

Universidade Federal de Juiz de Fora
Pós-Graduação em Química
Mestrado em Química

Rafael Mafra de Paula Dias

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO BIOLÓGICA DE DERIVADOS
4-AMINOQUINOLÍNICOS E 4-MERCAPTOQUINOLÍNICOS**

Juiz de Fora
2011

Rafael Mafra de Paula Dias

**Síntese e Avaliação Biológica de Derivados
4-Aminoquinolínicos e 4-Mercaptoquinolínicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química, área de concentração: Química Orgânica, da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial para a obtenção do Título de Mestre em Química.

Orientador: Prof. Dr. Adilson David da Silva

Co-Orientador: Prof. Dr. Cláudio Galuppo Diniz

Juiz de Fora

2011

Dedico este trabalho aos meus pais João e Vera, minha irmã Ludymila e minha namorada Junya, pois nada seria possível e nem faria sentido sem a presença de vocês.

Agradecimentos

A *Deus*.

Aos meus pais, *João* e *Vera*, que sempre me apoiaram e me proporcionaram a força e o incentivo para persistir, por mais árduo que fosse o caminho.

A minha irmã *Ludymila* pelas palavras de motivação e paciência com a minha aparente rabugice e esquecimento no final dessa etapa.

Ao professor *Adilson David da Silva* pela confiança depositada em todas as atividades, pela amizade e pela orientação além dos parâmetros profissionais.

Ao professor *Cláudio Galuppo Diniz* pela co-orientação, paciência, atenção e disposição a ensinar.

A *Junya*, pela paciência, dedicação, companheirismo e compreensão em todo o tempo, sempre dizendo palavras certas em horas incertas e, mesmo um pouco distante, sempre esteve presente.

Ao *Gustavo Senra*, por reunir em uma pessoa as qualidades de um grande amigo e “co-orientador”; na verdade, meu irmão mais velho.

A dois grandes parceiros: *Zão* e *Fábio*, pelas boas risadas, pelas madrugadas dos fins de semana de estudo (mesmo com as respectivas namoradas não acreditando muito), e pela parceria em todos os momentos.

Aos amigos do laboratório: *Arturene* (minha Mãe científica, pela paciência e disposição para me ensinar me encaminhando nos primeiros passos); *Roberta* (pelo exemplo de organização e pelas pérolas sempre nos momentos oportunos); *Juliana* (pelas boas conversas e pelo exemplo de profissionalismo e dedicação); *Marcos* (pelo bom-humor e pelo exemplo de força de vontade); aos mais novos: *Isabela* (pela confiança, respeito e auxílio nessa etapa final – além das inúmeras gargalhadas) *Larissa* e *Pedro* (pela confiança e pela nova amizade).

Aos amigos da Microbiologia, em especial: *Felipe*, *Thiago*, *Job* e *Leandro*, que me auxiliaram em boas discussões a respeito de um mundo microscópico visto por outro olhar, bem como discussões sobre o Flamengo e Rock ‘n’ Roll.

Ao professor *Richard Michael Grazul* pela atenção e contribuições no exame de qualificação e no decorrer do mestrado.

Ao professor *Giovanni Wilson Amarante* pelas contribuições no exame de qualificação.

A professora *Elaine Soares Coimbra* pelas contribuições valiosas à dissertação.

A professora *Heveline Silva* pelo interesse no trabalho e, por conseqüência, continuidade ao mesmo com a síntese de complexos; bem como a *Juliana* pela dedicação e confiança nesse pouco tempo de convívio.

Aos demais *amigos do Nupeq* que compartilharam as experiências deste trabalho nestes dois anos.

Aos professores do *Departamento de Química* que tanto contribuíram para minha formação.

Aos professores do *Departamento de Microbiologia* pelo carinho e atenção dedicados ao “menino da química”, em especial a professora *Vânia Lúcia da Silva*.

Aos *amigos da república (Marcone, Mateus e Marlon)* por compartilharem boas risadas e por auxiliarem-me tirando da frente dos livros. Em especial, meu velho parceiro de caminhada *Marlón*.

Aos demais *familiares e amigos* que de alguma forma contribuíram para mais esta etapa.

A *CAPES* pelo auxílio financeiro e a *Universidade Federal de Juiz de Fora* pela infraestrutura.

Resumo

Este trabalho intitulado **Síntese e Avaliação Biológica de Derivados 4-Aminoquinolínicos e 4-Mercaptoquinolínicos** está dividido em duas partes e descreve a síntese de compostos quinolínicos acoplados a moléculas e/ou compostos heterocíclicos com atividade biológica.

A primeira parte que trata da obtenção de derivados 4-aminoquinolínicos, apresenta a síntese de 20 substâncias no qual acoplou-se derivados de sulfanilamida, isoniazida e ácido 4-aminosalicílico ao núcleo quinolínico.

A segunda parte trata da obtenção de derivados 4-mercaptoquinolínicos visando a obtenção de 12 substâncias acoplando o núcleo quinolínico a outros heterocíclicos (2-mercaptobenzotiazol e 4-mercaptopiridina).

Das 32 substâncias obtidas, 11 são inéditas e todas foram devidamente caracterizadas por técnicas espectroscópicas.

Submeteram-se estas à avaliação biológica em parasitas causadores da Leishmaniose e em bactérias patogênicas Gram-positivas e Gram-negativas, bem como testes de citotoxicidade. Considerando as 15 substâncias testadas, 13 não se mostraram citotóxicas nas concentrações avaliadas e 11 apresentaram alguma atividade biológica, seja em promastigotas do gênero *Leishmania* ou em bactérias patogênicas.

Palavras chave: 4,7-dicloroquinolina, 4-aminoquinolinas, 4-mercaptoquinolinas, antileishmania, antibacterianos.

Abstract

This work entitled **Synthesis and Biological Evaluation of 4-Aminoquinolines and 4-Mercaptoquinolines Derivatives** is divided in two parts and describes the synthesis of quinolinic compounds coupled to molecules and / or heterocyclic compounds with biological activity.

The first part deals with obtaining of 4-aminoquinolines derivatives. It presents the synthesis of 20 substances made by the coupling of sulfanilamide, isoniazid and 4-aminosalicylic acid derivatives to the quinolinic nucleus.

The second part deals with obtaining of 4-mercaptoquinolines derivatives to obtain 12 substances with the quinolinic nucleus coupled to other heterocyclic (2-mercaptobenzothiazole and 4-mercaptopyridine).

Of the 32 substances synthesized, 11 are new and all were properly characterized by spectroscopic techniques.

The compounds were submitted to the biological evaluation against parasites that cause leishmaniasis and pathogenic Gram-positive and Gram-negative bacteria, as well as cytotoxicity tests. Considering the 15 substances tested, 13 were not cytotoxic at the concentrations evaluated, and 11 showed some biological activity, either in promastigotes of the *Leishmania* genus or pathogenic bacteria.

Key-words: 4,7-dichloroquinoline, 4-aminoquinolines, 4-mercaptoquinolines, anti-leishmanial, anti-bacterials

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Dados de RMN ¹³ C (C3 e C5), faixa de fusão e rendimento dos derivados da sulfanilamida.....	38
Tabela 2	Tentativas de síntese dos compostos 2a , 2b e 2c	39
Tabela 3	Tentativas de obtenção do composto 7a	53
Tabela 4	Sinais de RMN ¹ H (H1' e H3'), RMN ¹³ C (C1' e C3'), faixa de fusão e rendimento dos compostos 8 e 9	62
Tabela 5	Avaliação da citotoxicidade de derivados 4-aminoquinolínicos em macrófagos peritoneais de camundongos.....	67
Tabela 6	Efeito dos compostos 4-aminoquinolínicos em promastigotas de <i>Leishmania chagasi</i>	73
Tabela 7	Halo de inibição dos compostos 4-aminoquinolínicos em bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.....	74
Tabela 8	Concentração inibitória mínima dos compostos 4-aminoquinolínicos.....	77

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Estruturas químicas de Prontosil e Sulfanilamida.....	15
Figura 2	Estruturas químicas de sulfas comerciais.....	16
Figura 3	Estrutura química da quinina e reatividade do anel quinolínico.....	17
Figura 4	Estrutura química de alguns agentes antimaláricos quinolínicos.....	18
Figura 5	Algumas atividades biológicas envolvendo o núcleo quinolínico.....	18
Figura 6	Medicamentos destinados às Doenças Negligenciadas entre 1975 e 2004.....	20
Figura 7	Estrutura química dos compostos antileishmania mais utilizados.....	20
Figura 8	Estrutura química de compostos antileishmania derivados da sulfanilamida.....	21
Figura 9	Estrutura química do GSK299423.....	22
Figura 10	Estrutura química da Isoniazida e do ácido 4-aminosalicílico	23
Figura 11	Estrutura química da diarilquinolina.....	23
Figura 12	Droga híbrida contendo o núcleo quinolínico.....	24
Figura 13	Estratégia de síntese dos derivados 4-aminoquinolínicos e 4- mercaptoquinolínicos.....	26
Figura 14	Rota sintética para a obtenção dos análogos de sulfanilamida.....	27
Figura 15	Rota sintética para a obtenção dos derivados 4-aminoquinolínicos.....	28
Figura 16	Rota sintética para a obtenção dos compostos 2r e 2q	29
Figura 17	Rota sintética para a obtenção dos intermediários mercaptos.....	30

Figura 18	Rota sintética para a obtenção dos derivados 4-mercaptoquinolínicos com extensão de cadeia.....	31
Figura 19	Rota sintética para a obtenção dos derivados 4-mercaptoquinolínicos sem extensão de cadeia.....	31
Figura 20	Esquema de síntese dos compostos 1a e 1b	32
Figura 21	Espectro de IV do composto 1b	33
Figura 22	Espectro de RMN ¹ H do composto 1b (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz).	34
Figura 23	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1b (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz).	34
Figura 24	Esquema de síntese do composto 1c	35
Figura 25	Espectro de IV do composto 1c	36
Figura 26	Espectro de RMN ¹ H do composto 1c (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz).	37
Figura 27	Espectro de RMN ¹³ C do composto 1c (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz)..	37
Figura 28	Estrutura dos compostos 2a , 2b e 2c	39
Figura 29	Esquema de síntese do composto 3	40
Figura 30	Espectro de RMN ¹ H do composto 1c (CDCl ₃ , 300 MHz).....	40
Figura 31	Compostos não obtidos no trabalho.....	41
Figura 32	Aminas aromáticas utilizadas no trabalho.....	42
Figura 33	Procedimento geral de obtenção dos derivados 4-aminoquinolínicos.....	43
Figura 34	Espectro de RMN ¹ H dos compostos 2d , 2m e 2p (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz).....	44
Figura 35	Espectro de RMN ¹³ C dos compostos 2d , 2m e 2p (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz).....	45
Figura 36	Esquema de síntese do composto 1o	46
Figura 37	Espectro na região do IV composto 1o	46
Figura 38	Espectro de RMN ¹ H do composto 1o (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz).	47
Figura 39	Esquema de síntese do composto 2q	48
Figura 40	Espectro Raman do composto 2q	48
Figura 41	Espectro de RMN ¹ H do composto 2q (DMSO- <i>d</i> ₆ , 300 MHz).	49
Figura 42	Espectro de RMN ¹³ C do composto 2q (DMSO- <i>d</i> ₆ , 75 MHz).	49
Figura 43	Esquema de síntese do composto 2r	50
Figura 44	Espectro de IV do composto 2r	51

Figura 45	Espectro de RMN ^1H do composto 2r (DMSO- d_6 , 300 MHz)..	51
Figura 46	Espectro de RMN ^{13}C do composto 2r (DMSO- d_6 , 75 MHz)..	52
Figura 47	Esquema de síntese do composto 5	54
Figura 48	Espectro de RMN ^1H do composto 5 (CDCl $_3$, 300 MHz).....	55
Figura 49	Tautomerismo associado ao composto 5	55
Figura 50	Espectro de RMN ^1H do composto 5 (DMSO- d_6 , 300 MHz)...	56
Figura 51	Estrutura dos compostos 6a - c , e 7a - c	56
Figura 52	Esquema de síntese do composto 6a	57
Figura 53	Espectro de IV do composto 6a	58
Figura 54	Espectro de RMN ^1H do composto 6a (CDCl $_3$, 300 MHz).....	58
Figura 55	Espectro de RMN ^{13}C do composto 6a (CDCl $_3$, 75 MHz).....	59
Figura 56	Espectro de RMN ^1H dos composto 6a, 6b e 6c (CDCl $_3$, 300 MHz).....	60
Figura 57	Espectro de RMN ^{13}C dos composto 6a, 6b e 6c (CDCl $_3$, 75 MHz).....	61
Figura 58	Esquema de síntese do composto 7a	62
Figura 59	Esquema de síntese dos compostos 7b e 7c	63
Figura 60	Espectro de RMN ^1H dos compostos 7a - c (CDCl $_3$, 300 MHz).....	64
Figura 61	Espectro de RMN ^{13}C dos compostos 7a - c (CDCl $_3$, 75 MHz).....	65
Figura 62	Esquema de síntese dos compostos 8 e 9	66
Figura 63	Espectro de RMN ^1H dos compostos 8 e 9 (CDCl $_3$, 300 MHz).....	66
Figura 64	Espectro de RMN ^{13}C dos compostos 8 e 9 (CDCl $_3$, 75 MHz)	67
Figura 65	Esquema de síntese do composto 11	68
Figura 66	Espectro de RMN ^1H do composto 11 (CDCl $_3$, 300 MHz).....	69
Figura 67	Espectro de RMN ^{13}C do composto 11 (CDCl $_3$, 75 MHz).....	70
Figura 68	Esquema de síntese do composto 12	70
Figura 69	Espectro de RMN ^1H do composto 12 (CDCl $_3$, 300 MHz).....	71
Figura 70	Espectro de RMN ^{13}C do composto 12 (CDCl $_3$, 75 MHz).....	71

	Relação estrutura-atividade para os compostos <u>2i - j</u> em <i>L.</i>	
Figura 71	<i>chagasi</i>	75
	Relação estrutura-atividade para os compostos <u>2n - r</u> em <i>L.</i>	
Figura 72	<i>chagasi</i>	76
	Relação estrutura-atividade para os compostos <u>2d - h</u> nas	
Figura 73	bactérias testadas.....	78
	Relação estrutura-atividade para os compostos <u>2k</u> nas	
Figura 74	bactérias testadas.....	79
Figura 75	Relação estrutura-atividade para os compostos <u>2n - r</u> nas	
	bactérias testadas.....	79

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

°C	graus Celsius
µg	Micrograma
AcOH	ácido acético
CCD	cromatografia em camada delgada
CIM	concentração inibitória mínima
cm ⁻¹	centímetros recíprocos
DMSO	Dimetilsulfóxido
enc.	Encontrado
Et ₃ N	Trietilamina
EtOH	Etanol
exp.	Experimental
h	Horas
IV	Infravermelho
K ₂ CO ₃	carbonato de potássio
lit.	Literatura
M	Molar
M	Massa
M.O.	Microondas
MeCN	Acetonitrila
MHz	mega hertz
min	Minutos
mL	Mililitro
Na ₂ S ₂ O ₃	tiosulfato de sódio
NaI	iodeto de sódio
NaS	sulfito de sódio
ng	Nanograma
NH ₂ CSNH ₂	Tiouréia
OMS	Organização Mundial da Saúde

ppm	partes por milhão
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente a meticilina
SN _{Ar}	substituição nucleofílica aromática
t.a.	temperatura ambiente
THF	Tetrahidrofurano
V	Volume
W	Watts
Ac ₂ O	anidrido acético
AcOEt	acetato de etila
<i>J</i>	Constante de acoplamento
M	Multiplete
T	Triplete
d	Dupleto
dd	Dupleto Duplo
δ	deslocamento químico
$\bar{\nu}$	número de ondas

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	15
2. JUSTIFICATIVA.....	25
3. OBJETIVOS.....	26
4. METODOLOGIA	27
5. RESULTADOS E DISCUSSÕES	32
5.1 Derivados da Sulfanilamida	32
5.2 Derivados 4-aminoquinolínicos	43
5.3 Derivados 4-mercaptoquinolínicos	54
5.4 Ensaios Biológicos.....	72
6. PARTE EXPERIMENTAL	82
7. CONCLUSÃO	138
REFERÊNCIAS	139

1. INTRODUÇÃO

A busca por substâncias bioativas de origem natural ou sintética aguça a curiosidade e o fascínio do homem desde tempos imemoriais em razão da extensa aplicabilidade que tais compostos apresentam. Tal interesse foi de grande valia para o desenvolvimento de grandes áreas do conhecimento, entre elas a química medicinal.¹

Após a II Guerra Mundial, o crescimento deste ramo da química esteve aliado à química sintética, mais especificamente aos fármacos sintéticos.² Importantes classes de moléculas bioativas iniciaram uma verdadeira revolução na produção de drogas pelos benefícios conferidos à humanidade, citando como exemplo as sulfas e os compostos heterocíclicos.³

A Era das Sulfonamidas (ou sulfas), historicamente iniciou-se em meados da década de 30, como agentes antimicrobianos na utilização de um azo corante (denominado Prontosil®) para o tratamento de infecções causadas por *Streptococcus*. A descoberta teve tamanho impacto que instigou a utilização deste não somente para infecções estreptocócicas, mas também frente a outras infecções bacterianas, reduzindo os índices de morbidez e mortalidade relacionados a essas doenças.

Descobriu-se posteriormente que a atividade microbiana do Prontosil era devido à sulfanilamida (produto metabolizado *in vivo*), e aliado ao largo espectro de ação antimicrobiana, abriu-se espaço para o amplo desenvolvimento de fármacos do tipo sulfa (Figura 1).⁴

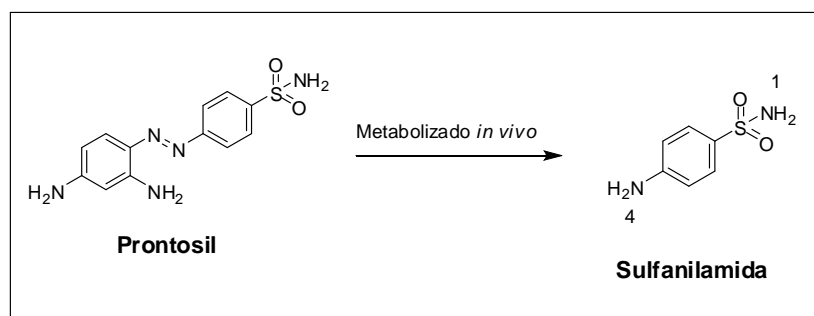


Figura 1. Estruturas químicas de Prontosil e Sulfanilamida

O termo 'sulfa' ou 'sulfonamida' tem como característica química a presença do grupo $R-SO_2-NR'R''$, sendo que, a variação dos grupos 'R' ligados determina as diferentes propriedades físicas e químicas dos compostos que o contém. Comumente estes termos são utilizados para fazer menção aos derivados do 4-aminobenzenosulfonamida (sulfanilamida), em razão da popularização (ou utilização) destes compostos ao longo dos anos. Na sulfanilamida e derivados, o nitrogênio amídico presente no grupo sulfa é designado como *N1* e o nitrogênio do grupo amina (posição 'para' do anel) como *N4*.⁵

O grupo SO_2 , por apresentar caráter retirador de elétrons, faz com que o nitrogênio amídico torne-se parcialmente eletropositivo e, por conseqüência, o hidrogênio relativamente ácido. Essa acidez tem grande repercussão no meio biológico, pois ela determina a solubilidade e a potencialidade de efeitos adversos: a baixa acidez deste hidrogênio caracteriza uma menor solubilidade da sulfa e maior tendência de acúmulo da droga no organismo.⁶

Como meio de contornar esse problema de baixa solubilidade e potencializar a ação da droga, a inserção de heterocíclicos ligados ao *N4* aumentou a acidez do hidrogênio amídico (uma vez que tais grupos são bons aceptores de elétrons) e, por conseqüência, elevou a potencialidade biológica das sulfas levando a outros fármacos da mesma classe (Figura 2).⁷

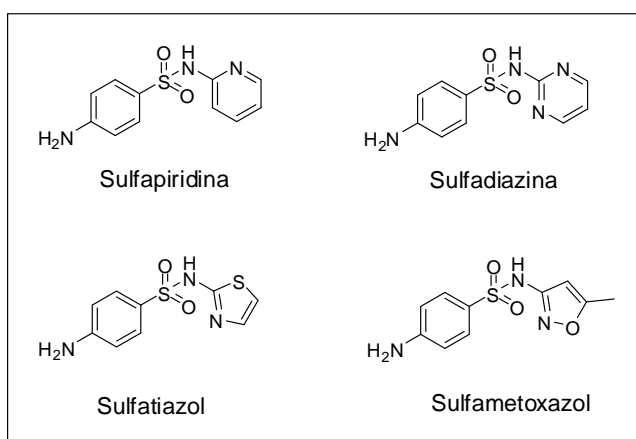


Figura 2. Estruturas química de sulfas comerciais

Entretanto, a utilização de compostos heterocíclicos não foi importante só para o desenvolvimento dos fármacos tipo sulfa, mas também na química medicinal como um todo, visto que mais de 65% dos fármacos atualmente comercializados apresentam algum heterocíclico.⁸

Um composto heterocíclico é por definição um composto orgânico estável cíclico (aromático ou não), com um ou mais átomos diferentes de carbono no anel. Tal átomo diferente de carbono é denominado heteroátomo e em sua maioria são átomos de N, S ou O.⁹

Dentro de diversas classes de heterocíclicos existentes, uma das principais não só em números, mas também em aplicabilidade (principalmente na síntese de moléculas bioativas) é a classe das quinolinas. Presentes em produtos naturais e fármacos sintéticos esta classe impulsionou a química medicinal de antimaláricos a partir de um derivado quinolínico eficaz contra parasitos da doença.¹⁰

As quinolinas (também chamadas de benzopiridinas) são heterocíclicos que apresentam em sua estrutura como heteroátomo um nitrogênio. A reatividade do anel quinolínico dá-se principalmente por substituições nucleofílicas aromáticas nas posições C2 e C4, pois o ataque nestas posições leva a um intermediário do anel mais estável (Figura 3).¹¹

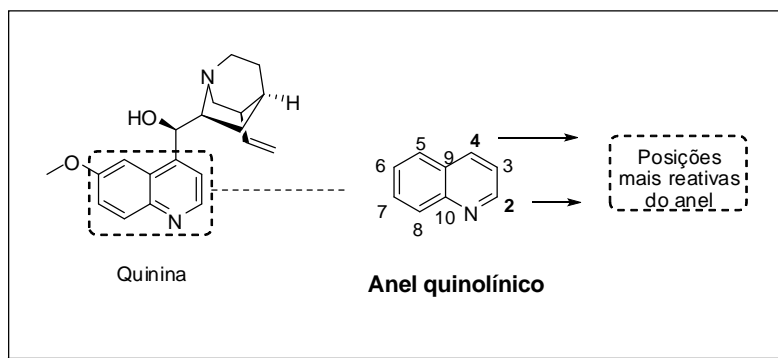


Figura 3. Estrutura química da quinina e reatividade do anel quinolínico

É válido ressaltar que as quinolinas tiveram grande importância como medicamentos antimaláricos principalmente como compostos aminoquinolínicos: desde a clássica quinina (produto natural extraído da *Chinchona*), até os fármacos sintéticos surgidos no início do século XX precursores deste - como a cloroquina, mepacrina e pamaquina (Figura 4).¹²

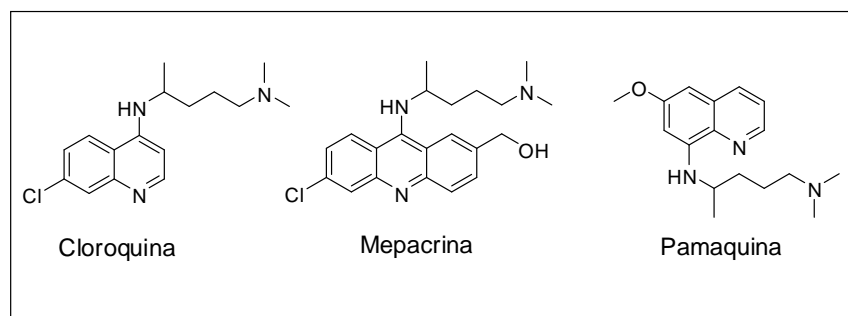


Figura 4. Estrutura química de alguns agentes antimaláricos quinolínicos

Conseqüentemente, ocorreu um grande crescimento desta classe de compostos como importante ferramenta na aquisição de moléculas bioativas, uma vez que, além da atividade antimalárica, também são descritas atividade antitubercular¹³, antitumoral¹⁴, antiviral¹⁵, antileishmania¹⁶, antifúngica¹⁷, antibacteriana¹⁸ (Figura 5), dentre outras.

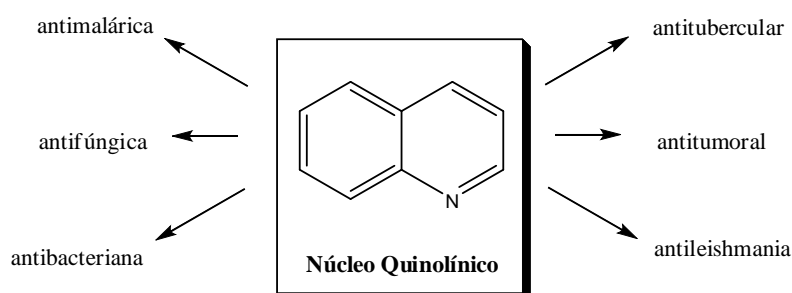


Figura 5. Algumas atividades biológicas envolvendo o núcleo quinolínico

Entretanto, mesmo com a alta potencialidade biológica que tal núcleo possui¹⁹, para alguns derivados quinolínicos a resistência de patógenos já parece ser iminente.

Uma alternativa atrativa para contornar a resistência a alguns fármacos é dada pela troca de um grupo ou átomo numa estrutura por outro que possua alguma semelhança em propriedades químicas e/ou físicas. Isto compreende a definição de isósteros, sendo que, para os “bioisósteros”, a substituição pode criar novos compostos com eficácia superior ou similar ao composto inicial e com menor toxicidade.²⁰

Dentro deste quadro, a presença de um átomo de enxofre ligado ao anel quinolínico mostrou-se uma alternativa interessante na busca de novas drogas substitutas a algumas aminoquinolinas, uma vez que esta troca bioisostérica em análogos apresentou boa resposta antiparasitária e antibacteriana.²¹

Neste sentido, este trabalho visou a síntese de compostos quinolínicos os quais pudessem ser explorados suas propriedades biológicas quanto à atividade leishmanicida e antibacteriana dos mesmos.

As **leishmanioses** são doenças parasitárias endêmicas em 88 países; infectando cerca de 12 milhões de pessoas com incidência de dois milhões de novos casos anuais. O Brasil está entre os seis países mais afetados do mundo registrando 90% dos casos da América Latina.

Cerca de vinte espécies de protozoários do gênero *Leishmania* são responsáveis pela infecção e as manifestações clínicas variam conforme a espécie. A doença pode ser dividida em leishmaniose visceral e cutânea, sendo a forma visceral a mais perigosa e a cutânea a mais comum.²²

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) as leishmanioses constituem como “doenças tropicais negligenciadas”.¹ A nomenclatura empregada é um indicativo da baixa importância dada à mesma: “Negligenciado” refere-se àquilo que é descuidado, desleixado, incúria.²³

As estatísticas reforçam tal fato: segundo dados da OMS, uma em cada seis pessoas do mundo estão infectadas com uma ou mais doenças negligenciadas (ou seja, um sexto da população mundial) e diariamente, cerca de três mil pessoas morrem no mundo, acarretando em mais de um milhão de mortes por ano.²⁴ A justificativa para tais dados dá-se pelo fato que tais doenças abrangem principalmente países menos desenvolvidos, atingindo majoritariamente a população pobre e marginalizada.

Diante disto, é esperado o desinteresse de investimento nestas doenças por outros setores da sociedade, principalmente de indústrias farmacêuticas, visto que o potencial retorno lucrativo é reduzido.²⁵ Comprovando a afirmação, dos medicamentos desenvolvidos no período de 1975 a 2004, dentre 1556 inseridos no

mercado apenas 21 (1,3% do total) foram destinadas às doenças negligenciadas (Figura 6), mesmo que estas representem mais de 12% das doenças globais.²⁶

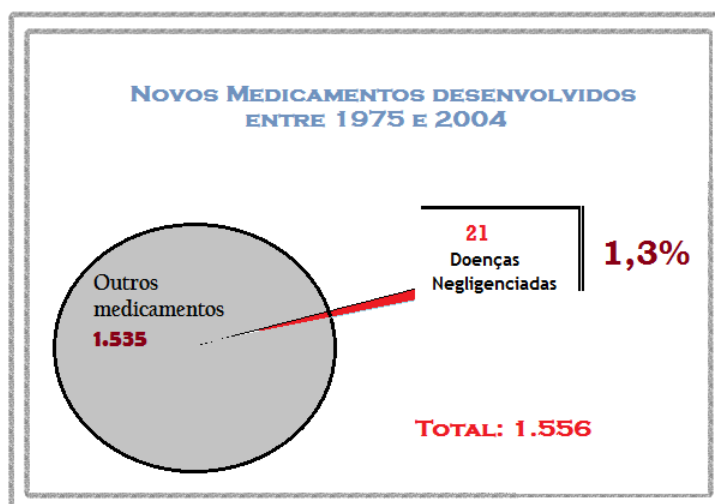


Figura 6. Medicamentos destinados às Doenças Negligenciadas entre 1975 e 2004

Em relação às leishmanioses (corroborando com a definição de “doença tropical negligenciada”) o quadro não é diferente: não há vacina disponível para a população e, os principais medicamentos de primeira escolha utilizados no tratamento já datam mais de 70 anos. Estes são baseados em compostos antimoniais pentavalentes como o estibogluconato de sódio e antimoniato de meglumina (Figura 7), os quais apresentam elevada toxicidade, e cepas resistentes relatada em alguns países.²⁷

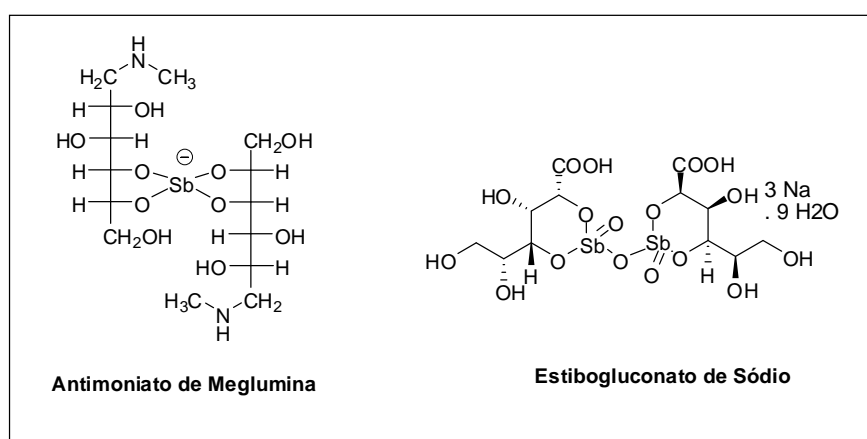


Figura 7. Estrutura química dos compostos antileishmania mais utilizados

Na década passada, compostos derivados de sulfanilamida (Figura 8) mostraram atividade seletiva em formas amastigotas de *Leishmania*, indicando a possibilidade de uma nova terapêutica utilizando drogas do tipo sulfas. Todavia, recentemente não se tem relatos sobre análogos dessas moléculas que apresentem melhor eficácia contra o parasita, demonstrando uma alternativa a ser explorada.²⁸

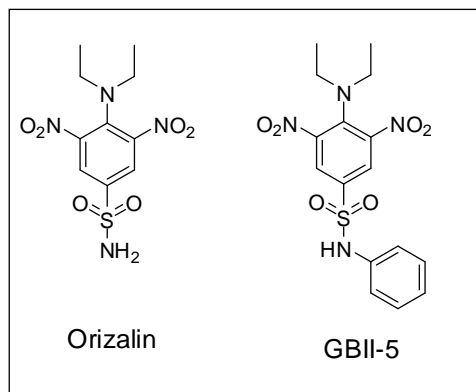


Figura 8. Estrutura química de compostos antileishmania derivados da sulfanilamida

Curiosamente, algumas doenças bacterianas apresentam similares negligências em relação ao tratamento que as ditas negligenciadas, apesar de não possuírem tal denominação.

Ao longo dos anos, o uso abusivo, indiscriminado e excessivo dos antibióticos; aliada à grande capacidade de adaptação dos microrganismos, vem contribuindo para a seleção de linhagens de patógenos que não respondem a muitos dos antibióticos disponíveis (denominadas bactérias multiresistentes), elevando ainda mais a já crescente taxa de resistência microbiana.²⁹

Uma consequência importante do aumento da taxa de resistência microbiana é o fracasso da terapia utilizada, acarretando um aumento da morbidez - mortalidade e dos custos para o tratamento; torna-se então, um grave problema de saúde pública.³⁰

O ritmo de desenvolvimento de novos antibióticos é lento, uma vez que a resistência microbiana e o relativo curto tempo de tratamento das infecções bacterianas são pontos que levam a um desestímulo da indústria farmacêutica ao investimento ou desenvolvimento de novos antibióticos.

Alguns grupos de bactérias têm se tornado um grave problema de saúde pública mundial, entre os quais estão aqueles classificados como Cocos Gram-positivos e Gram-negativos. Os Gram-positivos do gênero **Enterococcus** e **Staphylococcus** (em especial, a espécie *S. aureus* resistente a meticilina – SARM) apresentam-se como destaque devido sua expressão em números de óbitos e gastos públicos. Dentre os Gram-negativos, destacam-se as enterobactérias (em especial **Escherichia coli**) e Gram-negativos não fermentadores como a **Pseudomonas aeruginosa**, por exemplo. Estes Gram-negativos, dada sua importância na medicina humana e animal figuram como grupos bacterianos relevantes e muitas vezes resistentes a alguns ou todos os fármacos utilizados para o tratamento das doenças infecciosas bacterianas.³¹

Diferente das classes de antibióticos existentes, um composto quinolínico (GSK299423 – Figura 9) apresentou bons resultados frente às bactérias *Staphylococcus aureus* (CIM = 6,9 ng/mL) e *Escherichia coli* (CIM = 46,1 ng/mL).³² Tal fato demonstra uma inovação importante na área dos antibióticos por fugir de classes historicamente utilizadas, iniciando uma nova proposta de terapias.

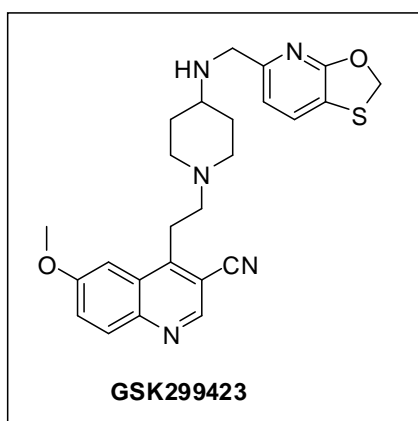


Figura 9. Estrutura química do GSK299423

Outra bactéria de relevância mundial é a *Mycobacterium tuberculosis*, causadora da **tuberculose**; sendo que, dentro das doenças infecto contagiosas, esta apresenta o maior número de mortes. No ano de 2009, mais de 1,7 milhões de pessoas em todo mundo morreram após serem infectadas. No Brasil, existe cerca de 57 milhões de pessoas infectadas, com novas notificações anuais de aproximadamente 72 mil pessoas.³³

Os medicamentos utilizados no tratamento da tuberculose podem ser divididos em dois grupos: “primeira” e “segunda” escolha. Os chamados “primeira escolha” agregam o melhor nível de eficácia a uma toxicidade aceitável; a isoniazida (CIM entre 0,025 e 0,05 µg/mL) e é o principal fármaco deste grupo. Os chamados “segunda escolha” são utilizados quando a bactéria adquire resistência; e o ácido 4-aminosalicílico (CIM = 1 µg/mL) é um dos fármacos presentes neste grupo (Figura 10).³⁴

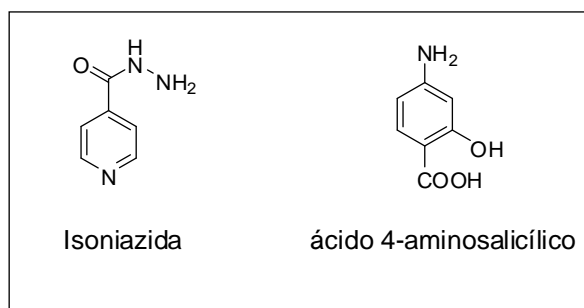


Figura 10. Estrutura química da Isoniazida e do ácido 4-aminosalicílico

Recentes abordagens sobre a doença elevam a potencialidade de um composto quinolínico (diarilquinolina – Figura 11) frente aos testes promissores que esta vem apresentando, devido à alta atividade encontrada (CIM = 16,6 ng/mL frente o *Mycobacterium tuberculosis*); enfatizando a atividade deste heterocíclico diante deste patógeno.³⁵

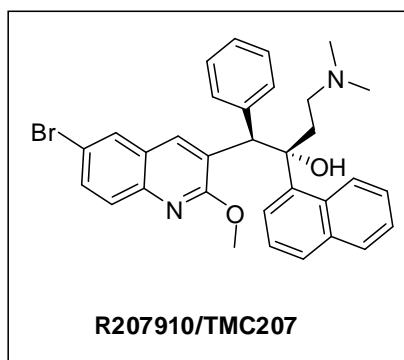


Figura 11. Estrutura química da diarilquinolina

Explicitado o problema de saúde pública que cada doença parasitária e bacteriana negligenciada representa, recentes abordagens mostram que outra alternativa atrativa para contornar a resistência de parasitas e bactérias aos medicamentos utilizados, consiste na união de grupos farmacofóricos (ou

farmacóforos) de diferentes moléculas em uma única estrutura. Tal abordagem tem recebido a denominação na literatura por “combinação de terapias”, “drogas híbridas” ou MTDLs (multi-target-directed ligands).

A respeito desses “híbridos”, a literatura traz vários exemplos incluindo compostos heterocíclicos como o anel quinolínico.^{36,37} Cita-se como exemplo a combinação entre grupos farmacofóricos da cloroquina (derivado quinolínico) e da imipramina numa droga híbrida que apresentou resultados superiores contra parasitas de *P. falciparum* que as respectivas estruturas precursoras isoladas (Figura 12).

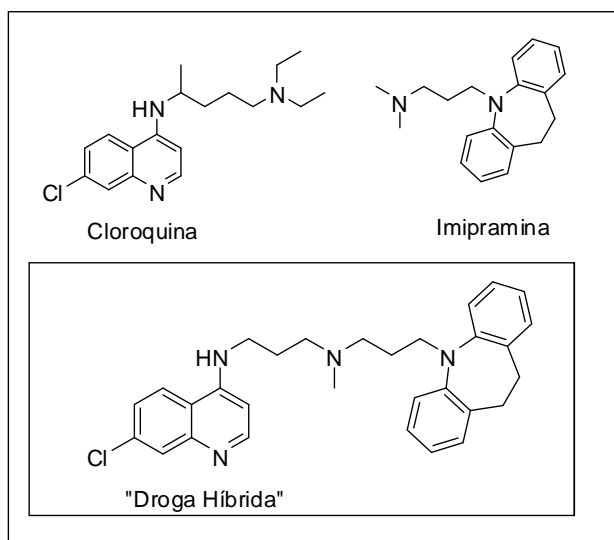


Figura 12. Droga híbrida contendo o núcleo quinolínico

Dentro deste escopo, a conjugação de fármacos (sulfas, isoniazida, ácido 4-aminosalicílico e/ou compostos heterocíclicos) ao núcleo quinolínico mostra-se oportuna diante da potencialidade deste heterocíclico e do que foi apresentado a respeito de cada um dos grupos.

2. JUSTIFICATIVA

Face a importância das doenças infecto-parasitárias, dentre as quais algumas são consideradas como “negligenciadas”, principalmente no que diz respeito aos medicamentos utilizados no tratamento dessas doenças e da incúria de determinados setores da sociedade a tal tema, é iminente a necessidade de novos compostos que sejam eficazes e eficientes na terapêutica destas.

Compostos quinolínicos enquadram-se dentro de importante classe de heterocíclicos com resposta antiparasitária descrita e, em paralelo, vem emergindo com interessantes respostas antibacterianas.³⁸ A junção desta classe de compostos a outros grupos farmacologicamente importantes (tais como sulfas, derivados da isoniazida e do ácido 4-aminosalicílico, bem como outros heterocíclicos) apresenta-se como uma proposta simples e oportuna dentro do tema de drogas híbridas, que tem demonstrado bons resultados na literatura em alguns casos.³⁹

3. OBJETIVOS

Este trabalho foi dividido em duas partes e tem por objetivos a síntese de derivados quinolínicos, acoplados a compostos com potencial farmacológico. A primeira parte faz menção aos derivados 4-aminoquinolínicos e a segunda aos derivados 4-mercaptoquinolínicos conforme esquematizado na figura 13.

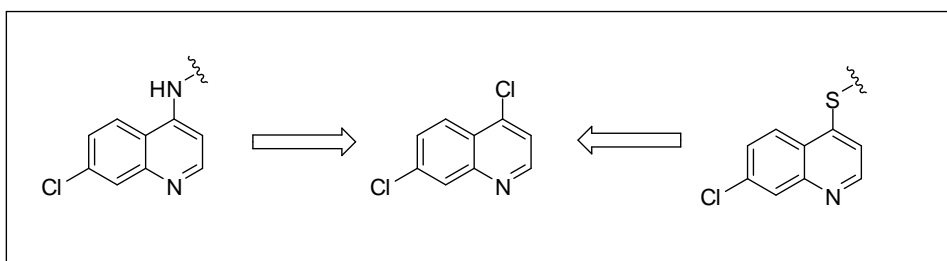


Figura 13. Estratégia de síntese dos derivados 4-aminoquinolínicos e 4-mercaptoquinolínicos

Têm-se ainda como objetivos realizar um estágio supervisionado no Laboratório de Fisiologia e Genética Molecular Bacteriana (ICB - UFJF) com o intuito de avaliar o perfil de susceptibilidade de bactérias patogênicas destes compostos e num segundo momento, submetê-los para avaliação em promastigotas do gênero *Leishmania*.

4. METODOLOGIA

A metodologia para a obtenção dos **derivados 4-aminoquinolínicos** está apresentada em duas partes como segue:

4.1 OBTENÇÃO DOS INTERMEDIÁRIOS DERIVADOS DA SULFANILAMIDA

Inicialmente, propôs-se a síntese de três derivados da sulfanilamida (**1a**, **1b** e **1c**) via reações de substituição eletrofílica aromática para posterior acoplamento ao anel quinolínico (Figura 14).

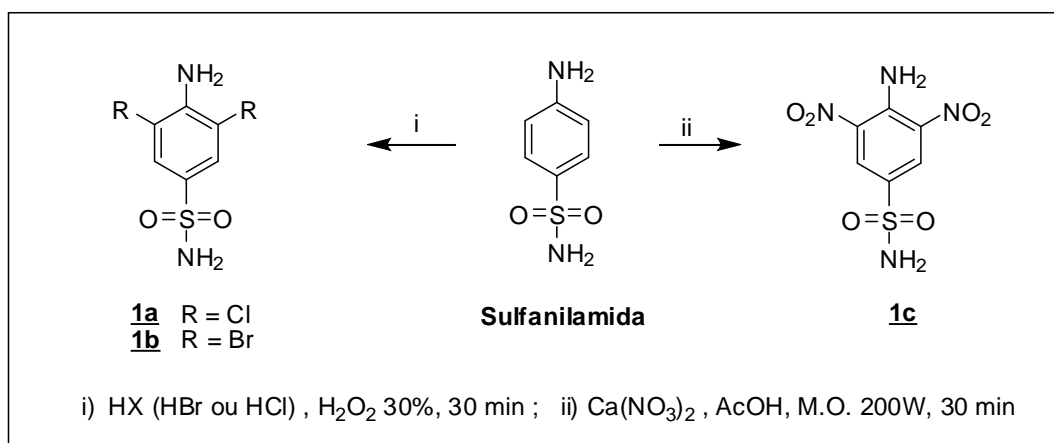


Figura 14. Rota sintética para a obtenção dos análogos de sulfanilamida

4.2 OBTENÇÃO DOS DERIVADOS 4-AMINOQUINOLÍNICOS

Seqüencialmente, realizou-se a obtenção dos compostos 4-aminoquinolínicos acoplados com derivados sulfanilamídicos (**1d – h**) na posição 4 do anel quinolínico empregando como material de partida o composto 4,7-dicloroquinolina (Figura 15). As reações seguiram o escopo das substituições nucleofílicas aromáticas (S_NAr).

Além dos derivados sulfanilamídicos, realizou-se também a síntese de derivados de quinolina acoplados com análogos do ácido 4-aminosalicílico (**1i – m**) e análogos da isoniazida (**1n – p**) empregando as mesmas condições reacionais anteriores.

