



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS**

RENATA MACEDO DOS REIS JANUÁRIO DA SILVA

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E ATIVIDADE ANTI-*PLASMODIUM FALCIPARUM* DE
NOVOS COMPOSTOS TRIFLUOROMETILQUINOLÍNICOS.**

**RIO DE JANEIRO
19 DE MARÇO DE 2015**

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E ATIVIDADE ANTI-*PLASMODIUM FALCIPARUM* DE
NOVOS COMPOSTOS TRIFLUORUMETILQUINOLÍNICOS.**

RENATA MACEDO DOS REIS JANUARIO DA SILVA

Dissertação de Mestrado
apresentada ao Programa de pós-
Graduação em Farmacologia e
Química Medicinal da Universidade
Federal do Rio de Janeiro, como
parte dos requisitos necessários à
obtenção do título de Mestre em
Ciências Biológicas

Orientadores: Dra. Núbia Boechat e
Dra. Alcione Silva de Carvalho

Rio de Janeiro

19 de Março de 2015

Silva, Renata Macedo dos Reis Januário

Planejamento, síntese e atividade anti-*Plasmodium falciparum* de novos compostos trifluorometilquinolínicos/Renata Macedo dos Reis Januário da Silva. Rio de Janeiro: UFRJ/ICB, 2015.

Dissertação (mestrado)- UFRJ/ICB/Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, Rio de Janeiro, 19 de Março de 2015

Orientadores: Dra. Nubia Boechat e Dra. Alcione Silva de Carvalho

1. Malária. 2. Trifluorometilquinolínicos. 3. Atividade Anti- *Plasmodium falciparum* I. Boechat, Nubia & Carvalho, Alcione Silva II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Ciências Biomédicas, Programa de Pós- Graduação em Farmacologia e Química Medicinal. III. Título.

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E ATIVIDADE ANTI-*PLASMODIUM FALCIPARUM* DE
NOVOS COMPOSTOS TRIFLUORUMETILQUINOLÍNICOS.**

RENATA MACEDO DOS REIS JANUÁRIO DA SILVA

Orientadores: Dra. Núbia Boechat & Dra. Alcione Silva de Carvalho

Dissertação de Mestrado submetida ao Programa de Pós- Graduação em Farmacologia e Química Medicinal, da Universidade Federal do Rio de Janeiro- UFRJ, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências Biológicas.

Aprovado por:

Dra. Núbia Boechat

(FIOCRUZ)

Dra. Alcione Silva de Carvalho

(FIOCRUZ)

Dr. Carlos Alberto Manssour Fraga

(UFRJ)

Dra. Alice Maria Rolim Bernardino

(IQ-UFF)

Dr. Daniel Tadeu Gomes Gonzaga

(UFF/FIOCRUZ)

Rio de Janeiro

19 de Março de 2015

” Esta dissertação é dedicada a minha família, em especial ao meu marido Flavio, por ter sido meu maior incentivador e aos meus filhos Milena e Pedro por toda paciência e por acreditarem em mim.”

“ O futuro do homem não está nas estrelas, mas sim na sua vontade.”

William Shakespeare

AGRADECIMENTOS

À Dra. Nubia pela orientação durante a realização deste trabalho, pela atenção e por todas as sugestões que foram fundamentais para o desenvolvimento do projeto.

À Dra. Alcione, minha “mãe científica”, agradeço por ter me aceito lá trás como sua aluna de iniciação científica (IC) e agora como sua primeira aluna de mestrado, pela valiosa orientação, incentivo, paciência, apoio, amizade, pelos ensinamentos desde a IC, por fazer valer todo esse projeto dentro e fora do laboratório. Muito obrigada por tudo e principalmente por ter acreditado em mim.

Ao Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Química Medicinal do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade Federal do Rio de Janeiro e ao Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos) da Fiocruz por serem tão acolhedores e estimularem o aprendizado de seus alunos e pesquisadores.

Ao CNPQ pelo auxílio financeiro.

À Dra. Antonia Ursine Krettli pela parceria nos proporcionando os testes biológicos no Centro de Pesquisa René Rachou-CPqRR FioCruz.

À Dra. Anna Caroline Campos Aguiar por fazer os testes biológicos , por toda sua dedicação, empenho e carinho.

À banca examinadora por terem aceitado prontamente o convite por fazerem parte importante neste trabalho. Muito obrigada.

Ao Dr. Edson Ferreira da Silva por ter aceitado ser o revisor deste trabalho, além da atenção de sempre.

À Dra. Luciene da Silva Lara Morcillo e Dra. Estela Maris Muri Freitas por terem aceitado prontamente o papel de suplentes neste trabalho.

Ao Dr. Luiz, ao Msc. João Mafra, as Mscs. Lourdes e Paula Miranda pela amizade, pela compreensão, pelo incentivo, ensinamentos e toda a ajuda.

À Dra. Mônica Macedo pela atenção de sempre.

Aos doutorandos Frederico, Luis Filipe e Rita pelo carinho, atenção, ajuda e boas risadas.

Aos meus amigos Bruninha e Carlinhos, companheiros de mestrado, agradeço pelos estudos, conversas, alegrias, conselhos e pela amizade.

Aos amigos do laboratório e alunos de iniciação científica: Natália (Natchê), Flavia, Simone, Livia, Jennifer, Arlindo, Thais, Michele, Searita, Cheyene e Rayane pela convivência e carinho.

À Dona Lúcia pelo carinho e momentos de descontração com sua risadas.

À Dona Bruna, Elaine e Vanderléia por serem sempre solícitas, pela ajuda, pelo carinho e pelo cafezinho.

À Daniele (Dany) por cada vidrinho limpo.

Ao Carvalho por vigiar nossa segurança no laboratório, pelos toques e pela amizade.

A todos os amigos do laboratório 2, em especial à Sandra, Samir, Carol, Débora e Liviane por toda ajuda.

Ao Walter pela companhia nos almoços com o grupo.

À Carla Menezes pela atenção, paciência e pelo trabalho de modelagem.

À Ms.Amanda S.O.Hammes e ao Dr. Ernesto R. Caffarena (PROCC-IOC-FIOCRUZ).

À Central Analítica de farmanguinhos, especialmente a Eliane e Charles por abraçarem meu trabalho, pela ajuda, pelos espectros e por todos os conselhos.

Ao meu amigo Fernando Seixas por todos os momentos de estudo, alegria, tristeza e ensinamentos.

À Daiane secretária da Pós-Graduação por toda paciência, atenção e carinho, por sempre ter sido solícita em tudo.

A todos os professores do curso de Pós-Graduação, por todos os ensinamentos, broncas e palavras de incentivo, meu muito obrigada.

A todos que me ajudaram a concluir esta importante etapa da minha vida.

E por último, mas não menos importante, agradeço a toda minha família, ao meu esposo Flavio, aos meus filhos Milena e Pedro, aos meus pais, aos meus irmãos por toda palavra de apoio, força, incentivo e principalmente pelo suporte emocional durante todo esse curso.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Malária	1
1.2 Ciclo biológico do parasito	3
1.3 Quimioterapia antimalárica	5
1.4 Quinolina	12
1.5 Amodiaquina	15
1.6 Mefloquina	16
1.7 Heterociclos.....	21
1.7.1 Obtenção do núcleo 1 <i>H</i> -1,2,4-triazólico.....	22
1.7.2 Obtenção do núcleo 1 <i>H</i> -1,3,4-tiadiazólico.....	22
2. OBJETVO	23
2.1 Planejamento	23
2.2 Justificativa	25
3. METODOLOGIA SINTÉTICA	26
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	28
4.1 Obtenção do 2,8-bis(trifluorometil)- quinolin-4-ol (37)	28
4.2 Obtenção do 4-cloro- 2,8-bis(trifluórmometil) –quinolina (60)	30
4.3 Obtenção do4-bromo- 2,8-bis(trifluórmometil) –quinolina (30)	32
4.4 Reações de substituição nucleofílica aromática (S _N Ar).....	33
4.5. Reações com aminas aromáticas e saturadas.....	36
4.5.1 Caracterização de 4-(4-morfolinil)-2,8-bis(trifluorometil)- quinolina (40)	38
4.5.2 Caracterização de 4-(4-piperazinil)-2,8-bis(trifluorometil)- quinolina (41)	39
4.5.3 Caracterização de N-ciclohexil-2,8- bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (42)	41
4.5.4 Caracterização de N-(piridin-2-il)- 2,8bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (43)	42
4.5.5 Caracterização de N-(piridin-4-il)-2,8- bis(trifluorometill)quinolin-4-amina (44)	43
4.5.6 Caracterização de N-(pirimidin-2-il)-2,8- bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (45)	45
4.5.7 Caracterização de N-fenil-2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4- amina(46)	47
4.5.8 Caracterização de 4-(4-amino-(2,8-bis(trifluorometil) quinolina)-2-naftalenil (47)	49
4.5.9 Caracterização de 4-(4-amino-(2,8-bis(trifluorometil) quinolina)-2-trifluorometil-fenil (48)	51
4.5.10 Caracterização de 4-(4-amino-(2,8-bis(trifluorometil) quinolina)fluorofenil (49)	53
4.5.11 Caracterização de 4-(4-amino-(2,8-bis(trifluorometil) quinolina)fenol (50)	54
4.5.12 Caracterização de N-(3,4-dimetoxifenil)-2,8- bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (51)	56

4.6	Obtenção de 3-amino-5R- 1H-1,2,4-triazóis	55
4.6.1	Reações com núcleos amino triazóis.	56
4.6.1.1	Obtenção de N-(4H-1, 2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)-4-aminoquinolina(52)	56
4.6.1.2	Obtenção de N-(5-metil-4H-1,2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)-4-aminoquinolina(53)	57
4.6.1.3	Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)-N(5-trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-4-aminoquinolina (54)	58
4.6.1.4	Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)-N(5-trifluorometil)-4H-1,2,4-triazol-4-aminoquinolina (58)	59
4.6.2	Obtenção do núcleo 1H-1,3,4-tiadiazólico.....	63
4.6.3	Reações com núcleos amino tiadiazóis.	64
4.6.3.1.	Obtenção de N-(2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-yl)-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amine (56)	65
4.6.3.2	Tentativa de obtenção dos compostos 55 e 57	65
4.6.4	Obtenção do Cloridrato de N-(2-piridinil)-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina (cloridrato de 45)..	66
4.6.5	Obtenção de 7-Cloro-N-(4-piridinil)-4-amino-quinolina (59)	67
4.7	Avaliações biológicas	68
4.7.1	Resultados das avaliações biológicas e citotóxica <i>in vitro</i> ..	69
4.7.2	Resultados da avaliação biológica <i>in vivo</i> para os compostos 44 , 45 e 51	76
4.8.	Cálculos teóricos utilizando o programa Marvin.....	77
4.9 .	Modelagem molecular: estudo de ancoramento molecular com a hematina.....	82
5.	Conclusões e perspectivas.....	85
6.	Experimental	86
6.1	Metodologia utilizadas para testes <i>in vitro</i> com formas sanguíneas de <i>P. falciparum</i>	86
6.1.1	Cultivo contínuo de fase intraeritrocitárias do parasito	86
6.1.2	Sincronização dos parasitos para utilização nos testes <i>in vitro</i>	86
6.1.3	Preparo das placas para os ensaios de quimioterapia.....	87
6.2	Teste de incorporação de hipoxantina tritiada (³ H).....	87

6.2.1	Teste imunoenzimático anti-HRP2.....	88
6.2.2	Determinação da concentração inibitória de 50% do crescimento do parasito (IC ₅₀).....	88
6.3	Ensaio <i>in vitro</i> de citotoxicidade.....	89
6.3.1	Cultivo de linhagens celulares.....	89
6.3.1.1	Preparo das placas.....	89
6.3.1.2	Ensaio de citotoxicidade MTT.....	89
6.4	Índice de seletividade.....	90
6.5	Testes antimaláricos <i>in vivo</i> contra o <i>P. berghei</i>	90
6.5.1	Comitê de ética para uso de animais.....	90
6.5.2	Teste sanguíneo <i>in vivo</i> com <i>P. berghei</i>	90
6.5.2.1	Determinação da parasitemia.....	91
6.6	Materiais e Equipamentos.....	91
6.7	Solventes.....	92
6.8	Reagentes.....	93
6.9	Processo para preparação de 2,8-bis (trifluorometil) quinolin-4-ol (37).....	93
6.10	Processo para preparação de 4-cloro-2,8-bis(trifluorometil) quinolina (60).....	94
6.11	Processo para preparação de 4-bromo-2,8-bis(trifluorometil)quinolina (30).....	94
6.12	Procedimento geral para a síntese de N-substituído-2,8- bis(trifluorometil)quinolina (40-58)	95
6.12.1.	Obtenção de 4-(4-morfolinil)-2,8-bis(trifluorometil)-quinolina (40).....	96
6.12.2.	Obtenção de 4-(4-piperazinil)-2,8-bis(trifluorometil)-quinolina (41).....	96
6.12.3.	Obtenção de N-ciclohexil-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino- quinolina (42).	97
6.12.4.	Obtenção de N-(piridin-2-il)-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino- quinolina (43).....	97
6.12.5.	Obtenção de N-(piridin-4-il)-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-	

quinolina (44).....	98
6.12.6. Obtenção de N-(pirimidin-2-il)-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina (45).....	99
6.12.7. Obtenção de N-fenil-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina (46).....	99
6.12.8. Obtenção de 4-(4-amino-(2,8-bis(trifluorometil)quinolina)-2-naftalenil (47).....	100
6.12.9. Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)-N-[2-(trifluorometil)fenil]4-amino-quinolina (48)	101
6.12.10. Obtenção de N-(4-fluorofenil)-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina (49).	101
6.12.11. Obtenção de 4-(4-amino-(2,8-bis(trifluorometil)quinolina)fenol (50).....	102
6.12.12. Obtenção de N-(3,4-dimetoxi-fenil)-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina (51).....	103
6.12.13. Obtenção do N-(4 <i>H</i> -1, 2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina(52).....	103
6.12.14. Obtenção de N-(5-metil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina(53).....	104
6.12.15. Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)-N(5-trifluorometil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-aminoquinolina (54).....	104
6.12.16. Obtenção de N-(2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (56).....	105
6.12.17. Obtenção de N-(1-(2,8-bis(trifluorometil)-4-aminoquinolina)-3-metil-4,5-diidro-1 <i>h</i> -1,2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)4-aminoquinolina (58).....	105
6.12.18. Obtenção de 7-cloro-N-(4-piridinil)4-amino-quinolina(59).....	106
6.12.19. Obtenção do cloridrato de N-(2-piridinil)-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina (cloridrato de 45).....	107
6.13. Procedimento geral para síntese de 3-amino-5 <i>R</i> -1 <i>H</i> -1,2,4-triazóis.....	107
6.13.1 Procedimento geral para síntese de 3-amino-5 <i>R</i> -1 <i>H</i> -1,3,4-tiadiazóis.....	109
7. Referências bibliográficas.....	110
8. Anexos (espectros).....	120

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1 Distribuição global do risco de transmissão da malária.....	1
Figura 2 Mapa de risco da malária no Brasil em 2013.....	3
Figura 3 Hemoglobina: Fonte de alimento do parasito do gênero Plasmodium sp.....	4
Figura 4 Ciclo de vida do parasito Plasmodium sp.....	5
Figura 5 Estrutura química da quinina (1) oriunda da <i>Chinchona officinalis</i>	6
Figura 6 Estrutura química da mepacrina(2) e pamaquina (3).....	6
Figura 7 Estrutura química dos fármacos antimaláricos 4,5,6,7,8,9 e 10.....	7
Figura 8 Diferentes classes de antimaláricos.....	9
Figura 9 Diferentes estratégias terapêuticas envolvendo a combinação de antimaláricos.....	10
Figura 10 Destaque para as estruturas da amodiaquina(5) e da mefloquina (10).....	11
Figura 11 Esqueleto básico da quinolina (16).....	12
Figura 12 Estrutura química da mefloquina (10).....	17
Figura 13 Enantiômeros da mefloquina.....	18
Figura 14 Formas isoméricas do núcleo tiadiazólicos.....	23
Figura 15 Planejamento estrutural dos novos compostos trifluorometilquinolínico (40-57) e análogo da amodiaquina (59).....	25
Figura 16 Estruturas de mínimo de energia dos compostos 4-cloro e 4-bromo-2,8-bis(trifluorometil)quinolina	35
Figura 17 Numeração dos hidrogênios referentes aos carbonos: C-3, C-5, C-6 e C-7.....	37
Figura 18 Numeração dos hidrogênios dos anéis substituintes nos compostos 40, 41 e 42	42
Figura 19 Numeração dos hidrogênios dos anéis substituintes nos compostos 43, 44, 45.....	46
Figura 20 Numeração dos hidrogênios 2', 3', 4', 5' e 6' do composto 46.....	47
Figura 21 Estruturas canônicas da anilina.....	48
Figura 22 Numeração dos hidrogênios do composto 47.....	49
Figura 23 Numeração dos hidrogênios dos compostos 49 e 50.....	53
Figura 24 Numeração dos hidrogênios dos compostos 48 e 51.....	55
Figura 25 Cromatograma da reação de SNAr de 40 por 58 em 1:5 eq.....	60
Figura 26 Cromatograma da reação de SNAr de 60 por 79 em 3:1 eq.....	60

Figura 27 Numeração dos substituintes no anel triazólico.....	62
Figura 28 Numeração do substituinte CH ₃ no anel tiadiazólico.....	65
Figura 29 Assinalamento dos hidrogênios e carbonos do composto 59	68
Figura 30 Moléculas mais promissoras em testes <i>in vitro</i> anti- <i>Plasmodium falciparum</i> de citotoxicidade.....	70
Figura 31 Dados comparativos de atividade antimalárica entre os compostos 40 , 41 e 42	72
Figura 32 Dados comparativos de atividades entre os compostos 48 , 49 , 50 , 51 e 46	73
Figura 33 Dados comparativos de atividades entre 46 e 47	73
Figura 34 Influência nas posições do nitrogênio no anel aromático.....	74
Figura 35 Dados de comparação aos grupos heterocíclicos.....	75
Figura 36 Comparação entre os compostos 44 e 59	75
Figura37 Ilustração do ancoramento molecular entre a hematina e o isômero <i>RS</i> -mefloquina monoprotionada (A) e espécies neutras dos compostos 53 (B) e 58 (C)	84

ÍNDICE DE ESQUEMAS

Esquema 1 Obtenção de quinolinas através do método de reação de Skraup.....	13
Esquema 2 Proposta de mecanismo para o método de reação de Skraup.....	13
Esquema 3 Obtenção de quinolinas 2,3,4 substituídas através do método de reação Doebner-von Miller.....	14
Esquema 4 Obtenção de quinolinas 2,4 substituídas através de reações de Combes.....	14
Esquema 5 Obtenção de quinolinas pelo método de Friedlander.....	14
Esquema 6 Analogia entre a cloroquina e amodiaquina.....	15
Esquema 7 Proposta de metabolismo da amodiaquina.....	16
Esquema 8 Primeira síntese da (+,-) <i>aitro</i> mefloquina.....	19
Esquema 9 Síntese da mefloquina pela BASF.....	20
Esquema 10 Hidrogenação dos intermediários 33 e 36 para obtenção de mefloquina.....	20
Esquema 11 Síntese de análogos da mefloquina através do epóxido.....	21
Esquema 12 Formas tautoméricas dos triazóis.....	22
Esquema 13 Retrossíntese dos novos compostos planejados.....	27
Esquema 14 Rota sintética utilizada para obtenção dos derivados trifluorometilquinolínicos.....	28
Esquema 15 Obtenção de 2,8 – bis (trifluorometil) quinolin-4-ol (37).....	29
Esquema 16 Mecanismo proposto para obtenção de 2,8 – bis (trifluorometil) quinolin-4-ol (37).....	29
Esquema 17 Obtenção de 4-cloro-2,8-bis(trifluorometil)quinolona (60).....	31
Esquema 18 Proposta para o mecanismo de cloração com POCl ₃ para obtenção de 4-cloro- 2,8-bis(trifluorometil)quinolona (60).....	31
Esquema 19 Obtenção de 4-bromo-2,8-bis(trifluorometil)quinolina (30).....	32
Esquema 20 Proposta para o mecanismo de bromação de 37 com POBr ₃	32
Esquema 21 Mecanismo geral das reações de S _N Ar.....	34
Esquema 22 Obtenção de 4-(4-morfolinil)-2,8-bis(trifluorometil)-quinolina (40).....	38
Esquema 23 Propostas de fragmentação para o composto 40	39
Esquema 24 Obtenção de 4-(4-piperazinil)-2,8-bis(trifluorometil)-quinolina (41).....	39
Esquema 25 Proposta de fragmentação para o composto 41	40

Esquema 26 Obtenção de N-ciclo-hexil-2,8-bis-(trifluorometil)-4-aminoquinolina(42).....	41
Esquema 27 Propostas de fragmentação para o composto 42.....	41
Esquema 28 Obtenção de N-(piridin-2-il)-2,8-bis (trifluorometil) quinolin-4-amina (43).....	43
Esquema 29 Propostas de fragmentação para o composto 43.....	43
Esquema 30 Obtenção de N- (piridin-4-il) - 2,8-bis (trifluorometil) quinolin-4-amina (44).....	44
Esquema 31 Propostas de fragmentação para o composto 44.....	44
Esquema 32 Obtenção de N-(pirimidin-2-il)-2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (45).....	45
Esquema 33 Proposta de fragmentação para o composto 45.....	45
Esquema 34 Obtenção de N-fenil-(2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (46).....	46
Esquema 35 Propostas de fragmentação para o composto 46.....	47
Esquema 36 Obtenção de N-(naftalin-2-il)-2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina(47).....	48
Esquema 37 Propostas de fragmentação para o composto 47.....	49
Esquema 38 Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)-N-[2-(trifluorometil)fenil]quinolin-4-amina(48).....	50
Esquema 39 Propostas de fragmentação para o composto 48.....	50
Esquema 40 Obtenção de N-(4-fluorofenil)-2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina(49).....	51
Esquema 41 Propostas de fragmentação para o composto 49.....	51
Esquema 42 Obtenção de 4-amino-fenol-2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (50).....	52
Esquema 43 Propostas de fragmentação para o composto 50.....	52
Esquema 44 Obtenção de N-(3,4-dimetoxifenil)-2,8-bis(trifluorometil) quinolin-4-amina (51).....	53
Esquema 45 Propostas de fragmentação para o composto 51.....	54
Esquema 46 obtenção de 3-amino-5-R-1H-1,2,4-triazóis.....	55
Esquema 47 Obtenção de N-(4H-1,2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)-4-aminoquinolina (52).....	56
Esquema 48 Propostas de fragmentação para o composto 52.....	57
Esquema 49 Obtenção de N-(5-metil-4H-1,2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)-4-aminoquinolina (53).....	57

Esquema 50 Propostas de fragmentação para o composto 53	58
Esquema 51 Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)- <i>N</i> -(5-trifluorometil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4- aminoquinolina (54).....	58
Esquema 52 Propostas de fragmentação para o composto 54	59
Esquema 53 Possíveis adutos 58a-c a partir dos tautômeros 53a-c utilizando cálculos teóricos.	61
Esquema 54 Propostas de fragmentação para o composto 58	62
Esquema 55 Obtenção de 3-amino-5 <i>R</i> -1 <i>H</i> -1,3,4-tiadiazóis.....	63
Esquema 56 Obtenção de <i>N</i> -(2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-yl)-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amine (56).....	65
Esquema 57 Obtenção do cloridrato de 45	66
Esquema 58 Reação para obtenção do composto 59	67

ANEXO

ÍNDICE DE ESPECTROS

Espectro 1 RMN ^1H (400MHz-DMSO) do composto (37)	120
Espectro 2 RMN ^1H expansivo (400MHz-DMSO) do composto (37)	121
Espectro 3 RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (37)	122
Espectro 4 RMN ^{19}F (376 MHz-DMSO) do composto (37)	123
Espectro 5 RMN ^1H (500MHz-DMSO) do composto (60)	124
Espectro 6 RMN ^1H expandido (500MHz-DMSO) do composto (60)	125
Espectro 7 RMN ^{19}F (400MHz-DMSO) do composto (60)	126
Espectro 8 CG-EM (MeOH) do composto (60)	127
Espectro 9 RMN ^1H (400MHz-DMSO) do composto (30)	128
Espectro 10 RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (30)	129
Espectro 11 RMN ^{19}F (376MHz-DMSO) do composto (30)	130
Espectro 12 CG-EM (MeOH) do composto (30)	131
Espectro 13 RMN ^1H (400MHz-DMSO) do composto (40)	132
Espectro 14 RMN ^1H expandido (400MHz-DMSO) do composto (40)	133
Espectro 15 RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (40)	134
Espectro 16 RMN ^{19}F (376 MHz-DMSO) do composto (40)	135
Espectro 17 CG-EM (MeOH) do composto (40)	136
Espectro 18 I V (MeOH) do composto (40)	137
Espectro 19 HSQC (400MHz-DMSO) do composto (40)	138
Espectro 20 RMN ^1H (500MHz- DMSO) do composto (41)	139
Espectro 21 RMN ^{13}C (500 MHz-DMSO) do composto (41)	140
Espectro 22 RMN ^{19}F (376MHz-DMSO) do composto (41)	141
Espectro 23 CG-EM (MeOH) do composto (41)	142
Espectro 24 IV (MeOH) do composto (41)	143
Espectro 25 RMN ^1H (400MHz-DMSO) do composto (42)	144
Espectro 26 RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (42)	145
Espectro 27 RMN ^{19}F (376MHZ-DMSO) do composto (42)	146
Espectro 28 CG-EM (MeOH) do composto (42)	147
Espectro 29 RMN ^1H (400MHz-DMSO) do composto (43)	148
Espectro 30 RMN ^1H expandido (400MHz-DMSO) do composto (43)	149
Espectro 31 RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (43)	150
Espectro 32 RMN ^{19}F (376MHz) do composto (43)	151
Espectro 33 HSQC (400MHz-DMSO) do composto (43)	152
Espectro 34 CG-EM (MeOH) do composto (43)	153

Espectro 35 IV (MeOH) do composto (43).....	154
Espectro 36 RMN ¹ H(400MHz-DMSO) do composto (44).....	155
Espectro 37 RMN ¹³ C (400MHz-DMSO) do composto (44).....	156
Espectro 38 RMN ¹⁹ F (376MHz-DMSO) do composto (44).....	157
Espectro 39 CG-EM (MeOH) do composto (44).....	158
Espectro 40 RMN ¹ H (400MHz-DMSO) do composto (45).....	159
Espectro 41 RMN ¹ H expandido (400MHz-DMSO) do composto (45).....	160
Espectro 42 RMN ¹³ C (400MHz-DMSO) do composto (45).....	161
Espectro 43 RMN ¹⁹ F (376MHz-DMSO) do composto (45).....	162
Espectro 44 IV (MeOH) do composto (45).....	163
Espectro 45 RMN ¹ H (500MHz-DMSO) do composto (46).....	164
Espectro 46 RMN ¹³ C (500MHz-DMSO) do composto (46).....	165
Espectro 47 HSQC (DMSO) do composto (46).....	166
Espectro 48 IV (MeOH) do composto (46).....	167
Espectro 49 CG-EM (MeOH) do composto (46).....	168
Espectro 50 RMN ¹ H (400MHz-DMSO) do composto (47).....	169
Espectro 51 RMN ¹ H expandido(400MHz-DMSO) do composto (47).....	170
Espectro 52 RMN ¹³ C (400MHz-DMSO) do composto (47).....	171
Espectro 53 RMN ¹⁹ F (376MHz-DMSO) do composto (47).....	172
Espectro 54 CG-EM (MeOH) do composto (47).....	173
Espectro 55 RMN ¹ H (500MHz-DMSO) do composto (48).....	174
Espectro 56 RMN ¹ H expandido (500MHz-DMSO) do composto (48).....	175
Espectro 57 RMN ¹ H expandido (500MHz-DMSO) do composto (48).....	176
Espectro 58 RMN ¹³ C (500MHz-DMSO) do composto (48).....	177
Espectro 59 RMN ¹⁹ F (376 MHz-DMSO) do composto (48).....	178
Espectro 60 HSQC (DMSO) do composto (48).....	179
Espectro 61 CG-EM (MeOH) do composto (48).....	180
Espectro 62 RMN ¹ H (400MHz-DMSO) do composto (49).....	181
Espectro 63 RMN ¹³ C (400MHz-DMSO) do composto (49).....	182
Espectro 64 RMN ¹⁹ F (376 MHz-DMSO) do composto (49).....	183
Espectro 65 HSQC (DMSO) do composto (49).....	184
Espectro 66 HSQC (DMSO) do composto (49).....	185
Espectro 67 CG-EM (MeOH) do composto (49).....	186
Espectro 68 RMN ¹ H (400MHz-DMSO) do composto (50).....	187
Espectro 69 RMN ¹³ C (400MHz-DMSO) do composto (50).....	188
Espectro 70 RMN ¹⁹ F (376MHz-DMSO) do composto (50).....	189

Espectro 71 HSQC (DMSO) do composto (50).....	190
Espectro 72 IV (MeOH) do composto (50).....	191
Espectro 73 RMN ¹ H (400MHz-DMSO) do composto (51).....	192
Espectro 74 RMN ¹ H expandido(400MHz-DMSO) do composto (51).....	193
Espectro 75 RMN ¹³ C (400MHz-DMSO) do composto (51).....	194
Espectro 76 RMN ¹⁹ F (376 MHz-DMSO) do composto (51).....	195
Espectro 77 HSQC (DMSO) do composto (51).....	196
Espectro 78 CG-EM (MeOH) do composto (51).....	197
Espectro 79 RMN ¹ H (400MHz-DMSO) do composto (52).....	198
Espectro 80 RMN ¹ H expandido (400MHz-DMSO) do composto (52).....	199
Espectro 81 RMN ¹³ C (500MHz-DMSO) do composto (52).....	200
Espectro 82 RMN ¹⁹ F (376MHz-DMSO) do composto (52).....	201
Espectro 83 CG-EM (MeOH) do composto (52).....	202
Espectro 84 RMN ¹ H (500MHz-MeOH) do composto (53).....	203
Espectro 85 RMN ¹ H expandido (500MHz-MeOH) do composto (53).....	204
Espectro 86 RMN ¹ H expandido (500MHz-MeOH) do composto (53).....	205
Espectro 87 RMN ¹³ C (500MHz-MeOH) do composto (53).....	206
Espectro 88 RMN ¹⁹ F (376MHz-MeOH) do composto (53).....	207
Espectro 89 CG-EM (MeOH) do composto (53).....	208
Espectro 90 RMN ¹ H (500MHz-MeOH) do composto (54).....	209
Espectro 91 RMN ¹ H expandido (500MHz-MeOH) do composto (54).....	210
Espectro 92 RMN ¹³ C (500MHz-MeOH) do composto (54).....	211
Espectro 93 RMN ¹⁹ F (500MHz-MeOH) do composto (54).....	212
Espectro 94 CG-EM (MeOH) do composto (54).....	213
Espectro 95 RMN ¹ H (400MHz-DMSO) do composto (56).....	214
Espectro 96 RMN ¹ H expandido (400MHz-DMSO) do composto (56).....	215
Espectro 97 RMN ¹³ C (400MHz-DMSO) do composto (56).....	216
Espectro 98 RMN ¹⁹ F (376MHz-DMSO) do composto (56).....	217
Espectro 99 RMN ¹ H (500MHz-MeOH) do composto (58).....	218
Espectro 100 RMN ¹ H expandido (500MHz-MeOH) do composto (58).....	219
Espectro 101 RMN ¹³ C (500MHz-MeOH) do composto (58).....	220
Espectro 102 RMN ¹⁹ F (376MHz-MeOH) do composto (58).....	221
Espectro 103 CG-EM (MeOH) do composto (58).....	222
Espectro 104 RMN ¹ H (400MHz-DMSO) do composto (59).....	223
Espectro 105 RMN ¹³ C (500MHz-DMSO) do composto (59).....	224
Espectro 106 IV (MeOH) do composto (Cloridrato de 45).....	225

LISTA DE SIGLAS E ABREVIÇÕES

ASAQ- Combinação do artesunato e amodiaquina

ASMQ- Combinação do artesunato e mefloquina

BIS-DEAQ- Bis-Desetilamodiaquina

BGM- Derivado células de rim de macaco

CCF- Cromatografia de camada fina

CG/EM- Cromatografia gasosa acoplada ao espectrômetro de massas

CYP- Citocromo P450

DEAQ- Desetilamodiaquina

DMF- Dimetilformamida

DMSO- Dimetilsulfóxido

DMSO₆- Dimetilsulfóxido deuterado

DNDI- Iniciativa de Medicamentos para Doenças Negligenciadas

ELISA- Enzyme Linked Immunosorbent Assay

FACT- Sigla em inglês para combinação em dose fixa de artemisinina

h - Horas

³H- Hipoxantina tritiada

HOMO- Orbital molecular ocupado de maior energia (sigla em inglês Highest Occupied Molecular Orbital)

HSQC- Experimento bidimensional (2D) de ressonância magnética nuclear (RMN) que permite detectar qual hidrogênio está diretamente ligado a determinado carbono. Sigla do inglês, Heteronuclear Single Quantum Coherence (Coerência quântica heteronuclear simples)

Hz - Hertz

HepG2- Derivada de um hepatoma humano

IC₅₀ – Concentração inibitória média

IV- Espectroscopia na região do infravermelho

J – Constante de acoplamento

LUMO- Orbital molecular não ocupado de menor energia (sigla em inglês Lowest unoccupied Molecular Orbital)

MEFAS- Novo insumo farmacêutico resultante da combinação de artesunato e mefloquina

MEOH- Metanol

MTT- Solução de brometo 3-(4,5-Dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol

m/z – Relação massa/carga

OMS- Organização Mundial de Saúde

P.F – Ponto de fusão

RMN ¹³C- Ressonância Magnética Nuclear de Carbono

RMN ¹⁹F- Ressonância Magnética Nuclear de Flúor

RMN ¹H- Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

SNAr- Substituição Nucleofílica Aromática

t.a. – Temperatura ambiente

RESUMO

A malária é uma das mais importantes infecções parasitárias de seres humanos devido à alta morbidade e mortalidade atribuídas a esta doença, que constitui uma ameaça para mais de dois bilhões de pessoas vivendo nas áreas de alta incidência. O *Plasmodium falciparum*, um dos agentes causadores da malária, apresenta alta capacidade de adaptação por mutação e pode ser resistente a vários tipos de drogas antimaláricas já disponíveis, o que torna importante a busca por novos antimaláricos. O presente trabalho tem como objetivo o planejamento, síntese e avaliação biológica de novos compostos trifluorometilquinolínicos, análogos estruturais da mefloquina. A síntese dos compostos propostos foi feita em função do tipo de substituinte empregado, sendo este constituído por aminas saturadas e aminas aromáticas mono e dissustituídas. Todos os compostos foram avaliados quanto à (i) sua atividade *in vitro* contra *P. falciparum*; (ii) sua toxicidade em linhagens celulares (hepatoma humano e célula renal de macaco); (iii) sua atividade *in vivo* contra *P. berghei*; (iiii). A maioria dos análogos apresentou atividade *in vitro* anti-*P. falciparum* nos ensaios de HRP II e de hipoxantina, além de sua grande maioria não ter apresentado efeito citotóxico nas linhagens celulares avaliadas. Três dos compostos mais promissores da série foram testados *in vivo* contra *P. berghei*, dentre esses, um mostrou ser mais ativo causando redução da parasitemia frente aos outros dois. Os análogos da mefloquina mostraram ser moléculas promissoras, com atividade antimalárica. Em especial os compostos com substituintes triazólicos. Estes se destacaram por terem apresentado os menores valores de IC₅₀ (µM) de toda a série dos novos compostos trifluorometilquinolínicos, onde dois destes destacam-se pela igual e superior (escala picomolar) atividade *in vitro* ao seu protótipo mefloquina. Mediante aos resultados obtidos em testes *in vitro* e *in vivo*, estudos de ancoramento molecular empregando o Programa Auto Dock Vina 4.0 e a interpretação das propriedades físico-químicas realizada pelo programa Marvin foram realizados. Neste trabalho foram sintetizados 29 compostos, destes 9 intermediários, 19 finais e 15 compostos inéditos.

Palavras - chaves: Malária, Trifluorometilquinolínico, Atividade anti-*Plasmodium falciparum*.

ABSTRACT

Malaria is one of the most important parasitic infections of human beings due to high morbidity and mortality assigned to this disease, which is a threat to more than two billion people living in areas of high incidence. *Plasmodium falciparum*, one of the causing agents of malaria features high adaptation capacity by mutation and can be resistant to many already available antimalarial drugs, what makes important the search for new antimalarials. The present work aims the planning, synthesis and biological evaluation of new trifluoromethylquinolinics, structural analogues of mefloquine. The synthesis of the proposed compounds was made according to the type of substituent used, this being constituted by saturated amines and aromatic mono and disubstituted amines. All compounds were rated by (i) their *in vitro* activity against *P. falciparum*; (ii) their toxicity in cell lineage (human hepatoma and monkey renal cell); (iii) their *in vitro* activity against *P. berghei*; (iiii). The majority of the analogues featured *in vitro* activity anti *P. falciparum* in the HRPII and hypoxanthine tests, and in addition, its majority did not present cytotoxic effect in the cell lineages evaluated. Three of the series' most promising compounds were tested *in vivo* against *P. berghei*, and among these, one was more active, causing parasitemia reduction compared to the other two. The mefloquine analogues proved to be promising molecules, with antimalarial activity. In particular the compounds of triazole substituents. These stood out for having presented the smallest IC₅₀ (μM) values of the whole series of new compounds trifluorometilquinolínicos where these two stand out for their unique and superior (picomolar range) *in vitro* activity to your mefloquine prototype. By the results obtained in tests *in vitro* and *in vivo* studies employing molecular anchoring the Auto Program Dock Vina 4.0 and the interpretation of physicochemical properties by Marvin Program, they have also been made in this work. In this work, 29 compounds were synthesized, among these 9 being intermediate compounds, 19 final compounds and 15 new compounds.

Keywords: Malaria, trifluoromethylquinoline, anti- *Plasmodium* activity *falciparum*.

1. INTRODUÇÃO

1.1. Malária

Doenças infecciosas são causadas por micro-organismos patogênicos como bactérias, vírus, fungos e parasitas, que invadem as células do hospedeiro para a sua reprodução. Essas doenças representam graves problemas de saúde pública que afetam uma fração significativa da população mundial, caracterizando-se assim como um dos principais desafios para o século XXI, principalmente para as regiões mais pobres e vulneráveis do planeta (OLIVA *et al.*, 2010). Entre as doenças mencionadas acima, destacam-se as parasitárias que hoje afetam uma grande parcela da população mundial. As denominadas protozooses são causadas por 10.000 espécies conhecidas de protozoários, das quais cerca de 30 infectam o homem, e são características de regiões menos desenvolvidas (FRANÇA *et al.*, 2008). Dentre as protozooses mais conhecidas destaca-se a malária, presente em, praticamente, todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo, como pode ser observada na Figura 1 (GUGLIELMO *et al.*, 2009).

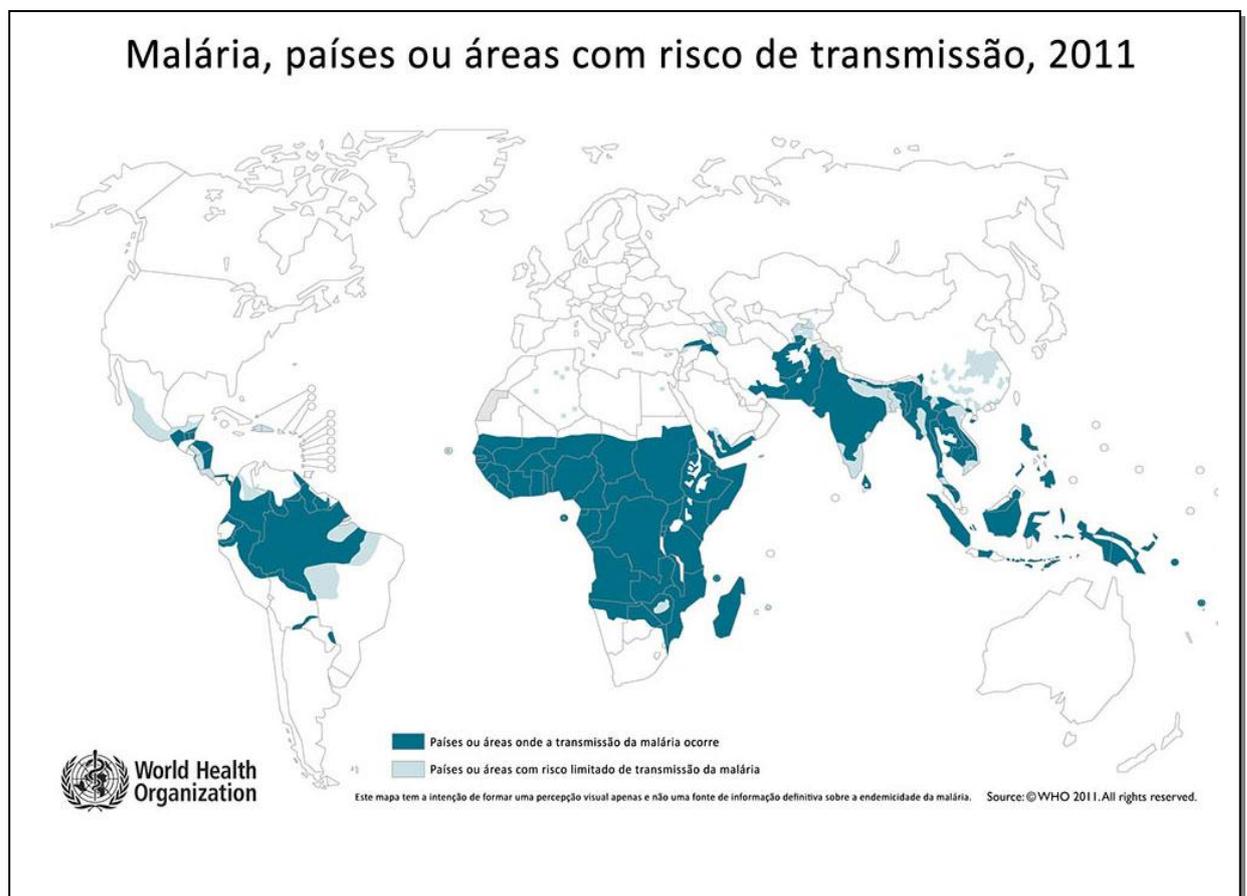


Figura 1: Distribuição global do risco de transmissão da malária (WHO, 2011 (Adaptado)).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), noventa e sete países tiveram transmissão contínua por malária no ano de 2013 e estima-se que 3,4 bilhões de pessoas estão em risco de contrair a doença, dentre elas 1,2 bilhão sob alto risco (WHO, 2013).

A malária é causada pelo protozoário do gênero *Plasmodium*, sendo transmitida através da picada das fêmeas do mosquito do gênero *Anopheles sp* que requer o sangue para maturação de seus ovos. Ocasionalmente, a transmissão também pode ocorrer por transfusão sanguínea, por compartilhamento de agulhas e seringas, acidentes laboratoriais e outras formas menos frequentes, como a transmissão congênita (WHO, 2011). Cinco são as espécies responsáveis pela infecção em humanos: *Plasmodium ovale*, *Plasmodium vivax*, *Plasmodium malarie*, *Plasmodium falciparum* e, mais recentemente, *Plasmodium knowlesi* (ADEBAYO & KRETTLI, 2011). Dentre as espécies responsáveis pela infecção, destaca-se o *Plasmodium falciparum* (*P. falciparum*) por causar uma série de sintomas clínicos que podem variar desde sinais de gripes moderadas até complicações raras de doenças graves, como por exemplo, a malária cerebral, onde o parasita compromete progressivamente o sistema nervoso central (WIPF *et al*, 2011; FRANÇA *et al.*, 2008).

Os sinais e sintomas da malária são febre alta em picos (com ou sem periodicidade), calafrios, dores de cabeça, mialgias, icterícia e sintomas gastro intestinais, dentre outros. A dor de cabeça intensa, um sintoma inicial característico da malária causada por todos os *Plasmodium spp.*, geralmente anuncia o aparecimento da infecção, antes da febre e dos calafrios (GUGLIELMO *et al.*, 2009). O tratamento da malária é complexo, longo e muitas vezes ineficaz, proveniente à reinfeção do paciente, fato este muito comum em regiões endêmicas (GUGLIELMO *et al*, 2009). Os países com o maior número de casos da doença são África, Afeganistão, Bangladesh, Brasil, Burma, Camboja, Colômbia, China, Irã, Índia, Indonésia, México e Filipinas (FRANÇA *et al.*, 2008; WHO, 2013).

No Brasil, aproximadamente 99% dos casos de malária ocorrem na Amazônia Legal, que compreende os estados do Acre, Amapá, Amazonas, Mato Grosso, Pará, Rondônia, Roraima e Tocantins (Figura 2). Segundo o SIVEP- Malária (Sistema de Informação de Vigilância Epidemiológica), até outubro de 2014 foram notificados 115.968 casos. Três espécies de plasmódio são responsáveis pelos casos de malária no Brasil: *P. falciparum*, *P. vivax*, e *P. malarie* (Secretaria de Vigilância Sanitária- SVS, 2010), sendo a principal a *malária vivax*. Em fevereiro de 2014, apenas um caso de malária transmitida pelo *P. ovale* foi notificado (SIVEP, 2014). Em 2015, a Superintendência de Vigilância Epidemiológica e Ambiental da Secretaria de Estado de Saúde (SES) divulgou 19 casos de malária no estado do Rio de Janeiro no início do mês de março. Segundo a SES, os prováveis locais de infecção são os municípios de Nova Friburgo, Miguel Pereira, Petrópolis, Macaé e Guapimirim. Equipes da vigilância sanitária são mantidas em locais de provável

contaminação para levantamento de vetores da doença, além de acompanhar e avaliar os casos notificados.

Medidas de controle da doença existem e são baseadas na proteção individual contra a picada do mosquito vetor fazendo-se uso de repelentes, telas mosquiteiros, diagnóstico específico, tratamento imediato com antimaláricos, além de saneamento ambiental para controle do vetor (Secretaria de Vigilância Sanitária- SVS, 2010).

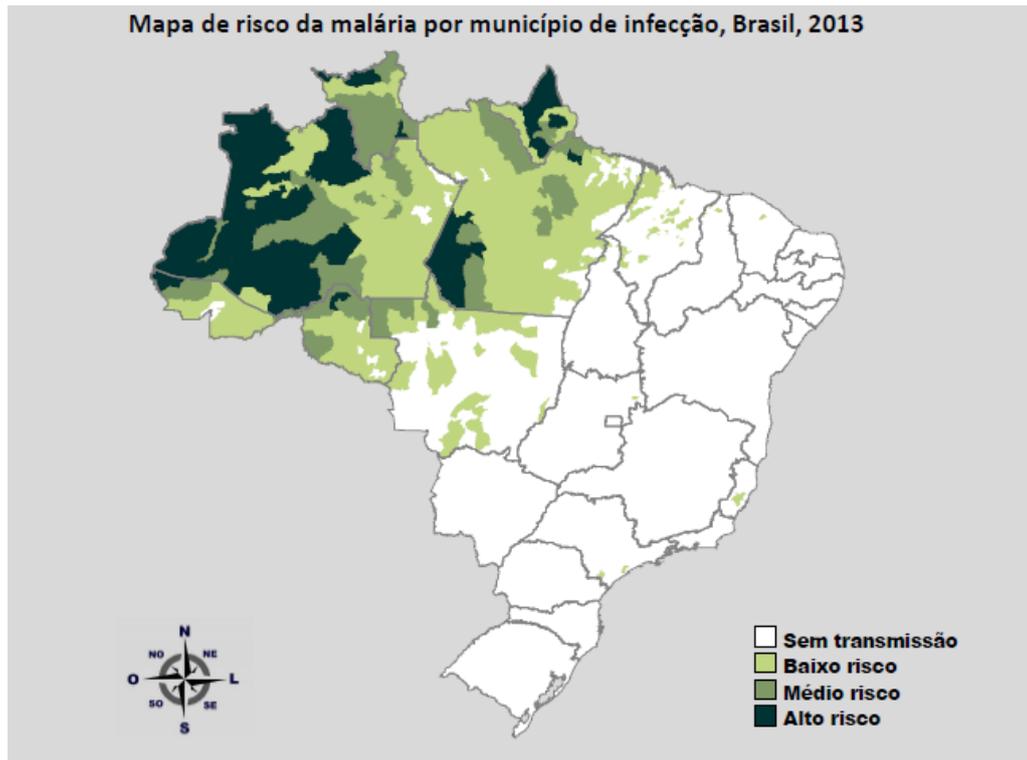


Figura 2: Mapa de risco da malária no Brasil 2013 (Sinan/SVS/MS e Sivep-Malária/SVS/MS).

1.2. Ciclo biológico dos parasitos

Os protozoários do gênero *Plasmodium* têm um ciclo de vida dividido entre um hospedeiro vertebrado e um inseto vetor. A infecção em humanos inicia-se com a picada do inseto vetor, inoculando o parasito na forma evolutiva de esporozoíto, na epiderme do hospedeiro (AGUIAR, 2011). Os esporozoítos saem das glândulas salivares do vetor, entram na corrente sanguínea, invadindo rapidamente as células do fígado (hepatócitos). Nos hepatócitos infectados inicia-se a fase exo-eritrocítica, e tem duração de uma semana. Os esporozoítos invadem vários hepatócitos migrando através deles por um vacúolo parasitóforo. Neste vacúolo os parasitos se desenvolvem assexuadamente por esquizogonia, dando origem a esquizontes maduros que se rompem, liberando na corrente sanguínea merozoítos (STURM, *et al.*, 2006). Os merozoítos iniciam uma nova fase do ciclo

de reprodução assexuada infectando os eritrócitos. Esta nova fase resultará na lise de células vermelhas que poderão variar de 48 a 72 horas de acordo com a espécie do plasmódio (AGUIAR, 2011). Nesta etapa ocorre a digestão da hemoglobina. O *P. falciparum* depende da digestão da hemoglobina para a sua sobrevivência. Durante o catabolismo da hemoglobina (Figura 3), sua porção proteica (Globina) é utilizada pelo parasito como fonte de aminoácidos. A fração heme, denominada ferriprotoporfirina XI, é liberada, sendo um grupo reativo gerador de radicais livres tóxicos para o parasito. Entretanto, o plasmódio realiza um mecanismo de detoxificação, onde através da polimerização da heme é formado um composto inerte, insolúvel e não tóxico ao parasito denominado hemozoína, também conhecido como pigmento malárico (PAGOLA *et al*, 2000; EGAN *et al*, 2002, AGUIAR, 2011). Acredita-se que a maioria dos medicamentos antimaláricos atuam na fase eritrocítica da doença inibindo a polimerização, formação da hemozoína. A classe das 8-aminoquinolínicos é uma exceção, pois atuam na fase exo-eritrocítica específica para *P.ovale* e *P.vivax*.

Manifestações clínicas da malária, febres e calafrios são associadas a esta fase de ruptura sincronizada dos eritrócitos infectados (FRANÇA *et al.*, 2008).

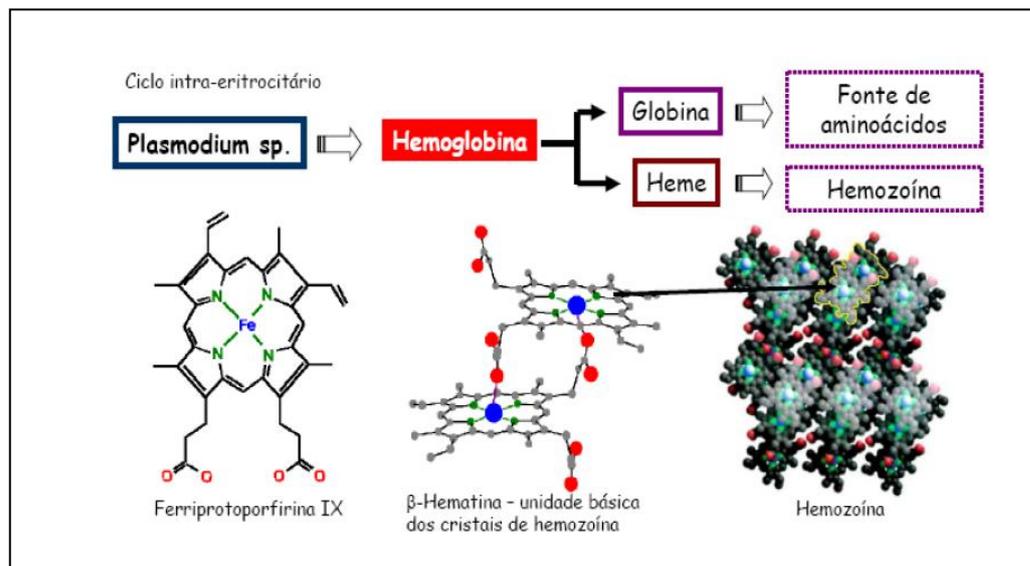


Figura 3: Hemoglobina: Fonte de alimento do parasito do gênero *Plasmodium sp.*(PAGOLA *et al.*, 2000).

A maior parte dos merozoítos liberados nesta fase invadem outros eritrócitos dando origem a outros esquizontes. Alguns se diferenciam em gametócitos masculino e feminino. Estes gametócitos permanecem na corrente sanguínea até serem ingeridos por uma fêmea do mosquito e assim iniciar um novo ciclo, denominado esporogônico (Figura 4) (FRANÇA *et al.*, 2008; AGUIAR, 2011).

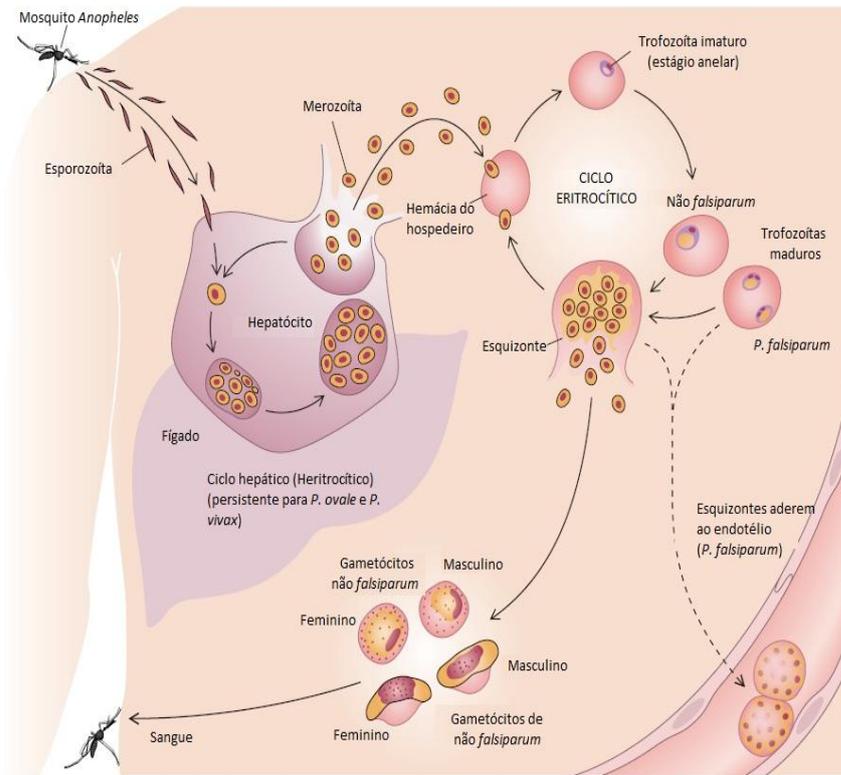


Figura 4: Ciclo de vida do parasito *Plasmodium sp.* (VAN VOORHIS, 2008)

1.3. Quimioterapia antimalárica

A utilidade dos antimaláricos na quimioprevenção ou tratamento é determinada não somente pela atividade antiparasitária, como também por sua farmacocinética e segurança (DUCHARME & FARINOTTI, 1996).

Fármacos antimaláricos são baseados em produtos naturais ou compostos sintéticos. Muitos deles originados na década de 40 (AGUIAR, 2011). Dentre os produtos naturais, destaca-se a quinina (1), um dos principais componentes da casca de *Cinchona officinalis*, e foi o primeiro medicamento utilizado para malária como mostra a Figura 5 (VALE *et al.*, 2005).

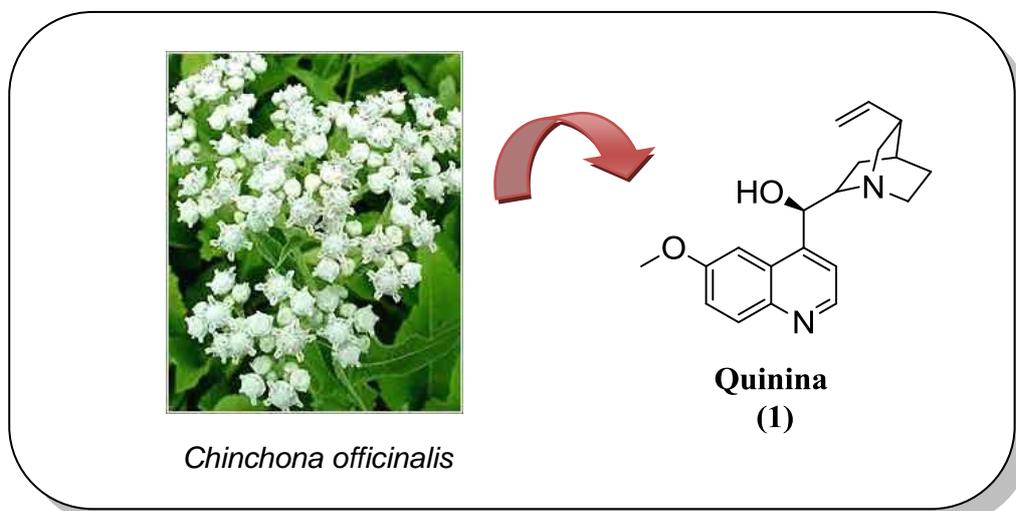


Figura 5: Estrutura química da quinina (1) oriunda da *Chinchona officinalis*.

Até a Primeira Guerra Mundial, a quinina era o único fármaco utilizado para o tratamento da malária. A dificuldade para se obter a quinina à partir da casca da *Chinchona officinalis* fez com que os alemães buscassem a síntese de outras moléculas com potencial atividade antimalárica. Essa busca resultou na descoberta da classe das aminoquinolinas análogas desse alcaloide, tais como mepacrina (2) e pamaquina (3), ilustradas na Figura 6 (VALE *et al.*, 2005).

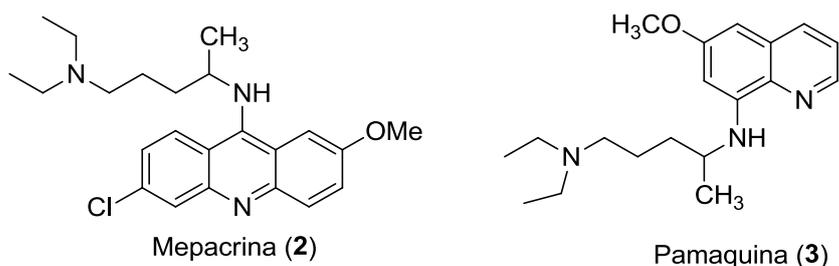


Figura 6: Estruturas químicas da mepacrina (2) e da pamaquina (3).

A partir da Segunda Guerra Mundial houveram grandes avanços na pesquisa e desenvolvimento destas substâncias, que culminaram na descoberta de novos fármacos como cloroquina (4), amodiaquina (5), primaquina (6), aminopiroquina (7), halofantrina (8), piperacrina (9), mefloquina (10), entre outros, mostrados na Figura 7 (WALLACE, 1989; VALE *et al.*, 2005).

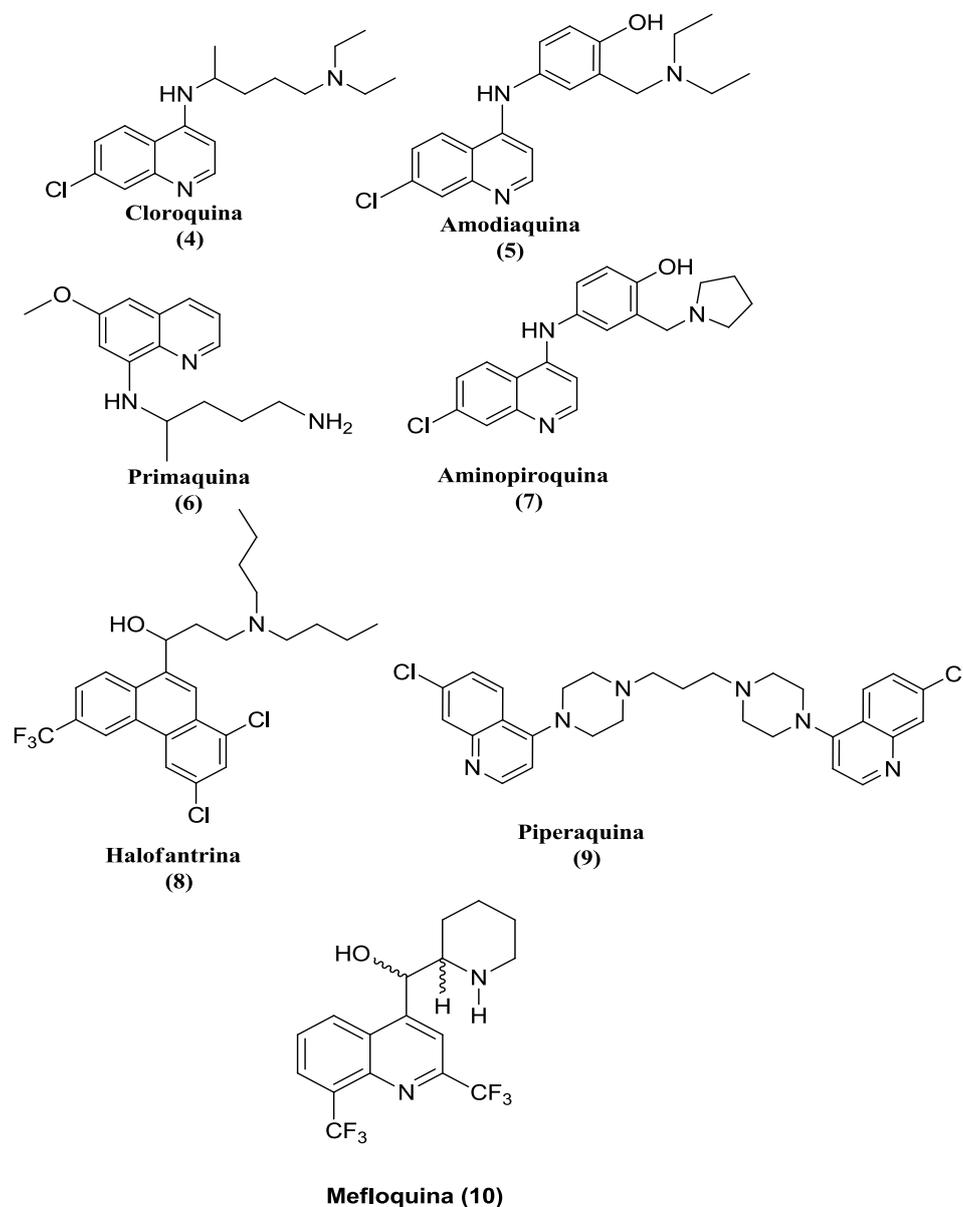


Figura 7: Estrutura química dos fármacos antimaláricos **4, 5, 6, 7, 8, 9 e 10.**

Dentre os fármacos acima destaca-se a cloroquina (**4**), por ter sido considerada à época como o “fármaco perfeito”, decorrente de sua eficácia contra formas eritrocíticas de *P. falciparum*, seu baixo custo e pelo fato de não apresentar efeitos secundários relevantes. No entanto, o uso indiscriminado deste fármaco resultou no surgimento de cepas de *Plasmodium* resistentes (VALE *et al.*, 2005).

Outro fármaco de grande importância foi a mefloquina (**10**), uma aminoquinolina desenvolvida na década de 70 pelo Instituto Walter Reed, do exército americano nos EUA, para ser administrada em uma única dose (WATKINS & MESHNICK, 2000; FRANÇA *et al.*, 2008). Este fármaco entrou na terapia antimalárica como resposta à resistência do parasita

aos fármacos existentes na época e se mostrou excelente como alternativa para o tratamento de cepas resistentes a cloroquina (WATKINS & MESHNICK, 2000).

As drogas antimaláricas podem ser classificadas segundo o alvo de ação no ciclo biológico do parasito em esquizonticidas teciduais ou hipnozoiticidas, esquizonticidas sanguíneos (promovem a cura clínica), gametocitocidas (bloqueiam a transmissão) e os esporonticidas (impedem a infecção pelos esporozoítos). Os quimioterápicos em uso clínico podem atuar em diferentes etapas do ciclo do parasito, agindo especificamente, contra uma ou mais espécies do protozoário (VALE *et al.*, 2005). A escolha do fármaco dependerá da espécie de *Plasmodium*, gravidade da doença e padrão de resistência aos antimaláricos na região de utilização (DNDi, 2011; WHO, 2011).

Infere-se que tais quimioterápicos podem interferir no metabolismo da glicose em diferentes pontos e na habilidade do parasita de digerir a hemoglobina, impedindo, assim, sua alimentação ou intoxicação com altos níveis de Fe (III) PPIX, subproduto tóxico proveniente da digestão da hemoglobina (MESQUITA, 2011).

Os quimioterápicos englobam uma série de compostos que podem também ser classificados de acordo com sua classe química, sendo estes divididos em: derivados quinolínicos (amino-álcoois e aminoquinolinas), derivados artemisinínicos e antifolatos (Figura 8).

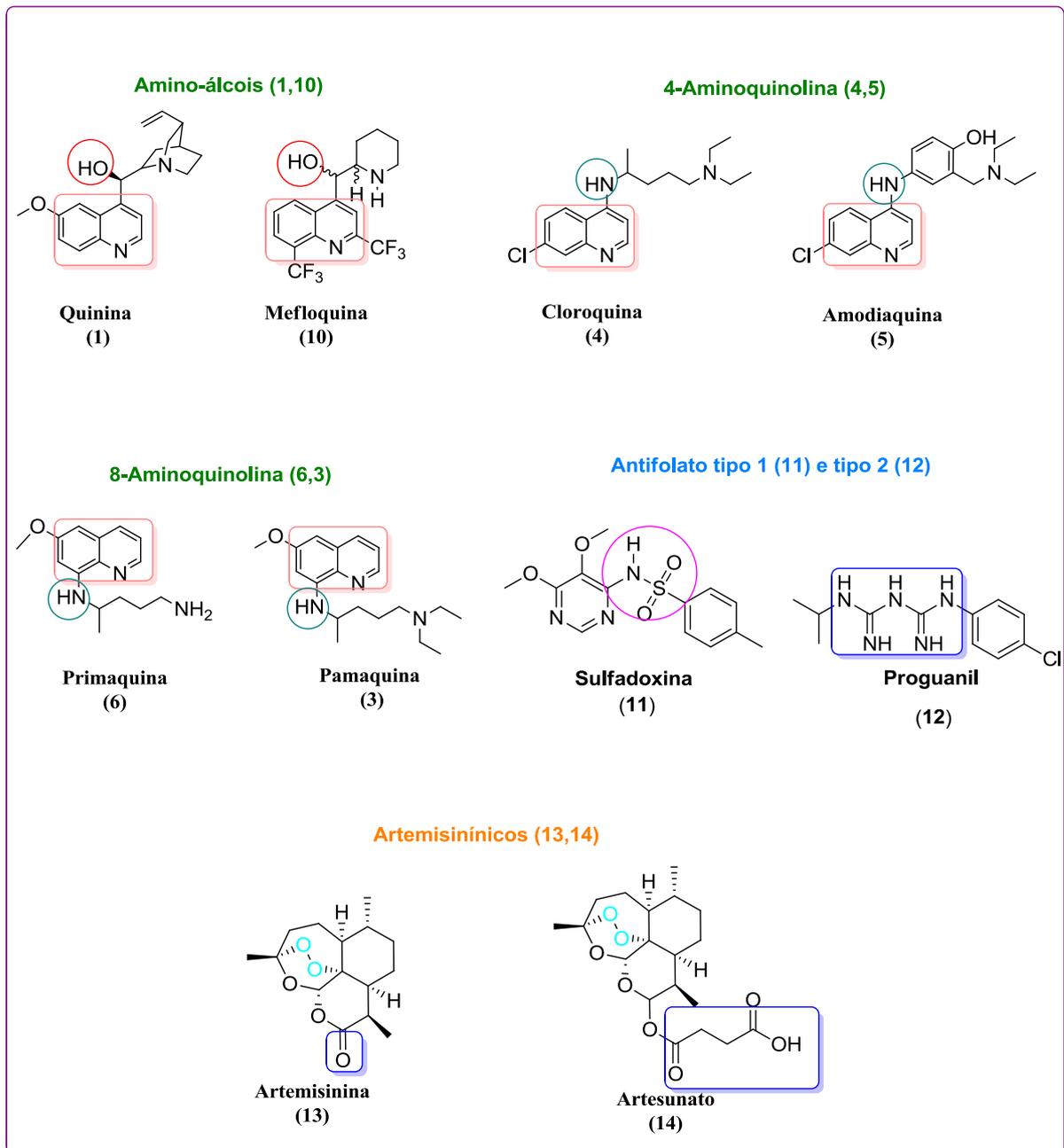


Figura 8: Diferentes classes de antimaláricos

As monoterapias a base de medicamentos antimaláricos convencionais, tais como, mefloquina (10), cloroquina (4), sulfadoxina (11), amodiaquina (5), caíram em desuso devido ao surgimento e a dispersão de parasitas multirresistentes nas áreas endêmicas para malária (WHO, 2013). No entanto, no Brasil, o uso de monoterapias, com os compostos 4 e 6, são ainda utilizadas em infecções causadas pelo *P. vivax* ou pelo *P. ovale* (WHO, 2011).

Hoje a quimioterapia antimalárica preconizada pela OMS em locais com focos de resistência é baseada, principalmente, em terapias combinadas à base de derivados de artemisinina (13). Estes derivados apresentam excelente perfil de segurança, rápida ação,

agem contra gametócitos e possuem uma curta meia vida, características que dificultam o desenvolvimento de resistência. Relacionados a esta terapia destacam-se as associações ASAQ (artesanato (**14**) + amodiaquina (**5**)), ASMQ (Artesunato (**14**) + mefloquina (**10**)), além das combinações de antifolatos (**11**, **15**) com cloroquina (**4**) ou amodiaquina (**5**), como demonstrado na Figura 9 (WHO, 2013).

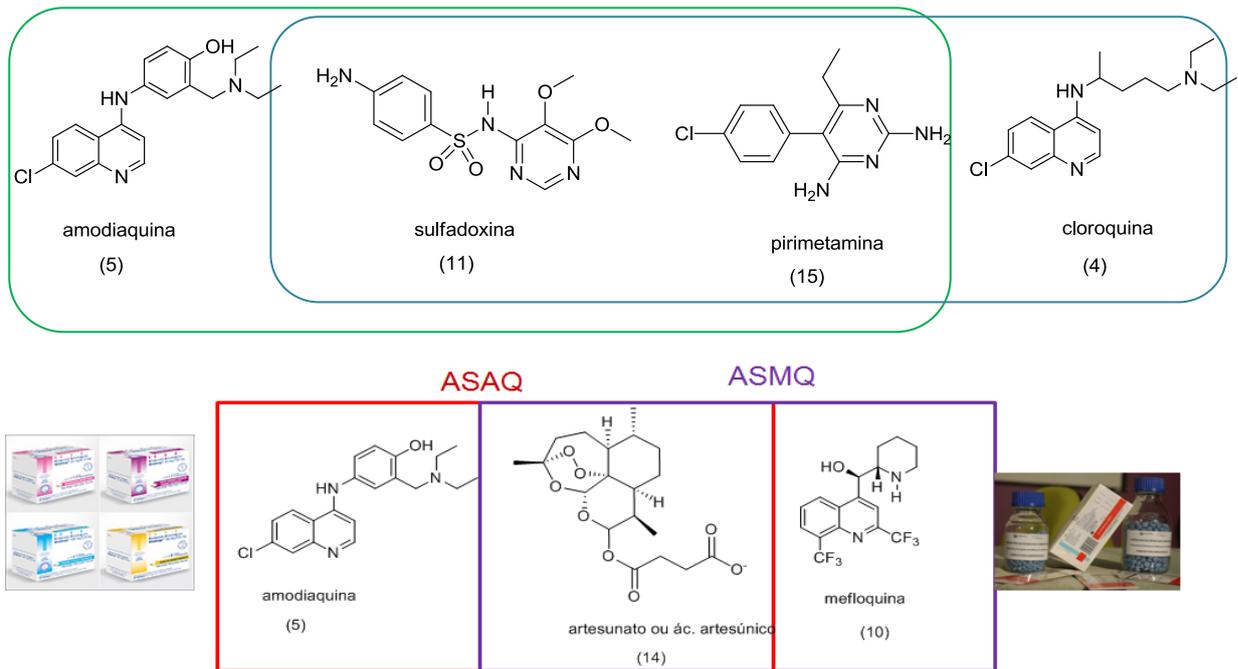


Figura 9: Diferentes estratégias terapêuticas envolvendo a combinação de antimaláricos (WHO, 2013).

Estas terapias têm se mostrado mais eficientes do que a monoterapia, por apresentarem menores efeitos colaterais, além da redução no tempo de tratamento (WHO, 2013).

A organização mundial, sem fins lucrativos, denominada de Iniciativa de fármacos para Doenças Negligenciadas (DNDi) desenvolveu o projeto chamado de FACT (sigla em inglês para combinação em dose fixa de artesunato) em parceria com indústrias dos setores públicos e privados, visando disponibilizar medicamentos eficazes, com menor custo (DNDi, 2011). Esse projeto foi responsável pelo desenvolvimento de duas novas opções terapêuticas, em dose fixa combinada. A primeira foi desenvolvida no Instituto de Tecnologia em Fármacos (Farmanguinhos), unidade farmacêutica da Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), a qual consiste na combinação de artesunato (**14**) com mefloquina (**10**) (ASMQ) e

a segunda foi desenvolvida pela Sanofi-Aventis, a qual consiste na combinação de artesunato (**14**) com amodiaquina (**5**) (ASQA) (DNDi, 2011).

Destaca-se ainda a existência dos sais híbridos chamados de MEFAS e PRIMAS, em desenvolvimento em Farmanguinhos e obtidos a partir do artesunato com mefloquina e primaquina, respectivamente. Em estudos *in vivo* eles se mostraram mais eficazes e menos tóxicos, quando comparados aos fármacos isolados ou com ASQM (FIOCRUZ, 2011).

A pesquisa e o desenvolvimento por novos fármacos eficazes para o tratamento de doenças negligenciadas, dentre elas a malária, tem sido alvo de nosso grupo de pesquisa em Farmanguinhos, com ênfase nos compostos organofluorados.

Entre estas pesquisas pode-se destacar o interesse investigativo em análogos e derivados da mefloquina (**10**) e da amodiaquina (**5**), os quais são potentes inibidores reversíveis do citocromo P 450 (CYP) (VAROTTI *et al.*, 2008).

A mefloquina (**10**) é um exemplo de uma substância organofluorada, onde a presença dos fragmentos farmacofóricos trifluorometilas (CF_3) são determinantes para a atividade farmacológica, como mostrado na Figura 10. A amodiaquina (**5**) apresenta atividade inibitória relacionada ao grupo amino em substituintes no anel quinolínico (MURRAY & FARREL, 1986) (VAROTTI *et al.*, 2008).

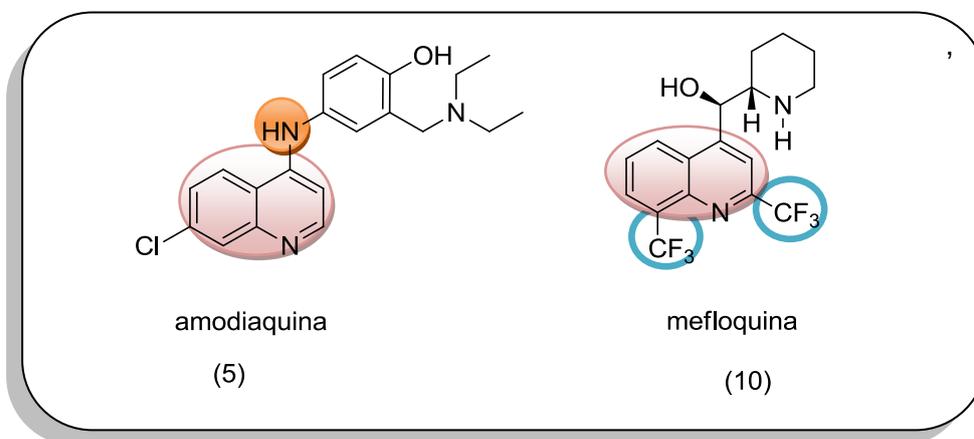


Figura 10: Destaque para as estruturas da amodiaquina (**5**) e mefloquina (**10**).

Com base nas características já apresentadas sobre a quimioterapia antimalárica, neste trabalho será dada ênfase a dois fármacos, a amodiaquina e mefloquina, não deixando de citar seu principal núcleo, que é a quinolina.

1.4. Quinolina

A quinolina (**16**) é um heterociclo aromático, composto por um anel benzênico fundido a uma piridina, como observado na Figura 11. Esta foi isolada pela primeira vez em 1834, pelo químico francês Charles Gerhardt com propriedades combinadas da piridina e naftaleno. Esse composto é um líquido incolor, com um forte odor característico, miscível em vários solventes orgânicos (ACHESON, 1977).

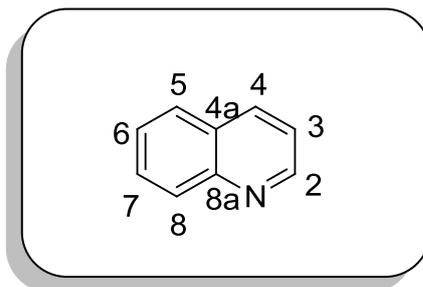


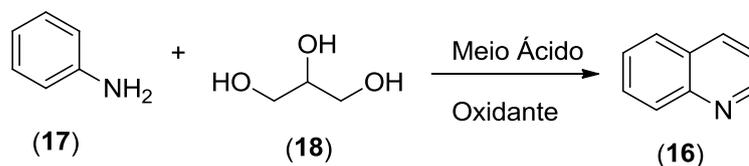
Figura 11: Esqueleto básico da quinolina (**16**).

A pesquisa em produtos naturais é importante no desenvolvimento de novos padrões moleculares bioativos, servindo como modelo para criação de novos análogos sintéticos ou derivados semissintéticos. Nesse contexto, o núcleo quinolínico e seus derivados constituem uma importante classe de substâncias heterocíclicas, estando presentes em diversos produtos naturais com diferentes aplicações terapêuticas, sendo estudados e/ou utilizados, por exemplo, no controle de desordens neurodegenerativas, nas malárias, como antifúngicos, anti-HIV, no tratamento da doença de Chagas, entre outros. Características como estas fazem das quinolinas e seus derivados moléculas importantes na área medicinal e farmacológica. (PINHEIRO *et al.*, 2010).

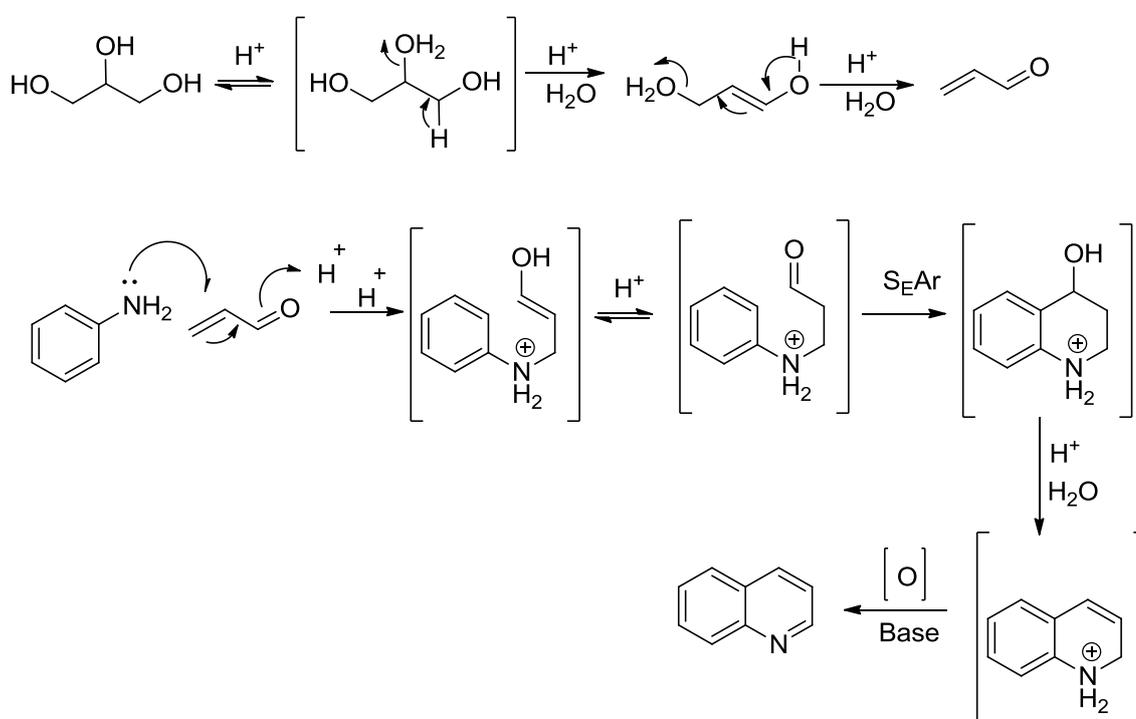
O alcaloide quinina foi um dos primeiros compostos de origem natural, extraído da casca da *Cinchona* sp, que apresentava o núcleo quinolínico a ser relatado com potente ação no combate da malária. Até meados do século passado, era o principal quimioterápico utilizado no combate à malária. Seu uso só foi reduzido em função da sua alta toxicidade e com o surgimento de cepas de *P. falciparum* resistentes, mas segundo EGAN e colaboradores 2002, as quinolinas substituídas continuam sendo sintetizadas e estudadas para o tratamento de várias doenças, dentre elas a malária.

Existem diversos métodos para a síntese de obtenção de núcleos quinolínicos; de modo geral, os métodos clássicos envolvem processos de ciclização, dos quais anéis benzênicos substituídos são os materiais de partida e o núcleo heteroaromático é sintetizado. O processo de ciclização mais importante é conhecido como síntese de Kraup, que consiste na reação entre uma anilina (**17**) e um glicerol (**18**) sob condições térmicas, utilizando ácido sulfúrico como catalisador, submetido à ciclização e em seguida oxidado e

desidratado para formar o núcleo quinolínico (16) (Esquemas 1 e 2), (PINHEIRO *et al.*, 2010; SALES, 2012).



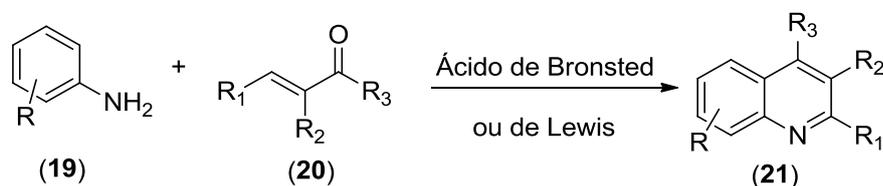
Esquema 1: Obtenção de quinolinas através do método de reação de Skraup.



Esquema 2: Proposta de mecanismo para o método de reação de Skraup (SALES, 2012).

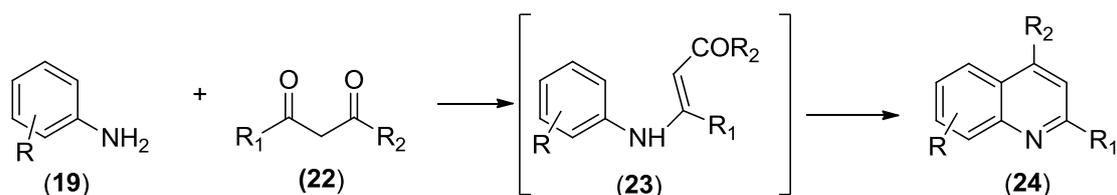
Compostos quinolínicos substituídos (21) são obtidos de modo mais brando através da reação de anilinas (19) com compostos carbonilados α , β -insaturados (20), aceptores de Michael, e se processam mecanisticamente de forma semelhante as reações de Skraup. Este tipo de reação foi desenvolvido por dois pesquisadores e passou a ser conhecida como reação de Döebner Von Miller ou ainda Skraup-Döebner-Miller (Esquema 3), (PINHEIRO *et al.*, 2010; SALES, 2012). Este tipo de reação mostra-se interessante pelo fato de se obter derivados substituídos, vantagens em termos de condições reacionais, além do uso de

ácidos de Bronsted brandos, como ácido perclórico ou ácido *p*-toluenosulfônico, ou ainda por ácidos de Lewis.



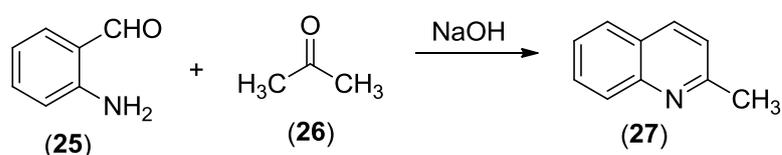
Esquema 3: Obtenção de quinolinas 2,3,4-substituídas através do método de reação Döebner-Von Miller.

Outro tipo de síntese empregada para a obtenção de quinolinas 2,4-substituídas é a síntese de Combes, na qual a anilina (19) reage com 1,3-dicetona (22) em meio ácido para a formação da quinolina 2,4-substituída (24). (Esquema 4), (PINHEIRO *et al.*, 2010; SALES, 2012).



Esquema 4: Obtenção de quinolinas 2,4-substituídas através de reação de Combes.

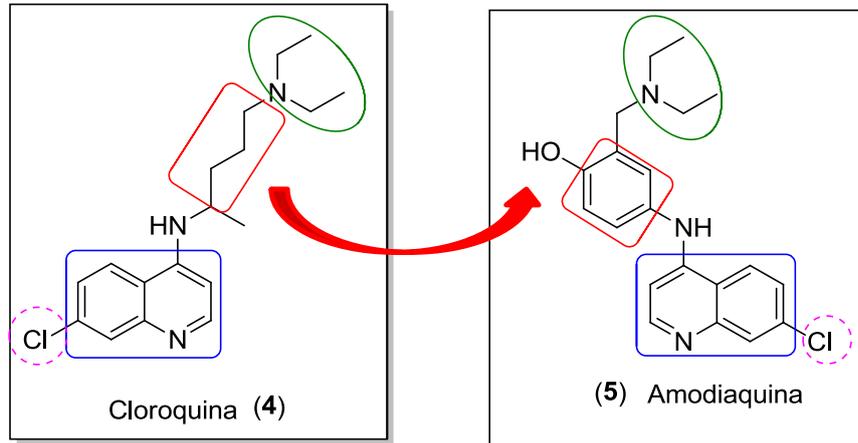
Nos métodos anteriormente descritos, a utilização de anilinas *meta* substituídas resulta em duas posições *orto* disponíveis para ciclização e, frequentemente, ambos os isômeros possíveis são formados. Mediante este problema, a síntese de Friedlaender utiliza um anel benzênico *orto* dissubstituído como base para a construção do anel quinolínico. Essa reação pode ser exemplificada pela ciclização do 2-aminobenzaldeído (25) através da utilização de uma cetona α -metilênica (26) em presença de base para a obtenção de quinolina como esta (27) (Esquema 5), (PINHEIRO *et al.*, 2010; SALES, 2012).



Esquema 5: Obtenção de quinolinas pelo método de Friedlander.

1.5 Amodiaquina

A amodiaquina (5) é um análogo interferenilênico da cloroquina que tem demonstrado eficácia contra cepas cloroquina resistentes (Esquema 6) (O'NEILL *et al.*, 2012).



Esquema 6: Analogia entre a Cloroquina e Amodiaquina

O modelo de ligação do composto 5 ao heme baseia-se na relação estrutura atividade (SAR) onde se faz necessário a presença de fragmentos farmacofóricos importantes tais como:

- 7-cloro
- Grupo amino terminal
- Grupo fenila, como já descritos no esquema 6.

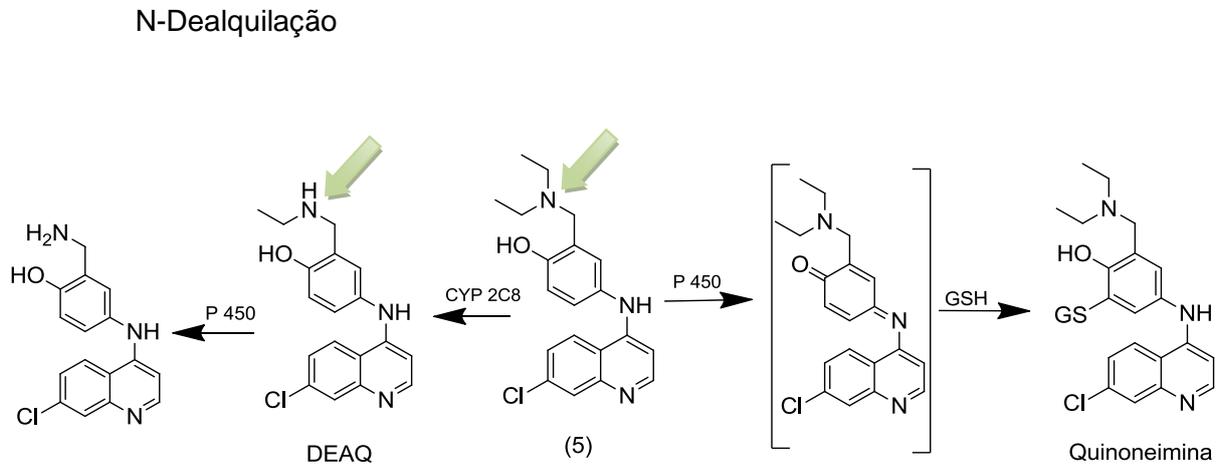
A introdução do grupo fenila aumentou a atividade farmacológica antimalárica comparada à cloroquina. Contudo, seu uso clínico tem sido limitado devido a sua associação com hepatotoxicidade e agranulocitose (BARNETT & GUY, 2014).

O composto 5 apresenta metabolismo de primeira passagem, sendo rapidamente absorvido e metabolizado, produzindo a quinoneimina, um metabólito tóxico, podendo ser observado no Esquema 7 (JEWELL *et al.*, 1991).

Em estudos *in vivo*, metabólitos foram detectados na excreção de conjugados da glutationa (GSH) (CHURCHILL *et al.*, 1985).

O principal metabólito do composto 5 é DEAQ (Desetilamodiaquina), porém apresenta ainda 2-hidroxil-DEAQ e N-bis-desetilamodiaquina (bis-DEAQ). A formação da DEAQ é rápida e sua eliminação é muito lenta, apresentando tempo de meia-vida terminal de mais de 100 horas. A concentração plasmática média do DEAQ é seis a sete vezes maior do que o fármaco original 5 (JEWELL *et al.*, 1991). Estudos mostraram que a principal

isoforma P450 responsável por catalisar a N-dealquilação de 5 é CYP 2C8 (CHURCHILL *et al.*, 1985; LI, 2002).



Esquema 7: Proposta de metabolismo da amodiaquina.

A amodiaquina é considerada importante no tratamento da malária, por ser eficaz contra muitas cepas resistentes a cloroquina e, muitos projetos de design de novos análogos da amodiaquina concentram-se na redução de sua toxicidade (ONEILL *et al.*, 2012).

1.6. Mefloquina

A mefloquina (**10**) é um produto do Programa de Pesquisa em Malária, de 1963, estabelecido pelo Walter Reed Institute for Medical Research (Instituto Walter Reed de Pesquisa Médica), que teve como objetivo desenvolver novos compostos direcionados ao crescimento alarmante da malária resistente. Dentre muitos amino-álcoois testados com base na similaridade estrutural com a quinina (**1**), a mefloquina exibiu alta atividade antimalárica em modelos animais e emergiu desses ensaios clínicos como um medicamento seguro e eficaz contra cepas de *P. falciparum* resistentes (HELLGREN *et al.*, 1997). O composto 10 foi usado pela primeira vez na Tailândia para tratar a malária *falciparum* que apresentava resistência à cloroquina (**4**). Entretanto, a lenta eliminação da mefloquina favoreceu a emergência dos parasitos resistentes aos fármacos (FRANÇA *et al.*, 2008).

Assim como as 4-aminoquinolinas, os amino-álcoois, como a mefloquina (**10**), são esquizotomicidas sanguíneos altamente eficazes; entretanto, a mefloquina não apresenta atividade contra estágios hepáticos iniciais ou gametócitos maduros de *P. falciparum*, agindo

principalmente nas fases assexuadas intra-eritrocíticas, mas o seu mecanismo de ação não está completamente esclarecido. Sabe-se que pode inibir a formação da hemozoína e influenciar na degradação oxidativa (FOLEY & TILLEY, 1998).

A mefloquina (10) é um α -2-piperidinil-2,8-bis (trifluorometil)-4-quinolinometanol e possui dois átomos de carbono assimétricos (TAVARES, 1996). A molécula apresenta conformação relativamente estável, com um anel conjugado bis-heterocíclico e grupamento CF_3 nos carbonos 2 e 8 do anel quinoliníco (Figura 12). A presença desses grupamentos confere lipossolubilidade e contribui para a sua elevada e prolongada atividade antimalárica (WARHURST *et al*, 2003).

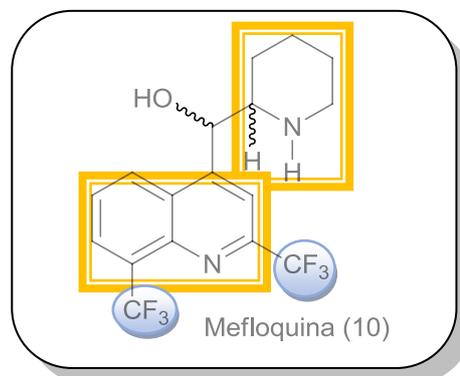


Figura 12: Estrutura química da mefloquina (10).

