CAPÍTULO 3

PARTE EXPERIMENTAL

3.1 – MATERIAIS

3.1.1 - Reagentes , solventes químicos e outros (preparações e análises químicas)

- acetato de etila (Merck)
- acetoacetato de etila (Merck)
- álcool etílico absoluto (Merck)
- álcool etílico absoluto (J. T. Baker)
- álcool metílico absoluto (Merck)
- anidrido 1,4,5,8-tetracarboxílico naftálico (Aldrich)
- anilina (Merck)
- acetonitrila (Merck)
- acetona (Merck)
- ácido acético (Merck)
- ácido bromídrico (Vetec)
- ácido cítrico (Synth)
- ácido clorídrico (Merck)
- ácido perclórico (Merck)
- ácido sulfúrico (Merck)
- α,α-azo-bis-isobutiro-nitrila – AIBN-(Aldrich)
- bicarbonato de sódio (Synth)
- brometo de alila (Merck)
- n-butilamina (Aldrich)

- cloreto de sódio (Merck)
- cloreto de potássio (Merck)
- clorofórmio (Merck)
- clorofórmio (J. T. Baker)
- clorofórmio deuterado (Isotec)
- cromatofolhas Al TLC. Sílica gel 60 F 254 (Merck)
- diclorometano (Merck)
- difeniléter (Aldrich)
- dimetilsulfóxido deuterado (Isotec)
- etanolamina (Aldrich)
- etér de petróleo (Merck)
- fosfato de sódio dibásico (Merck)
- fosfato de sódio monobásico monoidratado (Merck)
- hexano (Synth)
- hidróxido de amônio (Synth)
- hidróxido de lítio monoidratado (Merck)
- hidróxido de sódio (Synth)
- iodeto de metila (Aldrich)
- N,N'-dimetilacetamida (Vetec)
- N,N'-dimetilformamida (Merck)
- N,N'-dimetil-etilenodiamino (Aldrich)
- oxicloreto de fósforo (Merck)
- peneira molecular 5 Å (Aldrich)

- peróxido de benzoíla (Aldrich)
- sílica gel 60, tamanho de partícula 0,063-0,2000 mm (Merck)
- sulfato de hidrazina (Research)
- sulfato de sódio anidro (Nuclear)
- tetra-hidrofurano – THF (Merck)

3.1.2 – Equipamentos

- aparelho para determinação de ponto de fusão BÜCHI 510390
- balança analítica METTLER AE 163
- balança técnica MARTE AS5500C
- cromatógrafo gasoso HP 6890
- CG-MS Shimadzu modelo KP5050 A
- espectrofotômetro na região do infravermelho - Bomem modelo MB-100
- análise elementar – Perkin Elmer modelo CHN2400 série 2
- espectrômetro de ressonância magnética nuclear 300 MHz BRÜKER, modelo Advance DPX-300
- espectrômetro de ressonância magnética nuclear 200 MHz BRÜKER, modelo AC200
- estufa para secagem FANEM modelo 515C
- forno KUGELROHR BÜCHI GKR-51 (destilação horizontal)
- rotaevaporador R-114 BÜCHI
- aparelho de ultrassom modelo USC700, freqüência 40KHz, potência 100W
- bomba de alto vácuo modelo E2M5 EDWARDS

- lâmpada de radiação ultravioleta 254/365 mm; SPETROLINE modelo ENF-260C para revelação de cromatograma
- forno de micoondas doméstico Electrolux modelo ME27F com 2450 MHz
- mufla modelo M 525 série II NEY
- espectrofotômetros de absorção UV-VIS: 1) Hitachi modelo U-2000; 2) Shimadzu modelo UV-240IPC; 3) Shimadzu modelo multispec -1501 (as medidas foram efetuadas em celas de quartzo com duas faces polidas e com 1 cm de caminho óptico)
- espectrofluorômetro Spex Fluorolog modelo DM 3000F interfaceado com PC 386 (as medidas foram efetuadas em celas de quartzo com quatro faces polidas e com 1 cm de caminho óptico)
- pHmetro ORION modelo 370 com eletrodo combinado de vidro

