

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÂNICA

“Síntese e Avaliação Tuberculostática de Derivados
da 4,7-Dicloroquinolina”

Karla Ceodaro Pais

Orientadores:

Prof. Dr. Carlos Roland Kaiser (IQ/UFRJ)

Dr. Marcus Vinícius Nora de Souza (Far Manguinhos/FIOCRUZ)

Rio de Janeiro

Março, 2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

“SÍNTESE E AVALIAÇÃO TUBERCULOSTÁTICA DE DERIVADOS
DA 4,7-DICLOROQUINOLINA”

Karla Ceodaro Pais

Orientadores:

Prof. Dr. Carlos Roland Kaiser (IQ/UFRJ)

Dr. Marcus Vinícius Nora de Souza (Far Manguinhos/FIOCRUZ)

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química Orgânica, Instituto de Química, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências (Química Orgânica).

Rio de Janeiro

Março, 2008

“SÍNTESE E AVALIAÇÃO TUBERCULOSTÁTICA DE DERIVADOS
DA 4,7-DICLOROQUINOLINA”

Karla Ceodaro Pais

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Química Orgânica, Instituto de Química, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Ciências (Química Orgânica), orientada pelo Prof. Dr. Carlos Roland Kaiser (IQ/UFRJ) e pelo Dr. Marcus Vinícius Nora de Souza (Far Manguinhos/FIOCRUZ).

Aprovada por

Carlos Roland Kaiser-IQ/UFRJ (Presidente/Orientador)

Marcus Vinicius Nora de Souza-FIOCRUZ (Orientador)

Ernani Abicht Basso-DQ/UEM (Membro)

Flavia Martins da Silva-IQ/UFRJ (Membro)

Magaly Girão Albuquerque-IQ/UFRJ (Membro)

Este trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Síntese Orgânica de Far Manguinhos/ Fiocruz sob a orientação do Professor Dr. Carlos Roland Kaiser e do Dr. Marcus Vinícius Nora de Souza.

FICHA CATALOGRÁFICA

Pais, Karla Ceodaro

Síntese e Avaliação Tuberculostática de Derivados da 4,7-Dicloroquinolina /

Karla Ceodaro Pais. - Rio de Janeiro: UFRJ/ IQ, 2008.

iii, 176f.: il.

Orientadores: Marcus Vinícius Nora de Souza e Carlos Roland Kaiser

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ IQ/ Programa de Pós-graduação em Química Orgânica, 2008.

Referências Bibliográficas: f. 103-108.

1. *Micobacterium tuberculosis*. 2. Quinolina. I. De Souza, Marcus Vinícius Nora; Kaiser, Carlos Roland. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Instituto de Química, Pós-graduação em Química Orgânica. III. Título.

AGRADECIMENTOS

A Deus

Ao Dr. Marcus Vinícius Nora de Souza pela orientação, amizade e sobre tudo pelo constante apoio e incentivo sem os quais seria muito difícil a realização deste trabalho.

Ao professor Dr. Carlos Roland Kaiser pela orientação, apoio e dedicação na realização deste trabalho.

Ao Dr. Ivan Neves Junior e Dra. Maria Cristina S. Lourenço pela realização dos ensaios da atividade antimicrobiana.

A todo corpo docente do Departamento de Química Orgânica da UFRJ pelos ensinamentos proporcionados durante o mestrado.

À Far Manguinhos por fornecer suporte técnico e financeiro para execução deste trabalho.

A CAPES pela bolsa concedida e financiamento à pesquisa.

A Dona Bruna Minardi, secretária do Departamento de Síntese Orgânica de Far Manguinhos por estar sempre disposta a ajudar a todos, sem distinção.

A Msc. Mônica Peralta pela amizade, apoio e incentivo na elaboração deste trabalho.

Aos amigos de Far Manguinhos: Thatyanna Alves, Jorge Costa, Silvio Duarte, Renato Carvalho, Maria Augusta, Claudia, Wilson, Pedro, Elisa, Aline e Marcelle pelas discussões científicas, convivência agradável, e pelos momentos de descontração durante a execução deste trabalho.

Ao meu irmão Marcos Ceodaro Pais pelo carinho, amizade, incentivo e por estar ao meu lado em todos os momentos.

Ao meu noivo Victor de Oliveira Rodrigues pelo carinho, apoio e incentivo e por muitas vezes acreditar mais em mim do que eu mesma.

Ao meu pai Francisco Pais e à minha mãe, Sandra Ceodaro, pela vida e por tudo o que fizeram e fazem pelos seus filhos e netos, a minha eterna gratidão.

Ao meu filho, Daniel que é a minha luz e inspiração para cada dia.

Índice

Lista de Abreviaturas	i
Resumo	ii
Abstract	iii
1.INTRODUÇÃO	1
1.1. A Tuberculose	1
1.2. Estatísticas sobre a Tuberculose	3
1.3. História dos Fármacos no Combate à Tuberculose	5
1.4. Tratamento Clássico no Combate à Tuberculose	7
1.5. Tuberculose Multi-resistente	7
1.6. Importância do Desenvolvimento de Novos Fármacos Anti-TB no Século XXI	9
1.7. Desenvolvimento de Fármacos No Combate à Tuberculose	10
1.8. Fármacos Promissores no Combate à Tuberculose	10
1.9. Produtos Naturais	12
1.9.1. Micotiol	14
1.9.2. Diporteína B	14
1.9.3. Tiolactomicina	14
1.9.4. (+)-Calanolida A	15
1.9.4.1. (+)-Calanolida A e sua atividade contra a bactéria <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	16
2. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS	18
2.1. Objetivos	18
2.2. Justificativas	18
3. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
3.1. Síntese e Caracterização	23
3.1.1. Síntese e caracterização das quinolinas <u>2-13</u>	23
3.1.2. Síntese e caracterização das quinolinas <u>14-19</u>	28
3.1.3. Síntese e caracterização das quinolinas <u>20-23</u>	32
3.1.4. Síntese e caracterização das quinolinas <u>24-26</u>	37
3.1.5. Síntese e caracterização das quinolinas <u>27-30</u>	41
3.1.6. Síntese e caracterização das quinolinas <u>31-33</u>	46
3.1.7. Síntese e caracterização das quinolinas <u>34</u>	50

3.1.8. Síntese e caracterização das quinolinas <u>35</u>	54
3.2. Avaliação Antimicrobiana	57
4. EXPERIMENTAL	62
4.1. Materiais e Equipamentos	62
4.2. Metodologia Síntética.	63
4.2.1. Síntese da 2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etanol <u>2</u>	63
4.2.2. Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(2-cloroetil)quinolin-4-amina <u>3</u>	64
4.2.3. Síntese da <i>N</i> -(2-azidoetil)-7-cloroquinolin-4-amina <u>4</u>	65
4.2.4. Síntese da 2-({2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etil}amino)etanol <u>5</u>	67
4.2.5. Síntese da <i>N</i> -benzil- <i>N'</i> -(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina <u>6</u>	68
4.2.6. Síntese das quinolinas <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)- <i>N'</i> -ciclohexiletano-1,2-diamina <u>7</u> , <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)- <i>N'</i> -isopropiletano-1,2-diamina <u>8</u> , <i>N</i> -butil- <i>N'</i> -(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina <u>9</u> , <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)- <i>N'</i> -propiletano-1,2-diamina <u>10</u> e <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)- <i>N'</i> -metiletano-1,2-diamina <u>11</u>	69
4.2.7. Síntese da 4-metilbenzenosulfonato de 2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etila <u>12</u>	71
4.2.8. Síntese da 3-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]propanonitrila <u>13</u>	74
4.2.9. Síntese dos compostos <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina <u>14</u> , <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)propano-1,3-diamina <u>15</u> , <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)butano-1,4-diamina <u>16</u> , <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)hexano-1,6-diamina <u>17</u> , <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)octano-1,8-diamina <u>18</u> e <i>N</i> -(7-cloroquinolin-4-il)decano-1,10-diamina <u>19</u>	75
4.2.10. Síntese dos compostos (2 <i>R</i>)-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]-1-butanol <u>20</u> , 2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]-1-butanol <u>21</u> e (2 <i>S</i>)-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]-1-butanol <u>22</u>	81
4.2.11. Síntese da 3-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]propanol-1 <u>23</u>	85
4.2.12. Síntese da <i>N</i> -(2-cloroetil)quinolin-4-amina <u>24</u>	86
4.2.13. Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -[1-(clorometil)propil]quinolin-4-amina <u>25</u>	87
4.2.14. Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -(3-cloropropil)quinolin-4-amina <u>26</u>	88
4.2.15. Síntese dos compostos 7-cloro- <i>N</i> -propilquinolin-4-amina <u>27</u> e <i>N</i> -butil-7-cloroquinolin-4-amina <u>28</u>	89
4.2.16. Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -metilquinolin-4-amina <u>29</u>	91

4.2.17. Síntese da 7-cloro- <i>N</i> -isopropilquinolin-4-amina <u>30</u>	92
4.2.18. Síntese da 2-(quinolin-4-ilamino)etanol <u>31</u>	93
4.2.19. Síntese da <i>N</i> -butilquinolin-4-amina <u>32</u>	94
4.2.20. Síntese da quinolin-4-amina <u>33</u>	95
4.2.21. Síntese da 4-azido-7-cloroquinolina <u>34</u>	96
4.2.22. Síntese da 7-cloroquinolin-4-amina <u>35</u>	97
4.3. Avaliação antimicrobiana	98
5. CONCLUSÃO	100
6. PERSPECTIVAS	102
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	103
8. ANEXOS	109

Lista de Abreviaturas e Convenções

δ	deslocamento químico
1D	uma dimensão
Bn	grupo benzila
CCF	cromatografia em camada fina
CG/EM	cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa
COSY	“Correlated Spectroscopy”
cat.	catalisador
DMSO	dimetilsulfóxido
DMF	<i>N, N</i> -dimetilformamida
d	duplete
dd	duplo duplete
EM/ESI	espectrometria de massa por eletronspray
eq.	equivalente
Et	grupo etila
I.V.	espectroscopia de infravermelho
<i>i</i> -Pr	grupo isopropila
<i>J</i>	constante de acoplamento
MABA	“Microplate Alamar Blue Assay”
Me	grupo metila
MeOH	metanol
MIC	“minimum inhibitory concentration”
m	multiplete
<i>m/z</i>	relação massa/carga
Ph	grupo fenila
p.f.	ponto de fusão
ppm	partes por milhão
q	quarteto
RMN ¹³ C	ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	ressonância magnética nuclear de hidrogênio
s	singleto
TB	tuberculose
TMS	tetrametilsilano
Ts	grupo tosila
t	tripleto
t.a.	temperatura ambiente

Algumas abreviaturas e convenções estão definidas no próprio texto

Resumo

Este trabalho descreve a síntese de 35 substâncias, a partir da 4,7-dicloroquinolina, sendo dessas, 13 ainda não descritas na literatura (**4**, **6**, **9**, **10**, **12**, **18-22**, **24** e **25**). Todas as substâncias sintetizadas foram devidamente purificadas e caracterizadas por dados espectroscópicos, sendo submetidas a avaliação farmacológica frente ao *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv.

A partir da 4,7-dicloroquinolina **1** foram preparados compostos, através da substituição do cloro em C-4 por (R), sendo R = NHCH₂CH₂OH **2**; NHCH₂CH₂NH₂ **14**; NH(CH₂)₃NH₂ **15**; NH(CH₂)₄NH₂ **16**; NH(CH₂)₆NH₂ **17**; NH(CH₂)₈NH₂ **18**; NH(CH₂)₁₀NH₂ **19**; (R)NHCH(Et)CH₂OH **20**; NHCH(Et)CH₂OH **21**; (S)NHCH(Et)CH₂OH **22**; NH(CH₂)₃OH **23**; NH*n*-Pr **27**; NH*n*-Bu **28**; NHMe **29**; NH*i*-Pr **30**; N₃ **34**; NH₂ **35**.

A partir da 7-cloro-4-(2-hidroxietilamino)quinolina **2** foram preparados compostos, através da substituição da hidroxila por (R), sendo R = Cl **3**; Ts **12**; CN **13**.

A partir da 7-cloro-4-(2-cloroetilamino)quinolina **3** foram preparados compostos, através da substituição do cloro da porção alifática por (R), sendo R = N₃ **4**; NHCH₂CH₂OH **5**; NHBn **6**; NHCiclohexil **7**; NH*i*-Pr **8**; NH*n*-Bu **9**; NH*n*-Pr **10**; NHMe **11**.

A avaliação antimicrobiana dos derivados quinolínicos **1-35** frente ao *M. tuberculosis* revelou que os compostos **3**, **4**, **6**, **7**, **10**, **17-19**, **25-30** e **32** foram ativos, com concentração mínima inibitória (MIC) compreendidos entre 3,12-100,0 µg/mL. As substâncias que apresentaram melhor atividade biológica foram os derivados **18** e **19**, com MIC de 6,25 e 3,12 µg/mL respectivamente, resultados estes, comparados ao fármaco etambutol que é utilizado no tratamento da tuberculose.

Abstract

This work describes the synthesis of 35 substances derived from the 4,7-dichloroquinoline, among them, 13 are unknown (**4**, **6**, **9**, **10**, **12**, **18-22**, **24** and **25**). All synthesized substances were purified and characterized by spectroscopic methods, having their pharmacological evaluation screened against *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv.

From 4,7-dichloroquinoline **1** compounds were prepared by chlorine substitution in C-4 for (R), being R = NHCH₂CH₂OH **2**; NHCH₂CH₂NH₂ **14**; NH(CH₂)₃NH₂ **15**; NH(CH₂)₄NH₂ **16**; NH(CH₂)₆NH₂ **17**; NH(CH₂)₈NH₂ **18**; NH(CH₂)₁₀NH₂ **19**; (R)NHCH(Et)CH₂OH **20**; NHCH(Et)CH₂OH **21**; (S)NHCH(Et)CH₂OH **22**; NH(CH₂)₃OH **23**; NH_{*n*}-Pr **27**; NH_{*n*}-Bu **28**; NHMe **29**; NH_{*i*}-Pr **30**; N₃ **34**; NH₂ **35**.

From 7-chloro-4-(2-hydroxyethylamine)quinoline **2** compounds were prepared by hydroxyl group substitution for (R), being R = Cl **3**; Ts **12**; CN **13**.

From 7-chloro-4-(2-chloroethylamine)quinoline **3** compounds were prepared by chlorine substitution in aliphatic portion for (R), being R = N₃ **4**; NHCH₂CH₂OH **5**; NHBn **6**; NHCiclohexil **7**; NH_{*i*}-Pr **8**; NH_{*n*}-Bu **9**; NH_{*n*}-Pr **10**; NHMe **11**.

The antimicrobial evaluation of derivatives **1-35** against *M. Tuberculosis* showed that compounds **3**, **4**, **6**, **7**, **10**, **17-19**, **25-30** and **32** were active, with their minimum inhibitory concentration (MIC) between 3.12-100 µg/mL. Compounds with better biological activity were **18** and **19**, with MIC 6.25 and 3.12 µg/mL, respectively. These results are comparable to the tuberculosis drug etambutol.

1. INTRODUÇÃO

1.1. A Tuberculose

A tuberculose (TB) é uma doença contagiosa grave e muito antiga, com relatos desde a Grécia e a Roma antigas ou mesmo de que esta doença já era conhecida no antigo Egito, já que foram encontradas lesões da tuberculose em múmias (MUNCH, 2003; KAUFMANN, 2003; FIOCRUZ, 2006) No entanto, somente em 1882, o microorganismo responsável pela doença, *Mycobacterium tuberculosis* (Figura 1a), foi isolado pelo cientista alemão Robert Koch (Figura 1b) e recebendo por isso o nome de bacilo de Koch (BK), em sua homenagem (MUNCH, 2003; KAUFMANN, 2003; FIOCRUZ, 2006). A TB é transmitida basicamente pelo ar e pode atingir todos os órgãos do corpo, todavia, o bacilo de Koch se reproduz e se desenvolve rapidamente em áreas do corpo com muito oxigênio, sendo por isso o pulmão o principal órgão atingido pela tuberculose (UNICAMP, 2006; SMITH *et al.*, 2004).

Normalmente, os sintomas da tuberculose são tosses crônicas (o grande indicador da doença é a tosse durante mais de 21 dias), febre, suor noturno (que chega a molhar o lençol), dor no tórax, perda de peso lenta e progressiva. Pessoas que tem tuberculose não sentem fome, ficam anoréxicas (sem apetite) e com adinamia (sem disposição para nada) (SAUDE.SP, 2006; DE SOUZA, 2005).

Após um período de 15 dias de contaminação, os bacilos passam a se multiplicar facilmente nos pulmões, pois ainda não há proteção natural do organismo contra a doença. Se o sistema de defesa não conseguir destruir o bacilo, instala-se a tuberculose primária, caracterizada por pequenas lesões (nódulos) nos pulmões. Com o tempo e sem tratamento adequado, o avanço da doença começa a provocar sintomas mais graves. De pequenas lesões no pulmão, os bacilos infiltram-se nas chamadas cavernas tuberculosas, que costumam inflamar com frequência e sangrar. A tosse, nesse estágio não é seca, mas com pus e sangue (hemoptise) (UNICAMP, 2006; SMITH *et al.*, 2004).

As formas extra-pulmonares mais freqüentes da doença são a pleural (que ocorre por ruptura de pequenos focos subpleurais) com 45% de incidência, a linfática com 15% de incidência, a gênito-urinária com 16% de incidência, a miliar (disseminação por ruptura de lesão dentro de um vaso sanguíneo com disseminação dos bacilos por todo organismo) com 10% de incidência e a osteo-articular com 7% de incidência. As formas extras-pulmonares representam cerca de 18% do total de casos notificados (SAUDE.SP, 2006).

Os indivíduos mais susceptíveis à doença são idosos, crianças, profissionais de saúde, mineiros portadores de silicose, pessoas com problemas de alcoolismo e sub-nutrição, usuários de medicamentos como corticóides e portadores de outras doenças como diabetes, neoplasias (mais comumente os linfomas), AIDS e a sarcoidose (SAUDE.SP, 2006).

Os exames usados na tentativa do diagnóstico da tuberculose são a baciloscopia do escarro, a radiologia do tórax e o teste tuberculínico (PPD) (que evidencia o contato prévio com o bacilo) e a cultura do escarro ou outros líquidos (MUNCH, 2003; KAUFMANN, 2003; FIOCRUZ, 2006).

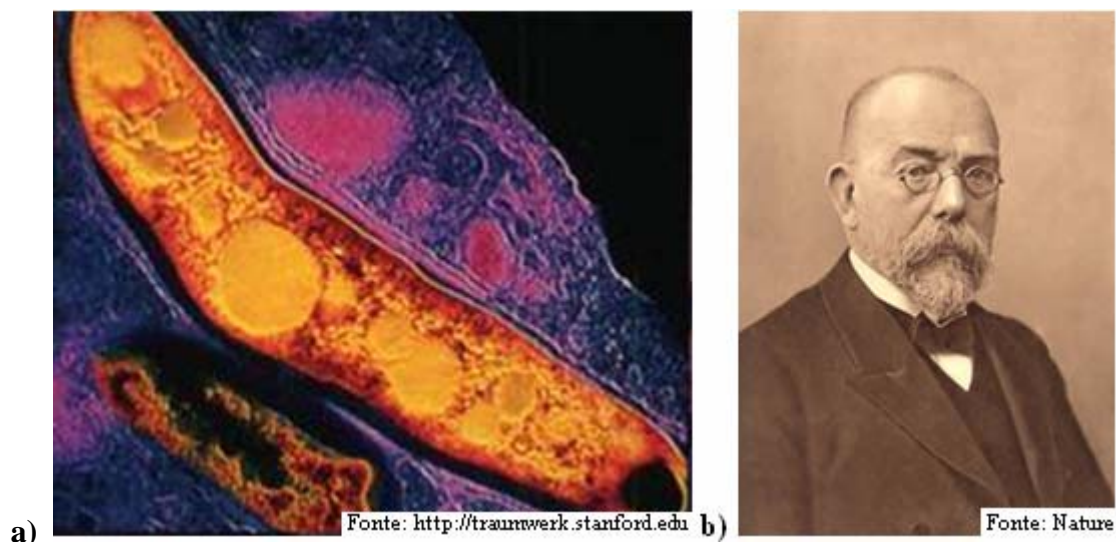


Figura 1: a) Imagem microscópica da *Mycobacterium tuberculosis*; b) Robert Koch.

1.2. Estatísticas sobre a Tuberculose

Atualmente, a tuberculose mata no mundo aproximadamente 3 milhões de pessoas por ano, mais que a AIDS, a malária e as doenças tropicais combinadas. A tuberculose continua sendo um grave problema de saúde pública, especialmente em países em desenvolvimento. Estima-se que cerca de 1,7 bilhões de indivíduos em todo o mundo estejam infectados pelo *M. tuberculosis*, o que corresponde a 30% da população mundial (SAUDE.SP, 2006; DE SOUZA, 2005; COKER, R. J., 2003) (Figura 2).

Com o surgimento, em 1981, da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS), vem-se observando, tanto em países desenvolvidos como nos países em desenvolvimento, um crescente número de casos notificados de tuberculose em pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). A associação HIV/TB constitui, nos dias atuais, um sério problema de saúde pública mundial, podendo levar ao aumento da morbidade e mortalidade pela tuberculose em muitos países. Estima-se que 30 milhões de pessoas no mundo poderão morrer dessa doença nos próximos dez anos (SAUDE.SP, 2006; DE SOUZA, 2005; COKER, R. J., 2003).

Nos países desenvolvidos, cerca de 40.000 mortes são devidas à tuberculose e mais de 400.000 casos novos são relatados a cada ano. Nesses países, a tuberculose é mais freqüente em pessoas idosas, minorias étnicas e imigrantes. Nos países em desenvolvimento estima-se que ocorreram cerca de 2,8 milhões de mortes por tuberculose e 7,5 milhões de casos novos, por ano, atingindo todos os grupos etários, com maior incidência nos indivíduos economicamente ativos (COKER, R. J., 2003).

No Brasil, de acordo com dados oficiais do Ministério da Saúde de 2005 sobre a tuberculose (Figura 3), ocorrem 120 mil a 130 mil novos casos de doentes por ano, sendo que 80 mil a 90 mil com notificação oficial; há a contaminação de mais de 1 milhão de pessoas a

cada ano pelo contato com os doentes; existem mais de 50 milhões de infectados e, portanto, passíveis de desenvolver a doença; ocorrem 6 mil mortes por ano (FUNASA, 2006).

Um outro dado importante em relação à tuberculose no Brasil é que o estado do Rio de Janeiro aparece com o maior número de casos a cada ano, cerca de 15 mil (FUNASA, 2006).

Incidência de tuberculose. Mundo, 2005

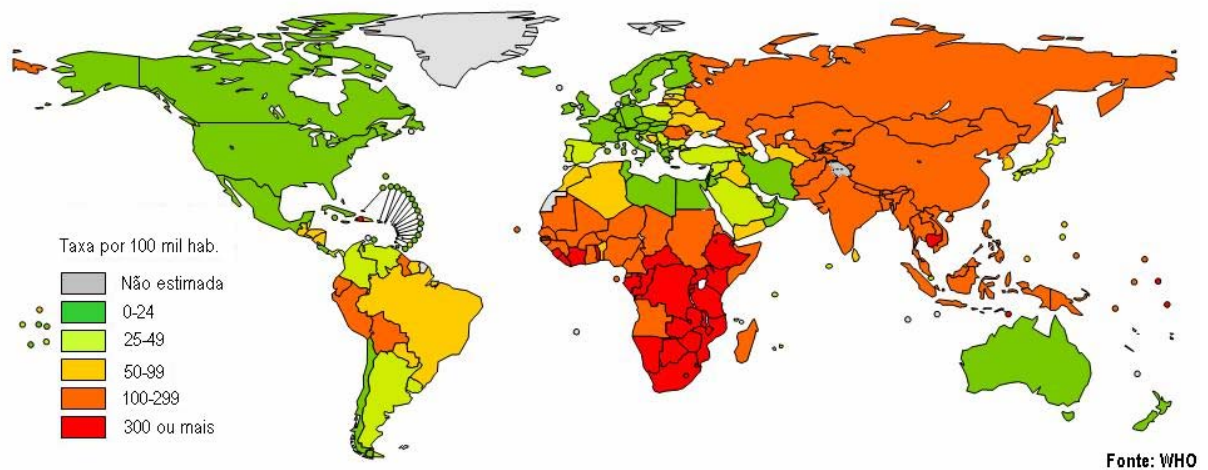


Figura 2. Incidência de Tuberculose no mundo – 2005.

Incidência de tuberculose. Brasil, 2004

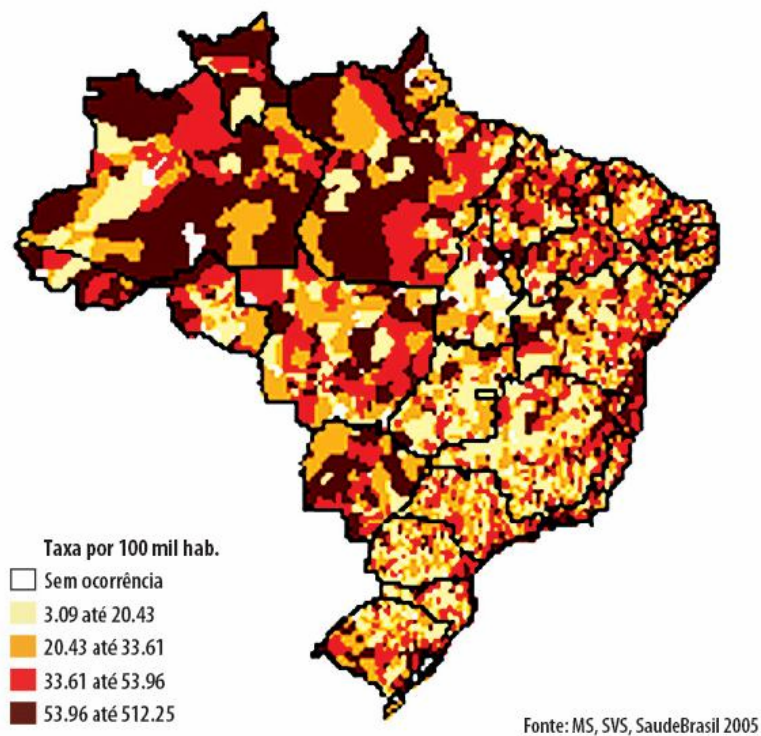


Figura 3. Incidência de Tuberculose no Brasil – 2004.

1.3. Histórico dos Fármacos no Combate à Tuberculose

A descoberta dos fármacos no combate à tuberculose pode ser associada ao primeiro antibiótico a que o homem teve acesso, a penicilina G (Figura 4a), descoberta “casual” em 1928 por Alexander Fleming (Figura 4b) numa cultura bacteriana contaminada pelo fungo *Penicillium*, sendo considerada um dos maiores acontecimentos científicos do século XX. No entanto, foram necessários 13 anos para aparecer no mercado a primeira forma injetável para uso terapêutico, em 1941. Apesar da penicilina ser um fármaco extremamente eficaz contra diversas doenças de origem bacteriana, este mostrou-se ineficaz contra a tuberculose. No decorrer do século XIX e até meados do século XX, a tuberculose era uma doença comum entre artistas e intelectuais, sendo relacionada a um estilo de vida boêmio, daí surgindo a denominação de "doença romântica" (MUNCH, 2003; KAUFMANN, 2003; FIOCRUZ, 2006).

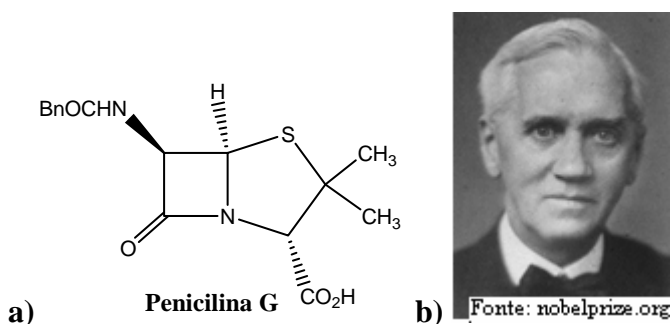


Figura 4. a) Estrutura da Penicilina G; b) Alexander Fleming.

Foram necessários quinze anos, após a importante descoberta de Fleming, para que Selman Waksman (Figura 5a) descobrisse, em 1944, a estreptomicina (SM) (Figura 5b), produzida também por um microorganismo, a bactéria *Streptomyces griseus*, que foi o primeiro antibiótico capaz de atuar de maneira eficaz no combate à tuberculose (USP, 2006).

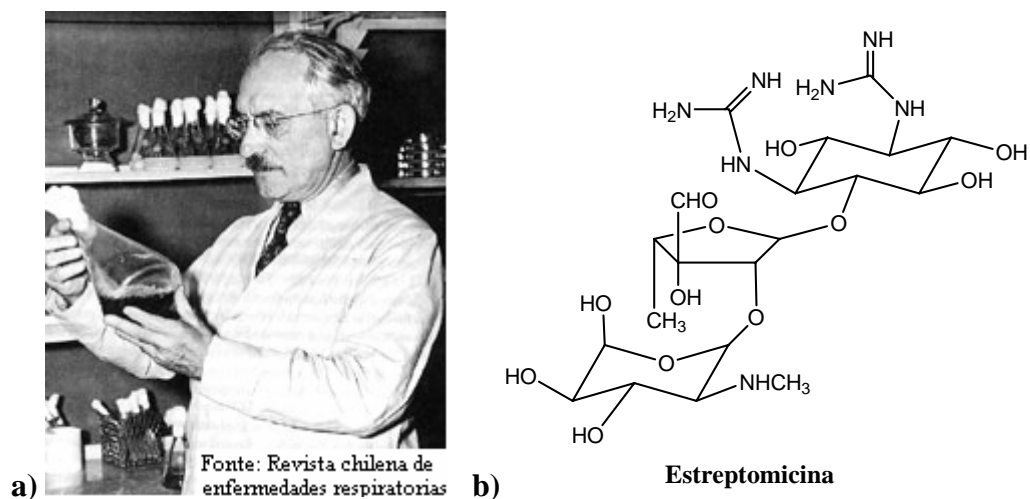


Figura 5. a) Selman Waksman; b) Estrutura da Estreptomicina.

Após a descoberta da SM, novos fármacos foram utilizados com sucesso no combate à tuberculose, destacando-se a isoniazida (INH), em 1952; a rifampicina (RMP), em 1965; o etambutol (EMB), sintetizado em 1960 e empregado a partir de 1968; e a pirazinamida (PZA), sintetizada em 1936 e empregada a partir de 1970 (FRIEDEN *et al.*, 2003) (Figura 6).

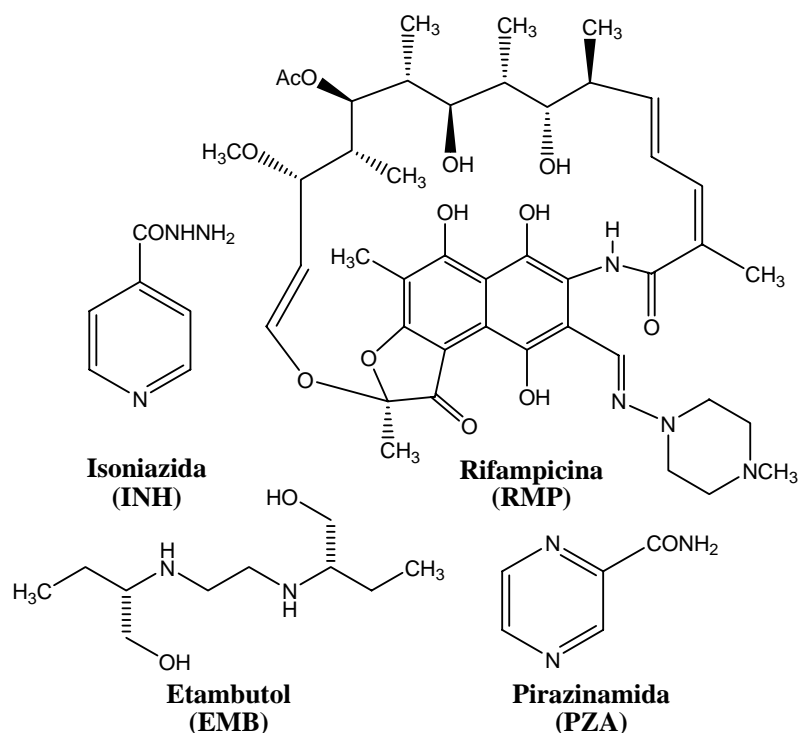


Figura 6. Fármacos comumente usados no combate à tuberculose.

1.4. Tratamento Clássico no Combate à Tuberculose

A prevenção usual é a vacina BCG, aplicada nos primeiros 30 dias de vida e capaz de proteger contra as formas mais graves da doença. No entanto, se houver a contaminação, o tratamento corrente utiliza uma combinação de isoniazida, rifampicina e pirazinamida (Tabela 1). Esses fármacos são considerados de primeira escolha e apresentam baixo custo, cerca de US\$10 a 20 para um período de seis meses de tratamento. Todos os três fármacos são utilizados na fase inicial do tratamento, que dura dois meses e é conhecida como fase intensiva. Após esse período, a isoniazida e a rifampicina continuam sendo administradas durante os quatro meses seguintes que constituem a fase de continuação (FRIEDEN *et al.*, 2003).

Tabela 1. Tratamento indicado nos casos novos de TB, infectados ou não pelo HIV.

Fases do tratamento	Fármacos	Doses (mg/Kg/dia)	Dose máxima (mg)
1ª fase – 2 meses	INH	10	400
	RMP	10	600
	PZA	35	2000
2ª fase – 4 meses	INH	10	400
	RMP	10	600

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Controle da Tuberculose: uma integração ensino serviço. 5ª ed., Rio de Janeiro: CRPHF-MS/NUTES-UFRJ; 2002.

1.5. Tuberculose Multiresistente

Um grande problema na utilização dos fármacos de primeira escolha é a baixa adesão ao tratamento pelo paciente, devido à longa duração do mesmo, à falta de informação e acompanhamento e aos diversos efeitos colaterais tais como náuseas, vômitos, asma, alterações visuais e cegueira. Assim, devido ao abandono do tratamento pelo paciente tem-se o desenvolvimento de bactérias multiresistentes a esses fármacos, tornando o tratamento ineficaz. Neste caso, uma segunda linha de medicamentos (amicacina, canamicina, capreomicina, ciprofloxacino, cicloserina, etionamida, ofloxacino, ácido *p*-aminosalicílico e protionamida) é utilizada (Figura 7 e Tabela 2) (FRIEDEN *et al.*, 2003). No entanto, a

utilização desses fármacos apresenta também desvantagens, tais como maiores efeitos colaterais, maior duração no tratamento, entre 18 e 24 meses e um alto custo (que varia entre US\$ 1.500 e 3.000) (TBALLIANCE, 2001; DE SOUZA, 2006).

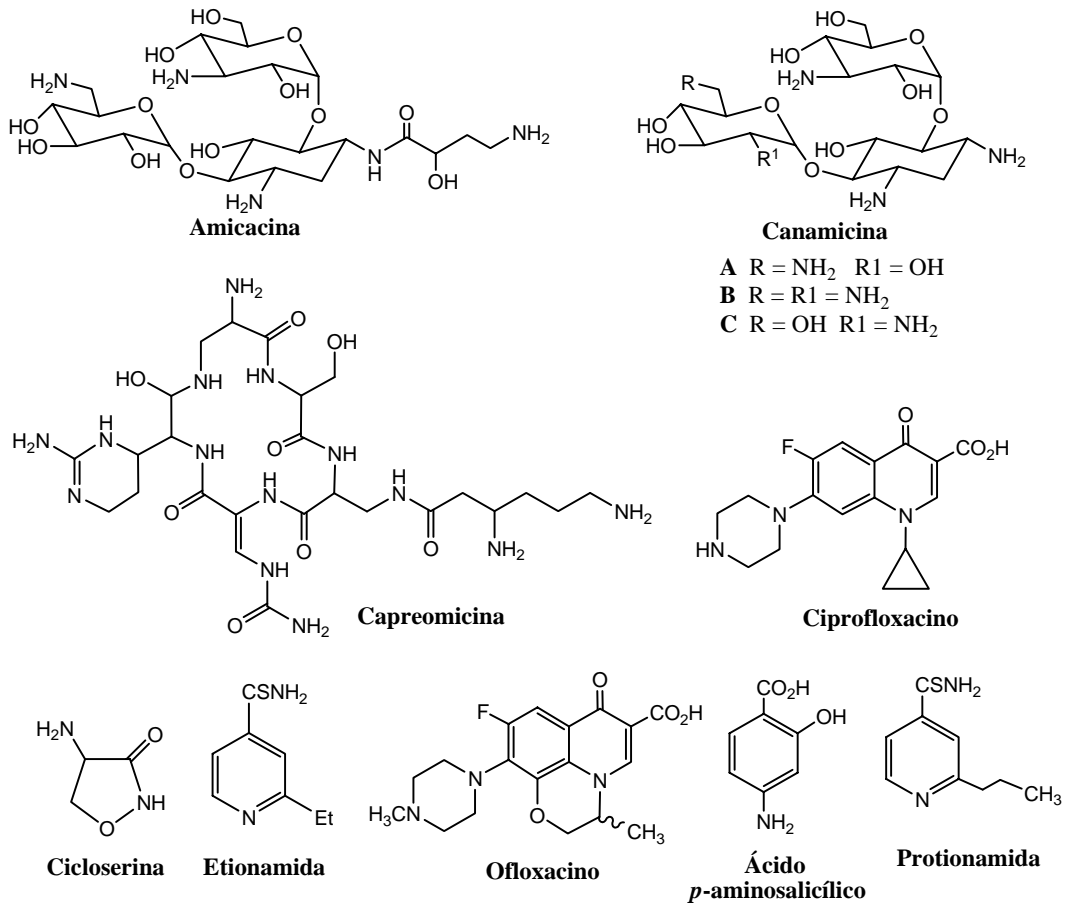


Figura 7. Alguns fármacos conhecidos como de segunda escolha no tratamento da TB.

Tabela 2. *Fármacos de segunda escolha no tratamento da tuberculose*

Fármaco	Modo de ação	Dose Diária Recomendada		
		Quantidade (mg/Kg)	Mínima (mg)	Máxima (mg)
Amicacina	Bactericida	15	750	1000
Canamicina	Bactericida	15	750	1000
Capreomicina	Bactericida	15	750	1000
Ciprofloxacino	Bactericida	10-20	1000	1500
Cicloserina	Bacteriostático	10-20	500	750
Etionamida	Bactericida	10-20	500	750
Ofloxacino	Bactericida	7,5-15	600	800
Ácido <i>p</i> -Aminosalicílico	Bacteriostático	150	8000	12000
Protionamida	Bactericida	10-20	500	750

Fonte: WHO/CDS/TB/2003.313 - Tratamento da tuberculose: guia para programa Nacional (Brasil), terceira edição revisada e aprova pela STAG, Junho de 2004.

1.6. Importância do Desenvolvimento de Novos Fármacos Anti-TB no Século XXI

Até hoje, o progresso no desenvolvimento de novos fármacos tem sido impedido pela crença de que não há necessidade de novos fármacos e pelo alto custo do investimento associado à percepção de que o potencial do mercado global é insuficiente para garantir retorno ao investimento (TBALLIANCE, 2001; DE SOUZA, 2006). Conforme as estimativas das indústrias farmacêuticas, o custo para desenvolver um fármaco, desde o laboratório até o mercado, gira em torno de US\$300 a US\$500 milhões, sendo os maiores custos com a fase clínica. Isto também é corroborado com as avaliações do mercado que indicam um retorno de cerca de US\$150 milhões por ano, o que é considerado insuficiente para muitas empresas. A

falta de investimentos em fármacos no combate à tuberculose é evidente, pois desde 1966 não foi desenvolvido nenhum novo fármaco para o tratamento desta doença, ao passo que, com relação a AIDS, de 1980 até os dias de hoje foram desenvolvidos 21 novos fármacos. No entanto, devido à TB ser atualmente um grave problema de saúde mundial, principalmente associada as mortes dos portadores de AIDS, diversas iniciativas têm influenciado cada vez mais a pesquisa de novos fármacos nos últimos quinze anos (TBALLIANCE, 2001; DE SOUZA, 2006).

1.7. Desenvolvimento de Fármacos no Combate à Tuberculose

Um novo tratamento para TB deveria oferecer ao menos uma das seguintes melhorias sobre o regime existente:

- Diminuição da duração total do tratamento ou redução do número de doses a serem tomadas
- Melhoria do tratamento de TB multi-resistente, que não pode ser tratada com a isoniazida e a rifampicina
- Definição de um tratamento mais efetivo para tratar infecção latente de TB (pessoas que estão assintomáticas, mas são infectadas, havendo assim um risco contínuo de ativação da doença).

1.8. Fármacos Promissores no Combate à Tuberculose

Atualmente, fármacos promissores de classes de compostos diferentes estão em desenvolvimento, apresentado potencial aplicação no combate à tuberculose, destacando-se os fármacos mencionados nas Tabelas 3 e 4 e na Figura 8 que, em breve, poderão ser introduzidos no mercado (CASENGHI, 2006).

Tabela 3. Novos candidatos a fármacos contra TB em ensaios clínicos.

Composto	Classe	Desenvolvido por:	Fase Clínica
Gatifloxacino	Fluorquinolona	BMS	Fase III
Moxifloxacina	Fluorquinolona	Bayer	Fase II/III
OPC 67683	Nitroimidazol	Otsuka Pharmaceutical	Fase II
TMC207	Diarylquinolina	Johnson and Johnson	Fase II
PA-824	Nitroimidazol	PathoGenesis Inc.	Fase I
SQ-109	Diamina	Sequella Inc.	Fase I
Pirrol LL-3858	Pirrol	Lupin Ltd.	Fase II

Tabela 4. Novos candidatos a fármacos contra TB em ensaios clínicos.

Composto	PM (g/mol)	MIC (µg/mL)	Mecanismo de Ação	Patrocinadores
Gatifloxacino	375,39	0,03-0,12 ^a	Inibição da replicação do DNA	European Commission; IRD; WHO/TDR; Lupin
Moxifloxacina	401,43	0,06-0,5 ^a	Inibição da replicação do DNA	Bayer; TB Alliance; CDC; University College London; John Hopk.U.
OPC 67683	534,48	0,006-0,012	Inibição da biossíntese da parede celular	Otsuka Pharmaceutical
TMC207	555,50	0,03-0,12	Depleção do ATP e desequilíbrio do pH	Johnson and Johnson (Tibotec)
PA-824	343,26	0,015-0,25	Inibição da síntese de proteínas; inibição da síntese de lipídios da parede celular.	TB Alliance
SQ-109	330,55	0,16-0,32	Inibição da biossíntese da parede celular	Sequella Inc.
Pirrol LL-3858	505,53	0,125-0,25 ^b	Não é conhecido	Lupin

^aMIC₅₀; ^bMIC₉₀; Efeito na célula bacteriana: Bactericida

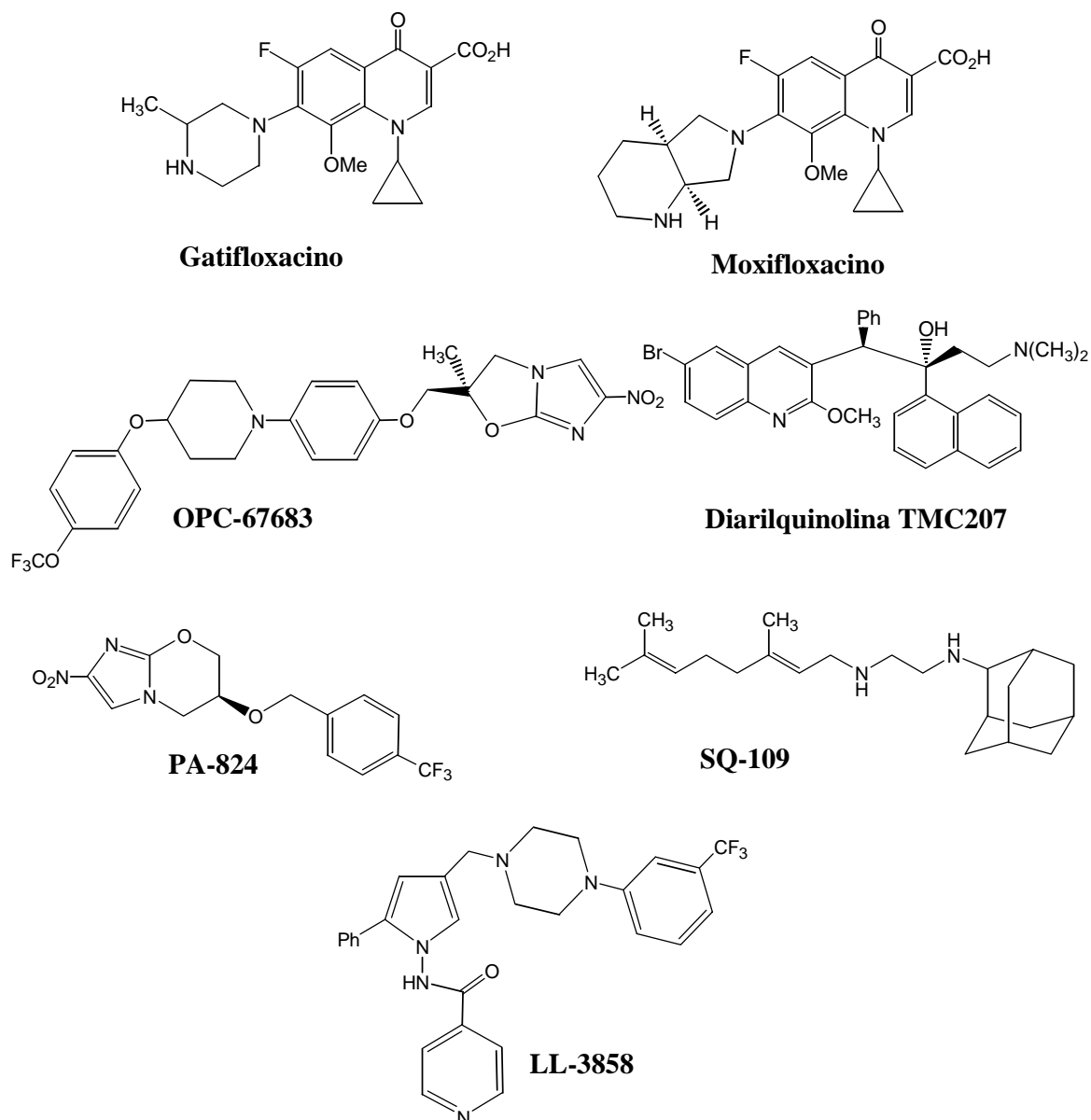


Figura 8. Novos candidatos a fármacos contra TB em ensaios clínicos.

1.9. Produtos Naturais

A importância dos produtos naturais, de origem vegetal ou animal, no combate a diferentes tipos de doenças adquiridas pela espécie humana, pode ser vista pelo grande número de fármacos que estão disponíveis no mercado. Como exemplo, pode-se citar: Artemisinina, antimalárico obtido da planta *Artemisia annua*; Atropina, anticolinérgico natural extraído de *Atropa belladonna*; Cafeína, estimulante extraído de diferentes plantas, como *Coffea arabica* (café), *Ilex paraguariensis* (erva-mate) e *Paullinia cupana* (guaraná); Eugenol, anestésico local, recomendado em casos de dor de dente, extraído do cravo-da-índia

(*Syzygium aromaticum*); Morfina, fármaco narcótico utilizado como analgésico isolado da papoula (*Papaver somniferum*); e a Pilocarpina, extraída das folhas da planta *Pilocarpus jaborandi*, sendo utilizada como colírio no tratamento do glaucoma (Figura 9). Pode-se ainda mencionar os produtos naturais Estreptomicina, o primeiro antibiótico utilizado no tratamento da tuberculose, isolado do fungo *Streptomyces griseus* e Penicilina G, antibiótico isolado do fungo *Penicillium notatum* (Figura 4a) (DE SOUZA, 2005; DE SOUZA, 2006).

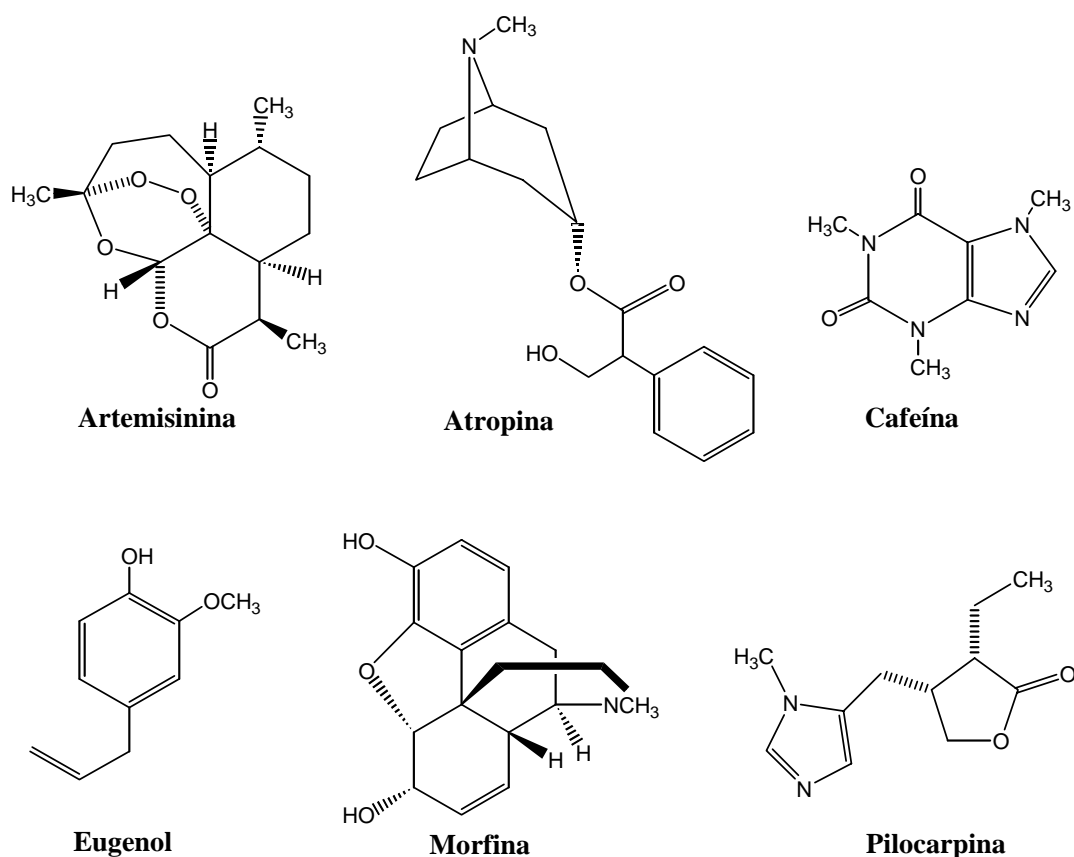


Figura 9. Exemplos de produtos naturais com diferentes utilizações clínicas.

Devido à importância dos produtos naturais na descoberta de novos fármacos, substâncias naturais de diversas fontes têm sido também investigadas na luta contra a tuberculose sendo os mais promissores mencionados a seguir (DE SOUZA, 2005; DE SOUZA, 2006).

1.9.1. Micotiol

O micotiol (Figura 10) é um tiol de baixo peso molecular encontrado em micobactérias como *Mycobacterium tuberculosis*. Acredita-se que este composto atue como antioxidante, mantendo o meio intracelular livre de agentes alquilantes e outras toxinas em bactérias Gram-positivas. Devido às suas propriedades, o micotiol é um bom ponto de partida para o “design” e síntese de novos fármacos no combate à tuberculose (DE SOUZA *et al.*, 2005).

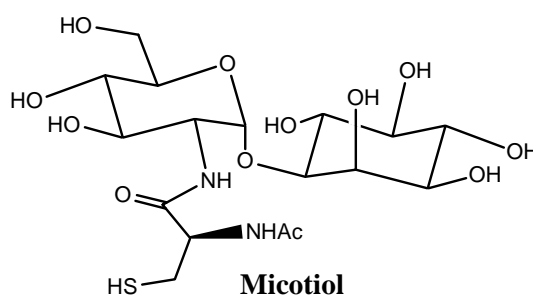


Figura 10. Estrutura do micotiol.

1.9.2. Dioproteína B

O composto natural dioproteína B (Figura 11), isolado de cultura de fungos *Diaporthe sp.* apresentou uma potente atividade na inibição do *M. tuberculosis* com MIC de 3,1 µg/mL (DE SOUZA *et al.*, 2005).

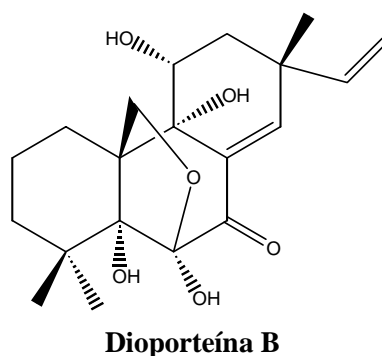


Figura 11. Estrutura do composto natural dioproteína B

1.9.3. Tiolactomicina

A tiolactomicina (TLM) (Figura 12) é um antibiótico natural obtido da fermentação de um caldo de cepas de actinomicetos pertencentes ao gênero *Nocardia sp.*, encontradas em

uma amostra de solo japonês e descrita pela primeira vez em 1982 por Oishi e colaboradores. A TLM exibiu um amplo espectro de atividade *in vivo* contra muitos microorganismos patogênicos como bactérias Gram-positivas, Gram-negativas e anaeróbicas, mostrando também, modesta atividade contra cepas resistentes (MIC = 62,5 µg/mL) do *M. tuberculosis*. A TLM é capaz de inibir enzimas envolvidas na produção dos ácidos micólicos, importante constituinte da parede celular bacteriana do *M. tuberculosis*. As propriedades físicas e farmacocinéticas da TLM, como baixa massa molecular (MM=210 g/mol), alta solubilidade em água, lipofilicidade adequada ($\log P = 3$), boa absorção oral e baixo perfil de toxicidade em ratos fez da TLM uma molécula atrativa para o tratamento da TB. O sucesso da TLM aumentou os esforços para síntese de substâncias relacionadas com essa classe de substâncias (OISHI *et al.*, 1982).

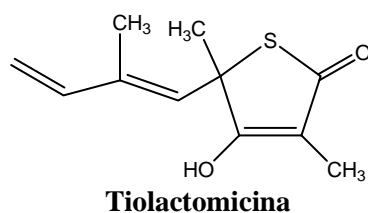


Figura 12. Estrutura da tiolactomicina (TLM).

1.9.4. (+)-Calanolida A

O advento da AIDS não foi somente uma das principais causas do ressurgimento da tuberculose, mas também modificou seu tratamento, já que a interação TB/AIDS é capaz de acelerar a progressão de ambas as doenças, devido a uma maior diminuição da ativação do sistema imunológico, requerendo assim condições especiais em seu tratamento. Como exemplo da complexidade do tratamento TB/AIDS, pode-se mencionar maior duração do tratamento, maior resistência aos fármacos, graves efeitos colaterais, formas extrapulmonares, grande número de medicamentos empregados e interações entre os fármacos TB/AIDS, podendo inclusive, se mal empregados, causar a morte do paciente. Devido aos problemas anteriormente mencionados, uma pergunta pode ser levantada: Será possível a

utilização de um fármaco capaz de combater ambas as doenças? Bem essa é uma pergunta difícil de ser respondida, no entanto a natureza parece dar indícios a uma possível resposta com a descoberta da atividade biológica do produto natural (+)-Calanolida A (Figura 13), uma piranocumarina, pertencente à classe das cumarinas, isolada da árvore tropical *Calophyllum lanigerum*, que apresenta importante atividade em ambos os agentes etiológicos da TB/AIDS (XU *et al.*, 2004).

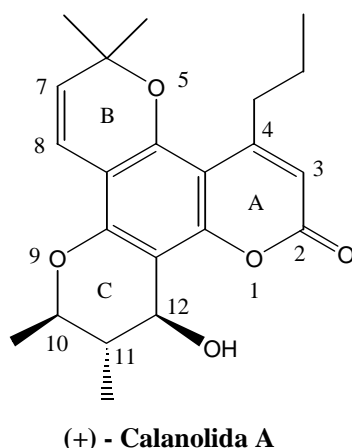
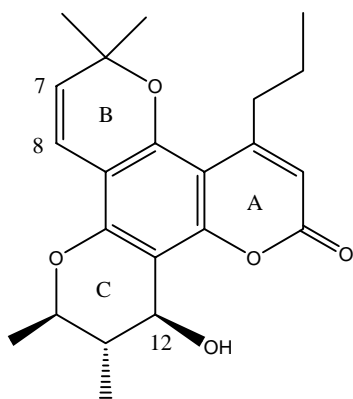


Figura 13. Estrutura da (+)-Calanolida A.

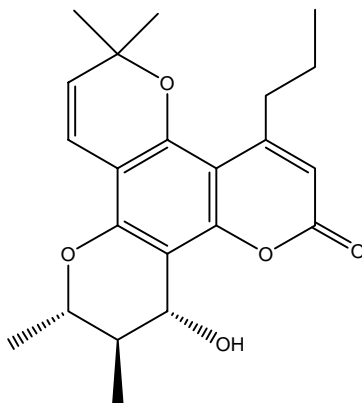
1.9.4.1. (+)-Calanolida A e sua atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis*

Em adição às perspectivas promissoras no combate a replicação do vírus HIV, a (+)-calanolida A também apresenta uma importante atividade contra o agente etiológico da tuberculose, o *M. tuberculosis*, sendo Xu e colaboradores, que avaliaram uma série de piranocoumarinas, sendo a (+)-calanolida A, a (-)-7,8-Dihidrocalanolida B e a Soulattrolida as mais promissoras, apresentando MIC de 3,13 µg/mL (Figura 14). Uma outra importante informação a respeito da atividade antibacteriana das pirocoumarinas, é que essa classe de produtos naturais é capaz de combater também *M. tuberculosis* multi-resistentes aos fármacos comumente empregados no tratamento da tuberculose, representando assim uma importante classe de compostos para o desenvolvimento de novos fármacos no combate a essa doença (XU *et al.*, 2004).



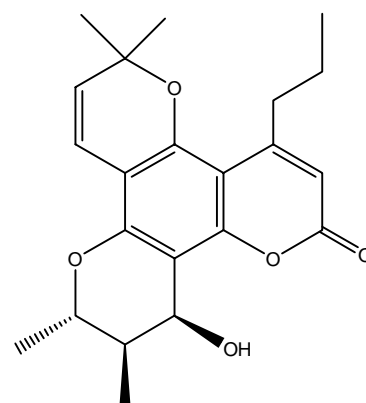
(+) - Calanolida A

Porcentagem da inibição 96%
(MIC = 3.13 $\mu\text{g mL}^{-1}$)



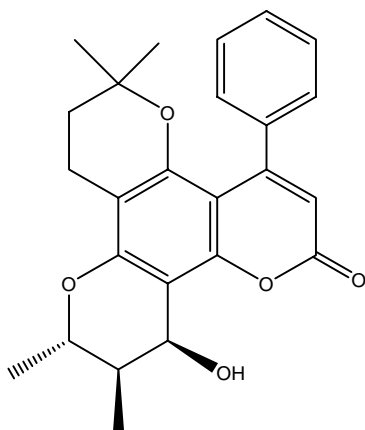
(-) - Calanolida A

Porcentagem da inibição 98%
(MIC = 6.25 $\mu\text{g mL}^{-1}$)



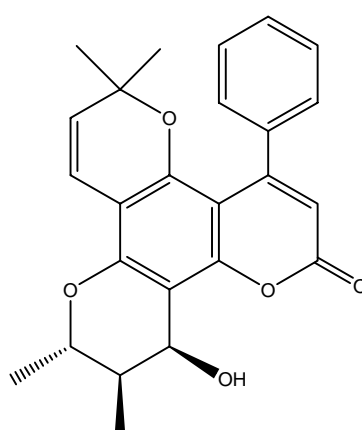
(-) - Calanolida B

Porcentagem da inibição 99%
(MIC = 6.25 $\mu\text{g mL}^{-1}$)



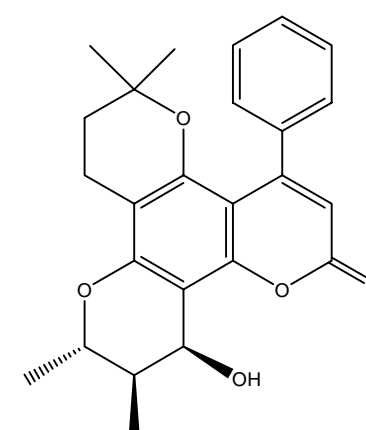
(-) - 7,8-Dihydrocalanolida B

Porcentagem da inibição 98%
(MIC = 3.13 $\mu\text{g mL}^{-1}$)



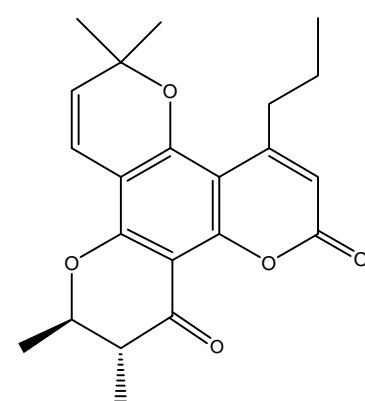
Soulatrolida

Porcentagem da inibição 99%
(MIC = 3.13 $\mu\text{g mL}^{-1}$)



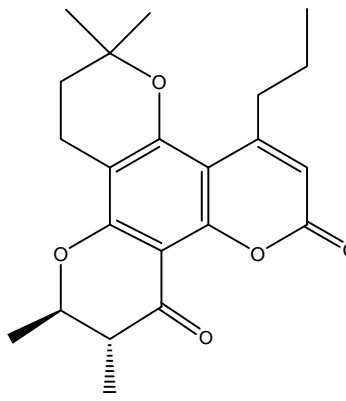
7,8-Dihydrosoulatrolida

Porcentagem da inibição 99%
(MIC = 6.25 $\mu\text{g mL}^{-1}$)



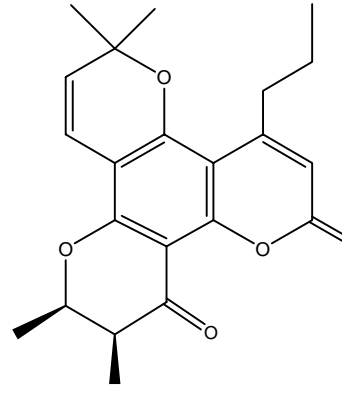
(+) - 12-Oxocalanolida A

Porcentagem da inibição 78%
(MIC = >12.5 $\mu\text{g mL}^{-1}$)



**(+/-) - 7,8 - Dihidro -12 -
oxocalanolida A**

Porcentagem da inibição 43%
(MIC = >12.5 $\mu\text{g mL}^{-1}$)



(+/-) - Calanolida D

Porcentagem da inibição 57%
(MIC = >12.5 $\mu\text{g mL}^{-1}$)

Figura 14. Piranocumarinas.

2. OBJETIVOS E JUSTIFICATIVAS

2.1. Objetivos

Devido à importância muito atual da tuberculose no cenário da saúde pública mundial, faz-se necessária a implementação de novas estratégias, terapias, diagnósticos, informações e políticas públicas de saúde no combate a uma das mais importantes doenças infecto-contagiosas de nosso século. Neste contexto, necessita-se com urgência de novos fármacos mais potentes, de baixo custo, com menores efeitos colaterais e com redução do tempo da terapia. Assim sendo, o objetivo desse trabalho é, a partir da 4,7-dicloroquinolina, obter compostos 7-cloroquinolínicos funcionalizados na posição C-4 (Figura 15), que serão avaliados quanto a sua atuação no combate ao *Mycobacterium tuberculosis*.

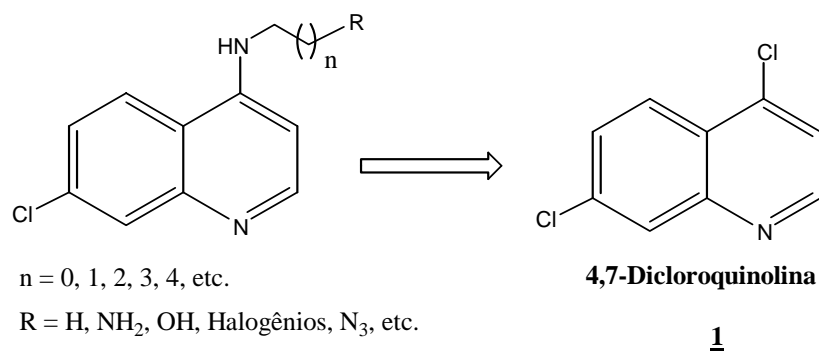


Figura 15. Compostos 7-cloroquinolínicos funcionalizados na posição C-4.

2.2. Justificativas

Importância do Núcleo Quinolínico na Obtenção de Fármacos.

Os derivados quinolínicos representam uma das principais classes de heterocíclis, sendo muitas de suas sínteses conhecidas desde o final do século XVIII. A presença do anel quinolínico aparece em vários produtos naturais, especialmente em alcalóides, apresentando amplo espectro de atividade biológica (KOUZNETSOV *et al.*, 2005), como por exemplo, atividade anti-viral (BÉNARD *et al.*, 2004), anti-tumoral (NAKAMURA *et*

al., 1999), anti-inflamatória (SLOBODA *et al.*, 1991), anti-leishmania (FOURNET *et al.*, 1993), anti-fúngica (MUSIOL *et al.*, 2006), anti-malária (O' NEILL *et al.*, 2006) dentre outras (Figura 16a). A título de exemplo pode-se citar a quinina (Figura 16b), que foi a primeira quinolina isolada e utilizada como fármaco no tratamento da malária.

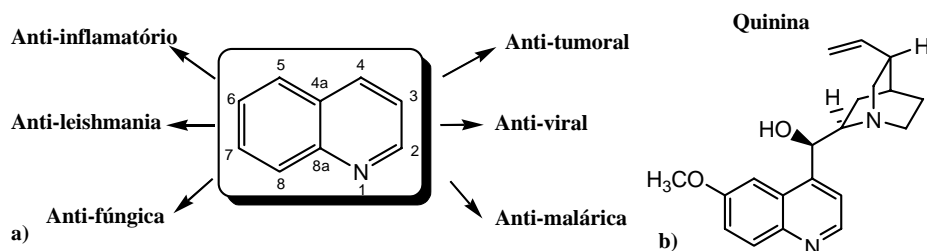


Figura 16. a) Algumas atividades farmacológicas que contém o núcleo quinolínico;
b) Estrutura da Quinina.

Devido à descoberta da potente atividade do anel quinolínico no combate à malária, inúmeros compostos dessa classe foram sintetizados, obtendo-se assim, os fármacos mefloquina, cloroquina, primaquina e amodiaquina, que representam em nossos dias um importante papel no tratamento dessa doença (Figura 17) (O' NEILL *et al.*, 2006). É importante ressaltar que os fármacos anteriormente mencionados no combate à malária, mostraram também atividade contra o *Mycobacterium tuberculosis*, o que justifica nosso interesse pelo anel quinolínico.

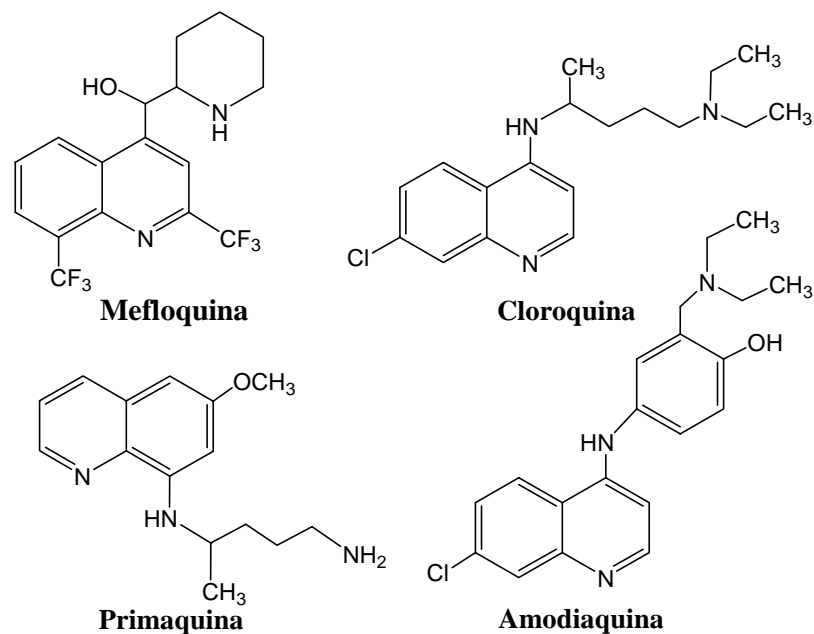


Figura 17. Derivados quinolínicos usados no tratamento da malária.

Em colaboração com o departamento de bacteriologia do IPEC (Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas) – FIOCRUZ – RJ, sob a direção da pesquisadora Maria Cristina Lourenço, foram avaliados como agentes tuberculostáticos, os principais fármacos utilizados no combate à malária contendo o anel quinolínico, sendo as suas atividades expressas na Tabela 5. A metodologia escolhida para realização dos testes de atividade antimicobacteriana frente à cepa padrão do *M. tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294) foi o ensaio de Alamar Blue[®] (MABA) (FRANZBLAU *et al.*, 1998). Com base nesses resultados fica evidente que modificações estruturais dos fármacos utilizados no combate a malária poderia ter importantes aplicações no combate à tuberculose. Um outro importante ponto que nos motivou o estudo da atividade tuberculostática em fármacos utilizados no tratamento da malária foi o fato de existirem poucos estudos sobre o tema na literatura, em especial no que diz respeito às bactérias multi-resistentes.

Tabela 5. Testes biológicos em fármacos anti-malária

Amostra	MIC ^a (µg / mL)				
	100	50	25	12,5	6,25
Quinina	Sen	Res	Res	Res	Res
Cloroquina	Res	Res	Res	Res	Res
Primaquina	Sen	sem	Res	Res	Res
Mefloquina	Sen	sem	Sen	Res	Res
Amodiaquina	Sen	Res	Res	Res	Res
4,7-Dicloroquinolina	Res	Res	Res	Res	Res
Sen- Sensível / Res- Resistente					

^a MIC é a concentração mínima inibitória, em µg/mL, definida como a menor concentração do fármaco capaz de inibir o crescimento celular

TMC207, um Promissor Fármaco no Tratamento da Tuberculose

Podemos ainda mencionar, como justificativa para o estudo do núcleo quinolínico como agente tuberculostático, o composto descoberto pela Johnson & Johnson, TMC207 (Figura 8). Essa diarilquinolina é capaz de combater com eficácia diversas bactérias multirresistentes, sendo seu mecanismo de ação baseado na inibição da produção de energia da bactéria. Esse mecanismo de ação é totalmente diferente dos demais fármacos atualmente utilizados no tratamento da TB, obtendo-se assim, baixa probabilidade de resistência cruzada. Uma outra vantagem do TMC207 são suas excelentes perspectivas de diminuir o tempo de duração do tratamento da TB pela metade (ANDRIES *et al.*, 2005).

Justificativa da Escolha do Material de Partida e de Suas Funcionalizações

A escolha do material de partida 4,7-dicloroquinolina se deu por ser uma substância de baixo custo, de fácil aquisição e por ser capaz de fornecer diferentes tipos de substâncias funcionalizadas em sua posição C-4. Essas substituições tiveram sempre como base a etilenodiamina (NH₂CH₂CH₂NH₂), que é um grupo farmacofórico do etambutol, fármaco de primeira escolha no tratamento da tuberculose (Figura 18). A mefloquina apesar de apresentar a melhor atividade não foi escolhida para este trabalho por sua dificuldade de

funcionalização e pelo fato de já existirem estudos sobre o tema mefloquina-tuberculose na literatura.

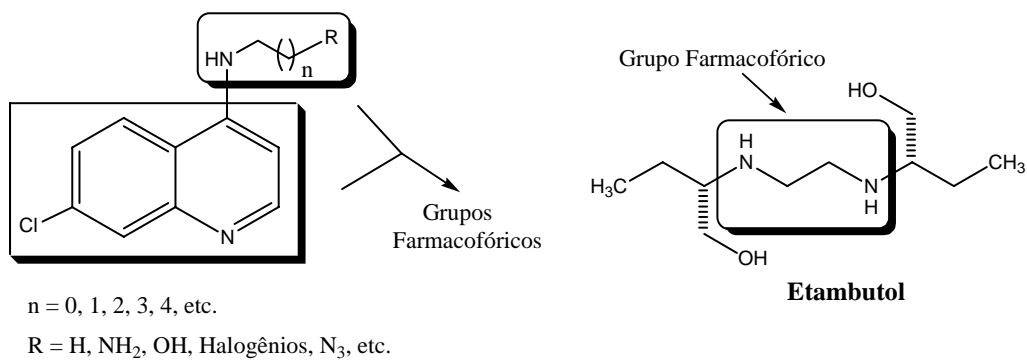


Figura 18. Grupos farmacofóricos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1. Síntese e Caracterização

3.1.1. Síntese e caracterização das quinolinas 2-13 (Esquema 1)

A substância 2 foi sintetizada pelo tratamento da 4,7-dicloroquinolina (1) com excesso de 1-etanolamina em trietilamina (14 mmol) sob refluxo por duas horas. O produto foi obtido por precipitação em água gelada, filtração e lavagens com água e éter (rendimento de 94%).

A substância 3 foi sintetizada pelo tratamento da quinolina 2 com excesso de cloreto de tionila (40 mL) e quantidades catalíticas de DMF (0,01 equivalentes) à temperatura ambiente por 24 horas (rendimento de 94%).

A quinolina inédita 4 foi preparada pelo tratamento de 3 com azida de sódio em DMF, sob aquecimento a 100°C (Esquema 1). O resíduo obtido, após evaporação sob pressão reduzida, da dimetilformamida, foi purificado em coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 7:3) fornecendo 4 com 70% de rendimento.

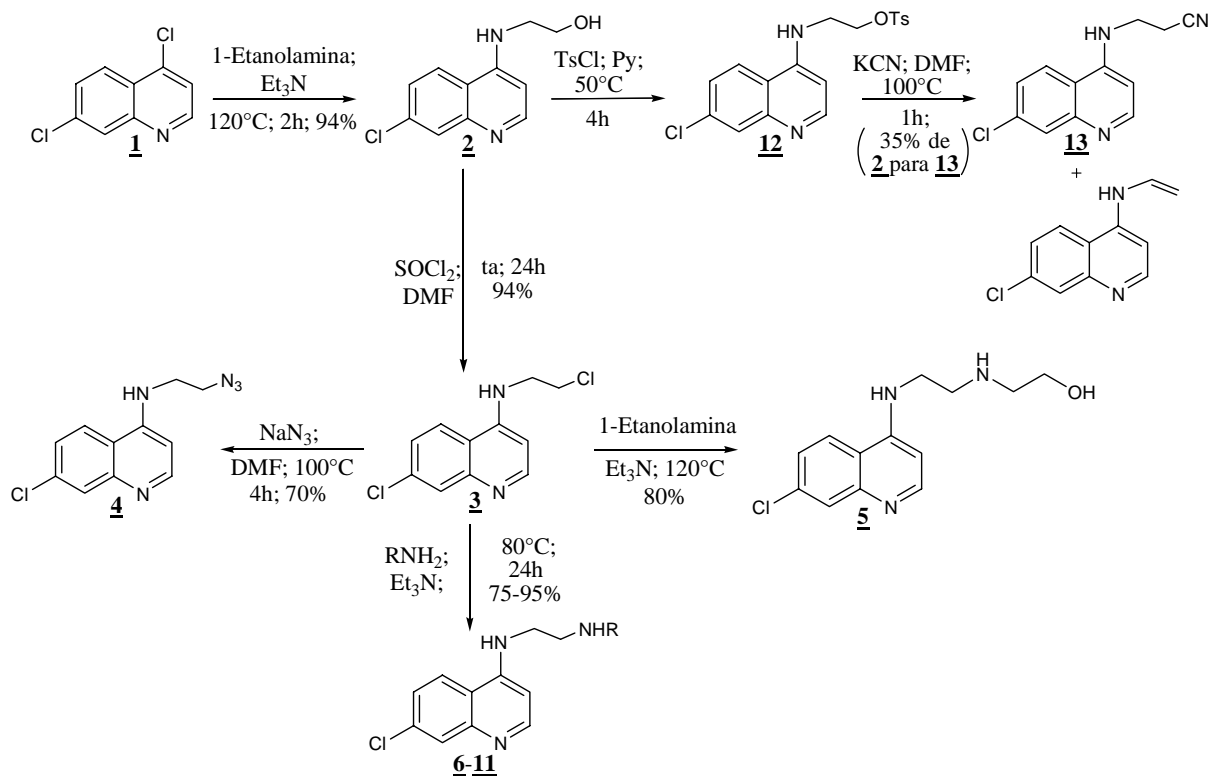
A substância 5 foi preparada pelo tratamento da quinolina 3 com excesso de 1-etanolamina (20 equivalentes) sob refluxo por uma hora. O produto foi obtido por precipitação em água gelada, filtração e lavagens com água e éter (80% de rendimento).

As substâncias 6-11 foram preparadas por reação de 3 em THF com aminas primárias em trietilamina a 80°C por 24 horas. A substância 6 foi purificada em coluna cromatográfica utilizando clorofórmio como eluente e as substâncias 7-11 foram purificadas por lavagem com éter etílico (rendimentos entre 75 e 95%). Destas, as quinolinas 6, 9 e 10 são inéditas.

A quinolina inédita 12 foi obtida pelo tratamento de 2 em piridina, com cloreto de tosilato, sob agitação magnética a 50°C durante 4 horas, sendo utilizada na próxima etapa sem purificação.

A substância 13 foi sintetizada pelo tratamento do tosilato 12 em DMF com cianeto de potássio, sob aquecimento a 100°C por uma hora. A substância foi purificada em coluna

cromatográfica usando clorofórmio como eluente, obtendo-se 35% de rendimento em duas etapas. O baixo rendimento dessa reação pode ser justificado pela formação do produto de eliminação.



n°	R	%
<u>6</u>	Benzila	75
<u>7</u>	Ciclohexila	82
<u>8</u>	Isopropila	90
<u>9</u>	<i>n</i> -butila	93
<u>10</u>	<i>n</i> -propila	91
<u>11</u>	Metila	95

Esquema 1: Síntese das substâncias 2-13.

Todos os derivados foram caracterizados por espectrometria de Massas ou CG/EM, infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C , exemplificados pelos espectros da substância 13 (Figuras 19, 20, 21, 22 e 23).

No CG do produto bruto da síntese de 13 observam-se dois picos com 93% e 7% de área (Figura 19). De acordo com o espectro de Massas, o pico com 93% da área na CG corresponde ao produto de eliminação do tosilato 12 (íon molecular m/z 204) e o pico com 7% de área, (13) ao produto desejado (íon molecular m/z 231) (Figura 20).

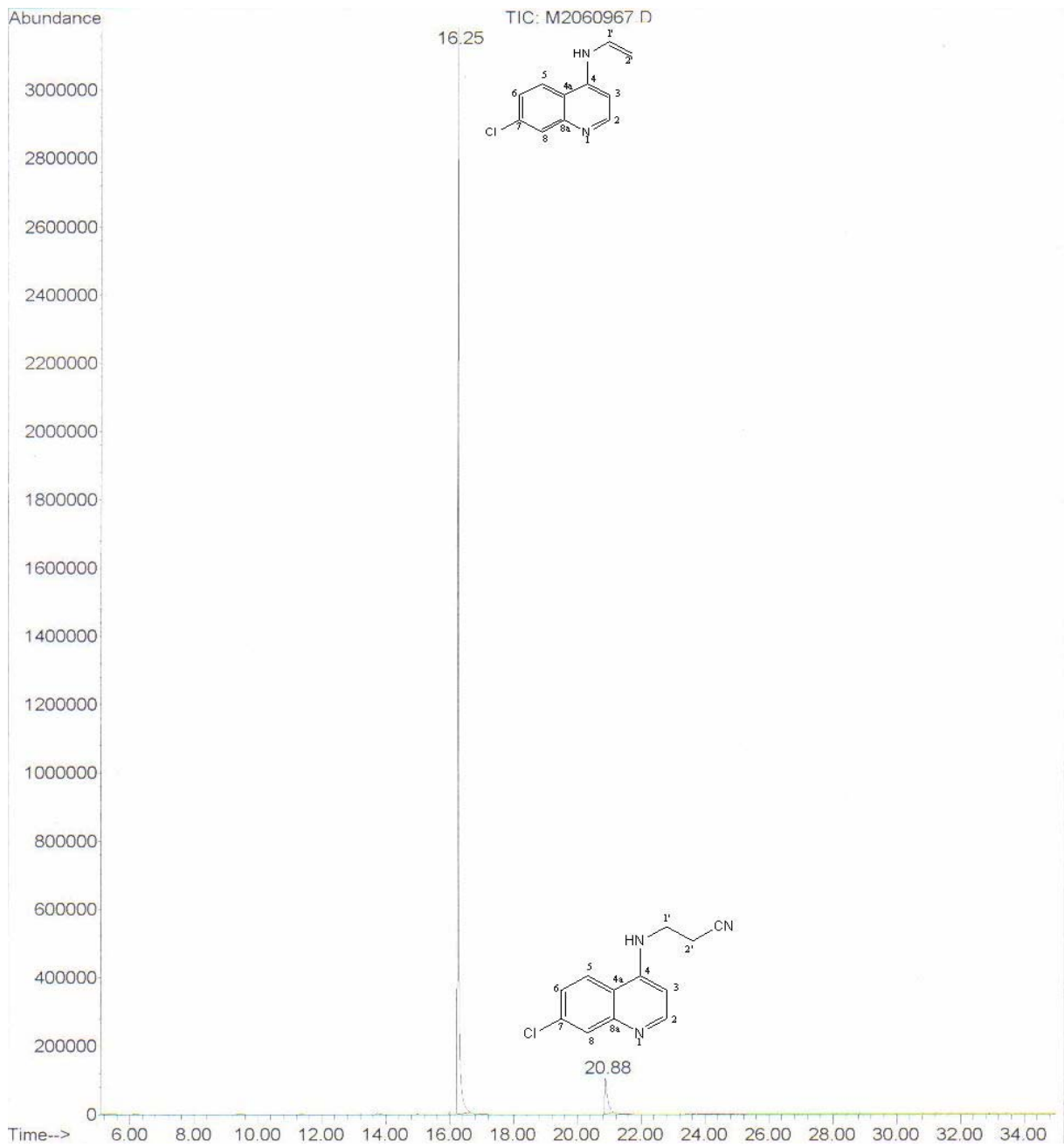


Figura 19: Espectro de CG do produto bruto da síntese de 13.