A presença de um ou mais átomos de flúor em uma molécula orgânica altera na maioria das vezes a sua atividade, sendo este efeito atribuído a algumas características do átomo de flúor como:

- Em relação aos requerimentos estéricos, o átomo de flúor possui o raio de Van der Waals (1,35 Å) não muito maior que o hidrogênio (1,20 Å), podendo mimetizá-lo no sítio ativo de uma enzima, com mudanças significativas nas características químicas, sem no entanto perturbar a geometria da molécula (RAMACHANDRAN, 1993; BOTT, 1980).
- A ligação carbono-flúor (485 KJ.mol^{-1}) possui maior força de ligação comparada à carbono-hidrogênio (413 KJ.mol^{-1}), o que resulta em aumento da estabilidade química e térmica da molécula. Assim, os análogos fluorados podem percorrer os meios biológicos sem serem significativamente metabolizados.
- A alta eletronegatividade do átomo de flúor resulta em significantes alterações das características eletrônicas do composto, modificando assim a sua reatividade.
- A lipofilicidade dos compostos contendo flúor, comparada à dos análogos não fluorados é normalmente aumentada. Este talvez seja um dos fatores mais

importantes para o aumento da atividade biológica observada em compostos fluorados, nos quais a velocidade de absorção *in vivo* envolve a passagem por membranas lipídicas.

- O átomo de flúor pode atuar como doador de ligação de hidrogênio, devido a sua alta eletronegatividade.

A mefloquina está presente no mercado como uma mistura racêmica, cujas propriedades farmacocinéticas são estereoespecíficas (ASHLEY *et al.*, 2006). As formas racêmicas da mefloquina são a *eritro* e a *treo*, onde cada uma é composta por um par de enantiômeros (Figura 13). Na prática clínica, a mefloquina é comumente utilizada na forma racêmica dos enantiômeros *eritro*: (+)-(11R, 12S)- α -2-piperidinil-2,8-bis(trifluormetil)-4-quinolinometanol e (-)-(11S, 12R)- α -2-piperidinil-2,8-bis(trifluormetil)-4-quinolinometanol.

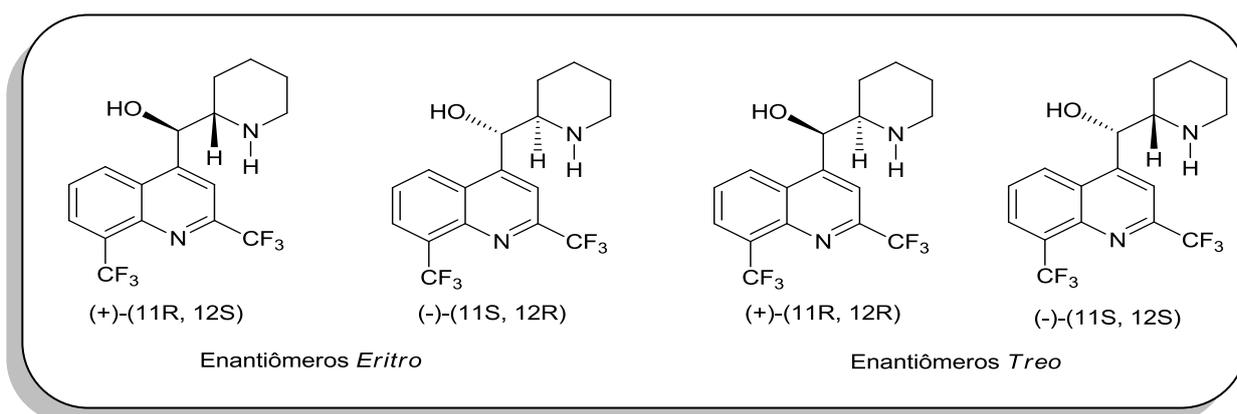
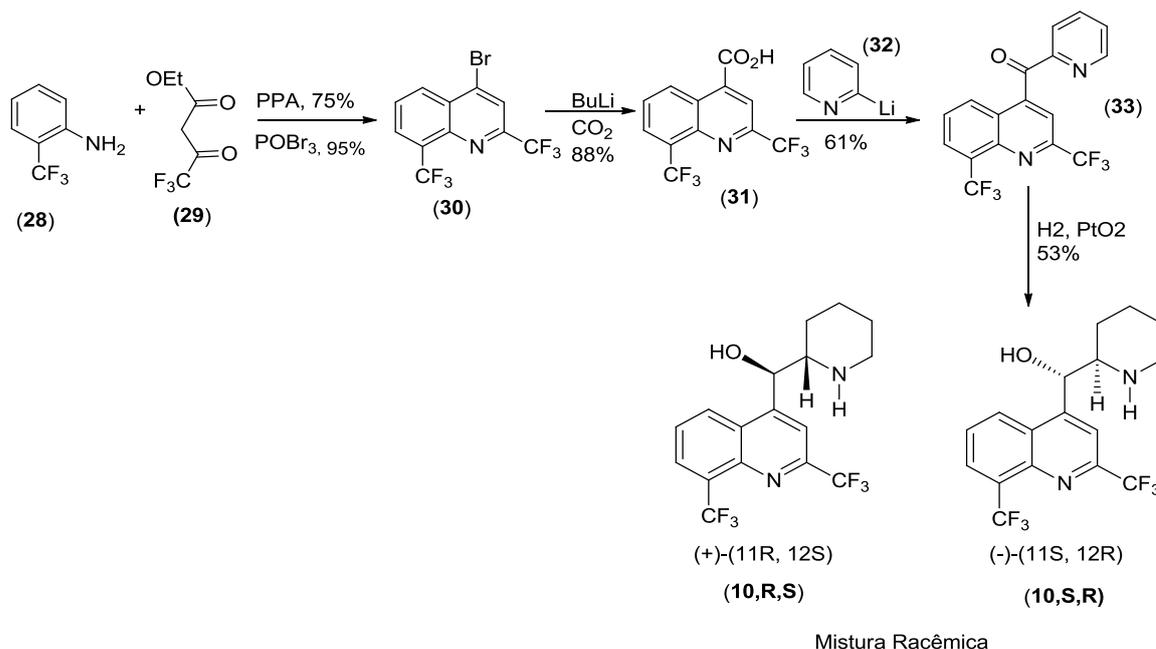


Figura 13: Enantiômeros da mefloquina (ASHLEY *et al.*, 2006).

Basco e colaboradores, 1992 relataram uma melhor atividade para o racemato erythro contra *P. falciparum* “*in vivo*”. Em 1993, Karle *et al.*, mostraram que o (+)-enantiômero da mefloquina é mais potente do que o (-)-enantiômero. Em 1998, estudos feitos por Fletcher, demonstraram que os efeitos colaterais neurológicos estão associados à utilização do (-)-enantiômero.

A primeira síntese da mefloquina foi publicada em 1971 por Ohnmacht *et al.*, como mostrado no Esquema 8. Esta síntese se inicia com a condensação de *o*-trifluorometilanilina (**28**) e 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila (**29**), na presença de ácido polifosfórico (PPA), resultando na formação da 4-quinolona correspondente, que por sua vez é convertida na 4-bromoquinolona correspondente (**30**), usando POBr_3 .

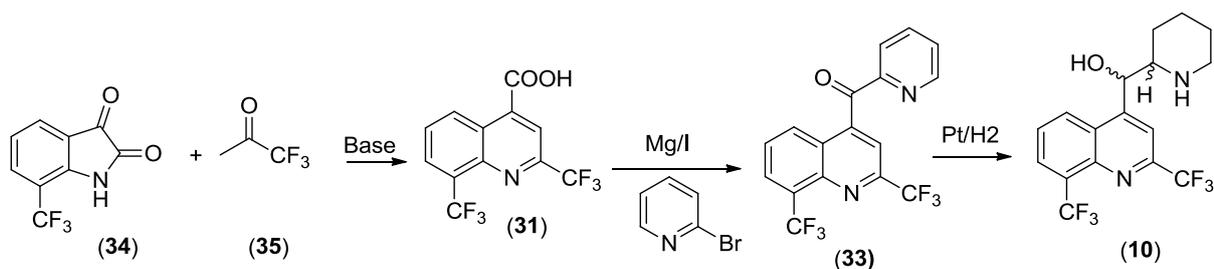
A reação de carboxilação levou ao ácido cinchônico(**31**), em 88% de rendimento. A adição de 2-piridinil litio(**32**) proporcionou a formação do 4-quinolinil-2-piridinilmetanona (**33**), o qual por hidrogenação catalítica, usando H_2/PtO_2 , forneceu a mefloquina (**10**). Esta redução estereoespecífica conduziu aos enantiômeros *eritro* (**10, R,S**) e (**10,S,R**).



Esquema 8: Primeira síntese da (+, -) *eritro* mefloquina (Adaptado de OHMNACHT *et al.*,1971).

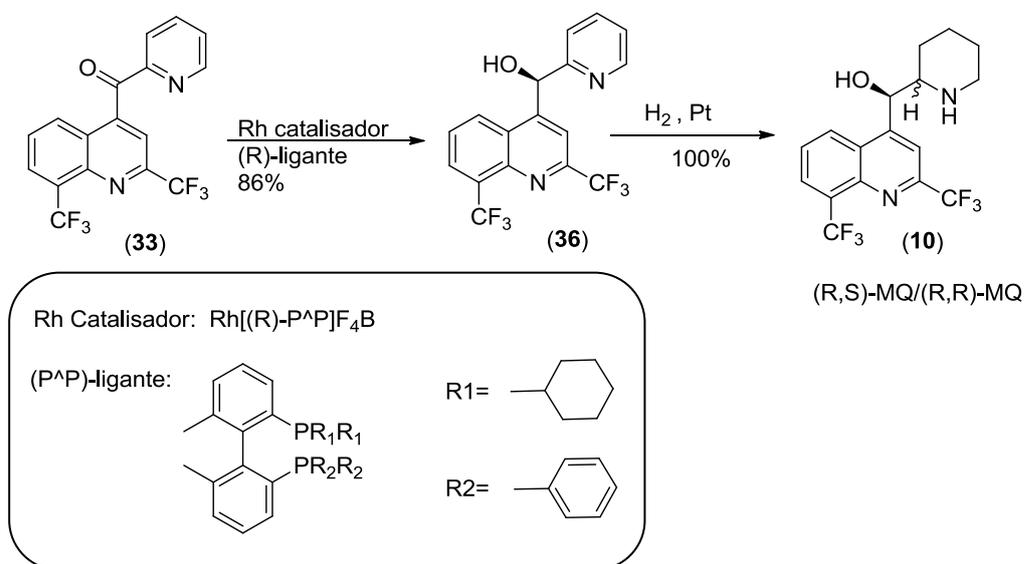
A desvantagem deste método está relacionada com o uso de n-butil-lítio a uma temperatura de 70°C, que implica em risco de incêndio, por se tratar de escala industrial.

Em 1982, o grupo BASF patenteou uma variação da rota original para obtenção da mefloquina (**10**) sem o uso de intermediário organo-lítio, como apresentada no Esquema 9. A síntese se inicia a partir da 7-trifluorometil-isatina (**34**) pela adição de 1,1,1-trifluoroacetona (**35**) na presença de uma base forte para obtenção do ácido cinchônico (**31**). Este por sua vez reage com a 2-piridina-magnésio para gerar a 2-piridinil-2,8-bis(trifluorometil)-4-quinolinil-cetona (**33**) na forma de uma reação de Grignard, e este produto, por um processo de hidrogenação, gera a (+, -) erythro mefloquina (**10**).



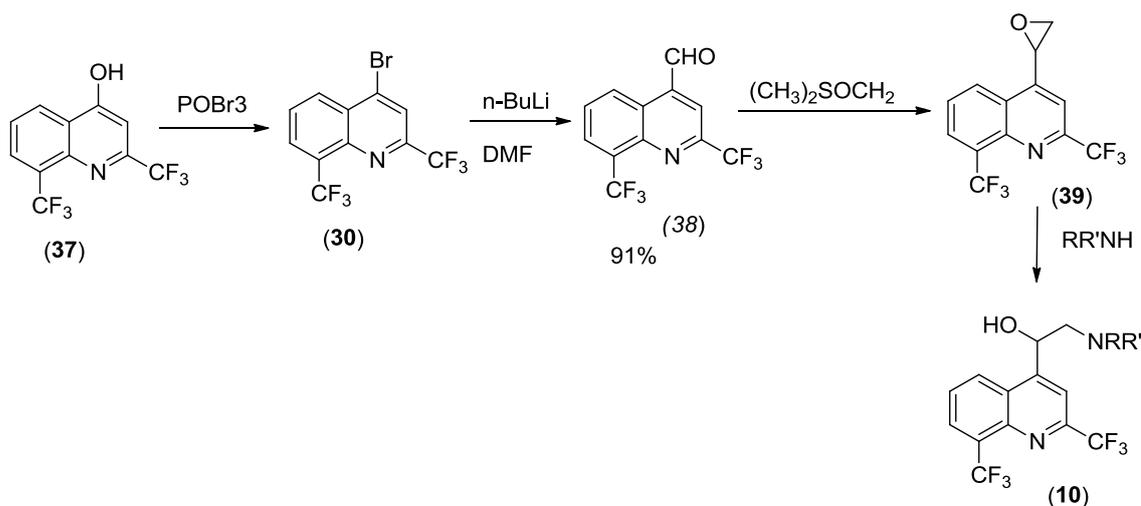
Esquema 9: Síntese da mefloquina pela BASF (BASF, 1982).

Em 1993, o grupo Roche otimizou a última etapa utilizando catalisador de ródio (Rh) em uma reação de hidrogenação enantiosseletiva do intermediário 2-piridil-2,8-bis(trifluorometil)quinolil-cetona (**33**), seguida de hidrogenação catalítica do anel piridínico com platina, tal como mostra o esquema 10 (BRAUN *et al*, 1993).



Esquema 10: Hidrogenações dos intermediários **33** e **36**, para obtenção de mefloquina. (Adaptado de Klimpt *et al.*, 2011).

Outra síntese utilizada para a obtenção de análogos da mefloquina se inicia pelo processo de bromação do 2,8-trifluorometil-4-quinololil (37) utilizando-se oxibrometo de fósforo para proporcionar a 4-Bromo-2,8-trifluorometil-quinololil (30). Este composto reagiu com n-BuLi/DMF para fornecer a quinololil-4-carboxaldeído 38. Esta, por sua vez, reagiu com (CH₃)₂SOCH₂, reagente de Corey's, gerando o epóxido 39, que foi convertido aos análogos de mefloquina (**10**) através de reação com aminas (Esquema 11).



Esquema 11: Síntese de análogos de mefloquina (10) através do epóxido (KLIMPT *et al.*, 2011).

Mesmo com todos os avanços na pesquisa por uma melhor rota sintética, apresentados anteriormente ainda apresentam um custo muito alto.

Estratégias como simplificação molecular, assim como o emprego do bioisosterismo, vêm sendo empregadas como ferramentas na área de química medicinal para o desenho molecular de novos compostos oriundos, muitas das vezes, de protótipos derivados de produtos naturais (BARREIRO & BOLZANI, 2009).

Diante do exposto, a busca por novos compostos com atividade antimalárica se faz necessária pelo fato de não existir, até o momento, um medicamento que seja eficaz e seguro para malária.

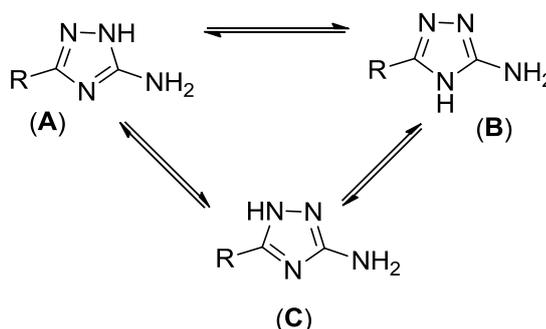
1.7 Heterociclos

Nos últimos anos a utilização de compostos heterociclos vem sendo muito explorados nos campo de pesquisa, por parte de indústrias farmacêuticas, agroquímicas, explosivos, entre outras. Dentre os mais diversos tipos de heterociclos existentes atualmente, os mais estudados e explorados principalmente por indústrias farmacêuticas são os anéis nitrogenados, pela ampla aplicabilidade terapêutica envolvendo este tipo de compostos (DONNICI *et al.*, 2006).

1.7.1. Obtenção do núcleo 1*H*-1,2,4-triazólico

Os triazóis são anéis heteroaromáticos nitrogenados de cinco membros. Esta classe de substância é amplamente utilizada na química medicinal, onde uma grande variedade de compostos contendo este núcleo apresenta diferentes atividades biológicas (DONNICI, 2006).

O tautomerismo é um fenômeno comum em sistemas heterocíclicos de cinco membros; desta forma, o estudo das formas tautoméricas, assim como os fatores que afetam este equilíbrio, é primordial para se presumir a reatividade destes compostos. Em princípio, o amino-1,2,4-triazol, sem substituintes nos átomos de nitrogênio do anel, pode apresentar três formas tautoméricas devido ao tautomerismo prototrópico anular (Esquema 12), porém experimentalmente, só as formas 5-amino-1-*H*-1,2,4-triazol (A) e 3-amino-1-*H*-1,2,4-triazol (C) são observadas. Dolzhenko e colaboradores mostraram que substituintes elétrons retiradores ligados a um grupo fenila em R favorecem a forma tautomérica **A** e que a forma tautomérica **B** não é empiricamente observada (DOLZHENKO, 2009).



Esquema 12: Formas tautoméricas dos triazóis.

1.7.2. Obtenção do núcleo 1*H*-1,3,4-tiadiazólico.

Os anéis heterocíclicos de cinco membros, contendo um átomo de enxofre e dois átomos de nitrogênio, pertencem à classe de substâncias denominadas tiadiazóis.

Os tiadiazóis são substâncias aromáticas, que apresentam seis elétrons π , e podem ser encontrados em quatro formas isoméricas: 1,2,3-tiadiazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,5-tiadiazol e 1,3,4-tiadiazol, como ilustra a Figura 14 (GILCHRIST, 1992).

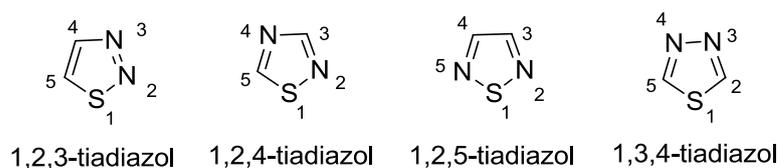


Figura 14: Formas isoméricas do núcleo tiadiazólico

Neste trabalho foram sintetizados os núcleos do tipo: 3-amino-5-R-1*H*-1,2,4-triazóis e 3-amino-5-R-1*H*-1,3,4-tiadiazóis, intermediários importantes para obtenção de novos compostos com substituintes heterocíclicos.

2. OBJETIVO

O presente trabalho teve como objetivo o planejamento, síntese e avaliação biológica *in vitro* e *in vivo* de novos compostos trifluorometilquinolínicos (**40-59**), análogos estruturais da mefloquina (**10**) e amodiaquina (**5**). Para tal, também foram utilizadas ferramentas de modelagem molecular.

2.1. PLANEJAMENTO

O planejamento dos compostos deste trabalho foi feito com base nas ferramentas conhecidas como bioisosterismo de anel (Figura 15).

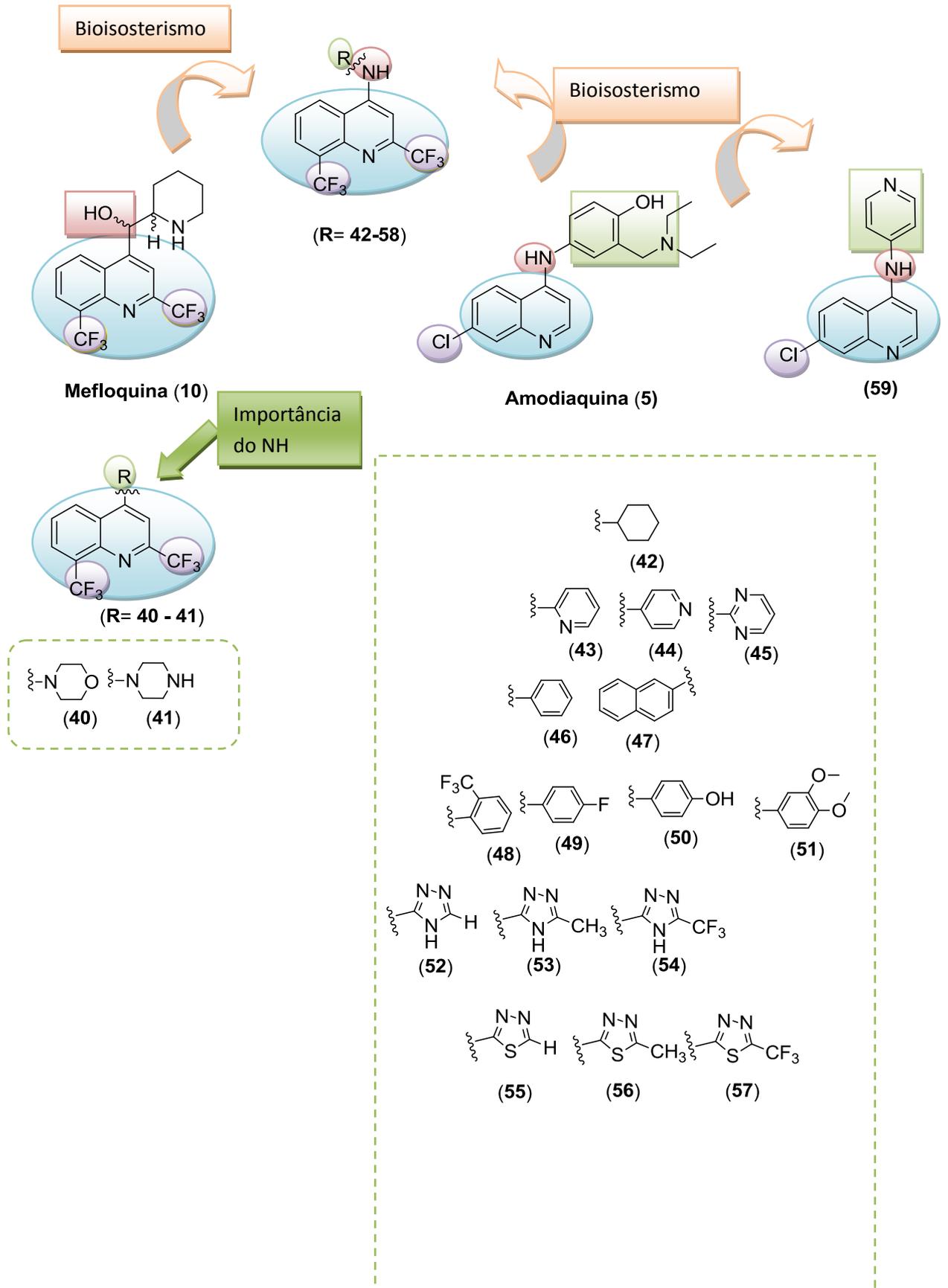


Figura 15: Planejamento estrutural dos novos compostos trifluorometilquinolínicos (40-57) e análogo da amodiaquina (59).

2.2. JUSTIFICATIVA

A busca por novas substâncias ativas contra a malária e a presença do núcleo quinolínico em vários compostos ativos vem justificar um estudo sintético, seguido de avaliação anti-*Plasmodium falciparum in vitro* e antimalárica *in vivo* dos novos compostos trifluorometilquinolínicos.

O bioisosterismo consiste em uma mudança isostérica na qual o congênese produzido apresenta propriedades biológicas similares ou antagonicas (LIMA & BARREIRO, 2005).

Pequenas alterações na estrutura do protótipo e a avaliação do seu efeito sobre a atividade biológica determinam a relação estrutura atividade do composto.

Análises como:

- a influência da presença (**42-58**) e ausência (**40-41**) de NH no carbono 4 do anel quinolínico,
 - a influência de substituintes em anéis aromáticos e heterocíclicos azólicos,
 - a diferença entre compostos aromáticos nitrogenados e cíclicos saturados,
- foram parâmetros importantes adotados no planejamento dos novos compostos trifluorometilquinolínicos com base na mefloquina e amodiaquina.
- a importância do substituinte CF₃ no anel quinolínico em relação ao substituinte Cl (**59**).

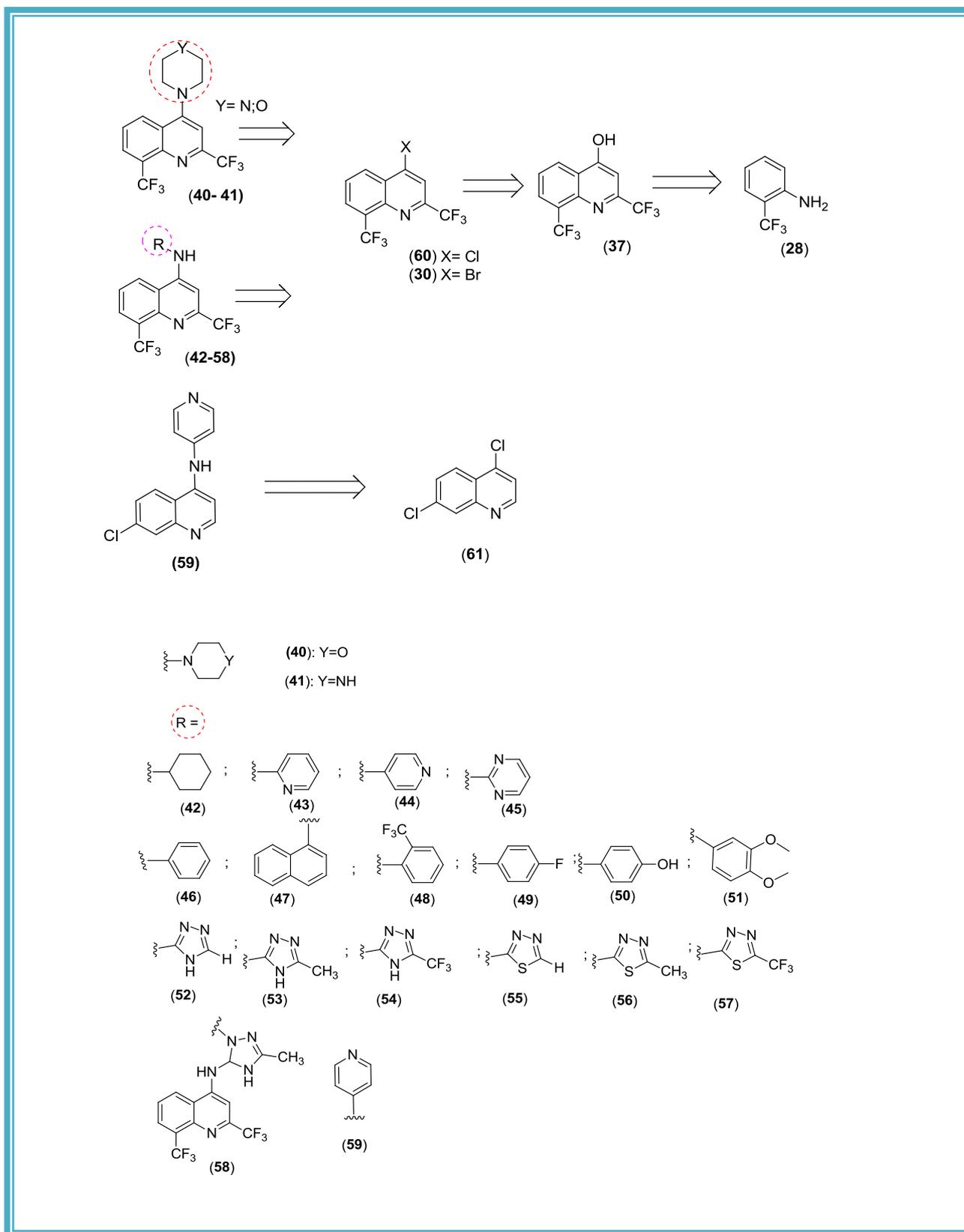
A mefloquina, utilizada no tratamento da malária, é um exemplo clássico de molécula organofluorada. Sua superior atividade frente às demais aminoquinolinas, pode estar relacionada à presença dos dois grupamentos CF₃ ligados diretamente ao anel aminoquinolínico. Diferente da mefloquina, a amodiaquina, destaca-se pela presença do grupo NH no carbono 4 do anel quinolínico.

3. METODOLOGIA SINTÉTICA

A obtenção dos compostos **40**, **41** e **42-58** tornou-se possível pelo processo de substituição nucleofílica aromática (S_NAr), no carbono 4 do anel trifluorometilquinolínico, utilizando-se como precursores os compostos **60** e/ou **30**. Estes, por sua vez, foram obtidos pelo processo de interconversão de grupo funcional a partir do precursor comum hidroxilado **37**, o qual por reação de cloração fornece **60** e por bromação leva à obtenção de **30**. A obtenção do composto hidroxilado **37** se deu pela reação de ciclo-condensação entre 2-trifluorometil-anilina (**28**) e 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila, em meio ácido, ambos obtidos comercialmente.

O composto **59** foi obtido pelo processo de S_NAr , utilizando-se como precursor o composto **61**.

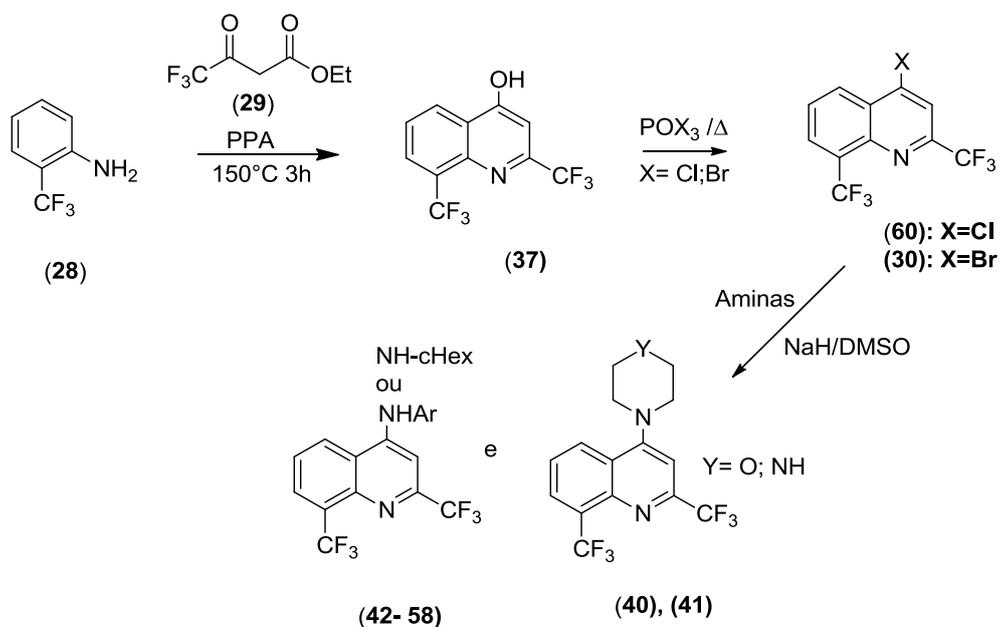
A retrosíntese para obtenção dos compostos propostos está ilustrada no Esquema 13.



Esquema 13: Retrosíntese dos novos compostos planejados.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A rota sintética proposta para os derivados trifluorometilquinolínicos (**40-58**) está apresentada no Esquema 14.



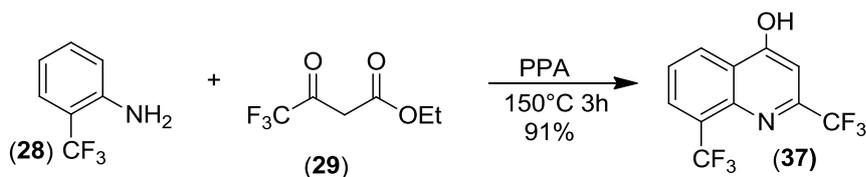
Esquema 14: Rota sintética utilizada para obtenção dos derivados trifluorometilquinolínicos.

A seguir serão discutidas, separadamente, cada etapa da rota proposta no esquema 13.

4.1. Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-ol (**37**).

Neste trabalho a preparação do composto 2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-ol foi realizada com base na metodologia utilizada por Lutz e colaboradores em 1971.

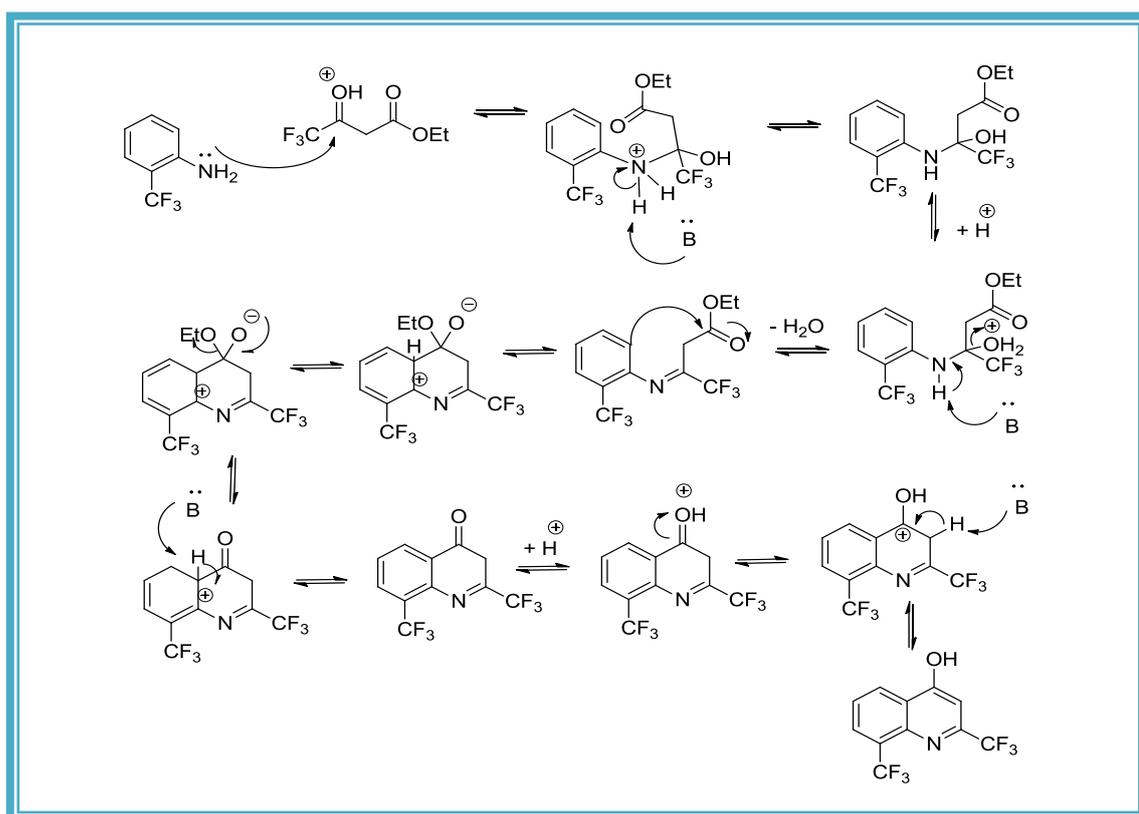
Esta reação consiste em uma ciclo-condensação (Esquemas 15 e 16) entre 2-trifluorometilanilina (**28**) e 4,4,4-trifluoroacetoacetato de etila (**29**).



Esquema 15: Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-ol (**37**).

O ácido polifosfórico (PPA) foi utilizado como agente de ciclização, à 150°C, por 3 horas, sendo a reação acompanhada por cromatografia de camada fina (CCF).

Nesta reação, a anilina com seu par de elétrons livres da amina (NH₂), ataca a carbonila mais eletrofílica, vizinha ao grupo CF₃, que tem forte efeito retirador de elétrons. Em um segundo momento, o sistema aromático, com seus pares de elétrons, será também um nucleófilo, atacando a outra carbonila e gerando a saída de etanol em meio ácido, obtendo assim o composto **37** (Esquema 16).

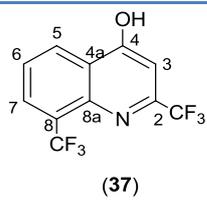


Esquema 16: Mecanismo proposto para obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-ol (**37**).

O produto hidroxilado **37** foi obtido com 91% de rendimento. A presença de dois grupos CF₃ na molécula foi confirmada pelo espectro de ressonância magnética de flúor (RMN ¹⁹F) e o ponto de fusão comparado ao da literatura. Os dados de RMN de ¹H, de ¹⁹F e

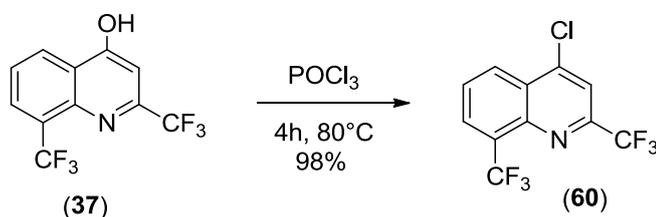
o ponto de fusão encontrados para o composto **37** foram compatíveis com os dados da literatura e estão descritos na Tabela 1 (THOMAS *et al.*, 2010).

Tabela 1. Dados RMN de ^1H , de ^{19}F e ponto de fusão de 2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-ol (**37**).

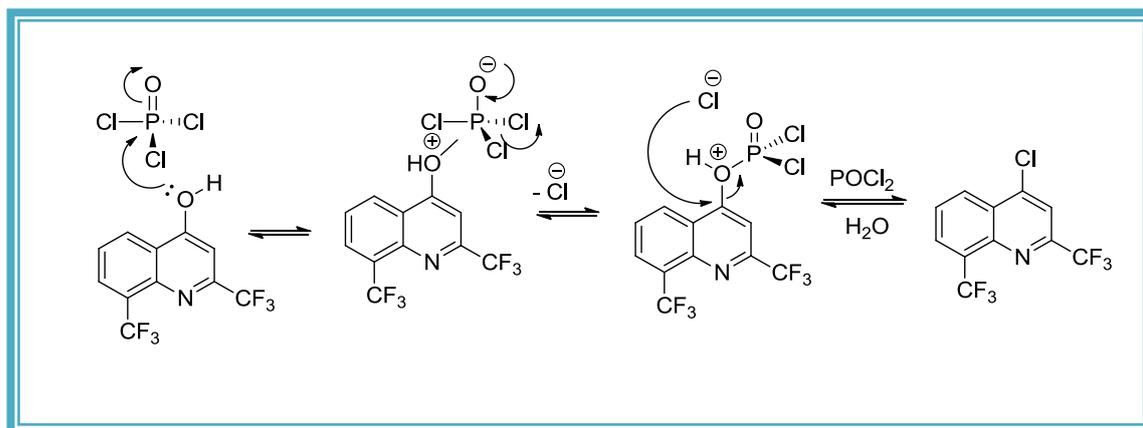
PRODUTO	RMN ^1H (ppm)	RMN ^1H ppm) literatura (Thomas <i>et al.</i> , 2010).	RMN ^{19}F (ppm)	Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$)	Ponto de fusão ($^{\circ}\text{C}$) literatura (Thomas <i>et al.</i> , 2010).
 <p>(37)</p>	7,30 (s, 1H,); H-3 7,80 (t, 1H,; J= 7,9 Hz); H- 6 8,28 (d, 1H, J=7,0Hz); H-5 8,52 (d, 1H, J= 8,20Hz); H-7	7,27 (s, 1H, H- 3) 7,78 (s, 1H, H- 6; J= 7,9 Hz) 8,28 (d, 1H, H- 5, J=7,2 Hz) 8,52 (d, 1H, H- 7; J= 8,40Hz)	- 58,98 (s; 3F; F-2) - 67,03 (s; 3F; F-8)	128-130	129-131

4.2. Obtenção de 4-cloro-2,8-bis(trifluorometil)quinolina (**60**).

A metodologia sintética clássica para obtenção de **60** consiste na reação de cloração do composto hidroxilado **37** com oxicloreto de fósforo (POCl_3), sob refluxo, a qual foi recentemente utilizada por Thomas *et al.*, 2010 (Esquema 17). Uma proposta de mecanismo está apresentada no Esquema 18.



Esquema 17: Obtenção de 4-cloro-2,8-bis(trifluorometil)quinolona (**60**).



Esquema 18: Proposta para o mecanismo de cloração com POCl_3 para obtenção de 4-cloro-2,8-bis(trifluorometil)quinolona (**60**).

De modo geral, esta é uma reação rápida, ocorrendo em 4h e com ótimo rendimento (98%). Os dados de RMN de ^1H , de ^{19}F e o ponto de fusão para **60** estão apresentados na Tabela 2 e estão de acordo com os dados da literatura (THOMAS *et al.*, 2010).

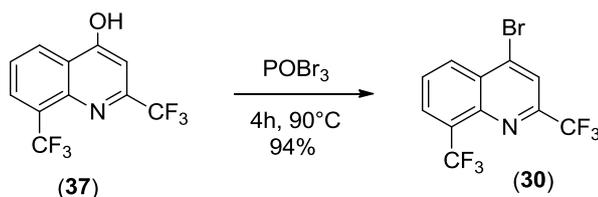
Tabela 2. Dados de RMN de ^1H , de ^{19}F e o ponto de fusão de 4-cloro-2,8-bis(trifluorometil)quinolona (**60**).

PRODUTO	RMN ^1H (ppm)	RMN ^1H (ppm) literatura (Thomas <i>et al.</i> , 2010).	RMN ^{19}F (ppm)	Ponto de fusão (°C)	Ponto de fusão (°C) literatura (Thomas <i>et al.</i> , 2010).
<p>(60)</p>	7,92 (s, 1H, H-3) 7,84 (s, 1H, H-6; J= 7,9 Hz) 8,28 (d, 1H, H-5, J=7,2Hz) 8,54 (d, 1H, H-7; J= 8,20Hz)	7,95 (s, 1H, H-3) 7,86 (s, 1H, H-6; J= 7,8 Hz) 8,27 (d, 1H, H-5, J=7,2 Hz) 8,56 (d, 1H, H-7; J= 8,40Hz)	- 58,91 (s; 3F; F-2) - 67,00 (s; 3F; F-8)	45-46	45-47

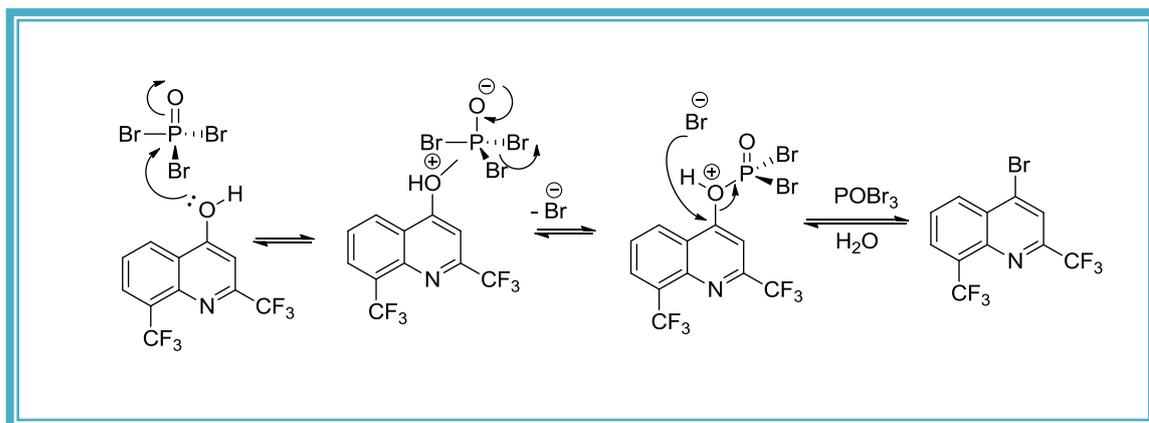
No entanto o produto **60** mostrou-se instável, mesmo estocado à baixa temperatura e ambiente anidro. O que nos levou a substituir o cloro por bromo, mesmo sabendo que a SNAr do cloro é mais favorável do que a de bromo. Cabe ressaltar ainda que a literatura referente à síntese da mefloquina descreve o uso preferencial de POBr_3 , mesmo sendo ele um agente de halogenação mais caro que o POCl_3 .

4.3 Obtenção de 4-Bromo-2,8-bis(trifluorometil)quinolina (30).

Assim como para **60**, o composto **30** também pôde ser obtido a partir da interconversão de grupo funcional, onde o produto **30** foi obtido através da reação de bromação de **37** com oxibrometo de fósforo (POBr_3), sob refluxo (Esquema 19) como utilizado por Sonnet *et al.*, 2011. Um mecanismo proposto pode ser observado no esquema 20.



Esquema 19: obtenção de 4-bromo-2,8-bis(trifluorometil)quinolina (**30**).



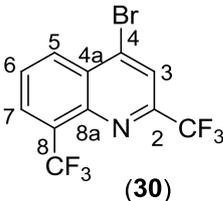
Esquema 20: Proposta para o mecanismo de bromação de **37** com POBr_3 .

De modo geral, esta reação também se mostrou rápida, fornecendo o produto esperado **30**, em bom rendimento (94%), sem a necessidade de purificação e estável.

O espectro de massa obtido por CG/EM de **30** apresentou íon molecular de m/z 343, com a presença do íon $M+2$ (m/z 345) com intensidade típica para compostos bromados.

Dados espectrométricos e espectroscópicos encontrados para **30** estão de acordo com os publicados na literatura e foram apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Dados espectroscópicos, espectrométricos e de ponto de fusão de 4-bromo-2,8-bis(trifluorometil)quinolona.

PRODUTO	RMN ¹⁹ F (ppm)	m/z (%)	m/z (%) literatura (Sonnet et al., 2011)	Ponto de fusão (°C)	Ponto de fusão (°C) literatura (Sonnet et al., 2011)
 <p>(30)</p>	- 58,67 (s; 3F; F-2) - 66,89 (s; 3F; F-8)	343 (100) 345 (95)	343 (100)	61-63	60-62

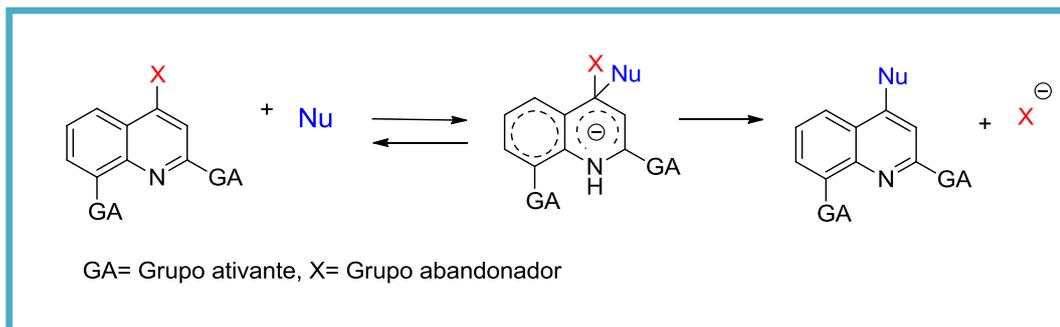
4.4 Reações de substituição nucleofílica aromática (S_NAr)

As S_NAr em compostos de 4-cloro-2,8-bis(trifluorometil)quinolona foram recentemente utilizadas por RAO *et al.*, 2012 e WITTLIN *et al.*, 2013. O DMSO é um bom solvente para este tipo de reação, que em presença de NaH, forma a base dimsil sódio. A ordem de adição dos reagentes e substrato é importante para obter-se êxito neste tipo de reação. Primeiramente, adiciona-se o NaH e depois o DMSO, para que o hidreto abstraia o próton de uma das metilas do DMSO, formando espécie básica. Esta base forte não nucleofílica irá abstrair o próton da amina (R), que será adicionada ao meio reacional para que, em seguida, faça o ataque ao carbono 4, o qual contém o heteroátomo cloro ou bromo.

Nos compostos quinolínicos, a presença do átomo de nitrogênio no anel aromático gera uma deficiência eletrônica, devido à maior eletronegatividade do nitrogênio em relação ao carbono. Essa deficiência favorece o ataque preferencialmente nas posições 2 e 4, levando a um complexo aniônico, já que o nitrogênio pode facilmente estabilizar o estado de transição com um excesso de carga negativa.

O mecanismo desta reação é de adição-eliminação. A primeira etapa envolve a adição do nucleófilo (Nu) no anel aromático, formando o intermediário aniônico.

Este intermediário, também conhecido como complexo de Meisenheimer, pelo excesso de densidade eletrônica, assistido pela rearomatização de anel, expulsa o grupo de saída para formar o produto substituído, como mostra o Esquema 21 (TERRIER, 1991).



Esquema 21: Mecanismo geral das reações de S_NAr .

A etapa determinante da velocidade desta reação geralmente é o ataque do nucleófilo ao anel aromático e não a quebra C-X. O carbono torna-se mais positivo favorecendo o ataque nucleofílico. Por esta razão, os halogênios, como grupos abandonadores, apresentam ordem de reatividade inversa à de uma S_N2 , ou seja: $F \gg Br \sim Cl > I$ (RASMUSSEN, 1995; NAGARAJAN, 1997).

O complexo de Meisenheimer, exceto por sua carga, apresenta uma grande semelhança como o complexo sigma (σ) encontrado nas reações de substituição eletrofílica aromática. A estabilização por ressonância sozinha não é suficiente para formar o intermediário aniônico. Nos complexos de Meisenheimer é preciso que a estabilização da ressonância seja feita por grupos fortemente retiradores de elétrons em *orto* e/ou *para*, o que difere nos complexos σ , onde são estabilizados por grupos doadores de elétrons em *orto* e *para*.

Vários são os grupos que podem ativar o anel para reações com nucleófilos fortes à temperatura ambiente, tendo como exemplos: CF_3 , CN, CHO, COR, COOH, Br, Cl, I.

A presença de dois grupos trifluorometilas, fortemente retiradores de elétrons, certamente influenciam a reatividade do C-4 no anel quinolínico.

Em busca de se compreender a diferença da reatividade química entre os compostos 4-cloro e 4-bromo-2,8-bis(trifluorometil)quinolina realizaram-se cálculos teóricos empregando-se método *ab initio* na função de base 6-31 G* (RASSOLOV *et al.*, 2001), utilizando o programa Spartan'8, Wavefunction Inc., versão demonstrativa. As estruturas geométricas de mínimo de energia (entalpia) resultantes apontaram menor estabilidade do derivado clorado (-1529,4888 ua), em relação ao bromado (-3642,1096 ua) e uma maior carga atômica parcial (derivada do potencial eletrostático) sobre o carbono aromático na posição 4 do anel quinolínico substituído pelo átomo de cloro (0,164), em relação ao substituído por bromo (0,036). Não foram observadas diferenças significativas nos valores de energia de HOMO (*Highest Occupied Molecular Orbital*) [-9,54 (Cl) e 9,52 eV (Br)] e de LUMO (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*) [1,21 (Cl) e 1,17 eV (Br)].

Ao se analisar as estruturas moleculares de mínimo de energia pode-se verificar o maior raio atômico do bromo em relação ao cloro (Figura 16A), enquanto discretas diferenças se apresentaram nas superfícies eletrônicas de mapa de potencial eletrostático (Figura 16B) e de distribuição orbital de LUMO, sobre a densidade eletrônica total (Figura 16C). Nestes mapas observou-se que o átomo de carbono-4 ligado ao átomo de cloro mais suscetível, elétrica e estéricamente, ao ataque nucleofílico do que o substituído por bromo. Menor densidade eletrônica sobre o carbono 4 do composto 4-cloro pode ser visualizada pela maior extensão da cor azul clara (Figura 16B), assim como a maior suscetibilidade deste carbono ao ataque nucleofílico é representada pela área azul mais intensa (Figura 16C), localizadas sobre esta região.

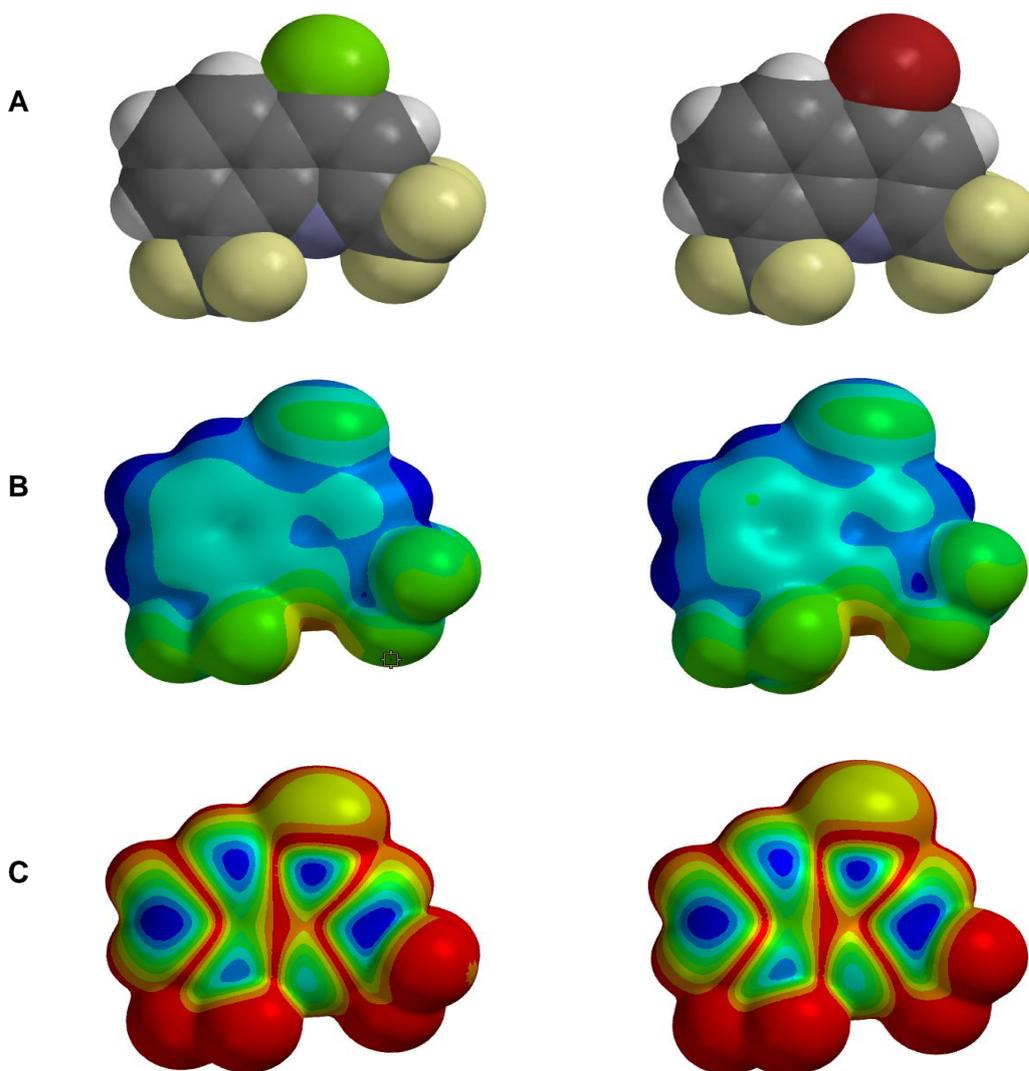


Figura 16. **A.** Estruturas de mínimo de energia dos compostos 4-cloro e 4-bromo-2,8-bis(trifluorometil)quinolina (cloro à esquerda e bromo, à direita), representadas empregando-se o modelo “*space filling*”. Cores dos átomos: carbono (cinza), nitrogênio (azul), cloro (verde), bromo (vermelho escuro), flúor (amarelo claro) e hidrogênio (branco). **B.** Mapas de

potencial eletrostático representados na faixa de -225 (vermelho intenso) a 130 (azul intenso) kcal/mol. **C.** Mapas de LUMO sobre a densidade eletrônica total na faixa de $-1,80 \cdot 10^{-08}$ (vermelho intenso) a 0,0022 (azul intenso) kcal/mol. Cálculos efetuados na função de base 6-31G*.

Com o objetivo de comprovar a reatividade das quinolinas halogenadas **30** e **60** foram feitas algumas reações de S_NAr com as aminas em questão. Observou-se que embora o **30** seja mais estável, o tempo reacional era muito maior, se comparado a **60**. Assim, optou-se por utilizar apenas o derivado clorado (**60**) imediatamente após a sua obtenção.

4.5 Reações com aminas aromáticas e saturadas.

Assim, procedeu-se à reação de S_NAr entre o intermediário **60** e as aminas saturadas secundárias **62-63**, cicloexilamina **64** e aminas aromáticas **65-73**. Estas reações foram acompanhadas por CCF, utilizando-se como eluente a mistura de acetato de etila:*n*-hexano (7:3).

Os produtos de S_NAr **40-55** e **58** foram obtidos em bons rendimentos e serão caracterizados a seguir.

Vale ressaltar que os espectros na região do infravermelho (IV) de todos os compostos apresentaram bandas relacionadas às deformações e estiramentos das ligações correspondentes às funções orgânicas presentes no núcleo trifluorometilquinolínico. Os compostos **43**, **46**, **49** e **50** apresentaram uma banda de intensidade fraca na região entre 3300-3500 cm⁻¹, correspondente à deformação axial de N-H em aminas secundárias. Já os compostos **40** e **41** apresentaram bandas nas regiões entre 2900-3000 cm⁻¹, relacionadas à deformação axial de C-H de alifáticos e bandas em 1400-1450 cm⁻¹ que correspondem à deformação angular de C-H, indicando a presença dos substituintes cíclicos saturados nos respectivos produtos.

A literatura relata que a presença de aminas secundárias pode ser confirmada por uma segunda banda na região de 1500-1580 cm⁻¹, correspondente à deformação angular de N-H. Estas deformações foram observadas nos compostos **46**, **49**, **50**.

Outra banda característica desta série de compostos está relacionada ao estiramento da ligação C-N do anel heterocíclico, observada entre 1580 e 1591 cm⁻¹ como banda forte e aguda. O deslocamento correspondente ao estiramento da ligação C-N, também característica deste núcleo heterocíclico, foi observada como uma banda com intensidade de média a fraca na região entre 1180-1421.

Os produtos **40** e **41** apresentam grupos amino terciários ligados ao anel heterocíclico que não absorvem na região do infravermelho.

A literatura indica que a região correspondente à ligação C-F é compreendida entre 1000-1400 cm^{-1} e a banda correspondente ao grupo CF_3 pode ser esperada entre 680-780 cm^{-1} . Todos os produtos com este grupamento apresentam, na maioria dos espectros, três bandas agudas com intensidade forte localizadas na região entre 1092-1155 cm^{-1} , referentes à deformação axial da ligação C-F. A confirmação da presença do grupo CF_3 pôde ser feita pela banda entre 720-780 cm^{-1} .

Os espectros de massas obtidos por CG-EM (70 eV) foram importantes para a identificação e caracterização dos produtos. Um fragmento comum, na maioria dos produtos, é a perda de $\bullet\text{F}$ do grupamento CF_3 , enquanto que nos compostos contendo metila (**51**, **53**, **56** e **58**) observou-se a perda de $\bullet\text{CH}_3$. Vale ressaltar que os fragmentos com relação massa-carga (m/z) com valores de 264 ou 265, referentes ao anel trifluorometilquinolínico foram observados para quase todos os compostos, porém com baixa intensidade. Todas as estruturas propostas foram confirmadas através da presença dos respectivos íons moleculares com 100% de abundância relativa ou por seus fragmentos de maior intensidade.

No que diz respeito aos espectros de RMN de ^1H (400 e 500 MHz) dos compostos trifluorometilquinolínicos **40-56** e **58**, estes foram analisados em $\text{DMSO}-d_6$ e apresentaram um simpleto para um hidrogênio em 7,40 ppm, correspondente ao carbono C-3, dois dupletos com um hidrogênio cada, em aproximadamente 8,50 ppm e 7,20 ppm, correspondentes aos carbonos C-7 e C-5, dos quais o hidrogênio do C-5 acopla com o hidrogênio do C-7 e vice-versa, além de um tripleto em aproximadamente 7,80 ppm, correspondente a um hidrogênio do C-6 que acopla com os hidrogênios dos carbonos C-5 e C-7, caracterizados na Figura 17.

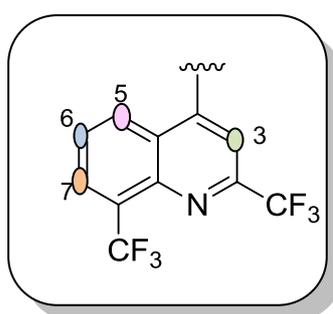


Figura 17: Numeração dos hidrogênios referentes aos carbonos: C-3, C-5, C-6 e C-7.

Ainda referindo-se ao núcleo trifluorometilquinolínico, podemos observar os deslocamentos químicos em torno de $-58,90$ ppm e $-67,00$ ppm para todos os compostos, referentes aos substituintes CF_3 presentes, respectivamente, nos carbonos 2 e 8 no anel quinolínico. O deslocamento em $-58,90$ ppm referente ao grupo CF_3 ligado ao carbono 2, que apresenta-se mais desblindado pelo fato de estar ligado a um carbono que, por sua vez,

está ligado diretamente a um heteroátomo de nitrogênio, quando comparado ao outro grupo CF_3 , que está ligado ao carbono 8 vizinhos a outros carbonos.

A literatura relata que o deslocamento químico do núcleo de ^1H é influenciado pela densidade eletrônica ao seu redor (efeito de blindagem diamagnética – σ_{diam}) e a densidade eletrônica é afetada pelos efeitos indutivos, efeito de ressonância e pela hibridização do átomo ao qual o núcleo está diretamente ligado. Quanto menor a densidade eletrônica (menor blindagem), maior será o seu deslocamento químico (LAMBERT & MAZZOLA, 2004).

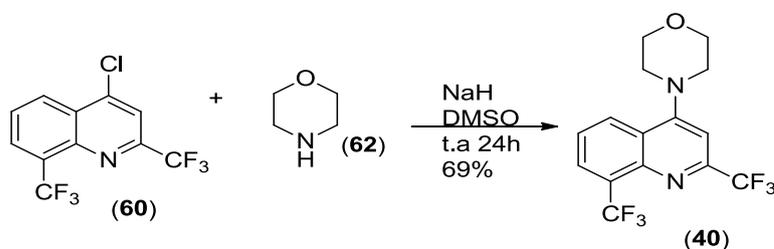
No que diz respeito aos substituintes no anel aromático, podemos observar que quanto mais eletronegativo ele for, menor será a densidade eletrônica sobre os hidrogênios (efeito de desblindagem paramagnética, σ_{diam}) e mais desblindados serão os respectivos sinais.

Substituintes doadores de elétrons localizados na posição *para* do anel aromático formam dois dupletos com multiplicidade igual a 2. No entanto, esses sinais encontram-se mais blindados devido à influência do OCH_3 , por exemplo, (efeito de blindagem diamagnética, σ_{diam}).

Mediante a abordagem geral, iremos agora caracterizar todos os compostos anteriormente citados pelos dados espectroscópicos e espectrométricos de cada um deles.

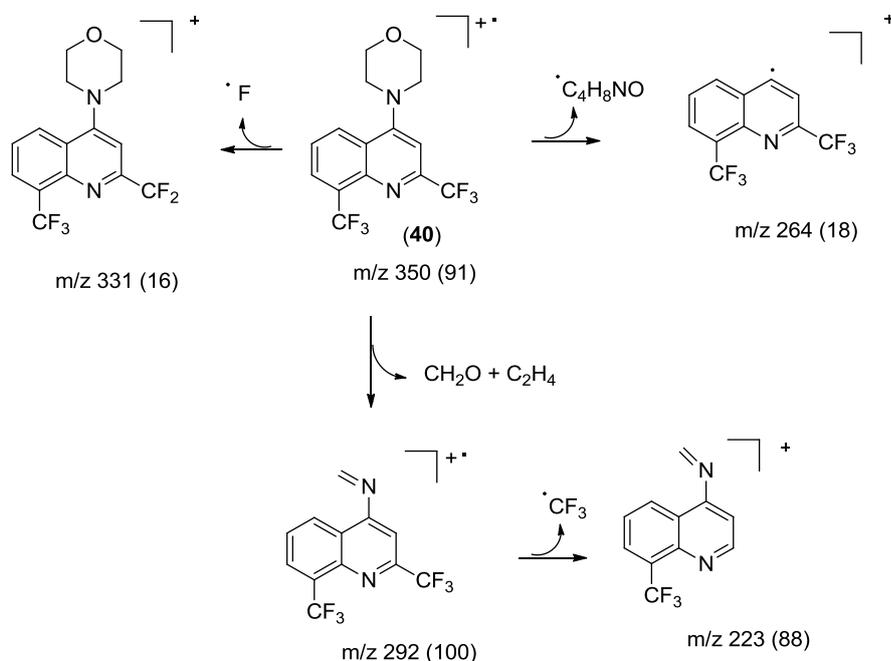
Cabe ressaltar, que esta reação de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ foi testada sem a adição de uma base, utilizando apenas o DMF como solvente à $120\text{ }^\circ\text{C}$ como relatado na literatura (KOZIKOWSKI *et al.*, 2006). Entretanto, não se obteve êxito. Tentou-se utilizar como base a trietilamina, mas não houve sucesso. Por este motivo, empregamos a metodologia já descrita anteriormente.

4.5.1 Caracterização de 4-(4-morfolinil)-2,8-bis(trifluorometil)-quinolina (40)



Esquema 22: Obtenção de 4-(4-morfolinil)-2,8-bis(trifluorometil)-quinolina (40).

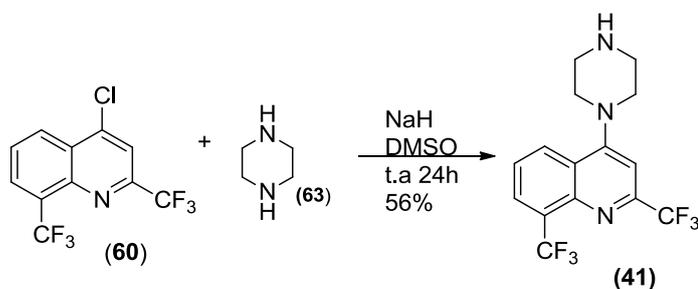
O espectro de massas obtido a partir de CG-EM do composto **40** (Esquema 23) apresentou íon molecular M^{\pm} 350, com a estrutura proposta para o produto. A presença do flúor pode ser confirmada pelos fragmentos m/z 331, 292 e 223, correspondentes a perda dos grupos $\bullet F$ e $\bullet CF_3$. O fragmento com valor de 264 indica perda de $\bullet C_4H_8NO$.



Esquema 23: Propostas de fragmentação para o composto **40**.

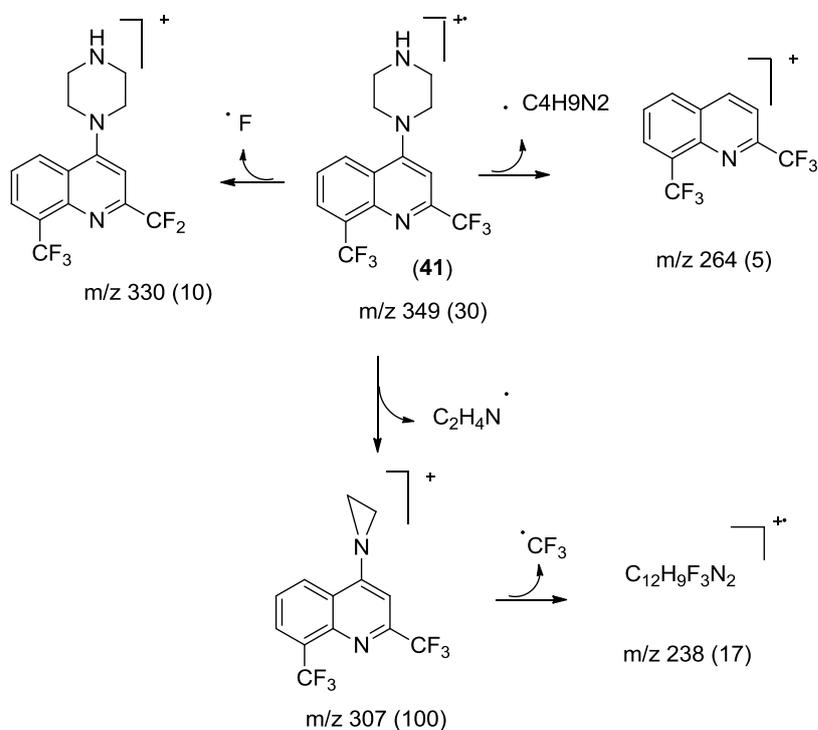
A discussão referente a caracterização por RMN deste composto será feita juntamente com os compostos **41** e **43**, mais adiante na Figura 18, por se tratarem de compostos cicloalifáticos.

4.5.2 Caracterização de 4-(4-piperazinil)-2,8-bis(trifluorometil)-quinolina (**41**)



Esquema 24: Obtenção de 4-(4-piperazinil)-2,8-bis(trifluorometil)-quinolina (**41**).

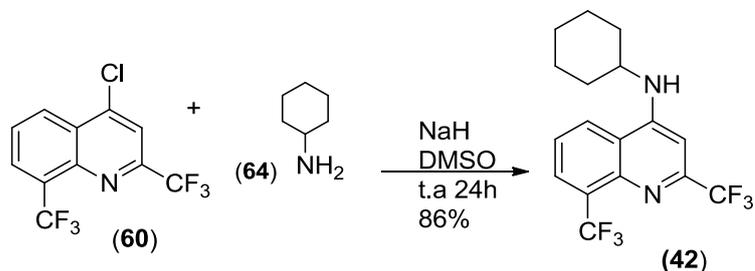
O composto **41** foi confirmado a partir do íon molecular M^+ 349, compatível com a estrutura proposta para o produto. Uma proposta de mecanismo de fragmentação está apresentada no Esquema 25.



Esquema 24: Proposta de fragmentação para o composto **41**.

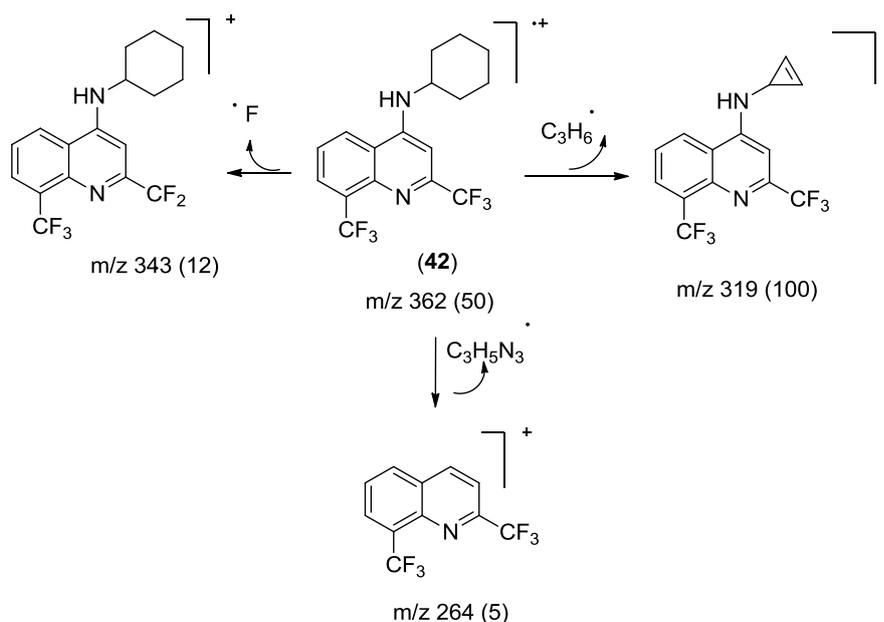
A discussão da caracterização por RMN deste composto será feita juntamente com os compostos **40**, **41** e **42**, mais adiante na figura 17, por se tratarem de compostos cicloalifáticos.

4.5.3 Caracterização de N-Ciclo-hexil-2,8-bis-(trifluorometil)quinolin-4-amina (42).



Esquema 26: Obtenção de N-Ciclo-hexil-2,8-bis-(trifluorometil)quinolin-4-amina (**42**).

O produto **42** foi caracterizado a partir do íon molecular M^{\ddagger} 362 e confirmado pelas respectivas quebras, que estão demonstradas no Esquema de fragmentação 27.



Esquema 27: Propostas de fragmentação para o composto **42**.

A caracterização e diferenciação dos produtos **40**, **41** e **42** por RMN de 1H foram feitas a partir de análise dos sinais presentes na região entre 1-4 ppm, característicos de compostos cicloalifáticos (Figura 18).

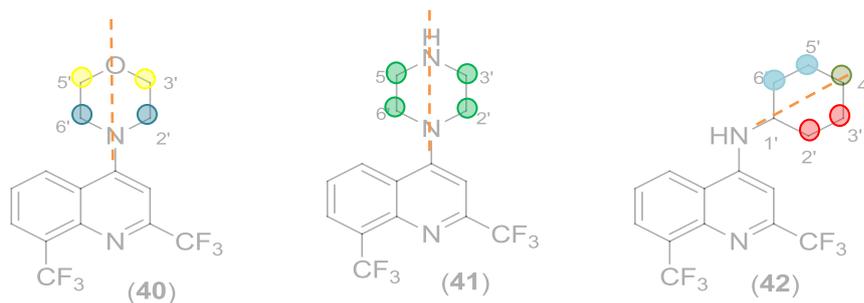


Figura 18: Numeração dos hidrogênios dos anéis substituintes nos compostos **40**, **41** e **42**.

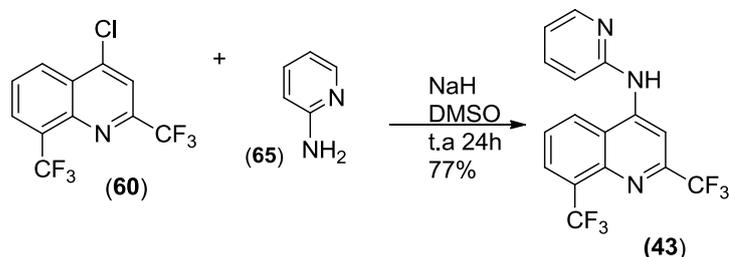
O produto **40**, além dos sinais característicos referentes ao núcleo trifluorometilquinolínico já abordados anteriormente, possui outras características. Os deslocamentos químicos dos carbonos metilênicos da morfolina podem variar de 40,00-70,00 ppm e são diretamente influenciados pelo efeito de campo exercido pelos heteroátomos. O primeiro sinal observado em 52,16 ppm, refere-se aos carbonos C-3' e C-5'. O sinal observado em 65,88 ppm refere-se aos carbonos C-2' e C-6'. Em relação ao espectro de RMN de ^1H foram observados dois sinais multipletos característicos de compostos cíclicos saturados. O primeiro sinal multipletto foi observado entre 3,26-3,34 ppm, correspondente a quatro hidrogênios metilênicos H-3', H-3'', H-5' e H-5''. O segundo sinal multipletto característico foi observado entre 3,91-3,80 ppm, correspondente aos quatro hidrogênios metilênicos H-2', H-2'', H-6' e H-6''.

No espectro do composto **41** foi observado um multipletto com oito hidrogênios entre 2,99-3,72 ppm, correspondente aos hidrogênios H-2', H-2'', H-3', H-3'', H-5', H-5'', H-6', H-6''. A sobreposição de sinais de hidrogênios pode ser explicada pela presença do eixo de simetria entre os heteroátomos N-1' e N-4'.

A literatura relata que as constantes de acoplamento axial-axial (ax-ax) são da ordem de 6-14 Hz. Já as constantes axial-equatorial (ax-eq) são da ordem de 0-5 Hz. Com base nesses dados, atribui-se o multipletto na faixa de 7,12-7,09 ppm ao hidrogênio H-4'_{eq} do composto **42**. A presença de um eixo de simetria na ciclohexilamina resultou em dois dupletos correspondentes aos hidrogênios H-2', H-3', H-5' e H-6'.

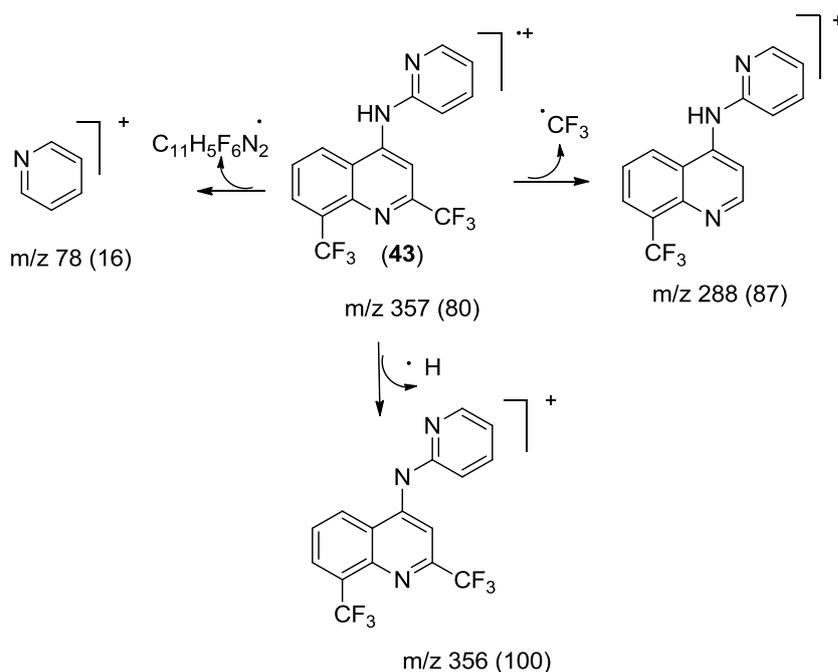
As análises de RMN ^{19}F (376 MHz) para os compostos **40**, **41** e **42** foram realizadas em DMSO- d_6 e apresentaram dois sinais característicos na região de - 58,00 a - 67,00 ppm, correspondentes aos átomos de flúor do grupo CF_3 .

4.5.4 Caracterização de N-(piridin-2-il)-2,8-bis (trifluorometil) quinolin-4-amina (43).



Esquema 28: Obtenção de N-(piridin-2-il)-2,8-bis (trifluorometil) quinolin-4-amina (**43**)

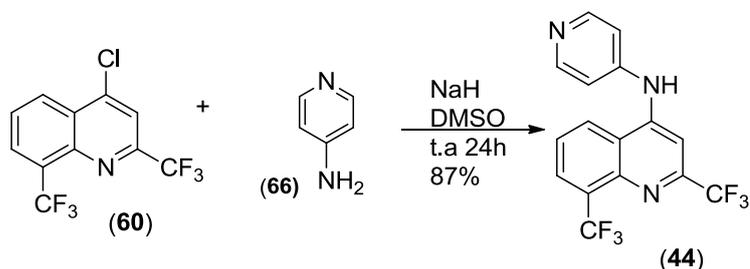
O produto **43** foi caracterizado pelo íon molecular $M^{\ddagger} 357$ e confirmado pelas respectivas quebras, que estão demonstradas no Esquema de fragmentação 29.



Esquema 29: Propostas de fragmentação para o composto **43**.

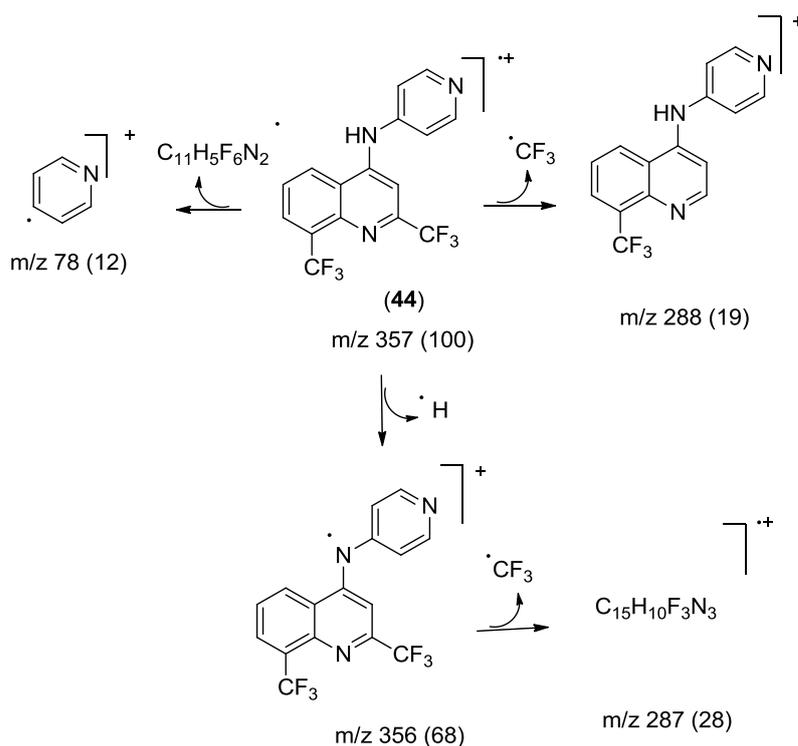
A discussão referente à caracterização por RMN deste composto será discutida juntamente com os compostos **44** e **45**, por se tratarem de moléculas heteroaromáticas nitrogenadas.

4.5.5 Caracterização de N- (piridin-4-il) - 2,8-bis (trifluorometil) quinolin-4-amina (44).



Esquema 30: Obtenção de N- (piridin-4-il) - 2,8-bis (trifluorometil) quinolin-4-amina (**44**).

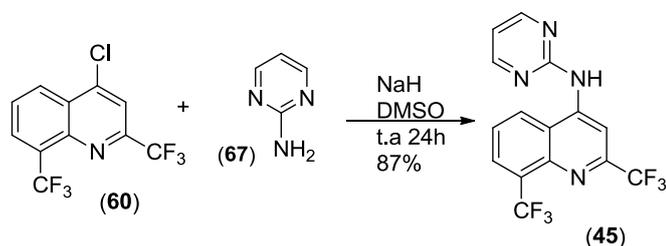
O produto **44** foi caracterizado pelo íon molecular M^+ 357 e confirmado pelos respectivos fragmentos, que estão demonstradas no Esquema 31.



Esquema 31: Propostas de fragmentação para o composto **44**.

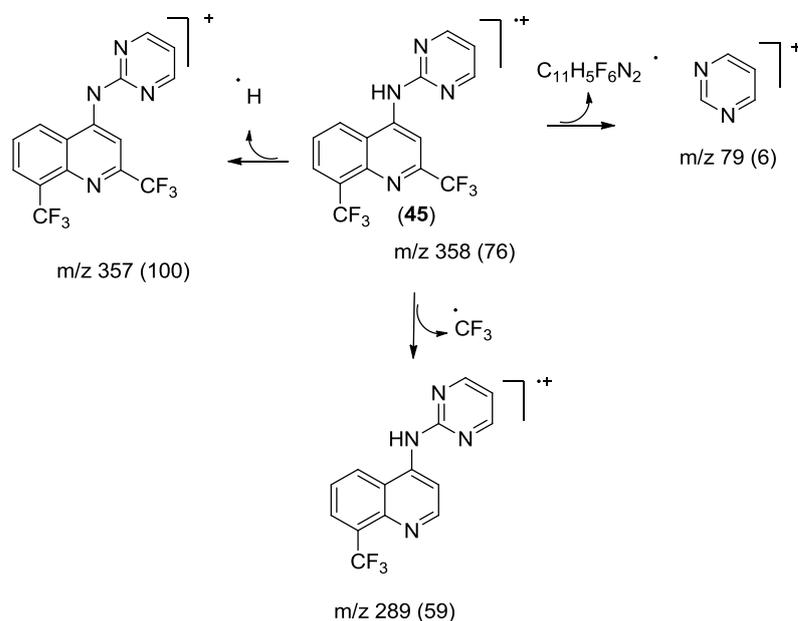
A discussão referente à caracterização por RMN deste composto será abordada juntamente com os compostos **43** e **45**, para uma comparação entre o anel benzênico e os heteroaromáticos nitrogenados.

4.5.6 Caracterização de *N*-(pirimidin-2-il)-2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (45).



Esquema 32: Obtenção de *N*-(pirimidin-2-il)-2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (**45**).

O produto **45** foi caracterizado pelo íon molecular M^{\ddagger} 358 e confirmado pelas respectivas quebras, que estão demonstradas no Esquema de fragmentação 33.



Esquema 33: Proposta de fragmentação para o composto **45**.

Comparando-se os espectros de RMN dos compostos **43**, **44**, **45** (Figura 19) observamos que a diferença nos deslocamentos químicos está relacionada à presença do nitrogênio no anel aromático nestes compostos, onde carbonos e hidrogênios vizinhos a este átomo encontram-se em frequências mais altas (ppm), ou seja, de menor blindagem.

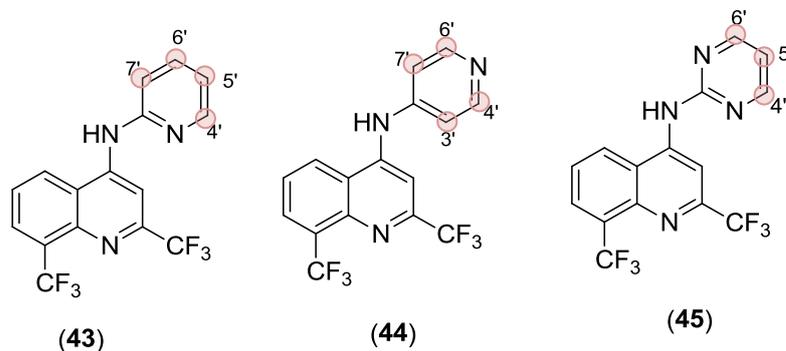
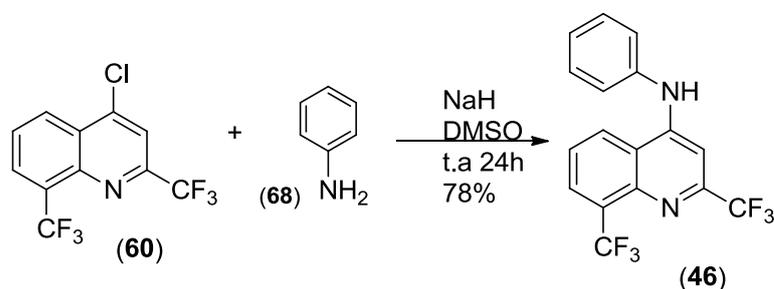


Figura 19: Numeração dos hidrogênios dos anéis substituintes nos compostos **43**, **44**, **45**.

Observou-se que, nos três compostos, os hidrogênios dos carbonos vizinhos ao átomo de nitrogênio apresentaram valores de deslocamentos químicos equivalentes. Hidrogênios vizinhos à nitrogênio em *orto* apresentou valor de deslocamento 8,43 ppm, e quando em *para*, apresentam-se em 8,52 ppm, sendo mais desblindados. No composto **45**, com a presença de dois átomos de nitrogênio no anel, o deslocamento foi de 8,76 ppm, sendo o mais desblindado de todos os outros.

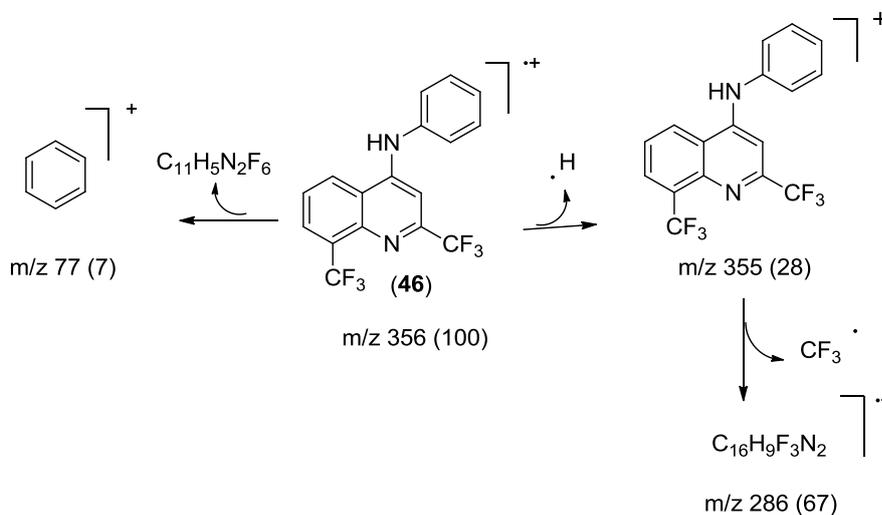
No composto **44** observou-se a presença de dois hidrogênios na região de 7,40 ppm, referentes a um duplete dos hidrogênios de C-3' e C-7'; já no composto **45**, o duplete característico refere-se aos hidrogênios dos carbonos C-4' e C-6'.

4.5.7 Caracterização de N-fenil-(2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (**46**).



Esquema 34: Obtenção de N-fenil-(2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (**46**).

O produto **46** foi caracterizado pelo íon molecular M^{\ddagger} 356 e confirmado pelas respectivas quebras, que estão demonstradas no Esquema de fragmentação 35.



Esquema 35: Propostas de fragmentação para o composto **46**.

No espectro do produto **46** (Figura 20) foram observados um duplete e dois tripletos na região de aromático, correspondentes a cinco hidrogênios. A sobreposição entre os sinais referentes aos hidrogênios H-2' com H-5' e H-3' com H-6' ocorre devido ao eixo de simetria entre os carbonos C-1' e C-4'.

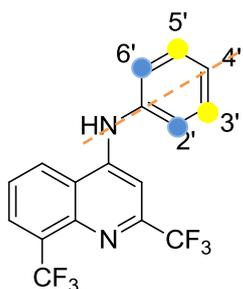


Figura 20: Numeração dos hidrogênios 2', 3', 4', 5' e 6' do composto **46**.

A partir da análise das estruturas canônicas da anilina (Figura 21), podemos observar que as posições dois e quatro são ricas em elétrons, ou seja, possuem maior densidade eletrônica.

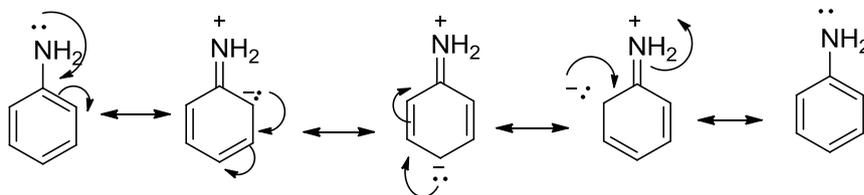
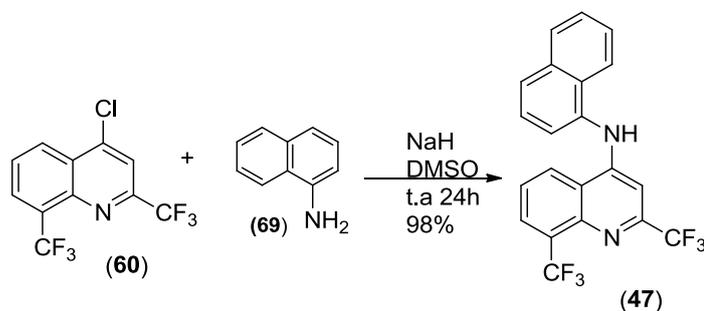


Figura 21: Estruturas canônicas da anilina.

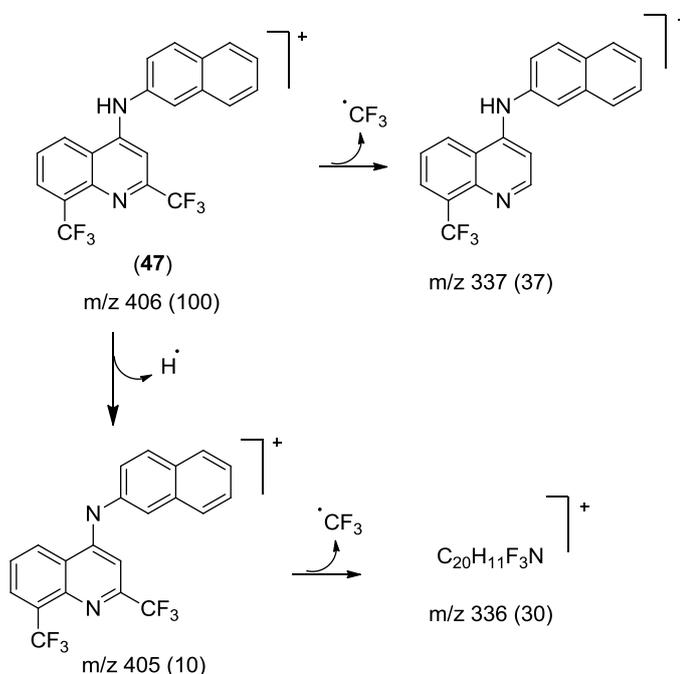
Desta forma, espera-se que os sinais referentes aos hidrogênios H-4', H-2' e H-6' do produto **46** estejam mais blindados do que o sinal correspondente aos hidrogênios H-3' e H-5'. Então foi observado um tripleto em 7,32 ppm, que corresponde ao hidrogênio H-4', referente ao acoplamento a três ligações de distancia do hidrogênio H-4' com os hidrogênios H-3' e H-5' ($^3J = 10\text{Hz}$). O sinal duplete em 7,52 ppm, com constante de acoplamento de $^3J = 10\text{Hz}$, foi atribuído ao acoplamento dos hidrogênios H-2' e H-6' com os hidrogênios H-3' e H-5'. O último tripleto, em 7,44 ppm, refere-se ao acoplamento dos hidrogênios H-3' e H-5' com os hidrogênios H-2', H-4' e H-6' com $^3J = 10\text{Hz}$.

4.5.8 Caracterização de N-(naftalen-2-il)-(2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (**47**).



Esquema 36: Obtenção de N-(naftalen-2-il)-(2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (**47**).

O produto **47** foi caracterizado pelo íon molecular $M^{\pm} 406$ e confirmado pelas respectivas quebras, que estão demonstradas no Esquema de fragmentação 37.



Esquema 37: Propostas de fragmentação para o composto **47**

O espectro do produto **47** apresentou na região de aromático um duplo duplete em 8,03 ppm, correspondente ao acoplamento a três ligações de distância do hidrogênio H-3' com o hidrogênio H-4' ($^3J = 8,5\text{Hz}$) e a quatro ligações com o hidrogênio H-9' ($^4J = 2\text{Hz}$). O multiplete na faixa de 7,59-7,70 ppm corresponde aos hidrogênios H-5', H-6', H-7' e H-8' (Figura 22).

