

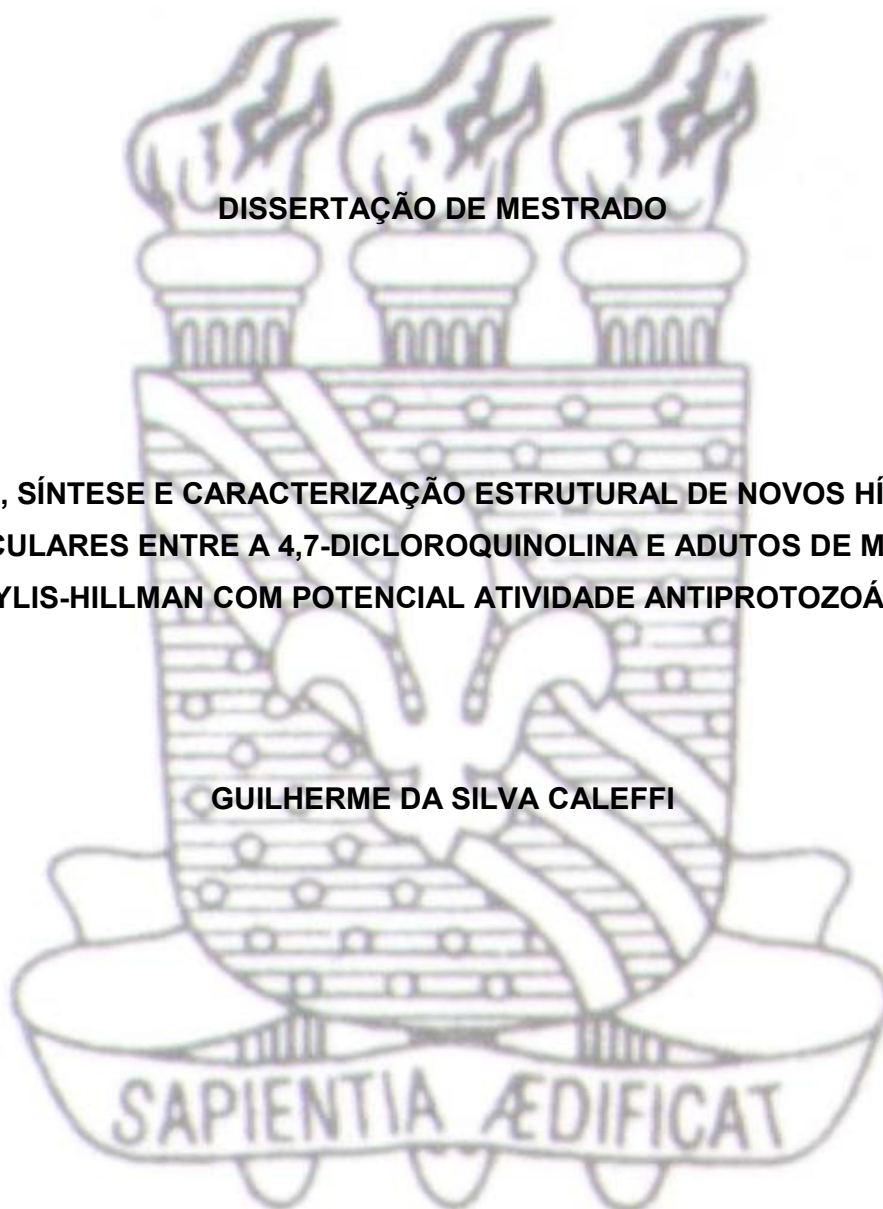


UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

DESIGN, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE NOVOS HÍBRIDOS  
MOLECULARES ENTRE A 4,7-DICLOROQUINOLINA E ADUTOS DE MORITA-  
BAYLIS-HILLMAN COM POTENCIAL ATIVIDADE ANTIPROTOZOÁRIA

GUILHERME DA SILVA CALEFFI



*João Pessoa – PB - Brasil*

*Agosto /2015*



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA  
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E DA NATUREZA  
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**DESIGN, SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DE NOVOS  
HÍBRIDOS MOLECULARES ENTRE A 4,7-DICLOROQUINOLINA E ADUTOS  
DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN COM POTENCIAL ATIVIDADE  
ANTIPROTOZOÁRIA**

**Guilherme da Silva Caleffi\***

**Dissertação de Mestrado  
apresentada como requisito para  
obtenção do título de Mestre em  
Química pela Universidade  
Federal da Paraíba.**

**Orientador: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos**

**\*Bolsista (CNPq)**

*João Pessoa – PB – Brasil*

*Agosto /2015*

C148d Caleffi, Guilherme da Silva.

Design, síntese e caracterização estrutural de novos híbridos moleculares entre a 4,7-dicloroquinolina e adutos de Morita-Baylis-Hillman com potencial atividade antiprotozoária / Guilherme da Silva Caleffi.- João Pessoa, 2015.

153f. : il.

Orientador: Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos  
Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCEN

1. Química. 2. Hibridização molecular. 3. 4,7-dicloroquinolina.  
4. Adutos de Morita-Baylis-Hillman. 5. Espectroscopia de RMN.  
6. Difração de raios-X.

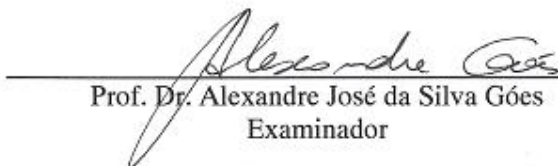
UFPB/BC

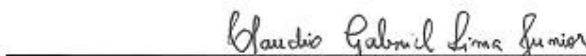
CDU: 54(043)

**Design, síntese e caracterização estrutural de novos híbridos moleculares entre a 4,7-dicloroquinolina e adutos de morita-bayllis-hillman com potencial atividade antiprotozoária.**

Dissertação de Mestrado apresentada pela aluno Guilherme da Silva Caleffi e aprovada pela banca examinadora em 28 de agosto de 2015.

  
Prof. Dr. Mário Luiz Araújo de Almeida Vasconcellos  
Orientador/Presidente

  
Prof. Dr. Alexandre José da Silva Góes  
Examinador

  
Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior  
Examinador

À minha família, por todo amor, apoio e incentivo.

Ao professor Mário L. A. A. Vasconcellos, pela oportunidade, orientação, incentivo e amizade durante o desenvolvimento deste trabalho.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores Cláudio Gabriel Lima-Júnior (UFPB), Juliana Alves Vale (UFPB) e Alexandre José da Silva Góes (UFPE) pela disponibilidade em participar como banca examinadora da pré-defesa e/ou defesa e por todas contribuições dadas para este trabalho.

À Profa. Rosane Nora Castro (UFRRJ) pela realização de diversos experimentos de RMN presentes nesta dissertação.

Ao Prof. Felipe Terra Martins (UFG) pelas determinações e refinamentos das estruturas cristalinas contidas neste trabalho.

Aos colegas de laboratório e amigos João Paulo, Chico, Everton, Ramon, Fábio, Wagner, Evandro, Rodrigo e Suervy pela convivência e contribuição, direta ou indireta, com o desenvolvimento deste trabalho.

Ao CNPq pelo financiamento à pesquisa e pela bolsa concedida.

## RESUMO

**Título:** Design, síntese e caracterização estrutural de novos híbridos moleculares entre a 4,7-dicloroquinolina e adutos de Morita-Baylis-Hillman com potencial atividade antiprotozoária

A limitada eficiência das drogas disponíveis atualmente para o tratamento de doenças causadas por protozoários justifica a grande demanda por novas moléculas com atividade antiprotozoária mais eficientes e acessíveis economicamente. Desta forma, este trabalho descreve o design, síntese e caracterização estrutural de novas moléculas com potencial atividade antiprotozoária com base na estratégia de hibridização molecular entre grupos farmacofóricos presentes em moléculas ativas contra malária e leishmaniose. Os novos híbridos moleculares (**4a-c**) foram sintetizados através de uma rota sintética de três etapas e rendimento global entre 56 e 58%. A primeira etapa consiste na síntese do 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (**2**) (98%) seguida de uma etapa de esterificação para obtenção de acrilato do 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**) (78%). A última etapa consiste em uma reação de Morita-Baylis-Hillman entre **3** e diferentes aldeídos nitrados resultando nos híbridos 2-(Hidroxi(nitrofenil)metil)acrilatos de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**4a-c**) em bons rendimentos (73-76%). A caracterização estrutural dos compostos está baseada em vários experimentos de RMN: RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C, COSY, DEPTQ, APT, HSQC-DEPT e HMBC. Os compostos também foram caracterizados por difração de raios-X. Além de informações conformacionais, os dados obtidos no estado sólido permitiram a identificação de uma série de interações intermoleculares no empacotamento cristalino dos compostos como ligações de hidrogênio, halogênio e interações do tipo  $\pi$ - $\pi$  com possíveis implicações na atividade biológica dos mesmos.

**Palavras-chave:** Hibridização molecular, 4,7-dicloroquinolina, adutos de Morita-Baylis-Hillman, espectroscopia de RMN, difração de raios-X.

## ABSTRACT

**Title:** Design, synthesis and structural characterization of new molecular hybrids between 4,7-dichloroquinoline and Morita-Baylis-Hillman adducts with potential antiprotozoan activity

The limited effectiveness of drugs currently available for the treatment of protozoal diseases justifies the great demand for new molecules with antiprotozoal activity more efficient and economically accessible. Thus, this paper describes the design, synthesis and structural characterization of new molecules with potential antiprotozoal activity based on molecular hybridization strategy between pharmacophore groups present in molecules active against malaria and leishmaniasis. The new molecular hybrids (**4a-c**) were synthesized through a three-step synthetic route with overall yield between 56 and 58%. The first step is the synthesis of 2-((7-chloroquinolin-4-yl)oxy)ethanol (**2**) (98%) followed by an esterification step to achieve 2-((7-chloroquinolin-4-yl)oxy)ethyl acrylate (**3**) (78%). The last step consists in the reaction of Morita-Baylis-Hillman between **3** and different nitrated aldehydes resulting in the hybrids 2-((7-chloroquinolin-4-yl)oxy)ethyl 2-(hydroxy(2-nitrophenyl)methyl)acrylates (**4a-c**) in good yields (73-76%). The structural characterization of the compounds is based on several NMR experiments:  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR, COSY, DEPTQ, APT, HSQC-DEPT and HMBC. The compounds were also characterized by X-ray diffractometry. Besides conformational information, the data obtained in the solid state allowed the identification of a variety of intermolecular interactions in the crystal packing of these compounds such as hydrogen and halogen bonding and  $\pi$ - $\pi$  interactions with possible implications for their biological activities.

**Keywords:** Molecular hybridization, 4,7-dichloroquinoline, Morita-Baylis-Hillman adducts, NMR spectroscopy, X-ray diffraction.



## LISTA DE FIGURAS

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figura 1.</b> Países com transmissão de malária em 2013.....   | <b>3</b>  |
| <b>Figura 2.</b> Ciclo de vida dos protozoários do gênero <i>Plasmodium</i> .....   | <b>5</b>  |
| <b>Figura 3.</b> Desenvolvimento de drogas antimaláricas com núcleo quinolínico em suas estruturas.....   | <b>7</b>  |
| <b>Figura 4.</b> Outras drogas empregadas na quimioterapia da malária.....  | <b>8</b>  |
| <b>Figura 5.</b> Esquema do mecanismo de intoxicação por acúmulo de hematina (heme).....  | <b>10</b> |
| <b>Figura 6.</b> Desenvolvimento de novos antimaláricos baseados na cloroquina.....   | <b>12</b> |
| <b>Figura 7.</b> AMBH com comprovadas atividades antimaláricas.....   | <b>13</b> |
| <b>Figura 8.</b> Novos casos de leishmaniose visceral registrados em 2013. ....   | <b>14</b> |
| <b>Figura 9.</b> Ciclo de vida dos protozoários do gênero <i>Leishmania</i> . ....  | <b>16</b> |
| <b>Figura 10.</b> Quimioterapia da leishmaniose. ....   | <b>17</b> |
| <b>Figura 11.</b> Exemplos de quinolinas 4,7-disubstituídas com significativa atividade leishmanicida.....  | <b>18</b> |
| <b>Figura 12.</b> Estudos da SAR dos AMBH. A: Influência dos GRE em R <sup>1</sup> e R <sup>2</sup> . B: Emprego de outros sistemas aromáticos. C: Influência da posição do grupo NO <sub>2</sub> . D: Influência da lipofilicidade. .... | <b>20</b> |
| <b>Figura 13.</b> Formação de hidroxilamina a partir da redução do grupo nitro. ....  | <b>21</b> |
| <b>Figura 14.</b> Representações esquemáticas de diferentes formas de hibridização molecular.....   | <b>22</b> |
| <b>Figura 15.</b> Exemplos de híbridos do tipo 4-amino-7-cloroquinolina-triazina com significativa atividade antimalárica. ....   | <b>24</b> |
| <b>Figura 16.</b> Hibridização molecular entre dois quimioterápicos bastante utilizados (CQ e PM) e comparação com com a mistura das mesmas em estequiometria fixa (M1). ....   | <b>26</b> |
| <b>Figura 17.</b> Híbridos do tipo 4-amino-7-cloroquinolina-pirimidina com significativas atividades antimaláricas. ....  | <b>27</b> |

|   |           |
|---|-----------|
| <b>Figura 18.</b> Híbridos do tipo 4-amino-7-cloroquinolina-chalcona com significativas atividades antimaláricas. ....  | <b>28</b> |
| <b>Figura 19.</b> Atividade leishmanicida in vitro e citotoxicidade de um potente híbrido triazinoindol-quinolina comparadas às drogas de referência.....                   | <b>29</b> |
| <b>Figura 20.</b> Híbrido salicilato de metila-AMBH (A) mais potente da série contra <i>L. amazonensis</i> e <i>L. chagasi</i> comparados com as drogas de referência. .... | <b>30</b> |
| <b>Figura 21.</b> A reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH). ....  | <b>31</b> |
| <b>Figura 22.</b> Mecanismo da RMBH em linhas gerais.....   | <b>32</b> |
| <b>Figura 23.</b> Aceleração da RMBH através da estabilização do intermediário zwitteriônico por ligação de hidrogênio. ....  | <b>33</b> |
| <b>Figura 24.</b> Mecanismo proposto por McQuade et al. para RMBH em solvente aprótico. ....  | <b>35</b> |
| <b>Figura 25.</b> Mecanismo proposto por Aggarwal et al. para a RMBH em meio prótico .....  | <b>36</b> |
| <b>Figura 26.</b> Identificação da ocorrência de um processo paralelo de protonação durante a etapa de adição da RMBH. ....   | <b>39</b> |
| <b>Figura 27.</b> Etapas aldólica e de eliminação (ácido-base) propostas por Plata e Singleton. ....  | <b>40</b> |
| <b>Figura 28.</b> Experimento realizado por Plata e Singleton para elucidar a etapa de eliminação da RMBH.....  | <b>41</b> |
| <b>Figura 29.</b> Representações estruturais das moléculas propostas neste trabalho.  | <b>44</b> |
| <b>Figura 30.</b> Design dos novos híbridos com potencial atividade antimalárica e leishmanicida propostos neste trabalho. ....   | <b>46</b> |
| <b>Figura 31.</b> Análise retrossintética dos híbridos propostos no trabalho. ....  | <b>48</b> |
| <b>Figura 32.</b> Mecanismo proposto para obtenção do 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (2).....  | <b>53</b> |
| <b>Figura 33.</b> Mecanismo proposto para formação do cloreto de acroleíla empregando cloreto de oxalila/DMF.....   | <b>56</b> |
| <b>Figura 34.</b> Mecanismo proposto para formação do 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (3) a partir do cloreto de acroleíla.....  | <b>57</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Figura 35.</b> Condições reacionais empregadas para obtenção do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila ( <b>3</b> ) através da metodologia DCC/DMAP. ....                                 | <b>58</b> |
| <b>Figura 36.</b> Mecanismo proposto para formação do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila ( <b>3</b> ) empregando DCC/DMAP. ....  | <b>59</b> |
| <b>Figura 37.</b> Degradação do intermediário O-acil isouréia através de um ataque nucleofílico intramolecular. ....   | <b>60</b> |
| <b>Figura 38.</b> Mecanismo proposto para RMBH catalisada por DABCO entre <b>3</b> e 4-nitrobenzaaldeído em meio prótico. ....   | <b>62</b> |
| <b>Figura 39.</b> Numeração dos núcleos de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ dos compostos <b>3</b> , <b>4a</b> , <b>4b</b> e <b>4c</b> . ...   | <b>64</b> |
| <b>Figura 40.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....  | <b>65</b> |
| <b>Figura 41.</b> Estruturas de ressonância propostas para o sistema quinolínico. ....   | <b>66</b> |
| <b>Figura 42.</b> Constantes de acoplamento, multiplicidade e deslocamentos químicos observados no espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>3</b> . ....  | <b>67</b> |
| <b>Figura 43.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....   | <b>68</b> |
| <b>Figura 44.</b> A) Espectro de COSY $^1\text{H-}^1\text{H}$ do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . B) Expansão da região entre 7,3 e 8,1 ppm do espectro COSY $^1\text{H-}^1\text{H}$ . .... | <b>70</b> |
| <b>Figura 45.</b> Espectro de DEPTQ do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....  | <b>73</b> |
| <b>Figura 46.</b> Espectro de HSQC-DEPT do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....  | <b>74</b> |
| <b>Figura 47.</b> Acoplamentos esperados para o hidrogênio 2 ( $^2J$ e $^3J$ ) no espectro de HMBC do composto <b>4c</b> . ....  | <b>75</b> |
| <b>Figura 48.</b> Espectro de HMBC do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....   | <b>76</b> |
| <b>Figura 49.</b> Expansão da região entre 5,5 e 6,5 ppm do espectro de HMBC do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....   | <b>77</b> |
| <b>Figura 50.</b> Expansão da região entre 7,4 e 8,0 ppm do espectro de HMBC do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....   | <b>79</b> |
| <b>Figura 51.</b> Comparação entre os deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento dos hidrogênios aromáticos dos compostos <b>4a-c</b> . ....                                | <b>82</b> |
| <b>Figura 52.</b> Comparação entre os deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento dos hidrogênios H13a, H13b, H14 e OH dos compostos <b>4a-c</b> . ....                      | <b>84</b> |

|   |            |
|---|------------|
| <b>Figura 53.</b> Desblindagem observada para o hidrogênio carbinólico de AMBH substituídos em <i>orto</i> com o grupo NO <sub>2</sub> atribuída à formação de LHI. ....  | <b>85</b>  |
| <b>Figura 54.</b> Efeitos dos substituintes nos valores de deslocamento químico observados para os carbonos do sistema quinolínico dos compostos <b>3</b> , <b>4a</b> , <b>4b</b> , e <b>4c</b> . ....                  | <b>87</b>  |
| <b>Figura 55.</b> Desblindagem do carbono C13 em relação ao C12 devido a menor densidade eletrônica do mesmo.....   | <b>88</b>  |
| <b>Figura 56.</b> Influência dos efeitos de ressonância e de campo elétrico do grupo nitro sobre o deslocamento químicos dos carbonos do nitrobenzeno.....  | <b>89</b>  |
| <b>Figura 57.</b> Representação ORTEP das estruturas dos compostos <b>3</b> , <b>4a</b> e <b>4b</b> . ....  | <b>91</b>  |
| <b>Figura 58.</b> Projeção do dímero supramolecular C(3)-H(3)···N(1) e da ligação de halogênio Cl(1)···Cl(1) observadas no empacotamento cristalino de <b>3</b> .....   | <b>94</b>  |
| <b>Figura 59.</b> Projeção das ligações de hidrogênio C(2)-H(2)···O(3), C(11)-H(11)···O(3) e C(7)-H(7)···O(2) observadas no empacotamento cristalino de <b>3</b> ...  | <b>94</b>  |
| <b>Figura 60.</b> Interação $\pi$ - $\pi$ do tipo deslocamento paralelo observada no empacotamento cristalino de <b>3</b> .....   | <b>95</b>  |
| <b>Figura 61.</b> Projeção das ligações de hidrogênio O(4)-H(4)···N(1) e C(18)-H(18)···N(1) observadas no empacotamento cristalino de <b>4a</b> . ....  | <b>96</b>  |
| <b>Figura 62.</b> Projeção das ligações de hidrogênio C(10)-H(10)···O(6) e C(11)-H(11)···Cl(1) e da ligação de halogênio C(8)-Cl(1)···O(3) observadas no empacotamento cristalino de <b>4a</b> .....                    | <b>97</b>  |
| <b>Figura 63.</b> Projeção das ligações de hidrogênio O(4)-H(4)···N(1) e C(10)-H(10)···N(1) e de duas interações $\pi$ - $\pi$ do tipo deslocamento paralelo observadas no empacotamento cristalino de <b>4b</b> . .... | <b>98</b>  |
| <b>Figura 64.</b> Projeção das ligações de hidrogênio C(3)-H(3)···O(5), C(2)-H(2)···O(5) e C(7)-H(7)···O(6) observadas no empacotamento cristalino de <b>4a</b> . ....  | <b>99</b>  |
| <b>Figura 65.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>3</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....  | <b>119</b> |
| <b>Figura 66.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT do composto <b>3</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . ....  | <b>120</b> |
| <b>Figura 67.</b> Espectro de RMN <sup>1</sup> H do composto <b>4a</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> .....   | <b>121</b> |
| <b>Figura 68.</b> Espectro de RMN <sup>13</sup> C-APT do composto <b>4a</b> em DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> . ....   | <b>122</b> |

|  |            |
|--|------------|
| <b>Figura 69.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....  | <b>123</b> |
| <b>Figura 70.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT do composto <b>4b</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....   | <b>124</b> |
| <b>Figura 71.</b> Espectro de RMN $^1\text{H}$ do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....  | <b>125</b> |
| <b>Figura 72.</b> Espectro de COSY $^1\text{H-}^1\text{H}$ do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....  | <b>126</b> |
| <b>Figura 73.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ -APT do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....   | <b>127</b> |
| <b>Figura 74.</b> Espectro de RMN $^{13}\text{C}$ do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....  | <b>128</b> |
| <b>Figura 75.</b> Espectro de DEPTQ do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ . ....  | <b>129</b> |
| <b>Figura 76.</b> Espectro de HSQC-DEPT do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....   | <b>130</b> |
| <b>Figura 77.</b> Espectro de HMBC do composto <b>4c</b> em $\text{DMSO-}d_6$ .....  | <b>131</b> |
| <b>Figura 78.</b> Monitoramento da conversão por CG-EM. São obtidos 92% de conversão de <b>2</b> $\text{M}^+$ (223) em <b>3</b> $\text{M}^+$ (277) (Tabela 2, entrada 3) ..... | <b>133</b> |
| <b>Figura 79.</b> Espectro de massas de alta resolução do composto <b>4c</b> .....   | <b>134</b> |

## LISTA DE TABELAS

|  |            |
|--|------------|
| <b>Tabela 1.</b> Otimização da síntese do 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol ( <b>2</b> ). .....  | <b>51</b>  |
| <b>Tabela 2.</b> Otimização das condições reacionais para obtenção do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila ( <b>3</b> ) através do <b>método 1</b> . .....   | <b>54</b>  |
| <b>Tabela 3.</b> Condições reacionais para obtenção dos híbridos moleculares <b>4a-c</b> . ..  | <b>61</b>  |
| <b>Tabela 4.</b> Correlação HMBC para o composto <b>4c</b> . .....   | <b>80</b>  |
| <b>Tabela 5.</b> Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) em ppm para sistema piridínico nos espectros de RMN $^{13}\text{C}$ -APT em DMSO- $d_6$ dos compostos <b>3</b> , <b>4a</b> , <b>4b</b> e <b>4c</b> . .....            | <b>86</b>  |
| <b>Tabela 6.</b> Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) em ppm dos carbonos das cadeias acíclicas nos espectros de RMN $^{13}\text{C}$ -APT em DMSO- $d_6$ dos compostos <b>3</b> , <b>4a</b> , <b>4b</b> e <b>4c</b> . ..... | <b>88</b>  |
| <b>Tabela 7.</b> Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) em ppm dos carbonos do grupo nitrofenila nos espectros de RMN $^{13}\text{C}$ -APT em DMSO- $d_6$ dos compostos <b>4a</b> , <b>4b</b> e <b>4c</b> . .....             | <b>89</b>  |
| <b>Tabela 8.</b> Ângulos diedros selecionados dos compostos <b>3</b> , <b>4a</b> , <b>4b</b> . .....   | <b>92</b>  |
| <b>Tabela 9.</b> Ligações de hidrogênio do composto <b>3</b> . .....   | <b>93</b>  |
| <b>Tabela 10.</b> Ligações de hidrogênio do composto <b>4a</b> . .....   | <b>96</b>  |
| <b>Tabela 11.</b> Ligações de halogênio dos compostos <b>3</b> e <b>4a</b> . .....   | <b>97</b>  |
| <b>Tabela 12.</b> Ligações de hidrogênio do composto <b>4b</b> . .....   | <b>98</b>  |
| <b>Tabela 13.</b> Constantes de cela e determinação estrutural de <b>3</b> , <b>4a</b> e <b>4b</b> . .....   | <b>136</b> |

**LISTA DE ABREVIATURAS**

|                  |   |
|------------------|---|
| ALH              | Aceptor de ligação de hidrogênio  |
| AMBH             | Adutos de Morita-Baylis-Hillman   |
| APT              | <i>Attached Proton Test</i>   |
| CCD              | Cromatografia em camada delgada   |
| COSY             | Espectroscopia de correlação $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$                                |
| CQ               | Cloroquina  |
| DABCO            | Diazobiciclo[2.2.2]octano   |
| DCC              | 1,3-Dicicloexil carbodiimida  |
| DEPT             | Distorção por transferência de polarização  |
| DEPTQ            | Distorção por transferência de polarização incluindo a detecção de núcleos quaternários |
| DLH              | Doador de ligação de hidrogênio   |
| DMAP             | 4-Dimetilaminopiridina  |
| DMF              | Dimetilformamida  |
| DMSO- $d_6$      | Dimetilsulfóxido deuterado  |
| EIC              | Efeito isotópico cinético   |
| GC-EM            | Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas                                |
| GDE              | Grupos doadores de elétrons   |
| GRE              | Grupos retiradores de elétrons  |
| HMBC             | Correlação Heteronuclear de Múltipla Ligação  |
| HSQC             | Correlação Heteronuclear Única Quântica   |
| IC <sub>50</sub> | Concentração inibitória 50%   |
| LH               | Ligação de hidrogênio   |
| LHI              | Ligação de hidrogênio intramolecular  |
| LX               | Ligação de halogênio  |
| OMS              | Organização Mundial da Saúde  |
| PM               | Pirimetamina  |
| Rf               | Fator de retenção   |
| RMBH             | Reação de Morita-Baylis-Hillman   |
| RMN              | Ressonância Magnética Nuclear   |
| SAR              | Relação estrutura-atividade   |

## SUMÁRIO

|  |            |
|--|------------|
| <b>1. INTRODUÇÃO</b> .....   | <b>2</b>   |
| 1.1 MALÁRIA .....  | 3          |
| <b>1.1.1 Quimioterapia da malária</b> .....  | <b>5</b>   |
| <b>1.1.2 Quinolinas 4,7-disubstituídas: mecanismos de ação e resistência</b> .           | <b>9</b>   |
| <b>1.1.3 Adutos de Morita-Baylis-Hillman com atividade antimalárica</b> .....            | <b>12</b>  |
| 1.2 LEISHMANIOSE .....   | 13         |
| <b>1.2.1 Quimioterapia da leishmaniose</b> .....   | <b>16</b>  |
| <b>1.2.2 Quinolinas 4,7-disubstituídas com atividade leishmanicida</b> .....             | <b>17</b>  |
| <b>1.2.3 Adutos de Morita-Baylis-Hillman com atividade leishmanicida</b> .....           | <b>18</b>  |
| 1.3 HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR .....   | 21         |
| <b>1.3.1 Híbridos moleculares com atividade antimalárica</b> .....                       | <b>23</b>  |
| <b>1.3.2 Híbridos moleculares com atividade leishmanicida</b> .....                      | <b>29</b>  |
| 1.4 REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN .....  | 31         |
| <b>2. OBJETIVOS</b> .....  | <b>43</b>  |
| 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....  | 43         |
| <b>3. ESTRATÉGIAS</b> .....  | <b>46</b>  |
| 3.1 ESTRATÉGIA SINTÉTICA.....  | 47         |
| <b>4. RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....   | <b>51</b>  |
| 4.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS.....   | 51         |
| <b>4.1.1 Síntese do 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (2)</b> .....                    | <b>51</b>  |
| <b>4.1.2 Síntese do Acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (3)</b> .....         | <b>54</b>  |
| <b>4.1.3 Síntese dos novos híbridos moleculares (4a-c)</b> .....                         | <b>61</b>  |
| 4.2 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS .....  | 64         |
| <b>4.2.1 Caracterização por RMN</b> .....  | <b>64</b>  |
| <b>4.2.2 Caracterização por Difração de Raios-X</b> .....                                | <b>90</b>  |
| <b>5. CONCLUSÕES</b> .....   | <b>101</b> |
| <b>6. PARTE EXPERIMENTAL</b> .....   | <b>104</b> |
| 6.1 MATERIAIS E MÉTODOS .....  | 104        |
| 6.2 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS E DADOS ESPECTROSCÓPICOS ....                               | 105        |
| <b>6.2.1 Procedimento para obtenção de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (2)</b> ..... | <b>105</b> |



|  |            |
|--|------------|
| <b>6.2.2 Procedimento para obtenção do Acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (3).....</b> | <b>106</b> |
| <b>6.2.3 Procedimento geral para obtenção dos novos híbridos 4a-c. ....</b>                        | <b>108</b> |
| <b>REFERÊNCIAS.....</b>  | <b>112</b> |

## Introdução

## 1. INTRODUÇÃO

Infecções protozoárias, representam uma grande ameaça à saúde de populações que habitam as regiões tropicais e subtropicais do mundo. De maneira geral, essas infecções são causadas por protozoários transmitidos por vetores em áreas rurais e suburbanas de países subdesenvolvidos, afetando o desenvolvimento físico e intelectual de crianças e reduzindo a produtividade dos trabalhadores. Além disso, são responsáveis pela morte de centenas de milhares de pessoas anualmente (HOTEZ et al., 2006; NJOGU; CHIBALE, 2013; PINK et al., 2005; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

O grande grau de variação antigênica exibido pelos protozoários dificulta o desenvolvimento de vacinas para o tratamento dessas doenças e, conseqüentemente, não há vacina disponível no mercado atualmente. O controle dos vetores através da utilização de inseticidas e eliminação dos locais de reprodução dos mesmos apresenta uma grande complexidade logística e alto custo, além de pouca eficiência nas regiões de alta endemicidade. Portanto, a utilização de drogas continua sendo fundamental para o combate às infecções protozoárias (NJOGU; CHIBALE, 2013).

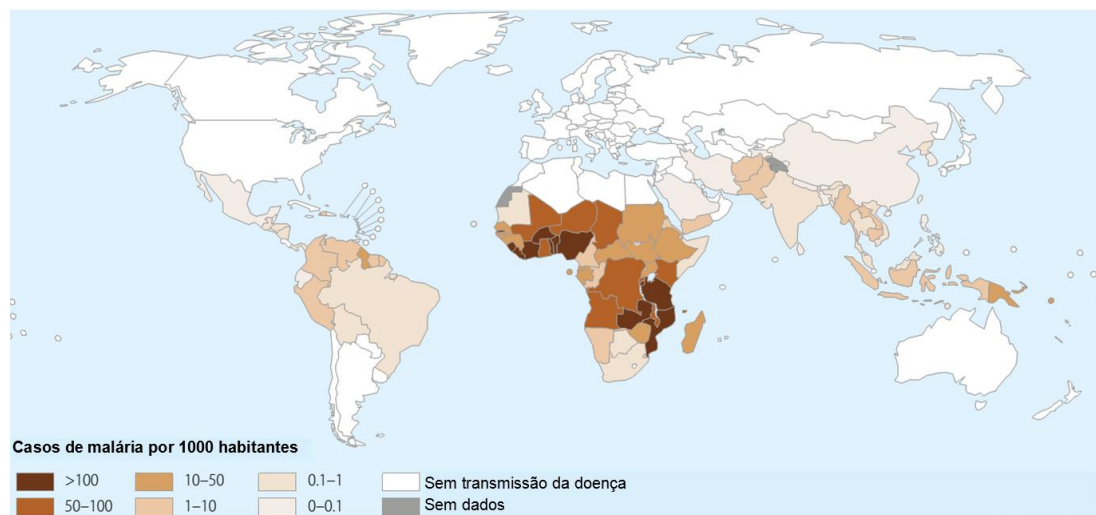
Por outro lado, os tratamentos quimioterápicos disponíveis empregam drogas desenvolvidas em sua maioria a muitos anos que apresentam uma eficiência limitada pelo desenvolvimento de resistência, grande toxicidade e baixa adesão dos pacientes ao tratamento. A falta de interesse das indústrias farmacêuticas pelo desenvolvimento de novas drogas para essas doenças pode ser explicada pelas baixas perspectivas de retorno econômico, uma vez que as infecções protozoárias afetam basicamente as populações pobres de países subdesenvolvidos (HOTEZ et al., 2006; NJOGU; CHIBALE, 2013; PINK et al., 2005; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2008).

Portanto, é grande a demanda por esforços no desenvolvimento de novas moléculas com atividade antiprotozoária mais eficientes e acessíveis economicamente a fim de contribuir com a solução dos problemas caracterizados acima.

## 1.1 MALÁRIA

A malária é a doença causada por protozoários mais importante, sendo considerada uma das três doenças de maior prioridade pela Organização Mundial da Saúde (OMS), juntamente da AIDS e da tuberculose. Segundo a OMS, em 2013, foram registrados 198 milhões de casos de malária além de 584 mil mortes. Cerca de 3,3 bilhões de pessoas residem em áreas de risco e 1,2 bilhão de pessoas em áreas de alto risco, isto é, em áreas com mais de 1 caso de malária por 1000 habitantes (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015). A **figura 1** mostra os países com transmissão de malária em 2013.

**Figura 1.** Países com transmissão de malária em 2013.

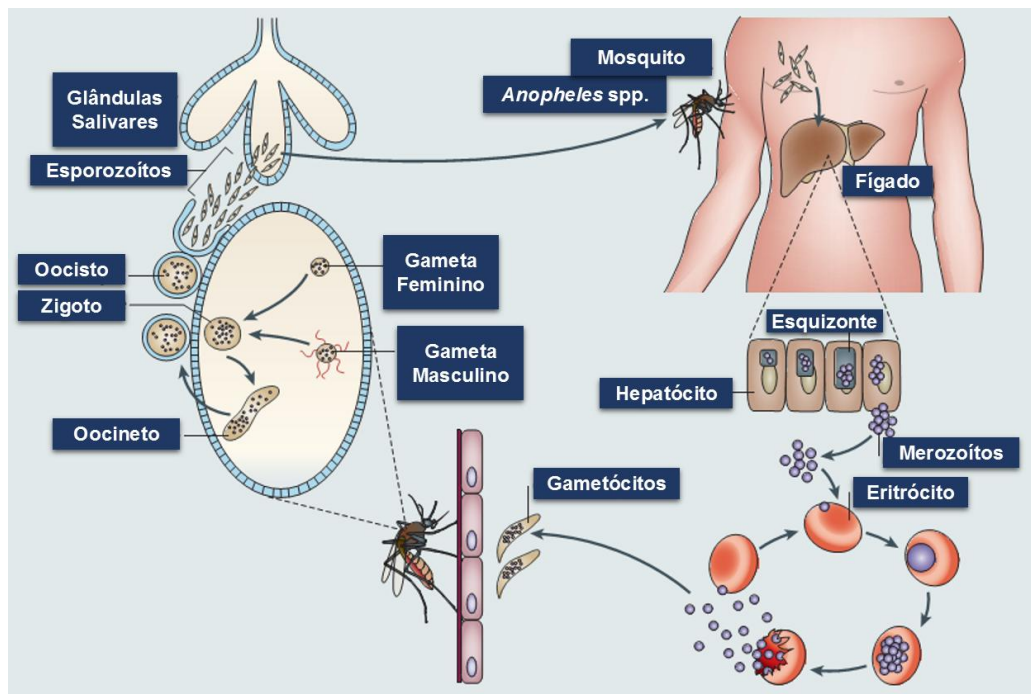


**Fonte:** adaptada de WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015.

A doença é transmitida por fêmeas infectadas de mosquitos do gênero *Anopheles* e causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, quatro espécies desse gênero de protozoários são capazes de causar malária em humanos: *P. falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae* e *P. ovale*. A primeira espécie, *P. falciparum*, causa o tipo de malária mais grave, que leva ao maior número de mortes. Muitos podem ser os sintomas da doença, como febre, vômito, fadiga e diarreia. Já as complicações da doença podem causar anemia, edema pulmonar, falência renal e em último caso até a morte.

O ciclo de vida dos parasitas é dividido entre o hospedeiro, como o homem, e o vetor, mosquito fêmea do gênero *Anopheles*. A infecção nos humanos começa com a picada do mosquito infectado, enquanto se alimenta, os esporozoítos saem das glândulas salivares do mosquito e entram na corrente sanguínea do hospedeiro invadindo os hepatócitos. Na fase hepática, que dura cerca de 15 dias, se diferenciam em merozoítos e se multiplicam aos milhares até a ruptura dos hepatócitos. Liberados na corrente sanguínea os merozoítos invadem os eritrócitos onde se multiplicam novamente até a ruptura dos mesmos. O rompimento dos eritrócitos pode levar entre 48 e 72 horas dependendo da espécie de *Plasmodium*, e é a ruptura sincronizada dos eritrócitos que acarreta nos sintomas descritos anteriormente. A maior parte dos merozoítos liberados invade outros eritrócitos cujo rompimento irá causar novamente as manifestações clínicas. No entanto, uma pequena parte dos merozoítos liberados se diferencia em formas sexuadas e permanecem na corrente sanguínea até serem ingeridos eventualmente por uma fêmea de mosquito *Anopheles*. No intestino do mosquito, os gametócitos sofrem divisão celular formando os gametas feminino e masculino (flagelado) que ao unirem-se formam o zigoto. O zigoto se desenvolve em oocineto e atravessa a parede do intestino, formando cistos conhecidos como oocistos fixados na parede exterior do intestino. Os oocistos sofrem esporogonia e se rompem formando os esporozoítos que migram para as glândulas salivares do mosquito, onde podem infectar outro hospedeiro (FLANNERY; CHATTERJEE; WINZELER, 2013). A **figura 2** mostra de maneira esquemática o ciclo de vida desses protozoários.

**Figura 2.** Ciclo de vida dos protozoários do gênero *Plasmodium*.



**Fonte:** adaptada de FLANNERY; CHATTERJEE; WINZELER, 2013.

### 1.1.1 Quimioterapia da malária

A quinina foi o primeiro fármaco antimalárico conhecido, um produto natural presente na casca da cinchona, planta da América do Sul, levada para Europa por padres jesuítas no século XVII. Nesta época, a malária estava presente em boa parte do território europeu, sendo praticamente erradicada do velho continente apenas no século XX, quando as regiões pantanosas foram drenadas. Até 1945, a quinina era o único tratamento disponível para esta parasitose. Porém o desenvolvimento de novos fármacos antimaláricos foi fortemente impulsionado pelas duas grandes guerras mundiais.

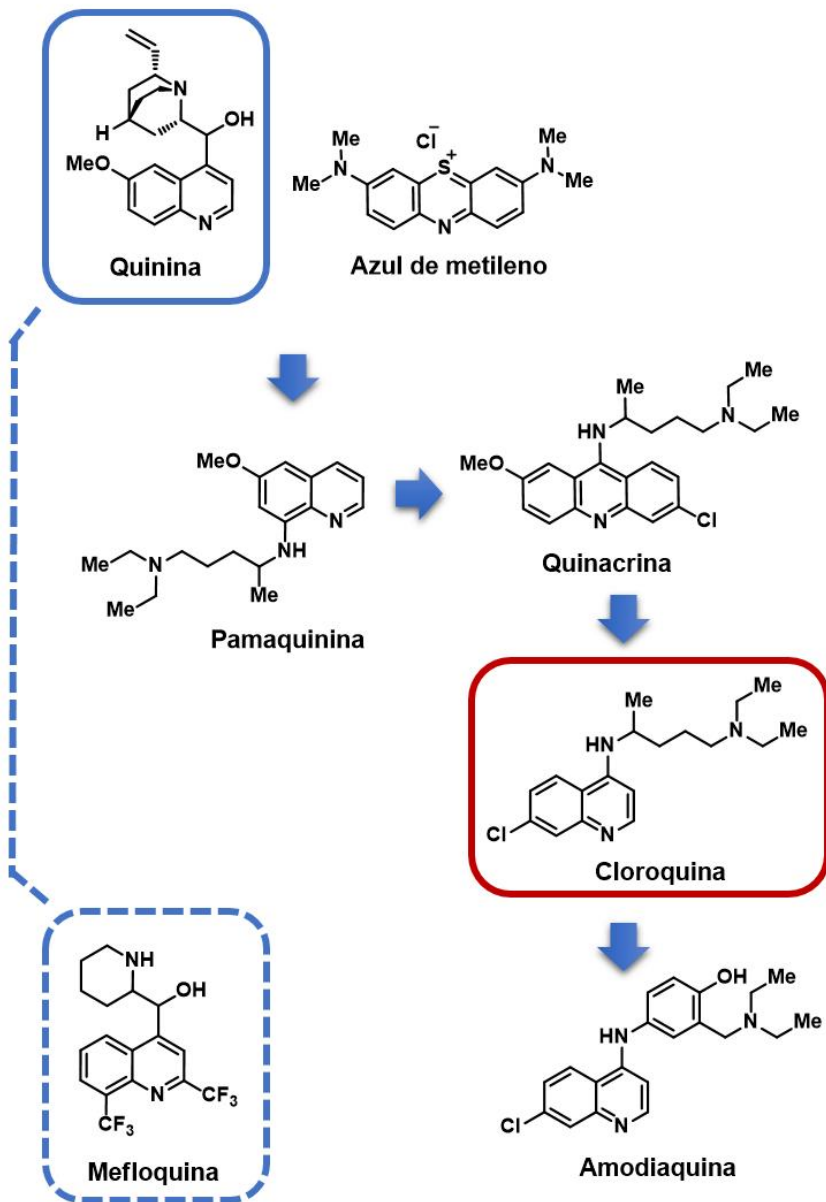
Durante a Primeira Guerra Mundial (1914-1918), os alemães começaram a desenvolver moléculas sintéticas que substituíssem a quinina (**Figura 3**), uma vez que

o abastecimento de cinchona tinha sido prejudicado pelos aliados que controlavam as regiões produtoras da planta. A quinina é uma molécula complexa e consequentemente sua síntese foi considerada inadequada para produção industrial. Assim, a partir de observações de atividade antimalárica do azul de metileno, os químicos alemães realizaram o primeiro design e síntese de uma droga antimalárica sintética (1926), denominada pamaquina, que apresentava características estruturais da quinina e do azul de metileno. Considerada muito tóxica, os alemães continuaram otimizando as estruturas, ligando a cadeia lateral da pamaquina a diversos anéis heterocíclicos que levaram a síntese da quinacrina. A simplificação da estrutura molecular da quinacrina resultou na cloroquina (1931), até então chamada de resochina, mas que foi ignorada por décadas por ser considerada muito tóxica para o uso clínico (KOUZNETSOV; GÓMEZ-BARRIO, 2009).

No entanto, durante a Segunda Guerra Mundial (1939-1945), os Estados Unidos desenvolveram um programa com o objetivo de encontrar rapidamente uma droga para substituir a quinina. Este era um programa estratégico, pois a guerra estava sendo travada no oceano Pacífico, região de grande incidência de malária, e os japoneses ocupavam a Indonésia, principal produtora da cinchona. Foram produzidos uma série de derivados estruturalmente mais simples que em 1944 resultaram na síntese da cloroquina. Foi considerada segura em concentrações terapêuticas pelos americanos e se transformou rapidamente na droga antimalárica de referência (**Figura 3**).

Por alguns anos, chegou-se a pensar que seria possível erradicar a malária do mundo. A OMS desenvolveu um programa de erradicação da malária que distribuía toneladas de cloroquina em partes da América Latina, África e Ásia. Porém, casos de resistência à droga começaram a ser cada vez mais comuns nessas regiões. Durante a Guerra do Vietnã (1955-1975) a resistência à cloroquina representou um grande problema enfrentado pelo exército americano. Um grande programa governamental de triagem foi desenvolvido, resultando em drogas alternativas à cloroquina como a amodiaquina, outra 4-aminoquinolina, e a mefloquina, com estrutura análoga à quinina que estão representadas na **figura 3** (KOUZNETSOV; GÓMEZ-BARRIO, 2009).

**Figura 3.** Desenvolvimento de drogas antimaláricas com núcleo quinolínico em suas estruturas



Com o fim dessas guerras, diminui o interesse dos laboratórios pelo desenvolvimento de novas drogas antimaláricas ao mesmo tempo que aumenta a incidência de resistência às drogas disponíveis. Em geral, é aceito que as quinolinas 4-substituídas atuam inibindo a formação da hemozoína ao impedir a biocristalização

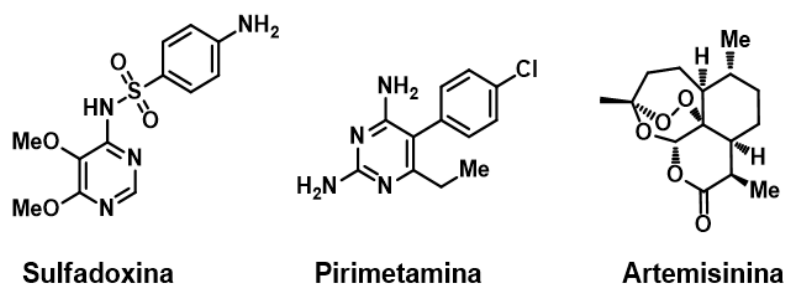


do grupo heme causando a intoxicação do parasita. Este mecanismo de ação será detalhado no decorrer deste trabalho.

Outras drogas antimaláricas baseadas em estruturas moleculares diferentes das quinolinas também estão disponíveis para o tratamento da malária (**Figura 4**). Sulfonamidas e pirimidinas como a sulfadoxina e a pirimetamina respectivamente, são potentes inibidoras das enzimas diidrofolato redutase (DHFR) e diidropteroato sintase (DHPS). Muito eficazes quando introduzidas nas regiões endêmicas, apresentam hoje eficácia reduzida pelo desenvolvimento de resistência dos parasitas (LEMKE; WILLIAMS, 2013).

A artemisinina é um produto natural de origem vegetal muito utilizado na medicina chinesa e que tem sido empregado ultimamente nas regiões que apresentam grande resistência às drogas citadas anteriormente. Vários derivados têm sido preparados na tentativa de identificar os grupamentos farmacofóricos a fim de viabilizar a síntese de estruturas ativas de fácil preparação e melhor biodisponibilidade. O mecanismo de ação parece envolver estresse oxidativo. Infelizmente, a OMS reportou em seu último relatório anual sobre a malária evidências de resistência do *P. falciparum* à artemisinina em diversos países do sudeste asiático (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2015).

