



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA**

**SÍNTESE DE 2-QUINOLINONAS ANÁLOGOS DE CUMARINAS  
ISOLADAS DE *Polygala sabulosa***

Trabalho de conclusão de curso –  
Bacharelado em Química, referente  
à disciplina QMC 5510 – Estágio  
Supervisionado.

Aluno: Leandro Espíndola

Orientadora: Prof<sup>o</sup> Dr<sup>o</sup> Moacir Geraldo Pizzolatti

Florianópolis, dezembro de 2009.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA  
CENTRO DE CIÊNCIAS FÍSICAS E MATEMÁTICAS  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA

**SÍNTESE DE 2-QUINOLINONAS ANÁLOGOS DE CUMARINAS  
ISOLADAS DE *Polygala sabulosa***

Trabalho de conclusão de curso –  
Bacharelado em Química, referente  
à disciplina QMC 5510 – Estágio  
Supervisionado.

---

Leandro Espíndola

Aluno

---

Prof<sup>o</sup>. Dr<sup>o</sup>. Moacir Geraldo Pizzolatti

Orientador

## Dedicatória

Dedico este trabalho a todas as pessoas que possuem um sonho e o buscam incessantemente, por mais que os outros considerem impossível.

## Agradecimentos

À Universidade Federal de Santa Catarina e ao Departamento de Química pela oportunidade de realização deste trabalho.

Ao CNPQ e a Capes pelo apoio financeiro.

Ao meu Orientador Prof. Dr. Moacir Pizzolatti, pela orientação, incentivo e liberdade de trabalho.

Ao doutorando Cristian Soldi, por todo apoio, orientação e incentivo durante todas as etapas deste trabalho, proporcionando todas as condições para meu desenvolvimento intelectual e profissional.

Às professoras Tula Beck Bisol e Inês Maria Costa Brighente, membros da banca examinadora.

Aos demais Professores do Departamento de Química.

Aos meus pais Ivóir Espíndola e Osmarino Marino Espíndola pela educação, apoio e incentivo durante toda a minha vida.

A minha irmã Patrícia Espíndola, minha grande incentivadora, pelo auxílio durante toda minha vida escolar, e pela grande amiga que sempre foi.

Ao meu irmão Marcelo Espíndola, pelos momentos de descontração, que foram muito importantes durante toda jornada.

Palavras são pouco para agradecer todo carinho, compreensão e companheirismo que Evelyn Ribas de Andrade teve comigo durante todos os momentos.

Aos amigos do Laboratório de Química de Produtos Naturais os quais eu não conseguiria citar todos aqui, mas com certeza todos deixaram importantes contribuições e aprendizados para minha vida.

Aos amigos Daniel Alfonso Spudeit, Thiago Guimarães Costa, Janh Rodrigues, Alex Latino, Carlos Geovanni Alvez Ledra e Jonatta Pereira. E a todos os grandes amigos de todos os momentos e de todos os lugares

## Resumo

A espécie *Polygala sabulosa*, conhecida popularmente como “Timuto Pinheirinho” é uma pequena erva que cresce no sul meridional montanhoso do Brasil. As plantas do gênero *Polygala* são utilizadas na medicina folclórica para o tratamento de algumas patologias, incluindo distúrbios intestinais e renais, e são usados também como analgésico e expectorante. Recentemente, nosso grupo de pesquisa relatou a presença das cumarinas 6-metoxi-7-preniloxicumarina e escopoletina as quais exibiram interessante efeito analgésico e tripanocida. Agora, nosso interesse está na preparação de derivados isómeros para avaliar o efeito que estas modificações causarão na atividade biológica. Em um primeiro momento, este trabalho visa contribuir para o desenvolvimento uma nova rota para síntese da 6-metoxi-7-hidroxi-2-quinolinona. Decidimos utilizar como material de partida a vanilina, por esta apresentar o mesmo padrão de substituição da escopoletina. A primeira etapa foi a benzilação da vanilina utilizando brometo de benzila e  $K_2CO_3$  em acetona, em seguida, foi realizada a nitração utilizando-se uma solução  $HNO_3/H_2SO_4$  com temperatura próxima a  $0^\circ C$ . A seqüência do trabalho se deu através da redução do grupo nitro utilizando ferro em uma mistura de etanol/ácido acético e água. Posteriormente foi feita a ciclização utilizando dietilmalonato e piperidina em etanol, e por fim a hidrólise do grupo éster utilizando HCl 2M. Os compostos estão sendo caracterizados através dos dados de IV, RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  e análise elementar. Os rendimentos obtidos ficaram entre 44-97%, sendo que as etapas que apresentaram menores rendimentos continuam sendo estudadas para fim otimização.

## Índice de Figuras

Figura 1- estrutura do paracetol, aspirina, escopoletina e derivados.....	2
Figura 2- estrutura da nibomicina.....	3
Figura 3 – estrutura do composto 3-halo-2-quinolinona.....	4
Figura 4 – estrutura do 4-hidroxi-2-quinolinona e do N-benzil-3-formil-4-hidroxi-2-quinolinona.....	4
Figura 5 – estrutura dos compostos HOFQ, MOFQ, HOHFQ e 8-MOP.....	5
Figura 6 - núcleo estrutural estudado por Chen et al.....	5
Figura 7- estrutura do cilostazol, cilostamida e composto A.....	6
Figura 8- espectro de IV do composto BVAN .....	17
Figura 9- espectro RMN <sup>1</sup> H do composto BVAN.....	17
Figura 10- espectro RMN <sup>13</sup> C para o composto BVAN.....	17
Figura 11- espectro de IV do composto NBVAN.....	19
Figura 12- espectro RMN <sup>1</sup> H do composto NBVAN.....	19
Figura 13- espectro de IV do composto ABVAN.....	21
Figura 14- espectro RMN <sup>1</sup> H do composto ABVAN.....	21
Figura 15- espectro de IV do composto MBCEQ.....	23
Figura 16- espectro RMN <sup>1</sup> H do composto MBCEQ.....	24
Figura 17- espectro RMN <sup>1</sup> H do composto MBCQ.....	25

## Índice de Tabelas

Tabela 1- atividade antinociceptiva de alguns compostos no modelo de dor induzida pelo ácido acético. ....	1
Tabela 2- resultados obtidos com análise de CHN.....	21

## Lista de Abreviaturas

HOFQ = 4-hidroximetil-1,6,8-trimetilfuro[2,3-h]-2-quinolinona

MOFQ = 4-metoximetil-1,6,8-trimetilfuro[2,3-h]quinolinona

HOHFQ = 4-hidroximetil-6,8-dimetilfuro [2,3-h] Hidroxi-2-quinolinona

8-MOP = 8-metoxipsoralem

TA-270 = 4-hidroxi-1-metil-3-octiloxi-7-sinapinoilamino-2-quinolinona

BVAN = O-benzil-vanilina

AcOEt = acetato de etila

NBVAN = 6-nitro-benzil-vanilina

ABVAN = 6-amino-benzil-vanilina

MBCEQ = 6-metoxi-7-benziloxi-3-carboxietil-2-quinolinona

MBCQ = 6-metoxi-7-benziloxi-3-carboxi-2-quinolinona

## Sumário

1. Introdução e Justificativa.....	1
2. Revisão bibliográfica	
2.1 Espécie <i>Polygala Sabulosa</i> .....	3
2.2 Atividades Biológicas Relacionadas a Quinolinonas.....	3
2.3 Síntese de Quinolinonas.....	7
3. Objetivos.....	8
4. Metodologia.....	9
4.1 síntese do O-benzil-vanilina .....	9
4.2 síntese do 6-nitro-benzil-vanilina.....	10
4.3 síntese do 6-amino-benzil-vanilina.....	11
4.4 síntese do 6-metoxi-7-benziloxi-3-carboxietil-2-quinolinona.....	11
4.5 Síntese do 6-metoxi-7-benziloxi-3-carboxi-2-quinolinona .....	12
4.6 Métodos para purificação dos compostos.....	13
4.7 Identificação dos Compostos.....	13
5.Resultados e discussão.....	14
5.1 Benzilação da Vanilina.....	16
5.2 Nitração do Composto O-benzil-vanilina.....	18
5.3 Redução do Grupo Nitro.....	20
5.4 Etapa de Ciclização.....	22
5.5 Hidrólise do Grupo Èster.....	24
6. Conclusão.....	26
7. Referências Bibliográficas.....	27

## 1. Introdução e Justificativa

---

Os produtos naturais têm fornecido compostos biologicamente ativos por muitos anos. E ainda hoje, muitos dos remédios também são obtidos diretamente de uma fonte natural ou foram desenvolvidos a partir de um composto protótipo originalmente obtido da natureza. Em geral, os produtos naturais possuem uma característica especial de fornecer novas estruturas químicas as quais nenhum químico sonhou em sintetizar. Quando as estruturas dos compostos naturais são muito complexas, a síntese em laboratório se torna inviável. No entanto, estas substâncias podem servir como base para a semi-síntese de compostos biologicamente ativos. Os compostos naturais que possuem um esqueleto mais simples podem ser sintetizados em laboratório evitando assim o problema de obter pequenas quantidades, em massa, de cada composto isolado da planta. A síntese de produtos naturais é um ótimo caminho para a obtenção de substâncias com potencial atividade biológica.<sup>1</sup>

Estudos realizados anteriormente<sup>2</sup> pelo nosso grupo de pesquisa mostraram que a escopoletina (composto 1, figura 1) possui um interessante perfil de atividade antinociceptiva no modelo de dor induzida pelo ácido acético com uma  $ID_{50}$  de 0,313  $\mu\text{mol/Kg}$  e uma porcentagem de inibição da dor de 96%. Já o seu derivado benzoilado (composto 2 figura 1), mostrou um significativo aumento da atividade com uma  $ID_{50}$  de 0,108  $\mu\text{mol/Kg}$  enquanto o derivado acetilado (composto 3, figura 1) mostrou um decréscimo na atividade antinociceptiva com uma  $ID_{50}$  de 6,75  $\mu\text{mol/Kg}$ . Porém como pode ser observado na tabela 1, ainda assim atividades mais pronunciadas que a de fármacos amplamente comercializados como o Paracetamol (composto 4, figura 1) e a Aspirina (composto 6, figura1).

**Tabela 1:** atividade antinociceptiva de alguns compostos no modelo de dor induzida pelo ácido acético.

Composto	$ID_{50}$ ( $\text{mg.kg}^{-1}$ )	$ID_{50}$ ( $\mu\text{mol.kg}^{-1}$ )	Inibição (%)
<b>Escopoletina</b>	0,06	0,313	96
<b>Acetilescopoletina</b>	1,56	6,75	83
<b>Benzoilescopoletina</b>	0,032	0,108	81
<b>Paracetamol</b>	18,8	124	88
<b>Aspirina</b>	24,0	133	83

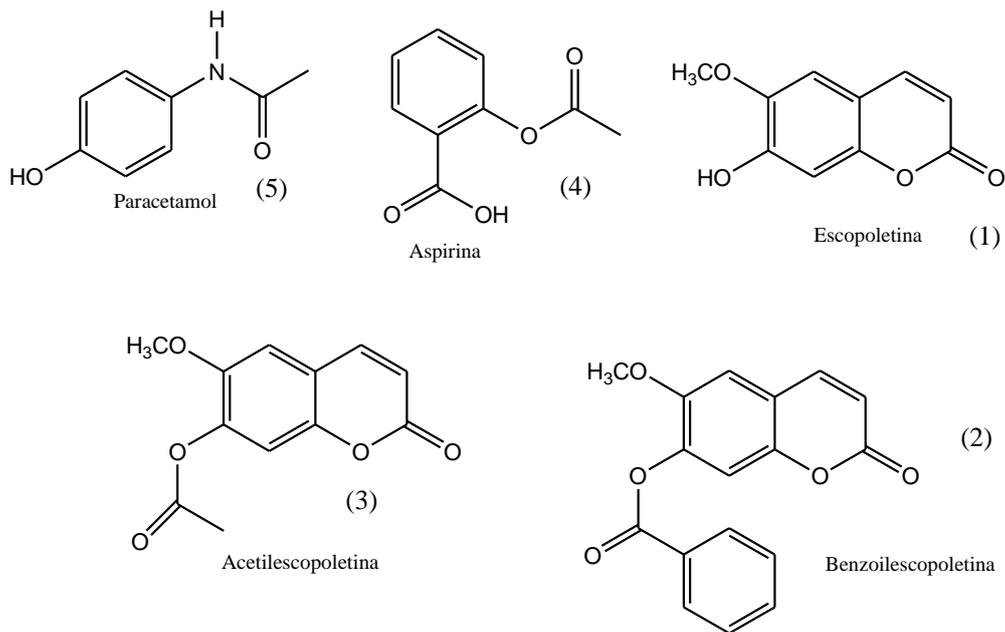


Figura 1: estrutura do paracetamol, aspirina, escopoletina e derivados

Estes resultados mostram claramente o alto potencial que a síntese de derivados da escopoletina possa trazer para o desenvolvimento de protótipos para estudos de correlação estrutura atividade.

