UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO

INSTITUTO DE QUÍMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

DISSERTAÇÃO

PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE *BASES DE MANNICH* DERIVADAS DA LAUSONA: POTENCIAIS AGENTES ANTIMALÁRICOS E ANTICOLINESTERÁSICOS

BRUNA CAROLINE ESTEVES DE SOUZA

2024

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DE *BASES DE MANNICH* DERIVADAS DA LAUSONA: POTENCIAIS AGENTES ANTIMALÁRICOS E ANTICOLINESTERÁSICOS

BRUNA CAROLINE ESTEVES DE SOUZA

Sob a Orientação do Professor

Dr. Arthur Eugen Kümmerle

e Co-orientação do Professor

Dr. Cedric Stephan Graebin

Dissertação submetida como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestra em Química**, no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de Concentração em Química.

Seropédica, Rio de Janeiro

Setembro de 2024

Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
Biblioteca Central / Seção de Processamento Técnico

Ficha catalográfica elaborada
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

S729p

Souza, Bruna Caroline Esteves De, 1993-
Planejamento, Síntese e Avaliação Farmacológica de Bases de Mannich Derivadas da Lausona: Potenciais Agentes Antimaláricos e Anticolinesterásicos / Bruna Caroline Esteves De Souza. - Seropédica, 2024.
139 f.: il.

Orientador: Arthur Eugen Kümmerle.
Coorientador: Cedric Stephan Graebin.
Dissertação(Mestrado). -- Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Programa de Pós Graduação em Química, 2024.

1. Lawsonia inermis. 2. Reação de Mannich. 3. Avaliação Farmacológica. I. Kümmerle, Arthur Eugen, 1979 , orient. II. Graebin, Cedric Stephan, 1981-, coorient. III Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. Programa de Pós Graduação em Química. IV. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO RIO DE JANEIRO
INSTITUTO DE QUÍMICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

BRUNA CAROLINE ESTEVES DE SOUZA

Dissertação submetida como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestra em Química, no Programa de Pós-Graduação em Química, Área de concentração Química.

DISSERTAÇÃO APROVADA EM 16/09/2024

Documento assinado digitalmente
ARTHUR EUGEN KUMMERLE
Data: 19/02/2025 19:58:08-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Arthur Eugen Kummele. Dr.UFRRJ (Orientador)

Documento assinado digitalmente
LUCIANO RAMOS SUZART
Data: 21/02/2025 15:44:35-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Luciano Ramos Suzart Dr. UFRRJ

Documento assinado digitalmente
DANIEL PAIS PIRES VIEIRA
Data: 19/02/2025 15:32:46-0300
Verifique em https://validar.iti.gov.br

Daniel Pais Pires Vieira Dr. IFRJ

Dedico esta obra a todas as professoras e professores pela transmissão valiosa de conhecimento e por serem fonte de motivação e inspiração.

A quem estuda.

AGRADECIMENTOS

Agradeço especialmente à Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, ao Instituto de Química (IQ-UFRRJ) e ao Programa de Pós-Graduação em Química (PPGQ-UFRRJ) por proporcionarem um ambiente essencial para a realização deste trabalho. Me sinto orgulhosa em ser parte dessa instituição.

Gratidão à **CAPES** pela concessão de bolsas de estudo, permitindo que muitos alunos prossigam seus estudos. Agradeço também à **CAPES,** ao **CNPq,** à **FAPERJ** e à **UFRRJ** pelo apoio financeiro e acadêmico que possibilitou a realização de projetos fundamentais para o avanço da pesquisa.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

Agradeço ao professor Arthur Kümmerle pela orientação valiosa. Seus conhecimentos e apoio foram essenciais para meu crescimento profissional e para alcançar os objetivos propostos com eficiência.

Sou grata ao professor Cedric Graebin, sua orientação foi o alicerce que me permitiu aprofundar no fascinante universo das naftoquinonas e das reações multicomponentes, abrindo novos horizontes e possibilidades na área de estudo.

Dedico uma homenagem especial ao Professor Aurélio Baird Ferreira *(in memoriam),* que me proporcionou a oportunidade de iniciar minha jornada como pesquisadora e adentrar no universo das naftoquinonas e reações multicomponentes. Sua dedicação à educação segue me inspirando a me tornar uma pesquisadora à altura de seu brilhantismo.

Agradeço ao Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM), grupo de pesquisa que me recebeu desde a graduação, proporcionando meu crescimento tanto como profissional na área de Química Medicinal quanto como pessoa, pela convivência com profissionais admiráveis.

Aos professores do programa da Pós-Graduação em Química (PPGQ-UFRRJ), pela dedicação, excelência na transmissão do conhecimento e compromisso com a formação acadêmica. O apoio contínuo e a inspiração foram fundamentais ao longo da minha jornada.

A professora Rosane Nora Castro pelas análises de pureza e Espectros de Massa dos cloridratos (CLAE-EM), bem como por ser uma inspiração ao longo de toda minha trajetória acadêmica e pelo apoio sempre presente.

A Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRRJ), ao Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM), ao professor Arthur Kümmerle e aos companheiros de pós-graduação e laboratório, Nathalia Fonseca Nadur, Larissa de Almeida Peixoto Ferreira e Átila Menegardo Mofati, pelo suporte, colaboração e execução dos estudos de atividade enzimática colinesterase.

Agradeço à professora Renata Barbosa Lacerda por compartilhar aminas necessárias para o trabalho e por sua gentileza e apoio.

Ao Gleyton Leonel Silva Sousa por sua contribuição nas análises de pureza das *bases de Mannich* por (CLAE) e pela realização dos estudos de *docking*, essenciais para o planejamento das *bases de Mannich* nesta dissertação.

Agradeço ao professor Mário Geraldo pela generosidade de oferecer a resina Sephadex lh-20 para purificação das *bases de Mannich* e também a sua discente de doutorado Mariele Rondon, que me explicou tudo que fosse necessário para uso da resina no nosso trabalho.

Aos técnicos do IQ-UFRRJ, pelo esmero, dedicação, agilidade e compromisso durante a realização dos espectros de RMN, principalmente, ao Vinícius pelo excelente trabalho.

Aos professores que compuseram as bancas avaliadoras deste trabalho, agradeço por contribuírem para o aprimoramento desta pesquisa. Durante a defesa do relatório de mestrado, agradeço à professora Renata Barbosa Lacerda (UFRRJ), Maria Letícia de Castro Barbosa (UFJF) e Debora Decote Ricardo de Lima (UFRRJ). Na defesa da dissertação, gratidão ao professor Luciano Ramos Suzart (UFRRJ), Daniel Pais Pires Vieira (IFRJ), Claudio Eduardo dos Santos (UFRRJ) e Marina Amaral Alves (UFRJ). Agradeço especialmente aos professores: Maria Letícia e Daniel Pais pela leitura cuidadosa e considerações exemplares.

Aos amigos companheiros de laboratório LaDMol-QM: Gleyton Leonel, Lucas Caruso, Nathalia Fonseca, Larissa Ferreira, Manuelle Cunha, Marina Brandão, Thiago Pereira, Atila Mofati, Mayara Carla, Mauricio Rocha, Luanny Duque, Vitor, Clara, Isabella, Larissa Maria, Daniela e Raissa. Além dos professores do LaDMol-QM: Eduardo Wanderlind e Renata Lacerda pela presença e apoio no laboratório.

Gostaria de agradecer à Escola de Verão em Química Farmacêutica Medicinal – Professor Eliezer Barreiro (EVQM-EB-UFRJ) por, ao longo dos anos, me proporcionar uma vivência acadêmica enriquecedora, permitindo-me sentir conectada aos meus objetivos e à minha essência, além de me incentivar continuamente. Agradeço aos professores do Laboratório de Avaliação e Síntese de Substâncias Bioativas (LASSBio) pela organização do evento, em especial à professora Lídia Moreira Lima, Ângela Trindade e Lucienne da Silva Lara e ao professor Carlos Maurício Sant'Ana. Deixo também meus sinceros agradecimentos (*in memoriam*) aos professores Eliezer Barreiro e Massour Fraga, cujas contribuições foram inestimáveis e permanecerão sempre na memória e no coração de todos que tiveram o privilégio de conhecê-los.

Agradeço as valiosas contribuições de todos os pesquisadores e pesquisadoras citados nesta dissertação.

A todos os amigos que interceptaram minha jornada e fizeram dela um caminho feliz e a todos que, de forma direta ou indireta, colaboraram para a realização deste trabalho.

Às minhas ancestrais, vó (Dona Lurdes) e mãe (Dona Fátima) pelo caminho percorrido e por tornarem a caminhada do sonho uma realidade, levando suas descendentes a serem a primeira geração da família a cursar o ensino superior. As minhas irmãs Amanda e Larissa pela amizade. Agradeço de coração à minha irmã, Amanda, por seu amor e incentivo.

Abro meu coração em oração e agradeço aos céus pela constante iluminação divina que permeia minha jornada, mantendo minha fé sempre fortalecida.

Obrigada a todos os que me deram oportunidades nessa vida.

RESUMO

Souza, Bruna Caroline Esteves De**. Planejamento, Síntese e Avaliação Farmacológica de *Bases de Mannich* Derivadas da Lausona: Potenciais Agentes Antimaláricos e Anticolinesterásicos.** 2024 – 139 p. Dissertação (Mestrado em Química). Instituto de Química, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, RJ, 2024.

Esta dissertação aborda duas doenças: malária e doença de Alzheimer. A malária, causada por protozoários *Plasmodium*, é um grave problema de saúde devido à crescente resistência dos parasitas aos antimaláricos, como atovaquona, que inibe o complexo III da cadeia respiratória. A doença de Alzheimer é uma neurodegeneração que compromete a cognição mental e é tratada com fármacos que aumentam os níveis de neurotransmissores, como donepezila**,** um inibidor de colinesterase que eleva os níveis de acetilcolina. A lausona, uma naftoquinona extraída das plantas *Lawsonia inermis* (hena) e *Eichhornia crassipes* (jacinto-de-água), usada na reação multicomponente de Mannich para sintetizar *bases de Mannich* com potencial antimalárico e inibidor de colinesterase, abrindo novas perspectivas para o desenvolvimento de fármacos por uma abordagem sintética simples e econômica. A atovaquona e a donepezila foram referências para planejar 16 *bases de Mannich* derivadas da lausona, com base em estudos *in silico* de *docking*. Três estratégias de planejamento foram utilizadas: bioisosterismo, homologação e simplificação molecular. As *bases de Mannich* foram divididas em duas séries: **monoaminas alifáticas não cíclicas (BS1 - BS11)** e **diaminas bicíclicas (BS12 - BS16).** A **série de diaminas bicíclicas (BS12 - BS16)** apresenta semelhança com aminonaftoquinonas bioissteras da donepezila, mantendo a subunidade benzilpiperidina e substituindo o esqueleto central por naftoquinona. **Monoaminas alifáticas não cíclicas (BS3, BS9 e BS10)** também se assemelham a *base de Mannich* avaliadas para inibição de colinesterase. As *bases de Mannich* (**BS1 - BS16**) foram sintetizadas pela reação multicomponente de Mannich com a lausona, três aldeídos (formaldeído, acetaldeído e benzaldeído) e aminas distintas, seguida de purificação por recristalização, com rendimentos de 30 a 90%. Para melhorar a solubilidade, foram convertidas em cloridratos, com pureza confirmada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), resultando em monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol377)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)**. As estruturas foram confirmadas por Espectrometria de Massas e RMN (^{1}H e ^{13}C)**.** Estudos *in sílico* das propriedades farmacocinéticas foram realizados. A atividade antimalárica de **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol377)** está em andamento, com os resultados a serem publicados. Ensaios de inibição de colinesterase (AChE e BChE) em concentração única de 30 µM mostraram que **BS13.2HCl (LaDMol377)** e **BS9.HCl (LaDMol374)** apresentaram perfil promissor para inibição de AChE, incentivando a continuidade dos estudos enzimáticos.

Palavras-chaves: *Lawsonia inermis*, reação de Mannich, avaliação farmacológica.

ABSTRACT

Souza, Bruna Caroline Esteves De. **Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Mannich Bases Derived from Lausone: Potential Antimalarial and Anticholinesterase agents**. 2024 – 139 p. Dissertation (Master in Chemistry). Institute of Chemistry, Federal Rural University of Rio de Janeiro, RJ, 2024.

