

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
Programa de Pós-Graduação em Química



Dissertação

**Síntese direta de 4-organoilsulfenil-7-cloroquinolinas a partir de 4,7-dicloroquinolinas e tióis**

LUIS FERNANDO BARBOSA DUARTE

Pelotas, novembro de 2014.

Dados de catalogação na fonte:  
Ubirajara Buddin Cruz – CRB 10/901  
Biblioteca de Ciência & Tecnologia - UFPel

**D812s      Duarte, Luis Fernando Barbosa**

**Síntese direta de 4-organoilsulfenil-7-cloroquinolinas a partir de 4,7-dicloroquinolinas e tióis / Luis Fernando Barbosa Duarte. – 70f. : il. – Dissertação (Mestrado). Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal de Pelotas. Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos, 2014. – Orientador Diego da Silva Alves.**

A banca examinadora, abaixo assinada, aprova a Dissertação de Mestrado intitulada “Síntese direta de 4-organoisulfenil-7-cloroquinolinas a partir de 4,7-dicloroquinolinas e tióis”, de autoria de Luis Fernando Barbosa Duarte.

**Banca Examinadora:**

.....  
Prof. Dr. Oscar Endrigo Dorneles Rodrigues – UFSM

.....  
Prof. Dr. Juliano Roehrs – UFPel

.....  
Prof. Dr. Diego da Silva Alves – UFPel

## AGRADECIMENTOS

Ao professor Diego Alves meus sinceros agradecimentos pelos ensinamentos, pela orientação, amizade e por toda paciência e disponibilidade durante esses anos.

Aos professores Gelson Perin, Eder João Lenardão, Raquel Jacob e Ricardo Schumacher por todo apoio e pelos ensinamentos passados durante esse período.

A todos do grupo LASOL por todo apoio.

Às agências financeiras CNPq e CAPES, pelas bolsas e auxílios concedidos.

A UFPel e ao Programa de pós-graduação de química da UFPel por todas as oportunidades.

A todos que diretamente ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

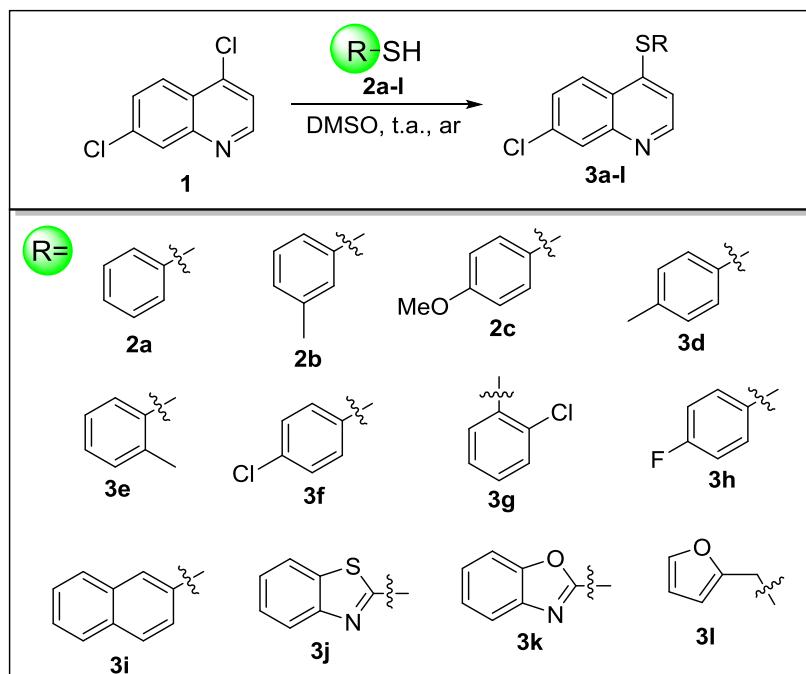
## RESUMO

**Título: Síntese direta de 4-organoilsulfenil-7-cloroquinolinas a partir de 4,7-dicloroquinolinas e tióis.**

Autor: Luis Fernando Barbosa Duarte

Orientador: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

No presente trabalho, a 4,7-dicloroquinolina foi utilizada como material de partida, em reações com diferentes tióis para a síntese de diversas 4-organoilsulfenil-7-cloroquinolinas (**3a-I**) utilizando como solvente DMSO (dimetilsulfóxido) na ausencia de aditivos e/ou catalisadores. Este método simples e geral, proporcionou a formação dos produtos desejados com bons a excelentes rendimentos (52-98%) e com regioseletividade (Esquema 1).



**Esquema 1**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Dissertação de Mestrado em Química  
Pelotas, Novembro de 2014.

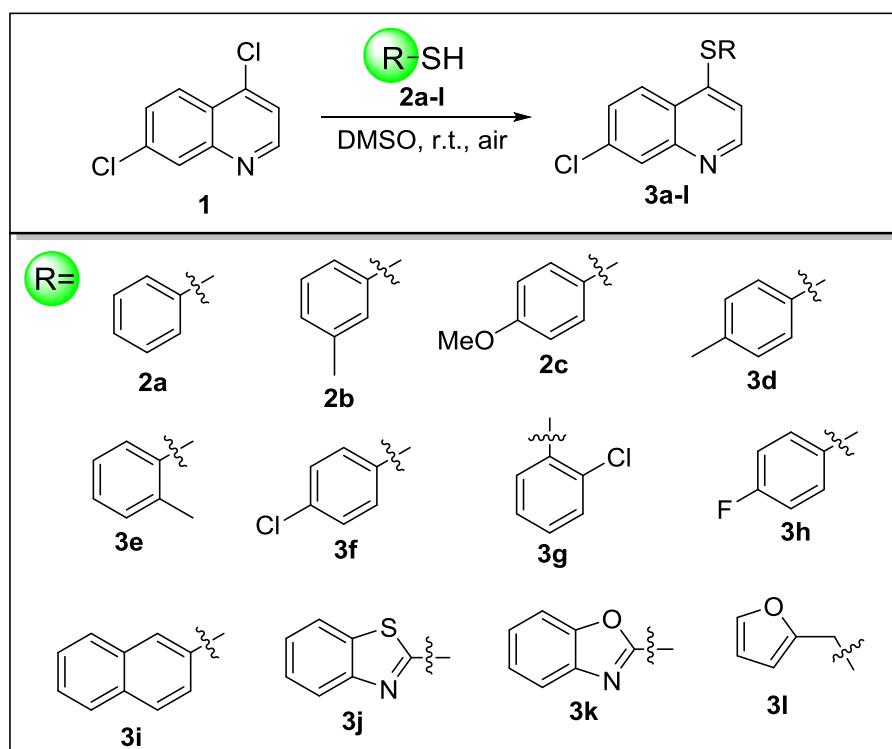
## ABSTRACT

Title: Direct synthesis of 4-sulfenyl-7-chloroquinoline starting from 4,7-dichloroquinolines and thiols

Author: Luis Fernando Barbosa Duarte

Academic Advisor: Prof. Dr. Diego da Silva Alves

In this study, 4,7-dichloroquinoline was used as a starting material in reactions with different thiols for the synthesis of several 4-organylsulfenyl-7-chloroquinolines **3a-l** using DMSO (dimethylsulfoxide) as solvent, in the absence of additives and/or catalysts. This simple and general method provides products in moderate to excellent yields (52-98%) with regioselectivity.



Scheme 1

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA  
Master Dissertation in Chemistry  
Pelotas, November of 2014.

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMENTOS.....</b>	<i>iii</i>
<b>RESUMO .....</b>	<i>iv</i>
<b>ABSTRACT .....</b>	<i>v</i>
<b>1 - Introdução e Objetivos .....</b>	<b>10</b>
<b>2 - Revisão Bibliográfica .....</b>	<b>17</b>
2.1 Quinolinas.....	17
2.1.1 Fluoroquinolonas .....	19
2.2 – 4,7-Dicloroquinolina .....	20
2.3 Exemplos de síntese de 7-cloroquinolinas 4-substituídas a partir da 4,7-dicloroquinolina.....	22
2.4 Compostos organossulfurados .....	25
2.4.1 Metodologias para a formação de ligações carbono-enxofre .....	27
<b>3. Apresentação e Discussão dos Resultados .....</b>	<b>34</b>
3.1. Síntese direta de arilsulfenilquinolinas.....	34
3.2 Proposta de mecanismo .....	39
3.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais .....	40
<b>4.-Considerações Finais.....</b>	<b>45</b>
<b>5. Parte Experimental.....</b>	<b>47</b>
5.1 Materiais e Métodos .....	47
5.1.1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear.....	47
5.1.2 Espectrometria de Massas .....	47
5.1.3 Solventes e Reagentes.....	47
5.2. Procedimentos Experimentais .....	48
5.2.1. Procedimento Geral para a Síntese das 4-arilsulfenil-7-cloroquinolinas 3a-l:..	48
5.2.2. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ , RMN $^{13}\text{C}$ e EM .....	49
<b>6. Referências.....</b>	<b>55</b>
<b>7. Espectros Selecionados.....</b>	<b>59</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Exemplos de heterociclos .....	10
<b>Figura 2.</b> Molécula da quinolina.....	11
<b>Figura 3.</b> Exemplos de moléculas bioativas que contem o núcleo quinolínico em sua estrutura.....	12
<b>Figura 4.</b> Estruturas de alguns compostos organossulfurados bioativos.....	14
<b>Figura 5.</b> Estrutura e numeração da quinolina <b>8</b> .....	17
<b>Figura 6 .</b> Mecanismo proposto para a reação de Skraup para a síntese de quinolinas em meio ácido.....	18
<b>Figura 7.</b> Estrutura da cloroquina, composto utilizado no tratamento contra a malária. ....	19
<b>Figura 8.</b> Núcleo principal das Fluoroquinolonas.....	19
<b>Figura 9.</b> Exemplos de fluoroquinolonas utilizadas como fármaco bactericida para o tratamento de infecções.....	20
<b>Figura 10.</b> Estrutura da 4,7-dicloroquinolina.....	20
<b>Figura 11.</b> Calculo da densidade eletrônica na quinolina <b>8</b> e na quinolina protonada <b>40</b> . ....	21
<b>Figura 12.</b> Mecanismo de adição nucleofílica proposto para a síntese da 4-hidroxi-7-cloroquinolina <b>42</b> .....	22
<b>Figura 13.</b> Exemplos de fármacos que contem o átomo de enxofre em sua estrutura.26	26
<b>Figura 14.</b> Mecanismo de ação do omeprazol <b>53</b> .....	27
<b>Figura 15.</b> Mecanismo de substituição nucleofílica aromática para a formação das 4-organoilsulfenil-7-cloroquinolinas.....	40
<b>Figura 16.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ em $\text{CDCl}_3$ a 200 MHz do composto <b>3h</b> .....	41
<b>Figura 17.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ em $\text{CDCl}_3$ a 100 MHz do composto <b>3h</b> .....	42
<b>Figura 18.</b> Espectro de massas do composto <b>3a</b> .....	43

## ÍNDICE DE TABELAS

<b>Tabela 1:</b> Otimização das condições reacionais para a formação de ligações carbono-enxofre.....	29
<b>Tabela 2:</b> Otimização das condições reacionais.....	35
<b>Tabela 3:</b> Síntese das 4-organoilsulfenil-7-cloroquinolinas.....	36

**LISTA DE SIGLAS,  
ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

<b>δ</b>	Deslocamento químico.
<b>CC</b>	Cromatografia em Coluna.
<b>CCD</b>	Cromatografia em Camada Delgada.
<b>CDCl<sub>3</sub></b>	Clorofórmio deuterado.
<b>CG</b>	Cromatografia Gasosa.
<b>DMSO</b>	Dimetilssulfóxido
<b>EM</b>	Espectrometria de Massas.
<b>Equiv.</b>	Equivalente.
<b>MOH</b>	Método do orbital molecular de Huckel
<b>Hz</b>	Unidade de frequência – Hertz.
<b>J</b>	Constante de acoplamento.
<b>M<sup>+</sup></b>	Íon molecular.
<b>m</b>	Posição de substituição <i>meta</i> no anel aromático.
<b>mmol</b>	Unidade para a quantidade de matéria ( $10^{-3}$ mol).
<b>m/z</b>	Razão entre unidade de massa atômica e carga.
<b>o</b>	Posição de substituição <i>ortho</i> no anel aromático.

## **Introdução e objetivos**

## 1 - Introdução e Objetivos

Os compostos classificados como heterociclos são constituídos por um ou mais ciclos que possuem átomos de pelo menos dois elementos diferentes em sua estrutura (Figura 1). Estes compostos constituem a maior e mais variada família de compostos orgânicos.<sup>1</sup> Na década passada a maioria dos fármacos em uso clínico apresentavam em sua estrutura no mínimo um núcleo heterocíclico. Por essa razão as substâncias heterocíclicas são de grande interesse para síntese orgânica, devido a sua vasta aplicação na química medicinal em virtude de suas propriedades farmacológicas.<sup>2</sup>

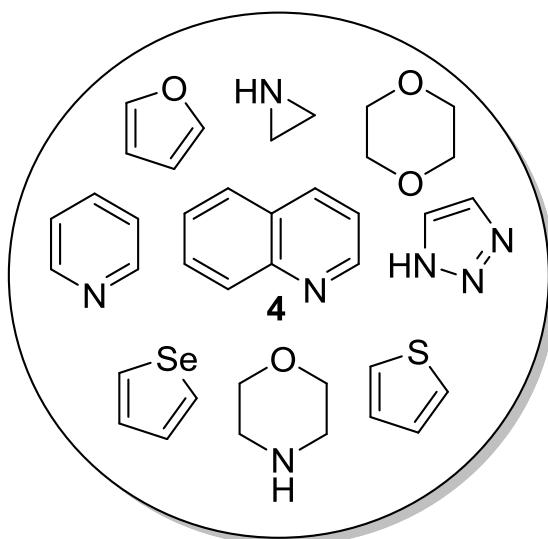


Figura 1. Exemplos de heterociclos.

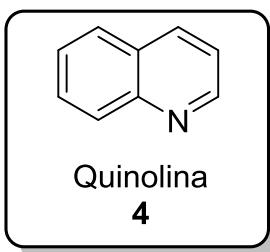
Na classe dos heterociclos destaca-se o estudo das quinolinas, no qual estes compostos são caracterizados por conterem em sua estrutura um anel benzênico fundido a um anel piridínico (Figura 2).<sup>3</sup> A quinolina **4** foi isolada pela primeira vez em meados de 1834, quando o químico francês Charles Gerhardt

<sup>1</sup> Barreiro, E.J.; Fraga C.A.F. Química Medicinal: As bases moleculares da ação de fármacos, Aramed Editora, 2001, p. 53-81.

<sup>2</sup> Patrick, G.L. An introduction to medicinal chemistry, 4 ed. New York, Oxford University Press, 2009.

<sup>3</sup> Katritzky, A. R.; Pozharskii A. F. *Handbook of Heterocyclic Chemistry*, 2ed; Pergamon: Oxford, 2000.

provocou a decomposição de um extrato de quinina, obtido de um arbusto da família das *Rubiáceas* (Figura 2).<sup>4</sup>



**Figura 2.** Estrutura química da quinolina.

O núcleo quinolínico, está presente em um grande número de moléculas naturais ou sintéticas, que apresentam uma gama de atividades biológicas, tais como, agente antimalárico (compostos **5**, **6**, **7** e **8**),<sup>5</sup> anti-inflamatórios (compostos **9** e **10**),<sup>6</sup> antibacteriano (composto **11**),<sup>7</sup> atividade cardiovascular (composto **12**)<sup>8</sup> e como anti-câncer (composto **13**) (Figura 3).<sup>9</sup>

<sup>4</sup> Acheson, R. M. An introduction to the chemistry of heterocycle compounds. 3 ed. Canada: John Wiley & Sons, 1977, p. 501.

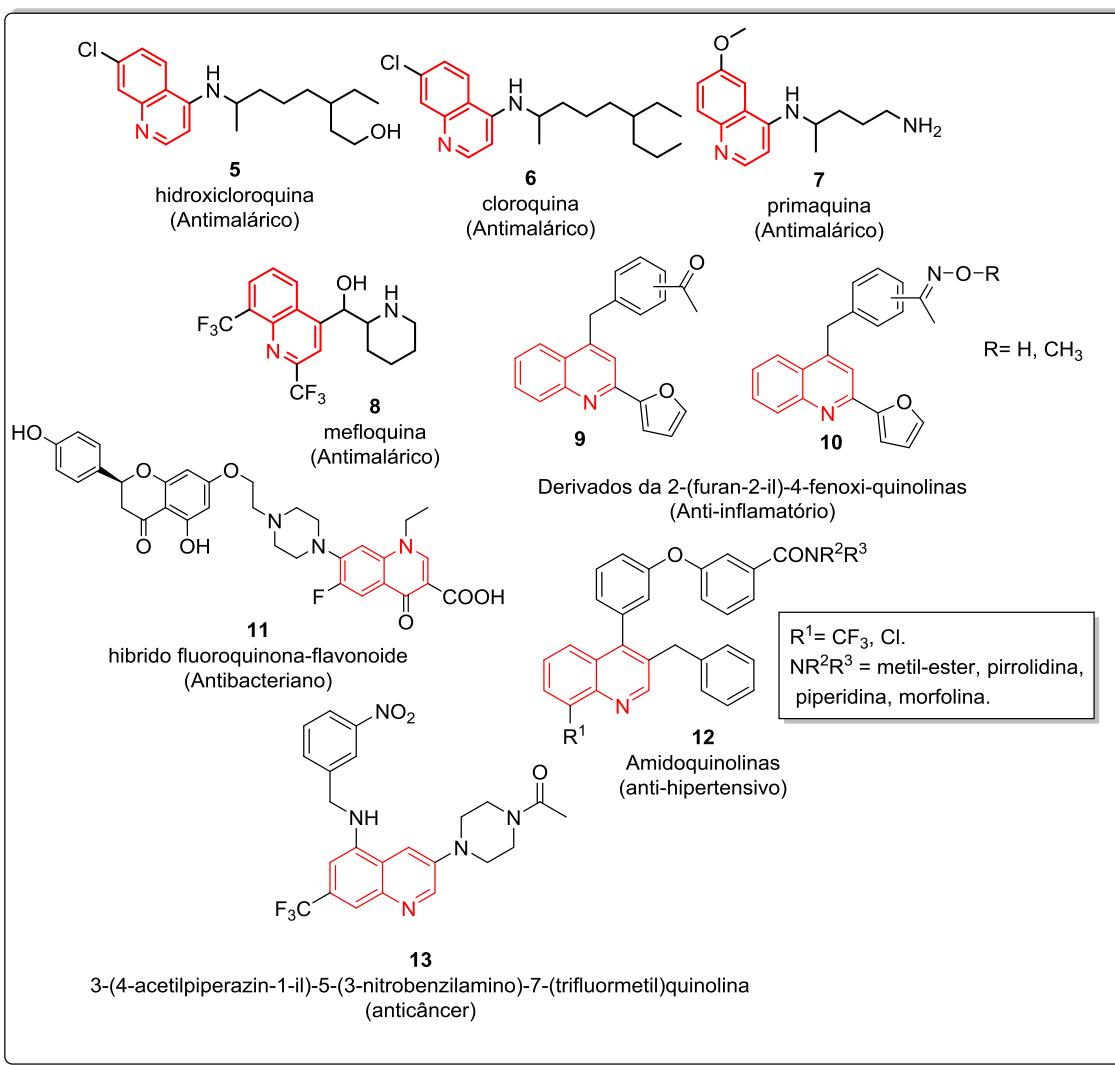
<sup>5</sup> White, N. J. *N. Eng. J. Med.* **1996**, 335, 800.

<sup>6</sup> Chen, Y.; Zhao, Y.; Lu, C., Tzeng, C.; Wang, J.P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4373.

<sup>7</sup> Xiao, Z.; Wang, X.; Wang, P.; Zhou, Y.; Zhang, J.; Zhang, L.; Zhou, J.; Zhou, S.; Ouyang, H.; Lin, X.; Mustapa, M.; Reyinbaike, A.; Zhu, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 80, 92.

<sup>8</sup> Bernotas, R. C.; Singhaus, R. R.; Kaufman, D. H.; Ullrich, J.; Fletcher, H.; Quinet, E.; Nambi, P.; Unwalla, R.; Wihelmsen, A.; Goos-Nilson, A.; Farnegardh, M.; Wrobel, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1663.

<sup>9</sup> Wang, Y.; Ai, J.; Wang, Y.; Chen, Y.; Wang, L.; Liu, G.; Geng, M.; Zhang, A. *J. Med. Chem.* **2007**, 54, 2127.

