

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E GEOCIÊNCIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
NÚCLEO DE QUÍMICA APLICADA

**SÍNTESE DE 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS DERIVADAS DA
PRIMAQUINA, POTENCIAIS AGENTES ANTIMALÁRICOS**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Patrícia Devantier Neuenfeldt

Pelotas, RS, Brasil

2011

SÍNTESE DE 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS DERIVADAS DA PRIMAQUINA.
POTENCIAIS AGENTES ANTIMALÁRICOS

por

Patrícia Devantier Neuenfeldt

Dissertação apresentada ao Curso de Mestrado do Programa de Pós-Graduação em
Química da Universidade Federal de Pelotas (RS) como requisito parcial para obtenção
do grau de **Mestre em Química**

Orientador: Prof. Dr. Wilson Cunico

Pelotas, RS, Brasil

2011

Universidade Federal de Pelotas
Instituto de Química e Geociências
Programa de Pós-Graduação em Química

A Comissão Examinadora, abaixo assinada, aprova a
Dissertação de Mestrado

**SÍNTESE DE 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS DERIVADAS DA PRIMAQUINA.
POTENCIAIS AGENTES ANTIMALÁRICOS**

elaborada por
Patrícia Devantier Neuenfeldt

Como requisito parcial para a obtenção do grau de
Mestre em Química

COMISSÃO EXAMINADORA:

Prof. Dr. Wilson João Cunico Filho
(Presidente/ Orientador –UFPel)

Dr. Marcus Vinícius Nora de Souza (Farmanguinhos/Fiocruz)

Prof. Dr. Geonir Machado Siqueira (UFPel)

Pelotas, fevereiro de 2011.

RESUMO**SÍNTESE DE 1,3-TIAZOLIDIN-4-ONAS DERIVADAS DA PRIMAQUINA.
POTENCIAIS AGENTES ANTIMALÁRICOS**

Autora: Patrícia Devantier Neuenfeldt

Orientador: Prof. Dr. Wilson Cunico

Este trabalho relata a síntese e isolamento de uma série de 1,3-tiazolidin-4-onas derivadas do antimalarial primaquina. A reação ocorre através de uma reação de ciclocondensação da primaquina com benzaldeídos substituídos (e a ciclohexanona) e o ácido mercaptoacético.

A reação ocorreu em presença de DIPEA e refluxo de tolueno de 2-5 horas, utilizando Dean-Stark para a remoção de água. A purificação dos compostos foi feita por coluna cromatográfica. Nestas condições, foram obtidos óleos densos com rendimentos de 37-89% depois da purificação. Os heterociclos sintetizados são potenciais agentes antimaláricos.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO EM QUÍMICA
PELOTAS, FEVEREIRO DE 2011.

ABSTRACT**SYNTHESIS OF 1,3-THYAZOLIDIN-4-ONES FROM PRIMAQUINE.
POTENTIAL ANTIMALARIAL AGENTS****Author:** Patrícia Devantier Neuenfeldt**Academic Advisor:** Prof. Dr. Wilson Cunico

This work describes the one-pot synthesis of 1,3-thiazolidin-4-ones from antimarial drug primaquine, arenealdehydes and mercaptoacetic acid. We also used the cyclohexanone as carbonyl precursor to synthesis of spirothiazolidinones. All compounds were purified by column chromatography using a mixture of hexane:ethyl acetate (7:3), identified and characterized by ^1H and ^{13}C NMR.

In conclusion, seventeen novel thiazolidinones derivatives of primaquine were obtained in moderate to good yields (37-89%) after purification. These heterocycles are potential antimarial agents and their antimarial study is ongoing.

FEDERAL UNIVERSITY OF PELOTAS
POST-GRADUATE PROGRAM IN CHEMISTRY
MASTER DISSERTATION IN CHEMISTRY
PELOTAS, FEBRUARY, 2011.

*A minha família em retribuição
ao incentivo incondicional.*

*Ao Prof. Dr. Wilson Cunico
pela valiosa orientação, amizade e confiança
no decorrer deste trabalho.*

AGRADECIMENTOS

- Ao meu namorado Joscelito pelo companheirismo, apoio, amizade e paciência no decorrer desse trabalho;
- A minha amiga, colega de laboratório, Daniela, pela amizade, cumplicidade, conversas, risadas e tardes de chimarrão;
- Ao colega Auri pela amizade e caronas para o centro;
- A aluna de iniciação científica Bruna Bento, pela colaboração no trabalho experimental;
- Aos demais alunos de iniciação científica do lab. 410 Adriana, Maiéli, Juliano, Thayli, Venise e Marisani;
- Ao Prof. Dr. Geonir Siqueira pela oportunidade de entrar no grupo e confiança durante esses anos de trabalho envolvendo a iniciação científica e o mestrado;
- Aos demais professores do NuQuiA, Prof. Dr. Claudio Pereira e Prof. Dr. Rogério Freitag que contribuíram direta ou indiretamente na realização deste trabalho;
- Aos professores da banca examinadora Dr. Marcus Vinicius Nora de Souza e Dr. Geonir Machado Siqueira;
- Aos funcionários do DQO, Hélio, Marco, José, Isabel, Daiane e Elba pela ajuda sempre prestada;
- Aos colegas do lab. vizinho, Dalila, Cristiane, Marina, Bruna Pacheco, Pauline e Alexander.
- A Farmanguinhos e UFRJ pelos espectros de Ressonância Magnética Nuclear e LC/MS;
- Aos amigos cariocas que fiz durante o estágio em Farmanguinhos, principalmente, Marcele Moreth pela estadia e amizade;
- E, acima de tudo, a Deus por ter me dado saúde.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS.....	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	5
2.1. Malária.....	5
2.1.1. Quimioterapia da Malária.....	6
2.1.2. Tratamento da Malária.....	9
2.2. Derivados Aminoquinolínicos.....	10
2.2.1. Primaquina.....	11
2.2.2. Primaquina como precursora para novos antimaláricos.....	12
2.2.2.1. Modificações no anel quinolinico.....	12
2.2.2.2. Modificações na amina terminal.....	16
2.2.2.2.1. Novas moléculas.....	17
2.2.2.2.2. Pró-fármacos.....	18
2.2.2.2.3. Double-drugs.....	21
2.3. Tiazolidinonas.....	22
2.3.1. Síntese de Tiazolidinonas.....	22
2.3.2. Tiazolidinonas como potenciais agentes antimaláricos.....	28
3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS.....	30
3.1. Apresentação dos compostos.....	30
3.1.1. Numeração e nomenclatura dos compostos.....	30
3.2. Síntese das moléculas propostas.....	31
3.2.1. Obtenção da Primaquina base livre.....	31
3.2.2. Síntese das iminas intermediárias 4a-q	31
3.2.3. Síntese das tiazolidinonas 5a-q	32
3.2.3.1. Síntese das tiazolidinonas 5a-q em duas etapas.....	32
3.2.3.2. Síntese das tiazolidionas 5a-q em uma única etapa.....	32
3.3. Identificação dos compostos obtidos.....	37
3.3.1. Espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos 5a-q	37
3.3.2. Espectroscopia de LC/MS dos compostos 5a-q	47
3.4. Mecanismo proposto para a síntese das tiazolidinonas.....	47
4. CONCLUSÕES.....	49
5. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO.....	50
6. MATERIAIS E MÉTODOS.....	51

6.1 Reagentes e solventes utilizados.....	51
6.1.1. Reagentes e solventes não purificados.....	51
6.2. Equipamentos utilizados.....	51
6.2.1. Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear.....	51
6.2.2. Espectrômetro de LC/MS.....	52
6.3 Métodos experimentais.....	52
6.3.1 Procedimento geral de síntese das fenil-3-(4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil)tiazolidin-4-ona 5a-q.....	53
6.3.2 Procedimento geral de síntese da espirotiazolidinona 7.....	64
6.3.3 Procedimento geral de síntese do 2-(4-nitrofenil)-1,3-oxatiolan-5-ona 8j.....	65
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	66
ANEXO I Espectros de RMN ^1H e ^{13}C	69
ANEXO II Espectros de LC/MS.....	108

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos sintetizados.....	30
Tabela 2. Dados físicos e espectroscópicos do composto 8j	33
Tabela 3. Condições reacionais testadas para a obtenção do composto 5g	35
Tabela 4. Rendimentos dos compostos sintetizados.....	36
Tabela 5. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C das tiazolidinonas 5a-q .	42
Tabela 6. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C da tiazolidinona 7	46
Tabela 7. Dados de LC/MS das tiazolidinonas 5a-q	47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estruturas da Quinina, Cloroquina e Primaquina.....	1
Figura 2. Distribuição da Malária no mundo em 2008.....	2
Figura 3. Estrutura geral de 1,3-Tiazolidin-4-onas.....	3
Figura 4. Ciclo de vida do parasita.....	6
Figura 5. Estrutura da Quinina.....	6
Figura 6. Estruturas de moléculas antimalariais.....	7
Figura 7. Estruturas de novas moléculas antimalariais.....	8
Figura 8. Artemisina e seus derivados semi-sintéticos.....	8
Figura 9. Estrutura dos compostos aminoquinolinicos.....	10
Figura 10. Retrossíntese dos derivados aminoquinolínicos.....	11
Figura 11. Numeração do anel quinolínico da primaquina.....	12
Figura 12. Estrutura do NPC1161C.....	15
Figura 13. Relação estrutura-atividade de derivados da Primaquina.....	16
Figura 14. Metabolismo da Primaquina.....	16
Figura 15. Ação dos pró-fármacos no organismo.....	19
Figura 16. Estrutura das 1,3-Tiazolidin-4-onas.....	22
Figura 17. Sistema Dean-Stark adotado na reação.....	35
Figura 18. Relação enantiômero/diastereoisômero das tiazolidinonas derivadas da primaquina.....	37
Figura 19. Espectro de RMN ¹ H do composto 5c	38
Figura 20. Ampliação do espectro de RMN COSY do composto 5c	39
Figura 21. Ampliação do espectro de RMN HMBC do composto 5c	40
Figura 22. Ampliação do espectro de RMN HMQC do composto 5c	41
Figura 23. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5c	41
Figura 24. Espectro de RMN ¹ H do composto 5a em CDCl ₃	70
Figura 25. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5a em CDCl ₃	71
Figura 26. Espectro de RMN ¹ H do composto 5b	72
Figura 27. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5b	73
Figura 28. Espectro de RMN ¹ H do composto 5c	74
Figura 29. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5c	75
Figura 30. Espectro de RMN COSY do composto 5c	76

Figura 31. Espectro de RMN <i>HMQC</i> do composto 5c	77
Figura 32. Espectro de RMN <i>HMBC</i> do composto 5c	78
Figura 33. Espectro de RMN ¹ H do composto 5d	79
Figura 34. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5d em CDCl ₃	80
Figura 35. Espectro de RMN ¹ H do composto 5e	81
Figura 36. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5e em CDCl ₃	82
Figura 37 Espectro de RMN ¹ H do composto 5f	83
Figura 38. Espectro de RMN ¹ H do composto 5g	84
Figura 39. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5g em CDCl ₃	85
Figura 40. Espectro de RMN ¹ H do composto 5h	86
Figura 41. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5h em CDCl ₃	87
Figura 42. Espectro de RMN ¹ H do composto 5i	88
Figura 43. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5i em CDCl ₃	89
Figura 44. Espectro de RMN ¹ H do composto 5j	90
Figura 45. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5j	91
Figura 46. Espectro de RMN ¹ H do composto 5k	92
Figura 47. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5k em CDCl ₃	93
Figura 48. Espectro de RMN ¹ H do composto 5l	94
Figura 49. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5l	95
Figura 50. Espectro de RMN ¹ H do composto 5m	96
Figura 51. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5m	97
Figura 52. Espectro de RMN ¹ H do composto 5o	98
Figura 53. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5o em CDCl ₃	99
Figura 54. Espectro de RMN ¹ H do composto 5p	100
Figura 55. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5p em CDCl ₃	101
Figura 56. Espectro de RMN ¹ H do composto 5q	102
Figura 57. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 5q	103
Figura 58. Espectro de RMN ¹ H do composto 7 em DMSO d ₆	104
Figura 59. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 7 em DMSO d ₆	105
Figura 60. Espectro de RMN ¹ H do composto 8j	106
Figura 61. Espectro de RMN ¹³ C desacoplado do composto 8j	107
Figura 62. Espectro de LC/MS do composto 5b	109
Figura 63. Espectro de LC/MS do composto 5c	110

Figura 64. Espectro de LC/MS do composto 5d	111
Figura 65. Espectro de LC/MS do composto 5e	112
Figura 66. Espectro de LC/MS do composto 5f	113
Figura 67. Espectro de LC/MS do composto 5g	114
Figura 68. Espectro de LC/MS do composto 5h	115
Figura 69. Espectro de LC/MS do composto 5i	116
Figura 70. Espectro de LC/MS do composto 5j	117
Figura 71. Espectro de LC/MS do composto 5k	118
Figura 72. Espectro de LC/MS do composto 5l	119
Figura 73. Espectro de LC/MS do composto 5m	120
Figura 74. Espectro de LC/MS do composto 5o	121
Figura 75. Espectro de LC/MS do composto 5p	122
Figura 76. Espectro de LC/MS do composto 5q	123

LISTA DE ABREVIATURAS

WHO	do inglês <i>World Health Organization</i>
FDA	do inglês <i>Food and Drug Administration</i>
ASMQ	artesunato de mefloquina
HMPA	hexametilfosforamida
DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
DCM	diclorometano
DMAP	4-dimetilaminopiridina
TFA	ácido trifluoracético
DMF	dimetilformamida
HBTU	2-(benzotriazo-1 <i>H</i> -1-il)-1,1,3,3-tetrametilurâniohexafluorfosfato
THF	tetrahidrofurano
TMSCl	cloreto de tetrametilsilano
MeCN	acetonitrila
TEA	trietilamina
DIPEA	diisopropiletilamina
CCF	cromatografia de camada fina
DMSO	dimetilsulfóxido
CDCl ₃	clorofórmio deuterado
COSY	do inglês <i>Correlation Spectroscopy H-H</i>
HMBC	do inglês <i>Heteronuclear Multiple Bond Coherence</i>
HMQC	do inglês <i>Heteronuclear Multiple Quantum Coherence</i>
RMN	ressonância magnética nuclear
LC/MS	do inglês <i>Liquid Chromatography/Mass Spectrometry</i>

1. INTRODUÇÃO E OBJETIVOS

Os compostos heterocíclicos possuem uma grande importância devido sua aplicabilidade nos mais diversos campos da química moderna. Os heterociclos sintéticos vêm crescendo exponencialmente apresentando importantes aplicações na área da química medicinal como fármacos. Dentre os fármacos disponíveis na terapêutica moderna 85% são fármacos sintéticos. Destes, 62% são heterociclos contendo em seu núcleo base 91% de nitrogênio, 24% de enxofre e 16% de oxigênio.¹

Com relação aos fármacos heterocíclicos utilizados no combate a malária, destacam-se os anéis quinolínicos presentes nos fármacos bastante conhecidos como a quinina, cloroquina e a primaquina (Figura 1).

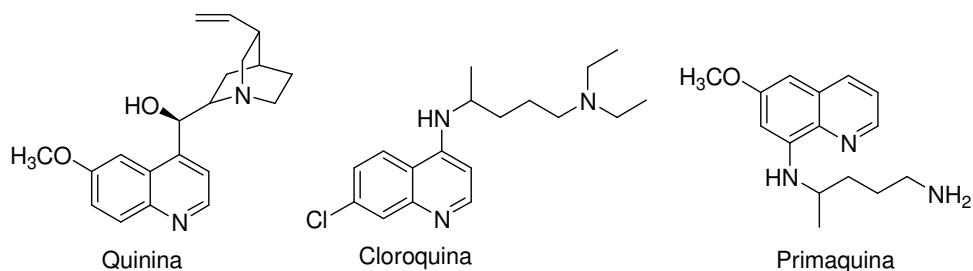


Figura 1. Estruturas dos antimalariais Quinina, Cloroquina e Primaquina.

A malária é reconhecida como um grave problema de saúde pública no mundo, ocorrendo em quase 50% da população, em mais de 109 países e territórios, principalmente em regiões tropicais (Figura 2). Sua estimativa é de 300 milhões de novos casos e 1 milhão de mortes por ano, principalmente em crianças menores de 5 anos e mulheres grávidas do continente africano. A região amazônica é considerada a área endêmica do país para malária, com 97% dos casos.²

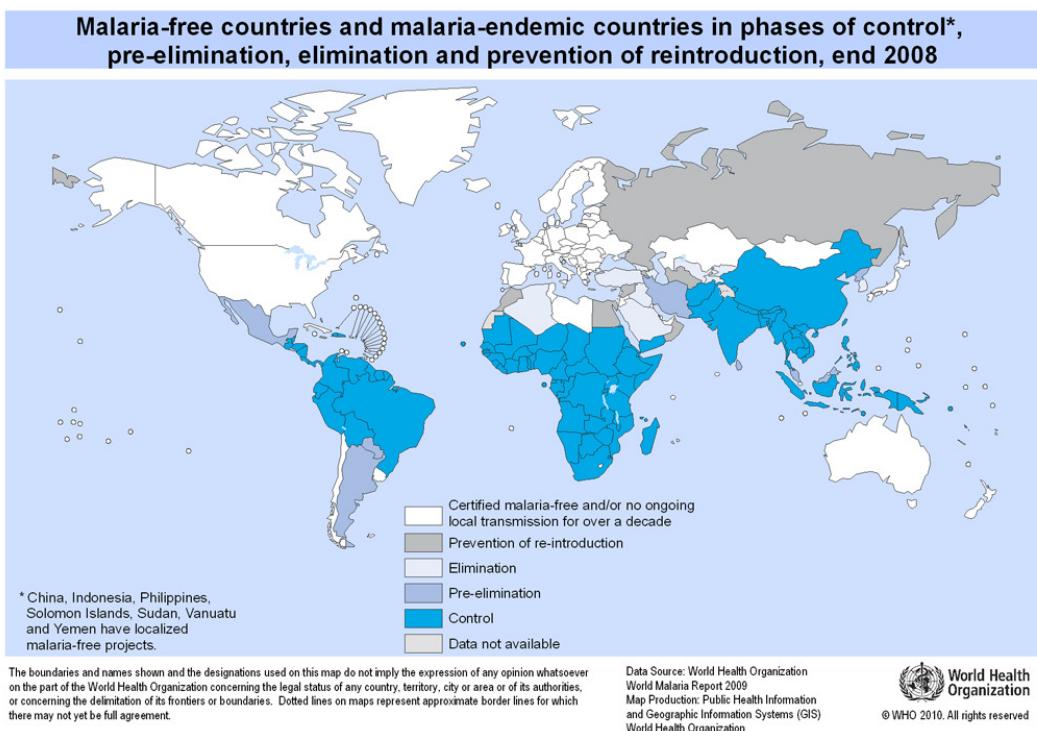


Figura 2. Distribuição da Malária no mundo em 2008. Fonte: WHO 2010

A malária é uma doença que não apresenta atrativo econômico para o setor privado, essencialmente porque as pessoas que sofrem dessa doença são de países em desenvolvimento ou sub-desenvolvidos, e portanto, não oferece um retorno lucrativo suficiente para que a indústria farmacêutica invista na pesquisa e desenvolvimento de novos fármacos. Neste contexto, faz-se necessário à descoberta de novas moléculas com atividade antimalarial, principalmente pelos países que são acometidos por este mal, inclusive o Brasil. Além disso, o rápido desenvolvimento da resistência dos protozoários aos fármacos em uso clínico, do mosquito aos inseticidas e o surgimento do vírus HIV fez com que a Malária ressurgisse como uma das doenças parasitárias mais graves, matando mais que as outras doenças infecciosas, com exceção da tuberculose.^{3,4,5}

Dentre o grande número de fármacos no combate à malária, destaca-se a primaquina (Figura 2), sintetizada primeiramente em 1946 nos Estados Unidos. É o fármaco mais representativo da classe dos 8-aminoquinolínicos.⁶

Assim como os anéis quinolínicos são importantes para determinar a atividade antimalária, as tiazolidinonas são heterociclos que possuem diversas aplicações nos campos da medicina e da agricultura, sendo encontrado exemplos na literatura desses

heterociclos como agentes antiretrovirais, antiinflamatórios, antibacterianos, anticonvulsivantes, tuberculostáticos e inseticidas.⁷

Tiazolidinonas são compostos heterocíclicos de 5 membros que apresentam em sua estrutura um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4 (Figura 3).⁷

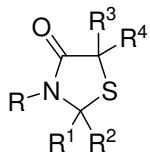


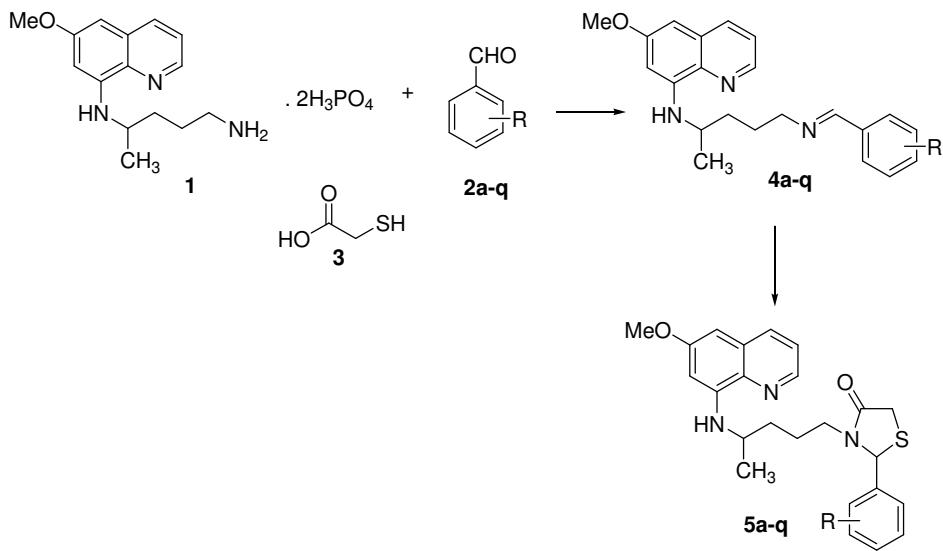
Figura 3. Estrutura geral de 1,3-tiazolidin-4-onas

O Núcleo de Química Aplicada (NuQuiA) da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) vêm desenvolvendo rotas sintéticas visando a obtenção de heterociclos, mais especificamente tiazolidinonas, com aplicação na química medicinal. Assim, nosso trabalho tem sido direcionado a obtenção de moléculas com potencial atividade antimarial.

Considerando as importantes aplicações das tiazolidinonas e devido a sua comprovada atividade biológica, esse trabalho tem por objetivos:

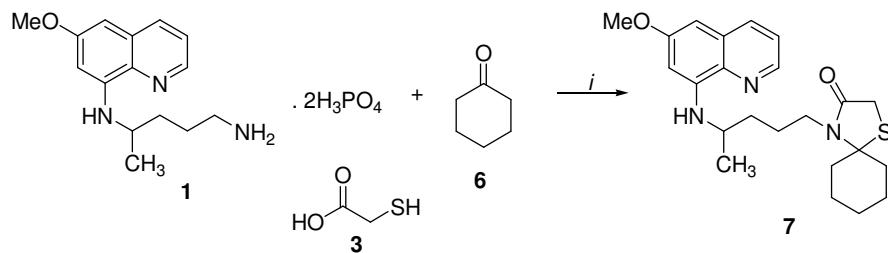
- (a) Explorar o potencial sintético da primaquina na síntese de tiazolidinonas. A presença de um grupo amino livre em sua estrutura possibilita a síntese de uma ampla gama de heterociclos através de reações de ciclocondensação;
- (b) Estudar as condições reacionais para obtenção das tiazolidinonas **5a-q**, a partir da reação multicomponente entre a primaquina **1**, os aldeídos **2a-q** e o ácido mercaptoacético (Esquema 1). Os heterociclos propostos aliam o anel quinolínico da primaquina com o anel tiazolidinonico, formando moléculas inéditas com potencial ação antimarial;
- (c) Sintetizar a espirotiazolidinona **7**, utilizando como precursor um composto cetônico, especificamente, a ciclohexanona, Esquema 2.
- (d) Identificar a estrutura dos compostos sintetizados, através da interpretação dos dados de ressonância magnética nuclear (RMN).

Esquema 1.



	a	b	c	d	e	f
R	H	2-F	3-F	4-F	2-Cl	3-Cl
	g	h	i	j	k	l
R	4-Cl	2-NO ₂	3-NO ₂	4-NO ₂	2-CH ₃	3-CH ₃
	m	n	o	p	q	
R	4-OCH ₃	2-CN	3-CN	4-CN	4-CH ₃	

Esquema 2.



2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Esta revisão bibliográfica apresenta referências relacionadas especificamente com o trabalho desenvolvido nesta dissertação. Inicialmente será apresentada uma contextualização sobre a Malária e sua quimioterapia, falando mais especificamente do fármaco primaquina. Serão apresentadas também metodologias encontradas na literatura que descrevem o uso desse antimalarial como precursor para novos antimaláricos e, em seguida, serão enfatizadas rotas sintéticas de tiazolidinonas, heterociclo proposto neste trabalho.

2.1. Malária

As chamadas doenças parasitárias afetam hoje em dia uma grande parcela da população mundial, provocando muitas mortes e exercendo uma grande influência limitante na qualidade de vida e no desenvolvimento de muitos países. Essas doenças podem ser provocadas por seres unicelulares mais simples, como protozoários, ou por seres multicelulares mais desenvolvidos, como os vermes.³

Dentre as protozooses mais conhecidas se destaca a malária que está presente, atualmente, em praticamente todas as regiões tropicais e subtropicais do mundo.³ A malária é uma doença infecciosa causada por um protozoário do gênero *Plasmodium*. Desse, quatro espécies infectam o ser humano: *P. vivax*, *P. falciparum*, *P. malariae* e *P. ovale*, sendo o *P. falciparum* a forma mais agressiva. O rápido desenvolvimento da resistência dos protozoários aos fármacos em uso clínico e da resistência do mosquito aos inseticidas, fez com que a Malária ressurgisse como uma das doenças infecciosas parasitárias mais graves, matando mais pessoas que outras doenças infecciosas, com exceção da tuberculose.⁴

No século V a.C. acreditava-se que a malária era causada por emanações e miasmas provenientes de pântanos. Essa teoria persistiu por um longo período e, certamente, influenciou ao nome recebido de “malaire”, que quer dizer ar ruim.⁴

O *Plasmodium* tem um ciclo de vida bastante complexo, dividido em várias fases e entre dois hospedeiros, o mosquito e um vertebrado. No caso dos humanos, a fêmea do mosquito *Anopheles*, através da sua picada, inocula formas esporozoítas do parasita que, ao atingir a corrente sanguínea, chegam ao fígado e invadem os hepatócitos (células hepáticas) iniciando a infecção (Figura 4).⁴

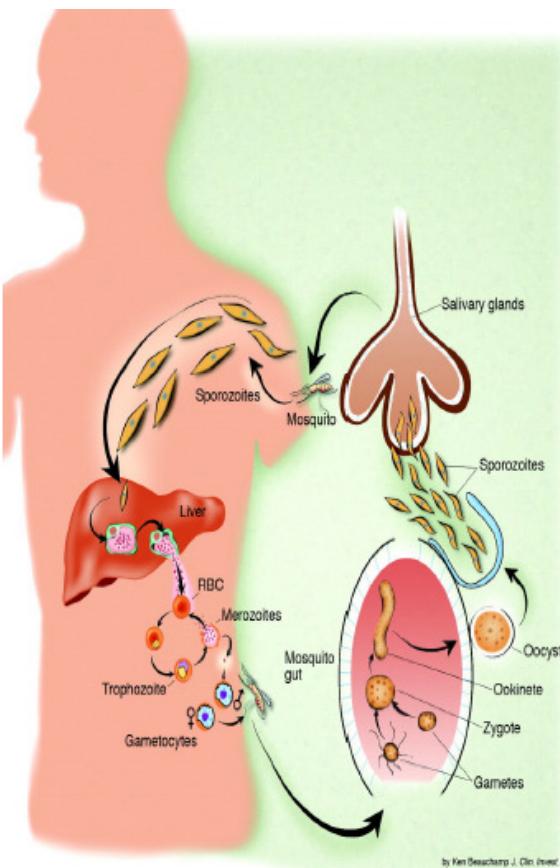


Figura 4. Ciclo de vida do parasita. Fonte: Ref 4.

2.1.1. Quimioterapia da Malária:

Embora datada do século V a.C., a quimioterapia da Malária teve inicio apenas no século XVII. Os padres jesuítas observaram a utilização, por populações indígenas da América do Sul, de chás e bebidas preparadas com a casca de uma árvore nativa do Peru, para o tratamento de alguns tipos de febre. Somente em 1742, essa árvore recebeu o nome científico de *Cinchona sp.* Em 1820, Pierre Pelletier e Joseph Caventau, isolaram alcalóides da casca da Cinchona e provaram que a Quinina era o seu principal componente ativo (Figura 5).⁴

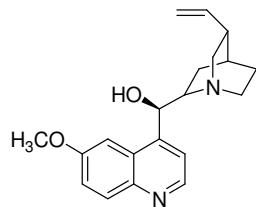


Figura 5. Estrutura da Quinina.

Até a I Guerra Mundial, a Quinina era o único fármaco utilizado para o tratamento da Malária. Durante esse conflito, os alemães tiveram dificuldade de obter a casca da Cinchona, o que fez com que a Alemanha buscassem a síntese de moléculas com atividade antimalarial, surgindo assim a Atabrina (Figura 6), o primeiro fármaco antimalarial sintético. Durante a II Guerra Mundial foi a vez dos Estados Unidos da América (EUA) e seus aliados encontrarem dificuldades em obter o material bruto para a extração da Quinina, com isso, em 1942 os EUA resolveram fabricar a Atabrina americana. Em 1944, pesquisadores da Universidade de Harvard desenvolveram a síntese em escala laboratorial da Quinina. Entretanto, a síntese era difícil e a produção em larga escala era economicamente inviável. Esta dificuldade incentivou o desenvolvimento de vários fármacos como, a Amodiaquina, a Primaquina, o Proguanil, a Pirimetamina e a Cloroquina (Figura 6). A Cloroquina tornou-se o fármaco de primeira escolha para o tratamento da Malária devido ao seu baixo custo, ser bem tolerada, ser segura para o tratamento de mulheres grávidas e não apresentar efeitos tóxicos nas dosagens recomendadas, além de ser altamente eficaz na cura da doença. A Primaquina é mais utilizada para o tratamento de infecções causadas pelo *P. vivax*, portanto é o fármaco mais utilizado no nosso país.⁴

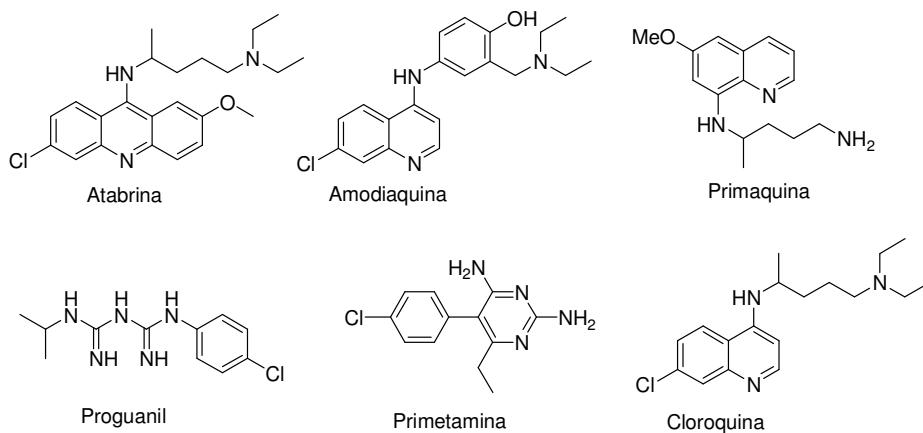


Figura 6. Estruturas de moléculas antimalariais

Durante a Guerra no Vietnã, houve vários casos de soldados americanos com Malária resistente à Cloroquina, o que fez com que as forças armadas dos EUA realizassem um programa intensivo na busca de novos agentes antimalariais. Surgiu então a Dapsone para a profilaxia e a Pirimetamina/Sulfadoxina (Fansidar) para o tratamento da Malária. A Pirimetamina também foi comercializada em combinação com

Sulfaleno (Metakelfin) e com a Dapsona (Maloprim). Posteriormente outros dois compostos altamente eficazes contra cepas resistentes ao *P. falciparum*, foram aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration): a Mefloquina e a Halofantrina (Figura 7).⁴

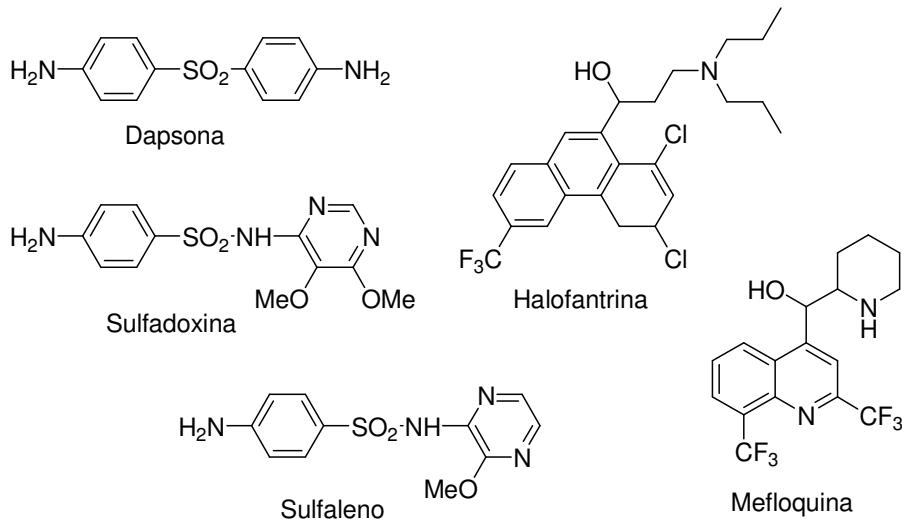


Figura 7. Estruturas de novas moléculas antimalariais

Vários produtos naturais advindos da china apresentaram atividade antimalarial, dentre eles a artemisina, o princípio ativo da árvore chinesa *qinghao* (*Artemisia annua*), que era usada tradicionalmente para o tratamento de febres durante milênios e os derivados semi sintéticos da artemisina: o artemeter, o arteeter, o artesunato, o ácido artenilíco e mais recentemente, a diidroartemisina (Figura 8).⁴

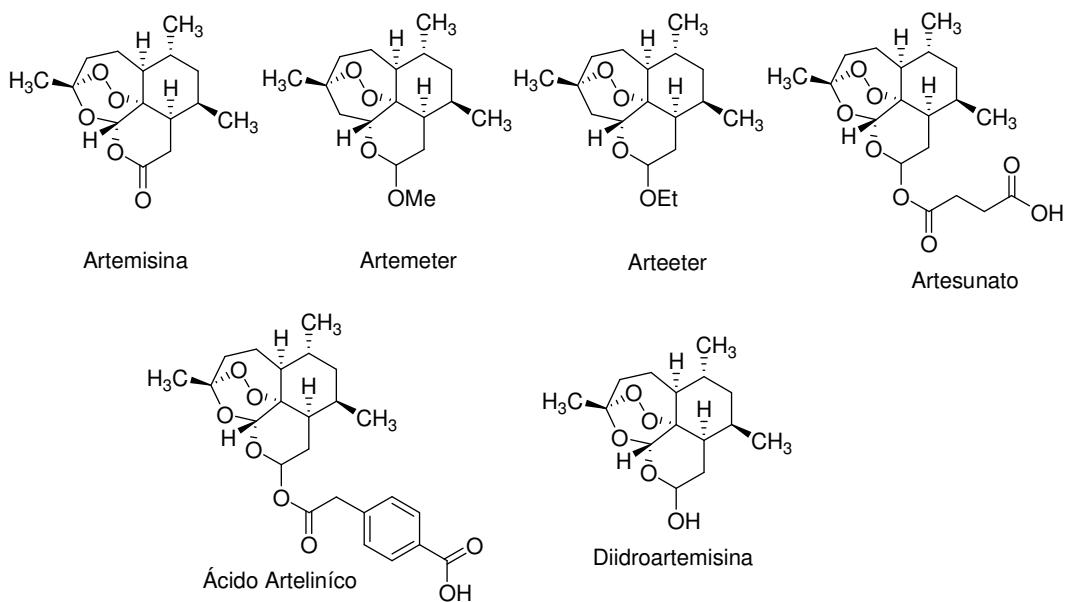


Figura 8. Artemisina e seus derivados semi-sintéticos

2.1.2. Tratamento da Malária

Vários fatores devem ser considerados no que diz respeito ao controle da malária. São eles: a presença de mudanças sociais e ecológicas, características biológicas, antropológicas, culturais e sociais da população, intensidade e periodicidade da transmissão da malária, espécies dos mosquitos vetores, seu comportamento e sua susceptibilidade aos inseticidas, características dos serviços de saúde existentes e naturalmente, espécies dos parasitas e sua sensibilidade aos medicamentos antimarialáricos.⁸

As características peculiares do tratamento de malária merecem destaque. O tratamento apresenta complexidade – diferentes medicamentos em diferentes regimes terapêuticos e duração variável. Além disso, a demora e a pouca precisão diagnóstica, o emprego de terapêutica inapropriada e o uso indiscriminado de antimarialáricos também contribuem para a alta incidência da malária e desenvolvimento de resistência.⁸

As principais estratégias no combate à malária são a identificação precoce do plasmódio e o tratamento medicamentoso, feito com a associação de pelo menos dois antimarialáricos diferentes, com o intuito de intervir em pelo menos duas das fases do ciclo do plasmódio.⁸

Um exemplo da associação de fármacos é o Artesunato de mefloquina (ASMQ) produto inovador totalmente desenvolvido e registrado no Brasil. O medicamento, cuja formulação foi totalmente desenvolvida nas instalações de Farmanguinhos, é considerado o mais eficaz no combate à malária causada pelo protozoário *Plasmodium falciparum*, responsável por 25% de 1 milhão de casos da doença na América Latina. O fármaco associa as substâncias cloridrato de mefloquina e artesunato, antes utilizadas separadamente, contra a doença.⁹

A combinação resulta em baixos índices de efeitos colaterais, maior adesão dos pacientes e utilização de menores doses de comprimidos, possibilitando uma cura mais rápida. Na terapia convencional, à base de quinina, um adulto pode ingerir até 24 cápsulas diariamente. Com o ASMQ, são apenas seis, em dose fixa. Além disso, o produto também é fabricado sob a forma de líquido para as crianças, principais vítimas da malária em escala mundial.⁹

2.2. Derivados Aminoquinolinicos:

A maior parte dos compostos usados no tratamento da malária humana são derivados do anel quinolínico, responsável pela atividade da quinina, primeiro fármaco utilizado no combate a malária, extraída da planta *Cinchona sp* e só recentemente sintetizada. A quinina serviu de base para a formulação da cloroquina durante a Segunda Guerra Mundial, patenteada pela Alemanha e Estados Unidos, uma molécula obtida por síntese, altamente eficiente contra as formas sanguíneas de todas as espécies de *Plasmodium*, humanos e não humanos. Dotada de baixa toxicidade e baixo custo de produção, a cloroquina foi adotada mundialmente durante décadas no tratamento da malária.⁵ Essa classe de moléculas é dividida entre os 4-aminoquinolínicos (cloroquina, amodiaquina, hidroxicloroquina, aminopiroquina) e os 8-aminoquinolínicos (primaquina, etaquina, plasmoquina).

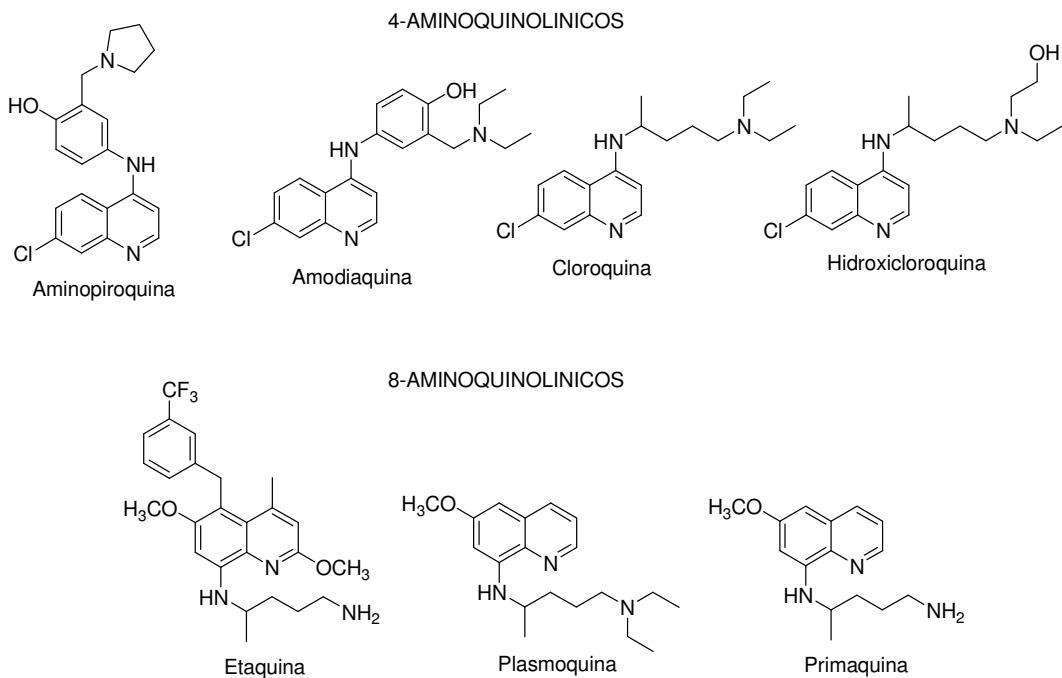


Figura 9. Estrutura dos compostos aminoquinolinicos.

O desenho das moléculas bioativas começa com a seleção das matérias-prima. A preparação de duas classes estruturais distintas de antimalariais aminoquinolinicos começa com a construção apropriada do anel da quinolina. As 8-amino-6-metóxiquinolinas e as 4-amino-7-cloroquinolinas são facilmente obtidas a partir dos seus intermediários chaves, a 8-amino-6-metóxiquinolina e a 4,7-dicloroquinolina,

respectivamente, que são preparados pela ciclocondensação das anilinas correspondentes (Figura 10).¹⁰

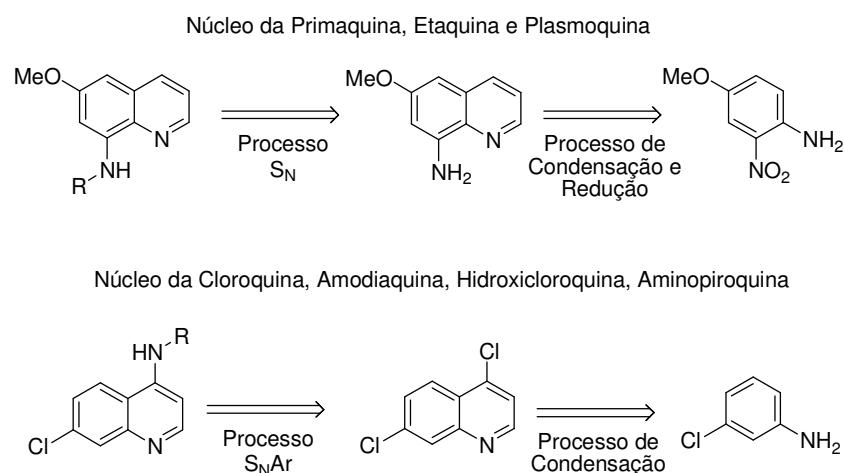
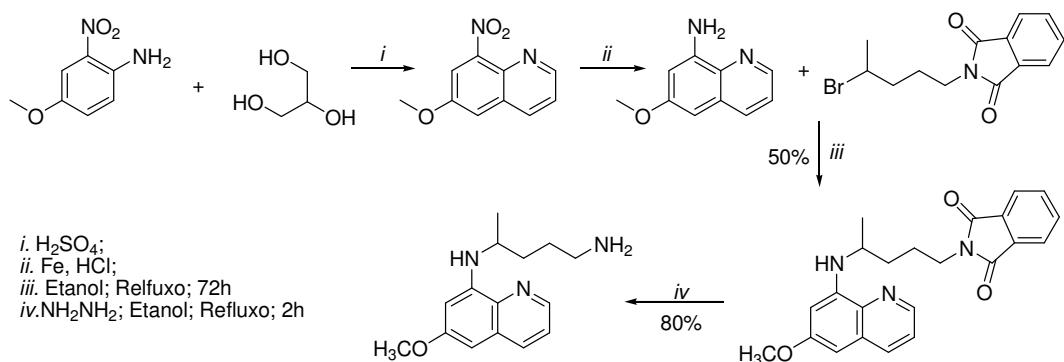


Figura 10. Retrossíntese dos derivados aminoquinolínicos

2.2.1. Primaquina

A primaquina foi sintetizada primeiramente em 1946 nos EUA (Esquema 3) e é o membro mais representativo dos 8-aminoquinolinicos. Tem sido amplamente utilizada em *P. vivax* e *P. ovale* e é o mais utilizado dos fármacos desse grupo sendo geralmente administrada com um agente como a cloroquina e a amodiaquina. A reação começa com a desidratação do glicerol, gerando a acroleína *in situ*, que sofre o ataque do par eletrônico do nitrogênio da 4-metóxi-2-nitroanilina ao carbono β com posterior ciclização intramolecular, formando o anel quinolinico. O grupo nitro é reduzido a grupo amino que sofre reação de substituição nucleofílica com a bromoftalimida formando a ftalimida primaquina que é reduzida a primaquina.^{11, 12, 13}

Esquema 3.



As etapas e condições reacionais (*ii*, *iii* e *iv*) da síntese da primaquina (redução do grupo nitro da quinolina, substituição nucleofílica com a 2-(4-bromopentil)-1,3-isoindolindiona e por fim, redução da ftalimida ao grupo amina) são comuns para todos os análogos da primaquina.

2.2.2. Primaquina como precursora para novos antimaláricos.

Existem duas principais rotas de modificação da primaquina (PQ), baseadas nas suas principais transformações metabólicas. A primeira é a introdução de substituintes no anel quinolinico e a segunda é a modificação do grupo amino terminal.¹¹

2.2.2.1. Modificações no anel quinolinico:

Durante as últimas décadas, uma das estratégias que melhoraram a eficácia terapêutica da primaquina, reduzindo sua toxicidade, foi a introdução de grupos substituintes nas posições 2, 3, 4, 5 e 7 do anel quinolinico (Figura 11).¹¹

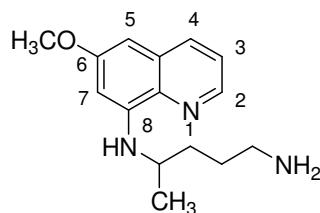
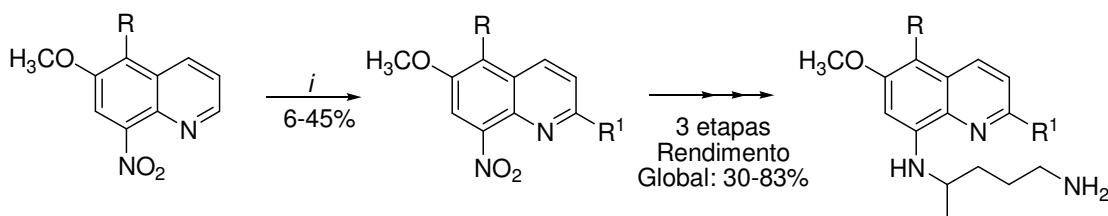


Figura 11. Numeração do anel quinolínico da primaquina.

Estudos realizados por Jain e colaboradores^{14,15} mostram o bloqueio de uma suposta via metabólica de degradação da primaquina substituída na posição 2 do anel quinolinico. Baseado nisso, realizaram um estudo explorando os substituintes metabolicamente estáveis na posição 2 do anel quinolinico (Esquema 4).

Esquema 4.



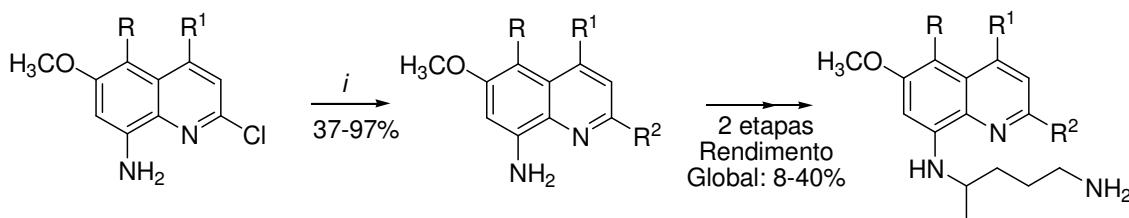
$R = H, CH(CH_3)_2, c-C_5H_9, c-C_6H_{11}, OCH_3;$
 $R^1 = CH(CH_3)_2, c-C_5H_9, c-C_6H_{11}, C(CH_3)_3, 1\text{-adamantil}$

i. $R^1CO_2H, AgNO_3, (NH_4)_2S_2O_8, 10\% H_2SO_4, CH_3CN, 70^\circ C;$

A eficácia do composto $R^1 = C(CH_3)_3$ foi comprovada em um estudo realizado por Huy e colaboradores¹⁶, os autores descreveram uma melhoria na atividade antimalária da 2-*tert*-butilprimaquina comparada a primaquina.

Shetty e colaboradores¹⁷ também realizaram substituições na posição 2 do anel quinolínico, porém através da substituição nucleofílica aromática do cloro da 2-cloro-6-metóxi-8-nitroquinolina pelo reagente adequado (metóxido de sódio, fenolamônia ou dimetilamina). LaMontagne¹⁸ realizou a mesma síntese, partindo porém, de uma 2-cloroquinolina substituída nas posições 4 e 5, gerando produtos com o anel quinolinico mais substituído (Esquema 5). O composto mais ativo da série de LaMontagne foi o composto com $R = OC_6H_4-m-CF_3$, $R^1 = CH_3$ e $R^2 = OCH_3$, conhecido atualmente como tafenoquina que encontra-se em fase clínica avançada (fase III). O desempenho promissor da tafenoquina deu origem a uma série de estudos adicionais, alguns deles dedicados a explorar dosagens diferentes e envolvendo um maior número de indivíduos e outros que investigam os efeitos da combinação da tafenoquina com outros antimaláricos.^{19, 20, 21} Ramharter e colaboradores²¹ estudaram a combinação da tafenoquina com a artemisina, em uma proporção 1:1. A combinação foi sinérgica *in vitro* e os autores acreditam que essa combinação da tafenoquina com artemisina e seus derivados têm um futuro promissor no tratamento contra o *P. falciparum*.

Esquema 5.



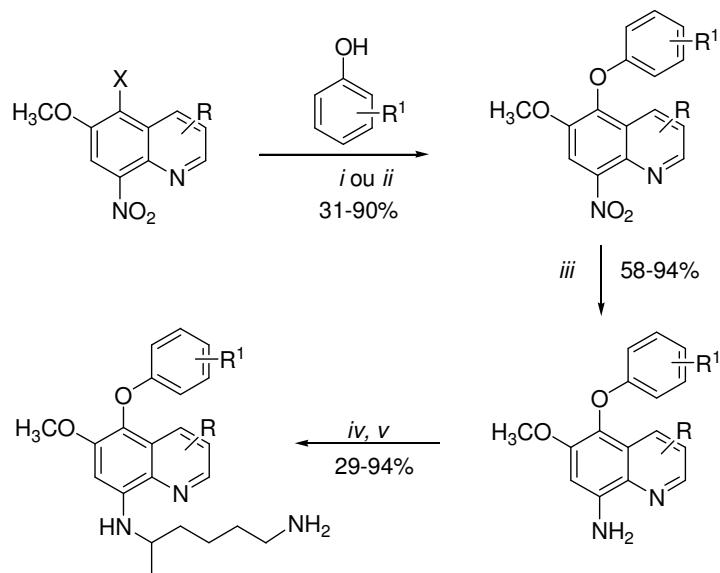
$R = H, OC_6H_4-m-CF_3, O(CH_2)_5CH_3, m-OCH_2C_6H_4CF_3;$
 $R^1 = H, CH_3;$
 $R^2 = OCH_3, NH_2, N(CH_3)_2, C_2H_5, CH=CH_2, OC_6H_4-p-Cl, OCH_2C_6H_4-p-Cl,$
 $OH;$

i. Nucleófilo correspondente, NaH, DMF;

Novos derivados 5-fenóxi da primaquina foram obtidos partindo de fenóis, na tentativa de aumentar a eficácia e diminuir a toxicidade da primaquina no sangue.²²⁻²⁶ A reação começa pela halogenação na posição 5 do anel da quinolina substituída. O

produto formado reage com fenóis substituídos, formando o intermediário que sofre reação de redução no grupo nitro em amino, seguido da reação de substituição nucleofílica com a 2-(4-bromopentil)-1,3-isoindolindiona, seguida da desproteção do grupo amino, formando os produtos (Esquema 6).