This dissertation addresses two diseases: malaria and Alzheimer's disease. Malaria, caused by Plasmodium protozoa, is a serious health problem due to the increasing resistance of the parasites to antimalarials, such as atovaquone, which inhibits complex III of the respiratory chain. Alzheimer's disease is a neurodegeneration that compromises mental cognition and is treated with drugs that increase neurotransmitter levels, such as donepezil, a cholinesterase inhibitor that increases acetylcholine levels. Lausone, a naphthoquinone extracted from the plants Lawsonia inermis (henna) and Eichhornia crassipes (water hyacinth), is used in the multicomponent Mannich reaction to synthesize Mannich bases with antimalarial and cholinesterase inhibitor potential, opening new perspectives for the development of drugs through a simple and economical synthetic approach. Atovaquone and donepezil were references for the design of 16 Mannich bases derived from lausanne, based on in silico docking studies. Three design strategies were used: bioisosterism, homologation and molecular simplification. The Mannich bases were divided into two series: non-cyclic aliphatic monoamines **(BS1 - BS11)** and bicyclic diamines **(BS12 - BS16).** The series of bicyclic diamines **(BS12 - BS16)** shows similarity to the aminonaphthoquinone bioisosteres of donepezil, maintaining the benzylpiperidine subunit and replacing the central skeleton with naphthoquinone. Non-cyclic aliphatic monoamines **(BS3, BS9** and **BS10)** also resemble the Mannich bases evaluated for cholinesterase inhibition. Mannich bases **(BS1 - BS16)** were synthesized by the multicomponent Mannich reaction with lausone, three aldehydes (formaldehyde, acetaldehyde and benzaldehyde) and different amines, followed by purification by recrystallization, with yields of 30 to 90%. To improve solubility, they were converted into hydrochlorides, with purity confirmed by High Performance Liquid Chromatography (HPLC), resulting in monohydrochlorides **BS1.HCl - BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol377)** and dihydrochloride **BS13.2HCl (LaDMol377).** The structures were confirmed by Mass Spectrometry and NMR (^{1}H and ^{13}C). In silico studies of pharmacokinetic properties were performed. The antimalarial activity of **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol377)** is ongoing, with results to be published. Cholinesterase inhibition assays (AChE and BChE) at a single concentration of 30 μM showed that **BS13.2HCl (LaDMol377)** and **BS9.HCl (LaDMol374)** presented a promising profile for AChE inhibition, encouraging the continuation of enzymatic studies.

Keywords: Lawsonia inermis, Mannich reaction, pharmacological evaluation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura molecular das quinonas: Benzoquinonas, Naftoquinonas, Antraquinonas e Fenantroquinonas. 1

Figura 2. Estrutura molecular das naftoquinonas de ocorrência natural: lapachol **(1)**, β-lapachona **(2)** e lausona **(3).** 2

Figura 3. Padrões estruturais das *Bases de Mannich* derivadas da lausona (**ver Anexos 9.3).** O núcleo naftoquinona está destacado em vermelho, a parte estrutural originada do aldeído em preto e da amina em azul. 13

Figura 4. Estrutura dos complexos metálicos, nos quais as *bases de Mannich* derivadas da lausona atuam como ligantes. 17

Figura 5. Ciclo de vida do protozoário *Plasmodium* no hospedeiro vertebrado (ser humano) e no mosquito vetor (fêmea do gênero *Anopheles*). Adaptado de (DUFFY et al., 2024)..... 23

Figura 6. Os principais fármacos antimaláricos utilizados no tratamento da malária: aminoquinolinas, artemisininas e os antifolatos. Os núcleos farmacóforos dos derivados de quinina e artemisinina estão destacados em vermelho. 25

Figura 7. Estrutura dos antimaláricos atovaquona **(15)**, buparvaquona **(16)** e parvaquona **(17)**, destacando o fragmento naftoquinona da lausona **(3)** em vermelho. 27

Figura 8. Estrutura de quatro fármacos, dos seis, utilizados no tratamento da doença de Alzheimer: Donepezila **(18),** Rivastigimina **(19),** Galantamina **(20)** e Memantina **(21).**..... 31

Figura 9. *Bases de Mannich* **(BM1 – BM27)** e aminonaftoquinona (**AM1)**, derivadas da lausona, avaliadas quanto à atividade antimalárica. 33

Figura 10. Estrutura e atividade das *bases de Mannich* **(BM28 – BM39)** derivadas da lausona, avaliadas em relação à inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), perfil antioxidante e citotoxidade (OLIVEIRA, 2014a). 35

Figura 11. Representação da atovaquona **(15)** com o citocromo bc1 de *Saccharomyces Cerevisiae* (PDB: **4PD4**). **(a)** Cavidade de ligação da região naftoquinona. **(b)** Cavidade de ligação da cadeia lateral (BIRTH; KAO; HUNTE, 2014)**.** 45

Figura 12. Estruturas dos ligantes planejados **(LIG01 - LIG05**) inspirados na estrutura do fármaco antimalárico atovaquona **(15)** para estudos *in silico* de *docking,* visando a análise de interações moleculares com o citocromo bc1. 46

Figura 13. Representação bidimensional do *redocking* da atovaquona **(15,** referência) no sítio ativo do citocromo bc1 (complexo III da cadeia respiratória). 49

Figura 14. Principais interações da atovaquona **(15)** com o complexo citocromo bc1 (BIRTH; KAO; HUNTE, 2014). 50

Figura 15. Representação das principais interações entre a **atovaquona (15)** e o sítio ativo do citocromo bc1 no *redocking*: validado a metodologia utilizada. 51

Figura 16. Representação bidimensional do ***docking* do ligante (LIG02)** no sítio ativo do citocromo bc1 (complexo III da cadeia respiratória). 52

Figura 17. Representação das principais interações entre o ligante **(LIG02)** e o sítio ativo do citocromo bc1 no *docking*. 53

Figura 18. Representação bidimensional do *docking* do ligante **(LIG01)** no sítio ativo do citocromo bc1 (complexo III da cadeia respiratória). 53

Figura 19. Representação das principais interações entre o ligante **(LIG01)** e o sítio ativo do citocromo bc1 no *docking*. 54

Figura 20. Relação estrutural entre os ligantes planejados **(LIG01 – LIG05)**, suas pontuações de *docking* e *bases de Mannich* derivadas da lausona semelhantes com atividade antimalárica descrita na literatura. 56

Figura 21. Planejamento Estrutural das novas *bases de Mannich* derivadas da lausona da **série mono-aminas alifáticas não cíclicas (BS1 – BS11)** como potenciais agentes antimaláricos. 58

Figura 22. Planejamento Estrutural das *bases de Mannich* derivadas da lausona da **série de diaminas bicíclicas (BS12 - BS16)** como potenciais agentes antimaláricos. 60

Figura 23. Representação das interações entre a acetilcolinesterase (AChE) e o fármaco donepezila **(18)**, conforme descrito por (BORGES, 2017. p. 36 - 37). 61

Figura 24. Estrutura cristalográfica da acetilcolinesterase (AChE) complexada com a donepezila **(18)**. **Fonte:** (BORGES, 2017). 62

Figura 25. Relação Estrutural das *bases de Mannich* derivadas da lausona da **série de diaminas bicíclicas (BS12 - BS16)** com a inibição das colinesterases (AChE) e (BChE). 63

Figura 26. Relação estrutural das *bases de Mannich* derivadas da lausona da **série de mono-aminas alifáticas não cíclicas (BS3, BS9** e **BS10)** como potenciais inibidores das colinesterases (AChe) e (BChE). 64

Figura 27. *Bases de Mannich* sintetizadas a partir do acetaldeído e benzaldeído, evidenciando a presença da quiralidade do carbono que conecta o núcleo naftoquinona à função amina. ... 66

Figura 28. Resumo geral da proporção dos reagentes usados na síntese das *bases de Mannich* **(BS1 – BS16)**, bem como os procedimentos adotados. 70

Figura 29. Metodologias de purificação para as *bases de Mannich* derivadas da lausona sintetizadas: recristalização **(BS3, BS4, BS9, BS12, BS14** e **BS16)**; lavagem com solvente quente **(BS11** e **BS13)** e extração líquido-líquido **(BS12** e **BS16)**. 76

Figura 30. *Bases de Mannich* derivadas da lausona obtidas nesta dissertação **(BS1 – BS16).** 79

Figura 31. Subprodutos na reação multicomponente de Mannich com a lausona **(30, 31, 32, 33** e **34),** identificados a partir da análise de artigos que abordam essa reação. 82

Figura 32. Processo de síntese dos cloridratos das *bases de Mannich* derivadas da lausona, monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol376)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377).** 91

Figura 33. Cloridratos das *Bases de Mannich* derivadas da lausona: monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377).** 94

Figura 34. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS3**. 101

Figura 35. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS3**. 101

Figura 36. Impacto da protonação nos deslocamentos dos hidrogênios do núcleo naftoquinona: comparação dos espectros de RMN ^{1}H das *bases de Mannich* e de seus cloridratos. 103

Figura 37. Radar de bioviabilidade para os monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol376)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)** obtidos no *SwissADME*. 108

Figura 38. Método espectrofotométrico proposto por Ellman para avaliação da atividade inibitória enzimática da acetilcolinesterase e butirilcolinesterase. 110

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Primeiro procedimento da Reação Multicomponente de Mannich, descrito em 1903, por Tollens e Von Marle. 7

Esquema 2. Procedimento da Reação Multicomponente de Mannich descrito por Mannich em 1917. 8

Esquema 3. Metodologia clássica geral da reação multicomponente de Mannich formando "*Bases de Mannich*" **(11).** 8

Esquema 4. Intermediários reacionais para formação das *bases de Mannich* **(11)** em meio ácido. 9

Esquema 5. Representação geral da reação multicomponente de Mannich utilizando a lausona **(3)** e a estrutura geral de uma *base de Mannich* derivada da lausona **(14),** estrutura utilizada para busca na base de dados *SciFinder* do *Chemical Abstracts Service*. 11

Esquema 6. Metodologia utilizada para o *docking* da atovaquona **(15)** e dos ligantes planejados **(LIG01 – LIG05)** no sítio ativo do citocromo bc1. 48

Esquema 7. Reação multicomponente de Mannich envolvendo a lausona **(3),** diferentes aldeídos **(22)** e aminas **(23)** para a formação de *bases de Mannich* derivadas da lausona **(24)**. 65

Esquema 8. Intermediários reacionais para a formação das *bases de Mannich* **(24)** derivadas da lausona **(3)** na reação multicomponente de Mannich com uso de aldeídos **(22)** e aminas **(23)**. 68

Esquema 9. Representação do íon imínio, intermediário formado na reação de Mannich, evidenciando as diferenças estruturais e os efeitos de estabilização decorrentes do uso de diferentes aldeídos: formaldeído **(27)**, acetaldeído **(28)** e benzaldeído **(29)**. 81

Esquema 10. Intermediários reacionais para a formação do subproduto dímero bis-lausona **(33)** na reação multicomponente de Mannich. 84

Esquema 11. Estrutura dos monocloridratos: **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol376)** e do dicloridrato: **BS13.2HCl (LaDMol377).** 89

Esquema 12. Representação dos íons moleculares *m/z* = M – H **(37)** e *m/z* = M **(38)**, formados nos espectros de massa dos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)** por MS – ESI (-). 97

Esquema 13. Resumo esquemático do percentual de inibição enzimática dos monocloridratos **BS3.HCl (LaDMol367), BS9.HCl (LaDMol374), BS12.HCl (LaDMol373)** e dicloridrato **BS13.HCl (LaDMol377)** e protótipos descritos na literatura frente a AChE e BChE. 113

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Exemplos das principais reações multicomponentes e seus produtos. 4

Tabela 2. Aminonaftoquinonas **AM2 – AM8** com estrutura semelhante à donepezila **(18)**, avaliadas em relação ao perfil de inibição da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE). 37

Tabela 3. Pontuação de classificação dos ligantes **(LIG01 – LIG05)** no *docking* com o citocromo bc1. 55

Tabela 4. Dados referentes à síntese das *bases de Mannich* derivadas da lausona **(BS1 – BS16)**, sem qualquer tratamento posterior. 72

Tabela 5. Resultados da purificação adicional por recristalização em etanol ou metanol das *bases de Mannich* derivadas da lausona **(BS3, BS4, BS9, BS12, BS14** e **BS16).** 74

Tabela 6. Resultados da purificação das *bases de Mannich* derivadas da lausona **BS11** e **BS13** por lavagem em solvente quente. 75

Tabela 7. Resultado da purificação por extração líquido-líquido para as *bases de Mannich* derivadas da lausona **BS12** e **BS16.** 75

Tabela 8. Dados referentes à síntese das *bases de Mannich* derivadas da lausona **(BS1 – BS16)** após processo de purificação. 77

Tabela 9. Dados da análise dos cromatogramas obtidos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) ou HPLC para as *bases de Mannich* derivadas da lausona **(BS1, BS2, BS3, BS5 – BS8, BS10, BS12, BS13** e **BS16**). 86

Tabela 10. Resultados da síntese dos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** e dicloridratos **BS13.2HCl (LaDMol377)** das *bases de Mannich* derivadas da lausona. 93

Tabela 11. Deslocamentos químicos uni e bidimensionais da *base de Mannich* **BS3**. Os espectros foram obtidos operando a 500 MHz. 99

Tabela 12. Atribuições dos deslocamentos químicos de *RMN* ^{1}H *e* ^{13}C da região naftoquinona, presente nas *bases de Mannich* derivadas da lausona obtidas nesta dissertação. 100

Tabela 13. Resultado do percentual de inibição enzimática dos cloridratos **BS3.HCl (LaDMol367), BS9.HCl (LaDMol374), BS12.HCl (LaDMol373)** e **BS13.HCl (LaDMol377)** frente à Acetilcolinesterase (AChE) e Butirilcolinesterase (BChE) em concentração única de 30 μM. 111

Tabela 14. Informações das aminas utilizadas na reação multicomponente de Mannich com a lausona **(3).** 118

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Distribuição percentual das *bases de Mannich* derivadas da lausona sintetizadas a partir de aldeídos e cetonas, destacando que 356 *bases de Mannich* (87%) foram sintetizadas utilizando aldeídos. 14

Gráfico 2. Distribuição percentual das diferentes categorias de aldeídos utilizados na síntese das *bases de Mannich* derivadas da lausona sintetizadas com uso de aldeídos. 15