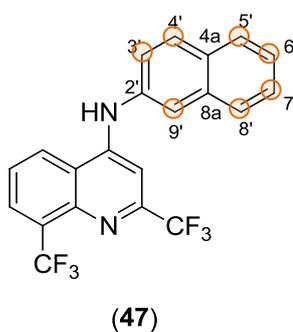
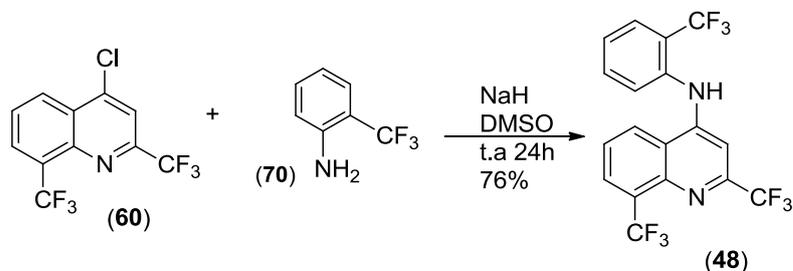


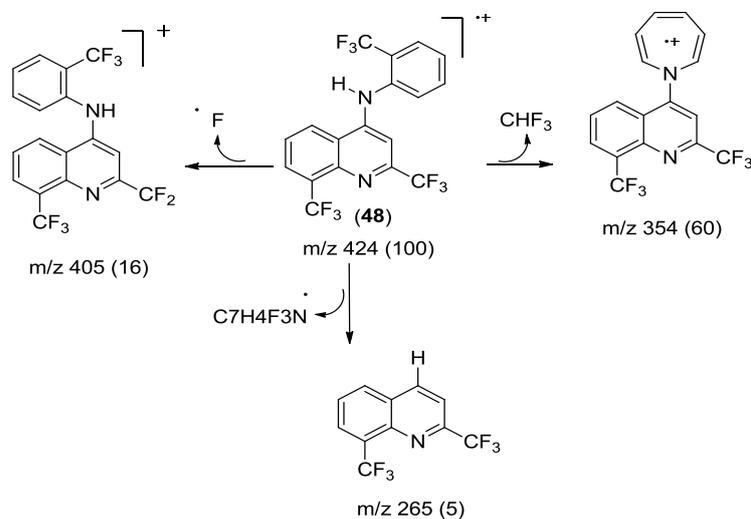
Figura 22: Numeração dos hidrogênios do composto **47**.

4.5.9 Caracterização de 2,8-bis(trifluorometil)-N-[2-(trifluorometil)fenil]-quinolin-4-amina (48).



Esquema 38: Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)-N-[2-(trifluorometil)fenil]-quinolin-4-amina (**48**)

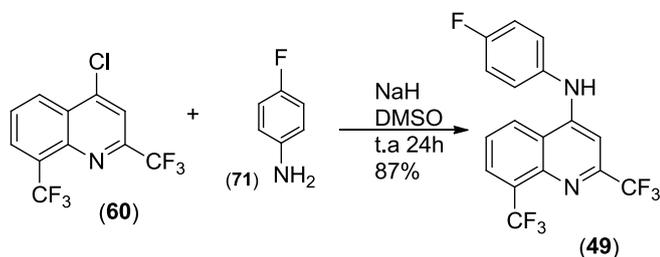
O produto **48** foi caracterizado pelo íon molecular M^+ 424 e confirmado pelas respectivas quebras, que estão demonstradas no Esquema de fragmentação 39.



Esquema 39: Propostas de fragmentação para o composto **48**.

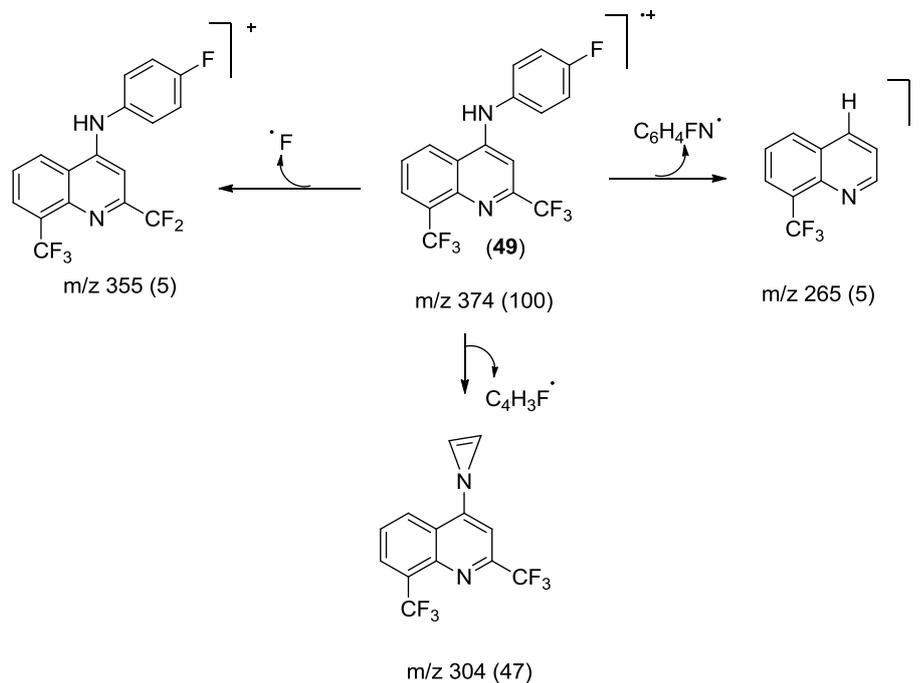
A discussão referente a caracterização por RMN deste composto, será discutida juntamente com os compostos **49**, **50** e **51**, por terem anéis benzênicos com diferentes substituintes.

4.5.10 Caracterização de N-(4-fluorofenil)-2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (49).



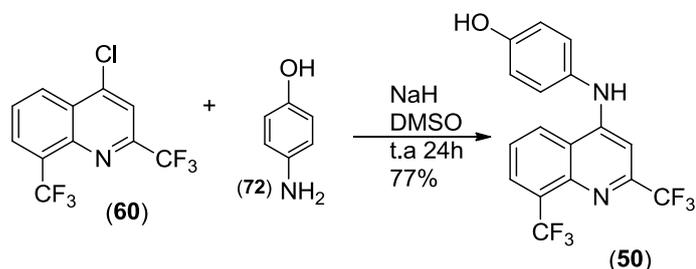
Esquema 40: Obtenção de N-(4-fluorofenil)-2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (**49**)

O produto **49** foi caracterizado pelo íon molecular M^{\ddagger} 374 e confirmado pelas respectivas quebras, que estão demonstradas no Esquema de fragmentação 41.



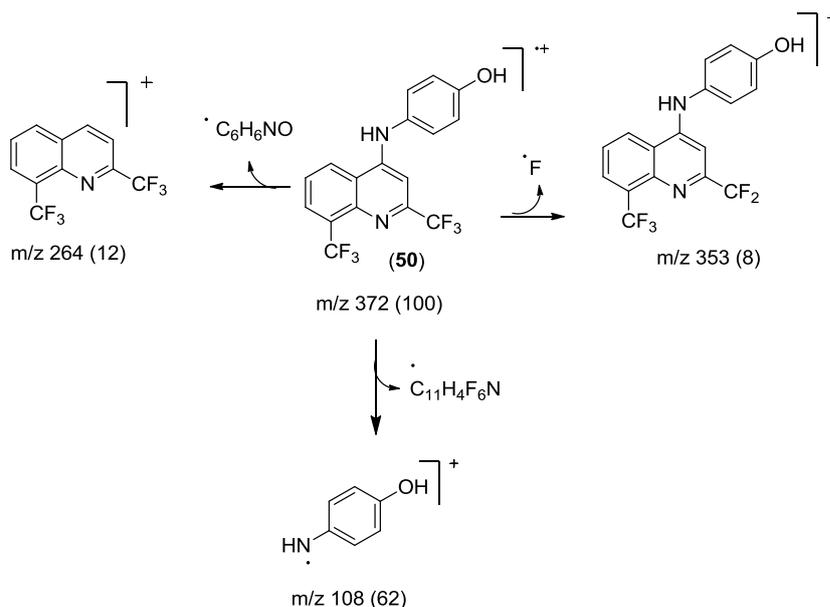
Esquema 41: Propostas de fragmentação para o composto **49**.

4.5.11 Caracterização de 4-amino-fenol-(2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (50).



Esquema 42: Obtenção de 4-amino-fenol-(2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (**50**))

O produto **50** foi caracterizado pelo íon molecular $M^{\ddagger} 372$ e confirmado pelas respectivas quebras, que estão demonstradas no Esquema de fragmentação 43.



Esquema 43: Propostas de fragmentação para o composto **50**.

Os produtos **49** e **50** apresentaram em seus espectros dois dupletos referentes a quatro hidrogênios aromáticos (Figura 23). No entanto, os deslocamentos observados para os dupletos são diferenciados devido à eletronegatividade dos substituintes, localizados na posição *para* do anel aromático. Quanto mais eletronegativo for o substituinte, menor será a densidade eletrônica sobre os hidrogênios e mais desblindados serão os respectivos sinais.

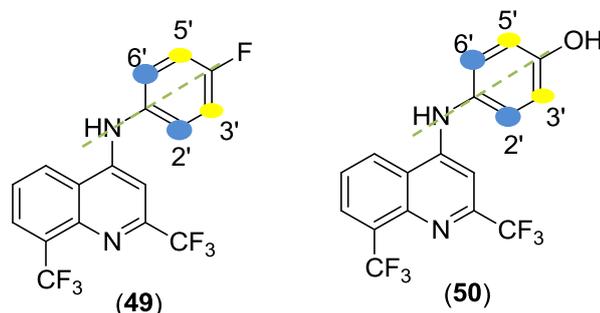
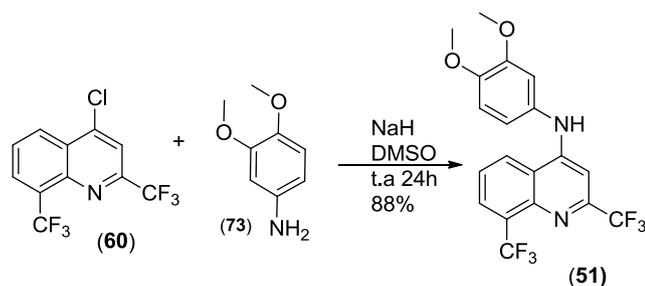


Figura 23: Numeração dos hidrogênios dos compostos **49** e **50**.

Para o produto **49** foram observados dois dupletos mais desblindados em 7,40 e 7,51 ppm com $^3 J = 8,7$ Hz. No entanto, no produto **50** foram observados dois dupletos mais blindados em 6,70 e 7,05 ppm com $^3 J = 8,7$ Hz. Em ambos os espectros, o primeiro sinal corresponde aos hidrogênios H-2' e H-6' e o segundo aos hidrogênios H-3' e H-5'.

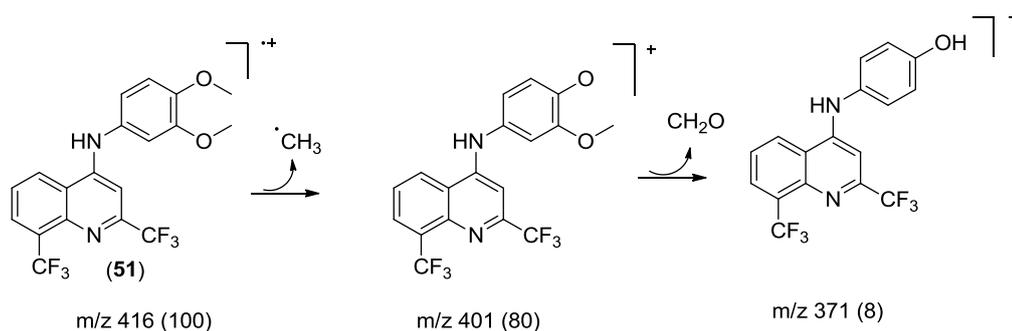
O fato do átomo de flúor ^{19}F possuir número de spin igual a $\frac{1}{2}$ faz com que o acoplamento H-F obedeça às mesmas regras de multiplicidade do acoplamento H-H; no entanto, as constantes de acoplamento apresentarão maiores valores.

4.5.12 Caracterização de *N*-(3,4-dimetoxifenil)-2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (**51**).



Esquema 44: Obtenção de *N*-(3,4-dimetoxifenil)-2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-amina (**51**).

O produto **51** foi caracterizado pelo íon molecular $M^{\ddagger} 416$ e confirmado pelas respectivas quebras, que estão demonstradas no Esquema de fragmentação 45.



Esquema 45: Propostas de fragmentação para o composto **51**.

O produto **51** apresenta em sua estrutura dois grupos doadores de elétrons localizados nas posições *para* e *meta* do anel aromático, diferente do produto **48**, o qual apresenta em *orto* um grupo retirador de elétrons (Figura 24).

A influência dos substituintes é facilmente observada nos espectros dos produtos **51** e **48**.

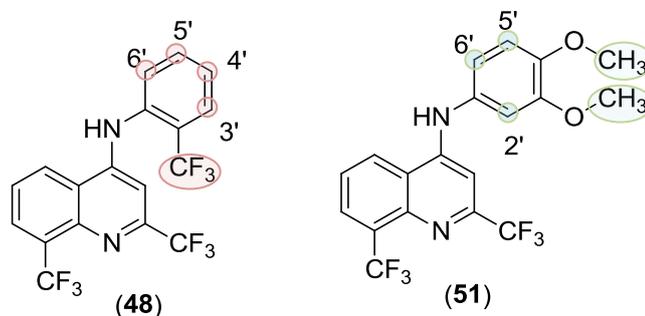


Figura 24: Numeração dos hidrogênios dos compostos **48** e **51**.

Para o produto **48** foi observado um duplete mais desblindado em 7,97 ppm com $^3J = 8,0$ Hz, referente ao hidrogênio do carbono C-3', vizinho ao grupo retirador de elétrons CF_3 .

O produto **51** apresenta, em sua estrutura, dois grupos doadores de elétrons em *para* e *meta*, os quais influenciam diretamente os hidrogênios vizinhos, deixando-os mais blindados (efeito de blindagem diamagnética, σ diam). Porém, o hidrogênio do carbono C-2', um simpleto com 7,09 ppm, será menos blindado em relação aos outros por estar sofrendo a influência do carbono vizinho ligado a um nitrogênio.

Neste composto também se observou dois sinais simpletos, em 3,76 ppm e 3,81 ppm, com multiplicidade igual a 3 cada, correspondente a metila dos carbonos C-3' e C-4'.

Baseado nestes resultados pode-se concluir que a metodologia utilizada mostrou-se eficiente.

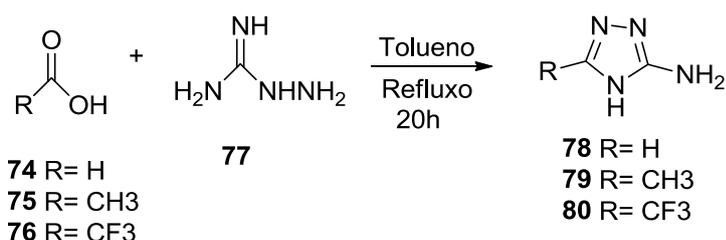
As reações com intermediário **60** foram realizadas utilizando-se como nucleófilo diferentes aminas aromáticas mono e di substituídas, além das aminas saturadas.

Ao final das reações, quase todos os compostos precipitaram na forma pura no meio reacional. Os compostos **47** e **51** tiveram a necessidade de estarem passando por um processo de purificação. A técnica de escolha foi a recristalização, utilizando uma mistura de solventes MeOH/H₂O (1:1), obtendo-se o produto puro com rendimento final em torno de 80% e 70%, respectivamente.

Para dar continuidade a série dos novos compostos trifluorometilquinolínicos, fez-se necessário a síntese dos intermediários triazólicos e tiadiazólicos para obtenção de **52**, **53**, **54** e **58**.

4.6. Obtenção de 3-amino-5-R-1H-1,2,4-triazóis

O núcleo amino triazólico pode ser obtido por diversas metodologias (SJOSTEDT & GRINGAS, 1946; HEITKE & MCCARTY, 1974; MULICAN *et al*, 1993). Neste trabalho, a preparação dos precursores sintéticos 3-amino-5R-1H-1,2,4-triazóis foi realizada com base na metodologia descrita por MISHRA & SHAKYA, 1990 e CARVALHO, 2000. Esta reação consiste na condensação entre os respectivos ácidos **74**, **75** e **76** e o bicarbonato de aminoguanidina (**56**), em tolueno e sob refluxo (Esquema 46).



Esquema 46: obtenção de 3-amino-5-R-1H-1,2,4-triazóis

Os compostos **78**, **79** e **80** foram obtidos com sucesso e com bons rendimentos, sem que houvesse a necessidade de purificação.

Cabe ressaltar que estes aminotriazóis obtidos vêm sendo largamente utilizados em nosso grupo de pesquisa. Desta forma, não houve a necessidade da caracterização destes compostos por RMN ¹H e ¹³C, mas os dados de espectrometria de massas e os pontos de

fusão encontrados para **78,79** e **80** foram compatíveis com os da literatura e estão descritos na Tabela 4 (MISHRA, 1990; CARVALHO, 2006).

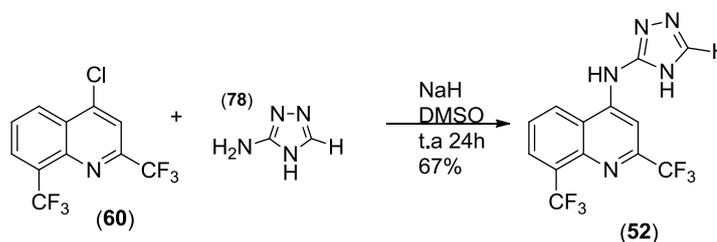
Tabela 4. Dados dos precursores sintéticos 3-amino-5-R-1*H*-1,2,4-triazólicos.

COMPOSTO	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)	Ponto de fusão (°C) da literatura (Mishra, 1990)	(m/z) (%)
78	92	158-159	159-160	84 (100)
79	80	151-152	151-153	98 (100)
80	95	99	98-100	52 (100)

4.6.1. Reações com núcleos amino triazóis.

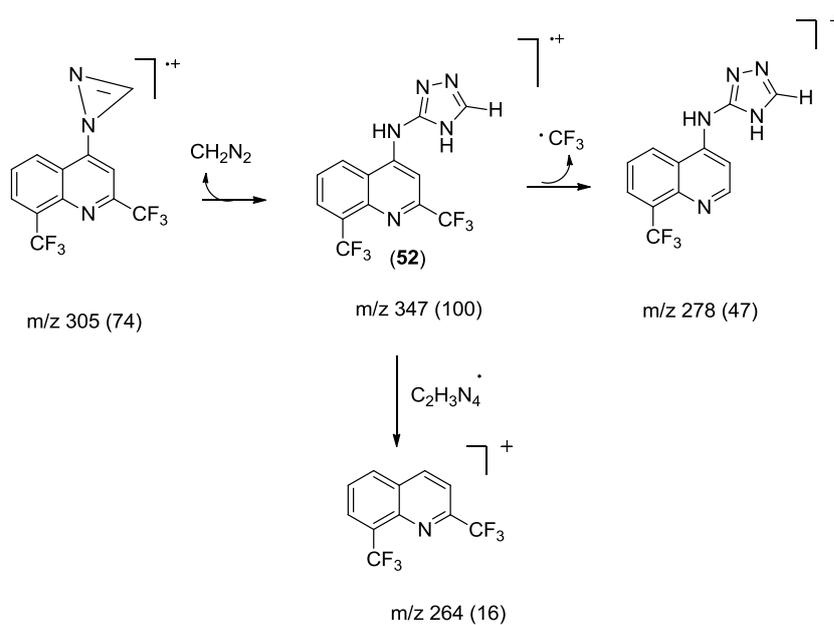
Após obtenção os compostos **78**, **79**, **80**, deu-se sequência as reações do tipo S_NAr para obtenção dos compostos **52**, **53**, **54** e **58**, com bons rendimentos, utilizando-se a metodologia empregada por Carvalho, 2000.

4.6.1.1. Obtenção de *N*-(4*H*-1,2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)-quinolin-4-amina (**52**).



Esquema 47: Obtenção de *N*-(4*H*-1,2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)-quinolin-4-amina (**52**).

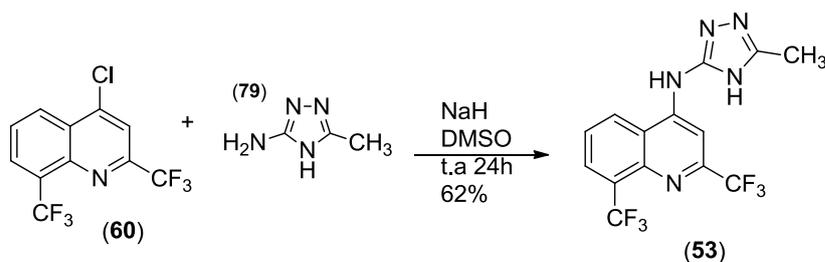
O produto **52** foi caracterizado pelo íon molecular M⁺ 347 e confirmado pelas respectivas quebras, que estão demonstradas no Esquema de fragmentação 48.



Esquema 48: Propostas de fragmentação para o composto **52**.

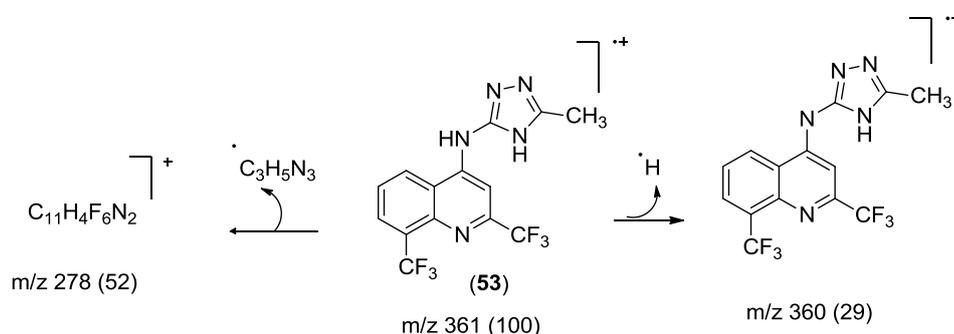
A discussão referente a caracterização por RMN deste composto será discutida juntamente com os compostos **53**, **54** e **58**, por serem todos 1,2,4-triazóis.

4.6.1.2 Obtenção de *N*-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)-quinolin-4-amina (**53**).



Esquema 49: Obtenção de *N*-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)-quinolin-4-amina (**53**).

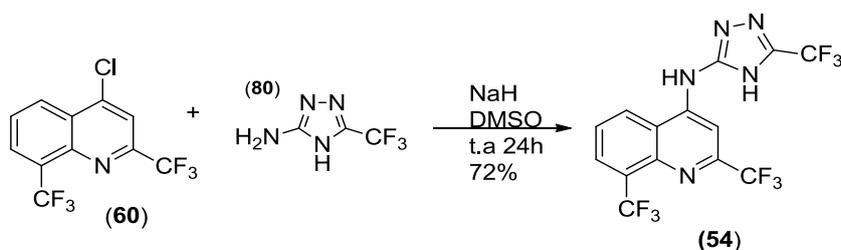
O produto **53** foi caracterizado pelo íon molecular M^{\ddagger} 361 e confirmado pelas respectivas quebras que estão demonstradas no Esquema de fragmentação 50.



Esquema 50: Propostas de fragmentação para o composto **53**.

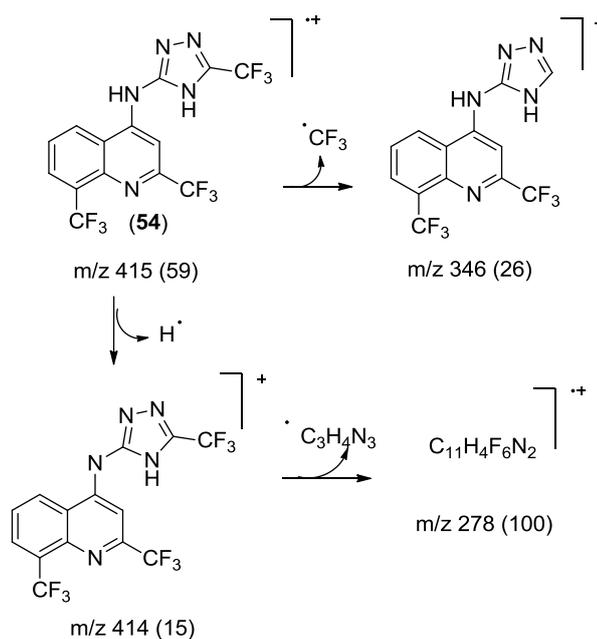
A discussão referente a caracterização por RMN deste composto será discutida juntamente com os compostos **52**, **54** e **58**, por se tratarem de diferentes substituintes no anel 1,2,4-triazólicos .

4.6.1.3. Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)-*N*-(5-trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-quinolin-4-amina (**54**).



Esquema 51: Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)-*N*-(5-trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-quinolin-4-amina (**54**).

O produto **54** foi caracterizado pelo íon molecular M^{\ddagger} 415 e confirmado pelas respectivas quebras, que estão demonstradas no Esquema de fragmentação 52.



Esquema 52: Propostas de fragmentação para o composto **54**.

A discussão referente a caracterização por RMN deste composto, será discutida juntamente com os compostos **52**, **53** e **58**, por se tratar de diferentes substituintes no anel 1,2,4-triazólico.

4.6.1.4 Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)-*N*-(5-trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-aminoquinolina (**58**).

No decorrer das reações de SNAr com as amina triazólicas, observou-se por CG (M^+ 624) a formação de um segundo produto, com percentagem de 27%, em relação ao produto principal **53**, sugerindo a formação de um aduto (Figura 25). Estas reações acontecem com excesso da amina (5:1 eq) e este subproduto foi apenas observado quando a adição da 4-cloroquinolina **60** era efetuada de forma mais rápida.

Com o objetivo de identificar tal subproduto, realizou-se outra reação adicionando-se **60** em excesso de 3:1 da amina e de uma única vez. Com este procedimento observou-se a formação do subproduto em 96%, além de outro subproduto, com mesma massa, em 4%, sugerindo a formação de um segundo aduto isomérico (Figura 26).

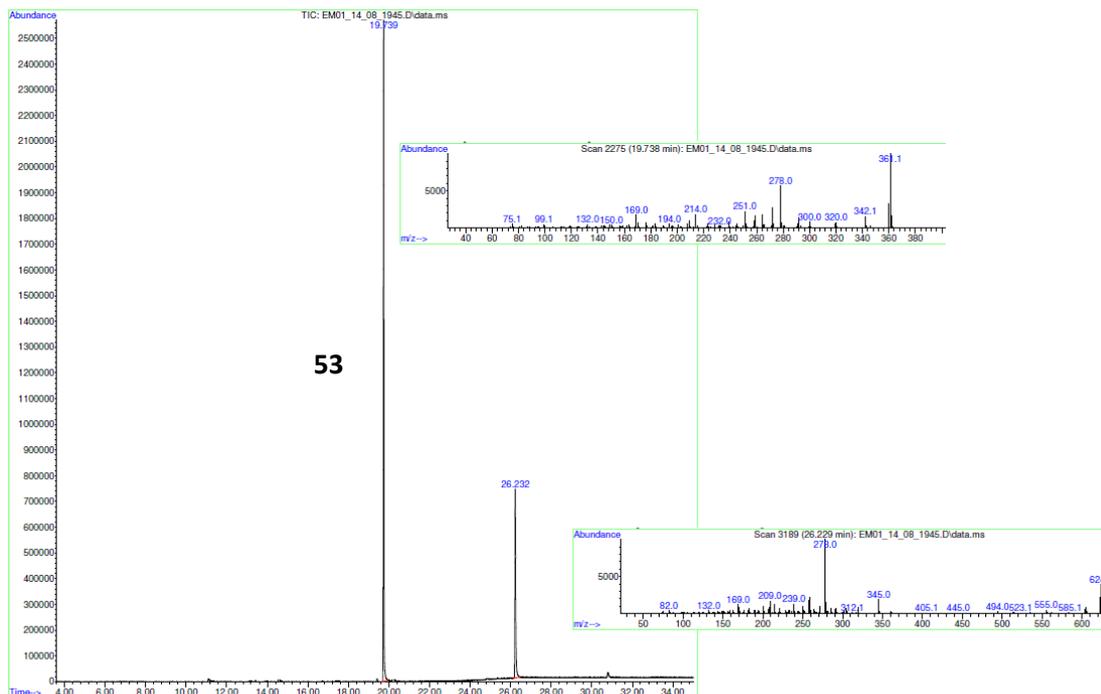


Figura 25: Cromatograma da reação de SNAr de **40** por **58** em 1:5 eq.

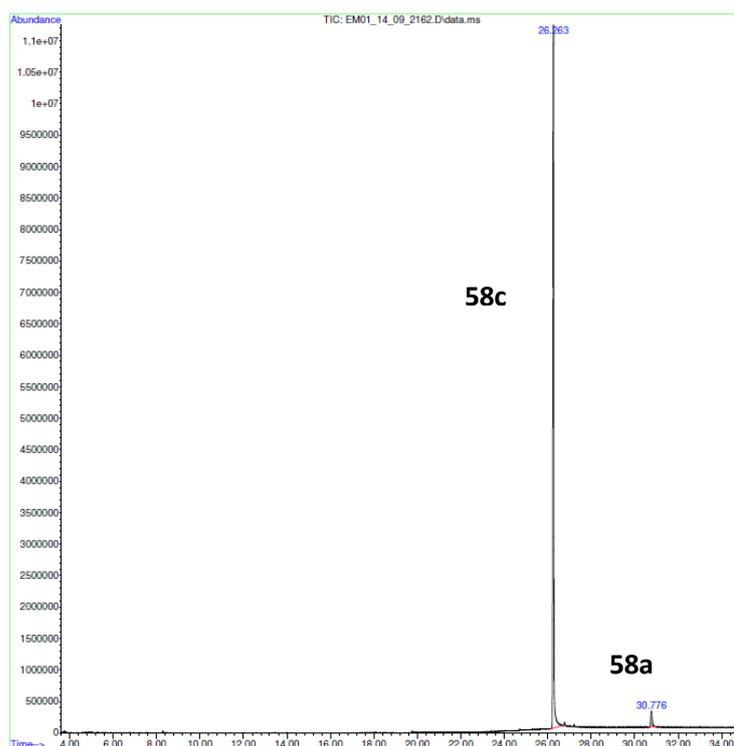
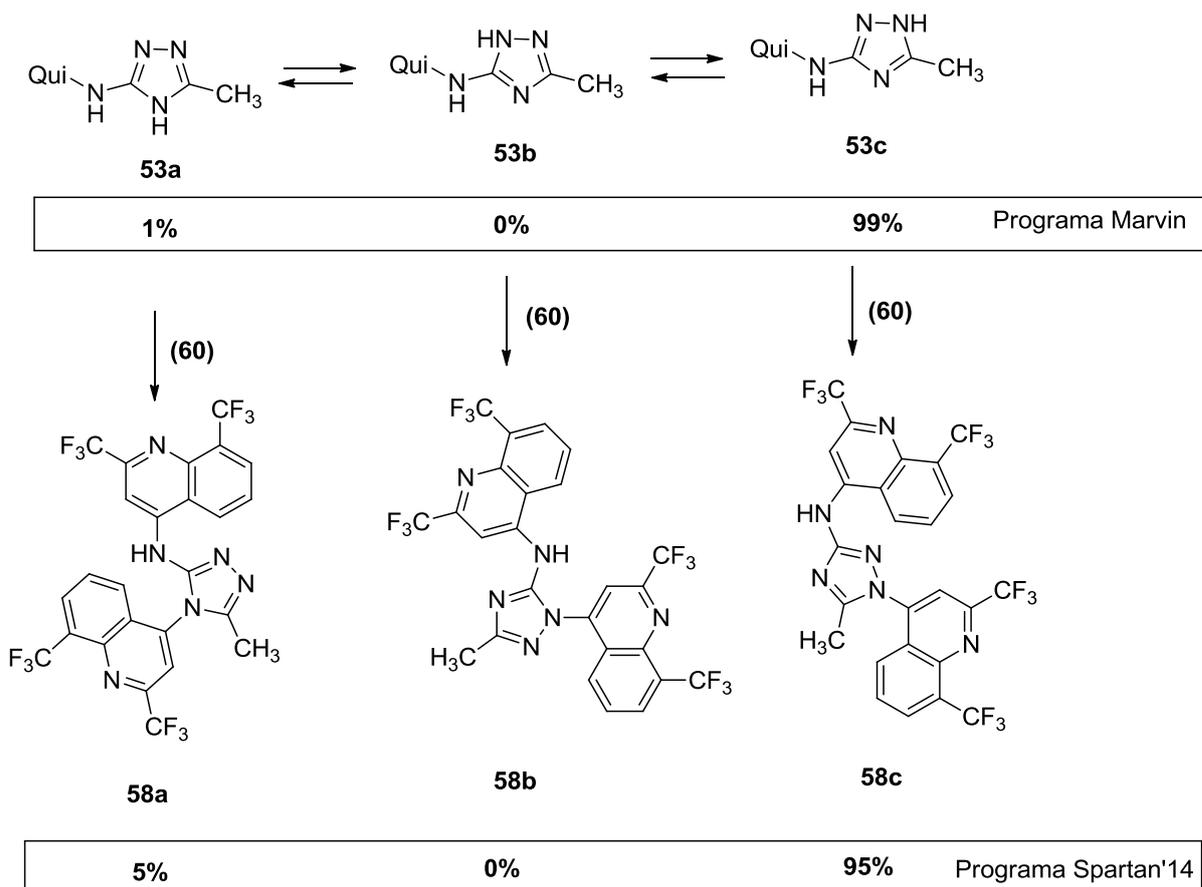


Figura 26: Cromatograma da reação de SNAr de **60** por **79** em 3:1 eq.

A avaliação teórica dos possíveis tautômeros de **53** foi feita inicialmente no programa Marvin (licença acadêmica, versão 14.8.25.0,2014) e mostrou acentuada diferença na distribuição deles. O tautômero **53c**, em 99%; **53a**, em 1% e **53b** em 0%

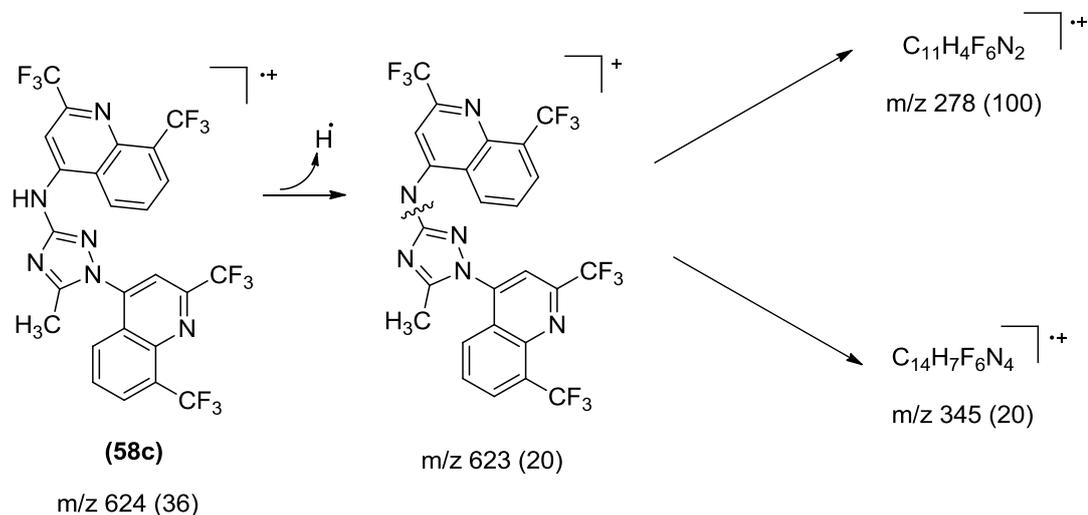
(Esquema 53). Na avaliação teórica dos possíveis isômeros de **53** através do programa Spartan'14 obteve-se o tautômero **53c**, em 95%; **53a**, em 5% e **53b** em 0%. Tomando por base estes cálculos teóricos, pode-se sugerir a estrutura **58c** para o aduto predominante, em 96% e de seu isômero **58a** em 4% (Esquema 53). A confirmação precisa da estrutura poderá ser posteriormente definida através de cristalografia de Raio X.



Esquema 53: Possíveis adutos **58a-c**, a partir dos tautômeros **53a-c**, utilizando análise teórica.

A mistura de **58c** (96%) e **58a** (4%) foi analisada e os dados encontram-se na Tabela 20 e nos Esquemas 54 e 55.

O produto majoritário **58c** apresentou íon molecular $M^{\ddagger} 624$ e a proposta de fragmentação para ele está apresentada no Esquema 54.



Esquema 54: Propostas de fragmentação para o composto **58**.

Na caracterização por RMN de ^{13}C dos compostos **52**, **53**, **54** e **58** foi observada a influência dos substituintes neste anel (Figura 27).

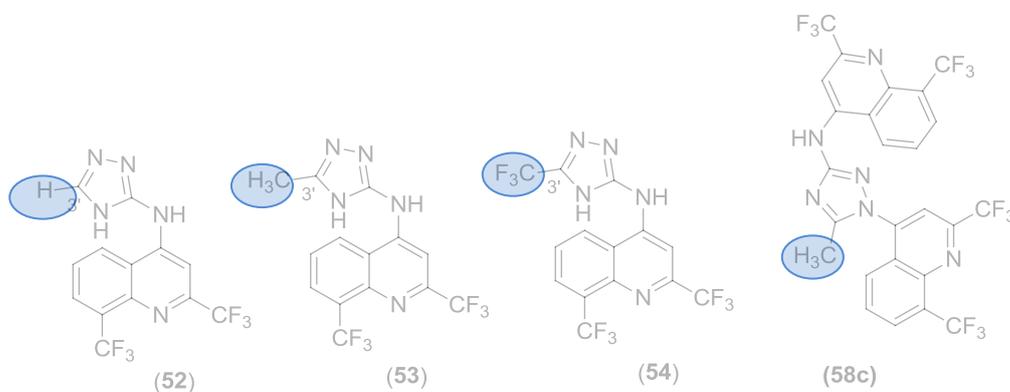


Figura 27: Numeração dos substituintes no anel triazólico.

O composto **52**, com substituinte H, apresentou sinal em 165,77 ppm de maior intensidade, por ser um carbono terciário, enquanto o substituinte CH_3 do composto **53**, apresentou o sinal característico da metila em 12,59 ppm e o carbono quaternário C-3' em 156,08 ppm, com menor intensidade. O substituinte CF_3 , presente no composto **54**, mostrou seu deslocamento químico em 159,56 ppm, estando mais desblindado ao ser comparado com a metila do composto **53**, pois grupos retiradores de elétrons, como CF_3 , podem

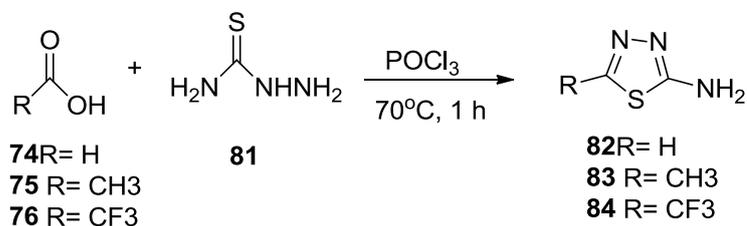
deslocar a frequência de carbonos e hidrogênios ligados a estes grupos para áreas mais altas, de menor blindagem. O composto **58c** também apresentou um grupo doador de elétrons (CH₃), assim como no composto **53**, porém aqui a metila teve deslocamento químico de 14,44 ppm, um pouco maior que no composto **53**. A diferença entre eles está relacionada à presença de mais dois grupos CF₃ em sua estrutura, os quais podem estar influenciando todo o composto. O carbono ligado a metila mostrou deslocamento químico em 162,09 ppm, um pouco maior do que no composto **53**, fato este explicado pela influência dos grupos CF₃ presentes neste anel, exercendo efeito de menor blindagem.

Baseado nos resultados até aqui apresentados, pode-se concluir que a metodologia utilizada mostrou ser eficiente.

Ao final das reações, a maioria dos produtos precipitaram puros no meio reacional. Porém, para os compostos **53** e **54**, houve a necessidade de se realizar purificação em placa preparativa, utilizando-se como eluente: hexano /acetato de etila (8:2). Após este processo os compostos **53** e **54** foram obtidos puro, em rendimentos de 50% e 62%, respectivamente.

4.6.2 Obtenção de 3-amino-5-R-1H-1,3,4-tiadiazólicos.

O núcleo amino tiadiazólico pode ser obtido por diversas metodologias que estão descritas na literatura (SJOSTEDT & GRINGAS, 1946; HEITKE & MCCARTY, 1974; MULICAN *et al*, 1993). Neste trabalho, a preparação dos precursores sintéticos 3-amino-5R-1H-1,3,4-tiadiazóis foram realizadas com base na metodologia descrita por MISHRA & SHAKYA, 1990 e CARVALHO, 2000., respectivamente. Esta reação consiste na condensação entre os respectivos ácidos **74**, **75** e **76** e a tiosemicarbazida (**81**), em oxiclreto de fósforo (POCl₃) destilado (Esquema 55).



Esquema 55: Obtenção de 3-amino-5R-1H-1,3,4-tiadiazóis.

Os compostos **82**, **83** e **84** foram obtidos com sucesso e com bons rendimentos, sem que houvesse a necessidade de purificação dos mesmos.

Cabe também ressaltar que estes amino tiadiazóis obtidos vêm sendo largamente utilizados em nosso grupo de pesquisa. Desta forma, não houve a necessidade das suas caracterizações por RMN ^1H e ^{13}C .

Dados espectrométricos e os pontos de fusão encontrados para **82**, **83** e **84** foram compatíveis com os da literatura e estão descritos na Tabela 5 (MISHRA, 1990; CARVALHO, 2000).

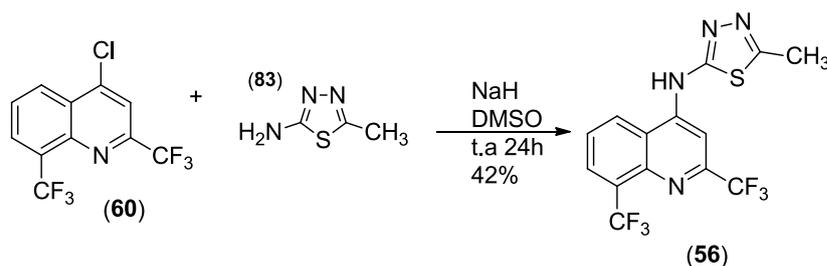
Tabela 5. Dados dos precursores sintéticos 3-amino-5-R-1*H*-1,3,4-tiadiazólicos.

COMPOSTO	Rendimento (%)	Ponto de fusão (°C)	Ponto de fusão (°C) da literatura	M ⁺ (m/z, %)
82	90	190-192	190-192	101(100)
83	88	229-231	228-230	115(40)
84	94	215-218	216-218	169 (100)

4.6.3. Reações com núcleos amino tiadiazóis.

Após obtenção os compostos **82**, **83** e **84**, deu-se sequência as reações do tipo SNAr para obtenção dos compostos **55**, **56** e **57** em bons rendimentos, utilizando a metodologia empregada por Carvalho, 2000.

4.6.3.1 Obtenção de N-(2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (**56**).



Esquema 56: Obtenção de N-(2,8-bis(trifluorometil)quinolin-4-il)-5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-amina (56)

Quando se comparam os valores obtidos no composto **56** (Figura 28), observa-se que a frequência do deslocamento químico da metila, um grupo doador de elétrons, foi mais alta (15,16 ppm) quando comparada ao grupo ligado a triazolo do composto (**58**). Isso se deve ao fato do elemento enxofre (S), presente no composto **56**, ser mais eletronegativo, o que acaba exercendo influência de desblindagem, tendo assim o carbono ligado ao grupo doador CH₃ e vizinho ao (S) um deslocamento químico de 159,21 ppm.

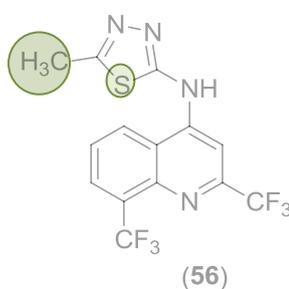


Figura 28: Numeração do substituinte CH₃ no anel tiadiazólico.

Ao final da reação, o produto precipitou puro no meio reacional, não havendo necessidade de purificação.

4.6.3.2 Tentativa de obtenção dos compostos 55 e 57.

As reações de S_NAr envolvendo o composto **60** com os intermediários **82** e **84** foram realizadas sem sucesso.

No que se refere ao composto **55**, este foi obtido impuro. Pelo espectro de CG-EM identificou-se a presença do intermediário **82** e produtos de degradação.

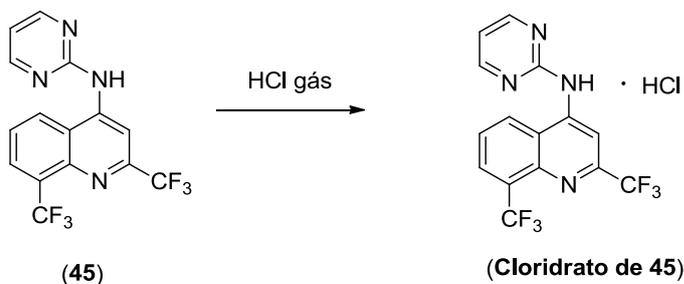
Foram tentadas purificação por coluna cromatográfica e placa preparativa, porém não se obteve sucesso, o composto sofreu degradação.

Na tentativa de obtenção de **57**, observou-se apenas produtos de degradação. Conclui-se então que esta metodologia utilizada não foi adequada para a obtenção dos compostos trifluorometilquinolinicos com substituintes tiadiazólicos **55** e **57**, mas o produto **56** foi obtido em 42% rendimento.

4.6.4. Obtenção do Cloridrato de *N*-(2-piridinil)-2,8-bis(trifluorometil)-4-aminoquinolina (**45**) Esquema 57.

Com o intuito de se avaliar a atividade antimalárica, *in vivo*, da molécula **45**, na sua forma de sal, fez-se a obtenção do seu cloridrato, tal como é a mefloquina. Cabe ressaltar que os resultados biológicos *in vitro* obtidos até aquele momento apresentavam esta molécula como a mais promissora.

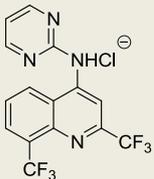
Assim, o composto **45** foi obtido em maior quantidade e fez-se a adição do gás HCl ao meio reacional. Foi obtido o produto esperado, na forma sólida, em coloração branca, em 92% de rendimento.



Esquema 57: Obtenção do cloridrato de **45**.

A confirmação do produto foi feita por espectroscopia na região do infravermelho, por ponto de fusão e verificando a sua solubilidade em água (Tabela 6).

Tabela 6: Caracterização do composto **cloridrato de 45**.

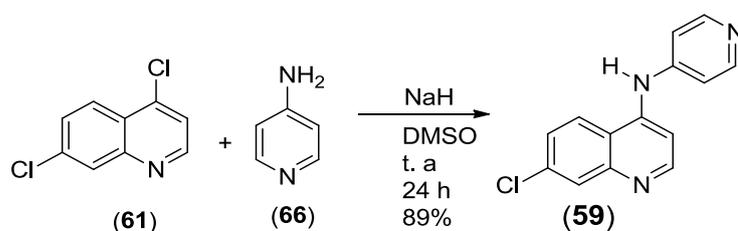
Produto	Dados do Infravermelho (cm ⁻¹)	Ponto de Fusão (°C) de (45)	Ponto de Fusão (°C) de (58)
	3117 (ν def. axial de amina), 1580 (ν C=C), 1502-1532 (ν NH def. angular de amina), 1284 (ν CN), ν 1105, 1119 e 1152 (ν CF def. axial de flúor), 734 (ν CF ₃).	118-120	159-160

Neste trabalho foram sintetizados 29 compostos, sendo 9 intermediários e 19 produtos finais, dos quais 14 são inéditos **42- 45, 47- 49, 51- 54, 56, 58 e 59**.

4.6.5. Obtenção de 7-cloro-*N*-(4-piridinil)-4-amino-quinolina (**59**)

Objetivando a comparação da importância dos substituintes no anel quinolínico fez-se a obtenção do composto 7-cloro-*N*-(4-piridinil)-4-amino-quinolina (**59**), visando comparar a sua atividade biológica à do seu análogo **44**.

Tal como descrito para os produtos obtidos anteriormente, esta também é uma reação de S_NAr entre 4,7-dicloroquinolina (**61**) e 4-aminopiridina (**66**), em presença de "dimethyl sodium". A reação foi acompanhada por CCF, utilizando-se como eluente a mistura de n-hexano e acetato de etila (8:2) e o produto foi obtido puro e com rendimento de 89% (Esquema 58).

**Esquema 58:** Reação para obtenção do composto **59**.

A caracterização do produto **59** por RMN de ^1H e ^{13}C foi feita a partir de análise dos sinais presentes nas regiões entre 7-9 ppm, característico de compostos aromáticos (Figura 29).

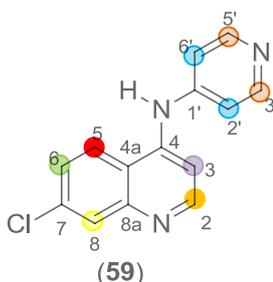


Figura 29: Assinalamento dos hidrogênios e carbonos do composto **59**.

Observando a estrutura do composto **59**, podemos observar que os hidrogênios mais blindados correspondem ao sinal multiplete dos hidrogênios H-2' e H-6', pois estes acoplam com H-3' e H-5', mesmo com três ligações de distancia. A diferença entre eles refere-se aos hidrogênios H-3' e H-5' estarem mais desblindados por conta do efeito promovido pelo nitrogênio vizinho a eles.

Tratando-se dos hidrogênios e carbonos presentes no anel quinolínico destaca-se o hidrogênio referente em C-2, por ser o mais desblindado, carbono este, vizinho ao heteroátomo nitrogênio que sofre efeito de ressonância com o outro nitrogênio localizado no carbono 4 deste mesmo anel. Entre os carbonos vizinhos ao átomo de cloro presente no carbono 7 do anel quinolínico, podemos observar que não só os carbonos, mas também seus hidrogênios sofreram influência deste heteroátomo. O carbono C-8 foi mais desblindado em comparação ao carbono C-6 pelo fato dele estar mais próximo de outro heteroátomo que, neste caso, é o nitrogênio que exerce efeito de desblindagem.

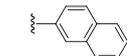
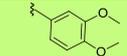
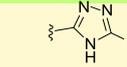
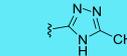
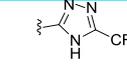
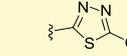
4.7. Avaliações biológicas

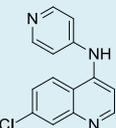
Os 19 derivados trifluorometilquinolínicos foram submetidos à avaliação biológica, *in vitro*, quanto à atividade inibitória do *Plasmodium falciparum* e citotoxicidade. Três deles foram avaliados *in vivo* como antimaláricos. Os ensaios foram realizados no Centro de Pesquisas René Rachou/CPqRR da FIOCRUZ, no setor de Testagem de Drogas, do laboratório de Malária, sob a coordenação da Dra. Antoniana Ursine Krettli.

4.7.1. Resultados das avaliações biológica e citotóxica *in vitro*

Os resultados dos ensaios da atividade anti-*Plasmodium falciparum* e da citotoxicidade dos 18 derivados trifluorometilquinolínicos (40-58) e do 7-cloroquinolínico (59) estão apresentados na Tabela 7.

Tabela 7: Dados da avaliação *in vitro* da atividade contra o clone W_2 de *Plasmodium falciparum*, da atividade de citotoxicidade em células renais de macaco e o Índice de Seletividade (IS) dos 18 compostos comparados à mefloquina.

Compostos	IC ₅₀ <i>Plasmodium falciparum</i> Anti-HRP2 (μ M)	Hipoxantina (μ M)	MDL ₅₀ BGM (μ M)	IS
40 	574,7	Inativa	6.758	Inativa
41 	31,51	31,51	6	Tóxico
42 	11,08	-	82,12	Tóxico
43 	19,6	-	250	13
44 	8,40	-	1000	119
45 	8,37	-	1000	119
46 	27,08	28,08	8	Tóxico
47 	9,60	-	12,31	Tóxico
48 	31,01	33,01	8	Tóxico
49 	16,04	16,04	250	Tóxico
50 	24,19	24,19	250	Tóxico
51 	4,8	-	129,80	27
52 	3,76	5,76	8	Tóxica
53 	0,083	-	11,07	133
54 	11,56	-	84,29	Tóxico
56 	1,85	-	1,56	Tóxico

 58	0,000011	-	0,95	86.363
 59	11,76	-	784,31	66,68
MEFLOQUINA	0,084	0,084	16,9	200

IC₅₀= Concentração de inibição de 50% de crescimento parasitário , MDL₅₀= Dose mínima letal para 50% das células, IS= índice de Seletividade (MDL₅₀ / IC₅₀).

Analisando os resultados preliminares obtidos dos testes *in vitro* anti-*Plasmodium falciparum* e de citotoxicidade, atenta-se para o composto **58** que é o mais promissor, com atividade biológica em escala nanomolar e com alto IS.

Na comparação das atividades antiparasitária e citotóxica entre **44** e **59**, o análogo trifluorometilado **44** mostrou ambas as atividades, biológica e toxicológica, superiores ao clorado **59**.

O composto **53** apresentou resultado comparável à mefloquina, enquanto **44**, **45** e **51** foram ativos e com bons IS (Figura 30 e Tabela 7).

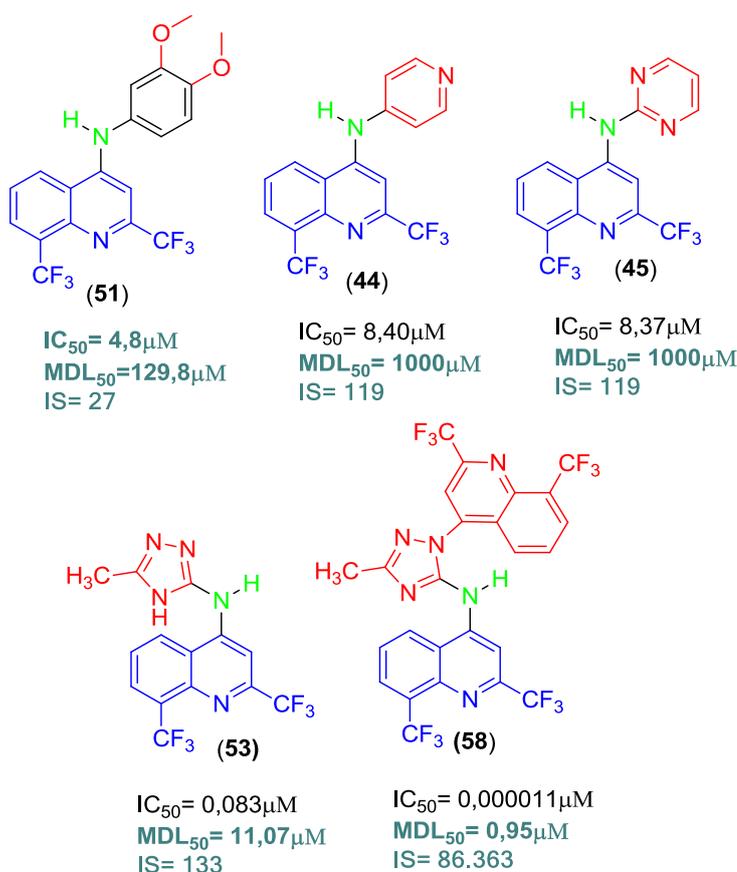


Figura 30: Moléculas mais promissoras em testes *in vitro* anti-*Plasmodium falciparum* e de citotoxicidade.

Visando estabelecer a relação estrutura-atividade antimalárica e citotóxica, podem-se descrever as seguintes observações:

Comparando os resultados biológicos apresentados para os compostos **40** e **41**, observa-se a importância do grupo N-H entre o anel trifluorometilquinolínico e o anel cíclico saturado (Tabela 7). Os compostos contendo aminas terciárias saturadas cíclicas mostraram-se pouco ativos (**40**) ou inativos (**41**), diferente do composto **42**, que contém o grupo N-H, o qual apresentou maior atividade antiplasmódica (Figura 31), podendo-se então associar a maior atividade biológica à presença do grupo NH ligado ao carbono 4 do anel trifluorometilquinolínico. Outro fato importante é a falta de liberdade conformacional dos compostos **40** e **41**, quando comparado ao composto **42**. A presença do espaçador NH confere ao composto **42** certa liberdade de rotação, que **40** e **41** não têm, tornando-os mais rígidos. Esta característica pode interferir na interação dos compostos **40** e **41** com a biomacromolécula receptora.

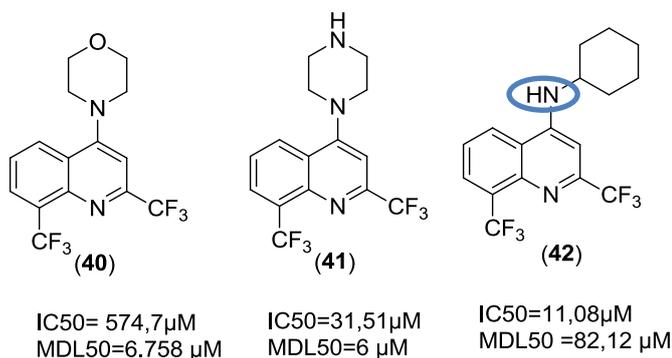


Figura 31: Dados comparativos de atividade antimalárica entre os compostos **40**, **41** e **42**.

Sabe-se que fármacos estruturalmente semelhantes, diferenciando-se apenas por um átomo ou posição que ocupa na molécula, podem apresentar diferenças quanto as suas propriedades físico-químicas e, conseqüentemente, atividade biológica.

Os diferentes resultados apresentados para os compostos **48**, **49**, **50** e **51** nos permite analisar a influência dos substituintes no anel aromático (Figura 32).

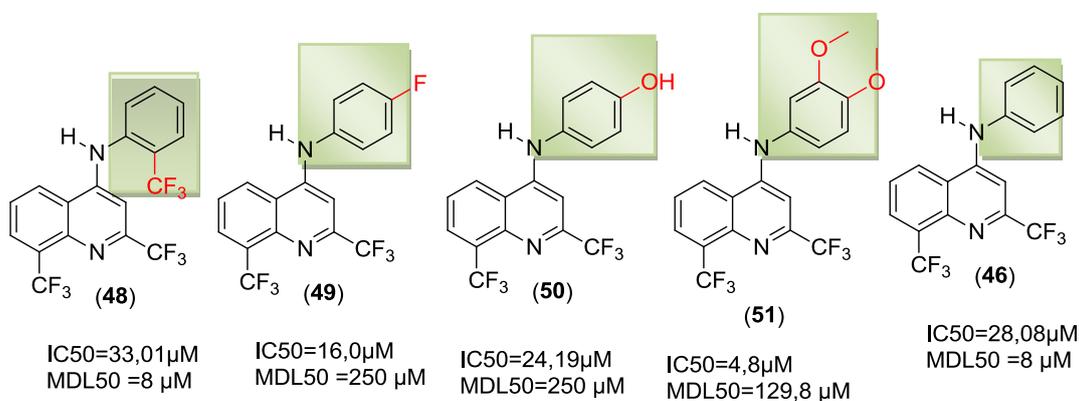


Figura 32: Dados comparativos de atividades entre os compostos **48**, **49**, **50**, **51** e **46**.

Comparando os compostos **49** e **50**, que apresentam diferentes grupos na posição *para* do anel aromático, observa-se que **49** foi mais ativo que **50** (Tabela 7). Este fato pode estar associado à natureza eletrônica destes substituintes. O composto **49** possui grupo retirador de elétrons (F), enquanto **50** apresenta um grupo doador de elétrons (OH). Vale ressaltar que o composto **49**, por ter em sua estrutura mais um heteroátomo eletronegativo como o flúor, terá um efeito indutivo mais forte promovido por ele.

Quando o substituinte ocupa a posição *orto* no anel aromático em **48**, observa-se que este foi menos ativo do que os compostos com substituintes em *para*, mesmo pertencendo a grupos retiradores de elétrons (Figura 32).

Analisando os anéis aromáticos como substituintes, podemos observar diferença significativa entre os compostos **46** e **47** (Figura 33). O composto **47**, contendo o grupo naftilamina, apresentou atividade superior ($IC_{50}=9,6\mu M$) quando comparada ao **46** ($IC_{50}=28,08\mu M$)

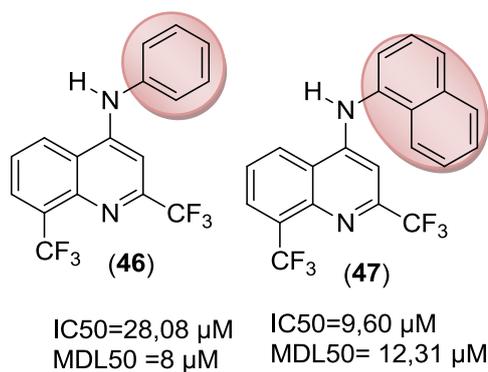


Figura 33: Dados comparativos de atividades entre **46** e **47**.

No que diz respeito aos compostos aromáticos nitrogenados **43**, **44** e **45** (Figura 34), podemos observar que o composto **44**, que apresenta um nitrogênio na posição *para* no anel aromático, mostrou ser mais ativo quando comparado ao composto **43**, cujo nitrogênio se encontra na posição *orto* do anel aromático.

A presença de mais um nitrogênio no anel substituinte, mesmo que estes estejam na posição *orto*, acarretou o favorecimento da atividade *in vitro*. Cabe ressaltar que **45** teve atividade promissora igualmente comparável ao composto **44**.

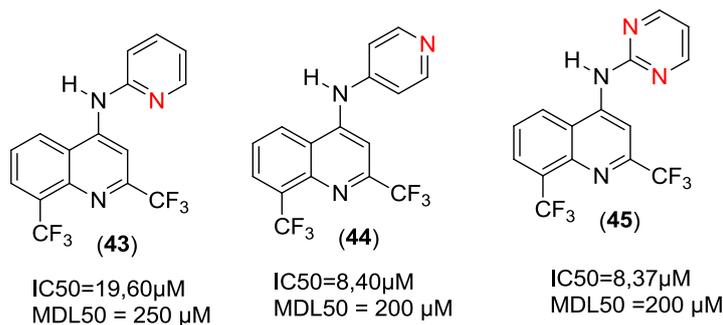


Figura 34: Influência nas posições do nitrogênio no anel aromático.

Entre inúmeros sistemas heterocíclicos conhecidos com atividade biológica, destacam-se os anéis nitrogenados, em especial, os triazóis (**52**, **53**, **54** e **58**) e tiadiazóis (**55**) (Figura 35), presentes na grande maioria dos fármacos e em estruturas de aminoácidos naturais como tirosina, histidina, triptofano e fenilalanina (BARREIRO & FRAGA, 2008). Podem também participar de processos de reconhecimento molecular de um ligante com seu biorreceptor-alvo por interações eletrostáticas do tipo dipolo-dipolo, também conhecidas como empilhamento- π . Interações deste tipo podem ser resultantes da aproximação espacial de um sistema aromático rico em elétrons com uma espécie catiônica.

Interessantemente, dentre a série de compostos obtidos, os compostos **52**, **53**, **54**, **56** e **58** apresentaram os menores valores de IC₅₀ (Tabela 7).

Destacaram-se **53** e **58**, por terem apresentado valores de IC₅₀ igual e superior ao do seu protótipo, não apresentando toxicidade.

Os compostos **52**, **54** e **56** obtiveram valores de IC₅₀ favoráveis, no entanto apresentaram-se tóxicos.

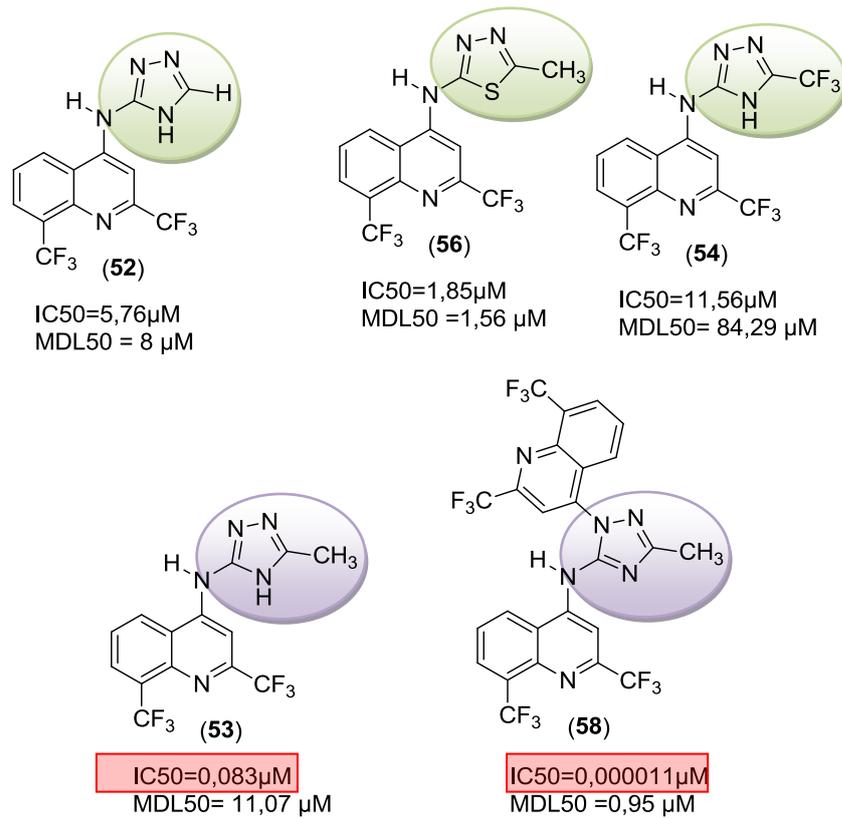


Figura 35: Dados de comparação aos grupos heterocíclicos.

Comparando os compostos **44** e **59** com a mefloquina (**10**), podemos observar a importância do substituinte CF_3 no anel trifluorometilquinolínico. O composto **44**, que contém em seu núcleo quinolínico os substituintes CF_3 , assim como na mefloquina, apresentou uma atividade anti-*Plasmodium falciparum* um pouco mais promissora quanto ao composto **59**, podendo ser observada na Figura 36.

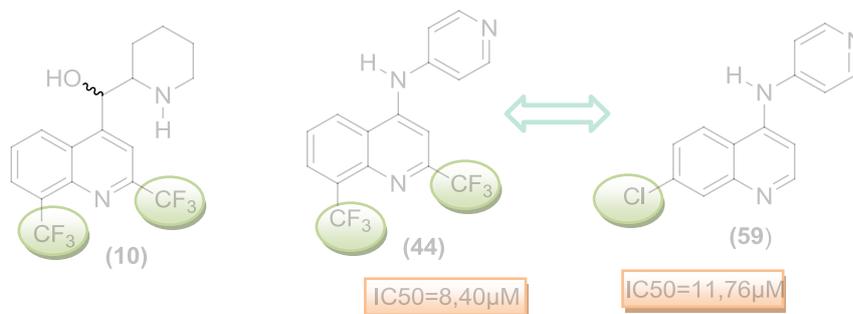


Figura 36: Comparação entre os compostos **44** e **59**.

4.7.2. Resultados da avaliação biológica *in vivo* para os compostos 44, 45 e 51.

Os compostos **44**, **45** e **51** foram enviados ao Laboratório de Malária, no Instituto René Rachou. Cabe ressaltar que os compostos mais ativos **53** e **58** não foram enviados para teste *in vivo*, pois até então, não se sabia dos seus resultados *in vitro*.

Os compostos foram testados em camundongos infectados com *P. berghei* e tratados por via oral em três doses sucessivas e os resultados estão apresentados na tabela 8.

Tabela 8. Atividade antimalárica dos compostos **51**, **44** e **45** em camundongos infectados com *P. berghei* e tratados por via oral (3 doses sucessivas) comparado à mefloquina

Composto e dose administrada	Parasitemia (%redução) dias após inoculação dos parasitos*			Sobrevida (média ±DP)**
	5	7	9	
51 (50 mg/kg)	1,26 (46%)	19,4 (18%)	2,0 (36%)	15±3
45 (50 mg/kg)	1,32 (34%)	12,4 (48%)	24,9 (31%)	13±4
44 (50 mg/kg)	0,9 (55%)	16,2 (32%)	22,9 (37%)	15±2
Mefloquina (20 mg/kg)	0,04 (98%)	0,45 (98%)	0,43 (99%)	>30*
Não tratado	2,0	23,0	36,0	15±3

* Compostos com redução da parasitemia abaixo de 30% foram considerados inativos; entre 30% a 49% parcialmente ativos; acima de 50% ativos. ** Aumento significativo (Mann & Whitney) da sobrevida em relação aos controles não tratados.

Por estes resultados observa-se que **44** foi ativo a partir do 5^o dia e parcialmente ativo nos demais. Os compostos **45** e **51** foram parcialmente ativos, sendo que **51** foi inativo a partir do 7^o dia.

4.8. Cálculos teóricos utilizando o Programa Marvin

Sabe-se da importância das propriedades físico-químicas tais como coeficiente de ionização, lipofilicidade, solubilidade em água e capacidade de formação de ligações de hidrogênio na ação de um fármaco. Assim, foram feitas análises preliminares das propriedades físico-químicas dos compostos obtidos **40-58** empregando-se o programa Marvin (licença acadêmica, versão 14.8.25.0,2014). As Tabelas 9a e 9b mostram a comparação da mefloquina, o protótipo do estudo, sendo utilizada como parâmetro na interpretação dos resultados biológicos obtidos. Tais estudos foram realizados pela pesquisadora Dra. Carla Menezes.

No estudo das propriedades físico-químicos dos compostos **48, 49, 50** e **46**, estes permaneceram na forma neutra, tanto em pH 5,2 quanto em pH 7,4 (Tabela 9a) e esta característica torna-os mais permeáveis às membranas fisiológicas. Tal observação associa a citotoxicidade destes compostos à suas características lipofílicas.

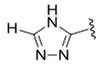
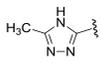
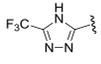
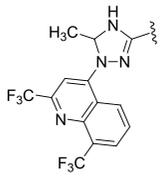
O pKa representa o coeficiente de ionização de um fármaco capaz de expressar, dependendo de sua natureza química e do pH do meio, a contribuição percentual relativa as espécies ionizadas e não ionizadas. Segundo Barreiro & Fraga, 2008, essa propriedade é de fundamental importância na fase farmacocinética, uma vez que o grau de ionização é inversamente proporcional à lipofilicidade, de forma que as espécies não ionizadas, por serem mais lipofílicas, conseguem atravessar as biomembranas por transporte passivo; já às espécies carregadas são polares e, normalmente, se encontram solvatadas por moléculas de água, dificultando o processo de absorção passiva. Na fase farmacodinâmica, a formação de espécies ionizadas pode interagir com resíduos de aminoácidos no sítio da biomacromolécula receptora por ligação iônica ou, até mesmo, por interações do tipo íon-dipolo (BARREIRO & FRAGA, 2008).

Tabela 9 a. Valores estimados para coeficiente de ionização, porcentagem de espécies ionizadas, lipofilicidade, solubilidade em água e número de átomos doadores e aceptores de ligação de hidrogênio calculados pelo programa Marvin.

Composto	pKa			Espécie ionizada (%)								Lipofilicidade			Solubilidade em água	Ligação H	
				pH 5,2				pH 7,4				Log P	Log D			D	A
	N1	N4	N'	N1	N4	N'	N1, N'	N1	N4	N'	N1, N'		pH 5,2	pH 7,4			
40 	3,02	-----	-----	0,65	-----	-----		0,00	-----	-----		4,22	4,22	4,22	Baixa	0	3
41 	2,98	-----	8,82	-----	-----	99,37	0,60	-----	-----	96,36	0,00	4,00	0,69	2,57	Moderada	1	3
42 	3,15	-----	-----	0,87	-----	-----	-----	0,01	-----	-----	-----	5,46	5,46	5,46	Baixa	1	2
43 	2,02	15,20	5,36	-----	-----	58,98	0,04	-----	-----	0,90	0,00	4,94	4,56	4,94	Baixa	1	3
44 	2,28	-----	7,95	-----	-----	99,70	0,12	-----	-----	77,98	0,00	4,24	3,19	3,70	Baixa	1	3
45 	1,58	11,61	2,30	0,04	-----	0,09	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	4,10	4,10	4,10	Baixa	1	4
46 	2,31	-----	-----	0,13	-----	-----	0,00	0,00	-----	-----	0,00	5,55	5,55	5,55	Baixa	1	2
47 	2,29	-----	-----	0,12	-----	-----	0,00	0,00	-----	-----	0,00	6,55	6,55	6,55	Baixa	1	2
48 	2,28	-----	-----	0,12	-----	-----	0,00	0,00	-----	-----	0,00	6,44	6,43	6,44	Baixa	1	2
49 	2,32	-----	-----	0,13	-----	-----	0,00	0,00	-----	-----	0,00	5,69	5,69	5,69	Baixa	1	2
50 	2,32	-----	-----	0,13	-----	-----	0,00	0,00	-----	-----	0,00	5,27	5,27	5,27	Baixa	2	3
51 	2,31	-----	-----	0,13	-----	-----	0,00	0,00	-----	-----	0,00	5,05	5,05	5,05	Baixa	1	4
56 	1,87	10,35	0,83	0,04	-----	0,01	0,00	0,00	-----	0,00	0,00	4,10	4,10	4,10	Baixa	1	4
<i>R,S</i> -Mefloquina	-0,85	----	9,46	-----	-----	99,99	0,00	-----	-----	99,14	0,00	3,95	0,43	1,89	Moderada	2	3

Legenda tabela 9a: N1- Nitrogênio do anel quinolínico, N4- Nitrogênio ligado ao carbono 4 do anel quinolínico, N'- Nitrogênio do anel substituinte, pH 5,2- Dentro do vacúolo digestivo do parasito e pH 7,4 - Fisiológico, Ligação de H: D- doadora; A- aceptora.

Tabela 9 b. Valores estimados para coeficiente de ionização, porcentagem de espécies ionizadas, lipofilicidade, solubilidade em água e número de átomos doadores e aceptores de ligação de hidrogênio calculados pelo programa Marvin.

Composto	pKa			Espécie ionizada (%)								Lipofilicidade		Solubilidade em água	Ligação H		
				pH 5,2				pH 7,4				Log P	Log D		D	A	
	N1	N2'	N4'	N1	N1'	N2'	N4'*	N1	N1'	N2'	N4'*		pH 5,2	pH 7,4			
52 	1,78	3,20	10,34	0,04	0,08	0,87	0,00	0,00	0,00	0,01	0,11	3,75	3,75	3,75	Baixa	2	4
53 	1,80	3,64	10,89	0,04	0,25	2,40	0,00	0,00	0,00	0,02	0,03	4,03	4,03	4,03	Baixa	2	4
54 	1,95	0,92	7,41	0,04	0,01	0,00	0,61	0,00	0,00	0,00	49,40	4,24	4,24	4,0	Baixa	2	4
	N1	N2'	N1''	N1	N2'	N1''	N1 N2'	N1	N2'	N1''	N1 N2'						
58 	2,90	4,52	0,50	0,42	16,70	-----	0,09	0,00	0,13	-----	0,00	8,57	8,49	8,57	Baixa	2	6

Legenda: N1- nitrogênio do anel quinolínico, N2'- 2ºnitrogênio do triazol, N4'- 2ºnitrogênio do triazol, pH 5,2- Dentro do vacúolo digestivo do parasito e pH 7,4- Fisiológico.*Corresponde a espécie aniônica (N₄'⁻)

A lipofilicidade é definida pelo coeficiente de partição (P) de uma substância entre a fase aquosa e a fase orgânica. Fármacos que apresentam maior coeficiente de partição têm maior afinidade pela fase orgânica, tendem a ultrapassar com maior facilidade as biomembranas hidrofóbicas, apresentando melhor perfil de biodisponibilidade e, conseqüentemente, melhor perfil farmacológico (BARREIRO & FRAGA, 2008).

A lipossolubilidade é uma das importantes propriedades físico-químicas relacionadas a solubilidade dos fármacos em membranas lipídicas desempenhando um papel fundamental na absorção e transporte do fármaco para seu local de ação.

O composto **51** *meta-para* di-metoxifenil substituído pode ter sua conformação dependente das orientações destes substituintes, o que pode favorecer ou não a interação com o receptor. Dados analisados na Tabela 9a mostram que este composto também se encontra em predominância sob a forma não ionizada. Para que o composto promova sua ação, é necessário que esteja sob a forma protonada em pH 5,2 e pH 7,4, assim como observado para a mefloquina, para que consiga exercer sua função de antimalárico no vacúolo digestivo do parasito.

Estudos envolvendo pKa levaram a observação de que estes compostos nitrogenados **43**, **44** e **45** se encontraram majoritariamente em suas formas ionizadas, sendo estas favorecidas no alvo de ação no interior do vacúolo digestivo do parasito (Tabela 9a). A mudança do átomo de nitrogênio da posição *para* (**44**) para a posição *orto* (**43**) no anel substituinte piridinila, tornou o átomo de nitrogênio mais suscetível ao efeito indutivo-ressonante retirador de elétrons do grupo 4-amino-2,8-bis-trifluorometil-quinolínico, com diminuição do valor de pKa de 7,95 para 5,36, respectivamente (Tabela 9a). Fator relevante nesta análise refere-se ao composto **45**, que possui dois nitrogênios na posição *orto* do anel aromático. Porém quando analisados os resultados apresentados à Tabela 9a, confrontando-se aos valores obtidos para as espécies protonadas e não protonadas, o composto **45** apresentou-se sob a forma neutra, em ambos os pHs estudados, ou seja, não ionizado.

Fokin e colaboradores, 2007; afirmam que compostos triazólicos ganham destaque na química medicinal pelo fato desta classe não sofrer protonação em pH fisiológico em função de sua baixa basicidade, além da facilidade de realizar ligações de hidrogênio intermoleculares. Contudo nos heterocíclicos **52-58** observou-se baixo percentual de espécies protonadas em pH 5,2, embora os compostos **53** e **58** tenham sido ligeiramente mais protonados.

Grupos trifluorometilados (CF₃) conferem mudanças nas propriedades físico-químicas como polaridade e lipossolubilidade, resultando em mudanças na reatividade do anel. A alta eletronegatividade do flúor capacita ao grupo trifluorometila, diminuir a densidade de

elétrons e a basicidade da molécula, como também acentuar a eletrofilicidade dos grupos vizinhos.

Em muitos sistemas, a substituição por um grupo trifluorometila, resulta em um acréscimo da lipofilicidade, favorecendo a absorção e o transporte destes compostos em sistemas biológicos, ou seja, favorecendo propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas (BORTOLOTTI, 2009).

Com base nos dados apresentados nas Tabelas 9a e 9b observou-se que todas as modificações estruturais propostas para **40 – 58** promoveram o aumento do caráter básico do nitrogênio quinolínico (N1) frente à mefloquina. Os valores de outros coeficientes de ionização mostraram-se dependentes da natureza do grupo amino substituinte. Os compostos **40** e **41** não apresentaram valores de coeficiente de ionização no nitrogênio morfolínico (**40**) e piperazínico N1 (**41**), mas o mesmo apresentou coeficiente de ionização no nitrogênio N4 do respectivo anel piperazínico. Os compostos **43**, **45** e **56** apresentaram coeficiente de ionização no nitrogênio 4-amino-quinolínico. Por sua vez, estes compostos e mais o composto **44**, apresentaram coeficiente de ionização no nitrogênio piridínico (**43**, **44**), piperidínico (**45**) e tiadiazólico (**56**). Os compostos contendo substituintes 1,2,4- triazólicos apresentaram coeficientes de ionização nos três nitrogênios do anel, cujos valores são dependentes do grupo substituinte na posição 3. A presença do grupo CF₃ promoveu os menores valores de coeficiente de ionização muito provavelmente em razão do caráter retirador de elétrons deste grupo. O composto **58** destaca-se por apresentar valores distintos dentre a série, o que pode ser explicado pela ligação do anel trifluorometilquinolínico que deu origem ao aduto.

As porcentagens das espécies ionizadas são decorrentes do coeficiente de ionização como demonstram os valores observados nos pHs avaliados de 5,2 (característico do vacúolo digestivo do parasito) e 7,4 (fisiológico) (Tabelas 26a e 26b). Os compostos **41**, **43**, **44** são ionizáveis em ambos os pHs. Com destaque aos compostos **41** e **44**, que apresentaram coeficientes de ionização elevados e comparáveis ao protótipo.

Dada à natureza dos grupos substituintes ligados ao anel trifluorometilquinolínico adotada nesta série, os compostos obtidos têm valores de lipofilicidade estimados (logP) próximos (**41**, **44**, **45**, **52**, **53**, **54** e **56**) ou superiores ao do protótipo, cujo valor estimado (3,95) encontra-se próximo ao experimental (3,90) (DRUGBANK).

A maioria dos compostos apresentou valores de solubilidade em água classificado como baixa. Apenas o composto (**41**) teve classificação moderada, assim como seu protótipo mefloquina (Tabelas 9a e 9b).

Em relação à capacidade de formação de ligação de hidrogênio, os compostos com semelhança ao protótipo, ou seja, com número de átomos doadores e/ou aceptores de ligação de hidrogênio, a saber, os derivados 1,2,4-triazólicos **52**, **53**, **54** e **58** (doadores e

aceptores) e **45**, **51** e **56** (doadores), encontram-se entre os mais ativos, corroborando a hipótese da importância deste tipo de interação com o sítio receptor (Tabelas 9a e 9b).

4.9. Modelagem Molecular: estudo de ancoramento molecular com a hematina

Com a finalidade de avaliar um possível modo de ação dos compostos que apresentaram atividade anti-*Plasmodium*, estudo de ancoramento molecular com a hematina foi efetuado empregando-se o programa AutoDock Vina 4.0.(TROTT & OLSON, 2010). Tais estudos foram realizados pela pesquisadora Dra. Carla Menezes.

Os compostos tiveram a estrutura desenhada e a geometria otimizada para se adaptar ao campo de força MMFF94 no programa Spartan (programa Spartan'8, Wavefunction Inc., versão demonstrativa). A hematina foi construída a partir da estrutura cristalográfica da oxo-hematina humana (VOJTECHOOSKY et al.,1999). No programa Spartan, o grupo hidroxila do grupamento - OOH foi substituído por hidrogênio, dando origem à estrutura da hematina (STAWART, 1989). Todos os átomos do sistema ferriprotoporfirina com exceção dos átomos de nitrogênio dos anéis pirrólicos, o átomo de ferro e a hidroxila foram congelados e seguiu-se com procedimento de otimização da geometria por método semi-empírico PM3 (MORRIS *et al.*,1998). A geometria da estrutura resultante foi empregada para o estudo de ancoramento molecular. No programa AutoDock 4.0,(EGAN et al., 1997) aos compostos sob estudo e a hematina foram atribuídas cargas Gasteiger e os arquivos foram salvos em formato .pdbqt, necessários a execução no programa Autodock Vina.

Os resultados de ancoramento molecular dos compostos com melhores índices de inibição do crescimento parasitário, aqui representados pelos compostos **53** e **58**, mostram que em semelhança à mefloquina, estes compostos se orientam através de dois tipos de interação com a hematina. Interação hidrofóbica do tipo empilhamento π - π é observada entre o sistema aromático trifluorometilquinolina e a parte aromática do sistema ferriprotoporfirina. Distância observada de 3,6 Å entre o átomo de carbono da posição 4 do anel trifluorometilquinolínico e o átomo de ferro para o composto **53** (espécie neutra) enquanto 3,7 Å foram observados para o isômero *RS* da mefloquina (espécie monoprotonada), em concordância ao reportado em literatura quando avaliados sistemas aromáticos de fármacos antimaláricos e o sistema ferriprotoporfirina (EGAN *et al.*, 1997; EGAN, 2006). Esta primeira interação

intermolecular é complementada por interação eletrostática formada entre o átomo de hidrogênio ligado ao nitrogênio piperidínico da mefloquina monoprotionada ou do grupo 4-amino (**53** e **58**) e o grupo carboxilato/propionato (voltado para face superior do sistema ferriprotoporfirina) em distância média de 2,5 Å. Tal complementaridade eletrostática foi verificada como crucial à ocorrência do complexo, por minimizar repulsões e favorecer o empilhamento das regiões aromáticas (EGAN *et al.*, 1997). À Figura 37 são apresentados os ancoramentos moleculares observados para a forma monoprotionada do isômero *RS* da mefloquina (**A**) e as formas neutras de **53** (**B**) e **58** (**C**), espécies predominantes no pH ácido do vacúolo digestivo do parasito. No ancoramento do composto aduto **58** (**C**), também se observam interação hidrofóbica adicional, em razão do segundo anel trifluorometilquinolina (distância de 4,2 Å do átomo de carbono da posição 4 do anel trifluorometilquinolínico a átomo de nitrogênio do anel pirrólico), e interação do tipo dipolo-dipolo entre o nitrogênio triazólico (N₂) e o centro do sistema ferriprotoporfírico (distância de 3,8 Å entre este átomo e o átomo de ferro). Este maior nível de interação intermolecular poderia explicar a atividade antimalárica interessante observada para este composto. A fim de se permitir melhor comparação, a sobreposição dos três compostos à hematina é apresentada à Figura 37D.

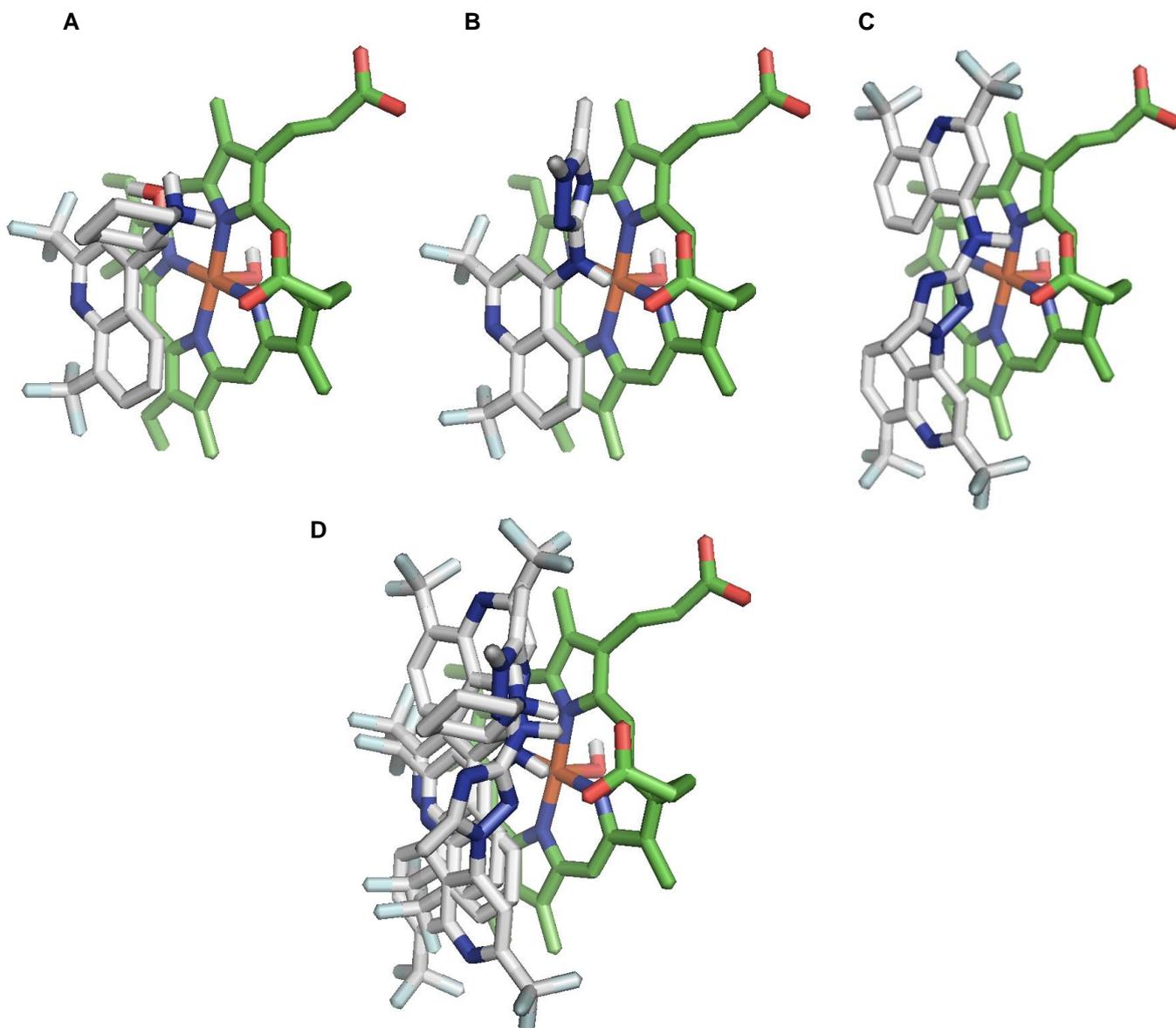


Figura 37 Ilustração do ancoramento molecular entre a hematina e o isômero *RS*-mefloquina monoprotonada **(A)** e espécies neutras dos compostos **53 (B)** e **58 (C)**, calculados por emprego do programa AutoDock Vina. Ilustração do ancoramento molecular conjunto dos três compostos com hematina **(D)**. Visualização no programa Pymol (The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.5.0.4 Schrödinger, LLC). Hematina tem átomos nas cores: carbono: verde; nitrogênio: azul escuro, oxigênio: vermelho, ferro: ocre e hidrogênio: branco. Mefloquina, **53** e **58** têm átomos nas cores: carbono: branco; nitrogênio: azul escuro, oxigênio: vermelho, flúor: azul claro e hidrogênio: branco. Nestas Figuras são apresentadas as conformações

correspondentes à menor energia de interação (01), oriundas da primeira corrida (Run01) do algoritmo do programa AutoDock Vina.

5. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Neste trabalho foram sintetizados 29 compostos, sendo 9 intermediários sintéticos e 19 produtos finais, dos quais 15 são inéditos.

Todos os objetivos propostos neste trabalho foram alcançados e estão resumidos abaixo:

- As obtenções dos produtos finais **40- 59** foram obtidos com rendimentos entre 42-98%.
- Dos 19 compostos obtidos **42, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 51, 52, 53, 54, 56, 58, cloridrato de 45 e 59** são inéditos.
- A avaliação biológica *in vitro* dos derivados sintetizados demonstrou a potencialidade dos mesmos em relação à atividade inibitória do *P. falciparum*.
- A inserção do - N-H na posição 4 do anel trifluorometilquinolínico foi importante para a atividade biológica.
- A presença do N no anel benzênico teve também grande contribuição para uma melhor atividade *in vitro* frente ao *P. falciparum*, visto que nos compostos **43, 44, 45** suas atividades foram mais promissoras do que o composto **46**, que não tem N em seu anel benzênico.
- Os compostos contendo substituintes triazóis (**52, 53, 54 e 58**) e tiadiazóis (**56**), apresentaram os menores e, conseqüentemente, os melhores valores de IC₅₀ de toda a série dos novos compostos trifluorometilquinolínicos. Entre eles destacam-se **53 e 58** pela igual e superior atividade *in vitro* ao seu protótipo, tornando-os compostos altamente promissores.
- Dos compostos testados *in vivo* **44 e 51** foram parcialmente ativos e **45** foi ativo, quando comparado à mefloquina.
- O composto **58** apresentou atividade na escala de picomolar, sendo altamente promissor.
- Como perspectiva tem-se a obtenção do aduto **58** em maior escala para definição inequívoca de sua estrutura química, estudos *in vivo* e *in vitro* para β-hematina.

6.0. EXPERIMENTAL

6.1 Metodologias utilizadas para os testes *in vitro* com formas sanguíneas de *P. falciparum*

6.1.1 Cultivo contínuo de fases intraeritrocitárias do parasito

Nos ensaios de atividade antimalárica foram utilizadas formas sanguíneas de um clone de *P. falciparum* CQ-resistente (W2). Os parasitos foram cultivados em hemácias humanas sob condições estabelecidas por Trager and Jensen, 1976, com pequenas modificações, utilizando um protocolo previamente padronizado no laboratório de malária do CPqRR (de Andrade-Neto *et al.*, 2004). Os parasitos foram cultivados em placas de petri (Corning, Santa Clara, CA, EUA) com hematócrito a 2%, diluído em meio de cultura RPMI 1640 (Sigma-Aldrich) suplementado com 25 μ M de HEPES (Sigma-Aldrich), 21 μ M de bicarbonato de sódio (Sigma-Aldrich), 11 μ M de glicose (Sigma-Aldrich) e 40 μ g/mL de gentamicina (Schering-Plough, Kenilworth, New Jersey, EUA) e 10% (v/v) de plasma humano A⁺ inativado. As placas foram mantidas em dessecadores, à 37°C ou em mistura gasogênica contendo 5% de O₂, 5% de CO₂ e 90% de N₂. Diariamente, foram realizadas trocas do meio de cultura e a parasitemia monitorada em esfregaços, fixados com metanol, corados com Giemsa e visualizados em microscópio óptico com imersão (1.000x).

6.1.2 Sincronização dos parasitos para utilização nos testes *in vitro*

Os cultivos com predomínio de anéis utilizados nos ensaios de quimioterapia foram sincronizados conforme descrito por Lambros and Vanderberg, 1979. Resumidamente, o meio de cultura foi retirado da placa de petri e 10 mL de uma solução de sorbital 5% e glicose 0,5% foram adicionadas ao sedimento contendo o sangue parasitado. O conteúdo foi transferido para um tubo de ensaio de cultura tipo Falcon de 15 mL e incubado à 37°C por 10 mim. Após esse período o tubo foi centrifugado por 5 mim, 70g à temperatura ambiente. O sobrenadante foi retirado e o *pellet* ressuspenso com meio RPMI suplementado com plasma humano A⁺ inativado, ajustando-se o hematócrito para 5%. Essa solução foi novamente transferida para uma placa de petri, e deixada em repouso a 37°C por aproximadamente 10 mim para que as hemácias sedimentassem. Posteriormente, foi realizado um esfregaço sanguíneo para determinação da parasitemia. O hematócrito e a parasitemia, pré-determinados para cada teste, foram ajustados com a adição de hemácias e meio RPMI completo em quantidades adequadas.

6.1.3 Preparo das placas para os ensaios de novos quimioterápicos.

Culturas sincronizadas foram distribuídas em microplacas de 96 poços (Corning, Santa Clara, CA, USA) adicionando-se 180µL/poço de meio de cultura RPMI contendo (i) 1% de parasitemia e 1% de hematócrito para teste de incorporação de hipoxantina tritiada e (ii) 0,05% de parasitemia e 1,5% de hematócrito para teste de ELISA anti-HRP2. Anteriormente a adição da suspensão dos parasitos, 20µL dos compostos a serem testados foram acrescentados a placa teste em triplicata, e em diferentes concentrações (400-0,625 µg/mL). Os poços controles continham hemácias normais não infectadas (controle negativo), ou hemácias infectadas sem adição dos compostos-testes (controle-positivo). O antimalárico padrão, mefloquina (MQ), foi testado em paralelo em todos os experimentos realizados.