Esquema 6.



i. EtOH, NaOH, H₂O/Dioxano, Refluxo, 16h; ii. 3-(trifluormetil)fenol; KOH; *p*-xileno, 12h; 150°C; iii. (Limalha de Fe, H₂O, AcOH, *n*-Bu₂O, 100°C, 17h; iv. 2-(4-bromopentil)-1,3-isoindolindiona, EtOH, Refluxo, 72h; v. NH₂NH₂·H₂O/ EtOH, refluxo, 2h.

R	R ¹	Ref.
4-CH ₃ , H, 4-CH ₂ CH ₃	3-CF ₃	20
4-CH ₃ , H, 3-CH ₃	H, 3-CF ₃ , 4-CF ₃ O, 4-CH ₃ O, 2,4-diCl, 3,4-diCl, 3,5-diCF ₃ , 4-F, 3-CF ₃	23
H, 4-CH ₃	4-Cl, 4-F, 4-CH ₃ CONH, 3-CF ₃ , 2,4-diCl, 3,4-diCl, 4-OCH ₃ , 4-F	24
4-C ₂ H ₅ , 4-CH ₂ =CH, 4-CH ₂ OH, 4-CH ₃ OCH ₂ , 4-(CH ₃ O) ₂ CH	3-CF ₃	22

Desses estudos, o composto mais promissor foi o NPC1161C. Essa substância (Figura 12) é vista como um fármaco promissor no tratamento da malária, esta molécula encontra-se em fase clínica avançada. Metabólitos estão sendo investigados para que as

propriedades físico-químicas e farmacêuticas desse candidato a fármaco possam ser melhoradas.^{27,28}

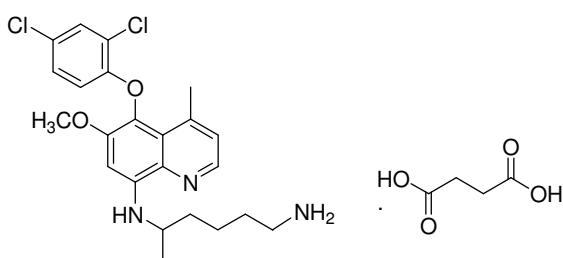
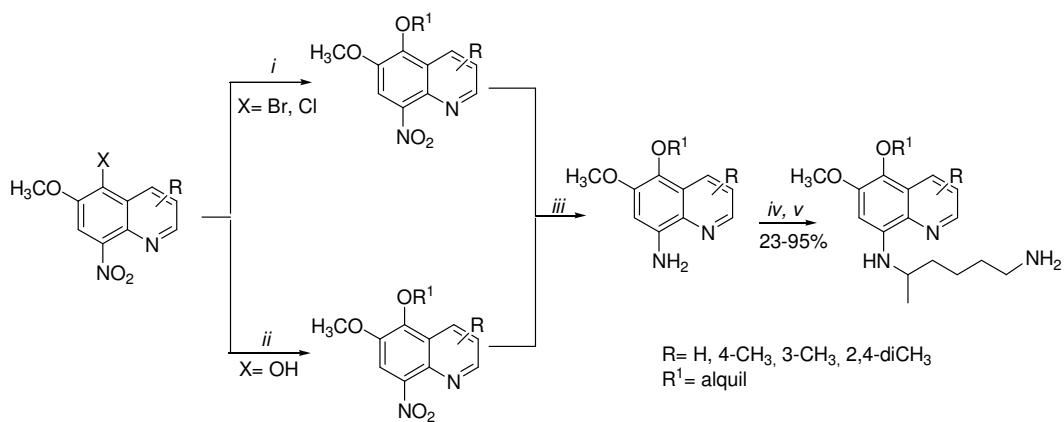


Figura 12. Estrutura do NPC1161C

Chen e colaboradores²⁹ sintetizaram análogos alcóxi da primaquina contendo na posição 5 do anel quinolinico grupos alcóxi através da reação de uma halo ou hidroxiquinolina substituída (Esquema 7). As haloquinolinas sofreram reações de substituição nucleofílica aromática com etanol ou trifluoretanol. As hidroxiquinolinas sofreram reações de *O*-alquilação através do ataque do par de elétrons do oxigênio (OH substituinte da quinolina) no haleto de alquila (R^1X). A quinolina alquilada sofre redução do grupo nitro a grupo amino, com posterior reação de substituição nucleofílica com o 2-(4-bromopentil)-1,3-isoindolindiona seguida da redução do nitrogênio da 2-(4-bromopentil)-1,3-isoindolindiona, formando a os derivados 5-alcóxi da primaquina. Os compostos foram submetidos à avaliação antimalarial e os autores concluíram que a introdução do grupo metil na posição 4 aumentou a atividade do composto.

Esquema 7.



i. $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$ ou $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$; *ii.* R^1X , Et_3N , HMPA, 140-150°C, N_2 , Óxido propíleno; *iii.* Limalha de Fe, H_2O , AcOH , $n\text{-Bu}_2\text{O}$, 100°C, 17h; *iv.* 2-(4-bromopentil)-1,3-isoindolindiona, EtOH , Refluxo, 72h; *v.* $\text{NH}_2\text{NH}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ / EtOH , Refluxo, 2h.

Com base nesses trabalhos pode-se definir que alguns grupos em posições específicas aumentam a atividade de derivados da primaquina. A posição 2 é favorecida pelos grupos *tert*-butil e metóxi. Já as posições 3 e 4 são favorecidas pelo grupo alquil. Os trabalhos da literatura mostram que na posição 5 a atividade antimarial é maior com o grupos fenóis. A posição 7 não é muito explorada e geralmente os compostos com atividade promissora possuem um hidrogênio nessa posição (Figura 13).

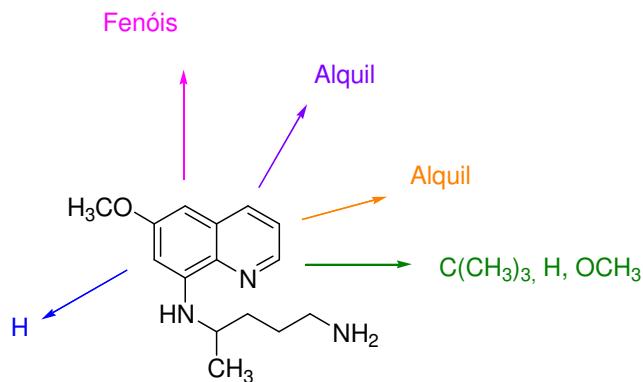


Figura 13. Relação estrutura-atividade de derivados da primaquina

2.2.2.2. Modificações na amina terminal

No uso clínico da primaquina pode ocorrer a sua metabolização no organismo formando a carboxiprimaquina, precursor para a obtenção de derivados ácidos carboxílicos e alcoólicos da primaquina, sendo todas bem menos ativas e mais tóxicas que a primaquina (Figura 14).¹¹

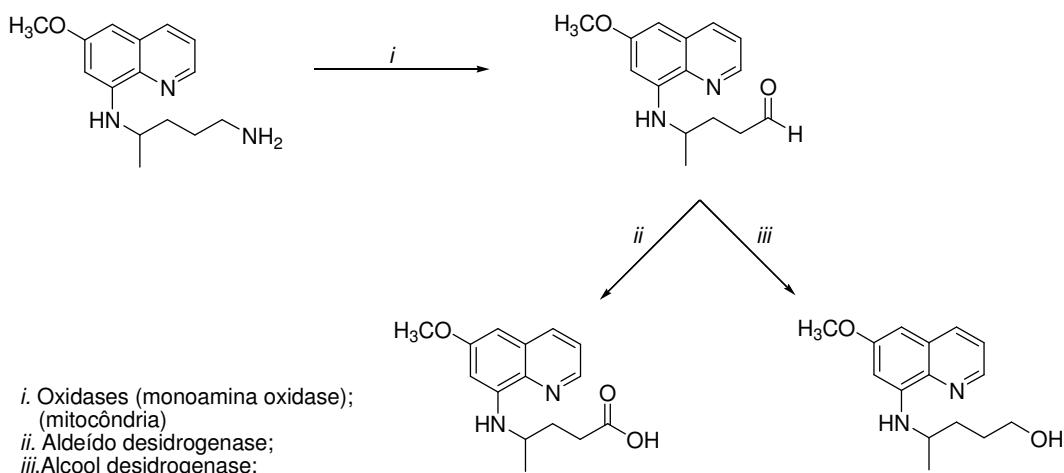


Figura 14. Metabolismo da primaquina

O bloqueio do grupo amino primário terminal da primaquina pode representar uma grande melhoria em termos de biodisponibilidade, assim como pode reduzir significativamente o grau de conversão em carboxiprimaquina.¹¹

Existem três estratégias para modificar o grupamento amino da primaquina:

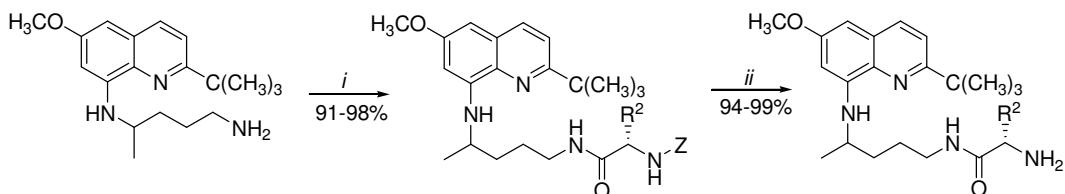
- Novas moléculas;
- Pró-fármacos;
- “Double-drugs”.

2.2.2.2.1. Novas moléculas

A *N*-acilação de antimaláricos com aminoácidos e oligopeptídeos têm sido utilizada em vários trabalhos que visam melhorar o transporte do fármaco em eritrócitos infectados com malária e ao longo das ultima décadas, essas alterações começaram a ser vistas como um meio de evitar a inativação prematura da primaquina pela desaminação oxidativa à carboxiprimaquina.^{11, 30}

Jain e colaboradores¹⁴ além de estudos com substituintes do anel aromático estudaram a síntese da 2-*tert*-butilprimaquina, *L*-aminoácidos protegidos com *N*-carbobenziloxi na presença da 1,3-diciclohexilcarbodiimida (DCC) (Esquema 8). Dois dos compostos derivados de aminoácidos ($R^2=(CH_2)_3NH_2$ e $R^2=(CH_2)_4NH_2$) apresentaram atividade semelhante a 2- *tert*-butilprimaquina e superior a da primaquina.

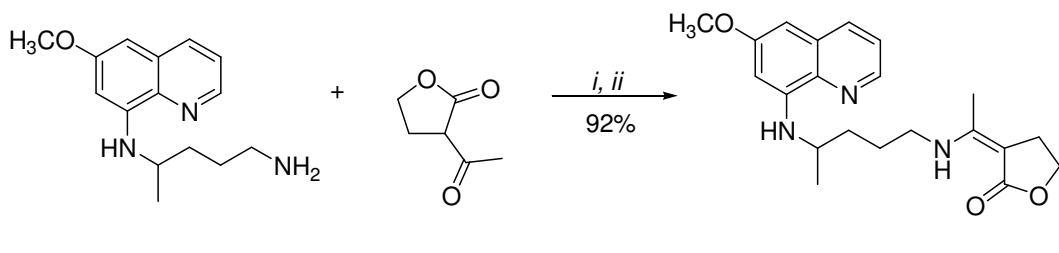
Esquema 8.



i. Z-L-R₂-OH, DCC, CH₂Cl₂, t.a.; ii. H₂/Pd/C, 1h, t.a.

Um exemplo conhecido de modificações no grupo amino da primaquina, é a bulaquina, que está em fase clínica avançada (fase II). A reação se dá pelo ataque nucleofílico do nitrogênio do grupo amino à carbonila do 3 acetil-dihidrofuran-2(3*H*)-ona, formando a bulaquina (Esquema 9).³¹ O perfil farmacocinético da bulaquina foi investigada em macacos rhesus infectados com *P. cynomolgi B.*, contra o qual esse candidato a fármaco tem eficácia gametocitocida comprovada.³²

Esquema 9.



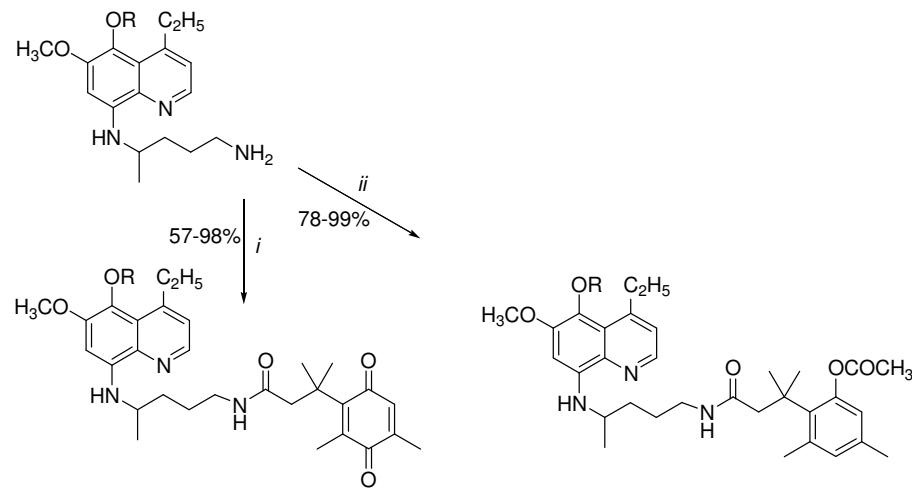
i. Et₂N, MeOH, 1 h, t.a.; *ii.* Refluxo, 4 h

bulaquina

2.2.2.2.2. Pró-fármacos

Uma das abordagens no desenvolvimento de derivados da primaquina é a síntese de pró-fármacos. Os pró-fármacos são fármacos em sua forma inativa ou menos ativa que quando administrados, sofrem uma biotransformação *in vivo* gerando a substância ativa. No caso da primaquina, os pró-fármacos geram o fármaco original. Vangapandu e colaboradores³³ estudaram a síntese de pró-fármacos preparados pela reação de acoplamento do derivado substituído da primaquina com ácidos carboxílicos (Esquema 10).

Esquema 10.



i. Ácido 3-(2,4-dimetil-3,6-dioxo-1,4-ciclohexadienil)-3-metilbutanóico; DCC; DMAP; DCM; 4h; *ii.* Ácido 3-(2,4-dimetil-6-metilcarboniloxofenil)-3-metilbutanóico; DCC; DMAP; DCM; 4h.

A ação que os pró-fármacos propostos têm no organismo é mostrada na Figura 15. As enzimas redutases e esterases modificam o pró-fármaco e os intermediários

formados sofrem lactonização liberando o fármaco aminoquinolinico com o grupo NH₂ livre no organismo, evitando sua metabolização precoce.

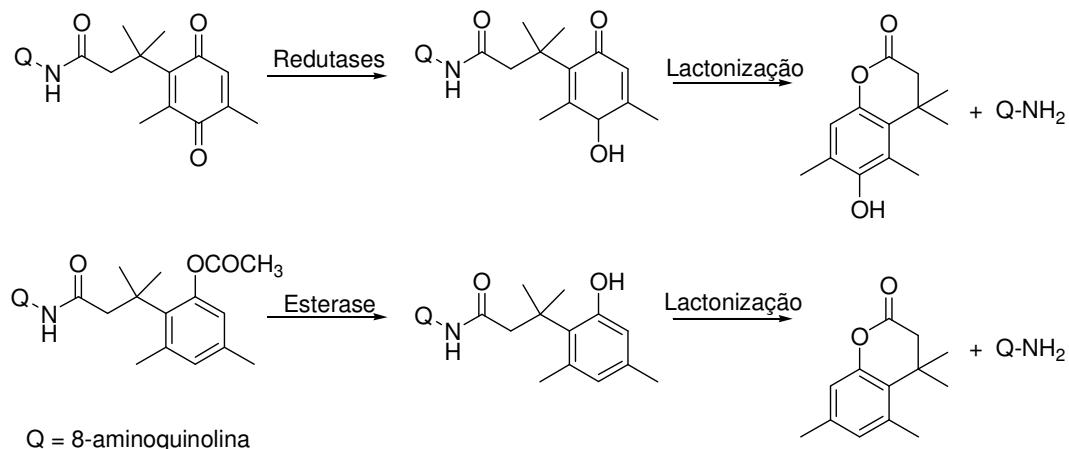
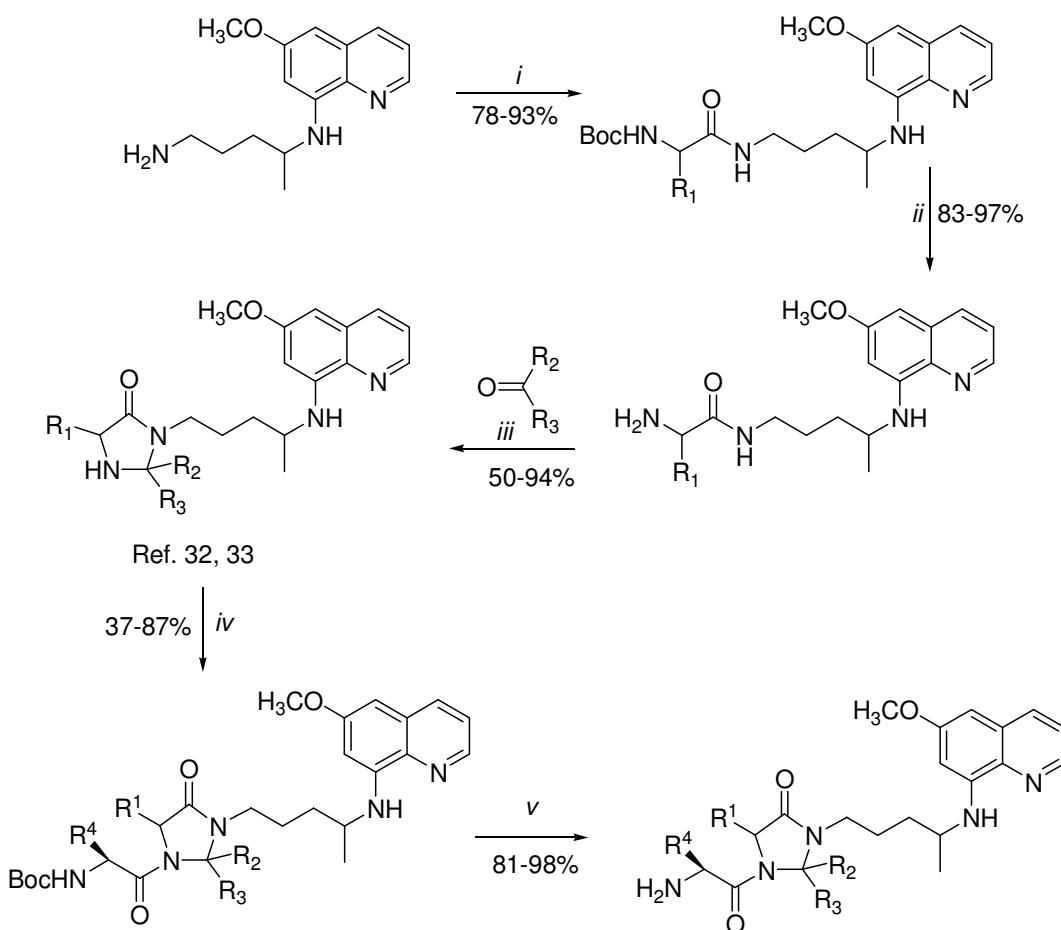


Figura 15. Ação dos pró-fármacos no organismo

O grupo de pesquisa de Gomes e colaboradores^{34,35,36} desenvolveu imidazolidinonas derivadas da primaquina, com o objetivo de proteger a decomposição da primaquina. A síntese ocorreu em três etapas: condensação da primaquina com aminoácidos *N* protegidos, desproteção e reação de condensação da *N*-acilprimaquina com compostos carbonílicos (cetonas ou aldeídos) para promover a ciclização da imidazolidinona (Esquema 11).

Os autores estudaram ainda outras reações partindo dos produtos obtidos no trabalho anterior. Realizaram reações de acilação no nitrogênio menos substituído da imidazolidinona com o objetivo de evitar a hidrólise do anel imidazolidinona formado e introduzir um grupo amino terminal na molécula, já que esse grupo segundo os autores é relevante para determinar a atividade da molécula. O composto com a melhor atividade conta o *P. falciparum* foi o que possui em sua estrutura R₁=R₂=R₃=CH₃ e R₄=H com IC₅₀=5,5 μM.³⁶

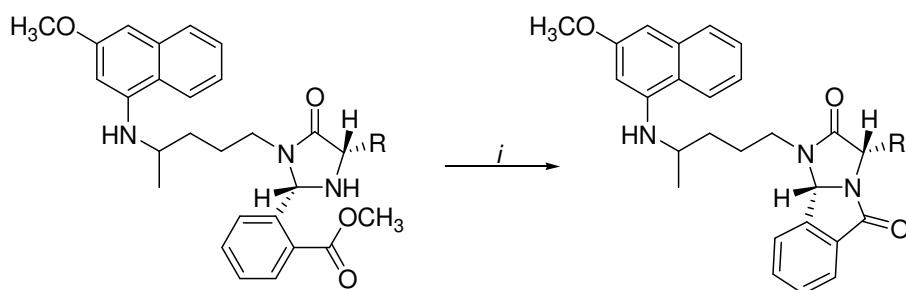
Esquema 11.



i. BocAAOH; DCC (DIPCDI); HOEt; ii. 1.TFA; 2. Na₂CO₃; iii. MeOH; Et₃N; Refluxo; iv. BocAAOH, DIPCDI/HOEt, Et₃N, DMF, -10°C, t.a., N₂; v. TFA/DCM 30%, t.a., Na₂CO₃ 30%.

O acompanhamento por cromatografia de camada fina permitiu que em cada uma dessas reações, feitas com o 2-formilbenzoato de metila, fosse detectada a presença de dois produtos, que foram isolados por cromatografia em coluna. Em todos os casos, o principal produto correspondia à imidazo[2,1-*a*]isoindol-2,5-dionas. Essas foram formadas por um ataque nucleofílico intramolecular do NH da imidazolidin-4-ona carbonila do éster eliminando uma molécula de metanol (Esquema 12).

Esquema 12



i. MeOH, Refluxo, Et₃N,

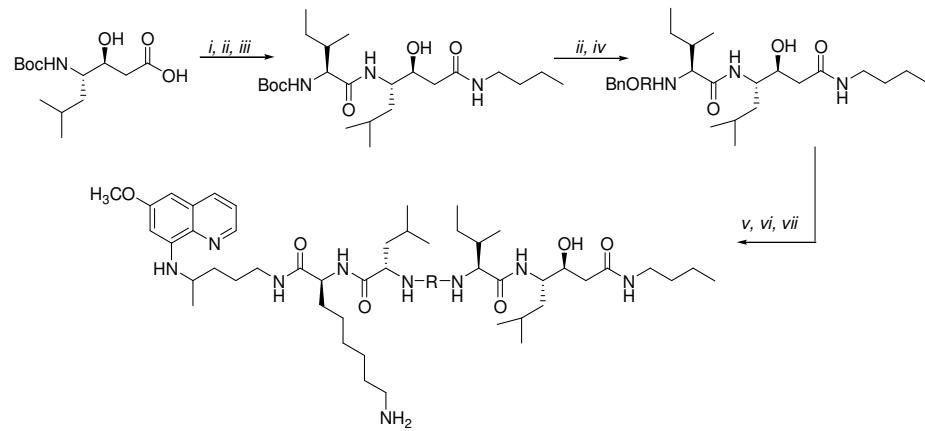
2.2.2.2.3. “Double-drugs”

Outra estratégia, que vem sendo explorada atualmente, é a síntese das chamadas “double-drugs”, duas moléculas que no organismo são metabolizadas e separadas retornando aos compostos originais. As moléculas podem:

- Agirem no mesmo alvo terapêutico e terem o mesmo mecanismo de ação;
- Agirem no mesmo alvo terapêutico e possuírem mecanismos de ação distintos;
- Agirem em diferentes alvos terapêuticos.

Romeo e colaboradores³⁷ estudaram a síntese de “double-drugs” através da reação da primaquina com peptídeos miméticos (Esquema 13). Peptídeos miméticos são potenciais inibidores da plasmepsina, enzima aspartil protease presente no genoma do protozoário causador da malária. Esse é um exemplo de “double-drugs” que ambas substâncias atuam contra a malária, porém em alvos terapêuticos distintos.

Esquema 13.



i. C₄H₉NH₂, HBTU, HOEt; ii. HCl, dioxano; iii. BocI, HBTU, HOEt; iv. BnOROH, HBTU, HOEt; v. H₂, Pd/C; vi. H-Leu-Lys(Boc)-PQ, HBTU, HOEt; vii. TFA, H₃PO₄

2.3. Tiazolidinonas

Existem inúmeras moléculas biologicamente ativas com anéis de cinco membros contendo dois heteroátomos. Tiazolidinonas são exemplos importantes que podem ser associadas com várias atividades biológicas.⁹

Conforme já mencionado, 1,3-tiazolidin-4-onas são heterocíclicos que têm um átomo de enxofre na posição 1, um átomo de nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4 (Figura 16).

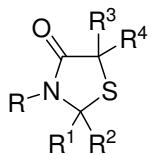


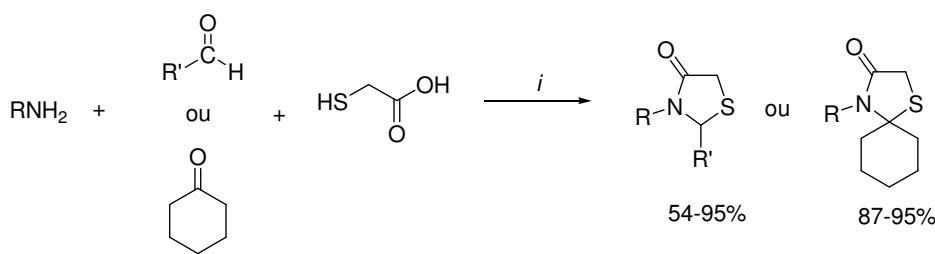
Figura 16. Estrutura das 1,3-tiazolidin-4-onas

2.3.1. Síntese de Tiazolidinonas

De maneira geral, as 1,3-tiazolidin-4-onas são obtidas através de reação de ciclocondensação “*one-pot*” entre um aldeído (ou cetona), uma amina (ou hidrazina) e o ácido mercaptoacético. A síntese desses heterociclos também pode ser realizada em duas etapas, primeiramente formando uma imina e posteriormente uma reação de acoplamento com o ácido mercaptoacético. Durante a reação são formadas duas moléculas de água que devem ser removidas do sistema, o protocolo mais comum para remover a água é por destilação azeotrópica.⁹

Srivastava e colaboradores³⁸ relataram um protocolo onde *N,N*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) é usado como um agente desidratante para acelerar a ciclização intramolecular resultando em uma reação mais rápida e melhorando a produtividade (Esquema 14). A amina e o aldeído (ou cetona) ficaram sob agitação em banho de gelo por 5 minutos, depois foram adicionados o ácido mercaptoacético e o DCC permanecendo a mistura sob agitação à temperatura ambiente por mais 55 minutos. Os autores observaram que a adição do DCC em banho de gelo proporciona melhores rendimentos em comparação com a adição em temperatura ambiente. Os mesmos resultados foram encontrados usando 2-(benzotriazo-1*H*-1-il)-1,1,3,3-tetrametilurâniohexafluorfosfato (HBTU) e o γ -ferrite anidro como agentes dessecantes.^{39, 40}

Esquema 14.

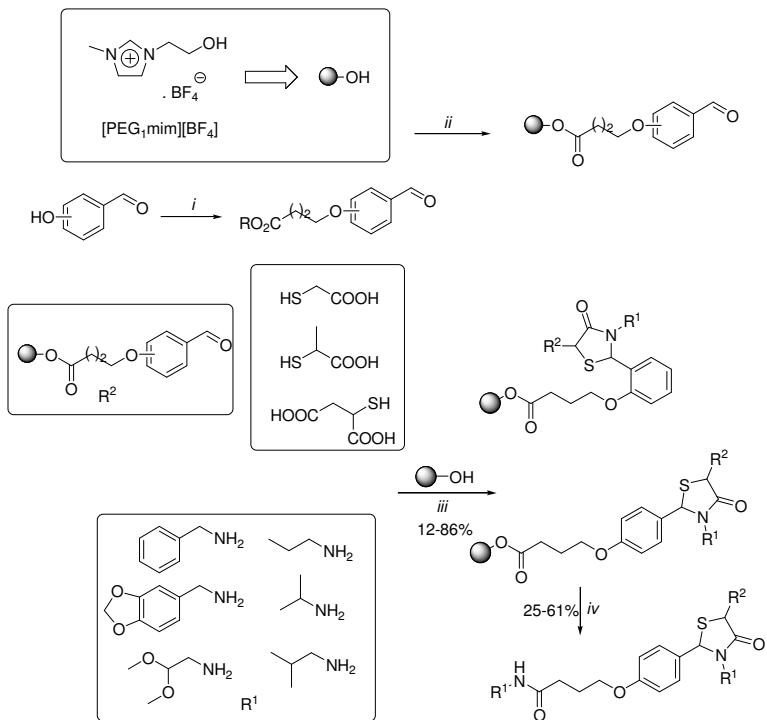


i. THF, DCC à 0 °C, t.a. 50 min

R= Benzil, Fenil, Ciclohexil, n-Butil, n-Octil; iso-Propil; CH(CH₂Ph)COOMe;
R'=Fenil, 4-Clorofenil, 2-Metoxifenil, 1-Naftil, 4-Cianofenil;

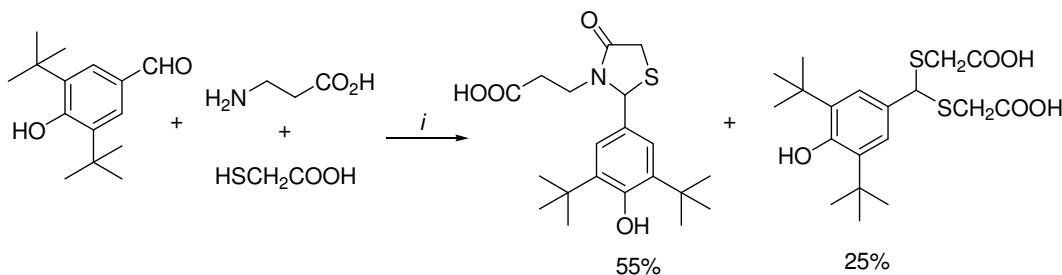
Fraga-Dubreuil e Bazureau⁴¹ utilizaram líquido iônico para a preparação de 4-tiazolidinonas funcionalizadas. O material de partida do líquido iônico (etenoglicol) foi funcionalizado, com bons rendimentos, com o ácido 4-(formilfenóxi)butírico em condições clássicas de esterificação (DCC/DMAP como catalisador). A síntese do líquido iônico foi associada à síntese *one-pot* da formação das tiazolidinonas em microondas com aquecimento dielétrico (Esquema 15). Depois as tiazolidinonas sofreram condensação com aminas primárias e secundárias formando os respectivos produtos. A principal vantagem da técnica foi a pureza dos produtos, nenhuma purificação adicional foi necessária.

Esquema 15.



O candidato a fármaco cardioprotetor CP-060S possui o anel tiazolidinônico em sua estrutura. A ciclocondensação direta do aldeído, a alanina e o ácido mercaptoacético produz a tiazolidinona desejada, porém também produz o ditioacetal, subproduto proveniente do ataque direto do enxofre do ácido à carbonila do aldeído (Esquema 16).

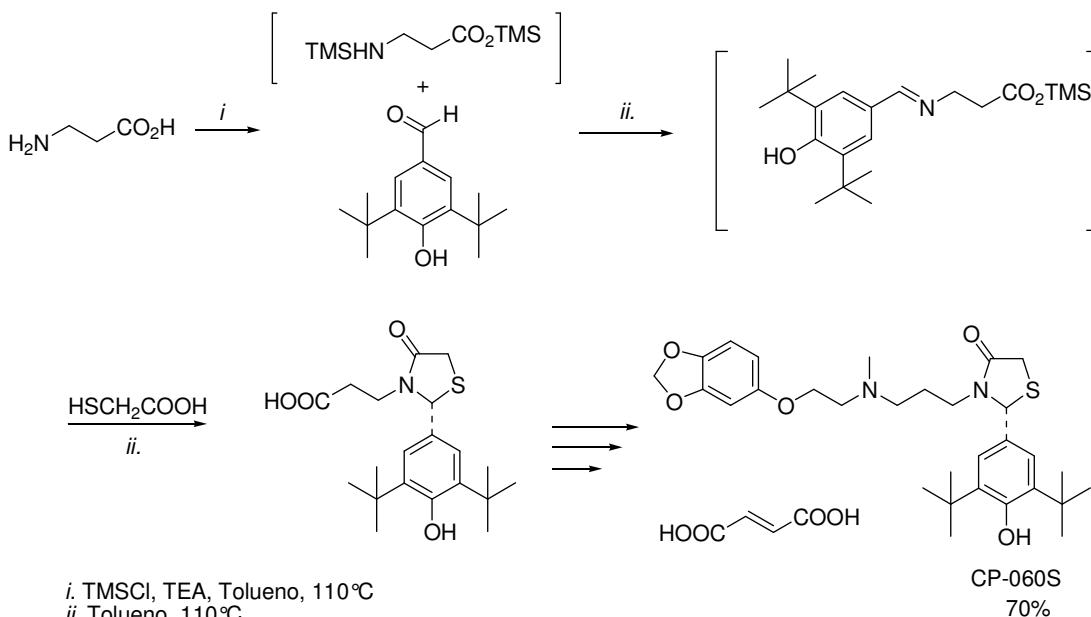
Esquema 16.



i. Benzeno, Refluxo

Kato e colaboradores⁴² desenvolveram uma rota alternativa para a etapa de obtenção da tiazolidinona sem a formação do subproduto indesejado. O tratamento da β -alanina com TMSCl e trietilamina em tolueno gera o intermediário que reage com o aldeído formando a imina. A reação da imina com o ácido mercaptoacético permite a formação exclusiva da tiazolidinona desejada (Esquema 17).

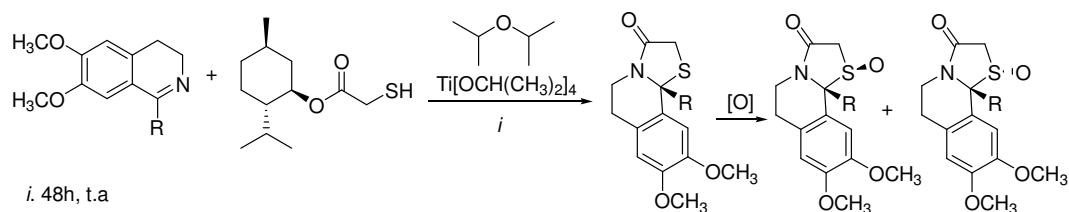
Esquema 17.



Rozwadowska e colaboradores⁴³ desenvolveram tiazolidinonas enantiomericamente puras. O reagente quiral foi preparado através da reação do ácido

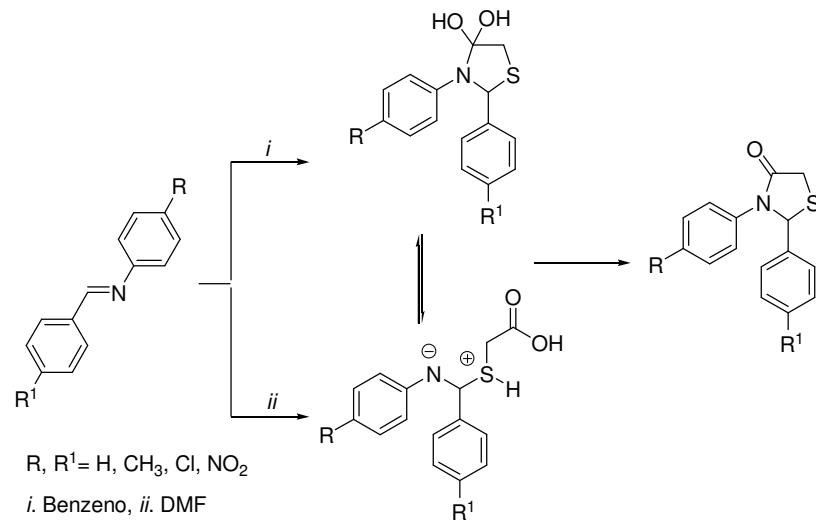
mercaptoacético com o (-)-mentol em refluxo de tolueno. Depois ocorre a ciclização do éster com a imina formando a tiazolidinona enantiomérica pura. Os autores também estudaram a oxidação dessas tiazoisoquinolinas. A mistura dos sulfóxidos foi produzida com diastereoseletividade dependendo do sistema de oxidação utilizado (Esquema 18).⁴⁴

Esquema 18.



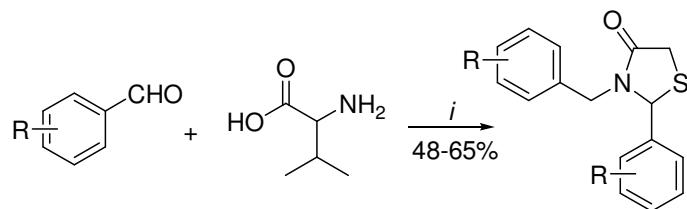
A irradiação de microondas na síntese de tiazolidinonas foi estudada por Bolognese e colaboradores⁴⁵ que sintetizaram 1,3-tiazolidin-4-onas através de benzilidin-anilinas e o ácido mercaptoacético com bons rendimentos (65-90%) em curto intervalo de tempo (10 minutos), enquanto a mesma reação utilizando o método convencional, temperatura de refluxo, requer mais tempo (2 horas) com rendimentos inferiores (25-69%). Com base nos estudos de RMN de ¹H observou-se que na reação com microondas o produto é formado diretamente a partir dos reagentes de partida. Já sob aquecimento convencional, duas espécies intermediárias foram detectadas e a natureza do solvente determina o mecanismo de formação desses intermediários (Esquema 19). O DMF (rota ii) devido sua polaridade favorece a formação do intermediário com cargas, já o solvente apolar (rota i) favorece a ciclização rápida do intermediário acilado.

Esquema 19.



Cunico e colaboradores⁴⁶ propuseram a síntese de tiazolidinonas derivadas da valina. Porém, os autores relataram a formação de um produto inesperado da reação de 1 equivalente de valina, 2 equivalentes do benzaldeído substituído e excesso de ácido mercaptoacético em refluxo de tolueno usando Dean-Stark para remover a água formada (Esquema 20). As estruturas das 2-aryl-3-benzil-1,3-tizolidin-4-onas foram confirmadas por RMN e por difração de Raios-X.⁴⁷

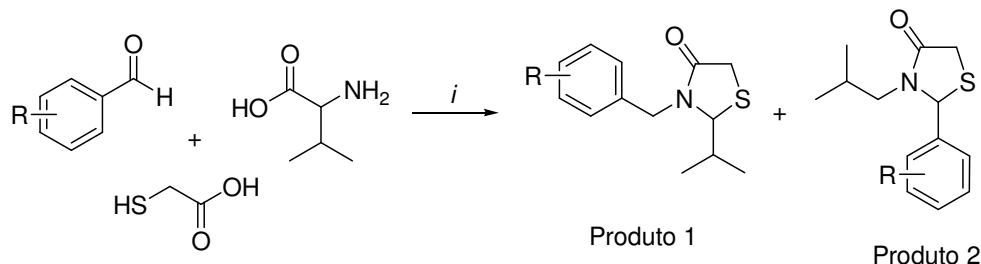
Esquema 20.



i. 1) DIPEA, tolueno, Refluxo, 4h. 2) HSCH₂COOH, Refluxo, 1h

Continuando o estudo com o aminoácido valina, os autores reportaram o estudo da formação de novas tiazolidinonas quando modificada as condições reacionais (Esquema 21).⁴⁸ A reação *one-pot* na proporção molar de 1:1:3 (amina, aldeído, ácido mercaptoacético), sem o uso de DIPEA fornece a mistura da 2-isopropil-3-benziltiazolidinona (produto 1) e 2-aryl-3-isobutyltiazolidinona (produto 2). Os autores demonstraram experimentalmente que a proporção dos heterociclos foi diretamente relacionada com o substituinte do anel do benzaldeído.

Esquema 21.



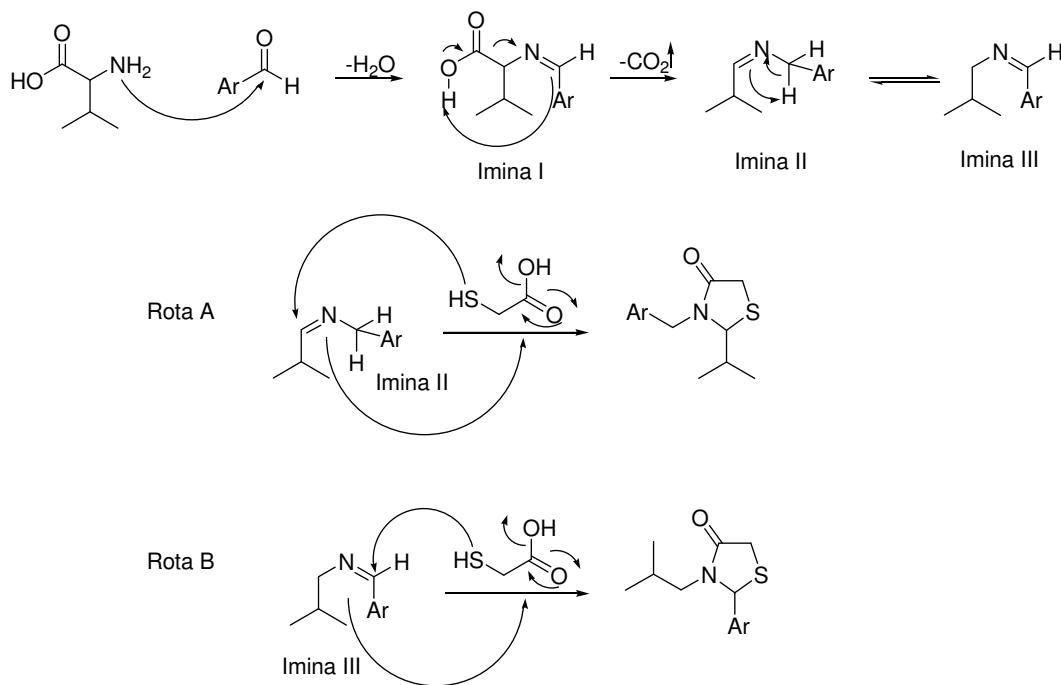
i. tolueno, Refluxo, 16h, Dean-Stark

R	Rendimento (%)	Análise-CG	
		Produto 1	Produto 2
H	76	35	27
2-NO ₂	83	77	-
3-NO ₂	68	73	12
4-NO ₂	89	92	3

2-F	74	65	12
3-F	71	40	25
4-F	76	34	32
2-OCH ₃	64	27	36
3-OCH ₃	69	34	28
4-OCH ₃	72	27	40

O mecanismo de formação dos dois diferentes produtos foi proposto pelos autores conforme Esquema 22. A reação inicial da valina com o arilaldeídos produz a imina I que é descarboxilada devido a temperatura do meio reacional gerando um par de iminas em equilíbrio, imina I e imina II. Quando o ácido mercaptoacético reage com a amina II o produto 2-isopropil-3-benzil-1,3-tiazolidin-4-ona é formado (Rota A), quando reage com a amina II o produto 2-aryl-3-isobutil-1,3-tiazolidin-4-ona é formado (Rota B).

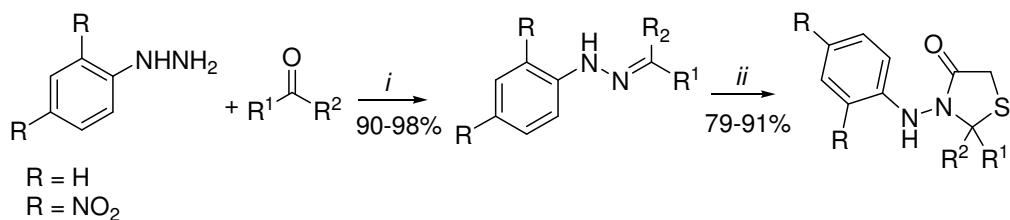
Esquema 22.



A síntese de tiazolidinonas derivadas das hidrazonas livre de solvente foi proposta por Neuenfeldt e colaboradores.⁴⁹ Os autores estudaram a reatividade de diferentes carbonilas, utilizando dois precursores cetônicos (ciclohexanona e ciclopentanona) e dois precursores aldeídicos (valeraldeído e benzaldeído). A reação ocorre utilizando um

excesso de ácido mercaptoacético no lugar do tolueno. A remoção do solvente torna a reação mais limpa seguindo os objetivos da química verde.

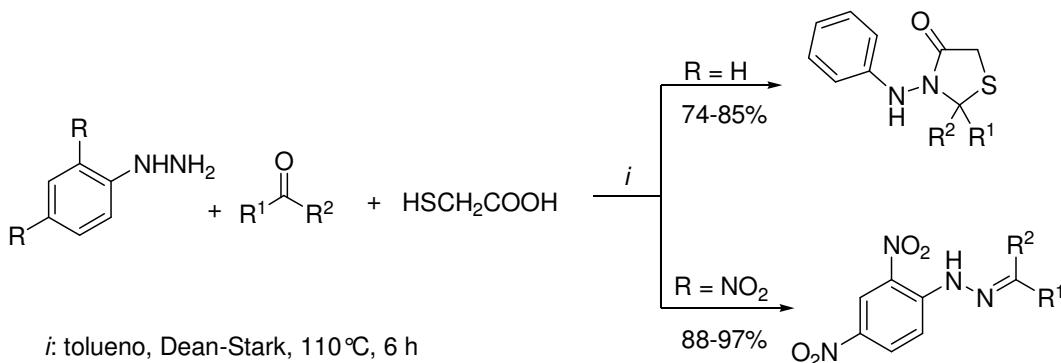
Esquema 23.



i: tolueno ou metanol, refluxo, 3h
ii: $HSCH_2COOH$, 60 °C, 1-3h

Quando a reação foi do tipo “one-pot” utilizando refluxo de tolueno e Dean-Stark para a remoção da água só as tiazolidinonas derivadas da fenilhidrazina foram formadas (Esquema 24). A reação utilizando como precursora a 2,4-dinitrofenilhidrazina parou no intermediário hidrazona.

Esquema 24.



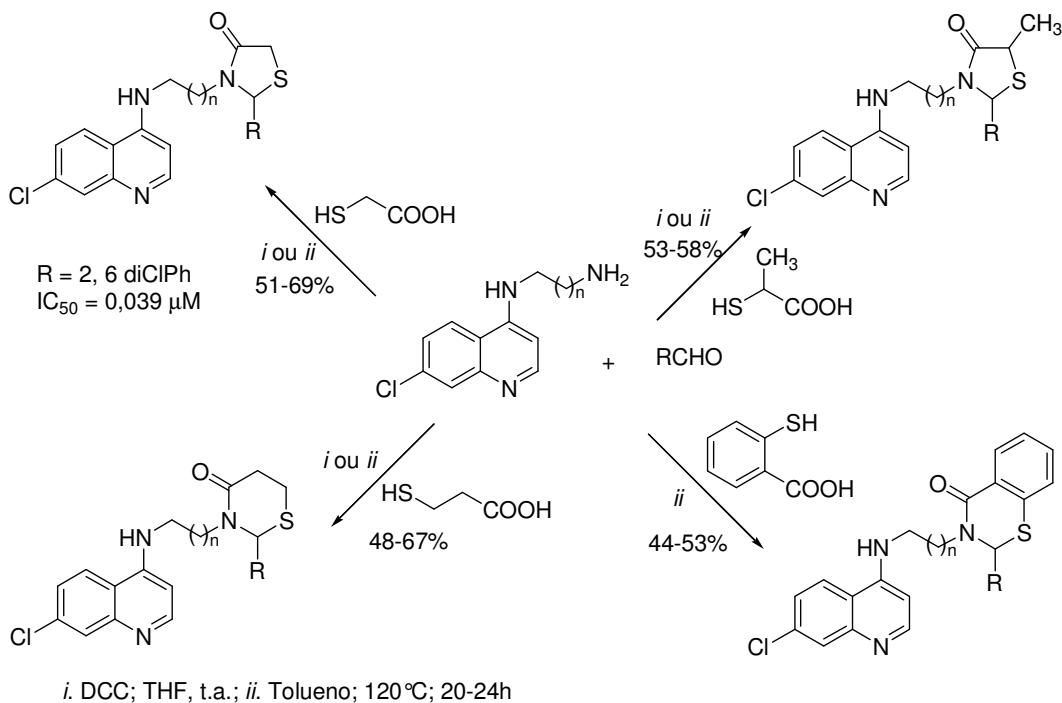
2.3.2. Tiazolidinonas como potenciais agentes antimaláricos.

Existem vários trabalhos na literatura descrevendo a atividade biológica dessa classe de heterociclos. As tiazolidinonas possuem diversas aplicações na química medicinal pelas suas atividades biológicas, tais como antimalária, antimicrobiana, antiinflamatória, antiarritmica, anticonvulsivante, antineoplásica, tuberculostática, contra o vírus da febre amarela e como agentes antiretrovirais. Porém, como o foco dessa dissertação é a síntese de potenciais agentes antimaláricos será apresentado apenas trabalhos que relaciona as tiazolidinonas como antimaláricos.⁹

Solomon e colaboradores⁵⁰ sintetizaram tiazolidinonas e tiazinanonas através de reação de ciclocondensação “one-pot” entre um aldeído, a amina e ácidos

mercaptocarboxílicos apropriados (Esquema 25). Neste trabalho, os autores estudaram duas condições reacionais para a reação de ciclocondensação e formação do anel tiazolidínico. A primeira utilizando o uso do DCC (diciclohexilcarbodiimida) como agente dessecante em THF à temperatura ambiente, e a segunda utilizando refluxo de tolueno e remoção de água por destilação azeotrópica quando os reagentes são insolúveis em THF, mais especificamente, quando o formaldeído é utilizado como precursor aldeídico. O produto mais ativo contra o *Plasmodium falciparum* foi a tiazolidinona proveniente da reação da amina com o ácido mercaptoacético e com o 2,6-diclorobenzaldeído ($IC_{50}=0,039\ \mu M$), com atividade superior ao fármaco de referência cloroquina ($IC_{50}=0,106\ \mu M$).

Esquema 25.



3. APRESENTAÇÃO E DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Neste capítulo será apresentado, inicialmente, a numeração e a nomenclatura dos compostos sintetizados neste trabalho. Em seguida será apresentado a metodologia sintética, onde serão discutidos às condições reacionais, purificação e caracterização das moléculas propostas. Os resultados serão apresentados na forma de tabelas e esquemas.

3.1. Apresentação dos compostos

3.1.1. Numeração e nomenclatura dos compostos

A nomenclatura dos compostos sintetizados segue as regras designadas pelo *Chemical Abstracts* e está descrita na Tabela 1 assim como a numeração adotada ao longo da dissertação.

Tabela 1. Nomenclatura dos compostos sintetizados.