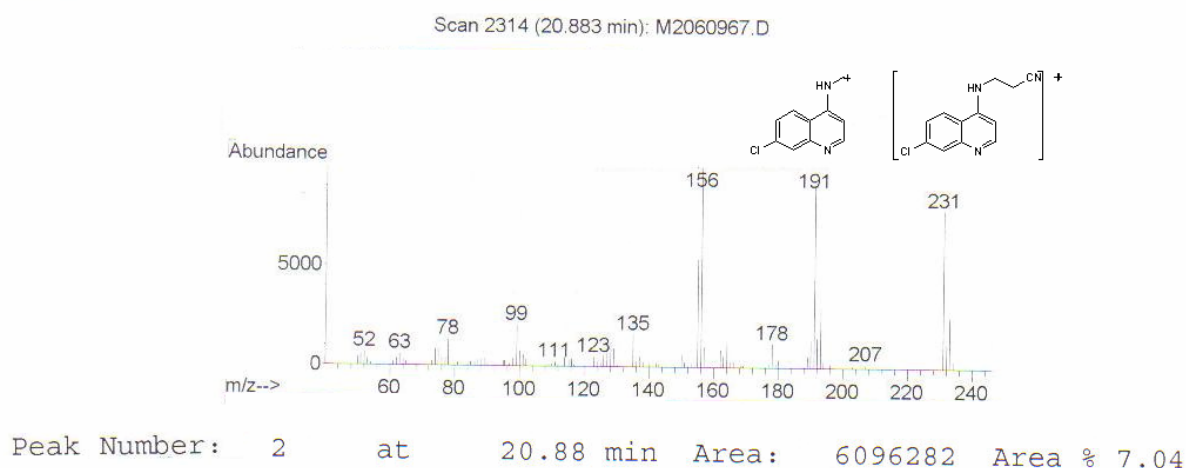
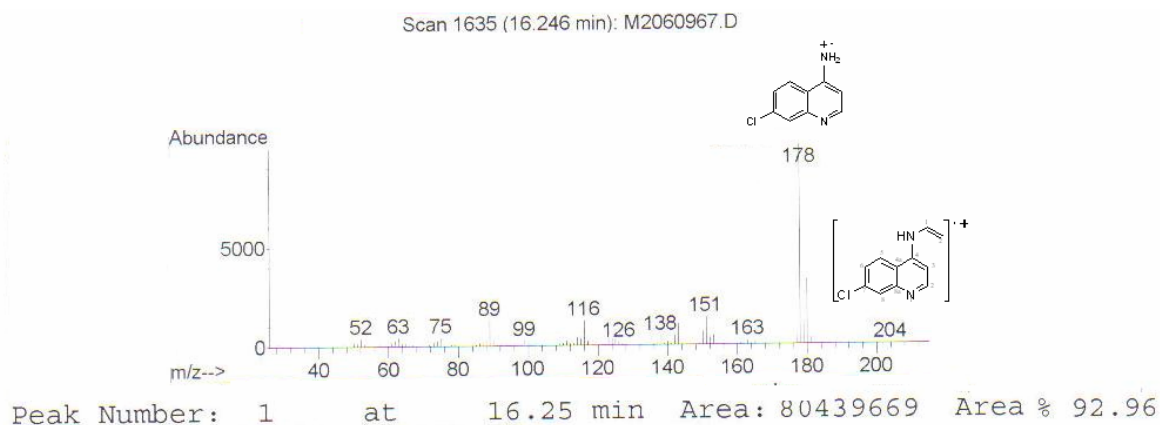


Figura 20. Espectro de massas EI do produto bruto da síntese de **13**.

No espectro no infravermelho de **13** observa-se a presença de bandas de absorção referentes à deformação axial de N-H na região de 3196 cm^{-1} , à deformação axial de C-H alifático na região 2919 cm^{-1} e à deformação axial de CN na região de 2246 cm^{-1} . Observam-se também, sinais de absorção referentes às deformações axiais das ligações C=C em 1613 cm^{-1} e 1583 cm^{-1} e da ligação CN alifático em 1449 cm^{-1} (Figura 21).

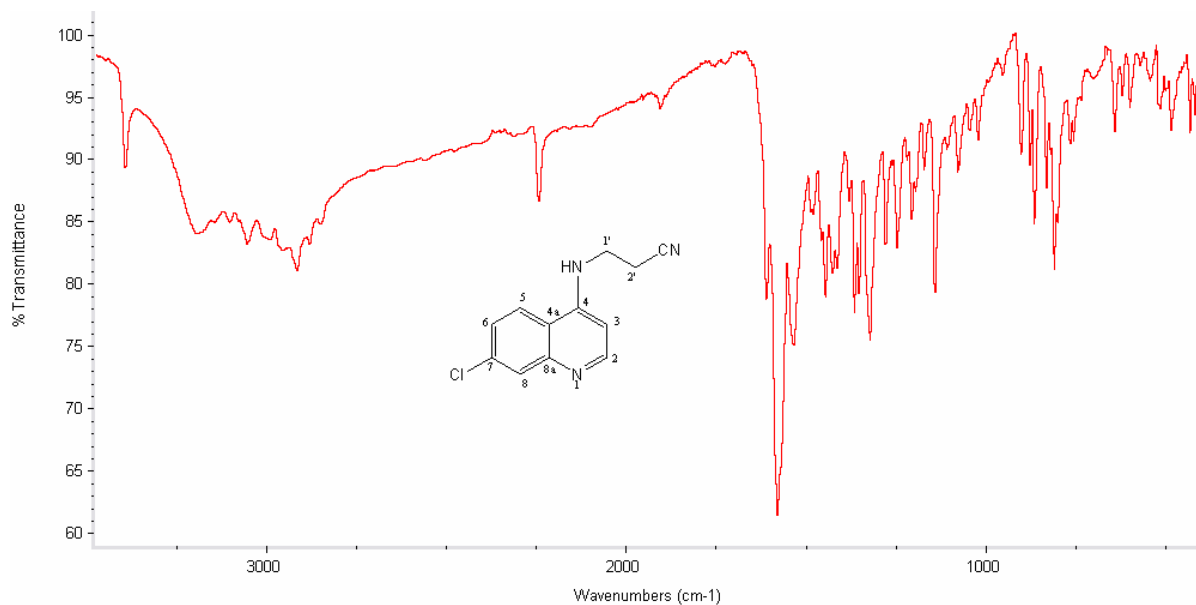


Figura 21. Espectro de Infravermelho da substância **13** (KBr).

No espectro de RMN de ^1H de **13** observam-se quatro dupletos em 8,40, 8,07, 7,79 e 6,60 ppm e um duplo duplo em 7,42 ppm referentes aos cinco átomos de hidrogênios do anel quinolínico, além de dois tripletos em 3,71 e 2,87 ppm referentes aos quatro átomos de hidrogênio da cadeia alifática (Figura 22).

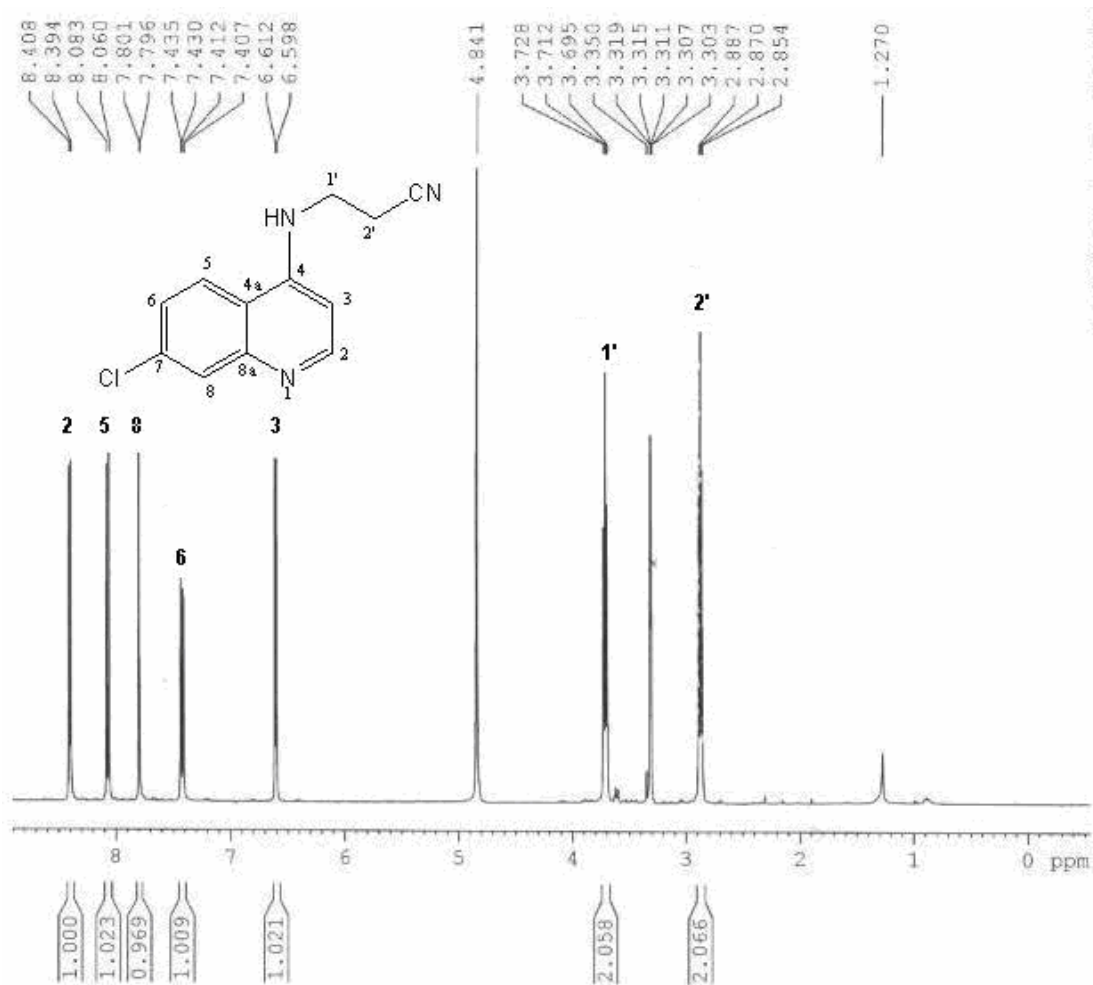


Figura 22. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da substância **13** (em MeOD).

No espectro de RMN de ^{13}C de **13** observa-se um sinal referente ao átomo de carbono da nitrila em 119,2 ppm, além de nove sinais referentes aos átomos de carbono do anel quinolínico entre 152,7 e 100,0 ppm e dois sinais em 39,9 e 17,8 ppm referentes aos átomos de carbono C_1 e C_2 da cadeia alifática (Figura 23).

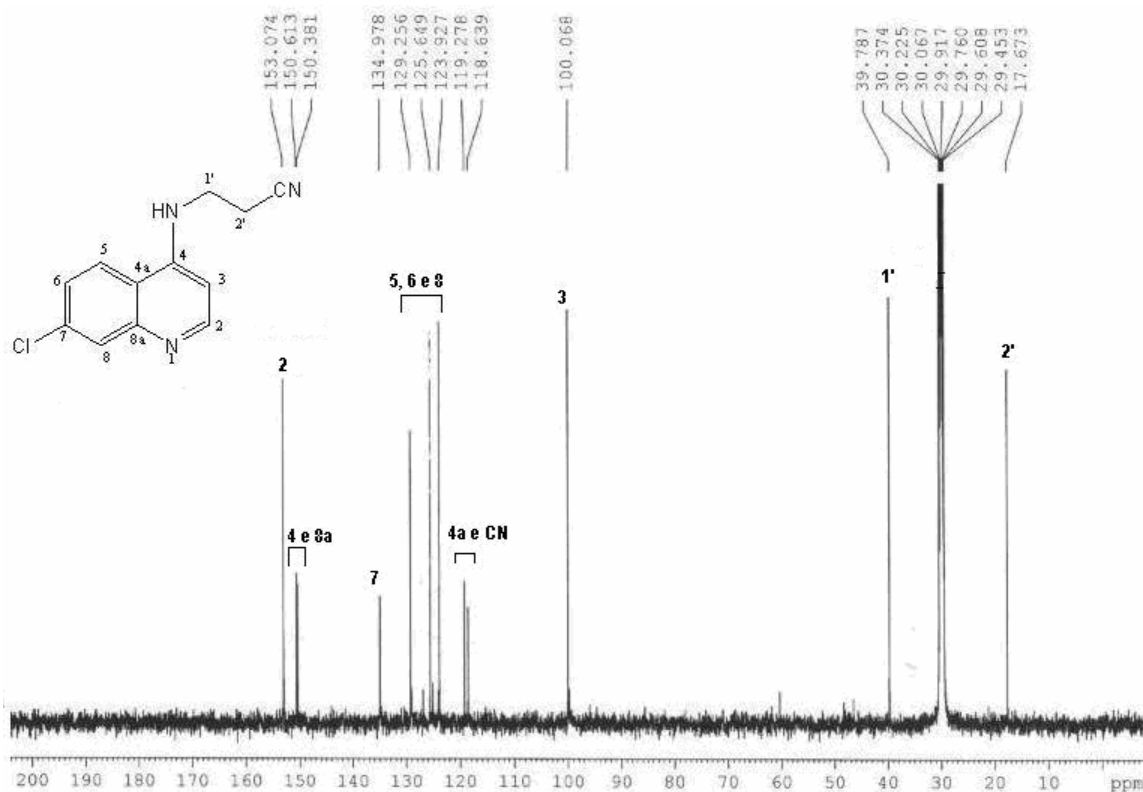


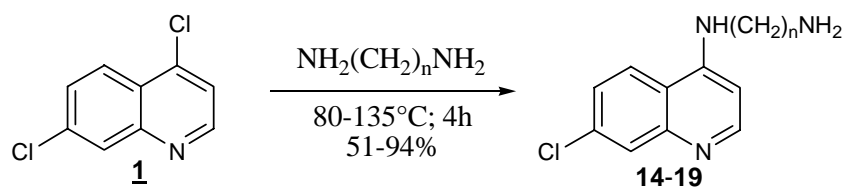
Figura 23: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da substância **13** (em MeOD).

3.1.2. Síntese e caracterização das quinolinas **14-19**

As substâncias **14-19** foram sintetizadas pelo tratamento da 4,7-dicloroquinolina (**1**) com excesso da alquil-diamina correspondente, sob aquecimento a 80°C sem agitação por uma hora e em seguida a 135°C por três horas com agitação (Esquema 2). Ao término da reação se adicionou água destilada à aproximadamente 5°C contendo gelo finamente dividido para a precipitação do produto. Destas, as quinolinas **18** e **19** são inéditas.

As substâncias **14-16** foram purificadas por lavagem com água destilada e éter etílico e as substâncias **17-19** foram purificadas em coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2). É importante ressaltar que os baixos rendimentos obtidos para as substâncias **17-19** são devidos a sua purificação, visto que as respectivas alquil-diaminas utilizadas apresentam a mesma polaridade das substâncias em questão, tornando muito difícil a separação.

Todos os derivados foram caracterizados por espectrometria de Massas ou CG/EM, infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C . Como exemplo, discutiremos os espectros da quinolina **17**.



n°	n	%
14	2	94
15	3	90
16	4	75
17	6	55
18	8	51
19	10	60

*Esquema 2. Síntese das substâncias **14-19**.*

No espectro de massas (Figura 24), observa-se o pico referente ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+ = 278,4$ do derivado **17**. Sendo assim, a massa molecular é ímpar, indicando a presença de um número ímpar de átomos de nitrogênio na substância. Também é possível observar a presença do fragmento $m/z 280,4$ ($[\text{M}+\text{H}+2]^+$) com 32% da intensidade do pico $m/z 278,4$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$). Com base na intensidade conferida pela contribuição isotópica de átomos de cloro para o íon molecular, este resultado comprova a presença de apenas um átomo cloro na substância. Sendo assim, conclui-se que houve a substituição do cloro pela 1,6-hexil-diamina.

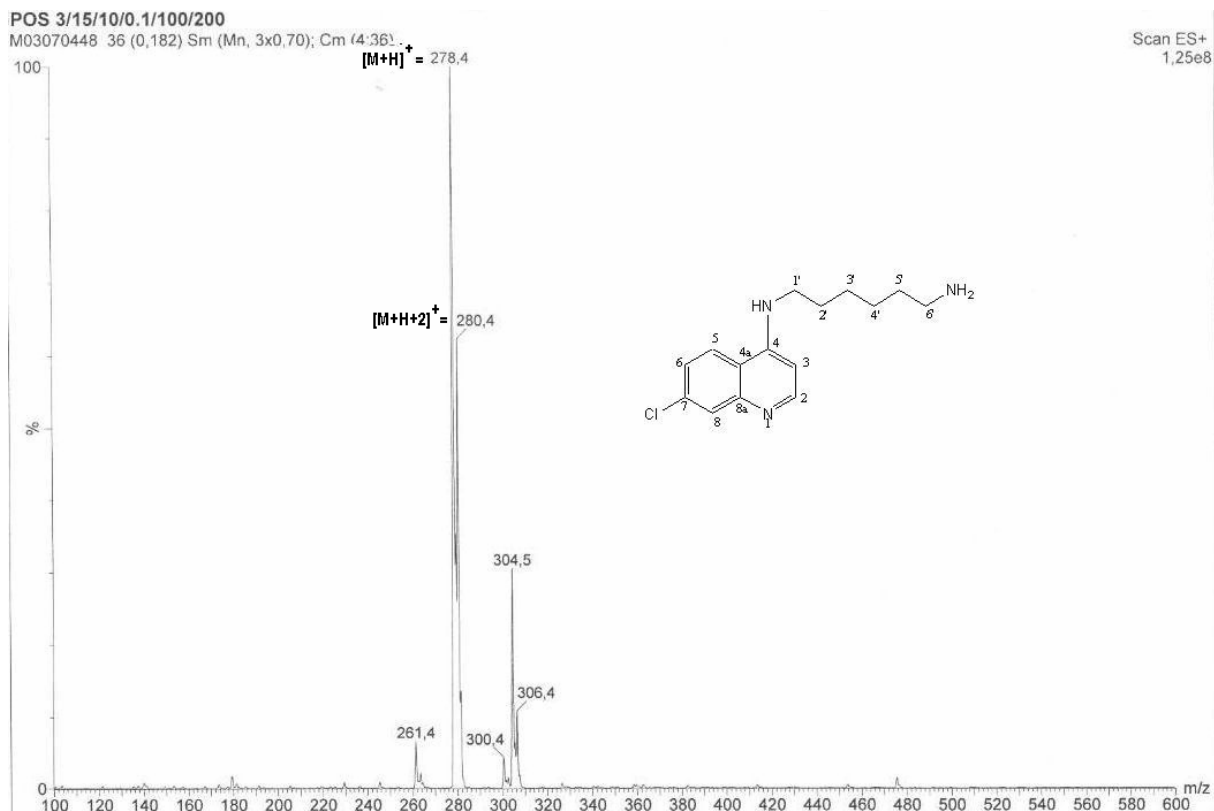


Figura 24. Espectro de massas ESI da substância **17**.

No espectro no infravermelho de **17** observa-se a presença de bandas de absorção referentes à deformação axial de N-H na região de 3308 cm^{-1} e à deformação axial de C-H alifático na região 2938 cm^{-1} . Observam-se também, bandas de absorção referentes às deformações axiais das ligações C=C em 1609 cm^{-1} e 1578 cm^{-1} e C-N alifático em 1455 cm^{-1} (Figura 25).

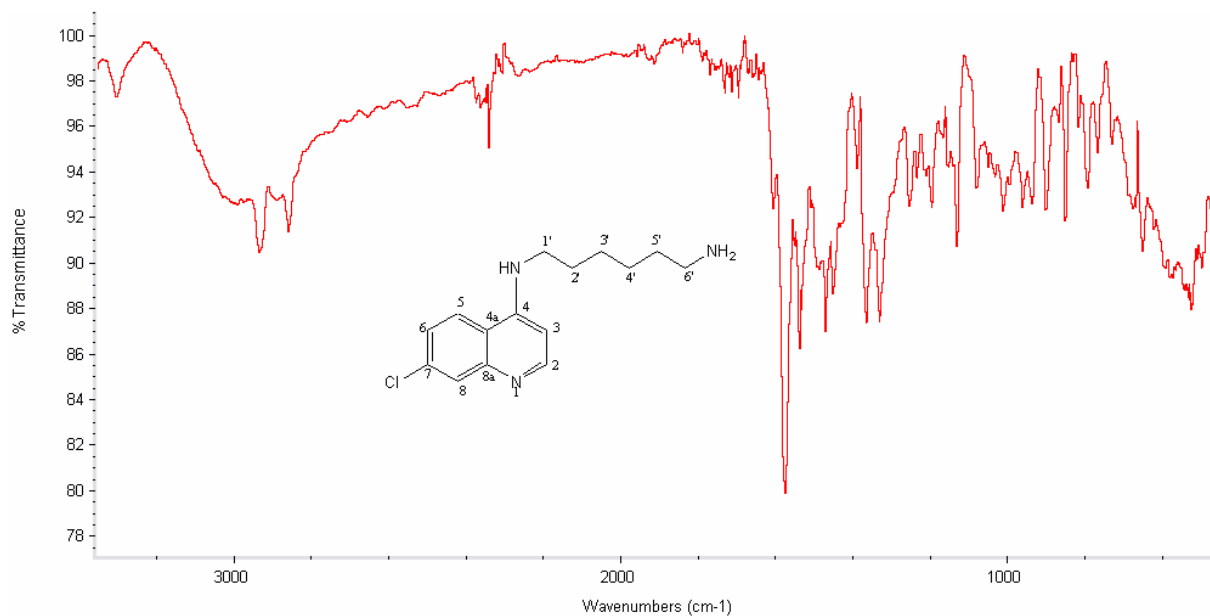


Figura 25: Espectro de Infravermelho (KBr) da substância **17**.

No espectro de RMN de ^1H de **17** observam-se quatro dupletos em 8,33, 8,10, 7,76 e 6,49 ppm e um duplo duplete em 7,37 ppm referentes aos cinco átomos de hidrogênio do anel quinolínico, além dos sinais entre 3,35 e 1,46 ppm referentes 12 átomos de hidrogênio da cadeia alifática (Figura 26).

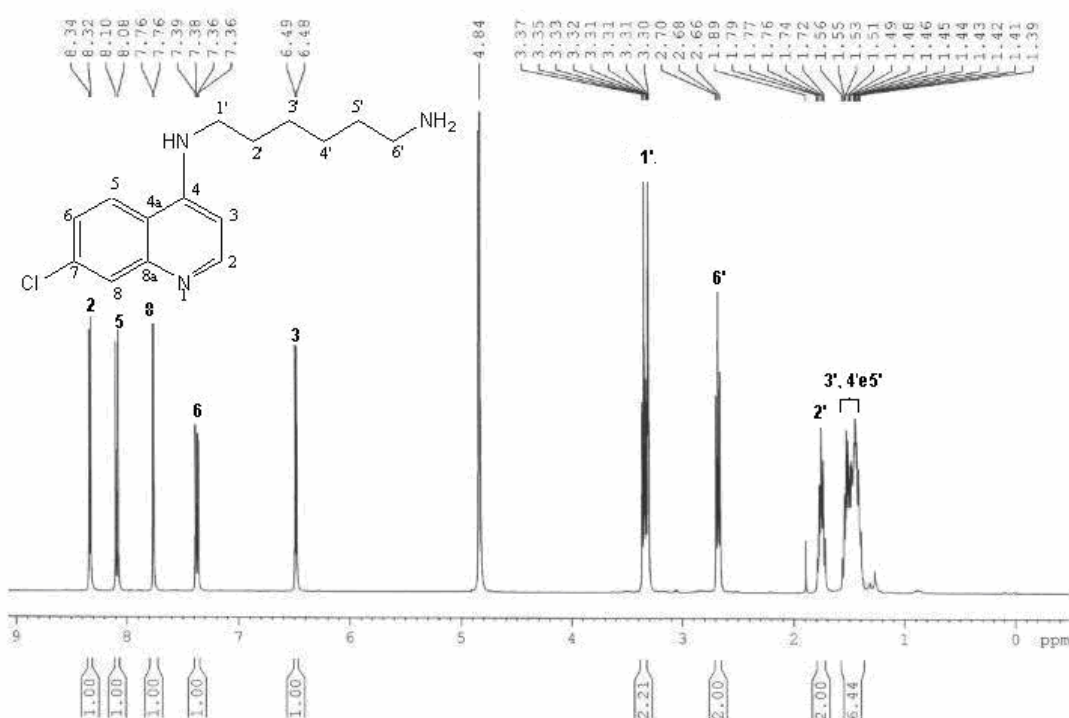


Figura 26. Espectro de RMN de ^1H (500MHz) da substância **17** (em MeOD).

No espectro de RMN de ^{13}C de **17** observam-se nove sinais referentes aos átomos de carbono do anel quinolínico entre 152,9 e 99,7 ppm e seis sinais entre 44,0 e 27,8 ppm referentes aos átomos de carbono da cadeia alifática (Figura 27).

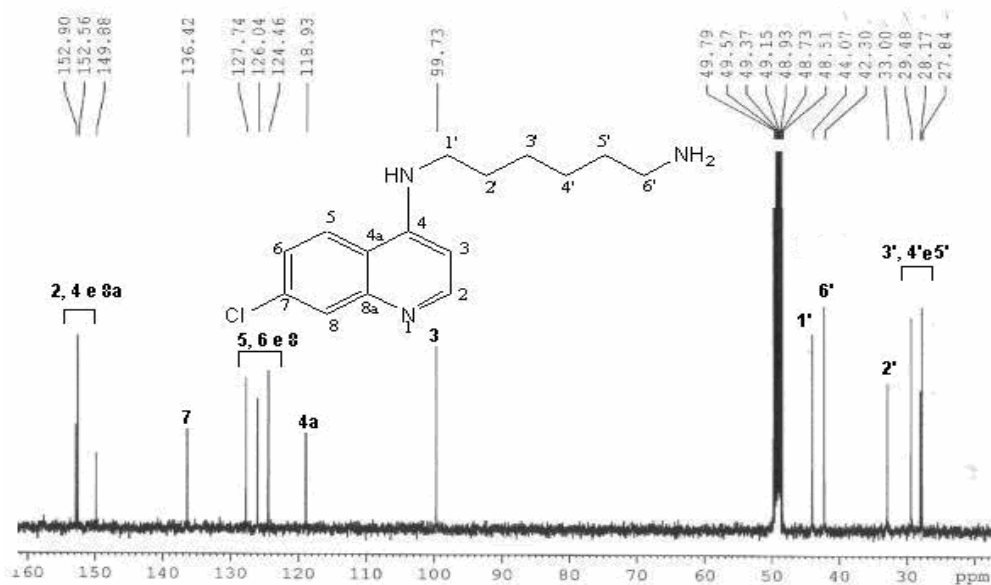
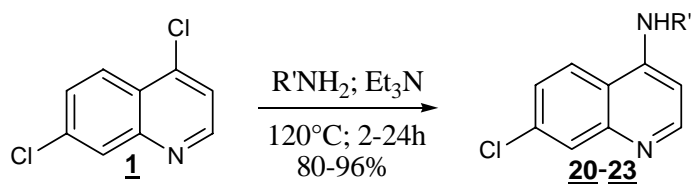


Figura 27. Espectro de RMN de ^{13}C da substância **17** (em MeOD)..

3.1.3. Síntese e caracterização das quinolinas **20-23**

As substâncias **20-23** foram sintetizadas pelo tratamento da 4,7-dicloroquinolina (**1**) (5,0 mmol) com excesso do aminoálcool correspondente (7,7 mL) em trietilamina (5,0 mmol), sob refluxo por 24 horas (**20-22**) ou 2 horas (**23**) (Esquema 3). Os produtos foram obtidos por precipitação em água gelada, filtração e lavagens com água e éter (rendimento entre 80-96%). Destas, as quinolinas **20** - **22** são inéditas.



<i>n</i> ^o	R'	Tempo	%
<u>20</u>	(<i>R</i>) CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ OH	24 h	82
<u>21</u>	CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ OH	24 h	84
<u>22</u>	(<i>S</i>) CH(CH ₂ CH ₃)CH ₂ OH	24 h	80
<u>23</u>	CH ₂ CH ₂ CH ₂ OH	2 h	96

Esquema 3: Síntese das substâncias 20-23.

Todas as quinolinas foram caracterizadas por espectrometria de massas, infravermelho, RMN de ¹H e de ¹³C. Como os espectros das substâncias 20-23 são semelhantes, representaremos apenas os espectros da substância 23 (Figuras **28**, **29**, **30** e **31**).

No espectro de massas da substância 23, observa-se a presença do pico referente ao íon molecular [M-H]⁺ = 235,3, ou seja, a massa molecular é par, indicando a presença de número par de átomos de nitrogênio na substância (Figura **28**). Também é possível observar a presença do fragmento m/z 237,3 ([M-H+2]⁺) com 32% do pico m/z 235,3 ([M-H]⁺), o que comprova a presença de apenas um átomo de cloro na substância (como discutido anteriormente).

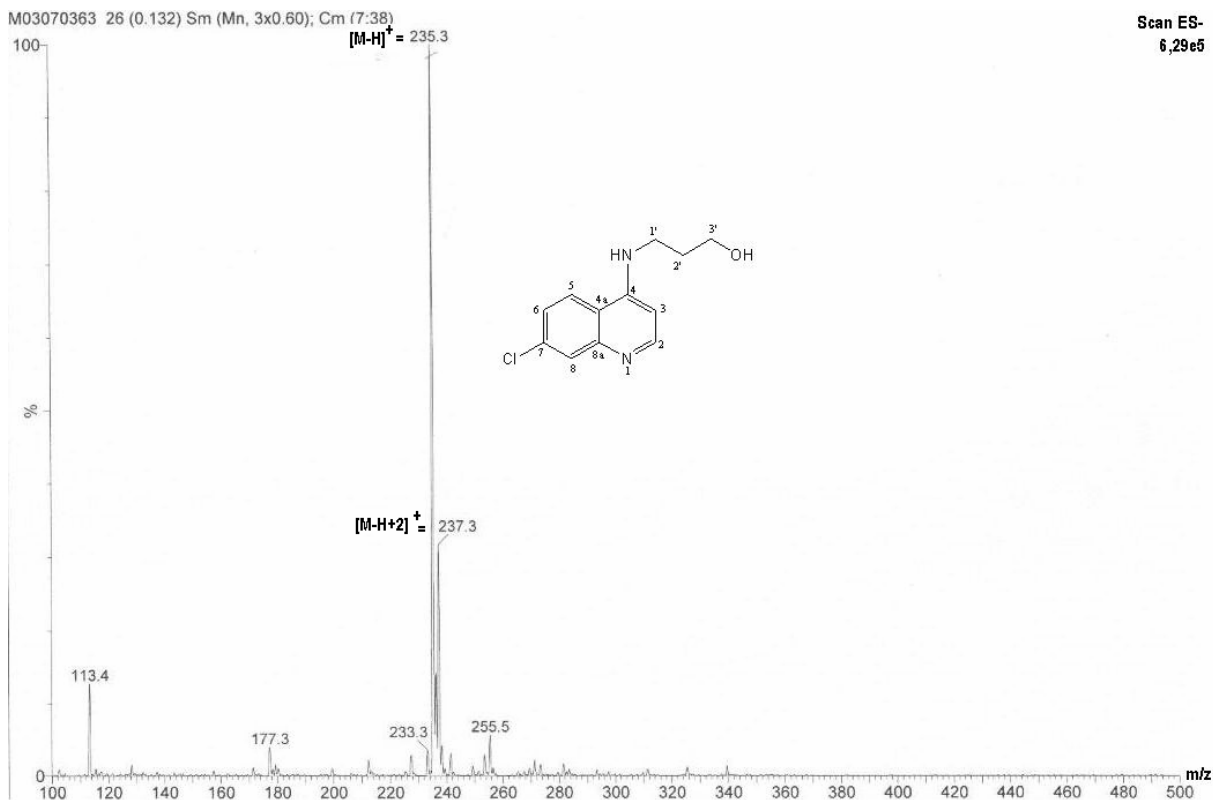


Figura 28. Espectro de massas ESI da substância **23**.

No espectro no infravermelho da substância **23** observa-se a presença de bandas de absorção referentes à deformação axial de N-H na região de 3353 cm^{-1} e à deformação axial de C-H alifático na região de 2945 cm^{-1} . Observam-se também bandas de absorção referentes à deformação axial das ligações C=C em 1613 cm^{-1} e 1582 cm^{-1} , C-N alifático em 1437 cm^{-1} e C-O em 1062 cm^{-1} (Figura **29**).

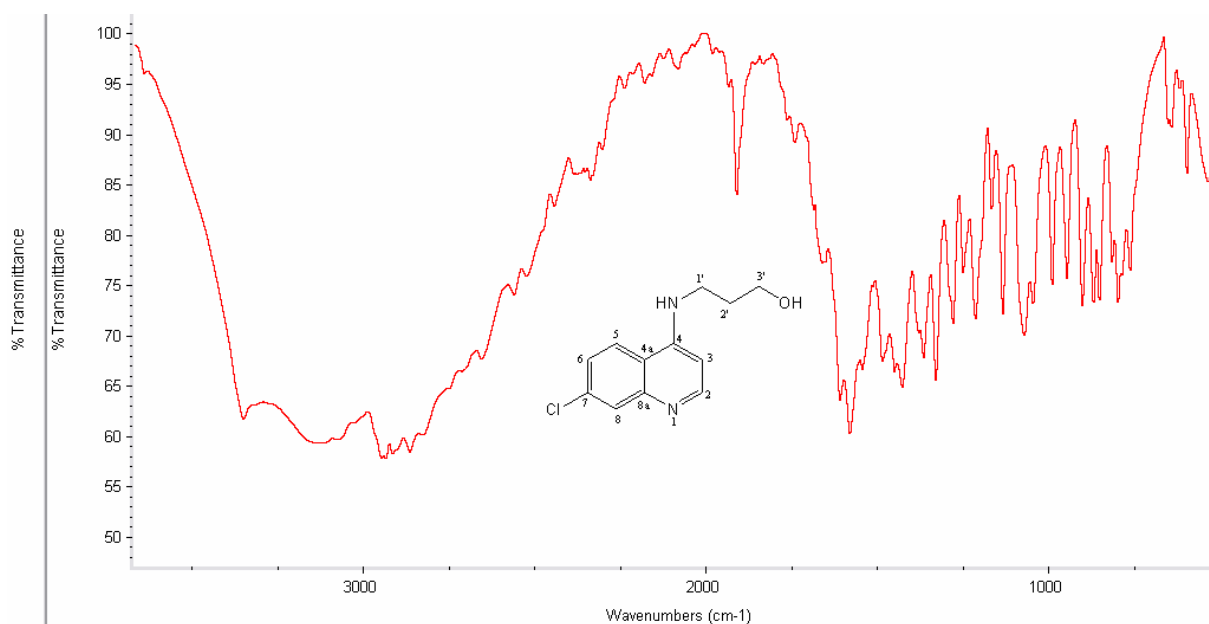


Figura 29. Espectro de Infravermelho (KBr) da substância **23**.

No espectro de RMN de ^1H da substância **23** observam-se quatro dupletos em 8,34, 8,04, 7,77 e 6,53 ppm e um duplo duplete em 7,38 ppm referentes aos cinco átomos de hidrogênio do anel quinolínico. Adicionalmente, observam-se dois tripletos em 3,73 e 3,47 ppm referente ao grupo CH_2O CH_2N , respectivamente, além de um multipletto em 1,96 ppm referente ao CH_2 da cadeia alifática (Figura 30).

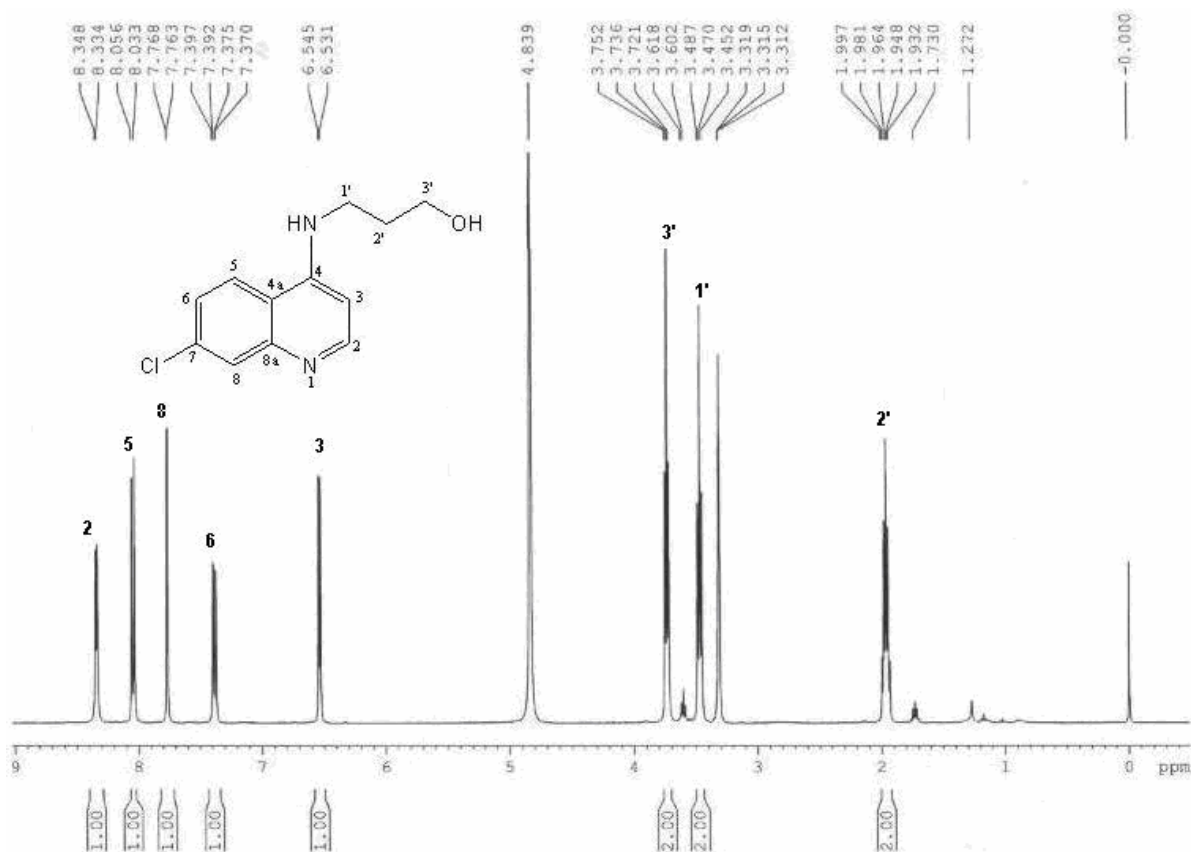


Figura 30. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz) da substância **23** (em MeOD).

No espectro de RMN de ¹³C de **23** observam-se nove sinais referentes aos átomos de carbono do anel quinolínico entre 153,0 e 99,7 ppm e dois sinais em 60,9 e 41,4 ppm referentes aos átomos de carbono $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$ e $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$, além do sinal em 32,2 ppm referente ao $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ da cadeia alifática (Figura 31).

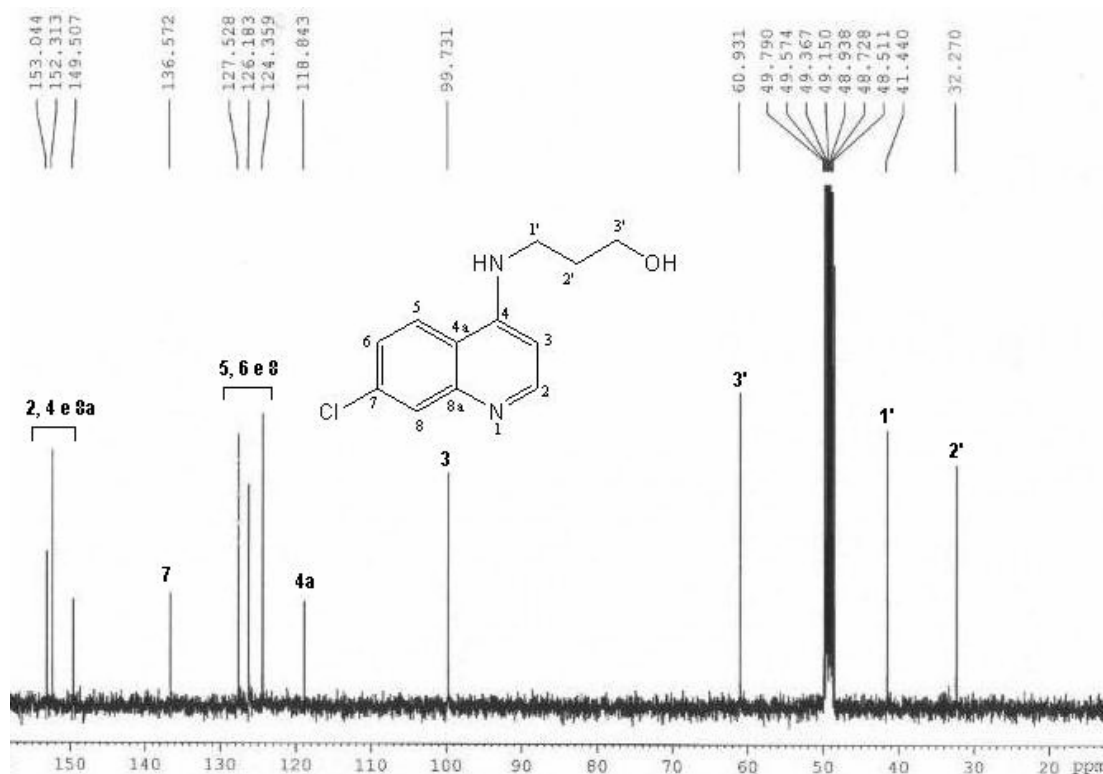
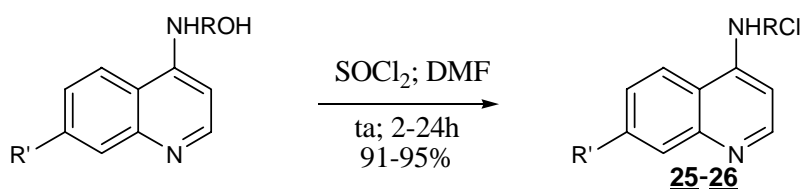


Figura 31: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da substância **23** (em MeOD).

3.1.4. Síntese e caracterização das quinolinas **24-26**

As substâncias **24-26** foram sintetizadas pelo tratamento das quinolinas **31**, **21** e **23** com excesso de cloreto de tionila (2,0-3,0 mL) e quantidades catalíticas de dimetilformamida (0,01 equivalente) (Esquema 4) à temperatura ambiente por duas (**26**), quatro (**24**) ou 24 horas (**25**) (rendimentos entre 91-95%) Destas, as quinolinas **24** e **25** são inéditas.



X	Material de Partida	R	R'	Tempo	%
24	31	CH_2CH_2	H	4 h	92
25	21	$\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}_2$	Cl	24 h	95
26	23	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$	Cl	2 h	91

Esquema 4: Síntese das substâncias **24-26**.

Todos os derivados foram caracterizados por espectrometria de massas ou CG/EM, infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C , exemplificados pelos espectros da substância **26** (Figuras 32, 33, 34 e 35).

No CG observa-se que o derivado **26** apresentou 96% de pureza. No espectro de massas se observa a presença dos fragmentos m/z 256 ($[\text{M}+2]^+$) com 65% e m/z 258 ($[\text{M}+4]^+$) com 10% da intensidade do pico m/z 254 ($[\text{M}]^+$). Com base na intensidade conferida pela contribuição isotópica para o íon molecular, é possível comprovar a presença de dois átomos de cloro na substância **26** (Figura 32).

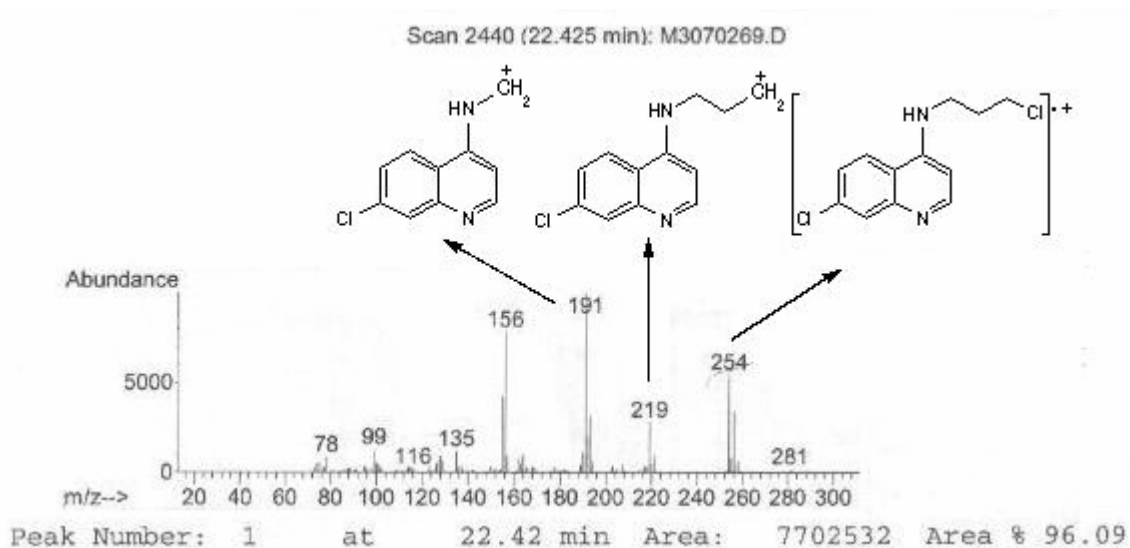


Figura 32: Espectro de massas EI da obtenção da substância **26**.

No espectro no infravermelho da substância **26** observa-se a presença de bandas de absorção referentes à deformação axial de N-H na região de 3210 cm^{-1} e à deformação axial de C-H alifático na região 2957 cm^{-1} . Observam-se também, as bandas de absorção referentes à deformação axial das ligações C=C em 1610 cm^{-1} e 1576 cm^{-1} e um sinal de absorção referente à deformação axial de C-N alifático em 1446 cm^{-1} (Figura 33).

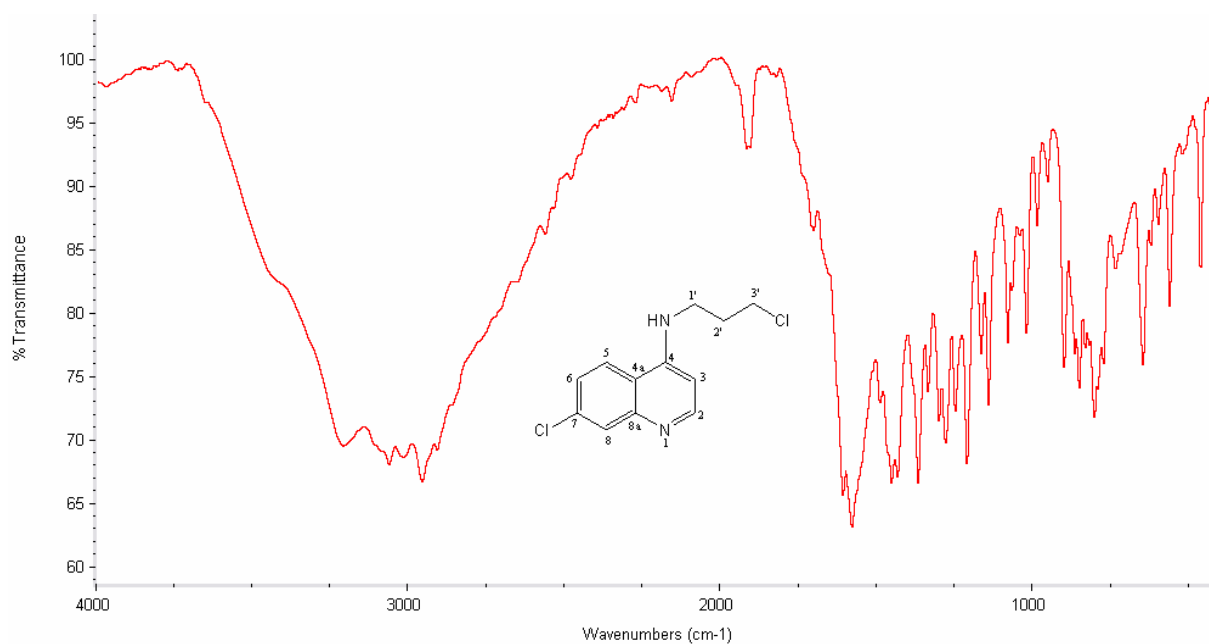


Figura 33: Espectro de Infravermelho (KBr) da substância **26**.

No espectro de RMN de ^1H da substância **26** observam-se quatro sinais dupletos em 8,35, 8,09, 7,77 e 6,56 ppm e um duplo duplete em 7,40 ppm referentes aos cinco átomos de hidrogênio do anel quinolínico, um quadrupeto em 3,55 ppm referente ao grupo CH_2N e um tripleto em 3,72 ppm atribuído à CH_2Cl , além de um multipeto em 2,19 ppm referente ao CH_2 da cadeia alifática (Figura 34).

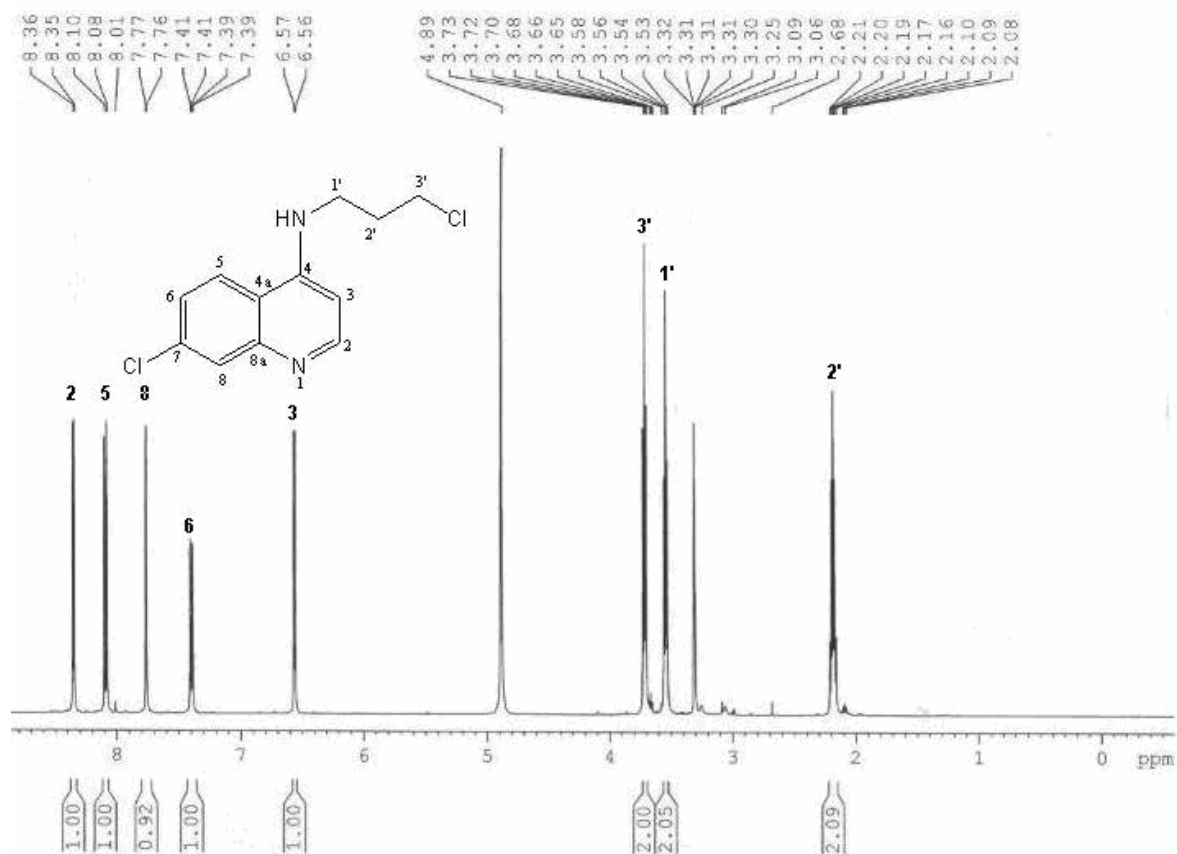


Figura 34. Espectro de RMN de ¹H (500 MHz) da substância **26** (em MeOD)..

Na análise do espectro de RMN de ¹³C observam-se nove sinais referentes aos átomos de carbono do anel quinolínico entre 153,16 e 99,81 ppm e dois sinais em δ 43,45 e 41,37 ppm referentes aos átomos de carbono $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ e $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{Cl}$, respectivamente. Também se observa o sinal em 32,46 ppm referente ao $\underline{\text{C}}\text{H}_2$ da cadeia alifática (Figura 35).

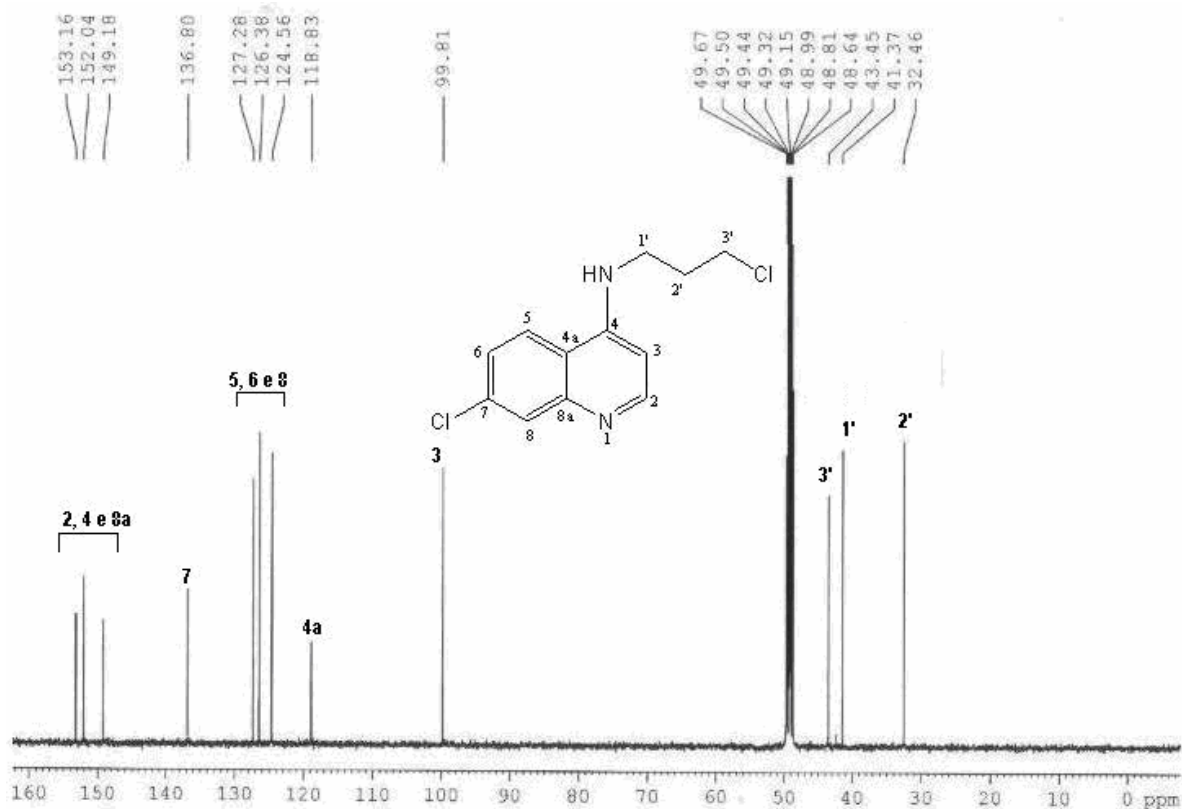


Figura 35: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) da substância **26** (em MEOD).

3.1.5. Síntese e caracterização da quinolinas **27-30**

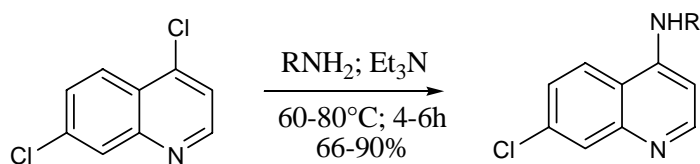
Esta etapa consiste na substituição do cloro na posição 7 da 4,7-dicloroquinolina **1** por aminas primárias.

As substâncias **27** e **28** foram obtidas pelo tratamento da 4,7-dicloroquinolina **1** com excesso da amina e trietilamina, sendo a reação mantida sob refluxo por um período de tempo de 6 horas (Esquema 5). O produto foi obtido por precipitação em água gelada, filtração e lavagens com água e éter. (rendimentos entre 66 e 90%).

As quinolinas **29** e **30** foram sintetizadas pelo tratamento da 4,7-dicloroquinolina **1** com excesso das aminas primária e trietilamina, sendo a reação mantida sob pressão à 80°C por um período de tempo de 4 horas (Esquema 5).

A substância **29** foi obtida através de lavagem com éter etílico, uma vez que a mesma precipitou à temperatura ambiente (rendimento de 90%). No caso da substância **30**, sua

obtenção foi através de purificação por coluna cromatográfica (eluente: clorofórmio/metanol 8:2) com um rendimento de 66%. Como exemplo discutiremos os espectros da quinolina **30**.



<i>n</i> ^o	R	T (°C)	Tempo	%
27	CH ₂ CH ₂ CH ₃	60	6 h	73
28	CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	70	6 h	83
29	CH ₃	80	4 h	90
30	CH(CH ₃) ₂	80	4 h	66

*Esquema 5. Síntese das substâncias **27-30**.*

No espectro de massas, observa-se a presença do pico referente ao íon molecular $[M-H]^+ = 219,3$ da substância **30**. A massa molecular é par, indicando a presença de um número par de átomos de nitrogênio na substância (Figura **36**). Também é possível observar a presença do fragmento m/z 221,4 ($[M-H+2]^+$) com 32% da intensidade do pico m/z 219,3 ($[M-H]^+$). Com base na intensidade conferida pela contribuição isotópica para o íon molecular, é possível comprovar a presença de apenas um átomo de cloro na substância. Conclui-se, então, que houve a substituição do cloro pela amina.

NEG - 3/20/1/0.5/100/250

M03070501 10 (0.051) Sm (Mn, 3x0.50); Cm (3:37)

Scan ES-
2.84e5

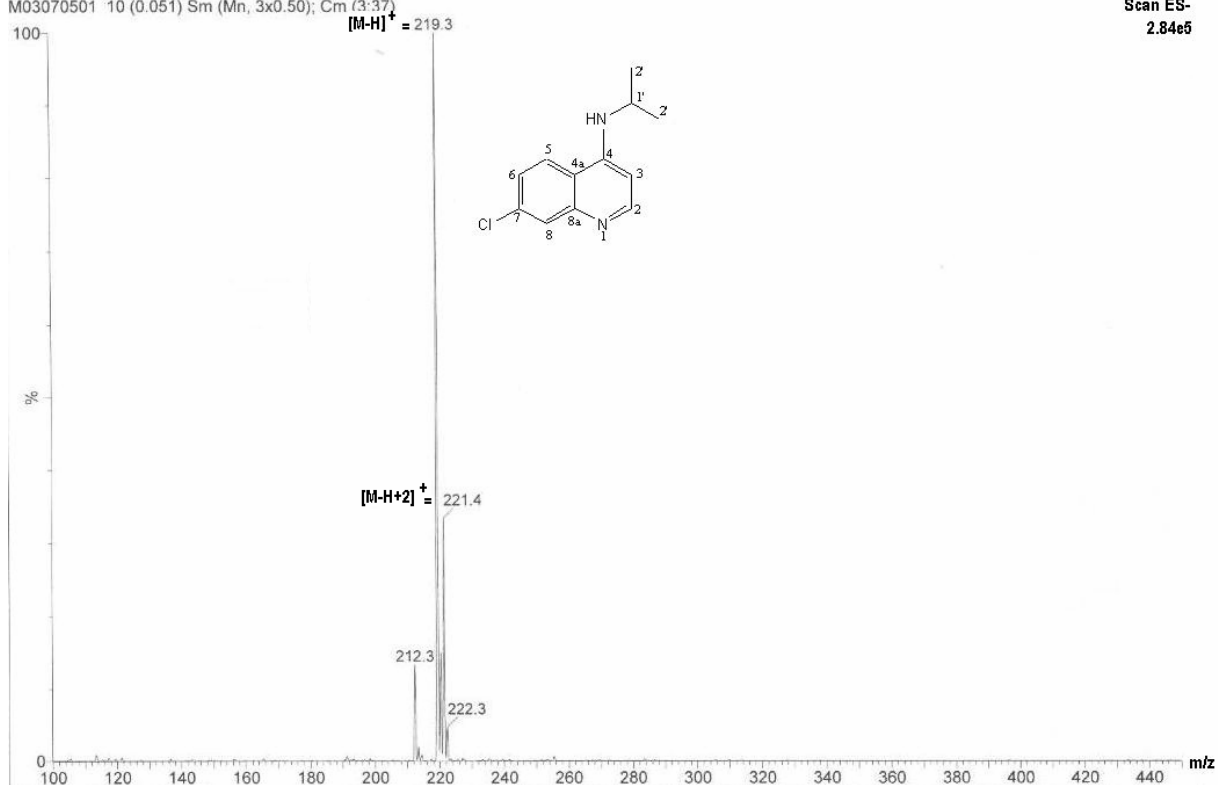


Figura 36: Espectro de massas ESI da obtenção da substância **30**.

No espectro no infravermelho observa-se a presença de bandas de absorção referentes à deformação axial de N-H na região de 3204 cm^{-1} e à deformação axial de C-H alifático na região 2976 cm^{-1} . Observam-se, ainda, as bandas de absorção referente à deformação axial das ligações C=C em 1573 cm^{-1} e referente à deformação axial de C-N alifático em 1445 cm^{-1} (Figura 37).

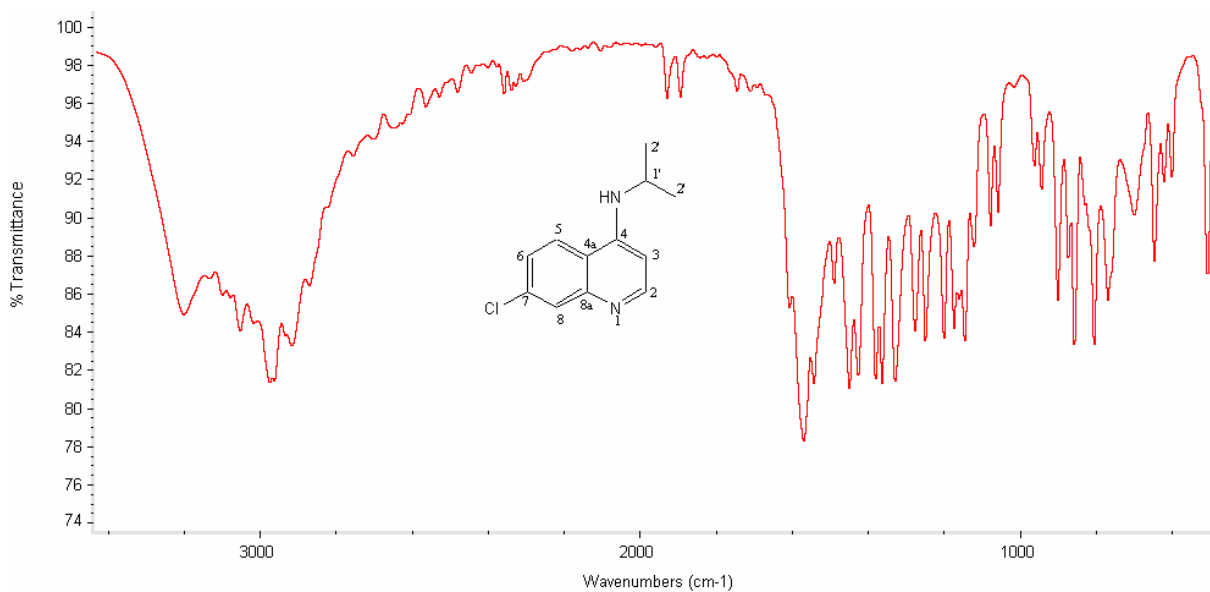


Figura 37: Espectro de Infravermelho (KBr) da substância **30**.

No espectro de RMN de ^1H observam-se quatro dupletos em δ 8,32, 8,15, 7,75 e 6,51 ppm e um duplo duplete em 7,36 ppm referentes aos átomos de carbono do anel quinolínico. Além desses sinais, observa-se um multiplete em 3,90 ppm e um duplete em δ 1,34 ppm referentes aos hidrogênios do CH e CH_3 da isopropila, respectivamente (Figura 38).

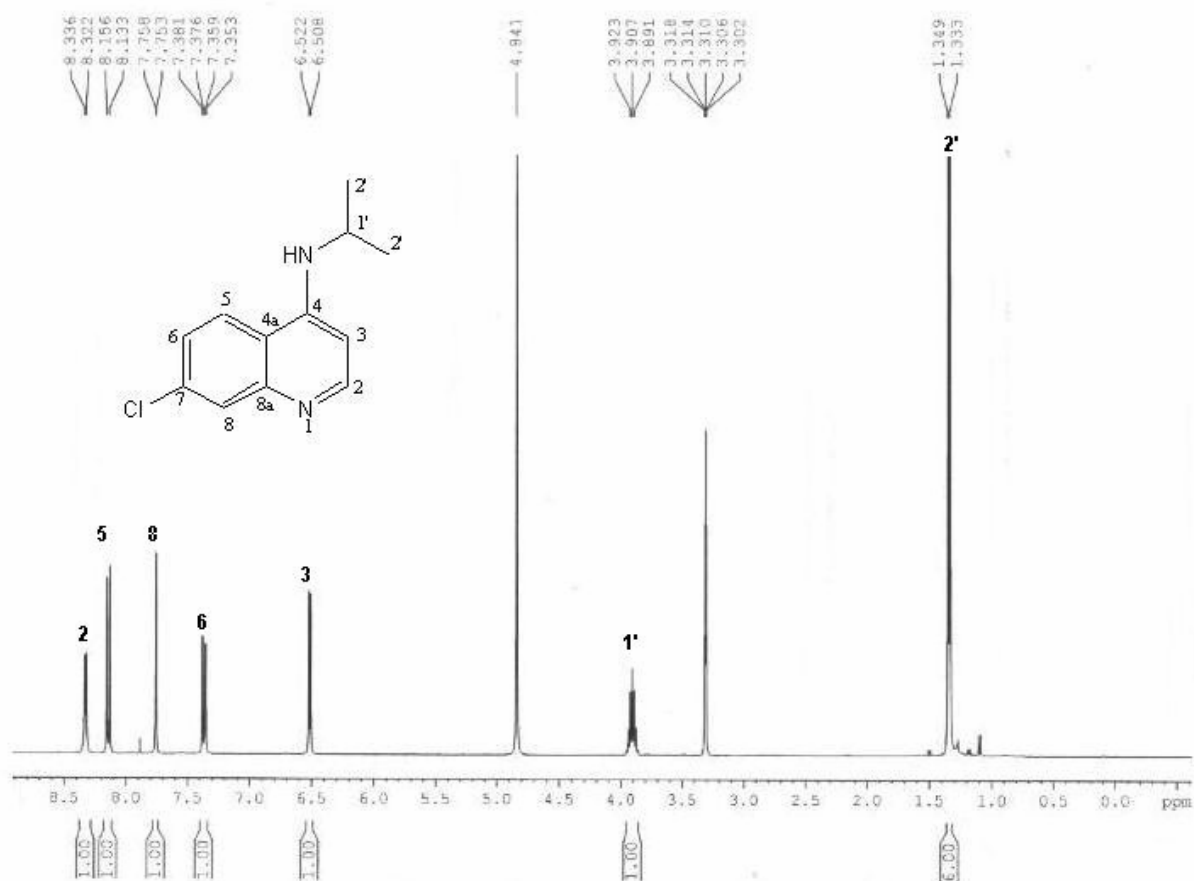


Figura 38: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da substância **30** (em MEOD).

No espectro de RMN de ^{13}C observam-se nove sinais referentes aos átomos de carbono do anel quinolínico entre 152,5 e 100,1 ppm e dois sinais em 45,4 e 22,2 ppm referentes aos átomos de carbono da isopropila (Figura **39**).

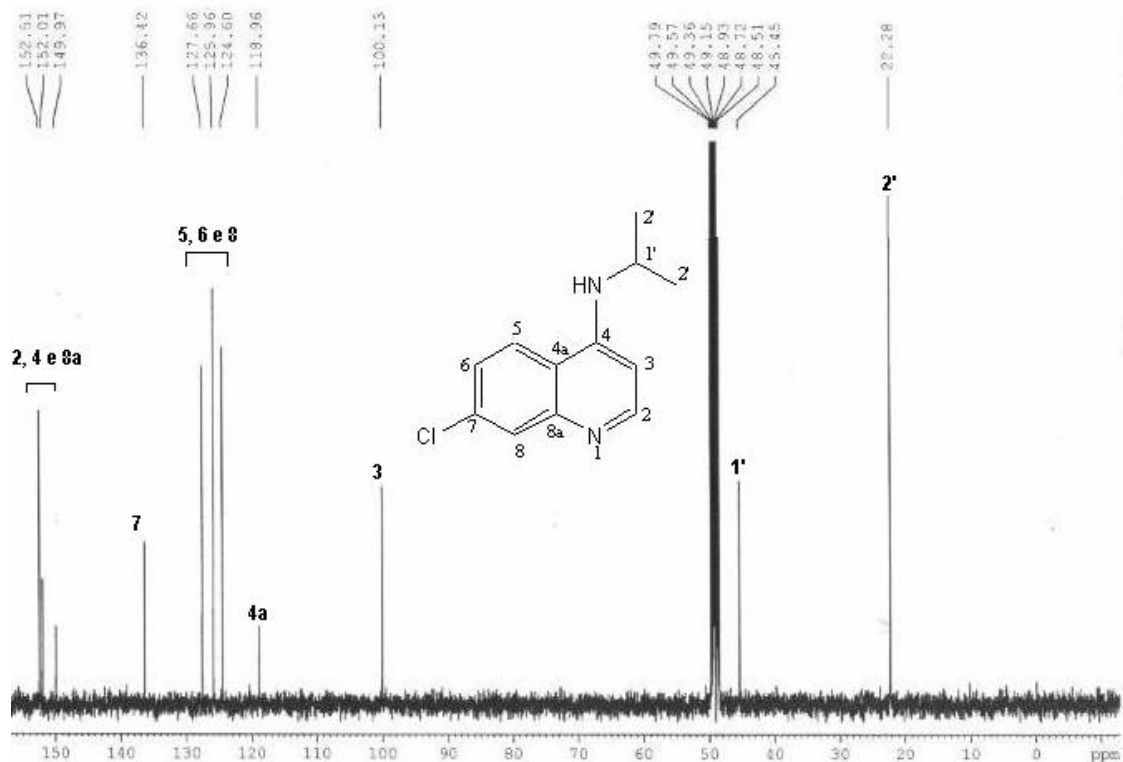
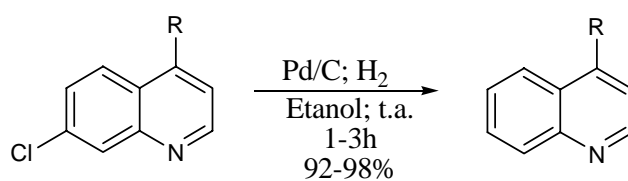


Figura 39: Espectro de RMN de ^{13}C (100 MHz) da substância **30** (em MEOD).

3.1.6. Síntese e caracterização das quinolinas **31-33**

Esta etapa de síntese consiste na substituição do átomo de cloro das quinolinas **2**, **28** e **35** por um átomo de hidrogênio.

As quinolinas **31-33** foram preparadas através de hidrogenação na presença de quantidades catalíticas de paládio 10% suportado em carbono usando etanol como solvente (Esquema 6).



n°	R	Tempo	%
31	NHCH ₂ CH ₂ OH	1 h	98
32	NHCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃	3 h	92
33	NH ₂	3 h	93

Esquema 6: Síntese das substâncias **31-33**.

Todas as quinolinas foram caracterizadas por espectrometria de massas, infravermelho, RMN de ^1H e de ^{13}C . Como os espectros das substâncias **31-33** são semelhantes, representaremos o espectro da substância **31**.

No espectro de massas, observa-se a presença do pico referente ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+ = 189,2$ da substância **31**, ou seja, a massa molecular é par, indicando a presença de um número par de átomos de nitrogênio na substância. Também é possível observar ausência de isótopos do cloro, comprovando, assim, a substituição pretendida (Figura 40).

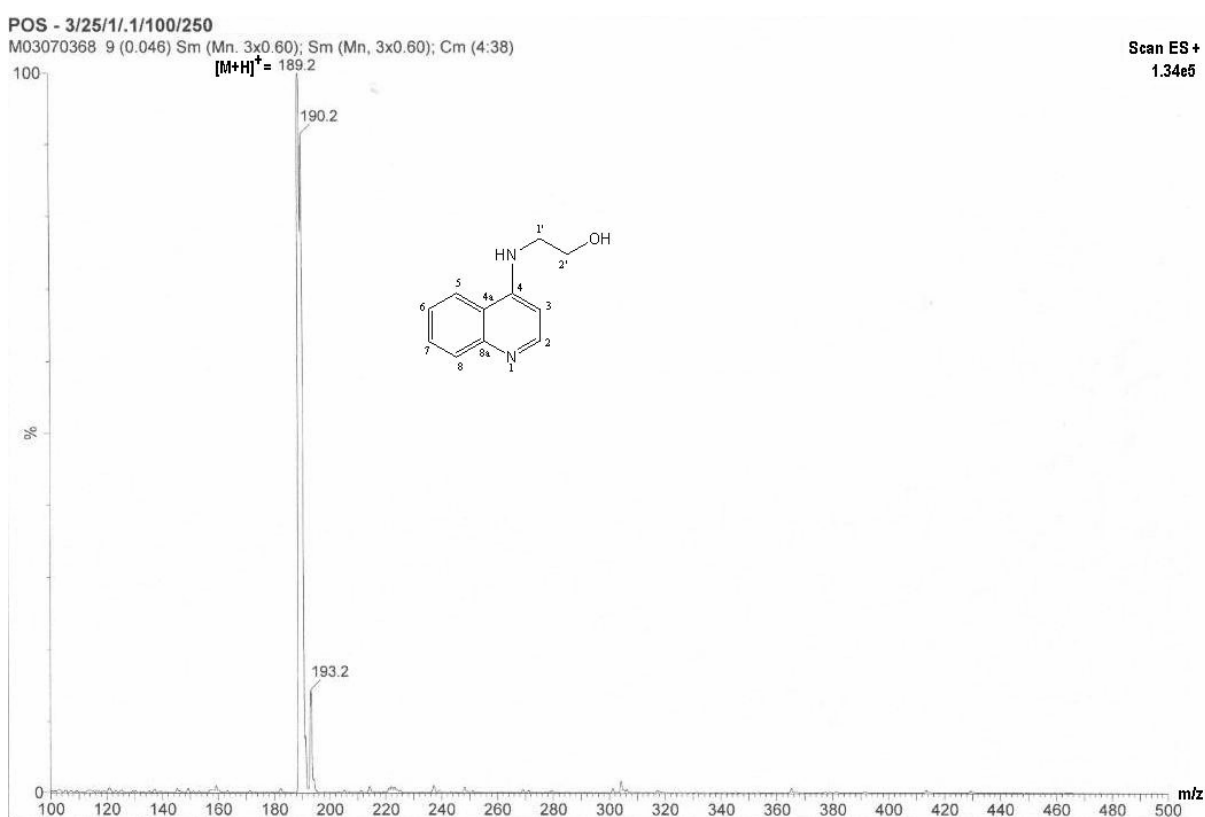


Figura 40: Espectro de massas ESI da obtenção da substância **31**.

No espectro no infravermelho da substância **31** observa-se a presença de bandas de absorção referentes a deformação axial da ligação N-H na região de 3233 cm^{-1} e referente à deformação axial de C-H alifático na região 2917 cm^{-1} . Observam-se também bandas de absorção referentes às deformações axiais das ligações C=C em 1604 cm^{-1} e 1587 cm^{-1} , C-N alifático em 1445 cm^{-1} e C-O em 1064 cm^{-1} (Figura 41).

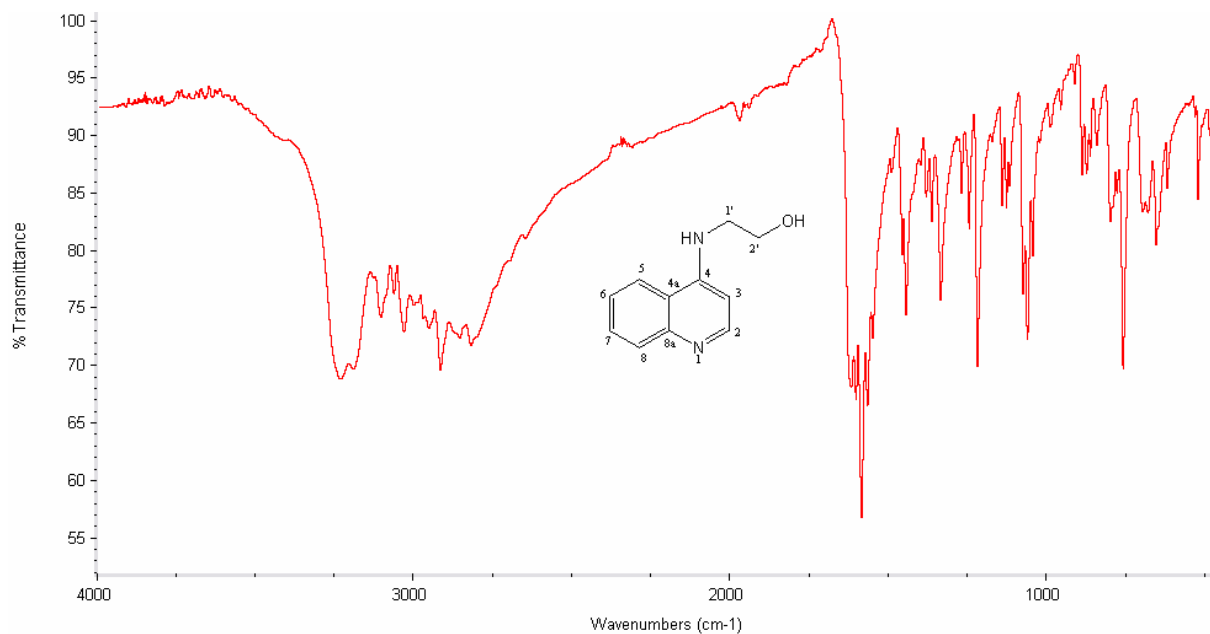


Figura 41: Espectro de Infravermelho (KBr) da substância **31**.

No espectro de RMN ^1H da substância **31** observam-se quatro dupletos em 8,42, 8,37, 7,83 e 6,94 ppm referentes aos átomos de hidrogênio H_2 , H_3 , H_5 e H_8 e dois tripletos em 7,93 e 7,69 ppm referentes aos átomos de hidrogênio H_6 e H_7 , devido a substituição do cloro por hidrogênio. Também é possível observar dois tripletos em 3,91 e 3,74 ppm referentes aos átomos de hidrogênio dos grupos CH_2N e CH_2O (Figura 42).