6.2. Teste de incorporação de hipoxantina tritiada (³H).

No teste de incorporação de hipoxantina, os parasitos foram previamente cultivados em meio isento de hipoxantina por cerca de 72 horas, posteriormente sincronizados e tratados como descrito acima (item 4.8.1.2). Após o preparo das microplacas com os compostos teste e controles (item 4.8.1.3), a mistura parasito-compostos teste e controles foram incubados por 24 horas, à 37°. Após esse período, a cada poço foi adicionado 20µL de solução de [³H]-hipoxantina à 5µCi (PerkinElmer, Waltham, MA, EUA), retornando as placas para mais 18 horas de incubação, à 37°C (Desjardins *et al.* 1979). Após este segundo período de incubação, as microplacas foram acondicionadas a -20°C (por 6 a 10 h) para promover a lise das hemácias. As amostras foram então aspiradas pelo coletor de células "Harvester 96 Mach III" (TomTec Imaging Systems GmbH, Unterschleissheim, Germany), em papéis de filtro (Perkin Elmer), secas em microondas por 3 min em potência média e acondicionadas em embalagem plástica apropriada, na qual foram adicionadas 4mL de líquido de cintilação. A concentração de hipoxantina tritiada incorporada aos parasitos foi avaliada através da leitura da radioatividade incorporada, sendo a mesma realizada no equipamento Microbeta 1450 (Perkin Elmer). A media de incorporação de [³H]-hipoxantina foi realizada em contagem por minuto, a qual é proporcional à viabilidade do parasito. Este resultado foi comparado com os controles não tratados.

6.2.1. Teste imunoenzimático anti-HRP2

No ensaio imunoenzimático anti-HRP2 (Noedl *et al.* 2002), duas placas diferentes foram preparadas. Uma placa-teste, contendo os parasitos e os compostos que foram testados, e outra onde foi realizada a reação do ELISA. Após o preparo, as placas-testes foram incubadas por 72h, a 37°C. Após 24h, o conteúdo de seis poços (controle positivo) foi retirado e congelado à 20°C para ser utilizado posteriormente como background. Após 72h totais de incubação, as placas foram congeladas e descongeladas duas vezes à 70 °C, para que houvesse lise das hemácias.

Para a realização do teste de ELISA, 100µL do anticorpo primário (MPFM-55^a ICLLAB®, USA) a 1,0µg/mL, foram adicionados a cada poço da placa de ensaio. Após incubação por 12 a 16h, a 4°C, o conteúdo dos poços foi descartado e uma solução de bloqueio (PBS-BSA 2%) foi adicionada (200µL/poço) e a placa incubada a temperatura ambiente por 2h. Após incubação, o conteúdo dos poços foi novamente descartado e a placa lavada por três vezes com PBS-Tween 20 0,05% (PBS-T). A cada poço da placa de ELISA foram adicionados 100µL das amostras da cultura hemolisada. Em seis poços da placa foram adicionados 100µL dos controles congelados nas primeiras 24h e em seguida, a placa foi incubada por 1h à temperatura ambiente, em câmara úmida. A placa foi lavada três vezes com PBS-T e 100µL do anticorpo secundário (MPFG55P ICLLAB®, EUA), em uma diluição de 1:5.000, foi adicionado a cada poço da placa. Após incubação da placa à temperatura ambiente por 1h, em câmara úmida, essa foi lavada três vezes com PBS-T e 100µL de TMB foram acrescentados a cada poço. A placa foi incubada por 5 a 10 min à temperatura ambiente, ao abrigo da luz, e a reação interrompida adicionando-se 50µL/poço de uma solução de ácido sulfúrico 1M. A leitura foi realizada à 450nm em um leitor de ELISA (Spectra Max 340PC, Molecular Devices).

6.2.2. Determinação da concentração inibitória de 50% do crescimento do parasito (IC_{50}).

A inibição do crescimento de 50% dos parasitos foi determinada através de curvas dose-resposta, em função de regressão não linear obtida. Para isso foi utilizado o programa Origin (Originlab Corporation, Northampton, MA, EUA), onde o valor de IC_{50} foi determinado.

6.3. Ensaio *in vitro* de citotoxicidade

6.3.1. Cultivo de linhagens celulares

As linhagens celulares de HepG2 (derivada de um hepatoma humano) e BGM (célula basal renal de macaco verde africano) foram cultivadas como recomendado (Calvo-Calle *et al.* 1994). As mesmas foram mantidas em garrafas de cultura de 75cm² (Corning), suplementadas em RPMI contendo 5% de Soro Bovino Fetal (SBF) (Gibco/Invitrogen, Carisbad, CA, EUA) e 40µg/L de gentamicina (Schering-Plough). As células foram mantidas em estufa com 5% de CO₂, à 95% de umidade e à 37°C. O meio das garrafas foi substituído a cada dois dias. Após confluência de 80%, a cultura de células foi repicada, ou utilizada na realização de ensaios de citotoxicidade. Quando necessário, o congelamento das células foi realizado em ampolas de criopreservação, com uma solução contendo 95% de SBF e 5% de DMSO.

6.3.1.1. Preparo das placas

Para o preparo das placas contendo células e compostos, a garrafa de cultura de células foi lavada com meio sem SBF, tripsinizadas utilizando-se 1mL de uma solução de tripsina-EDTA a 0,25% (Gibco/Invitrogen) e incubadas à 37°C, por 3min, para que as células se deslocassem da garrafa. Ao conteúdo resultante da tripsinização foram adicionados 10mL de meio completo, seguido por centrifugação a 80g por 5min a temperatura ambiente. O sobrenadante foi descartado e o sedimento ressuspenso em meio completo contendo 5% SBF. Após a contagem, em câmara de Neubauer, a suspensão foi ajustada para 5x10³/mL e 180µL acrescentados a cada poço da microplaca de 96 poços. As células foram incubadas *overnight* em estufa de CO₂ à 37°C para que aderissem aos poços da placa. Em seguida, 50µL de meio completo contendo diferentes concentrações dos compostos (1000-1 µg/mL) foram adicionados aos poços da placa. As placas foram incubadas por 24h à 37°C, 5% de CO₂ e 95% de umidade.

6.3.1.2. Ensaio de citotoxicidade MTT

Os ensaios de citotoxicidade foram realizados em triplicatas, conforme descrito por Madureira e colaboradores (2002). Após, faz-se o preparo das placas, como descrito no item 4.8.2.1, 20µL de uma solução de MTT (brometo 3-(4,5-dimetiltiazol-2-

yl)-2,5-difeniltetrazol) (Sigma-Aldrich), na concentração de 5mg/mL, foi adicionado aos poços da placa (Denizot and Lang 1986). Após 3h de incubação com MTT, o sobrenadante foi retirado e o corante presente nos fundos dos poços da placa diluído em uma solução de DMSO em um volume de 100µL/poço. As microplacas foram então lidas em um leitor de ELISA, utilizando-se filtro de 570 nm e um filtro diferencial de 630 nm.

6.4. Índice de seletividade

O índice de seletividade (IS) foi obtido calculando-se o valor da razão entre o valor de MDL₅₀ pelo valor de IC₅₀ (Bézivin *et al.* 2003) e foi considerado significativo para valores maiores que 10. Valores altos de IS mostram que a molécula possui a dose terapêutica bem diferente da dose tóxica, tornando o produto mais promissor como futuro fármaco.

6.5. Testes antimaláricos *in vivo* contra o *P. berghei*

6.5.1. Comitê de ética para uso de animais

Os experimentos envolvendo o uso de animais de laboratório neste estudo foram aprovados pelo Comitê de Ética para Uso de Animais da Fundação Oswaldo Cruz- Fiocruz (CEUA L-0046/08).

*6.5.2. Teste sanguíneo *in vivo* com *P. berghei**

Camundongos suíços Webster, fêmeas, pesando 20 ± 2 g, provenientes do biotério de produção do CPqRR, foram inoculados com hemácias infectadas com *P. berghei*, cepa NK65, originalmente recebida da Universidade de Nova York (EUA) e mantida em camundongos por passagens sanguíneas semanais. Cada camundongo foi inoculado com 10⁵ hemácias parasitadas (0,2mL), via intraperitonal (1º dia de experimento). Aproximadamente 24h após a incubação os animais foram divididos, aleatoriamente, em grupos de seis camundongos por gaiola. Em cada experimento, foram utilizados dois grupos controles: um não-tratado, e um tratado com MQ, utilizando 3 a 5 animais por grupo. Nos 2º, 3º e 4º dias após a inoculação, os camundongos foram tratados por via oral com os compostos testes e com o controle (MQ), em diferentes concentrações. A parasitemia foi avaliada nos 5º, 8º e 10º dias de

experimento pela contagem dos parasitos em esfregaços sanguíneos em microscópio óptico (objetiva de imersão a 1.000x).

A atividade antimalárica foi determinada pela percentagem de redução da parasitemia dos animais tratados em relação aos controles. Inibição de 30% do crescimento dos parasitos, quando comparado o grupo controle com o grupo teste, foi considerada como indicador de uma amostra ativa (Andrade-Neto *et al.* 2003).

6.5.2.1. Determinação da parasitemia

Para avaliação da parasitemia, os esfregaços sanguíneos dos camundongos foram secos ao ar, fixados com metanol e corados com solução recém diluída de Giemsa, na proporção de duas gotas para cada 1m de água tamponada (pH 6,8). Após 10min, as lâminas foram lavadas em água corrente, secas ao ar e examinadas ao microscópio óptico com objetiva de imersão (1.000x). A parasitemia foi determinada através da contagem do número total de hemácias visualizadas em cada campo microscópico, sendo quantificados os parasitos em 50 a 100 campos. A parasitemia foi expressa em percentagem de hemácias parasitadas.

6.6. Materiais e Equipamentos

Os solventes e reagentes, para fins sintéticos, foram tratados, destilados e secos, conforme necessidades requeridas nas metodologias adotadas e de acordo com os processos descritos na literatura. O processo de monitoramento das reações foi realizado através da Cromatografia em Camada Fina (CCF), em cromatofolhas de alumínio de Kieselgel 60 F-254 com espessura de 0,25 mm com indicador para UV (254nm), marca Merck. Os eluentes foram preparados volume a volume (V/V) e a visualização das substâncias em CCF foi realizada em lâmpadas de UV (254-366nm) ou complexação com solução de vanilina sulfúrica 3% em etanol.

Os espectros de massas, acoplados ao cromatógrafo gasoso, foram obtidos por impacto de elétrons (CG-EM) a 70eV, em cromatógrafo Agilent® modelo 6890 com o módulo de massas Agilent® modelo 5973 à 70 eV. A coluna utilizada foi uma HP-5, com 30 m de comprimento, 25µm de espessura de filme e 0,25 mm de diâmetro interno. Como gás carreador, utilizou-se hélio ultrapuro de 1 mL/min e split de 1:20. As condições de análises empregadas foram temperatura inicial da coluna 70°C, gradiente 10°C /min, temperatura final da coluna em 300°C, temperatura do injetor a 270°C. O volume de injeção foi de 1µl com concentração de amostra de 5 mg/mL.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de hidrogênio (RMN de ^1H) foram obtidos a 400,00 ou 500,00 MHz em aparelho Bruker® Avance 500. A referência interna utilizada foi o tetrametilsilano (TMS). Os valores de deslocamento químico foram referidos em partes por milhão (ppm) em relação ao TMS e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As áreas dos sinais foram obtidas por integração eletrônica, suas multiplicidades foram descritas da seguinte forma: s - simpleto; d - duplete; dd - duplo duplete; t - tripleto; q - quarteto; sl- sinal largo; m- multiplete.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de carbono (RMN de ^{13}C) foram obtidos a 100, 400 ou 500 MHz em aparelho Bruker® Avance 500.

Os espectros de ressonância magnética nuclear de flúor (RMN de ^{19}F) foram obtidos a 376,0 MHz em aparelho Bruker® Avance 500, utilizando-se, quando necessário, o padrão interno CFCl_3 .

As “*fids*” adquiridas foram editadas com programa MestReNova®, versão cortesia de demonstração 6.0.2 (© 2009 Mestrelab Research S. L., Santiago de Compostela, Espanha).

As amostras analisadas por espectroscopia na região do infravermelho (IV) foram feitas por refletância, diluídas em brometo de potássio (KBr), utilizando espectrofotômetro Shimadzu®, modelo IR Prestige-21 e o Thermo Nicolet 6000 com ATR. Os valores para as absorções foram expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco (cm^{-1}).

A espectrometria de massas com ionização por *electrospray* em modo negativo ou positivo (ESI-MS) foi realizada em equipamento Waters® Micromass ZQ4000 e os parâmetros experimentais variáveis estão localizados no cabeçalho de cada espectro e são referentes à voltagem do capilar, voltagem do cone, temperatura da fonte e temperatura de dessolvatação. Os valores estão expressos em relação massa/carga (m/z) e são equivalentes à massa molecular da substância podendo apresentar menos ou mais um próton.

As determinações de ponto de fusão foram obtidas em aparelho Buchi® modelo B-545 e foram corrigidos.

As estruturas deste trabalho foram desenhadas utilizando o programa ChemDraw 11.0 versão cortesia de demonstração (© 2009 CambridgeSoft Corporation, Cambridge, USA).

6.7. Solventes

Os solventes usados foram adquiridos da Aldrich Chem.Co.

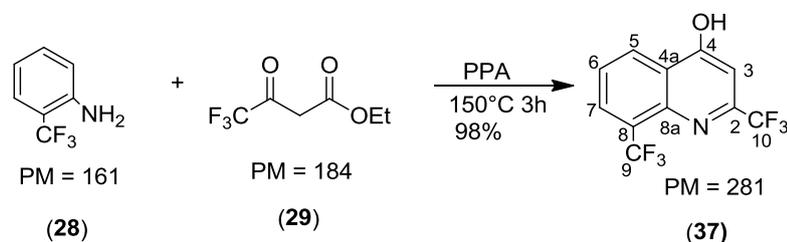
O dimetil sulfóxido (DMSO) foi destilado.

A água usada foi previamente purificada pelo sistema Milli-Q™ da Millipore Corporation®.

6.8. Reagentes

Todos os reagentes utilizados neste trabalho foram adquiridos da Vetec® ou Aldrich® e utilizados após destilação fracionada com coluna de *vigreux*.

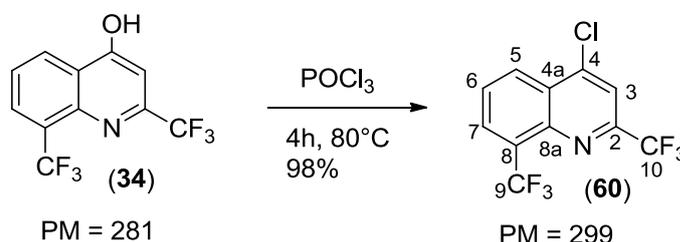
6.9. Processo para preparação de 2,8- bis (trifluorometil)-quinolin - 4 - ol (37)



A uma solução de ácido polifosfórico (637,7 mmol) em 2 - trifluorometil- anilina (77,6 mmol) foi adicionado 4,4,4 – trifluoroacetoacetato de etila (77,7 mmol) . A mistura de reação foi agitada durante 3 horas, a 150 ° C. O fim da reação foi monitorizado por CCF. Depois, o meio reacional foi vertido lentamente em água gelada, com agitação vigorosa fornecendo um precipitado amarelo. O precipitado foi filtrado sob vácuo e lavado com água destilada fria para se obter um sólido amarelo pálido, em 98 % de rendimento bruto.

Sólido amarelo pálido; rendimento 98%; Ponto de fusão: 128-130°C; Ponto de fusão da literatura: 129-131°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7,30 (s, 1H, H-3); 7,80 (t, 1H, H-6, J=7,9 Hz); 8,28 (d, 1H, H-5, J=7,0Hz); 8,52 (d, 1H, H-7, J=8,2Hz); ¹⁹F- RMN (376 MHz; DMSO-d₆, ppm): δ - 58,98 (s, 3F; F-10); -67,03(s, 3F; F-9).

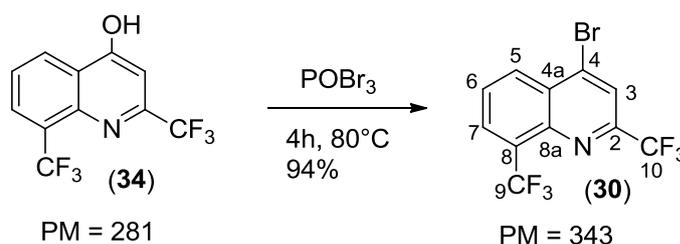
6.10. Processo para a preparação de 4 - cloro -2,8 -bis (trifluorometil) quinolona (60) .



Uma mistura de 2,8-bis (trifluorometil) quinolin - 4 - ol (2 g; 7,11 mmol) e POCl₃ (108,2 mmol) foi aquecida, a 80 ° C, durante 4 h. A reação foi monitorizada por CCF. Depois de se completar a reação, foi vertida em água destilada gelada, lentamente, com agitação vigorosa para formar precipitado castanho escuro. O precipitado foi recolhido por filtração dando rendimento bruto de 98%.

Sólido castanho; rendimento 98%; Ponto de fusão: 45-46 °C; Ponto de fusão da literatura: 45-47 °C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 7,92 (s, 1H, H-3); 7,84 (t, 1H, H-6, J=7,9 Hz); 8,28 (d, 1H, H-5, J=7,2Hz); 8,54 (d, 1H, H-7, J=8,2Hz); ¹⁹F-RMN (376 MHz; DMSO-d₆, ppm): δ - 58,98 (s, 3F; F-10); -67,00(s, 3F; F-9).

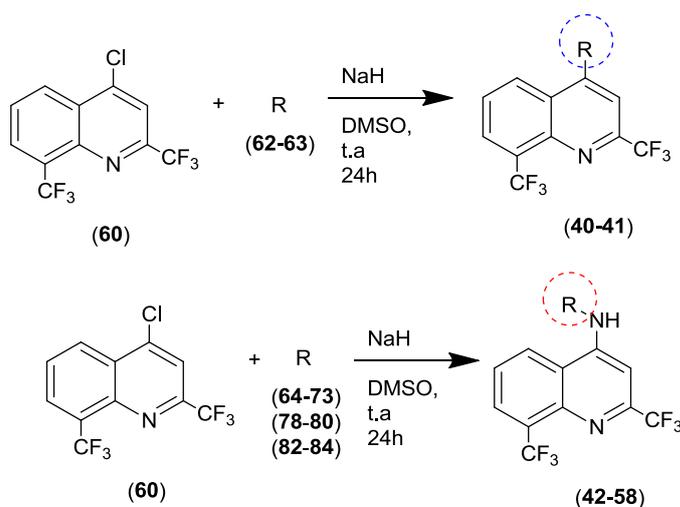
6.11. Processo para a preparação de 4 - bromo -2,8 -bis (trifluorometil) quinolona (30) .



Uma mistura de 2,8-bis (trifluorometil) quinolin - 4 - ol (2 g; 7,11 mmol) e POBr₃ (124,12 mmol) foi aquecida, a 80 ° C, durante 4 h. A reação foi monitorizada por CCF. Depois de se completar a reação, foi vertida em água destilada gelada, lentamente, com agitação vigorosa para formar precipitado castanho escuro. O precipitado foi recolhido por filtração dando rendimento bruto de 94% .

Sólido castanho escuro; rendimento 94%; Ponto de fusão: 45-46°C; Ponto de fusão da literatura: 45-47°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 8,02 (s, 1H, H-3); 8,06 (t, 1H, H-6, $J=7,9$ Hz); 8,46 (d, 1H, H-5, $J=7,2$ Hz); 8,58(d, 1H, H-7, $J=8,2$ Hz); ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6 , ppm): δ - 58,77 (s, 3F; F-10); -66,47(s, 3F; F-9).

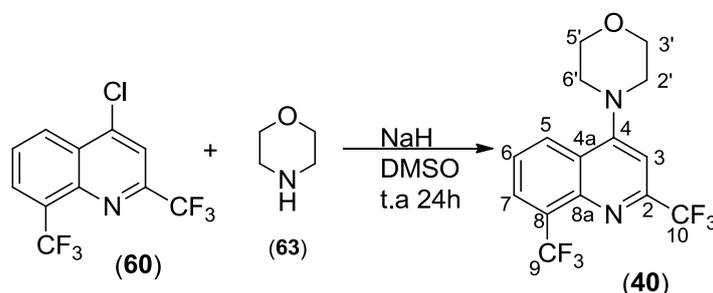
6.12. Procedimento geral para a síntese de *N*-substituído-2,8-bis(trifluorometil)quinolina 40 - 58.



Para a suspensão de hidreto de sódio em óleo mineral (80 %, 3,33 mmol), em DMSO seco (2 ml), a 0°C, foi adicionado, lentamente, amina apropriada (3,33 mmol) . A mistura foi agitada durante 15 min a 0°C e posteriormente agitada a t.a (temperatura ambiente) durante 3 h . Após este tempo, a mistura de reação foi adicionado 4-cloro-2,8-bis (trifluorometil) quinolona (1 mmol) em DMSO seco (2 mL) e agitou-se à temperatura ambiente durante 24 h . O fim da reação foi monitorizado por CCF. Depois de se completar a reação, foi vertida em água destilada gelada para formar precipitado, que foi filtrado e seco à vácuo (42 - 54 e 58). Quando não houve precipitação, a mistura de reação foi extraída com acetato de etila (3 X 20 ml), lavada com água (3 X 15 ml), e secou-se sobre Na₂SO₄ anidro. O solvente foi evaporado sob vácuo e precipitado sólido formado (40, 41 e 56) em 56-87 % de rendimento bruto.

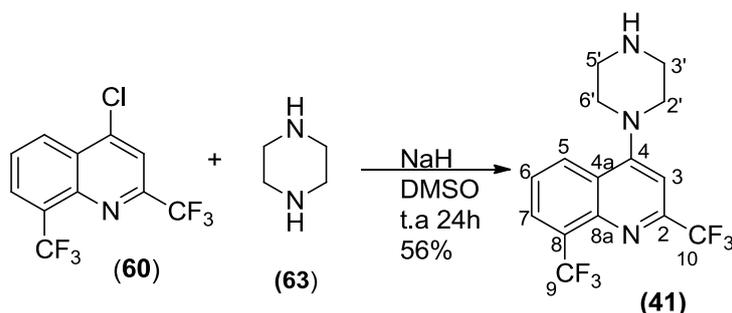
6.12.1. Obtenção de 4-(4-morfolinil)-2,8-bis(trifluorometil)quinolina (40).

(40).



Sólido amarelo pálido; rendimento 69%; ponto de fusão: 198-200°C; GC/MS *m/z* (%): 292 (100); 350 (91); 223 (88); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 3,36-3,34 (m, 4H, 3'-5'), 3,91-3,8 (m, 4H, 2'-6'), 7,42 (s, 1H, H-3); 7,80 (t, 1H, H-6, J=7,9 Hz); 8,27 (d, 1H, H-5, J=7,2 Hz); 8,42 (d, 1H, H-7, J=8,5 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 52,1 (C-3';5'), 65,8 (C2';6'), 105,0 (C-3), 122,6 (t, C-9, J=276 Hz), 122,4 (t, C-10, J=273 Hz), 123,4 (C-4a), 126,2 (C-6), 126,9 (q, C-8, J=58 Hz), 129,3 (C-5), 129,4 (q, C-7, J=7,4 Hz), 144,3 (C-4), 147,6 (q, C-2, J=67 Hz), 158,9 (C-8a) ¹⁹F-RMN (376 MHz; DMSO-d₆, ppm): δ - 58,75 (s, 3F; F-10); -66,63 (s, 3F; F-9); IR (KBr, cm⁻¹): 3073 (νCH aromático), 2984 (νCH def. axial de alifático), 1591 (νC=N), 1112 (νCO), 1097, 1112 e 1129 (νCF def. axial de flúor), 724 (νCF₃).

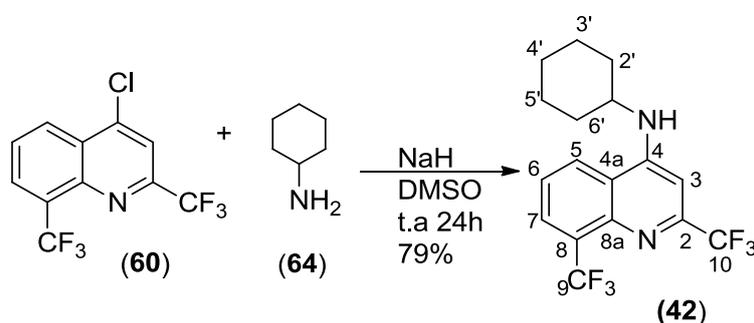
6.12.2. Obtenção de 4-(piperazinil)-2,8-bis(trifluorometil)quinolina (41).



Sólido amarelo pálido; rendimento 56%; ponto de fusão: 133-134°C; ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 2,99-3,72 (m, 8H, H-2',2''; 3',3'';5',5'';6',6''), 7,36 (s, 1H, H-3), 7,80 (dd, 1H, H-6, J=19 Hz), 8,27 (d, 1H, H-5, J=11 Hz), 8,36 (d, 1H, H-7, J=8,5 Hz); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 45,3 (C-3',3''; 5',5''), 53,2 (C-2',2'',6',6''), 104,6

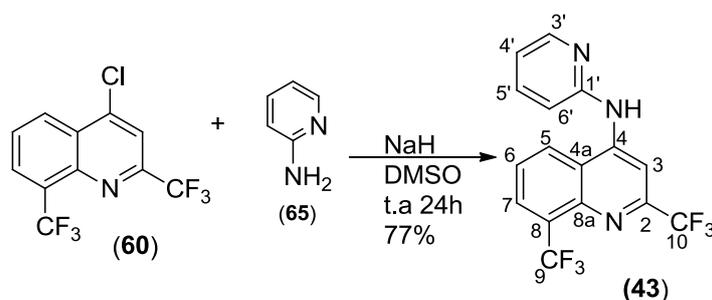
(C-3), 121,3 (q, C-9, J=273Hz), 122,7 (t, C-10, J=276Hz), 123,4 (C-4a), 125,8 (C-6), 126,9 (q, C-8, J=57Hz), 127,8 (C-5), 129,3 (C-7), 144,4 (C-4), 147,5 (q, C-2, J=67Hz), 159,4 (C-8a); ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6 , ppm): δ 58,76 (s, 3F, F-10), - 66,65 (s, 3F, F-9); IR (KBr, cm^{-1}): 2952, 2813 (ν C-H def. axial alifático), 1590(ν C=N), 1302 (ν CH₂), 1180(ν CN alifático), 1096, 1114 e 1125(ν CF def. axial de flúor), 723 (ν CF₃).

6.12.3. Obtenção de N-ciclohexil-2,8-bis(trifluorometil)-4-aminoquinolina (42).



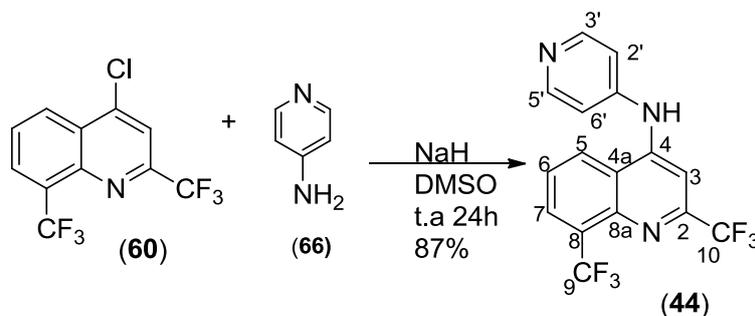
Sólido amarelo; rendimento **79** %; ponto de fusão: 84-85°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 1,42(t, H-4', J=10,5Hz); 1,43(m, H-2',6'); 1,78(dd, H-3',5', J=5Hz); 6,91 (s, 1H, H-3), 7,56 (d, 1H, H-5, J=7,2Hz); 7,66(t, H-6, J=8,0Hz); 8,72 (d, H-7, J=8,4 Hz); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 24,5 (C-4'); 25,2 (C3'); 31,5(C5'), 51,0(C-2'); 94,21 (C-3), 119,3 (t, C-9, J=273Hz), 124,1 (C-6), 127,2 (C-5), 128,8 (dd, C-7, J=10,0Hz), 144,0 (C-4), 151,2 (C-8a), ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6 , ppm): - 58,88 (s, 3F; F-10); -66,96(s, 3F; F-9).

7.12.4. Obtenção de N-(2-piridinil)-2,8-bis(trifluorometil)-4-aminoquinolina (43).



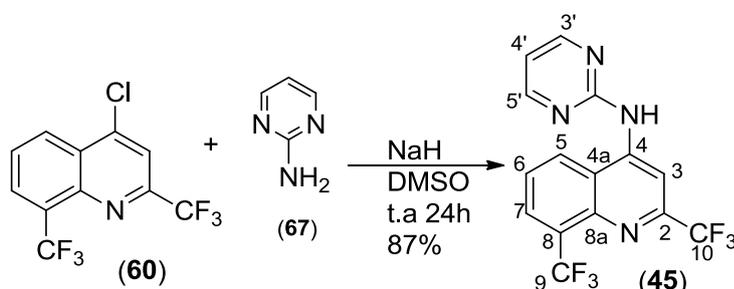
Sólido amarelo; rendimento 77 %; ponto de fusão: 170-172°C; GC/MS m/z (%):356(100),357(80),288(87),78(16); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7,12-7,09 (m, H-6', J=5,2Hz),7,46 (d,1H, H-7'); 7,86-7,82 (m, H-6; H-5'); 8,27 (d,1H, H-5, J=7,2Hz); 8,43 (d,1H, H-4', J=4, 8Hz), 8,95 (d, H-7, J=8,6 Hz), 9,01 (s, H-3). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 101,7 (C-3), 114,6 (C-6'),118,1 (C-4') 122,5 (t, C-9, J=273Hz), 122,6 (t, C-10, J=276Hz), 123,4 (C-4a), 125,5 (C-6),126,6 (q, C-8, J=58Hz), 127,4 (C-5), 129,2 (dd, C-7, J=10,27Hz), 138,2 (C-5'),144,3 (C-4), 147,2 (C-7'), 147,6 (q, C-2, J=67Hz), 158,4 (C-8a); ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6 , ppm): - 58,79 (s, 3F; F-10); -66,94(s, 3F; F-9). IR (KBr, cm^{-1}): 3326 (ν def. axial de amina 2^a), 2861 (ν CH),1618 (C=C), ν 1588(ν C=N),1421 (ν CN),1180(ν CN),1092, 1105 e 1119(ν CF def. axial de flúor), 724 (ν CF3).

6.12.5. Obtenção de *N*-(4-piridinil)-2,8-bis(trifluorometil)- 4- amino- quinolina (44)



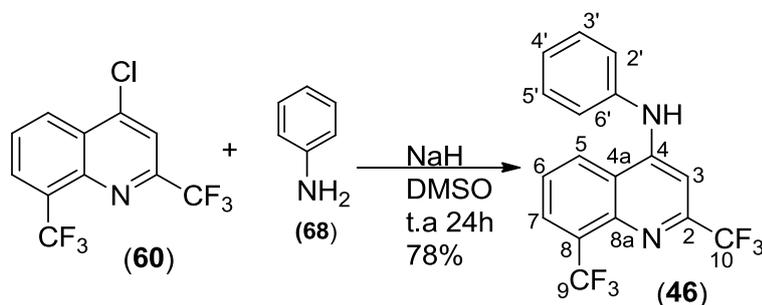
Sólido branco; rendimento 87 %; ponto de fusão: 146-148°C; GC/MS m/z (%):357(100),358(17),288(19)78(12); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7,40 (d, 2H, H-1'; H-4',J=7,40Hz), 7,65(s,1H,H-3),7,88(dd, 1H, H-6, J=15,6Hz), 8,32 (d,1H, H-5,J=7,2Hz), 8,52 (d,2H, H-2';H-3';J=5,92Hz), 8,74(d,1H,H-7,J=8,5Hz), 9,98(1H,N-H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 100,9 (C-3), 114,3 (C-2', C-6'),121,4 (q,C-9, J=273Hz),122,8 (t, C-10, J=276Hz),125,2 (C-6), 126,4 (t, C-8, J=58 Hz), 127,6 (C-5),129,6 (dd, C-7, J=10,0 Hz),144,3 (C-4),147,4 (q, C-2, J=67Hz),148,5 (C-1'),150,8 (C-3'; C-5'). ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6 , ppm): -58,84 (s, 3F, F-10), - 66,98 (s, 3F, F-9).

6.12.6. Obtenção de *N*-(2-pirimidinil)-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina (45)



Sólido amarelo; rendimento 87 %; ponto de fusão: 118-120°C; GC/MS m/z (%): 357(100), 358(76), 289(59), 278(5), 79(6); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7,20 (t, 1H, H-4', $J=4,84\text{Hz}$), 7,83 (t, 1H, H-6, $J=8\text{ Hz}$), 7,30 (d, 1H, H-5, $J=7,2\text{Hz}$), 8,76 (d, 2H, H-3', H-5', $J=4,8\text{Hz}$), 8,90 (s, 1H, H-3), 9,00 (d, 1H, H-7, $J=8,5\text{Hz}$), 9,98 (1H, N-H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 104,6 (C-3), 115,6 (C-4'), 121,1 (C-4a); 121,4 (q, C-9, $J=274\text{Hz}$); 122,4 (t, C-10, $J=272\text{ Hz}$), 126,1 (C-6); 126,7 (t, C-8, $J=58\text{Hz}$); 127,9 (C-5); 129,5 (dd, C-7, $J=10,0\text{ Hz}$); 143,9 (C-4); 146,4 (C-8a); 147,4 (q, C-2, $J=67\text{Hz}$); 158,4 (C-3'; C-5'); 159,3 (C-1'). ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6 , ppm): -58,76 (s, 3F, F-10), -66,83 (s, 3F, F-9).

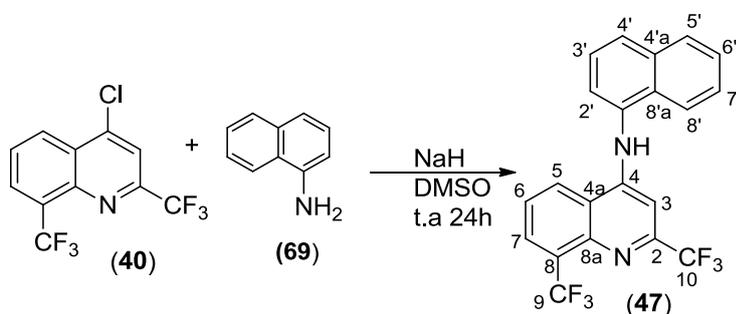
6.12.7. Obtenção de *N*-fenil-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina (46).



Sólido marron; rendimento 78 %; ponto de fusão: 94-96°C; ^1H RMN (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7,07 (s, 1H, H-3), 7,32 (dd, 1H, H-4', $J=20\text{Hz}$), 7,44 (dd, 2H, H-3'; H-5', $J=10\text{Hz}$), 7,52 (dd, 2H, H-2', H-6', $J=20\text{Hz}$), 7,79 (dd, 1H, H-6, $J=10\text{Hz}$), 8,25 (d, 1H, H-5, $J=5,0\text{Hz}$), 8,8 (d, 1H, H-7, $J=5,0\text{Hz}$); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 96,5 (C-

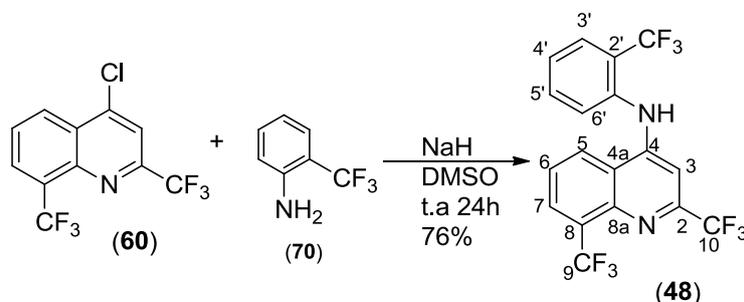
3), 114,8 (C-4'), 120,0 (C-3';C-5'), 121,4 (q, C-9, J=273Hz), 122,8 (t, C-10, J=276Hz), 125,3 (C-2',C-6'), 125,8 (C-6), 126,5 (q, C-8, J=58Hz), 127,3 (C-5), 129,6 (dd, C-7, J=10,0Hz), 138,8 (C-4a), 144,3 (C-4), 147,6 (q, C-2, J=67Hz), 151,2 (C-8a). ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6 , ppm): -58,76 (s, 3F, F-10), -66,83 (s, 3F, F-9); IR (KBr, cm^{-1}): 3450 (ν def. axial de amina 2^a), 1580 (ν C=C), 1502-1532 (ν NH def. angular de amina 2^a), 1283 (ν CN), ν 1106, 1132 e 1155 (ν CF def. axial de flúor), 722 (ν CF3).

6.12.8. Obtenção de 4-(4-amino-(2,8-bis(trifluorometil)quinolina)-2-naftalenil (47).



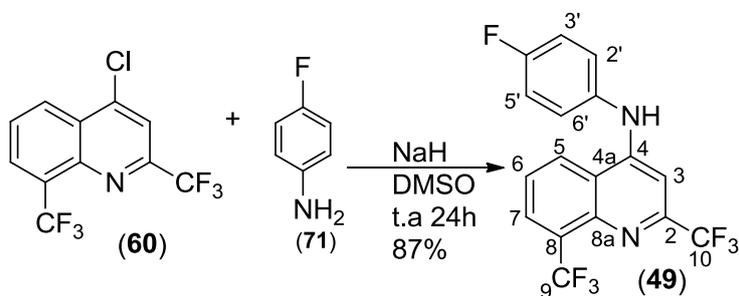
Sólido branco; rendimento 49 %; ponto de fusão: 124-126°C; GC/MS m/z (%): 406 (100), 336(36); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 6,35 (s, 1H, H-3), 7,53 (dd, 1H, H-6, J=7,60Hz), 7,59-7,70 (m, 4H, H-5', H-6', H-7', H-8'), 7,84 (t, 1H, H-5', J=15,8Hz), 7,89 (d, 1H, H-9', J=8,36Hz), 8,03 (d, 1H, H-3', J=7,68), 8,07 (d, 1H, H-4', J=8,12Hz), 8,28 (d, 1H, H-5, J=7,24Hz), 8,99 (d, 1H, H-7, J=8,4Hz), 10,05 (1H, N-H); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 96,4 (C-3), 122,6 (t, C-10, J=263Hz), 122,7 (C-4), 124,8 (C-5'), 125,3 (C-3'), 126,3 (C-6), 126,7 (t, C-8, J=57Hz), 127,3-127,8 (C-6', C-7'), 128,6 (C-2'), 129,4 (C-5), 129,5 (C-7), 134,4-134,4 (C-4', C-8'), 144,1 (C-4a), 147,4 (q, C-2, J=67Hz), 152,9 (C-8a); ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6 , ppm): δ -58,90 (s, 3F, F-10), -67,38 (s, 3F, F-9).

6.12.9. Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)-N-[2-(trifluorometil)fenil]4-amino-quinolina (48)



Sólido branco; rendimento 76 %; ponto de fusão: 119-120°C; GC/MS *m/z* (%): 424 (100); 385 (31); 354 (59); 335 (25); 315 (22); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 6,30 (s, 1H, H-3), 7,69-7,72 (m, 2H, H-5' e/ou H-6', J=8Hz), 7,84 (dd, 1H, H-4', J=8Hz), 7,91 (dd, 1H, H-6, J=10Hz), 7,97 (d, 1H, H-3', J=8Hz), 8,27 (d, 1H, H-5, J=7,0 Hz), 8,5 (d, 1H, H-7, J=7,0Hz); ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 96,7 (C-3), 119,3 (C-1'), 122,5 (q, C-9, J=273Hz), 124,7 (t, C-10, J=276Hz), 125,6 (C-4'), 126,4 (q, C-8, J=58 Hz), 127,0 (C-7), 128,2 (C-3'), 128,8 (C-6'), 129,6 (C-5), 131,4 (C-5'), 134,7 (C-6), 136,4 (C-4), 143,9 (C-4a), 147,3 (q, C-2, J=67Hz), 152,9 (C-8a); ¹⁹F-RMN (376 MHz; DMSO-*d*₆, ppm): δ -58,96 (C-7'); -59,76 (C-10); -67,34 (C-9).

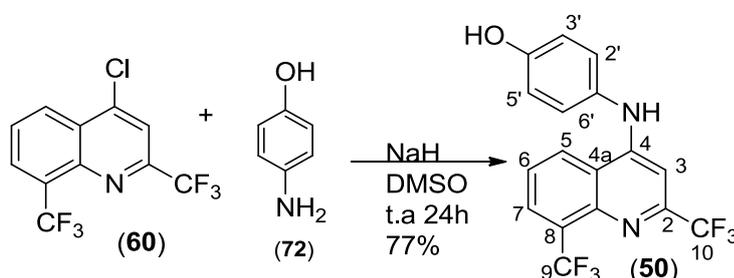
6.12.10. Obtenção de N-(4-fluorofenil)-(2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina (49).



Sólido marron; rendimento 87 %; ponto de fusão: 121-122°C; GC/MS *m/z* (%): 372 (100), 108 (62); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆, ppm): δ 6,97 (s, 1H, H-3); 7,40-7,34 (m, H-2'; H-6'); 7,51-7,46 (m, H-3'; H-5'), 7,80 (dd, H-6, J=11,8Hz), 8,25 (d, H-5,

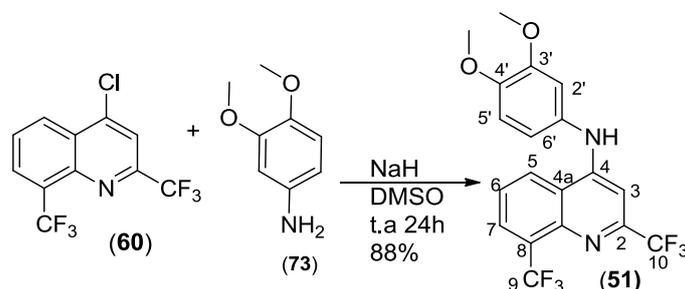
$J=7,6\text{Hz}$), 8,80 (d, H-7, $J=8,4\text{Hz}$); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 96,2 (C-3), 116,5 (C-5'), 116,7 (C-3'), 119,8 (t, C-9, $J=273\text{Hz}$), 121,3 (t, C-10, $J=276\text{Hz}$), 125,2 (C-6), 126,6-126,5 (d, C-2'; C-6') 126,9 (q, C-8, $J=58\text{Hz}$), 129,4 (C-5), 129,5-129,4 (C-7), 135,0 (C-4a), 144,2 (C-4), 147,6 (q, C-2, $J=67\text{Hz}$), 151,5 (C-8a), 159,8 (C-4'); ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6 , ppm): 58,94 (s, 3F, F-10), - 67,29 (s, 3F, F-9), -116,11 (s, 1F, F-4'), IR (KBr, cm^{-1}): 3299 (ν def. axial de amina 2^a), 1607 (ν C=C), ν 1580 (ν C=N), 1509-1547 ν NH def. angular de amina 2^a), 1414 (ν CN), 1180 (ν CN), 1114, 1136 e 1136 (ν CF def. axial de flúor), 729 (ν CF₃).

6.12.11. Obtenção de 4-(4-amino-(2,8-bis(trifluorometil)quinolina)fenol) (50).



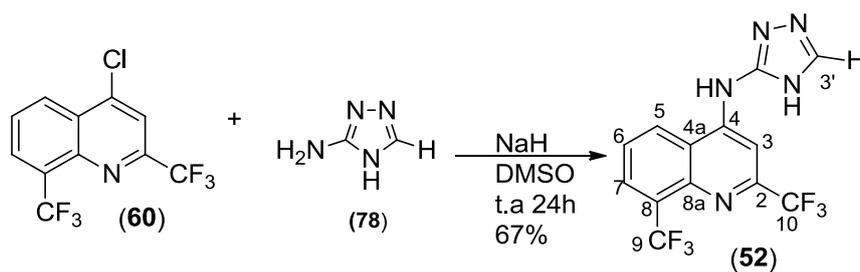
Sólido marron; rendimento 77 %; ponto de fusão: 121-122°C; GC/MS m/z (%): 372(100), 108(62); ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 6,72 (d, 2H, H-3'; 4', $J=8,72\text{Hz}$); 6,86 (s, 1H, H-3) 7,05 (d, 2H, H-6'; 7', $J=8,72\text{Hz}$); 7,94 (t, H-6, $J=7,9\text{Hz}$), 8,40 (d, H-5, $J=7,2\text{Hz}$), 8,73 (d, H-7, $J=8,4\text{Hz}$); ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 99,7 (C-3), 114,6 (C-3'; 4'), 120,8 (t, C-9, $J=273\text{Hz}$), 121,5 (C-6'; 7') 122,2 (t, C-10, $J=276\text{Hz}$), 126,9 (C-6), 126,3 (q, C-8, $J=58\text{Hz}$), 127,5 (C-5), 130,5 (dd, C-7, $J=10,27\text{Hz}$), 142,4 (C-4), 144,0 (C-4a), 148,1 (q, C-2, $J=67\text{Hz}$), 164,8 (C-8a); ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6 , ppm): - 58,91 (s, 3F, F-10), - 67,00 (s, 3F, F-9); IR (KBr, cm^{-1}): 1089 (CF₃), 1428 (C-N), 1588 (C=N), 1624 (C=C); IR (KBr, cm^{-1}): 3445 (ν OH), 3369 (ν def. axial de amina 2^a), 1624 (ν C=C), ν 1588 (ν C=N), 1538-1580 (ν NH def. angular de amina 2^a) 1428 (ν CN), 1105, 1119 e 1142 ν CF def. axial de flúor), 722 (ν CF₃).

6.12.12. Obtenção de *N*-(3,4-dimetoxi-fenil)-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina (51)



Sólido castanho; rendimento 88 %; ponto de fusão: 180-181°C; GC/MS m/z (%):416(100),417(20),401(80)385(16); ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 3,81 (s, 3H, H3'), 3,76 (s,3H, H4'), 6,96 (dd, 2H, H2'; H5'), 7,02 (s, 1H, H-3),7,09 (s, 1H, H-2'), 7,77 (d, 1H, H-6, J=7,8 Hz), 8,23 (d,1H, H-5, J=7,2Hz), 8,79 (d,1H, H-7, J=8,4Hz). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 55,6 (Me), 96,1 (C-3), 99,9 (C-2'),109,4 (C-4a), 116,9 (C-5'),122,6 (t, C-9, J=273 Hz), 123,0 (t, C-10, J=270Hz), 125,0 (C-6), 127,1 (C-5), 129,3 d, C-7, J=5,0 Hz),131,4 (C-5');140,0 (C-1'); 144,2 (C-4);146,0 (C-2'); 147,6 (q, C-2, J=70 Hz), 149,5 (C-4'), 151,2 (C-3'). ¹⁹F-RMN (376 MHz; DMSO-d₆, ppm): -58,92 (s, 3F, F-10), - 67,29 (s, 3F, F-9).

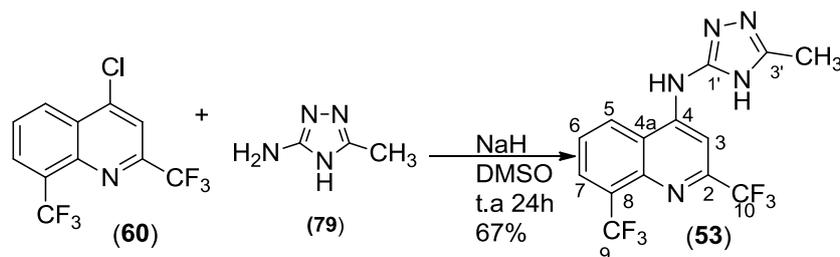
6.12.13. Obtenção do *N*-(4H-1,2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina (52).



Sólido branco; rendimento 67 %; ponto de fusão: 150-152°C; ¹H RMN (500 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 6,14(s, 2H, N-H),7,97 (t, 1H, H-6, J=8,0Hz), 8,32 (s,1H,H-3'),8,43 (d, 1H, H-5, J=7,3 Hz), 9,01(s, 1H, H-3), 9,13 (1H, d,H-7, J= 8,7 Hz). ¹³C RMN (125 MHz, DMSO-d₆, ppm): δ 110,3 (C-3), 121,8 (q, C-9, J=273Hz),122,5 (q, C-10, J=276Hz), 126,6 (q, C-8, J=60 Hz), 128,1 (C-6), 130,2 (C-5), 130,5 (dd, C-7,

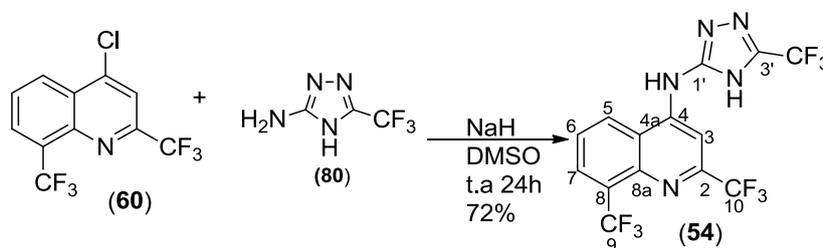
$J=10,0\text{Hz}$), 143,2 (C-4a), 144,4 (C-4), 147,4 (q, C-2, $J=70\text{ Hz}$), 151,5 (C-5'), 156,5 (C-8a), 165,7 (C-3'). ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6 , ppm): -60,29 (s, 3F; F-10); -67,82 (s, 3F; F-9).

6.12.14. Obtenção de *N*-(5-metil-4*H*-1,2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)-4-aminoquinolina(53).



Sólido branco; rendimento 67 %; ponto de fusão: 172-173°C; ^1H RMN (500 MHz, MeOD, ppm): δ 2,34 (s, 3H, CH_3), 7,92 (t, 1H, H-6, $J=7,5\text{Hz}$), 8,18 (s, 1H, H-3), 8,26 (d, 1H, H-5, $J=8,5\text{ Hz}$), 8,36 (d, 1H, H-7, $J=7,5\text{Hz}$). ^{13}C RMN (125 MHz, MeOD, ppm): δ 12,5 (Me), 117,0 (C-3), 121,4 (t, C-9, $J=273\text{Hz}$), 123,4 (t, C-10, $J=268\text{Hz}$), 126,1 (C-6), 126,9 (q, C-8, $J=58\text{Hz}$), 129,9 (C-5), 130,2 (dd, C-7, $J=10\text{ Hz}$), 145,2 (C-4), 146,3 (C-4a), 150,1 (q, C-2, $J=67\text{ Hz}$), 156,0 (C-1'), 165,4 (C-2'). ^{19}F -RMN (376 MHz; MeOD, ppm): -61,61 (s, 3F; F-10), -69,40 (s, 3F; F-9).

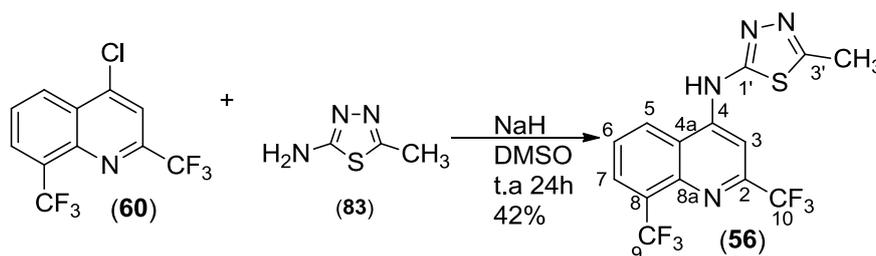
6.12.15. Obtenção de 2,8-bis(trifluorometil)-*N*-(5-trifluorometil)-4*H*-1,2,4-triazol-4-amino-quinolina (54).



Sólido amarelo; rendimento 72 %; ponto de fusão: 167-168°C; ^1H RMN (500 MHz, MeOD, ppm): δ 7,95 (t, 1H, H-6, $J=10,0\text{Hz}$), 8,16 (d, 1H, H-5, $J=5,0\text{ Hz}$), 8,22

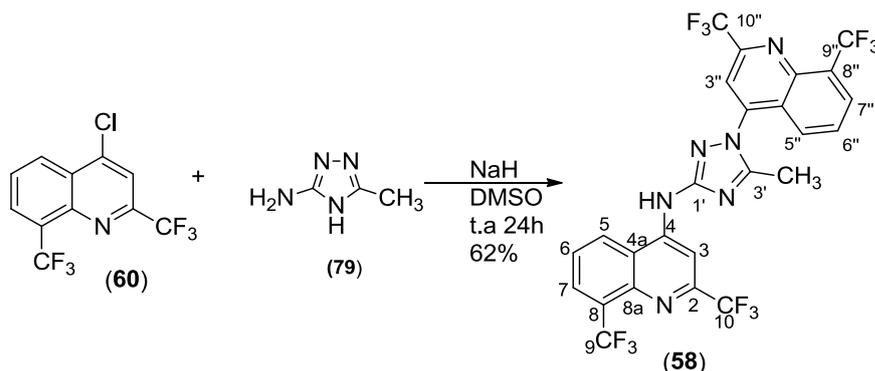
(s, 1H, H-3), 8,38 (d, 1H, H-7, J= 5Hz), 9,2 (1H, N-H). ^{13}C RMN (125 MHz, MeOD, ppm): δ 117,5 (C-3), 121,4 (t, C-9, J=273Hz), 123,4 (t, C-10, J=268Hz), 126,6 (C-6), 126,9 (q, C-8, J=58Hz), 129,3 (C-5), 131,8 (dd, C-7, J=10Hz), 144,1 (C-4), 146,5 (C-4a), 150,2 (q, C-2, J=67Hz), 154,3 (C-3'), 159,5 (C-1'). ^{19}F -RMN (376 MHz; MeOD, ppm): -61,59 (s, 3F; F-6'); -68,09 (s, 3F; F-10), -69,41 (s, 3F; F-9).

6.12.16. Obtenção de *N*-(5-metil-1,3,4-tiadiazol-2-il)-2,8-bis-(trifluorometil)-4-amino-quinolina (56)



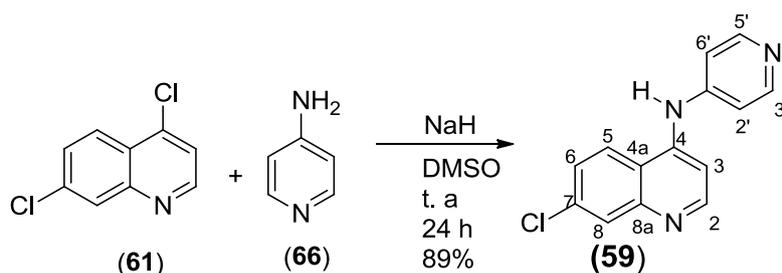
Sólido branco; rendimento 42 %; ponto de fusão: 124-126°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 2,67 (s, 3H, Me), 7,93 (dd, 1H, H-6, J=7,8 Hz), 8,34 (d, 1H, H-5, J=7,20 Hz), 8,87 (d, 1H, H-7, J=8,56), 9,07 (s, 1H, H-3), 11,21 (1H, N-H). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 15,1 (CH₃), 102,7 (C-3), 121,3 (q, C-9, J=273 Hz), 122,5 (t, C-10, J=276 Hz), 126,6 (C-6), 126,9 (q, C-8, J=58 Hz), 127,3 (C-5), 129,6 (C-7), 129,6 (dd, C-7, J=10,0 Hz), 143,7 (C-4a), 146,0 (C-4), 148,0 (q, C-2, J=67Hz), 159,2 (C-1'), 163,2 (C-3'). ^{19}F -RMN (376 MHz; DMSO- d_6 , ppm): -58,75 (s, 3F; F-10); -66,98 (s, 3F; F-9).

6.12.17. Obtenção de *N*-(1-(2,8-bis(trifluorometil)-4-aminoquinolina)-3-metil-4,5-diidro-1H-1,2,4-triazol)-2,8-bis(trifluorometil)-4-amino-quinolina (58)



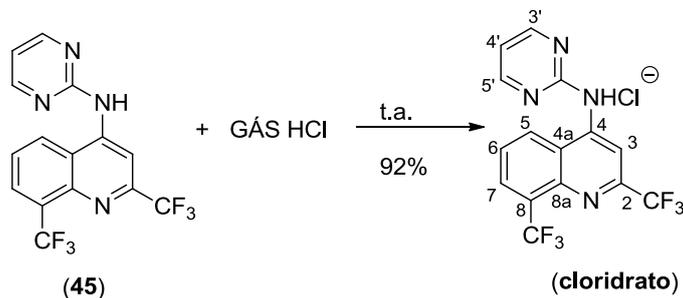
Sólido amarelo; rendimento 62 %; ponto de fusão: 128-129°C; ^1H RMN (500 MHz, MeOD, ppm): δ 2,49 (CH₃), 7,54 (t, 1H, H-6, J=10,0 Hz), 7,86 (t, 1H, H-6'', J=10,0Hz), 8,09 (d, 1H, H-5, J=7,0 Hz), 8,22 (d, 1H, H-5'', J=7,0 Hz), 8,33 (s, 1H, H-3''), 8,40 (s, 1H, H-3), 8,32 (d, 1H, H-7, J= 8,5 Hz), 8,53 (d, 1H, H-7''). ^{13}C RMN (125 MHz, MeOD, ppm): δ 14,4 (CH₃), 105,5 (C-3), 117,5 (C-3''), 119,2 (t, C-9, J=273Hz), 121,4 (t, C-9'', J=273Hz), 123,4 (t, C-10, J=268Hz), 124,5 (t, C-10'', J=268Hz), 126,4 (C-6), 126,4 (C-6''), 126,5 (q, C-8, J=58Hz), 129,5 (C-5, C-8''), 129,8-131,4 (m, C-7, C-7''), 145,5 (C-4), 146,3 (C-4a), 149,4-150,7 (m, C-2, C-4''), 155,7 (C-8a), 162,0 (C-3'). ^{19}F -RMN (376 MHz; MeOD, ppm): -61,57 (s, 3F; F-10); -61,62 (s, 3F; F-11''), -69,43 (s, 3F; F-9), -69,71 (s, 3F; F-10'').

6.12.18. Obtenção de 7-cloro-N-(4-piridinil)-4-amino-quinolina (59).



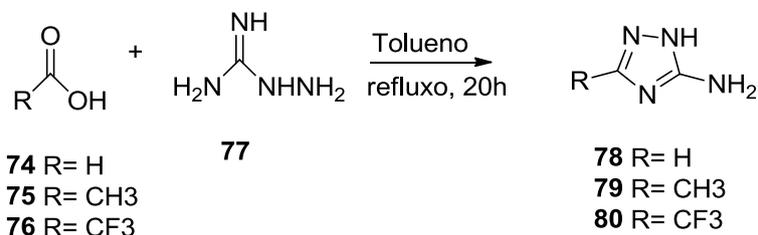
Sólido rosado; rendimento 89 %; ponto de fusão: 157-158°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7,26 (m, 2H, H-2', H-6', $^3J = 1,4\text{ Hz}$), 7,38 (d, 1H, H-3, $^3J = 5,2\text{ Hz}$), 7,64 (dd, 1H, H-6, $^3J = 2,16\text{ Hz}$), 7,98 (s, H-8), 8,34 (d, 1H, H-5, $^3J = 9,04\text{ Hz}$), 8,40 (dd, 2H, H-3', H-5', $J = 6,24\text{ Hz}$), 8,66 (d, 1H, H-2, $^3J = 5,16\text{ Hz}$). ^{13}C RMN (125 MHz, MeOD, ppm): δ 106,6 (C-2', C-6'), 112,9 (C-3), 119,7 (C-4a), 124,7 (C-6), 125,8 (C-5), 127,8 (C-8), 134,3 (C-7), 145,0 (C-3', C-5'), 148,3 (C-4), 149,6 (C-8a), 150,5 (C-2), 152,0 (C-1').

6.12.19. Obtenção do cloridrato de *N*-(2-piridinil)-2,8-bis(trifluorometil)-4-aminoquinolina (cloridrato de 45)



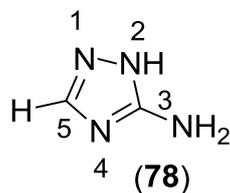
Sólido branco; rendimento 92 %; ponto de fusão: 159-160°C; ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6 , ppm): δ 7,20(t, 1H, H-4', $^3J=4,84$ Hz), 7,84(dd, 1H, H-6, $^3J=8,08$ Hz), 8,30(d, H-5, $^3J=7,16$ Hz), 8,76(d, 2H, H-3', H-5', $^3J=4,84$ Hz), 8,97(s, 1H, H-3), 8,99(d, 1H, H-7, $^3J=8,32$ Hz). IR (KBr, cm^{-1}): 3117 (ν def. axial de amina), 1580 (ν C=C), 1502-1532 (ν NH def. angular de amina), 1284 (ν CN), 1105, 1119 e 1152 (ν CF def. axial de flúor), 734 (ν CF₃).

6.13. Procedimento geral para a síntese de 3-amino-5-R-1*H*-1,2,4-triazóis

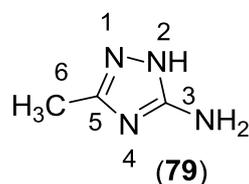


Em um balão monotubulado adicionou-se 7g (51,47mmol) de bicarbonato de aminoguanidina e 5 mL do respectivo ácido (132,60 mmol de ácido fórmico (**74**); 87,41 mmol de ácido acético (**75**) e 67,32 mmol de ácido trifluoracético (**76**)). A mistura reacional foi deixada sobre agitação magnética, à 60°C por 30 minutos até o despreendimento completo de CO₂. Nesse momento observou-se uma mudança de coloração. Em seguida adicionou-se 150 mL de tolueno, acoplou-se a aparelhagem Dean-Stark e condensador de refluxo. A mistura reacional foi aquecida ao refluxo sob agitação magnética por 20 horas. A reação foi acompanhada por CCF utilizando como eluente uma mistura de clorofórmio e metanol (1:1), e posteriormente revelada em solução de vanilina etanólica sulfúrica. Ao final da reação observou-se a formação de um sólido branco, o qual foi deixado em banho de gelo seco e cetona por 1 hora,

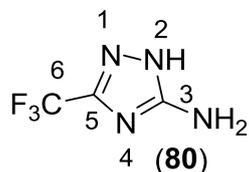
sendo posteriormente filtrado sob vácuo e lavado com 50 mL de tolueno gelado. O produto foi seco em linha de auto vácuo e obtido puro em forma de sólido branco com rendimento variando de 80 a 95%.



Sólido branco; rendimento 92 %; ponto de fusão: 158-159°C; GC/MS (70eV) m/z (%):84(100).

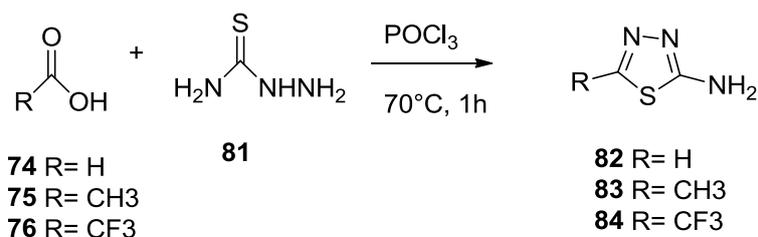


Sólido branco; rendimento 80 %; ponto de fusão: 151-152°C; GC/MS (70eV) m/z (%):98(100).



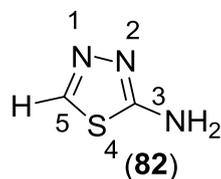
Sólido branco; rendimento 95 %; ponto de fusão: 99°C; GC/MS (70eV) m/z (%):152(100); 133(22); 104(20); 69(38).

6.13.1. Procedimento geral para a síntese de 3-amino-5-R-1H-1,3,4-tiadiazóis

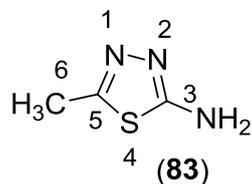


Em um balão bitubulado, resfriado à 0°C, contendo (87,6 mmol) o ácido respectivo e tiosemicarbazida (43,8 mmol), foi adicionado, vagarosamente, oxicloreto de fósforo destilado (87,6 mmol).

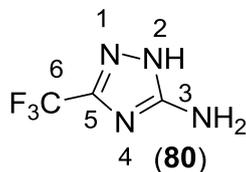
A suspensão resultante foi agitada magneticamente e aquecida, cuidadosamente, à 70°C, por 1 hora, controlando a evolução de ácido clorídrico. Após este período adicionou-se água gelada e a goma formada inicialmente, logo se transformou em partículas finas. O pH desta mistura foi ajustado para 6 com uma solução de hidróxido de sódio 50%. O sólido foi filtrado, seco ao ar, e dissolvido em acetato de etila. Esta solução foi concentrada fornecendo o produto desejado, sólido branco com rendimento variando de 88 a 94%.



Sólido branco; rendimento 90 %; ponto de fusão: 190-192°C; GC/MS (70eV) m/z (%):101(100); 85 (2); 74 (85) e 60 (25).



Sólido branco; rendimento 88 %; ponto de fusão: 229-231°C; GC/MS (70eV) m/z (%):115(40).



Sólido branco; rendimento 94 %; ponto de fusão: 215°C; GC/MS (70eV) m/z (%):169(100); 150(5); 141(5); 121(5); 69 (55).

7. Referências Bibliográficas

ACHESON, R. M.; An Introduction to the chemistry of heterocycles compounds. **John Wiley & Sons, 1997**, 3: 501.

ADAM, S.; A straightforward and high yielding synthesis of mefloquine-IV. **Tetraedron, 1991**, 47, 36: 7609 - 7614.

ADAM, S.; Stereospecific synthesis of a quinuclidinyl analogue of mefloquine-IV. **Tetraedron, 1994**, 50, 11: 3327-3332.

ADEBAYO, J. O., KRETTLI, A. V.; Potential antimalarials from Nigerian plants: A review. **Journal of Ethnopharmacology, 2011**, 133: 289-302.

AGUIAR, C. C. A.; "Avaliação da atividade citotóxica e antimaláric de análogos da cloroquina." **Tese de Doutorado** em Farmacologia Bioquímica e Molecular na Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, **2011**.

AFFELDT, R. F.; Síntese e estudo fotofísico de novos heterocíclicos nitrogenados contendo fluoroforos benzazólicos. **Dissertação de Mestrado** em Química. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Instituto de Química, porto Alegre, 2012.

AHMED *et al.*; Synthesis and anti-HIV activity of alkylated quinoline 2,4-diols. **Bioorganic of Medicinal Chemistry, 2010**, 18: 2872-2879.

ASHLEY, E. A.; STEPNIEWSKA, K.; LINDEGARDH, N.; MCGREADLY, R.; HUTAGLUNG, R.; HAC, R.; SENGHASIVANON, P.; WHITH, N. J.; NOSTEN, F.; Population pharmacokinetic assessment of a new regimen of mefloquine used in treatment of uncomplicated falciparum malaria. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 2006**, 50, 7:2281-2285.

BABU, K. R., ESHWARAIAH. B., ARAVIND, D., MESHARAM. H. M., RAJU. R. M., BHATTACHARYA. A., BANDICHHOR. R.; Synthesis of Quinoline Analogs: Search for Antimalarial Agents. **Monatshefte fur Chemie; 2008**, 139: 179-181.

BARREIRO, E. J.; JUNIOR, C. V.; BOLZARIE, V. da S.; Os produtos naturais e a Química medicinal moderna. **Química Nova, 2006**, 29, 2: 326-337.

BARREIRO, E.J.; FRAGA, A. A. M.; Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos fármacos, **2008**, 3ed, RJ.

BARREIRO, E. J., BOLZANI, S,V.; Biodiversidade: Fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova, 2009**, 32, 3: 679-688.

BARNETT, D. S., GUY, R. K.; Antimalarials in development in 2014. **Chemical Reviews, 2014**, A-U.

BASF Aktiengesellschaft, Fed. Rep. of Germany; HICKMANN, E., OESER, H-G., MOEBIUS, L., Preparation of Erythro- α -piperid-2-yl-2,8-bis(trifluoro-methyl)-quinolin-4-yl-methanol; US 4327215-0, 3out,1980; 27 Apr, 1982.
<http://patentimages.storage.googleapis.com/pages/US4327215-0.png>

BASCO, L. K., GIMENEZ, F.; FARINOTTI, R.; LE BRAS, J.; *In vitro* activity of the enantiomers of mefloquine, halofantrine and enpiroline against *Plasmodium falciparum*. **Br. J. Clin. Pharmacol.**, 1992, 33: 517-520.

BOECHAT, N., PINHEIRO, L. C. S., SILVA, T. S., AGUIAR, A. C. C., CARVALHO, A. S., BASTOS, M. M., COSTA, C. C., PINHEIRO, S., PINTO, A. C., MENDONÇA, J. S., DUTRA, K. D. B., VALVERDE, A. L., FILHO, O. A. S., CARAVOLO, I. P., KRETTLI, A. U.; New trifluormethyl Triazolopyrimidines as Anti-*Plasmodium falciparum* Agents. **Molecules**, 2012, 17: 8285-8302.

BOECHAT, N., FERREIRA, M. L. G., PINHEIRO, L. C. S., JESUS, A. M. L., LEITE, M. M. M., JÚNIOR, C. C. S., AGUIAR, A. C. C., ANDRADE DE, I. M., KRETTLI, A. U.; New Compounds Hybrids 1H-1, 2,3-Triazolo-Quinoline Against *Plasmodium falciparum*. **Chem Biol drug Des**, 2014, 84: 325-332.

BORTOLOTTO, G. P.; Síntese de 1,2,4-triazol 5-Ilamino Pirimidinas trifluormetil substituídas. **Dissertação de Mestrado**, Centro de Ciências Naturais e Exatas, Universidade Federal de Santa Maria, 2009.

BOTT, G.; FIELD, L. D.; STERNHELL, S.; Steric effects. A study of a rationally designed system, **Journal of American Chemical Society**, 1980, 102, 5618-5626.

BRAUN, A.; BROGER, E. A.; HOFHEINZ, W.; MEILI, A.; **Asymmetric Hydrogenation**, 1993. Exp.0553778B1.

CARVALHO DE, S. A.; "Síntese e avaliação Farmacológica de Novos compostos Azólicos como candidatos a agentes Tripanomicidas" **Tese de Doutorado**, Instituto de Química, UFRJ, 2000.

CHURCHILL, F. C.; MOUNT, D. L.; PATCHEN, L. C.; BJORKMAN, A.; Isolation, characterization and standardization of a major metabolite of amodiaquine by chromatographic and spectroscopic methods. **J. Chromatogr B**, 1985, 377: 307-318.

CUNICO, W., CARVALHO, S. A., GOMES, C. R. B., MARQUES, G. H.; Fármacos antimalariais- história e perspectivas. **Revista Brasileira de Farmarmacologia**, 2008, 89, 1: 49-55.

DASSONVILLE-KLIMPT, A.; JONET, A.; PILLON, M.; MULLIÉ, C.; SONNET, P.; Mefloquine derivatives: synthesis, mechanisms of action, antimicrobial activities. **Formatex**, 2011, 23-35.

DNDi. Malária. Disponível em: [HTTP://www.dndi.org.br/pt/doencasnegligenciadas/malaria.html](http://www.dndi.org.br/pt/doencasnegligenciadas/malaria.html). Acesso em: 19 de outubro de 2014.

DOLZHENKO, A.V.; An Aqueous Medium Synthesis and Tautomerism Study of 3(5)-amino-1,2,4-triazoles, **Tetrahedron lett.**, 2009, 50: 2124-2128.

DONNICI, C. L.; AUGUSTI, R.; MELO, F. O. J.; FERREIRA, G. L. M.; CUNHA, C. A. Heterociclos 1,2,3-triazólicos: Histórico, Métodos de Preparação, Aplicações e Atividades Farmacológicas, **Química Nova**, 2006, 29, 3: 569-579.

DUCHARME, J., FARINOTTI, R.; Clinical pharmacokinetics and metabolism of chloroquine. **Clin. Pharmacokinet**, 1996, 31: 257-274.

DRUGBANK. Disponível em: <http://www.drugbank.ca/drugs/DB00358>. Acesso em: 17 de dezembro de 2014.

EGAN, T. Interactions of quinoline antimalarials with hematin in solution. **Journal of Inorg. Biochemistry**, **2006**, 100: 916-926.

EGAN, T. J.; MAVUSO, W. W.; ROSS, D. C.; MARQUES, H. M. Thermodynamic factors controlling the interaction of quinoline antimalarial drugs with ferriprotoporphyrin IX. **Journal of Inorg. Biochemistry**, **1997**, 68: 137-145.

EGAN, T. J.; COMBRINCK, J. M.; EGAN, J.; HEARNE, G. R.; MARQUES, H. M.; NIENTENI, S.; SEWELL, B. T.; SMITH, P. J.; TAYLOR, D.; SCHALKWYK, D. A.; VAN; and WALDEN, J. C.; Fate of haem iron in the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. **Journal of Biochemistry**, **2002**, 365, 34: 343.

FIOCRUZ. Novo sal híbrido vai gerar economia na produção de remédios contra malária. Agência Fiocruz de Notícias Saúde e Ciência para todos. Disponível em: <HTTP://www.fiocruz.br/ccs/cqi/cqilua.exe/sys/start.htm?infoid=3915&sid=9&tpl=printerview.Acesso> em 2 de novembro de 2014.

FOLEY, M., TILLEY. L.; Quinoline Antimalarials: Mechanisms of Action and Resistance and prospects for New Agents. **Pharmacol. Ther**, **1998**, 79, 1: 55-87.

FRANCISCO, A. I.; VARGAS, M. D.; Ferroquina: o antimalárico do futuro. **Revista Virtual de Química**, **2010**, 2, 2: 118-129.

FRANÇA, C. C. T., SANTOS, G. M., VILLAR-FIGUEROA, D. J.; Malária: Aspectos Históricos e Quimioterapia. **Química Nova**, **2008**, 31, 5: 1271-1278.

GILCHRIST, T. L.; Five-Membered ring compounds with two or more heteroatoms, **Heterocycles Chemistry**, ed. Gilchrist, T.L., 2, 8: 285-331.

GORKA, P. A., DIOS, De A., ROEPE, D. P.; Quinoline drug-heme interactions and Implications for Antimalarial Cytostatic versus Cytocidal Activities. **Journal of Medicinal Chemistry**, **2013**; 56: 5231-5246.

GUGLIELMO, S., BERTINARIA, M., ROLANDO, B., CROSETTI, M., FRUTTERO, R., YARDLEY, V., CROFT, S. L., GASCO, A.; A new series of amodiaquine analogues modified in the basic side chain with in vitro antileishmanial and antiplasmodial activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **2009**, 44: 5071-5079.

HEERDEN, L. V., CLOETE. T. T., BREYTENBACH. J. W., KOCK. C., SMITH. P. J., BREYTENBACH. J. C., N'DA. D. D.; Synthesis and *in vitro* antimalarial activity of a series of bisquinoline and bispyrrolo[1,2a]quinoxaline compounds. **European journal of medicinal Chemistry**, **2012**; 55: 335-345.

HELLGREN U., BERGGREN-PALME I., BERGQVIST Y., JERLING M.; Enantioselective pharmacokinetics of mefloquine during long-term intake of the prophylactic dose. **Journal of Clin. Pharmacol**, **1997**; 44: 119-124.

HEITKE, B. T., MCCARTY, C. G.; Syntheses of C.Amino and C.Azide-1,2,4-triazoles. **The Journal of Organic Chemistry**, **1974**, 39, 11: 1522-1526.

HILLGREN, K. M., KATO, A., BORCHARDT, R. T.; In vitro systems for studying intestinal drug absorption. **Medicinal Res. Rev.**, **1995**, 15: 83-109.

JEWELL, H.; RUSCOE, J. E.; MAGGS, J. L.; O'NEILL, P. M.; STORR, R. C.; WARD, S. A.; PARK, B. K.; The effect of chemical substitution on the metabolic detoxication, and pharmacological activity of amodiaquine in the mouse. **Journal Pharmacol Exp Ther**, **1991**, 273: 393-404.

KARLE, J. M.; OLMEDA, R.; GERENA, L.; MILHOUS, W. K.; *Plasmodium falciparum*: role of absolute stereochemistry in the antimalarial activity of synthetic amino alcohol antimalarial agents. **Exp. Pharmacol.** **1993**, 76: 345-351.

KLIMPT-DASSONVILLE, A., JONET, A., PILLON, M., MULLIÉ, C., SONNET, P.; Mefloquine derivatives: synthesis, mechanisms of action, antimicrobial activities. **Science against microbial pathogens: communicating current research and technological advances**, **2011**.

KOUZNETSON, V.V.; Recent progress in the synthesis of quinolines. **Current Organic Chemistry**, **2005**, 9, 2: 141-161.

KOUZNETSON, V.V.; A synthesis and antifungal activity of diverse C-2 pyridinyl and pyridinylvenyl substituted quinolines. **Bioorganic Medicinal Chemistry**, **2012**, 20: 6506-6512.

KOZIKOWSKI, P. A., WAN, B., JAYAPRAKASH, S., ISSO, Y., FRANZBLAU, S. G.; Design, Synthesis, and SAR Studies of Mefloquine-Based Ligands as Potential Antituberculosis Agents. **Chem. Medicinal Chemistry**, **2006**, 1: 593-597.

KRETTLI, U. A., AGUIAR, A. C. C., SANTOS, R. M., FIGUEIREDO, F. J. B., CORTOPASSI, W. A., PIMENTEL, A. S., FRANÇA, T. C. C., MENEGHETTI, M. R.; Antimalarial Activity and Mechanisms of Action of Two Novel 4-Aminoquinolines against Chloroquine-Resistant Parasites. **PLoS ONE**, **2012**, 7, 5: 37259.

KRETTLI, U. A., SOUZA DE, N. B., ROCHA, E. M. M., FRANÇA, T. C. C., AGUIAR, A. C. C.; New approaches in antimalarial drug Discovery and development – A Review. **Mem Inst Oswaldo Cruz**, **2012**, 107, 7: 831-845.

LAMBERT, J. B., MAZZOLA, E. P.; Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: An Introduction to principles, applications and experimental methods. **Person education**, **2004**.

Li, X. Q., Bjorkman, A., Andersson, T., B., Ridderstrom, M., Masimirembwa, C. M.; Amodiaquine clearance and its metabolism to N-desethylamodiaquine is mediated by CYP2C8. P.M. O'Neill et al. CYP2C8: a new high affinity and turnover enzyme-specific probe substrate. **Journal Pharmacol Exp Ther**, **2002**, 300: 399–407.

LIMA, L. M., BARREIRO, E. J.; Bioisosterism: A Useful Strategy for Molecular Modification and Drug Design. **Current Medicinal Chemistry**, **2005**, 12: 23-49.

LUTZ R. E.; OHNMACHT, C. J.; PATEL, A. R.; Antimalarials 7-Bis(trifluoromethyl)-cu-(2-piperidyl)-4-quinolinemethanol. **Journal of Medicinal Chemistry**, **1971**, 14,10: 926-928.

MAKHANYA, T. R.; Synthesis of bisquinolines through conventional and unconventional energy sources. Master of technology organic chemistry. **Faculty of Applied Science Durban University of Technology**, **2011**.

MESQUITA, E. A.; Determinantes moleculares de resistência do *Plasmodium falciparum* a drogas antimaláricas na região da Amazônia ocidental. **Tese de Doutorado**. Programa de Pós-Graduação em Biologia Experimental, Universidade Federal de Rondônia, **2011**.

MIRANDA, S. A.; O efeito da metilção na Química Medicinal. **Revista Virtual de Química**, **2011**, 3; 3: 228-232.

MISHRA, P.; SHAKYA, A. K.; A few 2-(Substituted-acetyl)-amino-5-alkyl-1,3,4-thiadiazoles as CNS Depressants, **Journal Indian Chemistry Soc**, **1990**, 67: 520-521.

MOLYNEAUX, A-C., KRUGLIAK, M., GINSBURG, H., CHIBALE, K.; Arylpiperazines displaying preferential potency against chloroquine-resistant strains of the malaria parasite *Plasmodium falciparum*. **Biochemical Pharmacology**, **2005**, 71: 61-68.

MORRIS, G. M., GOODSELL, D. S., HALLIDAY, R. S., HUEY, R., HART, W. E., BELEW, R. K. & OLSON, A. J. Automated docking using a Lamarckian genetic algorithm and empirical binding free energy function. **Journal Comput. Chemistry**, **1998**, 19: 1639-1662.

MULLICAN, M. D., WILSON, M. W., CONNOR, D. T., KOSTLAN, C. R., SCHRIER, D. J., DYER, R. D.; Design of 5-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles, 1,3,4-oxadiazoles and 1,2,4-triazoles as orally-active, nonulcerogenic anti-inflammatory agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, **1993**, 36, 8:1090-1099.

MURRAY, M.; ZALUZYNY, L.; FARRELL, G. C.; Drug metabolism in cirrhosis. Selective changes in cytochrome P-450 isozymes in the choline-deficient rat model. **Biochemistry Pharmacol**, **1986**, 35: 1817-1824.

NAGARAJAN, K.; Nucleophilic Substitutions on 3-chloro-4-fluoronitrobenzene, **Indian Journal Chemistry**, **1997**, 36B, 347-348

NARNETT, D. S., GUY, R. K.; Antimalarials in development in 2014. **Chemical Reviews**, **2014**.

OHNMACH, C. J., PATEL, A. R., LUTZ, R. E.; Antimalarials .7.Bis(trifluoromethyl)- α -(2-piperidyl)-4-quinolinemethanols. **Journal of Medicinal Chemistry**, **1971**, 14, 10: 926-8.

OLIVA, G., GUIDO, G. V. R., ANDRICOPULO, D. A.; Planejamento de fármacos, biotecnologia e química medicinal: aplicações em doenças infecciosas. **Estudos Avançados**, **2010**, 24, 70: 81-98.

O'Neill, P. M., Barton, V. E., Ward, S. A., Chadwick, J.; 4-Aminoquinolines: Chloroquine, Amodiaquine and Next-Generation Analogues. **Treatment and Prevention of Malaria**, **2012**, DOI 10.1007/978-3-0346-0480-2_2.

PAGOLA, S.; STEPHENS, P. W.; BOHLE, D. S.; KOSAR, A. D.; MADSEN, S. K.; The structure of malaria pigment beta-halmatin, 2000. **Nature**, 16, 404(6775): 307-310.

PINHEIRO, A. C., BISPO, M. L. F., SOUZA, M. V. N.; A Importância do Núcleo Quinolínico e seus derivados no desenvolvimento de Fármacos. **Revista fitos**, **2010**, 5; 3.

PHILLIPS, M. A., MALMQUIST, N. A., RATHOD, P. K.; DENG, X.; GUJAR, R.; EL MAZOUNI, F.; KAMINSKY, W.; GOLDSMITH, E. J.; Structural Plasticity of Malaria Dihydroorotate Dehydrogenase Allows Selective Binding of Diverse Chemical Scaffolds. **The Journal of Biological Chemistry**, **2009**, 284, 39: 26999-27009.

PHILLIPS, M. A.; GUJAR, R.; MARWAHA, A.; WHITE, J.; WHITE, K. L.; CREASON, S.; SHACKLEFORD, D. M.; EL MAZOUNI, F.; BALDWIN, J.; RATHOD, P. K.; CHARMAN, W. N.; BUCKNER, F. S.; CHARMAN, S.; Identification of a Metabolically Stable Triazolopyrimidine-Based Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors with Antimalarial Activity in Mice. **Journal of Medicinal Chemistry**, **2009**, 52, 1864-1872.

PRETSCH, E.; BUHLMANN, P.; BADERTSCHER, M.; Structure Determination of Organic Compounds. Tables of Spectral Data. **Springer**, **2009**.

RAMACHANDRAN, P. V.; TEODOROVIC, A. V.; BROWN, H. C.; Asymmetric reduction of trifluoromethyl ketones by b-chlorodiisopinocampheylborane in high enantiomeric purity, *Tetrahedron*, 1993, 49: 1725-1738.

RAO, V. J., RAMESH. P., KALYAN. M., KAVITHA. P., KUMAR. D. A.; Synthesis and cytotoxicity of new quinoline derivatives. **Indian Journal of Chemistry**, **2012**, 51B: 1411-1416.

RASMUSSEN, P. G., Synthesis and characterization of derivatives and dimers of 4,5-Dicyanoimidazole, **Tetrahedron**, **1995**, 55, 2811-2826.

RASSOLOV, V. A.; RATNER, M. A.; POPLE, J. A.; REDFERN, P. C.; CURTISS, L. A. 6-31G* Basis Set for Third-Row Atoms. **Journal of Computational Chemistry**, **2001**, 22, 9: 976-984 .

RODRIGUES, R. A. J.; Recomendações da IUPAC para a Nomenclatura de Moléculas Orgânicas. **Química Nova na Escola**, **2001**, 13: 22-28.

RODRIGUES, R. A. J.; Nomenclatura de Compostos Orgânicos Segundo as Recomendações da IUPAC. Uma Breve Introdução. **Chemkeys**, **2011**.

ROSÁRIO, E. V., NOGUEIRA, F.; Métodos para avaliação da atividade antimalárica nas diferentes fases do ciclo de vida do Plasmodium. **Rev. Pan Amaz Saude**, **2010**, 1, 3: 109-124.

SÁ, M. S.; Avaliação da atividade antimalárica de substâncias obtidas de espécies vegetais nativas ou endêmicas do semi-árido brasileiro e derivados sintéticos. **Tese de Doutorado**. Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia em saúde e Medicina Investigativa. Fundação Oswaldo Cruz-Cento de Pesquisa Gonçalo Moniz, Salvador, **2011**.

SKÓRSKA, A.; SLIWINSKI, J.; ILEKSYN, B. J.; Conformation stability and organization of mefloquine molecules in different environments. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, **2006**, 16: 850-853.

SALES, E. S.; Síntese multicomponente de derivados quinolínicos e sua caracterização. **Trabalho de conclusão de curso**. Curso de Química, Universidade Federal do Rio Grande do Sul- Instituto de Química, **2012**.

SANT'ANNA, R. M. C.; Glossário de termos usados no planejamento de fármacos (recomendações da IUPAC para 1997). **Química Nova**, **2002**, 25, 3: 505-512.

SANTOS DOS, N. P.; PINTO, A. C.; "A mata é sua Farmácia"- A Pesquisa de Plantas brasileiras para o Combate de Doenças tropicais no século XIX. **Revista Virtual de Química**, **2012**, 4, 2: 162-172.

SCHLESINGER, H. P., KROGSTAD, J. D., HERWALDT, L. B.; Antimalarial Agents: Mechanisms of Action. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, **1988**, 32, 6: 793-798.

SCHALKWYK, D. A.; EGAN, T. J.; Quinoline-resistance reversing agents for the malaria parasite *Plasmodium falciparum*, **Drug Res. Up.**, 2010, 9: 211-226.

SERGHERAERT, C., MOURAY, E., MAES, L., LEMIÈRE, P., GRELLIER, P., GIRAULT, S., CHARVET, E. D., BERECIBAR, A.; Antiplasmodial Activity and Cytotoxicity of Bis, Tris, and Tetraquinolines with Linear or Cyclic Amino Linkers. **Journal of Medicinal Chemistry**, **2001**, 44: 1658-1665.

SJOSTEDT, G., GRINGAS, L.; 3-amino-1*H*-1,2,4-triazole. **Organic syntheses**, **1976**, 26:11.

SLOOP, C. J.; 19-Fluorine nuclear magnetic resonance chemical shift variability in trifluoroacetyl species. **Reports in Organic Chemistry**, **2013**, 3: 1-12.

SONNET, P, KLIMPT-DASSONVILLE, A., NASCIMENTO DA, S., JONET, A., LEGER, J. M., GUILLON, J.; First enantioselective synthesis of 4-aminoalcohol quinoline derivatives through a regioselective SN2 epoxide opening mechanism. **Journal homepage: www.elsevier.com/locate/tetasy**, **2011**, 22: 138-148.

SOUZA, M. J., SANTOS, M. A., COUTO, A. A., CALVOSA, V. S.; Resistência *in vitro* de cepas do *Plasmodium falciparum* isoladas no Sul do estado do Pará, em diferentes períodos: Emergência de casos de multirresistência. **Revista da Sociedade Brasileira de medicina Tropical**, **1993**, 26, 1: 5-9.

SOUZA, M.J., SANTOS, M. A., COUTO, A. A., CALVOSA, V. S.; Evolução temporal da resistência *in vitro* do *Plasmodium falciparum* as drogas antimaláricas em duas áreas da Amazônia Brasileira com distintas características sócio-econômicas e geográficas. **Revista da Sociedade Brasileira de medicina Tropical**, **1995**, 28, 4: 357-365.

SPARTAN'14 (<http://www.wavefunction.com>).

STURM, A., AMINO, R., VAN de SAND, C., REGEN, T., RETZAFF, S., RENNENBERG, A., KRUEGER, A., POLLOK, J. M., MENARD, R., HEUSSLER, V. T., Manipulation of host hepatocytes by the malaria parasite for delivery into liver sinusoids. **Science**, **2006**, 313: 1287-1290.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods I. Method. **Journal of Comp. Chemistry**, **1989a**, 10: 209-221.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods II. Applications. **Journal of Comput. Chemistry**, **1989b**, 10: 221 – 264.

TAN, L.W., BARLIN, B. G., Potential Antimalarials. 4-(7'-trifluoromethylquinolin-4'-ylamino)phenols, 4-[2',7'-and 2',8'-Bis(trifluoromethyl)quinolin-4'-ylamino]phenols and N-Substituted 2,7-(and 2,8-)Bis(trifluoromethyl)-quinolin-4-amines. **Aust. Journal of Chemistry**, **1985**, 38: 1827-1835.

TAUIL, L. P.; *et al.*; Guia Prático de Tratamento da Malária no Brasil/**Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica**, **2010**.

TAVARES, C. L.; QSAR: A abordagem de Hansch. **Química Nova**, **2004**, 27, 4: 631-639.

TAVAREZ, W.; Manual de Antibióticos e Quimioterápicos anti-infecciosos, **Athneu**, **1996**, 2, São Paulo.

TERRIER, F.; Nucleophilic Aromatic Displacement, The Influence of the Nitro Group, **VCH Publishers**,**1991**; Inc., cap 1 e 2, 1-147.

THOMAS, K. D., SUMESH, E., PAL, K. N., CHOWDHUTY, I. H., ADHIKARI, A. V.; New quinoline derivatives: Synthesis and investigation of antibacterial and antituberculosis properties. **European Journal of medicinal Chemistry**, **2010**, 45: 3374-3383.

THOMPSON, K. J.; GALATIS, D.; COWMAN, F. A.; Selection for mefloquine resistance in *Plasmodium falciparum* is linked to amplification of the *pfmdr1* gene and cross-resistance to halofantrine and quinine. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, **1994**, 91: 1143-1147.

TROTT, A.; OLSON, A. J. AutoDock Vina: Improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of Comput. Chemistry**, **2010**, 31: 455-461.

TUKULULA, M., WAN, B., ROSENTHAL, P., LITTLE, S., GUT, J., FRANZBLAU, S. G., CHIBALE, K.; The design, synthesis, in silico ADME profiling, antiplasmodial and antimycobacterial evaluation of new arylamino quinoline derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, **2012**, 57: 259-267.

VALE, N.; GOMES, P.; MOREIRA, R.; Quimioterapia da malária um século no desenvolvimento de antimaláricos. **Revista Química**, **2005**, 99: 57-69.

VANGAPANDU, S., JAIN, M., KAUR, K., PATIL, P., PATEL, S. R., JAIN, R., Recent Advances in Antimalarial Drug Development. **Medicinal Research Reviews**, **2007**, 27, 1: 65-107.

VAROTTI, De P. F.; Quimioterapia antimalárica experimental e mecanismos de ação de antimaláricos envolvendo íons cálcio e prótons. **Tese de Doutorado**. Programa de Pós-Graduação em Farmacologia Bioquímica e Molecular do Instituto de Ciências Biológicas da universidade federal de Minas Gerais, **2008**.

VAROTTI, De P. F., BOTELHO, A. C. C., ANDRADE, A. A., PAULA DE, R. C., FAGUNDES, E. M. S., VALVERDE, A., MAYER, L. M. U., MENDONÇA, J. S., SOUZA DE, M. V. N., BOECHAT, N., KRETTLI, A. U Synthesis, Antimalarial Activity, and Intracellular targets of MEFAS, a new Hybrid Compound derived from Mefloquine and Artesunate. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, **2008**, 52, 11: 3868-3874.

VAROTTI, De P. F., VIANA, G. H. R., SILQUEIRA, D., OLIVEIRA DE, M. E., OLIVEIRA DE, M. A., MIGUEL, F. B., LIMA DE, A. B., GUIMARÃES, M., GOMES, P. R., FERREIRA, V. V., COURI, M. R. C., BARBOSA, C. SOUZA DE., ALMEIDA, M. V. ; Síntese e avaliação antimalárica de compostos derivados da curcumina. **Química Nova**, **2014**, 37, 3: 492-496.

VOJTĚCHOVSKÝ, J.; CHU, K.; BERENDZEN, J.; SWEET, R. M. & SCHLICHTING, I. Crystal structures of myoglobin-ligand complexes at near-atomic resolution. **Biophys. Journal**, **1999**, 77: 2153-2174.

WALLACE, D. J.; The use of quinacrine (atrabine) in rheumatic diseases: A reexamination. **Seminars in arthritis and rheumatism**, **1989**,18: 282-297.

WARHURST, D. C.; CRAIG, J. C.; ADAGU, I. S.; LEE, S. Y.; The relation ship of physicochemical properties and structure to the differential antiplasmodial activity of the cinchona alkaloids. **Malaria Journal**, **2003**, 2: 26.

WATKINS, E. R.; MESHNICK, S. R.; Drugs for Malaria. **Seminars in pediatric Infectious Diseases**, **2000**, 11, 3: 202-212.

WHO. World Malaria Report/ World Health Organization, **2011**. Disponível em: [HTTP://whqlibdoc.who.int/publications/2011/pdf.Acesso](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/pdf.Acesso) em: 18 de outubro de 2014.

WHO. World Malaria Report/ World Health Organization, **2013**. Disponível em: [HTTP://whqlibdoc.who.int/publications/2013/pdf.Acesso](http://whqlibdoc.who.int/publications/2013/pdf.Acesso) em: 28 de novembro de 2014.