Nomenclatura	
5a	2-fenil-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-oná
5b	2-(2-fluorfenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-oná
5c	2-(3-fluorfenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-oná
5d	2-(4-fluorfenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-oná
5e	2-(2-clorofenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-oná
5f	2-(3-clorofenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-oná
5g	2-(4-clorofenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-oná
5h	3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-2-(2-nitrofenil)-1,3-tiazolidin-4-oná
5i	3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-2-(3-nitrofenil)-1,3-tiazolidin-4-oná
5j	3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-2-(4-nitrofenil)-1,3-tiazolidin-4-oná
5k	2-(2-metóxifenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-oná
5l	2-(3-metóxifenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-oná
5m	2-(4-metóxifenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-oná
5n	2-{3-[4-(6-metoxiquinolin-8-ilamino)pentil]}-4-oxotiazolidin-2-il)benzonitrila
5o	3-{3-[4-(6-metoxiquinolin-8-ilamino)pentil]}-4-oxotiazolidin-2-il)benzonitrila
5p	4-{3-[4-(6-metoxiquinolin-8-ilamino)pentil]}-4-oxotiazolidin-2-il)benzonitrila
5q	2-(4-metilfenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-oná
7	3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1-tia-3-azaespiro[2,3]decan-4-oná ⁵¹

3.2. Síntese das moléculas propostas.

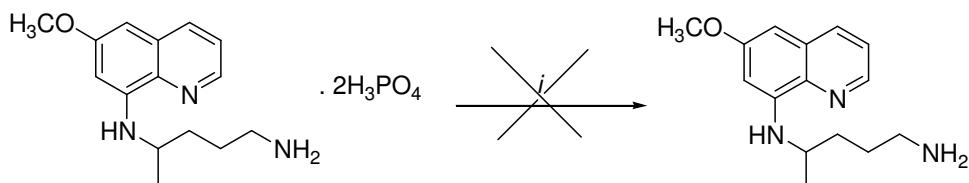
O estudo proposto para este trabalho se divide em:

- Obtenção da primaquina base livre, a fim de minimizar o uso da base na reação;
- Síntese das iminas intermediárias, com intuito de realizar a reação em duas etapas;
 - Síntese das tiazolidinonas, partindo da reação entre a imina isolada e o ácido mercaptoacético;
 - Síntese das tiazolidinonas em uma única etapa; os reagentes são todos adicionados no início da reação, as chamadas reações “one-pot”.

3.2.1. Obtenção da primaquina base livre.

A primaquina é disponível comercialmente na forma do sal difosfato. Primeiramente tentou-se obter a primaquina base livre, solubilizando o difosfato de primaquina **1** em uma solução aquosa de NaOH (pH 12-14) e extraíndo a base livre com um solvente orgânico, especificamente o acetato de etila. O processo não foi eficiente uma vez que apenas uma pequena quantidade (5%) de primaquina base livre foi obtida (Esquema 26). Então utilizou-se a primaquina difosfato nas reações.

Esquema 26.



i. NaOH 10%

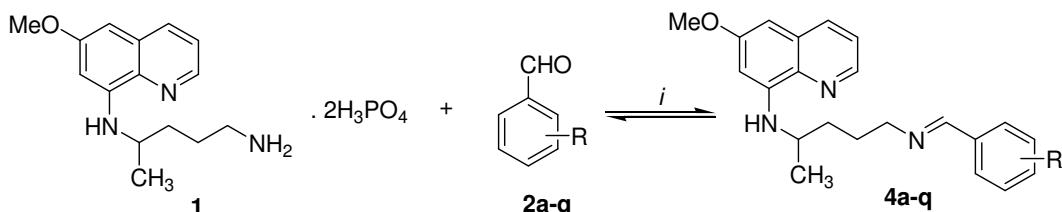
3.2.2. Síntese das iminas intermediárias 4a-q

A síntese de iminas é bem descrita na literatura. Existem inúmeras técnicas para obter iminas, por exemplo, reagir a amina e o aldeído em refluxo de etanol, metanol ou tolueno por 3 horas utilizando o Dean-Stark para remover a água formada; reagir a

amina e o aldeído em refluxo do solvente por 3 horas com uso de agentes dessecantes ou ainda reagir a amina e o aldeído sem solvente, só com calor e agitação.

A metodologia adotada foi reagir a primaquina difosfato **1** com os benzaldeídos **2a-q** substituídos tendo auxílio da base trietilamina. A reação foi realizada em refluxo de tolueno por 3 horas com o uso de Dean-Stark para a remoção da água, porém não foi possível o seu isolamento devido à instabilidade da imina. A reação de formação de imina é uma reação reversível e na presença de água (oriunda até mesmo da umidade do ar) pode deslocar o equilíbrio da reação para o lado dos reagentes. A reação também foi realizada sem o uso da trietilamina visando à obtenção do sal fosfato, mas após a extração da fase aquosa não se obteve uma quantidade significativa de produto ficando apenas os materiais de partida na fase orgânica.

Esquema 27.



i. TEA, tolueno, 110°C, 3h

3.2.3. Síntese das tiazolidinonas **5a-q**

3.2.3.1. Síntese das tiazolidinonas **5a-q** em duas etapas

Como não foi possível isolar a imina intermediária, a reação em duas etapas não pode ser realizada.

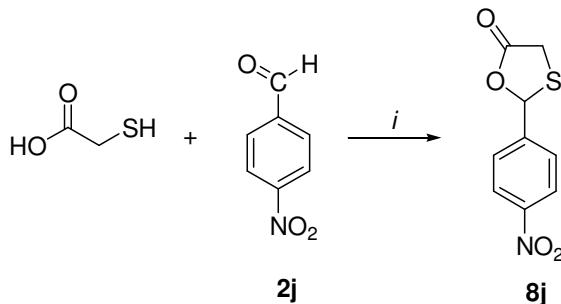
3.2.3.2. Síntese das tiazolidionas **5a-q** em uma única etapa

Para a obtenção das tiazolidinonas **5a-q** partiu-se da reação de ciclocondensação “one-pot” entre a amina, no caso a primaquina, os benzaldeídos substituídos e ácido mercaptoacético, utilizando Dean-Stark.

Foram estudadas cinco condições reacionais para a síntese do composto **5j** com o intuito de encontrar a condição reacional ideal. A primeira tentativa baseou-se nos trabalhos de Cunico e col.⁵², onde as reações de ciclocondensação completavam-se depois de 16 horas de reação sob refluxo de tolueno (condição A), porém o rendimento foi baixo devido à dificuldade no isolamento do produto, que ficava grudado nas paredes do balão. Então a reação foi monitorada por CCF (cromatografia de camada

fina) de hora em hora, utilizando hexano/acetato de etila (3:1) como eluente, e verificou-se que o produto era formado em apenas 2 horas de reação (condição B). Geralmente ocorre a formação de uma pequena proporção da oxatiolona (subproduto) quando todos os reagentes são adicionados juntos. Esse subproduto é proveniente da ciclização direta do ácido mercaptoacético com o aldeído (Esquema 28). A reação se dá pelo ataque do enxofre à carbonila do benzaldeído, seguido pelo ataque do oxigênio ao carbono parcialmente positivo (ligado ao S). O subproduto **8j** foi sintetizado em refluxo de tolueno por 16h para ser utilizado como padrão na CCF. O produto **8j** foi identificado por RMN de ^1H e ^{13}C (Tabela 2).

Esquema 28.



i. Tolueno, 110 °C, 20h

Tabela 2. Dados físicos e espectroscópicos da 2-(4-nitrofenil)-1,3-oxatiolan-5-ona **8j**

Rend. (%)	RMN ^1H δ (ppm) J _{H-H} (Hz)		RMN ^{13}C δ (ppm)
	500 MHz, CDCl ₃	125 MHz, CDCl ₃	
8j 87	8,29 (d, 2H, Ph, <i>J</i> = 8,4); 7,65 (d, 2H, Ph, <i>J</i> = 8,4); 6,55 (s, 1H, H2); 3,89 (d, 1H, H4a, <i>J</i> = 16,8); 3,81 (d, 1H, H4b, <i>J</i> = 16,8).		171,7 (C5); 148,6, 143,5, 127,0, 124,5 (Ph); 80,4 (C2); 32,5 (C4).

Continuando o estudo das condições reacionais, testou-se também, a adição do ácido depois do tempo de formação da imina. Então a primaquina e o 4-nitrobenzaldeído reagiram por 2 horas, após foi adicionado o ácido mercaptoacético e a reação prosseguiu até a formação do produto totalizando 4 horas (condição C). Essa condição não apresentou melhorias significativas no rendimento em relação à condição B. A proporção 1:1:3 (condição D) se mostrou desvantajosa, pois havia a mesma quantidade de subproduto e uma menor quantidade de produto, logo, a condição E (1:1+3) nem foi testada, visto que já se sabia que a reação com todos os reagentes adicionados no início da reação se mostrou mais eficiente. Os testes mostram que a

condição B, onde os reagentes são todos adicionados no início da reação, foi a mais eficiente para a obtenção das tiazolidinonas propostas (Tabela 3).

Tabela 3. Condições reacionais testadas para a obtenção do composto **5j**.^a

Condição	Proporção Equimolar ^b	Tempo (h)	Rendimento (%)
A	1:2:3	20	32
B	1:2:3	2	52
C	1:2+3 ^c	4	47
D	1:1:3	2	25
E	1:1+3 ^c	-	-

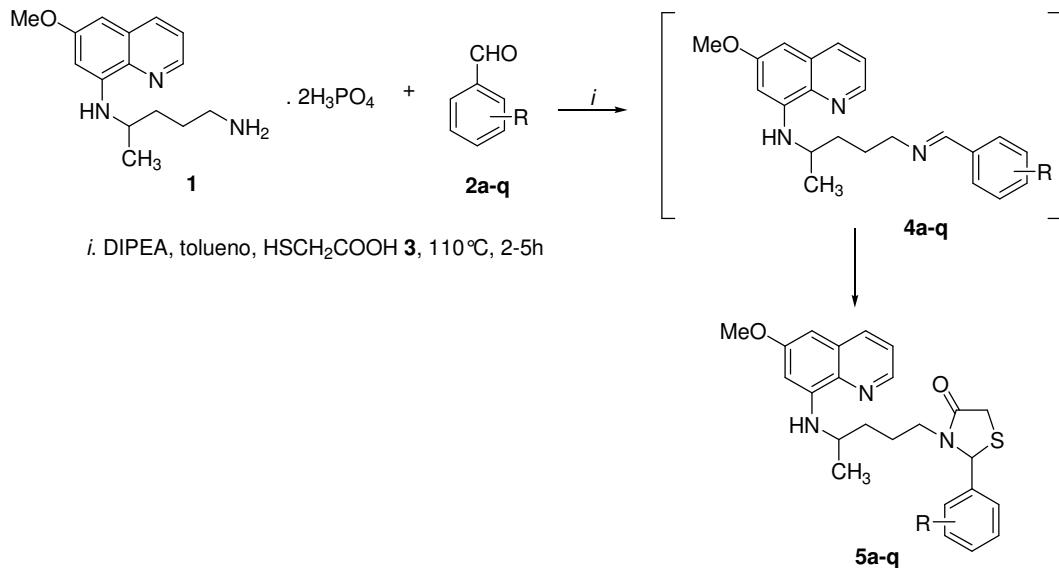
^a- rendimento do produto isolado e purificado;

^b- amina: aldeído: ácido mercaptoacético;

^c- ácido mercaptoacético adicionado após a formação da imina.

Com base nesses resultados, a síntese *one-pot* das tiazolidinonas **5a-q** foi realizada na proporção 1:2:3, sob refluxo de tolueno (110°C), usando Dean-Stark e DIPEA como base auxiliar de 2 à 5 horas, dependendo do substituinte benzaldeído (Tabela 4).

Esquema 29.



Como ocorre eliminação de água nas duas etapas da reação (formação da imina e ciclocondensação), utilizou-se o sistema Dean-Stark (Figura 17) para a remoção da mesma.

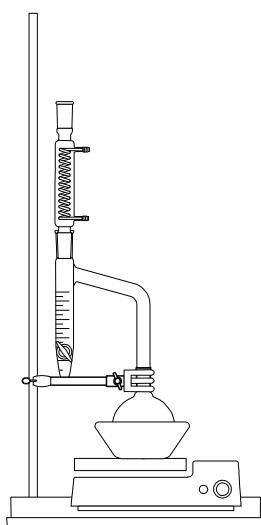


Figura 17. Sistema Dean-Stark adotado na reação.

Para retirar o excesso do ácido mercaptoacético do meio reacional, foi adicionada uma solução saturada de bicarbonato de sódio formando uma fase orgânica e uma inorgânica. Após a separação das fases e evaporação do tolueno em rotaevaporador, purificou-se a massa bruta. Com intuito de minimizar a quantidade de solvente, primeiramente foi estudado a purificação por lavagem, porém esta técnica não se mostrou eficiente. Portanto, os produtos foram obtidos com bons rendimentos após purificação através de cromatografia em coluna com sílica gel (400 mesh) utilizando como solvientes hexano e acetato de etila em crescente polaridade. Os produtos foram obtidos na fração 7:3 (hexano:acetato de etila) na forma de óleos densos.

A tabela 4 mostra os rendimentos e o tempo reacional dos compostos sintetizados.

Tabela 4. Rendimentos dos compostos sintetizados.

	R	Rendimento ^a (%)	Tempo (h)
5a	H	86	4
5b	2-F	44	2
5c	3-F	89	2
5d	4-F	89	3
5e	2-Cl	66	3
5f	3-Cl	70	3

Tabela 4. Rendimentos dos compostos sintetizados (*cont.*)

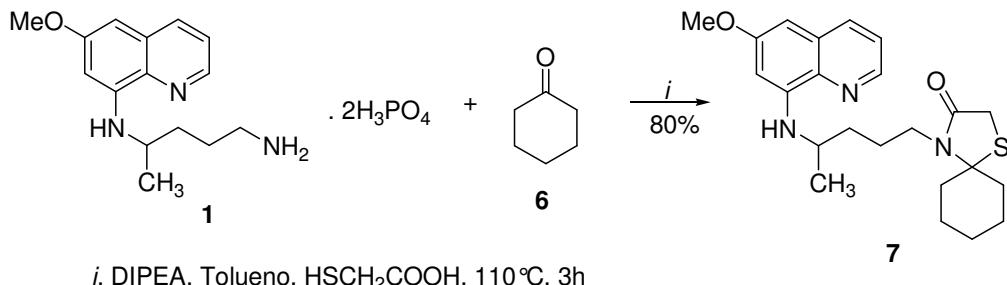
5g	4-Cl	52	2
5h	2-NO ₂	59	3
5i	3-NO ₂	37	4
5j	4-NO ₂	52	3
5k	2-OCH ₃	72	2
5l	3-OCH ₃	88	4
5m	4-OCH ₃	87	2
5n	2-CN	-	-
5o	3-CN	41	3
5p	4-CN	87	4
5q	4-CH ₃	89	3

^a – rendimento do produto isolado e purificado

Para nossa surpresa, o produto **5n** (R = 2-CN) não foi obtido, sendo identificada uma mistura complexa de produtos na CCF. Com base na literatura, acredita-se que possa ocorrer paralelamente a reação direta entre o ácido mercaptoacético e o grupo ciano formando 4-hidroxi-1,3-tiazóis.⁵³ Fato este que não foi observado experimentalmente nas reações do 3 e 4-cianobenzaldeído.

Com intuito de ampliar o escopo do estudo, utilizou-se um precursor carbonílico cetona, especificamente a ciclohexanona. A espirotiazolidinona **7** foi obtida com as mesmas condições reacionais (Esquema 30). O produto foi obtido com bom rendimento (80%) após purificação por cromatografia em coluna (7:3 - hexano:acetato de etila).

Esquema 30.



3.3. Identificação dos compostos obtidos

Todas as tiazolidinonas derivadas da primaquina foram submetidas à análise de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C .

A primaquina **1** possui um carbono assimétrico (quiral) e é comercializada na sua forma racêmica, portanto em uma mistura 1:1 dos enantiômeros R e S. A formação do heterociclo tiazolidinona a partir de aldeídos também forma um novo centro estereogênico, portanto os produtos finais, as tiazolidinonas **5a-q**, terão a presença de dois carbonos assimétricos e assim, há possibilidade de formar até quatro estereoisômeros. A Figura 18 ilustra a relação enantiômero/diastereoisômeros para as tiazolidinonas **5a-q**.

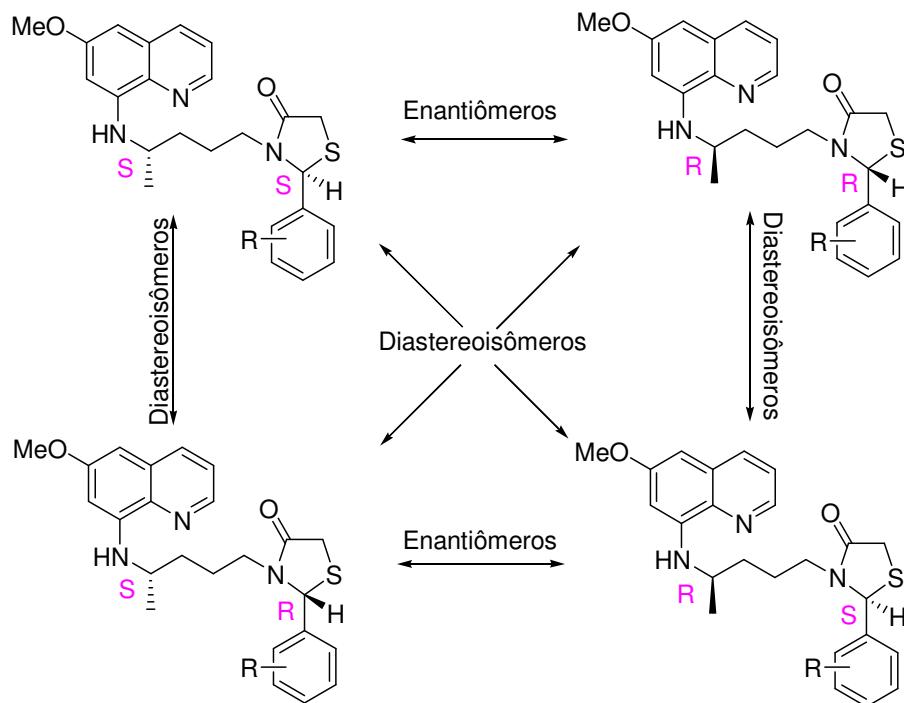


Figura 18. Relação enantiômero/diastereoisômero das tiazolidinonas derivadas da primaquina

3.3.1. Espectroscopia de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos **5a-q**.

Os espectros de RMN analisados para as moléculas mostram claramente a formação do produto na forma de aproximadamente uma mistura 1:1 de diastereoisômeros. Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C dos compostos foram obtidos em

dimetilsulfóxido (DMSO-*d*₆) e em clorofórmio deuterado (CDCl₃), em tubos de 5 mm, utilizando tetrametilsilano como referência interna. Os parâmetros de aquisição dos espectros estão descritas na Parte Experimental. Os dados de RMN ¹H e ¹³C dos compostos estão apresentados nas Tabelas 5 e 6, e os espectros no Anexo I.

Para a completa identificação dos sinais para o composto **5c** foram feitos os experimentos bidimensionais RMN COSY (*Correlation Spectroscopy H-H*), que fornece a correlação direta H-H (¹J), RMN HMQC (*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*), que fornece a correlação direta C-H (¹J) e RMN HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Coherence*), que da a correlação C-H a duas ou mais ligações (²J, ³J). Isso possibilitou a atribuição correta dos deslocamentos de hidrogênios e carbonos deste composto e, a partir de então, estendeu-se aos demais. A numeração atribuída foi dada de maneira aleatória apenas para a identificação dos sinais.

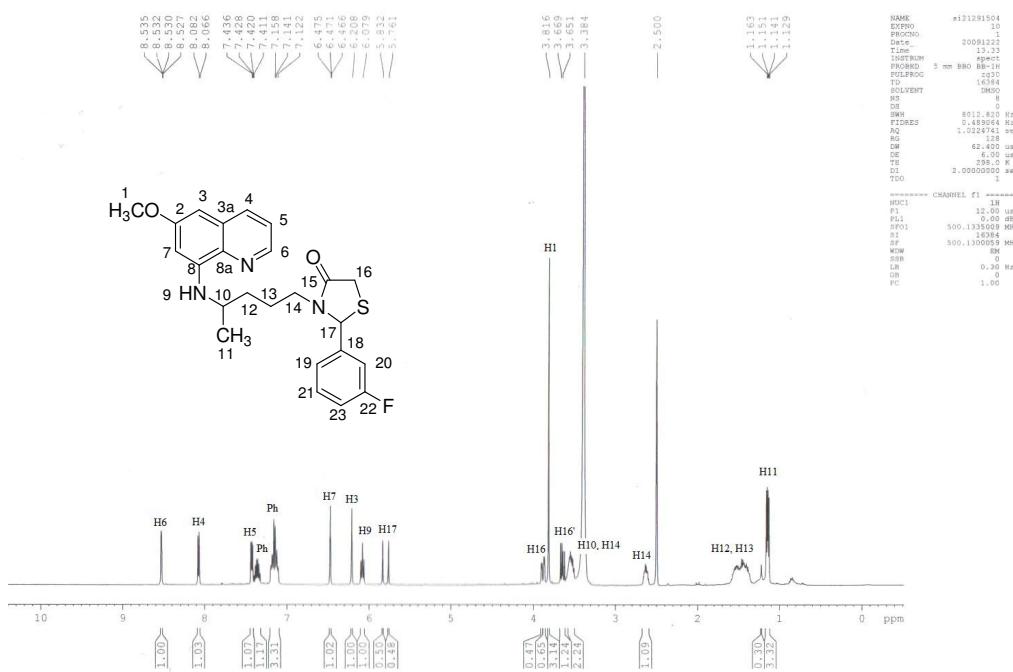


Figura 19. Espectro de RMN ¹H do composto **5c**

No espectro de RMN ¹H do composto **5c** (Figura 19) podemos observar os sinais dos hidrogênios aromáticos característicos dos sinais quinolínicos na faixa de 6,50 à 8,50 ppm. O sinal em 8,53 ppm é correspondente ao H6, sinal mais desblindado por estar ao lado do nitrogênio, átomo mais eletronegativo que o carbono, o próximo sinal em 8,07 ppm é referente ao H4 e em 7,42 ppm ao H5. O espectro COSY confirma a

relação do hidrogênio H5 com o H4 e o H6 (Figura 20). O sinal em 6,47 ppm é referente ao H7 e o próximo em 6,20 ppm ao H3, no espectro de HMBC os sinais aparecem correlacionados com o carbono da metoxila (Figura 21).

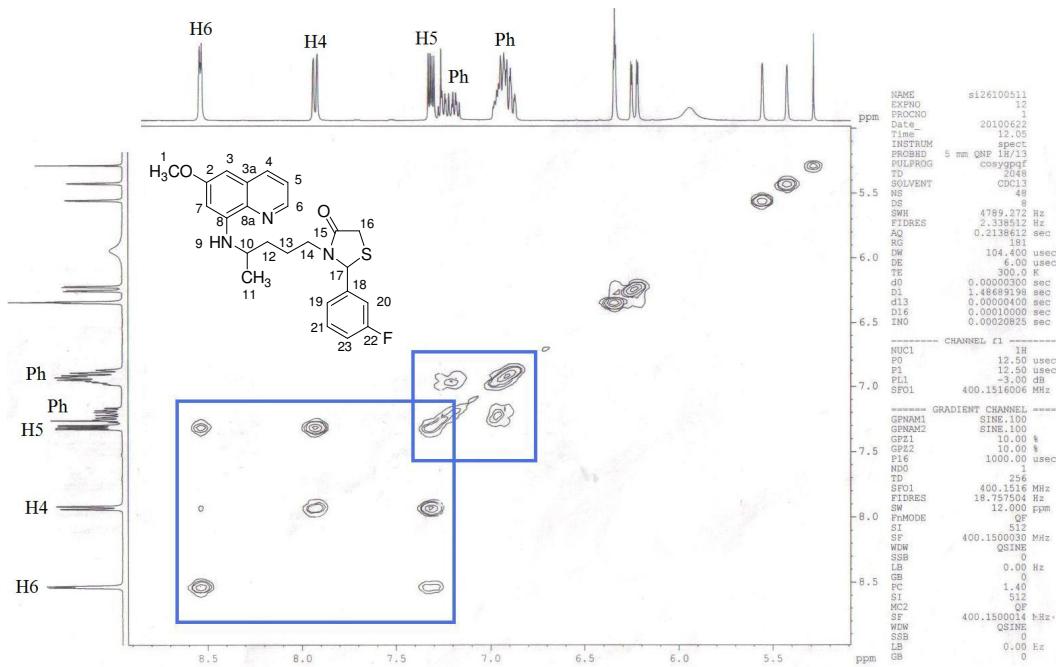


Figura 20. Ampliação do espectro de RMN COSY do composto **5c**

O multiplete em 7,35 ppm e em 7,14 ppm são dos hidrogênios da fenila do benzaldeído (H19, H20, H21 e H23), o espectro de HMBC mostra uma correlação desses multipletes com o sinal de carbono do C22 (C-F) e o espectro COSY uma correlação desses hidrogênios entre si. Em 6,07 ppm aparece o sinal do hidrogênio do NH (H9), esse sinal não apresenta relação com nenhum carbono no espectro de HMQC.

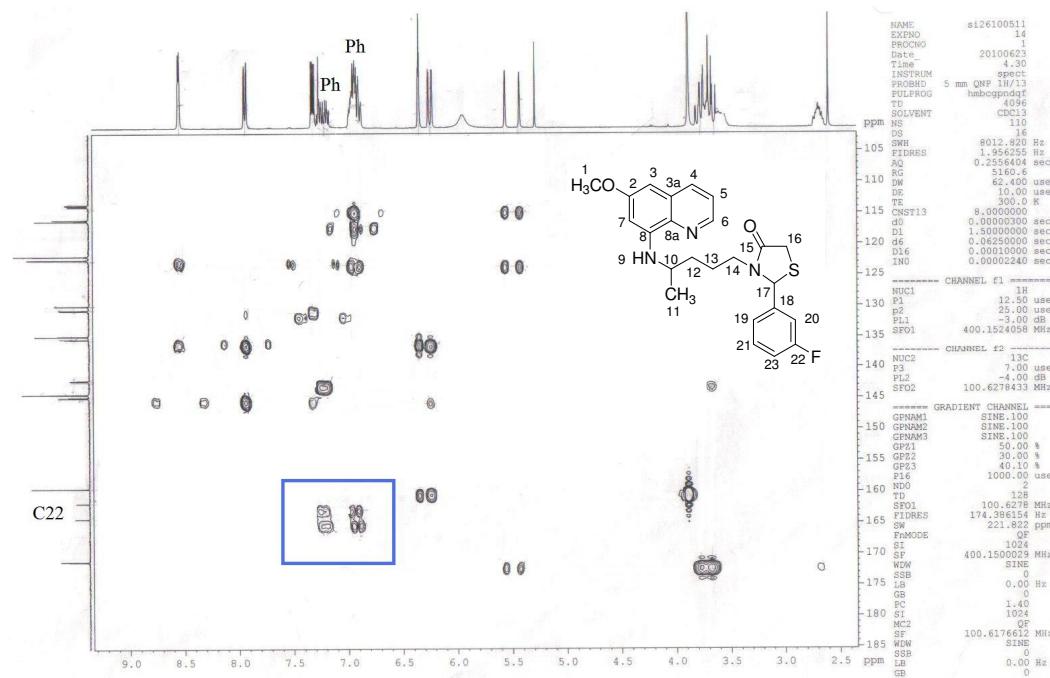
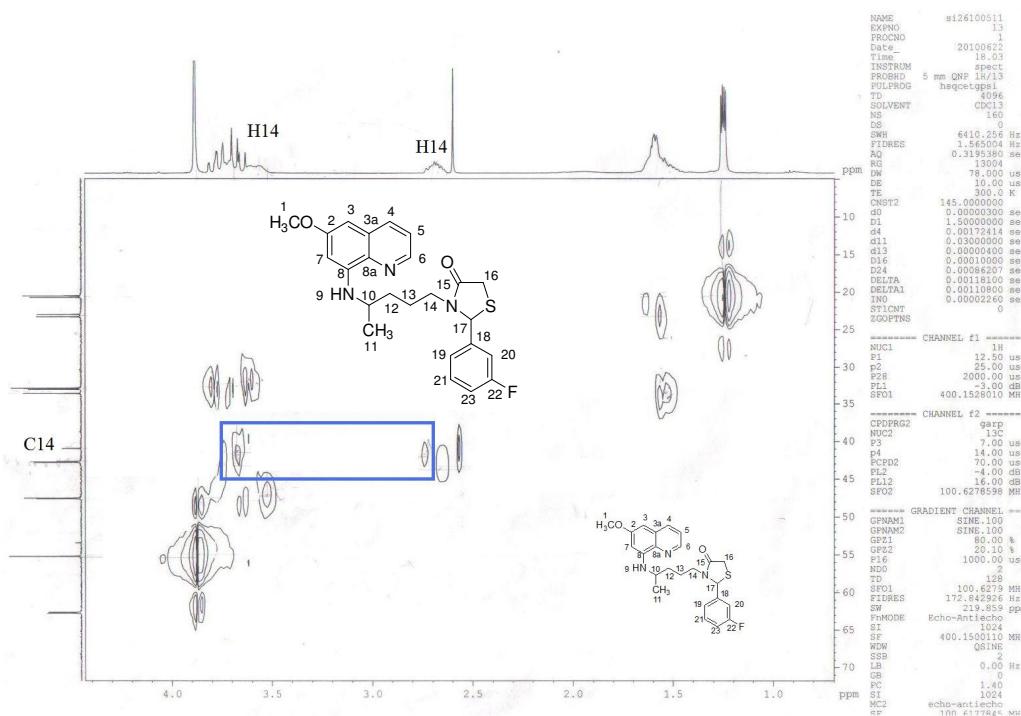
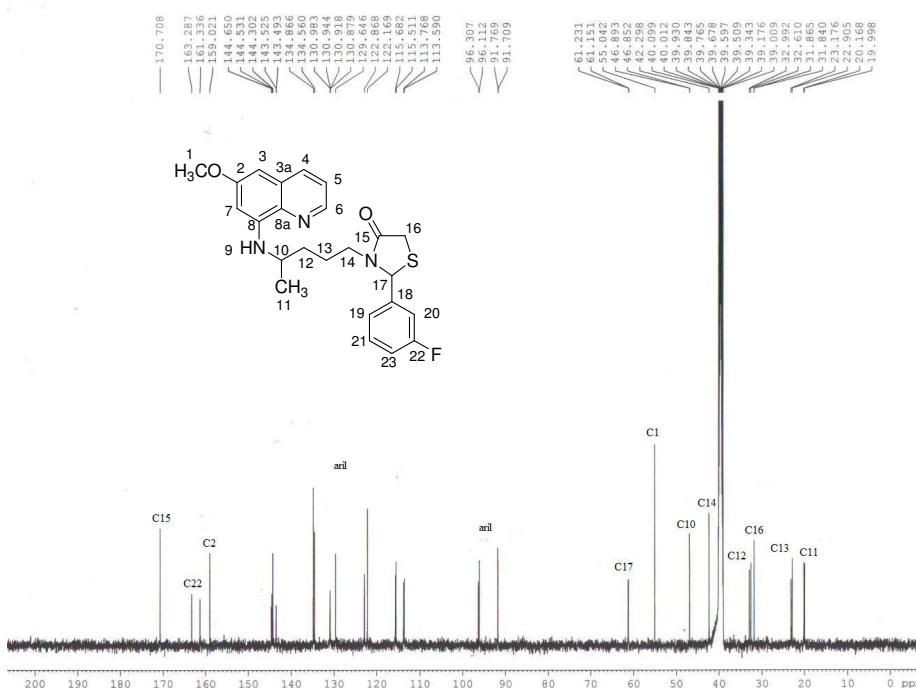


Figura 21. Ampliação do espectro de RMN HMBC do composto **5c**

A formação do anel tiazolidinônico é confirmada com os sinais de H17 e H16. Em 5,83 e 5,76 ppm estão os sinais de H17, um para cada par de diasteroisômeros. De 4,00 a 3,00 ppm os sinais aparecem sobrepostos. Nessa região aparecem os dubletes de dubletes e dubletes do H16 ($^1J=15,5$ Hz, $^2J=4,5$ Hz), característico das tiazolidinonas, um doublete para cada diasteroisômero. Esses sinais são característicos de prótons diasterotópicos, onde um hidrogênio H16 acopla com o outro hidrogênio H16 e com o H17 (doublete de doublete) e o outro hidrogênio H16 acopla somente com o hidrogênio ligado ao mesmo carbono (H16).

O sinal em 3,81 é dos hidrogênios da metoxila e em 3,59 ppm aparece o multiplete do H10. No espectro de HMQC o multiplete 3,60 ppm e o multiplete em 2,70 tem correlação com um único carbono. Pela ordem de desblindagem associa-se esse sinal ao H14. O multiplete em 1,40 ppm é dos hidrogênios restantes da cadeia lateral da primaquina H13 e H12 e por ultimo o quarteto em 1,14 ppm referente aos hidrogênios da metila da cadeia lateral da primaquina.

Figura 22. Ampliação do espectro de RMN HMQC do composto **5c**Figura 23. Espectro de RMN ¹³C do composto **5c**

Os sinais mais desblindados do espectro de RMN ^{13}C são de carbonos quaternários, pois não apresentam relação com nenhum hidrogênio no espectro de HMQC. Em 170,7 ppm temos o sinal referente a carbonila. Em 163,2 a 161,3 ppm aparece o doublete do carbono ligado ao flúor ($J_{\text{C-F}} = 243,75$ Hz), o próximo sinal em 159,0 ppm é do carbono 2 do anel quinolinico. O sinal do C2 do anel quinolinico é confirmado no espectro de HMBC que mostra uma correlação entre esse carbono com o hidrogênio da metoxila e os dois hidrogênios H7 e H3 do anel quinolinico vizinhos a esse carbono. Os sinais de 144,4 à 91,7 ppm são referentes aos carbonos aromáticos e podem ser relacionados com seu hidrogênio pelo espectro de HMQC. Os sinais em 61,2 e 61,1 ppm são do C17, um sinal de cada diasteroisômero. Em 55,0 ppm se tem o sinal do C1, o espectro de HMQC mostra a correlação entre esse carbono e seu hidrogênio H1. Em 46,1 ppm o C10, no espectro de HMBC esse carbono tem uma correlação com os hidrogênios H11 da metila. Em 41,0 ppm vemos no espectro de HMQC a correlação de um carbono com dois hidrogênios, sendo então o C14. O sinal em 33,0 ppm é referente ao C12. Os sinais em 32,0 e 31,9 ppm são referentes aos C16, um sinal de cada diasteroisomero. Em 23,5 e 23,0 ppm, C13 e por último os sinais 20,5 e 20,0 ppm são referentes ao C11, novamente, um sinal para cada diatereoiso.

Tabela 5. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C das tiazolidinonas **5a-q**

	RMN ^1H δ (ppm) J _{H-H} (Hz)	RMN ^{13}C δ (ppm) J _{C-F} (Hz)
5a^a	8,53 (q, 2H, H6, J=2,0); 7,92(d, 2H, H4, J=8,0); 7,32 (m, 12H, Ph e H5); 6,34 (d, 2H, H3, J=2,0); 6,23 (dd, 2H, H7, $^1\text{J}=10,7$, $^2\text{J}=2,2$); 5,95 (s, 2H, H9); 5,59(s, 1H, H17a); 5,48 (s, 1H, H17b); 3,89 (s, 6H, H1); 3,70 (m, 8H, H14 e H16); 2,70 (m, 2H, H10); 1,58 (m, 8H, H12 e H13); 1,24 (dd, 6H, H11, $^1\text{J}=6,6$, $^2\text{J}=2,9$).	171,2 (C15); 171,1 (C15'); 159,5 (C2); 159,4 (C2'); 144,3; 144,2; 139,3; 139,2; 153,3; 134,8; 134,7; 129,9; 129,8; 129,1*; 129,0*; 128,9*; 127,0*; 121,9*; 121,8*; 96,9; 96,7; 91,7; 91,6 (aril); 63,4 (C17); 63,3 (C17'); 55,2* (C1); 47,6 (C10); 47,5 (C10'); 42,7 (C14); 42,6 (C14'); 33,6 (C12); 33,2 (C12'); 32,9 (C16); 32,8 (C16'); 23,2 (C13); 23,1 (C13'); 20,6 (C11); 20,4 (C11').
5b^a	8,53 (m, 2H, H6); 7,92 (d, 2H, H4); 7,31 (m, 2H, H5); 7,23 (m, 2H, Ph); 7,15 (m, 6H, Ph); 6,35 (d, 2H, H7); 6,23 (d, 2H, H3); 5,95 (t, 2H, NH); 5,90 (s, 1H, H17); 5,85 (s, 1H, H17') 3,89 (s, 6H, H1), 3,83 (dd, 2H, H16, $^1\text{J}=5,6$, $^2\text{J}=2,0$); 3,79 (m, 2H, H16'); 3,53 (m, 4H, H10 e H14); 2,74 (m, 2H, H14); 1,60 (m, 8H, H12 e H13); 1,25 (m, 6H, H11)	171,5* (C15); 160,5* (d, C20, $J_{\text{C-F}} = 250$); 159,6* (C2); 145,1, 145,0, 144,4*, 135,5*, 134,9, 134,8, 130,8, 130,7, 130,1*, 128,2, 128,1, 127,1, 127,0, 124,9, 124,8, 122,0*, 116,4, 116,2, 97,0, 96,9, 91,9, 91,8 (aril); 57,2 (C17); 57,1 (C17'); 55,4* (C1); 47,9 (C10); 47,7 (C10'); 43,2 (C14); 43,1 (C14'); 33,9 (C12); 33,7 (C12'); 29,9* (C16); 23,7* (C13); 20,8 (C11); 20,7 (C11').

Tabela 5. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C das tiazolidinonas **5a-q** (*cont.*)

	8,53 (dd, 2H, H6, $^1\text{J}=4,0$, $^2\text{J}=1,4$); 8,07 (dd, 2H, H4, $^1\text{J}=8,2$, $^2\text{J}=1,2$); 7,42 (q, 2H, H5); 7,35 (m, 2H, Ph); 7,14 (m, 6H, Ph); 6,47 (dd, 2H, H7, $J_1=11,0$, $^2\text{J}=2,3$); 6,20 (s, 2H, H3); 6,06 (t, 2H, NH); 5,83 (s, 1H, H17); 5,76 (s, 1H, H17'); 3,88 (dd, 2H, H16, $^1\text{J}=15,5$, $^2\text{J}=4,5$); 3,81 (s, 6H, H1); 3,64 (m, 2H, H16'); 3,53 (m, 4H, H10 e H14); 2,62 (m, 2H, H14); 1,40 (m, 8H, H12 e H13); 1,16 (dd, 6H, H11, $^1\text{J}=6,4$, $^2\text{J}=3,2$)	170,7* (C15); 162,3* (d, C22, $J_{\text{C}-\text{F}} = 243,7$); 159,0* (C2); 144,6, 144,5, 144,3*, 143,5, 143,4, 134,8, 134,5, 130,9*, 130,8*, 129,6*, 122,8, 122,1, 115,6, 115,5, 113,7, 113,5, 96,3*, 96,1*, 91,8, 91,7 (aril); 61,2 (C17); 61,1 (C17'); 55,0* (C1); 46,8* (C10); 42,2* (C14); 32,9 (C12); 32,6 (C12'); 31,8* (C16); 23,1 (C13); 22,9 (C13'); 20,1 (C11); 19,9 (C11').
5c^b		
	8,54 (m, 2H, H6); 7,93 (m, 2H, H4); 7,33 (q, 2H, H5); 7,16 (m, 4H, Ph); 6,93 (m, 4H, Ph); 6,35 (s, 2H, H3); 6,22 (dd, 2H, H3, $^1\text{J}=21,0$, $^2\text{J}=2,5$); 5,93 (s, 2H, NH); 5,56 (s, 1H, H17); 5,45 (s, 1H, H17') 3,89 (s, 6H, H1), 3,78 (dd, 2H, H16, $^1\text{J}=15,0$, $^2\text{J}=2,0$); 3,75 (m, 2H, H16'); 3,60 (m, 4H, H10 e H14); 2,65 (m, 2H, H14); 1,50 (m, 8H, H12 e H13); 1,26 (dd, 6H, H11).	171,1 (C15); 171,0 (C15'); 165,4* (C23); 159,5* (C2); 145,0, 144,9, 144,3*, 135,4*, 134,9, 134,8, 130,0*, 129,1, 128,9, 121,9*, 116,3, 116,2, 115,8*, 97,0, 96,8, 91,9, 91,8 (aril); 62,8* (C17); 55,9* (C1); 47,7 (C10); 47,4 (C10'); 42,8* (C14); 33,6* (C12); 33,2 (C16); 33,0 (C16'); 23,2* (C13); 20,8 (C11); 20,6 (C11').
5d^c		
	8,53 (m, 2H, H6); 7,92 (dd, 2H, H4, $^1\text{J}=8,5$, $^2\text{J}=1,5$); 7,33 (m, 2H, H5); 7,31 (m, 2H, Ph); 7,20 (m, 6H, Ph); 6,35 (d, 2H, H7); 6,23 (d, 2H, H3); 6,06 (s, 1H, NH); 6,02 (s, 1H, NH'); 5,97 (s, 1H, H17); 5,96 (s, 1H, H17') 3,89 (s, 6H, H1), 3,83 (m, 2H, H16); 3,74 (m, 2H, H16'); 3,63 (m, 4H, H10 e H14); 2,70 (m, 2H, H14); 1,65 (m, 8H, H12 e H13); 1,30 (m, 6H, H11)	171,7* (C15); 159,4* (C2); 144,9, 144,8, 144,2*, 135,3*, 134,7*, 132,8*, 130,2*, 129,9*, 129,7*, 127,5*, 121,8*, 96,7, 96,6, 91,7* (aril); 59,6* (C17); 55,2* (C1); 47,7 (C10); 47,5 (C10'); 43,1 (C14); 43,0 (C14'); 33,7 (C12); 33,5 (C12'); 32,3 (C16); 23,5* (C13); 20,6 (C11); 20,5 (C11').
5e^c		
	8,52 (m, 2H, H6); 7,93 (dd, 2H, H4); 7,32 (m, 2H, H5); 7,20 (m, 6H, Ph); 7,03 (m, 2H, Ph); 6,35 (d, 2H, H7); 6,25 (d, 1H, H3); 6,22 (d, 1H, H3') 5,94 (s, 2H, NH); 5,53 (s, 1H, H17); 5,39 (s, 1H, H17') 3,89 (s, 6H, H1), 3,83 (m, 2H, H16); 3,74 (m, 2H, H16'); 3,63 (m, 4H, H10 e H14); 2,68 (m, 2H, H14); 1,60 (m, 8H, H12 e H13); 1,26 (m, 6H, H11)	-
5f^c		

Tabela 5. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C das tiazolidinonas **5a-q** (*cont.*)

	8,53 (m, 2H, H6); 8,05 (m, 2H, H4); 7,91 (m, 2H, H5); 7,61 (m, 2H, Ph); 7,44 (m, 2H, Ph); 7,30 (m, 4H, Ph); 6,33 (m, 2H, H7); 6,21 (m, 4H, H3 e H17); 5,93 (t, 2H, NH); 3,87 (s, 6H, H1); 3,73 (m, 8H, H16, H10, H14); 2,69 (m, 2H, H14); 1,48 (m, 8H, H12 e H13); 1,15 (m, 6H, H11)	171,0* (C15); 159,5* (C2); 145,0*, 144,4*, 137,7*, 134,8*, 129,3, 128,2, 128,4*, 121,9*, 97,0, 96,8, 95,8*, 91,9, 91,8 (aril); 62,7* (C17); 55,3* (C1); 47,7* (C10); 42,5* (C14); 33,6* (C12); 33,0 (C16); 32,9 (C16'); 23,1* (C13); 20,8 (C11); 20,6 (C11').
5g^c		
5h^c	8,51 (m, 2H, H6); 8,07 (m, 2H, H4); 7,43 (m, 2H, H5); 7,39 (m, 2H, Ph); 7,33 (m, 6H, Ph); 6,47 (d, 2H, H7, J=2,0); 6,21 (d, 1H, H3, J=2,5); 6,21 (d, 1H, H3', J=2,5); 6,08 (t, 2H, NH); 5,82 (s, 1H, H17); 5,76 (s, 1H, H17'); 3,83 (s, 6H, H1); 3,66 (m, 2H, H16); 3,64 (m, 2H, H16'); 3,53 (m, 4H, H10 e H14); 2,60 (m, 2H, H14); 1,66 (m, 8H, H12 e H13); 1,27 (m, 6H, H11)	172,3* (C15); 159,4* (C2); 144,9*, 144,4*, 136,6*, 135,3*, 134,8, 134,7, 134,4*, 129,9*, 129,3, 129,2, 126,2*, 125,9*, 121,9*, 96,8, 96,7, 91,9, 91,8 (aril); 58,6* (C17); 55,2* (C1); 47,9 (C10); 47,4 (C10'); 43,5* (C14); 33,9 (C12); 33,6 (C12'); 31,8* (C16); 23,6* (C13); 20,7* (C11).
5i^c	8,53 (m, 2H, H6); 8,05 (s, 1H, H4); 8,03 (s, 1H, H4'); 8,01 (d, 2H, H5); 7,94 (m, 2H, Ph); 7,43 (m, 4H, Ph); 7,32 (m, 2H, Ph); 6,34 (t, 2H, H7); 6,22 (d, 1H, H3, J=2,5); 6,16 (d, 1H, H3', J=2,5); 5,89 (s, 2H, NH); 5,65 (s, 1H, H17); 5,50 (s, 1H, H17'); 3,89 (s, 3H, H1); 3,88 (s, 3H, H1'); 3,80 (m, 2H, H16); 3,74 (m, 2H, H16'); 3,57 (m, 4H, H10 e H14); 2,71 (m, 2H, H14); 1,60 (m, 8H, H12 e H13); 1,25 (m, 6H, H11).	171,2 (C15); 171,1 (C15'); 159,4* (C2); 144,4*, 141,9*, 135,9*, 134,9*, 132,7, 132,6, 130,1*, 130,0*, 124,0, 123,9, 122,0*, 97,0, 96,7, 91,9, 91,8 (aril); 62,4* (C17); 55,3 (C1); 55,2 (C1'); 47,6 (C10); 47,3 (C10'); 43,1 (C14); 42,8 (C14'); 33,7* (C12); 32,9* (C16); 23,2 (C13), 23,0 (C13'); 20,9 (C11); 20,7 (C11').
5j^a	8,55 (dd, 1H, H6, $^1\text{J}=4,0$, $^2\text{J}=1,2$); 8,52 (dd, 1H, H6', $^1\text{J}=4,0$, $^2\text{J}=1,2$) 8,08 (s, 1H, H4); 8,06 (s, 1H, H4'); 7,97 (m, 2H, H5); 7,92 (m, 2H, Ph); 7,35 (m, 2H, Ph); 7,32 (m, 4H, Ph); 6,34 (m, 2H, H7); 6,23 (d, 1H, H3, J=2,4); 6,11 (d, 1H, H3', J=2,5); 5,90 (s, 2H, NH); 5,62 (s, 1H, H17); 5,50 (s, 1H, H17'); 3,90 (s, 3H, H1); 3,87 (s, 3H, H1'); 3,82 (m, 2H, H16); 3,68 (m, 2H, H16'); 3,57 (m, 4H, H10 e H14); 2,65 (m, 2H, H14); 1,60 (m, 8H, H12 e H13); 1,25 (m, 6H, H11).	171,3 (C15); 171,2 (C15'); 159,5* (C2); 148,2, 148,1, 146,8, 146,6, 144,9, 144,5, 135,4*, 134,2, 134,1, 133,5*, 130,2, 130,1, 128,6*, 127,8, 127,7, 124,4, 124,3, 122,1*, 97,1, 96,9, 92,1, 92,0 (aril); 62,4 (C17); 62,3 (C17'); 55,4* (C1); 47,8 (C10); 47,0 (C10'); 43,2 (C14); 42,6 (C14'); 33,4 (C12); 33,1 (C12'); 33,0 (C16); 32,9 (C16'); 23,3 (C13); 22,9 (C13'); 21,0 (C11); 20,9 (C11').

Tabela 5. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C das tiazolidinonas **5a-q** (*cont.*)

	8,52 (t, 2H, H6); 7,92 (d, 2H, H4); 7,30 (q, 2H, H5); 7,25 (m, 2H, Ph); 7,06 (t, 2H, Ph), 6,87 (m, 4H, Ph); 6,33 (s, 2H, H7); 5k ^c	171,9* (C15); 159,5 (C2); 156,9 (C2'); 145,0*, 144,3*, 135,4*, 134,8*, 129,9, 129,8, 127,6*, 126,7*, 121,9*, 120,9*, 111,0*, 96,8, 96,7, 91,7*
	6,24 (m, 2H, H3); 5,96 (m, 4H, NH, H17); 3,88 (s, 6H, H1); 3,81 (s, 3H, H24); 3,76 (s, 3H, H24'); 3,74 (m, 4H, H16); 3,60 (m, 4H, H10 e H14); 2,71 (m, 2H, H14); 1,80 (m, 8H, H12 e H13); 1,26 (d, 6H, H11).	(aril), 57,9 (C17); 57,8 (C17'); 55,5* (C1); 55,2* (C24), 47,9 (C10), 47,7 (C10'); 43,1 (C14); 43,0 (C14'), 33,8* (C12); 32,8* (C16); 23,8 (C13); 23,6 (C13'); 20,6* (C11).
	8,55 (m, 2H, H6); 7,93 (dd, 2H, H4, $^1\text{J}=1,6$, $^2\text{J}=8,4$); 7,31 (q, 2H, H5); 7,20 (m, 2H, Ph); 6,82 (m, 2H, Ph), 6,76 (m, 4H, Ph); 6,35 (s, 2H, H7); 6,25 (dd, 2H, H3, $^1\text{J}=2,4$, $^2\text{J}=7,6$); 5,96 (s, 2H, NH); 5,58 (s, 1H, H17); 5,47 (s, 1H, H17') 3,90 (s, 6H, H1); 3,80 (m, 2H, H16); 3,78 (s, 3H, H24); 3,74 (s, 3H, H24') 3,68 (m, 2H, H16'); 3,58 (m, 4H, H10 e H14); 2,75 (m, 2H, H14) 1,75 (m, 8H, H12 e H13); 1,26 (d, 6H, H11).	171,4* (C15); 160,3 (C2); 159,6 (C2'); 145,1*, 144,5*, 141,2*, 135,5*, 135,5, 134,9, 130,3, 130,2, 130,1*, 122,0*, 119,3*, 114,9, 114,8, 112,4, 112,3, 97,1, 96,9, 92,0, 91,9 (aril), 63,5 (C17); 63,4 (C17'); 55,1* (C1); 55,4* (C24), 47,9 (C10), 47,8 (C10'); 43,0 (C14); 42,9 (C14'), 33,9 (C12); 33,4 (C12'), 33,1* (C16); 23,6 (C13); 23,4 (C13'); 20,8 (C11); 20,6 (C11')
	8,53 (dd, 2H, H6, $^1\text{J}=3,6$, $^2\text{J}=1,6$); 8,07 (d, 2H, H4); 7,43 (q, 2H, H5); 7,23 (m, 4H, Ph); 6,86 (m, 4H, Ph); 6,47 (s, 2H, H7); 6,20 (s, 2H, H3); 6,08 (t, 2H, NH); 5,75 (s, 1H, H17); 5,67 (s, 1H, H17') 3,82 (s, 6H, H1); 3,78 (m, 2H, H16); 3,72 (s, 3H, H24); 3,71 (s, 3H, H24') 3,65 (m, 2H, H16'); 3,50 (m, 4H, H10 e H14); 2,58 (m, 2H, H14) 1,45 (m, 8H, H12 e H13); 1,16 (d, 6H, H11).	170,4 (C15); 170,3 (C15'); 159,4 (C2); 158,9 (C2'); 144,6*, 144,4*, 144,2*, 134,7*, 134,5*, 131,5*, 129,5*, 128,5, 128,4, 122,0*, 114,1, 114,0, 96,2*, 96,0*, 91,7, 91,6 (aril), 61,7 (C17); 61,6 (C17'); 55,1 (C1); 54,9 (C24), 46,8* (C10); 41,9 (C14); 41,8 (C14'), 32,8 (C12); 32,6 (C12'); 32,0* (C16); 22,9 (C13); 22,8 (C13'); 20,0 (C11); 19,9 (C11').
	8,56 (m, 2H, H6); 7,96 (m, 2H, H4); 7,51 (d, 2H, H5); 7,36 (m, 8H, Ph); 6,37 (s, 2H, H7); 6,26 (d, 1H, H3); 6,21 (d, 1H, H3'); 5,93 (s, 2H, NH); 5,57 (s, 1H, H17); 5,38 (s, 1H, H17') 3,91 (s, 6H, H1); 3,79 (m, 2H, H16); 3,72 (m, 2H, H16'); 3,57 (m, 4H, H10 e H14); 2,67 (m, 2H, H14) 1,60 (m, 8H, H12 e H13); 1,27 (m, 6H, H11).	171,2 (C15); 171,1 (C15'); 159,5* (C2); 145,0, 144,8, 144,5, 144,4, 141,4, 141,3, 135,3*, 134,9*, 132,6*, 131,2, 131,1, 130,5, 130,4, 130,0*, 129,9*, 122,1, 122,0, 118,0*, 113,3*, 97,1, 96,8, 92,0, 91,9 (aril e C24), 62,4 (C17); 62,3 (C17'); 55,3* (C1); 47,5 (C10); 47,4 (C10'); 42,9 (C14); 42,7 (C14'), 33,7 (C12); 32,8 (C12'); 32,6* (C16); 23,3 (C13); 22,8 (C13'); 20,9 (C11); 20,6 (C11').