Gráfico 3. Distribuição percentual das b*ases de Mannich* derivadas da lausona sintetizadas em relação às diferentes aplicações investigadas até o momento. 18

Gráfico 4. Distribuição percentual das *bases de Mannich* derivadas da lausona avaliadas para atividades antiparasitárias 21% (82 BM). 20

Gráfico 5. Percentual de inibição enzimática dos cloridratos **BS3.HCl (LaDMol367), BS9.HCl (LaDMol374), BS12.HCl (LaDMol373)** e **BS13.HCl (LaDMol377)** frente à Acetilcolinesterase (AChE) e Butirilcolinesterase (BChE) em concentração única de 30 µM. 112

LISTA DE ANÁLISES DE CCDA

Análise de CCDA 1. Composição do sólido da *base de Mannich* **BS4**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm. 149

Análise de CCDA 2. Composição do sólido da *base de Mannich* **BS9**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm. 159

Análise de CCDA 3. Composição do sólido da *base de Mannich* **BS11**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm. 163

Análise de CCDA 4. Composição do sólido da *base de Mannich* **BS14**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm. 168

Análise de CCDA 5. Composição do sólido da *base de Mannich* **BS15**, CCDA eluída em dicloro: metanol 7% sob irradiação de λ = 254 nm. 170

Análise de CCDA 6. Composição do sólido do cloridrato **BS1.HCl (LaDMol365)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm. 175

Análise de CCDA 7. Composição do sólido do cloridrato **BS2.HCl (LaDMol366)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 7% sob irradiação de λ = 254 nm. 178

Análise de CCDA 8. Composição do sólido do cloridrato **BS3.HCl (LaDMol367)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm. 181

Análise de CCDA 9. Composição do sólido do cloridrato **BS4.HCl (LaDMol368)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm. 184

Análise de CCDA 10. Composição do sólido do cloridrato **BS5.HCl (LaDMol369)**, a primeira CCDA foi eluída em dicloro: metanol 5%, e a segunda CCDA foi eluída em dicloro: metanol 7%, sob irradiação de λ = 254 nm. 187

Análise de CCDA 11. Composição do sólido do cloridrato **BS6.HCl (LaDMol370)**, as duas CCDA foram eluídas em dicloro: metanol 7% sob irradiação de λ = 254 nm. 190

Análise de CCDA 12. Composição do sólido do cloridrato **BS7.HCl (LaDMol371)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 7% sob irradiação de λ = 254 nm. 193

Análise de CCDA 13. Composição do sólido do cloridrato **BS8.HCl (LaDMol372)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm. 196

Análise de CCDA 14. Composição do sólido do cloridrato **BS9.HCl (LaDMol374)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm. 199

Análise de CCDA 15. Composição do sólido do cloridrato **BS10.HCl (LaDMol375)**, as duas CCDA foram eluídas em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm. 202

Análise de CCDA 16. Composição do sólido do cloridrato **BS11.HCl (LaDMol376)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm. 205

Análise de CCDA 17. Composição do sólido do cloridrato **BS12.HCl (LaDMol373)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 7% sob irradiação de λ = 254 nm. 208

Análise de CCDA 18. Composição do sólido do cloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm. 211

LISTA DE CROMATOGRAMAS

Cromatograma 1. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS1.HCl (LaDMol365).** 176

Cromatograma 2. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS2.HCl (LaDMol366).** 179

Cromatograma 3. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS3.HCl (LaDMol367).** 182

Cromatograma 4. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS4.HCl (LaDMol368).** 185

Cromatograma 5. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS5.HCl (LaDMol369).** 188

Cromatograma 6. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS6.HCl (LaDMol370).** 191

Cromatograma 7. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS7.HCl (LaDMol371).** 194

Cromatograma 8. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS8.HCl (LaDMol372).** 197

Cromatograma 9. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS9.HCl (LaDMol374).** 200

Cromatograma 10. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS10.HCl (LaDMol375).** 203

Cromatograma 11. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS11.HCl (LaDMol376).** 206

Cromatograma 12. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS12.HCl (LaDMol373).** 209

LISTA DE ESPECTROS DE MASSA

Espectro de Massa 1. MS – ESI (-) modo negativo para **BS1.HCl (LaDMol365).**..... 176

Espectro de Massa 2. MS – ESI (-) modo negativo para **BS2.HCl (LaDMol366).**..... 179

Espectro de Massa 3. MS – ESI (-) modo negativo para **BS3.HCl (LaDMol367).**..... 182

Espectro de Massa 4. MS – ESI (-) modo negativo para **BS4.HCl (LaDMol368).**..... 185

Espectro de Massa 5. MS – ESI (-) modo negativo para **BS5.HCl (LaDMol369).**..... 188

Espectro de Massa 6. MS – ESI (-) modo negativo para **BS6.HCl (LaDMol370).**..... 191

Espectro de Massa 7. MS – ESI (-) modo negativo para **BS7.HCl (LaDMol371).**..... 194

Espectro de Massa 8. MS – ESI (-) modo negativo para **BS8.HCl (LaDMol372).**..... 197

Espectro de Massa 9. MS – ESI (-) modo negativo para **BS9.HCl (LaDMol374).**..... 200

Espectro de Massa 10. MS – ESI (-) modo negativo para **BS10.HCl (LaDMol375).**..... 203

Espectro de Massa 11. MS – ESI (-) modo negativo para **BS11.HCl (LaDMol376).**..... 206

Espectro de Massa 12. MS – ESI (-) modo negativo para **BS12.HCl (LaDMol373).**..... 209

Espectro de Massa 13. MS – ESI (-) modo negativo para **BS13.HCl (LaDMol377).**..... 212

LISTA DE ESPECTROS DE RMN

Espectro 1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do dímero da lausona **(39)** obtido na reação de Mannich com a lausona e formaldeído..... 104

Espectro 2. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) da *base de Mannich* **BS1**. 142

Espectro 3. RMN ^{13}C ($CDCl_3$) da *base de Mannich* **BS1**. 142

Espectro 4. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS2**..... 144

Espectro 5. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS2**..... 144

Espectro 6. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS3**..... 146

Espectro 7. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS3**..... 146

Espectro 8. RMN ^{1}H - ^{1}H (COSY), através das ligações - estrutura, *base de Mannich* **BS3.** 147

Espectro 9. RMN ^{1}H - ^{1}H (NOESY), distância espacial – conformação, *base de Mannich* **BS3.** 147

Espectro 10. RMN ^{1}H – ^{13}C (HSQC), ligado diretamente, *base de Mannich* **BS3.** 148

Espectro 11. RMN ^{1}H – ^{13}C (HMBC), à distância de 2, 3 ou 4 ligações, *base de Mannich* **BS3.** 148

Espectro 12. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS4**..... 150

Espectro 13. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS4**..... 150

Espectro 14. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS5**..... 152

Espectro 15. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS5**..... 152

Espectro 16. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS6.**..... 154

Espectro 17. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS6.**..... 154

Espectro 18. RMN ^{13}C (DMSO-d_6*)* da *base de Mannich* **BS7**..... 156

Espectro 19. RMN ^{13}C (DMSO-d_6*)* da *base de Mannich* **BS7.**..... 156

Espectro 20. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS8.**..... 158

Espectro 21. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS8.**..... 158

Espectro 22. RMN ^{1}H (DMSO-d_6*)* da *base de Mannich* **BS9.**..... 160

Espectro 23. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS9.** 160

Espectro 24. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS10.** 162

Espectro 25. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS10.** 162

Espectro 26. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS11.** 164

Espectro 27. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS11.** 164

Espectro 28. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS12.** 166

Espectro 29. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS12.** 166

Espectro 30. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS13.** 167

Espectro 31. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS14.** 169

Espectro 32. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS14.** 169

Espectro 33. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS15.** 171

Espectro 34. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) da *base de Mannich* **BS16.** 172

Espectro 35. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) da *base de Mannich* **BS16.** 173

Espectro 36. RMN ^{13}C ($CDCl_3$) da *base de Mannich* **BS16.** 173

Espectro 37. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS1.HCl (LaDMol365).** 177

Espectro 38. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS1.HCl (LaDMol365).** 177

Espectro 39. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS2.HCl (LaDMol366).** 180

Espectro 40. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS2.HCl (LaDMol366).** 180

Espectro 41. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS3.HCl (LaDMol367).** 183

Espectro 42. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS3.HCl (LaDMol367).** 183

Espectro 43. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS4.HCl (LaDMol368).** 186

Espectro 44. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS4.HCl (LaDMol368).** 186

Espectro 45. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS5.HCl (LaDMol369).** 189

Espectro 46. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS5.HCl (LaDMol369).** 189

Espectro 47. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS6.HCl (LaDMol370).** 192

Espectro 48. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS6.HCl (LaDMol370).** 192

Espectro 49. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS7.HCl (LaDMol371).** 195

Espectro 50. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS7.HCl (LaDMol371).** 195

Espectro 51. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS8.HCl (LaDMol372).** 198

Espectro 52. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS8.HCl (LaDMol372).** 198

Espectro 53. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS9.HCl (LaDMol374).** 201

Espectro 54. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS9.HCl (LaDMol374).** 201

Espectro 55. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS10.HCl (LaDMol375).** 204

Espectro 56. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS10.HCl (LaDMol375).** 204

Espectro 57. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS11.HCl (LaDMol376).** 207

Espectro 58. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS11.HCl (LaDMol376).** 207

Espectro 59. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS12.HCl (LaDMol373).** 210

Espectro 60. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS12.HCl (LaDMol373).** 210

Espectro 61. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377).** 212

Espectro 62. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377).** 213

LISTA DE ABREVIAÇÕES, SIGLAS E SÍMBOLOS

AChE	-	Acetilcolinesterase (*Acetylcholinesterase*)
ADME	-	Absorção, Distribuição, Metabolização e Excreção (*Absorption, Distribution, Metabolization and Excretion*)
ACTI	-	Iodeto de acetilcolina (*Acetylcholine iodide*)
ACTs,	-	Terapias combinadas à base de artemisinina *(Artemisinin-based Combination Therapies)*
AM	-	Aminonaftoquinona
ATP	-	Adenosina Trifosfato (*Adenosine Triphosphate*), principal molécula transportadora de energia
BChE	-	Butirilcolinesterase (*Butyrylcholinesterase*)
BCTI	-	Iodeto de butiriltiocolina (*Butyrylthiocholine iodide*)
BM	-	*Bases de Mannich* descritas na literatura
BS	-	*Bases de Mannich* desta dissertação
BSA	-	Albumina Sérica Bovina (*Bovine Serum Albumin*)
C18	-	Coluna de octadecilsilano
CAPES	-	Coordenação de Aperfeiçoamento do Pessoal de Ensino Superior
CCDA	-	Cromatografia em Camada Delgada Analítica
$CDCl_3$	-	Clorofórmio deuterado
CLAE (HPLC)	-	Cromatografia Liquida de Alta Eficiência (*High Performance Liquid Chromatography)*
CLAE-EM (LC-MS)	-	Cromatografia Líquida de Alta Eficiência Acoplada à Espectrometria de Massas *(Liquid Chromatography – Mass Spectrometry)*
COSY	-	Espectroscopia de Correlação *(Correlation SpectroscopY)*
d	-	Dubleto
DHFR	-	Enzima diidrofolato redutase (*Dihydrofolate Reductase*)

DHPS	-	Enzima diidropteroato Sintase (*Dihydropteroate Synthase*)
DMSO	-	Dimetilsulfóxido
DMSO-d_6	-	Dimetilsulfóxido deuterado
DTNB	-	Ácido 5,5′-ditiobis-2-nitrobenzóico
EeAChE	-	Acetilcolinesterase de enguia elétrica
EqBChE	-	Butirilcolinesterase isolada de soro equino
ESI	-	Ionização por Electrospray (*Electrospray Ionization*)
HMBC	-	Correlação de ligações múltiplas heteronucleares *(Heteronuclear Multiple Bond Correlation)*
HMQC	-	Coerência Quântica Múltipla Heteronuclear *(Heteronuclear Multiple Quantun Coherence)*
Hz	-	Hertz
IQ-UFRRJ	-	Instituto de Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
J	-	Constante de acoplamento (medida em Hertz)
LaDMol-QM	-	Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal
m	-	Multipleto
MHz	-	Mega-Hertz
MS - ESI	-	Espectrometria de Massas com Ionização por Electrospray (*Electrospray ionization – Mass spectrometry*)
MS - ESI (-)	-	Espectrometria de Massas com ionização por electrospray em modo negativo
Mult.	-	Multiplicidade dos sinais
m/z	-	Razão massa/carga
n.a	-	Nenhuma atividade
NOESY	-	Espectroscopia de efeito nuclear Overhauser (*Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy)*
PDB	-	Banco de dados de estruturas tridimensionais de macromoléculas biológicas *(Protein Data Bank*)

PPGQ-UFRRJ	-	Programa de Pós-Graduação – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
ppm	-	Partes por milhão
P.F.	-	Ponto de fusão
q	-	Quarteto
quint	-	Quinteto
Rend.	-	Rendimento reacional
RMN	-	Ressonância Magnética Nuclear (*Nuclear Magnetic Resonance*)
RMN ^{1}H	-	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (*Hydrogen Nuclear Magnetic Resonance)*
RMN ^{13}C	-	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 *(Carbon-13 Nuclear Magnetic Resonance)*
R.f.	-	Fator de Retenção (*Retention Factor*)
SBDD	-	Planejamento baseado na estrutura do receptor *(Structure-Based Drug Design*)
LBDD	-	Planejamento baseado na estrutura do ligante *(Ligand-Based Drug Design*),
s	-	Singleto
sext	-	Sexteto
sl	-	Singleto largo
t	-	Tripleto
TMS	-	Tetrametilsilano (padrão interno)
UFRRJ	-	Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro
UV	-	Ultravioleta
δ	-	Deslocamento químico (ppm)
μM	-	Micro Molar
λ	-	Comprimento de onda