WIPF, P., TUNGTAENG, A., SOUSA, J., SMITH, B., SCIOTTI, R., RONCAL, N., MELENDEZ, V., MCCALMONT, W., LI, Q., LEED, S., LEE, P., KOZAR, M., JOHSON, J., GETTAYACAMIN, M., GERENA, L., CARIDHA, D., DOW, G., BATHURST, I., AUSCHWITZ, J., GRAUER, K., MOON, J., GARDNER, S., MILNER, E.; Structure-activity relationships amongst 4-position quinoline methanol antimalarials that inhibit the growth of drug sensitive and resistant strains of *plasmodium falciparum*. **Bioorganic & medicinal Chemistry letters**, **2010**, 20: 1347-1351.

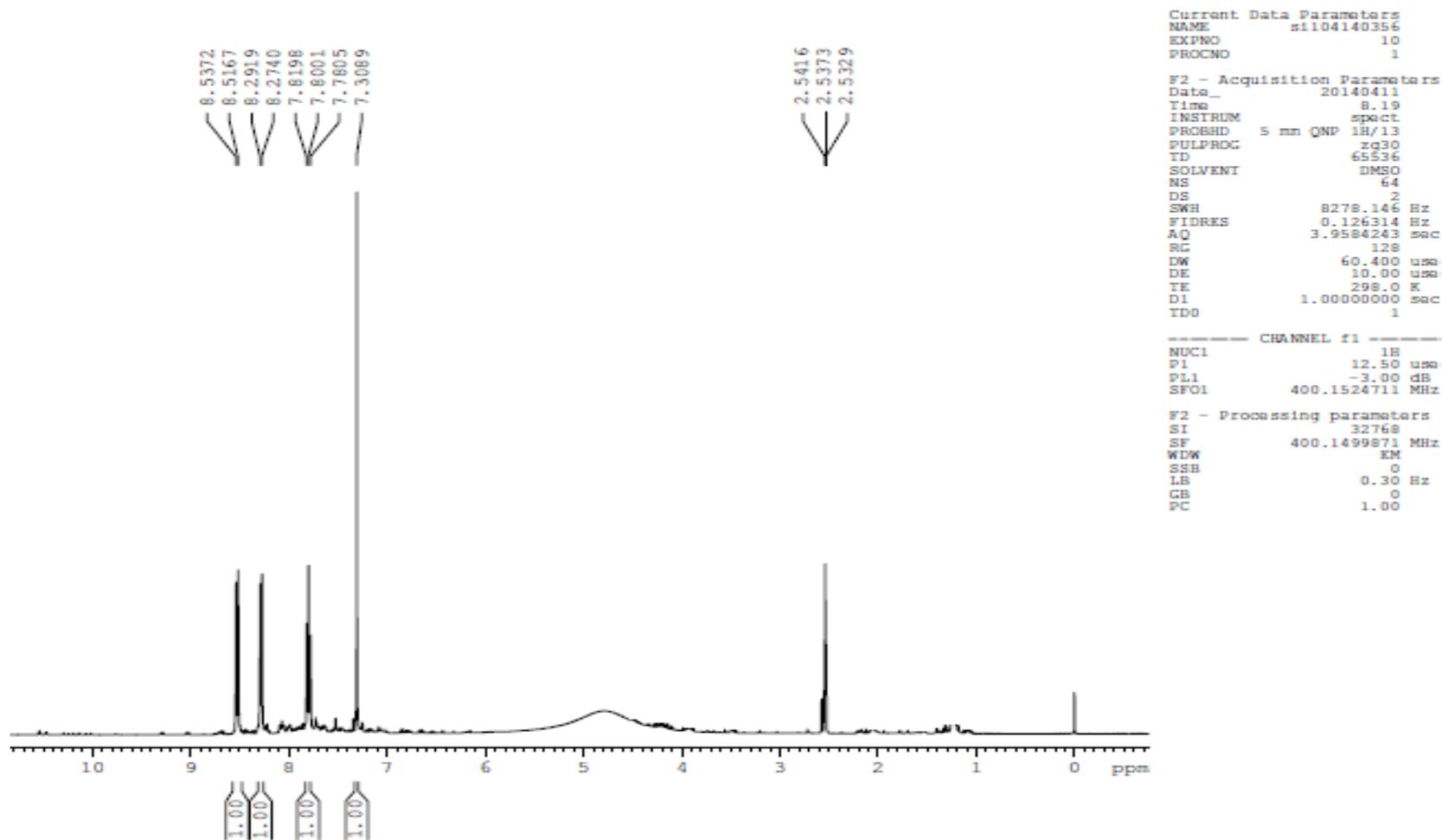
WIPF, P., SOUSA, J., RONCAL, N., MELENDEZ, V., MILNER, E., MCCALMONT, W., LANTERI, C., GOODINE, D., GERENA, L., GARDNER, S., COBAR, J., CARIDHA, D., DOW, G. S., BHONSLE, J.; Anti-malarial activity of a non-piperidine library of next-generation quinoline methanols. **Malaria Journal**, **2010**, 9, 51.

WIPF, P., TUNGTAENG, A., SOUSA, J., RONCAL, N., MOON, J., MELENDEZ, V., MILNER, E., MCCALMONT, W., LUONG, T., LANTERI, C., GERENA, L., GETTAYACAMIN, M., GARDNER, S., DOW, G., CARROLL, D., CARIDHA, D., BHONSLE, J.; Structure- Activity Relationships of 4-Position Diamine Quinoline Methanols as Intermittent Preventative Treatment (IPT) against *Plasmodium falciparum*. **Journal of Medicinal Chemistry**, **2011**, 54: 6277-6285.

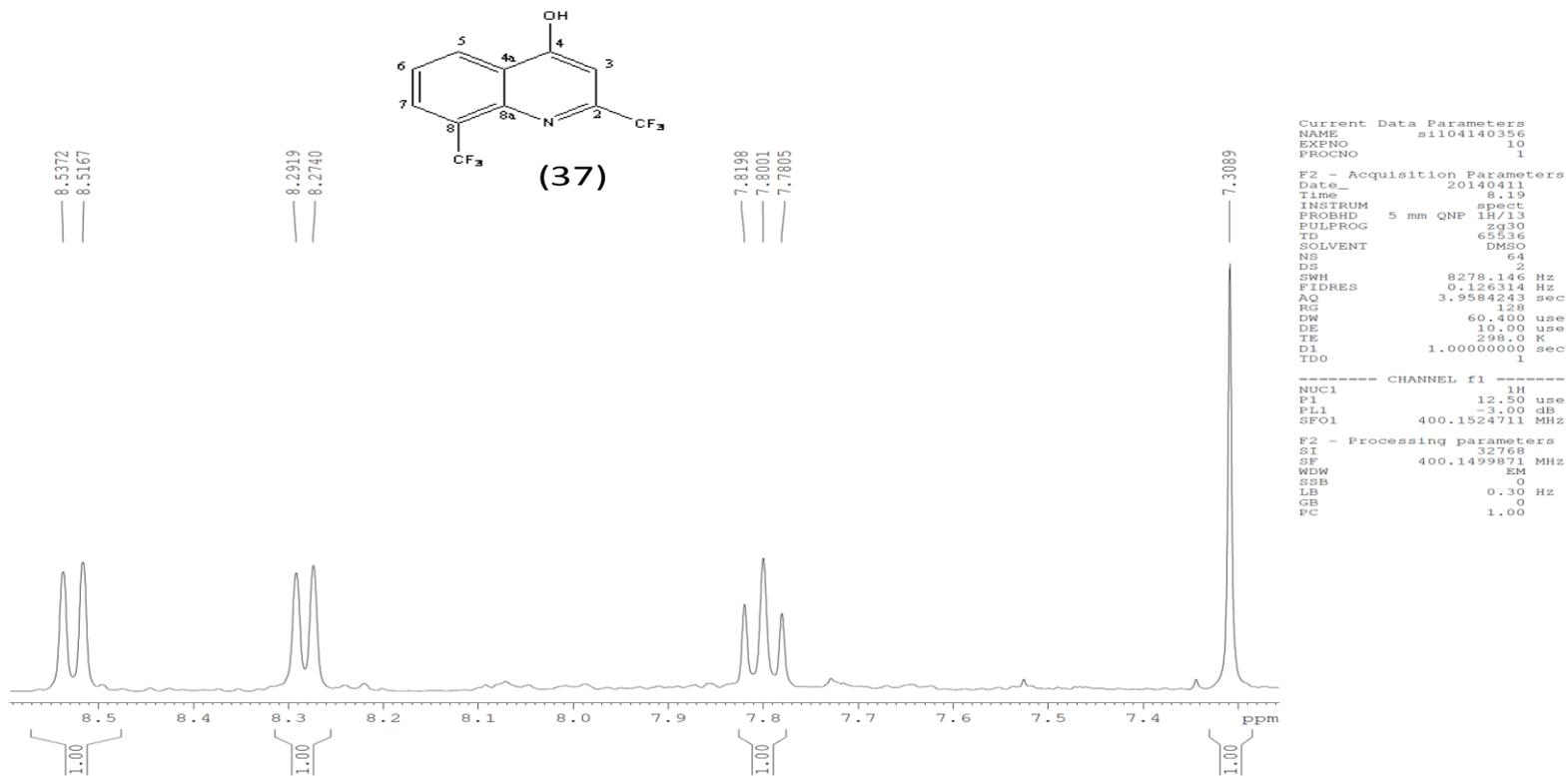
WHITE, J.,PHILLIPS, M. A., RATHOD, P. K., MAZOUNI, F. E., MALMQUIST, N. A., GUJJAR, R., BALDWIN, J.; Triazolopyrimidine-Based Dihydroorotate Dehydrogenase Inhibitors with Potent and Selective Activity against the malaria Parasite *Plasmodium falciparum*. **Journal of Medicinal Chemistry**, **2008**, 51: 3649-3653.

WITTLIN, S., KUTER, D., NSUMIWA, S., EGAN, T. J., CHIBALE, K.;Structure-activity relationships for ferriprotophyrin IX association and β - hematin inhibition by 4-aminoquinolines using experimental and ab initio methods. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, **2013**, 21: 3738-374.

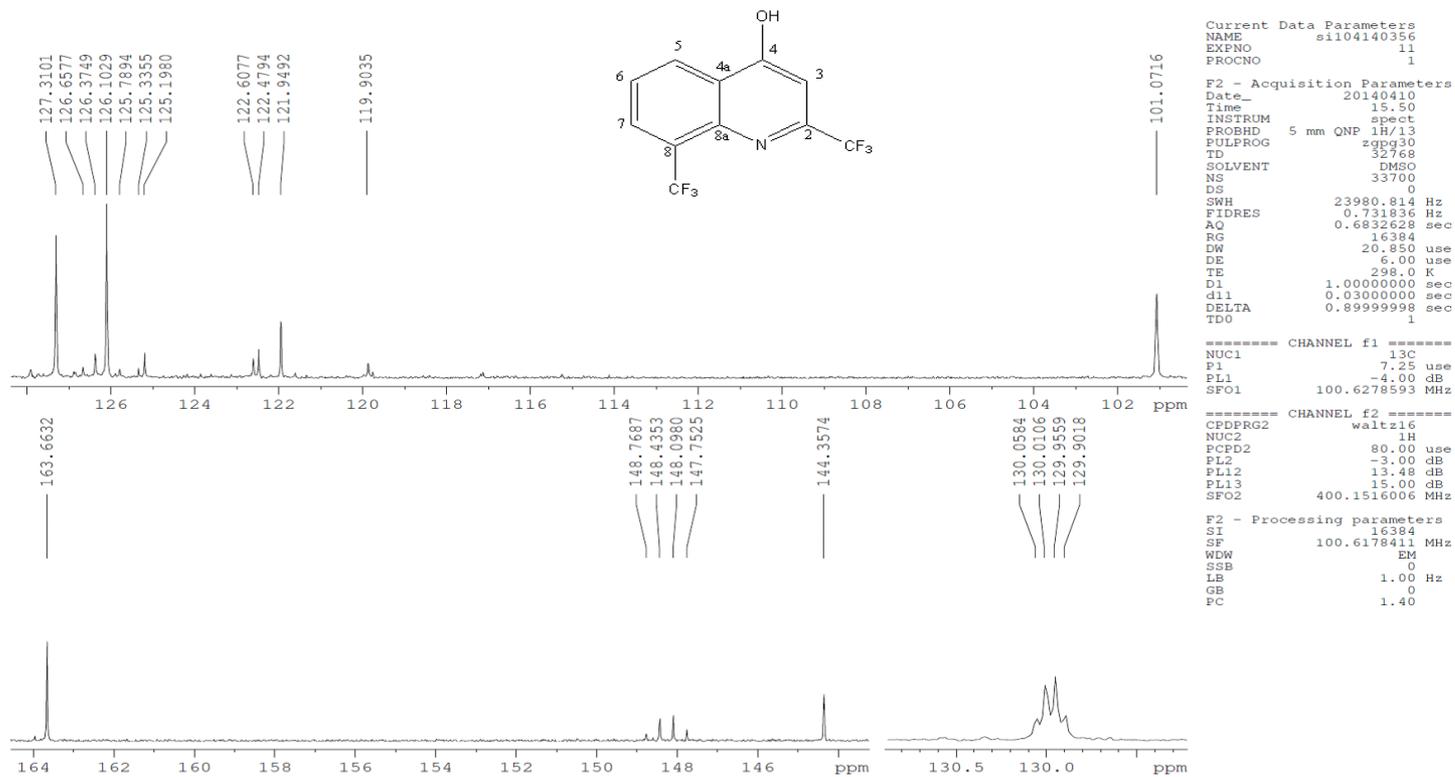
Espectros (Anexos)



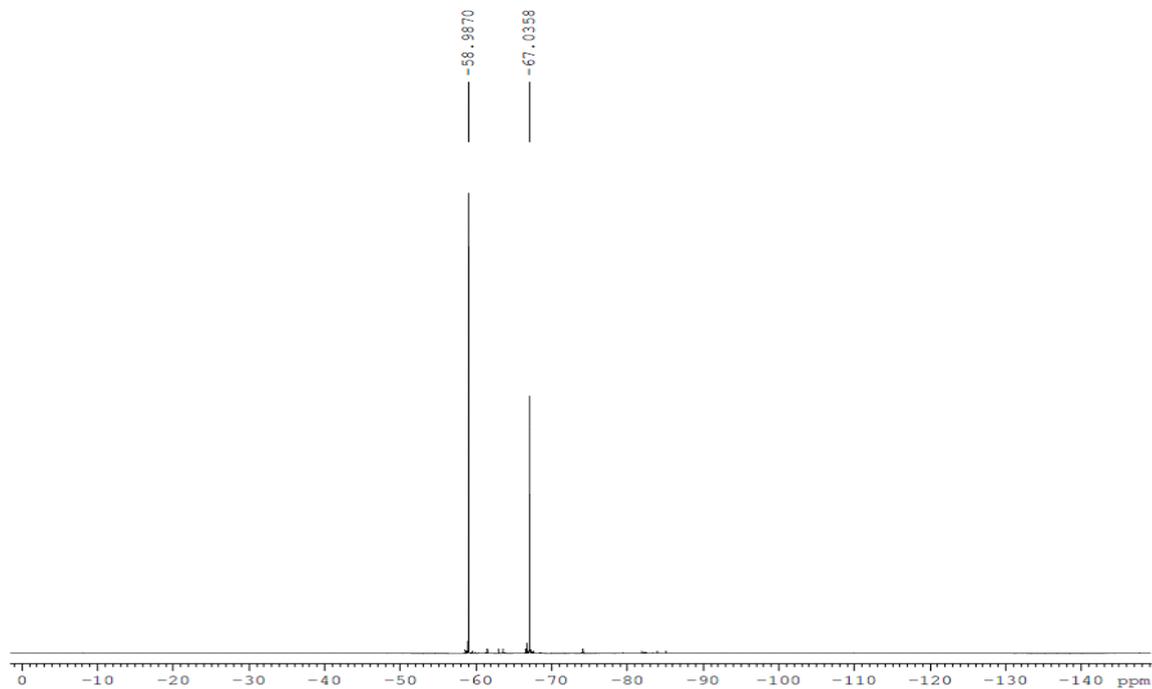
Espectro 1: RMN ^1H (400MHz-DMSO) do composto **(37)**.



Espectro 2: RMN ^1H expandido (400MHz-DMSO) do composto **(37)**.



Espectro 3: RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (37).



```

Current Data Parameters
NAME      si104140356
EXPNO     12
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20140411
Time      8.26
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgfhigqn
TD        65536
SOLVENT   DMSO
NS         64
DS         0
SWH        75187.969 Hz
FIDRES     1.147277 Hz
AQ         0.4358644 sec
RG         574.7
FW         6.650 use
DE         6.00 use
TE         298.0 K
D1         1.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
d12        0.00002000 sec
TD0        1

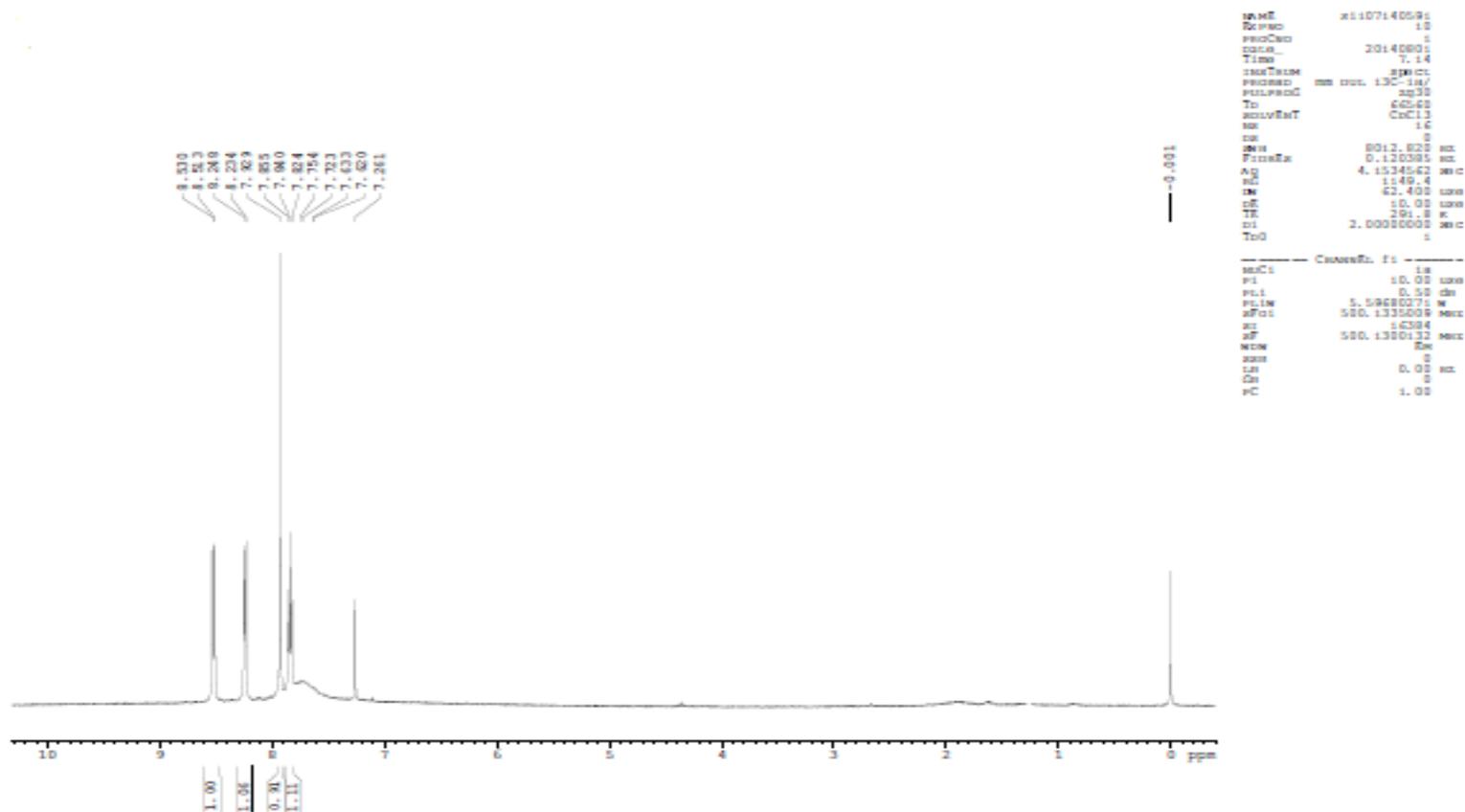
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       19F
P1         15.00 use
PL1        -4.00 dB
SFO1       376.4832865 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      80.00 use
PL2        -3.00 dB
PL12       13.48 dB
SFO2       400.1516006 MHz

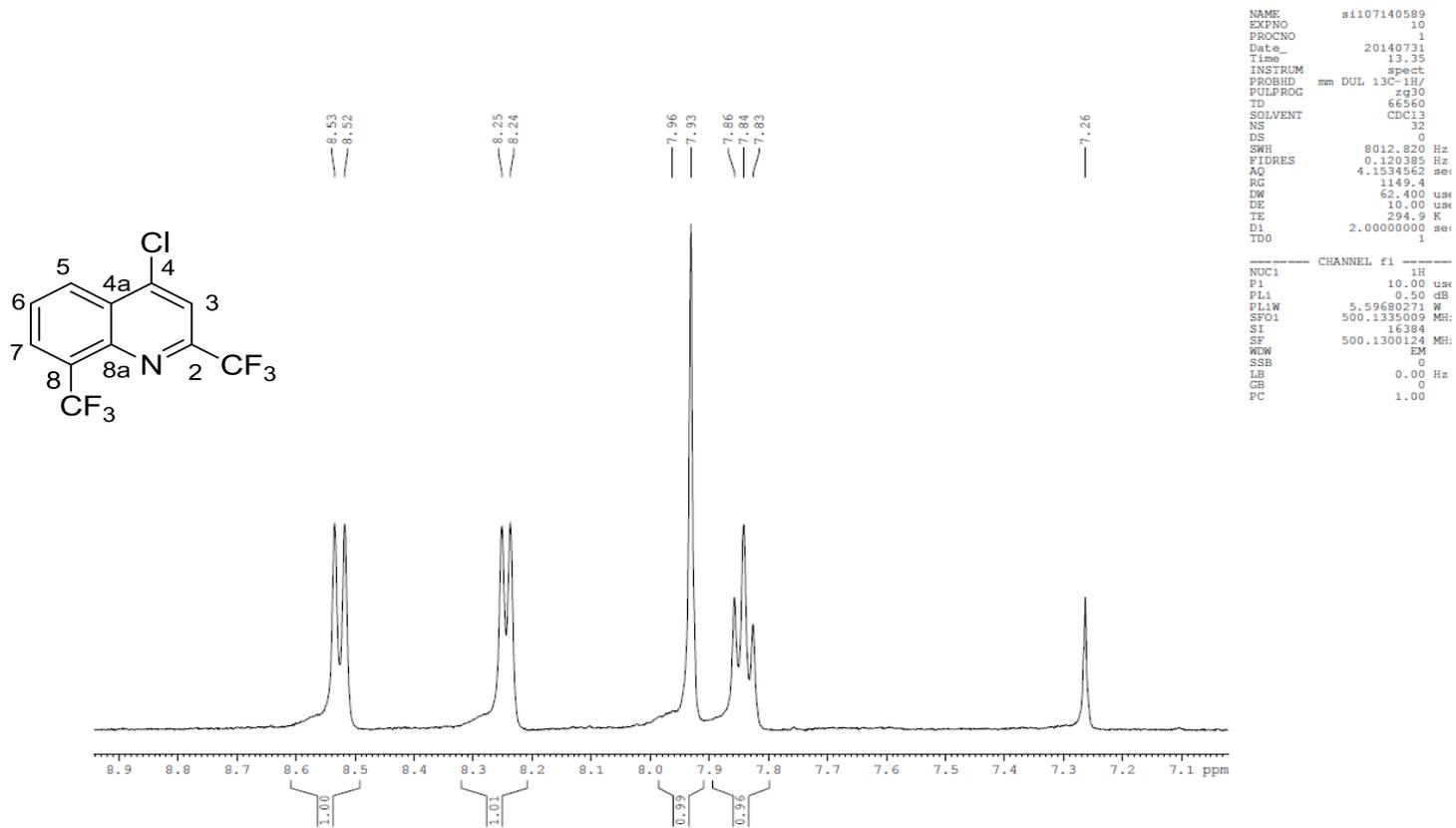
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         376.5171730 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.00

```

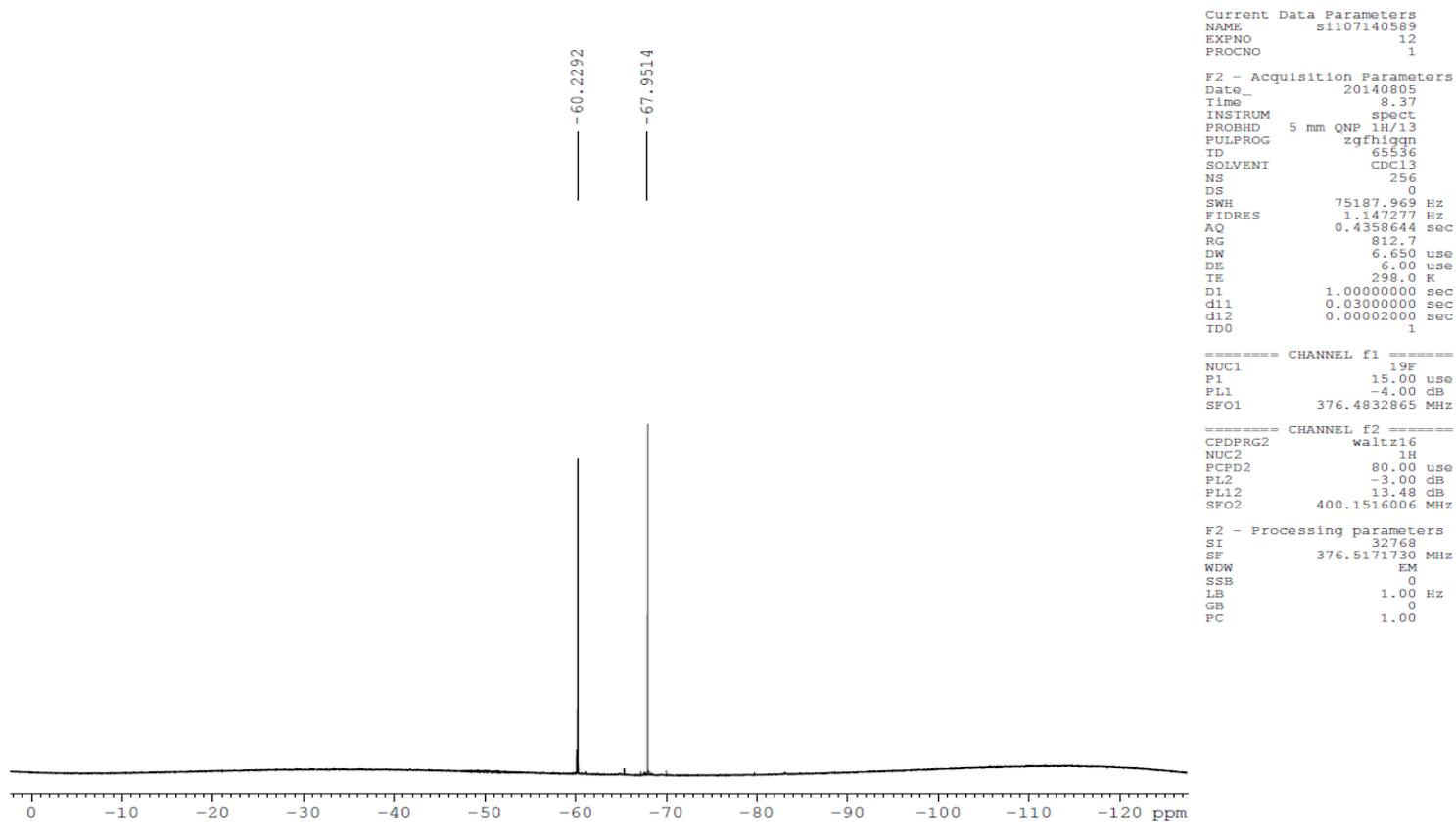
Espectro 4: RMN ^{19}F (376 MHz-DMSO) do composto (**37**).



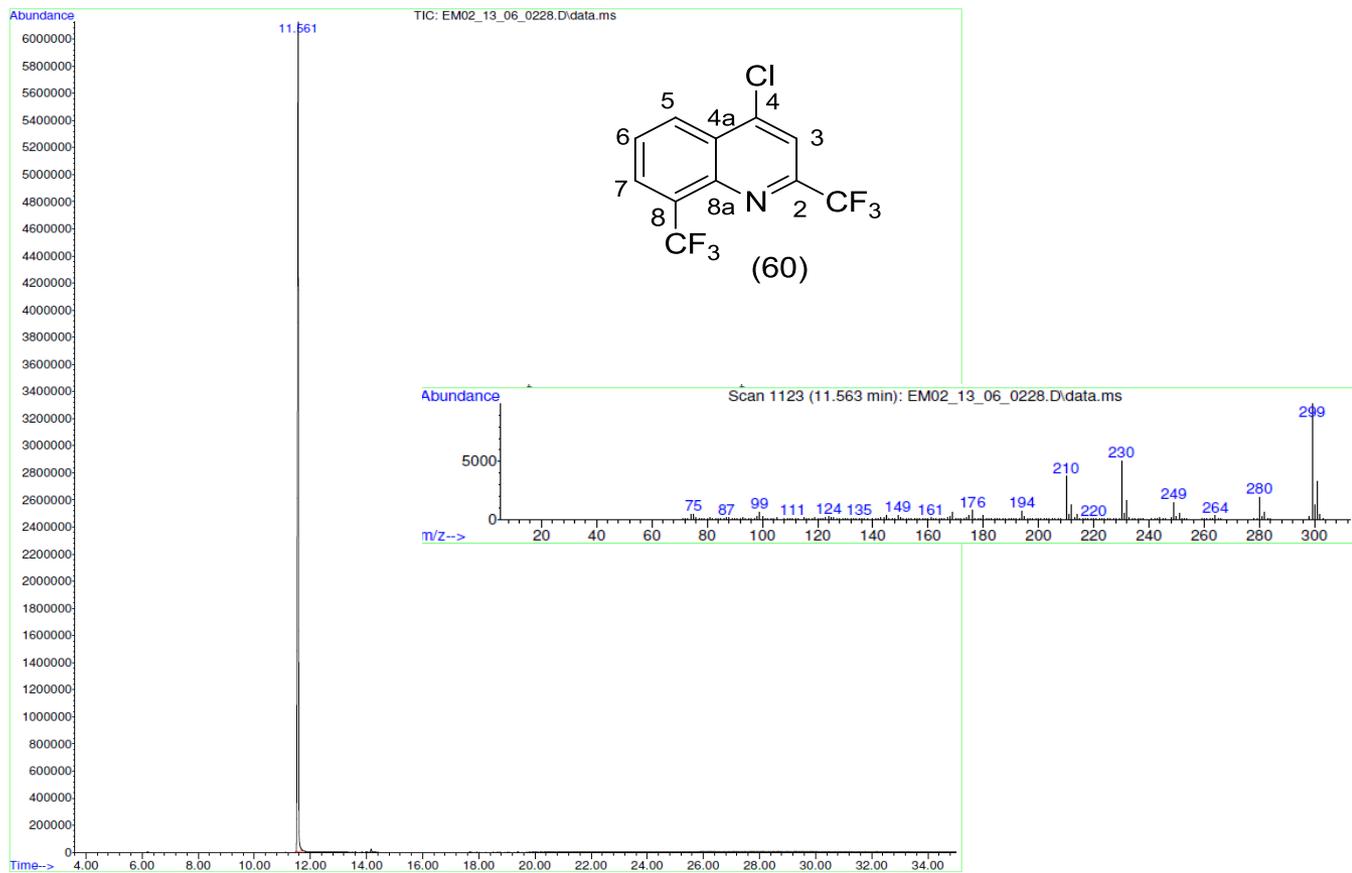
Espectro 5: RMN ^1H (500MHz-DMSO) do composto **(60)**.



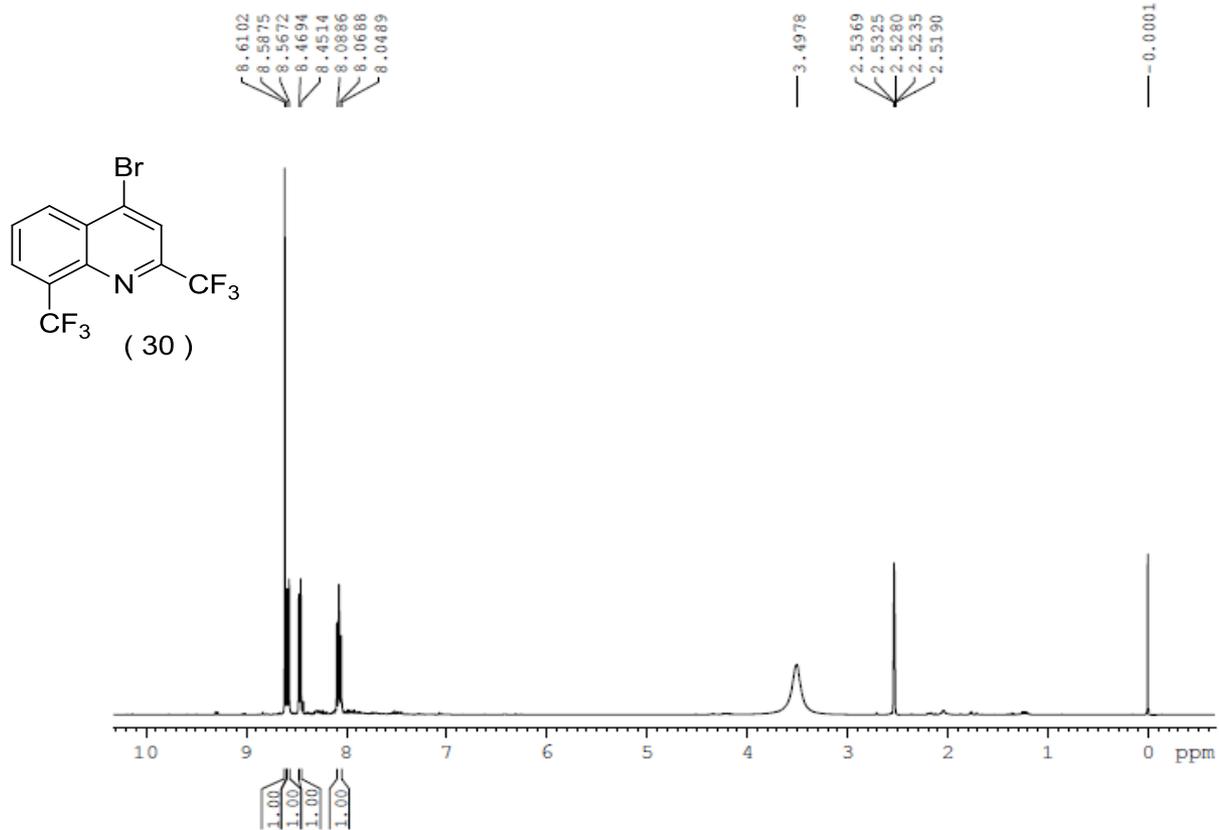
Espectro 6: RMN ¹H expandido (500MHz-DMSO) do composto (**60**).



Espectro 7: RMN ¹⁹F (400MHz-DMSO) do composto **(60)**.



Espectro 8: CG-EM (MeOH) do composto (60).



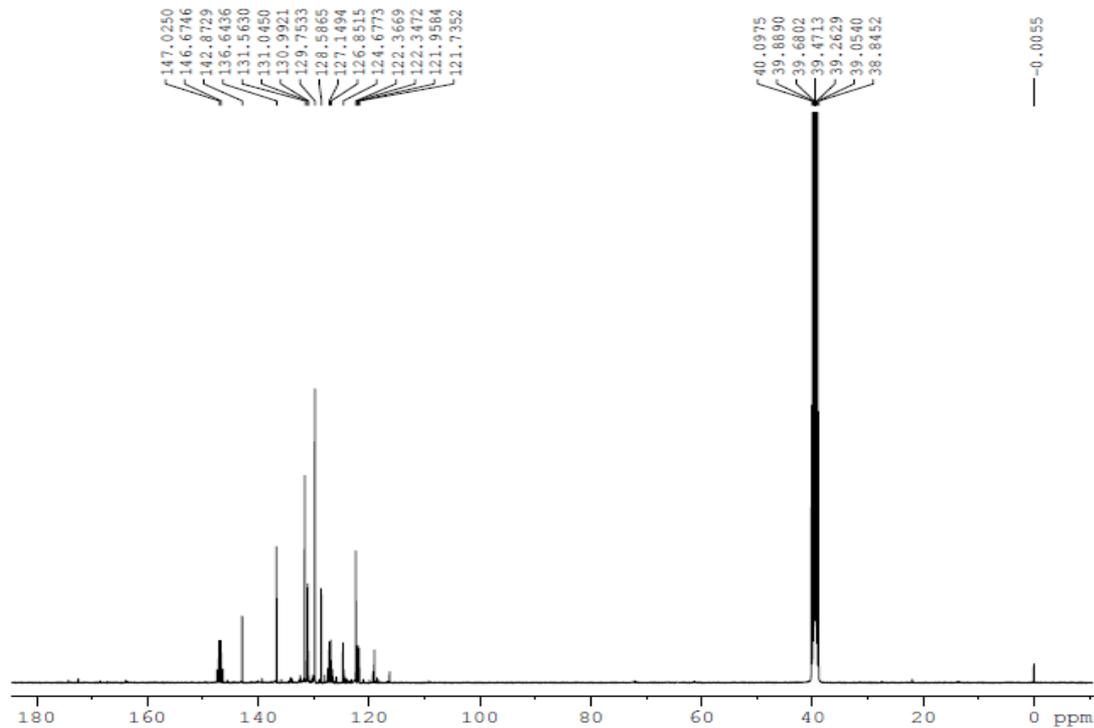
Current Data Parameters
 NAME sil09140865
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20140928
 Time 9.12
 INSTRUM spect
 PROBRD 5 mm CFPBBO BB
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 16
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RC 149.03
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 400.1524711 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1499922 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectro 9: RMN ¹H (400MHz-DMSO) do composto (30).



```

Current Data Parameters
NAME      sil09140845
EXPNO     11
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20140928
Time      20.16
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CFPBBO BB
PULPROG   zgpg30
TD         65336
SOLVENT   DMSO
NS         16384
DS         4
SWH        24038.461 Hz
FIDRES     0.367808 Hz
AQ         1.3594048 sec
RG         35.61
DM         20.800 usec
DE         18.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
TD0        1

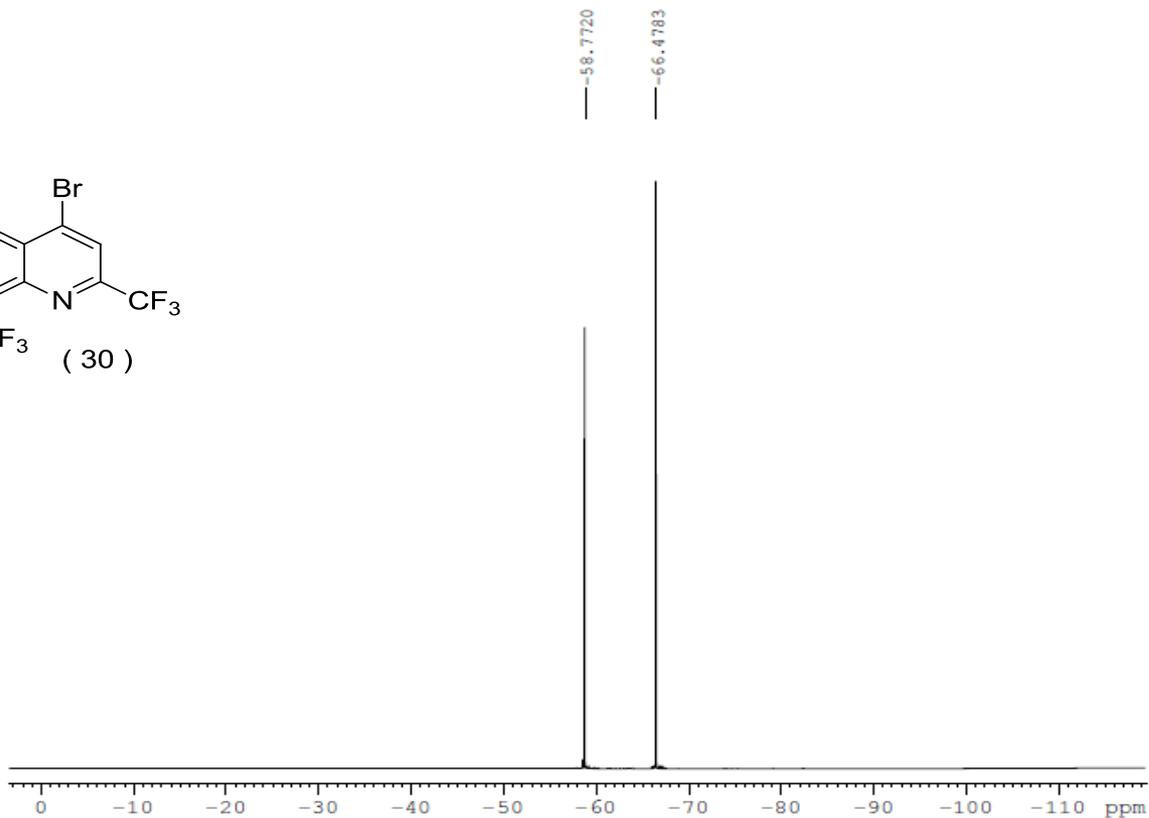
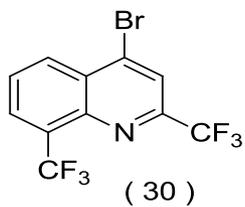
===== CHANNEL f1 =====
SFO1      100.6278588 MHz
NUC1       13C
P1         10.00 usec
PLW1       35.50000000 W

===== CHANNEL f2 =====
SFO2      400.1516006 MHz
NUC2       1H
CPDPRG2    waltz16
PCPD2      80.00 usec
PLW2       7.30000019 W
PLW12      0.16425000 W
PLW13      0.10512000 W

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         100.6178482 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```

Espectro 10: RMN ¹³C (400MHz-DMSO) do composto (30).



```

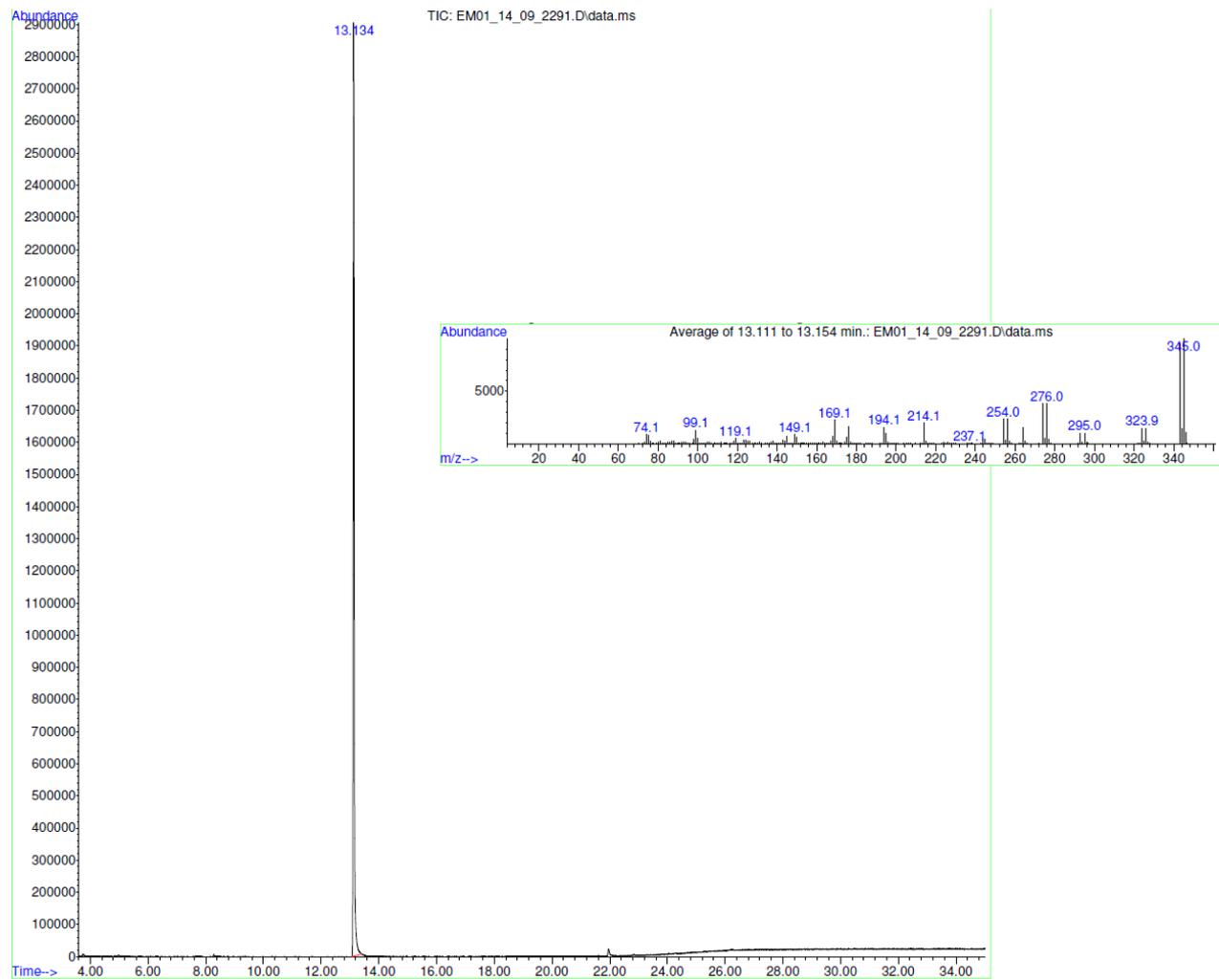
Current Data Parameters
NAME      sil09140865
EXPNO     12
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20140928
Time      20.21
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CPPBBO BB
PULPROG   zg30
TD         131072
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         4
SWH        75000.000 Hz
FIDRES     0.572205 Hz
AQ         0.8738133 sec
RG         40.22
DW         6.667 usec
DE         30.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

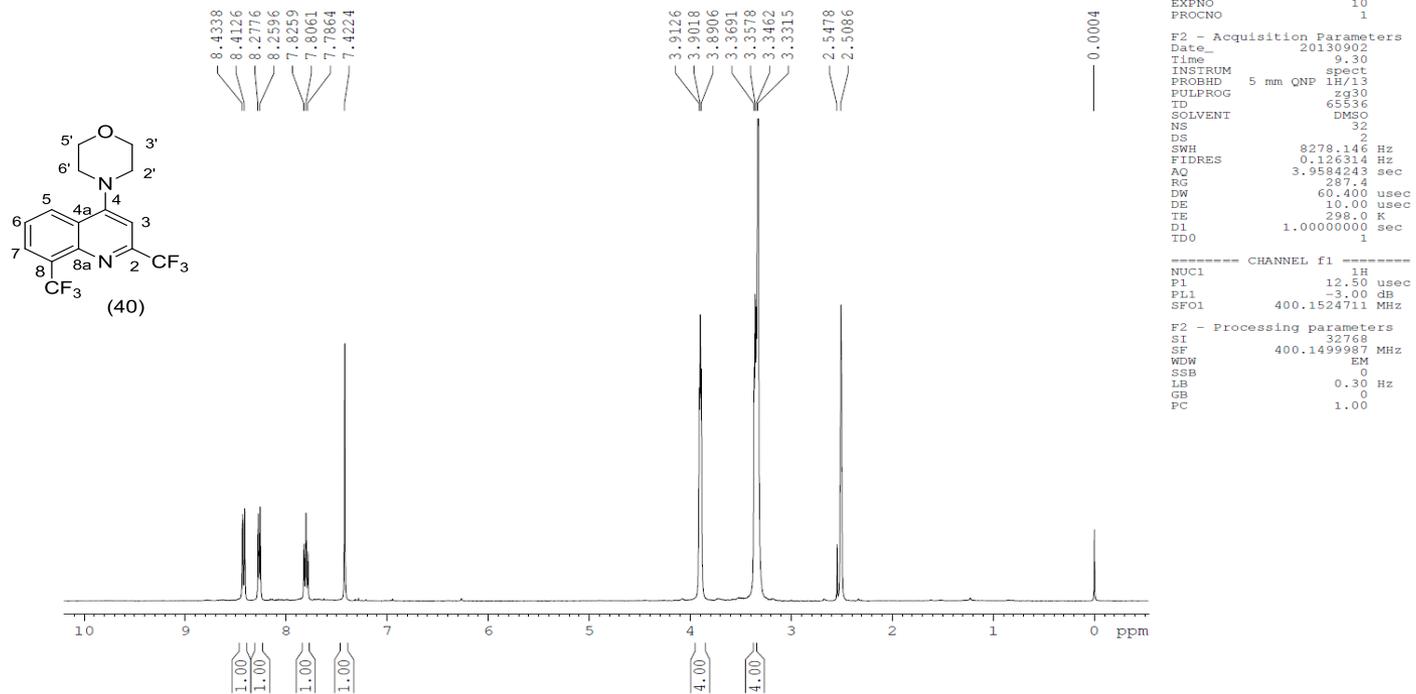
===== CHANNEL f1 =====
SFO1      376.4983591 MHz
NUC1      19F
P1        15.00 usec
PLW1      6.19999981 W

F2 - Processing parameters
SI        65536
SF        376.5171850 MHz
WDW       EM
SSB       0
LB        2.00 Hz
GB        0
PC        1.00
  
```

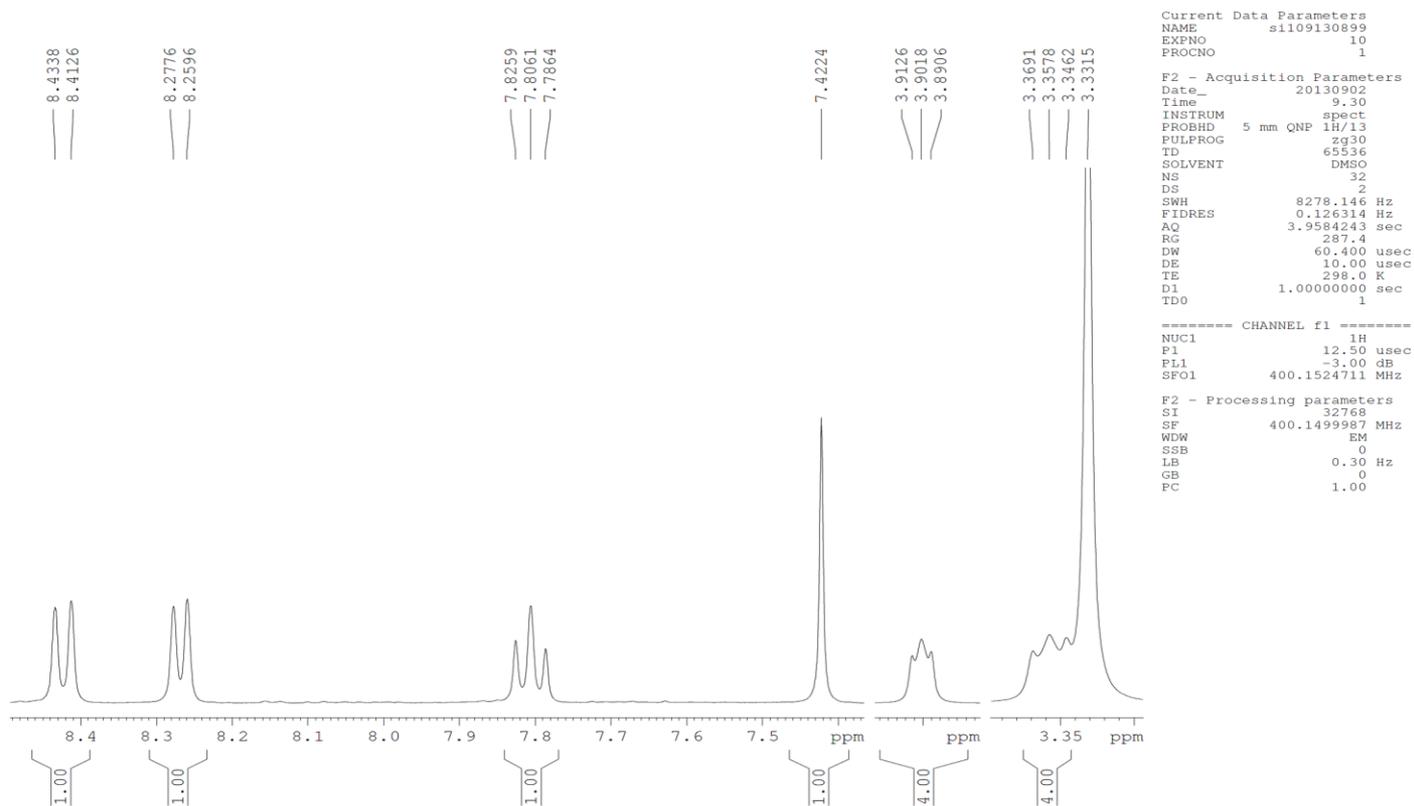
Espectro 11: RMN ¹⁹F (376MHz-DMSO) do composto (30).



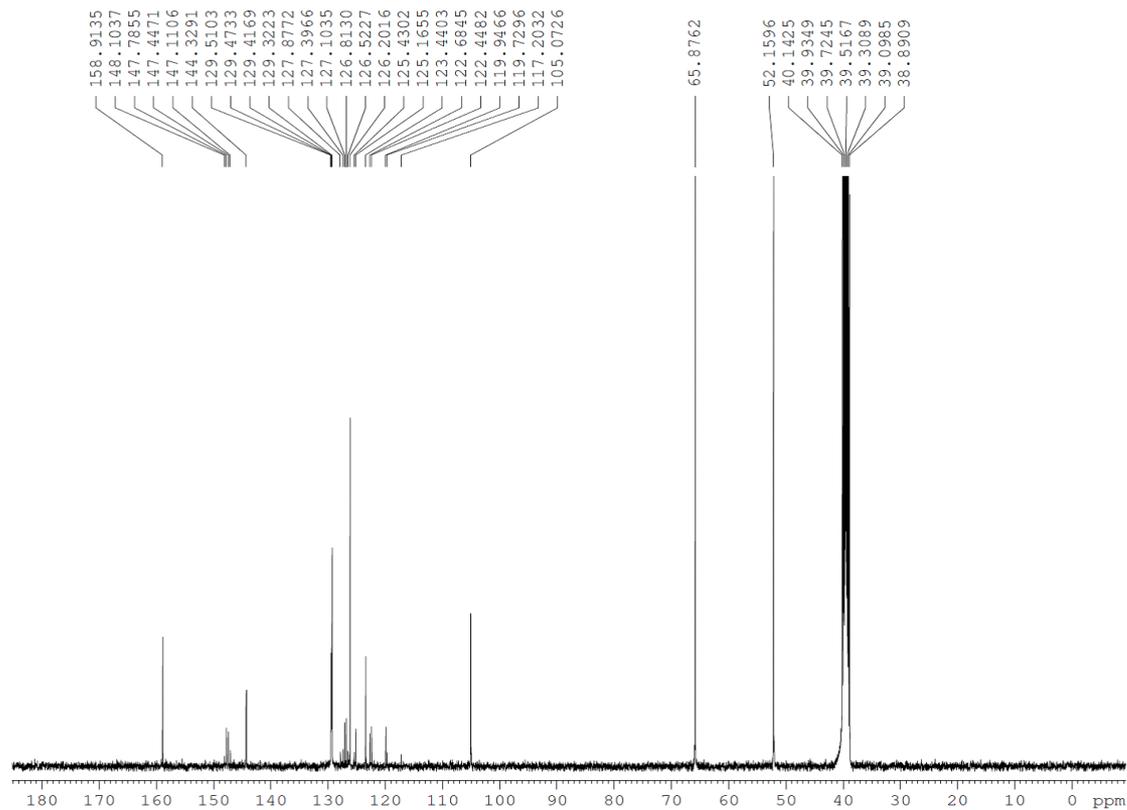
Espectro 12: CG-EM (MeOH) do composto (30)



Espectro 13 : RMN ^1H (400MHz-DMSO) do composto (40).



Espectro 14: RMN ¹H expandido (400MHz-DMSO) do composto (40).



```

Current Data Parameters
NAME      si109130899
EXPNO     11
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130902
Time      8.37
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         47300
DS         0
SWH       23980.814 Hz
FIDRES    0.731836 Hz
AQ         0.6832628 sec
RG         16384
DW         20.850 usec
DE         6.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA     0.89999998 sec
TD0        1

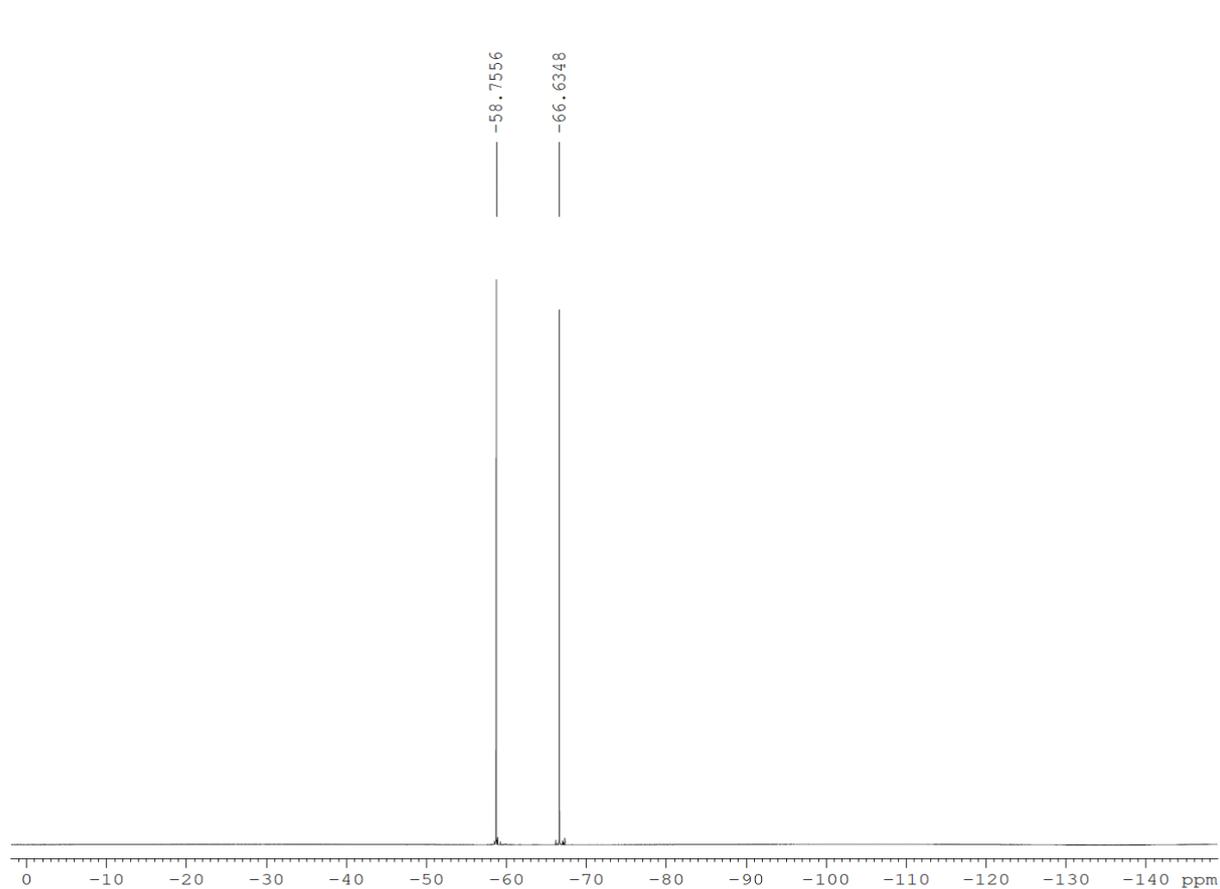
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         7.80 usec
PL1        -4.00 dB
SFO1       100.6278593 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     80.00 usec
PL2        -3.00 dB
PL12       13.48 dB
PL13       15.00 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         16384
SF         100.6178471 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```

Espectro 15: RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (40).



```

Current Data Parameters
NAME      si109130899
EXPNO     12
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130903
Time      7.41
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgfhiggn
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         64
DS         0
SWH        75187.969 Hz
FIDRES     1.147277 Hz
AQ         0.4358644 sec
RG         724.1
DW         6.650 usec
DE         6.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
d12        0.00002000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       19F
P1         15.00 usec
PL1        -4.00 dB
SFO1       376.4832865 MHz

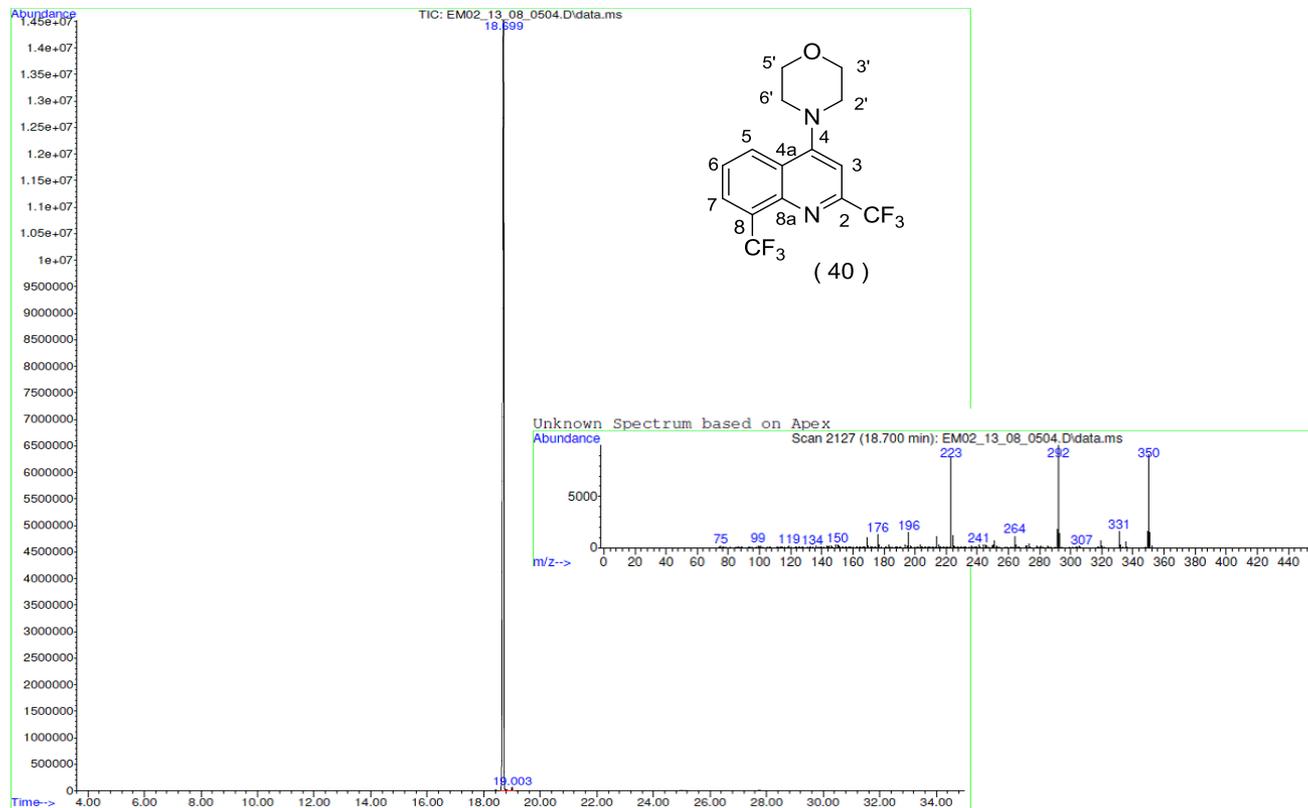
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      80.00 usec
PL2        -3.00 dB
PLI2       13.48 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         376.5171730 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.00

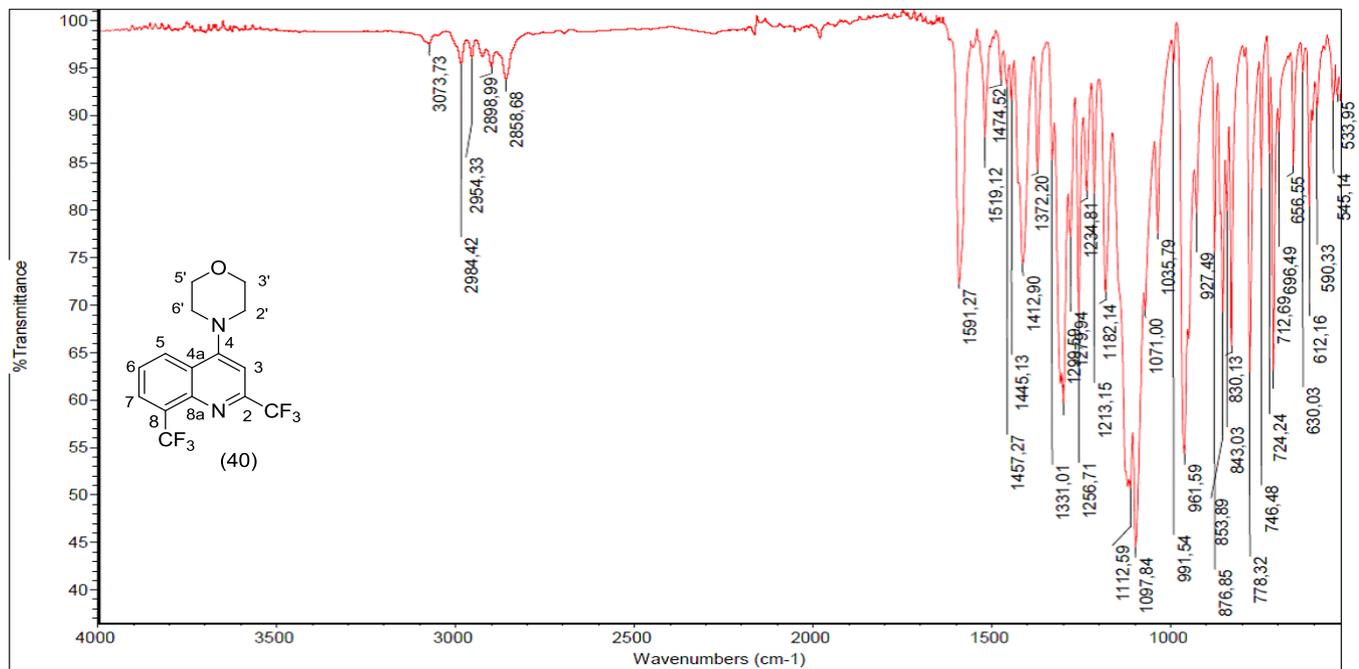
```

Espectro 16: RMN ^{19}F (376 MHz-DMSO) do composto (40).

Unknown Spectrum: Apex
Integration Events: Chemstation Integrator - autoint1.e

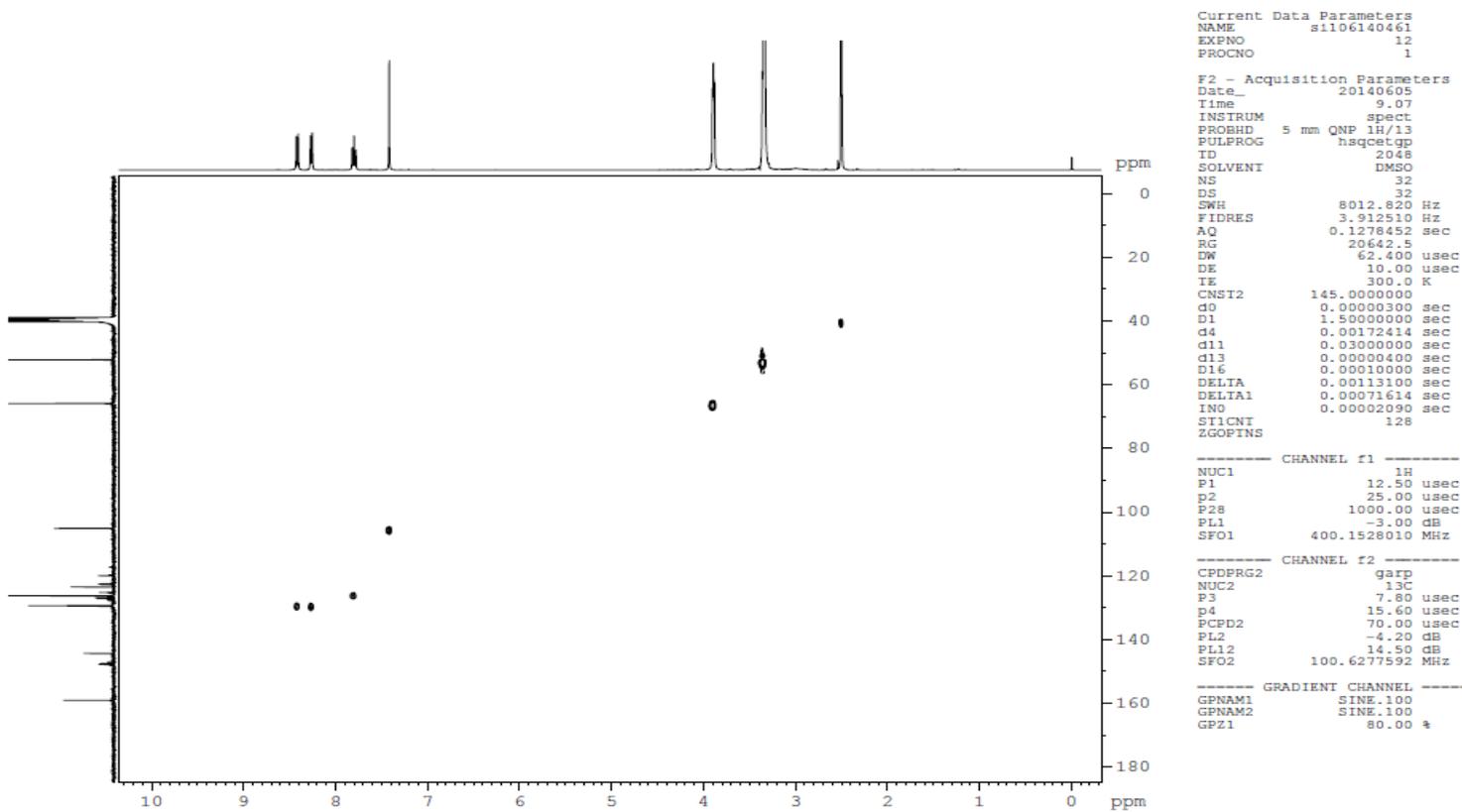


Espectro 17 : CG-EM (MeOH) do composto (40).

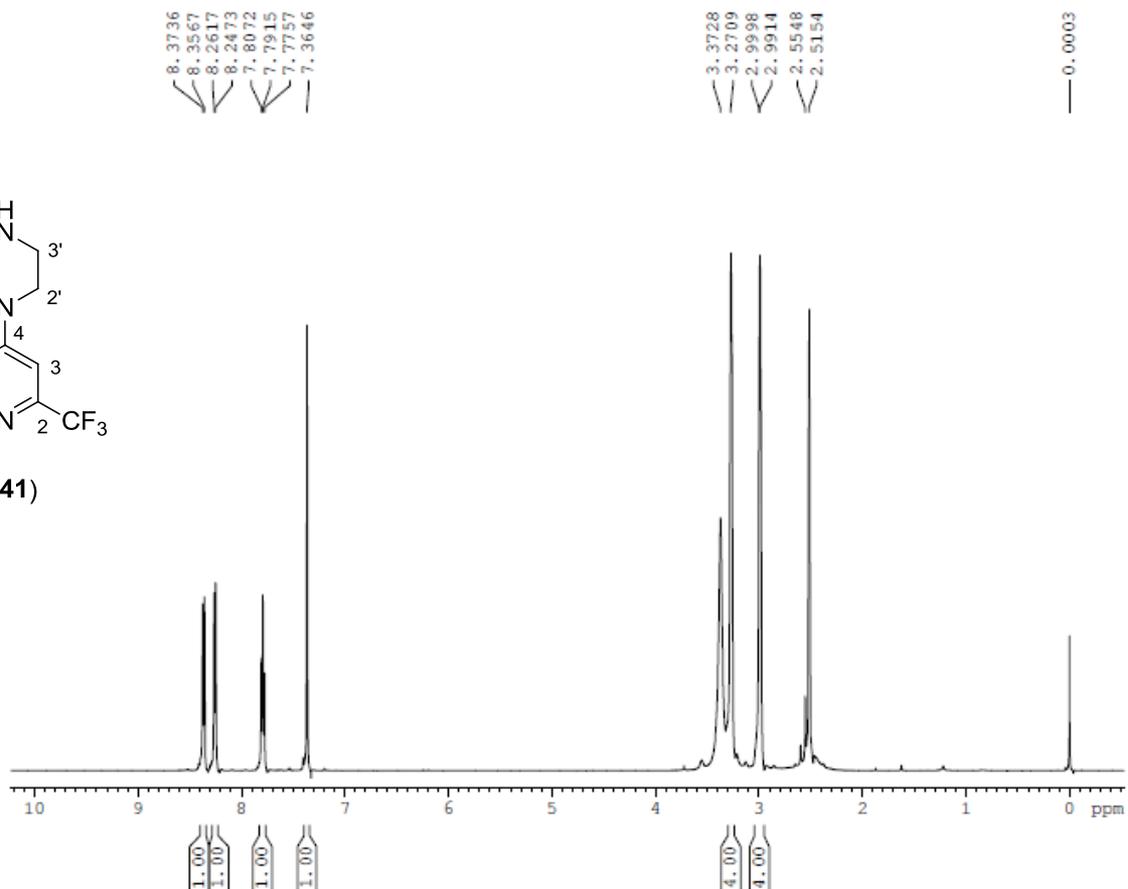
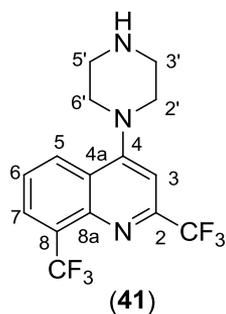


Wed May 14 13:18:12 2014 (GMT-03:00)

Espectro 18: I V (MeOH) do composto (40).



Espectro 19: HSQC (400MHz-DMSO) do composto (40).



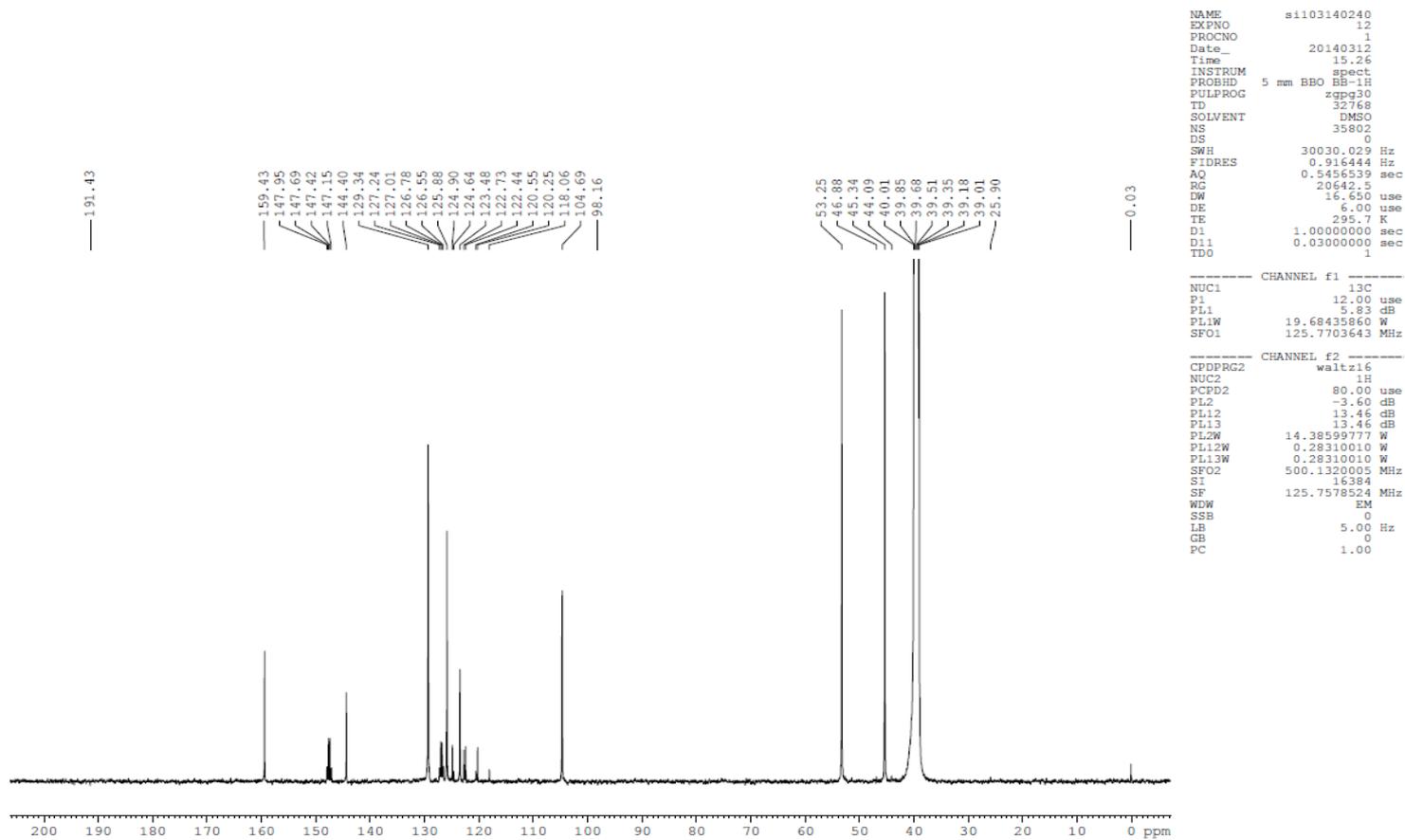
```

NAME      si103140240
EXPNO     10
PROCNO    1
Date_     20140312
Time      14.58
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         0
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     0.244532 Hz
AQ         2.0448356 sec
RG         256
DW         62.400 usec
DE         10.00 usec
TE         292.9 K
D1         2.00000000 sec
TD0        1
  
```

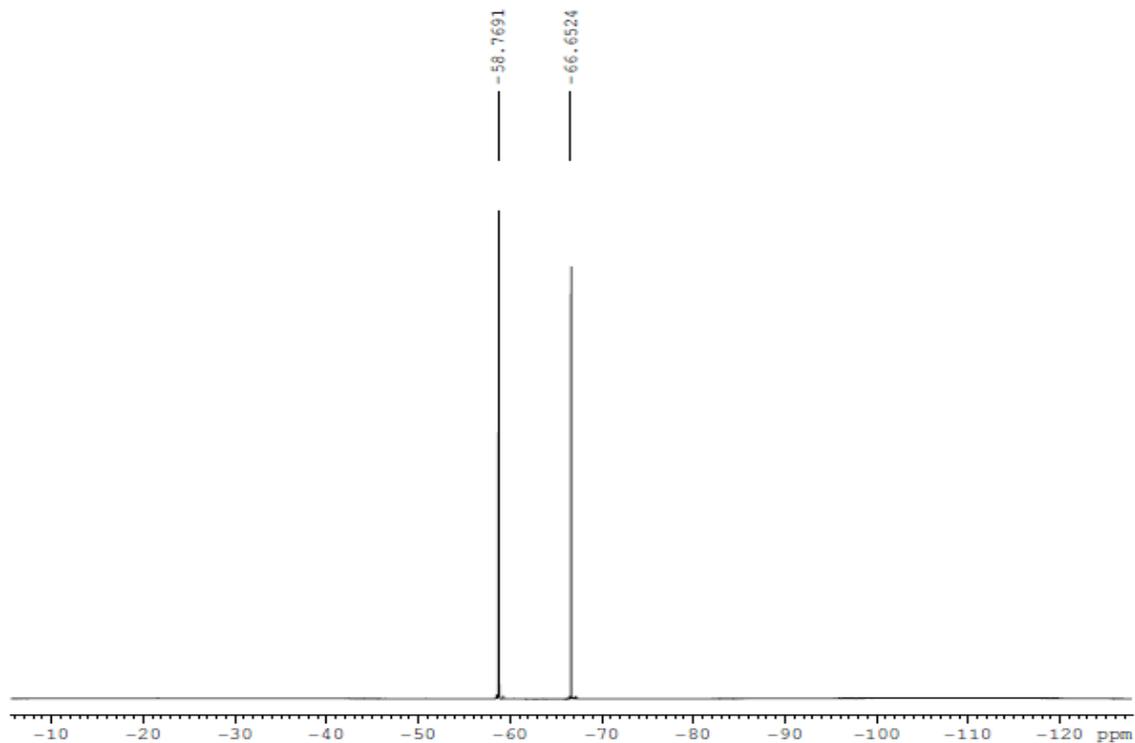
```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         11.00 usec
PL1        -3.60 dB
PL1W       14.38599777 W
SFO1       500.1335009 MHz
SI         16384
SF         500.1299970 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
CB         0
PC         1.00
  
```

Espectro 20: RMN ^1H (500MHz- DMSO) do composto (41).



Espectro 21: RMN ^{13}C (500 MHz-DMSO) do composto **(41)**.



```

Current Data Parameters
NAME      s1103140240
EXPNO    12
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140313
Time     10.39
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgfhigqn
TD       65536
SOLVENT  DMSO
NS       128
DS       0
SWH      75187.969 Hz
FIDRES   1.147277 Hz
AQ       0.4358644 sec
RG       574.7
DW       6.650 usec
DE       6.00 usec
TE       295.4 K
d1       1.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
d12      0.00002000 sec
TD0      1

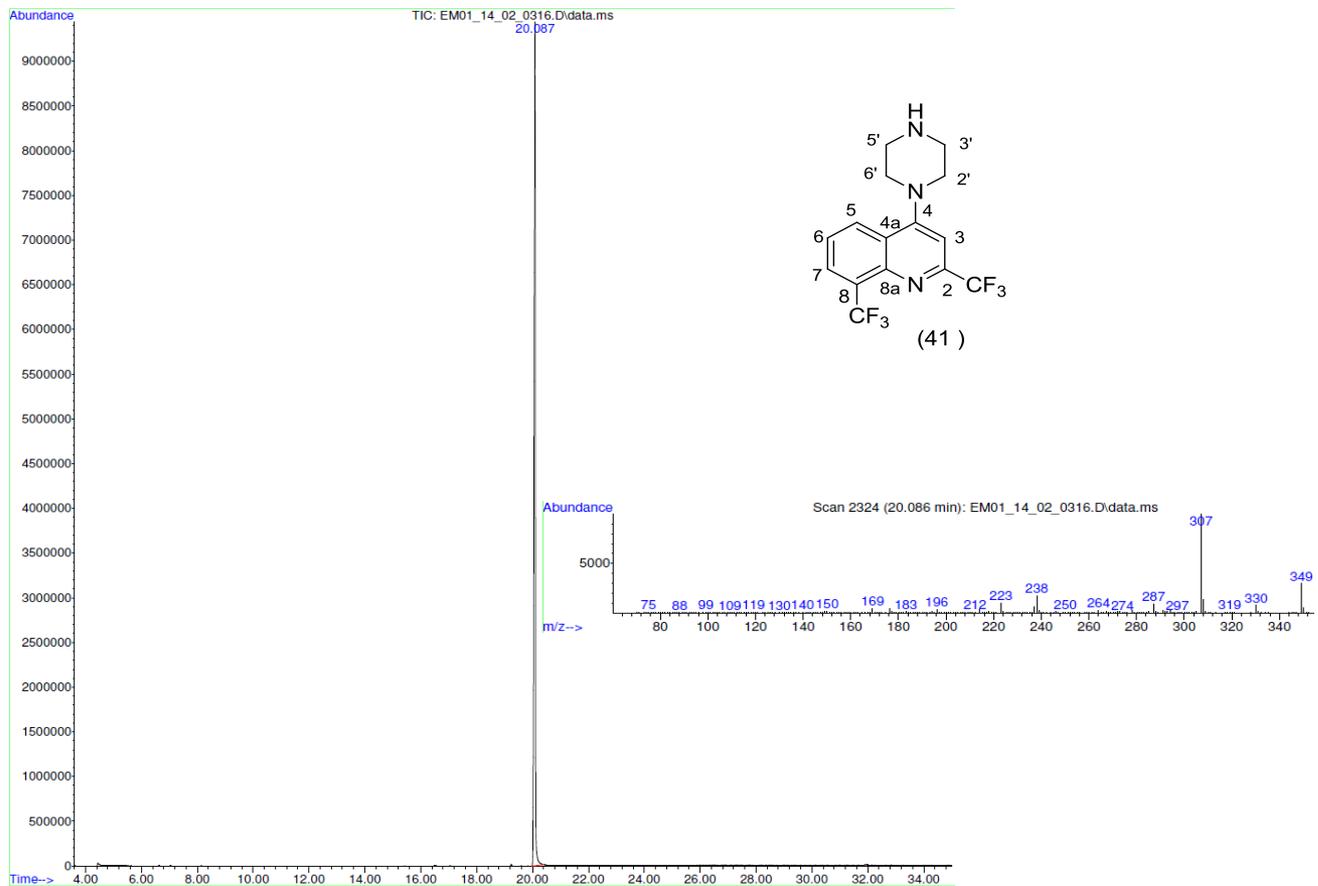
----- CHANNEL f1 -----
NUC1     19F
P1       15.00 usec
PL1      -4.00 dB
SFO1     376.4832865 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    80.00 usec
PL2      -3.00 dB
PL12     13.48 dB
SFO2     400.1516006 MHz

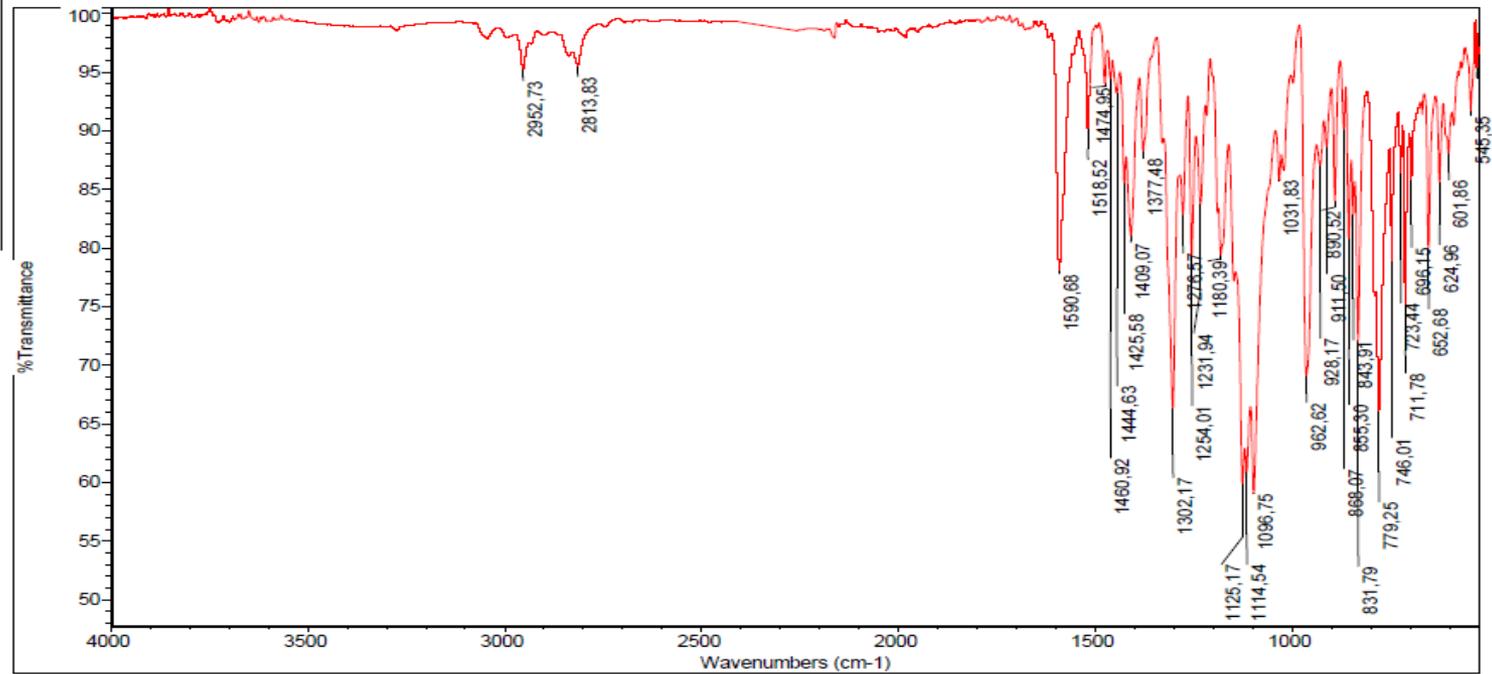
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       376.5171730 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.00

```

Espectro 22: RMN ¹⁹F (376MHz-DMSO) do composto (41)



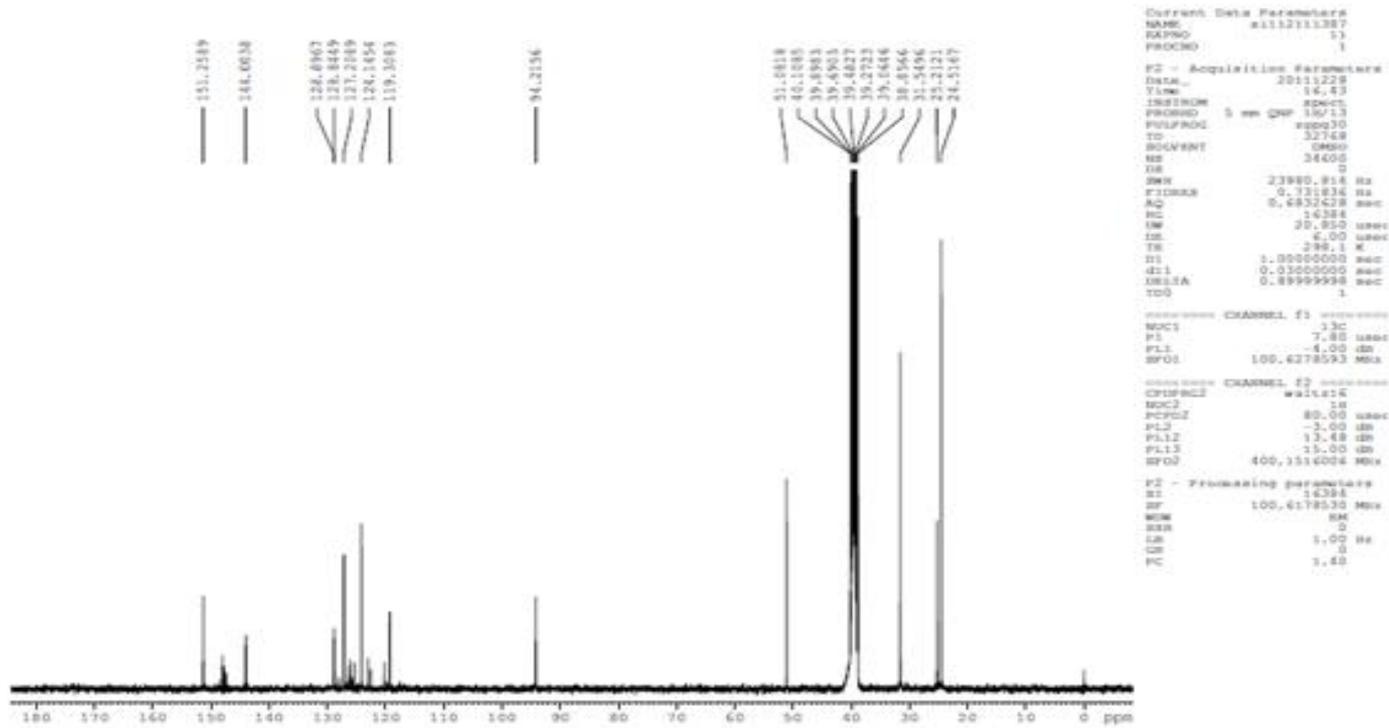
Espectro 23: CG-EM (MeOH) do composto (41).