Tabela 5. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C das tiazolidinonas **5a-q** (cont.)

5p^c	8,55 (m, 2H, H6); 7,98 (m, 2H, H4); 7,54 (d, 2H, H5); 7,37 (m, 4H, Ph); 7,21 (m, 4H, Ph); 6,38 (s, 2H, H7); 6,25 (d, 1H, H3); 6,16 (d, 1H, H3'); 5,92 (s, 2H, NH); 5,58 (s, 1H, H17); 5,46 (s, 1H, H17')	171,2 (C15); 171,1 (C15'); 159,5* (C2); 144,9, 144,8, 144,6*, 144,4*, 135,3*, 134,9*, 132,9, 132,7, 130,0*, 127,5*, 122,0*, 118,2*, 112,9, 112,8, 97,0, 96,8, 91,9* (aril e C24), 62,5* (C17); 55,3* (C1); 47,7 (C10); 47,0 (C10'); 43,1 (C14); 42,6 (C14'); 33,4 (C12); 33,1 (C12'); 32,9 (C16); 32,8 (C16'); 23,2 (C13); 22,9 (C13'); 20,9 (C11); 20,7 (C11').
5q^a	8,54 (m, 2H, H6); 7,93 (m, 2H, H4); 7,32 (q, 2H, H5); 7,18 (m, 8H, Ph); 6,34 (s, 1H, H7); 6,34 (s, 1H, H7'); 6,24 (d, 1H, H3); 6,21 (d, 1H, H3'); 5,95 (s, 1H, NH); 5,93 (s, 1H, NH'); 5,57 (s, 1H, H17); 5,46 (s, 1H, H17') 3,89 (s, 6H, H1); 3,80 (dd, 1H, H16); 3,76 (m, 1H, H16'); 3,66 (m, 4H, H10 e H14); 2,68 (m, 2H, H14); 2,32 (s, 3H, H24); 2,30 (s, 3H, H24'); 1,55 (m, 8H, H12 e H13); 1,25 (m, 6H, H11).	171,4 (C15); 171,3 (C15'); 159,6* (C2); 145,1, 145,0, 144,5*, 139,3*, 136,4*, 135,5*, 135,0, 134,9, 130,1*, 129,9, 129,8, 127,1*, 122,0*, 97,1, 96,9, 91,9* (aril), 63,5 (C17); 63,4 (C17'); 55,4* (C1); 47,9 (C10); 47,7 (C10'); 42,8 (C14); 42,7 (C14'); 33,8 (C12); 33,4 (C12'); 33,2* (C16); 23,4 (C13); 23,3 (C13'); 21,3* (C24); 20,8 (C11); 20,7 (C11').

* sinais dos disteroisômeros sobrepostos. H e H'; C e C': par de diasteroisômeros.

^a- CDCl₃, 400 MHz (^1H), 100MHz (^{13}C)

^b- DMSO d₆, 500 MHz (^1H), 125MHz (^{13}C)

^c- CDCl₃, 500 MHz (^1H), 50 MHz (^{13}C)

^d- DMSO d₆, 400 MHz (^1H), 100MHz (^{13}C)

A tiazolidinona **7** derivada da ciclohexanona possui apenas um centro assimétrico e portanto apenas mistura de enantiômeros que possuem as mesmas propriedades físicas não podendo ser distinguidos por RMN. A tabela 6 mostra os dados de RMN de ^1H e ^{13}C da espirotiazolidinona **7**.

Tabela 6. Dados espectroscópicos de RMN de ^1H e ^{13}C da espirotiazolidinona **7**

	$\text{RMN } ^1\text{H } \delta$ (ppm) $J_{\text{H-H}}$ (Hz)	$\text{RMN } ^{13}\text{C } \delta$ (ppm) $J_{\text{C-F}}$ (Hz)
7	8,53 (dd, 1H, H6, $^1\text{J}=4,0$, $^2\text{J}=1,4$); 8,05 (dd, 1H, H4, $^1\text{J}=8,4$, $^2\text{J}=1,4$); 7,40 (q, 1H, H5, $J=4,0$); 6,46 (d, 1H, H3, $J=2,6$); 6,29 (d, 1H, H7, $J=2,6$); 6,10 (s, 1H, H9); 3,82 (s, 3H, H1); 3,41 (m, 5H, H10, H14 e H16); 1,58 (m, 14H, ciclohexanona, H12 e H13); 1,21 (d, 3H, H11, $J=6,4$).	170,1 (C15); 158,9 (C2); 144,6 (C6); 144,1 (C8); 134,6 (C4); 134,4 (C8a); 129,4 (C3a); 121,9 (C5); 95,9 (C3); 91,7 (C7); 73,2 (C17); 54,8 (C1); 46,8 (C10); 41,2 (C14); 37,2 (C18 e C19); 33,2 (C12); 30,2 (C16); 25,8 (C13); 23,5 (C22); 23,0 (C20 e C21); 20,3 (C11).

3.3.1. Espectroscopia de LC/MS dos compostos 5a-q.

Os compostos foram identificados também por espectros de LC/MS (Cromatografia líquida acoplada a um espectrofotômetro de massas). Todos os espectros mostram o peso molecular da tiazolidinona mais 23 (massa molecular do átomo de sódio).

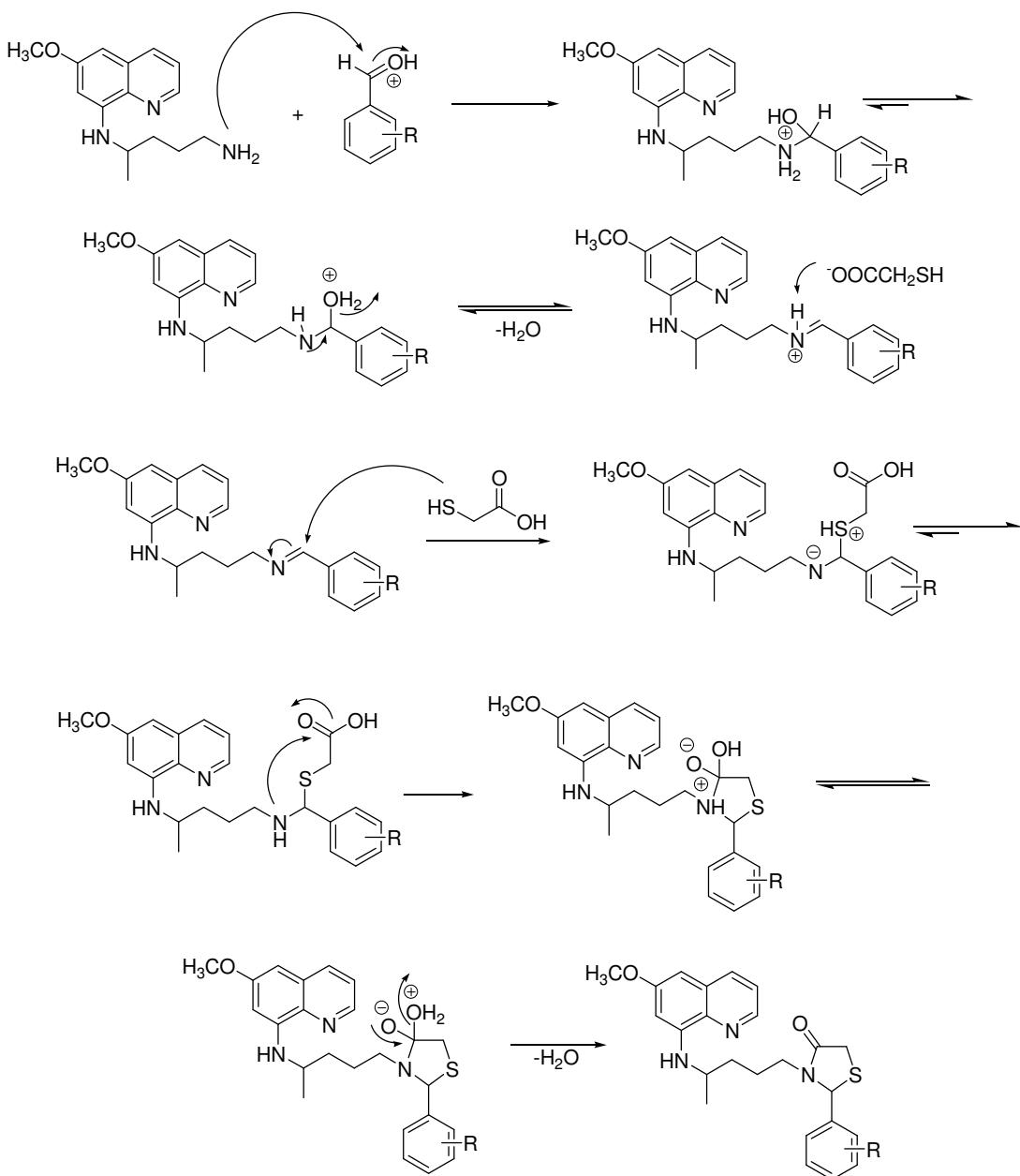
Tabela 7. Dados de LC/MS das tiazolidinonas 5a-q.

Comp.	R	LC/MS (<i>m/z</i>) (%)	Comp.	R	LC/MS (<i>m/z</i>) (%)
5a	H	-	5i	3-NO ₂	489,5 (M ⁺ + 23) (100)
5b	2-F	462,5 (M ⁺ + 23) (100)	5j	4-NO ₂	489,5 (M ⁺ + 23) (100)
5c	3-F	462,5 (M ⁺ + 23) (100)	5k	2-OCH ₃	474,6 (M ⁺ + 23) (100)
5d	4-F	462,5 (M ⁺ + 23) (100)	5l	3-OCH ₃	474,4 (M ⁺ + 23) (100)
5e	2-Cl	478,3 (M ⁺ + 23) (100)	5m	4-OCH ₃	474,3 (M ⁺ + 23) (100)
5f	3-Cl	478,5 (M ⁺ + 23) (100)	5o	3-CN	469,3 (M ⁺ + 23) (100)
5g	4-Cl	478,3 (M ⁺ + 23) (100)	5p	4-CN	469,3 (M ⁺ + 23) (100)
5h	2-NO ₂	489,5 (M ⁺ + 23) (100)	5q	4-CH ₃	458,5 (M ⁺ + 23) (100)

3.4. Mecanismo proposto para a síntese das tiazolidinonas

O mecanismo de formação das tiazolidinonas está representado no Esquema 31. O primeiro passo consiste na formação das iminas intermediárias através da reação entre a primaquina e o benzaldeído. O par eletrônico do nitrogênio da primaquina ataca a carbonila do benzaldeído (protonado devido a presença de excesso do ácido mercaptoacético) eliminando uma molécula de água. O próximo passo é a reação de ciclização entre a imina e o ácido mercaptoacetico. O par eletrônico do enxofre, proveniente do ácido mercaptoacetico, ataca o carbono parcialmente positivo da imina intermediária. Posteriormente, o nitrogênio ataca a carbonila do ácido mercaptoacético promovendo a ciclocondensação após a eliminação de mais uma molécula de água.

Esquema 31.



4. CONCLUSÕES

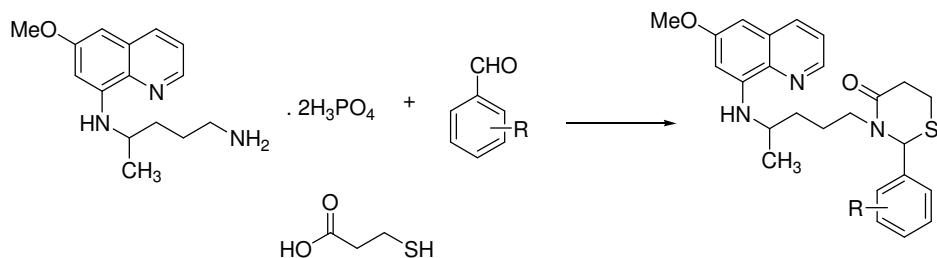
De acordo com os objetivos propostos para este trabalho e após a análise dos resultados, foi possível concluir que:

- Foi desenvolvida uma rota sintética simples, eficiente e em curto tempo (2-5h) para a obtenção das tiazolidinonas **5a-q**, a partir da ciclocondensação *one-pot* da primaquina difosfato com os benzaldeídos e o ácido mercaptoacético.
- Através de técnicas 2D de RMN (COSY, HMQC, HMBC) foi possível identificar todos os sinais das tiazolidinonas derivadas da primaquina. Os produtos possuem alta estabilidade termodinâmica e podem ser armazenados por longos períodos a temperatura ambiente, sem modificações químicas, foram isolados, purificados e obtidos com bons rendimentos de 37-89%.
- Foi também isolado e purificado o principal subproduto da reação de tiazolidinonas. A oxatiolona foi obtida através da ciclização direta do ácido mercaptoacético com o correspondente aldeído.
- Os produtos obtidos são candidatos a fármacos antimálaricos e estão sendo estudados biologicamente através de testes *in vivo* e *in vitro* contra o *P. falciparum* e contra o *P. vivax*, protozoários causadores da malária. Este estudo está sendo realizado no Laboratório de Malária do Instituto René Rachou (Fiocruz).

5. SUGESTÕES PARA A CONTINUIDADE DO TRABALHO

- Sintetizar tiazinanonas derivadas da primaquina. Tiazinanonas são anéis de 6 membros contem um átomo de enxofre na posição 1, nitrogênio na posição 3 e uma carbonila na posição 4, para isso o ácido mercaptocarboxílico usado seria o ácido mercaptopropiônico.

Esquema 32.



- Sintetizar as tiazolidinonas **5a-q** utilizando glicerol como solvente, promovendo assim uma síntese limpa.

6. MATERIAIS E MÉTODOS

6.1 Reagentes e solventes utilizados

6.1.1 Reagentes e solventes não purificados

- Acetato de Etila
- Hexano
- Tolueno
- Ácido mercaptoacético
- Bicarbonato de Potássio
- Sulfato de Magnésio
- Diisopropiletilamina (DIPEA)
- Primaquina Difosfato
- Silica Gel
- Diclorometano
- Benzaldeído
- 2- Cianobenzaldeído
- 3- Cianobenzaldeído
- 4- Cianobenzaldeído
- 2- Clorobenzaldeído
- 3- Clorobenzaldeído
- 4- Clorobenzaldeído
- 2- Fluorbenzaldeído
- 3- Fluorbenzaldeído
- 4- Fluorbenzaldeído
- 2- Metóxibenzaldeído
- 3- Metóxibenzaldeído
- 4- Metóxibenzaldeído
- 2- Nitrobenzaldeído
- 3- Nitrobenzaldeído
- 4- Nitrobenzaldeído
- *p*- tolualdeído

6.2. Equipamentos utilizados

6.2.1. Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C foram obtidos utilizando-se os espetrômetros Bruker DRX 400 (400.14 MHz para ^1H e 100.61 MHz para ^{13}C) e Bruker Avance 500 (500.13 MHz para ^1H e para 125,75 MHz ^{13}C) em CDCl_3 ou DMSO contendo TMS como padrão interno. Os espectros foram obtidos em Farmanguinhos/Fiocruz (Rio de Janeiro/RJ).

Os espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C também foram obtidos no espetrômetro Bruker BioSpin GmbH 200 (200.13 MHz para ^1H e 50.32 MHz para ^{13}C) em CDCl_3 contendo TMS como padrão interno da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Os espectros foram analisados a partir do arquivo FID utilizando o programa gratuito MestRe-C2.3a.

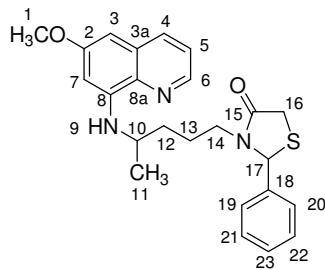
6.2.2. Espetrômetro de LC/MS

Os espectros de massas de baixa resolução foram obtidos em um aparelho de LC/MS micromass ZMD utilizando clorofórmio/metanol 1:1 como fase móvel a 0,3 mL/min com a técnica de ionização por eletronspray nos modos de íon positivo ou negativo. Os espectros foram obtidos em Farmanguinhos/Fiocruz (Rio de Janeiro/RJ).

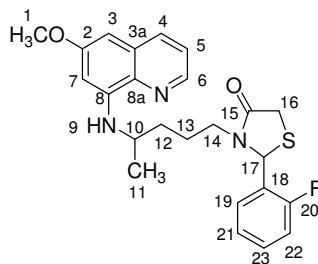
6.3 Métodos experimentais

6.3.1 Procedimento geral de síntese das fenil-3-(4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil)tiazolidin-4-onas 5a-q.

Em um balão, de 50 mL, acoplado num sistema Dean-Stark, adicionou-se 0,5 mmol do difosfato de primaquina **1**, 1mmol da DIPEA, 1 mmol do benzaldeído **2a-q** e 3mmol do ácido mercaptoacético **3** em 35 mL de tolueno. Elevou-se à temperatura de refluxo do solvente e manteve-se nessa temperatura de 2 à 5 horas até a completa remoção da água do sistema. Após o tempo reacional, lavou-se a mistura com solução saturada de NaHCO_3 (3x10mL), a fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente evaporado em um rotaevaporador. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica com 15g de sílica gel (400 mesh), usando como eluente hexano e acetato de etila em crescente polaridade. O produto puro começa a ser recolhido na fração hexano/acetato de etila 7:3 na forma de um óleo escuro.

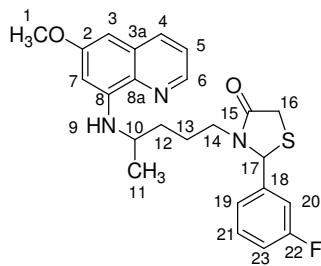


- Nomenclatura: 2-fenil-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-ona **5a**
- Fórmula Molecular: C₂₄H₂₇N₃O₂S
- Peso Molecular: 421,18 g/mol
- Rendimento: 86%
- RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,53 (q, 2H, H6, J=2,0); 7,92(d, 2H, H4, J=8,0); 7,32 (m, 12H, Ph e H5); 6,34 (d, 2H, H3, J=2,0); 6,23 (dd, 2H, H7, ¹J=10,7, ²J=2,2); 5,95 (s, 2H, H9); 5,59(s, 1H, H17); 5,48 (s, 1H, H17'); 3,89 (s, 6H, H1); 3,70 (m, 8H, H10, H14, H16); 2,70 (m, 2H, H14); 1,58 (m, 8H, H12 e H13); 1,24 (dd, 6H, H11, ¹J=6,6, ²J=2,9).
- RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,2 (C15); 171,1 (C15'); 159,5 (C2); 159,4 (C2'); 144,3; 144,2; 139,3; 139,2; 153,3; 134,8; 134,7; 129,9; 129,8; 129,1*; 129,0*; 128,9*; 127,0*; 121,9*; 121,8*; 96,9; 96,7; 91,7; 91,6 (aril); 63,4 (C17); 63,3 (C17'); 55,2* (C1); 47,6 (C10); 47,5 (C10'); 42,7 (C14); 42,6 (C14'); 33,6 (C12); 33,2 (C12'); 32,9 (C16); 32,8 (C16'); 23,2 (C13); 23,1 (C13'); 20,6 (C11); 20,4 (C11').



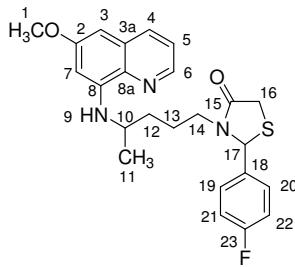
- Nomenclatura: 2-(2-fluorofenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-ona **5b**
- Fórmula Molecular: C₂₄H₂₆FN₃O₂S
- Peso Molecular: 439,17 g/mol
- Rendimento: 44%
- LC/MS (*m/z*) (%): 462,5 (M⁺ + 23) (100)

- RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,53 (m, 2H, H6); 7,92 (d, 2H, H4); 7,31 (m, 2H, H5); 7,23 (m, 2H, Ph); 7,15 (m, 6H, Ph); 6,35 (d, 2H, H7); 6,23 (d, 2H, H3); 5,95 (t, 2H, NH); 5,90 (s, 1H, H17); 5,85 (s, 1H, H17'); 3,89 (s, 6H, H1), 3,83 (dd, 2H, H16, $^1\text{J}=5,6$, $^2\text{J}=2,0$); 3,79 (m, 2H, H16'); 3,53 (m, 4H, H10 e H14); 2,74 (m, 2H, H14); 1,60 (m, 8H, H12 e H13); 1,25 (m, 6H, H11).
- RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,5* (C15); 160,5* (d, C20, $J_{\text{C}-\text{F}}=250$); 159,6* (C2); 145,1, 145,0, 144,4*, 135,5*, 134,9, 134,8, 130,8, 130,7, 130,1*, 128,2, 128,1, 127,1, 127,0, 124,9, 124,8, 122,0*, 116,4, 116,2, 97,0, 96,9, 91,9, 91,8 (aril); 57,2 (C17); 57,1 (C17'); 55,4* (C1); 47,9 (C10); 47,7 (C10'); 43,2 (C14); 43,1 (C14'); 33,9 (C12); 33,7 (C12'); 29,9* (C16); 23,7* (C13); 20,8 (C11); 20,7 (C11').

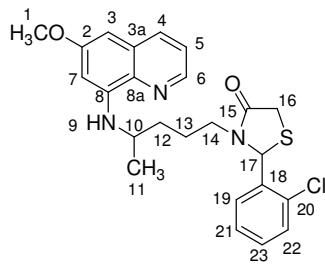


- Nomenclatura: 2-(3-fluorfenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-ona **5c**
- Fórmula Molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$
- Peso Molecular: 439,17 g/mol
- Rendimento: 89%
- LC/MS (m/z) (%): 462,5 ($\text{M}^+ + 23$) (100)
- RMN ^1H (500MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,53 (dd, 2H, H6, $^1\text{J}=4,0$, $^2\text{J}=1,4$); 8,07 (dd, 2H, H4, $^1\text{J}=8,2$, $^2\text{J}=1,2$); 7,42 (q, 2H, H5); 7,35 (m, 2H, Ph); 7,14 (m, 6H, Ph); 6,47 (dd, 2H, H7, $J_1=11,0$, $^2\text{J}=2,3$); 6,20 (s, 2H, H3); 6,06 (t, 2H, NH); 5,83 (s, 1H, H17); 5,76 (s, 1H, H17') 3,88 (dd, 2H, H16, $^1\text{J}=15,5$, $^2\text{J}=4,5$); 3,81 (s, 6H, H1); 3,64 (m, 2H, H16'); 3,53 (m, 4H, H10 e H14); 2,62 (m, 2H, H14); 1,40 (m, 8H, H12 e H13); 1,16 (dd, 6H, H11, $^1\text{J}=6,4$, $^2\text{J}=3,2$).
- RMN ^{13}C (125MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 170,7* (C15); 162,3* (d, C22, $J_{\text{C}-\text{F}}=243,7$); 159,0* (C2); 144,6, 144,5, 144,3*, 143,5, 143,4, 134,8, 134,5, 130,9*, 130,8*, 129,6*, 122,8, 122,1, 115,6, 115,5, 113,7, 113,5, 96,3*, 96,1*, 91,8, 91,7 (aril); 61,2 (C17); 61,1 (C17'); 55,0* (C1); 46,8* (C10); 42,2* (C14);

32,9 (C12); 32,6 (C12'); 31,8* (C16); 23,1 (C13); 22,9 (C13'); 20,1 (C11); 19,9 (C11').

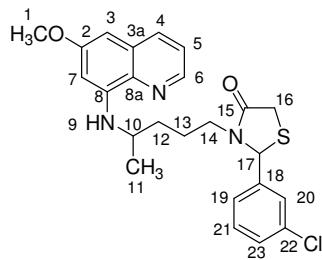


- Nomenclatura: 2-(4-fluorofenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-ona **5d**
- Fórmula Molecular: C₂₄H₂₆FN₃O₂S
- Peso Molecular: 439,17 g/mol
- Rendimento: 89%
- LC/MS (*m/z*) (%): 462,5 (M⁺ + 23) (100)
- RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,54 (m, 2H, H6); 7,93 (m, 2H, H4); 7,33 (q, 2H, H5); 7,16 (m, 4H, Ph); 6,93 (m, 4H, Ph); 6,35 (s, 2H, H3); 6,22 (dd, 2H, H3, ¹J=21,0, ²J=2,5); 5,93 (s, 2H, NH); 5,56 (s, 1H, H17); 5,45 (s, 1H, H17'); 3,89 (s, 6H, H1), 3,78 (dd, 2H, H16, ¹J=15,0, ²J=2,0); 3,75 (m, 2H, H16'); 3,60 (m, 4H, H10 e H14); 2,65 (m, 2H, H14); 1,50 (m, 8H, H12 e H13); 1,26 (dd, 6H, H11).
- RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,1 (C15); 171,0 (C15'), 165,4* (C23); 159,5* (C2); 145,0, 144,9, 144,3*, 135,4*, 134,9, 134,8, 130,0*, 129,1, 128,9, 121,9*, 116,3, 116,2, 115,8*, 97,0, 96,8, 91,9, 91,8 (aril); 62,8* (C17); 55,9* (C1); 47,7 (C10); 47,4 (C10'); 42,8* (C14); 33,6* (C12); 33,2 (C16); 33,0 (C16'); 23,2* (C13); 20,8 (C11); 20,6 (C11').

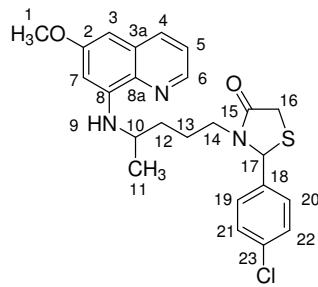


- Nomenclatura: 2-(2-clorofenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-ona **5e**
- Fórmula Molecular: C₂₄H₂₆ClN₃O₂S

- Peso Molecular: 455,14 g/mol
- Rendimento: 66%
- LC/MS (*m/z*) (%): 478,3 ($M^+ + 23$) (100)
- RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,53 (m, 2H, H6); 7,92 (dd, 2H, H4, $J=8,5$, $J=1,5$); 7,33 (m, 2H, H5); 7,31 (m, 2H, Ph); 7,20 (m, 6H, Ph); 6,35 (d, 2H, H7); 6,23 (d, 2H, H3); 6,06 (s, 1H, NH); 6,02 (s, 1H, NH'); 5,97 (s, 1H, H17); 5,96 (s, 1H, H17') 3,89 (s, 6H, H1), 3,83 (m, 2H, H16); 3,74 (m, 2H, H16'); 3,63 (m, 4H, H10 e H14); 2,70 (m, 2H, H14); 1,65 (m, 8H, H12 e H13); 1,30 (m, 6H, H11).
- RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,7* (C15); 159,4* (C2); 144,9, 144,8, 144,2*, 135,3*, 134,7*, 132,8*, 130,2*, 129,9*, 129,7*, 127,5*, 121,8*, 96,7, 96,6, 91,7* (aril); 59,6* (C17); 55,2* (C1); 47,7 (C10); 47,5 (C10'); 43,1 (C14); 43,0 (C14') 33,7 (C12); 33,5 (C12'); 32,3 (C16); 23,5* (C13); 20,6 (C11); 20,5 (C11').

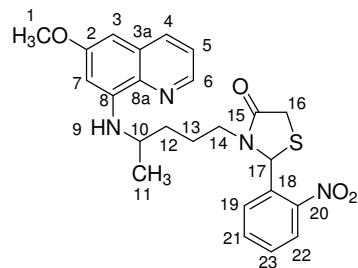


- Nomenclatura: 2-(3-clorofenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-ona **5f**
- Fórmula Molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{ClN}_3\text{O}_2\text{S}$
- Peso Molecular: 455,14 g/mol
- Rendimento: 70%
- LC/MS (*m/z*) (%): 478,3 ($M^+ + 23$) (100)
- RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,52 (m, 2H, H6); 7,93 (dd, 2H, H4); 7,32 (m, 2H, H5); 7,20 (m, 6H, Ph); 7,03 (m, 2H, Ph); 6,35 (d, 2H, H7); 6,25 (d, 1H, H3); 6,22 (d, 1H, H3') 5,94 (s, 2H, NH); 5,53 (s, 1H, H17); 5,39 (s, 1H, H17') 3,89 (s, 6H, H1), 3,83 (m, 2H, H16); 3,74 (m, 2H, H16'); 3,63 (m, 4H, H10 e H14); 2,68 (m, 2H, H14); 1,60 (m, 8H, H12 e H13); 1,26 (m, 6H, H11).



- Nomenclatura: 2-(4-clorofenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-ona **5g**

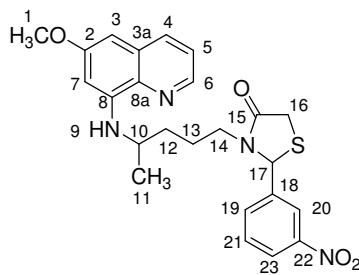
- Fórmula Molecular: C₂₄H₂₆ClN₃O₂S
- Peso Molecular: 455,14 g/mol
- Rendimento: 52%
- LC/MS (*m/z*) (%): 478,3 (M⁺ + 23) (100)
- RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,53 (m, 2H, H6); 8,05 (m, 2H, H4); 7,91 (m, 2H, H5); 7,61 (m, 2H, Ph); 7,44 (m, 2H, Ph); 7,30 (m, 4H, Ph); 6,33 (m, 2H, H7); 6,21 (m, 4H, H3 e H17); 5,93 (t, 2H, NH); 3,87 (s, 6H, H1); 3,73 (m, 8H, H16, H10, H14); 2,69 (m, 2H, H14); 1,48 (m, 8H, H12 e H13); 1,15 (m, 6H, H11).
- RMN ¹³C (50 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,0* (C15); 159,5* (C2); 145,0*, 144,4*, 137,7*, 134,8*, 129,3, 128,2, 128,4*, 121,9*, 97,0, 96,8, 95,8*, 91,9, 91,8 (aril); 62,7* (C17); 55,3* (C1); 47,7* (C10); 42,5* (C14); 33,6* (C12); 33,0 (C16); 32,9 (C16'); 23,1* (C13); 20,8 (C11); 20,6 (C11').



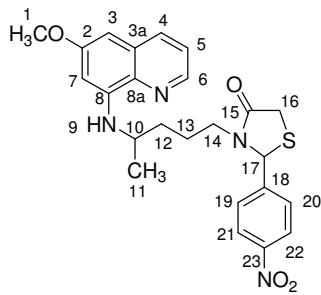
- Nomenclatura: 3-[4-(6-methoxyquinolin-8-ilamino)pentil]-2-(2-nitrophenyl)-1,3-tiazolidin-4-ona **5h**

- Fórmula Molecular: C₂₄H₂₆N₄O₄S
- Peso Molecular: 466,17 g/mol
- Rendimento: 59%
- LC/MS (*m/z*) (%): 489,5 (M⁺ + 23) (100)

- RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,51 (m, 2H, H6); 8,07 (m, 2H, H4); 7,43 (m, 2H, H5); 7,39 (m, 2H, Ph); 7,33 (m, 6H, Ph); 6,47 (d, 2H, H7, $J=2,0$); 6,21 (d, 1H, H3, $J=2,5$); 6,21 (d, 1H, H3', $J=2,5$); 6,08 (t, 2H, NH); 5,82 (s, 1H, H17); 5,76 (s, 1H, H17'); 3,83 (s, 6H, H1); 3,66 (m, 2H, H16); 3,64 (m, 2H, H16'); 3,53 (m, 4H, H10 e H14); 2,60 (m, 2H, H14); 1,66 (m, 8H, H12 e H13); 1,27 (m, 6H, H11)
- RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 172,3* (C15); 159,4* (C2); 144,9*, 144,4*, 136,6*, 135,3*, 134,8, 134,7, 134,4*, 129,9*, 129,3, 129,2, 126,2*, 125,9*, 121,9*, 96,8, 96,7, 91,9, 91,8 (aril); 58,6* (C17); 55,2* (C1); 47,9 (C10); 47,4 (C10'); 43,5* (C14); 33,9 (C12); 33,6 (C12'); 31,8* (C16); 23,6* (C13); 20,7* (C11).

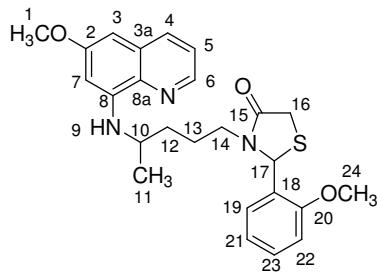


- Nomenclatura: 3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-2-(3-nitrofenil)-1,3-tiazolidin-4-ona **5i**
- Fórmula Molecular: $\text{C}_{24}\text{H}_{26}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$
- Peso Molecular: 466,17 g/mol
- Rendimento: 37%
- LC/MS (m/z) (%): 489,5 ($\text{M}^+ + 23$) (100)
- RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,53 (m, 2H, H6); 8,05 (s, 1H, H4); 8,03 (s, 1H, H4'); 8,01 (d, 2H, H5); 7,94 (m, 2H, Ph); 7,43 (m, 4H, Ph); 7,32 (m, 2H, Ph); 6,34 (t, 2H, H7); 6,22 (d, 1H, H3, $J=2,5$); 6,16 (d, 1H, H3', $J=2,5$); 5,89 (s, 2H, NH); 5,65 (s, 1H, H17); 5,50 (s, 1H, H17'); 3,89 (s, 3H, H1); 3,88 (s, 3H, H1'); 3,80 (m, 2H, H16); 3,74 (m, 2H, H16'); 3,57 (m, 4H, H10 e H14); 2,71 (m, 2H, H14); 1,60 (m, 8H, H12 e H13); 1,25 (m, 6H, H11).
- RMN ^{13}C (50 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,2 (C15); 171,1 (C15'); 159,4* (C2); 144,4*, 141,9*, 135,9*, 134,9*, 132,7, 132,6, 130,1*, 130,0*, 124,0, 123,9, 122,0*, 97,0, 96,7, 91,9, 91,8 (aril); 62,4* (C17); 55,3 (C1); 55,2 (C1'); 47,6 (C10); 47,3 (C10'); 43,1 (C14); 42,8 (C14'); 33,7* (C12); 32,9* (C16); 23,2 (C13), 23,0 (C13'); 20,9 (C11), 20,7 (C11').



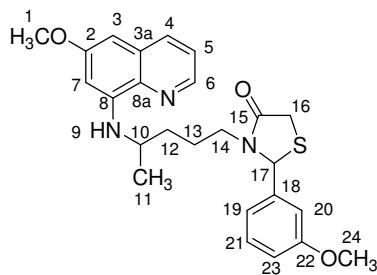
- Nomenclatura: 3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-2-(4-nitrofenil)-1,3-tiazolidin-4-ona **5j**

- Fórmula Molecular: C₂₄H₂₆N₄O₄S
- Peso Molecular: 466,17 g/mol
- Rendimento: 37%
- LC/MS (*m/z*) (%): 489,5 (M⁺ + 23) (100)
- RMN ¹H (400MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,55 (dd, 1H, H6, ¹J=4,0, ²J=1,2); 8,52 (dd, 1H, H6', ¹J=4,0, ²J=1,2) 8,08 (s, 1H, H4); 8,06 (s, 1H, H4'); 7,97 (m, 2H, H5); 7,92 (m, 2H, Ph); 7,35 (m, 2H, Ph); 7,32 (m, 4H, Ph); 6,34 (m, 2H, H7); 6,23 (d, 1H, H3, J=2,4); 6,11 (d, 1H, H3', J=2,5); 5,90 (s, 2H, NH); 5,62 (s, 1H, H17); 5,50 (s, 1H, H17'); 3,90 (s, 3H, H1); 3,87 (s, 3H, H1'); 3,82 (m, 2H, H16); 3,68 (m, 2H, H16'); 3,57 (m, 4H, H10 e H14); 2,65 (m, 2H, H14); 1,60 (m, 8H, H12 e H13); 1,25 (m, 6H, H11).
- RMN ¹³C (100MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,3 (C15); 171,2 (C15'); 159,5* (C2); 148,2, 148,1, 146,8, 146,6, 144,9, 144,5, 135,4*, 134,2, 134,1, 133,5*, 130,2, 130,1, 128,6*, 127,8, 127,7, 124,4, 124,3, 122,1*, 97,1, 96,9, 92,1, 92,0 (aril); 62,4 (C17); 62,3 (C17'); 55,4* (C1); 47,8 (C10); 47,0 (C10'); 43,2 (C14); 42,6 (C14'); 33,4 (C12); 33,1 (C12'); 33,0 (C16); 32,9 (C16'); 23,3 (C13); 22,9 (C13'); 21,0 (C11); 20,9 (C11').



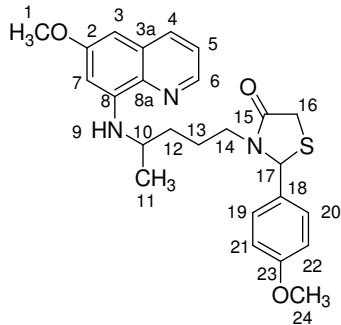
- Nomenclatura: 2-(2-metóxifenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-ona **5k**
- Fórmula Molecular: C₂₅H₂₉N₃O₃S

- Peso Molecular: 451,19 g/mol
- Rendimento: 72%
- LC/MS (*m/z*) (%): 474,6 ($M^+ + 23$) (100)
- RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,52 (t, 2H, H6); 7,92 (d, 2H, H4); 7,30 (q, 2H, H5); 7,25 (m, 2H, Ph); 7,06 (t, 2H, Ph), 6,87 (m, 4H, Ph); 6,33 (s, 2H, H7); 6,24 (m, 2H, H3); 5,96 (m, 4H, NH, H17); 3,88 (s, 6H, H1); 3,81 (s, 3H, H24); 3,76 (s, 3H, H24'); 3,74 (m, 4H, H16); 3,60 (m, 4H, H10 e H14); 2,71 (m, 2H, H14); 1,80 (m, 8H, H12 e H13); 1,26 (d, 6H, H11).
- RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,9* (C15); 159,5 (C2); 156,9 (C2'); 145,0*, 144,3*, 135,4*, 134,8*, 129,9, 129,8, 127,6*, 126,7*, 121,9*, 120,9*, 111,0*, 96,8, 96,7, 91,7* (aril), 57,9 (C17); 57,8 (C17'); 55,5* (C1); 55,2* (C24), 47,9 (C10), 47,7 (C10'); 43,1 (C14); 43,0 (C14'), 33,8* (C12); 32,8* (C16); 23,8 (C13); 23,6 (C13'); 20,6* (C11).

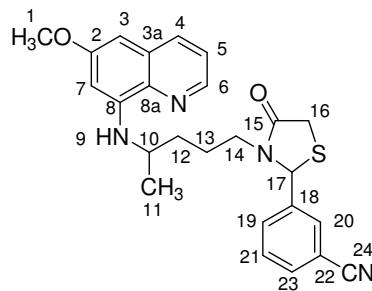


- Nomenclatura: 2-(3-metóxifenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-ona **5l**
- Fórmula Molecular: C₂₅H₂₉N₃O₃S
- Peso Molecular: 451,19 g/mol
- Rendimento: 88%
- LC/MS (*m/z*) (%): 474,4 ($M^+ + 23$) (100)
- RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,55 (m, 2H, H6); 7,93 (dd, 2H, H4, $^1\text{J} = 1,6$, $^2\text{J} = 8,4$); 7,31 (q, 2H, H5); 7,20 (m, 2H, Ph); 6,82 (m, 2H, Ph), 6,76 (m, 4H, Ph); 6,35 (s, 2H, H7); 6,25 (dd, 2H, H3, $^1\text{J} = 2,4$, $^2\text{J} = 7,6$); 5,96 (s, 2H, NH); 5,58 (s, 1H, H17); 5,47 (s, 1H, H17') 3,90 (s, 6H, H1); 3,80 (m, 2H, H16); 3,78 (s, 3H, H24); 3,74 (s, 3H, H24') 3,68 (m, 2H, H16'); 3,58 (m, 4H, H10 e H14); 2,75 (m, 2H, H14) 1,75 (m, 8H, H12 e H13); 1,26 (d, 6H, H11).
- RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,4* (C15); 160,3 (C2); 159,6 (C2'); 145,1*, 144,5*, 141,2*, 135,5*, 135,5, 134,9, 130,3, 130,2, 130,1*,

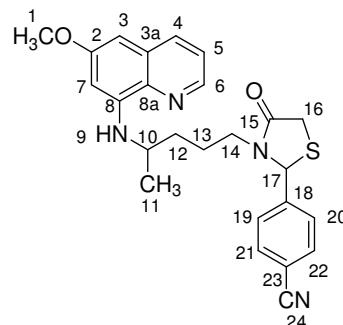
122,0*, 119,3*, 114,9, 114,8, 112,4, 112,3, 97,1, 96,9, 92,0, 91,9 (aril), 63,5 (C17); 63,4 (C17'); 55,1* (C1); 55,4* (C24), 47,9 (C10), 47,8 (C10'); 43,0 (C14); 42,9 (C14'), 33,9 (C12); 33,4 (C12'), 33,1* (C16); 23,6 (C13); 23,4 (C13'); 20,8 (C11); 20,6 (C11').



- Nomenclatura: 2-(4-metóxifenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-ona **5m**
- Fórmula Molecular: C₂₅H₂₉N₃O₃S
- Peso Molecular: 451,19 g/mol
- Rendimento: 87%
- LC/MS (*m/z*) (%): 474,3 (M⁺ + 23) (100)
- RMN ¹H (400MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 8,53 (dd, 2H, H6, ¹J=3,6, ²J=1,6); 8,07 (d, 2H, H4); 7,43 (q, 2H, H5); 7,23 (m, 4H, Ph); 6,86 (m, 4H, Ph); 6,47 (s, 2H, H7); 6,20 (s, 2H, H3); 6,08 (t, 2H, NH); 5,75 (s, 1H, H17); 5,67 (s, 1H, H17') 3,82 (s, 6H, H1); 3,78 (m, 2H, H16); 3,72 (s, 3H, H24); 3,71 (s, 3H, H24') 3,65 (m, 2H, H16'); 3,50 (m, 4H, H10 e H14); 2,58 (m, 2H, H14) 1,45 (m, 8H, H12 e H13); 1,16 (d, 6H, H11).
- RMN ¹³C (100MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 170,4 (C15); 170,3 (C15'); 159,4 (C2); 158,9 (C2'); 144,6*, 144,4*, 144,2*, 134,7*, 134,5*, 131,5*, 129,5*, 128,5, 128,4, 122,0*, 114,1, 114,0, 96,2*, 96,0*, 91,7, 91,6 (aril), 61,7 (C17); 61,6 (C17'); 55,1 (C1); 54,9 (C24), 46,8* (C10); 41,9 (C14); 41,8 (C14'), 32,8 (C12); 32,6 (C12'); 32,0* (C16); 22,9 (C13); 22,8 (C13'); 20,0 (C11); 19,9 (C11').

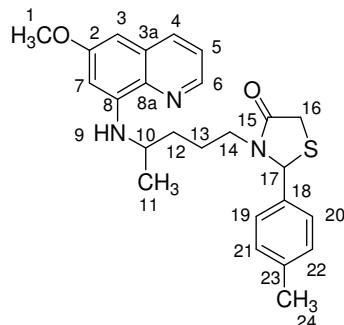


- Nomenclatura: 3-{3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]}-4-oxotiazolidin-2-il)benzonitrila **5o**
- Fórmula Molecular: C₂₅H₂₆N₄O₂S
- Peso Molecular: 446,18 g/mol
- Rendimento: 41%
- LC/MS (*m/z*) (%): 469,3 (M⁺ + 23) (100)
- RMN ¹H (500MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,56 (m, 2H, H6); 7,96 (m, 2H, H4); 7,51 (d, 2H, H5); 7,36 (m, 8H, Ph); 6,37 (s, 2H, H7); 6,26 (d, 1H, H3); 6,21 (d, 1H, H3'); 5,93 (s, 2H, NH); 5,57 (s, 1H, H17); 5,38 (s, 1H, H17') 3,91 (s, 6H, H1); 3,79 (m, 2H, H16); 3,72 (m, 2H, H16'); 3,57 (m, 4H, H10 e H14); 2,67 (m, 2H, H14) 1,60 (m, 8H, H12 e H13); 1,27 (m, 6H, H11).
- RMN ¹³C (50MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,2 (C15); 171,1 (C15'); 159,5* (C2); 145,0, 144,8, 144,5, 144,4, 141,4, 141,3, 135,3*, 134,9*, 132,6*, 131,2, 131,1, 130,5, 130,4, 130,0*, 129,9*, 122,1, 122,0, 118,0*, 113,3*, 97,1, 96,8, 92,0, 91,9 (aril e C24), 62,4 (C17); 62,3 (C17'); 55,3* (C1); 47,5 (C10); 47,4 (C10'); 42,9 (C14); 42,7 (C14'), 33,7 (C12); 32,8 (C12'); 32,6* (C16); 23,3 (C13); 22,8 (C13'); 20,9 (C11); 20,6 (C11').



- Nomenclatura: 4-{3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]}-4-oxotiazolidin-2-il)benzonitrila **5p**
- Fórmula Molecular: C₂₅H₂₆N₄O₂S

- Peso Molecular: 446,18 g/mol
- Rendimento: 87%
- LC/MS (*m/z*) (%): 469,3 ($M^+ + 23$) (100)
- RMN ^1H (500MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,55 (m, 2H, H6); 7,98 (m, 2H, H4); 7,54 (d, 2H, H5); 7,37 (m, 4H, Ph); 7,21 (m, 4H, Ph); 6,38 (s, 2H, H7); 6,25 (d, 1H, H3); 6,16 (d, 1H, H3'); 5,92 (s, 2H, NH); 5,58 (s, 1H, H17); 5,46 (s, 1H, H17') 3,91 (s, 6H, H1); 3,83 (m, 2H, H16); 3,73 (m, 2H, H16'); 3,66 (m, 4H, H10 e H14); 2,64 (m, 2H, H14) 1,58 (m, 8H, H12 e H13); 1,25 (m, 6H, H11).
- RMN ^{13}C (50MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,2 (C15); 171,1 (C15'); 159,5* (C2); 144,9, 144,8, 144,6*, 144,4*, 135,3*, 134,9*, 132,9, 132,7, 130,0*, 127,5*, 122,0*, 118,2*, 112,9, 112,8, 97,0, 96,8, 91,9* (aril e C24), 62,5* (C17); 55,3* (C1); 47,7 (C10); 47,0 (C10'); 43,1 (C14); 42,6 (C14'), 33,4 (C12); 33,1 (C12'); 32,9 (C16); 32,8 (C16'); 23,2 (C13); 22,9 (C13'); 20,9 (C11); 20,7 (C11').



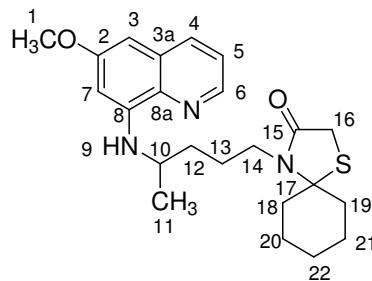
- Nomenclatura: 2-(4-metilfenil)-3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1,3-tiazolidin-4-ona **5q**
- Fórmula Molecular: $C_{25}H_{29}N_3O_2S$
- Peso Molecular: 435,2 g/mol
- Rendimento: 89%
- LC/MS (*m/z*) (%): 458,5 ($M^+ + 23$) (100)
- RMN ^1H (400MHz, CDCl_3) δ (ppm): 8,54 (m, 2H, H6); 7,93 (m, 2H, H4); 7,32 (q, 2H, H5); 7,18 (m, 8H, Ph); 6,34 (s, 1H, H7); 6,34 (s, 1H, H7'); 6,24 (d, 1H, H3); 6,21 (d, 1H, H3'); 5,95 (s, 1H, NH); 5,93 (s, 1H, NH'); 5,57 (s, 1H, H17); 5,46 (s, 1H, H17') 3,89 (s, 6H, H1); 3,80 (dd, 1H, H16); 3,76 (m, 1H,

H16'); 3,66 (m, 4H, H10 e H14); 2,68 (m, 2H, H14); 2,32 (s, 3H, H24); 2,30 (s, 3H, H24'); 1,55 (m, 8H, H12 e H13); 1,25 (m, 6H, H11)..

- RMN ^{13}C (100MHz, CDCl_3) δ (ppm): 171,4 (C15); 171,3 (C15'); 159,6* (C2); 145,1, 145,0, 144,5*, 139,3*, 136,4*, 135,5*, 135,0, 134,9, 130,1*, 129,9, 129,8, 127,1*, 122,0*, 97,1, 96,9, 91,9* (aril), 63,5 (C17); 63,4 (C17'); 55,4* (C1); 47,9 (C10); 47,7 (C10'); 42,8 (C14); 42,7 (C14'), 33,8 (C12); 33,4 (C12'); 33,2* (C16); 23,4 (C13); 23,3 (C13'); 21,3* (C24); 20,8 (C11); 20,7 (C11').

6.3.2 Procedimento geral de síntese da espirotiazolidinona 7

Em um balão, de 50 mL, acoplado num sistema Dean-Stark, adicionou-se 0,5 mmol do difosfato de primaquina **1**, 1mmol da DIPEA, 1 mmol da ciclohexanona **6** e 3mmol do ácido mercaptoacético em 35 mL de tolueno. Elevou-se à temperatura de refluxo do solvente e manteve-se nessa temperatura de 2 à 5 horas até a completa remoção da água do sistema. Após o tempo reacional, lavou-se a mistura com solução saturada de NaHCO_3 (3x10mL), a fase orgânica foi seca com MgSO_4 e o solvente evaporado em um rotaevaporador. O produto bruto foi purificado em coluna cromatográfica com 15g de sílica gel (400 mesh), usando como eluente hexano e acetato de etila em crescente polaridade. O produto puro começa a ser recolhido na fração hexano/acetato de etila 7:3.



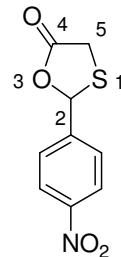
- Nomenclatura: 3-[4-(6-metóxiquinolin-8-ilamino)pentil]-1-tia-3-azaespiro[2,3]decan-4-ona **7**
- Fórmula Molecular: $\text{C}_{23}\text{H}_{31}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$
- Peso Molecular: 413,21 g/mol
- Rendimento: 80%
- RMN ^1H (400MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 8,53 (dd, 1H, H6, $^1\text{J}=4,0$, $^2\text{J}=1,4$); 8,05 (dd, 1H, H4, $^1\text{J}=8,4$, $^2\text{J}=1,4$); 7,40 (q, 1H, H5, $J=4,0$); 6,46 (d, 1H,

H7, J=2,6); 6,29 (d, 1H, H3, J=2,6); 6,10 (s, 1H, H9); 3,82 (s, 3H, H1); 3,41 (m, 5H, H10, H14 e H16); 1,58 (m, 14H, ciclohexanona, H12 e H13); 1,21 (d, 3H, H11, J=6,4).

