

**IZABEL LUZIA MIRANDA**

**SÍNTESE E FITOTOXICIDADE DE 3-ARILQUINOLIN-4(1H)-ONAS**

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

**VIÇOSA  
MINAS GERAIS – BRASIL  
2015**

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

T

M672s  
2015

Miranda, Izabel Luzia, 1990-  
Síntese e fitotoxicidade de 3-arilquinolin-4(1H)-onas /  
Izabel Luzia Miranda. – Viçosa, MG, 2015.  
vii, 130f. : il. (algumas color.) ; 29 cm.

Inclui anexos.

Orientador: Célia Regina Álvares Maltha.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Viçosa.

Referências bibliográficas: f.81-86.

1. Síntese orgânica. 2. Quinolonas. 3. Fitotoxicidade.  
4. Herbicidas. I. Universidade Federal de Viçosa. Departamento  
de Química. Programa de Pós-graduação em Agroquímica.  
II. Título.


CDD 22. ed. 547

IZABEL LUZIA MIRANDA


SÍNTESE E FITOTOXICIDADE DE 3-ARILQUINOLIN-4(1H)-ONAS

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


APROVADA: 23 de fevereiro de 2015.

  
Gaspar Diaz Muñoz

  
Antonio Jacinto Demuner

  
Elson Santiago de Alvarenga  
(Coorientador)

  
Luiz Cláudio de Almeida Barbosa  
(Coorientador)

  
Célia Regina Álvares Maltha  
(Orientadora)

**IZABEL LUZIA MIRANDA**

**SÍNTESE E FITOTOXICIDADE DE 3-ARILQUINOLIN-4(1H)-ONAS**

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

APROVADA: 23 de fevereiro de 2015.

---

Gaspar Diaz Muñoz

---

Antonio Jacinto Demuner

---

Elson Santiago de Alvarenga  
(Coorientador)

---

Luiz Cláudio de Almeida Barbosa  
(Coorientador)

---

Célia Regina Álvares Maltha  
(Orientadora)

## AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por me mostrar que a fé não torna as coisas fáceis, mas possíveis. E por colocar em minha vida as maiores provas do seu imenso amor, meus pais José Carlos e Rosa, aos quais sou grata por nunca medirem esforços para que eu pudesse alcançar meus objetivos e acima de tudo por me ensinarem os valores mais importantes por meio de seus exemplos de amor, bondade e caráter.

Aos meus irmãos José Danizete e Ana Etelvina, pela amizade, amor e por me inspirarem a ser sempre melhor.

Ao Gabriel pelo amor, companheirismo e apoio em momentos bons e ruins.

À Professora Célia pela orientação, paciência e amizade ao longo do desenvolvimento desta pesquisa.

Aos Professores Luiz Cláudio e Elson pelas valiosas sugestões apresentadas para o enriquecimento deste trabalho.

Aos amigos do Laboratório de Análise e Síntese de Agroquímicos (LASA), pela disposição em ajudar, compartilhar conhecimentos e pela convivência enriquecedora, tanto do ponto de vista pessoal quanto profissional.

Aos técnicos José Luiz e Cristiane do Departamento de Química da Universidade Federal de Viçosa, pela amizade e pela aquisição dos espectros de massas e RMN.

Ao técnico Márcio pela aquisição dos espectros no infravermelho.

Ao CNPq pela bolsa de estudos concedida.

Ao curso de Pós-graduação em Agroquímica e à UFV pela oportunidade.

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

## SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	v
RESUMO .....	vi
ABSTRACT .....	vii
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. MATERIAL E MÉTODOS .....	7
2.1. Técnicas experimentais.....	7
2.1.1. Cromatografia em camada delgada .....	7
2.1.2. Purificação de solventes.....	7
2.1.3. Técnicas espectroscópicas e espectrométricas.....	9
2.2. Procedimentos sintéticos.....	9
2.2.1. Quinolin-4(1 <i>H</i> )-ona (19) .....	9
2.2.2. 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i> )-ona (20) .....	11
2.2.3. 3-iodo-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i> )-ona (21) .....	12
2.2.4. Procedimento geral para a síntese de 3-arylquinolin-4(1 <i>H</i> )-onas (22 a 33) por acoplamento de Suzuki-Miyaura.....	13
2.3. Avaliação das atividades biológicas dos compostos 19 a 33 sobre o desenvolvimento radicular e da parte aérea de sementes de pepino ( <i>Cucumis sativus</i> ) e sorgo ( <i>Sorghum bicolor</i> ) .....	28
2.3.1. Preparo das soluções utilizadas no ensaio biológico .....	28
2.3.2. Avaliação da atividade dos compostos 19-33 sobre o crescimento radicular e parte aérea de pepino e sorgo.....	28
2.4. Avaliação do efeito dos compostos 19, 20, 22 e 24-30 sobre o transporte de elétrons da fotossíntese .....	29
2.5. Avaliação do efeito dos compostos 19, 20, 22 e 24-30 sobre a inibição do crescimento fotossintético da cianobactéria <i>Synechococcus</i> PCC 6301.....	30
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....	31
3.1. Síntese da quinolin-4(1 <i>H</i> )-ona.....	32
3.2. Síntese da 3-iodoquinolin-4(1 <i>H</i> )-ona .....	40
3.3. Síntese de 3-arylquinolin-4(1 <i>H</i> )-onas por meio do acoplamento de Suzuki-Miyaura.....	45
3.4. Síntese da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1 <i>H</i> )-ona .....	49
3.5. Síntese das 1-metil-3-arylquinolin-4(1 <i>H</i> )-onas (22 a 33) .....	54
3.6. Avaliação da atividade fitotóxica dos compostos 19-33 sobre desenvolvimento radicular e da parte aérea de sementes de sorgo e pepino. ....	65
3.6.1 Efeito dos compostos sobre sementes de sorgo .....	66

3.6.2 Efeito dos compostos sobre sementes de pepino .....	71
4. Avaliação do efeito dos compostos (19, 20, 22 e 24-30) sobre a fotossíntese.....	75
4.1. Avaliação do efeito dos compostos (19, 20, 22 e 24-30) sobre o transporte de elétrons.....	75
4.2. Avaliação do efeito dos compostos (19, 20, 22 e 24-30) sobre a inibição do crescimento fotossintético da cianobactéria <i>Synechococcus PCC</i> .....	78
5. CONCLUSÕES.....	80
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	81
7. ANEXOS .....	87

## LISTA DE ABREVIATURAS

CCD	Cromatografia em camada delgada
CG/EM	Cromatografia gasosa/Espectrometria de massas
COSY	<i>Correlated Spectroscopy</i>
d	Dupleto
dd	Dupleto duplo
DMF	Dimetilformamida
$\delta$	Deslocamento químico
HETCOR	<i>Heteronuclear Correlation</i>
Hz	Hetz
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento escalar
m	Multipeto
MHz	Megahertz
<i>m/z</i>	Relação massa/carga dos fragmentos do EM
$R_f$	Fator de retenção
RMN de $^{13}\text{C}$	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN de $^1\text{H}$	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	Simpleto
$T_f$	Temperatura de fusão
THF	Tetrahidrofurano
$\mu\text{L}$	Microlitros
$\mu\text{M}$	Micromolar
v/v	Volume/volume

## RESUMO

MIRANDA, Izabel Luzia, M.Sc.; Universidade Federal de Viçosa, fevereiro of 2015. SÍNTESE E FITOTOXICIDADE DE 3-ARILQUINOLIN-4(1*H*)-ONAS. Orientadora: Célia Regina Álvares Maltha. Coorientadores: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa e Elson Santiago de Alvarenga.

As quinolonas constituem uma classe de compostos que apresentam diversas atividades biológicas como medicinais, farmacêuticas e agroquímicas. Apresentam ainda, atividade sobre o fotossistema II, inibindo a cadeia transportadora de elétrons, o que confere a esta classe de compostos uma potencial atividade herbicida. Sua principal fonte natural é constituída por plantas da família Rutaceae. O presente trabalho objetivou a síntese de novas 3-arilquinolin-4(1*H*)-onas, partindo-se de uma etapa de ciclocondensação entre a 2-aminoacetofenona e o formato de metila que forneceu a quinolin-4(1*H*)-ona com 84% de rendimento. A segunda etapa consistiu numa reação de iodação, para adição de um bom grupo abandonador à molécula, e se processou com 92% de rendimento. Em seguida o grupo NH da quinolona foi protegido por meio de uma reação de metilação (88%). Por fim a 3-iodo-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona foi submetida a uma reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura fornecendo doze análogos: 1-metil-3-fenilquinolin-4(1*H*)-ona (64%), 3-(2-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (78%), 3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (68%), 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (77%), 3-(5-bromo-2-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (65%), 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (70%), 3-(3-clorofenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (73%), 3-(4-clorofenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (75%), 3-(4-bromofenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (65%), 3-(3-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (71%), 3-(3-bromofenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (61%) e 3-(4-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1*H*)-ona (72%). A avaliação de atividade fitotóxica foi realizada por meio de ensaio em placa de Petri empregando-se sementes de sorgo (*Sorghum bicolor*) e de pepino (*Cucumis sativus*) como indicadores de fitotoxicidade e por meio de ensaio *in vitro* de inibição do transporte de elétrons em cloroplastos de espinafre (*Spinacea oleracea L.*). De forma geral, os compostos apresentaram maior fitotoxicidade para a espécie dicotiledônea (pepino). O composto **25** foi o mais seletivo. No ensaio de inibição da reação de Hill, o composto **21** foi o que apresentou maior efeito sobre a redução do ferricianeto de potássio na presença de cloroplastos isolados de folhas de espinafre nas concentrações de 50 e 100  $\mu\text{M}$ .

## ABSTRACT

MIRANDA, Izabel Luzia, M.Sc.; Universidade Federal de Viçosa, February, 2015. SYNTHESIS AND PHYTOTOXIC ACTIVITY EVALUATION OF 3-ARILQUINOLIN-4(1H)-ONES. Adviser: Célia Regina Álvares Maltha. Co-Advisers: Luiz Cláudio de Almeida Barbosa and Elson Santiago de Alvarenga.

The quinolones are a class of compounds which exhibit various biological activities such as medical, pharmaceutical and agrochemical. Still present activity on the photosystem II, inhibiting electron transport chain, which gives this class of compounds a potential herbicide activity. Its main natural source consists of plants of Rutaceae family. And mostly commercially available quinolones are of synthetic origin. This study aimed to the synthesis of new 3-arilquinolin-4-(1H)-ones, starting from a cyclocondensation step between the 2-methyl aminoacetofenone and the methyl formate that provided the quinolin-4-(1H)-one with 84% yield. The second stage consisted of an iodination reaction in addition to a good leaving group molecule, and processed in 92% yield. Next, the NH group of the quinolone is protected by means of a methylation reaction (88%). Finally, the 3-iodo-1-methyl-quinolin-4 (1H)-one was subjected to a coupling reaction of Suzuki-Miyaura providing twelve analogues: 1-methyl-3-phenylquinolin-4 (1H) -one (64%) 3- (2-methoxyphenyl) -1-methyl-quinolin-4 (1H) -one (78%), 3- (4-fluoro-2-methoxyphenyl) -1-methyl-quinolin-4 (1H) -one (68 %) 3- (5-fluoro-2-methoxyphenyl) -1-methyl-quinolin-4 (1H) -one (77%) 3- (5-bromo-2-methoxyphenyl) -1-methyl-quinolin-4 (1H) -one (65%) 3- (5-chloro-2-methoxyphenyl) -1-methyl-quinolin-4 (1H) -one (70%) 3- (3-chlorophenyl) -1-methyl-quinolin-4 (1H) -one (73%) 3- (4-chlorophenyl) -1-methyl-quinolin-4 (1H) -one (75%) 3- (4-bromophenyl) -1-methyl-quinolin-4 (1H) -one (65%) 3- (3-methoxyphenyl) -1-methyl-quinolin-4 (1H) -one (71%) 3- (3-bromophenyl) -1-methyl-quinolin-4 (1H) -one (61%) and 3 - (4-methoxyphenyl) -1-methyl-quinolin-4 (1H) -one (72%). Assessment of phytotoxicity was carried out by means of the Petri dish assay employing seeds of sorghum (*Sorghum bicolor*) and cucumber (*Cucumis sativus*) as indicators and phytotoxicity by testing inhibition of electron transport in spinach chloroplasts (*Spinacea oleracea L.*) *in vitro*. In general, the compounds showed higher phytotoxicity for dicot species (cucumber). Compound **25** was the most selective. With respect to inhibition assay Hill reaction compound **21** showed the highest effect on the reduction of potassium ferricyanide in the presence of chloroplasts isolated from spinach leaves at concentrations of 50 and 100  $\mu$ M, respectively.

## 1. INTRODUÇÃO

Desde os primórdios da civilização, o homem almeja melhorar as condições de vida, tendo que contornar devastações por pragas e doenças de plantas em busca da produção de alimentos suficientes para suprir suas necessidades (Cremllyn, 1991). Com o desenvolvimento da prática da agricultura, as áreas cultivadas, bem como os alimentos estocados tornaram-se atrativos para fungos, bactérias, insetos, roedores, dentre outros, que ao comprometerem a prática agrícola e causarem desconforto à sociedade passaram a ser considerados pragas (Barbosa, 2004)

A Teoria Malthusiana, de 1798, previa a possibilidade de que as necessidades humanas superassem a produção de alimento (Nunes *et al.*, 2014), visto que o crescimento populacional se dava em progressão geométrica, enquanto o crescimento da produção agrícola se dava em progressão aritmética. Entretanto, Malthus não poderia prever o crescimento populacional estável em países desenvolvidos e o desenvolvimento de novas tecnologias e técnicas de cultivo (Nunes *et al.*, 2014).

Apesar de ter ocorrido uma desaceleração nas taxas de crescimento desde o final de 1970, a população mundial duplicou desde então, chegando a aproximadamente 7 bilhões de habitantes (FAO, 2014). Em contrapartida, o aumento da área cultivada não foi tão significativo, cerca de 12% entre 1960 e 2010 (FAO, 2011). Considerando que a produção agrícola mundial aumentou de 150-200% no mesmo período, pode-se concluir que o aumento de rendimento das áreas cultiváveis se deve ao desenvolvimento de novas tecnologias, como novos agroquímicos empregados para proteção das culturas (FAO, 2011).

Segundo a Agência Nacional para Difusão de Adubos (ANDA) de 1992 a 2008 houve um aumento de 35% da área plantada no Brasil enquanto a produção foi 110% maior, como consequência da elevação em 140% no volume de fertilizantes empregados neste período (Facto Abifina, 2010).

Os danos causados por infestações de plantas daninhas representam um dos maiores problemas enfrentados pela produção agrícola e cerca de 20 a 30% dos custos de produção estão relacionados com o controle das mesmas (Silva e Silva, 2007).

Além do prejuízo direto causado às culturas devido à competitividade por luz, água e nutrientes, plantas daninhas podem atuar como hospedeiras de organismos que podem causar doenças nas plantas cultivadas. Exemplo disto é o caso do capim-

massambará (*Sorghum halepense*), hospedeiro do vírus do mosaico da cana-de-açúcar (Silva e Silva, 2007).

Segundo o Sindicato Nacional de Indústria para Defesa Agrícola (SINDAG), o mercado de defensivos agrícolas rendeu até agosto do ano de 2013 um acréscimo de 8% sobre o montante de US\$ 9,71 bilhões registrado no ano anterior. Neste período foram consumidos no Brasil 18,82 toneladas de insumos, 5,6% a mais que no mesmo período de 2012.

Apesar do grande número de agroquímicos disponíveis comercialmente, o uso repetitivo de determinados compostos pode ocasionar o desenvolvimento de resistência de organismos alvo e o aparecimento de novos insetos-praga. Com isto, a demanda por novos agroquímicos eficientes, seletivos e de baixo impacto ambiental é uma preocupação constante (Barbosa, 2004).

Desta forma, é de interesse o desenvolvimento de novos herbicidas cujas características estruturais, modos e mecanismos de ação diferenciados sejam capazes de combater biotipos resistentes (Varejão *et al.*, 2014).

O modo de ação de um herbicida constitui o processo através do qual ocorre o contato da cultura com o mesmo, causando a morte da planta. Já o mecanismo de ação é caracterizado pela primeira injúria (bioquímica ou biofísica) causada à planta (Silva e Silva, 2007).

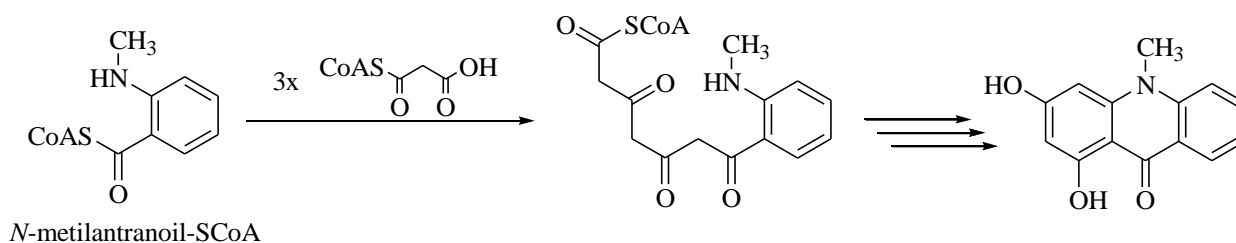
Sabe-se que partir de meados da década de 1940, iniciaram-se numerosas pesquisas envolvendo síntese aleatória seguida de ensaios biológicos, com a finalidade de identificar novos compostos que exibissem fitotoxicidade. Já na década de 1980 as novas exigências regulatórias fizeram aumentar significativamente os investimentos para o desenvolvimento de novos agroquímicos (Varejão *et al.*, 2013)

Atualmente, as pesquisas realizadas com o objetivo de sintetizar novos agroquímicos, têm como ponto de partida informações obtidas por meio da química combinatorial, *high throughput screening*, diretrizes de biodisponibilidade, informações estruturais de proteínas obtidas através de raio-X disponíveis na literatura, bem como a utilização da estruturas de compostos obtidos de fontes naturais como modelo para a síntese (Lindell *et al.*, 2009).

Existem diversos relatos da utilização de produtos naturais para combater pragas, doenças de plantas e animais e controle de plantas daninhas. Há muitos séculos considera-se as plantas como principais fontes de substâncias biologicamente ativas.

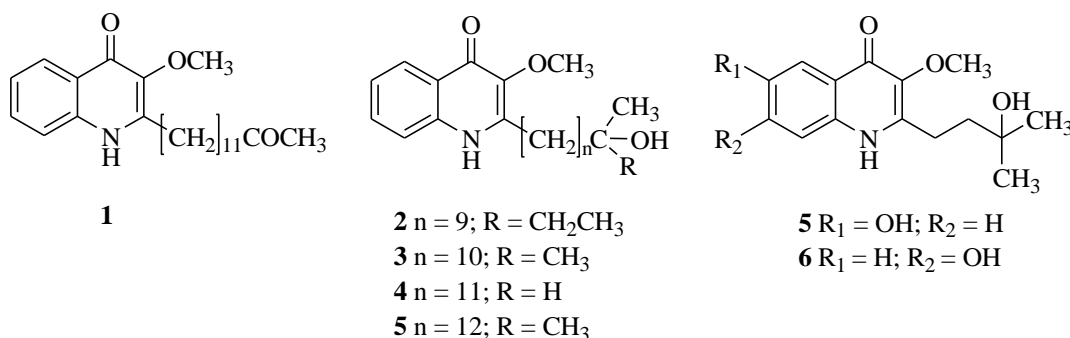
Pesquisas recentes demonstraram também um imenso potencial de bactérias e outros microrganismos para produção de substâncias bioativas (Ujváry, 2001).

Espécies da família Rutaceae, como *Ruta graveolens*, constituem as principais fontes naturais de quinolin-4(1*H*)-onas. Sendo o ácido antranílico um intermediário chave na biossíntese de alcaloides quinolínicos a partir da condensação de uma unidade *N*-metilantraniol-S-CoA com três unidades malonil-S-CoA levando à formação das quinolonas, como novo esqueleto alcaloide (Figura 1). Entretanto, a enzima envolvida neste processo ainda não foi identificada (Abe *et al.*, 2006).



**Figura 1.** Etapa biossintética envolvida na produção de quinolonas em plantas da família Rutaceae.

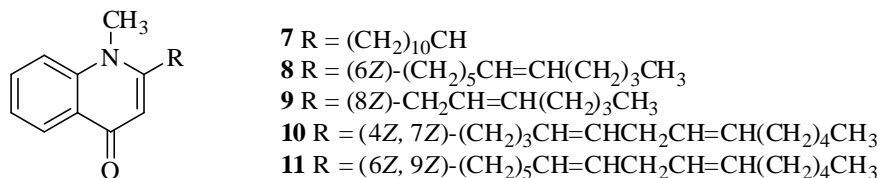
Devido ao fato de as quinolin-4(1*H*)-onas serem metabólitos característicos desta família, o isolamento de seis novos alcalóides do tipo 2-alkilquinolin-4(1*H*)-onas (Figura 2) a partir da *Spathelia excelsa*, popularmente conhecida como surucucumirá e nunca investigada anteriormente, trouxe à tona a discussão de que esta planta pudesse também pertencer à família Rutaceae (Michael, 2008).



**Figura 2.** Alcalóides 2-alkilquinolin-4(1*H*)-onas isolados de *Spathelia excelsa*.

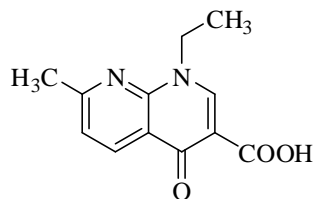
Segundo Michael (2008), os alcalóides 2-alkilquinolin-4(1*H*)-onas mais conhecidos (Figura 3) isolados dos frutos verdes da planta chinesa *Evodia rutaecarpa*

exibiu atividades antimicobacterianas promissoras em testes *in vitro* com *Mycobacterium fortuitum*, *M. smegmatis* e *M. phlei*, sendo que o composto mais abundante, a evocarpina (**9**), também foi o mais ativo.



**Figura 3.** Alcalóides 2-alkilquinolin-4(1H)-onas isolados da *Evodia rutaecarpa*.

Em 1962 iniciou-se o desenvolvimento sintético das quinolonas por meio da descoberta acidental do ácido nalidíxico (Figura 4), um produto secundário da síntese do antimalárico cloroquina. A partir disto deu-se início ao estudo desta classe de compostos levando a excelentes resultados de sua utilização farmacológica (Andriole, 2005).

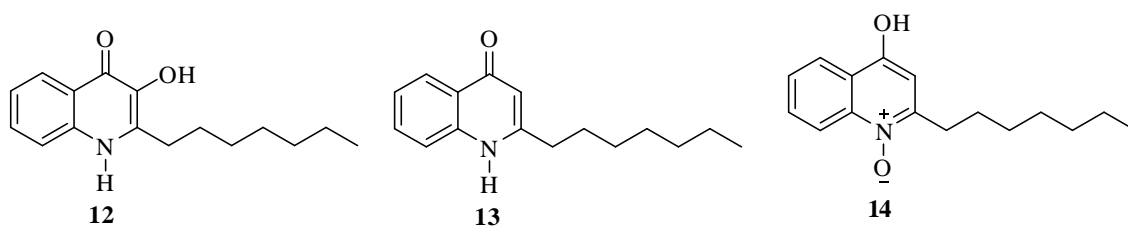


**Figura 4.** Ácido nalidíxico.

Atualmente, as quinolin-4(1H)-onas constituem uma das mais importantes classes de heterocíclicos, sendo responsáveis também por atividades biológicas como antiviral, anti-inflamatória, antitumoral, ansiolítica e antisquêmica (Mugnaini *et al.*, 2011).

As quinolonas também são conhecidas pela sua ampla utilização em tratamentos clínicos como no combate às infecções respiratórias, gastrointestinais e ginecológicas, doenças sexualmente transmissíveis, osteomielites crônicas, além de outras infecções que acometem a próstata, ossos e pele (Almeida *et al.*, 2010). Além disto, atividades como anticancerígena, antibacteriana, anti-hipertensiva, estimulante do sistema cardíaco (Zhao *et al.*, 2010), herbicida (Theodoridis, 1987) e antibiótica para emprego em aquicultura (Backhaus *et al.*, 2000) são atribuídas às quinolonas.

Em um estudo relativo ao mecanismo de comunicação de seres eucariontes a partir da bactéria *Vibrio fischeri*, observou-se que o processo ocorre por meio da produção e acumulação sequencial de compostos semelhantes a hormônios, dos quais as quinolin-4(1*H*)-onas (**12**, **13** e **14**) constituem um grupo significativo de moléculas sinalizadoras ou *quórum sensing* (QS) sendo, por isto, denominadas como *Smart Phones* do mundo microbiano (Huse e Whiteley, 2011).



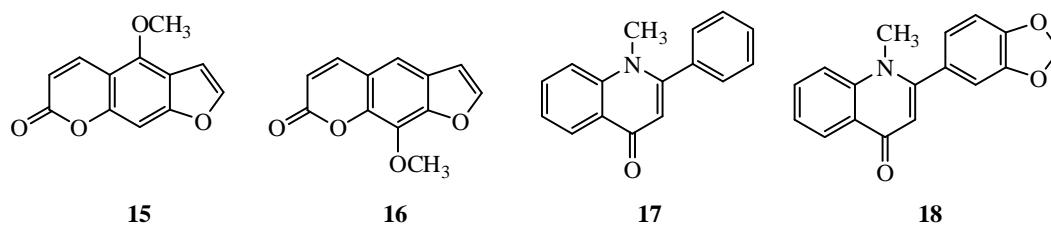
**Figura 5.** Quinolin-4(1*H*)-onas sinalizadoras ou *quórum sensing*.

A atividade biológica de 2-alkilquinolin-4(1*H*)-onas é conhecida há 40 anos, desde que foram isoladas de culturas de *Pseudomonas aeruginosa*. Esses compostos apresentaram efeito sobre o transporte de elétrons mitocondrial. Estudos mais recentes mostraram que a máxima atividade inibidora da cadeia transportadora de elétrons ocorria com quinolonas, cujo grupo alquil possuía comprimentos de cadeias carbônicas de 14–15 Å. Cadeias de comprimentos superiores conferiam menor atividade (Reil *et al.*, 1997).

Com base nestes resultados, Reil e colaboradores (2001) encontraram valores de IC<sub>50</sub> (a concentração que inibe o transporte de elétrons em 50%) para diversas quinolonas, atividades comparáveis às de herbicidas comerciais do fotossistema II.

O óleo essencial de *R. graveolens* L. mostrou inibição dose-dependente sobre a germinação e crescimento radicular de *Raphanus sativus* (Aliotta *et al.*, 1994; Feo *et al.*, 2002). A taxa de inibição sobre a germinação foi de 60% e 77%, respectivamente, em experimentos realizados sob luz e no escuro, na concentração de 500 µg/mL (Feo *et al.*, 2002). Na menor concentração avaliada (62,5 µg/mL) a inibição foi de 30% (sob luz) e 49% (escuro). Dentre os compostos fitotóxicos isolados de *R. graveolens* (Figura 6) a maior atividade foi observada para o composto **17** que inibiu o crescimento de *Lemna paucicostata* na concentração de 100 µg/mL e também causou degradação de tecido na concentração de 250 µg/mL. Sob as mesmas condições, o efeito dos compostos **15** e **16**

foi negligenciável (Hale *et al.*, 2004). O composto **18** apresentou atividade antibacteriana e antitumoral (An *et al.*, 2010).



**Figura 6.** Compostos biologicamente ativos isolados da *Ruta graveolens*.

O interesse pela síntese de quinolonas é crescente. Em 2009 foi publicada uma revisão sobre metodologias para síntese de 4(1*H*)-quinolonas com diferentes abordagens, baseadas na formação de ligações que resultem na construção do anel 4(1*H*)-quinolona (Boteva *et al.*, 2009). Esse anel está presente em uma gama de compostos de origem natural e é, inequivocamente, uma estrutura privilegiada para a descoberta de novas substâncias bioativas (Arayne *et al.*, 2009; Biavatti *et al.*, 2002; Wube *et al.*, 2011).

Devido às diversas atividades biológicas exibidas por esta classe de compostos, à sua estrutura simples e à possibilidade de sintetizá-las através de compostos disponíveis comercialmente, torna-se extremamente significativo o desenvolvimento de metodologias para a funcionalização destes compostos.

A falta de estudos detalhados realizados até o momento sobre a fitotoxicidade de quinolonas e sua comprovada atividade inibidora sobre o transporte de elétrons mitocondrial desperta o interesse para o avanço desse estudo. A simplicidade estrutural de 4(1*H*)-quinolonas naturais também torna essa classe de compostos bastante atraente para a investigação de seu potencial agroquímico.

## **2. MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1. Técnicas experimentais**

#### **2.1.1. Cromatografia em camada delgada**

Para a cromatografia em camada delgada analítica (CCD) foram utilizadas placas cromatográficas de sílica-gel impregnadas sobre alumínio POLYGRAM-UV<sub>254</sub> 0,20 mm MACHEREY – NAGEL (20 x 20 cm).

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

#### **2.1.2. Purificação de solventes**

##### **2.1.2.1. Tetraidrofurano (THF)**

A um frasco âmbar foram adicionados 300 mL de THF sobre peneira molecular 3Å ativada (20% m/v). O sistema foi fechado com septo e deixado em repouso por 48 horas. Em seguida, o THF foi transferido para um balão de fundo redondo de 500 mL e adicionou-se uma pequena quantidade de sódio. A mistura foi mantida sob refluxo por uma hora. Decorrido esse período, adicionou-se benzofenona, deixando o sistema sob refluxo até que a mistura adquirisse coloração azul. O THF foi destilado e armazenado

sobre peneira molecular de 4 Å, em frasco âmbar, sob atmosfera de nitrogênio (WILLIAMS E LAWTON, 2010; PERRIN e ARMAREGO, 1998).

### 2.1.3. Técnicas espectroscópicas e espectrométricas

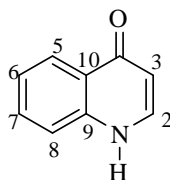
Os espectros no infravermelho (IV) foram obtidos em espectrômetro PERKIN ELMER SPECTRUM 1000 (Departamento de Química, Universidade Federal de Viçosa - UFV), por meio de pastilhas de KBr contendo 1% (m/m) do composto.

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

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de  $^1\text{H}$ ) e de carbono (RMN de  $^{13}\text{C}$ ) foram obtidos em espectrômetro VARIAN MERCURY 300 ( $B_0 = 7,05\text{ T}$ ) operando a 300 MHz para  $^1\text{H}$  e 75 MHz para  $^{13}\text{C}$ . Utilizou-se como solvente dimetilsulfóxido deuterado (DMSO- $d_6$ ) ou clorofórmio deuterado ( $\text{CDCl}_3$ ). Os espectros foram referenciados pelos sinais do  $\text{CHCl}_3$  do clorofórmio ( $\delta\ 7,26$ ) e o do DMSO ( $\delta\ 2,50$ ). As constantes de acoplamento escalar ( $J$ ) foram expressas em Hertz (Hz).

## 2.2. Procedimentos sintéticos

### 2.2.1. Quinolin-4(1H)-ona (19)



19

A um balão bitubulado de fundo redondo (100 mL), adicionou-se sódio metálico (0,08 g; 3,47 mmol), 50 mL de formato de metila e 2-aminoacetofenona (1,112g; 1 mL,

0,823 mmol). A reação foi mantida à 25 °C sob atmosfera de nitrogênio e monitorada por CCD até que se observasse o consumo total do material de partida, que ocorreu em 4 horas. Adicionou-se 10 mL de metanol e 100 mL de água gelada ao sistema e a fase aquosa foi extraída com hexano (6 x 20 mL) para remover impurezas, e em seguida com acetato de etila (12 x 10 mL). A fase orgânica em acetato de etila foi seca com Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto obtido foi recristalizado em acetato de etila a quente, sendo obtido o produto de interesse (**19**) (1,003 g; 6,91 mmol; 84% de rendimento).

**Característica:** sólido amarelo

**R<sub>f</sub>** = 0,22 (diclorometano: acetona, 1:2 v/v).

**T<sub>f</sub>** = 195,3 -196,1 °C

**T<sub>f(lit.)</sub>** = 196-197 °C

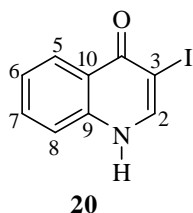
**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>)  $\bar{\nu}_{\max}$ :** 3444, 3061, 1637, 1611, 1577, 1546, 1505, 1475, 1437, 1201, 753, 688.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  6,04 (d, 1H,  $J_{3,2} = 7,5$  Hz, H-3); 7,31 (ddd,  $J_{6,5} = 8,1$  Hz,  $J_{6,7} = 6,9$  Hz e  $J_{6,8} = 1,1$  Hz, 1H, H-6), 7,53 (dd,  $J_{8,7} = 8,4$  Hz,  $J_{8,6} = 1,2$  Hz, 1H, H-8), 7,63 (ddd,  $J_{7,8} = 8,4$  Hz,  $J_{7,6} = 6,9$  Hz e  $J_{7,5} = 1,5$  Hz, 1H, H-7), 7,91 (dd,  $J_{2,3} = 7,5$  Hz e  $J_{2,N-H} = 5,1$  Hz, 1H, H-2), 8,09 (dd,  $J_{5,6} = 8,1$  Hz,  $J_{5,7} = 1,5$  Hz, 1H, H-5),  $\delta$  11,81 (s, 1H, N-H).

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

**EM, *m/z* (%):** 146 ([M+1]<sup>+</sup>, 10) 145 (C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>NO, [M]<sup>+</sup>, 100); 117 (66); 90 (40); 89 (38); 63 (23), 50 (15), 39 (19).

### 2.2.2. 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (20)



A um balão bitubulado de fundo redondo de 50 mL adicionou-se a quinolin-4(1H)-ona (0,307 g; 2,01 mmol), Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ( 0,312 g; 3,01 mmol), I<sub>2</sub> (1,08 g; 4,25 mmol) e, sob atmosfera de N<sub>2</sub>, adicionou-se 20 mL de THF anidro. A mistura reacional foi mantida sob agitação à 25 °C, por 4,5 horas, sendo monitorada por CCD. Ao se observar o total consumo do material de partida, adicionou-se 40 mL de solução saturada de tiosulfato de sódio. O precipitado formado foi filtrado e lavado com água destilada e recristalizado em diclorometano. Obtendo-se o produto de interesse (0,515 g; 1,901 mmol; 92% de rendimento).

**Características de [29]:** Sólido branco

**CCD:** R<sub>f</sub>: 0,42 (Hexano: acetona, 1:2 v/v).

**T<sub>f</sub>** = 217,3-218,1 °C

**T<sub>f(lit.)</sub>** = 217-218 °C

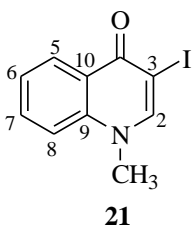
**IV (KBr, cm<sup>-1</sup>)**  $\bar{\nu}_{\max}$ : 3444, 3046, 2903, 2862, 1626, 1553, 1507, 1473, 1440, 1355, 1187, 1135, 835, 758, 689, 510, 489, 417.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**  $\delta$  (J/Hz): 7,38 (ddd,  $J_{6,5} = 8,1$  Hz,  $J_{6,7} = 7,6$  Hz e  $J_{6,8} = 1,2$  Hz, 1H, H-6); 7,58 (dd,  $J_{8,7} = 8,1$  Hz,  $J_{8,6} = 1,2$  Hz, 1H, H-8); 7,68 (ddd,  $J_{7,8} = 8,1$  Hz,  $J_{7,6} = 7,6$  Hz e  $J_{7,5} = 1,5$  Hz, 1H, H-7); 8,11 (dd,  $J_{5,6} = 8,1$  Hz,  $J_{5,7} = 1,5$  Hz, 1H, H-5); 8,51 (s, 1H, H-2); 12,22 (s, 1H, N-H).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)**:  $\delta$  81,3 (C-3); 119,1 (C-8); 123,1 (C-10); 124,8 (C-6); 126,1 (C-5); 132,6 (C-7); 140,1 (C-9); 145,3 (C-2); 173,8 (C=O).

**EM,  $m/z$  (%)**: 272 ( $[M+1]^+$ , (10); 271 ( $C_9H_6INO$ ,  $[M]^+$ , 100); 144 (28); 116 (36); 89 (32); 63 (23); 44 (20).

### 2.2.3. 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (21)



A um balão bitubulado de fundo redondo de 25 mL adicionou-se a 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (0,050 g ; 0,185 mmol), o KOH ( 0,0155 g ; 0,277 mmol) e, sob atmosfera de  $N_2$ , adicionou-se metanol anidro (0,9 mL ; 5 mL/mmol de quinolona) e o  $CH_3I$  (0,115 mL g ; 1,85 mmol). A mistura reacional foi mantida sob agitação à 25 °C por 6 horas, sendo monitorada por CCD. Ao se observar o total consumo do material de partida, o solvente foi evaporado e produto recristalizado a partir de acetato de etila fornecendo o produto de interesse (0,046 g; 0,162 mmol; 88% de rendimento).

**Características de [29]**: amarelo claro

**CCD**:  $R_f = 0,60$  ( Acetato de etila: Diclorometano, 2:1 v/v)

$T_f = 196,2-197,4^\circ C$

$T_{f(lit.)} = 196-198^\circ C$

**IV (KBr,  $cm^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{max}$** : 3445, 1684, 1653, 1646, 1636, 1558, 1540, 1507, 1457, 1052, 669.

**RMN de  $^1H$  (300 MHz, DMSO- $d_6$   $\delta$  (J/Hz))**: 3,84 (s, 3H,  $CH_3$ ); 7,44 (t,  $J = 7,4$  Hz, 1H, H-6); 7,66 (d,  $J = 8,5$  Hz, 1H, H-8); 7,76 (t,  $J = 7,2$  Hz, 1H, H-7); 8,15 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H, H-5); 8,60 (s, 1H, H-2).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $d_6$ ):**  $\delta$  80,6 (C-3); 114,5 (C-8); 123,3 (C-10); 124,9 (C-6); 126,4 (C-5); 132,7 (C-7); 140,4 (C-9); 149,8 (C-2); 173,28 (C=O).

**EM,  $m/z$  (%):** 286 ( $[\text{M}+1]^+$ , 10); 285 ( $[\text{M}]^+$ , 36); 272 (18); 271 (100); 257 (2); 158 (8); 144 (23); 116 (49); 89 (27); 45(31).

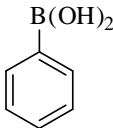
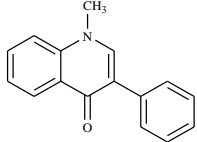
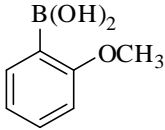
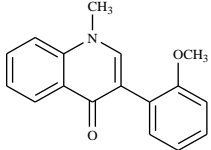
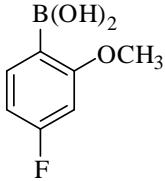
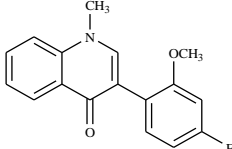
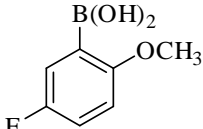
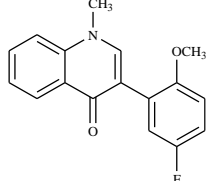
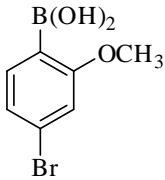
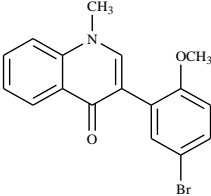
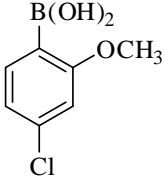
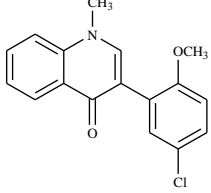
#### **2.2.4. Procedimento geral para a síntese de 3-arylquinolin-4(1H)-onas (22 a 33) por acoplamento de Suzuki-Miyaura**

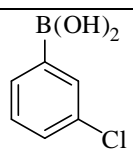
A um balão bitubulado de fundo redondo de 25 mL adicionou-se 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**21**) (0,100 g; 0,35 mmol), ácido fenilborônico (0,7 mmol), tetrakis(trifenilfosfina)paládio(0) ( $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ) (0,0202 g; 0,0175 mmol), DMF (1,8 mL) e solução de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  2M (0,7 mL). O sistema reacional foi mantido sob agitação e refluxo. A reação foi monitorada por meio de CCD e interrompida após 3 horas. O sistema foi resfriado à temperatura ambiente e o resíduo vertido em 2 mL de água destilada gelada, sendo observada a formação de precipitado de cor esbranquiçada. Após a extração líquido-líquido empregando-se diclorometano (3x 5 mL), a fase orgânica foi lavada com solução saturada de  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (3x 5 mL), seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro, filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O produto bruto foi purificado por cromatografia em coluna de sílica gel empregando-se gradiente de eluição com as misturas de solventes hexano:acetato 3:1, 2:1, 1:1, 1:2.

Após a purificação por cromatografia em coluna de sílica gel, os produtos foram recristalizados a partir de éter dietílico. Apenas no caso da 3-(2-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (**23**), não foi feita a recristalização, pois se tratava de um óleo amarelo claro.

Na Tabela 1 observa-se as quantidades de reagentes empregadas na síntese dos análogos.

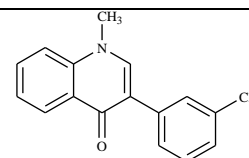
Tabela 1. Quantidades dos ácidos borônicos empregadas para a síntese dos análogos **22** a **33** e os rendimentos obtidos para cada reação.

Ácido borônico/ (g; mmol)	Rendimento/ (g; mmol; %)	3-arylquinolin-4(1 <i>H</i> )-ona
 0,085; 0,7	0,052; 0,223; 64	 <b>22</b>
 0,106; 0,7	0,072; 0,271; 78	 <b>23</b>
 0,118; 0,7	0,067; 0,238; 68	 <b>24</b>
 0,118; 0,7	0,076; 0,269; 77	 <b>25</b>
 0,161; 0,7	0,078; 0,228; 65	 <b>26</b>
 0,130; 0,7	0,073; 0,245; 70	 <b>27</b>

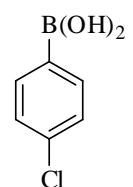


0,109; 0,7

0,068; 0,256; 73

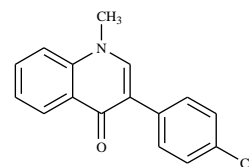


**28**

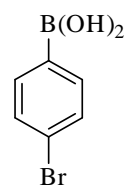


0,109; 0,7

0,070; 0,263; 75

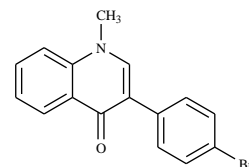


**29**

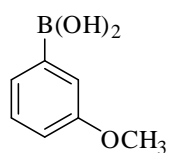


0,140; 0,7

0,071; 0,228; 65

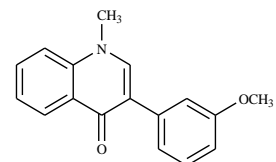


**30**

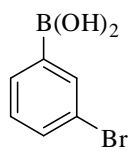


0,106; 0,7

0,066; 0,249; 71

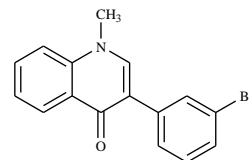


**31**

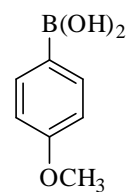


0,140

0,066; 0,214; 61

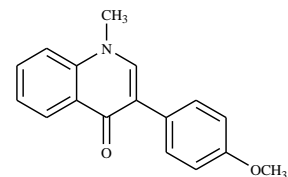


**32**



0,106

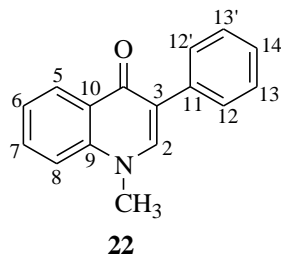
0,066; 0,213; 72



**33**

---

### 2.2.4.1. Dados referentes ao composto 1-metil-3-fenilquinolin-4(1H)-ona (22)



**Características de [22]:** Sólido amarelo claro

**CCD:**  $R_f = 0,55$  (Diclorometano:Acetato de etila, 1:2 v/v)

$T_f = 123,2 - 124,1^\circ\text{C}$

$T_{f(\text{lit.})} = 124^\circ\text{C}$

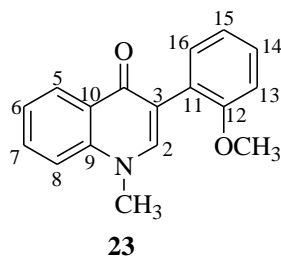
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3355, 3056, 2923, 1624, 1609, 1579, 1550, 1494, 1473, 1446, 1406, 1364, 1342, 1328, 1312, 1245, 1266, 1211, 1167, 1153, 1134, 1116, 1076, 1066, 1039, 1017, 997, 952, 911, 864, 813.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$   $\delta$  (J/Hz)):** 3,81 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,32-7,24 (m, 1H, H-14); 7,34-7,43 (m, 4H, H-8, H-6, H-13 e H-13'); 7,62-7,66 (m, 3H, H-12, H-12' e H-7); 7,67 (s, 1H, H-2); 8,55 (dd,  $J_{5,6} = 8,4$  Hz,  $J_{5,7} 1,5$  Hz, 1H, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  40,4 ( $\text{CH}_3$ ); 114,9 (C-2); 121,6 (C-8); 123,5 (C-6); 126,7 (C-5); 127,2 (C-14); 127,9 (C-13 e C-13'); 128,4 (C-12 e C12'); 131,7 (C-11); 135,1 (C-7); 139,6 (C-9); 142,4 (C-3); 175,5 (C=O).

**EM,  $m/z$  (%):** 236 ( $[\text{M}+1]^+$ , 9); 235 ( $[\text{M}]^+$ , 58); 234 (100); 207 (9); 165 (6); 125 (9); 117 (12).

**2.2.4.2. Dados referentes ao composto 3-(2-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (23)**



**Características de [23]:** Óleo amarelo claro

**CCD:**  $R_f = 0,25$  (Hexano:Acetato de etila, 1:2 v/v)

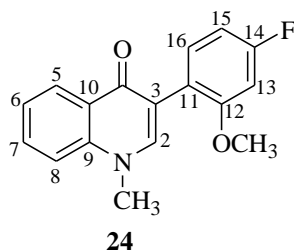
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3047, 2924, 2834, 1625, 1580, 1551, 1494, 1473, 1461, 1432, 1403, 1365, 1325, 1264, 1239, 1209, 1179, 1165, 1140, 1114, 1066, 1046, 1022, 916, 872, 801, 782, 754, 728, 699, 660, 635, 582, 551, 496, 473.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,74 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,75 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,9-7,03 (m, 2H, H13 e H8); 7,23-7,31 (m, 1H, H-6); 7,32-7,38 (m, 2H, H-15 e H-14); 7,41 (dd,  $J_{16,15} = 8,4$  Hz,  $J_{16,14} = 1,5$  Hz, 1H, H-16); 7,58-7,65 (m, 1H, H-7); 7,66 (s, 1H, H-2); 8,51 (dd,  $J_{5,6} = 8,3$  Hz,  $J_{5,7} = 1,4$  Hz, 1H, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  40,6 ( $\text{NCH}_3$ ); 55,7 ( $\text{OCH}_3$ ); 111,2 (C-8); 115,2 (C-15); 118,6 (C-3); 120,4 (C-11); 123,5 (C-15); 124,2 (C-6); 126,9 (C-5); 127,3 (C-10); 128,7 (C-14); 131,7 (C-16); 131,9 (C-7); 140,0 (C-2); 144,1 (C-9); 157,1 (C-12); 175,8 (C=O).

**EM,  $m/z$  (%):** 266 ( $[\text{M}+1]^+$ , 2); 265 ( $[\text{M}]^+$ , 14); 249 (7); 248 (34); 236 (9); 235 (17); 234 (100); 219 (7); 125 (9), 116 (7); 110 (5).