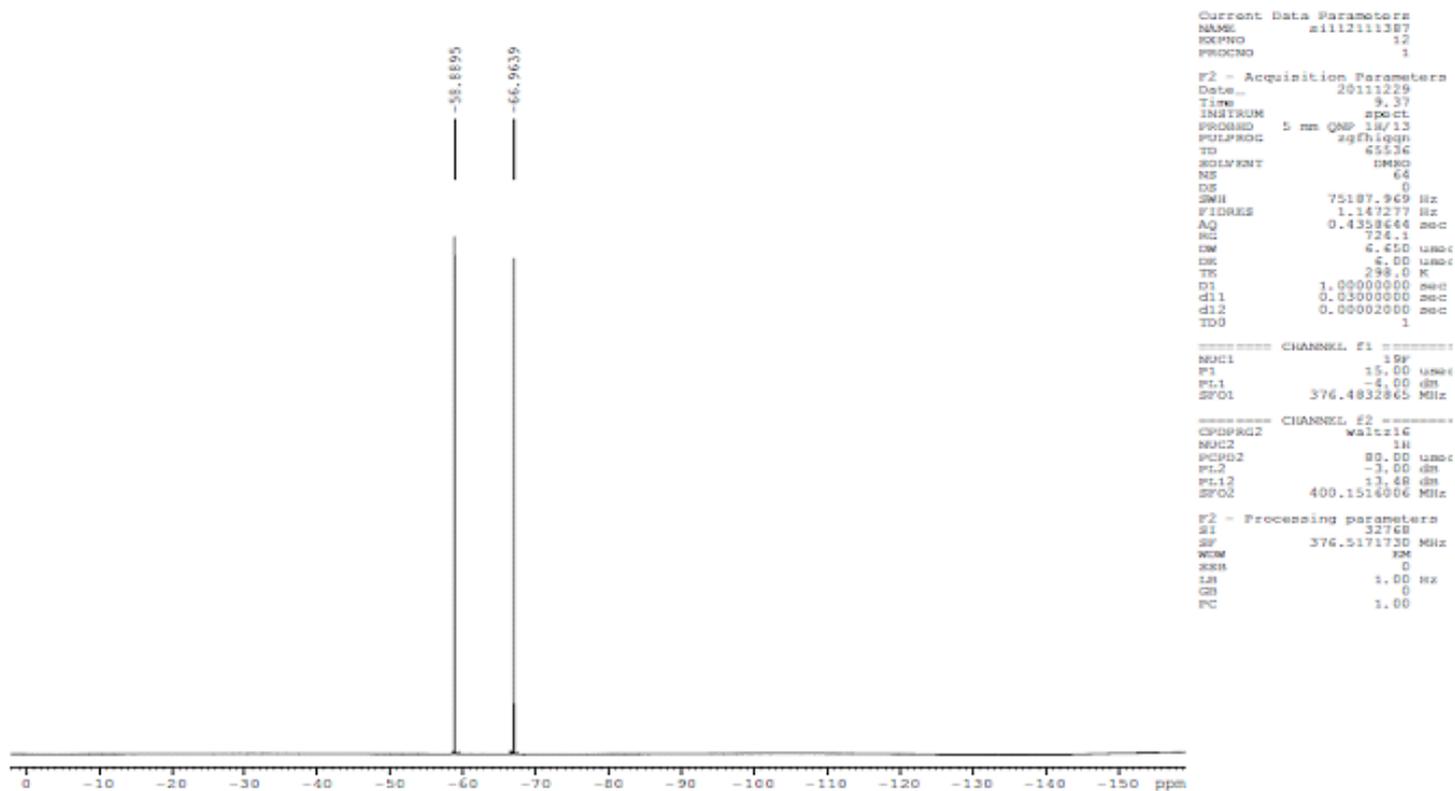
Amostra: *S51628 - PEME 45-14A

Wed May 14 14:08:58 2014 (GMT-03:00)

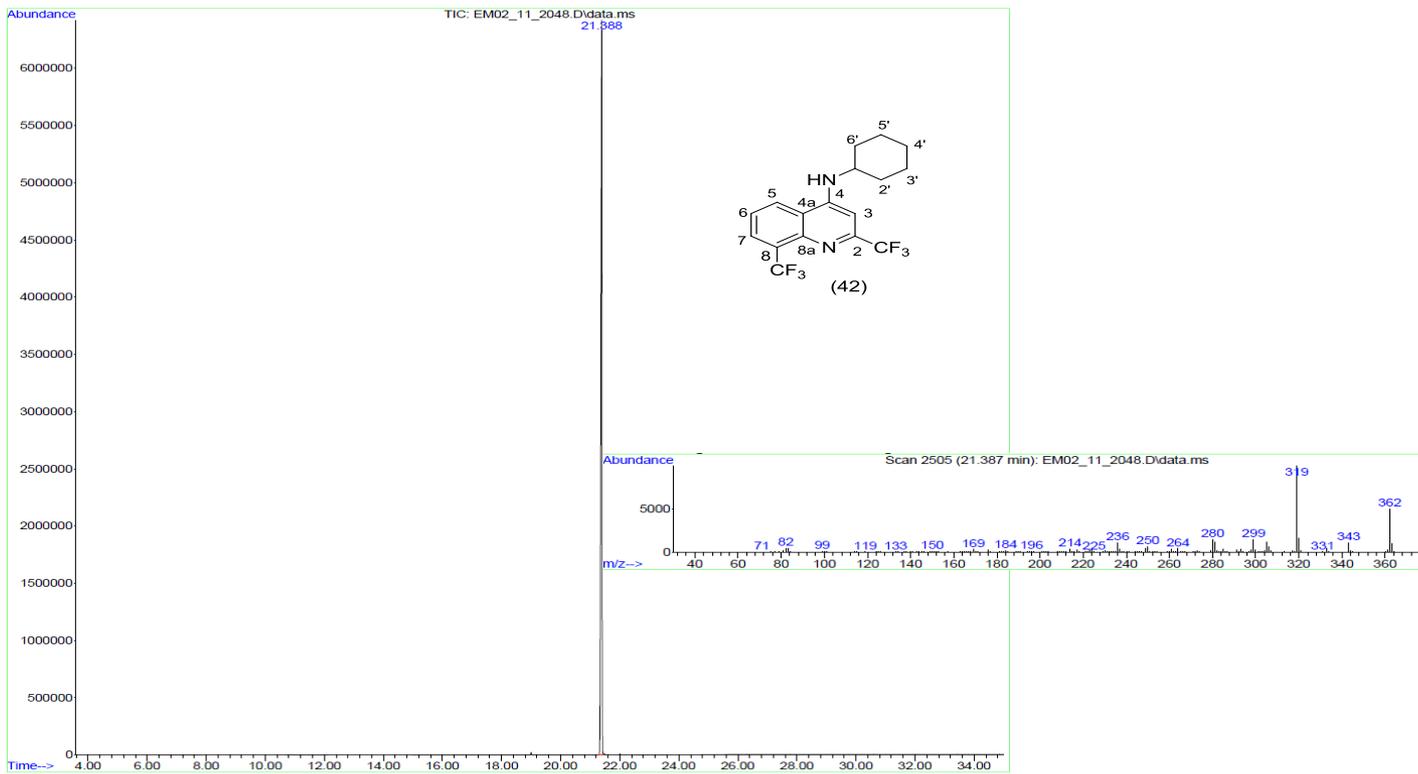
Espectro 24: IV (MeOH) do composto (41).



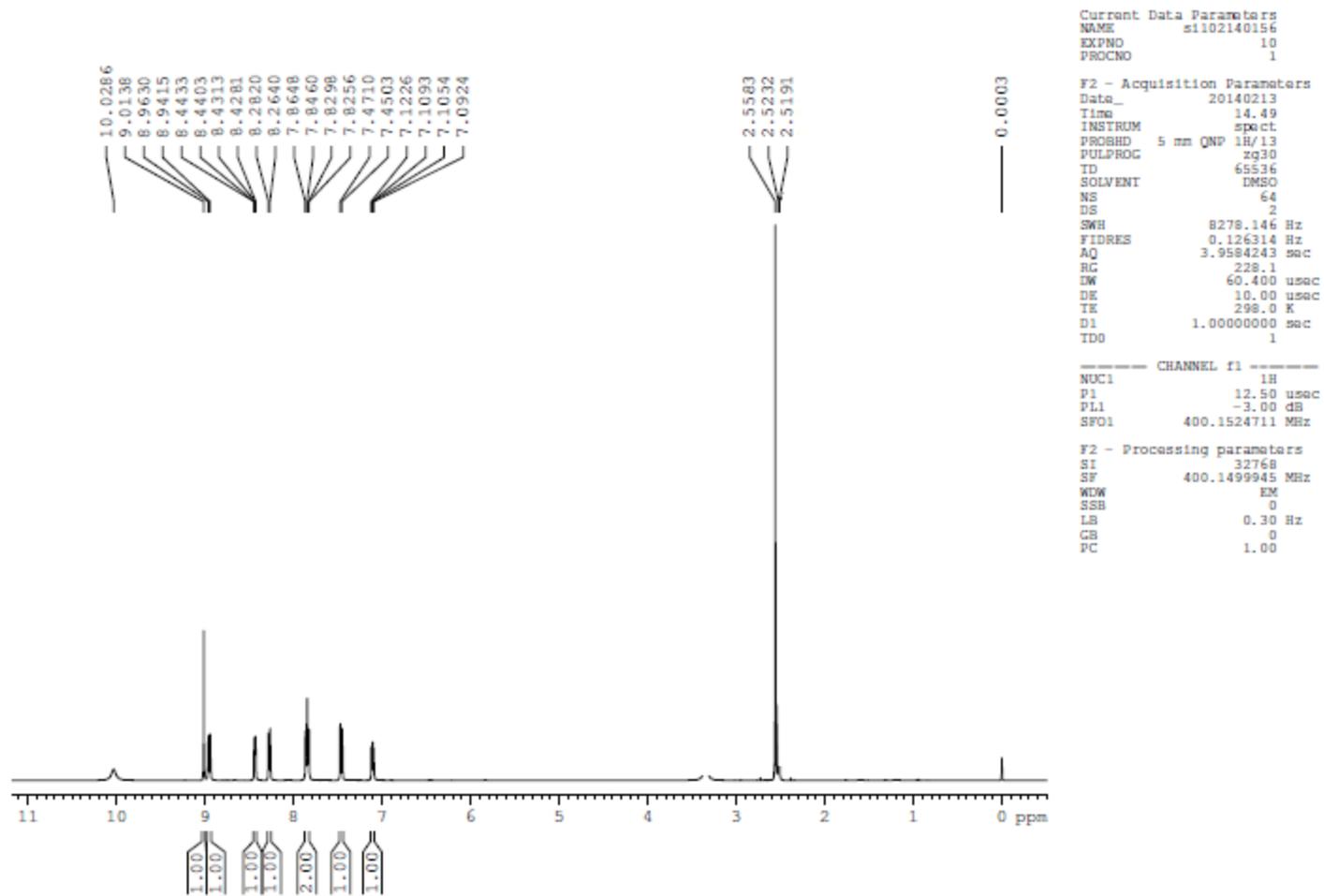
Espectro 26: RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (**42**).



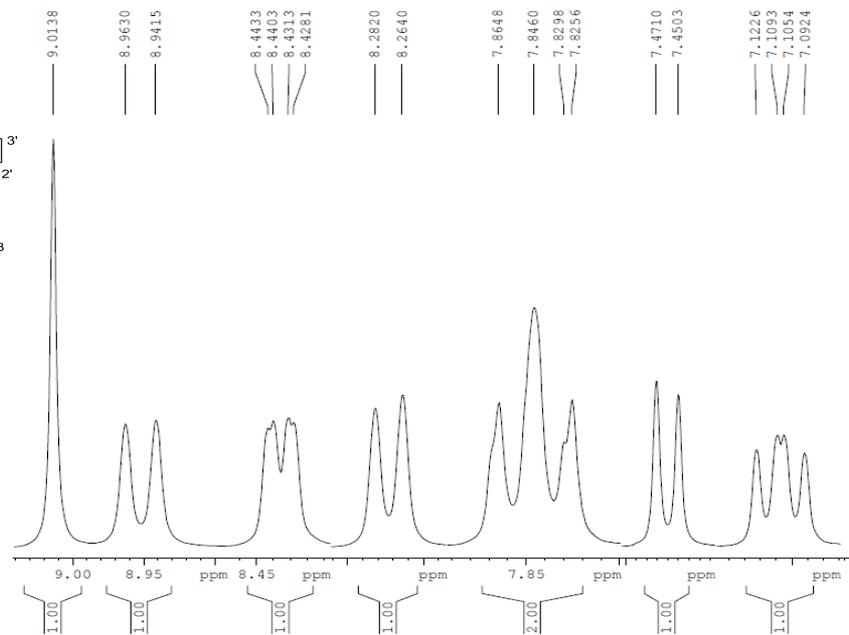
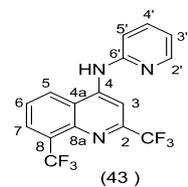
Espectro 27: RMN ^{19}F (376MHZ-DMSO) do composto (42).



Espectro 28: CG-EM (MeOH) do composto (42).



Espectro 29: RMN ¹H(400MHz-DMSO) do composto (43).



```

Current Data Parameters
NAME      s1102140156
EXPNO    10
PROCNO   1

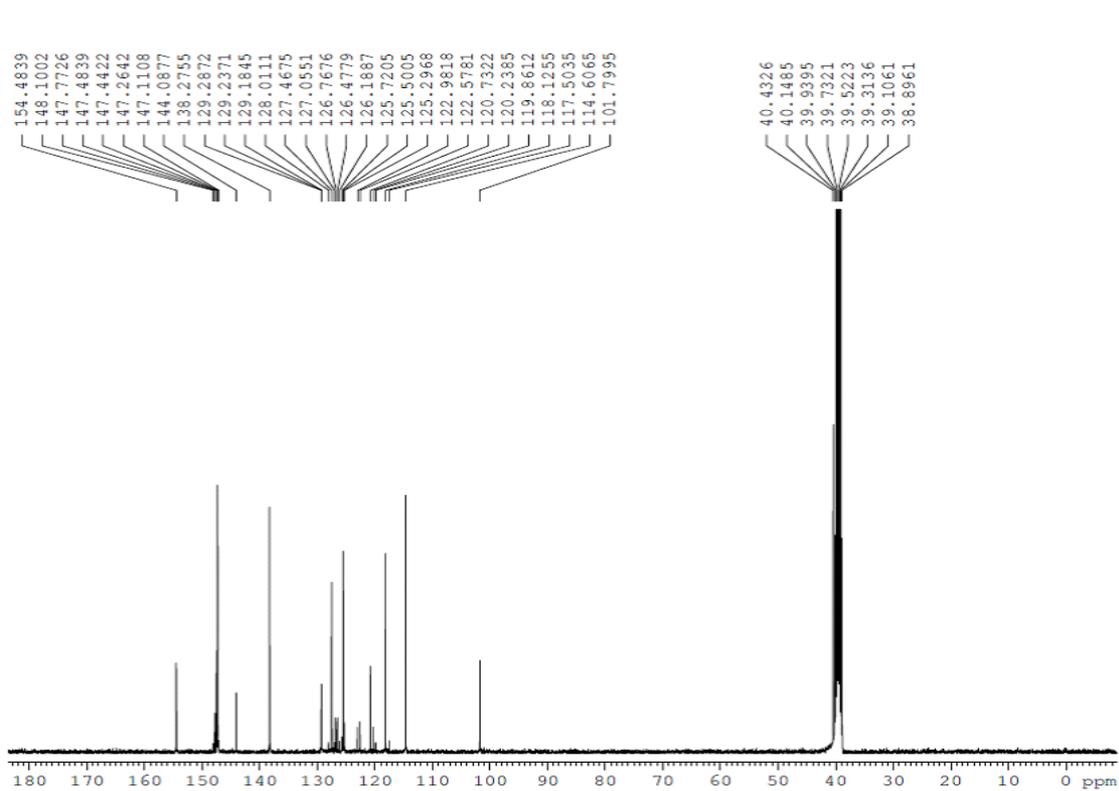
F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140213
Time     14.49
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  DMSO
NS       64
DS       2
SWH      8278.146 Hz
FIDRES   0.126314 Hz
AQ       3.9584243 sec
RG       228.1
DW       60.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1     1H
P1       12.50 usec
PL1      -3.00 dB
SFO1     400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       400.1499945 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       0.30 Hz
GB       0
PC       1.00

```

Espectro 30: RMN ¹H expandido(400MHz-DMSO) do composto (43).



```

Current Data Parameters
NAME      si102140156
EXPNO     11
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20140218
Time      17.16
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
NS         31404
DS         0
SWH        23980.814 Hz
FIDRES     0.731836 Hz
AQ         0.6832628 sec
RG         16384
DW         20.850 usec
DE         6.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
DELTA      0.89999998 sec
TDO        1

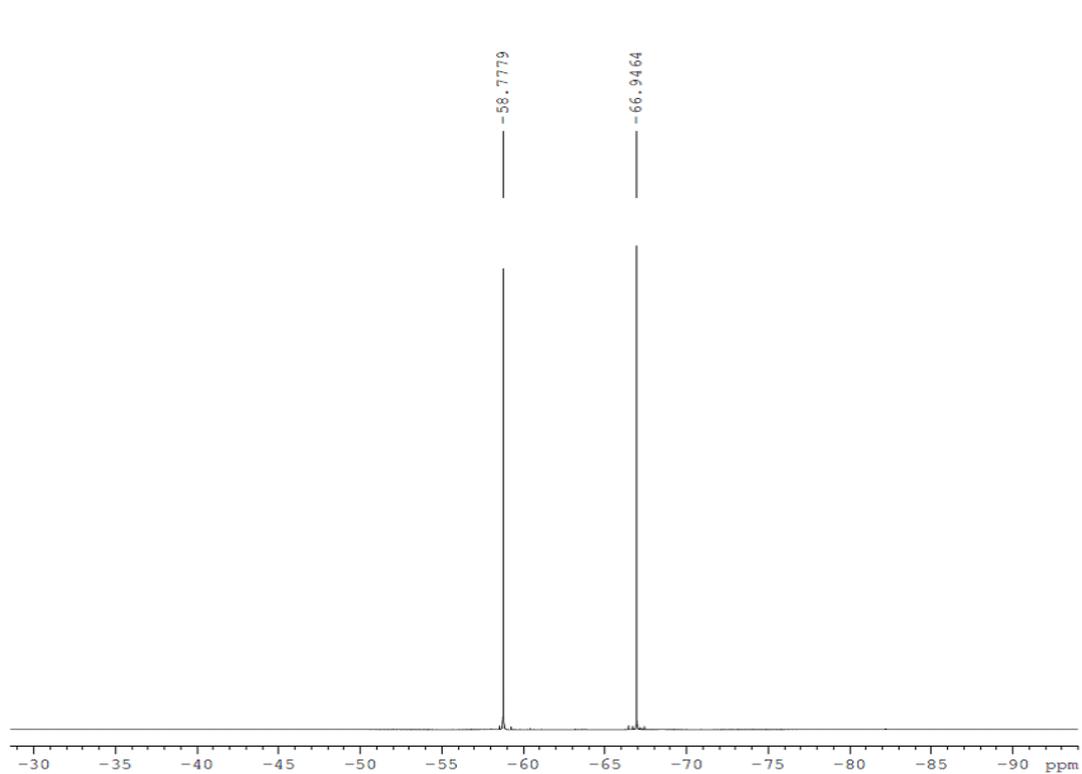
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       13C
P1         7.25 usec
PL1        -4.00 dB
SFO1       100.6278593 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     80.00 usec
PL2        -3.00 dB
PL12       13.48 dB
PL13       15.00 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         16384
SF         100.6178457 MHz
EM
WDW
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.40

```

Espectro 31 : RMN¹³C(400MHz-DMSO) do composto (43).



```

Current Data Parameters
NAME      si102140156
EXPNO     13
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20140213
Time      14.56
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgfhiggn
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         128
DS         0
SWH        75187.969 Hz
FIDRES     1.147277 Hz
AQ         0.4358644 sec
RG         322.5
DW         6.650 usec
DE         6.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.0000000 sec
d11        0.0300000 sec
d12        0.0002000 sec
TD0        1

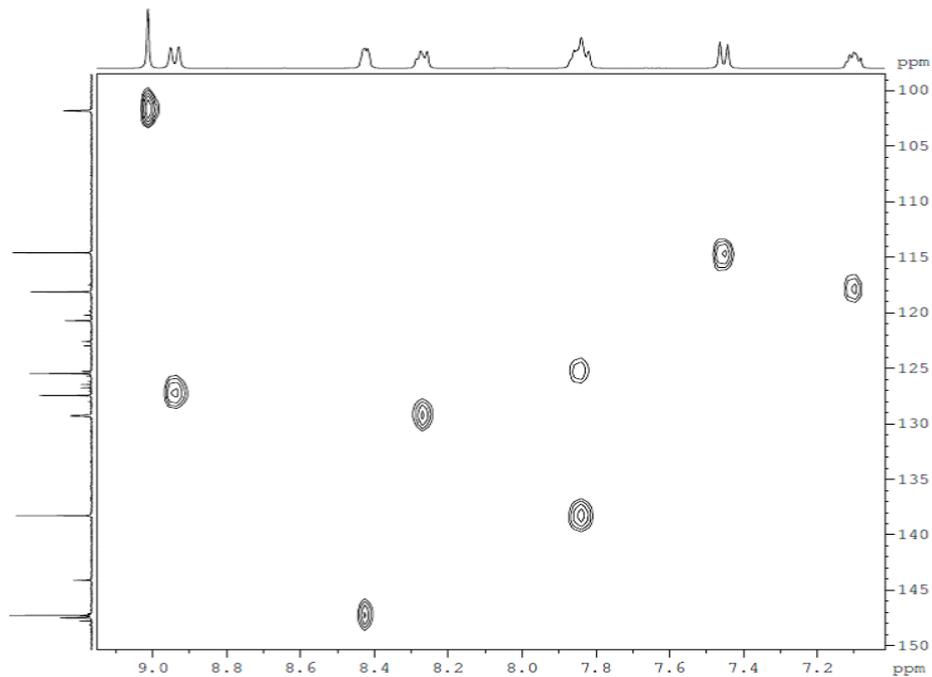
===== CHANNEL f1 =====
NUC1       19F
P1         15.00 usec
PL1        -4.00 dB
SFO1       376.4832865 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2   waltz16
NUC2       1H
PCPD2     80.00 usec
PL2        -3.00 dB
PL12       13.48 dB
SFO2       400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         376.5171730 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.00

```

Espectro 32: RMN ¹⁹F(376MHz) do composto (43).



```

Current Data Parameters
NAME          sil06140451
EXPNO         12
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20140603
Time          8.44
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       hsqcetgp
TD            2048
SOLVENT       DMSO
NS            32
DS            32
SWH           8012.820 Hz
FIDRES        3.912510 Hz
AQ            0.1278452 sec
RG            11585.2
DW            62.400 usec
DE            10.00 usec
TE            300.0 K
CNST2         145.0000000
d0            0.00000300 sec
d1            1.50000000 sec
d4            0.00172414 sec
d11           0.03000000 sec
d13           0.00000400 sec
d16           0.00010000 sec
DELTA         0.00113100 sec
DELTA1        0.00071614 sec
INO           0.00002090 sec
STICNT        128
ZGOPTNS

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          1H
P1            12.50 usec
P2            25.00 usec
P28           1000.00 usec
PL1           -3.00 dB
SFO1          400.1528010 MHz

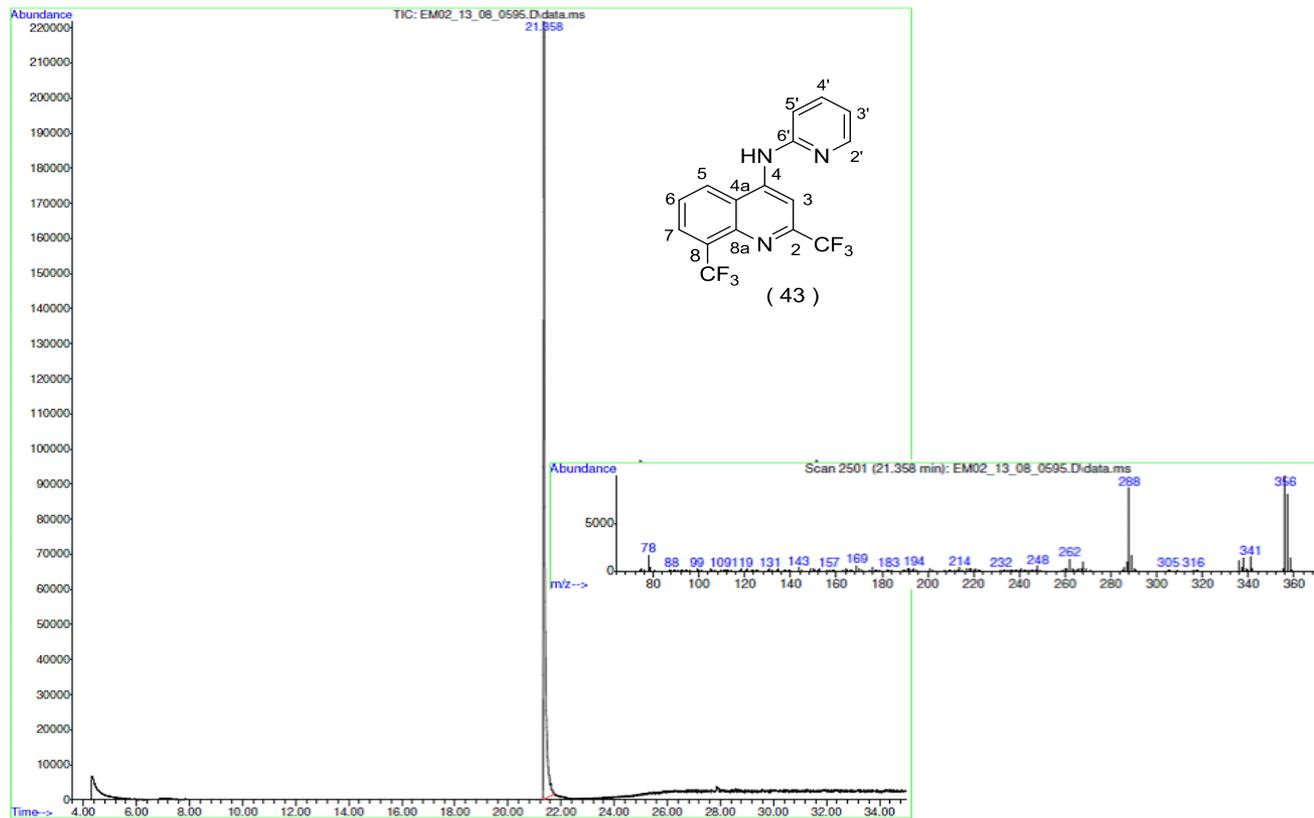
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       garp
NUC2          13C
P3            7.80 usec
P4            15.60 usec
PCPD2         70.00 usec
PL2           -4.20 dB
PL12          14.50 dB
SFO2          100.6277592 MHz

===== GRADIENT CHANNEL =====
GPNAM1        SINE.100
GPNAM2        SINE.100
GPZ1          80.00 %

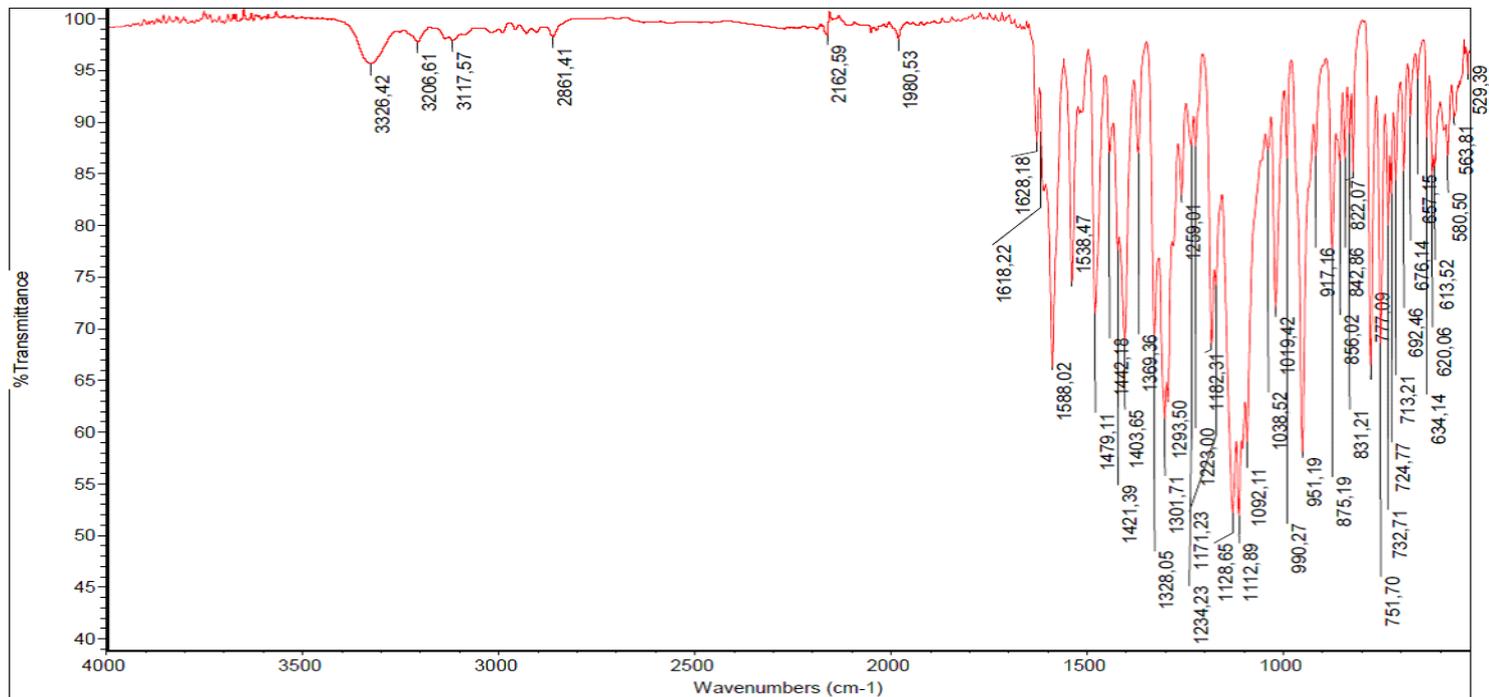
```

Espectro 33: HSQC (400MHz-DMSO) do composto (43).

Unknown Spectrum: Apex
Integration Events: Chemstation Integrator - autoint1.e



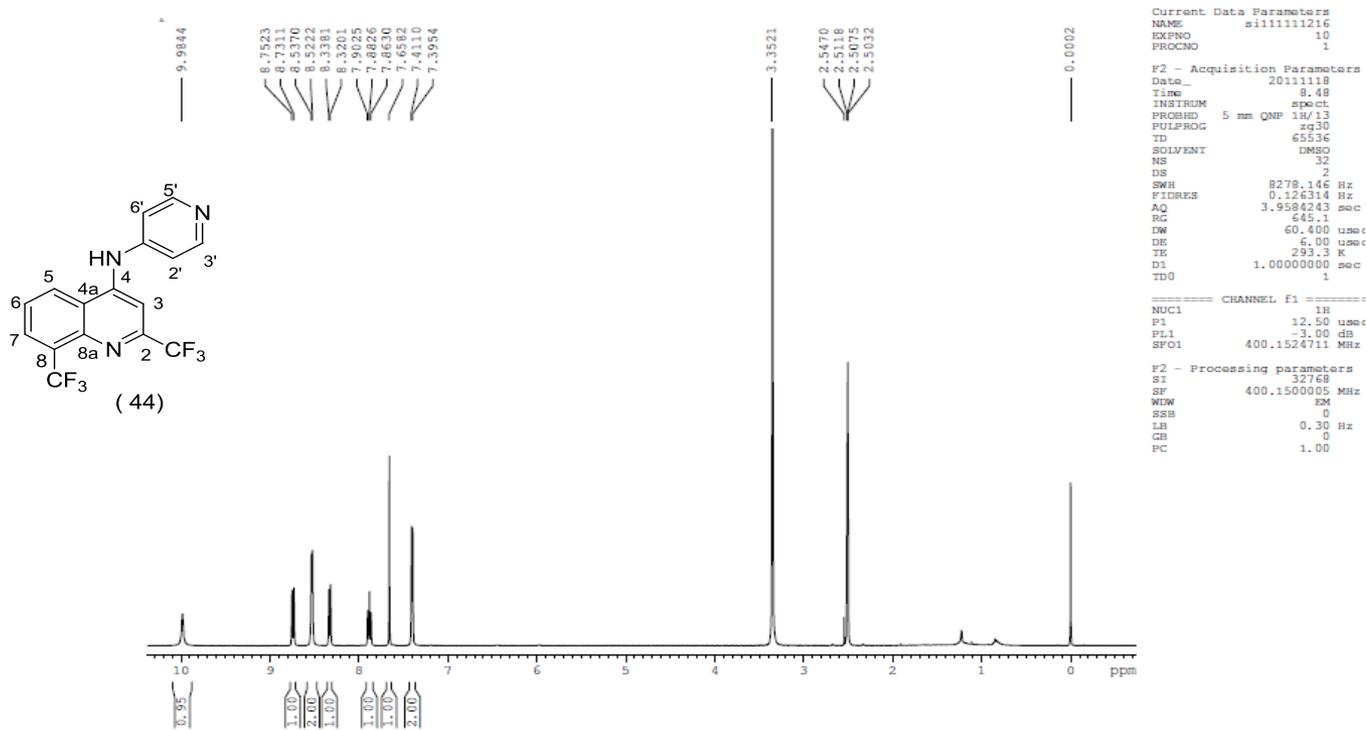
Espectro 34: CG-EM (MeOH) do composto (43).



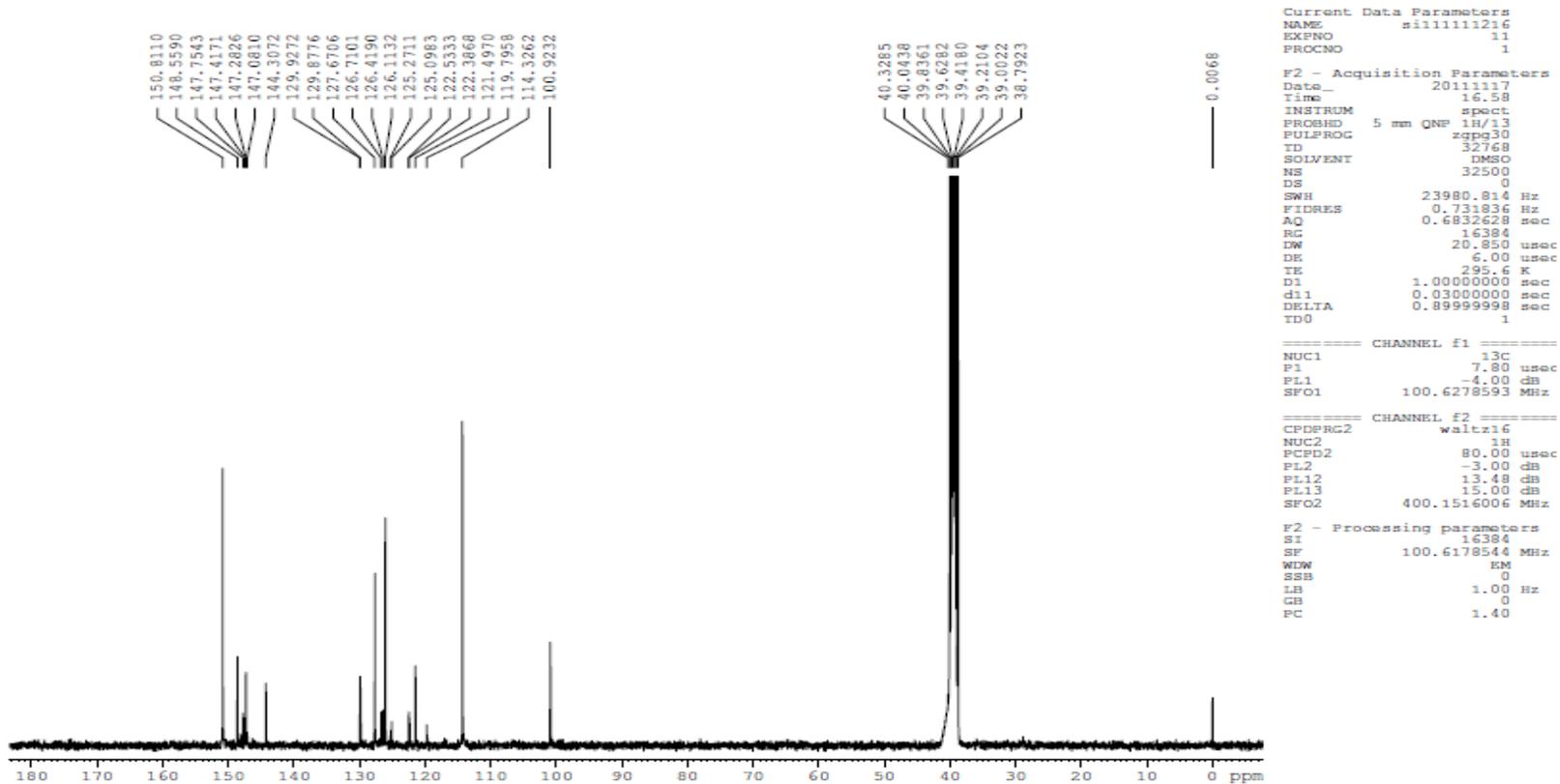
Amostra: *S51619 - PEME 17-13

Wed May 14 13:25:39 2014 (GMT-03:00)

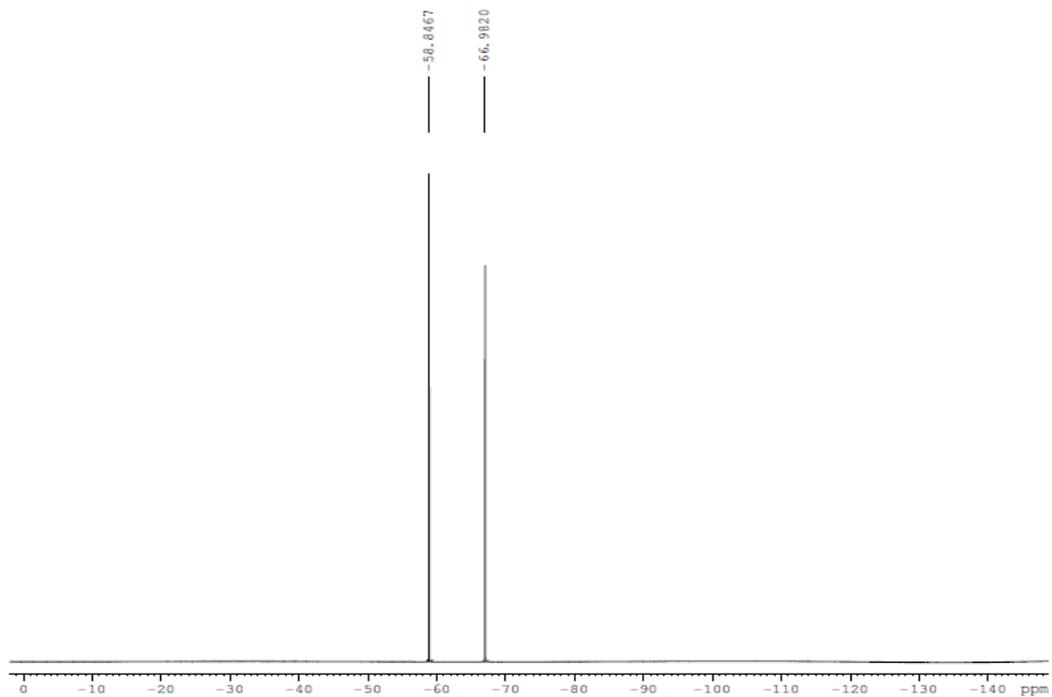
Espectro 35: IV (MeOH) do composto (43).



Espectro 36: RMN ^1H (400MHz-DMSO) do composto (44).



Espectro 37: RMN ¹³C (400MHz-DMSO) do composto (44).



```

Current Data Parameters
NAME          s111111216
EXPNO         12
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20111118
Time          8.54
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zgpg30
TD            65536
SOLVENT       DMSO
NS            64
DS            0
SWH           75187.969 Hz
FIDRES        1.147277 Hz
AQ            0.4358644 sec
RG            724.1
DM            6.650 usec
DE            6.00 usec
TE            293.2 K
D1            1.0000000 sec
d11           0.0300000 sec
d12           0.0000200 sec
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          19F
P1            15.00 usec
PL1           -4.00 dB
SFO1          376.4832865 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         80.00 usec
PL2           -3.00 dB
PL12          13.48 dB
SFO2          400.1516006 MHz

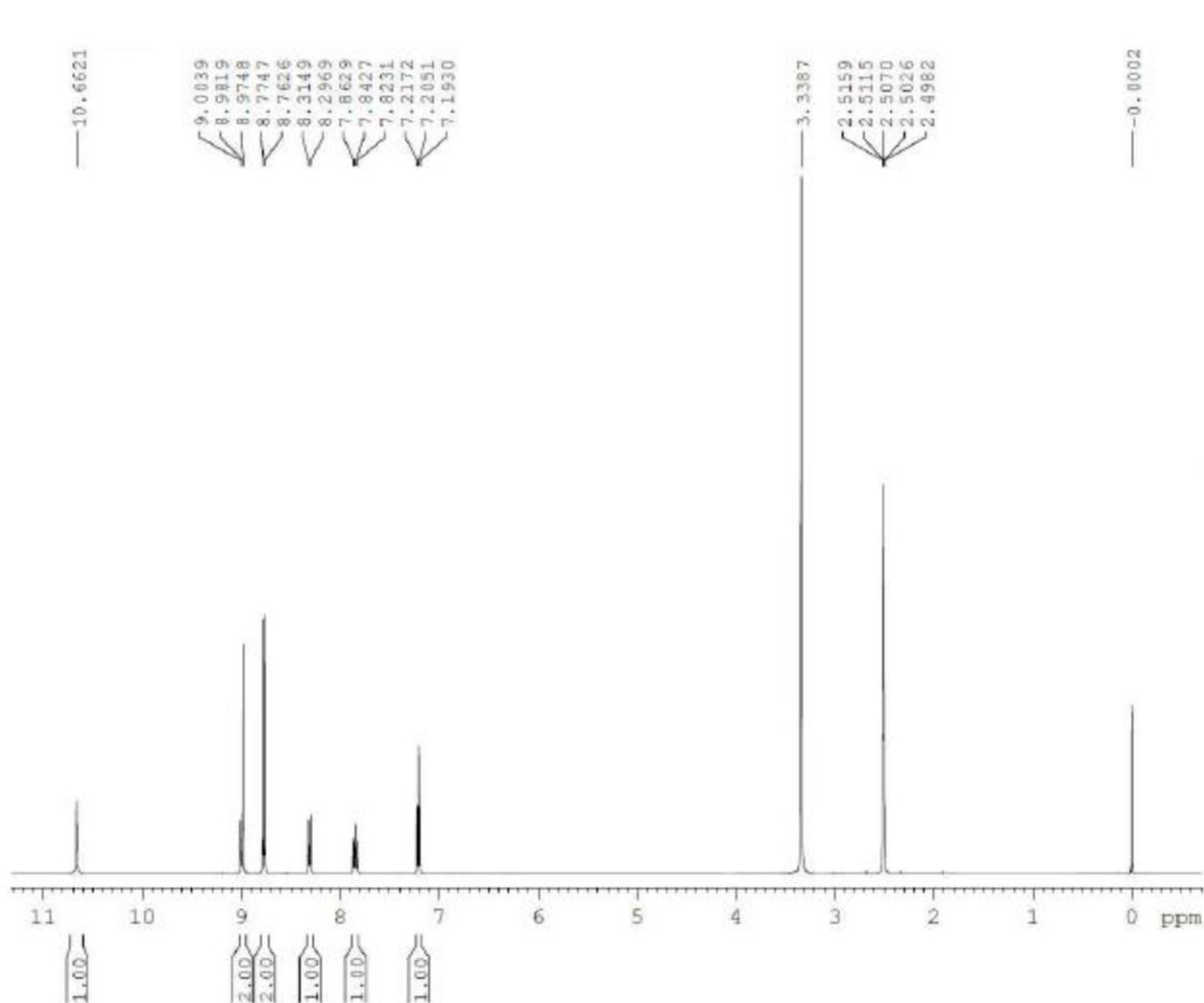
F2 - Processing parameters
SI            32768
SF            376.5171730 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 Hz
GB            0
PC            1.00

```

Espectro 38: RMN ¹⁹F (376MHz-DMSO) do composto (44).



Espectro 39: CG-EM (MeOH) do composto (44).



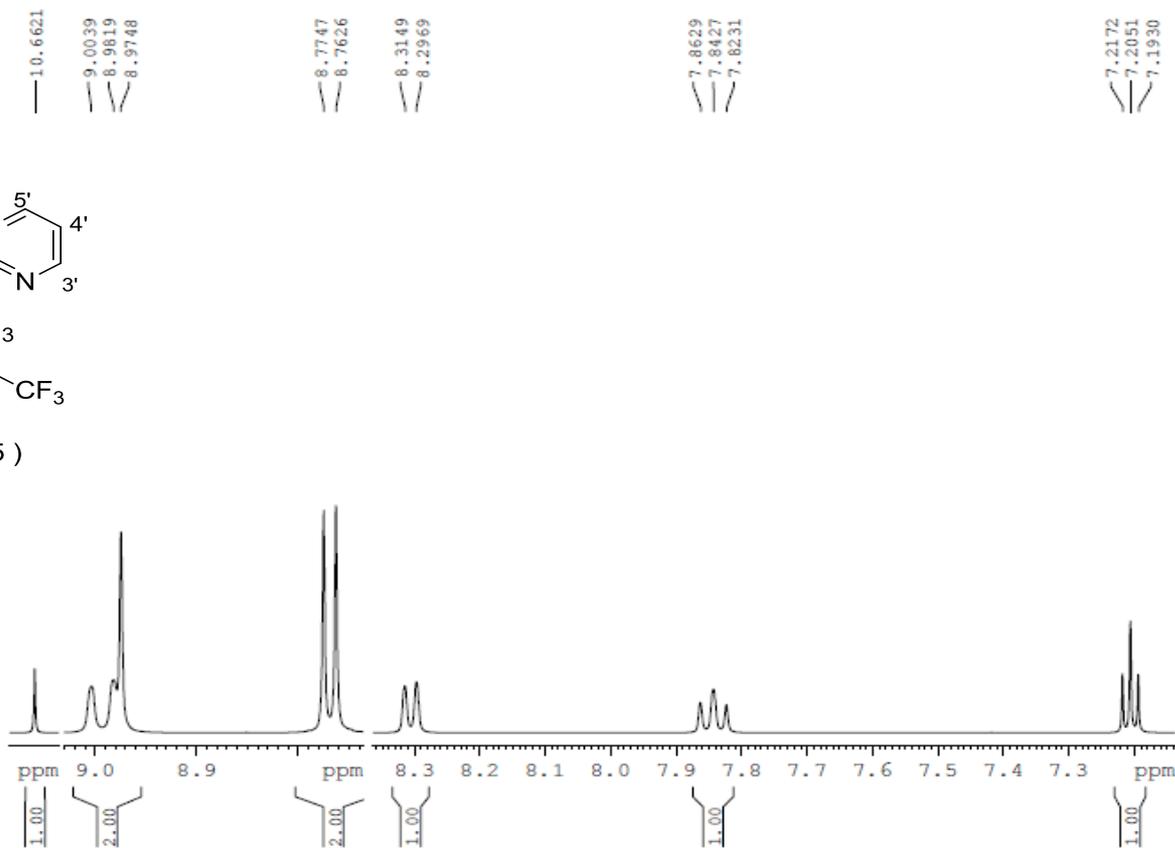
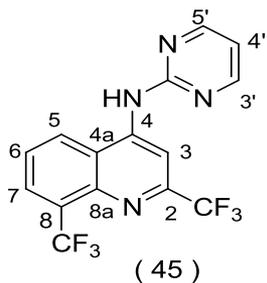
Current Data Parameters
 NAME c1112141251
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20141202
 Time 7.46
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 64
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 RG 163.23
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
 SFO1 400.1524711 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1500005 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 PC 1.00

Espectro 40: RMN ^1H (400MHz-DMSO) do composto (45).



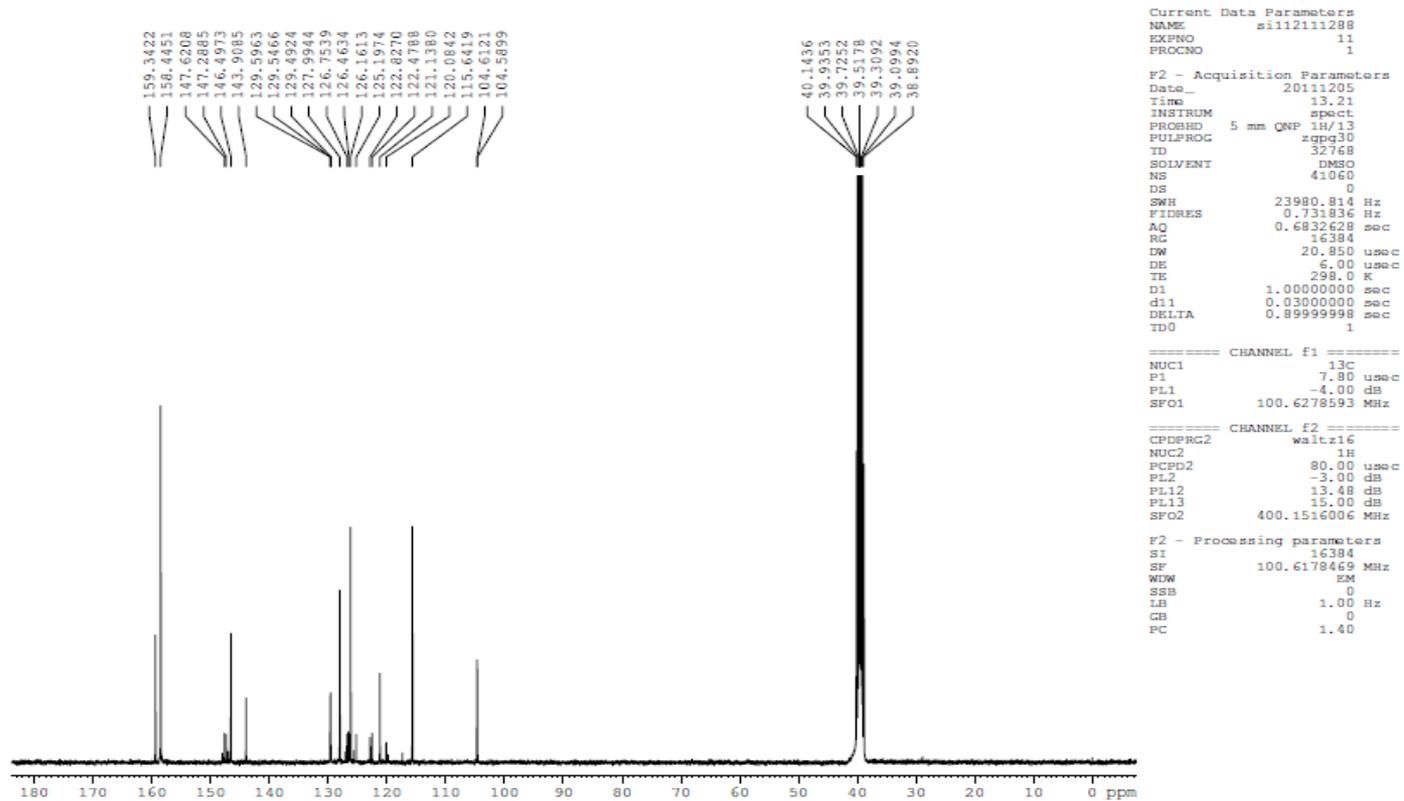
Current Data Parameters
 NAME s1112141251
 EXPNO 10
 PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
 Date_ 20141202
 Time 7.46
 INSTRUM spect
 PROBHD 5 mm CPPBBO BB
 PULPROG zg30
 TD 65536
 SOLVENT DMSO
 NS 64
 DS 2
 SWH 8012.820 Hz
 FIDRES 0.122266 Hz
 AQ 4.0894465 sec
 FC 163.23
 DW 62.400 usec
 DE 10.00 usec
 TE 298.0 K
 D1 1.00000000 sec
 TDO 1

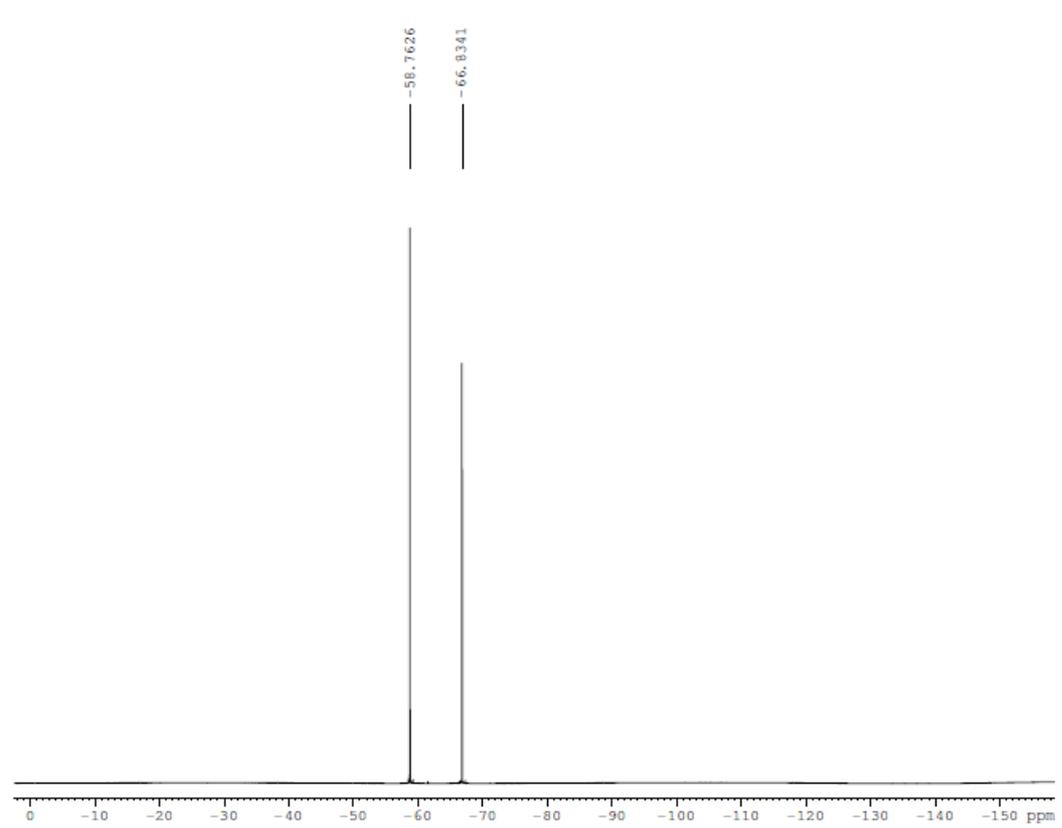
==== CHANNEL f1 =====
 SFO1 400.1524711 MHz
 NUC1 1H
 P1 12.00 usec
 PLW1 7.30000019 W

F2 - Processing parameters
 SI 65536
 SF 400.1500005 MHz
 WDW EM
 SSB 0
 LB 0.30 Hz
 GB 0
 FC 1.00

Espectro 41: RMN ¹H expandido (400MHz-DMSO) do composto (45).



Espectro 42: RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (45).



```

Current Data Parameters
NAME      s11211288
EXPNO    12
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    2011206
Time     9.38
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
ID       65536
SOLVENT  DMSO
NS       64
DS       0
SWH      75187.969 Hz
FIDRES   1.147277 Hz
AQ       0.4358644 sec
RG       645.1
DW       6.650 usec
DE       6.00 usec
TE       299.0 K
D1       1.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
d12      0.00002000 sec
TD0      1

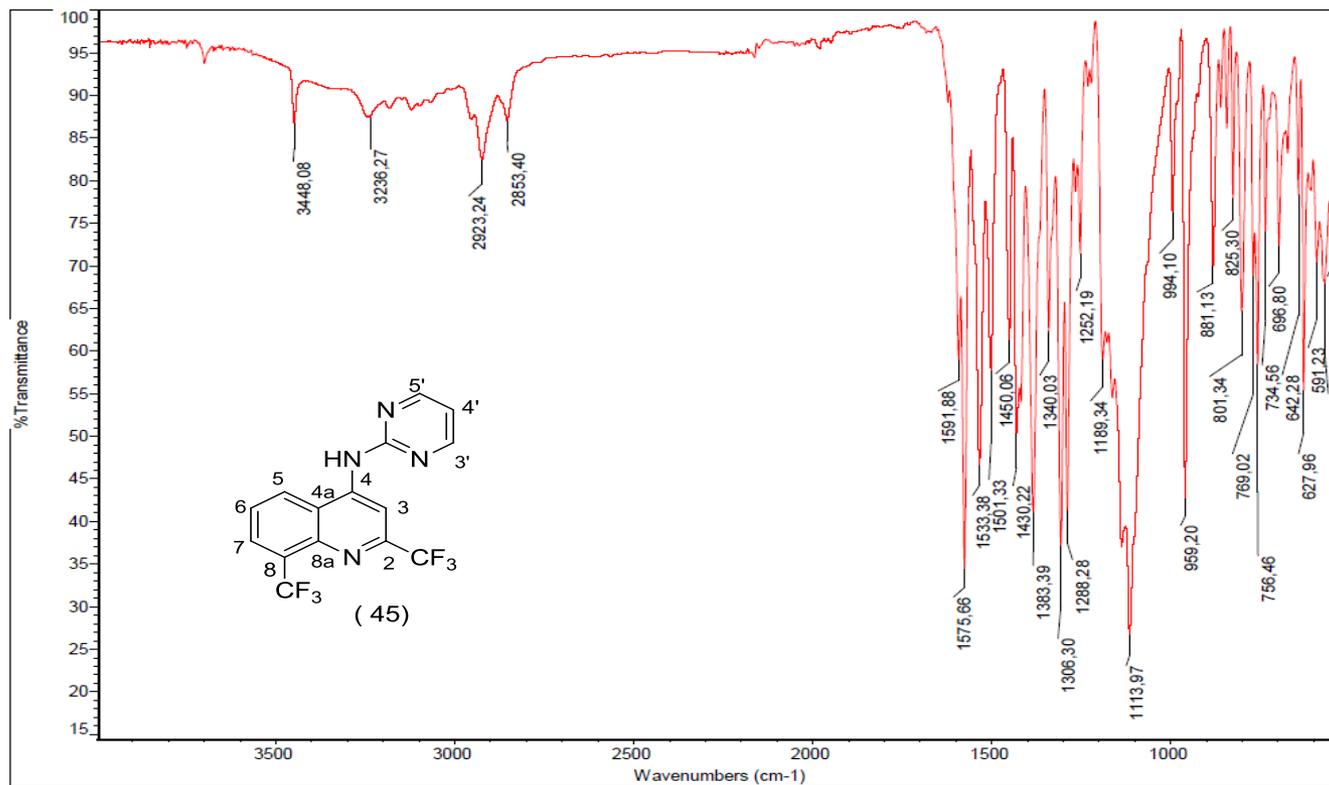
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     19F
P1       15.00 usec
PL1      -4.00 dB
SFO1     376.4832865 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    80.00 usec
PL2      -3.00 dB
PL12     13.48 dB
SFO2     400.1516006 MHz

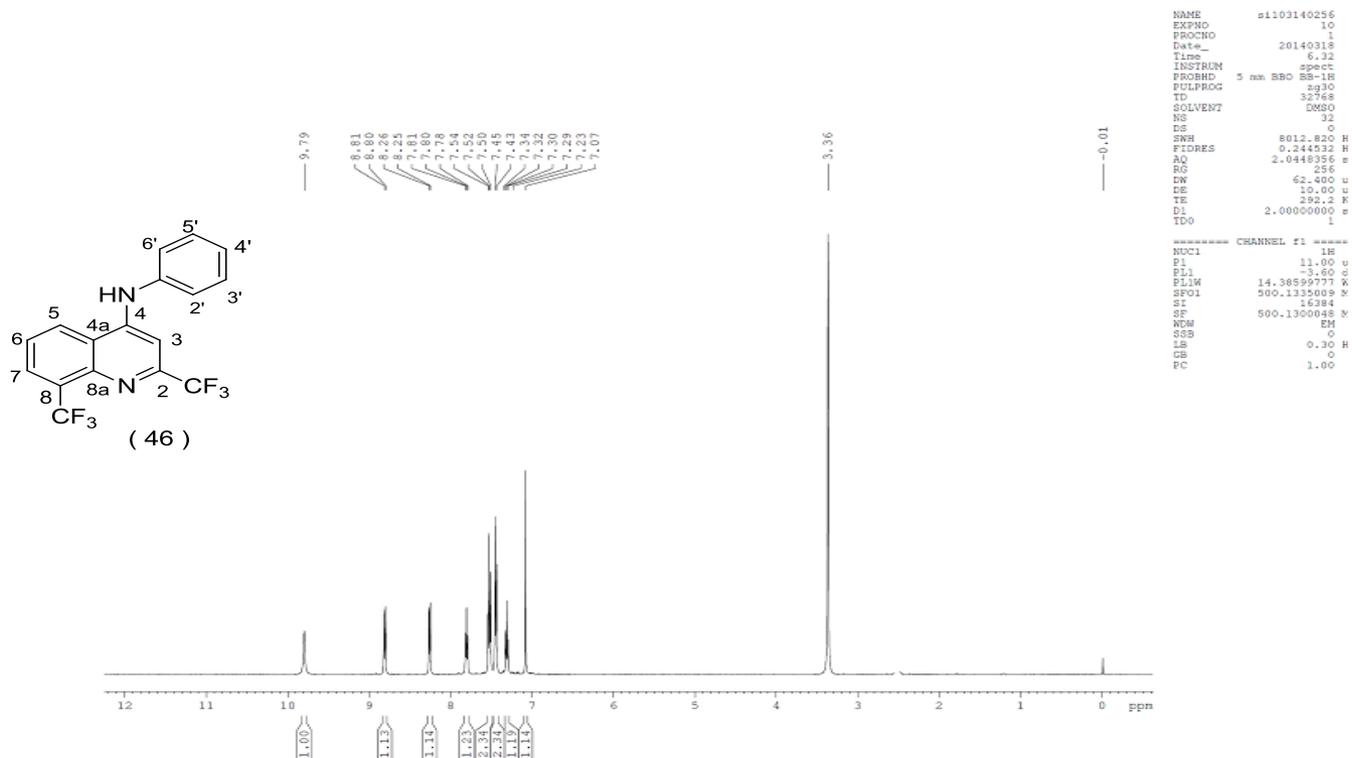
F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       376.5171730 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.00

```

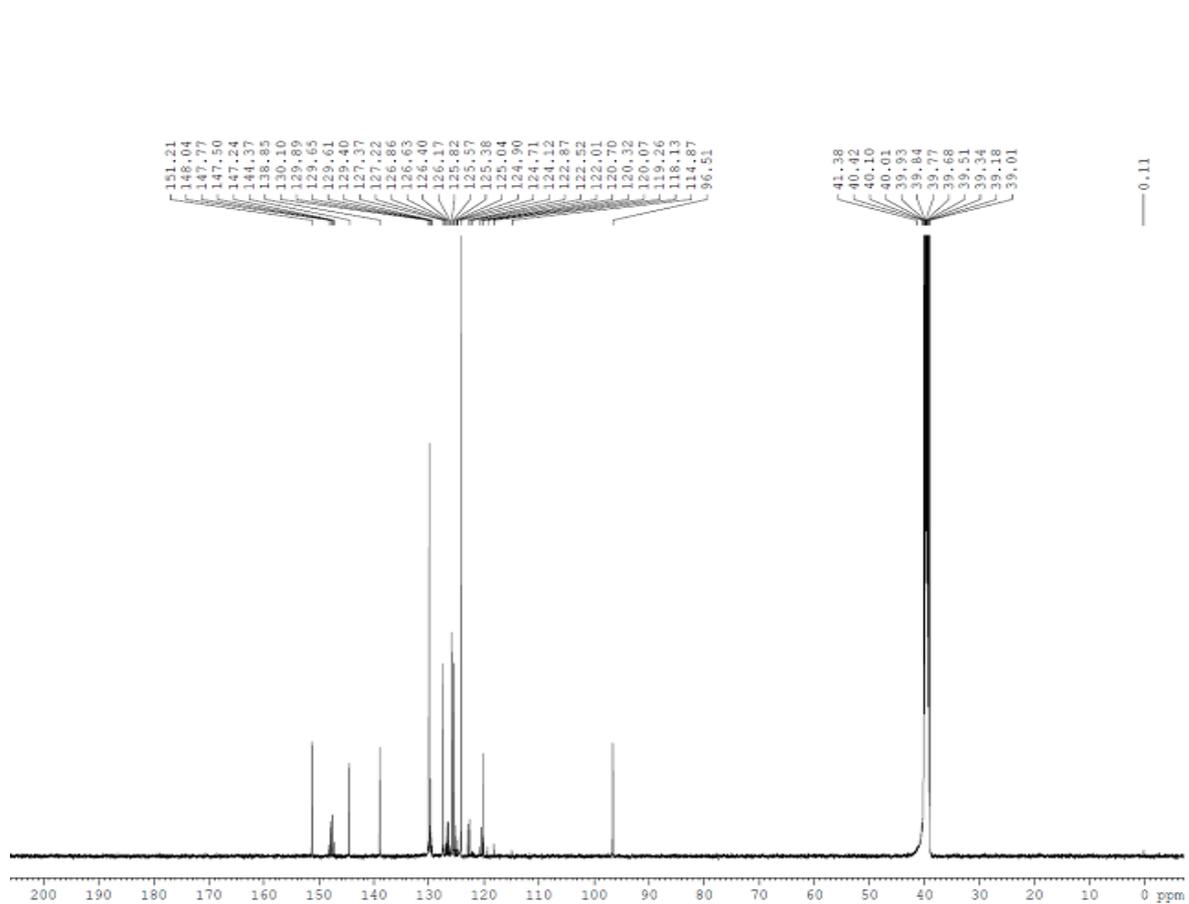
Espectro 43: RMN ¹⁹F (376MHz-DMSO) do composto (45).



Espectro 44: IV (MeOH) do composto (45).



Espectro 45: RMN ^1H (500MHz-DMSO) do composto (46).



```

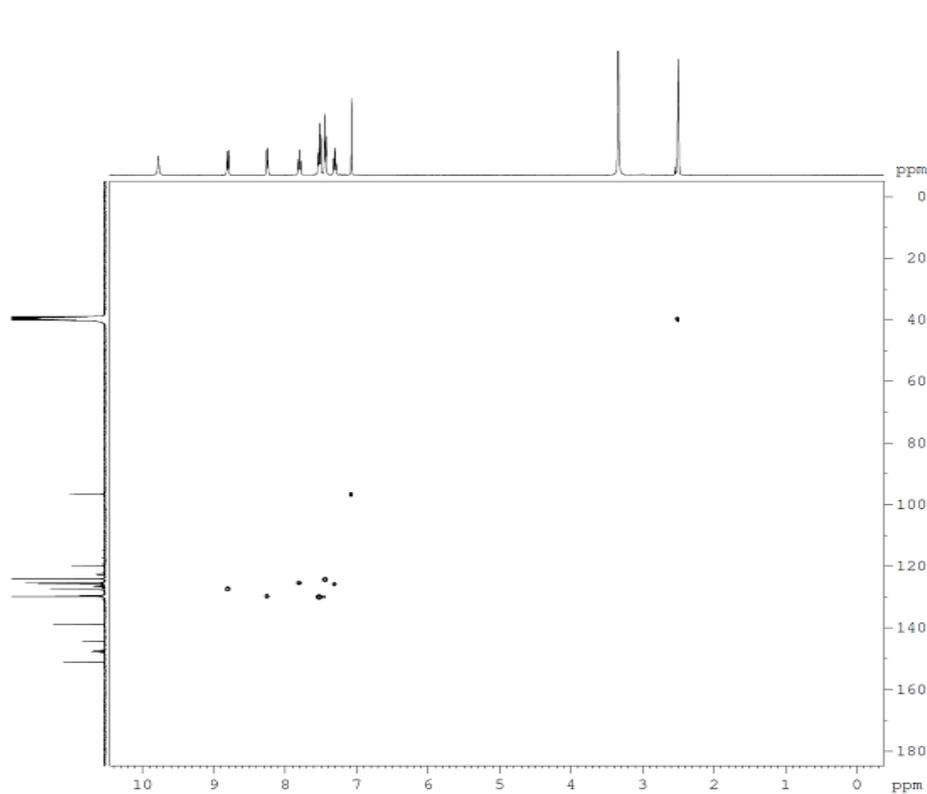
NAME          s1103140256
EXPNO         11
PROCNO        1
Date_         20140317
Time          15.57
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm BBO BB-1H
PULPROG       zgpg30
TD            32768
SOLVENT       DMSO
NS            32768
DS            0
SWH           30030.029 H
FIDRES        0.916444 H
AQ            0.5456539 s
RG            18390.4
EM           16.650 u
DE           6.00 u
TE           294.5 K
D1            1.0000000 s
D11           0.0300000 s
TD0           1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1          13C
P1            12.00 u
PL1           5.83 c
PL1W          19.68435860 N
SFO1          125.7703643 M

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         80.00 u
PL2           -3.60 c
PL12          13.46 c
PL13          13.46 c
PL2W          14.38599777 N
PL12W         0.28310010 N
PL13W         0.28310010 N
SFO2          500.1320005 M
SI            16384
SF            125.7578441 M
MDW           EM
SSB           0
LB            1.00 H
GB            0
PC            1.00

```

Espectro 46: RMN ^{13}C (500MHz-DMSO) do composto (46).



```

Current Data Parameters
NAME          s1106140504
EXPNO         13
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20140701
Time          10.40
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       hsqcetgp
ID            2048
SOLVENT       DMSO
NS            32
DS            32
SWH           8012.820 Hz
FIDRES        3.912510 Hz
AQ            0.1278452 sec
RG            8192
DW            62.400 usec
DE            10.00 usec
TE            300.0 K
CNST2         145.0000000
c0            0.00000300 sec
D1            1.50000000 sec
G4            0.00172414 sec
d11           0.03000000 sec
d13           0.00000400 sec
D16           0.00010000 sec
DELTA         0.00113100 sec
DELTA1        0.00071614 sec
IN0           0.00002090 sec
STLCNT        128
ZGOPTNS

----- CHANNEL f1 -----
NUC1          1H
P1            12.50 usec
P2            25.00 usec
P2B           1000.00 usec
PL1           -3.00 dB
SFO1          400.1526010 MHz

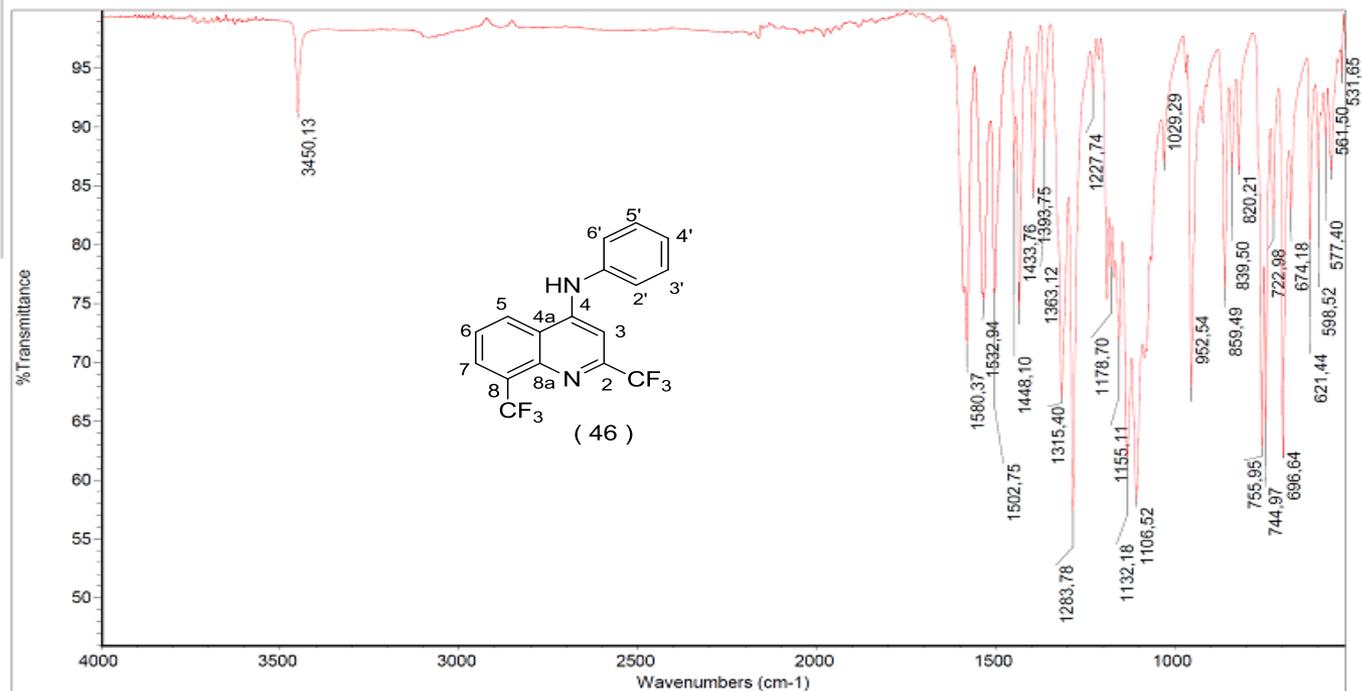
----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2       gcrp
NUC2          13C
P3            7.80 usec
P4            15.60 usec
PCPD2         70.00 usec
PL2           -4.20 dB
PL12          14.50 dB
SFO2          100.6277592 MHz

----- GRADIENT CHANNEL -----
GPNAM1        SINE.100
GPNAM2        SINE.100
GP21          80.00 %

```

Espectro 47: HSQC (DMSO) do composto **(46)**.

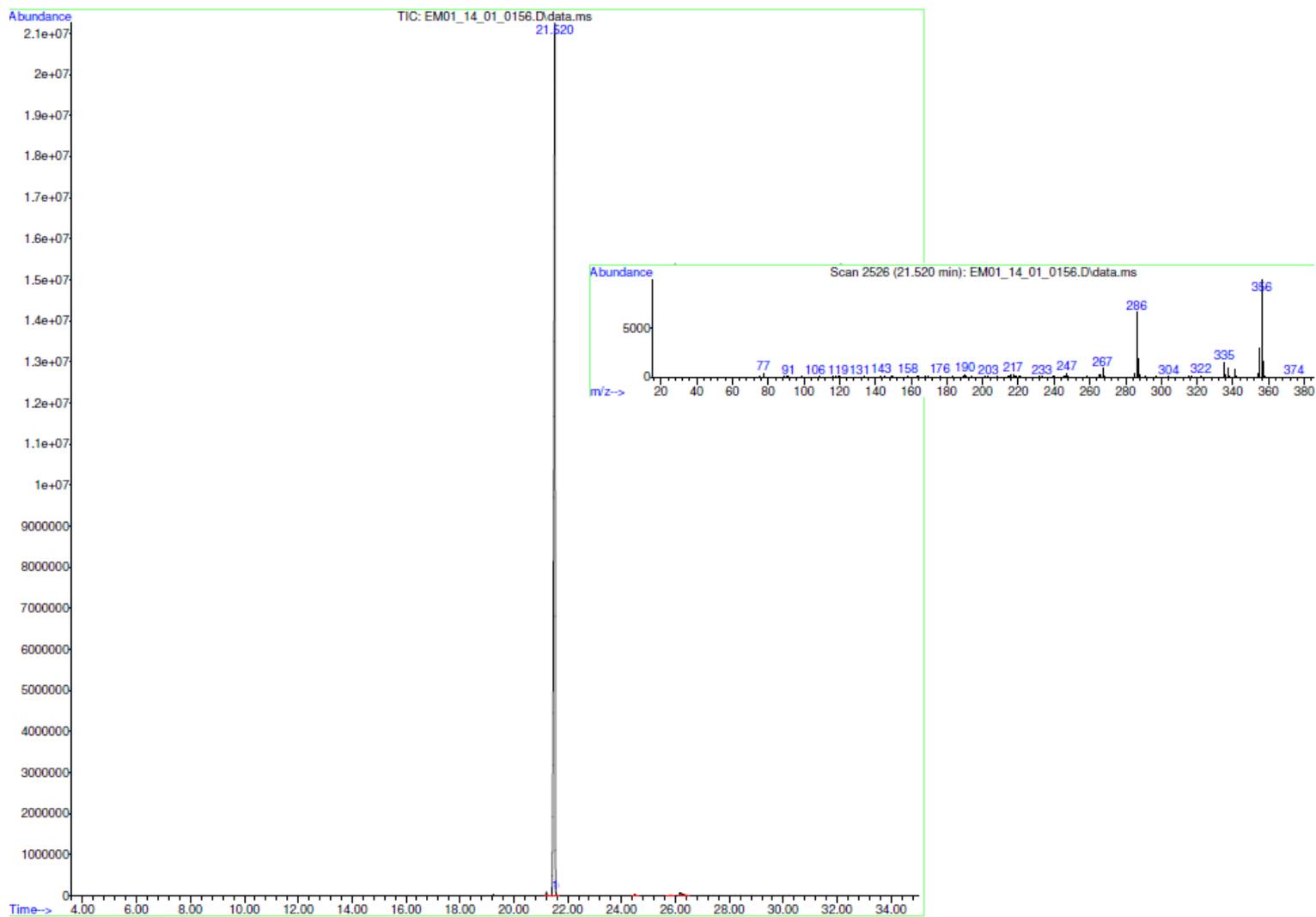
Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz
Vice Presidência de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico
Programa de Desenvolvimento Tecnológico em Insumos para a Saúde
Rede de Plataformas Tecnológicas - RPT13B



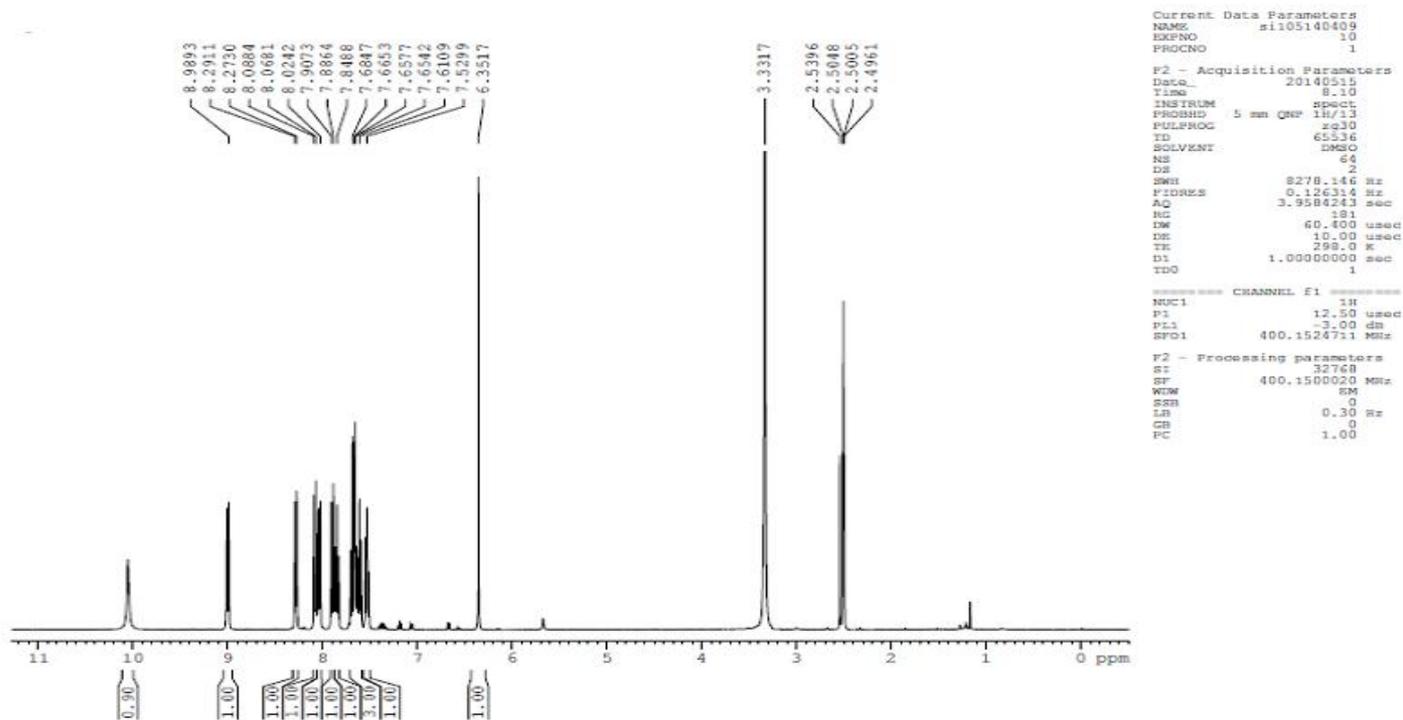
Amostra: *S51625 - PEME 41-14

Wed May 14 14:02:21 2014 (GMT-03:00)

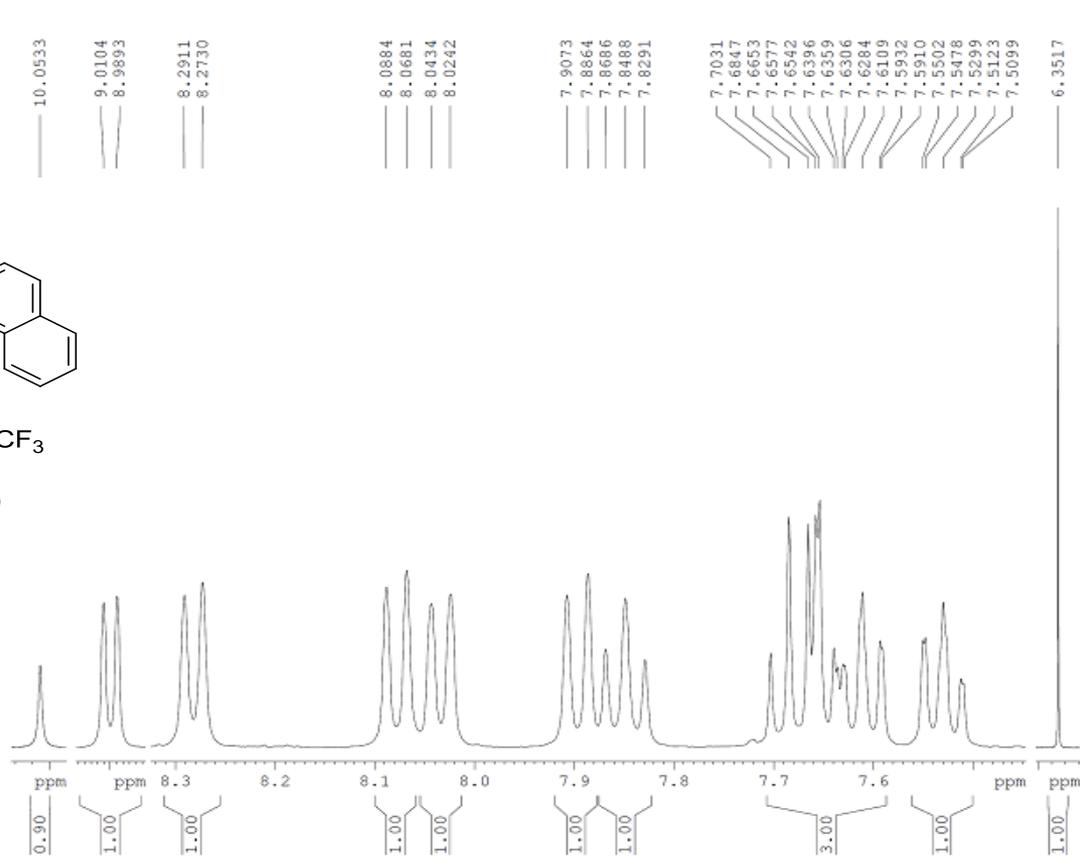
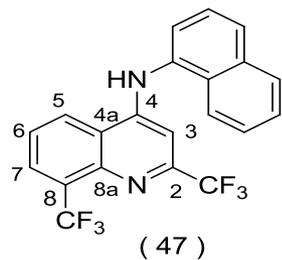
Espectro 48: IV (MeOH) do composto (46).



Espectro 49: CG-EM (MeOH) do composto (46).



Espectro 50: RMN ¹H (400MHz-DMSO) do composto (47).



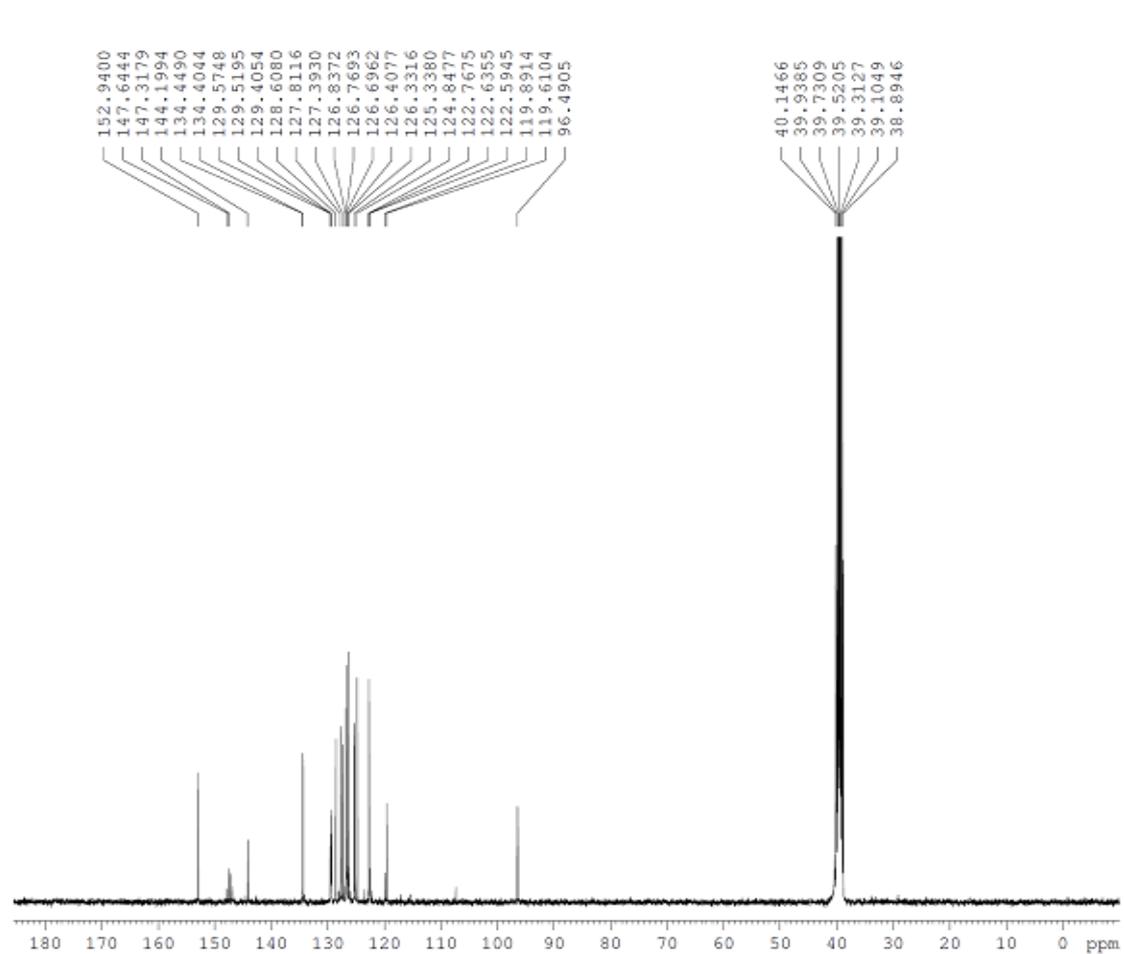
Current Data Parameters
NAME s1105140409
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20140515
Time 8.10
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm QNP 1H/13
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 64
DS 2
SMH 8278.146 Hz
FIDRES 0.126314 Hz
AQ 3.9584243 sec
RG 181
DW 60.400 usec
DE 10.00 usec
TE 298.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
F1 12.50 usec
PL1 -3.00 dB
SFO1 400.1524711 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1500020 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Espectro 51: RMN ¹H expandido (400MHz-DMSO) do composto (47).



```

Current Data Parameters
NAME      sl105140409
EXPNO    11
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140514
Time     16.07
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  DMSO
NS       32768
DS       0
SWH      23980.814 Hz
FIDRES   0.731836 Hz
AQ       0.6832628 sec
RG       16384
DW       20.850 usec
DE       6.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    0.89999999 sec
TD0      1

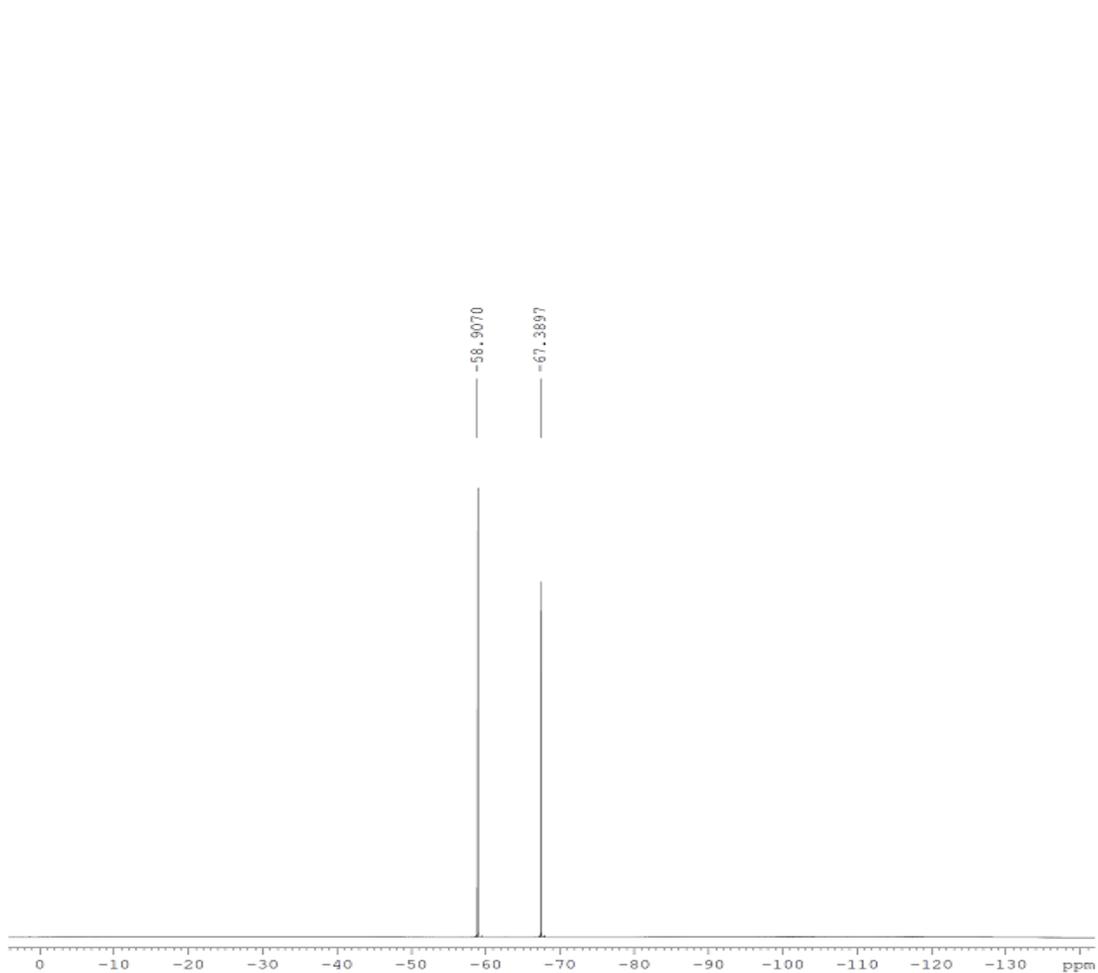
----- CHANNEL f1 -----
NUC1     13C
P1       7.25 usec
PL1      -4.00 dB
SFO1     100.6278593 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    80.00 usec
PL2      -3.00 dB
PL12     13.48 dB
PL13     15.00 dB
SFO2     400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI       16384
SF       100.6178471 MHz
MDM      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```

Espectro 52: RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (47).