**Figura 4.** Outras drogas empregadas na quimioterapia da malária.



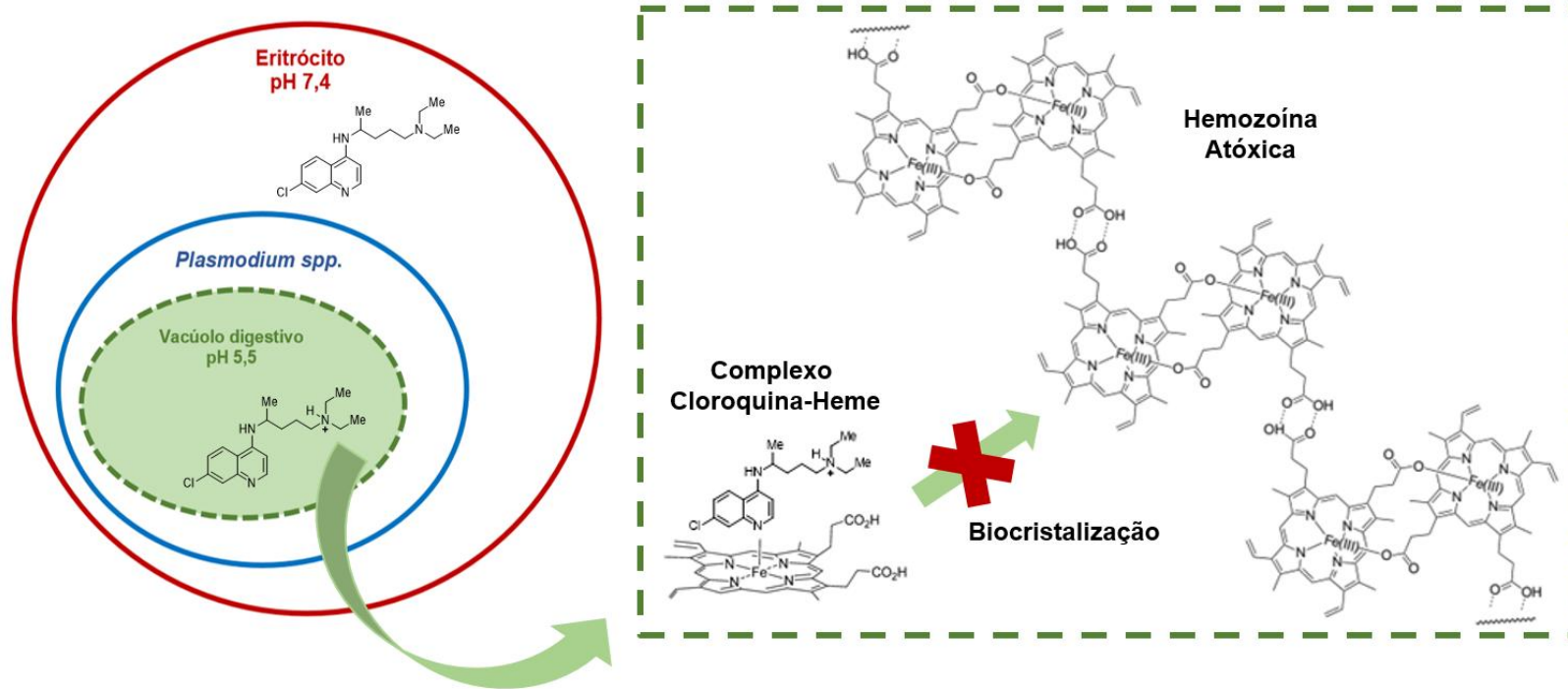
### 1.1.2 Quinolinas 4,7-disubstituídas: mecanismos de ação e resistência

A cloroquina, como mencionado anteriormente, é considerada a droga antimalárica de referência. Por décadas, representou o pilar de sustentação da quimioterapia da malária causada por *P. falciparum*. É uma droga barata, segura na dose correta e disponível na forma de comprimidos. Continua sendo muito utilizada atualmente, mesmo com eficiência reduzida, cerca de 30%, em algumas regiões endêmicas de *P. falciparum*. É muitas vezes administrada em combinação com outras drogas antimaláricas (KOUZNETSOV; GÓMEZ-BARRIO, 2009).

Os mecanismos de ação da cloroquina já foram bastante estudados, e assumidos como aplicáveis às demais quinolinas 4,7-disubstituídas. Esta é a principal classe de antimaláricos, ativos no estágio dos eritrócitos. Suas características estruturais determinam seu sítio de ação: o vacúolo digestivo do parasita. O principal mecanismo de ação estudado, mencionado anteriormente, consiste na intoxicação por acúmulo de hematina (heme). A **figura 5** apresenta um esquema representativo do mecanismo de ação da cloroquina. Neste mecanismo, a cloroquina interfere no processo de alimentação do parasita que consiste na digestão da hemoglobina fornecendo aminoácidos para o parasita. Um dos produtos dessa digestão é a heme livre, chamada de hematina. A hematina é tóxica para o parasita, sendo transformada em hemozoína através de um processo de biocristalização. Por ser insolúvel, este biocristal é inerte e, portanto, atóxico para o parasita.

A cloroquina atua impedindo essa biocristalização ao interagir preferencialmente com a hematina, formando um complexo cloroquina-heme (droga-heme). Este complexo pode ser formado através da formação de uma ligação coordenada entre os átomos de nitrogênio (quinolina) e ferro (hematina) ou mesmo através de interações intermoleculares dispersivas do tipo  $\pi$ - $\pi$  (GORKA; DE DIOS; ROEPE, 2013).

**Figura 5.** Esquema do mecanismo de intoxicação por acúmulo de hematina (heme).



**Fonte:** adaptada de KOUZNETSOV; GÓMEZ-BARRIO, 2009.

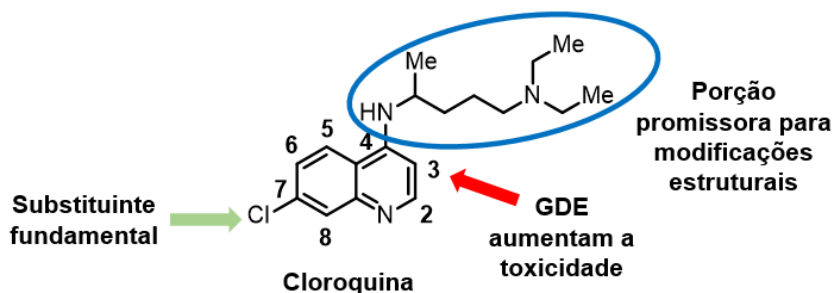
No entanto, para formação desses complexos, deve haver acúmulo de cloroquina no vacúolo digestivo do parasita que possui pH em torno de 5,5. Este acúmulo é favorecido pelo fato de a cloroquina ser uma base fraca que apresenta dois nitrogênios ionizáveis em sua estrutura. Desta forma as concentrações de cloroquina no vacúolo digestivo são centenas de vezes maiores que as concentrações nos fluidos extracelulares do parasita (pH = 7,4). A formação dos complexos cloroquina-heme também favorece a entrada de mais moléculas de cloroquina no vacúolo digestivo.

A desenvolvimento de resistência às drogas antimaláricas representa o maior desafio para o combate a esta doença. Acredita-se que a resistência é resultado de uma mutação gênica espontânea na proteína transportadora da membrana do vacúolo digestivo. Essa mutação ocasiona o efluxo das quinolinas para fora do vacúolo e, conseqüentemente, diminui a eficiência das mesmas. Assim, a resistência é desenvolvida em relação a um composto específico, não havendo mudanças no alvo biológico. Desta forma, a busca por novos antimaláricos pode ser baseada em estruturas moleculares que contenham os grupos farmacofóricos da cloroquina (LEMKE; WILLIAMS, 2013).

Devido a sua importância como droga antimalárica, já foram realizadas diversas modificações na estrutura da cloroquina a fim de delimitar os grupos farmacofóricos da mesma (**Figura 6**). Através de estudos da relação estrutura-atividade (SAR) é bem estabelecida a importância do átomo de cloro na posição 7 do núcleo quinolínico. A variação do substituinte nesta posição, afeta a basicidade da molécula e conseqüentemente seu acúmulo no vacúolo digestivo do parasita. Grupos retiradores de elétrons (GRE) na posição 7 são fundamentais para formação de complexos com a heme, porém foi relatada perda de atividade quando o cloro foi substituído por outros GRE. De maneira geral, inserção de grupos doadores de elétrons (GDE) na posição 3 do anel aumenta a toxicidade dos compostos, esforços têm sido realizados para modular a atividade desses compostos baixando suas toxicidades. Por sua vez, a cadeia lateral (posição 4) é a porção mais promissora para modificações estruturais na busca por novas drogas antimaláricas baseadas na cloroquina devido à grande influência sobre a atividade. Isto fica evidente a partir dos inúmeros trabalhos promissores envolvendo modificações estruturais nesta porção bem como pela

infinidade de substituintes que podem ainda serem utilizados (MUSHTAQUE; SHAHJAHAN, 2015).

**Figura 6.** Desenvolvimento de novos antimaláricos baseados na cloroquina.

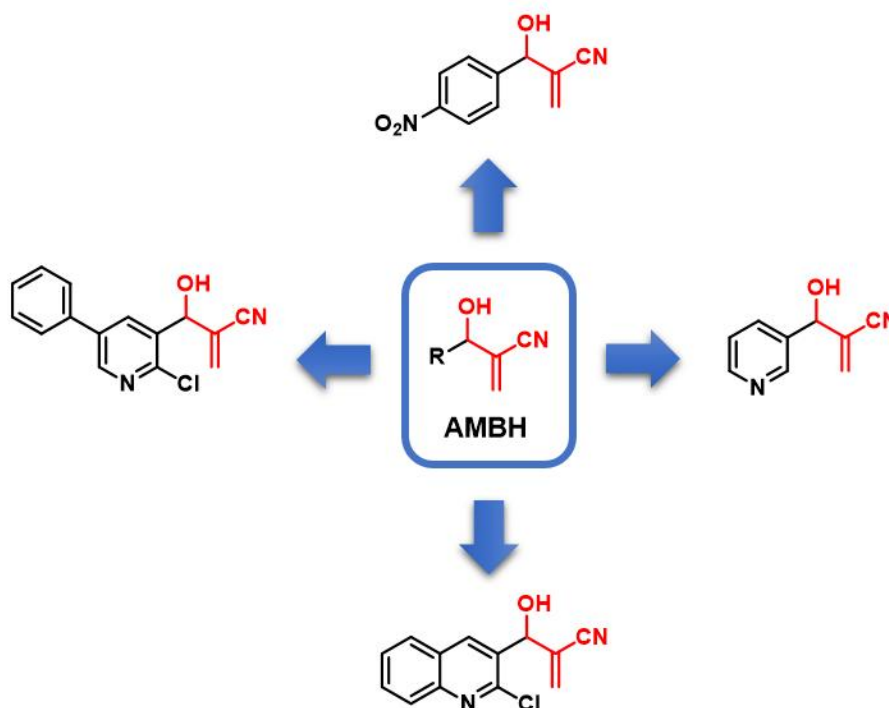


### 1.1.3 Adutos de Morita-Baylis-Hillman com atividade antimalárica

A busca por novos compostos antimaláricos, direcionou pesquisadores indianos à testarem uma nova classe de compostos frente a protozoários do gênero *Plasmodium*. Em 1999 foi reportada pela primeira vez a atividade antimalárica de adutos de Morita-Baylis-Hillman (AMBH). Até então, os AMBH eram utilizados apenas como blocos precursores em síntese orgânica, e este era o primeiro relato de promissoras atividades biológicas desses compostos (KUNDU et al., 1999).

Outros trabalhos foram publicados na literatura, aumentando o escopo de moléculas testadas (NARENDER et al., 2005; SRIHARI et al., 2011). Os compostos apresentaram significativas atividades antimaláricas contra cepas sensíveis e resistente à cloroquina. Os resultados mostraram que grupo nitrila é importante para atividade antimalárica desses compostos. A **figura 7** mostra alguns AMBH sintetizados e testados nesses trabalhos.

**Figura 7.** AMBH com comprovadas atividades antimaláricas.



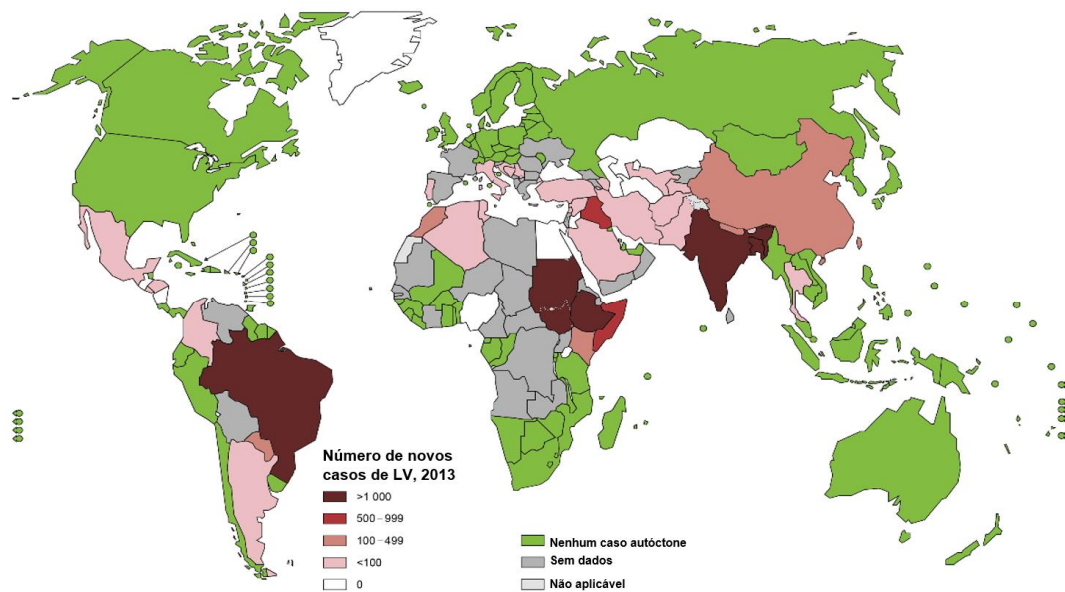
## 1.2 LEISHMANIOSE

A leishmaniose é uma doença causada por protozoários do gênero *Leishmania* e, assim como a malária, está amplamente distribuída ao redor do mundo. Considerada uma doença tropical negligenciada, a OMS estima que cerca de 310 milhões de pessoas vivem em áreas de risco e que a doença seja responsável pela morte de cerca de 30 mil pessoas anualmente (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Suas manifestações clínicas podem ser divididas em três tipos: leishmaniose visceral, leishmaniose cutânea e leishmaniose mucocutânea.

A leishmaniose visceral é o tipo mais grave da doença, afetando principalmente órgãos internos como medula óssea, fígado e baço. São registrados cerca de 500 mil novos casos de leishmaniose visceral a cada ano, responsáveis pela morte de milhares de pessoas (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013). Seis países concentram 90% das mortes relacionadas à doença, entre eles está o Brasil (**Figura**

8). Na Eurásia e África, a leishmaniose visceral é causada pelas espécies *L. infantum* e *L. donovani*, enquanto nas Américas é causada por *L. chagasi* (HUSSAIN et al., 2014).

**Figura 8.** Novos casos de leishmaniose visceral registrados em 2013.



**Fonte:** adaptada de WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013.

Apesar de não levarem a um grande número de mortes como a leishmaniose visceral, os outros dois tipos de manifestações clínicas da leishmaniose afetam enormemente a qualidade de vida das pessoas. A leishmaniose mucocutânea resulta normalmente em desfiguração facial devido à erosão dos sítios mucocutâneos da boca e do nariz. Já a leishmaniose cutânea é caracterizada pela formação de nódulos, lamelas e várias protuberâncias em torno do rosto e nas superfícies externas de braços e pernas. Desta maneira, essas manifestações clínicas da leishmaniose diminuem significativamente a produtividade no trabalho levando muitas vezes ao ostracismo e, conseqüentemente, a uma queda de renda das populações afetadas. A leishmaniose mucocutânea é reportada nas Américas, sendo causada principalmente por *L. braziliensis* e ocasionalmente por *L. panamanensis* e *L. guyanensis*. Por outro

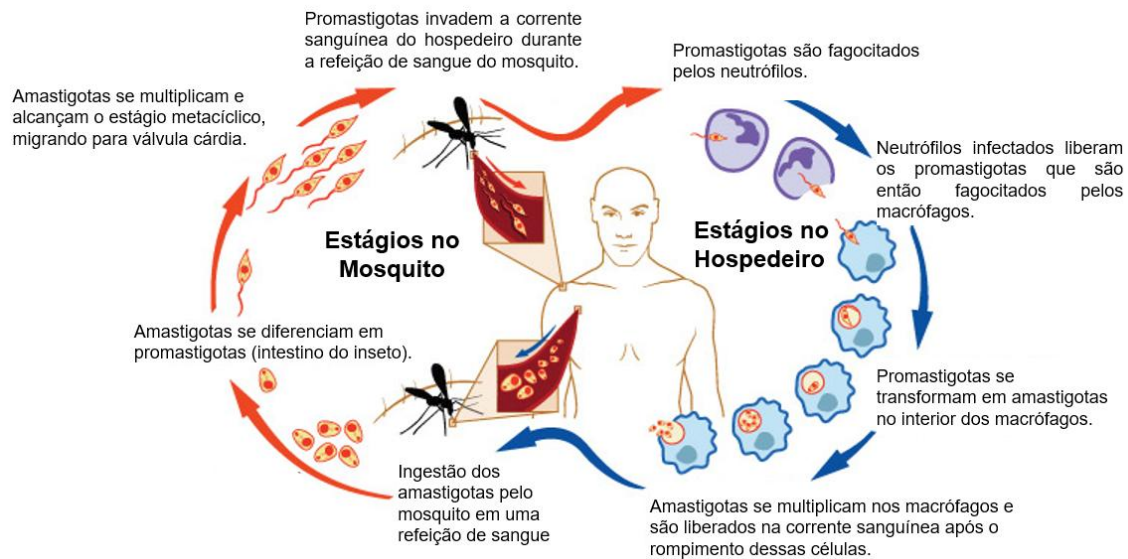
lado, a leishmaniose visceral é causada principalmente por *L. major*, *L. tropica* e *L. aethiopica* na Eurásia e África e por *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, *L. panamensis* e *L. guyanensis* nas Américas (HUSSAIN et al., 2014).

As espécies de *Leishmania* apresentam dois estágios de desenvolvimento principais ao longo do seu ciclo de vida: amastigota, que reside no interior dos macrófagos, e promastigona, que se replica no intestino do mosquito flebotomíneo. O ciclo de vida do parasita se inicia quando o mamífero hospedeiro é picado por um inseto infectado. A válvula cardíaca do inseto fica bloqueada no trato digestivo por uma alta densidade de parasitas infectantes. Em seguida, o inseto engole o sangue do hospedeiro e expele o conteúdo da válvula. A saliva do inseto contém substâncias químicas que aumentam o poder infectante do parasita ao exercer um efeito quimiotático sobre os macrófagos que fagocitam os parasitas e isto, por sua vez, favorece sua reprodução e sobrevivência.

As lesões resultantes são localizadas na pele, podendo se expandir para medula óssea, fígado e baço no caso da leishmaniose visceral. A propagação dessa doença no hospedeiro começa com a multiplicação dos parasitas nos macrófagos e finalmente com a liberação dos mesmos através do rompimento dessas células. Os amastigotas liberados na corrente sanguínea podem ser ingeridos por um mosquito ou acabar infectando outros macrófagos. Durante a digestão do mosquito, os amastigotas sofrem diferenciação em promastigotas. Estes últimos migram para o intestino do inseto e durante 4-7 dias se desenvolvem para o estágio metacíclico (parasitas infecciosos). Finalmente, os metacíclicos se deslocam para válvula cardíaca prontos para infectar outros hospedeiros (HUSSAIN et al., 2014). A **figura 9** mostra de maneira esquemática o ciclo de vida dos protozoários do gênero *Leishmania* (NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES, 2008).



**Figura 9.** Ciclo de vida dos protozoários do gênero *Leishmania*.



**Fonte:** adaptada de NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES, 2008.

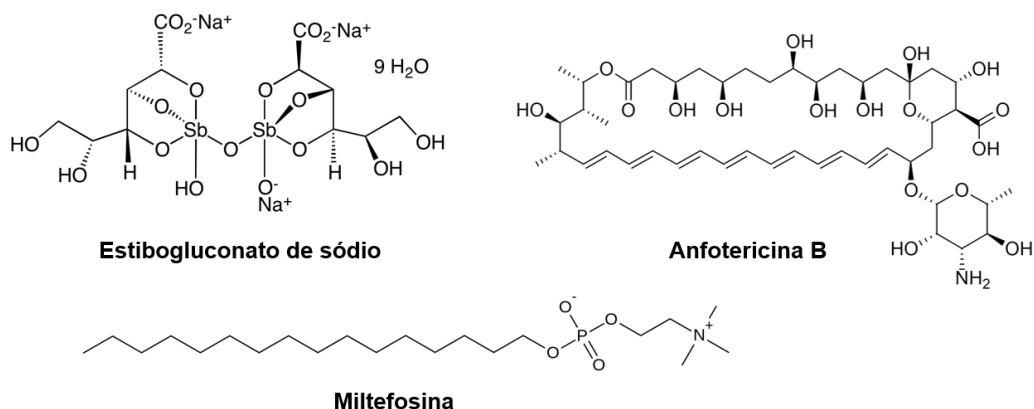
### 1.2.1 Quimioterapia da leishmaniose

Os antimoniais pentavalentes, como o estibogluconato de sódio (**Figura 10**), representam a principal classe de drogas utilizada no tratamento da leishmaniose. Desde o início do século XX, essas drogas têm sido utilizadas para tratar os 3 tipos da doença, salvando milhões de vidas. No entanto, tem sido reportado um aumento alarmante nos casos de resistência, efetividade irregular e sérios efeitos colaterais. Além disso, apresentam baixa absorção oral e são administradas via injeções intramusculares ou infusões intravenosas (NAGLE et al., 2014).

A anfotericina B e a miltefosina (**Figura 10**) são outras drogas muito utilizadas. A primeira é um agente antiparasitário altamente efetivo, porém apresenta um custo

muito elevado e está associada com efeitos adversos severos. Por sua vez, a miltefosina foi aprovada em 2002 como a primeira droga de administração oral para o tratamento da leishmaniose, no entanto, é teratogênica e sua eficiência altamente dependente da espécie de *Leishmania* envolvida. Outras drogas também estão disponíveis para o tratamento da leishmaniose em humanos, totalizando cerca de 25 compostos e formulações farmacêuticas. De maneira geral, esses agentes leishmanicidas apresentam muitas desvantagens como alta toxicidade, alto custo, tratamentos de longa duração e com baixa adesão dos pacientes. Além disso, sua eficácia é prejudicada pelo desenvolvimento de resistência e recorrentes casos de reincidência. Portanto, é indispensável o desenvolvimento de novas drogas efetivas contra todos os tipos de leishmaniose (ELMAHALLAWY; AGIL, 2015).

**Figura 10.** Quimioterapia da leishmaniose.

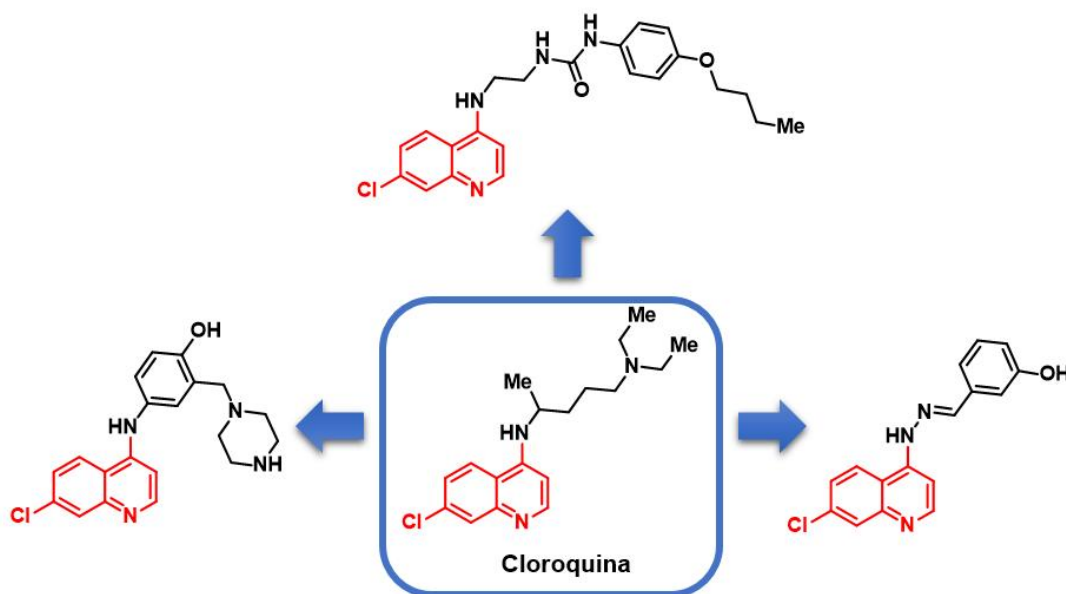


### 1.2.2 Quinolinas 4,7-disubstituídas com atividade leishmanicida

A busca por quimioterápicos de baixo custo e toxicidade fez com que muitos extratos de plantas e derivados de produtos naturais fossem testados contra leishmaniose. A maioria das principais classes de produtos naturais possui representantes com atividade *in vitro* ou *in vivo* contra *Leishmania*. A quinina, primeiro

antimalárico conhecido, é um alcaloide que apresenta significativa atividade contra promastigotas de *L. major*. A partir desse resultado, outras quinolinas têm sido testadas contra leishmaniose. A própria cloroquina, apresenta significativa atividade leishmanicida. Desta maneira, as quinolinas podem ser consideradas promissores protótipos na busca por drogas leishmanicidas baratas, seguras e que possam ser administradas por via oral (HUSSAIN et al., 2014; REYNOLDS; LOUGHLIN; YOUNG, 2013). A **figura 11** apresenta alguns exemplos de quinolinas 4,7-disubstituídas com significativas atividades leishmanicidas (COIMBRA et al., 2013; GUGLIELMO et al., 2009; NAVA-ZUAZO et al., 2010).

**Figura 11.** Exemplos de quinolinas 4,7-disubstituídas com significativa atividade leishmanicida.



### 1.2.3 Adutos de Morita-Baylis-Hillman com atividade leishmanicida

A atividade leishmanicida de AMBH foi descrita pela primeira vez por nosso grupo de pesquisa em 2007 (DE SOUZA et al., 2007). Neste trabalho, a maioria dos

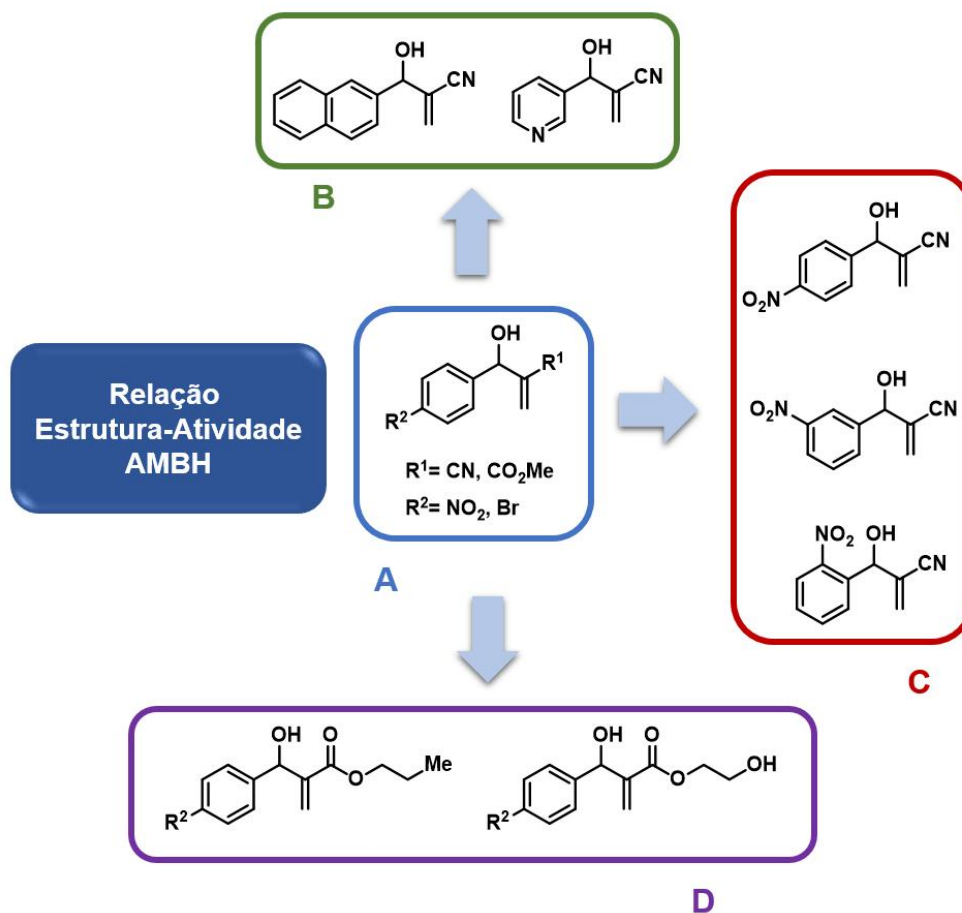
15 AMBH avaliados apresentou maior atividade contra as formas amastigota e promastigota de *L. amazonensis* que a droga de referência (estibogluconato de sódio). Uma análise preliminar da relação estrutura-atividade (SAR) mostrou que GRE no anel aromático aumentam a atividade biológica dos compostos, sendo os compostos com substituintes NO<sub>2</sub> e Br os mais ativos. Ao mesmo tempo que grupos CN ligados à dupla ligação se mostraram mais ativos que os respectivos ésteres (**Figura 12A**). A partir desses resultados promissores, foram publicados uma série de trabalhos envolvendo síntese e atividade leishmanicida dos AMBH além de estudos de SAR e de mecanismos de ação.

Os AMBH também foram avaliados contra *L. chagasi*, protozoário responsável pela leishmaniose visceral no Brasil (JUNIOR et al., 2010). Neste trabalho, o escopo de moléculas foi expandido e novas relações estrutura estrutura-atividade foram reportadas. A introdução do grupo naftil levou a uma grande atividade contra *L. chagasi* e *L. amazonensis*. No entanto, quando foram utilizados diferentes grupos piridina na porção aromática, a atividade não foi melhorada (**Figura 12B**). A influência da posição do grupo NO<sub>2</sub> também foi avaliada, e o composto *orto*-NO<sub>2</sub> apresentou potência significativamente maior que a dos compostos *meta*-NO<sub>2</sub> e *para*-NO<sub>2</sub> (**Figura 12C**).

A influência da lipofilicidade sobre a atividade leishmanicida dos AMBH também foi avaliada comparando compostos que apresentavam ésteres ligados à dupla ligação (SILVA et al., 2011). O aumento da cadeia apolar desses ésteres aumentou a atividade dos mesmos. No entanto, quando bioisómeros desses ésteres de cadeia mais longa (com grupo OH terminal) foram testados, também foi observado um aumento da atividade leishmanicida. Desta maneira, não foi possível estabelecer uma relação direta entre essa propriedade físico-química e os valores de IC<sub>50</sub> observados (**Figura 12D**).

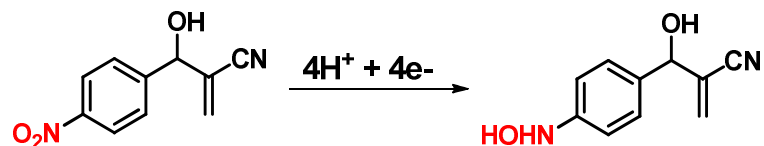
Os testes contra *L. amazonensis* de 32 AMBH sintetizados por nosso grupo foram utilizados para construção de um modelo QSAR para prever a atividade leishmanicida de novos compostos, auxiliando o design de moléculas cada vez mais potentes ((ALENCAR FILHO; WEBER; VASCONCELLOS, 2014).

**Figura 12.** Estudos da SAR dos AMBH. **A:** Influência dos GRE em R<sup>1</sup> e R<sup>2</sup>. **B:** Emprego de outros sistemas aromáticos. **C:** Influência da posição do grupo NO<sub>2</sub>. **D:** Influência da lipofilicidade.



Devido à significativa atividade leishmanicida dos compostos nitrados, foram realizados estudos eletroquímicos empregando voltametria cíclica para obtenção de informações acerca do mecanismo de ação desses compostos (DE PAIVA et al., 2012, 2014). Em geral, a atividade biológica de nitrocompostos está relacionada com o potencial de redução do grupo nitro, que pode sofrer várias reações levando a formação de metabólitos tóxicos como ânion-radical nitro e/ou hidroxilamina (**Figura 13**).

**Figura 13.** Formação de hidroxilamina a partir da redução do grupo nitro.



**Fonte:** adaptada de DE PAIVA et al., 2014.

Em meio aprótico, os compostos *orto*-NO<sub>2</sub> apresentaram os maiores potenciais de redução devido, segundo os autores, à formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular que estabilizaria a formação das espécies reduzidas. Desta forma, foi estabelecida uma boa correlação entre os potenciais de redução e a atividade leishmanicida, uma vez que os compostos *orto*-NO<sub>2</sub> são os mais ativos (DE PAIVA et al., 2012). Quando os estudos foram realizados em meio prótico, os compostos *orto*-NO<sub>2</sub> apresentaram menor potencial de redução que os demais isômeros, o que segundo os autores, se deve a efeitos de solvatação mais significativos em meio prótico. Desta maneira, o dano ao parasita ocorreria através de um mecanismo diferente neste meio (DE PAIVA et al., 2014).

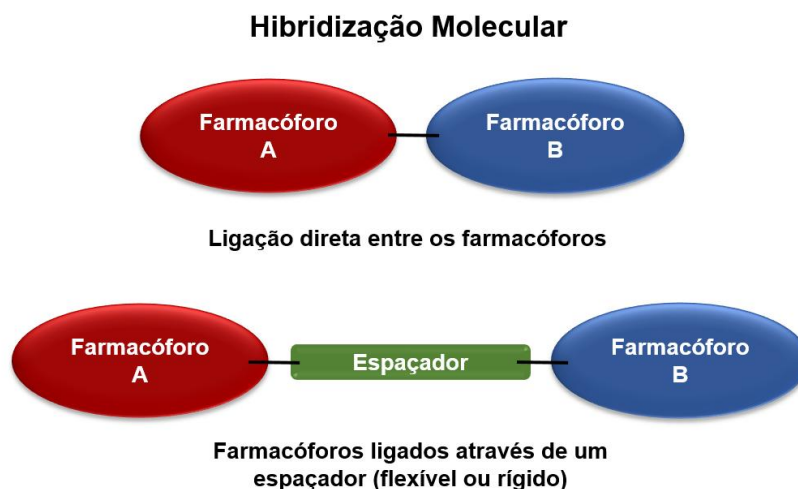
### 1.3 HIBRIDIZAÇÃO MOLECULAR

Nos itens 1.1.1 e 1.2.1 foram abordados aspectos gerais acerca da quimioterapia de duas das mais importantes infecções protozoárias: malária e leishmaniose. Como observado, a quimioterapia disponível para ambas doenças é seriamente afetada pelo desenvolvimento de resistência dos parasitas. A medida que novos tratamentos são introduzidos, o desenvolvimento de resistência é reportado após determinado período.

Terapias combinadas, utilizando drogas multicomponentes, têm sido introduzidos como uma estratégia de tratamento para diminuir esses problemas de resistência. Muitas dessas combinações de drogas têm sido utilizadas pela OMS para o tratamento da malária. O medicamento Artesunato + Mefloquina (ASMQ), desenvolvido no Brasil pela FIOCRUZ, é um desses exemplos. No entanto, as drogas multicomponentes apresentam algumas limitações, sendo consideradas uma solução de curto prazo (ELMAHALLAWY; AGIL, 2015).

Os resultados obtidos com as drogas multicomponentes empulsionou os pesquisadores ao redor do mundo a desenvolverem novas drogas através da hibridização molecular, uma estratégia relativamente recente na química medicinal empregada no design de novas moléculas ativas. A primeira etapa desta estratégia consiste na identificação dos farmacóforos de duas ou mais drogas ou compostos protótipos. Depois de identificados, esses farmacóforos devem ser ligados covalentemente para formar uma única entidade química. Os farmacóforos podem ser ligados diretamente ou através de um espaçador (ligante) que pode ser flexível ou rígido (**Figura 14**).

**Figura 14.** Representações esquemáticas de diferentes formas de hibridização molecular.



A molécula híbrida resultante, poderá possuir maior eficácia terapêutica ao interagir com mais de um alvo biológico (multialvo) (NEPALI et al., 2014; VIEGAS-JUNIOR et al., 2007). Conceitualmente, as drogas híbridas apresentam diversas vantagens como: a) diminuir o risco de interações droga-droga quando comparadas às drogas multicomponentes; b) melhorar as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo e excreção além da toxicidade. c) minimizar o desenvolvimento de resistência ao tratamento. d) baixar a concentração terapêutica efetiva em comparação às drogas de alvo único. Portanto, a estratégia de hibridização molecular acelera e diminui os custos do processo de descoberta de novas drogas (ALVAREZ et al., 2011; NJOGU; CHIBALE, 2013).

Esforços na busca por novas drogas antiprotozoárias têm cada vez mais utilizado a estratégia de hibridização molecular. Os resultados promissores obtidos com essa estratégia parecem endossar as drogas híbridas como a próxima geração de agentes antiprotozoários (NJOGU; CHIBALE, 2013).

Na sequência, serão mostrados alguns exemplos selecionados de hibridização molecular para obtenção de compostos com atividades antimalárica ou leishmanicida envolvendo quinolinas 4,7-disubstituídas ou AMBH, estruturas de interesse neste trabalho.

### **1.3.1 Híbridos moleculares com atividade antimalárica**

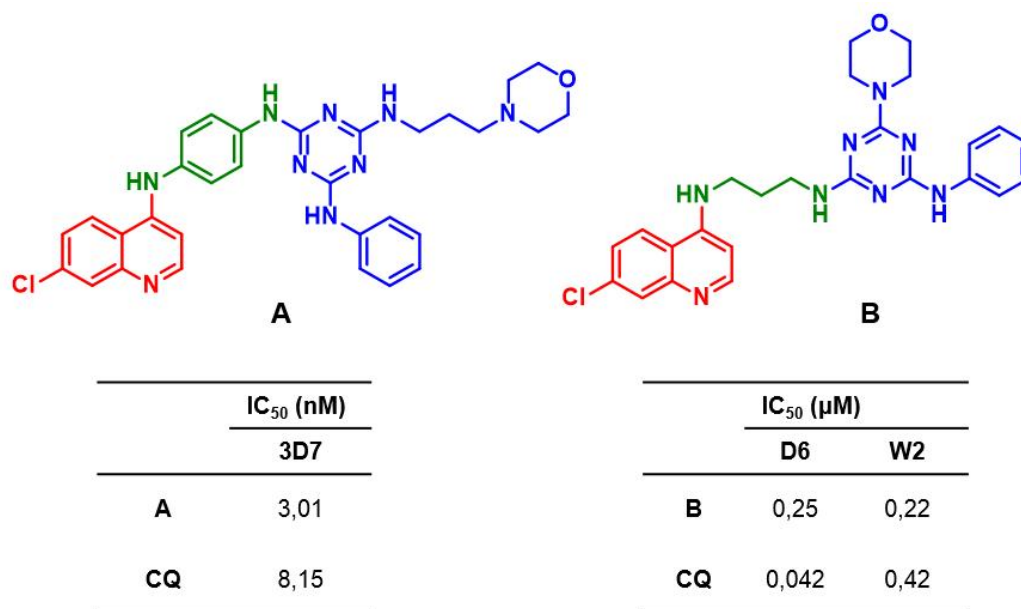
Uma vez que a eficácia dos tratamentos disponíveis para malária é seriamente afetada pelo desenvolvimento de resistência dos parasitas, a hibridização molecular tem se mostrado uma estratégia promissora para o enfrentamento desse problema. Esta tendência é comprovada a partir de uma série de artigos de revisão abordando o tema (BIAMONTE; WANNER; LE ROCH, 2013; GRZYŁO; KULIG, 2014; KOUZNETSOV; GÓMEZ-BARRIO, 2009; MUREGI; ISHII, 2010; MUSHTAQUE; SHAHJAHAN, 2015; NJOGU; CHIBALE, 2013; WALSH; BELL, 2009). Esses trabalhos evidenciam o fato de que grande parte dos híbridos desenvolvidos compreende a hibridização do farmacóforo 7-cloroquinolina com as mais variadas classes de



compostos. Entre essas classes podem ser destacas três: triazinas, pirimidinas e chalconas, que serão abordadas em mais detalhes a seguir.

Os híbridos 4-amino-7-cloroquinolina-triazina representam uma nova classe bem estabelecida de agentes antimaláricos (**Figura 15**). O design destes compostos é baseado no fragmento 4-amino-7-cloroquinolina, essencial para atividade antimalárica, através do mecanismo de inibição da formação de hemozoína e na porção triazina, derivada da cicloguanil, que atua inibindo a enzima diidrofolato redutase do *P. falciparum*. A **figura 15A** mostra o híbrido mais ativo nos testes *in vitro* contra uma cepa sensível à cloroquina (CQ) (KUMAR et al., 2011). Foram exploradas diversas combinações de substituintes na triazina a fim de alcançar a combinação que mais potencialize a atividade antimalárica. Além disso, foram realizados testes *in vivo* contra uma cepa resistente à CQ com os compostos de maior atividade *in vitro* da série. Híbridos análogos, utilizando um espaçador alifático, forma sintetizados em um outro trabalho (MANOHAR; KHAN; RAWAT, 2010). Os compostos foram avaliados *in vitro* contra uma cepa sensível (D6) e outra resistente (W2) à CQ. A **figura 15B** mostra o híbrido mais ativo da série.

**Figura 15.** Exemplos de híbridos do tipo 4-amino-7-cloroquinolina-triazina com significativa atividade antimalárica.



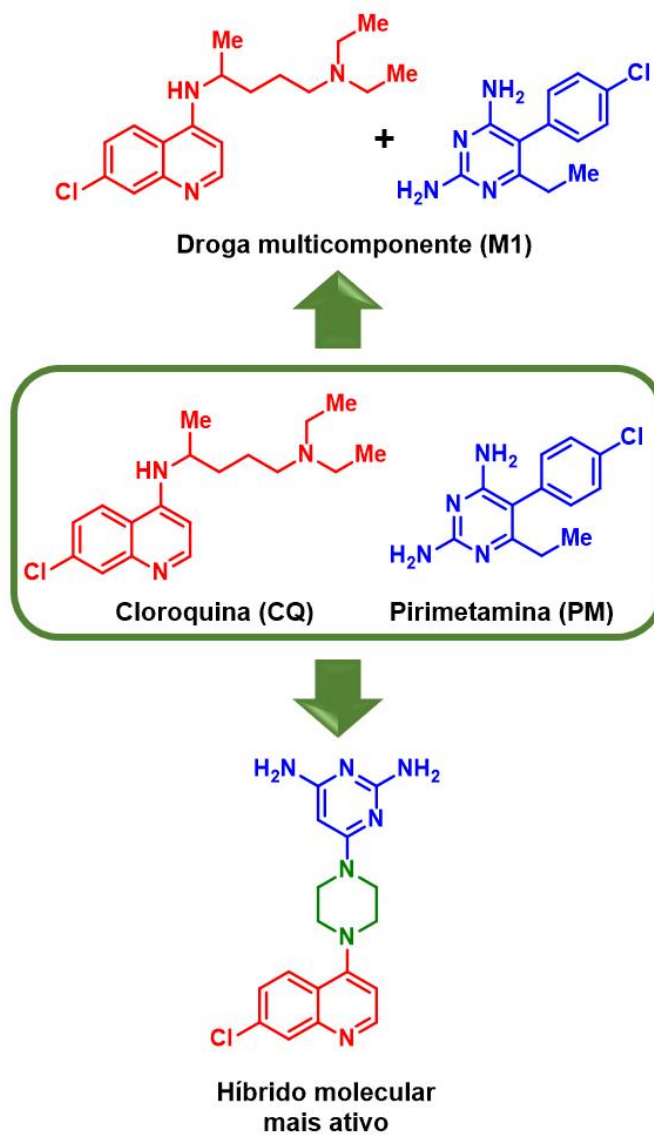
Assim como as triazinas, as pirimidinas são uma conhecida classe de antimaláricos inibidores da diidrofolato redutase. A pirimetamina (PM), por exemplo, é uma pirimidina utilizada na quimioterapia da malária, que compõe a estrutura de muitos híbridos antimaláricos. A PM foi hibridizada com a CQ para obtenção de híbridos moleculares (PRETORIUS et al., 2013). Neste trabalho, foram obtidos híbridos com variados espaçadores (em verde), os quais foram testados paralelamente à CQ, PM e uma combinação fixa das mesmas (droga multicomponente M1) contra às cepas D10 e Dd2 de *P. falciparum* (**Figura 16**). O híbrido mais ativo, com a piperazina como espaçador, apresentou atividade superior à CQ e PM contra a cepa resistente (Dd2) e potência similar à mistura de composição fixa M1. Portanto, a ação dessas drogas se mostrou fracamente sinérgica através da hibridização.

Outros exemplos de híbridos do tipo 4-amino-7cloroquinolina-pirimidina estão mostrados na **figura 17**. O composto **A** foi mais promissor de uma série de híbridos envolvendo espaçadores flexíveis (diaminas alifáticas) e variados anéis heterocíclicos saturados como substituintes no anel pirimidínico (MANOHAR et al., 2012). Os compostos foram avaliados *in vitro* contra cepas de *P. falciparum* sensíveis (D6) e resistentes (W2) à CQ, mostrando resultados promissores quando comparados com CQ, PM e artesiminina (AT). Dois dos compostos mais ativos *in vitro* foram selecionados para testes *in vivo* contra *P. berghei* em camundongos. O tratamento com o híbrido **A** (**Figura 17**), administrado oralmente em 3 doses de 30 mg/kg produziu a supressão quase total da parasitemia, curando 80% dos camundongos, enquanto o tratamento com CQ nas mesmas doses não levou à cura dos camundongos.

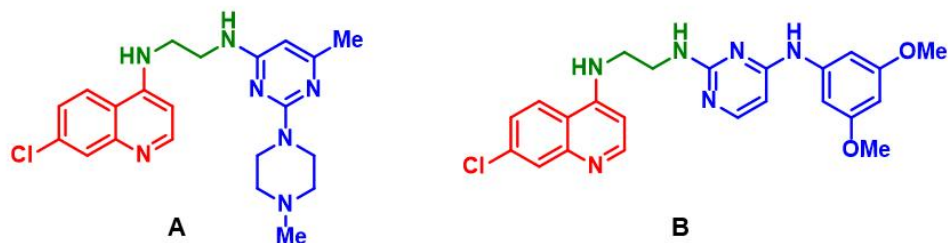
Esses resultados promissores levaram os pesquisadores à sintetizar uma nova série de híbridos do tipo 4-amino-7cloroquinolina-pirimidina apresentando anilinas substituídas como substituintes do anel pirimidínico (KUMAR et al., 2015). Os compostos foram testados *in vitro* contra cepas de *P. falciparum* sensíveis (D6) e resistentes (W2) à CQ utilizando CQ e PM como drogas de referência. Os melhores resultados foram obtidos para o híbrido **B** (**Figura 17**), o qual foi avaliado *in vivo* com a mesma metodologia empregada no trabalho anterior. No entanto, o mesmo não apresentou atividade antimalarial *in vivo* significativa. Portanto, a substituição dos

heterociclos saturados por anilinas substituídas no anel pirimidínico ocasionou uma diminuição da atividade antimalarial.