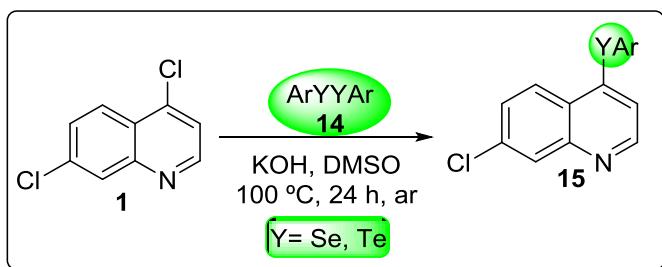


**Figura 3.** Exemplos de moléculas bioativas que contem o núcleo quinolínico em sua estrutura.

A utilização de moléculas heterocíclicas em medicamentos é um dos fatores que torna a obtenção destes compostos de extrema importância. Segundo Barreiro e colaboradores, na década passada no mercado farmacêutico, 85% dos fármacos disponíveis eram produzidos sinteticamente e, desses fármacos sintéticos 62% pertenciam à classe dos heterociclos. Destes heterociclos citados anteriormente, 91% continham átomos de nitrogênio e 24% continham átomos de enxofre em sua estrutura.<sup>1</sup>

Savegnago e colaboradores descreveram no ano de 2013 a síntese de 4-arylcalcogenil-7-cloroquinolinas **15** (Esquema 2), utilizando como material de partida a 4,7-dicloroquinolina, diferentes disselenetas de diorganoila ou diteluretos de diorganoila. Foi relatado nesse estudo, o potencial antioxidante

desta nova classe de quinolinas funcionalizadas com átomos de selênio e telúrio.<sup>10</sup>



Esquema 2

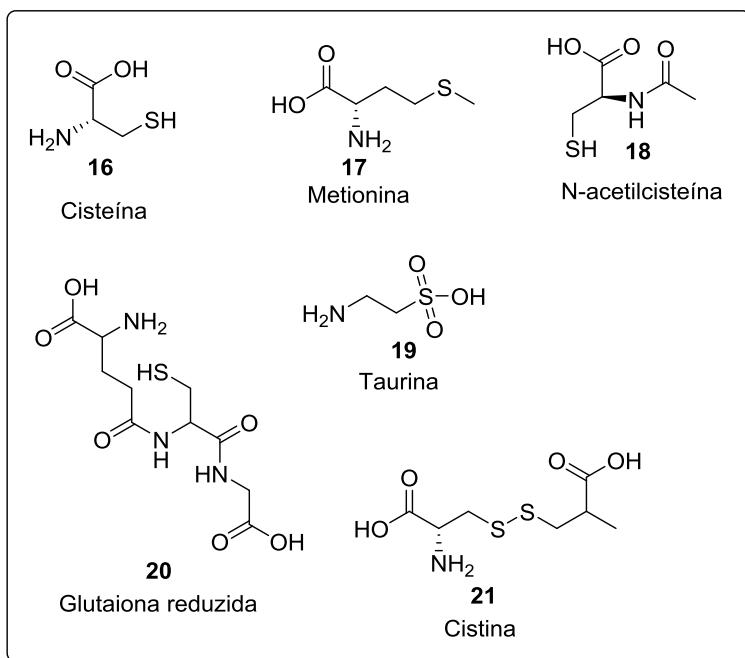
Similar as quinolinas, muitos compostos que contem átomos de calcogênicos, por exemplo, átomos de enxofre, são conhecidos por suas propriedades antioxidantes. Muitos estudos têm demonstrado com sucesso o tratamento frente a modelos de doenças associadas ao estresse oxidativo com esses tipos de compostos.<sup>11</sup>

Alguns compostos biologicamente ativos contendo enxofre são amplamente explorados na literatura, como por exemplo, a cisteína (CIS) **16**, metionina **17**, *N*-acetilcisteína (NAC) **18**, taurina **19**, glutationa reduzida (GSH) **20** e a cistina **21** (Figura 4). Estes compostos são bastante conhecidos principalmente por apresentarem várias evidências referentes às propriedades antioxidantes.<sup>12</sup>

<sup>10</sup> Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M.R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron lett.* **2013**, 54, 40.

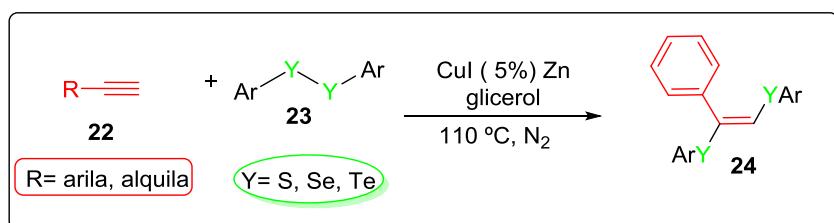
<sup>11</sup> Engman L.; Al-Maharik N.; McNaughton M.; Birmingham A.; Powis G. *Anti-Cancer drugs* **2003**, 14, 153.

<sup>12</sup> Ercal, N.; Demirkol, O.; Adams, C. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 8151.



**Figura 4.** Estruturas de alguns compostos organossulfurados bioativos.

Neste sentido, Lenardão e colaboradores relatam a síntese de uma série 1,2-bis calcogenil-alquenos, usando como material de partida alquinos terminais com diferentes dicalcogenetos de diorganoila. Os compostos sintetizados neste trabalho foram submetidos a testes que comprovaram o potencial antioxidante desta classe de compostos organocalcogenios (Esquema 3)<sup>13</sup>



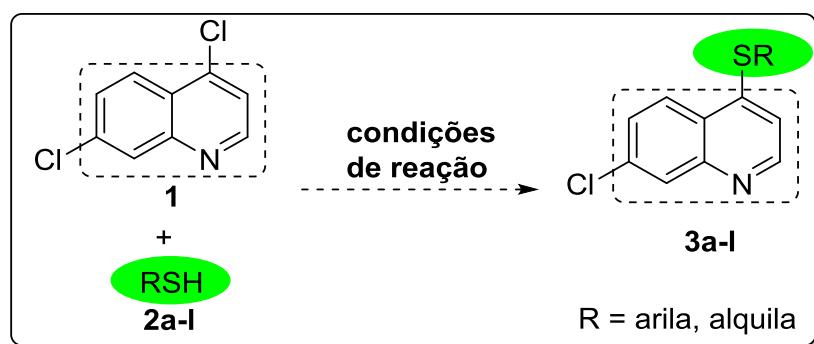
Com base nos estudos descritos na literatura, é notória a importância da síntese de novas moléculas orgânicas com atividade biológica, como por exemplo, potencial antioxidante, devido as suas inúmeras aplicações como fármacos para o tratamento de diversas doenças.<sup>14</sup>

<sup>13</sup> Gonçalves, L. C. C.; Victória, F. N.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Savegnago, L.; Lenardão, E. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5275.

<sup>14</sup> Marella, A.; Tanwar, P. O.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquiquzzaman, M. M.; Alam, M. M. *Saudi Pharmaceutical Jurnal* **2013**, 21, 1.

Observa-se também na literatura que as reações para a síntese de quinolinas funcionalizadas com compostos organossulfurados, envolvem longos tempos reacionais e condições reacionais drásticas, como uso de catalisadores, aditivos e temperatura elevada.<sup>15</sup>

Em vista do que foi exposto anteriormente e, devido ao fato de não existirem metodologias simples para a obtenção de moléculas contendo o núcleo quinolínico ligado a um grupamento orgânico contendo enxofre, este trabalho teve como objetivo, a síntese direta de 4-organoilsulfenil-7-cloroquinolinas através de reações entre 4,7-dicloroquinolina e tióis (Esquema 4).



<sup>15</sup> (a) Kazi, S.A; Kelso, G. F.; Harris, S.; Boysen, R.I.; Chowdhury, J.; Hearn, M. *Tetrahedron* **2010**, *60*, 9461. (b) Kwart, H.; Body, R. W. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 1188. (c) Gilman, H.; Ingham, K.; Wu, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4452. (d) Chitra, S.; Paul, N.; Muthusubramanian, S.; Manisankar, P.; Yogeeshwari, P.; Sriram, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4897.

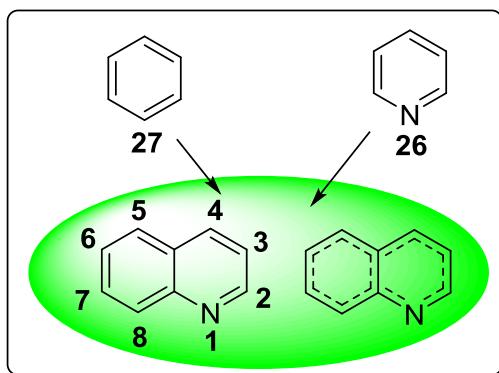
## Revisão Bibliográfica

## 2 - Revisão Bibliográfica

Neste item será apresentado, de forma resumida, uma revisão sobre os temas pertinentes a esse trabalho. Será abordado inicialmente, as características químicas da quinolina e a reatividade da 4,7-dicloroquinolina frente a espécies nucleofílicas. Posteriormente, algumas metodologias para obtenção de 7-cloroquinolinas 4-substituídas serão descritas, e por fim, serão citados alguns exemplos de metodologias encontradas na literatura para formação de ligações carbono-enxofre em compostos aromáticos.

### 2.1 Quinolinas

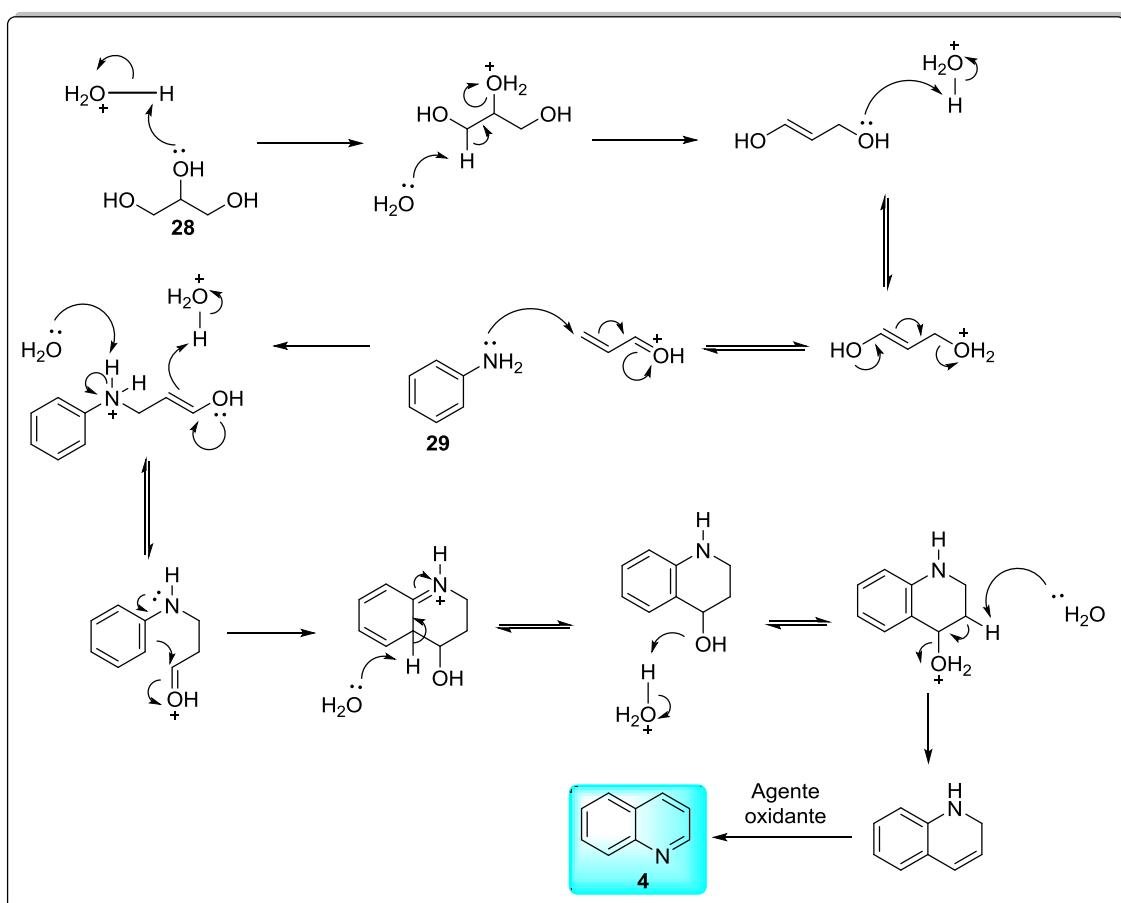
A quinolina, também chamada de 1-azonaftaleno ou benzo[*b*]piridina, é um biciclo aromático que apresenta um átomo de nitrogênio na posição 1 de sua estrutura, enquadrando-se assim na classe dos heterociclos (Figura 5). É considerada uma base terciária fraca, apresenta uma reatividade semelhante à da piridina **26** e do benzeno **27**. Esse composto é um líquido incolor com forte odor característico, miscível em muitos solventes orgânicos e muito útil como solvente em reações em altas temperaturas (ponto de ebulição = 237 °C).<sup>4</sup>



**Figura 5.** Estrutura e numeração da quinolina.

O núcleo quinolínico é encontrado em inúmeros produtos naturais biologicamente ativos e representam um grupo importante de moléculas com potencial aplicação na área de materiais funcionais, exibindo propriedades interessantes do ponto de vista biológico e eletrônico.<sup>4</sup>

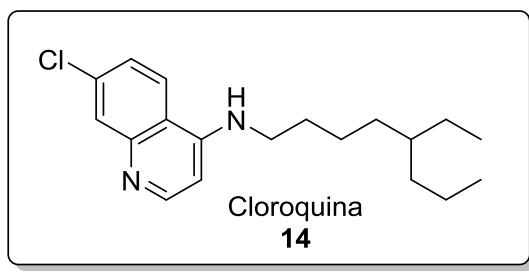
Métodos sintéticos para a obtenção de quinolinas e seus derivados já são conhecidos há muito tempo. Por exemplo, a metodologia descrita por Skraup em 1880, que utiliza anilina e glicerol como materiais de partida, em meio ácido com o uso de agentes oxidantes para a síntese de quinolinas (Figura 6).<sup>16</sup>



**Figura 6 .** Mecanismo proposto para a reação de Skraup para a síntese de quinolinas em meio ácido.

Mesmo sem ter conhecimento químico e utilizando suas experiências fitoterapêuticas, índios da América do sul já faziam o uso de extratos de rubiáceas, planta que contem derivados de quinolina em seu extrato, no tratamento de doenças infecciosas comuns nas florestas tropicais, como a malária. Nos dias de hoje esse extrato continua sendo utilizado no tratamento da malária, embora muitas vezes seja substituído pela cloroquina (Figura 7), pois o tratamento exclusivo com a cloroquina evita diversos efeitos colaterais.<sup>16</sup>

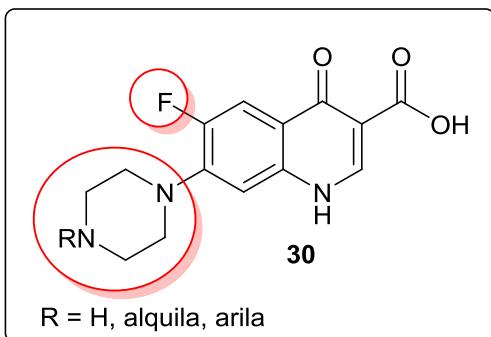
<sup>16</sup> Clarke, H. T.; Davis, A. W. *Org. Synth.* **1941**, 1, 478.



**Figura 7.** Estrutura da cloroquina, composto utilizado no tratamento contra a malária.

### 2.1.1 Fluoroquinolonas

As fluoroquinolonas são um grupo de substâncias químicas sintéticas derivadas das quinolinas, com uma importante e extensiva aplicação na medicina humana e também na medicina veterinária, sendo estas consideradas uma das classes mais importantes de antibióticos no combate a micro-organismos causadores de patologias (Figura 8).

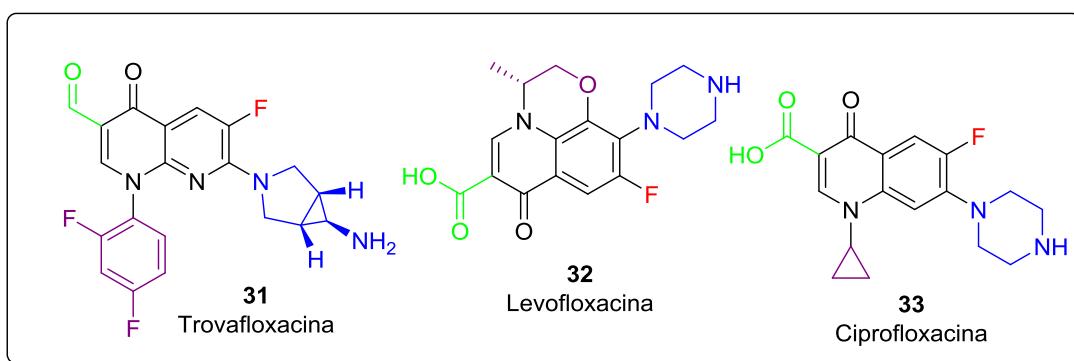


**Figura 8.** Núcleo principal das Fluoroquinolonas.

Quimicamente as fluoroquinolonas se destacam das outras classes derivadas das quinolinas, por possuir em sua estrutura um átomo de flúor e um grupo piperazila.<sup>17</sup> Esta combinação característica na estrutura da fluoroquinolona aumenta a capacidade de ação deste composto, permitindo uma melhor penetração na parede bacteriana, levando consequentemente a uma atividade mais eficiente contra bactérias Gram-negativas, passando também a abranger algumas espécies Gram-positivas.<sup>17</sup>

<sup>17</sup> Silva, J. M. B.; Hollenbach, C. B. *Arq. Inst. Biol.* **2010**, 2, 636.

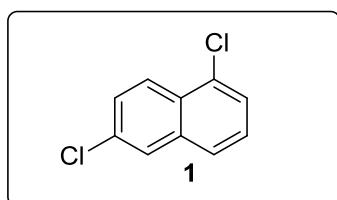
Atualmente as fluoroquinolonas são uma das maiores classes de agentes antimicrobianos sendo utilizadas mundialmente no tratamento de infecções de origem bacteriana, onde as suas indicações terapêuticas evoluíram da aplicação em infecções urinárias a aplicações nas mais variadas infecções (Figura 9).<sup>17</sup>



**Figura 9.** Exemplos de fluoroquinolonas utilizadas como fármaco bactericida para o tratamento de infecções.

## 2.2 – 4,7-dicloroquinolina

Por muitas décadas a 4,7-dicloroquinolina **1** foi utilizada como material de partida para a síntese de fármacos com potencial antimalárico, devido ao seu baixo custo, baixa toxicidade e também os fármacos sintetizados a partir da 4,7-dicloroquinolina apresentam menos efeitos colaterais que os outros fármacos utilizados contra a malária (Figura 10).<sup>18,19</sup>



**Figura 10.** Estrutura da 4,7-dicloroquinolina.

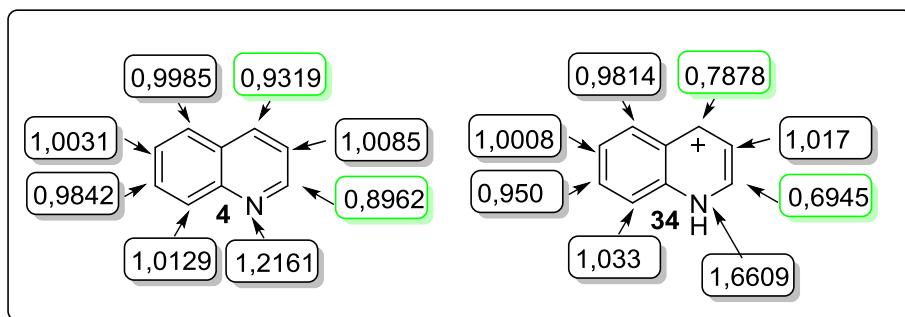
Em 1947, Zahradník e Parkanuy descreveram estudos relacionados a reatividade da quinolina frente a espécies nucleofílicas. Eles observaram na quinolina e no núcleo quinolínico protonado **32** (Figura 11) a eletrofilicidade de

<sup>17</sup> Silva, J. M. B.; Hollenbach, C. B. *Arq. Inst. Biol.* **2010**, 2, 636.

<sup>18</sup> Minzi, O. M. S.; Rais, M.; Svensson, J.O.; Gustafsson, L. L.; Ericsson, O. *J. chromatogr. B* **2003**, 783, 473.

<sup>19</sup> Dua, V. K.; Gupta, N. C.; Sharma, V. P.; Subbarao, S. K. *J. Chromatogr. B* **2004**, 803, 371.

cada posição a partir do método de medição da densidade eletrônica de Huckel (método do orbital molecular de Huckel, OMH), ou seja, analisaram qual a posição seria a mais suscetível a um ataque nucleofílico no núcleo quinolínico (Figura 11).<sup>20</sup> Com este método foi possível determinar as energias dos orbitais  $\pi$  de sistemas insaturados conjugados e também determinar o momento de dipolo desses sistemas.



**Figura 11.** Cálculo da densidade eletrônica na quinolina **4** e na quinolina protonada **34**.

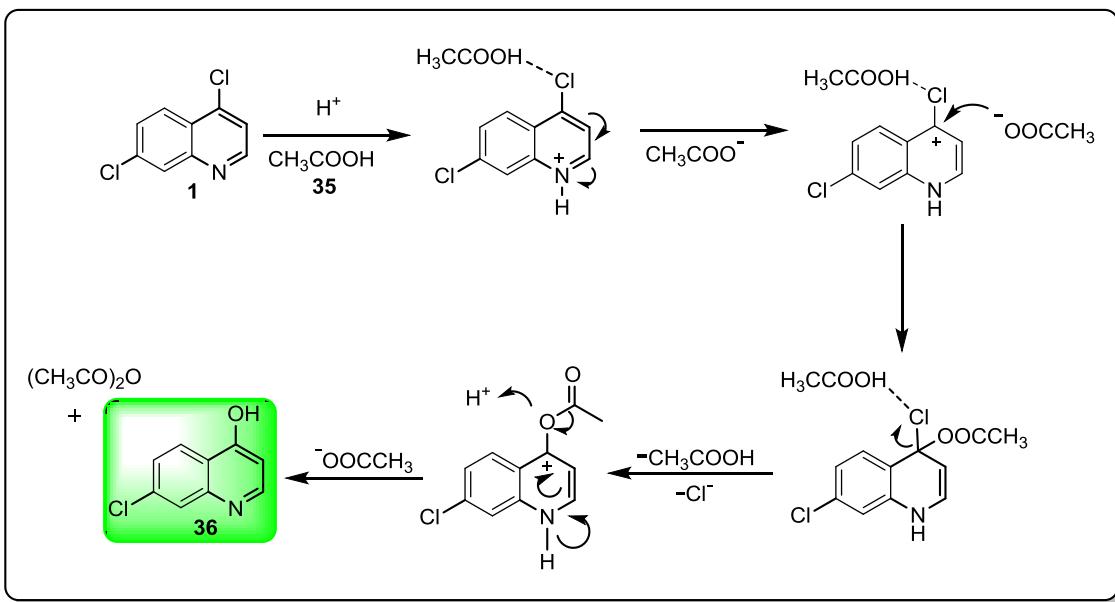
A partir dos resultados obtidos nesses estudos, Zahradnik e Parkanuy comprovaram que a posição 2 e a posição 4 do núcleo quinolínico são as que apresentam a menor densidade eletrônica, e também comprovaram que na espécie protonada da quinolina **34** (Figura 11), a densidade eletrônica diminui nessas posições (2 e 4) em relação a quinolina desprotonada.