Diante do que foi exposto nos parágrafos anteriores pretende-se fazer a síntese de quinolinonas análogas à escopoletina, utilizando como material de partida a vanilina utilizando-se as seguintes etapas, nitração da vanilina na posição 6 do anel aromático, seguida da redução do grupo nitro, e ciclização do heterociclo com dietilmalonato.

## 2. Revisão Bibliográfica

---

### 2.1-Espécie *Polygala Sabulosa*

A espécie *Polygala sabulosa*, conhecida popularmente como “Timuto Pinheirinho” é uma pequena erva que cresce no sul meridional montanhoso do Brasil. As plantas do gênero *Polygala* são utilizadas na medicina folclórica para o tratamento de algumas patologias, incluindo distúrbios intestinais e renais, e são usadas também como analgésico e expectorante. Além desses usos medicinais há relatos de atividade antiviral, tripanossomicida, inibidor tumoral, e neuroprotetora em algumas espécies do Gênero *Polygala*. Estas propriedades biológicas são atribuídas aos seus principais constituintes, tais como cumarinas, saponinas, flavonóides e principalmente xantonas, além da presença significativa de estilopironas em *P. sabulosa*.<sup>3</sup>

Portanto o estudo quimiosintético dos componentes encontrados nesta espécie vegetal, vem desempenhar um papel importantíssimo que é a síntese de compostos análogos aos que foram extraídos diretamente da planta, e poder assim testar a sua atividade biológica.

### 2.2- Atividades Biológicas Relacionadas a Quinolinonas

Quinolinona é uma interessante classe de moléculas presentes em uma série de produtos naturais biologicamente ativos. Este núcleo está presente em antibióticos como, por exemplo, a nibomicina (figura2). Sendo empregado na química farmacêutica estando presente em um grande número de medicamentos.<sup>4</sup>

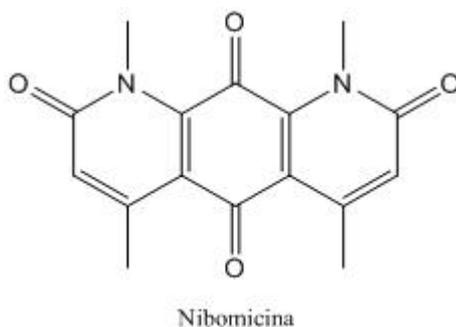


Figura 2: estrutura da nibomicina

Derivados de 2-quinolinona são responsáveis por um vasto número de atividades farmacológicas incluindo antibacteriana, antifúngica e antiviral. Além disso, alguns derivados clorados, como por exemplo 3-halo-2-quinolinonas (figura 3) têm sido utilizadas

como estimulantes cardíaco e como herbicidas.<sup>5</sup> Vários derivados de 2-quinolonas fundidos a enxofre, contendo heterocíclis são responsáveis por exercer atividade citostática contra uma gama de células tumorais.<sup>6</sup>

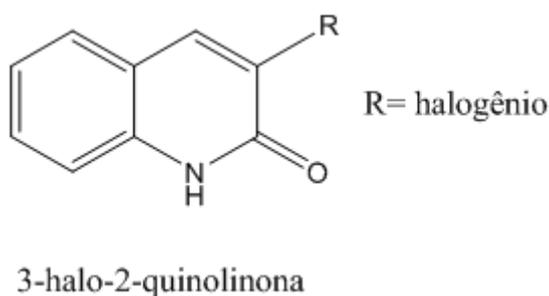


Figura 3 – estrutura do composto 3-halo-2-quinolinona

4-hidroxi-2-quinolinona (figura 4) e seus derivados representam uma classe de compostos heterocíclicos que têm sido associado com várias aplicações farmacológicas, medicinais e industriais<sup>7</sup>, apresentando relatos de atividades contra um tipo de HIV e contra viroses mutantes.<sup>8</sup> O composto 1-benzil-3-formil-4-hidroxi-2-quinolinona (figura 4) inibiu, *in vitro*, o vírus da herpes.<sup>9</sup>

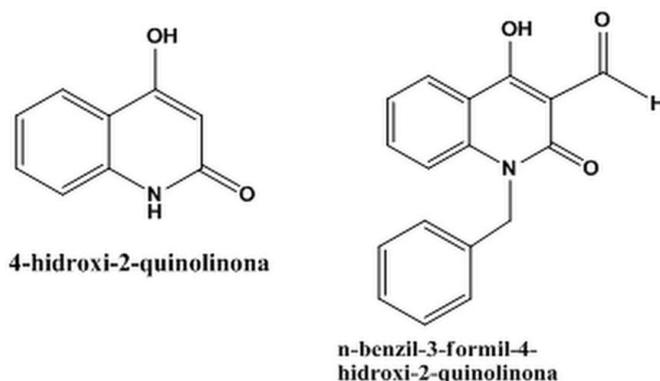


Figura 4 – estrutura do 4-hidroxi-2-quinolinona e do N-benzil-3-formil-4-hidroxi-2-quinolinona

Recentemente, 4-hidroximetil-1,6,8-trimetilfuro[2,3-h]-2quinolinona (HOFQ) (composto 1 figura 5) foi preparado em uma nova forma rentável, o que também permitiu a síntese de 4-metoximetil-1,6,8-trimetilfuro[2,3-h]quinolinona (MOFQ) (composto 2 figura 5), e 4-hidroximetil-6,8-dimetilfuro [2,3-h] Hidroxi-2-quinolinona (HOHFQ) (composto 3 figura 5). Estes compostos mostram forte atividade fotoantiproliferativa, maior do que 8-metoxipsoralen (8-MOP) (figura 5) a droga mais amplamente empregada para foto quimioterapia. Além disso, sua atividade é desprovida de mutagenicidade e pele

fototoxicidade. Por estas características, as furoquinolinonas e outros análogos parecem ser muito promissores agentes fotoquimioterápicos.<sup>10</sup>

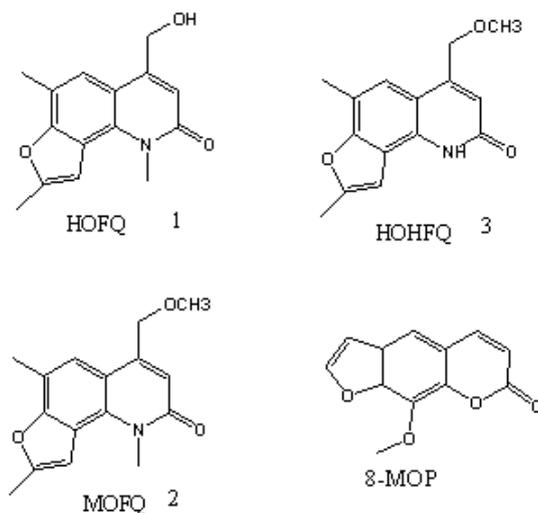


Figura 5 – estrutura dos compostos HOFQ, MOFQ, HOHFQ e 8-MOP

Chen et al<sup>11</sup> relatou em seus estudos a síntese e atividades biológicas de algumas quinolinonas e dihidroquinolinona (figura 6) inibidores de p38 MAP quinase. O p38 é uma enzima intracelular, proteína mitogena-ativada (MAP) quinase que regula a liberação e as ações de mediadores pró-inflamatórias. Uma vez ativada, a p38 desencadeia um sinal cascata que conduz à síntese e amplificação desses mediadores. Estudos clínicos têm demonstrado que a inibição destes mediadores inflamatórios individualmente é benéfico para o tratamento da artrite.

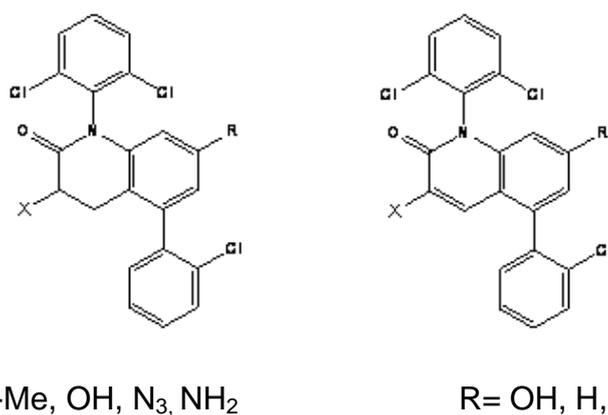


Figura 6 – Derivados estudados por Chen et al.

Mizutani et al<sup>12</sup> apresentou recentemente um estudo sobre o efeito inibitório do TA-270 (4-hidroxi-1-metil-3-octiloxi-7-sinapinoilamino-2-quinolinona) sobre a obstrução nasal em pacientes com rinite alérgica. O TA-270 mostrou uma atividade antioxidante contra o

peróxinitrito, um potente oxidante que é gerado pela reação de ácido nítrico com ânions superóxidos. E chegou-se a conclusão que este derivado de 2-quinolinona pode ser usado para auxiliar a desobstrução nasal em pacientes com rinite alérgica.

Aoki e colaboradores<sup>13</sup> investigaram o efeito da TA 270 em comparação com várias drogas antiasmáticas, com respostas sobre asma induzida por ovalbumina em cobaias. Quando administrada por via oral 1 hora antes e três horas após a injeção do antígeno desafiado, doses iguais a 10 mg/Kg ou maiores de TA-270 inibiram tanto imediatamente quanto tardiamente a resistência induzida pelo antígeno. Os efeitos inibitórios foram comparáveis ou superiores, (ao menos nas condições experimentais) à várias drogas antiasmáticas amplamente utilizadas. Estes resultados sugerem que a TA-270 pode, também, ser de uso terapêutico para asma brônquica.

Com a finalidade de busca por agentes antiarteriostenóticos Koga et al desenvolveram uma série de derivados de 2-quinolinonas, os quais foram avaliadas a atividade antitrombótica e anti-hiperplástica. Inicialmente desenvolveram o cilostazol (figura 7) como um agente antitrombótico<sup>14</sup>, porém sua atividade anti-hiperplástica foi fraca. Tiveram, portanto, interessados na molécula de amido de cilostamida, e tentaram buscar novos compostos potentes pela modificação da cilostamida (figura 8). Sendo que a série 6-[3-[3-ciclopropil3-[(1R,2R)-2-hidroxiciclohexil]ureia]propoxi]-2-quinolinona (composto A figura 8) foi selecionada como candidato mais eficaz para síntese de agentes antitrombóticos e anti-hiperplásticos.