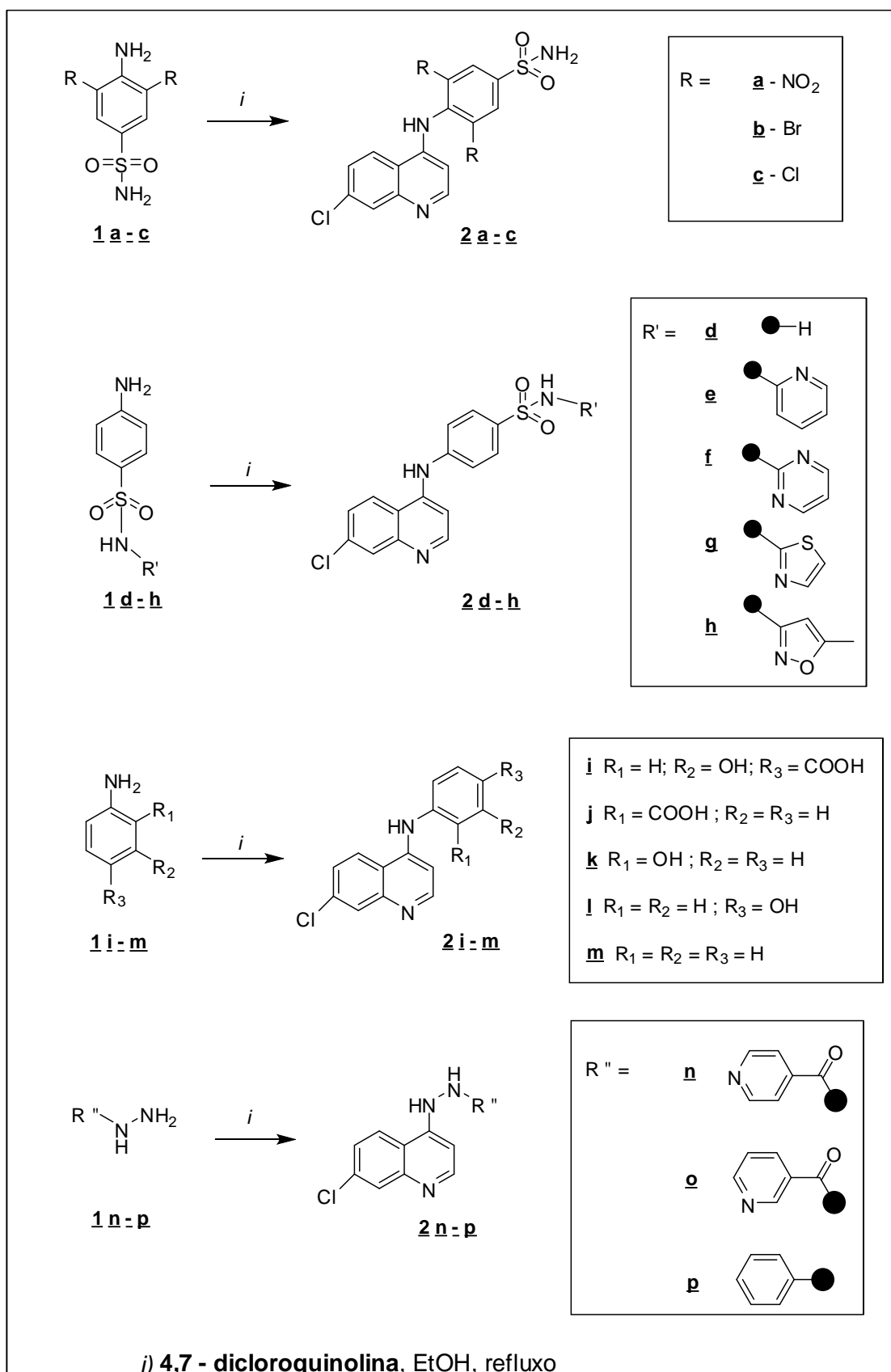


Figura 15. Rota sintética para a obtenção dos derivados 4-aminoquinolínicos

Também foram obtidos os compostos **2q** e **2r** apresentados na figura 16, em que utilizou-se hidrazina 80% em presença de 4,7-dicloroquinolina para a síntese do composto **2q** e em seguida tal produto foi submetido a reação com cloreto de benzoíla e trietilamina levando ao produto **2r**.

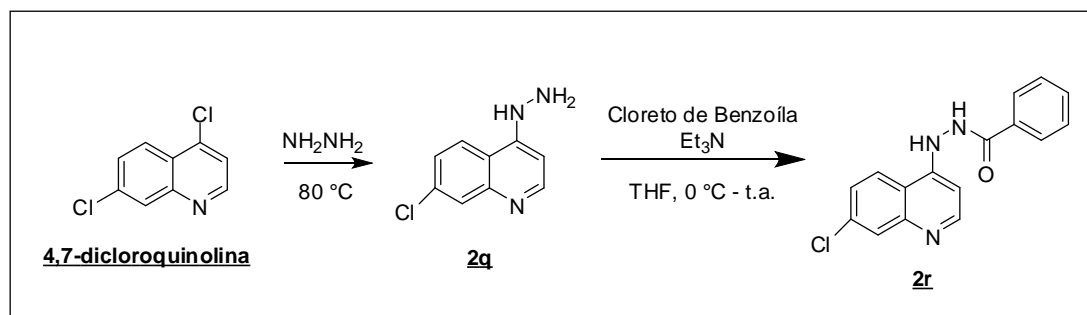


Figura 16. Rota sintética para a obtenção dos compostos **2r** e **2q**

Este trabalho propôs obter também derivados de quinolina em que o grupo ligado à posição 4 do anel é um sulfeto (**derivados 4-mercaptoquinolínicos**), como pode ser visto a seguir:

4.3 OBTENÇÃO DOS DERIVADOS 4-MERCAPTOQUINOLÍNICOS

A segunda parte visou a síntese de derivados 4-mercaptoquinolínicos acoplados a compostos heterocíclicos com variações na extensão da cadeia carbônica entre os grupos.

Estas sínteses ocorrem em três etapas, sendo a primeira uma conversão do grupo halogênio do composto 4,7-dicloroquinolina por um grupo tiol em C4; a segunda etapa segue com a inserção de um grupo aquil haleto no composto **5** e em outros dois heterocíclicos (2-mercaptobenzotiazol e 4-mercaptopiridina) – figura 17.

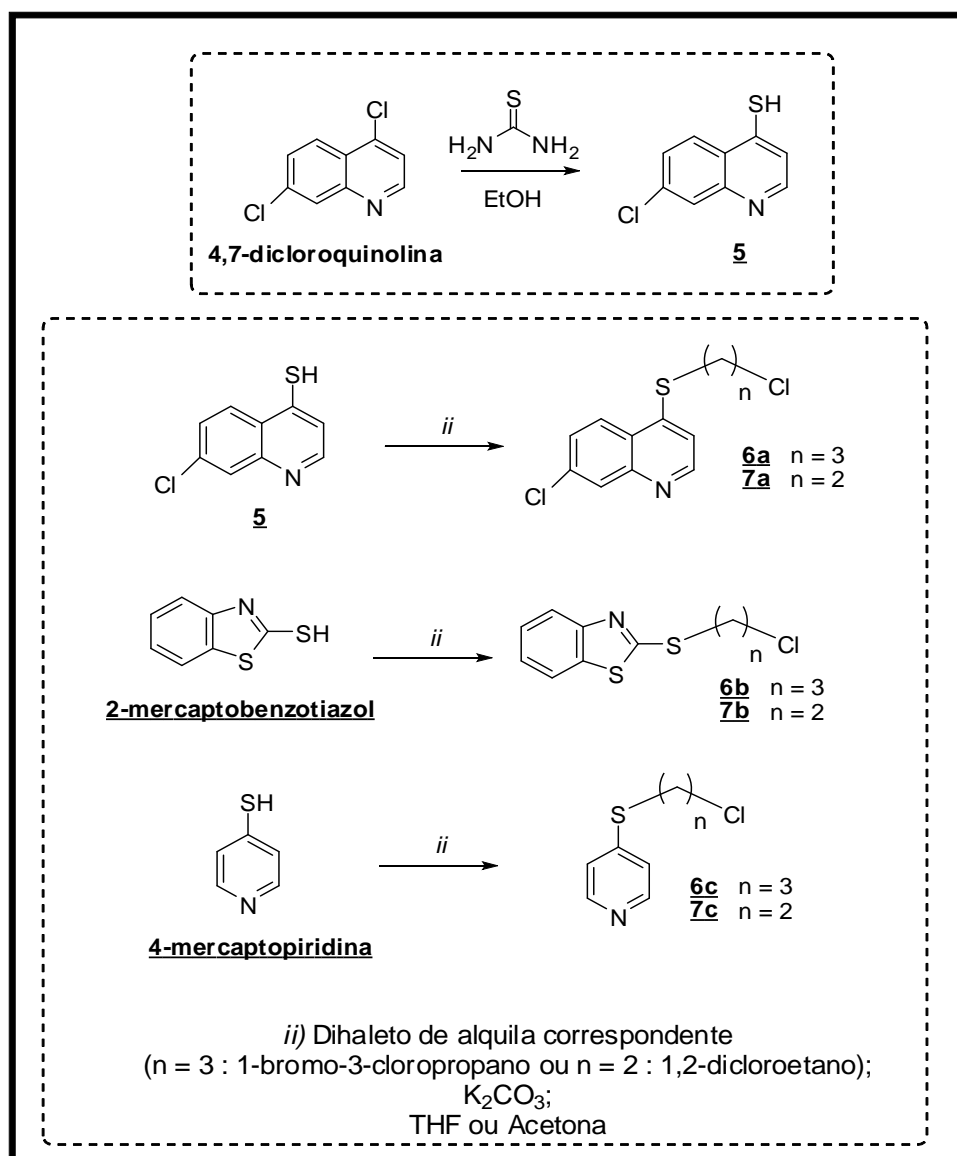


Figura 17. Rota sintética para a obtenção dos intermediários mercaptos

A terceira etapa segue com a substituição nucleofílica do halogênio pelo composto 7-cloro-4-mercaptoquinolina para a obtenção dos compostos acoplados, como apresentado na figura 18.

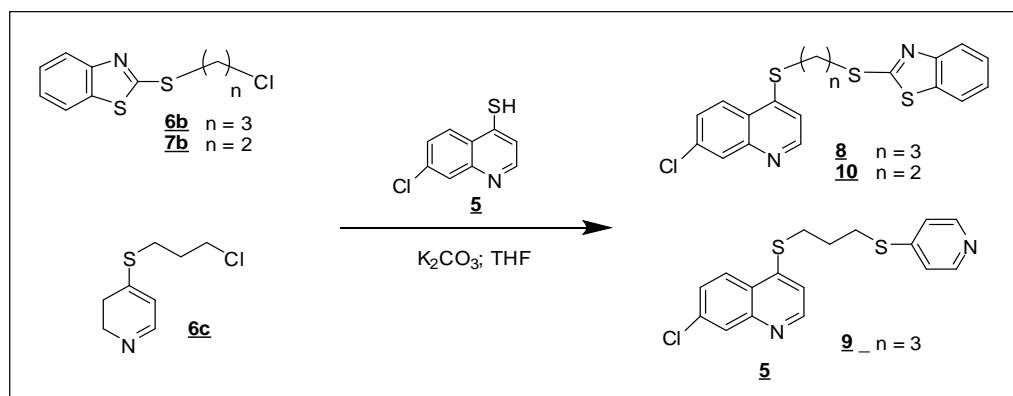


Figura 18. Rota sintética para a obtenção dos derivados 4-mercaptoquinolínicos com extensão de cadeia

Para verificar a atividade biológica dos compostos com extensão de cadeia (compostos **8** e **9**) também foram obtidos os derivados de quinolina acoplados diretamente aos heterocíclicos 2-mercaptobenzotiazol e 4-mercaptopiridina via substituição nucleofílica aromática (SN_{ar}) – figura 19.

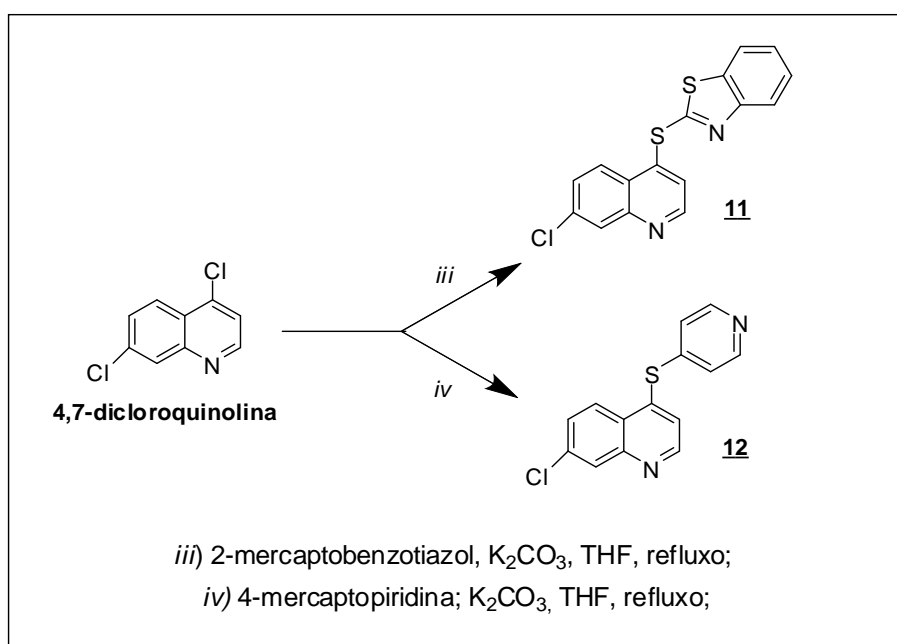


Figura 19. Rota sintética para a obtenção dos derivados 4-mercaptoquinolínicos sem extensão de cadeia

5. RESULTADOS E DISCUSSÕES

5.1 DERIVADOS DA SULFANILAMIDA

A síntese dos derivados da sulfanilamida (**1a**, **1b** e **1c**) ocorreu de acordo com metodologias descritas na literatura em reações de substituição eletrofílica aromática (bromação, cloração e nitração). As reações prosseguiram com seletividade nas posições 3 e 5 da sulfanilamida devido a orientação dos grupos presentes na molécula. Os derivados obtidos foram caracterizados por RMN 1D, IV e faixa de fusão; e compararam-se tais dados com os descritos na literatura para cada composto.

5.1.1 Síntese e caracterização dos compostos 3,5-diclorobenzenosulfonamida (**1a**) e 3,5-dibromobenzenosulfonamida (**1b**)

Os compostos **1a** e **1b** foram obtidos utilizando metodologia similar proposta por Seikel⁴⁰: uma solução aquosa ácida de sulfanilamida e o ácido do haleto correspondente; e peróxido de hidrogênio como agente oxidante (Figura 20). A purificação da mistura reacional destes compostos deu-se por filtração, obtendo nos dois casos os produtos dissustituídos.

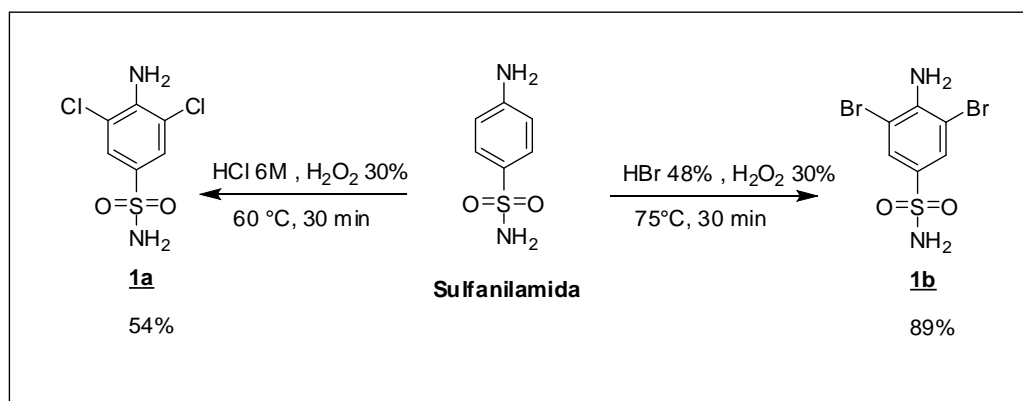


Figura 20. Esquema de síntese dos compostos **1a** e **1b**

A faixa de fusão encontrada para os compostos **1a** (encontrada: 206,2 – 207,4 °C; lit.: 203–205 °C) e **1b** (encontrada: 238,2 – 239,7 °C; lit.: 239–240 °C) está de acordo com o valor presente na literatura para cada um.⁴¹

Devido a semelhança estrutural dos compostos obtidos, os dados espectroscópicos apresentam certa coerência entre si. Discutem-se então os dados relacionados à caracterização do composto **1b**.

O espectro na região do IV para o composto **1b** apresenta bandas de absorção em 1115 cm⁻¹ e 730 cm⁻¹ referentes a vibrações de deformação axial da ligação carbono-bromo (C–Br) que sugerem a ocorrência da reação. Observou-se também a presença de bandas de absorção na região de 3442 a 3340 cm⁻¹ atribuídas aos estiramentos assimétricos do grupo NH₂ e sulfonamida, respectivamente (Figura 21).

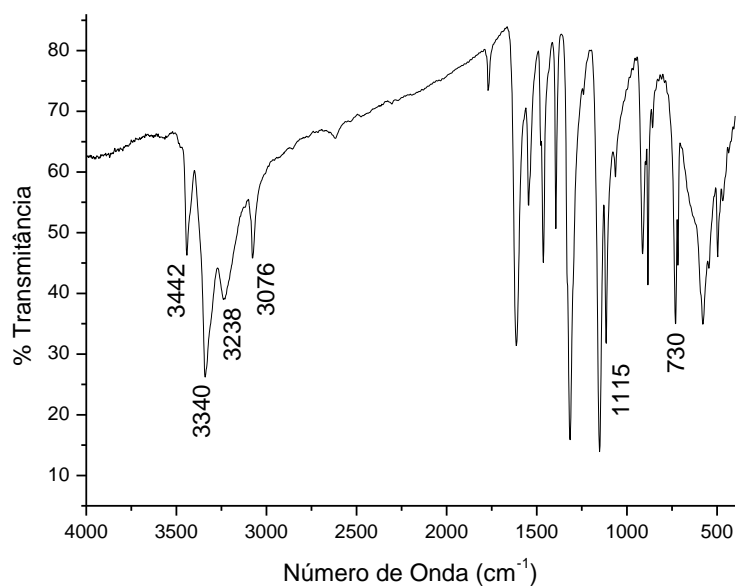


Figura 21. Espectro de IV do composto **1b**

A análise do espectro de RMN ¹H (Figura 22) mostra o desaparecimento do sinal referente ao H3/H5 do anel em relação ao material de partida. Outro detalhe observado é dado pela alteração da multiplicidade dos hidrogênios H2/H6, evidenciando a formação do produto desejado.

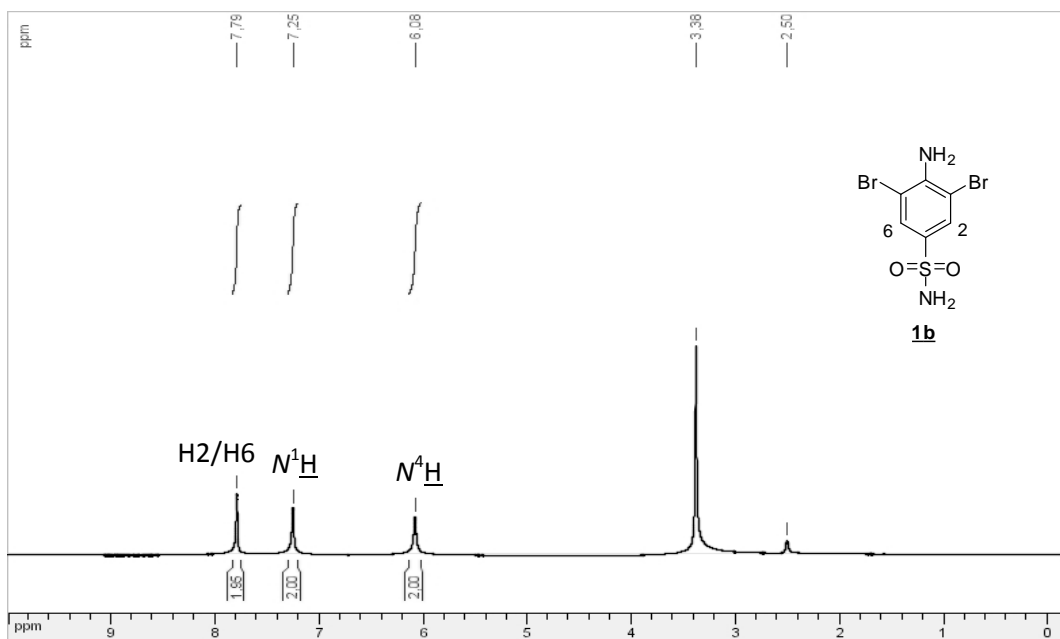


Figura 22. Espectro de RMN ¹H do composto **1b** (DMSO-*d*₆, 300 MHz)

O deslocamento do C3/C5 para campo alto no espectro de RMN ¹³C em relação ao material de partida traz outra informação complementar: no espectro, sinal correspondente em δ 106,23 ppm (Figura 23) e no material de partida apresenta-se em δ 126,0 ppm. Os demais sinais de absorção estão de acordo com o restante da estrutura.

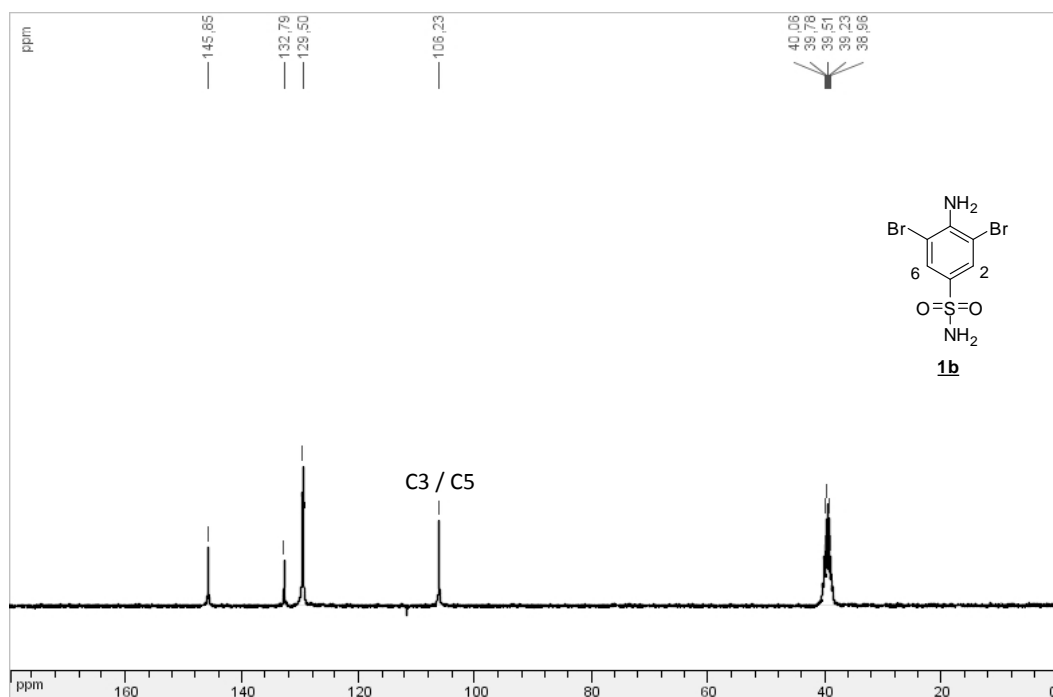


Figura 23. Espectro de RMN ¹³C do composto **1b** (DMSO-*d*₆, 75 MHz)

5.1.2 Síntese e caracterização dos compostos 3,5-dinitrobenzenosulfonamida (**1c**)

Para a síntese do composto **1c** foi aplicada a metodologia de Bose e colaboradores⁴² utilizada para nitração de compostos fenólicos. Tal metodologia mostra-se interessante por utilizar condições mais brandas que as eventuais para as reações de nitração; e por substituir o aquecimento convencional por irradiação de microondas. A metodologia foi eficiente utilizando a sulfanilamida como material de partida.

A preparação do composto **1c** deu-se a partir da reação entre a sulfanilamida e nitrato de cálcio ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$) em ácido acético como solvente. A mistura reacional foi aquecida sob irradiação em microondas a uma potência de 200W por 30 minutos. A purificação da reação prosseguiu-se por filtração do precipitado formado e posterior coluna cromatográfica utilizando fase móvel hexano e acetato de etila. O produto foi obtido em 40% de rendimento (Figura 24) e fundiu-se entre $222,9^\circ - 224,6^\circ \text{C}$, que está de acordo com a faixa apresentada na literatura ($221 - 223^\circ \text{C}$).⁴³

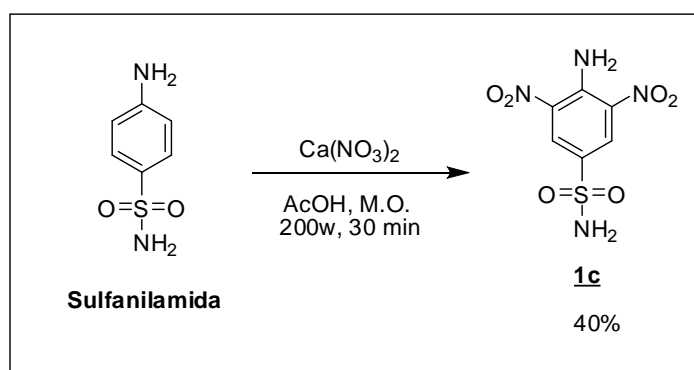


Figura 24. Esquema de síntese do composto **1c**

O espectro do composto **1c** na região do IV apresenta bandas de absorção assimétrica e simétrica do grupo NO_2 em 1525 cm^{-1} e 1330 cm^{-1} respectivamente, sugerindo que a reação de nitração ocorreu. A presença de bandas de absorção na região de 3368 a 3292 cm^{-1} atribuídas aos estiramentos assimétricos dos grupos NH_2 e sulfonamida também estão coerentes com a estrutura proposta, como apresentado na Figura 25.

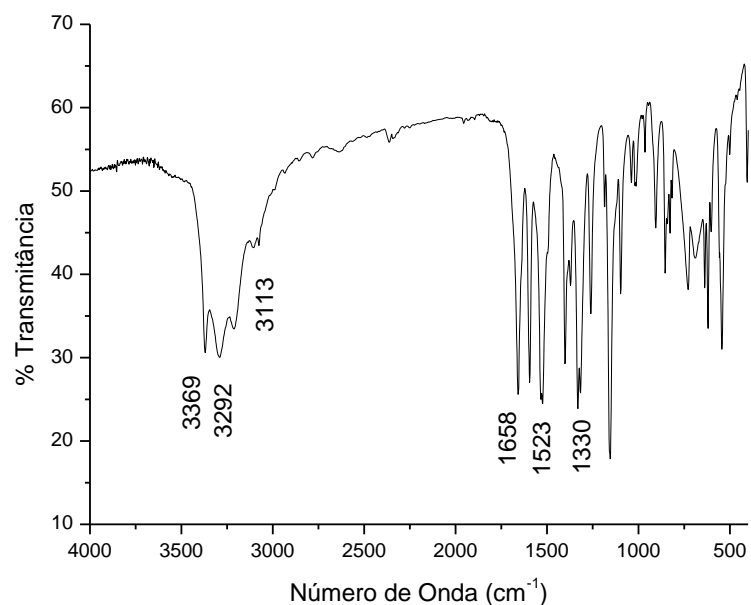


Figura 25. Espectro de IV do composto **1c**

A mesma evidência encontrada nos derivados halogenados faz-se presente no derivado nitrado no espectro de RMN ¹H: ausência do duplete H3/H5 presente no material de partida e alteração da multiplicidade nos hidrogênios H2/H6 que apresentam-se como simpletos. A presença do grupo nitro na posição orto altera o deslocamento químico dos hidrogênios ligados à amina, deslocando-os para campo baixo devido o 'efeito orto'; os sinais referentes ao grupo amino e aos hidrogênios H2/H6 encontram-se em δ 7,73 ppm. (Figura 26)

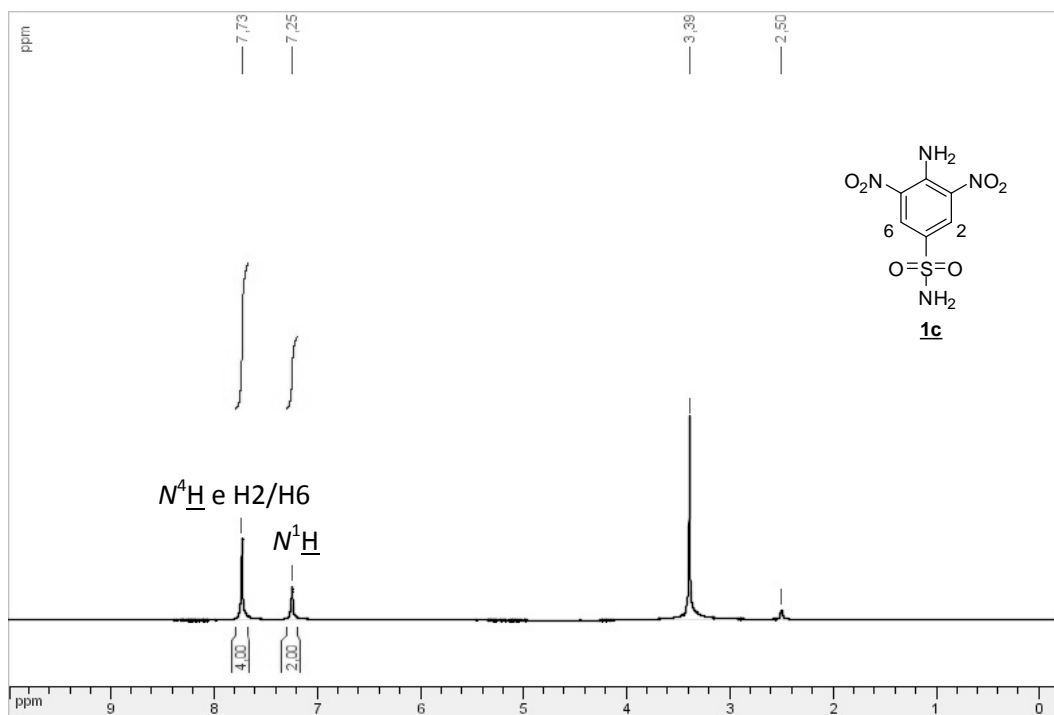


Figura 26. Espectro de RMN 1H do composto **1c** (DMSO- d_6 , 300 MHz)

O espectro de RMN ^{13}C também indica a ocorrência da reação pelo deslocamento para campo mais baixo do C3/C5, em 138,94 ppm quando comparado ao material de partida (δ 126,0 ppm), como mostra a figura 27.

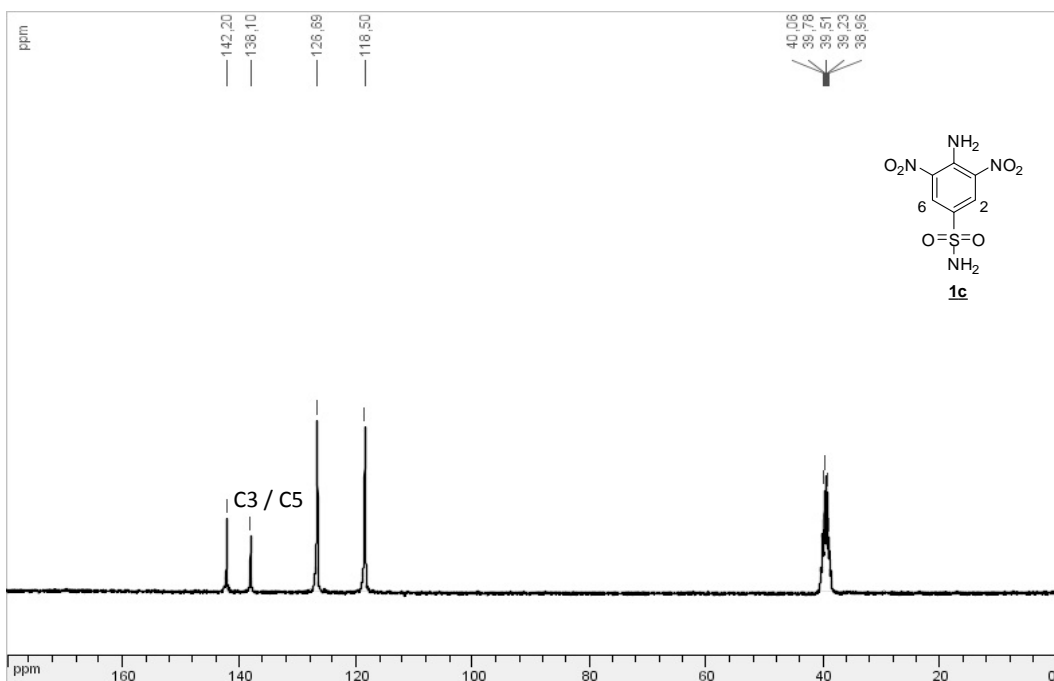


Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C do composto **1c** (DMSO- d_6 , 75 MHz)

A tabela 1 resume os principais dados (RMN ^{13}C , faixa de fusão e rendimento) dos derivados da sulfanilamida.

Tabela 1. Dados de RMN ^{13}C (C3 e C5), faixa de fusão e rendimento dos derivados da sulfanilamida

Composto	RMN ^{13}C C3/C5 ppm	Faixa de fusão °C (enc. / lit.)	Rendimento %
<u>1a</u>	106,2	206,2 – 207,4 / 203 – 205	54
<u>1b</u>	116,7	238,2 – 239,7 / 239 – 240	89
<u>1c</u>	138,1	222,9 – 224,6 / 221 – 223	40
<u>Sulfanilamida</u>	127	- / 165	-

Posteriormente à síntese dos compostos **1a**, **1b**, e **1c** prosseguiu-se com a tentativa de acoplamento destes ao núcleo quinolínico. Para isto, foram realizadas metodologias de substituição nucleofílica aromática contendo o reagente 4,7-dicloroquinolina.⁴⁴

5.1.3 Tentativa de Síntese do 3,5-dinitro-4-(7-cloroquinolina-4-amino)benzeno sulfonamida (**2a**), 3,5-dibromo-4-(7-cloroquinolina-4-amino) benzenosulfonamida (**2b**), e 3,5-dibromo-4-(7-cloroquinolina-4-amino)benzenosulfonamida (**2c**)

As tentativas de formação dos compostos **2a**, **2b**, e **2c** (Figura 28) estão apresentados na tabela 2. Para cada derivado da sulfanilamida foram realizadas as cinco tentativas, porém, os compostos almejados não foram obtidos. Na purificação das reações por coluna cromatográfica os materiais de partida foram recuperados.

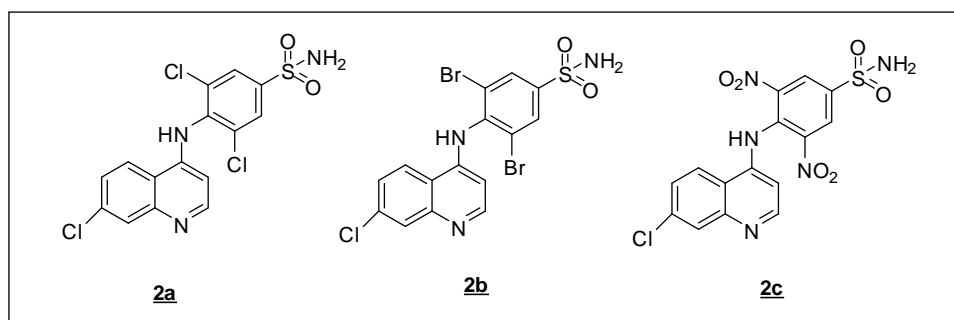


Figura 28. Estrutura dos compostos **2a**, **2b** e **2c**

Tabela 2. Tentativas de síntese dos compostos **2a**, **2b** e **2c**

Tentativas	Materiais de partida	Condições da reação			Produto almejado
		Solvente	Base	Temperatura	
1	1a – c	EtOH	X	Refluxo	2a – c
2	1a – c	EtOH	NaOH	Refluxo	2a – c
3	1a – c	Ácido acético	X	50 °C / 70 °C	2a – c
4	1a – c	THF	NaOH	Refluxo	2a – c
5	1a – c	DMF	NaOH	130 °C	2a – c

Como alternativa para a síntese, será visto abaixo a preparação do composto 7-cloro-4-iodoquinolina (**3**), acreditou-se que a presença do átomo de iodo na posição C4 poderia facilitar a reação de acoplamento dos análogos de sulfanilamida.

5.1.4 Síntese e caracterização do composto 7-cloro-4-iodoquinolina (**3**)

Para a síntese do composto **3** empregou-se a metodologia apresentada por Bissember e Banwell⁴⁵. Iniciou-se com a dissolução de 4,7-dicloroquinolina em acetonitrila (MeCN) e posterior adição de iodeto de sódio (NaI) e anidrido acético. A reação foi realizada sob irradiação de microondas, por 3 horas a 80 °C (Figura 29).

O produto foi obtido por filtração após tratamento prévio com soluções de carbonato de potássio (K_2CO_3 10%), sulfito de sódio (NaS 5% m/V) e tiosulfato de sódio ($Na_2S_2O_3$ solução aquosa saturada); e fundiu-se na faixa de 122,3 – 123,4 °C, de acordo com os dados da literatura (120 – 122 °C).⁴⁶

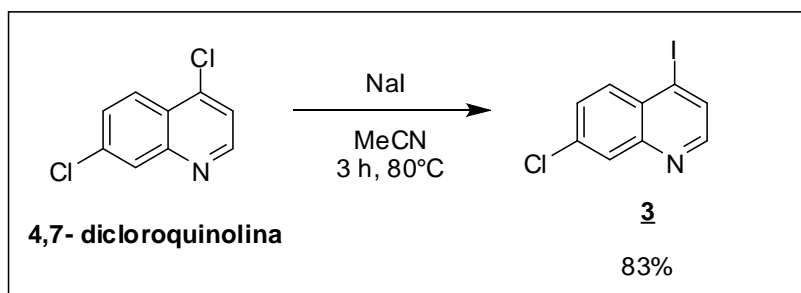


Figura 29. Esquema de síntese do composto **3**

Além do ponto de fusão, os dados espectroscópicos de IV e RMN 1D referentes ao composto **3** corroboram aos dados descritos na literatura. Um indício da ocorrência da reação é observado no espectro de RMN 1H pelo deslocamento do sinal de H3 para campo baixo (sinal em δ 7,95 ppm) como observado na figura 30 – o sinal do composto de partida apresenta-se em δ 7,49 ppm.

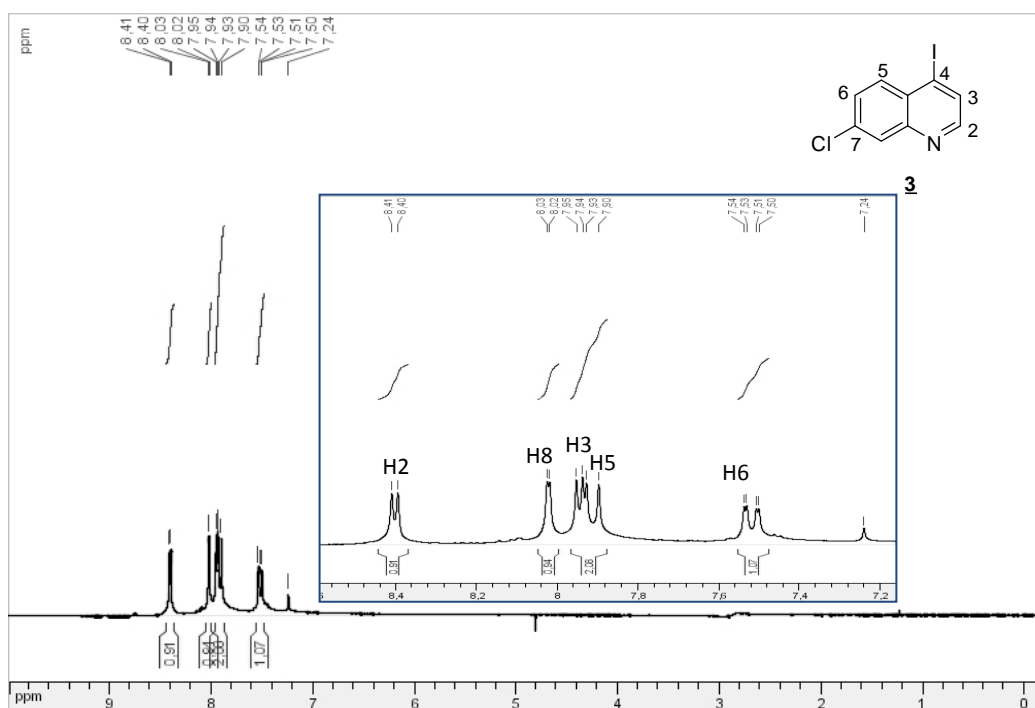


Figura 30. Espectro de RMN 1H do composto **1c** ($CDCl_3$, 300 MHz)

Utilizou-se as mesmas metodologias descritas anteriormente (Tabela 2) para a síntese dos compostos **2a**, **2b**, e **2c**, utilizando o composto 7-cloro-4-iodoquinolina **3** como material de partida. Entretanto, os produtos almejados não foram obtidos (Figura 31). Recuperou-se os materiais de partida após 5 dias de reação nas condições apresentadas na tabela 2.

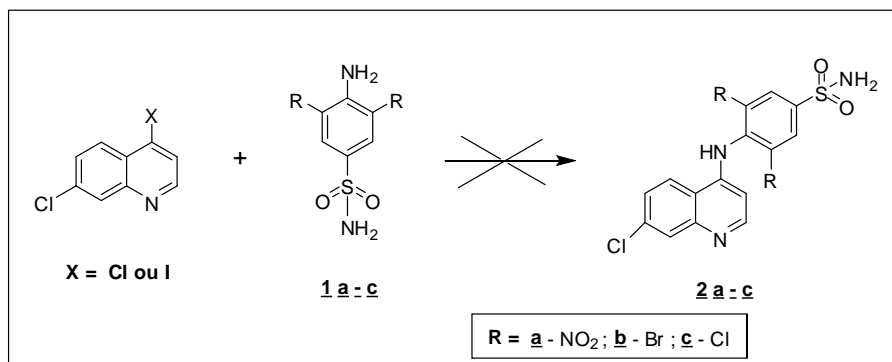


Figura 31. Compostos não obtidos no trabalho

A respeito das tentativas de síntese têm-se alguns comentários: 1) provavelmente as reações não foram eficientes devido o uso de bases não suficientemente fortes para remoção do próton da amina em questão; 2) possivelmente a presença dos grupos retiradores de elétrons (como o grupo nitro) ou grupos desativadores do anel (como os halogênios em questão) diminuem a reatividade dos derivados da sulfanilamida, não sendo aplicáveis como reagentes nas sínteses ao qual foram submetidas; 3) outro ponto adicional que poderia ser considerado é o fator estereo, pois os grupos volumosos podem impedir o ataque nucleofílico da amina.

Como alternativa para a síntese de derivados 4-aminoquinolínicos acoplados com sulfas utilizou-se derivados que não apresentavam substituintes na posição meta da sulfanilamida, porém diretamente ligados ao grupo sulfa. Tais substituintes no N^1 (em sua maioria heterocíclicos) são uma evolução dos antimicrobianos derivados das sulfas, pois a presença destes potencializou a ação destes fármacos⁴⁷.

Além dos 'derivados sulfa', aplicou-se a metodologia de síntese para acoplamento ao anel quinolínico outros compostos com potencial atividade biológica que foram divididos em três grupos: i) Drogas do tipo sulfa em que os substituintes ligados ao N^1 da sulfanilamida são variados; a saber, os compostos **1d – h**; ii) Ácido 4-aminosalicílico e aminas aromáticas similares a este utilizadas como blocos construtores de compostos com potencial atividade biológica: os compostos **1i – m**; e iii) Isoniazida e aminas aromáticas com estrutura similar à mesma: os compostos **1n – 1p**; conforme ilustrado na figura 32.

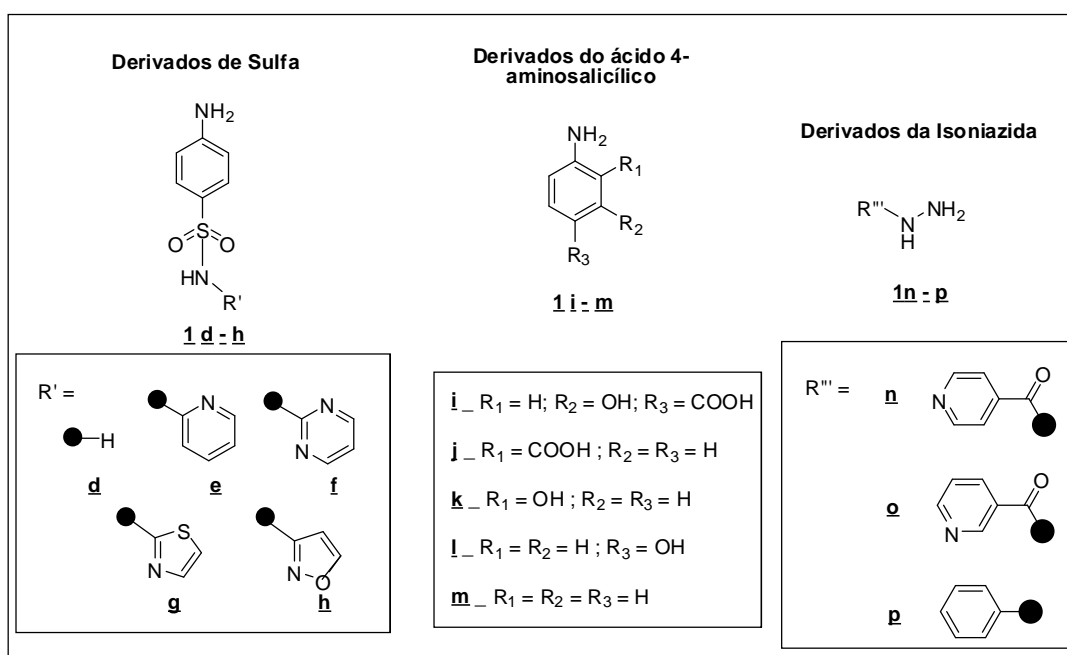


Figura 32. Aminas aromáticas utilizadas no trabalho

A síntese dos compostos acoplados de interesse (**2d – p**) seguiu de maneira semelhante, e por tratar-se de uma síntese de vários compostos utilizando uma metodologia padrão, a discussão a respeito destes será realizada de maneira geral, restando aos outros compostos suas particularidades apresentadas na parte experimental. Dados espectroscópicos de um composto de cada série serão apresentados.

5.2 DERIVADOS 4-AMINOQUINOLÍNICOS

5.2.1 Procedimento geral de Síntese dos derivados 4-aminoquinolínicos

Para a síntese dos compostos 4-aminoquinolínicos utilizou-se a metodologia que consiste no preparo de uma solução etanólica do composto 4,7-dicloroquinolina e posterior adição das aminas de interesse sob refluxo (a saber, as aminas **1d – 1p**). A purificação da síntese é dada por filtração, e os compostos foram obtidos em bons rendimentos (65 – 93%) (Figura 33).

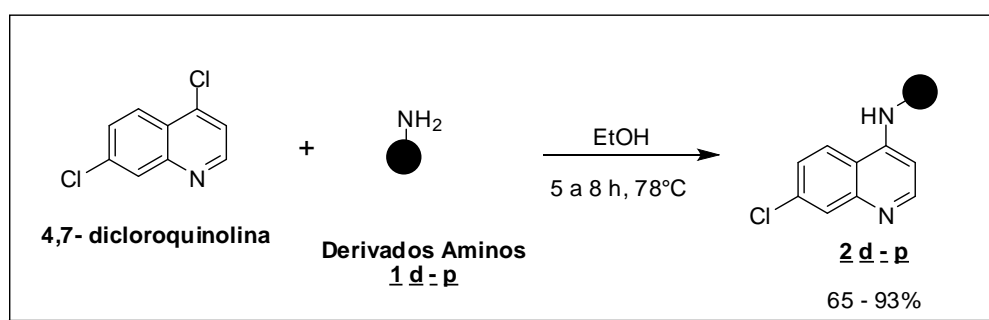


Figura 33. Procedimento geral de obtenção dos derivados 4-aminoquinolínicos

Os dados espectrocópicos dos compostos **2d – 2p** apresentam certas similaridades que auxiliam na confirmação das estruturas, como será discutido adiante.

