; *C. tropicalis*; *C. parapsilopsis*; *C. krusei*; *C. neoformans*, em diferentes concentrações.

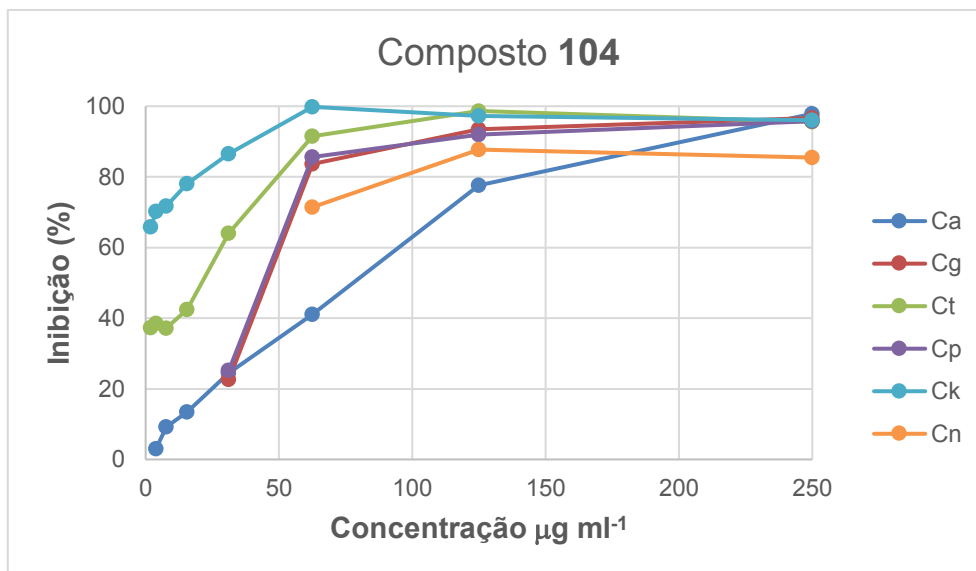


Figura 39 - Representação gráfica da porcentagem de inibição do composto **104** diante de *C. albicans*; *C. Glabrata*; *C. tropicalis*; *C.parapsilopsis*; *C. krusei*; *C. neoformans*, em diferentes concentrações.

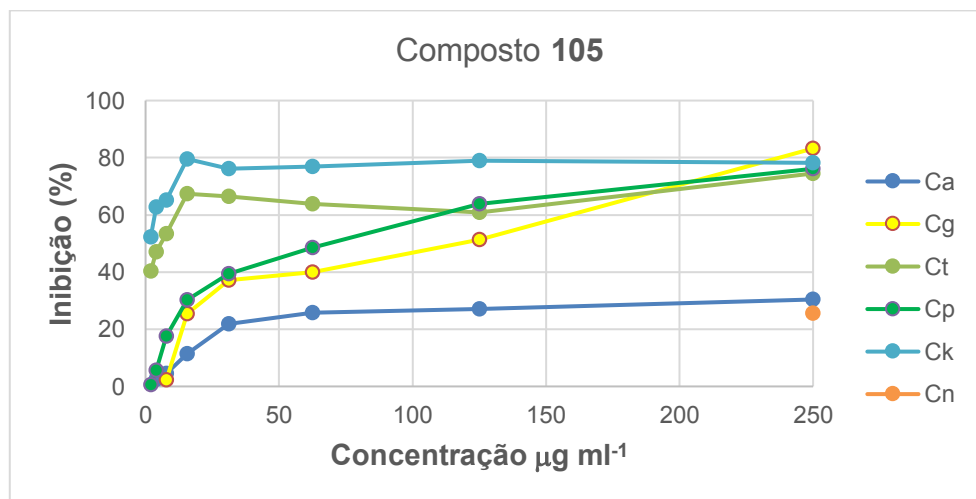


Figura 40 - Representação gráfica da porcentagem de inibição do composto **105** diante de *C. albicans*; *C. Glabrata*; *C. tropicalis*; *C.parapsilopsis*; *C. krusei*; *C. neoformans*, em diferentes concentrações.

O composto **104**, mesmo em menores concentrações, foi bastante eficaz, em especial contra *C. krusei*, que manteve a inibição acima de 64% para a menor concentração 1,95 µg mL⁻¹.

A Figura 41 mostra o perfil antimicrobiano do melhor composto, o **104**, determinado pelo rastreio biológico realizado neste estudo.

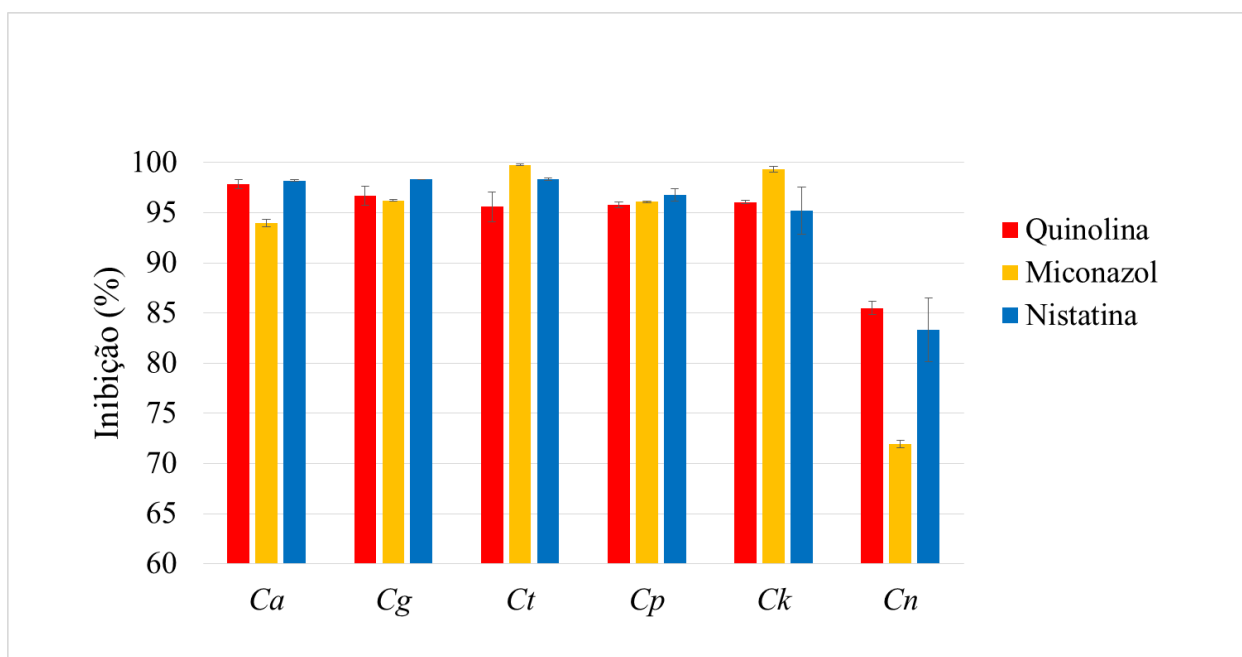


Figura 41 - Representação gráfica da percentagem de inibição de *C. albicans*; *C. Glabrata*; *C. tropicalis*; *C.parapsilopsis*; *C. krusei*; *C. neoformans*, na concentração de 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$

5. CONCLUSÃO

A primeira parte deste trabalho constituiu-se na síntese de intermediários da lavendamicina. O ácido (2*S*)-2-amino-3-(1*H*-indol-3-il)- propiônico (triptofano) foi utilizado como material de partida. Esse ácido foi tratado com SOCl₂ em solução metanólica, formando o composto **55**, com rendimento quantitativo. Esse composto foi submetido à acetilação básica e utilizado sem qualquer tipo de purificação. Entretanto, quando **55** foi submetido à acetilação ácida, formou-se o produto di-acetilado. A ciclização do produto acetilado ocorreu por meio de uma reação intramolecular, quando tratado com POCl₃ sob refluxo, com rendimento elevado. A quarta e última etapa foi a oxidação do produto ciclizado. Algumas dificuldades enfrentadas, principalmente com relação aos baixos rendimentos obtidos na etapa de oxidação do produto ciclizado, impossibilitaram a conclusão da síntese da lavendamicina e de seus análogos.

A segunda e a terceira etapas deste trabalho foram realizadas para obter a síntese de estruturas parciais da estreptonigrina por meio do método de aquecimento convencional e por irradiação de micro-ondas. Pelo modo convencional, os rendimentos foram moderados e variaram de 31% a 48%. A irradiação de micro-ondas destacou-se como novo procedimento para a obtenção das piridilquinolinas. A comparação com a metodologia desenvolvida anteriormente permitiu destacar suas vantagens, pois, além de apresentar melhores rendimentos (27% a 80%), houve um ganho substancial de tempo reacional, ou seja, uma redução drástica de 24 para 2 horas, tornando o processo menos dispendioso e facilitando a obtenção de novos análogos.

Todos os compostos foram testados para a avaliação das propriedades antifúngicas contra alguns fungos padronizados clinicamente importantes, como *Cryptococcus neoformans* e vários fungos do gênero *Candida*. O composto **103** foi o que resultou em maior seletividade contra as espécies de *Candida*, visto que o composto **103** não foi ativo contra a levedura encapsulada (*Cryptococcus neoformans*). Já o composto com maior espectro de ação foi o **104**, ativo contra *Candida* e *Cryptococcus*, apresentando resultados similares e até mesmo superiores aos dos antifúngicos disponíveis comercialmente. Esta atividade o torna um candidato promissor a antibiótico de largo espectro. Considerando sua

estrutura, pode-se dizer que a ausência de substituintes foi decisiva para este tipo de atividade.

6. REFERÊNCIAS

- Azizian, J.; Yadollahzadeh, K.; Delbari, A. S.; Ghanbari, M. M. An efficient Biginelli one-pot synthesis of new naphthalene-condensed oxazine derivatives under microwave-assisted conditions. *Monatsh Chem.*, v. 143, p. 1417, **2012**.
- Balitz, D. M.; Bush, J. A.; Bradner, W. T.; Doyle, T. W.; O'Herron, F. A.; Nettleton, D. E. J. Isolation of lavendamycin a new antibiotic from streptomyces lavendulae. *Antibiot.*, v. 35, p. 259, **1982**.
- Behforouz, M.; Gu, Z.; Cai, W.; Horn, M. A.; Ahmadian, M. A Highly Concise Synthesis of Lavendamycin Methyl Ester. *J. Org. Chem.*, v. 58, p. 7089, **1993**.
- Bellina, F.; Calandri, C.; Cauteruccio, S.; Rossi, R. Efficient and highly regioselective direct C-2 arylation of azoles, including free (NH)-imidazole, -benzimidazole and -indole, with aryl halides. *Tetrahedron.*, v. 63, p. 1970, **2007**.
- Bellina, F.; Rossi, R. *Tetrahedron*. Recent advances in the synthesis of (hetero)aryl-substituted heteroarenes via transition metal-catalysed direct (hetero)arylation of heteroarene C–H bonds with aryl halides or pseudohalides, diaryliodonium salts, and potassium aryltrifluoroborates, v. 65, p. 10269, **2009**.
- Boger, D. L.; Panek, J. S. Inverse electron demand diels-alder reactions of heterocyclic azadienes: formal total synthesis of streptonigrin. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 107, p. 5745, **1985**.
- Boger, D. L.; Weinreb, S. N. Hetero diels-alder methodology in organic Synthesis. San Diego: Academic Press, **1987**.
- Boger, D. L.; Yasuda, M.; Mitscher, L. A.; Drake, S. D.; Kitos, P. A.; Thompson, S. C. Streptonigrin and lavendamycin partial structures. Probes for the minimum, potent pharmacophore of streptonigrin, lavendamycin, and synthetic quinoline-5,8-diones. *J. Med. Chem.*, v. 30, p. 1918, **1987**.

Borel, C. R.; Barbosa, L. C. A.; Maltha, C. R. A.; Fernandes, S. A. A facile one-pot synthesis of 2-(2-pyridyl)quinolines via Povarov reaction. *Tetrahedron Lett.*, v. 56, p. 662, **2015**.

Borel, C. R. Desenvolvimento de reações multicomponentes para a síntese de 2-(2-piridil)quinolinas. 2013. 88 f. Dissertação (Mestrado em Agroquímica) – Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa, Viçosa, Minas Gerais. **2013**.

Bose, A. K.; Manhas, M. J.; Banik, B. K.; Robb, E. W. Microwave-induced organic reaction enhancement (more) chemistry: techniques for rapid, safe and inexpensive synthesis. *Res. Chem. Intermed.*, v. 20, p. 1, **1994**.

Botteghi, C.; Chelucci, G.; Chessa, G.; Delogu,; Gladiali, S.; Soccolini, F. Optically active nitrogen ligands III*. Enantioface-discriminating transfer hydrogenation of acetophenone catalyzed by rhodium(i) complexes with chiral 2-(2'-pyridyl)pyridines. *J. Organomet. Chem.*, v. 304, p. 217; **1986**.

Bringmann, G.; Reichert, Y.; Kane, V. V. The total synthesis of streptonigrin and related antitumor antibiotic natural products. *Tetrahedron.*, v. 60, p. 3539, **2014**.

Brown, E. D.; Wright, G. D. New Targets and Screening Approaches in Antimicrobial Drug Discovery. *Chem. Rev.*, v. 105, p. 759, **2005**.

Cai, W.; Hassani, M.; Karki, R.; Walter, E. D.; Koelsch, K. H.; Seradj, H.; Lineswala, J. P.; Mirzaei, H.; York, J. S.; Olang, F.; Sedighi, M.; Lucas, J. S.; Eads, T. J.; Rose, A. S.; Charkhzarrin, S.; Hermann, N. G.; Beall, H. D.; Behforouz, M. Synthesis, metabolism and in vitro cytotoxicity studies on novel lavendamycin antitumor agents. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 18, p. 1899, **2010**.

Calderone R. A.; Fonzi, W. A. Virulence factors of *Candida albicans*. *Trends Microbiol.*, v. 9, p. 327, **2001**.

Chen, S.; Playford, E.; Sorrell, T. Antifungal therapy in invasive fungal infections. *Curr. Opin. Pharmacol.*, v. 10, p. 522, **2010**.

Chiu, Y.-Y. H.; Lipscomb, W. N. Molecular and crystal structure of streptonigrin. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 97, p. 2525, **1975**.

Chung, P.-Y.; Tang, J. C.-O.; Cheng, C. -H.; Bian, Z. -X.; Wong, W. -X.; Lam, K. -H.; Chui, C. H. Synthesis of hexahydrofuro[3,2-c] quinoline, a martinelline type analogue and investigation of its biological activity. *Springer Plus.*, v. 5, p. 271, **2016**.

Dadhania, A. N.; Patel, V. K.; Raval, D. K. A facile approach for the synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones using a microwave promoted Biginelli protocol in ionic liquid. *J. Chem. Sci.*, v. 124, p. 921, **2012**.

Dallinger, D. Mikrowellen in der organischen synthese. *Chem. Unserer Zeit.*, v. 47, p. 356, **2013**.

Dobbelaar, P. H.; Marzabadi, C. H. Povarov reactions of exo-glycals: preparation of C-linked, quinoline analogues. *Tetrahedron*. v. 67, p. 9273, **2011**.

Dömling, A. "Multicomponent reactions - Superior chemistry technology for the new millennium". *Org. Chem. Highlights*, **2005**.

Donohoe, J. T.; Jones, C. R.; Barbosa, L.C.A. Total synthesis of ((-)-streptonigrin: de novo construction of a pentasubstituted pyridine using ring-closing metathesis. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 133, p. 16418, **2011**.

Donohoe, T. J.; Jones, C. R.; Kornahrens, A. F.; Barbosa, L. C. A.; Walport, L. J.; Tatton, M.R.; O'Hagan, M.; Rath, A.H.; Baker, D.B. Total synthesis of the antitumor antibiotic (±)-streptonigrin: first and second-generation routes for de novo pyridine formation using ring-closing metathesis. *J. Org. Chem.*, v. 78, p. 12338, **2013**.

Doyle, T. W.; Balitz, D. M.; Grulich, R. E.; Nettleton, D. E.; Gould, S. J.; Tann, C. H.; Meows, A. E. Structure determination of lavendamycin - A new antitumor antibiotic from *Streptomyces lavendulae*. *Tetrahedron Lett.*, v. 22, p. 4595, **1981**.

Falsone, F. S.; Kappe, O. The Biginelli dihydropyrimidone synthesis using polyphosphate ester as a mild and efficient cyclocondensation/dehydration reagent. *ARKIVOC*, p.122, **2001**.

Goli, N.; Mainkar, P. S.; Kotapalli, S. S.; Tejaswini K.; Ummanni, R.; Chandrasekhar. Expanding the tetrahydroquinoline pharmacophore. *S. Bioorg. Med. Chem. Lett.*, v.27, p. 1715, **2017**.

Guerre, S. V.; Dugué, L.; Pochet, S. A convenient synthesis of 4(5)-(hetero)aryl-1H-imidazoles via microwave-assisted Suzuki–Miyaura cross-coupling reaction. *Tetrahedron Lett.*, v. 55, p. 6347, **2014**.

Hadden, M.; Nieuwenhuyzen, M.; Osborne, D.; Stevenson, P. J.; Thompson, N.; Walker, A. D. Synthesis of the heterocyclic core of martinelline and martinellin acid. *Tetrahedron.*, v. 62, p. 3977, **2006**.

Haghdadi, M.; Mousavi, S. S.; Ghasemnejad, H. Stepwise or concerted? A DFT study on the mechanism of ionic diels–alder reactions of chromanes. *J. Serb. Chem. Soc.*, v. 81, p. 67, **2016**.

Hayashi, T.; Katsuro, Y.; Okamoto, Y.; Kumada, M. Nickel-catalyzed cross-coupling of aryl phosphates with grignard and organoaluminium reagents. synthesis of alkyl-, alkenyl-, and arylbenzenes from phenols. *Tetrahedron Lett.*, v. 22, p. 4449, **1981**.

He, R. T.; Wang, J. F.; Wang, H. F.; Ren, Z. G.; Lang, J. P. Palladium dichloride adduct of N,N-bis-(diphenylphosphanylmethyl)-2-aminopyridine: synthesis, structure and catalytic performance in the decarboxylative crosscoupling of 4-picolinic acid with aryl bromide. *Dalton Trans.*, v. 43, p. 9786, **2014**.

Higuchi, H.; Mori, K.; Kato, A.; Ohkuma, T.; Endo, T.; Kaji, H.; Kaji, A. Antiretroviral activities of anthraquinones and their inhibitory effects on reverse transcriptase. *Antiviral Research.*, v. 15, p. 205, **1991**.

Kende, A. S.; Ebetino, F. H. The regiospecific total synthesis of lavendamycin methyl ester. *Tetrahedron Lett.*, v. 25, p. 923, **1984**.

Khaddour, Z.; Akrawi, O. A.; Suleiman, A. S.; Patonay, T.; Villinger, A.; Langer, P. Regioselective Suzuki–Miyaura cross-coupling reactions of the bis(triflate) of 4,7-dihydroxycoumarin. *Tetrahedron Lett.*, v. 55, p. 4421, **2014**.

Kouznetsov, V. V.; Gómez, C. M. M.; Derita, M. G.; Svetaz, L.; Olmo, E. D.; Zacchino, S. A. Synthesis and antifungal activity of diverse C-2 pyridinyl and pyridinylvinyl substituted quinolines. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 20, p. 6506, **2012**.

Laguna, E. M.; Olsen, P. M.; Sterling, M. D.; Eichler, J. F.; Arnold L. Rheingold, A. L.; Larsen, C. H. Structure and Properties of Neutral and Cationic Gold(III) Complexes from Substituted 2-(2'-Pyridyl)quinoline Ligands. *Inorg. Chem.*, v. 53, p. 12231, **2014**.

Li, X.; Zou, D.; Leng, F.; Sun, C.; Li, J.; Wu, Y.; Wu, Y. Arylation of 2-substituted pyridines via Pd-catalyzed decarboxylative cross-coupling reactions of 2-picolinic acid. *Chem. Commun.*, v. 49, p. 312, **2013**.

Lown, J. W. The mechanism of action of quinone antibiotics. *Mol. Cell. Biochem.*, v. 55, p. 17, **1983**.

Luzung, M. R.; Patel, J. S.; Yin, J. A Mild negishi cross-coupling of 2-heterocyclic organozinc reagents and aryl chlorides. *J. Org. Chem.*, v. 75, p. 8330, **2010**.

Mahi, M. A.; Mekelleche, S. M.; Benchouk, W.; Aurell, J.; Domingo, L. R. Theoretical study of the regio- and stereoselectivity of the intramolecular Povarov

reactions yielding 5H-chromeno[2,3-c] acridine derivatives. *RSC Adv.* v. 6, p. 15759, **2016**.

Mathew, B.; Nath, M. Recent approaches to antifungal therapy for invasive Mycoses. *Chem.Med.Chem.*, v. 4, p. 310, **2009**.

Moghanian, H.; Ebrahimi, S. Three component, one-pot synthesis of amidoalkyl naphthols using polyphosphate ester under solvent-free conditions. *J. Saudi Chem. Soc.*, v. 18, p. 165, **2014**.

Molander, G. A.; Trice, S. L. J.; Kennedy, S. M. Scope of the two-step, one-pot palladium-catalyzed borylation/ suzuki cross-coupling reaction utilizing bis-boronic acid. *J. Org. Chem.*, v. 77, p. 8678, **2012**.

Mukherjee, P.; Leidich, S.; Isham, N.; Leitner, I.; Ryder, N.; Ghannoum, M. Clinical *Trichophyton rubrum* strain exhibiting primary resistance to terbinafine. *Antimicrob. Agents Chemother.*, v. 47, p. 82, **2003**.

Narasaka, K.; Shibata, T. $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ catalyzed [4+2] cycloaddition reactions of *n*-aryl schiff's bases with 1-alkenyl, 1,2-propadienyl, and 1-alkynyl sulfides. *Heterocycles*. v. 35, p. 1039, **1993**.

Nemet, I.; Varga-Defterdarovic, L. The role of methylglyoxal in the non-enzymatic conversion of tryptophan, its methyl ester and tryptamine to 1-acetyl- β -carbolines *Bioorg. Med. Chem.*, v. 16, p. 4551, **2008**.

Nissen, F.; Detert, H. Total Synthesis of Lavendamycin by a [2+2+2] Cycloaddition. *Eur. J. Org. Chem.*, p. 2845, **2011**.

Palacios, F.; Alonso, C.; Arrieta, A.; Cossío, F. P.; Ezpeleta, J. M.; Fuertes, M.; Rubiales, G. Lewis acid activated aza-diels-alder reaction of N-(3-pyridyl)aldimines: an experimental and computational study. *Eur. J. Org. Chem.*, p. 2091, **2010**.

Ramann, G. A.; Cowen, B. J. Recent advances in metal-free quinoline synthesis. *Molecules.*, v. 21, p. 986, **2016**.

Rao, K. V.; Biemann, K.; Woodward, R. B. The synthesis and properties of homotropone. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 85, p. 2532, **1963**.

Rao, K. V.; Cullen, W. P. Streptonigrin, an antitumor substance. I isolation and characterization. *Antibiot. Annu.*, p. 950; **1959**.

Rivka, R. R. T.; Robert, A. B. A Hetero diels–alder approach to the synthesis of chromans (3,4-dihydrobenzopyrans) using oxonium ion chemistry: the oxapovarov reaction. | *J. Org. Chem.*, v. 78, p. 1404, **2013**.

Rolfe, A.; Painter, T. O.; Asad, N.; Hur, M. Y.; Jeon, K. O.; Brzozowski, M.; Klimberg, S. V.; Porubsky, P.; Neuenswander, B.; Gerald H. Lushington, G. H.; Santini, C.; Hanson, P. R. Triazole-containing isothiazolidine 1,1-dioxide library synthesis: one-pot, multi-component protocols for small molecular probe discovery. *ACS Comb. Sci.*, v. 13, p. 511, **2011**.

Sakashita, S.; Takizawa, M.; Sugai, J.; Ito, H.; Yamamoto, Y. Tetrabutylammonium 2-pyridyltriolborate salts for suzukimiyaura cross-coupling reactions with aryl chlorides. *Org. Lett.*, v. 15, p. 4308, **2013**.

Salvi, P.P.; Mandhare, A.M.; Sartape, A.S.; Pawar, D.K.; Han, S.H.; Kolekar, S.S. Brønsted acidic ionic liquids promoted cyclocondensation reaction: synthesis of 1,8-dioxo-octahydroanthene. *C. R. Chimie.*, v. 14, p. 883, **2011**.

Singh, N. Treatment of opportunistic mycoses: how long is long enough?. *Lancet Infect. Dis.*, v. 3, p. 703, **2003**.

Soedjak, H.; Hajdu, J.; Raffetto, J. D.; Cano, R.; Bales, B.L.; Prasad, L.S. Kispert, L.D. The structure of streptonigrin semiquinone in solution. *Biochimica et Biophysica Acta.*, v. 1335, p. 73, **1997**.

Schelenz, S.; Abdallah, S.; Gray, G.; Stubbings, H.; Gow, I.; Baker, P.; Hunter, P. R. Epidemiology of oral yeast colonization and infection in patients with hematological malignancies, head neck and solid tumors. *J Oral Pathol Med.*, v. 40, p. 83, **2011**.

Tang, J.; Gooßen, L. Arylalkene synthesis via decarboxylative cross-coupling of alkenyl halides. *J. Org. Lett.*, v. 16, p. 2664, **2014**.

Thompson, P. R.; Dreyton, C. J.; Anderson, E. D.; Subramanian, V.; Boger, D. L. Insights into the mechanism of streptonigrin-induced protein arginine deiminase inactivation. *Bioorg. Med. Chem.*, v. 22, p. 1362, **2014**.

Twin, H.; Batey, R. A. Intramolecular hetero diels–alder (povarov) approach to the synthesis of the alkaloids luotonin A and camptothecin. *Org. Lett.*, v. 6, p. 4913, **2004**.

Vasconcelos, S. N. S.; Silva, V. H. M.; Braga, A. A. C.; Shamim, A.; Souza, F. B.; Pimenta, D. C.; Stefani, H. A. 3-Alkenyltyrosines accessed by suzuki–miyaura coupling: a key intermediate in the synthesis and mechanistic study of povarov multicomponent reactions. *J. Org. Chem.*, v.0, p.0, **2017**.

Vicente, A. I.; Caio, J. M.; Sardinha, J.; Moiteiro, C.; Delgado, R.; Félix, V. Evaluation of the binding ability of tetraaza[2]arene[2]triazine receptors anchoring L-alanine units for aromatic carboxylate anions. *Tetrahedron.*, v. 68, p. 670, **2012**.

Wang, P. F.; Wang, X. Q.; Dai, J. J.; Feng, Y. S.; Xu, H. Silver-Mediated decarboxylative C–S cross-coupling of aliphatic carboxylic acids under mild conditions. *J. Org. Lett.*, v. 16, p. 4586, **2014**.

Weinreb, S. M.; Basha, F. Z.; Hibino, S.; Khatri, N. A.; Kim, D.; Pye, W.E.; Wu, T. T. Total synthesis of the antitumor antibiotic streptonigrin. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 104, p. 536, **1982**.

Wu, X.; Geng, X.; Zhao, P.; Zhang, J.; Gong, X.; Wu, Y.; Wu, A. I₂-promoted povarov-type reaction using 1,4-dithane-2,5-diol as an ethylene surrogate: formal [4 + 2] synthesis of quinolines. *Org. Lett.*, v. 19, p. 1550, **2017**.

Xia, X.; Lin, S.; Xia, X. X.; Comg, F. S.; Zhong, J. Significance of agitation-induced shear stress on mycelium morphology and lavendamycin production by engineered *Streptomyces flocculus*. *J. Appl Microbiol Biotechnol.*, v. 98, p. 4399, **2014**.

Xiao-hua, C.; Xiao-ying, X.; Hua, L.; Lin-feng, C., Liu-zhu, G. Highly enantioselective organocatalytic biginelli reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 128, p. 14802, **2006**.

Xu, F.; Kong, D.; He, X.; Zhang, Z.; Han, M.; Xie, X.; Wang, P.; Cheng, H.; Tao, M.; Zhang, L.; Deng, Z.; Lin, S. J. Characterization of streptonigrin biosynthesis reveals a cryptic carboxyl methylation and an unusual oxidative cleavage of a N–C bond. *J. Am. Chem. Soc.*, v. 135, p. 1739, **2013**.