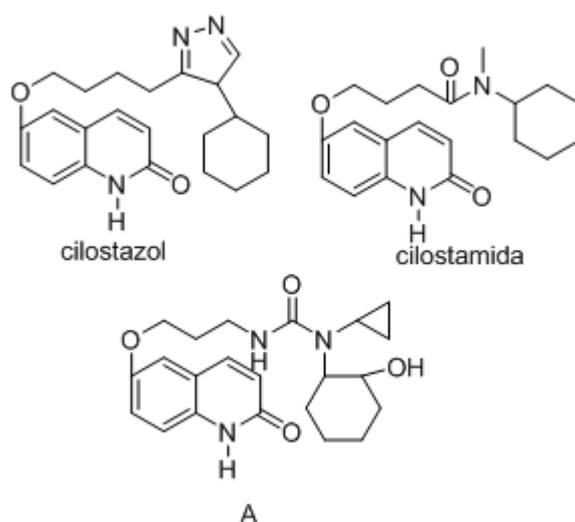
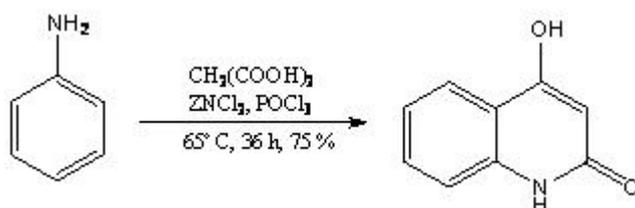


Figura 7- estrutura do cilostazol, cilostamida e composto A

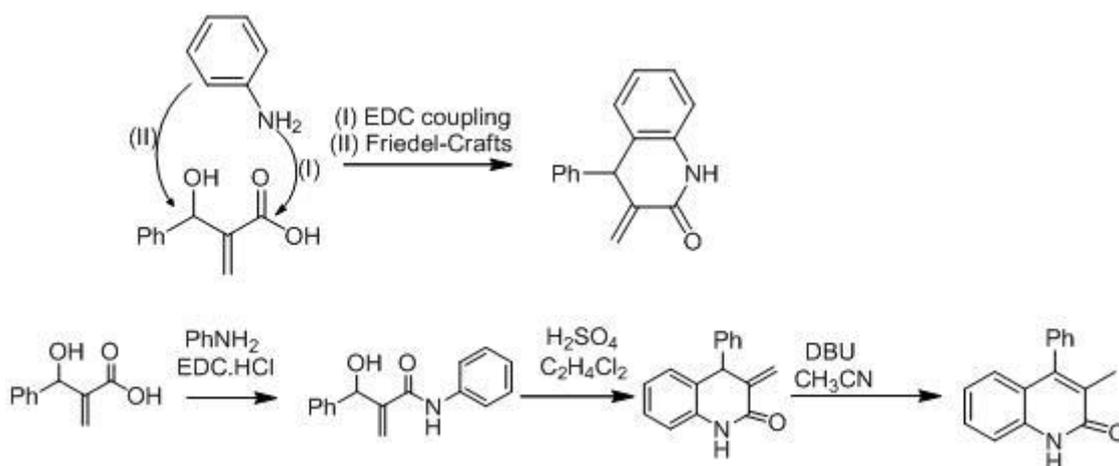
## 2.3- Síntese de Quinolinonas

Zhang et al<sup>15</sup> relatou em seus estudos a síntese de 4-hidroxi-2-quinolinona através da reação da anilina com uma quantidade equimolar de ácido malônico, 2-3 mols de cloreto de zinco anidro e oxicloreto de fósforo a 65°C, e obteve 75 % de rendimento (esquema 1).



Esquema 1 – esquema para síntese do 4-hidroxi-2-quinolinona

Recentemente Hoon Kin et al<sup>16</sup> relatou em seus estudos o uso de adutos de Baylis–Hillman para síntese de 2-quinolinonas-3,4-disubstituídas, através da reação de Friedel crafts e com rearranjo de aza-Claisen, com a variação de alguns reagentes. Obtendo sempre rendimentos que ficam entre 43 e 91% dependendo do reagente utilizado (esquema 2).



Esquema 2- exemplo de reação estudada por Hoon Kin et al

Os dados apresentados acima com respeito a bioatividade de compostos contendo o núcleo quinolinônico, mostram a importância deste sistema nas atividades biológicas, usos farmacológicos e industriais.

### 3. Objetivos

---

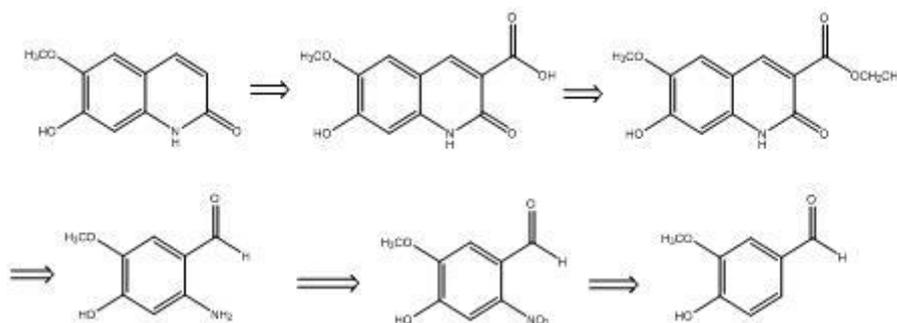
No presente projeto visamos sintetizar quinolinonas isósteros análogas da escopoletina realizando assim a troca de um oxigênio heterocíclico da escopoletina por nitrogênio.

#### **Objetivos específicos:**

- Contribuir para o desenvolvimento de uma nova metodologia para a síntese substâncias análogas a escopoletina, isolada de *Polygala sabulosa*.
- Selecionar as metodologias mais eficientes para cada etapa e alcançar o produto final com o maior rendimento possível.
- Obter os intermediários envolvidos no processo, devidamente purificados e caracterizados.
- Realizar a redução de um grupo nitro na molécula de 6-nitro-benzil-vanilina com o maior rendimento possível sem afetar a carbonila.

## 4. Metodologia

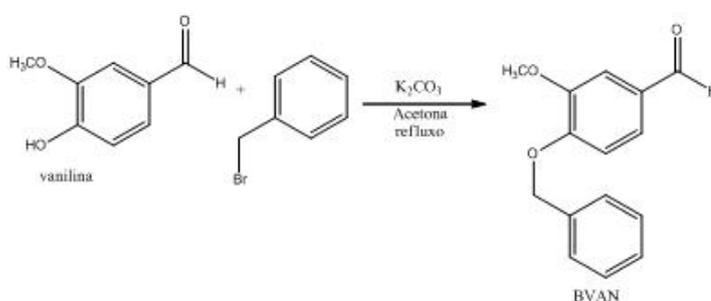
Com o objetivo de sintetizar uma quinolinona com o mesmo padrão de substituição da escopoletina, isolada de *P. sabulosa* utilizamos a metodologia ilustrada no esquema 3. As etapas envolvidas neste processo são a nitração da vanilina na posição 6 do anel, seguida de redução do grupo nitro a grupo amino e ciclização do heterociclo através da reação com dietilmalonato e posterior hidrólise do grupo éster.



Esquema 3 - análise retrossintética das metodologias utilizadas neste trabalho

Sabendo que a nitração direta da vanilina não resultará na formação de um único produto, a 6-nitrovanilina, devido a existência de dois grupos doadores de elétrons e um grupo retirador de elétrons o que deixa 3 carbonos do anel aromático ativado frente a um eletrófilo. Analisando as possíveis estruturas de ressonância, a maior densidade de carga negativa deve ficar sobre os carbonos C5 e C6 o que vai produzir uma mistura de produtos, a vanilina com um grupo nitro nas posições C5 e C6. Portanto, será necessário proteger a posição C5 do anel para evitar ao máximo a nitração nesta posição, através da benzilação do grupo OH.

### 4.1. Síntese do O-benzil-vanilina (BVAN)<sup>17</sup>



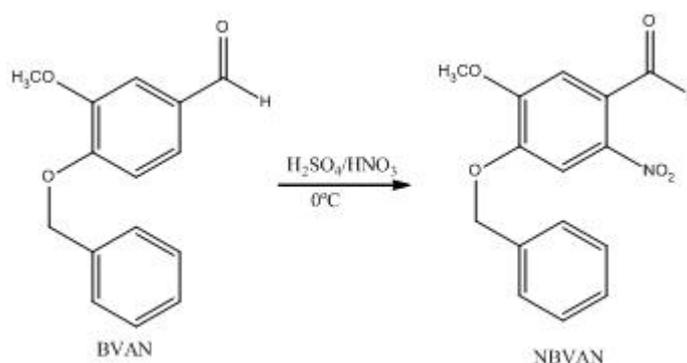
Esquema 4 – reação de síntese do O-benzil-vanilina

O composto O-benzil-vanilina foi sintetizado utilizando a metodologia descrita por Tsai e Klinman<sup>14</sup>, onde a vanilina reage com brometo de benzila na presença de

carbonato de potássio com aquecimento sob refluxo por 12 horas para obter-se o composto BVAN (esquema 4).

A uma solução de 2,64 g (0,02 mol) de carbonato de potássio (Vetec) em 100 mL de acetona (Synth) seca, foram adicionados 6,0 g (0,04 mol) de vanilina (Vetec) e 6,6 g (0,04 mol) de brometo de benzila (Fluka). O sistema foi deixado sob forte agitação e refluxo durante 24 horas (esquema 4). Então, o solvente foi evaporado e o resíduo foi recristalizado em etanol (Synth) e água (70:30) rendendo 10,03 g (97,22%) de um sólido cristalino incolor. R<sub>f</sub> = 0,552 utilizando a mistura hexano 70: 30 AcOEt como eluente e sílica como fase estacionária. P.F= 59,6 – 60°C. IV (pastilha de KBr):  $\delta$  (cm<sup>-1</sup>) = 1695 (C=O), 1129,47 e 1270,33 (C–O). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 9,83 (s, 1H), 7,43– 7,38 (m, 7H), 6,99 (d, 1H), 5,25 (s, 2H), 3,95 (s, 3H).

#### 4.2.Síntese do 6-nitro-benzil-vanilina (NBVAN)<sup>17</sup>

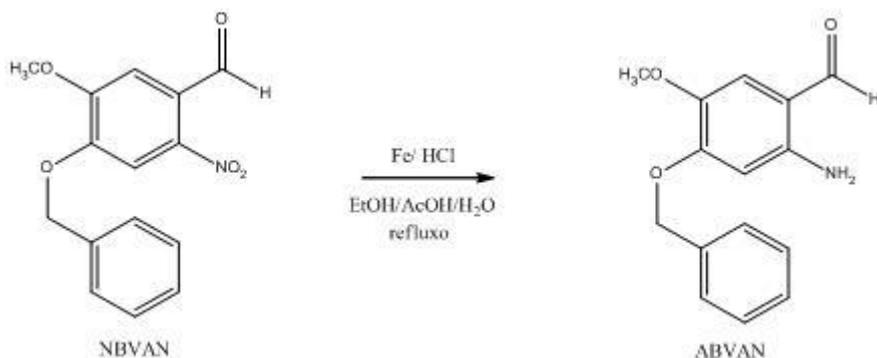


Esquema 5 – reação de síntese do 6-nitro-benzil-vanilina

A uma solução de 14,9 mL de ácido nítrico (Quimex) e 1,7 mL ácido sulfúrico (Nuclear) resfriada a 0°C em banho de gelo, adicionou-se lentamente 3,1 g (0,0108 mols) de **BVAN** e deixou-se o sistema reagir sob agitação por 1,5 horas (esquema 5).

A solução foi filtrada em funil de buchner, e o produto recristalizado em acetato de etila (Synth) para obter 3,19 g do produto, rendimento de 86,16%. R<sub>f</sub> = 0,626 utilizando a mistura hexano 70: 30 AcOEt como eluente e sílica como fase estacionária. P.F= 122 - 123°C. IV (pastilha de KBr):  $\delta$  (cm<sup>-1</sup>) = 1676,2 (C=O), 1517,1- 1333,8 (N–O). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  (ppm) = 10,44 (s, 1H), 7,66 (s,1H),7,43 (m, 6H), 5,27 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

### 4.3. Síntese do 6-amino-benzil-vanilina (ABVAN)<sup>18,19</sup>



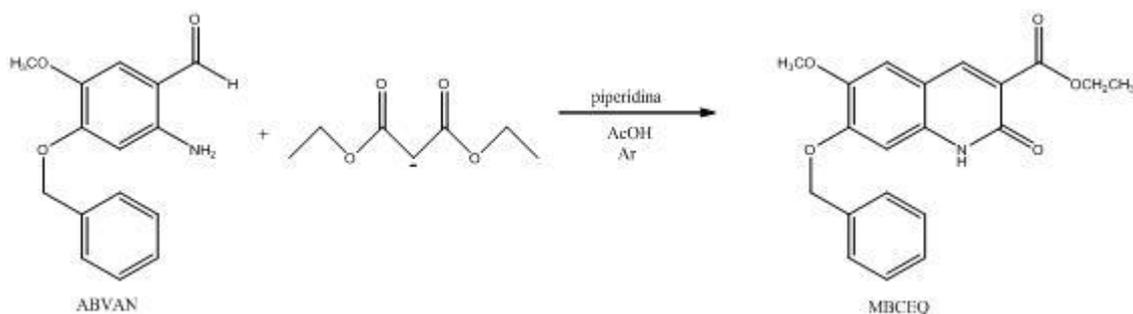
Esquema 6 – reação de síntese do 6-amino-benzil-vanilina.