Nos espectros de RMN ¹H dos compostos 4-aminoquinolínicos observou-se o deslocamento de alguns hidrogênios do anel quinolínico devido ao efeito de blindagem que se tem com a substituição de um átomo de cloro por um grupo amino: H3 deslocou-se para campo mais alto (entre δ 6,50 e δ 7,0 ppm); e H5 (entre δ 8,4 e δ 8,95 ppm) para campo mais baixo. No material de partida tais hidrogênios (H2 e H5) estão em δ 7,5 e δ 8,1 ppm respectivamente. Outro detalhe é dado pela presença de um simpleto entre δ 11,1 e δ 11,6 ppm referente ao hidrogênio ligado ao grupo amino em C4.

A figura 34 mostra os espectros de RMN ¹H sobrepostos dos compostos **2d**, **2m**, e **2p** em que observou-se além dos picos referentes à subunidade quinolínica, picos que dizem respeito a subunidade da molécula acoplada. Notam-se também a coerência com os dados informados anteriormente a respeito dos efeitos de

blindagem de cada composto, principalmente a respeito de H3. A presença do hidrogênio entre δ 11,1 e δ 11,6 ppm traz também um bom indício de formação do composto.

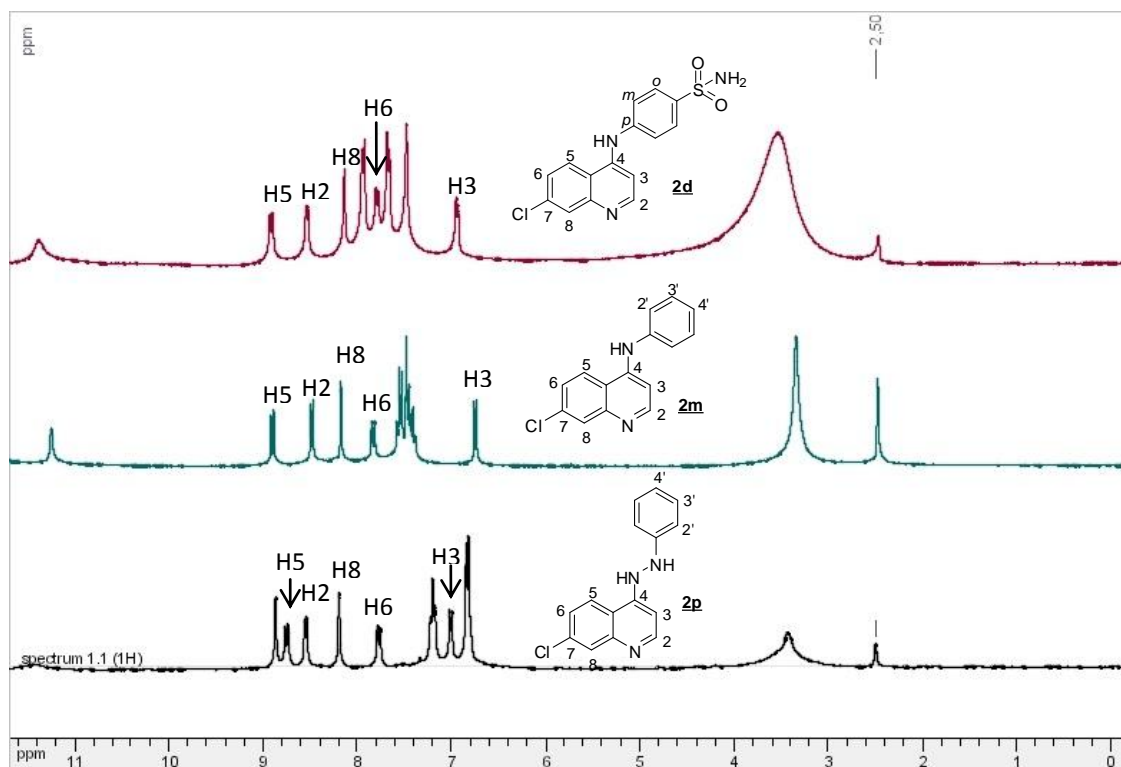


Figura 34. Espectro de RMN ¹H dos compostos **2d**, **2m** e **2p** (DMSO-*d*₆, 300 MHz)

O mesmo efeito de blindagem é confirmado nos espectros de RMN ¹³C para C3: desloca-se para campo mais alto (entre δ 98,8 e δ 101,0 ppm). Não há um deslocamento considerável em C4 que possa auxiliar na confirmação da reação: os sinais apresentam-se entre δ 142,0 e δ 146,0 ppm. No material de partida tais carbonos possuem os seguintes deslocamentos: C3 apresenta-se em δ 121,0 ppm e C4 δ 142,0 ppm.

Na sobreposição dos espectros de RMN ¹³C dos mesmos compostos, observam-se sinais de absorção da subunidade acoplada de cada molécula e os sinais de absorção da subunidade quinolílica. O efeito de blindagem em C3 é notório para os três compostos como mostrado na figura 35. O número de carbonos de cada composto está coerente com a estrutura proposta.

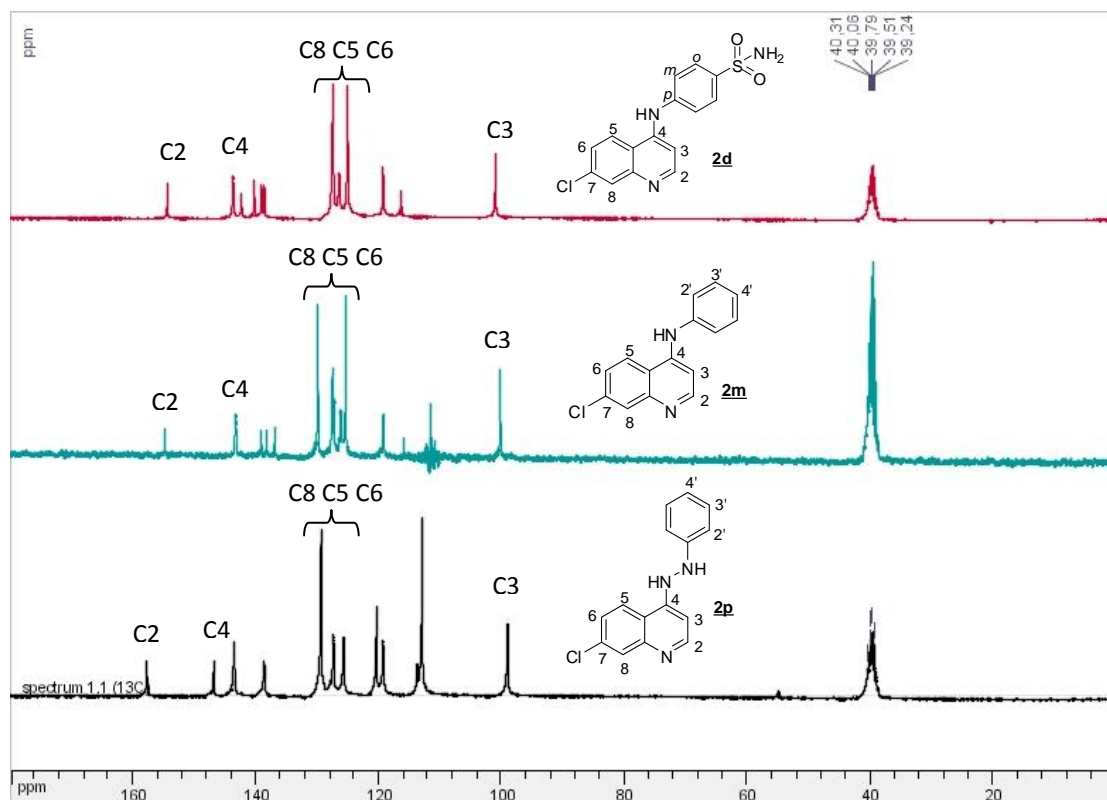


Figura 35. Espectro de RMN ^{13}C dos compostos **2d**, **2m** e **2p** ($\text{DMSO-}d_6$, 75 MHz)

No espectro na região do infravermelho observam-se bandas de absorção dos estiramentos simétrico e assimétrico N-H entre 3452 cm^{-1} e 3384 cm^{-1} . As bandas C-N não são tão decisivas para a confirmação da estrutura, uma vez que o núcleo quinolínico também a possui.

Complementando a série dos 4-aminoquinolínicos que acopla o núcleo quinolínico a derivados da isoniazida, realizou-se a síntese do composto **1o** - (precursor do composto **2o**), e dos compostos **2q** e **2r** apresentadas abaixo.

5.2.2 Síntese e Caracterização da Nicotino-hidrazina (**1o**)

O derivado da nicotinamida **1o** foi obtido pela reação entre a nicotinamida e uma solução de hidrazina 80% a $80\text{ }^\circ\text{C}$ (Figura 36). O precipitado branco formado (rendimento de 81%) fundiu-se entre $168,7 - 169,2\text{ }^\circ\text{C}$; coerente com o composto descrito na literatura.⁴⁸

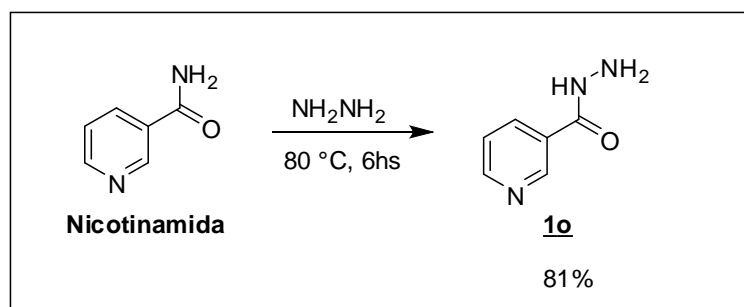


Figura 36. Esquema de síntese do composto **1o**

A análise do espectro na região do IV mostrou a presença de uma banda de absorção em 3323 cm^{-1} referente ao estiramento assimétrico do grupo NH_2 indicando a formação do composto **1o**. Observa-se também a presença de outras bandas de absorção características do composto: em 3207 cm^{-1} referente ao estiramento NH associado em amidas; em 1674 cm^{-1} referente ao estiramento de carbonila de amida; e em 3016 cm^{-1} , 1596 cm^{-1} e 1544 cm^{-1} referentes a deformações axiais das ligações C-H_{aro} , $\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$ respectivamente (Figura 37).

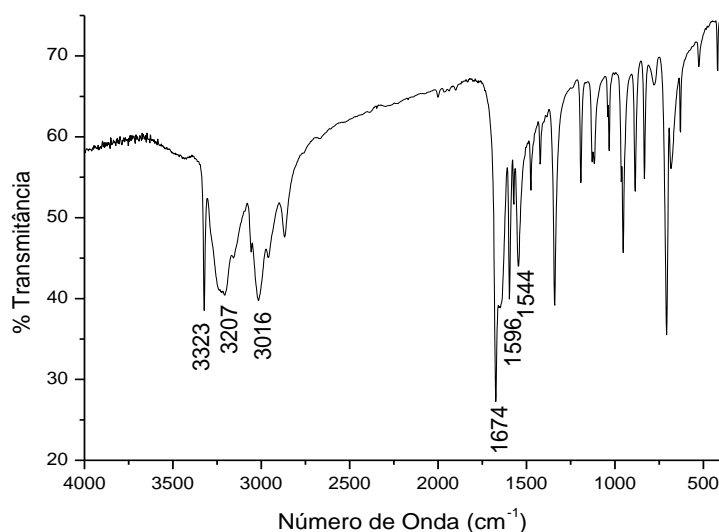


Figura 37. Espectro na região do IV composto **1o**

O espectro de RMN ^1H traz indicativos importantes para a caracterização como por exemplo o aparecimento (em relação ao material de partida) de um simpleto em δ 4,58 ppm referente ao grupo amino; e outro simpleto em δ 9,98 ppm

de integração unitária, relativo ao hidrogênio do grupo hidrazida; como pode ser visto na figura 38.

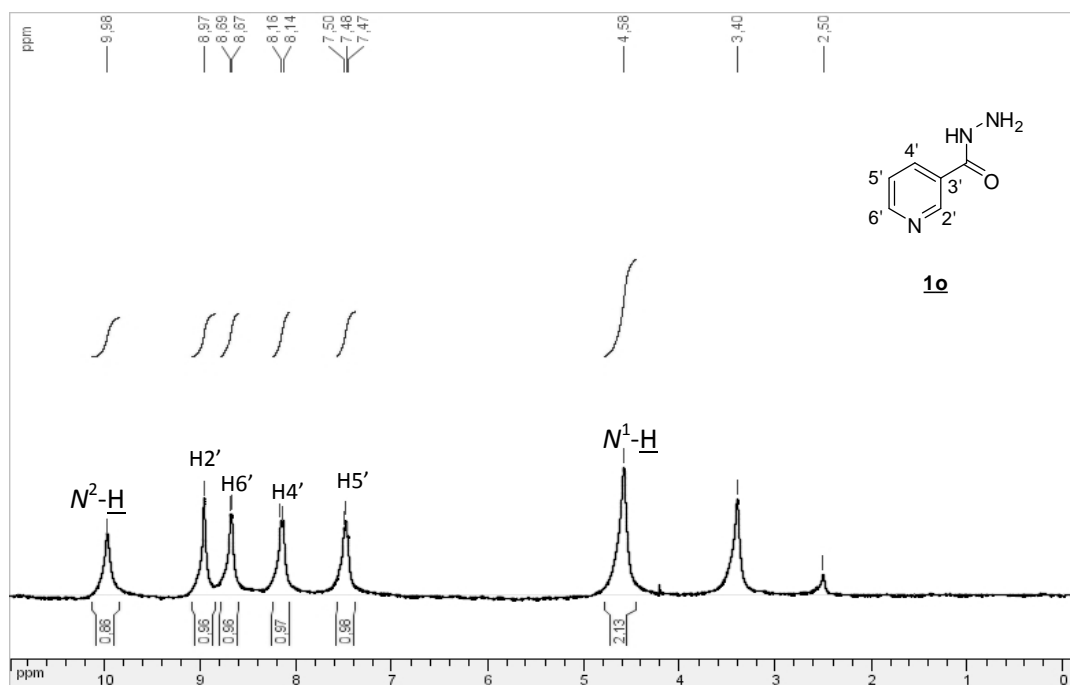


Figura 38. Espectro de RMN ¹H do composto **1o** (DMSO-*d*₆, 300 MHz)

5.2.3 Síntese e Caracterização da 7-cloro-4-hidrazinaquinolina (**2q**)

A síntese do composto (**2q**) seguiu procedimento descrito na literatura⁴⁹ em que uma solução de hidrazina 80% foi adicionada ao reagente 4,7-dicloroquinolina (Figura 39). Um precipitado acinzentado formou-se após 7h de reação obtendo rendimento de 76%. A faixa de fusão do referido composto foi coerente com a descrita na literatura (enc.: 219,3 - 221,2 °C; lit.: 223 – 225 °C).⁵⁰

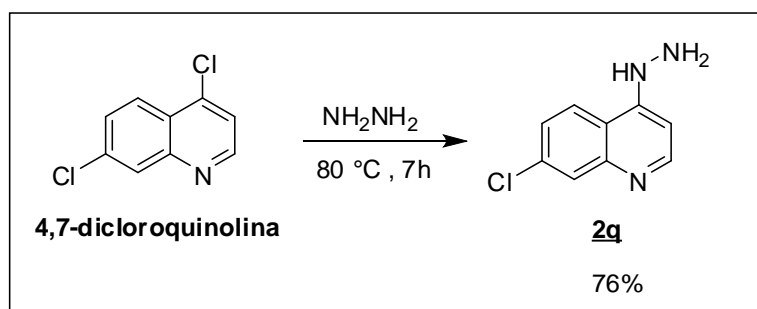


Figura 39. Esquema de síntese do composto **2g**

A análise do espectro de espalhamento Raman do composto **2g** mostrou uma banda em 3211 cm^{-1} referente ao modo de estiramento N-H do grupo hidrazino, o que sugere a formação do produto desejado (Figura 40).

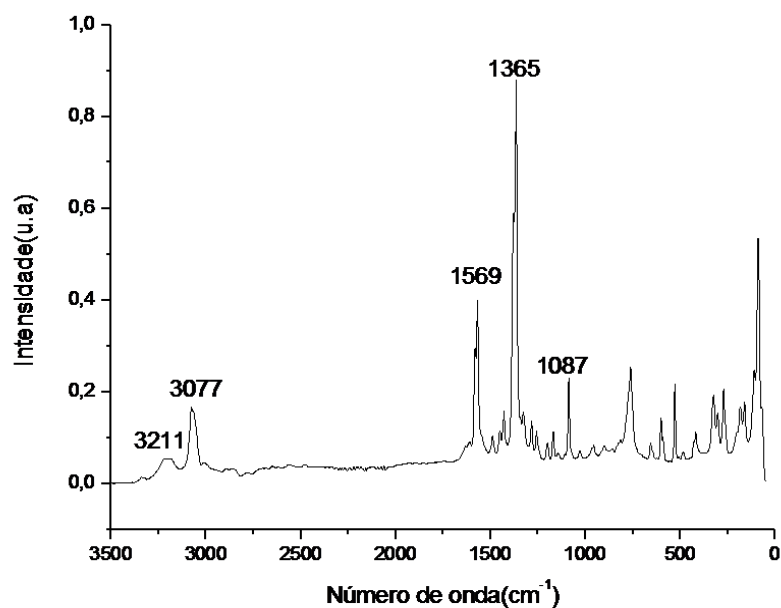


Figura 40. Espectro Raman do composto **2g**

No espectro de RMN ¹H notou-se a presença de cinco sinais referentes aos prótons do núcleo quinolínico. Destaque para o sinal de absorção do hidrogênio H3 que se encontra mais blindado – como era esperado para os compostos 4-aminoquinolínicos. A figura 41 mostra a atribuição dos prótons referentes ao composto **2g**.

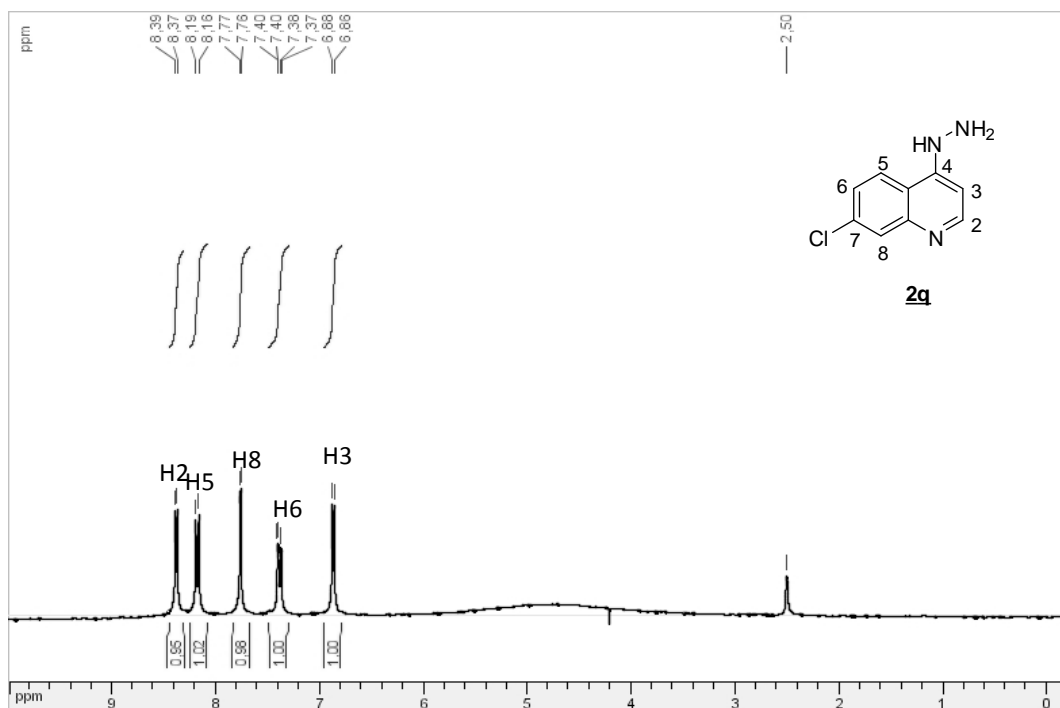


Figura 41. Espectro de RMN ^1H do composto **2q** (DMSO- d_6 , 300 MHz)

O espectro de RMN ^{13}C apresenta o mesmo detalhe de blindagem já ilustrado para os 4-aminoquinolínicos: o deslocamento de C3 para campo mais alto; como observado na figura 42.

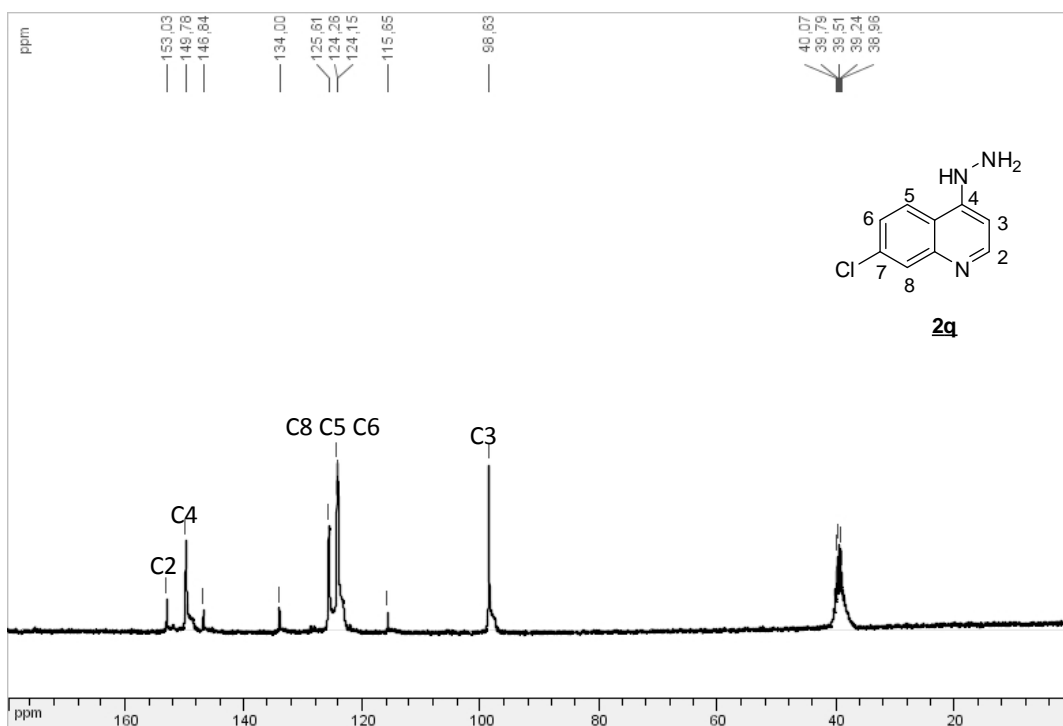


Figura 42. Espectro de RMN ^{13}C do composto **2q** (DMSO- d_6 , 75 MHz)

5.2.4 Síntese e caracterização do composto 4-(benzohidrazida)-7-cloroquinolina (**2r**)

A síntese do composto **2r** foi possível utilizando o composto **2g** como material de partida em presença de cloreto de benzoíla e trietilamina em THF (Figura 43). O produto desejado foi obtido em 62% de rendimento como um sólido amarelo que apresentou faixa de fusão de 212,7 - 214,8 °C.

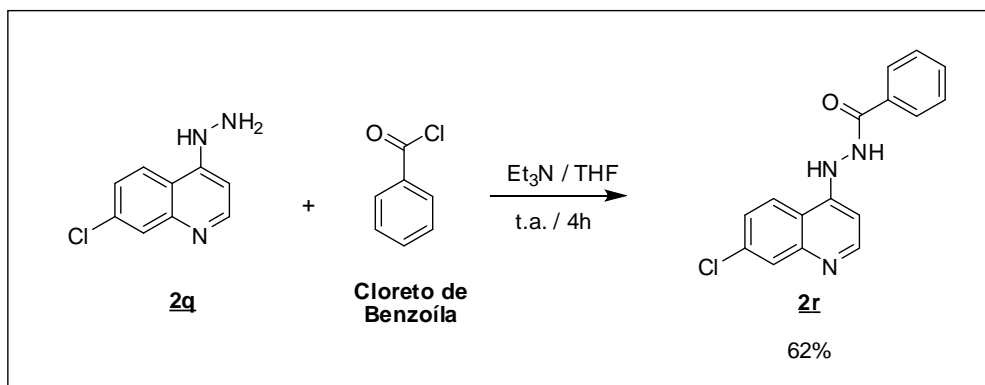


Figura 43. Esquema de síntese do composto (**2r**)

O espectro na região do IV para o composto **2r** apresentou banda de absorção referente a vibrações de deformação axial de N-H assimétrico em 3433 cm⁻¹, bem como referente ao grupo N-H de hidrazida em 3178 cm⁻¹ e banda de absorção referente à deformação axial de carbonila C=O em 1633 cm⁻¹ que sugerem a ocorrência da reação. Nota-se também a presença de bandas de absorção na região de 1525 cm⁻¹ e 1481 cm⁻¹ atribuídas aos estiramentos C=C e C=N como visto na figura 44.

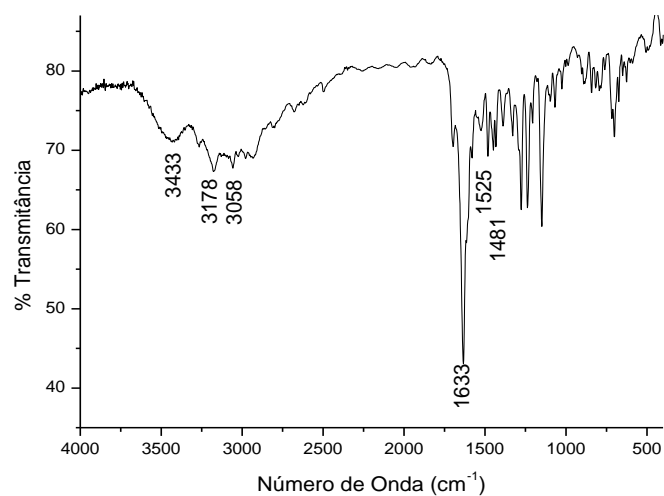


Figura 44. Espectro de IV do composto **2r**

A análise do espectro de RMN 1H mostra o surgimento de multipletos referente aos hidrogênios do anel benzênico e o deslocamento do hidrogênio H3 para campo mais alto como visto na figura 45.

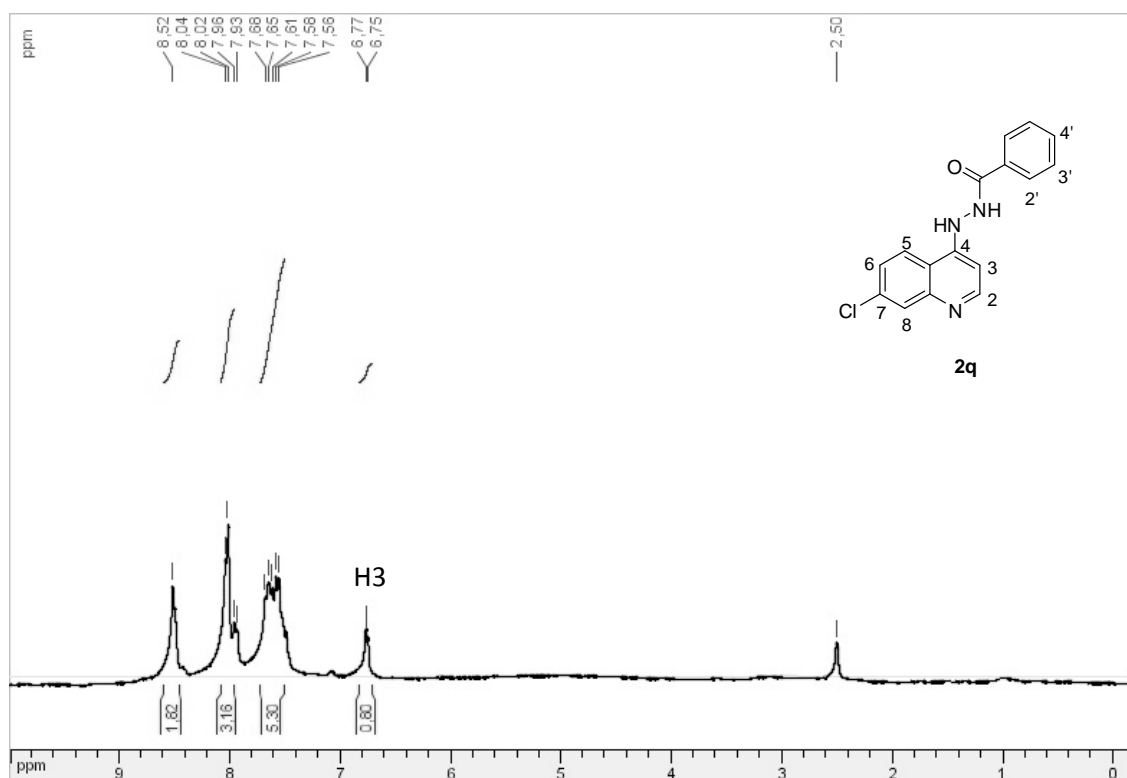


Figura 45. Espectro de RMN ¹H do composto **2r** (DMSO-d₆, 300 MHz)

No espectro de RMN ^{13}C nota-se a presença de sinais de absorção adicionais na região de aromáticos atribuídos aos carbonos do anel benzênico e o deslocamento de C3 para campo mais alto. Observa-se também em δ 166,3 ppm a presença do carbono de carbonila de hidrazida, como mostra a figura 46.

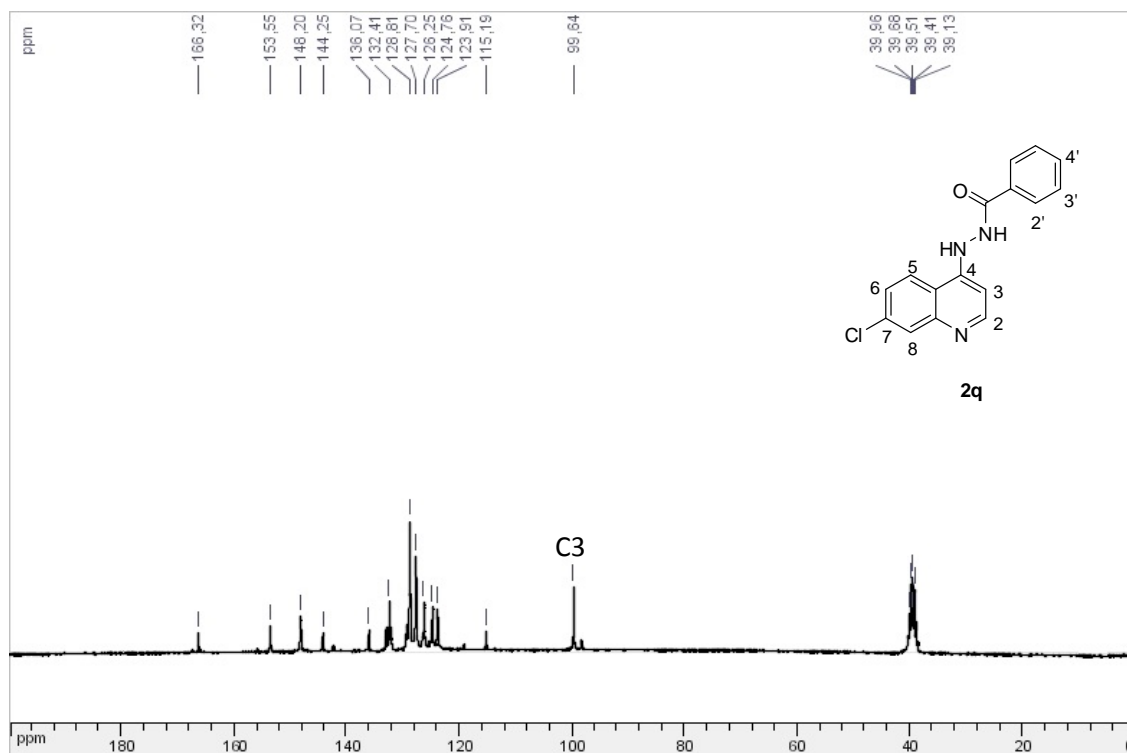


Figura 46: Espectro de RMN ^{13}C do composto **2r** (DMSO- d_6 , 75 MHz)

A tabela 3 apresenta uma relação dos sinais de H3 e C3 dos compostos 4-aminoquinolínicos sintetizados, bem como dos seus dados de IV, faixa de fusão e rendimento.

Tabela 3. Dados de RMN 1D (H3 e C3), IV (N-H), faixa de fusão e rendimento dos compostos 4-aminoquinolínicos

Composto	RMN 1D		IV	Faixa de Fusão °C		Rendimento
	H3	C3	N-H	Exp.	Lit.	%
*2d	6,98	100,7	3433	272,3-273,6	-	86
*2e	7,00	100,8	3427	254,8-255,6	-	71
*2f	7,04	101,3	3423	253,1-254,9	-	68
2g	7,01	101,0	3448	211,5-212,7	-	82
2h	7,07	101,4	3427	191,3-192,7	190 ⁵¹	80
2i	-	101,8	3421	> 310	325-327 ⁵²	63
2j	6,54	100,5	3421	304,8-305,7	305-306 ⁵³	70
2k	6,32	100,9	3384	153,1-155,4	151 ⁵⁴	72
2l	6,75	100,1	3442	256,2-257,9	253-255 ⁵⁵	91
2m	6,78	100,2	3422	291,7-293,4	288-292	85
*2n	6,35	99,3	3422	283,4 (dec)	-	80
*2o	7,05	101,6	3452	269,8-270,2	-	78
2p	7,01	98,9	3429	237,2-238,4	-	82
2q	6,87	98,6	-	219,3-221,2	223-225 ⁵⁶	76
*2r	6,76	99,74	3433	212,7-214,8	-	62
**4,7-cQ	7,49	121,9	-	-	81-83	-

* Inédito / ** 4,7-cQ = 4,7-dicloroquinolina

5.3 DERIVADOS 4-MERCAPTOQUINOLÍNICOS

5.3.1 Síntese e caracterização do composto 7-cloro-4-mercaptoquinolina (**5**)

Para a obtenção dos derivados mercaptoquinolínicos inicialmente preparou-se o composto 7-cloro-4-mercaptoquinolina (**5**) que consistiu na interconversão de grupo funcional ligado ao C4 do anel quinolínico, conforme descrito na literatura,⁵⁷. A uma solução etanólica de 4,7-dicloroquinolina previamente aquecida (50 °C), adicionou-se quantidade equivalente de tiouréia (NH₂CSNH₂) e deixou-se sob agitação vigorosa por 3 minutos (Figura 47). O produto em questão foi purificado por filtração e fundiu-se na faixa de temperatura de 198,5 – 199,6 °C (Lit.: 196 – 197 °C)⁵⁸ O rendimento da reação foi de 60%, e o composto foi submetido às caracterizações por RMN ¹H, ¹³C e IV.

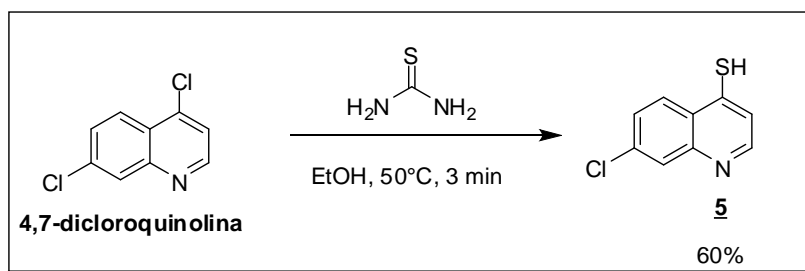


Figura 47. Esquema de síntese do composto **5**

O espectro de IV não trouxe informações concretas quanto a possível interconversão do grupo funcional neste caso, uma vez que a ligação S–H (2600 a 2500 cm⁻¹) e C–S (700 a 600 cm⁻¹) geralmente são bandas com fraca intensidade, e muitas vezes não são perceptíveis no espectro.

O espectro de RMN ¹H (Figura 48) mostrou quatro sinais de absorção nas regiões entre δ 7,0 a 9,0 ppm referentes aos hidrogênios do anel quinolínico; uma indicação da formação do produto dá-se pelo efeito de blindagem para campo alto do hidrogênio H3 que apresenta-se em δ 7,49 ppm (no material de partida o sinal apresenta-se em δ 7,07 ppm). Observou-se também um sinal de baixa intensidade em δ 2,21 ppm referente ao hidrogênio ligado ao enxofre que apresentou-se com

baixa intensidade possivelmente em razão do equilíbrio entre o composto **5** e seu tautômero (Figura 49).

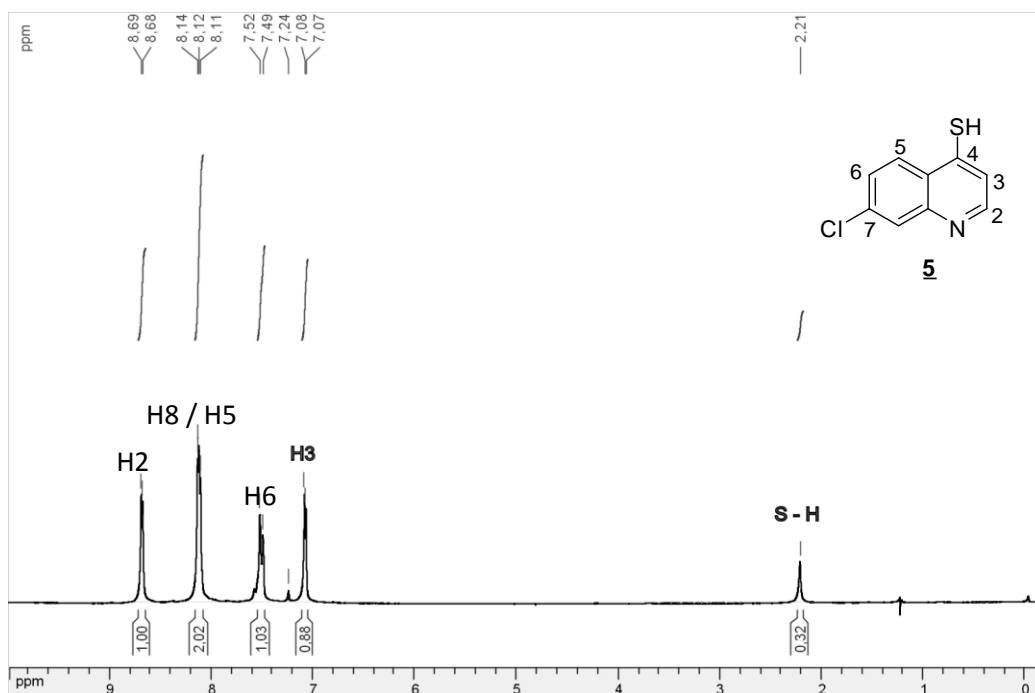


Figura 48. Espectro de RMN ^1H do composto **5** (CDCl_3 , 300 MHz)

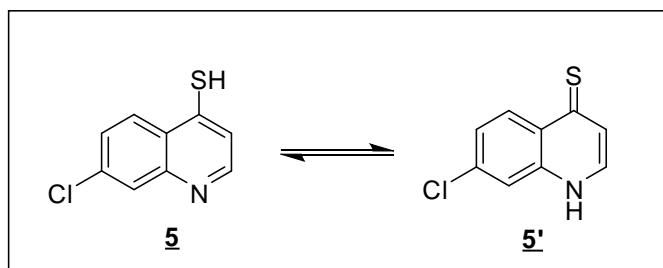


Figura 49. Tautomerismo associado ao composto **5**

O espectro de RMN de ^{13}C (Figura 50) mostrou o deslocamento de C3 para campo mais alto em δ 118,20 ppm. O pico em δ 192,56 ppm é atribuído a tiocarbonila referente ao tautômero do composto **5**, o que sugere a ocorrência da reação.

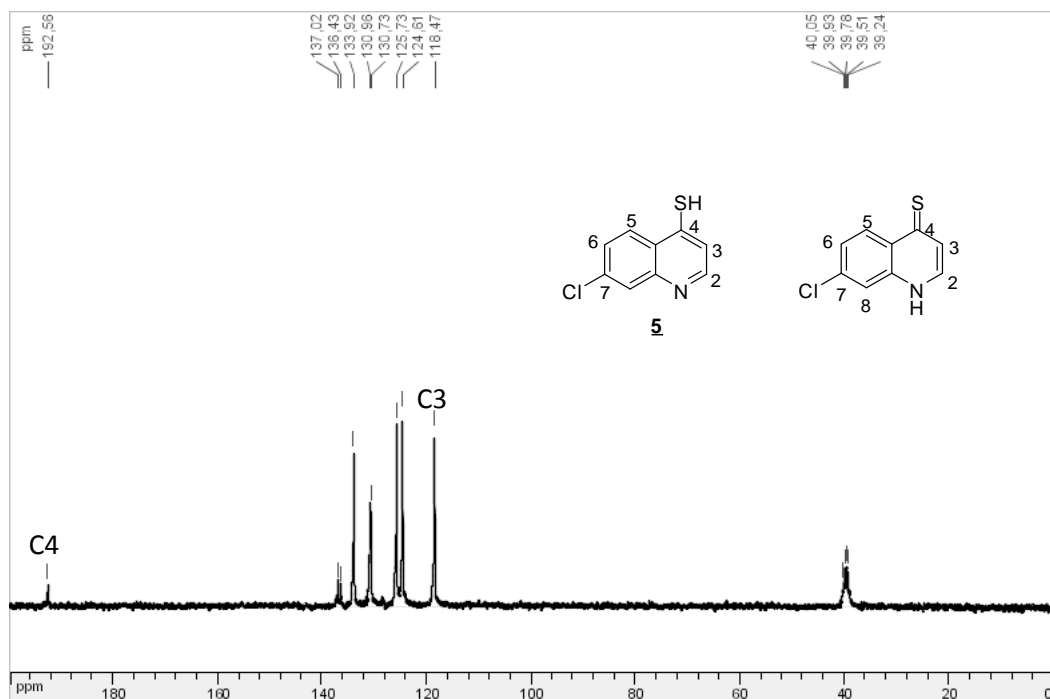


Figura 50. Espectro de RMN ^1H do composto **5** (DMSO- d_6 , 300 MHz)

Partindo do composto **5**, outros derivados 4-mercaptoquinolínicos foram obtidos, tais como os compostos **6a** e **7a**. A obtenção destes permitiu a inserção de grupos mais lipossolúveis na molécula para posterior avaliação biológica. Outros compostos relativos a outra subunidade heterocíclica (**6b – 6c** e **7b – 7c**) também foram obtidos com o mesmo intuito (Figura 51).

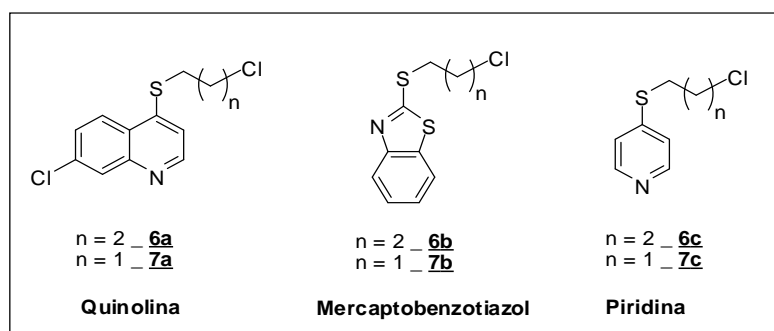


Figura 51. Estrutura dos compostos **6a - c**, e **7a - c**

Apesar da subunidade heterocíclica dos compostos anteriores não serem similares, os dados espectroscópicos que indicam a ocorrência da reação em ambos apresentam grande coerência. Além disso, para a síntese dos compostos **6a**, **6b** e **6c** adotou-se metodologia equivalente, sendo apresentado o procedimento geral de síntese e discutido os dados espectroscópicos apenas para a molécula **6a**.

5.3.2 Procedimento geral de Síntese dos compostos 7-cloro-4-(3-cloropropil)mercaptoquinolina (**6a**), 2-(3-cloropropil)mercaptobenzotiazol (**6b**) e 4-(3-cloropropil)mercaptopiridina (**6c**)

5.3.2.1 Síntese e caracterização do composto 7-cloro-4-(3-cloropropil)mercaptoquinolina (**6a**)

Para a obtenção do composto **6a**, prosseguiu-se inicialmente preparando o sal potássico do composto **5** no devido solvente (em THF ou Acetona) por cerca de 30 minutos. Posteriormente, adicionou-se o dihaleto 1-bromo-3-cloropropano (Figura 52). A regioseletividade do material de partida utilizado, aliado às condições empregadas permitiu a substituição de apenas um haleto (bromo). Avaliou-se por CCD o consumo do material de partida (**5**) e a formação de um produto mais apolar que este. Após purificação mediante extração utilizando diclorometano/água ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{H}_2\text{O}$) obteve-se o produto de interesse **6a** nos rendimentos apresentados.

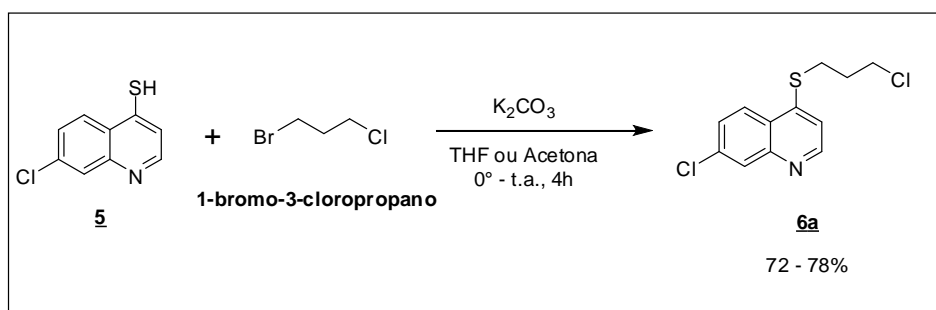


Figura 52. Esquema de síntese do composto **6a**

Na análise do espectro na região do IV destacam-se bandas na região de carbonos alifáticos: bandas referentes a deformações axiais (3022 cm^{-1} e 2972 cm^{-1}) de carbonos aromáticos e metilênicos; bem como bandas C=C e C-N em 1558 cm^{-1} e 1483 cm^{-1} , respectivamente (Figura 53).