Yu, X.; Kuang, L.; Chen, S.; Zhu, X.; Li, Z.; Tan, B.; Liu, X. Counteranion-controlled unprecedented diastereo- and enantioselective tandem formal povarov reaction for construction of bioactive octahydro-dipyrroloquinolines. *ACS Catal.*, v. 6, p. 6182, **2016**.

7. ANEXOS

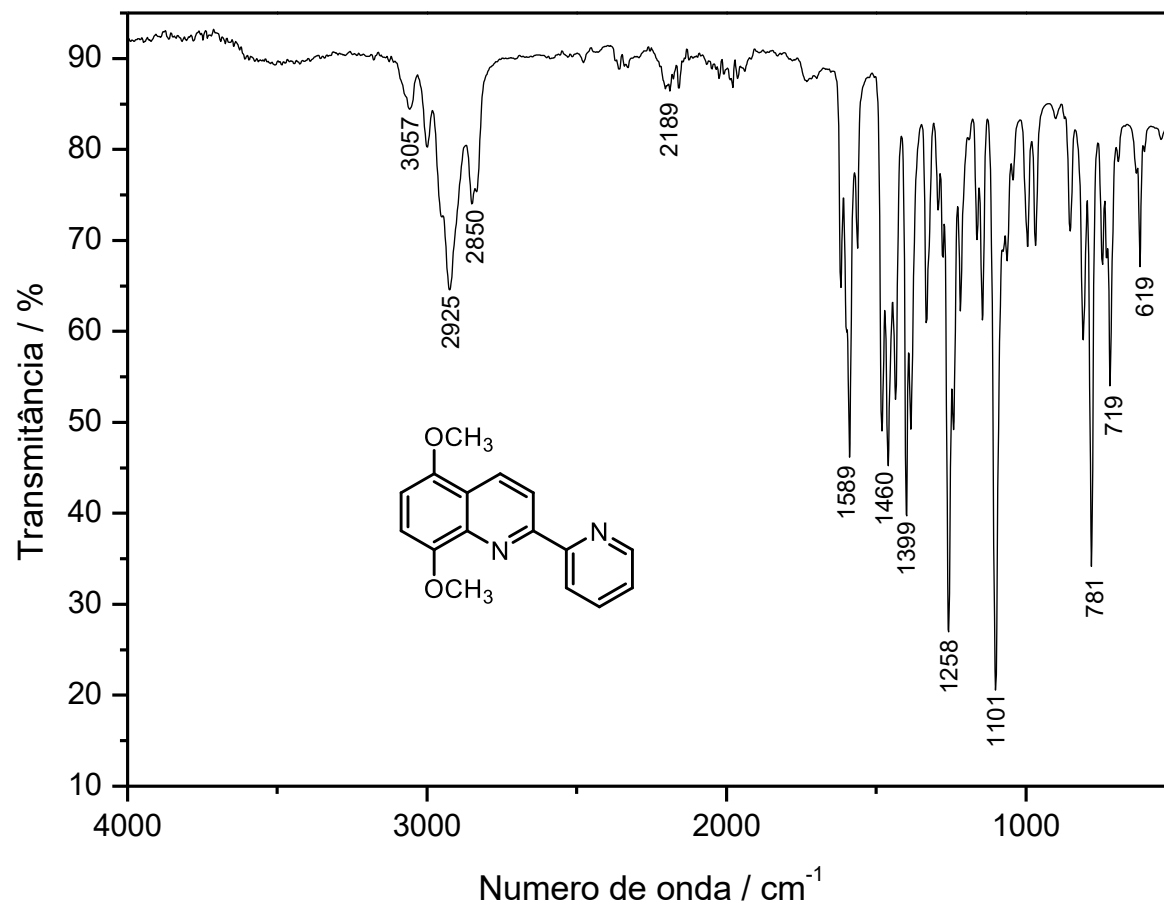


Figura 42 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **75**.

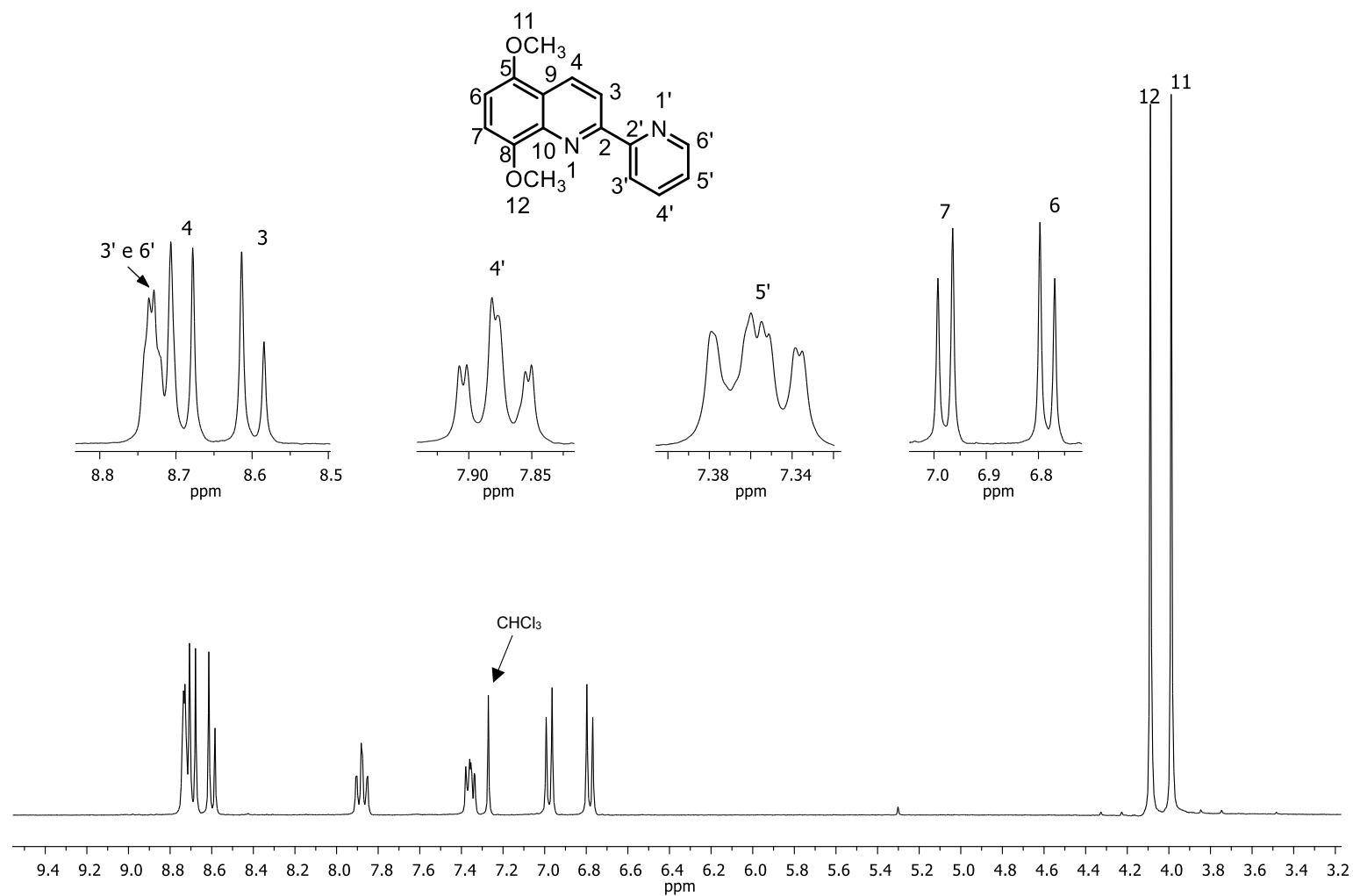


Figura 43 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **75**.

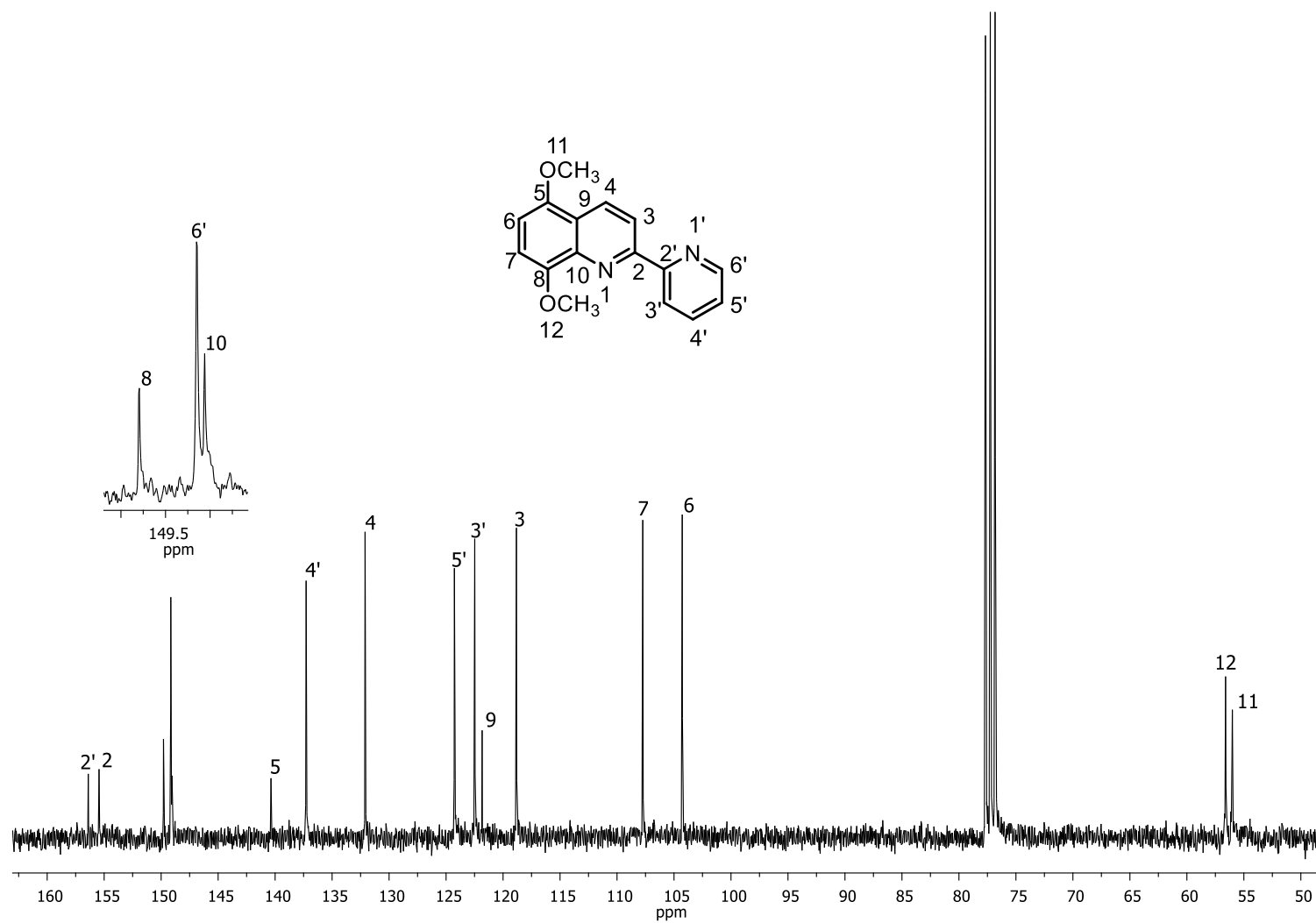


Figura 44 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **75**.

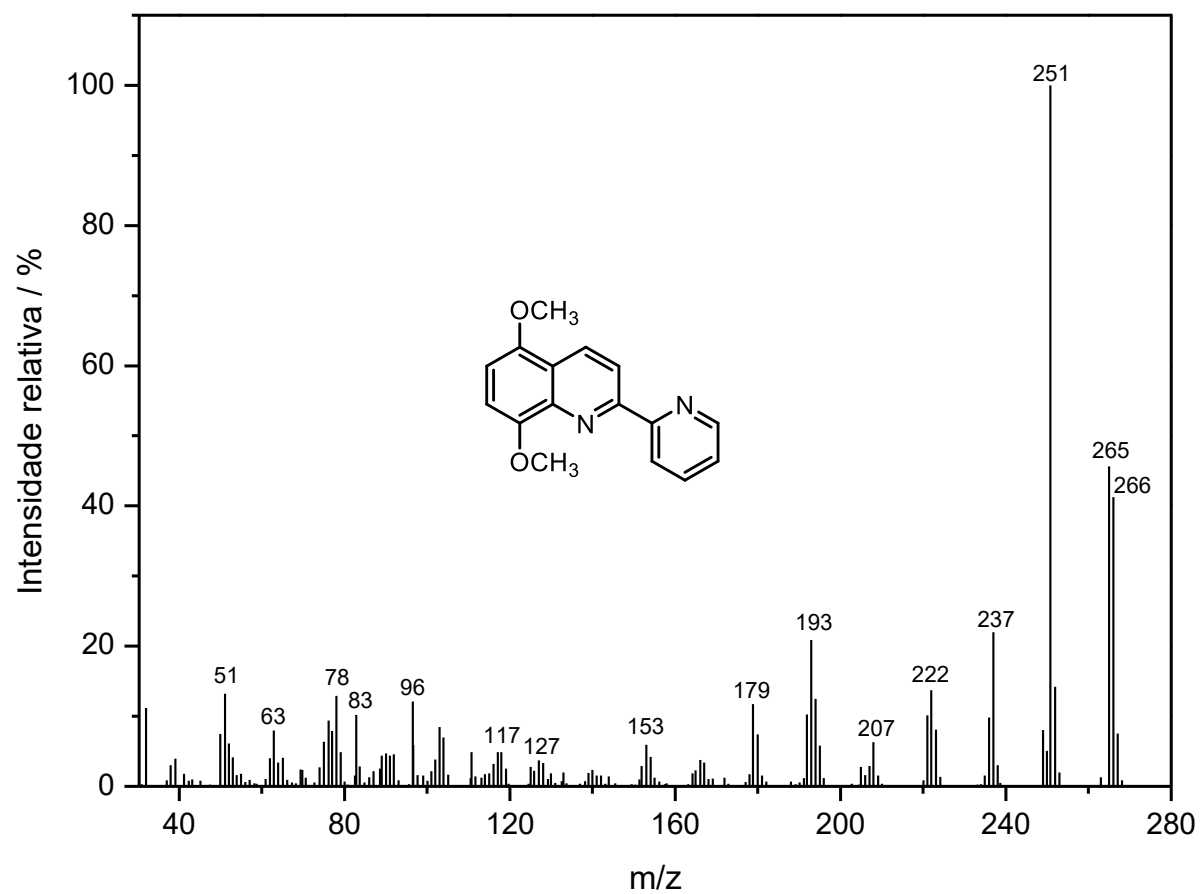


Figura 45 - Espectro de massas do composto **75**.

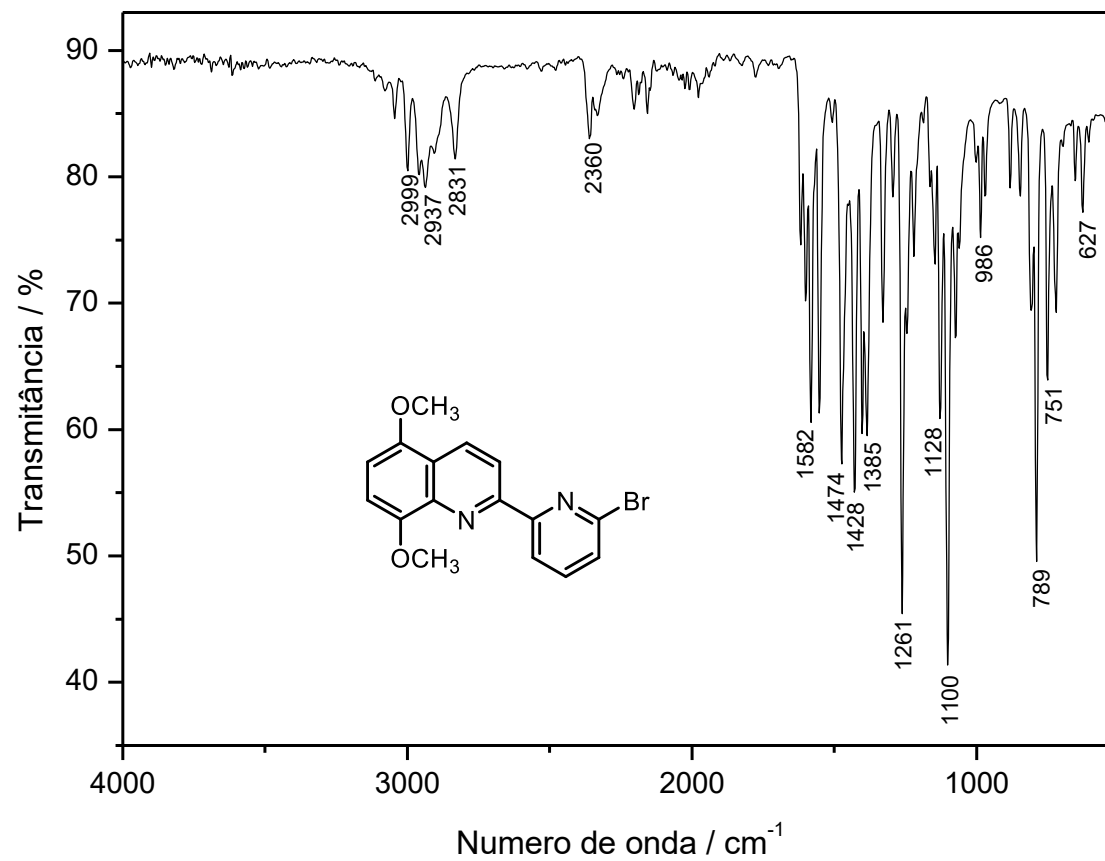


Figura 46 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto 76.

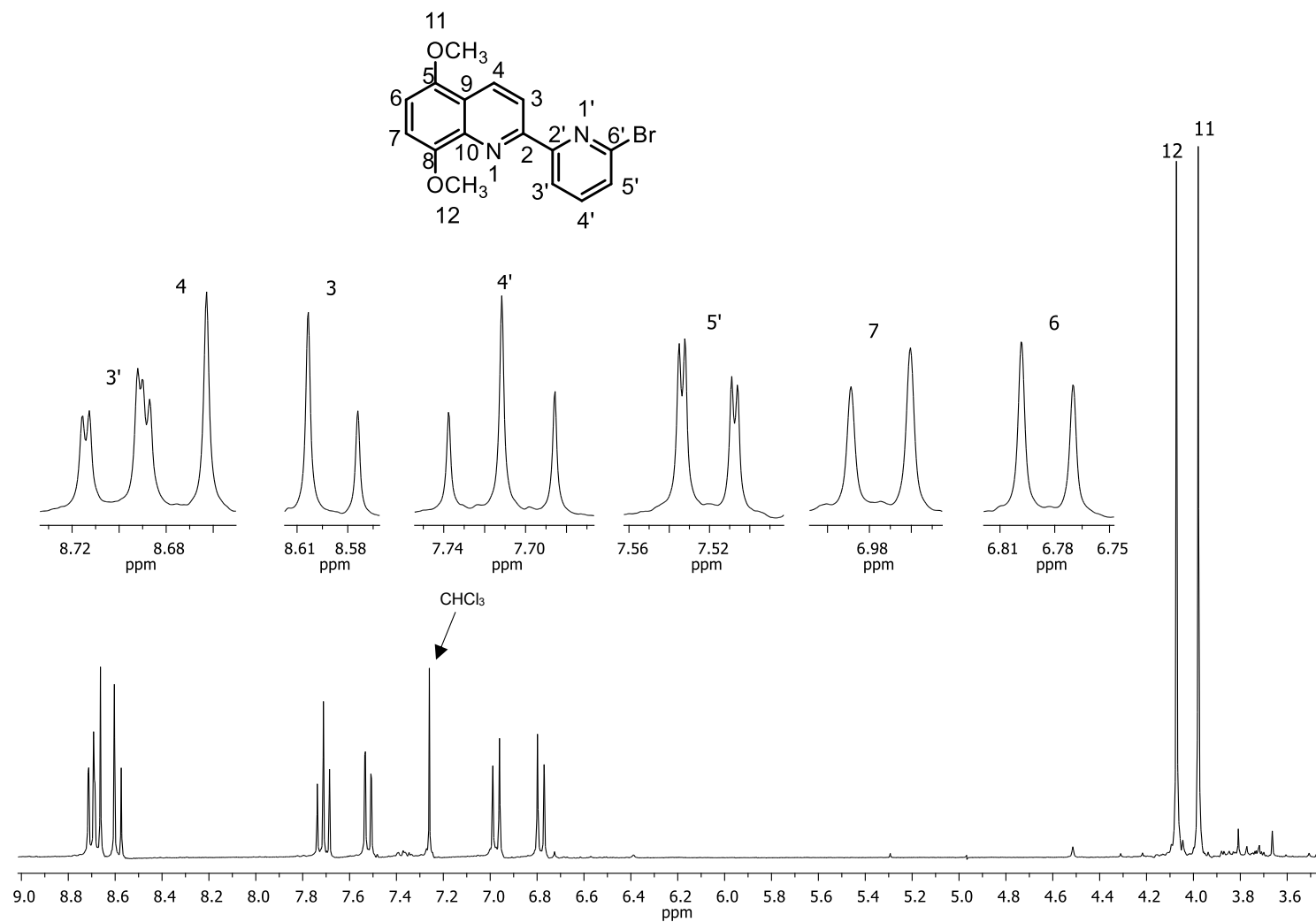


Figura 47 - Espectro de RMN de ¹H (300MHz, CDCl₃) do composto **76**.

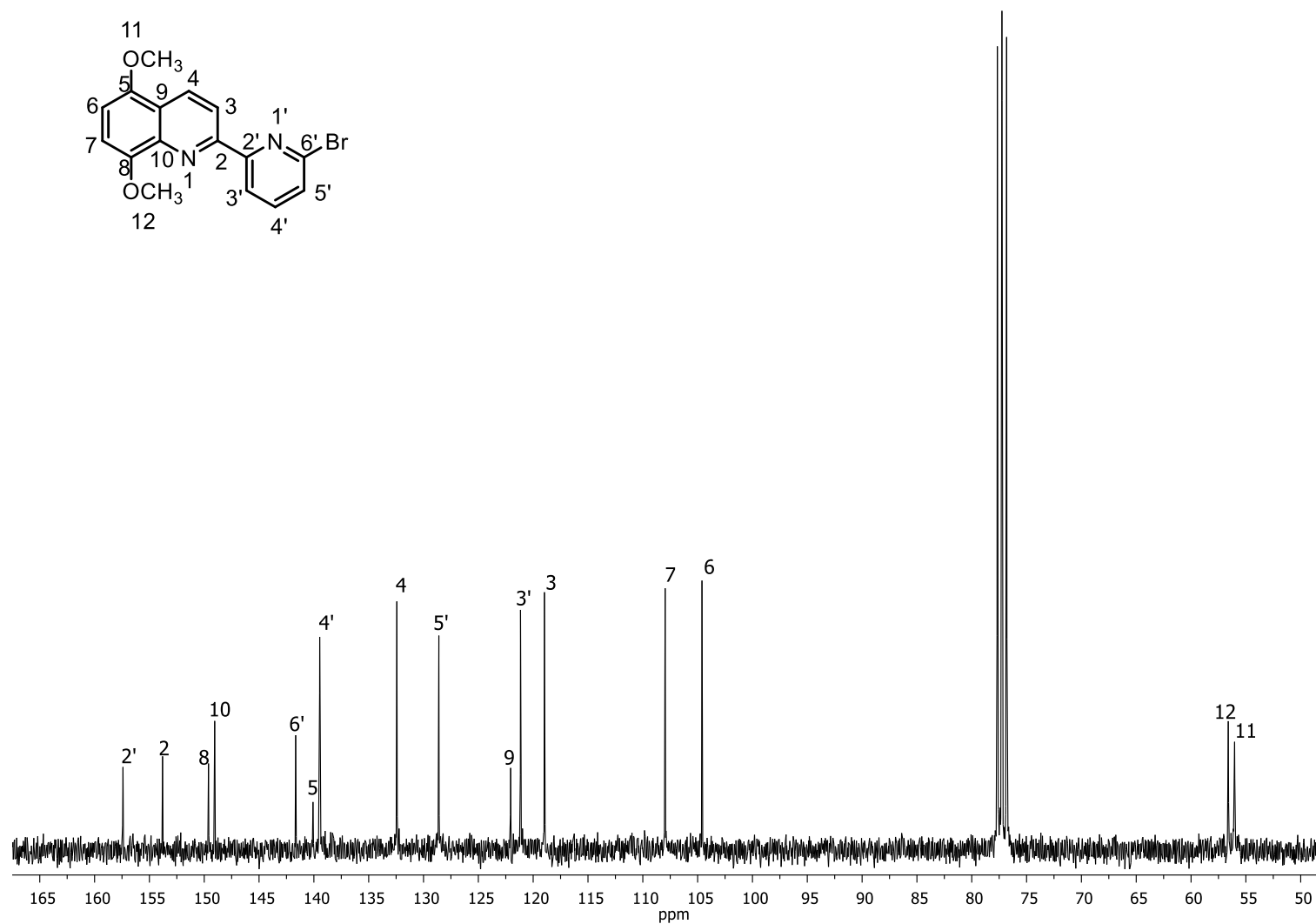


Figura 48 - Espectro de RMN de ¹³C (75MHz, CDCl₃) do composto **76**.

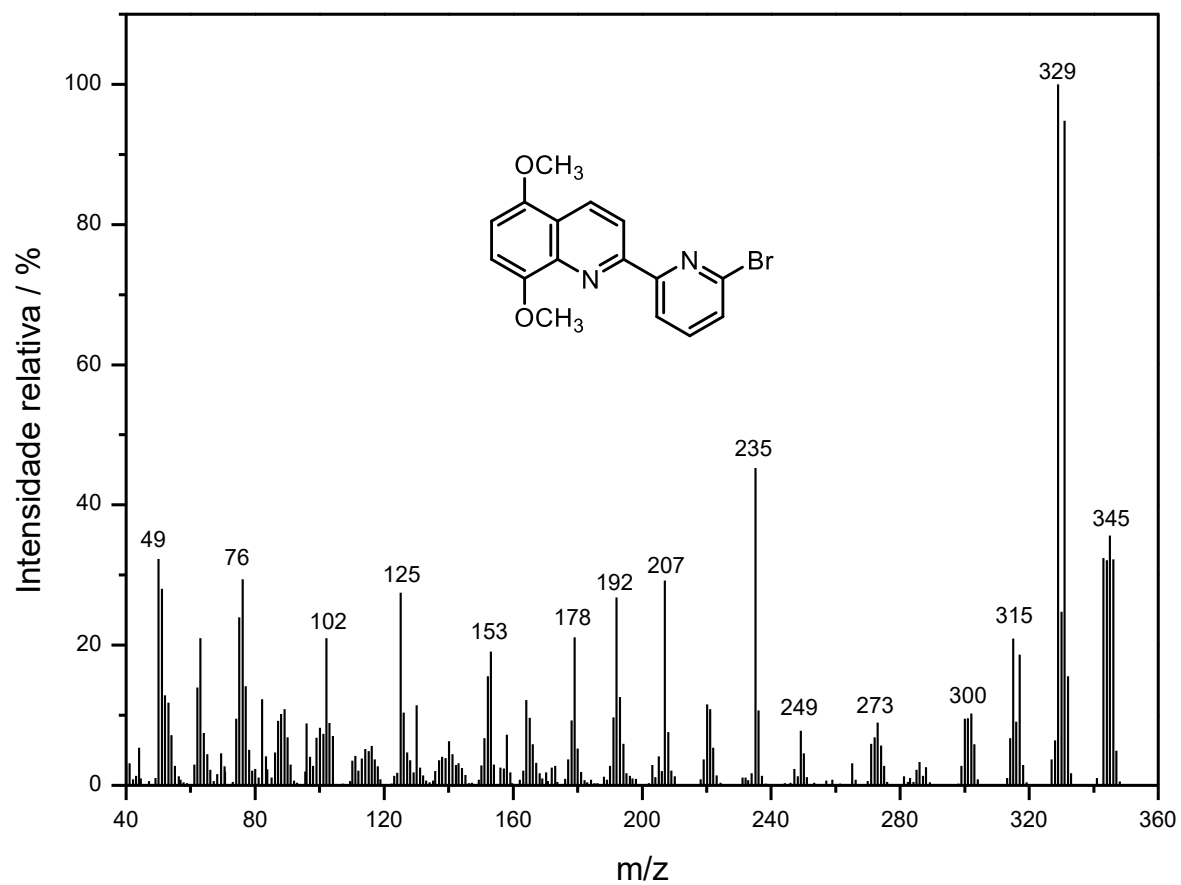


Figura 49 - Espectro de massas do composto **76**.