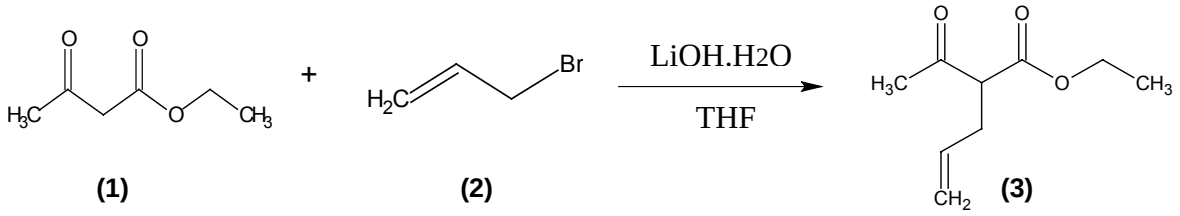
3.2 – MÉTODOS SINTÉTICOS

3.2.1 – Preparação de compostos derivados de quinolinas

3.2.1.1–Preparação de 2-acetil-pent-4-enoato de etila (3)

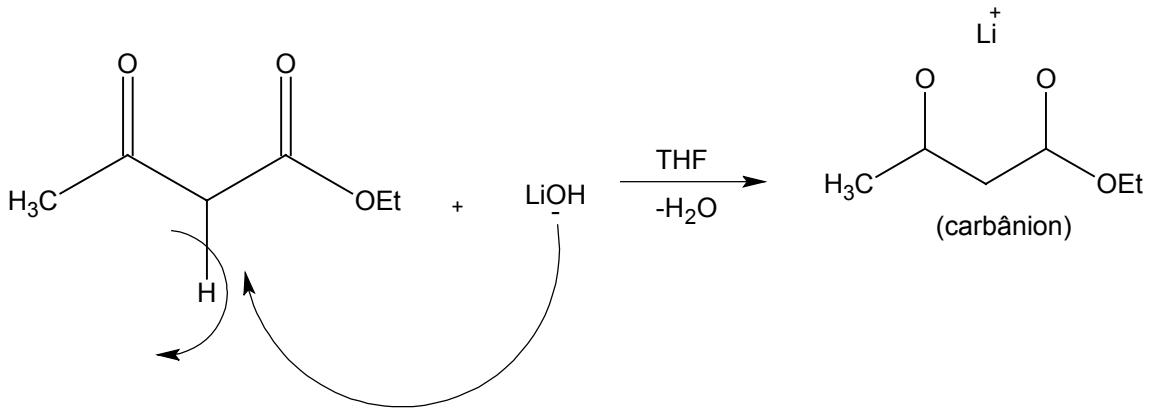
Metodologia Aplicada : *[Antonioletti et al., 1992]*

Esquema reaçional 1



Mecanismo proposto e comentários do esquema reacional 1

1º) Formação do carbânion (retirada de um próton ácido do carbono α do β-cetoéster)

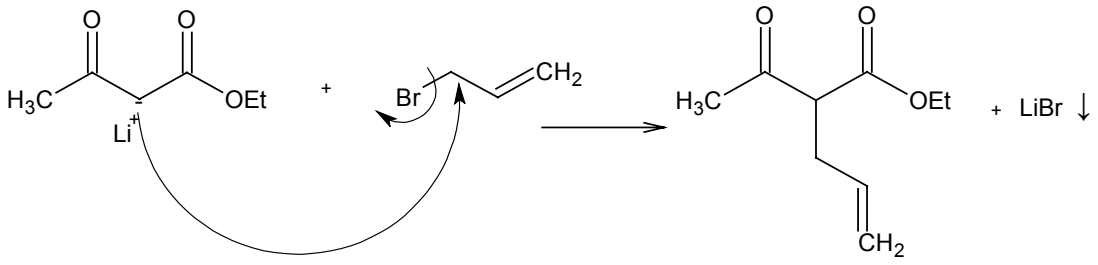


Os dois grupos carbonila do β-cetoéster tornam os hidrogênios α ácidos e favorecem assim a formação de carbânions (são ânions em que o carbono possuí carga negativa). Uma vez que estes Hα são apenas fracamente ácidos, os carbânions produzidos são fortemente básicos e extremamente reativos (os carbânions agem nas reações com nucleófilos). Nucleófilos são reagentes básicos, ricos em elétrons (são doadores de elétrons).