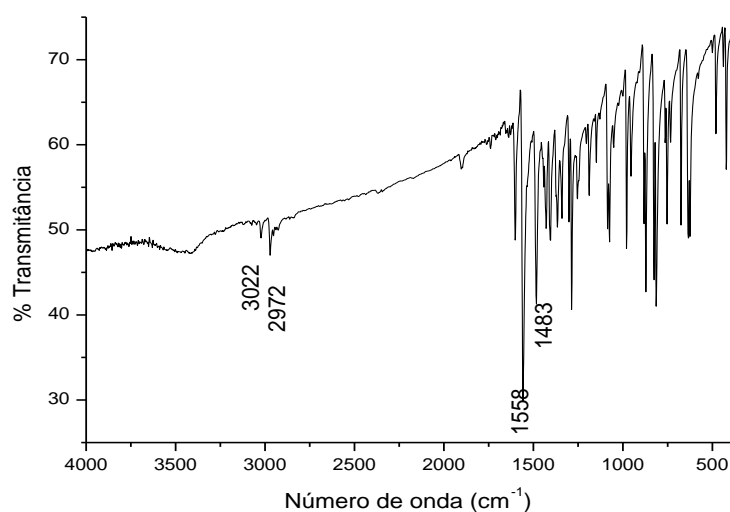


Figura 53. Espectro IV do composto **6a**

O espectro de RMN ^1H apresentou sinais de absorção na região de carbonos alifáticos evidenciados pelo efeito de blindagem e multiplicidade de cada grupo hidrogênio metilênico: Tripletos em δ 3,72 e δ 3,27 ppm são referentes aos hidrogênios metilênicos vizinhos ao cloro e enxofre respectivamente, e um multipletto em campo mais alto (δ 2,23 ppm) referente ao H2'; como indicado na figura 54. Observou-se também cinco sinais referentes à subunidade aromática da molécula.

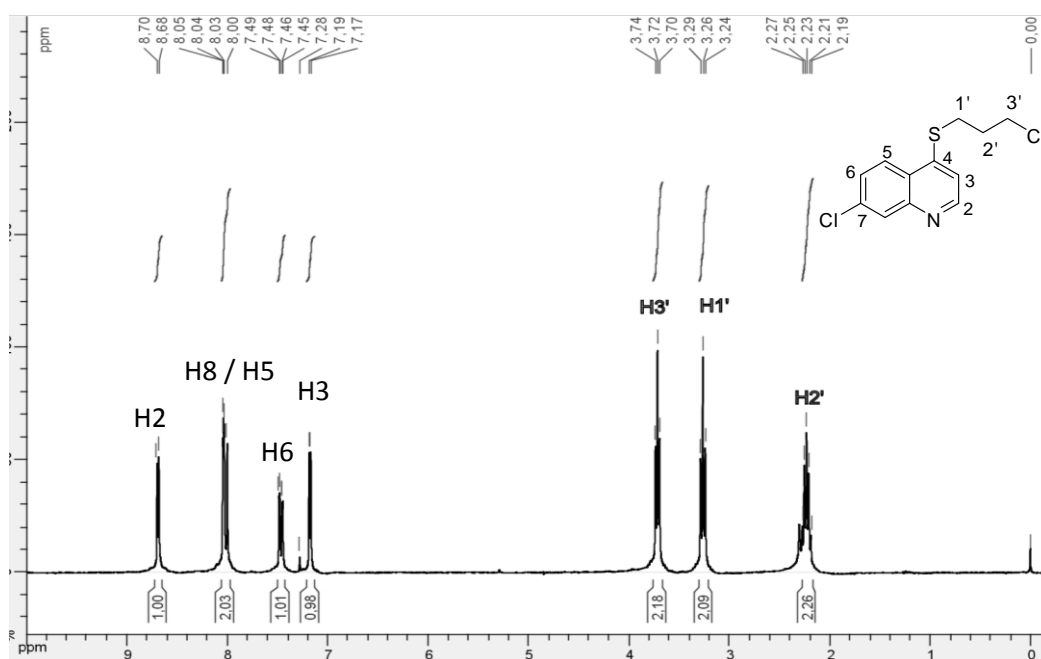


Figura 54. Espectro de RMN ^1H do composto **6a** (CDCl_3 , 300 MHz)

No espectro de RMN ^{13}C , detalhes similares são confirmados com sinais na região aromática referentes à subunidade quinolínica e sinais referentes à parte alifática: δ 42,12 ppm do C3', δ 30,12 ppm do C1' e δ 28,23 ppm do C2' que sugerem à estrutura do referido composto (Figura 55).

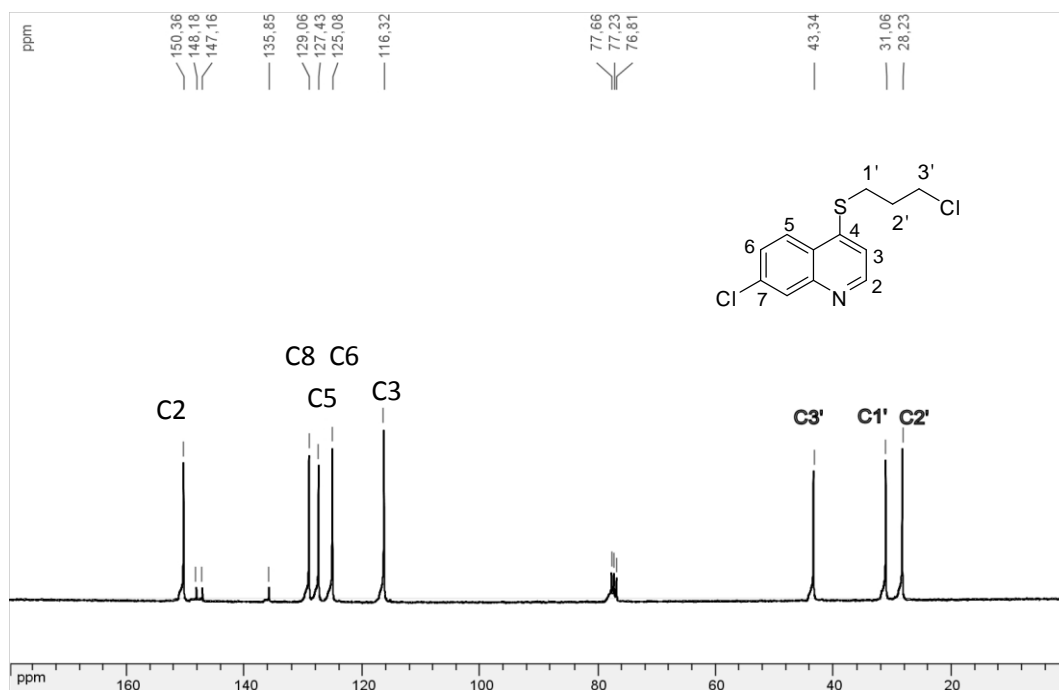


Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C do composto **6a** (CDCl_3 , 75 MHz)

A sobreposição dos espectros de RMN ^1H dos compostos **6a – c** na figura 56 demonstra coerência no deslocamento químico dos sinais indicativos à subunidade alifática de cada molécula: sinais entre δ 3,15 e 3,47 ppm referentes ao H1', sinais entre δ 3,68 e 3,72 ppm referentes ao H3' e entre δ 2,16 e 2,28 ppm relacionados ao H2'.

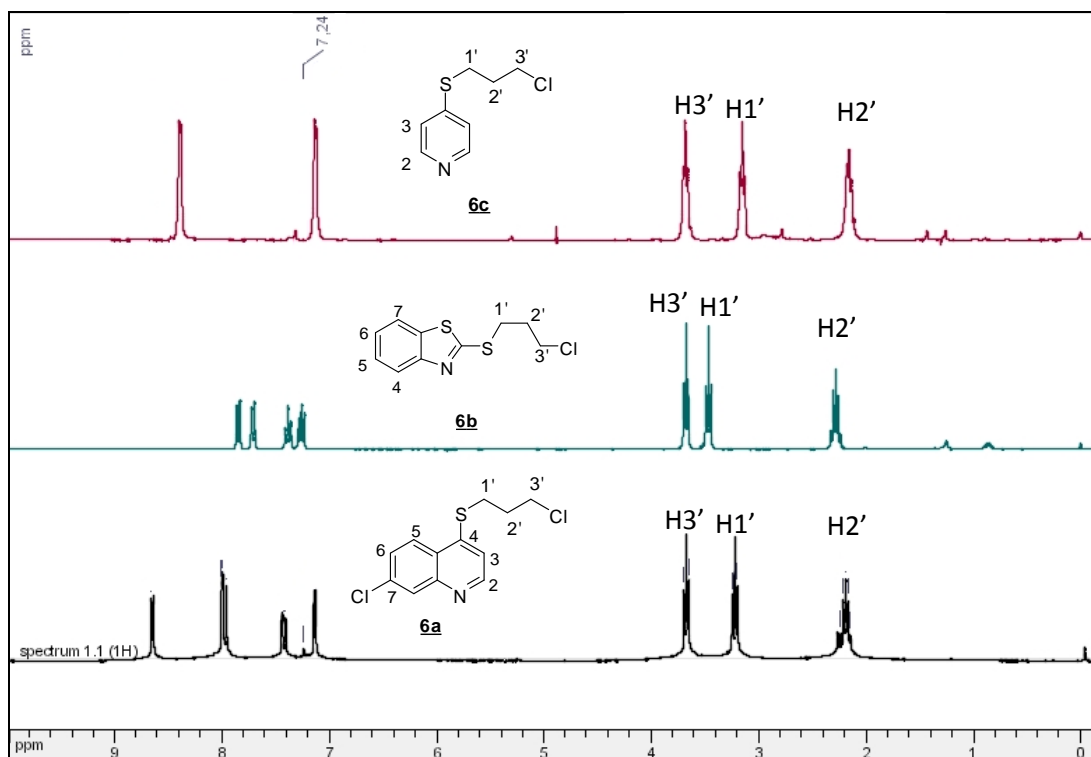


Figura 56. Espectro de RMN ^1H dos compostos **6a**, **6b** e **6c** (CDCl_3 , 300 MHz)

A sobreposição dos espectros de RMN ^{13}C dos compostos **6a – c** apresenta similaridade no deslocamento químico dos carbonos indicativos à subunidade alifática de cada composto: sinais entre δ 31,0 e 31,9 ppm referentes ao $\text{C}1'$, sinais em δ 43,3 ppm referentes ao $\text{C}3'$ e entre δ 27,4 e 30,5 ppm relacionados ao $\text{C}2'$; como pode ser visto na figura 57.

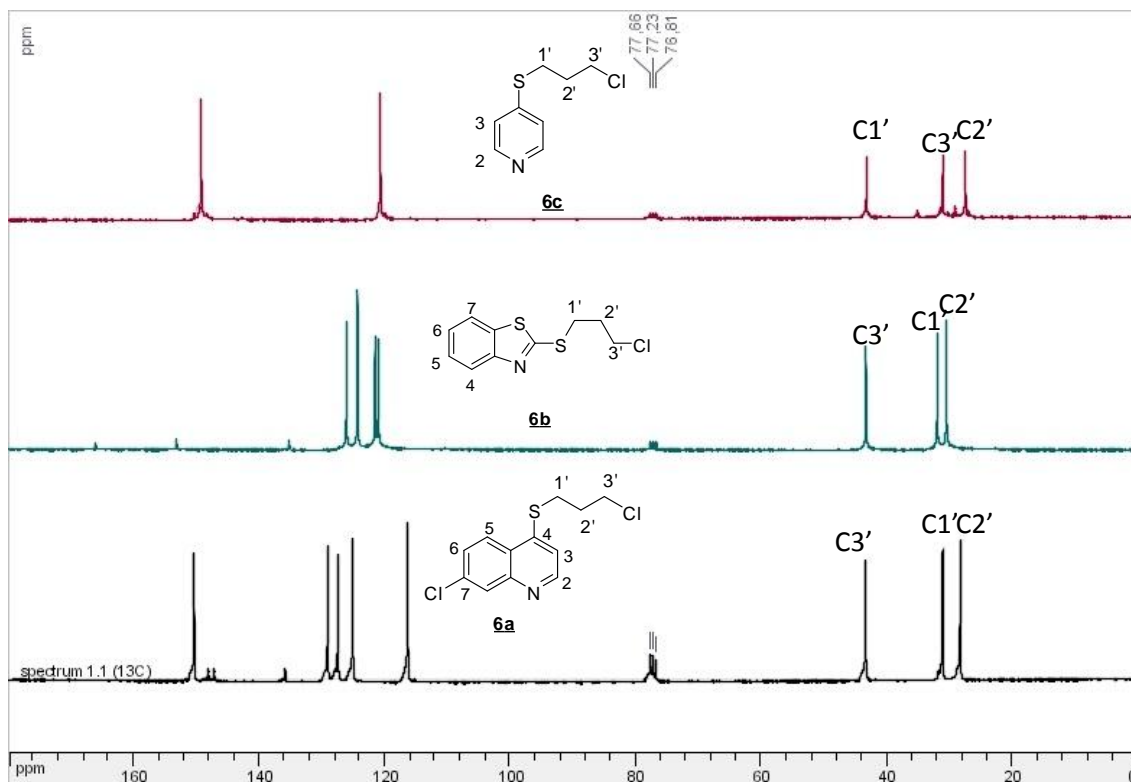


Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C dos composto **6a**, **6b** e **6c** (CDCl_3 , 75 MHz)

Para a síntese dos compostos com dois grupos metilênicos (**7a – c**) utilizou-se como dihaleto o composto 1,2-dicloroetano. A regioseletividade encontrada na síntese anterior é perdida pelo fato de não haver haletos diferentes compondo a molécula. Neste caso, a dissustituição ocorreu em algumas reações.

A metodologia utilizada na síntese destes compostos foi diferente, principalmente para o composto **7a** que se mostrou mais nucleofílico que os demais nas condições empregadas. Desta forma, cabe a discussão geral de cada um dos compostos.

5.3.3 Síntese do composto 7-cloro-4-(2-cloroetil)mercaptoquinolina (**7a**)

Para a síntese do composto **7a** algumas tentativas foram realizadas como alternativa para contornar a dissustituição e os baixos rendimentos da reação, resumidas na tabela 3.

Tabela 3. Tentativas de obtenção do composto **7a**

Tentativas	Solvente	Base	Temperatura de reação	Tempo	Ordem de adição dos reagentes	Rendimento
1	THF	K ₂ CO ₃	0 °C - t.a.	5h	a	29%
2	EtOH	KOH	0 °C - t.a.	4 dias	a	18%
3	Acetona	KOH	0 °C	9h	b	36%
4	Acetona	KOH	0 °C - t.a.	48h	b	38%
5*	Acetona	K ₂ CO ₃	0 °C - t.a.	12h	b	41%

Admite-se: a) adição de 1,2-dicloroetano na solução do sal potássico do sulfeto; e b) adição do sal potássico do sulfeto na solução de 1,2-dicloroetano. / * Adição de Iodeto de potássio (NaI)

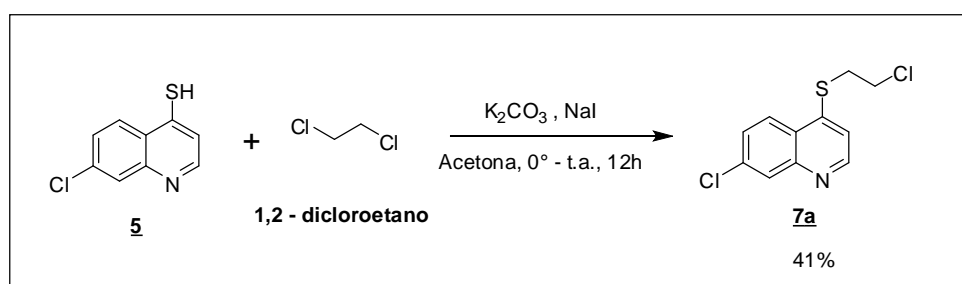


Figura 58. Esquema de síntese do composto **7a**

A análise dos resultados obtidos permite-se concluir que o emprego de solventes apróticos favoreceu a formação do composto **7a**, visto pela comparação dos rendimentos obtidos (Figura 58). A ordem de adição dos reagentes também é importante, uma vez que, a adição do dihaleto à solução do sal potássico do composto **7a** levou a formação do produto dissustituído majoritariamente. A respeito dos solventes apróticos, quando a solução do sal potássico era adicionada ao dihaleto, as soluções diluídas apresentaram rendimento similar às concentradas; E por fim, o emprego de iodeto de sódio (NaI) não foi de grande auxílio para o aumento do rendimento, entretanto, obteve-se com ele a maior porcentagem do composto de interesse.

A purificação do composto **7a** em todas as tentativas foi realizada por extração em diclorometano e água (CH₂Cl₂ / H₂O), seguida de coluna cromatográfica utilizando como fase móvel diclorometano /metanol.

5.3.4 Síntese dos compostos 2-(2-cloroetil)mercaptobenzotiazol (**7b**) e 4-(2-cloroetil)mercaptopiridina (**7c**)

Para a síntese dos compostos **7b** e **7c** partiu-se dos tiois correspondentes (2-mercaptobenzotiazol e 4-mercaptopiridina) utilizando carbonato de potássio (K_2CO_3) como base, e acetona como solvente sob aquecimento de 50 °C. O dihaleto utilizado foi o mesmo (1,2-dicloroetano) - figura 59. Tal procedimento já era descrito na literatura para o composto **7b**.⁵⁹ A purificação destes foi similar a apresentada para o composto **7a**.

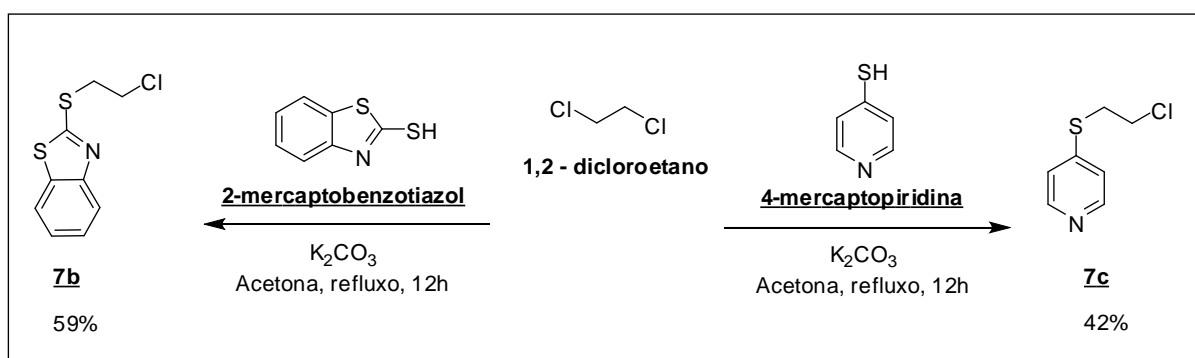


Figura 59. Esquema de síntese dos compostos **7b** e **7c**

5.3.5 Caracterização dos compostos 7-cloro-4-(2-cloroetil)mercaptoquinolina (**7a**), 2-(2-cloroetil)mercaptobenzotiazol (**7b**) e 4-(2-cloroetil)mercaptopiridina (**7c**)

Analogamente aos compostos com espaçamento de três grupos metilênicos, a discussão a respeito dos dados espectroscópicos de RMN 1D e IV que sugerem a formação dos compostos mencionados se dá de maneira semelhante. Em razão disso, tem-se uma discussão geral dos principais pontos em cada técnica.

No espectro na região do IV de cada composto observam-se bandas de deformações axiais na região de carbonos alifáticos entre 2943 e 2902 cm^{-1} referentes aos carbonos metilênicos da molécula. Outras bandas características de cada composto também estão presentes.

A figura 60 mostra a sobreposição dos espectros de RMN ^1H dos compostos **7a – c**: além dos sinais de absorção da subunidade heterocíclica de cada molécula, nota-se a presença de hidrogênios referentes à subunidade alifática: deslocamentos entre δ 3,34 e 3,66 ppm para os hidrogênios metilênicos vizinho ao átomo de enxofre e δ 3,69 e 3,76 ppm para hidrogênios metilênicos vizinho ao átomo de cloro.

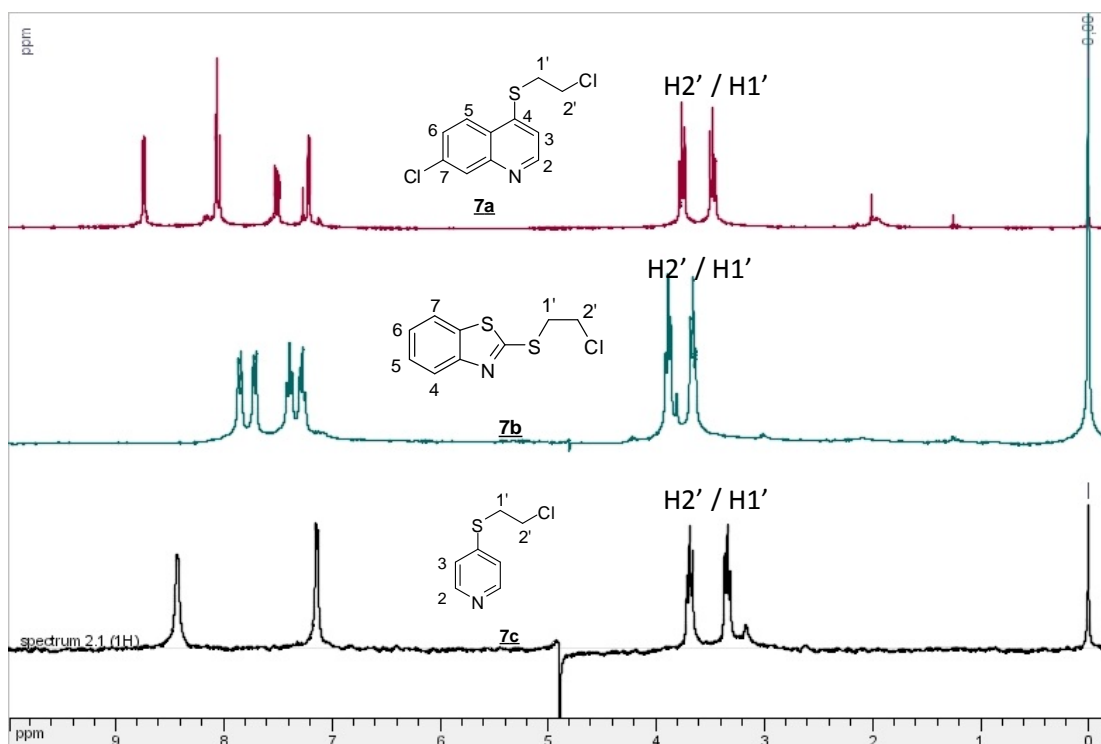


Figura 60. Espectro de RMN ^1H dos compostos **7a – c** (CDCl_3 , 300 MHz)

A sobreposição dos espectros de RMN ^{13}C dos compostos **7a – c** apresentou coerência: sinais de absorção da subunidade heterocíclica de cada molécula, e sinais referentes à subunidade alifática: entre δ 32,77 e 35,17 ppm para carbono metilênico ligado ao átomo de enxofre ($\text{C1}'$) e entre δ 41,33 e 42,63 ppm para carbono metilênico ligado ao átomo de cloro ($\text{C2}'$); como observado na figura 61.

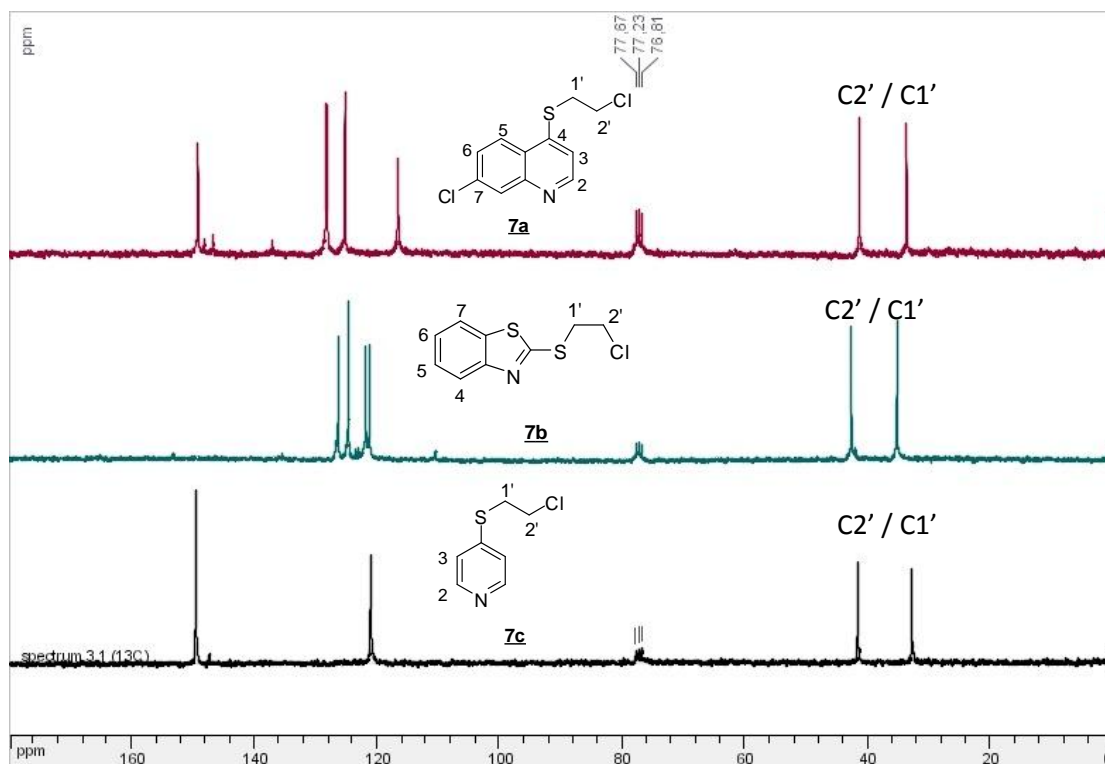


Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C dos compostos **7a – c** (CDCl_3 , 75 MHz)

De forma geral, a nucleofilia encontrada nos derivados quinolínicos foi maior, visto pelos rendimentos obtidos nas mesmas condições de reação. Em contraste, os derivados piridínicos não tiveram rendimentos similares.

5.3.6 Síntese e Caracterização dos compostos 7-cloro-4-[3-(2-mercaptobenzotiazolil) propil]mercaptoquinolina (8) e 7-cloro-4-[3-(piridin-4-ilmercapto)propil] mercaptoquinolina (9)

Para a síntese dos compostos **8** e **9** adicionou-se os intermediários (**6b** e **6c** respectivamente) a uma solução do composto **5** em carbonato de potássio (K_2CO_3) e acetona. A mistura foi deixada em agitação a 56 °C por um período de 6 a 8 horas. Observou-se por CCD a formação de um produto mais apolar que a quinolina de partida (**5**). Após extração com diclorometano/ água (CH_2Cl_2 / H_2O), evaporou-se o solvente e a mistura foi purificada por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano / metanol). Os produtos desejados foram obtidos com rendimentos que variaram de 55 a 68% (Figura 62).

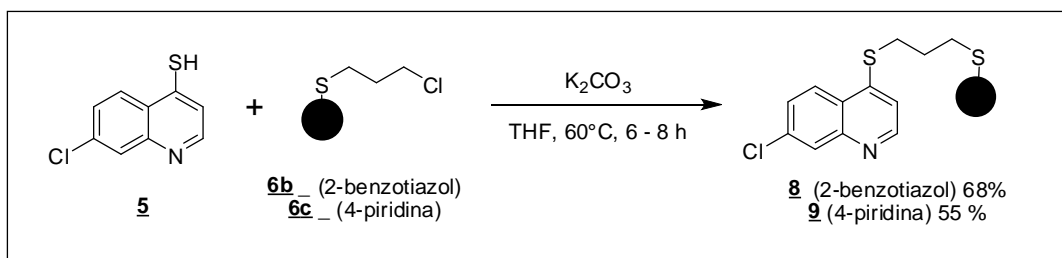


Figura 62. Esquema de síntese dos compostos **8** e **9**

A análise dos dados espectroscópicos de RMN ^1H dos compostos **8** e **9** leva a observação dos pontos que sugerem a ocorrência da reação: o surgimento de picos da subunidade quinolínica na região aromática e o deslocamento de H3' para campo mais alto, com proximidade ao deslocamento de H1'. Tais detalhes podem ser analisados na figura 63.

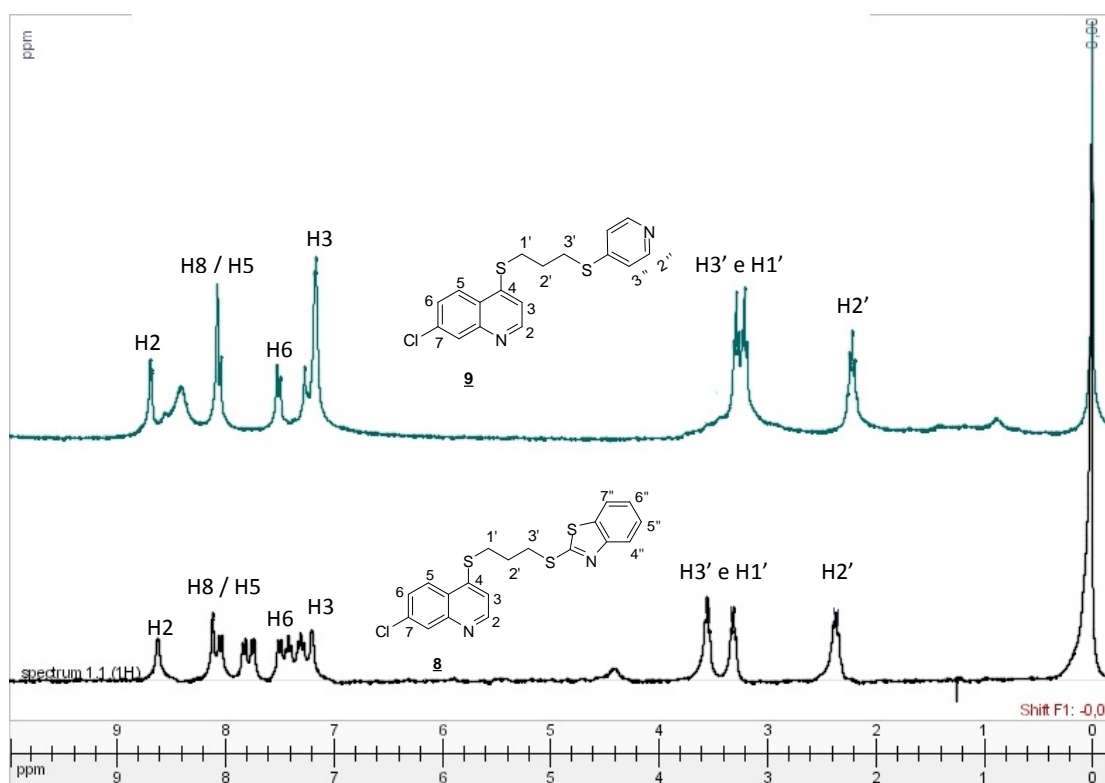


Figura 63. Espectro de RMN ^1H dos compostos **8** e **9** (CDCl_3 , 300 MHz)

A análise dos dados de RMN ^{13}C mostrou sinais referentes à subunidade quinolínica do produto bem como o deslocamento de C3' para campo mais alto. A figura 64 apresenta os espectros referentes aos compostos **8** e **9**.

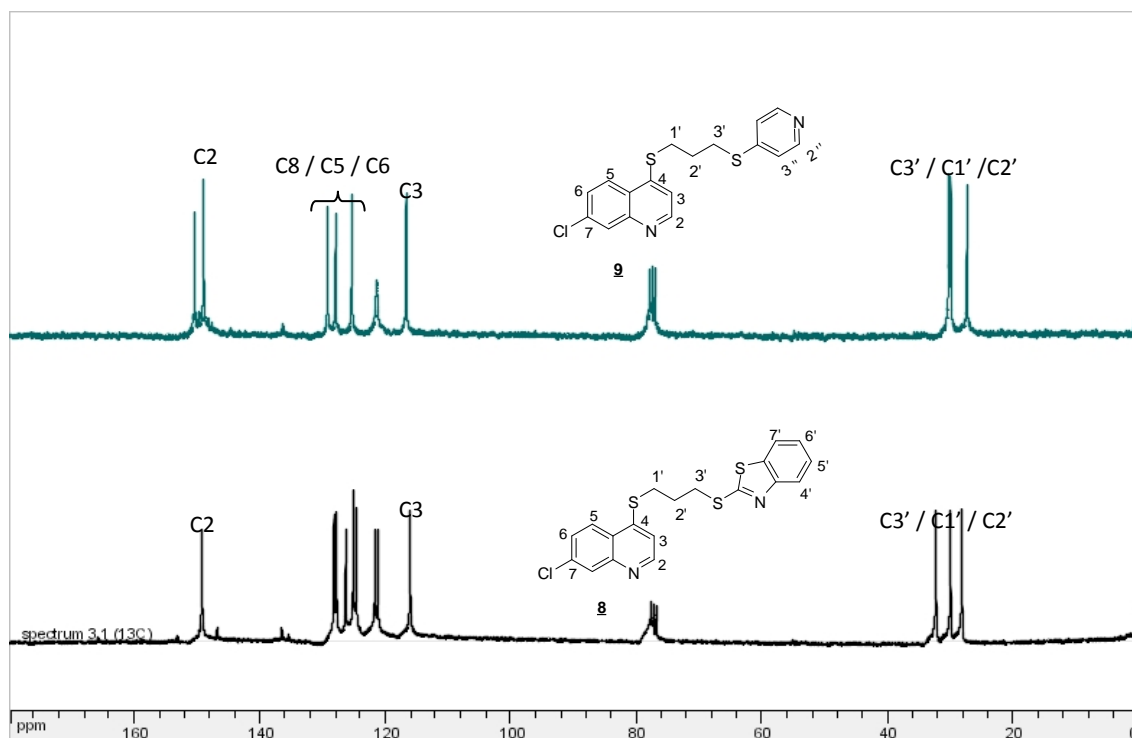


Figura 64. Espectro de RMN ^{13}C dos compostos **8** e **9** (CDCl_3 , 75 MHz)

O espectro na região do IV não apresenta bandas de absorção adicionais que sugerem a ocorrência da reação. A banda de absorção C-Cl que poderia estar ausente pode ser confundida com a banda C-Cl do anel quinolínico.

A tabela 4 apresenta os sinais de RMN ^1H ($\text{H}1'$ e $\text{H}3'$), RMN ^{13}C ($\text{C}1'$ e $\text{C}3'$) bem como os dados de faixa de fusão e rendimento dos compostos **8** e **9**.

Tabela 4. Sinais de RMN ^1H ($\text{H}1'$ e $\text{H}3'$), RMN ^{13}C ($\text{C}1'$ e $\text{C}3'$), faixa de fusão e rendimento dos compostos **8** e **9**

Composto	RMN		Faixa de Fusão °C	Rendimento %
	$\text{H}1' / \text{H}3'$	$\text{C}1' / \text{C}3'$		
8	3,31 / 3,51	30,1 / 32,3	96,5 – 97,4	55
9	3,23 / 3,29	29,7 / 30,0	95,7 – 96,9	44

5.3.7 Tentativa de síntese e caracterização 7-cloro-4-mercapto[2'-(2''-benzotiazolil)mercaptoetil]quinolina e 7-cloro-4-mercapto[2'-(4''-piridinil)mercaptoetil]quinolina

A síntese dos compostos mencionados prosseguiu de maneira similar à apresentada para os compostos **8** e **9**, entretanto, mesmo com a formação dos compostos (caracterizados por RMN 1D), não foi possível a obtenção dos produtos puros.

5.3.8 Síntese e Caracterização dos compostos 7-cloro-4-mercapto(2-benzotiazolil)quinolina (**11**) e 7-cloro-4-mercapto(4-piridinil)quinolina (**12**)

Bem como a extensão de cadeia será avaliada nos estudos de atividade biológica, a ausência dela também será discutida. Uma vez que nos compostos **11** e **12** a síntese deu-se de maneira similar, cabe a discussão geral dos mesmos e apresentação dos dados de cada composto.

A síntese dos compostos **11** e **12** foi realizada com a formação do sal potássico do derivado mercapto (2-mercaptobenzotiazol e 4-mercaptopiridina respectivamente) em THF por 30 minutos e posterior adição de 4,7-dicloroquinolina; mantendo a reação sob agitação em refluxo por 8 horas (Figuras 65 e 68).

Para o composto **11** a purificação foi realizada através de filtração obtendo o composto em 71% de rendimento. A faixa de fusão encontrada (139,3 – 141,0 °C) é coerente com a apresentada na literatura (138°C – 140 °C).⁶⁰

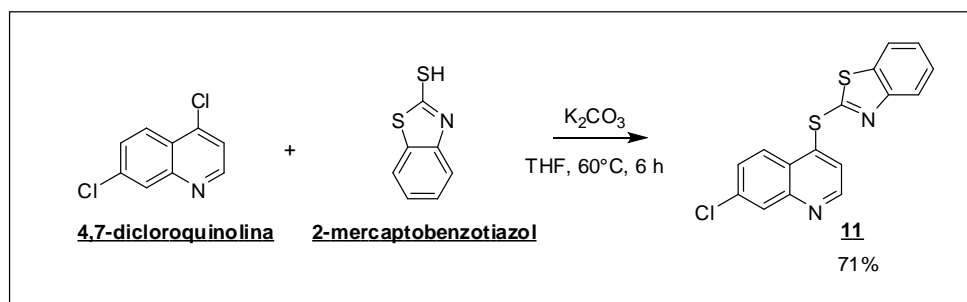


Figura 65. Esquema de síntese do composto **11**

O espectro de RMN de ^1H do composto **11** apresenta sinais na região de aromáticos que possuem coerência com o número de hidrogênios do composto desejado. O efeito de blindagem se dá pelo deslocamento de H3 para campo baixo, apresentando-se em δ 7,71 ppm, conforme apresentado na figura 66.

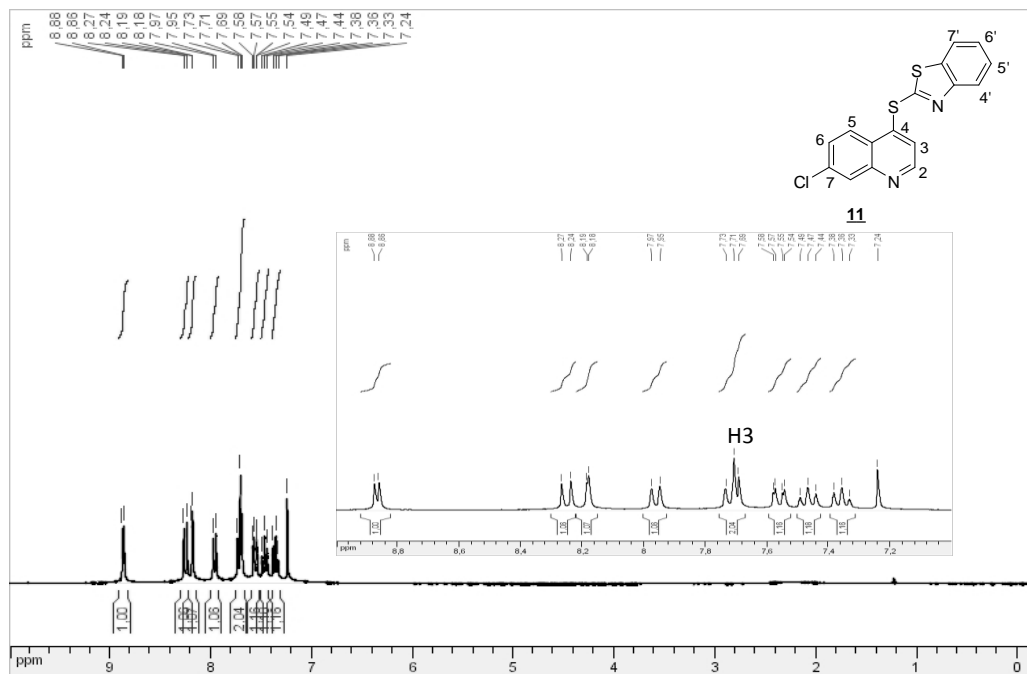


Figura 66. Espectro de RMN ^1H do composto **11** (CDCl_3 , 300 MHz)

O espectro de RMN de ^{13}C apresenta coerência com o número de carbonos do composto, apesar dos efeitos de blindagem não serem significativos (Figura 67).

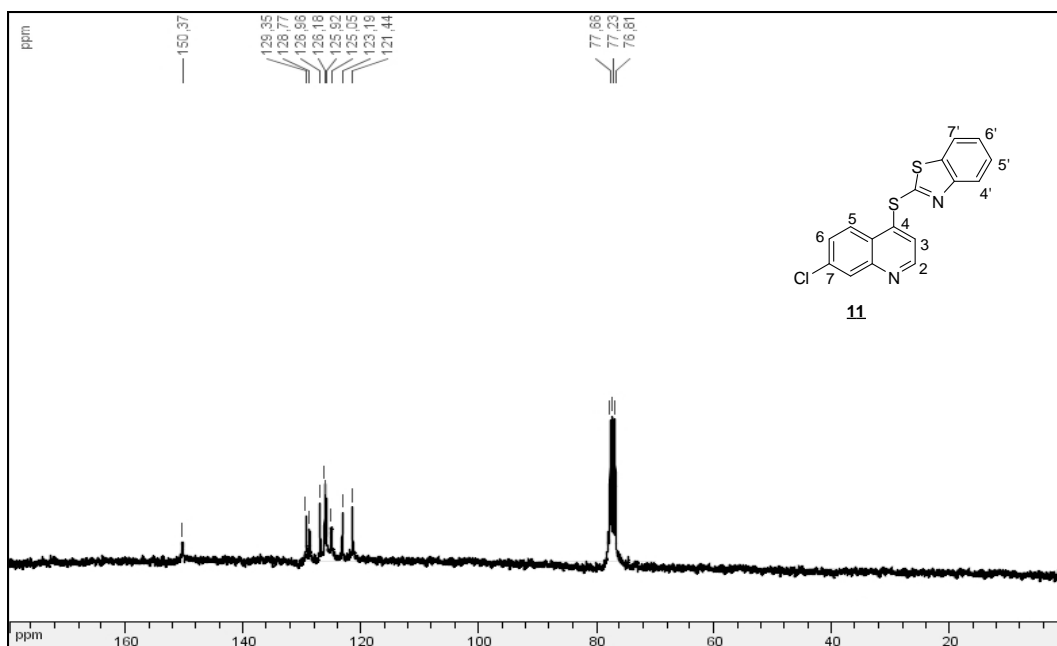


Figura 67. Espectro de RMN ^{13}C do composto **11** (CDCl_3 , 75 MHz)

A purificação do composto **12** foi realizada por cromatografia em coluna utilizando como fase móvel diclorometano/ metanol. Obteve-se 47% de rendimento do composto como um sólido marrom, e sua faixa de fusão foi de 100,1-102,7 °C.

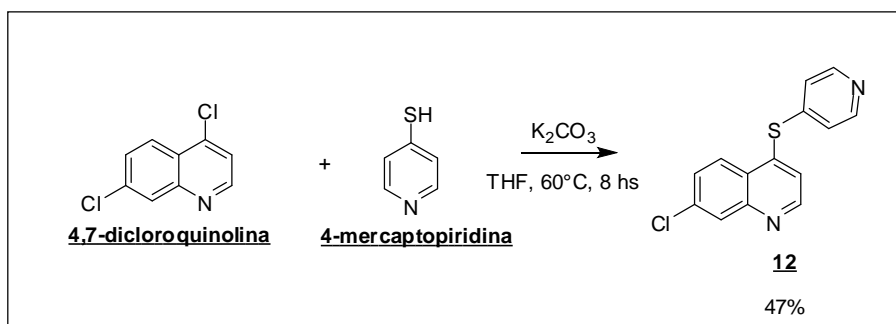


Figura 68. Esquema de síntese do composto **12**

A análise do espectro de RMN ^1H permitiu observar o deslocamento do hidrogênio H3 para campo mais alto (δ 7,41 ppm) e a presença dos sinais correspondentes a cada heterocíclico na região de aromáticos, como apresentado na figura 69.

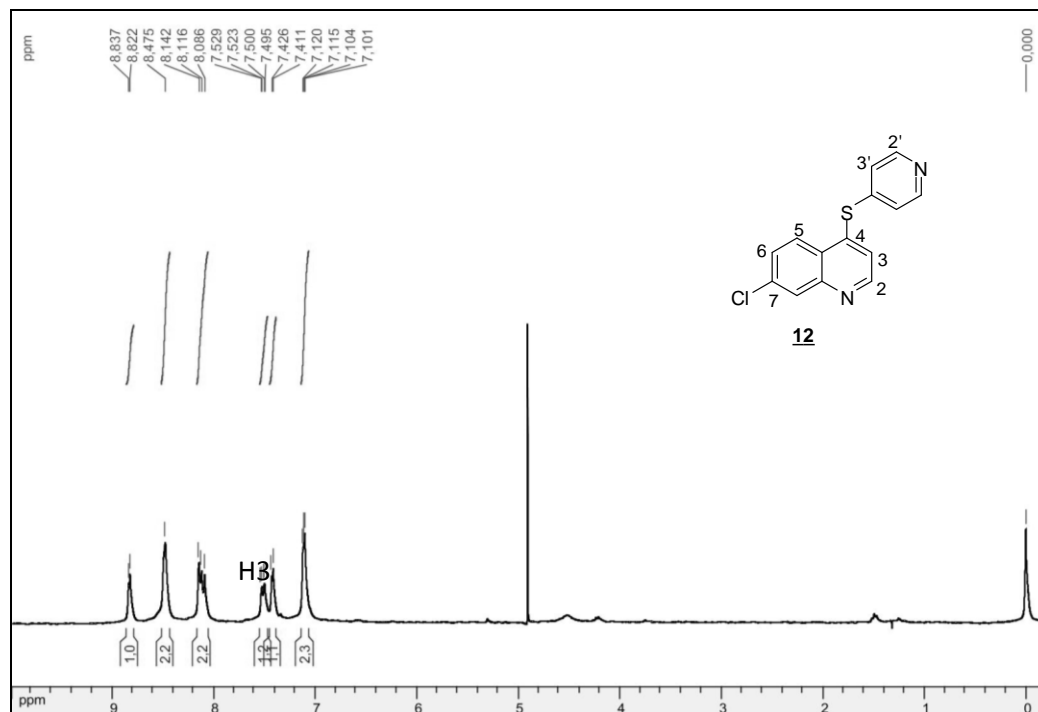


Figura 69. Espectro de RMN ^1H do composto **12** (CDCl_3 , 300 MHz)

A análise do espectro de RMN ^{13}C do composto **12** não apresentou efeitos de blindagem significativos, apesar do número de carbonos ser correspondente ao do composto desejado (Figura 70).