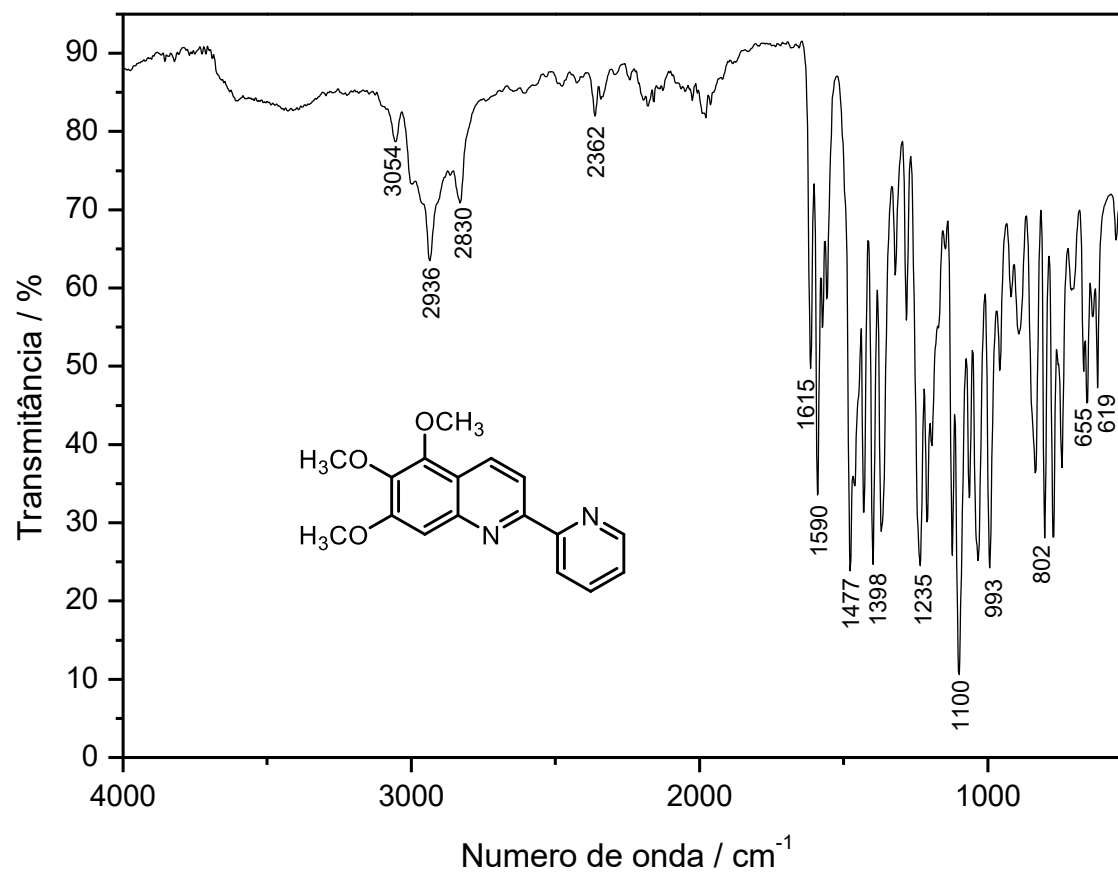


Figura 50 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **77**.

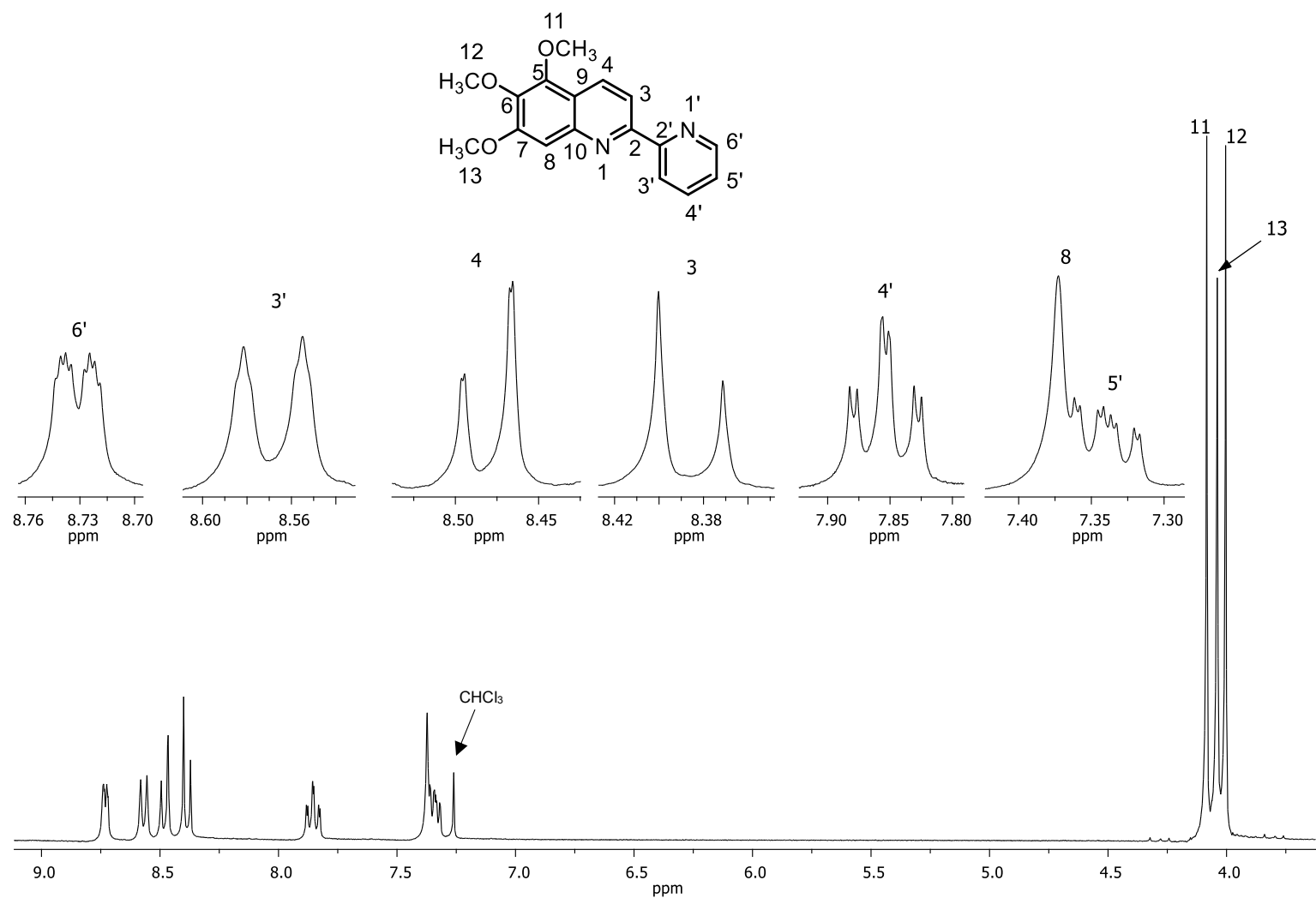


Figura 51 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **77**.

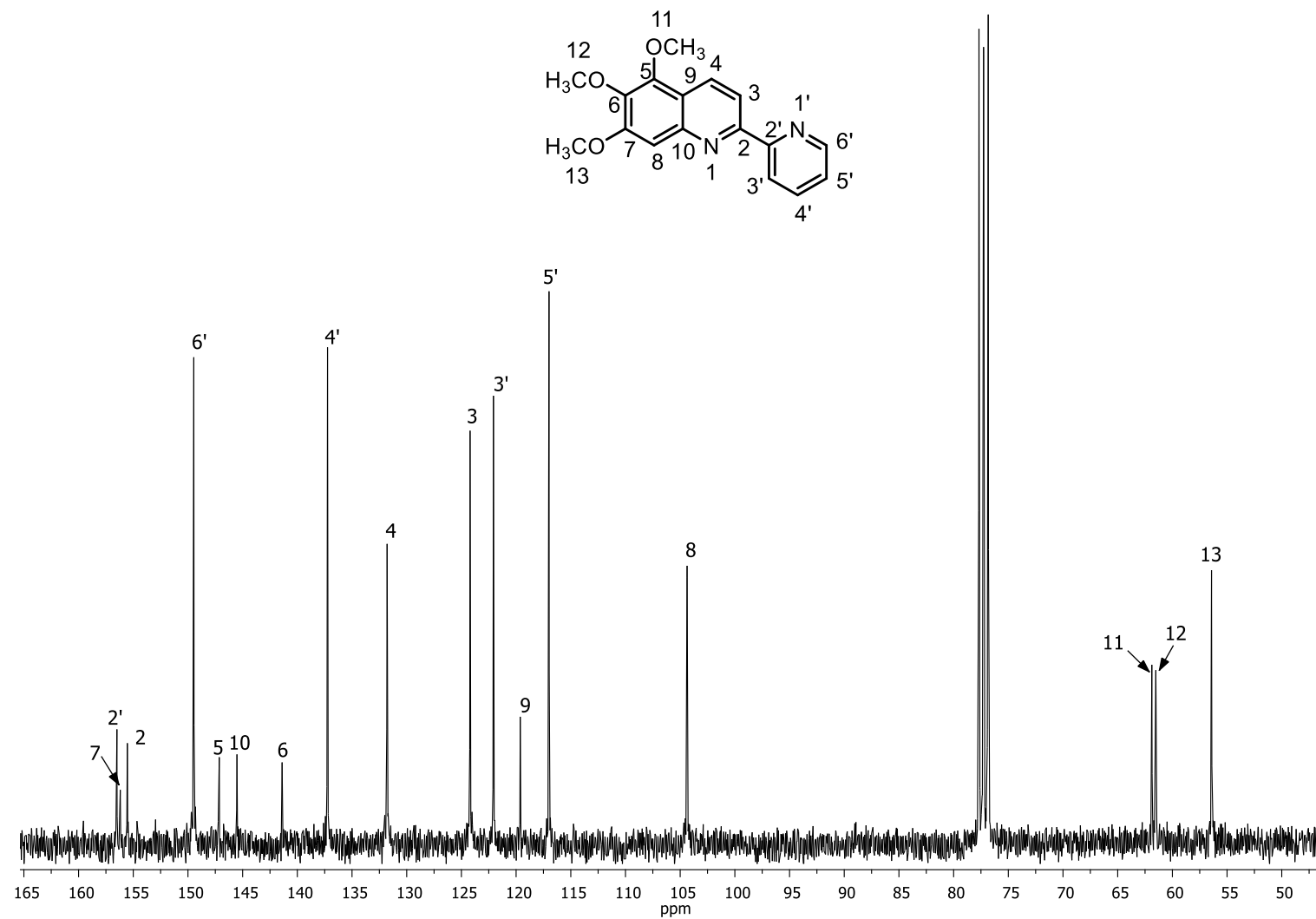


Figura 52 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **77**.

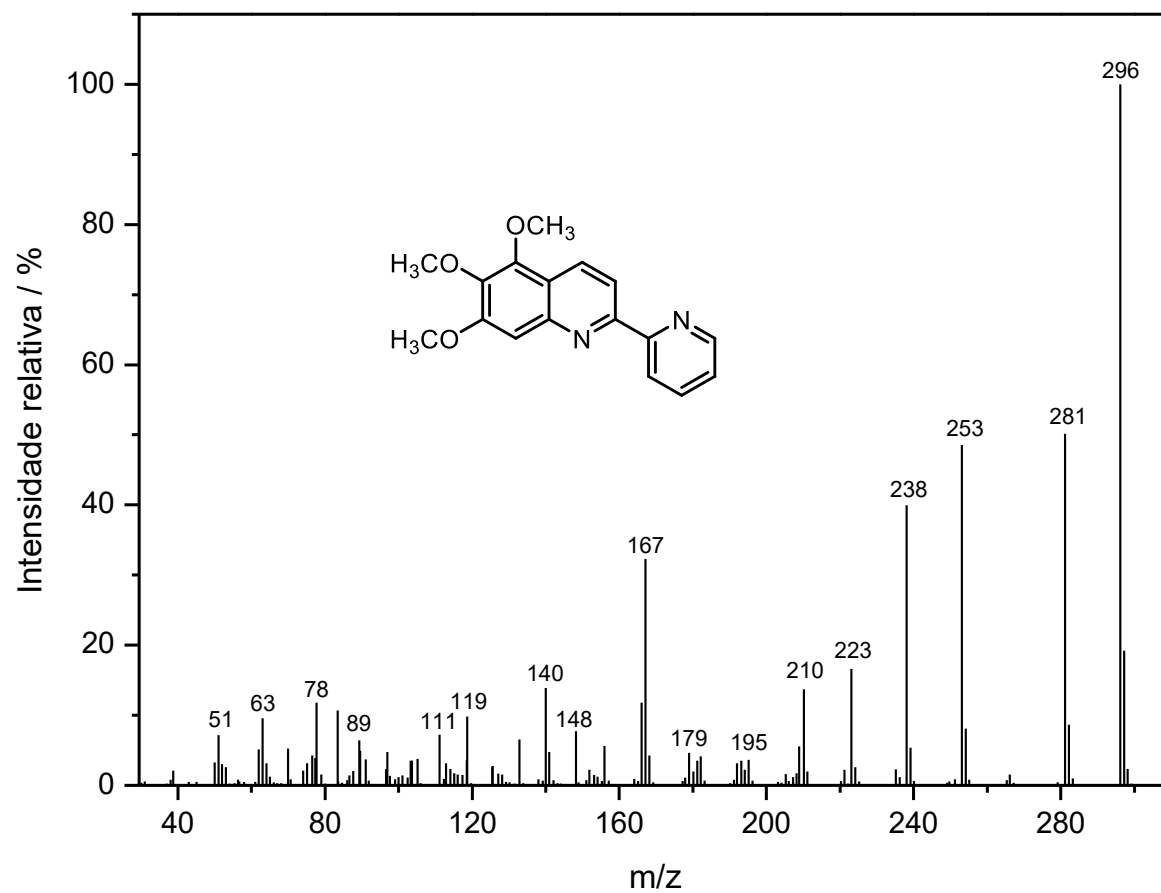


Figura 53 - Espectro de massas do composto **77**.

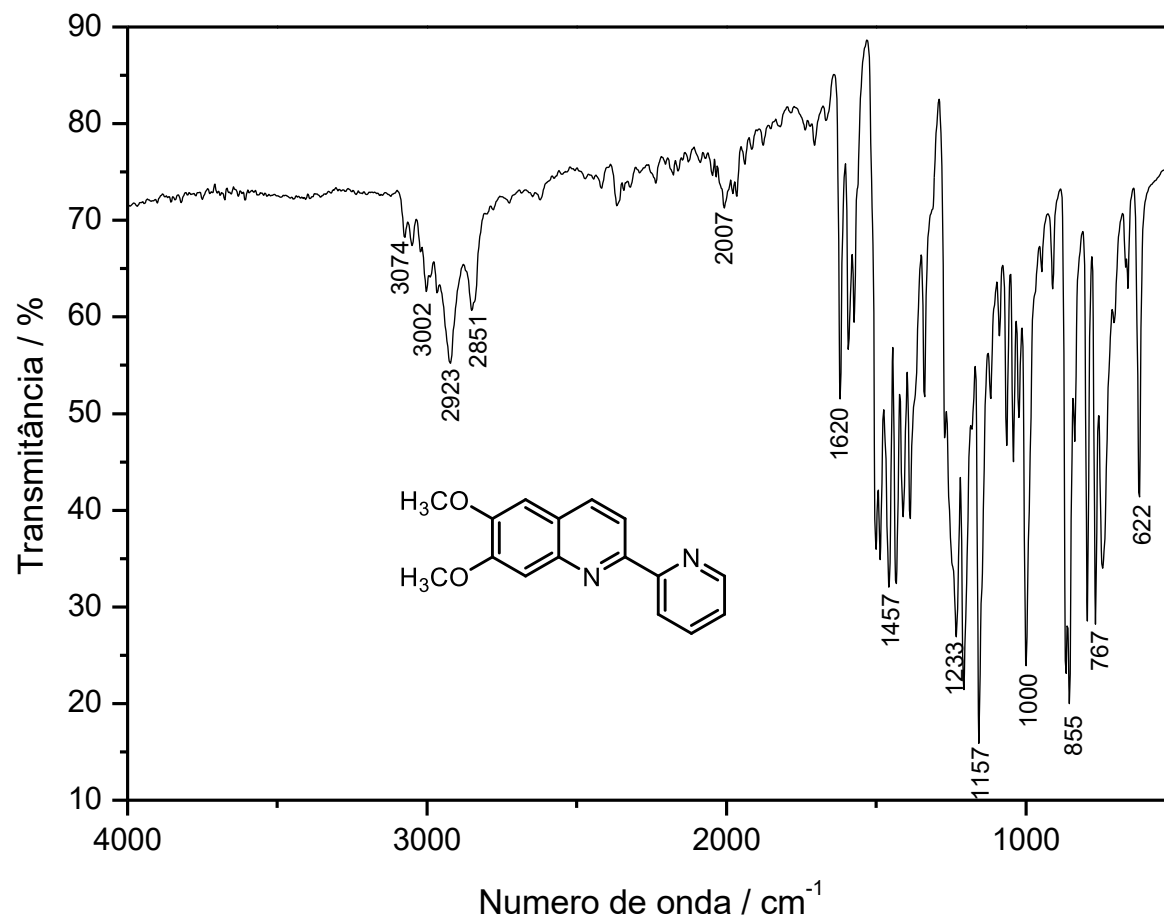


Figura 54 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **79**.

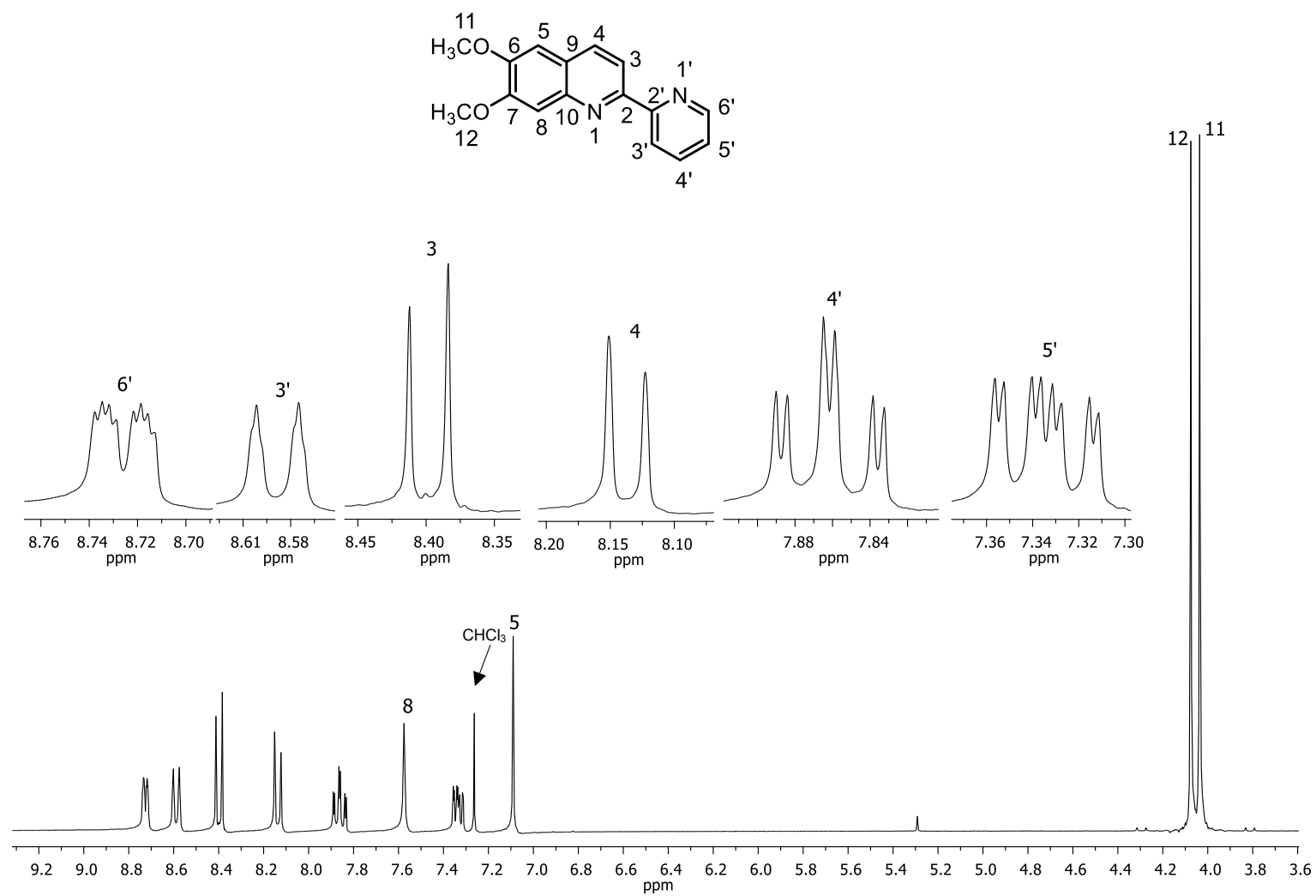


Figura 55 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **79**.

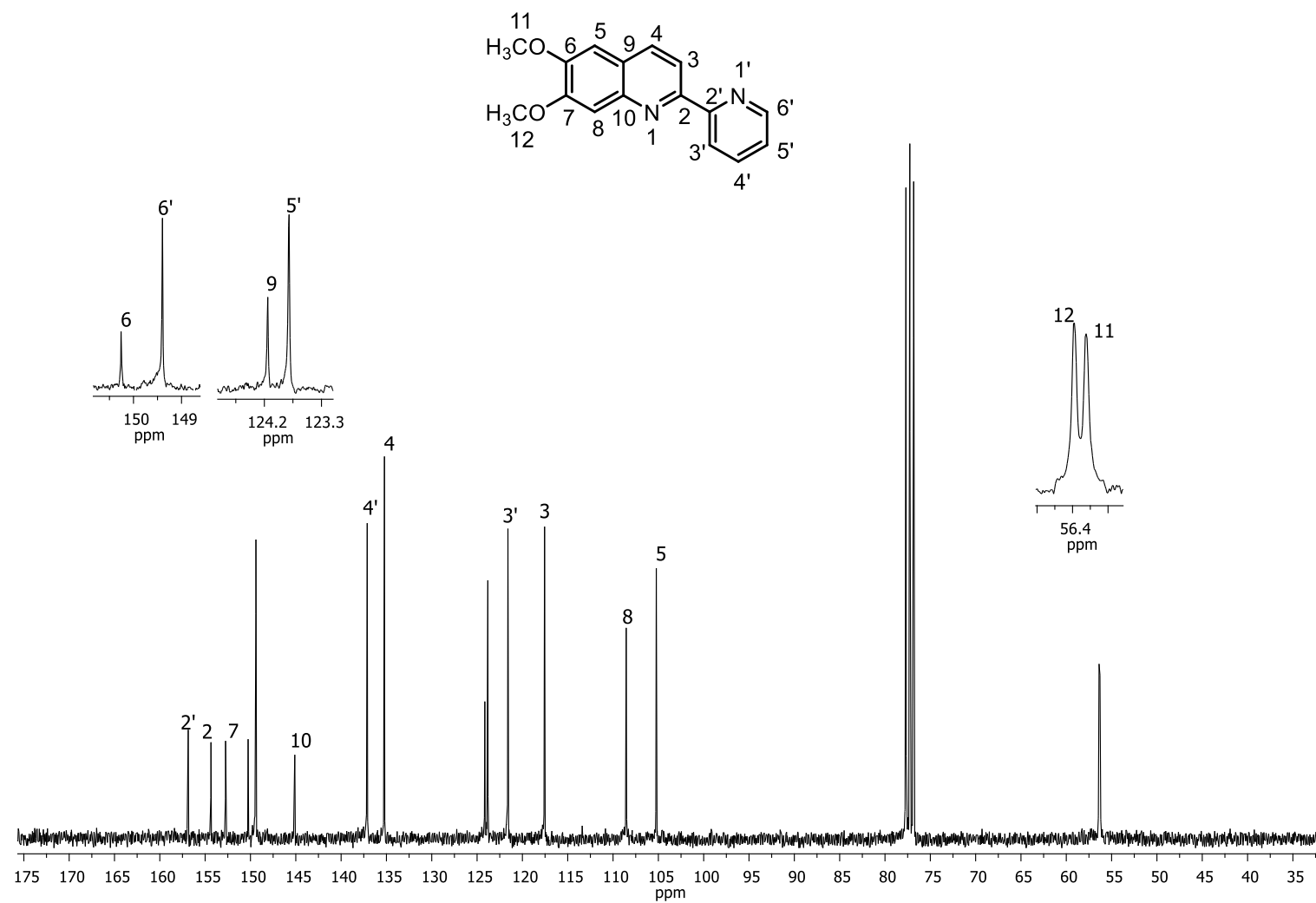


Figura 56 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **79**.

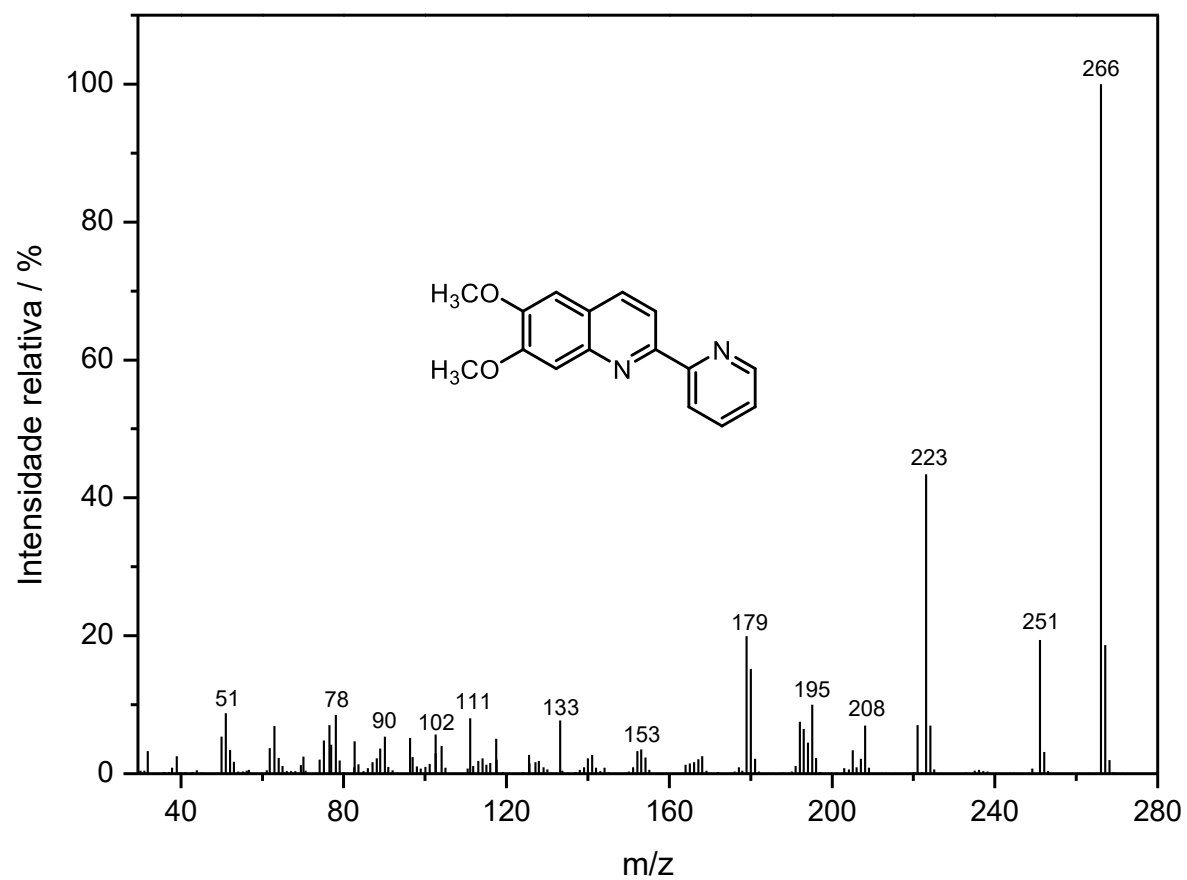


Figura 57 - Espectro de massas do composto **79**.