Utilizou-se um solvente polar aprótico, no caso o THF, pois; além dele solubilizar os reagentes ele não formará pontes de hidrogênio. O problema na formação de pontes de hidrogênio é que estas solvatam ânions e se o ânion (carbânion) estiver sovatado diminuirá a sua força como base e como nucleófilo e como resultado a reação poderá não ocorrer ou ocorrer muito lentamente.

A escolha de uma base moderada (LiOH), e não o uso de uma base forte, é para que o ataque ocorra no carbono α (carbono mais deficiente de elétrons devido a presença das duas carbonilas) e não no oxigênio da cetona.

2º) Substituição nucleófila de 2ª ordem – SN2 (cinética de 2ª ordem)



O agente alquilante utilizado (brometo de alila) o Br é um bom grupo de partida (leaving group).

O LiBr foi extraído do produto final com H_2O destilada, a seguir o produto resultante foi destilado a pressão reduzida para separar o monoalquilado (produto de interesse) do dialquilado.

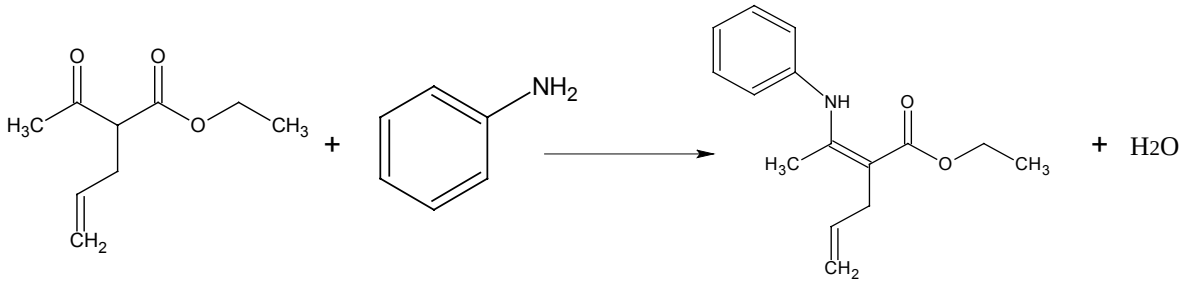
Procedimento Experimental :

Em balão de duas bocas munido de condensador de refluxo, tubo secante e funil de adição foram adicionados acetoacetato de etila (**1**) (200 mmols; 26,03 g) e hidróxido de lítio monoidratado (200 mmols; 8,40 g) em 80 mL de THF seco. A mistura foi aquecida durante uma hora à temperatura de 50 ^{0}C. A seguir foi adicionado brometo de alila (**2**) (300 mmols; 36,30 g) e a reação foi mantida à mesma temperatura e agitação constante durante 24 horas. A mistura resultante foi concentrada e logo após, extraída com acetato de etila e lavada com água destilada. A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada. O resíduo foi destilado à pressão reduzida e caracterizado por RMN ^{1}H e ^{13}C. O rendimento de (**3**) foi de 77 % (produto monoalquilado).