```

Current Data Parameters
NAME          s1105140409
EXPNO         12
PROCNO        1

F2 - Acquisition Parameters
Date_         20140515
Time          8.23
INSTRUM       spect
PROBHD        5 mm QNP 1H/13
PULPROG       zgpg30
ID            65536
SOLVENT       DMSO
NS            64
DS            0
SWH           75187.969 Hz
FIDRES        1.147277 Hz
AQ           0.4358644 sec
RG           812.7
DW           6.650 usec
DE           6.00 usec
TE           298.0 K
D1           1.00000000 sec
d11          0.03000000 sec
d12          0.00002000 sec
TD0          1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          19F
P1           15.00 usec
PL1          -4.00 dB
SFO1         376.4832865 MHz

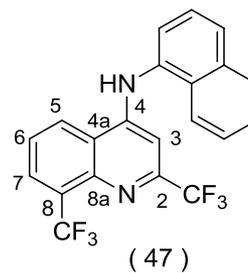
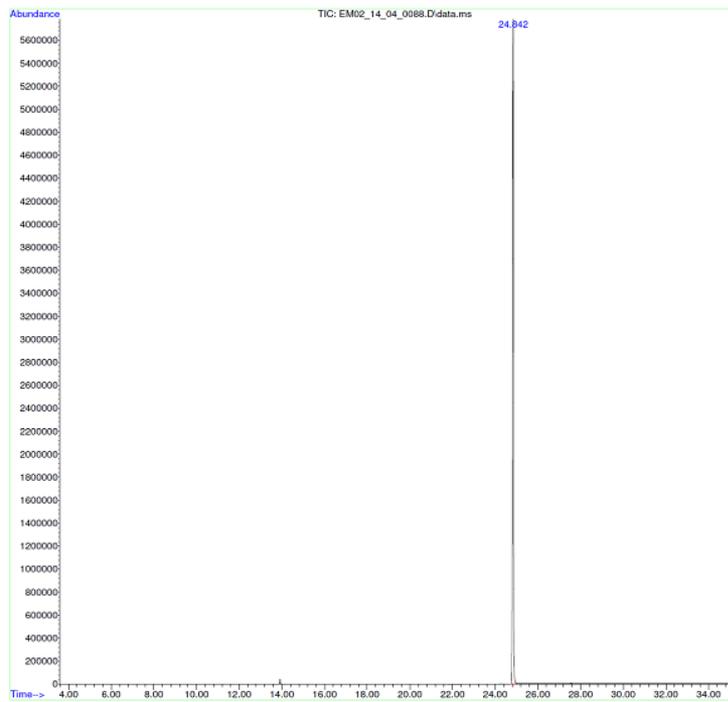
===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2        80.00 usec
PL2          -3.00 dB
PL12         13.48 dB
SFO2         400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI            32768
SF           376.5171730 MHz
WDW           EM
SSB           0
LB           1.00 Hz
GB           0
PC           1.00

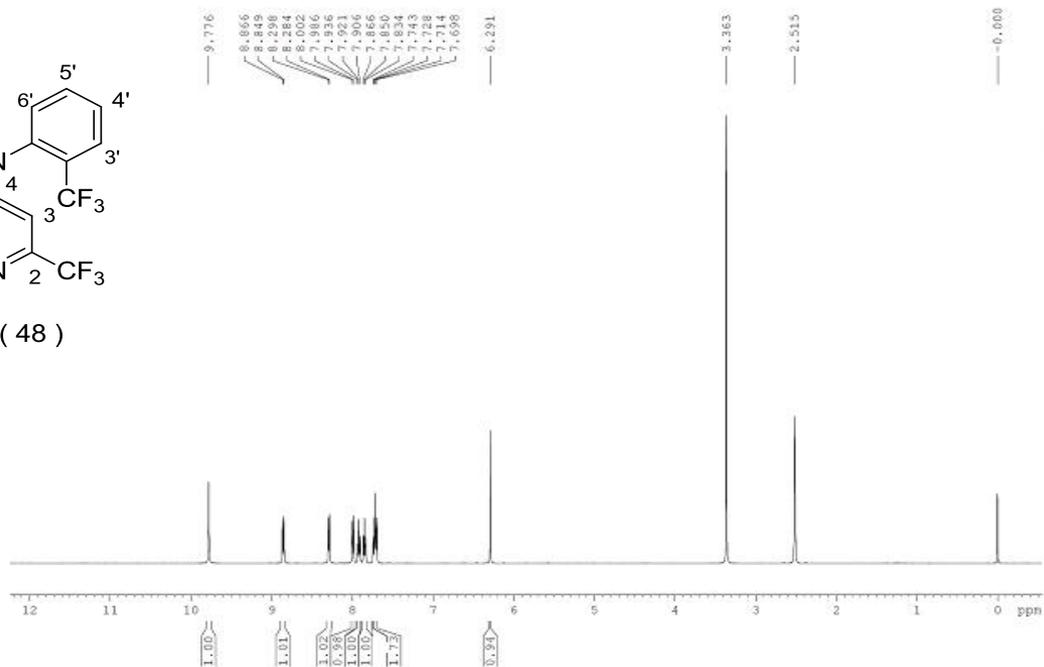
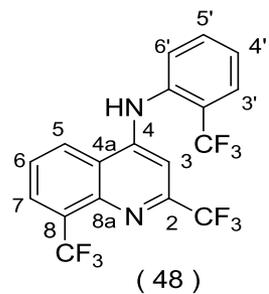
```

Espectro 53: RMN ¹⁹F (376MHz-DMSO) do composto (47).

Data Path : D:\Backup dos Sistemas\CG-EM-02\04_ABRIL_14\
Data File : EM02_14_04_0088.D
Acq On : 29 Apr 2014 3:53
Operator : Rafella Cruz
Sample : PEME 68-14 C
Misc :
ALS Vial : 10 Sample Multiplier: 1
Search Libraries: C:\Database\WILEY275.L Minimum Quality: 0
Unknown Spectrum: Apex
Integration Events: Chemstation Integrator - autoint1.e



Espectro 54: CG-EM (MeOH) do composto (47).

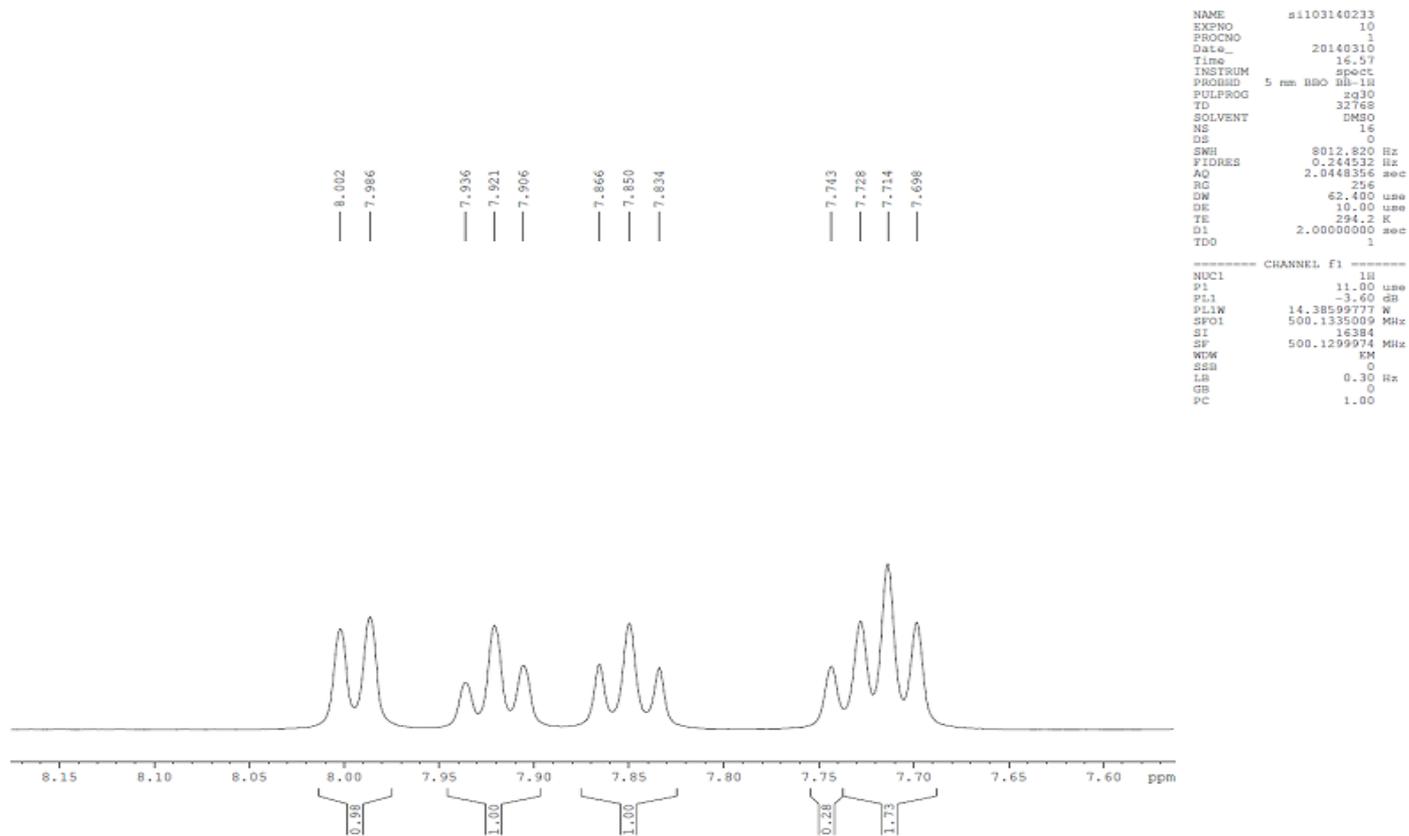


```

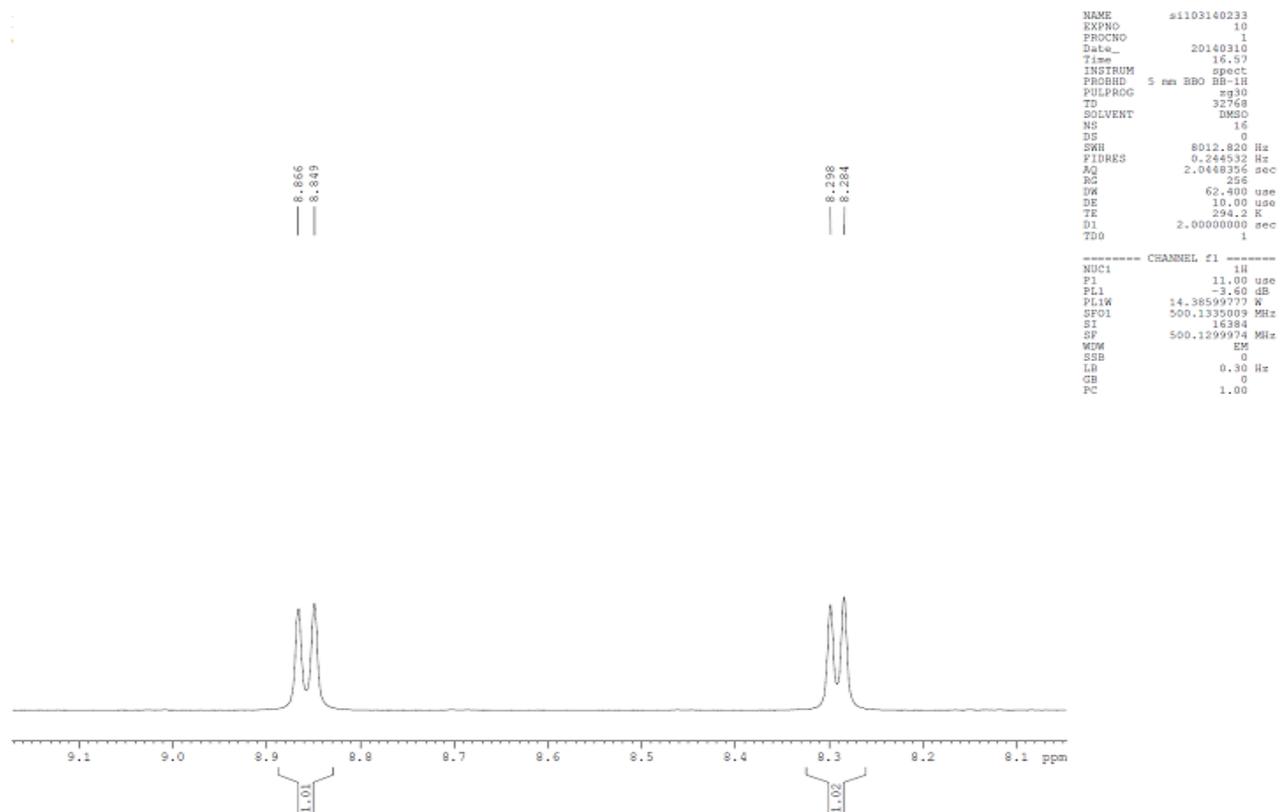
NAME      s1103140233
EXPNO     10
PROCNO    1
Date_     20140710
Time      16.57
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm BBO BB-1H
PULPROG   zg30
TD         32768
SOLVENT   DMSO
MS         16
DS         0
SFO1      500.129974 MHz
AQ         2.0448356 sec
RG         256
DM         62.400 use
DE         10.00 use
TE         294.2 K
D1         2.0000000 sec
TDO        1
----- CHANNEL f1 -----
NUC1       1H
P1         11.00 use
PL1        -3.80 dB
PL1W       14.3858977 W
SFO1       500.129974 MHz
ST         16384
SF         500.129974 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```

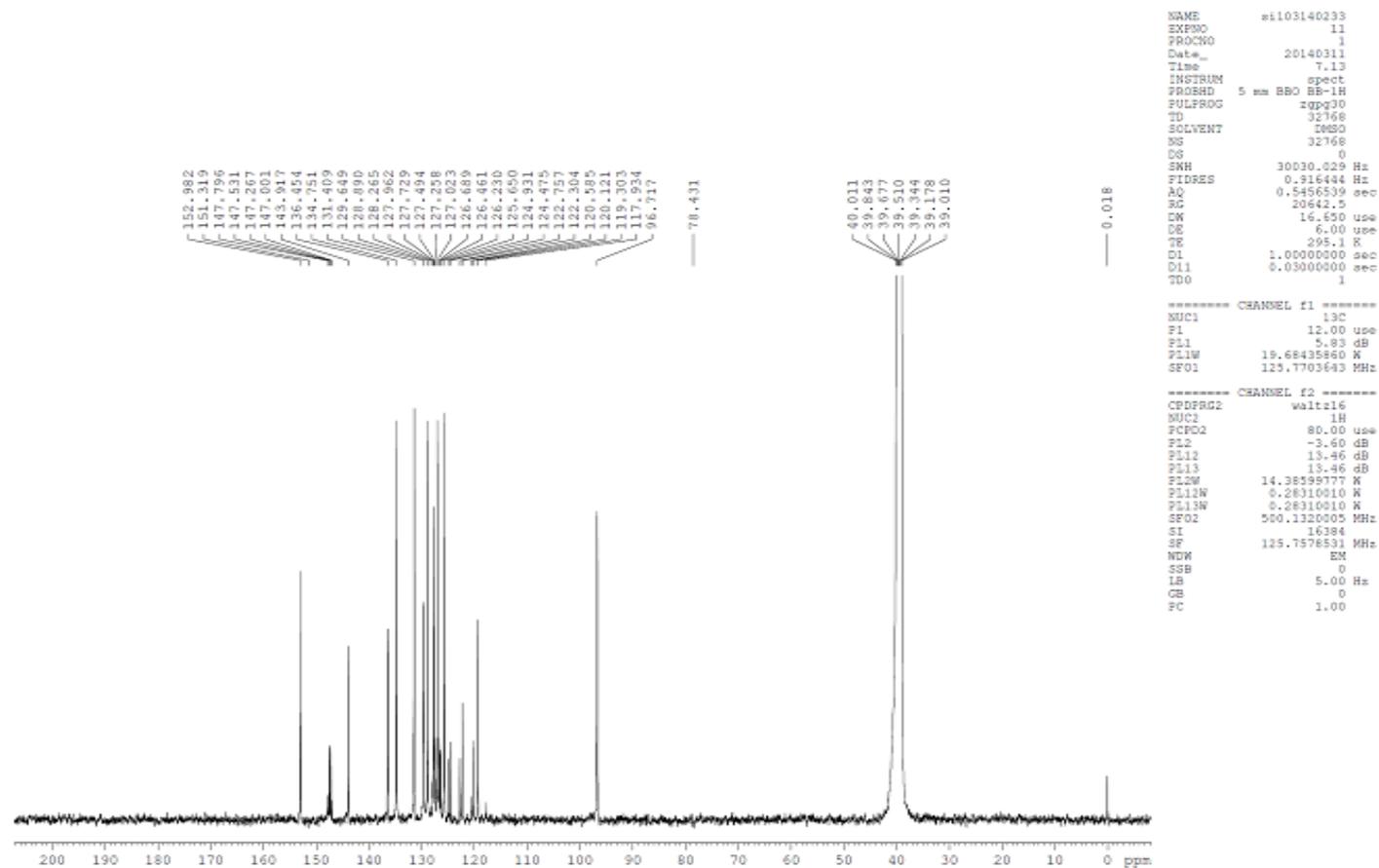
Espectro 55: RMN ¹H (500MHz-DMSO) do composto (48).



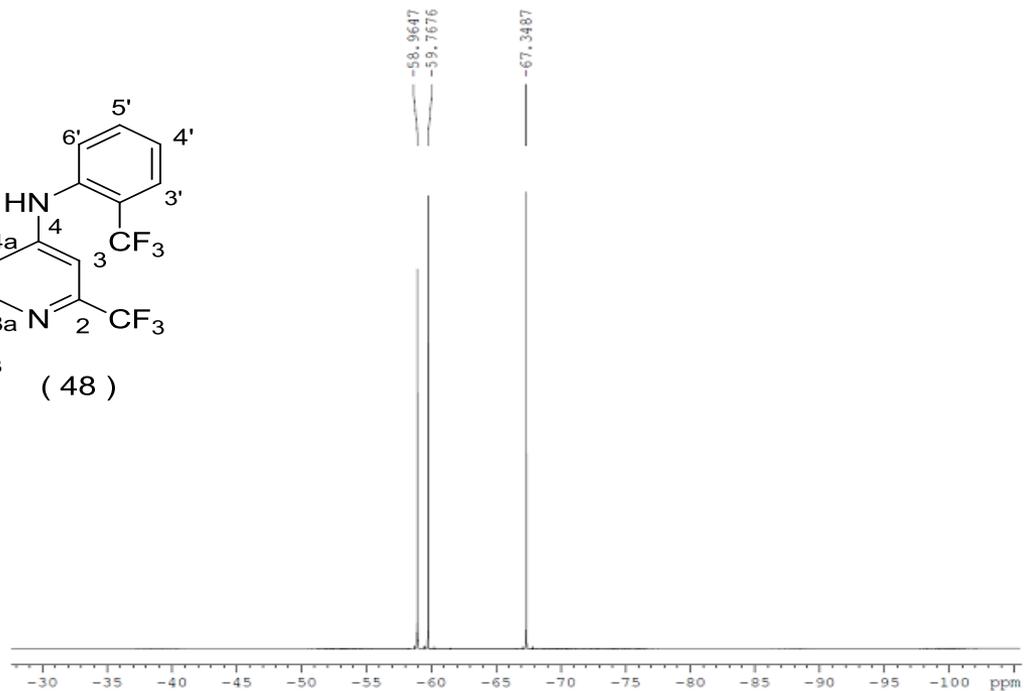
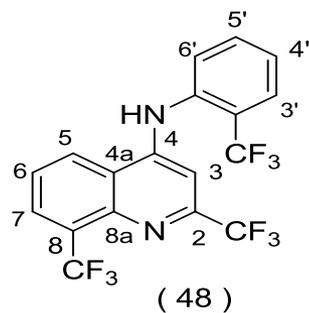
Espectro 56: RMN ^1H expandido(500MHz-DMSO) do composto (**48**).



Espectro 57: RMN ^1H expandido continuação (500MHz-DMSO) do composto (48).



Espectro 58: RMN ^{13}C (500MHz-DMSO) do composto (48).



```

Current Data Parameters
NAME      si103140233
EXPNO     12
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20140311
Time      8.47
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zgpg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         128
DS         0
SWH        75187.969 Hz
FIDRES     1.147277 Hz
AQ         0.4358644 sec
RG         574.7
DM         6.650 usec
DE         6.00 usec
TE         295.6 K
D1         1.00000000 sec
d11        0.03000000 sec
d12        0.00002000 sec
TD0        1

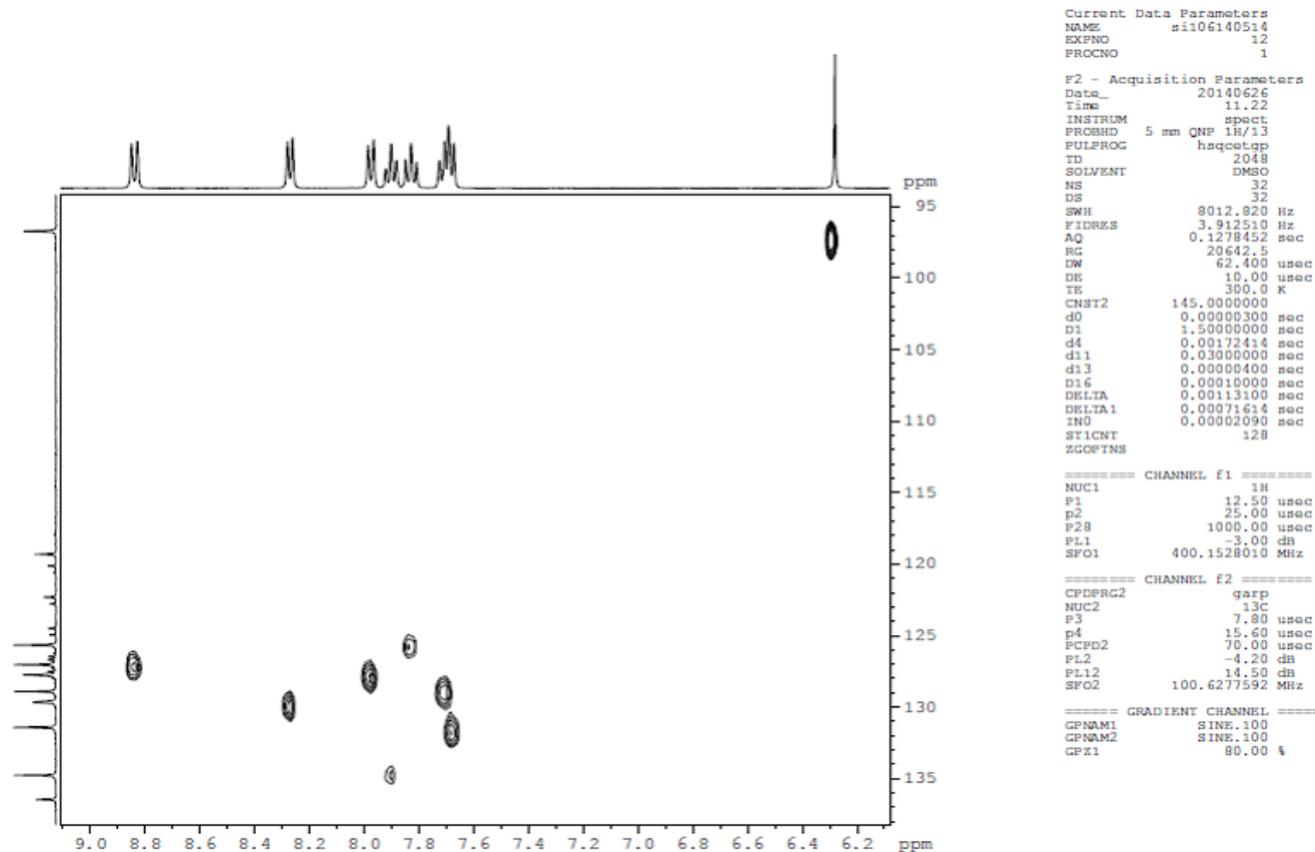
----- CHANNEL f1 -----
NUC1       19F
P1         15.00 usec
PL1        -4.00 dB
SFO1       376.4832865 MHz

----- CHANNEL f2 -----
CPDPRG2    waltz16
NUC2       1H
PCPD2      80.00 usec
PL2        -3.00 dB
PL12       13.48 dB
SFO2       400.1516006 MHz

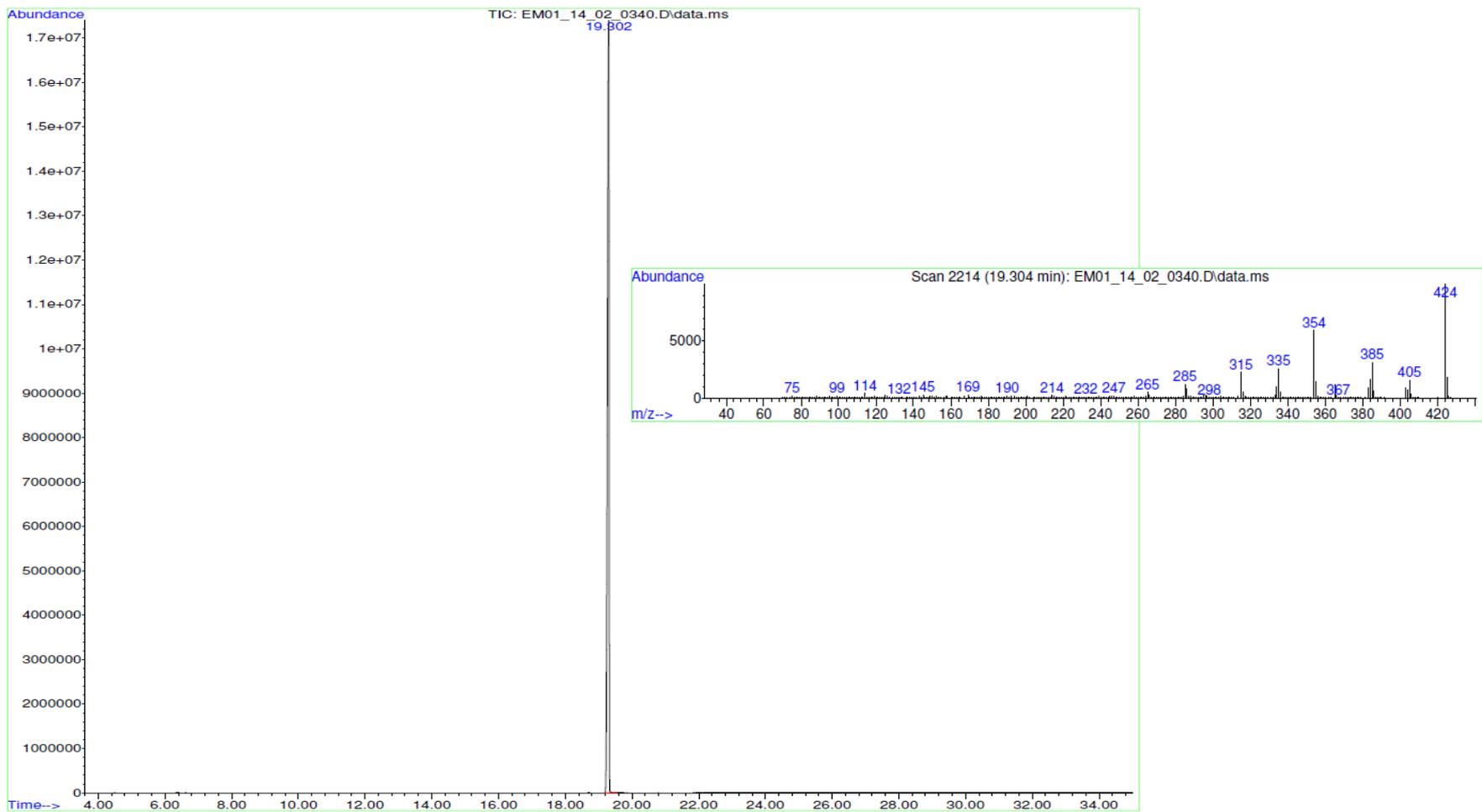
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         376.5171730 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         1.00 Hz
GB         0
PC         1.00

```

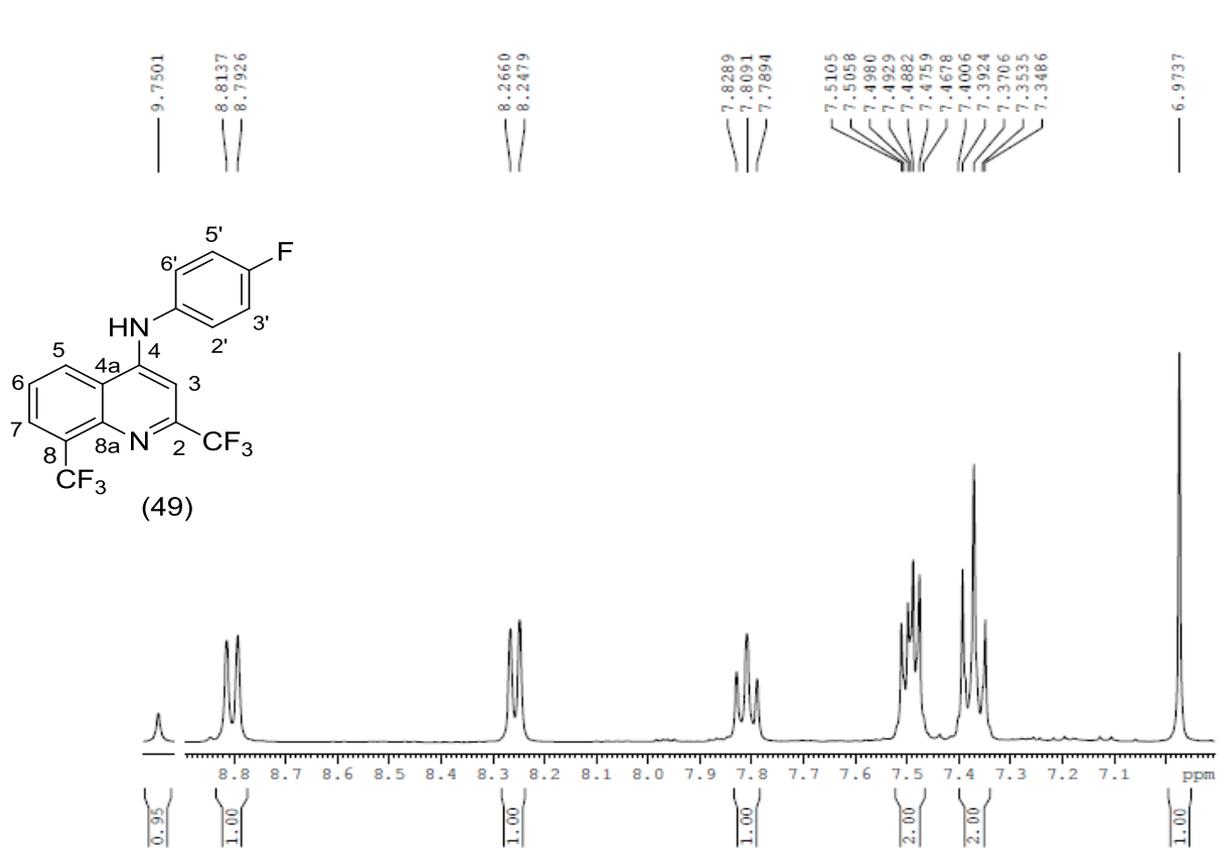
Espectro 59: RMN ¹⁹F (376 MHz-DMSO) do composto (48).



Espectro 60: HSQC (DMSO) do composto (48).



Espectro 61: CG-EM (MeOH) do composto (48).



```

Current Data Parameters
NAME      si109130983
EXPNO     10
PROCNO    1

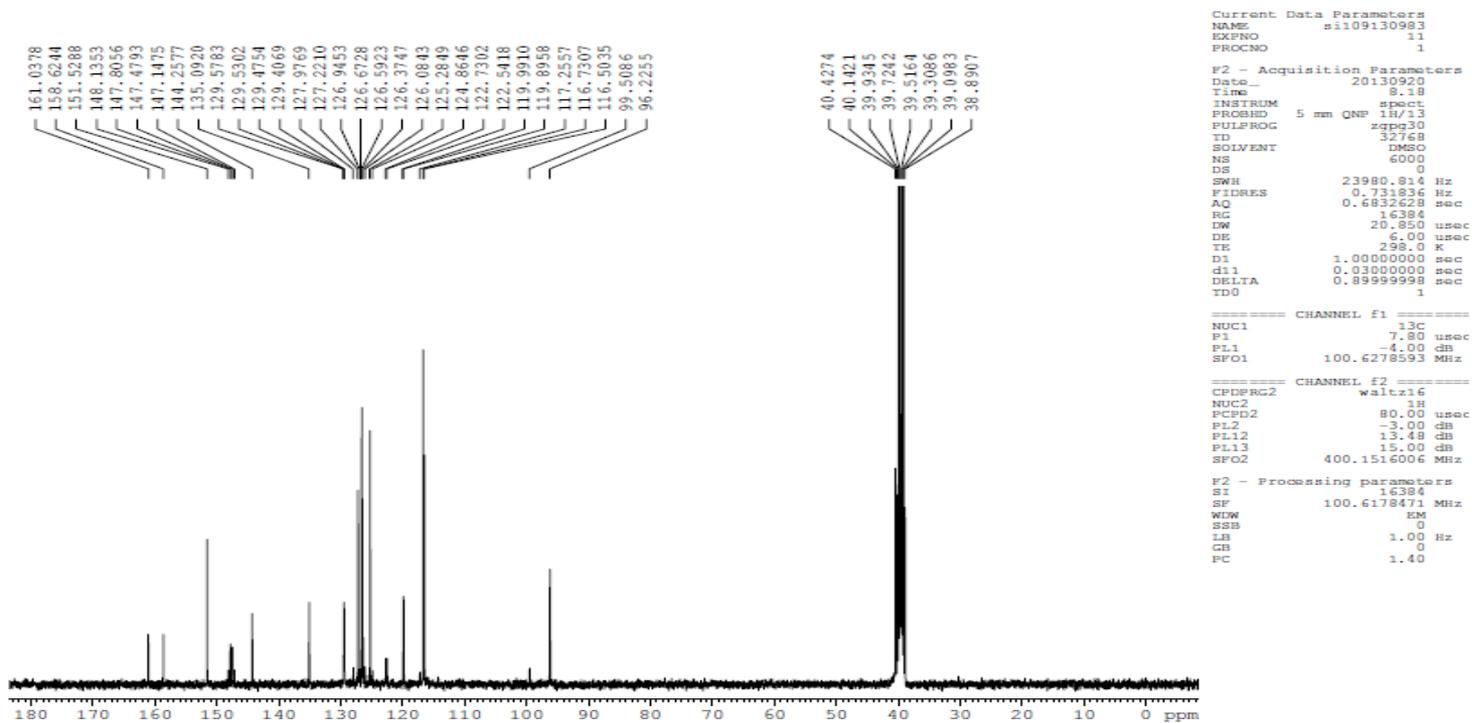
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20130920
Time      11.19
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         64
DS         2
SWH        8278.146 Hz
FIDRES     0.126314 Hz
AQ         3.9584243 sec
RG         161.3
DW         60.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.0000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         12.50 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1524711 MHz

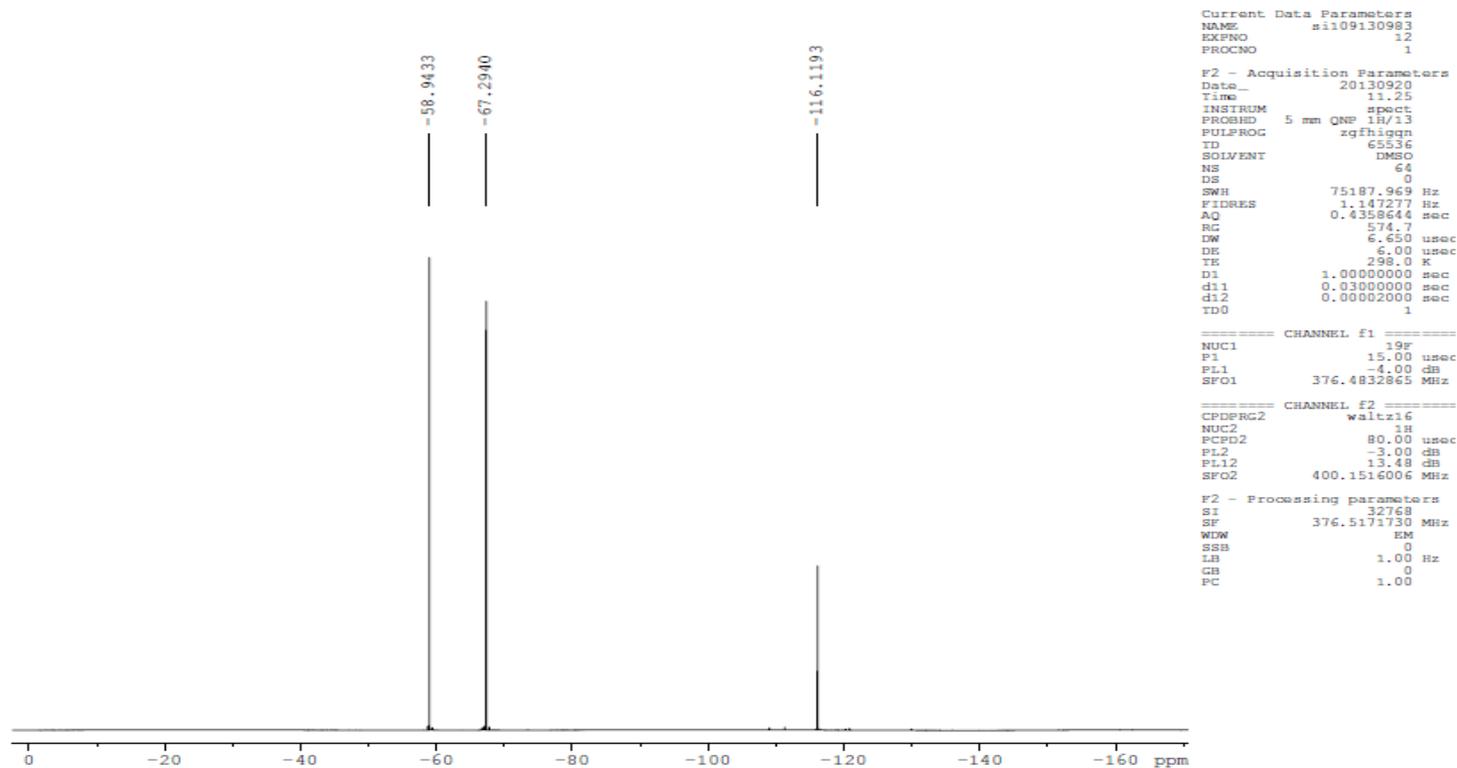
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.1499932 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```

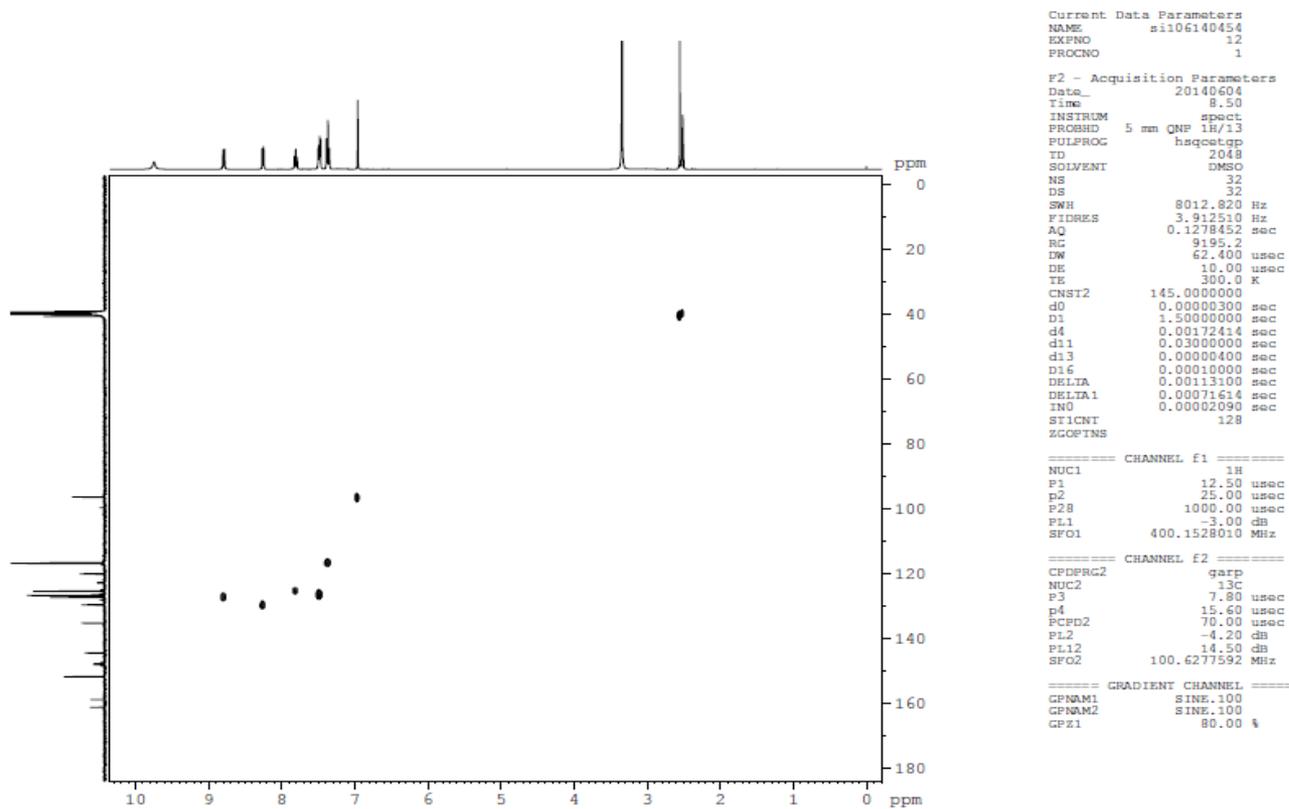
Espectro 62: RMN ¹H (400MHz-DMSO) do composto (49).



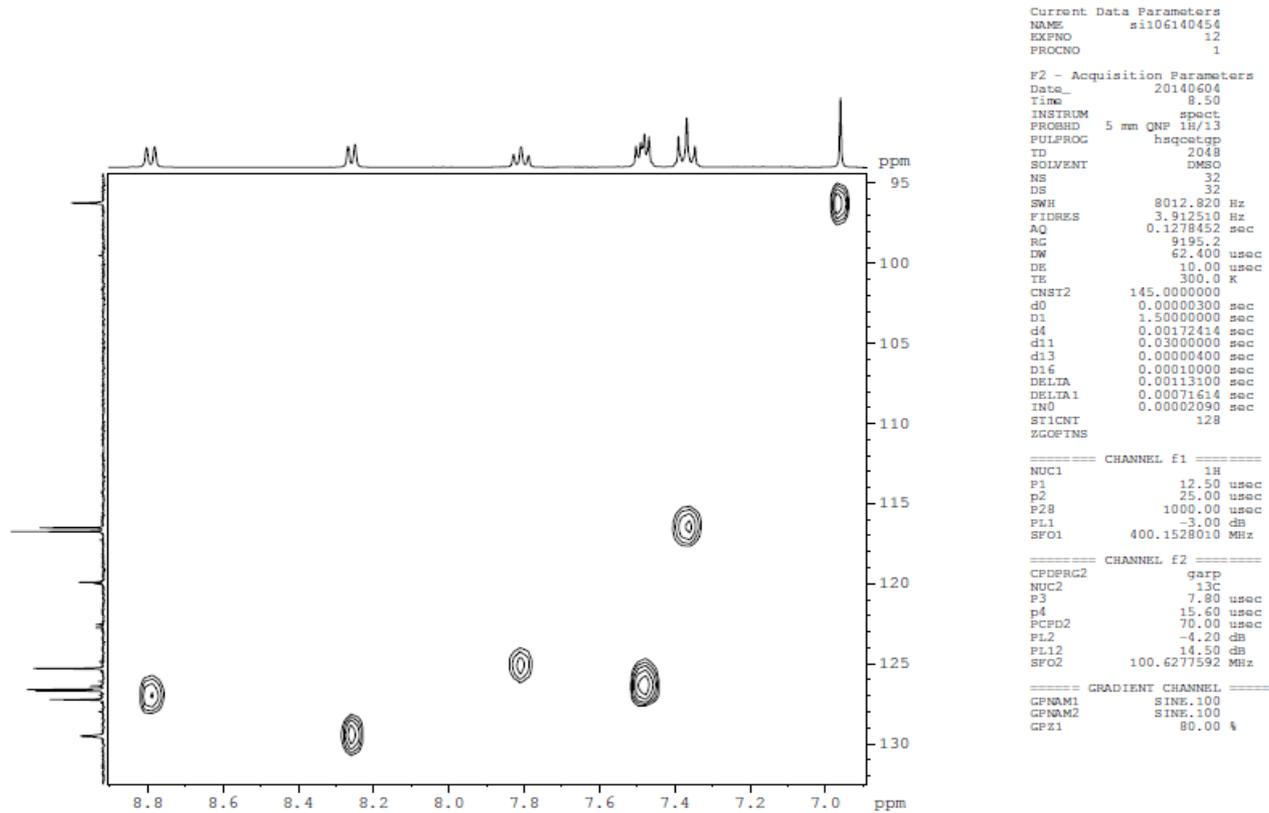
Espectro 63: RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (49).



Espectro 64: RMN ^{19}F (376 MHz-DMSO) do composto (49).

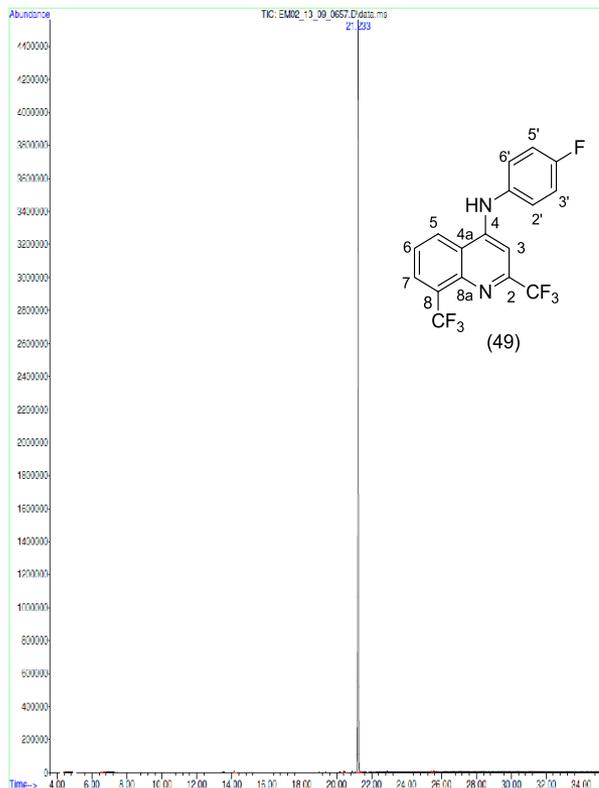


Espectro 65: HSQC (DMSO) do composto (49).

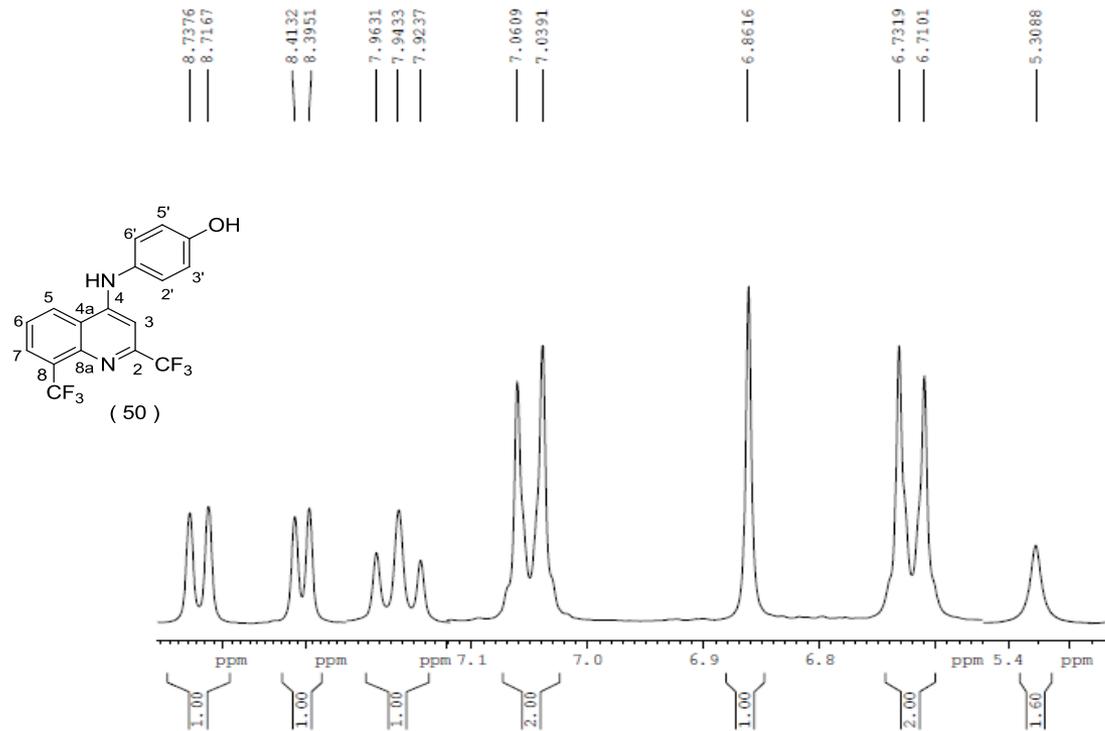


Espectro 66: HSQC (DMSO) do composto **(49)**.

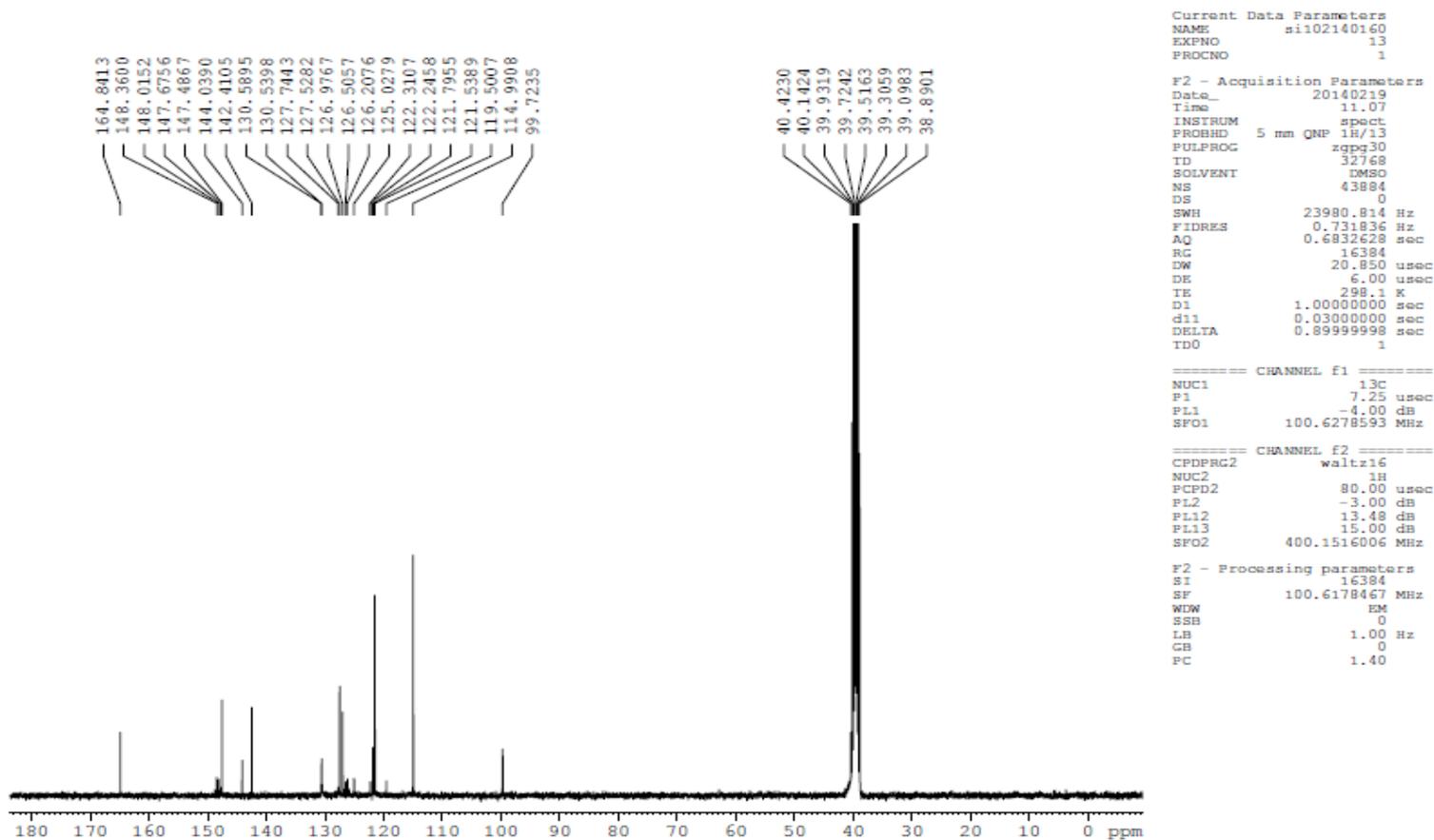
Data Path : D:\Backup dos Sistemas\CG-EM-02\2013\09_SETEMBRO_13\
 Data File : EM02_13_09_0657.D
 Acq On : 11 Sep 2013 9:59
 Operator : Adella Belam
 Sample : FEME 24-13
 Misc :
 ALS Vial : 32 Sample Multiplier: 1
 Search Libraries: C:\Database\WILEY275.L Minimum Quality: 6
 Unknown Spectrum: Apex
 Integration Events: Chemstation Integrator autoint1.e



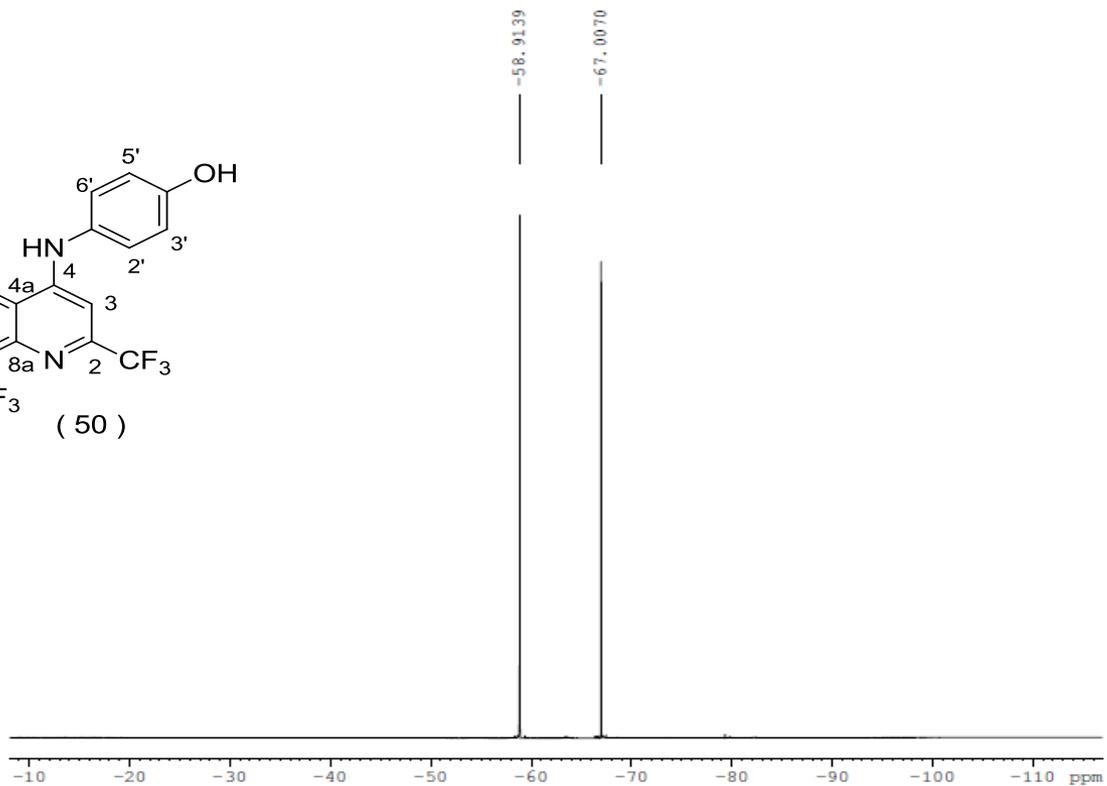
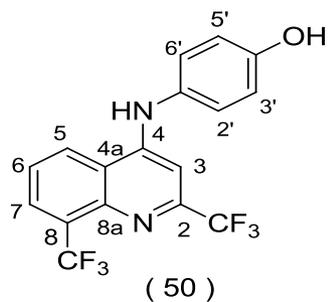
Espectro 67: CG-EM (MeOH) do composto (49).



Espectro 68: RMN ¹H expandido (400MHz-DMSO) do composto (50).



Espectro 69: RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (50).



```

Current Data Parameters
NAME      si102140160
EXPNO    12
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140218
Time     17.04
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgfhigqn
TD       65536
SOLVENT  DMSO
NS       128
DS       0
SWH      75187.969 Hz
FIDRES   1.147277 Hz
AQ       0.4358644 sec
RG       374.7
DW       6.650 usec
DE       6.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.0000000 sec
d11      0.0300000 sec
d12      0.0000200 sec
TD0      1

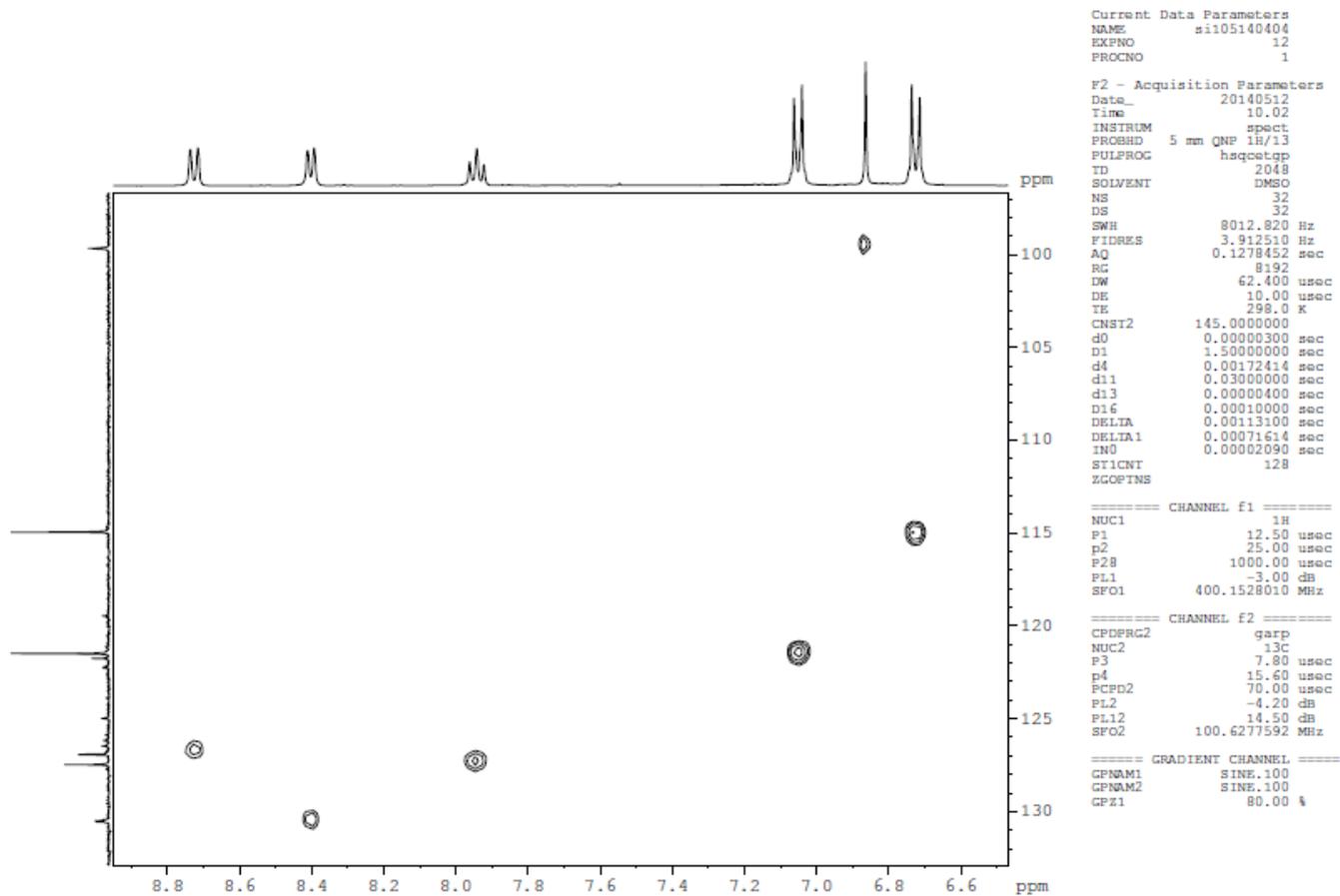
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     19F
P1       15.00 usec
PL1      -4.00 dB
SFO1     376.4832865 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    80.00 usec
PL2      -3.00 dB
PL12     13.48 dB
SFO2     400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       376.5171730 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.00

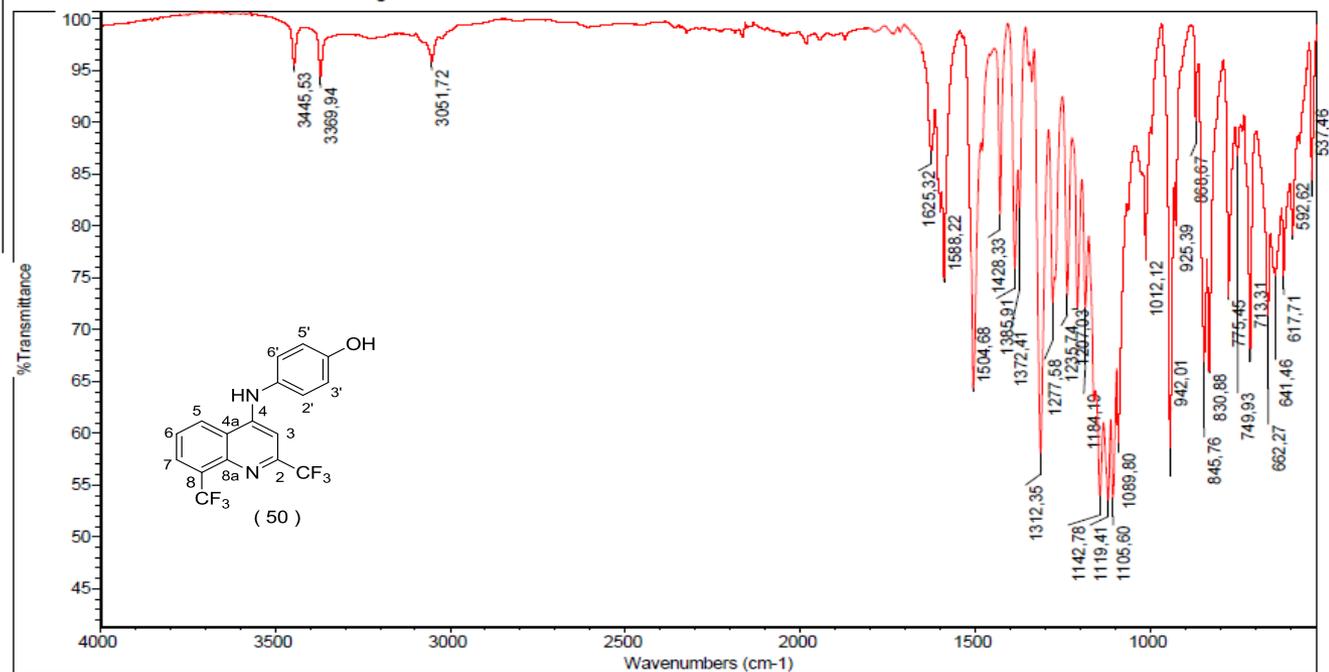
```

Espectro 70: RMN ¹⁹F (376MHz-DMSO) do composto (50).



Espectro 71: HSQC (DMSO) do composto (50).

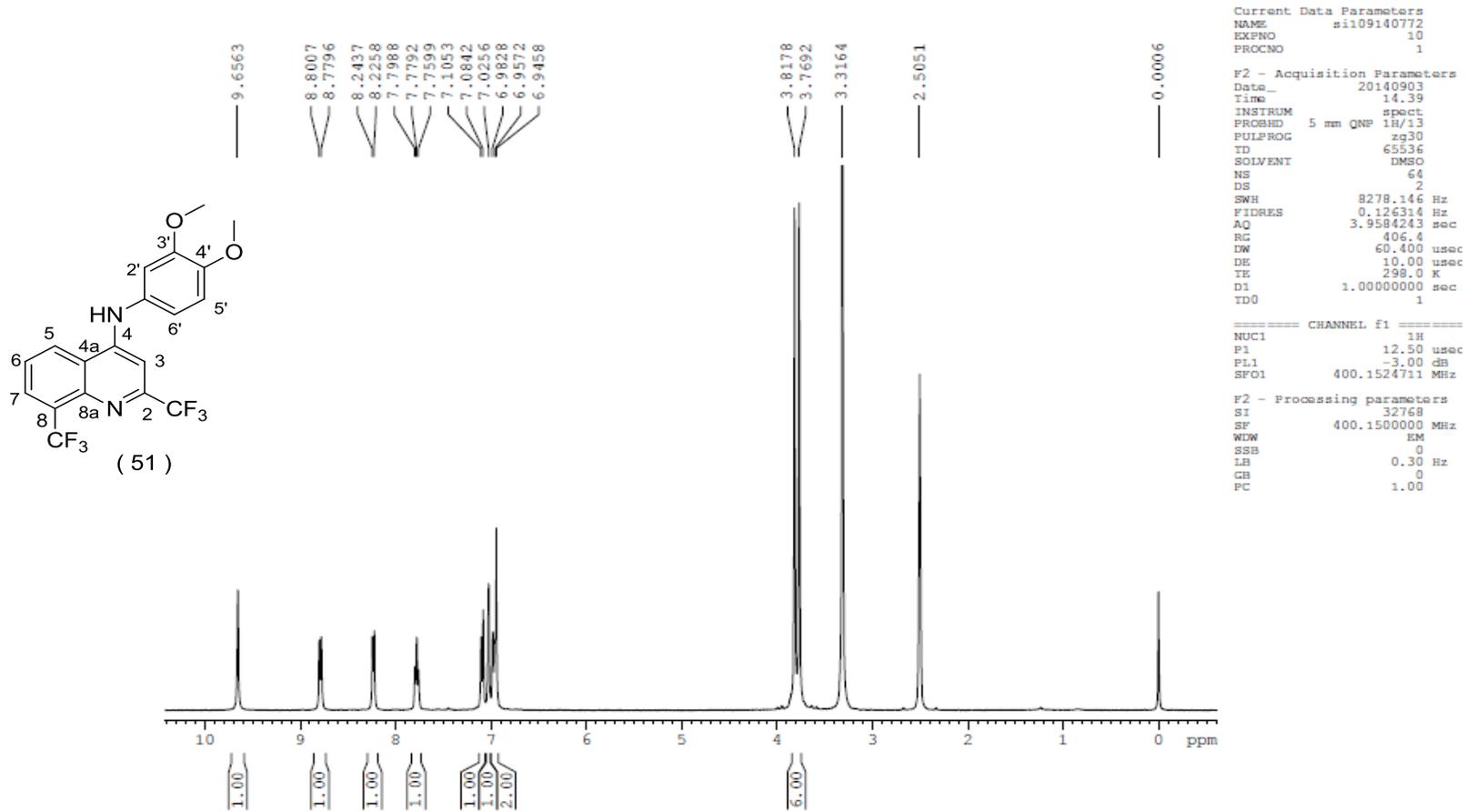
Ministério da Saúde - Fundação Oswaldo Cruz
Vice Presidência de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico
Programa de Desenvolvimento Tecnológico em Insumos para a Saúde
Rede de Plataformas Tecnológicas - RPT13B



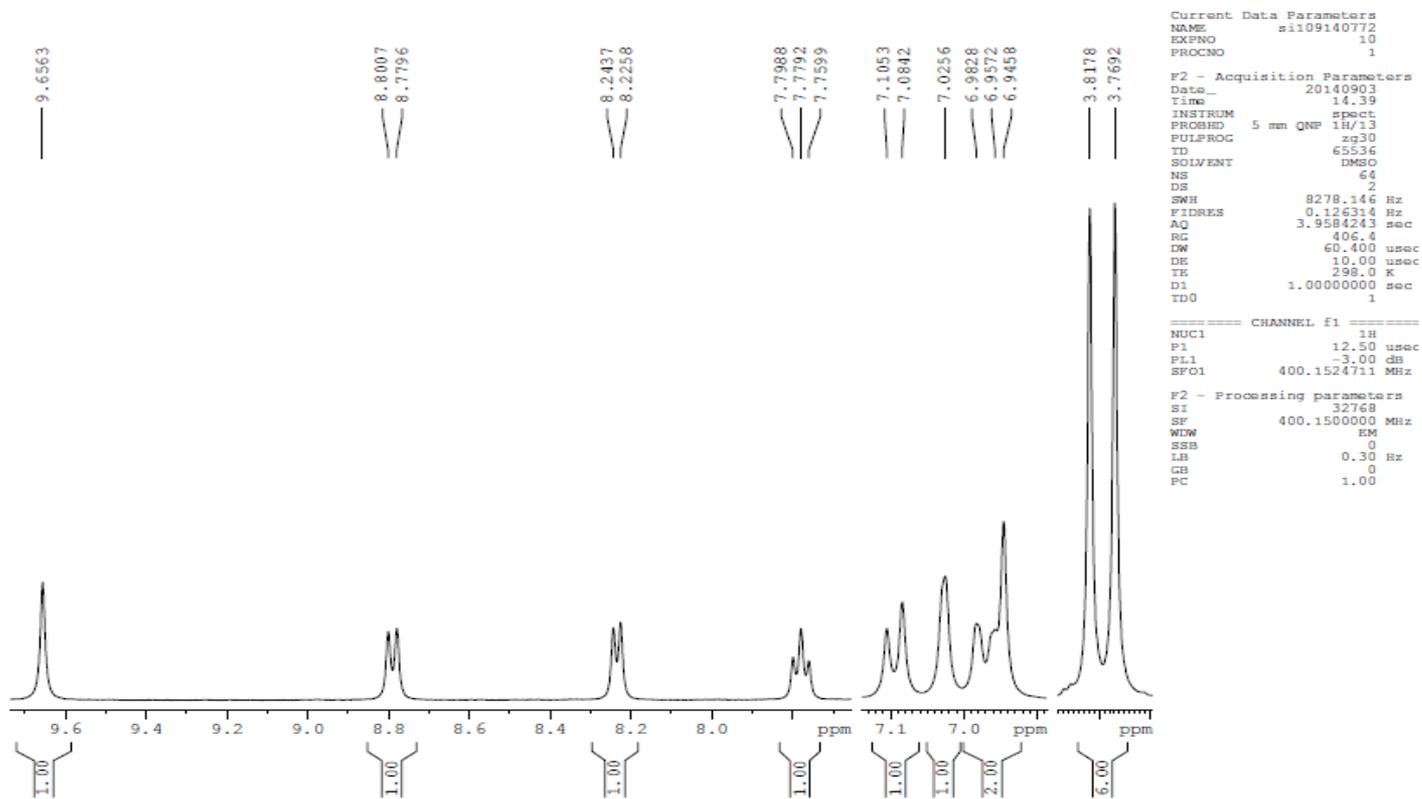
Amostra: *S47430 - PEME 18-13

Thu Jan 16 12:07:59 2014 (GMT-02:00)

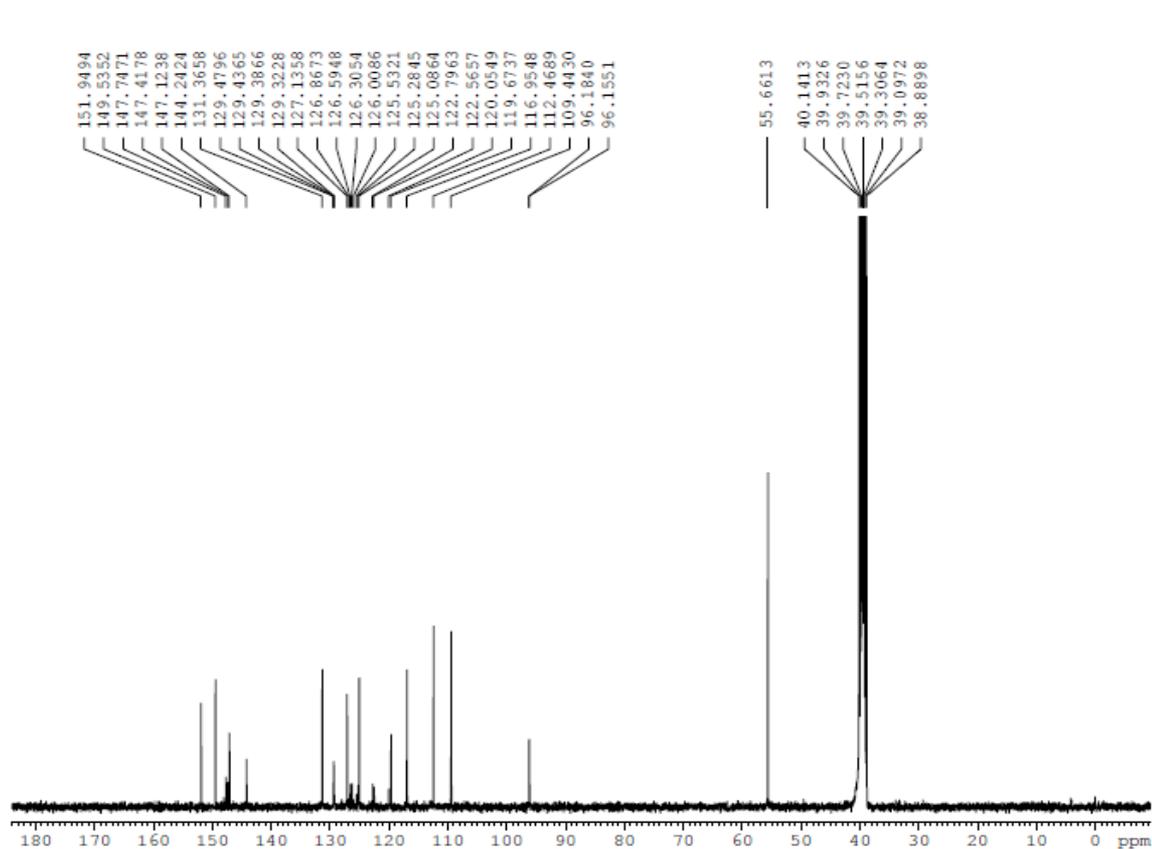
Espectro 72: IV (MeOH) do composto (50).



Espectro 73: RMN ¹H (400MHz-DMSO) do composto (51).



Espectro 74: RMN¹H (400MHz-DMSO) do composto (51).



```

Current Data Parameters
NAME      si109140772
EXPNO    11
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20140905
Time     11.06
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgpg30
TD       32768
SOLVENT  DMSO
NS       150200
DS       0
SWH      23980.814 Hz
FIDRES   0.731836 Hz
AQ       0.6832628 sec
RG       16384
DW       20.850 use
DE       6.00 use
TE       298.1 K
D1       1.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
DELTA    0.89999998 sec
TD0      1

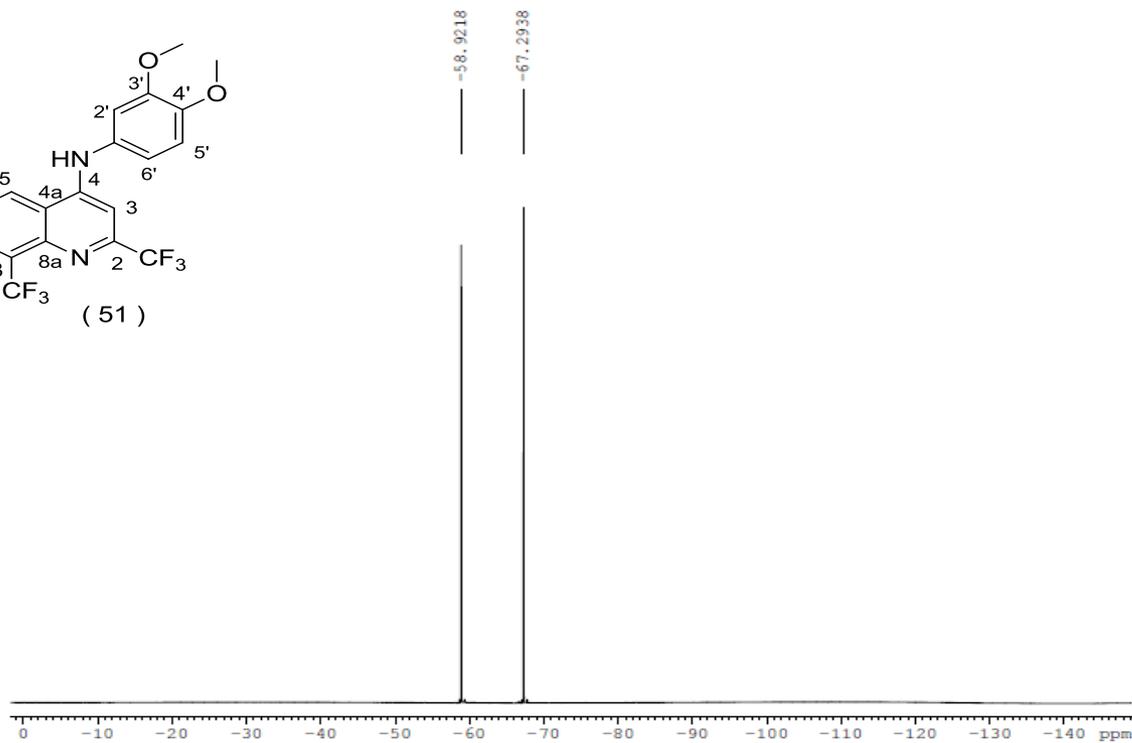
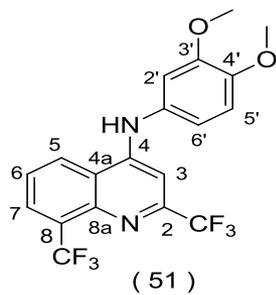
===== CHANNEL F1 =====
NUC1     13C
P1       7.25 use
PL1      -4.00 dB
SFO1     100.6278593 MHz

===== CHANNEL F2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    80.00 use
PL2      -3.00 dB
PL12     13.48 dB
PL13     15.00 dB
SFO2     400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI       16384
SF       100.6178485 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.40

```

Espectro 75: RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (51).



```

Current Data Parameters
NAME      si107140618
EXPNO    12
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Data_    20140730
Time     10.09
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm QNP 1H/13
PULPROG  zgfgqgn
TD       65536
SOLVENT  DMSO
NS       128
DS       0
SWH      75187.969 Hz
FIDRES   1.147277 Hz
AQ       0.4358644 sec
RG       574.7
LW       6.650 use
DE       6.00 use
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
d11      0.03000000 sec
d12      0.00002000 sec
TD0      1

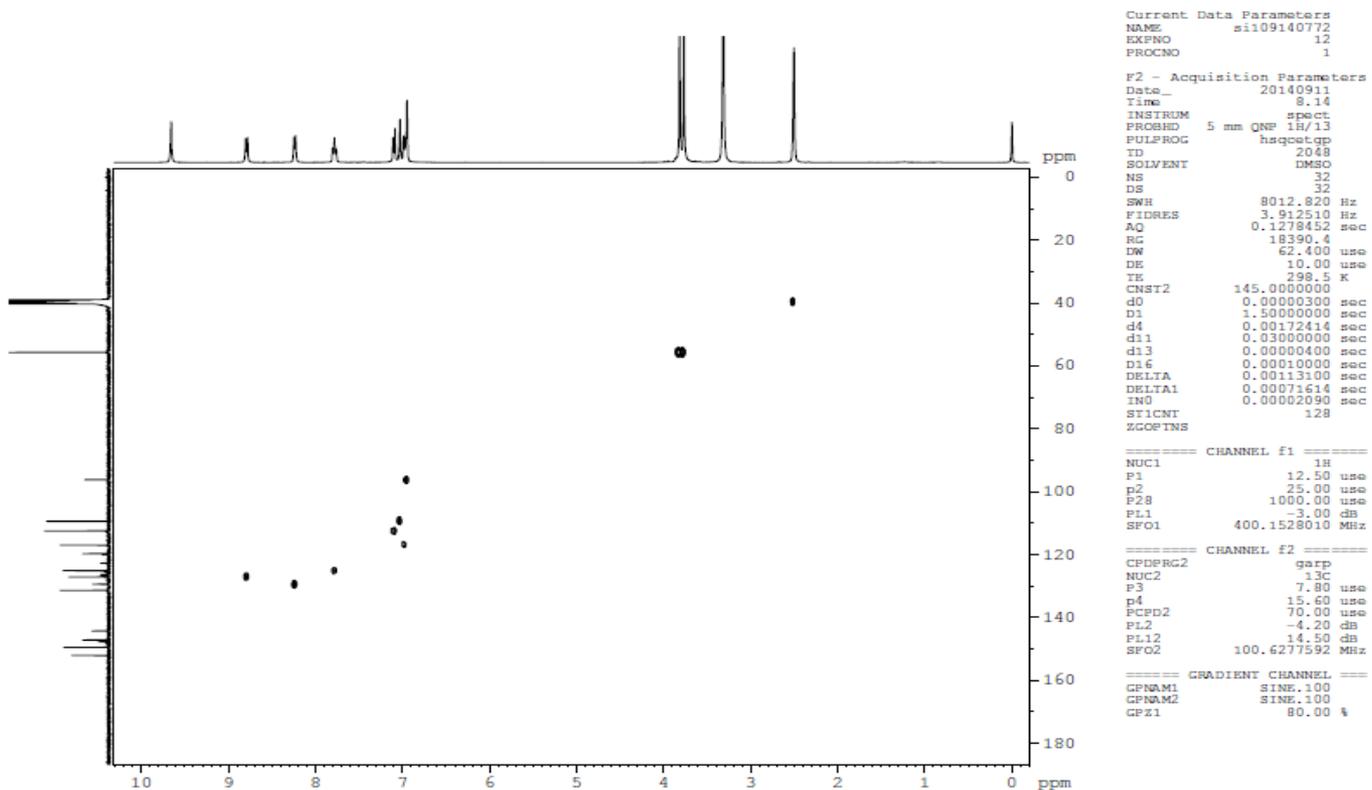
===== CHANNEL f1 =====
NUC1     19F
P1       15.00 use
PL1      -4.00 dB
SFO1     376.4832865 MHz

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2  waltz16
NUC2     1H
PCPD2    80.00 use
PL2      -3.00 dB
PL12     13.48 dB
SFO2     400.1516006 MHz

F2 - Processing parameters
SI       32768
SF       376.5171730 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       1.00 Hz
GB       0
PC       1.00

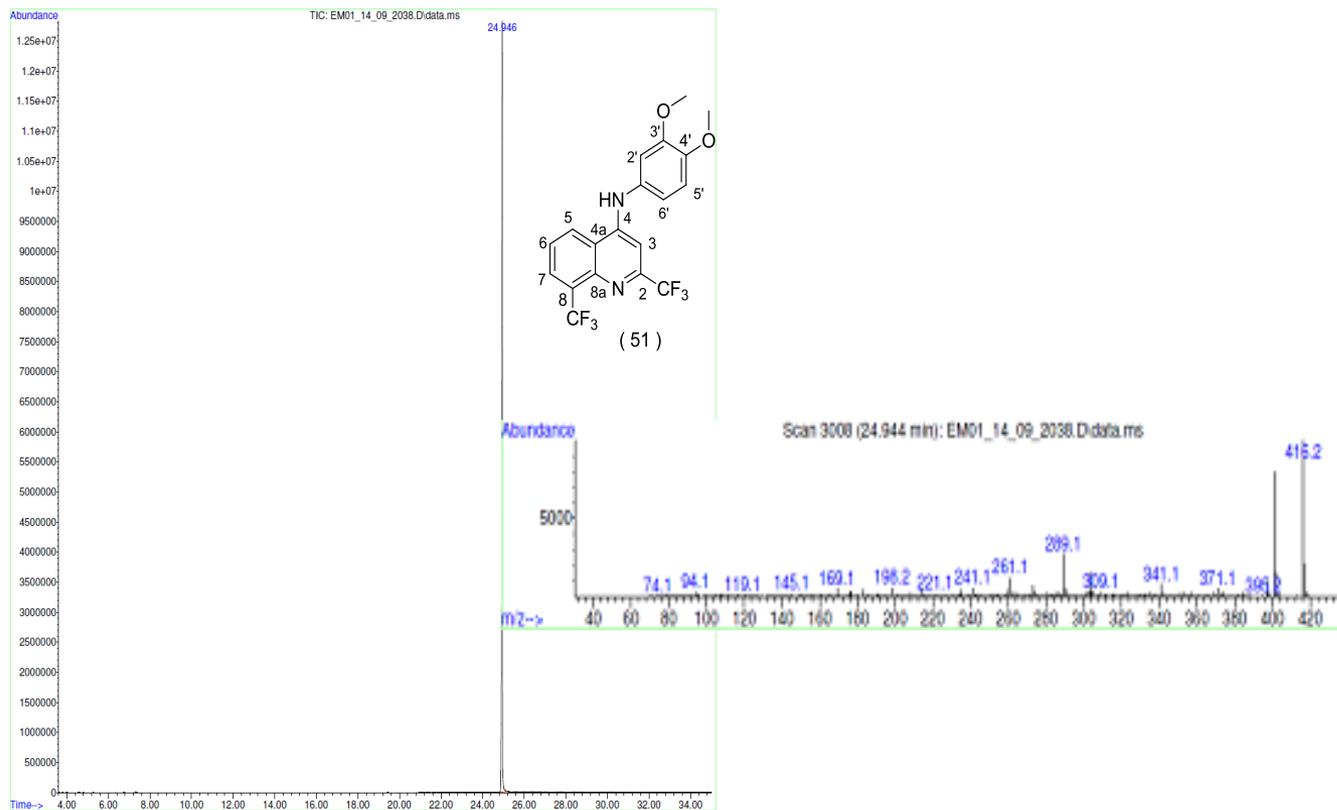
```

Espectro 76: RMN ^{19}F (376 MHz-DMSO) do composto (51).

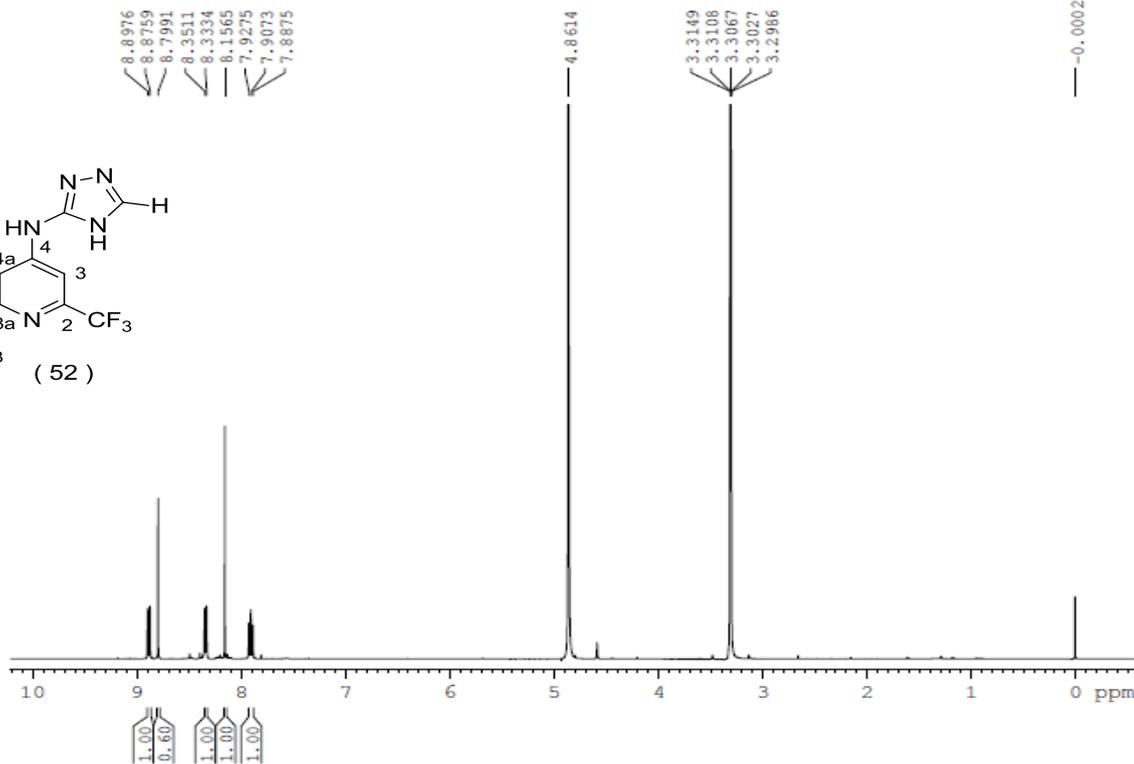
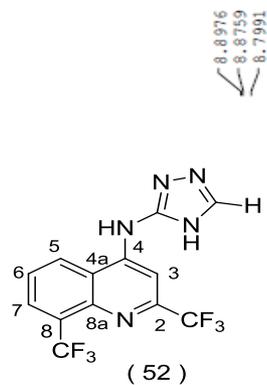


Espectro 77: HSQC (DMSO) do composto **(51)**.

Data Path : D:\Backup dos Sistemas\CG-EM-01\2014\09_SETEMBRO_14\
Data File : EM01_14_09_2038.D
Acq On : 1 Sep 2014 18:04
Operator : Rafaela / Virginia
Sample : FEME 57-14 A
Misc :
ALS Vial : 4 Sample Multiplier: 1
Search Libraries: C:\Database\WILEY275.L Minimum Quality: 0
Unknown Spectrum: Apex
Integration Events: ChemStation Integrator - autoint1.e



Espectro 78: CG-EM (MeOH) do composto (51).



```

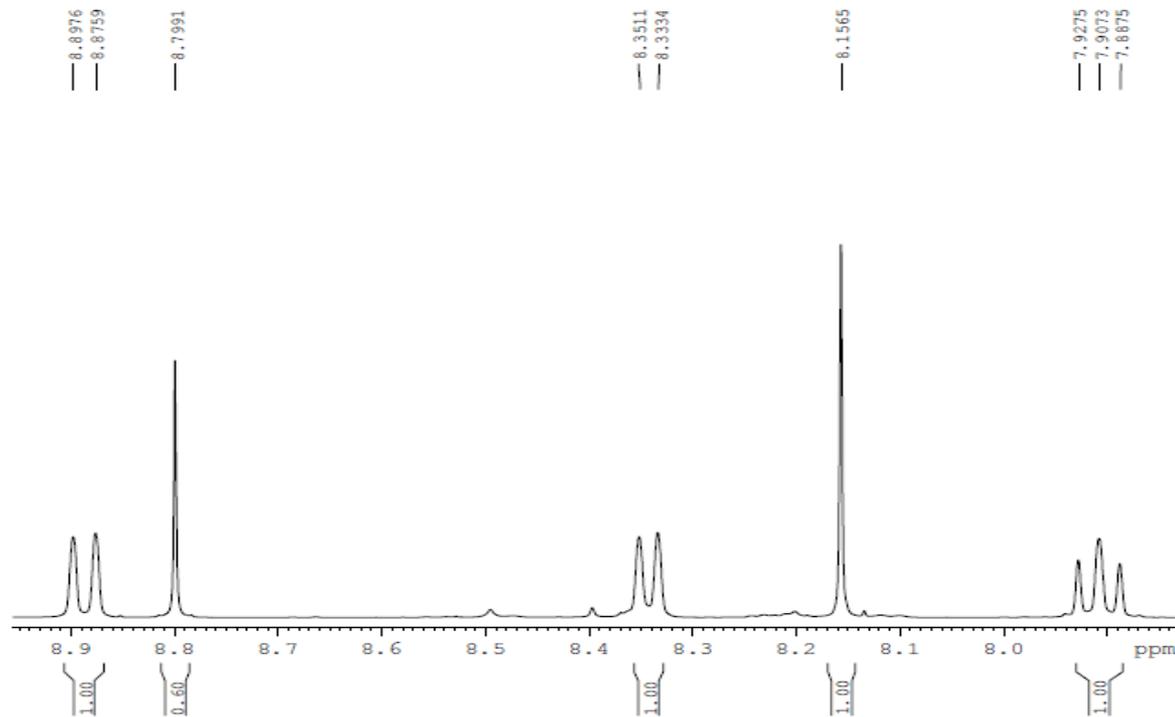
Current Data Parameters
NAME      sil09140870
EXPNO    10
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20141004
Time     22.34
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zg30
TD       65536
SOLVENT  MeOD
NS       32
DS       2
SWH      8012.820 Hz
FIDRES   0.122266 Hz
AQ       4.0894455 sec
RG       163.23
DW       62.400 usec
DE       10.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1    400.1524711 MHz
NUC1     1H
P1      12.00 usec
PLW1    7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI      65536
SF      400.1500090 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      0.30 Hz
CB      0
PC      1.00
  
```

Espectro 79: RMN ¹H (400MHz-DMSO) do composto (52).



```

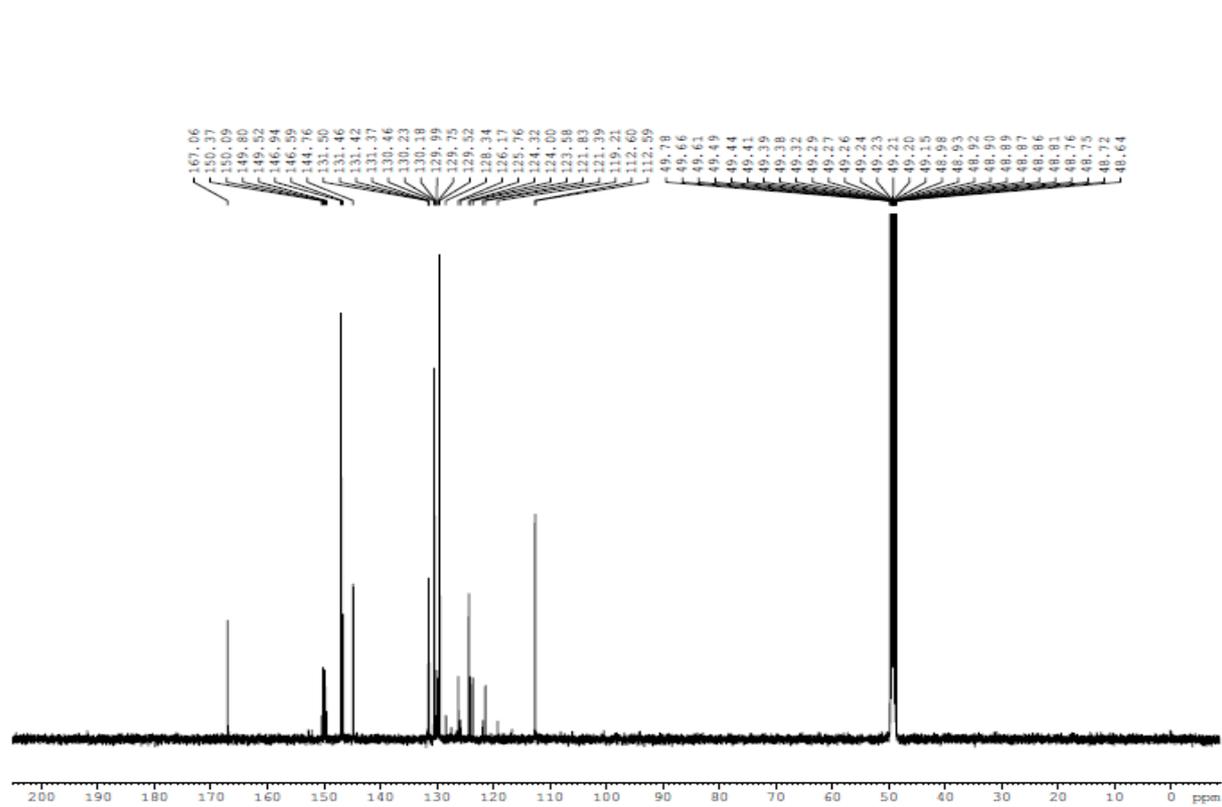
Current Data Parameters
NAME      s1109140870
EXPNO     10
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20141004
Time      22.34
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CFPBBO BB
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   MeOD
NS         32
DS         2
SWH        8012.820 Hz
FIDRES     0.122266 Hz
AQ         4.0894465 sec
RG         163.23
DW         62.400 usec
DE         10.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
TDO        1

===== CHANNEL f1 =====
SFO1      400.1524711 MHz
NUC1       1H
P1         12.00 usec
PLW1       7.30000019 W

F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         400.1500090 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00
  
```

Espectro 80: RMN ¹H expandido(400MHz-DMSO) do composto (52).