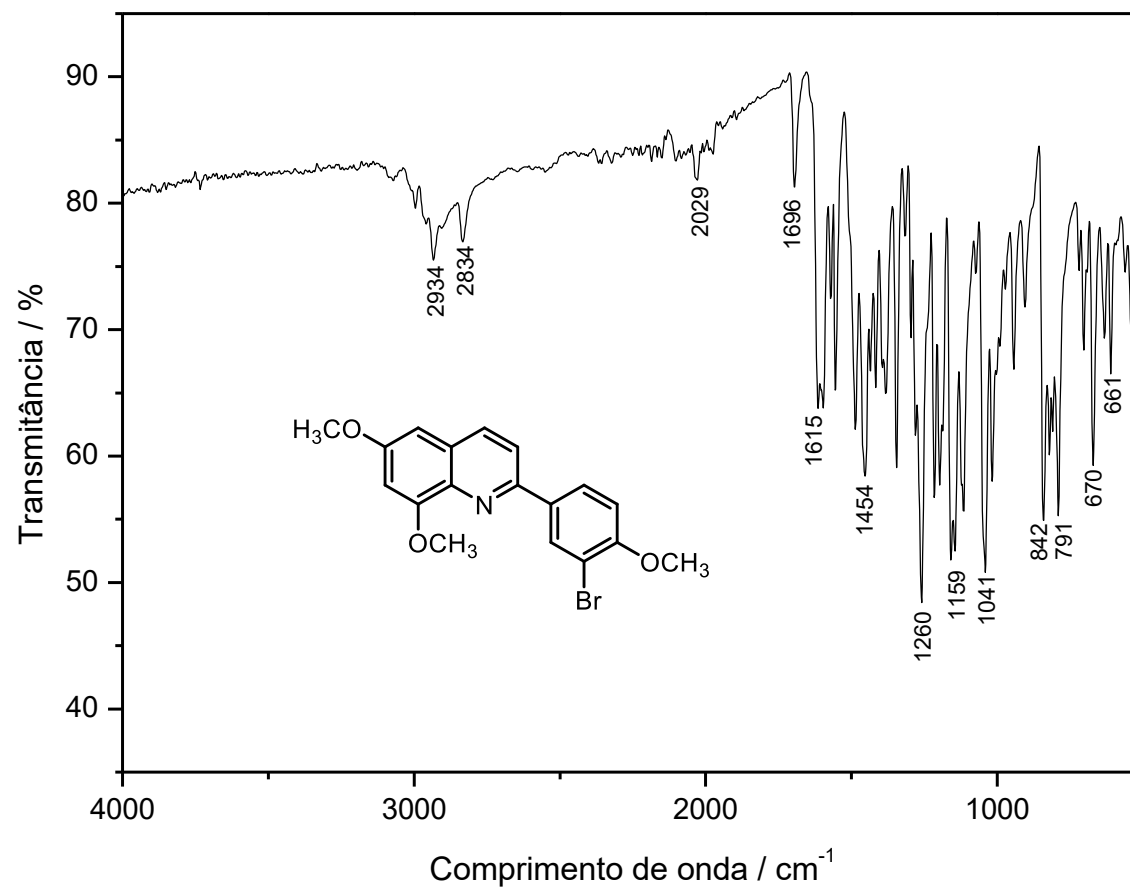


Figura 58 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **81**.

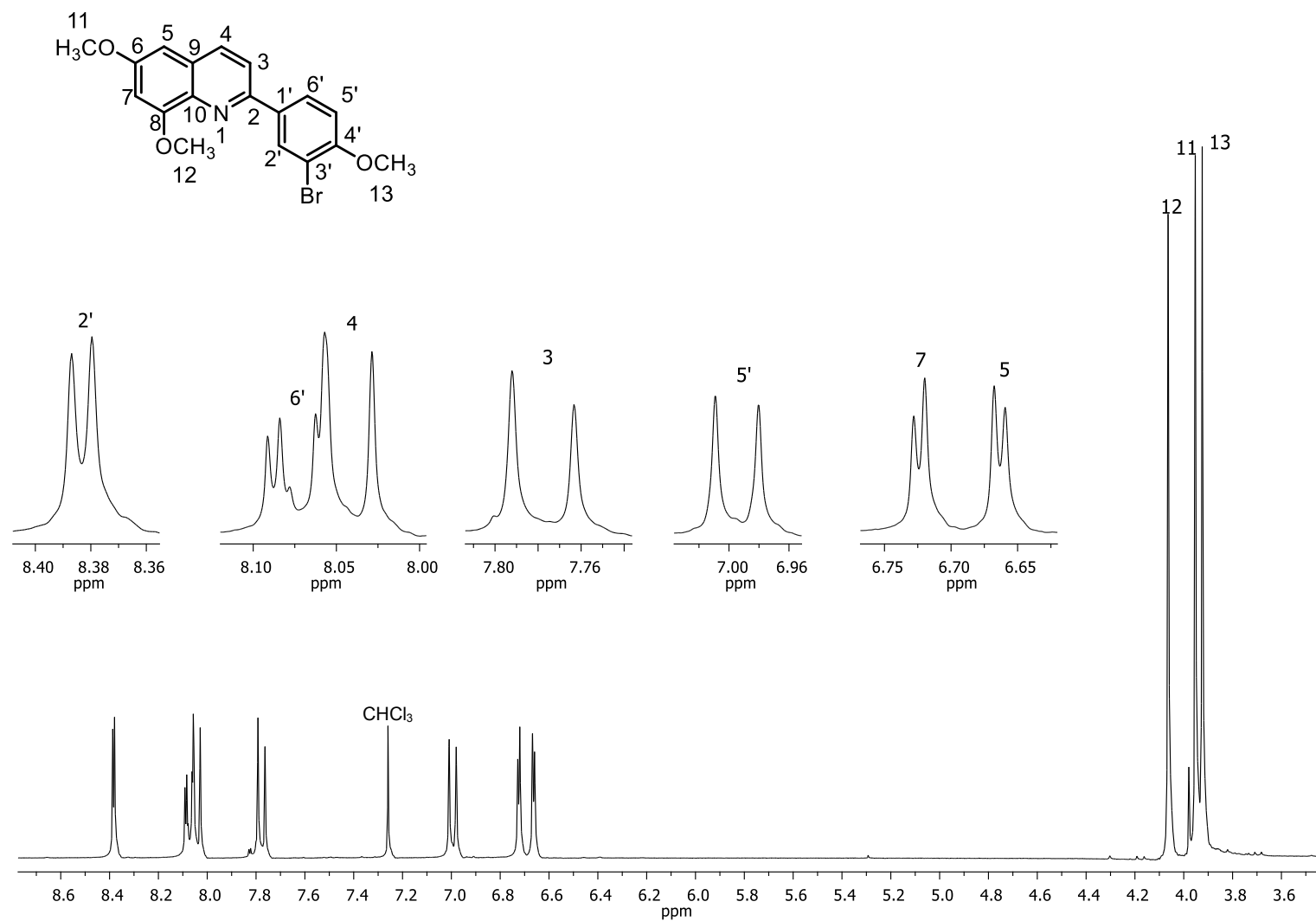


Figura 59 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **81**.

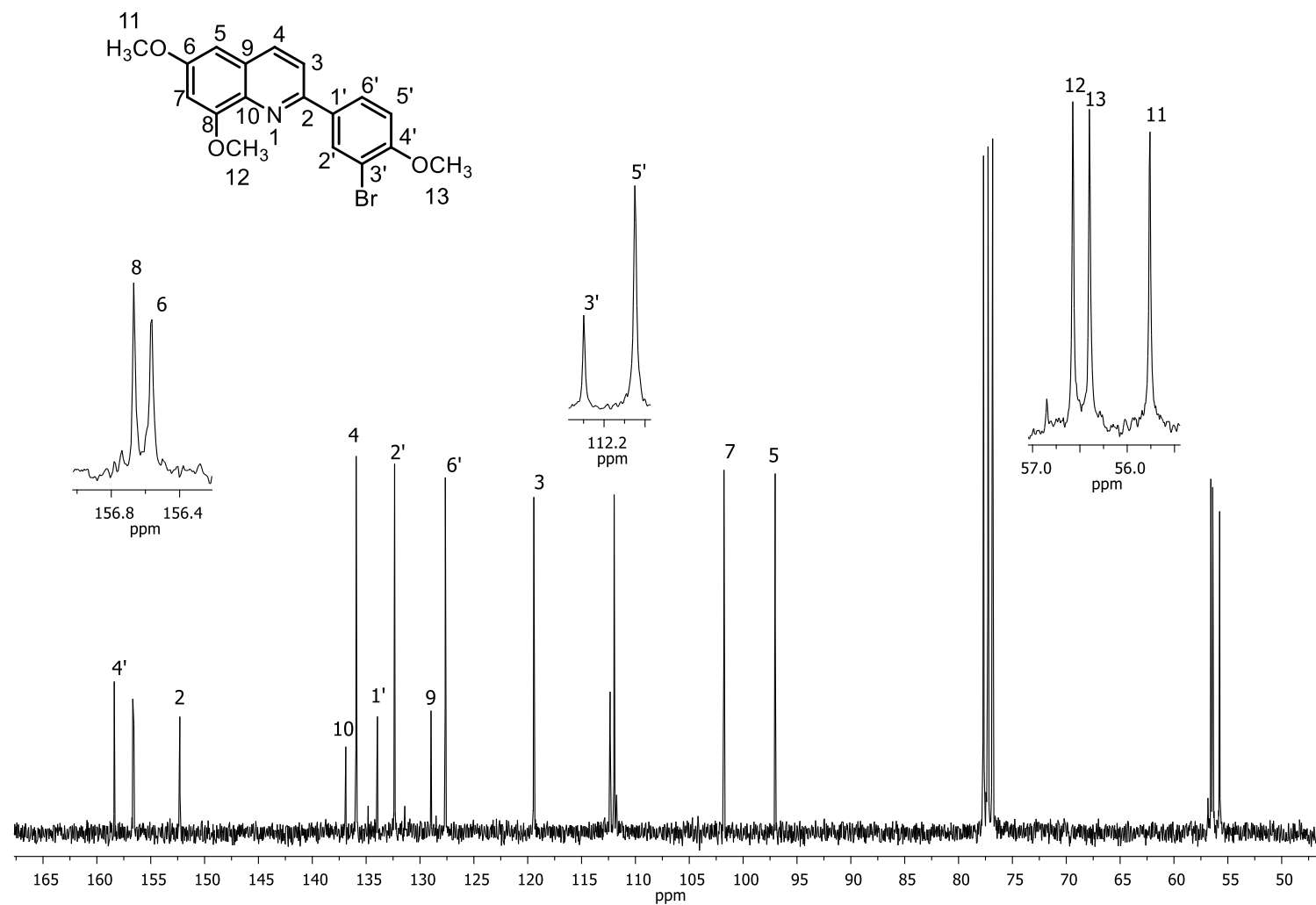


Figura 60 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **81**.

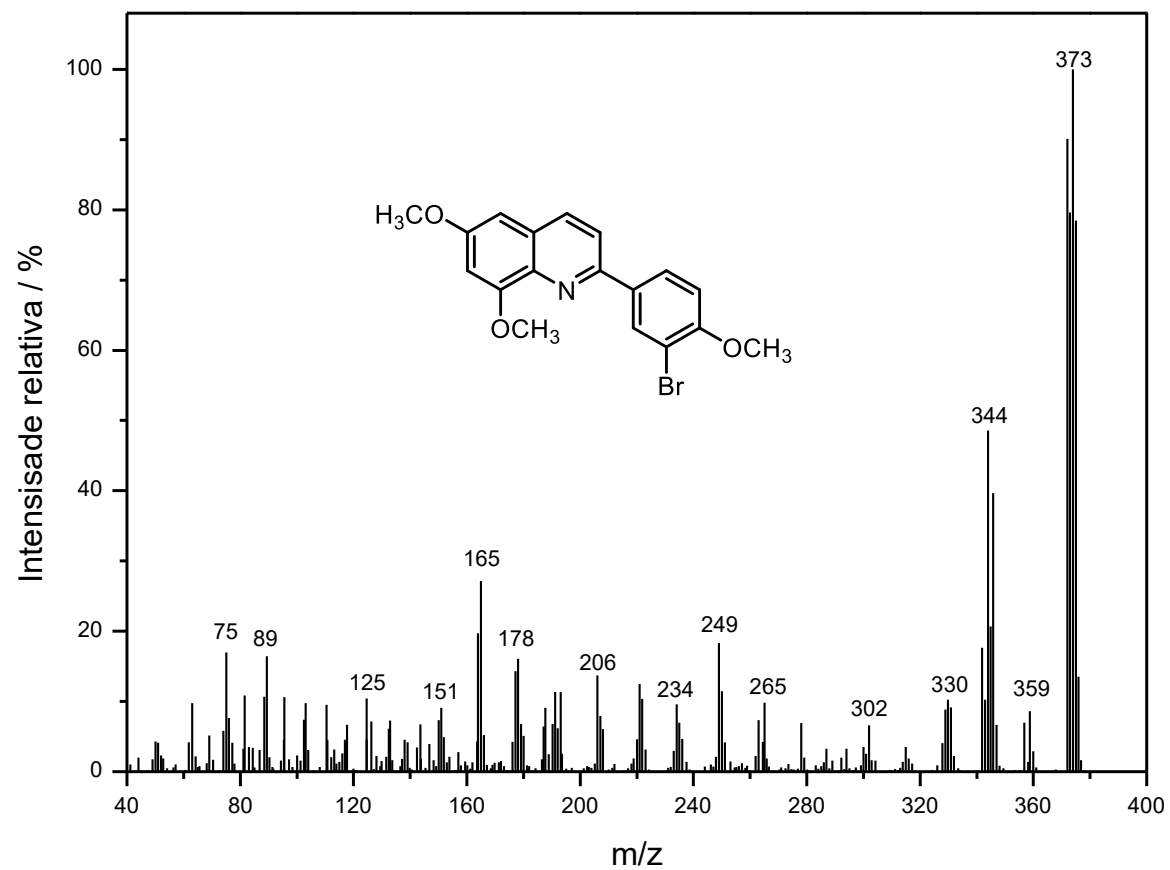


Figura 61 - Espectro de massas do composto **81**.

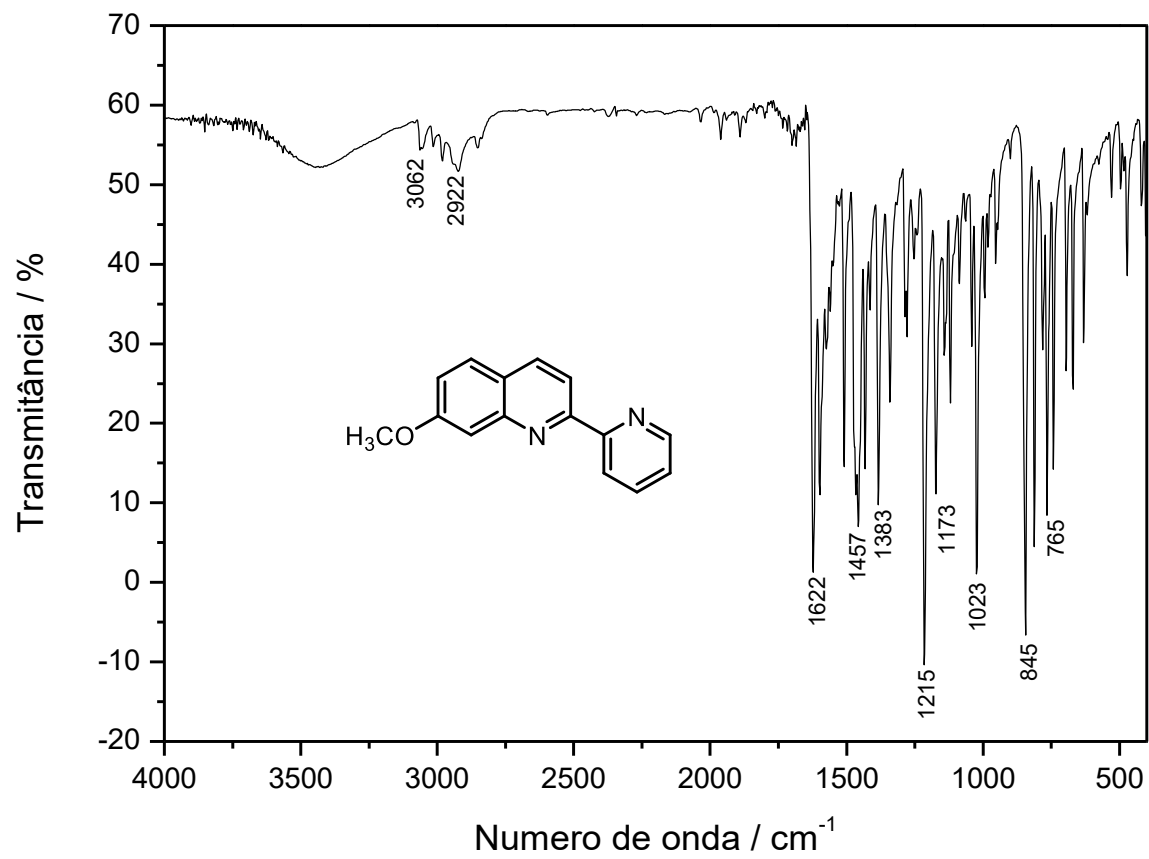


Figura 62 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **82**.

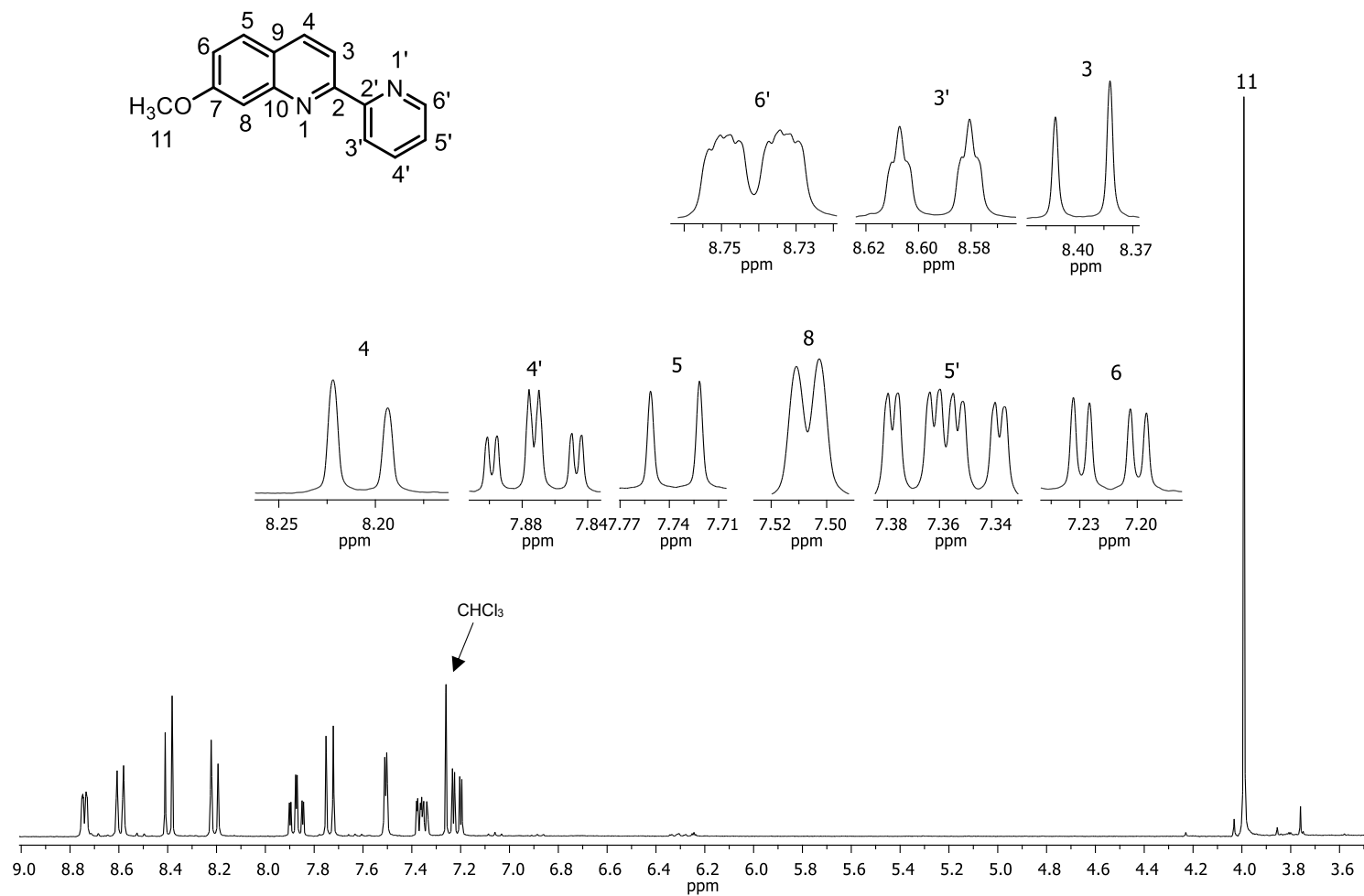


Figura 63 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **82**.

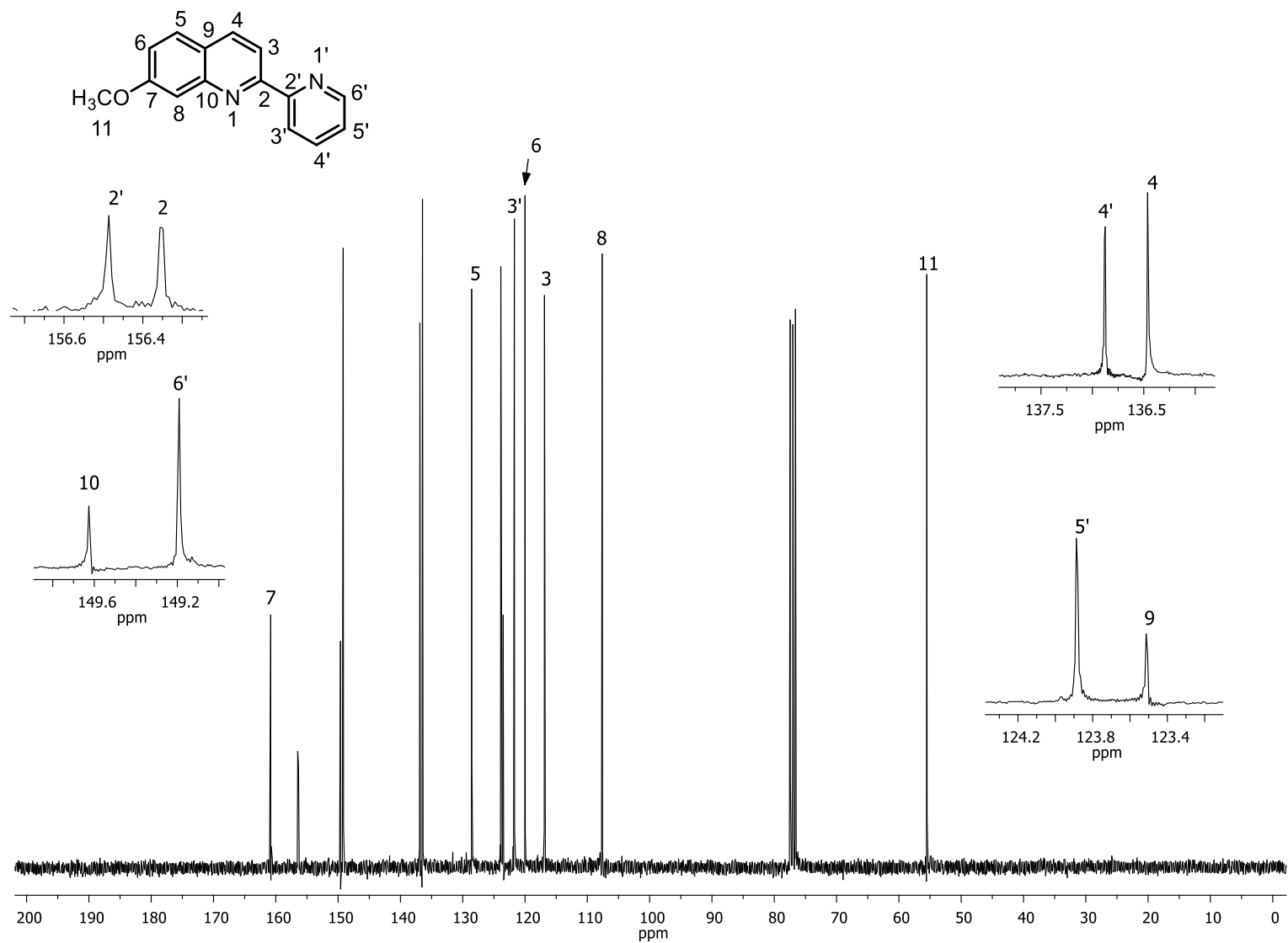


Figura 64 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **82**.

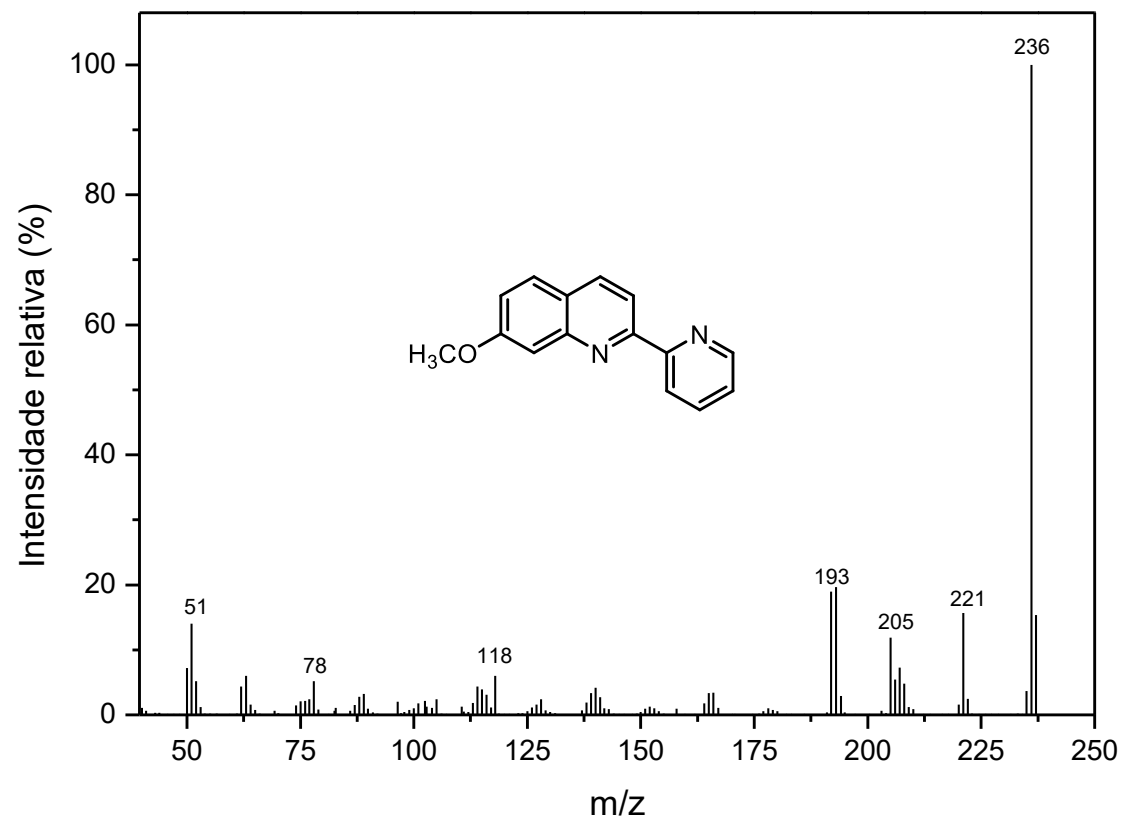


Figura 65 - Espectro de massas do composto **82**.