Na molécula da 4,7-dicloroquinolina **1**, a posição 4 e a posição 7 são as mais suscetíveis a um ataque nucleofílico devido a presença de um átomo de cloro em cada uma dessas duas posições. O átomo de cloro por ser mais eletronegativo que o carbono  $sp^2$  que ele está ligado, desloca a nuvem eletrônica em sua direção, tornando as posições 4 e 7 as mais eletrofílicas nesse sistema quinolínico. Entretanto, a posição 4 por apresentar uma densidade eletrônica menor que a posição 7, se torna a posição seletivamente reativa na presença de nucleófilos.

Cutler e Surrey descreveram no inicio da década de 50 estudos sobre a reatividade da 4,7-dicloroquinolina **1** com ácido acético **35** na síntese da 4-hidroxi-7-cloroquinolina **36** (Figura 12).<sup>21</sup>

<sup>20</sup> Zahradnik, R. Advances in Heterocyclic Chemistry,' ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, vol. 6, 1965.

<sup>21</sup> Cutler, R. A.; Surrey, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 3394.



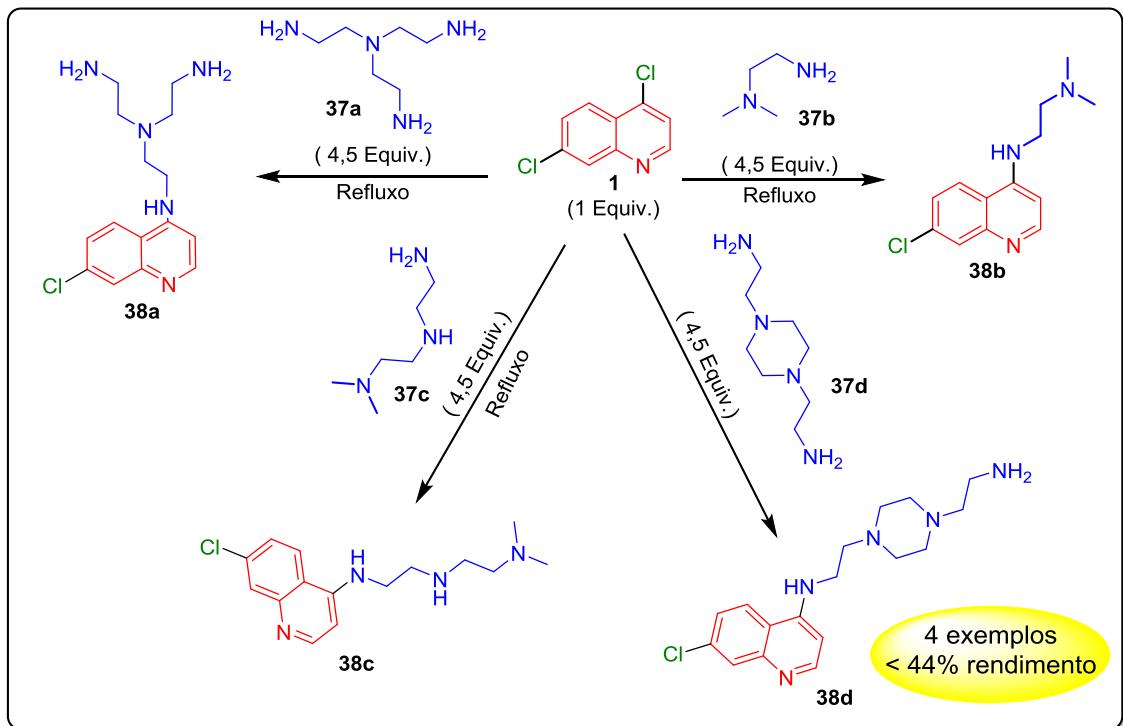
**Figura 12.** Mecanismo de adição nucleofílica proposto para a síntese da 4-hidroxi-7-cloroquinolina **36**.

Cutler e Surray relatam a importância do meio ácido para que ocorra a protonação do átomo de nitrogênio presente na posição 1 do núcleo quinolínico e a ativação da posição 4 da 4,7-dicloroquinolina **1**. A influência do ácido acético na solvatação do átomo de cloro presente na posição 4 da 4,7-dicloroquinolina é de extrema importância para o ataque nucleofílico. Essa solvatação facilita a aproximação do ânion acetato (<sup>-</sup>OOCCH<sub>3</sub>), que atuou como nucleófilo nesta reação, sendo o acetato resultante hidrolisado fornecendo o produto **36**.

### 2.3 Exemplos de síntese de 7-cloroquinolinas 4-substituídas a partir da 4,7-dicloroquinolina

Davis e colaboradores descrevem a síntese de diversos derivados de quinolinas, as 4-alquilamino-7-cloroquinolinas, a partir da reação da 4,7-dicloroquinolina com diferentes alquilaminas **37a-d** (Esquema 5). A reação ocorre na presença de alquilaminas (4,5 equivalentes) reagindo com a 4,7-dicloroquinolina, sob a temperatura de refluxo da alquilaminas utilizadas. Apesar de ser observado todo o consumo dos materiais de partida, é relatado que ocorre a decomposição do produto, e isso justifica os baixos rendimentos (< 44%). Foi destacada nesse trabalho, a simplicidade da síntese de uma série

de compostos com potencial bactericida contra diversos micro-organismos patogênicos resistentes a outros agentes antibacterianos.<sup>22</sup>

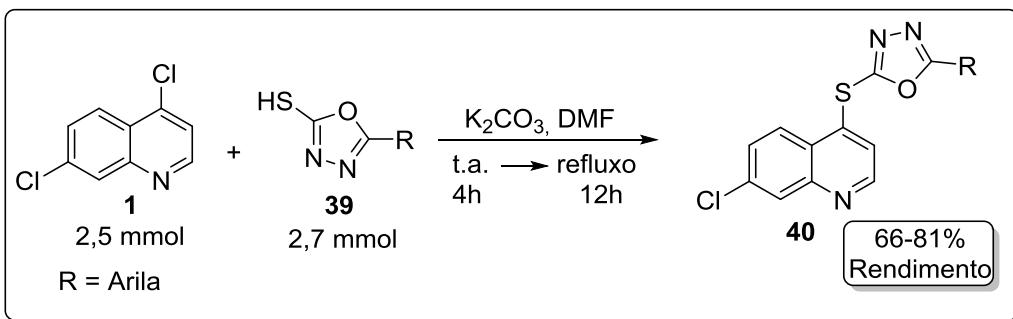


Esquema 5

Recentemente, uma série de derivados de 2((7-cloroquinolin-4-il)-tio)-1,3,4 oxadiazóis funcionalizados na posição 5 foram sintetizados por Modh e colaboradores. Segundo os autores, estes 2((7-cloroquinolin-4-il)-tio)-1,3,4-oxadiazóis funcionalizados na posição 5 serão submetidos a ensaios *in vitro* e possivelmente apresentarão algumas atividades biológicas, pois essas moléculas apresentam diversos grupos farmacofóricos.<sup>23</sup>

<sup>22</sup> Cheng, J.; Zeidan, R.; Mishra, S.; Liu, A.; Pun, S. H.; Kulkarni, R. P.; Jensen, G. S.; Bellocq, M. C.; Davis, M. E. *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 6522.

<sup>23</sup> Modh, P. R.; Shah, D.; Chikharia, K. H. *Ind. J. Chem.* **2013**, 52, 1318.



Existe um grande interesse na síntese de moléculas com a capacidade de neutralizar os efeitos que as ERO's causam no organismo, observando que desenvolvimento de diversas doenças graves como Câncer, Alzheimer e Aterosclerose, ocorre uma ligação direta dos efeitos causados pelas ERO's no organismo com a ocorrência destas doenças.<sup>24,25</sup> No contexto de produzir moléculas capazes de tratar essas patologias causadas pelas ERO's, as quinolinas são descritas com muito sucesso.<sup>26</sup>

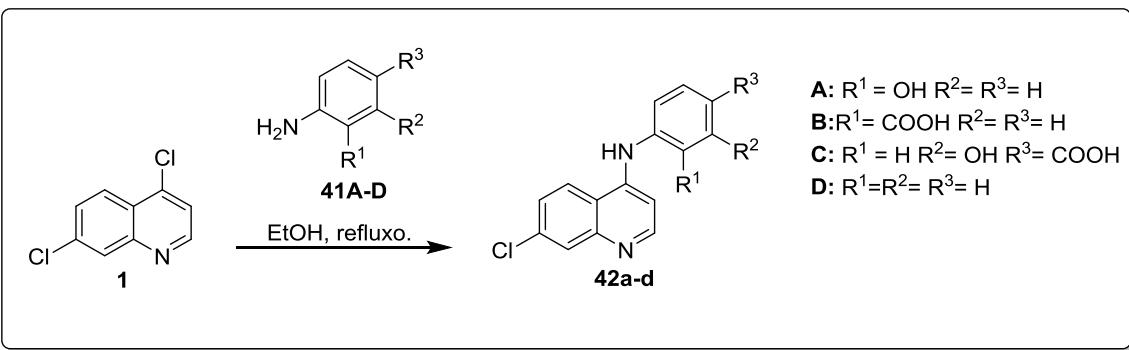
Polonini e colaboradores descrevem a síntese de 4-arilamino-7-cloroquinolinas a partir de um sistema reacional utilizando a 4,7-dicloroquinolina, diferente arilaminas e etanol como solvente sob refluxo (Esquema 7). Estes novos compostos, apresentaram um potencial antioxidante, demonstrando em testes *in vitro* uma capacidade de inibir espécies reativas de oxigênio (ERO's), produzidos pela radiação ultravioleta na pele, fornecendo a possibilidade dessa classe de compostos serem utilizados como auxiliares em protetores solar.<sup>27</sup>

<sup>24</sup> (a) Liao, V. H.; Yu, C. W.; Chu, Y.J.; Li, W.H.; Hsieh, Y.C.; Wang, T.T. *Mech. Ageing Dev.* **2011**, *132*, 480. (b) Bohr, V.A.; Anson, R.M. *Mutat. Res.* **1995**, *338*, 25.

<sup>25</sup> England, T. G.; Jenner, A.; Aruoma, O. I.; Halliwell, B. *Free Radical Res.* **1998**, *29*, 21.

<sup>26</sup> Kirti, B.B.S.; Murlidhar, N.S.S. *J. Korean Chem. Soc.* **2011**, *55*, 805.

<sup>27</sup> Polonini, H. C.; Dias, R. N. P.; Souza, I. O.; Gonçalves, K. M.; Gomes, T. B. B.; Raposo, N. R.; Silva, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4506.



Esquema 7

## 2.4- Compostos organossulfurados

O átomo de enxofre é encontrado em muitas substâncias naturais, sendo esse átomo conhecido desde a antiguidade e, ao decorrer do tempo, foi se tornando um importante elemento na área da química orgânica.<sup>28</sup>

Aproximadamente no século XII, os chineses inventaram a pólvora, uma mistura explosiva de nitrato de potássio (KNO<sub>3</sub>), carbono e enxofre. Este fato despertou o interesse dos químicos para o desenvolvimento de compostos com esse elemento e com isso foram descobertas várias propriedades importantes dos compostos organossulfurados.<sup>29</sup> Dentre essas propriedades, pode-se destacar a relativa facilidade com que o átomo de enxofre estabiliza carga negativa, bem como carga positiva em um átomo de carbono em posição α.

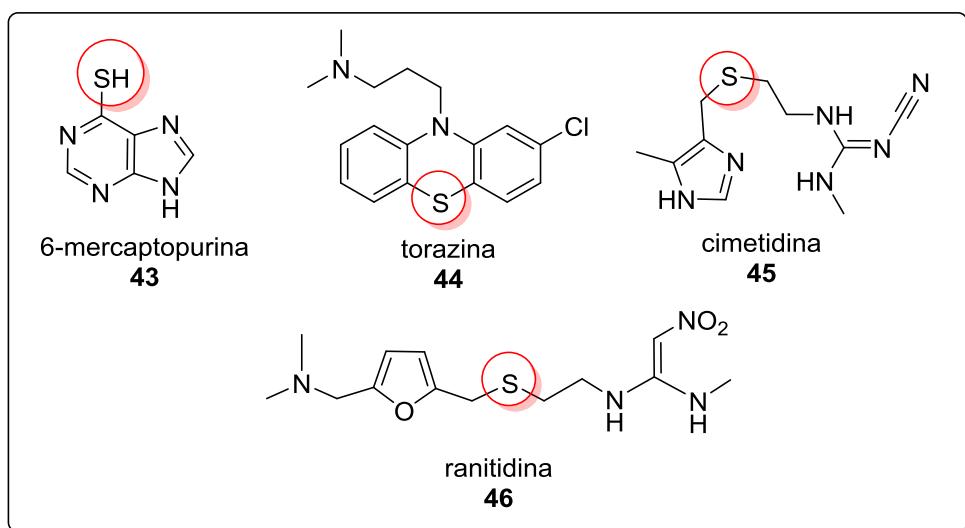
Substâncias orgânicas com a presença de um átomo de enxofre em sua estrutura têm sido amplamente estudadas por possuírem diversas propriedades biológicas interessantes, como atividade antioxidante, antiviral, entre outras propriedades farmacológicas e apresentam funções importantes na área de síntese de novos compostos.<sup>29</sup>

Moléculas contendo ligações C-S em sua estrutura estão presentes em muitos produtos farmacêuticos importantes tais como a 6-mercaptopurina **43**, um composto da classe das tiopurinas utilizado no tratamento de doenças inflamatórias crônicas; a torazina **44**, um antipsicótico também conhecido pelo nome de clorpromazina; a cimetidina **45**, comercialmente conhecida como

<sup>28</sup> Kharasch, N.; Meyers, C.Y. "Organic Sulphur Compounds" Pergamon Press, New York, vol.2, 1966.

<sup>29</sup> (a) Carruters, W. "Some Modern Methods of Organic Synthesis" 2a edição, Cambridge, University Press, New York, 1978. (b) Streiwieser, A.; Willians, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 191. (c) Seebach, D.; Pelletier, N. *Chem. Ber.* **1972**, 105, 511.

Tagamet é utilizada no tratamento de úlcera; e a ranitidina **46**, utilizada em tratamentos de doenças da pele e no tratamento da úlcera (Figura 13).<sup>30, 31</sup>



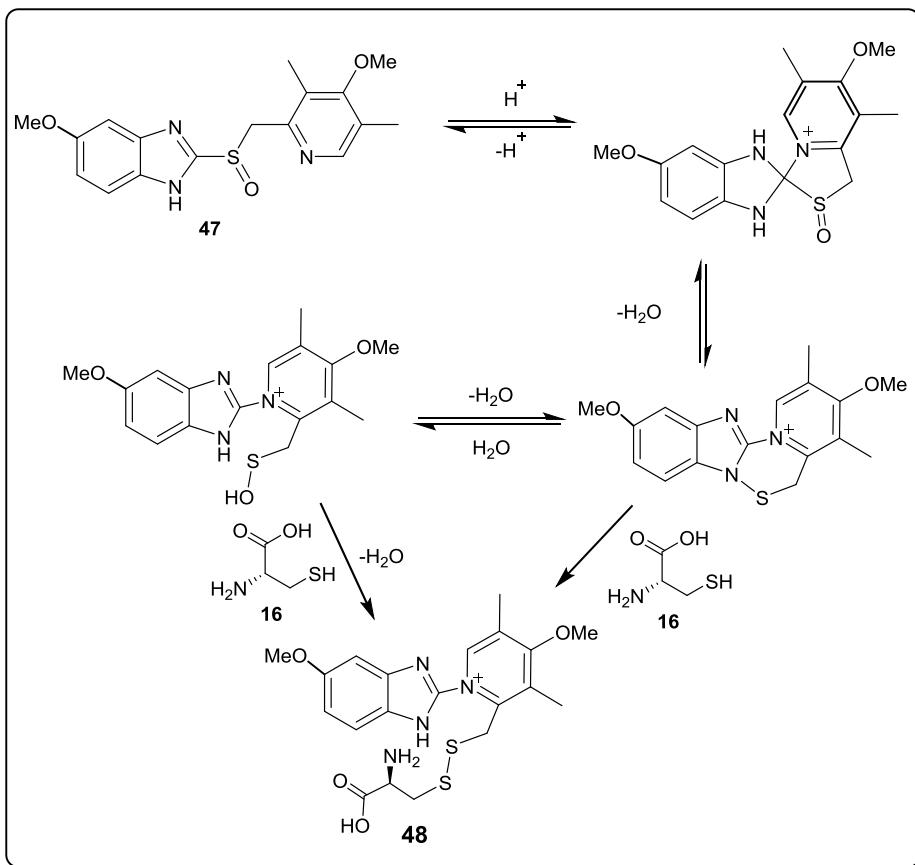
**Figura 13.** Exemplos de fármacos que contem o átomo de enxofre em sua estrutura.

Outro exemplo de fármaco que contem um átomo de enxofre com uma função crucial no seu mecanismo de ação é o omeprazol **47** (Figura 14). Este fármaco atua diminuindo a acidez estomacal, capturando prótons provenientes do ácido gástrico. Posteriormente, este fármaco reage com algum aminoácido organossulfurado presente no organismo, como por exemplo, a cisteína **16**, formando um novo composto **48** através de uma nova ligação enxofre-enxofre. Este novo composto omeprazol-enzima **48** é eliminado do organismo pela urina, ajudando assim a aliviar desconfortos estomacais causados pela acidez gastrointestinal. O omeprazol também é utilizado no tratamento de úlceras.<sup>32</sup>

<sup>30</sup> (a) Corma, A.; González-Arellano, C.; Iglesia, M.; Sánchez, F. *Applied Catalysis A: General* **2010**, 375, 49; (b) Sahasranaman, S.; Howard, D.; Roy, S. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2008**, 64, 753.

<sup>31</sup> Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Pertini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4553.

<sup>32</sup> El-Nezhawy, A. O. H.; Biuomy, A. R.; Hassan, F. S.; K. Ismaiel, A. K.; Omar, H. A.. *Bioorg. Med Chem.* **2013**, 21, 1661.



**Figura 14.** Mecanismo de ação do omeprazol **47**.

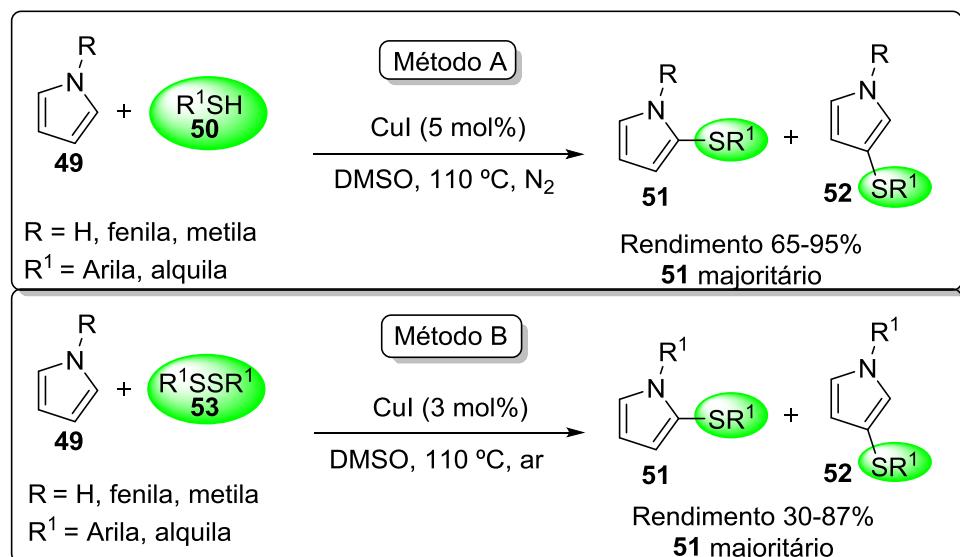
#### 2.4.1 Metodologias para a formação de ligações carbono-enxofre

Sulfetos de diorganoila, particularmente sulfetos de diarila, representam uma unidade especial de compostos naturais biologicamente ativos, bem como intermediários para diversas sínteses. Assim o desenvolvimento de novas e eficientes metodologias estão sendo bastante estudados na ultima decada.<sup>33</sup>

Alves e colaboradores descreveram em 2012, uma nova metodologia para a formação de ligações carbono-enxofre através de reações entre tióis (Método A, Esquema 8) ou dissulfetos de diorganoila (Método B, Esquema 8) com diferentes pirróis, catalisada por sais de cobre, para a formação de sulfetos de diorganoila funcionalizados com um núcleo pirrólido.<sup>34</sup>

<sup>33</sup> Gangjee, A.; Zeng, Y.; Talreja, T.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L.; Queener, S. F. J. *Med. Chem.* **2007**, *50*, 3046.

<sup>34</sup> Alves, D.; Lara, R. G.; Contreira, M. E.; Radatz, C. S.; Duarte, L. F.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3364.



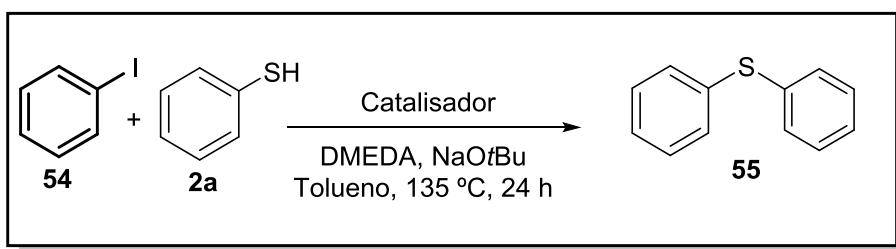
Esquema 8

Em 2009, Buchwald e colaboradores descreveram uma nova metodologia para a formação de ligação carbono-enxofre, reagindo iodobenzeno **54** com benzenotiol **2a**, empregando o uso do cloreto de ferro ( $\text{FeCl}_3$ ) puro ou cloreto de ferro com uma porcentagem de óxido de cobre ( $\text{CuO}$ ) como catalisador. Como aditivos foram utilizados *terc*-butoxido de sódio para a ativação da espécie nuclefílica de enxofre e a *N,N*-dimetiletilenodiamina (DMEDA) como ligante (Tabela 1).<sup>35</sup> Buchwald cita um trabalho onde a reação para a formação da ligação carbono-enxofre é catalisada por  $\text{FeCl}_3$  98% (10 mol%) produzido pela empresa Merck, forneceu o produto com 91% de rendimento.<sup>36</sup> Nos estudos realizados por Buchwlad e colaboradores, foi utilizado o cloreto de ferro 98% e o cloreto de ferro >99%, porém ambos fabricados pela empresa Aldrich, e esses catalisadores forneceram baixos rendimentos (Linha 2 e 3, Tabela 1). O catalisador da empresa Aldrich forneceu melhores rendimentos após a adição de óxido de cobre ao sistema reacional (linha 4, 5 e 6, Tabela 1).