Misturou-se 1,1 g (0,019 mols) de ferro em pó, 0,34 mL de HCl (Nuclear) e 1,8 g (7 mmol) de **NBAN** dissolvido em 43 mL de solução de etanol/ácido acético/água na proporção de 2:2:1 (esquema 6).

A mistura reacional foi mantida em refluxo por aproximadamente 20 minutos (esquema 6), após esfriar a temperatura ambiente, a mistura reacional foi filtrada e a fase líquida extraída com 3 porções de 50 mL de AcOEt. A fase orgânica foi lavada com solução concentrada de bicarbonato de sódio (150 mL), solução saturada de cloreto de sódio (60 mL), e seca com sulfato de sódio anidro.

O produto da reação foi purificado numa coluna cromatográfica em sílica-gel (Merck) eluída com AcOEt/Hexano 40/60. Ao final obteve-se 0,572 g do produto, 44,7%.  $R_f = 0,342$  (hexano-AcOEt 70:30 como eluente e sílica como fase estacionária) P.F = 148 - 148,8°C. IV (pastilha de KBr):  $\delta$  (cm<sup>-1</sup>) = 3100 e 3034,5 (N-H). 9,84 (s, 1H), 7,42 – 7,26 (m, 6H), 7,07 (s, 1H), 6,28 (s, 2H), 5,32 (s, 2H), 4,01 (s, 3H).

### 4.4. Síntese do 6-metoxi-7-benziloxi-3-carboxietil-2-quinolinona (MBCEQ)<sup>19</sup>



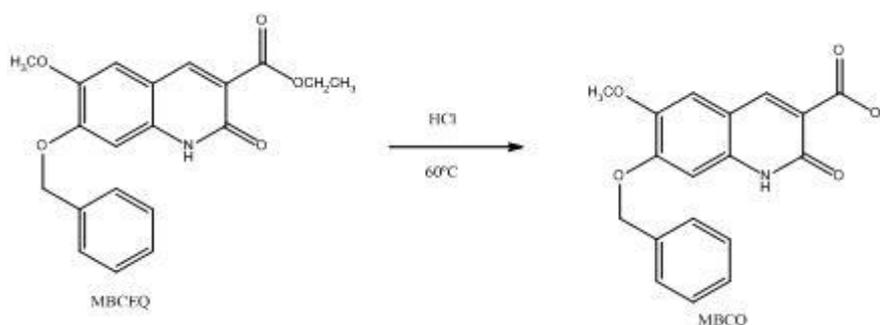
Esquema 7 - reação de síntese do 6-metoxi-7-benziloxi-3-carboxietil-2-quinolinona

A uma solução de 100 mg de ABVAN solubilizada em 30 mL de etanol (Synth), adicionou-se, três equivalentes de malonato de dietila (Sigma Aldrich), três equivalentes de piperidina e uma quantidade catalítica de ácido acético glacial. A mistura reacional foi refluxada por overnight sob forte agitação.

Após resfriada a temperatura ambiente, adicionou-se à mistura 50 mL de água, e fez-se extração com acetato de etila (3 x 50 mL). A fase orgânica foi lavada com água (2 x 25 mL), solução saturada de NaCl (50 mL), seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi evaporada em evaporador rotatório.

O produto da reação foi purificado através de cromatografia em coluna cromatográfica em sílica-gel eluída com AcOet/Hexano 50/50. Ao final obteve-se 0,104 g do produto, 75,9 %.  $R_f = 0,64$  (metanol-AcOEt 10/90 como eluente e sílica como fase estacionária) P.F= 228 - 229°C. IV (pastilha de KBr):  $\delta$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) = 3200-3500 (N-H), 1696 (C=O), 1654 (C=O). RMN  $^1\text{H}$ , 8,414 (s, 1H), 7,47 – 7,34 (m, 6H), 6,93 (s, 1H), 5,32 (s, 2H), 4,20 (q, 2H  $J = 3,6$  Hz) , 1,26 (t, 3H  $J = 3,4$ Hz).

#### 4.5. Síntese do 6-metoxi-7-benziloxi-3-carboxi-2-quinolinona (MBCQ)



Esquema 8- síntese do 6-metoxi-7-benziloxi-3-carboxi-2-quinolinona

A uma solução de 10 mg de MBCEQ em 5 mL de etanol, adicionou-se 2,5 mL de HCl 2 molar. A mistura reacional permaneceu sob agitação a 60° por overnight. O sistema foi resfriado e o sólido precipitado foi coletado por filtração, e seco sob vácuo para se obter 53,3 % de rendimento, P.F= superior a 300°C. RMN  $^1\text{H}$ , 8,80 (s, 1H), 7,55 – 7,34 (m, 6H), 7,08 (s, 1H), 5,21 (s, 2H), 3,42 (s, 3H), 2,48 (s, 2H).

#### **4.6. Métodos para purificação dos compostos**

Os compostos foram purificados utilizando-se basicamente dois métodos, a recristalização e fracionamento cromatográfico em coluna.

Para o fracionamento cromatográfico em coluna utilizou-se sílica gel de granulação 70-230 mesh (0,063-0,2 mm) da Merck e os solventes utilizados foram de qualidade PA. As frações eluídas passaram por processo de concentração em evaporador rotatório e o solvente destilado foi reutilizado no processo cromatográfico sem qualquer purificação ou secagem. Isso diminui os custos na purificação dos produtos e ainda evita a contaminação do meio ambiente, já que diminui a quantidade de resíduos químicos.

#### **4.7. Identificação dos compostos**

A identificação dos compostos se deu principalmente através da análise de espectros de infravermelho, RMN  $^1\text{H}$ , RMN  $^{13}\text{C}$ , CHN e também através do ponto de fusão e cromatografia em camada delgada (ccd).

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro Perkin Elmer FTIR 16 PC utilizando-se pastilhas comprimidas de brometo de potássio anidro.

A obtenção dos espectros de ressonância magnética nuclear foi em espectrômetro Varian Mercury Plus à 400 MHz para hidrogênio (RMN  $^1\text{H}$ ) e a 100 MHz para carbono -13 (RMN  $^{13}\text{C}$ ).

Para cromatografia em camada delgada (ccd) utilizou-se placas Alugram Sil G/UV<sub>254</sub> com 0.20 mm de espessura da Macherey-Nagel. Os compostos nas placas cromatográficas foram visualizados sob lâmpada de ultravioleta a 254 nm e por imersão das placas em anisaldeído sulfúrico e/ou solução de sulfato de cério 2 N em ácido sulfúrico seguido de aquecimento da placa.

## 5. Resultados e Discussão

A síntese de um composto com estrutura igual ou semelhante a uma substância de origem natural pode ser muito complexa exigindo, às vezes uma grande quantidade de etapas intermediárias até se alcançar a estrutura alvo. No entanto, a química orgânica sintética evoluiu muito nos últimos anos possibilitando o fácil acesso a uma grande variedade de metodologias para a síntese de compostos orgânicos.

Nosso objetivo neste trabalho não se estende a desenvolver uma nova metodologia para a síntese total de derivados dos compostos isolados de *Polygala sabulosa*, mas sim selecionar as metodologias mais eficientes para cada etapa e alcançar o produto final com o maior rendimento possível.

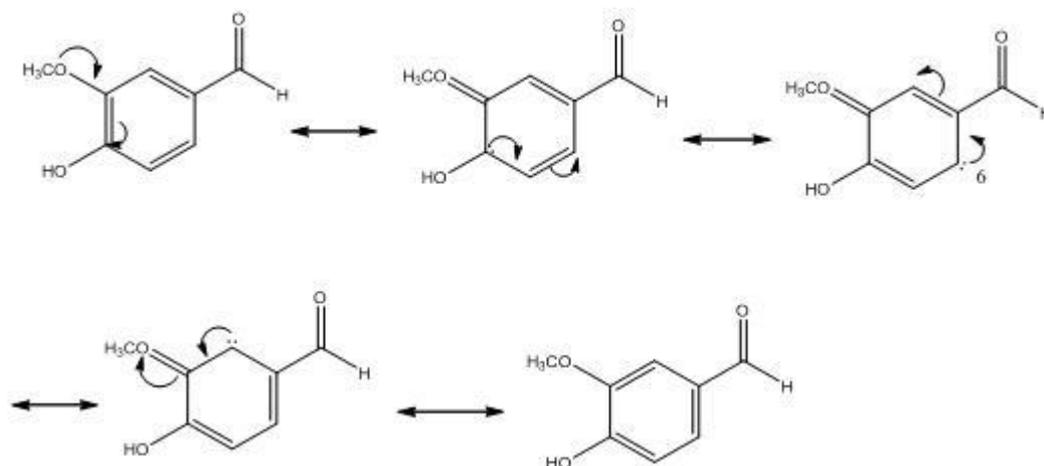
Dentre todos os compostos isolados de *P. sabulosa*, decidimos preparar inicialmente os análogos da escopoletina para verificar o efeito farmacológico ao trocar um átomo de oxigênio da lactona por um átomo de nitrogênio formando uma lactama. A diferença nas propriedades químicas entre oxigênio e nitrogênio pode alterar a absorção, distribuição, metabolismo e excreção do composto no organismo e também alterar a interação química da substância com o respectivo alvo biológico.

Avaliamos inicialmente, a retrosíntese do produto final, esquema 3, onde decidimos partir da vanilina. A vanilina é um aldeído aromático que possui o mesmo padrão de substituição do produto final facilitando a obtenção deste último através de metodologias clássicas para a inserção e modificação de grupos funcionais em uma estrutura. A idéia central é inserir um grupo amino orto-carboxaldeído orientado para proceder posteriormente a ciclização através da condensação entre o aldeído e o éster dietilmalônico. Subseqüente hidrólise e aquecimento devem formar o produto descarboxilado de interesse.

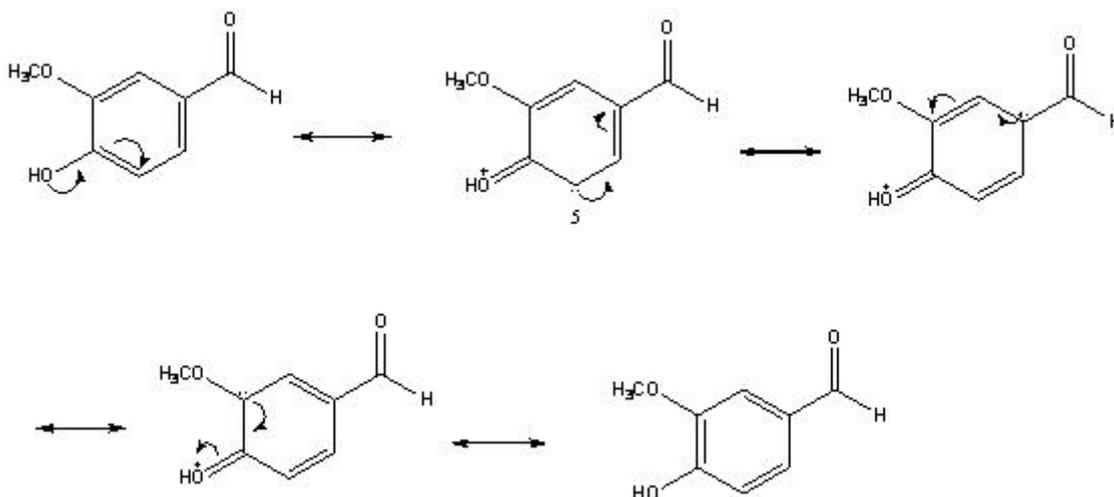
O primeiro passo necessário é a nitração da vanilina. Entre os conceitos de química orgânica básica, destaca-se aqui o efeito mesomérico doador de elétrons dos grupos metoxila e hidroxila e o efeito mesomérico retirador de elétrons do grupo carboxaldeído. Estes efeitos irão determinar a reatividade e regioseletividade da molécula em uma reação de substituição eletrofílica aromática.

Neste caso, nosso objetivo é inserir um grupamento nitro na posição C6 do anel aromático. Na vanilina, existem dois grupos doadores de elétrons e um grupo retirador de

elétrons o que deixa o anel aromático ativado frente a um eletrófilo. No entanto, a vanilina possui 3 carbonos aromáticos que podem atuar como nucleófilos nesta reação. Analisando as possíveis estruturas de ressonância (esquema 9 e 10) maior densidade de carga negativa deve ficar sobre o carbono C5 e C6 o que vai produzir a vanilina com um grupo nitro em ambas as posições. Nosso interesse é inserir um grupo nitro na posição C6. Então, decidimos por proteger estericamente a posição C5 para evitar ao máximo a nitração nesta posição.