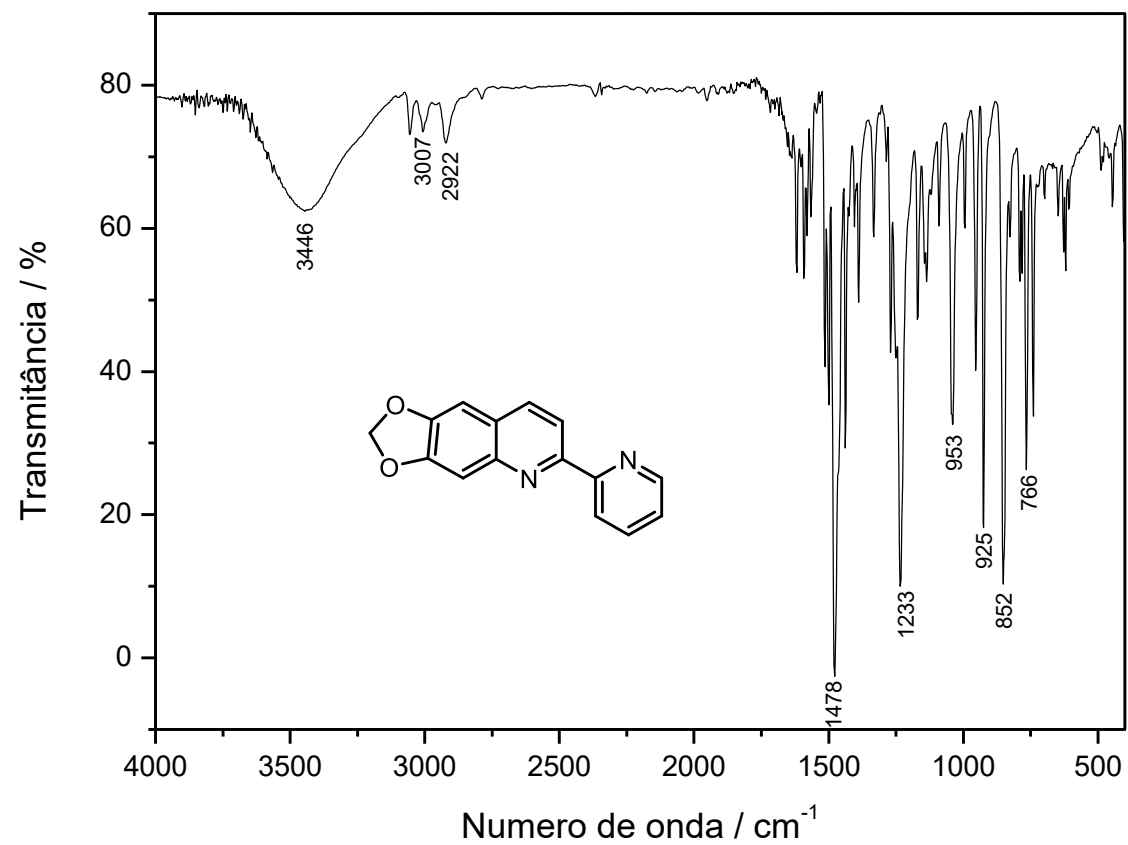


Figura 66 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **84**.

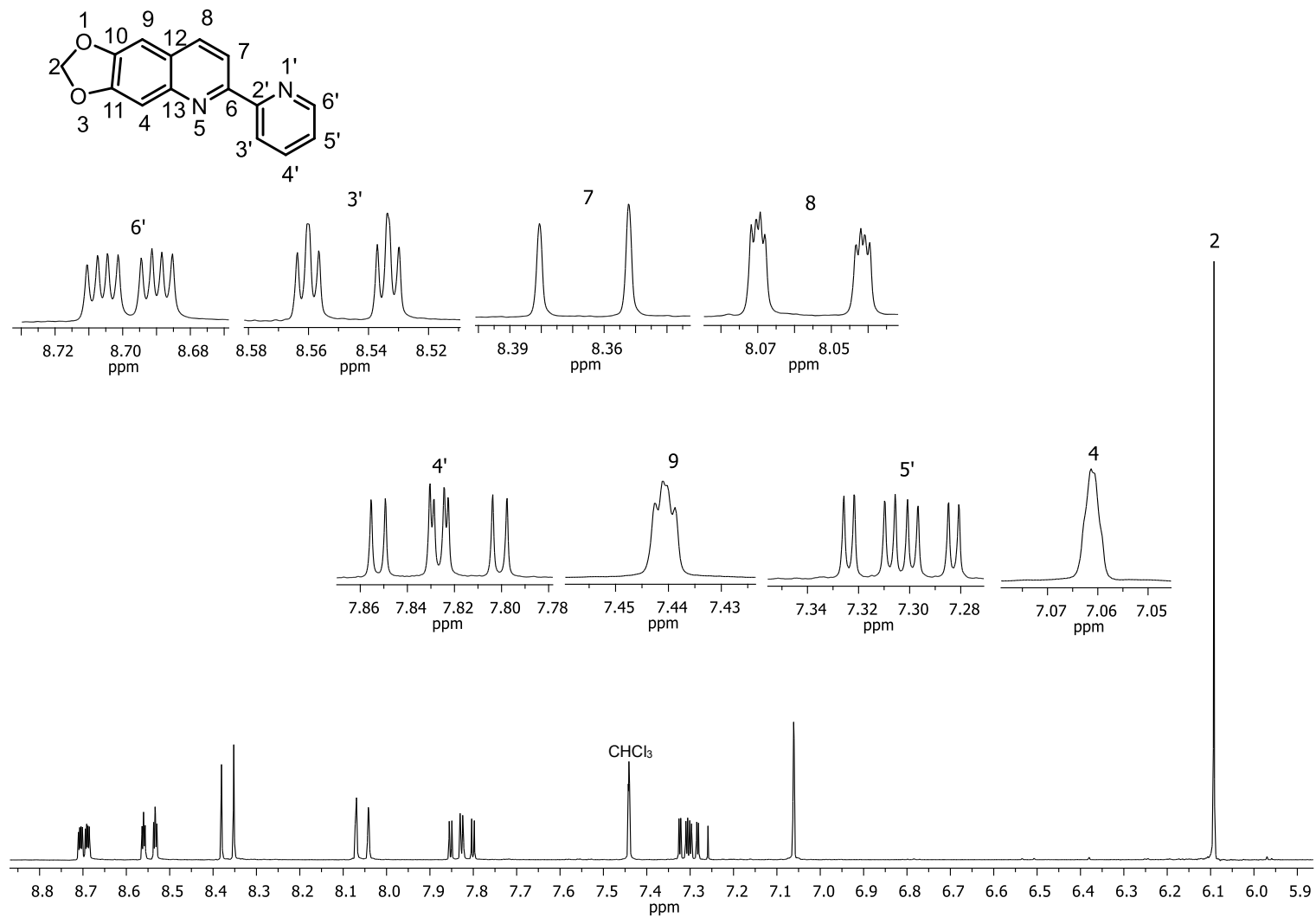


Figura 67 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **84**.

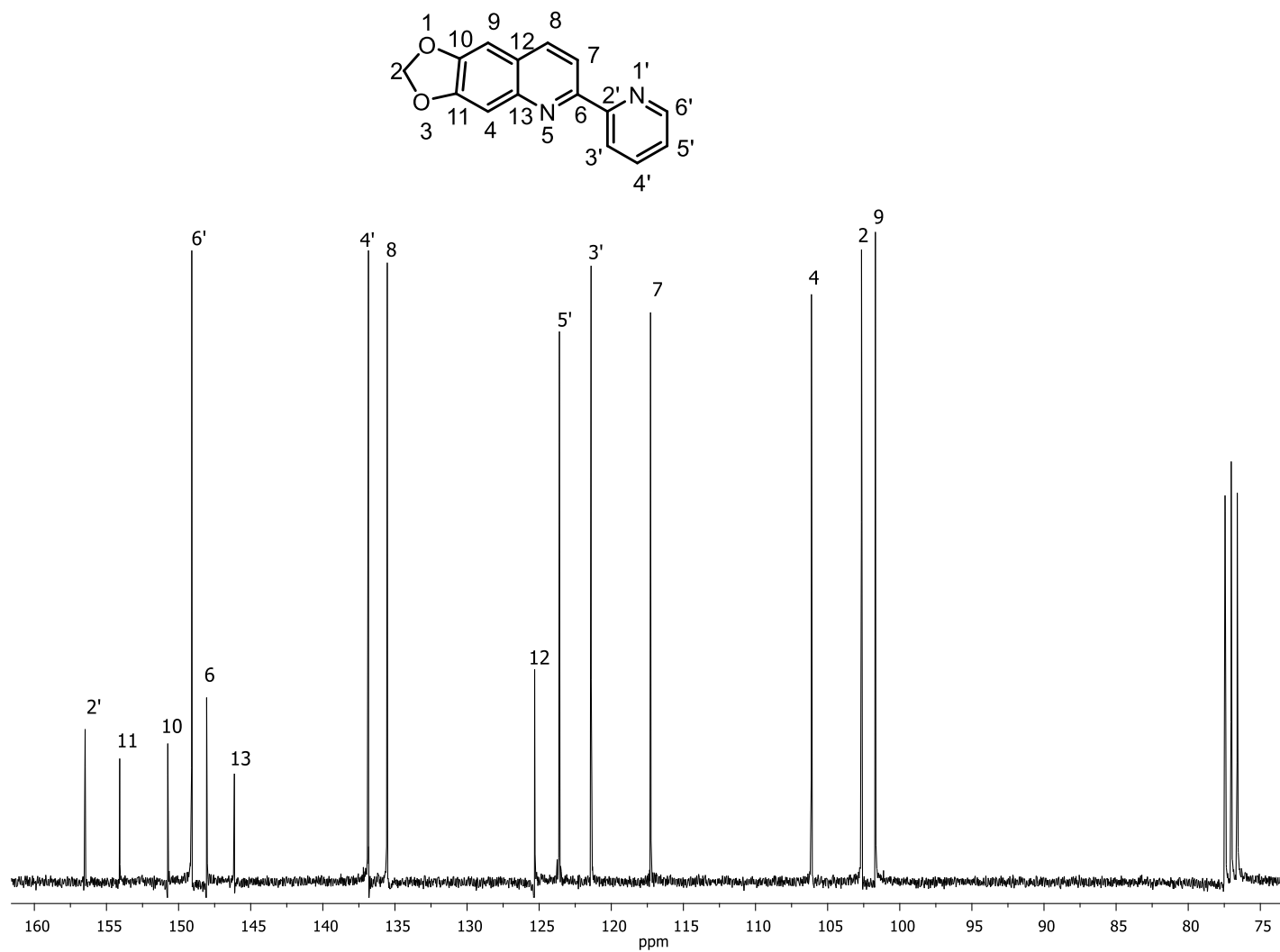


Figura 68 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **84**.

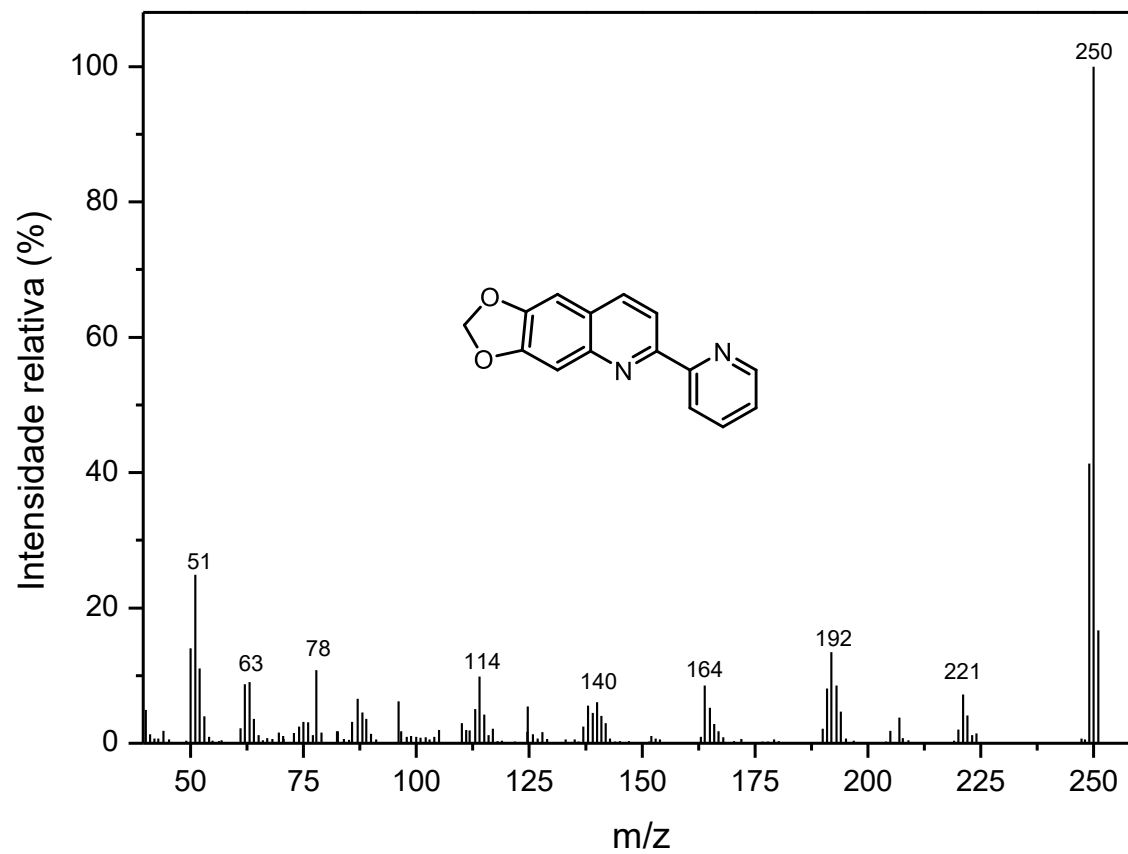


Figura 69 - Espectro de massas do composto **84**.

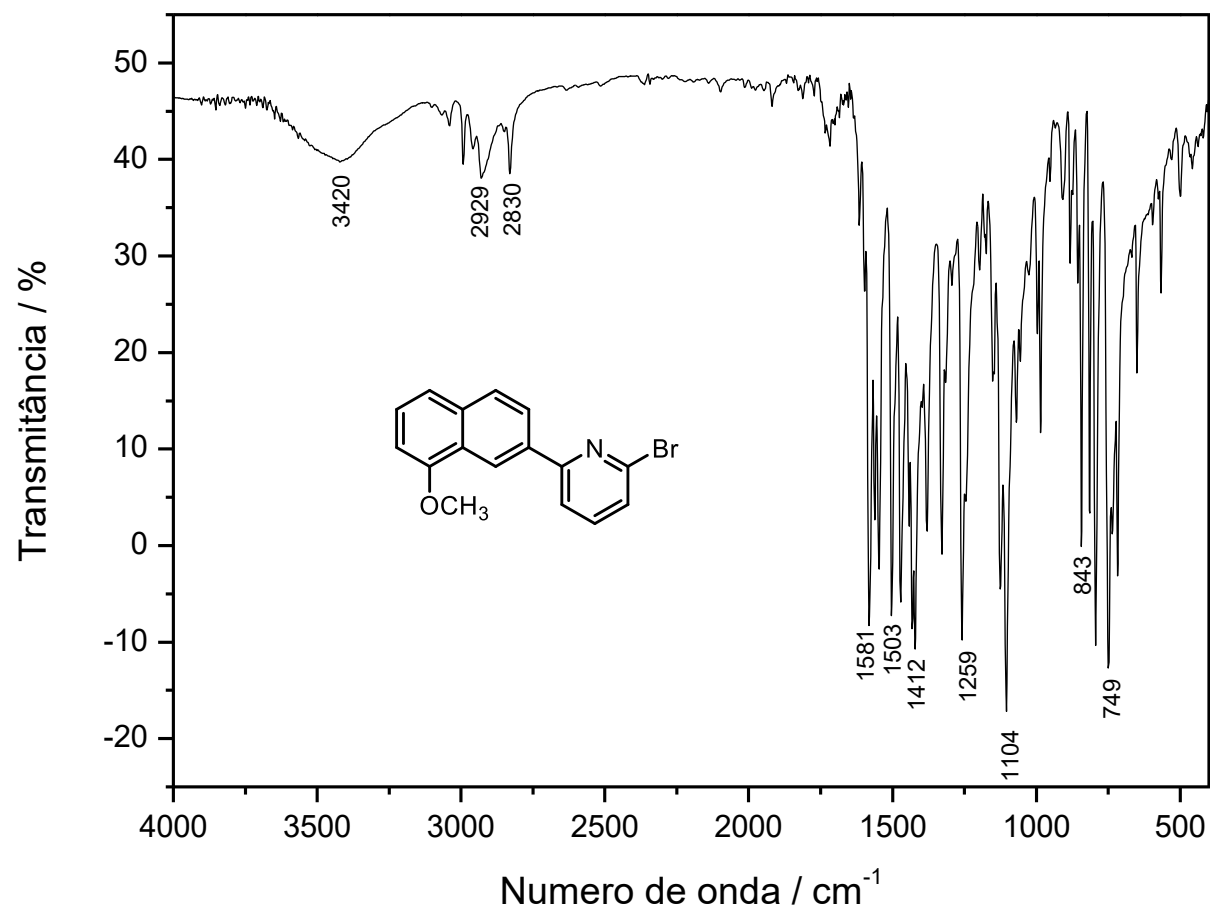


Figura 70 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **85**.

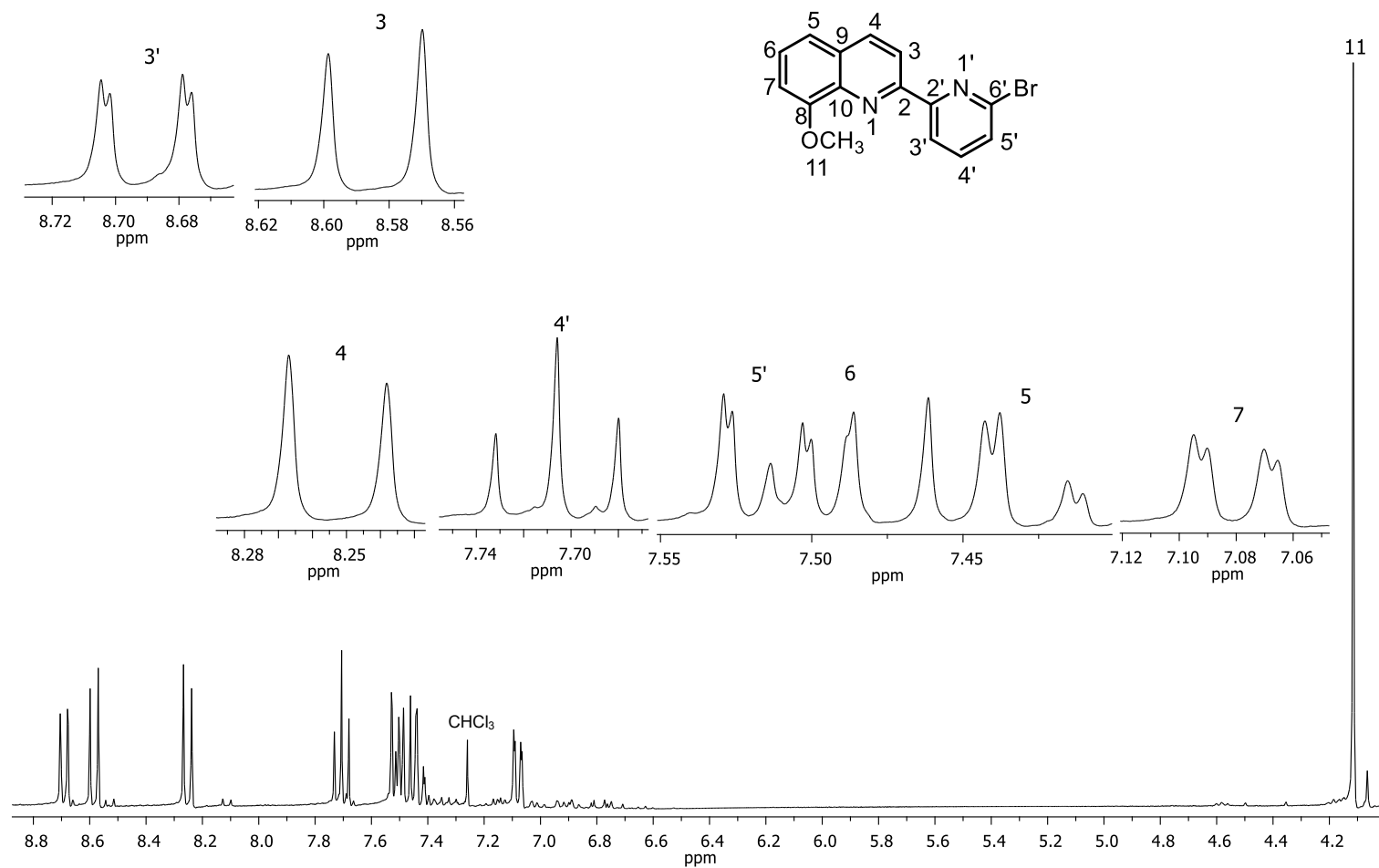


Figura 71 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **85**.

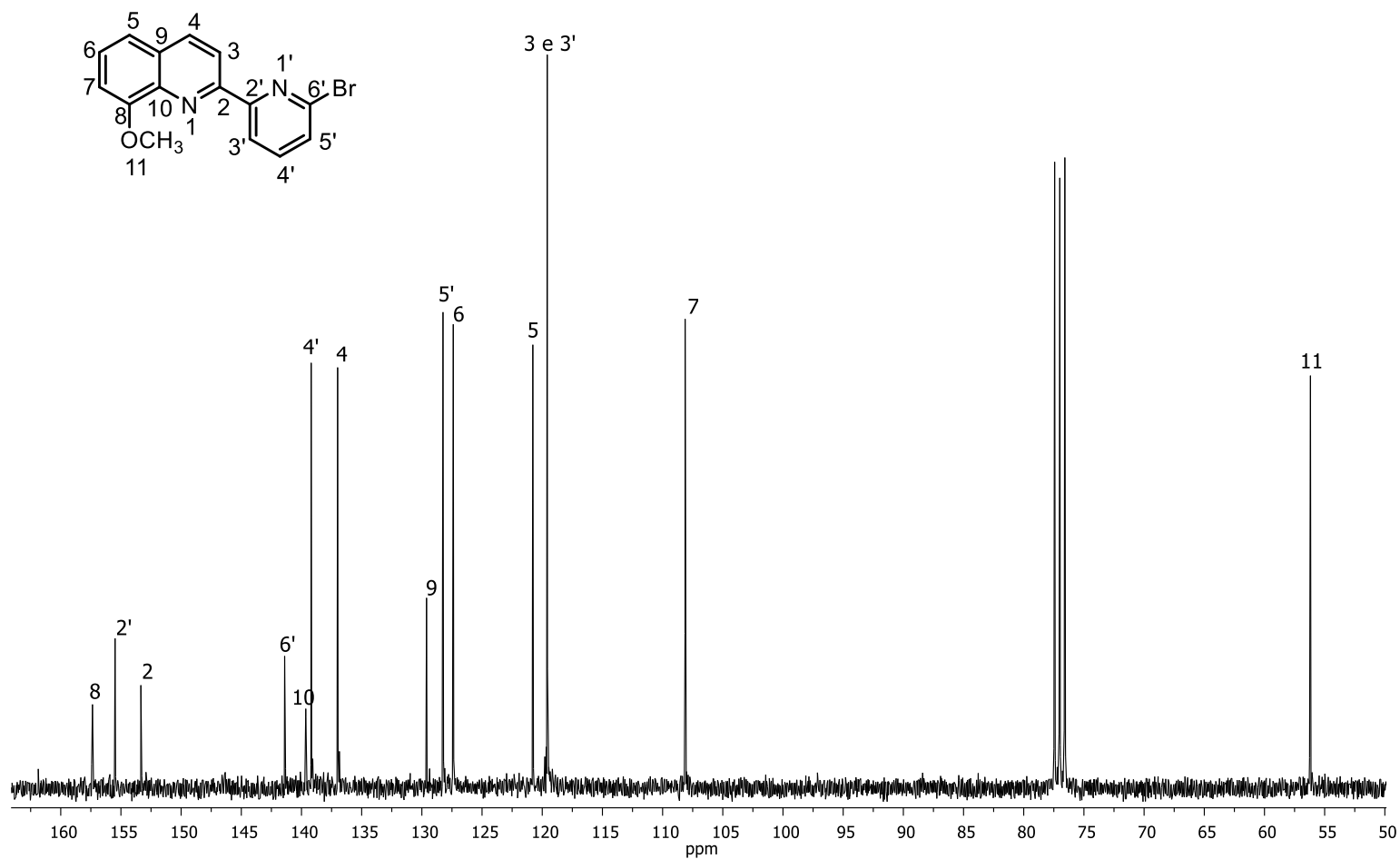


Figura 72 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **85**.

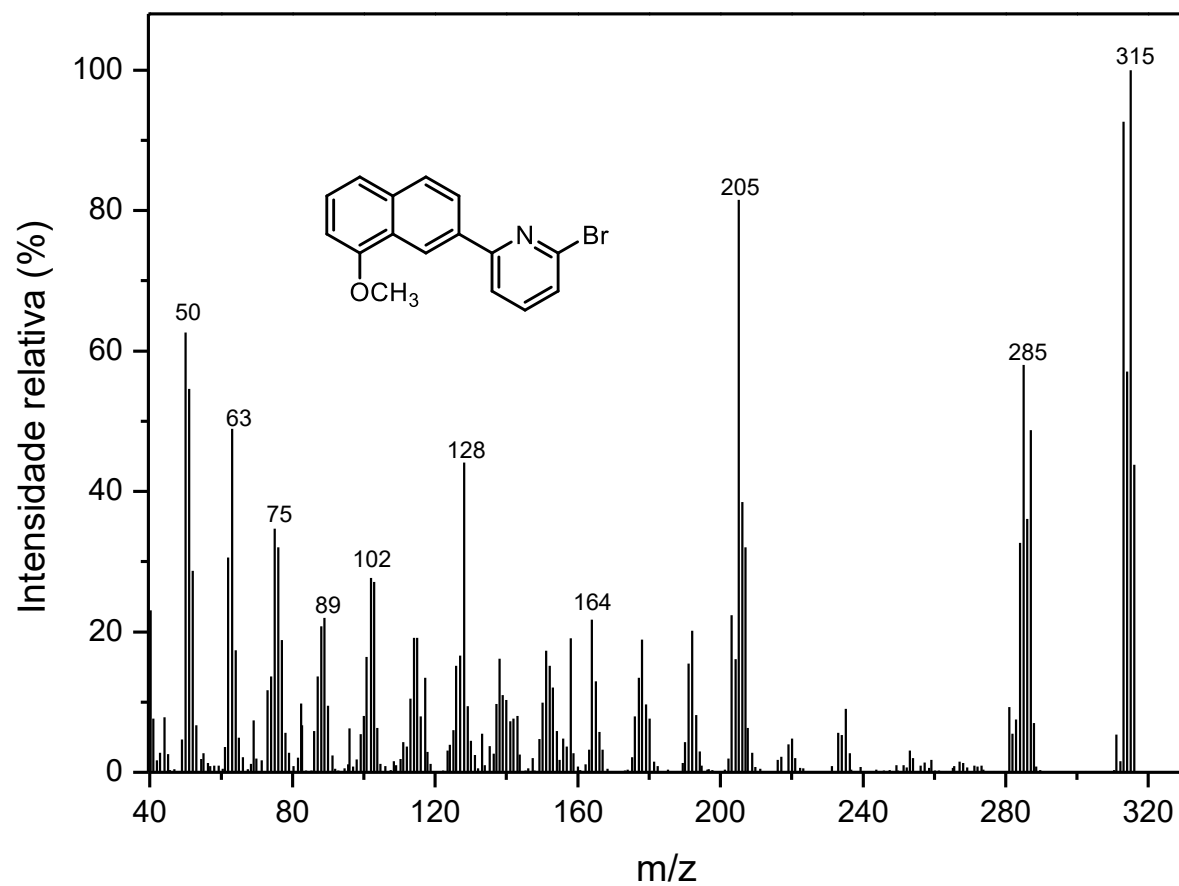


Figura 73 - Espectro de massas do composto **85**.