- RMN ^{13}C (100MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 170,1 (C15); 158,9 (C2); 144,6 (C6); 144,1 (C8); 134,6 (C4); 134,4 (C8a); 129,4 (C3a); 121,9 (C5); 95,9 (C3); 91,7 (C7); 73,2 (C17); 54,8 (C1); 46,8 (C10); 41,2 (C14); 37,2 (C18 e C19); 33,2 (C12); 30,2 (C16); 25,8 (C13); 23,5 (C22); 23,0 (C20 e C21); 20,3 (C11).

6.3.3 Procedimento geral de síntese do 2-(4-nitrofenil)-1,3-oxatiolan-5-ona **8j**

Em um balão, de 50 mL, adicionou-se 1mmol do 4-nitrobenzaldeído **3j** e 3mmol do ácido mercaptoacético em 35 mL de tolueno. Elevou-se à temperatura de refluxo do solvente e manteve-se nessa temperatura por 20 horas. Após o tempo reacional, lavou-se a mistura com solução saturada de NaHCO₃ (3x10mL), a fase orgânica foi seca com MgSO₄ e o solvente evaporado em um rotaevaporador.



- Nomenclatura: 2-(4-nitrofenil)-1,3-oxatiolan-5-ona **8j**
- Fórmula Molecular: C₉H₇NO₄S
- Peso Molecular: 225,22 g/mol
- Rendimento: 87%
- LC/MS (*m/z*) (%): 225 (M+, 10); 152 (100); 105 (15); 74 (70); 51 (28)
- RMN ^1H (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8,29 (d, 2H, Ph, *J*= 8,4); 7,65 (d, 2H, Ph, *J*= 8,4); 6,55 (s, 1H, H2); 3,89 (d, 1H, H5a, *J*= 16,8); 3,81 (d, 1H, H5b, *J*= 16,8).
- RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 171,7 (C4); 148,6, 143,5, 127,0, 124,5 (Ph); 80,4 (C2); 32,5 (C5)

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barreiro, E. J.; Fraga, C. A. M.; *Química Medicinal - As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos* 2^a ed. Artmed, **2008**.
2. WHO, 2010. www.who.org. Acesso em: agosto de 2010
3. França, T. C. C.; Santos, M. G.; Figueroa-Villar, J. D.; *Quim. Nova* **2008**, 31, 1271.
4. Cunico, W.; Gomes, C. R. B.; Marques, G. H.; *Rev. Bras. Farm.* **2008**, 89, 49.
5. Srivastava, S. K.; Chauhan, P. M. S.; *Curr. Med. Chem.* **2001**, 8, 1535.
6. Vale, N.; Moreira, R.; Gomes, P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 937.
7. Cunico, W.; Gomes, C. R. B.; Vellasco Jr., W. T.; *Mini-Rev. Org. Chem.* **2008**, 5, 336.
8. Freitas, L. F.; Chaves, G. C.; Wannmacher, L.; Osório de Castro, C. G. S.; *Cad. Saúde Pública* **2007**, 23, 2285.
9. <http://www2.far.fiocruz.br/farmanguinhos>. Acesso em fevereiro de 2011.
10. Kouznetsov, V. V.; Gómez-Barrio, A.; *Europ. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 3091.
11. Vale, N.; Moreira, R.; Gomes, P.; *Eur. J. Med. Chem.* **2009**, 44, 937.
12. Elderfield, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 1524.
13. Elderfield, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 4816.
14. Jain, M.; Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Jain, R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, 12, 1003.
15. Jain, M.; Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Singh, S.; Singh, P. P.; Jena, G. P.; Tikoo, K.; Ramarao, P.; Kaul, C. L.; Jain, R.; *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 285.
16. Huy, N. T.; Mizunuma, K.; Kaur, K.; Nhien, N. T. T.; Jain, M.; Uyen, D. T.; Harada, S.; Jain, R.; Kamei, K.; *Antimicrob. Agents Chemother.* **2007**, 51, 2842.
17. Shetty, R. V.; Blanton, C. D.; *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 995.
18. LaMontagne, M. P.; Blumbergs, P.; Smith, D. C.; *J. Med. Chem.* **1989**, 32, 1728.
19. Lell, B.; Faucher, J. F.; Missinou, M. A.; Borrman, S.; Dangelmaier, O.; Horton, J.; Kremsner, P. G.; *Lancet* **2000**, 355, 2041.
20. Shanks, G.D.; Oloo, A.J.; Aleman, G.M.; Ohrt, C.; Klotz, F. W.; Braitman, D.; Horton, J.; Brueckner, R.; *Clin. Infect. Dis.* **2001**, 33, 1968.
21. Ramharter, M.; Noedl, H.; Thimasarn, K.; Wiedermann, G.; Wernsdorfer, G.; Wernsdorfer, W. H.; *Am. J. Trop. Med. Hyg.* **2002**, 67, 39.

22. Jain, M.; Khan,S. I.; Tekwani, B. L.; Jacob, M. R.; Singh, S.; Singh, P. P.; Jain, R.; *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4458.
23. LaMontagne, M. P.; Blumbergs, P.; Strube, R. E.; *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1094.
24. Carroll, F. I.; Berrang, B. D.; Linn, C. P.; *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1564.
25. Nodiff, E. A.; Tanabe, K.; Chen, E. H.; Saggiomo, A. J.; *J. Med. Chem.* **1982**, *25*, 1097.
26. Chen, E. H.; Saggiomo, A. J.; Tanabe, K.; Verma, B. L.; Nodiff, E. A.; *J. Med. Chem.* **1977**, *20*, 1107.
27. Avula, B.; Tripathi, L. M.; Khan, S. I.; Tekwani, B. L; Nanayakkara, D.; Gul, W.; ElSolhly, M. A.; Khan, I. A.; *Chromatographia* **2006**, *64*, 429.
28. Dutta, A. K.; Avery, B. A.; Wyandt, C. M.; *J. Chromatogr. A* **2006**, *1110*, 35.
29. Chen, E. H.; Tanabe, K.; Saggiomo, A. J.; Nodiff, E. A.; *J. Med. Chem.* **1987**, *30*, 1193.
30. Kirk, K.; *Physiol. Rev.* **2001**, *81*, 495.
31. Ram, P. U.S. Patent 2003199697, **2003**.
32. S.K. Puri, S. K.; Dutta, G. P.; *Exp. Parasitol.* **2005**, *111*, 8.
33. Vangapandu, S.; Sachdeva, S.; Jain, M.; Singh, S.; Singh, P. P.; Kaul, C. L.; Jain, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 4557.
34. Gomes, P.; Araújo, M. J.; Rodrigues, M.; Vale, N.; Azevedo, Z.; Iley, J.; Chambel, P.; Morais, J.; Moreira, R.; *Tetrahedron* **2004**, *60*, 5551.
35. Ferraz, R.; Gomes, J. R. B.; Oliveira, E.; Moreira, R.; Gomes, P.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4189.
36. Vale, N.; Matos, J.; Gut, J.; Nogueira, F.; Rosario, V.; Rosenthal, P. J.; Moreira, R.; Gomes, P.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18*, 4150.
37. Romeo, S.; Dell'Agli, M.; Parapini, S.; Rizzi, L.; Galli, G.; Mondani, M.; Sparatore, A.; Taramelli, D.; Bosisio, E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 2931.
38. Srivastava, T.; Haq, W.; Katti, S. B.; *Tetrahedron* **2002**, *58*, 7619.
39. Iyengar, D. S.; Kamaiah, J.; Gaonkar, S. L.; Anandalwar, S. M.; Rangappa, K. S.; Prasad, J. S.; *Analytical Sciences* **2005**, *21*, x191.
40. Iyengar, D. S.; Kamaiah, J.; Gaonkar, S. L.; Anandalwar, S. M.; Rangappa, K. S.; Prasad, J. S.; *Analytical Sciences* **2006**, *22*, x181.
41. Fraga-Dubreuil, J. Bazureau, J. P.; *Tetrahedron* **2003**, *59*, 6121.

42. Kato, T.; Ozaki, T.; Tsuzuki, K. Ohi, N.; *Organic Process Research & Development* **2001**, 5, 122.
43. Rozwadowska, M. D.; Sulima, A.; Gzella, A.; *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, 13, 2329.
44. Rozwadowska, M. D.; Sulima, A.; *Tetrahedron* **2003**, 59, 1173.
45. Bolognese, A.; Correale, G.; Manfra, M.; Lavecchia, A.; Novellino, E.; Barone, V.; *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 2809.
46. Cunico, W.; Capri, L.R.; Gomes, C.R.B.; Sizilio, R.H.; Wardell, S.M.S.V. *Synthesis*, **2006**, 3405.
47. Cunico, W.; Capri, L.R.; Gomes, C.R.B.; Wardell, S.M.S.V.; Low, J.N.; Glidewell, C. *Acta Crystallogr. C*, **2007**, 63, o102.
48. Cunico, W.; Gomes, C.R.B.; Ferreira, M.L.G.; Capri, L.R.; Soares, M.; Wardell, S.M.S.V. *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48, 6217.
49. Neuenfeldt, P. D.; Drawanz, B. B.; Siqueira, G. M.; Gomes, C. R. B.; Wardell, S. M. S. V.; Flores, A. F. C.; Cunico, W.; *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 3106.
50. Solomon, V.R.; Haq, W.; Srivastava, K.; Puri, S.K.; Katti, S.B. *J. Med. Chem.*, **2007**, 50, 394.
51. Reddy, R. R.; Iyengar, D. S.; Bhalerao, U. T.; *J. Heterocyclic Chem.* **1985**, 22, 321.
52. Cunico, W.; Gomes, C. R. B.; Ferreira, M. L. G.; Capri, M. S.; Soares, M.; Wardell, S. M. S. V.; *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 6217.
53. a) Lund, B. W.; Knapp, A. E.; Piu, F.; Gauthier, N. K.; Begtrup, M.; Hacksell, U.; Olsson, R.; *J. Med. Chem.* **2009**, 52, 1540. b) Erimstrup, M.; Rist, O.; Receveur, J.; Frimurer, T. M.; Ulven, T.; Mathiesen, J. M.; Kostenis, E.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, 20, 1181.

ANEXO I – Espectros de RMN ^1H e ^{13}C .

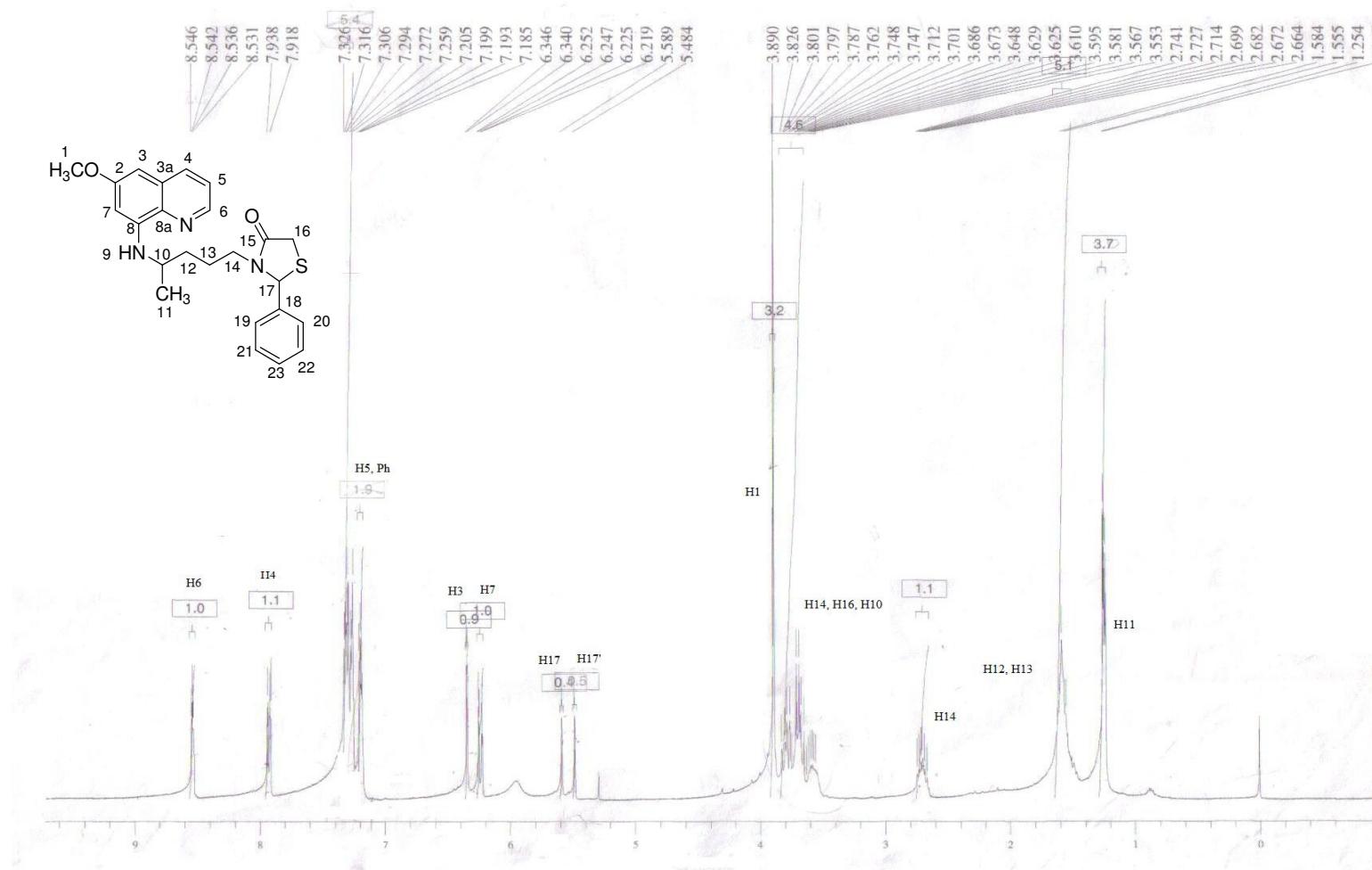


Figura 24. Espectro de RMN ^1H do composto **5a** em CDCl_3 .

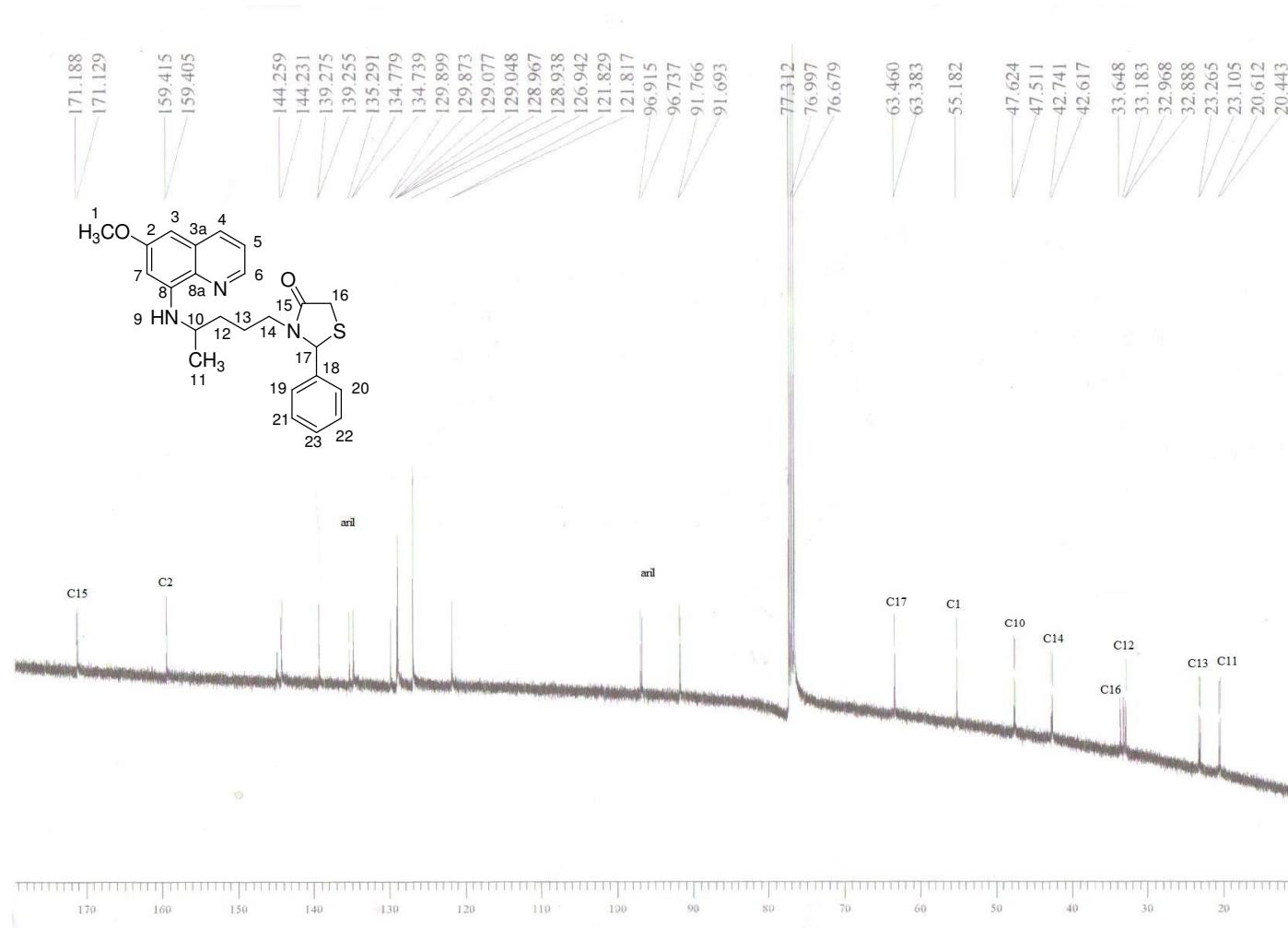
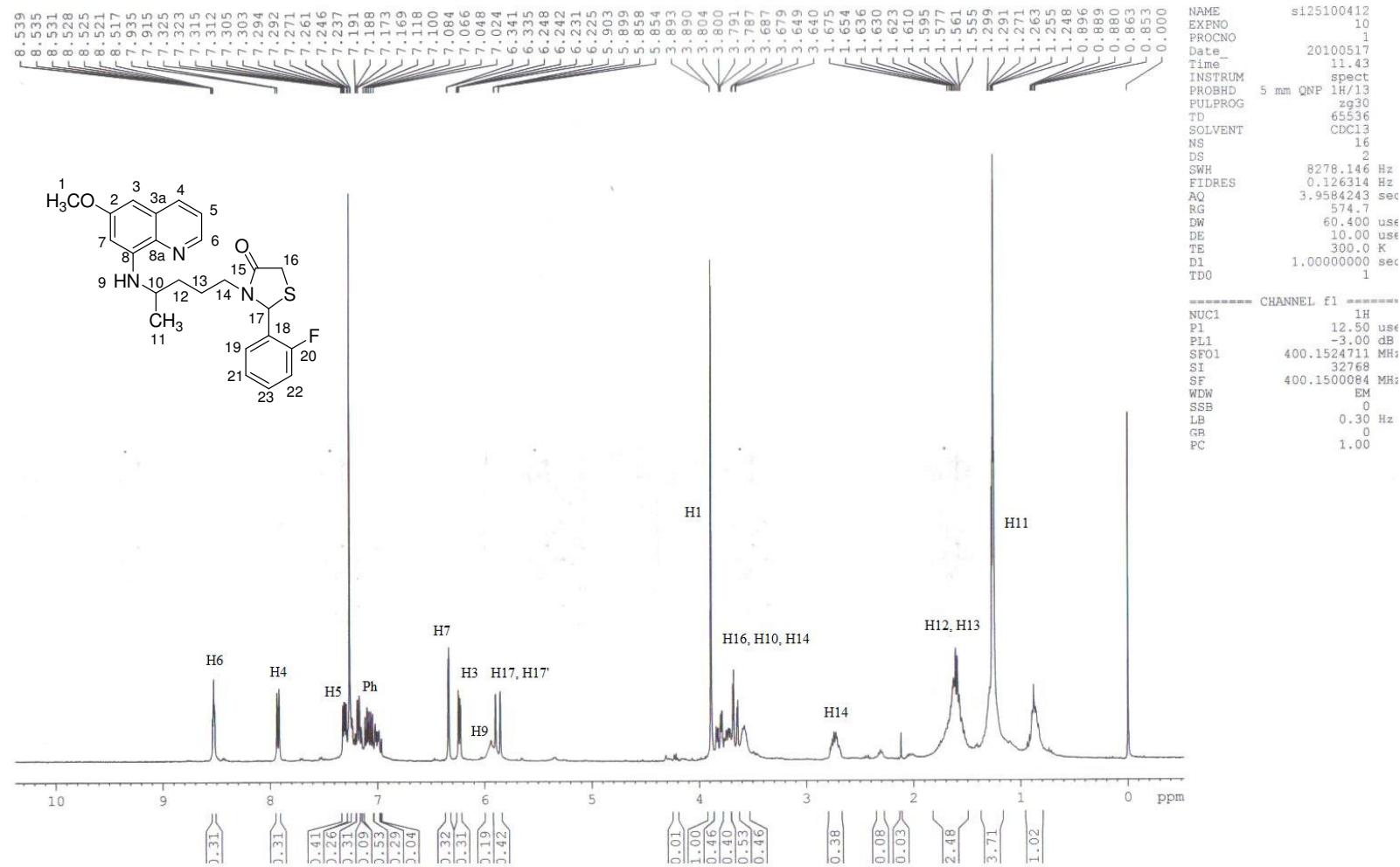


Figura 25. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5a** em CDCl_3

Figura 26. Espectro de RMN ¹H de composto **5b**

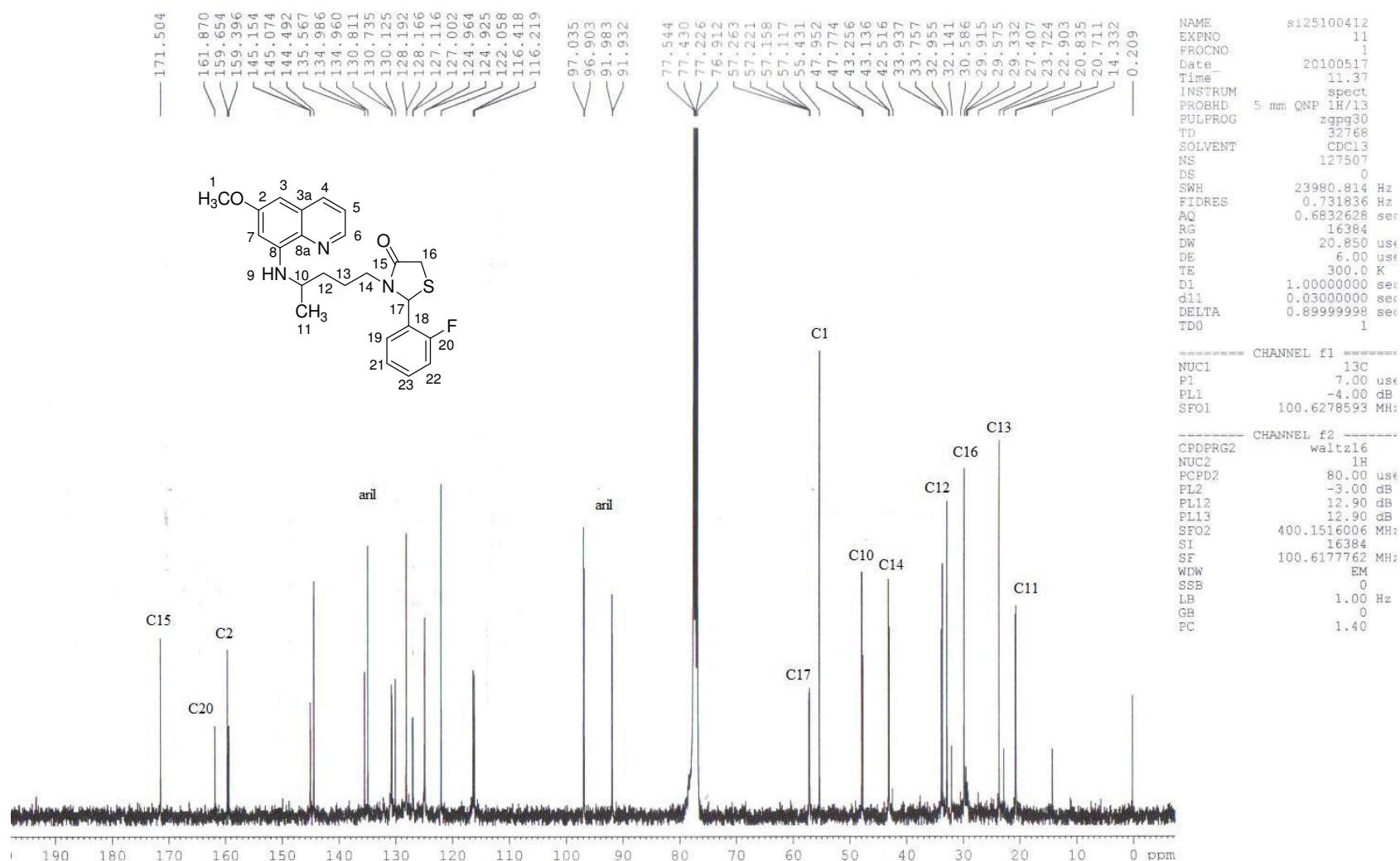
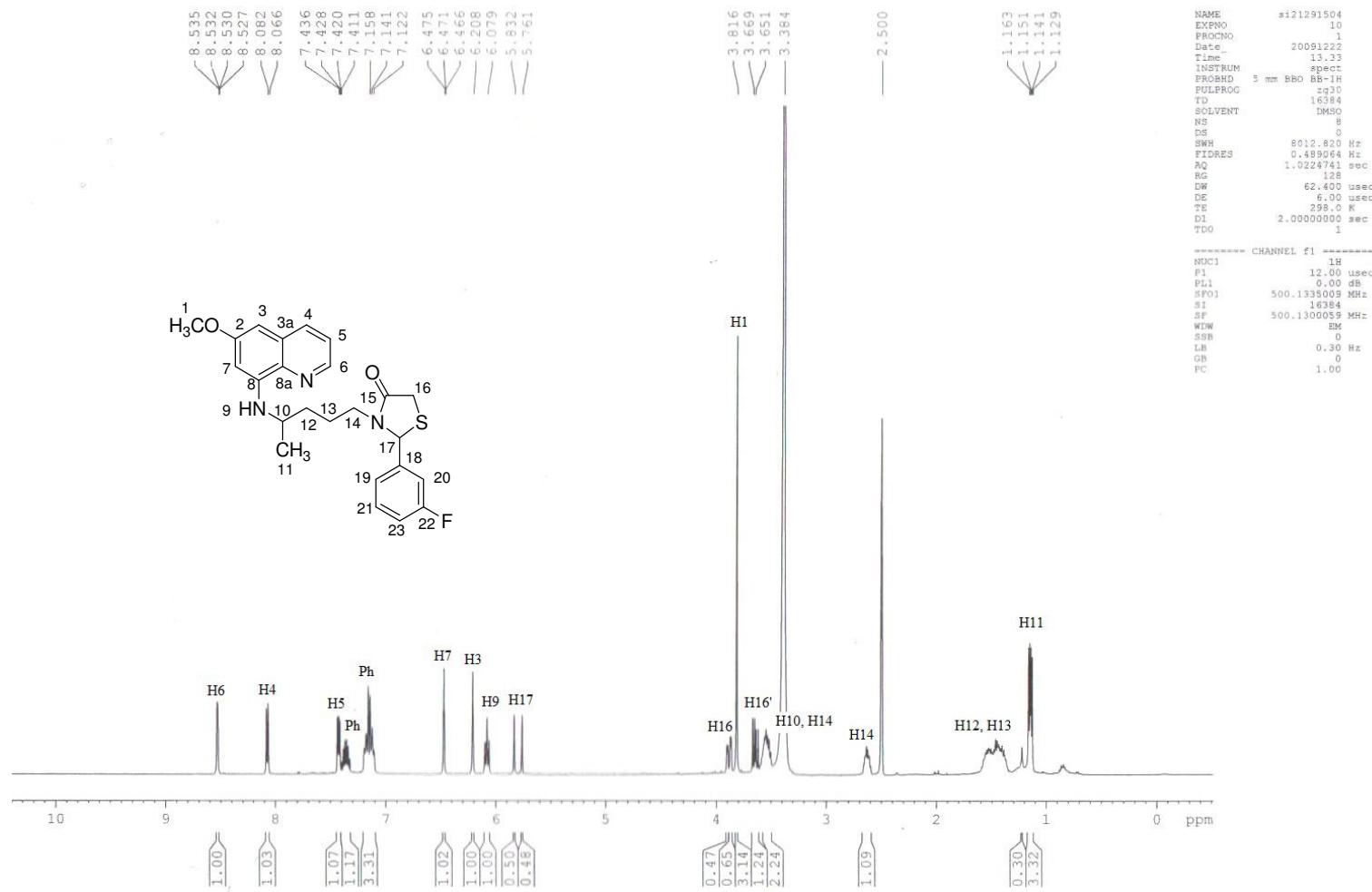
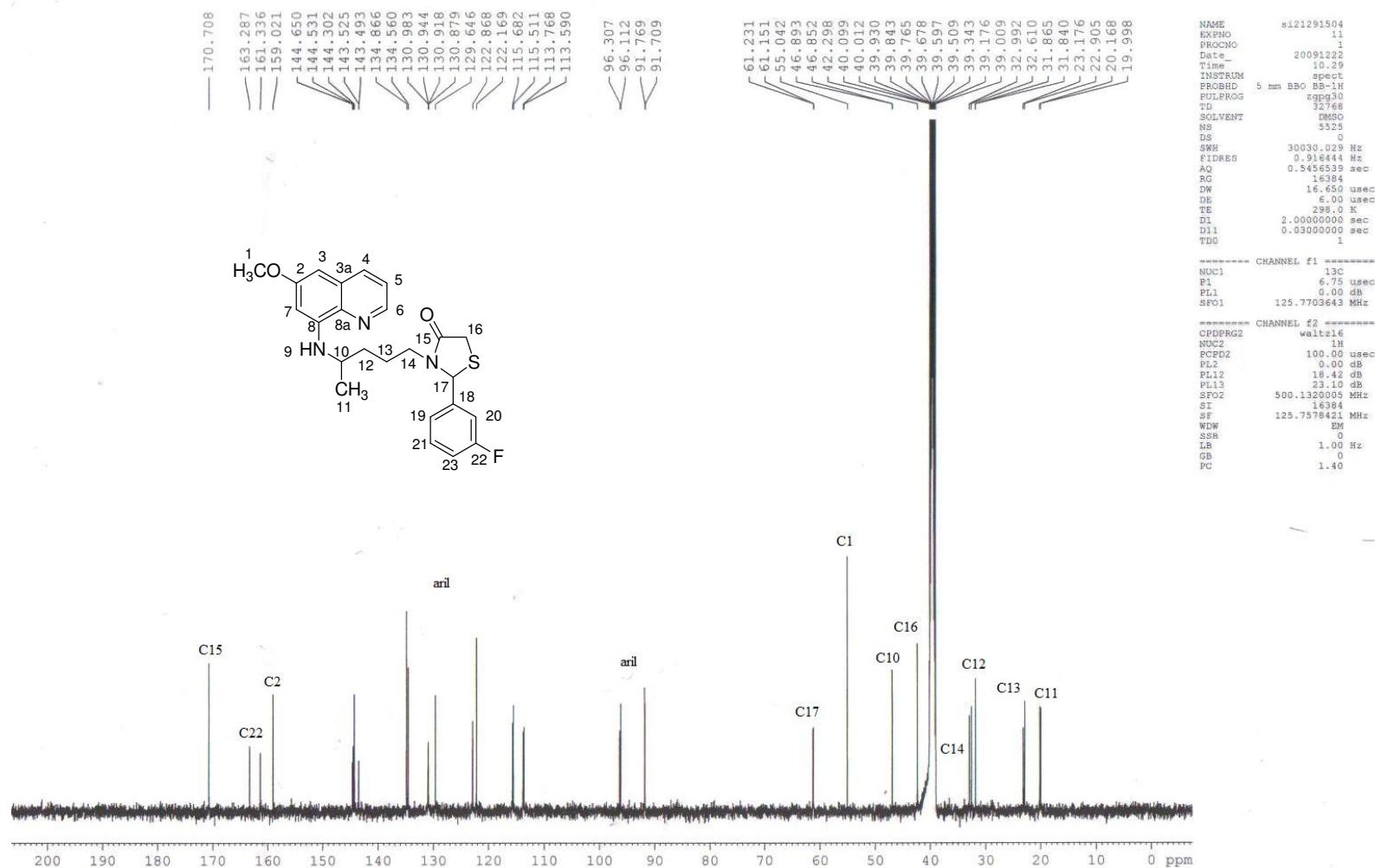
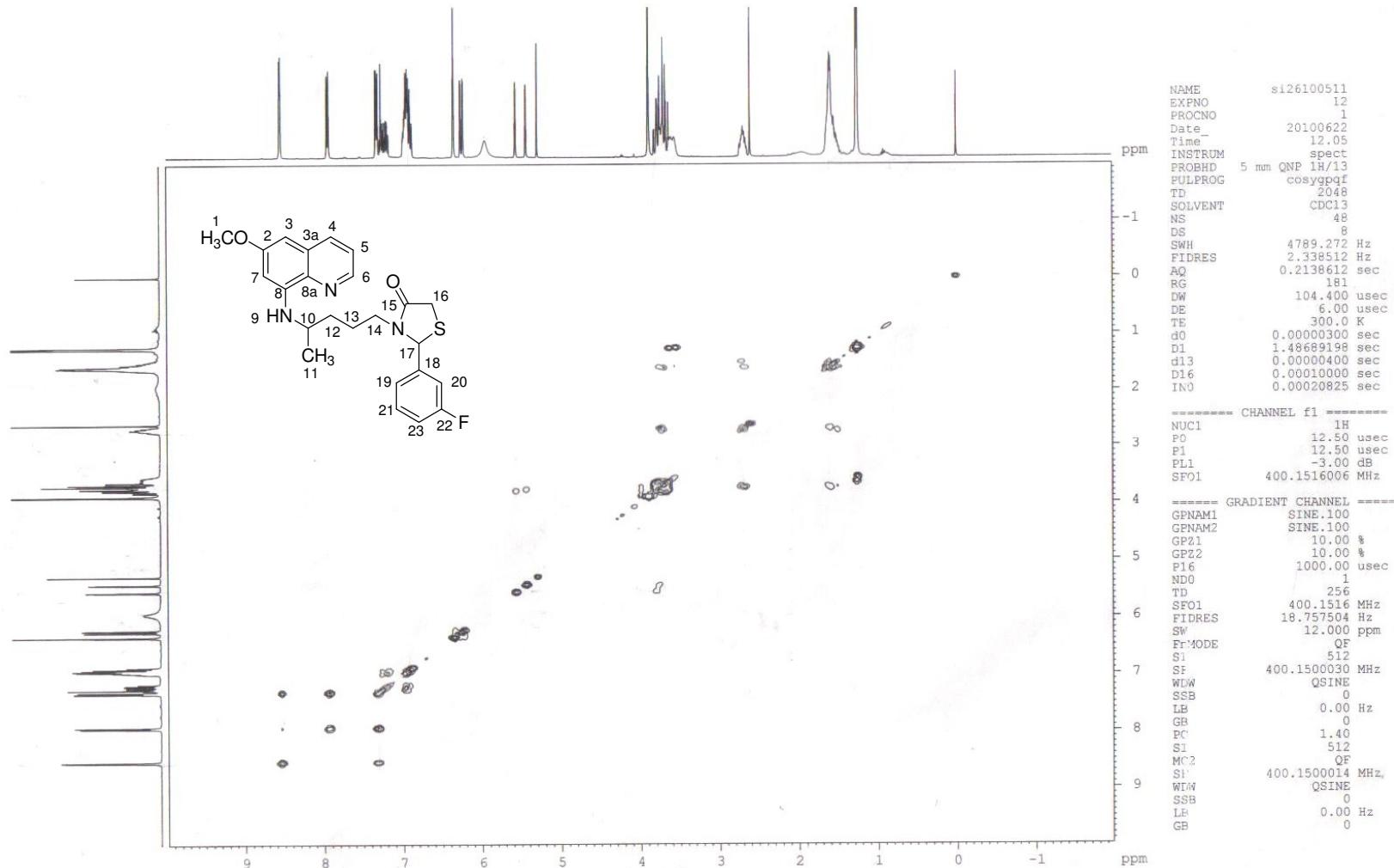
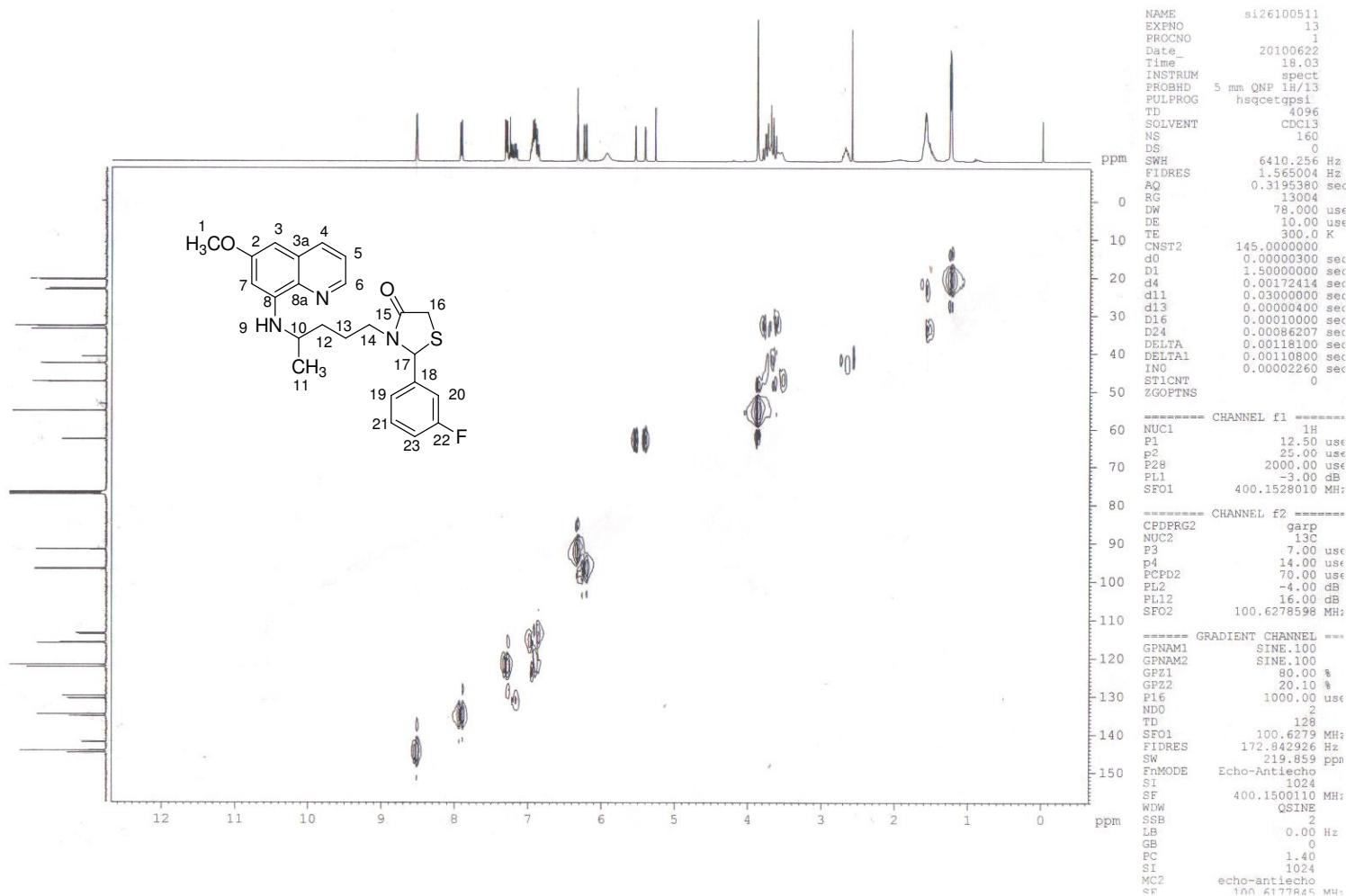


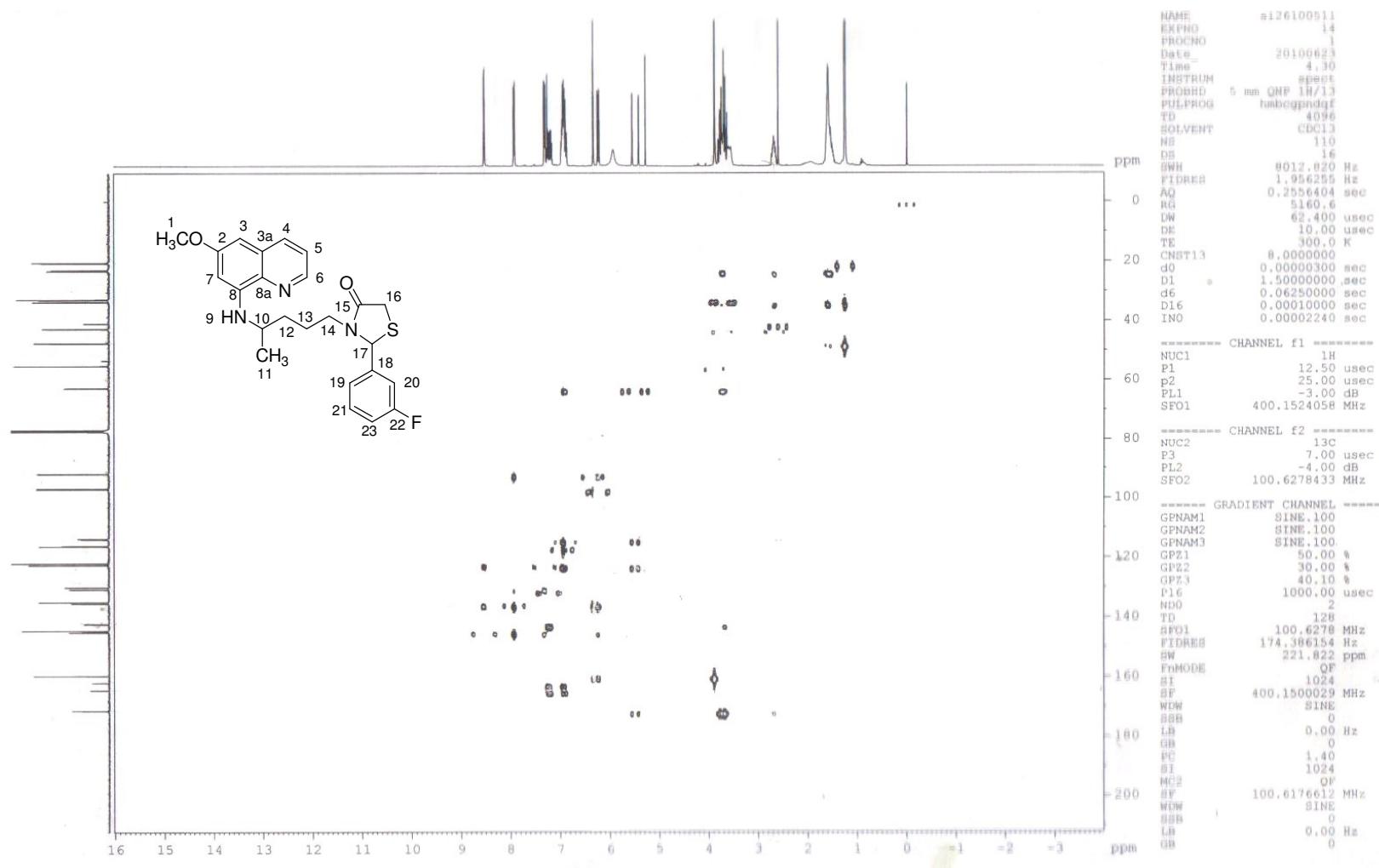
Figura 27. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5b**.

Figura 28. Espectro de RMN ^1H do composto **5c**.

Figura 29. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto 5c

Figura 30. Espectro de RMN *COSY* do composto **5c**.

Figura 31. Espectro de RMN *HMQC* do composto **5c**.

Figura 32. Espectro de RMN *HMBC* do composto **5c**.

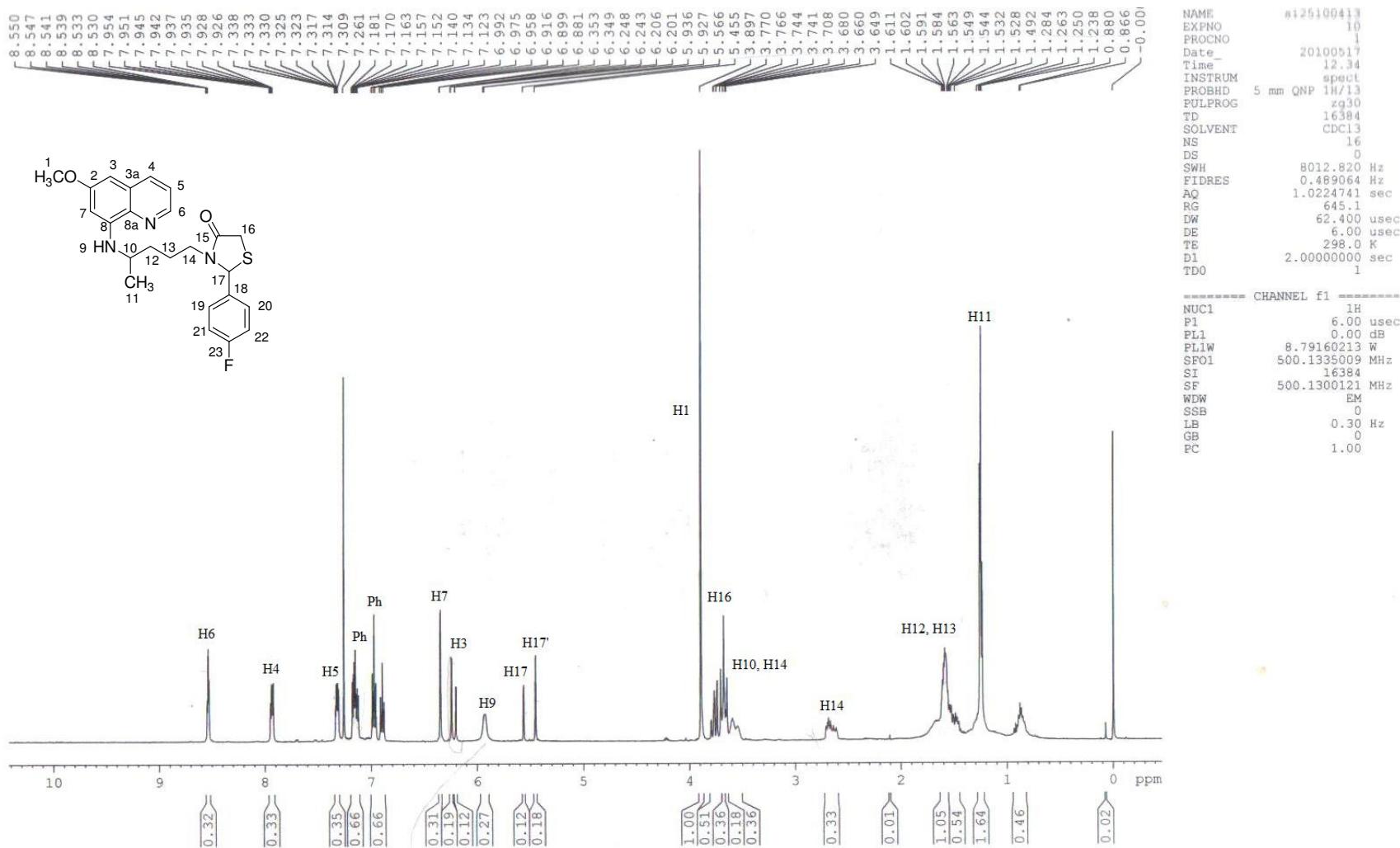


Figura 33. Espectro de RMN ¹H do composto **5d**

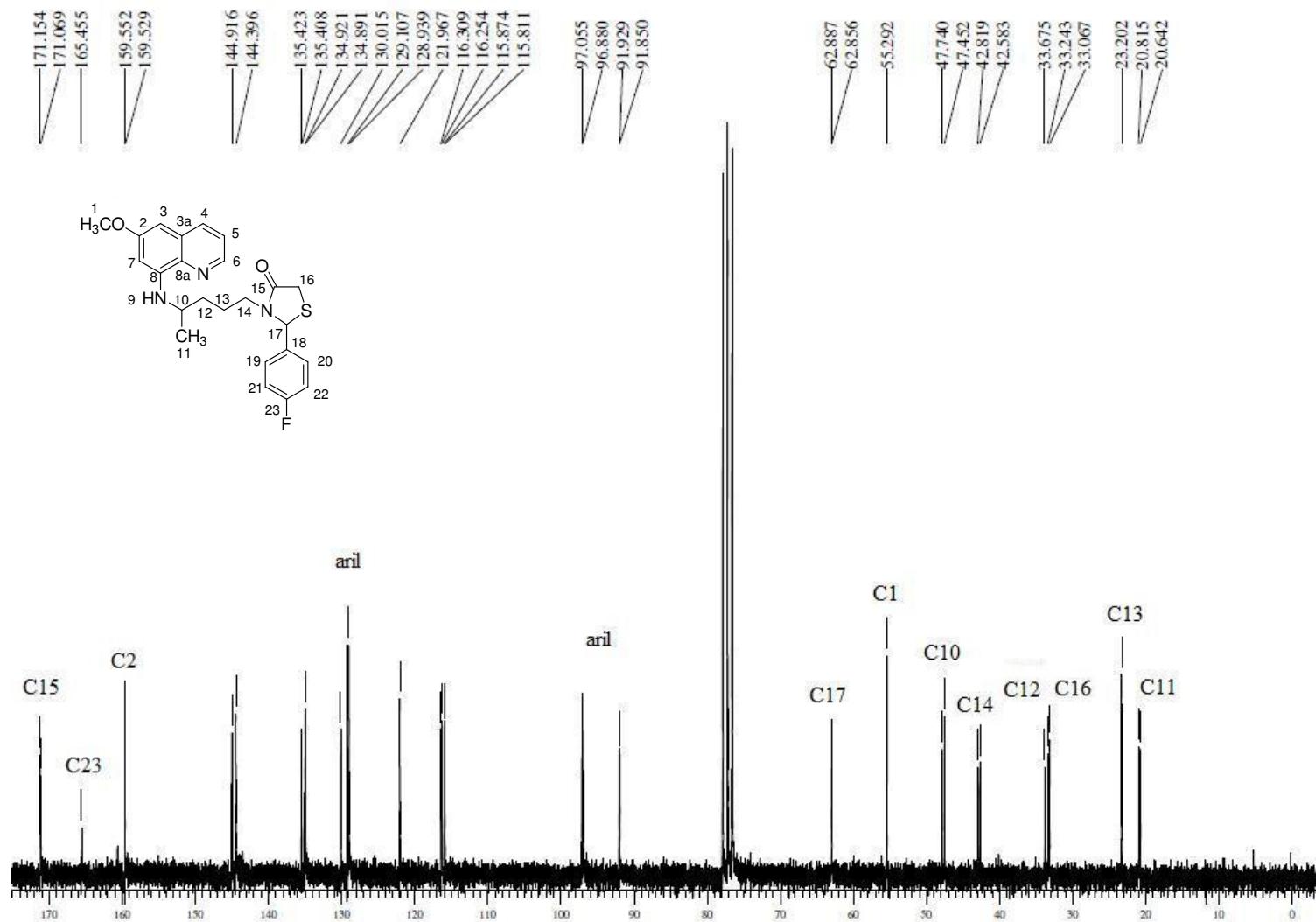
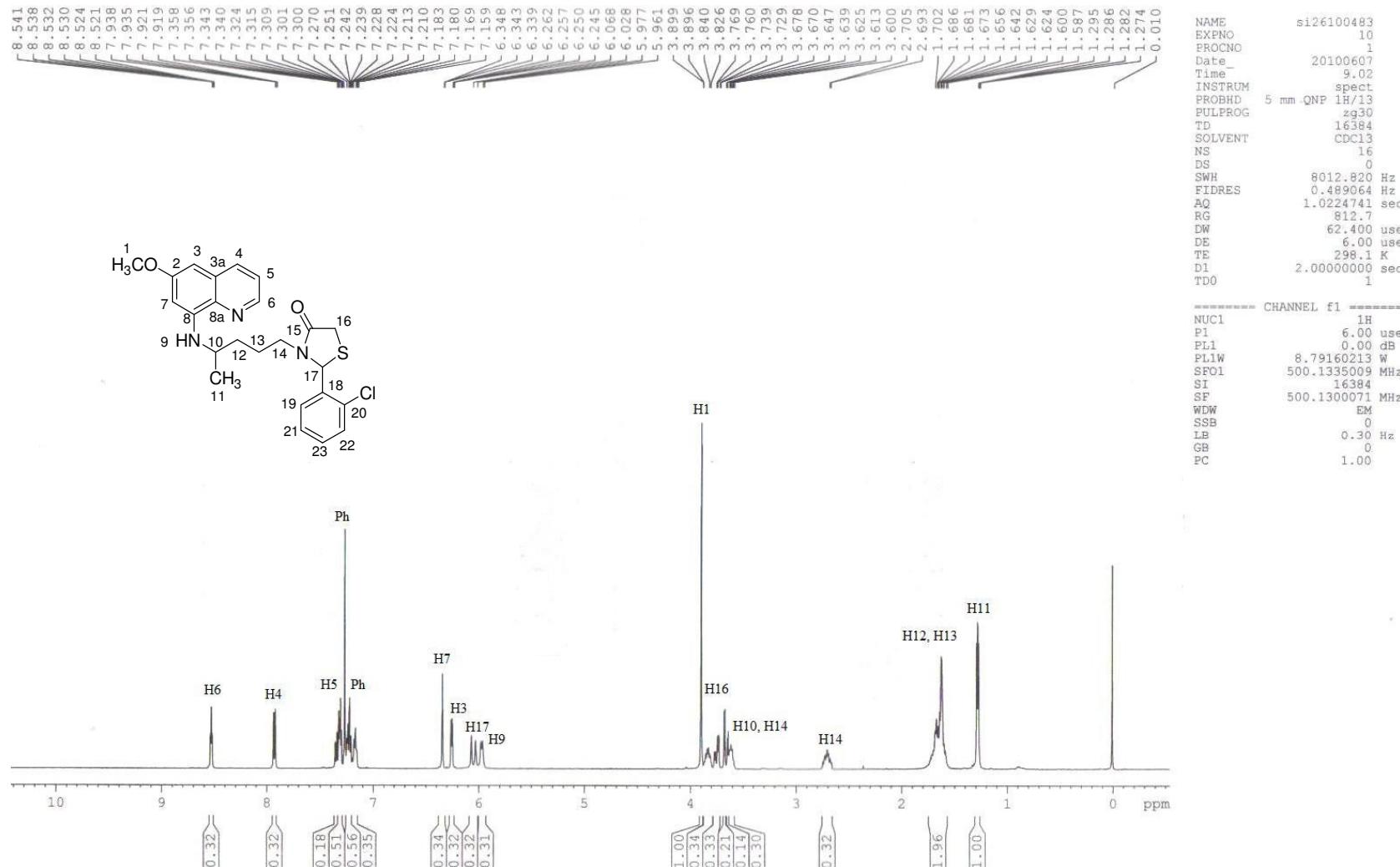


Figura 34. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5d** em CDCl_3 .