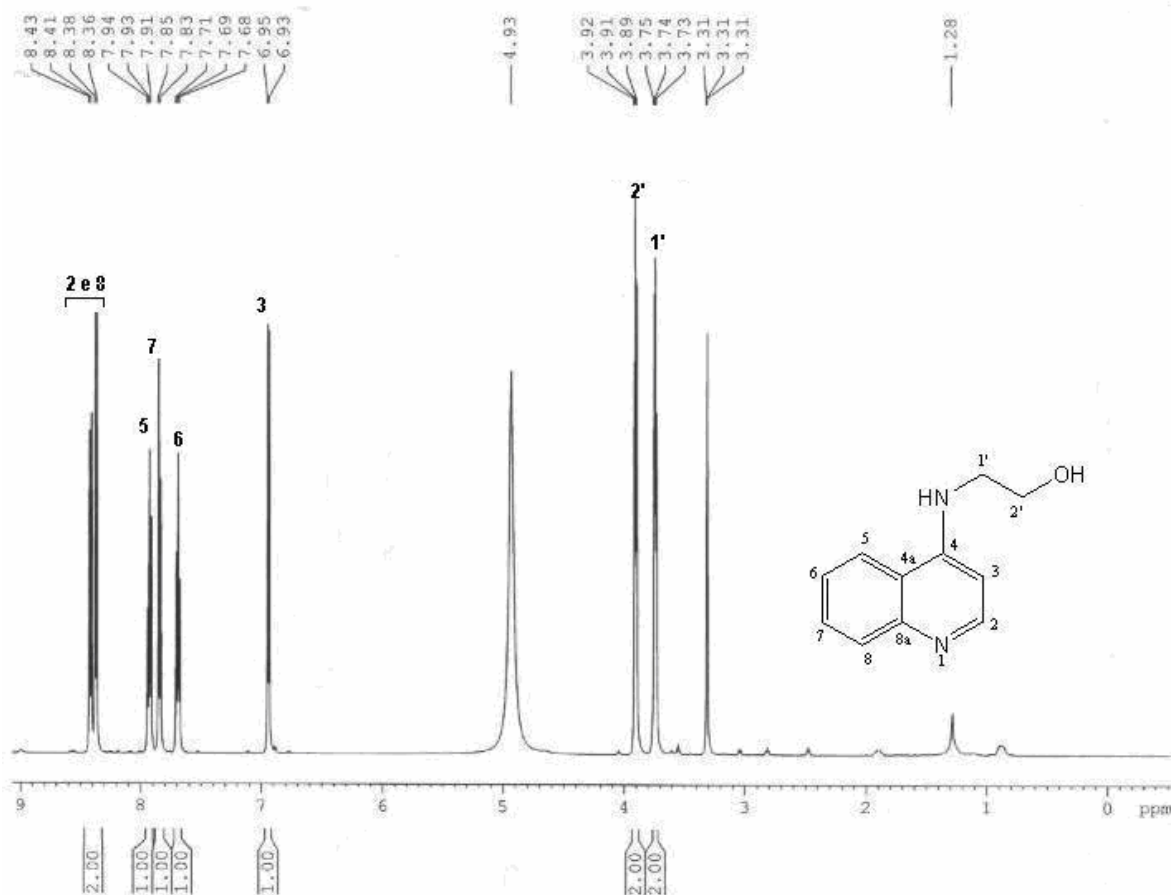


Figura 42: Espectro de RMN de ^1H (400 MHz) da substância **31** (em MEOD)..

No espectro de RMN de ^{13}C desse derivado observam-se nove sinais referentes aos átomos de carbono do anel quinolínico em 158,3 e 99,6 ppm e dois sinais em 60,9 e 47,2 ppm referentes aos átomos de carbono $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{N}$ e $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{O}$, respectivamente (Figura 43).

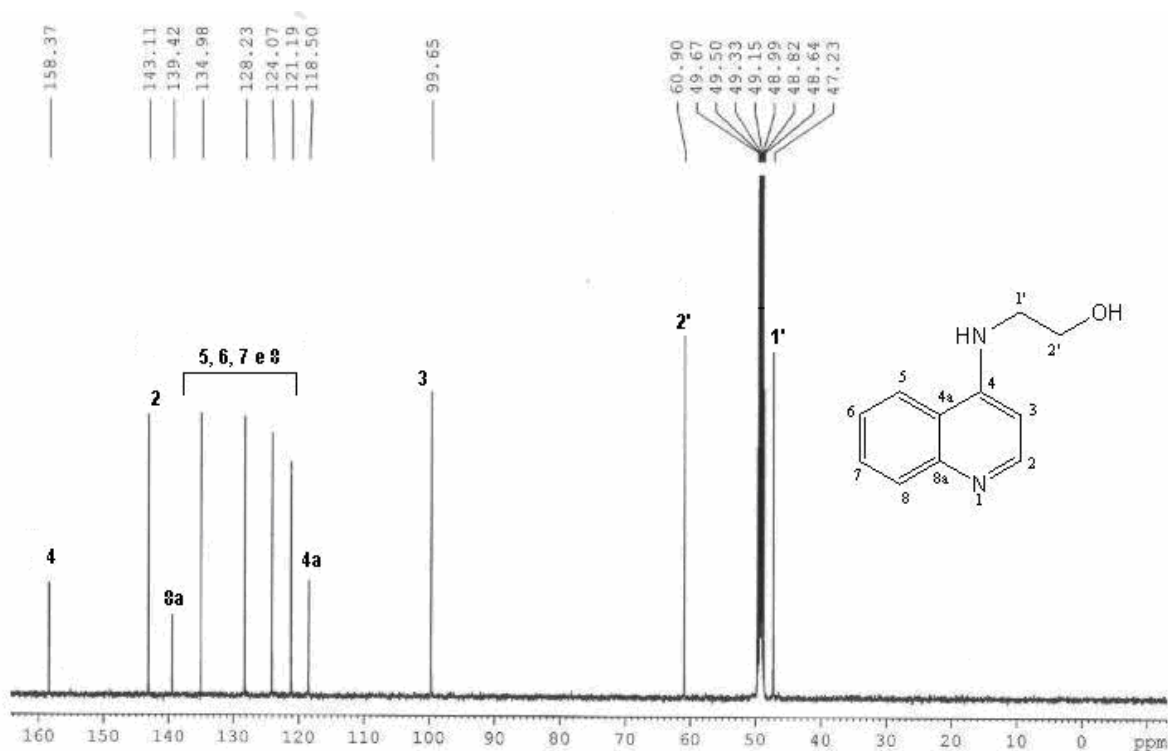
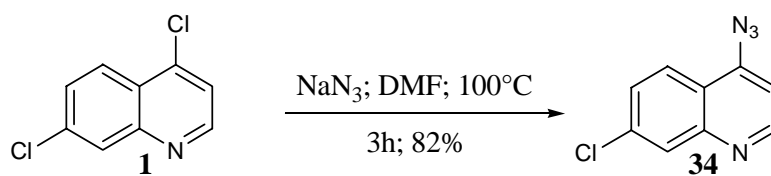


Figura 43: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) da substância **31** (em MEOD)..

3.1.7. Síntese e caracterização da quinolina **34**

A quinolina **34** foi preparada pelo tratamento de **1** com azida de sódio em DMF sob aquecimento a 100°C (Esquema 7). A substância foi purificada através de coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 7:3) com um rendimento de 82%.



Esquema 7: Síntese da substância **34**.

No espectro de massas, observa-se o pico referente ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+ = 205,1$. Sendo assim, a massa molecular é par, indicando a presença de um número par de átomos de nitrogênio na substância. Conclui-se, então, que houve a substituição do cloro pela azida (Figura 44).

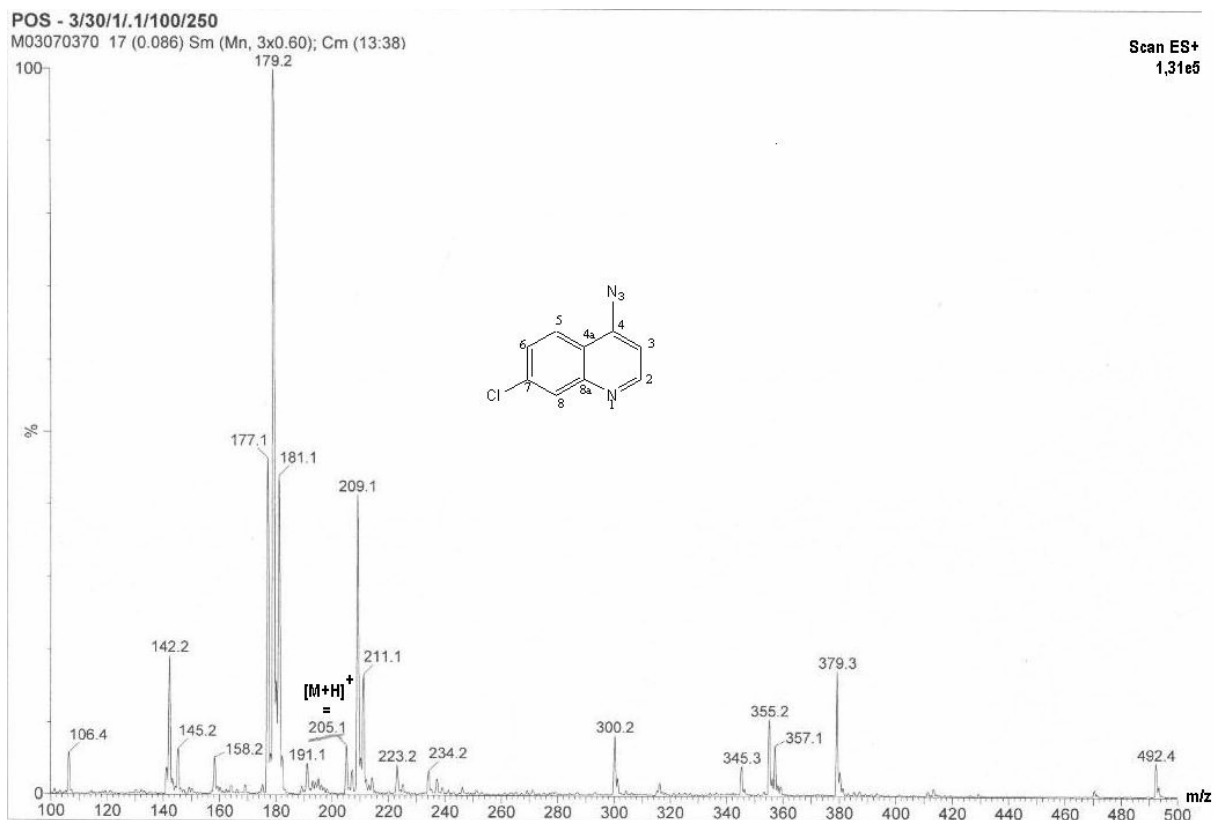


Figura 44: Espectro de massas ESI da obtenção da substância **34**.

No espectro no infravermelho observa-se a presença de bandas de absorção referentes às deformações axiais das ligações N_3 na região de 2126 cm^{-1} e $C=C$ em 1605 cm^{-1} e 1561 cm^{-1} (Figura 45).

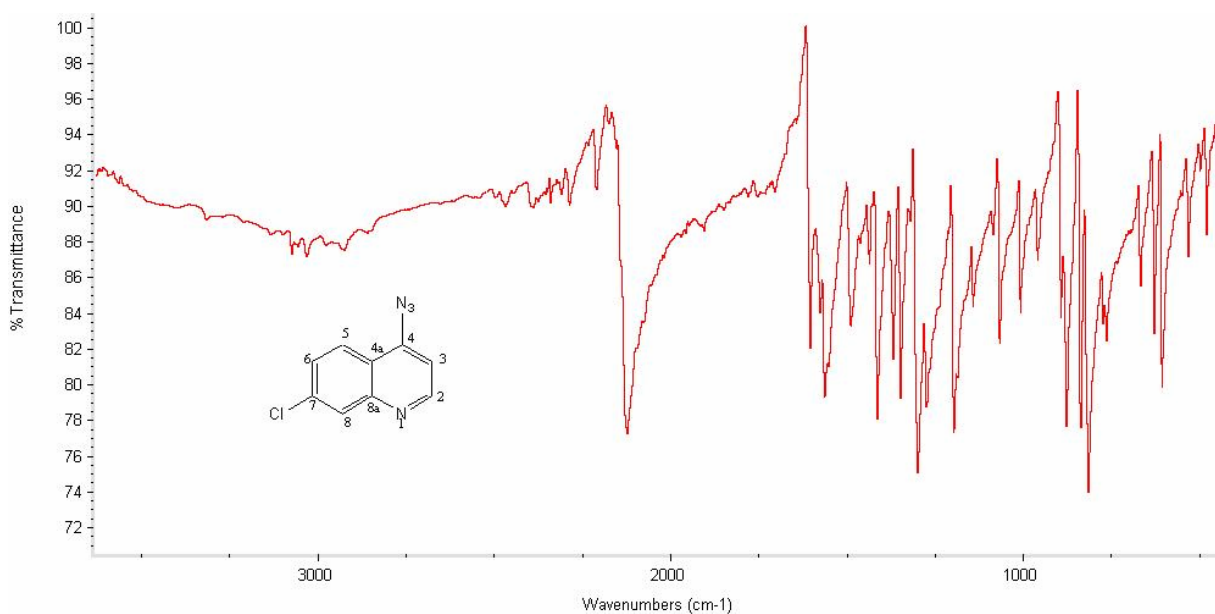


Figura 45: Espectro de Infravermelho (KBr) da substância **34**.

No espectro de RMN de ^1H observam-se quatro dupletos em 8,75, 8,01, 7,93 e 7,36 ppm e um duplo duplete em 7,53 ppm referentes aos átomos de hidrogênio do anel quinolínico (Figura 46).

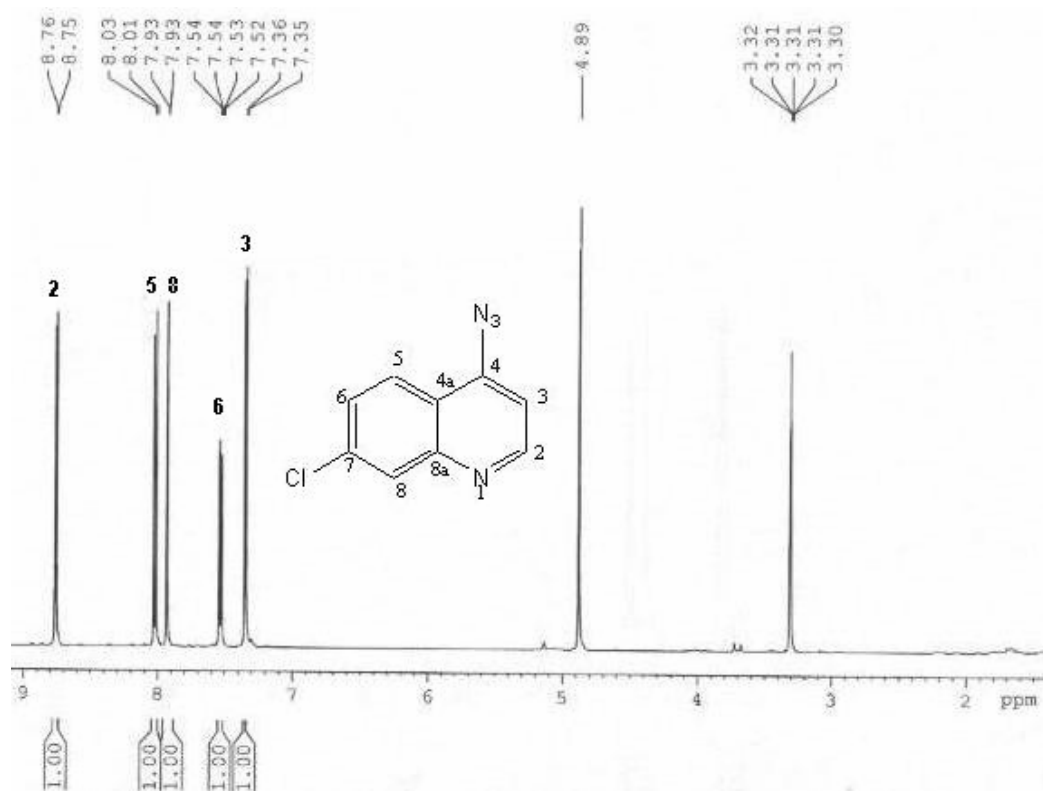


Figura 46: Espectro de RMN de ^1H da (500 MHz) da substância **34** (em MEOD).

Na análise do espectro de RMN de ^{13}C (Figura 47) observam-se nove sinais referentes aos átomos de carbono do anel quinolínico entre 152,8 e 110,7. Comparando com o RMN de ^{13}C da 4,7-dicloroquinolina **1** (Figura 48), é possível comprovar que houve a substituição do átomo de cloro por azida.

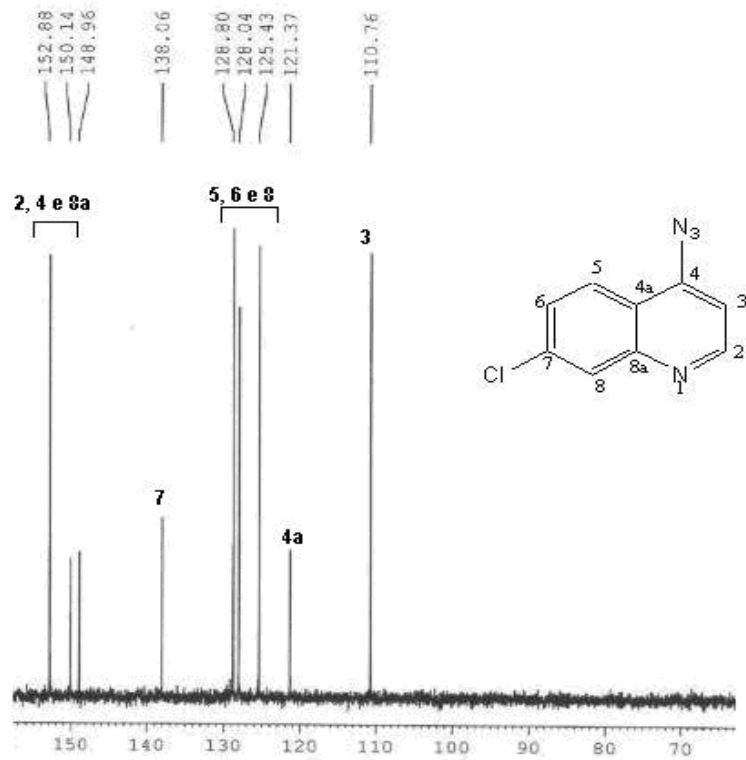


Figura 47: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) da substância 34 (em MEOD).

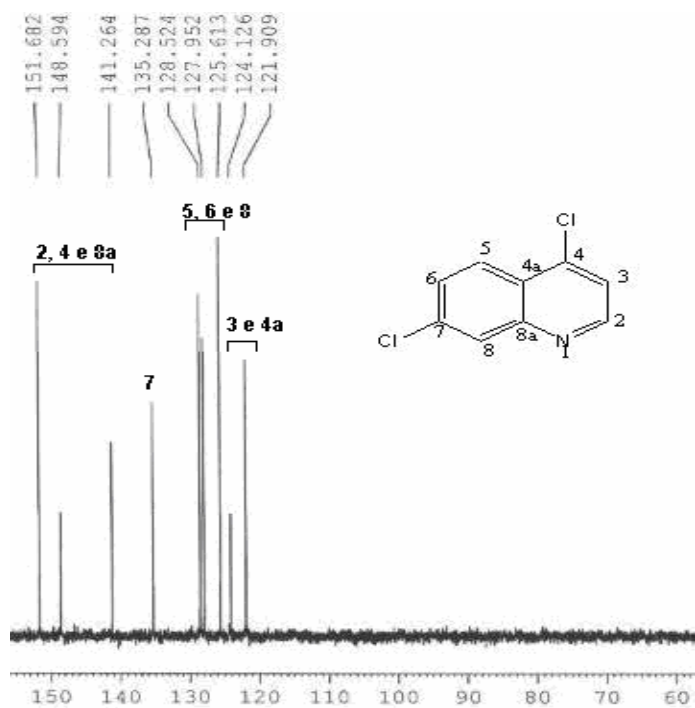
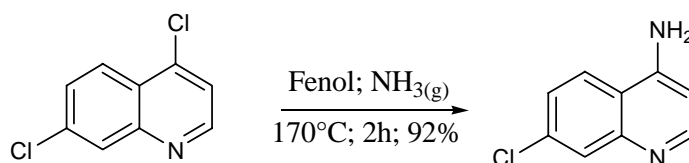


Figura 48: Espectro de RMN de ^{13}C (125 MHz) da 4,7-dicloroquinolina 1 (em MEOD).

3.1.8. Síntese e caracterização da quinolina **35**

A quinolina **35** foi preparada com 92% de rendimento pelo tratamento da 4,7-dicloroquinolina **1** com fenol e borbulhamento de amônia sob aquecimento a 170°C por duas horas. Em seguida, resfriou-se o meio reacional e adicionou-se uma solução aquosa de ácido acético 33% e éter etílico para a precipitação do produto. O precipitado que se formou foi purificado por lavagem com éter etílico (Esquema 8).



*Esquema 8: Síntese da substância **35**.*

A substância **35** foi caracterizada por espectrometria de massas, infravermelho, RMN ¹H e de ¹³C.

No espectro de massas, observa-se o pico referente ao íon molecular [M+H]⁺ = 179,3, ou seja, a massa molecular é par, indicando a presença de um número par de átomos de nitrogênio na substância (Figura 49).

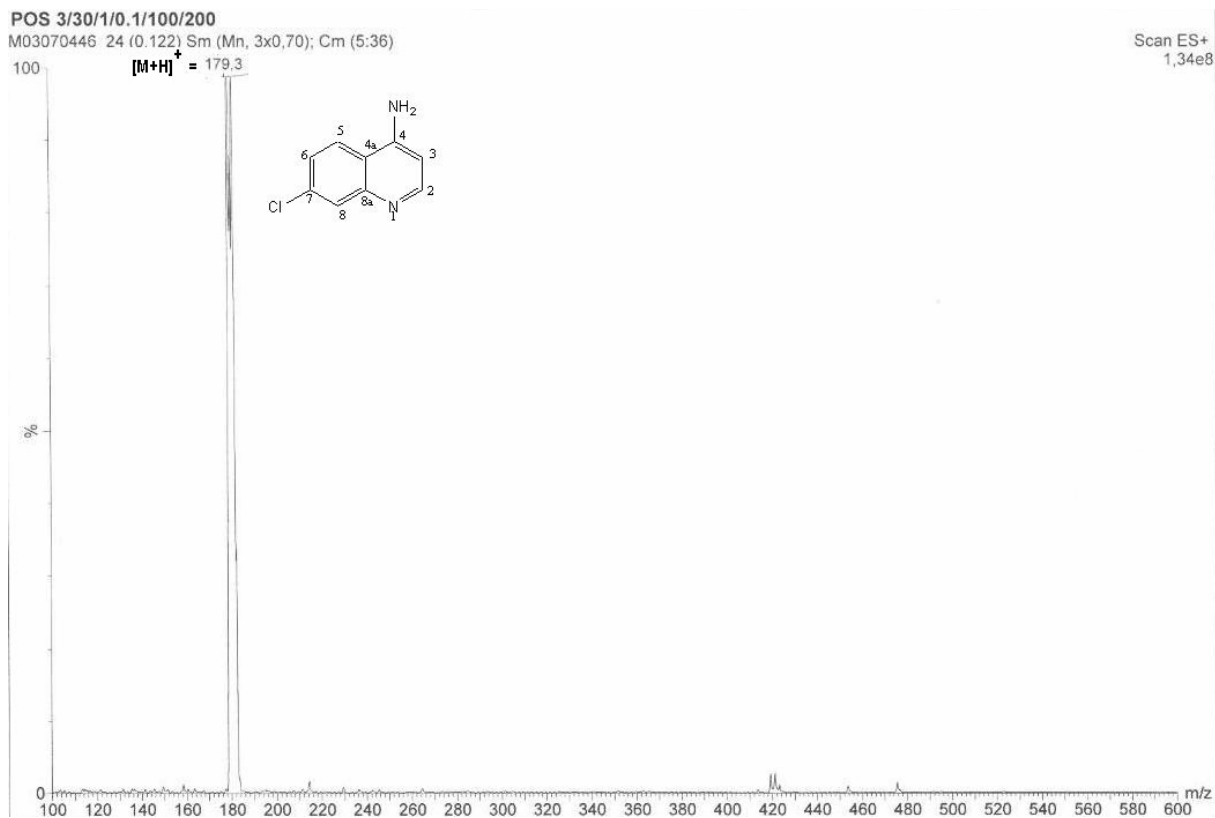


Figura 49: Espectro de massas ESI da obtenção da substância **35**.

No espectro no infravermelho observa-se a presença de bandas de absorção referentes às deformações axiais das ligações N-H na região de 3150 cm^{-1} e C=C em 1619 cm^{-1} e 1555 cm^{-1} (Figura 50).

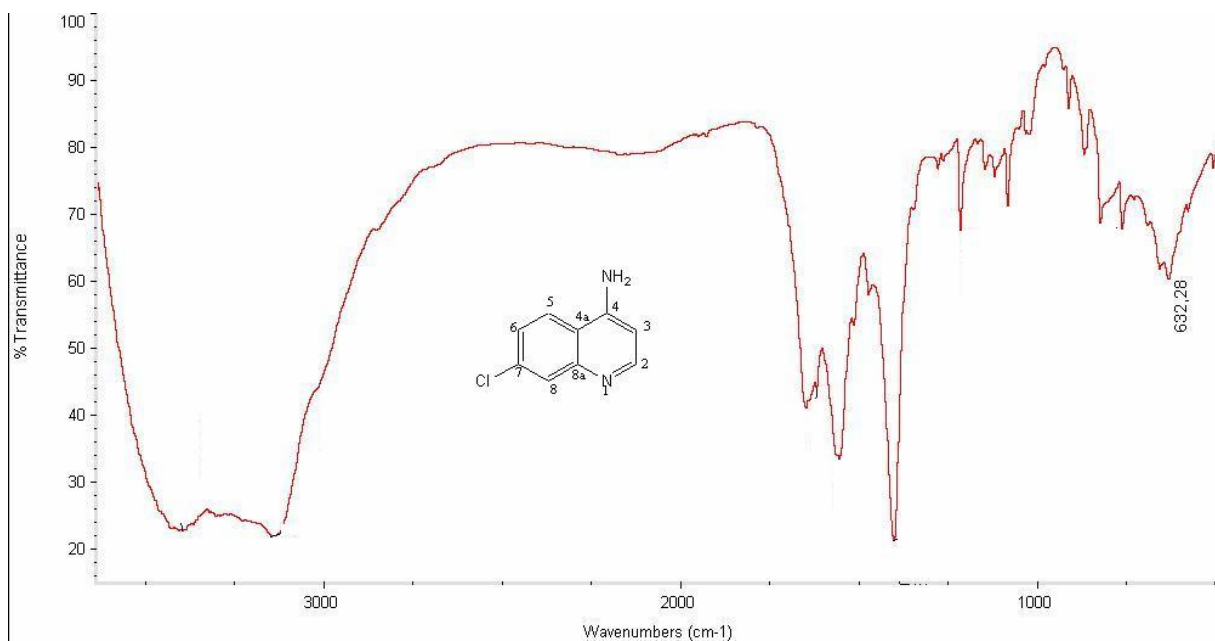


Figura 50: Espectro de Infravermelho (KBr) da substância **35**.

No espectro de RMN de ^1H observam-se quatro dupletos em 8,27, 8,25, 7,84 e 8,78 ppm e um duplo duplo em δ 7,57 ppm referentes aos átomos de hidrogênio no anel quinolínico (Figura 51).

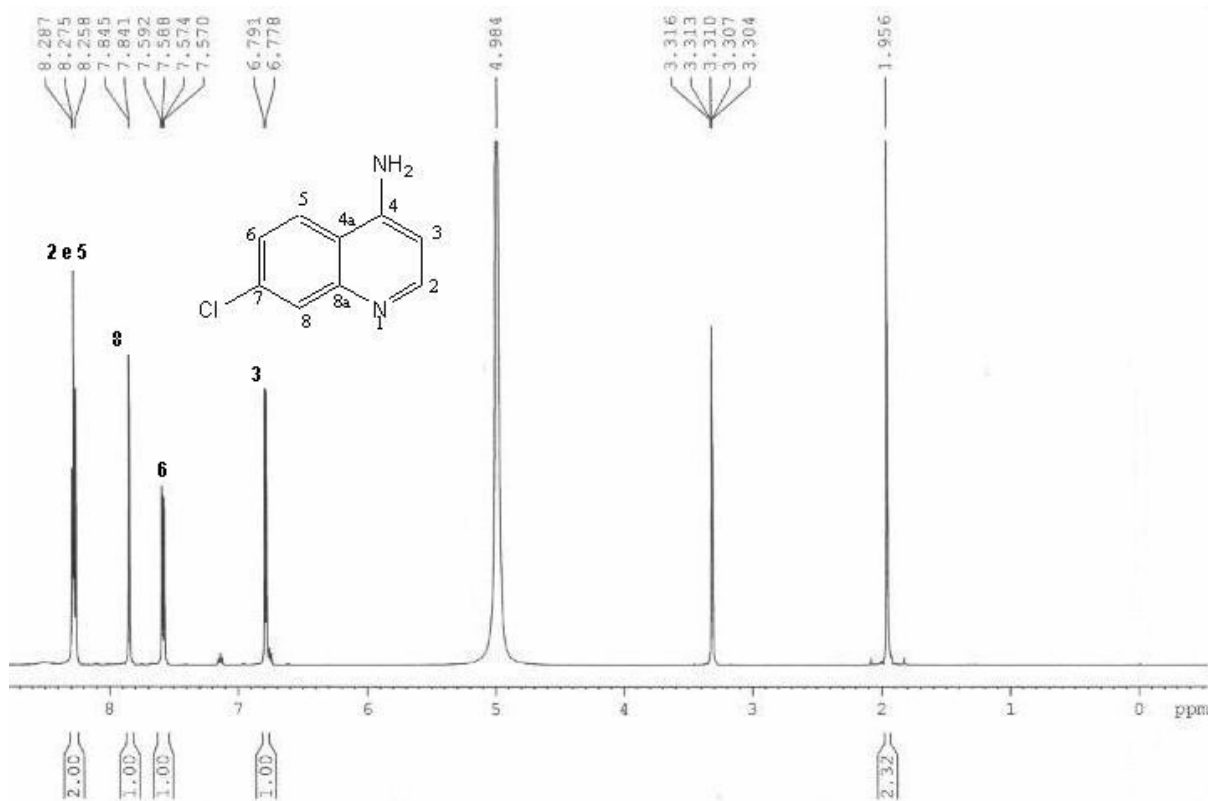


Figura 51: Espectro de RMN ^1H (400 MHz) da substância **35** (em MEOD).

No espectro de RMN de ^{13}C observam-se nove sinais referentes aos átomos de carbono do anel quinolínico entre 144,8 e 103,8 ppm (Figura 52).

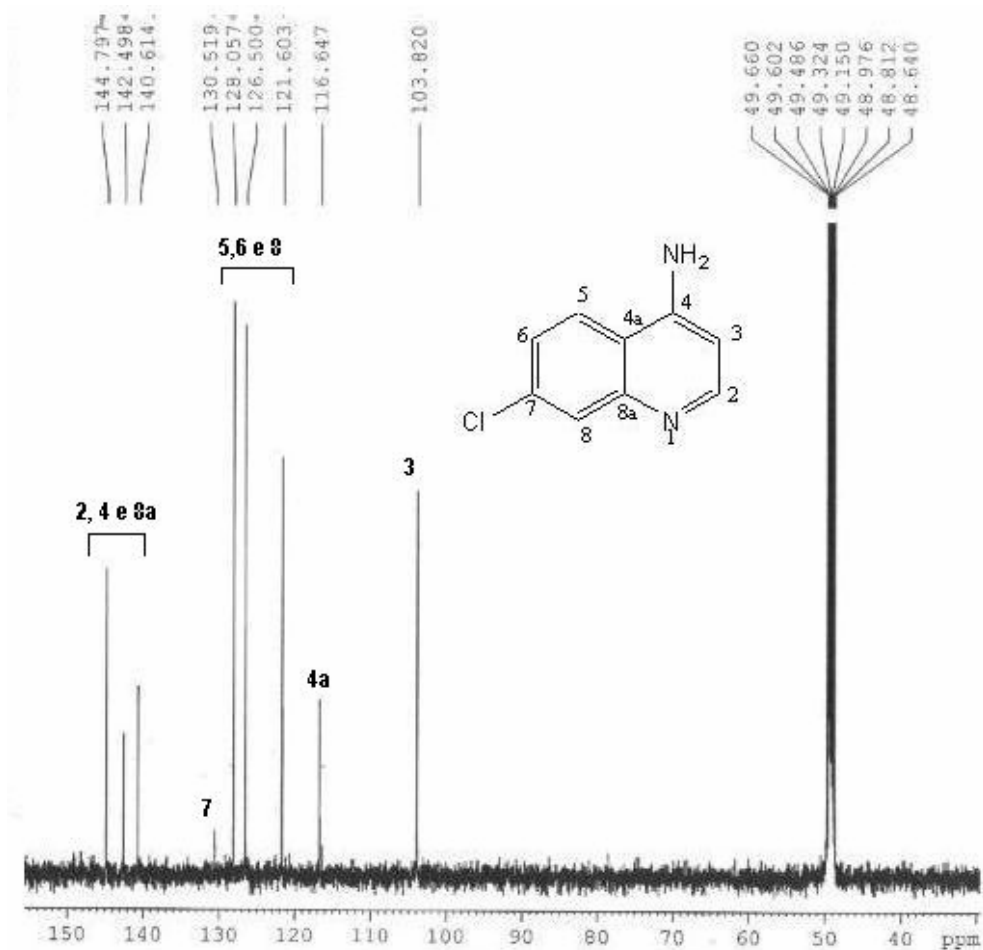


Figura 52: Espectro RMN de ^{13}C (100 MHz) da substância **35** (em MEOD)..

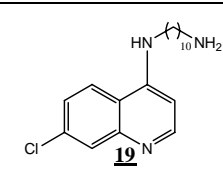
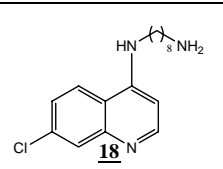
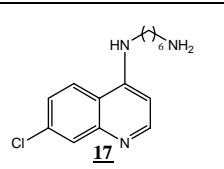
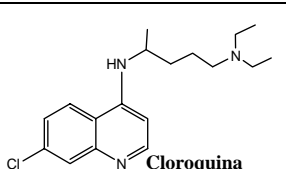
3.2. Avaliação antimicrobiana

As substâncias sintetizadas foram avaliadas quanto a atividade antimicrobiana tendo-se como padrão de comparação a rifampicina (MIC =1,0 $\mu\text{g/mL}$). Realizaram-se em paralelo, cálculos preliminares do coeficiente de partição das substâncias para se ter uma idéia do comportamento destas em termos de absorção pelas membranas biológicas.

A avaliação antimicrobiana das substâncias frente ao *M. tuberculosis* revelou que 15 dos 34 derivados testados foram ativos, com MIC compreendidos entre 3,12-100,0 $\mu\text{g/mL}$, sendo os derivados **18** e **19** os que apresentaram melhor atividade inibitória, 6,25 e 3,12 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. Nas Tabelas 6-11 podem ser observados os valores dos MIC, em $\mu\text{g/mL}$, e dos coeficientes de partição calculados para as substâncias ativas.

Nesta série de diaminas (Tabela 6), é possível perceber que o número de átomos de carbonos do substituinte presente na posição C-4 do anel quinolínico é crítico para atividade biológica. Comparando-se os valores dos MIC encontrados para as substâncias **18** e **19** com os valores dos MIC dos fármacos utilizados comumente na terapia da tuberculose têm-se que são inferiores ao MIC do Etambutol, 0,95-7,5 µg/mL, da pirazinamida 6-60 µg/mL, do ácido *p*-aminosalicílico 1-10 µg/mL, da etionamida 0,3-10 µg/mL e da cicloserina 6-25 µg/mL.

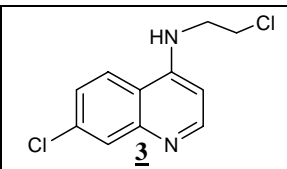
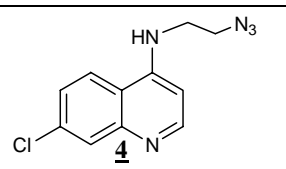
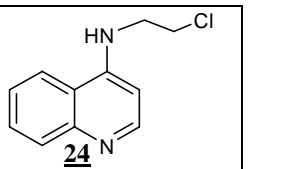
Tabela 6: Avaliação antimicrobiana e parâmetros moleculares das quinolinas **17-19**

				
MIC	3,12 µg/mL	6,25 µg/mL	25 µg/mL	Resistente
PM	333,90 g/mol	305,85 g/mol	277,79 g/mol	319,87 g/mol
cLogP	5,55 ± 0,28	4,49 ± 0,28	3,43 ± 0,28	4,69 ± 0,32

MIC: Concentração mínima inibitória; PM: Peso molecular; cLogP: Coeficiente de partição

Na série de quinolinas **2-13**, apenas as substâncias **3** e **4** foram ativas. Pode-se observar que a atividade da substância **3** foi reduzida de 12,5 para 50 µg/mL ao substituir o cloro por azida no composto **4** (Tabela 7). Ao substituir o cloro da posição C-7 da quinolina do derivado **3** por hidrogênio, a substância perdeu atividade, sugerindo que a presença do cloro na posição C-7 é importante para a atividade biológica.

Tabela 7: Avaliação antimicrobiana e parâmetros moleculares das quinolinas **3,4** e **24**

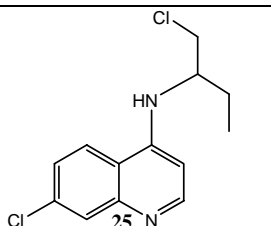
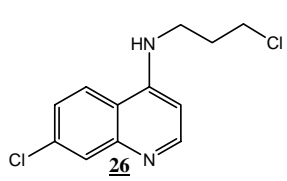
			
MIC	12,5 µg/mL	50 µg/mL	Resistente
PM	241,12 g/mol	247,68 g/mol	206,67 g/mol
cLogP	3,18 ± 0,30	2,70 ± 0,33	2,90 ± 0,27

MIC: Concentração mínima inibitória; PM: Peso molecular; cLogP: Coeficiente de partição

As cepas da TB se mostraram resistentes frente à todas as substâncias hidroxiladas, **2**, **20**, **21**, **22** e **23**. No entanto, ao substituir a hidroxila por cloro dos derivados **21** e **23**, as

substâncias deixaram de ser resistentes e passaram a apresentar um MIC de 50 µg/mL, indicando mais uma vez, a importância do átomo de cloro para atividade biológica nessa classe de substâncias. (Tabela 9).

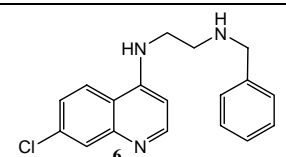
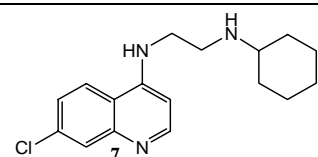
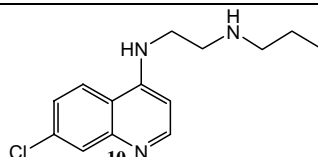
Tabela 9: Avaliação antimicrobiana e parâmetros moleculares das quinolinas **25** e **26**

		
MIC	50 µg/mL	50 µg/mL
PM	269,17 g/mol	255,14 g/mol
cLogP	4,06 ± 0,31	3,62 ± 0,30

MIC: Concentração mínima inibitória; PM: Peso molecular; cLogP: Coeficiente de partição

Na série de quinolinas **6-11**, apenas as substâncias **6**, **7** e **10** foram ativas (Tabela 8). Apesar de não termos dados suficiente para uma racionalização, os dados de MIC sugerem a importância de um anel aromático na porção etilendiamina.

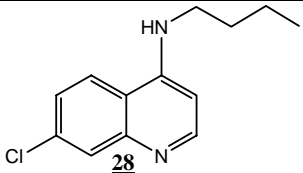
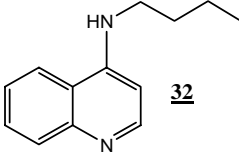
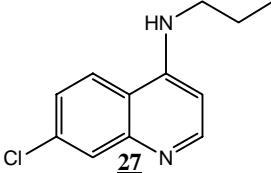
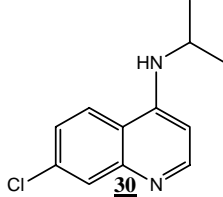
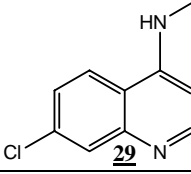
Tabela 8: Avaliação antimicrobiana e parâmetros moleculares das quinolinas **6**, **7** e **10**

			
MIC	50 µg/mL	100 µg/mL	100 µg/mL
PM	311,81 g/mol	303,83 g/mol	263,77 g/mol
cLogP	4,08 ± 0,34	4,13 ± 0,32	3,14 ± 0,31

MIC: Concentração mínima inibitória; PM: Peso molecular; cLogP: Coeficiente de partição

Na série de quinolinas **27-30**, todas as substâncias sintetizadas apresentaram atividades (Tabela 10). Também é possível sugerir que, ao se aumentar o número de átomos de carbonos, ocorre um aumento na atividade biológica. Comparada com a substância **28**, o derivado **32** sem o átomo de cloro apresentou uma diminuição de sua eficiência, comprovando-se mais uma vez, a importância desse átomo para a atividade biológica.

Tabela 10: Avaliação antimicrobiana e parâmetros moleculares das quinolinas 27-30

	MIC	PM	cLogP
 <p>28</p>	12,5 µg/mL	234,72 g/mol	4,31 ± 0,28
 <p>32</p>	50 µg/mL	200,28 g/mol	4,04 + 0,26
 <p>27</p>	50 µg/mL	220,70 g/mol	3,78 ± 0,28
 <p>30</p>	50 µg/mL	220,70 g/mol	3,60 ± 0,28
 <p>29</p>	100 µg/mL	192,64 g/mol	2,72 ± 0,28

MIC: Concentração mínima inibitória; PM: Peso molecular; cLogP: Coeficiente de partição

4. EXPERIMENTAL

4.1. Materiais e Equipamentos

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

Para a purificação de substâncias por cromatografia em coluna aberta foi utilizada sílica gel 60 (0,063-0,200 mm, MERCK).

Os derivados que foram sintetizados sob pressão utilizaram um reator da marca Parr[®] e modelo 4842.

Os derivados sintetizados foram devidamente caracterizados através espectrometria de Massas (EM), espectroscopia de Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ¹H e ¹³C e ponto de fusão.

Os espectros de Massas, método ESI (“Electrospray Ionization” em solução aquosa de NH₄Cl) foram feitos em um espectrômetro modelo ZQ quadrupolo simples e os espectros de Massas, método EI (“Electron Impact”), foram feitos em um espectrômetro modelo 5973 acoplado a um Cromatógrafo a Gás modelo 6890N.

Os espectros na região do infravermelho (IV) foram obtidos em espectrofotômetro Perkin-Elmer FT-IR, Spectrum One, de feixe duplo, em pastilhas de KBr anidro. Os valores para as absorções foram expressos em número de onda, utilizando-se como unidade o centímetro recíproco (cm⁻¹).

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

Os espectros de RMN ^{13}C foram obtidos a 100 ou a 125 MHz em aparelho Bruker Avance 400 ou 500. A referência interna utilizada foi o sinal do residual ^1H do solvente deuterado. Os valores de deslocamento químico foram referidos em partes por milhão (ppm)

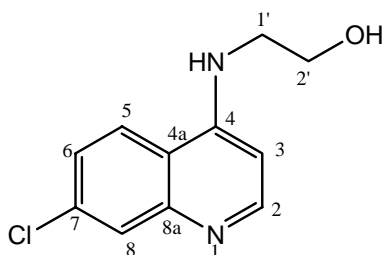
As determinações de ponto de fusão foram obtidas em aparelho Buchi modelo B-545 e não foram corrigidos.

Os espectros de Massas, de Infravermelho, RMN ^1H e ^{13}C encontram-se no Anexo.

Os coeficientes de partição das substâncias foram calculados pelo programa ACD/Log P Db Versão 6.00.

4.2. Metodologia Síntética.

4.2.1. Síntese da 2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etanol 2



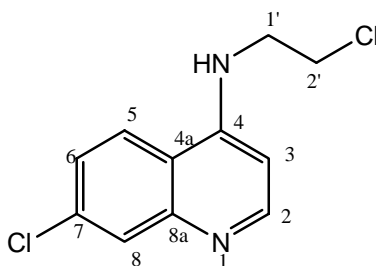
2

Em um balão de fundo redondo de 250,0 mL equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, foram adicionados 10,0 g (50 mmol) de 4,7-dicloroquinolina 1, 61,0 mL de 1-etanolamina e 2,0 mL (14 mmol) de trietilamina. A mistura reacional foi mantida sob

refluxo a 120°C. Após duas horas de reação foi verificada através de CCF (eluente: clorofórmio/metanol 9:1) que todo material de partida havia sido consumido. Em seguida, a reação foi vertida em 100 mL de água destilada a uma temperatura de aproximadamente 5°C contendo gelo finamente dividido para a precipitação do produto. O sólido formado foi filtrado em funil sinterizado e lavado com 40 mL de água destilada a 5°C e 40 mL de éter etílico, fornecendo 10,5 g do produto **2** (94% de rendimento).

- **F.M.:** C₁₁H₁₁ClN₂O.
- **M.M.:** 222,67 g/mol.
- **P.F.:** 220-222°C; (213-215°C) (CHIYANZU, 2005).
- **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ:** 8,38 (1H; d; *J*=5,4Hz; H₂); 8,26 (1H; d; *J*= 9,0Hz; H₅); 7,78 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,44 (1H; dd; *J*=2,0 e 9,0Hz; H₆); 7,25 (1H; t; NH); 6,49 (1H; d; *J*=5,4Hz; H₃); 4,84 (1H; t; OH); 3,66 (2H; q; *J*= 5,8Hz; H_{1'} ou H_{2'}); 3,35 (2H; q; *J*=5,8Hz; H_{1'} ou H_{2'}).
- **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ:** 151,8 (C₂); 150,2 e 149,0 (C₄ e C_{8a}); 133,3 (C₇); 127,4 (C₈); 124,0 e 123,9 (C₅ e C₆); 117,4 (C_{4a}); 98,6 (C₃); 58,7 e 45,1 (C_{1'} e C_{2'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3309 (N-H); 2924-2852 (C-H_{alifático}); 1578 (C=C); 1064 (C-O).
- **EM/ESI:** m/z[M + H]⁺: 223,0

4.2.2. Síntese da 7-cloro-*N*-(2-cloroetil)quinolin-4-amina **3**

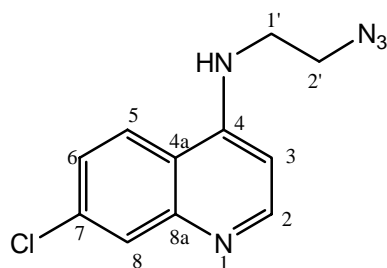


3

Em um balão de fundo redondo de 250,0 mL equipado com agitador magnético, foram adicionados 7,0 g (31 mmol) de **2**, 40,0 mL (540 mmol) de cloreto de tionila e 0,02 mL (0,31 mmol) de dimetilformamida. A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 24 horas, sendo o término da reação indicado por CCF eluindo-se em mistura clorofórmio/metanol (9:1). Então foram adicionados, lentamente, bicarbonato de sódio até a mistura reacional atingir um pH de aproximadamente 7,0-8,0, seguido de uma extração com clorofórmio/metanol 8:2 (2 x 40 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo 7,17 g do produto **3** (94% de rendimento).

- **F.M.:** C₁₁H₁₀Cl₂N₂.
- **M.M.:** 241,12 g/mol.
- **P.F.:** 130-131°C.
- **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ:** 8,49 (1H; d; J=5,0Hz; H₂); 8,16 (1H; d; J=9,0 Hz; H₅); 7,86 (1H; d; J=2,0Hz; H₈); 7,41 (1H; dd; J=2,0 e 9,0Hz; H₆); 6,93 (1H; s; NH); 6,63 (1H; t; J=5,0Hz; H₃); 3,89 (2H; q; J=6,0Hz; H_{1'} ou H_{2'}); 3,81 (2H; q; J=6,0 Hz; H_{1'} ou H_{2'}).
- **RMN ¹³C (100 MHz, DMSO-d₆) δ:** 153,0 (C₂); 150,6 e 150,6 (C₄ e C_{8a}); 134,9 (C₇); 129,2 (C₈); 125,5 e 123,8 (C₅ e C₆); 118,6 (C_{4a}); 99,9 (C₃); 45,4 e 42,8 (C_{1'} e C_{2'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3207 (N-H); 2961 (C-H_{alifático}); 1578 (C=C).
- **EM/ESI:** m/z[M + H]⁺: 242,8

4.2.3. Síntese da N-(2-azidoetil)-7-cloroquinolin-4-amina **4**



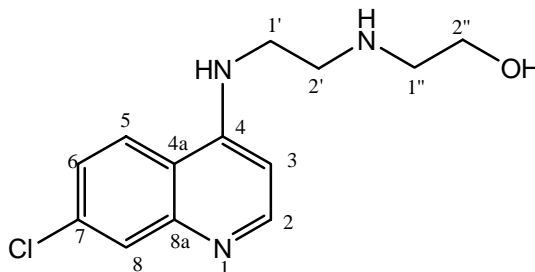
4

Em um balão de fundo redondo de 25,0 mL equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, foram adicionados 1,0 g (4,1 mmol) de 3, 1,62 g (25 mmol) de azida de sódio e 4,0 mL (51 mmol) de dimetilformamida. A mistura reacional foi mantida sob aquecimento a 100°C por 4 horas. Então, o excesso da azida de sódio foi filtrada do meio reacional e a dimetilformamida foi removida sob pressão reduzida. Com o resíduo obtido foi feito uma extração com água destilada (30 mL) e clorofórmio (3 x 40 mL). A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 7:3), fornecendo 0,71 g do produto 4 com 70% de rendimento.

- **F.M.:** C₁₁H₁₀ClN₅.
- **M.M.:** 247,68 g/mol.
- **P.F.:** 145-147°C.
- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ:** 8,49 (1H; d; *J*=5,0 Hz; H₂); 8,17 (1H; d; *J*=9,0 Hz; H₅); 7,85 (1H; d; *J*=2,0 Hz; H₈); 7,40 (1H; dd; *J*=2,0 e 9,0 Hz; H₆); 6,89 (1H; s; NH); 6,64 (1H; d; *J*=5,0 Hz; H₃); 3,71 (2H; t; *J*=5,5 Hz; H₁ ou H₂); 3,67 (2H; t; *J*=5,5 Hz; H₁ ou H₂).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 153,0 (C₂); 150,4 e 150,6 (C₄ e C_{8a}); 134,9 (C₇); 129,2 (C₈); 125,4 e 123,9 (C₅ e C₆); 118,6 (C_{4a}); 99,9 (C₃); 50,2 e 43,1 (C_{1'} e C_{2'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3225 (N-H); 2963 (C-H_{alifático}); 2131 (N₃); 1578 (C=C).

- EM/ESI: $m/z[M - H]^+$: 246,1

4.2.4. Síntese da 2-({2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etil}amino)etanol 5



5

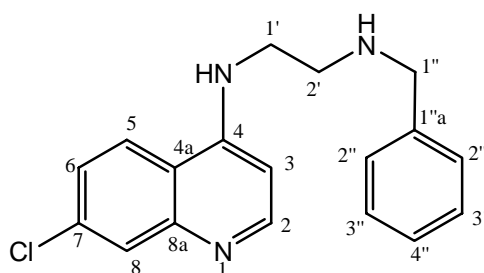
Em um balão de fundo redondo de 25,0 mL equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, foram adicionados 1,0 g (4,1 mmol) de 3, 5,0 mL de 1-etanolamina e 0,5 mL (3,6 mmol) de trietilamina. A mistura reacional foi mantida sob refluxo a 120°C por um período de tempo de 1 hora e monitorada por CCF (eluente: clorofórmio/metanol 9:1). O término da reação foi caracterizado pela ausência de 3 na placa cromatográfica. Em seguida, a reação foi vertida em 10 mL de água destilada, sendo a mistura reacional extraída com clorofórmio (2 x 20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida e o sólido obtido foi lavado com éter a aproximadamente 5°C (2 x 5 mL) para fornecer 0,87 g do produto 5 (80% de rendimento).

- **F.M.:** C₁₃H₁₆ClN₃O.
- **M.M.:** 265,74 g/mol.
- **P.F.:** 134-136 °C.
- **RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ:** 8,38 (1H; d; $J=5,2$ Hz; H₂); 8,25 (1H; d; $J=8,8$ Hz; H₅); 7,77 (1H; d; $J=2,0$ Hz; H₈); 7,43 (1H; dd; $J=2,0$ e 8,8 Hz; H₆); 7,23 (1H; s; NH); 6,49 (1H; t; $J=5,2$ Hz; H₃); 4,50 (1H; s; OH); 3,46 (2H; t; $J=5,6$ Hz; H_{1''} ou H_{2''}); 3,35 (2H; t;

$J=6,4\text{Hz}$; $H_{1'}$ ou $H_{2'}$); 2,83 (2H; t; $J=6,4\text{Hz}$; $H_{1'}$ ou $H_{2'}$); 2,63 (2H; t; $J=5,6\text{Hz}$; $H_{1''}$ ou $H_{2''}$).

- **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- d_6) δ :** 151,8 (C_2); 150,1 e 149,0 (C_4 e C_{8a}); 133,3 (C_7); 127,4 (C_8); 124,0 e 123,9 (C_5 e C_6); 117,4 (C_{4a}); 98,6 (C_3); 60,4 - 42,6 ($C_{1'}$, $C_{2'}$, $C_{1''}$, $C_{2''}$).
- **IV (KBr) cm^{-1} :** 3383-3302 (N-H e O-H); 2934-2860 (C- $H_{\text{alifático}}$); 1582 (C=C);
- **EM/ESI:** $m/z[M - H]^+$: 264,43

4.2.5. Síntese da *N*-benzil-*N'*-(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina **6**



6

Em um balão um balão de fundo redondo de 25 mL contendo 0,5 g (2,1 mmol) de **3**, foram adicionados 4,5 mL (41,5 mmol) de benzilamina previamente destilada e 0,4 mL (2,9 mmol) de trietilamina. A reação foi mantida sob aquecimento a 120°C por 24 horas e acompanhada por CCF (eluente: clorofórmio/metanol 9:1). Após esse período de tempo, foi feita uma destilação para remover a benzilamina e, com o resíduo obtido, foi realizada uma purificação por coluna cromatográfica (eluente: clorofórmio) fornecendo 0,49 g do produto **6** com 75% de rendimento.

- **F.M.:** $C_{18}H_{18}ClN_3$.
- **M.M.:** 311,81 g/mol.
- **P.F.:** 141-143°C.
- **RMN ^1H (500 MHz, MeOD) δ :** 8,32 (1H; d; $J= 5,5\text{Hz}$; H_2); 8,06 (1H; d; $J= 9,0\text{Hz}$; H_5); 7,76 (1H; d; $J=2,0\text{Hz}$; H_8); 7,38 (1H; dd; $J= 2,0$ e $9,0\text{Hz}$; H_6); 7,33 (2H; t; $H_{2''}$ ou $H_{3''}$);

7,29 (2H; t; H_{2''} ou H_{3''}); 7,23 (1H; t; H_{4''}); 6,50 (1H; d; J=5,5Hz; H₃); 3,80 (2H; t; H_{1''}); 3,49 (2H; q; J=7,5Hz; H_{1'} ou H_{2'}); 2,93 (2H; m; J= 7,5Hz; H_{1'} ou H_{2'}).

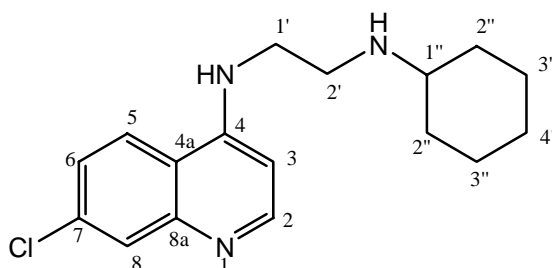
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 152,8, 152,5 e 149,7 (C₂, C₄ e C_{8a}); 140,5 (C_{2''}); 136,5 (C₇); 129,6 (C₈ e C_{4''}); 128,4 (C_{3''}); 127,6 (C_{5''}); 126,2 e; 124,4 (C₅ e C₆); 118,9 (C_{4a}); 99,8 (C₃); 54,4 (C_{1''}); 47,8 e 43,4 (C_{1'} e C_{2'}).
- **IV (KBr) ν cm⁻¹:** 3217 (N-H); 2921-2852 (C-H_{alifático}); 1579 (C=C).
- **EM/ESI:** m/z[M + H]⁺: 312,3

4.2.6. Síntese das quinolinas *N*-(7-cloroquinolin-4-il)-*N'*-ciclohexiletano-1,2-diamina 7, *N*-(7-cloroquinolin-4-il)-*N'*-isopropiletano-1,2-diamina 8, *N*-butil-*N'*-(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina 9, *N*-(7-cloroquinolin-4-il)-*N'*-propiletano-1,2-diamina 10 e *N*-(7-cloroquinolin-4-il)-*N'*-metiletano-1,2-diamina 11

À uma solução de 1,25 mmol do composto 3 em 5,0 mL de tetrahydrofurano, foram adicionados as respectivas aminas e 1,2 mmol de trietilamina. As reações foram aquecidas a 80°C e agitação magnética por 24 horas e acompanhamento por CCF (eluente: clorofórmio/metanol 9:1). Em seguida, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi dissolvido em acetato de etila (20 mL) e feita a extração com água destilada (20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida e o sólido formado foi lavado com éter etílico (20 mL).

Tabela 11: Rendimento das quinolinas 7-11.

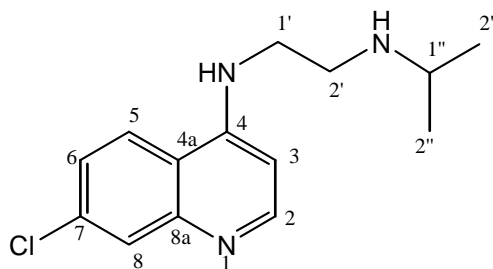
Composto	Amina (mL; mmol)	Rendimento (g; %)
<u>7</u>	ciclohexilamina 2,9; 2,5.	0,31; 82.
<u>8</u>	isopropilamina 10,0; 116,7.	0,30; 90.
<u>9</u>	<i>n</i> -butilamina 10,0; 101,0.	0,32; 93.
<u>10</u>	<i>n</i> -propilamina 10,0; 121,0.	0,30; 91.
<u>11</u>	metilamina 13,0; 150,0.	0,28; 95.



7

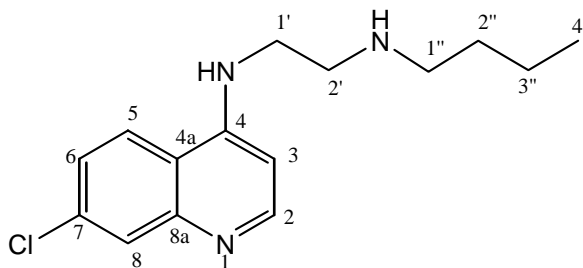
- **F.M.:** C₁₇H₂₂ClN₃
- **M.M.:** 303,83 g/mol.
- **P.F.:** 151-152°C.
- **RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,35 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₂); 8,08 (1H; d; *J*=8,8Hz; H₅); 7,77 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,39 (1H; dd; *J*=2,0 e 8,8Hz; H₆); 6,55 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₃); 3,47 (2H; t; *J*=6,4Hz; H_{1'} ou H_{2'}); 2,95 (2H; d; *J*=6,4Hz; H_{1'} ou H_{2'}); 2,48 (1H; m; H_{1''}); 1,94 (2H; d; *J*=10,0Hz; H_{2''}); 1,74 (2H; d; *J*=10,0Hz; H_{2''}); 1,18 (6H; m; H_{3''} e H_{4''}).
- **RMN ¹³C (100 MHz, MeOD) δ:** 152,8 (C₂); 152,6 e 149,8 (C₄ e C_{8a}); 136,5 (C₇); 127,8 (C₈); 126,2 e 124,4 (C₅ e C₆); 118,9 (C_{4a}); 99,8 (C₃); 58,0 (C_{1'}); 45,6 e 43,8 (C_{1'} e C_{2'}); 34,1, 27,3 e 26,2 (C_{2''}, C_{4''} e C_{3''}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3224 (N-H); 2926 (C-H_{alifático}); 1578 (C=C).

- **EM/ESI:** $m/z[M - H]^+$: 302,4



8

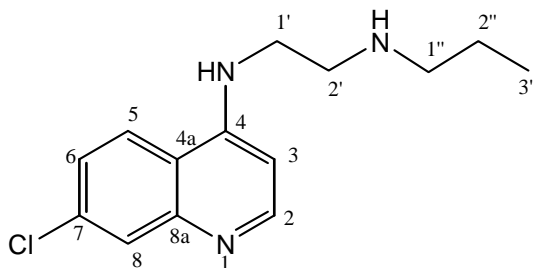
- **F.M.:** $C_{14}H_{18}ClN_3$
- **M.M.:** 263,77 g/mol.
- **P.F.:** 129-130°C.
- **RMN 1H (400 MHz, MeOD) δ :** 8,43 (1H; d; $J=5,6$ Hz; H_2); 8,24 (1H; d; $J=9,0$ Hz; H_5); 7,81 (1H; d; $J=2,0$ Hz; H_8); 7,48 (1H; dd; $J=2,0$ e $9,0$ Hz; H_6); 6,70 (1H; d; $J=5,6$ Hz; H_3); 3,78 (2H; t; $J=6,4$ Hz; $H_{1'}$ ou $H_{2'}$); 3,42 (1H; m; $H_{1''}$); 3,35 (2H; d; $J=6,4$ Hz; $H_{1'}$ ou $H_{2'}$); 1,35 (6H; d; $J=6,4$ Hz; $H_{2''}$).
- **RMN ^{13}C (100 MHz, MeOD) δ :** 153,2 (C_2); 151,5 e 148,3 (C_4 e C_{8a}); 137,4 (C_7); 126,9 (C_8); 126,7 e 125,0 (C_5 e C_6); 118,8 (C_{4a}); 100,1 (C_3); 52,3 ($C_{1''}$); 44,5 e 41,0 ($C_{1'}$ e $C_{2'}$); 19,7 ($C_{2''}$).
- **IV (KBr) cm^{-1} :** 3386 (N-H); 2933 (C- $H_{alifático}$); 1582 (C=C).
- **EM/ESI:** $m/z[M + H]^+$: 264,2



9

- **F.M.:** $C_{15}H_{20}ClN_3$

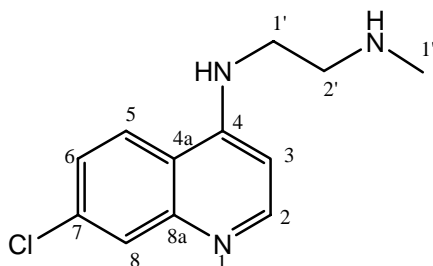
- **M.M.:** 277,79 g/mol.
- **P.F.:** 187-190°C.
- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ:** 8,40 (1H; d; $J=5,5$ Hz; H₂); 8,18 (1H; d; $J=9,0$ Hz; H₅); 7,78 (1H; d; $J=2,0$ Hz; H₈); 7,43 (1H; dd; $J=2,0$ e $9,0$ Hz; H₆); 6,64 (1H; d; $J=5,5$ Hz; H₃); 3,69 (2H; t; $J=6,5$ Hz; H_{1'} ou H_{2'}); 3,23 (2H; t; $J=6,5$ Hz; H_{1''} ou H_{2''}); 2,93 (2H; m; H_{1''}); 1,65 (2H; m; H_{2''} ou H_{3''}); 1,43 (2H; m; H_{2''} ou H_{3''}); 0,97 (3H; m; H_{4''}).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 152,7 (C₂); 152,3 e 149,3 (C₄ e C_{8a}); 136,8 (C₇); 127,4 (C₈); 126,5 e 124,8 (C₅ e C₆); 118,9 (C_{4a}); 100,0 (C₃); 47,6 e 41,5 (C_{1'} e C_{2'}); 40,6 (C_{1''}); 30,6 (C_{2''}); 21,2 (C_{3''}); 14,20 (C_{4''}).
- **IV (KBr) ν cm⁻¹:** 3257 (N-H); 2962 (C-H_{alifático}); 1579 (C=C).
- **EM/ESI:** m/z[M + H]⁺: 278,2



10

- **F.M.:** C₁₄H₁₈ClN₃
- **M.M.:** 263,77 g/mol.
- **P.F.:** 91-93°C.
- **RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,40 (1H; d; $J=4,0$ Hz; H₂); 8,17 (1H; d; $J=8,0$ Hz; H₅); 7,79 (1H; d; $J=4,0$ Hz; H₈); 7,44 (1H; dd; $J=4,0$ e $8,0$ Hz; H₆); 6,64 (1H; d; $J=4,0$ Hz; H₃); 3,68 (2H; t; $J=4,0$ Hz; H_{1'} ou H_{2'}); 3,20 (2H; t; $J=4,0$ Hz; H_{1''} ou H_{2''}); 2,88 (2H; m; H_{1''}); 1,69 (2H; m; $J=8,0$ Hz; H_{2''}); 3,68 (3H; t; $J=8,0$ Hz; H_{3''}).

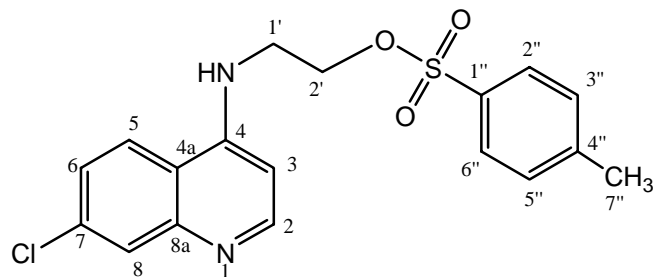
- **RMN ¹³C (100 MHz, MeOD) δ:** 152,8 (C₂); 152,3 e 149,3 (C₄ e C_{8a}); 136,8 (C₇); 127,4 (C₈); 126,5 e 124,7 (C₅ e C₆); 118,9 (C_{4a}); 100,0 (C₃); 51,7 e 47,7 (C_{1'} e C_{2'}); 41,7 (C_{1''}); 22,1 (C_{2''}); 11,7 (C_{3''}).
- **IV (KBr) ν cm⁻¹:** 3293 (N-H); 2960 (C-H_{alifático}); 1582 (C=C).
- **EM/ESI: m/z[M - H]⁺:** 262,4



11

- **F.M.:** C₁₂H₁₄ClN₃
- **M.M.:** 235,71 g/mol.
- **P.F.:** 110-111°C.
- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ:** 8,44 (1H; d; J=6,0Hz; H₂); 8,22 (1H; d; J=9,0Hz; H₈); 7,81 (1H; d; J=2,0Hz; H₅); 7,48 (1H; dd; J=2,0 e 9,0Hz; H₆); 6,69 (1H; d; J=6,0Hz; H₃); 3,76 (2H; t; J=6,0Hz; H_{1'} ou H_{2'}); 3,34 (2H; t; J=6,0Hz; H_{1'} ou H_{2'}); 2,75 (3H; s; H_{1''}).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 143,4 (C₂); 142,1 e 138,9 (C₄ e C_{8a}); 127,6 (C₇); 117,3 (C₈); 117,2 e 115,3 (C₅ e C₆); 109,2 (C_{4a}); 90,5 (C₃); 31,2 e 31,1 (C_{1'} e C_{2'}); 24,6 (C_{1''}).
- **IV (KBr) ν cm⁻¹:** 3286 (N-H); 2948 (C-H_{alifático}); 1579 (C=C).
- **EM/ESI: m/z[M - H]⁺:** 234,2

4.2.7. Síntese da 4-metilbenzenosulfonato de 2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]etila 12

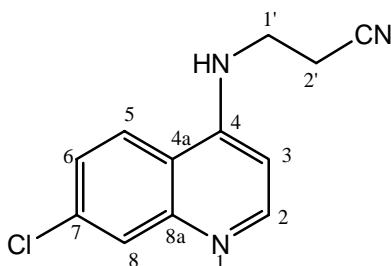


12

Em um balão um balão de fundo redondo de 25,0 mL equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, foram adicionados 1,5 g (6,7 mmol) de 2, solubilizado em 3,0 mL de piridina. Em seguida, adicionou-se 1,93 g (10 mmol) de cloreto de toсила, sendo a mistura reacional mantida sob agitação magnética a 50°C. Após 4 horas de reação, a piridina foi evaporada e com o óleo resultante foi feita uma extração utilizando água (30 mL) e clorofórmio (50 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida para se obter o produto 12, que foi utilizado na próxima etapa sem prévia purificação.

- F.M.: C₁₈H₁₇ClN₂O₃S.
- M.M.: 376,86 g/mol.

4.2.8. Síntese da 3-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]propanonitrila 13



13

Em um balão de fundo redondo de 50 mL contendo 0,35 g (0,93 mmol) de 12 solubilizado em 4,0 mL (51 mmol) de dimetilformamida, foi adicionado 0,36 g (5,6 mmol) de

cianeto de potássio e a mistura reacional foi mantida sob aquecimento a 100°C e agitação magnética. Após uma hora de reação, foi verificado por cromatografia em camada fina (CCF) (eluente: clorofórmio/metanol 9:1) que todo material de partida havia sido consumido. Removeu-se a dimetilformamida sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi submetido à extração com água destilada (30 mL) e clorofórmio (2 x 40 mL). A fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado em coluna cromatográfica (eluente: clorofórmio), fornecendo 55 mg do produto **13** com 35% de rendimento em duas etapas (**2** para **13**).

- **F.M.:** C₁₂H₁₀ClN₃.
- **M.M.:** 231,68 g/mol.
- **P.F.:** 178-180°C.
- **RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,40 (1H; d; J=5,6 Hz; H₂); 8,07 (1H; d; J=9,2 Hz; H₅); 7,79 (1H; d; J=2,0 Hz; H₈); 7,42 (1H; dd; J=2,0 e 9,2 Hz; H₆); 6,60 (1H; d; J=5,6 Hz; H₃); 3,71 (2H; t; J=5,5 Hz; H_{1'} ou H_{2'}); 2,87 (2H; t; J=5,5 Hz; H_{1'} ou H_{2'}).
- **RMN ¹³C (100 MHz, MeOD) δ:** 152,7 (C₂); 152,1 e 149,8 (C₄ e C_{8a}); 136,6 (C₇); 127,9 (C₈); 126,5 e 124,3 (C₅ e C₆); 119,6 e 118,9 (CN e C_{4a}); 100,0 (C₃); 39,9 e 17,8 (C_{1'} e C_{2'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3196 (N-H); 2919 (C-H_{alifático}); 2246 (CN); 1582 (C=C).
- **CG/EM:** 231(71%); 191(82%); 156(100%).

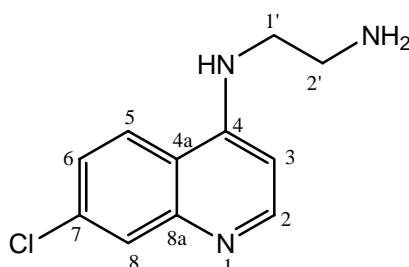
4.2.9. Síntese dos compostos N-(7-cloroquinolin-4-il)etano-1,2-diamina **14, N-(7-cloroquinolin-4-il)propano-1,3-diamina **15**, N-(7-cloroquinolin-4-il)butano-1,4-diamina **16**, N-(7-cloroquinolin-4-il)hexano-1,6-diamina **17**, N-(7-cloroquinolin-4-il)octano-1,8-diamina **18** e N-(7-cloroquinolin-4-il)decano-1,10-diamina **19****

Em um balão de fundo redondo de 25,0 mL equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, foram adicionados a 4,7-dicloroquinolina **1** e a respectiva diamina. A

mistura reacional foi aquecida a 80 °C sem agitação por 1 hora. Após esse período de tempo, o aquecimento foi aumentado para 135 °C e a agitação foi ligada por 3 horas, sendo o término da reação indicado por CCF eluindo-se em clorofórmio/metanol (9:1). O balão contendo a mistura reacional foi deixado em repouso a temperatura ambiente durante 12 horas. Após esse período de tempo, adicionou-se água destilada a aproximadamente 5°C contendo gelo finamente dividido para a precipitação do produto. O sólido formado foi filtrado em funil sinterizado e lavado com água destilada (20 mL) e éter etílico (20 mL) (compostos **14**, **15** e **16**) ou purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2 - compostos **17**, **18** e **19**).

Tabela 12: Rendimento das quinolinas 14-19

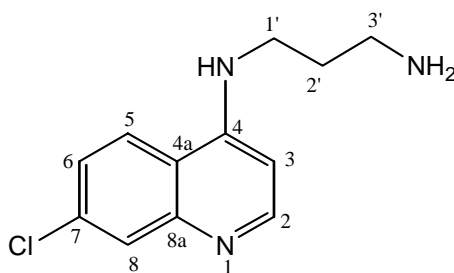
Composto	4,7-dicloroquinolína (g; mmol)	Diamina (g; mmol)	Rendimento (g; %)
14	1,00; 5,0.	1,2-etilenodiamina 1,17; 25,3.	1,05; 94.
15	0,98; 4,9.	1,3-diaminopropano 1,80; 24,7.	1,04; 90.
16	0,39; 2,0.	1,4-diaminobutano 0,88; 10,0.	0,37; 75.
17	0,50; 2,5.	1,6-diaminohexano 1,46; 12,6.	0,38; 55.
18	0,50; 2,5.	1,8-diaminooctano 1,08; 7,6.	0,39; 51.
19	0,30; 1,5.	1,10-diaminodecano 0,52; 3,0.	0,30; 60.



14

- F.M.: C₁₁H₁₂ClN₃.

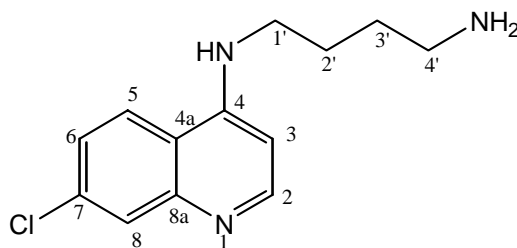
- **M.M.:** 221,69 g/mol.
- **P.F.:** 137-139°C; (131-132 °C) (SOLOMON, 2005); (115-117 °C) (MUSONDA, 2007); (137-139 °C) (CHIPELEME, 2007).
- **RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,34 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₂); 8,08 (1H; d; *J*=9,2Hz; H₅); 7,76 (1H; d; *J*=2,4Hz; H₈); 7,38 (1H; dd; *J*=2,4 e 9,2Hz; H₆); 6,54 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₃); 3,43 (2H; t; *J*=6,4Hz; H_{1'} ou H_{2'}); 2,97 (2H; t; *J*=6,4Hz; H_{1'} ou H_{2'}).
- **RMN ¹³C (100 MHz, MeOD) δ:** 152,9 (C₂); 152,6 e 149,8 (C₄ e C_{8a}); 136,4 (C₇); 127,7 (C₈); 126,1 e 124,4 (C₅ e C₆); 118,9 (C_{4a}); 99,8 (C₃); 46,5 e 41,0 (C_{1'} e C_{2'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3268 (N-H); 2948 (C-H_{alifático}); 1580 (C=C).
- **EM/ESI:** m/z[M - H]⁺: 222,1



15

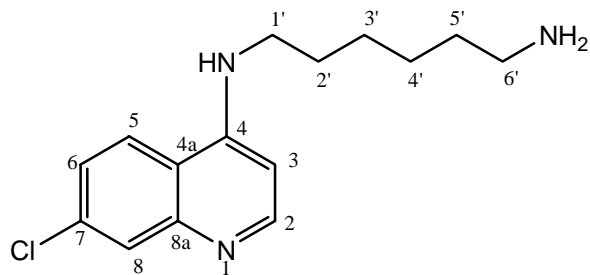
- **F.M.:** C₁₂H₁₄ClN₃
- **M.M.:** 235,71 g/mol.
- **P.F.:** 96-98°C; (96-98 °C) (SOLOMON, 2005); (87.8-89.8 °C) (DRAKE, 1946).
- **RMN - ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,34 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₂); 8,06 (1H; d; *J*=9,2Hz; H₅); 7,76 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,38 (1H; dd; *J*=2,0 e 9,2Hz; H₆); 6,52 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₃); 3,41 (2H; t; *J*=6,8Hz; H_{1'} ou H_{3'}); 2,80 (2H; t; *J*=6,8Hz; H_{1'} ou H_{3'}); 1,90 (2H; m; *J*=6,8Hz; H_{2'}).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 152,8 (C₂); 152,6 e; 149,8 (C₄ e C_{8a}); 136,4 (C₇); 127,7 (C₈); 126,1 e; 124,4 (C₅ e C₆); 118,9 (C_{4a}); 99,7 (C₃); 41,8 e 40,3 (C_{1'} e C_{3'}); 32,1 (C_{2'}).

- **IV (KBr) cm^{-1} :** 3267 (N-H); 2937 (C-H_{alifático}); 1582 (C=C).
- **EM/ESI:** $m/z[M - H]^+$: 234,3



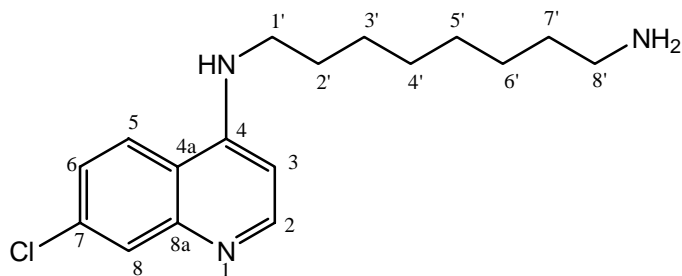
16

- **F.M.:** C₁₃H₁₆ClN₃
- **M.M.:** 249,74 g/mol.
- **P.F.:** 122-124°C (122-124 °C) (SOLOMON, 2005).
- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ :** 8,33 (1H; d; $J=5,5\text{Hz}$; H₂); 8,08 (1H; d; $J=9,0\text{Hz}$; H₅); 7,76 (1H; d; $J=2,0\text{Hz}$; H₈); 7,38 (1H; dd; $J=2,0$ e $9,0\text{Hz}$; H₆); 6,50 (1H; d; $J=5,5\text{Hz}$; H₃); 3,37 (2H; t; $J=7,0\text{Hz}$; H_{1'} ou H_{4'}); 2,76 (2H; t; $J=7,0\text{Hz}$; H_{1'} ou H_{4'}); 1,78 (2H; m; $J=7,0\text{Hz}$; H_{2'} ou H_{3'}); 1,65 (2H; m; $J=7,0\text{Hz}$; H_{2'} ou H_{3'}).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ :** 152,8 (C₂); 152,5 e 149,8 (C₄ e C_{8a}); 136,4 (C₇); 127,7 (C₈); 126,0 e 124,4 (C₅ e C₆); 118,9 (C_{4a}); 99,7 (C₃); 43,8 e 42,3 (C_{1'} e C_{4'}); 30,4 e 26,8 (C_{2'} e C_{3'}).
- **IV (KBr) cm^{-1} :** 3205 (N-H); 2936 (C-H_{alifático}); 1581 (C=C).
- **EM/ESI:** $m/z[M - H]^+$: 250,3



17

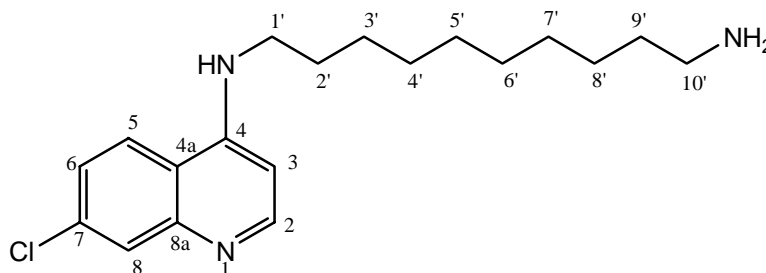
- **F.M.:** C₁₅H₂₀ClN₃
- **M.M.:** 277,79 g/mol.
- **P.F.:** 133-134°C; (136-138 °C) (MUSONDA, 2007).
- **RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,33 (1H; d; *J*=5,5Hz; H₂); 8,09 (1H; d; *J*=9,0Hz; H₅); 7,76 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,37 (1H; dd; *J*=2,0 e 9,0Hz; H₆); 6,49 (1H; d; *J*=5,5Hz; H₃); 3,35 (2H; t; *J*=7,0Hz; H_{1'} ou H_{6'}); 2,68 (2H; t; *J*=7,0Hz; H_{1'} ou H_{6'}); 1,76 (2H; m; *J*=7,0Hz; H_{2'}); 1,46 (6H; m; *J*=7,0Hz; H_{3'}; H_{4'} e H_{5'}).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 152,9 (C₂); 152,5 e 149,8 (C₄ e C_{8a}); 136,4 (C₇); 127,7 (C₈); 126,0 e 124,4 (C₅ e C₆); 118,9 (C_{4a}); 99,7 (C₃); 44,0 e 42,3 (C_{1'} e C_{6'}); 33,0, 29,4, 28,1 e 27,8 (C_{2'}; C_{3'}; C_{4'} e C_{5'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3302 (N-H); 2938 (C-H_{alifático}); 1578 (C=C).
- **EM/ESI:** m/z[M + H]⁺: 278,4



18

- **F.M.:** C₁₇H₂₄ClN₃

- **M.M.:** 305,85 g/mol.
- **P.F.:** 131-133°C.
- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ:** 8,33 (1H; d; *J*=5,5Hz; H₂); 8,09 (1H; d; *J*=9,0Hz; H₅); 7,76 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,37 (1H; dd; *J*=2,0 e 9,0Hz; H₆); 6,48 (1H; d; *J*=5,5Hz; H₃); 3,31 (2H; t; H_{1'} ou H_{8'}); 2,65 (2H; t; *J*=7,0Hz; H_{1'} ou H_{8'}); 1,73 (2H; m; *J*=7,0Hz; H₂); 1,46 (10H; m; *J*=7,0Hz; H₃; H₄; H₅; H₆ e H₇).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 152,9 (C₂); 152,5 e 149,8 (C₄ e C_{8a}); 136,4 (C₇); 127,7 (C₈); 126,0 e 124,4 (C₅ e C₆); 118,9 (C_{4a}); 99,7 (C₃); 44,1 e 42,3 (C_{1'} e C_{8'}); 33,0, 30,6, 30,6, 29,5, 28,3 e 28,0 (C_{2'}, C_{3'}, C_{4'}, C_{5'}, C_{6'} e C_{7'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3323 (N-H); 2930 (C-H_{alifático}); 1581 (C=C).
- **EM/ESI:** m/z[M + H]⁺: 306,4



19

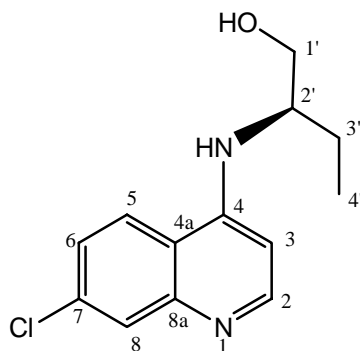
- **F.M.:** C₁₉H₂₈ClN₃
- **M.M.:** 333,90 g/mol.
- **P.F.:** 90-92°C.
- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ:** 8,33 (1H; d; *J*=5,7Hz; H₂); 8,11 (1H; d; *J*=9,0Hz; H₅); 7,76 (1H; d; *J*=2,1Hz; H₈); 7,39 (1H; dd; *J*=2,1 e 9,0Hz; H₆); 6,49 (1H; d; *J*=5,7Hz; H₃); 3,35 (2H; t; *J*=7,3Hz H_{1'} ou H_{10'}); 2,87 (2H; t; *J*=7,3Hz; H_{1'} ou H_{10'}); 1,73 (2H; m;

$J=7,3\text{Hz}$; H_2); 1,61 (2H; m; $J=7,3\text{Hz}$; H_9); 1,43 (2H; m; H_3); 1,33 (10H; m; H_4 ; H_5 ; H_6 ; H_7 e H_8).