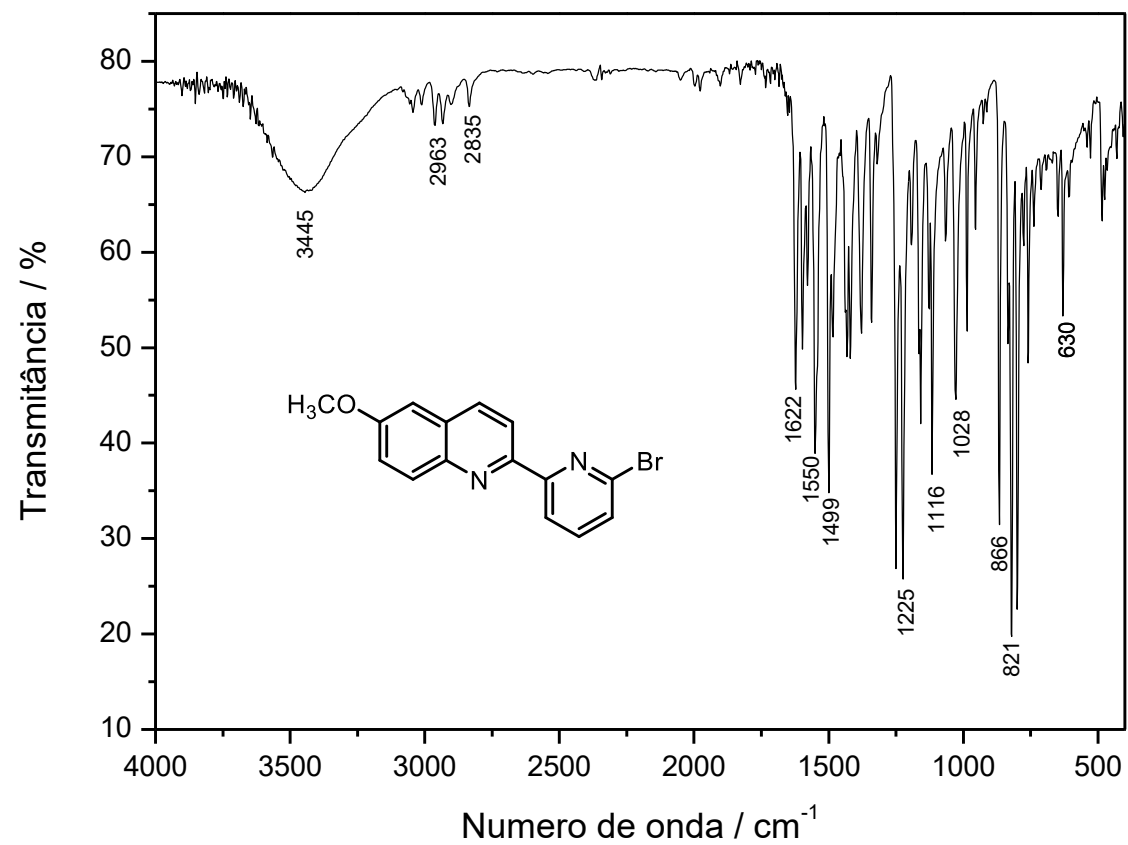


Figura 74 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **86**.

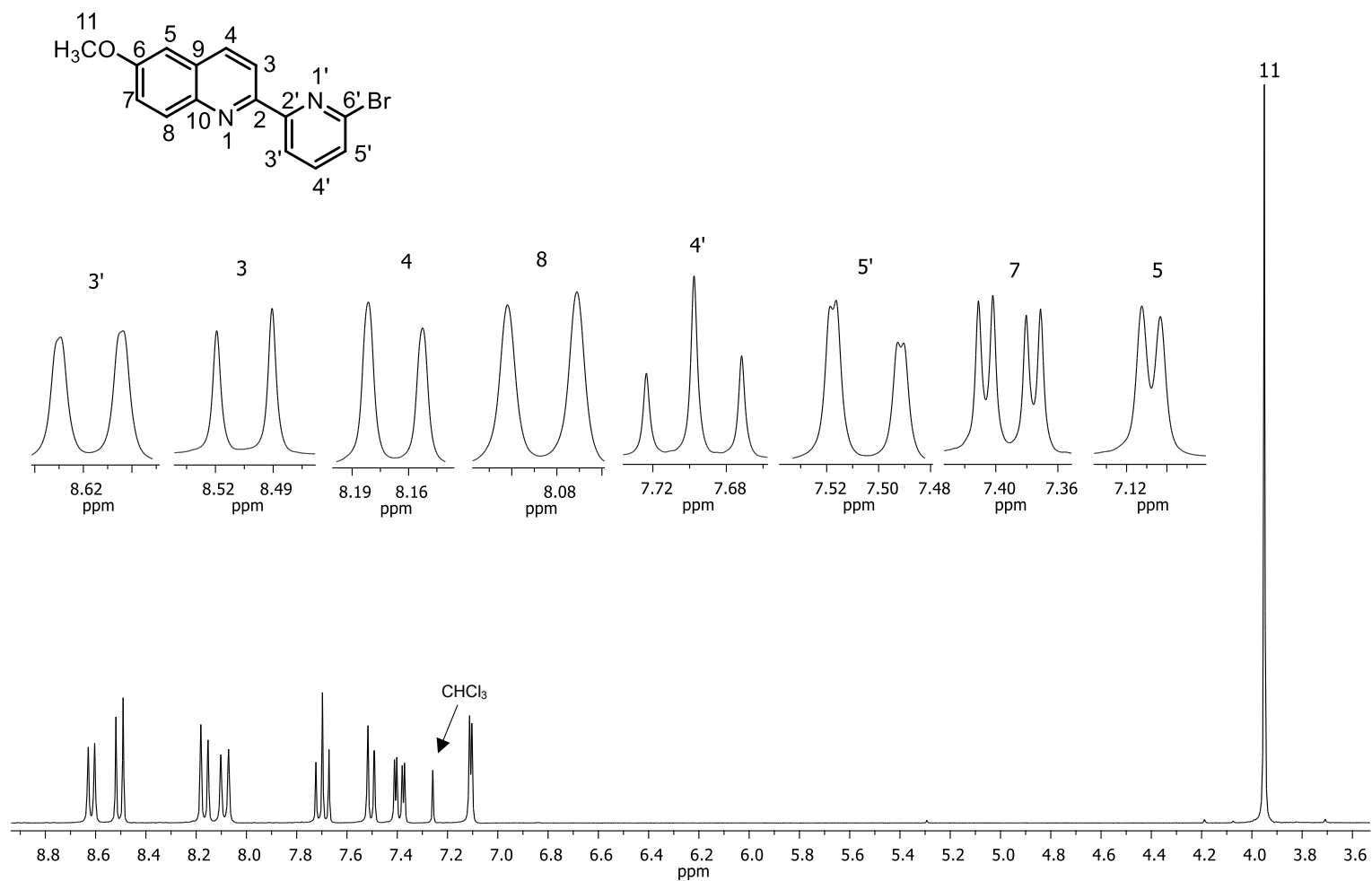


Figura 75 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **86**.

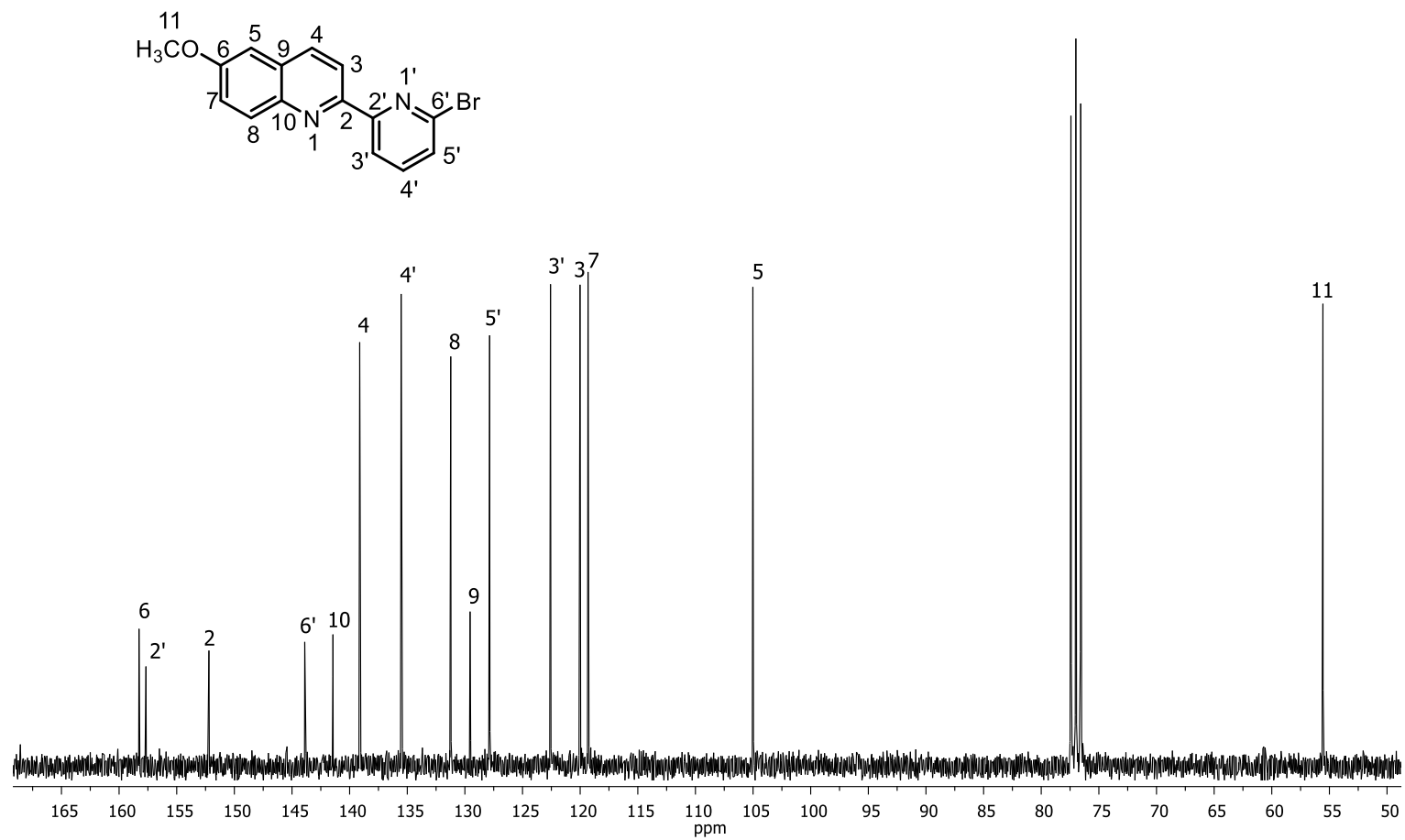


Figura 76 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **86**.

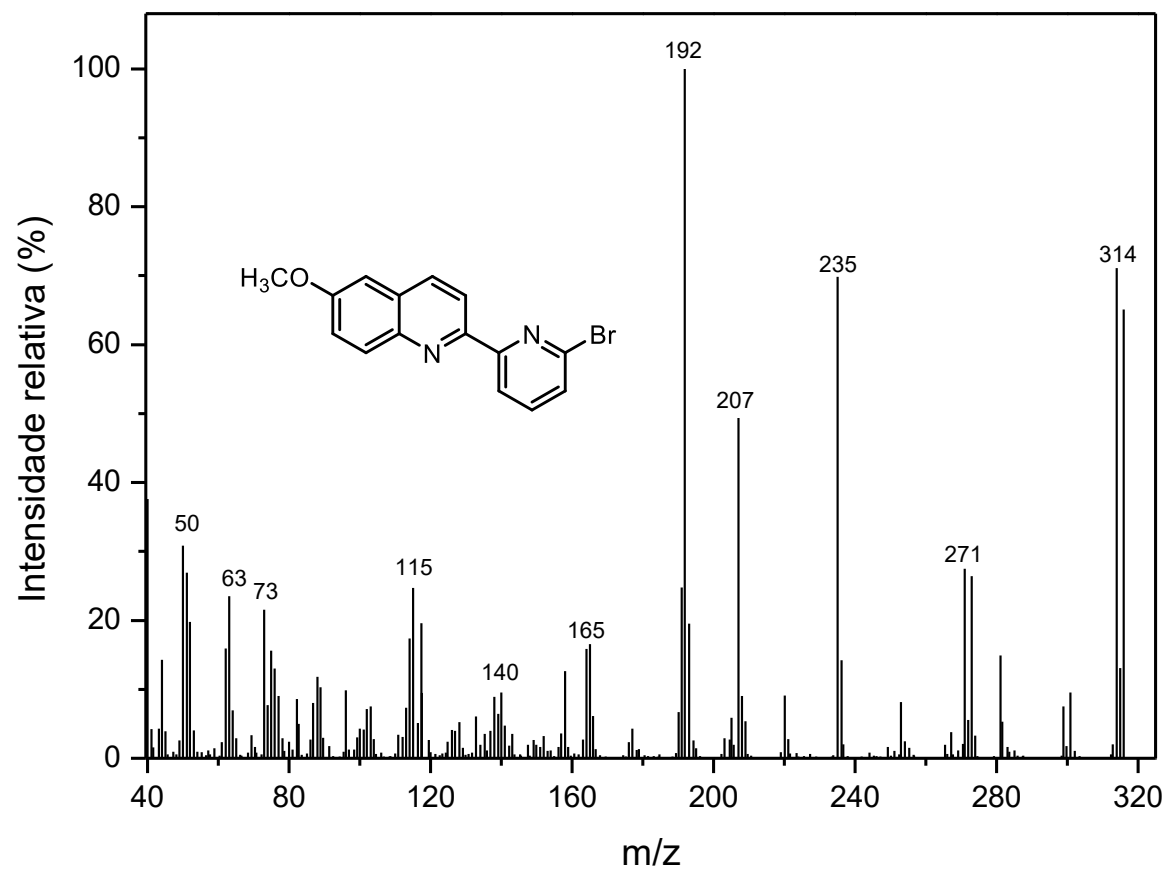


Figura 77 - Espectro de massas do composto **86**.

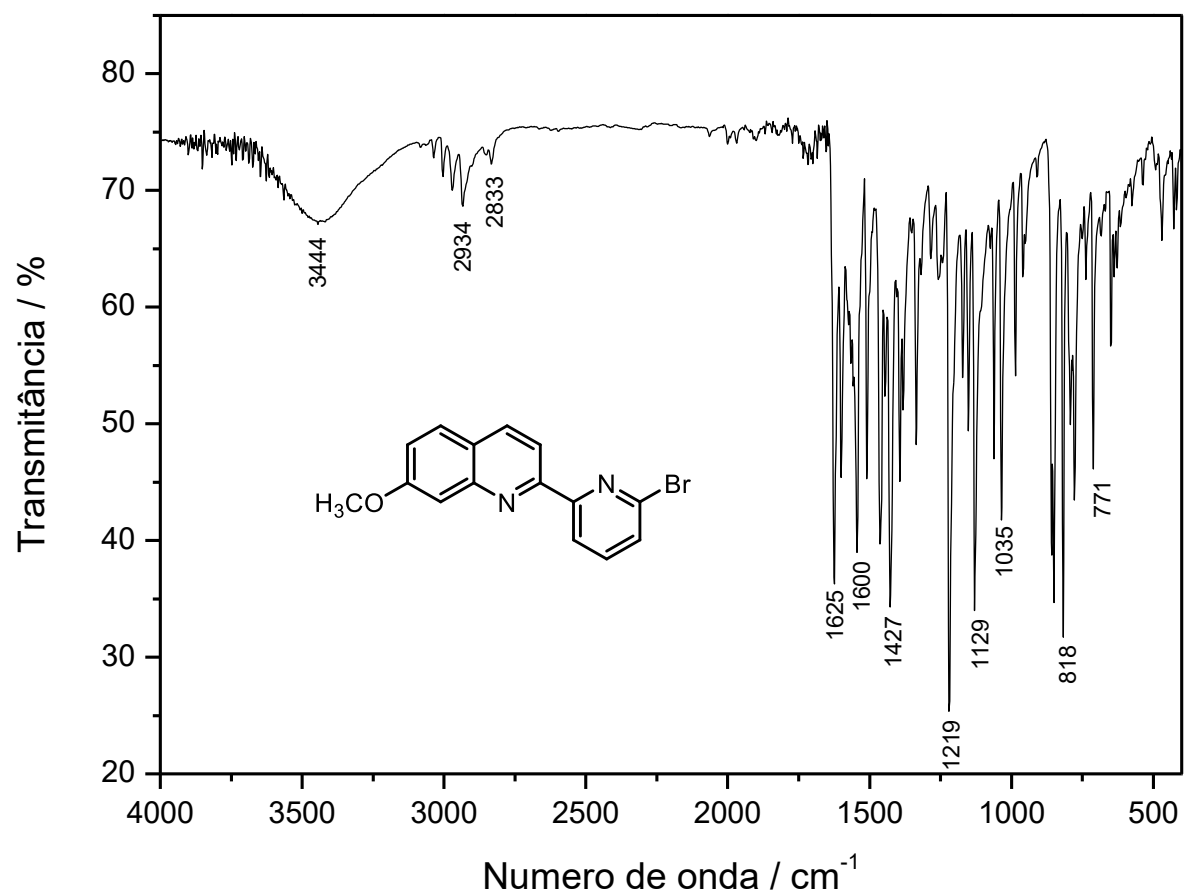


Figura 78 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **87**.

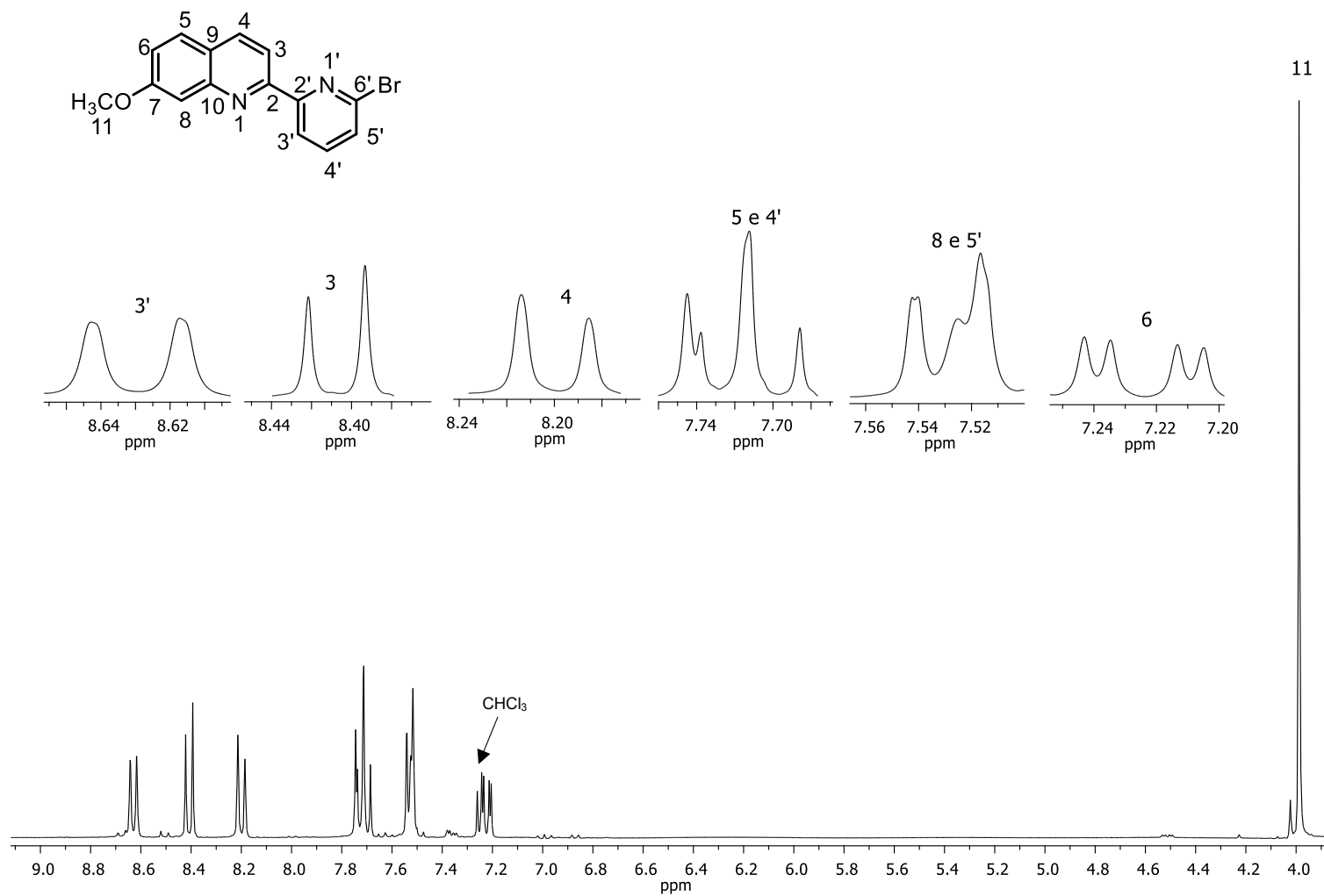


Figura 79 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **87**.

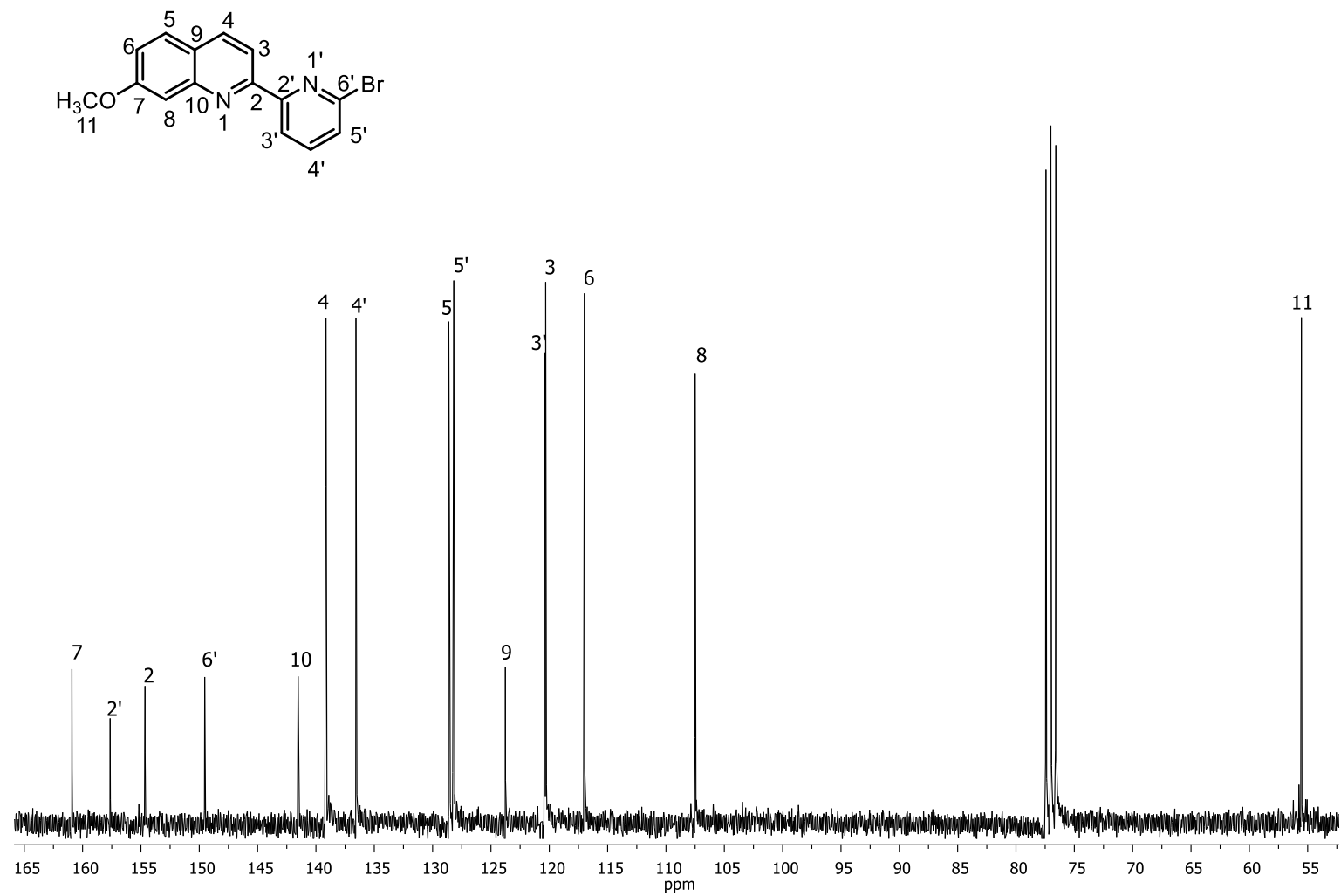


Figura 80 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **87**.

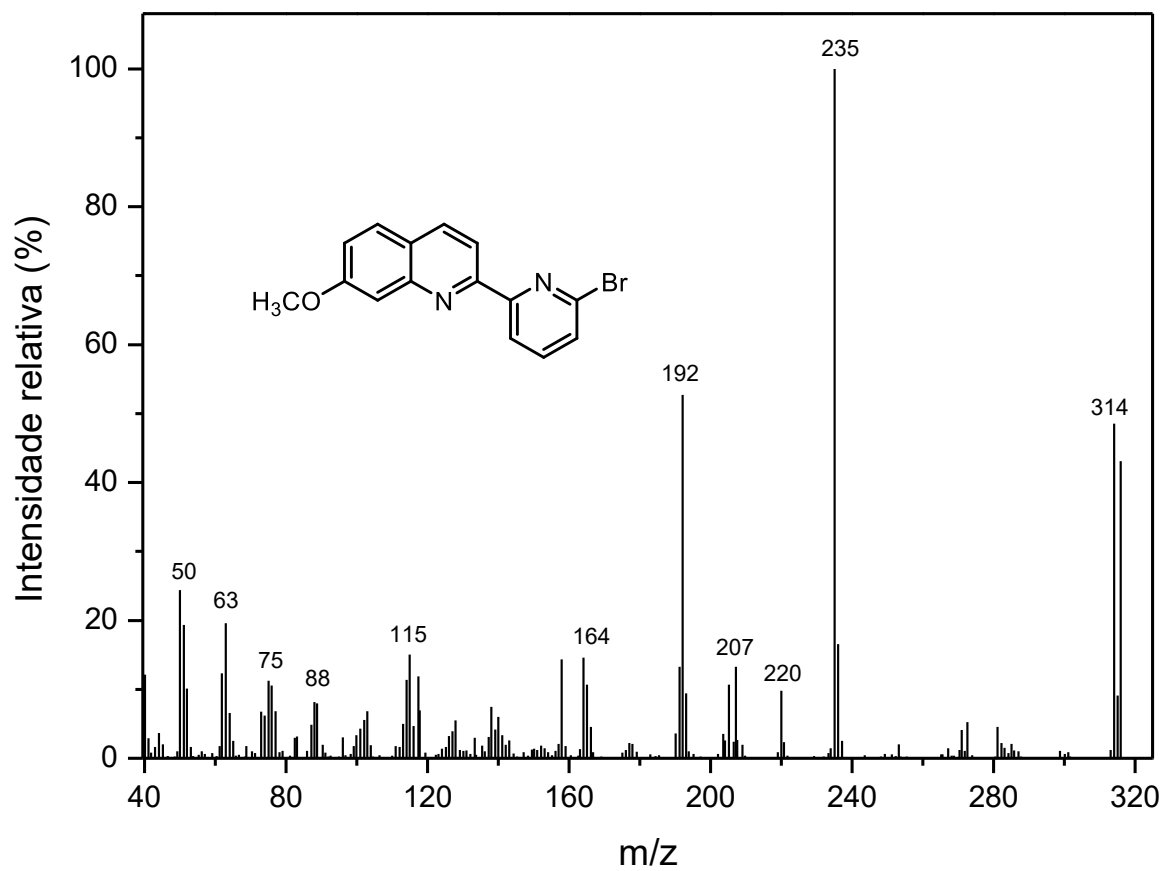


Figura 81 - Espectro de massas do composto **87**.