### 2.2.4.3. Dados referentes ao composto 3-(4-fluoro-2-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (24)



**Características de [24]:** Cristal branco

**CCD:**  $R_f = 0,59$  (Hexano:Acetato de etila, 1:2 v/v)

$T_f = 155,4-156,2$  °C

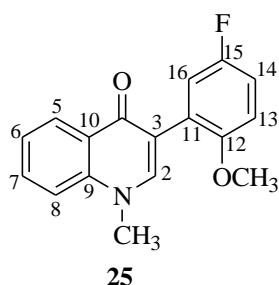
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3496, 3040, 3018, 1623, 1615, 1603, 1595, 1568, 1544, 1500, 1478, 1465, 1451, 1431, 1418, 1398, 1369, 1345, 1332, 1295, 1245, 1211, 1189, 1171, 1149, 1117, 1105, 1087, 861.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,75 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,80 (s, 3H, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,58-6,78 (m, 2H, H-8 e H-13); 7,31-7,47 (m, 3H, H-6, H-15, H-7); 7,52-7,78 (m, 2H, H-16 e H-2), 8,43-8,59 (m, 1H, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$**  40,6 ( $\text{NCH}_3$ ); 55,9 ( $\text{OCH}_3$ ); 99,3 (d,  $J_{\text{F},13} = 25,6$  Hz, 1C, C-13); 106,8 (d,  $J_{\text{F},15} = 21$  Hz, 1C, C-15); 115,1 (C3); 118,1 (C8); 120,0 (d,  $J_{\text{F},11} = 3,3$  Hz, 1C, C-11); 123,6 (C6); 126,9 (C10); 127,5 (C5); 131,8 (C7); 132,7 (d,  $J_{\text{F},16} = 9,8$  Hz, 1C, C-16); 140,1 (C9); 144,0 (C2); 158,3 (d,  $J_{\text{F},12} = 10,0$  Hz, 1C, C-12); 163,0 (d,  $J_{\text{F},14} = 245,3$  Hz, 1C, C-14); 175,8 (C=O).

**EM,  $m/z$  (%):** 284 ( $[\text{M}+1]^+$ , 3); 283 ( $[\text{M}]^+$ , 18); 267 (8); 266 (39); 253 (19); 252 (100); 237 (11); 125 (10); 118 (6).

#### 2.2.4.4. Dados referentes ao composto 3-(5-fluoro-2-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (25)



**Características de [25]:** Cristal branco

**CCD:**  $R_f = 0,63$  (Hexano:Acetato de etila, 1:2 v/v)

**Tf** = 148,7-149,4 °C

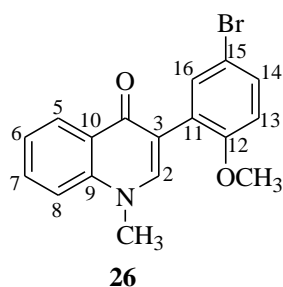
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3446, 3072, 3014, 1633, 1603, 1583, 1555, 1497, 1475, 1458, 1434, 1417, 1408, 1374, 1320, 1296, 1257, 1215, 1191, 1169, 1137, 1123, 1062, 1039, 1031, 1023, 978, 944, 929, 908, 874, 831, 805, 792.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,74 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,81 (s, 3H, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,82-6,89 (m, 1H, H8); 6,89-6,99 (m, 1H, H-13); 7,24 (dd,  $J_{14,13} = 9,3$  Hz,  $J_{14,16} = 3,1$  Hz 1H, H-14), 7,35-7,43 (m, 2H, H-6 e H-16), 7,63-7,71 (m, 1H, H-7), 7,74 (s, 1H, H-2), 8,37-8,60 (m, 1H, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$**  40,7 ( $\text{NCH}_3$ ); 56,4 ( $\text{OCH}_3$ ); 112,2 (d,  $J_{\text{F},3} = 8,5$  Hz, 1C, C-13); 114,4 (d,  $J_{\text{F},14} = 21$  Hz, 1C, C-14); 115,2 (C8); 117,5 (d,  $J_{\text{F},3} = 1,5$  Hz, 1C, C-3); 118,6 (d,  $J_{\text{F},16} = 23,5$  Hz, 1C, C-16); 123,7 (C6); 125,5 (d,  $J_{\text{F},11} = 8,5$  Hz, 1C, C-11); 127,0 (C10); 127,4 (C5); 131,9 (C7); 140,0 (C9); 144,3 (C2); 153,2 (d,  $J_{\text{F},12} = 2,1$  Hz, 1C, C-12); 156,8 (d,  $J_{\text{F},15} = 238$  Hz, 1C, C-15), 175,4 (C=O).

**EM,  $m/z$  (%):** 284 ( $[\text{M}+1]^+$ , 3); 283 ( $[\text{M}]^+$ , 16); 266 (28); 253 (19); 252 (100); 237 (8); 224 (4).

**2.2.4.5. Dados referentes ao composto 3-(5-bromo-2-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (26)**



**Características de [26]:** Cristal branco

**CCD:**  $R_f = 0,61$  (Hexano:Acetato de etila, 1:2 v/v)

$T_f = 157,8-158,8$  °C

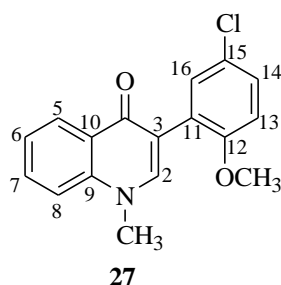
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3446, 3101, 1625, 1609, 1579, 1553, 1500, 1487, 1474, 1463, 1451, 1435, 1391, 1360, 1338, 1314, 1284, 1272, 1243, 1207, 1181, 1166, 1147, 1121, 1023, 930, 889, 867, 820, 761.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,74 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,81 (s, 3H, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,79 (d,  $J_{13,14} = 8,8$  Hz, 1H, H-13); 7,29-7,43 (m, 3H, H-14, H-6 e H-8); 7,55 (d,  $J_{16,14} = 2,5$  Hz, 1H, H-16), 7,63-7,68 (m, 1H, H-7), 7,69 (s, 1H, H-2), 8,50 (dd,  $J_{5,6} = 8,0$  Hz,  $J_{5,7} = 1,0$  Hz, 1H, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$**  40,7 ( $\text{NCH}_3$ ); 56,0 ( $\text{OCH}_3$ ); 112,6 (C-3); 112,8 (C-8); 115,2 (C-15); 117,5 (C-13); 123,8 (C-6); 126,2 (C-5); 126,8 (C-10); 127,3 (C-11); 131,2 (C-14); 132,0 (C-16); 134,4 (C-7); 140,0 (C-9); 144,2 (C-2); 156,3 (C-12); 175,3 (C=O).

**EM,  $m/z$  (%):** 345 ( $[\text{M}+2]^+$ , 28,48); 344 ( $[\text{M}+1]^+$ , 11); 343 ( $[\text{M}]^+$ , 29,03); 329 (7); 328 (36); 327 (7); 326 (37); 315 (18); 314 (100), 313 (16); 312 (91); 248 (10); 234 (20); 233 (27); 206 (9); 189 (9); 132 (18); 110 (30); 102 (11); 77 (14).

#### 2.2.4.6. Dados referentes ao composto 3-(5-cloro-2-metoxifenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (27)



**Características de [27]:** Cristal branco

**CCD:**  $R_f = 0,60$  (Hexano:Acetato de etila, 1:2 v/v)

$T_f = 162,3 - 163,4$  °C

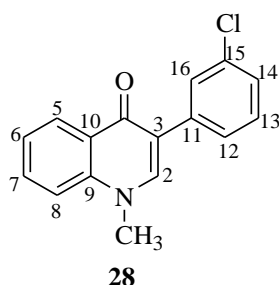
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3447, 3105, 1625, 1609, 1578, 1554, 1492, 1475, 1465, 1453, 1441 1435, 1395, 1359, 1339, 1275, 1245, 1208, 1182, 1167, 1147, 1121, 1063, 1040, 1021, 960, 933, 898, 868, 821, 761, 703.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,75 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 3,81 (s, 3H, 3H,  $\text{OCH}_3$ ); 6,84 (d,  $J_{13,14} = 8,8$  Hz, 1H, H-13); 7,12-7,27 (m, 1H, H-8); 7,40 (m, 3H, H-7, H-6, H-16), 7,55-758 (m, 2H, H-14 e H-2), 8,50 (dd,  $J_{5,6} = 8,0$  Hz,  $J_{5,7} = 1,0$  Hz, 1H, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  40,7 ( $\text{NCH}_3$ ); 56,1 ( $\text{OCH}_3$ ); 112,4 (C-3); 115,2 (C-8); 117,6 (C-13); 123,7 (C-6); 125,2 (C-5); 125,8 (C-14); 125,9 (C-5); 127,4 (C-11); 128,2 (C-15); 131,6 (C-16); 132,0 (C-7); 140,0 (C-9); 144,1 (C-2); 155,8 (C-12), 175,4 (C=O).

**EM,  $m/z$  (%):** 301 ( $[\text{M}+2]^+$ , 7); 299 ( $[\text{M}]^+$ , 19); 284 (9); 282 (24); 270 (38); 269 (19); 268 (100); 253 (9); 243 (10); 233 (14); 190 (9); 132 (18); 110 (30); 102 (11); 77 (14).

**2.2.4.7. Dados referentes ao composto 3-(3-clorofenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (28)**



**Características de [28]:** Sólido branco

**CCD:**  $R_f = 0,54$  (Hexano:Acetato de etila, 1:3 v/v)

$T_f = 164,6 - 165,4$  °C

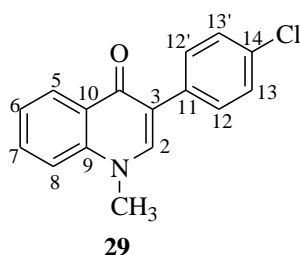
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3445, 3049, 2979, 1627, 1609, 1590, 1576, 1556, 1500, 1480, 1457, 1423, 1398, 1359, 1330, 1307, 1255, 1245, 1214, 1175, 1141, 1118, 1101, 1080, 1070, 1021, 994, 953, 916, 885, 809, 763, 754, 692.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,83 (s, 3H, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,17-7,32 (m, 2H, H-8 e H-6); 7,36-7,46 (m, 2H, H-13 e H-14), 7,53 (dd,  $J_{12,13} = 7,3$  Hz,  $J_{12,14} = 1,5$  Hz, 1H, H-12), 7,61-7,74 (m, 3H, H-2, H-7 e H-16), 8,51 (dd,  $J_{5,6} = 8,2$  Hz,  $J_{5,7} = 1,4$  Hz, 1H, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  40,8 ( $\text{CH}_3$ ); 115,2 (C-3); 120,3 (C-8); 124,0 (C-6); 125,6 (C-10); 126,9 (C-12); 127,1 (C-5); 127,41 (C-14); 128,4 (C-16); 129,3 (C-13); 132,1 (C-15); 133,9 (C-7); 137,2 (C-11); 139,8 (C-9); 142,7 (C-2); 175,4 (C=O).

**EM,  $m/z$  (%):** 271 ( $[\text{M}+2]^+$ , 19); 270 ( $[\text{M}+1]^+$ , 41); 269 ( $[\text{M}]^+$ , 59); 268 (100); 234 (9); 219 (9); 190 (18); 116 (14); 103 (9); 102 (31); 77 (15).

**2.2.4.8. Dados referentes ao composto 3-(4-clorofenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (29)**



**Características de [29]:** Sólido branco

**CCD:**  $R_f = 0,54$  (Hexano:Acetato de etila, 1:3 v/v)

$T_f = 195,7 - 196,5$  °C

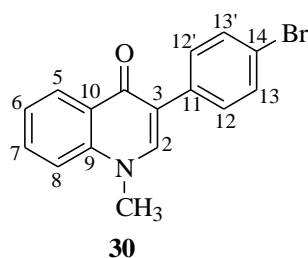
**IV (KBr,  $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3041, 3021, 1622, 1608, 1575, 1550, 1503, 1492, 1473, 1455, 1434, 1415, 1393, 1364, 1338, 1301, 1249, 1213, 1181, 1161, 1124, 1092, 1039, 1015, 948, 937, 931, 868, 830, 808, 790, 757, 719.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (J/Hz):** 3,82 (s, 3H, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,24-7,31 (m, 2H, H-8 e H-6); 7,35-7,42 (m, H-13 e H-13'), 7,56 (d,  $J = 8,6$  Hz, 2H, H-12 e H-12'), 7,60-7,74 (m, 2H, H-2 e H-7), 8,51 (dd,  $J_{5,6} = 8,4$  Hz,  $J_{5,7} = 1,2$  Hz, 1H, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$**  40,8 ( $\text{CH}_3$ ); 115,2 (C-3); 120,5 (C-8); 123,9 (C-6); 127,0 (C-10); 128,2 (C-13 e C-13'); 129,8 (C-12 e C-12'); 132,1 (C-11); 132,6 (C-7); 133,8 (C-14); 139,8 (C-9); 142,5 (C-2); 175,5 (C=O).

**EM,  $m/z$  (%):** 271 ( $[\text{M}+2]^+$ , 19); 270 ( $[\text{M}+1]^+$ , 41); 269 ( $[\text{M}]^+$ , 59); 268 (100); 234 (9); 219 (9); 190 (18); 116 (14); 103 (9); 102 (31); 77 (15).

**2.2.4.9. Dados referentes ao composto 3-(4-bromofenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (30)**



**Características de [30]:** Sólido amarelo claro

**CCD:**  $R_f = 0,46$  (Hexano:Acetato de etila, 1:2 v/v)

$T_f = 189,4-190,2$  °C

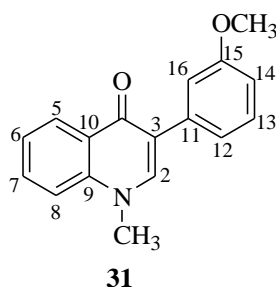
**IV( $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3399, 3048, 945, 2918, 1850, 1492, 2363, 2341, 2236, 2185, 2151, 2080, 2016, 1904, 1829, 1718, 1671, 1620, 1610, 1577, 1549, 1486, 1434, 1389, 1362, 1327, 1241, 1214, 1179, 1165, 1116, 1069, 1039, 1005, 958, 915, 865, 831, 810, 795, 756, 719, 693.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  (J/Hz); 3,89 (s, 3H,  $\text{NCH}_3$ ); 7,29-7,43 (m, 3H, H-8, H-13 e H-13'); 7,59-7,63 (m, 1H, H-6); 7,66-7,77 (m, 3H, H-7, H-12 e H-12'), 8,25 (s, 1H, H-2), 8,30 (dd,  $J_{5,6} = 8,1$  Hz,  $J_{5,7} = 1,3$  Hz, 1H, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):**  $\delta$  40,8 ( $\text{CH}_3$ ); 115,2 (C-3); 120,5 (C-8); 123,9 (C-6); 127,0 (C-10); 128,2 (C-13 e C-13'); 129,8 (C-12 e C-12'); 132,1 (C-11); 132,6 (C-7); 133,8 (C-14); 139,8 (C-9); 142,5 (C-2); 175,52 (C=O).

**EM,  $m/z$  (%):** 315 ( $[\text{M}+2]^+$ , 44); 314 ( $[\text{M}+1]^+$ , 65); 313 ( $[\text{M}]^+$ , 44); 234 (10); 233 (12); 219 (10); 207 (20); 190 (18); 164 (10); 163 (13); 116 (28); 103 (11); 101 (10); 81 (12); 76 (14); 75 (17); 74 (12); 69 (19); 67 (15); 63 (17); 57 (13); 55 (29); 51 (33); 50 (23); 45 (20); 44 (100).

**2.2.4.10. Dados referentes ao composto 3-(3-metoxifenil)-metilquinolin-4(1H)-ona (31)**



**Características de [31]:** Cristal cinza

**CCD:**  $R_f = 0,25$  (Hexano:Acetato de etila, 1:2 v/v)

**T<sub>f</sub>** = 111,6 – 112,7 °C

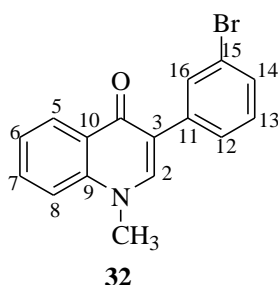
**IV (cm<sup>-1</sup>)  $\bar{\nu}_{\max}$ :** 3044, 1621, 1600, 1574, 1549, 1490, 1448, 1424, 1399, 1361, 1326, 1283, 1232, 1201, 1165, 1118, 1092, 1067, 1038, 1021, 994, 959, 911, 869, 826, 802, 777, 757, 731, 693, 473.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  (J/Hz): 3,79 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,82 (s, 3H, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,72-6,91 (m, 1H, H-8); 7,79-7,86 (m, 1H, H-14); 7,23-7,33 (m, 2H, H-12, H-16), 7,35-7,41 (m, 2H, H-13 e H-6), 7,57-7,72 (m, 2H, H-7 e H-2); 8,53 (dd,  $J_{5,6} = 8,3$  Hz,  $J_{5,7} = 1,5$  Hz, 1H, H-5).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):**  $\delta$  40,7 (NCH<sub>3</sub>); 55,2 (OCH<sub>3</sub>); 113,0 (C-3); 114,0 (C-8); 115,1 (C-14); 120,8 (C-16); 121,5 (C-12); 123,7 (C-6); 127,1 (C-10); 127,4 (C-5); 129,1 (C-13); 131,9 (C-7); 136,8 (C-11); 139,8 (C-9); 142,7 (C-2); 159,4 (C-15); 175,7 (C=O).

**EM, m/z (%):** 266 ([M+1]<sup>+</sup>, 2); 265 ([M]<sup>+</sup>, 14); 249 (7); 248 (34); 236 (9); 235 (17); 234 (100); 219 (7); 125 (9), 116 (7); 110 (5).

**2.2.4.11. Dados referentes ao composto 3-(3-bromofenil)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (32)**



**Características de [32]:** Sólido amarelo claro

**CCD:**  $R_f = 0,45$  (Hexano:Acetato de etila, 1:2 v/v)

$T_f = 163,1 - 163,9$  °C

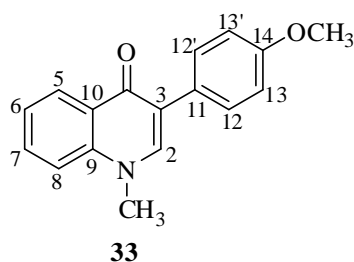
**IV ( $\text{cm}^{-1}$ )  $\bar{\nu}_{\text{max}}$ :** 3368, 3055, 2953, 2918, 2850, 1619, 1610, 1576, 1547, 1496, 1437, 1390, 1363, 1327, 1242, 1214, 1165, 1117, 1069, 1039, 1006, 963, 911, 866, 832, 812, 797, 757, 722, 695, 637, 540, 477.

**RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):**  $\delta$  (J/Hz); 3,91 (s, 3H, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 7,28-735 (m, 1H, H-8); 7,36-7,48 (m, H-13 e H-16), 7,54-7,80 (m, 3H, H-7, H-12 e H-14), 7,89 (t,  $J = 1,7$  Hz, 1H, H-6), 8,29 (dd,  $J_{5,6} = 8,1$  Hz,  $J_{5,7} = 1,2$  Hz, 1H, H-5); 8,39 (s, 1H, H-2).

**RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz, DMSO- $\text{D}_6$ ):**  $\delta$  40,6 ( $\text{CH}_3$ ); 117,1 (C-13); 118,0 (C-3); 124,2 (C-8); 125,5 (C-10); 126,6 (C-6); 127,0 (C-5); 127,0 (C-12); 128,2 (C-14); 130,1 (C-16); 132,5 (C-7); 133,0 (C-15); 138,4 (C-11); 140,2 (C-9); 144,8 (C-2); 174,4 (C=O).

**EM,  $m/z$  (%):** 315 ( $[\text{M}+2]^+$ , 44); 314 ( $[\text{M}+1]^+$ , 65); 313 ( $[\text{M}]^+$ , 44); 234 (10); 233 (12); 219 (10); 207 (20); 190 (18); 164 (10); 163 (13); 116 (28); 103 (11); 101 (10); 81 (12); 76 (14); 75 (17); 74 (12); 69 (19); 67 (15); 63 (17); 57 (13); 55 (29); 51 (33); 50 (23); 45 (20); 44 (100).

**2.2.4.12. Dados referentes ao composto 3-(4-metoxifeni)-1-metilquinolin-4(1H)-ona (33)**



**Características de [33]:** Cristal cinza

**CCD:**  $R_f = 0,25$  (Hexano:Acetato de etila, 1:2 v/v)

$T_f = 147,8 - 148,4$  °C

**IV (cm<sup>-1</sup>)  $\bar{\nu}_{max}$ :** 3044, 2934, 2832, 1621, 1600, 1574, 1549, 1490, 1448, 1423, 1399, 1360, 1337, 1325, 1283, 1250, 1231, 1200, 1164, 1117, 1067, 1037, 1020, 994, 960, 910, 861, 825, 802, 777, 756, 728, 691.

**RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (J/Hz):** 3,79 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>); 3,82 (s, 3H, 3H, OCH<sub>3</sub>); 6,84-6,91 (m, 2H, H-13 e H-13'); 7,28-7,38 (m, 2H, H-8 e H-6); 7,51-7,64 (m, 4H, H-2, H-7, H-12 e H-12'); 8,50 (dd,  $J_{5,6} = 8,0$  Hz,  $J_{5,7} = 1,1$  Hz, 1H, H-5).

**RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>):  $\delta$**  40,6 (NCH<sub>3</sub>); 55,2 (OCH<sub>3</sub>); 113,6 (C-3); 115,1 (C-13 e C-13'); 121,4 (C-8); 123,5 (C-6); 126,9 (C-10); 127,2 (C-11); 127,8 (C-5); 129,6 (C-12 e C-12'); 131,7 (C-7); 139,8 (C-9); 142,1 (C-2); 158,6 (C-14); 175,8 (C=O).

**EM,  $m/z$  (%):** 266 ([M+1]<sup>+</sup>, 2); 265 ([M]<sup>+</sup>, 14); 249 (7); 248 (34); 236 (9); 235 (17); 234 (100); 219 (7); 125 (9), 116 (7); 110 (5).

### **2.3. Avaliação das atividades biológicas dos compostos 19 a 33 sobre o desenvolvimento radicular e da parte aérea de sementes de pepino (*Cucumis sativus*) e sorgo (*Sorghum bicolor*)**

#### **2.3.1. Preparo das soluções utilizadas no ensaio biológico**

Em um balão volumétrico de 50 mL adicionou-se a respectiva quinolona juntamente com 150 µL de DMSO. O volume foi completado com água destilada previamente fervida e a solução resultante (400 µM) foi sonicada por 5 minutos. A partir desta solução foram preparadas as soluções de 200, 100 e 50 µM.

Soluções de 200, 100 e 50 µM do herbicida comercial Dual, em DMSO 0,3%, foi empregada como controle positivo.

O controle negativo empregado foi água destilada fervida e DMSO 0,3%.

#### **2.3.2. Avaliação da atividade dos compostos 19-33 sobre o crescimento radicular e parte aérea de pepino e sorgo**

O experimento foi conduzido com 18 tratamentos (compostos **19-33**, Dual, DMSO 0,3% e água) e três repetições.

Cada repetição constituiu de uma placa de Petri (8,0 cm de diâmetro por 1,0 cm de altura), contendo papel de germinação tratado com 5 mL da solução contendo a quinolona e 20 sementes de sorgo (BRS 610/ Embrapa) ou pepino (Topseed).

As placas de Petri foram seladas com plástico filme e levadas à câmara para germinação a  $25 \pm 0,5$  °C, por cinco dias. Após esse período, foram mantidas em freezer por 24 horas, fotografadas e o crescimento radicular e da parte aérea foram medidos utilizando-se o programa Photomed 1.0. A partir das médias do crescimento radicular e da parte aérea foram calculadas as porcentagens de inibição ou estímulo em relação ao tratamento controle.

#### 2.4. Avaliação do efeito dos compostos 19, 20, 22 e 24-30 sobre o transporte de elétrons da fotossíntese

As quinolonas (**19**, **20**, **22** e **24-30**) foram enviados à *Università degli Studi di Ferrara - Itália*, no *Laboratorio di Fisiologia e Biochimica Vegetable* do professor Giuseppe Forlani, onde foram submetidas a ensaios para avaliação de seu efeito sobre o transporte de elétrons em cloroplastos extraídos de espinafre (*Spinacea oleracea L.*).

Os cloroplastos, fotossinteticamente ativos empregados foram isolados de folhas de espinafre, adquiridos em supermercados ou feiras livres. O material vegetal, do qual foi retirada a nervura central e extremidades apicais e basais, foi misturado com uma solução-tampão 20 mmol L<sup>-1</sup> de *N*-tris(hidroximetil)metilglicina(tricina)-NaOH (pH = 8,0; 5 mL de solução/g de material vegetal), previamente resfriada em banho de gelo e contendo 10 mmol L<sup>-1</sup> de NaCl, 5 mmol L<sup>-1</sup> de MgCl<sub>2</sub> e 0,4 mol L<sup>-1</sup> de sacarose. Em seguida, o sistema foi homogeneizado por 30 segundos em liquidificador.

Após a filtração, o filtrado foi centrifugado a 4 °C por 1 minuto a 500 g. O sobrenadante foi submetido a nova centrifugação (10 minutos, 1.500 g). Em seguida foi feita uma suspensão dos cloroplastos que se encontravam no precipitado. Esta foi diluída na proporção de 1:1 com uma solução tamponada de sacarose, mantida em banho de gelo, abrigada da luz e utilizada logo após a preparação. As amostras foram diluídas com acetona 80%, a absorbância de cada amostra foi determinada a 645 e 663 nm e a quantidade de clorofila calculada por meio da fórmula de Arnon:

$$\text{Clorofila } (\mu\text{g mL}^{-1}) = 20,2 (A_{645}) + 8,02 (A_{663})$$

A taxa de transporte de elétrons na fotossíntese foi medida pela redução do ferricianeto de potássio exposto a luz. Alíquotas da suspensão de cloroplastos com 20 µg de clorofila foram incubadas a 24 °C em cubetas de 1 mL contendo solução tamponada de tricina-NaOH (pH = 8,0), 10 mmol L<sup>-1</sup> de NaCl, 5 mmol L<sup>-1</sup> de MgCl<sub>2</sub>, 0,2 mol L<sup>-1</sup> de sacarose e 1 mmol L<sup>-1</sup> de K<sub>3</sub>[Fe(CN)<sub>6</sub>]. A avaliação foi efetuada expondo-se a cubeta a uma luz saturante (800 µmol m<sup>-2</sup> s<sup>-1</sup>) e a taxa de redução do ferricianeto foi medida a 420 nm a cada 30 segundos durante 10 minutos e comparada com um branco. A atividade foi calculada sobre a porção linear da curva, a partir de coeficiente de extinção molar de 1.000 M<sup>-1</sup> cm<sup>-1</sup>. O valor para controles não tratados foi 65,8 ± 2,0 nmol de ferricianeto reduzido s<sup>-1</sup> (mg de clorofila)<sup>-1</sup>.

Para cada composto foi preparada uma solução 25 mmol L<sup>-1</sup> ou 50 mmol L<sup>-1</sup> em DMSO, que foi subsequentemente diluída em água como apropriado.

O efeito sobre a reação de Hill dos compostos **19**, **20**, **22** e **24-30** foi avaliado adicionando-se 10 mM dos mesmos na reação. A atividade sobre a redução do ferricianeto foi avaliada durante 10 minutos, sendo as leituras realizadas em intervalos de 1 minuto. Foram feitas quatro replicatas e para cada experimento a atividade do controle negativo. Os resultados foram expressos como porcentagem dos controles não tratados.

## **2.5. Avaliação do efeito dos compostos 19, 20, 22 e 24-30 sobre a inibição do crescimento fotossintético da cianobactéria *Synechococcus* PCC 6301.**

A *Synechococcus* PCC 6301, foi cultivada a 24 ± 1 °C em 14 h/dias (150 mol m<sup>-2</sup> s<sup>-1</sup> PAR) e 10 h/noites. O crescimento foi seguido por medição da concentração de clorofila. Após transformação logarítmica dos dados, constantes de crescimento e tempos de geração foram calculados a partir da porção linear de cada curva. Para avaliar o efeito de um dado composto sobre o crescimento das células, as células tardias cultivadas foram sedimentadas por centrifugação 5 min a 4000 g, e utilizadas para inocular os poços de placas de Petri, 4,0 mL por poço, a uma densidade inicial de 2,0 mg L<sup>-1</sup> de clorofila. Em seguida, volumes adequados de soluções de trabalho de 100X em DMSO foram adicionados de modo a obter concentrações variando de 50 a 200 µM. Um delineamento inteiramente casualizado, com quatro repetições (12 para os controles não tratados) foi adotado. O crescimento celular em cada poço foi acompanhado durante uma semana por determinação diária da absorbância. Após transformação logarítmica dos dados, as constantes de crescimento foram calculadas e expressas como porcentagem do valor médio dos controles tratados com o mesmo volume de DMSO. Médias ± SE sobre repetições foram relatadas.

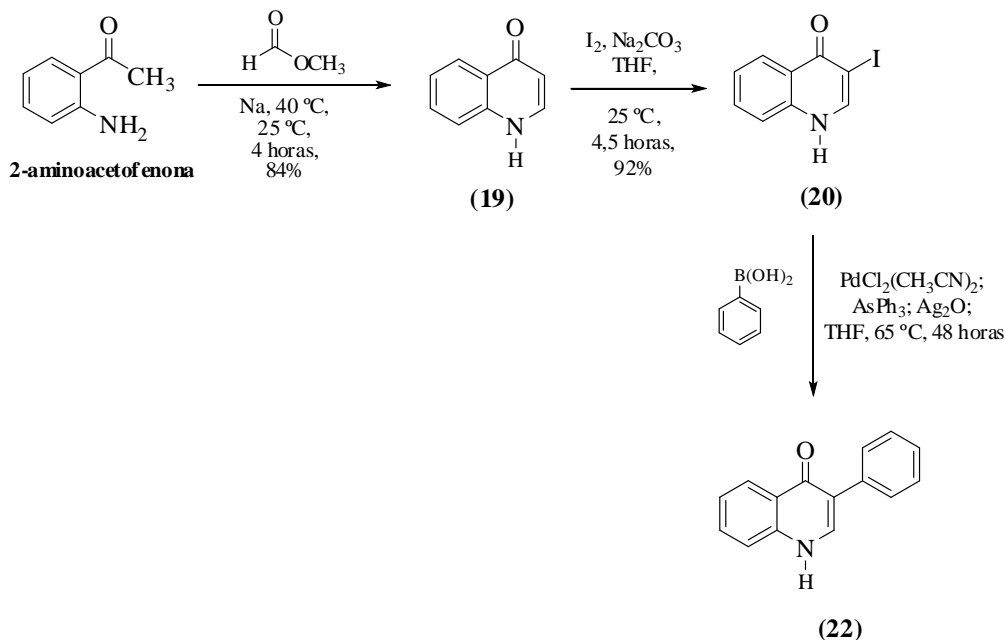
### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Considerando que quinolonas isoladas de *R. graveolens* com substituintes variados (alquil e aril) nos carbonos C2 e C3 apresentaram resultados expressivos em ensaios de inibição sobre a germinação e crescimento radicular de *Raphanus sativus* e *Lemma paucicostata* (Oliva *et al.*, 1999; 2003; Feo *et al.*, 2002) preparou-se uma série de 3-arylquinolin-4(1H)-onas para avaliação de fitotoxicidade das mesmas.

Para a obtenção do anel quinolin-4(1H)-ona empregou-se um procedimento clássico de reação de ciclocondensação, tendo como material de partida a 2-aminoacetofenona, disponível comercialmente.

A partir disto, para viabilizar uma etapa de acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura fez-se necessário adicionar um bom grupo abandonador à molécula.

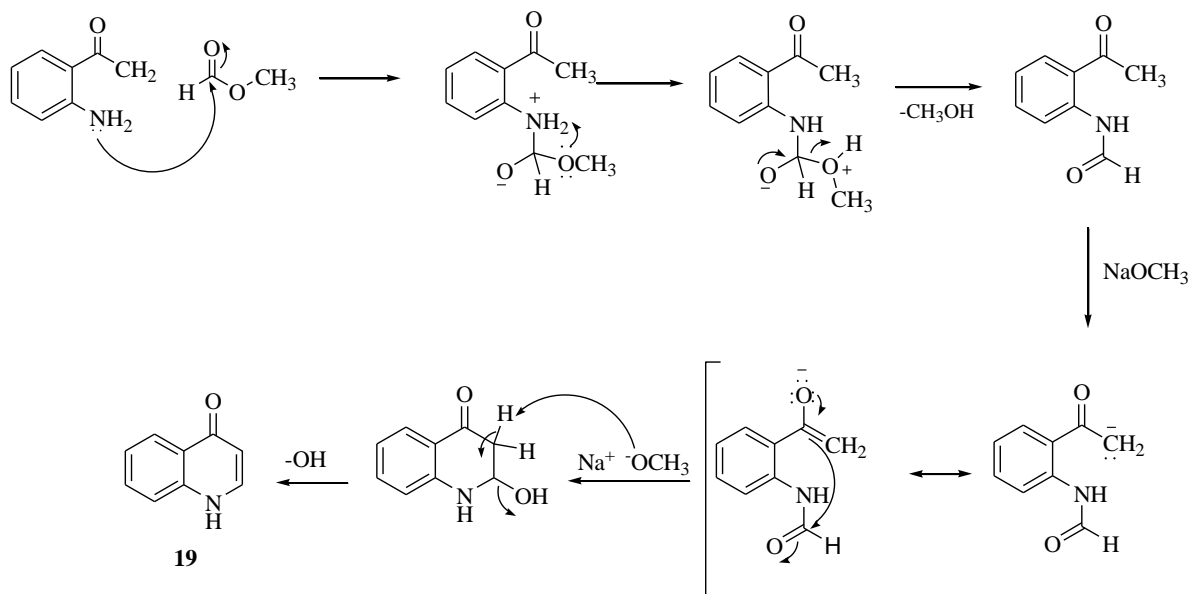
Como a iodação regioselectiva no carbono 3, é uma estratégia sintética bem estabelecida para a obtenção de 3-iodoquinolin-4(1H)-ona com bons rendimentos, o desenvolvimento de novas 3-arylquinolin-4(1H)-onas através deste método se mostrou uma alternativa promissora, por meio de uma rota sintética de 3 etapas (Esquema 1).



**Esquema 1.** Rota sintética proposta para a 3-fenilquinolin-4(1H)-ona (22).

### 3.1. Síntese da quinolin-4(1H)-ona

A primeira etapa da rota sintética envolveu a reação de ciclocondensação da 2-aminoacetofenona com o formato de metila, resultando na quinolona cujo mecanismo de formação está apresentado no Esquema 2 .



**Esquema 2.** Proposta de mecanismo para a formação da quinolin-4(1H)-ona (19).

A etapa de ciclocondensação se dá através do ataque nucleofílico do grupo amino da 2-aminoacetofenona ao formato de metila. Com a liberação de metanol, em presença de sódio, tem-se a formação do íon metóxido. O equilíbrio ceto-enólico é favorecido propiciando a formação do enolato e a reação de condensação intermolecular, que leva à formação da quinolin-4(1H)-ona (19) com 82% de rendimento.

A quinolona foi purificada e caracterizada pela análise dos espectros no Infravermelho, ressonância magnética nuclear de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, incluindo os espectros bidimensionais de correlação homonuclear <sup>1</sup>H x <sup>1</sup>H (COSY) e de correlação heteronuclear <sup>1</sup>H x <sup>13</sup>C (HSQC) e também da espectrometria de massas.

No espectro no IV (Figura 7) pode-se destacar a presença da banda de estiramento da ligação N-H em 3444 cm<sup>-1</sup>, característica de amina secundária ligada a um anel aromático, além da banda de estiramento de ligação C<sub>sp2</sub>-H de anel aromático em 3060 cm<sup>-1</sup>. Também observa-se a banda de estiramento de ligação C=C de anel aromático em 1473 cm<sup>-1</sup> (Barbosa, 2008).

Já a banda de estiramento da ligação C=O aparece em menor número de onda, 1637 cm<sup>-1</sup>, resultado da redução da frequência de absorção devido ao efeito de enfraquecimento desta ligação pela deslocalização dos elétrons no sistema  $\pi$  conjugado (Barbosa, 2008).

Os sinais nos espectros de RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C foram compatíveis com os dados descritos na literatura (Huang *et al.*, 2008; Shao *et al.*, 2009; Almeida *et al.*, 2010).

No espectro de RMN de <sup>1</sup>H de **19** (Figura 8) observou-se um simpleto largo  $\delta_H$  11,81 devido a uma velocidade de troca intermediária em que o hidrogênio (N-H) está parcialmente desacoplado (Siverstein e Webster, 2000). Além disto, observa-se um sinal referente a H-2 em  $\delta_H$  7,91, como um duplete duplo devido ao acoplamento com N-H e H-3. Observa-se também dois sinais em  $\delta_H$  8,09 e  $\delta_H$  7,53, ambos dupletos duplos, correspondentes a H-5 e H-8, respectivamente. Este espectro apresentou ainda os dupletos duplos em  $\delta_H$  7,63 e  $\delta_H$  7,31 referentes aos H-7 e H-6 e um sinal em  $\delta_H$  6,04 referente ao H-3, cujo desdobramento refere-se ao acoplamento com hidrogênio H-2.

As atribuições foram confirmadas com base nas informações fornecidas pelos mapas de contornos COSY (Figura 10), em que observa-se a correlação entre os sinais dos hidrogênios NH/H2 e H2/H3, além das correlações existentes entre os hidrogênios do anel aromático H7/H5, H5/H6, H6/H7, H7/H8 e H8/H6.

O espectro de RMN de <sup>13</sup>C de N19 (Figura 9) apresentou nove sinais como era esperado para este composto. A presença da carbonila pode ser comprovada pelo sinal em  $\delta_C$  178,9. Os sinais em  $\delta_C$  139,4,  $\delta_C$  125,5, que correspondem a carbonos não hidrogenados são atribuídos a C-9 e C-10, sendo C-9 o que possui maior deslocamento químico devido à soma dos efeitos de desblindagem exercidos pelo nitrogênio, diretamente ligado a ele, e pela carbonila. Os sinais em  $\delta_C$  108,6 e  $\delta_C$  139,4 foram atribuídos aos carbonos C-3 e C-2.

A partir do mapa de contornos HETCOR desta molécula (Figura 11) foi possível correlacionar os núcleos de <sup>1</sup>H x <sup>13</sup>C diretamente ligados, confirmando as atribuições dos sinais em  $\delta_C$  108,6; 118,2; 123,1; 124,9; 131,6 e 139,4 a C-3, C-8, C-6, C-5, C-7 e C-2, respectivamente.

O espectro de massas (Figura 12) apresentou o pico do íon molecular *m/z* 145, que corresponde ao que se esperava para **19**. Os demais picos formados podem ser explicados pelos mecanismos de fragmentação apresentados.

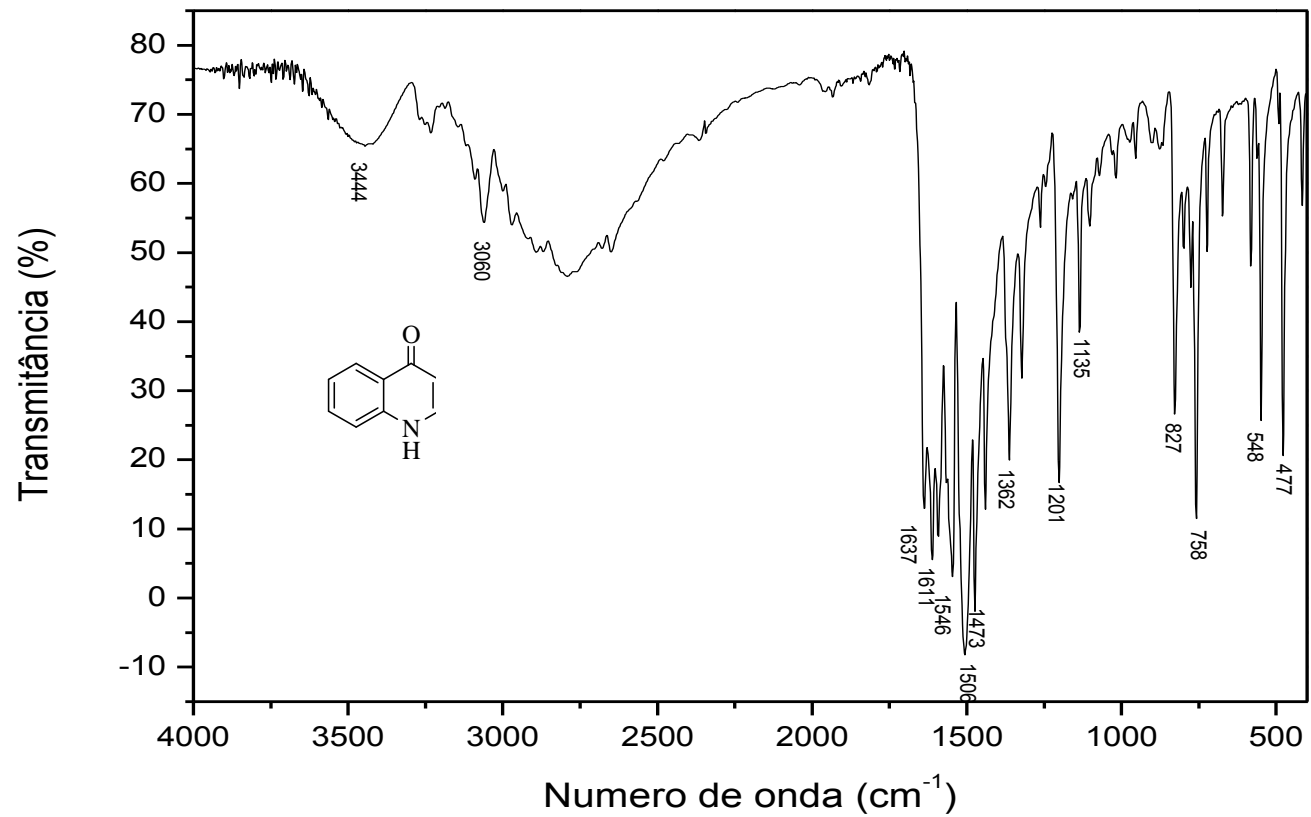
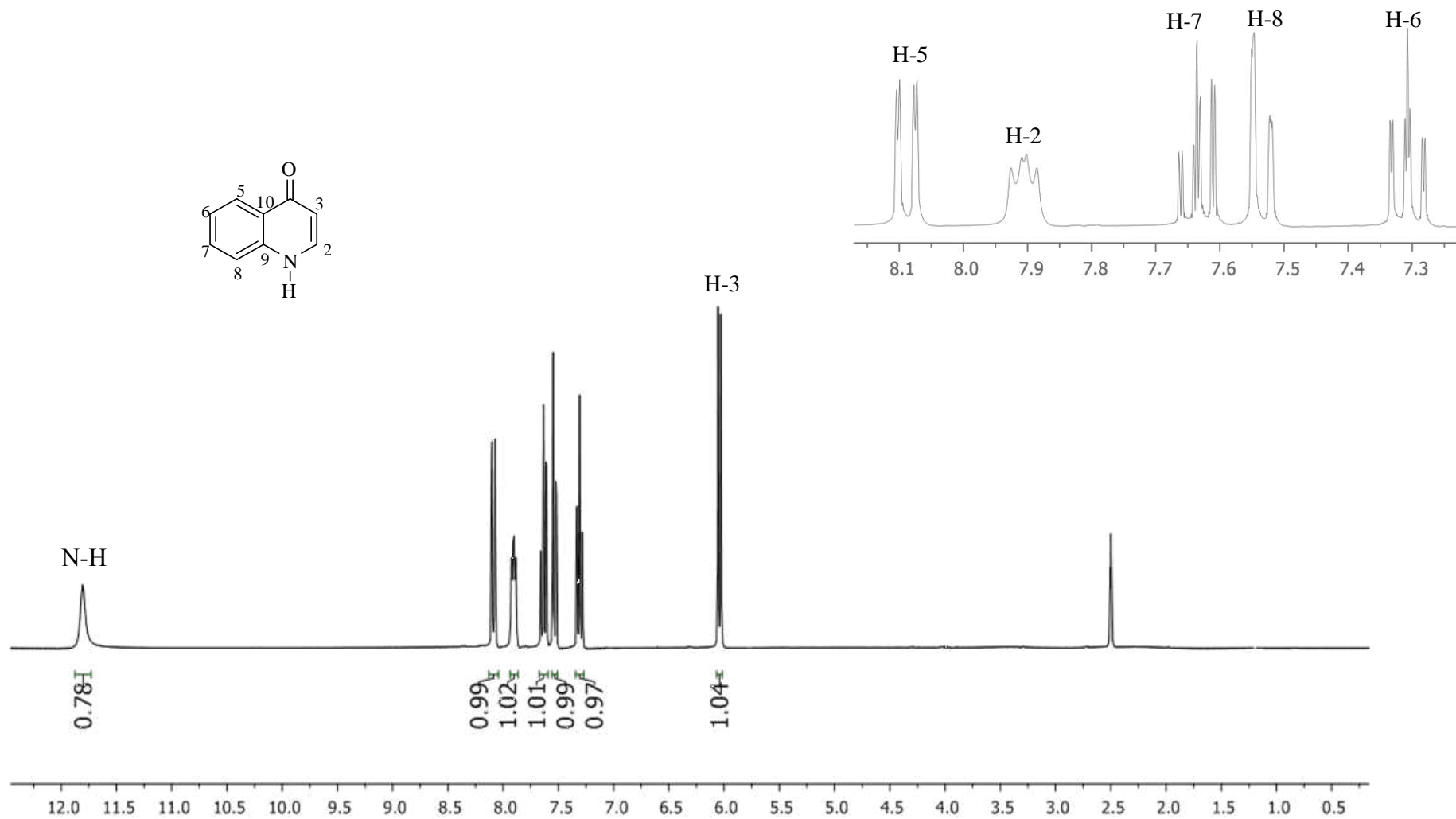


Figura 7. Espectro no IV da quinolin-4(1H)-ona 19.