<sup>35</sup> Buchwald, S. L.; Bolm, C. *Angew. Chem.* **2009**, *48*, 5586.

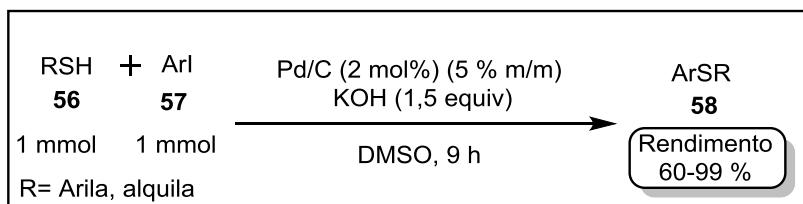
<sup>36</sup> Correa, A.; Bolm, C. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9018.

**Tabela 1.** Otimização das condições reacionais para a formação de ligações carbono-enxofre.



Linha	FeCl <sub>3</sub>	Rendimento (CG)
1	>98% (Merck)	91
2	>98% (Aldrich)	4
3	>99% (Aldrich)	2
4	>99% (Aldrich) + 10 ppm CuO	42
5	>99% (Aldrich) + 100 ppm CuO	99
6	>99% (Aldrich) + 1000 ppm CuO	93

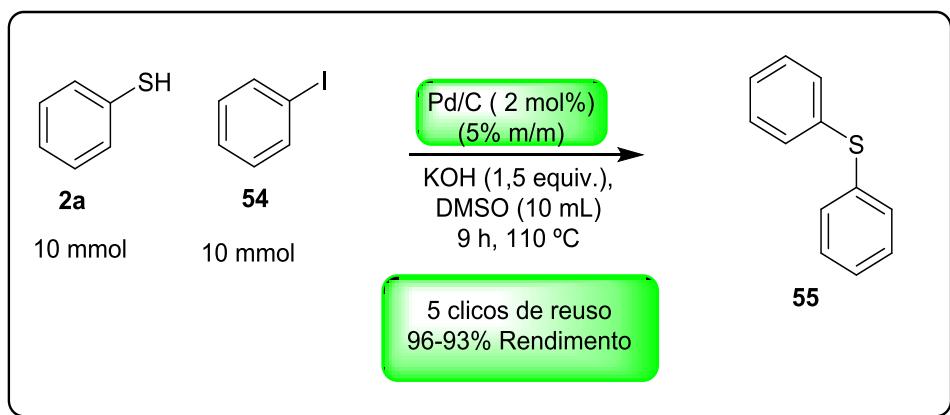
Zhang e colaboradores publicaram em 2009 estudos sobre a síntese de sulfetos de diarila reagindo iodetos de arila com tióis (Esquema 9), utilizando como catalisador paládio suportado em carvão ativado (Pd/C) (5% m/m.) e como base hidróxido de potássio.<sup>37</sup>



## **Esquema 9**

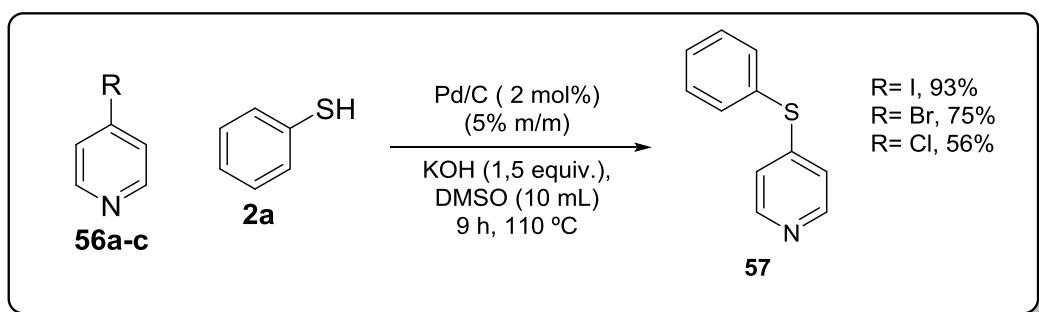
Neste mesmo trabalho, foi realizado o reuso do catalisador de paládio suportado em carvão ativado, fixando o DMSO como solvente e os materiais de partida benzenotiol **2a** e o iodobenzeno **54**. Nesse estudo os autores observaram que em 5 ciclos reacionais o sistema catalítico se mostrou eficiente, fornecendo o produto desejado em excelentes rendimentos (Esquema 10).<sup>37</sup>

<sup>37</sup> Zheng, J.; Jin, S.; Xufeng, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, 351, 2558.



**Esquema 10**

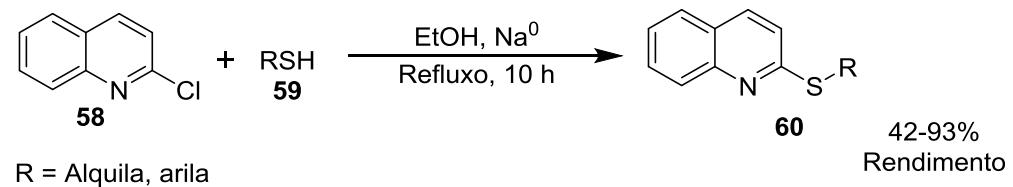
Foi relatado também neste trabalho, a síntese de 4-fenilsulfenil piridinas, utilizando o mesmo meio reacional citado anteriormente. Porém, houve a troca do iodeto de arila por piridinas 4-substituídas por diferentes átomos de halogênios (Cl, Br, I), fixando-se o benzenotiol **2a** como organoiltiol utilizado (Esquema 11).<sup>37</sup>



**Esquema 11**

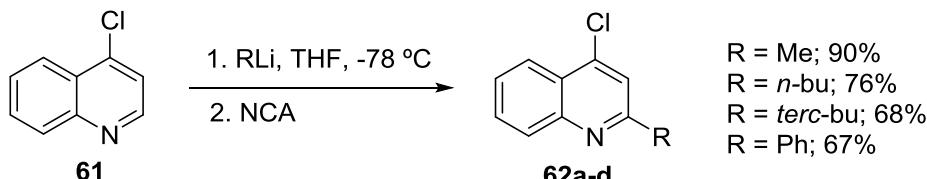
Gilman e colaboradores descreveram a síntese de quinolinas 2-substituídas, como por exemplo, a 2-octilmercaptop-quinolina, partindo da 2-cloroquinolina e do octanotiol, utilizando sódio e como solvente do meio reacional etanol, sob temperatura de refluxo.<sup>38</sup>

<sup>38</sup> Gilman, H.; Ingham, R. K.; Wu, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 4452.



**Esquema 12**

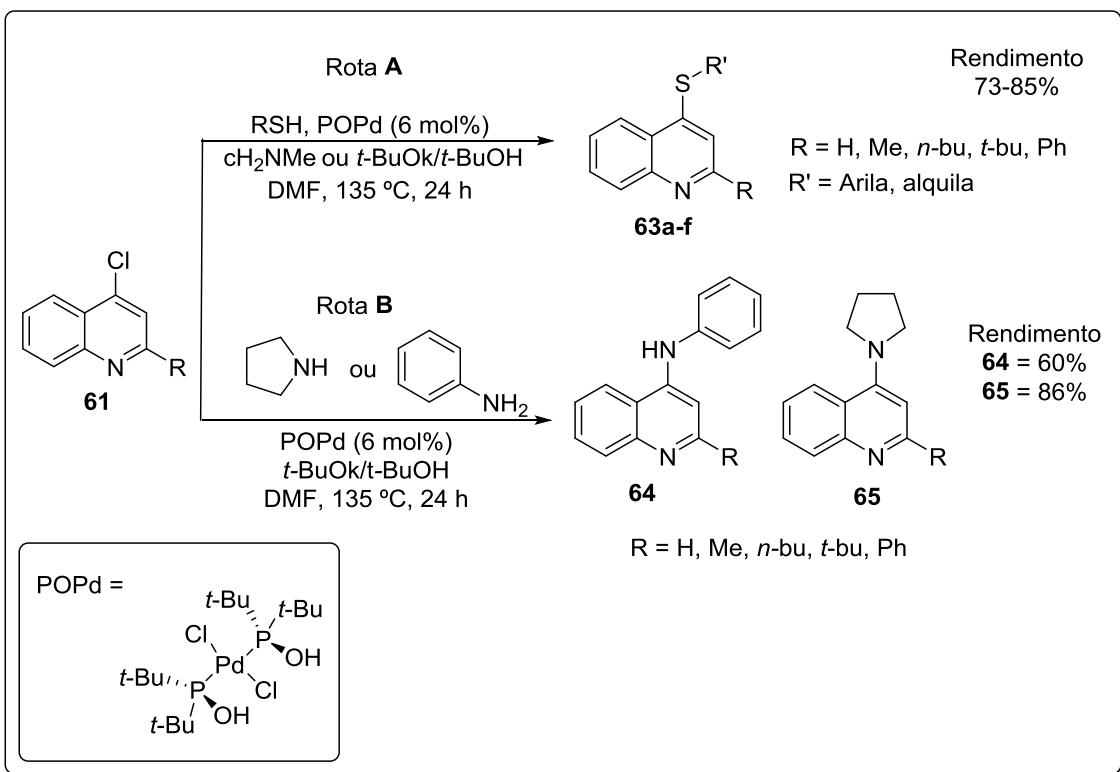
Wolf e Lerebours relatam a síntese de compostos orgânicos derivados da 4-cloroquinolina 2-substituídos. Foi realizada a reação de compostos organolítio com a 4-cloroquinolina utilizando THF (Tetraidrofuran) como solvente e o NCA (nitrato de cério e amônio) como catalisador (Esquema 13), formando as 2-organoil-4-cloroquinolinas em bons rendimentos (67-90%).<sup>39</sup>



**Esquema 13**

Nesse mesmo trabalho Wolf e Lerebours descrevem a síntese de quinolinas 2,4 dissustituídas a partir do composto **61** com tióis (Rota A, Esquema 14) para a formação das 4-organoilsulfenil-quinolinas **63a-f**, e também a reação entre o composto **61** com organoilaminas (Rota B, Esquema 14) para a obtenção das 4-organoilamino-quinolinas **64** e **65**.<sup>39</sup>

<sup>39</sup> Wolf, C.; Lerebours, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7077.



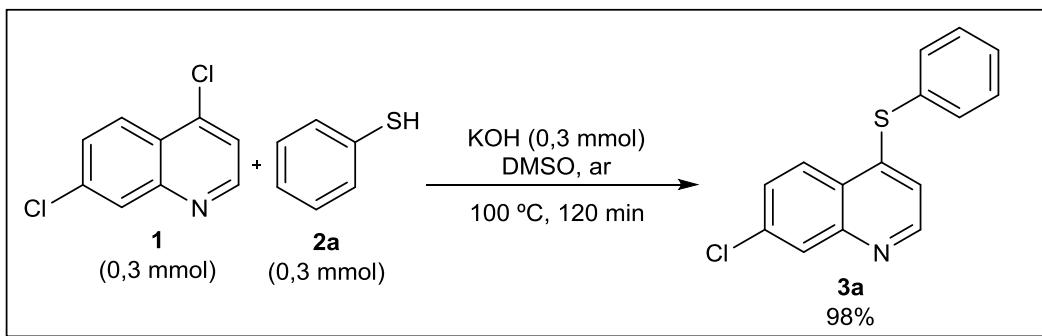
**Esquema 14**

*Apresentação e  
discussão dos resultados*

### **3. Apresentação e Discussão dos Resultados**

#### **3.1. Síntese direta de arilsulfenilquinolinas**

Inicialmente, os estudos foram focados na síntese da 7-cloro-4-(fenilsulfenil)quinolina. Recentemente, nosso grupo de pesquisa realizou a síntese de 4-arselanil-7-cloroquinolinas através da reação entre a 4,7-dicloroquinolina e diferentes disselenetos de diarila, utilizando hidróxido de potássio (KOH) como base e o dimetilsulfoxido (DMSO) como solvente a uma temperatura de 100 °C sob atmosfera de ar.<sup>11</sup> Desta forma, os primeiros estudos foram realizados através da reação da 4,7-dicloroquinolina **1** com o benzenotiol **2a**, utilizando a condição reacional citada anteriormente, onde o produto desejado **3a** foi obtido em 98% de rendimento em tempo reacional de 120 minutos (Esquema 15).



**Esquema 15**

Seguindo os estudos reacionais, realizou-se a reação com a ausência de KOH e o produto **3a** foi obtido com um excelente rendimento após 120 minutos de reação (Tabela 2, linha 1). Rendimentos semelhantes ao anterior foram obtidos também quando o tempo de reação foi reduzido para 60 e 15 minutos (Tabela 2, linhas 2 e 3).

**Tabela 2:** Otimização das condições reacionais.<sup>a</sup>

The reaction scheme shows the condensation of 4,7-dichloroquinolina 1 (0.3 mmol) and benzenotiol 2a (0.3 mmol) under different conditions to yield product 3a. The structures are as follows: 1 is 4,7-dichloroquinolina; 2a is benzenotiol (benzene ring with a -SH group); 3a is 4-(benzenothioyl)quinolina.

#	Solvente	Temperatura	Tempo (min)	Rendimento (%)
1	DMSO	100 °C	120	98
2	DMSO	100 °C	60	97
3	DMSO	100 °C	15	96
4	DMSO	t.a.	15	96
5	EtOH	t.a.	15	85
6	Glicerol	t.a.	15	55
7	PEG-400	t.a.	15	55
8	MeCN	t.a.	15	75
9	Tolueno	t.a.	15	15

<sup>a</sup> Reação realizada com 4,7-dicloroquinolina 1 (0,3 mmol), benzenotiol 2a (0,3 mmol), DMSO (1 mL) sob atmosfera de ar.

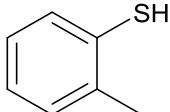
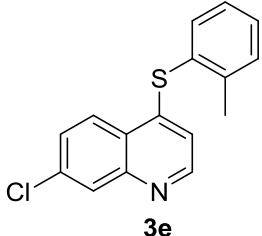
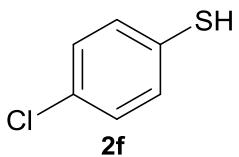
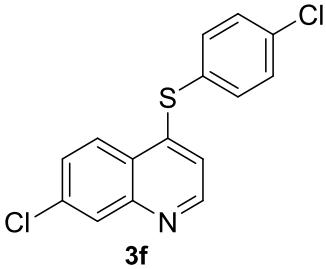
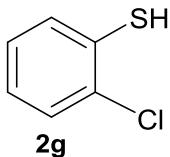
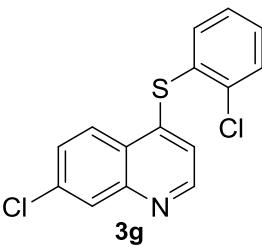
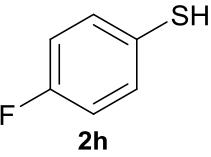
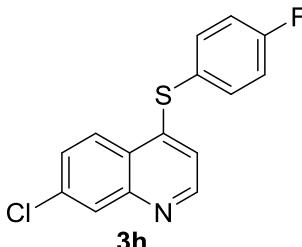
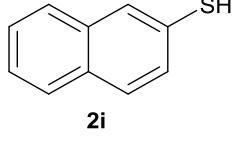
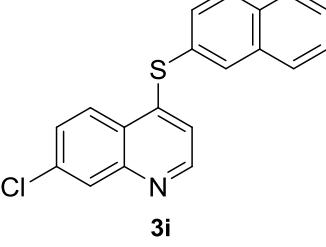
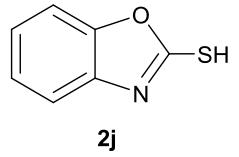
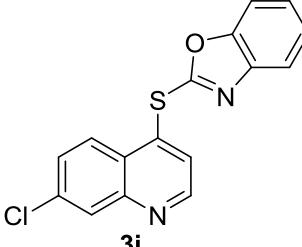
Quando a reação entre o benzenotiol **2a** e a 4,7-dicloroquinolina **1** foi realizada a temperatura ambiente, um excelente resultado foi obtido, formando o produto **3a** com 96% de rendimento (Tabela 2, linha 4). Os próximos passos dos nossos estudos foram destinados a analisar a importância do solvente no meio de reação. Com a utilização de diferentes solventes, foi possível observar que a escolha deste é crucial para a obtenção do produto desejado, em curto tempo reacional e com bom rendimento. As reações realizadas com solventes como etanol (EtOH), glicerol, polietilenoglicol 400 (PEG-400), acetonitrila (MeCN) e tolueno forneceram rendimentos moderados e em alguns casos apenas traços do produto **3a** (Tabela 2, linhas 5-9). Após os resultados obtidos, definimos como melhor condição reacional a que utiliza a 4,7-dicloroquinolina **1**.

(0,3 mmol), benzenotiol **2a** (0,3 mmol), DMSO como solvente, sob atmosfera de ar a temperatura ambiente por 15 minutos (Tabela 2, linha 4).

Após a obtenção destes resultados, direcionamos nossos estudos para a reação da 4,7-dicloroquinolina com diferentes tióis (**2a-I**) (Tabela 3).

**Tabela 3:** Síntese de 4-organoilsulfenil-7-cloroquinolinas.<sup>a</sup>

Exemplo	RSH <b>2a-I</b>	Tempo	Produto	Rend. <sup>b</sup> (%)
1		15 min		96
2		20 min		87
3		1,5 h		72
4		20 min		98

Exemplo	RSH	Tempo	Produto	Rend. <sup>b</sup> (%)
5		20 min		85
6		20 min		80
7		20 min		60
8		20 min		85
9		2 h <sup>c</sup>		80
10		20 min		50

Exemplo	RSH	Tempo	Produto	Rend. <sup>b</sup> (%)
11		20 min		52
12		20 min		52
13		1 h		-
14		1 h		-
15		1 h		-
16		1 h		-

<sup>a</sup> Condições reacionais: 4,7-dicloroquinolina **1** (0,3 mmol), tiol **2a-p** (0,3 mmol), em DMSO (1 mL), temperatura ambiente, sob atmosfera de ar. <sup>b</sup> Rendimentos obtidos dos produtos isolados.

<sup>c</sup> Reação realizada com temperatura de 70 °C.

Os resultados ilustrados na Tabela 3 revelam que esta reação procede eficientemente com o benzenotiol **2a** (Tabela 3, exemplo 1) e também uma grande variedade de tióis arílicos substituídos. A presença de grupos doadores de elétrons nas posição *ortho*, *meta* e *para*, ligados aos tióis arílicos (compostos **2b**, **2d** e **2e**), forneceram 87%, 98% e 85% de rendimento dos produtos **3b**, **3d** e **3e**, respectivamente (Tabela 3, exemplos 2, 4 e 5). A presença de grupos retiradores de elétrons nesses tióis arílicos, como por exemplo, o átomo de cloro e o átomo de flúor na posição *para* do anel benzênico (compostos **2f** e **2h**), forneceram rendimento de 80% e 85% (Tabela 3, exemplos 6 e 8). Quando o átomo de cloro se encontrava na posição *ortho* do tiol arílico (composto **2g**) houve um decréscimo no rendimento, possivelmente devido a diminuição da nucleofilicidade do átomo de enxofre do tiol **2g** causada pelo átomo de cloro *ortho* ao grupo SH, obtendo-se o produto desejado em rendimento de 60% (Tabela 3, exemplo 7).

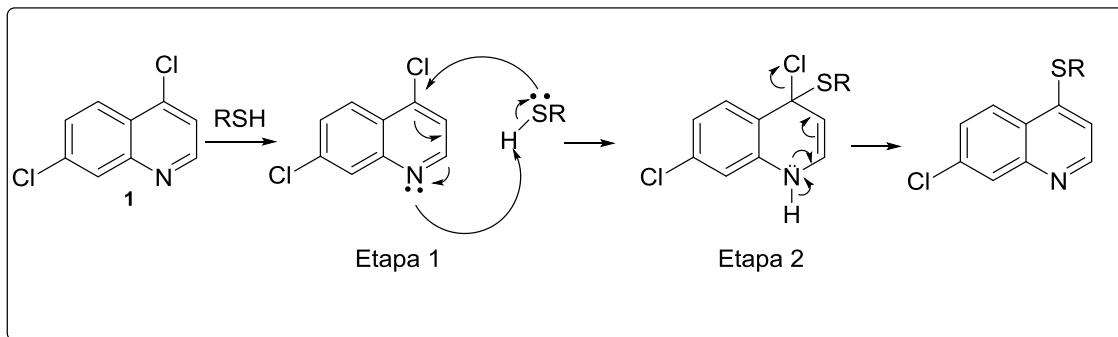
A reação para a formação do composto **3i** utilizando a 2-naftilmercaptana **2i** (Tabela 3, exemplo 9) ocorreu mais lentamente do que as demais, necessitando de 2 horas de reação para o total consumo dos materiais de partida e uma temperatura de 70 °C para ocorrer a formação do produto com 80% de rendimento (Tabela 3, exemplo 8). Adicionalmente, quando utilizou-se tióis heteroaromáticos (compostos **2j**, **2k**, **2l**) ocorreu a formação dos produtos desejados, entretanto com rendimentos moderados (Tabela 3, exemplos 10-12).

Quando utilizou-se tios alquílicos (Tabela 3, exemplos 13, 14, 15 e 16) não houve o consumo da 4,7-dicloroquinolina **1**, e em alguns casos ocorreu apenas formação de dissulfeto de dialquila.