3.2.1.2–Preparação de(2*Z*)-2-[1-(fenilamino)etilideno]pent-4-enoato de etila (5)

Metodologia Aplicada : Através de aquecimento

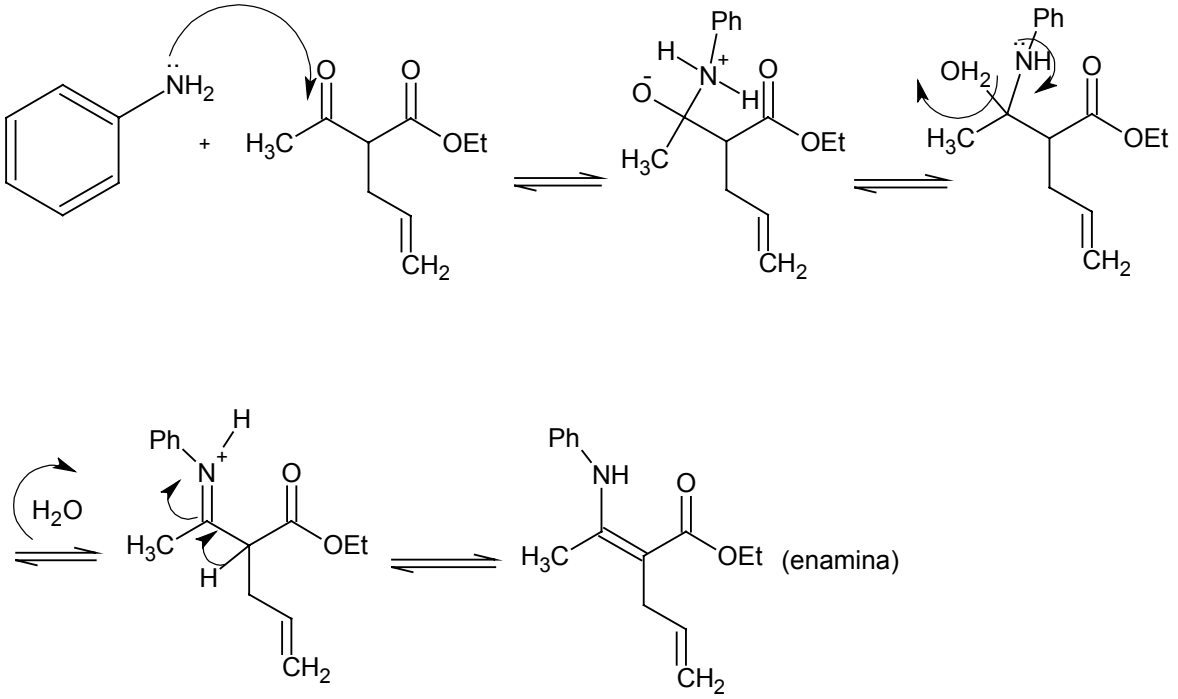
Esquema reacional 2



(3) **(4)** **(5)**

Mecanismo proposto e comentários do esquema reacional 2

Ocorrerá nesta etapa uma adição nucleofílica do grupo amino da anilina (amina aromática) ao carbono carbonílico da cetona do β-cetoéster.



A anilina (o nucleófilo) irá atacar o carbono mais deficiente de elétrons e na presente reação temos dois carbonos deficientes de elétrons (dois carbonos carbonílicos). Para que o ataque nucleofílico ocorra no primeiro carbono (da cetona) formando a enamina (produto de interesse) e liberando H_2O terei que manter a temperatura à 60 ^oC durante a reação (controle termodinâmico). A reação concorrente também é controle termodinâmico mas à temperatura de 100 ^oC, onde o ataque

ocorrerá no carbono carbonílico do éster resultando uma amida com a liberação de EtOH (o grupo $^{-}$OEt é um bom grupo de partida (leaving group)).

Então trabalhando à temperatura de 60 ^{o}C obterei a enamina e a seguir farei uma termociclização de Friedel-Crafts e terei 3-alil-2-metilquinolin-4-ol, ou seja, o grupo OH na posição 4 do anel quinolínico que fará com que este composto possua atividade antimalárica. No caso da reação ser feita à 100 ^{o}C obterei o 3-alil-4-metilquinolin-2-ol, com o grupo OH na posição 2, o qual não possuí atividade antimalárica.