Esquema 9- estruturas de ressonância da vanilina frente à ativação pelo grupo metoxila



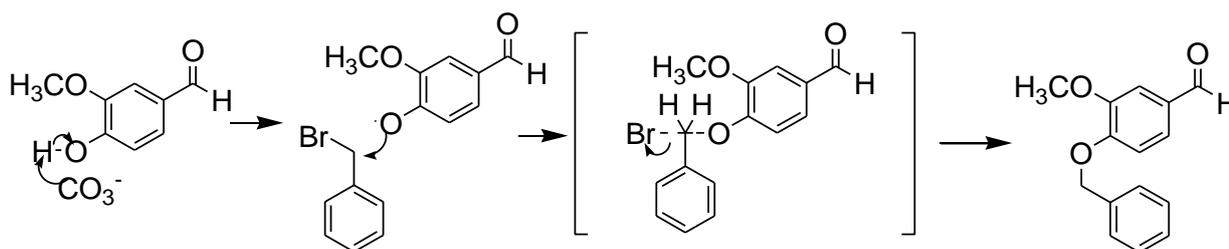
Esquema 10 - estruturas de ressonância da vanilina frente à ativação pelo grupo hidroxila

Tsai e Klinman (2002)<sup>17</sup> prepararam o composto nitrado na posição C6, com um rendimento de 100%, protegendo a posição C5 com um grupo benzil. O volume maior apresentado pelo benzil impede totalmente a nitração em C5 formando apenas o derivado nitrado na posição 6.

## 5.1 Benzilação da Vanilina

Utilizamos então a mesma metodologia de benzilação e nitração publicado pelo grupo de Tsai e Klinman<sup>17</sup>. Inicialmente a reação de benzilação da vanilina apresentou um rendimento de 40% o que é considerado extremamente baixo para tal reação. Este resultado abaixo do esperado deveu-se ao uso de vanilina não purificada, pois nas sínteses seguintes com a utilização de vanilina purificada, ou de frasco lacrado, o rendimento teve um crescimento considerável para 97%, número que pode ser considerado excelente para esta reação.

A reação ocorre via mecanismo de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) (esquema 11), onde a base (carbonato) abstrai o próton da hidroxila da vanilina, tornando-a assim um nucleófilo mais forte, este utiliza seu par de elétrons isolado para atacar o átomo de carbono do haleto de alquila. Isso leva a formação de um estado de transição com a ligação C-O parcialmente formada e a ligação C-Br parcialmente rompida. Em seguida o  $Br^-$  deixa a molécula levando consigo o par de elétrons da ligação C-Br.



Esquema 11 – mecanismo de benzilação da vanilina

A confirmação da estrutura do composto BVAN foi realizada através dos espectros de infravermelho e RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ . No espectro de infravermelho (figura 8) observou-se bandas de absorção em  $1695\text{ cm}^{-1}$  referente a carbonila conjugada ao anel aromático do grupo aldeído,  $1129,47\text{ cm}^{-1}$  e  $1270,33\text{ cm}^{-1}$  referentes as ligações C--O. No Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (figura 9), observou-se o mesmo perfil de sinais mostrados pela vanilina adicionado de um sinal em 5,25 ppm, com integração para 2 hidrogênios atribuídos ao metileno do grupo benziloxi e uma série de sinais na região entre 7,25 e 7,50 ppm confirmando a presença do substituinte benzil na estrutura da vanilina. A benzilação também foi confirmada pelo aparecimento, no espectro de RMN  $^{13}C$  (figura 10), de um sinal em 71,0 ppm relativo ao carbono metilênico do grupo benzil e sinais na região de 130,0 ppm atribuídos aos carbonos aromáticos do grupo benzil.

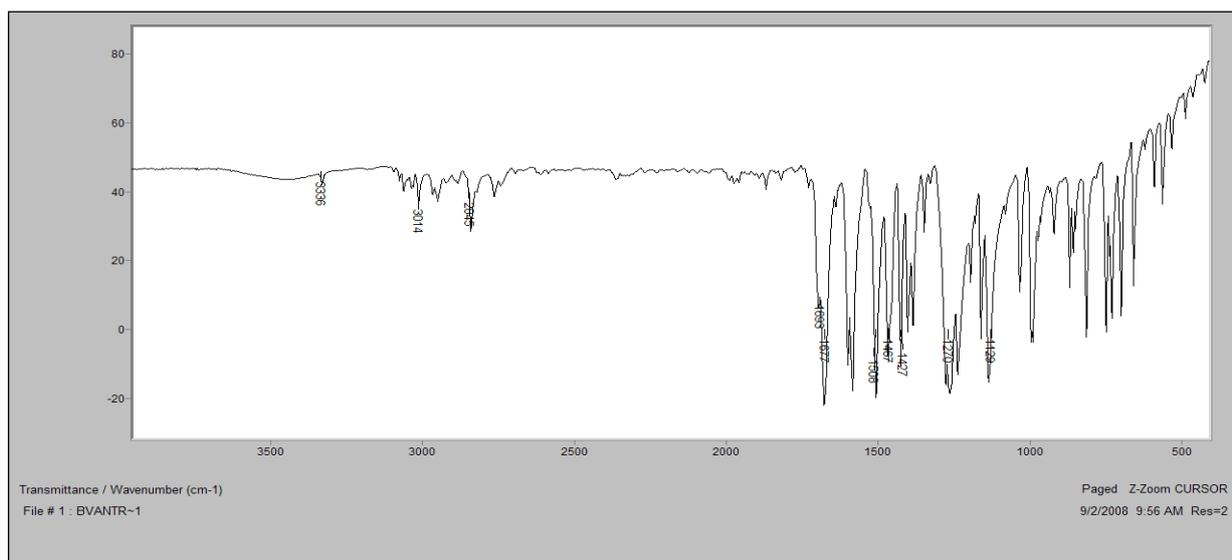


Figura 8 – espectro de IV para o composto BVAN (pastilha de KBr)

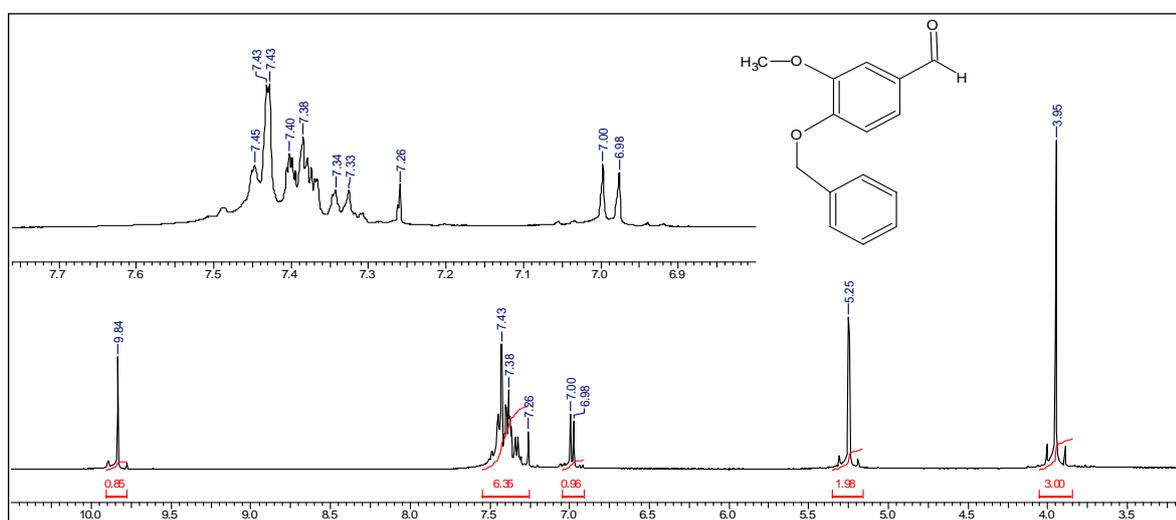


Figura 9 – espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto BVAN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

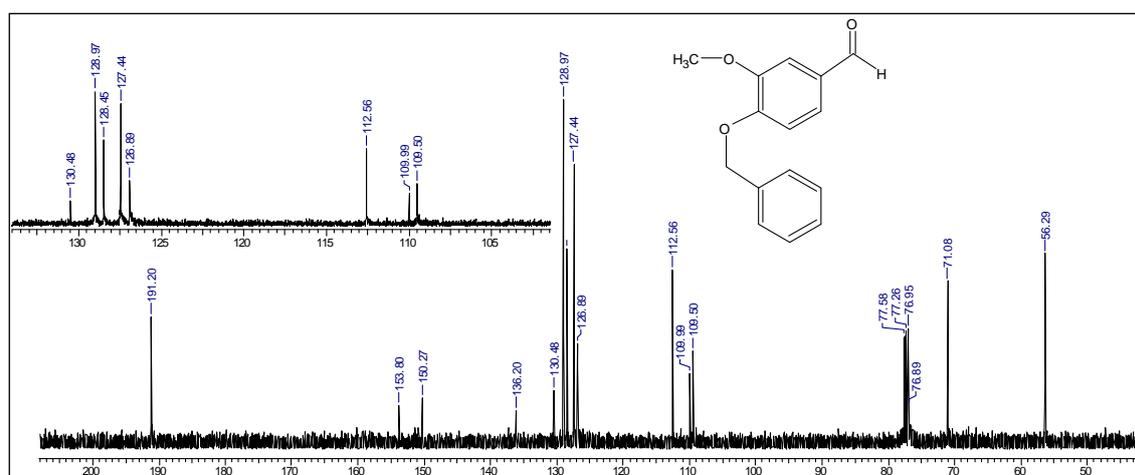
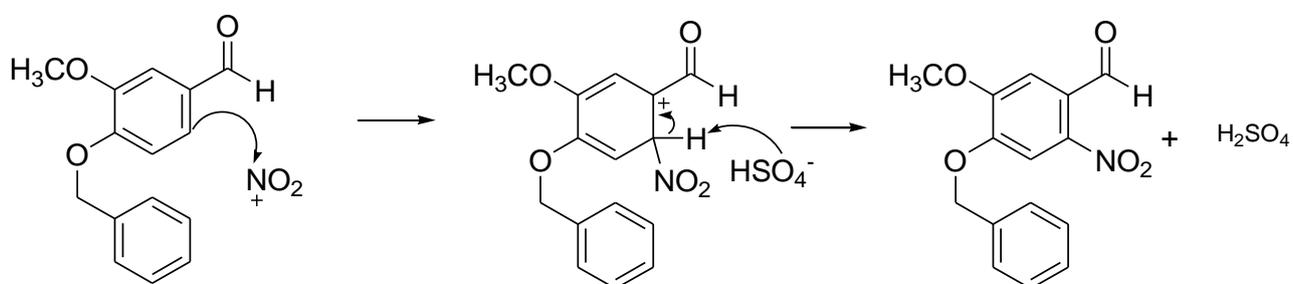


Figura 10 – espectro RMN <sup>13</sup>C do composto BVAN (CDCl<sub>3</sub>, 100MHz)

## 5.2- Nitração do Composto O-benzil-vanilina

Na etapa seguinte, foi realizada a nitração da O-benzilvanilina (BVAN), para esta encontrou-se novamente problemas iniciais. Nas primeiras reações realizadas, utilizou-se banho de gelo e sal para resfriar a solução, deixando-a assim a uma temperatura próxima de  $-10^{\circ}\text{C}$ . A estas temperaturas, observamos que o produto era obtido com rendimento médio de 35% e com baixo grau de pureza, entre várias tentativas. Quando a nitração foi realizada apenas com banho de gelo (sem utilização de sal), deixando a solução com uma temperatura próxima de  $0^{\circ}\text{C}$ , a nitração ocorreu satisfatoriamente produzindo o composto O-benzil-6-nitrovanilina (NBVAN) com um rendimento de 86%, o que pode ser considerado satisfatório para tal reação.

Esta reação ocorre via mecanismo de substituição aromática eletrofílica (esquema 12), onde um eletrófilo reage com o anel aromático e substitui um dos seus átomos de hidrogênio. Neste caso o eletrófilo em questão é o íon nitrônio ( $\text{NO}_2^+$ ), gerado a partir do  $\text{HNO}_3$  pela protonação e perda de água na presença de  $\text{H}_2\text{SO}_4$ . O íon nitrônio reage com a vanilina para formar um intermediário carbocátion, na seqüência a perda de um  $\text{H}^+$  forma um produto de substituição neutro, o NBVAN.