### 3.2 Proposta de mecanismo

O mecanismo para a formação das 4-organoilsulfenil-7-cloroquinolinas ocorre de forma idêntica ao mecanismo proposto por Cluter e Surray<sup>21</sup>, com a captura de um próton proveniente do organoil tiol pelo nitrogênio do núcleo quinolínico, após a ativação do anion tiolato acontece o ataque nucleofílico (Etapa 1, Figura 15). Posteriormente ocorre a saída do átomo de cloro da posição 4 do núcleo quinolínico, junto a liberação do próton que estava ligado ao átomo de nitrogênio, para que aconteça a regeneração da aromaticidade do

núcleo quinolínico, formando assim o produto de substituição nucleofílica aromática (Etapa 2, Figura 15).



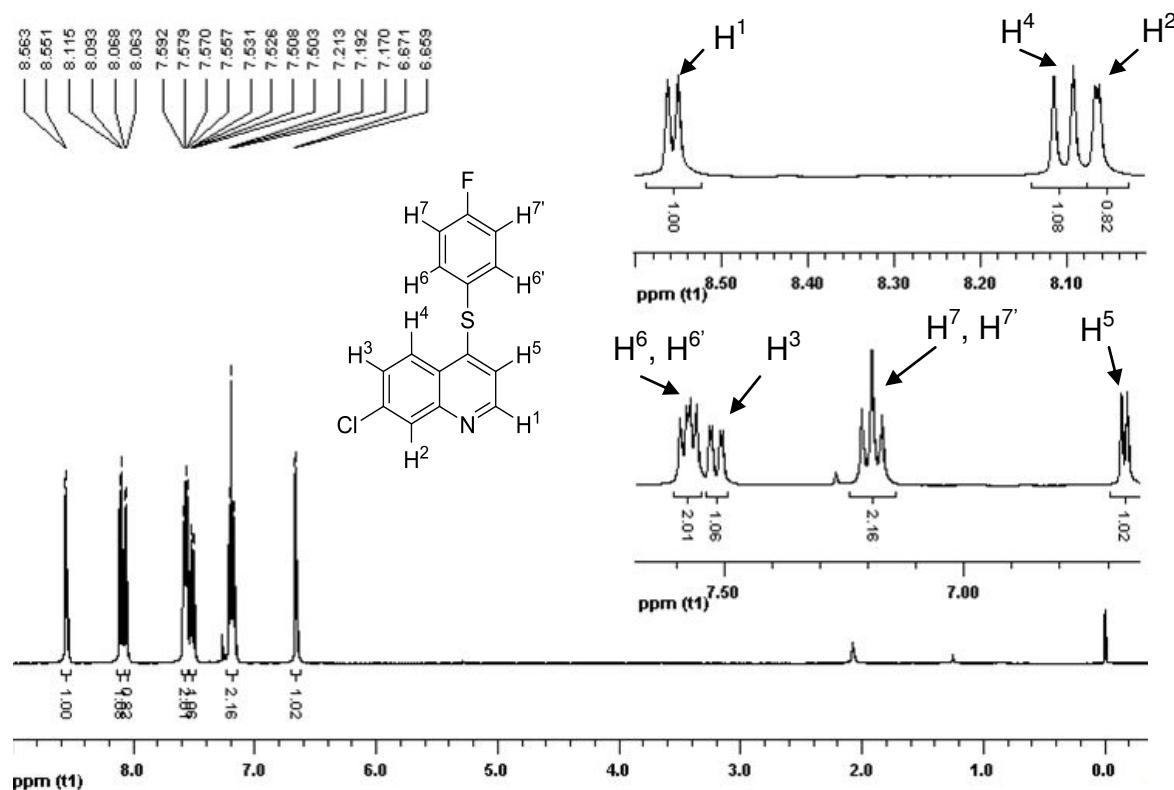
**Figura 15.** Mecanismo de substituição nucleofílica aromática para a formação das 4-organoilsulfenil-7-cloroquinolinas.

### 3.3 Apresentação e discussão dos dados espectrais

Após serem isolados, as 4-arilsulfenil-7-cloroquinolinas obtidas tiveram suas estruturas confirmadas por análise de ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono-13, e, adicionalmente, foram realizadas análises de espectrometria de massas, cujos dados confirmaram as estruturas propostas. A título de exemplo, discutir-se-á a atribuição dos sinais nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  para o composto **3h**.

No espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3h** (Figura 16), pode-se observar no deslocamento químico de 8,56 ppm, um duplet relativo ao hidrogênio nomeado como  $\text{H}^1$  ( $J = 4,8$  Hz), esse sinal se apresenta na forma de um duplet devido ao acoplamento entre o  $\text{H}^1$  e o  $\text{H}^5$ . Na região do espectro de deslocamento químico de 8,10 ppm, é possível observar um duplet referente ao hidrogênio nomeado como  $\text{H}^4$  ( $J = 8,9$  Hz) formado devido ao acoplamento entre o hidrogênio  $\text{H}^3$  e o hidrogênio  $\text{H}^4$ . No sinal que aparece na região do espectro de deslocamento químico de 8,06 ppm observa-se um duplet referente ao hidrogênio  $\text{H}^2$ , este duplet ( $J = 2,0$  Hz) é formado devido ao acoplamento entre o hidrogênio  $\text{H}^3$  e o hidrogênio  $\text{H}^2$ . Na região compreendida entre 7,59-7,55 ppm é possível observar um multiplet com uma integral relativa de 2 hidrogênios, referente aos hidrogênios nomeados como  $\text{H}^6$  e  $\text{H}^{6'}$ , presentes na porção tiofenila da molécula **3h**. Na região do espectro de deslocamento químico de 7,52 ppm é possível observar um duplet de duplet

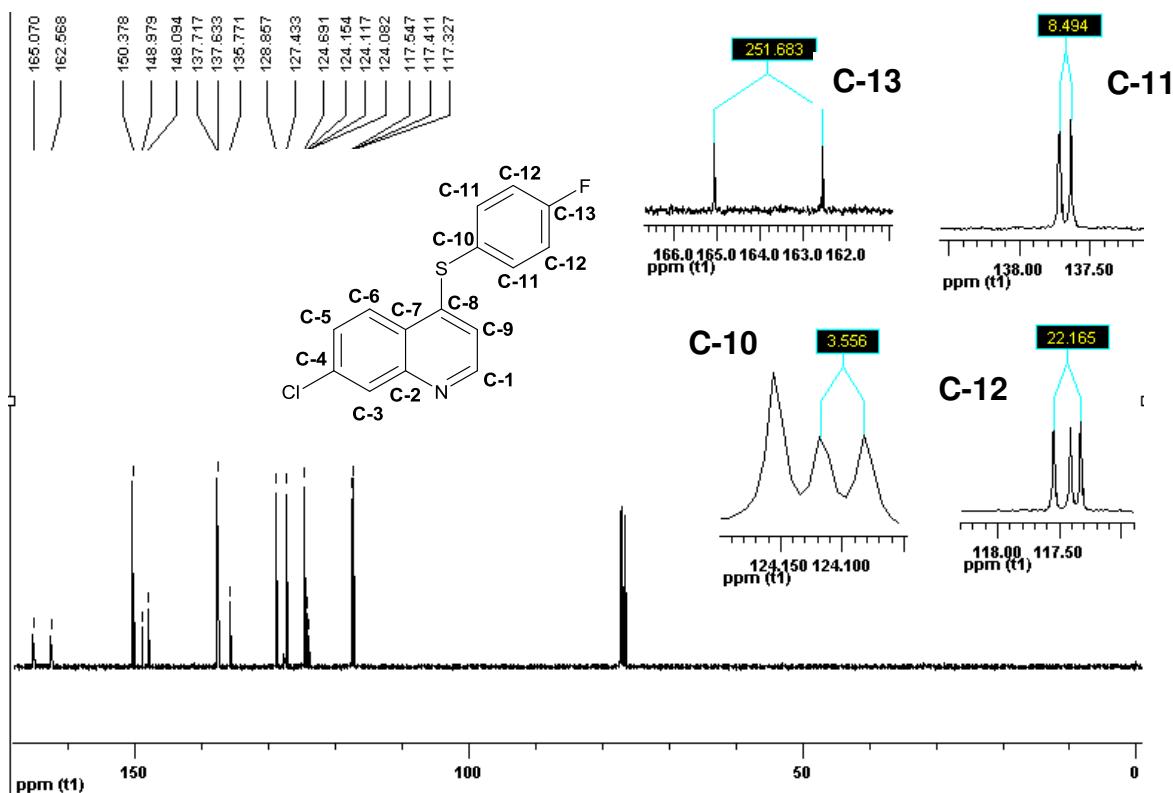
( $J = 8,9, 2,0$  Hz) referente ao hidrogênio  $H^3$ , este hidrogênio se apresenta na forma de um duplo duplo devido ao seu acoplamento com o hidrogênio  $H^2$  ( $J = 2,0$  Hz) e com o  $H^4$  ( $J = 8,9$  Hz). Na região de deslocamento químico de 7,19 ppm é possível observar um triploto ( $J = 8,9$  Hz) com uma integral relativa a 2 hidrogênios referente ao  $H^7$  e o  $H^{7'}$ , observa-se também na região de 6,66 ppm um duploto ( $J = 4,8$  Hz) referente ao hidrogênio  $H^5$ , ele se apresenta na forma de duploto devido acoplamento com o  $H^1$ .



**Figura 16.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 200 MHz do composto **3h**.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **3h** (Figura 17), por sua vez, observa-se 13 sinais referentes aos 15 carbonos de sua estrutura. No espectro existem dois sinais referente a 4 carbonos da porção tiofenila da molécula **3h**, cada um desses sinais com deslocamento químico em 137,57 ppm (d,  $\beta^3$  (C-F) = 98,5 Hz) e 117,44 ppm (d,  $\beta^2$  (C-F) = 22,1 Hz) são referentes a 2 átomos de carbonos os quais são quimicamente equivalentes. Estes sinais se apresentam na forma de dupleto devido ao acoplamento entre cada um desses átomos de carbono **C-11**, **C-11'**, **C-12** e **C-12'** (Figura 17) com o átomo de flúor que se encontra ligado ao carbono **C-13**. Na região do espectro de deslocamento

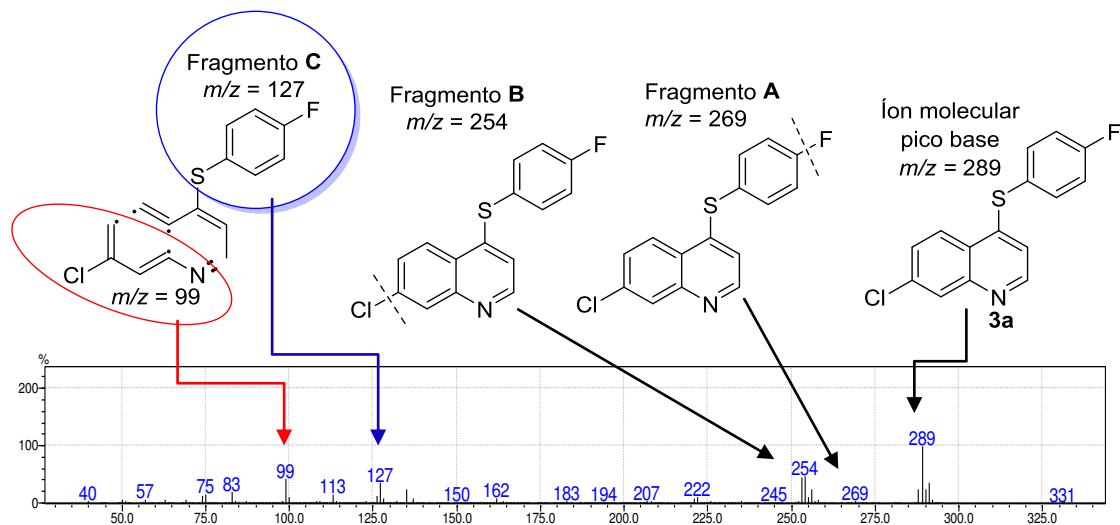
químico de 163,82 ppm ( $d, J^1$  (C-F) = 251,7 Hz) observa-se um sinal referente ao carbono **C-13**, ele se apresenta na forma de duplet devido ao acoplamento entre o átomo de flúor ligado ao **C-13** e o carbono **C-13**. Na região de deslocamento químico de 124,10 ppm ( $d, J^4$  ( C-F) = 3,6 Hz) observa-se um sinal referente ao carbono **C-10**, este sinal se apresenta na forma de duplet devido ao acoplamento entre o carbono **C-10** e o átomo de flúor ligado ao carbono **C-13**. Todos os outros 9 sinais com os deslocamentos químicos 150,38, 148,98, 148,09, 135,77, 128,86, 127,43, 124,69, 124,15 e 117,41 ppm são referentes aos carbonos presentes no sistema quinolínico da molécula (**C-1, C-2, C-3, C-4, C-5, C-6, C-7, C-8, C-9**, Figura 17).



**Figura 17.** Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  a 100 MHz do composto **3h**.

No espectro de massas do composto **3h** (Figura 19), foi observado o íon molecular ( $m/z = 289$ ), com uma intensidade de 100%, ou seja, se apresentando como pico base nesse espectro. Também se observa um pico ( $m/z = 254$ , Fragmento **B**, Figura 19) com intensidade de 48% referente à perda do átomo de cloro da posição 7 do composto **3h**, um pico com intensidade de 37% ( $m/z = 127$ , Fragmento **C**, Figura 18) referente a porção *p*-

fluortiofenila da molécula **3h**. Outras fragmentações referentes ao espectrômetro de massas do composto **3a** estão ilustradas na figura 18.



**Figura 18.** Espectro de massas do composto **3a**.

## Considerações Finais

## **4-Considerações Finais**

Considerando-se os objetivos propostos para o presente trabalho e analisando os resultados obtidos, pode-se fazer algumas considerações pertinentes frente ao estudo realizado. Descreveu-se o uso de compostos orgânicos de enxofre para a realização da síntese direta de 4-arilsulfenil-7-cloroquinolinas, através do uso de condições reacionais brandas do ponto de vista sintético. Não foi utilizado nenhuma espécie de catalisador ou auxiliar na reação e esta foi realizada a temperatura ambiente em um curto período de tempo, fornecendo os produtos **3a-I** e em altos rendimentos.

A metodologia mostrou ser tolerante tanto à aplicação de tióis arílicos contendo grupos doadores e retiradores de elétrons, quanto à utilização de tióis heteroaromáticos. Esta metodologia é eficiente para a síntese de novos compostos orgânicos de enxofre contendo átomos de nitrogênio em sua estrutura com uma aplicação potencial em estudos biológicos, demonstrando potencial antioxidante. Cabe salientar que os resultados aqui apresentados nesta dissertação resultaram na produção de um artigo científico, publicado em um periódico de nível internacional de boa qualidade (*Eur. J. Med. Chem.* **2014**, *75*, 448–459).

## Parte Experimental

## **5. Parte Experimental**

### **5.1 Materiais e Métodos**

#### **5.1. 1 Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear**

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos em um espetrômetro de RMN Varian Gemini 300 MHz (Departamento de Química – UFRGS), Bruker DPX-400 e Bruker DPX-200 (Departamento de Química – UFSM). Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) estão relacionados em parte por milhão (ppm) em relação ao padrão interno (TMS, utilizado como padrão interno para os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $\text{CDCl}_3$  para os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ ), colocando-se entre parênteses a multiplicidade (s = simpleto, d = duplo, dd = duplo duplo, t = triplo, q = quarteto, quint. = quinteto, m = multiplo), o número de hidrogênios deduzidos da integral relativa e a constante de acoplamento ( $J$ ) expressa em Hertz (Hz).

#### **5.1.2 Espectrometria de Massas**

Os espectros de massa (EM) foram medidos num Shimadzu GCMS-QP2010 espetrômetro de massa. (Central Analítica – Centro de Ciências Químicas, Farmacêuticas e de Alimentos - Universidade Federal de Pelotas - UFPel - Pelotas - RS).

#### **5.1.3 Solventes e Reagentes**

Os solventes hexano e acetato de etila (AcOEt) foram purificados através de destilação fracionada. Os demais reagentes foram obtidos de fontes comerciais e utilizados sem prévia purificação.

Os produtos foram purificados por cromatografia em coluna (CC), utilizando-se gel de sílica 60 (230-400 mesh – MERCK) e, como eluente hexano ou uma mistura de hexano/acetato de etila (90:10 ou 80:20), de acordo com a polaridade do produto obtido. As placas de cromatografia em camada delgada (CCD) foram obtidas de fontes comerciais, Sílica G/UV<sub>254</sub> (0,20 mm).

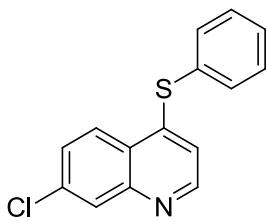
Utilizou-se, como método de revelação, luz ultravioleta, cuba de iodo, e solução ácida de vanilina.

## 5.2. Procedimentos Experimentais

### 5.2.1. Procedimento Geral para a Síntese das 4-arilsulfenil-7-cloroquinolinas **3a-I**:

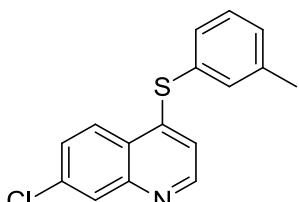
Em tubo de ensaio adicionou-se o tiol arílico apropriado **2a-I** (0,3 mmol), a 4,7-dicloroquinolina **1** (0,3 mmol) e DMSO (1 mL). A mistura reacional resultante ficou sob agitação magnética em atmosfera aberta, onde o consumo dos materiais de partida e a formação dos produtos foram observados por placas de cromatografia em camada delgada (CCD) (tempos de reação indicados na Tabela 3). Após o total consumo dos materiais de partida adicionou-se na mistura reacional acetato de etila (15 mL) e lavou-se a fase orgânica com água destilada (3 x 15 mL). A fase orgânica foi seca com MgSO<sub>4</sub> e concentrada sob vácuo. As 4-arilsulfenil-7-cloroquinolinas **3a-I** obtidas foram purificadas por cromatografia em coluna de gel de sílica utilizando-se uma mistura de hexano/acetato de etila (80:20) como eluente.

### 5.2.2. Dados espectrais de RMN $^1\text{H}$ , RMN $^{13}\text{C}$ e EM



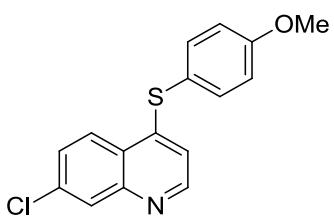
**7-cloro-4-(fenilsulfenil)quinolina (3a)**

Rendimento: 0,78 g (96%); sólido branco; Ponto de fusão 73-75 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  = 8,54 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,29 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 8,20 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 7,64-7,53 (m, 6H), 6,78 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  = 153,54; 147,63; 144,84; 137,47; 135,53; 130,54; 130,47; 128,44; 127,72; 126,72; 124,88; 124,04; 117,05. EM (intensidade relativa)  $m/z$ : 273 (38), 271 (100), 235 (54), 204 (8), 135 (15), 127 (8), 109 (6), 77 (8).



**7-cloro-4-(*m*-toluiltio)quinolina (3b)**

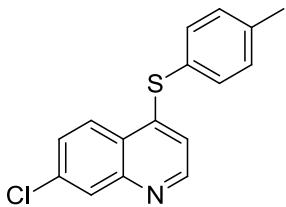
Rendimento: 0,074 g (87%); Sólido branco; Ponto de fusão 38-39 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,55 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 8,12 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 8,06 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,50 (dd,  $J$  = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,40-7,29 (m, 4H), 6,72 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 2,39 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 150,37; 149,30; 147,99; 140,11; 135,86; 135,59; 132,39; 130,71; 129,87; 128,73; 128,48; 127,27; 124,83; 124,26; 117,68; 21,24. EM (Intensidade relativa)  $m/z$ : 287 (37), 285 (100), 270 (37), 251 (7), 249 (25), 236 (9), 135 (13), 111 (11), 91 (13), 77 (5).



**7-cloro-4-(4-metoxifeniltio)quinolina (3c)**

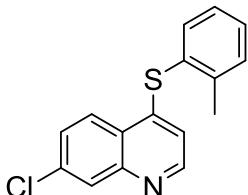
Rendimento: 0,065 g (72%); Sólido branco; Ponto de fusão 133-135 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,52 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 8,13 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 8,05 (d,  $J$  = 1,7 Hz, 1H), 7,53-7,50 (m, 3H), 7,02 (d,  $J$  = 8,6 Hz, 2H), 6,63 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 3,88 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 161,25; 150,45; 150,36;

148,00; 137,53; 135,60; 128,77; 127,21; 124,70; 124,09; 118,69; 116,86; 115,77; 55,44. MS (Intensidade relativa)  $m/z$ : 303 (37), 301 (100), 270 (9), 266 (7), 257 (5), 251 (33), 235 (11), 223 (24), 139 (10).

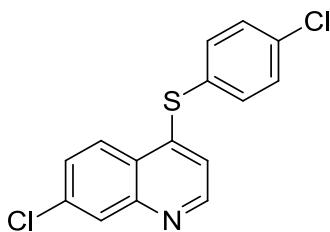


**7-cloro-4-(*p*-toluiltio)quinolina (3d)**

Rendimento: 0,084 g (98%); Sólido branco; Ponto de fusão 115-117 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  = 8,52 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 8,17-8,10 (m, 2H), 7,56-7,46 (m, 3H), 7,31 (d,  $J$  = 7,9 Hz, 2H), 6,69 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 2,44 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  = 150,89; 149,68; 147,18; 140,61; 136,01; 135,62; 131,01; 128,23; 127,50; 124,78; 124,66; 124,12; 117,09; 21,36. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 287 (38), 285 (100), 272 (13), 270 (35), 250 (25), 236 (11), 235 (60), 207 (14), 135 (21), 127 (10), 111 (10), 91 (28), 77 (10).