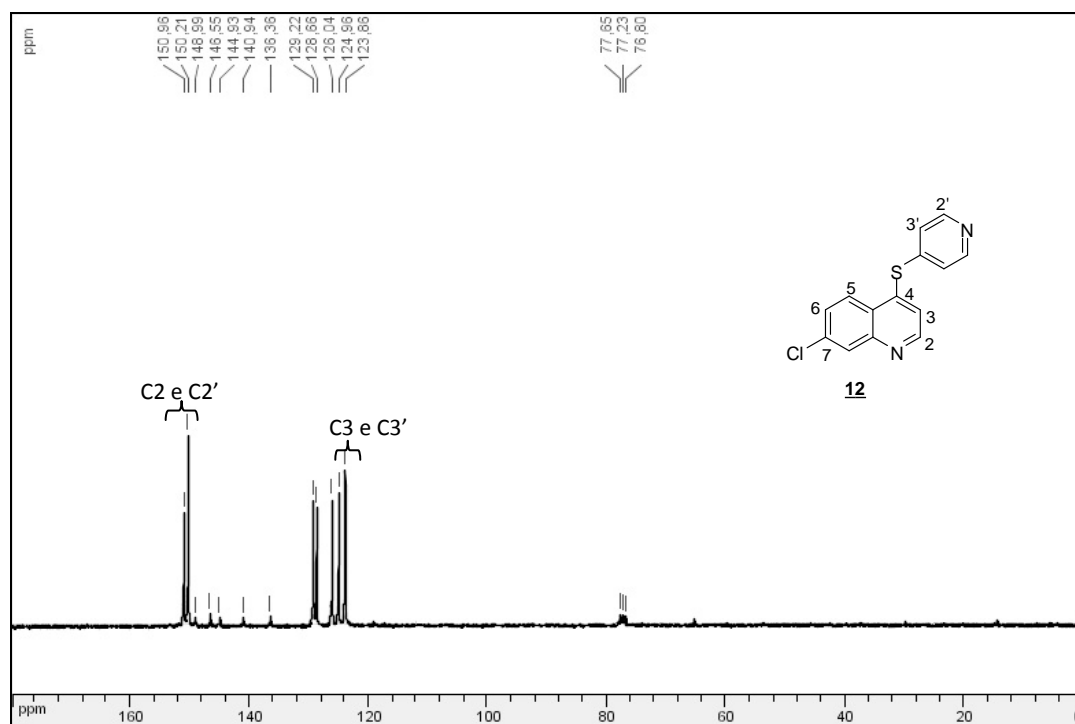


Figura 70. Espectro de RMN ^{13}C do composto **12** (CDCl_3 , 75 MHz)

5.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS

As moléculas referentes aos “Derivados 4-Aminoquinolínicos” foram submetidas a avaliações biológicas *in vitro* quanto a citotoxicidade em células de mamíferos e em diferentes patógenos como bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus epidermidis*, *S. aureus* e *Enterococcus faecalis*) e Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) e em parasitos do gênero *Leishmania*. Os resultados são mostrados abaixo.

5.4.1 Teste de citotoxicidade em células de mamíferos

Os testes de citotoxicidade em células de mamíferos *in vitro* são importantes e necessários para avaliar, preliminarmente, a toxicidade dos compostos, uma vez que as moléculas envolvidas no trabalho têm por objetivo o desenvolvimento de novos fármacos a partir de protótipos. Desta forma, com tais testes defini-se o limite de concentração para testes *in vitro* e posteriores ensaios mais detalhados.⁶¹ Neste trabalho, as células de mamíferos escolhidas foram os macrófagos peritoneais de camundongos e os resultados foram expressos em CC₅₀, o qual representa a concentração de citotoxicidade que matou 50% das células (Tabela 5). Como pode ser verificado, a grande maioria dos compostos testados não apresentou citotoxicidade para macrófagos até a máxima concentração testada (40 µg/ml), exceto os compostos **2i** e **2m**, os quais pertencem à série das quinolina/ ácido 4-aminosalicílico.

Tabela 5- Avaliação da citotoxicidade de derivados 4-aminoquinolínicos em macrófagos peritoneais de camundongos.

Compostos	CC₅₀ (µg/mL)
Sulfas	
2d	>40
2e	>40
2f	>40
2g	>40
2h	>40
4-aminosalic	
2i	28.7 ± 0.28
2j	>40
2k	>40
2l	>40
2m	24.7 ± 0.28
Isoniazida	
2n	>40
2o	>40
2p	>40
2q	>40
2r	>40

5.4.2 Teste anti-*Leishmania*

Os compostos 4-aminoquinolínicos foram testados em promastigotas de *L. chagasi*, responsável pela leishmaniose visceral, considerada como a forma mais grave da doença e fatal, se não tratada. Os testes foram realizados no Setor de Parasitologia do Departamento de Parasitologia, Microbiologia e Imunologia do ICB/UFJF em colaboração com a professora Dr^a. Elaine Soares Coimbra. Os resultados encontram-se apresentados na tabela 6.

Tabela 6- Efeito dos compostos 4-aminoquinolínicos em promastigotas de *Leishmania chagasi*.

Compostos	Atividade leishmanicida CI_{50} ($\mu\text{g/mL}$)
Sulfas	
2d	>20
2e	15,0 (\pm 0,1)
2f	>20
2g	>20
2h	>20
4-aminosalic	
2i	>20
2j	>20
2k	7,92 \pm 0,83
2l	7,1 \pm 0,81
2m	9,82 \pm 0,07
Isoniazida	
2n	0,78 (\pm 0,04)
2o	>20
2p	7,1 (\pm 0,08)
2q	>20
2r	14,0 (\pm 0,4)
Sulfanilamida	> 17,2
Sulfapiridina	> 24,9
Sulfadiazina	> 25,0
Sulfatiazol	> 25,5
Sulfametoxazol	> 25,3
Isoniazida	> 13,7
Amodiaquina	7.5 \pm 1.10
* Anfotericina B	0,08 \pm 0,004

*Anfotericina B: fármaco de referência.

A conjugação dos compostos quinolínicos/análogos do ácido 4-aminosalicílico e quinolinas/análogos da isoniazida mostrou atividade leishmanicida superior ao conjugados quinolinas/sulfas.

Na série quinolina/ácido 4-aminosalicílico a presença de grupos ácidos (ou do grupo carboxila (-COOH)) não se mostrou atrativa do ponto de vista biológico, visto que os compostos que possuem tal grupo (**2i** e **2j**) não apresentaram boa atividade leishmanicida. Entretanto, grupo hidroxila (-OH) e a ausência de substituintes mostraram boas respostas (conforme apresentado nos compostos **2k – m** – figura 71), pois tais compostos foram bastante ativos, com CI₅₀ de 7,92 e 9,82, respectivamente. Entretanto, o composto **2m** mostrou-se citotóxico em células de mamíferos.

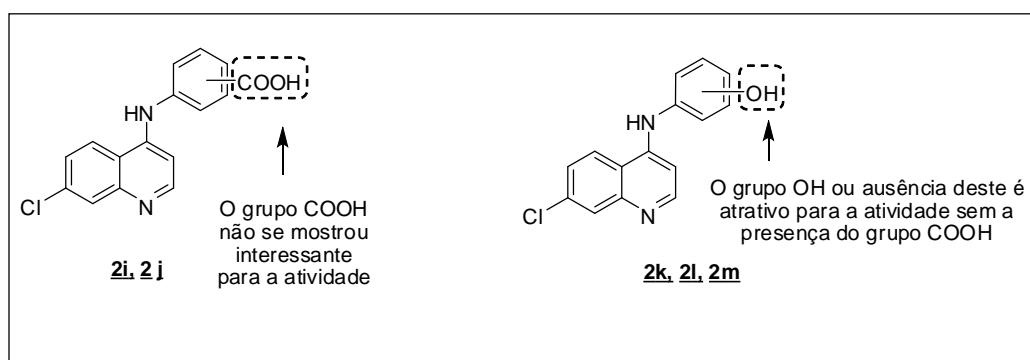


Figura 71. Relação estrutura-atividade para os compostos **2i – j** em *L. chagasi*

A série quinolina/isoniazida obteve com o composto **2n** os melhores resultados leishmanicida dentre os compostos testados, com CI₅₀ de 0,78 µg/mL. Isto ratifica que a presença do anel quinolínico e piridiníco (este estando ligado pelas posições orto ou para) leva a bons resultados. Ressalta-se ainda que a presença do anel benzênico seja favorável para a atividade biológica, uma vez que desta série, os compostos **2p** e **2r** também demonstraram resultados favoráveis – figura 72.

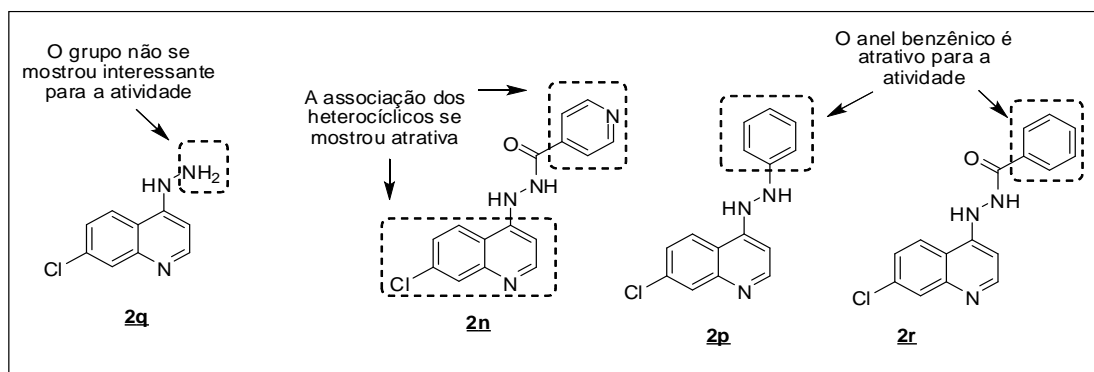


Figura 72. Relação estrutura-atividade para os compostos **2n – r** em *L. chagasi*

5.4.3 Testes antibacterianos

Os testes de susceptibilidade em bactérias dos compostos sintetizados foram avaliados pela metodologia de disco difusão em ágar e pela metodologia de macrodiluição em caldo para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de acordo com as orientações Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI)¹ no Laboratório de Fisiologia e Genética Molecular Bacteriana, vinculado ao Departamento de Microbiologia ICB/UFJF em colaboração e co-orientação com o Prof. Dr. Cláudio Galuppo Diniz.

O método de *Kirby-Bauer* (ou método de difusão em agar) é um teste qualitativo utilizado para avaliar a susceptibilidade microbiana a agentes quimioterápicos ou compostos candidatos a essa função. Baseia-se na difusão do agente em um meio de cultura padrão previamente inoculado com o microrganismo de interesse em placa de Petri.

O quimioterápico ou composto candidato utilizado de concentração conhecida é inserido na placa através de discos impregnados com a droga ou pela perfuração de poços no meio de cultura; a difusão deste dá-se durante a incubação. Decorrido este tempo, avalia-se a zona de inibição formada ao redor do mesmo, permitindo a avaliação da susceptibilidade do microrganismo frente ao composto utilizado.⁶²

A seqüência dos testes para a determinação do perfil de susceptibilidade das bactérias dá-se para os compostos que inicialmente apresentaram algum halo de inibição no método de diluição em caldo. Prossegue-se então com um teste quantitativo para determinar a concentração inibitória mínima (CIM) dos compostos.

5.4.3.1 Testes de susceptibilidade em bactérias patogênicas

Na análise pelo método de difusão em ágar, a atividade dos compostos nas bactérias Gram-negativas e Gram-positivas forneceu como resultado as seguintes zonas de inibição de crescimento (mm), apresentadas na tabela 7.

Tabela: Halo de inibição dos compostos 4-aminoquinolínicos em bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.

Compostos	Halo de inibição (mm)				
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. faecalis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
Sulfas					
2d	-	-	-	-	-
2e	-	-	-	-	-
2f	-	-	-	16	-
2g	-	-	-	10	-
2h	10	-	-	10	-
4-aminosalic					
2i	-	-	-	-	-
2j	-	-	-	-	-
2k	14	14	-	14	14
2l	-	-	-	-	-
2m	-	-	-	-	-
Isoniazida					
2n	-	-	-	-	-
2o	-	-	-	-	-
2p	16	16	-	-	-
2q	-	16	-	20	-
2r	14	-	-	12	18
*Sulfanilamida	-	-	-	-	-
*Sulfapiridina	14	-	-	14	-
*Sulfadiazina	14	-	-	18	-
*Sulfatiazol	20	-	-	20	-
*Sulfametoaxol	20	-	-	20	-
*Ác. 4-aminosalicílico	-	-	-	-	-
*Isoniazida	-	-	-	-	-
*DMSO	-	-	-	-	-

* compostos de referência

A análise dos resultados obtidos pelo método de disco difusão mostra que, dos quinze compostos 4-aminoquinolínicos testados, sete apresentaram atividade inicial. As bactérias *E. coli* e *S. aureus* foram as mais susceptíveis a tais compostos, seguidas pelas bactérias *S. epidermidis* e *P. aeruginosa*. Apenas a bactéria *E. faecalis* não foi susceptível a nenhum composto.

A maioria destes se mostrou ativa em bactérias gram-negativas, sendo que, das três conjugações quinolínicas explicitadas, as conjugações quinolina/sulfas e quinolina/isoniazida apresentaram os melhores resultados, com três compostos cada exibindo atividade inicial.

A série quinolina/sulfa apresentou três compostos (**2f – h** – figura 73) com bons resultados em bactérias gram-negativas, em especial, *E. coli*. O composto **2h** também apresentou atividade em *S. aureus*.

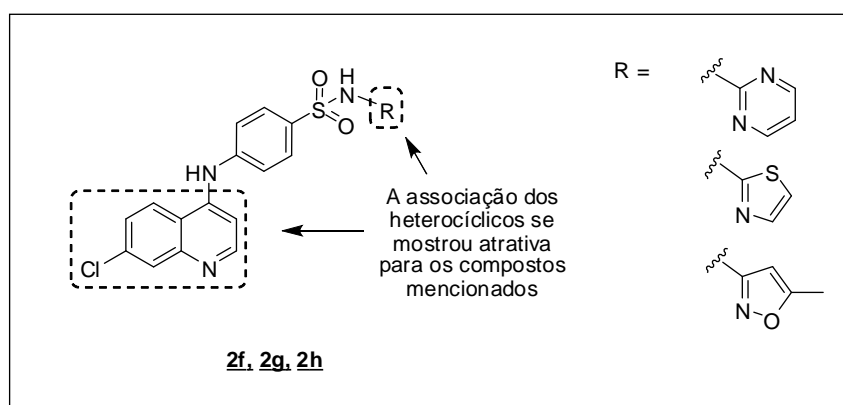


Figura 73. Relação estrutura-atividade para os compostos **2d – h** nas bactérias testadas

A conjugação ‘quinolina/ ácido 4-aminosalicílico’ não se mostrou efetiva contra as bactérias testadas seguindo a tendência do fármaco de referência utilizado: o ácido 4-aminosalicílico é um fármaco ativo apenas frente o *Mycobacterium tuberculosis*. A exceção na série se dá pelo composto **2k** (figura 74) que foi ativo nas quatro bactérias testadas: a presença da hidroxila na posição orto do anel benzênico mostrou-se favorável, uma vez que, mesmo o composto **2l** também apresentando tal grupo na posição ‘para’ este não foi ativo.

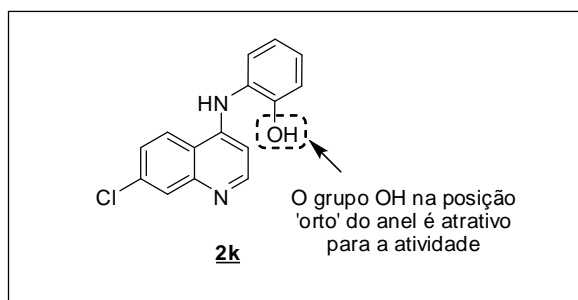


Figura 74. Relação estrutura-atividade para os compostos **2k** nas bactérias testadas

A conjugação 'quinolina/isoniazida' mostrou-se também atrativa, uma vez que dos cinco compostos testados, três exibiram atividade em bactérias gram-positivas e gram-negativas, enquanto a isoniazida sozinha não apresentou atividade. Vale ressaltar que este composto é usado no tratamento da tuberculose, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Dos compostos **2p**, **2q** e **2r**, destacam-se o **2p** por apresentar atividade apenas em bactérias gram-positivas, sendo um resultado promissor pela aparente especificidade deste; e o **2r** por apresentar atividade em sua maioria em bactérias gram-negativas, sendo o único do grupo que a bactéria *P. aeruginosa* foi susceptível. Os heterocíclicos piridínicos não foram interessantes para a resposta biológica neste caso – figura 75.

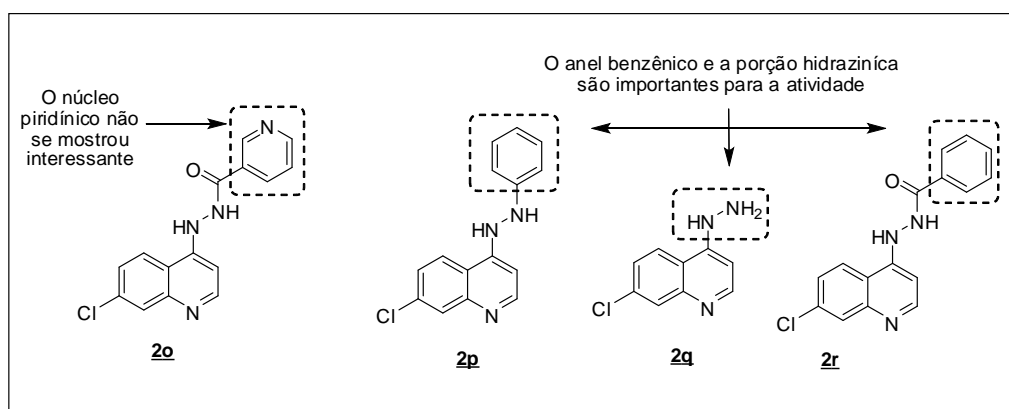


Figura 75. Relação estrutura-atividade para os compostos **2n - r** nas bactérias testadas

Diante dos resultados apresentados pelo método de disco difusão, os compostos que exibiram melhores respostas foram selecionados para avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) frente às bactérias susceptíveis aos mesmos. Para tal fim, foi utilizado o método de diluição em caldo. Neste, a concentração dos compostos selecionados variou de 0,065 µg/ml a 256,0 µg/ml – o controle positivo dá-se pelo valor 0,0 µg/ml, ou seja, não há inserção do composto em questão. Concentrações superiores não foram possíveis pelo limite de erro da técnica e pela solubilidade de alguns compostos.

Para os compostos que exibiram CIM dentro da faixa de concentração avaliada determinou-se juntamente o modo de ação do mesmo (bactericida ou bacteriostático) através de novo inóculo em meio de cultura TSA de três concentrações superiores e inferiores ao CIM, além da própria CIM encontrada. Considera-se quando há crescimento como bacteriostático e quando não há, bactericida.

A tabela 8 apresenta os resultados para os compostos selecionados (**2f – g**, **2k** e **2p – r**) frente às bactérias *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli* e *P. aeruginosa*.

Tabela 8: Concentração inibitória mínima dos compostos 4-aminoquinolínicos

Compostos	CIM (µg/ml)			
	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>
2f	N.T.	N.T.	> 256	N.T.
2g	N.T.	N.T.	> 256	N.T.
2h	> 256	N.T.	> 256	N.T.
2k	> 256	> 256	> 256	> 256
2p	16 (Bactericida)	Insolúvel acima de 64	N.T.	N.T.
2q	N.T.	64 (Bactericida)	256 (Bacteriostático)	N.T.
2r	256 (Bacteriostático)	N.T.	N.T.	> 256
Sulfatiazol	> 256	N.T.	> 256	N.T.
Sulfametoxazol	> 256	N.T.	> 256	N.T.
DMSO	> 256	> 256	> 256	> 256

N.T. – não testado.

Pela análise da tabela 8 nota-se que dos sete compostos selecionados, dois apresentaram uma interessante CIM (**2p** e **2q**). Os compostos conjugados quinolina/sulfas (**2f – h**) não apresentaram CIM dentro da faixa avaliada, bem como os padrões utilizados. Impossibilita-se assim, uma discussão se a conjugação ao núcleo quinolínico foi atrativa do ponto de vista biológico. O composto **2k** também não apresentou CIM dentro da faixa de concentrações avaliadas, entretanto, o fato deste ter apresentado atividade inicial pelo método de diluição em caldo já se mostrou significativo como já discutido.

Os melhores resultados são dos compostos que conjugaram quinolina/isoniazida, enfatizando o mérito da conjugação como já discutido. O composto **2p** apresentou-se bactericida na CIM de 64 µg/ml para *S. epidermidis*, e bacteriostático na CIM de 256 µg/ml para *E. coli*. O composto **2q**, que se mostrou ativo apenas em bactérias gram-positivas, apresentou-se bactericida na CIM de 16 µg/ml para *S. aureus* e, por estar insolúvel em solução a partir da concentração de 64 µg/ml não foi possível determinar sua CIM. Para o composto **2r**, a atividade exibida em *P. aeruginosa* não apresentou CIM dentro da faixa avaliada. Contudo, mostrou-se seletivo para *S. aureus* sendo bacteriostático na CIM de 256 µg/ml.

É válido ressaltar que o solvente utilizado nas concentrações padrão de todos os compostos (DMSO) não apresentou atividade em nenhuma das técnicas, estando apenas a cargo dos compostos a atividade exibida.

6. PARTE EXPERIMENTAL

6.1 Métodos Gerais

As medidas de faixa de fusão apresentadas foram obtidas em aparelho digital modelo MQAPF-Microquímica no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros vibracionais na região do infravermelho foram registrados em espectrômetro BOMEM-FTIR MB-102 no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Os espectros de Ressonância Magnética Nuclear de ^1H e ^{13}C foram obtidos em espectrômetro BRUKER AVANCE DRX300 (300 MHz) no Departamento de Química, ICE, UFJF.

Para cromatografia em coluna de sílica utilizou-se sílica-gel 60G 0,063-0,200mm (70-230 mesh ASTM) MERK.

Para cromatografia em camada delgada de sílica utilizou-se sílica-gel 60G MERK em lâminas de vidro ou placas comerciais de TLC.

Nos procedimentos de purificação, por extração ou coluna cromatográfica, foram utilizados solventes P.A. VETEC.

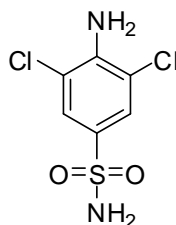
6.2 Sínteses e Caracterizações

6.2.1 Derivados da Sulfanilamida

6.2.1.1– Síntese do composto 4-amino-3,5-clorobenzenosulfonamida **1a**

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo, 5,0 g (29 mmol) de 4-aminobenzenosulfonamida (Sulfanilamida) foram solubilizados em 50,0 mL de água destilada e 5,0 mL de ácido clorídrico 12N (60 mmol). A reação foi aquecida a 45 °C e mantida em agitação constante para a adição de 6,0 mL (58 mmol) de solução 30 % de peróxido de hidrogênio (H₂O₂). Após poucos minutos formou-se um precipitado. Esta foi mantida em agitação por mais 25 minutos a temperatura de 60 °C. Ao término deste tempo, a reação foi mantida à temperatura ambiente por aproximadamente 5 minutos e foi purificada por filtração seguida de recristalização com EtOH 95%. Obteve-se 54% (3,6 g) do produto dissustituído **1a**.

6.2.1.2– Caracterização de 4-amino-3,5-clorobenzenosulfonamida **1a**



1a

F.M. = C₆H₆Cl₂N₂O₂S

M.M. = 241,10 g/mol

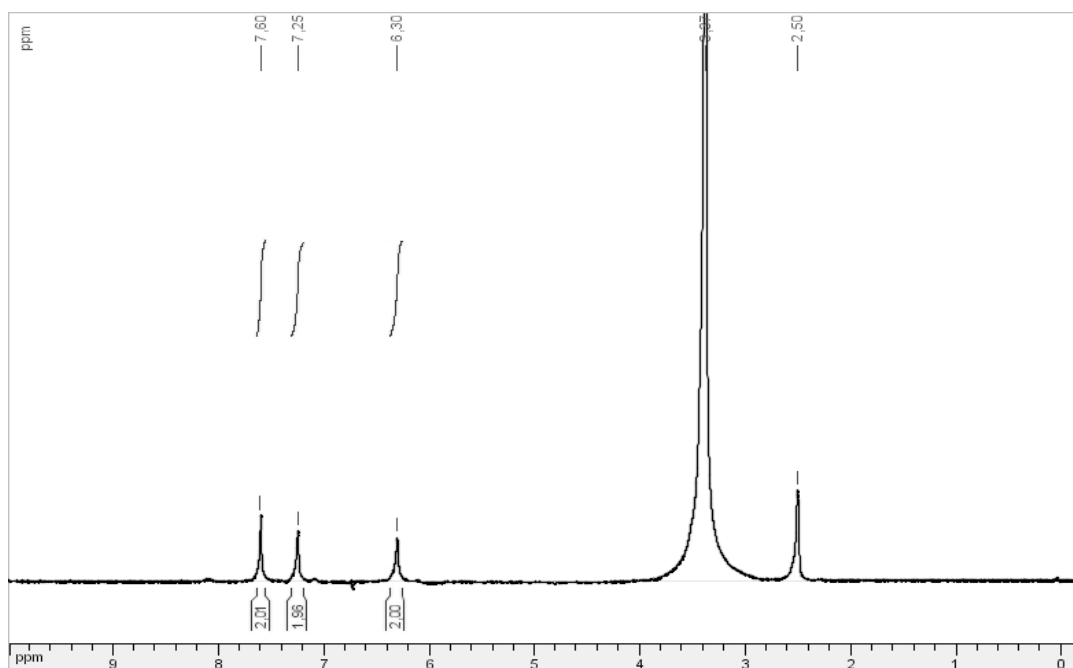
Característica física = pó cristalino róseo

F.F = 206,2 – 207,4 °C F.F. (literatura)⁶³ = 203–205 °C

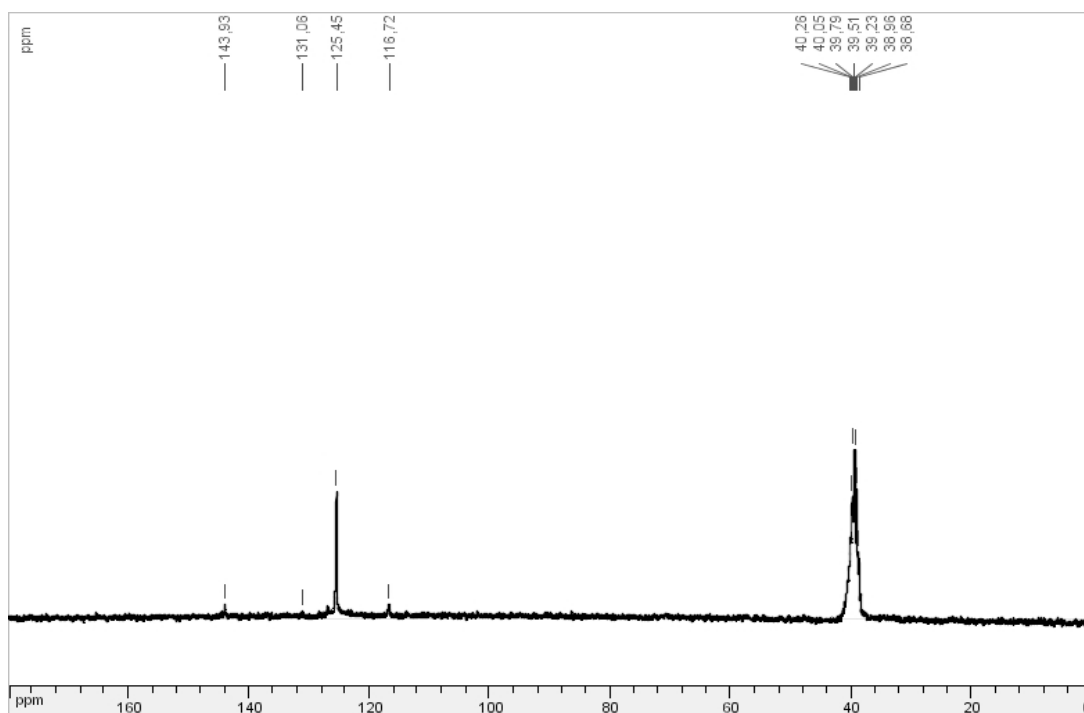
Rf = 0,6 (diclorometano/metanol 9:1); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 54%

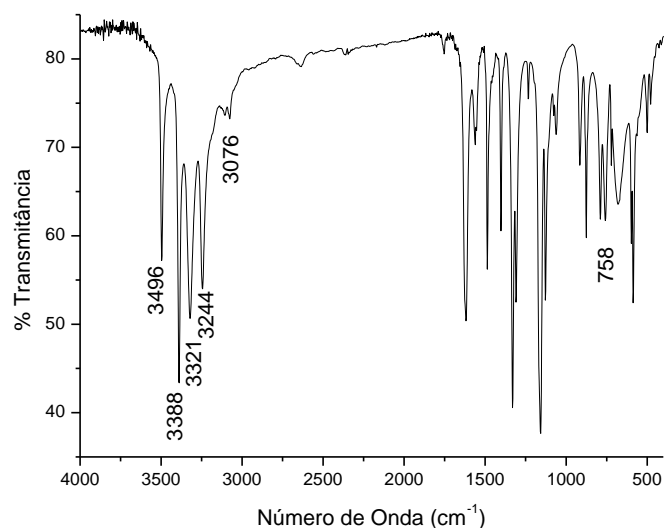
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 6,30 (s, 2H, $N^2\text{-H}$); 7,25 (s, 2H, $N^1\text{-H}$); 7,60 (s, 2H, H2 e H6).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 116,7 (C3 e C5); 125,5 (C2 e C6); 131,1 (C1); 143,9 (C4)



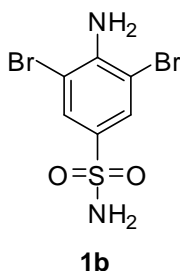
IV (Kbr), ν (cm^{-1}): 3496 ($\text{N}^4\text{-H}_{\text{ass}}$); 3388 ($\text{N}^1\text{-H}_{\text{ass}}$); 3321 ($\text{N}^4\text{-H}_{\text{sim}}$); 3244 ($\text{N}^1\text{-H}_{\text{sim}}$); 3076 (C-H_{arom}); 758 (C-Cl).



6.2.1.3– Síntese de 4-amino-3,5-bromobenzenosulfonamida **1b**

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo 2,5 g (14,5 mmol) de 4-aminobenzenosulfonamida (Sulfanilamida) foram solubilizados em 43,0 mL de água destilada e 4,0 mL de ácido bromídrico 48% (34 mmol). A reação foi aquecida a 75 °C e mantida em agitação vigorosa constante para a adição de 3,0 mL (26 mmol) de solução 30 % de peróxido de hidrogênio (H_2O_2). Após poucos minutos formou-se um precipitado, e a reação adquiriu coloração levemente amarelada. Esta foi mantida em agitação vigorosa por mais 30 minutos à mesma temperatura, e ao término deste foi purificada por filtração (à quente) seguida de recristalização com EtOH 95%. Obteve-se 89% (4,0 g) do produto dissubstituído **1b**.

6.2.1.4– Caracterização de 4-amino-3,5-bromobenzenosulfonamida **1b**



F.M. = C₆H₆Br₂N₂O₂S

M.M. = 330,00 g/mol

Característica física = pó cristalino branco

F.F = 238,2 – 239,7 °C F.F. (literatura)⁶⁴ = 239–240 °C

Rf = 0,6 (diclorometano/metanol 9:1); Revelador = U.V. I₂.

Rendimento: 89%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 6,08 (s, 2H, *N*⁴-H); 7,25 (s, 2H, *N*¹-H); 7,79 (s, 2H, H2 e H6).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm): 106,2 (C3 e C5); 129,5 (C2 e C6); 132,7 (C1); 145,8 (C4).

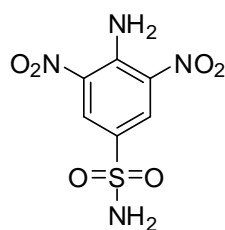
IV (Kbr), ν (cm⁻¹): 3442 (*N*⁴-H_{ass}); 3340 (*N*¹-H_{ass}); 3076 (C-H_{arom}); 1115 e 730 (C-Br).

6.2.1.5– Síntese de 4-amino-3,5-dinitrobenzenosulfonamida **1c**

A uma solução de 1,0 g (5,8 mmol) de 4-aminobenzenosulfonamida (Sulfanilamida) em 5,0 mL de ácido acético, adicionou-se 2,8 g (12 mmol) de nitrato de cálcio (Ca(NO₃)₂). A mistura reacional foi irradiada em microondas por um período de 30 minutos à potência de 200W a 130 °C. A reação foi acompanhada por CCD (diclorometano/metanol/NH₄OH 95:4,5:0,5) e ao verificar o consumo do

material de partida adicionou-se aproximadamente 30,0 mL de água destilada fria e manteve-se a reação na geladeira por um período de três horas. Filtrou-se a mistura reacional e posterior coluna cromatográfica (Eluente: Hexano/Acetato 6:4), fornecendo o composto **1c** como um sólido branco em 40 % (0,6 g) de rendimento.

6.2.1.6– Caracterização de 4-amino-3,5-dinitrobenzenosulfonamida **1c**



1c

F.M. = C₆H₆N₄O₆S

M.M. = 262,20 g/mol

Característica física = sólido branco

F.F = 222,9° - 224,6°C F.F. (literatura)⁶⁵ = 221 - 223 °C

Rf = 0,4 (hexano/AcOEt 6:4); Revelador = U.V. I₂.

Rendimento: 40%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 7,25 (s, 2H, N¹-H); 7,73 (s, 4H, H2, H6 e N⁴-H).

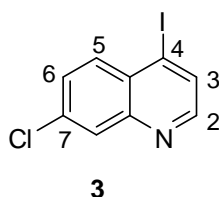
RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 118,5 (C2 e C6); 126,69 (C1); 138,10 (C3 e C5); 142,20 (C4).

IV (Kbr), ν (cm⁻¹): 3369 (N⁴-H); 3292 (N¹-H); 3113 (C-H_{arom}); 1658 (NO₂ ass); 1330 (NO₂ sim).

6.2.2– Síntese de 7-cloro-4-iodoquinolina **3**

A síntese iniciou-se com a dissolução de 0,5 g (2,5 mmol) 4,7-dicloroquinolina em 4,0 mL de acetonitrila e posterior adição de 1,1 g (7,56 mmol) de iodeto de sódio (NaI) e 0,6 mL (6,3 mmol) de anidrido acético. A reação foi realizada sob irradiação de microondas, por 3 horas a 80 °C. Decorrido o tempo da reação, esta foi resfriada e tratada com soluções de carbonato de potássio (3,0 mL de solução aquosa K₂CO₃ 10%), sulfito de sódio (3,0 mL de solução aquosa Na₂SO₃ 5% m/V) e tiosulfato de sódio (3,0 mL de solução aquosa saturada Na₂S₂O₃); formando após este tratamento um precipitado róseo que foi filtrado, lavado com água destilada e diclorometano, obtendo o composto **3** em 83% de rendimento.

6.2.2.1– Caracterização de 7-cloro-4-iodoquinolina **3**



F.M. = C₉H₅ClIN

M.M. = 289,50 g/mol

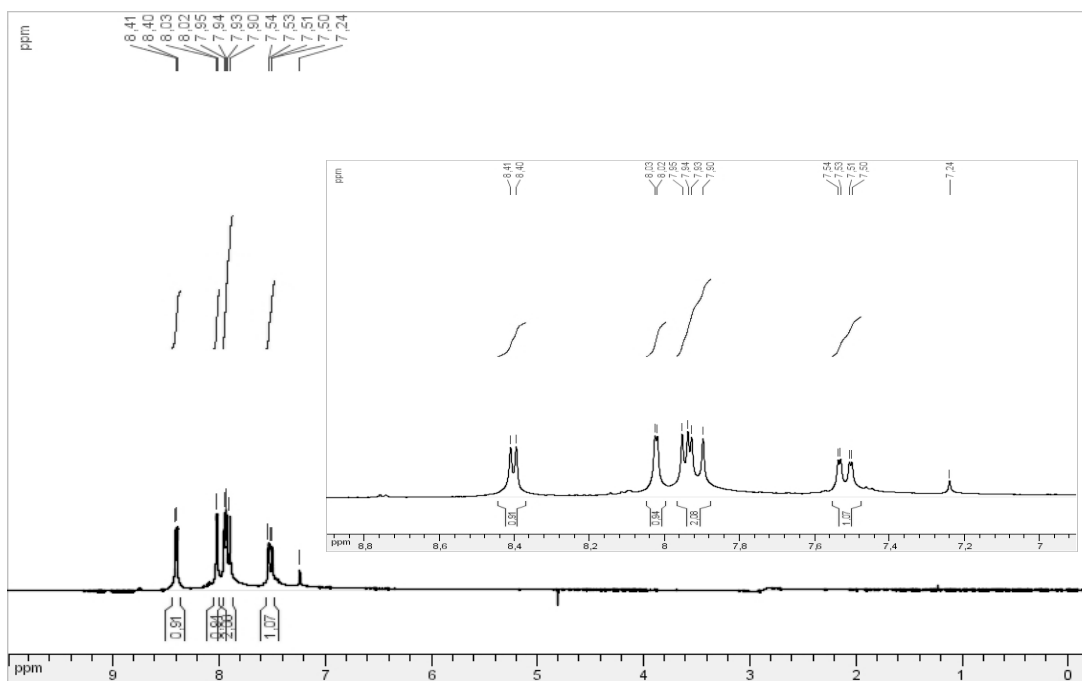
Característica física = sólido cinza

F.F = 122,3 – 123,4 °C F.F. (literatura)⁶⁶ = 120 – 122 °C

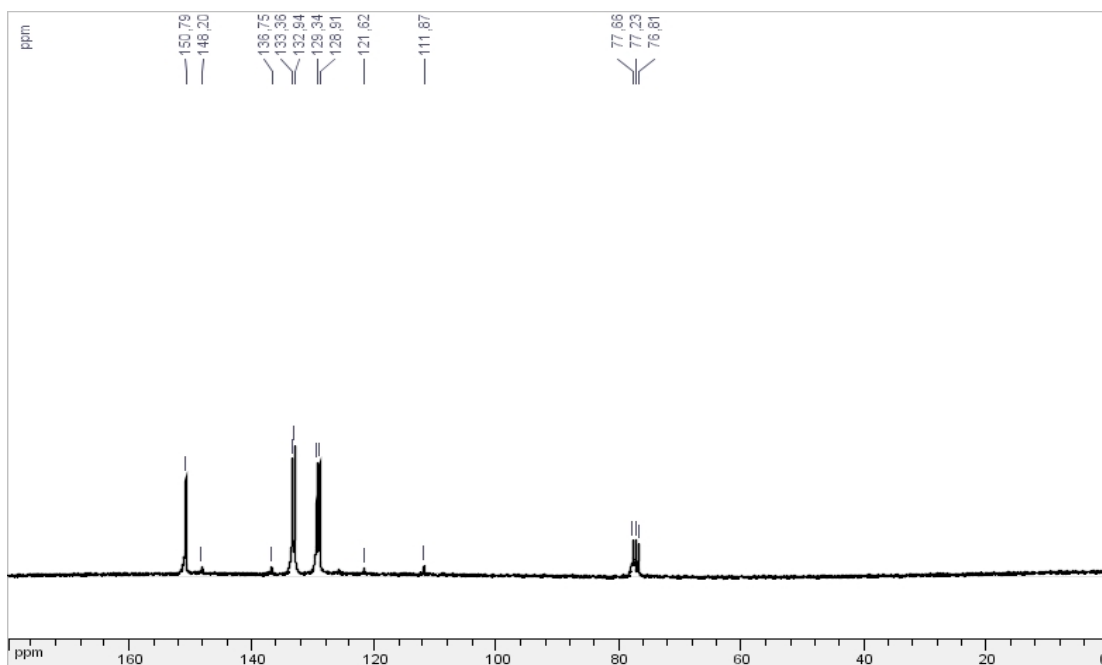
R_f = 0,4 (hexano/AcOEt 8:2); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 83%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 7,52 (dd, 1H, J_{H6-H5} = 9,1 Hz e J_{H6-H8} = 1,9 Hz, H6); 7,91 (d, 1H, J_{H5-H6} = 9,1 Hz, H5); 7,95 (d, 1H, J_{H3-H2} = 4,6 Hz, H3); 8,02 (d, 1H, J_{H8-H6} = 1,9 Hz, H8) ; 8,4 (d, 1H, J_{H2-H3} = 4,6 Hz; H2).



RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 111,9; 121,6; 128,9; 129,3; 132,9; 133,4; 136,8; 148,2; 150,8.

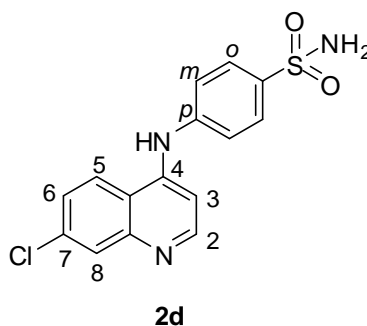


IV (Kbr), ν (cm^{-1}) : 1544 e 1479 (C=C e C=N)

6.2.3 – Procedimento geral de síntese dos Derivados 4-Aminoquinolínicos (**2d-p**)

Em um balão de fundo redondo solubilizou-se 0,5 g (2,5 mmol) de 4,7-dicloroquinolina em 6,0 ml de EtOH (sob aquecimento de) à temperatura de 70 °C; e posteriormente, adicionou-se 2,7 mmol da amina correspondente. A mistura reacional foi mantida sob agitação por um período de 5 a 8 horas em refluxo. Transcorrido tal tempo, observou-se a formação de precipitado. A reação então foi resfriada à temperatura ambiente e tal resíduo foi filtrado, lavado com etanol frio, seco e caracterizado conforme dados apresentados abaixo.

6.2.3.1– Caracterização de 4-(*p*-aminobenzenosulfonamida)-7-cloroquinolina **2d**



F.M. = C₁₅H₁₂ClN₃O₂S

M.M. = 333,79 g/mol

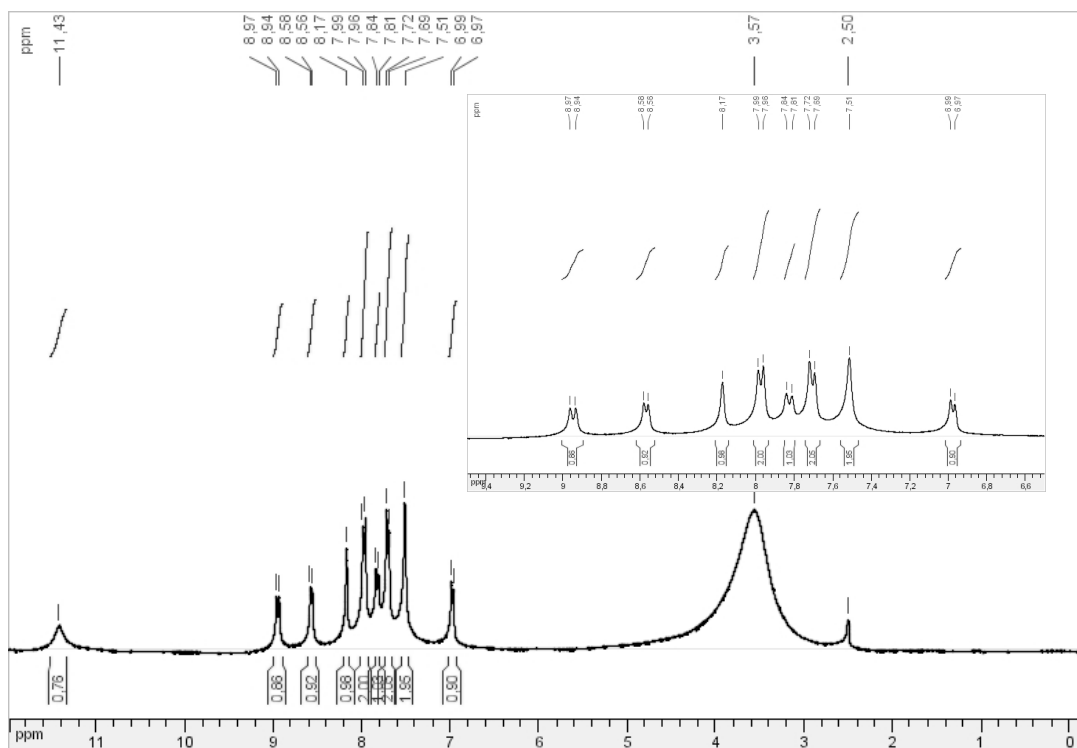
Característica física = sólido amarelo

F.F = 272,3 – 273,6 °C

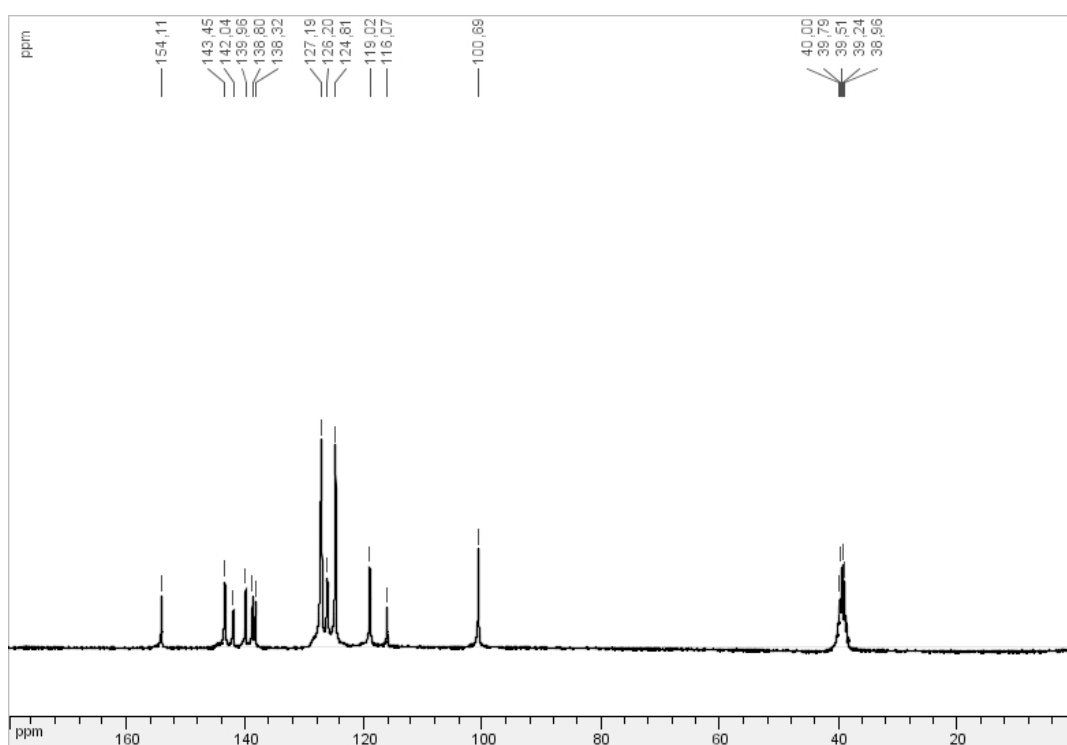
R_f = 0,5 (diclorometano/metanol 9:1); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 86%

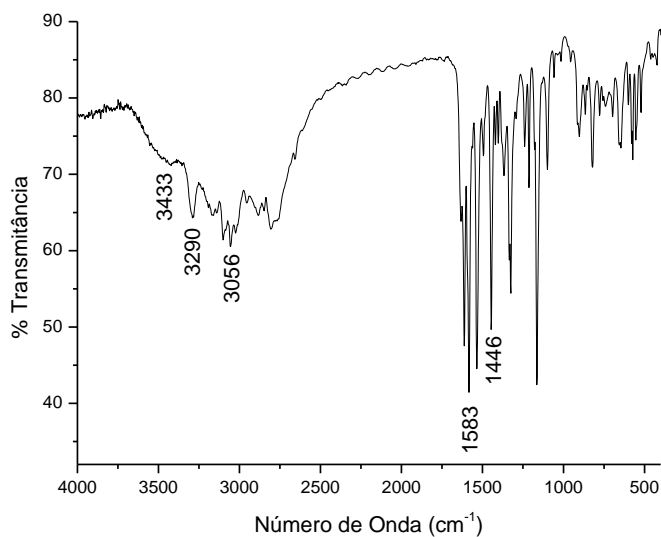
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 6,98 (d, 1H, *J*_{H3-H2} = 6,9 Hz, H3); 7,52 (s, 2H, *N*⁴-H); 7,71 (d, 2H, *J*_{H_m-H_o} = 8,1 Hz, H-*m* sulfanilamida); 7,83 (d, 1H, *J*_{H6-H5} = 8,8 Hz, H6); 7,98 (d, 2H, *J*_{H_o-H_m} = 7,9 Hz, H-*o* sulfanilamida); 8,17 (s, 1H, H8); 8,57 (d, 1H, *J*_{H2-H3} = 6,9 Hz, H2); 8,95 (d, 1H, *J*_{H5-H6} = 8,8 Hz, H5); 11,43 (s, 1H, *NH*).