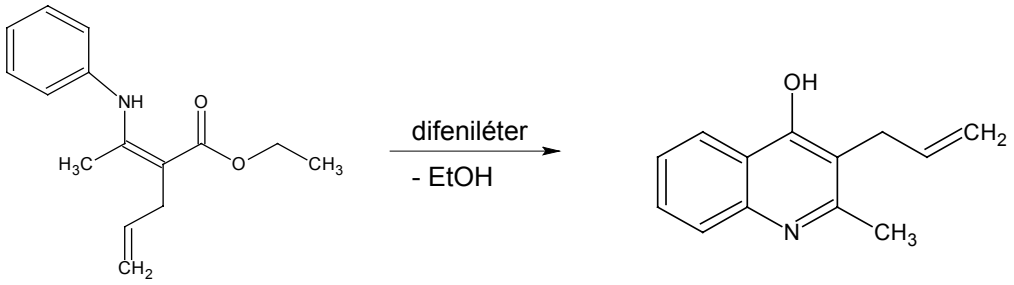
Procedimento Experimental

Em balão de 25 mL munido de tubo secante foram adicionados 2-acetil-pent-4-enoato de etila (**3**) (10 mmol, 1,69g), anilina (**4**) (20 mmols, 1,85 g e 1,0 g de peneira molecular de 5 Å ativada à temperatura de 250°C. A mistura foi aquecida à temperatura de 60ºC durante 24 horas e acompanhada através de cromatografia em camada delgada, utilizando-se sistema eluente 4 partes de hexano para 1 parte de acetato de etila e RMN ^{1}H para avaliação prévia da conversão no produto (**5**). Então, este foi diluído em diclorometano, filtrado, concentrado e destilado (destilação horizontal) dos materiais de partida. Por fim, caracterizado através de RMN ^{1}H e ^{13}C.

3.2.1.3–Preparação de 3-alil-2-metilquinolin-4-ol (6) – HIQ

Metodologia Aplicada : *[Gould, Jacobs, 1939; Hauser, Reynolds, 1948; Price, Roberts, 1946; Reynolds, Hauser, 1955a; Reynolds, Hauser, 1955b]*

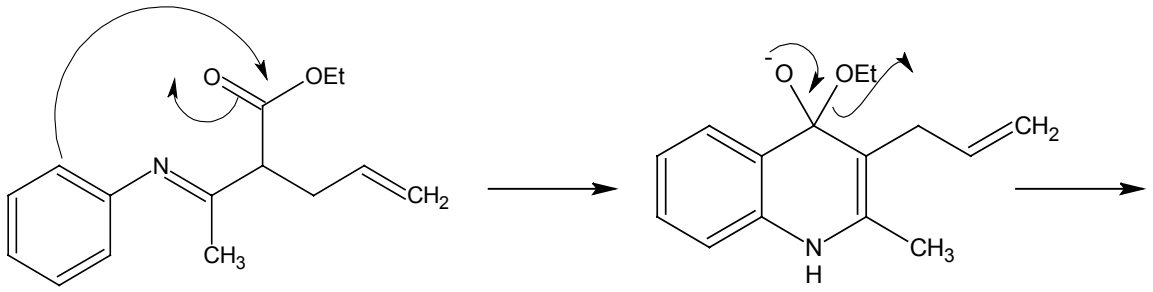
Esquema reacional 3



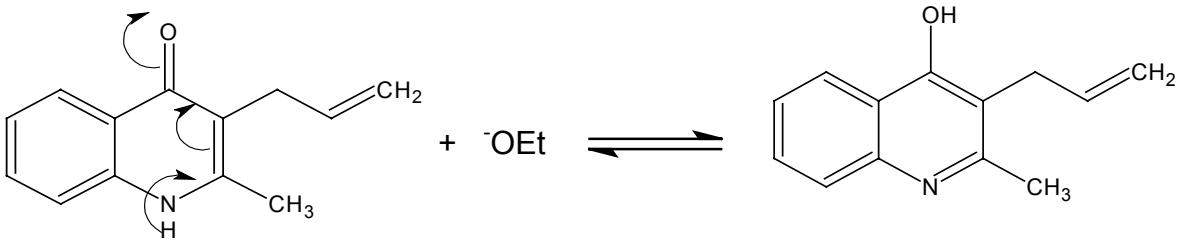
(5) **(6)**

Mecanismo proposto e comentários do esquema reacional 3

Aqui teremos a termociclização de Friedel-Crafts (reação de controle termodinâmico).