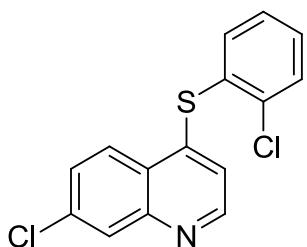


**7-cloro-4-(*o*-toluiltio)quinolina (3e):** Rendimento: 0,073 g (85%); Óleo incolor. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,51 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 8,17 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 8,07 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,58 (d,  $J$  = 7,5 Hz, 1H), 7,53 (dd,  $J$  = 8,9, 2,0 Hz, 1H) 7,46-7,40 (m, 2H), 6,72 (dd,  $J$  = 6,9, 1,7 Hz, 1H), 6,51 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 2,38 (s, 3H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 150,37; 148,48; 148,07; 143,11; 136,94; 135,61; 131,39; 130,64; 128,79; 127,64; 127,55; 127,24; 124,86; 124,28; 116,64; 20,53. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 287 (37), 285 (100), 270 (33), 250 (19), 236 (6), 235 (32), 207 (13), 163 (5), 151 (7), 135 (20), 127 (9), 123 (14), 111 (19), 91 (31), 77 (13).



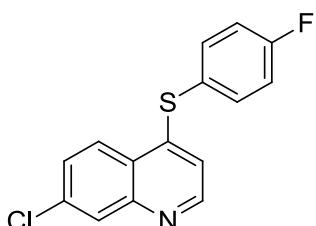
**7-cloro-4-(4-clorofeniltio)quinolina (3f)**

Rendimento: 0,073 g (80%); Sólido branco; Ponto de fusão 151-152 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  = 8,58 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 8,15-8,10 (m, 2H), 7,58-7,44 (m, 5H), 6,76 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 50 MHz)  $\delta$  = 149,75; 149,28; 147,32; 136,49; 136,45; 136,25; 130,44; 128,34; 127,81; 127,30; 124,79; 124,22; 117,81. MS (Intensidade relativa)  $m/z$ : 309 (13), 308 (13), 307 (65), 305 (100), 270 (52), 235 (99), 207 (19), 162 (12), 135 (44), 127 (21), 117 (18), 108 (22).



**7-cloro-4-(2-clorofeniltio)quinolina (3g)**

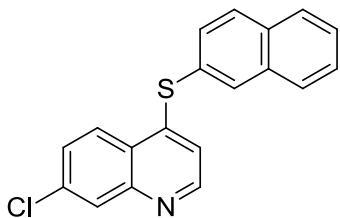
Rendimento: 0,055 g (60%); Sólido branco; Ponto de fusão 73-75 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 200 MHz)  $\delta$  = 8,60 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 8,16-8,09 (m, 2H), 7,59-7,26 (m, 5H), 6,74 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 150,23; 148,22; 146,12; 138,46; 136,29; 135,90; 130,90; 130,74; 129,23; 128,80; 127,94; 127,66; 125,14; 124,77; 119,09. MS (Intensidade relativa)  $m/z$ : 309 (6), 307 (32), 304 (44), 272 (36), 270 (100), 236 (15), 235 (79), 207 (12), 162 (6), 135 (26), 127 (11), 117 (12), 108 (14).



**7-cloro-4-(4-fluorofeniltio)quinolina (3h)**

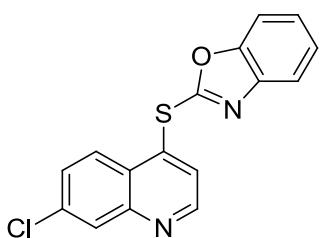
Rendimento: 0,074 g (85%); Sólido branco; Ponto de fusão 124-126 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,56 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 8,10 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 8,06 (d,  $J$  = 2,0 Hz, 1H), 7,59-7,55 (m, 2H), 7,52 (dd,  $J$  = 8,9, 2,0 Hz, 1H), 7,19 (t,  $J$  =

8,7 Hz, 2H), 6,66 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 163,82 (d,  $J^1$  (C-F) = 251,7 Hz); 150,38; 148,98; 148,09; 137,67 (d,  $J^3$  (C-F) = 8,5 Hz); 135,77; 128,86; 127,43; 124,69; 124,15; 124,10 (d,  $J^4$  (C-F) = 3,6 Hz); 117,44 (d,  $J^2$  (C-F) = 22,1 Hz); 117,41. MS (Intensidade relativa)  $m/z$ : 292 (6), 291 (36), 290 (26), 289 (100), 254 (48), 222 (11), 207 (6), 162 (10), 135 (26), 127 (37), 57 (6).



**7-cloro-4-(naftalen-2-iltilio)quinolina (3i)**

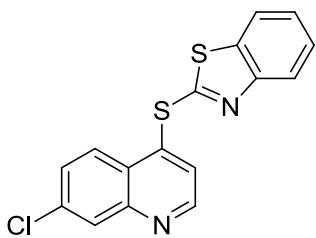
Rendimento: 0,077 g (80%); Sólido branco; Ponto de fusão 66-67 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,53 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H), 8,21 (d,  $J$  = 8,9 Hz, 1H), 8,16 (s, 1H), 8,09 (d,  $J$  = 1,9 Hz, 1H), 7,96-7,86 (m, 3H), 7,63-7,54 (m, 4H), 6,77 (d,  $J$  = 4,8 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 150,46; 148,15; 135,76; 135,42; 133,93; 133,43; 131,13; 129,95 (2C); 128,86; 127,90; 127,88; 127,60; 127,49; 127,06; 126,20; 124,96; 124,44; 118,16. MS (Intensidade relativa)  $m/z$ : 323 (36), 321(100), 288 (23), 286 (49), 254 (19), 251 (5), 207 (17), 160 (20), 147 (5), 135 (15), 129 (23), 127 (19), 116 (10), 115 (38), 77 (9).



**2-((7-cloroquinolin-4-il)thio)benzo[d]oxazol (3j):**

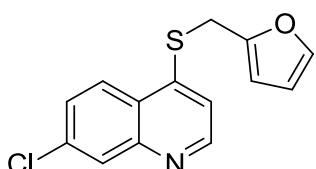
Rendimento: 0,047 g (50%); Sólido branco; Ponto de Fusão 103-105 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 8,84 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 1H), 8,26 (d,  $J$  = 9,0 Hz, 1H), 8,18 (d,  $J$  = 2,1 Hz, 1H), 7,97 (dt,  $J$  = 8,2, 0,6 Hz, 1H), 7,74-7,70 (m, 2H), 7,56 (dd,  $J$  = 9,0, 2,1 Hz, 1H), 7,47 (td,  $J$  = 7,3, 1,2 Hz, 1H), 7,36 (td,  $J$  = 7,3, 1,2 Hz, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 164,93; 151,87; 150,72; 148,81, 141,54; 137,41; 136,42; 129,03; 128,88; 126,41; 125,97; 125,90; 125,24; 124,84; 119,53; 110,31. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 314 (37), 312 (100), 279 (88),

277 (18), 245 (13), 206 (25), 156 (7), 151 (16), 137 (10), 135 (32), 127 (24), 99 (48), 75 (11).



**2-((7-chloroquinolin-4-il)thio)benzo[d]thiazol (3k):**

Rendimento: 0,051 g (52%); Sólido branco; Ponto de fusão 110-112 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 300 MHz)  $\delta$  = 8,88 (d,  $J$  = 4,6 Hz, 1H), 8,14-8,11 (m, 2H), 7,75 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,37-7,18 (m, 3H), 7,16 (s, 1H), 5,57 (s, 2H), 3,58 (t,  $J$  = 6,1 Hz, 2H), 2,70 (t,  $J$  = 6,1 Hz, 2H), 1,80 (t,  $J$  = 6,1 Hz, 2H), 1,18 (s, 1H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 75 MHz)  $\delta$  = 164,91; 162,11; 153,35; 150,85, 148,93; 140,38; 136,40; 136,27; 129,06; 128,79; 126,58; 125,98; 125,46; 125,41; 122,77; 121,09. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 330 (27), 329 (32), 328 (65), 327 (60), 300 (23), 297 (36), 295 (100), 281 (20), 253 (22), 207 (43), 164 (12), 135 (37), 133 (31), 123 (13), 108 (15), 99 (32), 73 (59).



**7-chloro-4-((furan-2-ilmetil)thio)quinolina (3l):**

Rendimento: 0,041 g (52%); Sólido branco; Ponto de fusão 65-67 °C. RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 400 MHz)  $\delta$  = 8,71 (d,  $J$  = 4,7 Hz, 1H), 8,07-8,05 (m, 2H), 6,32-6,28 (m, 1H), 4,33 (s, 2H). RMN  $^{13}\text{C}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 100 MHz)  $\delta$  = 150,23; 148,97; 148,01; 146,71, 142,71; 135,75; 128,87; 127,41; 125,07; 125,04; 117,09; 110,76; 108,77. MS (intensidade relativa)  $m/z$ : 277 (2), 275 (5), 194 (1), 123 (2), 81 (100).

## **Referências**

## 6. Referências

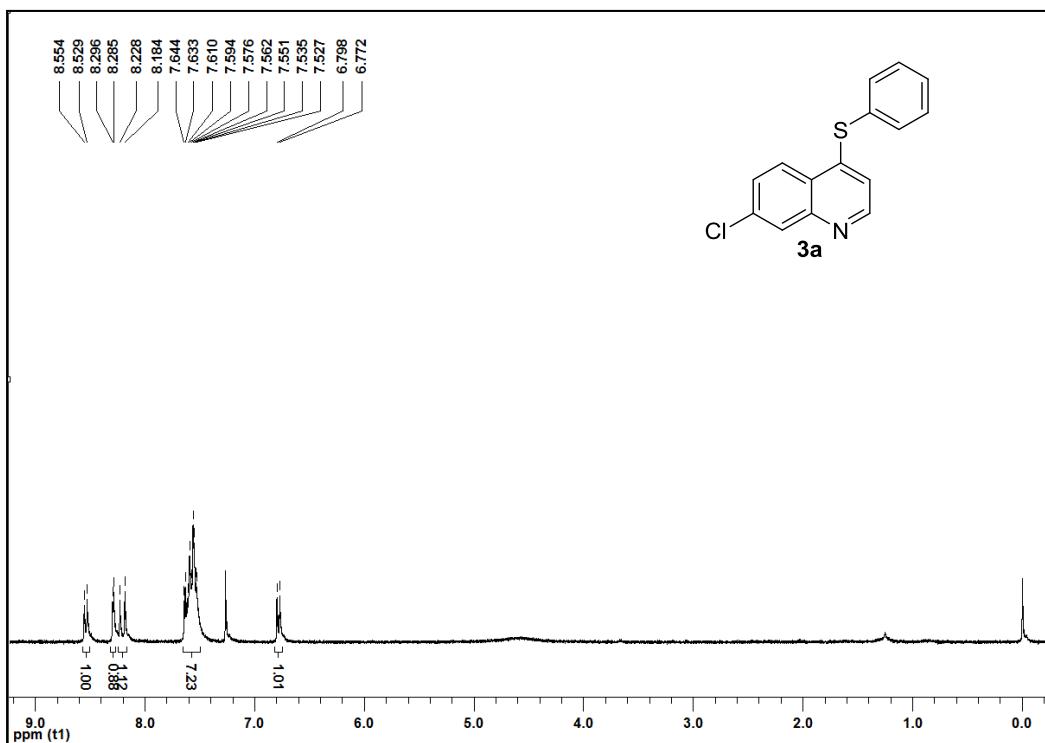
- 1- Barreiro, E.J.; Fraga, C.A.F.. Química Medicinal: As bases moleculares da ação de fármacos, Artemed Editora, 2001, p. 53-81.
- 2- Patrick, G.L. An introduction to medicinal chemistry, 4 ed. New York, Oxford University Press, 2009.
- 3- Katritzky, A. R.; Pozharskii A. F. Handbook of Heterocyclic Chemistry, 2ed; Pergamon: Oxford, 2000.
- 4- Acheson, R. M. An introduction to the chemistry of heterocycle compounds. 3 ed. Canada: John Wiley & Sons, 1977, p. 501.
- 5- White, N. J. N. *Eng. J. Med.* **1996**, 335, 800.
- 6- Chen, Y.; Zhao, Y.; Lu, C.; Tzeng, C.; Wang, J.P. *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, 14, 4373.
- 7- Xiao, Z.; Wang, X.; Wang, P.; Zhou, Y.; Zhang, J.; Zhang, L.; Zhou, J.; Zhou, S.; Ouyang, H.; Lin, X.; Mustapa, M.; Reyinbaike, A.; Zhu, H. *Eur. J. Med. Chem.* **2014**, 80, 92.
- 8- Bernotas, R. C.; Singhaus, R. R.; Kaufman, D. H.; Ullrich, J.; Fletcher, H.; Quinet, E.; Nambi, P.; Unwalla, R.; Wihelmsen, A.; Goos-Nilson, A.; Farnegardh, M.; Wrobel, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 17, 1663.
- 9-Wang, Y.; Ai, J.; Wang, Y.; Chen, Y.; Wang, L.; Liu, G.; Geng, M.; Zhang, A. *J. Med. Chem.* **2007**, 54, 2127.
- 10- Savegnago, L.; Vieira, A. I.; Seus, N.; Goldani, B. S.; Castro, M.R.; Lenardão, E. J.; Alves, D. *Tetrahedron lett.* **2013**, 54, 40.
- 11- Engman, L.; Al-Maharik, N.; McNaughton, M.; Birmingham, A.; Powis, G. *Anti-Cancer drugs* **2003**, 14, 153.
- 12- Ercal, N.; Demirkol, O.; Adams, C. *J. Agric. Food Chem.* **2004**, 52, 8151.
- 13- Gonçalves, L. C. C.; Victória, F. N.; Lima, D. B.; Borba, P. M. Y.; Perin, G.; Savegnago, L.; Lenardão, E. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5275.
- 14- Marella, A.; Tanwar, P. O.; Saha, R.; Ali, M. R.; Srivastava, S.; Akhter, M.; Shaquizzaman, M. M.; Alam, M. M. *Saudi Pharmaceutical Jornal* **2013**, 21, 1.
- 15- (a) Kazi, S. A.; Kelso, G. F.; Harris, S.; Boysen, R.I.; Chowdhury, J.; Hearn, M. *Tetrahedron* **2010**, 60, 9461.(b) Kwart, H.; Body, R. W. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1188.(c) Gilman, H.; Ingham, K.; Wu, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74,

- 4452.(d) Chitra, S.; Paul, N.; Muthusubramanian, S.; Manisankar, P.; Yogeeswari, P.; Sriramc, D. *Eur. J. Med. Chem.* **2011**, *46*, 4897.
- 16- Clarke, H. T.; Davis, A. W. *Org. Synth.* **1941**, *1*, 478.
- 17- Silva, J. M. B.; Hollenbach, C. B. *Arq. Inst. Biol.* **2010**, *2*, 636.
- 18- Minzi, O. M. S.; Rais, M.; Svensson, J.O.; Gustafsson, L. L.; Ericsson, O. J. *chromatogr. B*. **2003**, *783*, 473.
- 19- Dua, V. K.; Gupta, N. C.; Sharma, V. P.; Subbarao, S. K. *J. Chromatogr. B* **2004**, *803*, 371.
- 20- Zahradnik, R. Advances in Heterocyclic Chemistry,' ed. A. R. Katritzky, Academic Press, New York, vol. 6, 1965.
- 21- Cutler, R. A.; Surrey, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, *72*, 3394.
- 22- Cheng, J.; Zeidan, R.; Mishra, S.; Liu, A.; Pun, S. H.; Kulkarni, R. P.; Jensen, G. S.; Bellocq, M. C.; Davis, M. *E. J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 6522.
- 23- Modh, P. R.; Shah, D.; Chikhalia, K. H. *Ind. J. Chem.* **2013**, *52*, 1318.
- 24- (a) Liao, V. H.; Yu, C. W.; Chu, Y.J.; Li, W.H.; Hsieh, Y.C.; Wang, T.T. *Mech. Ageing Dev.* **2011**, *132*, 480. (b) Bohr, V.A., Anson, R.M. *Mutat. Res.* **1995**, *338*, 25.
- 25- England, T. G.; Jenner, A.; Aruoma, O. I.; Halliwell, B. *Free Radical Res.* **1998**, *29*, 21.
- 26- Kirti, B.B.S.; Murlidhar, N.S.S. *J. Korean Chem. Soc.* **2011**, *55*, 805.
- 27- Polonini, H. C.; Dias, R. M. P.; Souza, I.O .; Gonçalves, K. M.; Gomes, T. B. B.; Raposo, N. R. B.; Silva, A. D. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *23*, 4506.
- 28- Kharasch, N.; Meyers, C.Y. "Organic Sulphur Compounds" Pergamon Press, New York, vol. 2, 1966.
- 29- (a) Carruters, W. "Some Modern Methods of Organic Synthesis" 2a edição, Cambridge, University Press, New York, 1978. (b) Streiwieser, A.; Willians, J. *E. J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 191. (c) Seebach, D.; Pelleties, N. *Chem. Ber.* **1972**, *105*, 511.
- 30- (a) Corma, A.; González-Arellano, C.; Iglesia, M.; Sánchez, F. *Applied Catalysis A: General* **2010**, *375*, 49; (b) Sahasranaman, S.; Howard, D.; Roy, S. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **2008**, *64*, 753.
- 31- Marcantoni, E.; Massaccesi, M.; Pertini, M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4553.
- 32- El-Nezhawy, A. O. H. ;Biuomy, A. R.;Hassan, F. S.; K. Ismaiel, A. K.;Omar, H. A. *Bioorg. Med Chem.* **2013**, *21*, 1661.

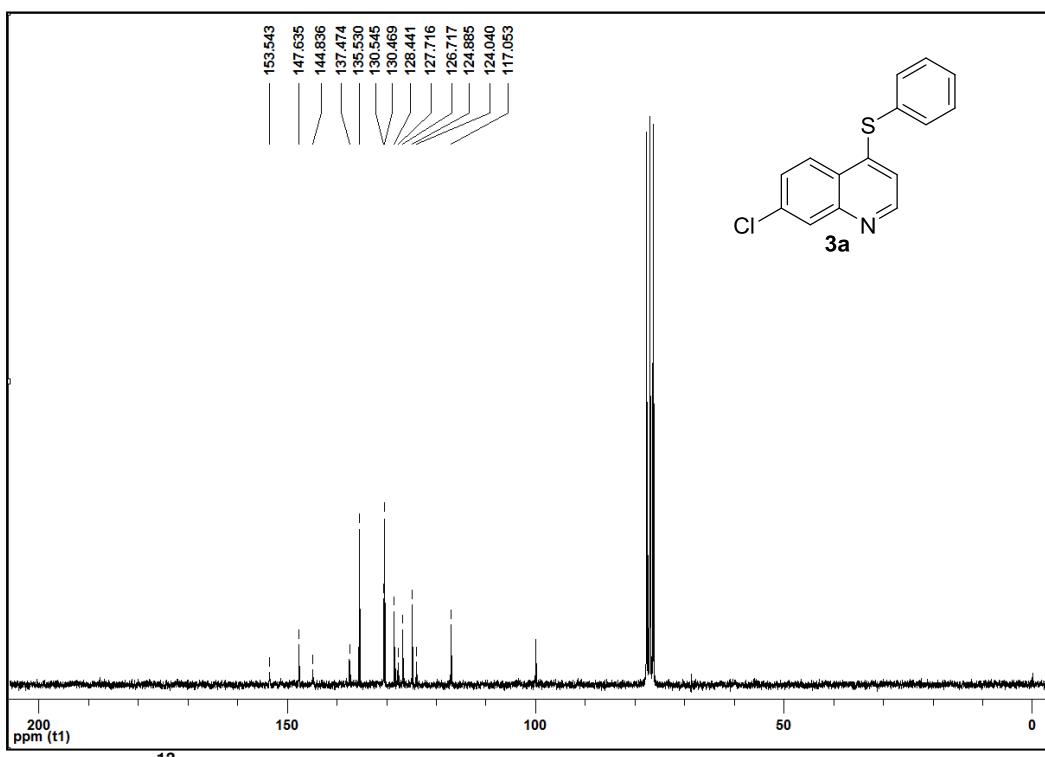
- 33-** Gangjee, A.; Zeng, Y.; Talreja, T.; McGuire, J. J.; Kisliuk, R. L.; Queener, S. F. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3046.
- 34-** Alves, D.; Lara, R. G.; Contreira, M. E.; Radatz, C. S.; Duarte, L. F.; Perin, G. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 3364.
- 35-** Buchwald, S.L.; Bolm, C. *Angew. Chem.* **2009**, *48*, 5586.
- 36-** Correa, A.; Bolm, C *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 9018.
- 37-** Zheng, J.; Jin, S.; Xufeng, L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2558.
- 38-** Gilman, H.; Ingham, R. K.; Wu, T. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, *74*, 4452.
- 39-** Wolf, C.; Lerebours, R. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7077.