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO *1*

1.1 Naftoquinonas **1**

1.2 Reações Multicomponentes **3**

1.2.1 Reação Multicomponente de Mannich 7
1.2.2 Reação multicomponente de Mannich com a naftoquinona lausona 10

1.3 A Malária **21**

1.4 A Doença de Alzheimer **29**

***1.5 Bases de Mannich* e Aminonaftoquinonas Derivadas da Lausona** **32**

1.5.1 Antimaláricas 32

1.5.2 Inibidoras de colinesterase 35

2. OBJETIVOS *39*

RESULTADOS E DISCUSSÃO *41*

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO I: BASES DE MANNICH *42*

3.1 Estratégias Para o Planejamento Estrutural **42**

3.2 Planejamento Estrutural de Novas *Bases de Mannich* Com Potencial Antimalárico **43**

3.2.2 Planejamento de ligantes semelhantes à atovaquona 46

.2.3 Metodologia de *docking* no citocromo bc1 47

3.2.4 *Docking* dos ligantes planejados no citocromo bc1 52

3.2.5 Planejamento estrutural das novas *bases de Mannich* 57

3.3 *Bases de Mannich* Planejadas e Potencial de Inibição de Colinesterase **61**

3.4 Síntese: Reação Multicomponente de Mannich **65**

3.5 Purificação **73**

3.6 Subprodutos: Reação Multicomponente de Mannich com a Lausona **80**

3.7 Pureza por CLAE **85**

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO II: CLORIDRATOS *88*

4.1 Monocloridratos e Dicloridratos **88**

4.2 Síntese **90**

4.3 Pureza e Estrutura Molecular por CLAE-EM **95**

4.4 Caracterização Estrutural por RMN ^{1}H e ^{13}C **98**

4.4.1 *Bases de Mannich* 98

4.4.2 Cloridratos 102

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO III: AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DOS CLORIDRATOS *105*

5.1 Farmacocinética **105**

5.2 Atividade Antimalárica **109**

5.3 Atividade de Inibição Enzimática Colinesterase **110**

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS *115*

7. PARTE EXPERIMENTAL *116*

7.1 Solventes e Reagentes **116**

7.2 Síntese: *Bases de Mannich* **116**

7.3 Purificação: *Bases de Mannich* **119**

7.4 Pureza por CLAE: *Bases de Mannich* **121**

7.5 Síntese: Cloridratos **121**

7.6 Pureza e Determinação Estrutural por CLAE-EM: Cloridratos **122**

7.7 Caracterização Estrutural RMN ^{1}H e ^{13}C: *Bases de Mannich* e Cloridratos **123**

7.8 Atividade de inibição enzimática colinesterase: Cloridratos **123**

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS *125*

9. ANEXOS *140*

9.1 *BASES DE MANNICH* DERIVADAS DA LAUSONA 140

Base de Mannich: **BS1** 141
Base de Mannich: **BS2** 143
Base de Mannich: **BS3** 145
Base de Mannich: **BS4** 149
Base de Mannich: **BS5** 151
Base de Mannich: **BS6** 153
Base de Mannich: **BS7** 155
Base de Mannich: **BS8** 157
Base de Mannich: **BS9** 159
Base de Mannich: **BS10** 161
Base de Mannich: **BS11** 163
Base de Mannich: **BS12** 165
Base de Mannich: **BS13** 167
Base de Mannich: **BS14** 168
Base de Mannich: **BS15** 170
Base de Mannich: **BS16** 172

9.2 CLORIDRATOS DAS *BASES DE MANNICH* DERIVADAS DA LAUSONA .. 174

Cloridrato: **BS1.HCl (LaDMol365)** 175
Cloridrato: **BS2.HCl (LaDMol366)** 178
Cloridrato: **BS3.HCl (LaDMol367)** 181
Cloridrato: **BS4.HCl (LaDMol368)** 184
Cloridrato: **BS5.HCl (LaDMol369)** 187
Cloridrato: **BS6.HCl (LaDMol370)** 190
Cloridrato: **BS7.HCl (LaDMol371)** 193
Cloridrato: **BS8.HCl (LaDMol372)** 196
Cloridrato: **BS9.HCl (LaDMol374)** 199
Cloridrato: **BS10.HCl (LaDMol365)** 202
Cloridrato: **BS11.HCl (LaDMol376)** 205
Cloridrato: **BS12.HCl (LaDMol373)** 208
Cloridrato: **BS13.2HCl (LaDMol377)** 211

9.3 Diversidade Estrutural: *Bases de Mannich* Derivadas da Lausona..... 214

1. INTRODUÇÃO

Nesta dissertação, utilizamos a naftoquinona lausona na Reação Multicomponente de Mannich para a síntese de novas *bases de Mannich* com potencial atividade antimalárica e de inibição colinesterase. A introdução foi dedicada a fornecer as bases teóricas que fundamentam a pesquisa, começando com os conceitos fundamentais sobre as naftoquinonas **(Tópico 1.1)**. Em seguida, os conceitos gerais sobre as reações multicomponentes **(Tópico 1.2)**, com ênfase especial na Reação Multicomponente de Mannich **(Tópico 1.2.1)** e sua aplicação específica com a naftoquinona lausona **(Tópico 1.2.2).** Posteriormente, discutimos as doenças foco da pesquisa, malária **(Tópico 1.3)** e Alzheimer **(Tópico 1.4),** estabelecendo a conexão entre essas doenças e as *bases de Mannich* e aminonaftoquinonas derivadas da lausona, destacando seu potencial antimalárico e de inibição colinesterase **(Tópico 1.5).**

1.1 Naftoquinonas

As quinonas são uma classe de compostos amplamente distribuídos na natureza, presentes em diversas famílias de plantas, fungos, algas, bactérias e até mesmo no reino animal. Devido à sua ampla variedade de atividades biológicas, desempenham um papel significativo na química medicinal. Estruturalmente, as quinonas são caracterizadas por um anel de seis carbonos contendo duas carbonilas, conhecido como núcleo quinona. Essas carbonilas podem apresentar isomeria, resultante das diferentes formas de arranjo no anel, ocorrendo nas posições 1,2 (*orto)* ou 1,4 *(para)*. Na classe das quinonas, encontramos divisões como benzoquinonas, naftoquinonas, antraquinonas e fenantraquinonas, conforme **Figura 1** (FERREIRA; FERREIRA; DA SILVA, 2010; LEYVA et al., 2017; LÓPEZ L.; LEYVA; GARCÍA DE LA CRUZ, 2011; SOUSA; LOPES; ANDRADE, 2016).

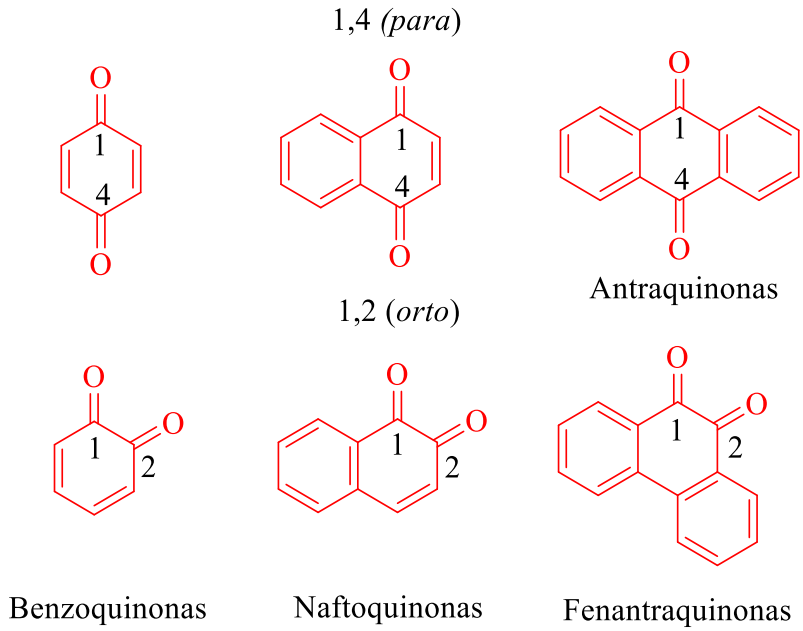


Figura 1. Estrutura molecular das quinonas: Benzoquinonas, Naftoquinonas, Antraquinonas e Fenantroquinonas.

As naftoquinonas são caracterizadas por possuírem um anel fenila acoplado ao núcleo quinona e são reconhecidas na literatura por apresentarem uma ampla variedade de atividades biológicas, destacando-se no campo da pesquisa científica. Como exemplo de naftoquinonas de ocorrência natural, podemos citar o lapachol **(1)**, a β-lapachona **(2)** e a lausona **(3),** conforme **Figura 2.**

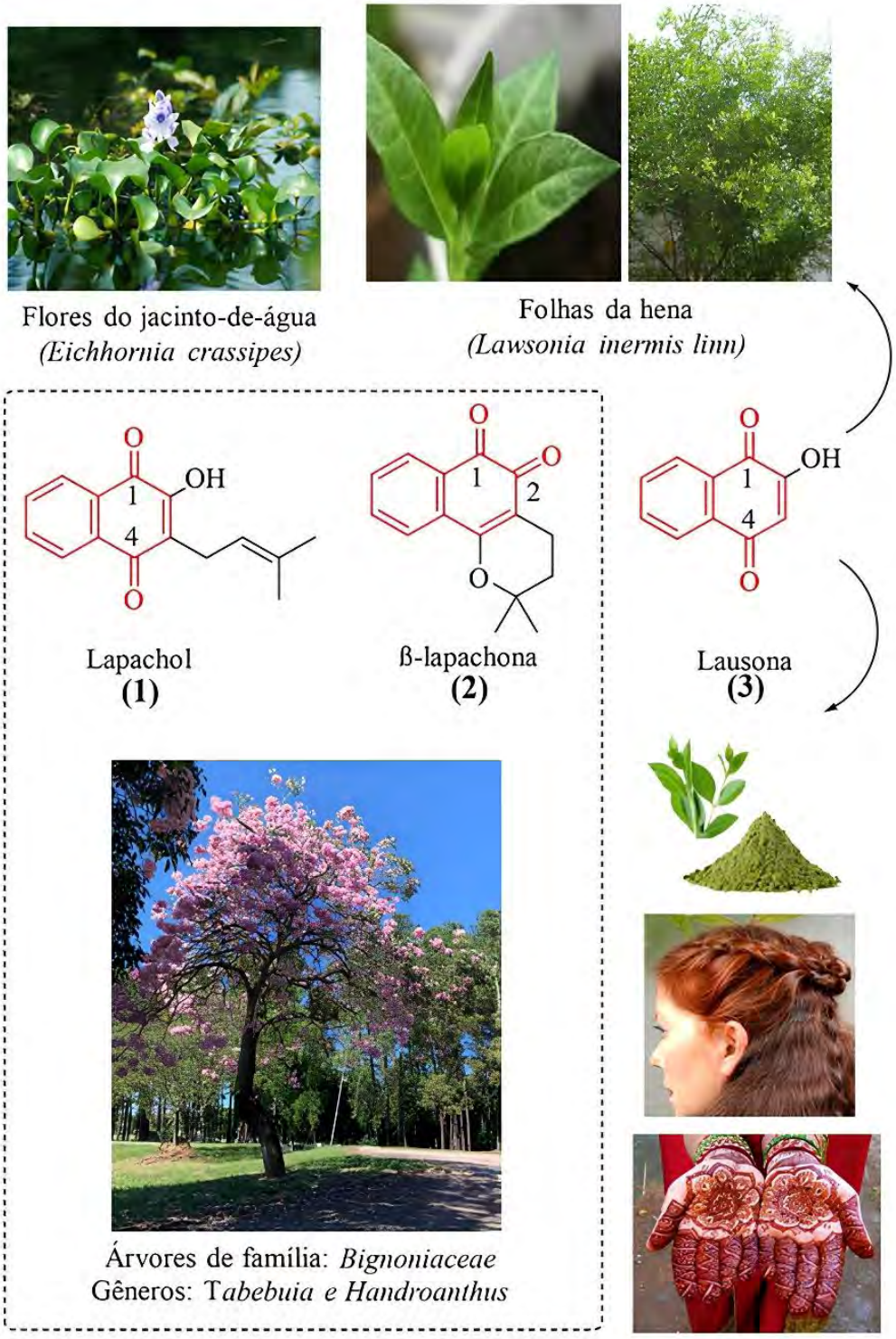


Figura 2. Estrutura molecular das naftoquinonas de ocorrência natural: lapachol **(1)**, β-lapachona **(2)** e lausona **(3).**

O lapachol **(1)** e a β-lapachona **(2)**, descritos na **Figura 2**, são encontrados principalmente em árvores da família *Bignoniaceae,* incluindo os gêneros *Tabebuia e Handroanthus*. Essas duas naftoquinonas exibem diversas atividades biológicas, com destaque para suas propriedades antiparasitária e antitumoral (DA SILVA; FERREIRA; DE SOUZA, 2003; FERREIRA et al., 2010; HUSSAIN et al., 2007; SANTOS, 2017).