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 100,7 (C3); 116,1 (C9); 119,0 (C-*m*Sulfanilamida); 124,8 , 126,2 e 127,2 (C6, C-*o*Sulfanilamida , C5 ou C8); 138,3, 138,8 e 139,9 (C1Sulfanilamida , C7 e C10); 142,4 (C-*p*Sulfanilamida); 143,5 (C4); 154,1 (C2).

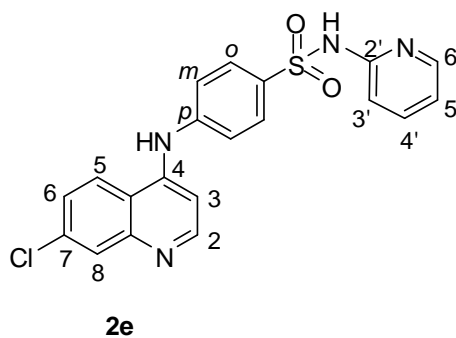


IV (Kbr), ν (cm^{-1}) : 3433 (N-H); 3056 (C-H_{arom}); 1583 e 1446 ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$).



6.2.3.2– Caracterização de 4-[(*p*-aminobenzenosulfonamida- N^1 -(2'-piridinil)]-7-cloroquinolina **2e**

- Recristalizado em ácido acético



F.M. = $\text{C}_{15}\text{H}_{12}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$

M.M. = 333,79 g/mol

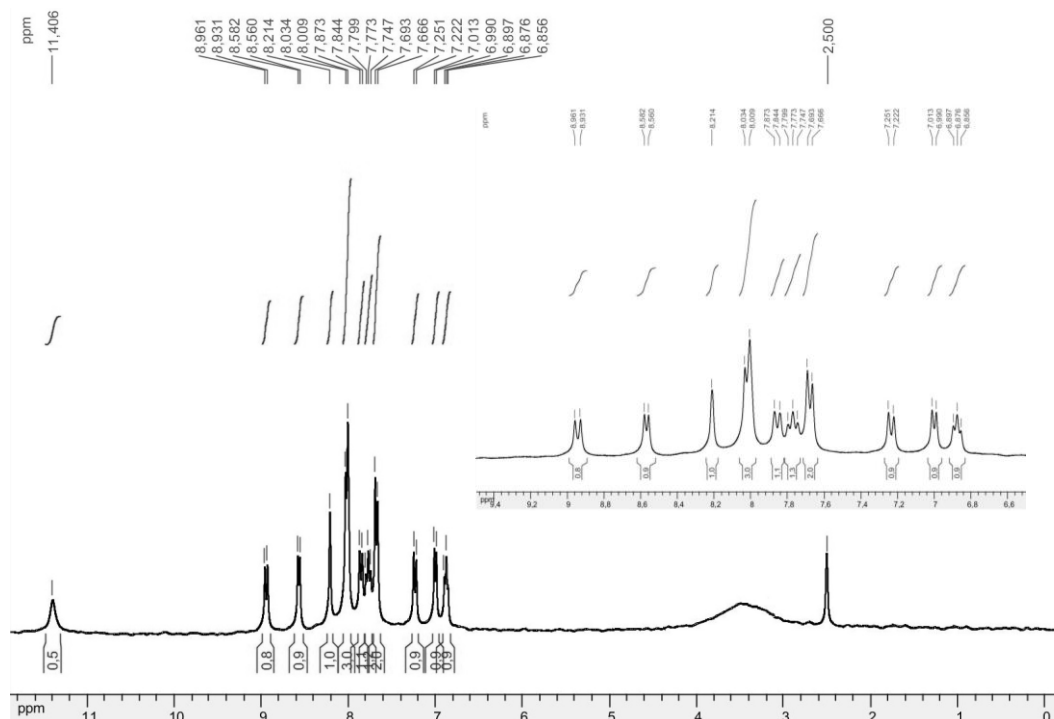
Característica física = sólido amarelo

F.F = 254,8 – 255,6 °C

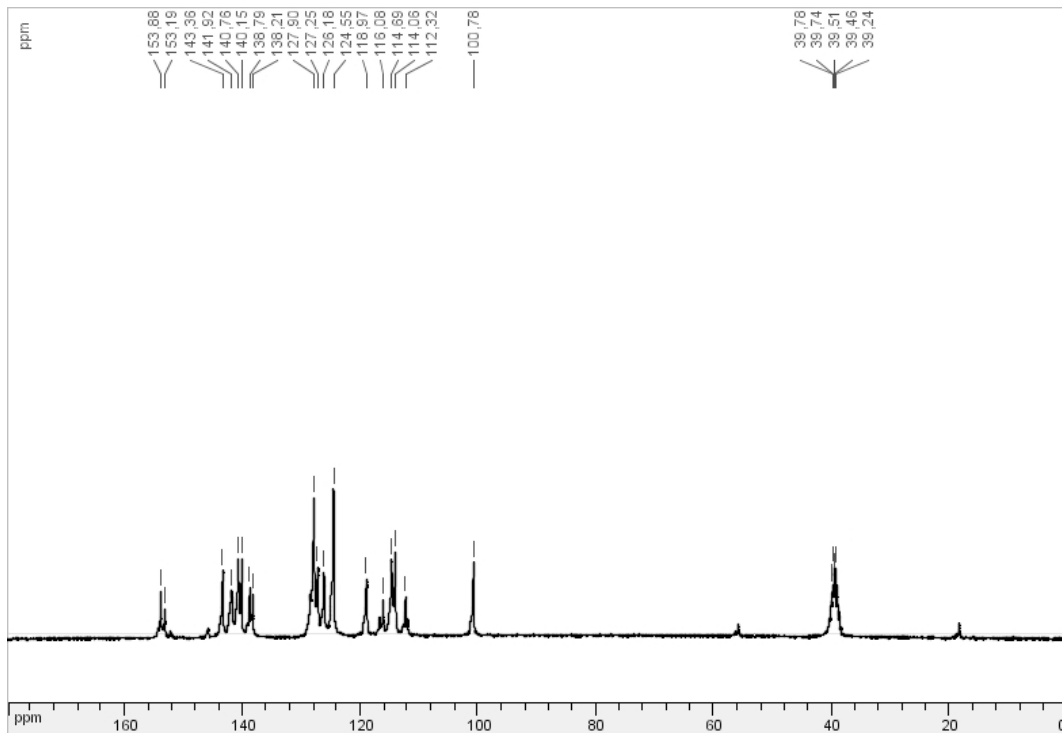
Rf = 0,5 (diclorometano/metanol 93:7); Revelador = U.V. e I_2 .

Rendimento: 71%

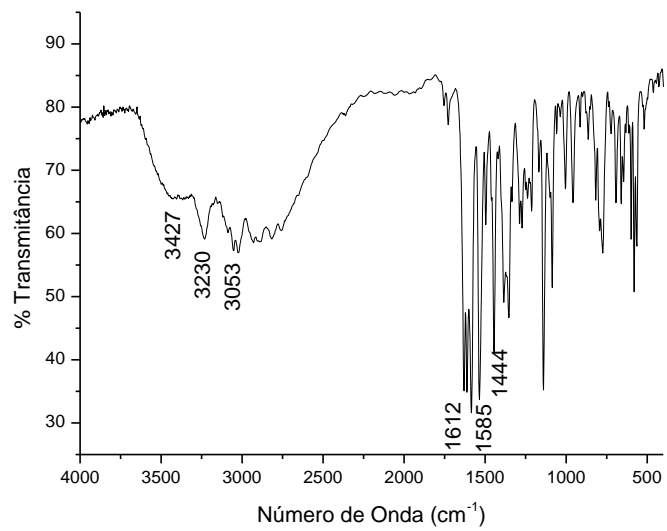
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 6,87 (t, 1H, $J = 6,1$ Hz, H5'); 7,00 (d, 1H, $J_{\text{H3-H2}} = 6,7$ Hz, H3); 7,23 (d, 1H, $J_{\text{H3'-H4'}} = 8,5$ Hz, H3'); 7,68 (d, 2H, $J_{\text{Hm-Ho}} = 8,3$ Hz, H-*m* sulfanilamida); 7,77 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, H4'); 7,85 (d, 1H, $J_{\text{H6-H5}} = 8,9$ Hz, H6); 8,02 (d, 3H, $J_{\text{Ho-Hm}} = 8,0$ Hz, H-*o* sulfanilamida e H6'); 8,21 (s, 1H, H8); 8,57 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}} = 6,8$ Hz, H2); 8,94 (d, 1H, $J_{\text{H5-H6}} = 9,0$ Hz, H5); 11,41 (s, 1H, NH)



RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 100,8 (C3); 112,3 (C3'); 114,1; 114,7; 116,1 (C9); 118,9 (C-*m*Sulfanilamida); 124,6, 126,2 e 127,3 127,9 (C6, C-*o*Sulfanilamida e C5 C5' C8); 138,2 e 138,8 (C1Sulfanilamida , C7 e C10); 140,1; 140, 8 (C4'); 141,9 (C-*p*Sulfanilamida); 143,4 (C4); 153,2 (C2); 153,9 (C3').

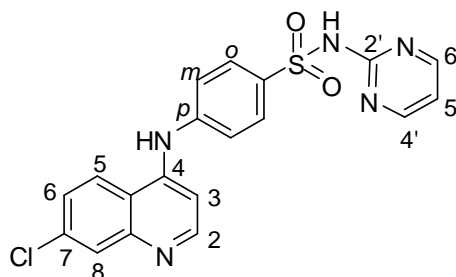


IV (Kbr), ν (cm^{-1}) : 3427 (N-H); 3053 (C-H_{arom}); 1585 e 1444 ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$).



6.2.3.3– Caracterização de 4-[(*p*-aminobenzenosulfonamida-*N*¹-(2'-diazinil)]-7-cloroquinolina **2f**

- Recristalizado em acetonitrila



2f

F.M. = C₁₉H₁₄ClN₅O₂S

M.M. = 411,86 g/mol

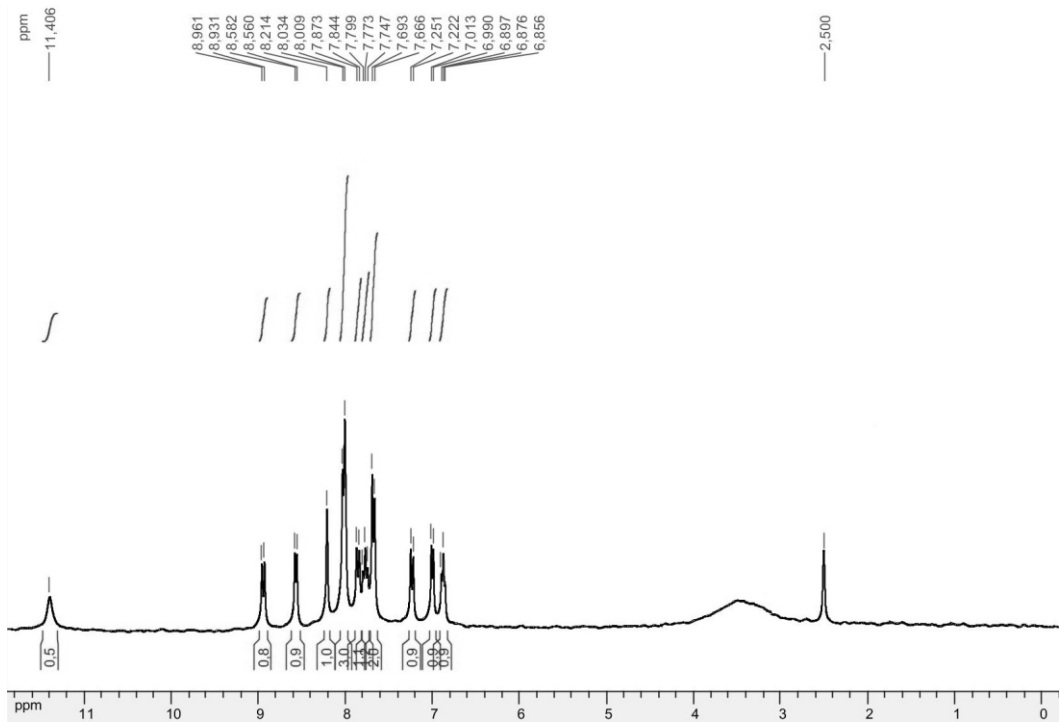
Característica física = sólido amarelo claro

F.F = 253,1 – 254,9 °C

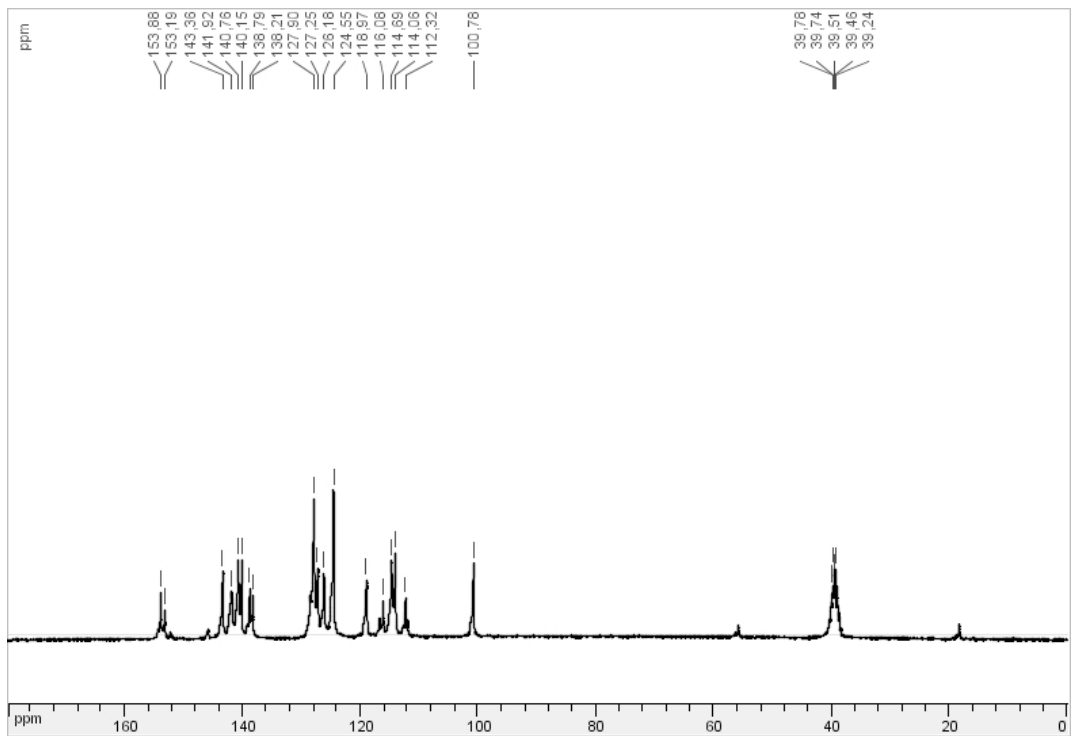
R_f = 0,4 (diclorometano/metanol 96:4); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 62%

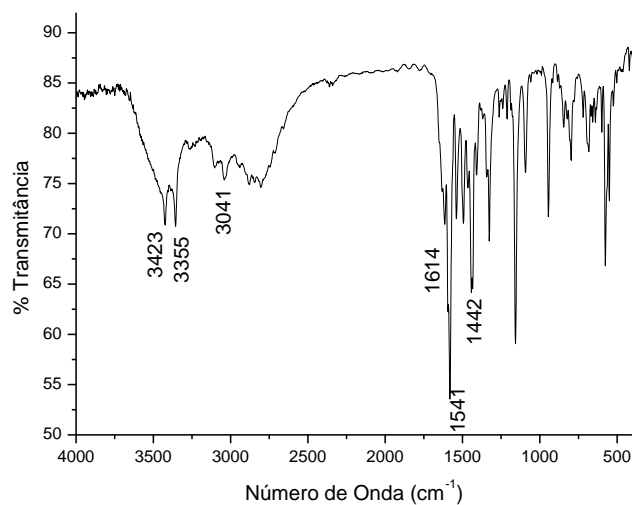
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), *J* (Hz): 6,99 (t, 1H, *J* = 4,6 Hz, H5'); 7,06 (d, 1H, *J*_{H3-H2} = 6,7 Hz, H3); 7,62 (d, 2H, *J*_{H_m-H_o} = 8,3 Hz, H-*m* sulfanilamida); 7,85 (d, 1H, *J*_{H6-H5} = 8,9 Hz, H6); 8,14 (d, 3H, *J*_{H_o-H_m} = 8,0 Hz, H-*o* sulfanilamida e H6'); 8,22 (s, 1H, H8); 8,54 (d, 1H, *J*_{H4'-H5'} = 4,7 Hz, H4'); 8,58 (d, 1H, *J*_{H2-H3} = 6,8 Hz, H2); 8,95 (d, 1H, *J*_{H5-H6} = 9,0 Hz, H5); 11,43 (s, 1H, NH)



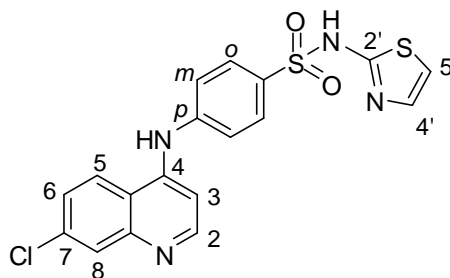
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 101,3 (C3); 112,2 (C5'); 115,5 (C9); 119,3 (C-*m*Sulfanilamida); 124,6, 126,5 e 127,6 e 129,3 (C6, C-*o*Sulfanilamida e C5 e C8); 138,5; 139,2 (C7 e C10); 141,3 (C-*p*Sulfanilamida); 143,8 (C4); 154,0 (C2); 158,3 (C4' / C6').



IV (Kbr), ν (cm^{-1}): 3423 (N-H); 3041 (C-H_{arom}); 1581 e 1442 ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$).



6.2.3.4– Caracterização de 4-[(*p*-aminobenzenosulfonamida-*N*¹-(2'-tiazolil)]-7-cloroquinolina **2g**



2g

F.M. = $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}_2$

M.M. = 416,90 g/mol

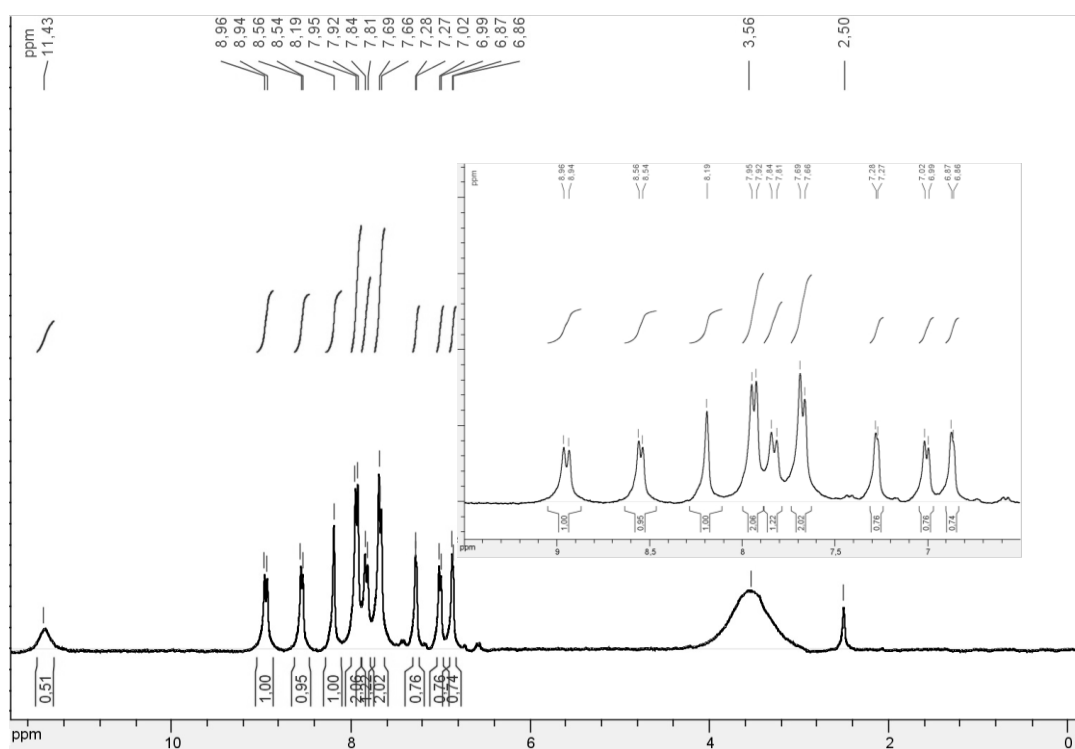
Característica física = sólido amarelo claro

F.F = 211,5 – 212,7 °C

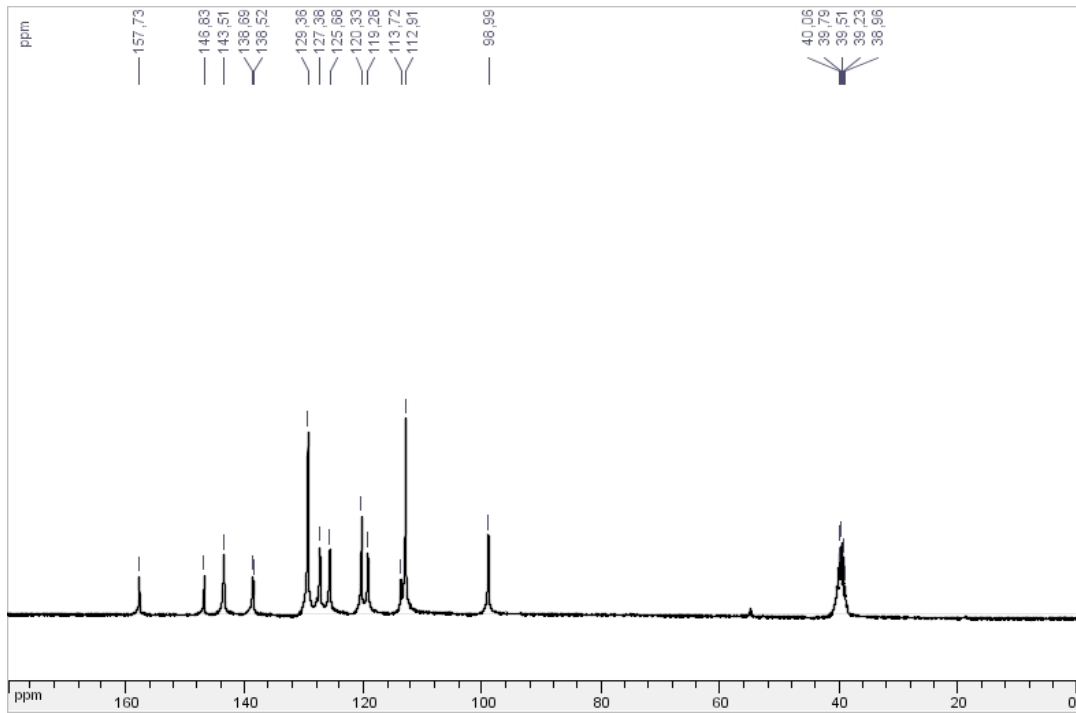
Rf = 0,3 (diclorometano/metanol 96:4); Revelador = U.V. e I_2 .

Rendimento: 82%

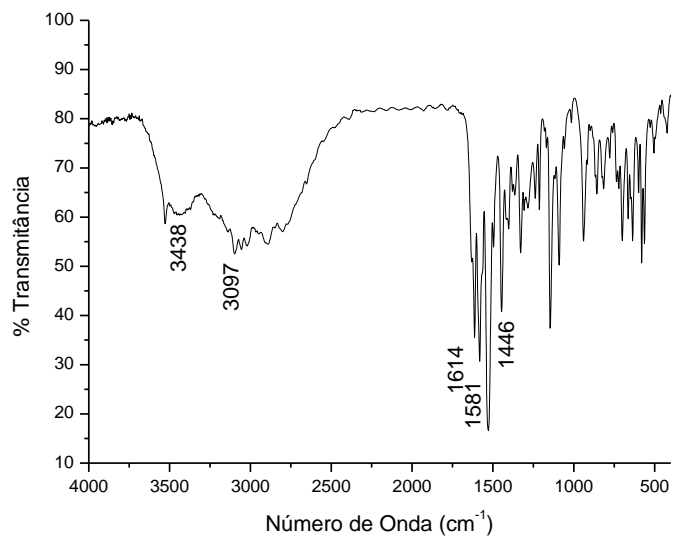
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 6,87 (d, 1H, $J_{\text{H5}'\text{-H4}'}$ = 2,8 Hz, H5'); 7,01 (d, 1H, $J_{\text{H3-H2}}$ = 6,6 Hz, H3); 7,27 (d, 1H, $J_{\text{H4}'\text{-H5}'}$ = 2,7 Hz, H4'); 7,68 (d, 2H, $J_{\text{Hm-Ho}}$ = 7,6 Hz, H-*m* sulfanilamida); 7,83 (d, 1H, $J_{\text{H6-H5}}$ = 8,7 Hz, H6); 7,94 (d, 2H, $J_{\text{Ho-Hm}}$ = 7,4 Hz, H-*o* sulfanilamida); 8,19 (s, 1H, H8); 8,55 (d, 1H, $J_{\text{H2-H3}}$ = 6,6 Hz, H2); 8,96 (d, 1H, $J_{\text{H5-H6}}$ = 8,7 Hz, H5); 11,43 (s, 1H, NH)



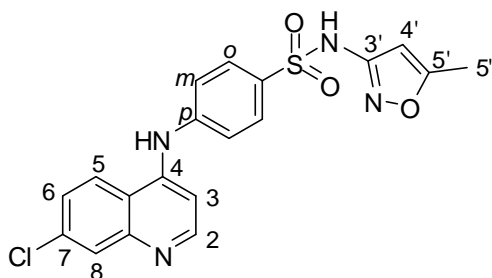
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 98,9 (C3); 112,9 (C5'); 116,7 (C9); 119,3 (C-*m*Sulfanilamida); 120,3, 125,7 e 127,4; (C6, C-*o*Sulfanilamida e C5); 129,4 (C8); 138,5; 138,7; 143,5 (C-*p*Sulfanilamida); 146,8 (C4); 157,4 (C2).



IV (Kbr), ν (cm^{-1}) : 3448 (N-H); 3097 (C-H_{arom}); 1581 e 1446 (C=C e C=N).



6.2.3.5– Caracterização de 4-[(*p*-aminobenzenosulfonamida-*N*'-(5'-metil-3'-isoxazolil))]-7-cloroquinolina **2h**



2h

F.M. = C₁₉H₁₅ClN₄O₃S

M.M. = 414,87 g/mol

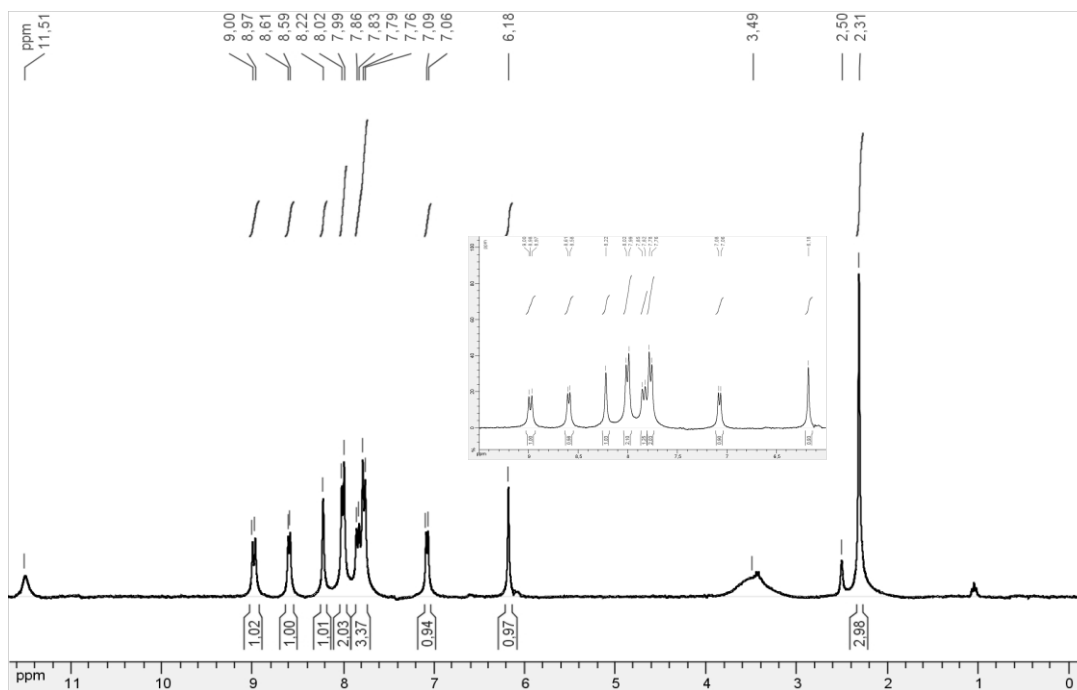
Característica física = sólido amarelo claro

F.F = 191,3 - 192,7 °C F.F. (literatura)⁶⁷ = 190 °C

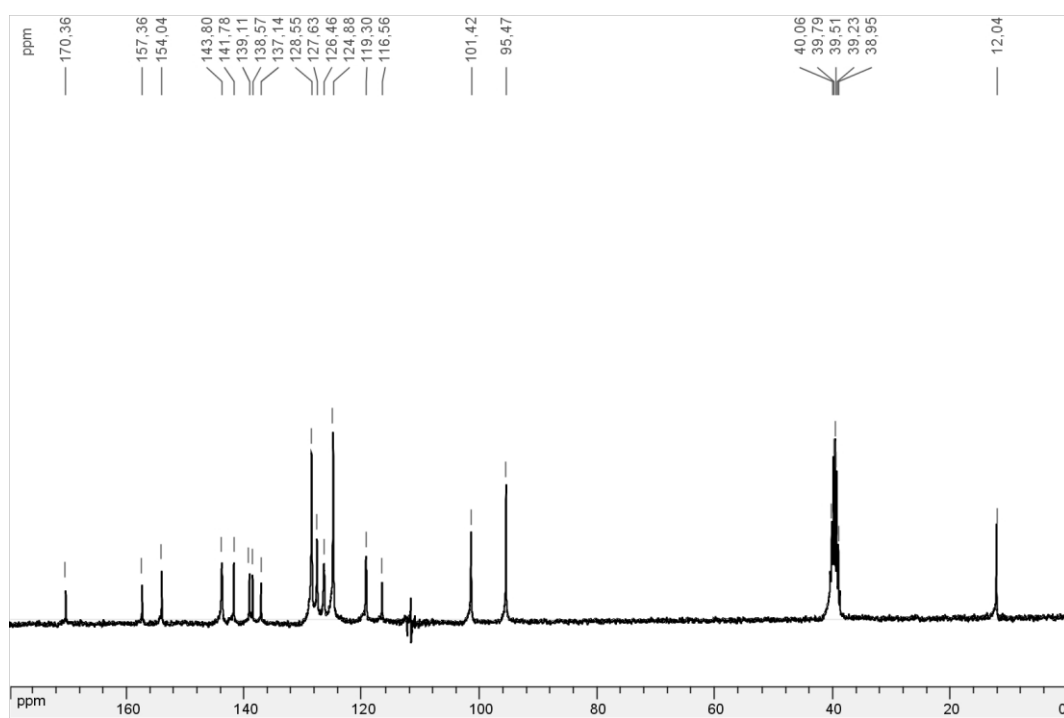
R_f = 0,3 (diclorometano/metanol 96:4); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 80%

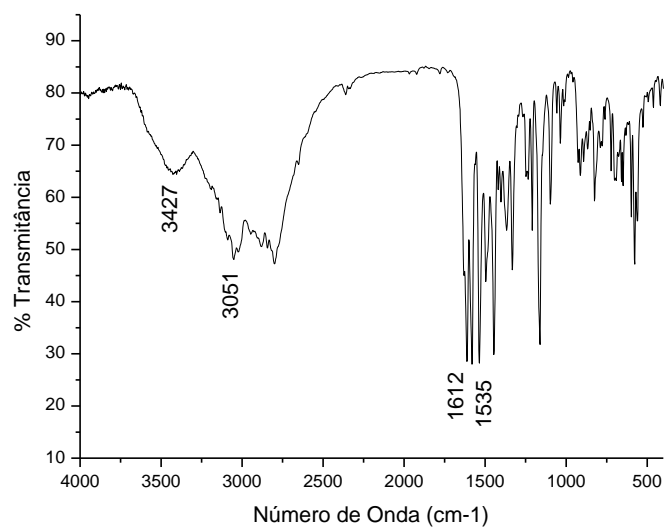
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 2,31 (s, 3H, CH_{metil}); 6,18 (s, 1H, H4'); 7,07 (d, 1H, J_{H3-H2} = 7,0 Hz, H3); 7,77 (d, 2H, J_{Hm-Ho} = 8,0 Hz, H-*m* sulfanilamida); 7,84 (d, 1H, J_{H6-H5} = 8,8 Hz, H6); 8,0 (d, 2H, J_{Ho-Hm} = 8,2 Hz, H-*o* sulfanilamida); 8,22 (s, 1H, H8); 8,60 (d, 1H, J_{H2-H3} = 7,0 Hz, H2); 8,98 (d, 1H, J_{H5-H6} = 9,0 Hz, H5); 11,31 (s, 1H, NH)



RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 12,0 ($\text{C}5''$); 95,5 ($\text{C}4'$); 101,4 ($\text{C}3$); 116,7 ($\text{C}9$); 119,3 ($\text{C}-m$ Sulfanilamida); 124,9, 126,5 e 127,6 ($\text{C}6$, $\text{C}-o$ Sulfanilamida e $\text{C}5$); 128,6 ($\text{C}8$); 137,1, 138,6 e 139,1 ($\text{C}1$ Sulfanilamida, $\text{C}7$ e $\text{C}10$); 141,8 ($\text{C}-p$ Sulfanilamida); 143,8 ($\text{C}4$); 154,0 ($\text{C}2$); 157,4 ($\text{C}3'$); 170,4 ($\text{C}5'$).



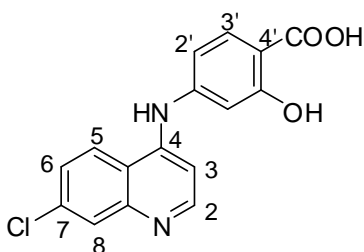
IV (Kbr), ν (cm^{-1}) : 3427 (N-H); 3051 (C-H_{arom}); 1581 e 1446 ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$).



6.2.3.6– Caracterização de ácido 4-(4'-Carboxi-3'-hidroxifenil)amino-7-cloroquinolina

2i

- Recristalizado em THF



2i

F.M. = $\text{C}_{16}\text{H}_{11}\text{ClN}_2\text{O}_3$

M.M. = 314,72 g/mol

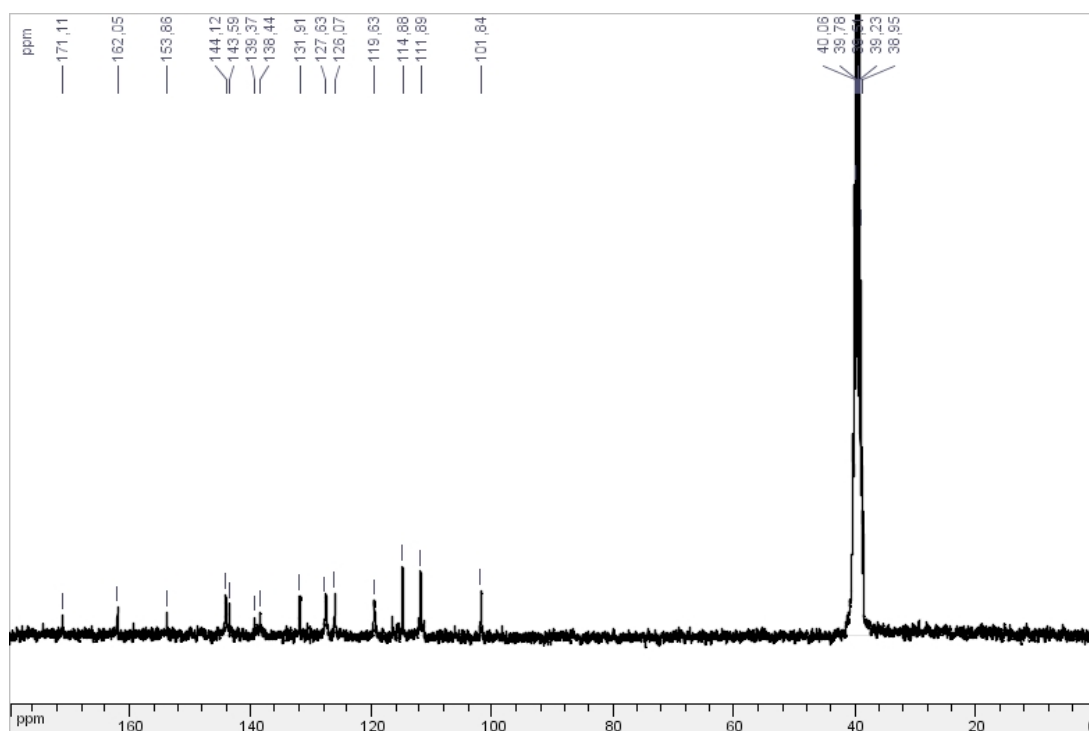
Característica física = sólido amarelo claro

F.F = > 310 °C F.F. (literatura)⁶⁸ = 325 - 327 °C

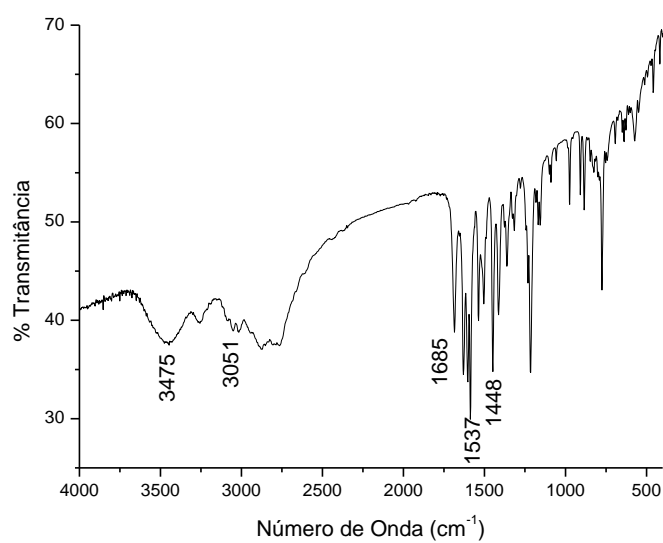
Rf = 0,3 (diclorometano/metanol 7:3); Revelador = U.V. e I_2 .

Rendimento: 63%

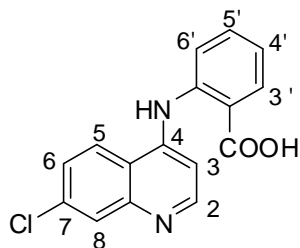
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 101,8 (C3); 111,9 (C2'); 114,9 (C9); 119,6 (C6'); 126,1 e 127,7 (C5, C6 ou C8); 131,9 (C5'); 138,4 e 139,4 (C7 e C10), 143,6 (C1'); 144,1 (C4); 153,9 (C2); 162,0 (C3') e 171,1(C=O).



IV (Kbr), ν (cm^{-1}): 3475 (N-H); 3051 (C-H_{arom}); 1685 (C=O); 1587 e 1448 (C=C e C=N).



6.2.3.7– Caracterização de ácido 4-(2'-Carboxifenil)amino-7-cloroquinolina **2j**



2j

F.M. = C₁₆H₁₁ClN₂O₂

M.M. = 298,72 g/mol

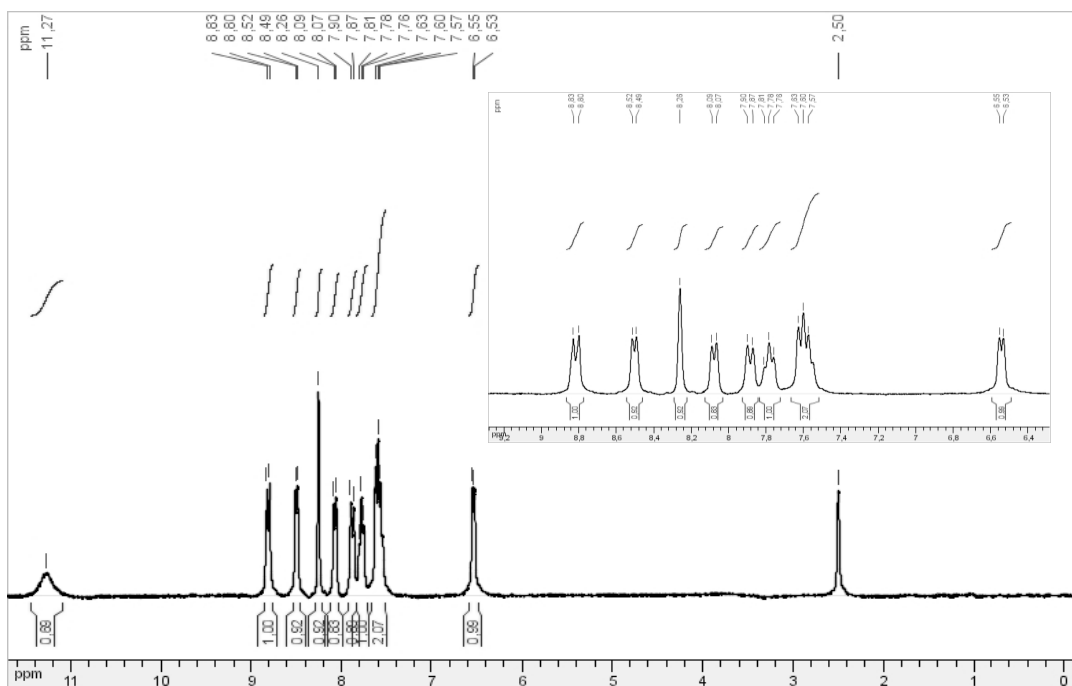
Característica física = sólido amarelo

F.F = 304,8 - 305,7 °C F.F. (literatura)⁶⁹ = 305 - 306°C

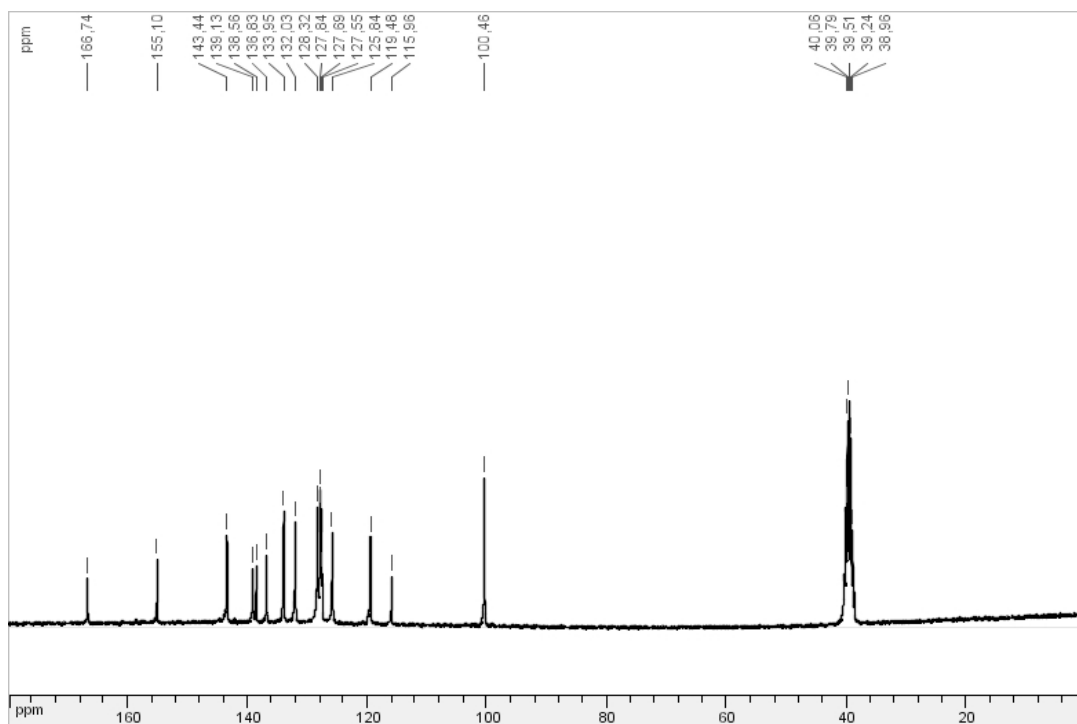
Rf = 0,3 (diclorometano/metanol 7:3); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 70%

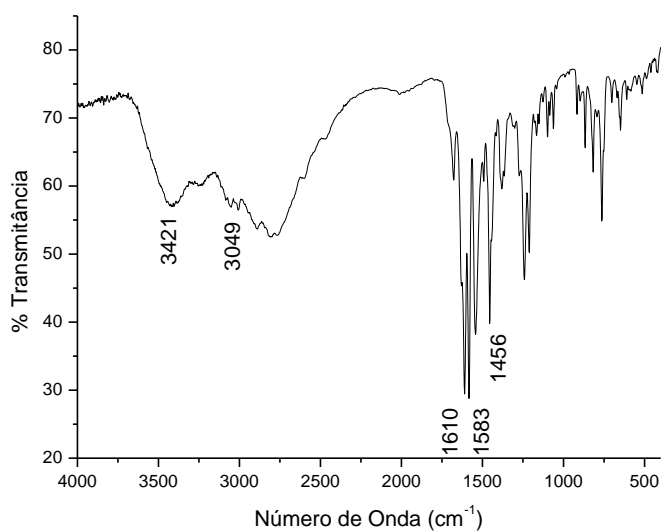
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6,54 (d, 1H, $J_{\text{H}_3\text{-H}_2}$ = 6,5 Hz, H₃); 7,6 (t, 2H, $J = 7,7$, $J = 7,7$, H_{4'} e H_{5'}); 7,78 (t, 1H, $J = 7,7$, $J = 7,7$, H_{3'}); 7,89 (d, 1H, $J_{\text{H}_6\text{-H}_5}$ = 9,1 Hz, H₆); 8,08 (d, 1H, $J_{\text{H}_2'\text{-H}_3'}$ = 7,5 Hz, H_{2'}); 8,26 (s, 1H, H₈); 8,51 (d, 1H, $J_{\text{H}_2\text{-H}_3}$ = 6,4 Hz, H₂); 8,82 (d, 1H, $J_{\text{H}_5\text{-H}_6}$ = 9,1 Hz, H₅); 11,27 (s, 1H, NH)



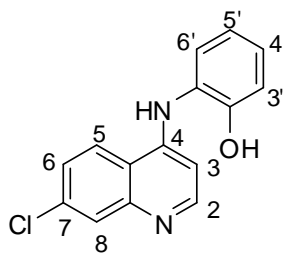
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 100,5 (C3); 115,9 (C9); 119,5 , 125,8 , 127,5 , 127,7 , 127,8 , 128,3 , 132,0 e 133,9 (C2', C6', C4', C6, C5, C8, C3', e C5'); 136,8 , 138,6 , 139,13 , 143,4 e 155,1 (C10, C1', C4, C6'e C2); 164,7 (C=O).