Figura 35. Espectro de RMN ¹H do composto 5e.

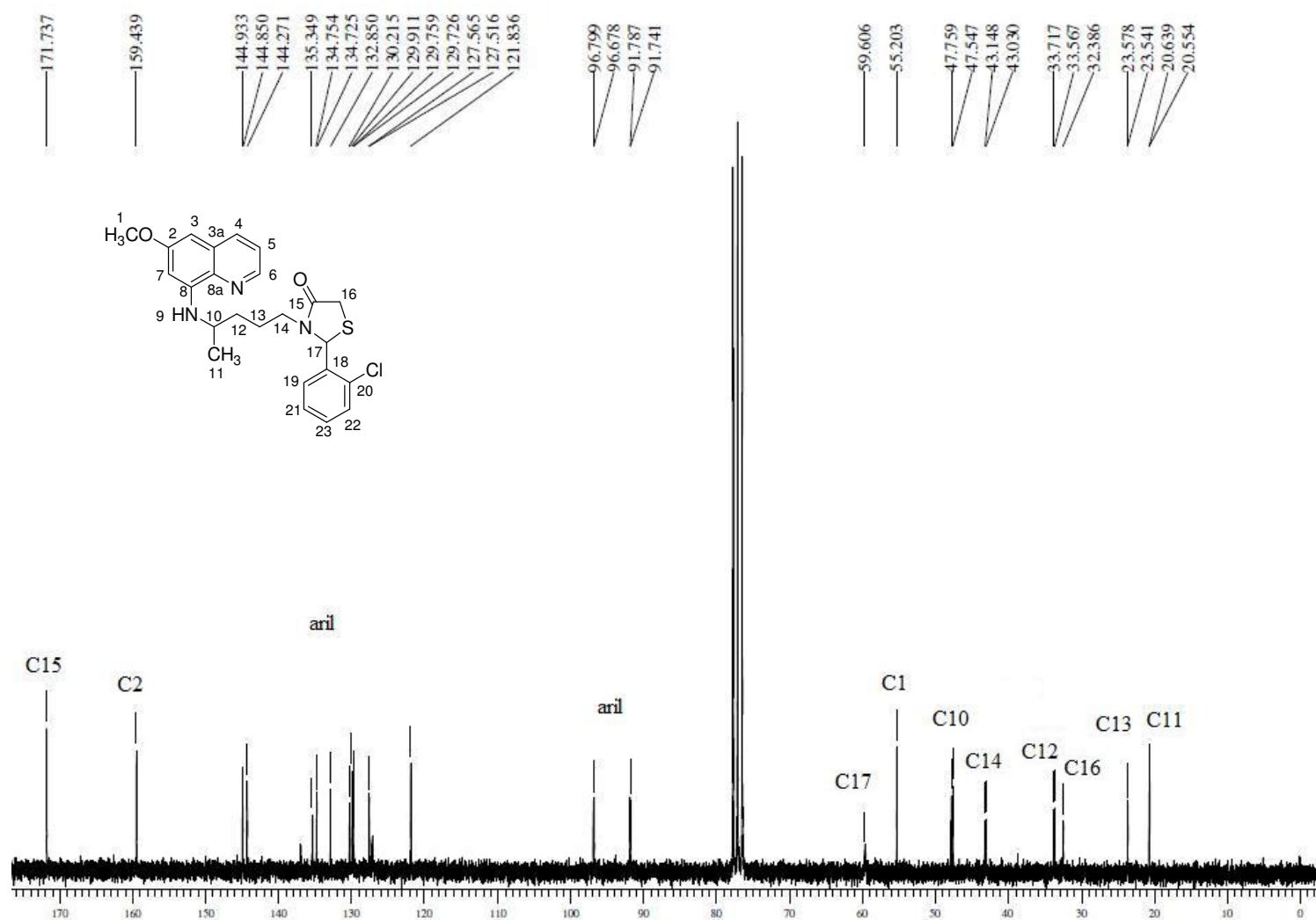


Figura 36. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5e** em CDCl_3 .

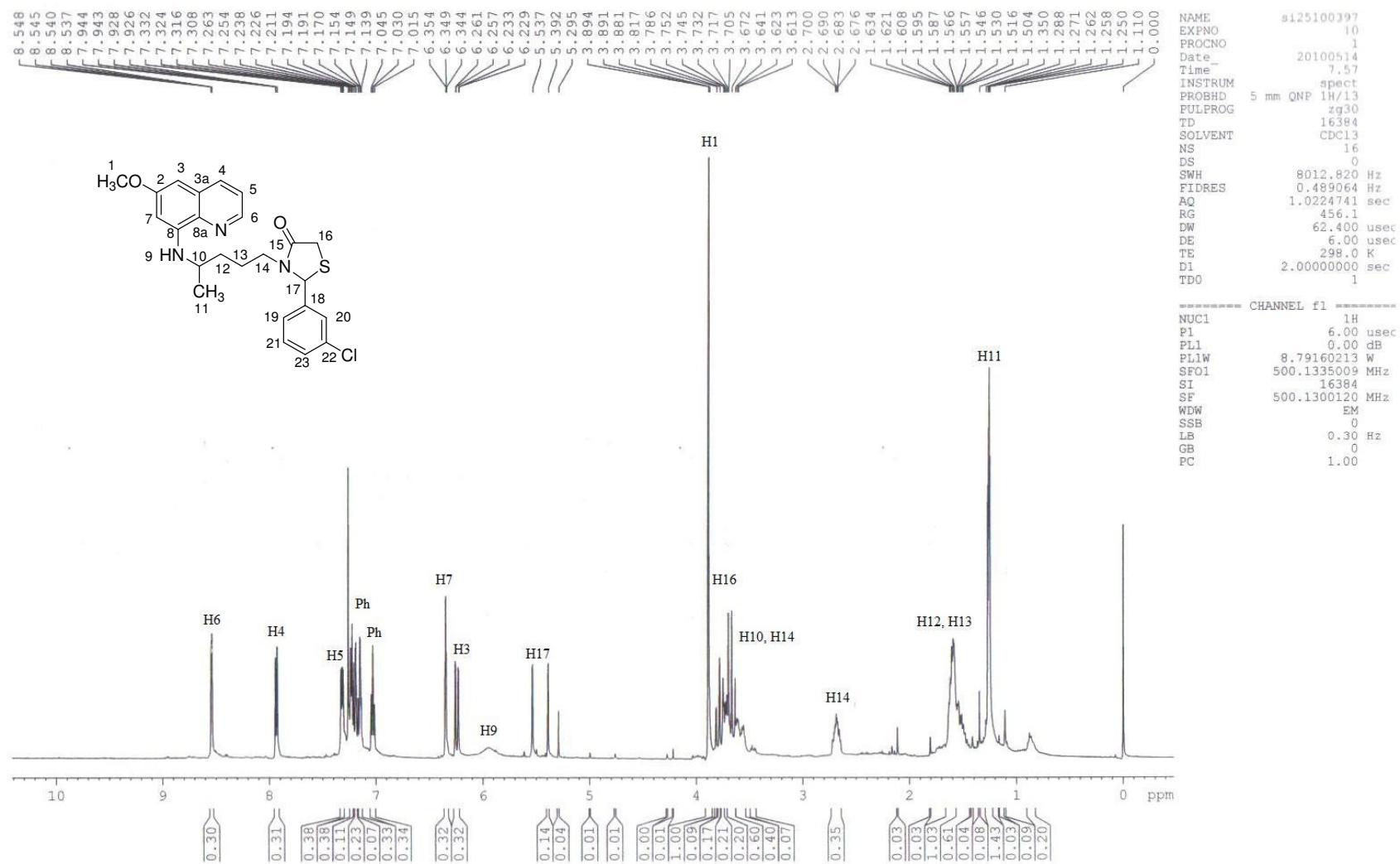
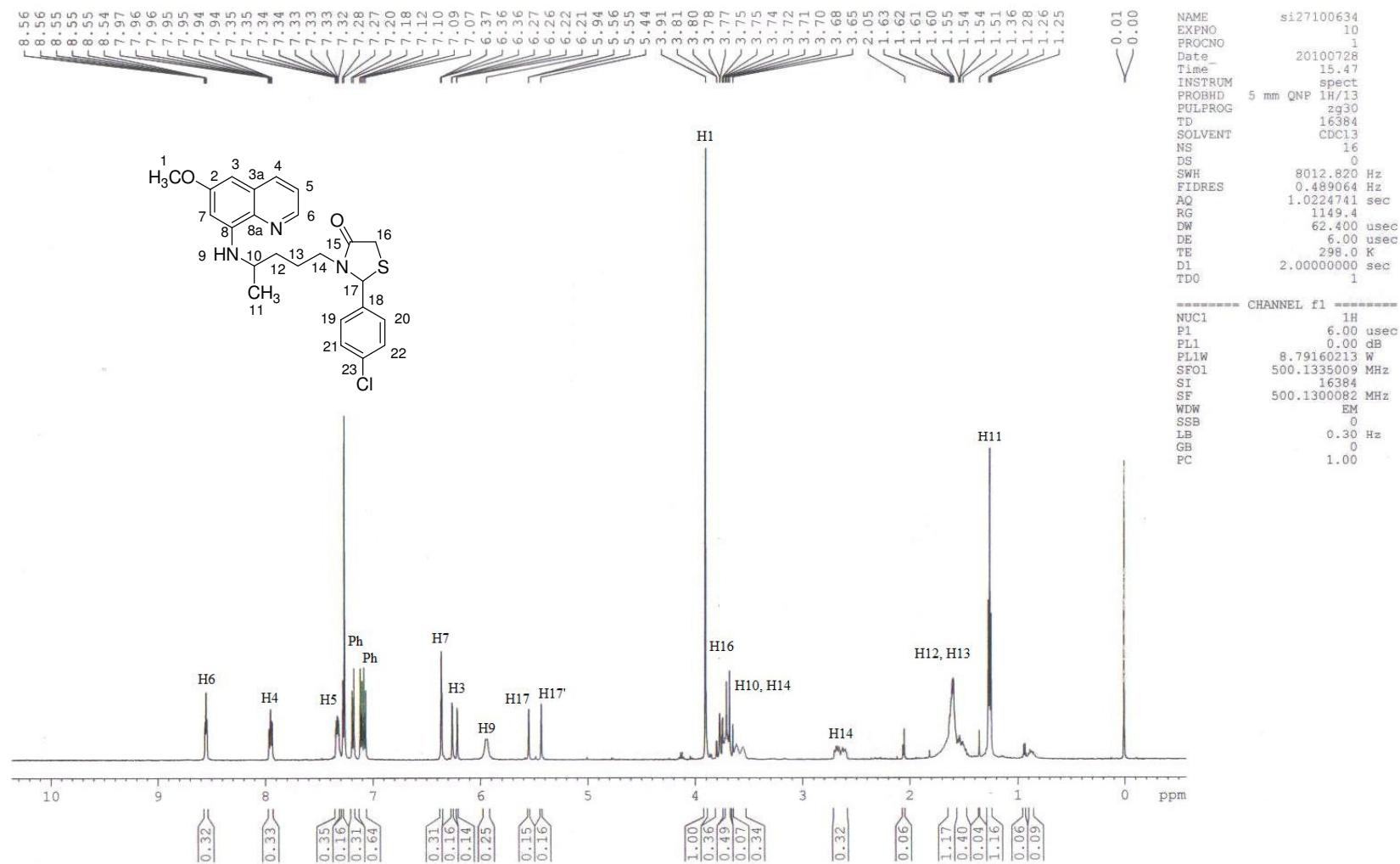


Figura 37. Espectro de RMN ^1H do composto **5f**.

Figura 38. Espectro de RMN ¹H do composto **5g**.

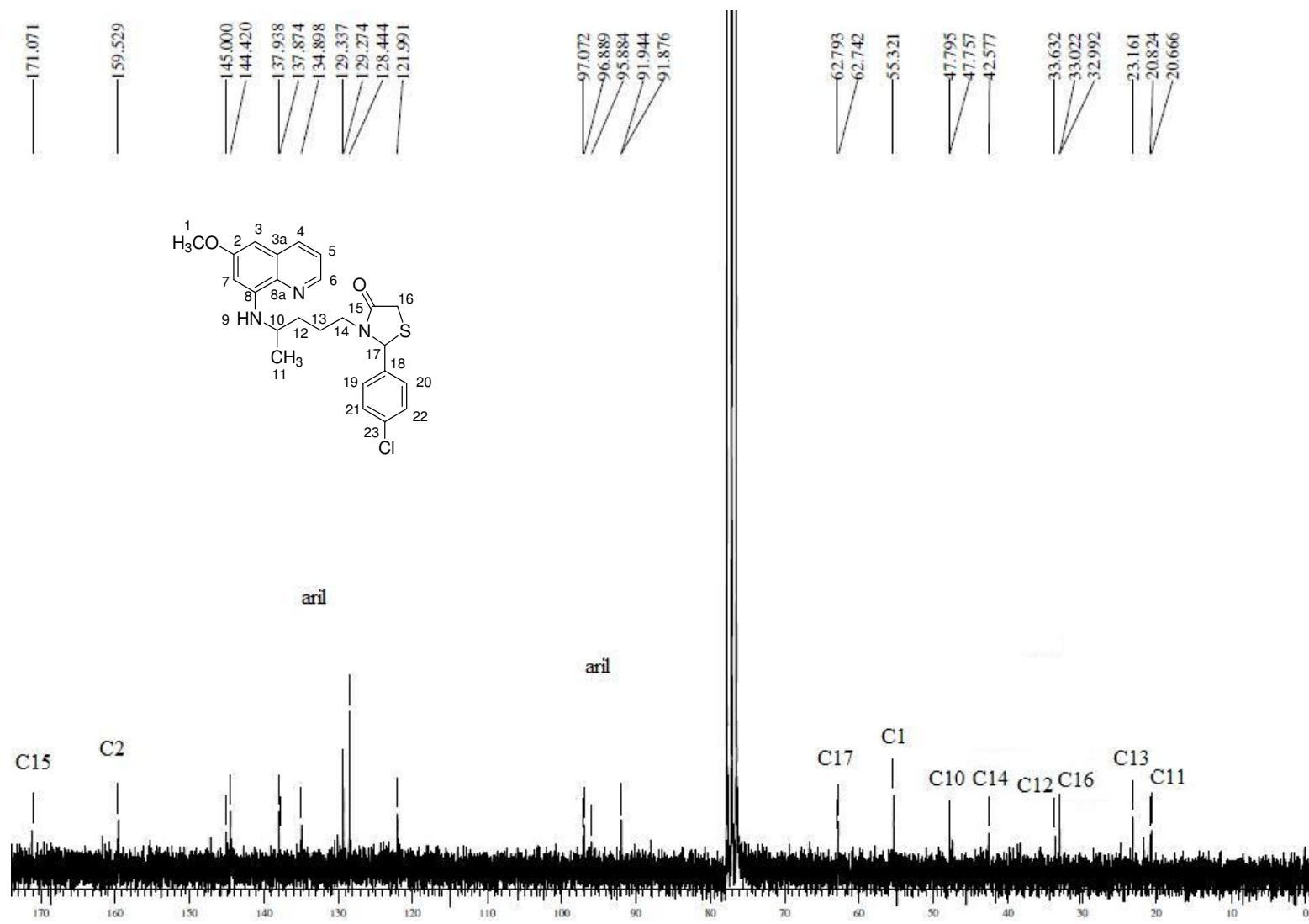
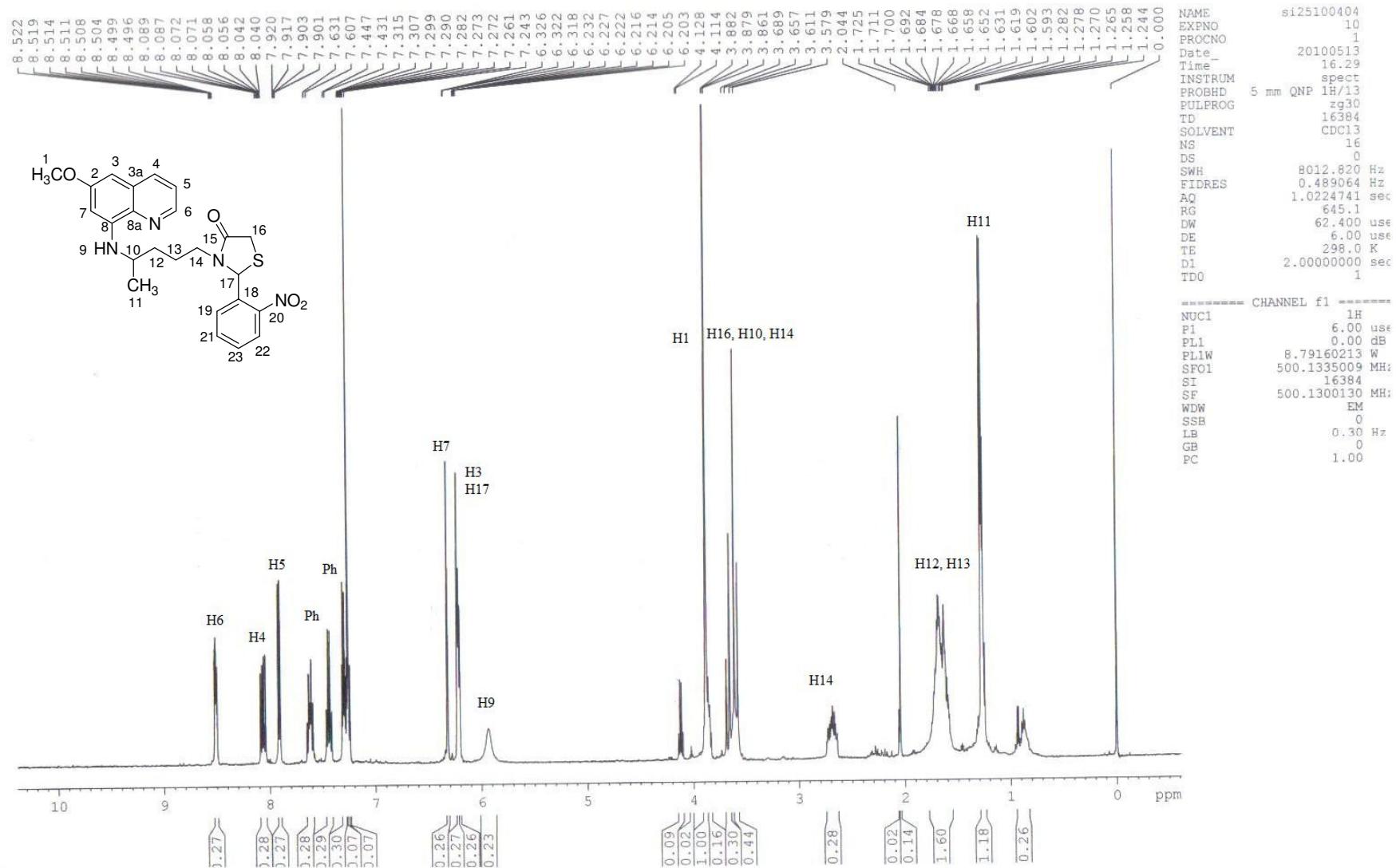


Figura 39. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5g** em CDCl_3 .

Figura 40. Espectro de RMN ^1H do composto **5h**.

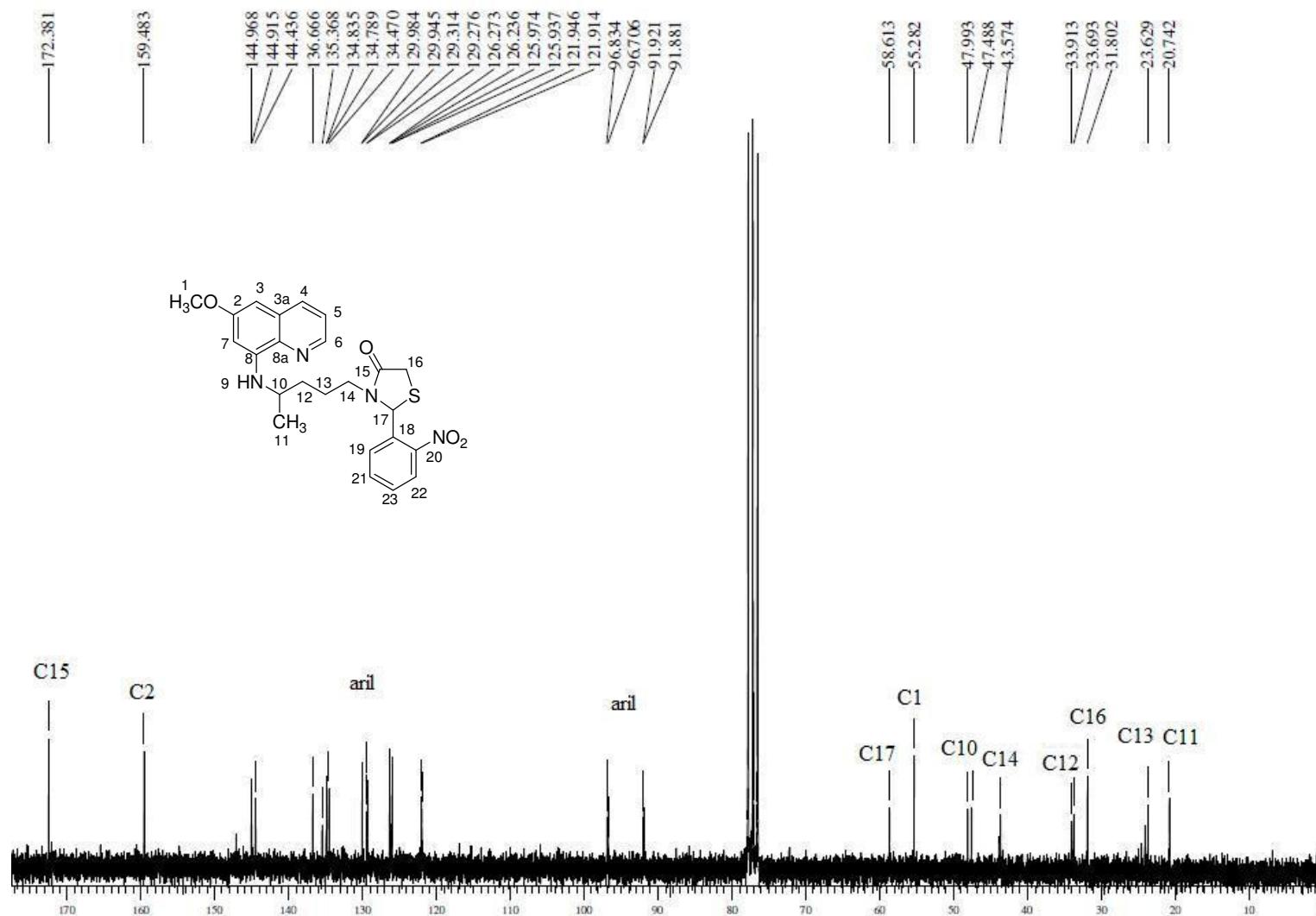
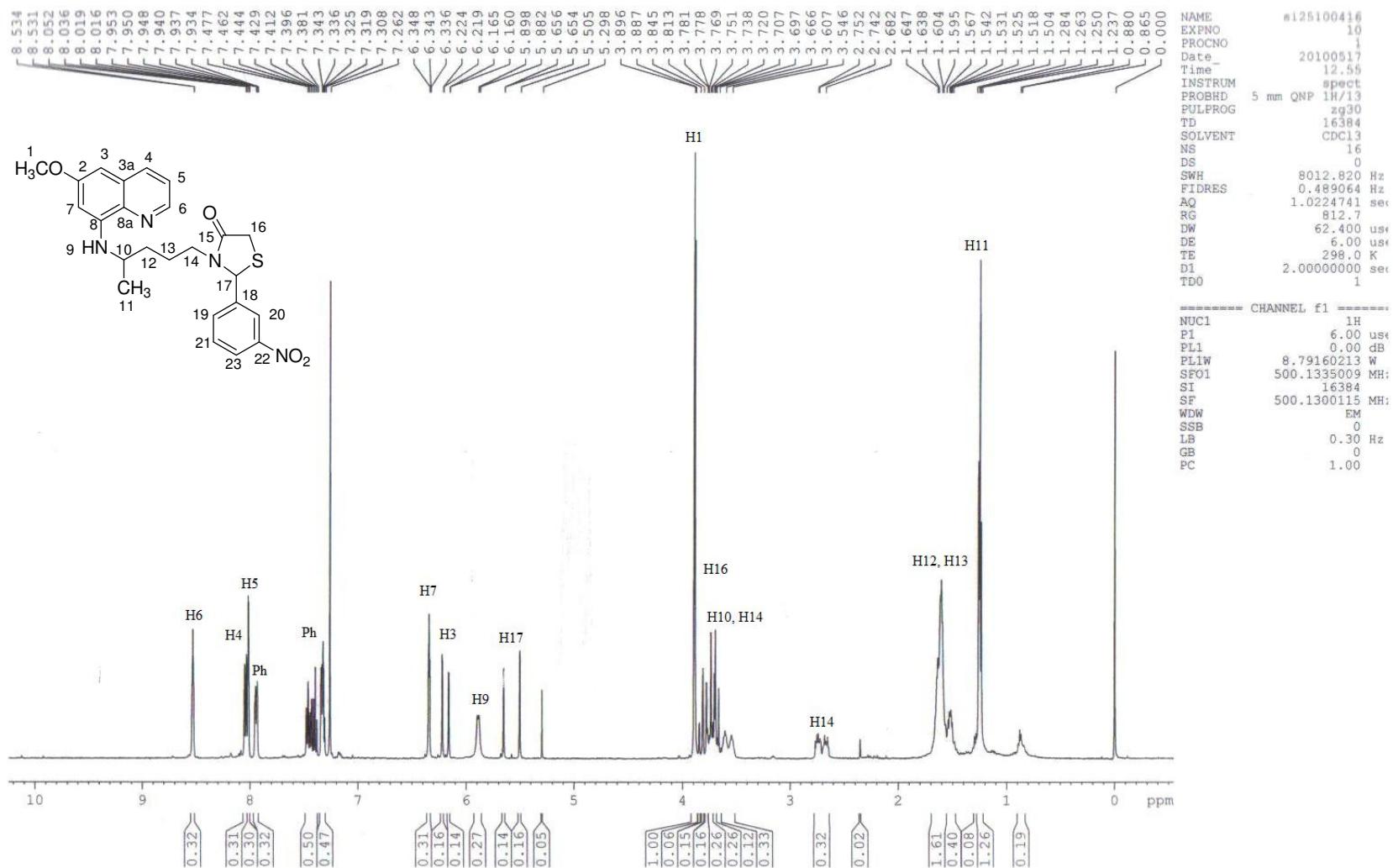


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5h** em CDCl_3 .

Figura 42. Espectro de RMN ¹H do composto **5i**.

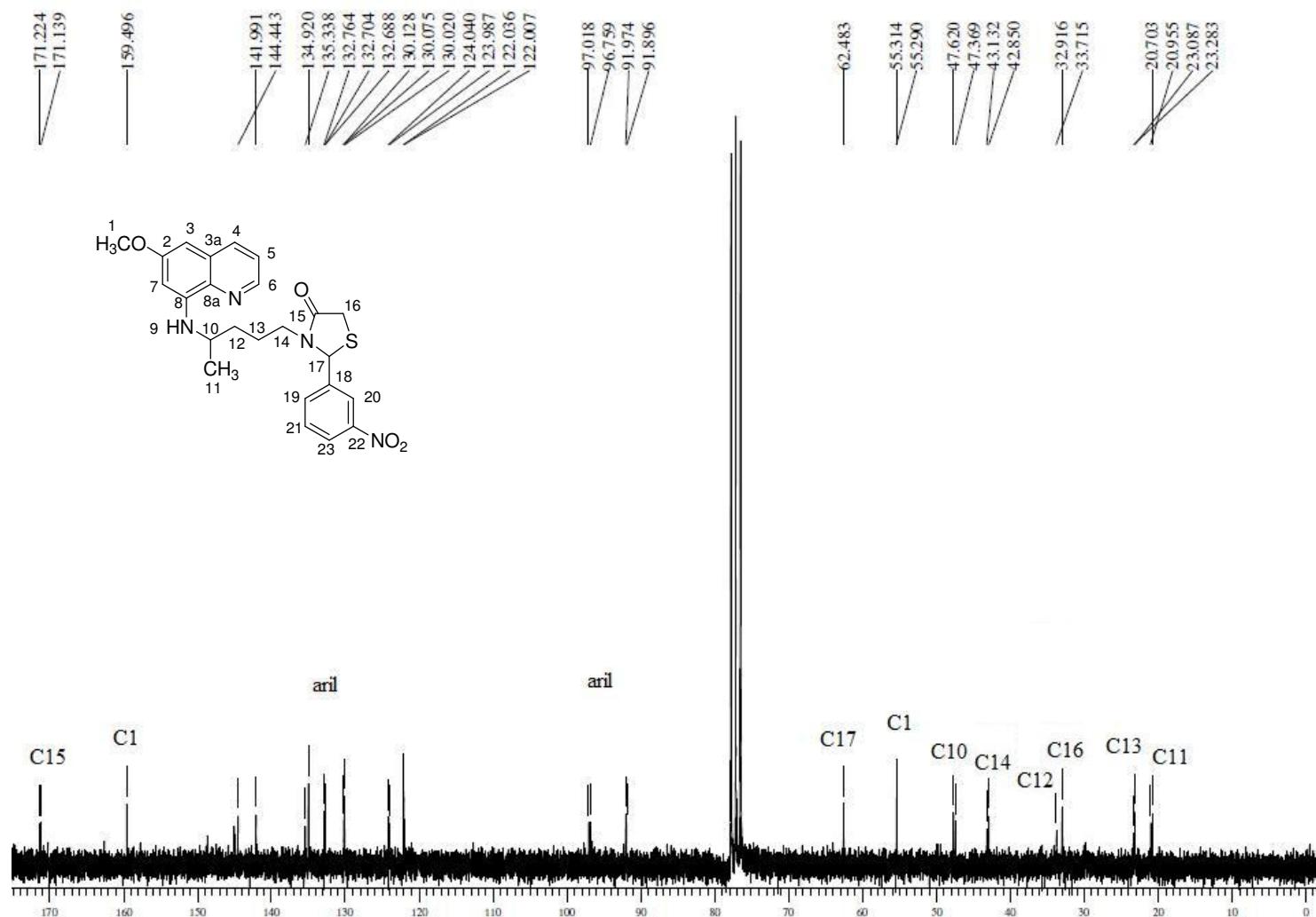


Figura 43. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5i** em CDCl_3 .

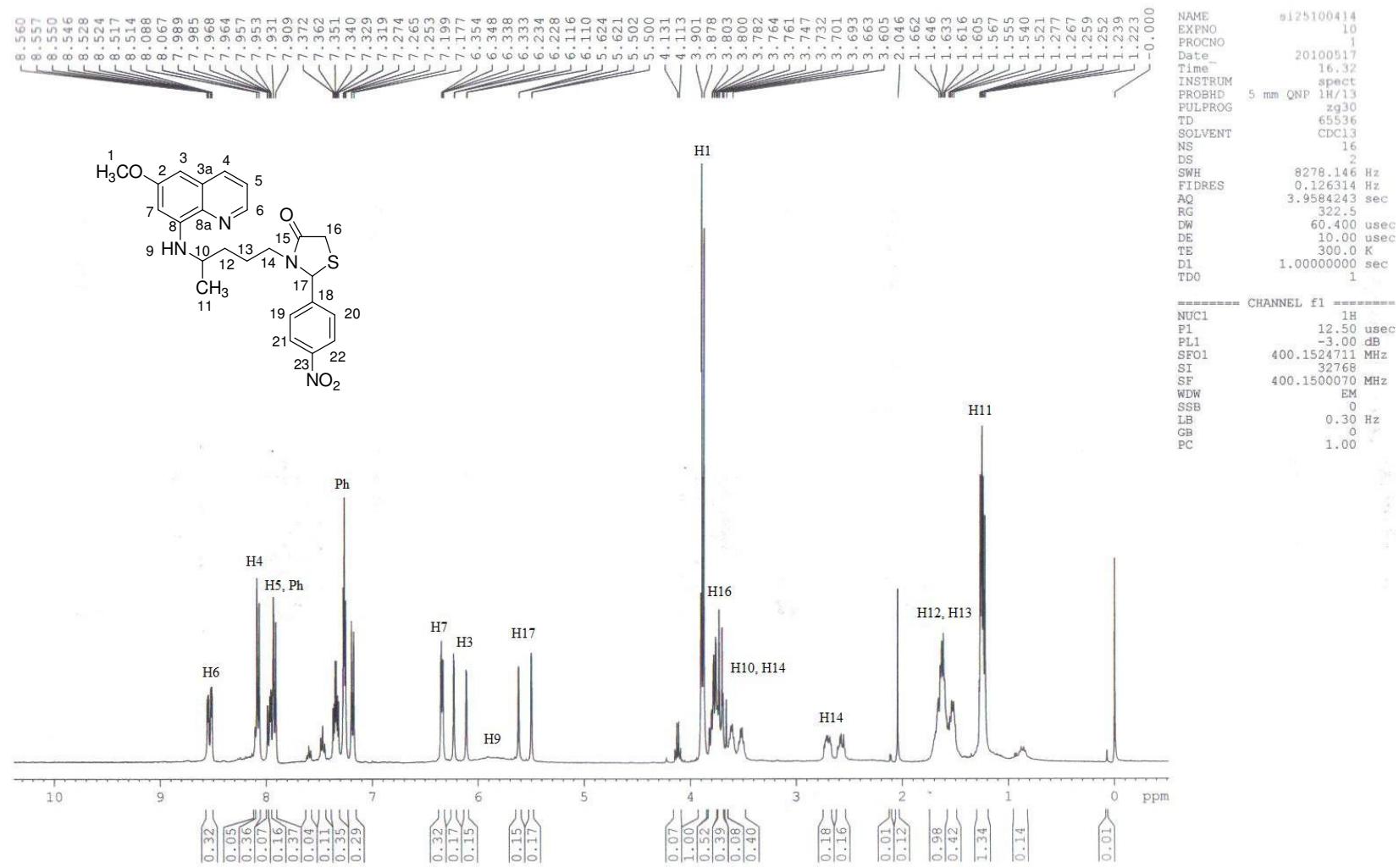


Figura 44. Espectro de RMN ^1H do composto **5j**.

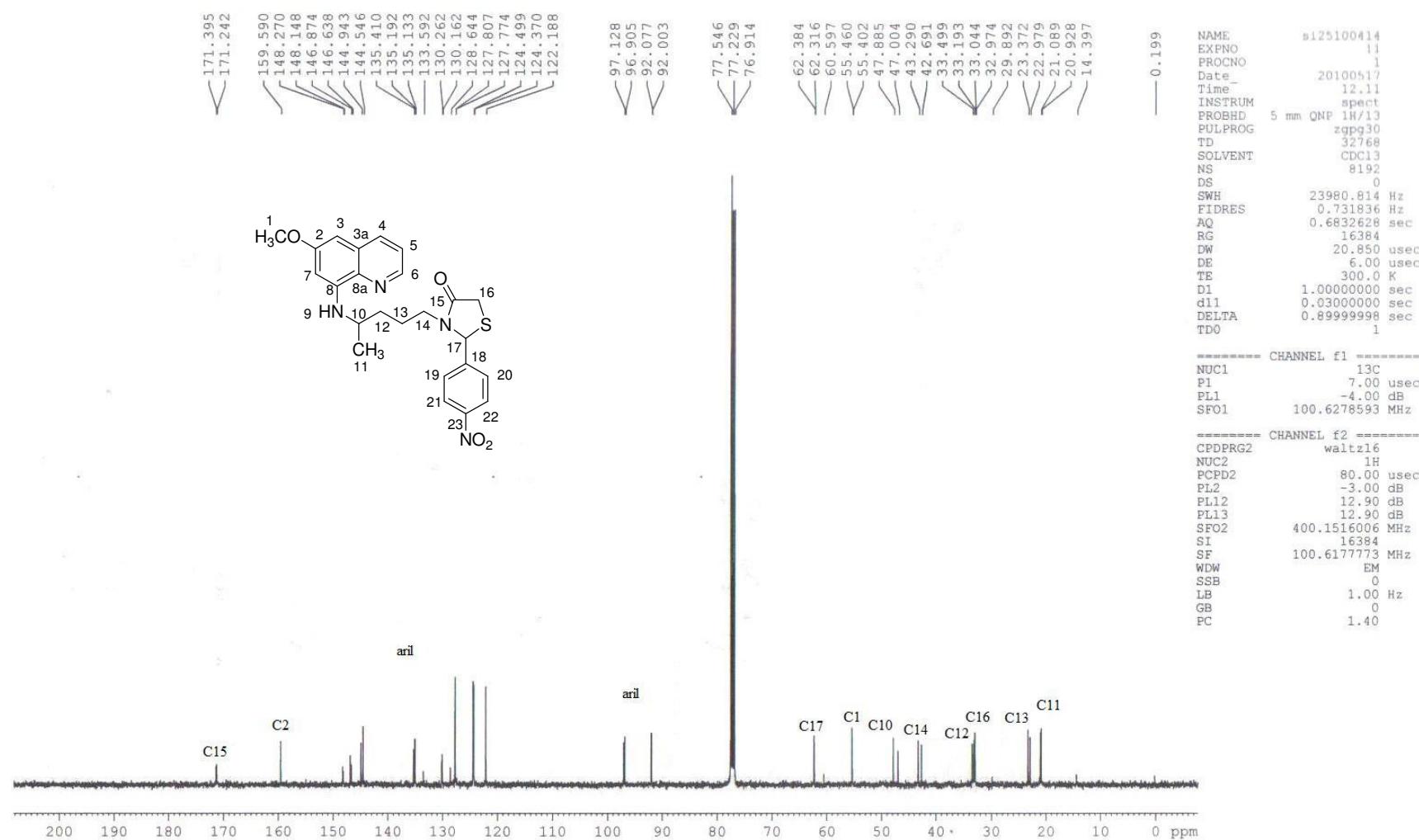


Figura 45. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5j**.

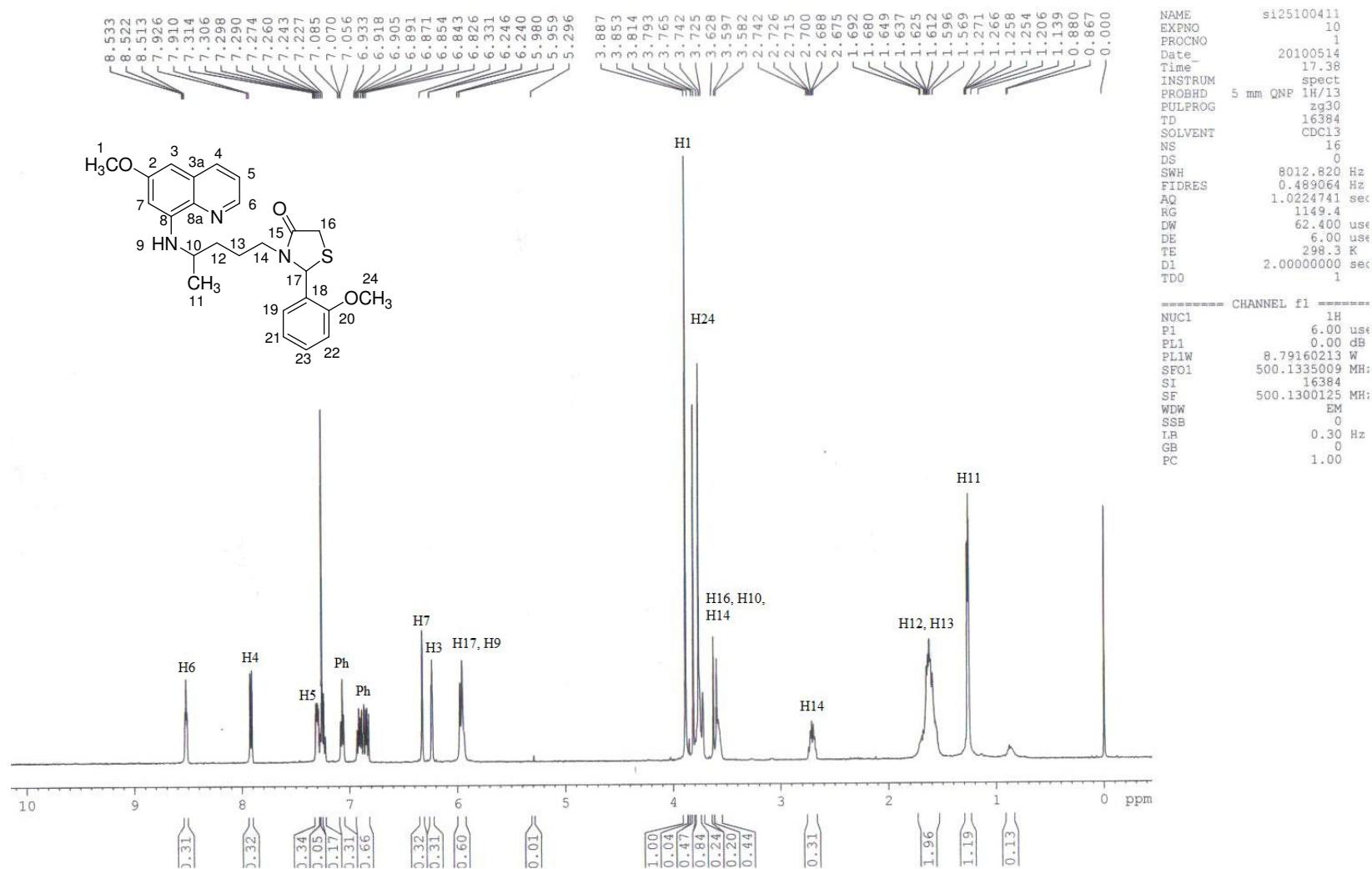


Figura 46. Espectro de RMN ^1H do composto **5k**.

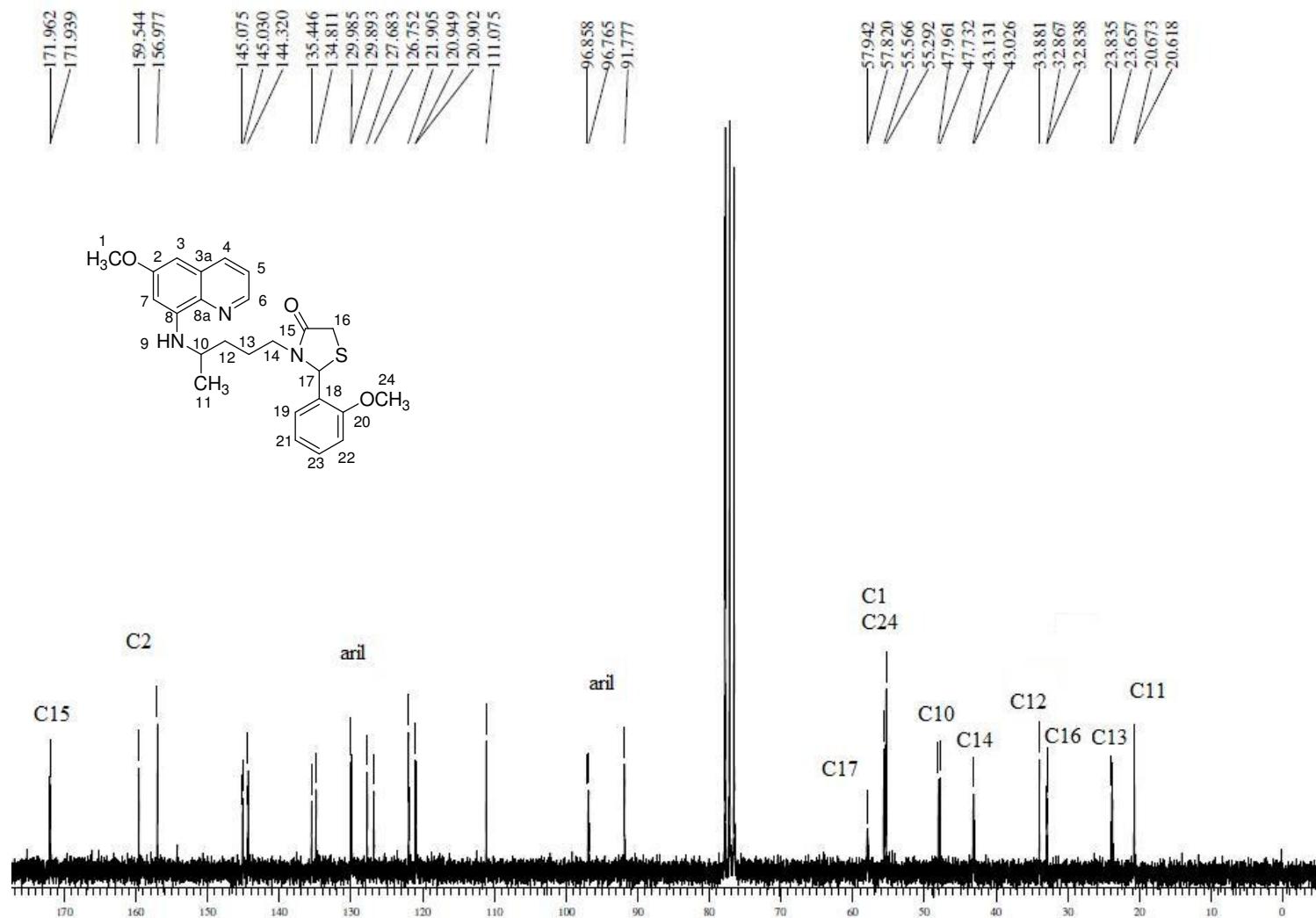


Figura 47. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5k** em CDCl_3 .

Figura 48. Espectro de RMN ¹H do composto 5l.