**Figura 8.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **19**.

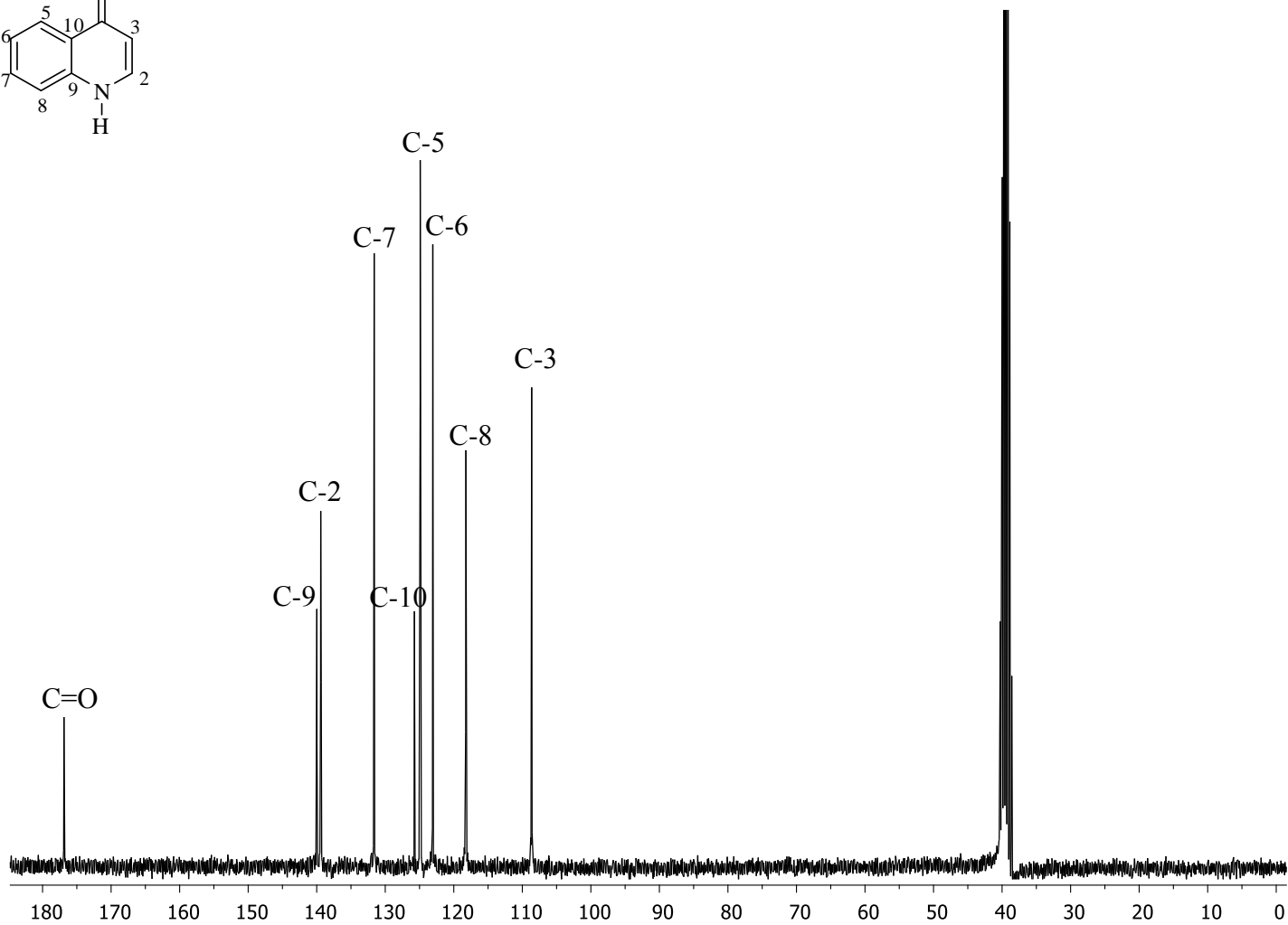
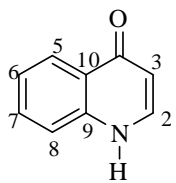
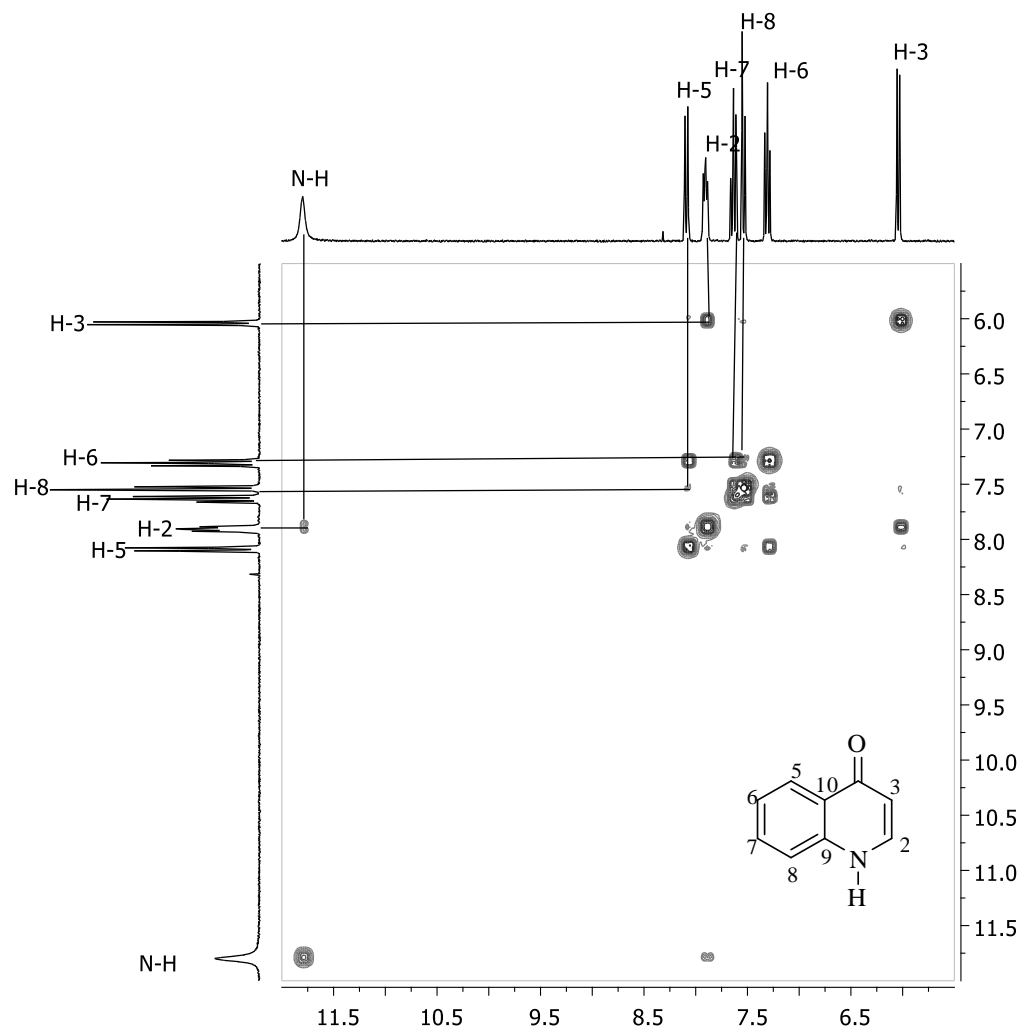
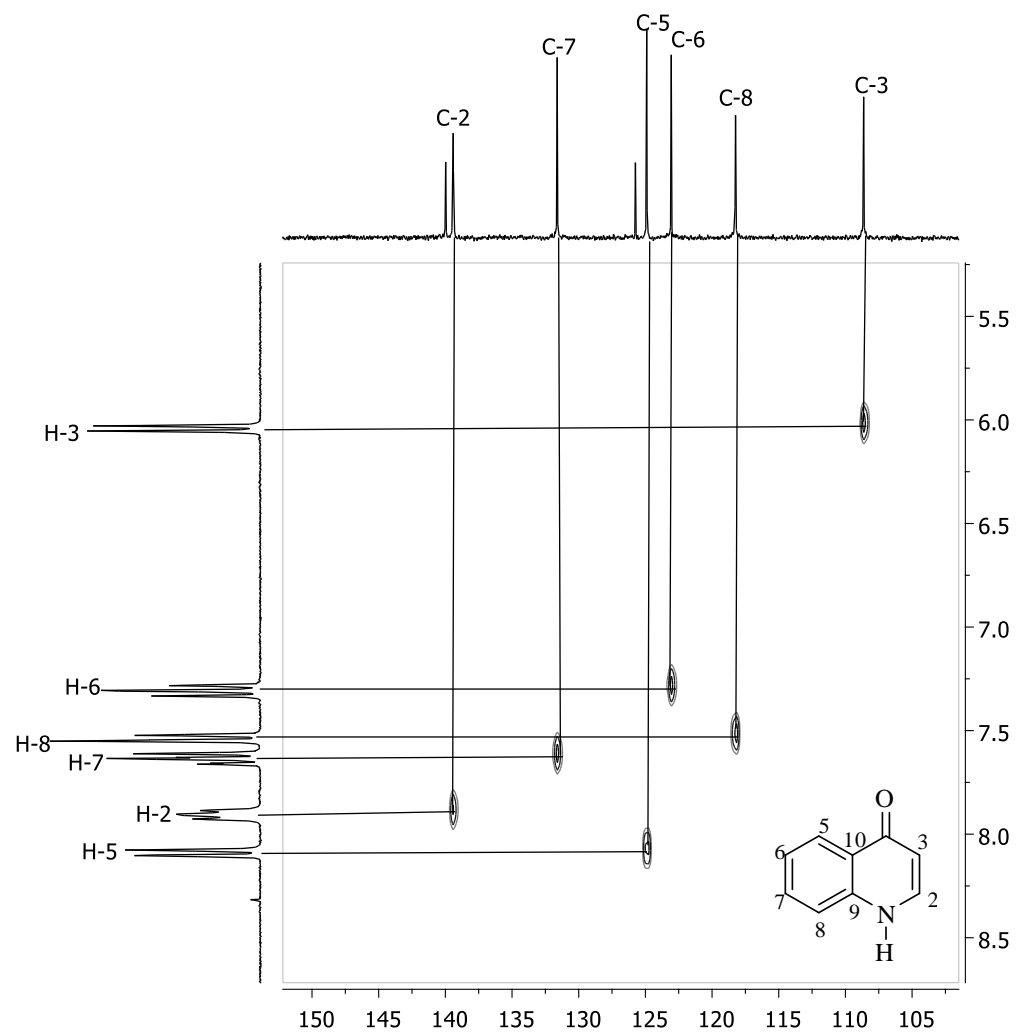


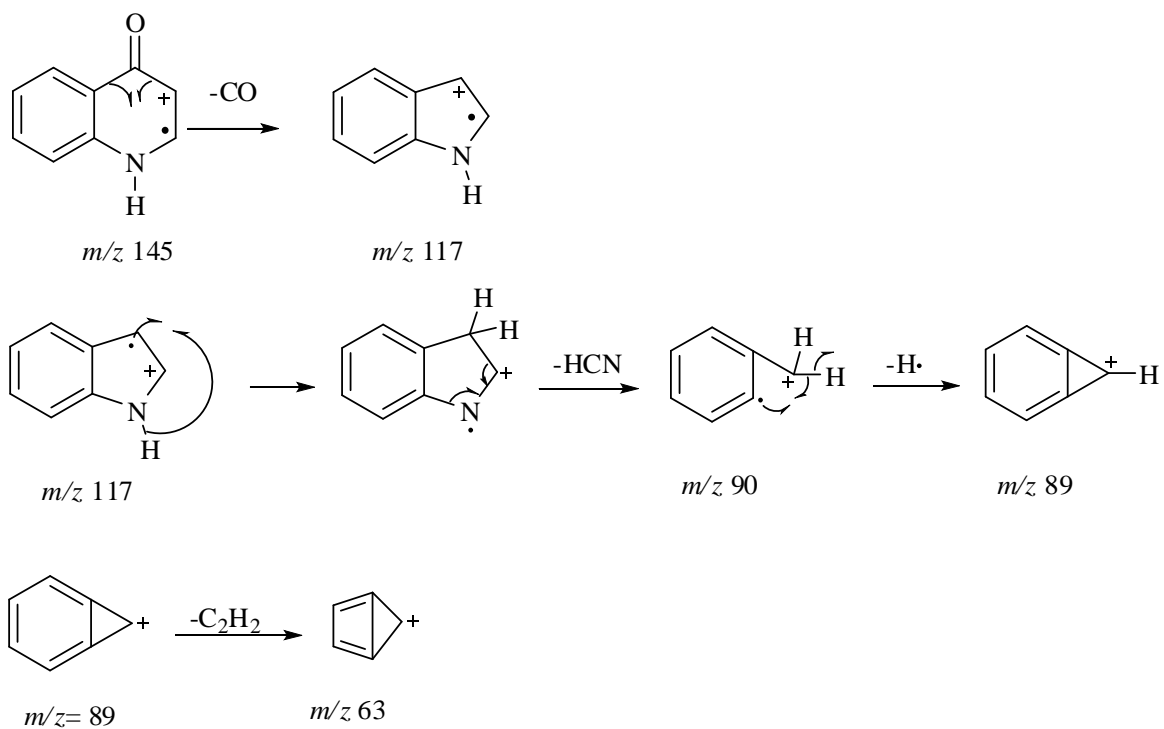
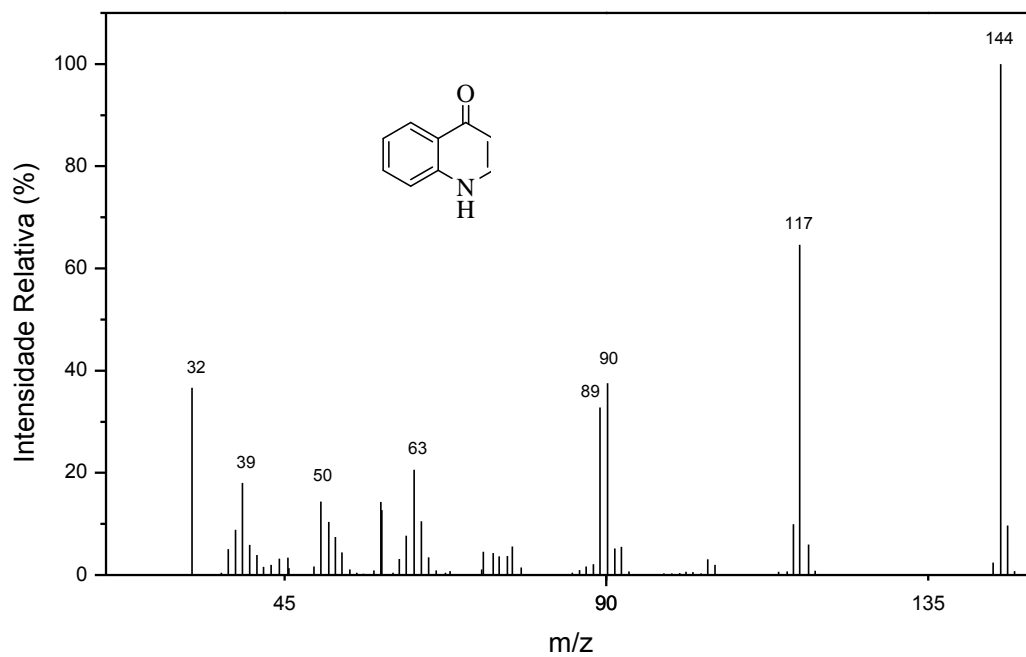
Figura 9. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto 19.



**Figura 10.** Mapa de contornos COSY do composto **19**.



**Figura 11.** Mapa de contornos HETCOR do composto **19**.

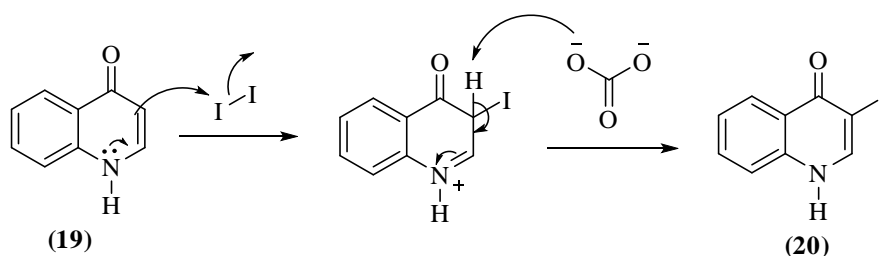


**Figura 12.** Espectro de massas e principais fragmentações do composto **19**.

### 3.2. Síntese da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona

Reações de acoplamento cruzado ocorrem mais facilmente pelo deslocamento de átomos de cloro, bromo ou iodo na etapa de transmetalização (Mphahlele e Lesenyeh, 2013). Como o iodo é o halogênio que se comporta como o melhor grupo de saída, a conversão da quinolin-4(1H)-ona (**19**) na 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**20**) se mostrou a alternativa mais apropriada para obtenção de um substrato reativo para uma posterior reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura, levando às 3-arylquinolonas de interesse.

Desta forma, a segunda etapa da rota sintética proposta consistiu na reação de iodação do composto **19** empregando-se iodo em meio básico (Mphahlele *et al.* 2006). A reação ocorre de acordo com o mecanismo apresentado no Esquema 3.



**Esquema 3.** Mecanismo da formação da 3-iodoquinolin-4(1H)-ona (**20**).

A formação do produto iodado foi evidenciada pela presença da banda em 758 cm<sup>-1</sup> no espectro no IV (Figura 13), correspondente ao estiramento da ligação C-I. Além das demais bandas observadas no espectro do material de partida.

O espectro de RMN <sup>1</sup>H (Figura 14), apresentou um simpleto em δ<sub>H</sub> 8,51 integrado para um hidrogênio, atribuído a H-2, que não apresentou mais o desdobramento pelo acoplamento com H-3, confirmando a iodação eletrofílica regioseletiva no carbono 3. Os demais sinais seguiram o mesmo padrão daqueles observados para o material de partida.

No espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 15) podemos destacar a presença do sinal correspondente a C3 em δ<sub>C</sub> 81,3, uma região de menor deslocamento químico em relação ao material de partida devido à presença do iodo, que embora seja um átomo eletronegativo, exerce um efeito indutivo mais significativo, responsável pela blindagem do carbono 3.

No espectro de massas (Figura 16) pode-se observar o pico do íon molecular em *m/z* 271 correspondente ao esperado para a molécula, além de um pico intenso em *m/z*

144 referente à perda de um radical iodo, confirmando a formação do composto de interesse.

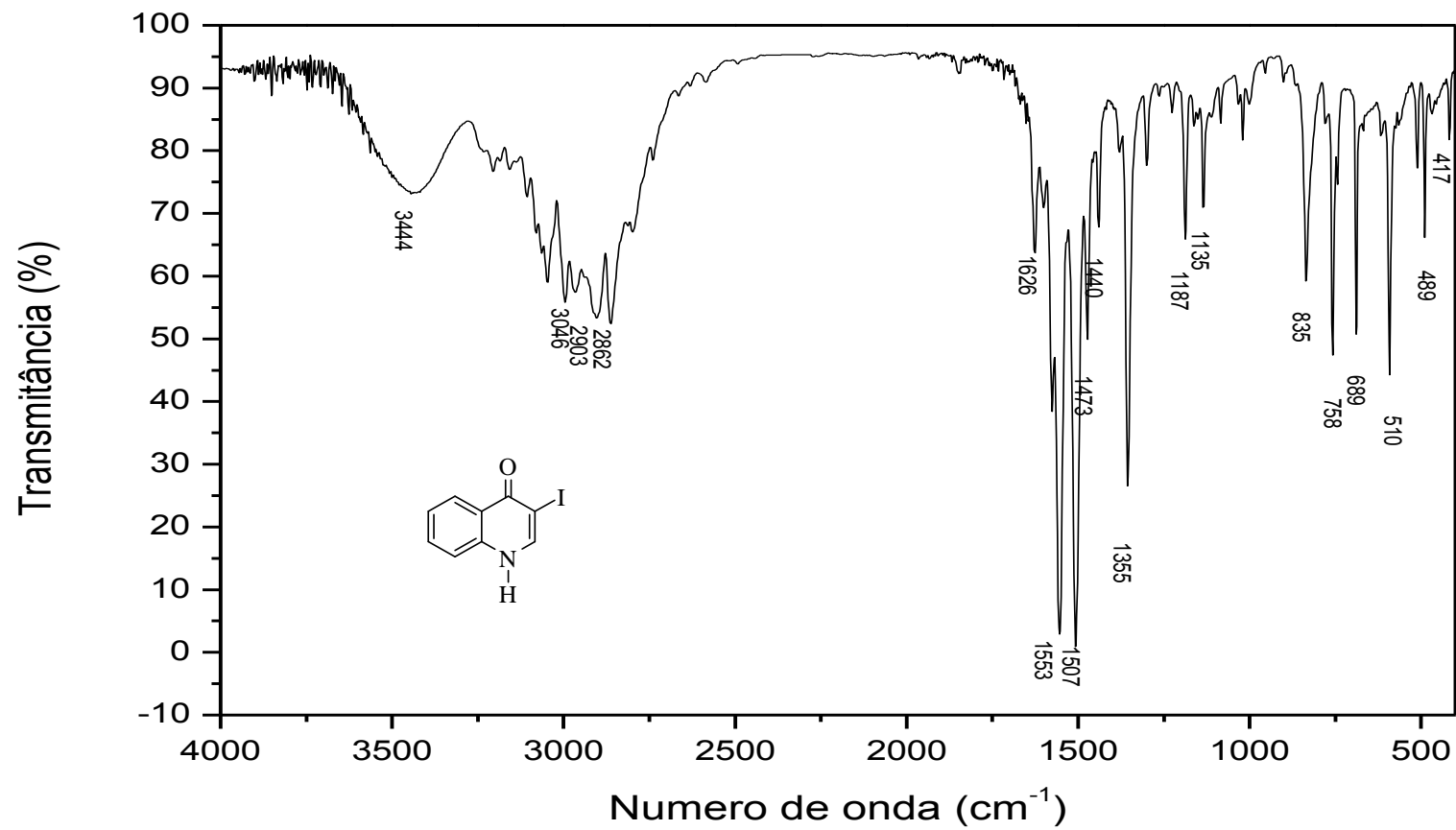
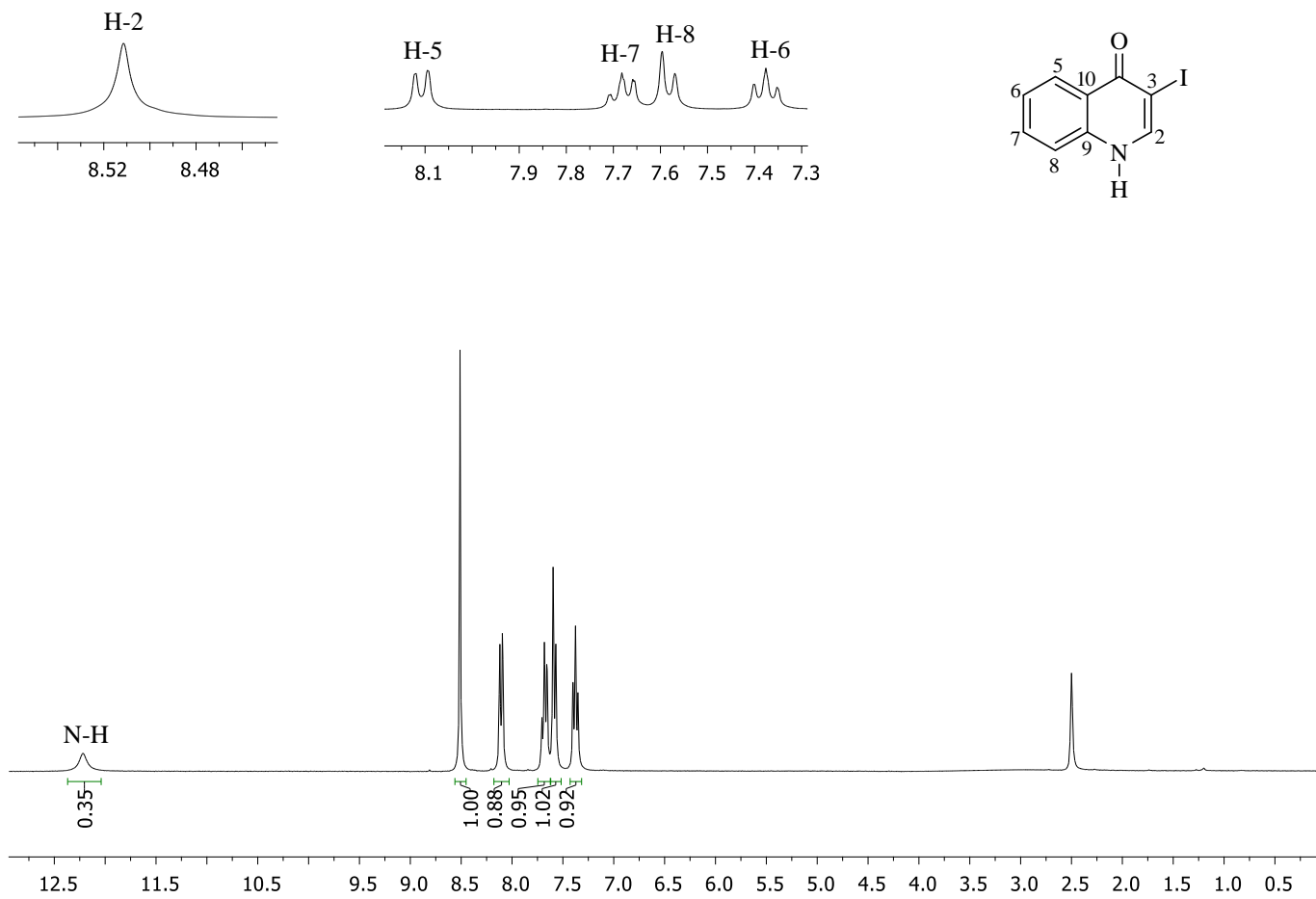
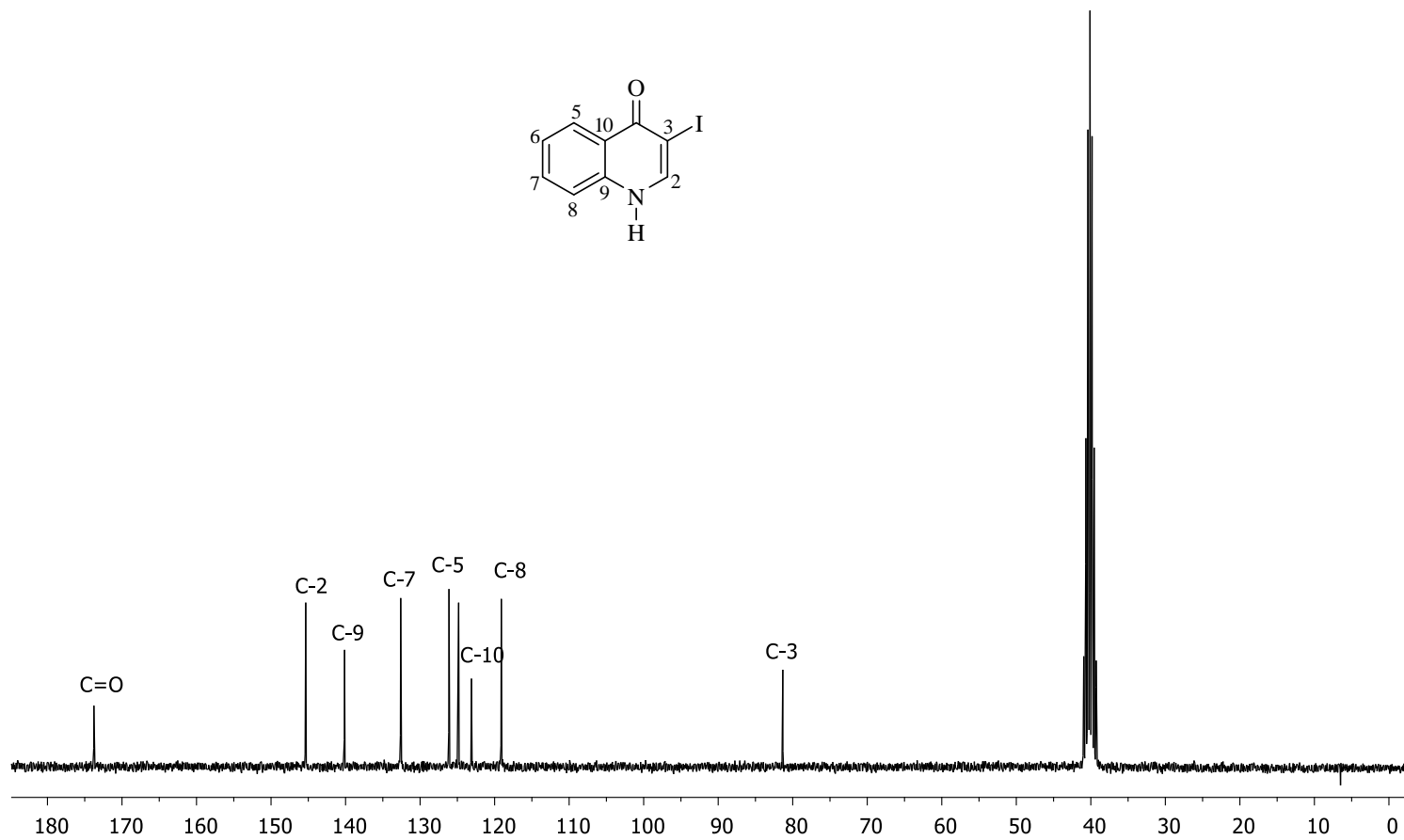
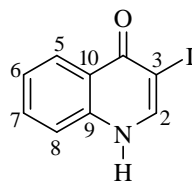


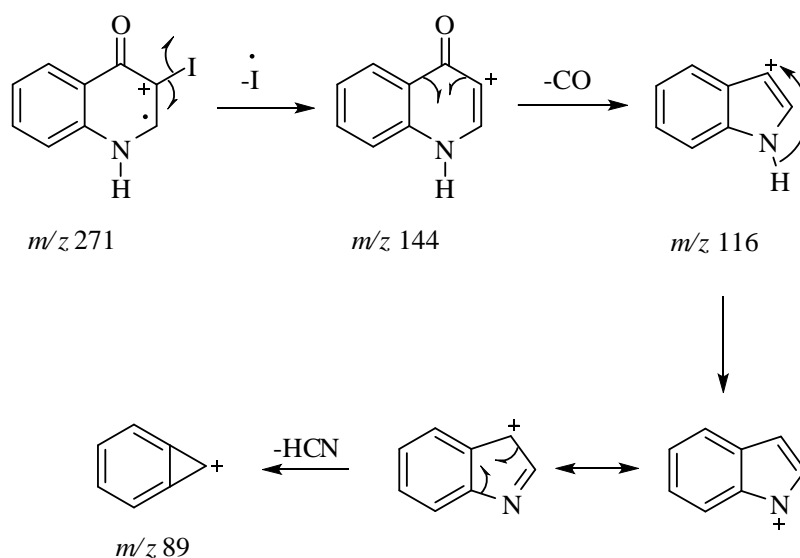
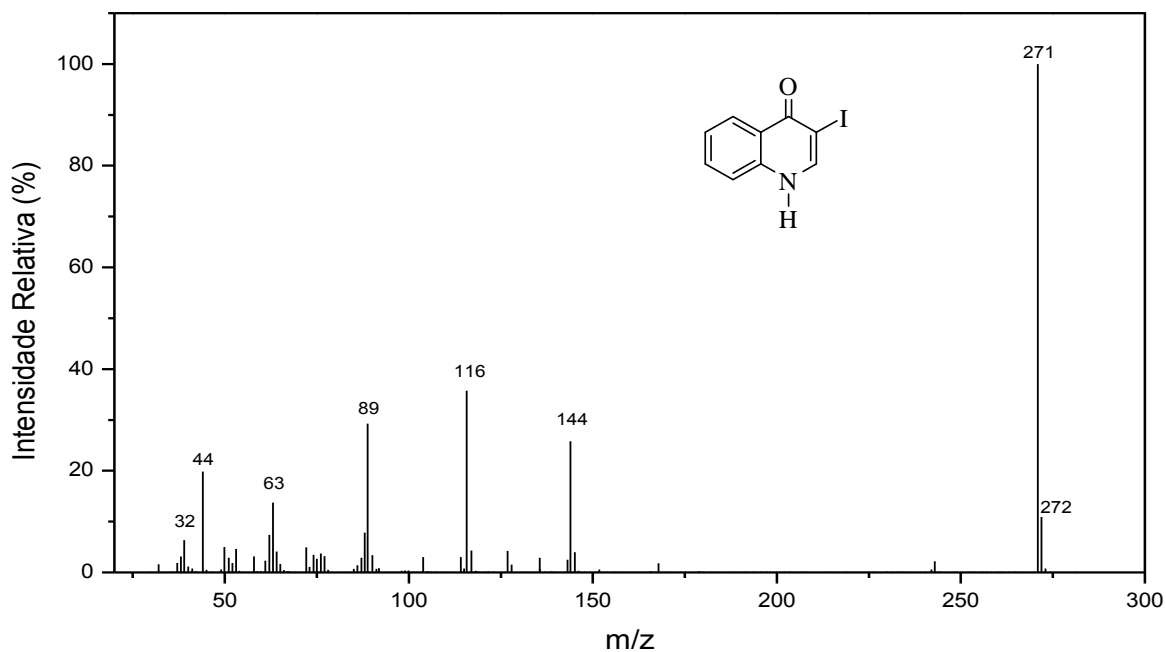
Figura 13. Espectro no infravermelho (KBr) do composto 20.



**Figura 14.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **20**.



**Figura 15.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto 20.



**Figura 16.** Espectro de massas e principais fragmentações do composto **20**.

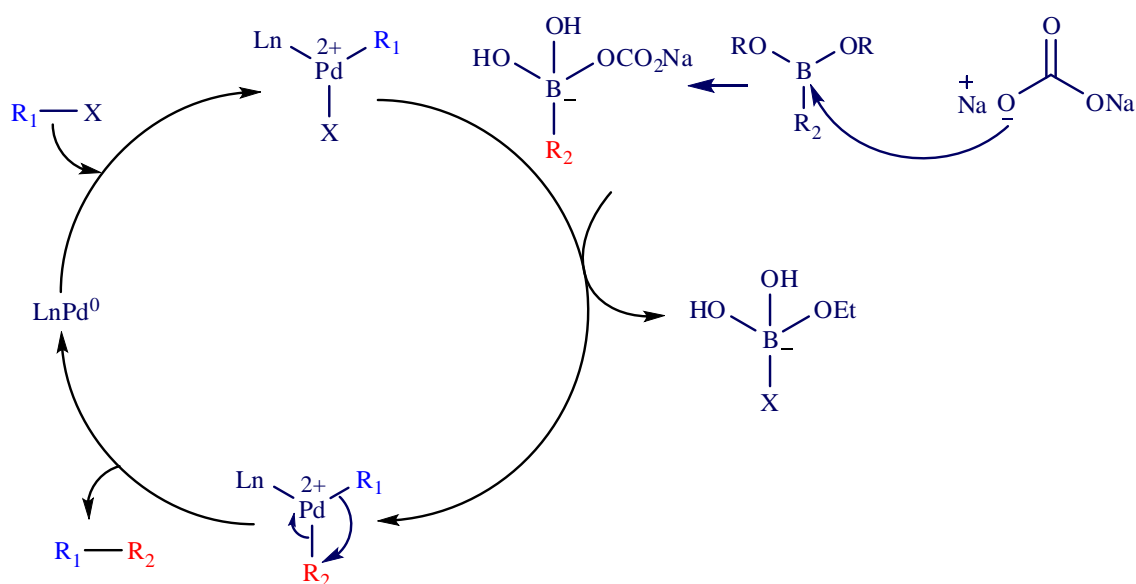
### 3.3. Síntese de 3-arylquinolin-4(1H)-onas por meio do acoplamento de Suzuki-Miyaura

O acoplamento de Suzuki-Miyaura representa uma das estratégias sintéticas mais versáteis para formação de ligação carbono-carbono por meio de uma reação catalisada por metal de transição (Rossi *et al.*, 2011), visto que as condições reacionais

são toleradas por diversos grupos funcionais. Além disto, os ácidos borônicos empregados são disponíveis comercialmente, estáveis ao ar e ao aquecimento (Suzuki, 2011).

Esta reação tem sido amplamente empregada para a síntese de moléculas biologicamente ativas como, por exemplo, um medicamento de ação anti-hipertensiva, o Losartan, comercializado pela Merck (Bellina *et al.*, 2004).

O ciclo catalítico que descreve este acoplamento (Figura 17) tem início por uma etapa de adição oxidativa de um haleto de alquênila, alquinila, alila, arila ou benzila à espécie catalítica de Pd(0), levando à formação de um complexo onde o haleto e o grupo orgânico se encontram diretamente ligados ao Pd, elevando seu número de oxidação em duas unidades (Miyaura e Suzuki, 1995).



**Figura 17.** Ciclo catalítico para o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura (adaptado de Zweifel e Nantz, 2007; Clayden *et al.*, 2001).

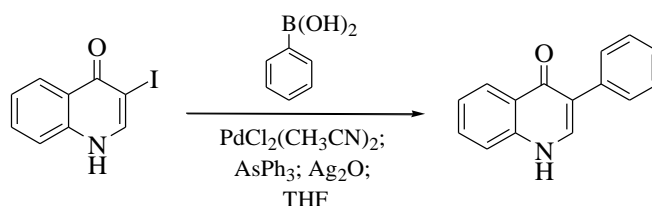
A etapa determinante da velocidade da reação é, frequentemente, a adição oxidativa, a qual é diretamente influenciada pela seguinte ordem decrescente de reatividade:  $I > TfO > Br \gg Cl$  (Miyaura e Suzuki, 1995). A maior reatividade dos iodetos de alquênila, alquinila, alila, arila ou benzila se deve à menor força relativa da ligação C-I, que facilita sua quebra para formação da ligação C-Pd.

Para que a próxima etapa ocorra é necessário que a base se coordene ao boro, o que aumenta a nucleofilicidade do grupo orgânico ligado à ele, facilitando sua transferência para o pálido na substituição de X na etapa de transmetalização e formando

um novo complexo organometálico de paládio que segue o ciclo (Miyaura e Suzuki, 1995). A base é, geralmente, escolhida experimentalmente. As mais comumente empregadas são  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{Ba}(\text{OH})_2$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{KF}$  e  $\text{NaOH}$  (Kotha *et al.*, 2002; Miyaura e Suzuki, 1995).

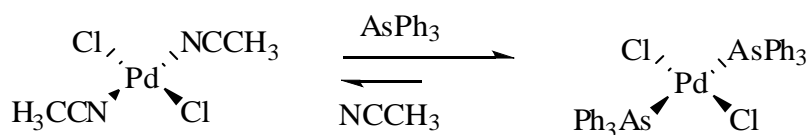
A nova ligação C-C é formada na última etapa do ciclo catalítico por uma reação de eliminação redutiva. O metal de transição volta ao estado de oxidação original e pode sofrer nova adição oxidativa, que dará início a um novo ciclo (Miyaura e Suzuki, 1995). Esta etapa, geralmente ocorre mais rapidamente para complexos com ligantes fracamente doadores de elétrons, já que estes reduzem a densidade de elétrons no metal e, conseqüentemente, facilitam o processo de redução do centro metálico levando ao rompimento da ligação metal-carbono (Dupont 2005).

As condições reacionais empregadas por Bellina e colaboradores (2001) para acoplamento de Suzuki-Miyaura na síntese de 4-aryl-3-bromofuran-2(5H)-onas, promovido por um sistema catalítico constituído pela bis(acetonitrila)dicloropaládio (II) ( $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ ), trifenilarsina e óxido de prata foram testadas para a síntese de 3-fenilquinolin-4(1H)-ona (Figura 18).



**Figura 18.** Condições reacionais empregadas para o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura.

O  $\text{PdCl}_2(\text{CH}_3\text{CN})_2$ , que é um complexo estável ao ar e solúvel em diversos solventes orgânicos, é comumente empregado como precursor na preparação de diversos outros complexos por meio de reações de substituição. Neste caso ocorre a reação de substituição pelo ligante  $\text{AsPh}_3$  (Figura 19).



**Figura 19.** Formação da bis(trifenilarsina)dicloropaládio (II) a partir da bis(acetonitrila)dicloropaládio (II).

A reação foi monitorada por CCD e interrompida após 48 horas sem que ocorresse o consumo do material de partida. Após a purificação da mistura reacional em coluna cromatográfica, nenhuma das frações continha o produto de interesse.

Como as condições reacionais adequadas para este tipo de acoplamentos são, muitas vezes, determinadas empiricamente para cada classe de compostos buscou-se uma nova alternativa que se mostrasse eficiente para acoplamentos envolvendo 3-iodoquinolonas.

Geralmente, os núcleos 3-haloquinolin-4(1*H*)onas podem tolerar acoplamentos de Suzuki-Miyaura com ou sem proteção, mas em alguns casos, dependendo da natureza do ácido borônico empregado, pode ser necessária a proteção do grupo N-H para que o acoplamento ocorra (Cross, 2011).

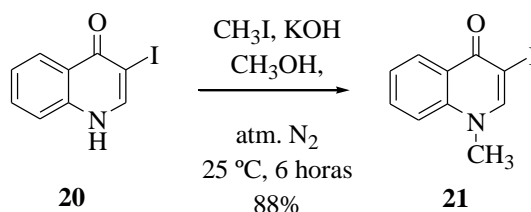
Mphahlele e colaboradores (2006) descreveram condições reacionais para este tipo de acoplamento entre compostos da mesma classe, com o nitrogênio metilado, utilizando Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base, Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> como catalizador em DMF.

Provavelmente, o átomo de hidrogênio ligado ao N, pode ser facilmente capturado pela base empregada no acoplamento, levando à formação de uma base conjugada estabilizada pela deslocalização de elétrons no sistema π conjugado. Desta forma o acoplamento cruzado seria desfavorecido, já que o consumo da base dificulta a ocorrência da etapa de transmetalização. Nesta etapa, a base exerce papel fundamental ao se acoplar com o átomo de boro aumentando a nucleofilicidade do grupo orgânico ligado a ele, facilitando a substituição do iodo no complexo de Pd<sup>2+</sup>.

Desta forma, fez-se necessário proteger o grupo N-H através de uma reação de metilação a fim de se obter condições que favorecessem o acoplamento.

### 3.4. Síntese da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona

A reação para a proteção do grupo N-H da quinolona foi realizada empregando-se iodeto de metila e KOH como base (Figura 20). A 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona foi obtida com 88% de rendimento.



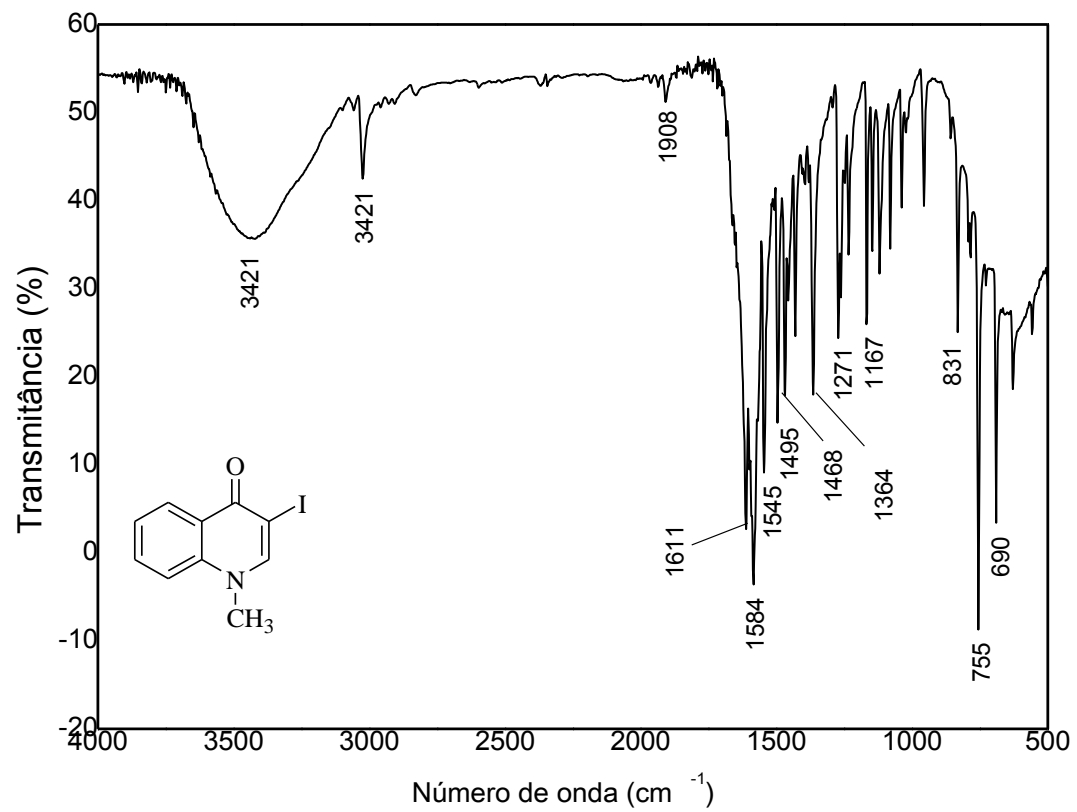
**Figura 20.** Reação de metilação do composto **20**.

A caracterização do composto se iniciou pelo espectro no IV (Figura 21), que foi muito similar ao padrão observado para o material de partida, sendo observado neste caso a banda referente ao estiramento da ligação N- $\text{CH}_3$  em  $1362\text{ cm}^{-1}$ , indicando a formação do composto esperado.

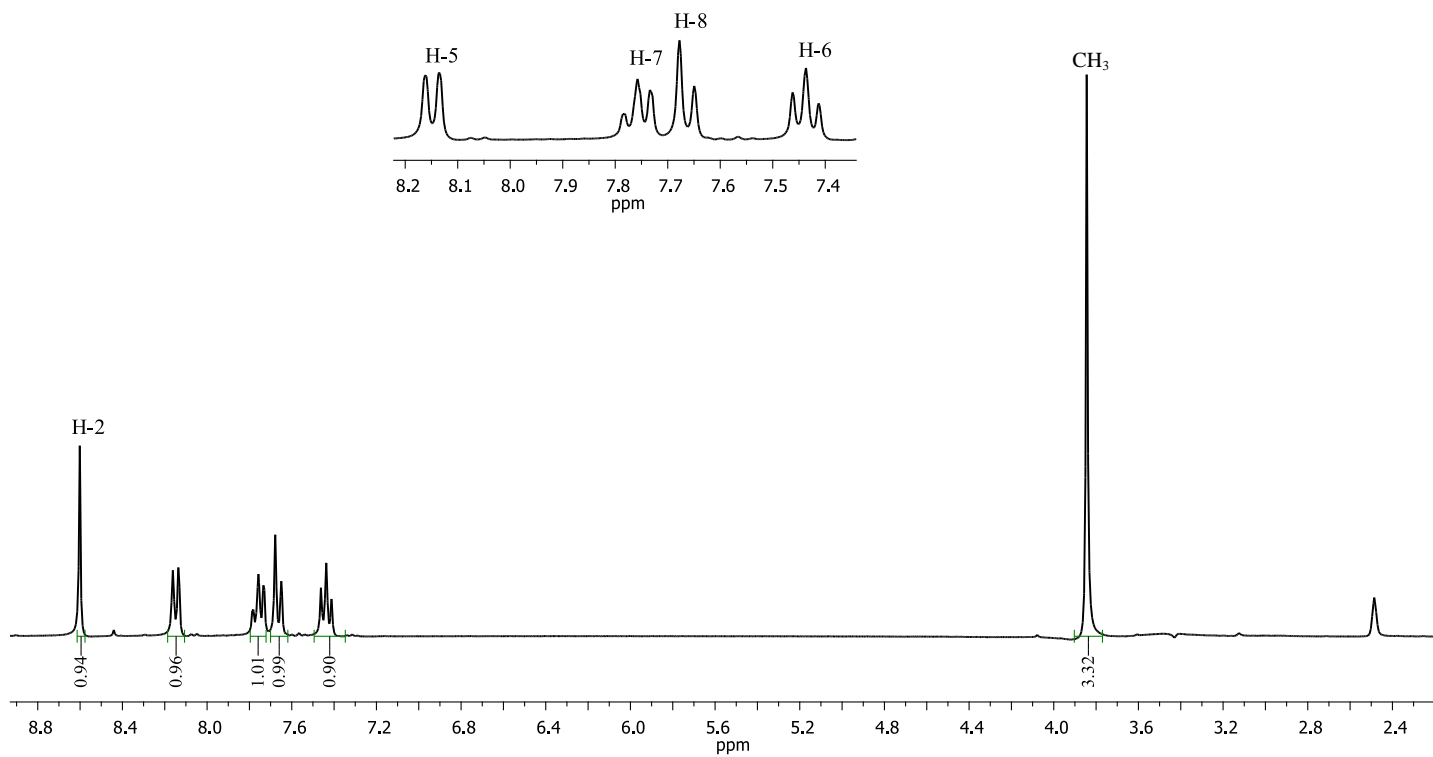
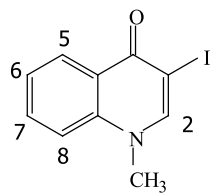
O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 22) apresentou como característica mais relevante à presença de um simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  3,84, integrado para 3H, correspondente aos hidrogênios N-metílicos.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 23), o sinal do carbono metílico em aproximadamente  $\delta_{\text{C}}$  40, foi sobreposto pelo sinal do DMSO.

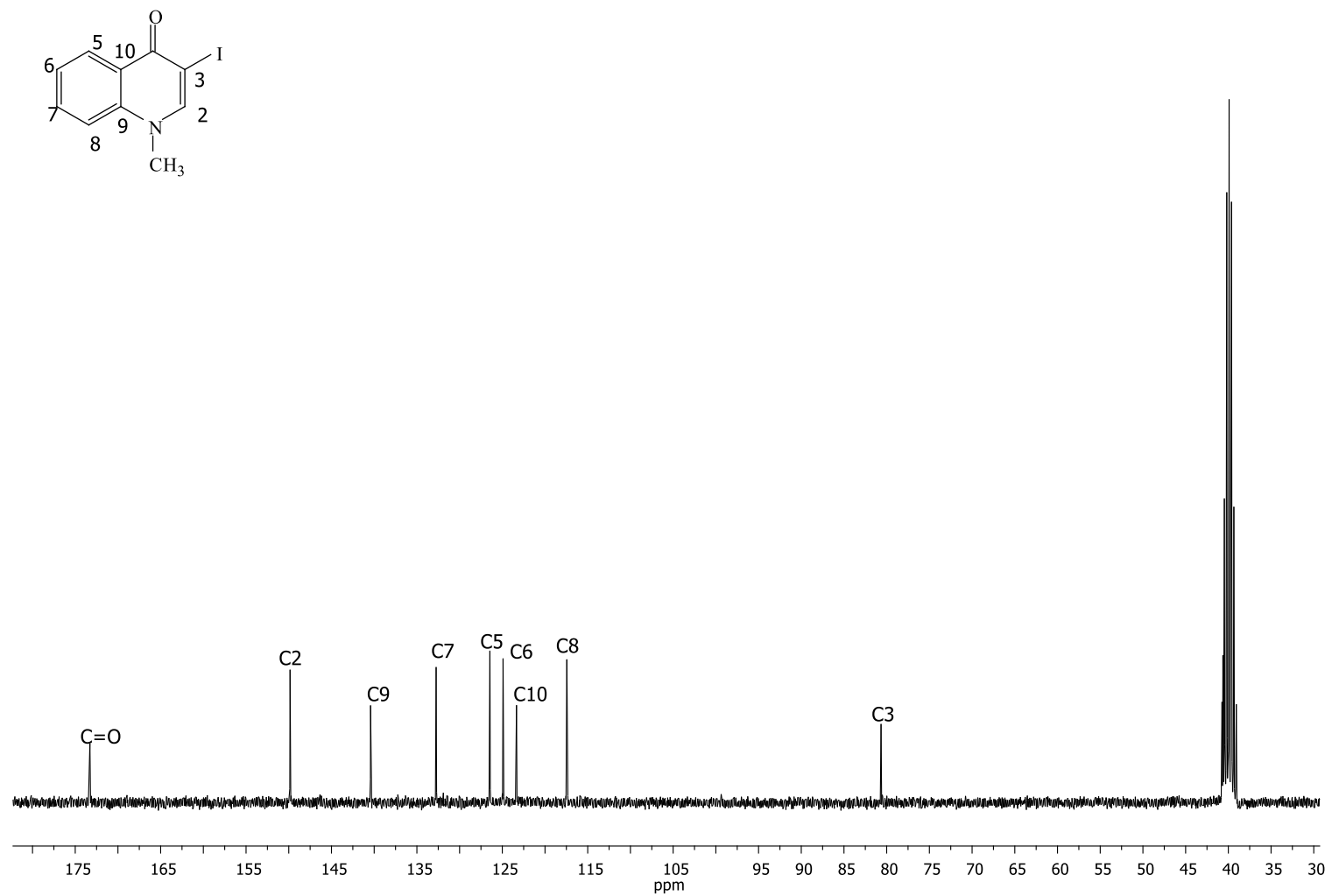
O espectro de massas (Figura 24) apresentou o pico do íon molecular em  $m/z$  285, que está de acordo com a massa esperada para a molécula, além de picos intensos em  $m/z$  271 e 144 que são compatíveis com os fragmentos mais estáveis que podem ser obtido da 3-iodo-1-metilquinolin-4(1H)-ona.