**Figura 16.** Hibridização molecular entre dois quimioterápicos bastante utilizados (CQ e PM) e comparação com com a mistura das mesmas em estequiometria fixa (M1).



**Figura 17.** Híbridos do tipo 4-amino-7-cloroquinolina-pirimidina com significativas atividades antimaláricas.



**A**

|           | IC <sub>50</sub> (μM) |                 |
|-----------|-----------------------|-----------------|
|           | D6                    | W2              |
| <b>A</b>  | 0,005                 | 0,03            |
| <b>CQ</b> | 0,04                  | 0,39            |
| <b>PM</b> | 0,01                  | SA <sup>a</sup> |
| <b>AT</b> | 0,01                  | 0,01            |

<sup>a</sup>SA = Sem Atividade.

**B**

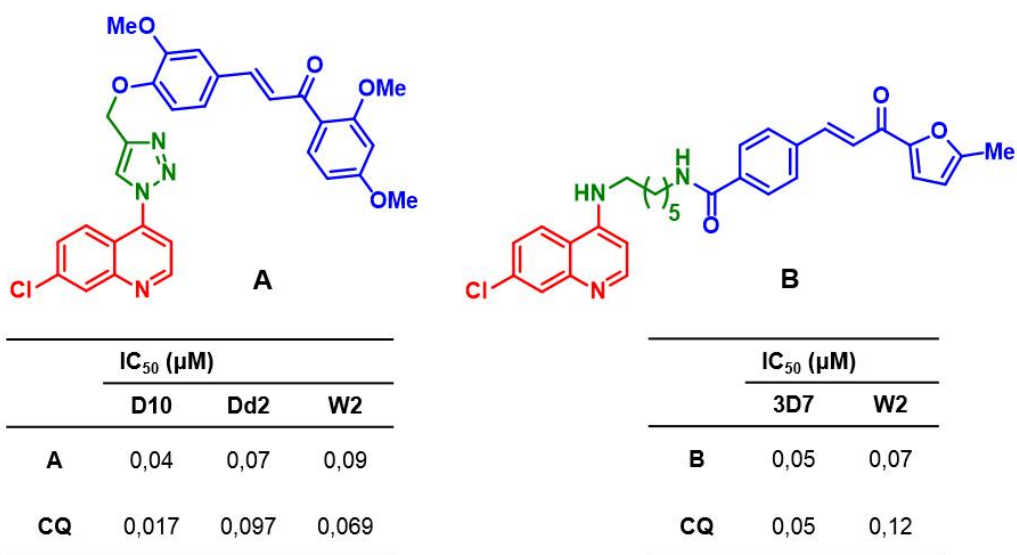
|           | IC <sub>50</sub> (μM) |                 |
|-----------|-----------------------|-----------------|
|           | D6                    | W2              |
| <b>B</b>  | 0,033                 | 0,038           |
| <b>CQ</b> | 0,035                 | 0,367           |
| <b>PM</b> | 0,01                  | SA <sup>a</sup> |

<sup>a</sup>SA = Sem Atividade.

As enzimas cisteína-proteases do *Plasmodium* são consideradas um novo alvo para malária, essas enzimas mediam a hidrólise proteica através do ataque nucleofílico a uma carbonila de uma ligação peptídica suscetível. Desta forma, essas enzimas hidrolisam a hemoglobina no vacúolo digestivo. Além disso, presume-se que estejam envolvidas no rompimento das membranas dos eritrócitos. Entre os inibidores conhecidos destas enzimas, estão as chalconas. A primeira chalcona reportada com atividade antimalárica foi a licochalcona A, um produto natural isolado das raízes de uma planta chinesa. Desde então, inúmeras chalconas têm sido preparadas e avaliadas contra malária. Híbridos moleculares envolvendo chalconas e quinolinas também têm sido reportados. A **figura 18** apresenta dois exemplos de híbridos do tipo 4-Amino-7cloroquinolina-Chalcona. O composto **A** (**Figura 18**) contendo um triazol como espaçador, foi o híbrido mais promissor dos compostos sintetizados no trabalho (GUANTAI et al., 2010). O mesmo apresentou valores submicromolares de IC<sub>50</sub> contra as três cepas de *P. falciparum* testadas, uma cepa sensível (D10) e duas cepas resistentes (Dd2 e W2) à CQ.

O composto **B** (Figura 18), por sua vez, foi o híbrido mais promissor de uma série de compostos contendo diferentes amidas através da utilização de variados espaçadores (SMIT; N'DA, 2014). Apesar das desfavoráveis propriedades previstas para este composto como alta lipofilicidade e baixas solubilidade e absorção, foi o híbrido mais potente dos compostos avaliados contra cepas de *P. falciparum* sensíveis (3D7) e resistentes (W2) à CQ. De maneira geral, a atividade antimalárica das amidas aumentou com o aumento da lipofilicidade e do tamanho da cadeia do espaçador. As amidas terciárias foram as menos ativas, o que demonstra a importância de um grupo doador de hidrogênio (NH) no espaçador para a atividade deste tipo de composto.

**Figura 18.** Híbridos do tipo 4-amino-7-cloroquinolina-chalcona com significativas atividades antimaláricas.

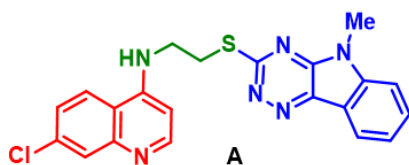


### 1.3.2 Híbridos moleculares com atividade leishmanicida

A hibridização molecular também é uma estratégia promissora na busca por compostos leishmanicidas. No entanto, por tratar-se de uma doença parasitária bastante negligenciada, é bem menor o número de publicações que utilizam essa estratégia em comparação à malária. No item **1.2.2**, foi mostrado que as quinolinas 4,7-disubstituídas, consideradas a base da quimioterapia da malária, representam estruturas promissoras na busca por novos compostos leishmanicidas. Portanto, não é surpresa que tenham sido utilizadas como constituintes de novos híbridos moleculares para leishmaniose.

Recentemente, resultados promissores foram publicados envolvendo híbridos moleculares contendo a 7-cloroquinolina e o sistema triazinoindol, que também apresenta comprovada atividade leishmanicida (SHARMA et al., 2014). Os novos híbridos sintetizados foram avaliados contra as formas promastigona e amastigota de *L. donovani*. O composto mais ativo, mostrado na **figura 19**, é várias vezes mais potente e seletivo contra a forma amastigota que as drogas de referência.

**Figura 19.** Atividade leishmanicida in vitro e citotoxicidade de um potente híbrido triazinoindol-quinolina comparadas às drogas de referência.

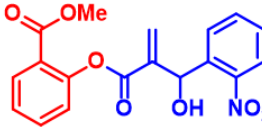


|                                     | Antipromastigota<br>IC <sub>50</sub> (μM) | Antiamastigota<br>IC <sub>50</sub> (μM) | Índice de<br>Seletividade <sup>a</sup> (IS) |
|-------------------------------------|---|---|---|
| <b>A</b>                            | 6,27                                      | 0,36                                    | >1111                                       |
| <b>Miltefosina</b>                  | 1,10                                      | 8,10                                    | 7   |
| <b>Estibogluconato<br/>de sódio</b> | >200                                      | 54,6                                    | >7  |

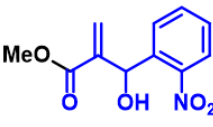
<sup>a</sup>IS = CC<sub>50</sub>/IC<sub>50</sub> em células vero.

A busca por novos leishmanicidas utilizando a estratégia de hibridização molecular também se estendeu aos AMBH (HUSSAIN et al., 2014). Esta é uma classe estabelecida de compostos leishmanicidas (item 1.2.3), os quais foram hibridizados com o salicilato de metila, composto de comprovada atividade antinociceptiva, resultando em híbridos moleculares multialvo (BARBOSA et al., 2011). Os compostos foram avaliados contra *L. amazonensis* e *L. chagasi* e comparados com as drogas de referência, Antimoniato de Meglumina e Anfotericina B. Os resultados foram promissores, uma vez que todos os híbridos apresentaram maior atividade que os respectivos adutos e que o Antimoniato de Meglumina. Embora a Anfotericina B tenha apresentado maior atividade *in vitro*, é uma droga que apresenta um custo alto e efeitos colaterais severos. O composto mais ativo da série está mostrado na **figura 20**.

**Figura 20.** Híbrido salicilato de metila-AMBH (A) mais potente da série contra *L. amazonensis* e *L. chagasi* comparados com as drogas de referência.



**A**



**AMBH**

|                                 | <i>L. amazonensis</i><br>IC <sub>50</sub> (µM) | <i>L. chagasi</i><br>IC <sub>50</sub> (µM) |
|---------------------------------|--|--|
| <b>A</b>                        | 7,65   | 10,14                                      |
| <b>AMBH</b>                     | 50,08  | 82,29                                      |
| <b>Salicilato de metila</b>     | 228,49   | 261,45                                     |
| <b>Antimoniato de Meglumina</b> | >4000  | >4000                                      |
| <b>Anfotericina B</b>           | 0,11   | 0,64                                       |

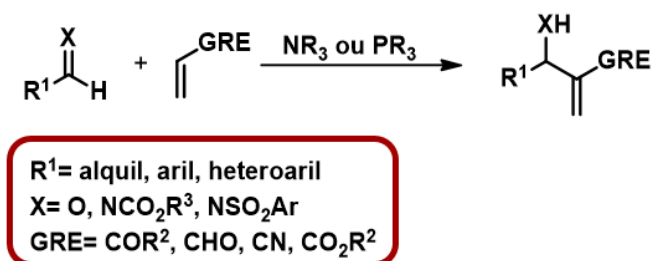
Os resultados promissores obtidos com a estratégia de hibridização molecular envolvendo AMBH corroboram com o processo de desenvolvimento de novos leishmanicidas de grande eficácia e baixo custo, através de rotas sintéticas

envolvendo poucas etapas. Neste sentido, a reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH) tem chamado cada vez mais a atenção dos pesquisadores, ao possibilitar a formação dos AMBH em uma única etapa com altos rendimentos e utilizando metodologias verdes (LIMA-JUNIOR; VASCONCELLOS, 2012). Desta forma, serão abordados a seguir alguns aspectos relacionados à RMBH que estão em discussão na comunidade científica atualmente.

#### 1.4 REAÇÃO DE MORITA-BAYLIS-HILLMAN

A reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH) pode ser definida como uma condensação entre um alceno deficiente em elétrons e um aldeído catalisada por uma amina terciária ou fosfina (**Figura 21**). Iminas também podem ser utilizadas no lugar dos aldeídos, nestes casos a reação é chamada de aza-MBH (SHI et al., 2011).

**Figura 21.** A reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH).



**Fonte:** adaptada de LIMA-JUNIOR; VASCONCELLOS, 2012.

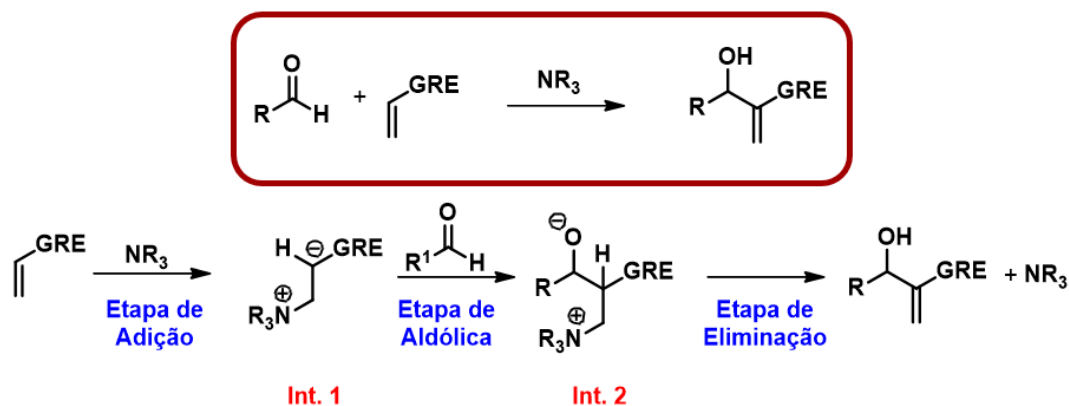
Descrita pela primeira vez em 1968 (MORITA; SUZUKI; HIROSE, 1968), é uma reação multicomponente bastante versátil para formação de ligação C-C que tem sido muito utilizada atualmente por apresentar vantagens como: a) materiais de partida disponíveis comercialmente; b) ser adequada para produção em larga escala c) obtenção de produtos multifuncionalizados d) emprego de organocatalisadores



nucleofílicos, ou seja, livre de metais e) emprego de condições brandas de reação (SHI et al., 2011).

A **figura 22** apresenta o mecanismo geral para RMBH amplamente aceito pela comunidade científica, que consiste em três etapas principais: 1) Adição 1,4 da amina terciária ao alceno ativado (substituído por GRE) gerando um intermediário zwitteriônico (**Int. 1**); 2) Adição aldólica de **Int. 1** ao aldeído formando uma ligação um segundo intermediário (**Int. 2**); 3) Etapa de eliminação da amina terciária catalítica e formação do aduto. No entanto, alguns detalhes referentes a etapas específicas geraram algumas controvérsias na literatura à medida que diferentes propostas mecanísticas foram sendo publicadas. Entre os principais pontos em discussão estão a determinação da etapa limitante da velocidade e se a etapa de eliminação é concertada ou em mais de uma etapa (PLATA; SINGLETON, 2015).

**Figura 22.** Mecanismo da RMBH em linhas gerais.



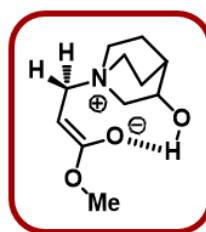
**Fonte:** adaptada de PLATA; SINGLETON, 2015.

Hill e Isaacs propuseram o primeiro mecanismo para RMBH com base em dados cinéticos para a reação entre acrilonitrila e acetaldeído catalisada por DABCO à temperatura ambiente (HILL; ISAACS, 1986). A partir de estudos da influência da pressão e do efeito isotópico cinético (EIC) para a posição  $\alpha$  da acrilonitrila (EIC= 1,03

$\pm 0,1$ ), os autores concluíram que a reação ocorre em múltiplas etapas e que o hidrogênio  $\alpha$ -acrilonitrila não está envolvido na etapa lenta. Este resultado não surpreendeu os autores, que já esperavam uma maior barreira energética para a etapa de formação da ligação C-C (Etapa Aldólica) em comparação a uma etapa de prototropismo (Etapa de Eliminação).

O mecanismo proposto por Hill e Isaacs foi suportado posteriormente pelos resultados obtidos por Bode e Kaye, que monitoraram a reação entre a piridina-4-carboxaldeído e diferentes acrilatos (BODE; KAYE, 1991). Foi determinada a lei da velocidade da reação (Velocidade =  $k[\text{acrilato}][\text{aldeído}][\text{amina terciária}]$ ), consistente com uma cinética de terceira ordem. O emprego de 3-hidroxiquinuclidina (Hq) como amina terciária resultou em um aumento da velocidade em comparação ao emprego de DABCO. Este aumento na velocidade da reação foi explicado pela estabilização do intermediário zwitteriônico através da ligação de hidrogênio mostrada na **figura 23**.

**Figura 23.** Aceleração da RMBH através da estabilização do intermediário zwitteriônico por ligação de hidrogênio.



**Fonte:** adaptada de BODE; KAYE, 1991.

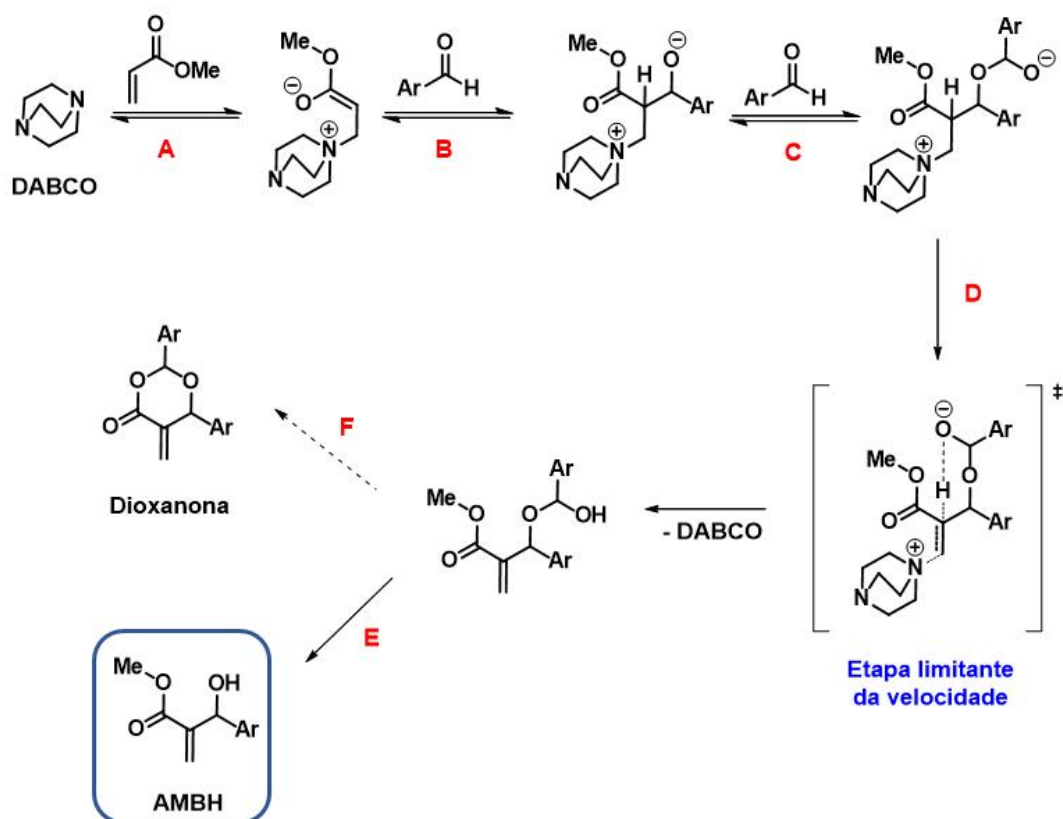
A influência do emprego dos solventes também passou a ser avaliada para a RMBH, resultando em novos estudos do mecanismo da reação. Em 2005, McQuade et al. avaliaram a reação do acrilato de metila com diferentes aldeídos aromáticos sob catálise de DABCO empregando diferentes solventes apróticos (PRICE et al., 2005a, 2005b). Foram observados EIC de primeira ordem para o hidrogênio  $\alpha$ -carbonila do

MA, além disso, a magnitude do EIC aumentou com o aumento da polaridade do solvente. Desta forma, a clivagem da ligação C-H (Etapa de Eliminação) ocorreria na etapa determinante da velocidade, contradizendo a proposta de Hill e Isaacs. Ao determinar a lei da velocidade ( $\text{Velocidade} = k[\text{acrilato de metila}][\text{aldeído}]^2[\text{DABCO}]$ ), os autores também encontraram resultados distintos, pois a reação seria de segunda ordem em relação ao aldeído, indicando que dois equivalentes do aldeído devem estar presentes na etapa limitante da velocidade. Portanto, a etapa aldólica não poderia ser considerada a etapa lenta.

O mecanismo proposto por McQuade et al. para RMBH está mostrado na **figura 24**. Diferentemente do que foi proposto por Hill e Isaacs, ocorreria a formação de um hemiacetal, através da adição de uma segunda molécula de aldeído. O hemiacetal formado sofreria então a eliminação de DABCO e simultânea transferência de próton através de um estado de transição de seis membros (Etapa D), que apresentaria a maior barreira energética da coordenada de reação. Finalmente, ocorreria a decomposição do intermediário formado no AMBH (Etapa E). Esta proposta mecanística também explicaria a formação de dioxanona como subproduto, muitas vezes relatada na literatura, através de uma reação de transesterificação intramolecular (Etapa F).

A aceleração da RMBH por álcoois e água já havia sido relatada por diferentes grupos de pesquisa (AGGARWAL et al., 2002; AUGÉ; LUBIN; LUBINEAU, 1994; CAI et al., 2002; DE PAIVA et al., 2014; YU; LIU; HU, 2001). Desta forma, McQuade et al. também testaram a reação em tetraidrofurano com aditivos próticos (formamida, água e metanol). Os dados obtidos de EIC também foram maiores que 2, indicando que a clivagem da ligação C-H ocorre na etapa limitante da velocidade mesmo em misturas de solventes com fonte de prótons. De maneira geral, foi observado um aumento da velocidade da reação com o aumento da polaridade dos solventes empregados. Desta forma, os autores sugeriram que o aumento da velocidade é resultado de um efeito do meio, no qual estados de transição iônicos são estabilizados na presença de solventes polares.

**Figura 24.** Mecanismo proposto por McQuade et al. para RMBH em solvente aprótico.

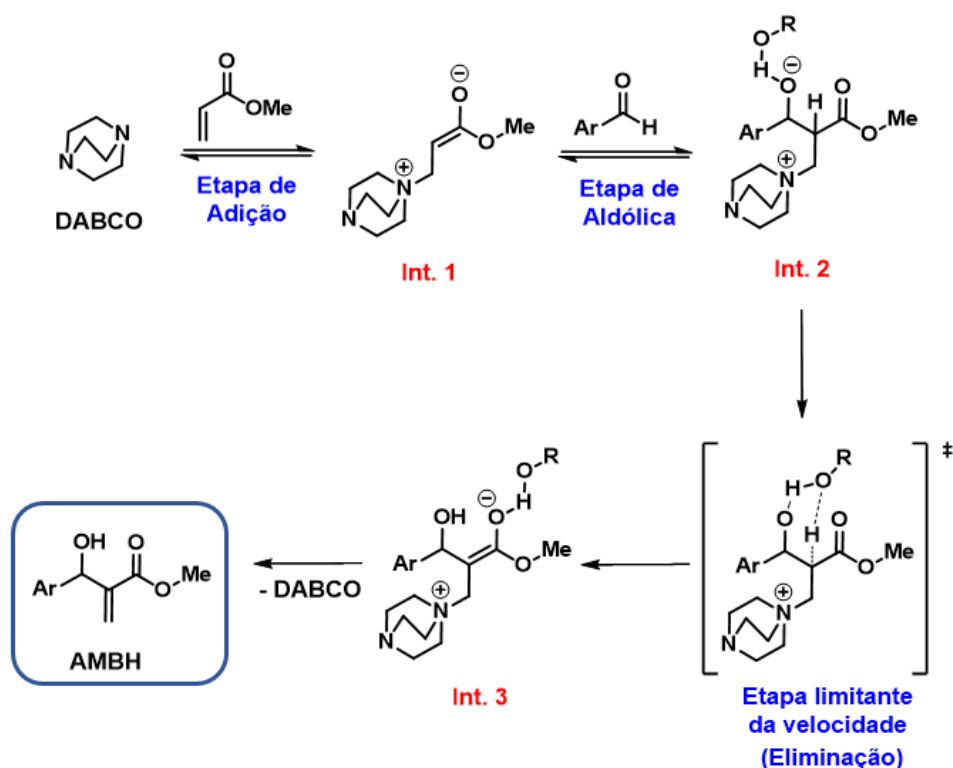


**Fonte:** adaptada de PRICE et al. 2005a.

Paralelamente aos estudos desenvolvidos por McQuade, Aggarwal et al. publicaram uma outra proposta mecanística para RMBH que explicasse as maiores velocidades de reação observadas na presença de aditivos próticos (AGGARWAL; FULFORD; LLOYD-JONES, 2005). Uma vez que, de acordo com o mecanismo de Hill e Isaacs, a aceleração observada era resultado da ativação do aldeído pelos aditivos próticos através de ligação de hidrogênio (LH). Para Aggarwal et al., essa não poderia ser a explicação do fenômeno, pois o enolato presente é um acceptor de hidrogênio muito mais forte que o aldeído. A estabilização do enolato por LH diminuiria a reatividade do sistema, aumentando os tempos de reação, uma vez que o enolato era considerado um dos substratos da etapa limitante da velocidade proposta por Hill e Isaacs.

A partir dessas considerações, Aggarwal et al. propuseram um mecanismo para RMBH em meio prótico, na qual a etapa limitante da velocidade, assim como a proposta de McQuade, era a etapa de eliminação. Porém neste caso, foi proposto que a eliminação ocorreria de forma concertada com participação de uma molécula de solvente (álcool ou água) no estado de transição agindo como transportador de prótons, da posição  $\alpha$  para o alcóxido (**Figura 25**). O estado de transição proposto, com participação do solvente prótico, apresentaria importantes implicações na catálise assimétrica, uma vez que apenas um dos quatro diastereoisômeros possíveis do intermediário alcóxido (**Int. 2**) apresentaria o arranjo que permite a transferência de próton de maneira mais rápida.

**Figura 25.** Mecanismo proposto por Aggarwal et al. para a RMBH em meio prótico.



**Fonte:** adaptada de AGGARWAL; FULFORD; LLOYD-JONES, 2005.

Dois anos mais tarde, Aggarwal et al. publicaram um outro trabalho de investigação do mecanismo da RMBH apresentando dados de energia obtidos através de cálculos teóricos (ROBIETTE; AGGARWAL; HARVEY, 2007). Neste trabalho, investigaram a reação entre MA e benzaldeído catalisada por trietilamina. Os dados obtidos serviram para propor um mecanismo para RMBH que englobava tanto a proposta de McQuade quanto a proposta do próprio Aggarwal discutidas anteriormente. De acordo com os autores, a etapa de eliminação onde ocorre a transferência de prótons é a etapa limitante da velocidade independentemente de o meio ser prótico ou aprótico. Em meio aprótico, a RMBH seguiria o mecanismo proposto por McQuade (**Figura 24**) enquanto em meio prótico, ocorreria o mecanismo proposto pelo próprio Aggarwal (**Figura 25**). Portanto, os mecanismos propostos se diferenciam basicamente na etapa de transferência de prótons. Estudos utilizando espectroscopia de massas com ionização por eletrospray (ESI-MS) interceptaram intermediários e os dois estados de transição propostos, evidenciando experimentalmente que ambos mecanismos são possíveis (AMARANTE et al., 2009).

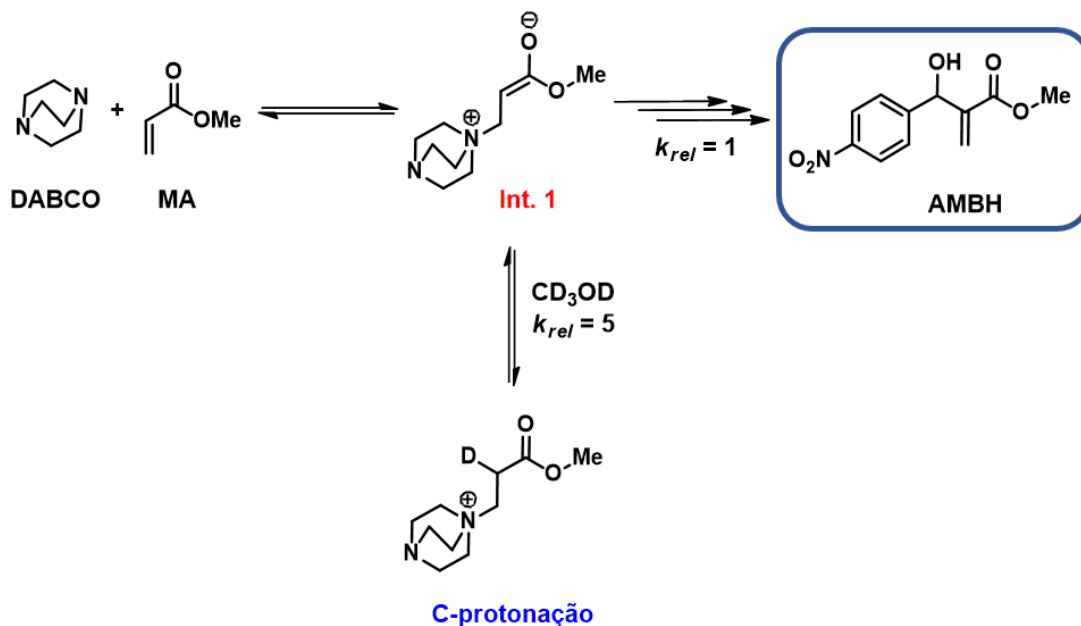
Mais tarde, Cantillo e Kappe investigaram as propriedades termodinâmicas da RMBH catalisada por DABCO entre MA e diferentes aldeídos aromáticos através de técnicas experimentais e computacionais (CANTILLO; KAPPE, 2010). A influência da temperatura, até então negligenciada nos estudos anteriores, foi avaliada. Os autores não só comprovaram experimentalmente o caráter reversível da reação como mostraram a forte dependência da constante de equilíbrio da reação em relação a temperatura. Os dados obtidos mostraram que para reação do acrilato de metila com benzaldeído, a formação do aduto é favorecida à temperatura ambiente, enquanto a 120 °C os reagentes são as principais espécies encontradas. Estes dados justificariam a tendência encontrada em muitos trabalhos sintéticos que demonstram a impossibilidade de aceleração da RMBH com o emprego de elevadas temperaturas. Os autores concluíram, a partir dos dados energéticos calculados e dos dados cinéticos experimentais, que as propostas mecanísticas de McQuade e Aggarwal são, na verdade, mecanismos competitivos com barreiras energéticas muito similares para reações em meio aprótico ou prótico. Os dados mostraram que o caminho aprótico é sempre mais rápido que o prótico, explicando porque as transformações continuam de segunda ordem em relação ao aldeído logo após adição de água. No entanto, como essa diferença de energia não é grande, à medida que a reação avança, o mecanismo

prótico se tornaria mais importante e a reação não seria mais de segunda ordem em relação ao aldeído. Assim, dependendo da quantidade de espécies próticas e do progresso da reação ambos caminhos estariam operando.

Recentemente, Plata e Singleton (2015) conduziram um profundo estudo do mecanismo da RMBH em meio prótico que incluiu a observação de intermediários, medições termodinâmicas e cinéticas da reação principal e de reações laterais, incorporação isotópica do solvente e EIC para definir o mecanismo e um perfil de energia livre experimental do mesmo. O acrilato de metila e o 4-nitrobenzaldeído foram selecionados como substratos para RMBH catalisada por DABCO. A fim de determinar a energia livre da reação ( $\Delta G^\circ$ ) e considerando a reversibilidade da reação, os autores identificaram complicações experimentais no estudo realizado anteriormente por Cantillo e Kappe. (CANTILLO; KAPPE, 2010) Nesse trabalho anterior, utilizando CG-FID, não foi identificada a formação de um equilíbrio entre o 4-nitrobenzaldeído em metanol e o hemiacetal correspondente, presente em 79% a 25 °C. Através de análise por RMN, Plata e Singleton puderam determinar exatamente as concentrações das espécies de interesse nas misturas obtidas para reação de formação do aduto (direta) quanto na decomposição do mesmo (inversa) resultando em um  $\Delta G^\circ = -3,9$  kcal/mol a 25 °C.

A etapa de adição é representada normalmente de maneira simplista como a formação de um intermediário zwitteriônico (**Int.1**), no entanto, Plata e Singleton identificaram a formação de um outro processo até então não relatado na literatura, a C-protonação do **Int. 1** (**Figura 26**). A ocorrência desse processo foi comprovada através de análise da incorporação isotópica de  $d_4$ -metanol. Quando foram registrados 18% de conversão no AMBH, 85% do acrilato de metila estava deuterado, mostrando que a C-protonação é mais rápida que a formação do aduto por fator de aproximadamente 5. A molécula protonada deve então perder um H para retornar ao **Int. 1** e participar das etapas posteriores.

**Figura 26.** Identificação da ocorrência de um processo paralelo de protonação durante a etapa de adição da RMBH.



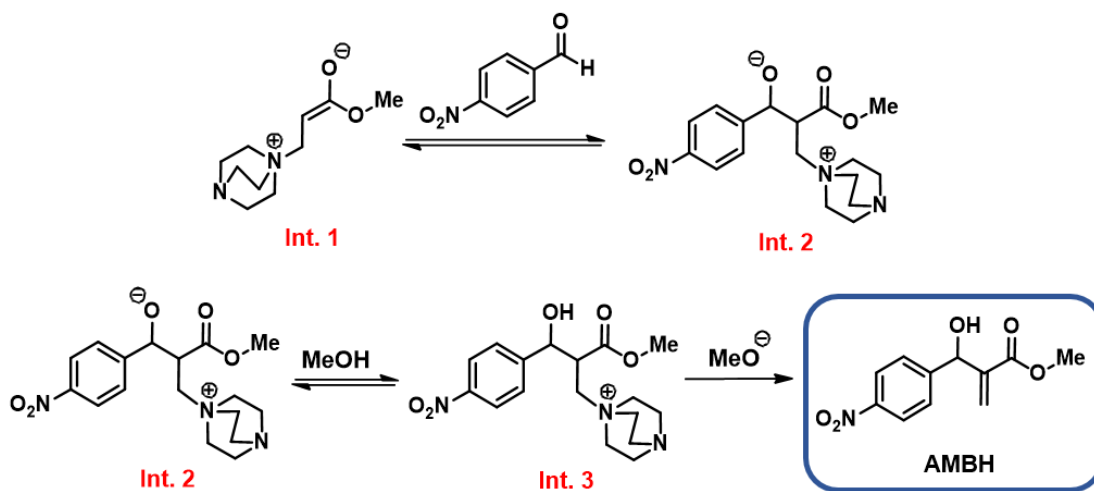
**Fonte:** adaptada de PLATA; SINGLETON, 2015.

Os autores determinaram a lei da velocidade para a reação ( $\text{Velocidade} = k[\text{acrilato de metila}][4\text{-nitrobenzaldeído}][\text{DABCO}]$ ), mostrando que a reação é de primeira ordem em relação a cada um dos substratos. Além disso, uma série de determinações cinéticas em temperaturas que variaram de  $-21,3\text{ }^{\circ}\text{C}$  a  $63,7\text{ }^{\circ}\text{C}$  mostrou que a constante de velocidade encontrou seu valor máximo próximo à temperatura ambiente.

Após a etapa aldólica, onde ocorre a formação do **Int. 2**, Plata e Singleton propõem uma etapa de eliminação dividida em duas etapas, na primeira ocorreria uma transferência de próton (limitante da velocidade) e resultando no **Int. 3**, seguida de uma rápida perda de DABCO (**Figura 27**).



**Figura 27.** Etapas aldólica e de eliminação (ácido-base) propostas por Plata e Singleton.

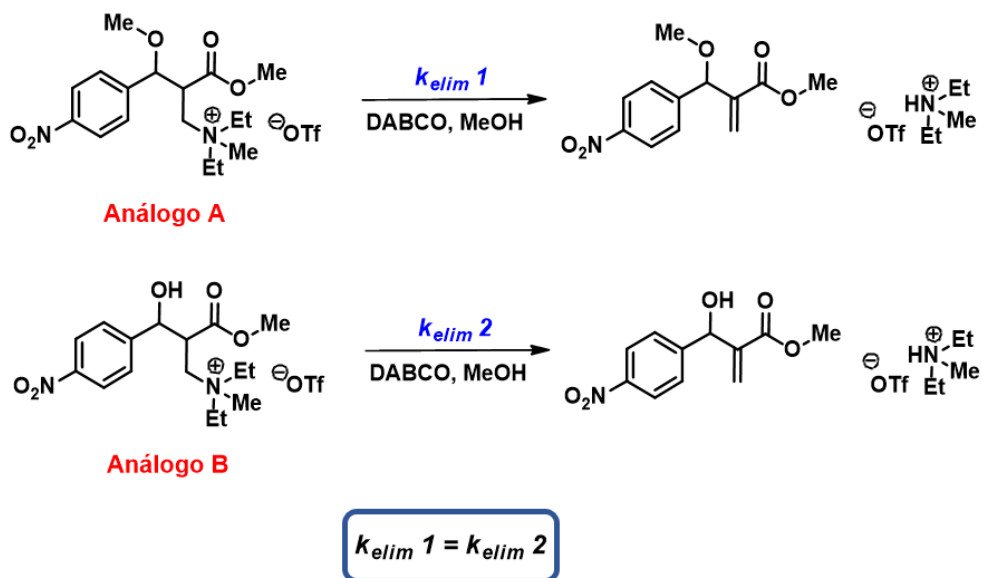


**Fonte:** adaptada de PLATA; SINGLETON, 2015.

Esta proposta foi comprovada pelos autores através da determinação da constante de velocidade de eliminação ( $k_{elim}$ ) de dois análogos do **Int. 3** (**Figura 28**). Como a reação de eliminação ocorreu a taxas quase idênticas para os análogos A e B, os autores excluíram a possibilidade de a eliminação ocorrer de acordo com a proposta de Aggarwal. Se as velocidades não são maiores na presença do grupo hidroxila (Análogo B), seu envolvimento significativo no mecanismo é excluído.

Enquanto Cantillo e Kappe concluíram que a RMBH envolvia dois mecanismos independentes que competem entre si, os estudos de EIC realizados por Plata e Singleton indicaram que a reação envolve etapas limitantes da velocidade competitivas. Assim, em baixas temperaturas (-20 °C) a etapa aldólica seria a etapa limitante da velocidade enquanto à temperatura ambiente a etapa limitante envolveria transferência de próton.

**Figura 28.** Experimento realizado por Plata e Singleton para elucidar a etapa de eliminação da RMBH.



**Fonte:** adaptada de PLATA; SINGLETON, 2015.

A partir desta série de trabalhos apresentados de maneira cronológica, se evidenciam as dificuldades de determinação do mecanismo de reações multicomponente em várias etapas. No entanto, o extenso trabalho de Plata e Singleton (2015) contribuiu significativamente com o entendimento do mecanismo da RMBH e, conseqüentemente, com o controle racional das condições experimentais empregadas.

## Objetivos

## 2. OBJETIVOS

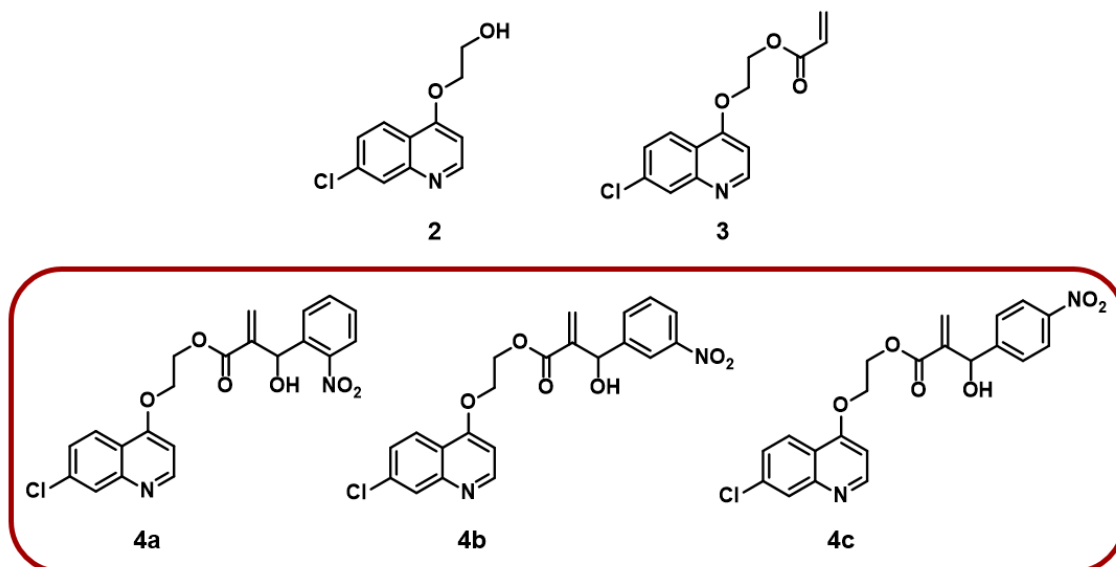
Os objetivos desta dissertação de mestrado consistem no design, síntese e caracterização estrutural de novos híbridos moleculares baseados em um derivado da 4,7-dicloroquinolina e adutos de Morita-Baylis-Hillman aromáticos com potencial atividade antiprotozoária.

### 2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Síntese do 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (**2**);
- Síntese do Acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**);
- Síntese dos híbridos moleculares (**4a-c**): 2-(Hidroxi(2-nitrofenil)metil)acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**4a**), 2-(Hidroxi(3-nitrofenil)metil)acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**4b**) e 2-(Hidroxi(4-nitrofenil)metil)acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**4c**).
- Caracterização estrutural dos compostos através de experimentos de RMN uni- e bidimensionais e de difração de raios-X.

A **figura 29** apresenta as representações estruturais e numeração das moléculas propostas neste trabalho.

**Figura 29.** Representações estruturais e numeração das moléculas propostas neste trabalho.



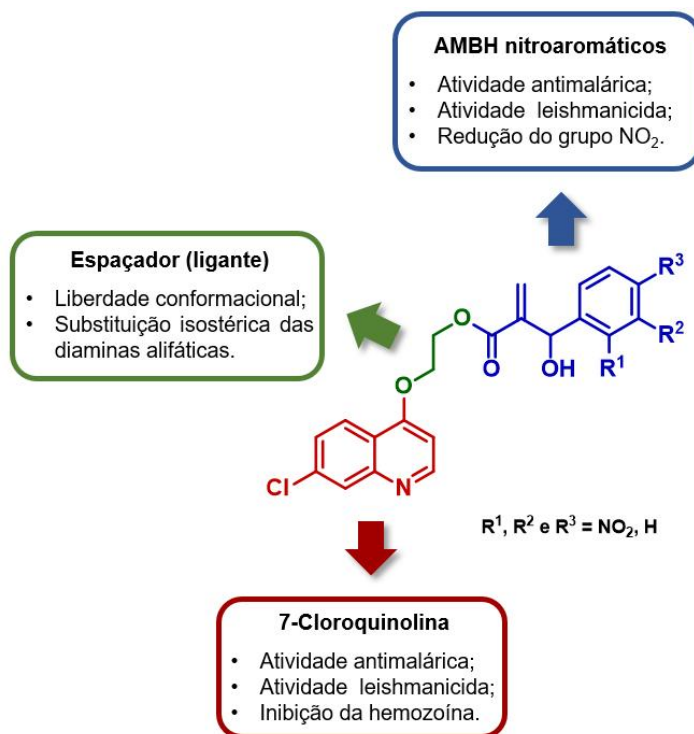
## **Estratégias**

### 3. ESTRATÉGIAS

Os híbridos propostos neste trabalho são resultado de uma estratégia de design que almeja o desenvolvimento futuro de drogas multialvo que atuem através de vários mecanismos, resultando em compostos com maior potência contra cepas resistentes de parasitas dos gêneros *Plasmodium* e *Leishmania* através dos efeitos sinérgicos esperados pela união de dois farmacóforos: 7-cloroquinolona e AMBH nitroaromáticos.

A **figura 30** apresenta o design proposto para os novos híbridos com potencial atividade antimalárica e leishmanicida. A 7-cloroquinolona, farmacóforo amplamente utilizado, será hibridizada pela primeira vez com AMBH, uma classe relativamente nova de compostos com atividades comprovadas para essas doenças.

**Figura 30.** Design dos novos híbridos com potencial atividade antimalárica e leishmanicida propostos neste trabalho.



A 7-cloroquinolina é uma estrutura presente em boa parte dos antimaláricos, desde a cloroquina, droga de referência para malária, até os mais variados híbridos moleculares desenvolvidos mais recentemente. É uma estrutura fundamental para o mecanismo de inibição da formação de hemozoína que leva os parasitas do gênero *Plasmodium* à morte através do acúmulo de hematina em seus vacúolos digestivos. Além disso, a 7-cloroquinolina também está relacionada à atividade leishmanicida de diversos compostos e híbridos moleculares.

Por sua vez, os AMBH estão relacionados com as atividades antimalárica e leishmanicida a bem menos tempo que as quinolinas e, portanto, seu emprego na hibridização molecular representa um grande potencial de inovação tecnológica. Serão utilizados AMBH com substituinte nitroaromático, uma vez que este tipo de substituinte tem apresentado resultados promissores, publicados por nosso grupo de pesquisa, contra leishmaniose. A atividade de compostos nitroaromático está muitas vezes relacionada com a formação de espécies reduzidas reativas.

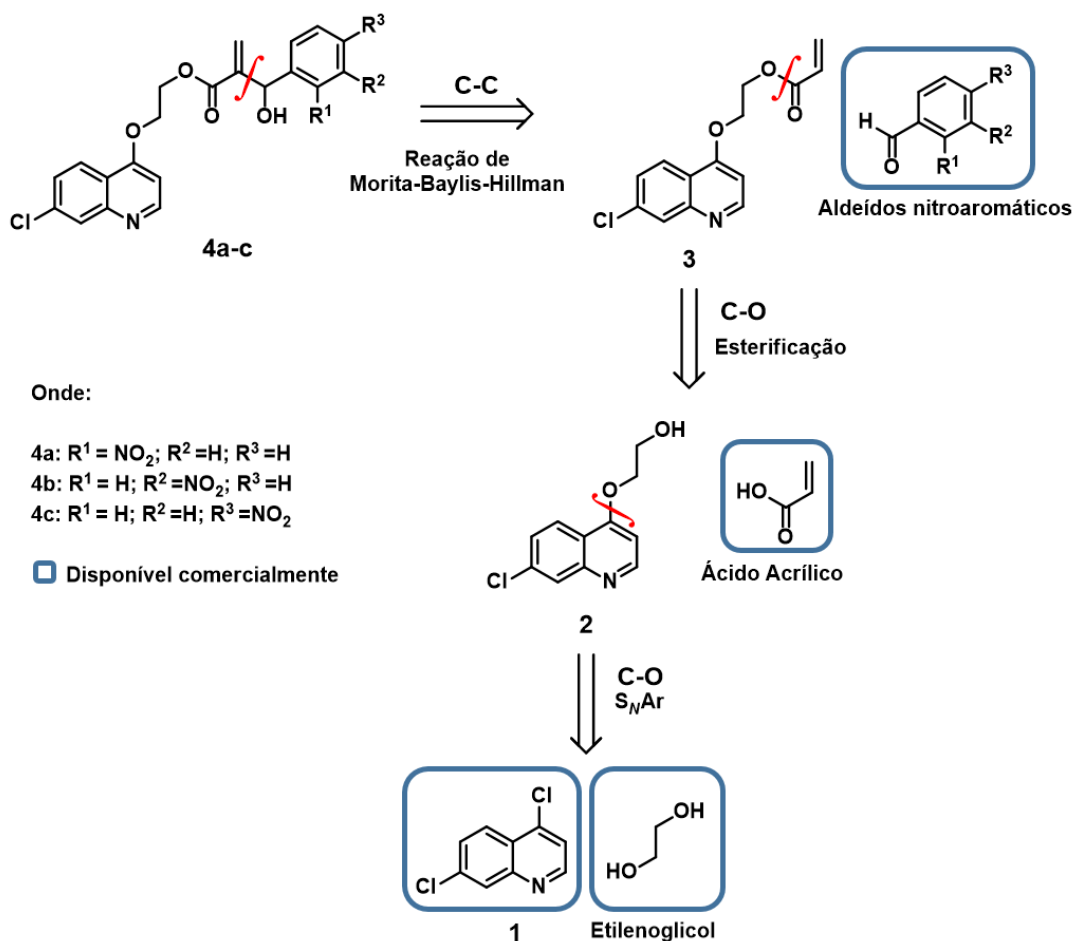
Esses dois farmacóforos serão conectados através de um espaçador alifático que irá conferir liberdade conformacional ao híbrido formado. O espaçador proposto é derivado do etilenoglicol, o que representaria uma substituição isostérica das bastante exploradas diaminas alifáticas.