A lausona **(3)** (2-hidroxi-1,4-naftoquinona), também descrita na **Figura 2**, é uma naftoquinona de ocorrência natural, encontrada como um pigmento de cor laranja na planta hena (*Lawsonia inermis linn) e* nas flores do jacinto-de-água (*Eichhornia crassipes*). O corante alaranjado obtido das folhas da hena tem sido utilizado desde os tempos mais antigos para tingir cabelo e pele. Conhecida como uma planta sagrada em diversas culturas, é amplamente utilizada em cerimônias religiosas como símbolo de prosperidade, fertilidade e felicidade. Desta forma, a naftoquinona tem sua história marcada por tradições religiosas (AGUIAR et al., 2020; BORADE; KALE; SHETE, 2011; KAMAL; JAWAID, 2011; LEYVA et al., 2017; LÓPEZ et al., 2014; SARMA, 2015).

Além de sua ocorrência natural, a lausona **(3)** pode ser obtida por diversos processos de síntese bem descritos na literatura. Frequentemente, utilizada como reagente inicial em várias reações, buscando a obtenção de derivados com potencial atividade biológica (BABU; SUBHASREE, 2015; JORDÃO et al., 2015; LÓPEZ et al., 2014; SARMA, 2015).

Uma aplicação notável da lausona **(3)** é seu uso como reagente inicial na reação multicomponente de Mannich. Desta forma, nos próximos tópicos, abordaremos os principais conceitos gerais relacionados às reações multicomponentes, com ênfase na reação multicomponente de Mannich.

1.2 Reações Multicomponentes

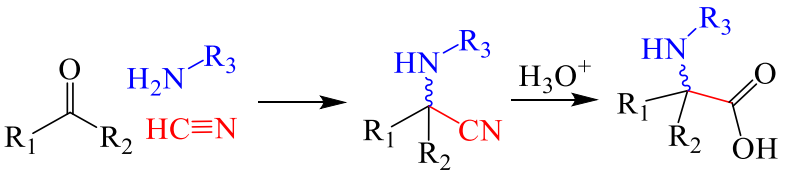
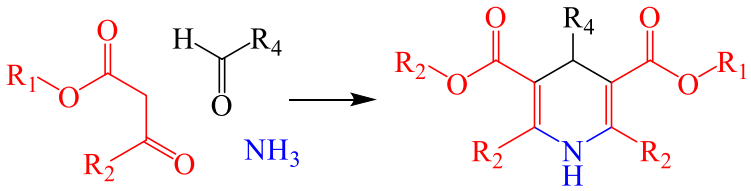
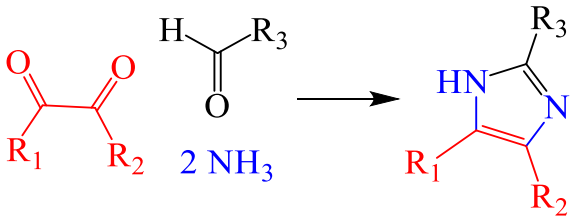
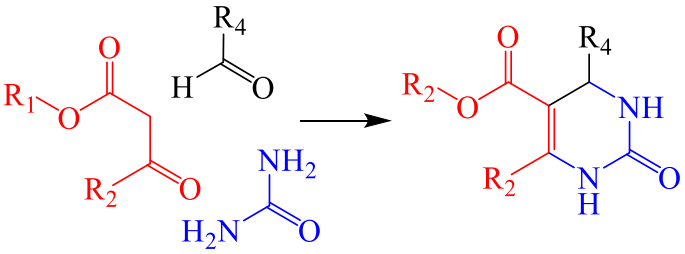
As reações multicomponentes representam uma abordagem sintética eficiente e versátil, permitindo a formação de compostos complexos em uma única etapa reacional. Elas podem ser compostas por três, quatro ou mais reagentes que, quando adicionados simultaneamente no meio reacional, interagem em uma sequência de reações, seguindo o princípio dominó. Ou seja, uma transformação anterior torna uma espécie reativa para a próxima etapa (GRAEBIN et al., 2019; ROGERIO et al., 2016).

Durante essas reações, formam-se intermediários, que não precisam ser isolados, o que caracteriza essas reações como *one-pot* (reações em sequência, com formação de intermediários que não precisam ser isolados). No entanto, é importante ressaltar que o termo *one-pot* não se restringe exclusivamente às reações multicomponentes (GRAEBIN et al., 2019; ROGERIO et al., 2016).

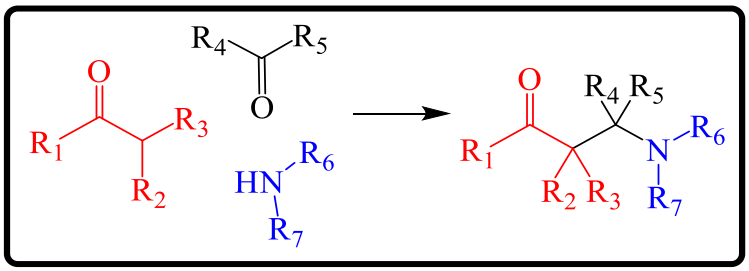
As principais vantagens destas reações residem na capacidade de formar, em uma única etapa sintética, estruturas moleculares que contêm todos ou a maioria dos átomos dos reagentes iniciais. Além disso, a diversidade estrutural dos produtos obtidos nas reações multicomponentes é abundantemente rica, podendo variar desde estruturas simples até significativamente complexas, o que possibilita a criação de bibliotecas com elevada diversidade estrutural (BRANDÃO; BURKE; PIÑEIRO, 2020; GRAEBIN et al., 2019; ROGERIO et al., 2016).

Diversas reações multicomponentes já são conhecidas e amplamente utilizadas como estratégia sintética. Por exemplo, na **Tabela 1,** encontram-se, cronologicamente, quinze reações multicomponentes já descritas e estabelecidas na literatura.

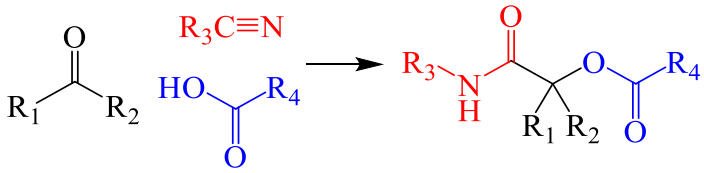
Tabela 1. Exemplos das principais reações multicomponentes e seus produtos.

Reação Multicomponente / Data da publicação	**Exemplo**
Strecker (1850)	
Hantzsch (1882)	
Debus-Radziszewski (1882)	
Biginelli (1893)	

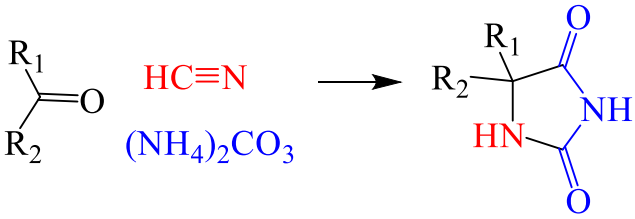
Mannich
(1917)



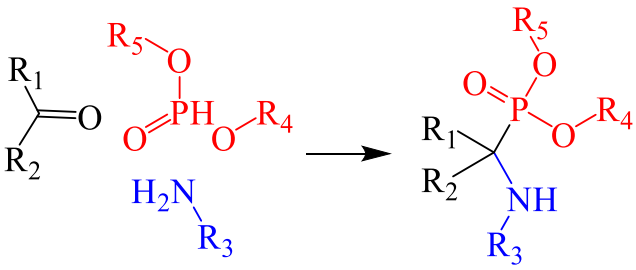
Passerini
(1921)



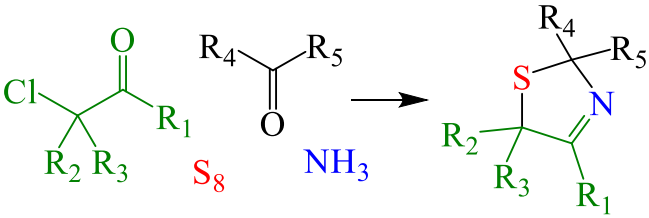
Bucherer-Bergs
(1934)



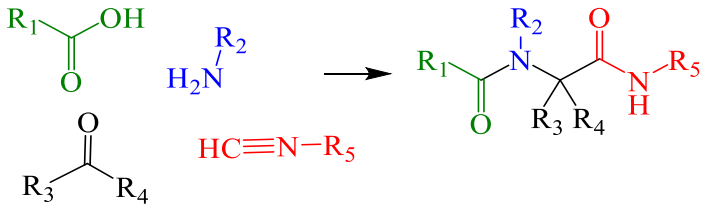
Kabachnik-Fields
(1952)



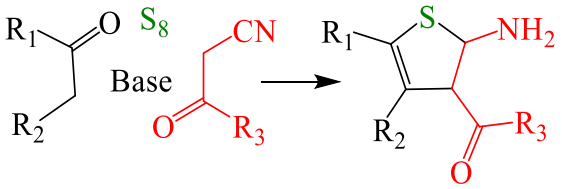
Asinger
(1956)



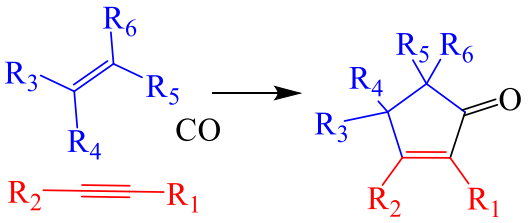
Ugi
(1959)



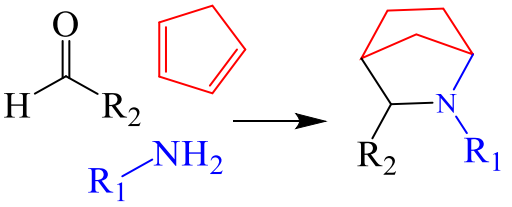
Gewald
(1966)



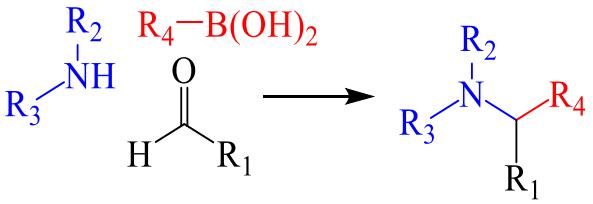
Pauson-khand
(1971)



Grieco
(1985)



Petasis
(1993)



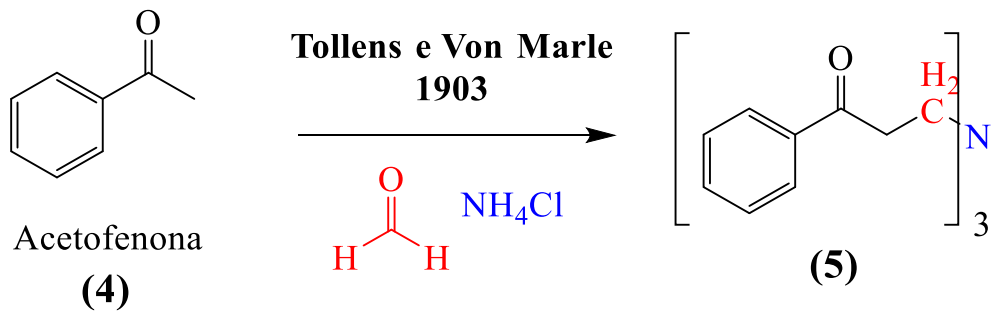
A maioria dessas reações, descritas na **Tabela 1**, apresenta dois tipos de compostos como reagentes iniciais: um carbonílico e uma fonte de nitrogênio. As exceções são as reações de Passerini e Pauson-khand, que substituem a fonte de nitrogênio por, respectivamente, um ácido carboxílico e um composto com dupla ligação. O terceiro composto utilizado de forma geral nestas reações, associado aos dois primeiros já mencionados, é um composto carbonílico ou uma nitrila, exceto nas reações de Povarov e Pauson-khand, que utilizam, respectivamente, uma dupla e tripla ligação (BRANDÃO; BURKE; PIÑEIRO, 2020; GRAEBIN et al., 2019; KRAFFT et al., 1996; ROGERIO et al., 2016; SANTOS; GONSALVES; ARAÚJO, 2020; VASCONCELOS et al., 2017).

Em resumo, as reações multicomponentes são uma estratégia sintética vantajosa, permitindo a produção de compostos complexos em uma única etapa, com alta eficiência, diversidade estrutural e alinhadas aos princípios da química verde. Devido a essas múltiplas vantagens, são altamente valorizadas na química orgânica sintética. Compreendidas essas características, podemos agora abordar a reação multicomponente de Mannich, essencial para a obtenção dos compostos deste estudo e de grande importância na química orgânica.