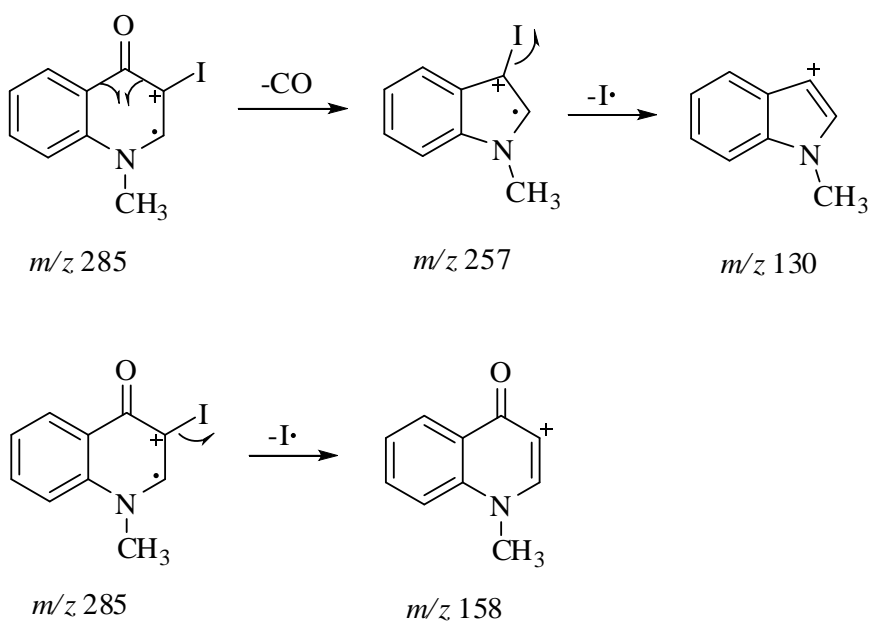
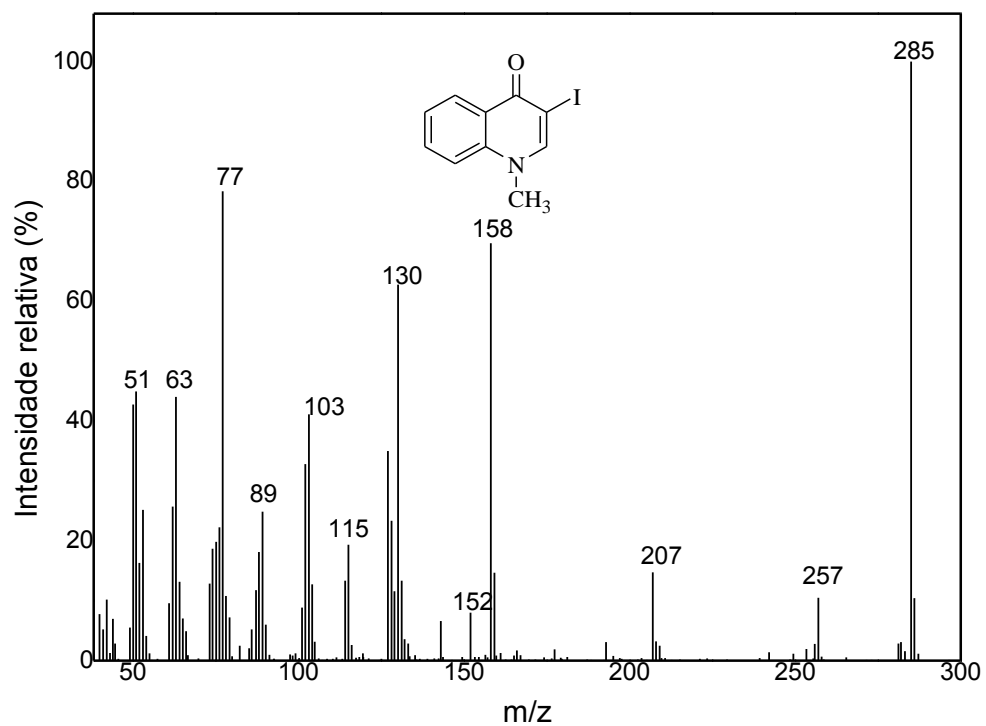
**Figura 21.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **21**.



**Figura 22.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) do composto **21**.



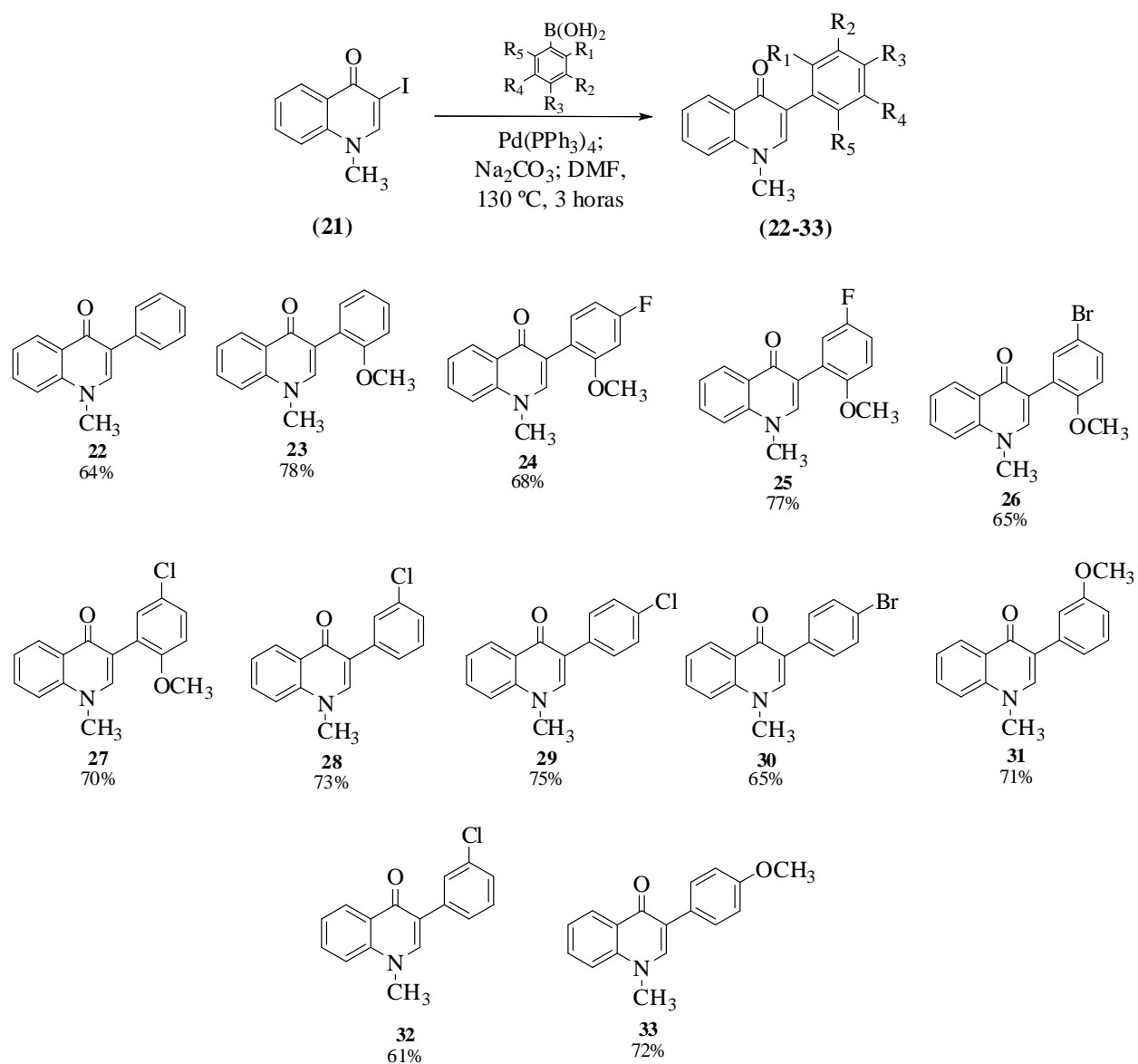
**Figura 23.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **21**.



**Figura 24.** Espectro de massas e principais fragmentações do composto **21**.

### 3.5. Síntese das 1-metil-3-arylquinolin-4(1H)-onas (22 a 33)

Empregando-se as condições reacionais descritas por Mphahlele e colaboradores (2006) (Figura 25) foram obtidas doze 3-arylquinolonas, por meio do acoplamento de Suzuki-Miyaura da quinolina metilada como os respectivos ácidos borônicos.



**Figura 25.** Reação de acoplamento de Suzuki-Miyaura para obtenção das 3-arylquinolin-4(1H)-onas (22-33).

Todos os compostos foram purificados por meio de cromatografia em coluna de sílica gel e recristalização, exceto a quinolona **23** que foi obtida como um óleo amarelado. A identificação dos compostos foi feita através de técnicas espectroscópicas

e espectrométricas. Os espectros obtidos mostraram grande similaridade, uma vez que foram obtidos análogos. Assim apresentamos a seguir apenas a discussão dos dados espectroscópicos do composto **24**.

O espectro no IV da quinolona **24** (Figura 26) apresentou diversas bandas compatíveis com o núcleo quinolona e observadas nos espectros dos materiais de partida obtidos nas etapas anteriores, além de uma banda intensa em  $1195\text{ cm}^{-1}$  correspondente ao estiramento da ligação C-F.

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **24** (Figura 27) apresentou sinais com deslocamentos químicos similares ao do material de partida, sendo mais relevantes sinais dos hidrogênios do grupo arila. O multiplete que aparece na faixa de  $\delta_{\text{H}} 6,58\text{-}6,78$  integrado para 2 hidrogênios, foi atribuído aos hidrogênios 8 e 13. O menor deslocamento químico apresentado por H-13 em relação aos demais hidrogênios do grupo arila adicionado se deve à soma dos efeitos de desblindagem exercidos pelos grupos  $-\text{OCH}_3$  e  $-\text{F}$ , em posição *orto* à H-13.

Além disto, multiplete em  $\delta_{\text{H}} 7,31\text{-}7,47$  foi atribuído aos hidrogênios H-6, H-15 e H-7. O hidrogênio 16 apareceu juntamente com o hidrogênio 2 em um multiplete em  $\delta_{\text{H}} 7,52\text{-}7,78$ . Não foi possível observar o acoplamento de H-13, H-15 e H-16 com o átomo de flúor, já que os sinais correspondentes a estes hidrogênios apareceram como multipletos no espectro.

Observou-se também o simpleto relativo aos hidrogênios metílicos ( $\text{NCH}_3$ ), integrado para 3 hidrogênios em  $\delta_{\text{H}} 3,75$  e o simpleto referente ao grupo metoxila ( $\text{OCH}_3$ ) em  $\delta 3,80$ .

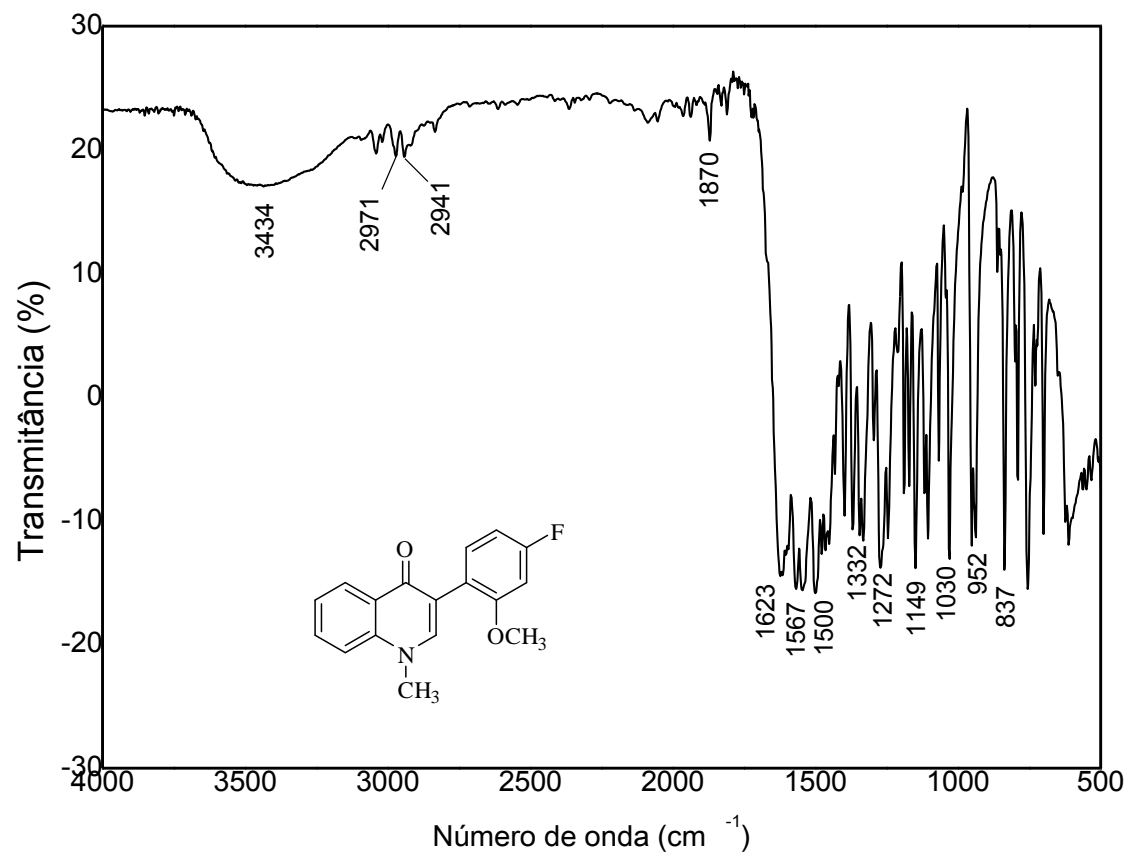
No mapa de contorno COSY (Figura 29), observa-se claramente a correlação entre os sinais dos hidrogênios H15/H16, H6/H7, H7/H8, H5/H6, H6/H7, H7/H8 e H8/H6, comprovando a estrutura da molécula.

Já no espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (Figura 28), pode-se observar um total de 16 sinais relativos 16 átomos de carbono da molécula. Observou-se desdobramento dos sinais referentes aos carbonos que acoplam com o átomo de flúor, como o duplete em  $\delta_{\text{C}} 163,4$  ( $J_{\text{F},14} = 245,3\text{ Hz}$ ) referente ao C-14 e os dupletos em  $\delta_{\text{C}} 158,31$  ( $J_{\text{F}12} = 10,0\text{ Hz}$ ),  $\delta_{\text{C}} 132,73$  ( $J_{\text{F},16} = 9,8\text{ Hz}$ ),  $\delta_{\text{C}} 120,01$  ( $J_{\text{F},11} = 3,3\text{ Hz}$ ),  $\delta_{\text{C}} 106,80$  ( $J_{\text{F},15} = 21\text{ Hz}$ ) e  $\delta_{\text{C}} 99,39$  ( $J_{\text{F},13} = 25,6\text{ Hz}$ ) referentes aos carbonos C-12, C-16, C-11, C-15 e C-13, respectivamente, cujas constantes de acoplamento foram compatíveis com a literatura

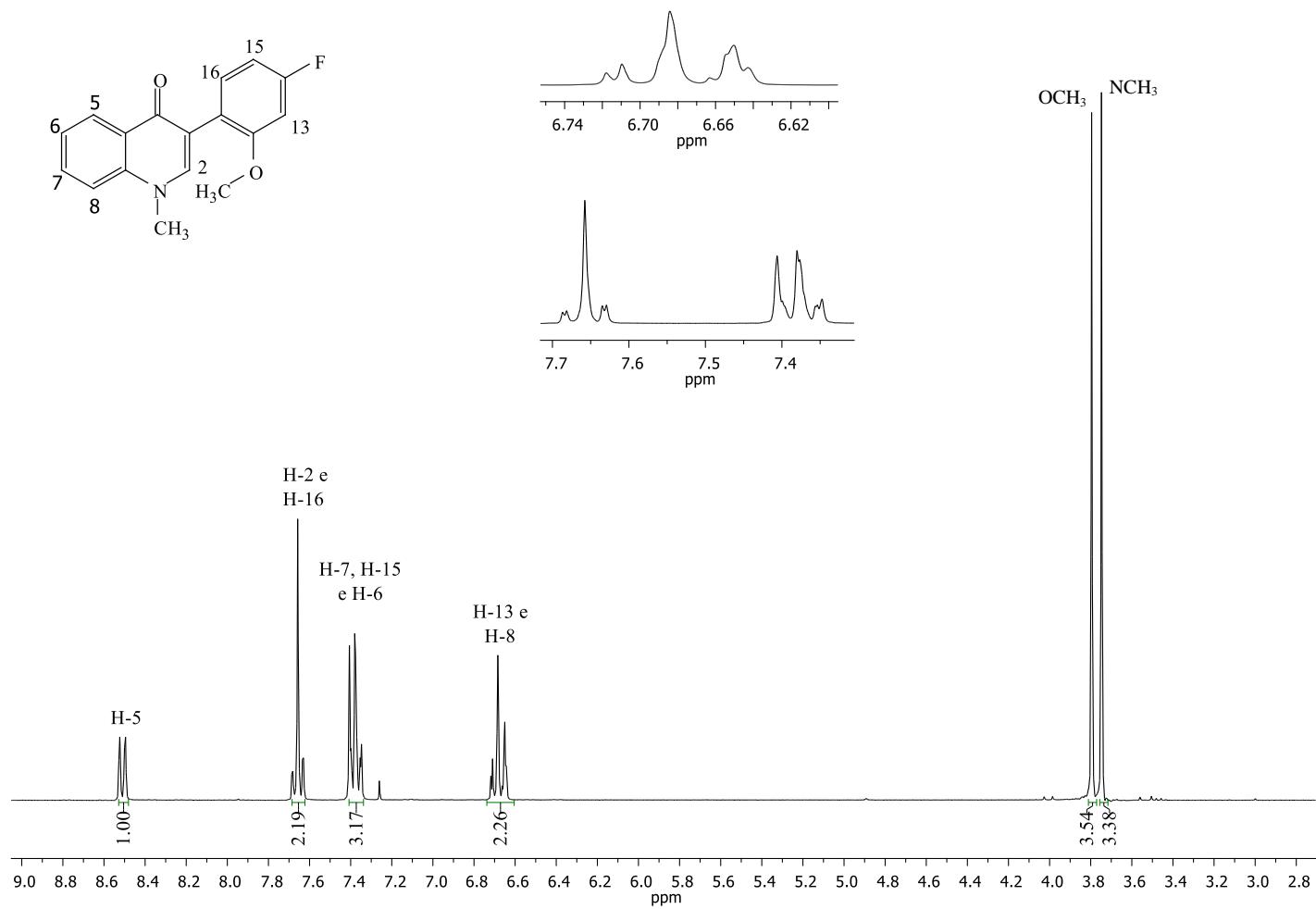
(Pavia *et al.* 2008). Também foi observado o sinal do carbono  $\text{NCH}_3$  em  $\delta$  40,64, o sinal referente ao carbono do grupo metoxila em  $\delta$  55,93.

A partir do mapa de contornos HETCOR (Figura 30) foi possível correlacionar os núcleos de  $^1\text{H}$  x  $^{13}\text{C}$  diretamente ligados, confirmando as atribuições anteriores.

O espectro de massas (Figura 31) apresentou o pico do íon molecular em m/z 283, além de um pico muito intenso em m/z 252 referente à perda de radical metóxi, mas a maioria de picos apresentaram pequena intensidade. As principais fragmentações observadas para este composto estão representadas na Figura 32.



**Figura 26.** Espectro no infravermelho do composto **24**.



**Figura 27.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 24.

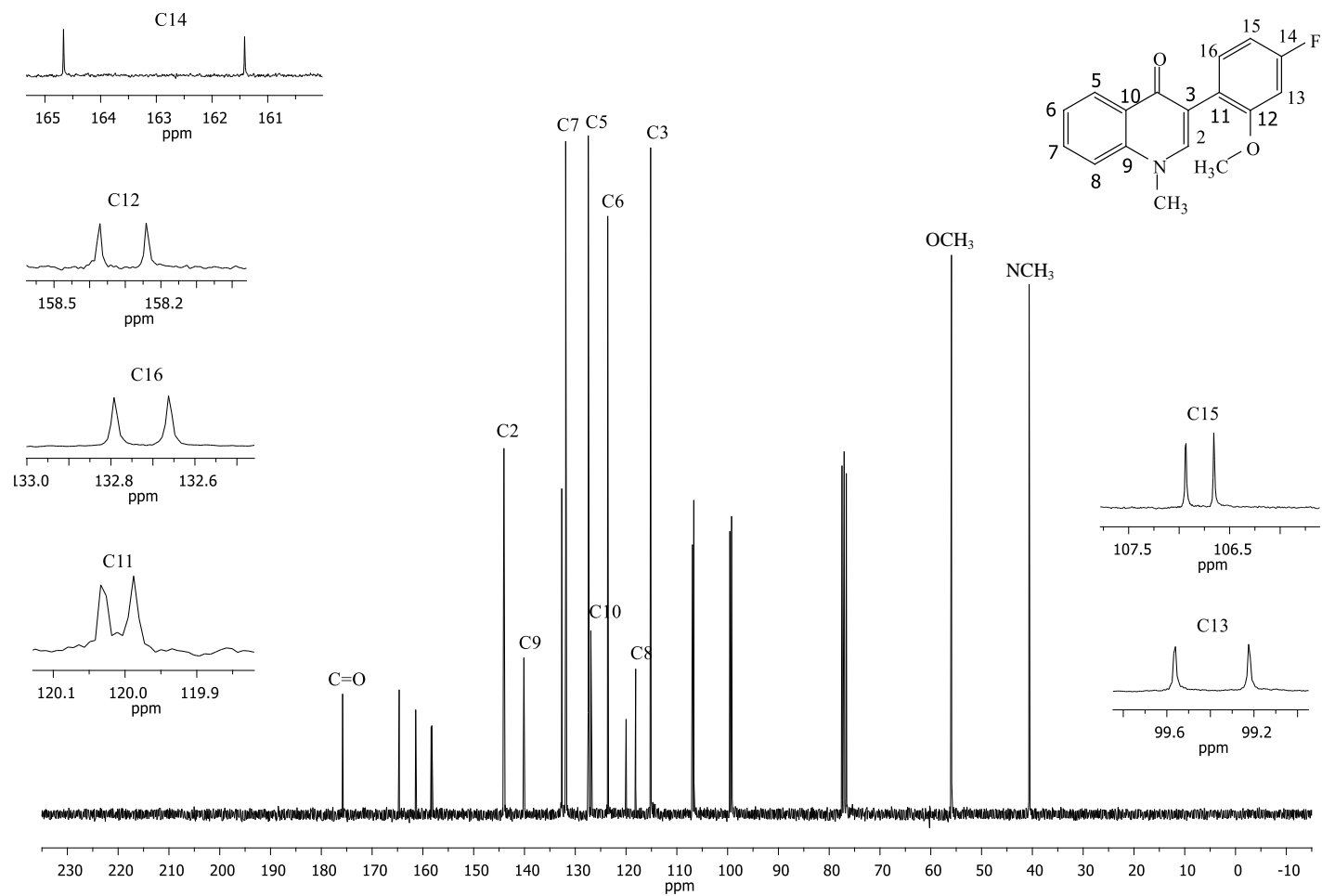
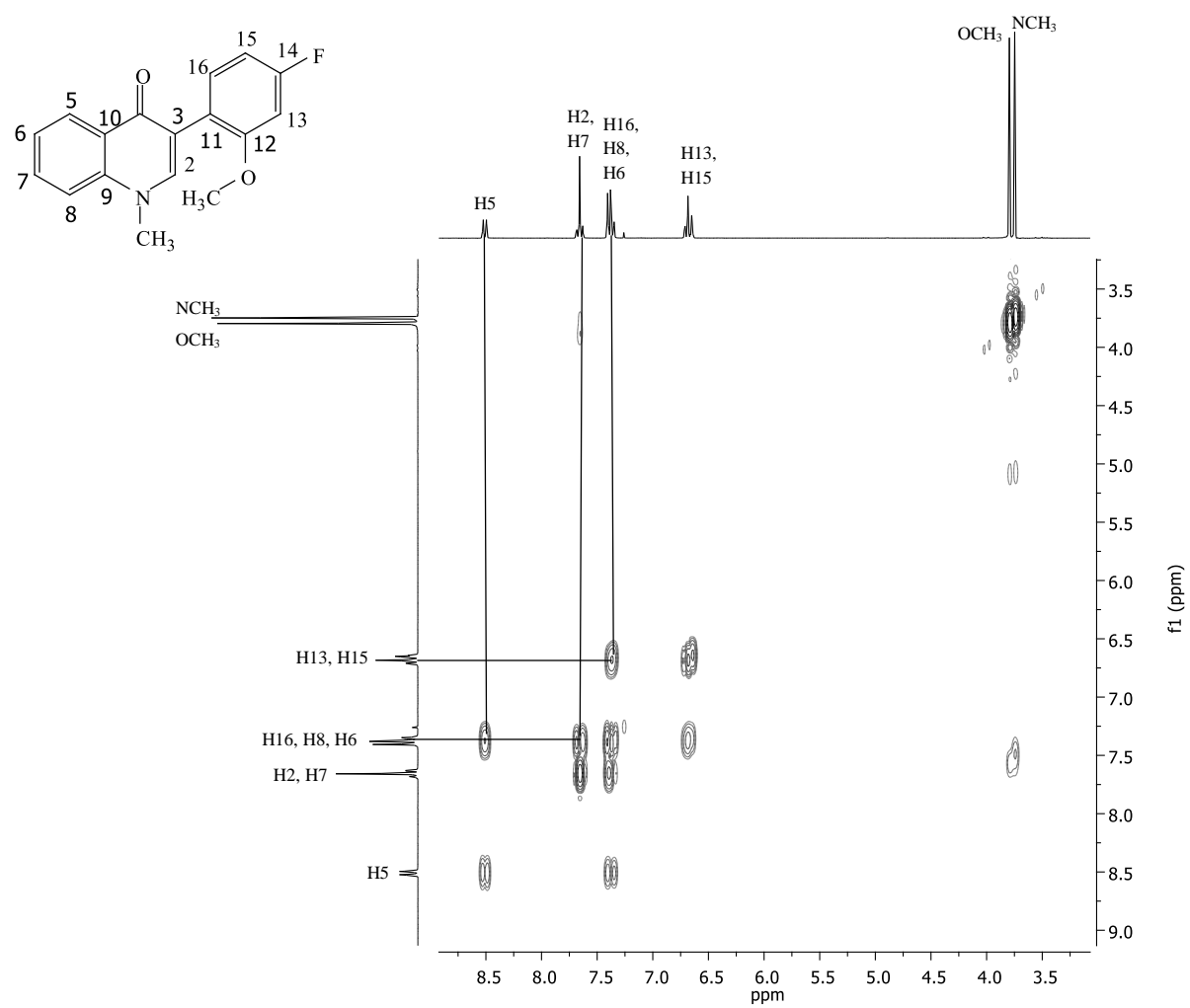


Figura 28. Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto 24.



**Figura 29.** Mapa de contornos COSY do composto **24**.

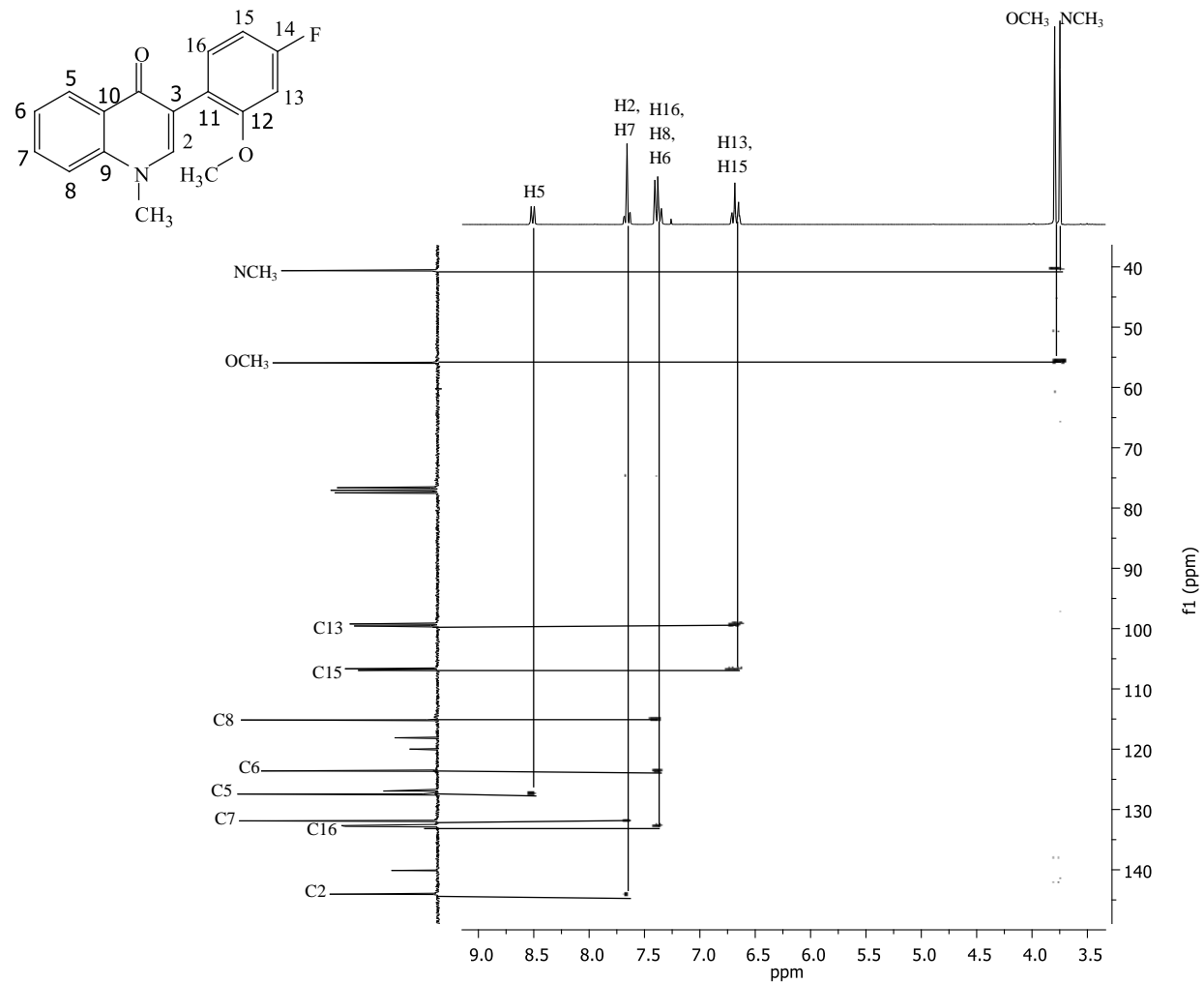


Figura 30. Mapa de contornos HSQC do composto 24.

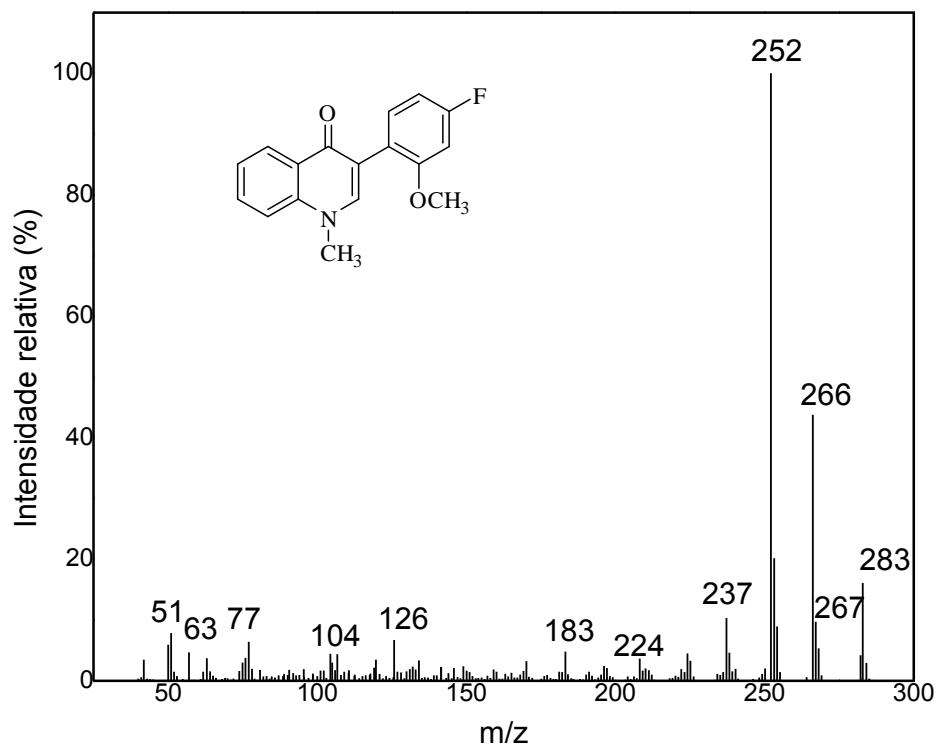
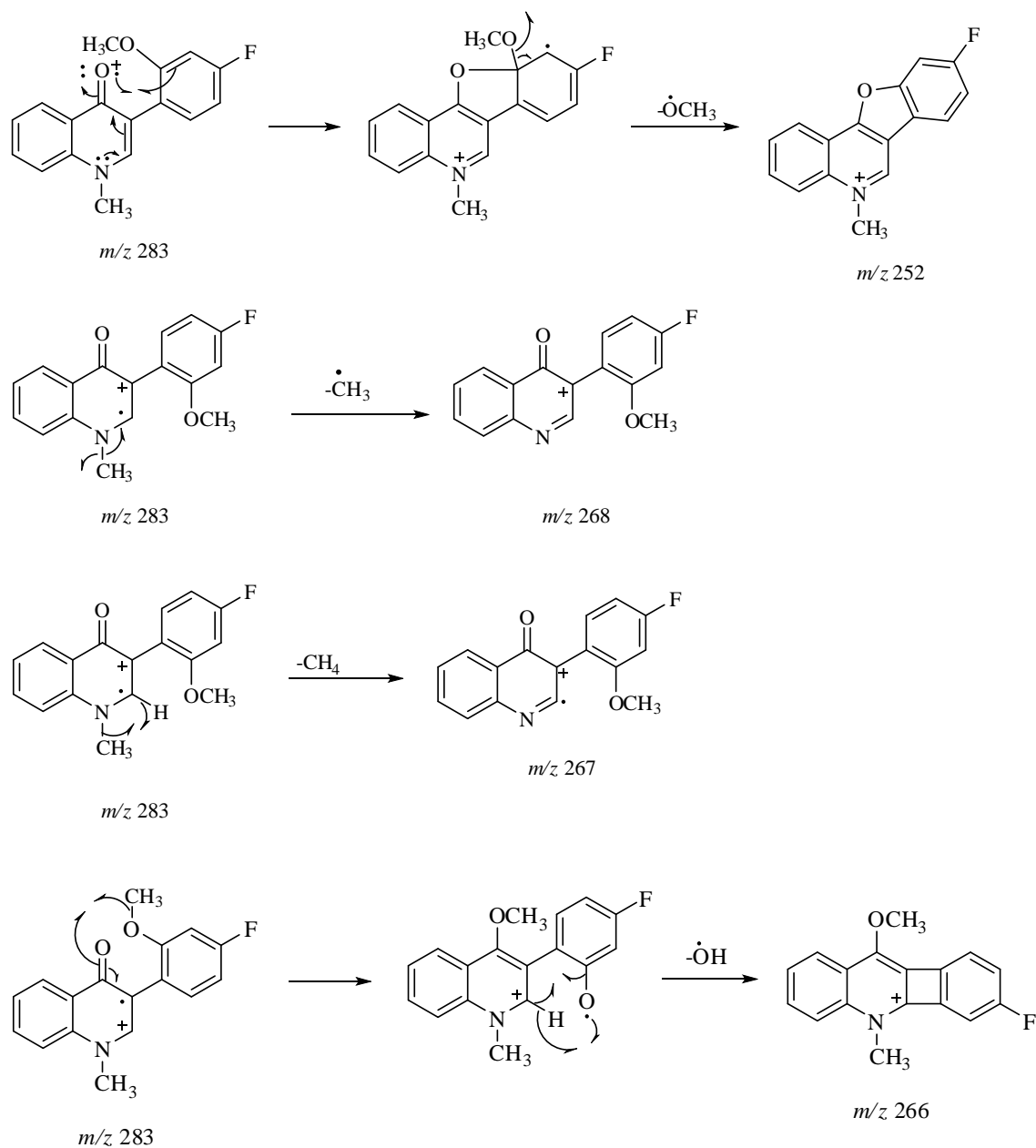


Figura 31. Espectro de massas do composto 24.

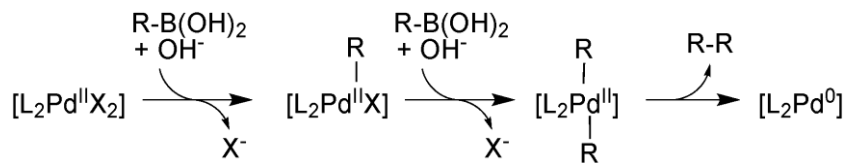


**Figura 32.** Principais fragmentos do composto **24**.

A formação de biarilas derivadas do homoacoplamento dos ácidos borônicos, é comumente relatada em reações de acoplamento de Suzuki-Miyaura.

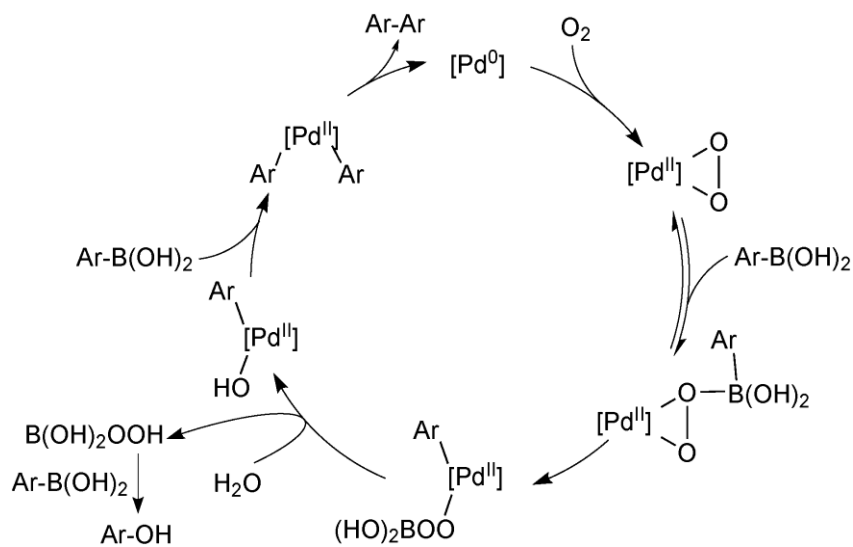
A formação do produto de homoacoplamento é altamente indesejável, já que compete com a reação de formação do produto de interesse e pode dificultar o isolamento do produto do acoplamento entre o haleto de arila e o ácido borônico (Miranda, 2012).

A ocorrência do homoacoplamento pode ser favorecida em duas condições: a primeira envolve a ativação redutiva do pré-catalisador de Pd (II) (Figura 33) (Lennox e Lloyd-Jones, 2014)



**Figura 33.** Ativação redutiva do pré-catalisador levando ao homoacoplamento (Lennox e Lloyd-Jones, 2014).

A segunda situação em que o homoacoplamento pode ser favorecido é ocasionada pela presença de oxigênio no sistema reacional, que ao reagir com a espécie catalítica de Pd(0) forma uma complexo peroxopaládio (II). Na presença deste complexo duas moléculas do ácido borônico são consumidas levando à respectiva biarila (Figura 34) (Lennox e Lloyd-Jones, 2014).



**Figura 34.** Ciclo catalítico para o homoacoplamento oxidativo de ácidos borônicos pelo complexo peroxopaládio (II) (Lennox e Lloyd-Jones, 2014).

No presente trabalho objetivou-se prioritariamente o isolamento das quinolonas, as biarilas, subprodutos da reação, não foram isolados. Analisando-se qualitativamente as placas de CCD realizadas, notou-se as estas apresentaram sempre o mesmo padrão fatores de retenção, para cada análogo a mistura produto da reação era constituída

majoritariamente pela quinolona de interesse, cujo Rf foi muito próximo do Rf do substrato. Além disto, observou-se outras 3 manchas muito diluídas e de Rfs muito próximos, que não foram separadas, a maioria das frações coletadas durante a separação em coluna apresentaram misturas dos 3 componentes.

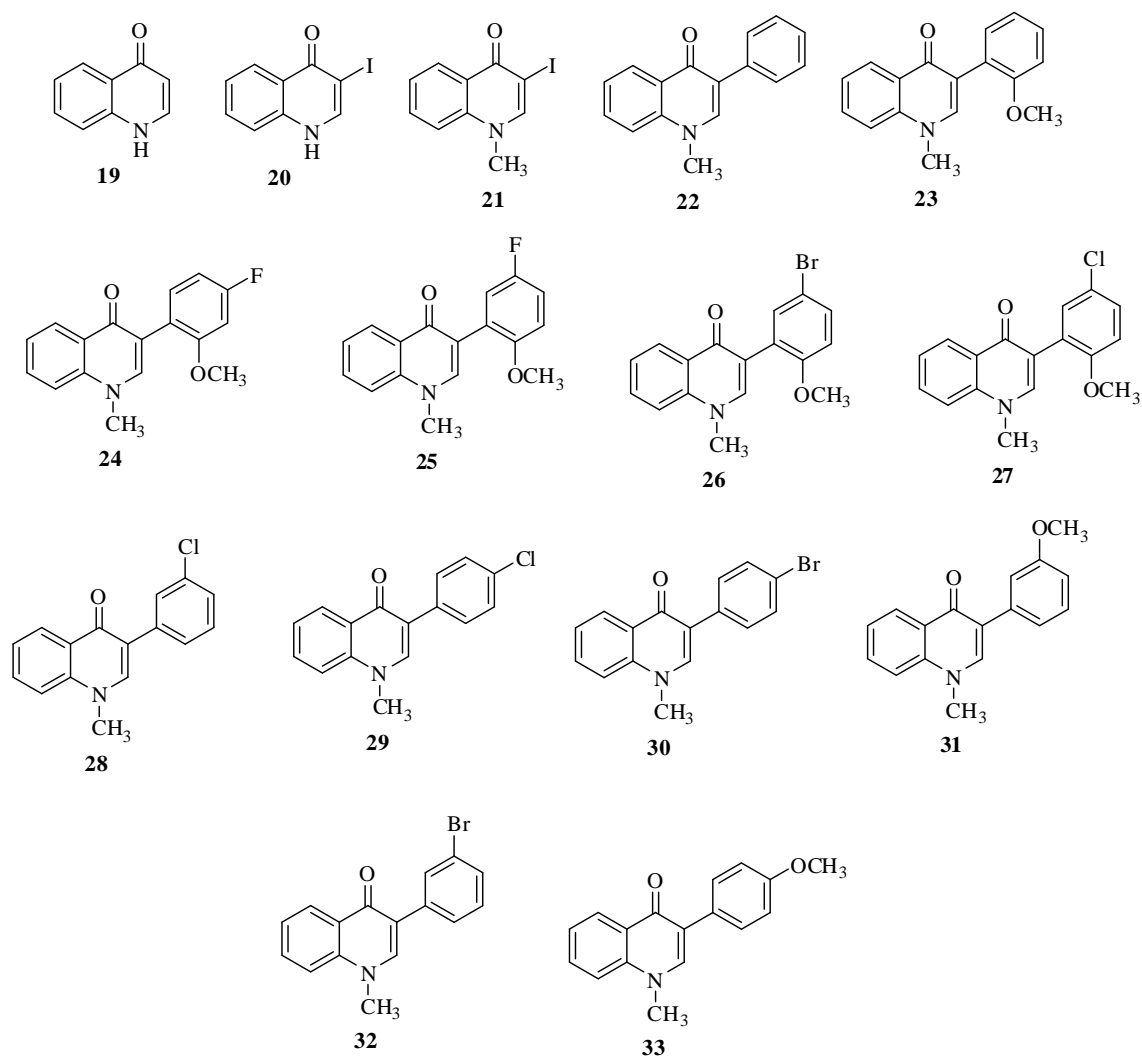
Em todas as reações, para a síntese das 3-arylquinolonas, houve total consumo do material de partida obtendo-se bons rendimentos para o produto de interesse, após purificação por meio de cromatografia em coluna e recristalização.

### **3.6. Avaliação da atividade fitotóxica dos compostos 19-33 sobre desenvolvimento radicular e da parte aérea de sementes de sorgo e pepino.**

O sorgo (*Sorghum bicolor*) e o pepino (*Cucumis sativus*), que são espécies monocotiledônea e dicotiledônea, respectivamente, foram escolhidas como plantas indicadoras de atividade fitotóxica já que estas espécies apresentam rápida germinação e crescimento, o que possibilita a obtenção de resultados visíveis em um curto período de tempo (Pereira, 2013).

A maior concentração empregada no ensaio (400  $\mu$ M) foi determinada por meio de testes de solubilidade dos compostos na formulação empregada.

As atividades dos compostos **19-33** (Figura 35) sobre o crescimento das raízes e caules de sementes de sorgo e pepino foram avaliadas por meio de ensaios em placas de Petri mantidas em câmara de germinação por 5 dias à 25 °C. Os resultados obtidos para os compostos em diferentes concentrações estão apresentados nas Tabelas 2 (p. 72) e 3 (p. 76).



**Figura 35.** Compostos submetidos ao ensaio de fitotoxicidade.

Os percentuais de inibição e estímulo foram calculados em relação ao controle. Valores positivos representam estímulos ao crescimento, enquanto valores negativos representam atividade de inibição.

### 3.6.1 Efeito dos compostos sobre sementes de sorgo

Avaliando-se o efeito de todos os compostos sobre as sementes de sorgo, observa-se que a maioria dos compostos exibiu tanto atividades de inibição quanto de estímulo do crescimento radicular e de parte aérea (Tabela 2) em determinadas concentrações.

Tabela 2. Efeitos dos compostos (**19-33**) sobre o desenvolvimento radicular e da parte aérea de plântulas de sorgo após 5 dias em câmara de germinação à 25 °C.