- **RMN ^{13}C (125 MHz, MeOD) δ :** 153,1 (C_2); 152,1 e 149,4 (C_4 e C_{8a}); 136,5 (C_7); 127,4 (C_8); 126,1 e 124,5 (C_5 e C_6); 118,8 (C_{4a}); 99,7 (C_3); 44,1 e 41,0 (C_1 e C_{10}); 30,7, 30,5, 30,5, 30,3, 29,4, 29,0, 28,3 e 27,6 (C_2 , C_3 , C_4 , C_5 , C_6 , C_7 , C_8 e C_9).
- **IV (KBr) cm^{-1} :** 3363 (N-H); 2933 (C- $\text{H}_{\text{alifático}}$); 1581 (C=C).
- **EM/ESI:** $m/z[\text{M} + \text{H}]^+$: 334,6

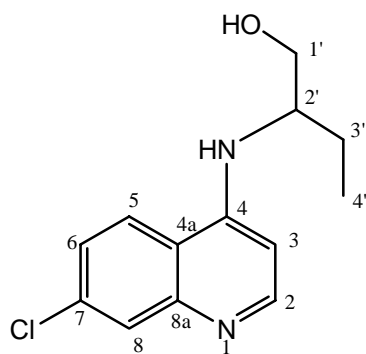
4.2.10. Síntese dos compostos (2R)-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]-1-butanol **20**, 2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]-1-butanol **21** e (2S)-2-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]-1-butanol **22**

Em um balão de fundo redondo de 25,0 mL equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, foram adicionados 5,0 mmol de 4,7-dicloroquinolina **1**, 100,8 mmol do respectivo aminoálcool e 5,0 mmol de trietilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e refluxo a 120°C. Após 24 horas de reação foi verificada através de cromatografia em camada fina (CCF) (eluente: clorofórmio/metanol 9:1), que todo material de partida havia sido consumido. Em seguida, a reação foi vertida em 30 mL de água destilada a uma temperatura de aproximadamente 5°C contendo gelo finamente dividido para a precipitação do produto. O sólido formado foi filtrado em funil sinterizado e lavado com 20 mL de éter etílico a 5°C. O produto **20** foi preparado com 82% de rendimento (1,03 g), a partir da reação com (2R)-(-)-2-amino-1-butanol, o produto **21** foi obtido com 84% de rendimento (1,05 g) a partir da reação com (2S)-(+)-2-amino-1-butanol e o produto **22** foi sintetizado com 80% de rendimento (1,00 g) a partir da reação com (+/-)-2-amino-1-butanol.



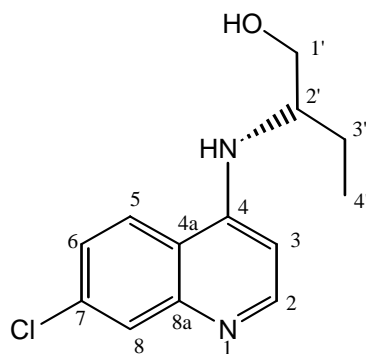
20

- **F.M.:** C₁₃H₁₅ClN₂O.
- **M.M.:** 250,72 g/mol.
- **P.F.:** 196-198°C.
- **RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,33 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₂); 8,17 (1H; d; *J*= 9,2Hz; H₅); 7,77 (1H; d; *J*=2,4Hz; H₈); 7,38 (1H; dd; *J*=2,4 e 9,2Hz; H₆); 6,58 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₃); 3,70 (3H; m; H_{1'} e H_{2'}); 1,84 (1H; m; *J*=7,2Hz; H_{3'}); 1,64 (1H; m; *J*=7,2Hz; H_{3'}); 1,02 (3H; t; *J*=7,2Hz; H_{4'}).
- **RMN ¹³C (100 MHz, MeOD) δ:** 152,8 e 152,3 (C₂ e C₄); 149,8 (C_{8a}); 136,4 (C₇); 127,6 (C₈); 125,9 e 124,3 (C₅ e C₆); 118,8 (C_{4a}); 100,0 (C₃); 64,3 (C_{1'}); 57,5 (C_{2'}); 25,1 (C_{3'}); 11,0 (C_{4'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3280 (N-H); 2955 (C-H_{alifático}); 1582 (C=C); 1070 (C-O).
- **EM/ESI:** m/z[M - H]⁺: 249,3



21

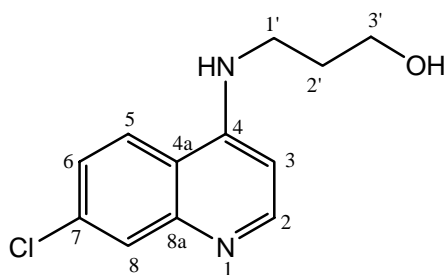
- **F.M.:** C₁₃H₁₅ClN₂O.
- **M.M.:** 250,72 g/mol.
- **P.F.:** 196-198°C.
- **RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,33 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₂); 8,18 (1H; d; *J*= 8,8Hz; H₅); 7,77 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,38 (1H; dd; *J*=2,0 e 8,8Hz; H₆); 6,59 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₃); 3,71 (3H; m; H_{1'} e H_{2'}); 1,83 (1H; m; *J*=7,2Hz; H_{3'}); 1,69 (1H; m; *J*=7,2Hz; H_{3'}); 1,02 (3H; t; *J*=7,2Hz; H_{4'}).
- **RMN ¹³C (100 MHz, MeOD) δ:** 153,0 e 152,3 (C₂ e C₄); 149,8 (C_{8a}); 136,5 (C₇); 127,6 (C₈); 126,0 (C₅); 124,4 (C₆); 118,9 (C_{4a}); 100,1 (C₃); 64,3 (C_{1'}); 57,6 (C_{2'}); 25,2 (C_{3'}); 11,1 (C_{4'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3280 (N-H); 2955 (C-H_{alifático}); 1582 (C=C); 1070 (C-O).
- **EM/ESI: m/z[M - H]⁺:** 249,3



22

- **F.M.:** C₁₃H₁₅ClN₂O.
- **M.M.:** 250,72 g/mol.
- **P.F.:** 196-198°C.
- **RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,33 (1H; d; *J*=5,5Hz; H₂); 8,20 (1H; d; *J*=9,0Hz; H₅); 7,77 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,40 (1H; dd; *J*=2,0 e 9,0Hz; H₆); 6,62 (1H; d; *J*=5,5Hz; H₃); 3,71 (3H; m; H_{1'} e H_{2'}); 1,83 (1H; *J*=7,5Hz m; H_{3'}); 1,69 (1H; *J*=7,5Hz m; H_{3'}); 1,02 (3H; t; *J*=7,5Hz; H_{4'}).
- **RMN ¹³C (100 MHz, MeOD) δ:** 153,1 (C₂); 152,2 (C₄); 149,6 (C_{8a}); 136,6 (C₇); 127,4 (C₈); 126,1 (C₅); 124,5 (C₆); 118,9 (C_{4a}); 100,2 (C₃); 64,4 (C_{1'}); 57,7 (C_{2'}); 25,2 (C_{3'}); 11,1 (C_{4'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3260 (N-H); 2962 (C-H_{alifático}); 1579 (C=C); 1066 (C-O).
- **EM/ESI:** m/z[M - H]⁺: 249,3

4.2.11. Síntese da 3-[(7-cloroquinolin-4-il)amino]propanol-1 **23**



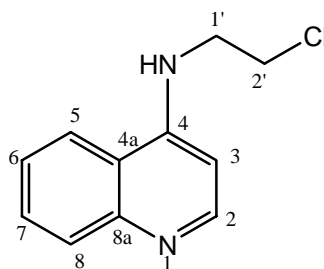
23

Em um balão de fundo redondo de 25,0 mL equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, foram adicionados 1,0 g (5,0 mmol) de 4,7-dicloroquinolina **1**, 7,7 mL (100 mmol) de 1-propanolamina e 0,7 mL (5,0 mmol) de trietilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e refluxo a 120°C. Após duas horas de reação foi verificada através de CCF (eluente: clorofórmio/metanol 9:1), que todo material de partida havia sido consumido. Em seguida, foi vertida a reação, 100 mL de água destilada a uma temperatura de aproximadamente 5°C contendo gelo finamente dividido para a precipitação do produto desejado. O sólido formado foi filtrado em funil sinterizado lavado com 20 mL de água destilada a 5°C e 20 mL de éter etílico, fornecendo 1,13 g do produto **23** com 96% de rendimento.

- **F.M.:** C₁₂H₁₃ClN₂O.
- **M.M.:** 236,70 g/mol.
- **P.F.:** 130-133°C.
- **RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,34 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₂); 8,04 (1H; d; *J*=9,0Hz; H₅); 7,76 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,38 (1H; dd; *J*=2,0 e 9,0Hz; H₆); 6,53 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₃); 3,73 (2H; t; *J*=6,8Hz; H_{1'} ou H_{3'}); 3,47 (2H; q; *J*= 6,8Hz; H_{1'} ou H_{3'}); 1,96 (2H; m; *J*=6,8Hz; H₂).

- **RMN ¹³C (100 MHz, MeOD) δ:** 153,0 (C₂); 152,3 e 149,5 (C₄ e C_{8a}); 136,5 (C₇); 127,5 (C₈); 126,1 e 124,3 (C₅ e C₆); 118,8 (C_{4a}); 99,7 (C₃); 60,9 (C_{3'}); 41,4 (C_{1'}); 32,2 (C_{2'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3353 (N-H); 2945 (C-H_{alifático}); 1582 (C=C); 1074 (C-O).
- **EM/ESI: m/z[M - H]⁺:** 235,3

4.2.12. Síntese da *N*-(2-cloroetil)quinolin-4-amina **24**



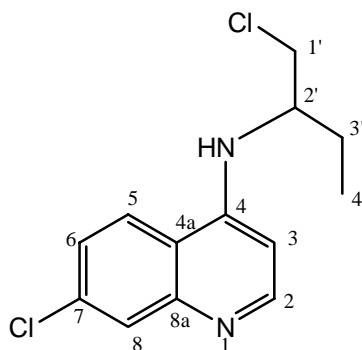
24

Em um balão de fundo redondo de 10,0 mL equipado com agitador magnético, foram adicionados 0,3 g (1,6 mmol) de **31**, 2,0 mL (26,9 mmol) de cloreto de tionila e 0,02 mL (0,31 mmol) de dimetilformamida. A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 4 horas, sendo o término da reação indicado por CCF eluindo-se em mistura clorofórmio/metanol (9:1). Então foram adicionados, lentamente, bicarbonato de sódio até a mistura reacional atingir um pH de aproximadamente 7,0-8,0, seguido de uma extração com clorofórmio/metanol 8:2 (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo 0,30 g do produto **24** com 92% de rendimento.

- **F.M.:** C₁₁H₁₁ClN₂.
- **M.M.:** 206,67 g/mol.
- **P.F.:** 85-87°C.
- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ:** 8,44 (2H; d; *J*=7,5; H₂ e H₈); 7,98 (1H; t; *J*=8,5Hz; H₅); 7,94 (1H; d; *J*=8,5Hz; H₇); 7,74 (1H; t; *J*=8,5Hz; H₆); 6,99 (1H; d; *J*=7,5; Hz; H₃); 4,01 (2H; t; *J*=6,0Hz; H_{1'} ou H_{2'}); 3,94 (2H; t; *J*=6,0Hz; H_{1'} ou H_{2'}).

- RMN ^{13}C (125 MHz, MeOD) δ : 158,1 (C_2); 143,3 (C_4); 139,3 (C_{8a}); 135,1 (C_8); 128,4 (C_7); 123,8 (C_6); 121,2 (C_5); 118,4 (C_{4a}); 99,5 (C_3); 46,2 e 42,6 ($\text{C}_{1'}$ e $\text{C}_{2'}$).
- IV (KBr) cm^{-1} : 3324 (N-H); 2923-2853 (C-H_{alifático}); 1601 (C=C).
- EM/ESI: $m/z[\text{M} + \text{H}]^+$: 207,2

4.2.13. Síntese da 7-cloro-N-[1-(clorometil)propil]quinolin-4-amina 25



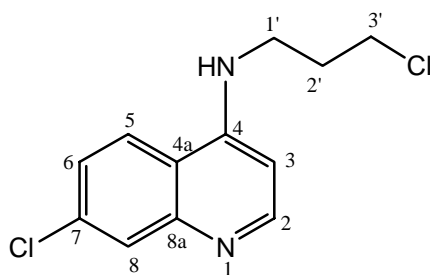
25

Em um balão de fundo redondo de 10,0 mL equipado com agitador magnético, foram adicionados 0,3 g (1,2 mmol) de 21, 2,0 mL (26,9 mmol) de cloreto de tionila e 0,02 mL (0,31 mmol) de dimetilformamida utilizado como catalisador. A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 24 horas, sendo o término da reação indicado por CCF eluente clorofórmio/metanol (9:1). Então foram adicionados, lentamente, bicarbonato de sódio até a mistura reacional atingir um pH de aproximadamente 7,0-8,0, seguido de uma extração com clorofórmio/metanol 20:1 (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo assim, 0,31 g do produto 25 com 95% de rendimento.

- F.M.: $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_2$.
- M.M.: 269,17 g/mol.
- P.F.: 120-121°C.

- **RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,37 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₂); 8,21 (1H; d; *J*=8,8Hz; H₅); 7,80 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,41 (1H; dd; *J*=2,0 e 8,8Hz; H₆); 6,60 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₃); 3,93 (1H; m; H_{2'}); 3,77 (2H; m; H_{1'}); 1,93 (1H; m; *J*=7,6Hz; H_{3'}); 1,77 (1H; m; *J*=7,6Hz; H_{3'}); 1,03 (3H; t; *J*=7,6Hz; H_{4'}).
- **RMN ¹³C (100 MHz, MeOD) δ:** 152,5 e 152,4 (C₂ e C₄); 149,9 (C_{8a}); 136,5 (C₇); 127,7 (C₈); 126,1 (C₅); 124,3 (C₆); 118,8 (C_{4a}); 100,2 (C₃); 56,7 (C_{2'}); 47,0 (C_{1'}); 26,2 (C_{3'}); 10,8 (C_{4'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3274 (N-H); 2966 (C-H_{alifático}); 1572 (C=C).
- **EM/ESI: m/z[M + H]⁺:** 269,2

4.2.14. Síntese da 7-cloro-*N*-(3-cloropropil)quinolin-4-amina **26**



26

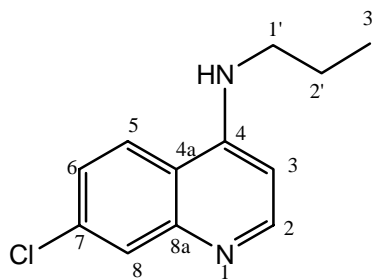
Em um balão de fundo redondo de 10,0 mL equipado com agitador magnético, foram adicionados 0,3 g (1,3 mmol) de **23**, 3,0 mL (40 mmol) de cloreto de tionila e 0,02 mL (0,31 mmol) de dimetilformamida. A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente por 2 horas, sendo o término da reação indicado por CCF eluindo-se em mistura clorofórmio/metanol (9:1). Então foram adicionados, lentamente, bicarbonato de sódio até a mistura reacional atingir um pH de aproximadamente 7,0-8,0, seguido de uma extração com clorofórmio/metanol 8:2 (2 x 30 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio, filtrada e evaporada sob pressão reduzida, fornecendo 0,30 do produto **26** com 91% de rendimento.

- **F.M.:** C₁₂H₁₂Cl₂N₂.

- **M.M.:** 255,14 g/mol.
- **P.F.:** 137-139°C.
- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ:** 8,35 (1H; d; *J*=5,5Hz; H₂); 8,09 (1H; d; *J*=9,0Hz; H₅); 7,76 (1H; d; *J*=2,3Hz; H₈); 7,40 (1H; dd; *J*=2,3 e 9,0Hz; H₆); 6,56 (1H; d; *J*=5,5Hz; H₃); 3,72 (2H; t; *J*=6,4Hz; H_{3'}); 3,55 (2H; q; *J*=6,4Hz; H_{1'}); 2,19 (2H; m; *J*=6,4Hz; H_{2'}).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 153,1 (C₂); 152,0 e 149,1 (C₄ e C_{8a}); 136,8 (C₇); 127,2 (C₈); 126,3 e 124,5 (C₅ e C₆); 118,8 (C_{4a}); 99,8 (C₃); 43,4 (C_{3'}); 41,3 (C_{1'}); 32,4 (C_{2'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3210 (N-H); 2957 (C-H_{alifático}); 1576 (C=C).
- **CG/EM:** 254(57%); 219(34%); 191(100%); 156(78%)

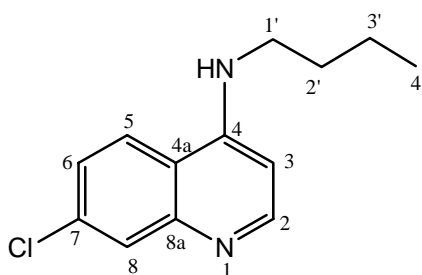
4.2.15. Síntese dos compostos 7-cloro-*N*-propilquinolin-4-amina 27 e *N*-butil-7-cloroquinolin-4-amina 28

Em um balão um balão de fundo redondo de 25,0 mL equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, foram adicionados 2,53 mmol de 4,7-dicloroquinolina 1, 51 mmol da respectiva amina e 7,2 mmol de trietilamina. A mistura reacional foi mantida sob agitação magnética e refluxo e após 6 horas foi verificada, através de cromatografia em camada fina (CCF) (eluente: hexano/acetato de etila 6:4), o término da reação. Em seguida, a reação foi vertida em 30 mL de água destilada a uma temperatura de aproximadamente 5°C contendo gelo finamente dividido para a precipitação do produto. O sólido formado foi filtrado em funil sinterizado e purificado por coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 8:2). O produto 27 foi preparado com 73% de rendimento (0,40 g; 1,8 mmol), a partir da reação com *n*-propilamina a 60°C e o produto 28 com 83% de rendimento (0,49 g; 2,1 mmol) a partir da reação com *n*-butilamina a 70°C.



27

- **F.M.:** C₁₂H₁₃ClN₂.
- **M.M.:** 220,70 g/mol.
- **P.F.:** 123-125°C.
- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ:** 8,32 (1H; d; *J*=6,0Hz; H₂); 8,08 (1H; d; *J*=9,0Hz; H₅); 7,75 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,36 (1H; dd; *J*=2,0 e 9,0Hz; H₆); 6,47 (1H; d; *J*=5,5Hz; H₃); 3,30 (2H; q; *J*=7,5Hz; H_{1'}); 1,76 (2H; m; *J*=7,5Hz; H_{2'}); 1,04 (3H; t; *J*=7,5Hz; H_{3'}).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 152,8 (C₂); 152,3 (C₄); 149,6 (C_{8a}); 136,3 (C₇); 127,5 (C₈); 125,9 e 124,3 (C₅ e C₆); 118,7 (C_{4a}); 99,6 (C₃); 45,8 (C_{1'}); 22,6 (C_{2'}); 11,9 (C_{3'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3207 (N-H); 2951-2869 (C-H_{alifático}); 1578 (C=C).
- **CG/EM:** 220(74%); 191(100%); 156(74%)

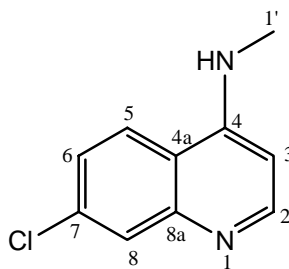


28

- **F.M.:** C₁₃H₁₅ClN₂.
- **M.M.:** 234,72 g/mol.
- **P.F.:** 128-130°C; (130-132 °C) (BAKKER, 1978).

- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ:** 8,32 (1H; d; *J*=5,5Hz; H₂); 8,08 (1H; d; *J*= 9,0Hz; H₃); 7,75 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,36 (1H; dd; *J*= 2,0 e 9,0Hz; H₆); 6,47 (1H; d; *J*=5,5Hz; H₃); 3,32 (2H; q; *J*=7,5Hz; H_{1'}); 1,72 (2H; m; *J*= 7,5Hz; H_{2'} ou H_{3'}); 1,47 (2H; m; *J*= 7,5Hz; H_{2'} ou H_{3'}); 1,00 (3H; t; *J*= 7,5Hz; H_{4'}).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 152,8, 152,4 e 149,7 (C₂, C₄ e C_{8a}); 136,2 (C₇); 127,6 (C₈); 125,9 e 124,3 (C₅ e C₆); 118,8 (C_{4a}); 99,5 (C₃); 43,8 (C_{1'}); 31,6 (C_{2'}); 21,4 (C_{3'}), 14,2 (C_{4'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3232 (N-H); 2951-2864 (C-H_{alifático}); 1577 (C=C).
- **CG/EM:** 234(60%); 191(100%); 156(65%)

4.2.16. Síntese da 7-cloro-*N*-metilquinolin-4-amina **29**



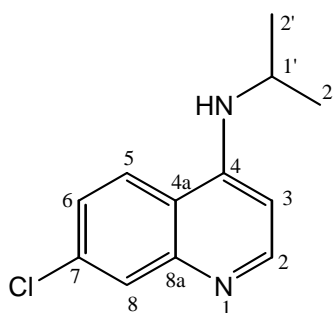
29

No frasco do reator foram adicionados 0,50 g (2,5 mmol) de 4,7-dicloroquinolina **1**, 13,0 mL (150 mmol) de solução aquosa de metilamina 40% e 3,75 mL (51 mmol) de trietilamina. A mistura reacional foi aquecida a 80 °C sob pressão por 4 horas com acompanhamento através de CCF (eluente: clorofórmio/metanol 9:1). Após o resfriamento do sistema, houve a precipitação do produto. O sólido formado foi filtrado em funil sinterizado e lavado com éter etílico (20 mL), fornecendo 0,43 g do produto **29**, com 90% de rendimento.

- **F.M.:** C₁₀H₉ClN₂.
- **M.M.:** 192,64 g/mol.
- **P.F.:** 166-167°C.

- **RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,35 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₂); 8,00 (1H; d; *J*=9,0Hz; H₃); 7,76 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,37 (1H; dd; *J*=2,0 e 9,0Hz; H₆); 6,44 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₃); 2,98 (3H; s; H_{1'}).
- **RMN ¹³C (100 MHz, MeOD) δ:** 153,8 e 152,6 (C₂ e C₄); 149,6 (C_{8a}); 136,4 (C₇); 127,7 (C₈); 126,1 e 124,2 (C₅ e C₆); 118,8 (C_{4a}); 99,3 (C₃); 29,9 (C_{1'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3194 (N-H); 2943 (C-H_{alifático}); 1580 (C=C).
- **EM/ESI:** m/z[M + H]⁺: 193,2

4.2.17. Síntese da 7-cloro-*N*-isopropilquinolin-4-amina **30**



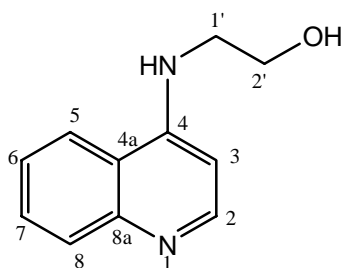
30

No frasco do reator foram adicionados 0,50 g (2,5 mmol) de 4,7-dicloroquinolina **1**, 16,0 mL (200 mmol) de isopropilamina e 3,75 mL (51 mmol) de trietilamina. A mistura reacional foi aquecida a 80 °C sob pressão por 4 horas com acompanhamento através de CCF (eluente: clorofórmio/metanol 9:1). Após esse período de tempo, o solvente foi evaporado sob pressão reduzida e o resíduo obtido foi purificado por coluna cromatográfica (eluente: clorofórmio/metanol 8:2), fornecendo 0,36 g do produto **30** com 66% de rendimento.

- **F.M.:** C₁₂H₁₃ClN₂
- **M.M.:** 220,70 g/mol.
- **P.F.:** 158-159°C.

- **RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,32 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₂); 8,14 (1H; d; *J*=9,2Hz; H₃); 7,75 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,36 (1H; dd; *J*=2,0 e 9,2Hz; H₆); 6,51 (1H; d; *J*=5,6Hz; H₃); 3,90 (1H; m; *J*=6,4Hz; H_{1'}); 1,34 (6H; d; *J*=6,4Hz; H_{2'}).
- **RMN ¹³C (100 MHz, MeOD) δ:** 152,5 (C₂); 152,0 e 149,9 (C₄ e C_{8a}); 136,4 (C₇); 127,6 (C₈); 125,9 e 124,6 (C₅ e C₆); 118,9 (C_{4a}); 100,1 (C₃); 45,4 (C_{1'}); 22,2 (C_{2'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3204 (N-H); 2976 (C-H_{alifático}); 1573 (C=C).
- **EM/ESI:** m/z[M - H]⁺: 219,3

4.2.18. Síntese da 2-(quinolin-4-ilamino)etanol **31**



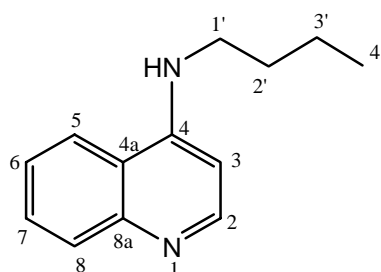
31

À uma solução etanólica contendo 1,0 g (4,5 mmol) do composto **2** foram adicionados quantidades catalíticas de paládio 10% suportado em carbono (22 mg ; 0,02 mmol). A mistura reacional foi hidrogenada durante 1 hora, tendo sido acompanhada por CCF (eluente: clorofórmio/metanol 1:1) evidenciando-se o consumo completo do material de partida. Em seguida, o catalisador foi removido por filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter 0,83 g do produto **31** com rendimento de 98%.

- **F.M.:** C₁₁H₁₂N₂O.
- **M.M.:** 188,23 g/mol.
- **P.F.:** 158-160°C.

- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ:** 8,42 (1H; d; *J*=7,5Hz; H₂); 8,37 (1H; d; *J*=7,5Hz; H₈); 7,93 (1H; t; *J*=7,5Hz; H₅); 7,84 (1H; d; *J*=8,4Hz; H₆ ou H₇); 7,69 (1H; t; *J*=8,4Hz; H₆ ou H₇); 6,94 (1H; d; H₃); 3,91 (2H; t; H_{1'} ou H_{2'}); 3,74 (2H; t; H_{1'} ou H_{2'}).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 158,3 (C₂); 143,1 (C₄); 139,4 (C_{8a}); 134,9 (C₈); 128,2 (C₇); 124,0 (C₆); 121,1 (C₅); 118,5 (C_{4a}); 99,6 (C₃); 60,9 e 47,2 (C_{1'} e C_{2'}).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3233 (N-H); 2917 (C-H_{alifático}); 1587 (C=C); 1064 (C-O).
- **EM/ESI:** m/z[M + H]⁺: 189,2

4.2.19. Síntese da *N*-butilquinolin-4-amina 32



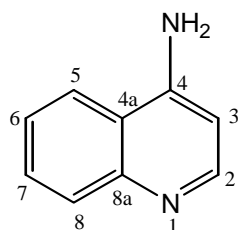
32

Em um balão de fundo redondo de 25,0 mL equipado com agitador magnético, foram adicionados 0,08 g (0,34 mmol) de 28, 7,0 mL de etanol e quantidades catalíticas de paládio 10% suportado em carbono (22 mg; 0,02 mmol). A mistura reacional foi hidrogenada durante 1 hora, tendo sido acompanhada por CCF (eluente: clorofórmio/metanol 1:1) evidenciando-se o consumo completo do material de partida. Em seguida, o catalisador foi removido por filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida para se obter 62 mg do produto 32, com um rendimento de 92%.

- **F.M.:** C₁₃H₁₆N₂.
- **M.M.:** 200,28 g/mol.
- **P.F.:** 123-125°C.

- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ:** 8,40 (1H; dd; *J*=8,5; H₂); 8,37 (1H; d; *J*=7,5; H₈); 7,94 (1H; t; *J*=7,5Hz; H₅); 7,85 (1H; d; *J*=8,5Hz; H₇); 7,70 (1H; t; *J*=8,5Hz; H₆); 6,86 (1H; d; *J*=7,5; Hz; H₃); 3,60 (2H; t; *J*=7,5Hz; H_{1'}); 1,79 (2H; m; *J*=7,5Hz; H_{2'} ou H_{3'}); 1,51 (2H; m; *J*=7,5Hz; H_{2'} ou H_{3'}); 1,02 (3H; t; *J*=7,5Hz; H_{4'}).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 157,7 (C₂); 143,0 (C₄); 139,3 (C_{8a}); 134,9 (C₈); 128,1 (C₇); 123,8 (C₆); 121,0 (C₅); 118,3 (C_{4a}); 99,2 (C₃); 44,6 (C_{1'}); 31,2 (C_{2'}); 21,2 (C_{3'}); 14,1 (C_{4'}).
- **IV (KBr) ν cm⁻¹:** 3207 (N-H); 2944 (C-H_{alifático}); 1552 (C=C).
- **EM/ESI:** m/z[M + H]⁺: 200,9

4.2.20. Síntese da quinolin-4-amina **33**



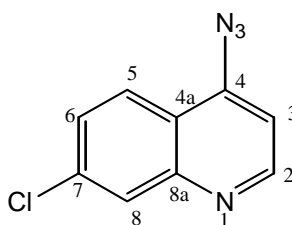
33

À uma solução etanólica contendo 0,30 g (1,5 mmol) de 4-amino-7-cloroquinolina foram adicionados quantidades catalíticas de paládio 10% suportado em carbono (22 mg; 0,02 mmol).. A mistura reacional foi hidrogenada durante 3 horas, tendo sido acompanhada por CCF (eluente: clorofórmio/metanol 1:1) evidenciando-se o consumo completo do material de partida. Em seguida, o catalisador foi removido por filtração e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, fornecendo 0,20 g do produto **33** com 93% de rendimento.

- **F.M.:** C₉H₈N₂
- **M.M.:** 144,17 g/mol.
- **P.F.:** 153-154°C; (153-154 °C) (SCHAEFER, 1978); (149-150 °C) (TONDYS, 1985).

- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ:** 8,33 (1H; d; *J*=8,5; H₂); 8,30 (1H; d; *J*=8,5; H₈); 7,95 (1H; t; *J*=8,0Hz; H₅); 7,85 (1H; d; *J*=8,5Hz; H₇); 7,68 (1H; t; *J*=8,0Hz; H₆); 6,86 (1H; d; *J*=8,5Hz; H₃).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 160,6 (C₂); 142,5 (C₄); 140,0 (C_{8a}); 135,5 (C₈); 128,0 (C₇); 124,6 (C₆); 121,0 (C₅); 117,6 (C_{4a}); 103,2 (C₃).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 3341 (N-H); 1590 (C=C).
- **EM/ESI:** m/z[M + H]⁺: 145,0

4.2.21. Síntese da 4-azido-7-cloroquinolina **34**



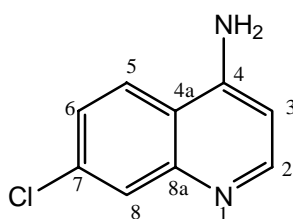
34

Em um balão de fundo redondo de 10,0 mL equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, foram adicionados 3,0 g (15,2 mmol) de 4,7-dicloroquinolina **1**, 1,97 g (30 mmol) de azida de sódio e 4,0 mL (51 mmol) de dimetilformamida. A mistura reacional foi mantida sob aquecimento a 100°C por 3 horas, sendo importante ressaltar que a azida de sódio é explosiva devendo a reação ser mantida com os vidros da capela abaixados. Então, o excesso azida de sódio foi filtrada do meio reacional e a dimetilformamida foi removida sob pressão reduzida. Com o resíduo obtido foi feita coluna cromatográfica (eluente: hexano/acetato de etila 7:3), fornecendo 2,55 g do produto **34** com 82% de rendimento.

- **F.M.:** C₉H₅ClN₄.
- **M.M.:** 204,62 g/mol.
- **P.F.:** 110-112°C; (115°C) (KAMIYA, 1980); (118°C) (HOLLYWOOD, 1982).

- **RMN ¹H (500 MHz, MeOD) δ:** 8,75 (1H; d; *J*=5,7Hz; H₂); 8,02 (1H; d; *J*=8,5Hz; H₃); 7,93 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,53 (1H; dd; *J*=2,0 e 8,5Hz; H₆); 7,36 (1H; d; *J*=5,7Hz; H₃).
- **RMN ¹³C (125 MHz, MeOD) δ:** 152,8 (C₂); 150,1 (C_{8a}); 148,9 (C₄); 138,0 (C₇); 128,8 e 128,0 (C₅ e C₈); 124,4 (C₆); 121,3 (C_{4a}); 110,7 (C₃).
- **IV (KBr) cm⁻¹:** 2126 (N₃); 1561 (C=C).
- **EM/ESI: m/z[M + H]⁺:** 205,1

4.2.22. Síntese da 7-cloroquinolin-4-amina **35**



35

Em um balão de duas bocas de 25,0 mL equipado com condensador de refluxo, agitador magnético e difusor de gases, foram adicionados 1,00 g (5,05 mmol) de 4,7-dicloroquinolina **1** e 4,8 g (5,05 mmol) de fenol. Após leve aquecimento à 50°C para que o meio reacional ficasse líquido, iniciou-se o borbulhamento de amônia e aumentou-se o aquecimento para 170 °C. A reação foi acompanhada por cromatografia em camada fina (CCF) usando como eluente uma mistura de clorofórmio/metanol (9:1). O balão foi resfriado até temperatura ambiente, e então, foi adicionado uma solução aquosa de ácido acético 33% e éter etílico para a precipitação do produto. O sólido formado foi filtrado em funil sinterizado e lavado com éter etílico, fornecendo 0,83 g do produto **35** com 92% de rendimento.

- **F.M.:** C₉H₇ClN₂
- **M.M.:** 178,62 g/mol.
- **P.F.:** 147-148°C; (146-147 °C) (LIN, 1978).

- **RMN ¹H (400 MHz, MeOD) δ:** 8,27 (1H; d; *J*=5,5Hz; H₂); 8,27 (1H; d; *J*=9,0Hz; H₅); 7,84 (1H; d; *J*=2,0Hz; H₈); 7,57 (1H; dd; *J*= 2,0 e 9,0Hz; H₆); 6,78 (1H; d; *J*=5,5Hz; H₃).
- **RMN ¹³C (100 MHz, MeOD) δ:** 144,8 e 142,4 (C₂ e C₄); 140,6 (C_{8a}); 130,5 (C₇); 128,0 (C₈); 126,5 e 121,6 (C₅ e C₆); 116,6 (C_{4a}); 103,8 (C₃).
- **IV (KBr) ν cm⁻¹:** 3399 (N-H); 1555 (C=C).
- **EM/ESI:** m/z[M + H]⁺: 179,3

4.3. Avaliação antimicrobiana

Os derivados **1-35** foram submetidos à avaliação biológica primária, *in vitro*, quanto à atividade inibitória do *Mycobacterium tuberculosis H₃₇Rv* (ATCC-27294). Os ensaios foram realizados no Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, no setor de Testagem de Drogas, do Serviço de Bacteriologia da FIOCRUZ pelo aluno Felipe Rodrigues C. Vicente, sob a coordenação da Doutora Maria Cristina S. Lourenço.

A determinação das concentrações mínimas inibitórias (MIC) das substâncias, isto é, a menor concentração do composto na qual não se observa crescimento bacteriano, foi realizada utilizando-se o método colorimétrico conhecido como MABA (FRANZBLAU *et al.*, 1998). Este método consiste em ensaio por microdiluição em placas utilizando, como indicador de crescimento celular, o corante indicador Alamar Blue[®] que é um indicador fluorescente/colorimétrico com propriedade redox. A forma oxidada é azul (não fluorescente) e indica o não crescimento bacteriano. A forma reduzida, que apresenta coloração rosada (fluorescente), indica a proliferação das bactérias. Esta metodologia tem sido aplicada para determinar o perfil de resistência de micobactérias a antimicrobianos (TAACF, 2007).

Para a realização do mesmo, foram utilizadas microplacas estéreis com 96 orifícios, preparadas de modo que cada orifício apresenta-se um total de 200 µL de uma mistura composta do meio de cultura apropriado, do composto a ser testado e da suspensão bacteriana.

Utilizou-se como padrão de comparação a rifampicina que apresenta um MIC igual 1,0 $\mu\text{g/mL}$.

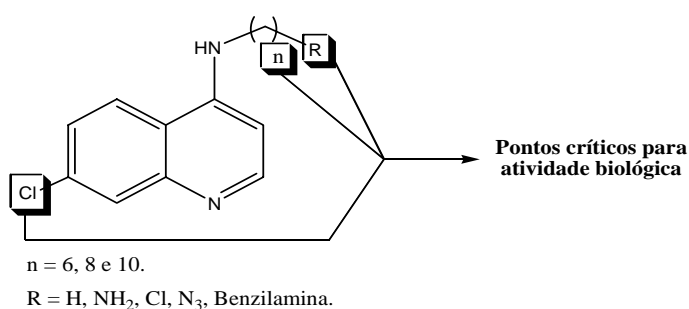
Após 5 dias de incubação, foram adicionados em cada orifício 15 μL de Alamar Blue[®] e as microplacas foram incubadas por mais 24 horas a 37°C. Terminado este tempo, foi observada a mudança de coloração em cada orifício sendo o MIC definido como a menor concentração do composto que delimita a mudança de coloração de azul para rosada.

5. CONCLUSÃO

Neste projeto, a partir da 4,7-dicloroquinolina, foram sintetizados (conforme esquema geral abaixo) uma série de 35 derivados quinolínicos. sendo que destes, 13 ainda não estão descritos na literatura (4, 6, 9, 10, 12, 18-22, 24 e 25). Todas as substâncias sintetizadas foram devidamente purificadas e caracterizadas por dados espectroscópicos.

Todas as 35 substâncias sintetizadas tiveram a sua atividade tuberculostática avaliada frente a cepa padrão *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Rv (ATCC 27294), sendo esta expressa em termos de concentração mínima inibitória (MIC) em µg/mL, através do Ensaio Alamar Blue[®]. As substâncias 3, 4, 6, 7, 10, 17-19, 25-30 e 32 foram ativas, com MIC compreendidos entre 3,12-100,0 µg/mL, sendo os derivados 18 e 19 os que apresentaram melhor atividade inibitória, 6,25 e 3,12 µg/mL, respectivamente, comparáveis com o etambutol, fármaco de primeira escolha no tratamento da tuberculose. Pelos resultados obtidos pudemos observar que as modificações realizadas na 4,7-dicloroquinolina, proporcionou o surgimento de uma importante atividade anti-tuberculostática, já que a substância em questão é inativa contra o *Mycobacterium tuberculosis*.

A partir dos resultados obtidos, é possível sugerir alguns pontos críticos para atividade biológica dos vários compostos sintetizados conforme a figura a seguir ilustra:



- O número de átomos de carbono, presentes nos substituintes, ligados na posição C-4 do núcleo quinolínico (substâncias 17, 18 e 19);

- A presença do átomo de cloro na posição C-7 do núcleo quinolínico (substância 3);
- A necessidade de anel aromático no grupo etilenodiamina (substância 6);
- A necessidade de um átomo de cloro nos substituintes em C-4 (substâncias 25 e 26);

6. PERSPECTIVAS

- Determinar o MBC (“minimal bactericidal concentration”) das substâncias ativas frente ao *M. tuberculosis*.
- Avaliar as substâncias sintetizadas neste trabalho frente à Micobactérias multi-resistentes.
- Devido a sua similaridade estrutural, avaliar as substâncias sintetizadas nesse trabalho como antimaláricos.
- Compreender melhor a relação estrutura-atividade dessa classe de substâncias através de modelagem molecular e da síntese de novos derivados.
- Compreender melhor o mecanismo de ação.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANBIOJOVEM, <http://www.anbiojovem.org.br/historia04.htm>, acessada em Fevereiro de 2006.

ANDRIES, K.; VERHASSELT, P.; "A diarylquinoline drug active on the ATP synthase of *Mycobacterium tuberculosis*." *Science* 307, 223-227, 2005.

BAKKER, C. N. M. "Labeling with ¹³¹I of chloroquine-analogues for the detection of ocular melanoma." *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* 15, 681-691, 1978.

BÉNARD, C.; ZOUHIRI, F.; NORMAND-BAYLE, M.; DANET, M.; DESMAELE, D.; LEH, H. "Linker-modified quinoline derivatives targeting HIV-1 integrase: synthesis and biological activity." *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 14, 2473-2476, 2004.

CASENGHI, M "Development of New Drugs for TB Chemotherapy: Analysis of the current drug pipeline" - *Médecins Sans Frontières - Campaign for Access to Essential Medicines*, 2006.

CHIPELEME, A. "Synthesis and biological evaluation of phenolic Mannich bases of benzaldehyde and (thio)semicarbazone derivatives against the cysteine protease falcipain-2 and a chloroquine resistant strain of *Plasmodium falciparum*." *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 15(1), 273-282, 2007.

CHIYANZU, I. "Design, synthesis and anti-plasmodial evaluation in vitro of new 4-aminoquinoline isatin derivatives." *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13(9), 3249-3261, 2005.

COKER, R. J. "Public health impact of detention of individuals. with tuberculosis: systematic literature review." *Public Health* 117, 281-287, 2003.

DE SOUZA, M. V. N. "Marine Natural Products Against Tuberculosis." *The Scientific World Journal* 6, 847-861, 2006.

DE SOUZA, M. V. N. ; VASCONCELOS, T. A. "Fármacos no Combate à Tuberculose: Passado, Presente e Futuro." *Química Nova* 28(4), 678-682, 2005

DE SOUZA, M. V. N. "Plants and Fungal Products with activity against Tuberculosis." *The Scientific World Journal* 5, 609-628, 2005.

DE SOUZA, M. V. N. "Promising Drugs Against Tuberculosis." *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery* 1, 33-45, 2006.

DRAKE, N. L. "Synthetic Antimalarials. The Preparation of Certain 4-Aminoquinolines." *Journal of the American Chemical Society* 68, 1208-1213, 1946.

FIOCRUZ, <http://www.fiocruz.br/ccs/glossario/tuberculose.htm>, acessada em Fevereiro de 2006.

FOURNET, A.; BARRIOS, A.A.; MUÑOZ, V.; HOCQUEMILLER, R.; CAVÉ, A.; RICHOMME, P.; BRUNETON, J. "2-substituted quinoline alkaloids as potential antileishmanial drugs." *J. Antimicrob. Agents Chemother.* 37, 859-863, 1993.

FRANZBLAU, S. G.; WITZIG, R. S.; MCLAUGHLIN, J. C.; TORRES, P.; MADICO, G.; HERNANDEZ, A.; DEGNAN, M. T.; COOK, M. B.; QUENZER, V. K.; FERGUSON, R. M.; GILMAN, R. H. "Rapid, low-technology MIC determination with clinical *Mycobacterium tuberculosis* isolates by using the microplate Alamar blue assay." *Journal of Clinical Microbiology* 36, 362-366, 1998.

FRIEDEN, T. R.; DRIVER, C. R. "Tuberculosis control: past 10 years and future progress." *Tuberculosis* 83, 82-85, 2003.

FUNASA, <http://www.funasa.gov.br/pub/GVE/PDF/GVE0534.pdf>, acessada em Fevereiro de 2006.

HOLLYWOOD, F. "Photolysis of quinolyl and isoquinolyl azides in primary and secondary aliphatic amines: synthesis of bicyclic azepines, diazepines, and quinolyl- and isoquinolyl-diamines." *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1: Organic and Bio-Organic Chemistry* 2, 421-430, 1982.

KAMIYA, S. "Synthesis of 4-azidoquinoline 1-oxides and related compounds." *Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 28(5), 1485-1490, 1980.

KAUFMANN, S. H. E. "A short history of Robert Koch's fight against tuberculosis: Those who do not remember the past are condemned to repeat it.", *Tuberculosis* 83, 86-90, 2003.

KOUZNETSOV, V. V.; MÉNDEZ, L. Y. V.; GÓMEZ, C. M. M. "Recent Progress in the Synthesis of Quinolines." *Current Organic Chemistry* 9, 141-161, 2005.

LIN, A. J. Synthesis and antitumor activity of halogen-substituted 4-(3,3-dimethyl-1-triazeno)quinolines.” *Journal of Medicinal Chemistry* 21(3), 268-272, 1978.

MUNCH, R. “Robert Koch”, *Microb. Infect.* 5(1), 59-74, 2003.

MUSIOL, R.; JAMPILEK, J.; BUCHTA, V.; SILVA, L.; NIEDEBALA, H.; PODESZWA, B.; PALKA, A.; MAJERZ-MANIECKA, K.; OLEKSYN, B.; POLANSKI, J. ”Antifungal properties of new series of quinoline derivatives.” *Bioorg. Med. Chem.* 14, 3592-3598, 2006.

MUSONDA, C. C. “Application of multicomponent reactions to antimalarial drug discovery. Part 3: Discovery of aminoxazole 4-aminoquinolines with potent antiplasmodial activity in vitro” *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 17(17), 4733-4736, 2007.

NAKAMURA, T.; OKA, M.; AIZAWA, K.; SODA, H.; FUKUDA, M.; TERASHI, K.; IKEDA, K.; MIZUTA, Y.; NOGUCHI, Y.; KIMURA, Y.; TSURUO, T.; KOHNO, S. “Direct Interaction between a Quinoline Derivative, MS-209, and Multidrug Resistance Protein (MRP) in Human Gastric Cancer Cells.” *Biochemical and Biophysical Research Communications* 255, 618-624, 1999.

O' NEILL, P. M.; WARD, S. A.; BERRY, N. G.; JEYADEVAN, J. P.; BIAGINI, G. A.; ASADOLLALY, E.; PARK, B. K.; BRAY, P. G. “A Medicinal Chemistry Perspective on 4-Aminoquinoline Antimalarial Drugs” *Current Topics in Med. Chem.* 6, 479-507, 2006.

OISHI, H.; NOTO, T.; SASAKI, H.; SUZUKI, K.; AYASHIH, T.; KAZAKI, I.; ANDO, K.; SAWADA, M. “Thiolactomycin, a new antibiotic.” *The Journal Of Antibiotics* 35, 391-419, 1982.

SAUDE.SP, <http://www.saude.sp.gov.br/html/turbec.htm>, acessada em Fevereiro de 2006.

SCHAEFER, H." Zur Synthese von 4-Aminochinolinen durch intramolekulareFriedel—Crafts-Reaktion." *Monatshefte fuer Chemie* 109(3), 527-535, 1978.

SLOBODA, A. E.; POWELL, D.; POLETTO, J. F.; PICKETT, W. C.; GIBBONS, J. J. JR.; BELL, D. H.; ORONSKY, A. L.; KERWAR, S. S. "Antiinflammatory and antiarthritic properties of a substituted quinoline carboxylic acid: CL 306,293." *The Journal of rheumatology* 18, 855-860, 1991.

SMITH, D. V.; SHARMA, V.; SACCHETTINI, J. C. "TB drug discovery: addressing issues of persistence and resistance." *Tuberculosis* 84, 45-55, 2004.

SOLOMON, V. R. "Design and synthesis of new antimalarial agents from 4-aminoquinoline." *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 13(6), 2157-2165, 2005.

TAACF, <http://www.taacf.org/assaysframe.htm> - consultada em março de 2007.

TBALLIANCE, "Global Alliance for Tuberculosis Drug Development: Scientific blueprint for TB drug development" (<http://www.tballiance.org>), 2001.

TONDYS, H. "On the Chichibabin amination of quinoline and some nitroquinolines." *Journal of Heterocyclic Chemistry* 22(2), 353-355, 1985.

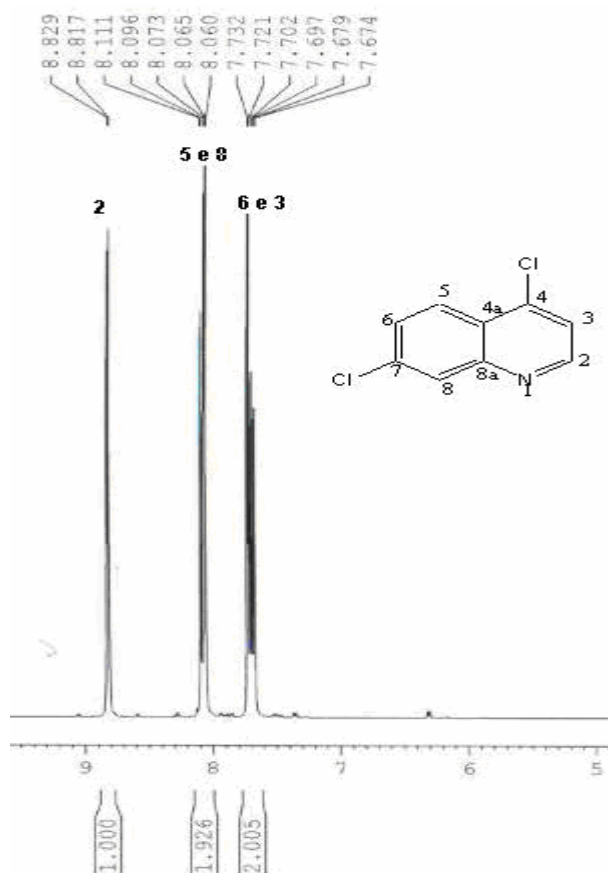
UNICAMP, <http://www.nib.unicamp.br/svol/artigo14.htm>, acessada em Fevereiro de 2006.

USP, <http://www.iqsc.usp.br/iqsc/ensino/pet/docs/monotati.pdf>, acessada em Fevereiro de 2006.

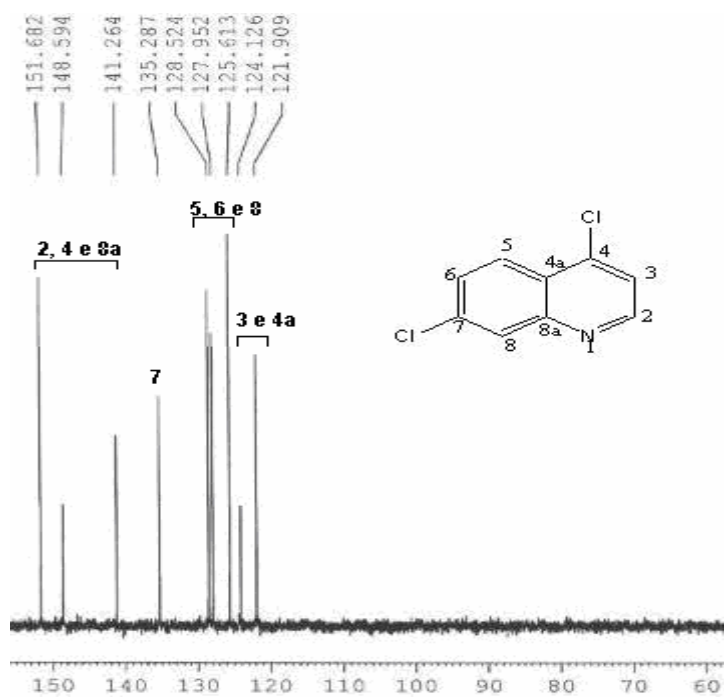
XU, Z. -Q.; BARROW, W. W.; SULING, W. J.; WESTBROOK, L.; BARROW, E.
“Anti-HIV natural product (+)-calanolide A is active against both drug-susceptible and drug-resistant strains of *Mycobacterium tuberculosis*.” *Bioorg. Med. Chem.* *12*, 1199-1207, 2004.

8. ANEXOS

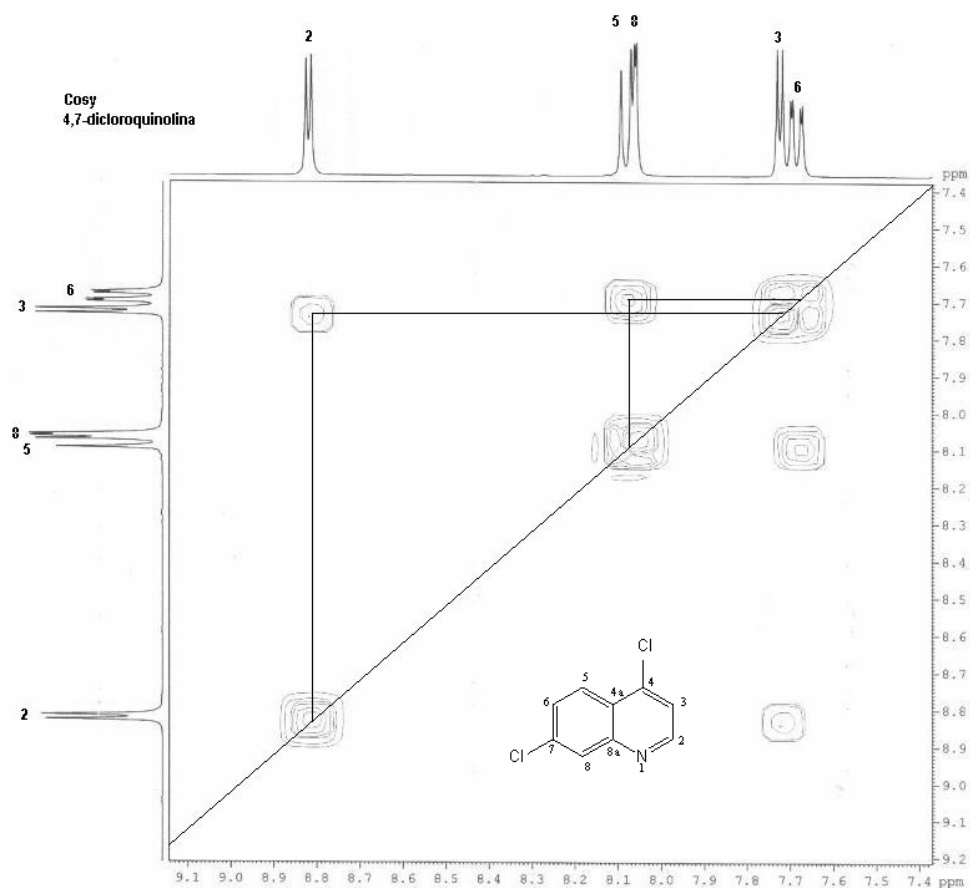
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da 4,7-dicloroquinolina **1**



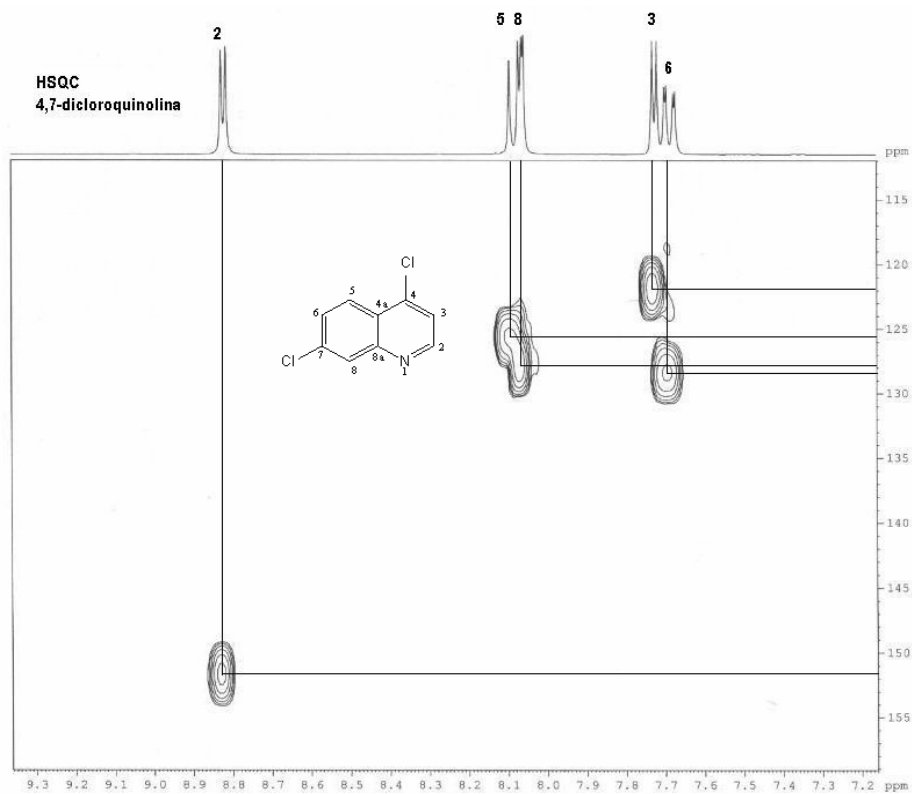
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da 4,7-dicloroquinolina **1**



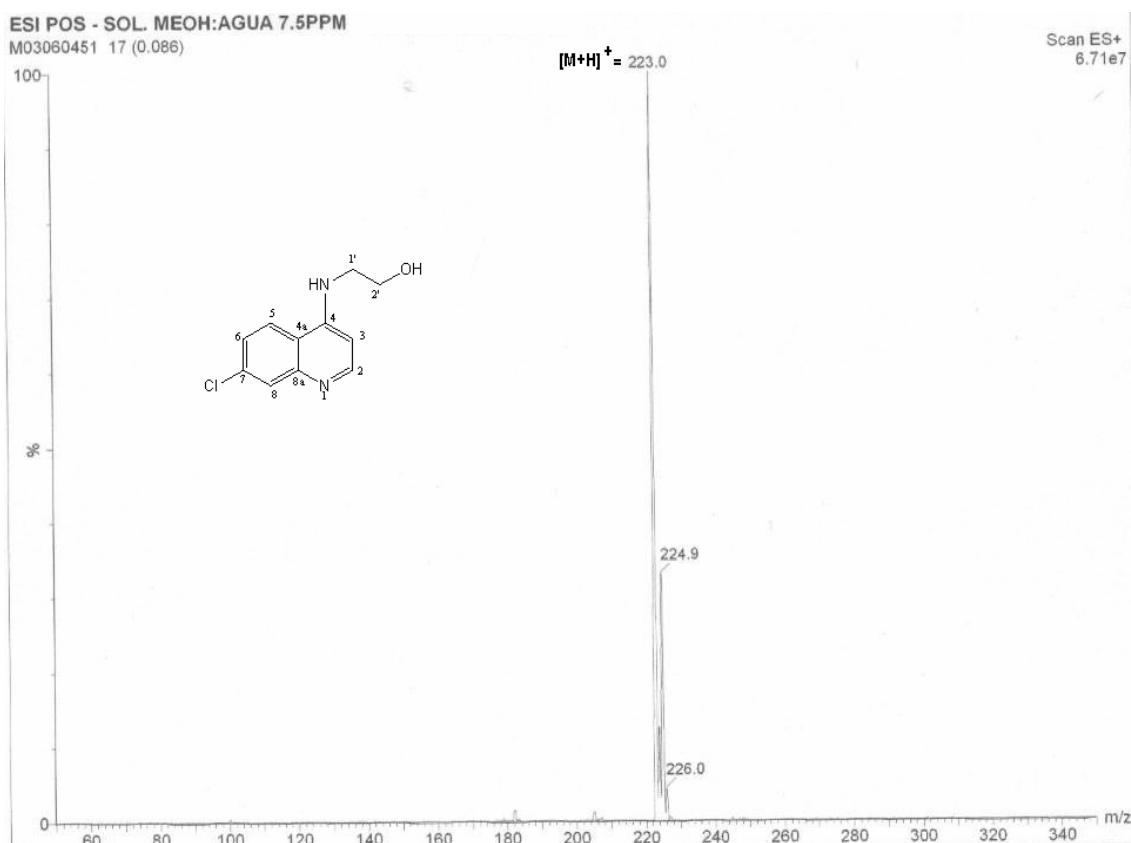
COSY da 4,7-dicloroquinolina **1**



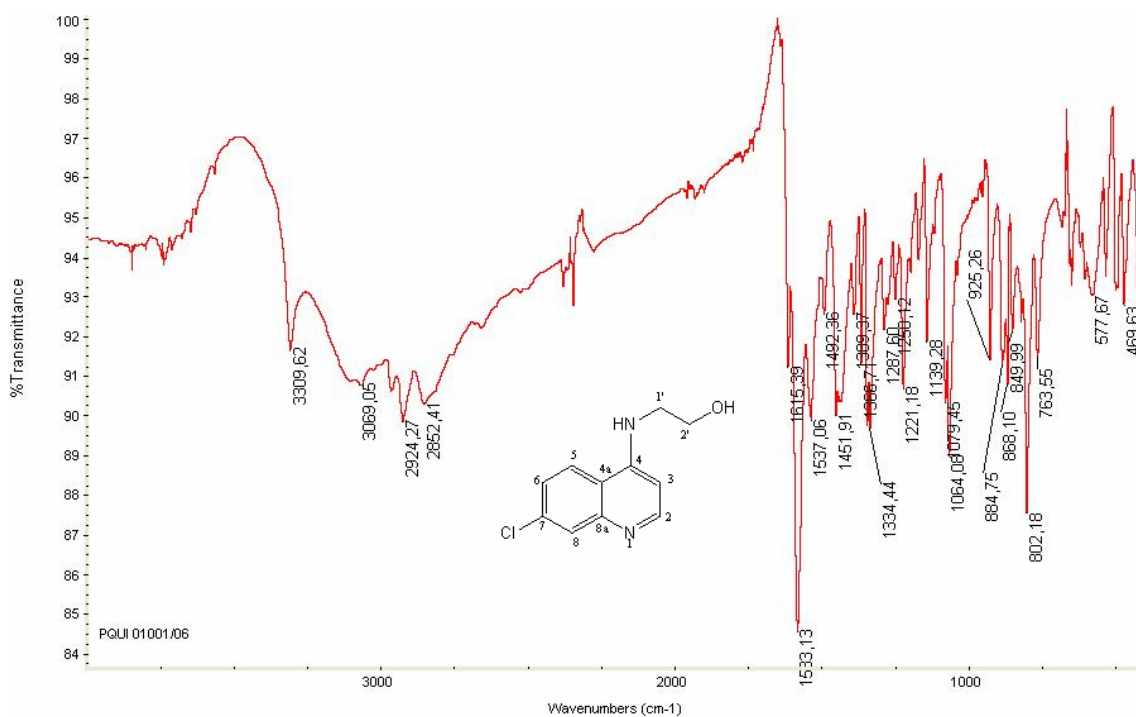
HSQC da 4,7-dicloroquinolina **1**



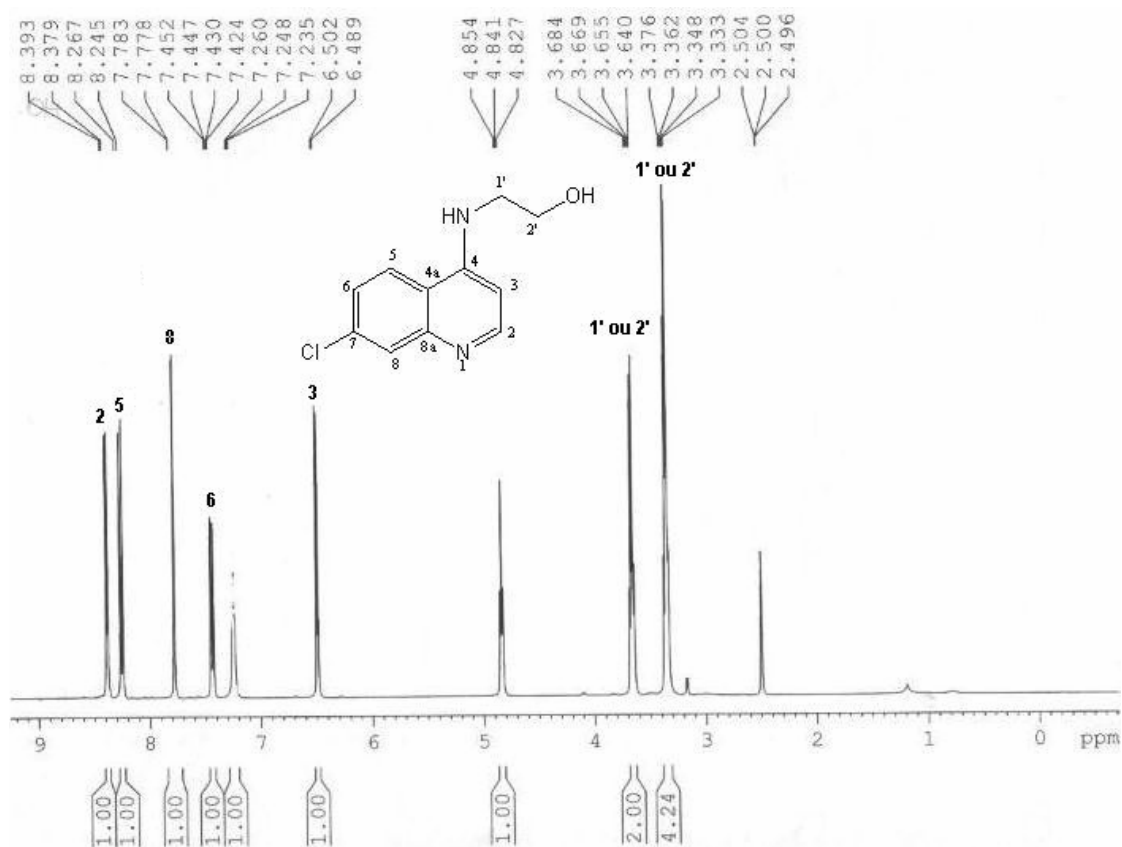
Espectro de Massas da quinolina 2



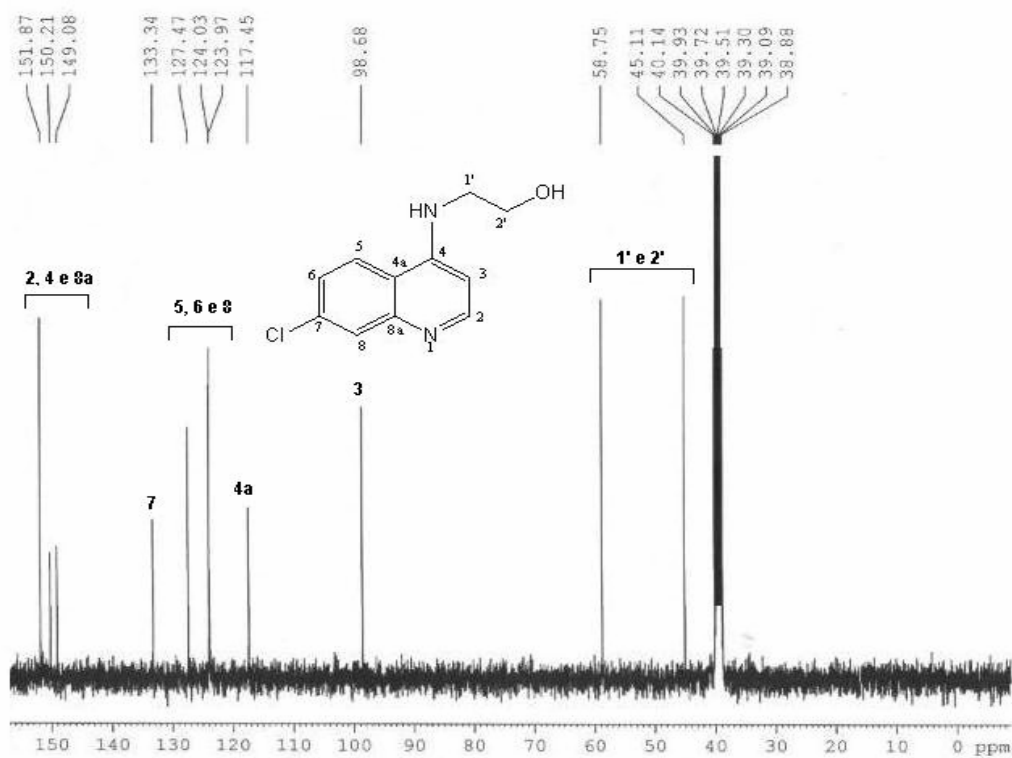
Espectro de IV da quinolina 2



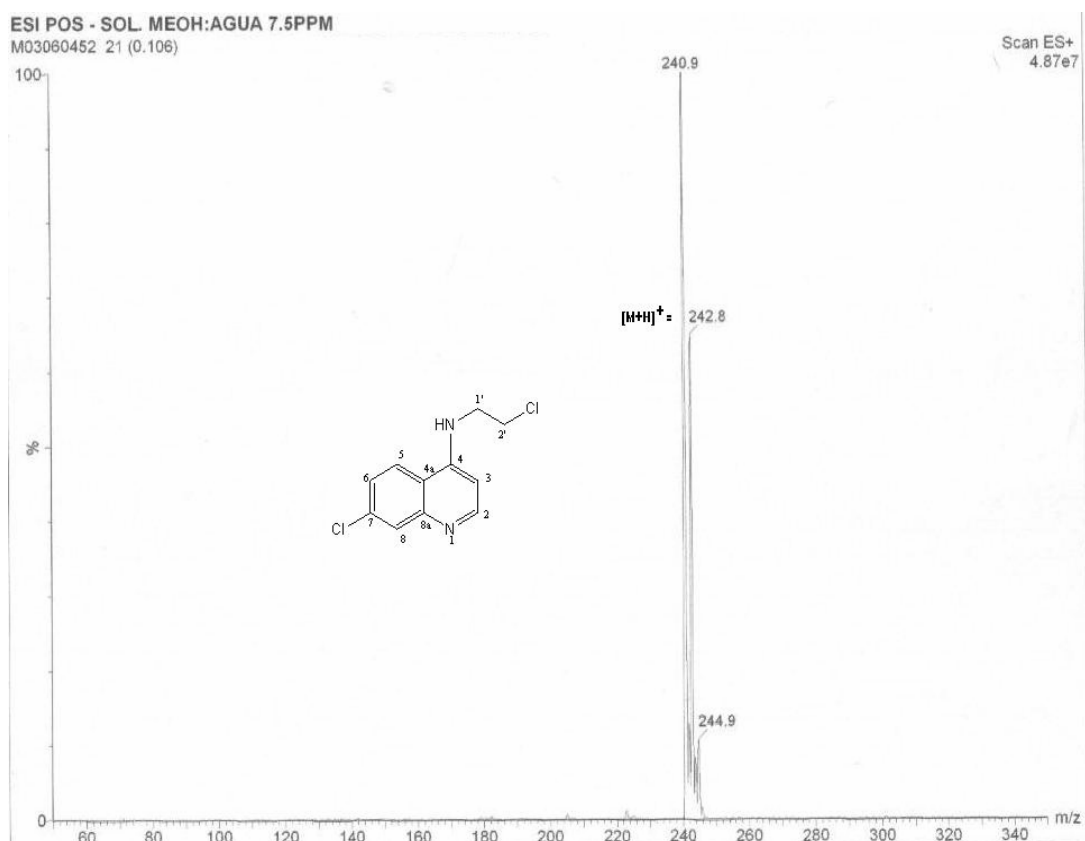
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; DMSO-d₆) da quinolina 2



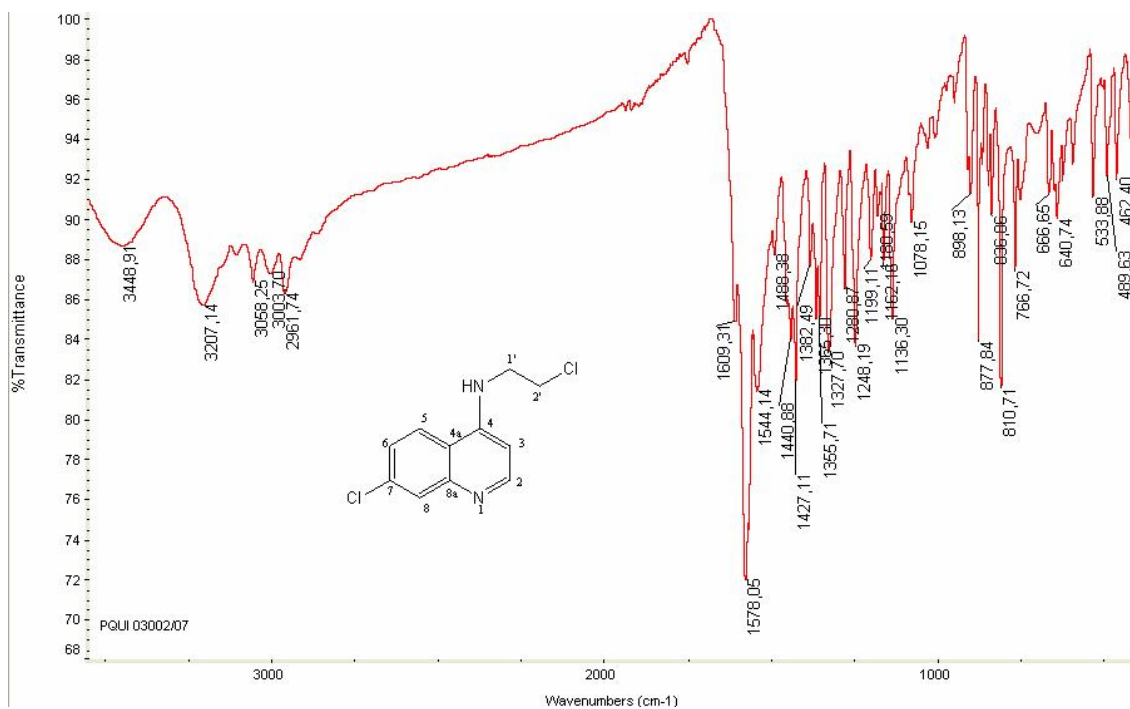
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) da quinolina 2