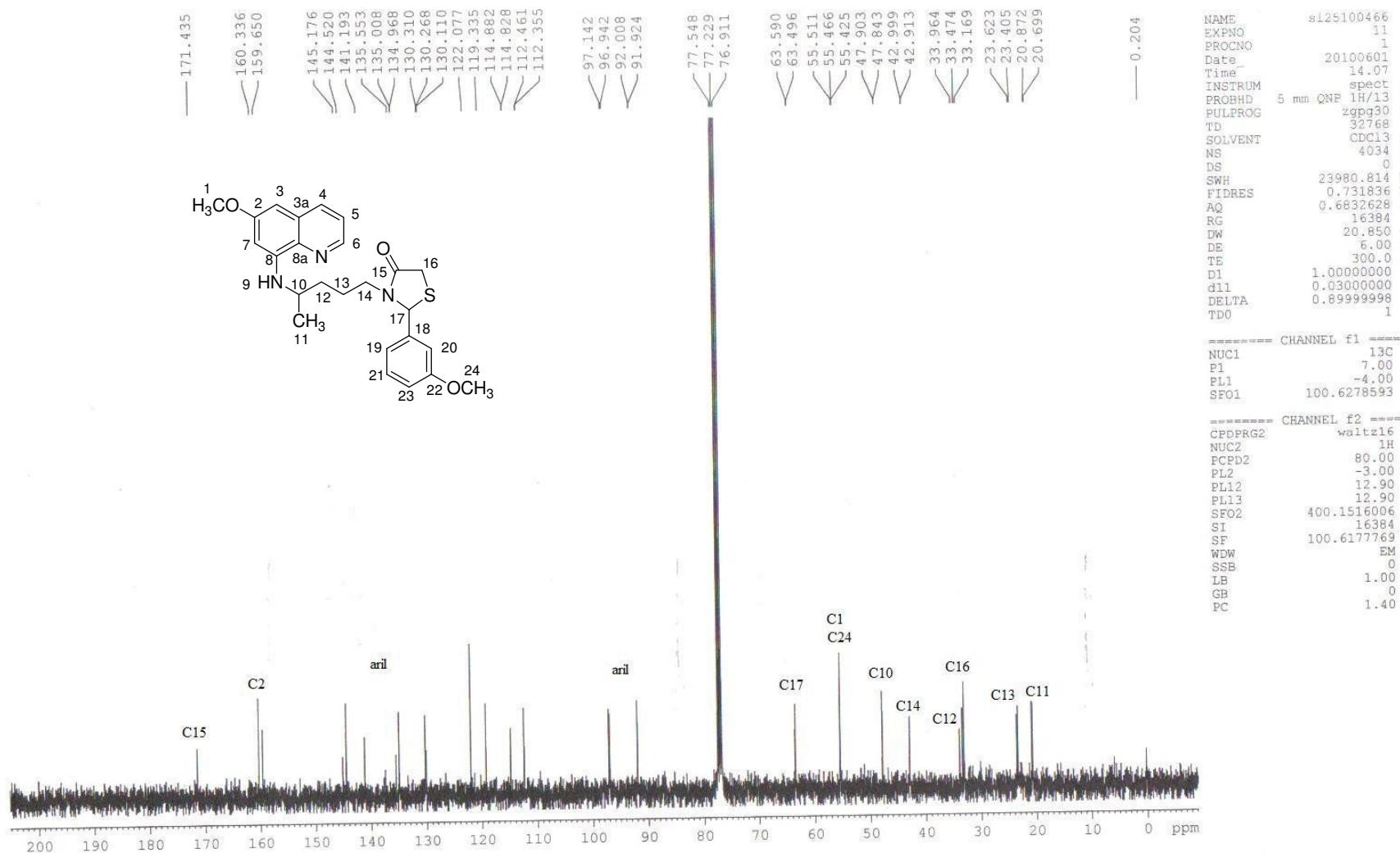
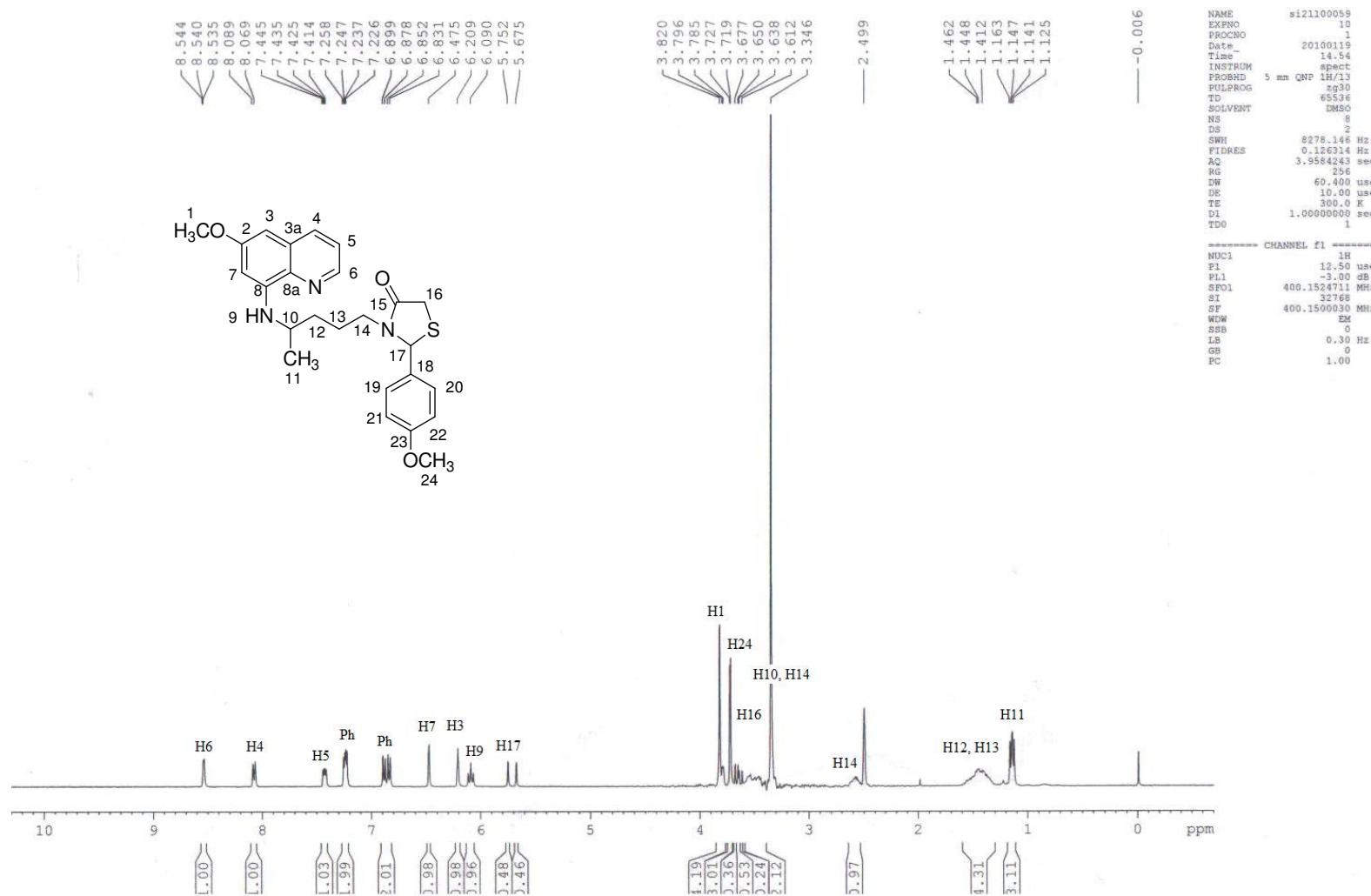


Figura 49. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5l**.

Figura 50. Espectro de RMN ^1H do composto **5m**.

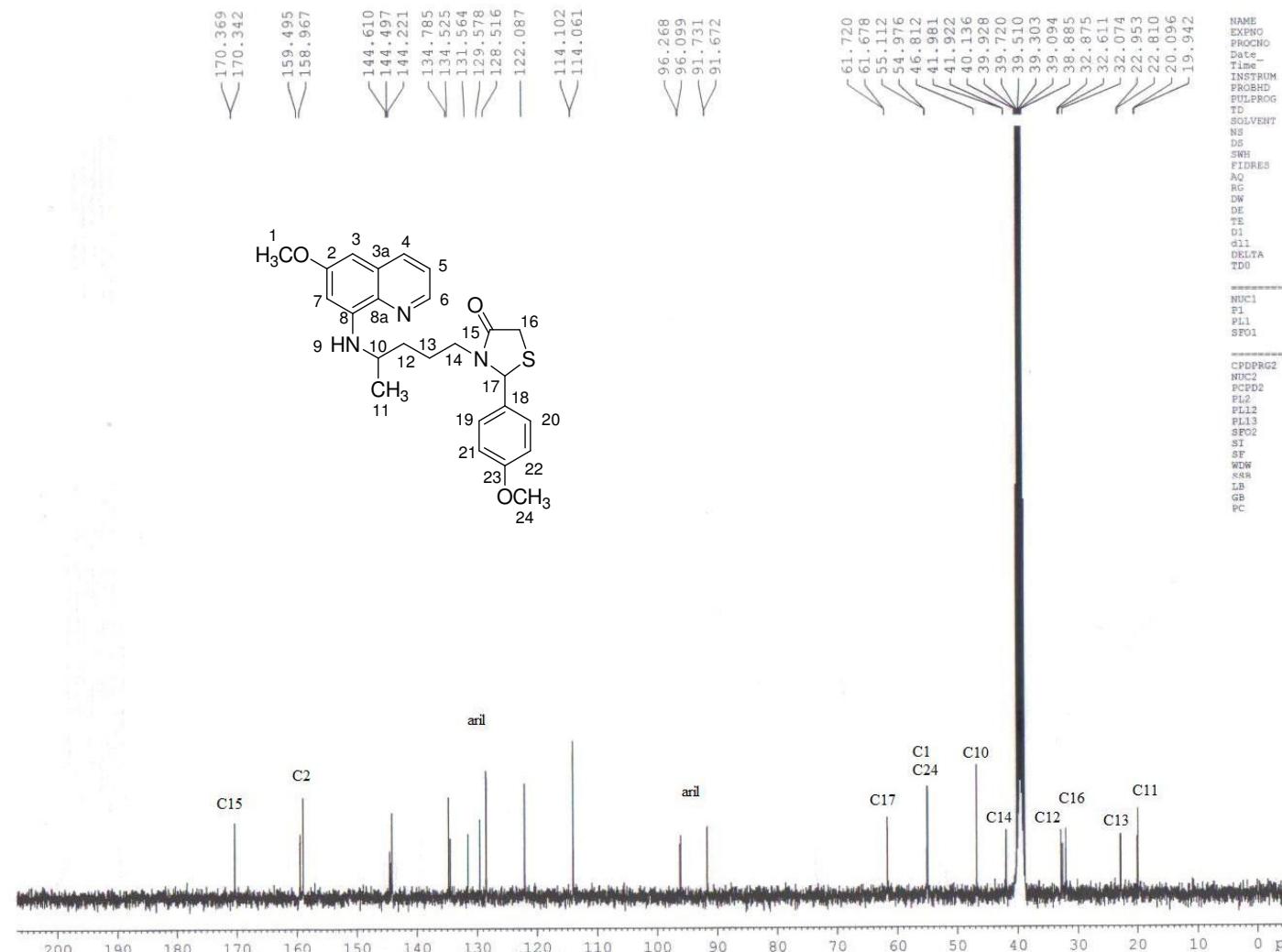
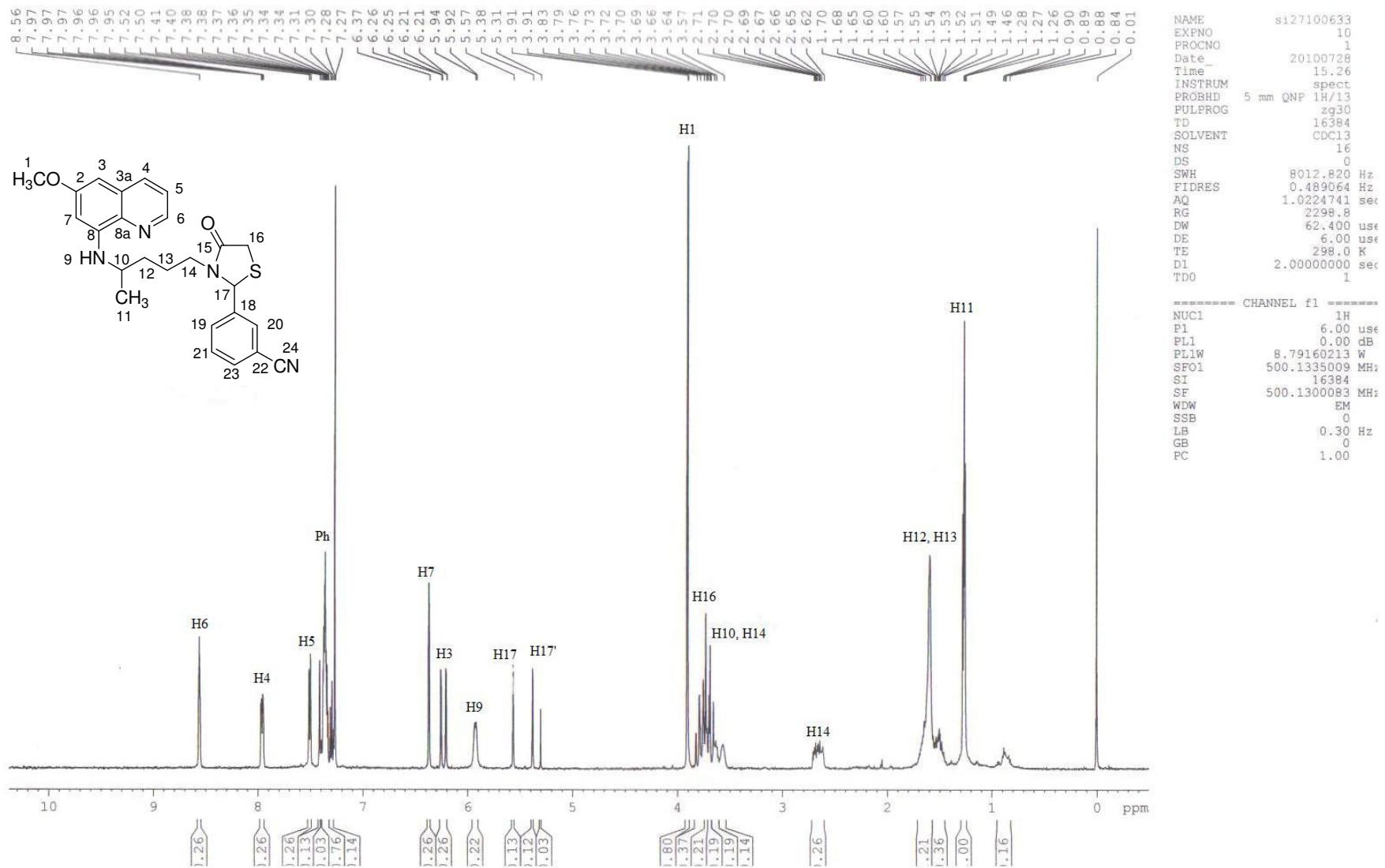


Figura 51. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5m**.



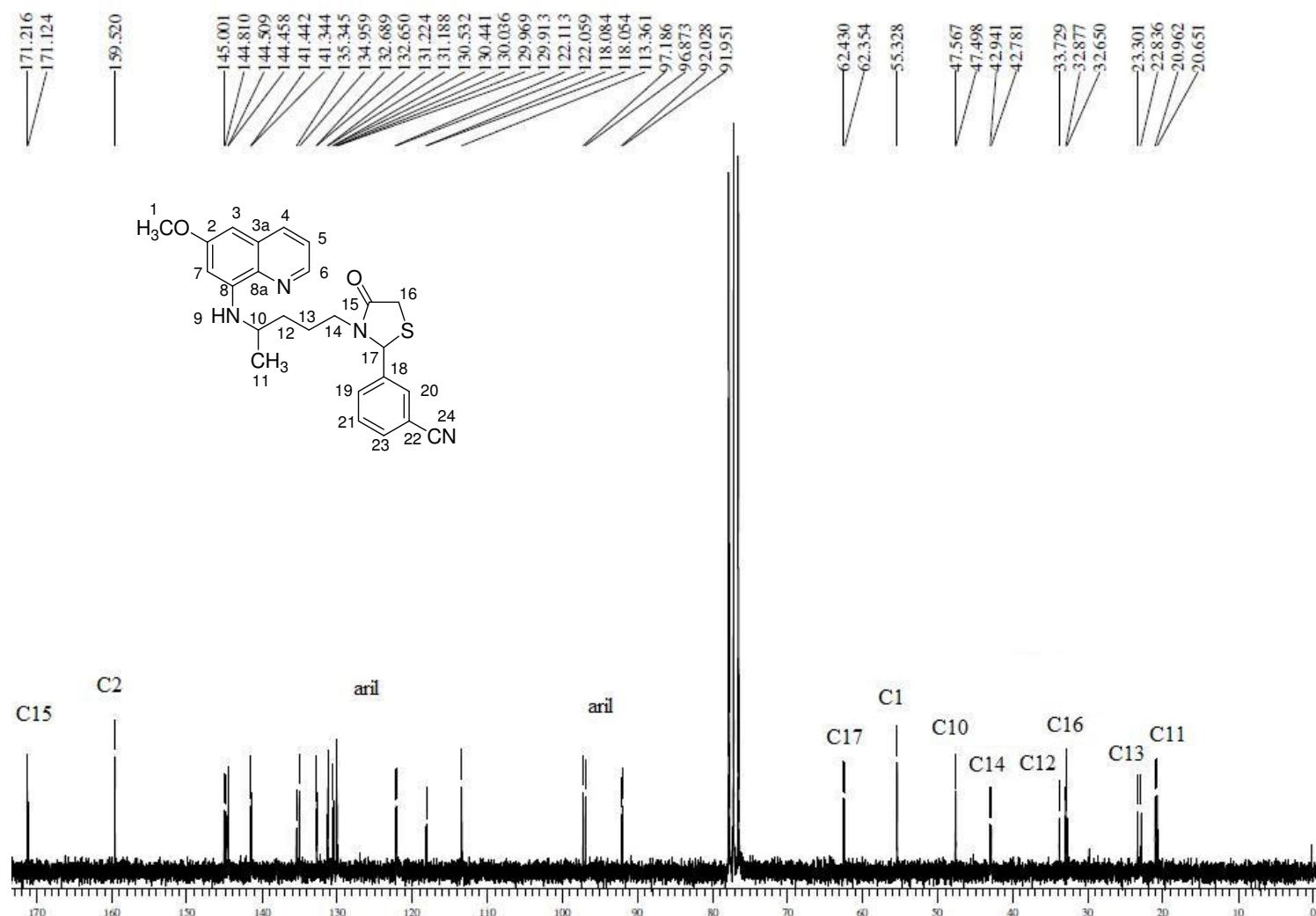


Figura 53. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5o** em CDCl_3 .

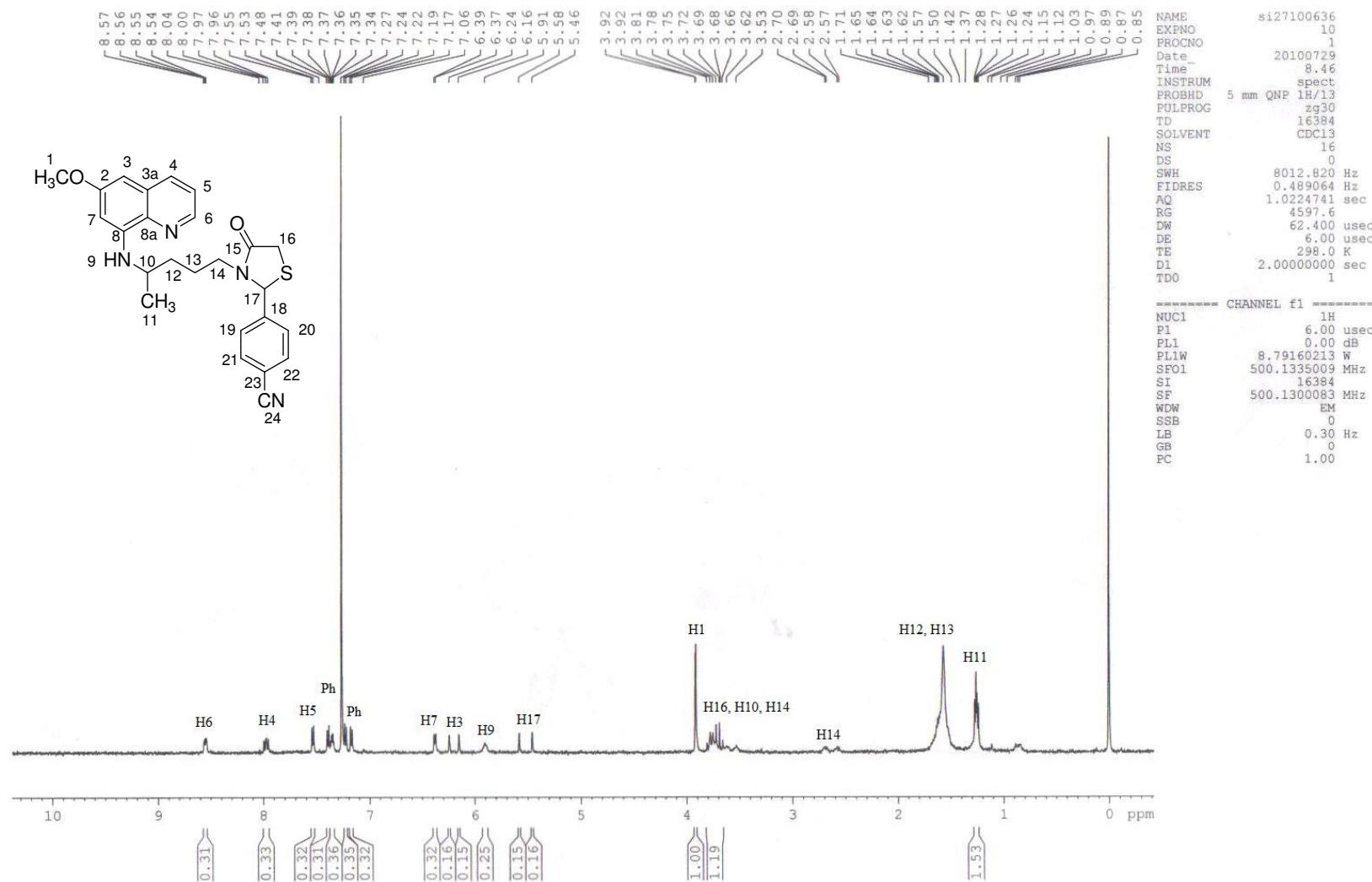


Figura 54. Espectro de RMN ^1H do composto **5p**.

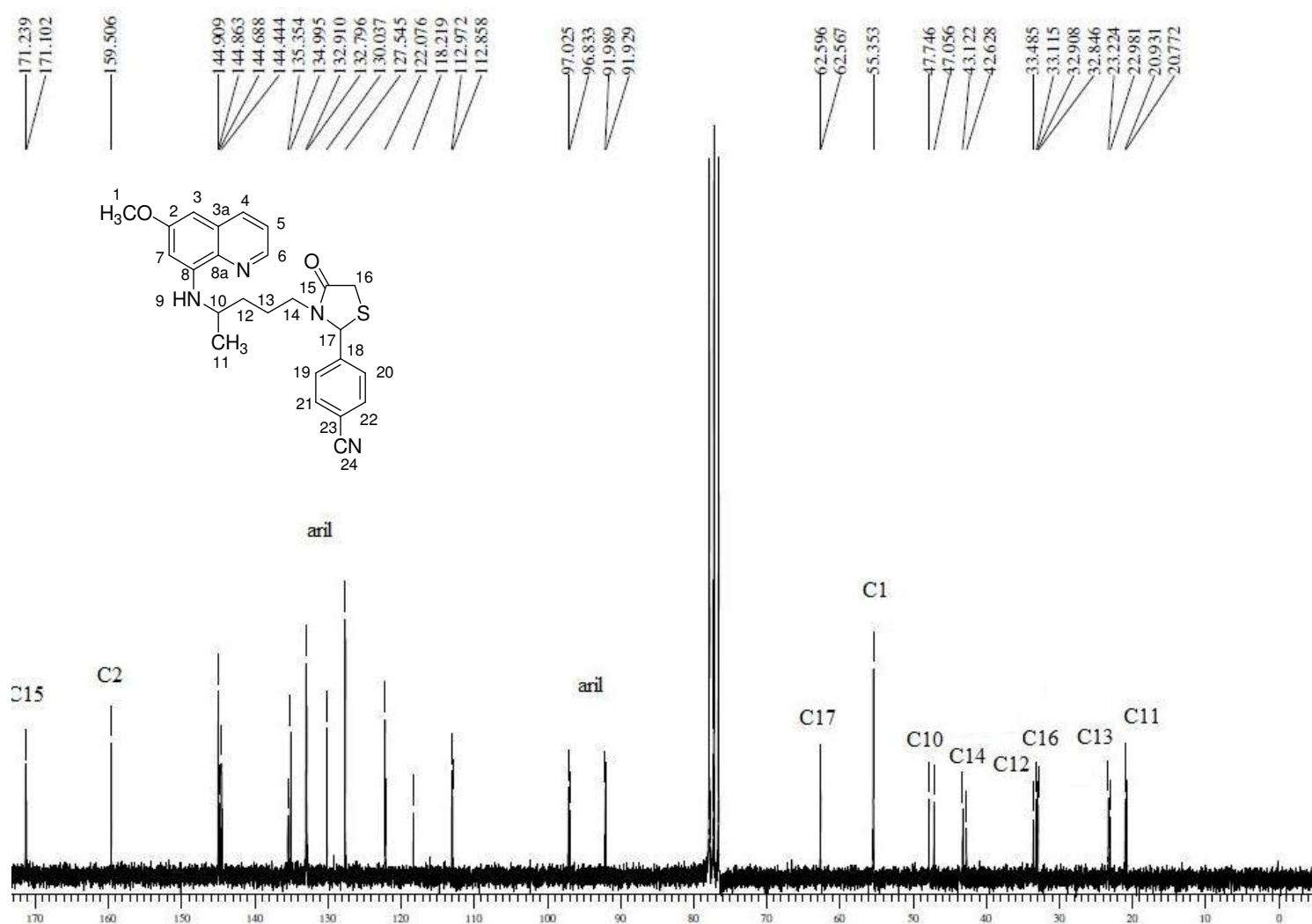
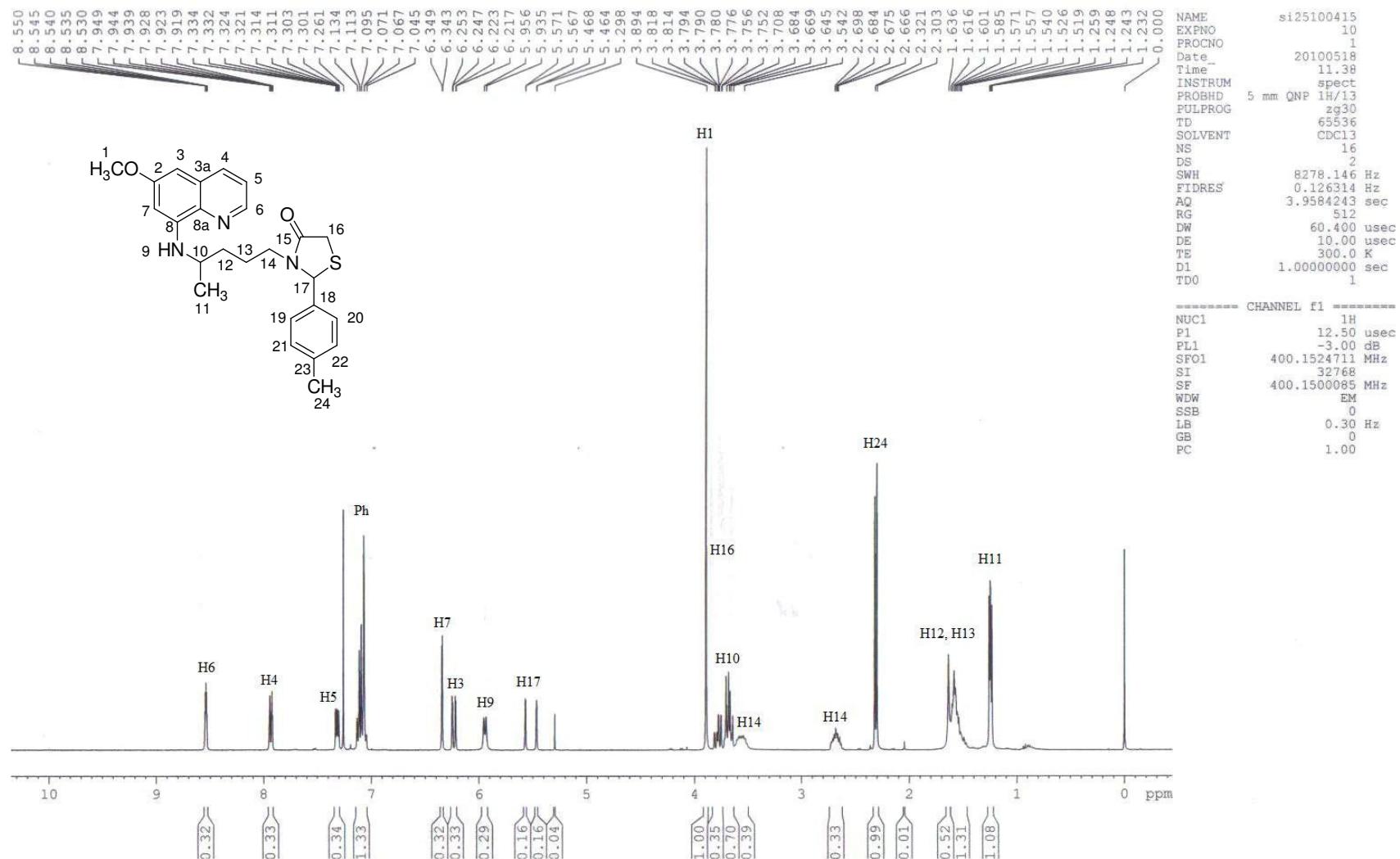


Figura 55. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5p** em CDCl_3 .

Figura 56. Espectro de RMN ¹H do composto 5q.

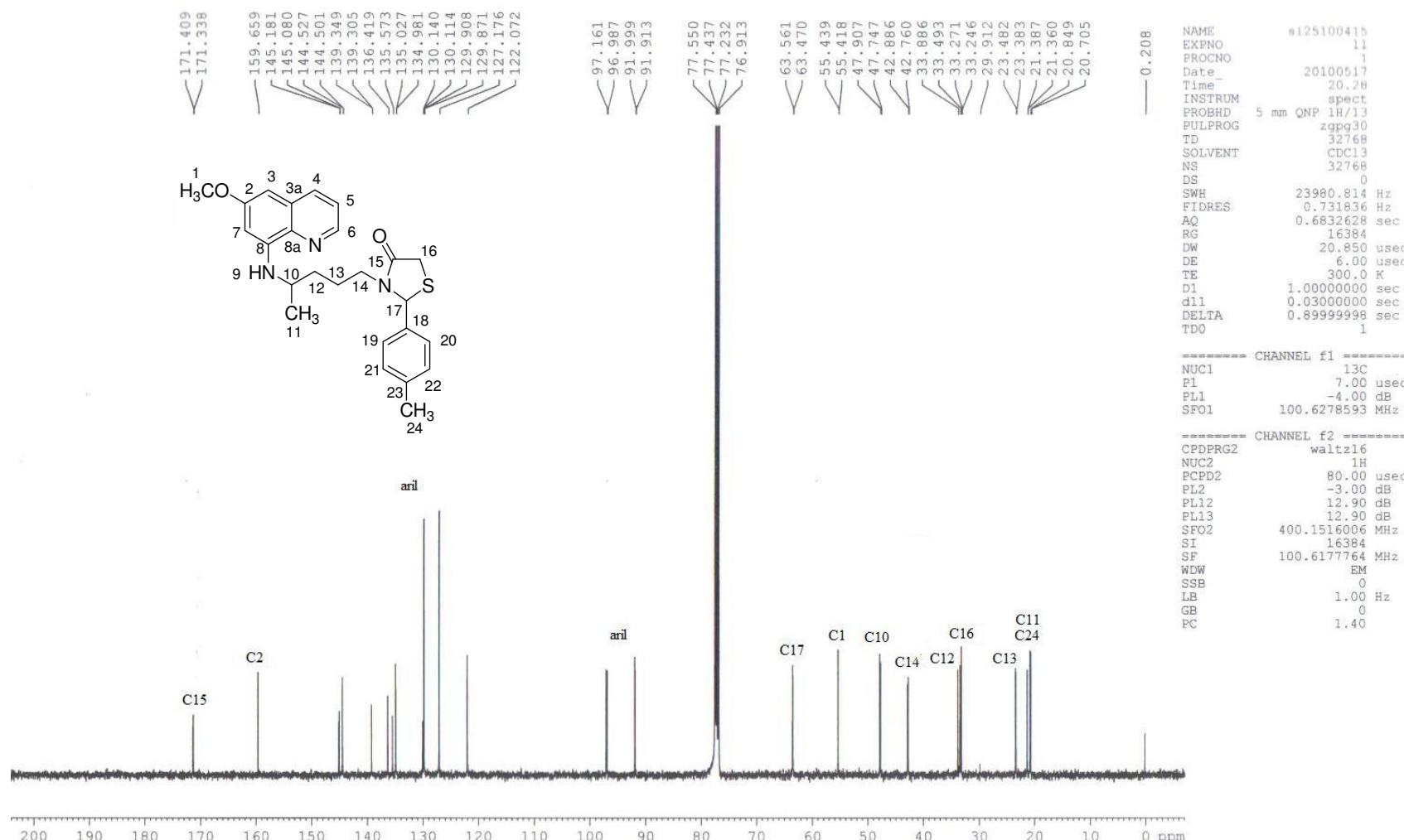


Figura 57. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **5q**.

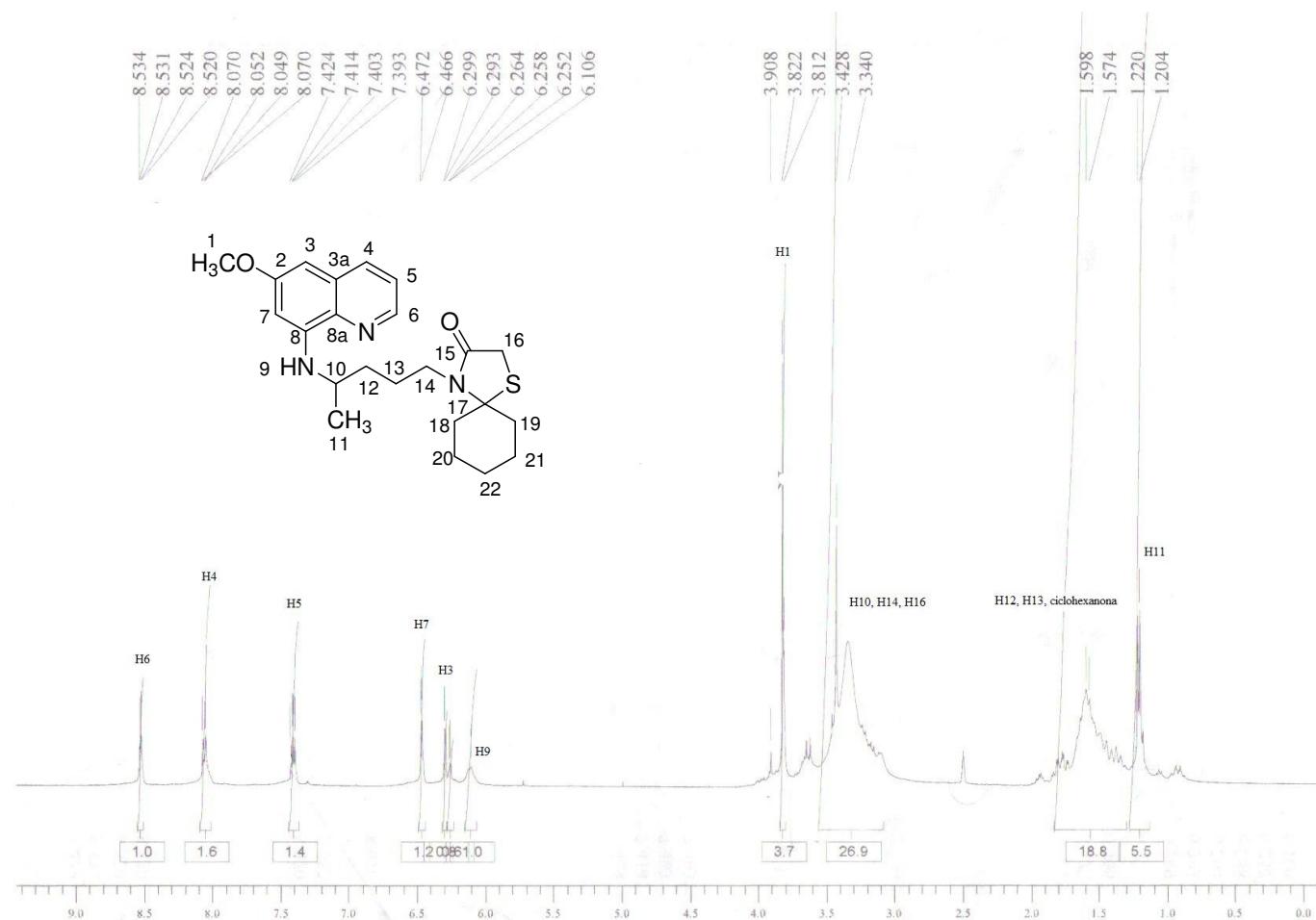


Figura 58. Espectro de RMN ^1H do composto 7 em DMSO d_6 .

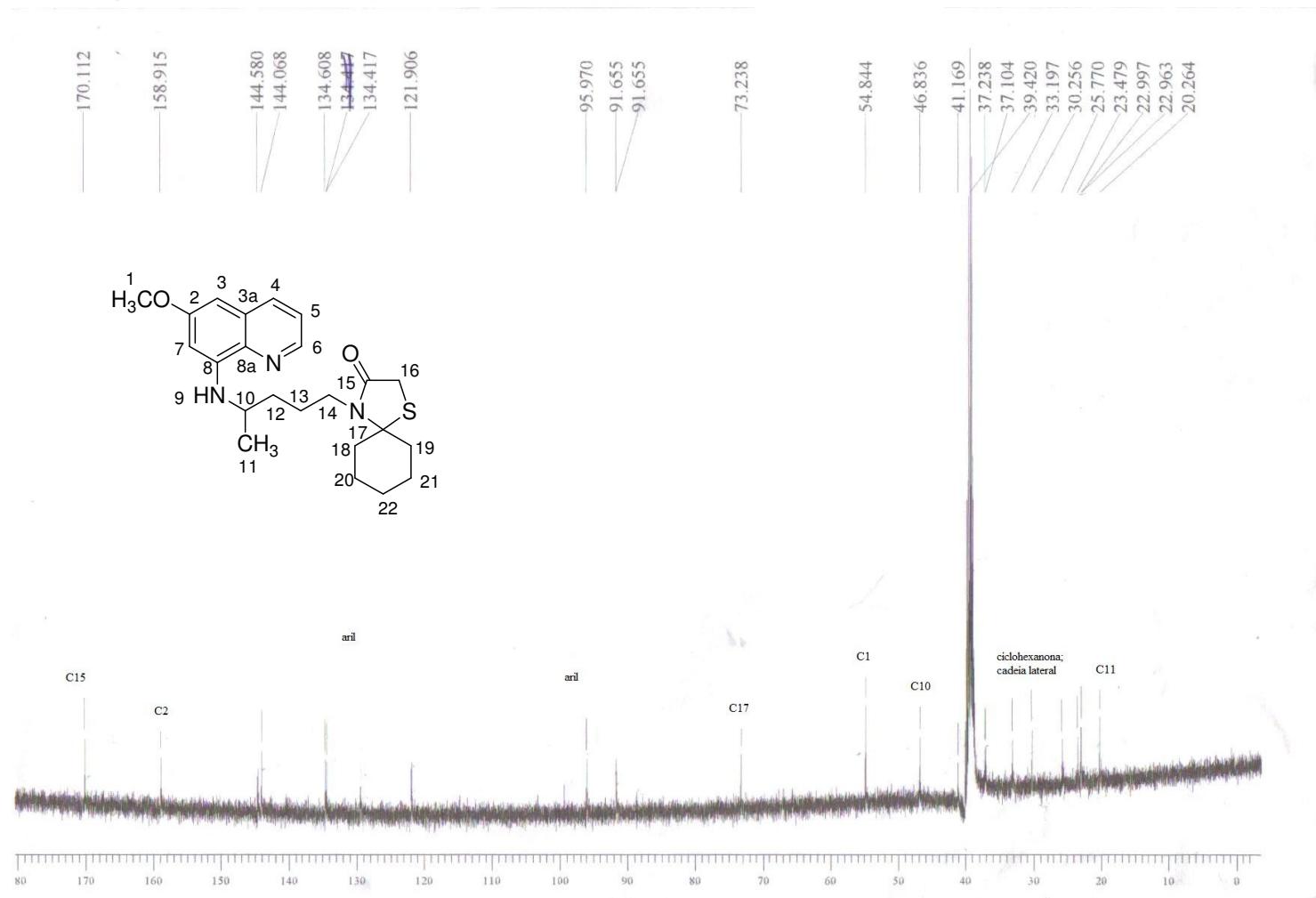
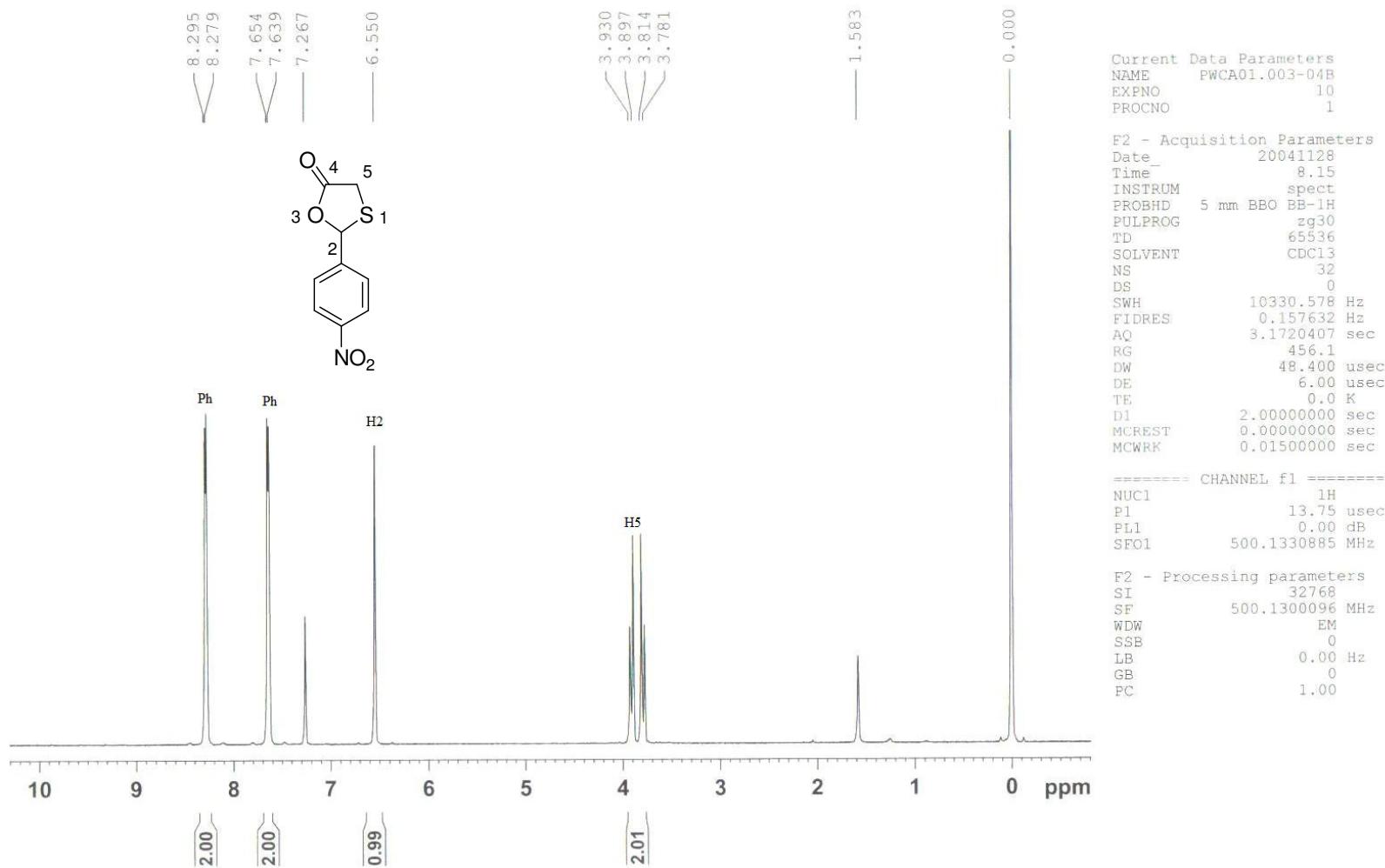


Figura 59. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto 7 em DMSO d₆.

Figura 60. Espectro de RMN ¹H do composto **8j**.

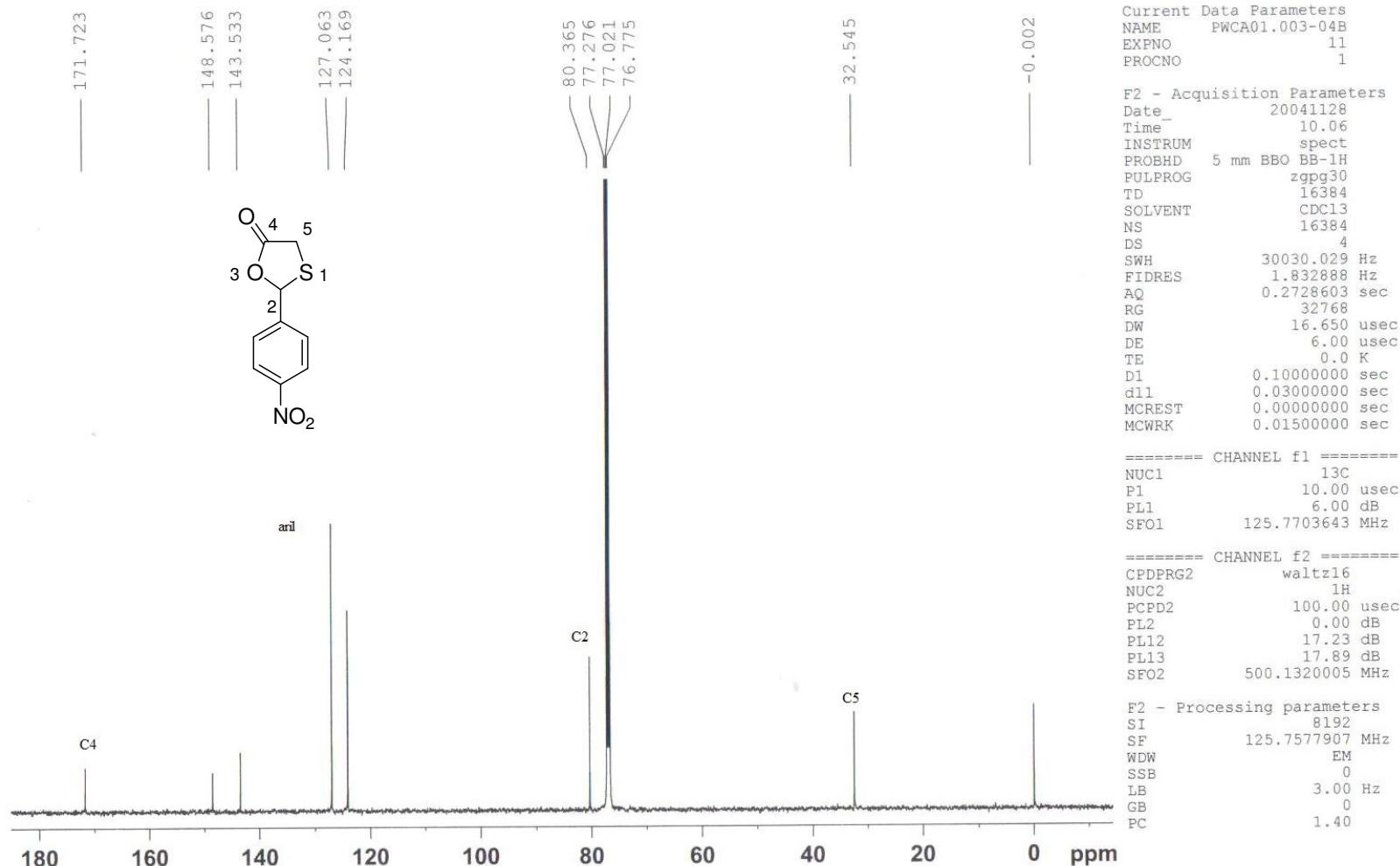


Figura 61. Espectro de RMN ^{13}C desacoplado do composto **8j**.

ANEXO II – Espectros de LC/MS

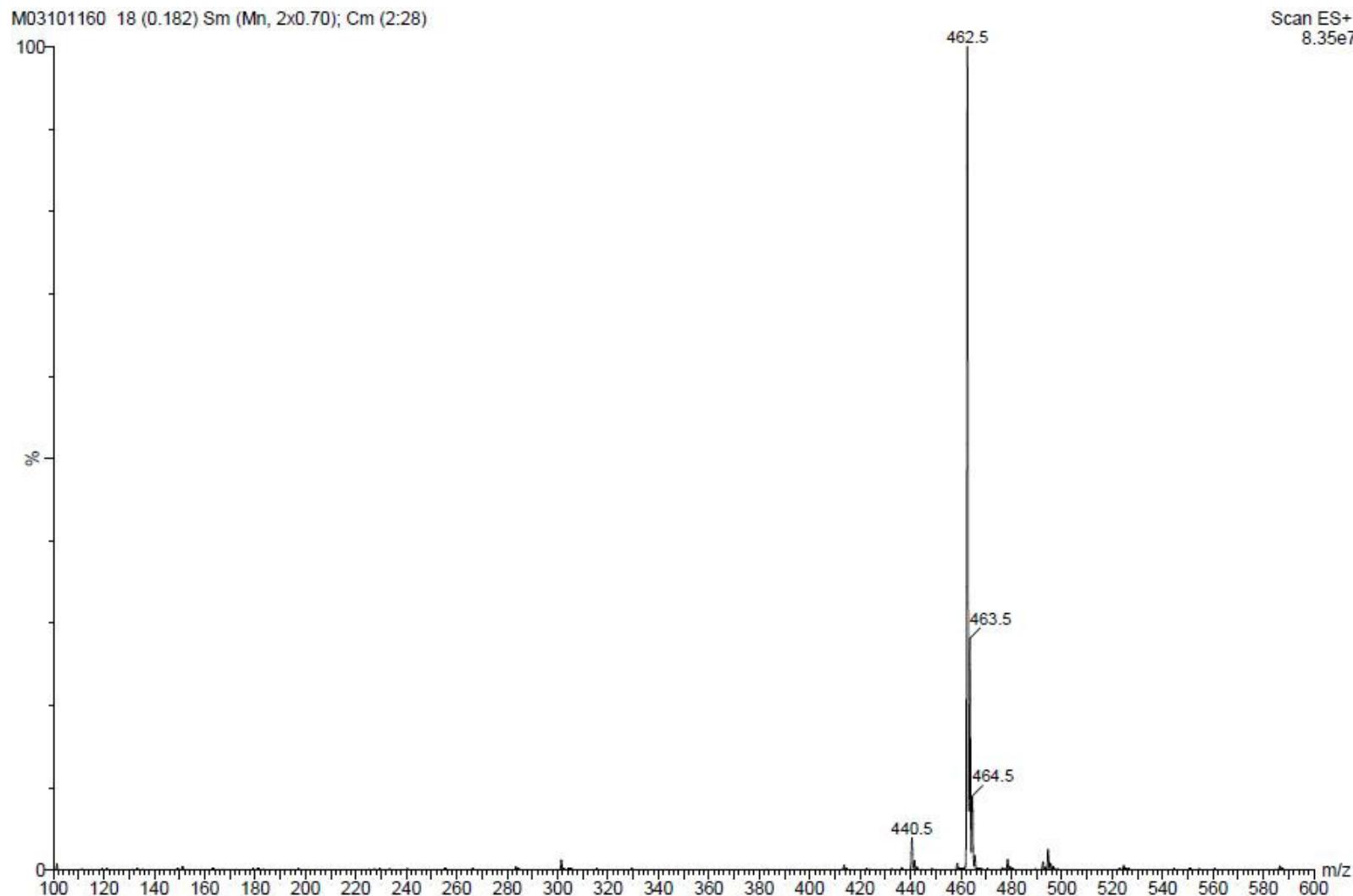


Figura 62. Espectro de LC/MS do composto **5b**.