1.2.1 Reação Multicomponente de Mannich

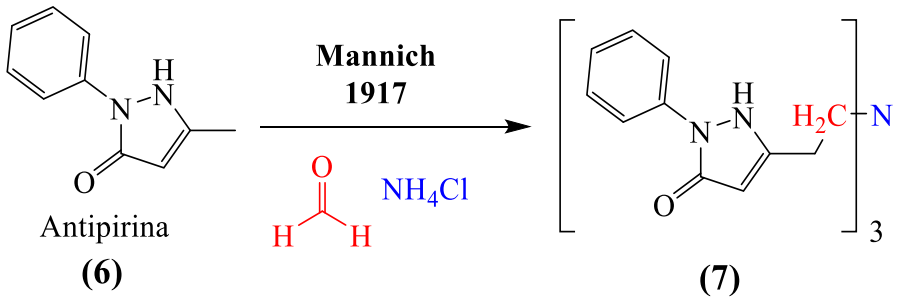
A reação multicomponente de Mannich, desenvolvida no início do século XX, é uma metodologia fundamental na química orgânica, conhecida por sua capacidade de sintetizar aminas alquiladas com alta eficiência e versatilidade, que podem ser complexas de obter por outras rotas sintéticas, como as *N*-alquiladas.

Os primeiros procedimentos da reação foram relatados em 1903, quando os pesquisadores Tollens e Von Marle observaram que, ao reagir acetofenona **(4)**, cloreto de amônio (NH_4Cl) e formaldeído (CH_2O) , o resultado foi a formação de uma amina terciária **(5).** Como podemos observar no **Esquema 1** (GRAEBIN et al., 2019; ROGERIO et al., 2016)**.**



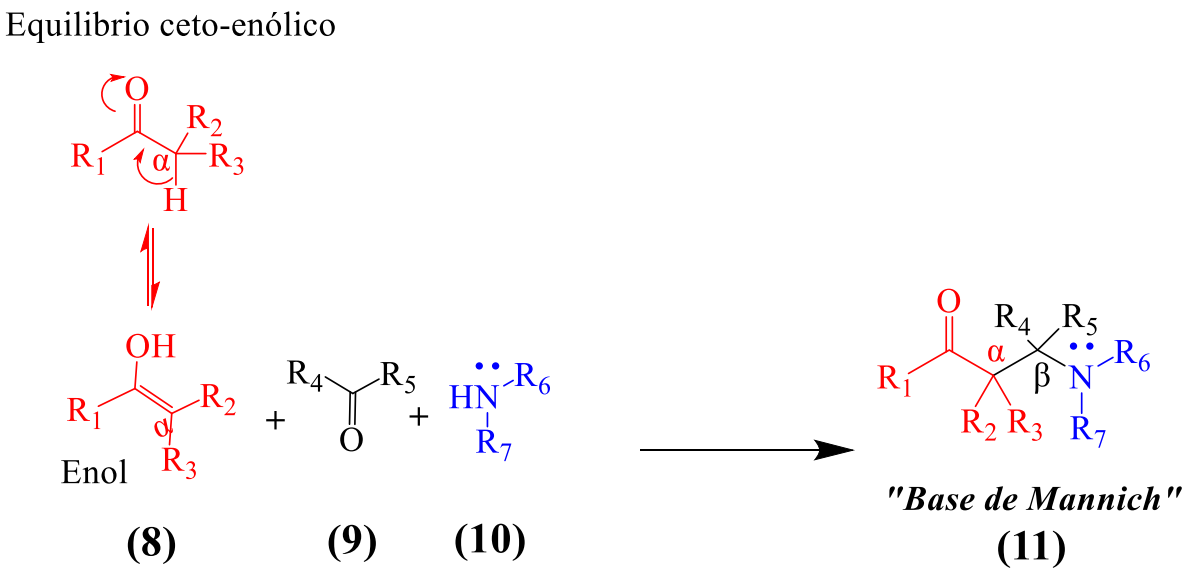
Esquema 1. Primeiro procedimento da Reação Multicomponente de Mannich, descrito em 1903, por Tollens e Von Marle.

Posteriormente, em 1917, o pesquisador químico alemão Carl Ulrich Franz Mannich substituiu a acetofenona **(4)** por antipirina **(6)** e manteve as condições reacionais, sintetizando um produto similar **(7),** conforme **Esquema 2** (GRAEBIN et al., 2019; ROGERIO et al., 2016)**.**



Esquema 2. Procedimento da Reação Multicomponente de Mannich descrito por Mannich em 1917.

O pesquisador Mannich, interessado em encontrar uma generalização para o procedimento, aprofundou os estudos e compreendeu a reação, a identificando como uma clássica reação multicomponente, conforme **Esquema 3**.

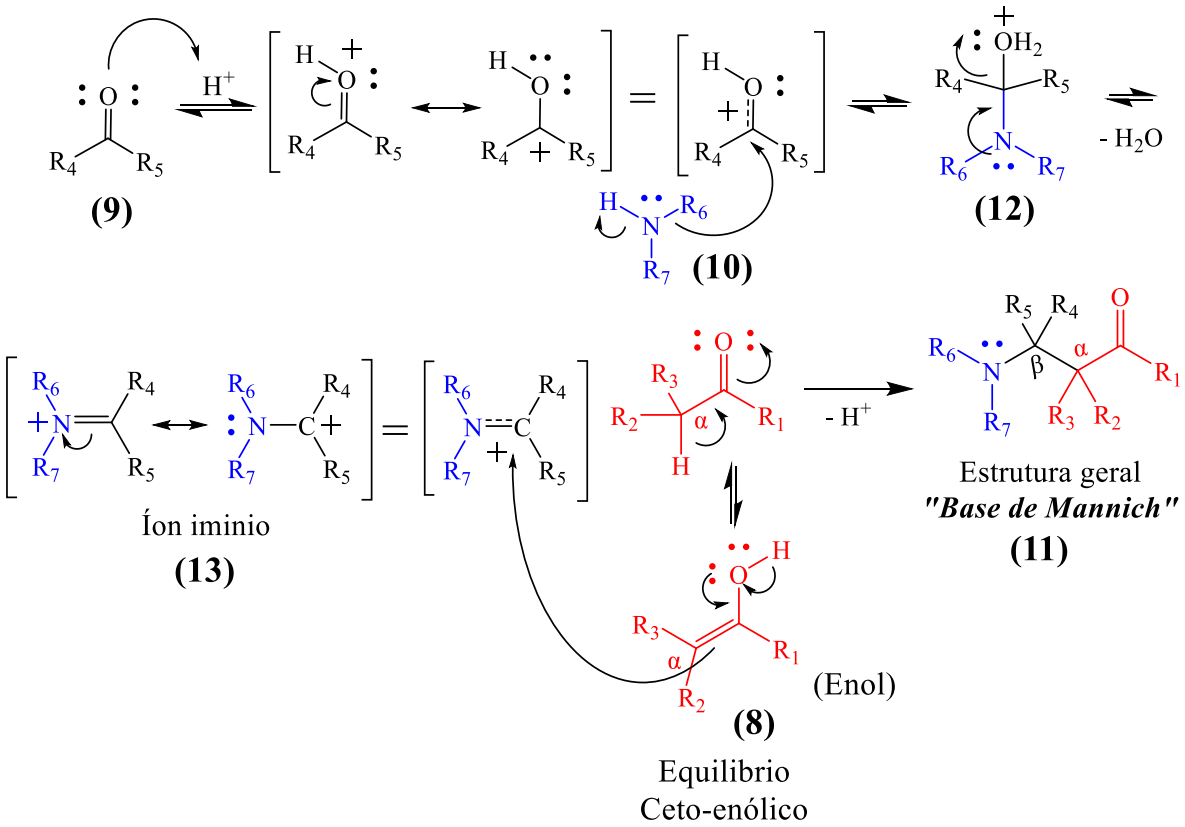


Esquema 3. Metodologia clássica geral da reação multicomponente de Mannich formando "*Bases de Mannich*" **(11).**

Conforme podemos visualizar no **Esquema 3,** a reação foi identificada por Mannich como tricomponente, envolvendo três reagentes: um composto carbonílico enolizável **(8)** (contendo um hidrogênio ácido α à carbonila, em equilíbrio ceto-enólico, podendo se tornar um enol, ou já está na forma de enol); um composto carbonílico **(9)**, geralmente um aldeído, porém, podendo também ser uma cetona; e uma fonte de nitrogênio que pode ser uma amina primária, secundária ou amônia **(10)** (ALLOCHIO FILHO et al., 2017; GRAEBIN et al., 2019; ROGERIO et al., 2016).

O produto principal da reação de Mannich são aminas alquiladas ou β-amino cetonas, conhecidas na literatura como "*bases de Mannich*" **(11)**, que apresentam na sua estrutura a maioria dos átomos dos reagentes que foram utilizados, apresentando uma alta economia atômica já que ocorre somente a perda de uma molécula de água. A alta economia atômica é uma característica clássica de uma reação multicomponente, conforme **Esquema 3** (ALLOCHIO FILHO et al., 2017; GRAEBIN et al., 2019; ROGERIO et al., 2016).

No **Esquema 4**, podemos compreender o esquema de intermediários reacionais em meio ácido da reação de Mannich, onde uma série de intermediários reacionais são formados até a obtenção do produto final, as *bases de Mannich* **(11)**.



Esquema 4. Intermediários reacionais para formação das *bases de Mannich* **(11)** em meio ácido.

No **Esquema 4**, podemos acompanhar que, quando a reação acontece em meio ácido, ocorre a protonação da carbonila **(9)**, favorecendo a adição nucleofílica pela amina **(10)**, que após nova protonação forma o intermediário **(12).** O intermediário **(12)** sofre desidratação, liberando uma molécula de água para formar o íon imínio **(13),** que reagirá na próxima etapa com o composto carbonílico enolizável **(8)**, na sua forma enol, em uma reação de adição eletrofílica, resultando na formação do produto principal da reação, a *base de Mannich* **(11)** (ALLOCHIO FILHO et al., 2017; CAREY; SUNDBERG, 2007a; FIOROT et al., 2014; GRAEBIN et al., 2019; KHORAMI; SHATERIAN, 2014; LIU; ZHOU; GAO, 2014; NEVES, 2007; ROGERIO et al., 2016; SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013; SHATERIAN; MORADI, 2015).

O conhecimento dos reagentes que podem ser utilizados na reação de Mannich e o mecanismo de formação dos intermediários reacionais é de fundamental importância para o entendimento da reação. Desta forma, concluímos, abordamos as principais características da reação multicomponente de Mannich, uma metodologia versátil estudada há mais de 100 anos, conhecida por sua capacidade de sintetizar compostos com uma ampla diversidade estrutural. Nesta pesquisa, a reação de Mannich com a naftoquinona lausona **(3)** é a metodologia central, portanto, o próximo tópico abordará as informações essenciais sobre a aplicação específica desta reação com a lausona.

1.2.2 Reação multicomponente de Mannich com a naftoquinona lausona

A reação multicomponente de Mannich, uma metodologia versátil na química orgânica, tem sido amplamente investigada ao longo das últimas décadas. Uma aplicação notável desta reação é a utilização da naftoquinona lausona **(3)** como um dos reagentes iniciais, destacando-se pela capacidade de gerar uma ampla variedade de produtos com estruturas diversificadas. Este tópico examina a evolução histórica e aplicação da reação de Mannich com a lausona, explorando suas características sintéticas e suas implicações na química moderna.

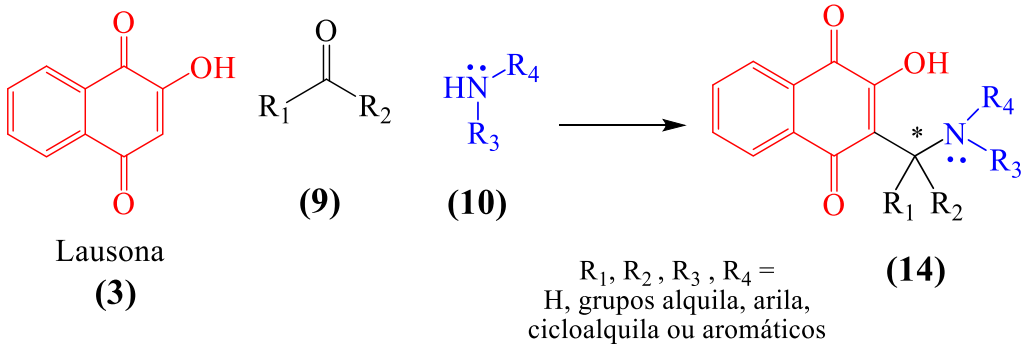
A primeira síntese da reação de Mannich utilizando a lausona **(3)** como reagente inicial ocorreu há 75 anos, nos trabalhos dos pesquisadores (DALGLIESH, 1949; LEFFLER; HATHAWAY, 1948). Os pesquisadores, motivados por observarem que compostos com substituintes alquila na cadeia lateral da lausona apresentaram atividade antimalárica, decidiram introduzir cadeias laterais contendo aminas. Para alcançar os objetivos propostos, utilizaram a reação multicomponente de Mannich para obter as *bases de Mannich* e posteriormente a síntese, pretendiam avaliar a atividade antimalárica.

Como a lausona **(3)** já se encontra na sua forma enol, ela pode ser utilizada na reação de Mannich como composto carbonílico enolizável. Inicialmente (LEFFLER; HATHAWAY, 1948) utilizou como reagente na reação a lausona, formaldeído, aminas primárias e secundárias. As *bases de Mannich* foram obtidas e as principais considerações da síntese foram dispostas no artigo da pesquisa. No entanto, apesar da síntese ter sido considerada satisfatória, a avaliação da atividade antimalárica não apresentou resultados relevantes. A *base de Mannich* que apresentou melhor perfil apresentava uma piperidina na cadeia lateral**.**

Uma das *bases de Mannich* que foi inicialmente sintetizada por (LEFFLER; HATHAWAY, 1948) não foi considerada naquela época eficaz como antimalárica. No entanto, a pesquisa recente conduzida por (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021) reavalia seu perfil antimalárico, revelando atividade antimalárica. A diferença nos resultados pode ser atribuída ao avanço significativo nas metodologias e no conhecimento científico ao longo dos últimos 50 anos, permitindo uma análise mais precisa das propriedades antimaláricas.