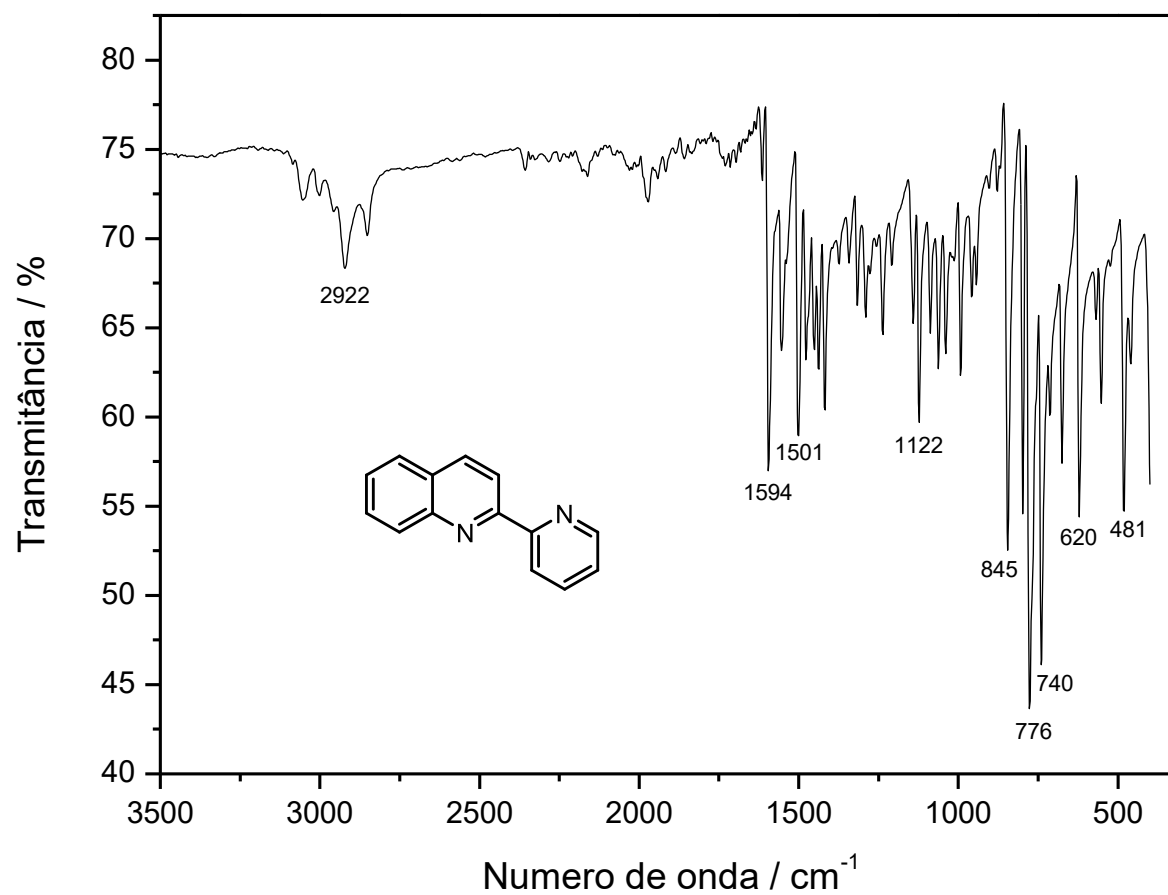


Figura 82 - Espectro no infravermelho (IV) do composto **104**.

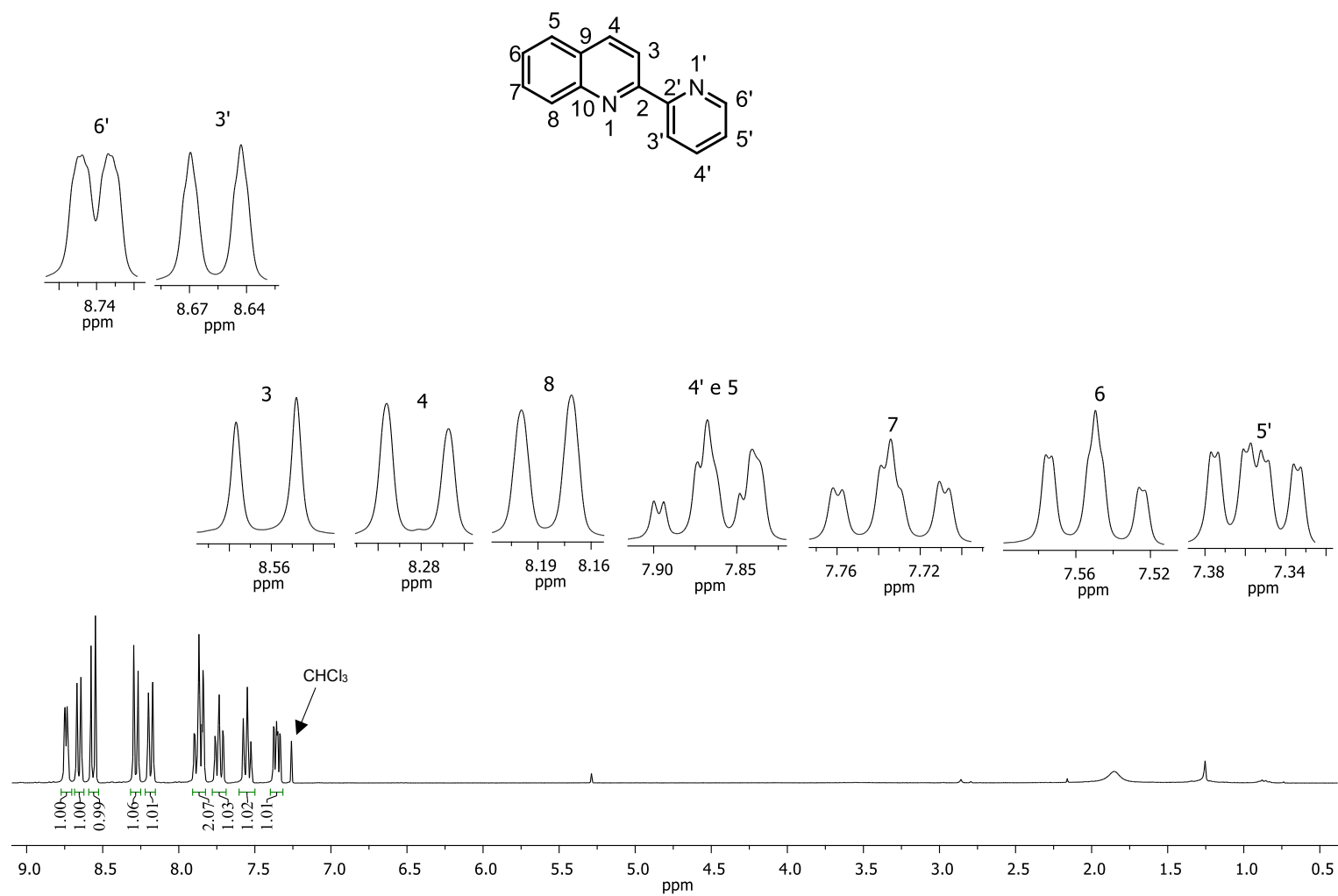


Figura 83 - Espectro de RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) do composto **104**.

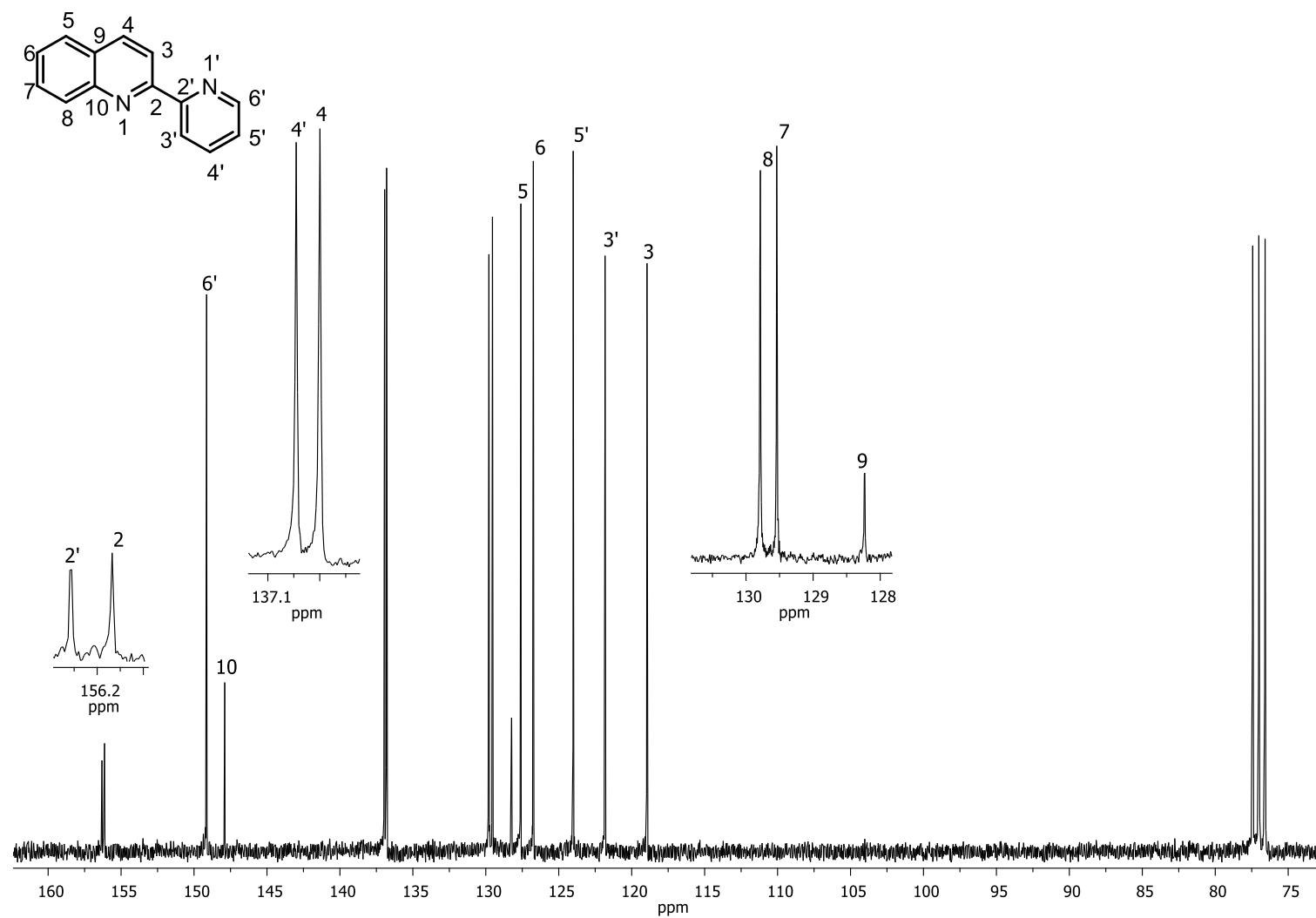


Figura 84 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **104**.

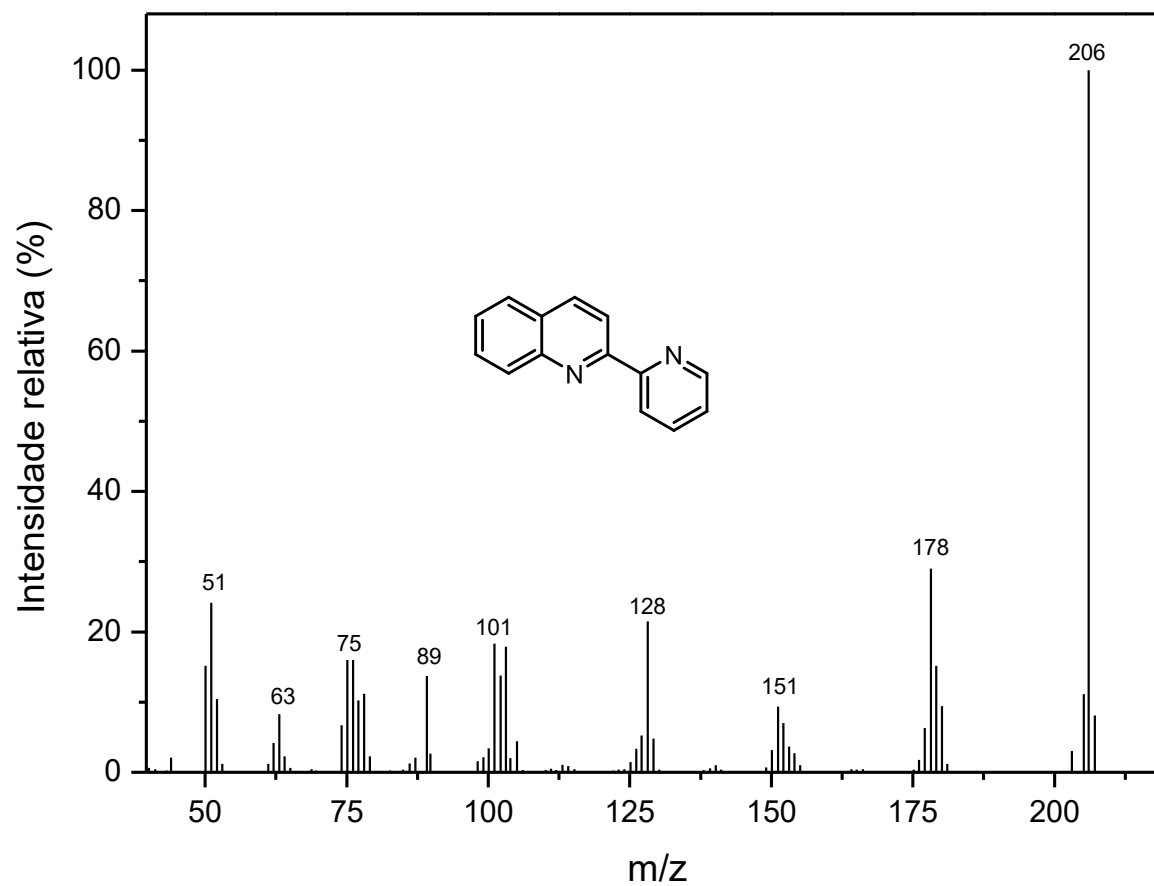


Figura 85 - Espectro de massas do composto **104**.

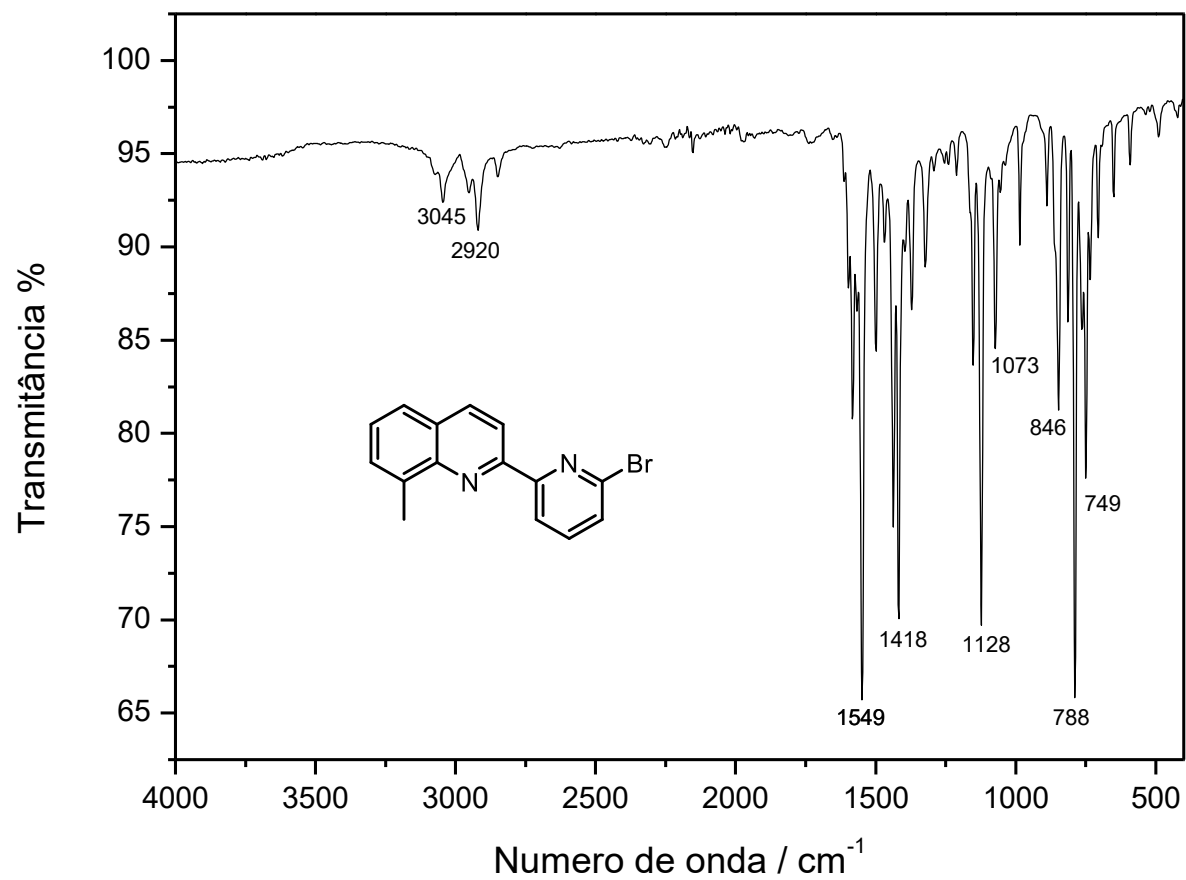


Figura 86 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **106**.

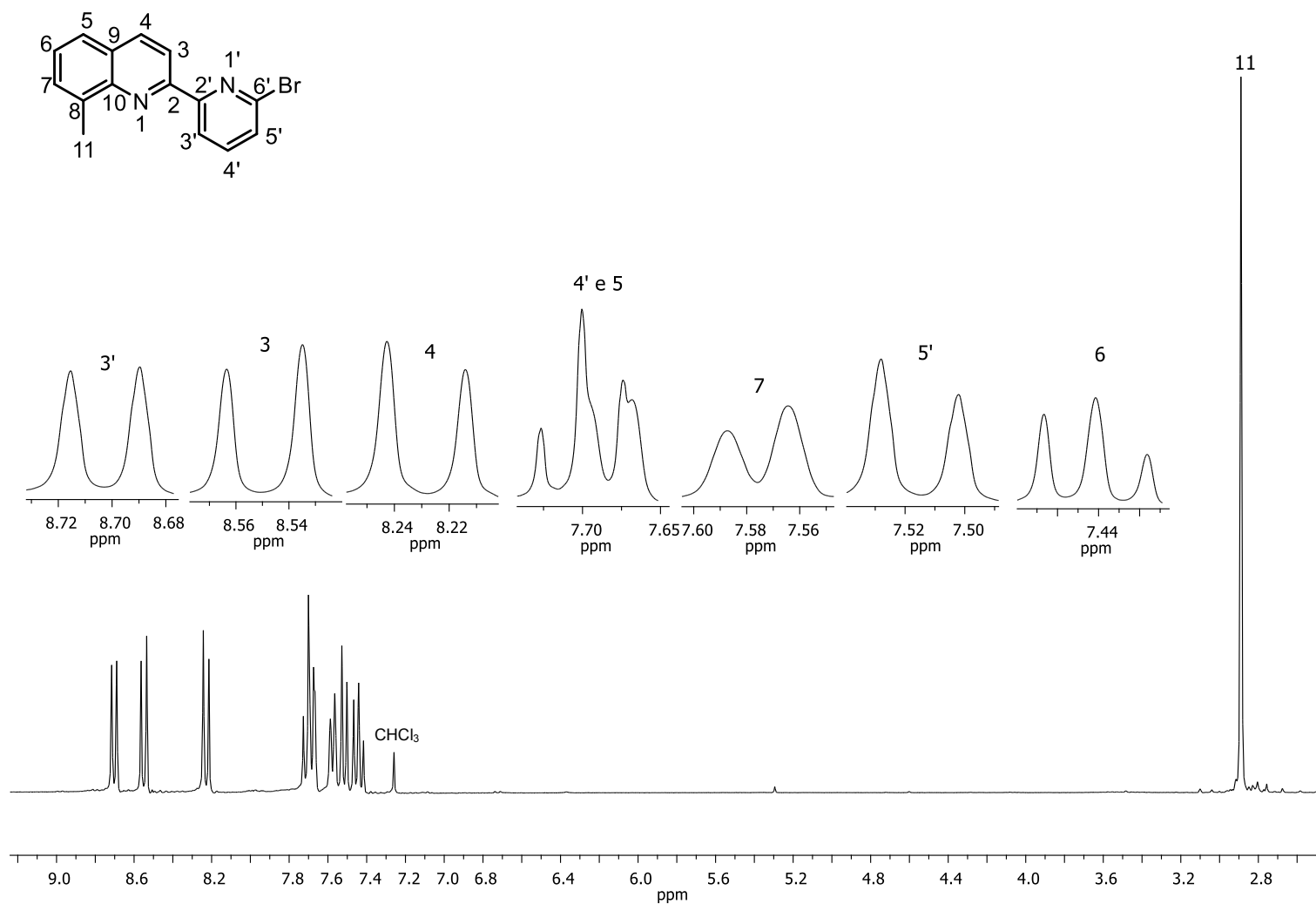


Figura 87 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **106**.

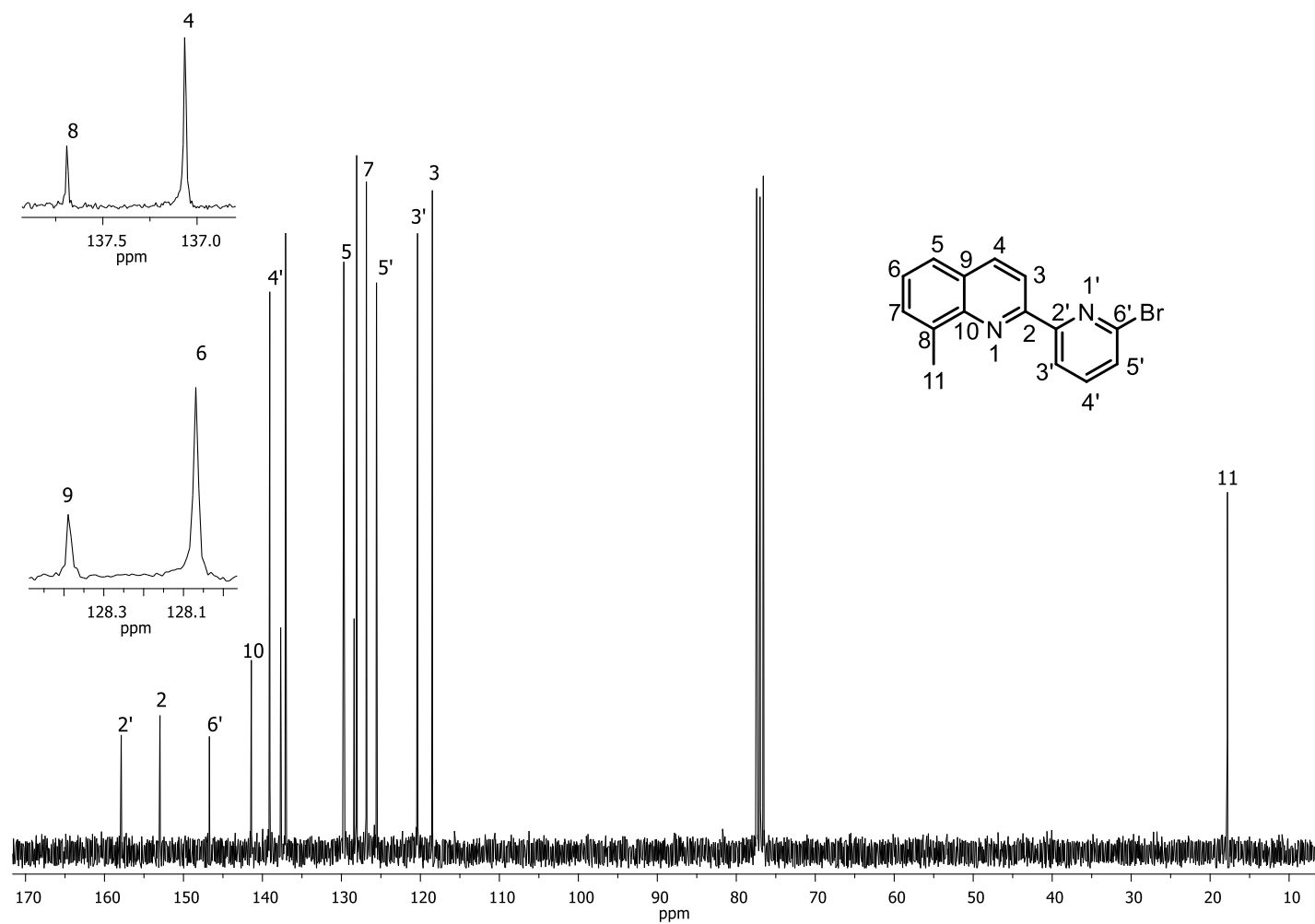


Figura 88 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **106**.

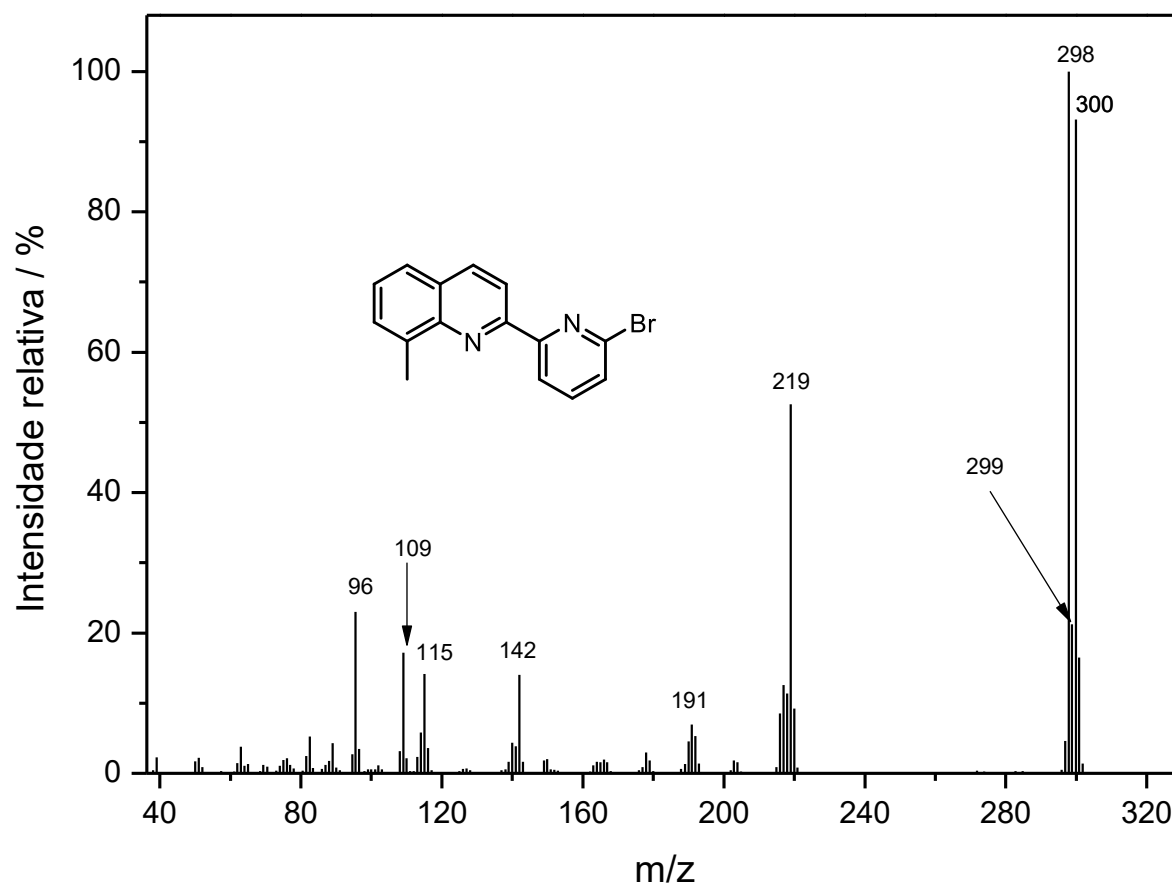


Figura 89 - Espectro de massas do composto **106**.