Esquema 12 - mecanismo de nitração do composto O-benzilvanilina

A confirmação da estrutura do composto NBVAN foi realizada através dos espectros de infravermelho e RMN de  $^1\text{H}$ . No espectro de infravermelho (figura 11) observou-se bandas em  $1676,2\text{ cm}^{-1}$  referente a carbonila conjugada do grupo aldeído, uma banda forte em  $1517,1\text{ cm}^{-1}$  e uma fraca em  $1333,8\text{ cm}^{-1}$  característica do grupo nitro. No Espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (figura 12) observou-se uma mudança no perfil dos sinais pela inserção do grupo nitro na posição C6 do anel

da vanilina. O surgimento de dois singletos em 7,42 e 7,66 ppm com integração de 1 hidrogênio para cada sinal, confirmam a presença do grupo nitro na posição C6 do anel.

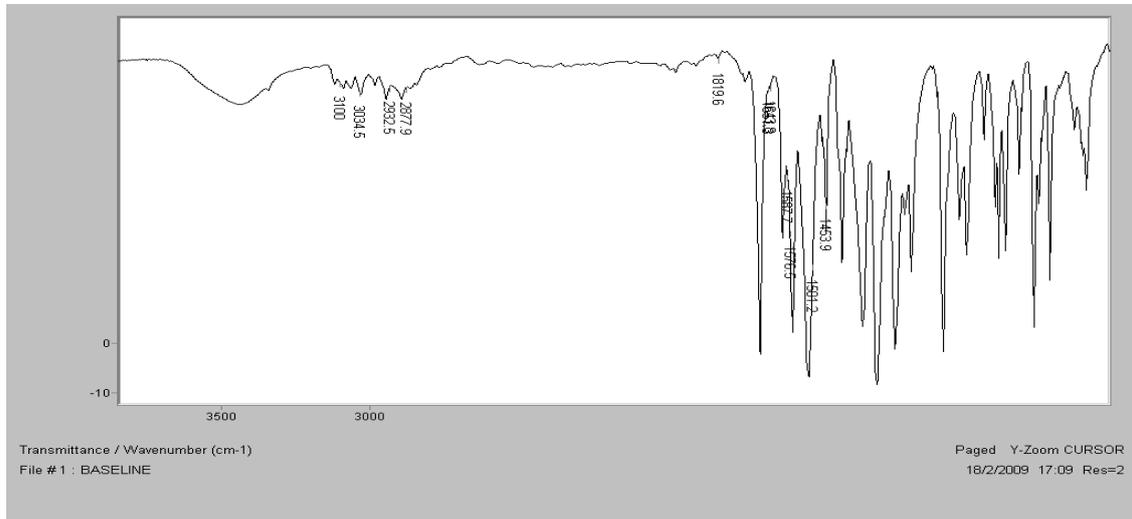


Figura 11 – espectro de IV para o composto NBVAN (pastilha de Kbr)

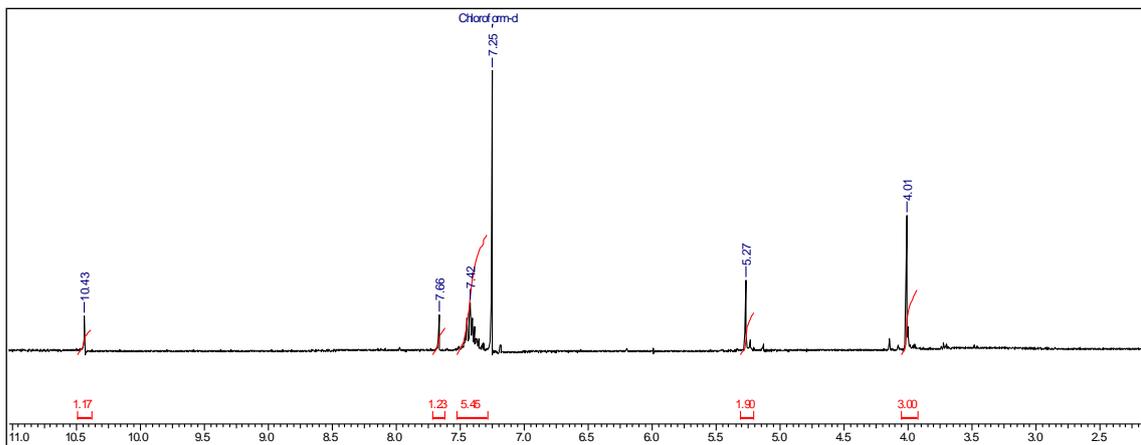


Figura 12 – Espectro RMN <sup>1</sup>H do composto NBVAN (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)

### 5.3- Redução do Grupo Nitro

A etapa subsequente, e uma das mais delicadas, foi a redução do grupo nitro a amino. Essa etapa exigiu um pouco mais de cuidado na escolha dos reagentes porque teríamos que impedir a redução da carbonila do aldeído. Raitio "et al" (2005)<sup>19</sup> conseguiram reduzir o grupo nitro com um rendimento de 71%, utilizando ferro em uma mistura de etanol/ácido acético e água.

Reproduzimos este procedimento que resultou na obtenção do composto 6-amino-O-benzil-vanilina (ABVAN) com um rendimento de 44 %. Este baixo rendimento se deu devido à dificuldade na purificação do produto. Tentamos inicialmente a purificação através de cromatografia em coluna utilizando sílica gel de granulação 70-230 mesh (0,063-0,2 mm) da Merck, o produto era obtido ainda com certo grau de impureza. Na tentativa de solucionar o problema, utilizamos sílica flash na coluna cromatográfica, com este procedimento o produto pode ser obtido com um maior grau de pureza, porém o rendimento diminuiu um pouco.

A confirmação da estrutura do composto ABVAN foi realizada através dos espectros de infravermelho e RMN <sup>1</sup>H, e análise de CHN. No espectro de infravermelho (figura 13) observou-se uma banda bastante larga entre 3200 3500 cm<sup>-1</sup> que foi atribuído ao estiramento da ligação N-H na formação da ligação nitrogênio hidrogênio comprovando a formação do grupo amino e 1650 cm<sup>-1</sup> mostrando que a carbonila permaneceu intacta comprovando a redução apenas do grupo nitro. A diminuição de 26 cm<sup>-1</sup> da carbonila corrobora com a proposta de grupo amino envolvido em ligação de hidrogênio intramolecular. No espectro de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (figura 14) observa-se o surgimento de um singlete em 6,28 ppm relativo aos hidrogênios do grupo amino. Para se ter maior segurança sobre a formação do produto realizou-se também análise de CHN, o resultado pode ser conferido na tabela 2 e mostrou-se bastante satisfatório uma vez que o percentual de carbono, nitrogênio e oxigênio, detectados na análise mostraram-se bastante coerentes com a quantidade teórica de cada elemento.

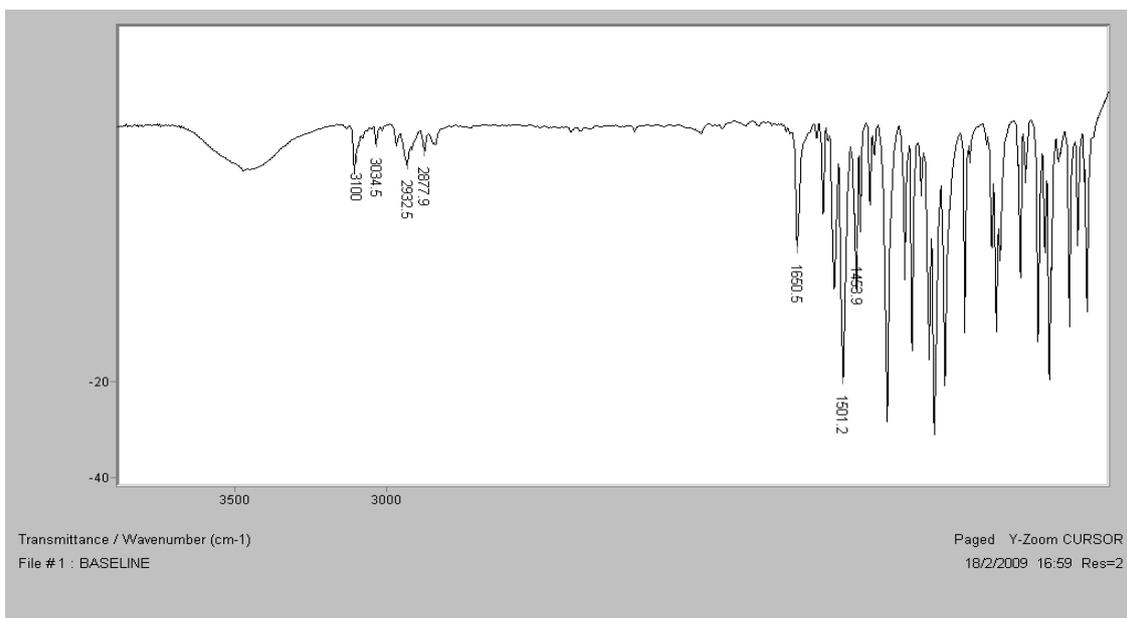


Figura 13 - espectro de IV para o composto ABVAN (pastilha de Kbr)

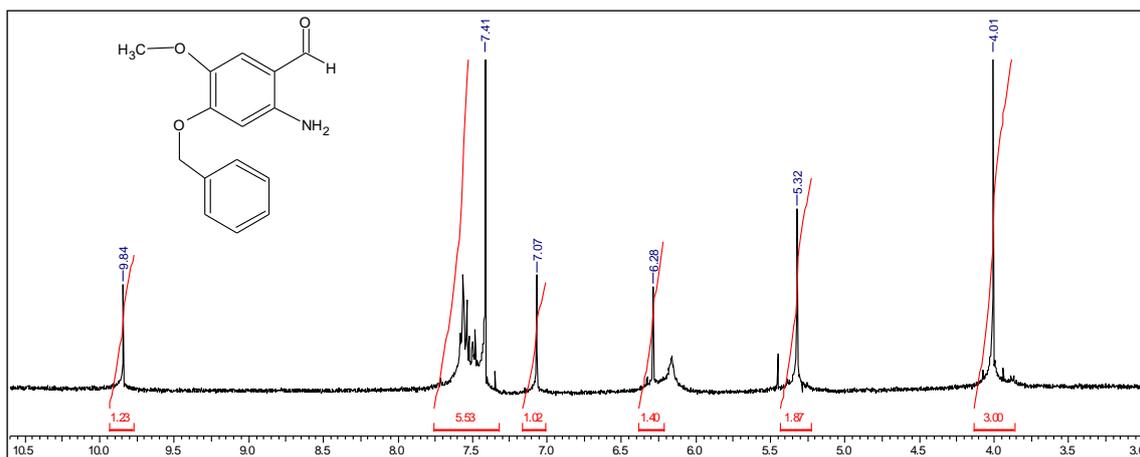


Figura 14 - Espectro RMN  $^1\text{H}$  do composto NBVAV ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)