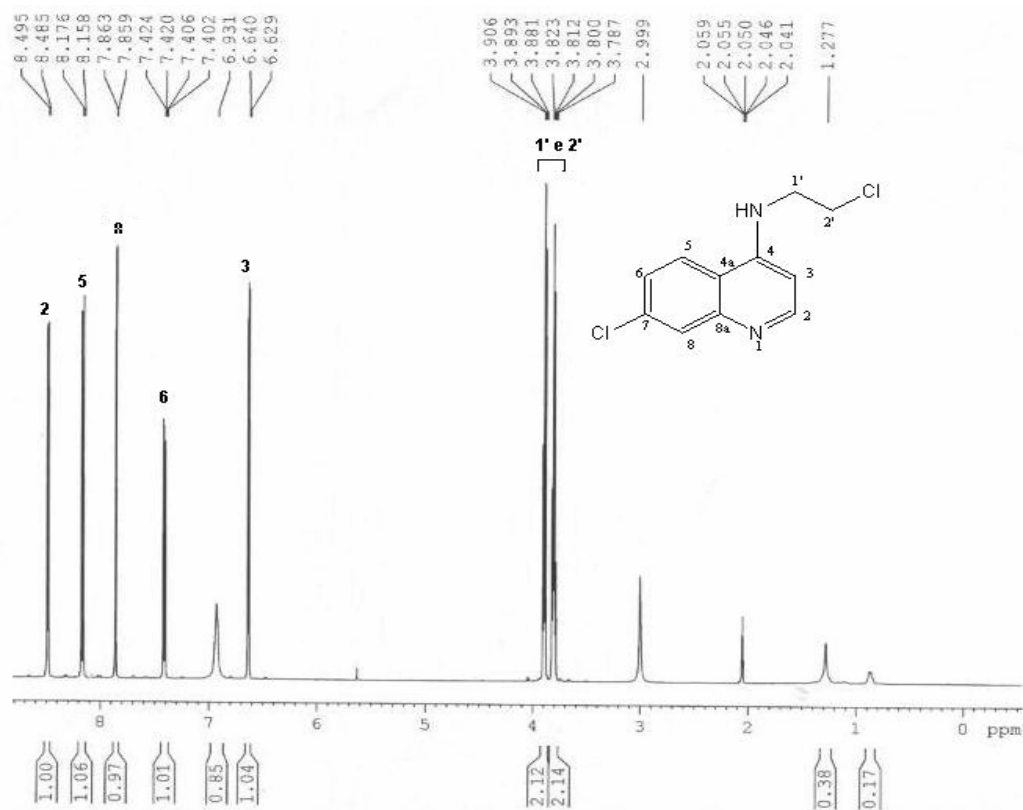
Espectro de Massas da quinolina **3**



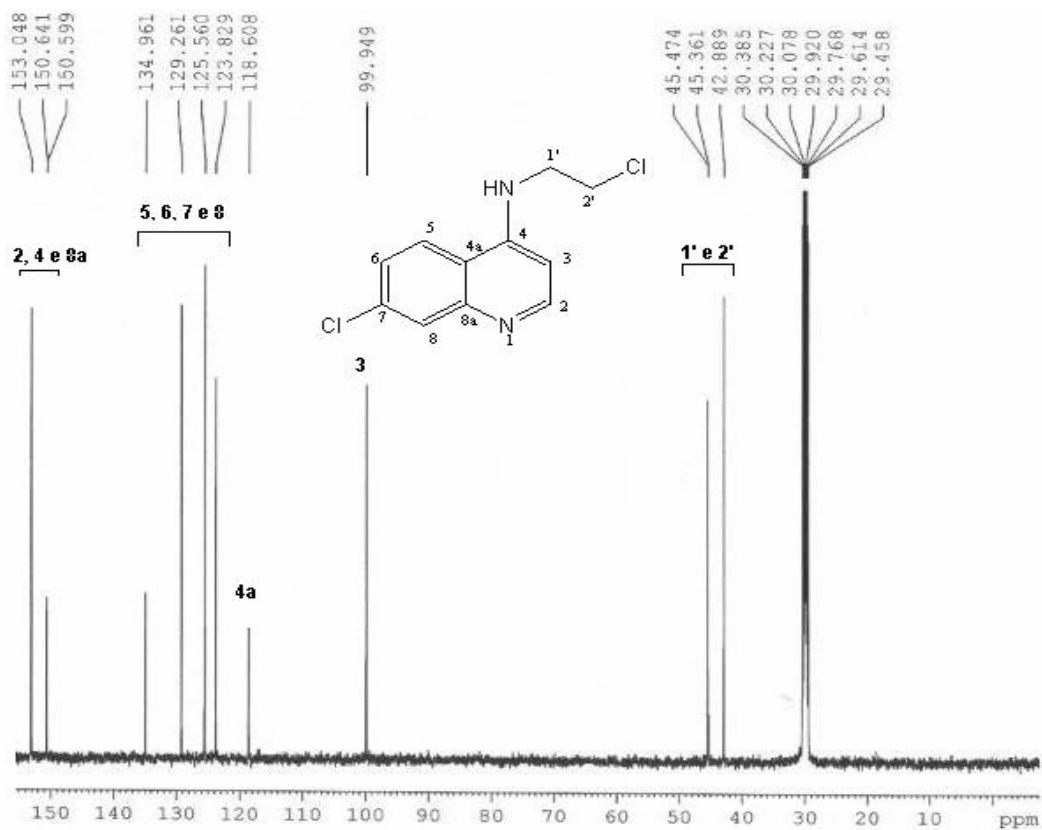
Espectro de IV da quinolina **3**



Espectro de RMN-¹H (400 MHz; DMSO-d₆) da quinolina **3**



Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) da quinolina **3**

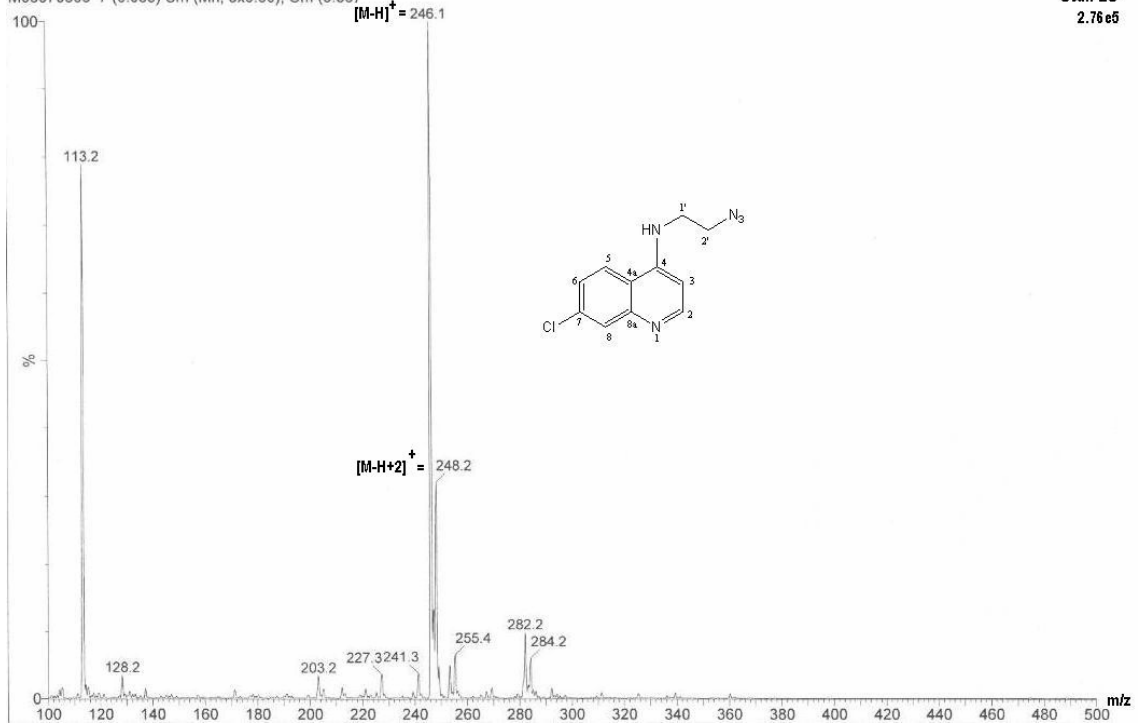


Espectro de Massas da quinolina **4**

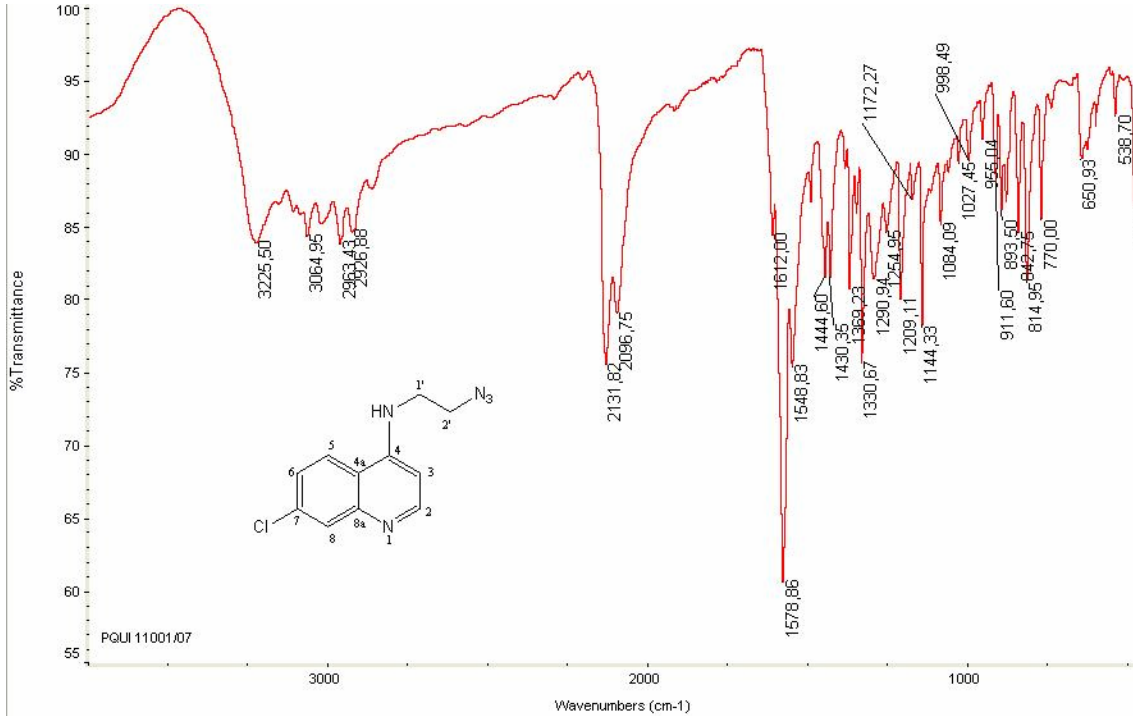
NEG - 3/25/1/1/100/200

M03070366 7 (0.035) Sm (Mn, 3x0.60); Cm (5.36)

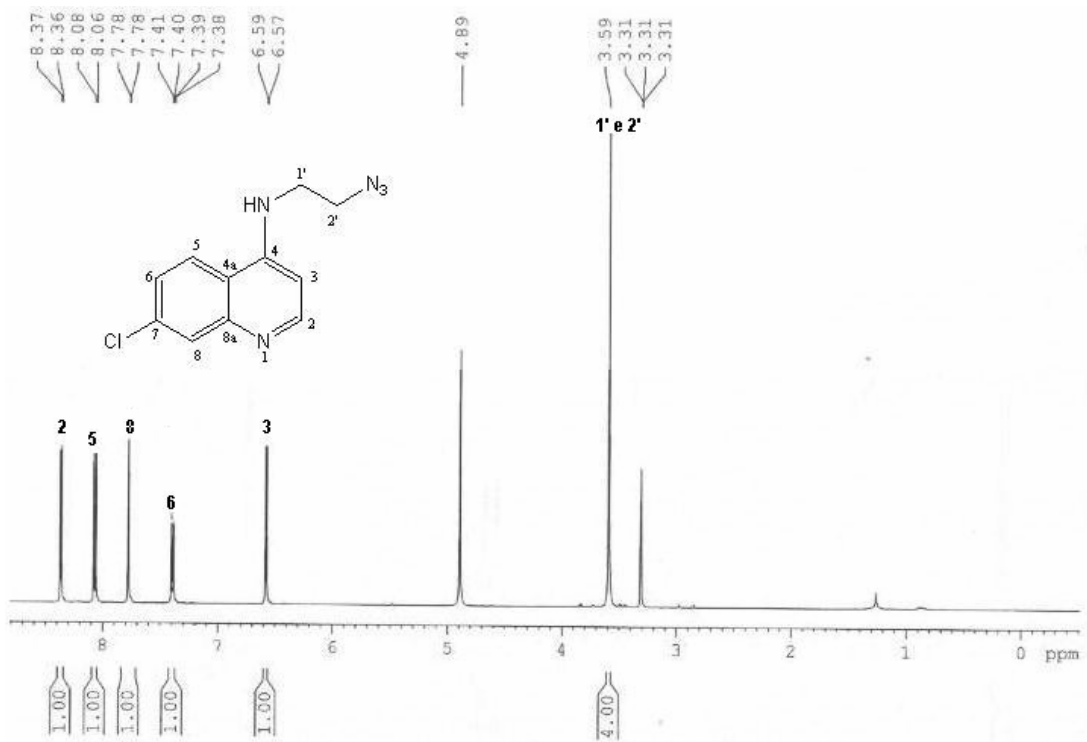
Scan ES-
2.76e5



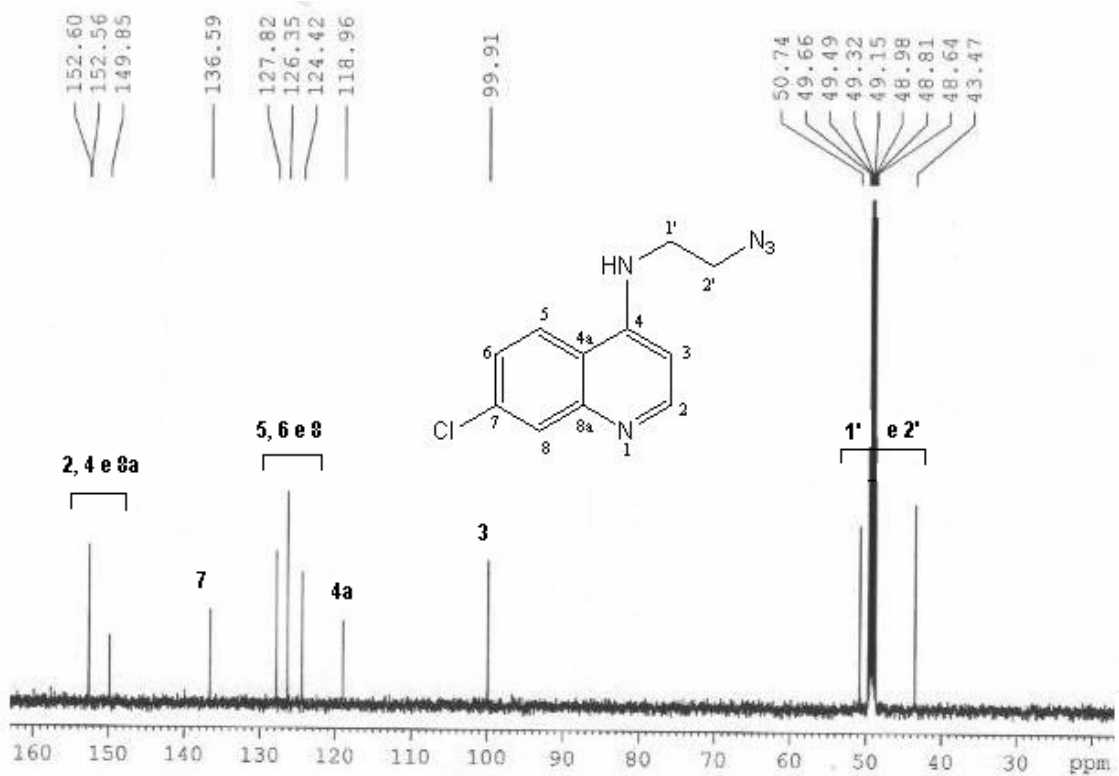
Espectro de IV da quinolina **4**



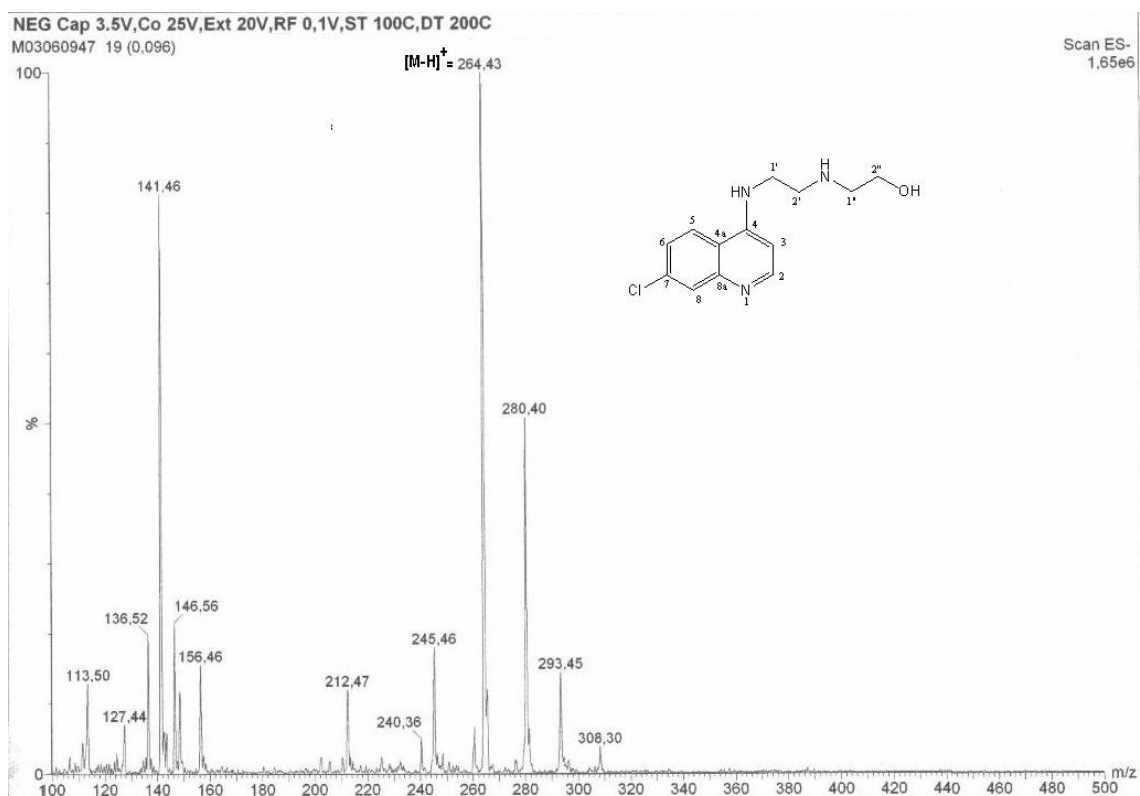
Espectro de RMN-¹H (500 MHz; MeOD) da quinolina **4**



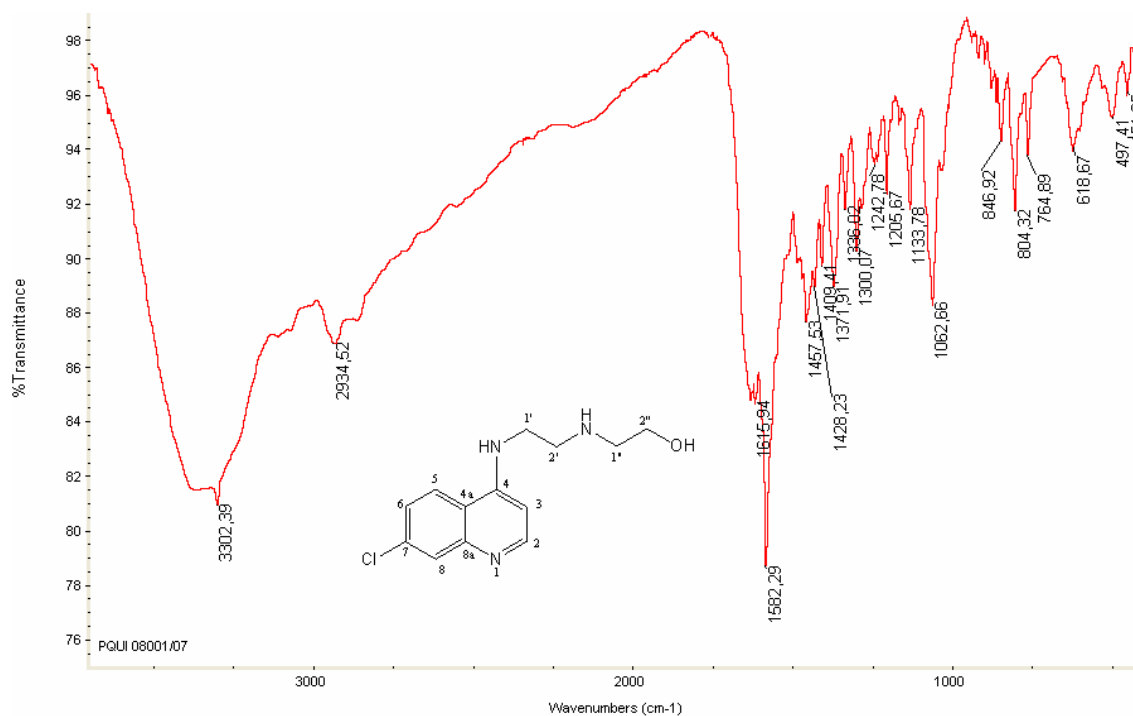
Espectro de RMN-¹³C (125 MHz; MeOD) da quinolina **4**



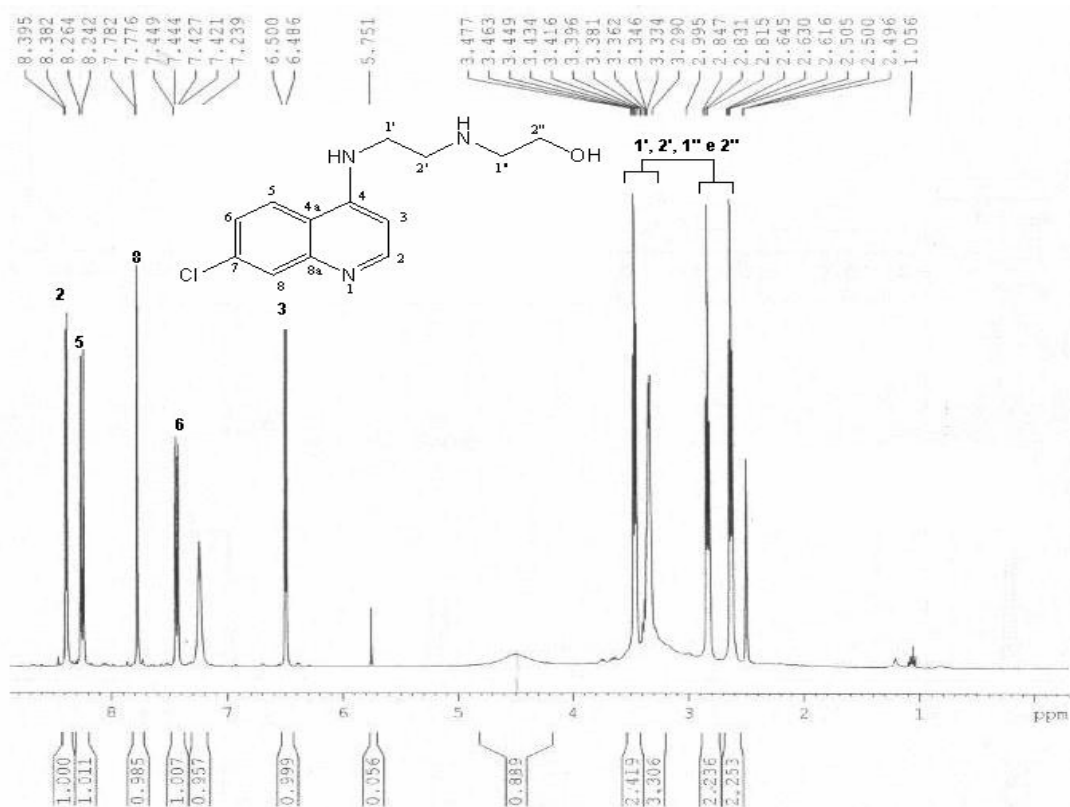
Espectro de Massas da quinolina 5



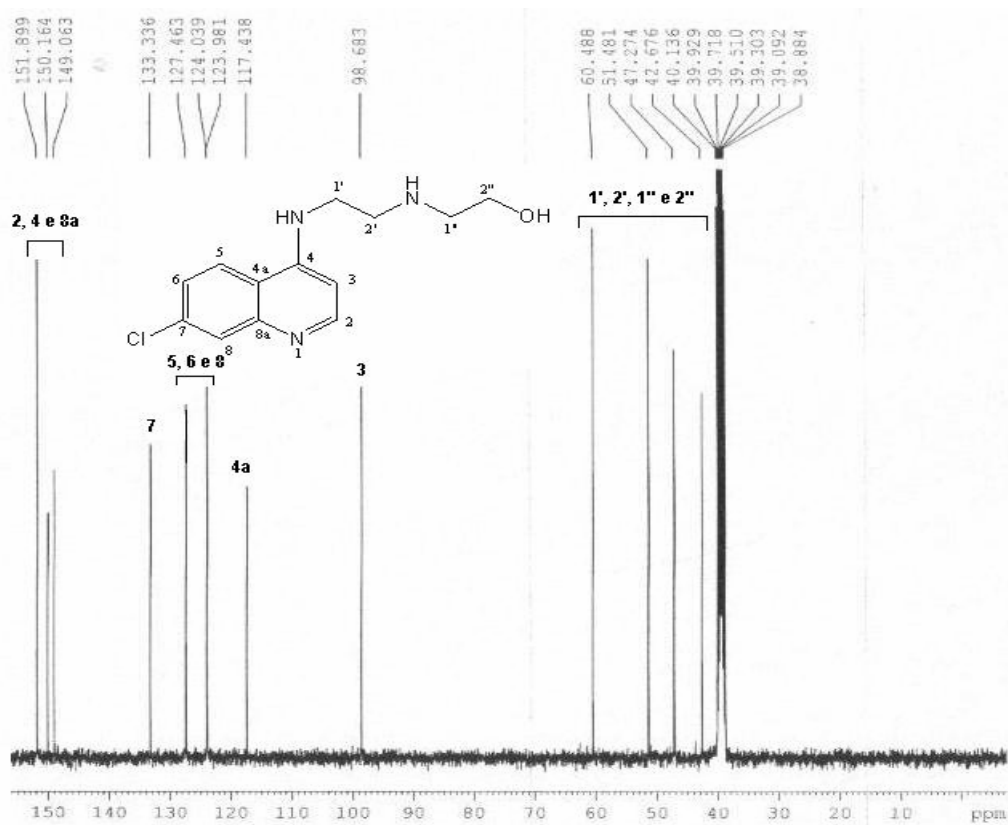
Espectro de IV da quinolina 5



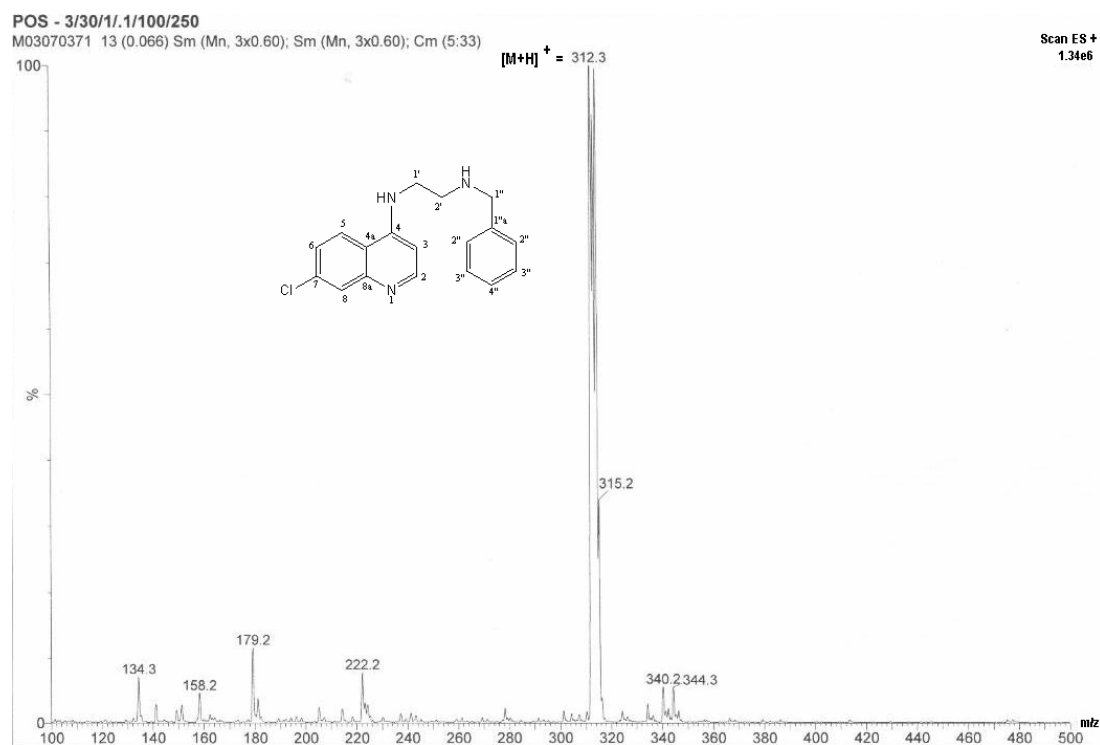
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; DMSO-d₆) da quinolina 5



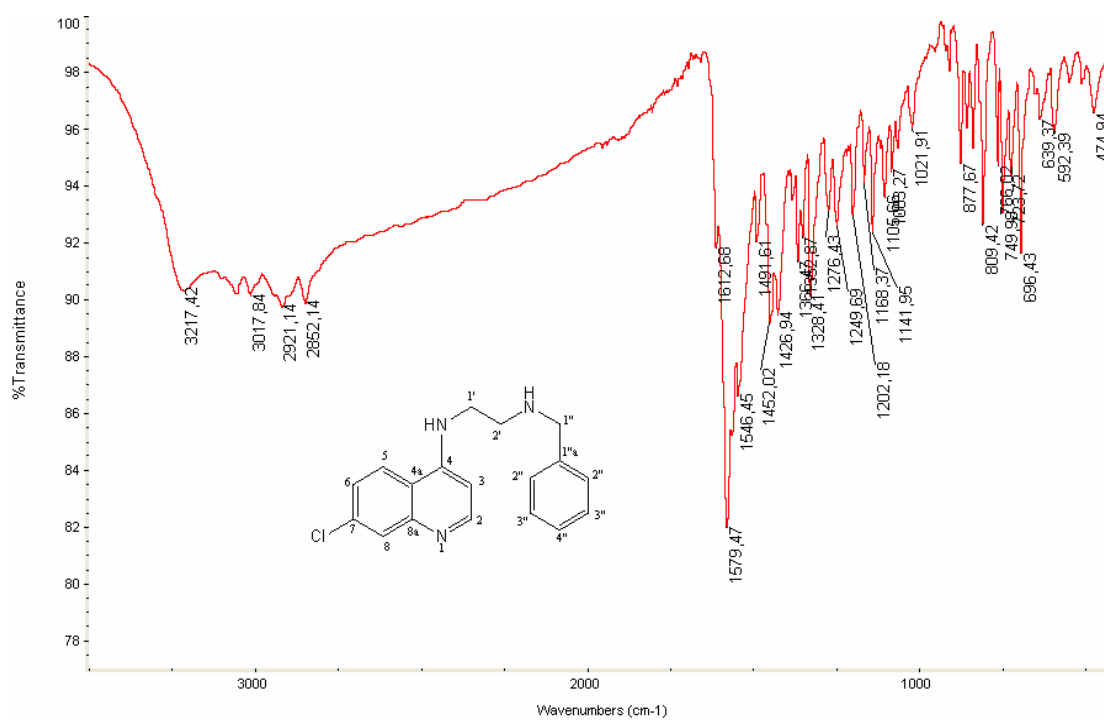
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; DMSO-d₆) da quinolina 5



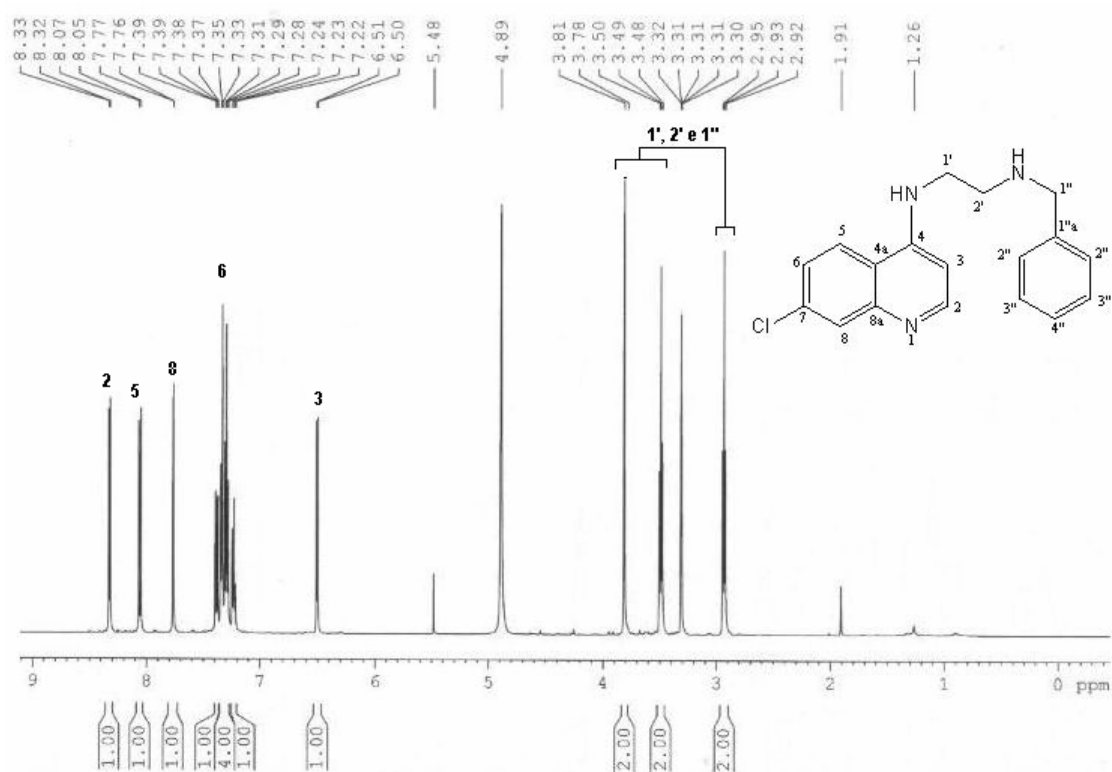
Espectro de Massas da quinolina **6**



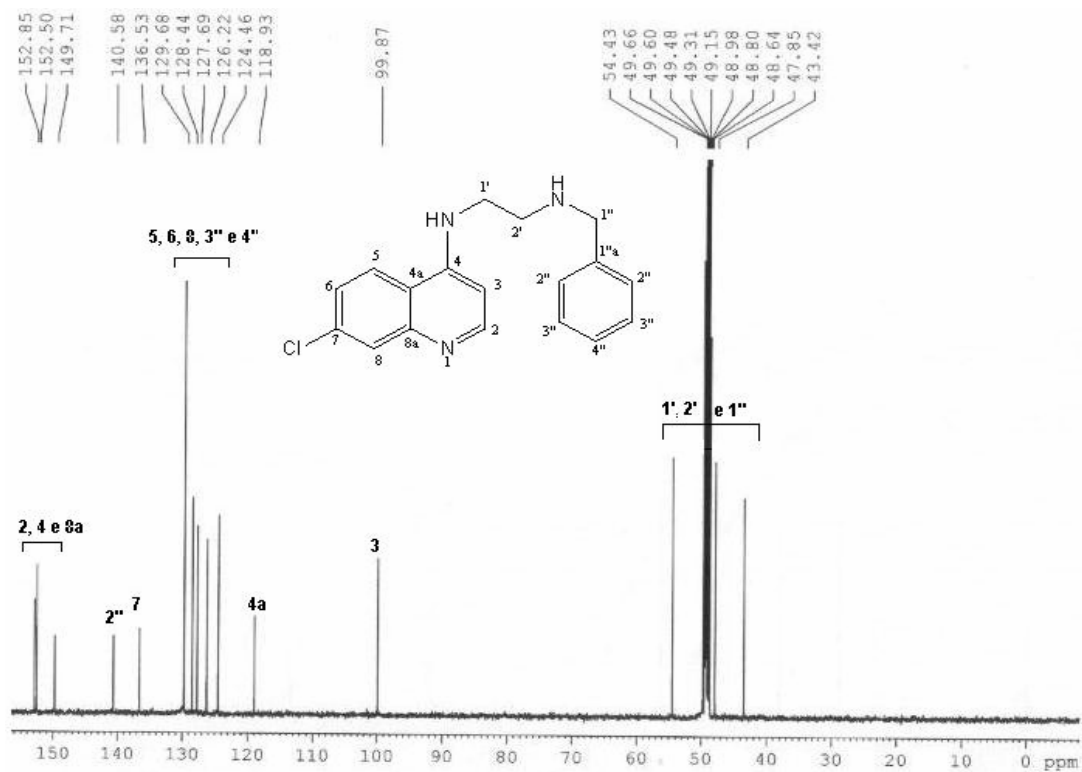
Espectro de IV da quinolina **6**



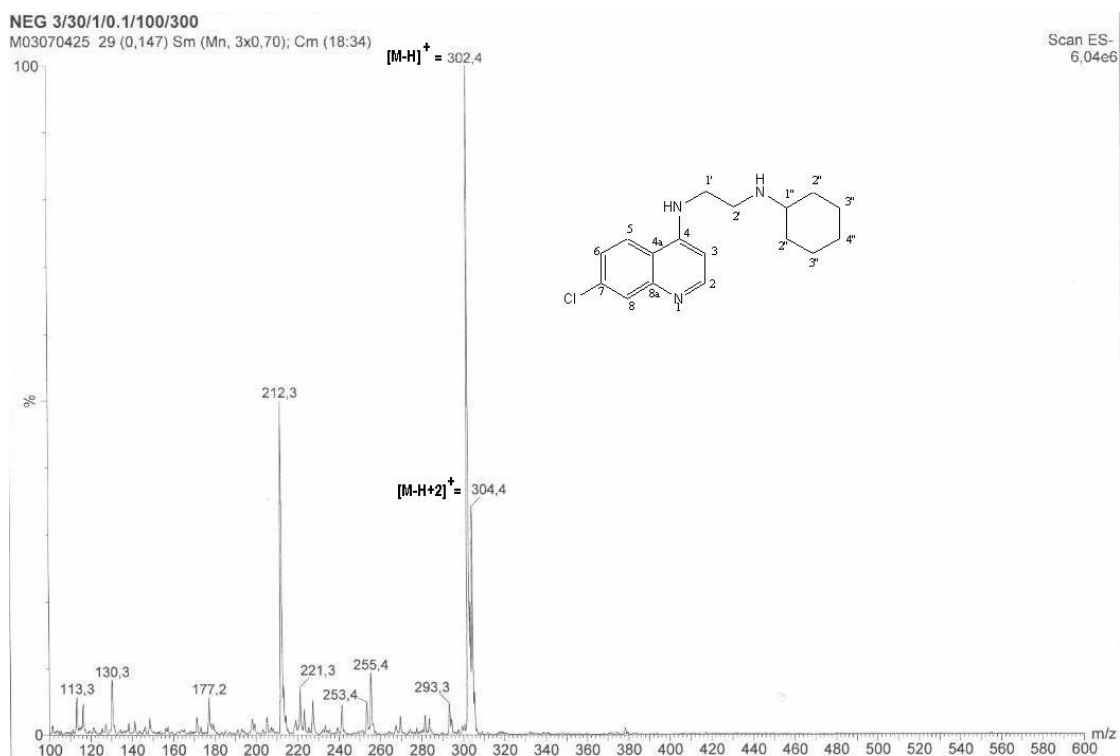
Espectro de RMN-¹H (500 MHz; MeOD) da quinolina **6**



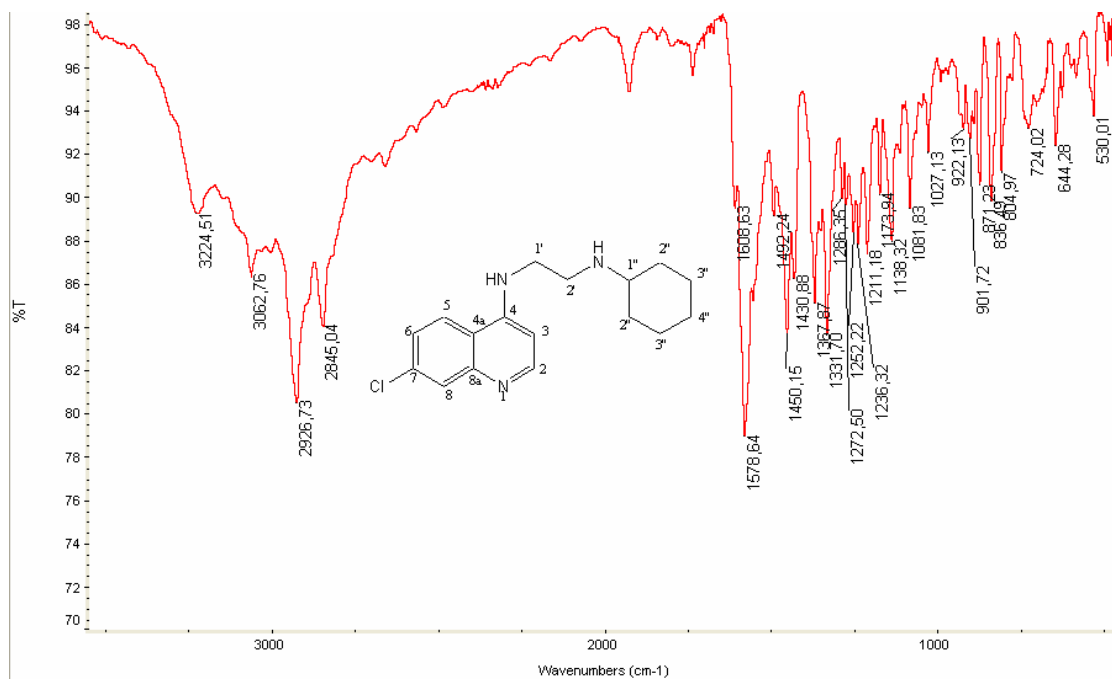
Espectro de RMN-¹³C (125 MHz; MeOD) da quinolina **6**



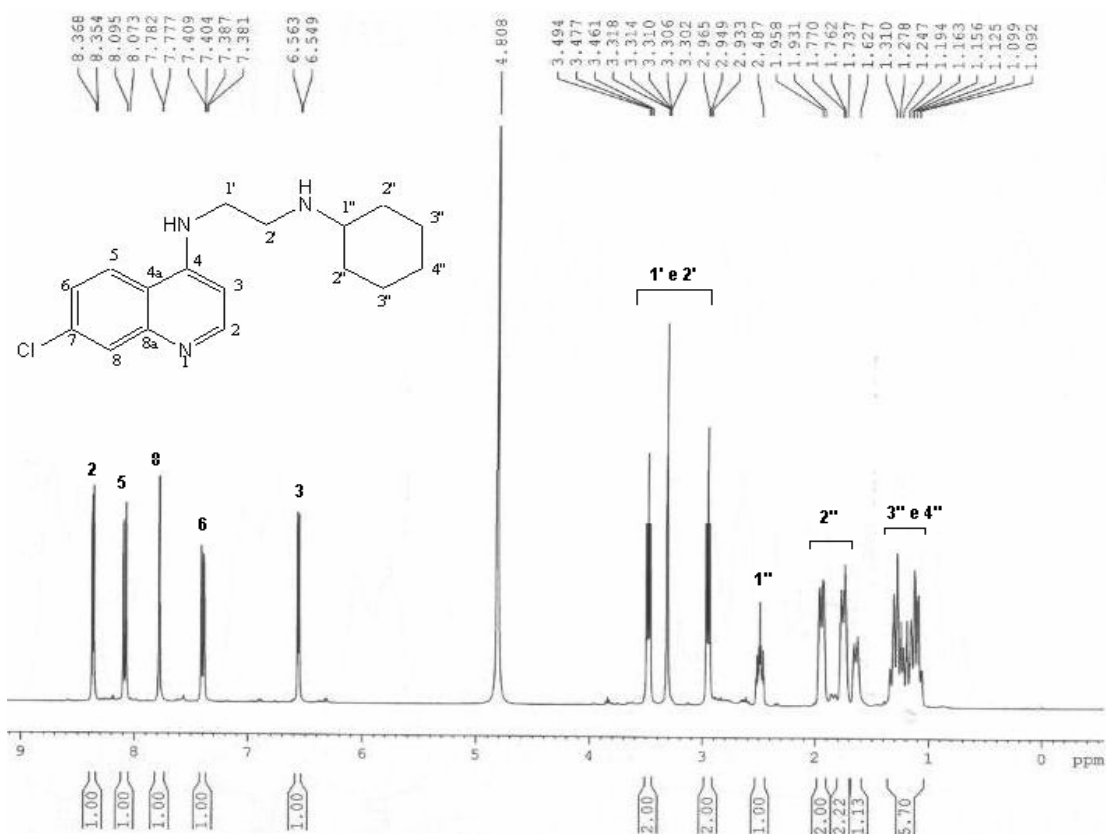
Espectro de Massas da quinolina 7



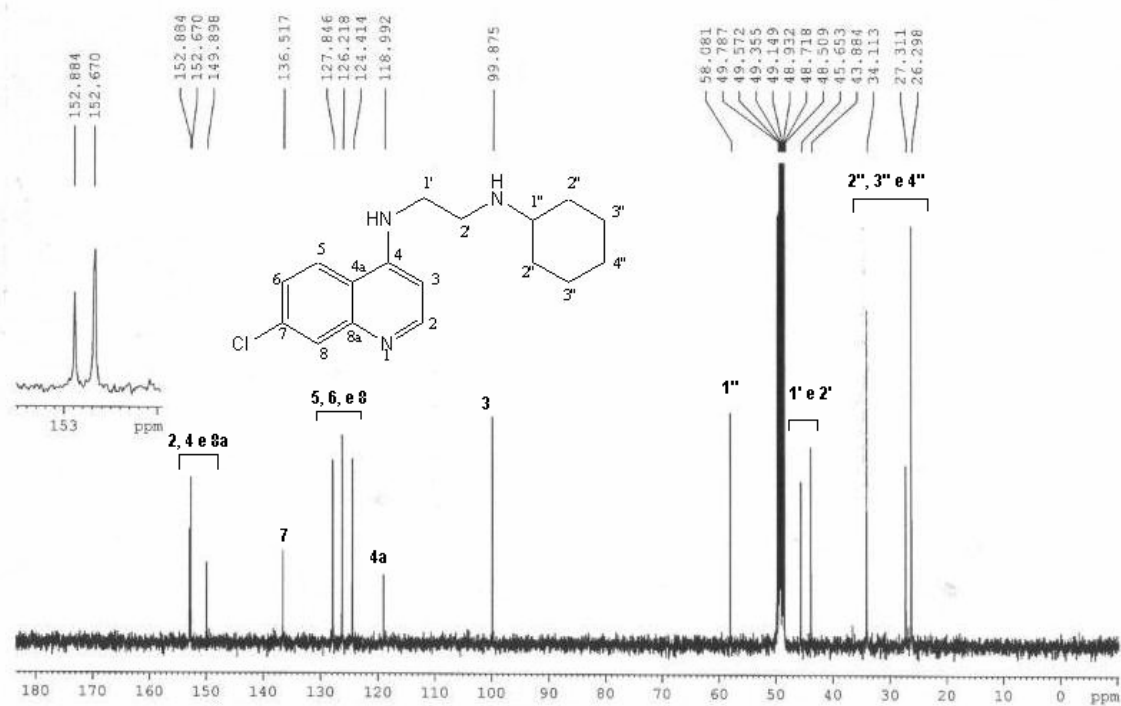
Espectro de IV da quinolina 7



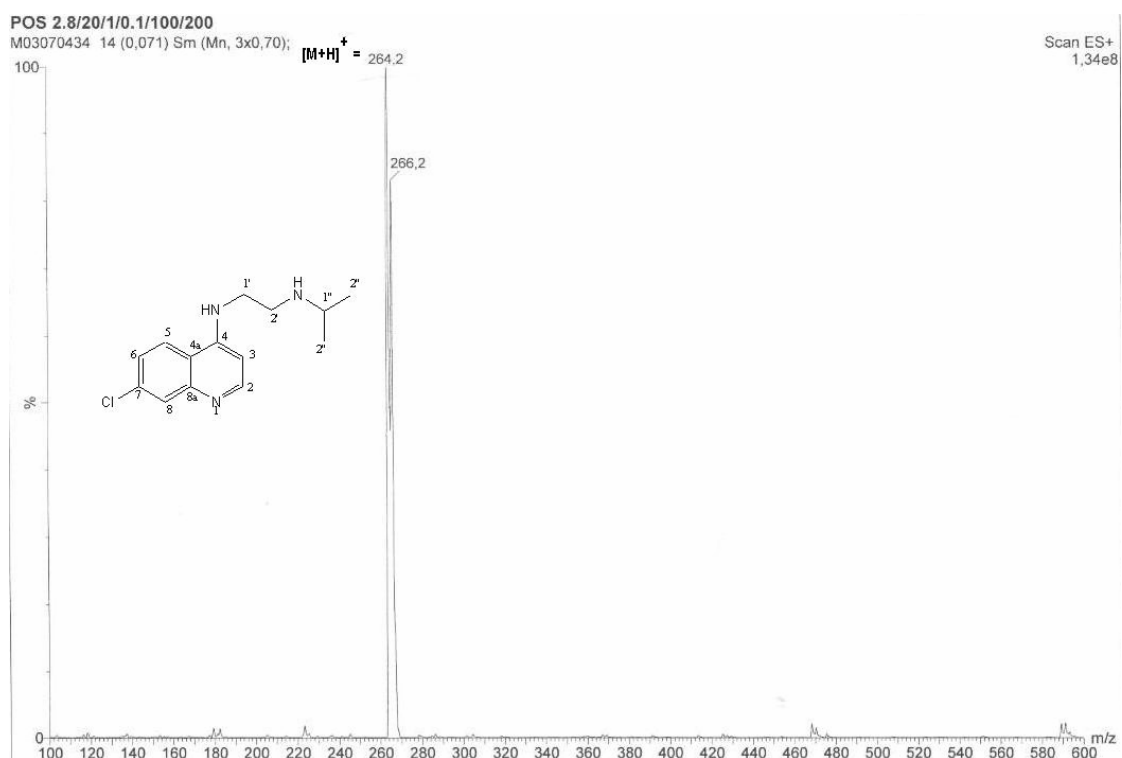
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **7**



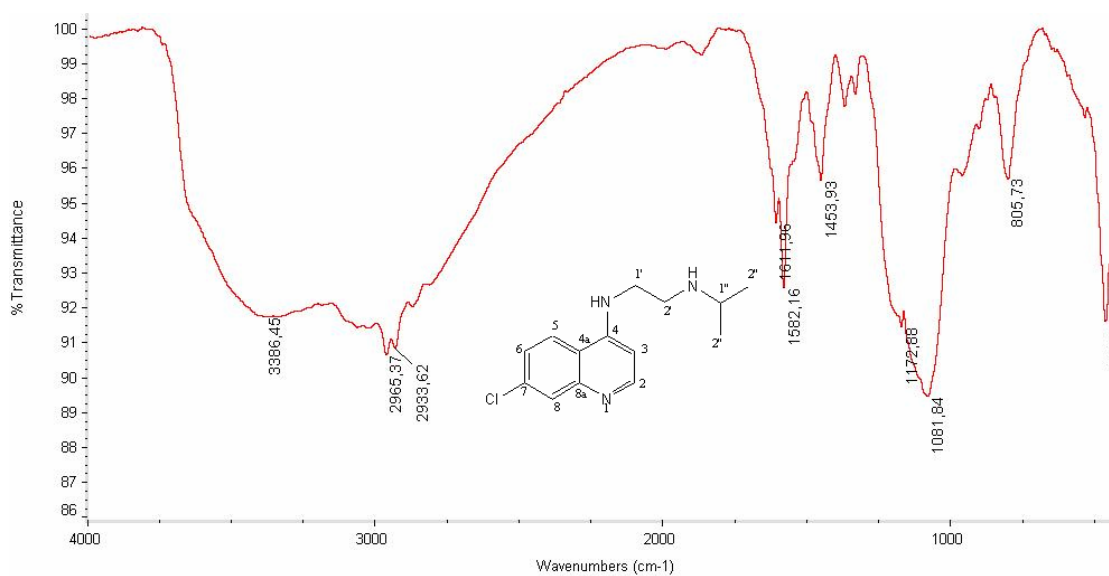
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **7**



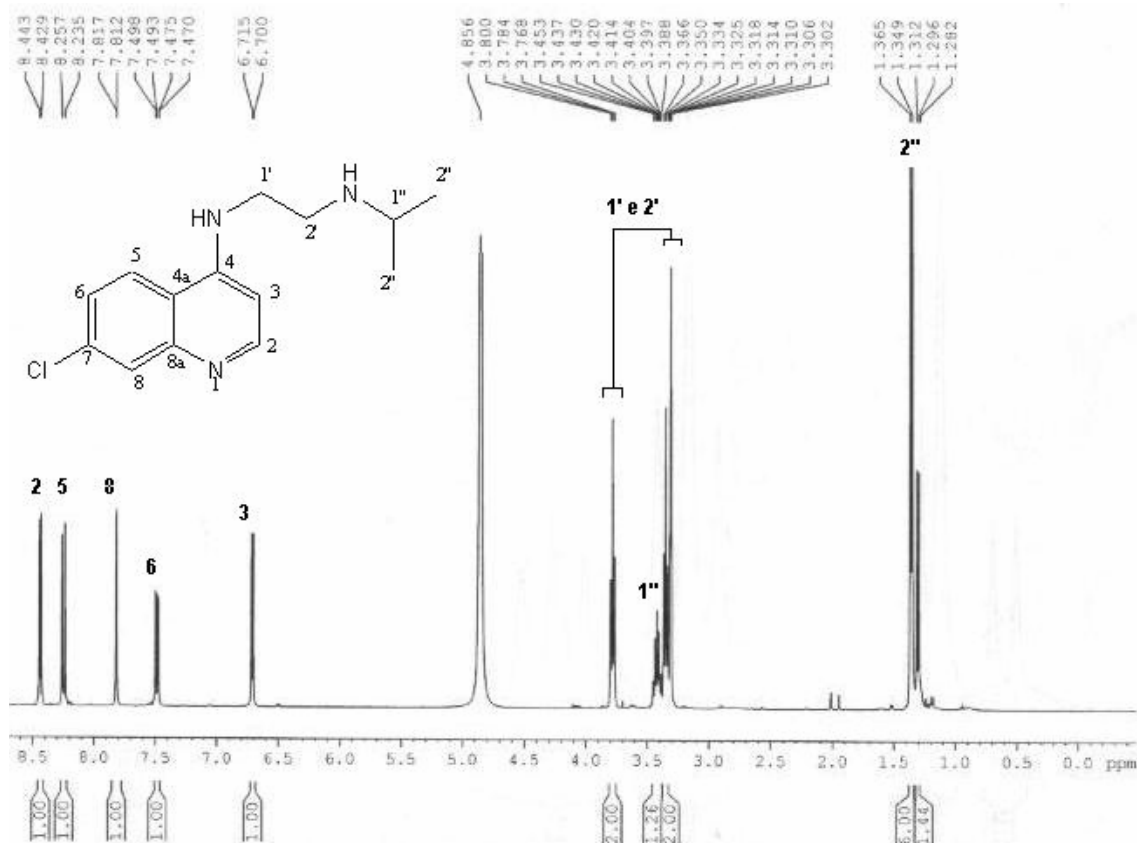
Espectro de Massas da quinolina **8**



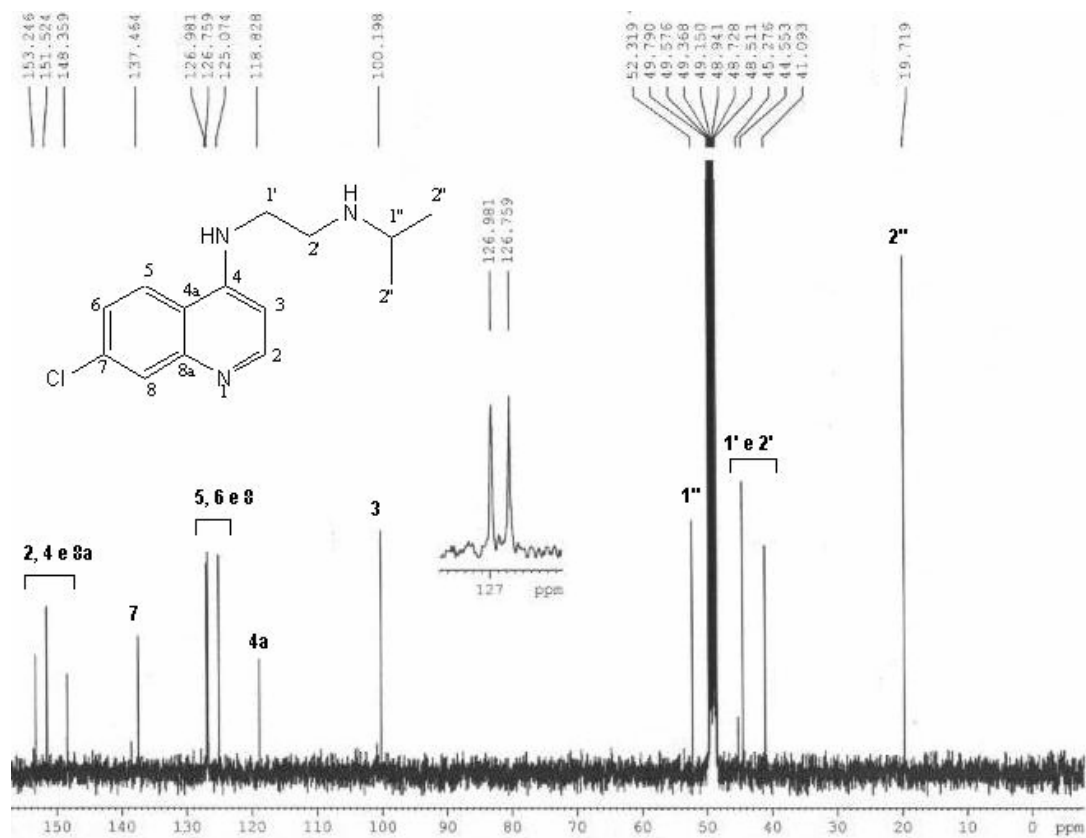
Espectro de IV da quinolina **8**



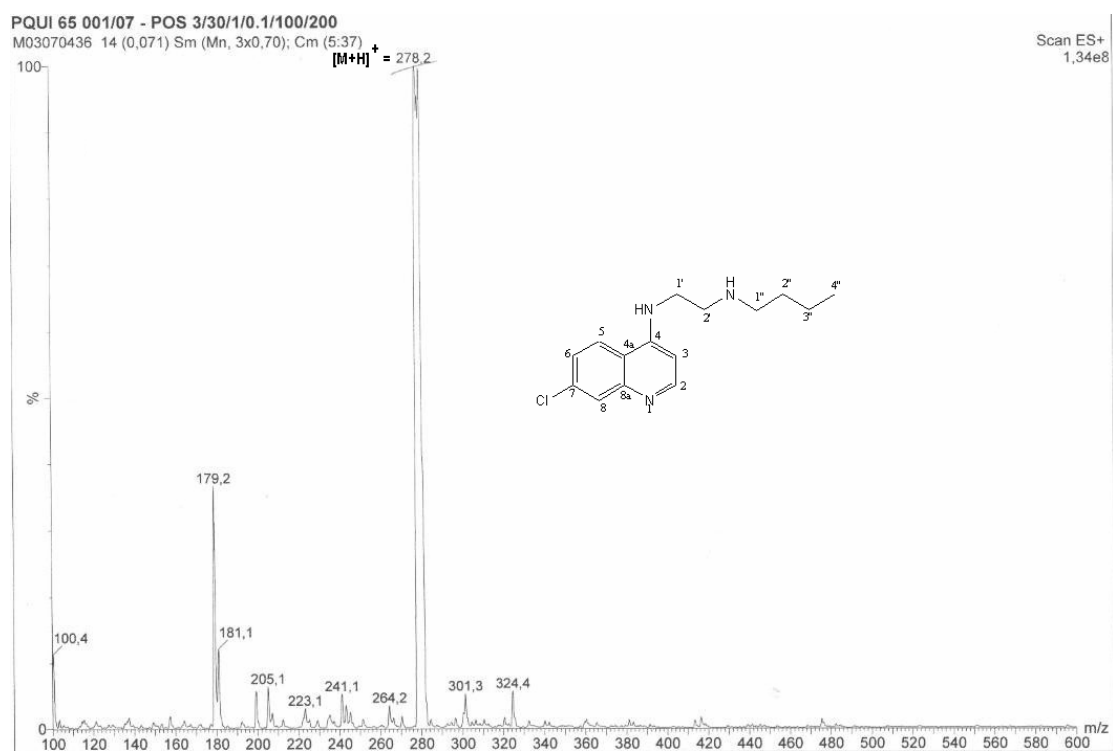
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **8**



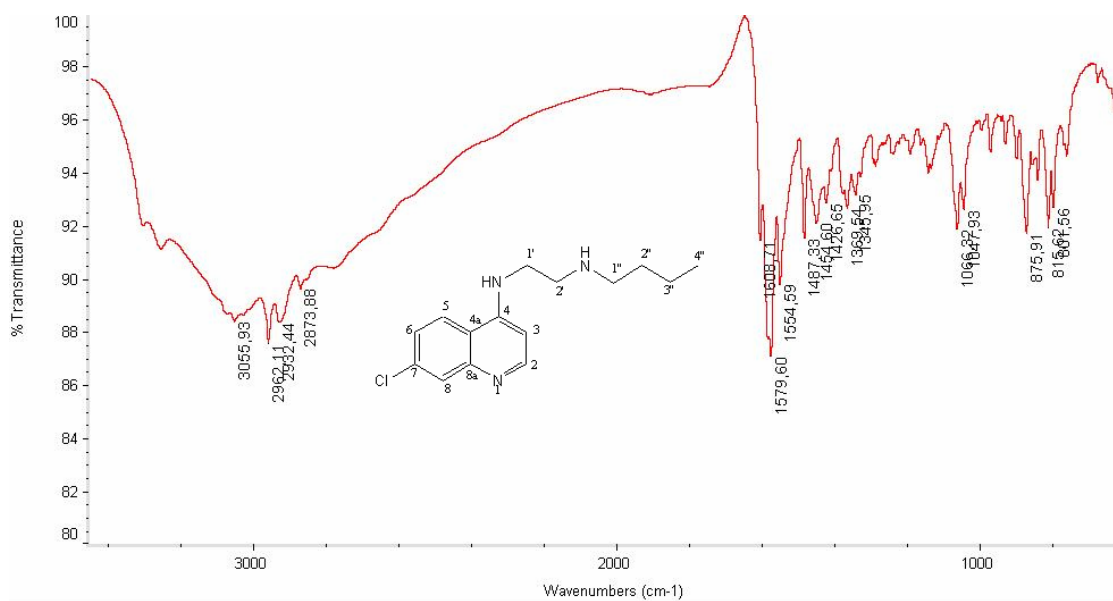
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **8**



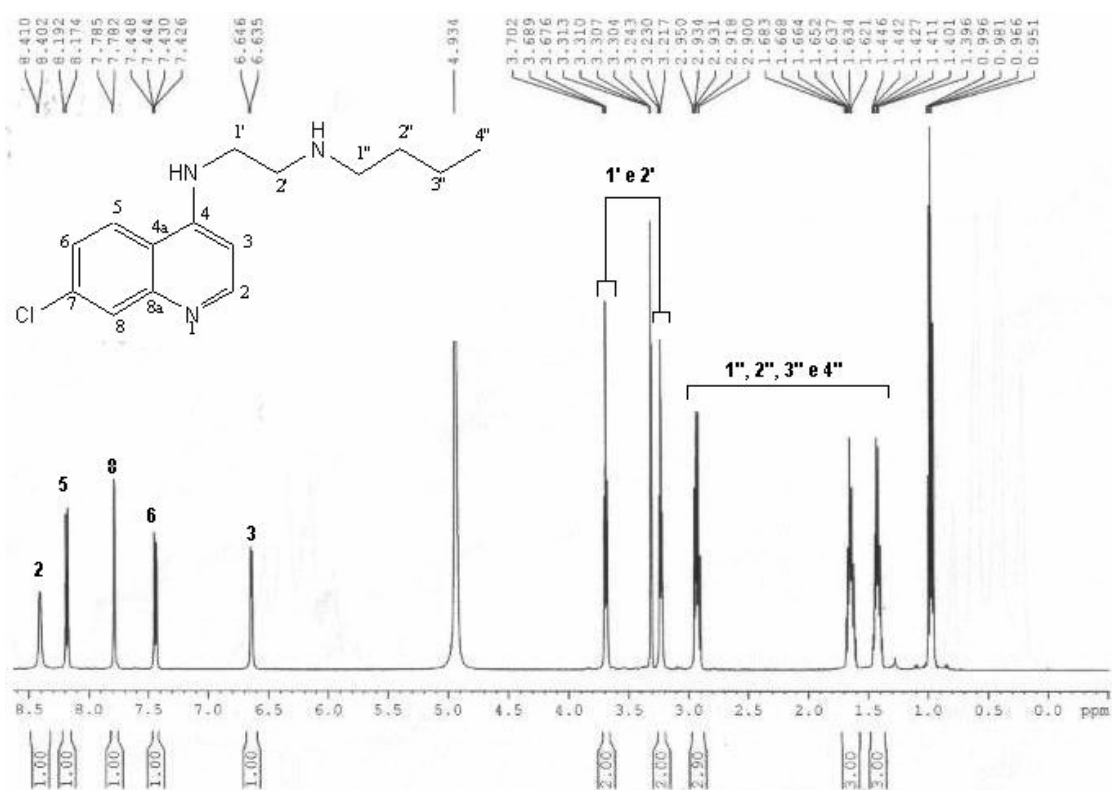
Espectro de Massas da quinolina **9**



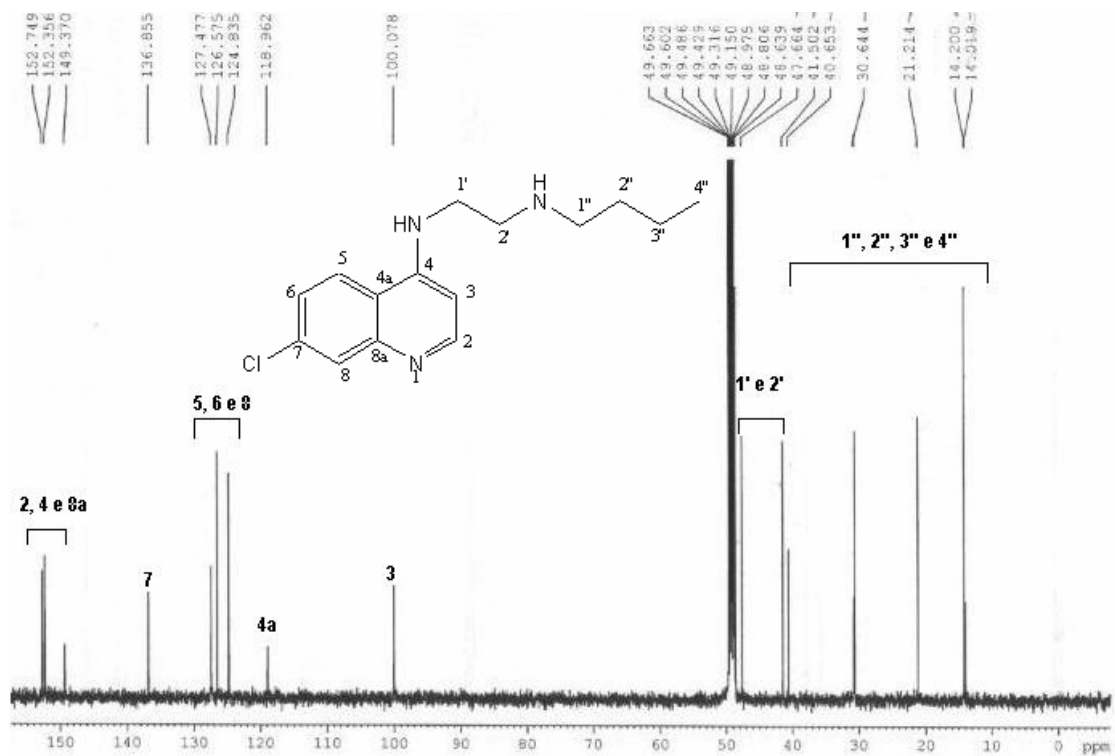
Espectro de IV da quinolina **9**



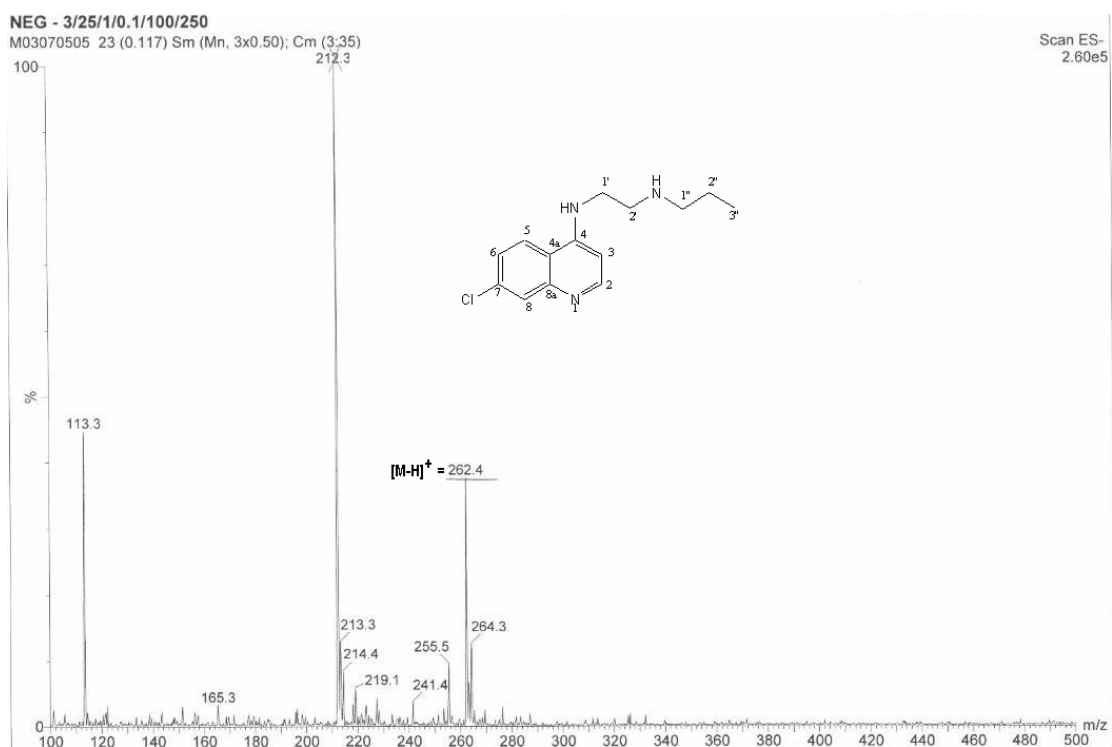
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **9**



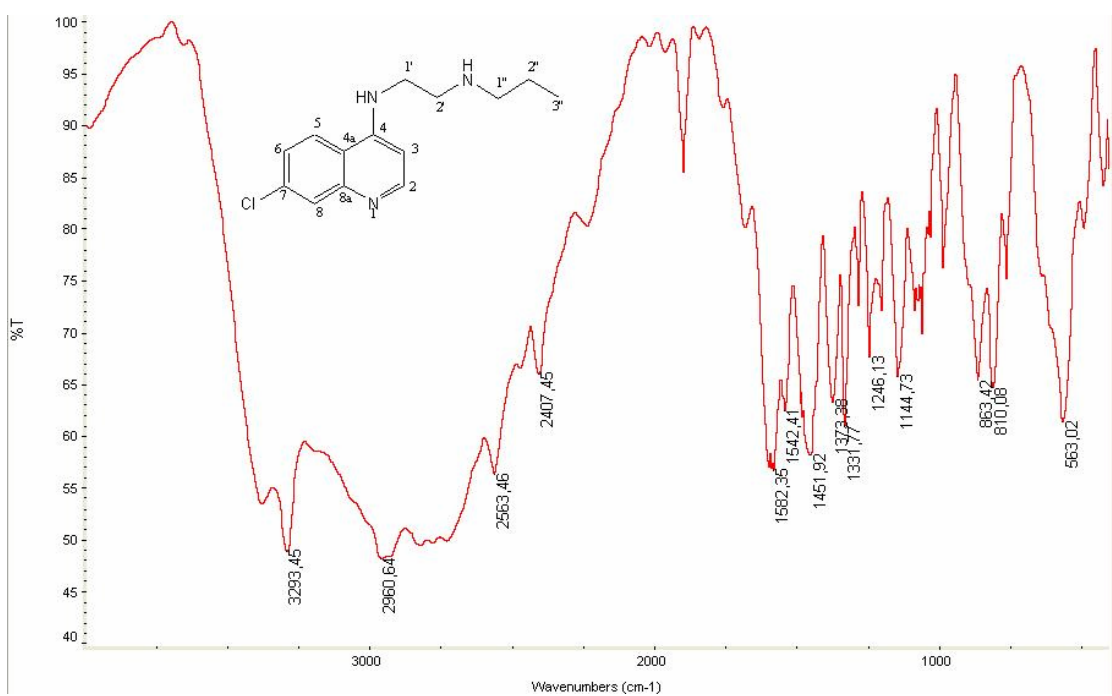
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **9**



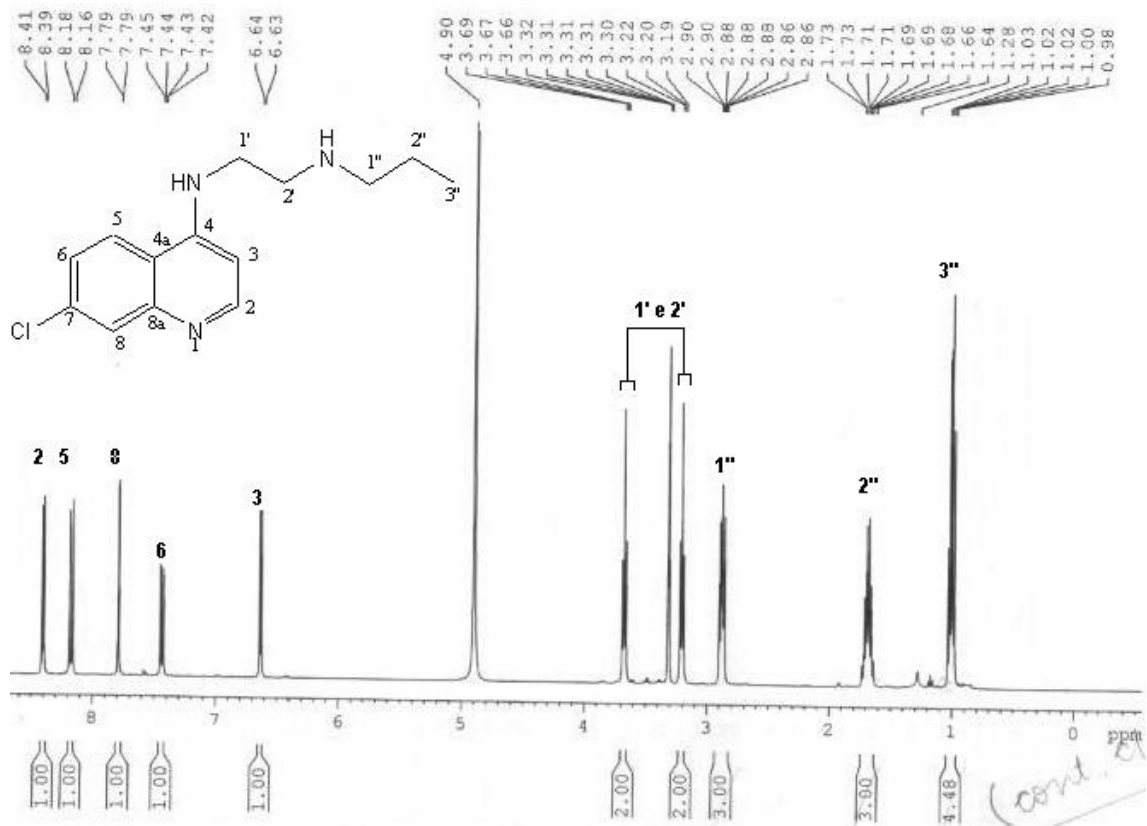
Espectro de Massas da quinolina **10**



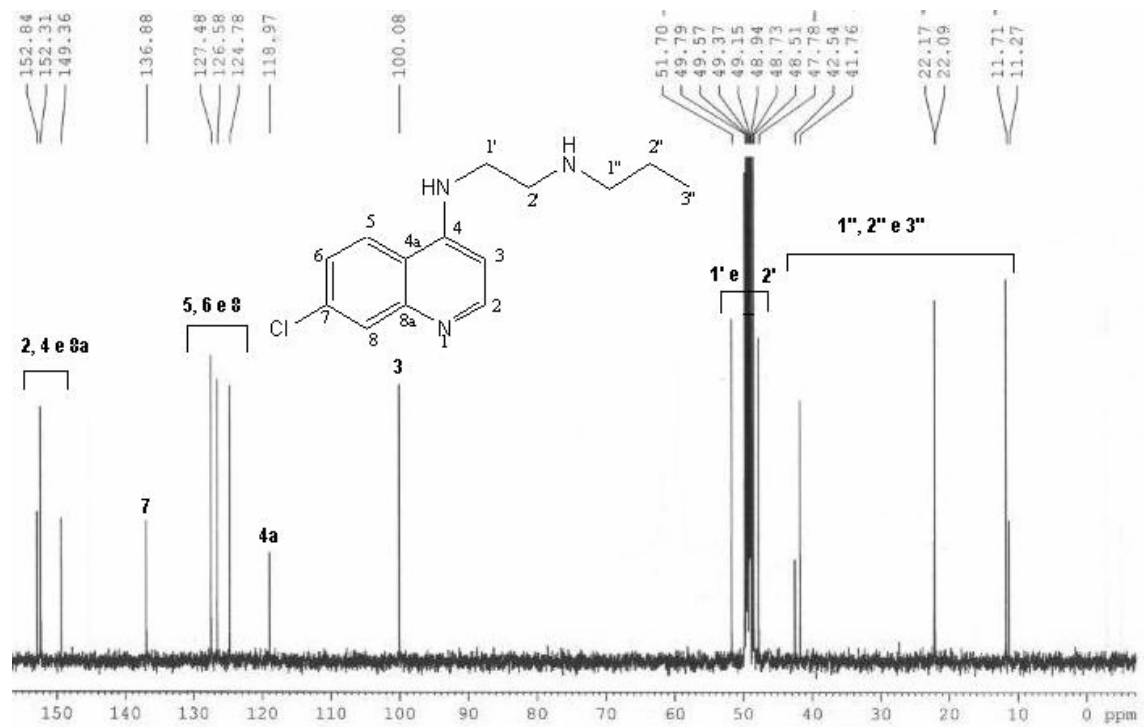
Espectro de IV da quinolina **10**



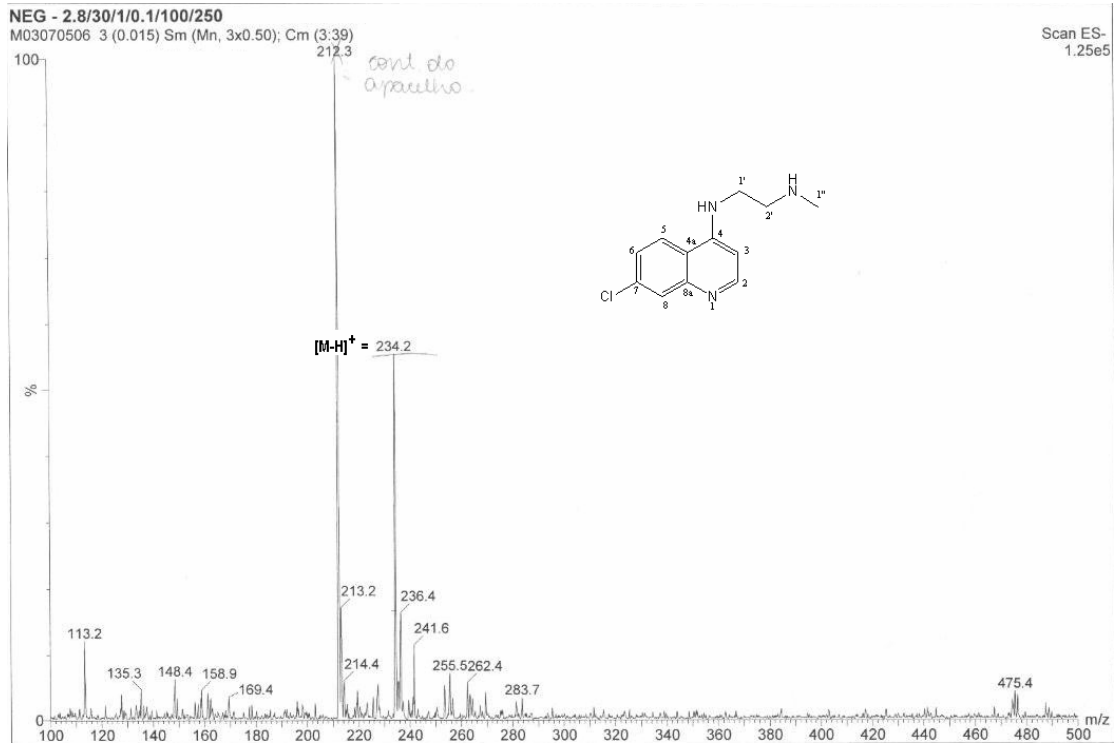
Espectro de RMN-¹H (500 MHz; MeOD) da quinolina **10**



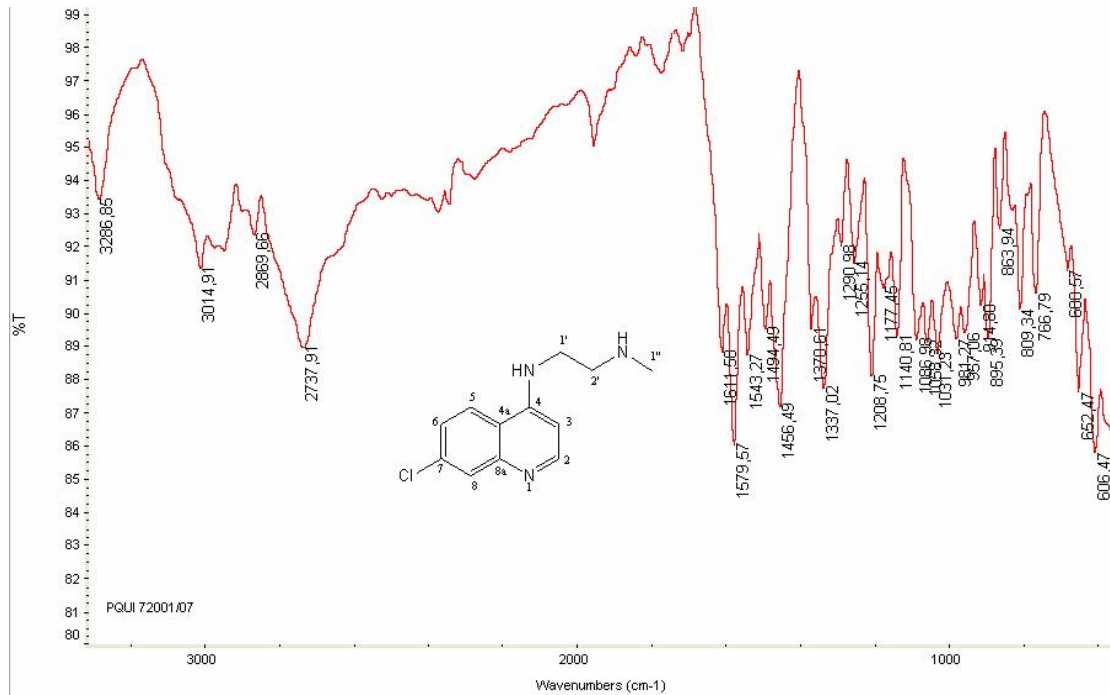
Espectro de RMN-¹³C (125 MHz; MeOD) da quinolina **10**