**Espectros Seleccionados**

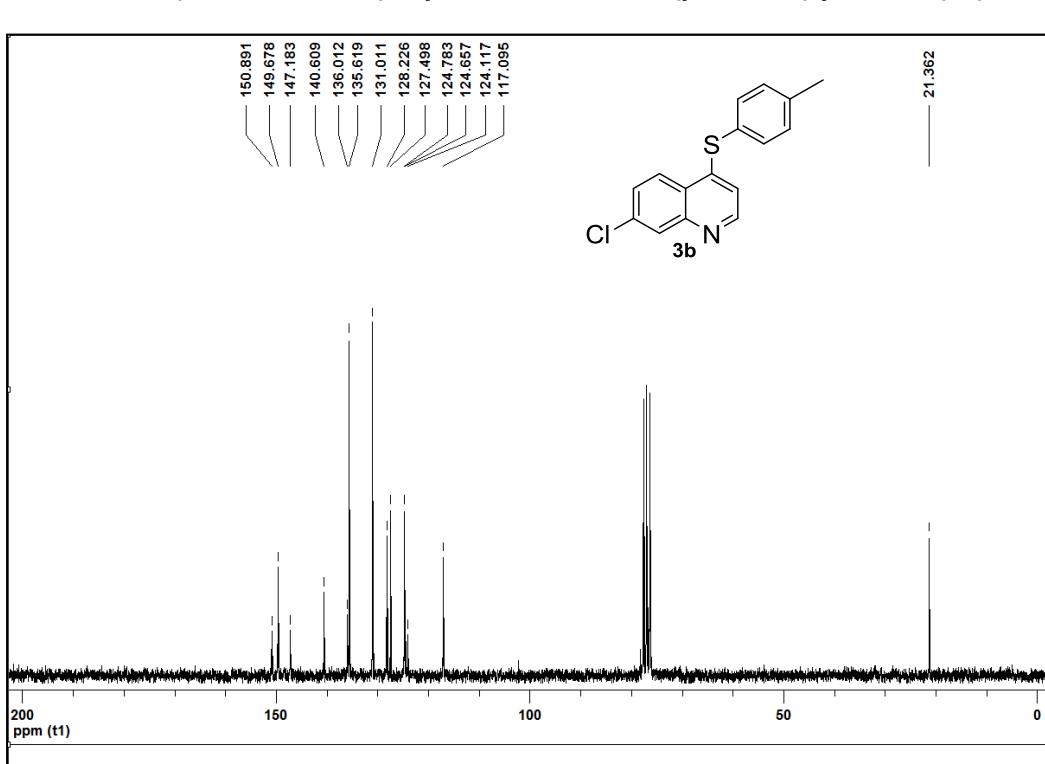
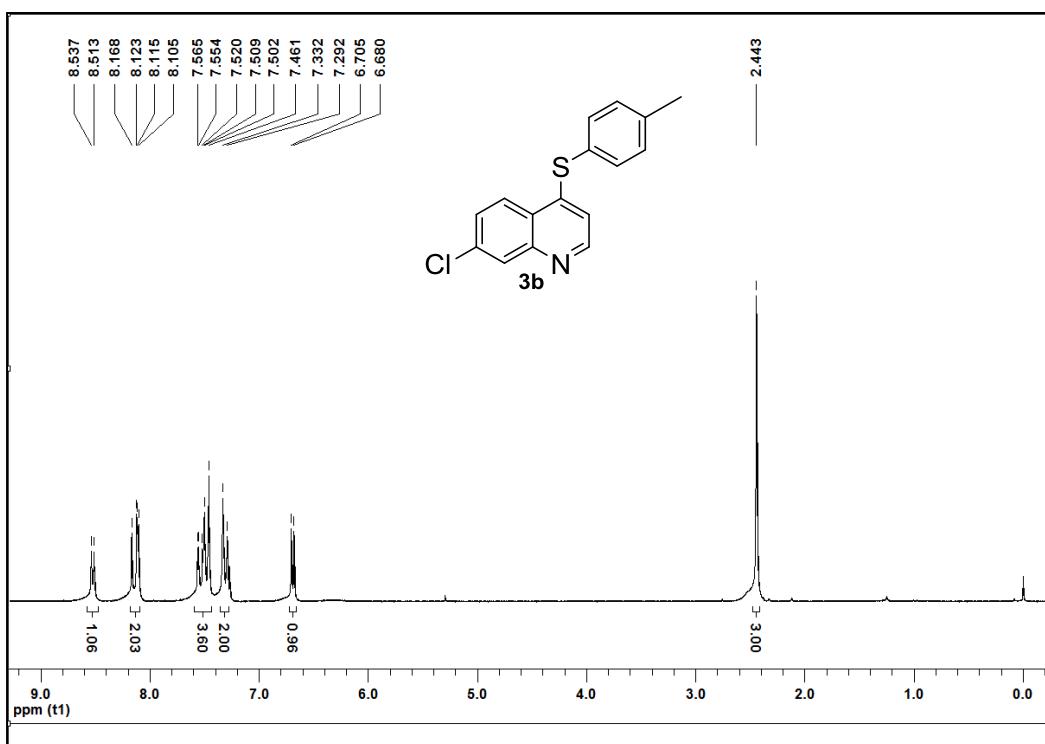
## 7. Espectros Selecionados

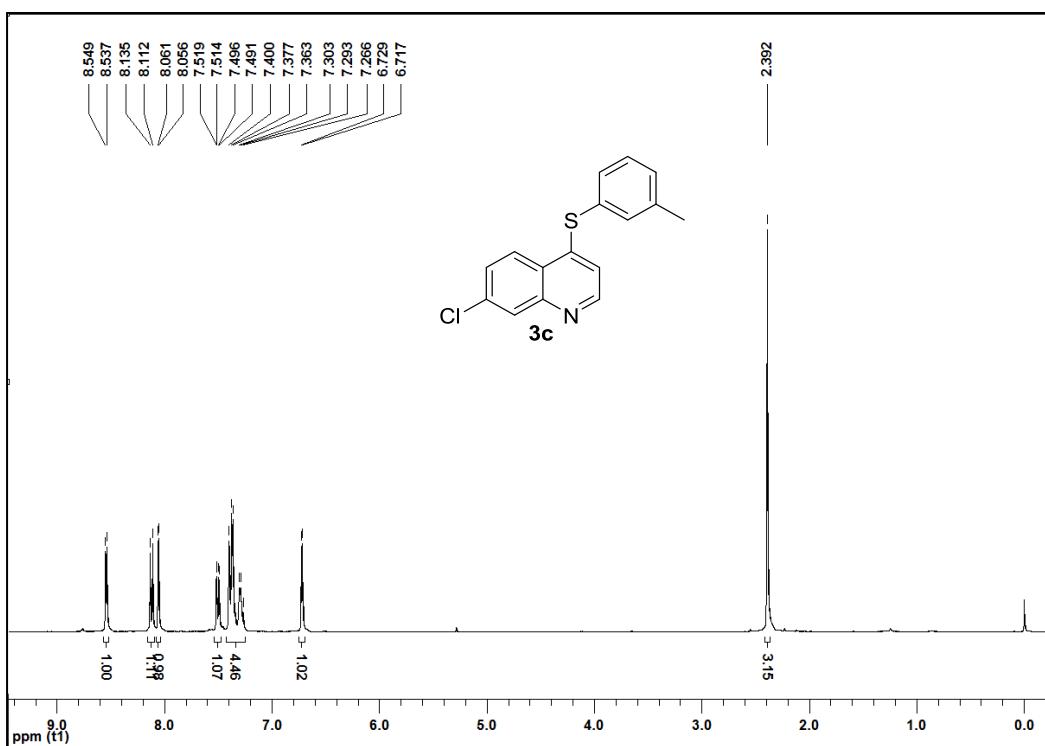


RMN  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro da 7-cloro-4-(feniltio)quinolina (3a)

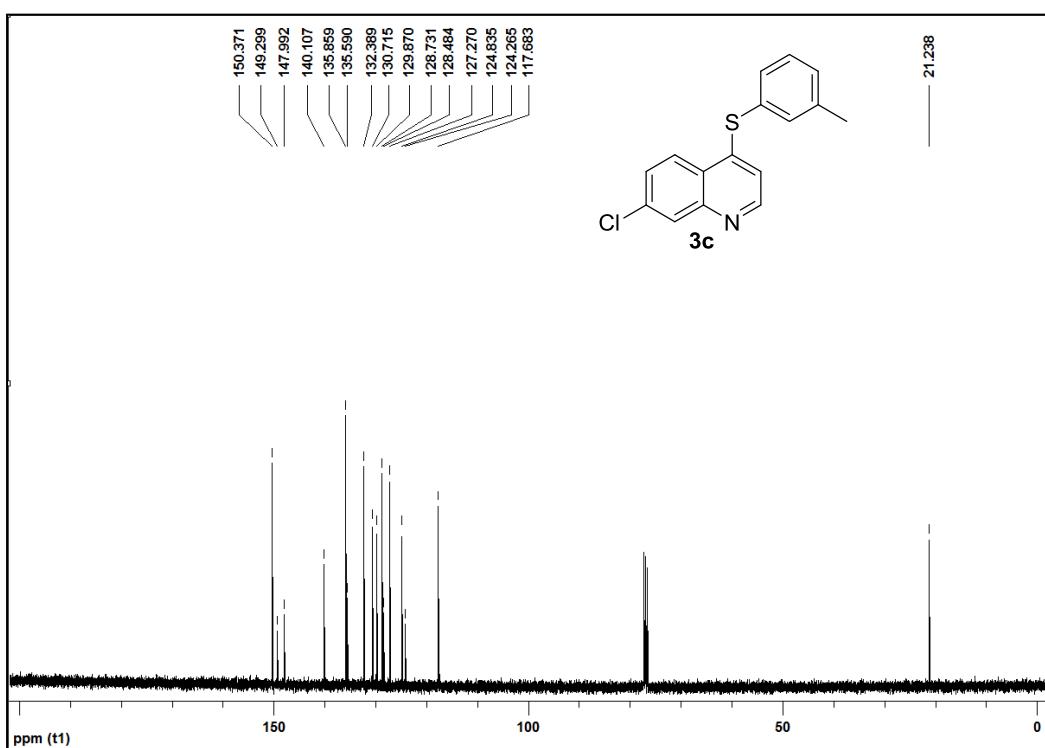


RMN  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro da 7-cloro-4-(feniltio)quinolina (3a)

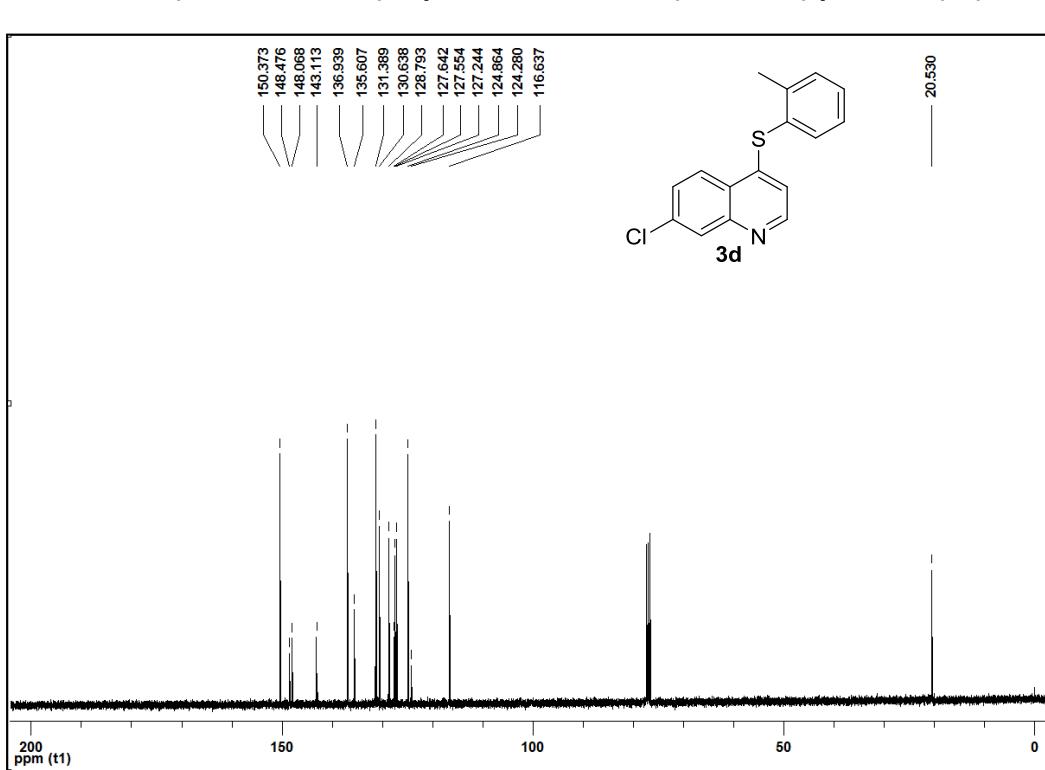
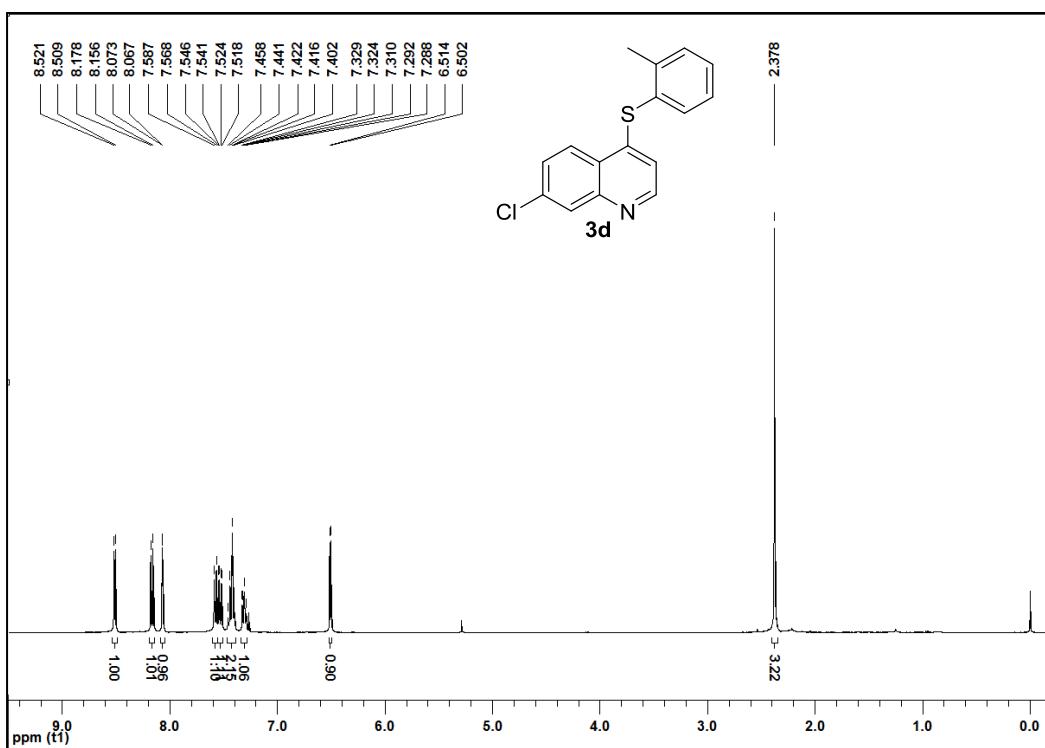


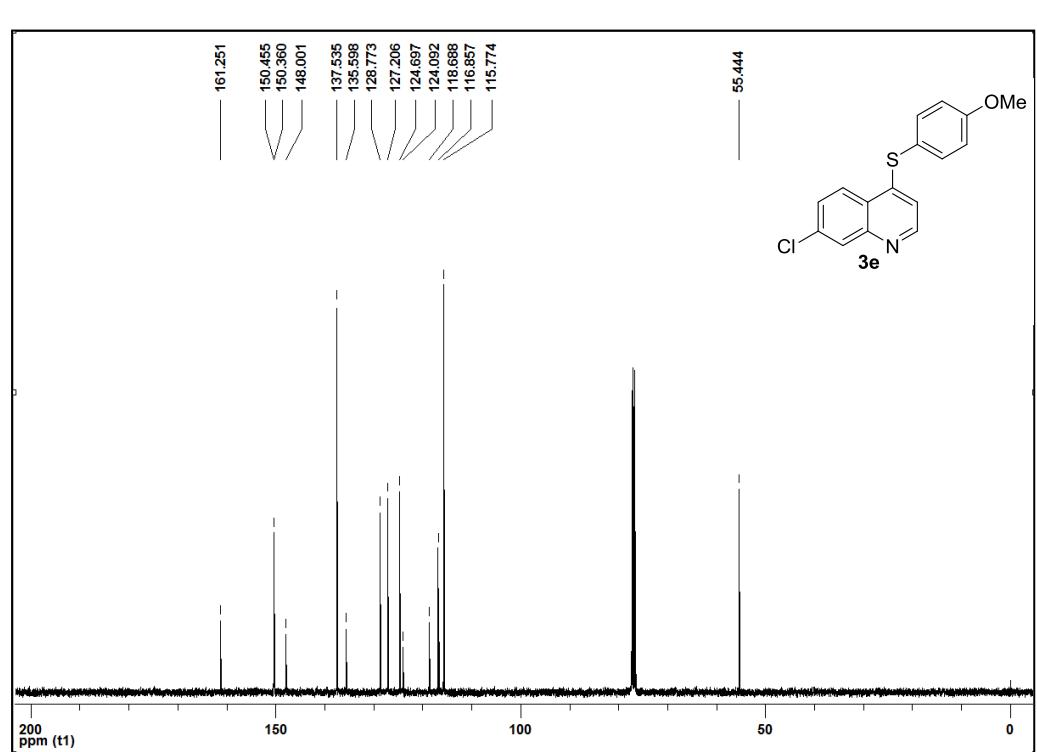
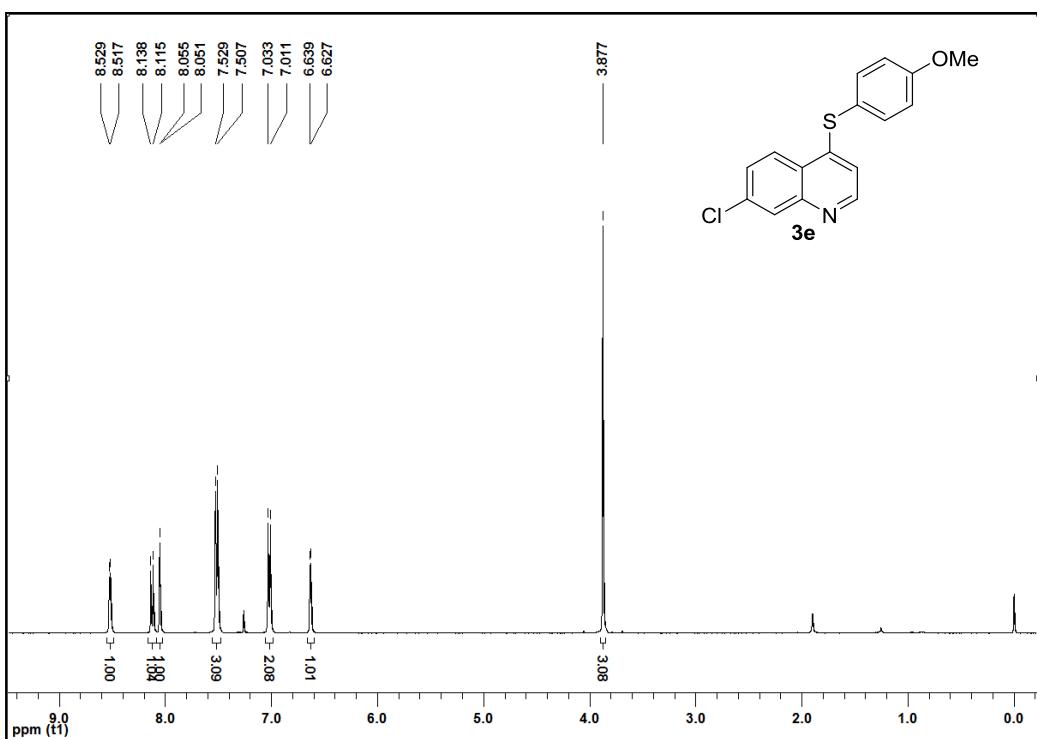


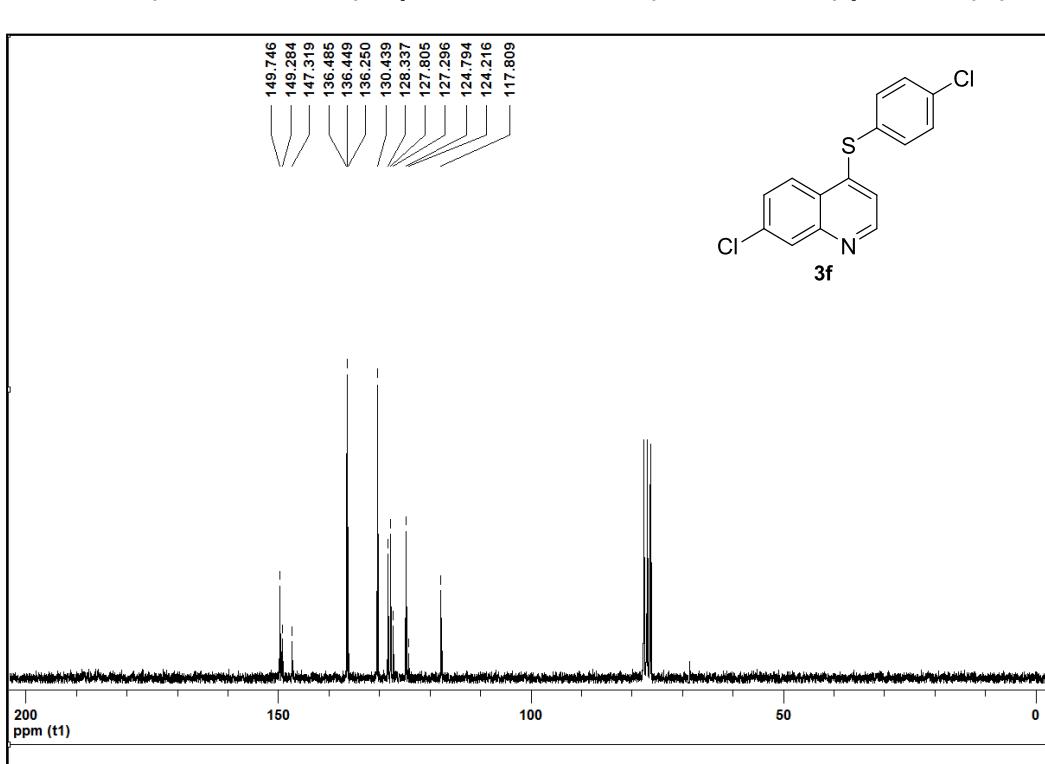
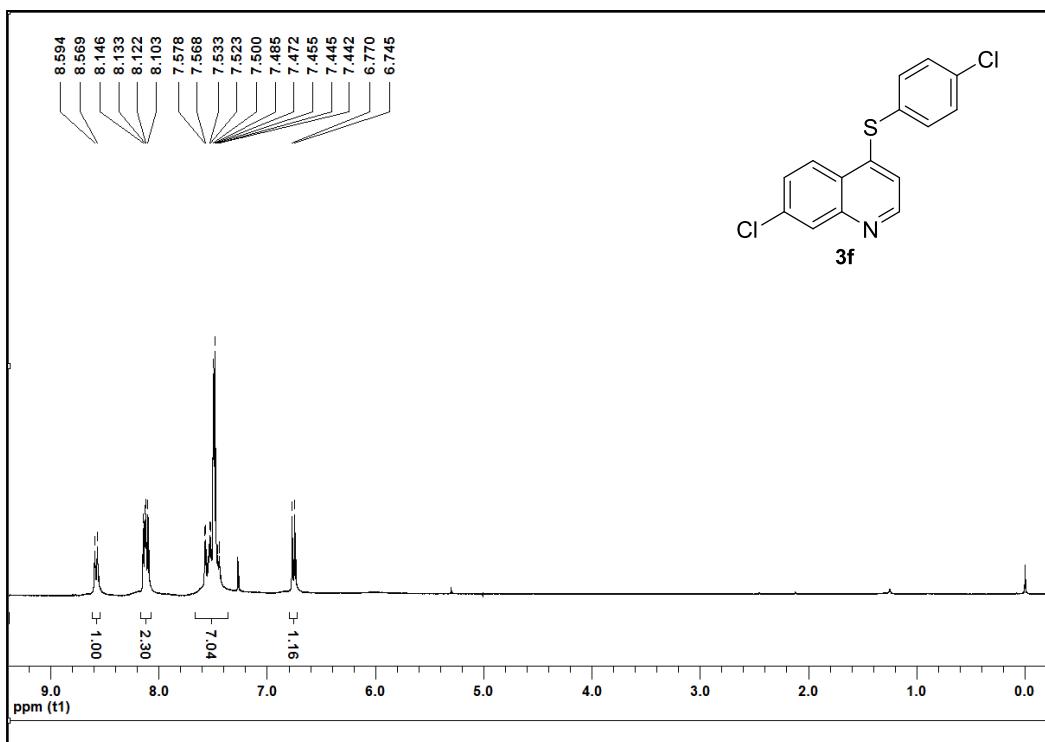
**RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro da 7-cloro-4-(*m*-toluiltio)quinolina (**3c**)**