### 3.1 ESTRATÉGIA SINTÉTICA

A estratégia sintética para obtenção dos híbridos moleculares propostos pode ser definida a partir da análise retrossintética dos compostos (**Figura 31**). Desta forma, os híbridos propostos (**4a-c**) são decompostos em uma sequência de estruturas progressivamente mais simples ao longo de uma rota que conduzirá finalmente aos materiais de partida disponíveis comercialmente.



**Figura 31.** Análise retrossintética dos híbridos propostos no trabalho.



A primeira desconexão em **4a-c** indica a necessidade de uma reação de formação de ligação C-C. Neste caso, a reação de Morita-Baylis-Hillman (RMBH), que ocorre entre um carbono eletrofílico sp<sup>2</sup> (Aldeídos nitroaromáticos comerciais) e a posição  $\alpha$  de um alceno conectado a um grupo retirador de elétrons (**3**) sob catálise nucleofílica empregando geralmente DABCO. (LIMA-JUNIOR; VASCONCELLOS, 2012) O composto **3**, por sua vez, é um composto inédito que pode ser obtido através da esterificação entre o ácido acrílico (comercial) e o composto **2**, como indicado pela segunda desconexão da sequência (C-O), utilizando diferentes metodologias como o emprego de Cloreto de Oxalila ou DCC/DMAP (MONTALBETTI; FALQUE, 2005). Apesar de não ser inédito, o composto **2** não é disponível comercialmente, podendo ser obtido através da reação de substituição nucleofílica aromática entre **1** (4,7-

dicloroquinolina) e etilenoglicol, ambos disponíveis comercialmente, empregando uma base forte como *t*-butóxido de potássio. (NATARAJAN et al., 2008). Portanto, a análise retrossintética mostrou que os híbridos **4a-c** podem ser obtidos através de uma rota sintética envolvendo três etapas: a) substituição nucleofílica aromática b) esterificação e c) RMBH

## **Resultados e Discussão**

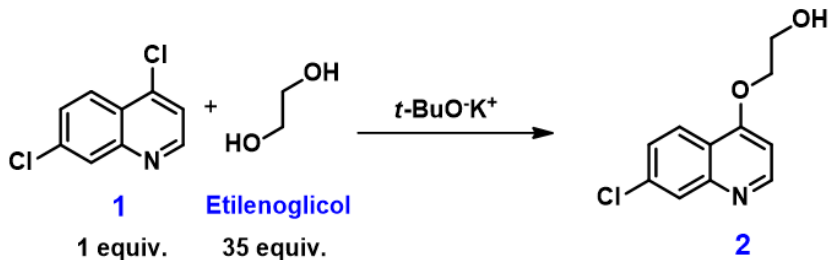
## 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 4.1 SÍNTESE DOS COMPOSTOS

#### 4.1.1 Síntese do 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (2)

O composto 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (**2**) foi obtido através da reação de substituição nucleofílica aromática entre **1** (4,7-dicloroquinolina) e etilenoglicol empregando uma base forte como *t*-butóxido de potássio (NATARAJAN et al., 2008). A **tabela 1** apresenta as metodologias empregadas na otimização da síntese do 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (**2**).

**Tabela 1.** Otimização da síntese do 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (**2**).



| Entrada | Método        | <i>t</i> -BuO <sup>-</sup> K <sup>+</sup> | T (°C) | t (h) <sup>a</sup> | Rend. (%) <sup>b</sup> |
|---------|---------------|---|--------|--------------------|------------------------|
| 1       | Banho de óleo | 3 equiv.                                  | 80     | 18                 | 98                     |
| 2       | Banho de óleo | 1,5 equiv.                                | 80     | 18                 | 97                     |
| 3       | Micro-ondas   | 1,5 equiv.                                | 80     | 1                  | 90                     |
| 4       | Micro-ondas   | 1,5 equiv.                                | 160    | 0,25               | - <sup>c</sup>         |

<sup>a</sup>Tempo decorrido até conversão de 100%, acompanhamento por CCD;

<sup>b</sup>Rendimento isolado (diclorometano/H<sub>2</sub>O);

<sup>c</sup>Formação de mistura **2**/subprodutos, identificados por CCD.

As conversões no produto **2** foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizando acetato de etila como eluente. Apenas os componentes **1** (R<sub>f</sub>= 0,72) e **2** (R<sub>f</sub>= 0,24) da mistura reacional são revelados na

câmara de UV-Vis, apresentando uma boa separação cromatográfica. A variação da quantidade de  $t\text{-BuO}^-\text{K}^+$  em relação a **1** (reagente limitante) foi avaliada utilizando o banho de óleo como método de aquecimento. O produto **2** foi obtido a 80 °C com 100% de conversão após 18 h em excelentes rendimentos, mesmo quando a estequiometria da base passou de 3 para 1,5 equivalentes (**Tabela 1, entradas 1 e 2**). Uma vez fixada a estequiometria da base em 1,5 equivalentes, o método de aquecimento foi variado, utilizando irradiação de micro-ondas. O mecanismo de aquecimento por MW, faz deste um método mais eficiente que o banho de óleo e, conseqüentemente, reduções nos tempos de reação são observadas normalmente. De fato, o método se mostrou bastante eficiente (**Tabela 1, entrada 3**), pois em 1 h foi observado 100% de conversão de **1** em **2** em rendimento ligeiramente inferior. No entanto, 1 h de reação é considerado um tempo relativamente alto empregando micro-ondas, portanto esse método foi avaliado empregando uma temperatura superior. A 160 °C, foram necessários apenas 15 minutos para 100% de conversão de **1**, porém foi identificado por CCD a formação de um subproduto (**Tabela 1, entrada 4**).

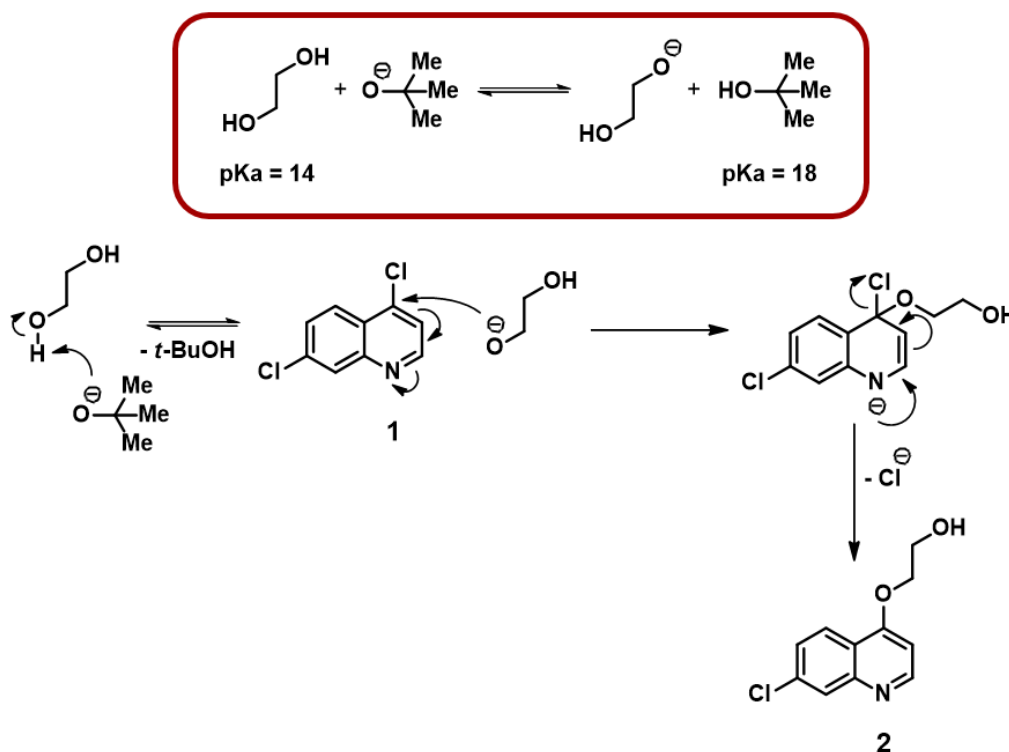
Todos os testes descritos na **tabela 1** empregaram 0,5 mmol de **1**. Considerando a necessidade de aumento de escala para utilização de **2** na próxima etapa da rota sintética e a limitação de capacidade do tubo utilizado no equipamento de micro-ondas, as condições descritas na **entrada 2** foram consideradas mais adequadas para obtenção do composto **2**.

O mecanismo proposto para esta reação de substituição nucleofílica aromática é o mecanismo de adição-eliminação, o qual envolve a adição de um nucleófilo seguida da eliminação de um grupo abandonador (**Figura 32**). O emprego de uma base forte é importante para aumentar a reatividade do sistema, uma vez que o etilenoglicol não é um nucleófilo muito forte. A partir do equilíbrio ácido-base mostrado na **figura 32**, pode ser observado que o  $t$ -butóxido de potássio é uma base suficientemente forte para favorecer a formação do alcóxido, um nucleófilo carregado.

A interação do anel aromático com o Nu se dá através do orbital  $\pi^*$ , o que permite a adição do nucleófilo sem deslocamento de nenhum dos substituintes. O ataque do nucleófilo ocorre preferencialmente em uma posição ocupada pelo grupo abandonador em potencial (Cl), formando o intermediário de adição. A densidade

eletrônica desse intermediário é maior nas posições *orto* e *para* ao sítio de substituição e, portanto, GRE nessas posições estabilizam o intermediário. No caso de **1**, este fato explica a substituição na posição 4 e não na posição 7, ambas com átomos de cloro como substituintes. O átomo de nitrogênio, mais eletronegativo, está em *para* ao sítio de substituição e acaba acomodando melhor a carga negativa do que um átomo de carbono (CAREY; SUNDBERG, 2007). Por fim, ocorre o restabelecimento da aromaticidade com a eliminação do grupo abandonador (Cl) e formação de **2** (Figura 32).

**Figura 32.** Mecanismo proposto para obtenção do 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (**2**).



O emprego de temperaturas de  $80^\circ\text{C}$  é justificado pela demanda energética da reação, uma vez que a mesma envolve rompimento do sistema aromático na etapa de adição, limitante da velocidade. O emprego de um excesso significativo de

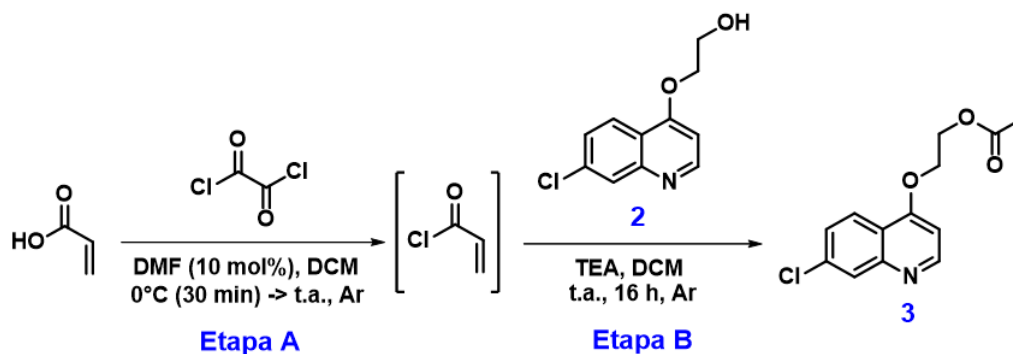
etilenoglicol favorece a formação do alcóxido e sua consequente adição à quinolina, além de tornar desnecessária a utilização de solventes.

#### 4.1.2 Síntese do Acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (3)

O acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**) foi obtido através da reação de esterificação entre **2** (álcool) e o ácido acrílico, disponível comercialmente, empregando dois métodos distintos de ativação do ácido acrílico: cloreto de oxalila/DMF (**método 1**) e DCC/DMAP (**método 2**).

O **método 1**, empregando cloreto de oxalila/DMF, é composto por duas etapas: formação do cloreto de acroleína (Etapa A) e reação com o álcool **2** (Etapa B). A **tabela 2** apresenta a otimização das condições reacionais para obtenção de **3**.

**Tabela 2.** Otimização das condições reacionais para obtenção do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**) através do **método 1**.



| Entrada | Ácido Acrílico <sup>a</sup> | Cloreto de Oxalila <sup>a</sup> | t (h) <sup>b</sup> | Conversão (%) <sup>c</sup> |
|---------|-----------------------------|---------------------------------|--------------------|----------------------------|
| 1       | 1 equiv.                    | 2 equiv.                        | 3                  | 69                         |
| 2       | 2 equiv.                    | 2 equiv.                        | 3                  | 96                         |
| 3       | 1,5 equiv.                  | 1,5 equiv.                      | 3                  | 92                         |
| 4       | 1,5 equiv.                  | 1,5 equiv.                      | 6                  | 96                         |

<sup>a</sup>Em relação ao reagente **2**;

<sup>b</sup>Etapa A

<sup>c</sup>Conversão em **3** determinada por CG-EM;

Em um primeiro momento, o cloreto de oxalila e a dimetilformamida (DMF) foram adicionados através de um funil de adição sob atmosfera de argônio em um balão contendo o ácido acrílico e diclorometano a 0 °C. Após agitação por 30 min, o banho de gelo foi retirado e a mistura alcançou à temperatura ambiente. Foram avaliadas diferentes proporções entre o ácido acrílico e o cloreto de oxalila e dos mesmos em relação ao álcool **2** (**Tabela 2**). Por tratar-se do composto de maior valor agregado, o álcool **2** utilizado na etapa B foi fixado como reagente limitante da reação global. O tempo da etapa A foi variado, 3 ou 6 horas, o cloreto de acroleíla formado não foi isolado, a fim de evitar uma possível hidrólise do mesmo. Em seguida o álcool **2** foi adicionado juntamente da trietilamina sob atmosfera de argônio à temperatura ambiente (Etapa B). Após 16 horas, as conversões em **3** foram determinadas por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM).

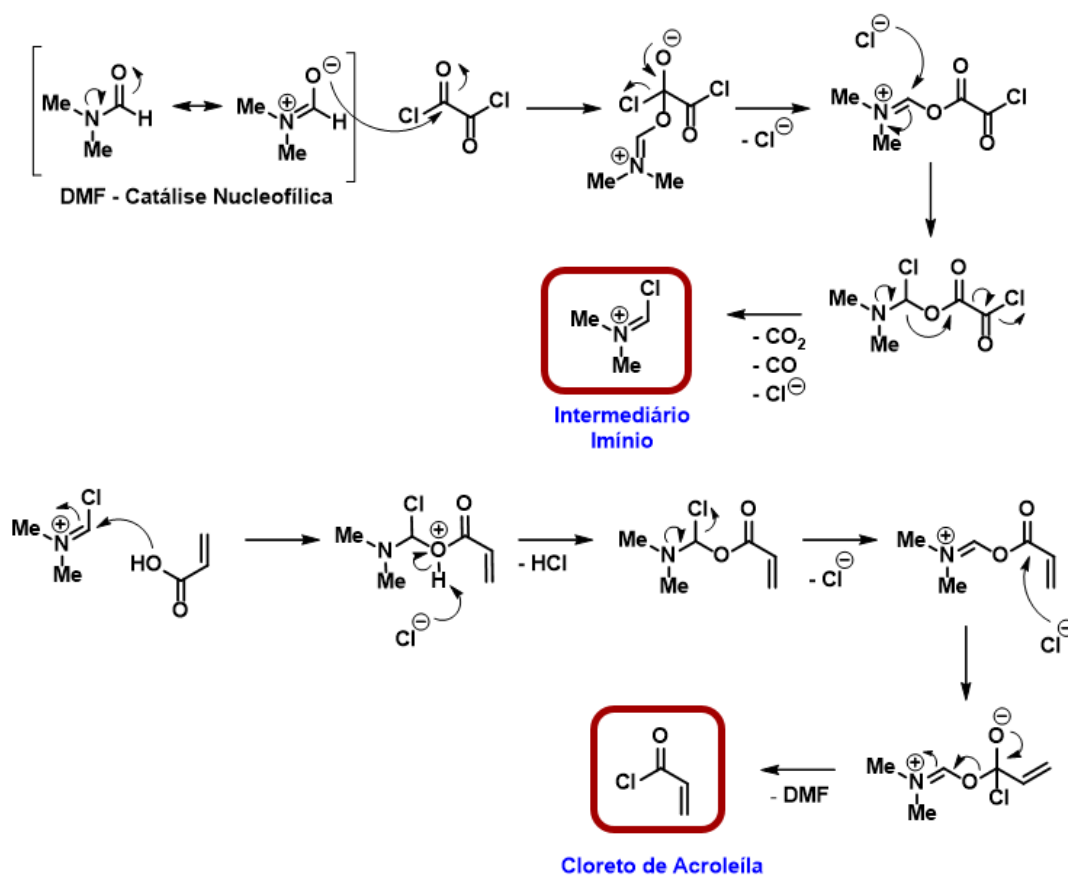
Os dados da **tabela 2** mostram que o emprego de um excesso de cloreto de oxalila em relação ao ácido acrílico em 69% de conversão após 3 horas (**Tabela 2, entrada 1**). Quando ambos reagentes foram empregados na razão de 2 para 1 em relação ao álcool **2**, foram alcançados 96% de conversão no mesmo intervalo de tempo (**Tabela 2, entrada 2**). A redução do excesso de ácido acrílico e cloreto de oxalila, 1,5 para 1 em relação ao álcool **2**, reduziu em 4% a conversão (**Tabela 2, entrada 3**). Ao se manter esse menor excesso, mas aumentando o tempo da etapa A de 3 para 6 horas, a conversão voltou para os mesmos 96% (**Tabela 2, entrada 4**). Considerando que a redução da conversão não foi tão significativa quanto a redução nas quantidades de reagentes em um menor tempo de reação, a condição da **entrada 3** foi considerada mais adequada para obtenção do composto **3** (**ANEXO 2, figura 78**). Após extração e purificação através de coluna cromatográfica, o composto **3** foi obtido em bom rendimento (75%).

A **figura 33** mostra o mecanismo proposto para formação do cloreto de acroleíla, correspondente a etapa A do **método 1**. A DMF é empregada como catalisador nucleofílico da reação, através da formação de um intermediário imínio (MONTALBETTI; FALQUE, 2005). O intermediário imínio é formado através da adição nucleofílica da DMF ao cloreto de oxalila, formando o intermediário tetraédrico carregado. Em seguida, ocorre a eliminação de cloreto a fim de restaurar a dupla ligação entre carbono e oxigênio. A estrutura resultante sofre ataque nucleofílico no



carbono  $\alpha$ -nitrogênio tetravalente formando o intermediário imínio através de uma eliminação concertada de  $\text{CO}_2$ ,  $\text{CO}$  e  $\text{Cl}^-$  (subprodutos gasosos).

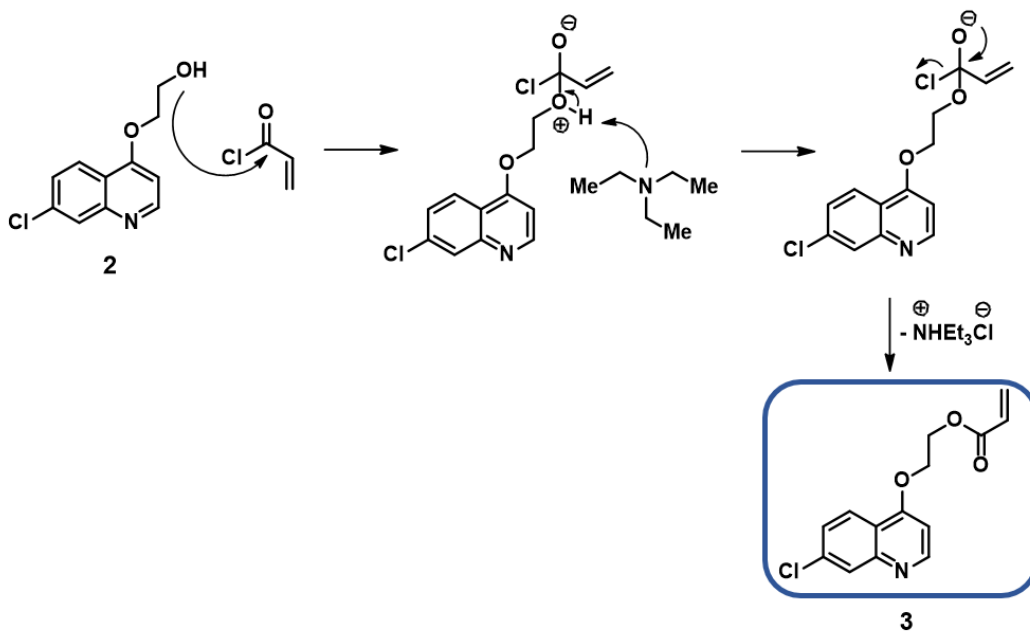
**Figura 33.** Mecanismo proposto para formação do cloreto de acroleia empregando cloreto de oxalila/DMF.



O intermediário imínio formado, é um eletrófilo mais reativo que o cloreto de oxalila, sofrendo o ataque nucleofílico do ácido acrílico para formar um éster intermediário que ao eliminar o  $\text{Cl}^-$  apresenta um nitrogênio tetravalente (**Figura 33**). O ataque do  $\text{Cl}^-$  na carbonila deste éster leva a formação de um intermediário tetraédrico e conseqüentemente à eliminação de DMF, melhor grupo abandonador, para restauração da dupla ligação e formação do cloreto de acroleia.

O cloreto de acroleína formado reage então com o álcool (**2**) para obtenção do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**) através do mecanismo proposto na **figura 34**. O álcool (**2**) ataca a carbonila bastante reativa do cloreto de acroleína, formando um intermediário tetraédrico carregado, que sofre eliminação de Cl<sup>-</sup> para formar o produto de interesse (**3**). A reação ocorre em meio básico utilizando trietilamina trapear a formação do HCl formado.

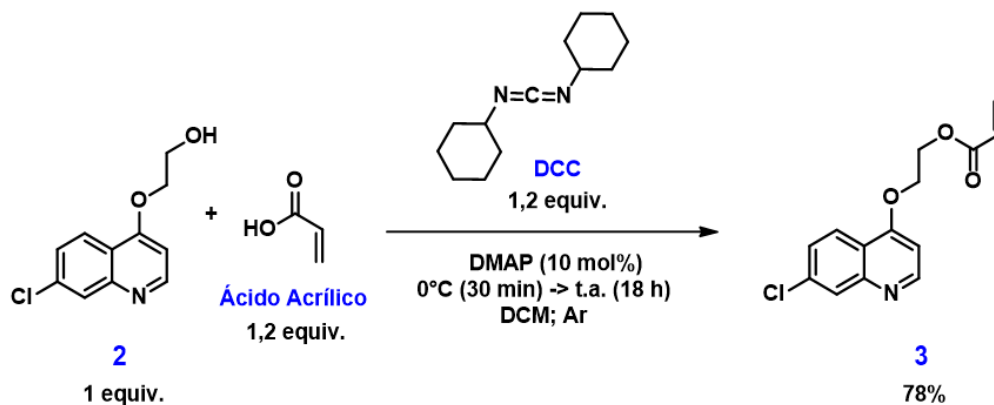
**Figura 34.** Mecanismo proposto para formação do 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**) a partir do cloreto de acroleína.



O **método 2**, empregando DCC/DMAP, permite formação de **3** em uma única etapa. A **figura 35** apresenta as condições reacionais empregadas. Considerando a álcool **2** como reagente limitante, a dicicloexilcarbodiimida (DCC) foi adicionada a um balão sob atmosfera de argônio contendo uma mistura do álcool **2**, ácido acrílico e dimetilaminopiridina (DMAP) a 0 °C. Após 30 min da adição de DCC, o banho de gelo foi retirado e a mistura alcançou a temperatura ambiente, permanecendo sob agitação até a conversão total de **2**. As conversões no produto **3** foram acompanhadas por CCD utilizando acetato de etila como eluente. As placas cromatográficas foram reveladas

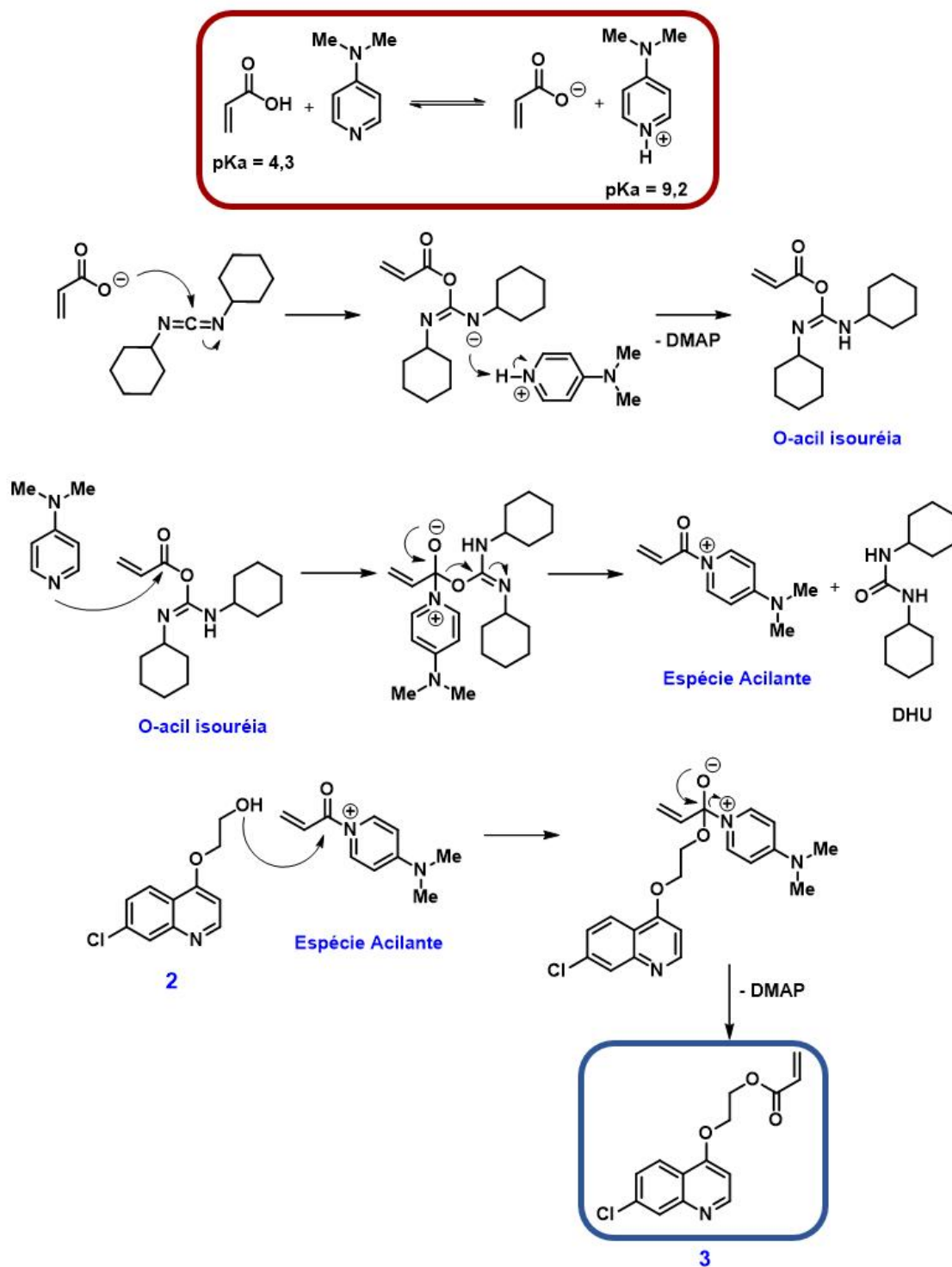
na câmara de UV-Vis, obtendo-se uma boa separação cromatográfica entre **2** ( $R_f=0,24$ ) e **3** ( $R_f=0,55$ ). Foi utilizado um excesso de 20% tanto do ácido acrílico quanto do DCC em relação a **2**. Dois solventes moleculares foram testados, diclorometano e acetonitrila, resultando em 100% de conversão de **2** após 18 e 75 horas respectivamente. Além de um menor tempo de reação, o emprego de diclorometano resultou em um maior rendimento isolado após purificação com coluna cromatográfica. Foram alcançados 78% de rendimento empregando diclorometano, e 58% empregando acetonitrila. O menor rendimento observado com o emprego de acetonitrila pode ser explicado pela formação de um subproduto de  $R_f=0,68$ . Assim, com o emprego de diclorometano nas condições descritas, foi possível obter **3** em bom rendimento (78%) após extração e purificação através de coluna cromatográfica (**Figura 35**).

**Figura 35.** Condições reacionais empregadas para obtenção do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**) através da metodologia DCC/DMAP.



O mecanismo proposto para formação de **3** empregando o **método 2** (DCC/DMAP) está indicado na **figura 36**. O DCC apresenta um carbono bastante eletrofílico, ligado a dois átomos de nitrogênio através de ligações duplas que sofre um ataque nucleofílico do carboxilato formado através da desprotonação do ácido acrílico pelo DMAP. O resultado deste ataque nucleofílico é a formação do intermediário O-acil isouréia.

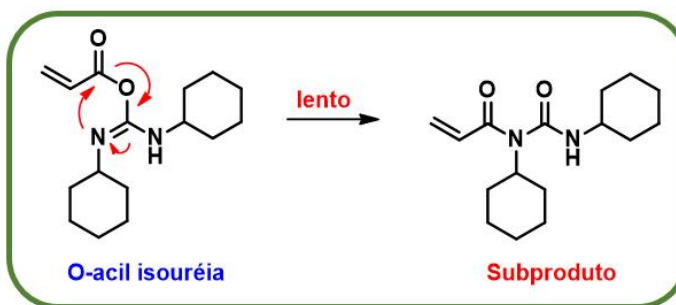
**Figura 36.** Mecanismo proposto para formação do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**) empregando DCC/DMAP.



O DMAP, catalisador nucleofílico, ataca o intermediário *O*-acil isouréia formando um intermediário tetraédrico carregado. O restabelecimento da carbonila se dá através da eliminação de *N,N*-dicioexiluréria (DHU) e formação de uma espécie acilante muito reativa (**Figura 36**). Assim, o álcool **2** ataca a espécie acilante formando um intermediário tetraédrico carregado, que elimina DMAP para restabelecimento da carbonila, formando o acrilato **3**.

O emprego de DMAP evita a formação de uma reação lateral resultante do ataque nucleofílico intramolecular de um dos nitrogênios do intermediário *O*-acil isouréia à carbonila (MONTALBETTI; FALQUE, 2005). A **figura 37** mostra o subproduto formado lentamente através dessa reação lateral.

**Figura 37.** Degradação do intermediário *O*-acil isouréia através de um ataque nucleofílico intramolecular.



**Fonte:** adaptada de MONTALBETTI; FALQUE, 2005.

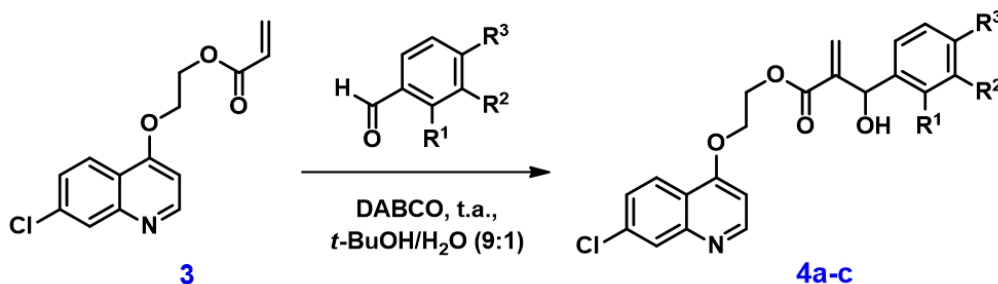
Desta forma, os dois métodos desenvolvidos empregando ativação do ácido acrílico possibilitaram a obtenção do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**) em bons rendimentos (75-78%) e tempos de reação similares sem necessidade do emprego de aquecimento. Além disso, não se fez necessário o emprego de grandes excessos de algum dos reagentes ou de solventes muito tóxicos como benzeno e tolueno, condições muitas vezes empregadas nas esterificações em meio ácido. A maior facilidade para extração e purificação em função dos subprodutos formados

torna o **método 1**, empregando cloreto de oxalila/DMF, mais adequado para obtenção do composto **3**.

#### 4.1.3 Síntese dos novos híbridos moleculares (4a-c)

Os híbridos moleculares **4a-c** foram obtidos através de uma mistura equimolar formada por acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**), DABCO e o nitrobenzaldeído correspondente em *t*-butanol/água (9/1). A mistura permaneceu sob agitação à temperatura ambiente até a total conversão nos produtos **4a-c**. A **tabela 3** apresenta as condições reacionais empregadas para obtenção dos híbridos moleculares **4a-c**.

**Tabela 3.** Condições reacionais para obtenção dos híbridos moleculares **4a-c**.



| Entrada | Composto | R <sup>1</sup>  | R <sup>2</sup>  | R <sup>3</sup>  | t (h) <sup>a</sup> | Rendimento (%) <sup>b</sup> |
|---------|----------|-----------------|-----------------|-----------------|--------------------|-----------------------------|
| 1       | 4a       | NO <sub>2</sub> | H               | H               | 40                 | 76                          |
| 2       | 4b       | H               | NO <sub>2</sub> | H               | 20                 | 74                          |
| 3       | 4c       | H               | H               | NO <sub>2</sub> | 20                 | 73                          |

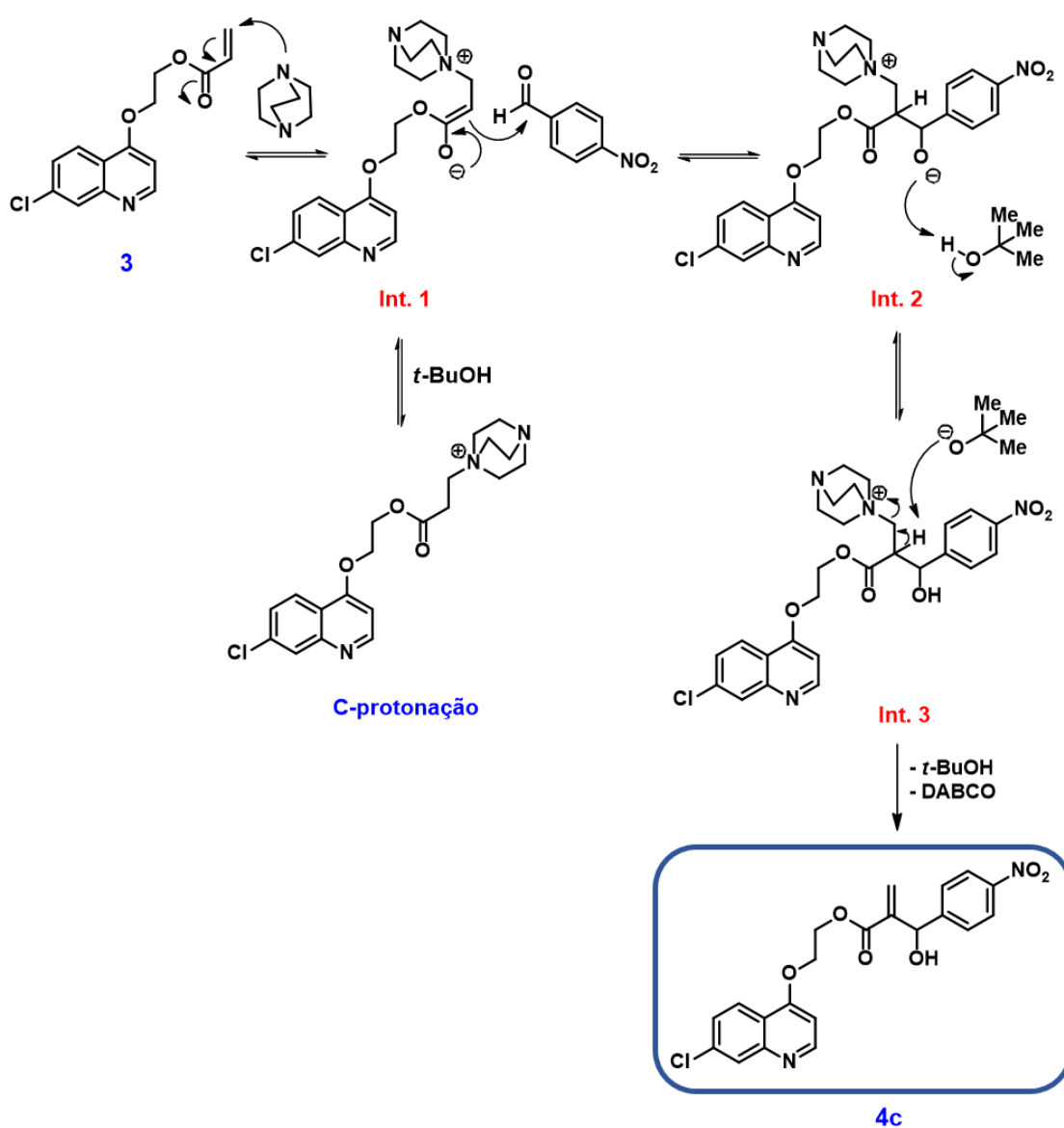
<sup>a</sup>Tempo decorrido até conversão de 100%, acompanhamento por CCD;

<sup>b</sup>Rendimento isolado após purificação com coluna cromatográfica em acetato de etila.

As conversões foram determinadas por CCD e as placas cromatográficas foram reveladas na câmara de UV-Vis. O composto **3** apresentou R<sub>f</sub>=0,55 e os híbridos resultantes apresentaram R<sub>f</sub> em torno de 0,4 em acetato de etila. Foram

necessárias 40 horas para obtenção de **4a**, enquanto os híbridos **4b** e **4c** foram obtidos após 20 horas de reação à temperatura ambiente. Após extração e purificação através de coluna cromatográfica, os produtos foram obtidos em rendimentos muito similares, entre 73 e 76% (**Tabela 3**). O mecanismo proposto para obtenção do híbrido **4c**, como exemplo, está mostrado na **figura 38**.

**Figura 38.** Mecanismo proposto para RMBH catalisada por DABCO entre **3** e 4-nitrobenzaaldeído em meio prótico.



Este mecanismo (**Figura 38**) está baseado nos estudos mais recentes de Plata e Singleton (2015). Na primeira etapa ocorre a adição 1,4 do DABCO ao acrilato **3**, formando um intermediário zwitteriônico (**Int. 1**) em equilíbrio com seu derivado protonado (C-protonação). O **Int. 1** ataca o aldeído, no caso 4-nitrobenzaldeído, formando o **Int. 2** (Etapa aldólica). Em seguida, o **Int. 2** abstrai um próton do solvente (*t*-butanol) formando o **Int. 3**, que por sua vez, é atacado pelo alcóxido formado que abstrai o hidrogênio  $\alpha$ -carbonila levando à rápida eliminação de DABCO e consequente formação do híbrido **4c**.

Mesmo empregando um acrilato inédito, foi possível obter com sucesso os híbridos propostos através da RMBH empregando as condições descritas na **tabela 3**. Essas condições estão em concordância com racionalizações apresentadas por Plata e Singleton (2015) acerca do mecanismo da RMBH. Por se tratar de um solvente não-nucleofílico, o *t*-butanol foi empregado na reação em uma mistura com 10% de água a fim de facilitar a formação do **Int. 3** (**Figura 38**) na etapa que, segundo esses autores, é a limitante da velocidade à temperatura ambiente. Além disso, foi nesta temperatura que a reação entre o acrilato de metila e o 4-nitrobenzaldeído apresentou valor máximo para constante de velocidade, justificando o emprego desta temperatura para obtenção dos híbridos **4a-c**.



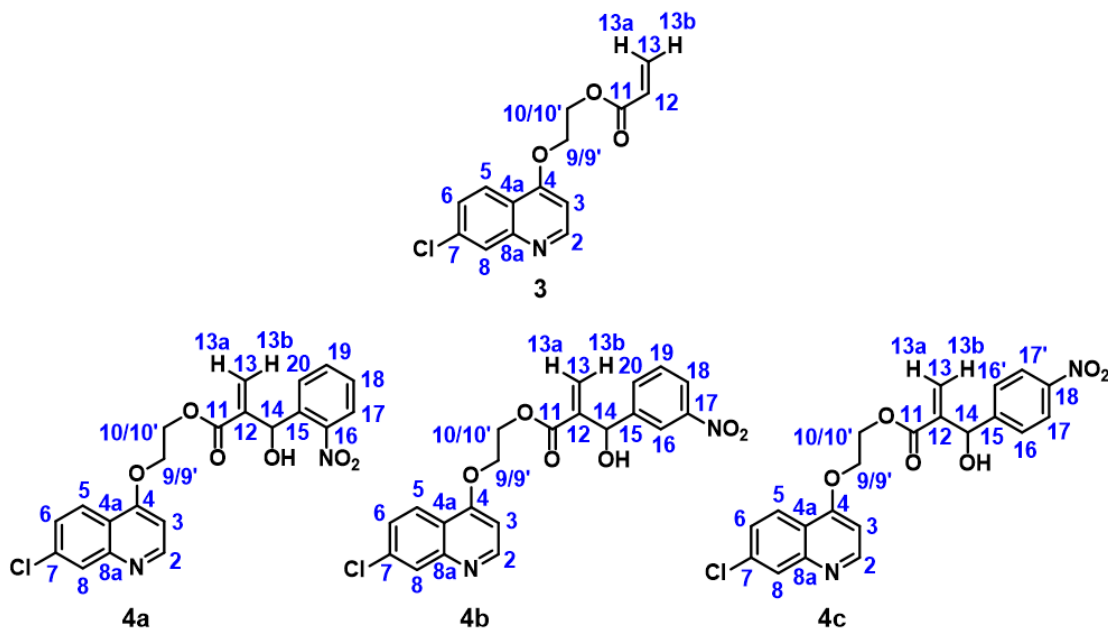
## 4.2 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS

A caracterização estrutural dos compostos inéditos sintetizados neste trabalho será abordada através de análises empregando alguns experimentos selecionados de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e Difração de Raios-X. A obtenção do composto **2** foi confirmada por CG-EM de acordo com NATARAJAN ET AL., 2008.

### 4.2.1 Caracterização por RMN

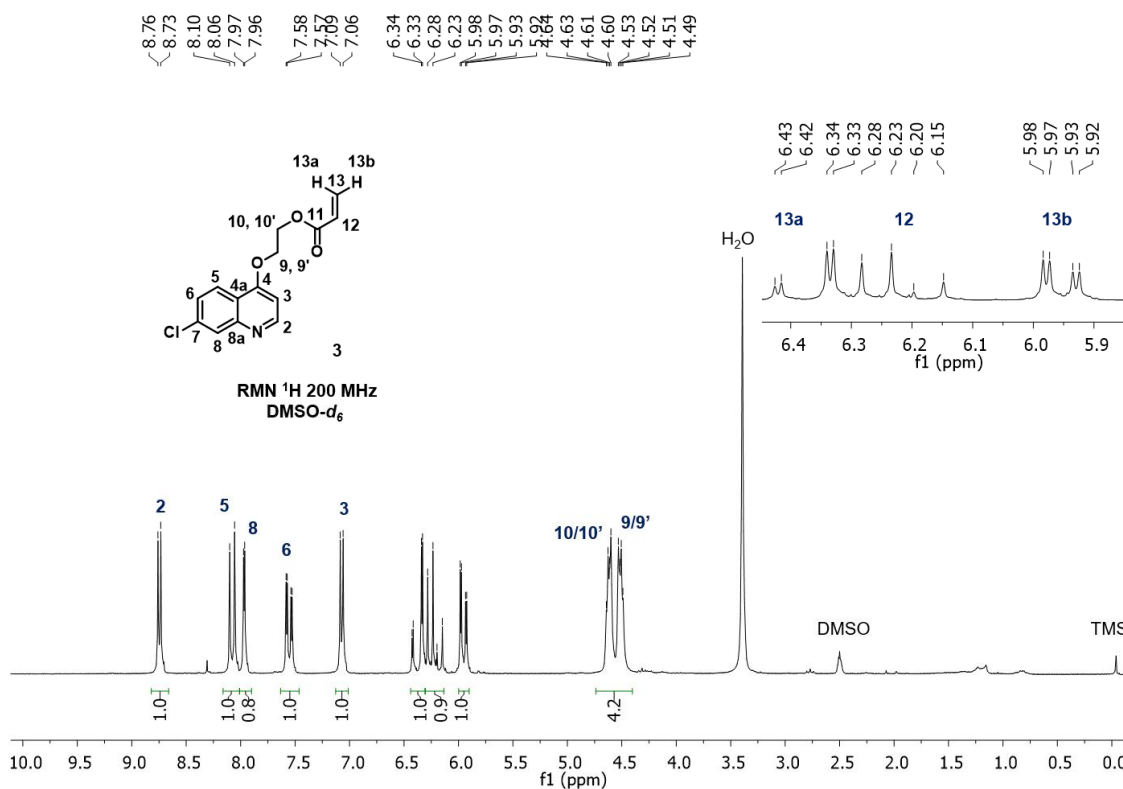
A RMN é um método espectroscópico fundamental na caracterização de compostos orgânicos, uma vez que oferece informações sobre o número de átomos magneticamente distintos do isótopo estudado bem como da natureza do ambiente imediato de cada núcleo não-equivalente. A numeração dos núcleos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos inéditos sintetizados está indicada na **figura 39**.

**Figura 39.** Numeração dos núcleos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **3**, **4a**, **4b** e **4c**.



O espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto **3** está mostrado na **figura 40**. Para confirmar a obtenção do composto, identificado até então apenas qualitativamente por CCD, deve-se atribuir o núcleo o correspondente a cada um dos sinais do espectro. Em um primeiro momento, através da integração dos sinais, é confirmada a presença doze hidrogênios na estrutura. De maneira geral, é possível observar no espectro três regiões bem distintas de deslocamento químico ( $\delta$ ). A região entre 7,0 e 9,0 ppm apresenta os cinco hidrogênios aromáticos da porção quinolínica, enquanto os três hidrogênios da dupla ligação se situam em uma faixa entre 5,5 e 6,5 ppm. Já os quatro hidrogênios metilênicos do espaçador se situam na faixa entre 4,0 e 5,0 ppm.

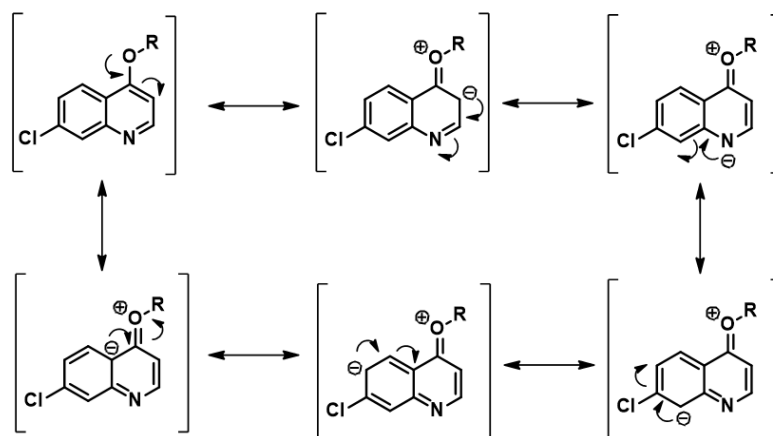
**Figura 40.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



A partir das estruturas de ressonância da quinolina, é possível inferir a densidade eletrônica dos núcleos e conseqüentemente explicar algumas das

diferenças de deslocamento químico observadas (**Figura 41**). Além disso, a análise das multiplicidades e valores de constante de acoplamento permite a atribuição dos hidrogênios do composto **3**.