(enamina)



Nesta etapa ocorrerá um ataque nucleofílico do anel aromático (tem alta densidade eletrônica) no carbono carbonílico (deficiente de elétrons) e saída do grupo $^{-}$OEt (saída de EtOH – bom leaving group).

Para a ciclização foram testados dois solventes com alto ponto de ebulição, a parafina e o difeniléter e obtivemos melhores resultados com este último (maior rendimento do produto final).

Procedimento Experimental

Em balão de três bocas munido de condensador de refluxo tubo secante, tampa de vidro e termômetro foram aquecidos, através de manta térmica, 16 mL de difeniléter à temperatura de 250 ºC. Após, (2*Z*)-2-[1-(fenilamino)etilideno]pent-4-enoato de etila (**5**) (produto bruto obtido conforme reação 2; 6,74 mmols, 0,616 g) foi adicionado ao difeniléter, sendo mantida a mistura reacional por 3 horas à mesma temperatura. A mistura foi, então, resfriada à temperatura ambiente e adicionado hexano sob agitação até a formação de um precipitado. O sólido de cor palha (**6**) obtido foi lavado com hexano e depois de separado por filtração, o produto foi mantido em bomba de alto vácuo sob aquecimento para destilação do material de partida restante (anilina). Após,

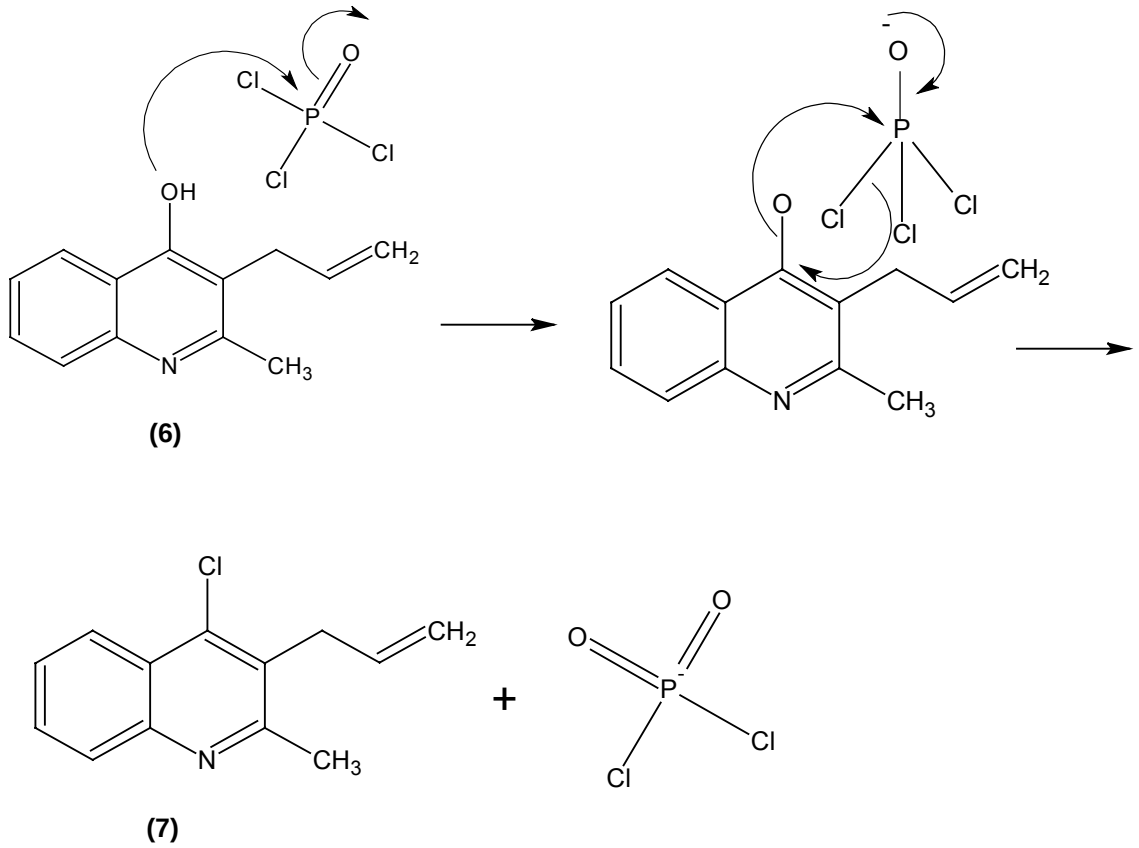
o produto obtido foi caracterizado por espectrometria de massa, infravermelho, RMN ^{1}H e ^{13}C. Obteve-se este produto puro e o rendimento reacional foi de 70%.