Buscando ampliar a investigação (DALGLIESH, 1949), investigou a variação dos aldeídos na reação de Mannich utilizando três diferentes aldeídos: formaldeído, acetaldeído e benzaldeído. Os resultados obtidos foram satisfatórios, demonstrando que a reação é eficiente frente à variação de aldeídos. A discussão apresentada pelo pesquisador foi de fundamental importância, estabelecendo uma base sólida para pesquisas subsequentes e contribuindo significativamente para o desenvolvimento e compreensão da reação de Mannich com a lausona.

Os estudos investigativos desses dois pesquisadores (DALGLIESH, 1949; LEFFLER; HATHAWAY, 1948) foi a base para pesquisas subsequentes e atualmente, o uso da lausona **(3)** na reação multicomponente de Mannich está bem documentado na literatura, e uma vasta diversidade estrutural já foi alcançada para as *bases de Mannich* derivadas da lausona **(14)**, além da exploração da atividade biológica, conforme **Esquema 5**.



Esquema 5. Representação geral da reação multicomponente de Mannich utilizando a lausona **(3)** e a estrutura geral de uma *base de Mannich* derivada da lausona **(14),** estrutura utilizada para busca na base de dados *SciFinder* do *Chemical Abstracts Service*.

No **Esquema 5**, podemos observar que os outros dois reagentes **(9** e **10)** na reação de Mannich que acompanham a lausona **(3)** podem ainda ser variados, conforme descrito anteriormente. O produto obtido na reação, ou seja, as *bases de Mannich* derivadas da lausona, apresenta a estrutura final conforme **(14)**.

É importante destacar que o grupo metileno, que conecta o núcleo naftoquinona à função amina, na estrutura das *bases de Mannich* **(14)** pode conter substituintes **(R_1)** e **(R_2)** não equivalentes, resultando na formação de um centro estereogênico assimétrico. Consequentemente, a síntese pode resultar em uma mistura racêmica, composta em proporções iguais (50%) pelos dois enantiômeros, com configuração R e S. Para representar as *bases de Mannich* com centro assimétrico, utilizamos uma ligação ondulada ou o símbolo de asterisco (*) para indicar que a configuração estereoisomérica não está definida, reforçando tratar-se de uma mistura racêmica.

Nosso principal objetivo neste tópico foi realizar um levantamento das principais informações que permeiam a reação multicomponente de Mannich utilizando a lausona **(3)**. Dessa forma, buscamos obter uma compreensão mais abrangente do campo de estudo em questão.

O levantamento sistemático da literatura foi realizado utilizando a base de dados *SciFinder* do *Chemical Abstracts Service*, empregando a ferramenta busca por reações através do desenho geral da estrutura de uma *base de Mannich* derivada da lausona **(14),** conforme **Esquema 5**. Quanto aos grupos substituintes **(R_1, R_2, R_3, R_4)**, consideramos a possibilidade de serem hidrogênio, grupos alquila, arila, cicloalquila ou ainda aromáticos.

A partir da leitura sistemática dos trabalhos relacionados à estrutura desenhada na base de dados *SciFinder* buscamos organizar as informações. Observamos que um significativo número de *bases de Mannich* derivadas da lausona já foram sintetizadas e o padrão estrutural encontrado foi bastante diversificado, e suas atividades biológicas e aplicações são significativamente investigadas, mas o foco principal é a avaliação da atividade biológica.

Para compreensão do campo de estudo, construímos uma Biblioteca de Diversidade Estrutural **(ver Anexos 9.3 - Diversidade Estrutural: *Bases de Mannich* derivadas da lausona)** organizada conforme o perfil estrutural. Para cada padrão, descrevemos os substituintes, a referência e se foi investigada alguma aplicação, principalmente, biológica. Na **Figura 3**, podemos visualizar os padrões estruturais encontrados para as *Bases de Mannich* derivadas da lausona **(ver Anexos 9.3)**.

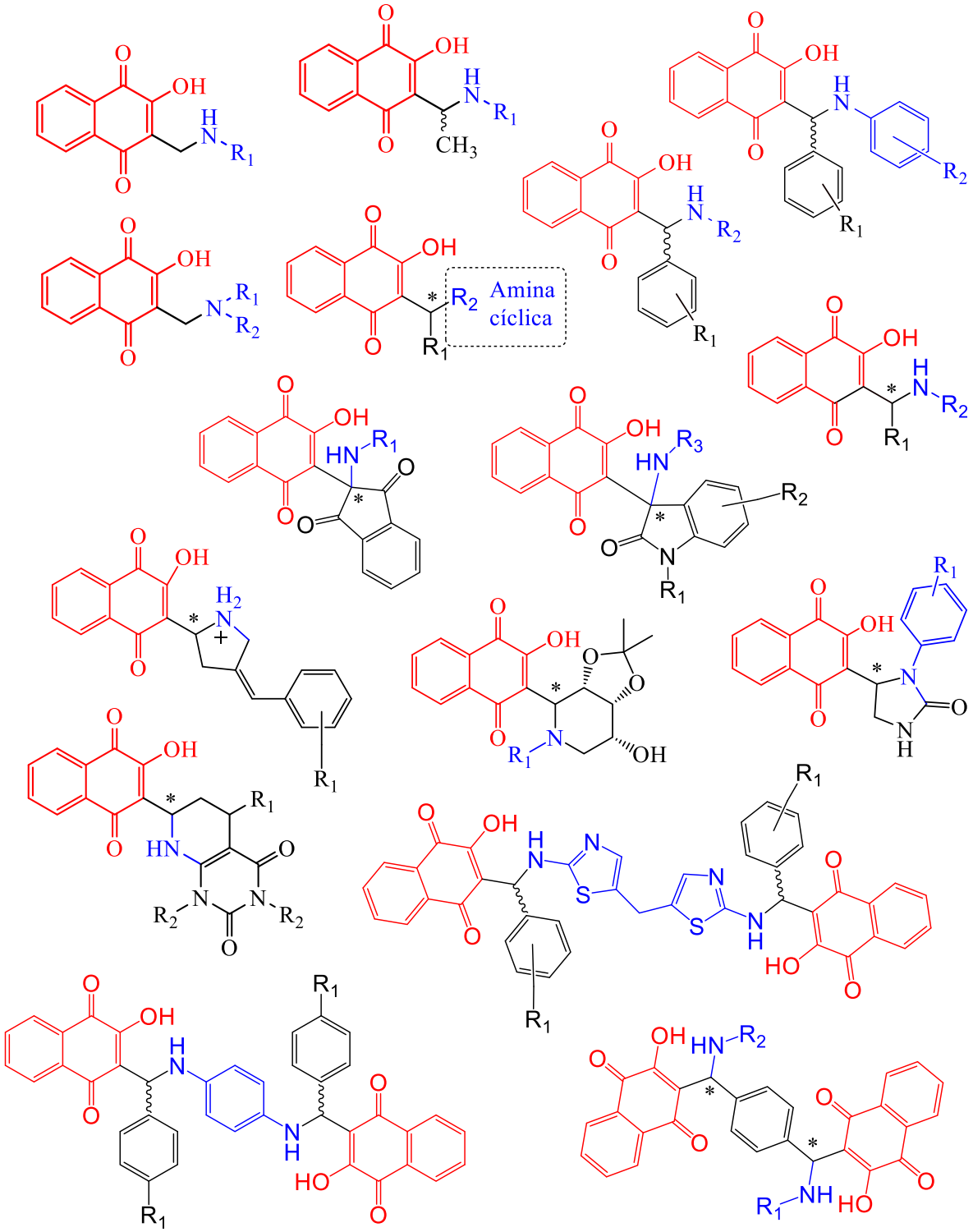


Figura 3. Padrões estruturais das *Bases de Mannich* derivadas da lausona (**ver Anexos 9.3).** O núcleo naftoquinona está destacado em vermelho, a parte estrutural originada do aldeído em preto e da amina em azul.

Na biblioteca de Diversidade Estrutural **(ver Anexos 9.3 - Diversidade Estrutural: *Bases de Mannich* derivadas da lausona)** buscamos catalogar a diversidade estrutural gerada na reação multicomponente de Mannich com a lausona **(3)** e o perfil farmacológico já realizado. Porém, também fornecemos uma visão geral dos resultados retirados desta biblioteca e das considerações teóricas gerais dos trabalhos lidos. As principais informações serão detalhadas ao longo desta dissertação.

A maioria das *bases de Mannich* 51% *(*209 BM), de um total de (409 BM), foram sintetizadas com objetivo de avaliar metodologias de síntese, sendo o foco principal relacionado ao uso de catalisadores na reação de Mannich com a lausona. Os catalisadores são amplamente investigados para proporcionar uma síntese mais rápida e limpa, facilitando a formação do íon imínio.

Dentre os catalisadores investigados estão as nanopartículas, ácidos de Lewis, líquidos iônicos, entre outros tipos de catalisadores. Geralmente, esses catalisadores são recuperados no final da reação por filtração simples e podem ser reutilizados após lavagem com solvente orgânico, mantendo sua atividade. O mecanismo de intermediários reacionais é semelhante ao tradicional, onde a função principal do catalisador é ativar a carbonila do aldeído para promover uma melhor interação com a amina, resultando na formação eficiente do íon imínio (ASADI et al., 2016; CAHYANA et al., 2021; DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011; DALOEE; BEHBAHANI; MARANDI, 2022; DASHTEH et al., 2019; DAVOUDVANDI; NAIMI-JAMAL; PANAHI, 2016; FIOROT et al., 2014; JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018; KHODABAKHSHI; ADL; OLYAEI, 2023; KHORAMI; SHATERIAN, 2013, 2014; KUMAR; ALAGUMUTHU; DHAYABARAN, 2018; KUMARI et al., 2020; LIU; ZHOU; GAO, 2014; MAHAJAN et al., 2014; MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018; MORADI; SADEGHI, 2023; NAEIMI; ZARABI, 2018, 2019; SADEGHI; MORADI, 2022; SADEGHI; NEAMANI; MORADI, 2023; SADEGHI; YAGHOOBI; GHASEMZADEH, 2022; SALUJA et al., 2014; SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015; SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013; SHATERIAN; MORADI, 2015; TAVAKOLI; MOOSAVI; BAZGIR, 2015; ZHALEH et al., 2022).

A revisão permitiu elucidar o perfil da síntese das *bases de Mannich* derivadas da lausona. Entre os compostos carbonílicos utilizados, destacam-se dois tipos: aldeídos e cetonas. No **Gráfico 1**, podemos observar a distribuição percentual das *bases de Mannich* sintetizadas a partir de aldeídos em comparação com aquelas obtidas a partir de cetonas.

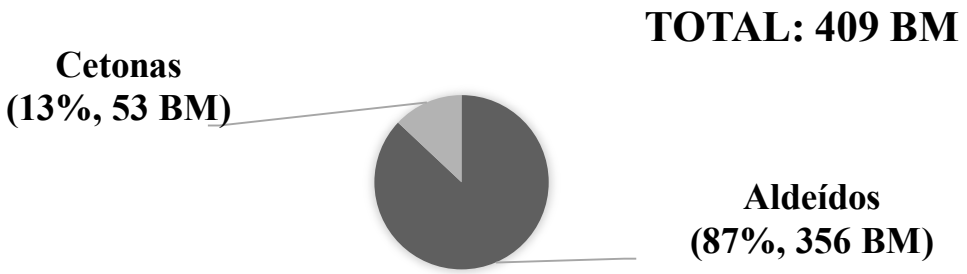


Gráfico 1. Distribuição percentual das *bases de Mannich* derivadas da lausona sintetizadas a partir de aldeídos e cetonas, destacando que 356 *bases de Mannich* (87%) foram sintetizadas utilizando aldeídos.

No **Gráfico 1,** observa-se uma preferência significativa pelo uso de aldeídos na síntese das *bases de Mannich* derivadas da lausona. De um total de 409 *bases de Mannich* sintetizadas, 87% (356 BM) foram obtidas utilizando aldeídos, enquanto apenas 13% (53 BM) foram sintetizadas com cetonas.

A preferência pelo uso de aldeídos está relacionada à sua maior reatividade em reações orgânicas, especialmente em adições nucleofílicas, resultando em reações mais seletivas e com menor formação de subprodutos. Um dos principais fatores que contribuem para a maior reatividade dos aldeídos é o tamanho menor do átomo de hidrogênio, que facilita o acesso do nucleófilo ao carbono carbonílico. Em contraste, nas cetonas, os dois grupos alquila aumentam o impedimento estérico, dificultando a aproximação do nucleófilo ao centro reativo (CAREY; SUNDBERG, 2007b; CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012b; SMITH; MARCH, 2007b).

As pesquisas que utilizaram cetonas incluem os trabalhos de (BAYAT et al., 2023; CHE et al., 2015; DUBOVTSEV; DMITRIEV; MASLIVET, 2019; GAZIZOV et al., 2021; KUMARI et al., 2020; MELYASHOVA et al., 2019; OLYAEI; TAHERI; SADEGHPOUR, 2021; PRASAD; REDDY; BASKARAN, 2018; SMOLOBOCHKIN et al., 2019).