**Figura 41.** Estruturas de ressonância propostas para o sistema quinolínico.

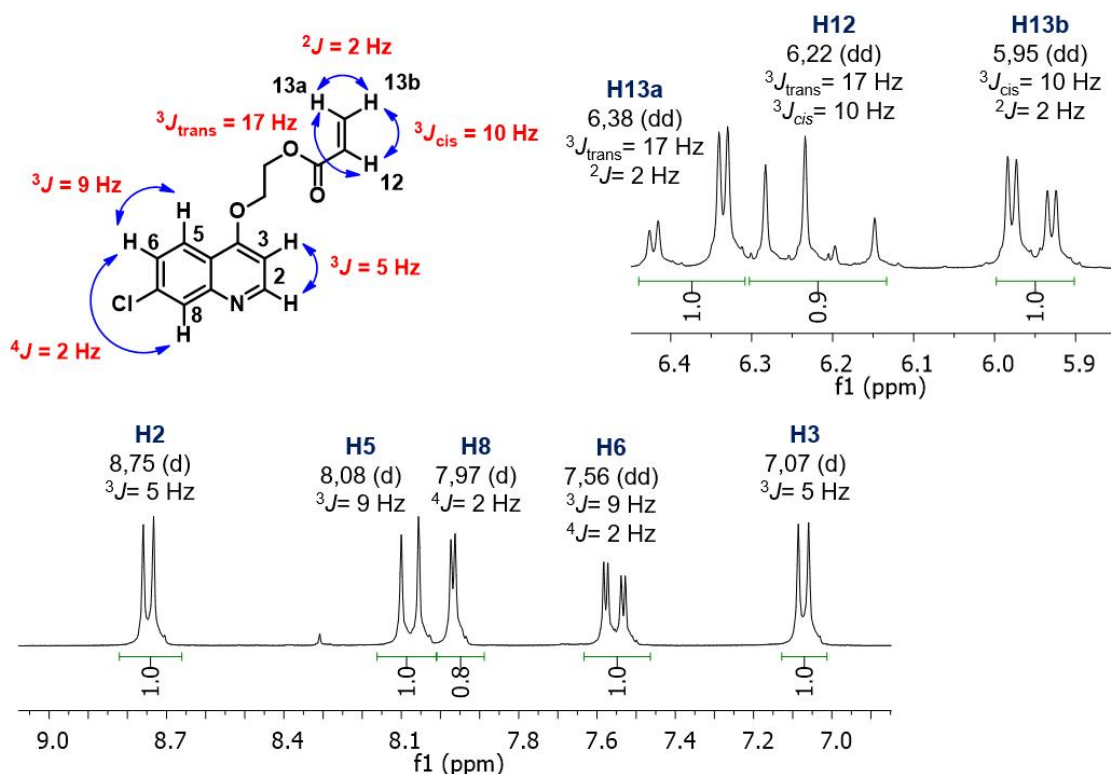


As estruturas de ressonância mostram que o H2 e H5 devem ser os hidrogênios mais desblindados por estarem ligados aos carbonos de menor densidade eletrônica. Além disso, H2 está ligado diretamente ao nitrogênio, um átomo retirador de elétrons. Portanto, o duplete de maior deslocamento químico do espectro ( $\delta = 8,75$  ppm) deve ser atribuído ao H2. Através da constante de acoplamento deste sinal ( $^3J = 5,3$  Hz) é possível atribuir H3 ao duplete de mesma constante e  $\delta = 7,07$  ppm. Na região dos hidrogênios aromáticos, apenas H6 acopla com mais de um hidrogênio. O sinal correspondente a H6 é o duplete de dupletos (dd) em 7,56 ppm resultado do acoplamento através de três ligações com H5 ( $^3J = 8,9$  Hz) e de quatro ligações com H8 ( $^4J = 2,1$  Hz). São essas duas constantes que definem H5 e H8 com deslocamentos químicos de 8,08 e 7,97 ppm respectivamente.

Os hidrogênios H13a, H13b e H12 também são definidos com base nos valores das constantes de acoplamento dos três dd que aparecem na região entre 5,5 e 6,5 ppm. A **figura 42** mostra de maneira esquemática as constantes de acoplamento e

multiplicidade dos sinais dessa duas regiões do espectro de RMN  $^1\text{H}$ . Os valores de  $J$  e  $\delta$  estão de acordo com os valores tipicamente observados (NATARAJAN et al., 2008; SILVERSTEIN; WEBSTER, 1998).

**Figura 42.** Constantes de acoplamento, multiplicidade e deslocamentos químicos observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3**.



O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **3** será analisado posteriormente em conjunto com os demais compostos a fim de facilitar a atribuição dos sinais observados.

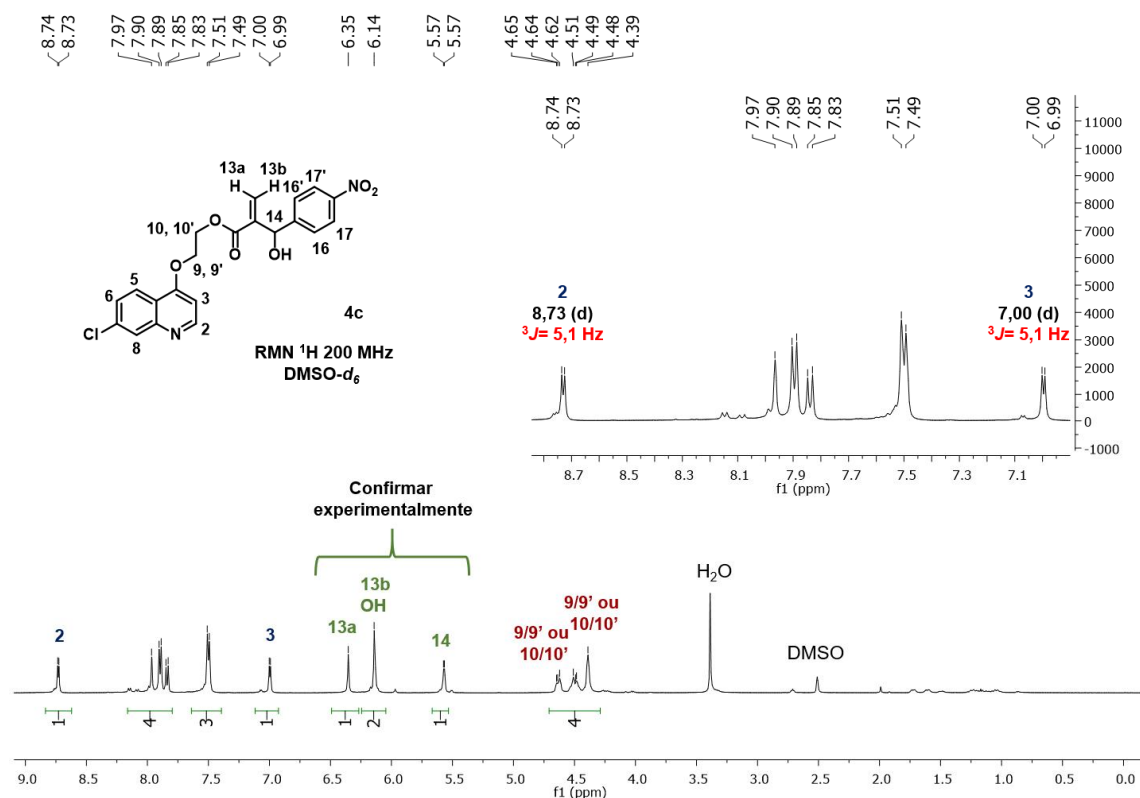
Os híbridos sintetizados (**4a-c**) através da reação entre o acrilato **3** e diferentes aldeídos nitroaromáticos (**Item 4.1.3**) apresentam uma maior complexidade estrutural que dificulta a atribuição dos sinais dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Cada uma das três estruturas é composta por vinte e um carbonos e dezessete hidrogênios

distribuídos entre duas porções aromáticas conectadas por uma cadeia acíclica que se diferenciam em relação à posição do grupo nitro. Portanto, são observadas sobreposições nos espectros de  $^1\text{H}$  e carbonos com deslocamentos químicos muito próximos (**ANEXO 1, figuras 65-71 e 73-74**).

Desta forma, o composto **4c** foi submetido a uma série de experimentos de RMN 1D e 2D envolvendo os núcleos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , possibilitando a atribuição inequívoca de todos os sinais dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . A análise dos resultados desses experimentos será discutida a seguir e os resultados extrapolados por comparação para caracterização dos demais compostos.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  em  $\text{DMSO-}d_6$  do composto **4c** está mostrado na **figura 43**. Apesar da maior complexidade, é possível dividi-lo de maneira análoga à realizada anteriormente para o composto **3**.

**Figura 43.** Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4c** em  $\text{DMSO-}d_6$ .



Na região dos hidrogênios aromáticos (7,0-9,0 ppm) são observados agora nove hidrogênios, com alguns sinais sobrepostos. Os hidrogênios H2 e H3 são atribuídos facilmente por apresentarem deslocamentos químicos e constantes de acoplamento muito semelhantes aos observados para o composto **3**, sem sobreposição de sinais com a porção nitrofenila. No entanto, são observadas algumas diferenças de  $\delta$  e sobreposição de sinais que dificultam a análise dos valores de  $J$  dos demais hidrogênios aromáticos por esse experimento.

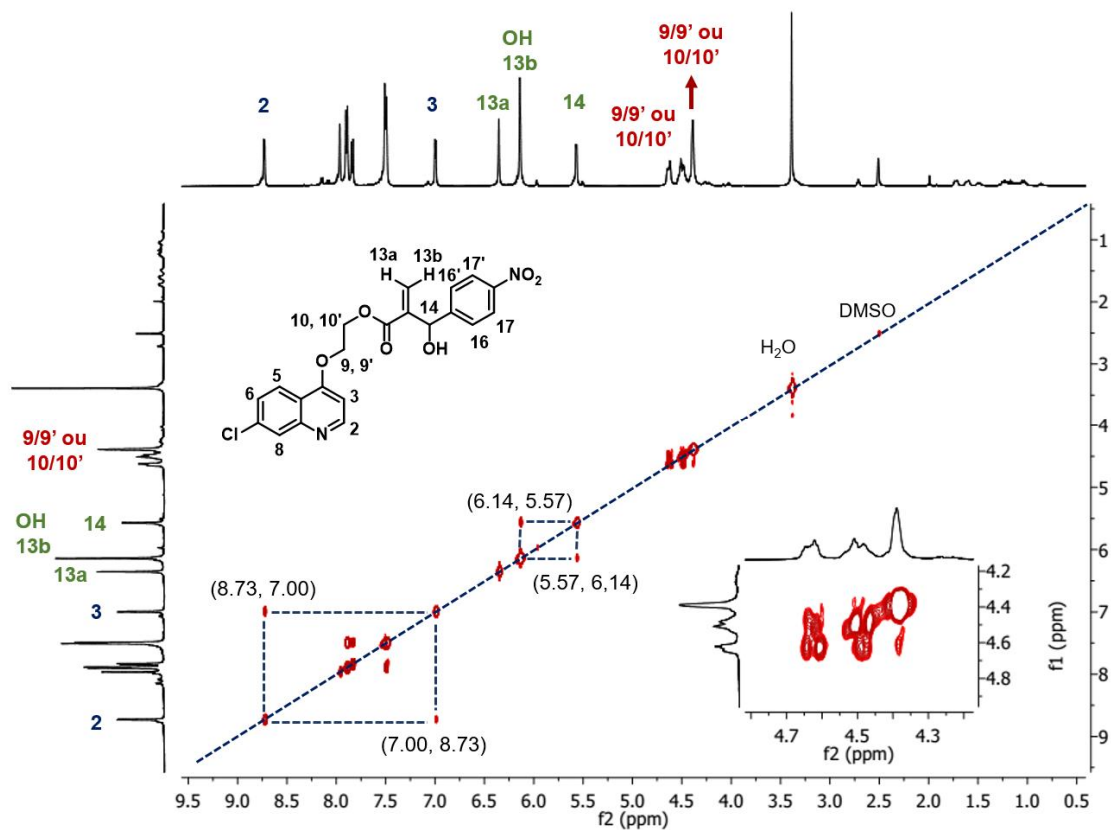
A região entre 5,5 e 6,5 ppm também apresenta mudanças significativas do espectro em comparação com o acrilato **3**. São observados agora três singletos totalizando quatro hidrogênios: os dois hidrogênios vinílicos (H13a e H13b), o hidrogênio carbinólico (H14) e o hidrogênio da hidroxila (OH). Portanto, dois deles apresentam sinais sobrepostos, provavelmente H13b e OH com base nos deslocamentos químicos observados para **3** e para o hidrogênio carbinólico (H14) em outros AMBH sintetizados por nosso grupo de pesquisa (SILVA et al., 2011).

De forma análoga ao espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **3**, os sinais na faixa entre 4,0 e 5,0 ppm correspondem aos quatro hidrogênios metilênicos H9/9' e H10/10'. Apesar dos indícios, a atribuição definitiva desses sinais será realizada através da análise de outros experimentos de RMN 1D e 2D.

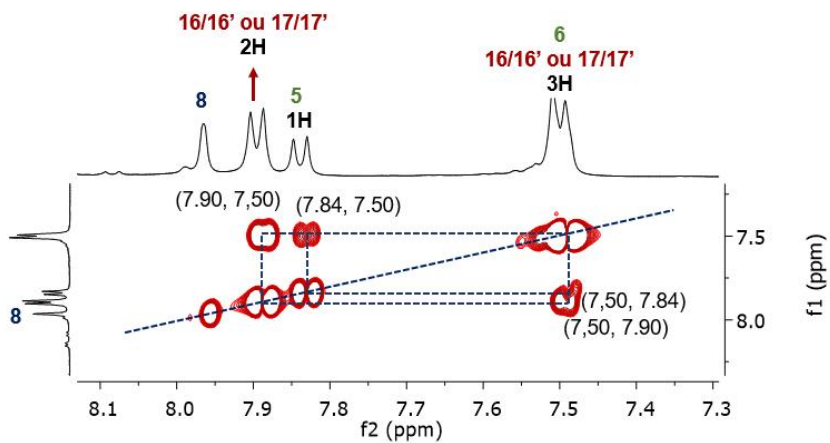
A espectroscopia de correlação  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  (COSY) é um experimento bidimensional muito útil para estabelecer a conectividade entre os átomos de uma molécula. Os eixos x (horizontal) e y (vertical) apresentam os deslocamentos químicos de prótons da molécula. O espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **4c** está mostrado na **figura 44A**. Nota-se que parte dos contornos (sinais) em vermelho formam uma diagonal que divide o espectro de RMN 2D em duas partes que são imagens especulares entre si. Ao traçar uma linha diagonal sobre esses sinais se evidenciam os sinais fora da diagonal, chamados de picos cruzados.

Os picos cruzados são resultado do acoplamento entre prótons através de três ligações ( $^3J$ ), para saber quais os hidrogênios estão acoplando e conseqüentemente atribuir a conectividade dos átomos da estrutura, basta determinar a coordenada (x,y) do pico cruzado.

**Figura 44.** A) Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **4c** em  $\text{DMSO-}d_6$ . B) Expansão da região entre 7,3 e 8,1 ppm do espectro COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$ .



A



B

Uma coordenada corresponde ao deslocamento químico de um próton e a outra ao deslocamento químico do próton ao qual ele está acoplado. Como a diagonal divide o espectro de maneira simétrica, cada pico cruzado deverá possuir um equivalente do outro lado da diagonal de mesmas coordenadas, porém em ordem inversa, formando os retângulos indicados na **figura 44A**.

Começando a análise do espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **4c** pelo sinal mais desblindado de  $\delta = 8,73$  ppm atribuído ao H2, pode-se confirmar o acoplamento do mesmo com o H3, também atribuído anteriormente, de  $\delta = 7,00$  ppm através dos picos cruzados que apresentam essas coordenadas.

Para analisar a conectividade dos demais hidrogênios aromáticos da molécula, a região entre 7,3 e 8,1 ppm foi expandida (**Figura 44B**). O sinal de  $\delta = 7,97$  ppm (s, 1H) é atribuído ao H8, uma vez que o mesmo não acopla com nenhum outro hidrogênio ( $^3J$ ) no espectro de COSY. Devido a simetria do grupo nitrofenila, são esperados dois sinais de integral 2 para os hidrogênios H16/16' e H17/17'. Desta forma, é possível afirmar que o sinal de  $\delta = 7,90$  ppm (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8,4$  Hz, 2H) corresponde a H16/H16' ou H17/H17' pois o mesmo acopla com o sinal de  $\delta = 7,50$  ppm (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8,3$  Hz, 3H). Este último por sua vez, apresenta o sinal de H16/H16' ou H17/H17' sobreposto a um dos hidrogênios da porção quinolínica, provavelmente H6 com base no deslocamento químico observado para o composto **3**. Consequentemente, H5 corresponderia ao sinal em 7,84 ppm (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 8,9$  Hz, 1H) de acordo com o acoplamento mostrado entre esses sinais. Se esses indícios forem confirmados por outros experimentos de RMN, um efeito de blindagem de H5 do composto **4c** em relação ao H5 de **3** estaria sendo observado.

Continuando a análise do espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  ao longo da diagonal em direção à campo alto (**Figura 44A**), é possível analisar as conectividades na região de  $\delta$  entre 5,5 e 6,5 ppm do espectro. Conforme esperado, apenas um acoplamento é observado nesta região, entre os hidrogênios de  $\delta = 6,14$  ppm (s, 2H) e  $\delta = 5,57$  ppm (s, 1H), correspondendo a OH e H14 respectivamente. Em 6,14 ppm estão sobrepostos os sinais de dois hidrogênios, um da hidroxila (OH) que acopla com H14 e outro referente ao H13b, hidrogênio da dupla mais blindado que H13a devido a



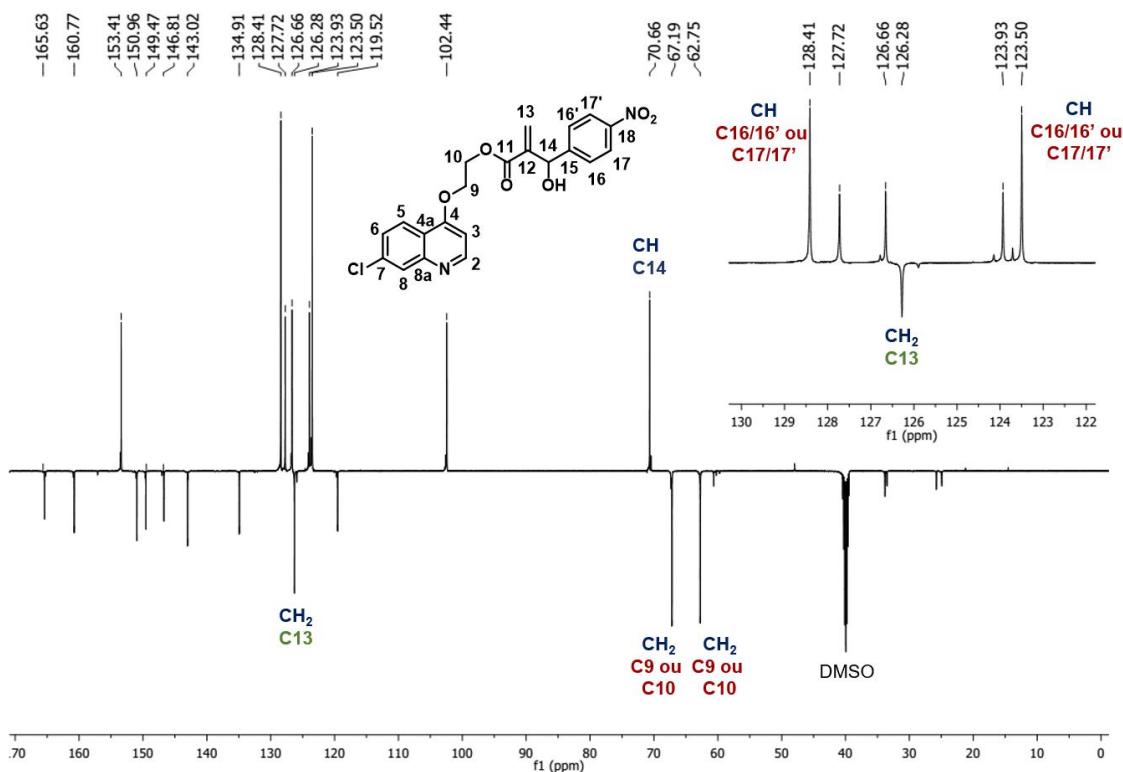
diferença de contribuição *cis* ou *trans* do grupo COOR. Desta forma, as correlações encontradas no espectro de COSY são mais um indício de que H13a, H13b, OH e H14 estão atribuídos corretamente. Os mesmos continuam assinalados em verde, pois a atribuição ainda pode ser confirmada experimentalmente (**Figura 44A**).

Por fim, na região do espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  de  $\delta$  entre 4,0 e 5,0 ppm são identificados os acoplamentos entre os hidrogênios H9/9' e H10/10', através dos picos cruzados destacados na expansão (**Figura 44A**). No entanto, por se tratar de um sistema isolado de spins, outros experimentos de RMN são necessários para atribuir definitivamente a posição relativa desses hidrogênios.

Experimentos de RMN que fornecem, ao mesmo tempo, informações sobre os núcleos de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  de uma estrutura, facilitam enormemente a caracterização dos compostos orgânicos. No experimento de Distorção por Transferência de Polarização (DEPT), por exemplo, a amostra é irradiada numa sequência determinada de pulsos que resultam em sinais de  $^{13}\text{C}$  em diferentes fases, dependendo do número de hidrogênios ligados a cada carbono. Em 1998, Burger e Bigler publicaram um experimento conhecido como DEPTQ, que apresenta as mesmas características básicas do DEPT mas incluindo os sinais de carbonos não-hidrogenados. (BURGER; BIGLER, 1998)

O espectro de DEPTQ do composto **4c** em  $\text{DMSO-}d_6$  é mostrado na **figura 45**. É possível confirmar os 21 carbonos e 17 hidrogênios da molécula. Na fase positiva observam-se os 10 CH, sendo que os dois picos de maior intensidade correspondem aos 4 CH do grupo nitrofenila e o mais blindado é atribuído ao C14, pois é o único sinal que se localiza em uma faixa de deslocamento típica para carbono  $sp^3$ . Na fase negativa, observam-se 8 C (não-hidrogenados) além dos 3  $\text{CH}_2$ . C9 e C10 são os carbonos metilênicos mais blindados, enquanto o C13 de hibridização  $sp^2$  deve apresentar o  $\delta = 126,3$  ppm. Para atribuir definitivamente a maioria dos carbonos, são necessários mais experimentos de RMN.

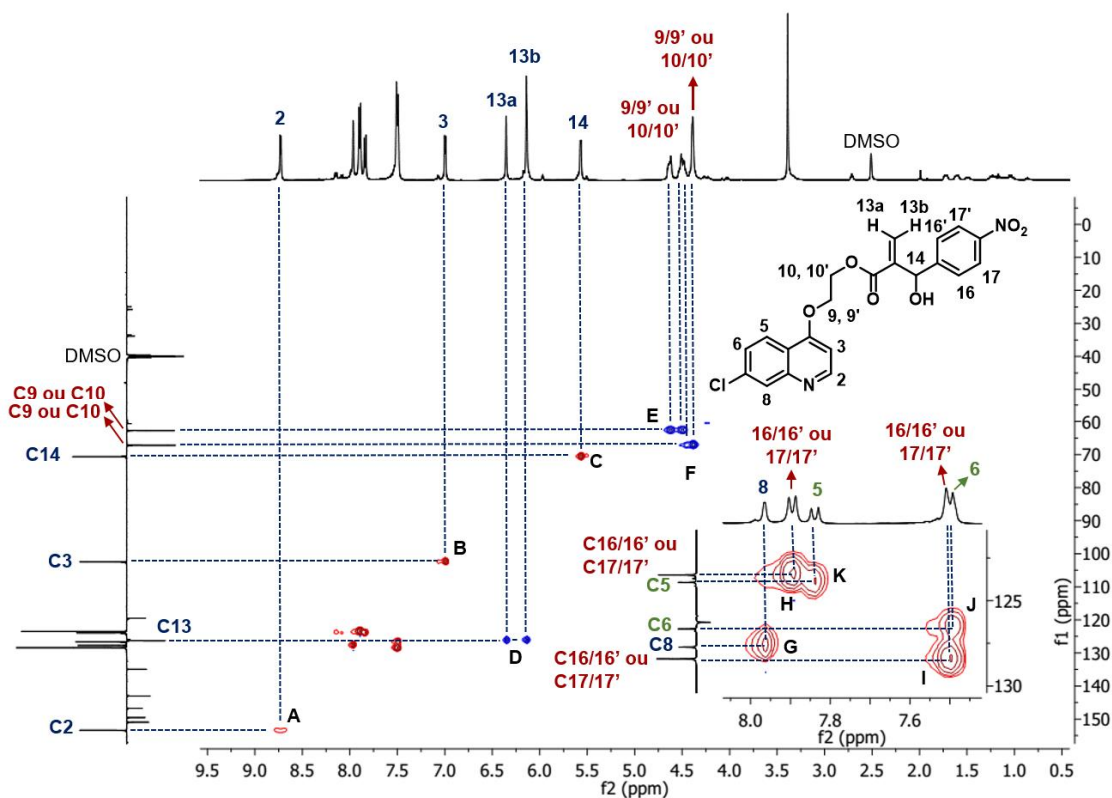
**Figura 45.** Espectro de DEPTQ do composto **4c** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.



As informações estruturais envolvendo os núcleos de <sup>13</sup>C fornecidas pelo espectro de DEPTQ podem ser expandidas através de um outro experimento bidimensional: a Correlação Heteronuclear Única Quântica (HSQC). Este experimento fornece correlações de uma ligação (única) entre os núcleos de <sup>1</sup>H (eixo x) e <sup>13</sup>C (eixo y), permitindo conhecer quais átomos de carbono e hidrogênio estão diretamente ligados.

A **figura 46** mostra o espectro de HSQC-DEPT do composto **4c** em DMSO-*d*<sub>6</sub>, que facilita ainda mais as atribuições ao correlacionar o espectro de <sup>1</sup>H com o de DEPT que apresenta os sinais em diferentes fases de acordo com o grau de hidrogenação dos carbonos. As correlações em azul (D, E e F) estão na fase negativa, envolvendo os grupos CH<sub>2</sub>, enquanto as correlações em vermelho (A, B, C, G, H, I, J e K) estão na fase positiva e envolvem os grupos CH de **4c**.

**Figura 46.** Espectro de HSQC-DEPT do composto **4c** em DMSO- $d_6$ .



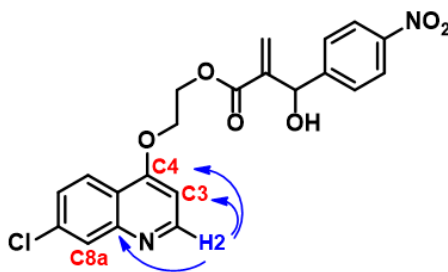
A partir das correlações A e B (**Figura 46**) são definidos C2 e C3 respectivamente. As atribuições dos hidrogênios na região entre 5,5 e 6,5 ppm (H13a, H13b, H14 e OH - em verde, **figura 43**) são confirmadas através das correlações D (em azul) e C (em vermelho) respectivamente. Ao mesmo tempo que é confirmada a atribuição do C13 no espectro de DEPTQ (em verde, **figura 45**).

As correlações em fase negativa (azul) E e F não permitem atribuir definitivamente os hidrogênios H9/9' e H10/10' e os carbonos C9 e C10. A região de maior complexidade do espectro foi expandida, permitindo a atribuição do C8 com base no H8 definido anteriormente (G). No entanto, não é possível atribuir definitivamente os hidrogênios H16/16', H17/17', H5 e H6 nem os carbonos diretamente ligados a esses núcleos. As correlações mostradas (H, I, J e K) serão muito úteis na atribuição desses átomos à medida que ao menos um desses sinais seja atribuído definitivamente por um outro experimento de RMN (**Figura 46**).

Apesar da riqueza de informações geradas pelo experimento de HSQC-DEPT, se faz necessária a utilização de um experimento que também correlacione os oito carbonos não-hidrogenados presentes na estrutura do composto **4c**. A Correlação Heteronuclear de Múltipla Ligação (HMBC) é um experimento que mostra as correlações entre átomos de carbono e hidrogênio através de acoplamentos de duas e três ligações fornecendo um espectro muito poderoso, embora confuso na maior parte dos casos. O HMBC fornece, indiretamente, informações sobre a conectividade C-C além de correlacionar carbonos não-hidrogenados com prótons próximos. Devido ao grande número de correlações,  $^2J$  e  $^3J$ , a análise dos dados deve ser realizada de maneira metódica, sempre levando em conta as correlações do espectro de HSQC-DEPT ( $^1J$ ).

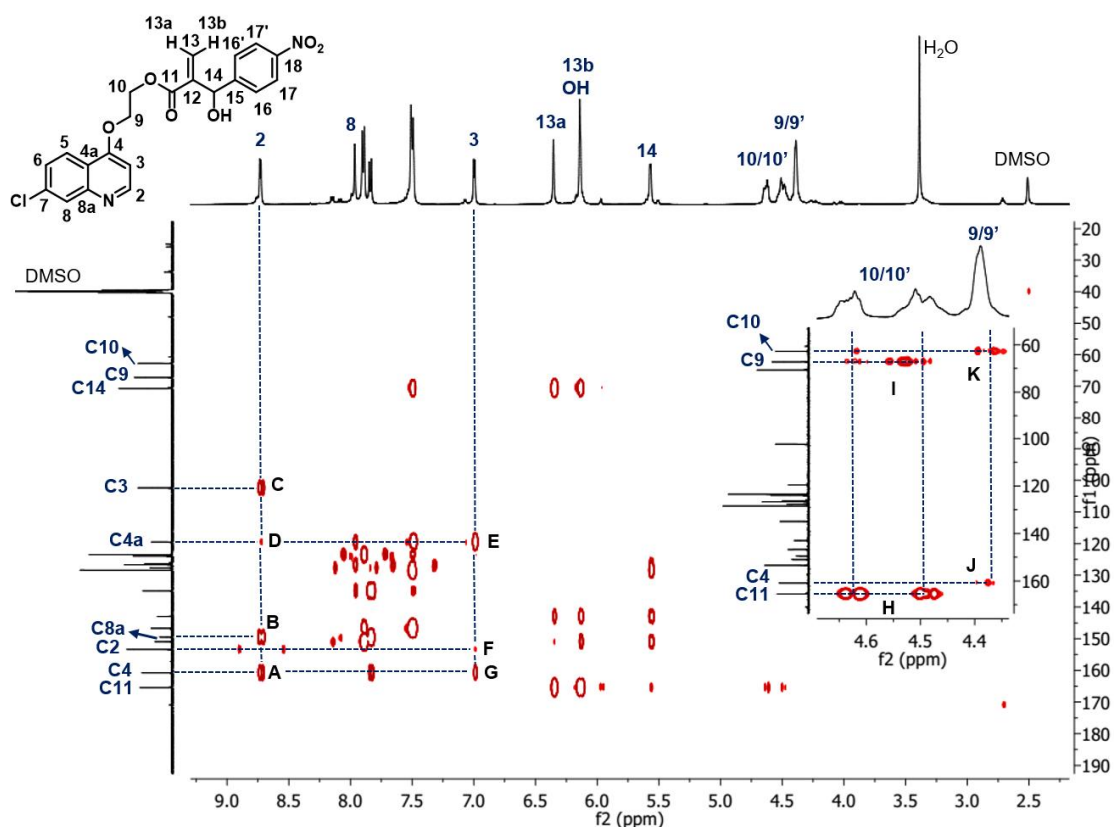
Para o composto **4c** são esperadas um total de 46 correlações entre prótons e carbonos ( $^2J$  e  $^3J$ ) no espectro de HMBC. Esse número de correlações esperado está baseado na análise dos acoplamentos de cada hidrogênio da estrutura com os carbonos a duas e três ligações. A **figura 47** exemplifica esta análise, mostrando os acoplamentos esperados para o hidrogênio 2.

**Figura 47.** Acoplamentos esperados para o hidrogênio 2 ( $^2J$  e  $^3J$ ) no espectro de HMBC do composto **4c**.



Depois de listar todos os acoplamentos esperados, é possível analisar o espectro de HMBC do composto **4c** (**Figura 48**), a fim de confirmar as previsões de acoplamento.

**Figura 48.** Espectro de HMBC do composto **4c** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

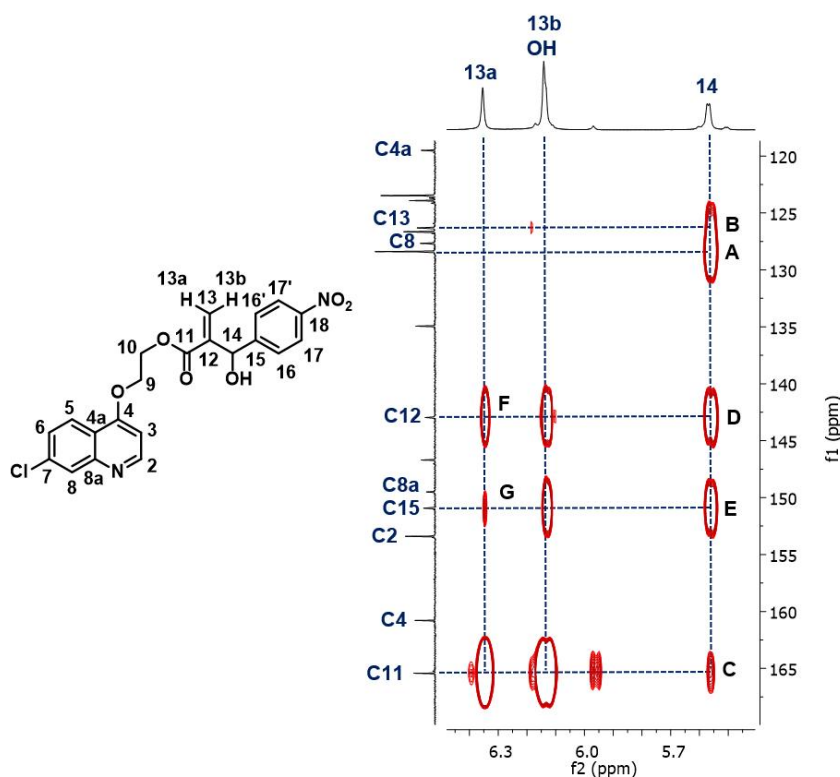


Com base nos carbonos que já foram atribuídos no experimento de HSQC-DEPT e nos acoplamentos esperados no HMBC para o H2, é possível atribuir dois carbonos não-hidrogenados ao traçar uma reta vertical ao longo do sinal de H2: C4 e C11. Estes devem ser os carbonos mais desblindados do espectro de RMN <sup>13</sup>C (eixo y), uma vez que C4 é um carbono aromático ligado diretamente a um GRE e C11 é o carbono carbonílico do grupo éster. Desta forma, a partir da correlação A é atribuído o C4 ( $\delta = 160,8$  ppm) e, por consequência, o C11 ( $\delta = 165,6$  ppm). Como C3 já havia sido atribuído anteriormente (C), a correlação B deve envolver o acoplamento de H2 com C8a. Além dos três acoplamentos esperados para H2 (A, B e C), é possível observar a correlação D, de sinal mais fraco, resultado provavelmente de um acoplamento de H2 com C4a através de 4 ligações. A atribuição de C4a é confirmada através da análise dos acoplamentos envolvendo H3 (correlação E), que também acopla com C2 (F) e C4 (H).

O espectro de HMBC (**Figura 48**) apresenta uma expansão da região correspondente aos acoplamentos envolvendo os hidrogênios metilênicos. A partir das atribuições de C4 e C11, descritas anteriormente, são atribuídos os hidrogênios H9/9' e H10/10' além dos carbonos C9 e C10. A correlação H evidencia um acoplamento com C11, que só é possível através de 3 ligações com os hidrogênios H10/10'. Assim, atribuídos H10/10', os mesmos acoplam com C9 como mostrado pela correlação I. Consequentemente, J e K são correlações envolvendo obrigatoriamente os hidrogênios 9/9' e C10.

A análise dos acoplamentos do H14 é fundamental para atribuição de uma série de sinais. A **figura 49** apresenta a expansão do espectro de HMBC do composto **4c** que compreende os acoplamentos envolvendo o H14.

**Figura 49.** Expansão da região entre 5,5 e 6,5 ppm do espectro de HMBC do composto **4c** em DMSO- $d_6$ .



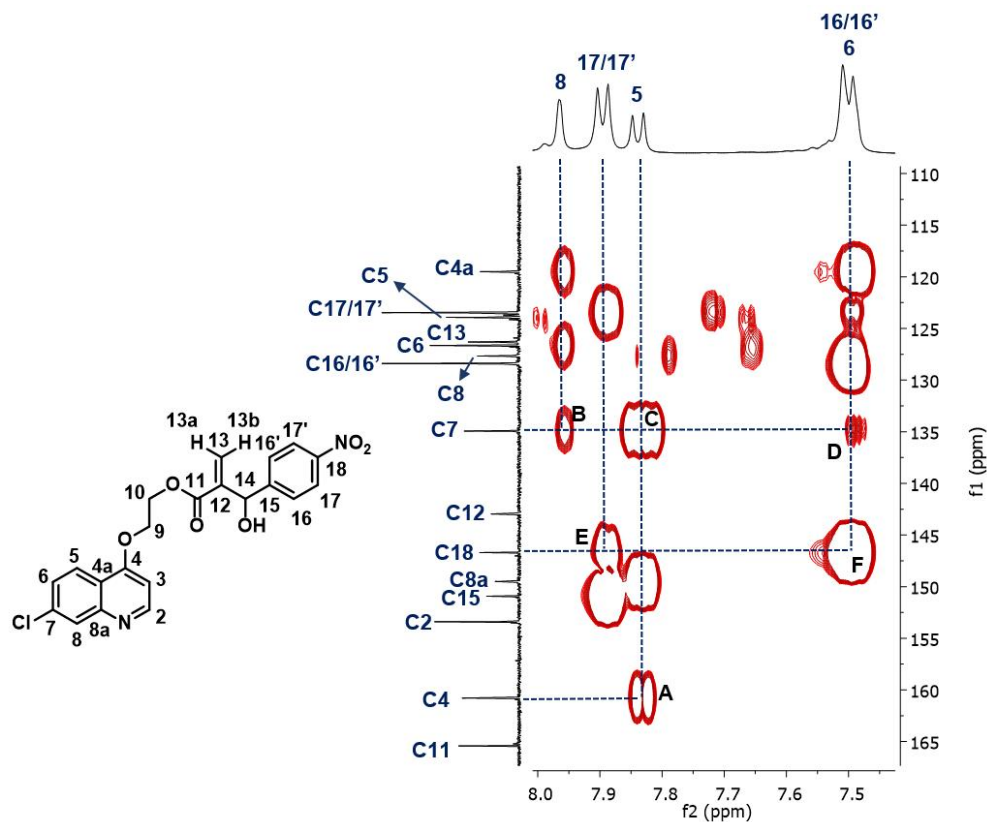
A correlação A (**Figura 49**) mostra o acoplamento esperado ( $^3J$ ) do H14 com os carbonos C16/16'. Ao atribuir esse sinal, é possível definir C17/17', distante quatro ligações de H14, e os hidrogênios 16/16' e 17/17' através das correlações indicadas no espectro de HSQC-DEPT (expansão, **Figura 46**).

As correlações B e C (**figura 49**) confirmam os acoplamentos com C13 e C11, respectivamente, carbonos que já haviam sido atribuídos. Portanto, restam dois acoplamentos esperados para o H14 com dois carbonos não-hidrogenados (C12 e C15). Para atribuir esses sinais, foram considerados também os acoplamentos envolvendo os hidrogênios 13a, 13b e OH. O acoplamento de H14 com C12 é representado na correlação D, enquanto a correlação E mostra o acoplamento do mesmo com C15. Essas conclusões estão baseadas nas correlações envolvendo o H13a. A correlação F apresentou um sinal forte, como esperado para o acoplamento ( $^3J$ ) com C12, enquanto a correlação G se deve a um acoplamento fraco com C15 distante 4 ligações.

Com relação ao espectro de RMN  $^1H$  do composto **4c**, resta confirmar experimentalmente a atribuição dois sinais referentes aos hidrogênios H5 e H6. Já no espectro de RMN  $^{13}C$ , os carbonos C7 e C18 ainda não foram atribuídos e C5 e C6 devem ser confirmados. As correlações no espectro de HMBC que envolvem esses átomos mencionados se localizam em uma região complexa do espectro que foi expandida e está mostrada na **figura 50**.

A correlação A (**Figura 50**) permite atribuir experimentalmente o H5, pois a mesma envolve um acoplamento com C4 ( $^3J$ ). Desta maneira, são atribuídos conseqüentemente o C5, C6 e H6 com base nas relações obtidas na expansão mostrada no espectro de HSQC-DEPT (**Figura 46**). As correlações B, C e D (**Figura 50**) permitem atribuir o C7, pois o mesmo acopla com H8, H5 e H6 respectivamente. Por fim, a atribuição do C18 é baseada no acoplamento com os hidrogênios 17/17' e 16/16', correlações E e F respectivamente.

**Figura 50.** Expansão da região entre 7,4 e 8,0 ppm do espectro de HMBC do composto **4c** em DMSO- $d_6$ .



A **tabela 4** reúne a análise de todas as correlações encontradas no espectro de HMBC do composto **4c**, onde os acoplamentos classificados de acordo com a distância em ligações e intensidade de sinal. Vale ressaltar que em um experimento HMBC a intensidade do sinal não está ligada necessariamente a proximidade entre os núcleos que acoplam. Muitos acoplamentos de 3 ligações apresentam sinal de maior intensidade que o de acoplamentos de 2 ligações. Além disso, em anéis aromáticos correlações de 2 ligações são frequentemente fracas e muitas vezes não são observadas em espectros de HMBC (SILVERSTEIN; WEBSTER, 1998).



**Tabela 4.** Correlação HMBC para o composto **4c**.

| C/H     | 2  | 3  | 5  | 6  | 8  | 9/9' | 10/10' | 13a | 13b | 14 | 16/16' | 17/17' | OH |
|---------|----|----|----|----|----|------|--------|-----|-----|----|--------|--------|----|
| C2      | DL | 2  |    |    |    |      |        |     |     |    |        |        |    |
| C3      | 2  | DL |    |    |    |      |        |     |     |    |        |        |    |
| C4      | 3  | 2  | 3  |    |    | 3    |        |     |     |    |        |        |    |
| C4a     | 4  | 3  | 2  | 3  | 3  |      |        |     |     |    |        |        |    |
| C5      |    |    | DL | 2  |    |      |        |     |     |    |        |        |    |
| C6      |    |    | 2  | DL | 3  |      |        |     |     |    |        |        |    |
| C7      |    |    | 3  | 2  | 2  |      |        |     |     |    |        |        |    |
| C8      |    |    |    | 3  | DL |      |        |     |     |    |        |        |    |
| C8a     | 3  |    | 3  |    | 2  |      |        |     |     |    |        |        |    |
| C9      |    |    |    |    |    | DL   | 2      |     |     |    |        |        |    |
| C10     |    |    |    |    |    | 2    | DL     |     |     |    |        |        |    |
| C11     |    |    |    |    |    |      | 3      | 3   | 3   | 3  |        |        |    |
| C12     |    |    |    |    |    |      |        | 2   | 2   | 2  |        |        | 3  |
| C13     |    |    |    |    |    |      |        | DL  | DL  | 3  |        |        |    |
| C14     |    |    |    |    |    |      |        | 3   | 3   | DL | 3      |        | 2  |
| C15     |    |    |    |    |    |      |        | 4   | 4   | 2  | 2      | 3      | 3  |
| C16/16' |    |    |    |    |    |      |        |     |     | 3  | 3      | 2      |    |
| C17/17' |    |    |    |    |    |      |        |     |     |    | 2      | 3      |    |
| C18     |    |    |    |    |    |      |        |     |     |    | 3      | 2      |    |

**Onde:** DL = Diretamente ligado; Acoplamentos:  ${}^2J= 2$  e  ${}^3J= 3$   ${}^4J= 4$ ;  
Intensidade dos sinais: X= forte, X= fraco e X= ausente

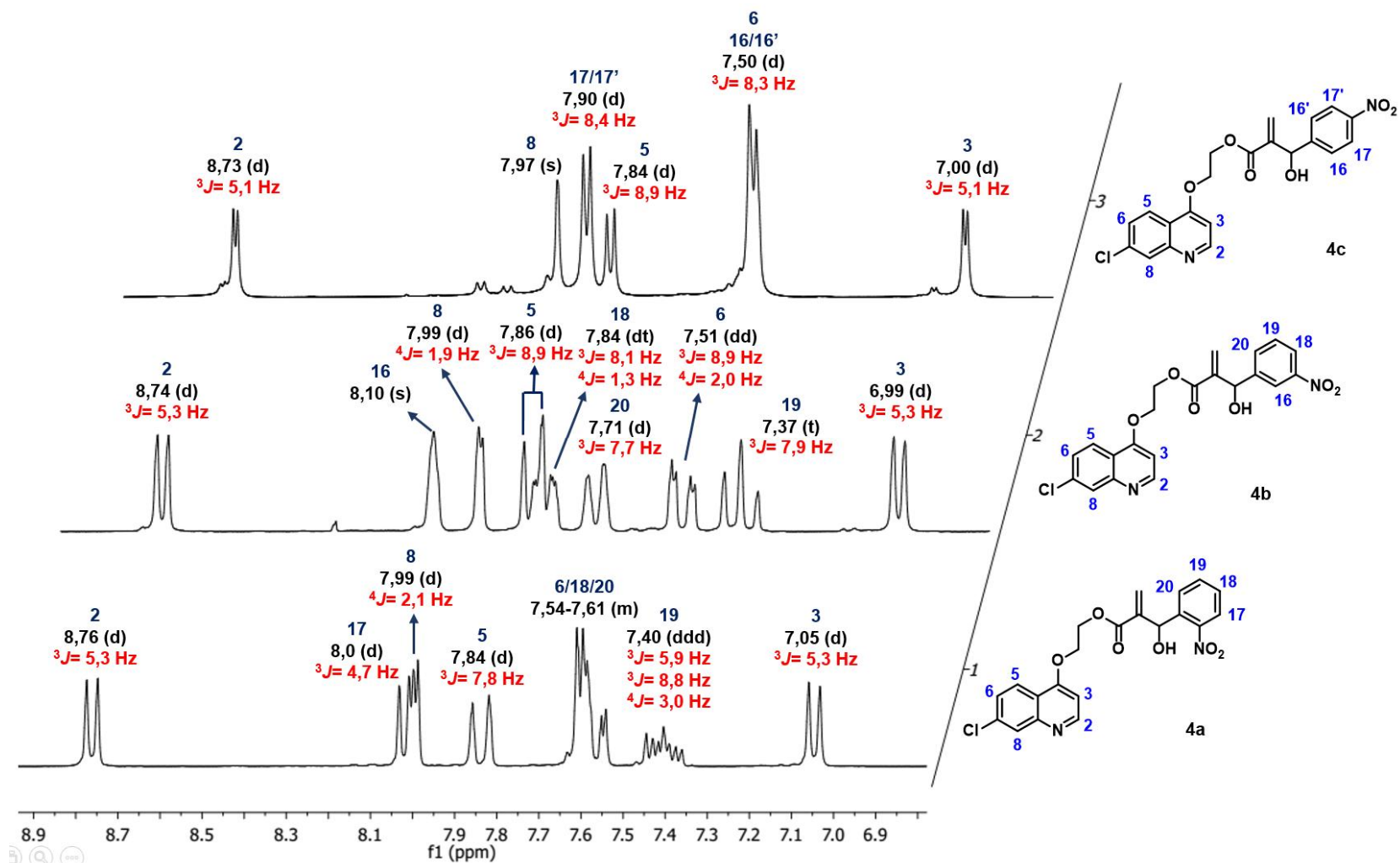
Portanto, a série de experimentos de RMN 1D e 2D permitiu a caracterização do composto **4c** através a atribuição de todos os sinais dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (**ANEXO 1, figuras 71 e 74**). Parte da complexidade dos espectros é resultado da sobreposição de muitos sinais das duas porções aromáticas da estrutura. Desta forma, as atribuições dos sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  para o composto **4c** são fundamentais na caracterização estrutural dos demais compostos inéditos sintetizados neste trabalho.