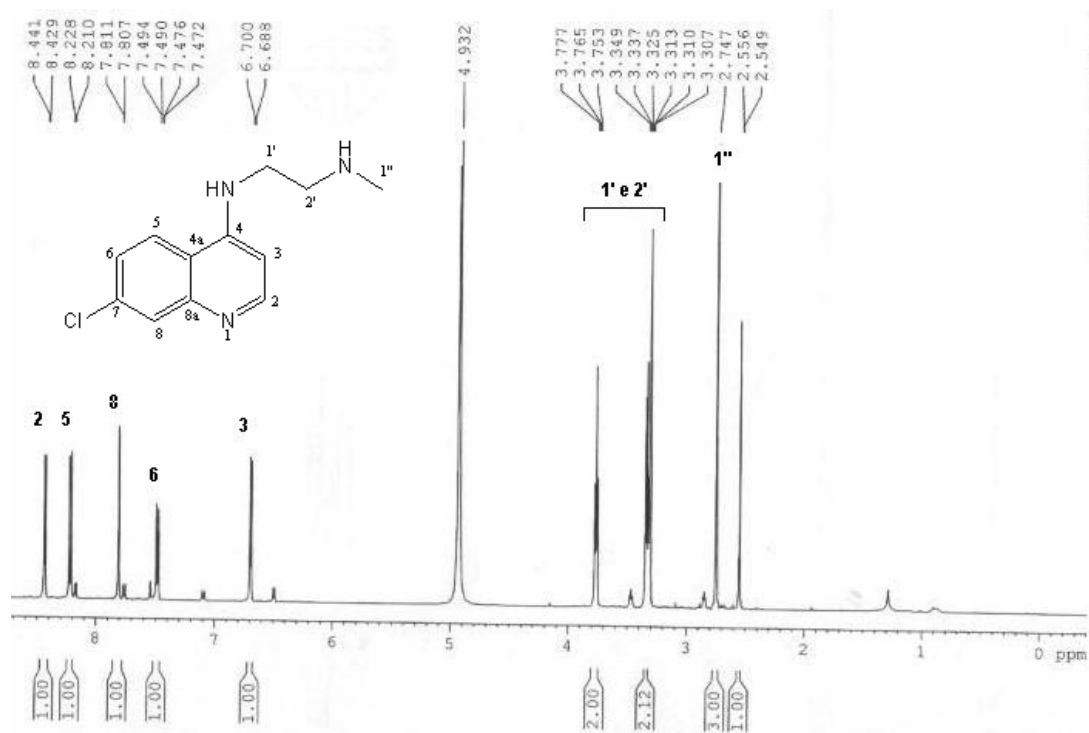
Espectro de Massas da quinolina 11



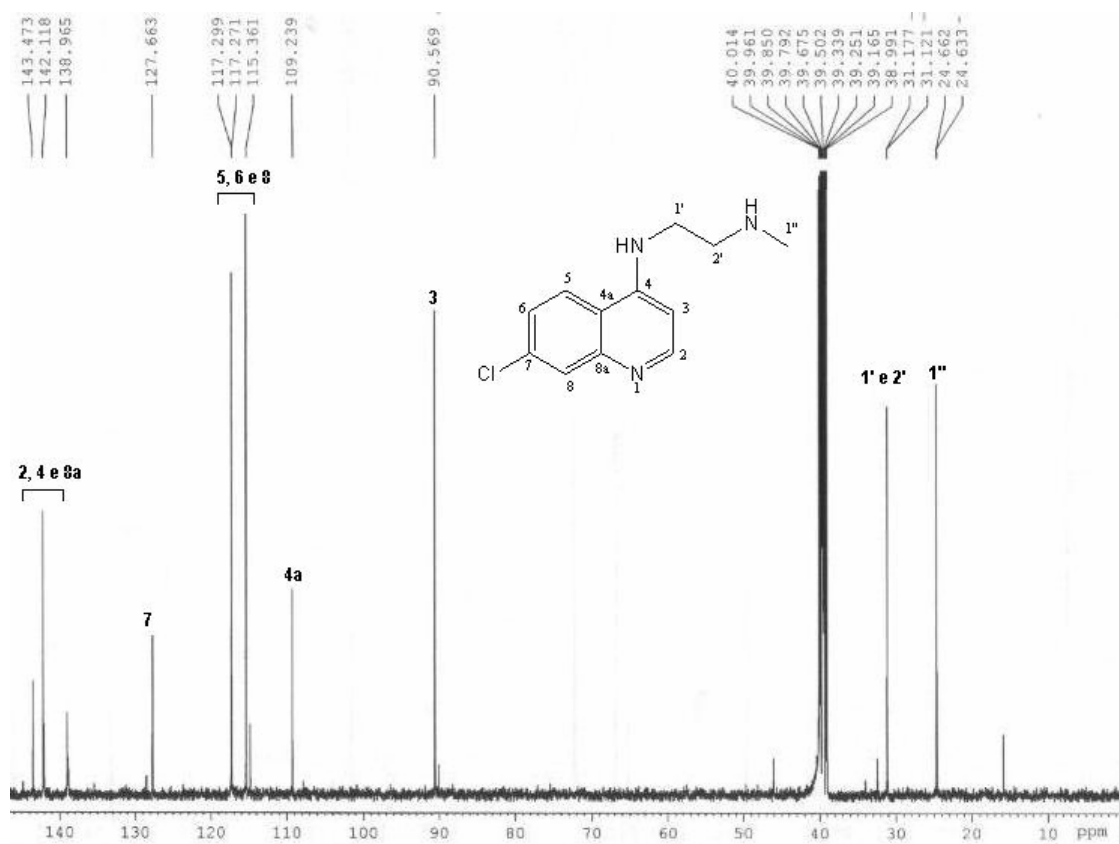
Espectro de IV da quinolina 11



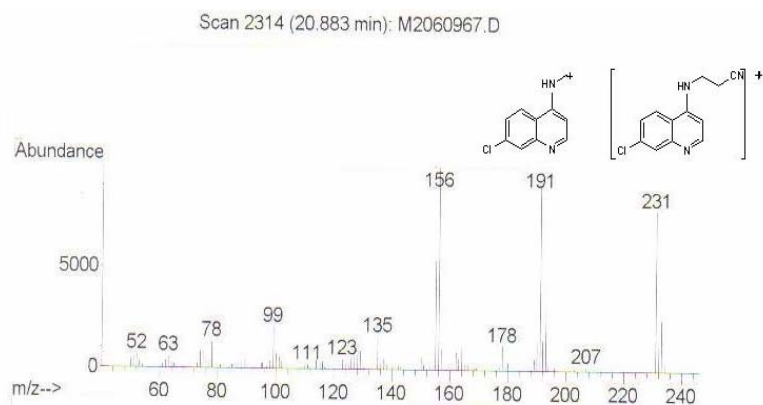
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **11**



Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **11**

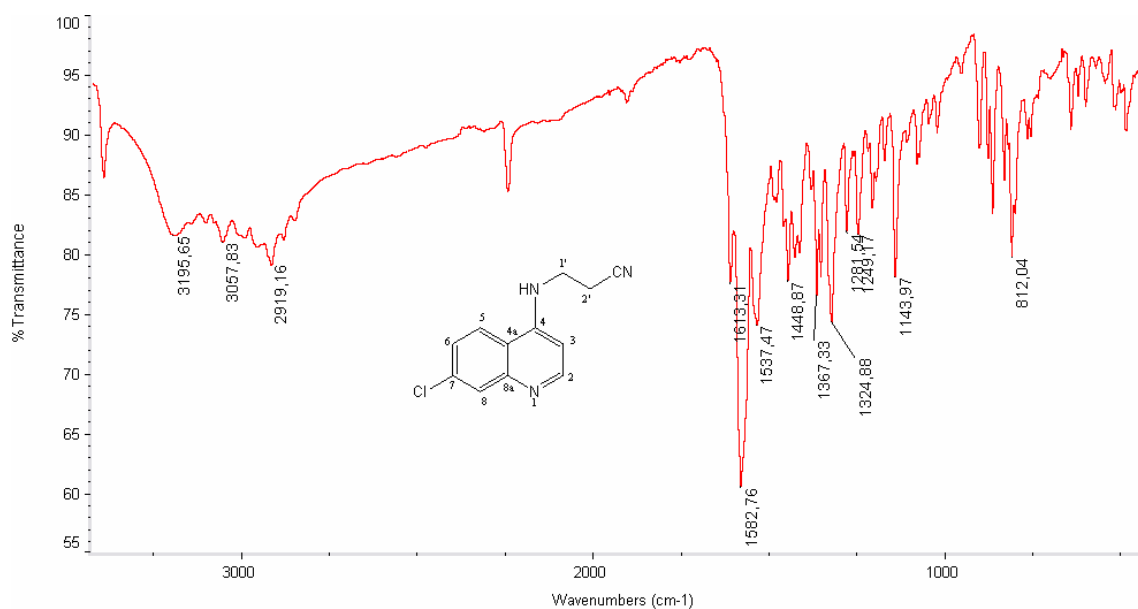


Espectro de Massas da quinolina **13**

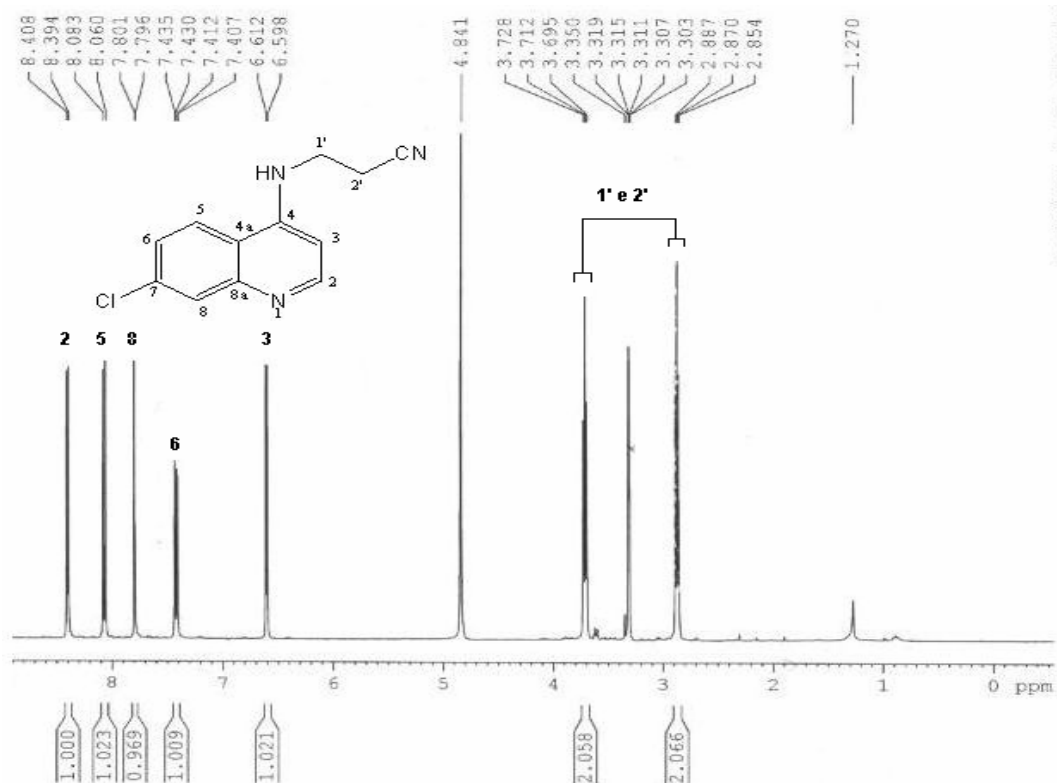


Peak Number: 2 at 20.88 min Area: 6096282 Area % 7.04

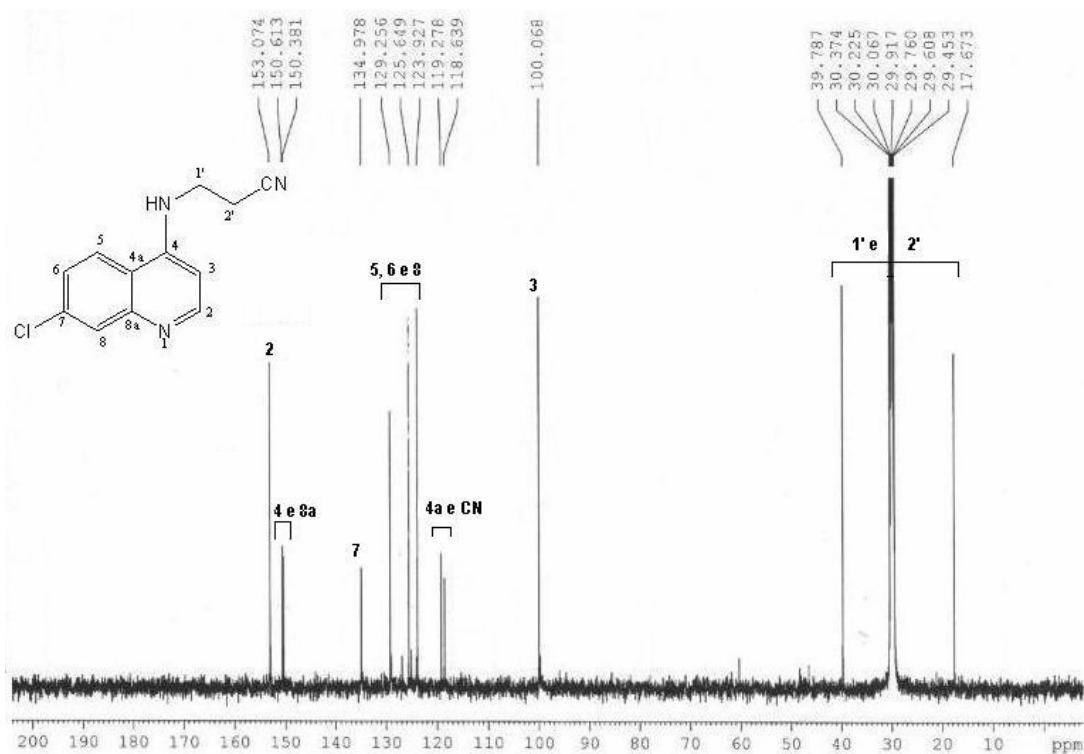
Espectro de IV da quinolina **13**



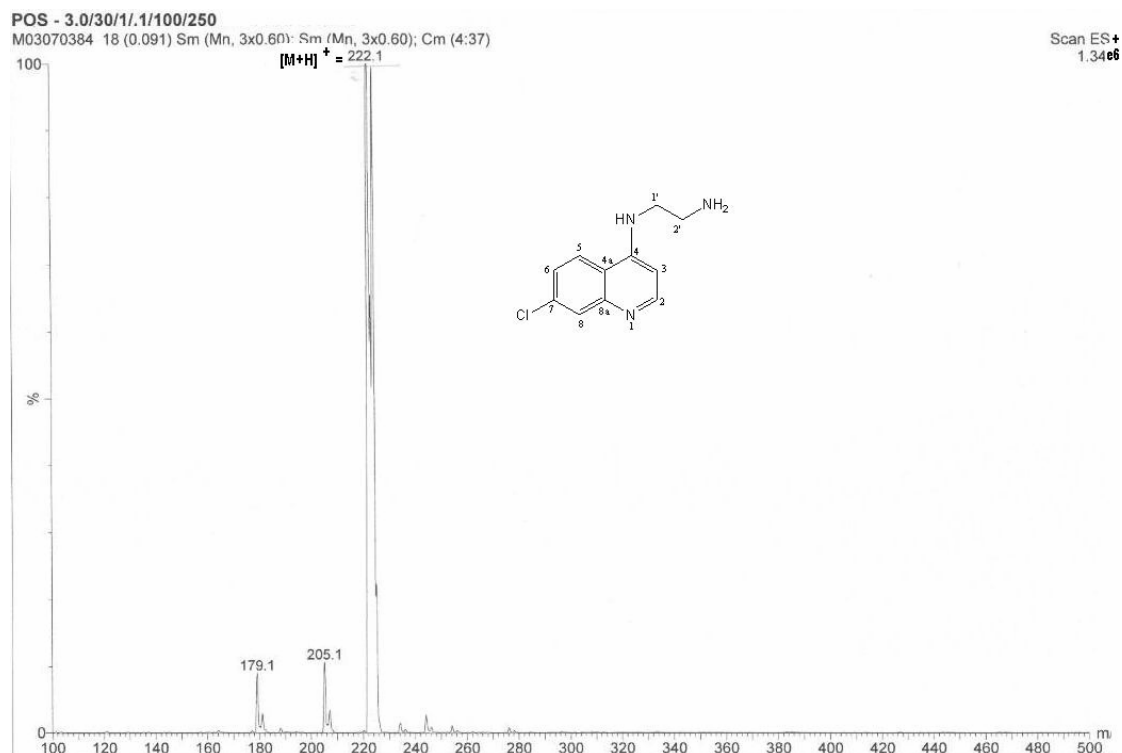
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **13**



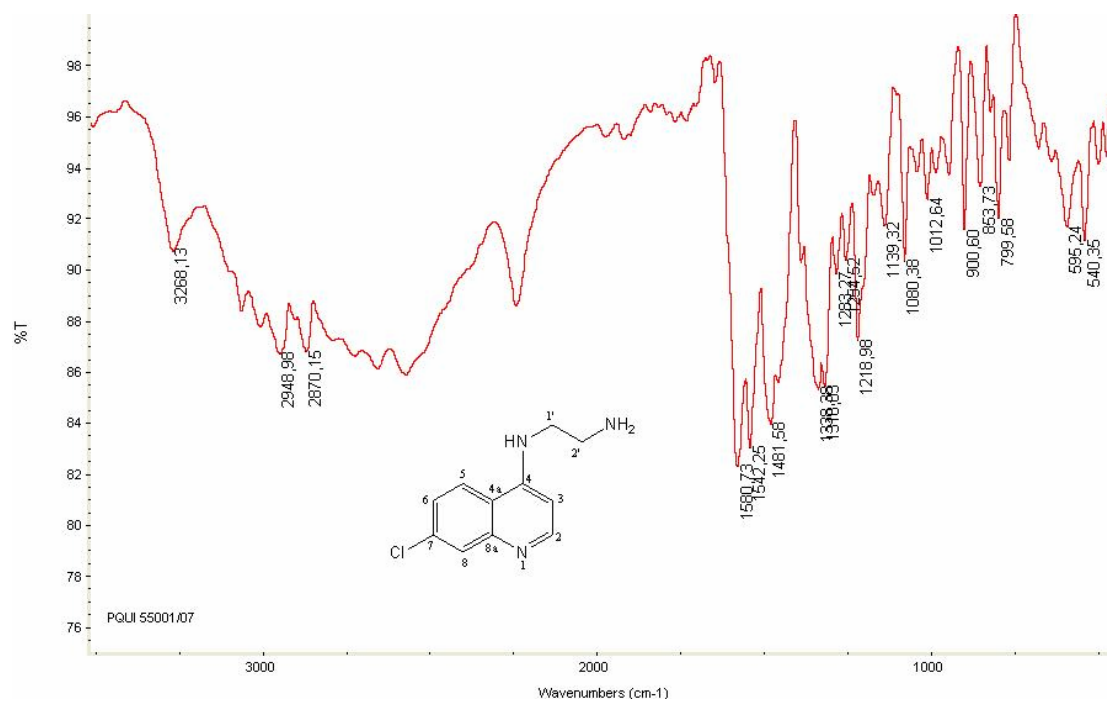
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **13**



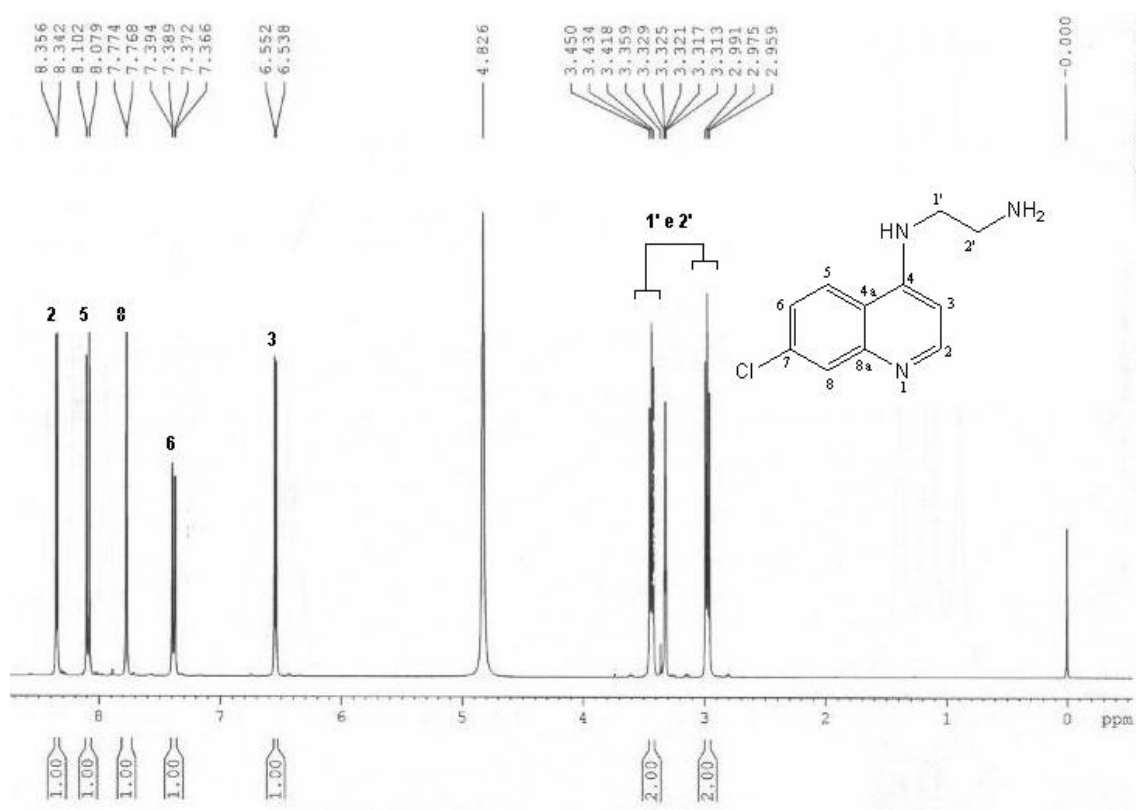
Espectro de Massas da quinolina 14



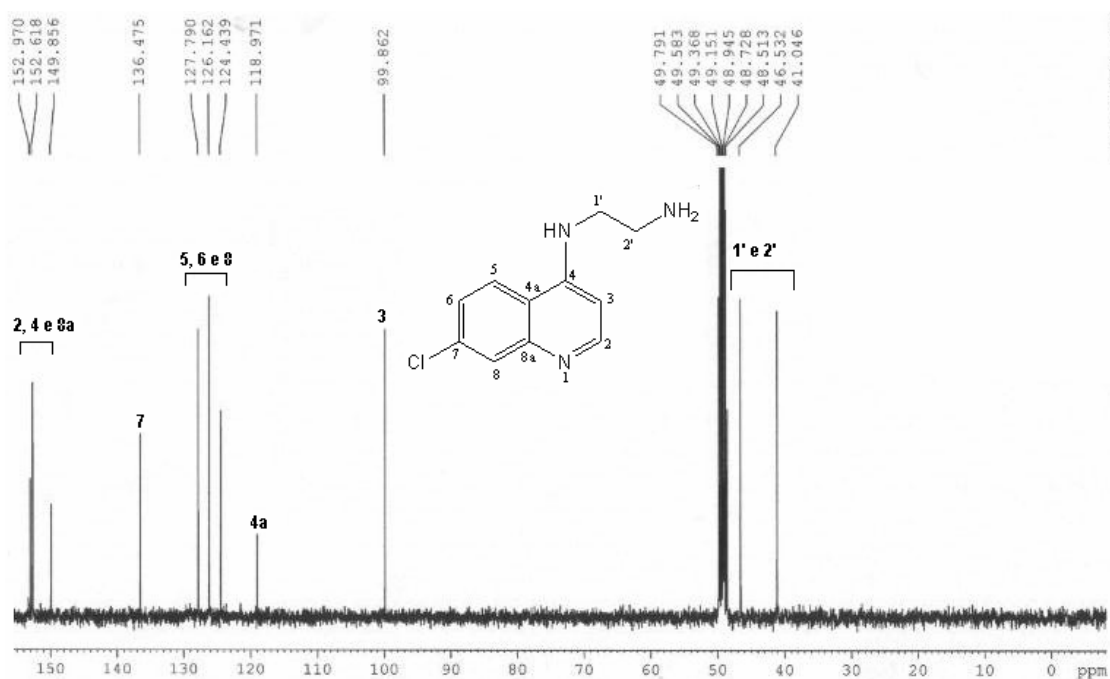
Espectro de IV da quinolina 14



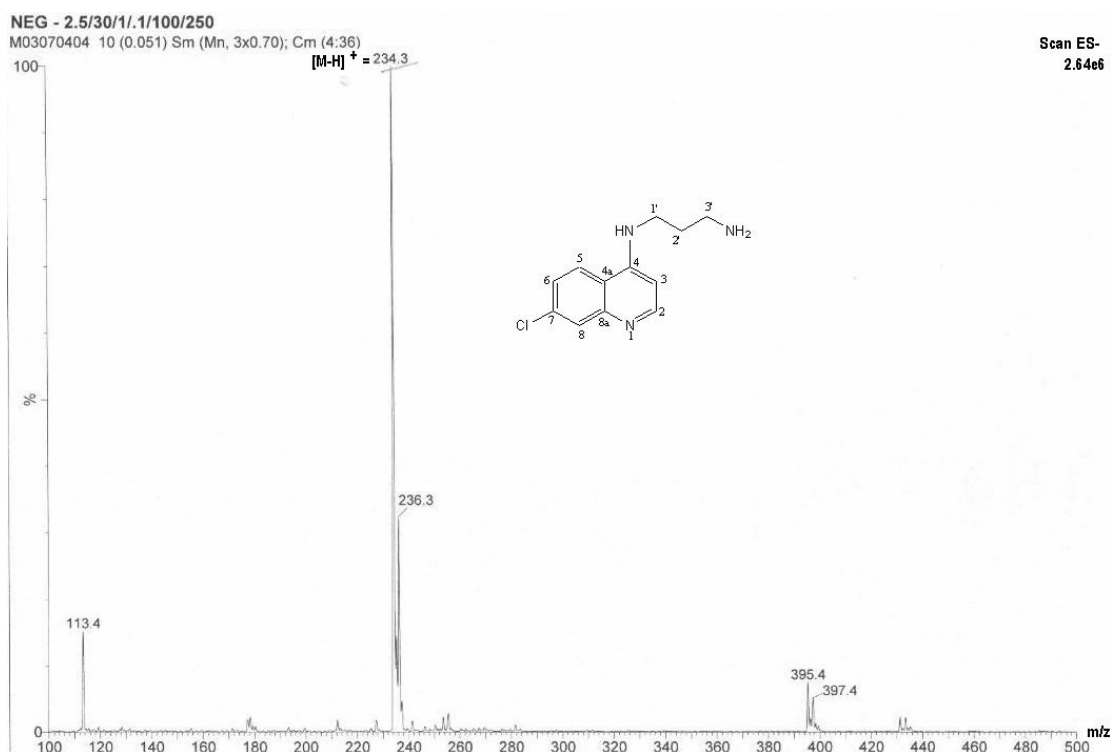
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **14**



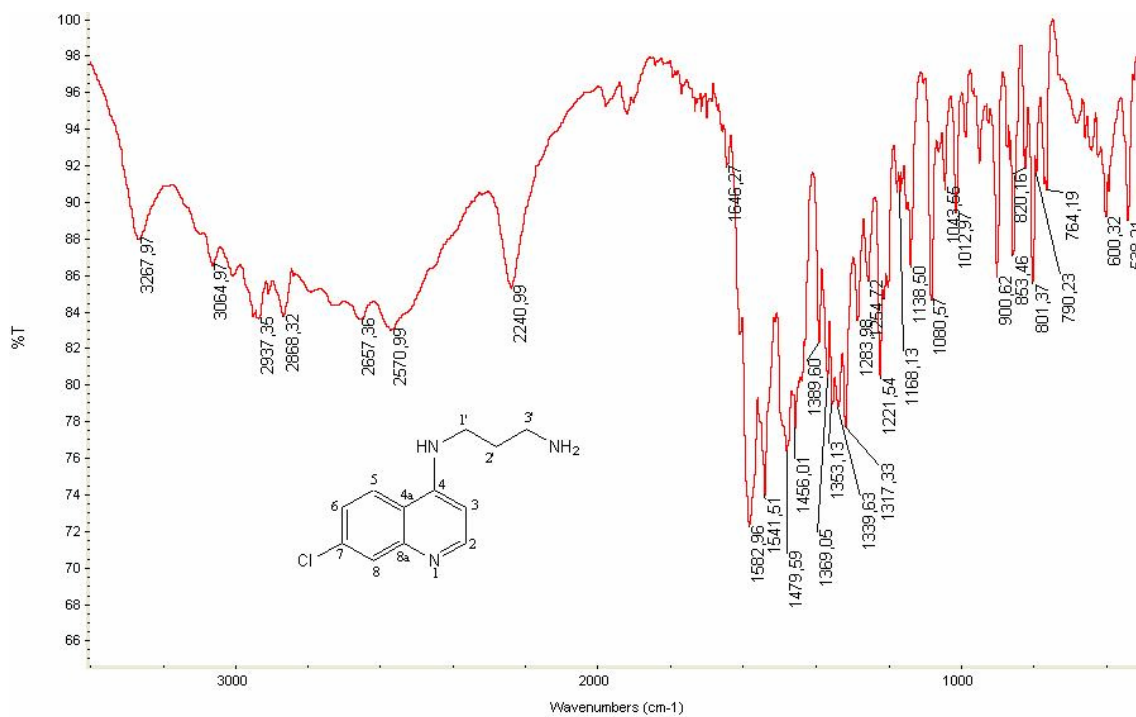
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **14**



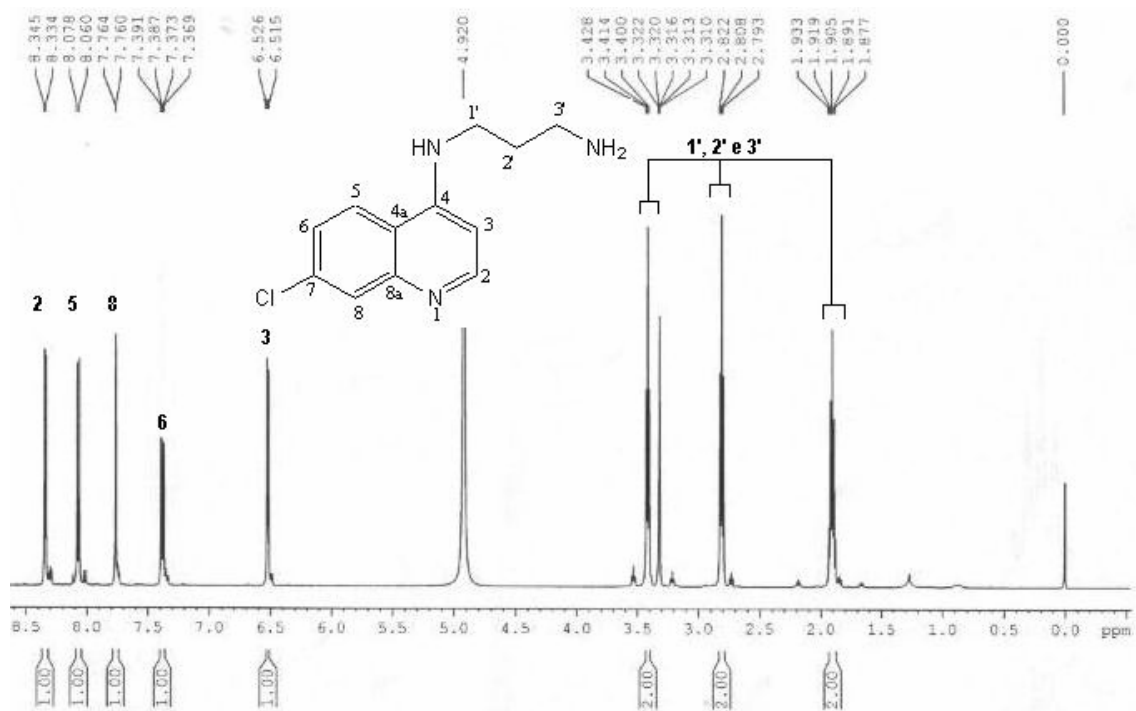
Espectro de Massas da quinolina 15



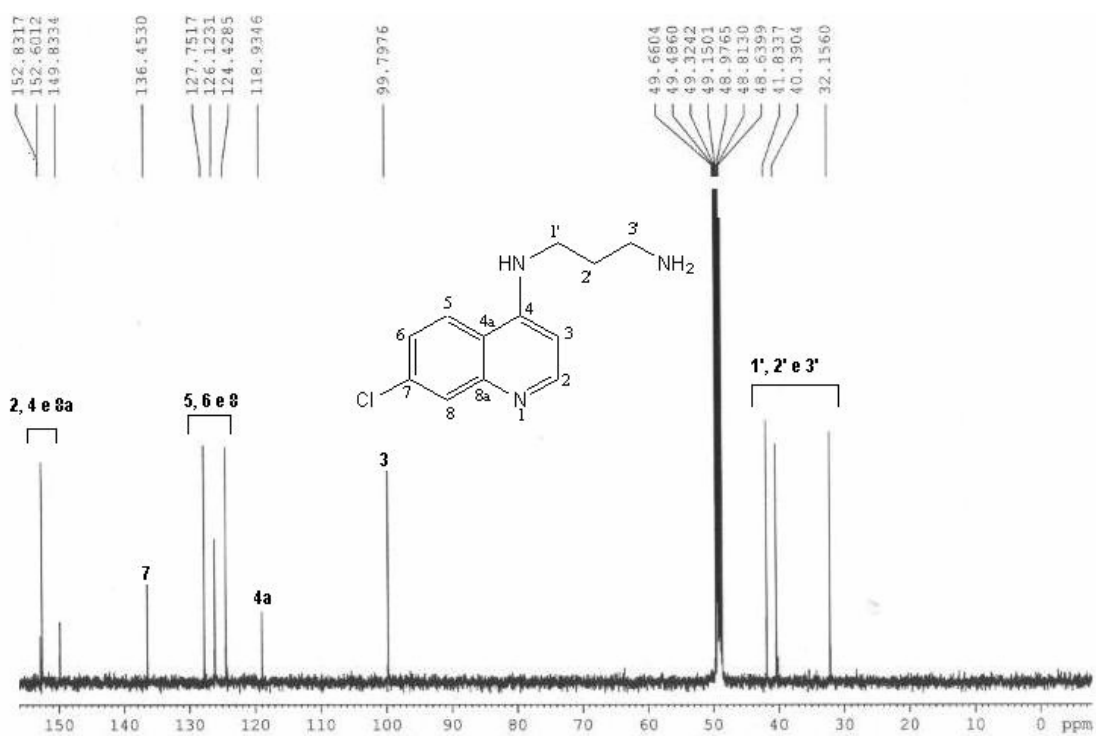
Espectro de IV da quinolina 15



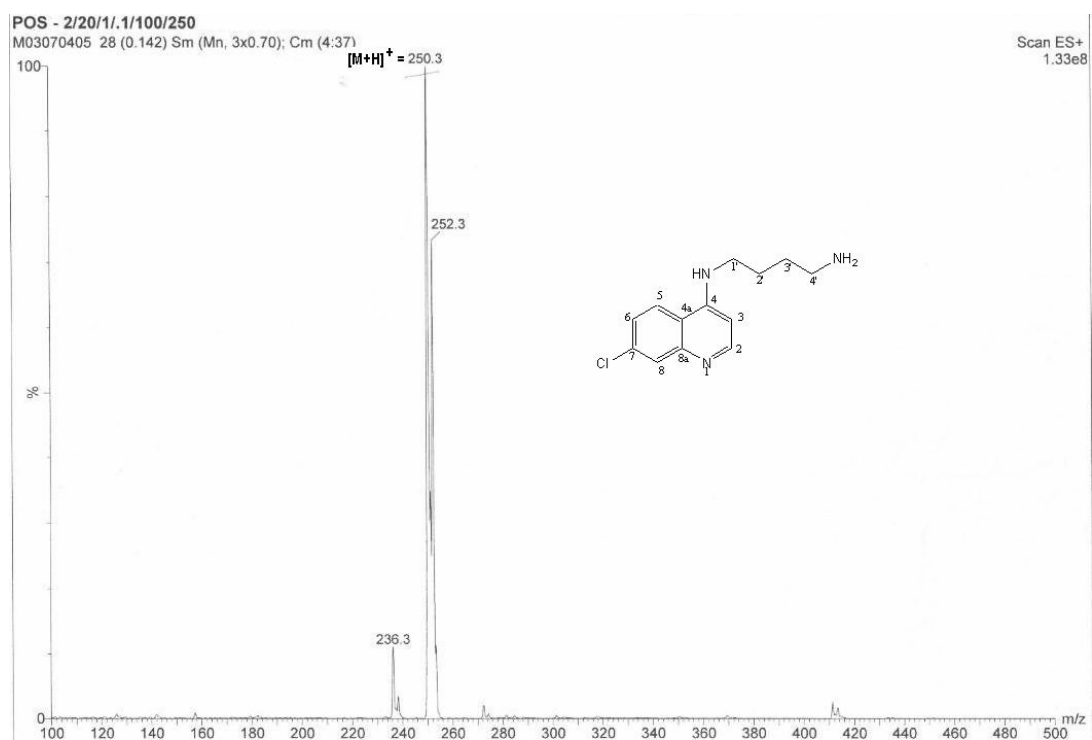
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **15**



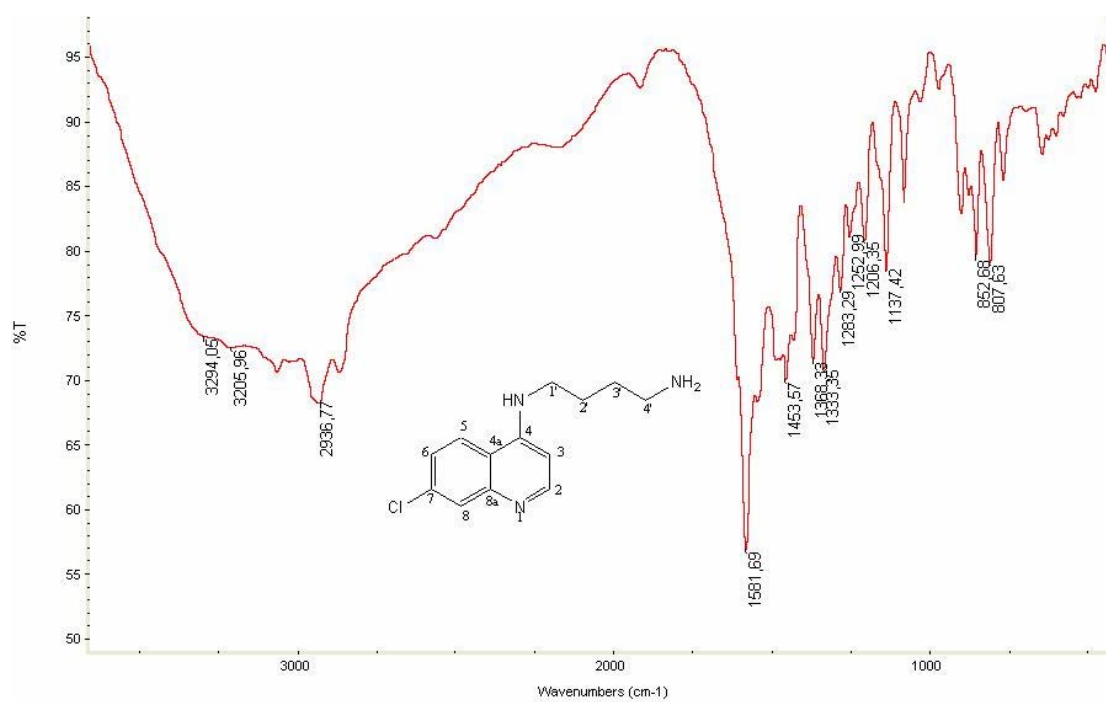
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **15**



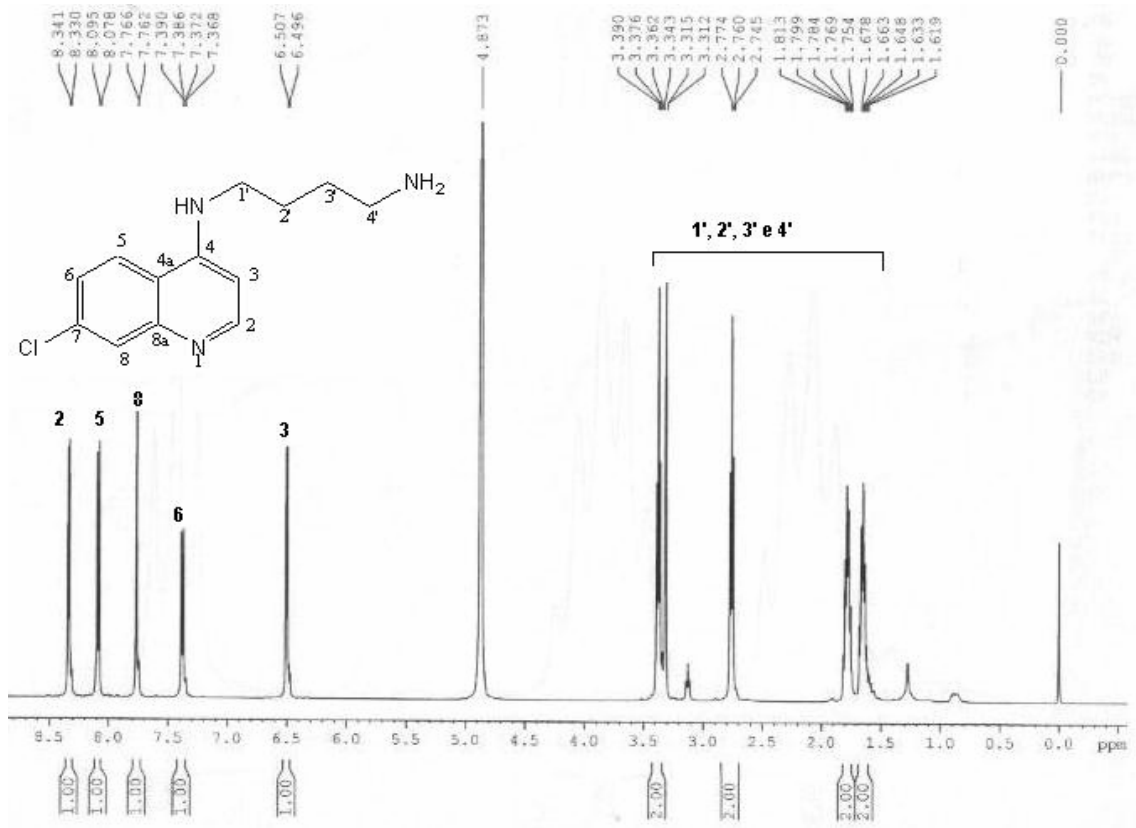
Espectro de Massas da quinolina **16**



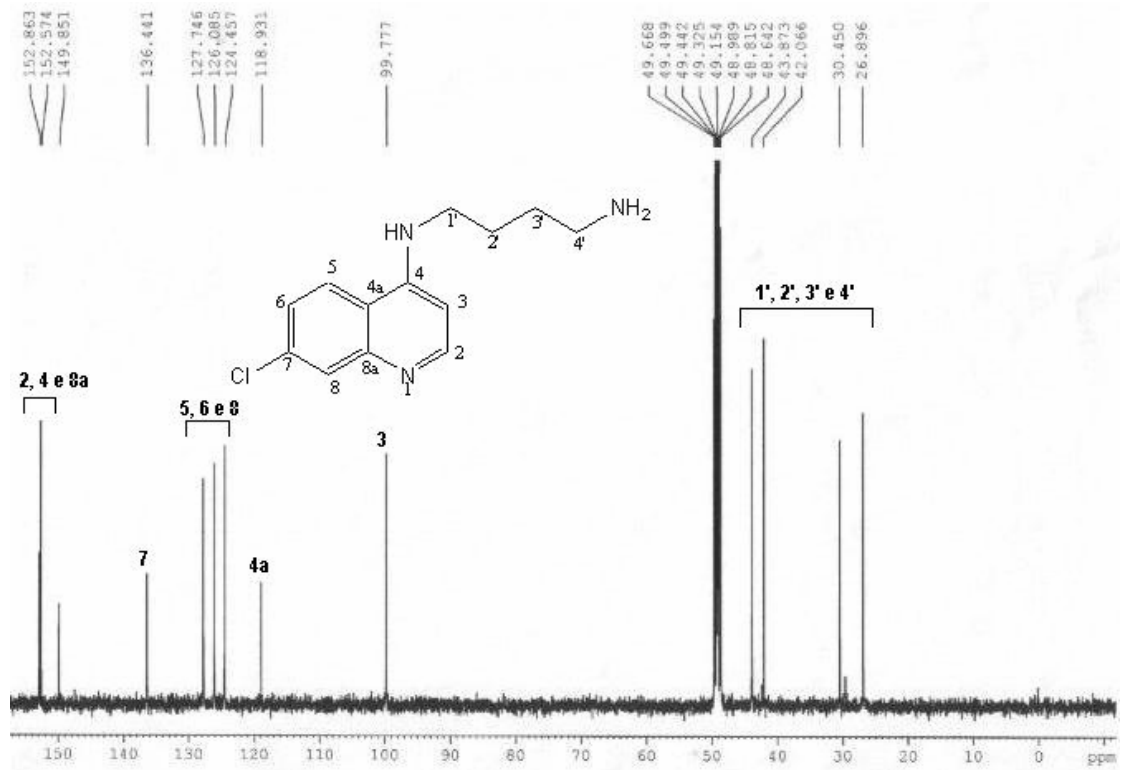
Espectro de IV da quinolina **16**



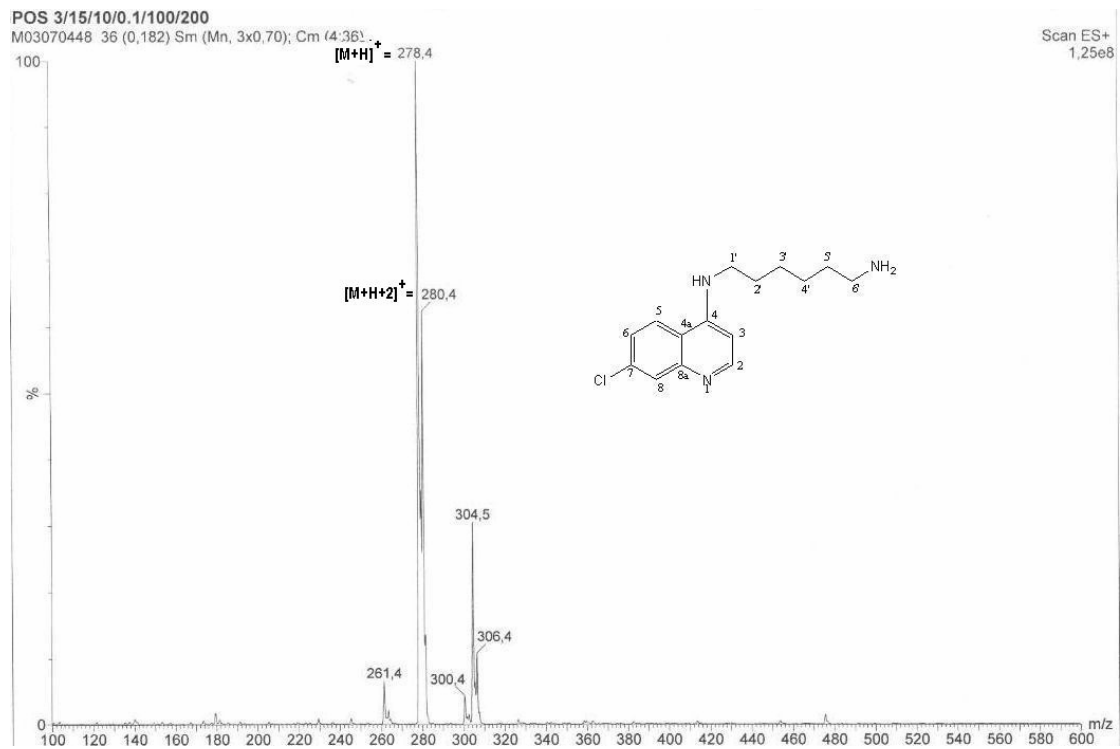
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **16**



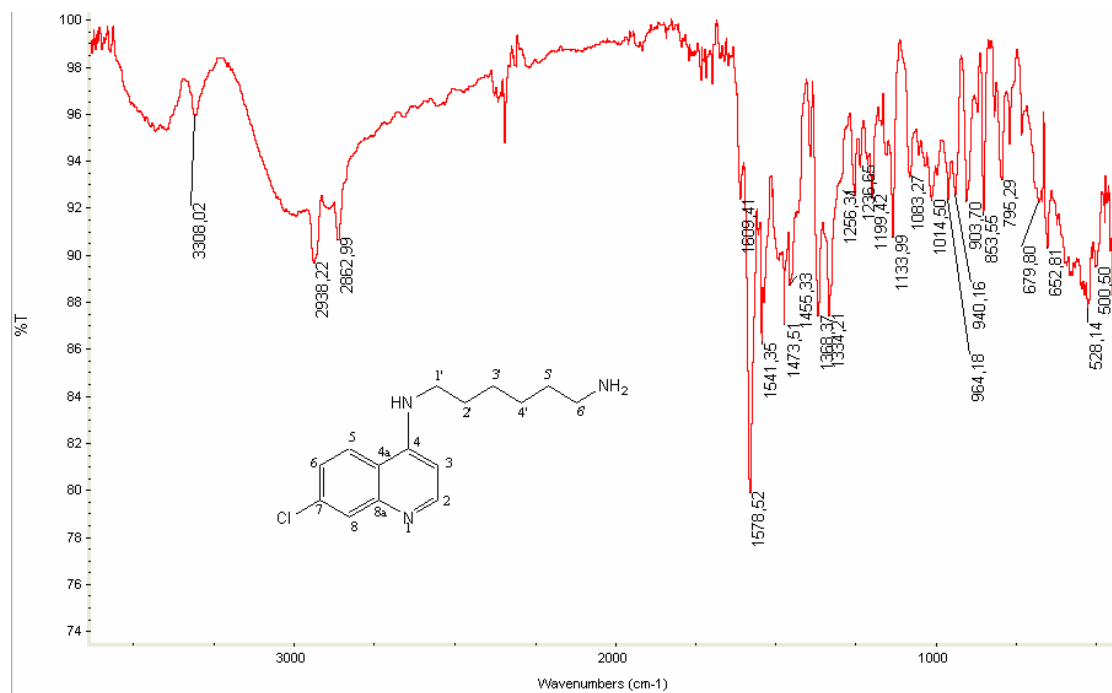
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **16**



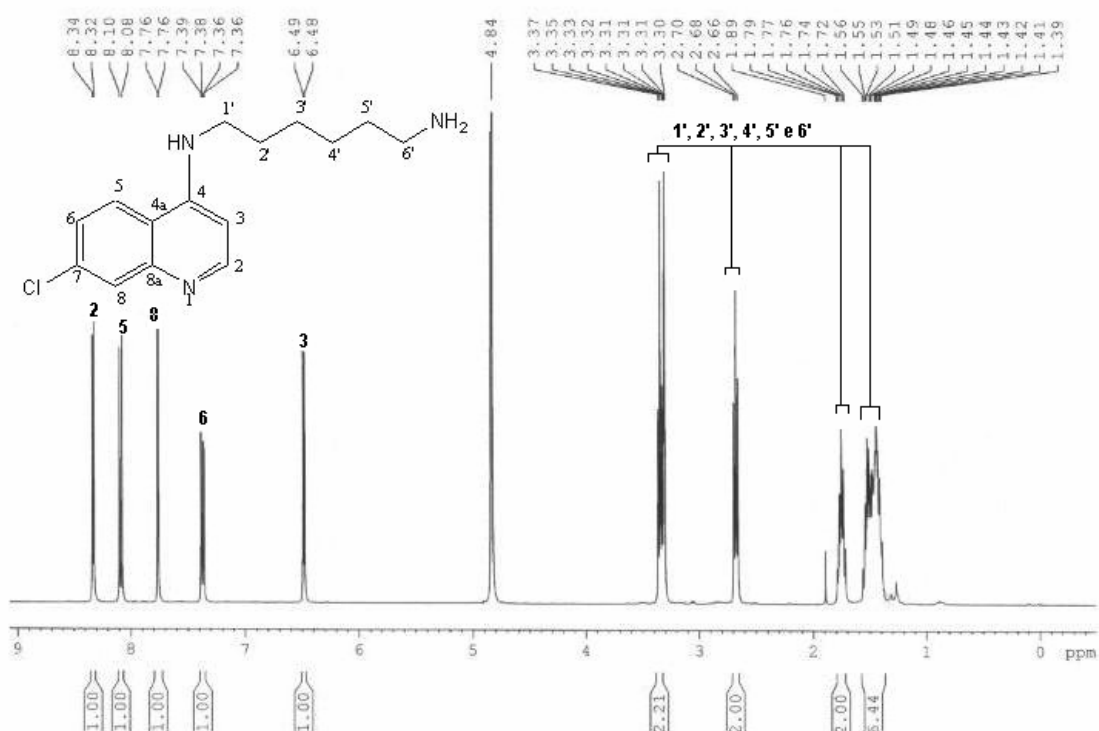
Espectro de Massas da quinolina 17



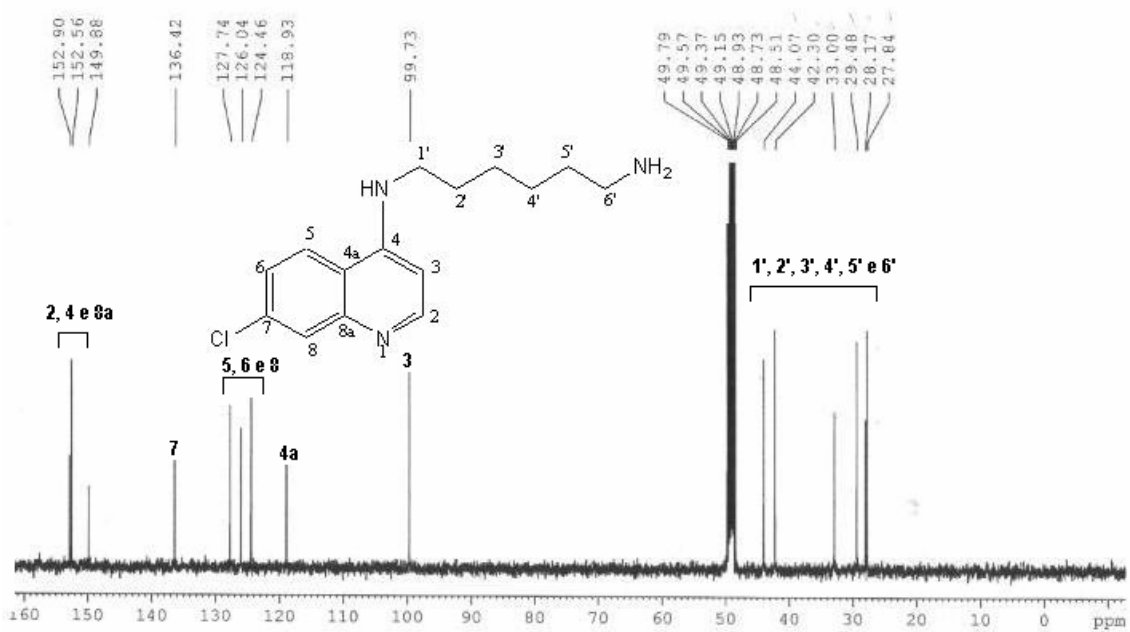
Espectro de IV da quinolina 17



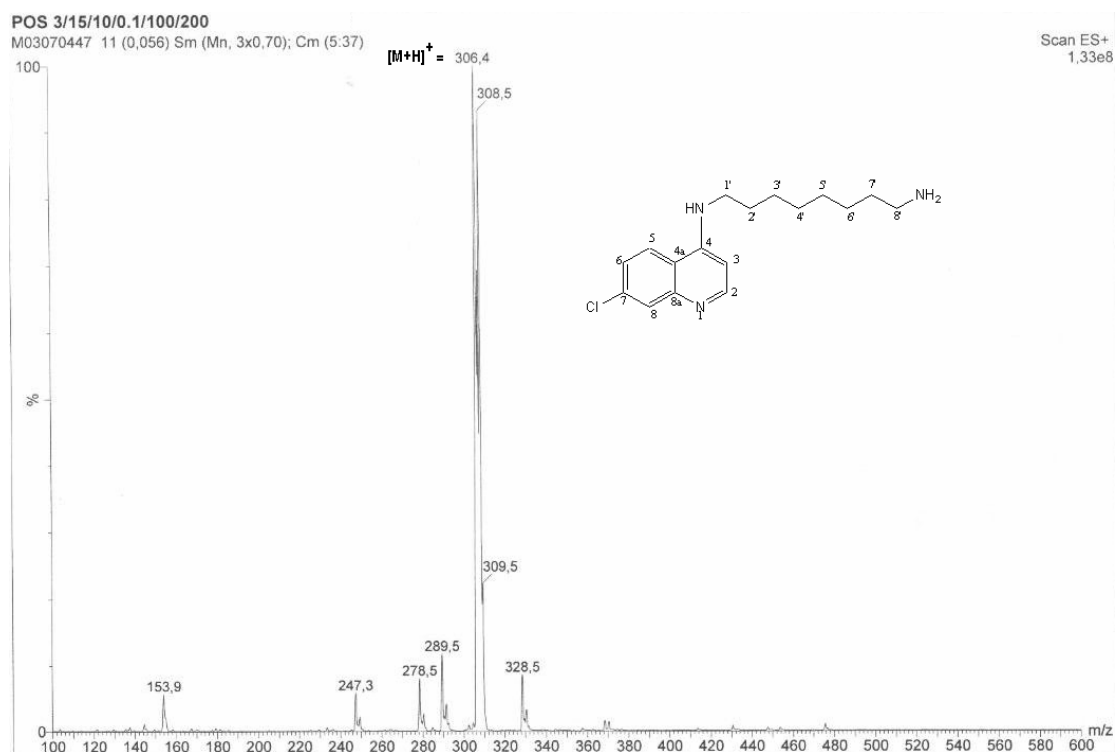
Espectro de RMN-¹H (500 MHz; MeOD) da quinolina **17**



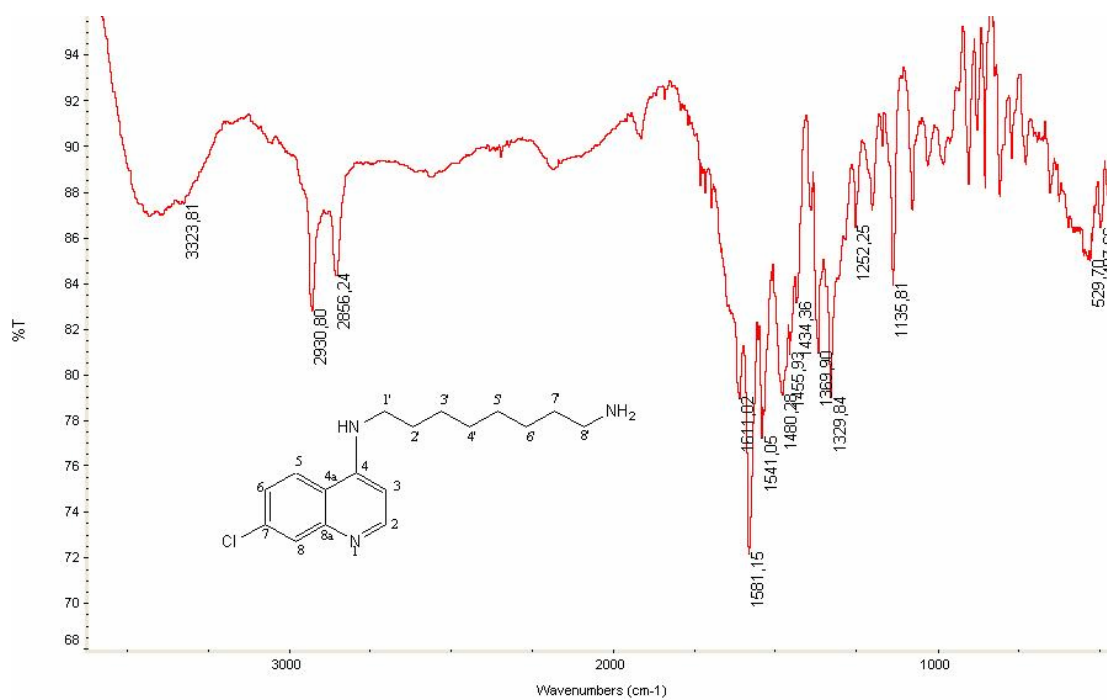
Espectro de RMN-¹³C (125 MHz; MeOD) da quinolina **17**



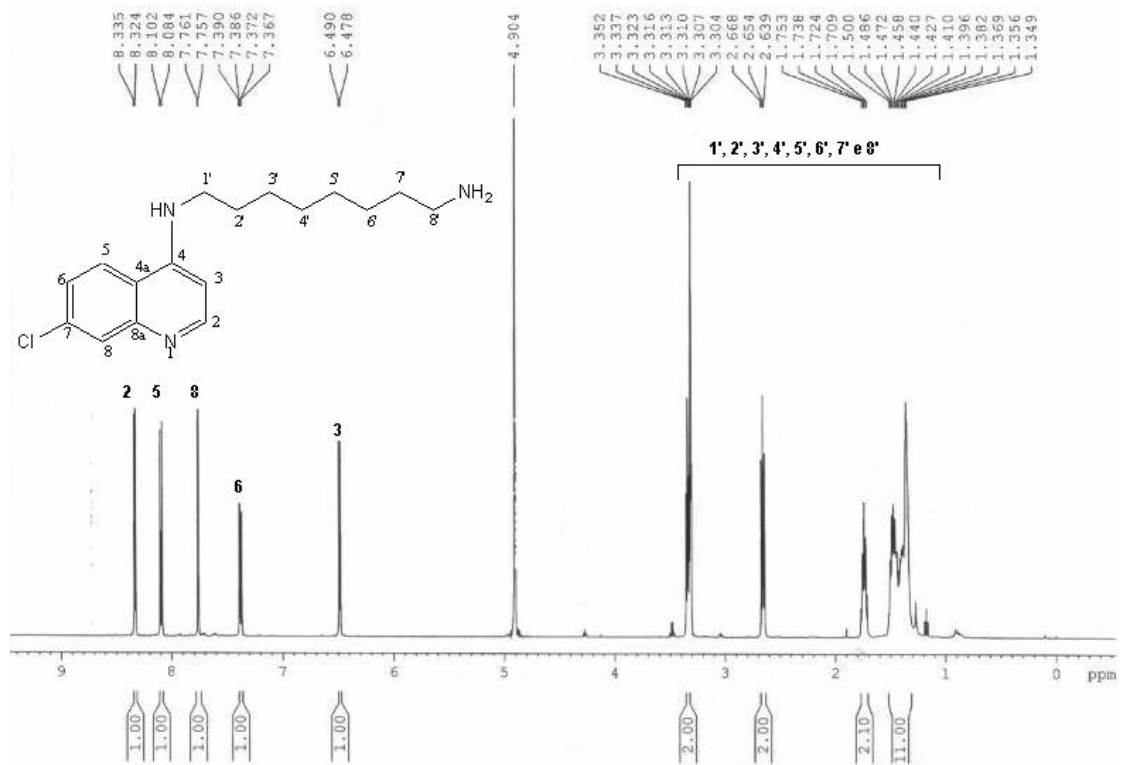
Espectro de Massas da quinolina 18



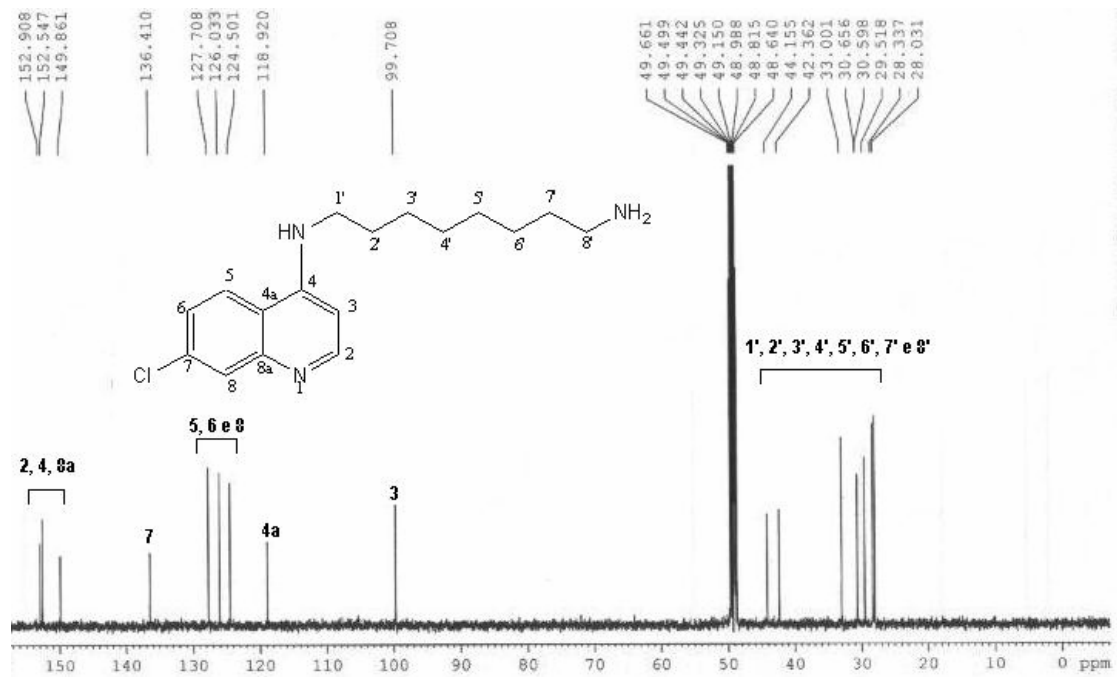
Espectro de IV da quinolina 18



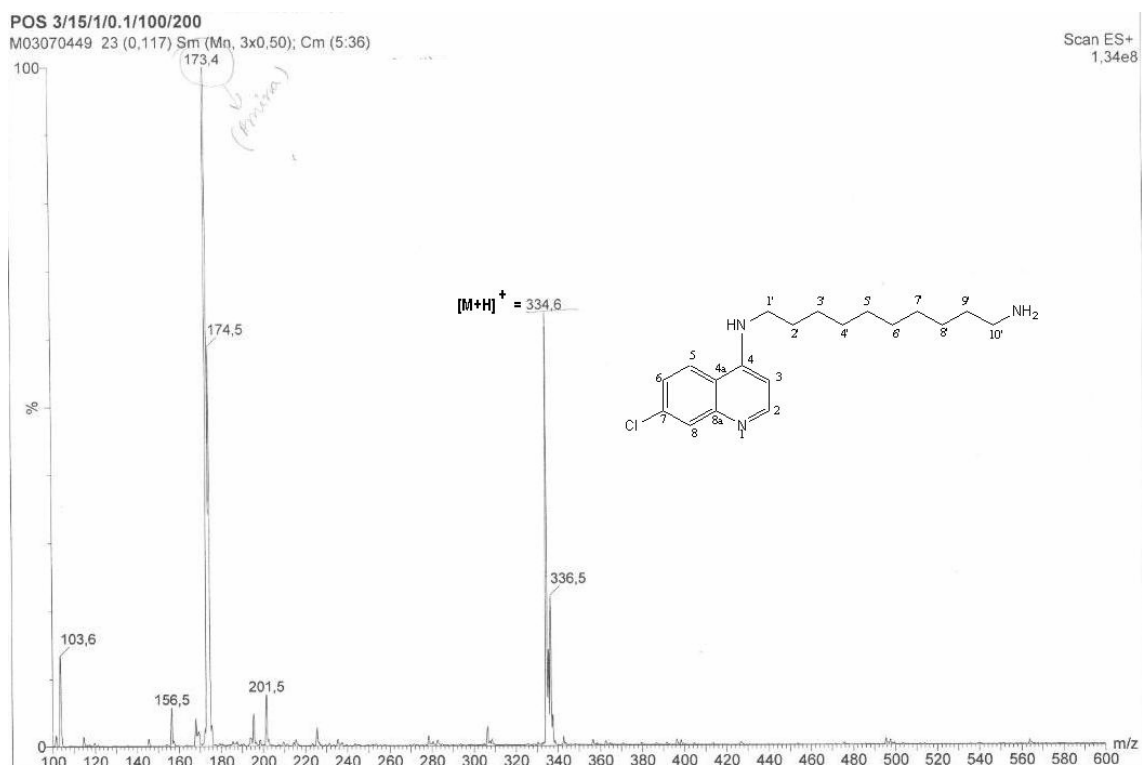
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **18**



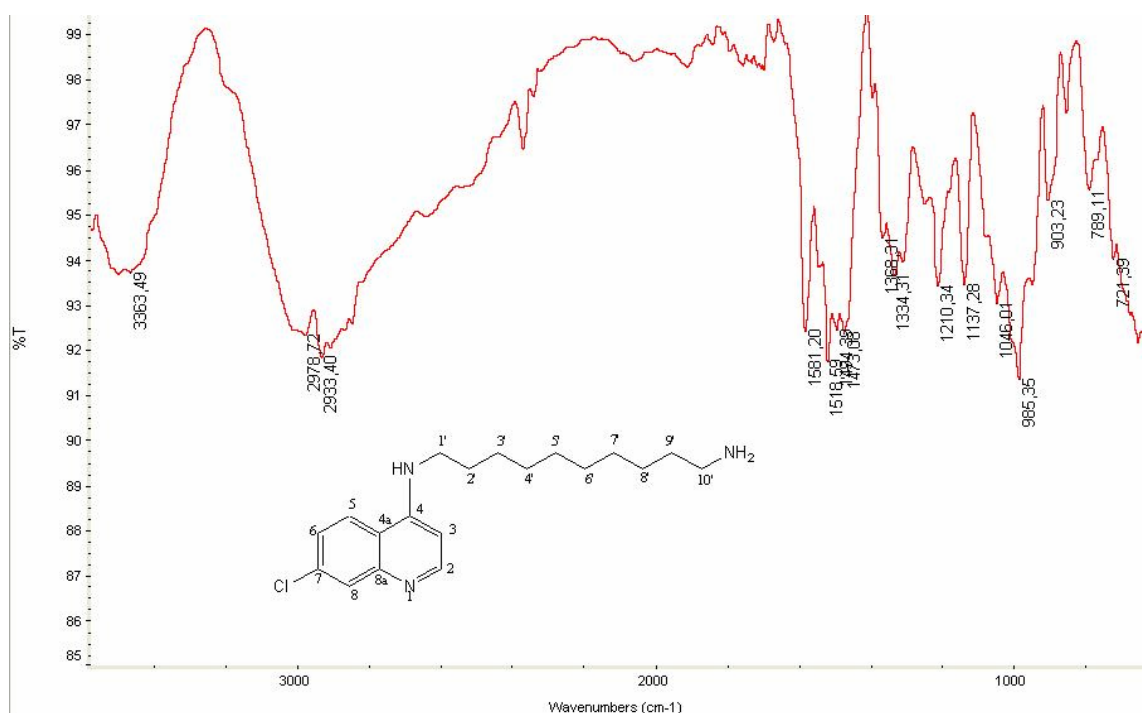
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **18**



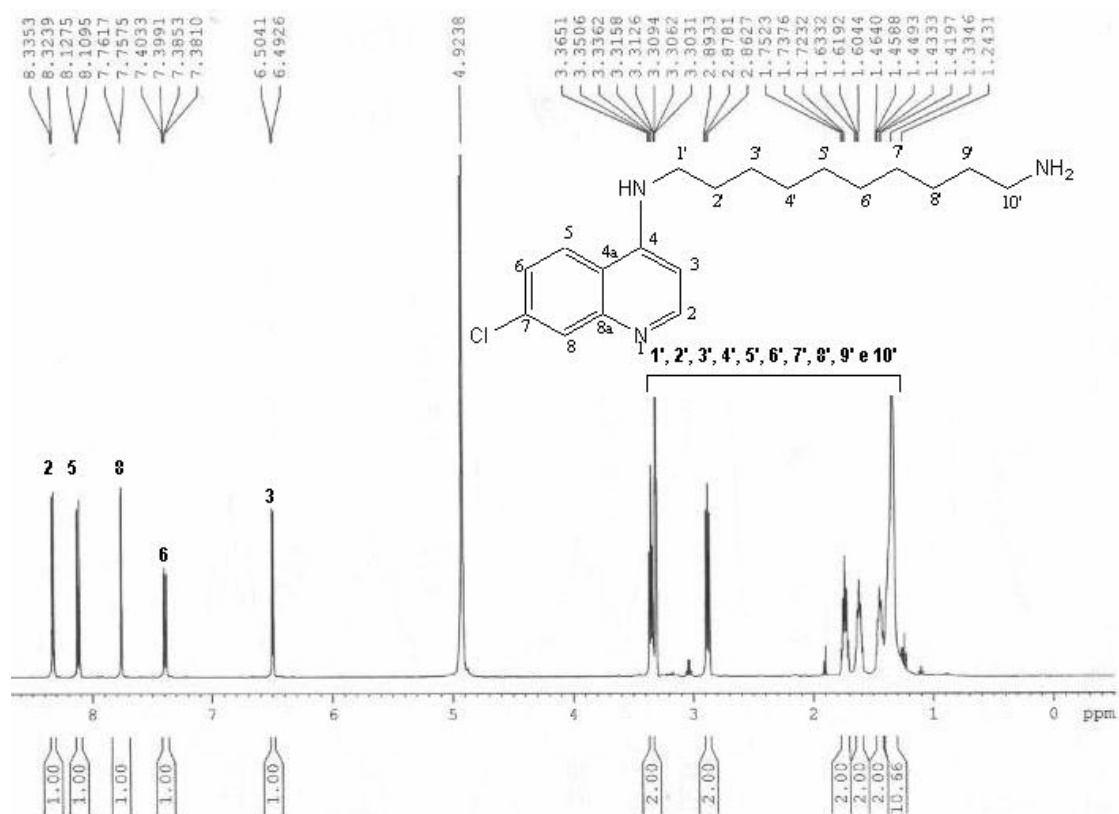
Espectro de Massas da quinolina 19



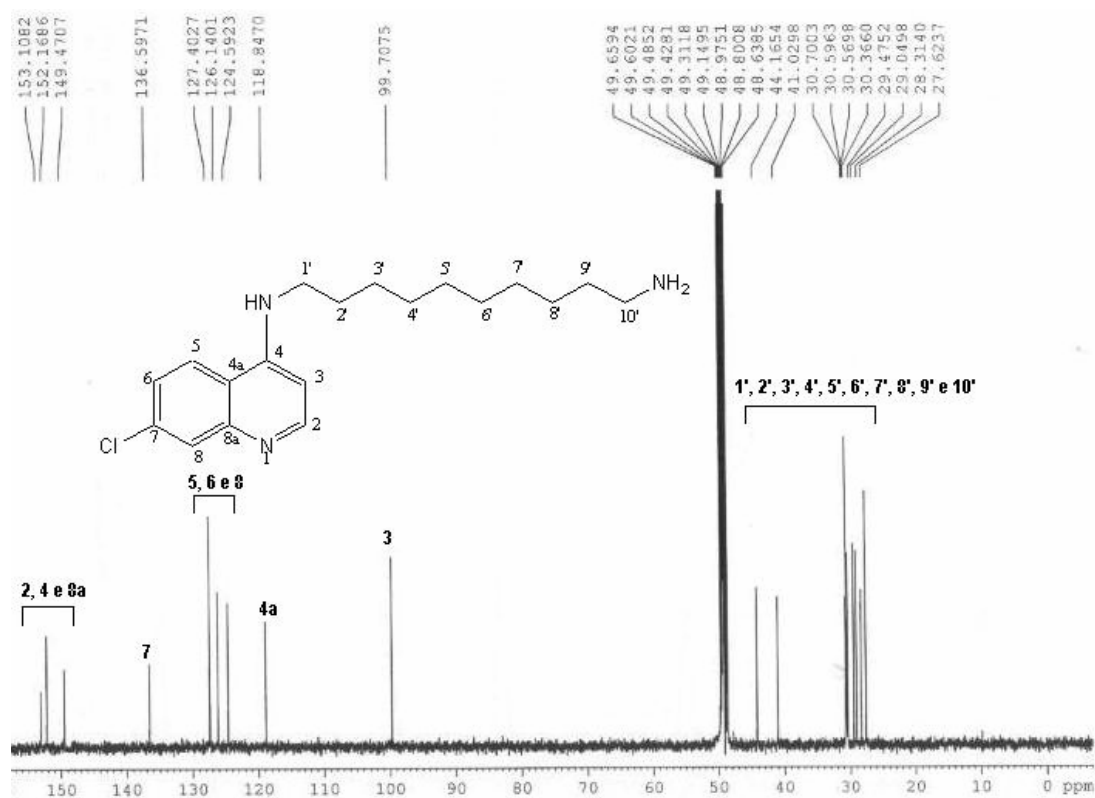
Espectro de IV da quinolina 19



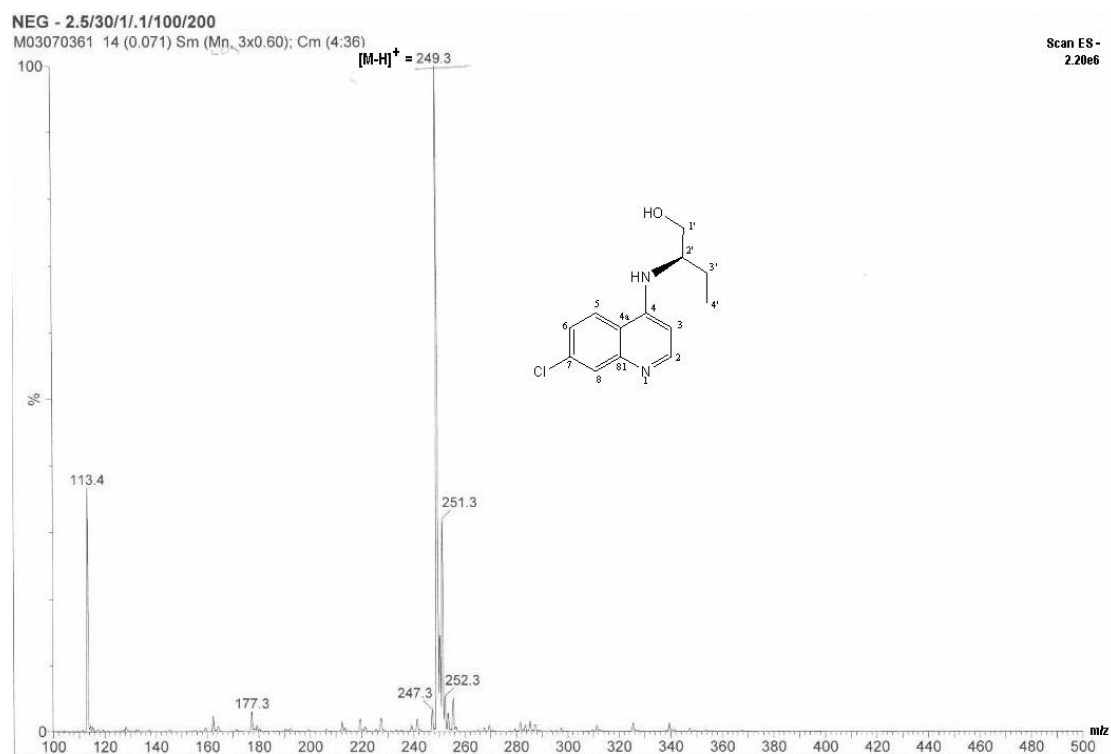
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **19**



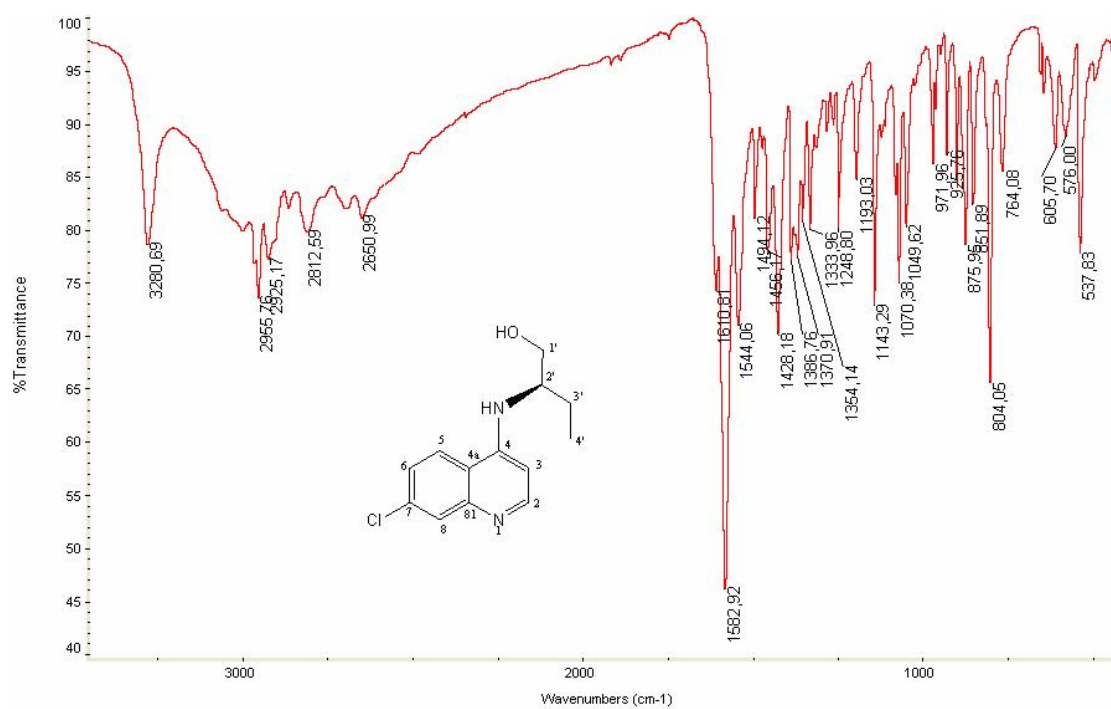
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **19**