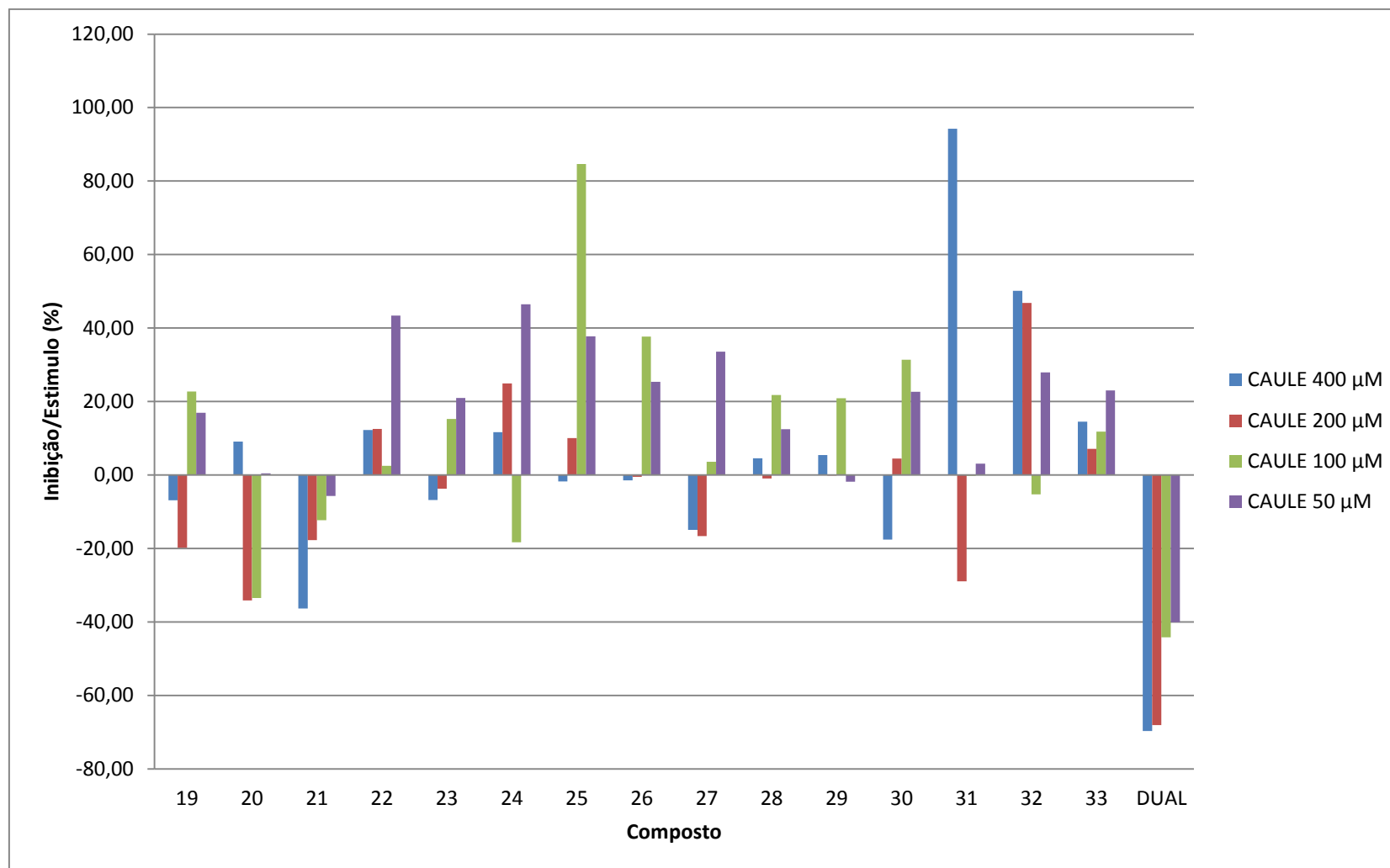
Composto	% de inibição							
	Parte aérea (caule)				Raiz			
	400 µM	200 µM	100 µM	50 µM	400 µM	200 µM	100 µM	50 µM
19	-6,86	-19,81	22,74	16,93	-24,23	-43,25	-15,14	-8,05
20	9,09	-34,16	-33,47	0,42	-19,82	-65,43	-61,10	3,16
21	-36,36	-17,71	-12,33	-5,72	-39,24	-13,57	-3,38	16,66
22	12,26	12,57	2,51	43,35	-8,29	-15,46	-2,95	6,98
23	-6,81	-3,71	15,22	20,98	-22,89	-20,58	11,68	29,78
24	11,67	24,94	-18,30	46,47	7,64	3,70	-5,43	30,60
25	-1,80	10,07	84,64	37,77	-0,04	-13,57	68,51	27,53
26	-1,44	-0,55	37,69	25,39	-27,19	-12,38	6,58	13,51
27	-14,97	-16,63	3,62	33,59	-28,56	-28,73	-20,73	14,48
28	4,57	-0,94	21,78	12,48	-6,25	-7,26	17,65	-11,55
29	5,40	-0,11	20,89	-1,85	-23,54	-12,59	10,09	-7,96
30	-17,61	4,46	31,35	22,68	-32,96	-21,81	27,38	25,00
31	94,26	-28,96	-0,2131	3,09	-34,65	-28,68	0,90	9,31
32	50,13	46,83	-5,26	27,90	16,73	46,93	-11,35	16,53
33	14,47	7,08	11,79	23,00	-0,30	6,16	-1,84	-10,33
Dual*	-69,70	-68,04	-44,22	-40,06	-85,42	-81,52	-46,89	-38,40

\*Herbicida comercial empregado como controle positivo

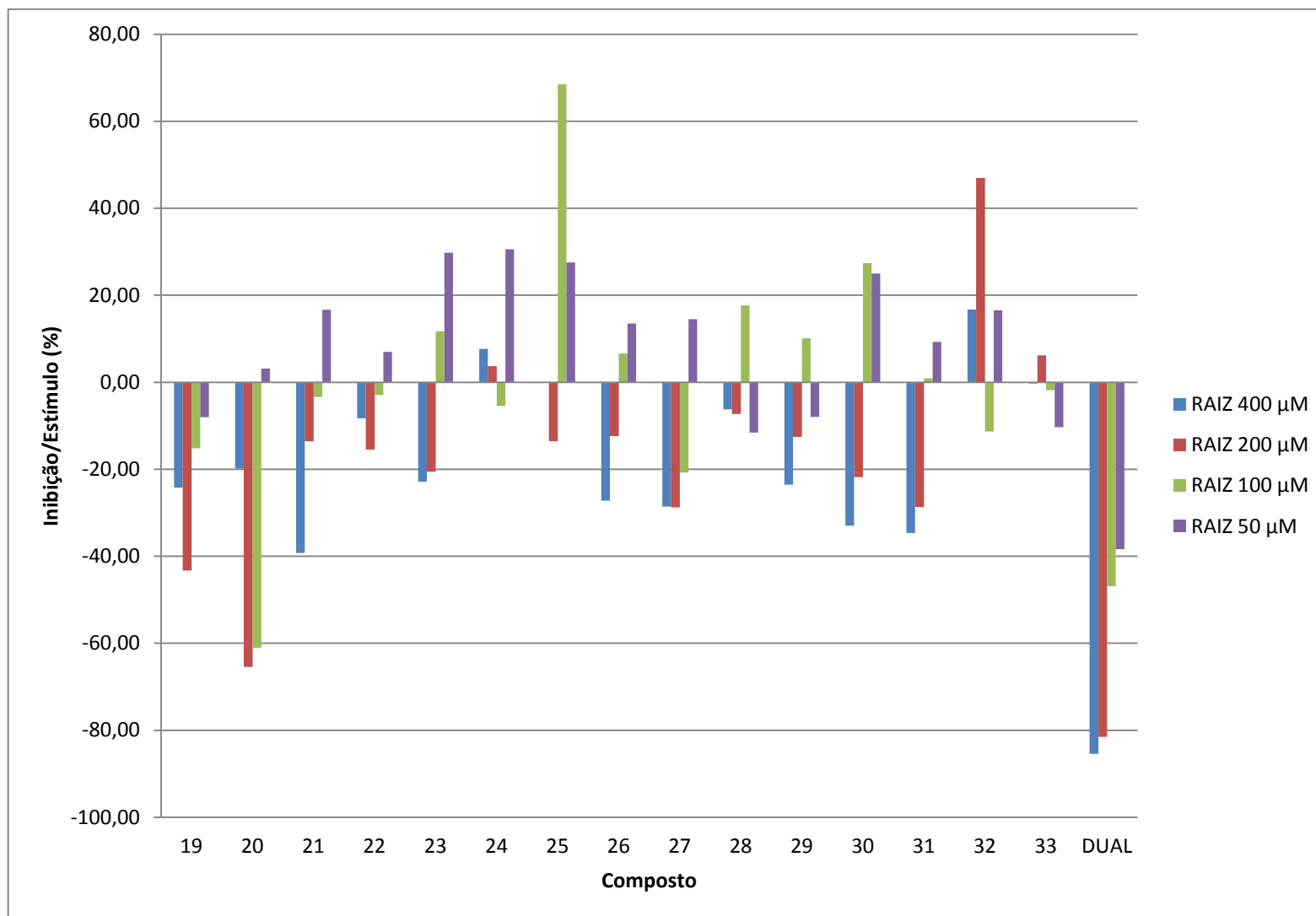
Nota-se a partir dos resultados apresentados (Figura 36), que apenas o composto **21** inibiu o crescimento do caule em todas as concentrações estudadas, apresentado decréscimo de inibição com a diminuição da concentração. Além disto, os compostos **22** e **33** estimularam o crescimento em todas as concentrações.

A fitotoxicidade sobre o crescimento da parte aérea foi mais pronunciada no caso do composto **31**, que apresentou estímulo de 94% na concentração de 400 µM e do composto **25**, que causou estímulo de 84% no crescimento do caule para a concentração de 100 µM.

Os resultados mais expressivos de atividade inibitória do crescimento radicular (Figura 37) foram obtidos para o composto **20**, a 3-iodoquinolin-4(1*H*)-ona, nas concentrações de 100 µM (61%) e de 200 µM (65%), enquanto o herbicida comercial Dual proporcionou inibições de 46 e 81% nas mesmas concentrações, respectivamente, para o crescimento radicular.



**Figura 36.** Efeitos dos compostos (19-33) sobre o desenvolvimento de parte aérea de plântulas de sorgo após 5 dias em câmara de germinação à 25 °C.



**Figura 37.** Efeitos dos compostos (19-33) sobre o desenvolvimento radicular de plântulas de sorgo após 5 dias em câmara de germinação à 25 °C.

O composto **25** também apresentou elevada porcentagem de estímulo ao crescimento radicular (68%) na concentração de 100  $\mu\text{M}$ . Já o composto **31** estimulou o crescimento radicular nas menores concentrações, 9% para a de 50 $\mu\text{M}$  e 0,9% para a de 100  $\mu\text{M}$ , e apresentou efeito inibitório para as maiores concentrações, 28% para a de 200  $\mu\text{M}$  e 34% para a de 400  $\mu\text{M}$ .

Dentre os análogos contendo átomos de bromo, o composto **32** foi o que causou um efeito mais acentuado, estimulando o crescimento tanto da raiz quanto da parte aérea das sementes de sorgo, sendo os maiores valores de 50%, na concentração de 400  $\mu\text{M}$ , para o caule e de 46%, na concentração de 200  $\mu\text{M}$ , para as raízes.

O composto **27** exibiu tanto efeito estimulante quanto inibitório em diferentes concentrações. Nas concentrações de 50 e 100  $\mu\text{M}$  houve estímulo ao crescimento da parte aérea, efeito que também foi observado para as raízes para a concentração de 50  $\mu\text{M}$ . Nas concentrações de 200 e 400  $\mu\text{M}$ , no entanto, observou-se inibição do crescimento de 15,8%, em média, para a parte aérea. Já para as raízes, nas maiores concentrações (100, 200 e 400  $\mu\text{M}$ ) também houve inibição, cuja porcentagem não apresentou grande variação com o aumento de concentração.

### 3.6.2 Efeito dos compostos sobre sementes de pepino

Como pode se observar na Tabela 3, todos os compostos apresentaram efeito inibitório do crescimento de raízes e caules das plântulas de pepino.

Tabela 3. Efeitos dos compostos (**19-33**) sobre o desenvolvimento radicular e da parte aérea de plântulas de pepino após 5 dias em câmara de germinação a 25 °C.

Composto	% de inibição							
	Parte aérea				Raiz			
	400 $\mu$ M	200 $\mu$ M	100 $\mu$ M	50 $\mu$ M	400 $\mu$ M	200 $\mu$ M	100 $\mu$ M	50 $\mu$ M
19	-18,28	-13,66	-19,46	-14,24	-11,30	-19,56	-23,39	-14,42
20	-8,26	6,39	-4,09	6,59	-9,08	-1,89	-8,41	-4,13
21	-5,92	-5,68	-8,32	-9,52	-15,71	-8,36	-13,95	-7,54
22	-58,06	-27,26	-1,92	5,47	-57,34	-34,44	-15,37	-6,39
23	3,88	-10,16	-34,66	0,40	-10,20	-25,45	-40,55	-4,00
24	-27,60	-14,00	-1,73	1,80	-19,52	-7,76	-3,82	2,13
25	-86,10	-73,98	-54,41	-20,77	-85,80	-66,00	-42,44	-11,18
26	-52,90	-49,65	-17,68	-12,65	-46,40	-50,62	-29,39	-14,88
27	-69,98	-66,99	-60,48	-28,51	-65,42	-55,19	-56,88	-29,13
28	-10,34	-17,06	-29,66	-17,18	-3,16	-0,74	-13,62	-8,00
29	-11,86	-2,77	-15,68	-14,85	-1,46	-4,59	-12,96	-6,68
30	-20,02	-13,02	-1,45	-8,04	-18,46	-8,46	-6,454	-12,73
31	-48,72	-34,26	-31,53	-13,81	-61,87	-41,18	-40,07	-29,44
32	-32,55	-39,46	-20,22	1,84	-26,78	-40,60	-19,90	-7,65
33	-37,47	-30,30	-20,92	-11,81	-62,45	-48,70	-31,92	-18,64
Dual	-76,12	-61,40	-44,36	-38,91	-83,79	-75,96	-69,29	-69,38

\*Herbicida comercial empregado como controle positivo

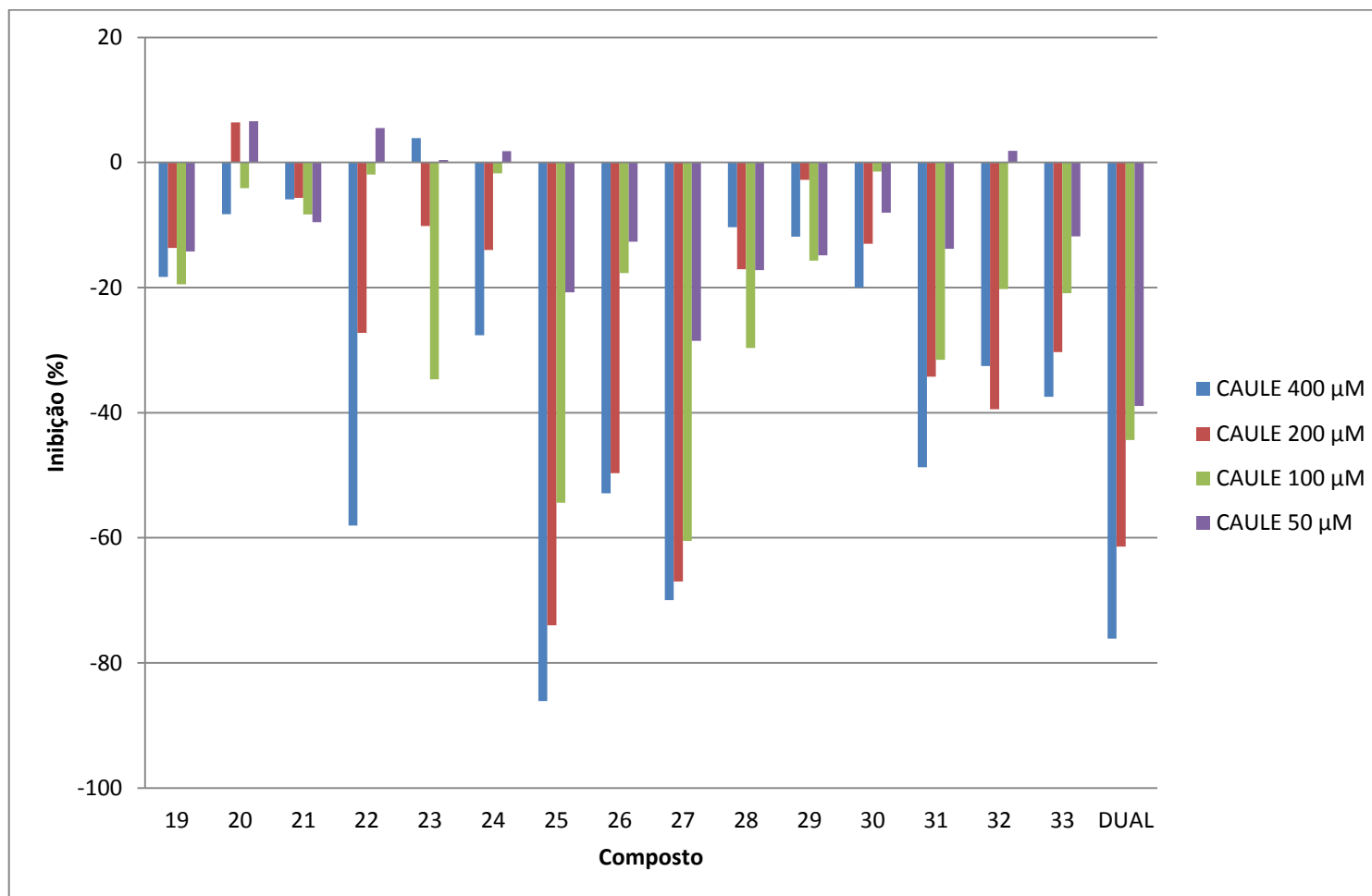
Por meio da representação gráfica dos resultados apresentados nas Figuras 38 e 39, nota-se que o composto **25** apresentou elevado efeito sobre as sementes de pepino, exibindo expressivas porcentagens de inibição, sendo estas maiores que as apresentadas pelo herbicida comercial (Dual), nas concentrações de 100, 200 e 400  $\mu$ M, para a parte aérea e na concentração de 400  $\mu$ M para as raízes. Nas demais concentrações, embora o composto não tenha sido mais ativo que o herbicida comercial, também apresentou resultados significativos, inibindo em 20% o crescimento do caule para a concentração de 50  $\mu$ M e em 66, 42 e 11% o crescimento das raízes para as concentrações de e 200, 100 e 50  $\mu$ M, respectivamente.

Os compostos **26** e **27**, que contém grupos arila substituídos nas posições 2 por um grupo metóxi e nas posições 5 por halogênios (Br e Cl, respectivamente) proporcionaram resultados promissores, destacando-se o composto clorado (**27**) que apresentou maior atividade de inibição em relação ao herbicida comercial nas concentrações de 100 e 200  $\mu\text{M}$ , para a parte aérea.

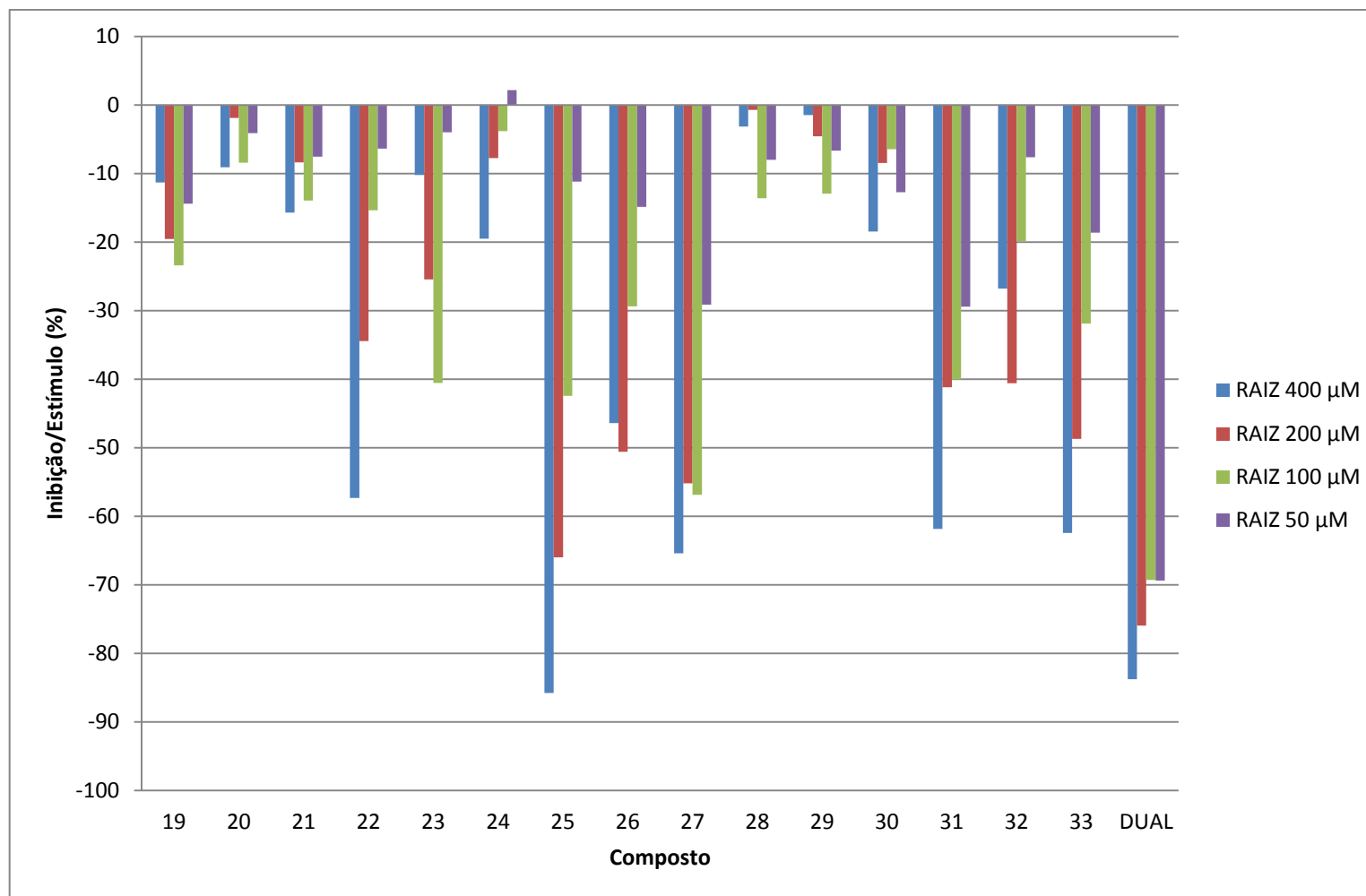
Os resultados demonstraram que o análogo de estrutura mais simples (**22**), cujo grupo arila não possui substituintes, apresentou atividade inibitória decrescente com a diminuição da concentração tanto para as raízes (57, 36, 15 e 6,3% para as concentrações 400, 200, 100 e 50  $\mu\text{M}$ , respectivamente), quanto para a parte aérea (58, 27 e 1,9% para as concentrações 400, 200 e 100  $\mu\text{M}$ , respectivamente). Apresentando ainda um efeito de estímulo ao crescimento de 5,4% na menor concentração para a parte aérea.

O composto **31** apresentou seletividade para o crescimento das partes aéreas, exibindo atividade decrescente com a diminuição da concentração, sendo a máxima inibição de 48% para a concentração de 400  $\mu\text{M}$ . Este composto também apresentou maior fitotoxicidade para o pepino em relação ao crescimento radicular.

Diante dos resultados obtidos para as sementes de pepino percebe-se que a adição de diferentes grupos arila mostrou-se uma estratégia eficiente para o aumento da fitotoxicidade em relação ao material de partida da reação de acoplamento, cujas maiores porcentagens de inibição foram de 9% (50  $\mu\text{M}$ ) para a parte aérea e de 15% (400  $\mu\text{M}$ ) para as raízes.



**Figura 38.** Efeitos dos compostos (19-33) sobre o desenvolvimento da parte aérea de plântulas de pepino após 5 dias em câmara de germinação à 25 °C.



**Figura 39.** Efeitos dos compostos (19-33) sobre o desenvolvimento radicular de plântulas de pepino após 5 dias em câmara de germinação à 25 °C.

#### 4. Avaliação do efeito dos compostos (19, 20, 22 e 24-30) sobre a fotossíntese

##### 4.1. Avaliação do efeito dos compostos (19, 20, 22 e 24-30) sobre o transporte de elétrons

A fitotoxicidade dos compostos também pode ser medida por meio de seu efeito inibidor do transporte de elétrons durante a fotossíntese.

A fotossíntese é o processo, que ocorre nos cloroplastos, em que a luz captada pelo organismo fotossintético é empregada na conversão de  $\text{CO}_2$  em carboidrato, ou seja, a energia luminosa é transformada em energia química (Taiz e Zaiger, 2013).

A fotossíntese pode ser compreendida a partir do Esquema Z (Figura 40). Neste processo, os fotossistemas I e II estão conectados pela cadeia transportadora de elétrons. No fotossistema I, a clorofila é excitada pela luz, emitindo um elétron que é carregado através da cadeia transportadora de elétrons por meio de vários receptores. Em seguida, elétron é transferido para uma ferridoxina (Fd). Finalmente a ferridoxina-NADP oxirredutase (FNR) reduz o  $\text{NADP}^+$  a NADPH, que será empregado na fixação de  $\text{CO}_2$  para a produção de carboidratos (Taiz e Zaiger, 2013).

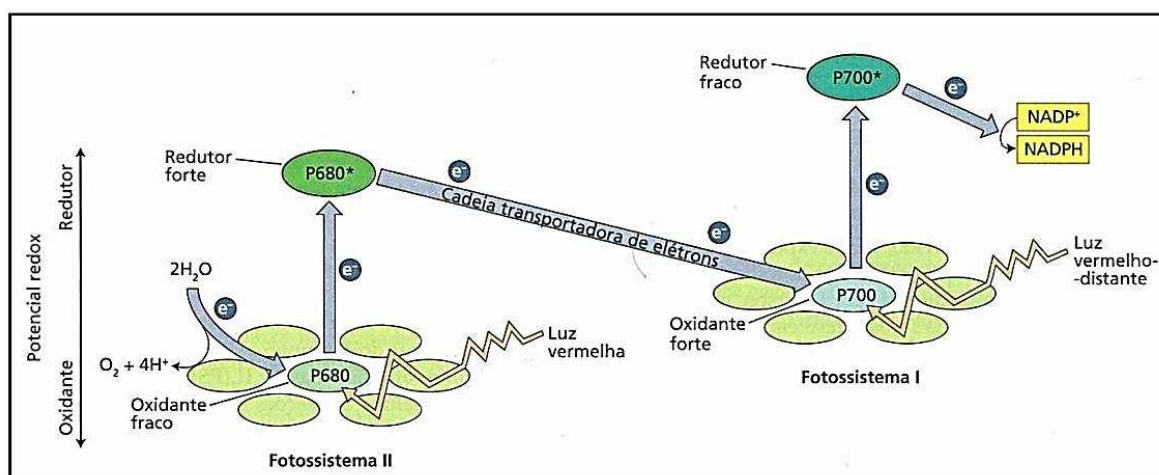
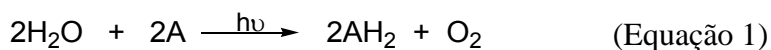


Figura 40. Esquema Z da fotossíntese (Taiz e Zaiger, 2013).

Robert Hill e R. Scarisbrick, em 1937, notaram que compostos inorgânicos como ferricianeto de potássio, o corante 2,6- diclorofenolindolfenol e ferrioxalato de

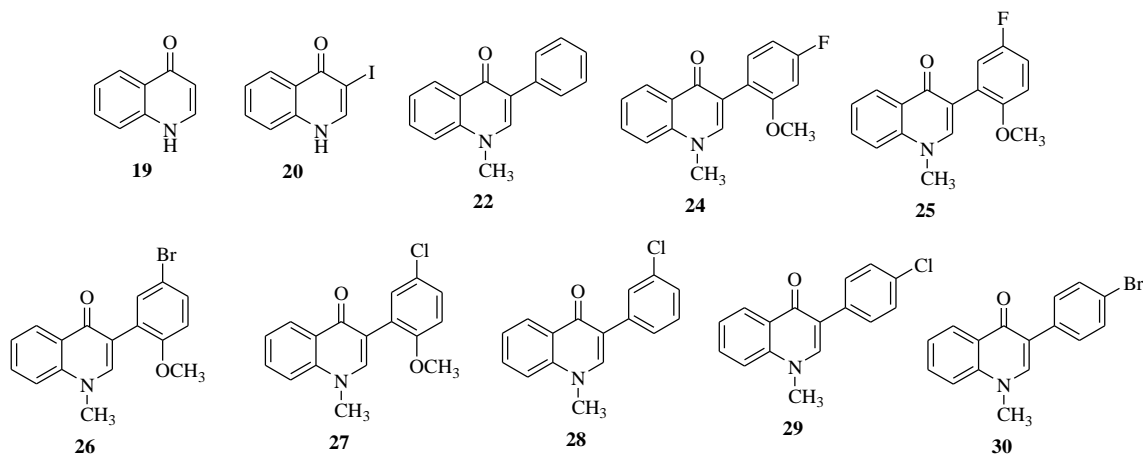
potássio eram capazes de atuar como receptores não naturais de elétrons sendo, desta forma, reduzidos na presença de água, luz e cloroplastos liberando oxigênio, como descrito pela equação de Hill (Equação 1) (Varejão, 2011).



Isto demonstrou que a absorção de luz proporciona um fluxo eletrônico da água para um receptor, convertendo energia luminosa em energia química. Também não se observou formação de  $\text{CO}_2$ , sugerindo que a liberação de  $\text{O}_2$  e a liberação de  $\text{CO}_2$ , ocorrem separadamente (Pereira, 2014).

Sabe-se que, geralmente, compostos capazes de inibir a reação de Hill e, conseqüentemente, a fotossíntese, apresentam potencial fitotóxico (Hansch e Leo, 1995).

Neste contexto, avaliou-se o efeito dos compostos (**19**, **20**, **22** e **24-30**) (Figura 41) sobre a reação de Hill por meio de ensaios com cloroplastos isolados de espinafre (*Spinacea oleracea* L.).



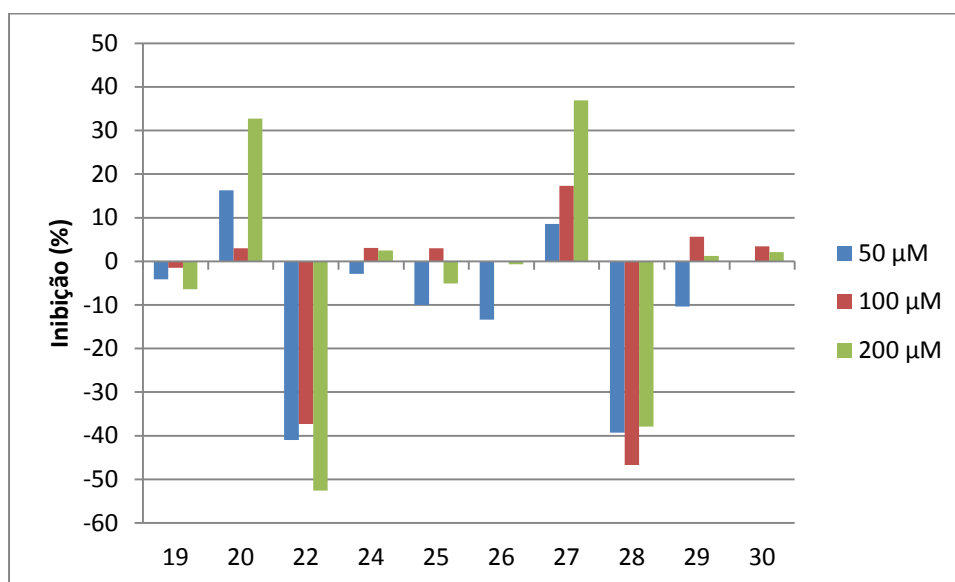
**Figura 41.** Compostos cujo efeito sobre a reação de Hill foi avaliado.

As taxas de transporte de elétrons para os compostos **19**, **20**, **22** e **24-30** foram expressas como porcentagem dos controles tratados apenas com o mesmo volume de solvente (Tabela 3).

As atividades dos compostos são apresentadas na Figura 42.

Tabela 3. Avaliação *in vitro* do efeito dos compostos **19**, **20**, **22** e **24-30**, nas concentrações de 50, 100 e 200  $\mu\text{M}$ , sobre a redução do ferricianeto de potássio na presença de cloroplastos isolados de folhas de espinafre.

Compostos	50 $\mu\text{M}$	100 $\mu\text{M}$	200 $\mu\text{M}$
<b>19</b>	95,9 $\pm$ 1,0	98,5 $\pm$ 2,9	93,6 $\pm$ 1,9
<b>20</b>	116,3 $\pm$ 1,9	103,0 $\pm$ 5,9	132,7 $\pm$ 0,7
<b>22</b>	59,0 $\pm$ 1,1	62,7 $\pm$ 0,9	47,4 $\pm$ 0,7
<b>24</b>	97,1 $\pm$ 1,3	103,1 $\pm$ 0,6	102,5 $\pm$ 0,6
<b>25</b>	90,0 $\pm$ 2,0	103,0 $\pm$ 1,5	94,9 $\pm$ 0,8
<b>26</b>	86,6 $\pm$ 0,6	99,8 $\pm$ 1,1	99,3 $\pm$ 1,4
<b>27</b>	108,6 $\pm$ 0,8	117,3 $\pm$ 1,2	136,9 $\pm$ 4,2
<b>28</b>	60,7 $\pm$ 3,8	53,3 $\pm$ 2,3	62,1 $\pm$ 1,7
<b>29</b>	89,6 $\pm$ 0,8	105,6 $\pm$ 1,9	101,2 $\pm$ 2,2
<b>30</b>	99,8 $\pm$ 1,2	103,4 $\pm$ 0,9	102,1 $\pm$ 1,2



**Figura 42.** Avaliação da atividade dos compostos **19**, **20**, **22** e **24-30**, nas concentrações de 50, 100 e 200  $\mu\text{M}$ , sobre a redução do ferricianeto de potássio na presença de cloroplastos isolados de folhas de espinafre.

Os resultados apresentados na Tabela 3 mostram que, dentre os 11 compostos submetidos ao ensaio *in vitro*, o composto **22** foi o mais ativo, reduzindo a taxa de

transporte de elétrons basal em 52,6 % na concentração de 200  $\mu\text{M}$ . Já na concentração de 200  $\mu\text{M}$  o composto **28** foi o que apresentou maior atividade, causando redução de 37,9%.

Já os compostos **20** e **27** aumentaram em 16,3 e 36,9 %, respectivamente, a taxa de transporte de elétrons na concentração de 200  $\mu\text{M}$ , em presença de luz e do receptor não biológico ferricianeto de potássio.

Dentre os compostos sintetizados, **19**, **24**, **25**, **26**, **29** e **30** não interferiram significativamente no transporte de elétrons durante a fotossíntese.

#### **4.2. Avaliação do efeito dos compostos (19, 20, 22 e 24-30) sobre a inibição do crescimento fotossintético da cianobactéria *Synechococcus PCC*.**

Cianobactérias são definidas como organismos procariontes que podem apresentar formas unicelulares, multicelulares ou filamentosas. Podem também ser classificadas como microalgas pertencentes ao filo Chlorophyta, que possuem pigmentos como a clorofila sendo, assim, organismos capazes de realizar a fotossíntese (Olaizola, 2003).

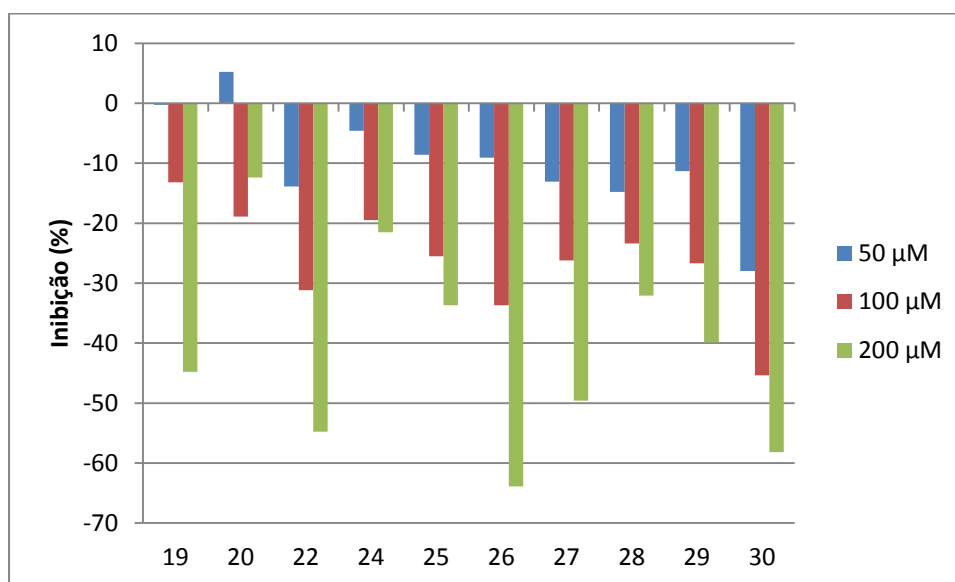
A capacidade de realizar fotossíntese oxigênica é uma das características que diferencia as cianobactérias de outras bactérias fotossintetizantes (Corrêa, 2007) devido à presença de diferentes pigmentos e dois centros de reação, dos quais o fotossistema II utiliza uma molécula de água como doadora de elétrons para reduzir uma molécula de  $\text{CO}_2$ , produzindo  $\text{O}_2$ , que classifica estes seres como fotoautotróficos oxigênicos (Alvarenga, 2011).

A fim de se avaliar o efeito sobre o crescimento autotrófico de cianobactérias, os compostos **19**, **20**, **22** e **24-30** (Figura 40, p.81) foram submetidos a ensaios de inibição do crescimento fotossintético *in vitro* de cianobactérias *Synechococcus PCC* 6301. Os resultados obtidos estão apresentados na Tabela 4.

As atividades exibidas pelos compostos estão apresentadas na Figura 43..

Tabela 4. Avaliação *in vitro* do efeito dos compostos **19**, **20**, **22** e **24-30**, nas concentrações de 50, 100 e 200  $\mu\text{M}$ , sobre o crescimento fotossintético de cianobactérias *Synechococcus* PCC 6301.

Compostos	50 $\mu\text{M}$	100 $\mu\text{M}$	200 $\mu\text{M}$
<b>19</b>	99,7 $\pm$ 11,2	86,8 $\pm$ 2,2	55,2 $\pm$ 3,5
<b>20</b>	105,2 $\pm$ 7,8	81,1 $\pm$ 5,3	87,6 $\pm$ 3,3
<b>22</b>	86,1 $\pm$ 8,3	68,8 $\pm$ 1,6	45,2 $\pm$ 3,6
<b>24</b>	95,4 $\pm$ 9,5	80,5 $\pm$ 0,9	78,5 $\pm$ 2,5
<b>25</b>	91,4 $\pm$ 5,4	74,5 $\pm$ 2,8	66,3 $\pm$ 9,8
<b>26</b>	90,9 $\pm$ 3,8	66,3 $\pm$ 1,2	36,1 $\pm$ 3,1
<b>27</b>	86,9 $\pm$ 3,6	73,8 $\pm$ 1,2	50,4 $\pm$ 2,5
<b>28</b>	85,2 $\pm$ 5,9	76,6 $\pm$ 2,0	67,9 $\pm$ 3,5
<b>29</b>	88,7 $\pm$ 10,4	73,3 $\pm$ 3,2	60,1 $\pm$ 5,2
<b>30</b>	72,0 $\pm$ 7,1	54,6 $\pm$ 3,0	41,8 $\pm$ 5,3



**Figura 43.** Avaliação *in vitro* da atividade dos compostos **19**, **20**, **22** e **24-30**, nas concentrações de 50, 100 e 200  $\mu\text{M}$ , sobre o crescimento fotossintético de cianobactérias *Synechococcus* PCC 6301.

Os análogos (**22**, **24-30**) reduziram o crescimento em mais de 20% nas concentrações de 100 e 200  $\mu\text{M}$ . Sendo os mais eficazes, o análogo mais simples (**22**),

sem substituintes no anel aromático, que inibiu o crescimento em 54,8 % e o análogo com substituinte bromo na posição 4, que apresentou atividade de 58,2%.

Para os meios de cultura de concentração 50  $\mu\text{M}$ , o composto mais eficiente foi o **30** que reduziu o crescimento celular em 28 %.

## 5. CONCLUSÕES

Foram sintetizados 15 compostos, dos quais 11 são inéditos. Todos os compostos foram submetidos à ensaios preliminares *in vitro* para avaliação da atividade fitotóxica em placas de Petri.

Observou-se que os compostos exibiram efeitos tanto de inibição quanto de estímulo em diferentes concentrações para as sementes de sorgo. Já para as sementes de pepino o efeito dos compostos foi essencialmente inibitório, sendo que alguns compostos apresentaram inibições superiores às observadas para o herbicida comercial, em determinadas concentrações.

Embora não tenha sido possível estabelecer uma relação estrutura-atividade, observou-se que os compostos **25**, **26** e **27**, que possuem grupos arila 2,5 substituídos por grupos metóxi e halogênios, respectivamente, proporcionaram as maiores porcentagens de inibição do crescimento das plântulas de pepino.

Além disto, o composto **25** foi o mais seletivo, estimulando o crescimento de raízes e parte aérea das plântulas de sorgo (monocotiledônea) e inibindo os mesmos nas plântulas de pepino (dicotiledônea).

Através da análise dos resultados obtidos observou-se que, de forma geral, os compostos apresentaram maior fitotoxicidade para o pepino, que é uma espécie dicotiledônea. Esta diferença ressalta a importância do estudo da potencial atividade herbicida seletiva destes compostos.

Como a seletividade é importante para que uma molécula apresente potencial herbicida, os compostos sintetizados, principalmente o **25**, podem ser considerados alternativas promissoras para estudos futuros envolvendo a síntese de novos defensivos agrícolas.

A respeito do ensaio de inibição da reação de Hill o composto **22** foi o que apresentou maior efeito sobre a redução do ferricianeto de potássio na presença de cloroplastos isolados de folhas de espinafre.

Os análogos (**22**, **24-30**) também reduziram o crescimento fotossintético de cianobactérias *Synechococcus* PCC 6301 em mais de 20% nas concentrações de 100 e 200 µM.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABE, I.; ABE, T.; WANIBUCHI, K.; NOGUCHI, H. Enzymatic Formation of Quinolone Alkaloids by a Plant Type III Polyketide, *Organic Letters*, v.8, p.6063-6065, 2006.

ANDRIOLE, V.T. The Quinolones: Past, Present, and Future. *Clinical Infectious Diseases*, v.41, p.113-119, 2005.

ALIOTTA, G.; CAFIERO, G.; DE FEO, V.; SACCHI, R. Potential Allelo chemicals from *Ruta graveolens* L. and their action on Radish seeds. *Journal of Chemical Ecology*, Heildenberg, v. 20, p.2761-2775, 1994.

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

ALVARENGA, D.O. Análise polifásica de cianobactérias da filosfera de *Avicennia schaueriana*. Piracicaba, SP: Dissertação USP (Mestrado em Ciências) – Universidade de São Paulo – Centro de Energia Nuclear na Agricultura, 2011. 107p.

ARAYNE, M.S., SULTANA, N., SHEHNAZ, H., ALI, A. RP-HPLC method for the quantitative determination of fexofenidine hcl in coated tablets and human serum. *Med. Chem. Res.*, v.20, p.55–61, 2009.

BACKHAUS, T.; SCHOLZE, M.; GRIMME, L.H. The single substance and mixture toxicity of quinolones to the bioluminescent bacterium *Vibrio fischeri*. *Aquatic Toxicology*, v.49, p.49–61, 2000.

BARBOSA, L.C.A. Os Pesticidas, o Homem e o Meio Ambiente, Editora UFV, Universidade Federal de Viçosa, 2004, 215p.

BARBOSA, L.C.A. Espectroscopia no Infravermelho na caracterização de compostos orgânicos. Editora UFV, Viçosa, 2007, 189p.

BIAVATTI, M.W.; ALBUQUERQUE, S.; VIEIRA, P.C.; SILVA, M.F.G.F.; FERANDES, J.B. Triterpenoid constituents of *Raulinoa echinata*. Journal of the Natural Products, v.65, p.562-565, 2002.

BOTEVA, A. A., KRASNKYKH, O. P. The Methods of Synthesis, Modification, and Biological Activity of 4-Quinolones. Chemistry of Heterocyclic Compounds, v. 45, p 757-785, 2009.

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

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

CREMLYN, R.J. Agrochemicals Preparation and Mode of Action, John Wiley and Sons, Chichester, 1991, 396p.

CROSS, R.M. Lead Discovery and Optimization Strategies Towards the Development of 4(1*H*)-Quinolones and 1,2,3,4-Tetrahydroacridone Analogs with Antimalarial Activity. Florida, USA: Tese (Doutorado em Química) - University of South Florida, 2011, 455p.

CORRÊA, D.M. Potencial de cianobactérias na bioindicação e biodegradação de ambientes contaminados por naftaleno no Brasil e na Antártica. Viçosa, MG: Tese UFV (Mestrado em Botânica) – Universidade Federal de Viçosa, 2007. 70p.

DE FEO, V.; DE SIMONE, F.; SENATORE, F. Potential allelochemicals from the essential oil of *Ruta graveolens*. Phytochemistry, v.61, p.573-578, 2002.

DUPONT, J. Química organometálica e elementos do bloco d. Brookman, Porto Alegre, 2005. 300p.

Facto Abifina. O Potencial estratégico da Química Fina, disponível em <http://www.abifina.org.br/arquivos/facto25.pdf>, acessada em 14 de janeiro de 2014.

FAO. 2011. The state of the world's land and water resources for food and agriculture (SOLAW) – Managing systems at risk. Food and Agriculture Organization of the United Nations, Rome and Earthscan, London.

FAO Statistical Yearbook 2014 World Food and Agricultural disponível em <http://www.fao.org/docrep/015/i2490e/i2490e00.htm>, acessado em 14 de janeiro de 2014.

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

HANSCH, C.; LEO, A. Exploring QSAR- Fundamentals and Applications in Chemistry and Biology. Washington, DC: ACS Professional Reference Book, 1995. 557 p.

HERBICIDE RESISTANCE ACTION COMMITTEE (HRAC), disponível em <http://www.hracglobal.com/Education/ClassificationofHerbicideSiteofAction.aspx>, acessada em 20/02/2014. HUSE, H.; WHITELEY, M. 4-Quinolones: Smart Phones of the Microbial World, Chemical Reviews, v.111, p.152-159, 2011.

LENNOX, A.J.J.; LLOYD-JONES, G.C. Selection of boron reagents for Suzuki-Miyaura coupling. Chem. Soc. Rev., v. 43, p. 412-443, 2014.

LI, J.; LI, S.; BAI, C.; LIU, H.; GRAMATICA, P. Structural requirements of 3-carboxyl-4(1H)-quinolones as potential antimalarials from 2D and 3D QSAR analysis. Journal of Molecular Graphics and Modelling, v.44, p.266-277, 2013.

LINDELL, S.D.; PATTENDEN, L.C.; SHANNON, J. Combinatorial chemistry in the agrosciences. Bioorganic & Medicinal Chemistry, v.17, p.4035-4046, 2009.

MICHAEL, J.P. Quinoline, quinazoline and acridone alkaloids. Natural Product Reports, v. 25, p.166-187, 2008.

MIRANDA, A.C.M. Síntese de novas benzopironas análogas ao alternariol. Viçosa, MG: Dissertação UFV (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, 2012. 98p.

MIYAURA, N.; SUZUKI, A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. Chemical Reviews., v. 95, n. 7, p. 2457-2483, 1995.

MPHAHLELE, M.J.; NWMADIA, M.S.; MABETAB, P. Synthesis and Further Studies of Chemical Transformation of the 2-Aryl-3-halogenoquinolin-4(1H)-one Derivatives. J. Heterocyclic Chem., v.43, p.255-260, 2006.

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

NUNES, B.; BENNETT, D.; MARQUES JÚNIOR, S. Sustainable agricultural production: an investigation in Brazilian semi-arid livestock farms. *Journal of Cleaner Production*, v. 64, p.414-425, 2014.

OLAIZOLA, M. Commercial development of microalgal biotechnology: from the test tube to the marketplace. *Biomolecular Engineering*, v.20, p.459-466, 2003.

OLIVA, A.; LAHOZ, E., CONTILLO; R., ALIOTTA, G. Fungistatic activity of *Ruta graveolens* L. extract and its allelochemicals. *J. Chem. Ecol.*, v.25, p.519-526, 1999.