IV (Kbr), ν (cm^{-1}) : 3421 (N-H); 3049 (C-H_{arom}); 1583 e 1456 (C=C e C=N); 1610 (C=O).



6.2.3.8– Caracterização de 4-(2'-Hidroxifenil)amino-7-cloroquinolina **2k**



2k

F.M. = C₁₅H₁₁ClN₂O

M.M. = 270,71 g/mol

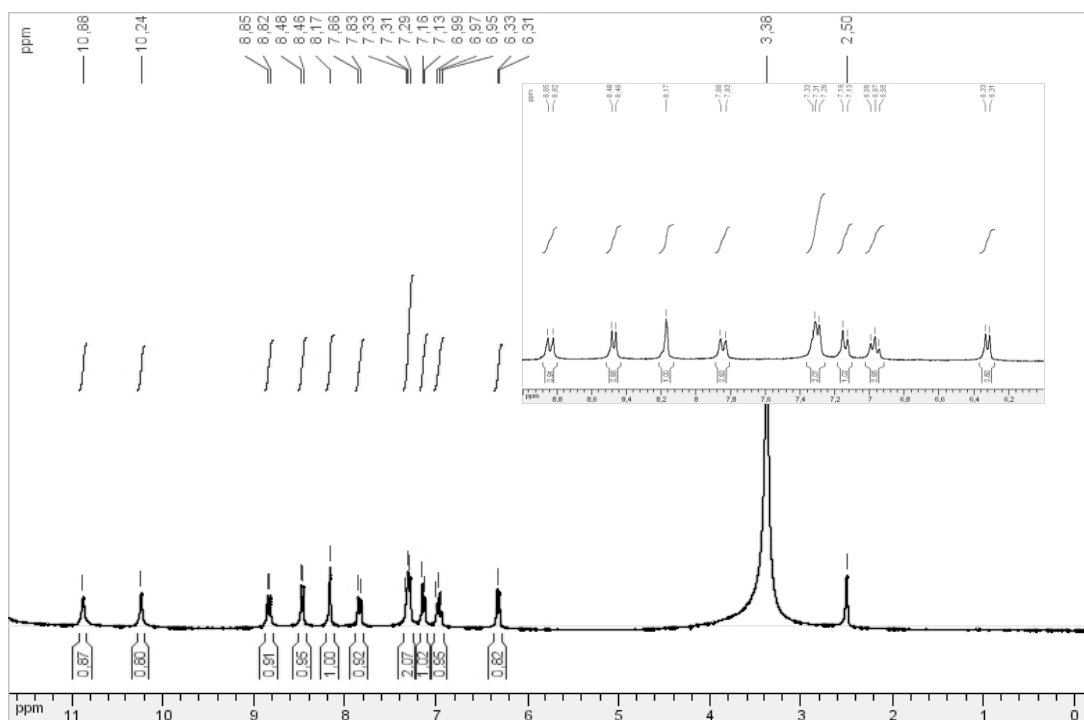
Característica física = sólido amarelo – índio

F.F = 153,1 - 155,4 °C F.F. (literatura)⁷⁰ = 151 °C

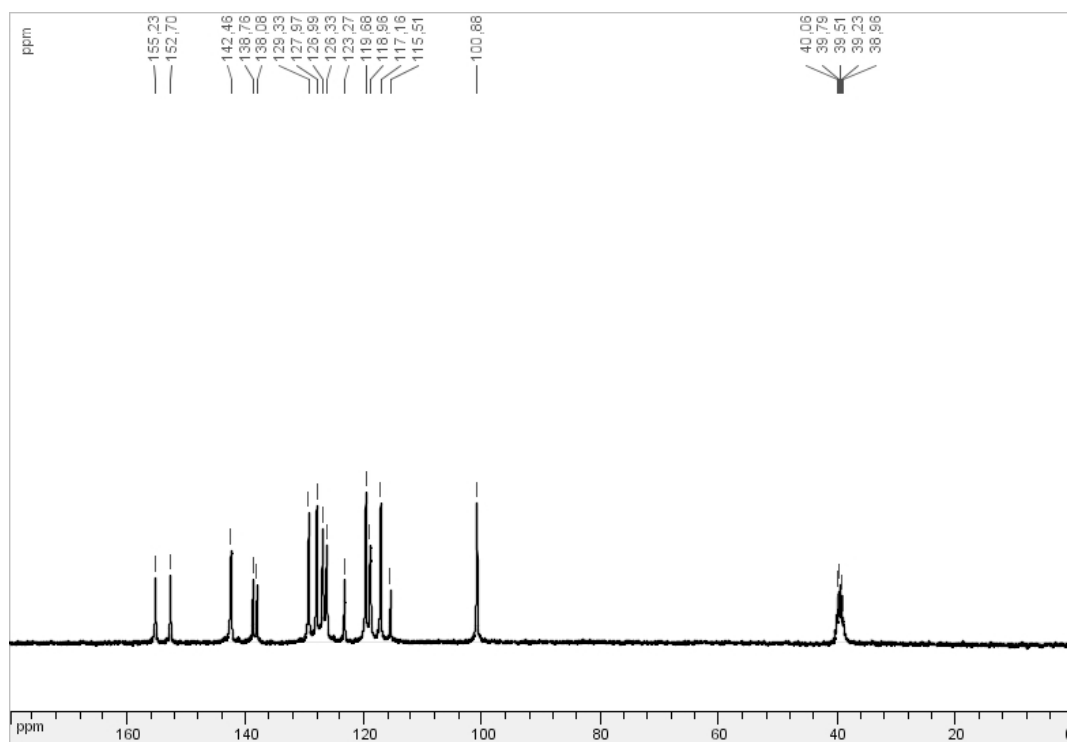
Rf = 0,6 (diclorometano/metanol 95:5); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 72%

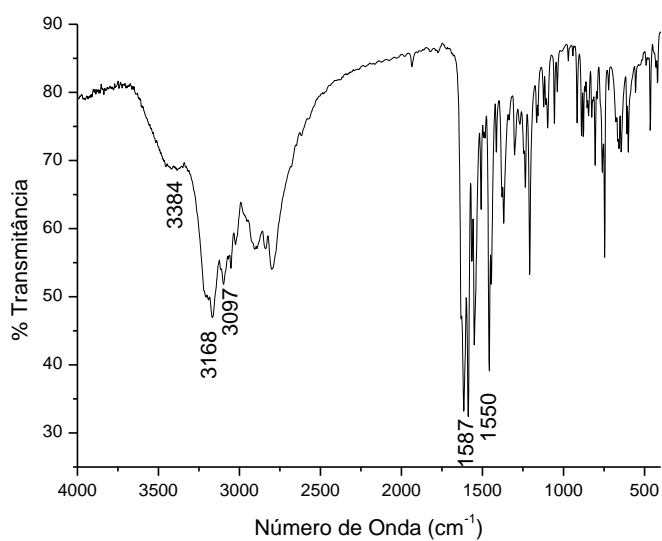
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6,32 (d, 1H, *J*_{H₃-H₂} = 6,9 Hz, H₃); 6,97 (t, 1H, *J* = 7,5 Hz, H_{5'}); 7,14 (d, 1H, *J* = 8,3 Hz, H_{3'}); 7,3 (m, 2H, H_{4'} e H_{6'}); 7,84 (d, 1H, *J*_{H₆-H₅} = 9,0 Hz, H₆); 8,17 (s, 1H, H₈); 8,47 (d, 1H, *J*_{H₂-H₃} = 6,9 Hz, H₂); 8,84 (d, 1H, *J*_{H₅-H₆} = 9,1 Hz, H₅); 10,24 (s, OH); 10,88 (s, NH)



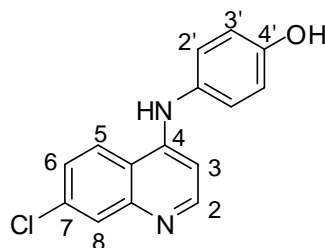
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 100,9 (C3); 115,5 (C9); 117,2 , 118,9 e 119,7 (C3', C4' e C6'); 123,3 , 126,3 , 126,9 , 127,9 e 129,3 (C6, C5', C5, C8 e C7); 138,1 e 138,8 , 142,5 , 152,7 e 155,2 (C10, C1', C4, C6'e C2).



IV (Kbr), ν (cm^{-1}): 3384 (N-H); 3097 (C-H_{arom}); 1587 e 1550 ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$).



6.2.3.9– Caracterização de 4-(4'-Hidroxifenil)amino-7-cloroquinolina **21**



21

F.M. = C₁₅H₁₁ClN₂O

M.M. = 270,71 g/mol

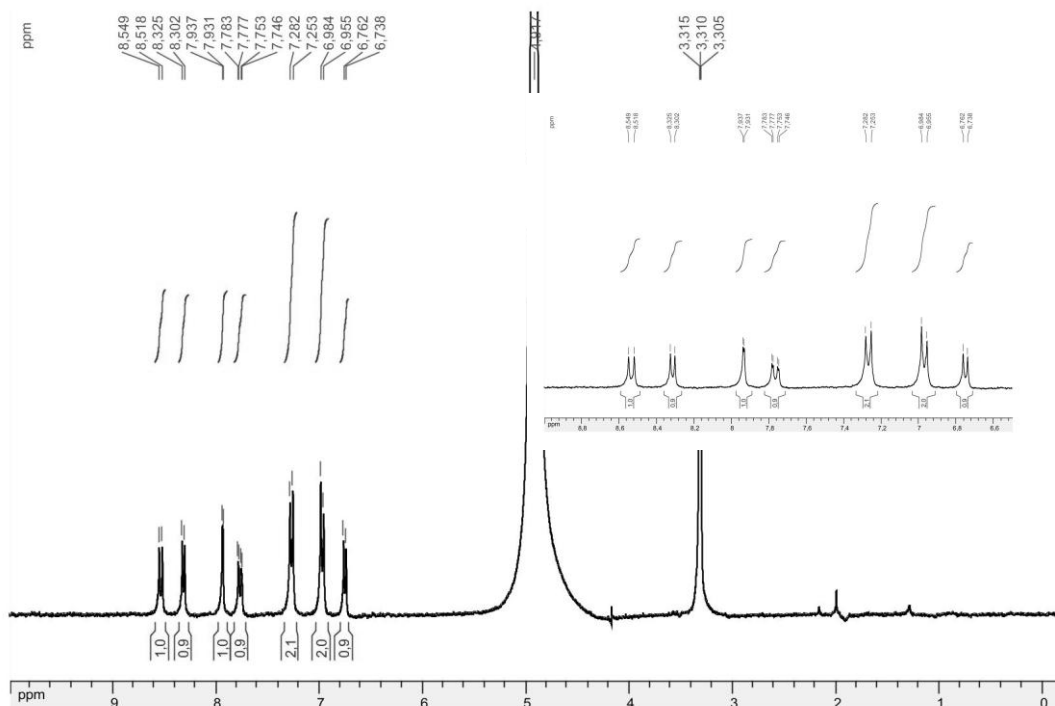
Característica física = sólido amarelo

F.F = 256,2 – 257,9 °C F.F. (literatura)⁷¹ = 253 - 255 °C

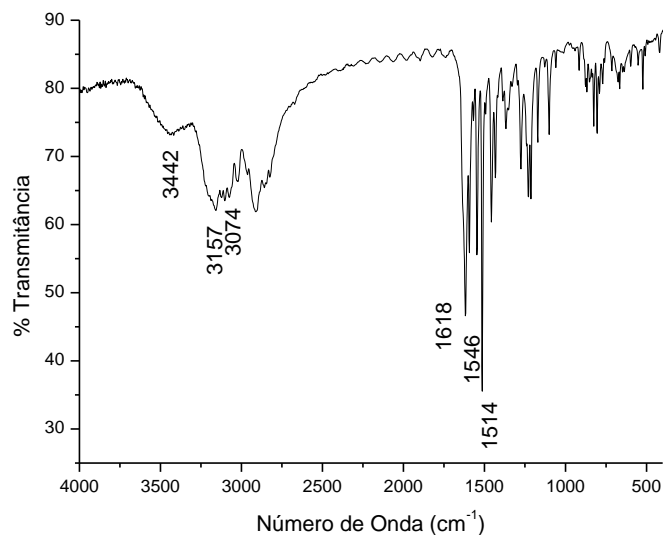
Rf = 0,5 (diclorometano/metanol 94:6); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 91%

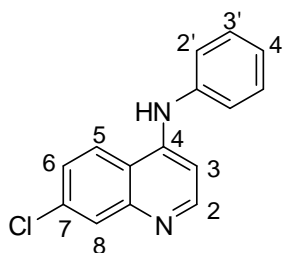
RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD), δ (ppm), J (Hz): 6,75 (d, 1H, *J*_{H3-H2} = 7,0 Hz, H3); 6,97 (d, 2H, *J*_{H3'-H2'} = 8,8 Hz, H3'); 7,27 (d, 2H, *J*_{H2'-H3'} = 8,7 Hz, H2'); 7,76 (dd, 1H, *J*_{H6-H5} = 9,1 Hz, *J*_{H6-H8} = 1,9 Hz, H6); 7,93 (d, 1H, *J*_{H8-H6} = 1,8 Hz, H8); 8,31 (d, 1H, *J*_{H2-H3} = 7,1 Hz, H2); 8,53 (d, 1H, *J*_{H5-H6} = 9,0 Hz, H5)



IV (Kbr), ν (cm^{-1}) : 3442 (N-H); 3074 (C-H_{arom}); 1546 e 1514 ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$).



6.2.3.10– Caracterização de 4-Aminofenil-7-cloroquinolina **2m**



2m

F.M. = $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_2$

M.M. = 254,71 g/mol

Característica física = sólido amarelo

F.F = 291,7 – 293,4 °C F.F. (literatura)⁷² = 288 – 292 °C

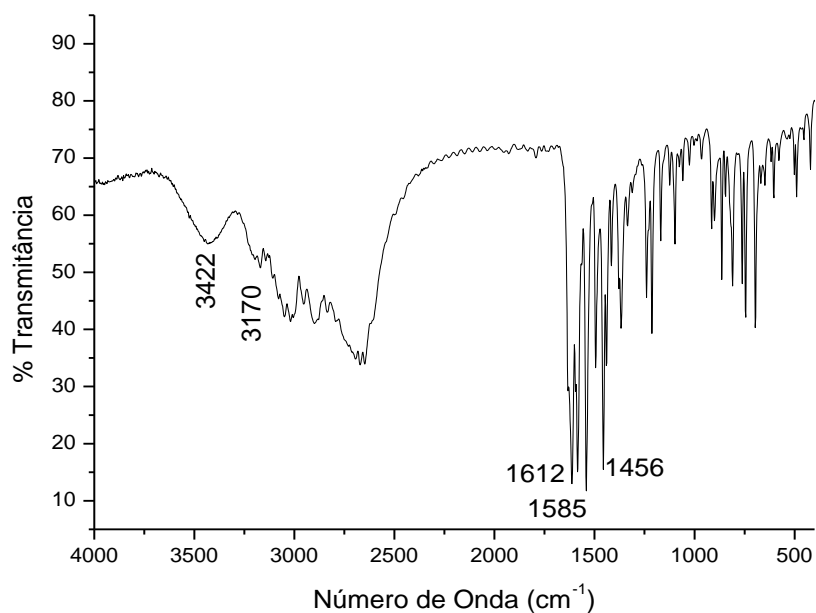
Rf = 0,7 (diclorometano/metanol 98:2); Revelador = U.V. e I_2 .

Rendimento: 85%

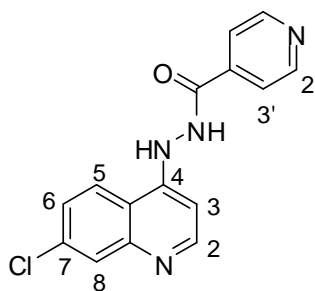
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 6,78 (d, 1H, $J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 7,0$ Hz, H3); 7,43 - 7,50 (m, 2H, H2'); 7,55 - 7,60 (m, 2H, 3H, H3' e H4'); 7,86 (dd, 1H, $J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = 9,2$ Hz, $J_{\text{H}_6\text{-H}_8} = 1,5$ Hz, H6); 8,19 (d, 1H, $J_{\text{H}_8\text{-H}_6} = 1,5$ Hz, H8); 8,51 (d, 1H, $J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 7,0$ Hz, H2); 8,92 (d, 1H, $J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 9,1$ Hz, H5); 11,3 (s, 1H, NH)

RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 100,2 (C3); 115,9 (C9); 119,2 (C2'); 125,4 , 126,2 , 127,2 , 127,5 (C6, C3' C5 e C8); 129,9 ; 136,9 (C7 e C10); 138,3 (C4'); 139,1 (C1'); 143,3 (C4); 154,8 (C2)

IV (Kbr), ν (cm^{-1}): 3422 (N-H); 3170 (C-H_{arom}); 1585 e 1456 (C=C e C=N).



6.2.3.11– Caracterização de 4-(isonicotinohidrazida)-7-cloroquinolina **2n**



2n

F.M. = C₁₅H₁₁ClN₄O

M.M. = 298,73 g/mol

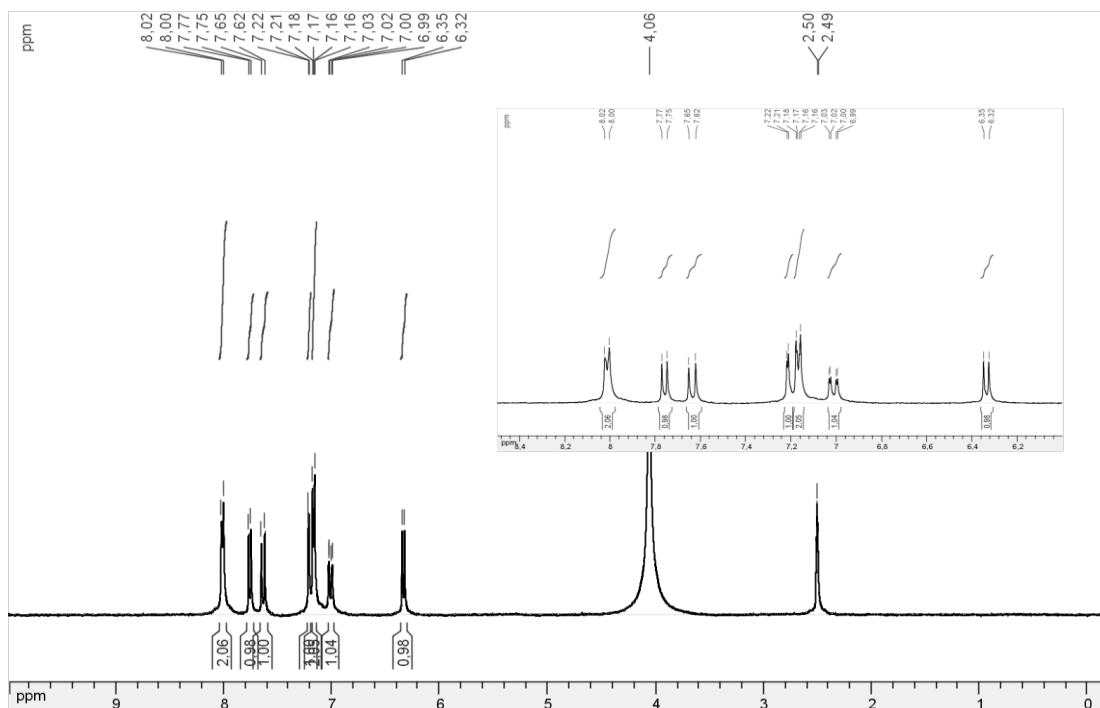
Característica física = sólido róseo

F.F = 283,4°C (dec)

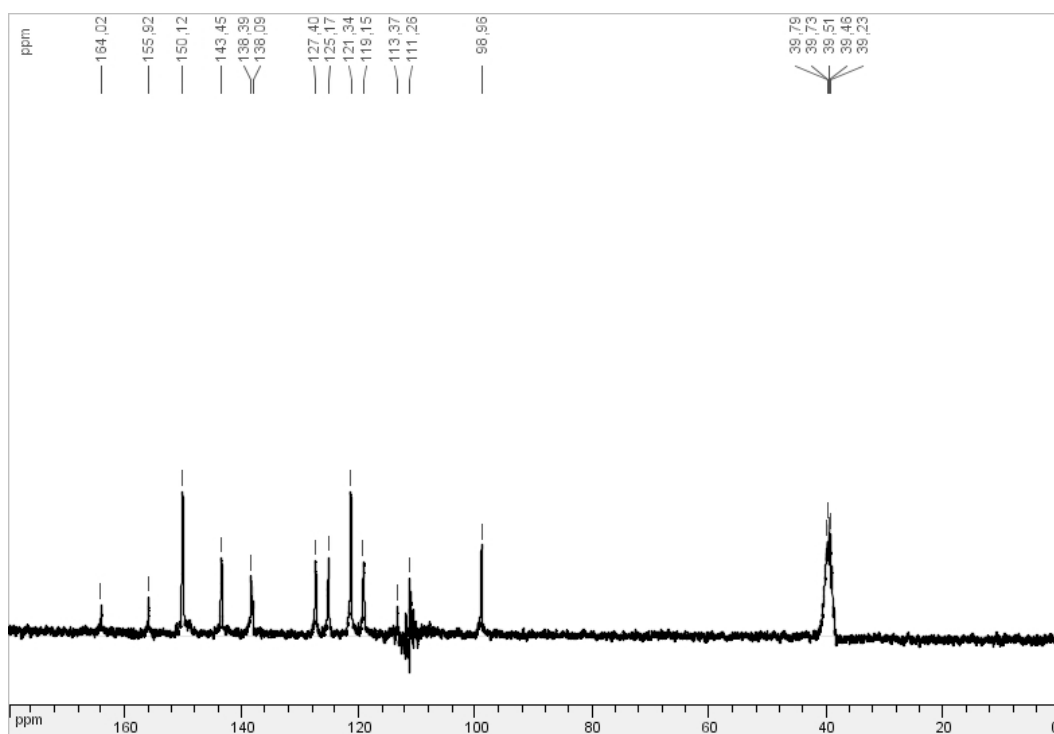
Rf = 0,7 (diclorometano/metanol 8:2); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 80%

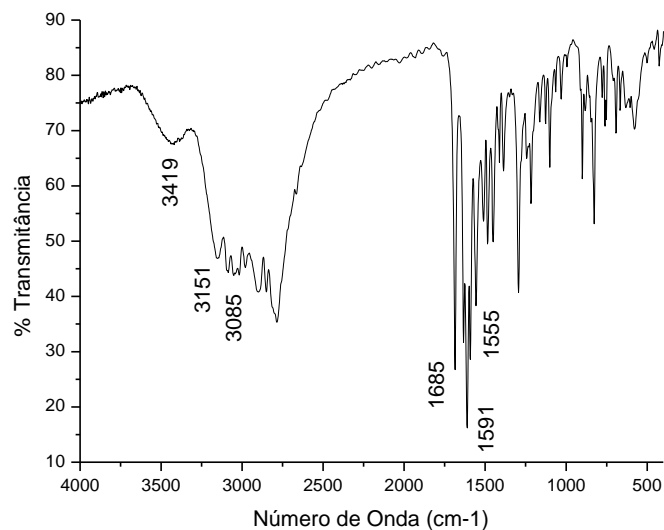
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6,35 (d, 1H, $J_{H3-H2} = 7,0$ Hz, H3); 7,01 (dd, 1H, $J_{H6-H5} = 9,0$ Hz e $J_{H6-H8} = 2,0$ Hz, H6); 7,17 (dd, 2H, $J_{H3'-H2'} = 4,6$ Hz e $J_{H3'-H3'} = 1,6$ Hz, H3'); 7,22 (d, 1H, $J_{H8-H6} = 2,0$ Hz, H8); 7,65 (d, 1H, $J_{H5-H6} = 9,0$ Hz, H5); 7,76 (d, 1H, $J_{H2-H3} = 7,0$ Hz, H2); 8,02 (d, 2H, $J_{H2'-H3'} = 5,9$ Hz, H2'); 12,07 (s, 1H, NH)



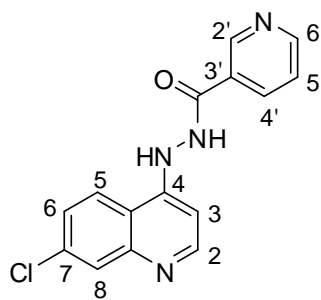
RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 98,96 (C3); 113,4 (C9); 119,2 (C3'); 121,3 (C6); 125,1 (C5); 127,4 (C8); 138,1 e 138,4 (C7 e C10); 143,6 (C4); 150,1 (C2'); 155,9 (C2); 164,0 (C=O)



IV (Kbr), ν (cm^{-1}): 3422 (N-H); 3151 (N-H_{amida}); 3085 (C-H_{arom}); 1581 e 1446 (C=C e C=N); 1685 (C=O_{amida}).



6.2.3.12– Caracterização de 4-(nicotinohidrazida)-7-cloroquinolina **2o**



2o

F.M. = $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{ClN}_4\text{O}$

M.M. = 298,73 g/mol

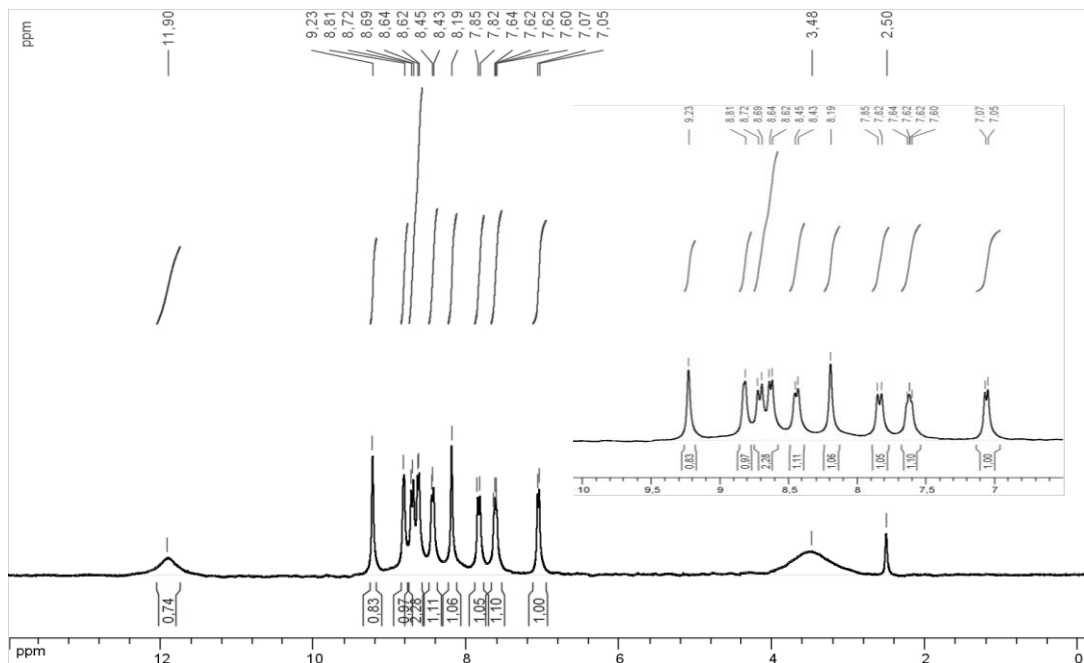
Característica física = sólido amarelo

F.F = 268,9-270,2 °C

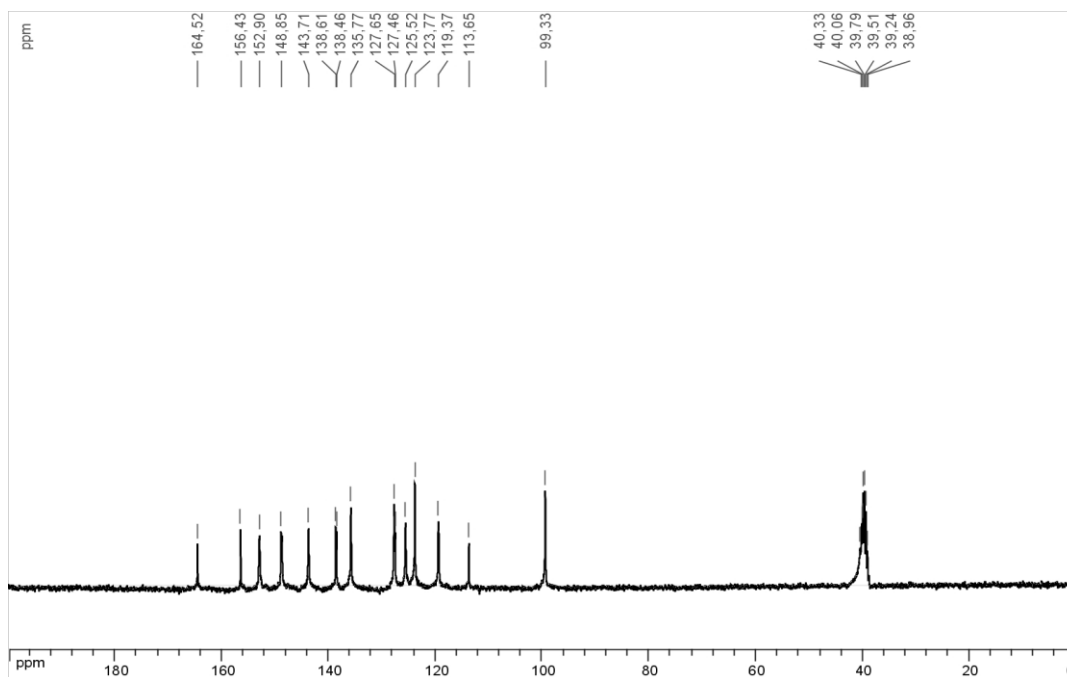
Rf = 0,5 (diclorometano/metanol 75:25); Revelador = U.V. e I_2 .

Rendimento: 78%

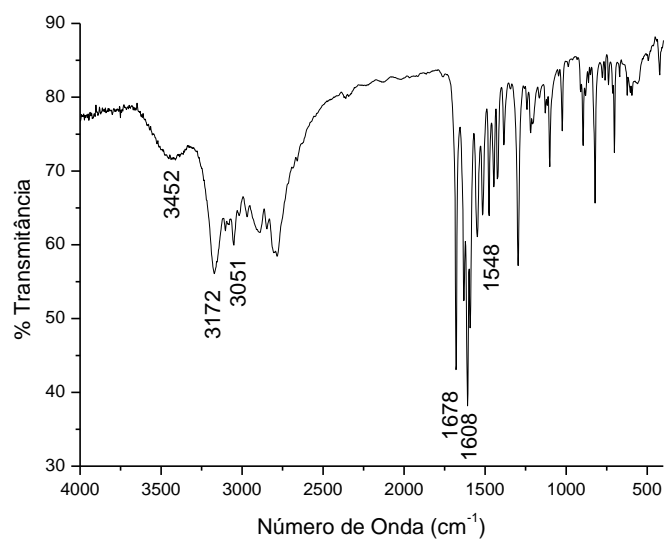
RMN ^1H (300 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm), J (Hz): 7,05 (d, 1H, $J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 6,5$ Hz, H3); 7,61 (dd, 1H, $J = 9,0$ Hz e $J = 2,0$ Hz, H5'); 7,83 (d, 1H, $J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = 8,5$ Hz, H6); 8,19 (s, 1H, H8); 8,44 (d, 1H, $J_{\text{H}_4'\text{-H}_5'} = 7,0$ Hz, H4'); 8,63 (d, 1H, $J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 6,5$ Hz, H2); 8,71 (d, 1H, $J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 8,6$ Hz, H5); 8,82 (d, 1H, $J_{\text{H}_6'\text{-H}_5'} = 2,5$ Hz, H6'); 9,23 (s, 1H, H2') 11,91 (s, 1H, NH)



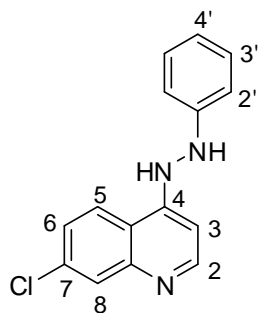
RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO- d_6), δ (ppm): 99,3 (C3); 113,7 (C9); 119,4 (C5'); 123,8 (C6); 125,5 (C5); 127,5 (C8); 127,7 (C3'); 135,8 (C4'); 138,5 e 138,6 (C7 e C10); 143,7 (C4); 148,9, 152,9 e 156,4 (C2', C6', C2); 164,5 (C=O)



IV (Kbr), ν (cm^{-1}): 3452 (N-H); 3172 (N-H_{amida}); 3051 (C-H_{arom}); 1593 e 1446 (C=C e C=N); 1678 (C=O_{amida}).



6.2.3.13– Caracterização de 4-(fenilhidrazinil)-7-cloroquinolina **2p**



2p

F.M. = C₁₅H₁₂ClN₃

M.M. = 269,73 g/mol

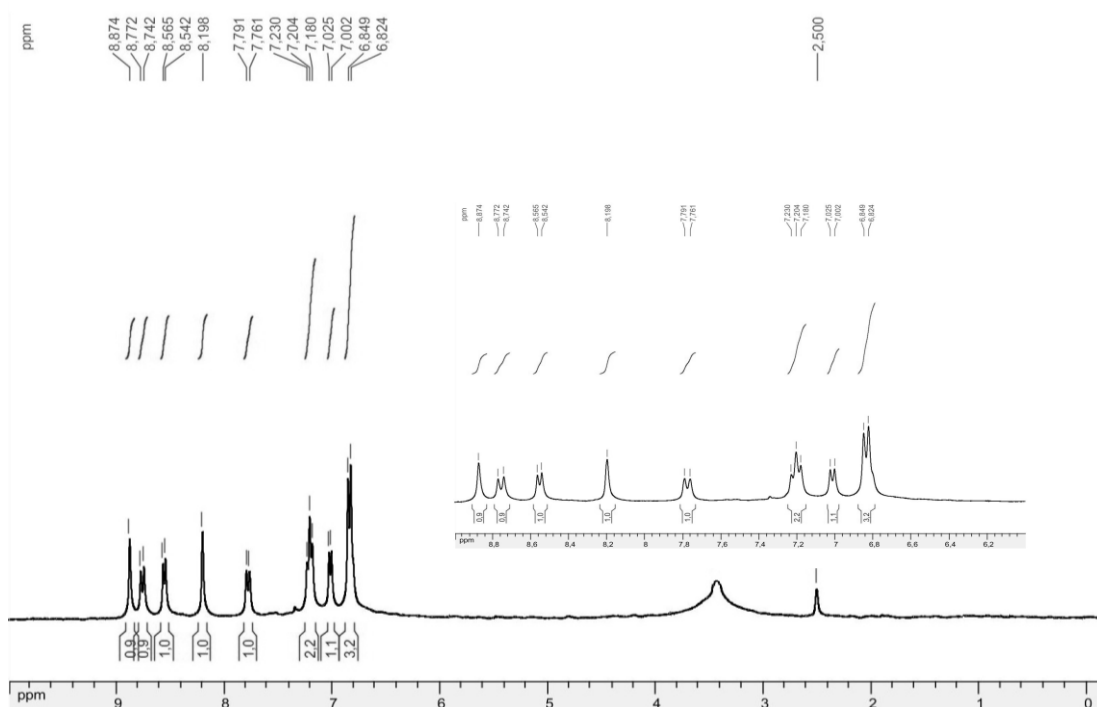
Característica física = sólido amarelo-índio

F.F = 237,2 – 238,4 °C

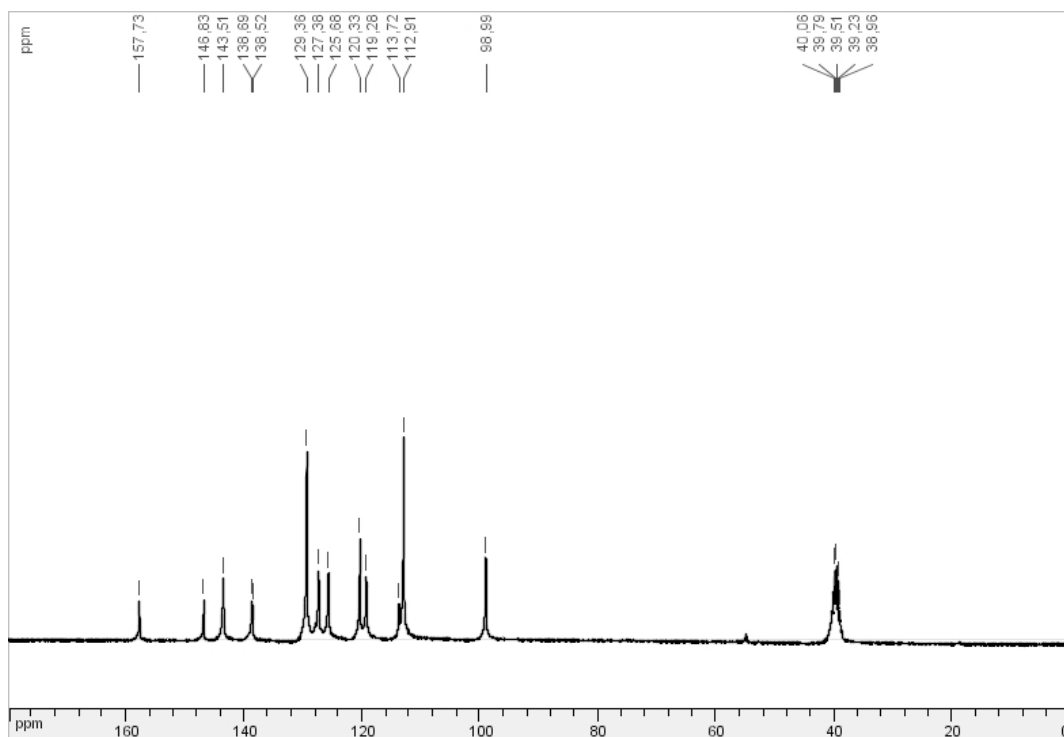
Rf = 0,5 (diclorometano/metanol 9:1); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 82%

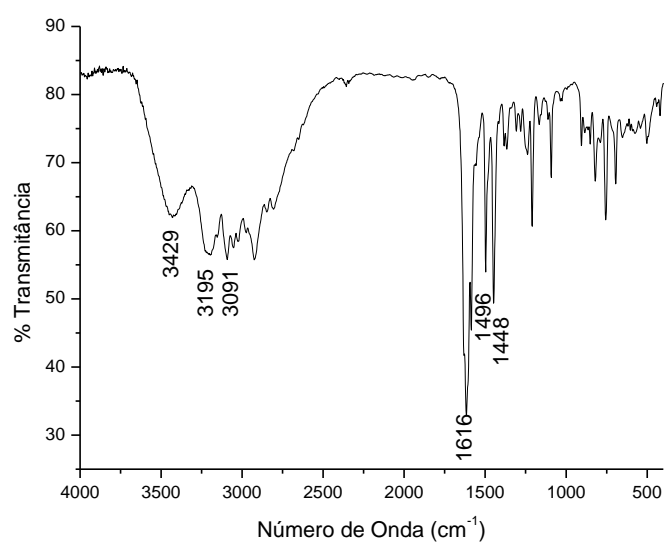
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 6,84 (d, 3H, *J* = 7,5 Hz, H4', H2' e H6'); 7,01 (d, 1H, *J*_{H3-H2} = 7,0 Hz, H3); 7,2 (t, 2H, *J*_{H3'-H5'} = 7,5 Hz, H3' e H5'); 7,78 (d, 1H, *J*_{H6-H5} = 8,9 Hz, H6); 8,20 (s, 1H, H8); 8,55 (d, 1H, *J*_{H2-H3} = 6,9 Hz, H2); 8,76 (d, 1H, *J*_{H5-H6} = 9,0 Hz, H5); 8,87 (s, 1H, NH)



RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 98,99 (C3); 112,91 (C2'); 113,72 (C9); 119,28 (C3'); 120,33 (C6); 125,68 (C5); 127,38 (C8); 129,36 (C4'); 138,52 e 138,69 (C7 e C10); 143,51 (C1'); 146,83 (C4); 157,73 (C2).



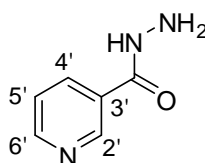
IV (Kbr), ν (cm^{-1}): 3429 (N-H); 3091 ($\text{C}-\text{H}_{\text{arom}}$); 1585 e 1496 ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$).



6.2.4– Síntese de nicotinohidrazida **1o**

1,0g (8,2 mmol) de piridina-3-carboxamida (nicotinamida) foram adicionados a uma solução contendo 6,0 mL de hidrazina (NH₂NH₂) 80% e aquecidos a 80 °C por 6 horas. Houve formação de um precipitado ainda sob aquecimento que, após resfriamento da reação foi filtrado e lavado com etanol, obtendo 81% de rendimento.

6.2.4.1– Caracterização de nicotinohidrazida **1o**



1o

F.M. = C₆H₇N₃O

M.M. = 137,14 g/mol

Característica física = sólido branco

F.F = 168,7 – 169,2 °C F.F. (literatura)⁷³ = 166 °C

Rf = 0,3 (diclorometano/metanol 9:1); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 81%

RMN ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆), δ (ppm), J (Hz): 4,58 (s, 2H, N-H); 7,48 (t, 1H, J = 4,8 Hz, H5'); 8,15 (d, 1H, J_{H4'-H5'} = 7,1 Hz, H4'); 8,68 (d, 1H, J_{H6'-H5'} = 4,9 Hz, H6'); 8,97 (s, 1H, H2') 9,98 (s, 1H, N-H)

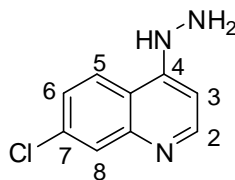
RMN ¹³C (75 MHz, , DMSO-*d*₆), δ (ppm): 123,4 (C5'); 128,7 (C3'); 134,6 (C4'); 147,9 (C2'); 151,6 (C6'); 164,2 (C=O)

IV (Kbr), ν (cm⁻¹): 3323 (N-H); 3207 (N-H_{amida}); 3016 (C-H_{arom}); 1596 e 1544 (C=C e C=N); 1674 (C=O_{amida}).

6.2.5– Síntese de 7-cloro-4-hidrazinilquinolina **2r**

Em um balão de fundo redondo adicionou-se 0,5 g (2,5 mmol) de 4,7-dicloroquinolina e 5,0 mL de hidrazina (NH₂NH₂) 80% a 80 °C. A mistura reacional foi mantida nessa temperatura sob agitação por 8 horas. Observou-se a formação de pequena quantidade de um precipitado amarelo durante a reação. Ao término deste tempo, adicionou-se à mistura reacional diclorometano, intensificando a quantidade do produto, insolúvel em diclorometano. Este foi então filtrado e lavado com diclorometano, obtendo 76% de rendimento.

6.2.5.1– Caracterização de 7-cloro-4-hidrazinilquinolina **2r**



2r

F.M. = C₉H₈ClN₃

M.M. = 193,63 g/mol

Característica física = sólido cinza

F.F = 219,3 – 221,2 °C F.F. (literatura)⁷⁴ = 223 - 225 °C

Rf = 0,2 (diclorometano/metanol 95:5); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 76%

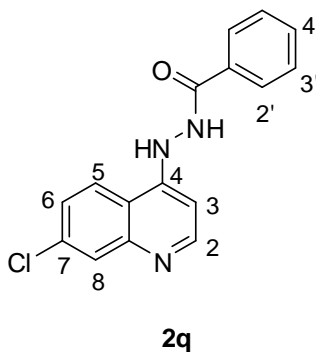
RMN ¹H (300 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm), J (Hz): 6,87 (d, 1H, J_{H3-H2} = 5,5 Hz, H3); 7,39 (dd, 1H, J_{H6-H5} = 9,0 Hz e J_{H6-H8} = 2,0 Hz, H6); 7,76 (d, 1H, J_{H8-H6} = 2,0 Hz, H8); 8,18 (d, 1H, J_{H5-H6} = 9,0 Hz, H5); 8,38 (d, 1H, J_{H2-H3} = 5,5 Hz, H2).

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 98,6 (C3); 115,7 (C9); 124,1 (C6); 124,3 (C5); 125,6 (C8); 134,0 (C7); 146,8 (C10); 149,8 (C2); 153,0 (C4)

6.2.6– Síntese de 4-(benzohidrazida)-7-cloroquinolina **2q**

Solubilizou-se 0,4 g (2,0 mmol) de 7-cloro-4-hidrazinilquinolina (**2r**) em THF e adicionou-se lentamente sob banho de gelo 0,4 mL (2,1 mmol) de cloreto de benzoíla e 0,3 mL (2,1 mmol) de trietilamina (Et₃N). A mistura foi mantida em banho de gelo por 30 minutos e à temperatura ambiente por mais 4 horas. Acompanhou-se por CCD o consumo do material de partida e após o término deste, filtrou-se o precipitado formado. Este foi lavado com EtOH a frio.