Em um primeiro momento, será discutida a atribuição dos hidrogênios correspondentes aos sinais observados nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  dos compostos **4a** e **4b** (**ANEXO 1, figuras 67, 69**). Esta análise será realizada levando em consideração as atribuições determinadas para o composto **4c**. Para facilitar a análise comparativa, os sinais serão atribuídos por faixa de deslocamento químico.

A **figura 51** mostra os deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento dos nove hidrogênios aromáticos encontrados nos compostos **4a-c**. Os hidrogênios aromáticos da porção quinolínic H2 e H3 são facilmente atribuídos nos espectros de **4a** e **4b**, pois os dubletos correspondentes não apresentam outros sinais sobrepostos e valores de  $\delta$  e  $^3J$  equivalentes aos observados para **4c**. O H8 foi atribuído aos dubletos em 7,99 ppm e com  $^4J = 2$  Hz. Mesmo não sendo observada para **4c**, este valor de  $^4J$  já havia sido observado para o composto **3**. O H5 foi atribuído ao dubleto para **4a** e **4b** com base no valor de  $\delta$  e dos  $^3J$ , mesmo apresentando sobreposição no espectro de **4b**. Por outro lado, no espectro de **4b** o H6 não apareceu sobreposto aos sinais do grupo nitrofenila, como para **4a** e **4c**, sendo observado um dd como observado para **3**.

Os quatro hidrogênios aromáticos do grupo nitrofenila podem ser atribuídos nos espectros de **4b** e **4c** através das diferentes multiplicidades observadas em função da posição do grupo nitro (**Figura 51**). Enquanto a simetria do grupo nitrofenila em **4c** era responsável pela observação de dois dubletos de integral dois para esses hidrogênios, são observados sinais mais complexos para os espectros de **4a** e **4b**.

**Figura 51.** Comparação entre os deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento dos hidrogênios aromáticos dos compostos **4a-c**.



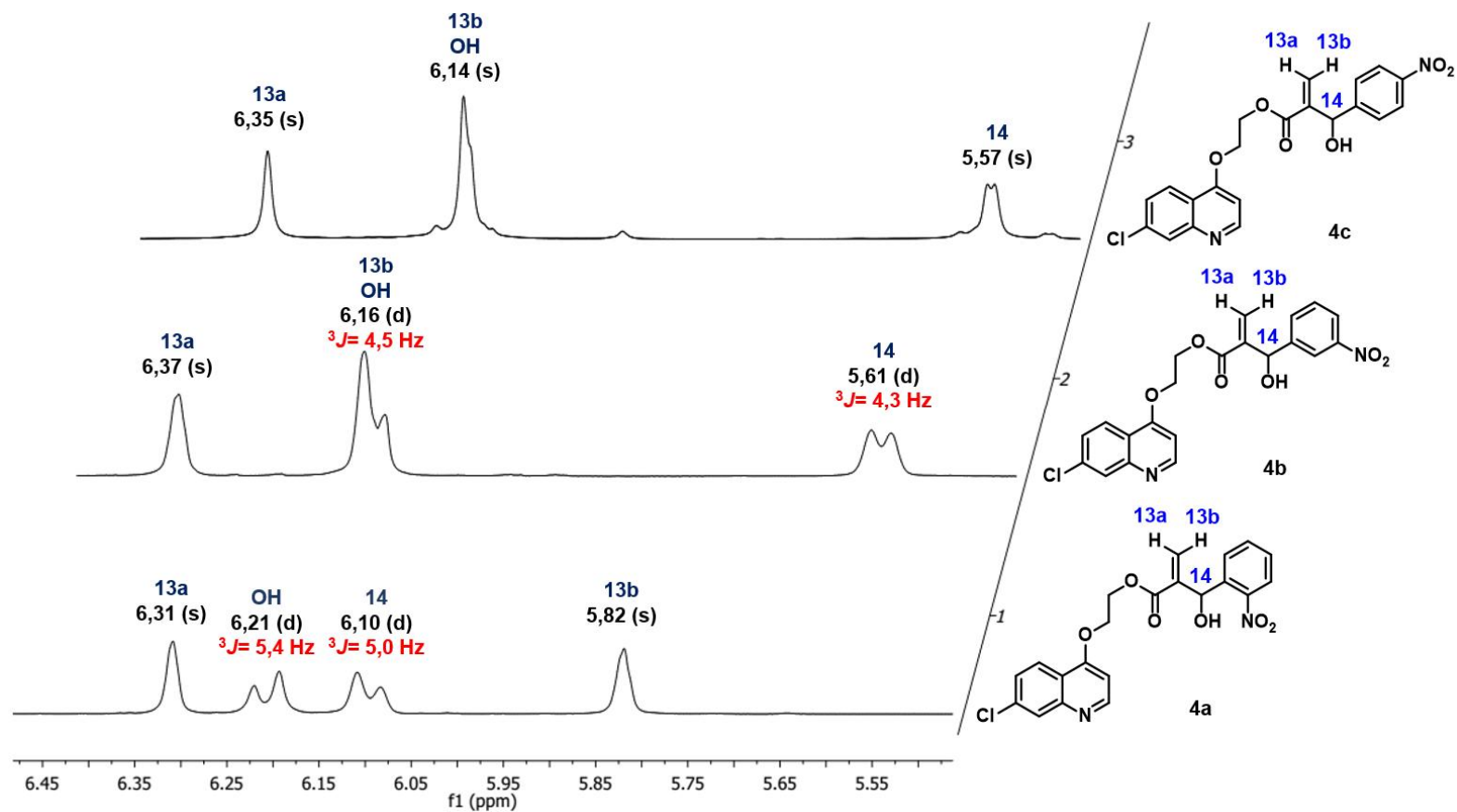
A análise dos sinais do grupo nitrofenila no espectro de **4a** (**Figura 51**, inferior) permite atribuir o H19 ao ddd em 7,40 ppm, uma vez que este é o único hidrogênio da estrutura com dois acoplamentos em *orto* ( ${}^3J$  entre 6 e 9 Hz) e um acoplamento em *meta* com H20 ( ${}^4J= 3$  Hz). O dubleto de  $\delta= 8,0$  ppm é atribuído ao H17 uma vez que o mesmo mais desblindado que os demais por estar na posição *orto* ao grupo nitro. Através do valor da integral, H18 e H20 foram atribuídos ao multipletto juntamente com H6.

Os sinais referentes ao grupo nitrofenila no espectro de **4b** (**Figura 51**, centro) também podem ser atribuídos através das diferentes multiplicidades observadas. O tripleto em 7,37 ppm só pode ser atribuído ao H19, uma vez que o mesmo é o único com dois hidrogênios vicinais ( ${}^3J= 7,9$  Hz). O H16 é atribuído ao singlete em 8,10 ppm, pois o mesmo não apresenta nenhum hidrogênio vicinal e é fortemente desblindado pelo grupo nitro. Já o dubleto de tripletos parcialmente sobreposto ao H5 em 7,84 ppm é atribuído ao H18, que deve ser mais desblindado que H20 ( $\delta=7,71$  Hz).

A mesma estratégia de análise foi empregada na atribuição dos hidrogênios localizados na faixa entre 5,5 e 6,5 ppm. A **figura 52** apresenta de maneira comparativa as atribuições para os hidrogênios de **4a** e **4b** nesta faixa de deslocamento químico. Com base nas atribuições dos hidrogênios de **4c**, é possível observar que o hidrogênio H13a, que apresentou multiplicidade e deslocamento químico equivalentes nos três espectros.

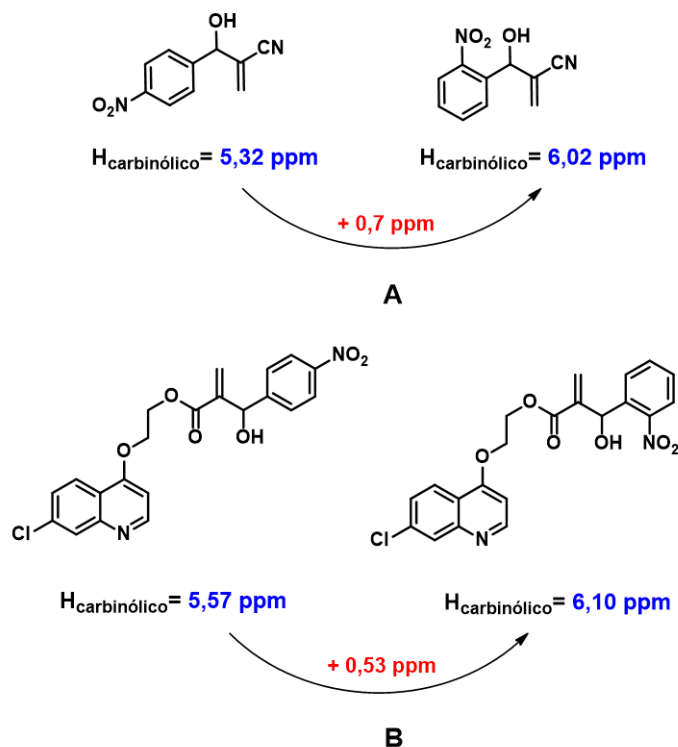
A caracterização de **4c** mostrou que o hidrogênio da hidroxila apresentava sinal sobreposto ao de H13b, um singlete em 6,14 ppm. Devido rápida troca com o meio, geralmente não são observados acoplamentos com o hidrogênio ligado ao carbono  $\alpha$  à hidroxila (H14). De fato, no espectro de **4c** o sinal de H14 é um singlete ( $\delta=5,57$  ppm). Na expansão, é possível observar apenas um indício de desdobramento do sinal cuja constante não é possível determinar. No entanto, ao analisar esta região do espectro do composto **4b** (**Figura 52**, centro) são identificados os acoplamentos entre OH e H14 através de dois dubletos em 6,16 e 5,61 ppm respectivamente. O dubleto em 6,16 ppm apresenta integral de valor 2, indicando a sobreposição com o singlete de H13b.

**Figura 52.** Comparação entre os deslocamentos químicos, multiplicidades e constantes de acoplamento dos hidrogênios H13a, H13b, H14 e OH dos compostos **4a-c**.



Esta região do espectro apresenta um perfil significativamente diferente para o composto **4a** (**Figura 52**, inferior). São observados dois dubletos em 6,21 e 6,10 ppm, ou seja, tanto o H14 quanto OH foram desblindados. Uma possível explicação para este fenômeno seria a formação de uma ligação de hidrogênio intramolecular (LHI) entre a hidroxila e o grupo nitro que está em *orto* no composto **4a**. Desta forma, a densidade eletrônica desses átomos diminuiria e seus respectivos sinais seriam desblindados. A formação de uma LHI já foi caracterização através da teoria de átomos em moléculas (AIM) por nosso grupo de pesquisa (FILHO et al., 2007). Os autores relacionaram a formação desta LHI à diferença de deslocamento químico entre os hidrogênios carbinólicos dos AMBH *orto*-NO<sub>2</sub> e *para*-NO<sub>2</sub> (**Figura 53A**). Com base nesses dados, H14 foi atribuído ao dubleto em 6,10 ppm (**Figura 53B**). Os valores de <sup>3</sup>J<sub>H-OH</sub> em torno de 5 Hz estão de acordo com o esperado (SILVERSTEIN; WEBSTER, 1998).

**Figura 53.** Desblindagem observada para o hidrogênio carbinólico de AMBH substituídos em *orto* com o grupo NO<sub>2</sub> atribuída à formação de LHI.



Outra característica que chama a atenção no espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4a** (Figura 52, inferior), é o fato de o hidrogênio H13b se encontrar mais blindado em cerca de 0,3 ppm. Questões conformacionais são as responsáveis mais prováveis por esta observação. Por se tratar de uma estrutura com grande liberdade conformacional é possível que o H13b esteja posicionado dentro do cone de blindagem de um dos anéis aromáticos.

Como parte complementar da caracterização estrutural dos compostos **3**, **4a** e **4b**, será abordada na sequência a atribuição dos sinais nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT dos mesmos. O experimento de APT (do inglês *Attached Proton Test*) assim como no DEPTQ mostrado anteriormente, os sinais de  $^{13}\text{C}$  se diferenciam em duas fases, de acordo com seu grau de hidrogenação. Porém, no APT são registrados os sinais de C (não hidrogenado) e CH na fase positiva, enquanto na fase negativa aparecem os sinais de CH e  $\text{CH}_3$ . A atribuição dos sinais foi realizada através da comparação direta dos valores de deslocamento químico observados para **4c**. Os espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT em  $\text{DMSO-}d_6$  dos compostos **3**, **4a**, **4b** e **4c** encontram-se no ANEXO 1 (Figuras 66, 68, 70 e 73).

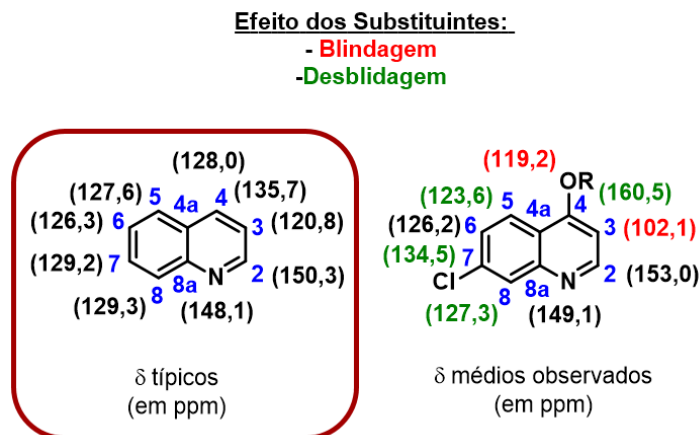
Os deslocamentos químicos referentes aos carbonos do sistema piridínico dos quatro compostos estão mostrados na tabela 5.

**Tabela 5.** Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) em ppm para sistema piridínico nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT em  $\text{DMSO-}d_6$  dos compostos **3**, **4a**, **4b** e **4c**.

| Comp.     | C2    | C3    | C4    | C4a   | C5    | C6    | C7    | C8    | C8a   |
|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <b>3</b>  | 153,1 | 102,2 | 160,5 | 119,2 | 123,7 | 126,2 | 134,5 | 127,3 | 149,2 |
| <b>4a</b> | 153,0 | 102,1 | 160,5 | 119,3 | 123,8 | 126,2 | 134,5 | 127,3 | 149,1 |
| <b>4b</b> | 153,0 | 102,0 | 160,4 | 119,1 | 123,5 | 126,2 | 134,5 | 127,3 | 149,1 |
| <b>4c</b> | 153,0 | 102,0 | 160,4 | 119,1 | 123,5 | 126,2 | 134,5 | 127,3 | 149,1 |

A partir desses dados, é possível notar a grande equivalência nos valores de  $\delta$  para os quatro compostos. Desta forma, são atribuídos C2, C3, C4, C4a, C5, C6, C7, C8 e C8a para os três compostos restantes. Vale ressaltar que esses dados estão de acordo com os deslocamentos químicos típicos para o sistema quinolínico (**Figura 54**) (FORT et al., 2007).

**Figura 54.** Efeitos dos substituintes nos valores de deslocamento químico observados para os carbonos do sistema quinolínico dos compostos **3**, **4a**, **4b**, e **4c**.



A **figura 54** também apresenta de maneira esquemática a média dos deslocamentos observados na **tabela 5**. Na comparação com os valores típicos de  $\delta$  para a quinolina, é possível observar os efeitos de desblindagem significativos nos carbonos C7 e C4 ligados diretamente aos dois substituintes retiradores de elétrons por efeito indutivo (-I). Por outro lado, um grande efeito de blindagem é observado nos carbonos C3 e 4a devido ao efeito mesomérico doador (+M) de elétrons do oxigênio.

Já os deslocamentos químicos dos carbonos que compõem a cadeia acíclica desses compostos está mostra na **tabela 6**. Os carbonos C9, C10 e C11 apresentam  $\delta$  equivalentes para os quatro compostos. No entanto, o acrilato **3**, devido a sua grande diferença estrutural apresenta C12 (128,0 ppm) e C13 (132,0 ppm) com deslocamentos característicos que podem ser explicados pela densidade eletrônica

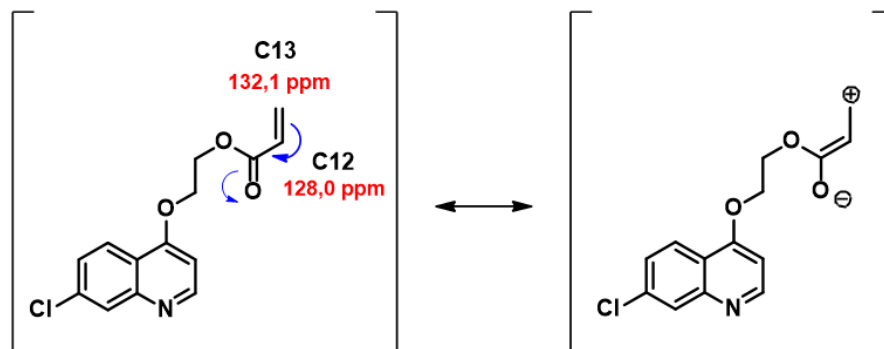


(Figura 55). Entre os compostos **4a-c**, é observada a blindagem do C14 ( $\gamma$  em relação ao NO<sub>2</sub>) enquanto os demais carbonos apresentam deslocamentos equivalentes.

**Tabela 6.** Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) em ppm dos carbonos das cadeias acíclicas nos espectros de RMN <sup>13</sup>C-APT em DMSO-*d*<sub>6</sub> dos compostos **3**, **4a**, **4b** e **4c**.

| Comp.     | C9   | C10  | C11   | C12   | C13   | C14  |
|-----------|------|------|-------|-------|-------|------|
| <b>3</b>  | 66,9 | 62,2 | 165,5 | 128,0 | 132,1 | -    |
| <b>4a</b> | 66,8 | 62,5 | 165,1 | 142,2 | 125,7 | 65,3 |
| <b>4b</b> | 66,8 | 62,3 | 165,0 | 142,6 | 125,8 | 70,1 |
| <b>4c</b> | 66,8 | 62,3 | 165,0 | 142,6 | 125,8 | 70,2 |

**Figura 55.** Desblindagem do carbono C13 em relação ao C12 devido a menor densidade eletrônica do mesmo.



A **tabela 7**, por sua vez, apresenta os deslocamentos químicos referentes aos carbonos do grupo nitrofenila nos espectros de RMN <sup>13</sup>C-APT dos compostos **4a**, **4b** e **4c**. Como esperado, os valores variaram de acordo com a posição relativa do carbono ao grupo nitro e podem ser explicados com base nos efeitos de ressonância, indutivo e de campo elétrico mostrados na **figura 56**.

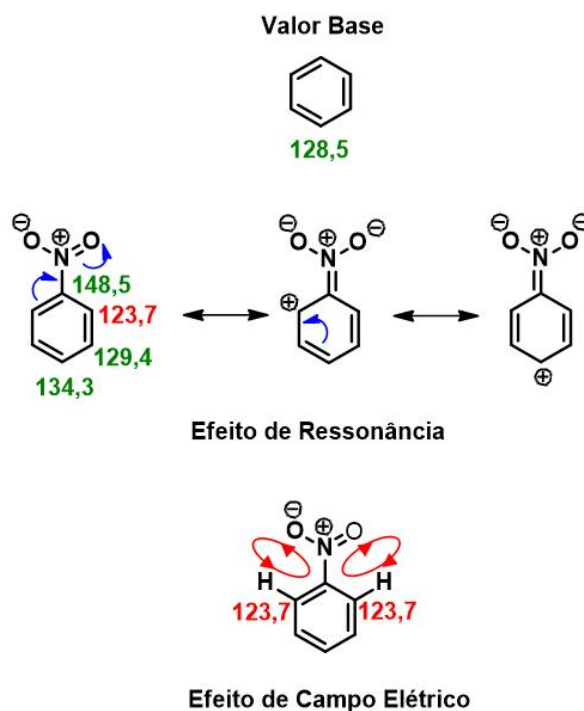
**Tabela 7.** Deslocamentos químicos ( $\delta$ ) em ppm dos carbonos do grupo nitrofenila nos espectros de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT em  $\text{DMSO-}d_6$  dos compostos **4a**, **4b** e **4c**.

| Comp.     | C15   | C16   | C17   | C18   | C19 <sup>a</sup> | C20 <sup>b</sup> |
|-----------|-------|-------|-------|-------|------------------|------------------|
| <b>4a</b> | 136,9 | 148,1 | 124,0 | 128,8 | 133,1            | 128,6            |
| <b>4b</b> | 145,3 | 123,5 | 147,3 | 121,3 | 129,4            | 133,6            |
| <b>4c</b> | 150,5 | 128,0 | 123,1 | 146,3 | 123,1            | 128,0            |

<sup>a</sup>Correspondente ao C17' para o composto **4c**.

<sup>b</sup>Correspondente ao C16' para o composto **4c**.

**Figura 56.** Influência dos efeitos de ressonância e de campo elétrico do grupo nitro sobre o deslocamento químico dos carbonos do nitrobenzeno.



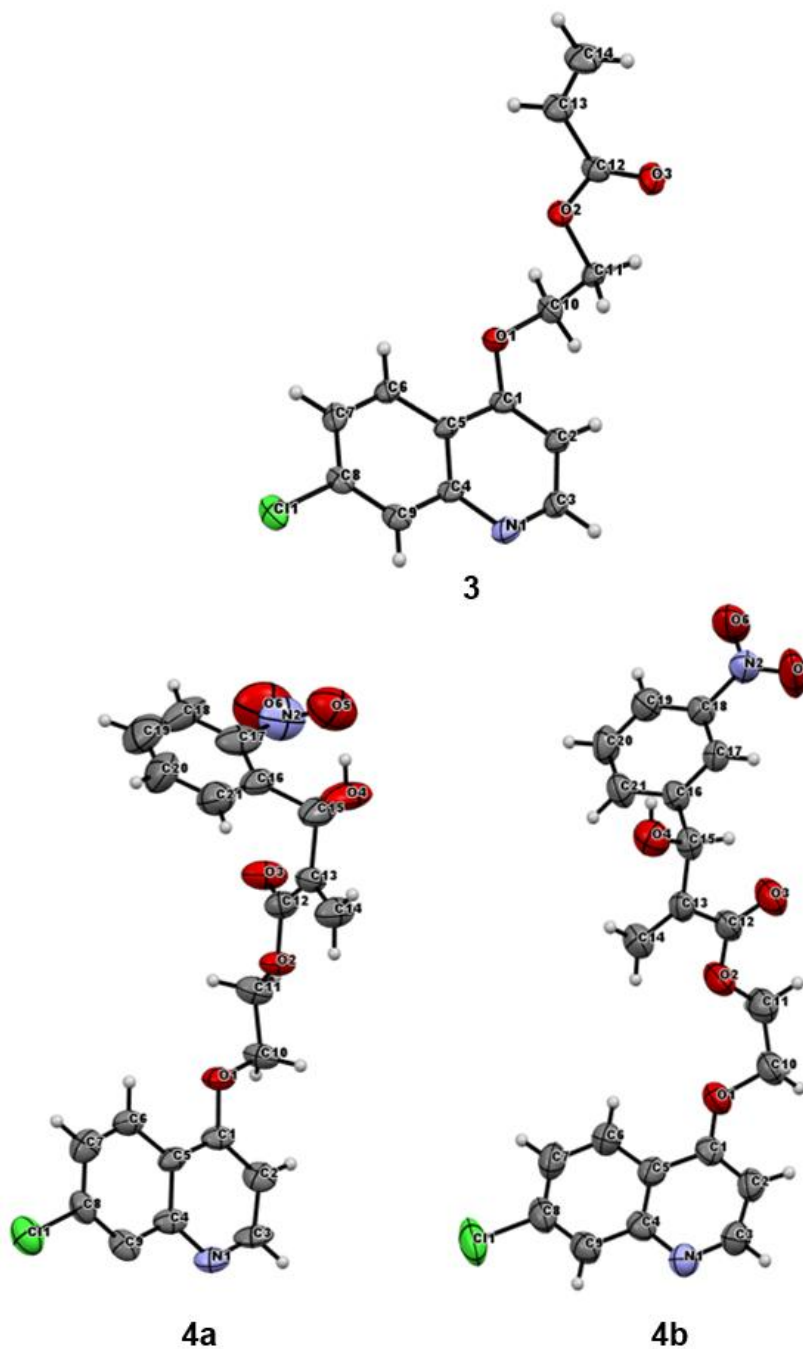
Os efeitos indutivos influenciam basicamente os carbonos em *ipso* e *orto* ao substituinte, enquanto os efeitos de ressonância  $\pm M$  afetam a densidade de elétrons principalmente nas posições *orto* e *para*. Os carbonos em *meta* não são muito afetados. A **figura 56** mostra o efeito de ressonância fortemente retirador de elétrons (-M) do grupo nitro que acaba diminuindo a densidade eletrônica em *orto* e *para*. No entanto, a desblindagem resultante deste efeito só é observada no carbono em *para*, enquanto o carbono em *orto* é blindado.

A blindagem do carbono em *orto* resulta de um outro efeito característico do grupo nitro: o efeito de campo elétrico (**Figura 56**). O grupo nitro gera um campo elétrico intramolecular que afeta a densidade eletrônica da molécula deslocando os elétrons ligantes da ligação C-H em direção ao carbono *orto*. Este efeito se sobrepõe ao efeito retirador do grupo nitro no carbono *orto* que é blindado em cerca de 5 ppm. Os deslocamentos químicos observados nos espectros de **3**, **4a**, **4b** e **4c** seguem exatamente este padrão mostrado na **figura 56**. Os deslocamentos químicos de C15 são afetados pelo efeito indutivo retirador. (BALCI, 2005)

#### 4.2.2 Caracterização por Difração de Raios-X

Os compostos **3**, **4a** e **4b** foram caracterizados pela técnica de difração de raios-X. Esta é a técnica mais abrangente para determinação da estrutura molecular disponível atualmente e, portanto, uma ferramenta muito útil no processo de design racional de drogas. (DESCHAMPS, 2010) Podem ser obtidas valiosas informações conformacionais a partir da difração de raios-X de um monocristal. A **figura 57** mostra a representação ORTEP das estruturas dos compostos **3**, **4a** e **4b** e a numeração dos átomos nessas estruturas. Os três compostos cristalizaram no sistema cristalino triclinico e grupo espacial P-1. Os dados cristalográficos e demais informações relevantes obtidas na determinação das estruturas de **3**, **4a** e **4b** estão mostrados no **ANEXO 3 (Tabela 13)** e foram depositados no Cambridge Crystallographic Data Center com os números CCDC 1419895 (**3**), CCDC 1419896 (**4a**) e CCDC 1419894 (**4b**).

Figura 57. Representação ORTEP das estruturas dos compostos 3, 4a e 4b.



No design dos híbridos sintetizados neste trabalho, foi levada em consideração a importância de um espaçador linear que conferisse liberdade conformacional às estruturas sintetizadas facilitando as interações dos farmacóforos selecionados com

possíveis alvos biológicos. A partir do ângulo diedro O(1)-C(10)-C(11)-O(2) podemos determinar a conformação do espaçador nas três estruturas cristalizadas. Os dados da **tabela 8 (entrada 1)**, mostram que o espaçador apresenta conformação eclipsada nos três compostos, com ângulos entre 58 e 75°. A **tabela 8** também apresenta mais dois ângulos diedros que caracterizam a posição do grupo nitro em relação ao plano do anel aromático. No composto **4a**, com substituinte *orto*-NO<sub>2</sub> é observado um ângulo diedro C(16)-C(17)-N(2)-O(5) de -41,96°, indicando que este grupo se encontra fora do plano do anel aromático (**Tabela 8, entrada 2**). Esta característica conformacional do composto **4a**, identificada no estado sólido, já havia sido caracterizada por cálculos teóricos em AMBH com substituintes *orto*-NO<sub>2</sub> (FILHO et al., 2007). Tais características estruturais podem ter implicações na atividade leishmanicida dos compostos. Já o composto **4b**, apresenta o grupo NO<sub>2</sub> no mesmo plano do anel aromático (**Tabela 8, entrada 3**).

**Tabela 8.** Ângulos diedros selecionados dos compostos **3**, **4a**, **4b**.

| Entrada | Ângulo Diedro         | Composto |        |        |
|---------|-----------------------|----------|--------|--------|
|         |                       | 3        | 4a     | 4b     |
| 1       | O(1)-C(9)-C(10)-O(2)  | 70,72°   | 58,17° | 74,89° |
| 2       | C(15)-C(16)-N(2)-O(5) | -        | 41,96° | -      |
| 3       | C(16)-C(17)-N(2)-O(5) | -        | -      | 5,11°  |

A difração de raios-X também permite a obtenção de informações a respeito das interações intra- e intermoleculares responsáveis pelo empacotamento cristalino da molécula. Tais informações podem ser úteis para o desenvolvimento de novas drogas, uma vez que essas interações são as bases dos processos de reconhecimento molecular entre o fármaco e a macromolécula alvo.

A seguir, serão abordadas, em um primeiro momento as interações intermoleculares observadas no empacotamento cristalino de **3**, e logo depois as interações presentes na rede cristalina de **4a** e **4b**. As interações serão identificadas

de acordo com a numeração dos átomos mostrada na **figura 57**, que é diferente da numeração empregada na análise por RMN (**item 4.2.1**).

Analisando a estrutura do composto **3**, podemos inferir rapidamente que N1 e O3 (C=O) são os átomos de maior densidade eletrônica, enquanto Cl1, O2 e O1 também apresentam uma densidade eletrônica considerável. No entanto, esta é uma molécula que não apresenta hidrogênios muito ácidos, ligados a átomos eletronegativos. A **tabela 9** apresenta as ligações de hidrogênio observadas no empacotamento cristalino de **3**.

**Tabela 9.** Ligações de hidrogênio do composto **3**.

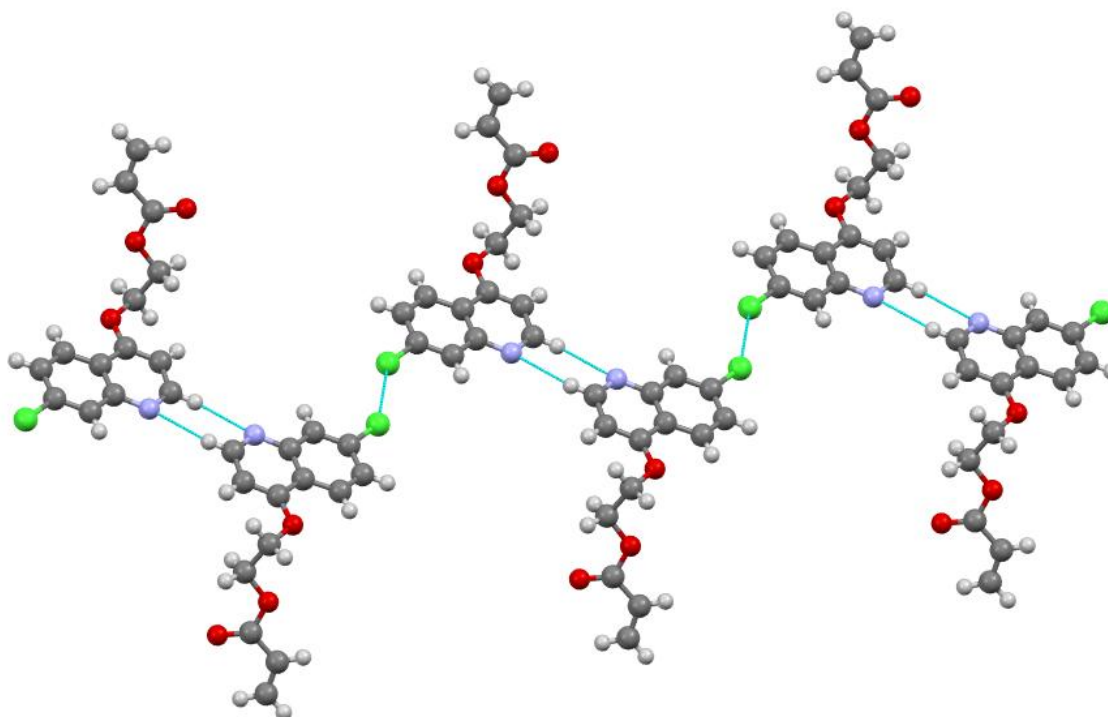
| Entrada | Interação (D-H...A) | $d(\text{D-H})\text{Å}$ | $d(\text{H...A})\text{Å}$ | $d(\text{D...A})\text{Å}$ | D-H...A(°) |
|---------|---------------------|-------------------------|---------------------------|---------------------------|------------|
| 1       | C(3)-H(3)···N(1)    | 0,95                    | 2,62                      | 3,483                     | 151,7      |
| 2       | C(2)-H(2)···O(3)    | 0,95                    | 2,55                      | 3,465                     | 162,4      |
| 3       | C(11)-H(11)···O(3)  | 0,99                    | 2,65                      | 3,104                     | 93,4       |
| 4       | C(7)-H(7)···O(2)    | 0,95                    | 2,63                      | 3,493                     | 152,0      |

De fato, a análise do empacotamento cristalino de **3** confirma N1 e O3 como os melhores aceptores de ligação de hidrogênio (ALH). A **figura 58** mostra a formação de um dímero supramolecular entre C(3)-H(3)···N(1), sendo C3 um doador de ligação de hidrogênio (DLH) relativamente forte por estar ligado a um átomo eletronegativo e possuir hibridização  $sp^2$ . Esta observação está de acordo com o fato deste hidrogênio ser o mais desblindado nos espectros analisados anteriormente. Esses dímeros supramoleculares estão conectados por ligações de halogênio (LX) Cl(1)···Cl(1) pouco direcionais (**Tabela 11, entrada 1**).

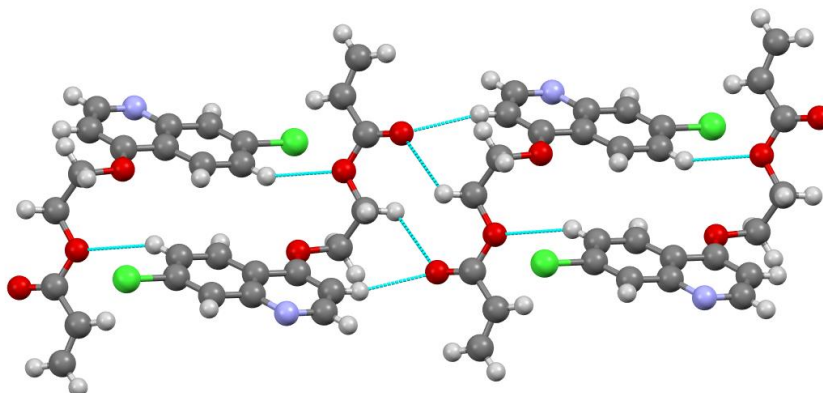
As demais LH observadas estão mostradas na **figura 59**, onde é possível observar que O3 atua como ALH de duas interações (**Tabela 9, entradas 2 e 3**). A ausência de fortes DLH e formação de ligações bifurcadas ou dímeros podem explicar a ausência de LH bastante direcionais, com ângulo D-H...A maior que  $170^\circ$ . Uma

interação  $\pi$ - $\pi$  do tipo deslocamento paralelo também foi observada ( $d= 3,625 \text{ \AA}$ ) (Figura 60).

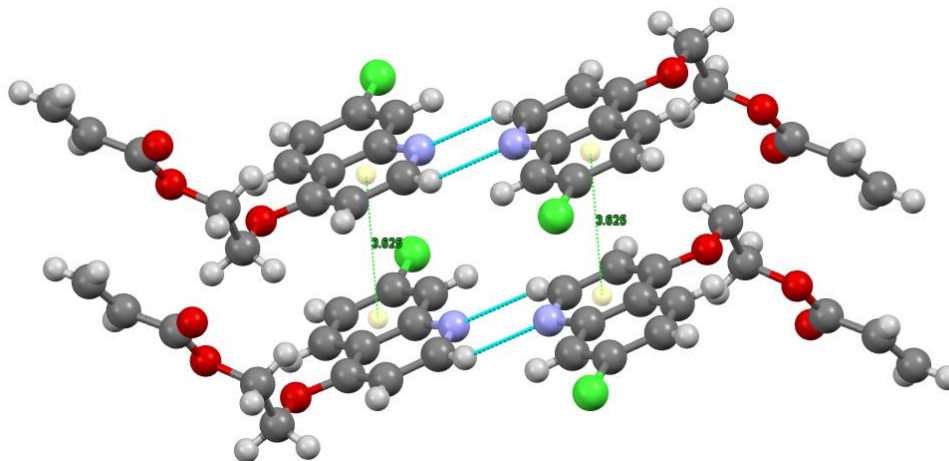
**Figura 58.** Projeção do dímero supramolecular C(3)-H(3) $\cdots$ N(1) e da ligação de halogênio Cl(1) $\cdots$ Cl(1) observadas no empacotamento cristalino de **3**.



**Figura 59.** Projeção das ligações de hidrogênio C(2)-H(2) $\cdots$ O(3), C(11)-H(11) $\cdots$ O(3) e C(7)-H(7) $\cdots$ O(2) observadas no empacotamento cristalino de **3**.



**Figura 60.** Interação  $\pi$ - $\pi$  do tipo deslocamento paralelo observada no empacotamento cristalino de **3**.



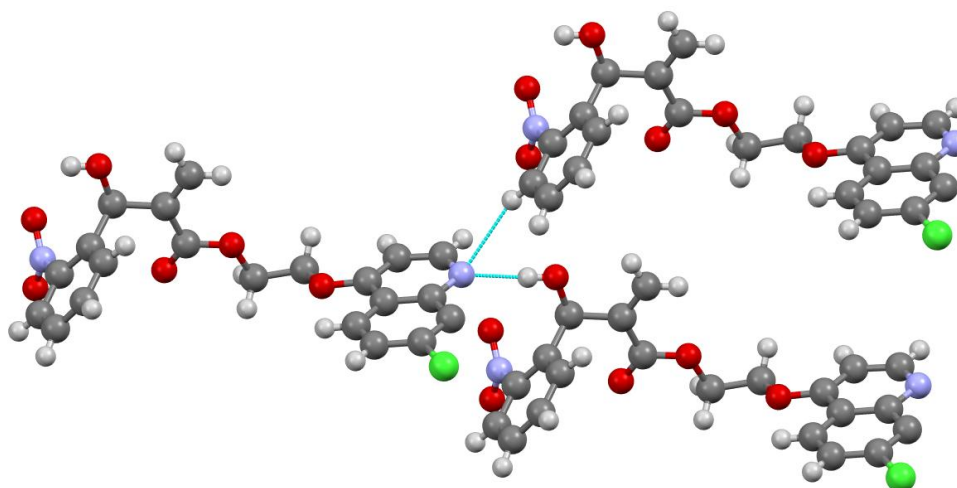
Antes de analisar o empacotamento cristalino dos híbridos **4a** e **4b** devem ser consideradas as diferenças estruturais destes compostos em relação ao composto **3**. Além de uma porção aromática adicional, o grupo  $\text{NO}_2$  apresenta significativa densidade eletrônica, podendo atuar como ALH. Além disso, **4a** e **4b** apresentam um grupo OH em sua estrutura, que representa um forte DLH.

A análise do empacotamento cristalino de **4a** mostra a formação de uma LH forte  $\text{O}(4)\text{-H}(4)\cdots\text{N}(1)$ , como indicado pela menor distância (maior redução do raio de van der Waals) e maior direcionalidade (**Tabela 10, entrada 1**).  $\text{N}(1)$  interage simultaneamente com o hidrogênio de uma terceira molécula, formando a interação  $\text{C}(18)\text{-H}(18)\cdots\text{N}(1)$  (**Tabela 10, entrada 2**). As duas interações estão indicadas na **figura 61**. O grupo  $\text{NO}_2$  atua como ALH formando o dímero supramolecular  $\text{C}(10)\text{-H}(10)\cdots\text{O}(6)$  mostrado na **figura 62 (Tabela 10, entrada 3)**.



**Tabela 10.** Ligações de hidrogênio do composto **4a**.

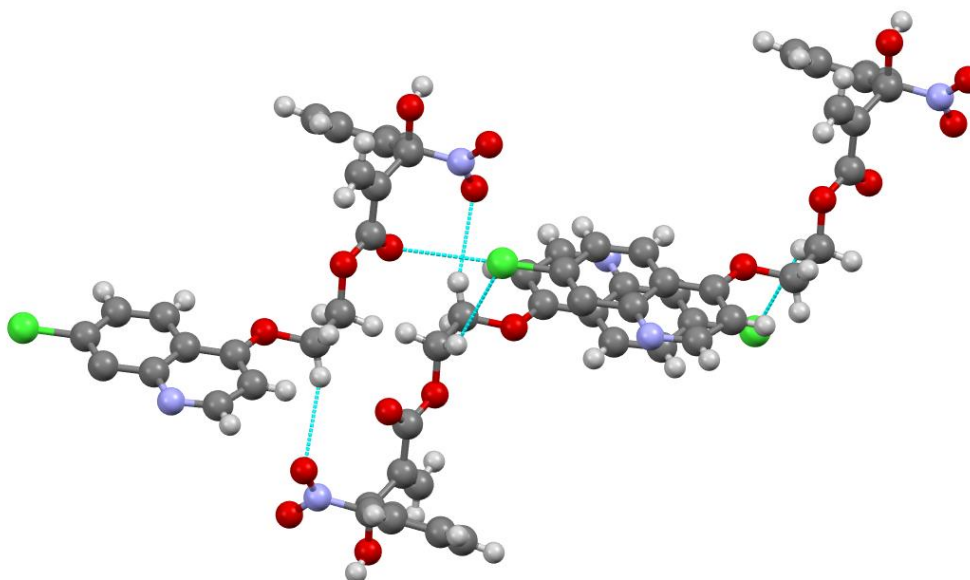
| Entrada | Interação (D-H...A) | $d(D-H)\text{Å}$ | $d(H...A)\text{Å}$ | $d(D...A)\text{Å}$ | D-H...A(°) |
|---------|---------------------|------------------|--------------------|--------------------|------------|
| 1       | O(4)-H(4)···N(1)    | 0,82             | 1,98               | 2,794              | 172,8      |
| 2       | C(18)-H(18)···N(1)  | 0,93             | 2,71               | 3,589              | 157,2      |
| 3       | C(10)-H(10)···O(6)  | 0,97             | 2,62               | 3,536              | 157,1      |
| 4       | C(11)-H(11)···Cl(1) | 0,97             | 2,93               | 3,641              | 131,1      |

**Figura 61.** Projeção das ligações de hidrogênio O(4)-H(4)···N(1) e C(18)-H(18)···N(1) observadas no empacotamento cristalino de **4a**.

A **figura 62** mostra, além do dímero mencionado, as interações intermoleculares envolvendo o átomo de cloro Cl(1). A distribuição anisotrópica da densidade eletrônica na superfície dos halogênios de maior raio atômico permite que esses átomos atuem simultaneamente como ALH (**Tabela 10, entrada 4**) e formem LX com átomos ricos em elétrons. A superfície positiva do átomo de cloro se localiza na posição referente ao orbital antiligante da ligação C-Cl, sendo chamada de “ $\sigma$ -hole”. (GILDAY et al., 2015). Como resultado, a LX observada apresenta elevada direcionalidade (**Tabela 11, entrada 2**). Já a LX observada no empacotamento

cristalino de **3** (Tabela 11, entrada 1), deve ser mais fraca e apresentar um maior caráter dispersivo.

**Figura 62.** Projeção das ligações de hidrogênio C(10)-H(10)⋯O(6) e C(11)-H(11)⋯Cl(1) e da ligação de halogênio C(8)-Cl(1)⋯O(3) observadas no empacotamento cristalino de **4a**.



**Tabela 11.** Ligações de halogênio dos compostos **3** e **4a**.

| Entrada | Comp. | Interação (X⋯Y) | $d(X\cdots Y)\text{Å}$ | $C-X\cdots Y(^{\circ})$ |
|---------|-------|-----------------|------------------------|-------------------------|
| 1       | 3     | C(8)-Cl(1)⋯O(3) | 3,489                  | 148,37                  |
| 2       | 4a    | C(8)-Cl(1)⋯O(3) | 3,198                  | 172,7°                  |

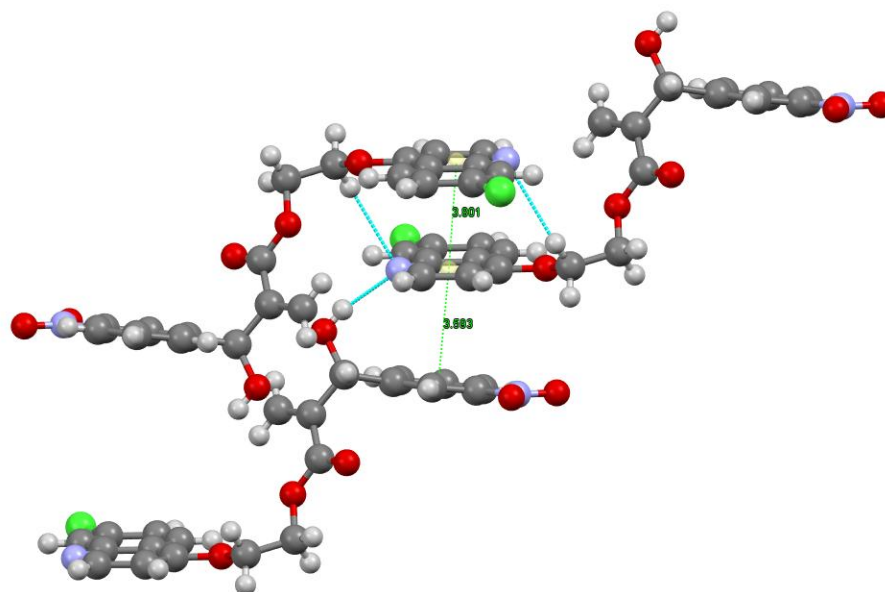
O empacotamento cristalino de **4b** também mostra N(1) atuando como ALH de duas interações simultâneas. A LH forte O(4)-H(4)⋯N(1) também foi observada para **4b**, no entanto apresentou maior distância e menor direcionalidade (Tabela 12, entrada 1). A outra interação envolvendo N(1) foi a LH C(10)-H(10)⋯N(1) na forma

de dímero supramolecular (**Tabela 12, entrada 2**). Essas LH estão mostradas na **figura 63**, onde também podem ser observadas duas interações  $\pi$ - $\pi$  do tipo deslocamento paralelo entre os anéis quinolínicos ( $d= 3,801 \text{ \AA}$ ) e entre o anel quinolínico e o anel do grupo nitrofenila ( $d= 3,593 \text{ \AA}$ ).