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

PEREIRA, W. L. Síntese e avaliação das atividades fitotóxica e antiproliferativa de Isobenzofuran-1(3H)-onas C-3 funcionalizadas. Viçosa, MG: Dissertação UFV (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, 2013. 170p.

PEREIRA, U.A. Síntese e avaliação da atividade antibiofilme bacteriano e fitotóxica de  $\gamma$ -alquilideno- $\gamma$ -lactonas análogas aos rubrolídeos e de seus derivados  $\gamma$ -hidroxi- $\gamma$ -lactamas,  $\gamma$ -alquilideno- $\gamma$ -lactamas e piridazin-3(2H)-onas. Viçosa, MG: Tese UFV (Doutorado em Agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, 2014. 228p.

PERRIN, D. D.; ARMAREGO, W. L. F. Purification of laboratory chemicals. 5.ed Bodmin: *Butterworth-Heinemann Ltd.*, 2003. 609p.

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

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

ROSSI, R.; BELLINA, F.; LESSI, M. Highly selective palladium-catalyzed Suzuki-Miyaura monocoupling reactions of ethene and arene derivatives bearing two more electrophilic sites. *Tetrahedron*, v. 67, n. 37, p.6969-7025, 2011

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

SINDAG NEWS, Mercado de adubos no Estado deve crescer 8%, disponível em [http://www.sindag.com.br/noticia.php/News\\_ID=2368](http://www.sindag.com.br/noticia.php/News_ID=2368), acessada em 02/02/2014.

SILVA, A.A; SILVA, J.F. (Editores). *Tópicos em Manejo de Plantas Daninhas*. Viçosa, MG. Editora UFV. 2007. 367p.

SUZUKI, A. Cross-coupling reactions of organoboranes: an easy way to construct C-C bonds (Nobel Lecture). *Angew. Chem. Int. Ed.*, v. 50, n. 30, p.6722-6737, 2011.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. *Fisiologia Vegetal*. Porto Alegre: Artmed, 2013. 954 p.

THEODORIDIS, G. PCT Int. Appl. US 4909829 (1987).

UJVÁRY, I. Pest Control Agents from Natural Products, *Handbook of Pesticides Toxicology*, v.1, p.109-179, 2001.

VAREJÃO, J.O.S. Síntese e avaliação da atividade fitotóxica de compostos heteroaromáticos análogos aos nostoclídeos. Viçosa, MG: Dissertação UFV (Mestrado em Agroquímica) – Universidade Federal de Viçosa, 2011. 87p.

VAREJÃO, E.V.V.; DEMUNER, A.J.; BARBOSA, L.C.A; BARRETO, R.W. The search for new natural herbicides e Strategic approaches for discovering fungal phytotoxins. *Crop Protection*, v.48, p.41-50, 2013.

VAREJÃO, J.O.S.; BARBOSA, L.C.A.; MALTHA, C.R.A.; LAGE, M.R.; LANZMASTER, M.; CARNEIRO, J.W.M.; FORLANI, G. Voltammetric and Theoretical Study of the Redox Properties of Rubrolide Analogues. *Electrochimica Acta*, v.120, p.334– 343, 2014.

VELASCO, L. O. M.; CAPANEMA, L. X. L. O Setor de Agroquímicos, BNDES Setorial, Rio de Janeiro, n. 24, p. 69-96, set. 2006.

WUBE, A.A.; BUCAR, F.; HOCHFELLNER, C.; BLUNDER, M.; BAUER, R.; HUFNER, A. Synthesis of *N*-substituted 2-[(*1E*)-alkenyl]-4-(*1H*)-quinolone derivatives as antimycobacterial agents against non-tubercular mycobacteria. *European Journal of Medicinal Chemistry*, v.46, p.2091-2101, 2011.

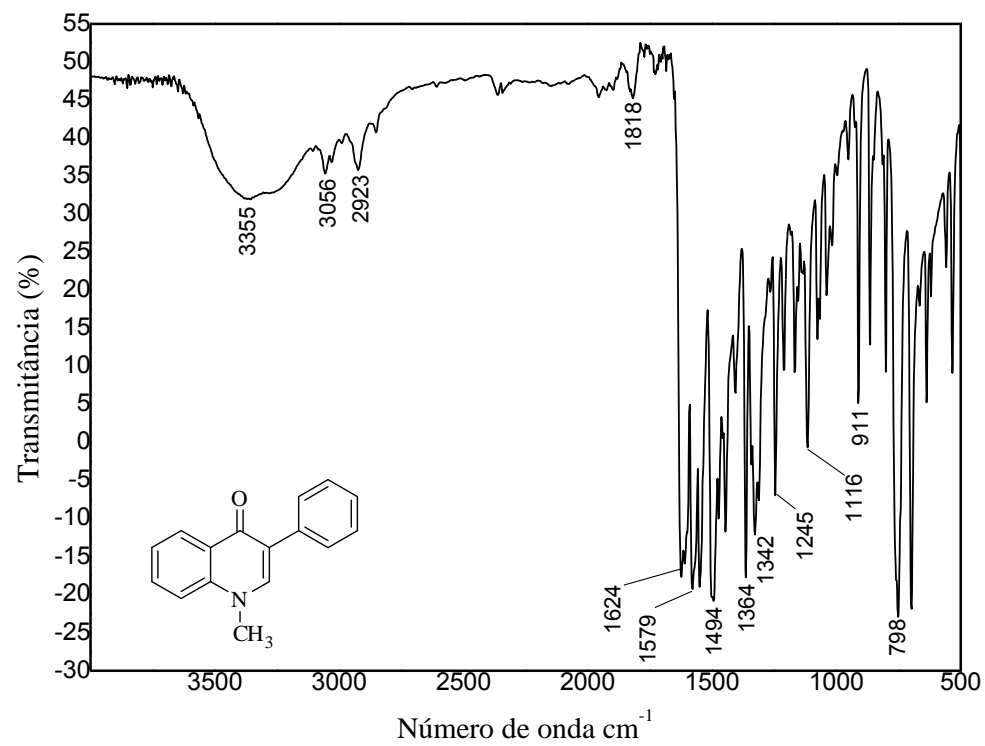
ZHAO, S.; HE, Y.; WU, D.; GUAN, Z. A new general approach to 4-substituted-3-halo-2-quinolones. *Journal of Fluorine Chemistry*, v.131, p.597–605, 2010.

SILVERSTEIN, R.M.; WEBSTER, F.X. Identificação espectrométrica de compostos orgânicos. 6<sup>a</sup> edição. Rio de Janeiro: LTC – Livros técnicos e científicos Editora S.A., 2000, 460p.

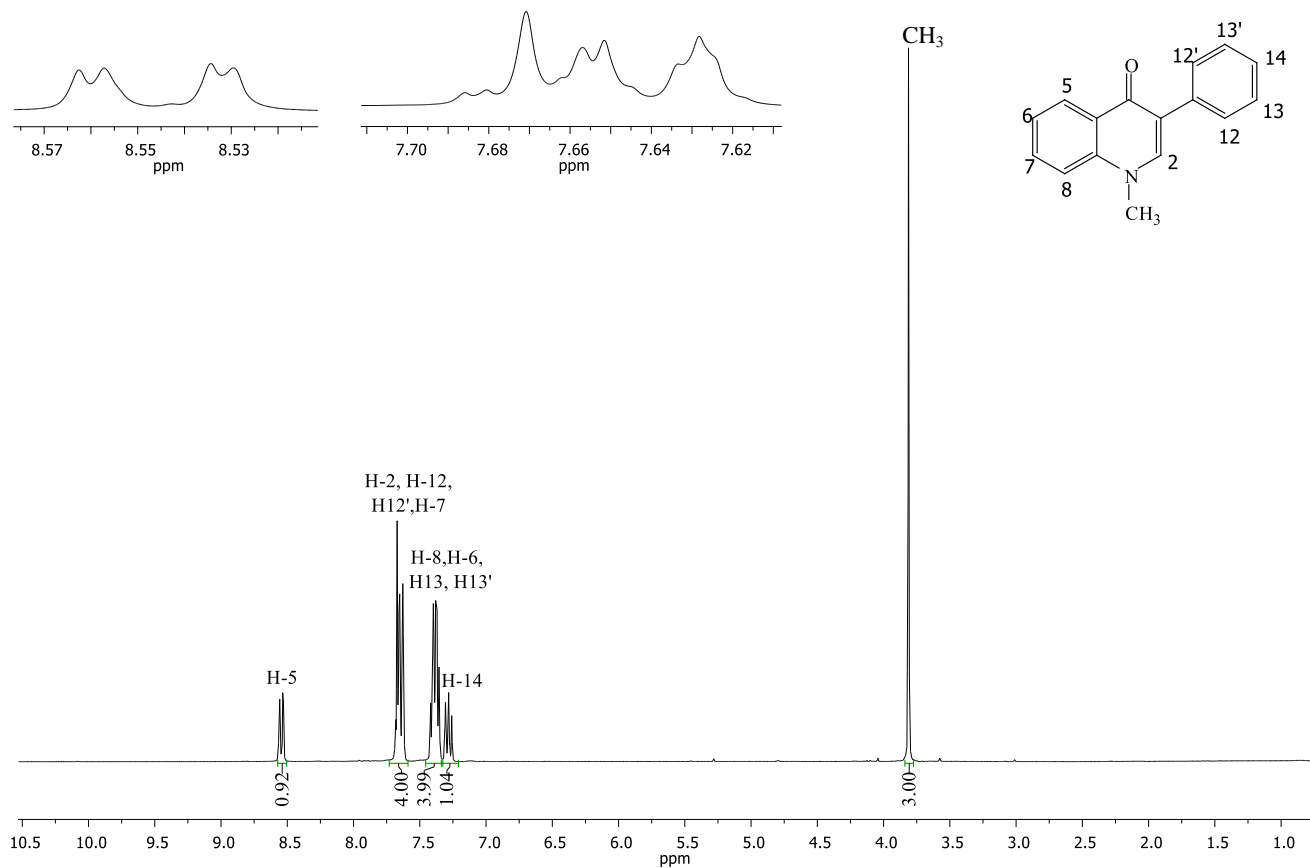
Williams, D.B.G., Lawton, M. Drying of Organic Solvents: Quantitative Evaluation of the Efficiency of Several Desiccants. *J. Org. Chem.*, v. 75 (24), p. 8351–8354, 2010.

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

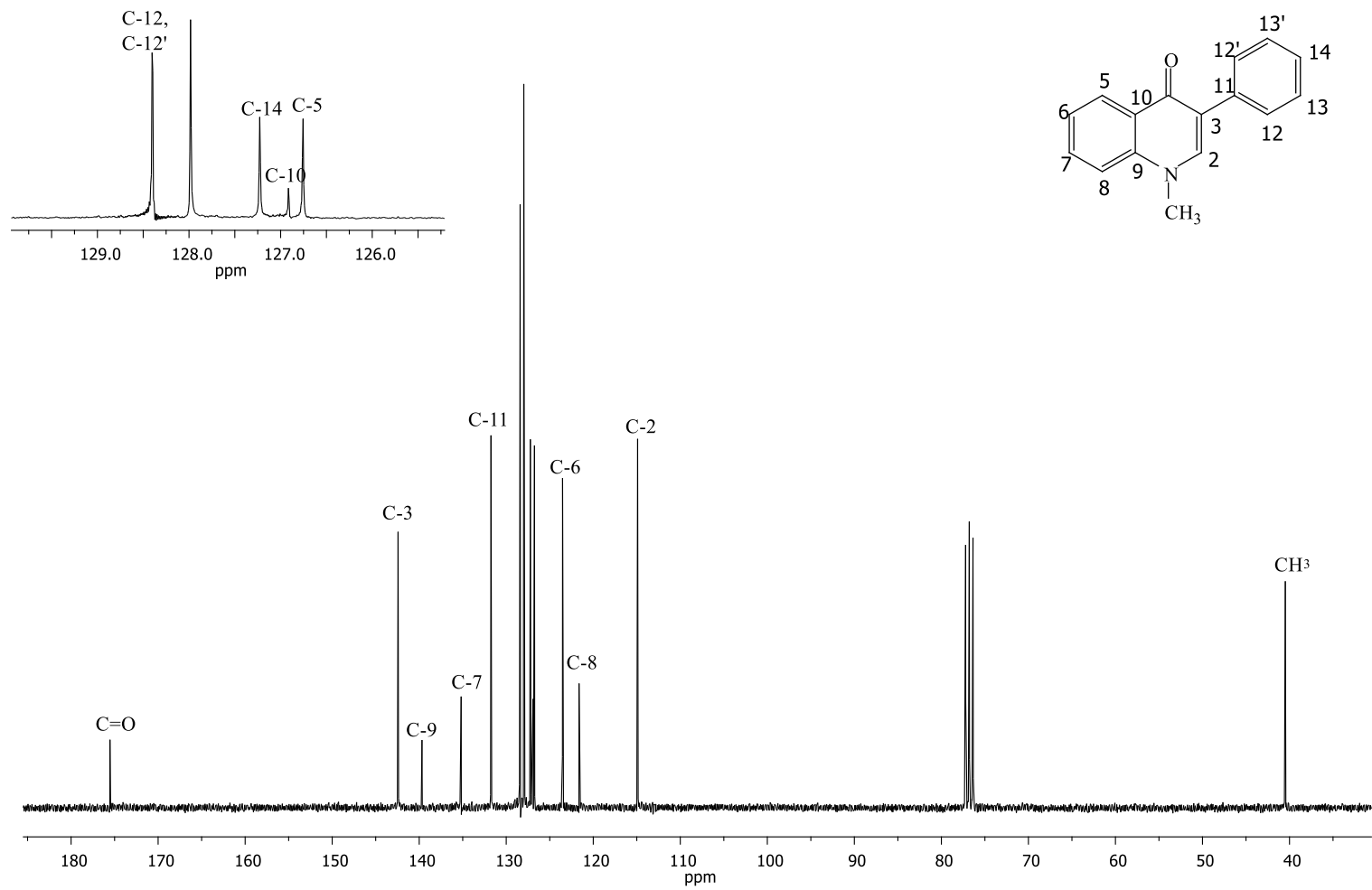
## 7. ANEXOS



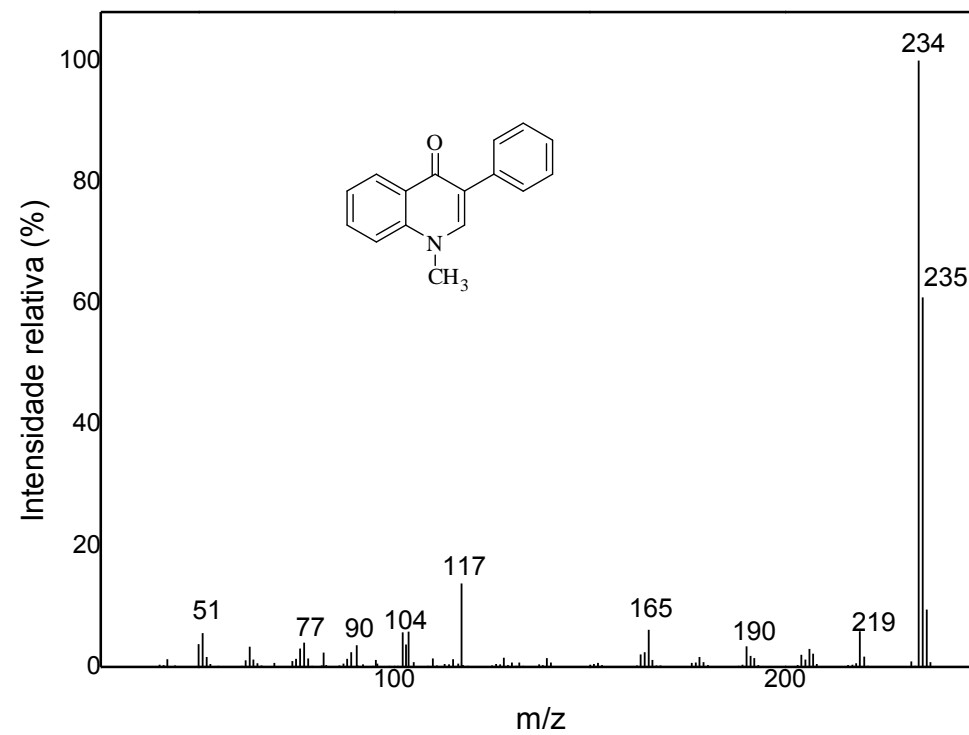
**Figura 43.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **22**.



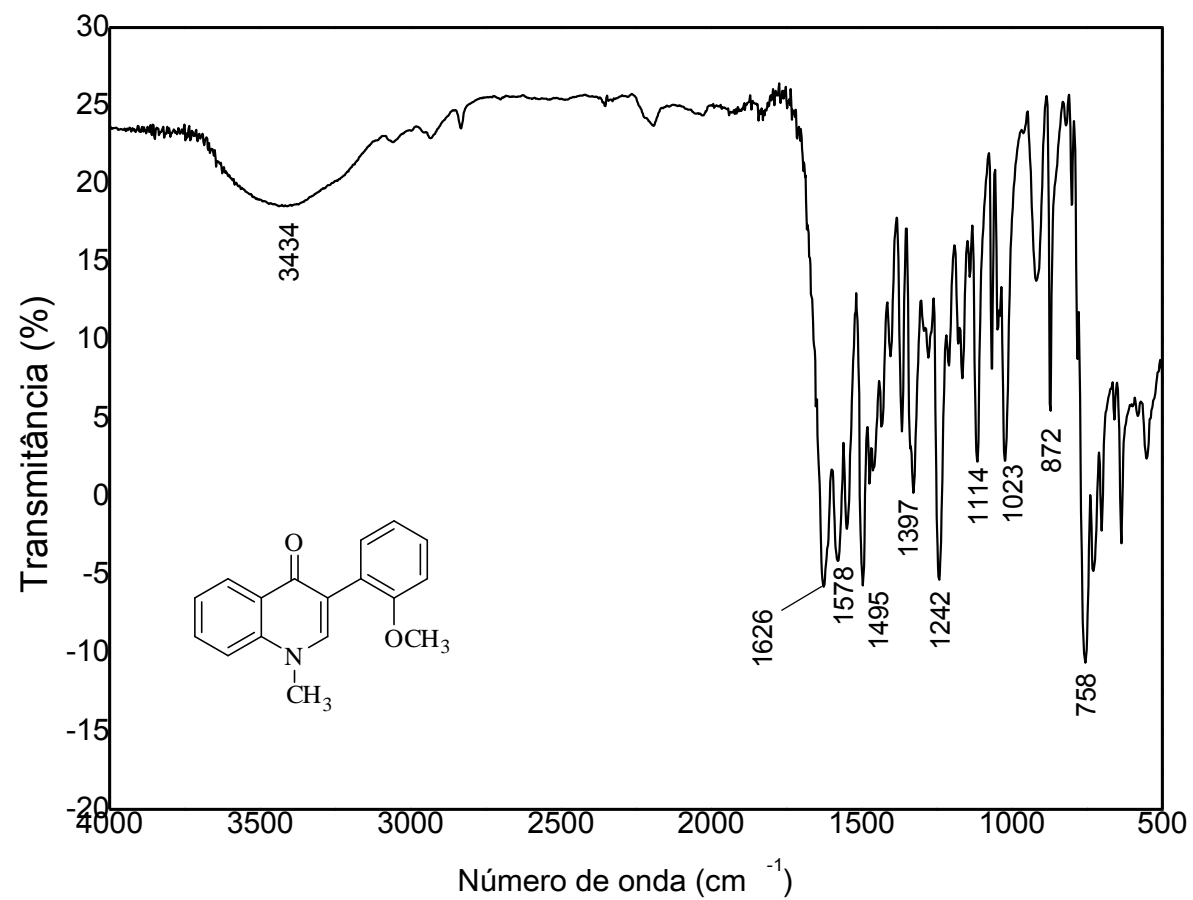
**Figura 44.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **22**.



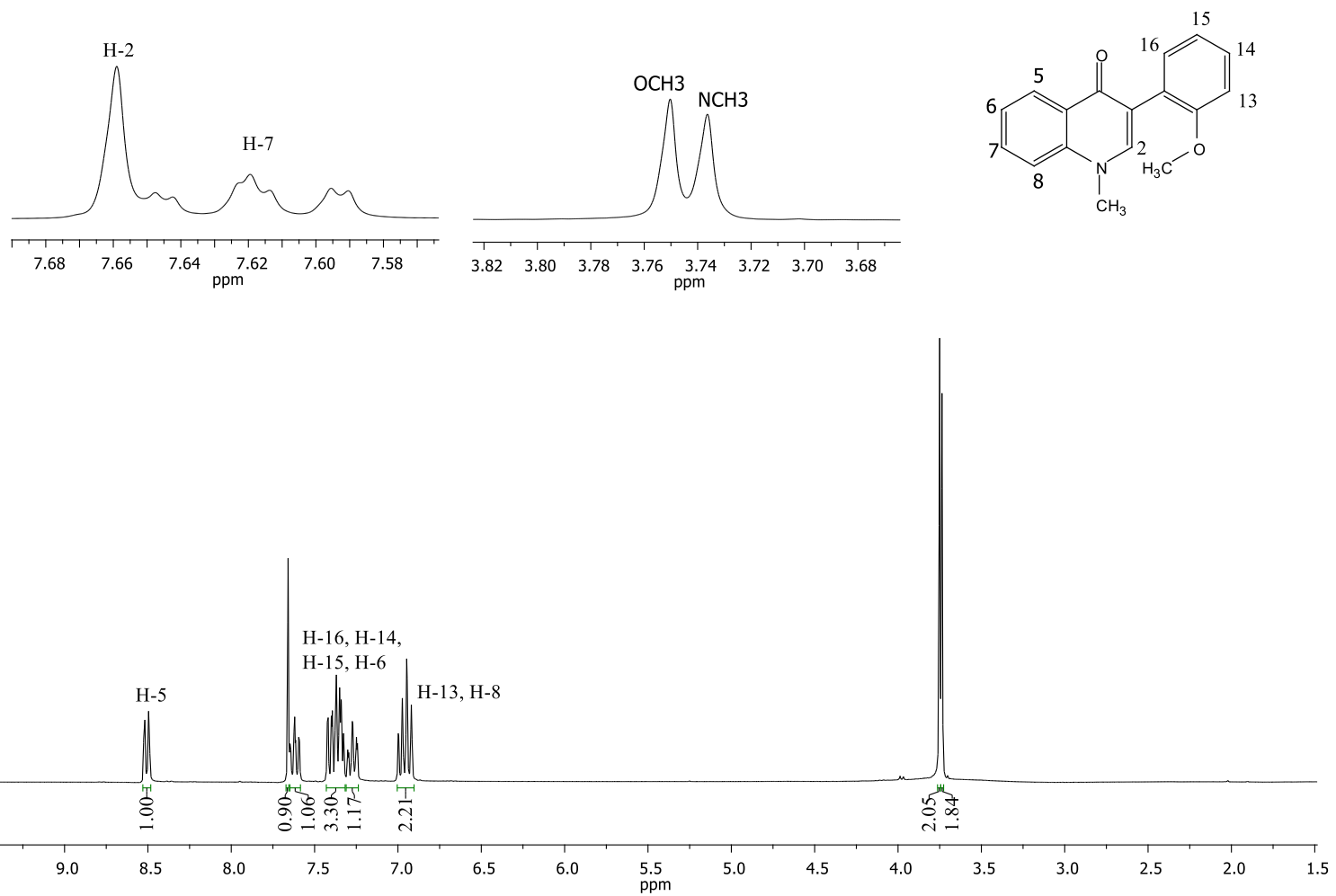
**Figura 45.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **22**.



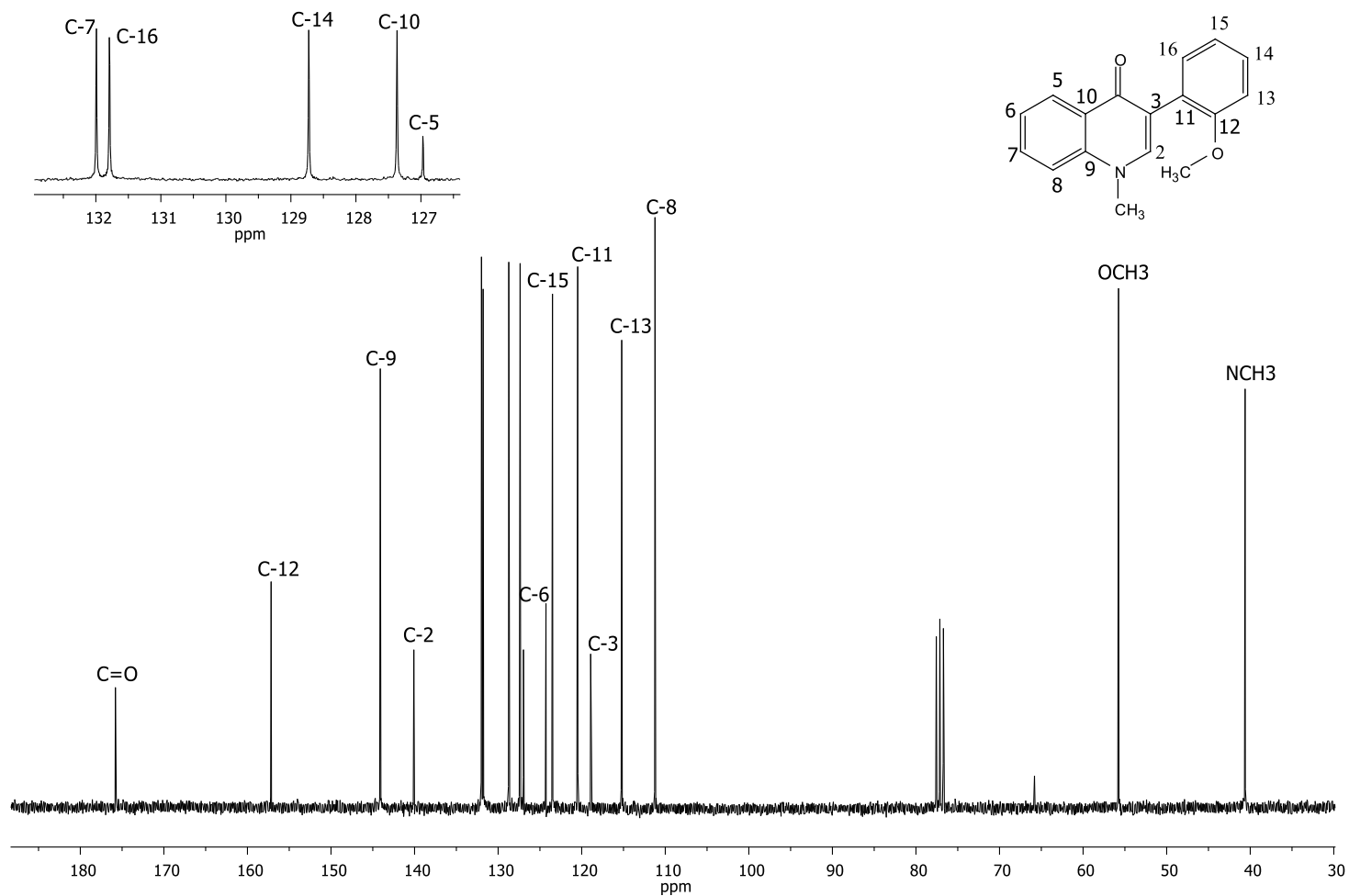
**Figura 46.** Espectro de massas do composto **22**.



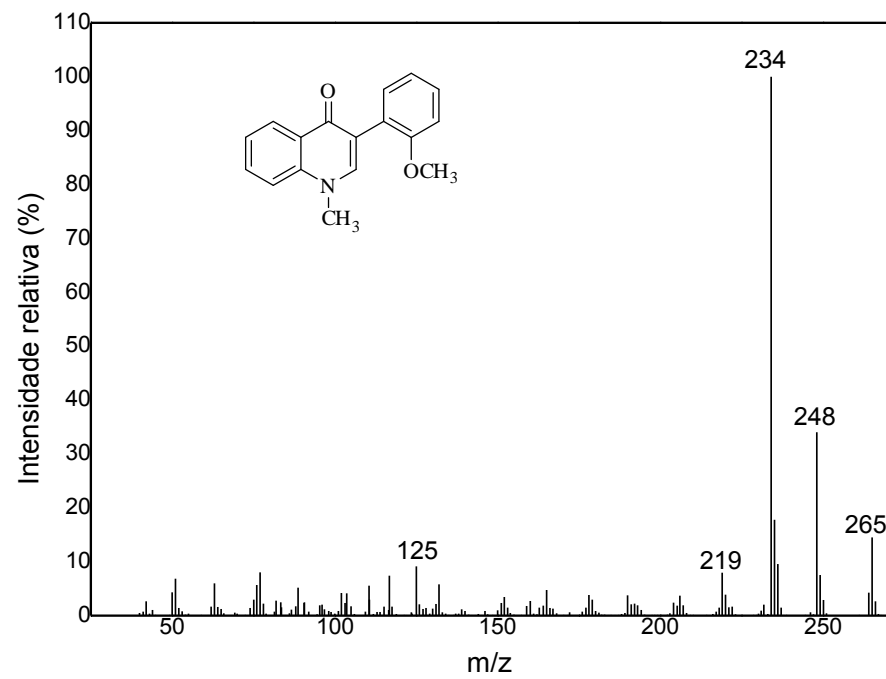
**Figura 47.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **23**.



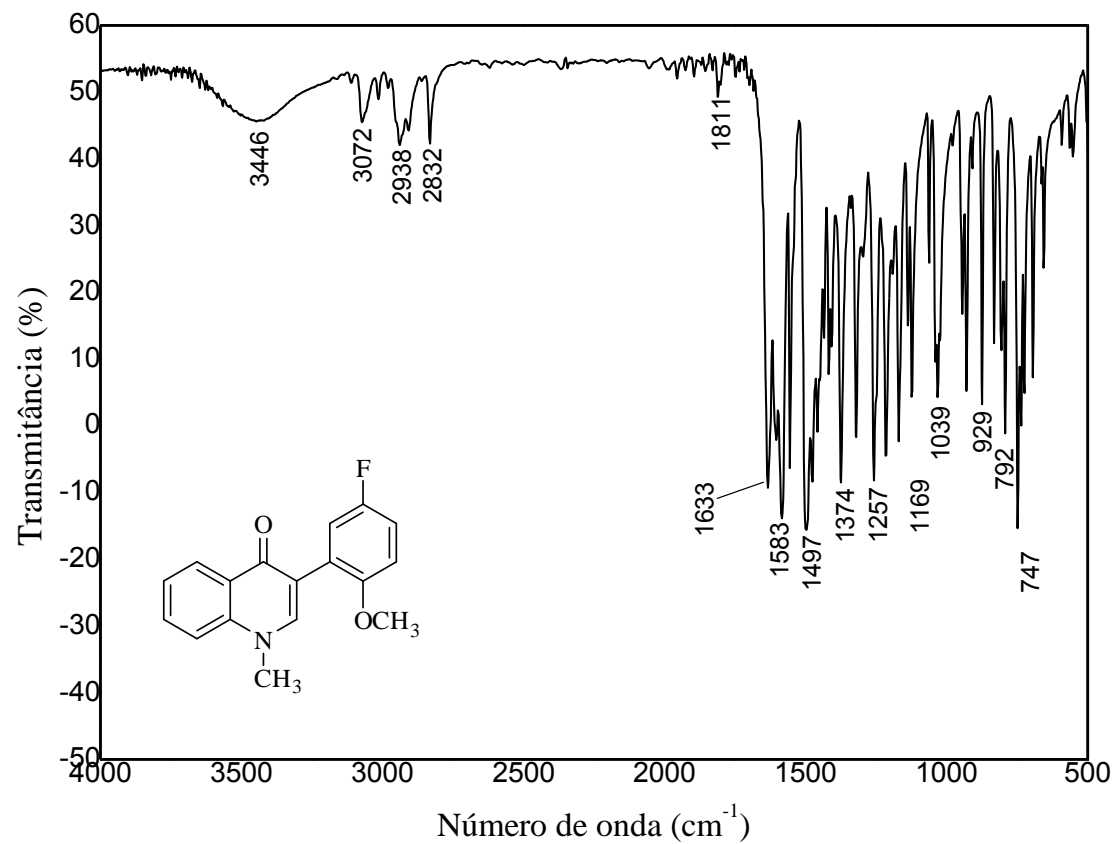
**Figura 48.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **23**.



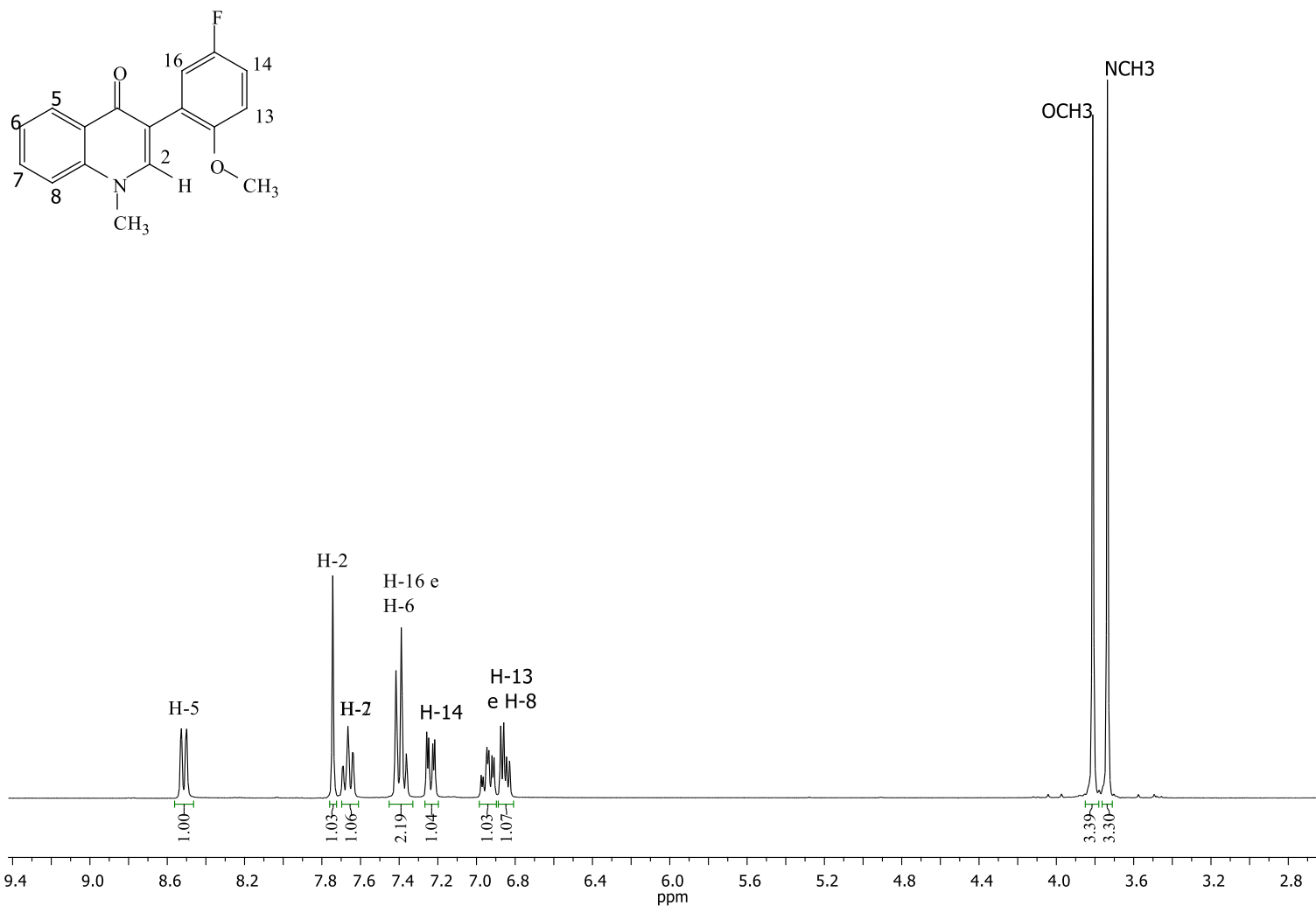
**Figura 49.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **23**.



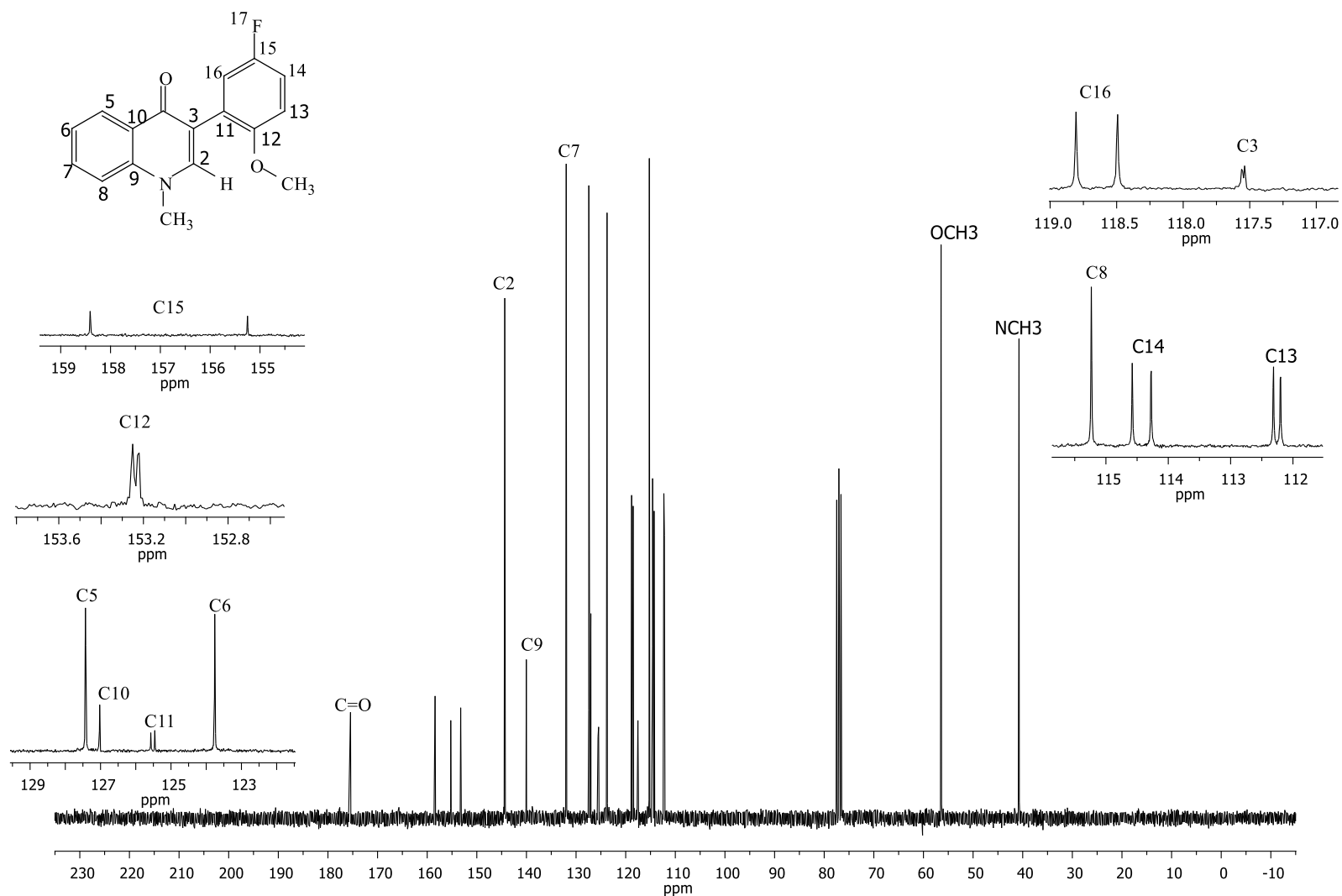
**Figura 50.** Espectro de massas do composto **23**.



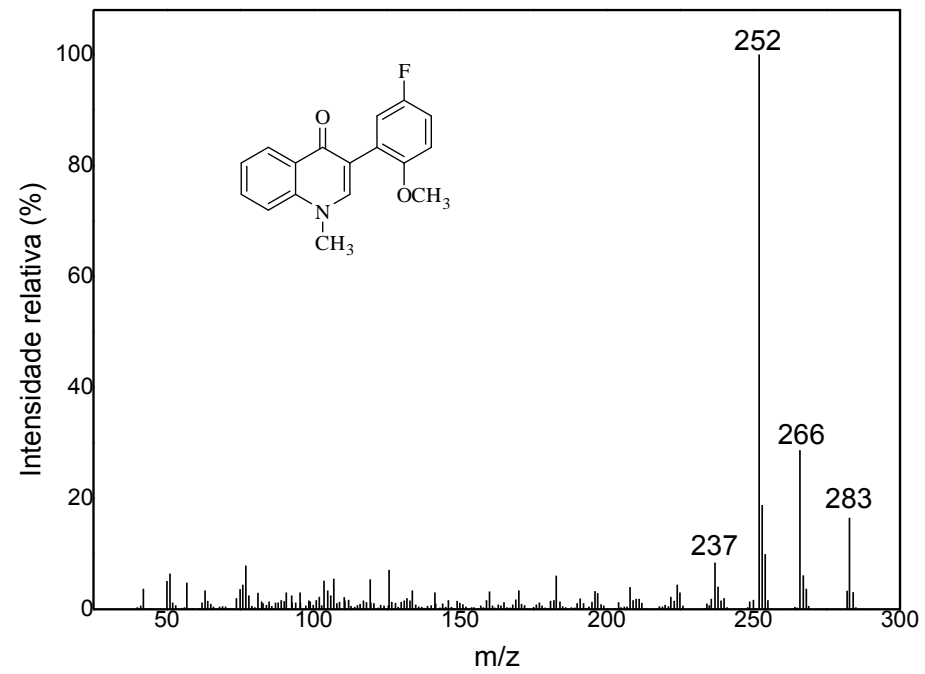
**Figura 51.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **25**.



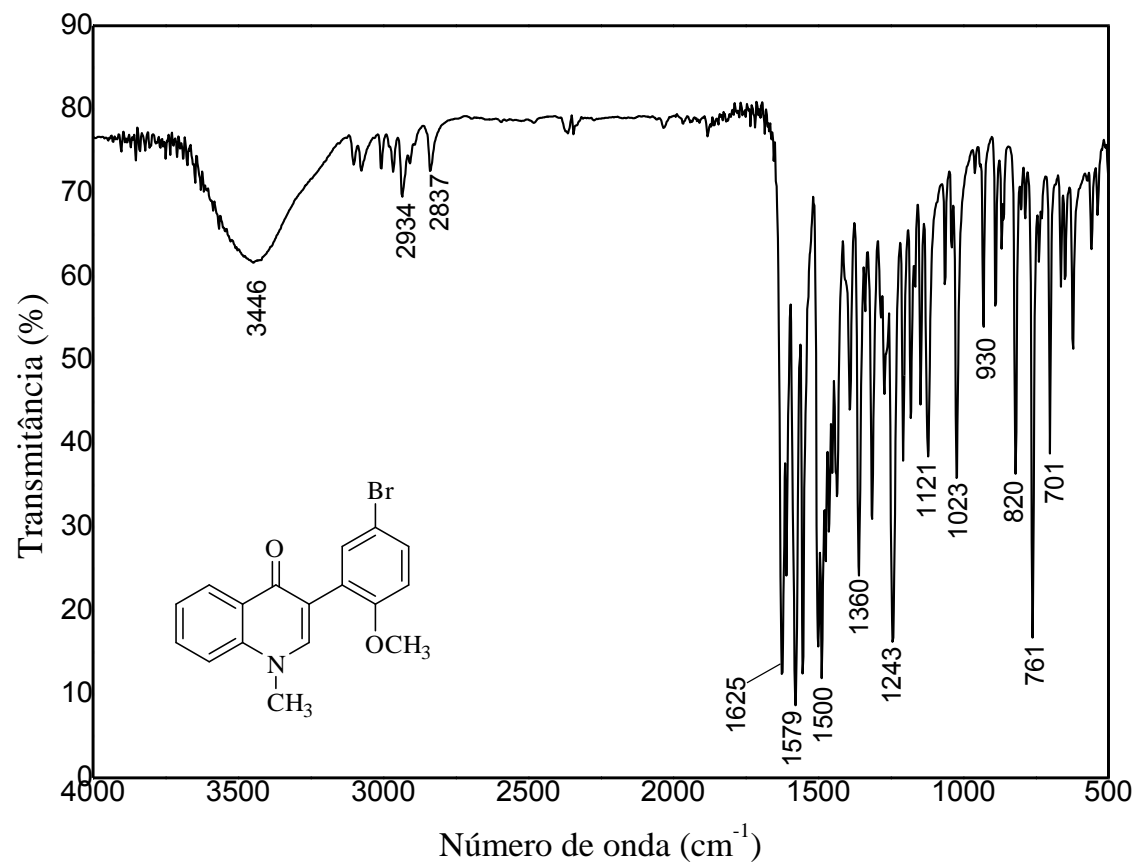
**Figura 52.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **25**.



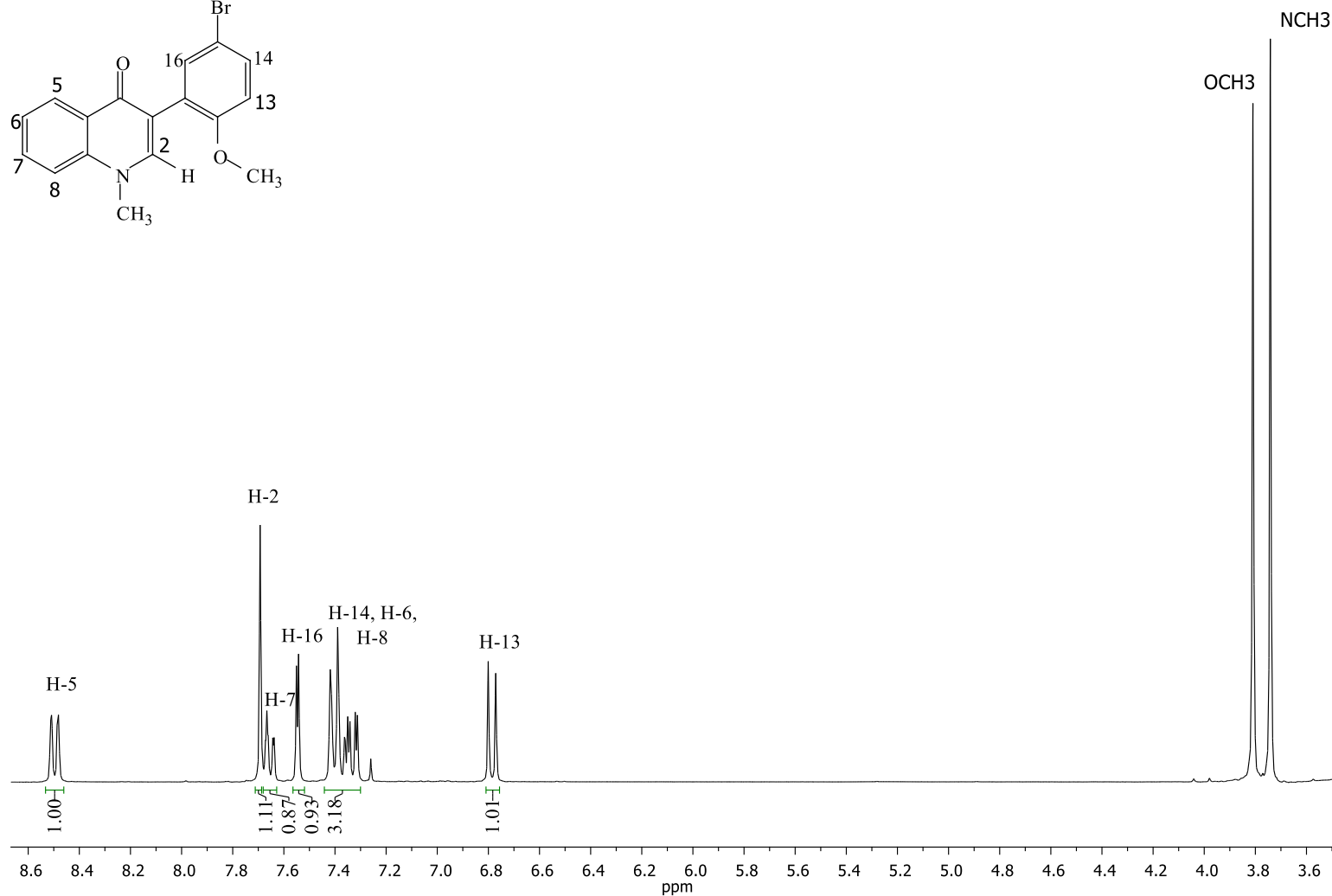
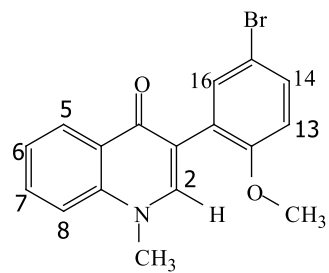
**Figura 53.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **25**.