**Tabela 2:** resultados obtidos com análise de CHN.

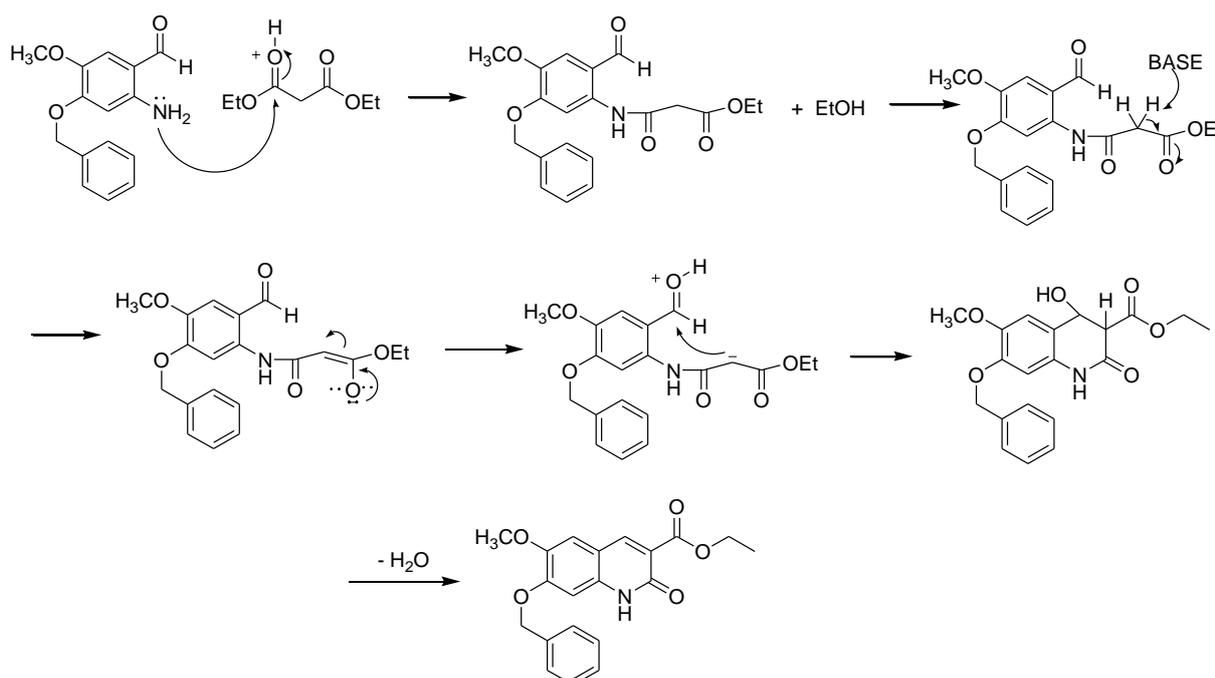
análise	nitrogênio	carbono	hidrogênio
% desvio padrão	3,12	3,47	11,25
teórico	5,16	70,83	6,32
ABVAN	5,76	70,31	5,28

## 5.4 – Etapa de Ciclização

Uma vez obtido o composto ABVAN, a próxima etapa foi o fechamento do anel formando assim o grupamento lactama. Para esta etapa selecionamos a metodologia descrita por Raitio "et al" (2005)<sup>19</sup>, que prepara o éster de quinolinona utilizando dietilmalonato na presença de piperidina e uma quantidade catalítica de ácido acético com 85% de rendimento. Reproduzimos este procedimento que resultou na obtenção do composto 6-metoxi-7-benziloxi-3-carboxietil-2-quinolinona (MBCEQ) com 78,19% de rendimento.

Nesta etapa não encontramos maiores dificuldades para realização da síntese, o produto foi obtido facilmente após purificação em coluna cromatográfica utilizando sílica gel de granulação 70-230 mesh (0,063-0,2 mm) da Merck.

O mecanismo proposto para reação de síntese do **MBCEQ** é apresentando no esquema 13:



A confirmação da estrutura do composto MBCEQ se deu através de espectros de infravermelho e RMN <sup>1</sup>H. No espectro de infravermelho (figura 15) observou-se uma banda bastante larga entre 3200 3500 cm<sup>-1</sup> que foi atribuído ao estiramento da ligação N-H, uma banda na região de 1696 cm<sup>-1</sup> e outra região de 1654 cm<sup>-1</sup> que foram atribuídas as

carbonilas do grupo éster e do grupo quinolinônico. Já no espectro de RMN  $^1\text{H}$  (figura 16) pode-se observar o surgimento de um tripleto em 1,26 ppm e um quatrimpleto em 4,20 ppm com integração para 3 e 2 hidrogênios respectivamente, que foi atribuído ao etil do grupo éster, observou-se também um singleto em 6,93 ppm com integração para 1 hidrogênio que foi atribuído ao hidrogênio do grupo amino, mostrando assim a diminuição de 2 hidrogênios (no ABVAN) para 1 (no MBCEQ) hidrogênio ligado ao grupo amino, e um singleto em 8,41 ppm com integração para 1 hidrogênio. Estes sinais em conjunto comprovam o fechamento do anel quinolinônico e formação do grupo éster. O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (figura 22) foi apresentado desta forma para facilitar a visualização dos picos, uma vez que o espectro foi realizado utilizando-se DMSO deuterado como solvente, e sendo este bastante higroscópico, o espectro apresentou um pico bastante grande referente a água presente no solvente.

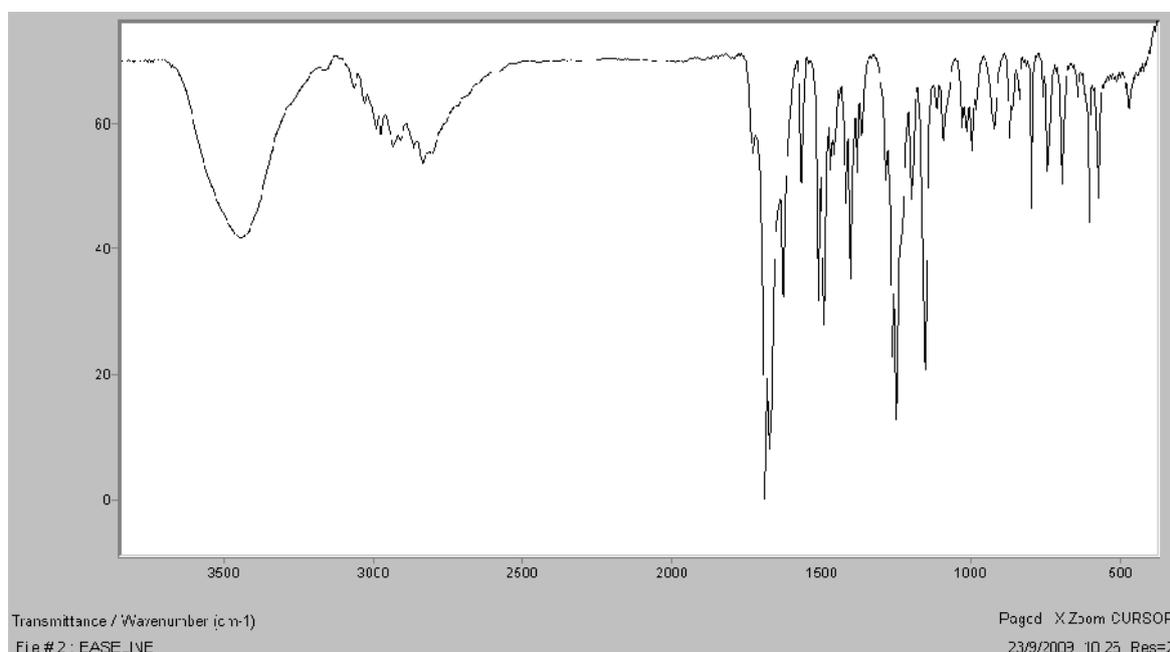


Figura 15- espectro de IV para o composto MBCEQ (pastilha KBr)

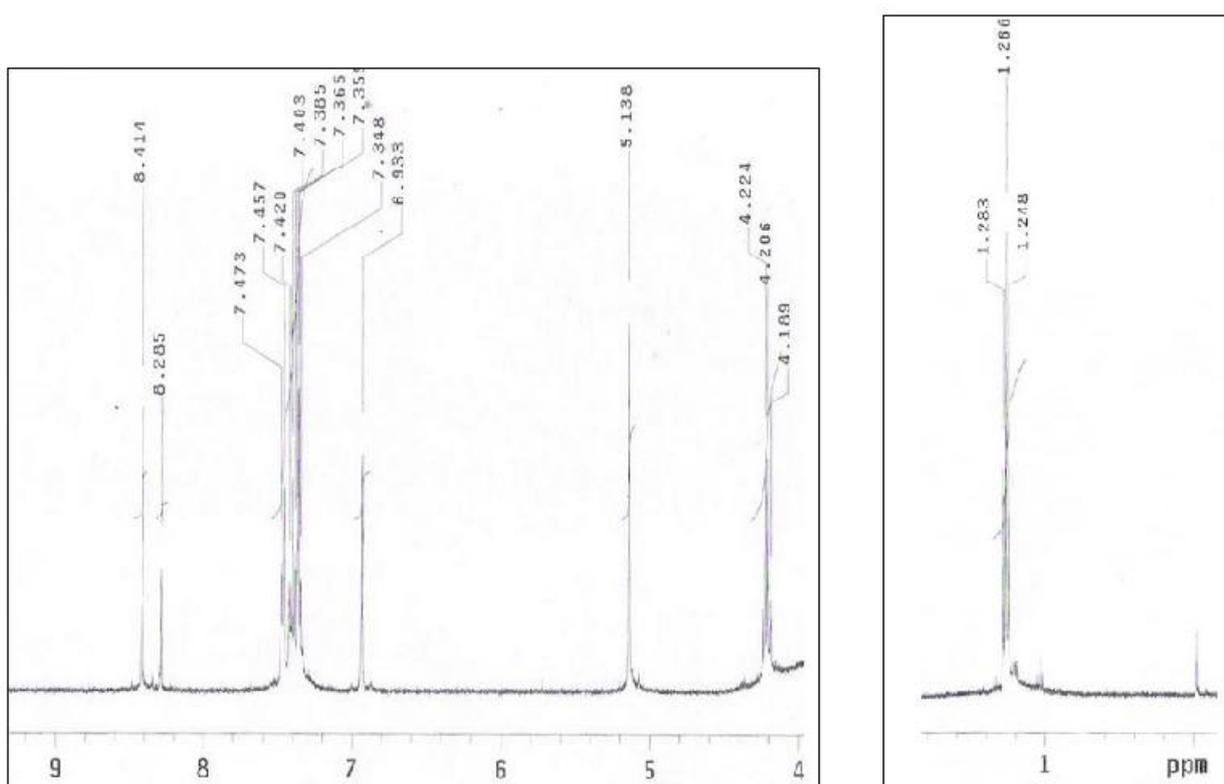
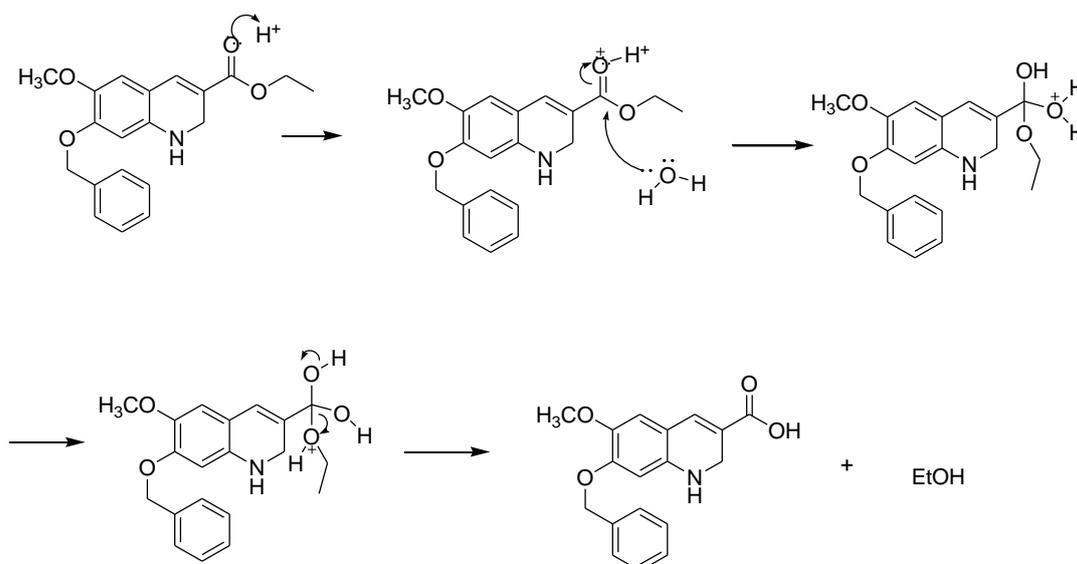


Figura 16- Espectro RMN <sup>1</sup>H do composto MBCEQ (DMSO, 400 MHz)

### 5.5- Hidrólise do Grupo éster

Nesta etapa foi necessária a hidrólise do grupo éster do composto MBCEQ para formar o MBCQ. Para isto selecionamos a metodologia descrita por Evans "et al" (2009)<sup>20</sup>, o qual prepara o ácido de quinolinona através da reação com HCl 2M a 60° C com um rendimento de 55%. Reproduzimos esta metodologia e obtivemos o composto 6-metoxi-7-benziloxi-3-carboxi-2-quinolinona com 53,3% de rendimento.