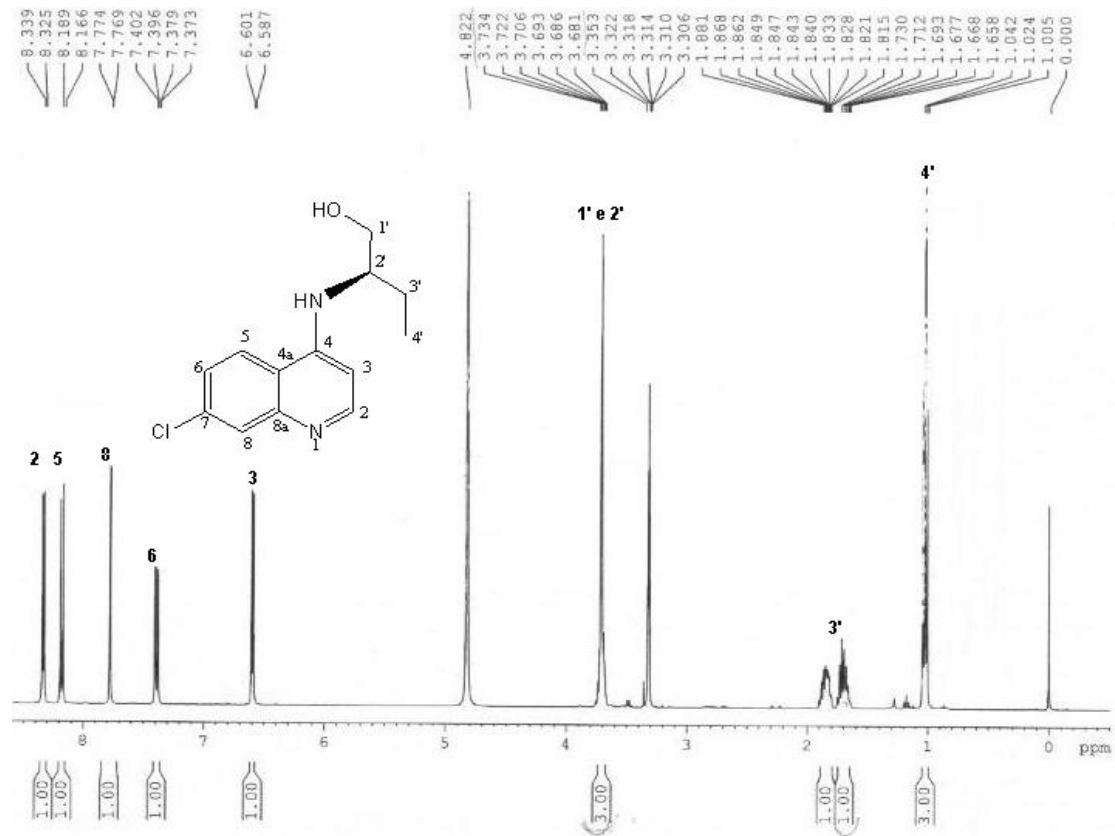
Espectro de Massas da quinolina 20



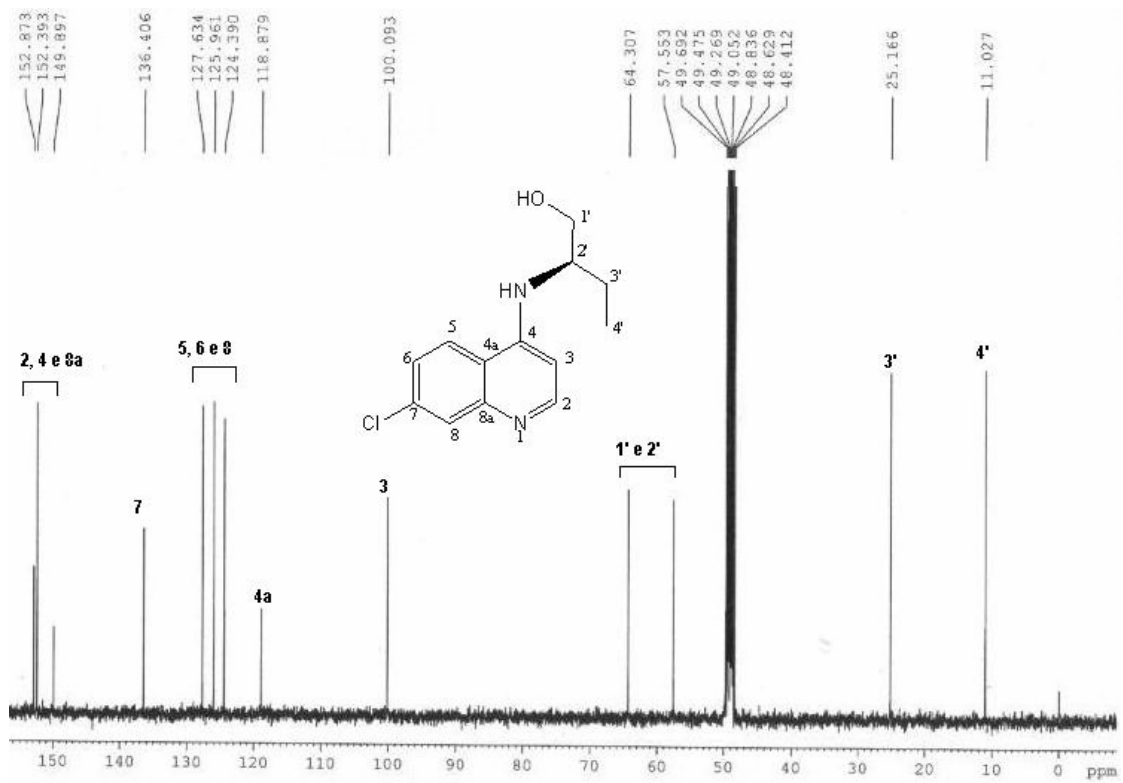
Espectro de IV da quinolina 20



Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **20**



Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **20**

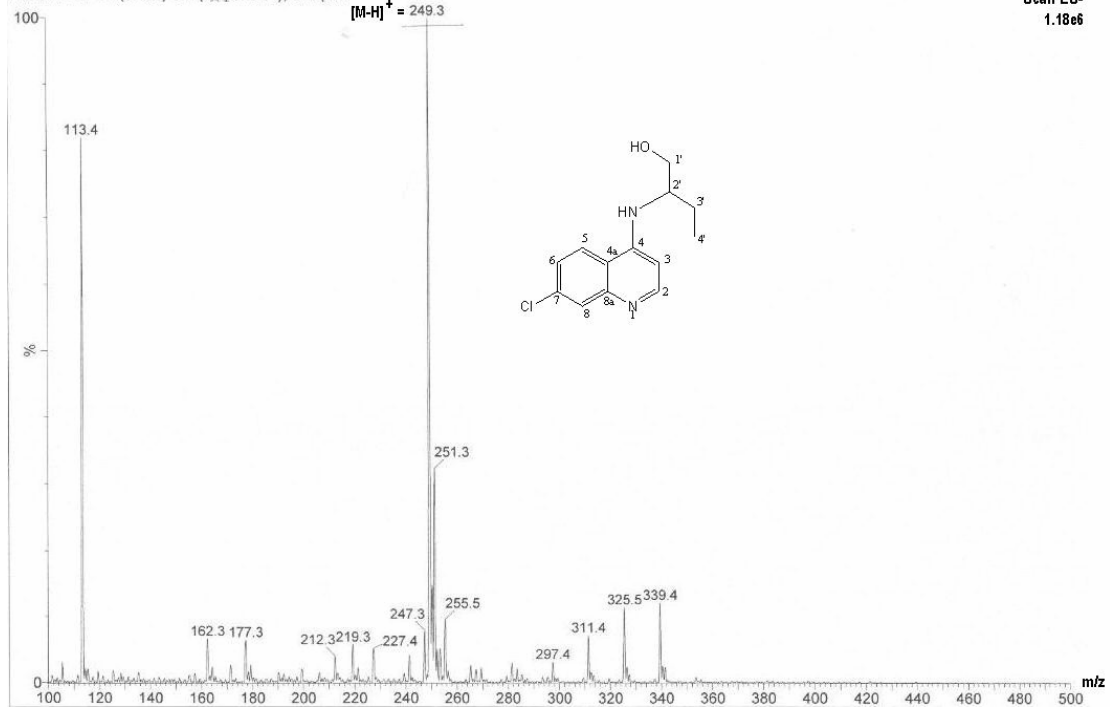


Espectro de Massas da quinolina 21

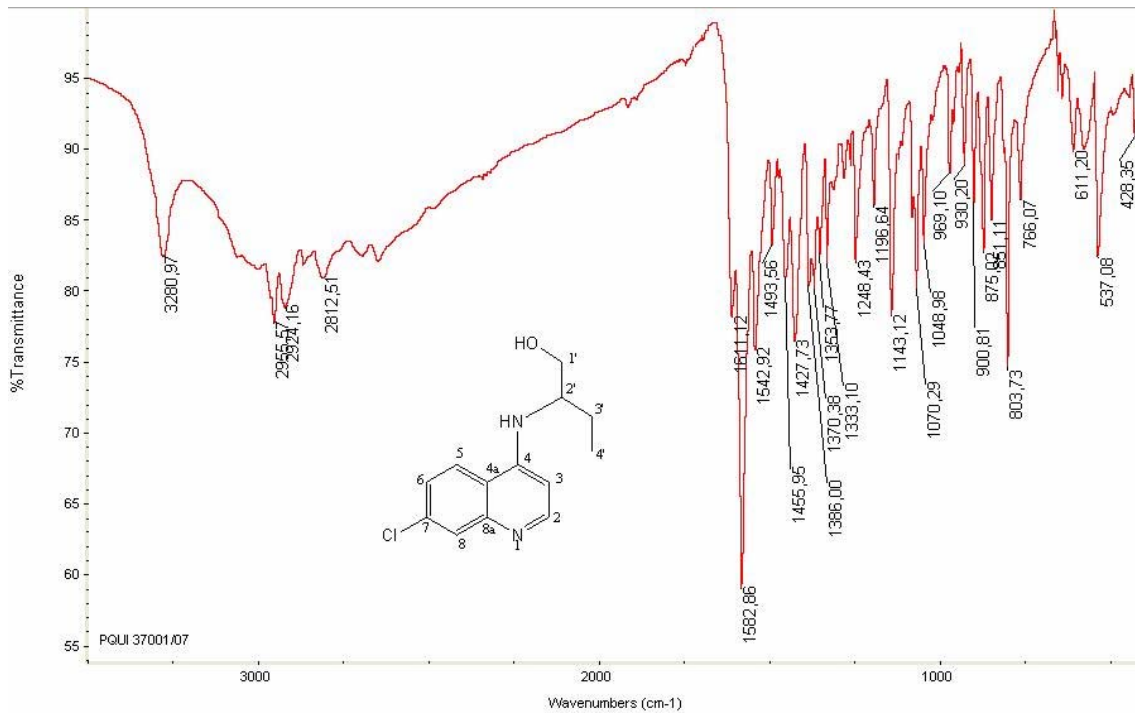
NEG - 3/35/1.1/100/200

M03070362 21 (0.106) Sm (Mn, 3x0.60); Cm (5:37)

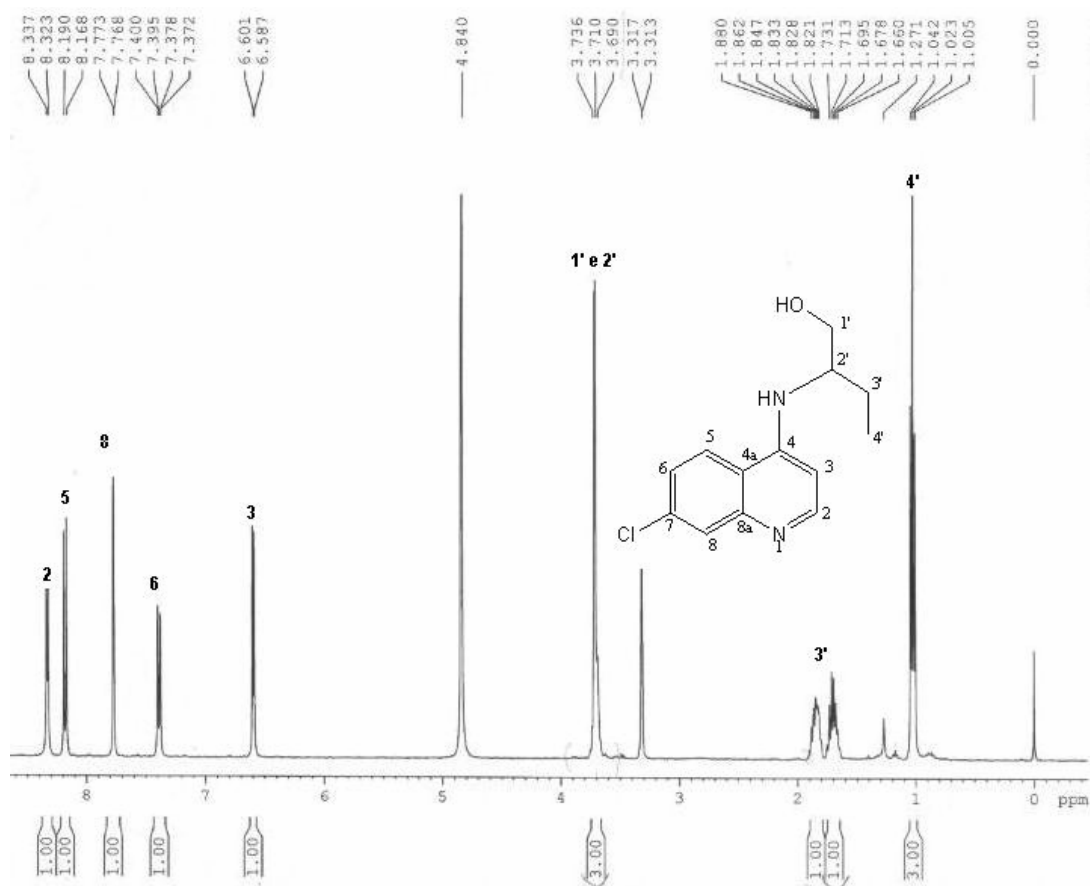
Scan ES-
1.18e6



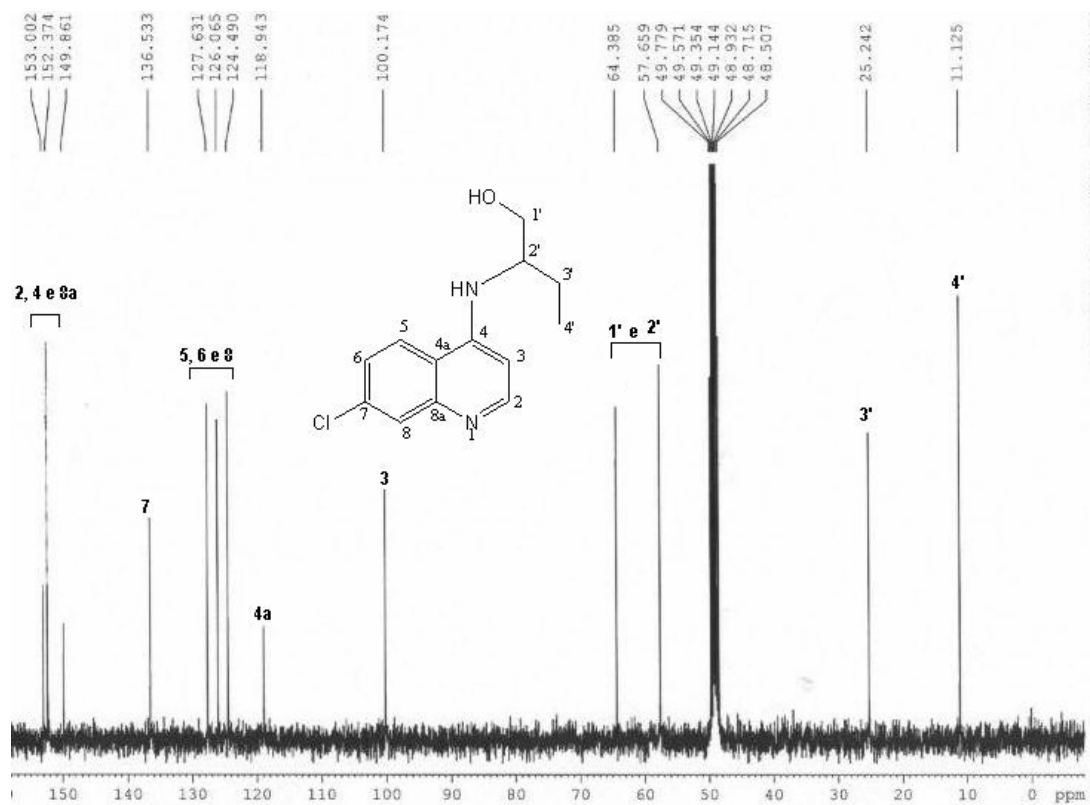
Espectro de IV da quinolina 21



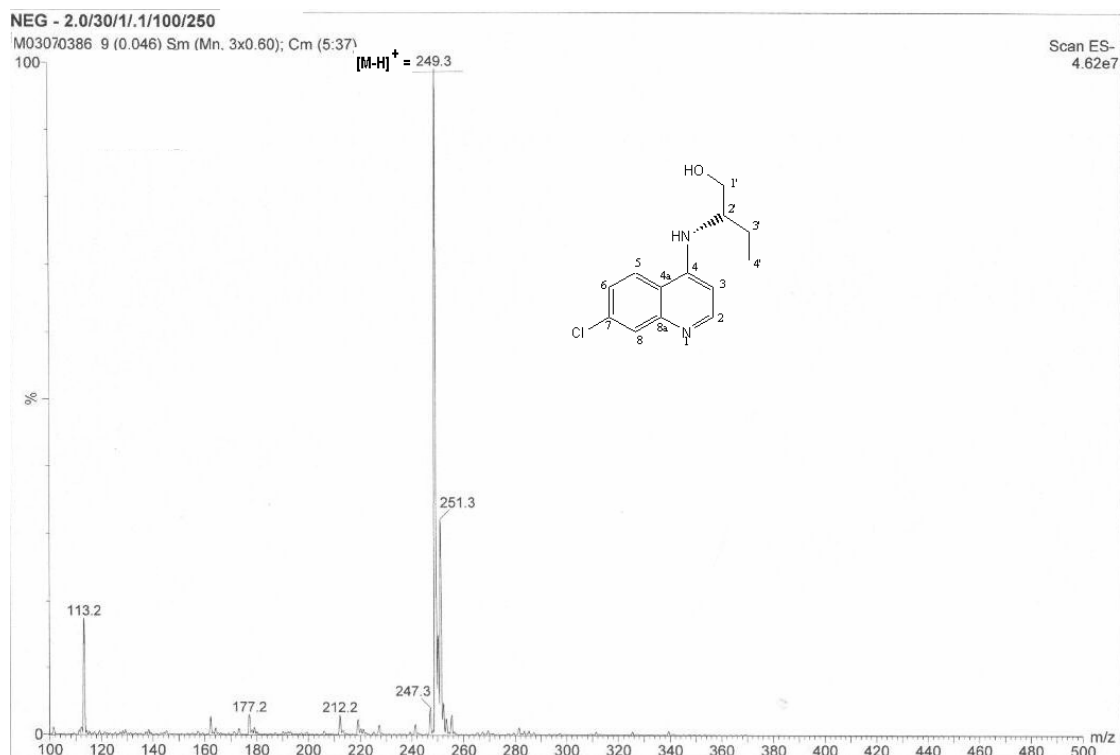
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **21**



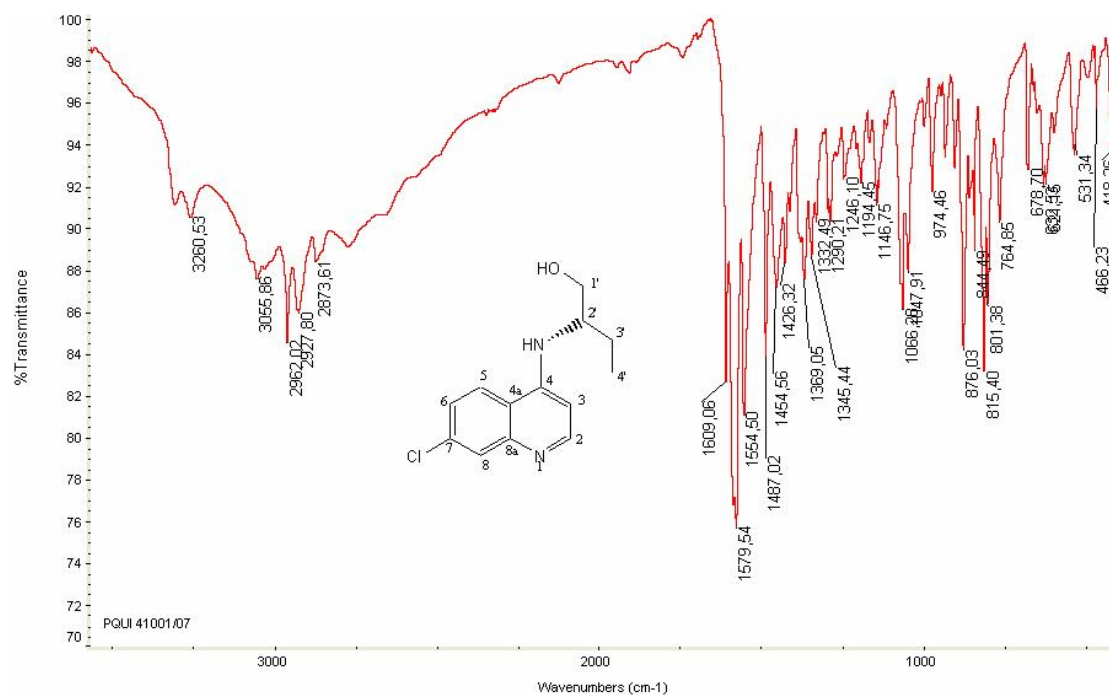
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **21**



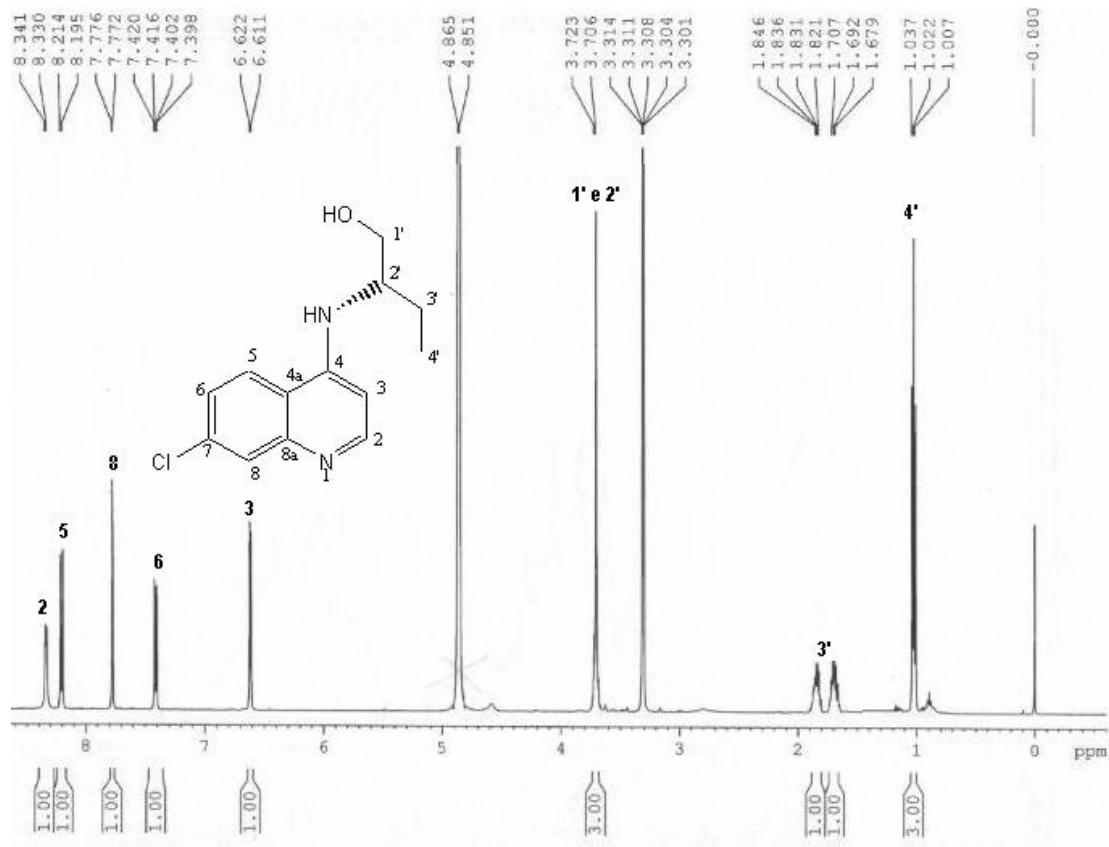
Espectro de Massas da quinolina 22



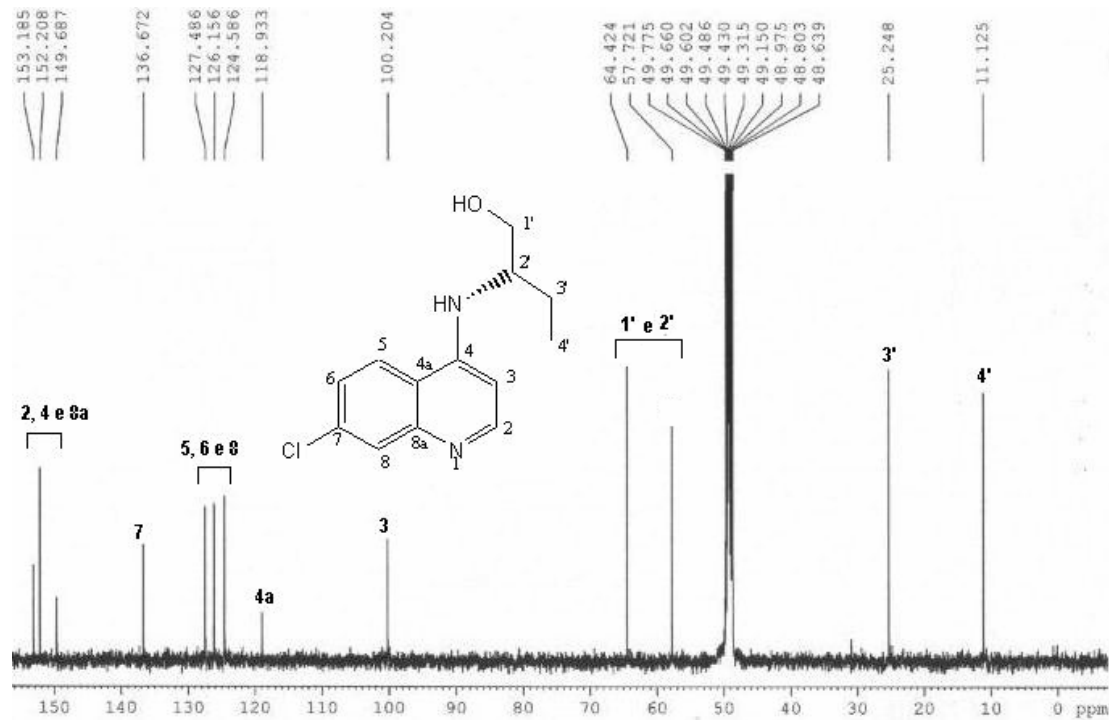
Espectro de IV da quinolina 22



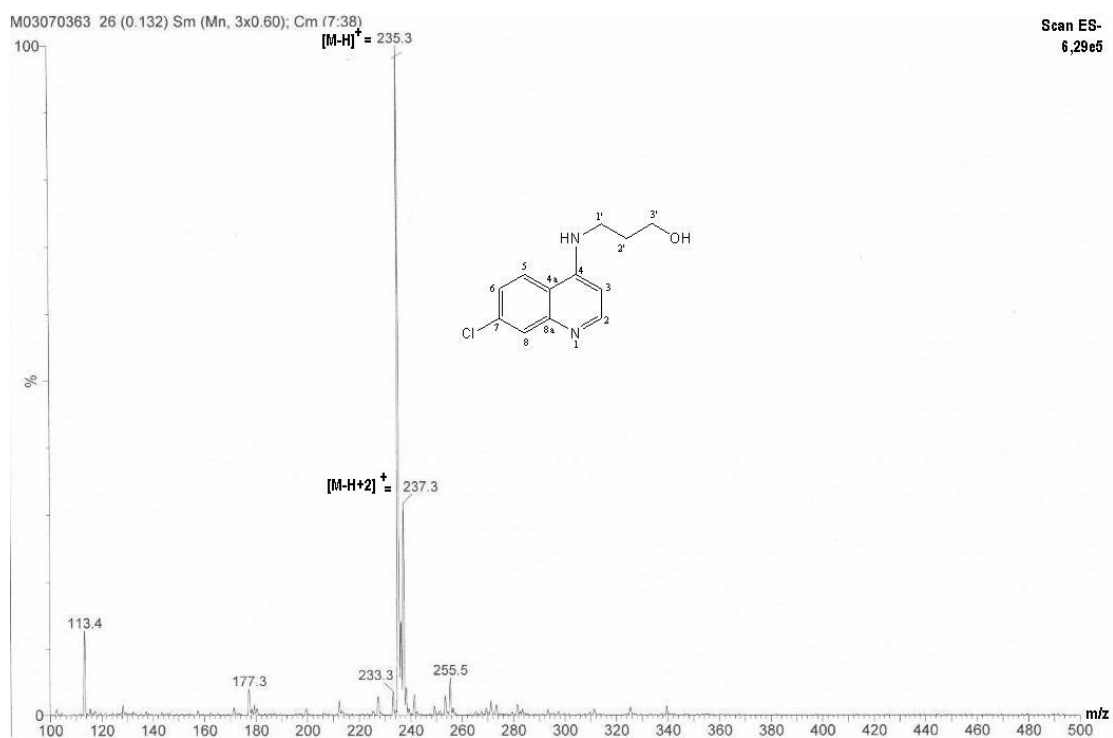
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **22**



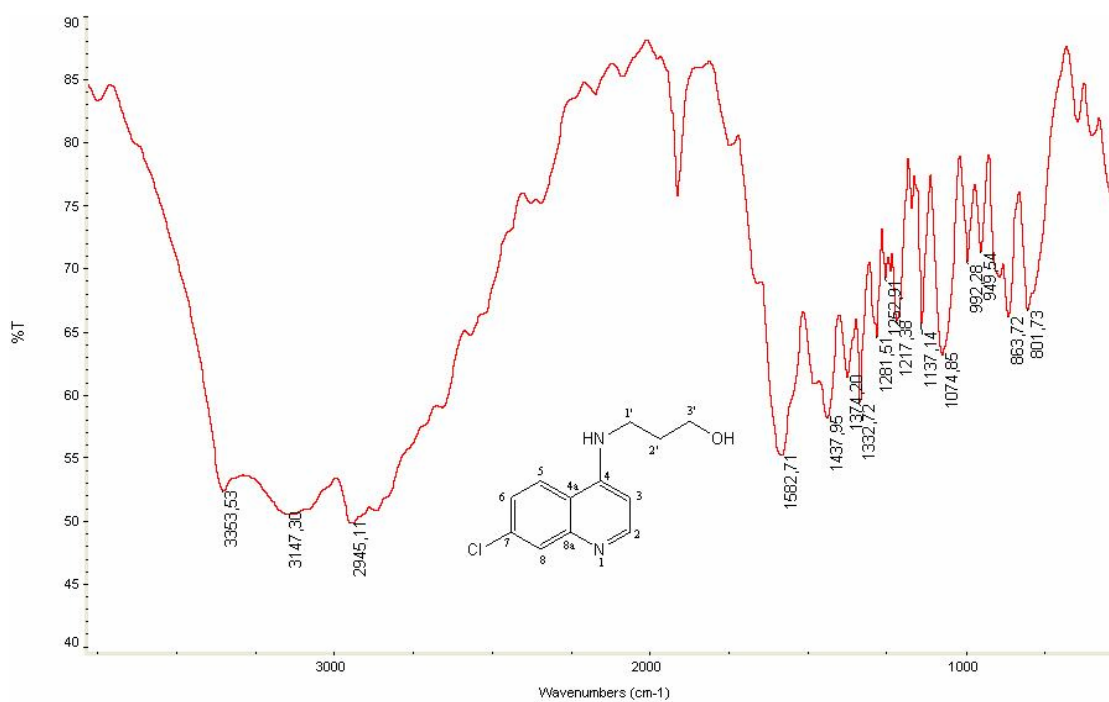
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **22**



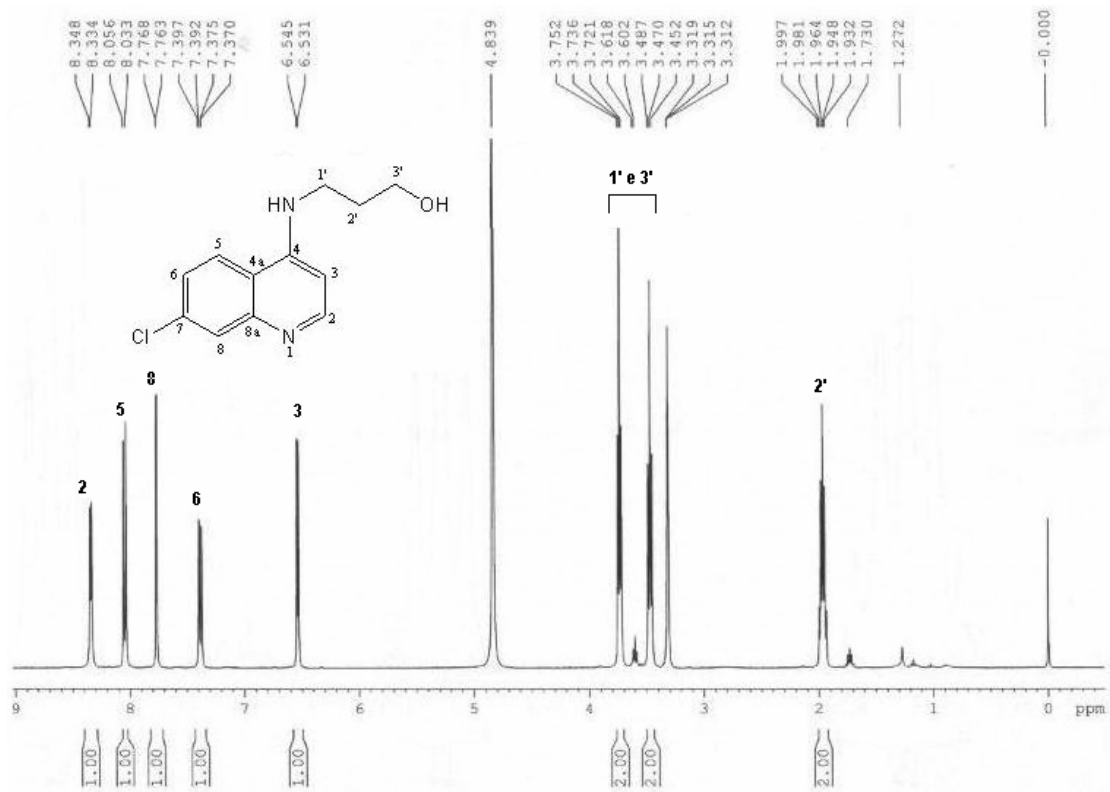
Espectro de Massas da quinolina 23



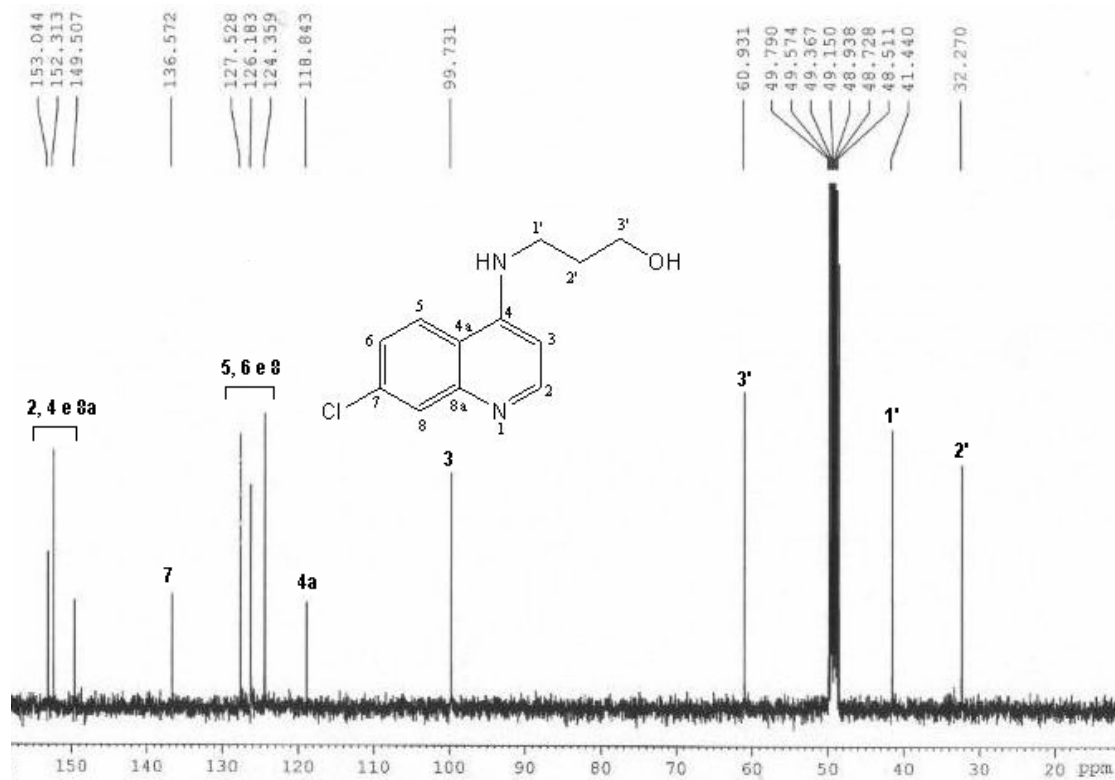
Espectro de IV da quinolina 23



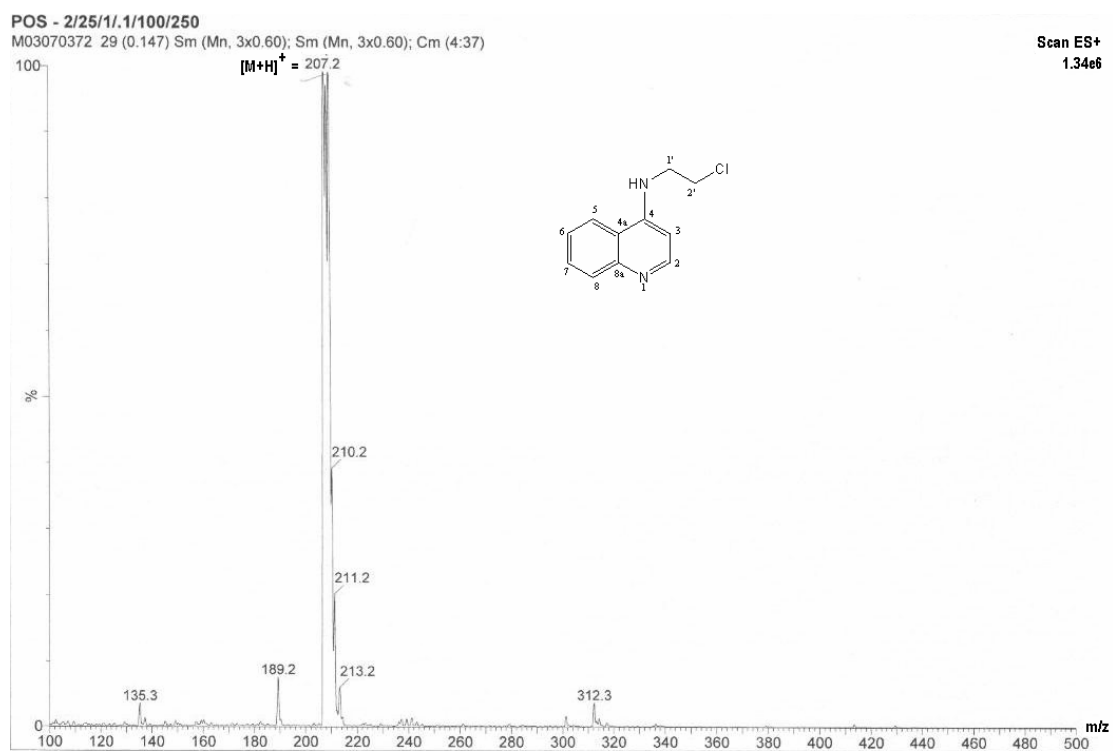
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **23**



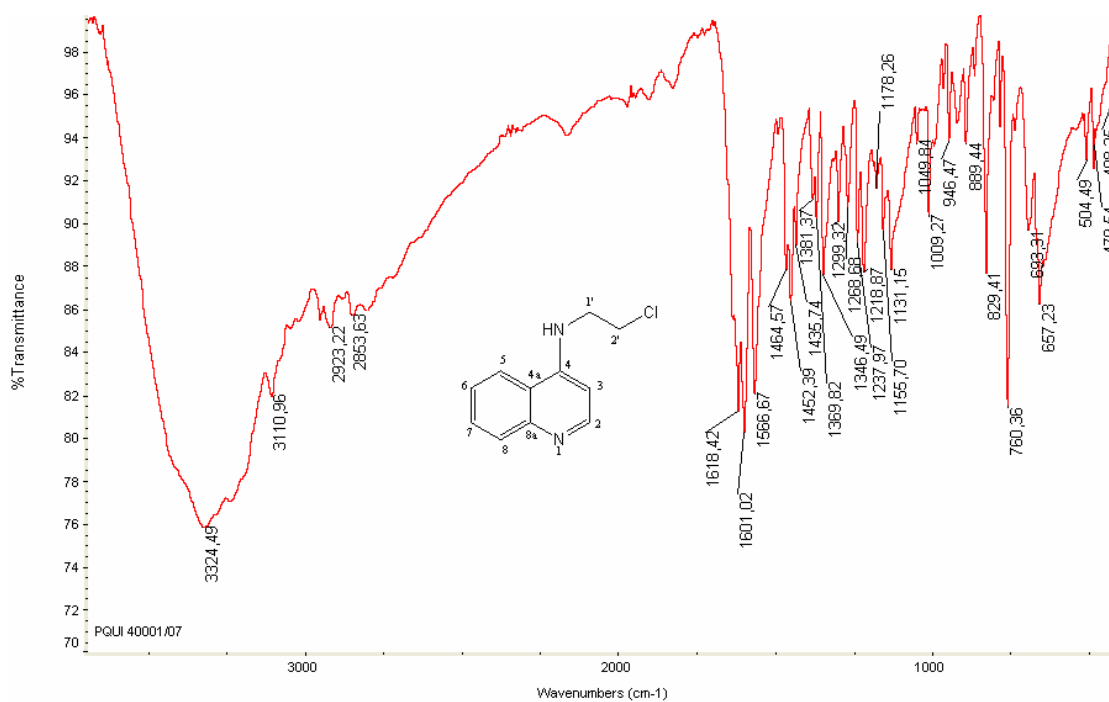
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **23**



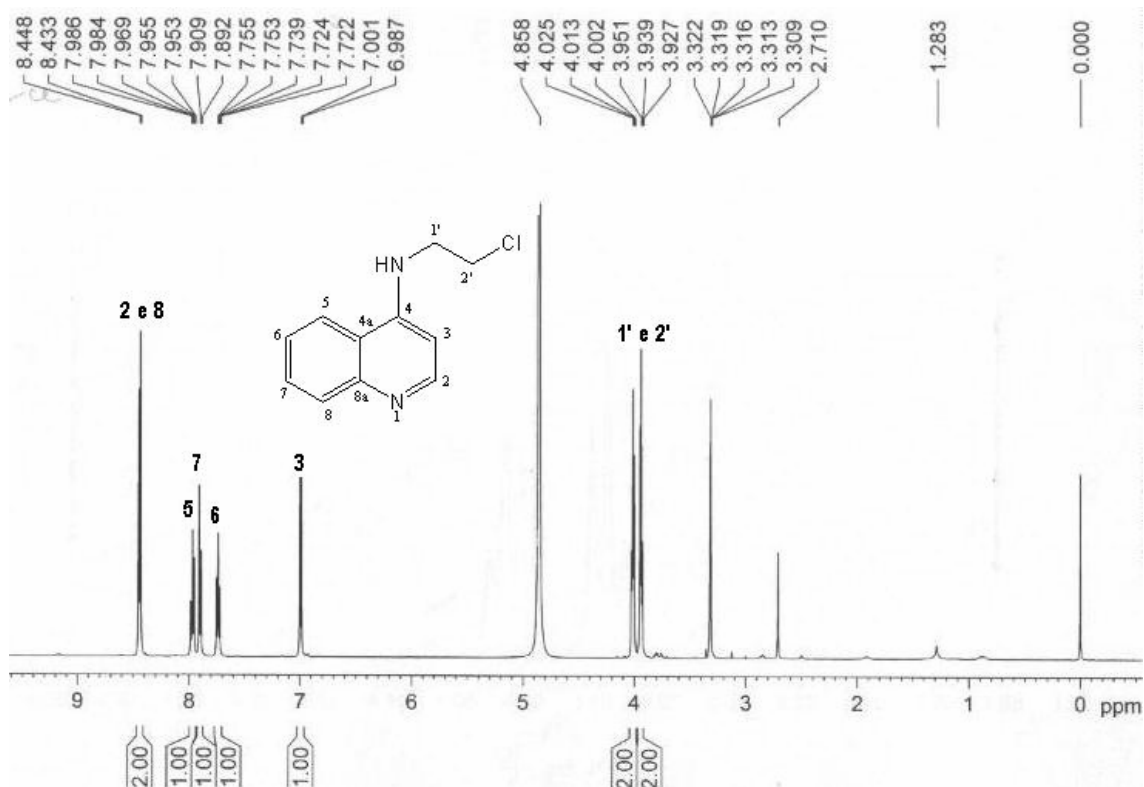
Espectro de Massas da quinolina 24



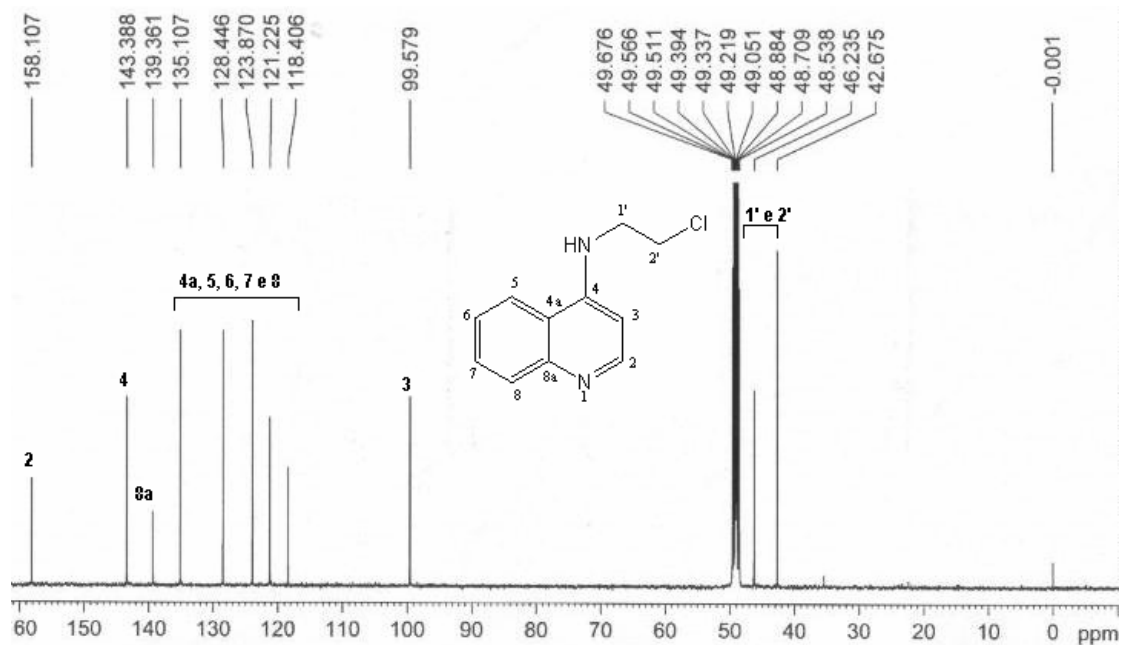
Espectro de IV da quinolina 24



Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **24**



Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **24**

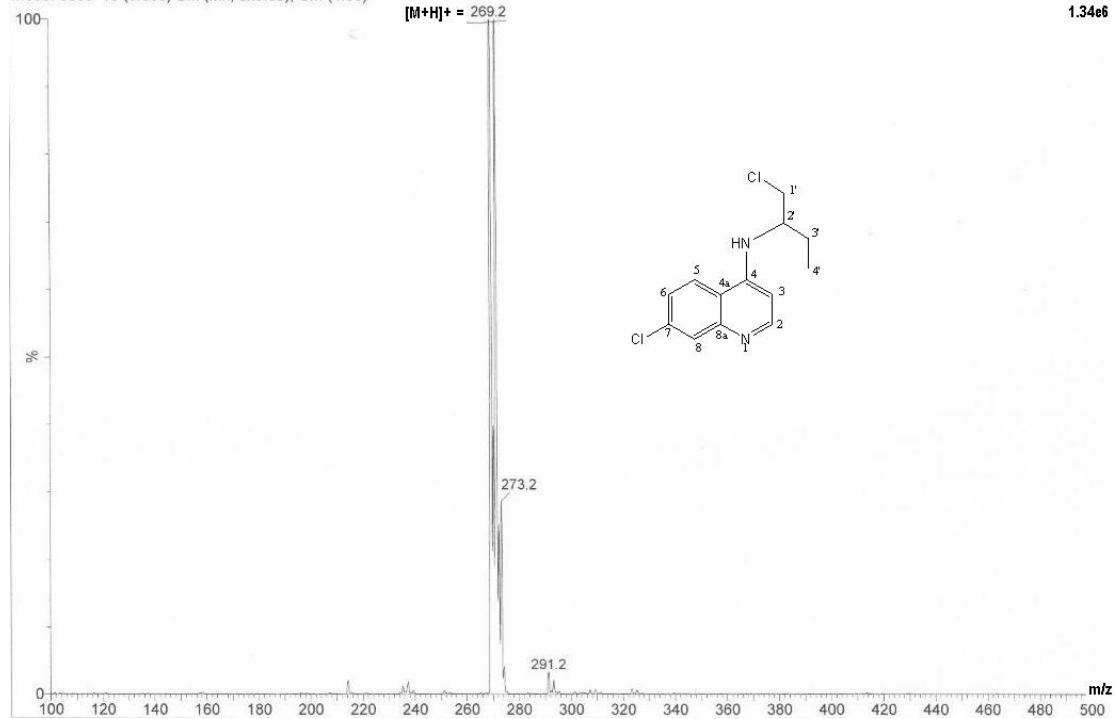


Espectro de Massas da quinolina 25

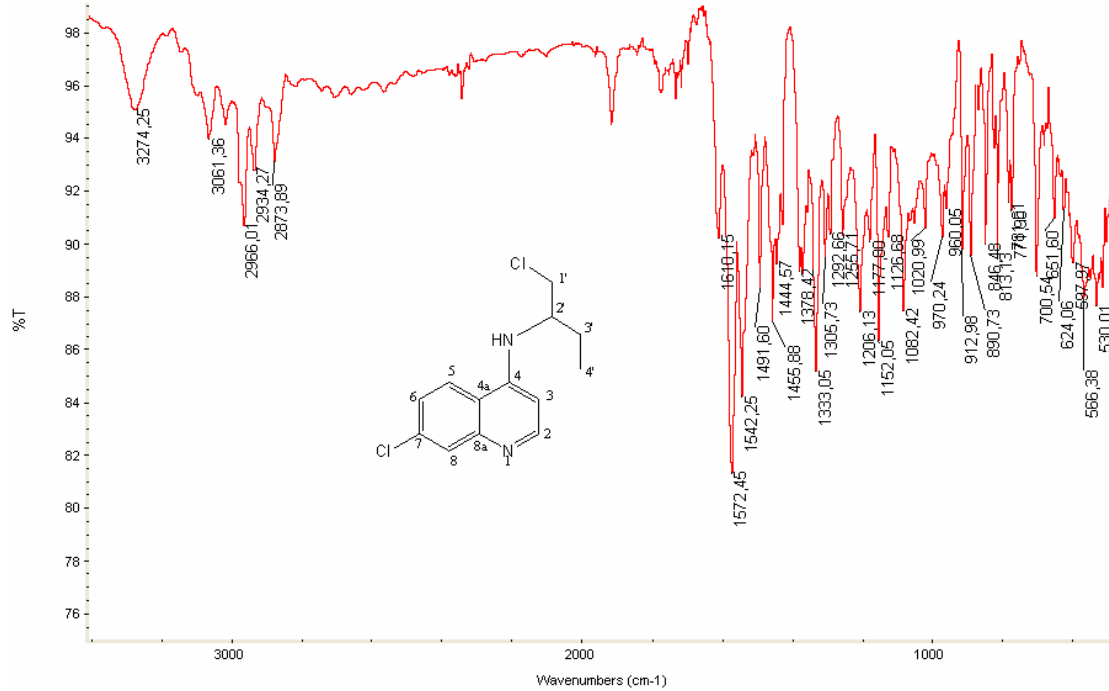
POS - 3/20/1.1/100/250

M03070365 13 (0.066) Sm (Mn, 3x0.60); Cm (4:38)

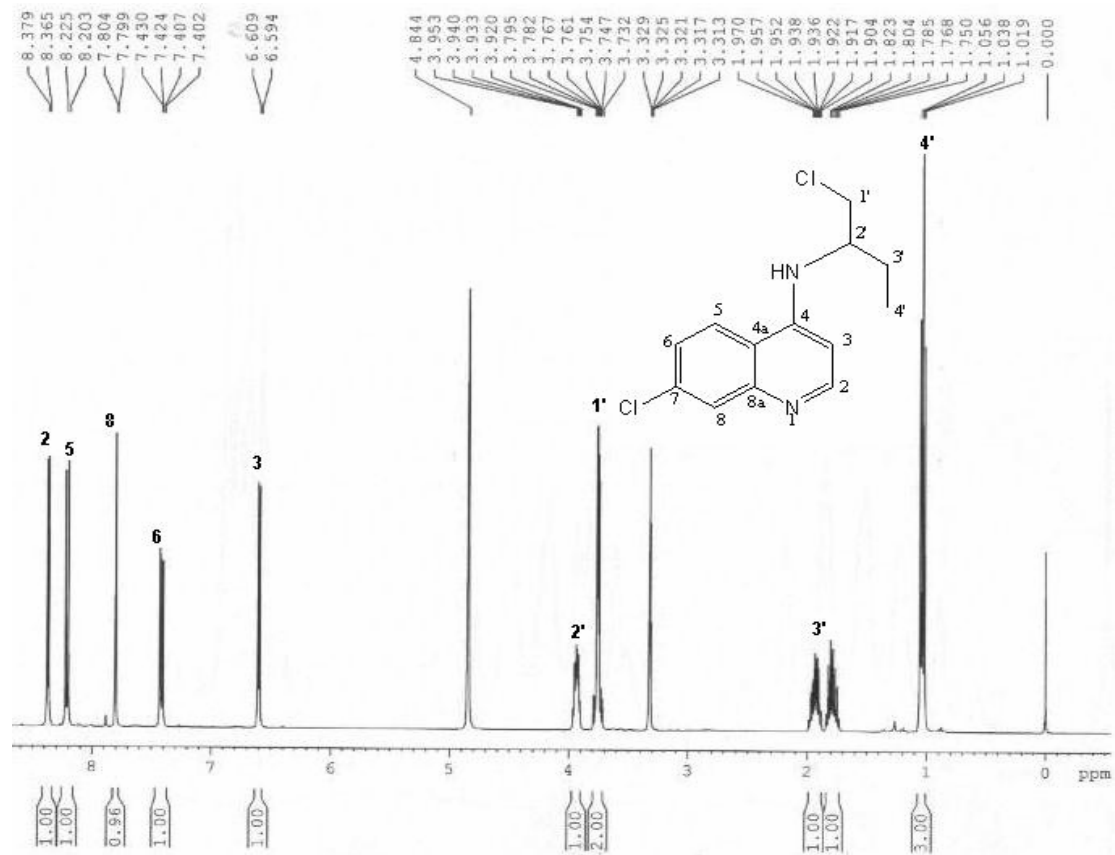
Scan ES+
1.3466



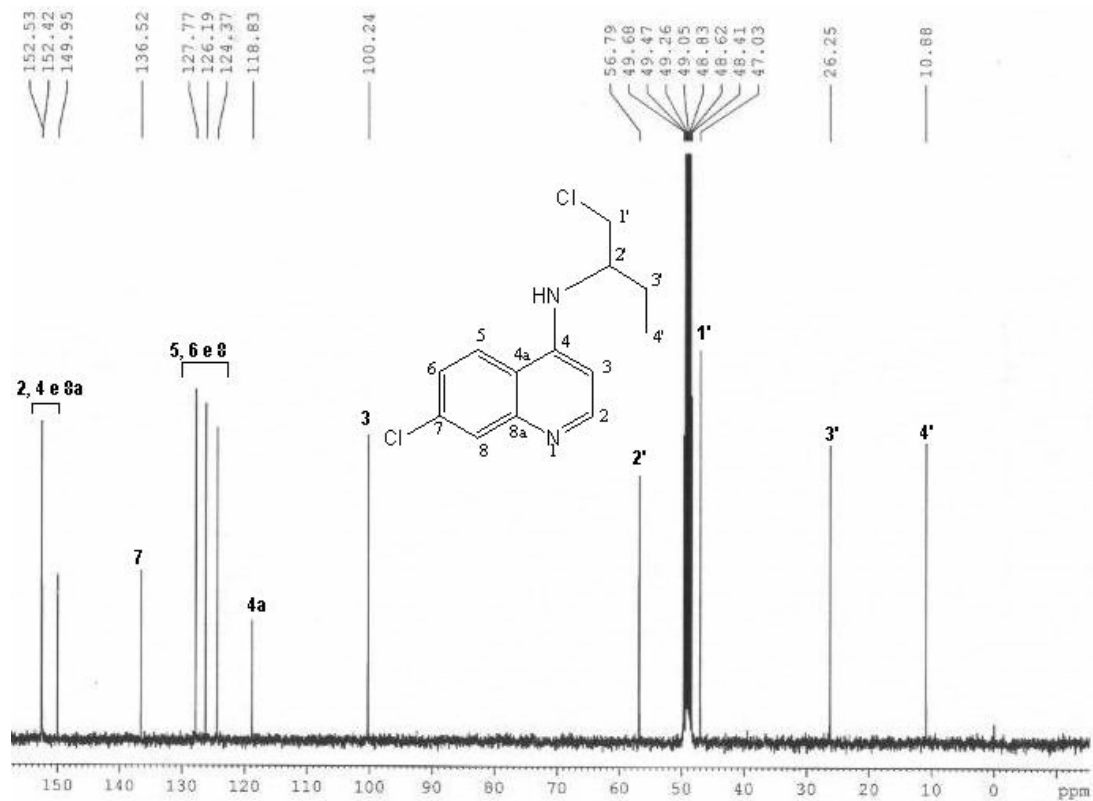
Espectro de IV da quinolina 25



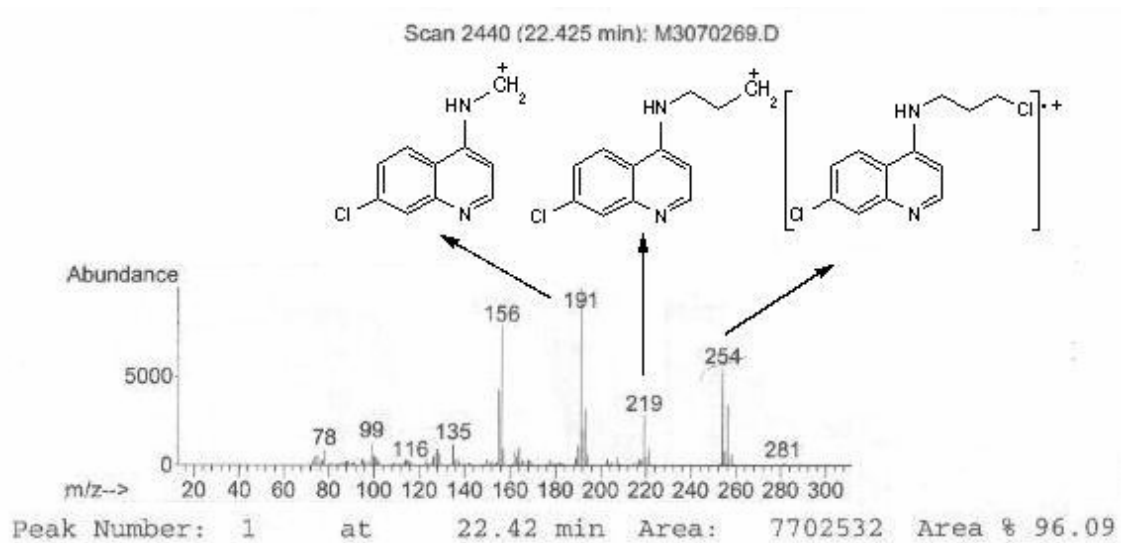
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **25**



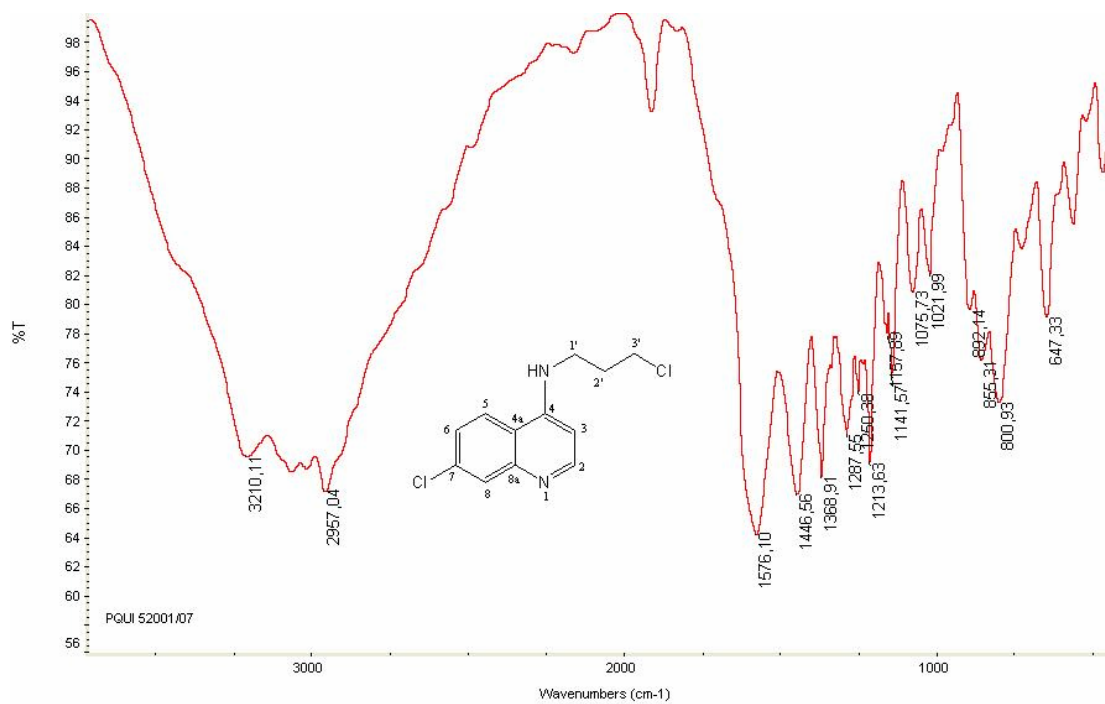
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **25**



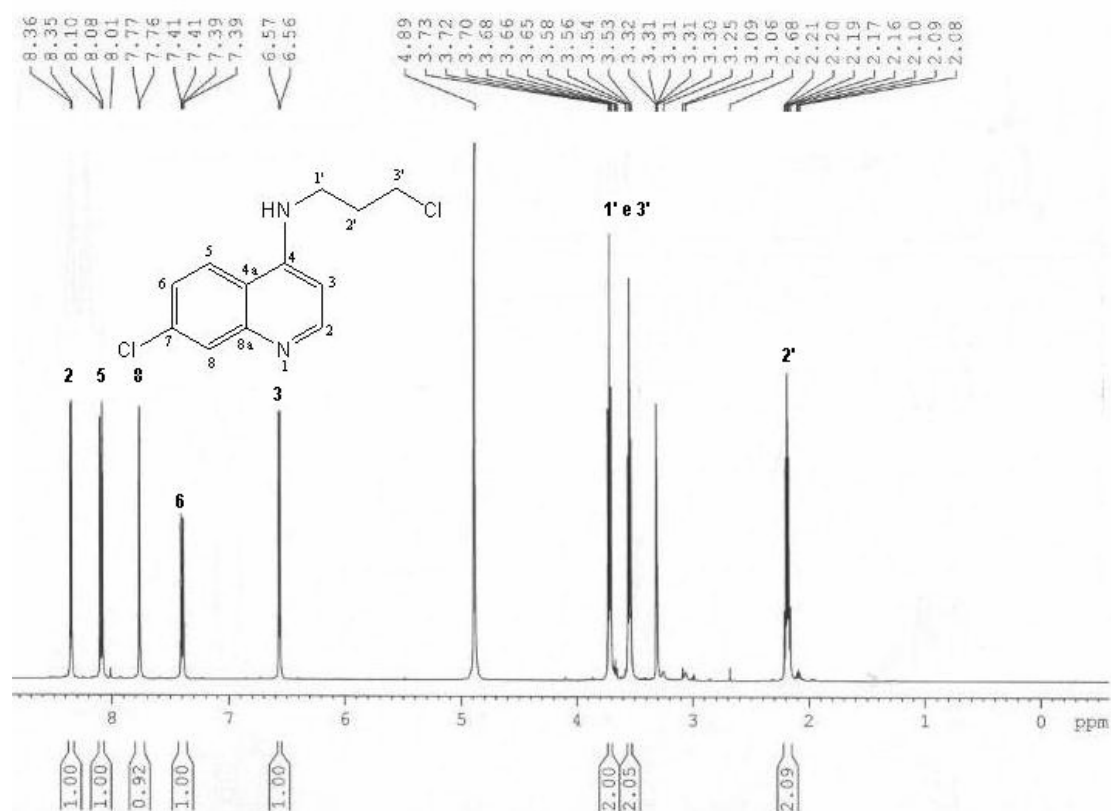
Espectro de Massas da quinolina 26



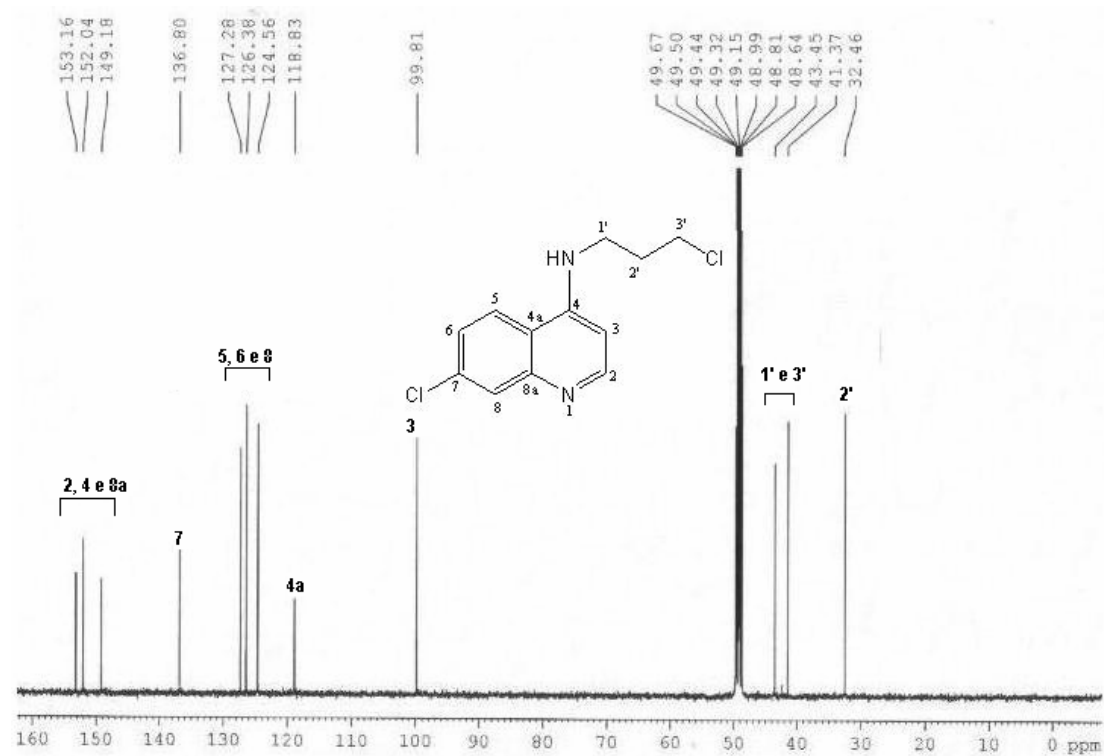
Espectro de IV da quinolina 26



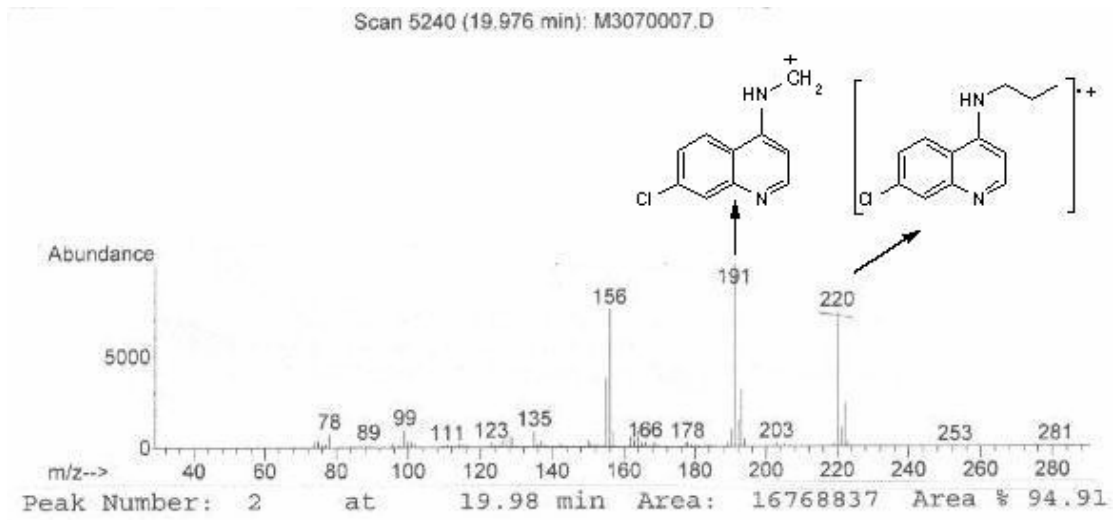
Espectro de RMN-¹H (500 MHz; MeOD) da quinolina **26**



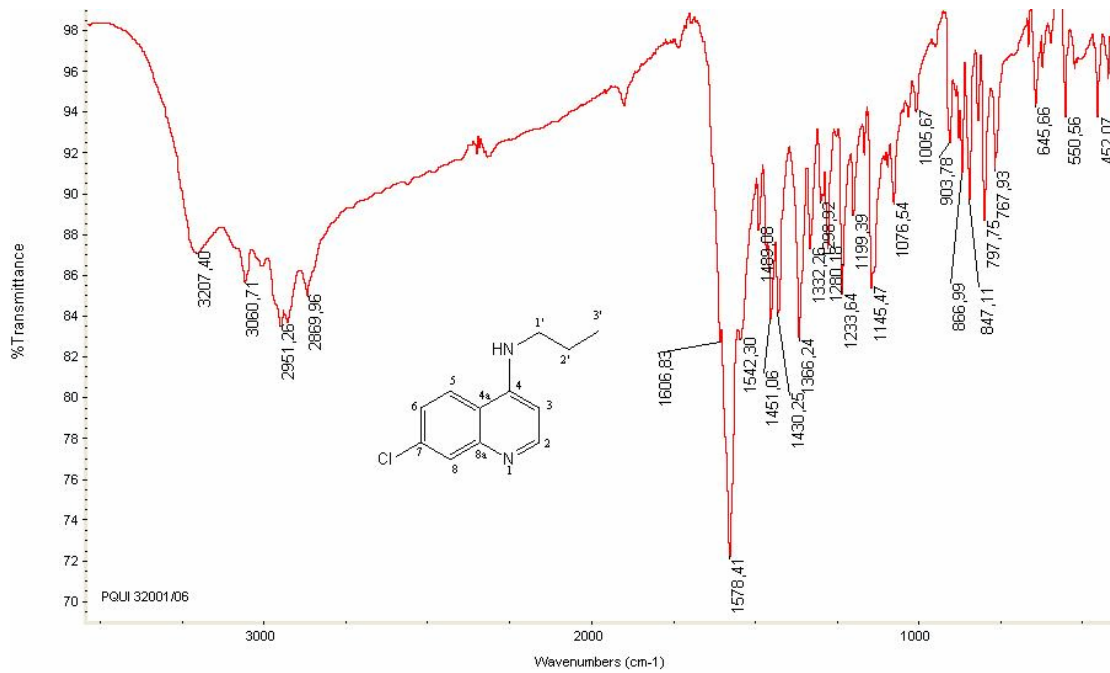
Espectro de RMN-¹³C (125 MHz; MeOD) da quinolina **26**



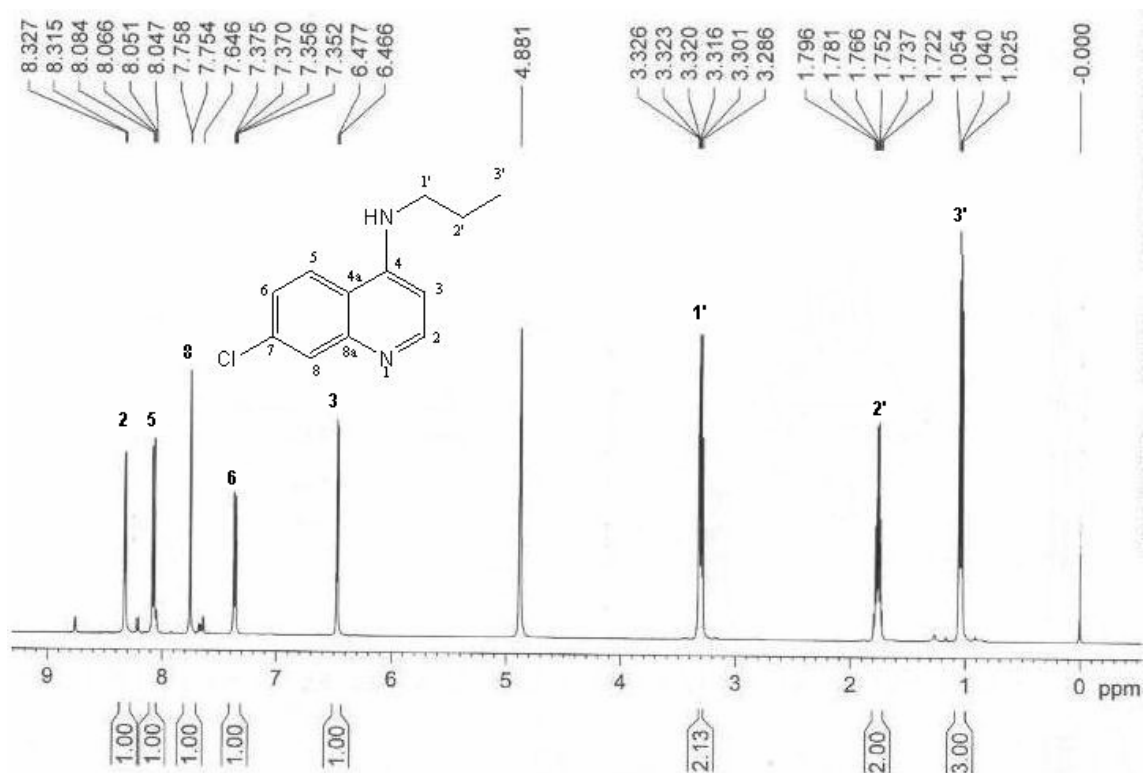
Espectro de Massas da quinolina 27



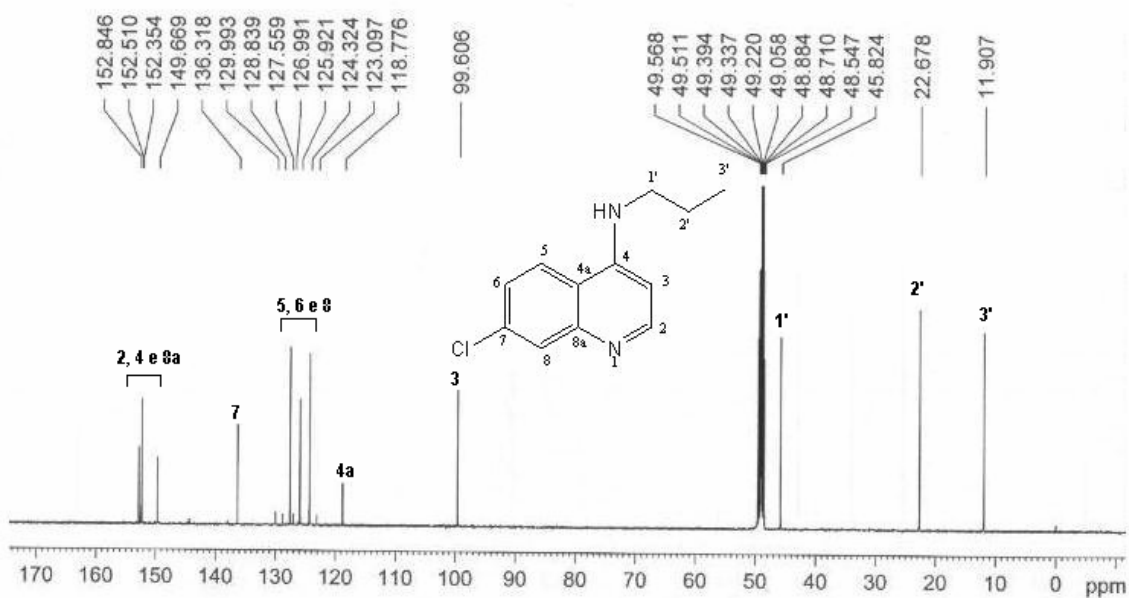
Espectro de IV da quinolina 27



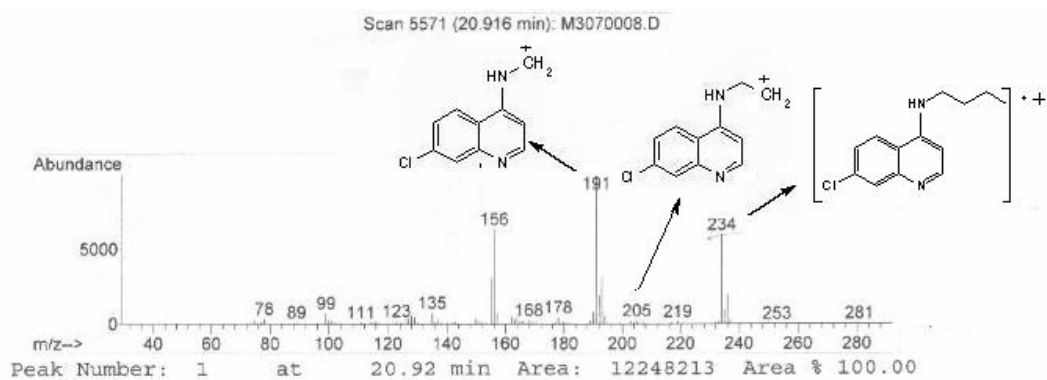
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **27**