**Tabela 12.** Ligações de hidrogênio do composto **4b**.

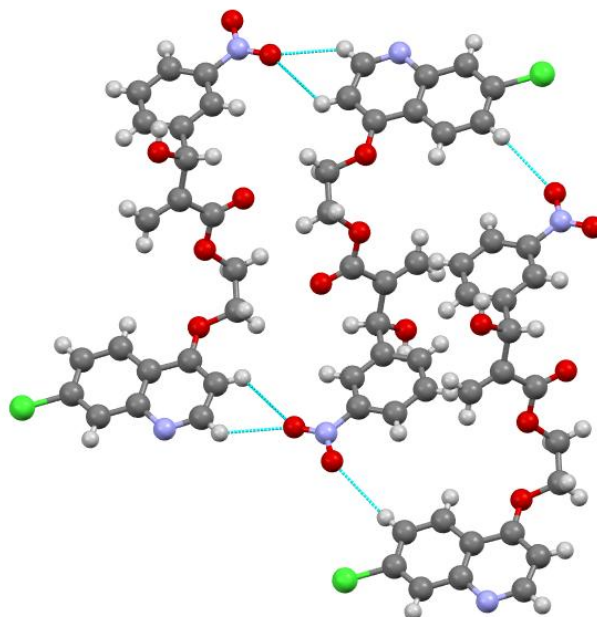
| Entrada | Interação (D-H...A) | $d(\text{D-H})\text{\AA}$ | $d(\text{H}\cdots\text{A})\text{\AA}$ | $d(\text{D}\cdots\text{A})\text{\AA}$ | D-H...A( $^\circ$ ) |
|---------|---------------------|---------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------|
| 1       | O(4)-H(4)···N(1)    | 0,82                      | 2,03                                  | 2,828                                 | 163,0               |
| 2       | C(10)-H(10)···N(1)  | 0,97                      | 2,74                                  | 3,610                                 | 149,5               |
| 3       | C(3)-H(3)···O(5)    | 0,93                      | 2,55                                  | 3,185                                 | 126,21              |
| 4       | C(2)-H(2)···O(5)    | 0,93                      | 2,59                                  | 3,180                                 | 121,9               |
| 5       | C(7)-H(7)···O(6)    | 0,93                      | 2,64                                  | 3,494                                 | 152,6               |

**Figura 63.** Projeção das ligações de hidrogênio O(4)-H(4)···N(1) e C(10)-H(10)···N(1) e de duas interações  $\pi$ - $\pi$  do tipo deslocamento paralelo observadas no empacotamento cristalino de **4b**.



As demais ligações de hidrogênio observadas no empacotamento cristalino de 4b (Tabela 12, entradas 3-4) envolvem o grupo NO<sub>2</sub> como ALH e estão indicadas na figura 64. Quanto às ligações de halogênio, não foram observadas.

**Figura 64.** Projeção das ligações de hidrogênio C(3)-H(3)⋯O(5), C(2)-H(2)⋯O(5) e C(7)-H(7)⋯O(6) observadas no empacotamento cristalino de 4a.



## **Conclusões**

## 5. CONCLUSÕES

A rota sintética desenvolvida neste trabalho permitiu a obtenção dos híbridos moleculares propostos (**4a-c**) em três etapas com rendimentos globais entre 56 e 58%. Na primeira etapa, foi desenvolvido um protocolo sintético alternativo, empregando irradiação de micro-ondas para obtenção do composto **2**. No entanto, limitações de escala e menor rendimento levaram ao emprego do protocolo já descrito. Na segunda etapa, foram desenvolvidos dois protocolos sintéticos, um com emprego de cloreto de oxalila e o outro DCC/DMAP, que permitiram a obtenção do acrilato inédito **3** à temperatura ambiente e em bons rendimentos, 75 e 78% respectivamente.

Por fim, a terceira etapa consistiu na RMBH entre **3** e 2-nitrobenzaldeído, 3-nitrobenzaldeído e 4-nitrobenzaldeído. A metodologia sintética desenvolvida, de acordo com os mais recentes avanços no entendimento do mecanismo desta reação, permitiu a obtenção de **4a-c** em bons rendimentos (73-76%) à temperatura ambiente. Após a síntese dos compostos inéditos, os mesmos foram caracterizados por RMN e difração de raios-X.

Devido à complexidade dos sinais observados nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , o composto **4c** foi enviado para uma série de experimentos de RMN uni- e bidimensionais que permitiu a atribuição inequívoca de todos os sinais observados. Foram realizados os experimentos de COSY, DEPTQ, APT, HSQC-DEPT e HMBC, que permitiram mapear a conectividade de todos os núcleos de carbono e hidrogênio da molécula. Com nos dados obtidos para **4c**, os compostos **3**, **4a** e **4b** também foram devidamente caracterizados estruturalmente por RMN.

A estrutura molecular dos compostos **3**, **4a** e **4b** também foi confirmada por difração de raios-X. Além disso, informações conformacionais foram obtidas. Os dados em estado sólido mostraram que os três compostos apresentam o espaçador em conformação eclipsada e que o grupo  $\text{NO}_2$  do composto **4a** se apresenta fora do plano do anel aromático, de acordo com outros estudos teóricos envolvendo AMBH

com grupo *orto*-NO<sub>2</sub>. A análise do empacotamento cristalino dessas moléculas permitiu a identificação de uma série de interações intermoleculares como ligações de hidrogênio, halogênio e interações do tipo  $\pi$ - $\pi$ .

Entre as perspectivas para continuidade deste trabalho está a realização das avaliações biológicas contra protozoários dos gêneros *Plasmodium* e *Leishmania* além do aumento da série de compostos com variação do espaçador empregado.

## **Parte Experimental**



## 6. PARTE EXPERIMENTAL

### 6.1 MATERIAIS E MÉTODOS

De maneira geral, os reagentes e solventes utilizados para a síntese dos compostos desta dissertação são comercialmente disponíveis e de qualidade P.A., sendo empregados sem procedimentos prévios de purificação. Apenas os solventes empregados na síntese de **3** (diclorometano, dimetilformamida e acetonitrila) foram secos e mantidos sob atmosfera de argônio empregando peneiras moleculares de 3 Å ativadas. (WILLIAMS; LAWTON, 2010)

A formação dos produtos foi acompanhada pela técnica de CCD, onde foram utilizadas cromatofolhas de alumínio suportadas em gel de sílica 60 (fase estacionária), contendo indicador de fluorescência a 254nm, e uma mistura de acetato de etila/hexano ou apenas acetato de etila como fase móvel, sendo irradiadas em câmara de ultravioleta. A purificação dos produtos foi feita utilizando a técnica de cromatografia em coluna do tipo *flash*, utilizando gel de sílica (fase estacionária) de granulometria 0.035 - 0.070 mm, e uma mistura acetato de etila/hexano como fase móvel.

As reações executadas sob irradiação em micro-ondas foram realizadas em um reator de micro-ondas CEM Discover-System, equipado com um sistema de irradiação contínua de  $\mu\text{W}$  com potência programável no intervalo de 0 a 300 W, com temperatura monitorada por sensor de infravermelho. As misturas reacionais foram mantidas ao longo do período reacional em frascos de vidro Pyrex de parede espessa com capacidade de 10 mL (tubos de reação específicos do equipamento) e selados com septos no modo *closed vessel*. Todos os experimentos foram conduzidos com simultâneo resfriamento da cavidade de micro-ondas durante o aquecimento, com o intuito de manter-se a temperatura controlada no valor pré-selecionado.

Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  dos compostos **3**, **4a** e **4b** foram obtidos em um espectrômetro Varian Mercury 200, operando a 200 MHz para RMN  $^1\text{H}$  e a 50 MHz para RMN  $^{13}\text{C}$ , disponível na Central Analítica da Universidade Federal da Paraíba - UFPB. Já os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de **4c** foram obtidos em um espectrômetro Bruker Avance-500, operando a 500 MHz para RMN  $^1\text{H}$  e 125 MHz para RMN  $^{13}\text{C}$ , da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro - UFRRJ. As amostras foram solubilizadas em DMSO- $d_6$  e usando o tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram obtidos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento ( $J$ ) foram medidas em Hertz (Hz). Os desdobramentos químicos referentes a cada acoplamento dos hidrogênios foram expressos da seguinte forma: singleto (s), dubleto (d), tripleto (t), sexteto (sex), duplo dubleto (dd), duplo dubleto duplo (ddd) e multiplete (m).

Os cromatogramas e espectros de massa utilizados para o monitoramento das conversões foram obtidos em um cromatógrafo SHIMADZU GCMSQP2010 Series localizado em nosso laboratório. Já o espectro de massas de alta resolução do composto **4c** foi obtido por infusão direta em um espectrômetro de massas Q-TOF (Synapt HDMS, Waters) com ionização por eletrospray (ESI) da UFRRJ. A amostra foi solubilizada em 0,1% de ácido fórmico em metanol:água(50:50) e analisada.

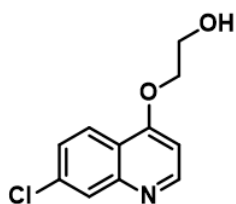
## 6.2 PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS E DADOS ESPECTROSCÓPICOS

### 6.2.1 Procedimento para obtenção de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (2)

A um balão contendo uma mistura de 4,7-dicloroquinolina (**1**) (10 mmol, 1,98 g, 1 equiv.) e etilenoglicol (355 mmol, 20 mL, 35,5 equiv.) foi adicionado *t*-butóxido de potássio (15 mmol, 1,69 g, 1,5 equiv.). O balão foi conectado a um condensador de refluxo e a mistura foi mantida sob agitação a 80 °C em banho de óleo por 18 horas. Após confirmação da conversão no produto (**2**) por CCD (**1** Rf= 0,72 e **2** Rf= 0,24 em

acetato de etila), o banho de óleo foi retirado e a mistura alcançou a temperatura ambiente. Foram adicionados 20 mL de uma solução saturada de bicarbonato de sódio à mistura que foi extraída com clorofórmio (3x 50 mL). Em seguida, a fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), filtrada e o solvente evaporado com o auxílio de um evaporador rotatório levando a obtenção de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (**2**) em ótimo rendimento (94%, 2,11 g). (Procedimento adaptado de NATARAJAN et al., 2008)

### 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (**2**)



EM [m/z (%)]: 225 ( $\text{M}^{+2}$ , 10), 223 ( $\text{M}^+$ , 29), 179 (87), 162 (10), 151 (25), 135 (12), 99 (19), 89 (27), 75 (19), 63 (17) 45 (100)

## **6.2.2 Procedimento para obtenção do Acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**)**

### Procedimento empregando Cloreto de Oxalila/DMF (método 1)

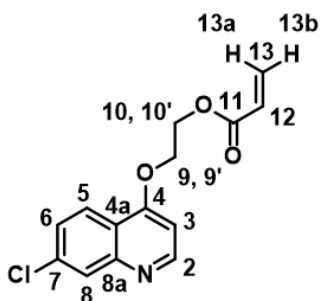
A um balão contendo ácido acrílico (1,5 mmol, 108 mg, 1,5 equiv.) e diclorometano seco (2 mL) a 0 °C sob agitação foi adicionado lentamente através de um funil de adição sob atmosfera de argônio o cloreto de oxalila (1,5 mmol, 190 mg, 1,5 equiv.) seguido de DMF (3 gotas) e diclorometano seco (1 mL). Após agitação por 30 min, retirou-se o banho de gelo a mistura alcançou a temperatura ambiente (t.a.). Após 3 horas nesta temperatura, foi adicionado o 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (**2**) (1,0 mmol, 223,7 mg, 1,0 equiv.) seguido trietilamina (1,5 mmol, 152 mg, 1,5 equiv.) e diclorometano seco (2 mL). A mistura foi mantida sob agitação à temperatura ambiente por 16 horas. Após confirmação da conversão no produto (**3**) por CCD (**2** Rf= 0,24 e **3** Rf= 0,55 em acetato de etila), o solvente foi evaporado e uma solução

saturada de bicarbonato de sódio (15 ml) foi adicionada a mistura resultante. Em seguida, a mistura foi extraída com diclorometano (2x 15 ml). A fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Por fim, a mistura foi purificada por cromatografia flash usando gel de sílica e uma mistura hexano (35%)/acetato de etila (65%). Foram obtidos 75% (208 mg) de rendimento do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**).

#### Procedimento empregando DCC/DMAP (método 2)

A um balão contendo uma mistura de ácido acrílico (1,2 mmol, 86,5 mg, 1,2 equiv.), 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etanol (**2**) (1,0 mmol, 223,7 mg, 1,0 equiv.) e DMAP (0,1 mmol, 12,2 mg, 0,1 equiv.) sob agitação e atmosfera de argônio a 0°C foi adicionado DCC (1,2 mmol, 248 mg, 1,2 equiv.). Após 30 min da adição de DCC, o banho de gelo foi retirado e a mistura alcançou a temperatura ambiente, permanecendo sob agitação por 18 horas. Após confirmação da conversão no produto (**3**) por CCD (**2** R<sub>f</sub>= 0,24 e **3** R<sub>f</sub>= 0,55 em acetato de etila), o solvente foi evaporado e uma solução saturada de bicarbonato de sódio (15 ml) foi adicionada a mistura resultante. Em seguida, a mistura foi extraída com diclorometano (2x 15 ml). A fase orgânica resultante foi seca com sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), filtrada e concentrada sob pressão reduzida. Por fim, a mistura foi purificada por cromatografia flash usando gel de sílica e uma mistura hexano (35%)/acetato de etila (65%). Foram obtidos 78% (217 mg) de rendimento do acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**).

Acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (3)



EM [m/z (%)]: 277 (M<sup>+</sup>, 4), 162 (4), 135 (4), 123 (4), 99 (87), 55(100)

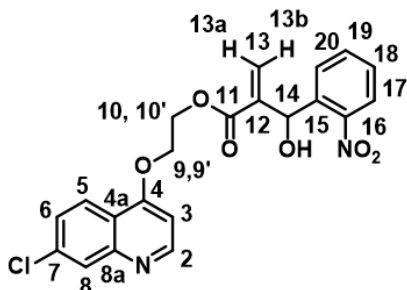
RMN <sup>1</sup>H (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 200 MHz) δ: 4,49-4,53 (m, 2H, H9/9'), 4,60-4,64 (m, 2H, H10/10'), 5,95 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H13b-H13a</sub>= 2,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H13b-H12</sub>= 9,8 Hz, 1H, H13b) 6,22 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H12-H13b</sub>= 9,8 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H12-H13a</sub>= 17,2 Hz, 1H, H12), 6,38 (dd, <sup>2</sup>J<sub>H13a-H13b</sub>= 2,1 Hz, <sup>3</sup>J<sub>H13a-H12</sub>= 17,2 Hz, 1H, H13a), 7,07 (d, <sup>3</sup>J<sub>H3-H2</sub>= 5,3 Hz, 1H, H3), 7,56 (dd, <sup>3</sup>J<sub>H6-H5</sub>= 8,9 Hz, <sup>4</sup>J<sub>H6-H8</sub>= 2,1 Hz, 1H, H6), 7,97 (d, <sup>4</sup>J<sub>H8-H6</sub>= 2,1 Hz, 1H, H8), 8,08 (d, <sup>3</sup>J<sub>H5-H6</sub>= 8,9 Hz, 1H, H5), 8,75 (d, <sup>3</sup>J<sub>H2-H3</sub>= 5,3 Hz, 1H, H2)

RMN <sup>13</sup>C (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 50 MHz) δ: 62,2 (C10), 66,9 (C9), 102,2 (C3), 119,2 (C4a), 123,7 (C5), 126,4 (C6), 127,3 (C8), 128,0 (C12), 132,1 (C13), 134,5 (C7), 149,2 (C8a), 153,1 (C2), 160,5 (C4), 165,5 (C11)

### 6.2.3 Procedimento geral para obtenção dos novos híbridos 4a-c.

O acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (**3**) (0,25 mmol, 69,4 mg, 1,0 equiv.) foi pesado juntamente do nitrobenzaldeído (0,25 mmol, 37,8 mg, 1,0 equiv.) e de DABCO (0,25 mmol, 28 mg, 1,0 equiv.) em um tudo de vidro Pyrex com tampa e capacidade de 10 mL. Em seguida foi adicionada 0,5 mL de mistura *t*-butanol/água (9/1), a mistura resultante permaneceu sob agitação à temperatura ambiente até a conversão nos produtos **4a-c**. A conversão foi determinada por CCD, enquanto **3** apresenta R<sub>f</sub>=0,55, os híbridos resultantes apresentaram R<sub>f</sub> em torno de 0,4 em acetato de etila. Enquanto 40 horas forma necessárias para conversão em **4a**, os híbridos **4b** e **4c** foram obtidos em 20 horas. O solvente foi evaporado e a mistura resultante filtrada por cromatografia flash usando gel de sílica e acetato de etila como eluente. Foram obtidos rendimentos muito similares para os três compostos (73-76%).

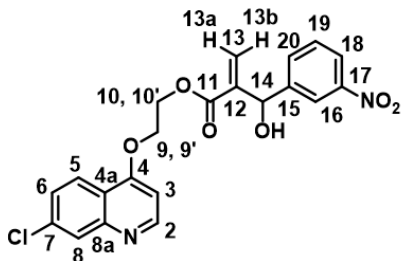
2-(Hidroxi(2-nitrofenil)metil)acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (4a)



RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$ : 4,46-4,51 (m, 2H, H9/9'), 4,56-4,70 (m, 2H, H10/10'), 5,82 (s, 1H, 13b), 6,10 (d,  $^3J_{\text{H14-OH}} = 5,0$  Hz, 1H, H14), 6,21 (d,  $^3J_{\text{OH-H14}} = 5,4$  Hz, 1H, OH), 6,31 (s, 1H, H13a), 7,05 (d,  $^3J_{\text{H3-H2}} = 5,3$  Hz, 1H, H3), 7,40 (ddd,  $^3J_{\text{H-H}} = 5,3$  Hz,  $^3J_{\text{H-H}} = 8,8$  Hz,  $^4J_{\text{H19-H17}} = 3,0$  Hz, 1H, H19) 7,54-7,61 (m, 3H, H6, H18, H20), 7,84 (d,  $^3J_{\text{H5-H6}} = 7,8$  Hz, 1H, H5), 7,99 (d,  $^4J_{\text{H8-H6}} = 2,1$  Hz, 1H, H8), 8,0 (d,  $^3J_{\text{H17-H18}} = 4,7$  Hz, 1H, H17), 8,76 (d,  $^3J_{\text{H2-H3}} = 5,3$  Hz, 1H, H2)

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz)  $\delta$ : 62,5 (C10), 65,3 (C14), 66,8 (C9), 102,1 (C3), 119,3 (C4a), 123,8 (C5), 124,0 (C17), 125,7 (C13), 126,3 (C6), 127,3 (C8), 128,6 (C20), 128,8 (C18), 133,1 (C19), 134,5 (C7), 136,9 (C15), 142,2 (C12), 148,1 (C16), 149,1 (C8a), 153,0 (C2), 160,5 (C4), 165,1 (C11)

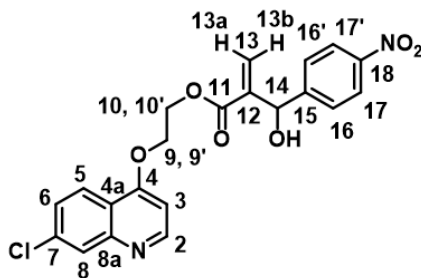
2-(Hidroxi(3-nitrofenil)metil)acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (4b)



RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 200 MHz)  $\delta$ : 4,40-4,47 (m, 2H, H9/9'), 4,52-4,71 (m, 2H, H10/10'), 5,61 (d,  $^3J_{\text{H-H}} = 4,3$  Hz, 1H, H14), 6,16 (d, 2H, H13b/OH), 6,37 (s, 1H, H13a), 6,99 (d,  $^3J_{\text{H3-H2}} = 5,3$  Hz, 1H, H3), 7,37 (t,  $^3J_{\text{H-H}} = 7,9$  Hz, 1H, H19), 7,51 (dd,  $^3J_{\text{H6-H5}} = 8,9$  Hz,  $^4J_{\text{H6-H8}} = 2,0$  Hz, 1H, H6), 7,71 (d,  $^3J_{\text{H20-H19}} = 7,7$  Hz, 1H, H20), 7,84 (dt,  $^3J_{\text{H18-H19}} = 8,1$  Hz,  $^4J_{\text{H-H}} = 1,3$  Hz, 1H, H18), 7,86 (d,  $^3J_{\text{H5-H6}} = 8,9$  Hz, 1H, H5), 7,99 (d,  $^4J_{\text{H8-H6}} = 1,9$  Hz, 1H, H8), 8,10 (s, 1H, H16), 8,74 (d,  $^3J_{\text{H2-H3}} = 5,3$  Hz, 1H, H2)

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz)  $\delta$ : 62,3 (C10), 66,8 (C9), 70,1 (C14), 102,0 (C3), 119,1 (C4a), 121,3 (C18), 122,0 (C16), 123,5 (C5), 125,8 (C13), 126,2 (C6), 127,3 (C8), 129,4 (C19), 133,6 (C20), 134,5 (C7), 142,6 (C12), 145,3 (C15), 147,3 (C17), 149,1 (C8a), 153,0 (C2), 160,4 (C4), 165,0 (C11)

2-(Hidroxi(4-nitrofenil)metil)acrilato de 2-((7-cloroquinolin-4-il)oxi)etila (4c)



RMN  $^1\text{H}$  (DMSO- $d_6$ , 500 MHz)  $\delta$ : 4,36-4,32 (m, 2H, H9/9'), 4,48-4,65 (m, 2H, H10/10'), 5,57 (s, 1H, H14), 6,14 (s, 2H, H13b/OH), 6,35 (s, 1H, H13a), 7,00 (d,  $^3J_{\text{H3-H2}} = 5,1$  Hz, 1H, H3), 7,50 (d,  $^3J_{\text{H5-H6}} = 8,3$  Hz, 3H, H6/H16/16'), 7,84 (d,  $^3J_{\text{H5-H6}} = 8,9$  Hz, 1H, H5), 7,90 (d,  $^3J_{\text{H17-H16}} = 8,4$  Hz, 2H, H17/17'), 7,97 (s, 1H, H8), 8,73 (d,  $^3J_{\text{H2-H3}} = 5,1$  Hz, 1H, H2)

RMN  $^{13}\text{C}$  (DMSO- $d_6$ , 50 MHz)  $\delta$ : 62,3 (C10), 66,8 (C9), 70,2 (C14), 102,0 (C3), 119,1 (C4a), 123,1 (C17/17'), 123,5 (C5), 125,8 (C13), 126,2 (C6), 127,3 (C8), 128,0 (C16/16'), 134,5 (C7), 142,6 (C12), 146,3 (C18), 149,1 (C8a), 150,5 (C15), 153,0 (C2), 160,4 (C4), 165,0 (C11)

## **Referências**



## REFERÊNCIAS

AGGARWAL, V. K. et al. Rate Acceleration of the Baylis–Hillman Reaction in Polar Solvents (Water and Formamide). Dominant Role of Hydrogen Bonding, Not Hydrophobic Effects, Is Implicated. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 2, p. 510–514, 2002.

AGGARWAL, V. K.; FULFORD, S. Y.; LLOYD-JONES, G. C. Reevaluation of the mechanism of the Baylis-Hillman reaction: Implications for asymmetric catalysis. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 44, n. 11, p. 1706–1708, 2005.

ALENCAR FILHO, E. B.; WEBER, K. C.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Selection of 2D/3D molecular descriptors and QSAR modeling of aromatic Morita–Baylis–Hillman adducts with leishmanicidal activities. **Medicinal Chemistry Research**, v. 23, n. 12, p. 5328–5335, 2014.

ALVAREZ, R. et al. Epigenetic Multiple Modulators. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 11, n. 22, p. 2749–2787, 2011.

AMARANTE, G. W. et al. Dualistic Nature of the Mechanism of the Morita–Baylis–Hillman Reaction Probed by Electrospray Ionization Mass Spectrometry. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 8, p. 3031–3037, 2009.

AUGÉ, J.; LUBIN, N.; LUBINEAU, A. Acceleration in water of the Baylis-Hillman reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 43, p. 7947–7948, 1994.

BALCI, M. **Basic 1H- and 13C-NMR Spectroscopy**. First ed. Amsterdam: Elsevier Ltd, 2005.

BARBOSA, T. P. et al. Design, synthesis and antileishmanial in vitro activity of new series of chalcones-like compounds: A molecular hybridization approach. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 14, p. 4250–4256, 2011.

BIAMONTE, M. A.; WANNER, J.; LE ROCH, K. G. Recent advances in malaria drug discovery. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 10, p. 2829–2843, 2013.

BODE, M. L.; KAYE, P. T. A kinetic and mechanistic study of the Baylis-Hillman reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 32, n. 40, p. 5611–5614, 1991.

BURGER, R.; BIGLER, P. DEPTQ: distortionless enhancement by polarization transfer including the detection of quaternary nuclei. **Journal of Magnetic Resonance**, v. 135, n. 2, p. 529–534, 1998.

CAI, J. et al. Dramatic Rate Acceleration of the Baylis-Hillman Reaction in Homogeneous Medium in the Presence of Water. **Organic Letters**, v. 4, n. 26, p. 4723–4725, 2002.

CANTILLO, D.; KAPPE, C. O. A unified mechanistic view on the Morita-Baylis-Hillman reaction: Computational and experimental investigations. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 24, p. 8615–8626, 2010.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry Part A: Structure and Mechanisms**. Fifth ed. New York: Springer, 2007. v. 1

COIMBRA, E. S. et al. 7-chloro-4-quinolinyl hydrazones: A promising and potent class of antileishmanial compounds. **Chemical Biology and Drug Design**, v. 81, n. 5, p. 658–665, 2013.

DE PAIVA, Y. G. et al. Correlation between electrochemical and theoretical studies on the leishmanicidal activity of twelve Morita-Baylis-Hillman adducts. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 23, n. 5, p. 894–904, 2012.

DE PAIVA, Y. G. et al. Electrochemical and computational studies, in protic medium, of Morita-Baylis-Hillman adducts and correlation with leishmanicidal activity. **Electrochimica Acta**, v. 140, p. 557–563, 2014.

DE SOUZA, R. O. M. A et al. High selective leishmanicidal activity of 3-hydroxy-2-methylene-3-(4-bromophenyl)propanenitrile and analogous compounds. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 1, p. 99–102, 2007.

DESCHAMPS, J. R. X-ray Crystallography of Chemical Compounds. **Life Science**, v. 86, n. 15-16, p. 585–589, 2010.

ELMAHALLAWY, E. K.; AGIL, A. Treatment of Leishmaniasis : A Review and Assessment of Recent Research. **Current Pharmaceutical Design**, v. 21, p. 2259–2275, 2015.

FILHO, E. B. A. et al. Synthesis and conformational study of a new class of highly bioactive compounds. **Chemical Physics Letters**, v. 449, n. 4-6, p. 336–340, 2007.

FLANNERY, E. L.; CHATTERJEE, A. K.; WINZELER, E. A. Antimalarial drug discovery - approaches and progress towards new medicines. **Nature Reviews. Microbiology**, v. 11, n. 12, p. 849–62, 2013.

FORT, P. O. et al. Advanced NMR techniques for structural characterization of heterocyclic structures. In: MELO, T. M. V. D. P.; GONSALVES, A. M. D'A R. (Eds.). **Recent Research Developments in Heterocyclic Chemistry**. Kerala: Research Signpost, 2007. p. 397–475.

GILDAY, L. C. et al. Halogen Bonding in Supramolecular Chemistry. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 15, p. 7118–7195, 2015.

GORKA, A. P.; DE DIOS, A.; ROEPE, P. D. Quinoline drug-heme interactions and implications for antimalarial cytostatic versus cytocidal activities. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 13, p. 5231–5246, 2013.

GRYZŁO, B.; KULIG, K. Quinoline--a promising fragment in the search for new antimalarials. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 4, p. 332–44, 2014.

GUANTAI, E. M. et al. Design, synthesis and in vitro antimalarial evaluation of triazole-linked chalcone and dienone hybrid compounds. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 23, p. 8243–8256, 2010.

GUGLIELMO, S. et al. A new series of amodiaquine analogues modified in the basic side chain with in vitro antileishmanial and antiplasmodial activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 12, p. 5071–5079, 2009.

HILL, J. S.; ISAACS, N. S. Functionalisation of the  $\alpha$  position of acrylate systems by the addition of carbonyl compounds: Highly pressure-dependent reactions. **Tetrahedron Letters**, v. 27, n. 41, p. 5007–5010, 1986.

HOTEZ, P. J. et al. Incorporating a rapid-impact package for neglected tropical diseases with programs for HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria: A comprehensive pro-poor health policy and strategy for the developing world. **PLoS Medicine**, v. 3, n. 5, p. 576–584, 2006.

HUSSAIN, H. et al. Fruitful Decade for Antileishmanial Compounds from 2002 to Late 2011. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 20, p. 10369–10428, 2014.

JUNIOR, C. G. L. et al. Efficient synthesis of 16 aromatic Morita-Baylis-Hillman adducts: Biological evaluation on *Leishmania amazonensis* and *Leishmania chagasi*. **Bioorganic Chemistry**, v. 38, n. 6, p. 279–284, 2010.

KOUZNETSOV, V. V.; GÓMEZ-BARRIO, A. Recent developments in the design and synthesis of hybrid molecules based on aminoquinoline ring and their antiplasmodial evaluation. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 44, n. 8, p. 3091–3113, 2009.

KUMAR, A. et al. 4-Anilinoquinoline triazines: A novel class of hybrid antimalarial agents. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 2, p. 676–690, 2011.

KUMAR, D. et al. 4-Aminoquinoline-Pyrimidine hybrids: Synthesis, antimalarial activity, heme binding and docking studies. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 89, p. 490–502, 2015.

KUNDU, M. K. et al. Antimalarial activity of 3-hydroxyalkyl-2-methylene-propionic acid derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 9, n. 5, p. 731–736, 1999.

LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. (EDS.). **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. Seventh ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.

LIMA-JUNIOR, C. G.; VASCONCELLOS, M. L. A. A. Morita-Baylis-Hillman adducts: Biological activities and potentialities to the discovery of new cheaper drugs. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 13, p. 3954–3971, 2012.

MANOHAR, S. et al. Novel 4-aminoquinoline-pyrimidine based hybrids with improved in vitro and in vivo antimalarial activity. **ACS Medicinal Chemistry Letters**, v. 3, n. 7, p. 555–559, 2012.

MANOHAR, S.; KHAN, S. I.; RAWAT, D. S. Synthesis, antimalarial activity and cytotoxicity of 4-aminoquinoline-triazine conjugates. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 20, n. 1, p. 322–325, 2010.

MONTALBETTI, C. A. G. N.; FALQUE, V. Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron**, v. 61, n. 46, p. 10827–10852, 2005.

MORITA, K.; SUZUKI, Z.; HIROSE, H. A Tertiary Phosphine-catalyzed Reaction of Acrylic Compounds with Aldehydes. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 41, n. 11, p. 2815–2815, 1968.

MUREGI, F. W.; ISHII, A. Next-generation antimalarial drugs: Hybrid molecules as a new strategy in drug design. **Drug Development Research**, v. 71, n. 1, p. 20–32, 2010.

MUSHTAQUE, M.; SHAHJAHAN. Reemergence of chloroquine (CQ) analogs as multi-targeting antimalarial agents: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 90, p. 280–295, 2015.

NAGLE, A. S. et al. Recent Developments in Drug Discovery for Leishmaniasis and Human African Trypanosomiasis. **Chemical Reviews**, v. 114, n. 22, p. 11305–11347, 2014.

NARENDER, P. et al. Anti-malarial activity of Baylis-Hillman adducts from substituted 2-chloronicotinaldehydes. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 15, n. 24, p. 5378–5381, 2005.

NATARAJAN, J. K. et al. 4-N-, 4-S-, and 4-O-chloroquine analogues: Influence of side chain length and quinolyl nitrogen pKa on activity vs chloroquine resistant malaria. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 12, p. 3466–3479, 2008.

NATIONAL INSTITUTE OF ALLERGY AND INFECTIOUS DISEASES.

**Leishmaniasis Life Cycle**. Disponível em:

<<http://www.niaid.nih.gov/topics/leishmaniasis/pages/lifecycle.aspx>>. Acesso em: 10 ago. 2015.

NAVA-ZUAZO, C. et al. Design, synthesis, and in vitro antiprotozoal, antimycobacterial activities of N-{2-[(7-chloroquinolin-4-yl)amino]ethyl}ureas. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 17, p. 6398–6403, 2010.

NEPALI, K. et al. Rational approaches, design strategies, structure activity relationship and mechanistic insights for anticancer hybrids. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 77, p. 482–487, 2014.

NJOGU, P. M.; CHIBALE, K. Recent developments in rationally designed multitarget antiprotozoan agents. **Current medicinal chemistry**, v. 20, n. 13, p. 1715–42, 2013.

PINK, R. et al. Opportunities and challenges in antiparasitic drug discovery. **Nature Reviews. Drug discovery**, v. 4, n. 9, p. 727–740, 2005.

PLATA, R. E.; SINGLETON, D. A. A Case Study of the Mechanism of Alcohol-Mediated Morita Baylis–Hillman Reactions. The Importance of Experimental Observations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 11, p. 3811–3826, 2015.

PRETORIUS, S. I. et al. Synthesis, characterization and antimalarial activity of quinoline-pyrimidine hybrids. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 1, p. 269–277, 2013.

PRICE, K. E. et al. Baylis – Hillman Mechanism : A New Interpretation in Aprotic Solvents. v. 2005, n. 1, p. 3980–3987, 2005a.

PRICE, K. E. et al. Baylis–Hillman Mechanism: A New Interpretation in Aprotic Solvents. **Organic Letters**, v. 7, n. 1, p. 147–150, 2005b.

REYNOLDS, K. A.; LOUGHLIN, W. A.; YOUNG, D. J. Quinolines as Chemotherapeutic Agents for Leishmaniasis. p. 730–743, 2013.

ROBIETTE, R.; AGGARWAL, V. K.; HARVEY, J. N. Mechanism of the Morita-Baylis-Hillman reaction: A computational investigation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 50, p. 15513–15525, 2007.

SHARMA, R. et al. Triazino indole-quinoline hybrid: A novel approach to antileishmanial agents. **Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 1, p. 298–301, 2014.

SHI, M. et al. **Chemistry of the Morita-Baylis-Hillman Reaction**. 1. ed. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2011.

SILVA, F. P. L. et al. Synthesis, evaluation against *Leishmania amazonensis* and cytotoxicity assays in macrophages of sixteen new congeners Morita-Baylis-Hillman adducts. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 46, n. 9, p. 4295–4301, 2011.

SILVERSTEIN, R.; WEBSTER, F. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**. 6. ed. Hoboken: John Wiley & Sons, Inc, 1998.

SMIT, F. J.; N'DA, D. D. Synthesis, in vitro antimalarial activity and cytotoxicity of novel 4-aminoquinolinyl-chalcone amides. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 3, p. 1128–1138, 2014.

VIEGAS-JUNIOR, C. et al. Molecular Hybridization: A Useful Tool in the Design of New Drug Prototypes. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 17, p. 1829–1852, 2007.

WALSH, J.; BELL, A. Hybrid Drugs for Malaria. **Current Pharmaceutical Design**, v. 15, n. 25, p. 2970–2985, 2009.

WILLIAMS, D. B. G.; LAWTON, M. Drying of organic solvents: Quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 24, p. 8351–8354, 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **The global burden of disease: 2004 update**. Genebra: [s.n.]. Disponível em: <[http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/2004\\_report\\_update/en/index.html](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html)>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Sustaining the drive to overcome the global impact of neglected tropical diseases. **Second WHO report on neglected tropical diseases**, v. 2, p. 67–71, 2013.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WORLD MALARIA REPORT 2014 SUMMARY**. Genebra: [s.n.]. Disponível em: <<http://www.who.int>>.

YU, C.; LIU, B.; HU, L. Efficient Baylis-Hillman reaction using stoichiometric base catalyst and an aqueous medium. **Journal of Organic Chemistry**, v. 66, n. 16, p. 5413–5418, 2001.

## **ANEXO 1**

---

Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

Figura 65. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **3** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

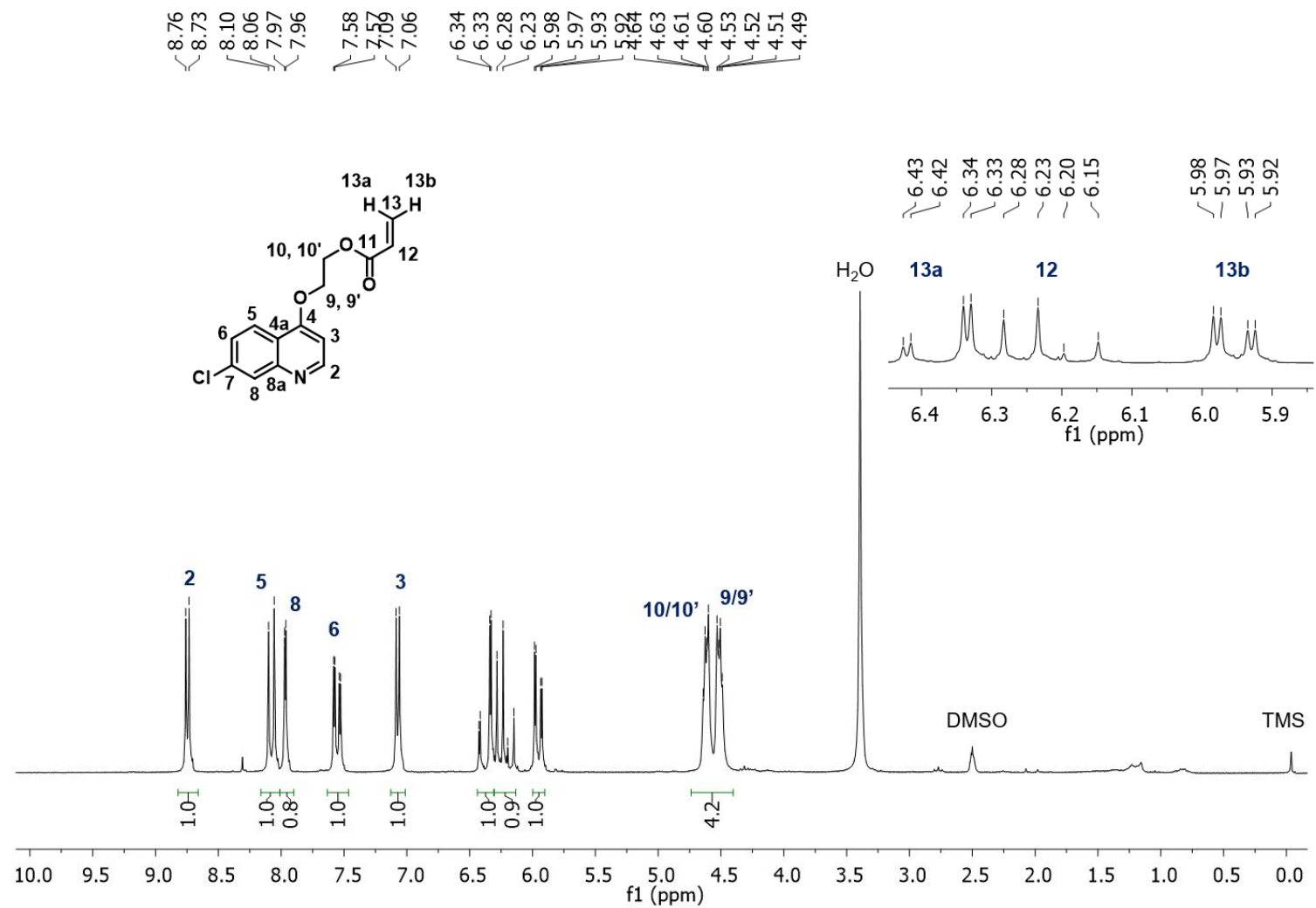




Figura 66. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **3** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

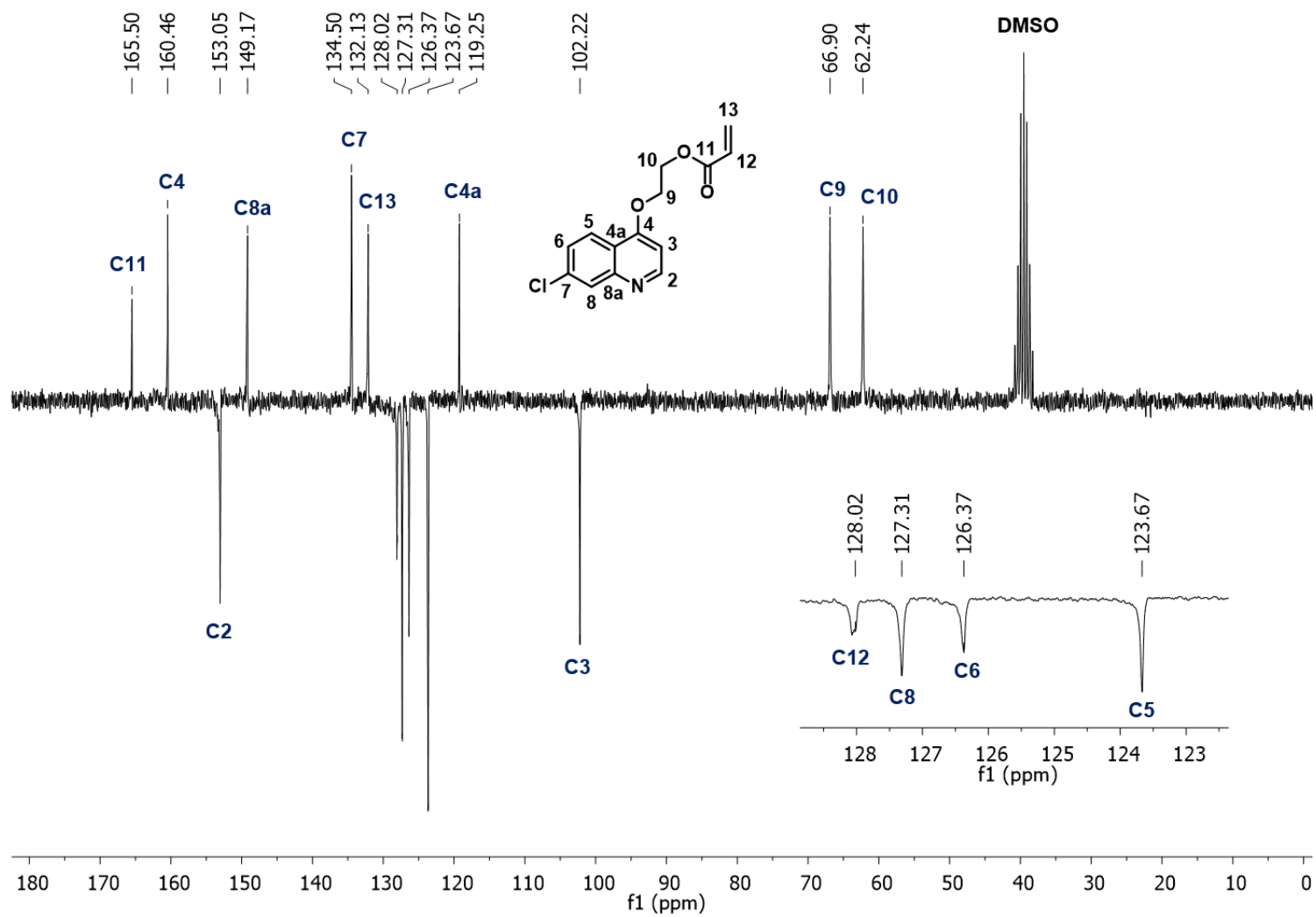


Figura 67. Espectro de RMN <sup>1</sup>H do composto **4a** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

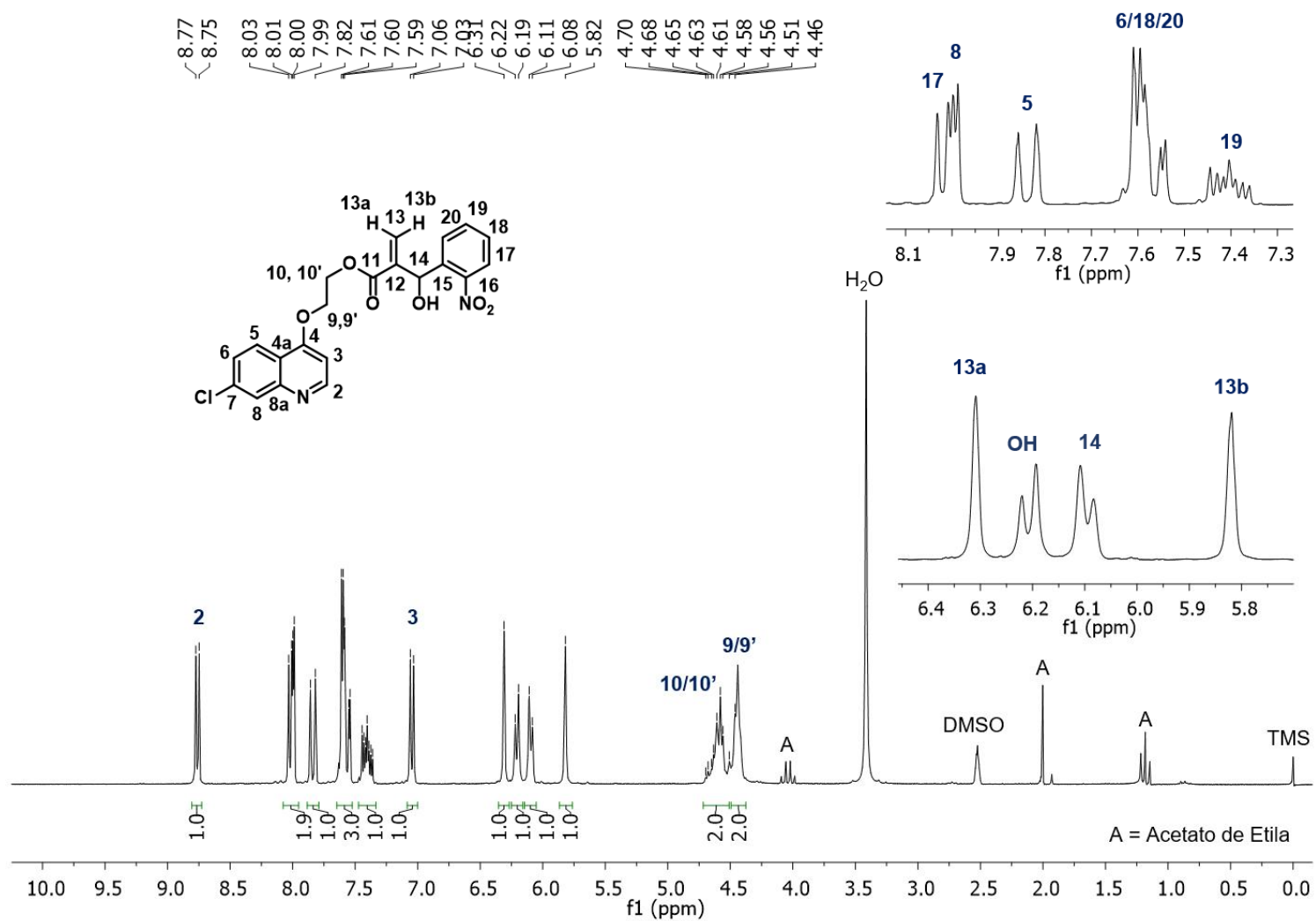


Figura 68. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **4a** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