Esta é uma reação de hidrólise de éster catalisada por ácido (esquema 14), onde a protonação da carbonila a ativa para o ataque nucleófilo pela água, rendendo um intermediário tetraédrico. A transferência de um próton transforma o grupo etóxido em um bom grupo de saída. A seguinte expulsão do álcool gera o grupo carboxílico e regenera o catalisador ácido.



Esquema 14 – mecanismo de hidrólise do grupo éster catalisada por ácido

A confirmação da estrutura do composto MBCQ de seu através do espectro de RMN  $^1\text{H}$ , analisando este podemos observar em relação ao espectro da figura 16 o desaparecimento dos sinais relativos ao grupo etileno do éster, que são um tripleto em 1,26 ppm e um quatrimeto em 4,20 ppm com integração para 3 e 2 hidrogênios respectivamente. Este resultado nos dá a evidência de hidrólise do grupo éster e formação do grupo ácido. Porém para comprovar com maior segurança a formação do composto MBCQ foi solicitado ainda espectros de RMN  $^{13}\text{C}$  e infravermelho.

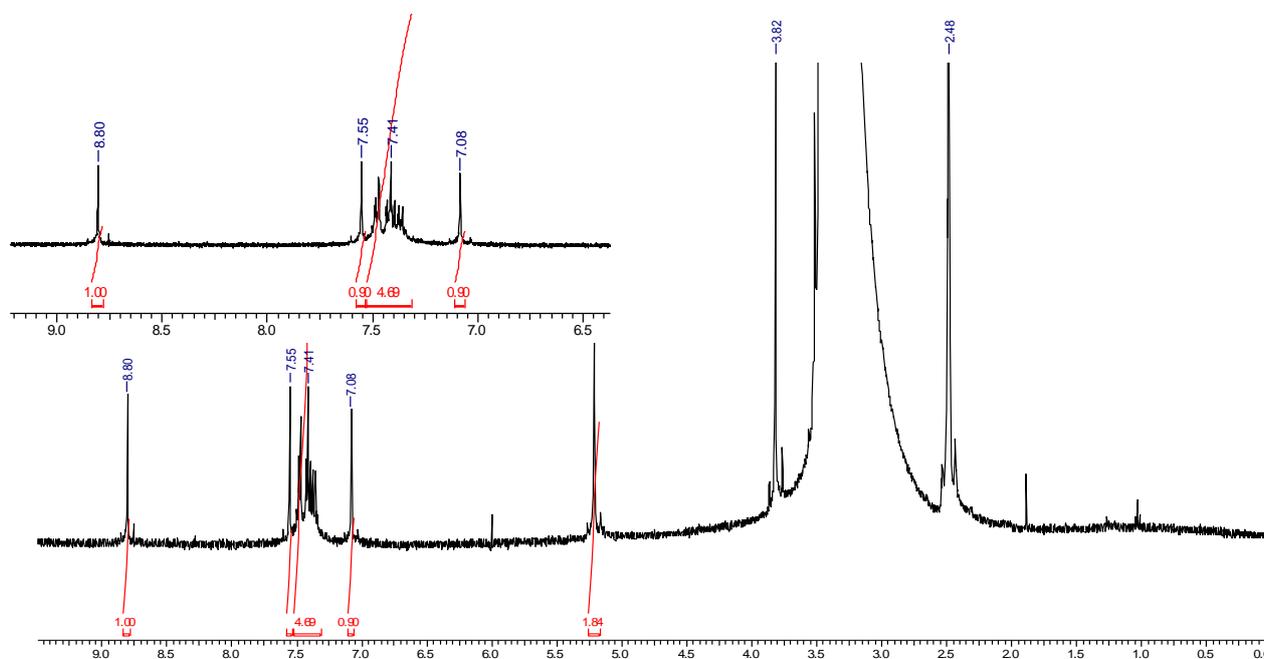


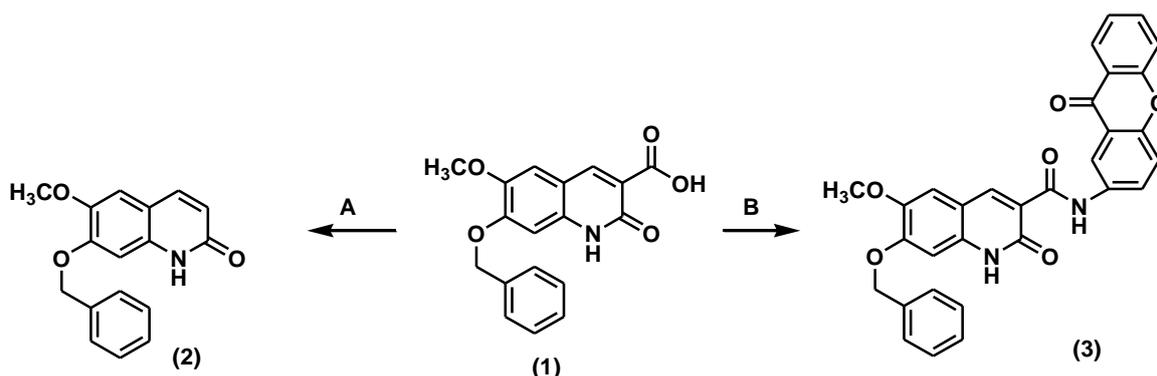
Figura 17- espectro RMN  $^1\text{H}$  para o composto MBCQ

## 6. Conclusão

---

Pelo que foi estudado até aqui, a rota sintética utilizada tem se mostrado bastante eficiente, com resultados bastante satisfatórios, uma vez que em todas as sínteses realizadas foi possível o isolamento produto esperado com rendimento satisfatório e devidamente caracterizado por métodos espectroscópicos.

Uma vez obtido o composto **MBCQ** (composto 1, esquema 15) a continuidade deste trabalho será realizada em duas etapas, a primeira é a hidrólise grupo carboxílico, para esta, está sendo observada a metodologia que utiliza ácido sulfúrico concentrado sob aquecimento (etapa A, esquema 15), por 6 horas, no intuito de obter o composto **MBQ** (composto 2, esquema 15), seguida da debenzilação. A outra etapa é a fusão do núcleo quinolinônico do composto **MBCQ** com um grupo aminoxantônico sintetizado anteriormente pelo nosso grupo de pesquisa, (etapa B, esquema 15) dando origem ao **CQX** (composto 3, esquema 15).



Esquema 15- composto que serão sintetizados na seqüência do trabalho.

Com as análises biológicas que serão realizadas ao término das sínteses espera-se que o composto apresente atividade analgésica bastante apurada, semelhante a escopoletina. Se comprovada a atividade analgésica, os derivados do composto 2-quinolinona poderão ser útil no desenvolvimento de novas drogas analgésicas.

## 7. Referências Bibliográficas

---

- 1- SOLDI, C. Derivados sintéticos dos triterpenos  $\alpha$  e  $\beta$ -amirina e avaliação das propriedades analgésicas e antifúngicas. Dissertação de mestrado. Programa de Pós-Graduação em química- Ufsc. 2007
- 2- PIZZOLATTI, M. G.; SOLDI, C.; CUNHA, A. Jr; MEOTTI F. C. Antinociceptive properties of coumarins, steroid and dihydrostyryl-2-pyrone from *Polygala sabulosa* (Polygalaceae) in mice. Pharmacy and Pharmacology. 2006, 58;109-112.
- 3- PIZZOLATTI, M. G.; CUNHA, A. Jr.; PEREIRA W. S.; MONACHE F. A new styryl-2-pyrone derivative from *Polygala sabulosa* (Polygalaceae). Biochemical Systematics and Ecology. 2004, 32; 603-606.
- 4- MINVILLE, J.; POULIN, J.; DUFRESNE, C.; STURINO C. A general synthesis of quinolinones and benzothiazine 1,1-dioxides via ring closing metathesis. Tetrahedron Letters. 2008, 49. 3677–3681.
- 5- THEODORIDIS, G. U.S.. Patent 4,909,829 (Cl. 71-29; A01N43/64); Appl.138,981, 1987.
- 6- KORUZNJAK, J. D.; GRDIS, M.; SLADE, N.; ZAMOLA, B.; PAVELIC, K.; KARMINSLI-ZAMOLA, G. J.. Medinal Chemistry. 2003, 46. 4516 e 4524.
- 7- BATTISTUZZI, G.; CACHI, S.; DE SALVE, I.; FABRIZI, G.; PARISI, L. M.. 2005, Synth. Catal., 347, 308–312. Afonso, A.; Weinstein, J.; Gentles, M. J.; Margaret, J.; Rosenblum, S. B. WO 9204328, 1992: Chemistry Abstract, 117, 90161
- 8- FREEMAN, G. A.; “et al”. Medicinal Chemistry. 2004, 47. 5923 e 5936.
- 9- CHIMICHI, S.; BOCCALINI, M.; HASSAN, M.M.M.; VIOLA, G.; DALL’ACQUAB, F.; CURINI, M. Synthesis, structural determination and photo-antiproliferative activity of new 3-pyrazolyl or isoxazolyl substituted 4-hydroxy-2(1H)-quinolinones. Tetrahedron. 2006, 62. 90–96.
- 10- KOTHA, S.; LAHIRI, K.; KASHITNATH, D.. Tetrahedron. 2002, 58. 9633–9695.
- 11- CHEN, M.H.; FITZGERALD, P.; SINGH, S.B.; O’NEILL, E.A.; SCHWARTZ, C.D.; THOMPSON, C.M.; “et al”. Synthesis and biological activity of quinolinone and dihydroquinolinone p38 MAP kinase inhibitors. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2008, 18. 2222–2226.

- 12- MIZUTANI, N.; AOKI, Y.; NABE, T.; ISHIWARA, M.; YOSHINO, S.; TAKAGAKI, H.; KOHNO, S. Effect of TA-270, a novel quinolinone derivative, on antigen-induced nasal blockage in a guinea pig model of allergic rhinitis. European Journal of Pharmacology. 2009, 602. 138–142
- 13- AOKI, Y.; ISHIWARA, M.; KODA, A.; TAKAGAKI, H. Inhibitory effect of a novel quinolinone derivative, TA-270, on asthmatic inflammatory responses in sensitized guinea pigs. European Journal of Pharmacology. 2000, 409. 325–330
- 14- KOGA, Y.; KIHARA, Y.; OKADA, M.; INOUE, Y.; TOCHIZAWA, S.; TOGA, K.; et al. 2(1H)-Quinolinone derivatives as novel anti-arteriostenotic agents showing anti-thrombotic and anti-hyperplastic activities. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 1998, 8. 1471-1476.
- 15- ZHANG, S.; HUANG Z.; LI, Y.; CHAN, A. S.C; GU, L. Synthesis of zwitterionic 4-hydroxy-2(1H)-quinolinone derivatives. Tetrahedron. 2008, 64. 4403 e 4404.
- 16- KIN, H. K.; LEE, H. S.; KIN, J. N. Synthesis of 3,4-disubstituted 2(1H)-quinolinones via intramolecular Friedel–Crafts reaction of N-arylamides of Baylis–Hillman adducts. Tetrahedron Letters. 2009, 50. 1249-1251.
- 17- TSAI, S-C.; KLINMAN, J. De Novo design and utilization of photolabile caged substrates as probes of hydrogen tunneling whit horse liver alcohol dehydrogenase at sub-zero temperatures: a cautionary note. Bioorganic Chemistry. 2002, 31. 172-190.
- 18- NELE, E.; GIULIO, G. M.; NELE, H.; DIDIER M. L.; “et al”. Synthesis and biological evaluation of carbon-11- and fluorine-18-labeled 2-oxoquinoline derivatives for type 2 cannabinoid receptor positron emission tomography imaging: Nuclear Medicine and Biology 2009, 36 455–465.
- 19- RAITIO, K. H.; SAVINAINEN, J. R.; VEPSALAINEN, J.; LAITINEN, J. T.; POSO, A.; “et al”. Synthesis and SAR Studies of 2-Oxoquinoline Derivatives as CB2 Receptor Inverse Agonists.: Medicinal Chemistry. 2005, 49. 2022–2027.
- 20- EVANS, N.; MUCCIOLI, G. G.; HOUBRECHTS, N.; LAMBERT, D.; “et al”. Synthesis and biological evaluation of carbon-11- and fluorine-18-labeled 2-oxoquinoline

derivatives for type 2 cannabinoid receptor positron emission tomography imaging.:  
Nuclear Medicine and Biology. 2009, 36. 455–465.