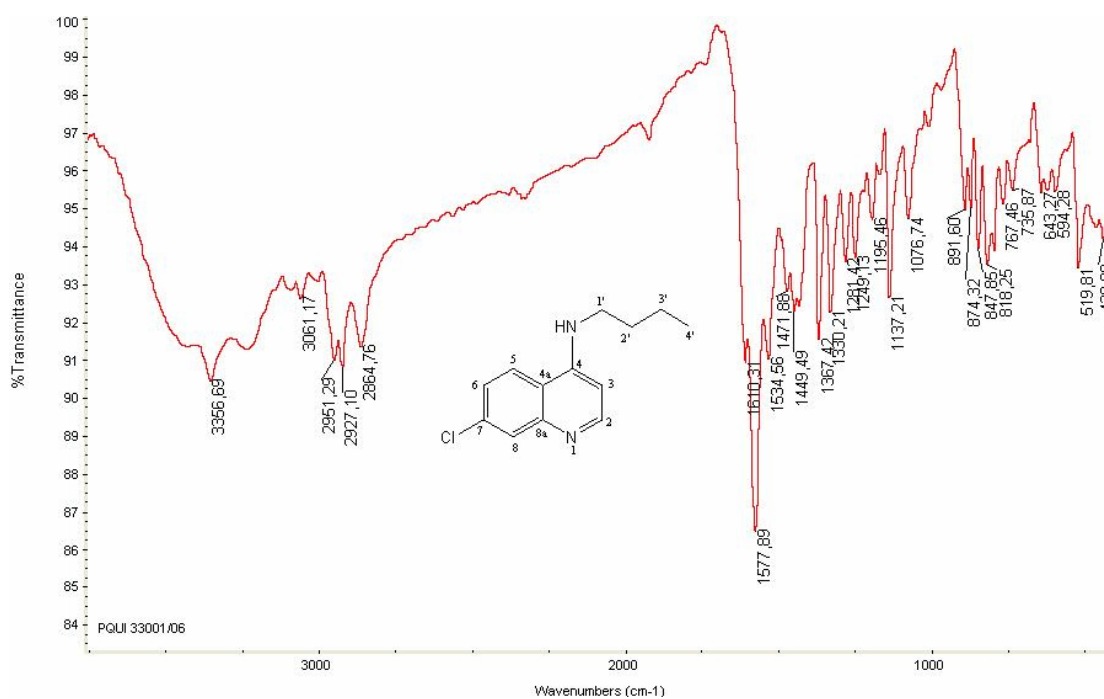
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **27**



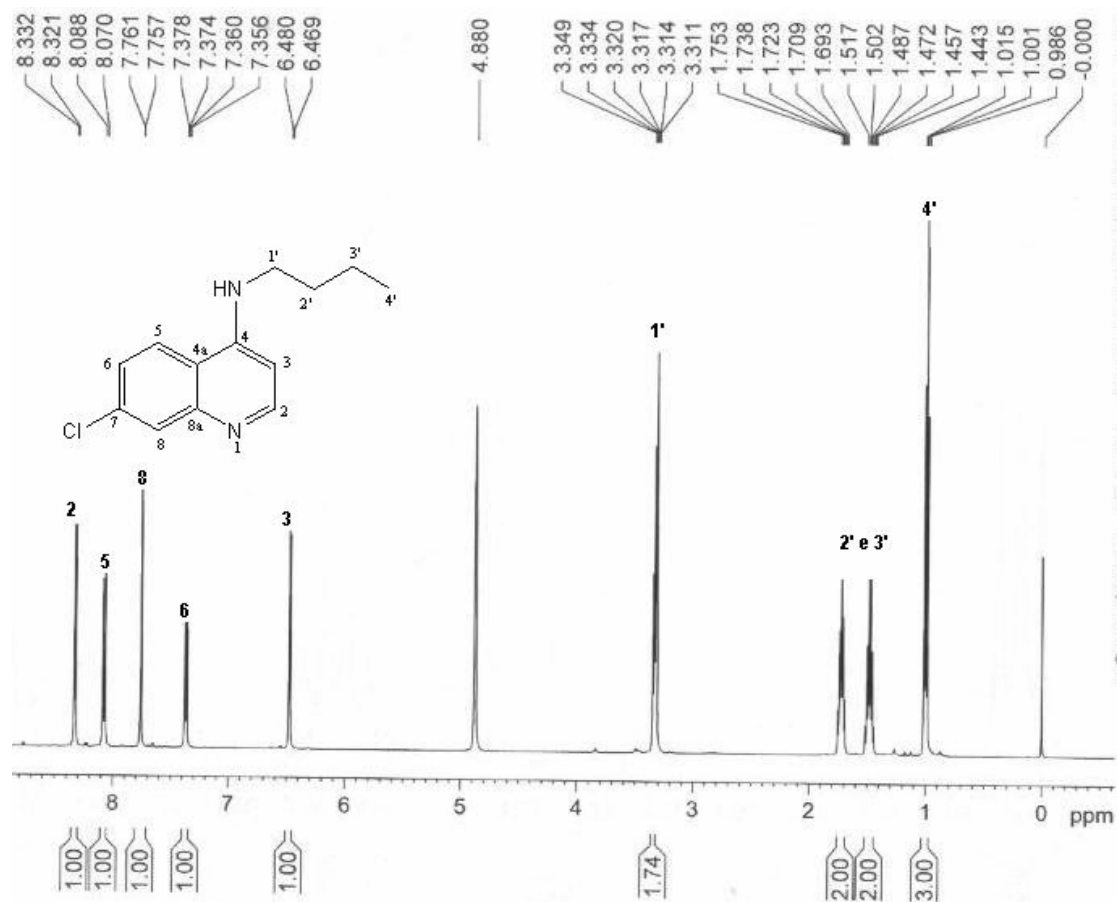
Espectro de Massas da quinolina 28



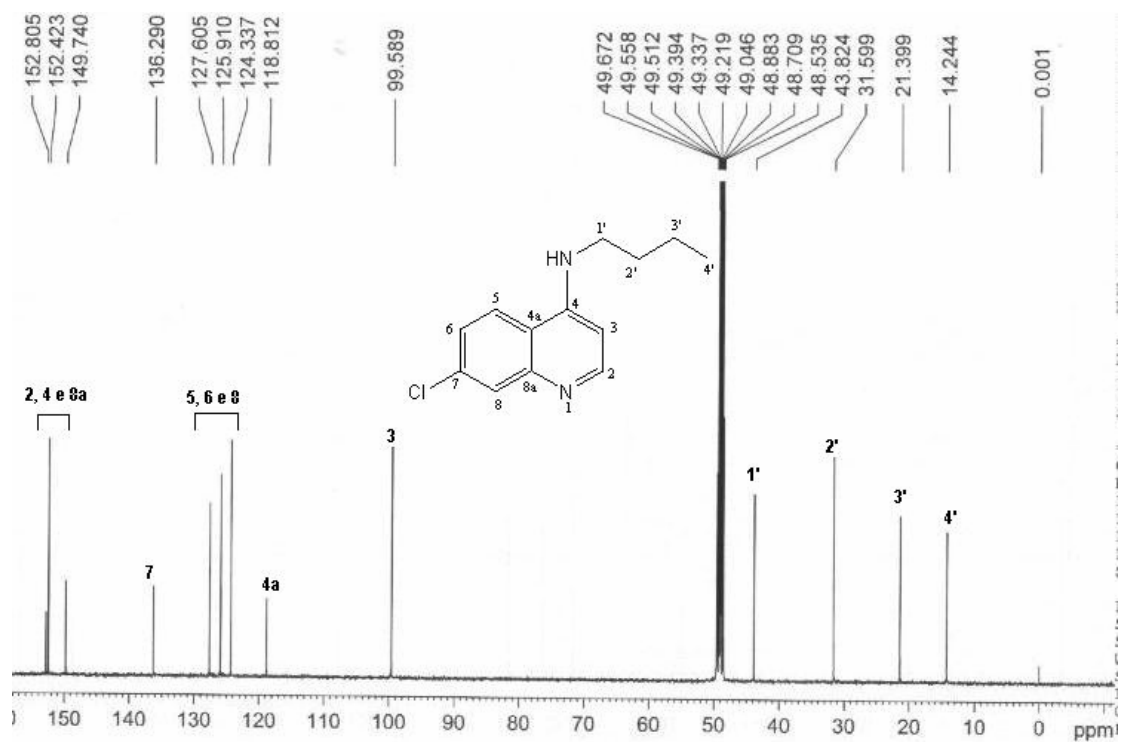
Espectro de IV da quinolina 28



Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **28**



Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **28**

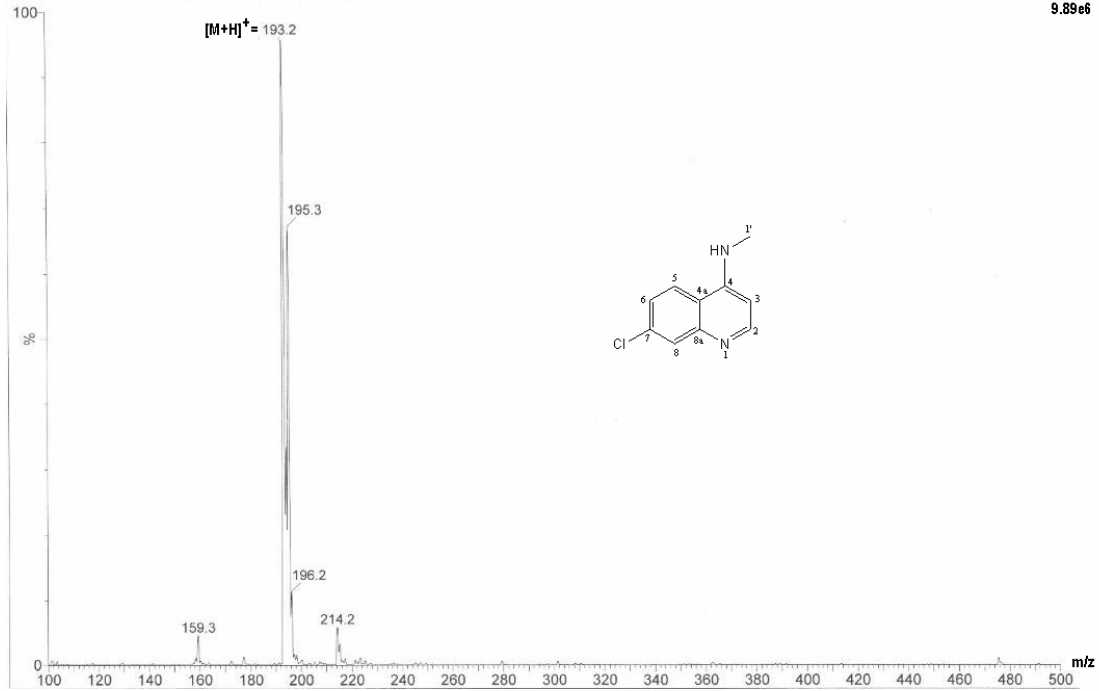


Espectro de Massas da quinolina 29

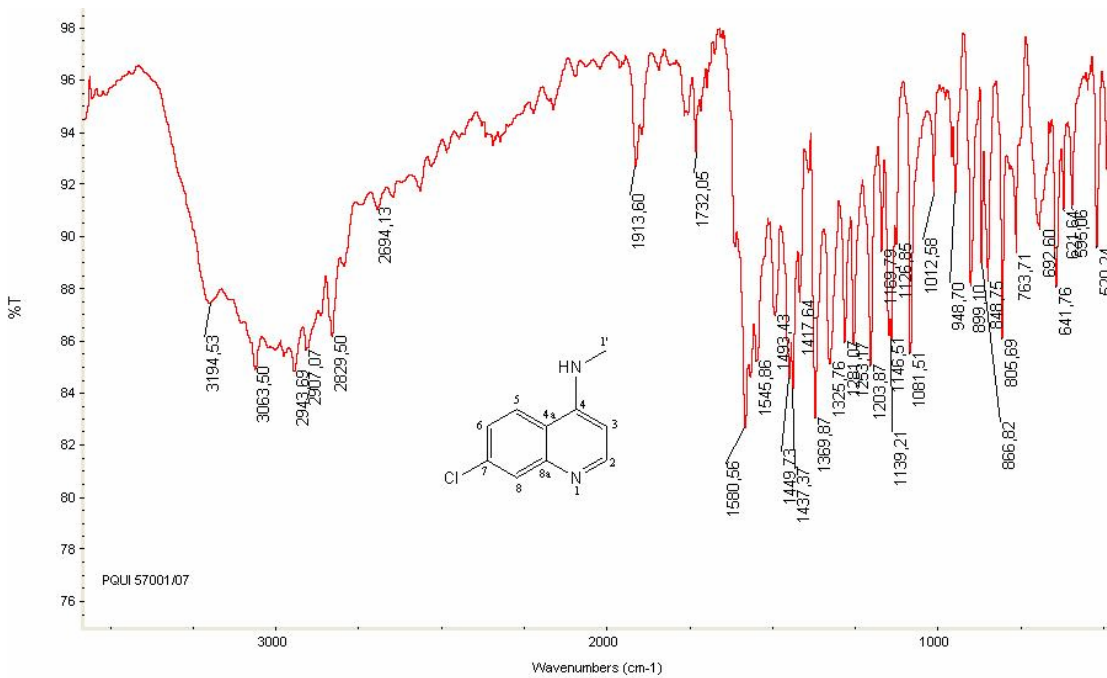
POS - 3.5/20/1/0.1/100/250

M03070500 6 (0.030) Sm (Mn, 3x0.50); Cm (3:35)

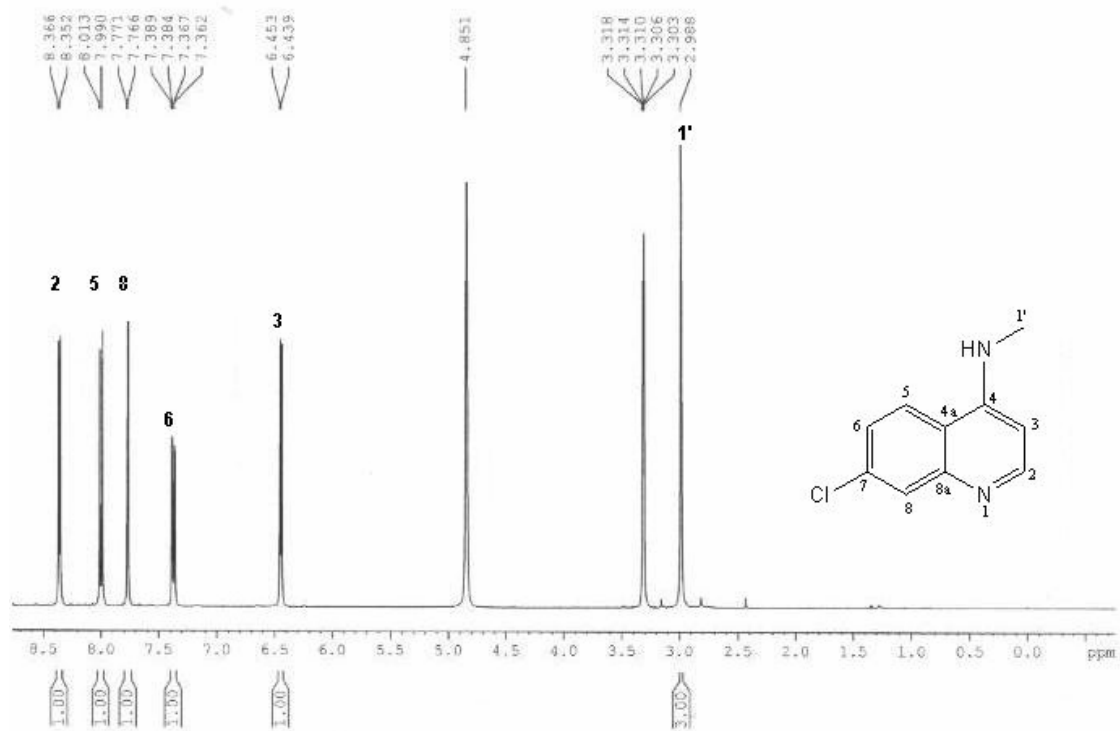
Scan ES+
9.89e6



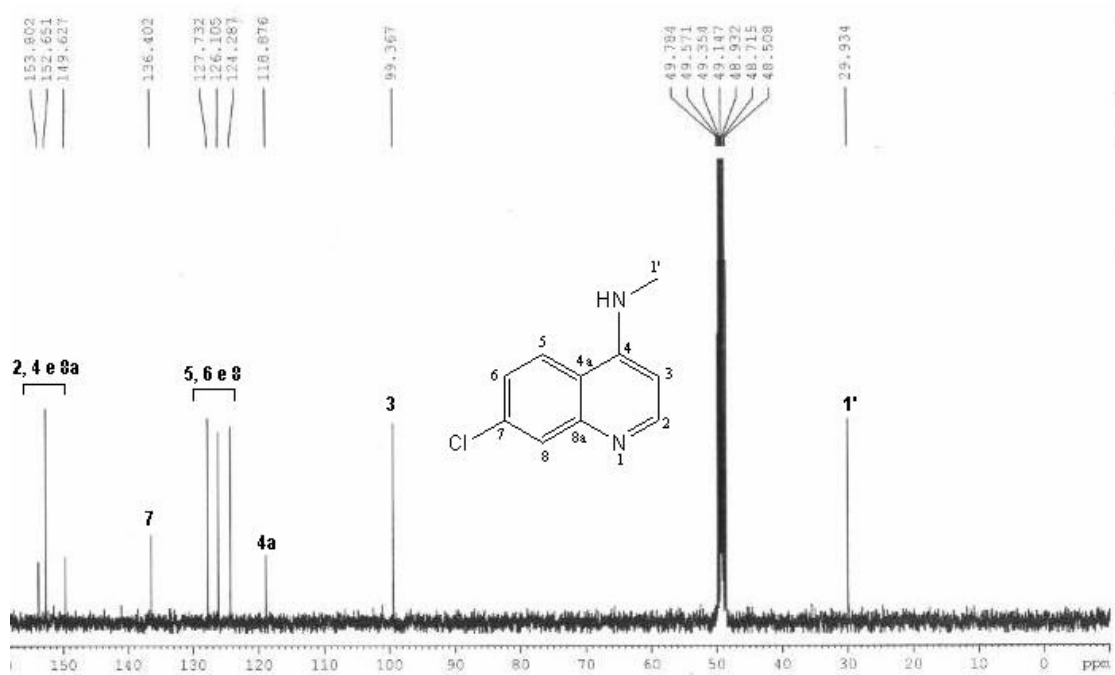
Espectro de IV da quinolina 29



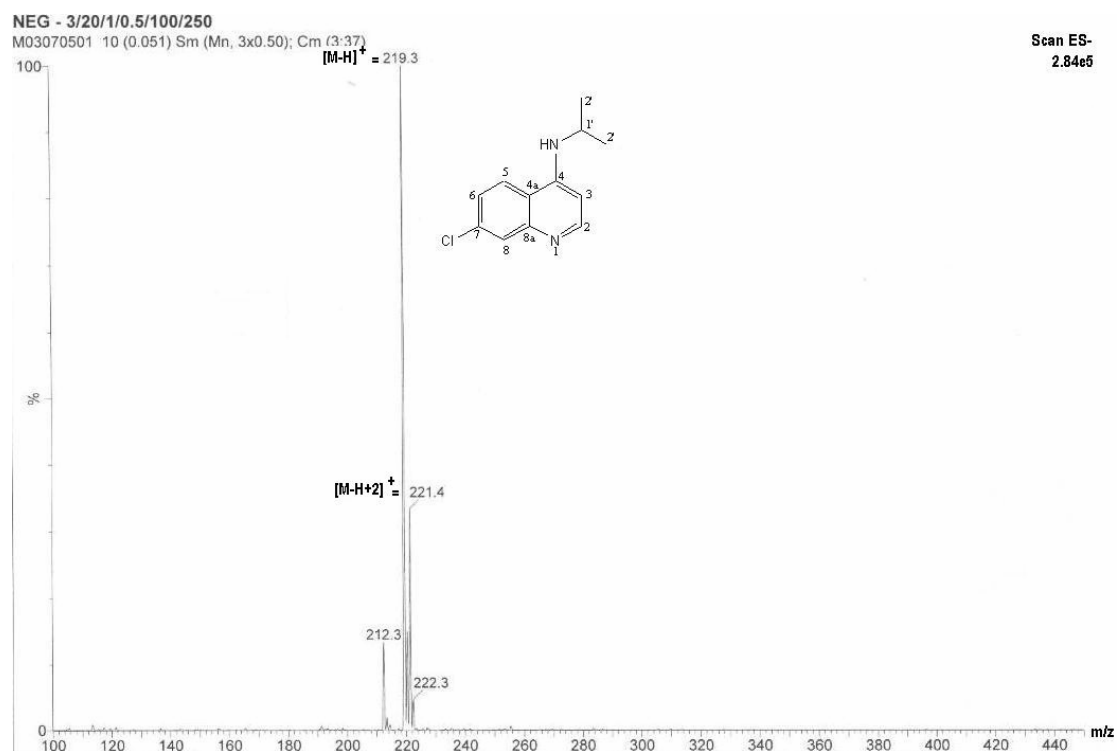
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **29**



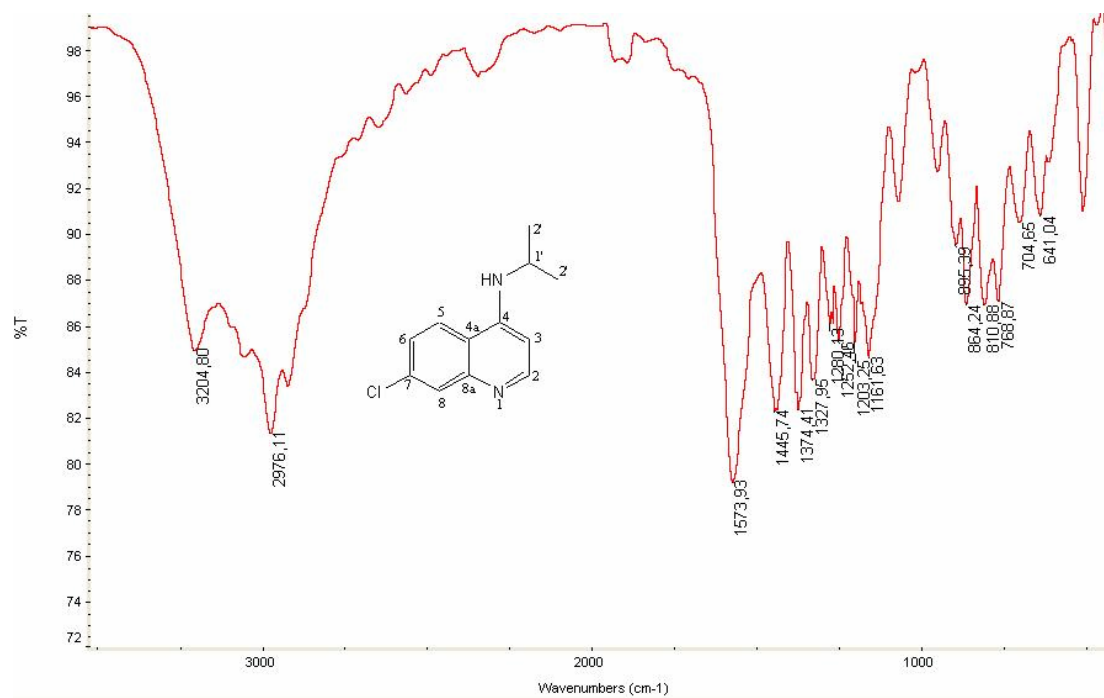
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **29**



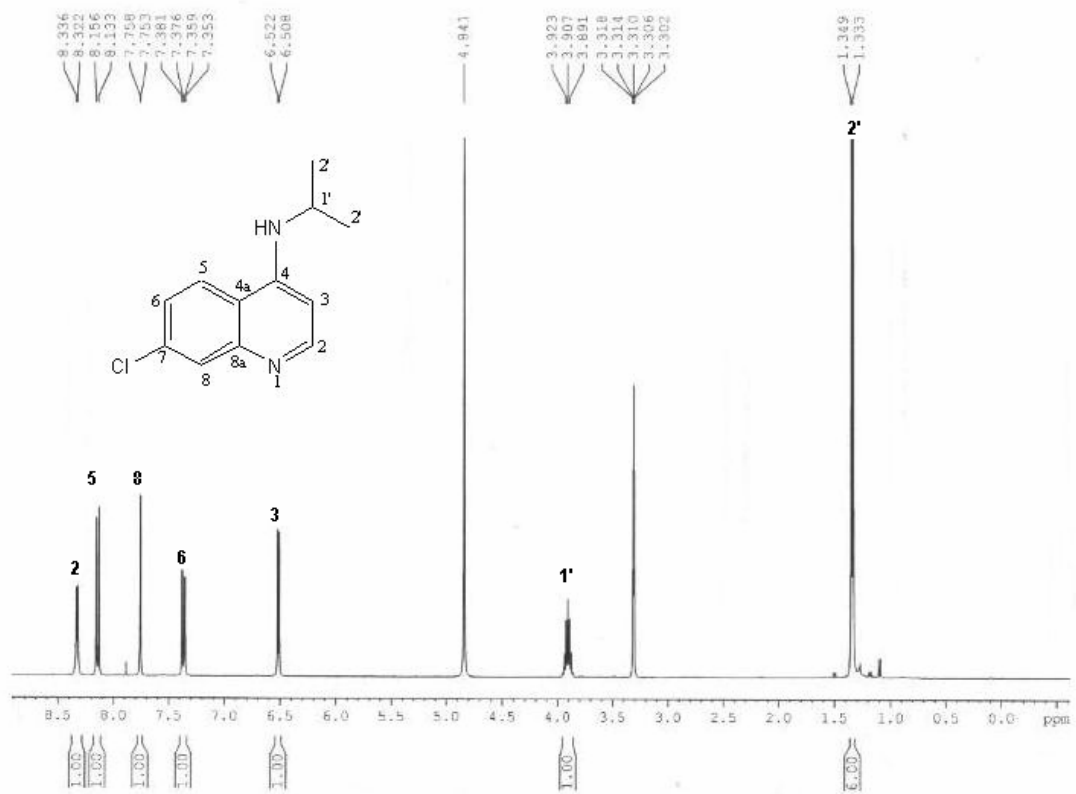
Espectro de Massas da quinolina 30



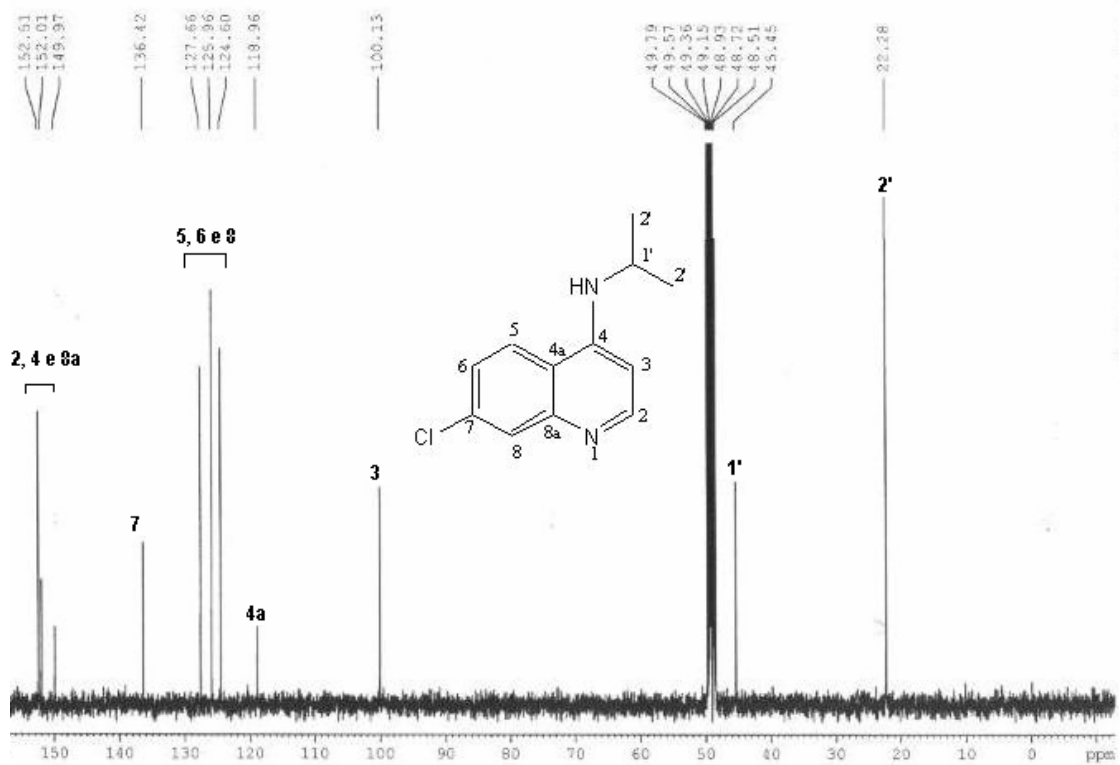
Espectro de IV da quinolina 30



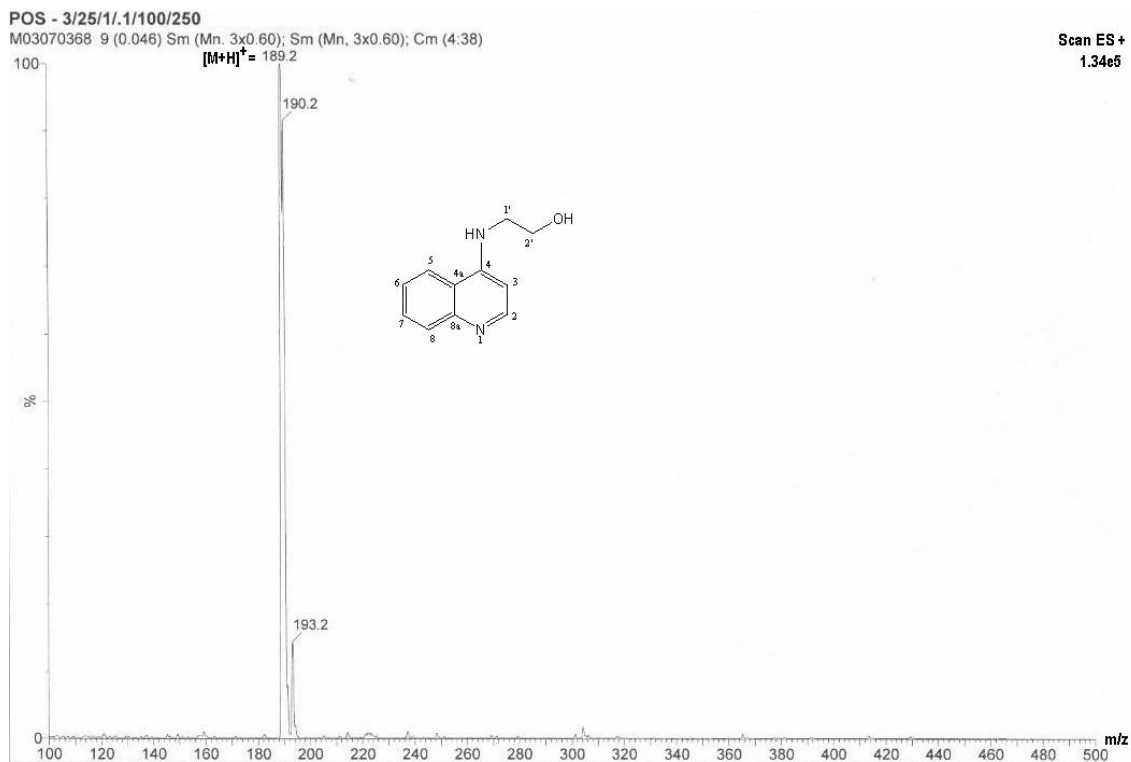
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **30**



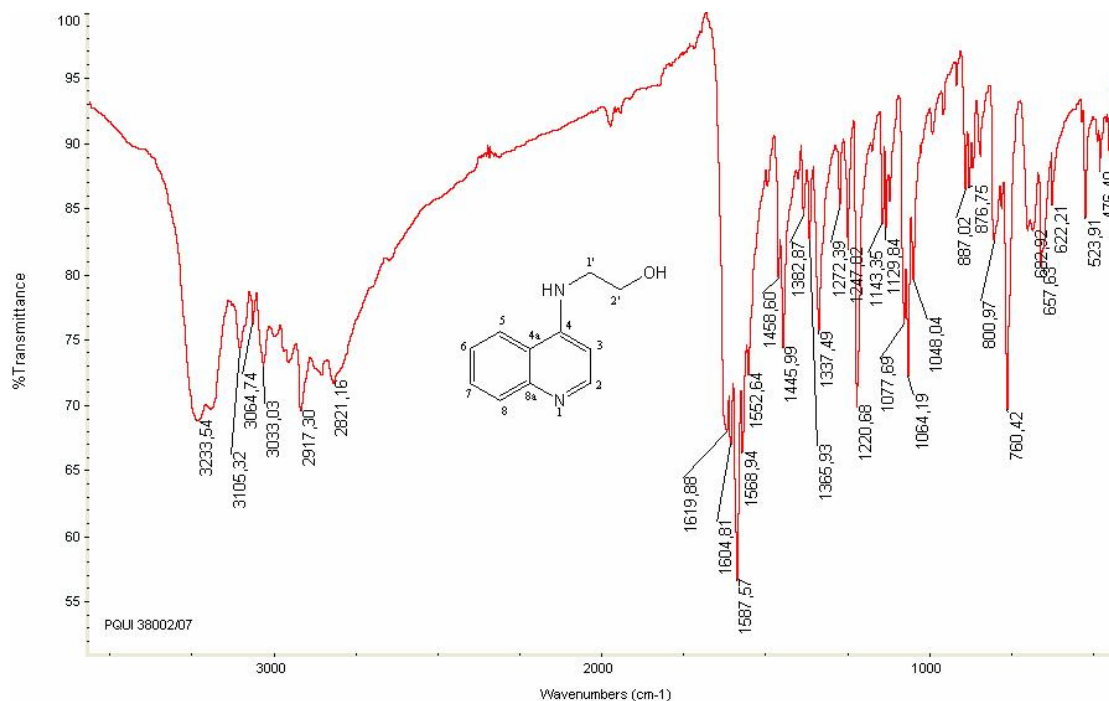
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **30**



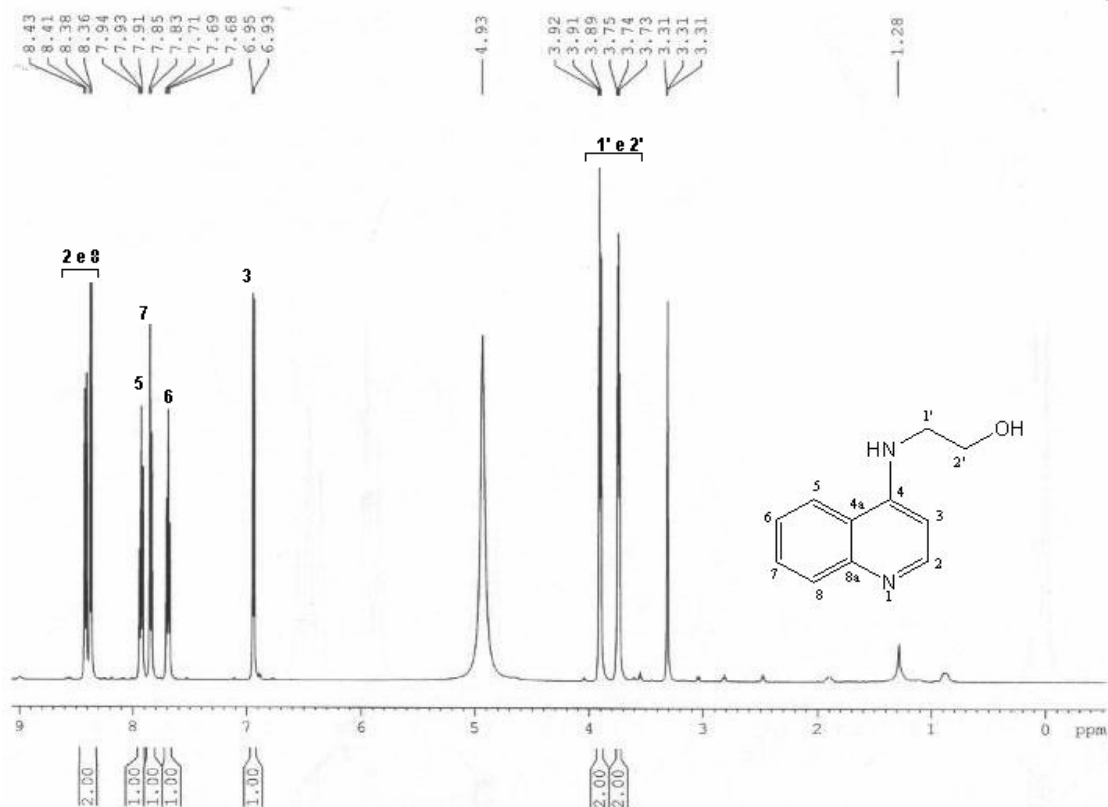
Espectro de Massas da quinolina 31



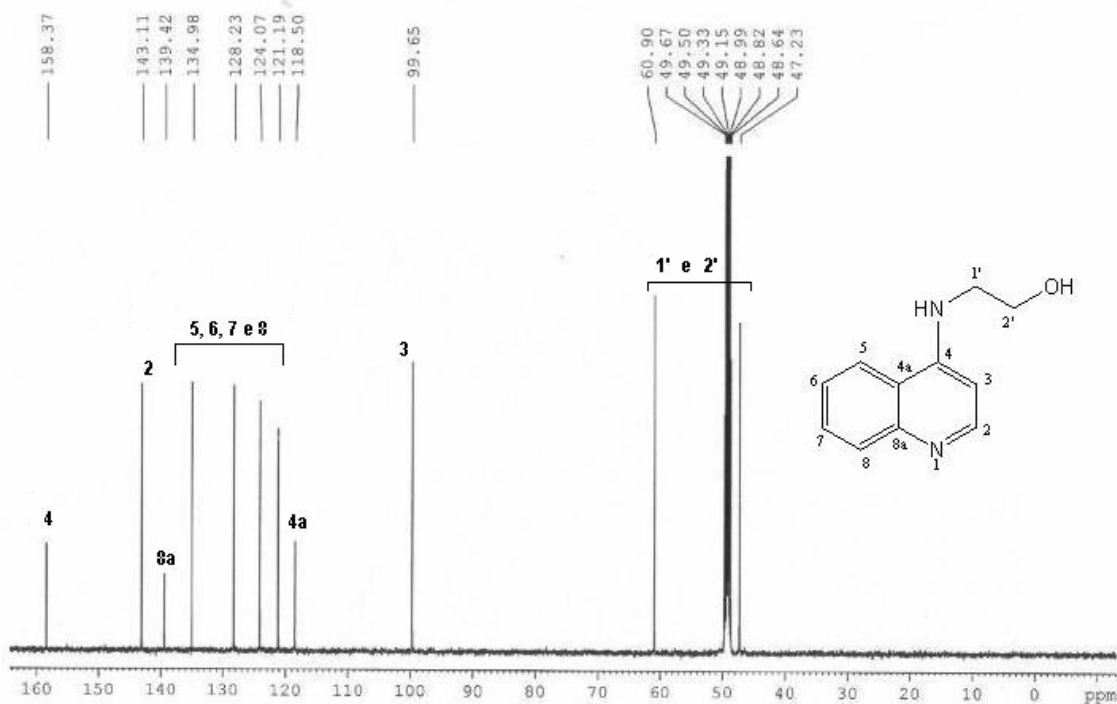
Espectro de IV da quinolina 31



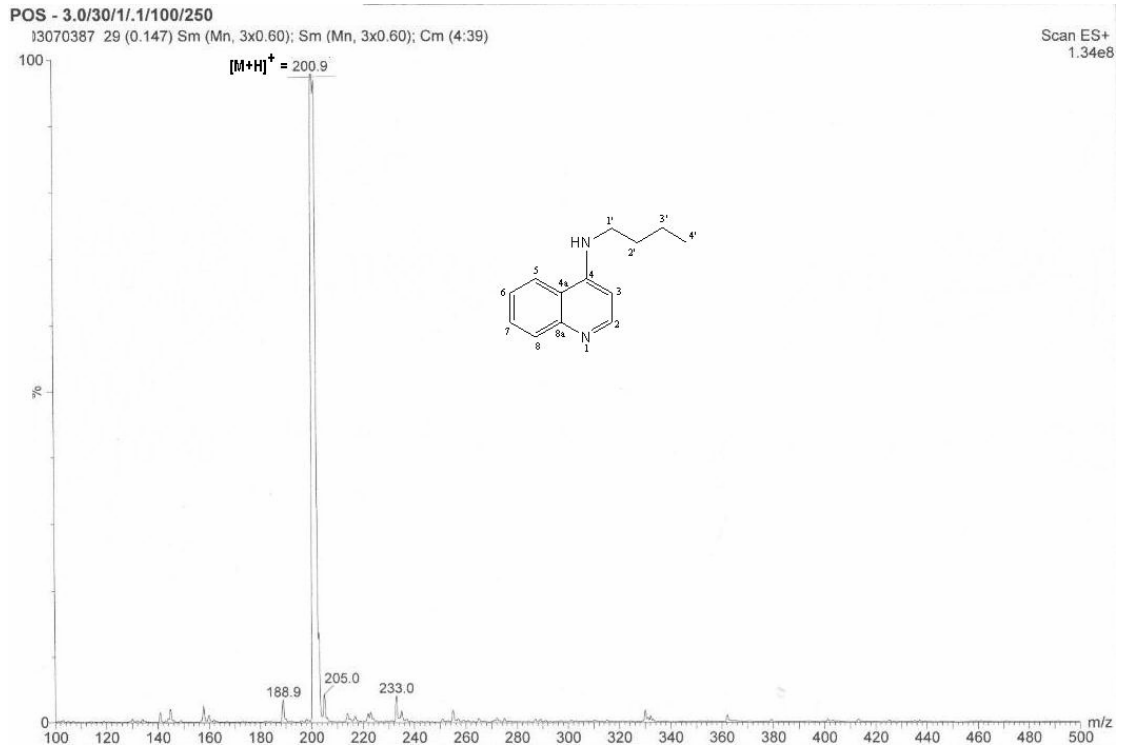
Espectro de RMN-¹H (500 MHz; MeOD) da quinolina **31**



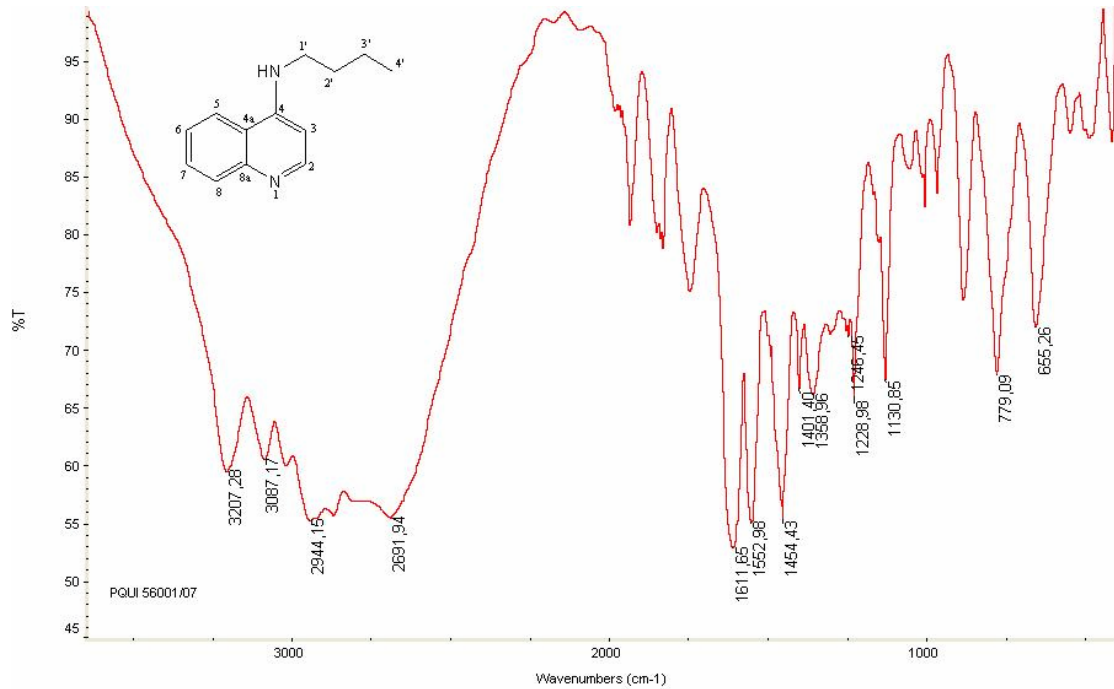
Espectro de RMN-¹³C (125 MHz; MeOD) da quinolina **31**



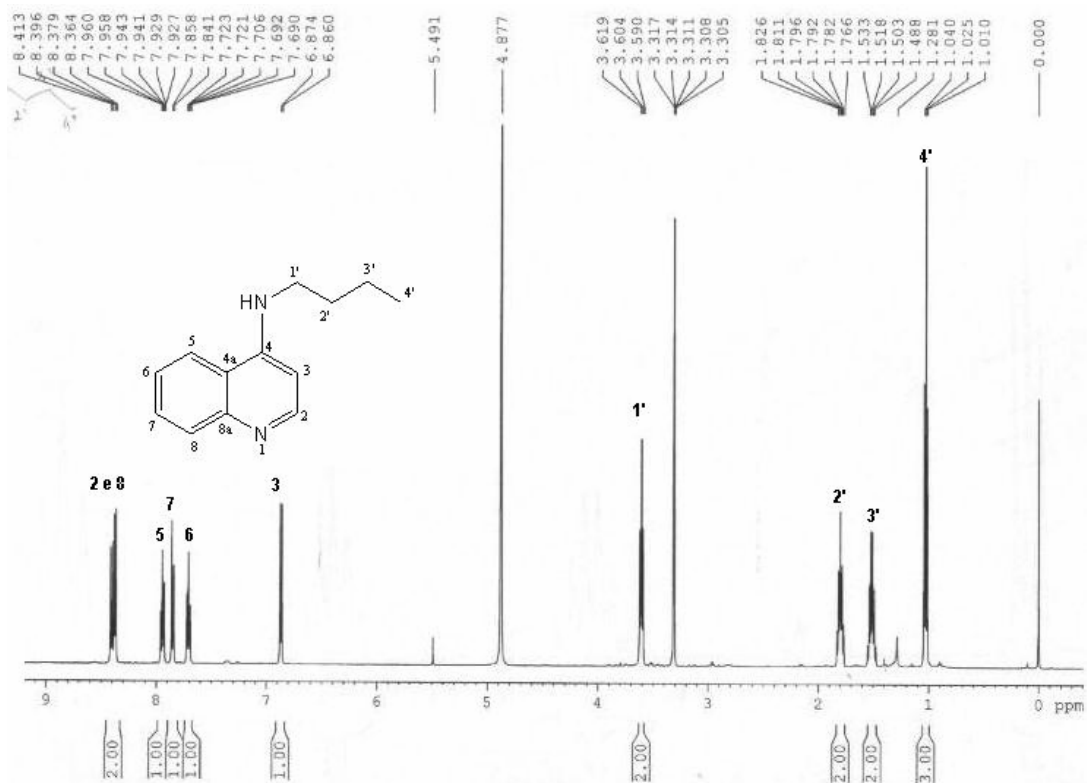
Espectro de Massas da quinolina 32



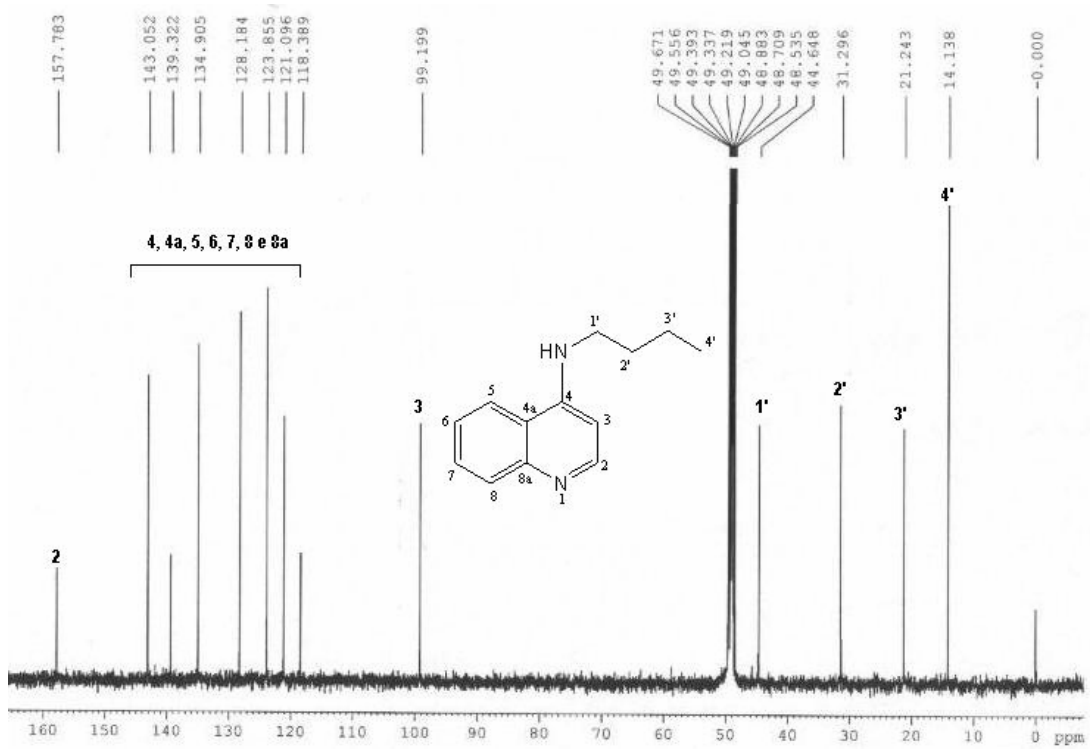
Espectro de IV da quinolina 32



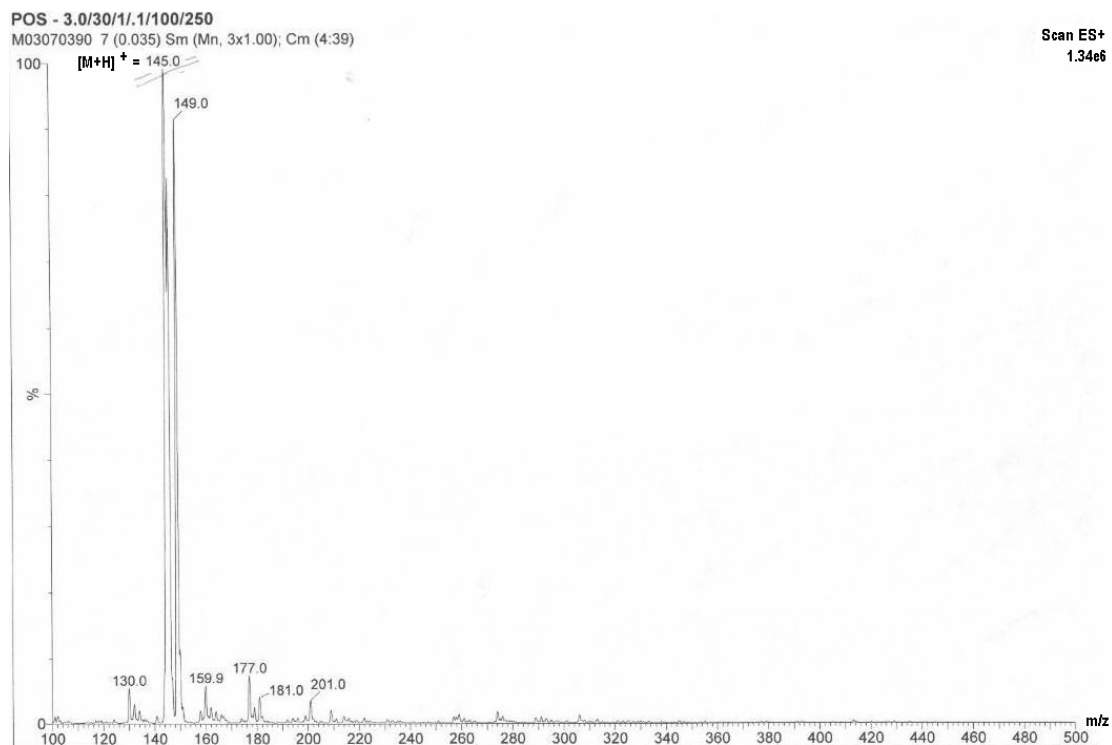
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **32**



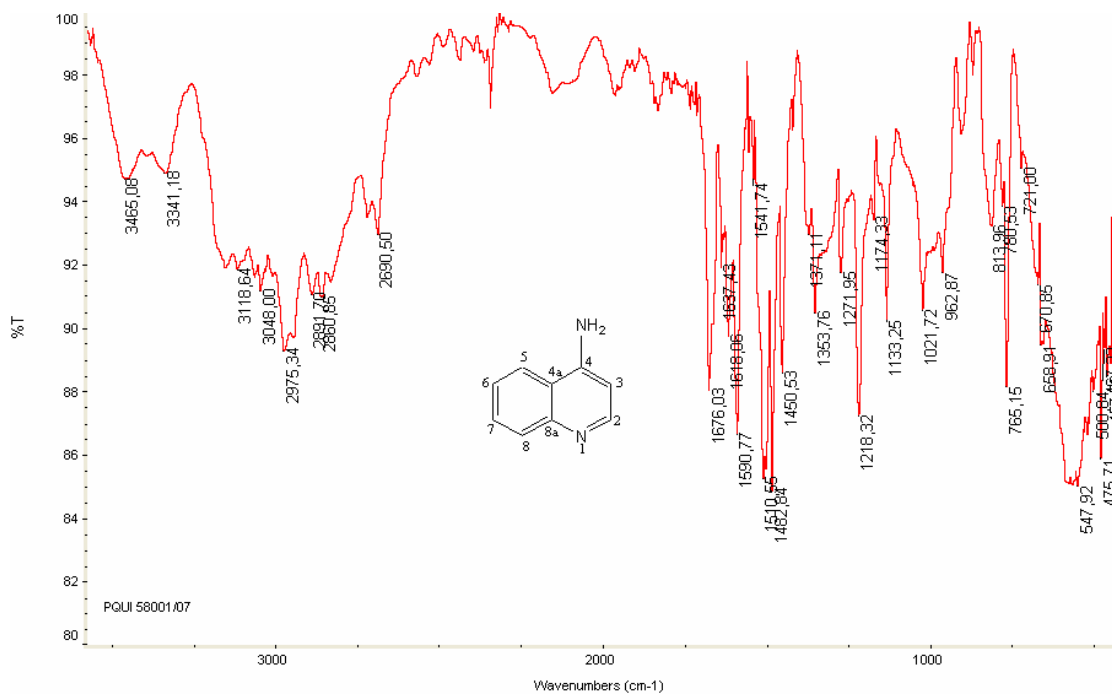
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **32**



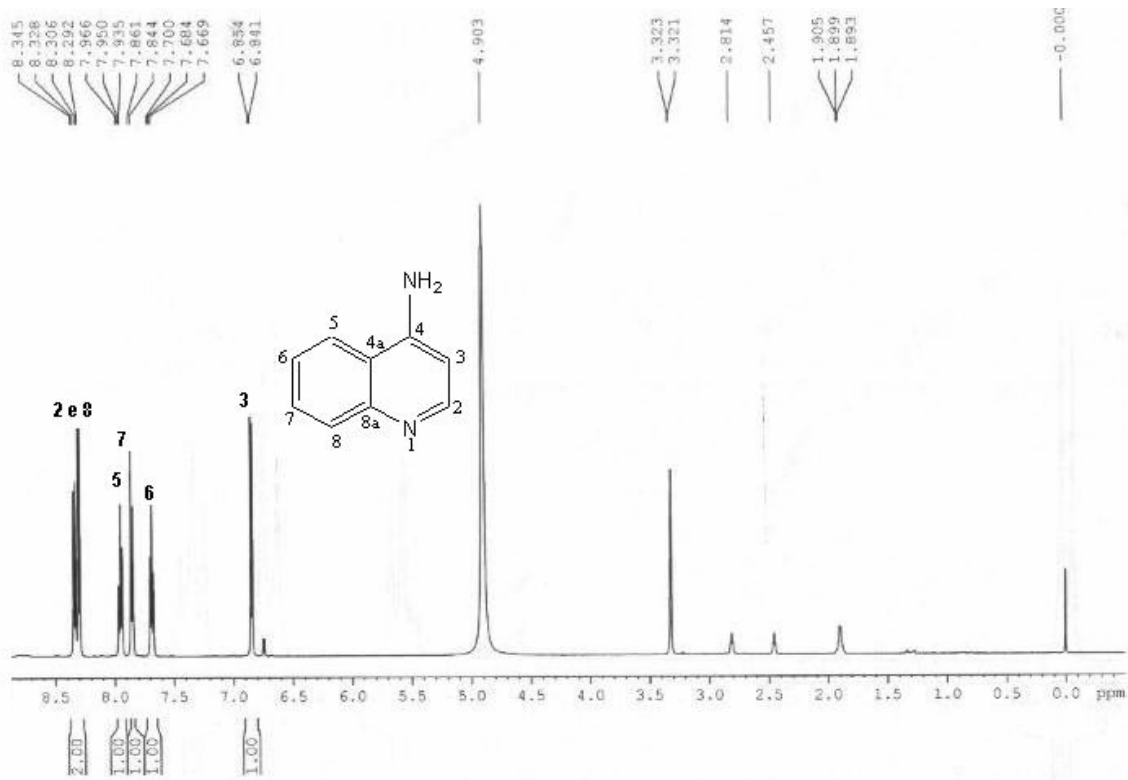
Espectro de Massas da quinolina **33**



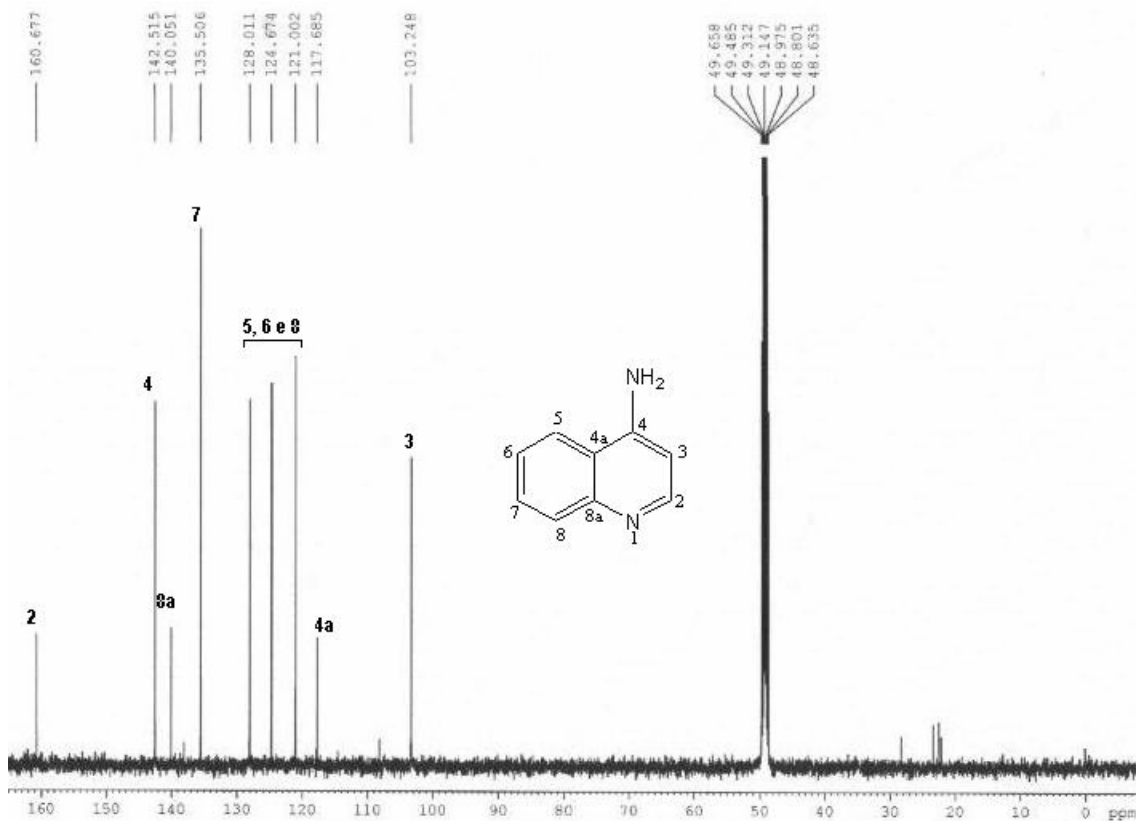
Espectro de IV da quinolina **33**



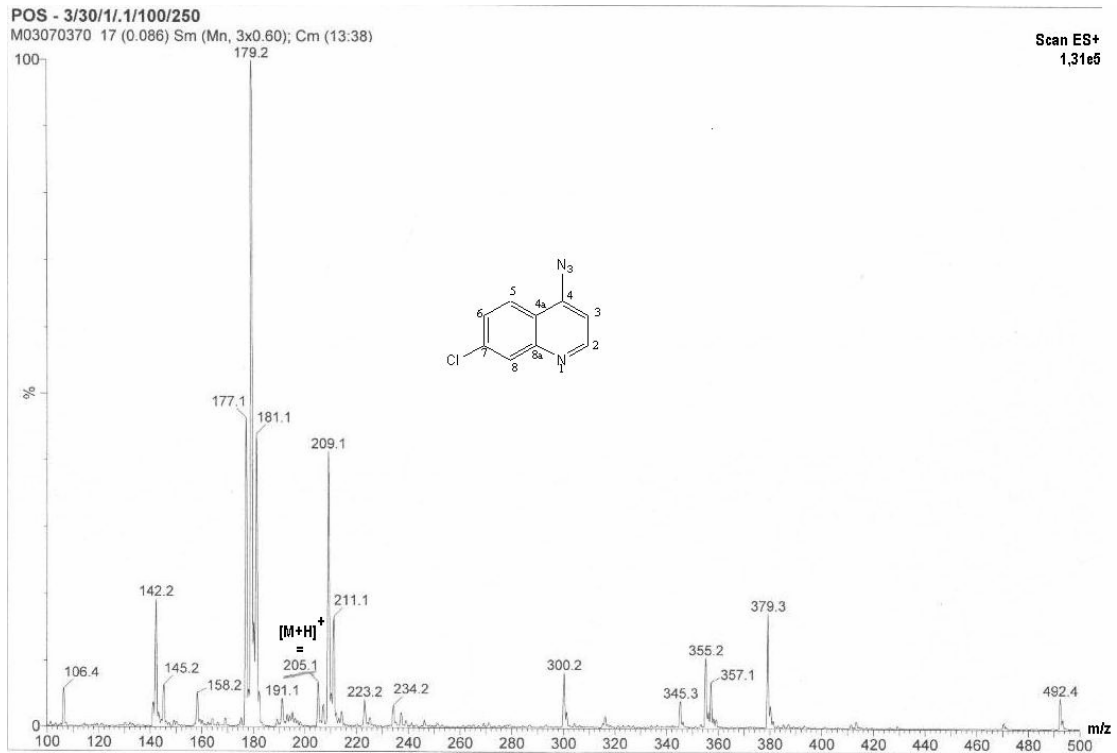
Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **33**



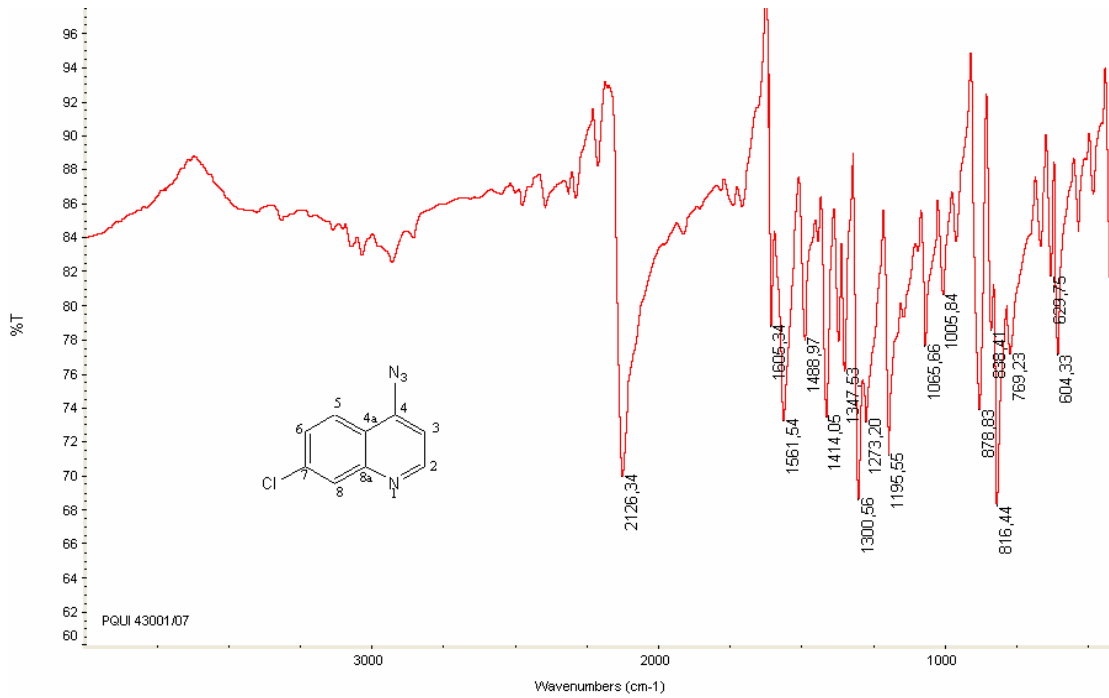
Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **33**



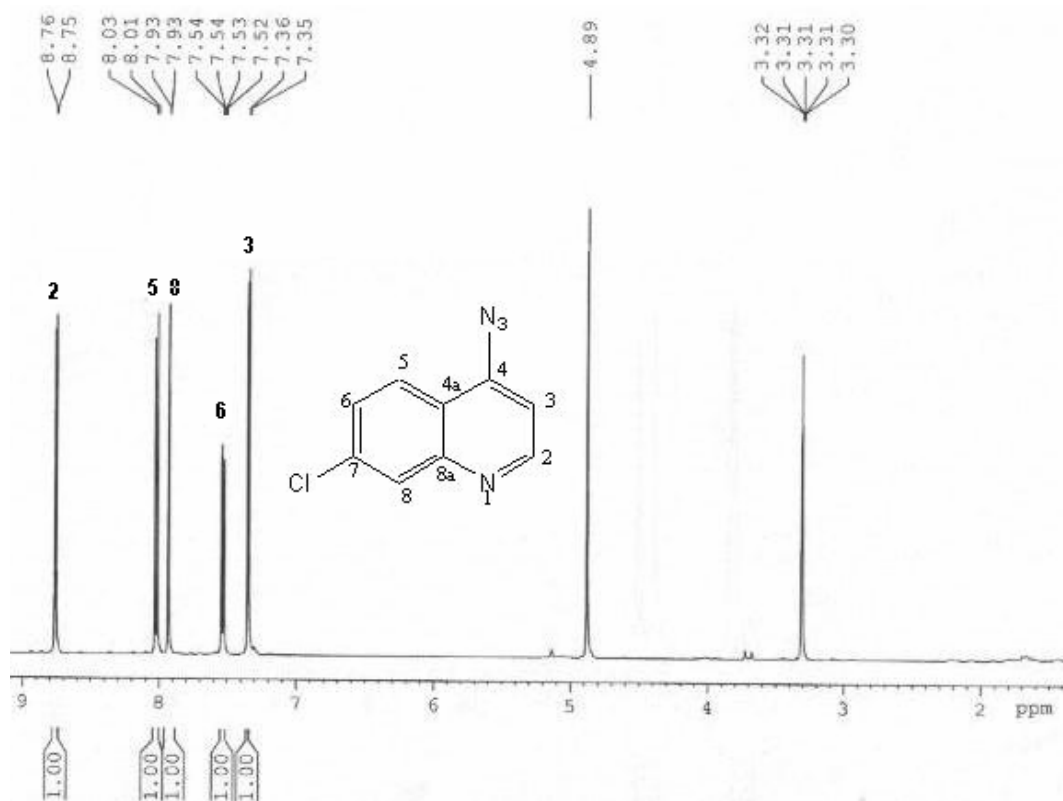
Espectro de Massas da quinolina **34**



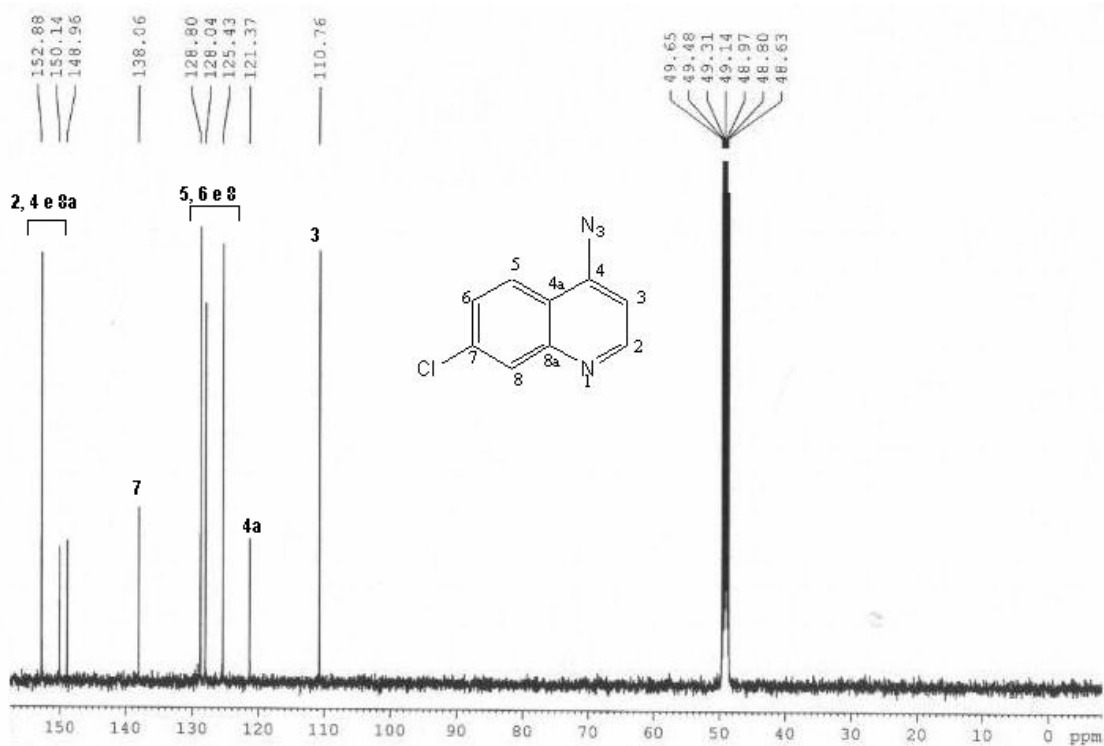
Espectro de IV da quinolina **34**



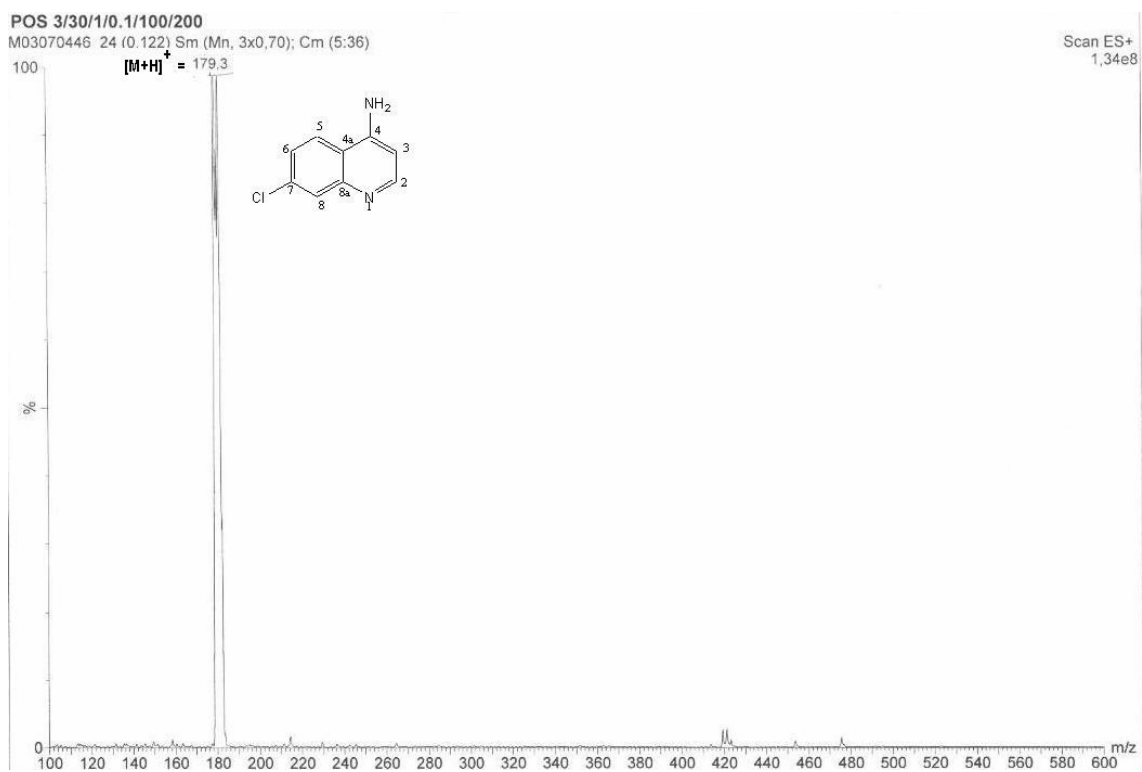
Espectro de RMN-¹H (500 MHz; MeOD) da quinolina **34**



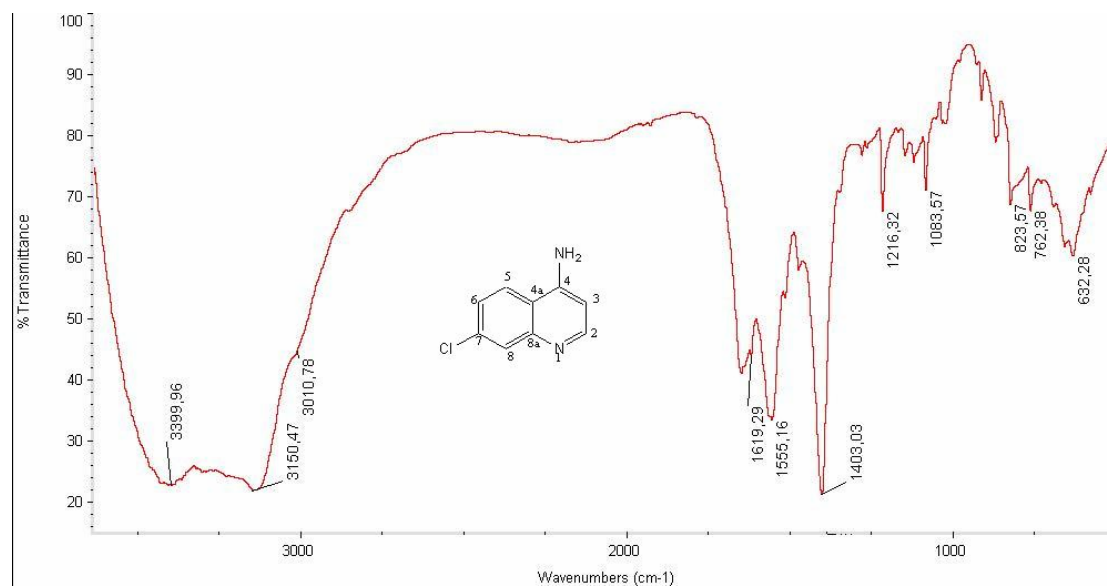
Espectro de RMN-¹³C (125 MHz; MeOD) da quinolina **34**



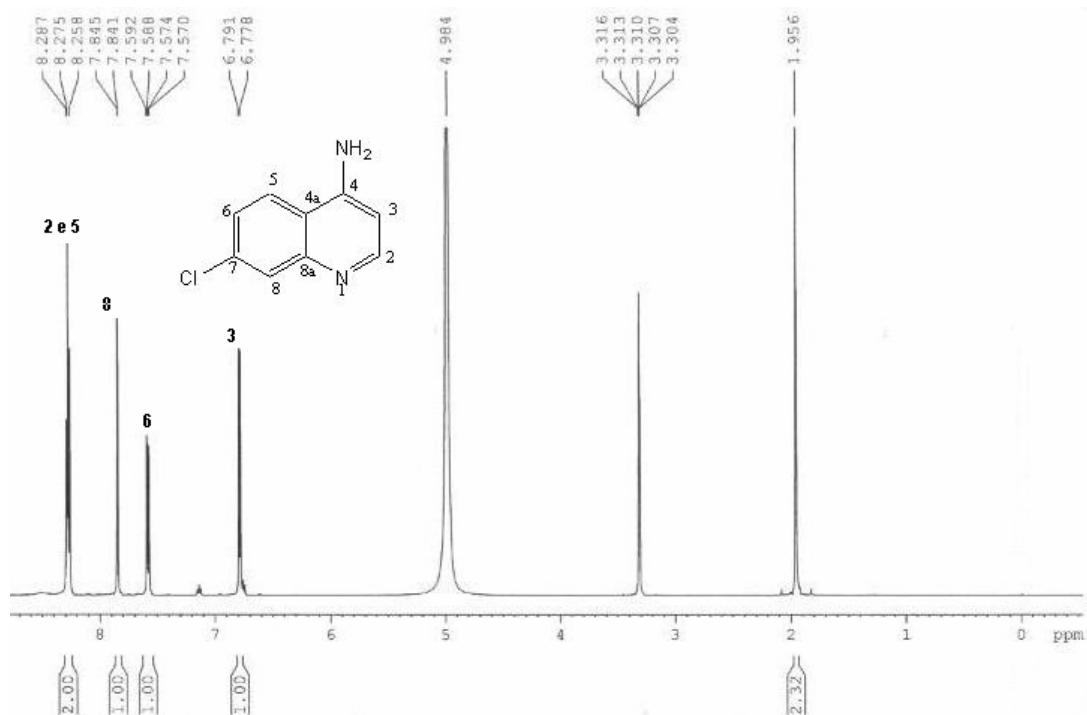
Espectro de Massas da quinolina 35



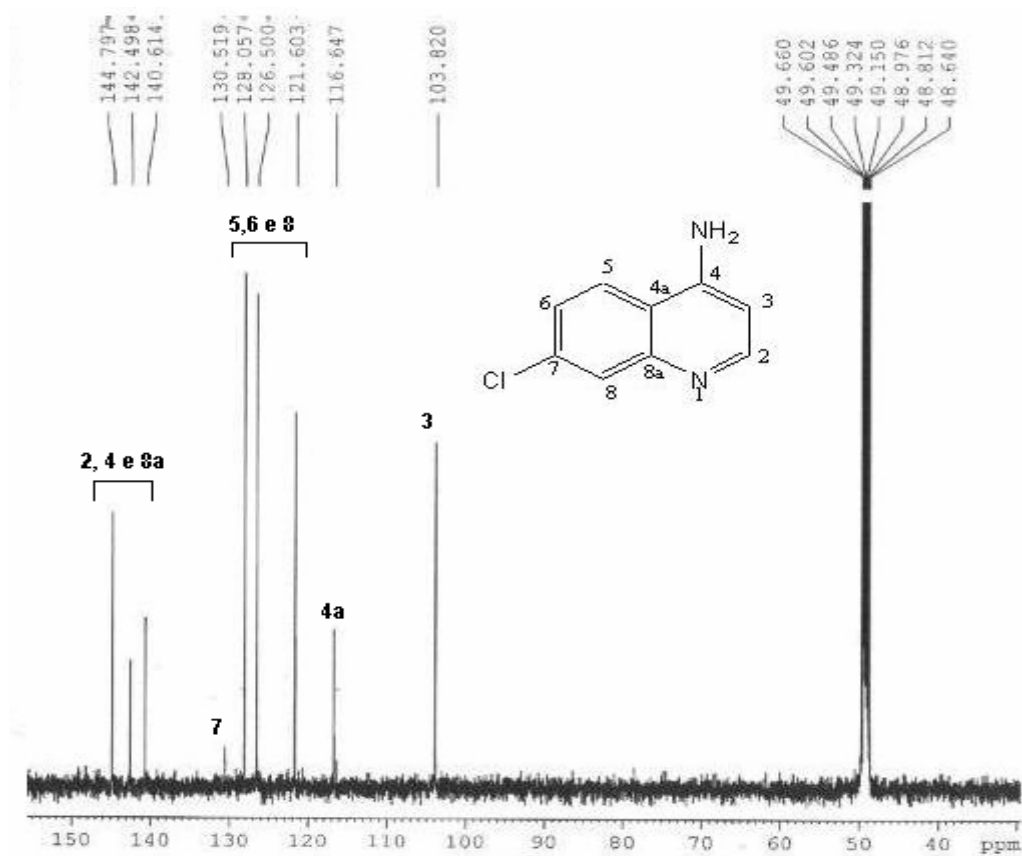
Espectro de IV da quinolina 35



Espectro de RMN-¹H (400 MHz; MeOD) da quinolina **35**



Espectro de RMN-¹³C (100 MHz; MeOD) da quinolina **35**



Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)