3.2.1.4–Preparação de 3-alil-4-cloro-2-metilquinolina (7) - CLQ

Metodologia Aplicada : [*Riegel et al.,1946*]

Esquema reaçional 4

Aqui temos uma substituição nucleofílica no qual o grupo OH é substituído pelo Cl utilizando-se oxicloreto de fósforo que torna o halogênio (Cl) um bom grupo de partida.



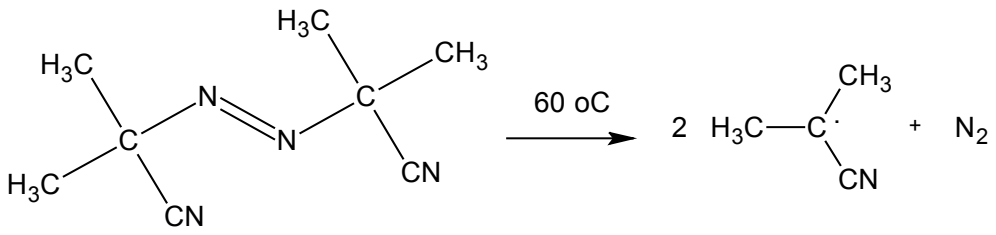
Procedimento Experimental

Em balão de 50 mL munido de condensador de refluxo e tubo secante foram adicionados 3-alil-2-metilquinolin-4-ol (**6**) (10,41 mmols, 2,07 g) e $POCl_3$ (22 mL). A mistura foi aquecida durante 25 horas à temperatura de 120 ºC. O excesso residual de $POCl_3$ foi eliminado por destilação à pressão reduzida. A mistura resultante foi lavada com gelo, solução de hidróxido de sódio a 10% e extraída com diclorometano. Após, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro e concentrada por evaporação. O produto final puro foi caracterizado por espectrometria de massa, infravermelho, RMN ^{1}H e ^{13}C. O rendimento reacional foi em torno de 90%.

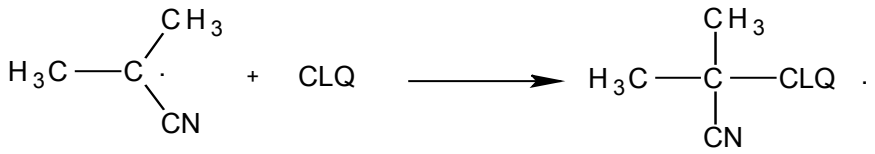
3.2.1.5–Preparação de polímeros a partir do monômero CLQ

Metodologia Aplicada 1 : (*Polimerização radicalar em solução com AIBN)*

Esquema reaçional 5 :



AIBN



Procedimento Experimental

Em um balão de 50 ml munido de condensador de refluxo e tubo secante foram adicionados 1 mmol de CLQ (220 mg) e de 5,5 mg de AIBN (em torno de 2,5% do iniciador em relação a massa do monômero) e 20 ml de acetonitrila previamente tratada. A reação foi mantida sob agitação magnética e atmosfera inerte (corrente de nitrogênio) e aquecimento à temperatura de 60 ^{o}C por um período de 7 horas. A cada 1 hora foram retiradas alíquotas da mistura reacional para análise por cromatografia em camada delgada (plaquinhas) em fases móveis com diferentes polaridades e ao final do tempo reacional o produto final foi analisado por espectrometria de infravermelho. Este experimento foi repetido algumas variando-se a quantidade do iniciador (1 a 2,5 %) mas não obtivemos o polímero.