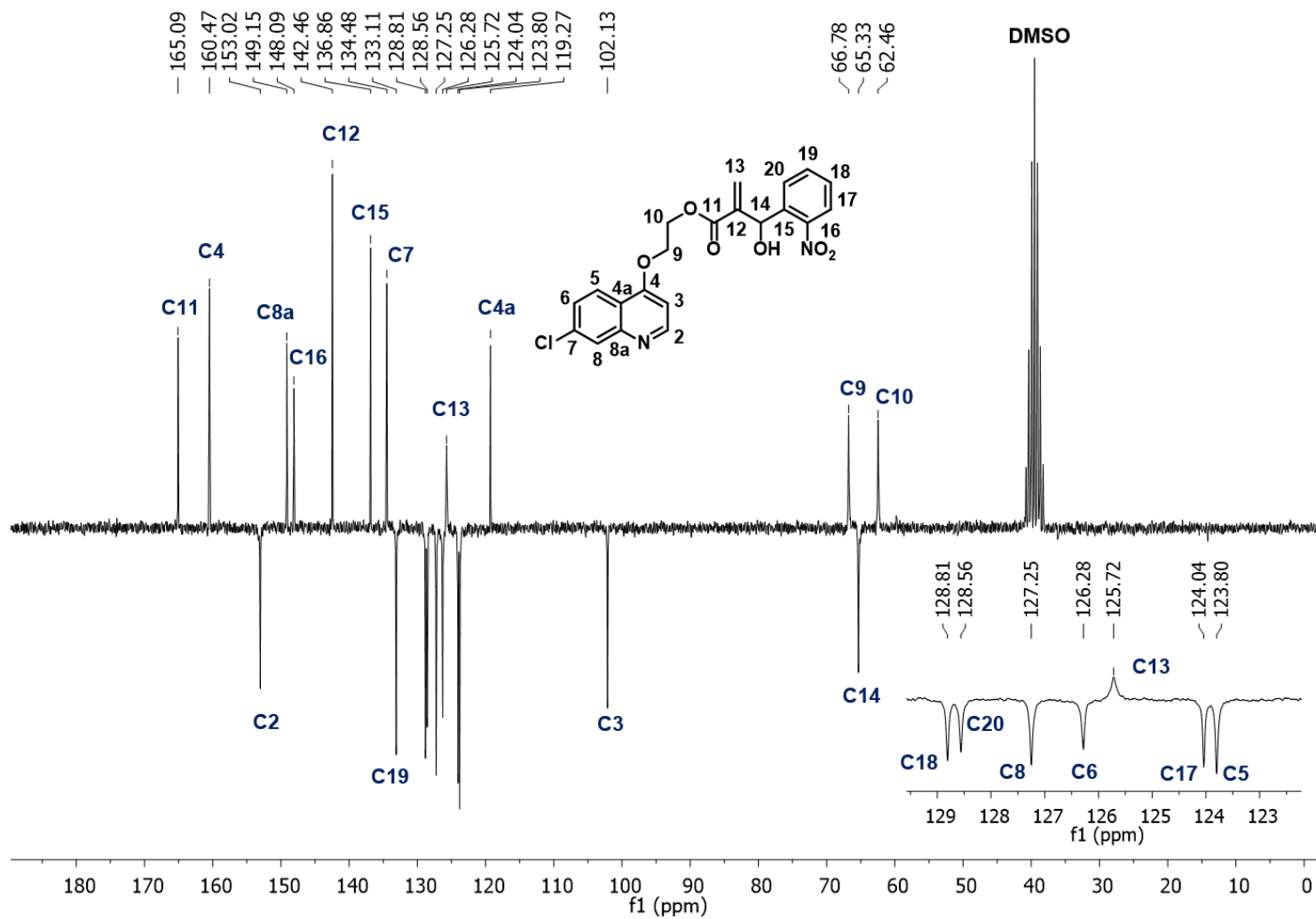


Figura 69. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4b** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

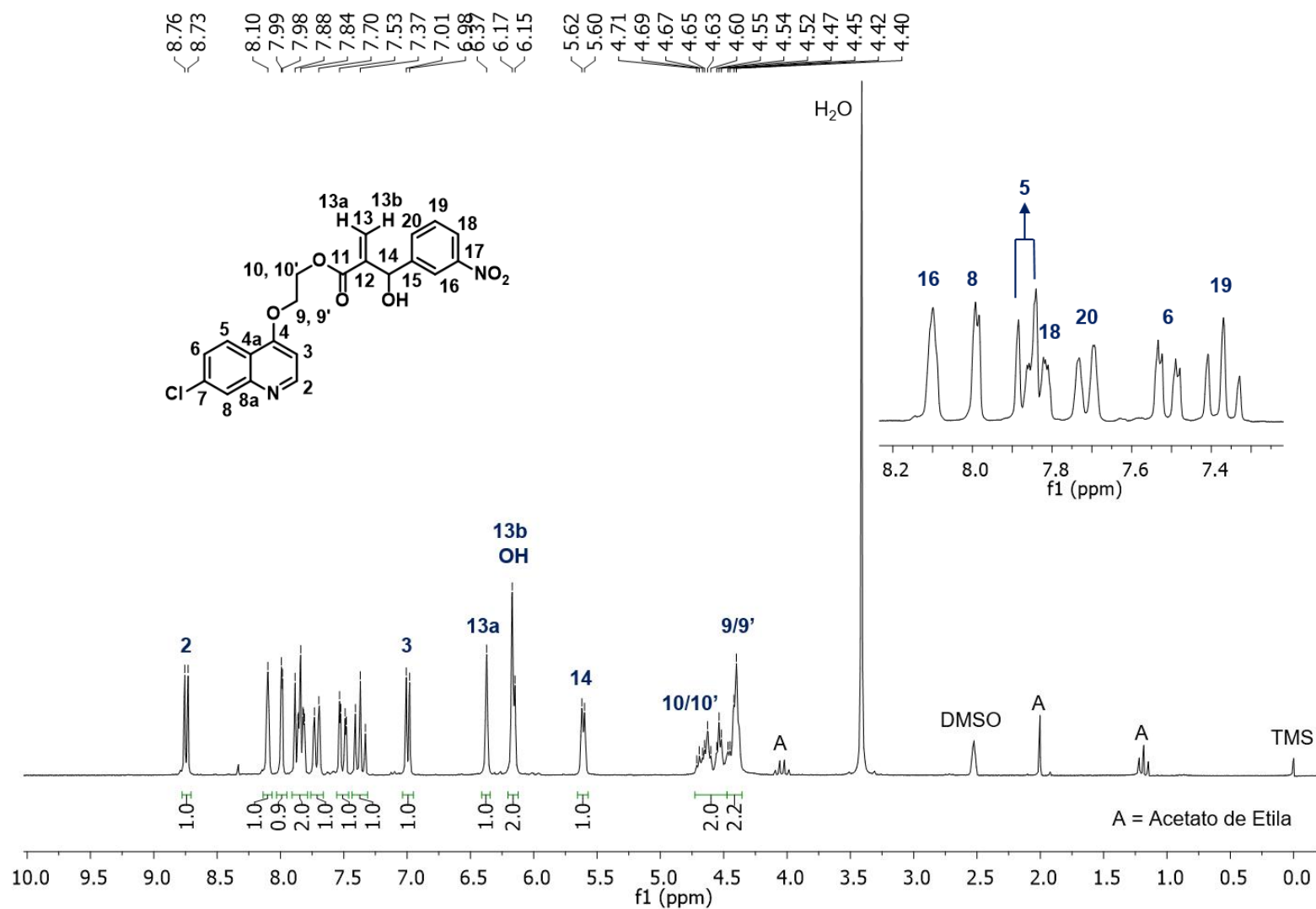


Figura 70. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **4b** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

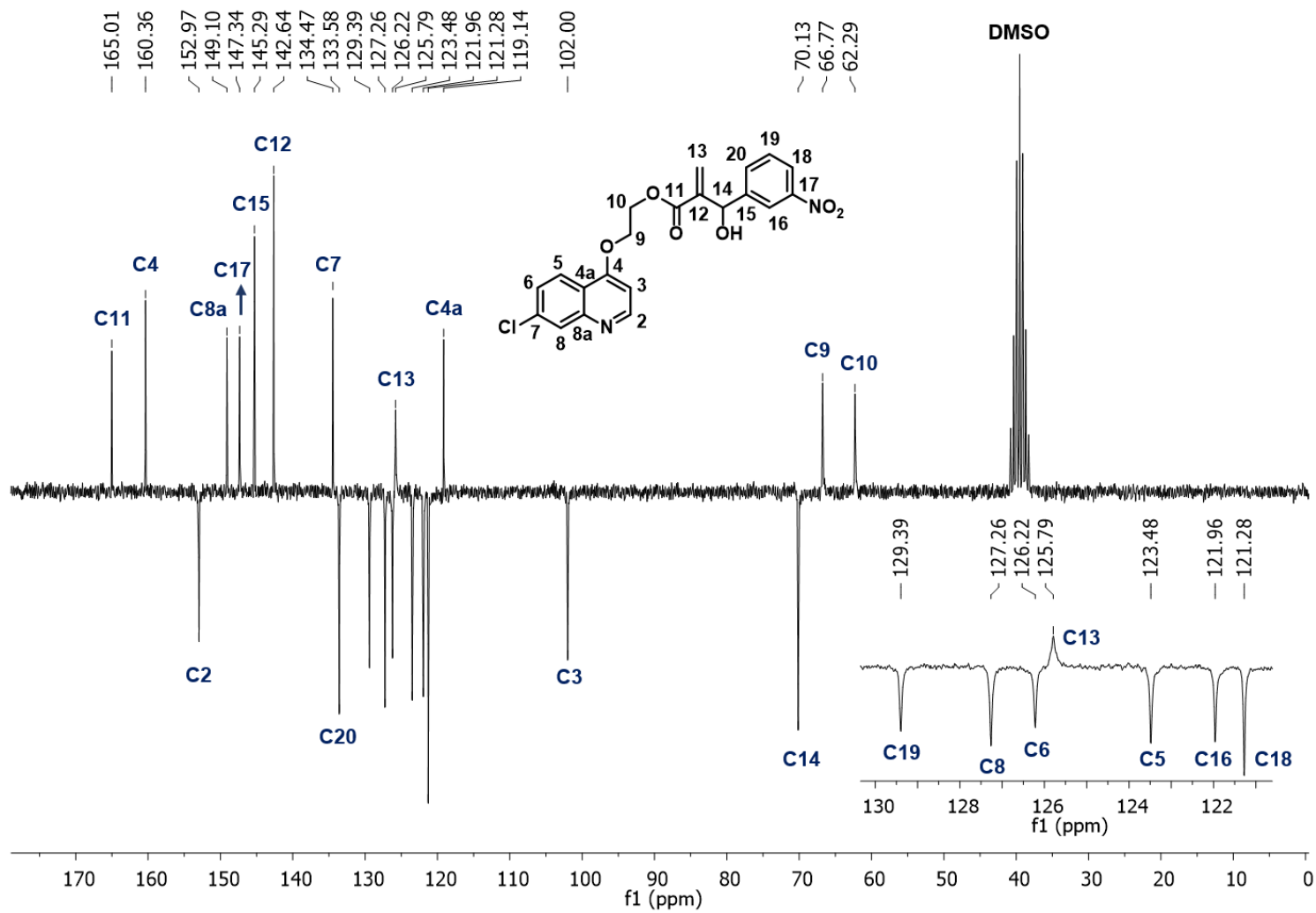


Figura 71. Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do composto **4c** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

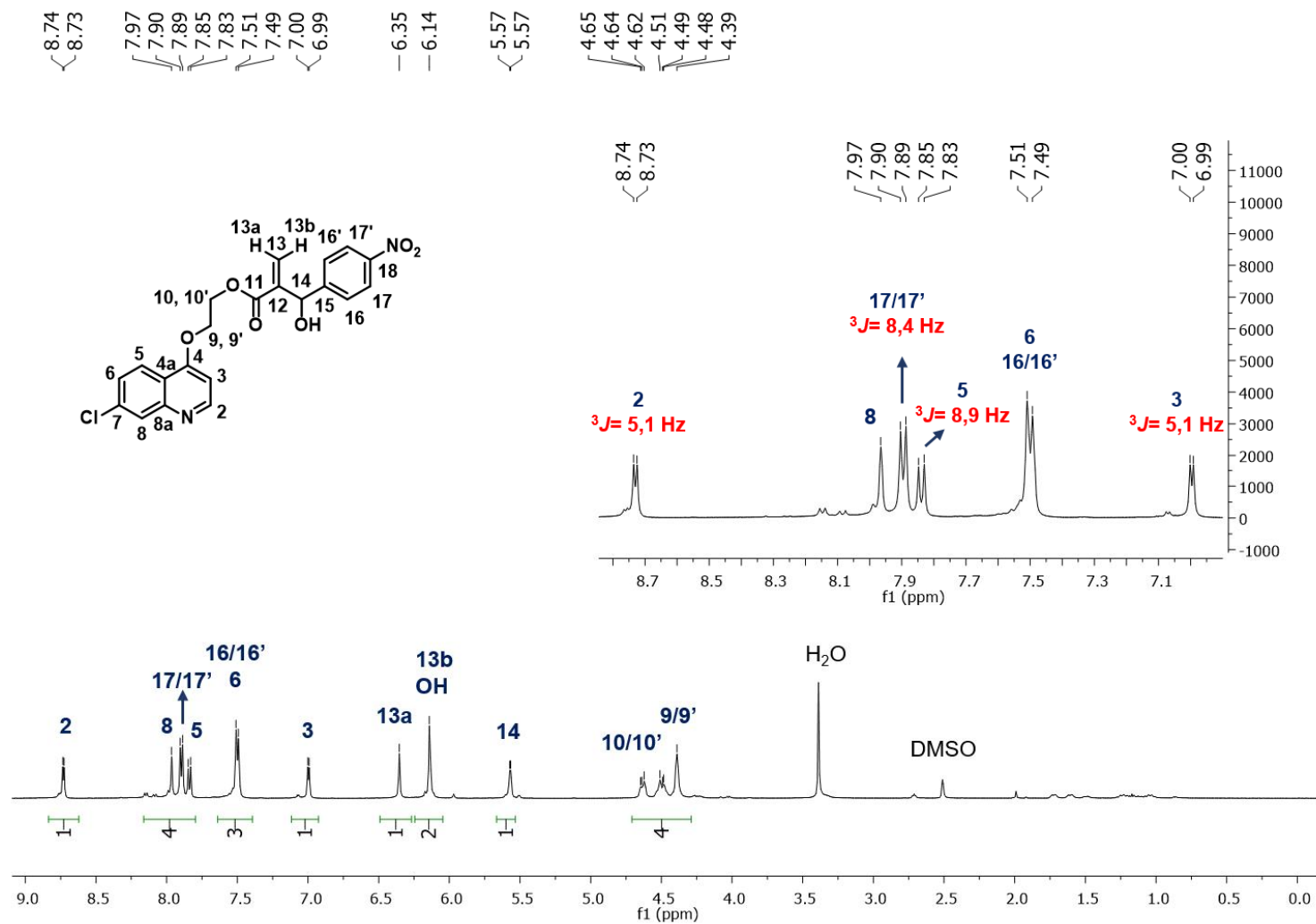


Figura 72. Espectro de COSY  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  do composto **4c** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

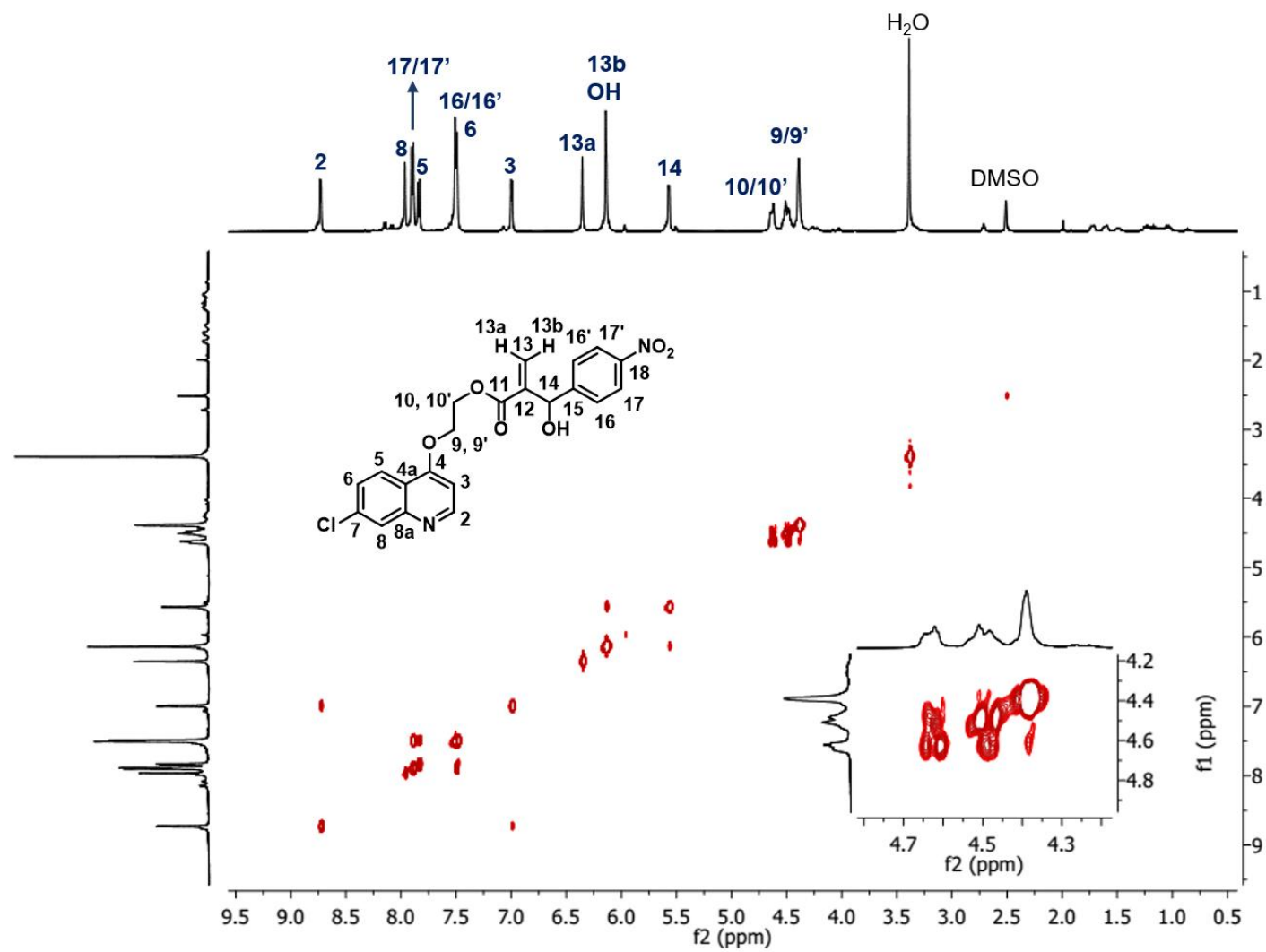


Figura 73. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$ -APT do composto **4c** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

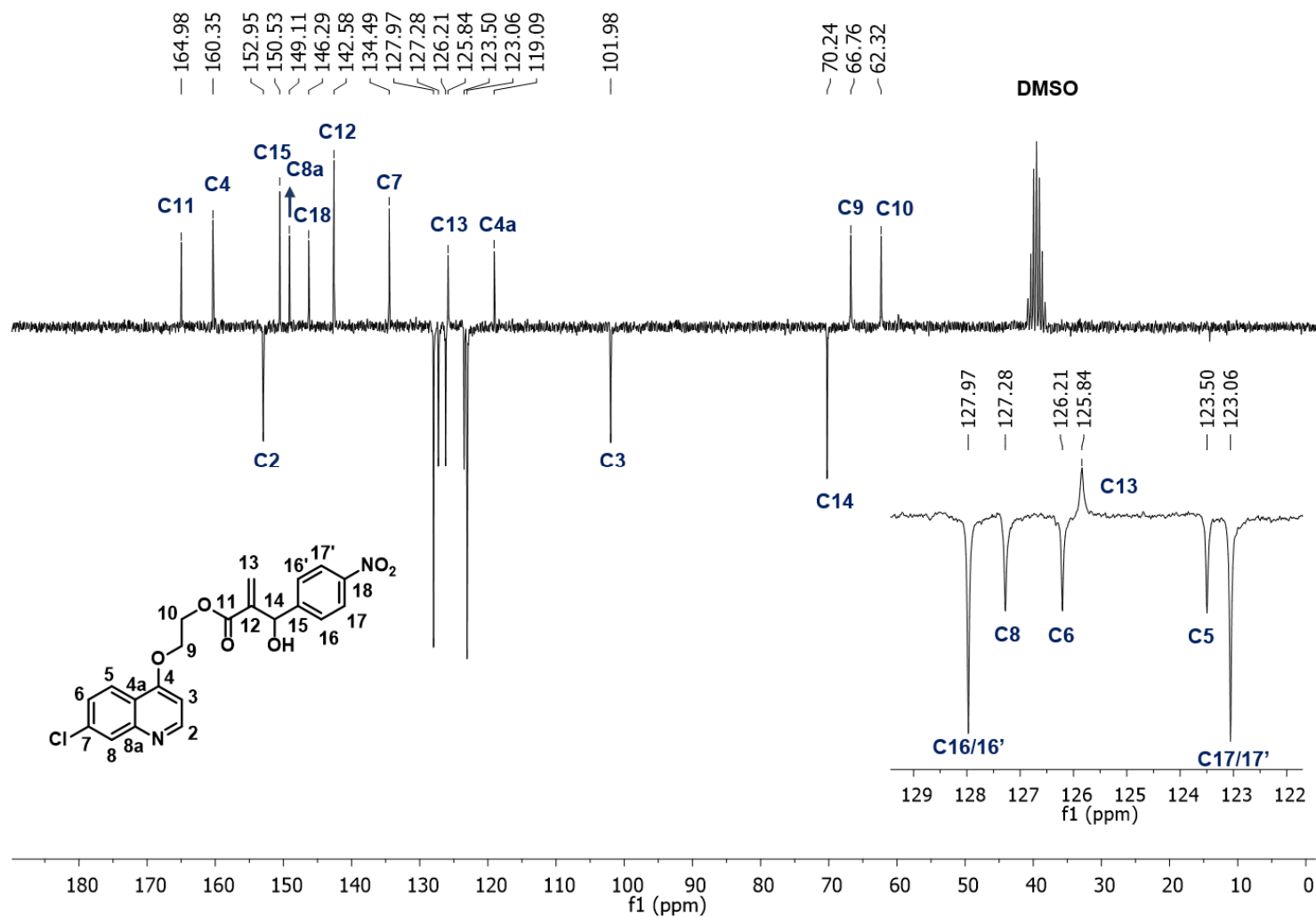




Figura 74. Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **4c** em  $\text{DMSO-}d_6$ .

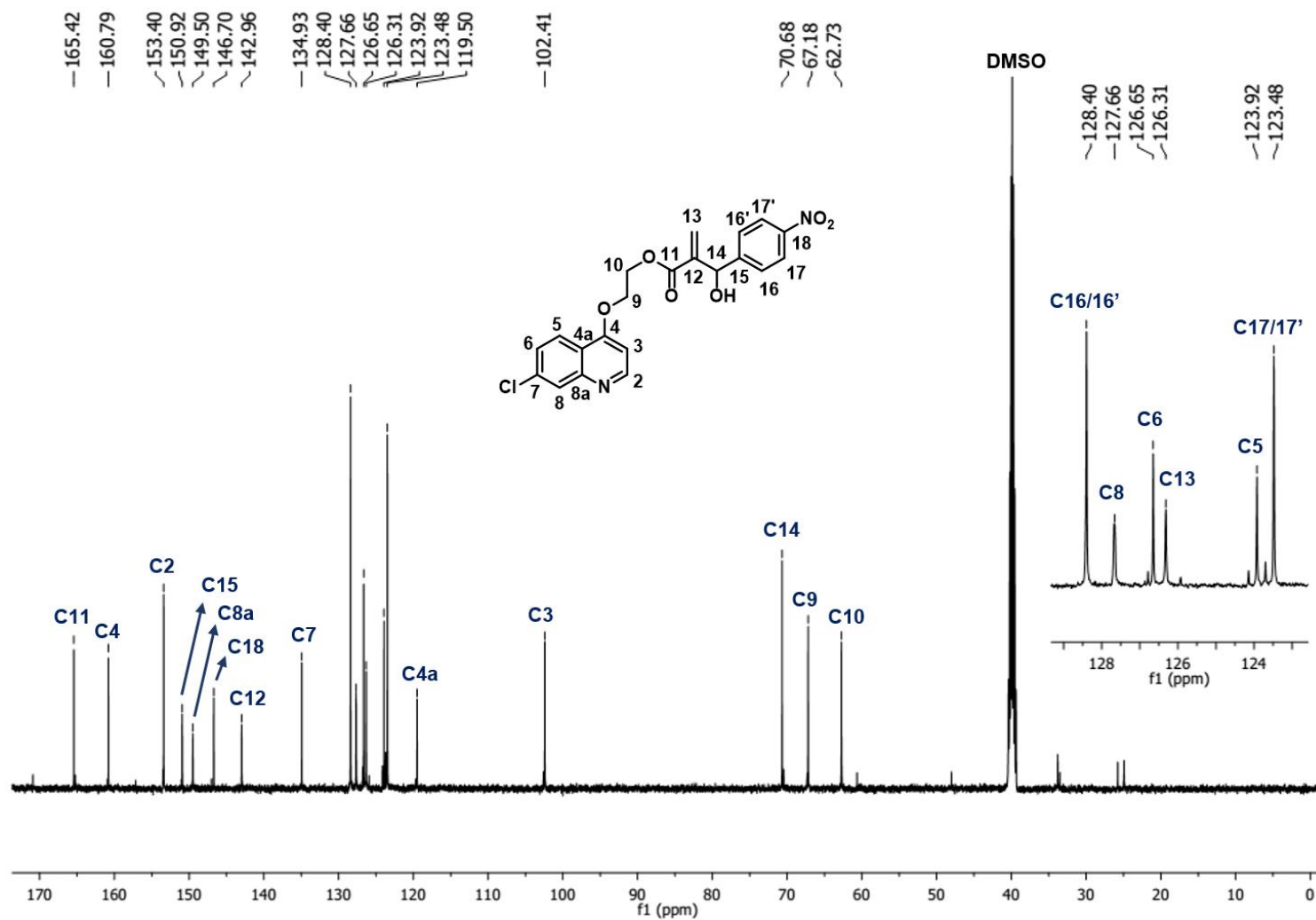


Figura 75. Espectro de DEPTQ do composto **4c** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

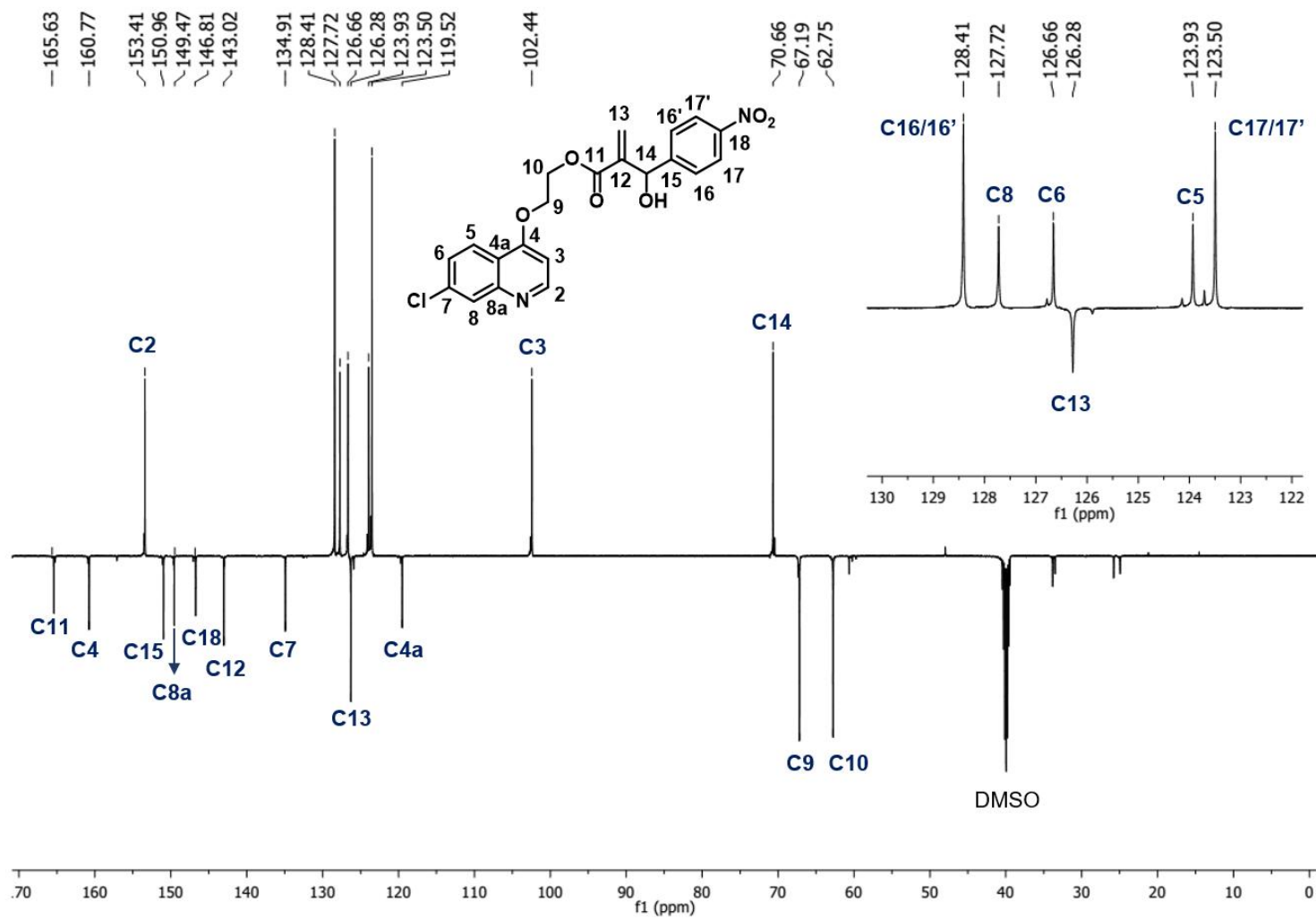


Figura 76. Espectro de HSQC-DEPT do composto **4c** em DMSO-*d*<sub>6</sub>.

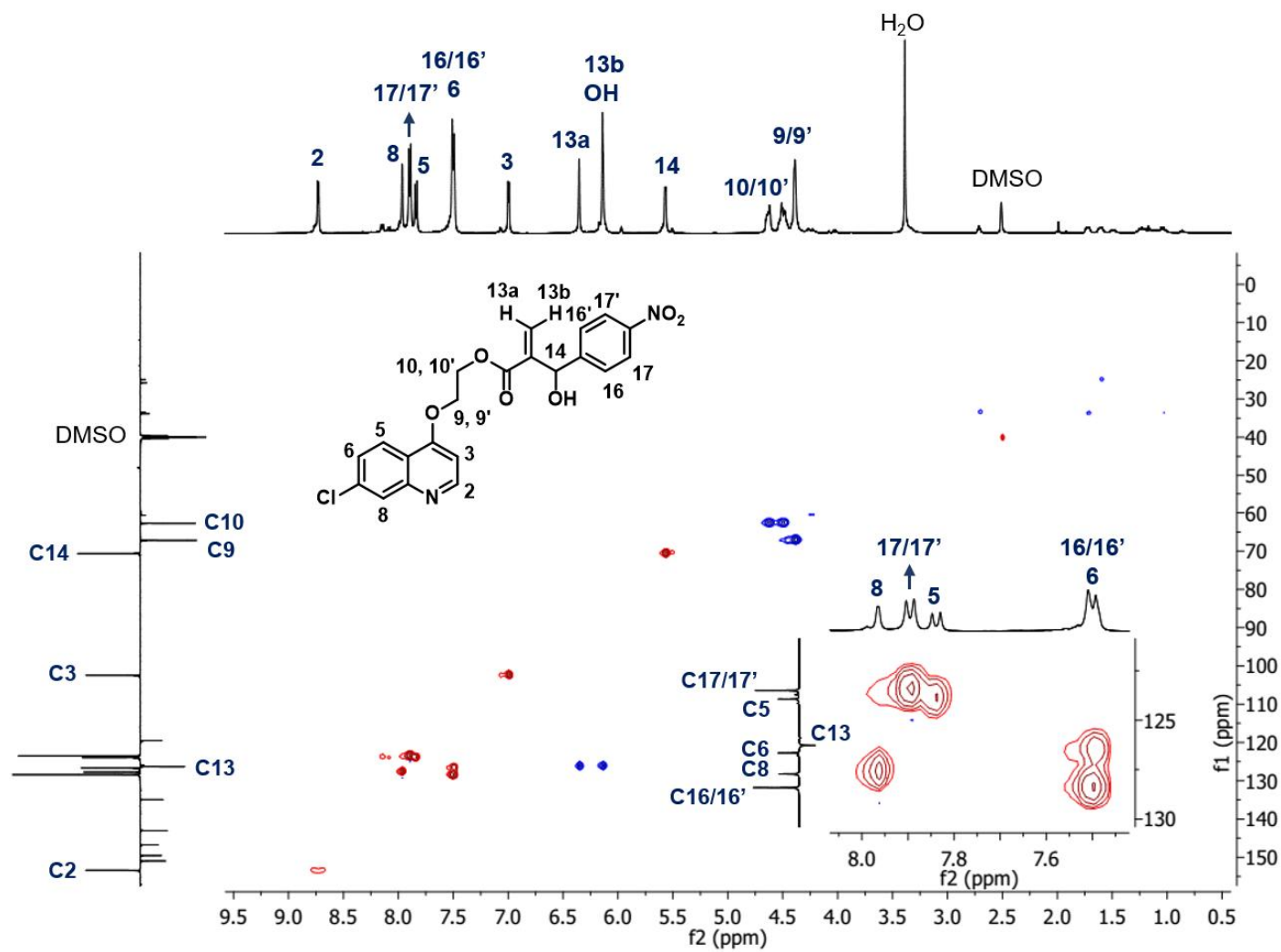
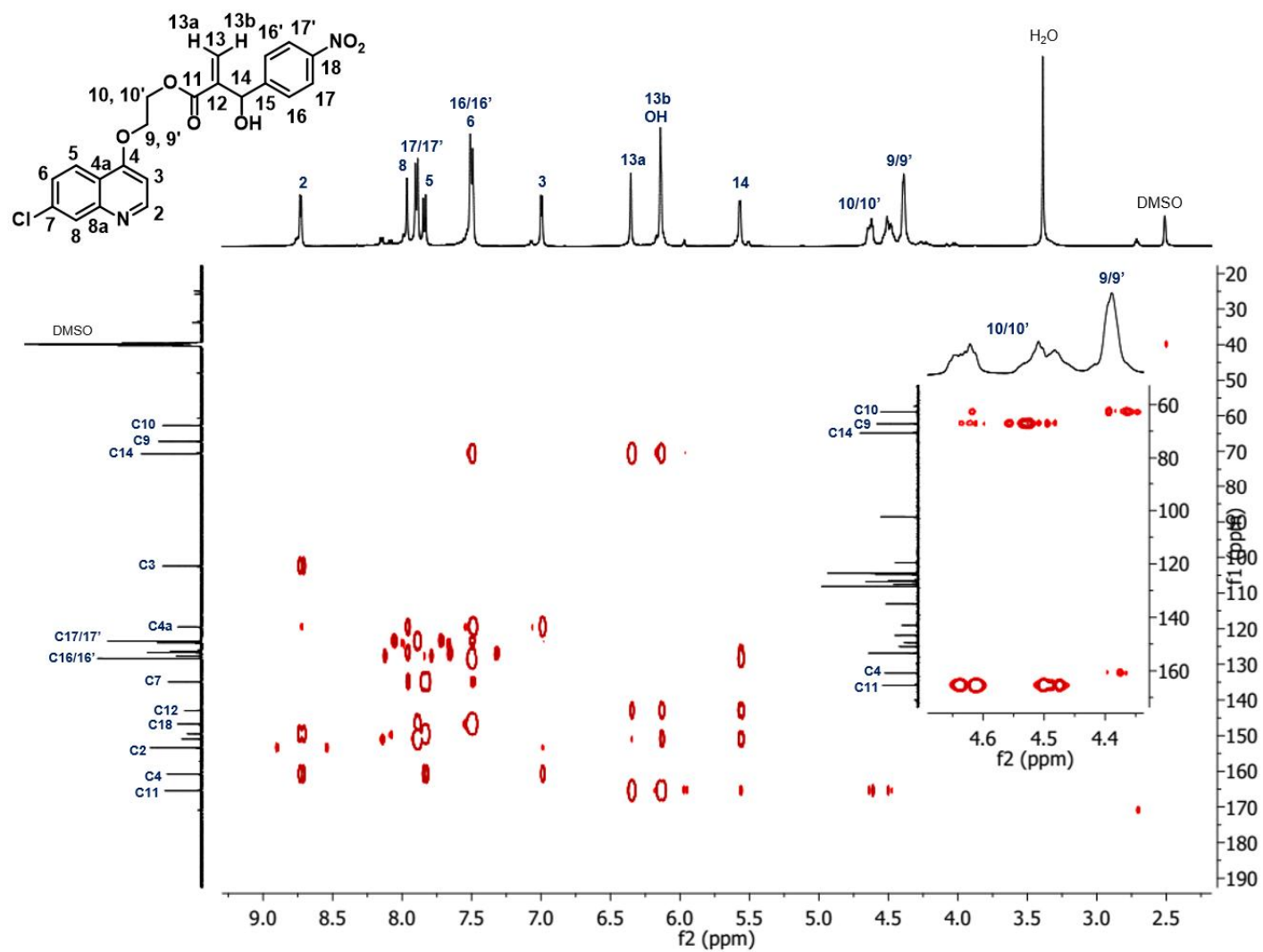


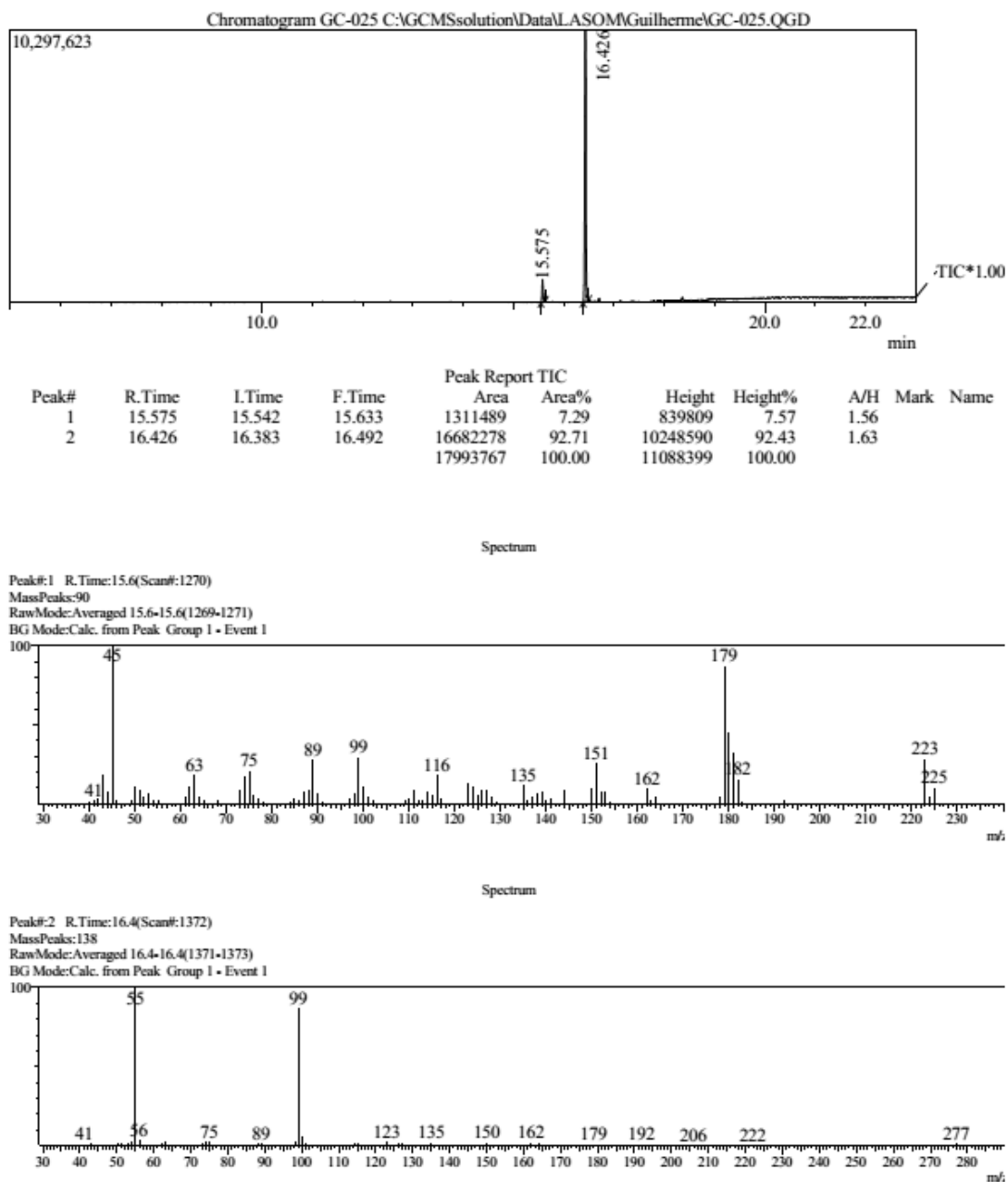
Figura 77. Espectro de HMBC do composto 4c em DMSO-d6.



## **ANEXO 2**

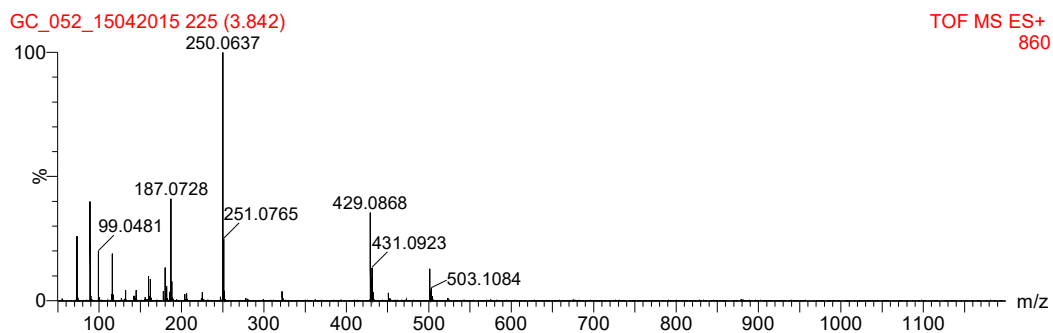
---

Espectrometria de Massas



**Figura 78.** Monitoramento da conversão por CG-EM. São obtidos 92% de conversão de  $2 M^+(223)$  em  $3 M^+(277)$  (Tabela 2, entrada 3)

## Espectro de íons totais

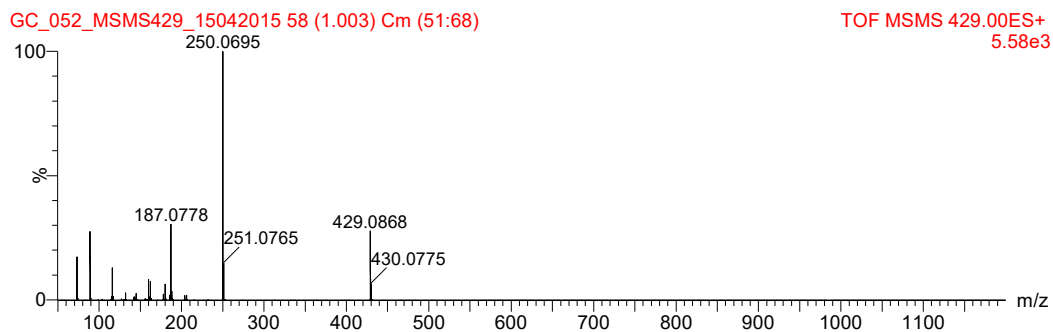


## MSMS 429

## Energia de fragmentação

Trap: 6eV

Transfer: 6eV

**Figura 79.** Espectro de massas de alta resolução do composto **4c**.

## **ANEXO 3**

---

Difração de Raios-X



**Tabela 13.** Constantes de cela e determinação estrutural de **3**, **4a** e **4b**.

|   |       | <b>3</b>  | <b>4a</b>   | <b>4b</b>   |
|---|-------|---|---|---|
| Fórmula mínima  |       | C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>3</sub> | C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> ClN <sub>2</sub> O <sub>6</sub> | C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> ClNO <sub>3</sub> |
| Massa da fórmula mínima (g/mol)                           |       | 277.70  | 428.82  | 428.82  |
|   |       | 0,25 x 0,14 x 0,05                                | 0,31x 0,11 x  | 0,33 x 0,20 x                                     |
| Dimensões do cristal (mm <sup>3</sup> )                   |       |   | 0,07  | 0,14  |
| Sistema cristalino  |       | Triclínico  | Triclínico  | Triclínico  |
| Grupo espacial  |       | P-1   | P-1   | P-1   |
| Z / Z'  |       | 2/1   | 2/1   | 2/1   |
| Temperatura (K)   |       | 150(2)  | 296(2)  | 296(2)  |
| Dimensões da cela unitária                                | a (Å) | 4.4871(9)   | 7.433(3)  | 8.4890(14)  |
|   | b (Å) | 12.104(2)   | 10.522(5)   | 10.9597(17)                                       |
|   | c (Å) | 12.534(2)   | 13.480(6)   | 11.0203(18)                                       |
|   | α (°) | 69.902(7)   | 111.84(2)   | 80.513(6)   |
|   | β (°) | 83.051(5)   | 91.28(3)  | 76.869(6)   |
|   | γ (°) | 88.605(6)   | 95.66(3)  | 83.208(6)   |
| Volume da cela unitária (Å <sup>3</sup> )                 |       | 634.5(2)  | 971.8(7)  | 981.3(3)  |
| Densidade calculada (g/cm <sup>3</sup> )                  |       | 1,454   | 1,465   | 1,451   |
| Coeficiente de absorção μ (mm <sup>-1</sup> )             |       | 0,304   | 0,240   | 0,237   |
| Intervalo em θ (°)  |       | 1,74 – 26,02                                      | 2,10 – 25,38  | 1,89 – 25,36                                      |
| Intervalo dos índices                                     | h     | -5 a 5  | -8 a 8  | -9 a 10   |
|   | k     | -14 a 14  | -12 a 12  | -13 a 13  |
|   | l     | -14 a 15  | -16 a 16  | -12 a 13  |
| Reflexões coletadas                                       |       | 6090  | 8308  | 8631  |
| Reflexões independentes                                   |       | 2389  | 3463  | 3525  |
| Índice de simetria (R <sub>int</sub> )                    |       | 0,0768  | 0,0707  | 0,0513  |
| Completeza para θ <sub>máx</sub> (%)                      |       | 95,4  | 97,1  | 97,6  |
| F <sub>000</sub>  |       | 288   | 444   | 444   |
| Parâmetros refinados                                      |       | 172   | 271   | 271   |
| Qualidade do ajuste sobre F <sup>2</sup>                  |       | 0,912   | 1,030   | 1,048   |
| Índice residual para I > 2σ(I) (R <sub>1</sub> )          |       | 0,738   | 0,0836  | 0,0663  |
| Índice residual para todos os dados (wR <sub>2</sub> )    |       | 0,2434  | 0,2673  | 0,2256  |
| Δρ <sub>máx</sub> / Δρ <sub>mín</sub> (e/Å <sup>3</sup> ) |       | 0,633/ -0,700                                     | 0,472/ -0,336   | 0,586/ -0,269                                     |
| N° de depósito do CCDC                                    |       | 1419895   | 1419896   | 1419894   |