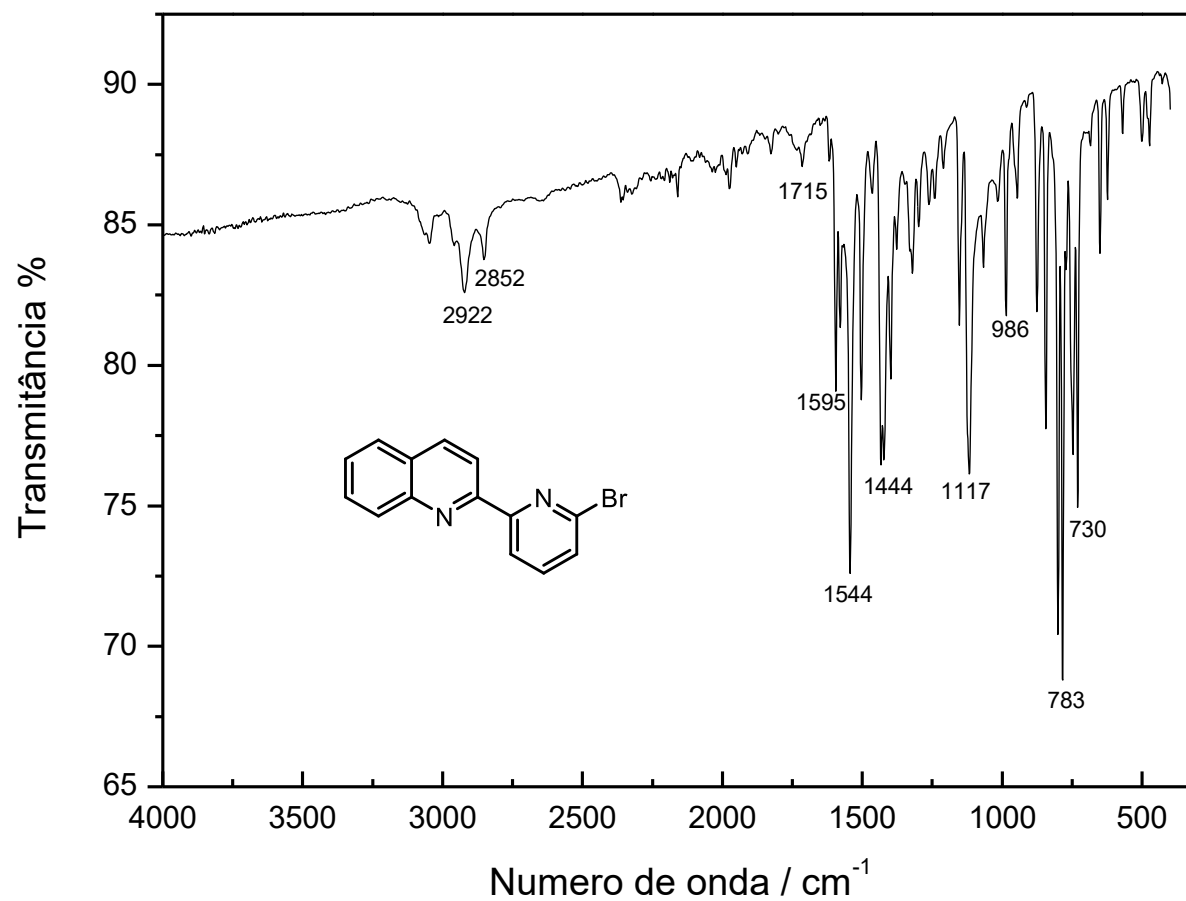


Figura 90 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **107**.

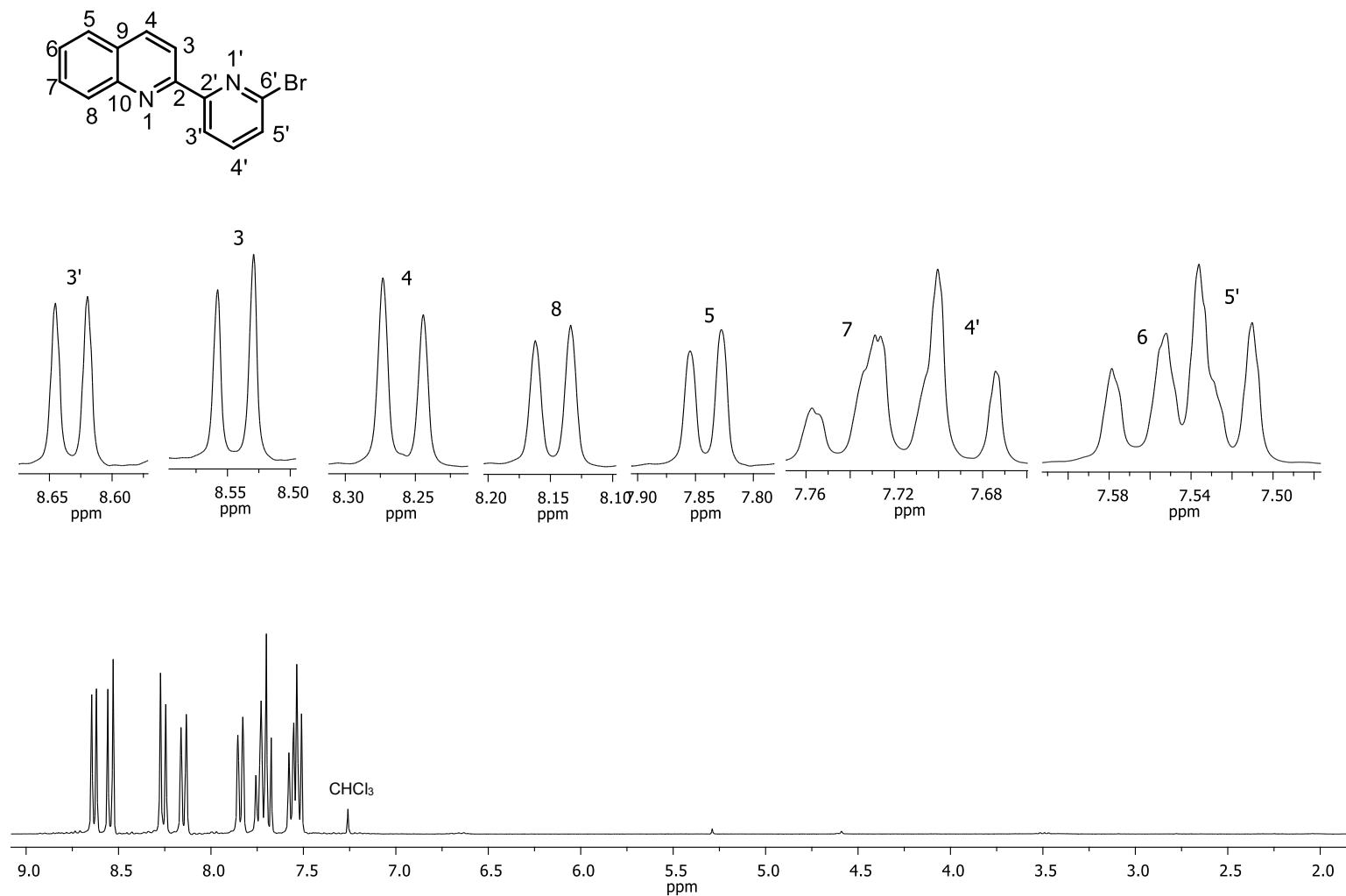


Figura 91 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **107**.

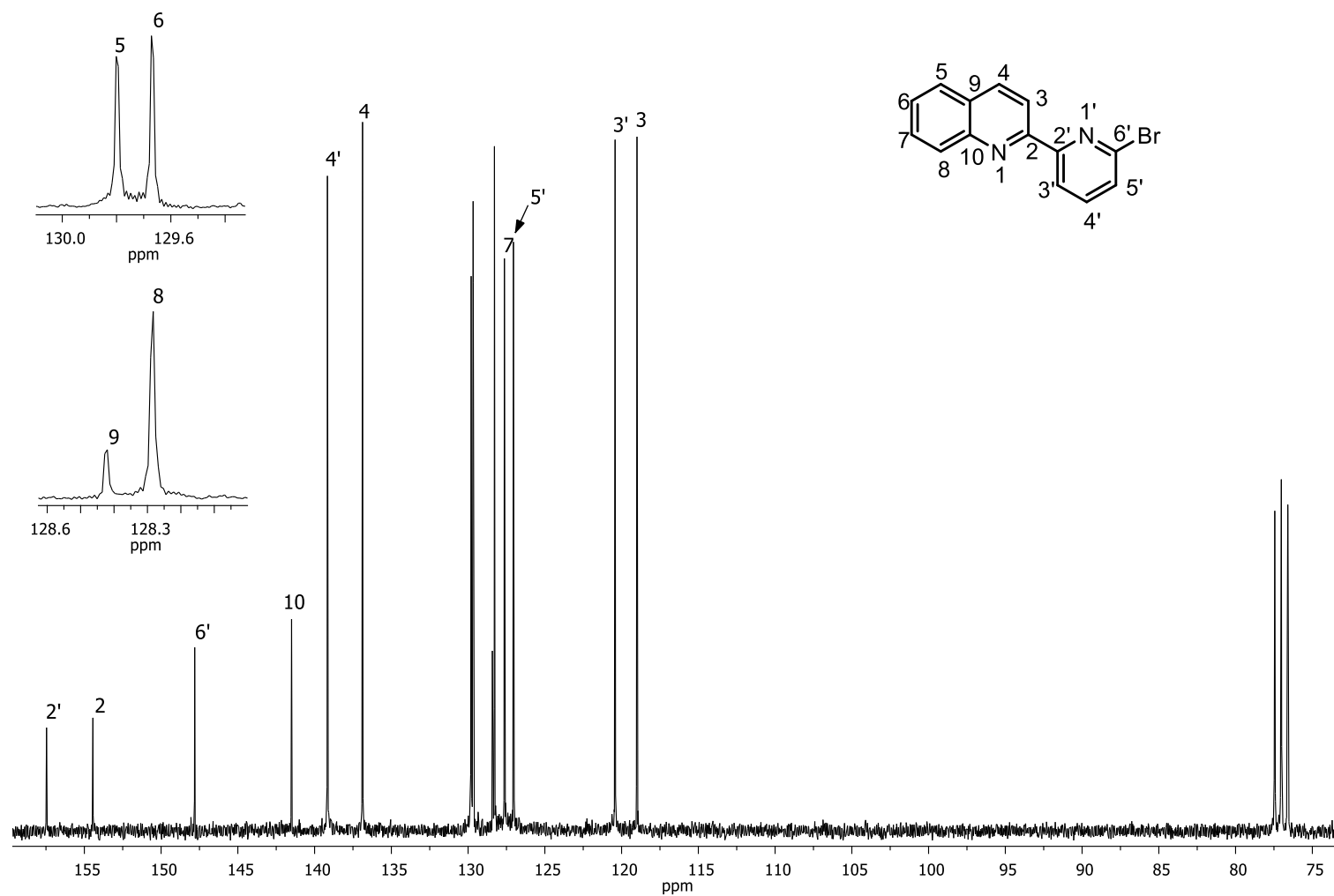


Figura 92 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **107**.

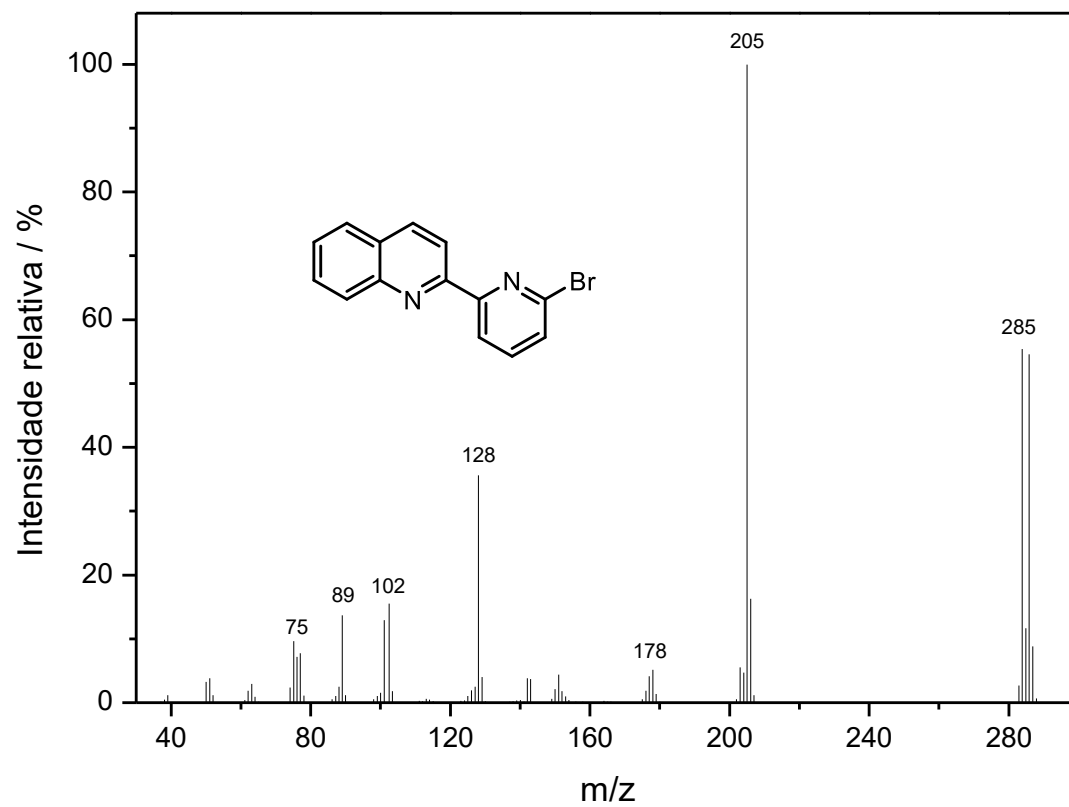


Figura 93 - Espectro de massas do composto **107**.

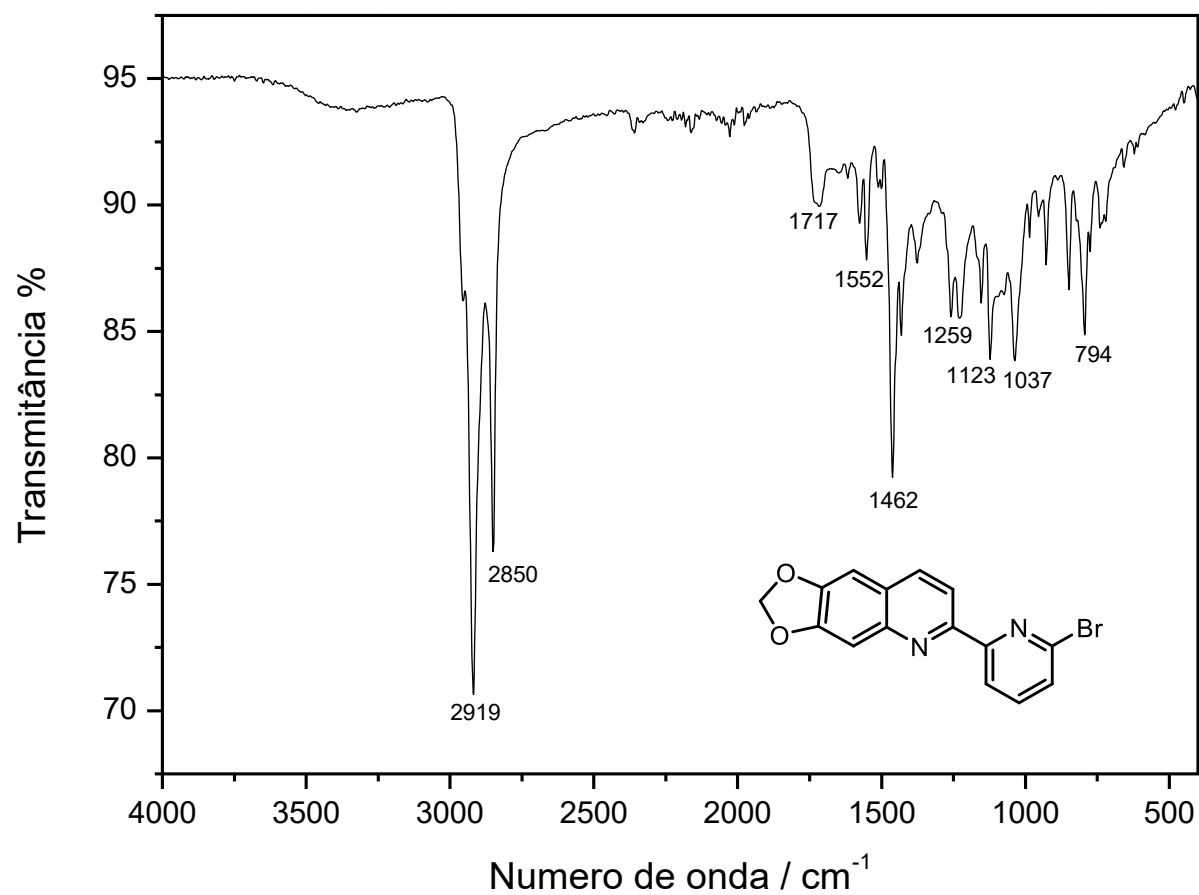


Figura 94 - Espectro no infravermelho (ATR) do composto **108**.

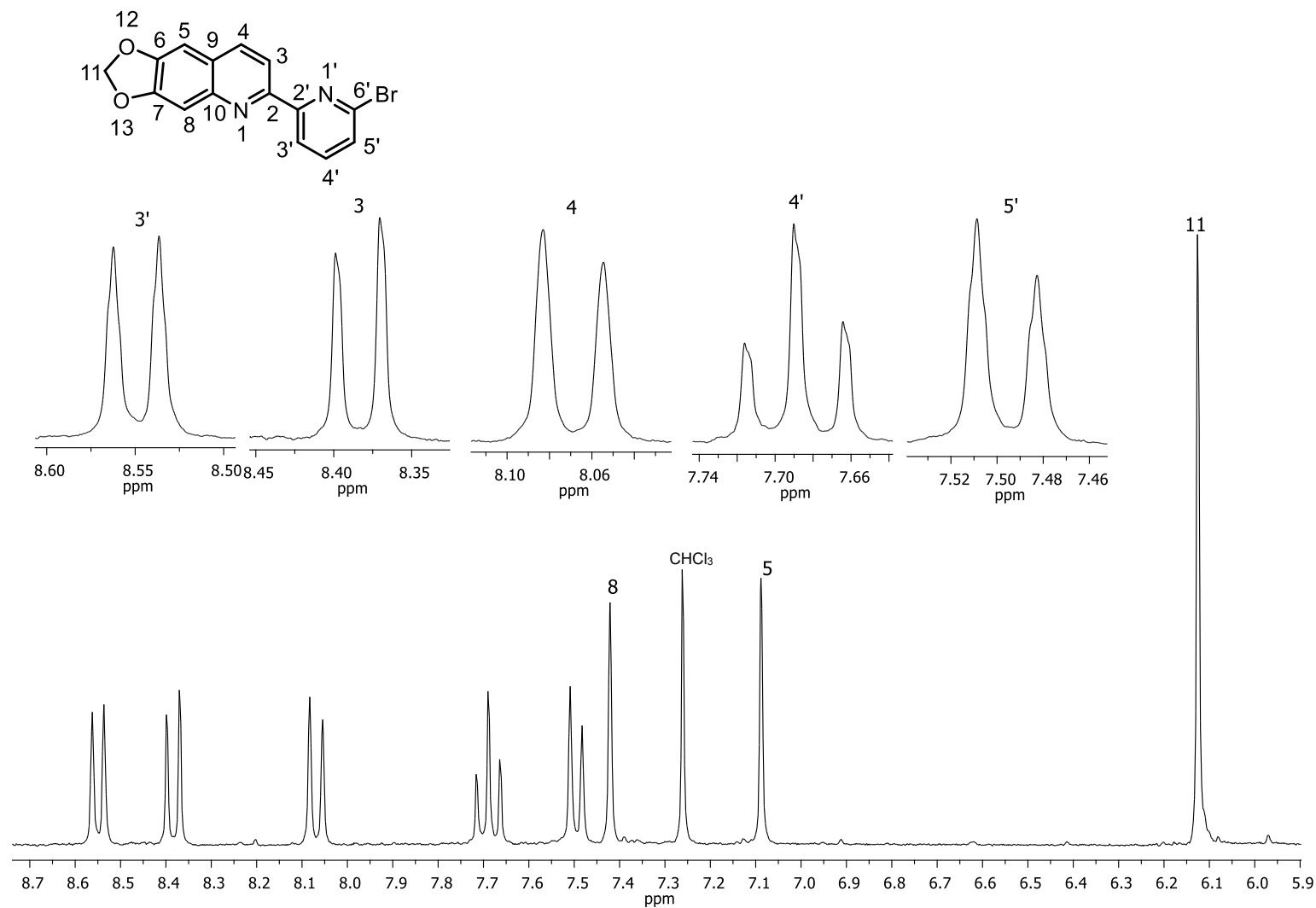


Figura 95 - Espectro de RMN de ^1H (300 MHz, CDCl_3) do composto **108**.

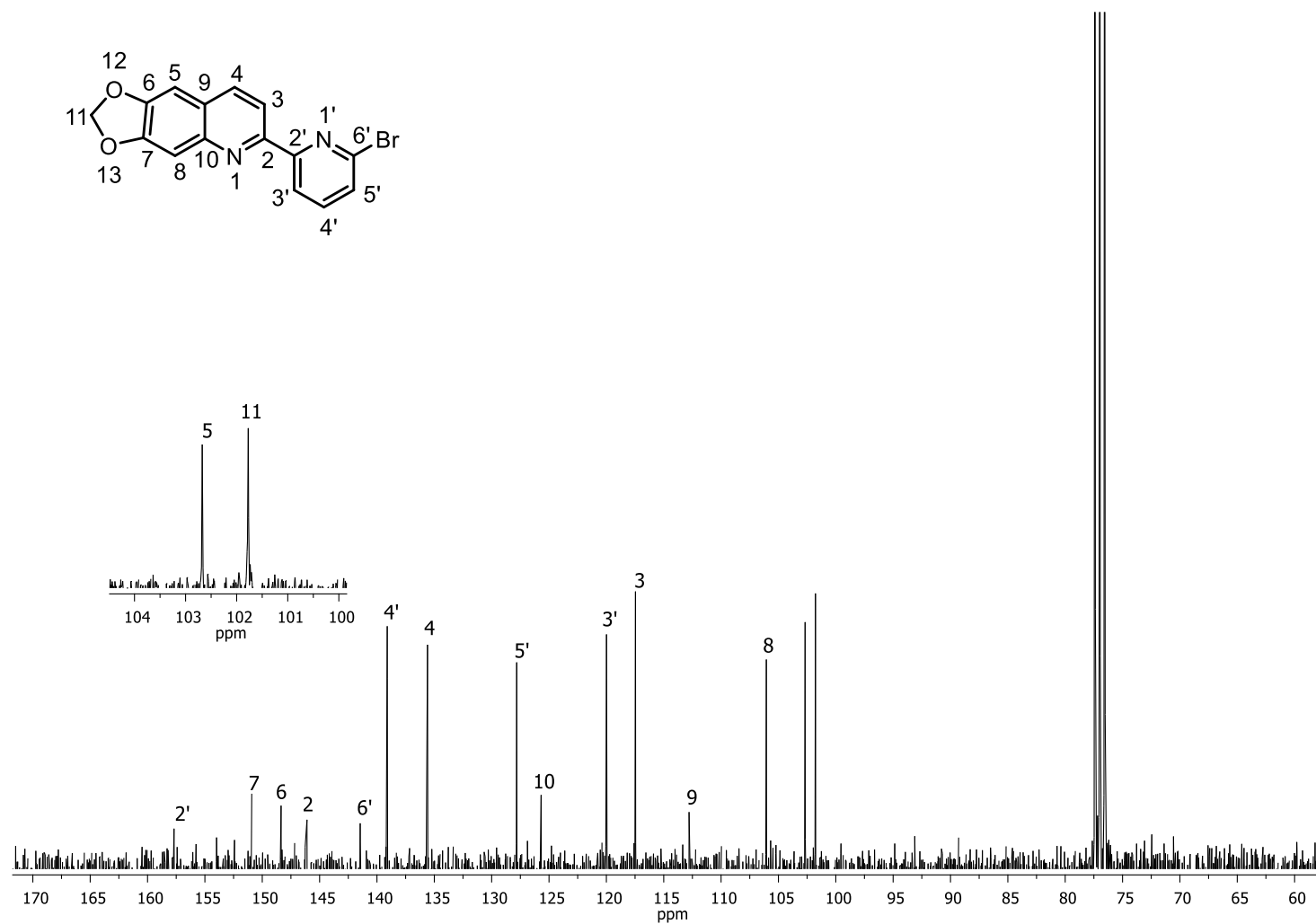


Figura 96 - Espectro de RMN de ^{13}C (75 MHz, CDCl_3) do composto **108**.

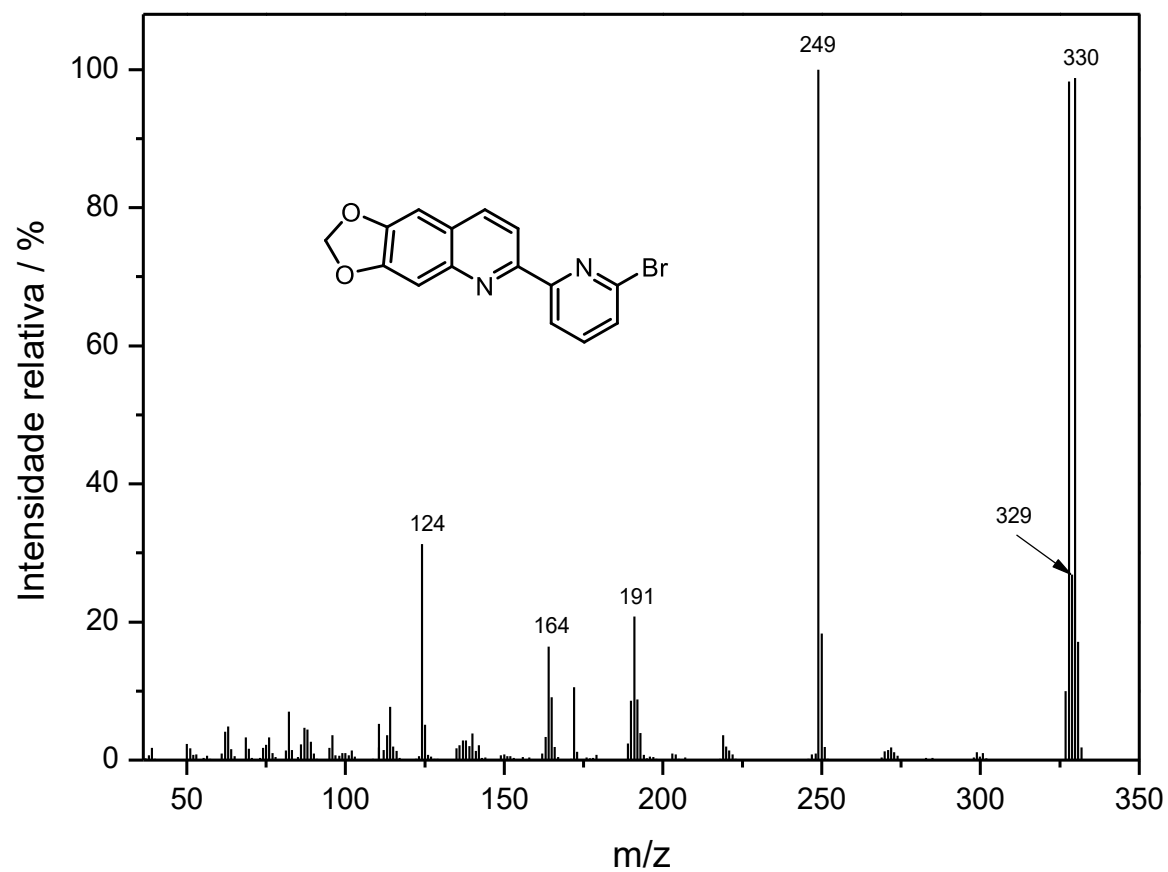


Figura 97 - Espectro de massas do composto **108**.