Metodologia Aplicada 2 : (*Polimerização radicalar em solução com peróxido de benzoíla)*

Procedimento Experimental

Em um balão de 50 ml munido de condensador de refluxo e tubo secante foram adicionados 1 mmol de CLQ (220 mg) e por volta de 5,5 mg de peróxido de benzoíla (em torno de 2,5% do iniciador em relação a massa do monômero) e 20 ml de acetonitrila previamente tratada. A reação foi mantida sob agitação magnética e atmosfera inerte (corrente de argônio) e aquecimento à temperatura de 60 ^{o}C por um período de 7 horas. A cada 1,5 hora foram retiradas alíquotas da mistura reacional para análise por cromatografia em camada delgada (plaquinhas) em fases móveis com

diferentes polaridades e ao final do tempo reacional o produto final foi analisado por espectrometria de infravermelho. Este experimento foi repetido algumas vezes variando-se a quantidade do iniciador (1 a 2,5 %) mas não obtivemos o polímero.

NOTA – Para averiguar a viabilidade de se obter o polímero através do grupo alil: tentamos a polimerização via eletroquímica com um derivado de 2-naftol (que possuía o grupo alil), além dos procedimentos experimentais descritos anteriormente, e não obtivemos um resultado positivo [Cihaner].

3.3 – MÉTODOS ANALÍTICOS

3.3.1- Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

O acompanhamento das reações foi realizado por CCD, utilizando placas de alumínio cobertas com sílica gel 60 F_{254} (Merck). A revelação das placas foi feita por lâmpada de ultravioleta (UV) de comprimento de 254 nm e vapor de iodo.

3.3.2- Cromatografia Gasosa (CG)

As análises de pureza foram realizadas para situações possíveis através de cromatografia gasosa, em equipamento HP 6890, usando coluna de metilsilicone com 30 m de comprimento e 0.32 mm de diâmetro interno. $N_{2(g)}$ como fase móvel e detector de ionização de chama (FID).

3.3.3- Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

Foi utilizado espectrômetros de ressonância magnética nuclear 300 MHz BRÜKER, modelo Advance DPX-300, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo e 200 MHz BRÜKER, modelo AC200 do Instituto de Química. Os produtos e intermediários foram dissolvidos em clorofórmio deuterado ou dimetilsulfóxido-d_6 deuterado com tetrametilsilano (TMS) como padrão interno (0 ppm). Todos os deslocamentos químicos foram registrados em partes por milhão (ppm). Foram usadas as seguintes letras para atribuir os sinais do espectro RMN ^{1}H: s = singleto, sl = singleto largo, d = dubleto, t = tripleto, dt = duplo tripleto, ddt = duplo duplo tripleto, m=multipleto, dt = duplo tripleto, q= quarteto.

3.3.4- Faixa de Fusão

As análises de faixa de fusão (f.f.) ou ponto de fusão (p.f.) foram feitas em aparelho BÜCHI 510390.

3.3.5- Espectrômetro de Massas

As análises de fragmentação das moléculas foram realizadas em cromatógrafo gasoso/ espectrômetro de massas GC-MS Shimadzu, modelo KP 5050 A pertencente a Central Analítica.

3.3.6- Espectrômetro na Região do Infravermelho

Os espectros de absorção no infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro BOMEM modelo MB-100, pertencente a Central Analítica, usando-se o método de pastilha de KBr .

3.3.7- Análise Elementar

As análises elementares foram efetuadas pela Central Analítica com o equipamento Perkin Elmer modelo CHN2400 série 2.