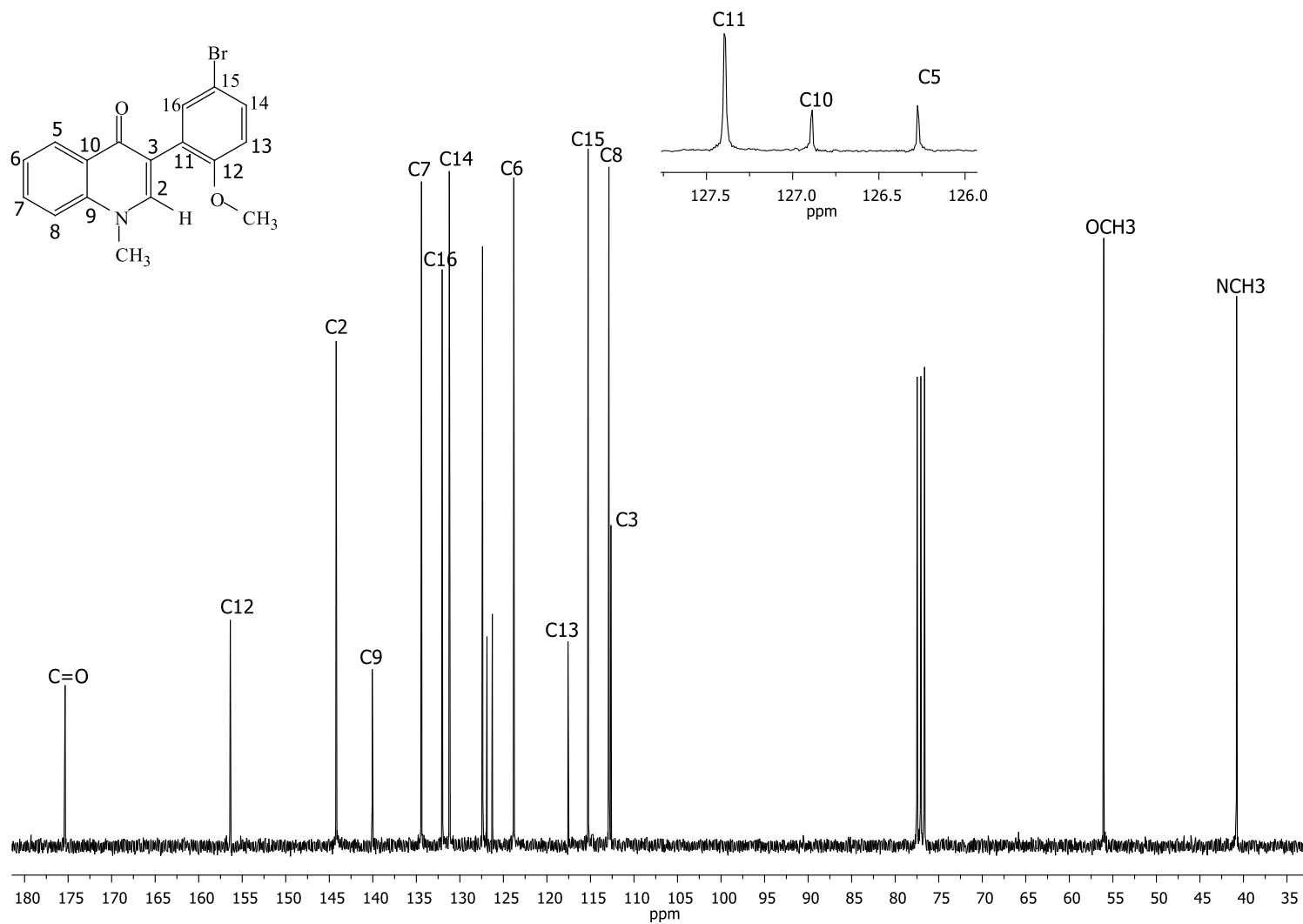
**Figura 54.** Espectro de massas do composto **25**.



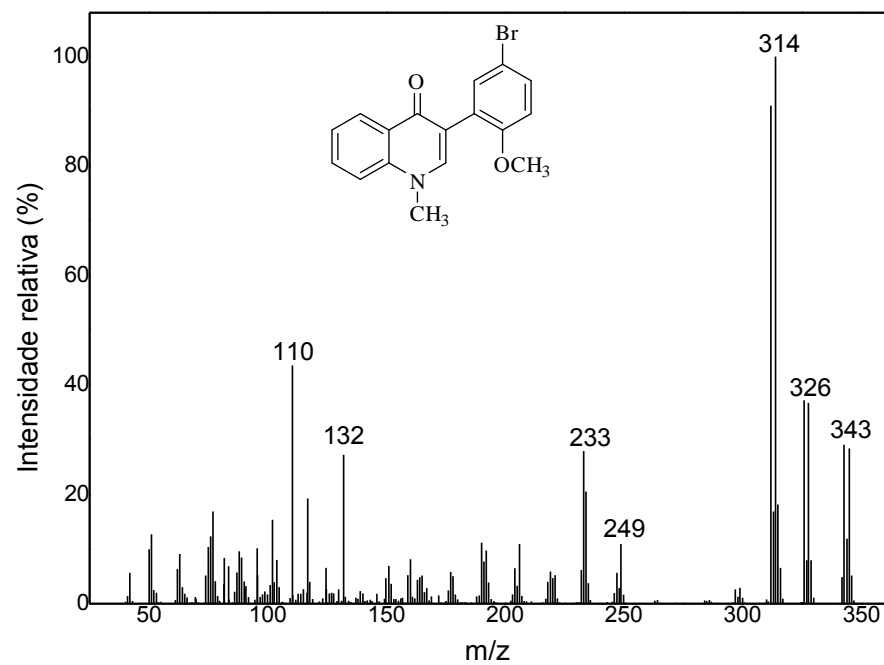
**Figura 55.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **26**.



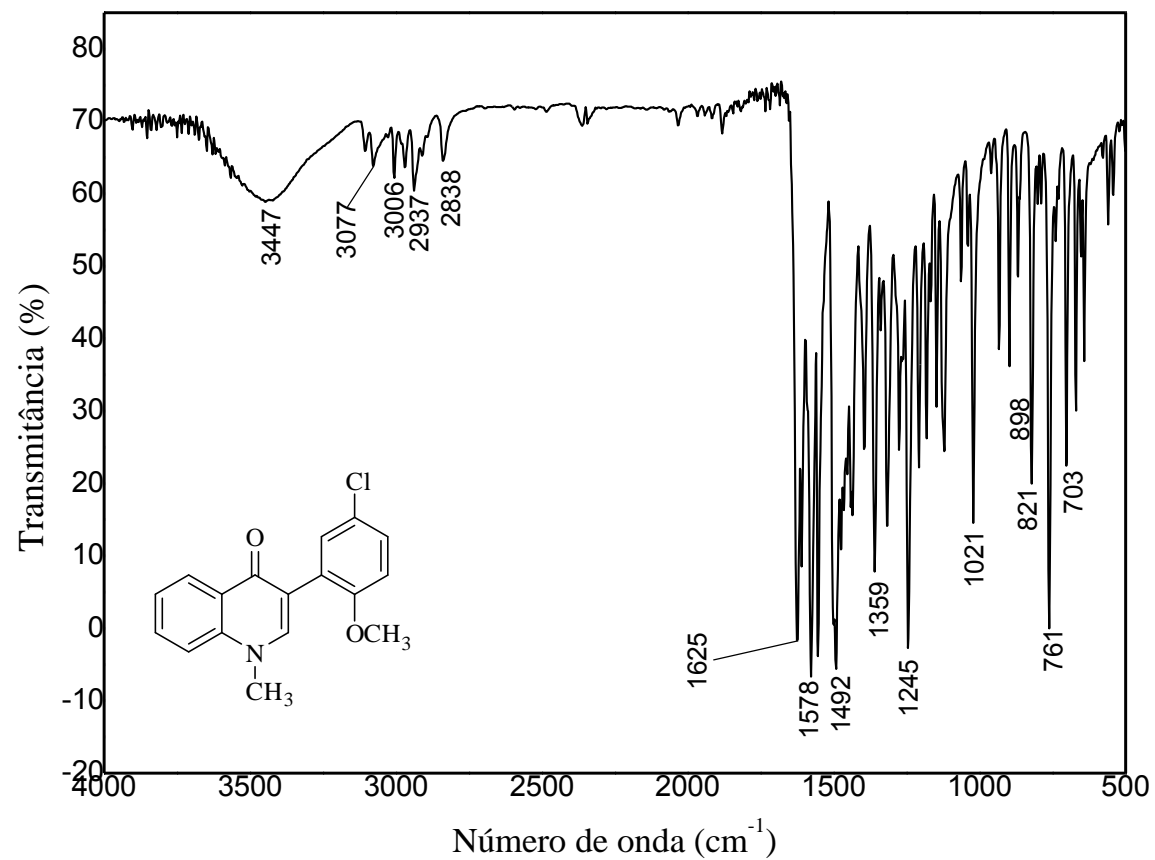
**Figura 56.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **26**.



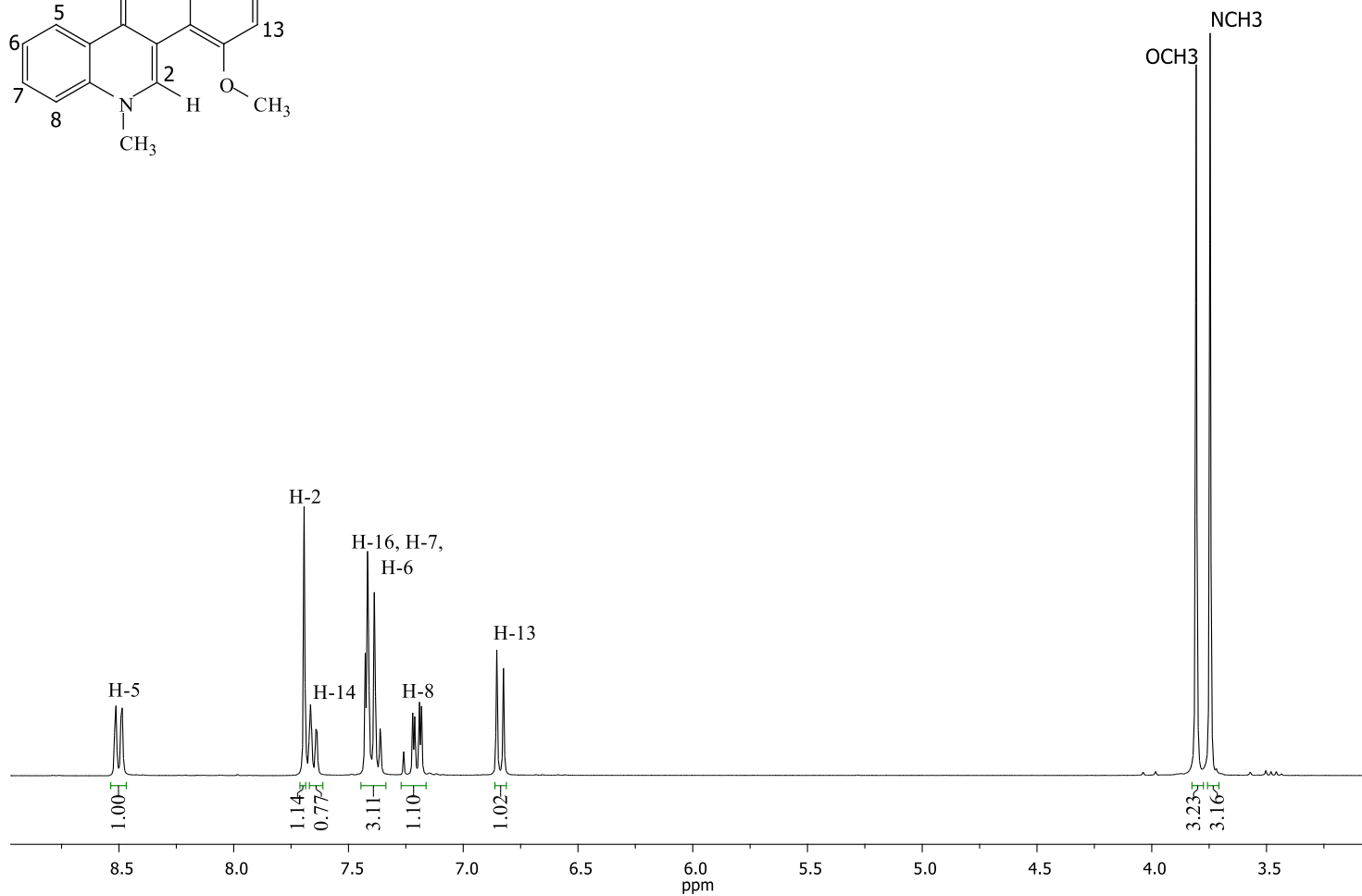
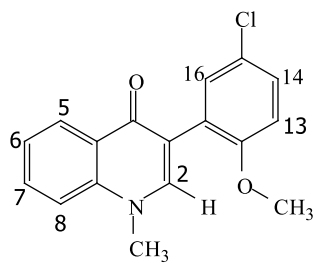
**Figura 57.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **26**.



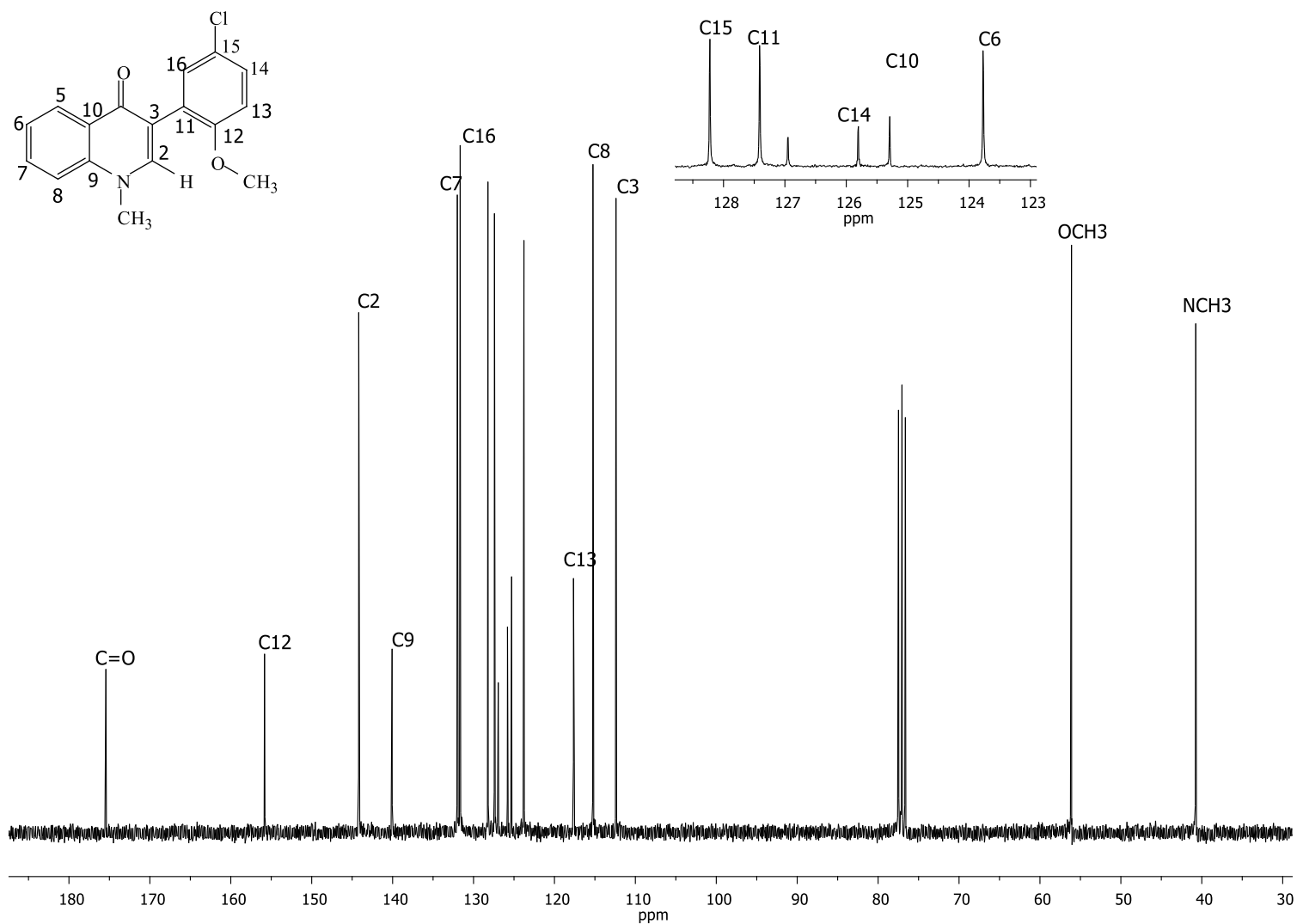
**Figura 58.** Espectro de massas do composto **26**.



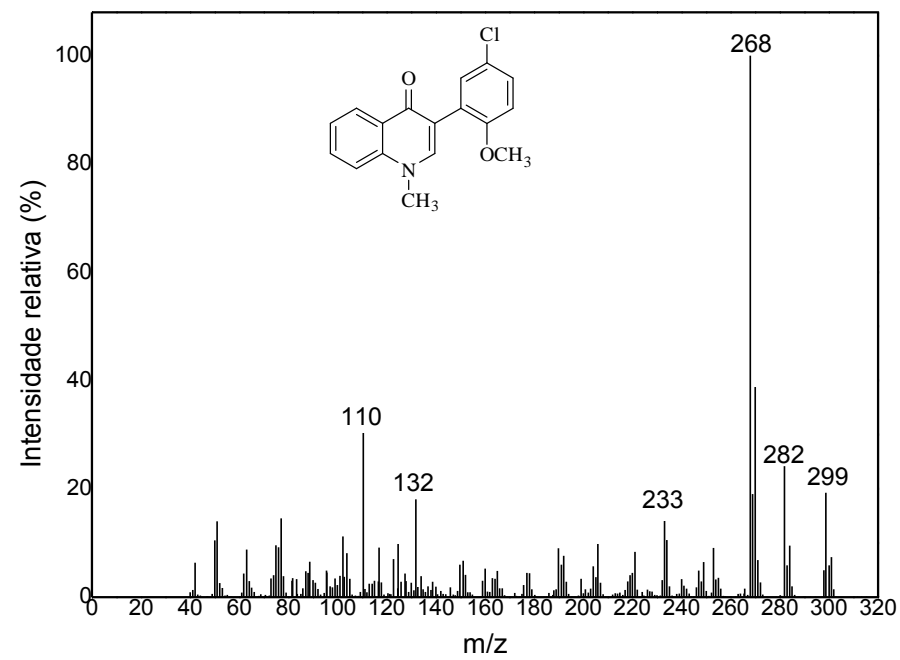
**Figura 59.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto 27.



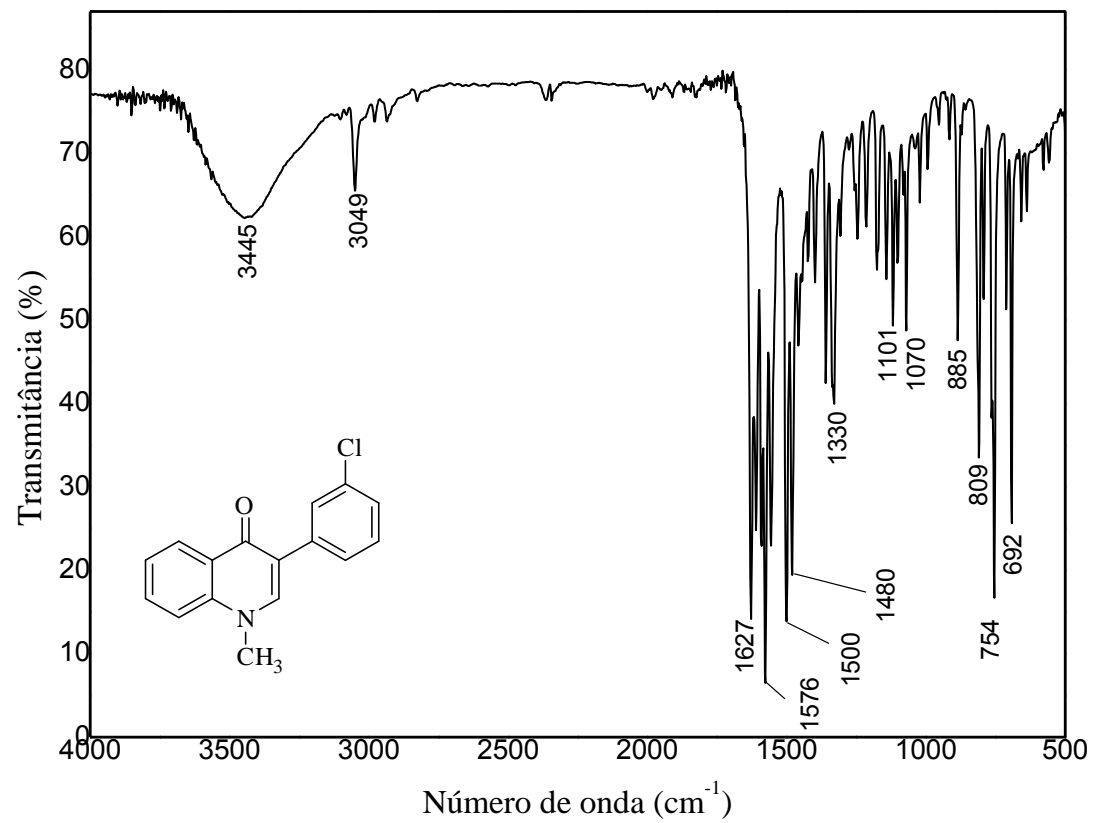
**Figura 60.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **27**.



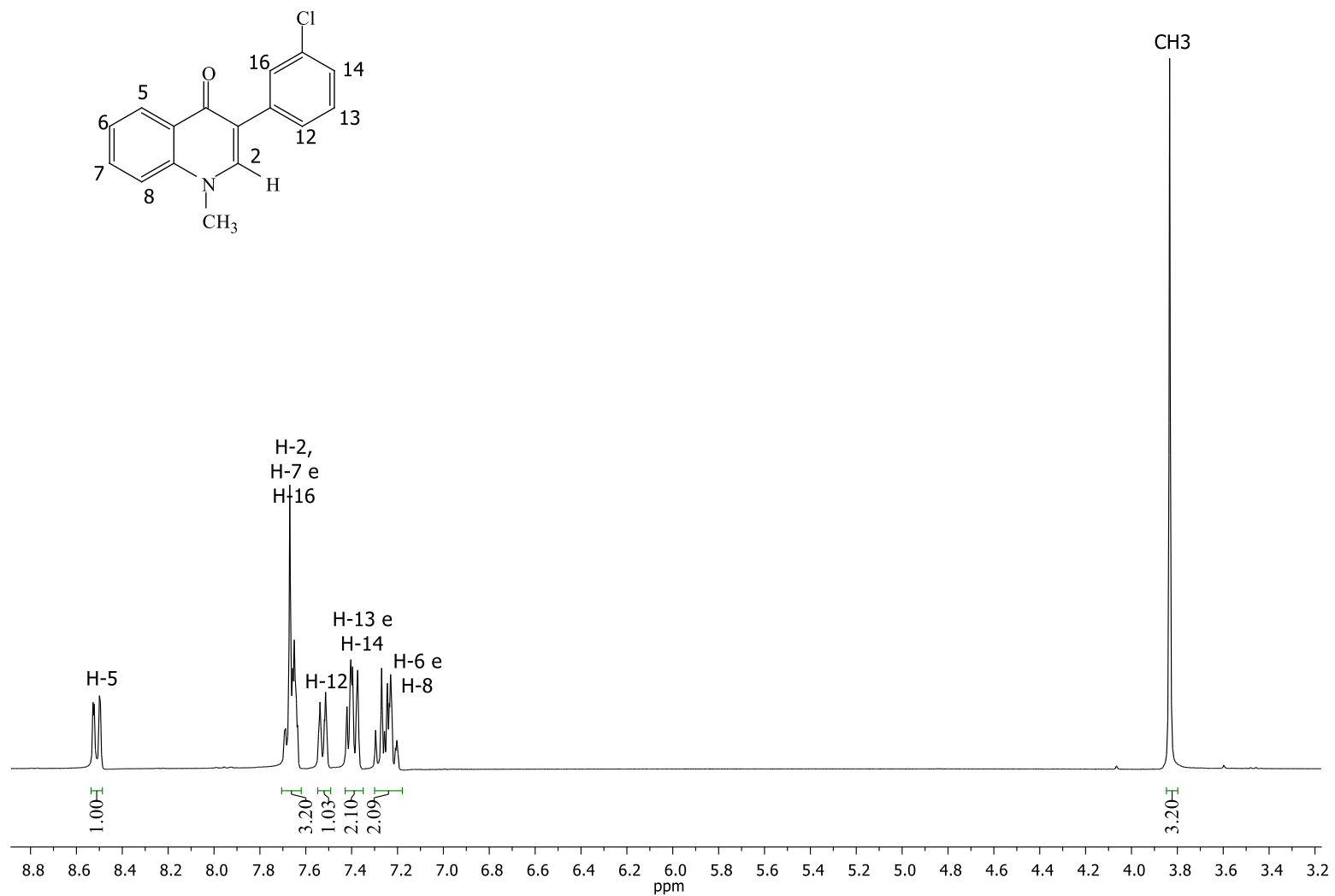
**Figura 61.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto 27.



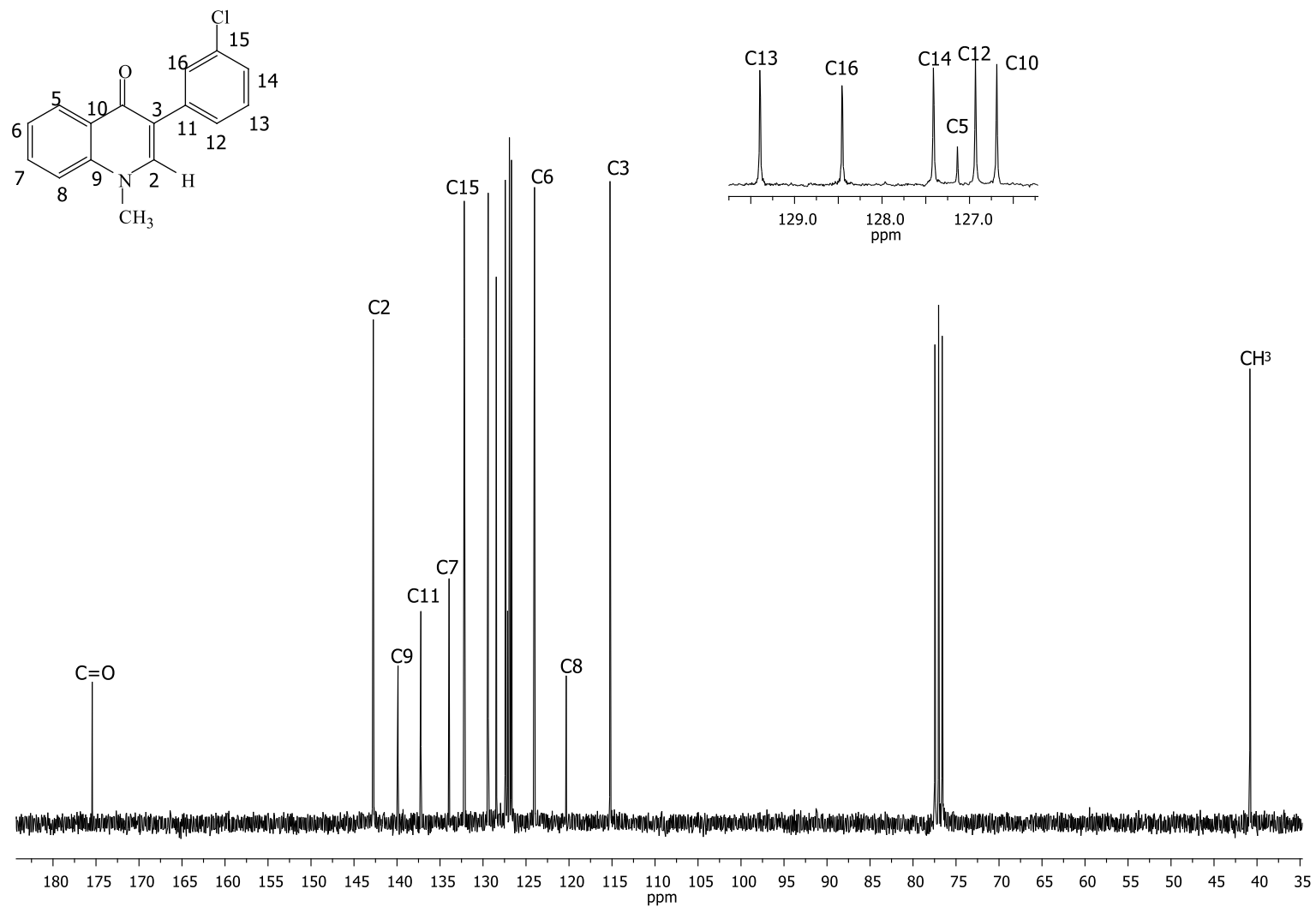
**Figura 62.** Espectro de massas do composto **27**.



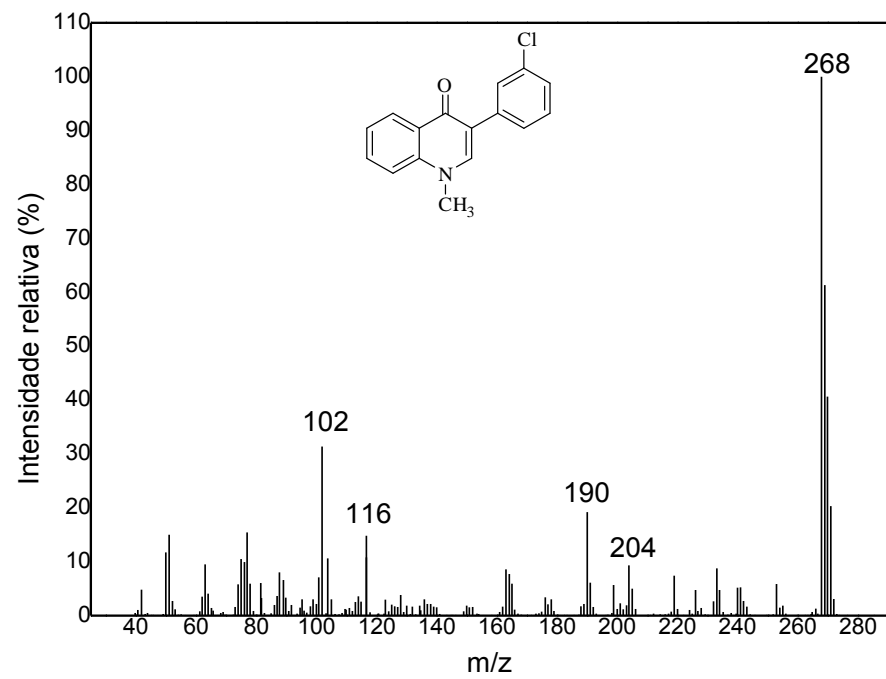
**Figura 63.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **28**.



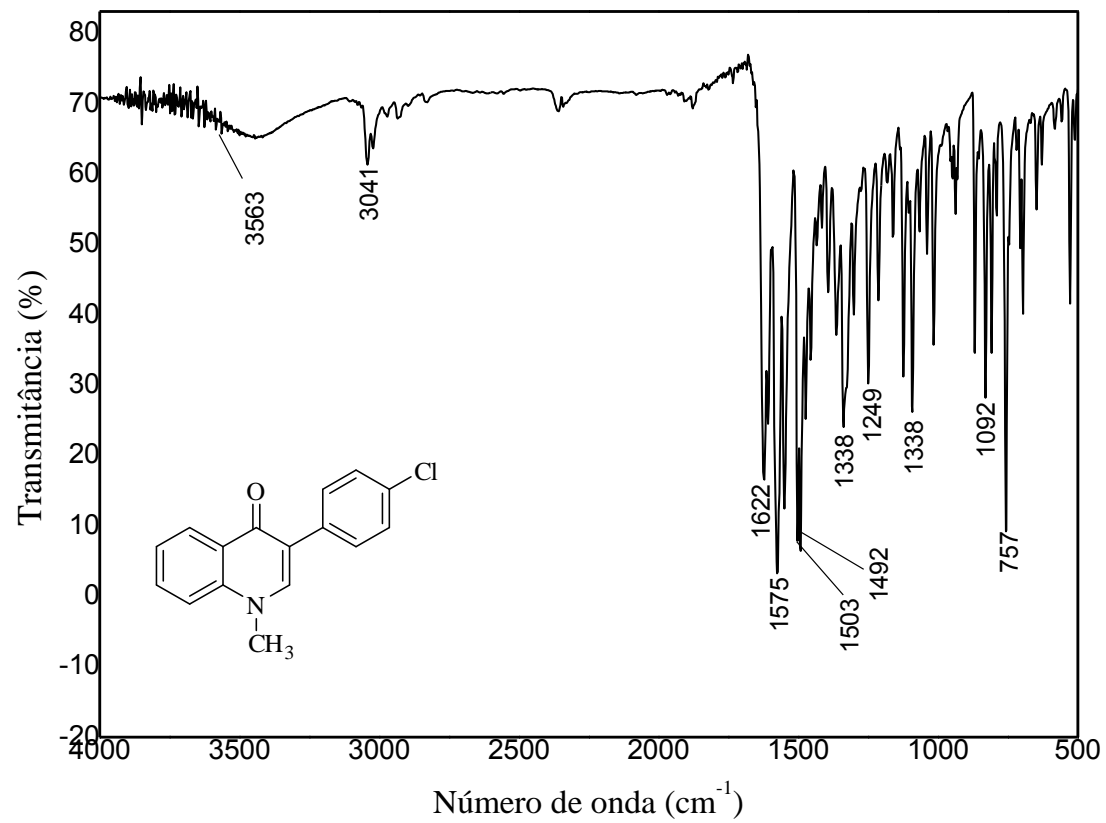
**Figura 64.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **28**.



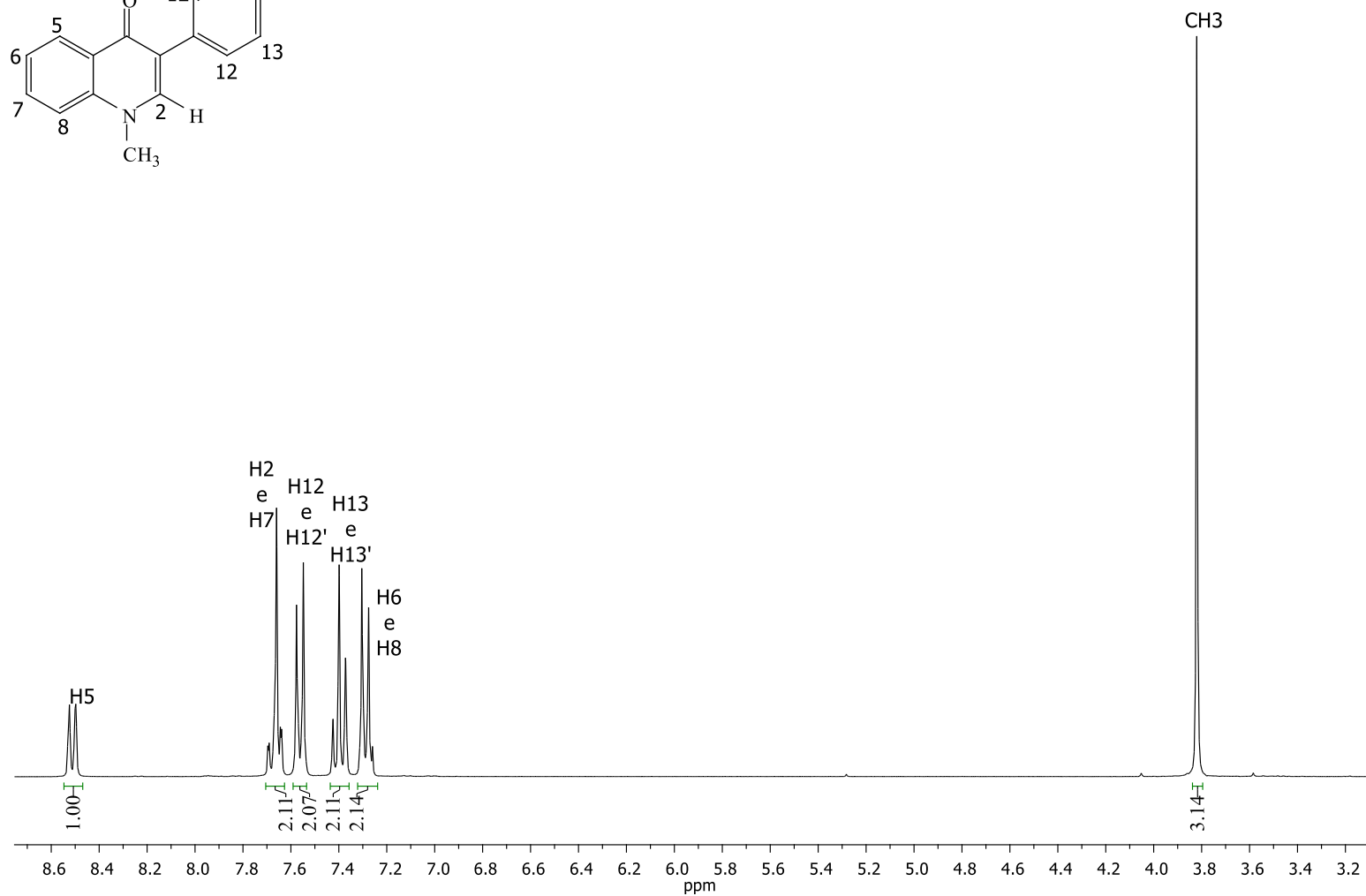
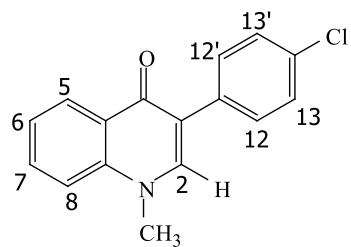
**Figura 65.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **28**.



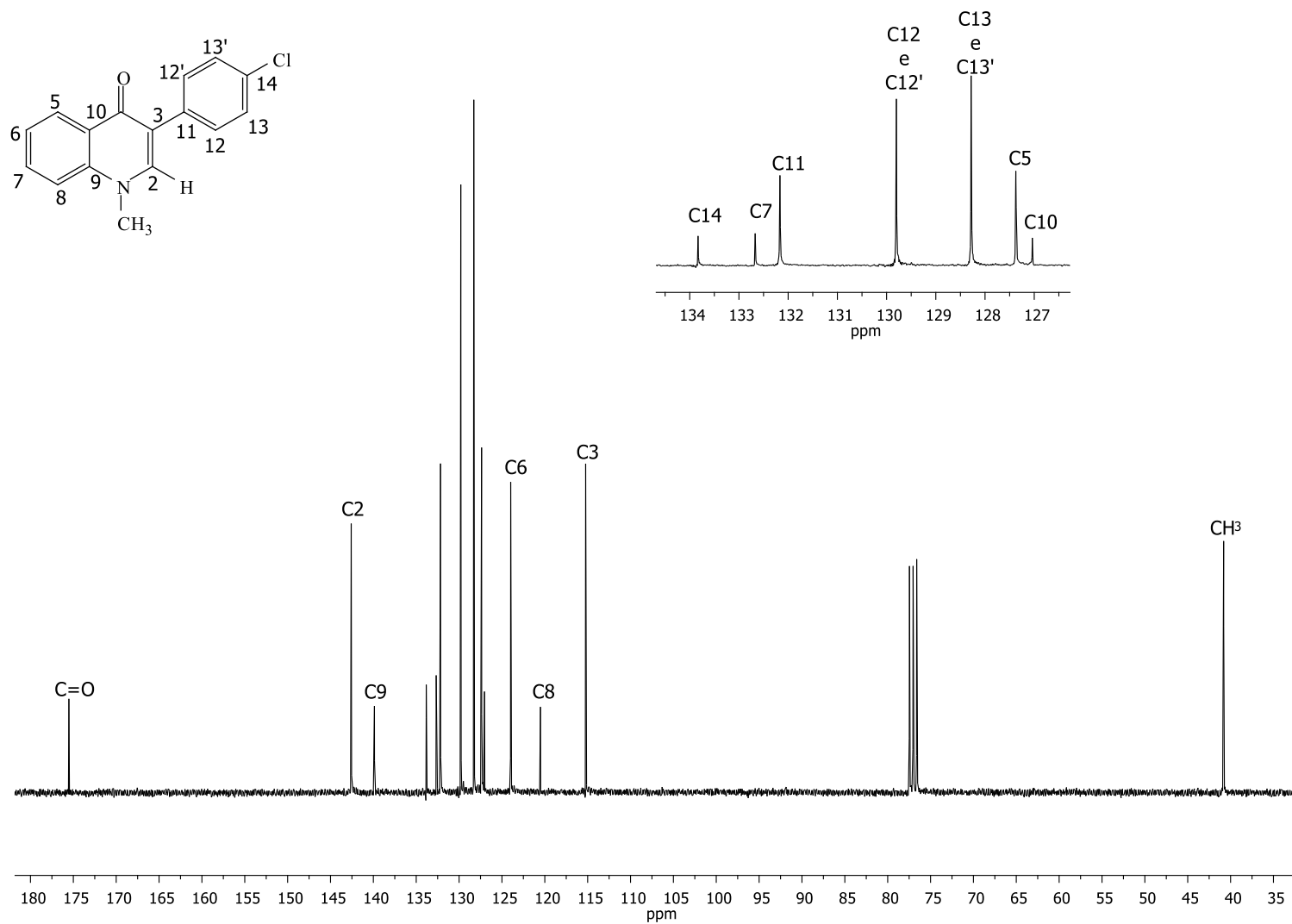
**Figura 66.** Espectro de massas composto **28**.



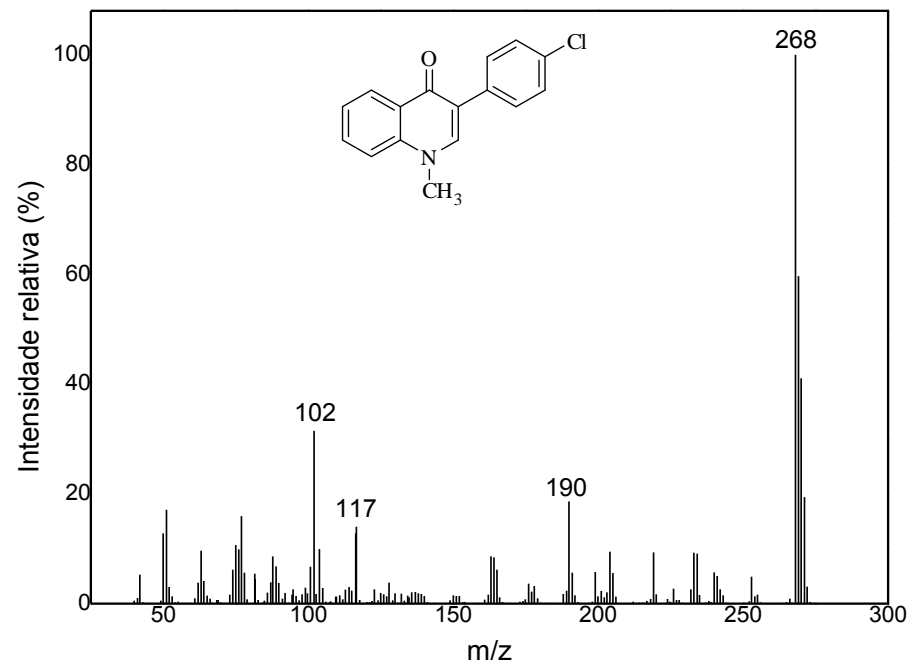
**Figura 67.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **29**.



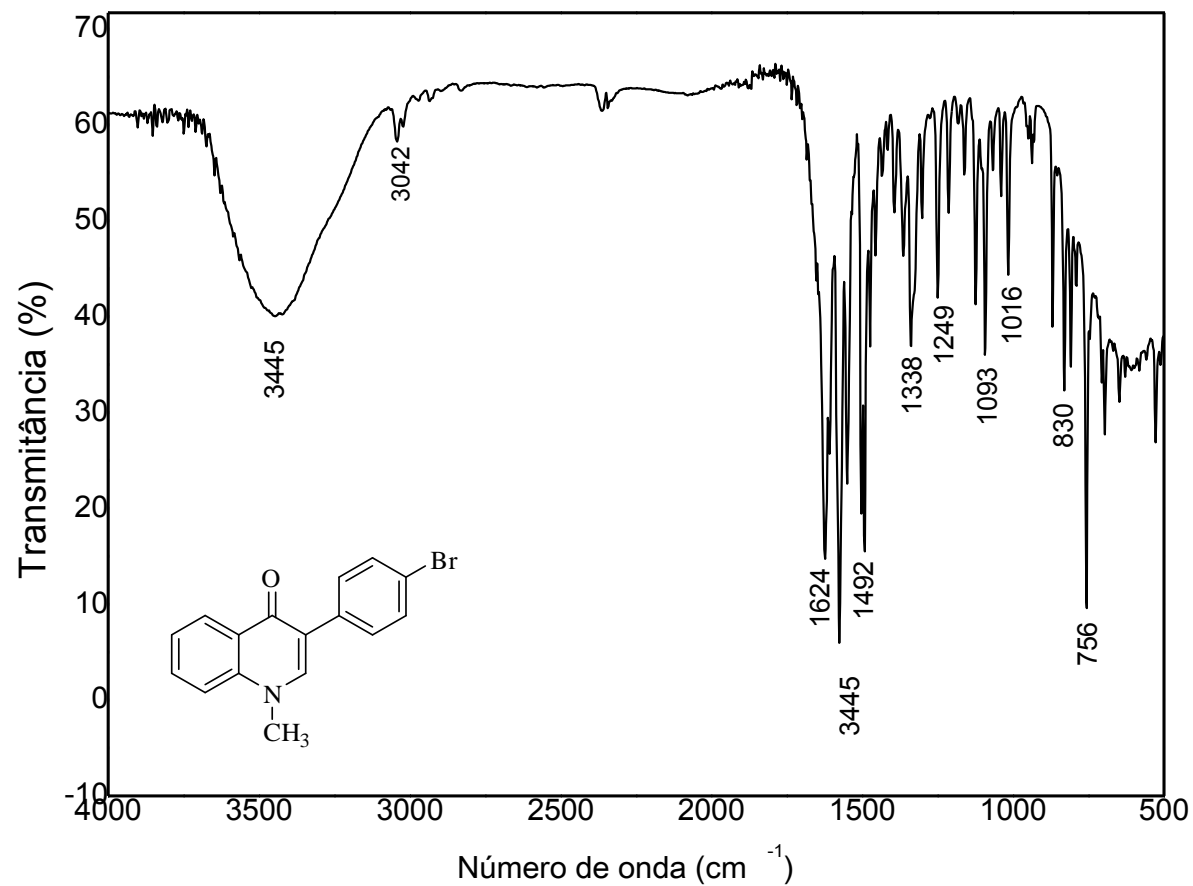
**Figura 68.** Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **29**.