6.2.6.1– Caracterização de 4-(benzohidrazida)-7-cloroquinolina **2q**



F.M. = C₁₆H₁₂ClN₃O

M.M. = 297,74 g/mol

Característica física = sólido amarelo

F.F = 212,7 – 214,8 °C

R_f = 0,8 (diclorometano/metanol 9:1); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 62%

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO-d₆), δ (ppm): 99,7 (C3); 115,2 (C9); 119,28 (C3'); 123,9 (C3'), 124,8; 126,3; 127,7; 128,8; 132,4; 136,1 (C2', C6, C5, C8, C4', C7); 148,2 (C4); 153,6 (C2); 166,3 (C=O).

IV (Kbr), ν (cm⁻¹): 3433 (N-H); 3178 (N-H_{amida}); 3058 (C-H_{arom}); 1525 e 1481 (C=C e C=N); 1633 (C=O_{amida}).

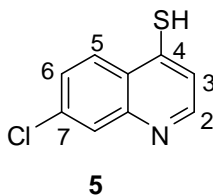
6.2.7 Derivados 4-mercaptoquinolínicos

6.2.7.1– Síntese de 7-cloro-4-mercaptoquinolina **5**

A uma solução etanólica de 0,5 g 4,7-dicloroquinolina (2,5 mmol em 6,2 mL de etanol) previamente aquecida (50 °C), adicionou-se quantidade equivalente de tiouréia (NH₂CSNH₂), e sob agitação vigorosa observou-se a formação do sal S-quinolilisotiorônio em poucos minutos - insolúvel em etanol. Após filtração e dissolução parcial deste sal em água (aproximadamente 50 mL), a adição de carbonato de sódio (Na₂CO₃) levou à formação de um precipitado amarelo impuro na solução. Tem-se nesta etapa a mistura do composto de interesse com o composto 7,7-dicloro4,4'-diquinolilsulfeto (**6**).

Como alternativa para purificação adicionou-se aproximadamente 50,0 mL de uma solução de hidróxido de sódio 0,2M (NaOH 0,2M), solubilizando assim o composto **5** e mantendo insolúvel o composto **6**. À solução básica residual adicionou-se aproximadamente 10,0 mL de ácido acético glacial, formando um precipitado amarelo purificado por nova filtração.

6.2.7.2– Caracterização de 7-cloro-4-mercaptoquinolina **5**



F.M. = C₉H₆ClNS

M.M. = 195,67 g/mol

Característica física = sólido amarelo

F.F 198,5-199,6 °C F.F. (literatura)⁷⁵ = 196-197 °C

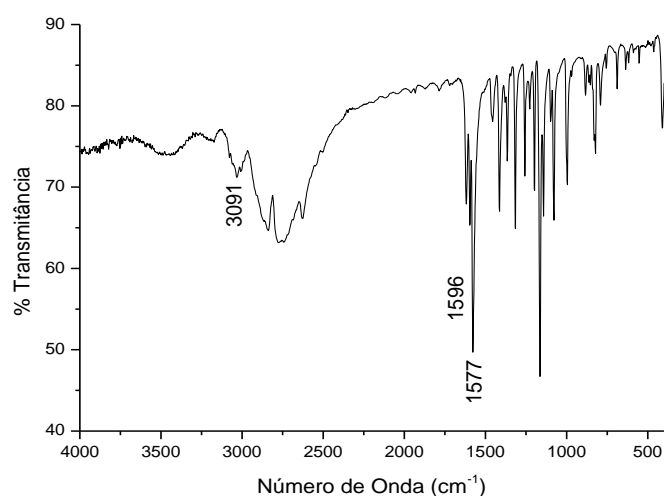
Rf = 0,6 (diclorometano/metanol 9:1); Revelador = U.V. I₂.

Rendimento: 60%

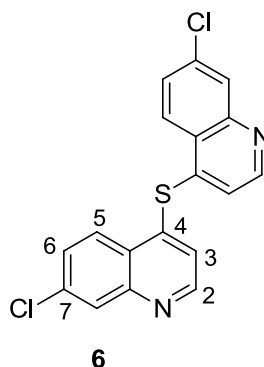
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 7,08 (d, 1H, $J_{\text{H}_3\text{-H}_2} = 4,6$ Hz, H3); 7,51 (d, 2H, $J_{\text{H}_6\text{-H}_5} = 9$ Hz, H6); 8,12 (d, 1H, $J_{\text{H}_5\text{-H}_6} = 8,9$ Hz, H5); 8,14 (s, 1H, H8); 8,68 (d, 1H, $J_{\text{H}_2\text{-H}_3} = 4,6$ Hz, H2);

RMN ^{13}C (75 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ (ppm): 118,5; 124,6; 125,7; 130,7; 130,9; 133,9; 136,4; 137,0; 142,6 (C4)

IV (Kbr), ν (cm^{-1}): 3091 (C-H_{arom}); 1596 e 1577 ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$).



6.2.7.1a– Caracterização de 7,7-dicloro4,4'-diquinolilsulfeto (**6**)



F.M. = $\text{C}_{18}\text{H}_{10}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{S}$

M.M. = 389,34 g/mol

Característica física = sólido amarelo

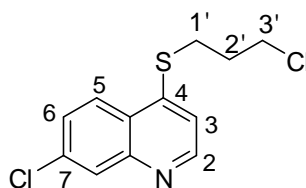
F.F 167,3-169,6 °C F.F. (literatura)⁷⁶ = 167-169 °C

Rendimento: 12%

6.2.7.3– Procedimento geral de síntese dos compostos 7-cloro-4-(3-cloropropilmercapto)quinolina **6a**, 2-(3-cloropropilmercapto)benzotiazol **6b**, e 4-(3-cloropropilmercapto)piridina **6c**

Inicialmente preparou-se o sal potássico do derivado mercapto correspondente (2,5 mmol) com carbonato de potássio (K_2CO_3 - 5,0 mmol) em 6,0 ml de THF ou acetona por cerca de 30 minutos. Posteriormente, adicionou-se lentamente 1-bromo-3-cloropropano (7,5 mmol) sob banho de gelo. A reação foi mantida sob agitação por um período de 4 a 8h, em que foi avaliado por CCD o consumo do material de partida e a formação de um produto mais apolar que este. Purificou-se a reação mediante 3 extrações utilizando diclorometano / água (CH_2Cl_2/H_2O); em seguida, secou-se a fase orgânica obtendo os produtos de interesse.

6.2.7.4– Caracterização de 7-cloro-4-(3-cloropropilmercapto)quinolina **6a**



6a

F.M. = $C_{12}H_{11}Cl_2NS$

M.M. = 272,19 g/mol

Característica física = sólido branco

F.F = 97,4 – 98,9 °C

Rf = 0,7 (diclorometano/metanol 98:2); Revelador = U.V. I_2 .

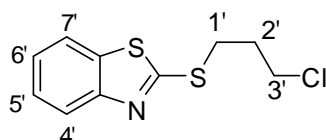
Rendimento: 78%

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), J (Hz): 2,23 (m, 2H, H2'); 3,26 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, H1'); 3,72 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, H3'); 7,18 (d, 1H, $J_{H3-H2} = 4,9$ Hz, H3); 7,47 (dd, 1H, $J_{H6-H5} = 9,1$ Hz e $J_{H6-H8} = 2,0$ Hz, H6); 8,00 (d, 1H, $J_{H5-H6} = 9,0$ Hz, H5); 8,04 (d, 1H, $J_{H8-H6} = 2,0$ Hz, H8); 8,69 (d, 1H, $J_{H2-H3} = 4,9$ Hz, H2)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 28,2 (C2'); 31,1 (C1'); 43,3 (C3'); 116,3 (C3); 125,1 (C6); 127,5 (C5); 129,1 (C8); 135,9 (C7); 147,2 e 148,2 (C4 e C10); 150,4 (C2).

IV (Kbr), ν (cm⁻¹): 3022 (C-H_{arom}); 2972 (C-H_{alif}); 1558 e 1485 (C=C e C=N)

6.2.7.5– Caracterização de 2-(3-cloropropilmercapto)benzotiazol **6b**



6b

F.M. = C₁₀H₁₀CINS₂

M.M. = 243,78 g/mol

Característica física = sólido amarelo claro

R_f = 0,7 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. I₂.

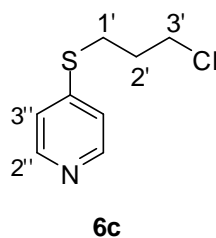
Rendimento: 67%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 2,28 (m, 2H, J = 6,7 Hz, H2'); 3,47 (t, 2H, J = 6,8 Hz, H1'); 3,68 (t, 2H, J = 6,5 Hz, H3'); 7,26 (t, 1H, J = 8,0 Hz, H6'); 7,39 (t, 1H, J_{Ha-Hb} = 8,0 Hz, H5'); 7,71 (t, 1H, J_{Ha-Hb} = 8,0 Hz, H7'); 7,85 (d, 1H, J_{H8-H6} = 8,1 Hz, H8')

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 30,5 (C2'); 31,9 (C1'); 43,3 (C3'); 121,0 e 121,5 (C4'' e C7''); 124,3 (C5''); 126,1 (C6''); 135,3 (C8''); 153,2 (C9''); 166,1 (C2'').

IV (Kbr), ν (cm⁻¹): 3062 (C-H_{arom}); 2925 (C-H_{alif}); 1504 e 1460 (C=C e C=N)

6.2.7.6– Caracterização de 4-(3-cloropropilmercapto)piridina **6c**



F.M. = C₈H₁₀CINS

M.M. = 187,69 g/mol

Característica física = óleo amarelo

R_f = 0,6 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. I₂.

Rendimento: 57%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 2,16 (m, 2H, H_{2'}); 3,15 (t, 2H, J = 7,0 Hz, H_{1'}); 3,68 (t, 2H, J = 6,5 Hz, H_{3'}); 7,13 (d, 2H, J_{H_{3''}-H_{2''}} = 4,6 Hz, H_{3''}); 8,39 (d, 2H, J_{H_{2''}-H_{3''}} = 4,4 Hz, H_{2''})

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 27,4 (C_{2'}); 31,0 (C_{1'}); 43,2 (C_{3'}); 120,7 (C_{3''}); 149,2 (C_{2''})

IV (Kbr), ν (cm⁻¹): 3033 (C-H_{arom}); 2937 (C-H_{alif}); 1577 e 1496 (C=C e C=N)

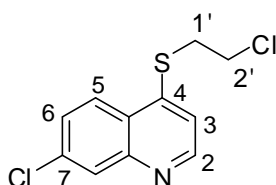
6.2.7.7– Síntese de 7-cloro-4-(2-cloroetilmercapto)quinolina **7a**

Inicialmente preparou-se o sal potássico do composto **5** (0,5 g - 2,5 mmol) com (0,7 g - 5,0 mmol) de carbonato de potássio (K₂CO₃) em 20,0 mL acetona por cerca de 30 minutos a temperatura ambiente.

Separadamente adicionou-se 0,3 g (2,0 mmol) de iodeto de sódio (NaI) em uma solução contendo 2,0 mL (25,5 mmol) de 1,2-dicloroetano e 3,0 mL de acetona. Após prévia formação de precipitado nesta solução, adicionou-se lentamente a solução do composto **5** sob banho de gelo por 2h. A reação foi mantida sob agitação

por um período de 9h, em que foi avaliado por CCD o consumo do material de partida e a formação de dois produtos mais apolares que este. Purificou-se a reação mediante 3 extrações utilizando diclorometano / água (CH₂Cl₂/H₂O) seguida de coluna cromatográfica utilizando como fase móvel diclorometano / metanol (98:2). Secou-se a fase orgânica obtendo o produto de interesse em rendimento de 41%.

6.2.7.8– Caracterização de 7-cloro-4-(2-cloroetilmercapto)quinolina **7a**



7a

F.M. = C₁₁H₉Cl₂NS

M.M. = 258,17 g/mol

Característica física = sólido amarelo claro

F.F = 85,8-87,9 °C

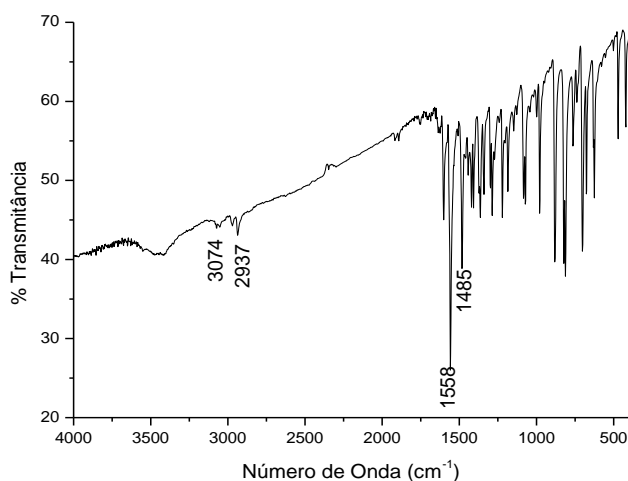
R_f = 0,5 (diclorometano/metanol 97:3); Revelador = U.V. I₂.

Rendimento: 41%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 3,48 (t, 2H, J = 7,8 Hz, H1'); 3,76 (t, 2H, J = 7,8 Hz, H2'); 7,22 (d, 1H, J_{H3-H2} = 4,9 Hz, H3); 7,51 (dd, 1H, J_{H6-H5} = 9,0 Hz e J_{H6-H8} = 2,0 Hz, H6); 8,06 (d, 1H, J_{H5-H6} = 9,0 Hz, H5); 8,07 (d, 1H, J_{H8-H6} = 2,0 Hz H8); 8,75 (d, 1H, J_{H2-H3} = 4,9 Hz, H2)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 33,6 (C1'); 41,3 (C2'); 116,6 (C3); 125,2 (C6); 128,1 (C5); 128,3 (C8); 137,0 (C7); 146,7 e 148,2 (C4 e C10); 149,2 (C2).

IV (Kbr), ν (cm⁻¹): 3074 (C-H_{arom}); 2937 (C-H_{alif}); 1558 e 1485 (C=C e C=N)

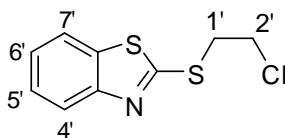


6.2.7.9– Síntese de 2-(2-cloroetilmercapto)benzo[d]tiazol **7b** e 4-(2-cloroetilmercapto)piridina **7c**

Inicialmente preparou-se o sal potássico do derivado mercapto (2,5 mmol) com de carbonato de potássio (K_2CO_3 - 5,0 mmol) em THF ou acetona por cerca de 30 minutos a temperatura ambiente.

Separadamente adicionou-se 1,2-dicloroetano (12,5 mmol) a 4,0 mL de acetona e manteve-se a reação em refluxo por 12 horas. Após esse tempo purificou-se a reação mediante 3 extrações utilizando diclorometano / água (CH_2Cl_2/H_2O) seguida de coluna cromatográfica utilizando como fase móvel diclorometano / metanol (99:1). Secou-se a fase orgânica obtendo o produto de interesse.

6.2.7.10– Caracterização de 2-(2-cloroetilmercapto)benzo[d]tiazol **7b**



7b

F.M. = $C_9H_8ClNS_2$

M.M. = 229,75 g/mol

Característica física = óleo amarelo claro

Rf = 0,8 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V. I_2 .

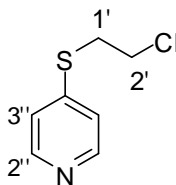
Rendimento: 59%

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 3,66 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, H1'); 3,89 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz, H2'); 7,28 (t, 1H, $J_{\text{H-Hb}} = 8,0$ Hz, H6'); 7,40 (t, 1H, $J_{\text{Ha-Hb}} = 8,0$ Hz, H5'); 7,72 (t, 1H, $J_{\text{Ha-Hb}} = 8,0$ Hz, H7'); 7,86 (d, 1H, $J_{\text{H8-H6}} = 8,1$ Hz, H8')

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 35,2 (C1'); 42,6 (C2'); 121,2 e 121,8 (C4'' e C7''); 124,7 (C5''); 126,3 (C6''); 135,5 (C8''); 153,2 (C9''); 166,1 (C2'').

IV (Kbr), ν (cm^{-1}): 3056 (C-H_{arom}); 2925 (C-H_{alif}); 1508 e 1461 (C=C e C=N)

6.2.7.11– Caracterização de 4-(2-cloroetilmercapto)piridina **7c**



7c

F.M. = $\text{C}_7\text{H}_8\text{ClNS}$

M.M. = 173,66 g/mol

Característica física = óleo amarelo

Rf = 0,6 (diclorometano/metanol/ NH_4OH 97:2,5:0,5); Revelador = U.V. I_2 .

Rendimento: 42%

RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 3,34 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, H1'); 3,69 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz, H2''); 7,13 (d, 2H, $J_{\text{H3-H2}} = 4,6$ Hz, H3''); 8,43 (d, 2H, $J_{\text{H2-H3}} = 4,5$ Hz, H2')

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 32,8 (C1'); 41,6 (C2'); 121,0 (C3''); 149,5 (C2'')

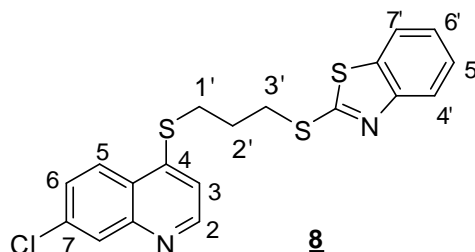
IV (Kbr), ν (cm^{-1}): 3062 (C-H_{arom}); 2946 (C-H_{alif}); 1577 e 1496 (C=C e C=N)

6.2.8– Síntese de 7-cloro-4-mercapto[3'-(2''-benzotiazolil)mercaptopropil] quinolina (8**) e 7-cloro-4-mercapto[3'-(4''-pyridinil)mercaptopropil]quinolina (**9**)**

Inicialmente preparou-se o sal potássico do composto **5** (0,5 g - 2,5 mmol) com (0,7 g - 5,0 mmol) de carbonato de potássio (K₂CO₃) em 6,0 mL acetona por cerca de 15 minutos em refluxo.

Separadamente adicionou-se (2,7 mmol) dos compostos intermediários (**7b** e **7c** para a síntese dos compostos **8** e **9** respectivamente). A mistura foi deixada em agitação a 56 °C por um período de 6 a 8 horas. Observou-se por CCD a formação de um produto mais apolar que a quinolina de partida (**5**). Após extração com diclorometano/ água (CH₂Cl₂ / H₂O), evaporou-se o solvente e a mistura foi purificada por coluna cromatográfica (eluente: diclorometano / metanol 98:2). Os produtos desejados foram obtidos com rendimentos que variaram de 55 a 68%.

6.2.8.1– Caracterização de 7-cloro-4-mercapto[3'-(2''-benzotiazolil)mercaptopropil]quinolina (8**)**



F.M. = C₁₉H₁₅ClN₂S₃

M.M. = 402,98 g/mol

Característica física = sólido amarelo

F.F = 96,5 – 97,4 °C

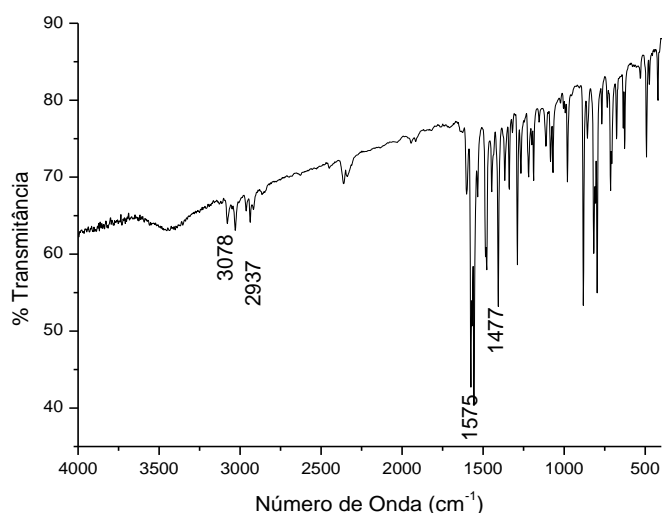
Rf = 0,7 (hexano/AcOEt 6:4); Revelador = U.V. e I₂.

Rendimento: 55%

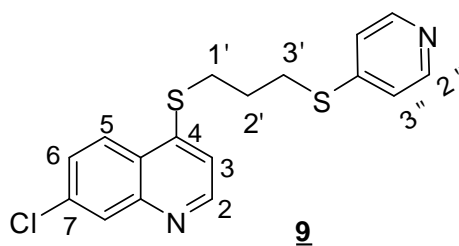
RMN ^1H (300 MHz, CDCl_3), δ (ppm), J (Hz): 2,34 (m, 2H, H_2'); 3,28 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, H_1'); 3,54 (t, 2H, $J = 7,0$ Hz, H_3'); 7,17 (d, 1H, $J_{\text{H}_3-\text{H}_2} = 4,9$ Hz, H_3); 7,29 (t, 1H, $J = 7,7$ Hz, H_6''); 7,41 (t, 1H, $J = 7,6$ Hz, H_5''); 7,48 (dd, 1H, $J_{\text{H}_6-\text{H}_5} = 9,1$ Hz e $J_{\text{H}_6-\text{H}_8} = 2,0$ Hz, H_6); 7,74 (d, 1H, $J_{\text{H}_7''-\text{H}_6''} = 7,7$ Hz, H_7''); 7,82 (dd, 1H, $J_{\text{H}_4''-\text{H}_5''} = 7,8$ Hz, H_4''), H_5); 8,03 (d, 1H, $J_{\text{H}_8-\text{H}_6} = 2,0$ Hz, H_8); 8,06 (d, 1H, $J_{\text{H}_5-\text{H}_6} = 9,0$ Hz, H_5); 8,61 (d, 1H, $J_{\text{H}_2-\text{H}_3} = 4,9$ Hz, H_2)

RMN ^{13}C (75 MHz, CDCl_3), δ (ppm): 28,1 (C_2'); 30,0 (C_1'); 32,3 (C_3'); 116,1; 121,2; 121,7 (C_5'' e C_6''); 124,7 (C_7''); 125,1 (C_5); 126,4; 127,8; (C_6 e C_4'') 128,2 (C_8); 136,5 (C_7); 146,8 (C_4); 149,3 (C_2).

IV (Kbr), ν (cm^{-1}): 3078 (C-H_{arom}); 2937 (C-H_{alif}); 1575 e 1477 ($\text{C}=\text{C}$ e $\text{C}=\text{N}$)



6.2.8.2– Caracterização de 7-cloro-4-mercaptop[3'-(4''-pyridinil)mercaptopropil]quinolina (9)



F.M. = C₁₇H₁₅ClN₂S₂

M.M. = 346,90 g/mol

Característica física = sólido amarelo

F.F = 95,7 – 96,9 °C

Rf = 0,6 (hexano/AcOEt 7:3); Revelador = U.V.e I₂.

Rendimento: 44%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 7,36 (t, 1H, J = 7,7 Hz, H6'); 7,47 (t, 1H, J = 7,7 Hz, H5'); 7,56 (dd, 1H, J_{H6-H5} = 9,1 Hz e J_{H6-H8} = 2,0 Hz, H6); 7,70 (d, 1H, J_{H3-H2} = 4,5 Hz, H3); 7,72 (d, 1H, J_{H7'-H6'} = 8,1 Hz, H7'); 7,96 (d, 1H, J_{H4'-H5'} = 8,1 Hz, H4'); 8,00 (d, 1H, J_{H8-H6} = 2,0 Hz, H8); 8,25 (d, 1H, J_{H5-H6} = 9,0 Hz, H5); 8,87 (d, 1H, J_{H2-H3} = 4,5 Hz, H2)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 27,1 (C2'); 29,7 e 30,0 (C1' e C3'); 116,4 (C3); 121,2 (C3''); 125,1; 127,7; 129,0 (C6, C5, C8); 148,7 (C2''); 150,2 (C2).

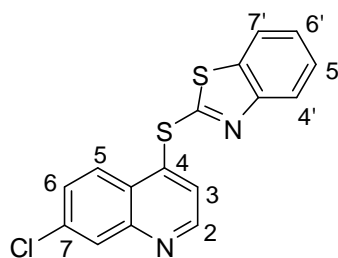
IV (Kbr), ν (cm⁻¹) : 3029 (C-H_{arom}); 2937 (C-H_{alif}); 1533 e 1477 (C=C e C=N)

6.2.9– Síntese de 7-cloro-4-mercaptop(2-benzotiazolil)quinolina 11

Inicialmente preparou-se o sal potássico do 2-mercaptopbenzotiazol (0,47 g, 2,7 mmol) com 0,7 g (5,4 mmol) de carbonato de potássio (K₂CO₃) em 5,0 mL THF por cerca de 30 minutos a temperatura ambiente.

Separadamente adicionou-se 0,5 g (2,5 mmol) de 4,7-dicloroquinolina e manteve-se a reação em refluxo por 8 horas. Houve formação de um precipitado que foi filtrado e lavado com EtOH e água destilada, obtendo o produto de interesse com rendimento de 71% após esse procedimento.

6.2.9.1– Caracterização de 7-cloro-4-mercapto(2-benzotiazolil)quinolina **11**



11

F.M. = C₁₆H₉ClN₂S₂

M.M. = 328,84 g/mol

Característica física = sólido branco

F.F = 139,3 – 141,0 °C F.F. (literatura)⁷⁷ = 138°C – 140 °C

Rf = 0,7 (diclorometano/metanol 98:2); Revelador = U.V. I₂.

Rendimento: 71%

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃), δ (ppm), J (Hz): 7,36 (t, 1H, J = 7,7 Hz, H6'); 7,47 (t, 1H, J = 7,7 Hz, H5'); 7,56 (dd, 1H, J_{H6-H5} = 9,1 Hz e J_{H6-H8} = 2,0 Hz, H6); 7,70 (d, 1H, J_{H3-H2} = 4,5 Hz, H3); 7,72 (d, 1H, J_{H7'-H6'} = 8,1 Hz, H7'); 7,96 (d, 1H, J_{H4'-H5'} = 8,1 Hz, H4'); 8,00 (d, 1H, J_{H8-H6} = 2,0 Hz, H8); 8,25 (d, 1H, J_{H5-H6} = 9,0 Hz, H5); 8,87 (d, 1H, J_{H2-H3} = 4,5 Hz, H2)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃), δ (ppm): 121,4; 123,2; 125,1; 125,9; 126,2; 126,9; 128,8; 129,4; 150,4.

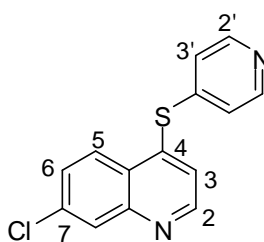
IV (Kbr), ν (cm⁻¹): 3026 (C-H_{arom}); 1556 e 1479 (C=C e C=N)

6.2.10– Síntese de 7-cloro-4-mercapto(4-piridinil)quinolina **RMP115**

Inicialmente preparou-se o sal potássico de 4-mercaptopiridina (0,3 g, 2,7 mmol) com 0,7 g (5,4 mmol) de carbonato de potássio (K_2CO_3) em 5,0 mL de acetona por cerca de 30 minutos a temperatura ambiente.

Separadamente adicionou-se 0,5 g (2,5 mmol) de 4,7-dicloroquinolina e manteve-se a reação em refluxo por 8 horas. Após esse tempo, purificou-se a reação mediante 3 extrações utilizando diclorometano / água (CH_2Cl_2/H_2O) seguida de coluna cromatográfica utilizando como fase móvel diclorometano / metanol (99:1). Secou-se a fase orgânica obtendo o produto de interesse em 47% de rendimento.

6.2.10.1– Caracterização de 7-cloro-4-mercapto(4-piridinil)quinolina **12**



12

F.M. = $C_{14}H_9ClN_2S$

M.M. = 272,75 g/mol

Característica física = sólido marrom

F.F = 100,1 – 102,7 °C

Rf = 0,5 (diclorometano/ NH_4OH 99,5:0,5); Revelador = U.V. I_2 .

Rendimento: 47%

RMN 1H (300 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm), J (Hz): 7,11 (dd, 2H, $J_{H3'-H2'} = 4,3$ Hz e $J_{H3'-H3'} = 2,0$ Hz, H3'); 7,42 (d, 1H, $J_{H3-H2} = 4,4$ Hz, H3); 7,51 (dd, 1H, $J_{H6-H5} = 8,8$ Hz e $J_{H6-H8} = 1,7$ Hz, H6); 8,1 (d, 1H, $J_{H5-H6} = 8,9$ Hz, H5); 8,00 (d, 1H, $J_{H8-H6} = 1,6$ Hz, H8); 8,83 (d, 2H, $J_{H2'-H3'} = 5,2$ Hz, H2); 8,83 (d, 1H, $J_{H2-H3} = 4,4$ Hz, H2)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$), δ (ppm): 123,9; 124,9; 126,0; 128,7; 129,2; 136,4; 140,9; 144,9; 146,55; 148,9; 150,21; 150,96.

IV (Kbr), ν (cm^{-1}): 3066 ($C-H_{arom}$); 1568 e 1479 ($C=C$ e $C=N$)

6.3 Ensaios Biológicos

6.3.1 - Citotoxicidade em células de mamíferos.

A fim de se verificar a citotoxicidade em células de mamíferos, utilizou-se macrófagos peritoneais de camundongos Balb/c estimulados com 1,0 mL de tioglicolato estéril (3%) por 72 horas antes de serem eutanasiados. Os macrófagos foram obtidos após lavado peritoneal com 5 mL de solução de Hank's estéril incubados em placa de 96 poços em meio RPMI-1640 (Sigma Chemical Co- St. Louis, MO, USA), na concentração de 2×10^5 células/mL em estufa com 5% de CO₂ a 37°C. Após 24 horas, foram adicionados os compostos nas mesmas concentrações utilizadas no ensaio antipromastigota de *Leishmania*. Após 72 horas de tratamento, a viabilidade dos macrófagos foi determinada pela adição de MTT (como descrito anteriormente) e confirmada pela comparação da morfologia dos macrófagos tratados com o grupo controle, via microscópio óptico invertido. Cada concentração dos compostos foi avaliada em duplicata e em alguns poços não houve adição de compostos (controle).

6.3.2 - Atividade anti-*Leishmania*

Foram utilizadas formas promastigotas de *L. chagasi* (cepa MHOM/BR/PP75), isolada de paciente com leishmaniose visceral. Após três dias de tratamento com os compostos, a atividade leishmanicida foi avaliada através do teste colorimétrico do 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5 difenil tetrazólico ou MTT (Sigma Chemical Co- St. Louis, MO, USA), onde o sal tetrazólico de cor amarela e solúvel em água é convertido em formazan, insolúvel e de cor lilás pela atividade das desidrogenases mitocondriais das células vivas, se tornando posteriormente solúvel com a adição de isopropanol⁷⁸. Em resumo: As formas promastigotas de *Leishmania*, obtidas a partir da fase logarítmica de crescimento foram incubadas em placa de 96 poços, à 26°C e os compostos foram adicionados em concentrações variadas, diluídas em DMSO (dimetilsulfóxido- Sigma

Chemical Co- St. Louis, MO, USA), sendo que a maior concentração utilizada de DMSO foi de 0,5% (v/v), que não é citotóxica para os parasitos. Em alguns poços não houve adição de nenhum composto (controle). Os testes foram realizados em três experimentos independentes, e cada concentração foi testada em duplicata. Após 72 horas de incubação em estufa a 26°C, adicionou-se 10 µL de MTT à 5 mg/mL, e após quatro horas, a reação foi interrompida pela adição de 100 µL de isopropanol/ácido clorídrico (solução de isopropanol/HCl a 0,4%). A leitura foi em espectrofotômetro a 570 nm (Multiskan EX-Thermo Electron Corporation, Vantaa, Finlândia). A partir do teste de viabilidade celular foi determinada a concentração inibitória (CI₅₀) para cada composto que representa a concentração que inibe 50% do crescimento parasitário. Os valores de CI₅₀ foram estimados por interpolação gráfica utilizando o programa estatístico Grafit 5 (Erithacus Software Ltd., Horley, U.K). Anfotericina B (Cristália-São Paulo, Brasil) foi utilizada como fármaco de referência.

6.3.3 - A atividade biológica contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas

6.3.3.1 - Método de Kirby-Bauer (ou método de difusão em agar)

A atividade antibacteriana foi investigada *in vitro* contra cinco cepas bacterianas de referência fornecida pela American Type Culture Collection (ATCC); a saber, duas Gram-negativas: *Escherichia coli* (ATCC 11229) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853); e três Gram-positivas: *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e *Enterococcus faecalis* (ATCC 51299), segundo orientações do Clinical Laboratory Standards Institute (CLSI).⁷⁹

Cada linhagem testada foi previamente inoculada em placa de Petri utilizando como meio de cultura o Trypticase Soy Agar - TSA (Difco), e incubada em 35,5 °C por 24 horas. Posteriormente, obteve-se a suspensão bacteriana respectiva por diluição em salina estéril (0,85% NaCl) e ajuste para a turbidez padrão de 0,5 na escala de McFarland (1.5x10⁸ UFC / mL). Cada suspensão bacteriana foi distribuída uniformemente em placas de TSA, utilizando cotonetes estéreis.

Para a inserção dos compostos foram perfurados seis poços eqüidistantes no meio de cultura com 5 milímetros de diâmetro utilizando pipetas Pasteur estéreis. Seqüencialmente, 100 µL da solução padrão de cada composto (concentração de 5 mg/mL) foram distribuídas nos poços de cada placa. Incluem-se para avaliação conjunta as drogas de referência de cada série (ácido 4-aminosalicílico; cinco fármacos sulfa: sulfanilamida, sulfapiridina, sulfadiazina, sulfatiazol e sulfametoxazol; e isoniazida) na mesma concentração dos compostos testados.

É válido ressaltar que cada solução padrão dos compostos sintetizados testados, bem como das drogas de referência, foram filtradas em filtro de poro 0,22µm antes do inóculo no meio de cultura explicitado. Utilizou-se também para controle negativo o DMSO (dimetilsulfóxido) como solvente de dissolução das drogas.

Os sistemas foram incubados por 24h a 35,5 °C e a potencial atividade antibacteriana dos compostos em relação às drogas de referência foi determinada após a observação e medição das zonas de inibição de crescimento em torno dos poços que continham compostos sintetizados.

6.3.3.2 - Método de diluição em caldo (Concentração Inibitória Mínima – CIM)

Preparou-se previamente a suspensão bacteriana de cada cepa (conforme já explicitado) e ajustou-se para a para a turbidez padrão de 0,5 na escala de McFarland (1.5x10⁸ UFC / ml).

Para o teste de macrodiluição em caldo partiu-se de duas concentrações de cada droga para que não seja ultrapassado o valor referencial do erro da técnica (3,0 ± 0,3 ml).

Em tubos de ensaio contendo caldo Miller-Hilton estéril, a solução dos compostos de concentração fixa foi adicionada respeitando o limite das concentrações pré-estabelecidas pelo método: são dezesseis concentrações (0,0 a 1024,0 µg/mL) variadas em série.

Seqüencialmente, inoculou-se 100 µL da suspensão bacteriana de interesse e incubou-se por 24h a 35,5 °C. A leitura foi realizada após este período e determinou-se a concentração inibitória mínima.

Para cada droga que apresentou uma CIM, plaqueou-se em meio de cultura TSA três concentrações superiores e inferiores ao CIM encontrado, para determinação qualitativa do modo de ação do composto. Caso o composto em questão fosse bacteriostático, houve crescimento da cepa; caso fosse bactericida, não houve crescimento da cepa.

7. CONCLUSÃO

Este trabalho foi dividido em duas partes: na primeira parte sintetizou-se 20 derivados 4-aminoquinolínicos e na segunda 12 derivados 4-mercaptoquinolínicos.

Mais especificamente, os derivados 4-aminoquinolínicos foram acoplados à análogos de sulfas, isoniazida e ácido 4-aminosalicílico. Dentre estes os compostos **2d**, **2e**, **2f**, **2n**, **2o** e **2r** são inéditos.

Por outro lado os derivados 4-mercaptoquinolínicos foram conjugados a compostos heterocíclicos (4-mercaptopiridina e 2-mercaptobenzotiazol) ligados diretamente ao anel quinolínico ou ligados com extensão de cadeia carbônica. Destes estes, os compostos **6a**, **7a**, **8**, **9**, e **12** são inéditos

Todas as substâncias foram devidamente purificadas e caracterizadas por técnicas espectroscópicas.

Todos os compostos foram, ou estão sendo, testados em parasitas do gênero *Leishmania* e bactérias patogênicas Gram-positivas e Gram-negativas.

Resultados parciais mostraram-se promissores para os compostos 4-aminoquinolínicos. Dos 15 compostos testados, 13 não se mostraram citotóxicos nas concentrações avaliadas. A série quinolina conjugada com isoniazida apresentou os melhores resultados biológicos, tanto em parasitas do gênero *Leishmania* como em bactérias patogênicas Gram-positivas e Gram-negativas, em destaque para a atividade leishmanicida do composto **2n** e atividade bactericida em gram-positivas do composto **2p**.

REFERÊNCIAS

- ¹ Montanari, C. A.; Bolzani, V. S. *Quim. Nova* 2001, 24 (1), 105.
- ² Wermuth, C. G. *The practice of medicinal chemistry*, 3^a ed.; Elsevier; 2008.
- ³ Dewick, P. M. *Medicinal natural products: a biosynthetic approach*, 2^a ed.; John Wiley & Sons; 1997.
- ⁴ Brunton, L. L.; Lazo, J. S.; Parker, K. L. *Goodman & Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica*; 11^a ed.; AMGH; 2010.
- ⁵ Abraham, D. J. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*; 6^a Ed.; Vol. 5; Wiley Interscience; 1999.
- ⁶ Foye, W. O.; Lemke, T. L.; Williams, D. A.; Roche, V. F.; Zito, S. W.; *Principles of Medicinal Chemistry*, 6^a Ed.; Lippincott Williams & Wilkins; 1995.
- ⁷ Idibem 4.
- ⁸ Menegatti, R.; Fraga, C. A. M.; Barreiro, E. B.; *Cad. Tem. Quím. Nova na Esc.* 2001, N° 3 – Maio; 16 – 22.
- ⁹ Bruice, P. Y.; *Organic Chemistry*; 4^a Ed.; Prentice Hall; 2003.
- ¹⁰ Kouznetsov, V. V.; Méndez, L. Y. V.; Meléndez, C. G. M.; *Current Organic Chemistry* 2005, 9, 141.
- ¹¹ Idibem 9
- ¹² Michael Foley, M.; Tilley, L.; *Pharmacol. Ther.* 1998, 79 (1), 55.
- ¹³ Vangapandu, S.; Jain, M; Jain, R.; Kaurb S.; Singhb, P. P.; *Bioor. Med. Chem.* 2004, 12, 2501.
- ¹⁴ Deady, L. W.; Desneves, J. A.; Kaye, A. J.; Finlay, G. J.; Denny, W. A.; *Bioorg. Med. Chem.* 2000, 8, 977.
- ¹⁵ Benard, C.; Zouhiri, F.; Normand-Bayle, M.; Danet, M.; Desmaele, D.; Leh, H.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 2473.
- ¹⁶ Tempone, A. G.; da Silva, A. C. M. P.; Brandt, C. A.; Martinez, F. S.; Borborema, S. E. T.; da Silveira, M. A. B.; de Andrade, Jr., H. F.; *Antimicrob. Agents Chemother.* 2005, 49, 1076.
- ¹⁷ Musiol, R.; Jampilek, J.; Buchta, V.; Silva, L.; Niedbala, H.; Podeszwa, B.; Palka, A.; Majerz-Maniecka, K.; Oleksyn, B.; Polanski, J.; *Bioorg. Med. Chem.* 2006, 14, 3592.
- ¹⁸ Natarajan, J. K.; et al.; *J. Med. Chem.* 2008, 51, 3466.
- ¹⁹ Kaur, K; et al.; *Eur. J. Med. Chem.* 2010, 45, 3245.
- ²⁰ Patani, G. A.; LaVoie, E. J.; *Chem. Rev.* 1996, 96, 3147.
- ²¹ Ghisalberti, D.; et al.; *International Journal of Antimicrobial Agents* 2006, 27, 565.

-
- ²² François Chappuis, F.; Sundar, S.; Hailu, S.; Ghalib, H.; Rijal, S.; Peeling, R. W.; Alvar J.; Boelaert, M.; *Nat. Rev. Microbiol.* 2007, 5, 873.
- ²³ Ferreira, A. B. *Novo Dicionário da Língua Portuguesa*; 4^a. ed.; Nova Fronteira, 2000
- ²⁴ Pontes, F.; *Inovação em pauta* 2009, 6, 69.
- ²⁵ O'Connell, D.; *Nature* 2007, 449, 157.
- ²⁶ Chirac, P.; Torreale, E.; *Lancet* 2006, 1560.
- ²⁷ François Chappuis, F.; Sundar, S.; Hailu, S.; Ghalib, H.; Rijal, S.; Peeling, R. W.; Alvar J.; Boelaert, M.; *Nat. Rev. Microbiol.* 2007, 5, 873.
- ²⁸ Bhattacharya, G.; Salem, M. M.; Werbovets, K. A; *J. Med. Chem.* 2004, 47, 1823.
- ²⁹ Fischbach, M. A.; Walsh, C. T.; *Science* 2009, 325, 1089.
- ³⁰ Idibem 18
- ³¹ Idibem 22
- ³² Bax, D. B.; *Nature* 2010, 466, 935.
- ³³ <http://www.who.int/> acessado em abril de 2011
- ³⁴ Idibem 4
- ³⁵ Andries, K.; Verhasselt, P.; Guillemont, J.; Goëhlmann, H. W. H.; Neefs, J.; Winkler, H.; Gestel, J.V.; Timmerman, P.; Zhu, M.; Lee, E.; Williams, P.; de Chaffoy, D.; Huitric, E.; Hoffner, S.; Cambau, E.; Truffot-Pernot, C.; Lounis, V.; Jarlier, V.; *Science* 2005, 307, 223.
- ³⁶ Musonda, C. C.; Whitlock, G. A.; Witty, M. J.; Brun, R.; Kaiser, M.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2009, 19, 481.
- ³⁷ Kouznetsova, V. V.; Gómez-Barrio, A.; *Eur. J. Med. Chem.* 2009, 44, 3091.
- ³⁸ Idibem 35.
- ³⁹ Idibem 37.
- ⁴⁰ Seikel, M. K. *Org. Syn., Coll.* 1955, 3, 262; e 2 Seikel, M. K. *Org. Syn., Coll.* 1944, 24, 47.
- ⁴¹ Idibem 40.
- ⁴² Bose, A. K. B.; Ganguly, S. N.; Manhas, M. S.; Rao, S.; Speck, J.; Pekelnja, U.; Pombo-Villarsb, E.; *Tetrahedron Letters* 2006, 47, 1885.
- ⁴³ Hoover, J. R.; Day, A. R.; *J. Am. Chem. Soc.* 1955, 77 (21), 5652.
- ⁴⁴ a) Stuart T. Hazeldine, S. T.; Polin, L.; Kushner, J.; White, K.; Bouregeois, N. M.; Crantz, B.; Corbett, E.P.; Horwitz, J.P.; *J. Med. Chem.* 2002, 45, 3130; b) Delarue-Cochin, S.; Paunescu, E. Maes, L.; Grellier, P.; Melnyk, P.; *Eur. J. Med. Chem.* 2008, 43, 252; c) Vashist, U., Carvalhaes, R., D'agosto, M., da Silva A. D.; *Chem. Biol. Drug. Des.* 2009, 74 (4), 434; d) de Souza, M. V. N.; Pais, K. P.; Kaiser, C. K.; Lourenço, M. S.; *Bioorg. Med. Chem.* 2009, 17, 1474; e) Loewe, K.; Urbanietz, J.; *Patente Alemã 1174780*, 1964.

-
- ⁴⁵ Bissemberm, A. C.; M. G. Banwell; *J. Org. Chem.* 2009, 74, 4893.
- ⁴⁶ Idibem 45
- ⁴⁷ Idibem 5
- ⁴⁸ Zamani; Khosrow; Turkish; *J. of Chem.* 2004, 28 (1), 95.
- ⁴⁹ Al-Sha'alan, N. H.; *Molecules* 2007, 12, 1080.
- ⁵⁰ Idibem 49
- ⁵¹ Chauhan, P. M. S.; Pratap, R.; Sharma, S.; *Med. Chem. Div., Indian Journal of Chemistry, Section B: Organic Chemistry Including Medicinal Chemistry* 1985, 24B(11), 1154.
- ⁵² Patente Francesa Roussel - UCLAF 1962, 7 pp. BE 617485 19621112.
- ⁵³ Allais, A.; *Chim. Therap.* 1966, 2, 65.
- ⁵⁴ Delarue-Cochin, S.; Paunescu, E.; Maes, L.; Mouray, E.; Sergheraert, C.; Grellier, P.; Melnyk, P.; *Eur. J. of Med. Chem.* 2008, 43, 252.
- ⁵⁵ Hashim F. Motiwala, Raj Kumar, Asit K. Chakraborti, *Australian Journal of Chemistry* 2007, 60(5), 369.
- ⁵⁶ Idibem 49
- ⁵⁷ Natarajan, J. K.; Alumasa, J. N.; Yearick, K; Ekoue-Kovi, K. A.; Casabianca, K. A.; de Dios, A. C.; Wolf, C.; Roepe, P. D.; *J. Med. Chem.* 2008, 51, 3466.
- ⁵⁸ Surrey, A.; *J. Am. Chem. Soc.* 1948, 70, 2190.
- ⁵⁹ Krishna, P. R.; Lavanya, B.; Jyothi, Y.; Sharma, G. V. M.; *Journal of Carbohydrate Chemistry* 2003, 22 (6), 423.
- ⁶⁰ Gilman, H.; Ingham, R. T.; Wu, T. C.; *J. Am. Chem. Soc.* 1952, 74 (17), 4452.
- ⁶¹ Wilson, A. P. Cytotoxicity and viability assays. In: MASTERS, J.R.W. *Animal Cell Culture*. 3rd. ed. Oxford: University. p.175-219, 2000.
- ⁶² Tortora, G. J.; Funke, B. R.; Case, C. L. *Microbiologia*. 8^a ed. Porto Alegre: Artmed, 2005
- ⁶³ Idibem 40
- ⁶⁴ Idibem 40
- ⁶⁵ Idibem 43
- ⁶⁶ Idibem 45
- ⁶⁷ Idibem 51
- ⁶⁸ Idibem 52
- ⁶⁹ Idibem 53
- ⁷⁰ Idibem 54
- ⁷¹ Idibem 55.
- ⁷² Idibem 55.

⁷³ Idibem 48

⁷⁴ Idibem 49

⁷⁵ Idibem 58

⁷⁶ Idibem 58

⁷⁷ Idibem 60

⁷⁸ Mossman, A.; *Journal of Immunological Methods* 1983, 65, 55.

⁷⁹ Alviano, W.S.; Alviano, D.S.; Diniz, C.G.; *Arch. Oral Biol.* 2008; 53, 545.