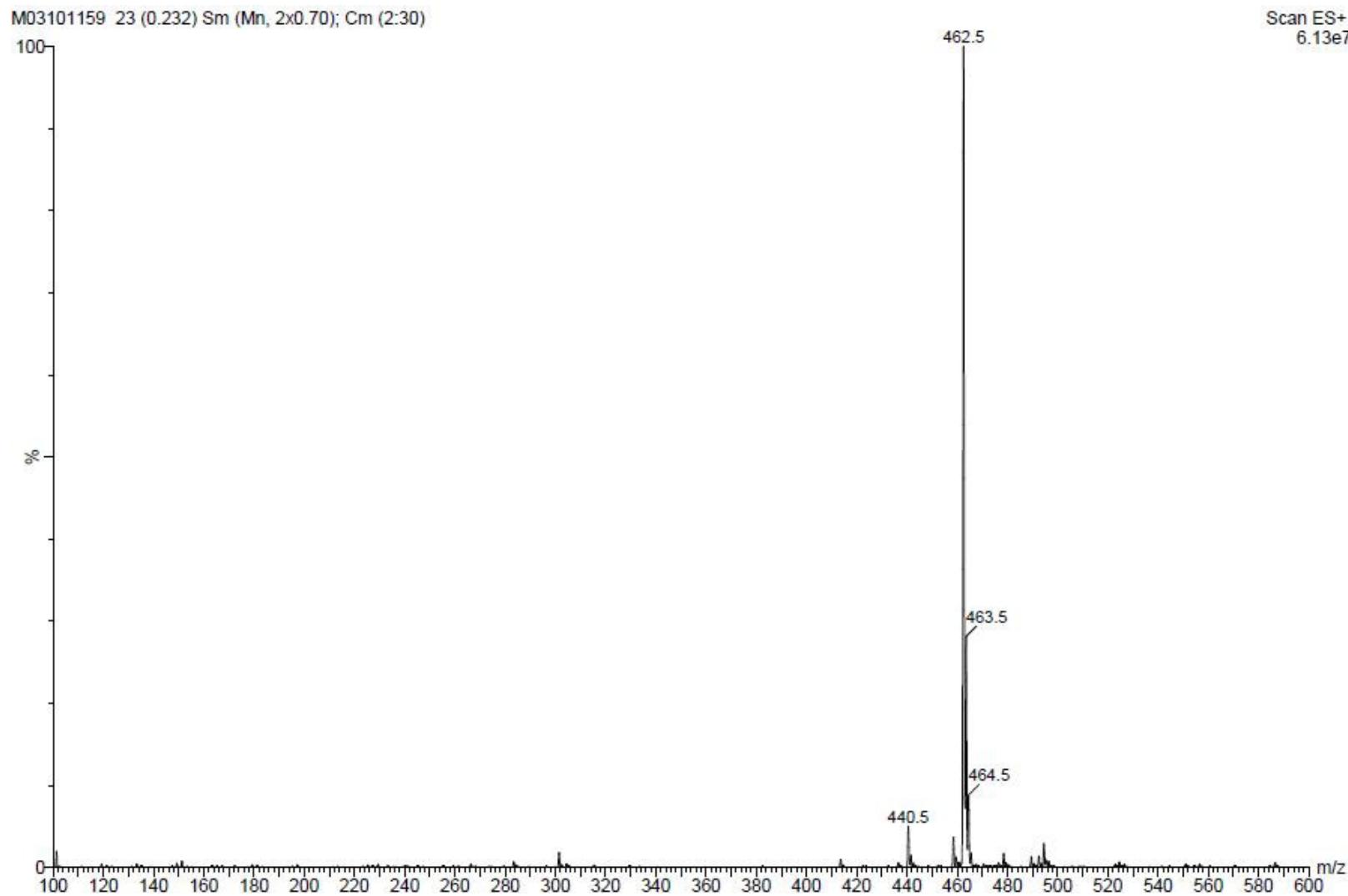


Figura 63. Espectro de LC/MS do composto **5c**.

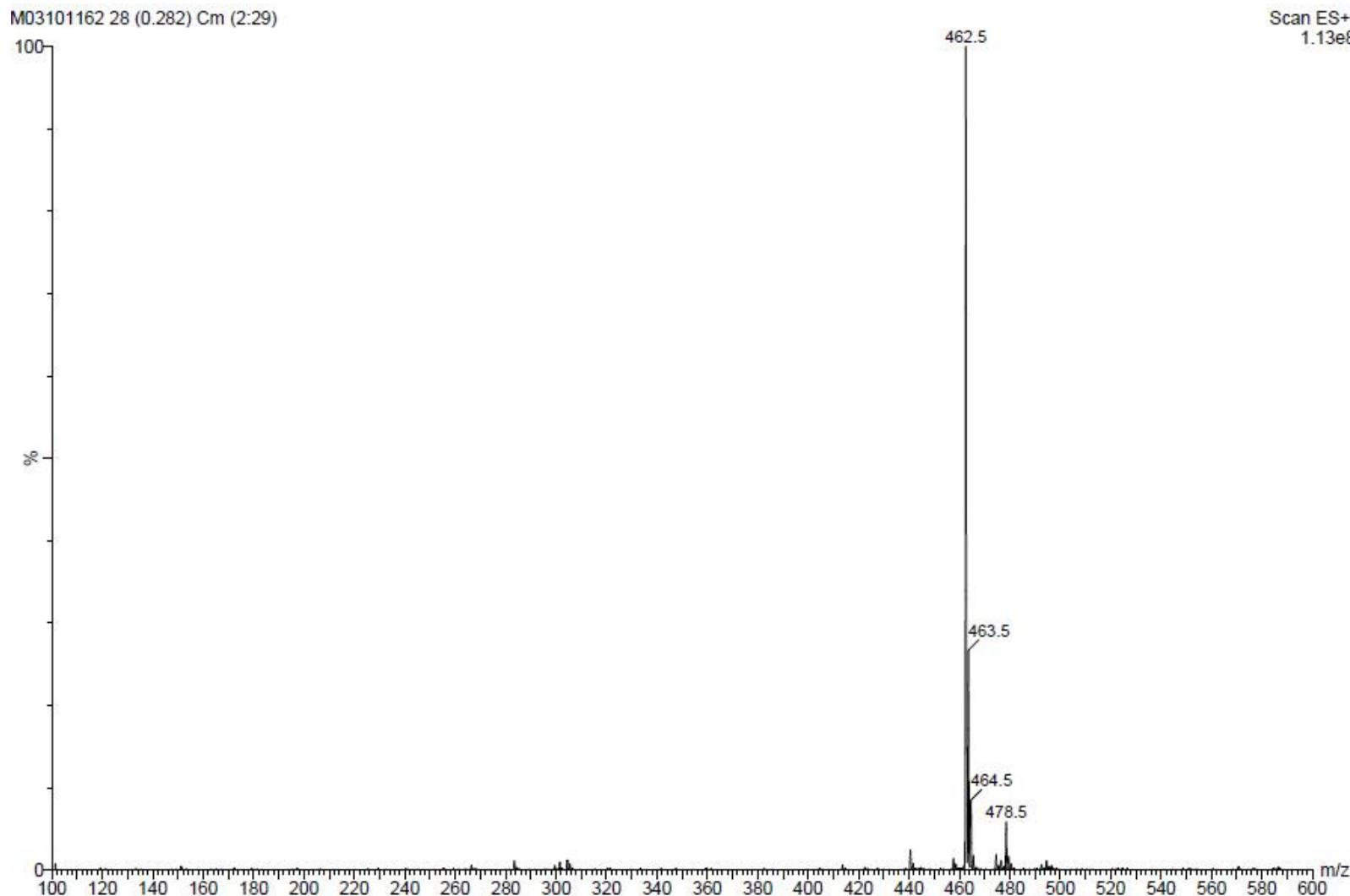


Figura 64. Espectro de LC/MS do composto **5d**.

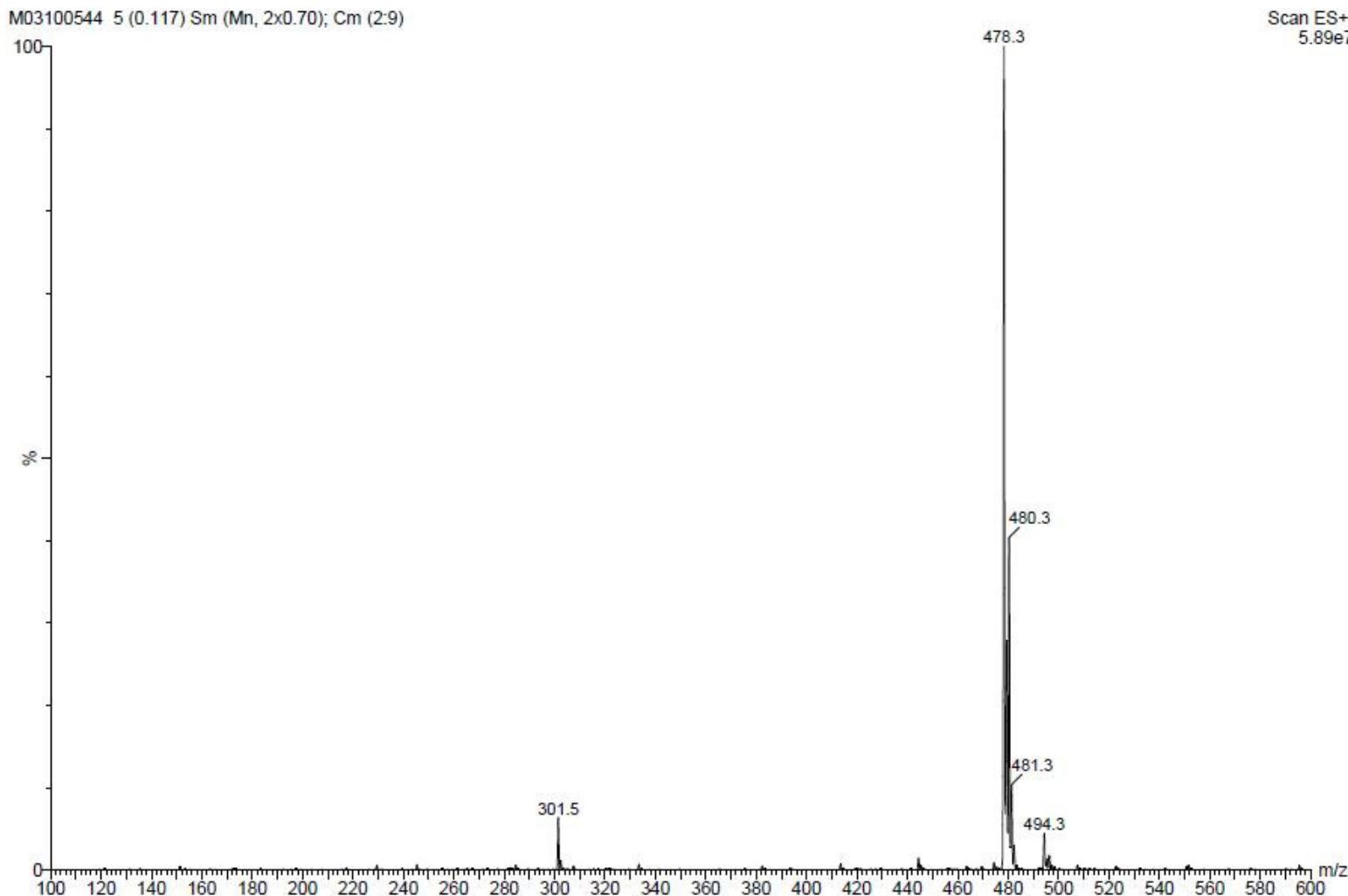


Figura 65. Espectro de LC/MS do composto **5e**.

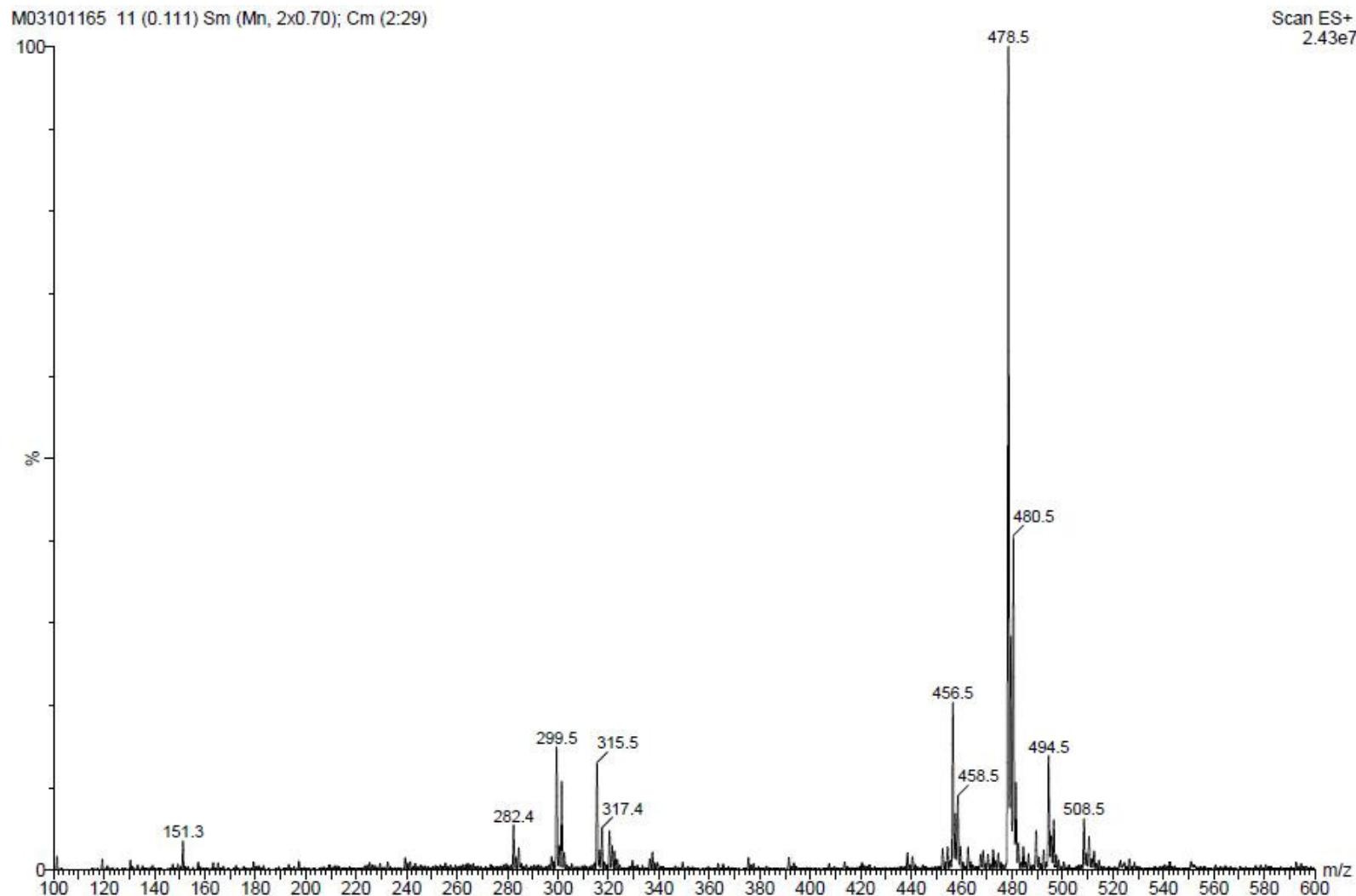


Figura 66. Espectro de LC/MS do composto **5f**.

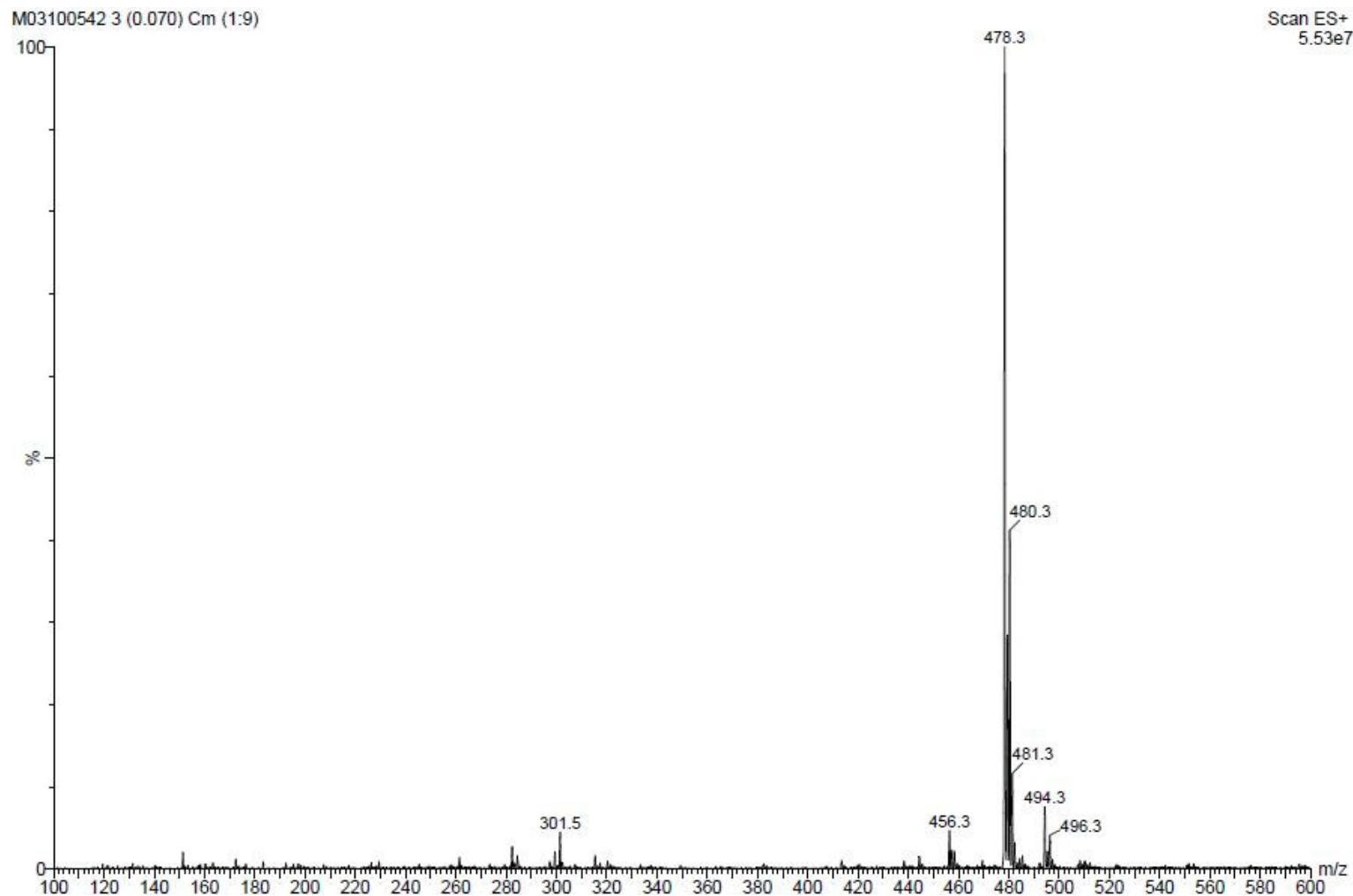


Figura 67. Espectro de LC/MS do composto **5g**.

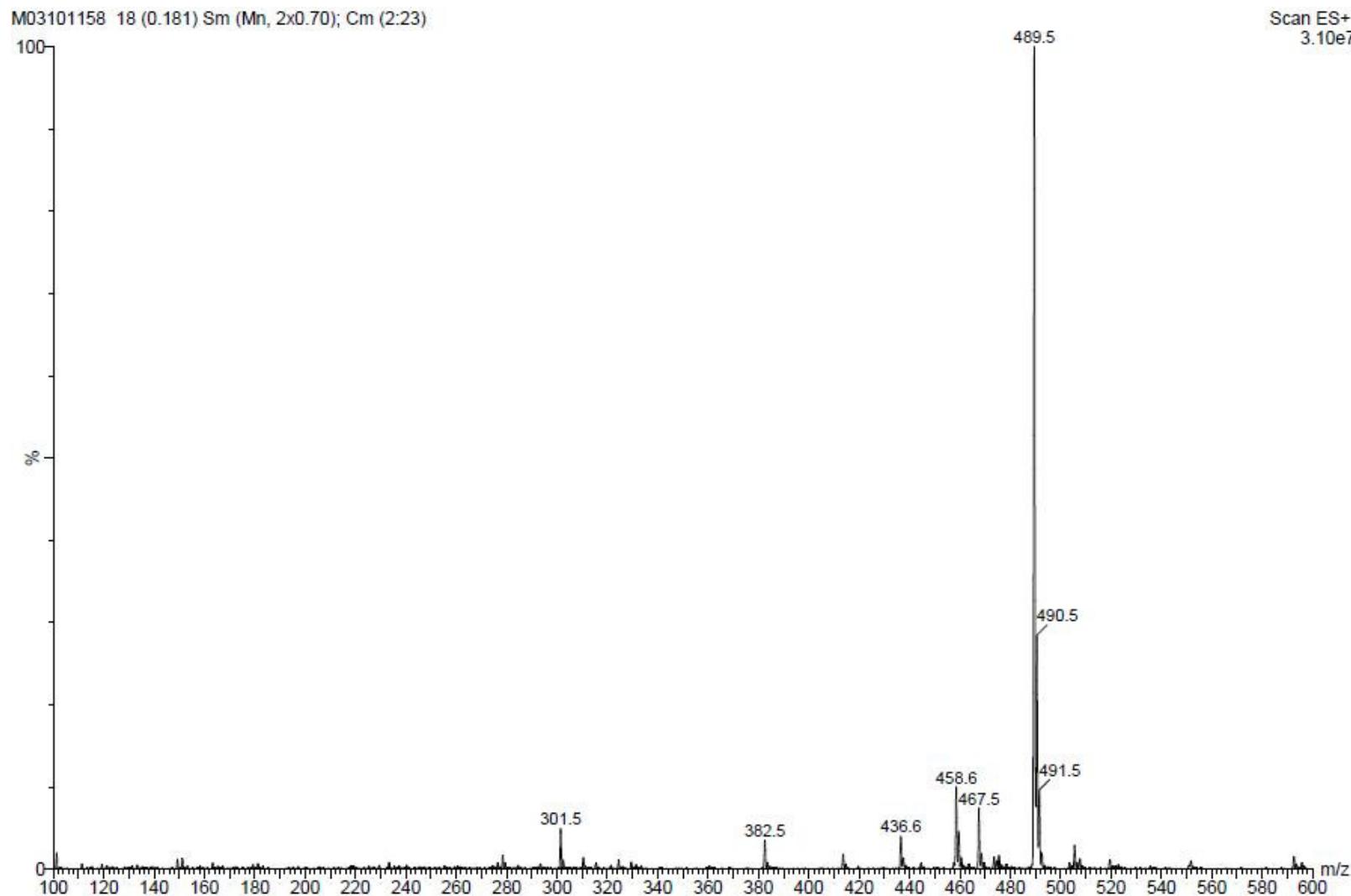


Figura 68. Espectro de LC/MS do composto **5h**.

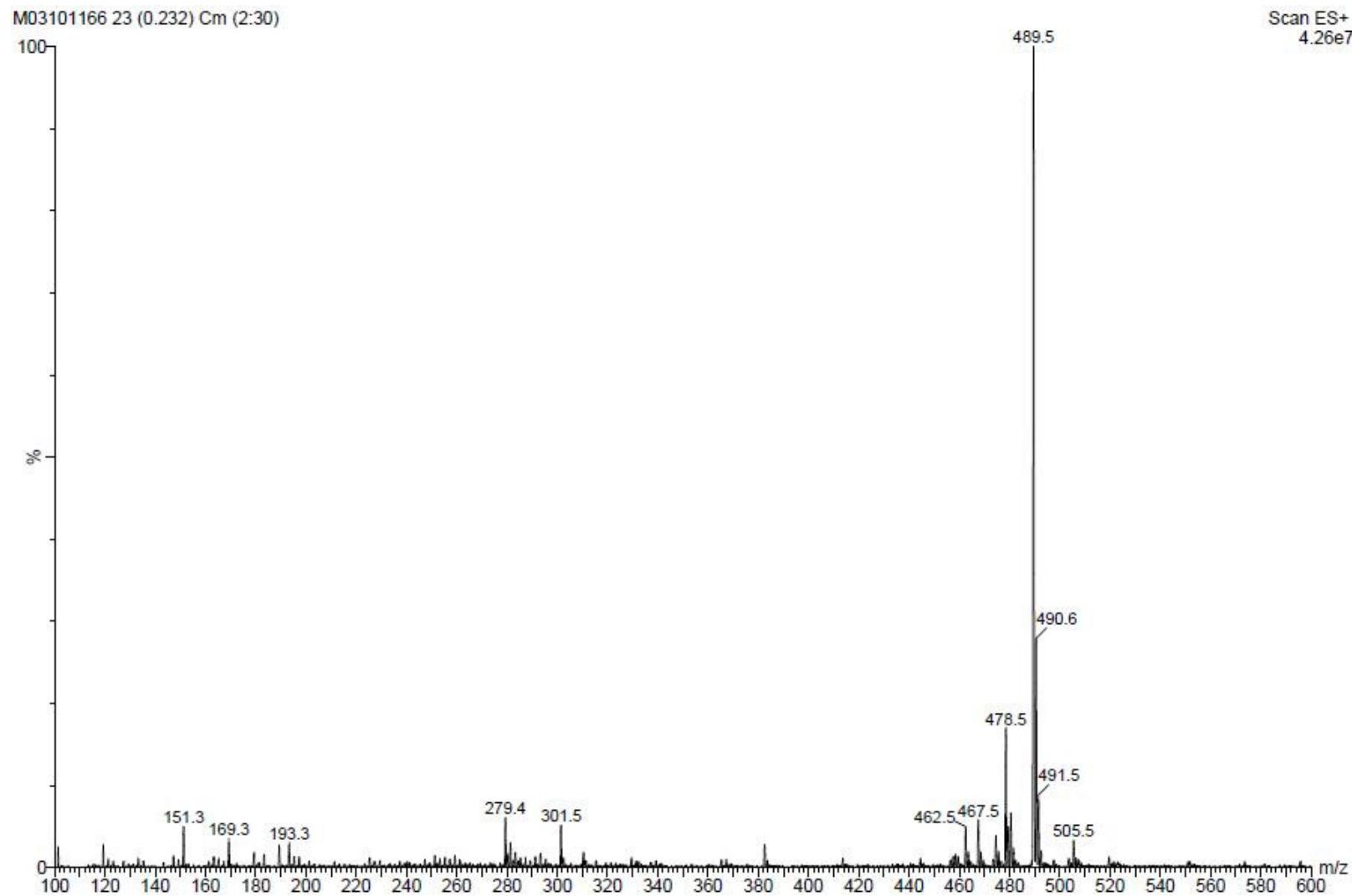


Figura 69. Espectro de LC/MS do composto **5i**.

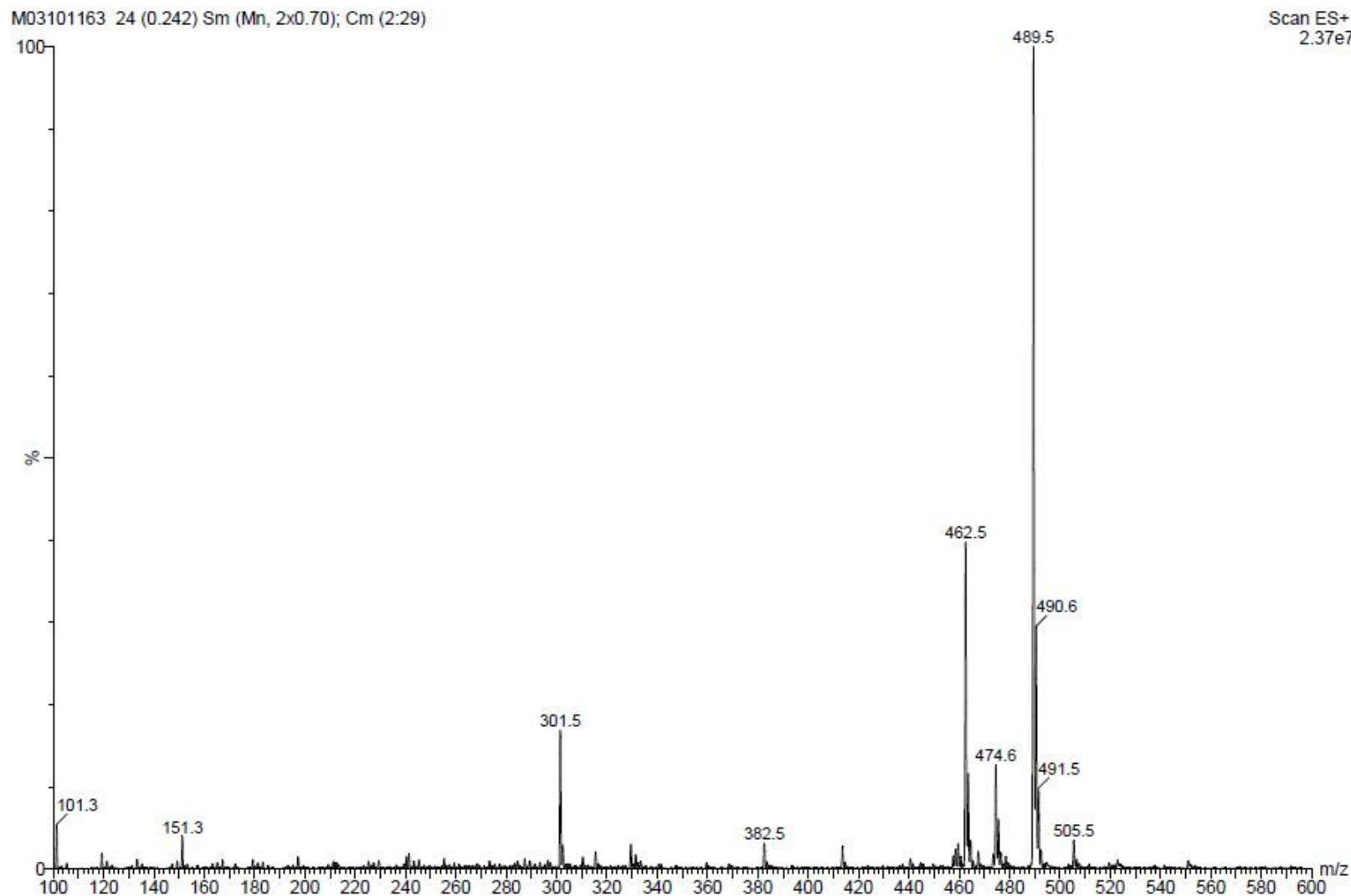


Figura 70. Espectro de LC/MS do composto **5j**.

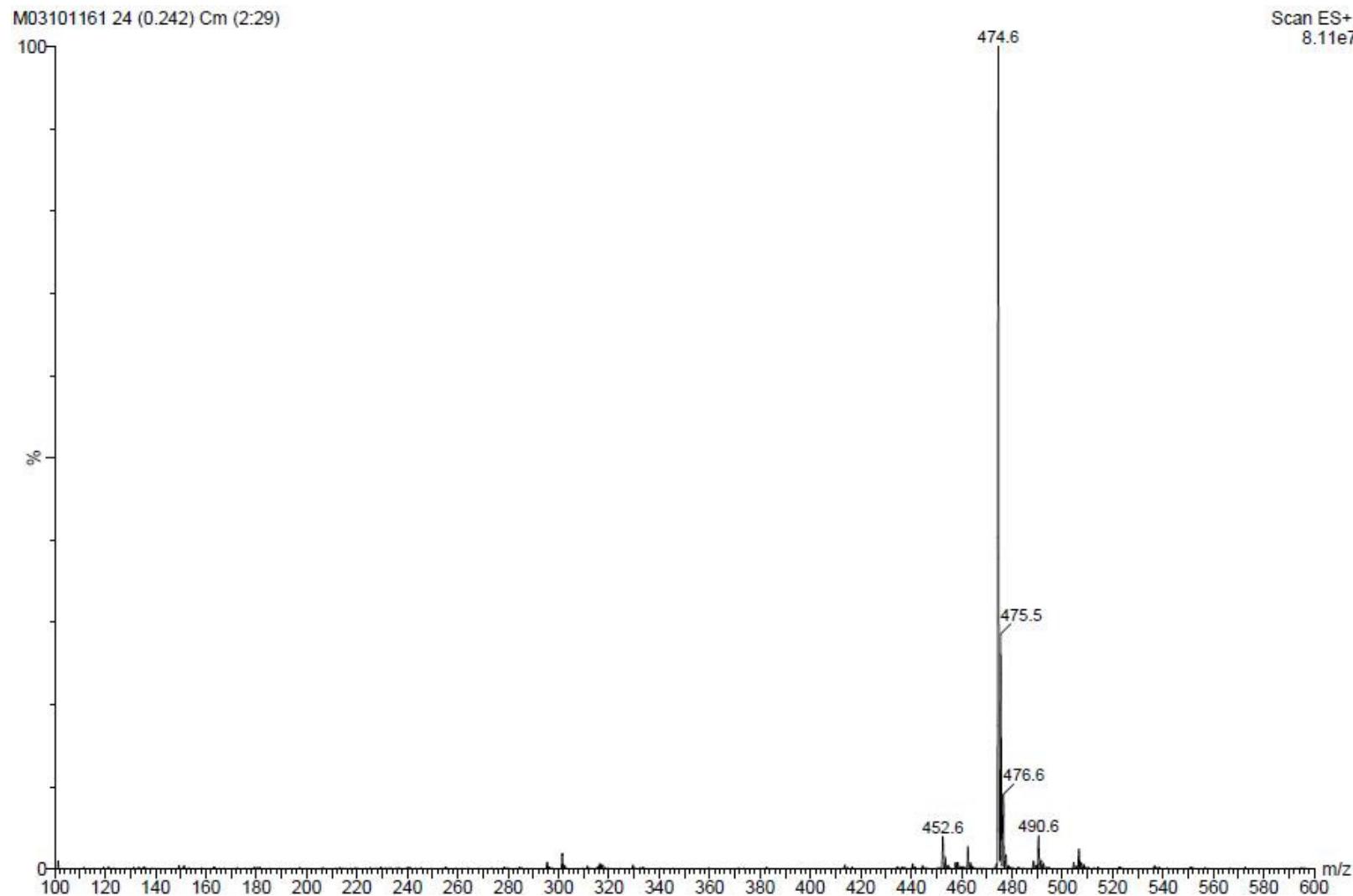


Figura 71. Espectro de LC/MS do composto **5k**.

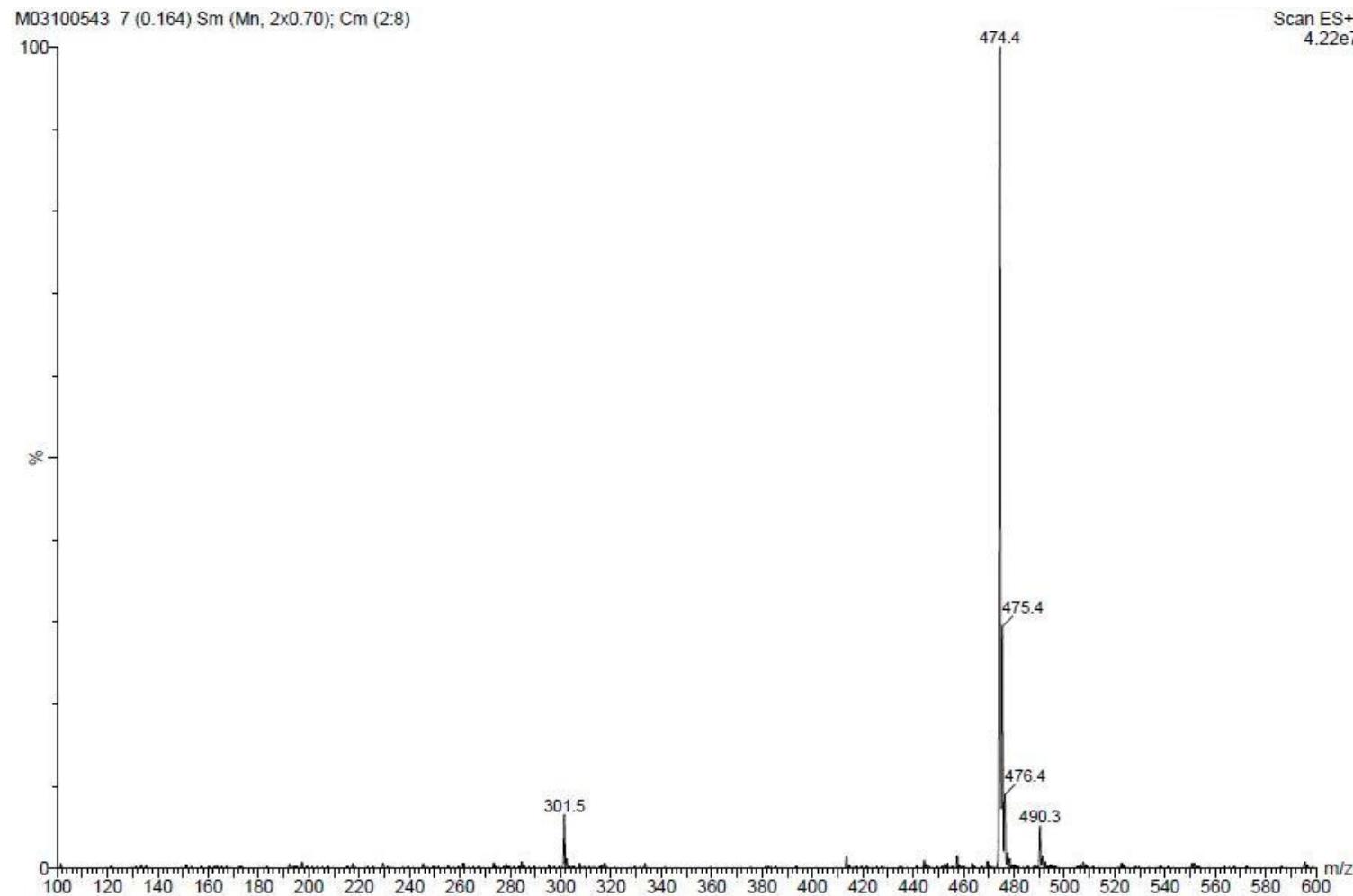


Figura 72. Espectro de LC/MS do composto **5l**.

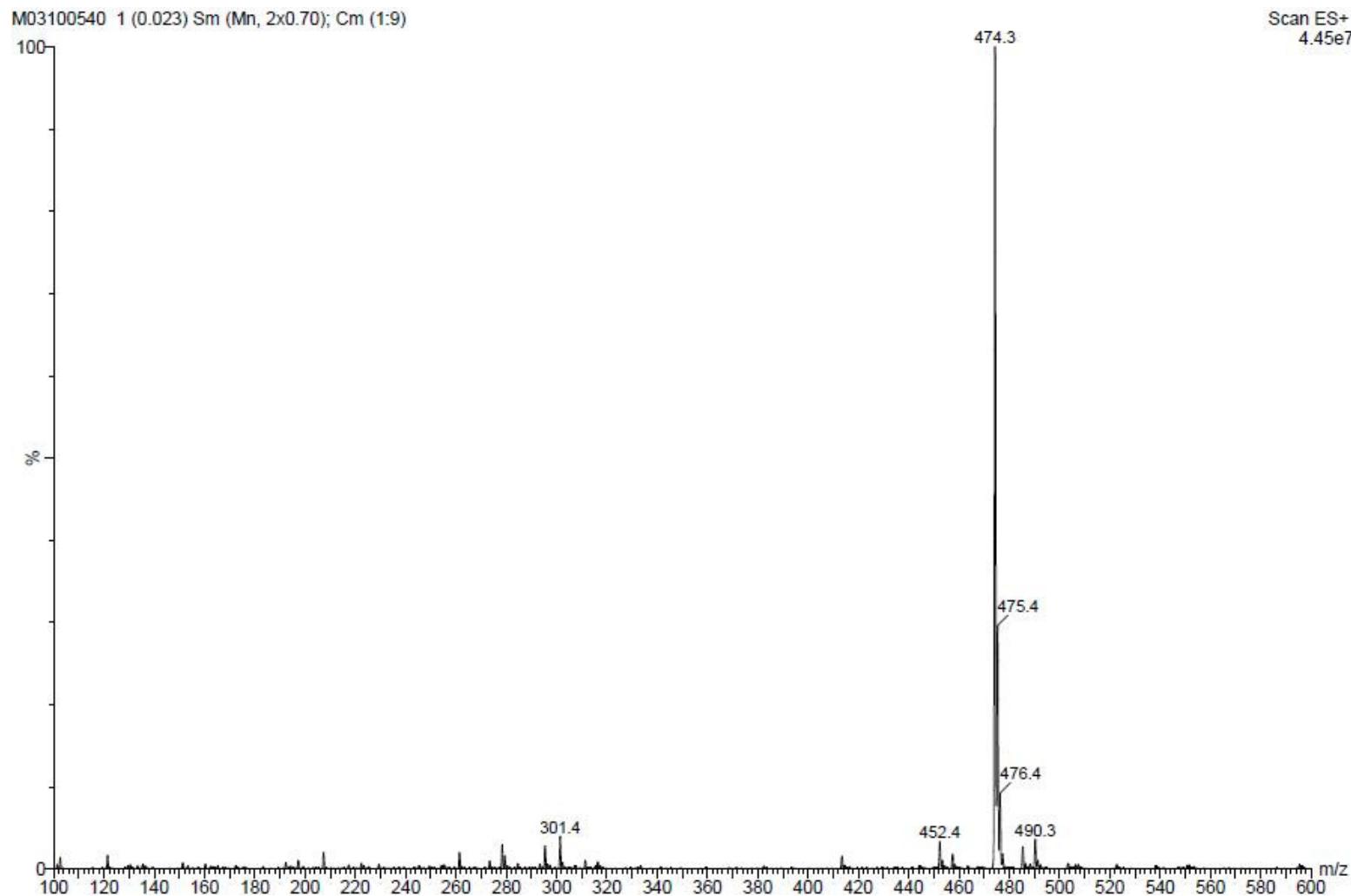


Figura 73. Espectro de LC/MS do composto **5m**.

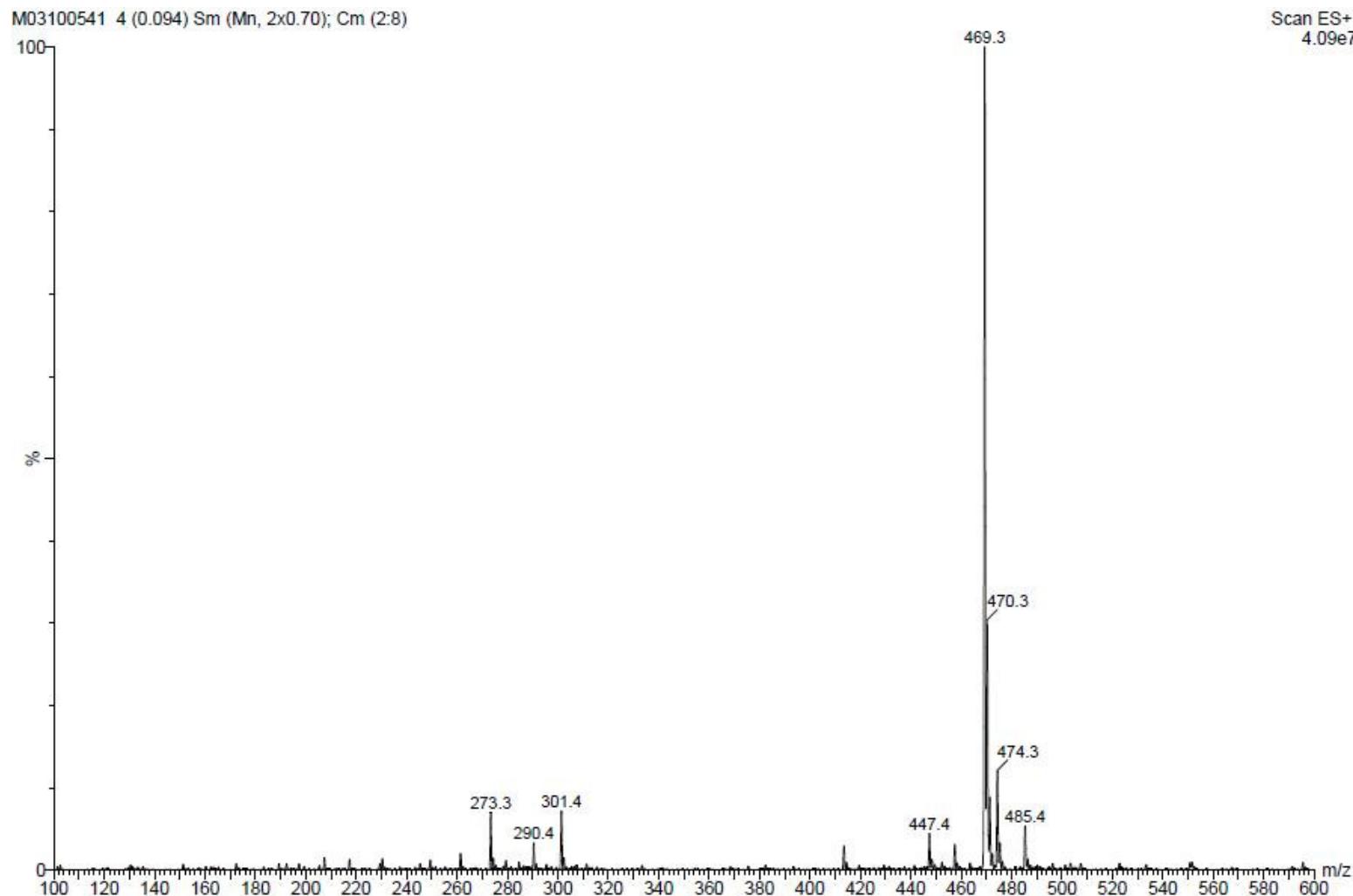


Figura 74. Espectro de LC/MS do composto **5o**.

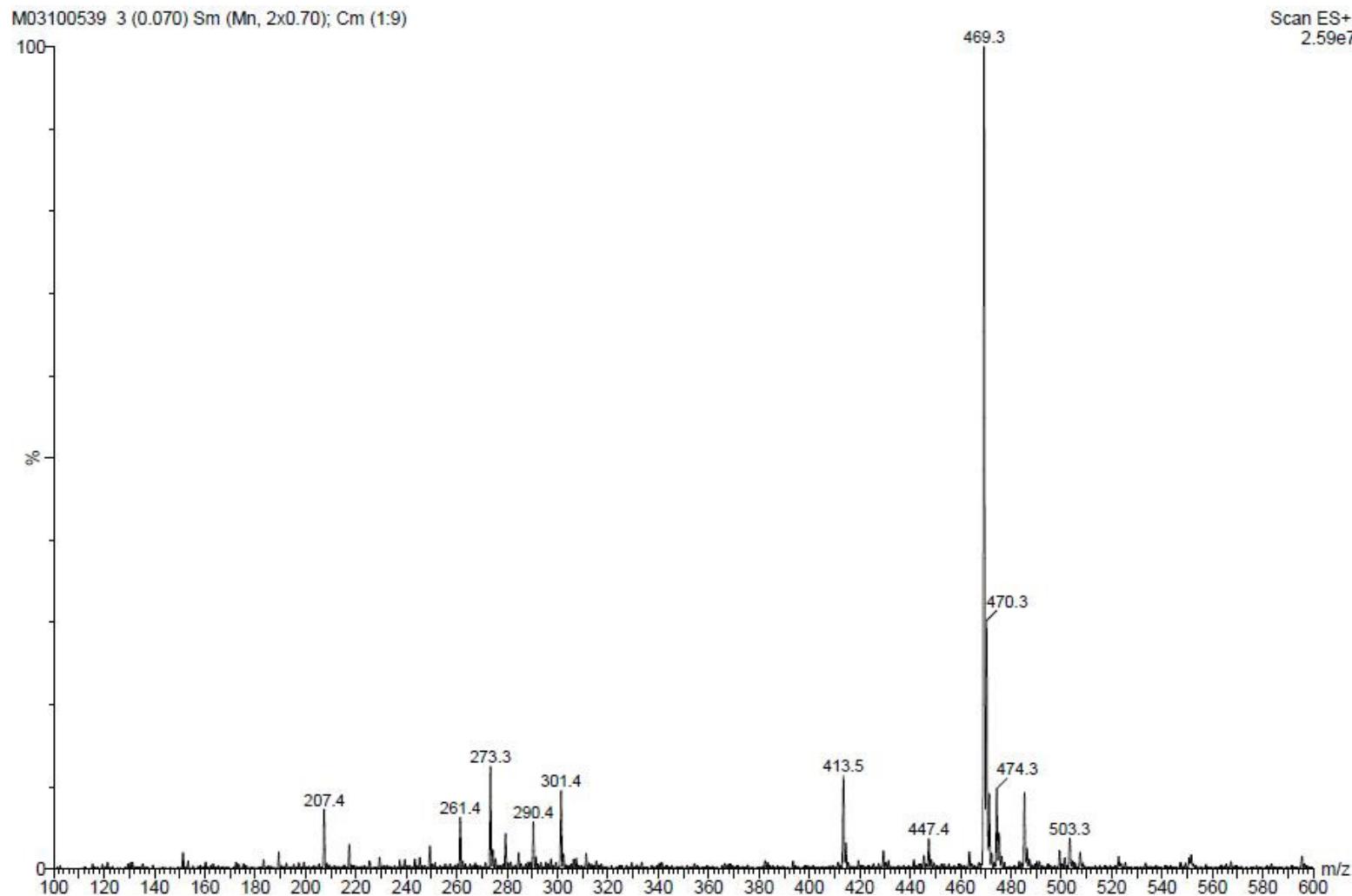


Figura 75. Espectro de LC/MS do composto **5p**.

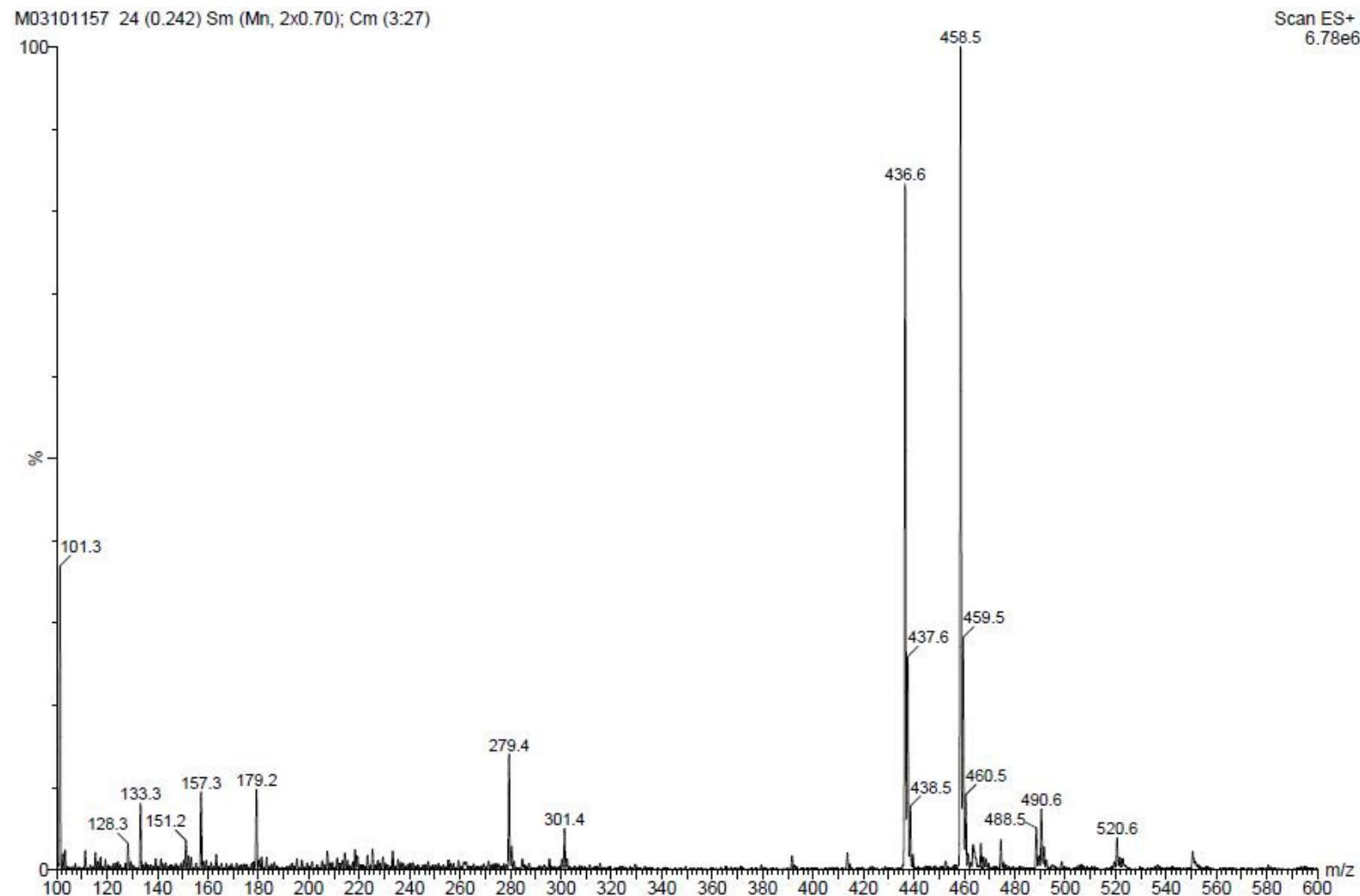


Figura 76. Espectro de LC/MS do composto **5q**