```

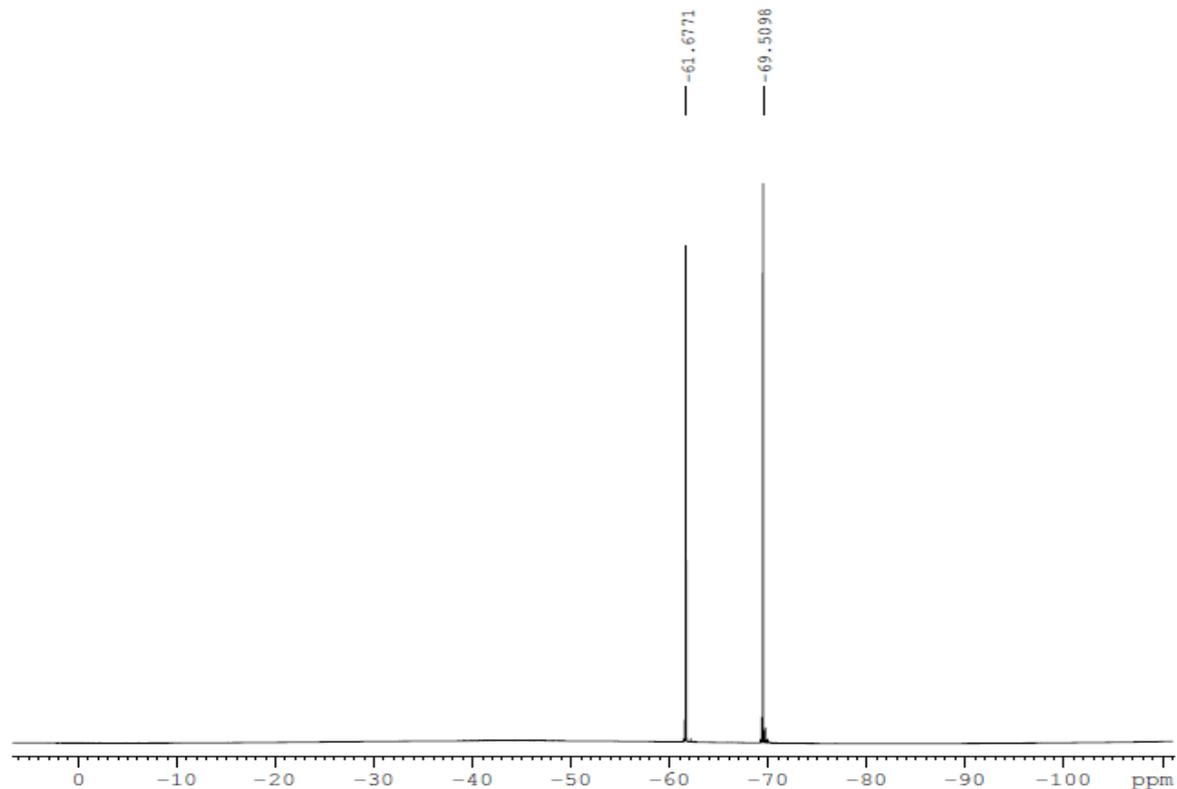
NAME          a110914087
EXPNO         1
PROCNO       1
Date_        2014092
Time         13.2
INSTRUM      spect
PROBHD       mm DUL 13c-1H
PULPROG      zgpg3
TD           3276
SOLVENT      Me2O
NS           6533
DS           1
SWH          30030.02
FIDRES      0.91644
AQ          0.545653
RG          3276
DW          16.65
DE          10.0
TE          294.
D1          2.0000000
D11         0.0300000
TD0

===== CHANNEL f1 =====
NUC1         13
P1           9.5
PL1          7.0
PL1W         15.0356168
SFO1         125.770364

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2     waltz16
NUC2         1
PCPD2       80.0
PL2         0.6
PL12        18.6
PL13        18.8
PL2W        5.4694042
PL12W       0.0854948
PL13W       0.0816469
SFO2        500.132000
SI          3276
SF          125.757593
WDW         2
SSB         1
LB          1.0
GB          1
PC          1.4

```

Espectro 81: RMN ¹³C (500MHz-DMSO) do composto (52).



```

Current Data Parameters
NAME      s1109140870
EXPNO     12
PROCNO    1

F2 - Acquisition Parameters
Date_     20141004
Time      22.39
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CFPBBO BB
PULPROG   zg30
TD         131072
SOLVENT   MeOD
NS         64
DS         4
SWH        75000.000 Hz
FIDRES     0.572205 Hz
AQ         0.8738133 sec
RG         32.29
DW         6.667 usec
DE         30.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

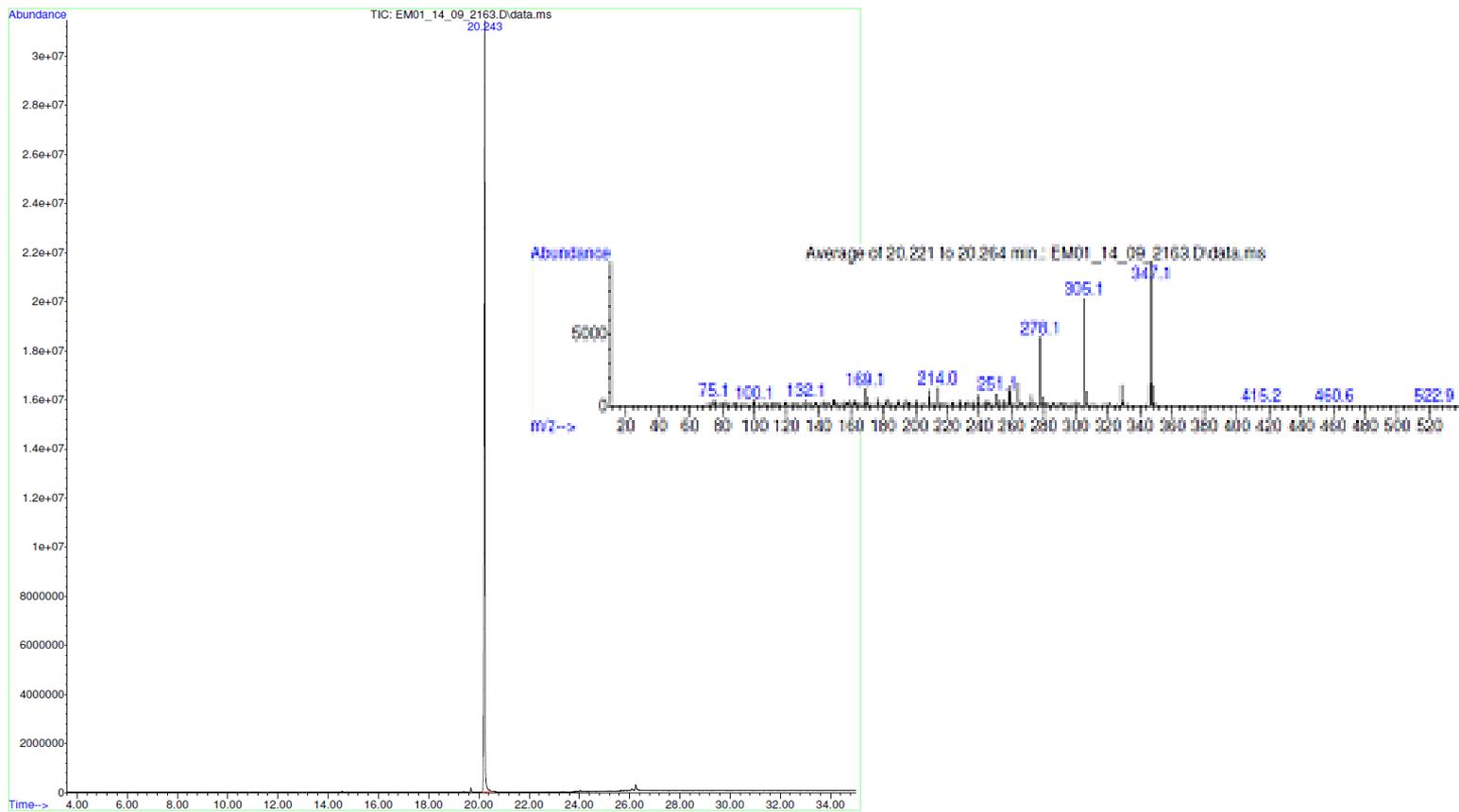
===== CHANNEL f1 =====
SFO1      376.4983591 MHz
NUC1       19F
P1         15.00 usec
PLW1       6.19999981 W

F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         376.5171850 MHz
WDW        RM
SSB        0
LB         2.00 Hz
GB         0
PC         1.00

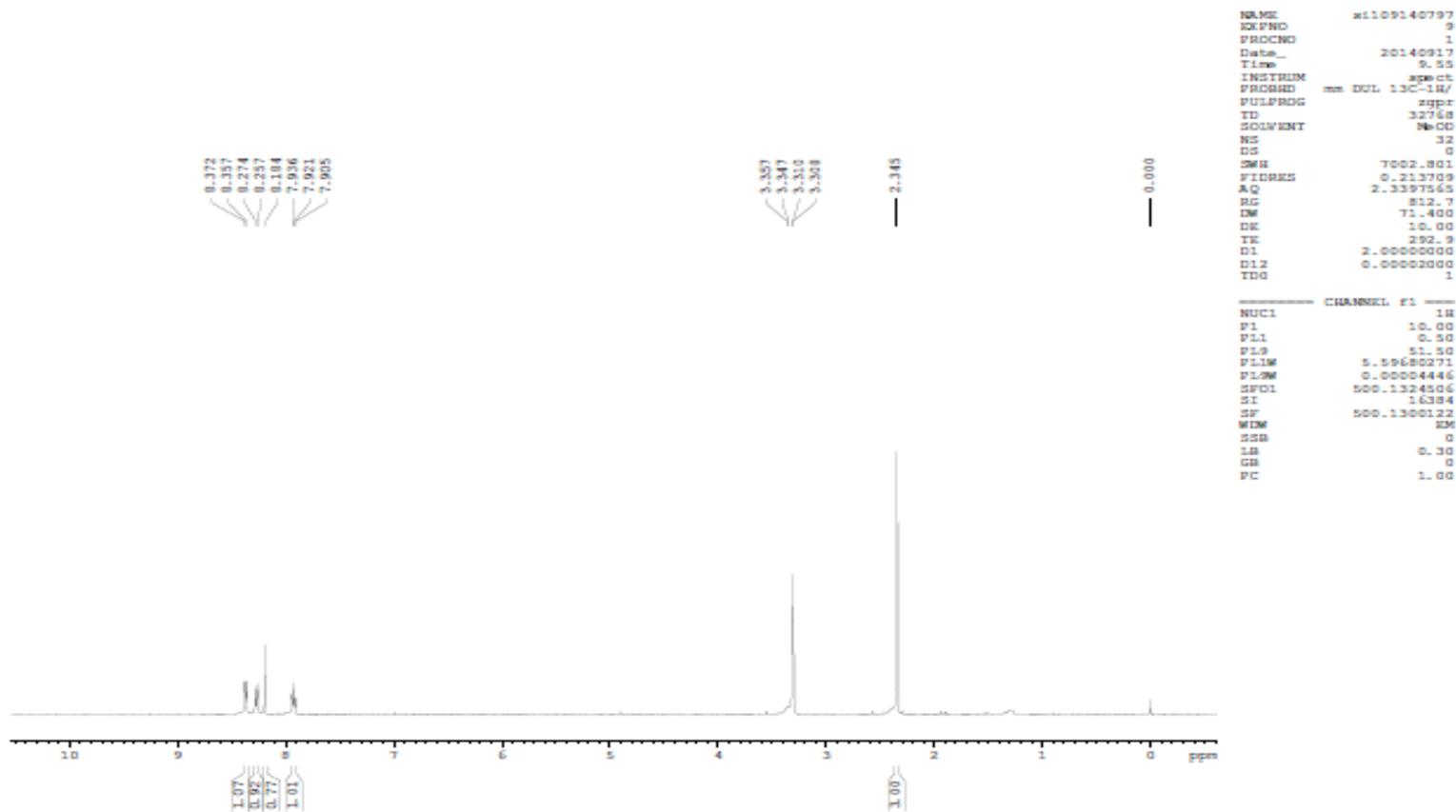
```

Espectro 82: RMN ^{19}F (376MHz-DMSO) do composto (**52**).

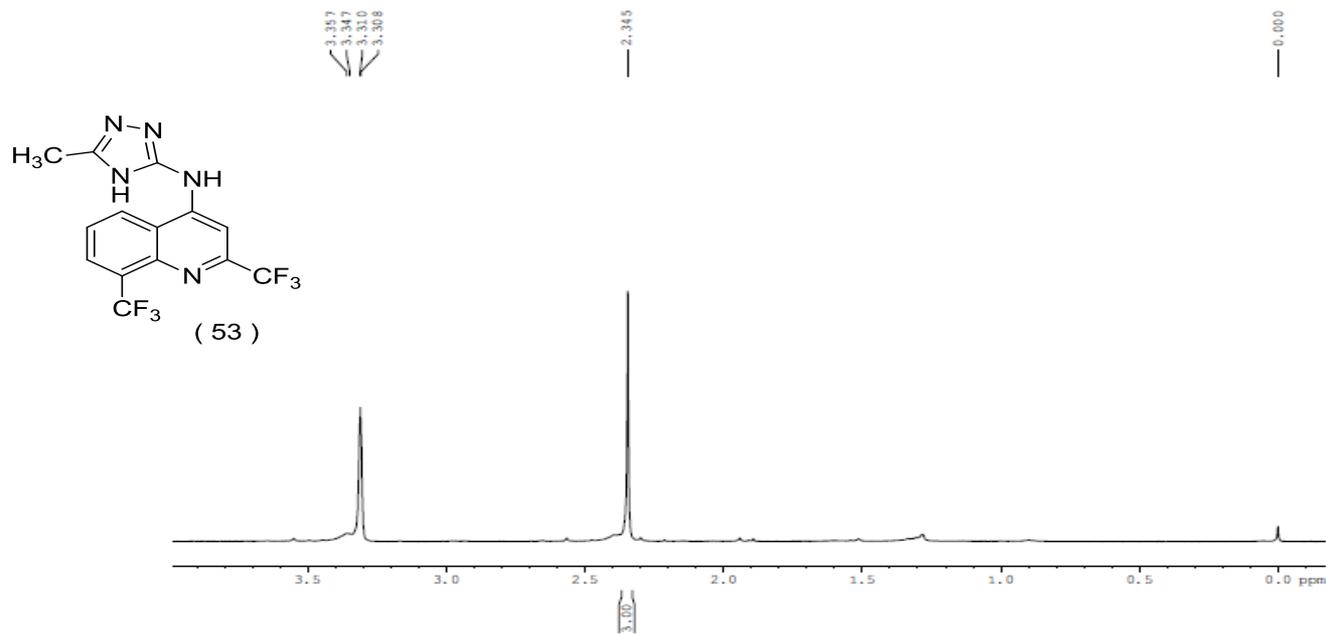
Data Path : D:\Backup dos Sistemas\CG-EM-01\2014\09_SETEMBRO_14\
Data File : EM01_14_09_2163.D
Acq On : 10 Sep 2014 21:09
Operator : Virginia
Sample : PEME 44-14B
Misc :
ALS Vial : 7 Sample Multiplier: 1
Search Libraries: C:\Database\WILEY275.L Minimum Quality: 0
Unknown Spectrum: Peak average
Integration Events: ChemStation Integrator - autoint1.e



Espectro 83: CG-EM (MeOH) do composto (52).



Espectro 84: RMN ¹H (500MHz-MeOH) do composto (53).



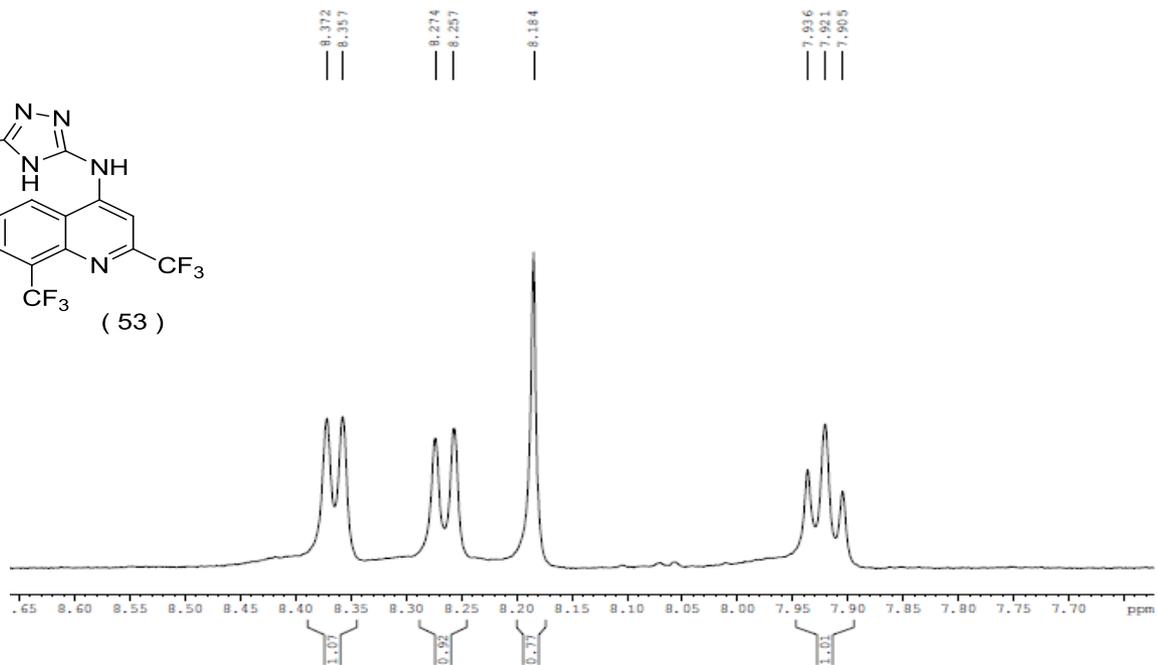
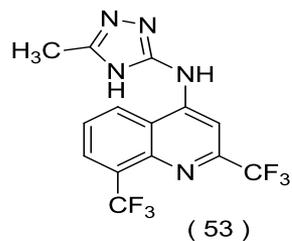
```

NAME      si109140797
EXPNO     9
PROCNO    1
Date_     20140917
Time      9.55
INSTRUM   spect
PROBHD    mm DUL 13C-1H/
PULPROG   zgpg
TD         32768
SOLVENT   MeOD
NS         32
DS         0
SWH        7002.801
FIDRES     0.213709
AQ         2.3397565
RG         812.7
DM         71.400
DE         10.00
TE         292.9
D1         2.00000000
D12        0.00002000
TD0        1
  
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         10.00
PL1        0.50
PL2        51.50
PL1W       5.59680271
PL1W       0.00004446
SFO1       500.1324506
SI         16384
SF         500.1300122
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30
GB         0
PC         1.00
  
```

Espectro 85: RMN ¹H expandido(500MHz-MeOH) do composto **(53)**.

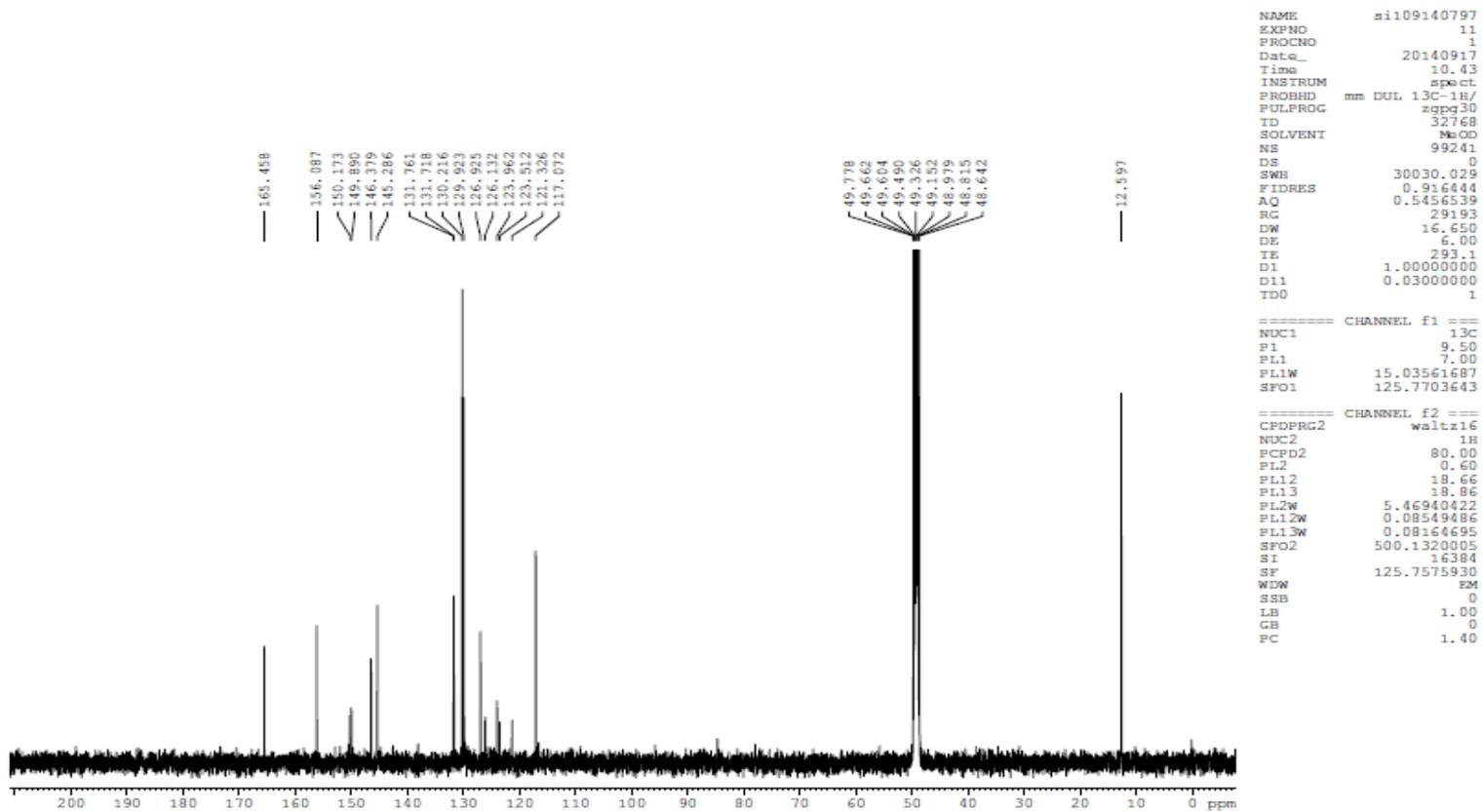


```

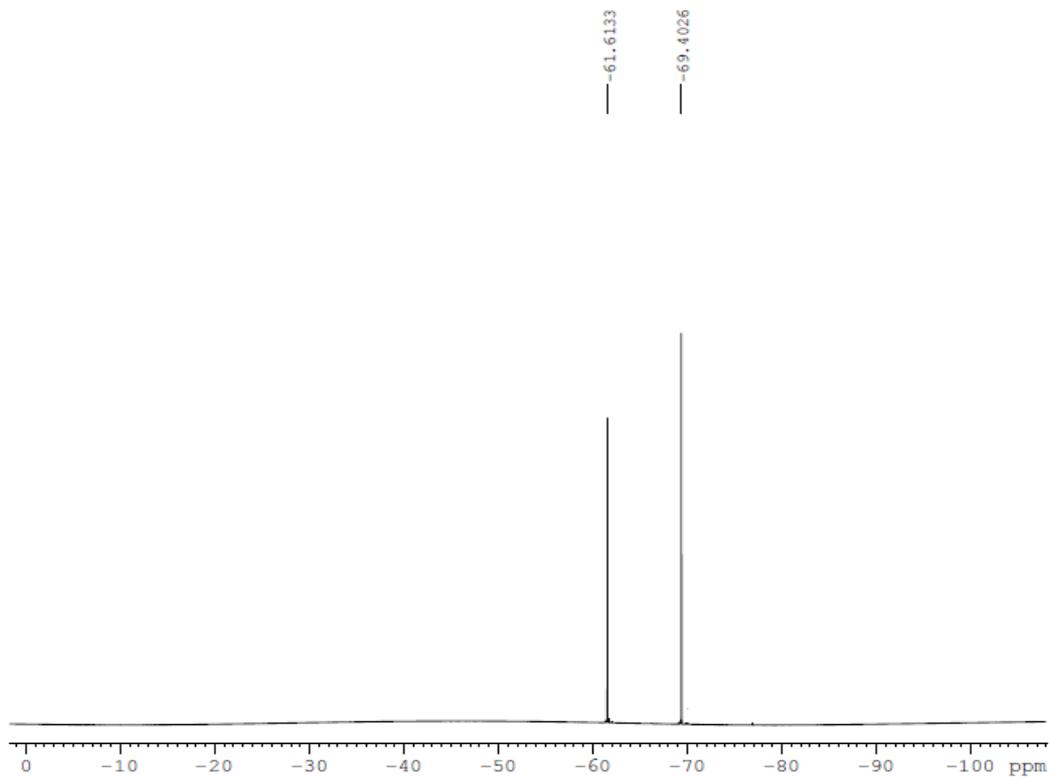
NAME      si109140797
EXPNO     9
PROCNO    1
Date_     20140917
Time      9.55
INSTRUM   spect
PROBHD    mm DUL 13C-1H/
PULPROG   zgpg
ID         32768
SOLVENT   MeOD
NS         32
DS         0
SWH        7002.801
FIDRES     0.213709
AQ         2.3397565
RG         812.7
DW         71.400
DE         10.00
TE         292.9
D1         2.00000000
D12        0.00002000
TD0        1
===== CHANNEL f1 =====
NUC1      1H
P1         10.00
PL1        0.50
PL9        51.50
PL1W       5.59680271
PL9W       0.00004446
SFO1       500.1324506
SI         16384
SF         500.1300122
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30
GB         0
PC         1.00

```

Espectro 86: RMN ¹H expandido (500MHz-MeOH) do composto (53)



Espectro 87: RMN ^{13}C (500MHz-MeOH) do composto (**53**).



```

Current Data Parameters
NAME      si109140797
EXPNO     12
PROCNO    1

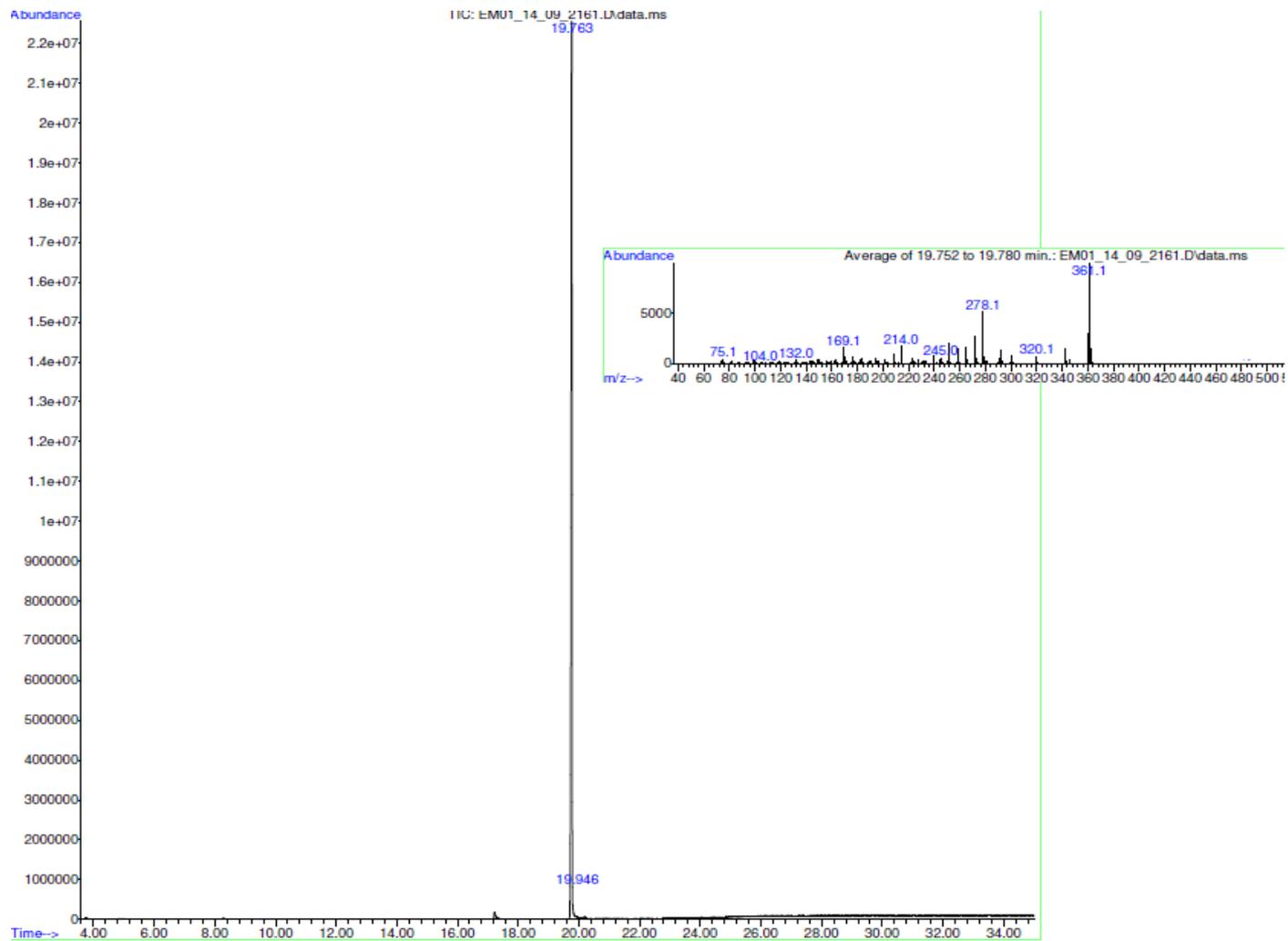
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20141004
Time      22.54
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm CFPBBO BB
PULPROG   zg30
ID         131072
SOLVENT   MeOD
NS         64
DS         4
SWH        75000.000 Hz
FIDRES     0.572205 Hz
AQ         0.8738133 sec
RG         32.29
DM         6.667 usec
DE         30.00 usec
TE         298.0 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
SF01      376.4983591 MHz
NUC1       19F
P1         15.00 usec
PLW1       6.19999981 W

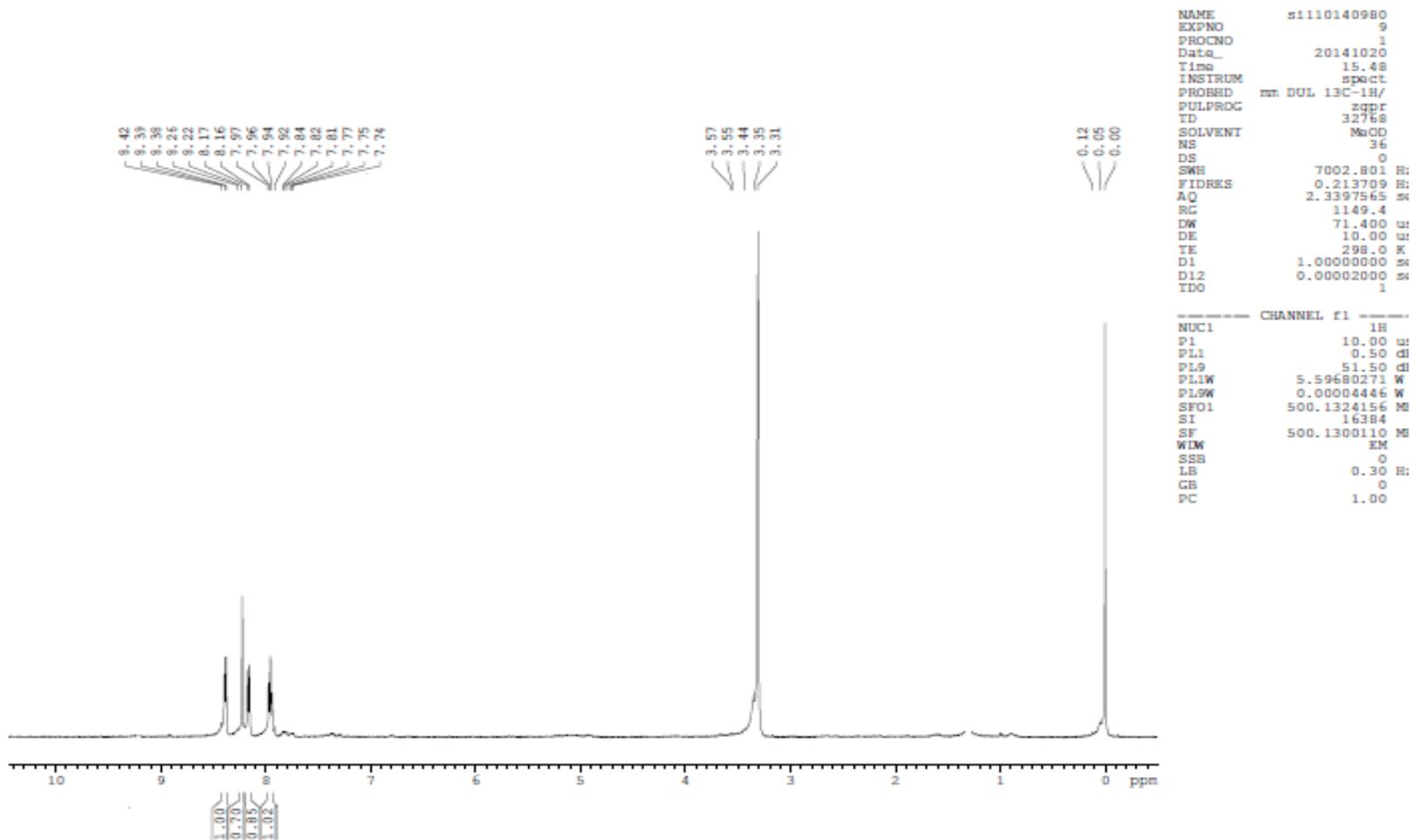
F2 - Processing parameters
SI         65536
SF         376.5171850 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         2.00 Hz
GB         0
PC         1.00

```

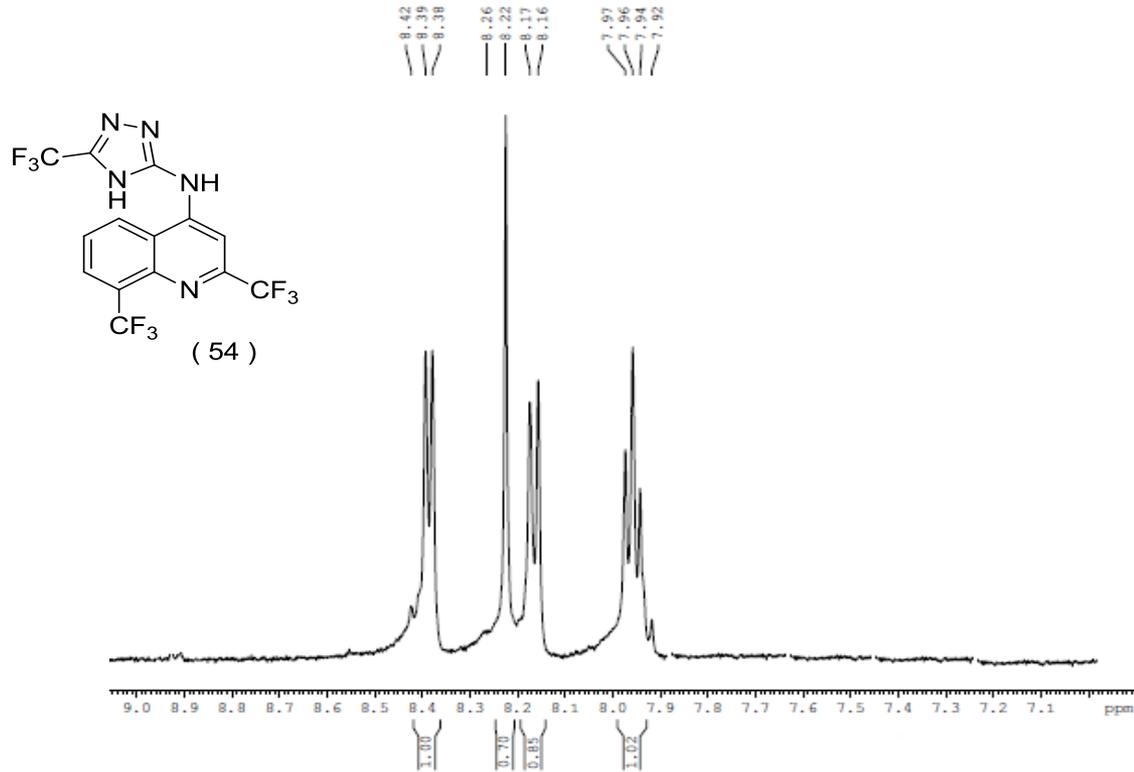
Espectro 88: RMN ¹⁹F (376MHz-MeOH) do composto (**53**).



Espectro 89: CG-EM (MeOH) do composto (53).



Espectro 90: RMN ¹H (500MHz-MeOH) do composto (54).



```

NAME      sil10140980
EXPNO     9
PROCNO    1
Date_     20141020
Time      15.48
INSTRUM   spect
PROBHD    mm DUL 13C-1H/
PULPROG   zgpg
TD         32768
SOLVENT   MeOD
NS         36
DS         0
SWH        7002.801 H:
FIDRES     0.213709 H:
AQ         2.3397565 s:
RG         1149.4
DW         71.400 u:
DE         10.00 u:
TE         298.0 K
D1         1.00000000 s:
D12        0.00002000 s:
TD0        1

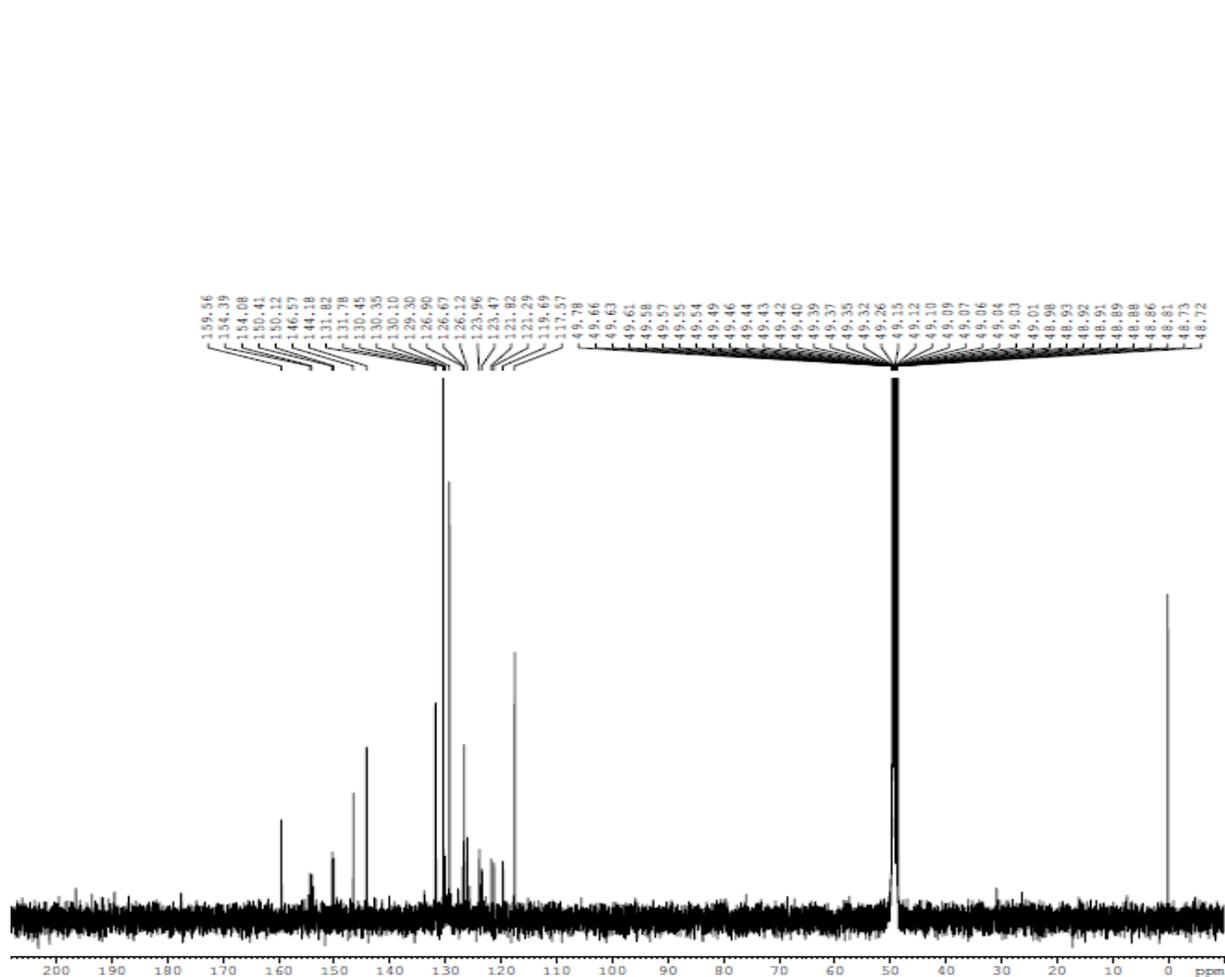
```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         10.00 u:
PL1        0.50 dB
PL9        51.50 dB
PL1W       5.59680271 W
PL9W       0.00004446 W
SFO1       500.1324156 MHz
SI         16384
SF         500.1300110 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 H:
GB         0
PC         1.00

```

Espectro 91: RMN ¹H expandido(500MHz-MeOH) do composto (54).



```

NAME          sil10140980
EXPNO         11
PROCNO        1
Date_         20141020
Time          16.00
INSTRUM       spect
PROBHD        mm DUL 13C-1H/
PULPROG       zgpg30
TD            32768
ID            MeOD
SOLVENT       MeOD
NS            171500
DS            4
SWH           30030.029 H:
FIDRES        0.916444 H:
AQ            0.5456539 s:
RG            23170.5
DW            16.650 u:
DE            10.00 u:
TE            298.0 K
D1            1.00000000 s:
D11           0.03000000 s:
TDO           1

```

```

===== CHANNEL f1 =====
NUC1          13C
P1            9.50 u:
PL1           7.00 dB
PL1W          15.03561687 W
SFO1          125.7703643 M:

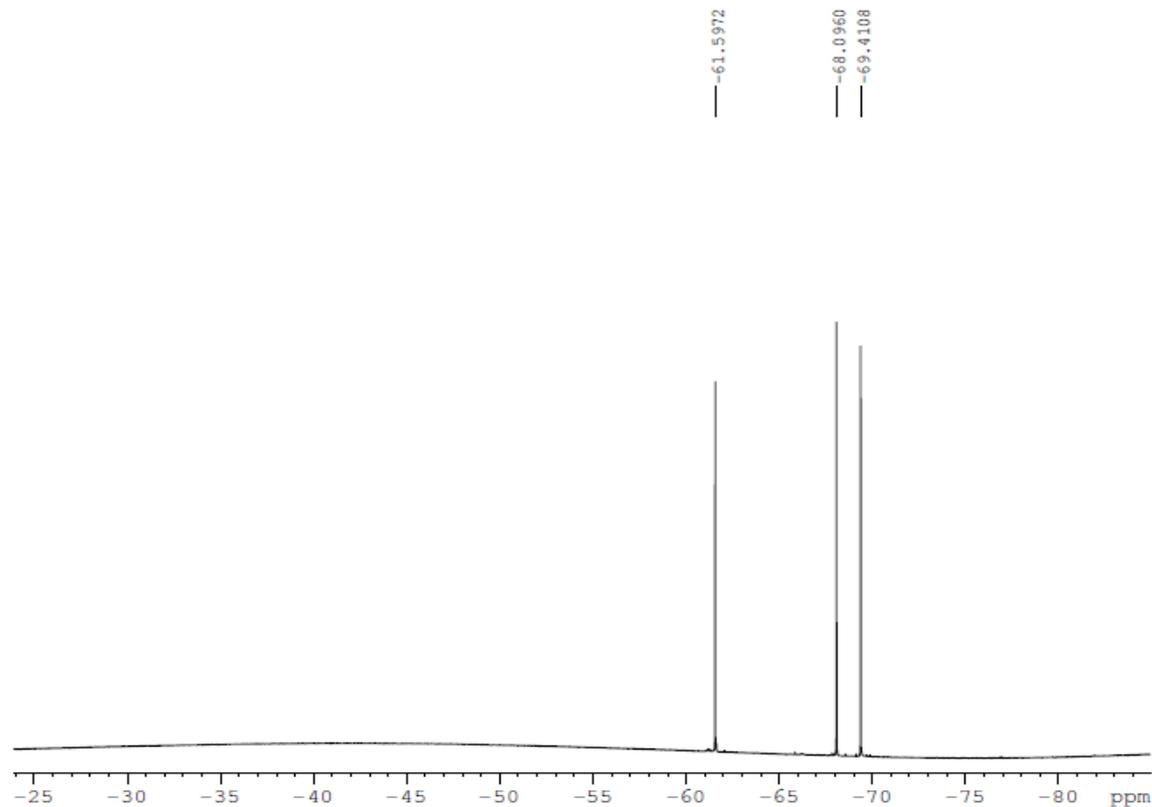
```

```

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltz16
NUC2          1H
PCPD2         80.00 u:
PL2           0.60 dB
PL12          18.66 dB
PL13          18.86 dB
PL1W          5.46940422 W
PL12W         0.08549486 W
PL13W         0.08164695 W
SFO2          500.1320005 M:
SI            32768
SF            125.7575933 M:
WDW           EM
SSB           0
LB            1.00 H:
GB            0
PC            1.40

```

Espectro 92: RMN ^{13}C (500MHz-MeOH) do composto (54).



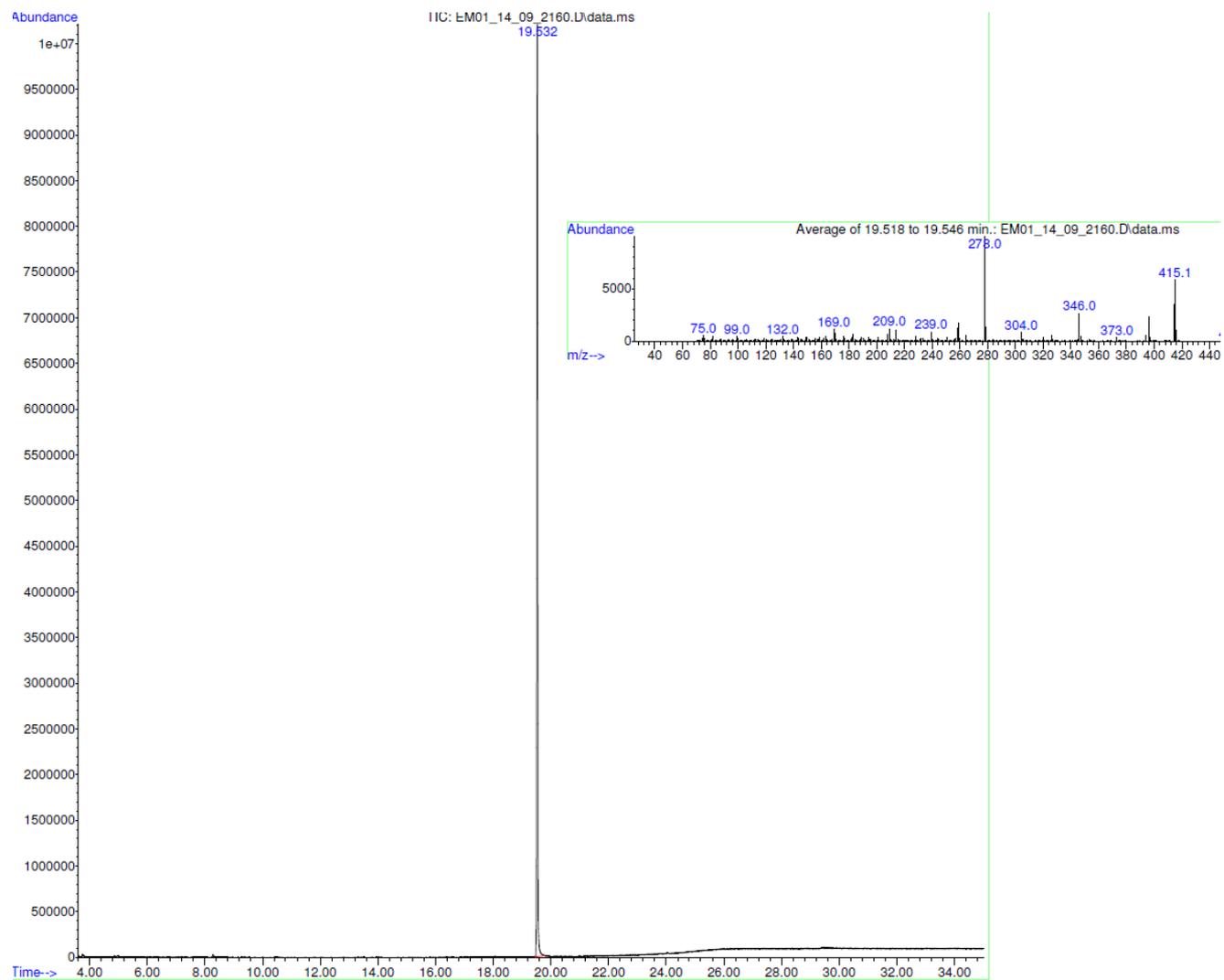
```
Current Data Parameters
NAME      s1111140980
EXPNO    12
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20141105
Time     10.22
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zg30
TD       131072
SOLVENT  MeOD
NS       64
DS       4
SWH      75000.000 Hz
FIDRES   0.572205 Hz
AQ       0.8738133 sec
RG       32.29
DW       6.667 usec
DE       30.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD0      1

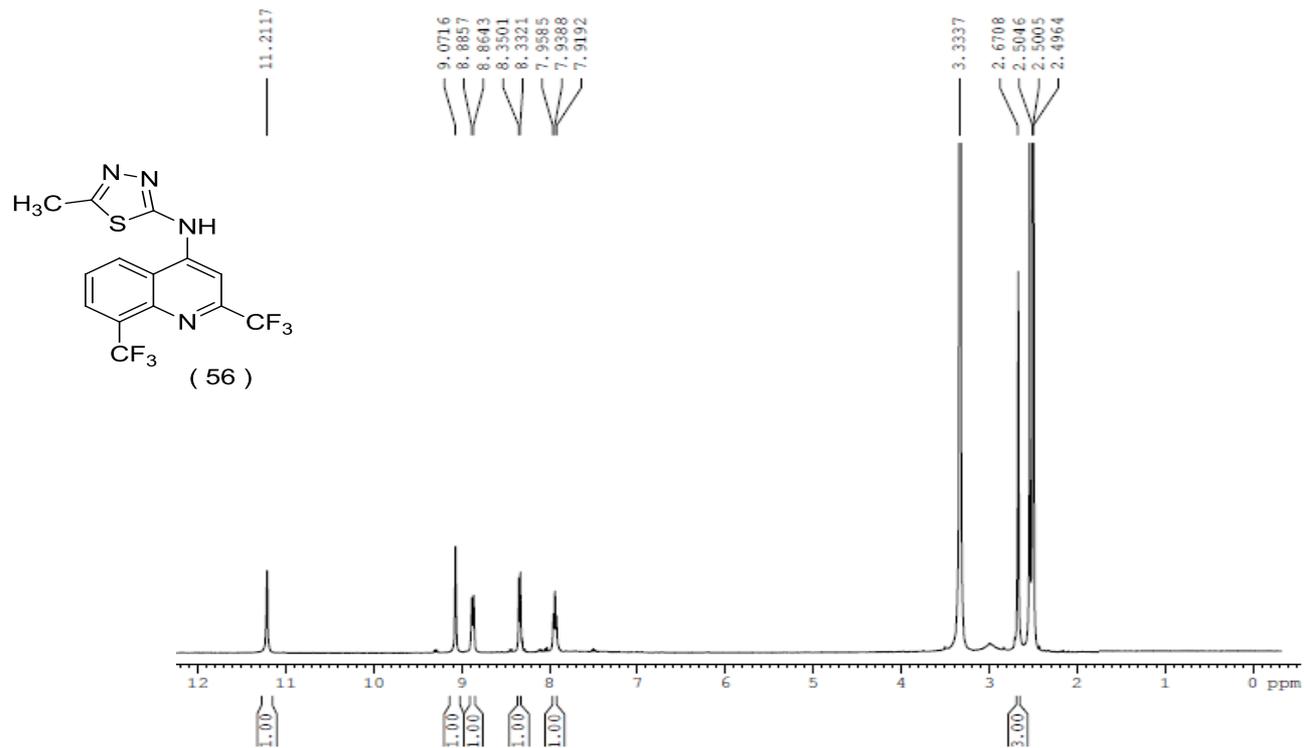
===== CHANNEL f1 =====
SFO1     376.4983591 MHz
NUC1     19F
P1       15.00 usec
PLW1     6.19999981 W

F2 - Processing parameters
SI       65536
SF       376.5171850 MHz
WDW      EM
SSB      0
LB       2.00 Hz
GB       0
PC       1.00
```

Espectro 93: RMN ¹⁹F (500MHz-MeOH) do composto (54).



Espectro 94: CG_EM (MeOH) do composto (**54**).



```

Current Data Parameters
NAME      si106140499
EXPNO     10
PROCNO    1

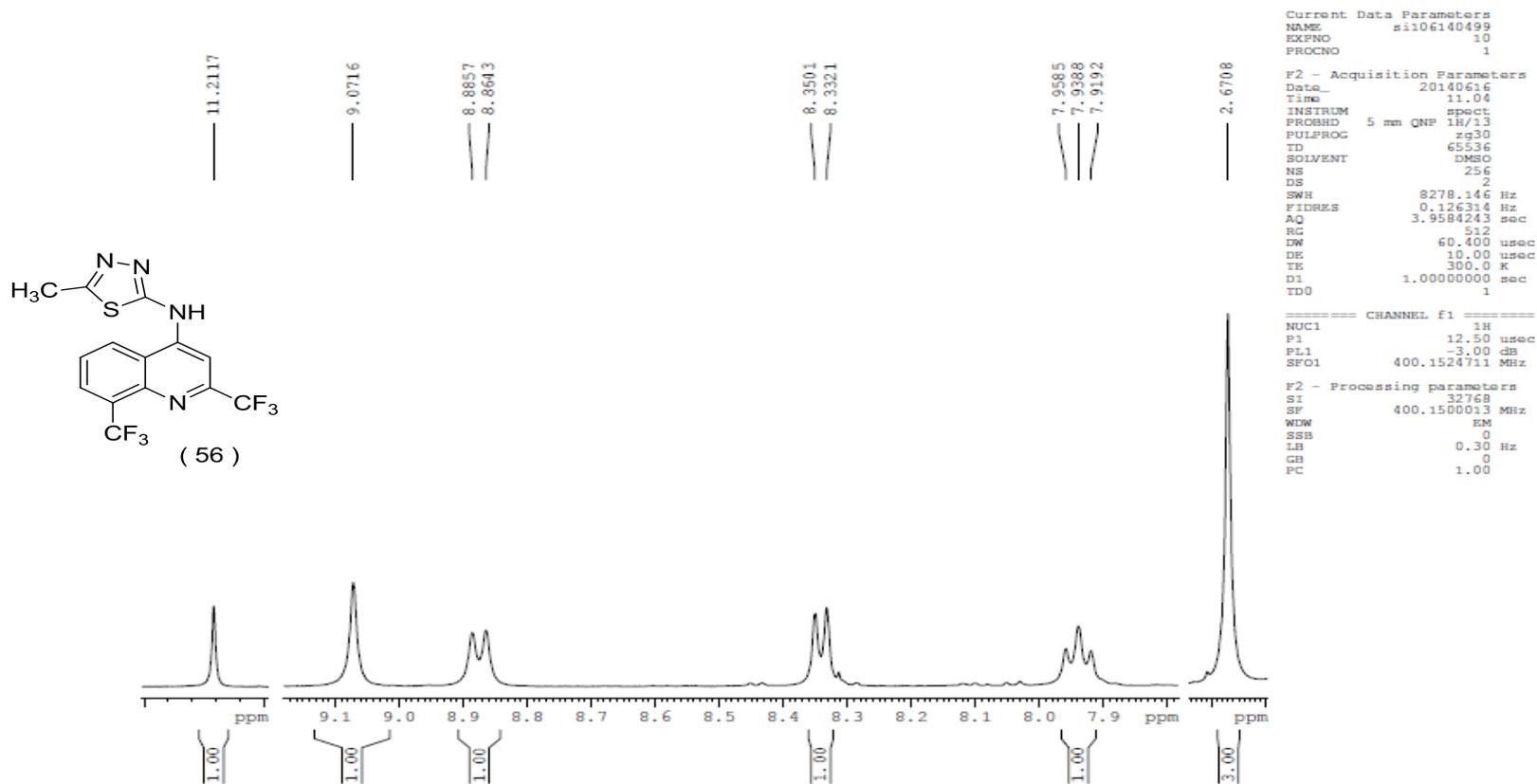
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20140616
Time      11.04
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         256
DS         2
SWH        8278.146 Hz
FIDRES     0.126314 Hz
AQ         3.9584243 sec
RG         512
DW         60.400 usec
DE         10.00 usec
TE         300.0 K
D1         1.00000000 sec
TD0        1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1       1H
P1         12.50 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1524711 MHz

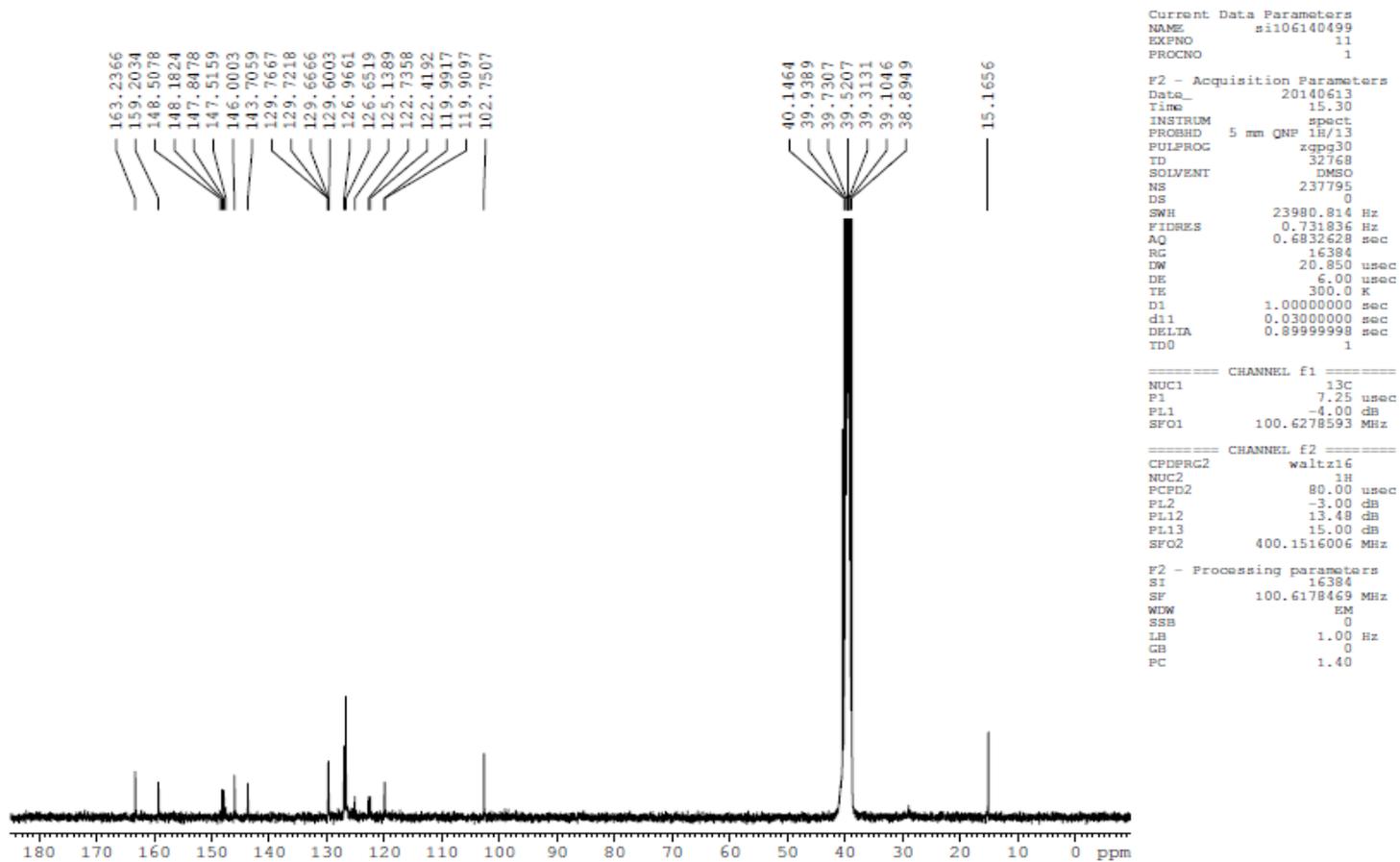
F2 - Processing parameters
SI         32768
SF         400.1500013 MHz
WDW        EM
SSB        0
LB         0.30 Hz
GB         0
PC         1.00

```

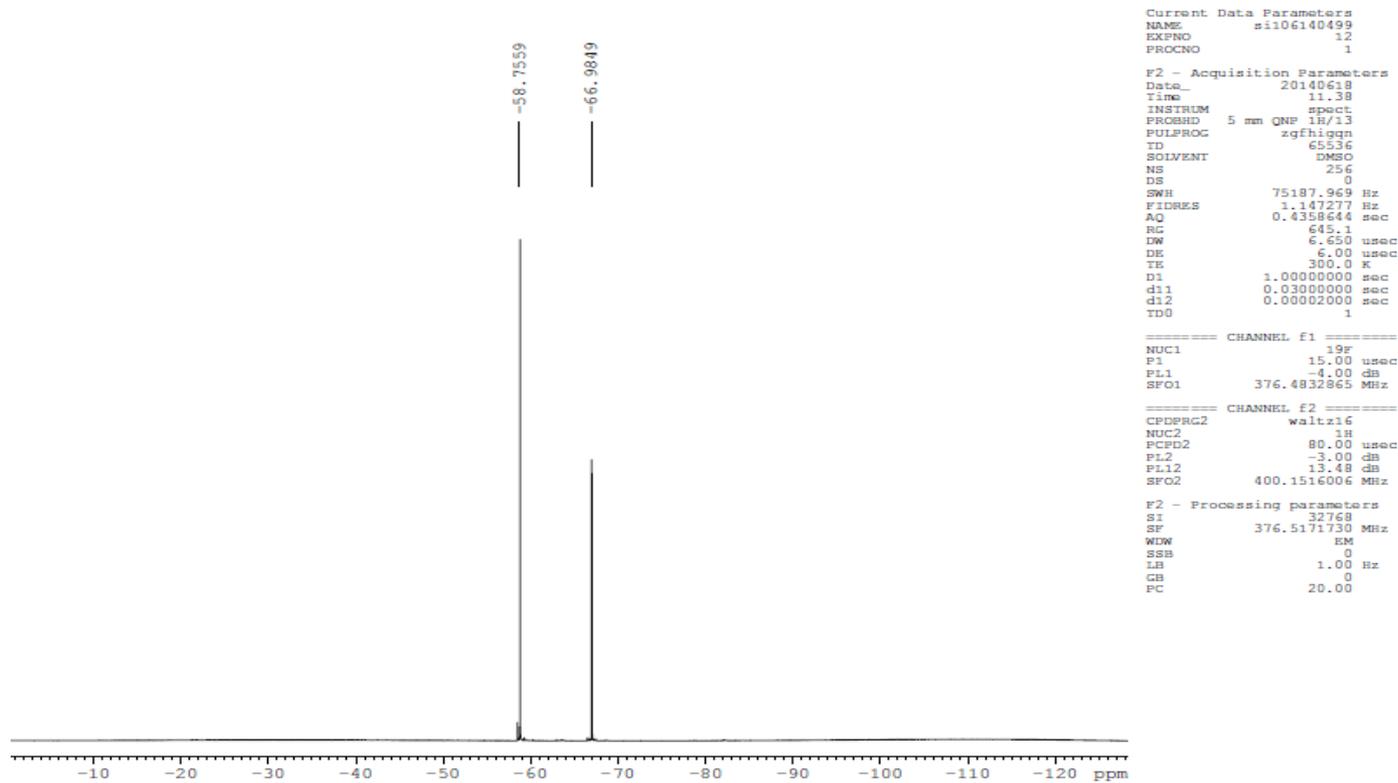
Espectro 95: RMN ^1H (400MHz-DMSO) do composto (56).



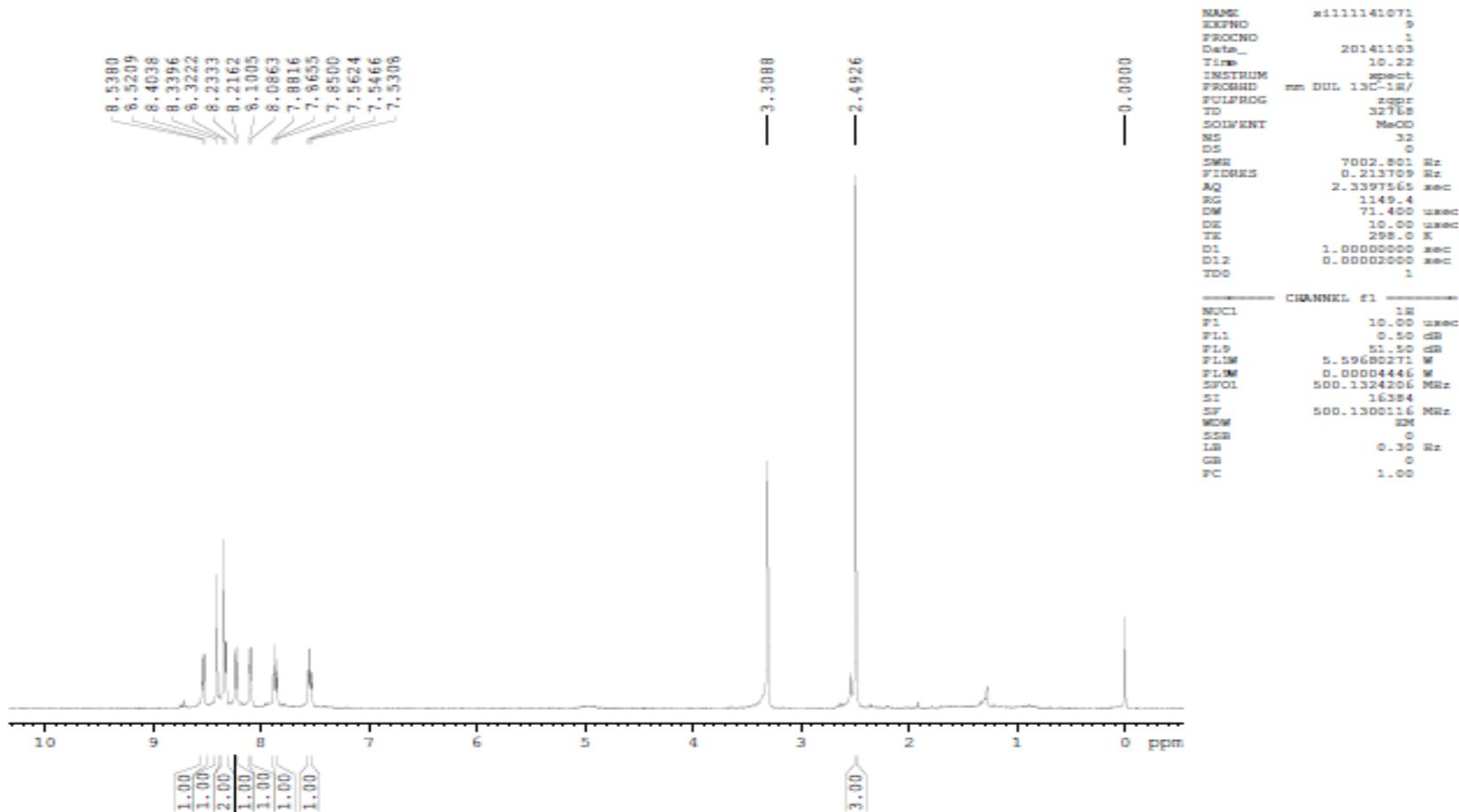
Espectro 96: RMN ¹H expandido(400MHz-DMSO) do composto (56).



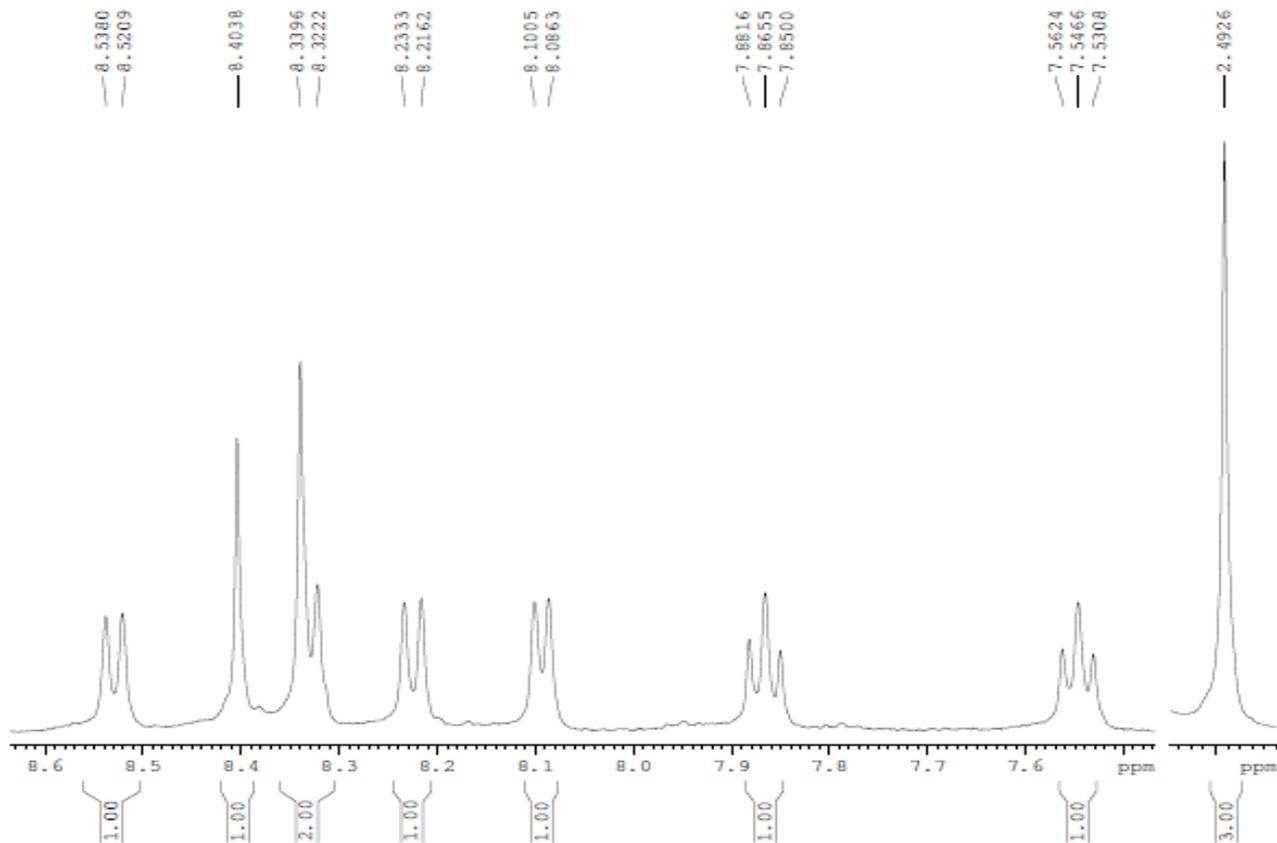
Espectro 97: RMN ^{13}C (400MHz-DMSO) do composto (56).



Espectro 98 RMN ¹⁹F (376MHz-DMSO) do composto (56).



Espectro 99: RMN ^1H (500MHz-MeOH) do composto (58).



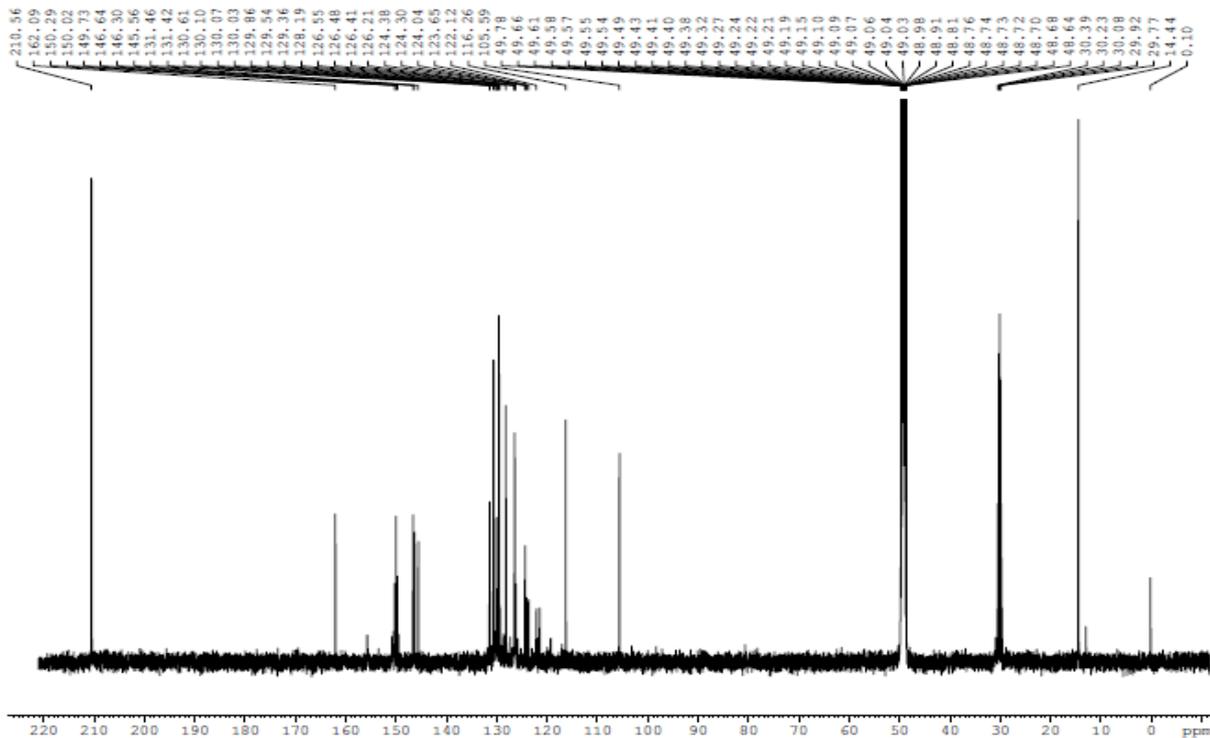
```

NAME          s1111141071
EXPNO         9
PROCNO        1
Data_         20141103
Time          10.22
INSTRUM       spect
PROBHD        HH DUL 13C-1H/
PULPROG       zgpr
ID            32768
SOLVENT       MeOH
NS            32
DS            0
SWH           7002.801 Hz
FIDRES        0.213709 Hz
AQ            2.3397565 sec
RG            1149.4
DW            71.400 usec
DE            10.00 usec
TE            298.0 K
D1            1.00000000 sec
D12           0.00002000 sec
TD0           1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1           1H
P1             10.00 usec
PL1            0.50 dB
PL9            51.50 dB
PL1W           5.59680271 W
PL9W           0.00004445 W
SFO1           500.1324204 MHz
SI             16384
SF             500.1300116 MHz
WDW            EM
SSB            0
LB             0.30 Hz
GB             0
PC             1.00

```

Espectro 100: RMN ^1H expandido(500MHz-MeOH) do composto (58).



```

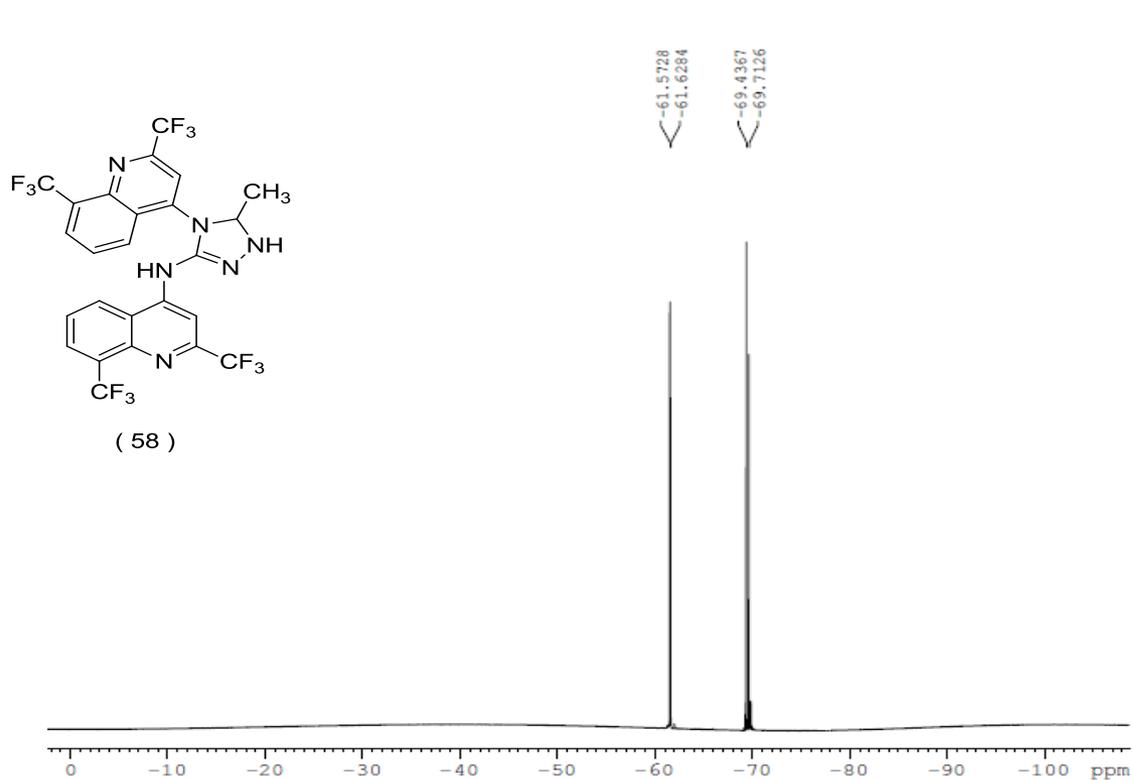
NAME          si111141071
EXPNO         11
PROCNO        1
Date_         20141103
Time          10.38
INSTRUM       spect
PROBHD        mm DUL 13C-1H/
PULPROG       zgpg30
TD            32768
ID            MeOH
SOLVENT       MeOH
NS            423475
DS            4
SWH           30030.029 H
FIDRES        0.916444 H
AQ            0.5456539 s
RG            23170.5
DW            16.650 u
DE            10.00 u
TE            298.0 K
D1            1.00000000 s
D11           0.03000000 s
TD0           1

===== CHANNEL f1 =====
NUC1           13C
P1             9.50 u
PL1            7.00 d
PL1W           15.03561687 W
SFO1           125.7703643 M

===== CHANNEL f2 =====
CPDPRG2       waltr16
NUC2           1H
PCPD2          80.00 u
PL2            0.60 d
PL12           18.66 d
PL13           18.96 d
PL2W           5.46940422 W
PL12W          0.08549486 W
PL13W          0.08164695 W
SFO2           500.1320005 M
SI             32768
SF            125.7575943 M
WF            sM
SSB            0
LB             1.00 H
GB             0
PC             1.40

```

Espectro 101: RMN ¹³C (500MHz-MeOH) do composto **(58)**.



```

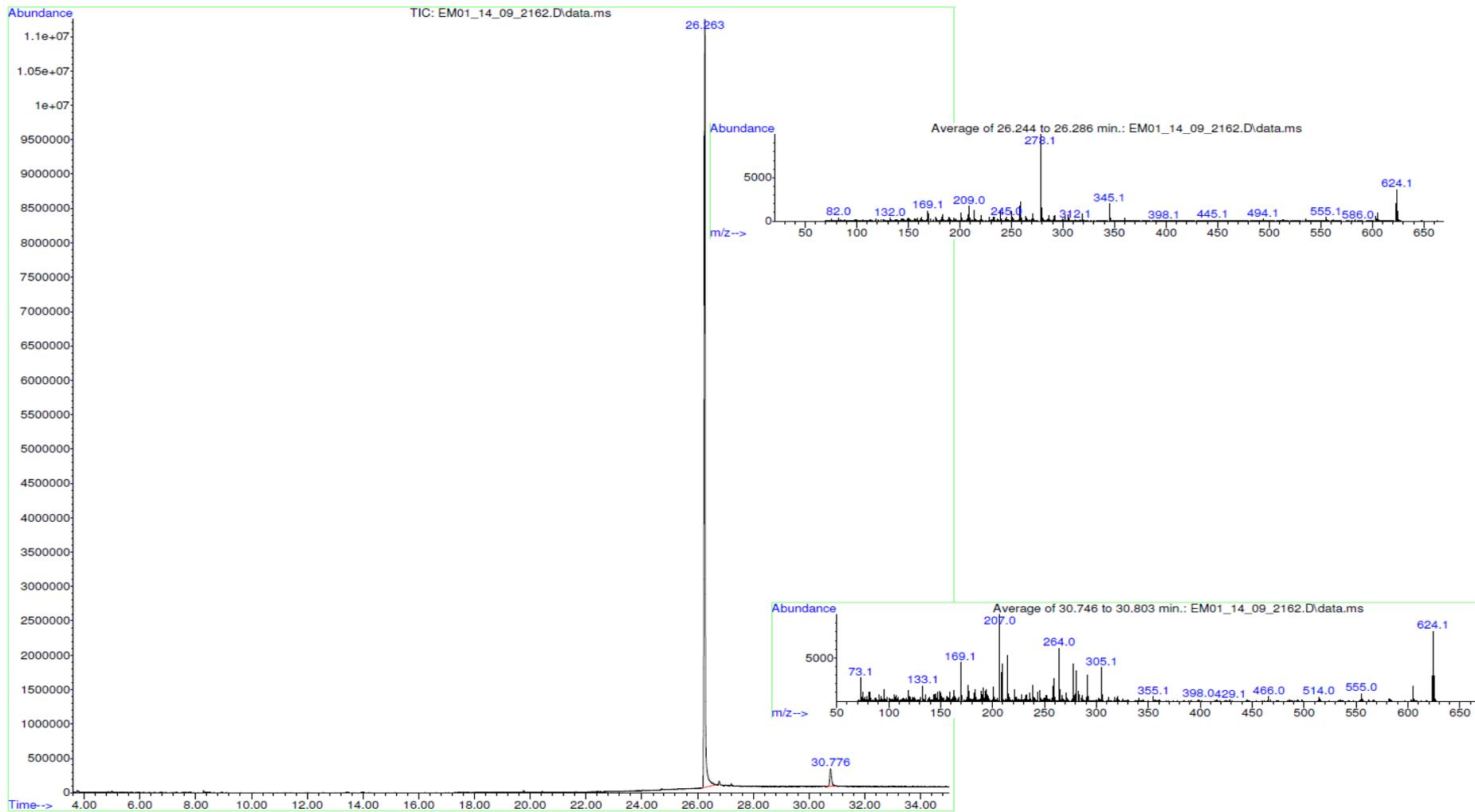
Current Data Parameters
NAME      sil11141071
EXPNO    12
PROCNO   1

F2 - Acquisition Parameters
Date_    20141117
Time     14.42
INSTRUM  spect
PROBHD   5 mm CPPBBO BB
PULPROG  zg30
ID       131072
SOLVENT  MeOD
NS       64
DS       4
SWH      75000.000 Hz
FIDRES   0.572205 Hz
AQ       0.8738133 sec
RG       32.29
DW       6.667 usec
DE       30.00 usec
TE       298.0 K
D1       1.00000000 sec
TD       1

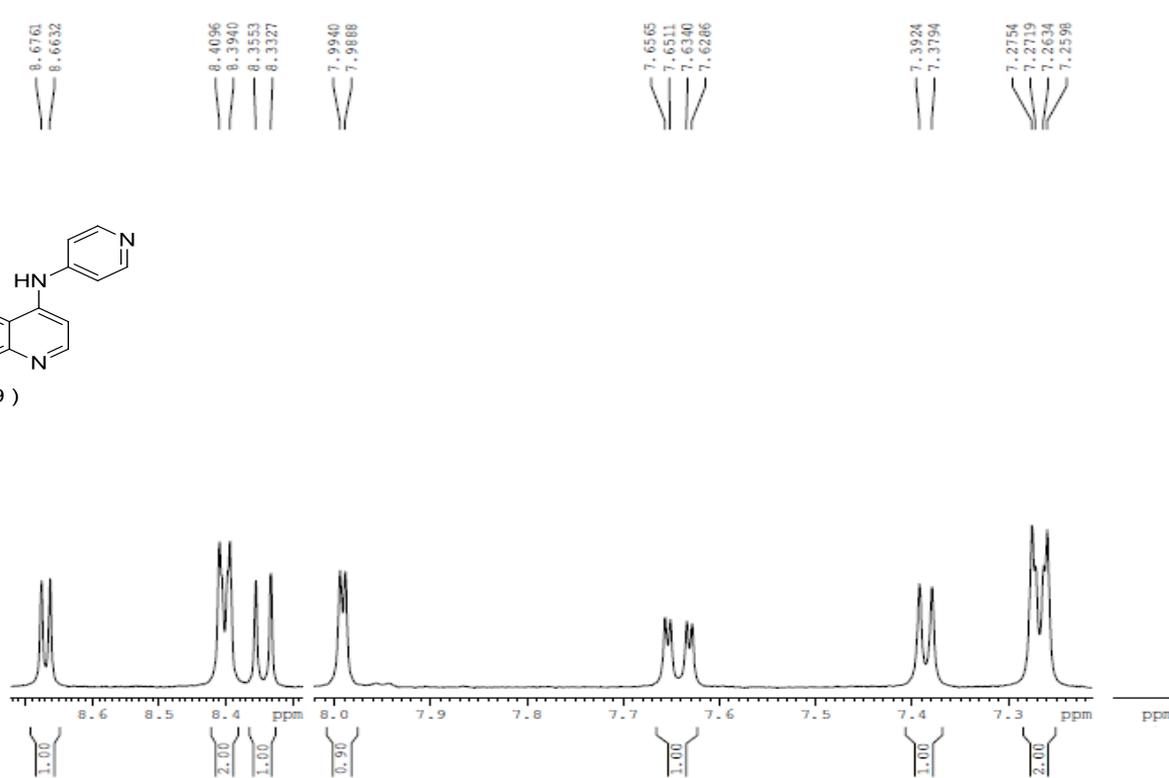
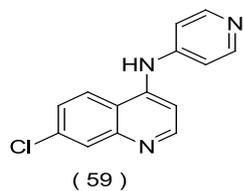
===== CHANNEL f1 =====
SFO1    376.4983591 MHz
NUC1    19F
P1      15.00 usec
PLW1    6.19999981 W

F2 - Processing parameters
SI      65536
SF      376.5171850 MHz
WDW     EM
SSB     0
LB      2.00 Hz
GB      0
PC      1.00
  
```

Espectro 102: RMN ^{19}F (376MHz-MeOH) do composto (58).



Espectro 103: CG-EM (MeOH) do composto (58).



```

Current Data Parameters
NAME      s1112111329
EXPNO     10
PROCNO    1

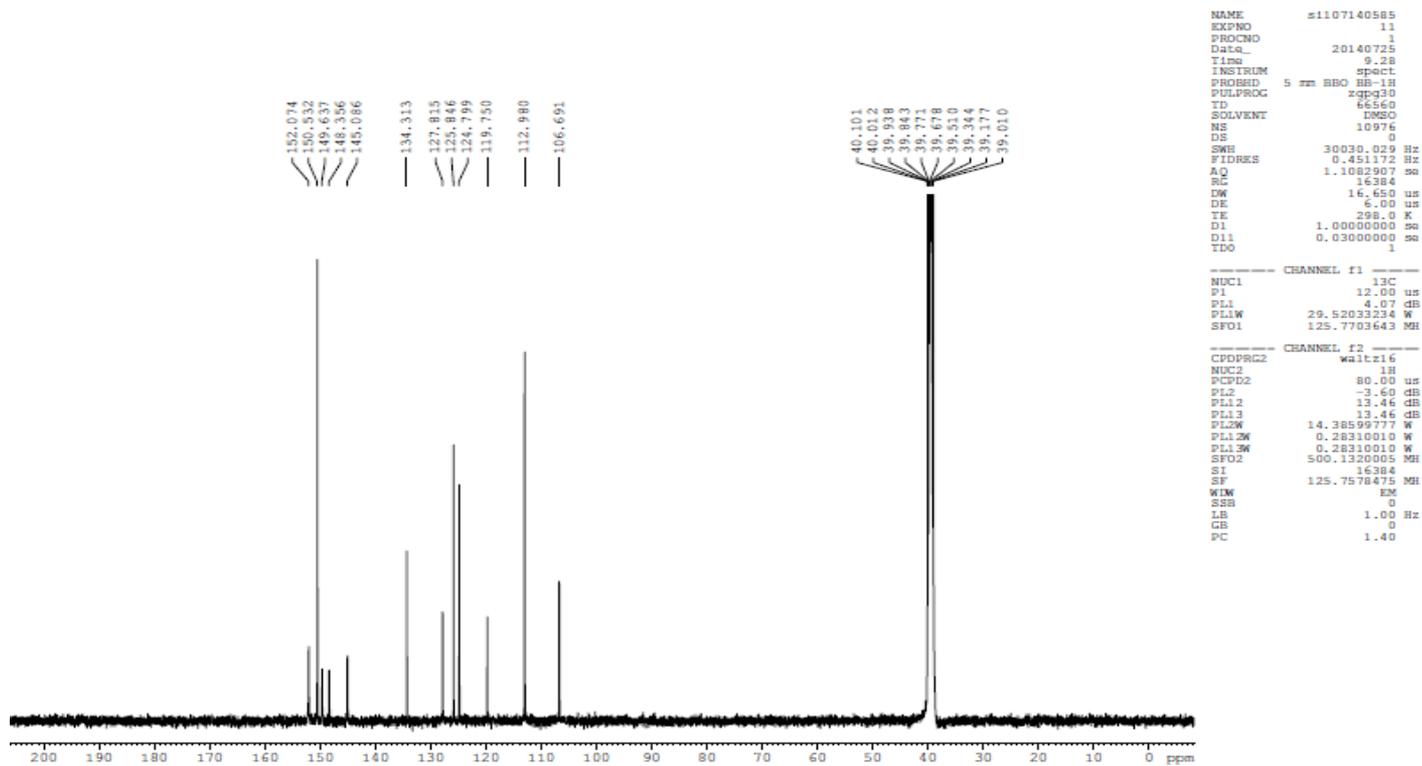
F2 - Acquisition Parameters
Date_     20111215
Time      14.10
INSTRUM   spect
PROBHD    5 mm QNP 1H/13
PULPROG   zg30
TD         65536
SOLVENT   DMSO
NS         32
DS         2
SWH        8278.146 Hz
FIDRES     0.126314 Hz
AQ         3.9584243 sec
RG         4
DW          60.400 usec
DE          6.00 usec
TE          298.0 K
D1          1.00000000 sec
TD0         1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1       1H
P1         12.50 usec
PL1        -3.00 dB
SFO1       400.1524711 MHz

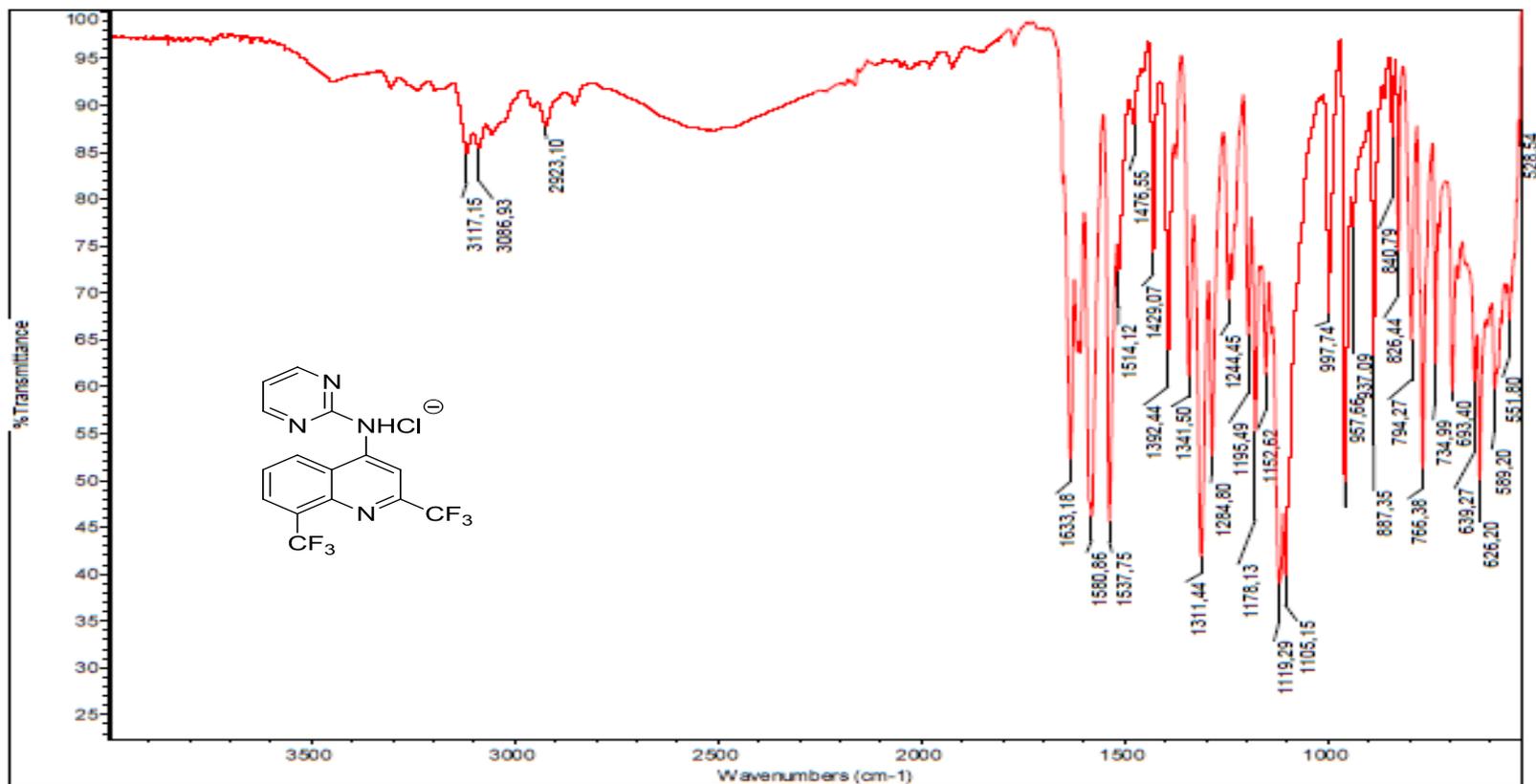
F2 - Processing parameters
SI          32768
SF          400.1500034 MHz
WDW         EM
SSB         0
LB          0.30 Hz
GB          0
PC          1.00

```

Espectro 104: RMN ¹H expandido (400MHz-DMSO) do composto (59).



Espectro 105: RMN ^{13}C (500MHz-DMSO) do composto (**59**).



Espectro 106: IV (MeOH) do composto (**Cloridrato de 45**).