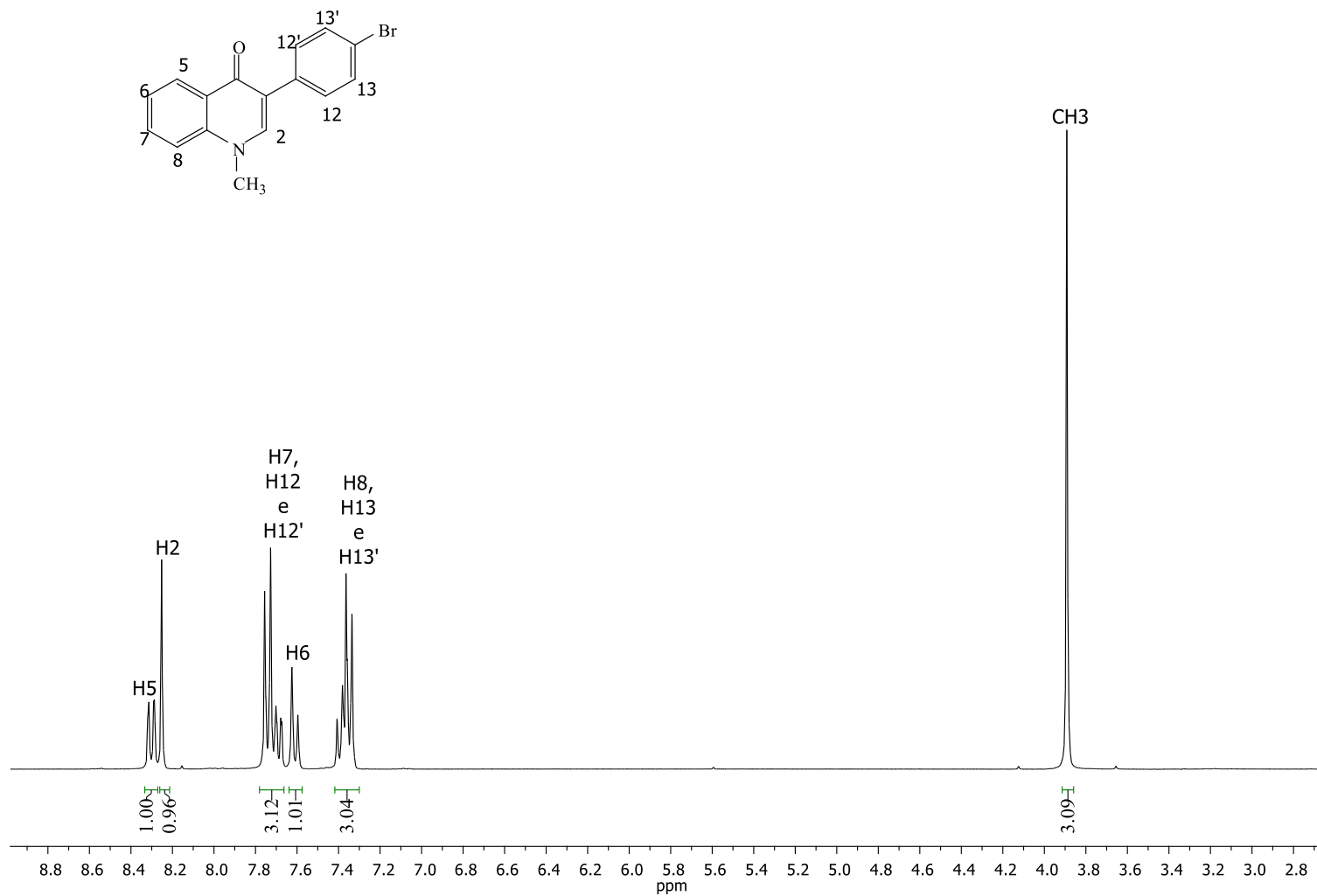
**Figura 69.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **29**.



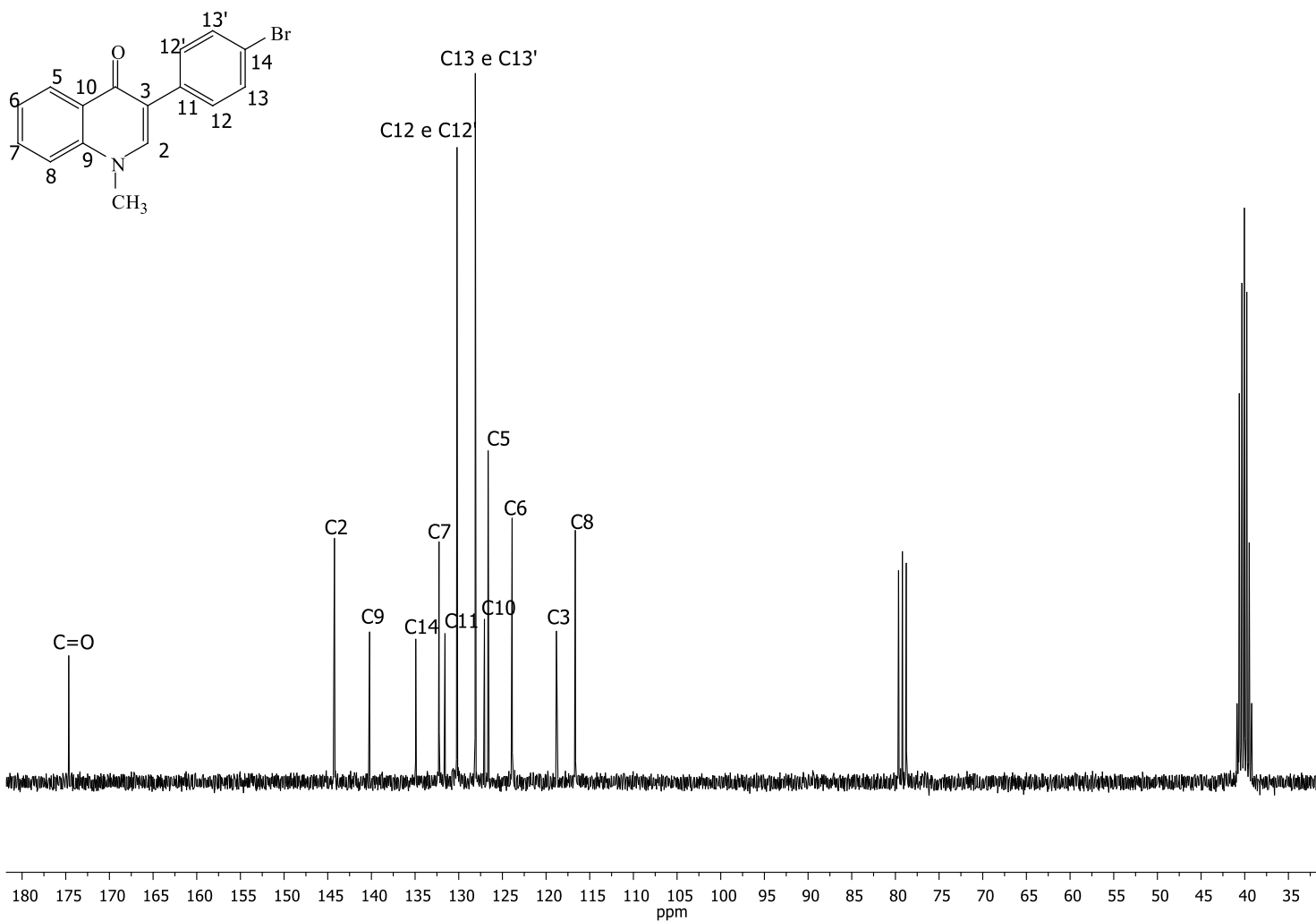
**Figura 70.** Espectro de massas do composto **29**.



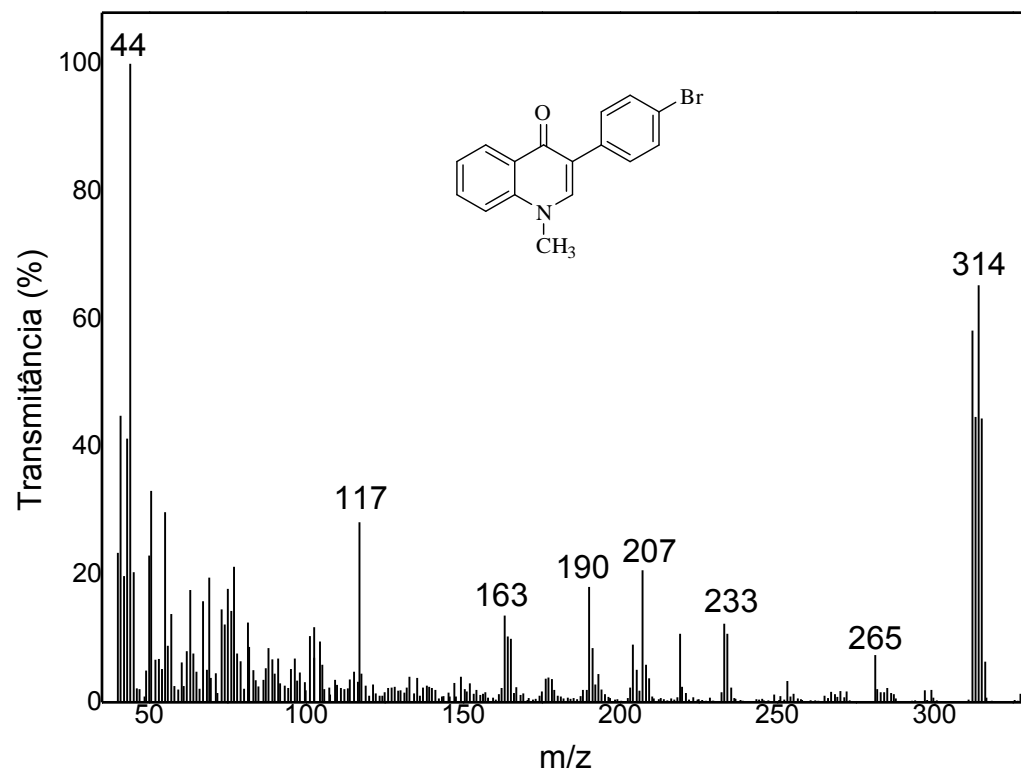
**Figura 71.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **30**.



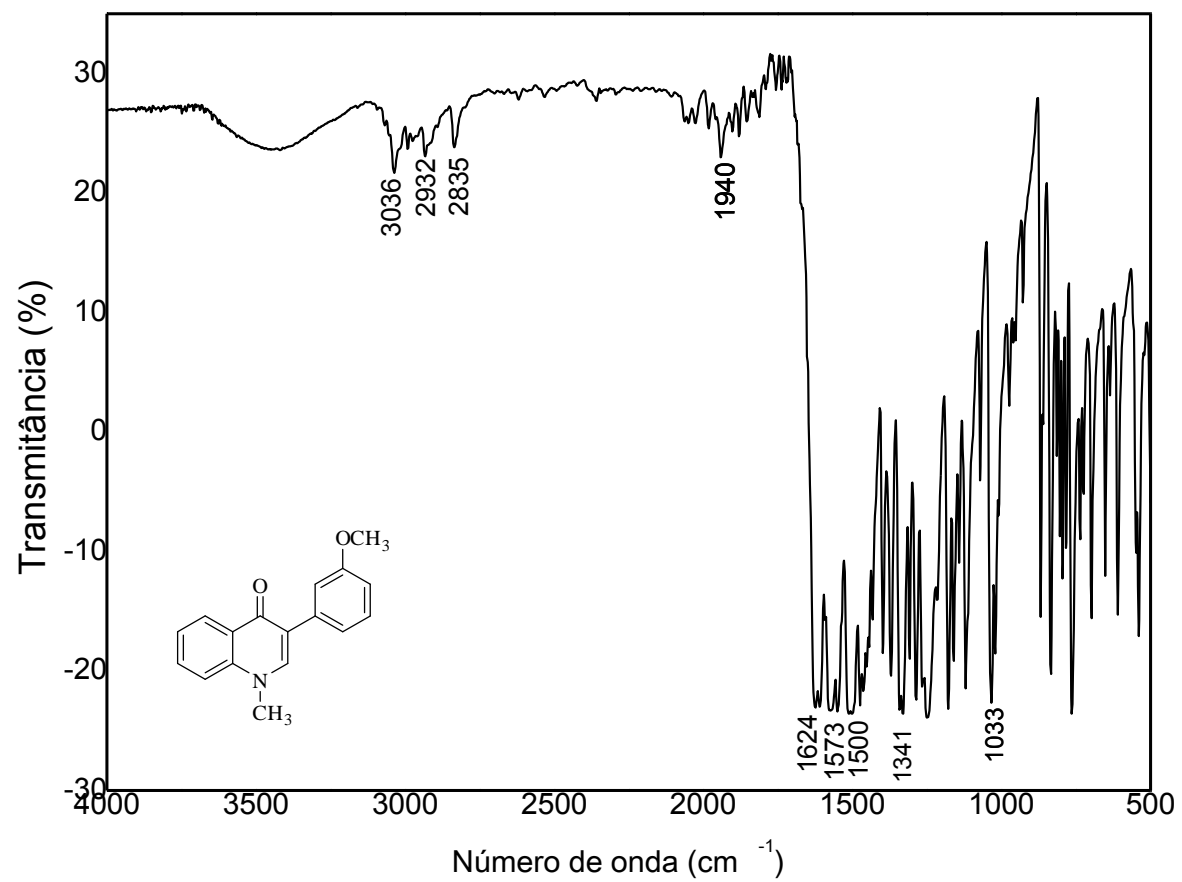
**Figura 72.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub> e DMSO) do composto **30**.



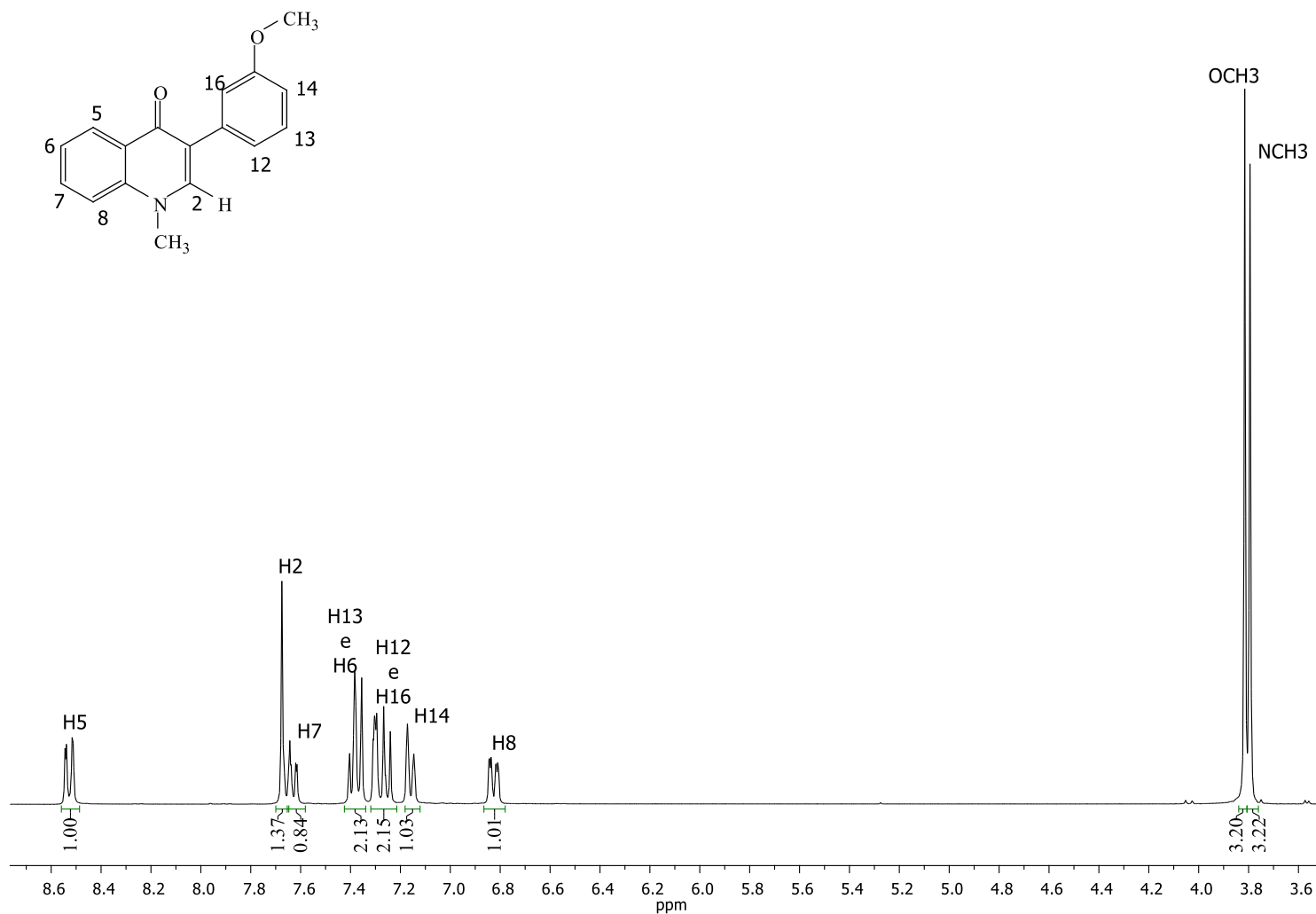
**Figura 73.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$  e  $\text{DMSO-D}_6$ ) composto **30**.



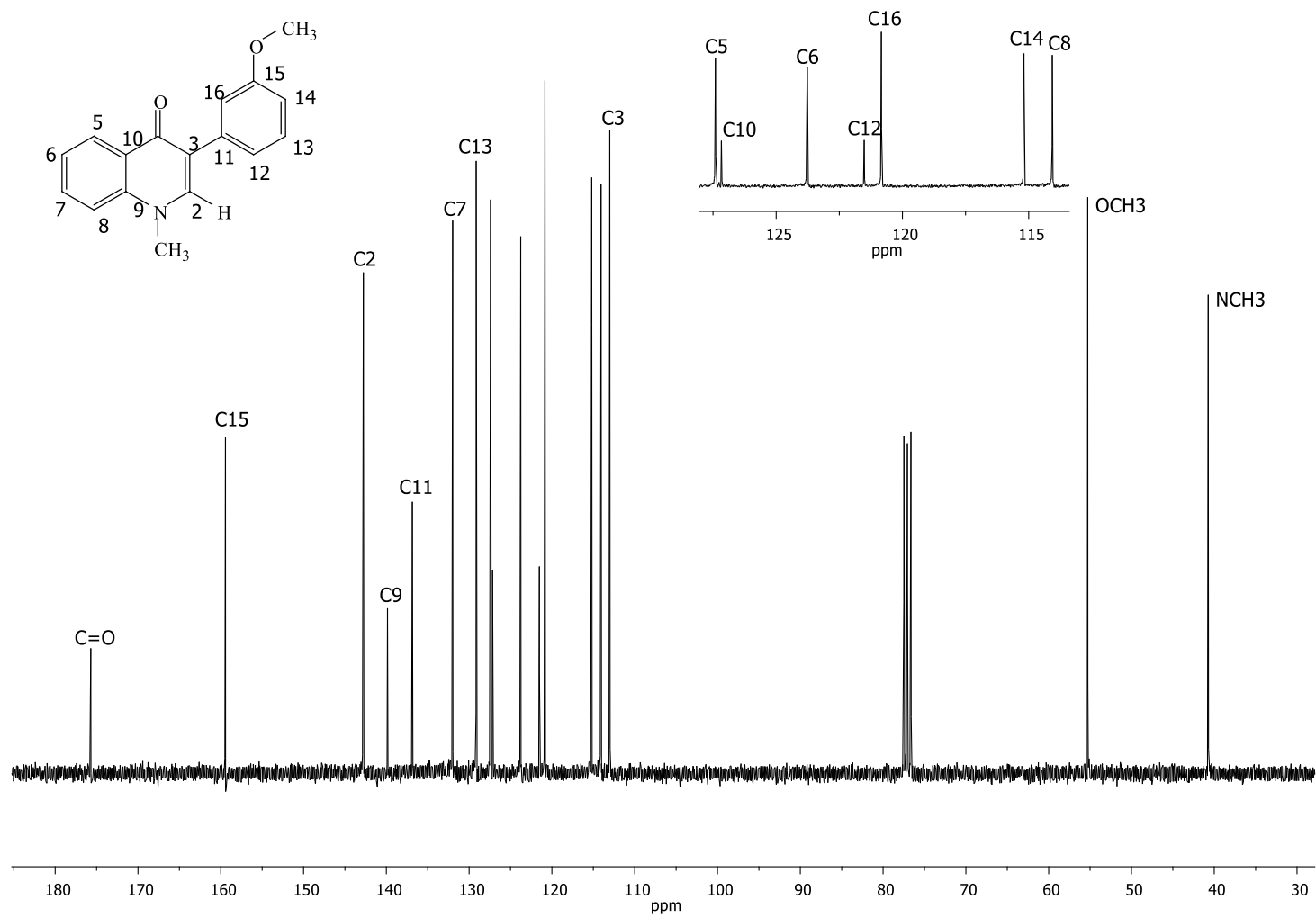
**Figura 74.** Espectro de massas do composto **30**.



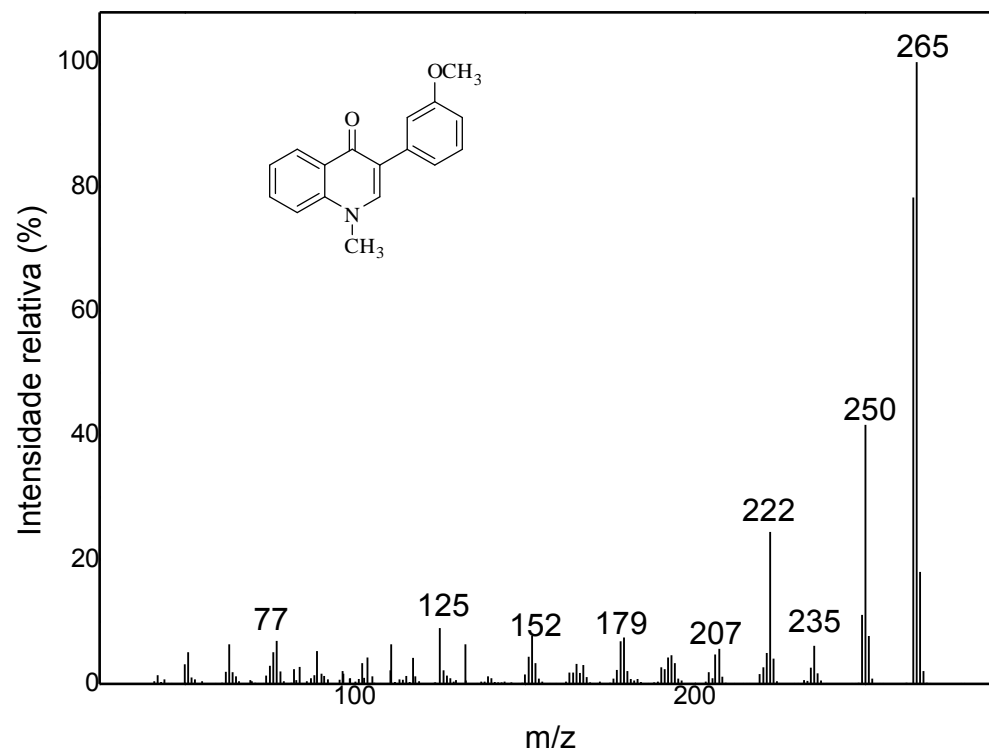
**Figura 75.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **31**.



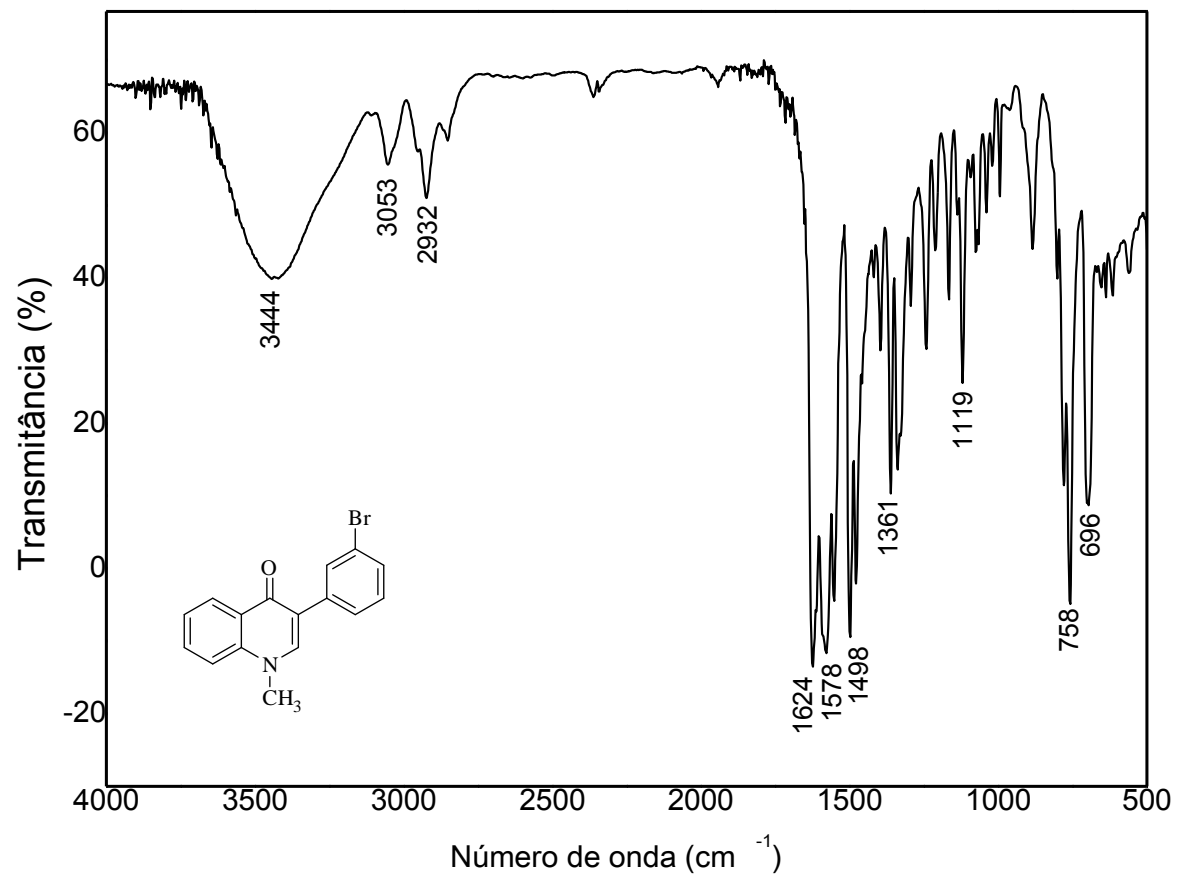
**Figura 76.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) do composto **31**.



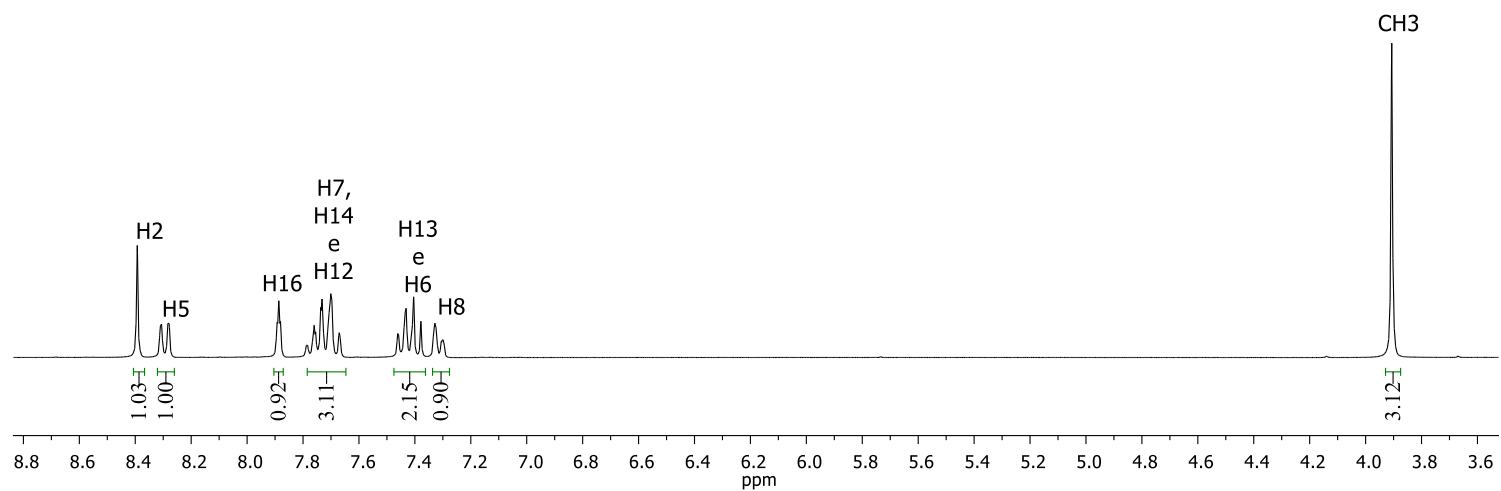
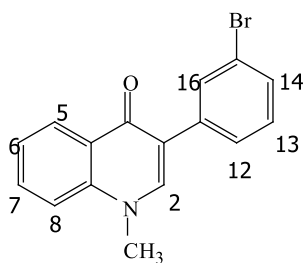
**Figura 77.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **31**.



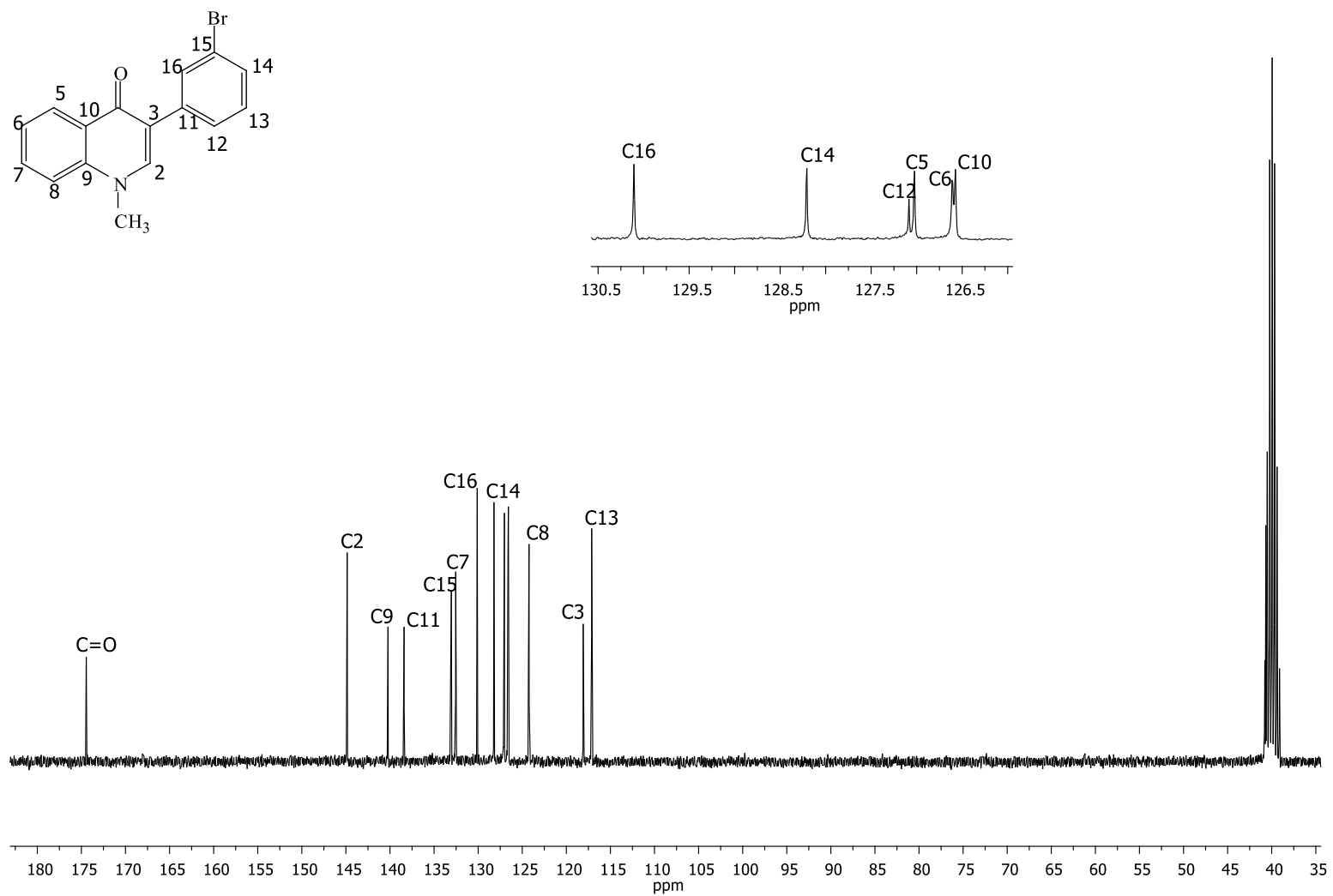
**Figura 78.** Espectro de massas do composto **31**.



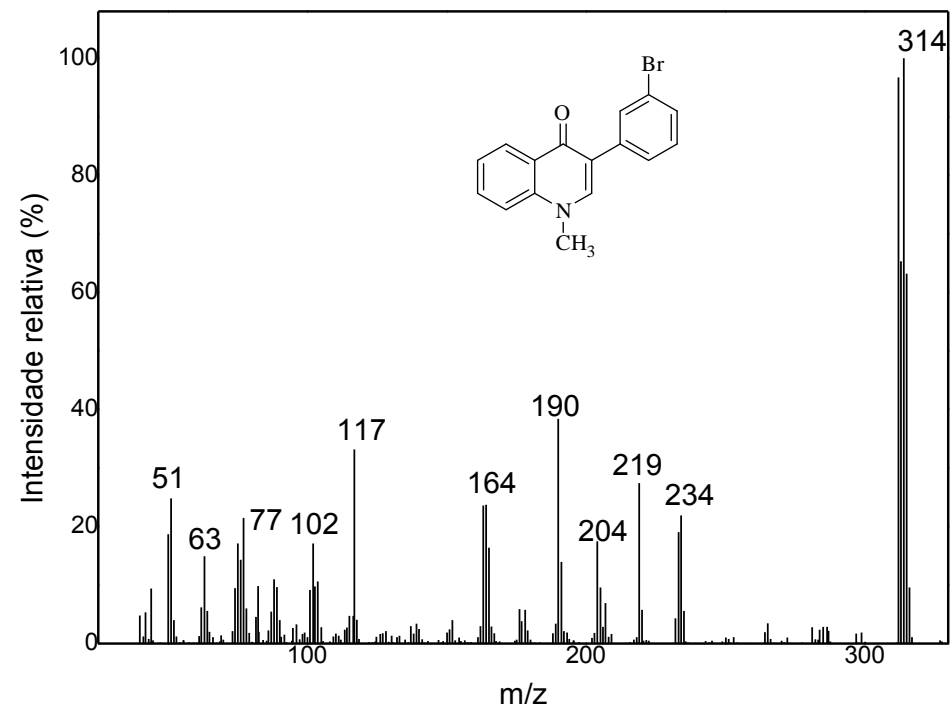
**Figura 79.** Espectro no infravermelho **32**.



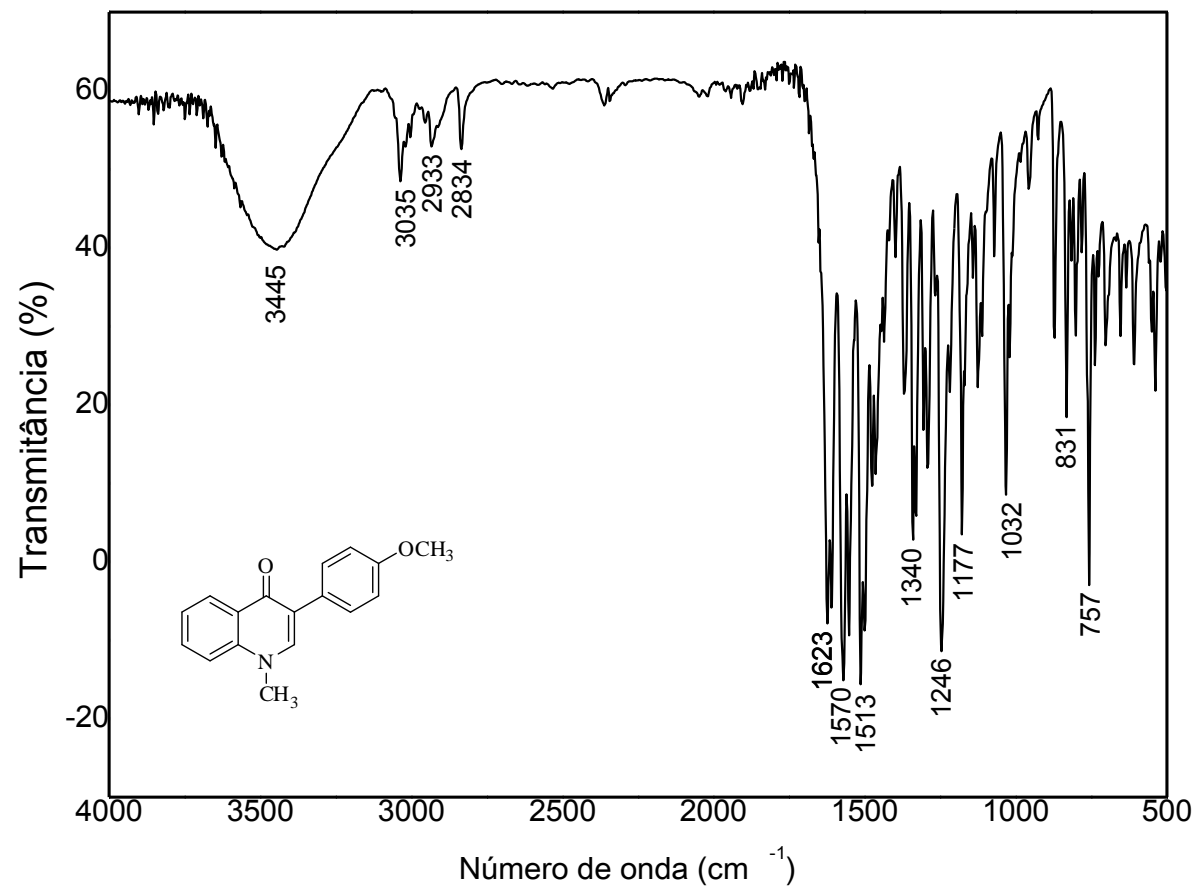
**Figura 80.** Espectro de RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) composto **32**.



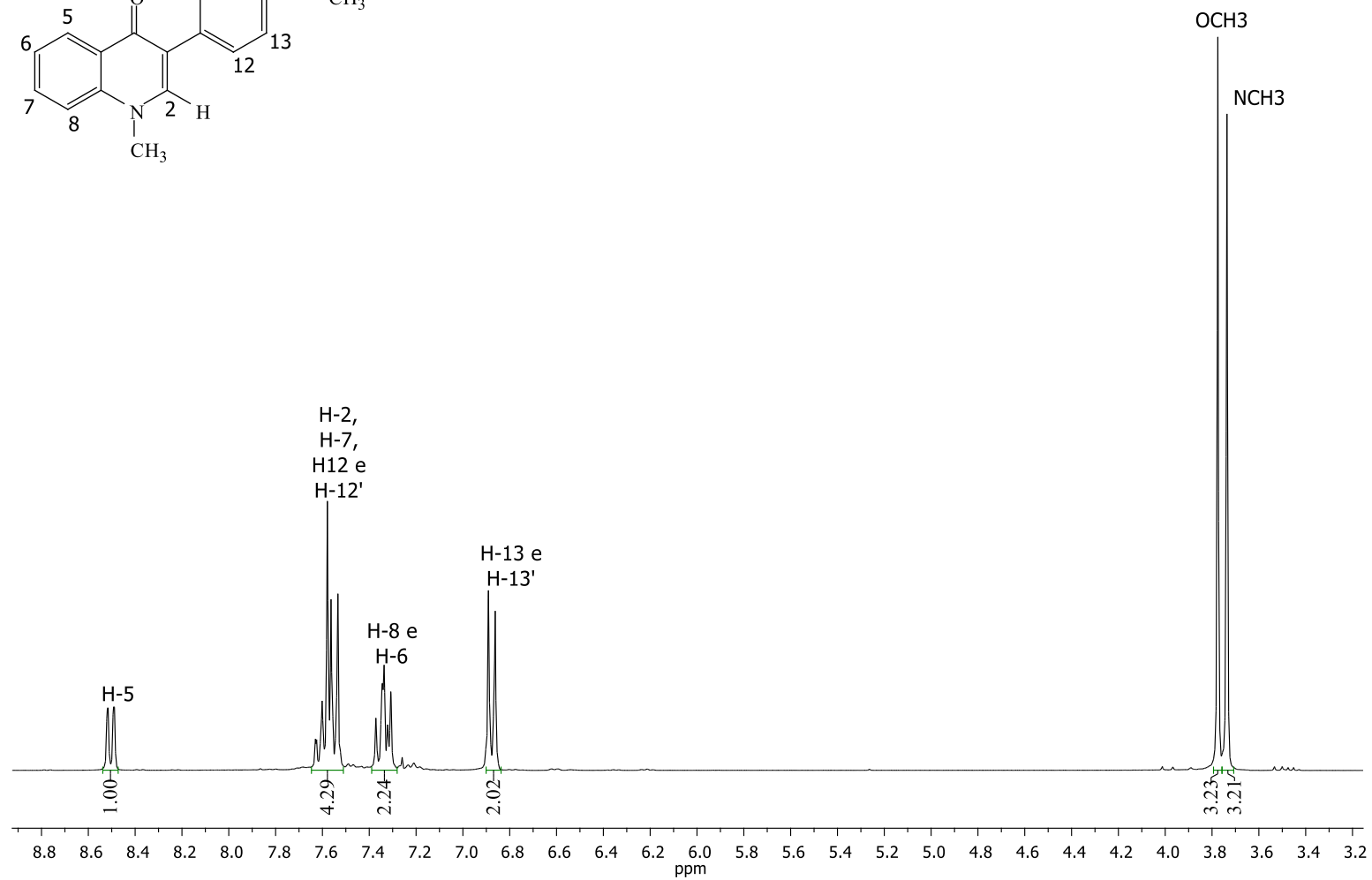
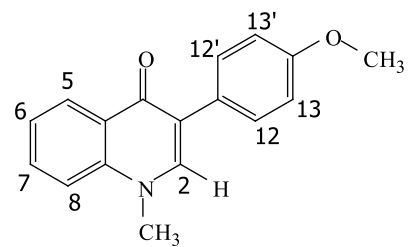
**Figura 81.** Espectro de RMN de <sup>13</sup>C (300 MHz, DMSO-D<sub>6</sub>) do composto **32**.



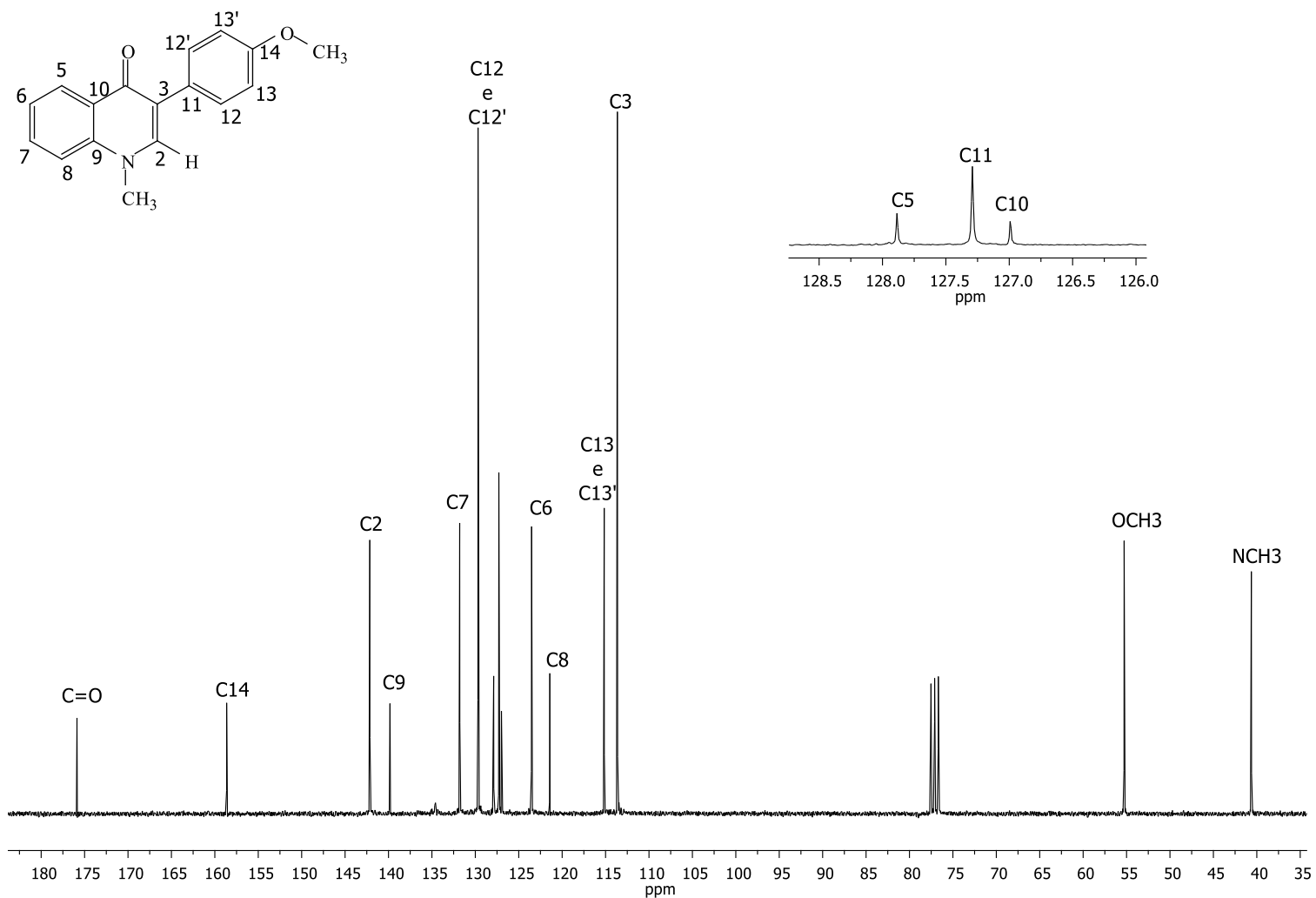
**Figura 82.** Espectro de massas do composto **32**.



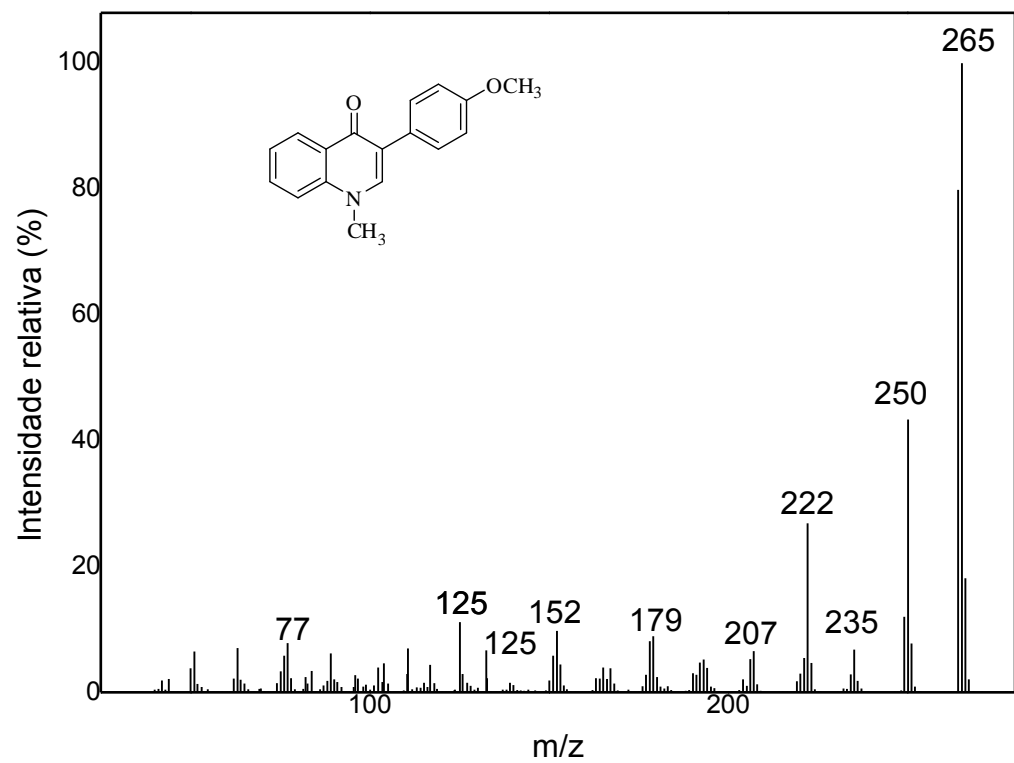
**Figura 83.** Espectro no infravermelho (KBr) do composto **33**.



**Figura 84.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **33**.



**Figura 85.** Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto **33**.



**Figura 86.** Espectro de massas do composto **33**.