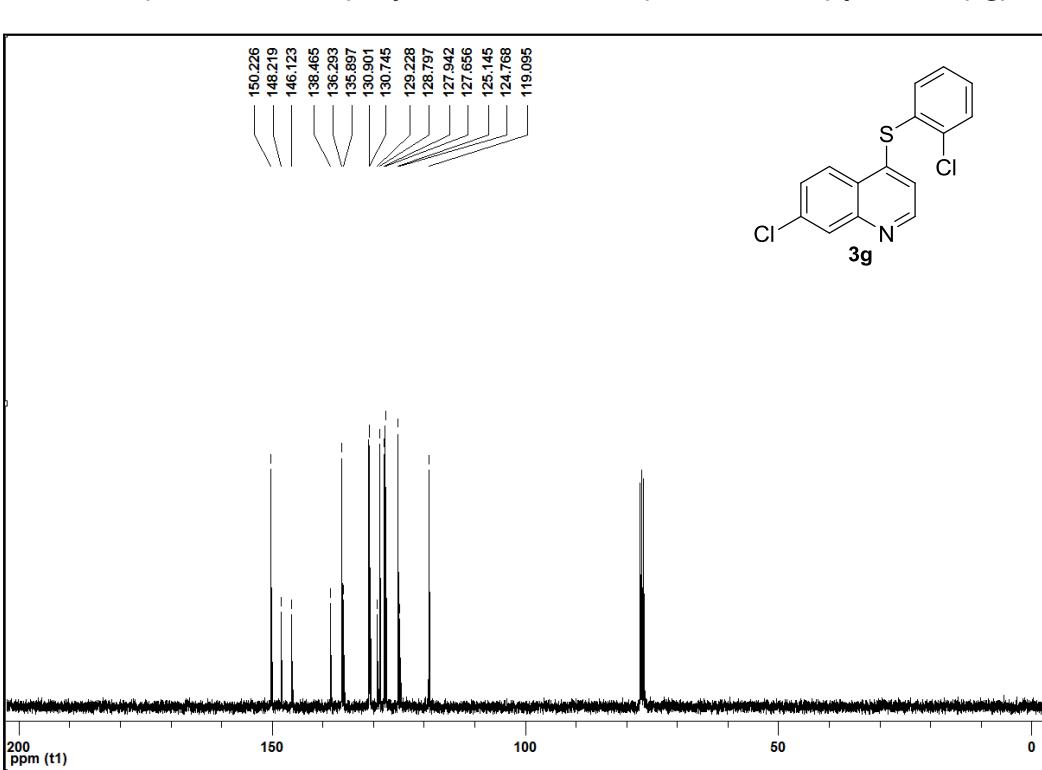
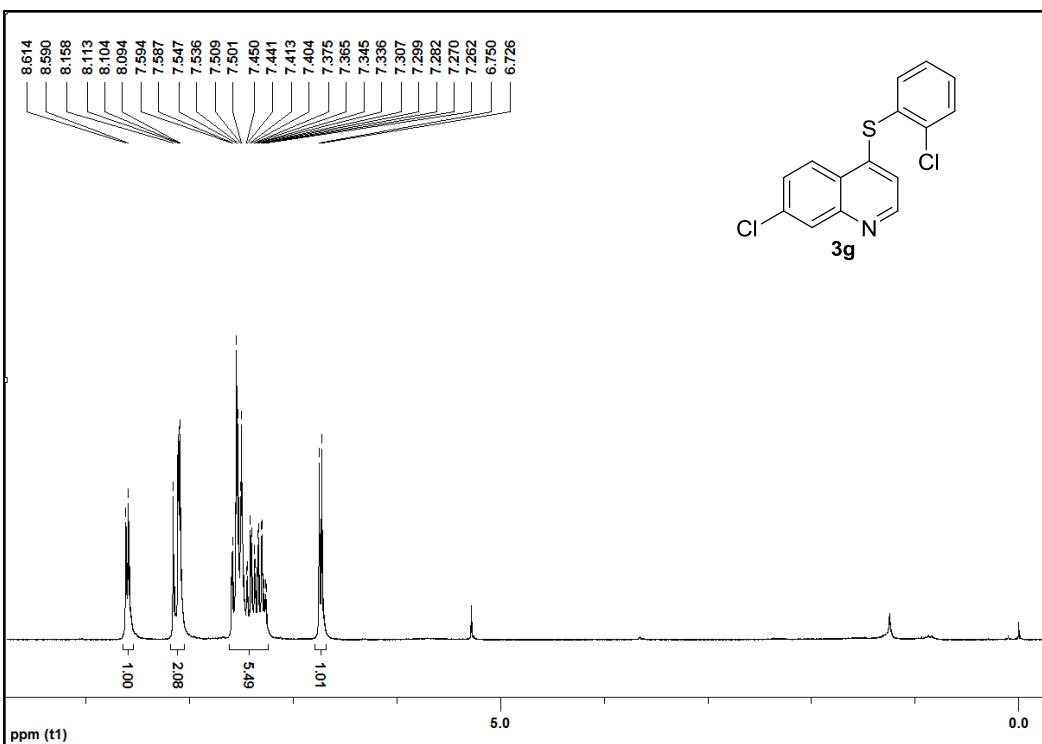


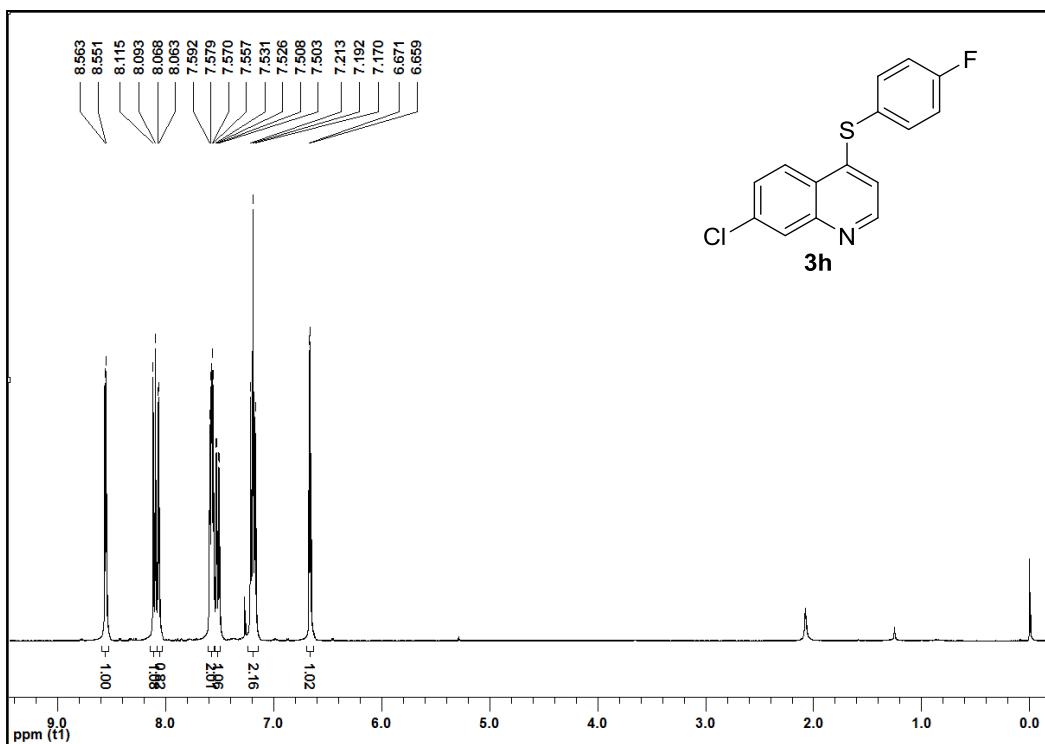
**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro da 7-cloro-4-(*m*-toluiltio)quinolina (**3c**)**



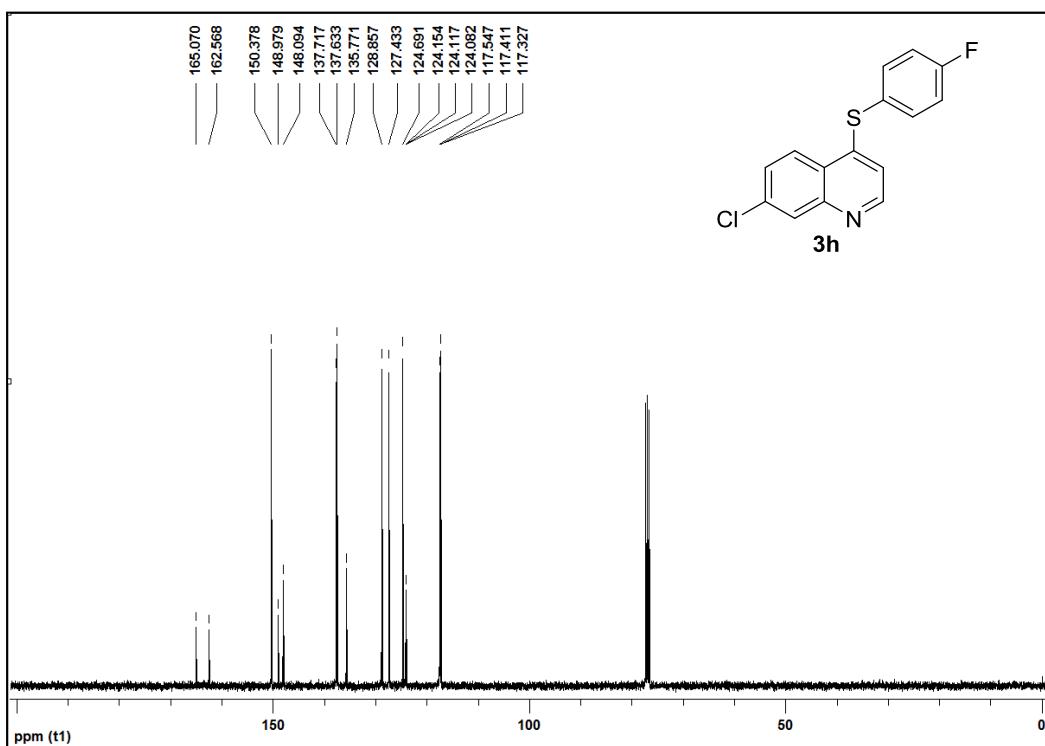




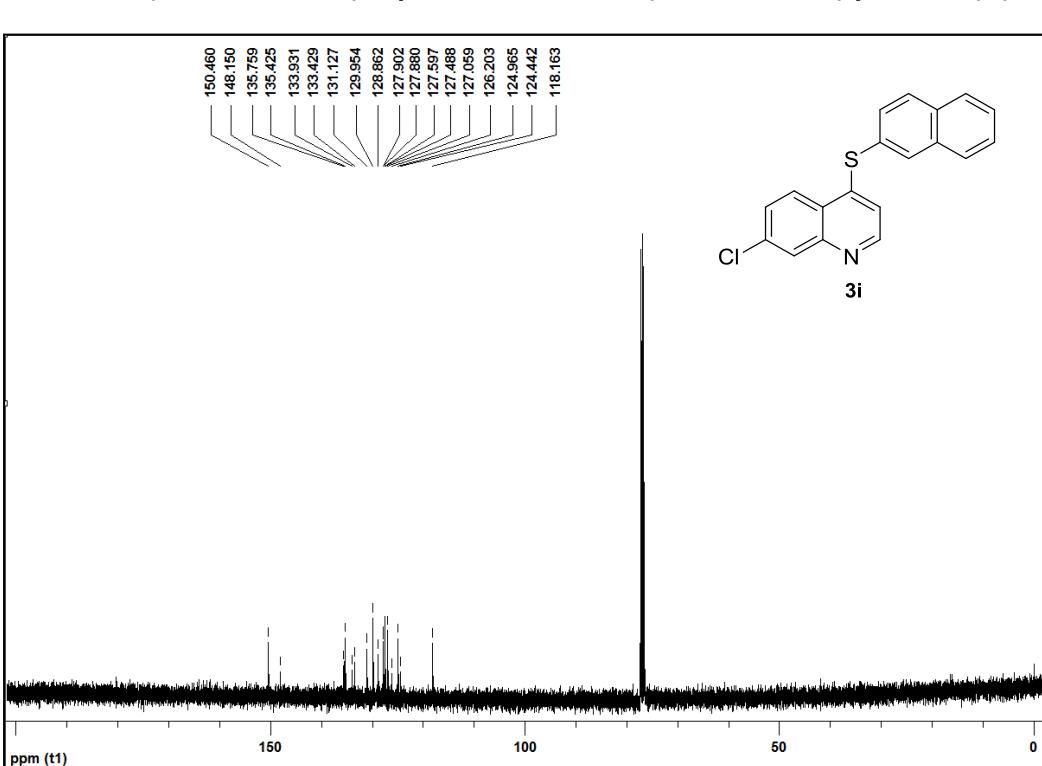
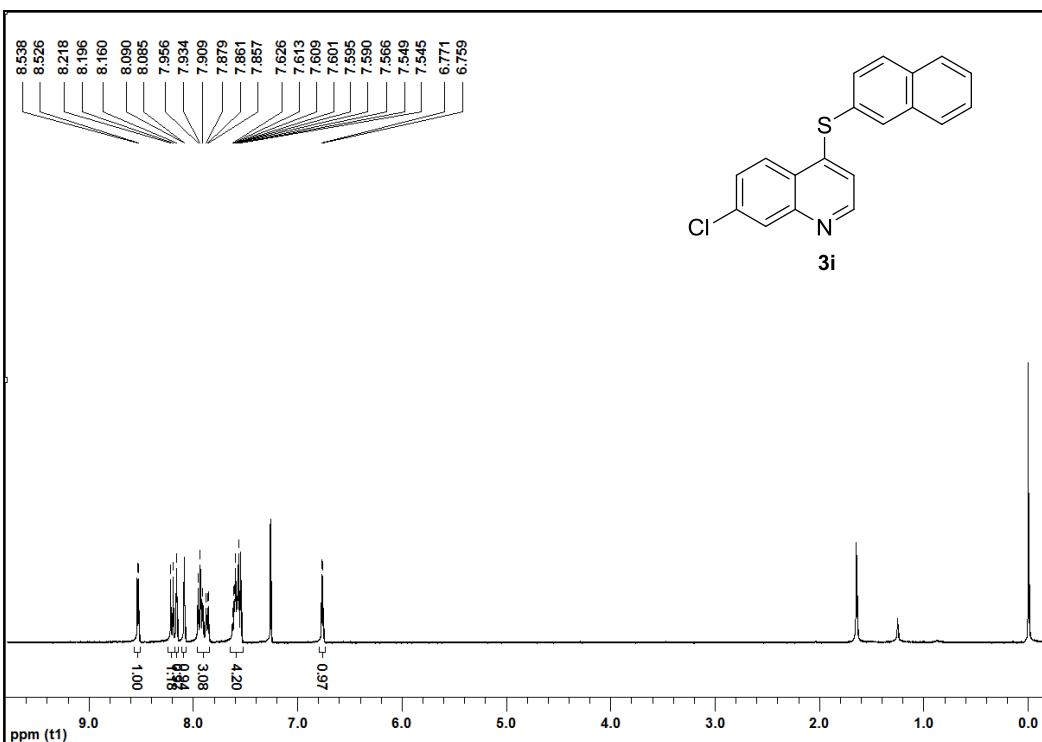


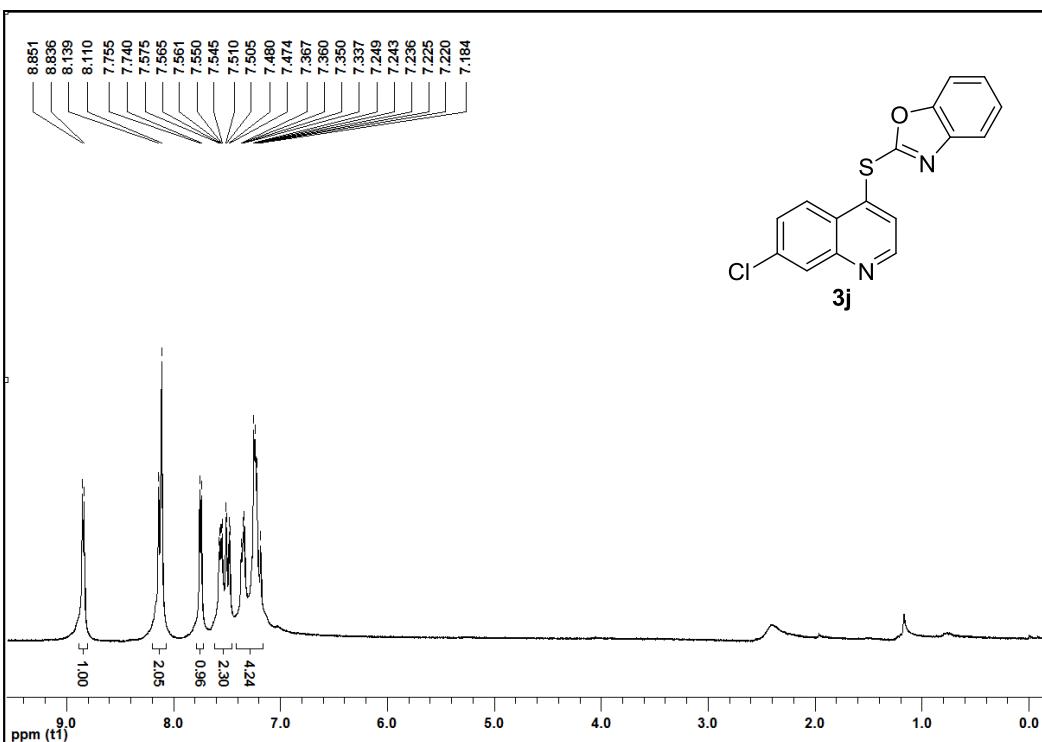


RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro da 7-cloro-4-(4-fluorofeniltio)quinolina (3h)

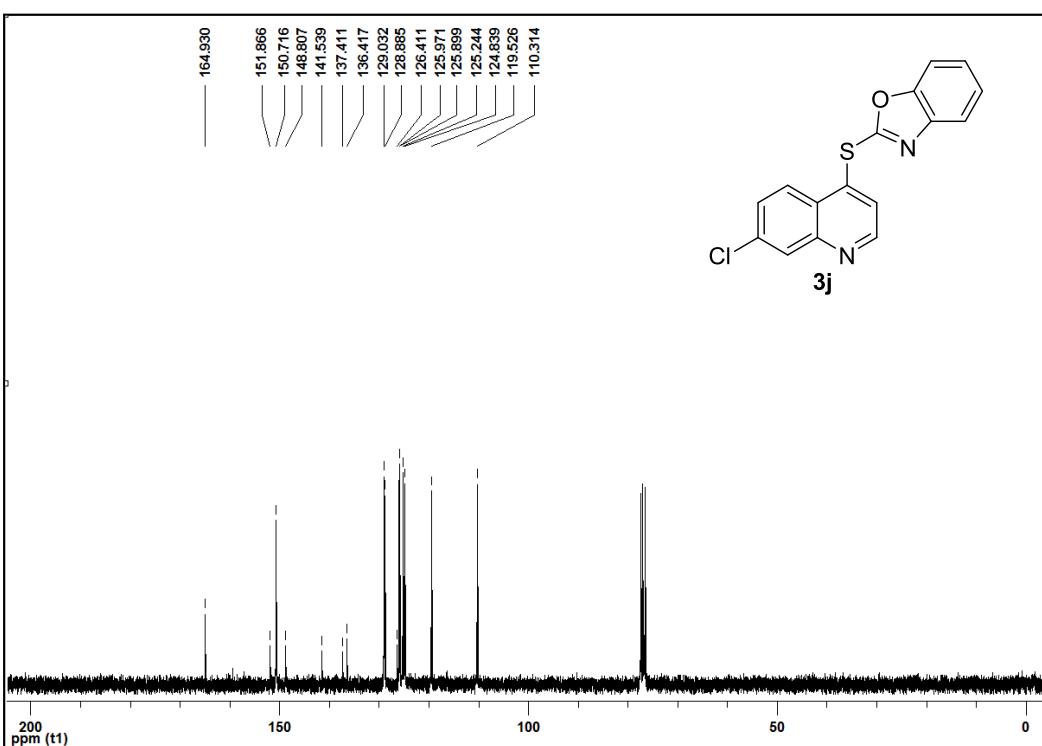


RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro da 7-cloro-4-(4-fluorofeniltio)quinolina (3h)





**RMN  $^1\text{H}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro da 2-((7-cloroquinolin-4-il)thio)benzo[d]oxazol (3j)**



**RMN  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) espectro da 2-((7-cloroquinolin-4-il)thio)benzo[d]oxazol (3j)**