Do percentual de 87% (356 BM) das *bases de Mannich* derivadas da lausona sintetizadas com uso de aldeídos, podemos visualizar no **Gráfico 2** a distribuição das categorias de aldeídos utilizados.

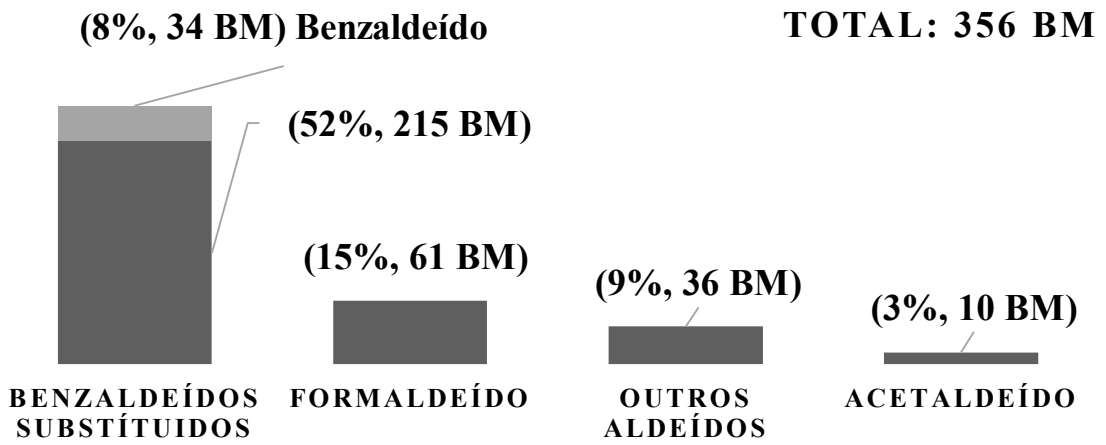


Gráfico 2. Distribuição percentual das diferentes categorias de aldeídos utilizados na síntese das *bases de Mannich* derivadas da lausona sintetizadas com uso de aldeídos.

No **Gráfico 2**, observamos que das *bases de Mannich* derivadas da lausona sintetizadas com aldeídos, 87% (356 BM), a maioria foi obtida utilizando benzaldeídos, representando 60% (249 BM). Esse dado sugere uma preferência por benzaldeídos, provavelmente devido à sua maior estabilidade e eficiência na formação das *bases de Mannich*, resultando em estruturas com o anel fenila no metileno que separa o núcleo naftoquinona e a função amina.

A segunda categoria mais frequente são as *bases de Mannich* derivadas da lausona sintetizadas com formaldeído, correspondendo a 15% (61 BM). Outros aldeídos, menos comuns, representam 9% (36 BM) das *bases de Mannich* sintetizadas quando consideradas em conjunto. As *bases de Mannich* sintetizadas com acetaldeído correspondem a apenas 3% (10 BM) do total. Assim, 78% das *bases de Mannich* derivadas da lausona (320 BM) foram majoritariamente sintetizadas utilizando benzaldeídos, formaldeído e acetaldeído. A variação na escolha dos aldeídos evidencia a ampla flexibilidade reacional da reação de Mannich com a lausona.

A versatilidade da reação é destacada pela utilização do íon imínio já formado na reação (AYAZ et al., 2010; GAZIZOV et al., 2021; MELYASHOVA et al., 2019; PRASAD; REDDY; BASKARAN, 2018; SMOLOBOCHKIN et al., 2019) e pela aplicação de dialdeídos e diaminas, representando 4% das *bases de Mannich* sintetizadas (18 BM), resultando na formação de bis-aminonaftoquinonas (ASADI et al., 2016; GOUDA; SHERIF; ELSHERBINI, 2014; KHODABAKHSHI; ADL; OLYAEI, 2023).

Além disso, as *bases de Mannich* derivadas da lausona também possuem a capacidade de se coordenar com íons metálicos, como cobre, zinco, platina, vanádio, níquel e rutênio, formando complexos com diferentes íons metálicos, conforme **Figura 4**. Na **Figura 4** o núcleo naftoquinona está destacado em vermelho, a parte estrutural originada do aldeído em preto, da amina em azul e do resultante da complexação com metal em verde.

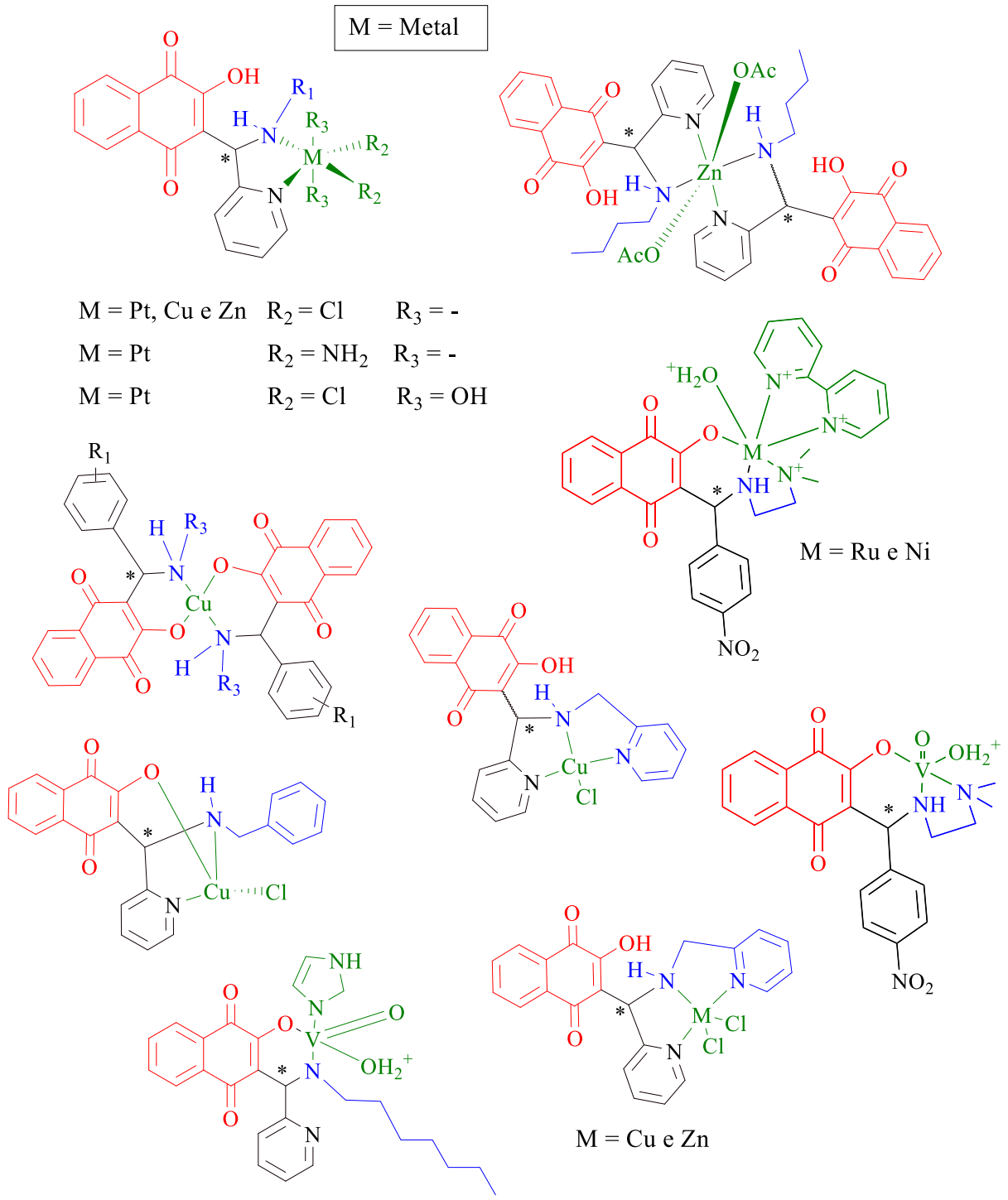


Figura 4. Estrutura dos complexos metálicos, nos quais as *bases de Mannich* derivadas da lausona atuam como ligantes.

A inclusão de metais na estrutura das *bases de Mannich* pode potencialmente melhorar sua atividade biológica. A atividade antitumoral foi a principal atividade observada para os complexos metálicos descritos na **Figura 4** (FOREZI, 2010; GEISLER et al., 2021; NARIYA et al., 2022; NARIYA; THAKORE, 2023; NEVES et al., 2009, 2010, 2012; OLIVEIRA, 2014b).

Um número considerável de *bases de Mannich* derivadas da lausona já foi sintetizada e avaliada quanto a algumas aplicações biológicas. O **Gráfico 3** fornece uma visão geral da distribuição percentual das *bases de Mannich* derivadas da lausona em relação às diferentes aplicações investigadas até o momento. É importante observar que uma única *base de Mannich* pode ter sido avaliada para mais de uma aplicação, portanto, o percentual representa a quantidade de *bases de Mannich* que foram avaliadas para cada tipo de aplicação.

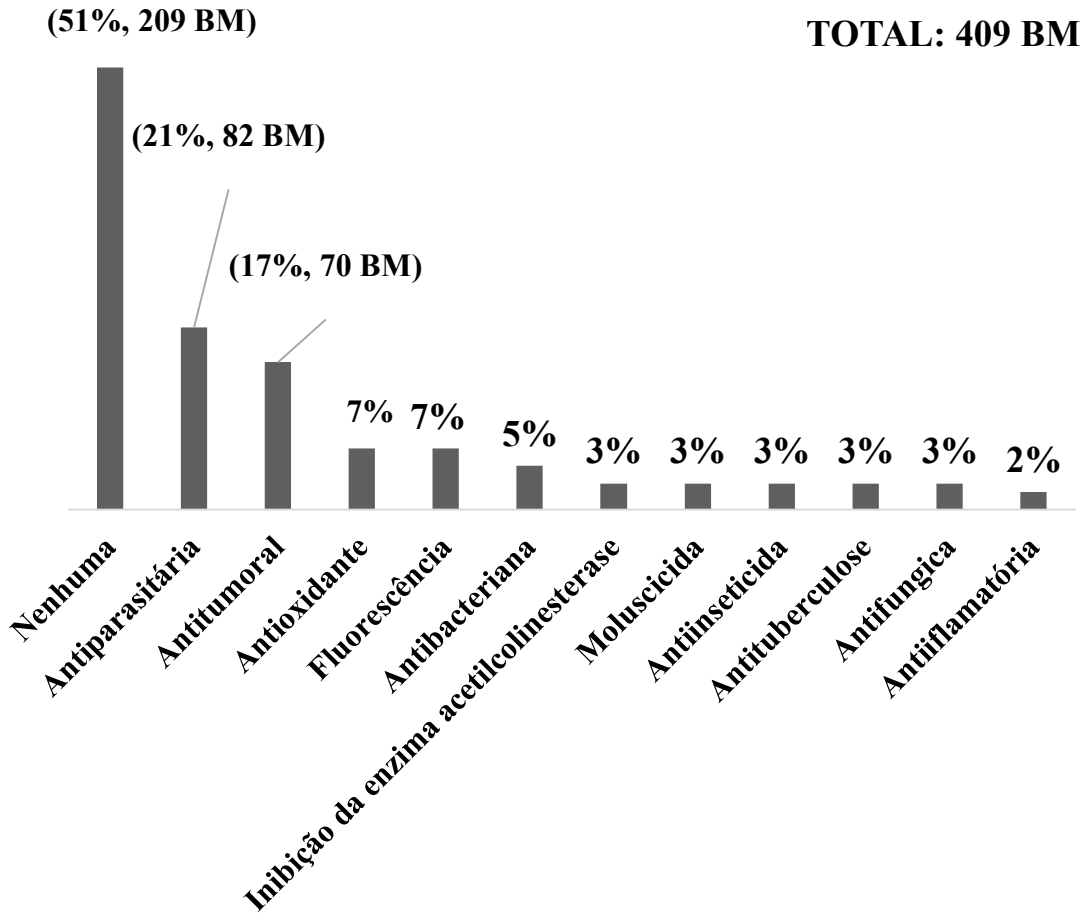


Gráfico 3. Distribuição percentual das b*ases de Mannich* derivadas da lausona sintetizadas em relação às diferentes aplicações investigadas até o momento.

Conforme demonstrado no **Gráfico 3**, uma parte significativa das *bases de Mannich* derivadas da lausona, 51% (209 BM), ainda não foi submetida a nenhuma avaliação biológica. A principal motivação para a síntese dessas *bases de Mannich* foi a avaliação de metodologias de síntese, com destaque para a investigação do uso de catalisadores na reação.

A avaliação biológica das *bases de Mannich* derivadas da lausona é frequentemente realizada utilizando a mistura racêmica, composta pelos dois enantiômeros, R e S, em proporções iguais (50%). No entanto, o uso de substâncias enantioméricas puras é amplamente justificado, uma vez que os enantiômeros podem apresentar atividades biológicas distintas. Um deles pode ser significativamente mais ativo que o outro, além de exibir perfis diferenciados de efeitos colaterais. Essas diferenças decorrem de interações específicas com os alvos biológicos, bem como de variações em suas propriedades farmacocinéticas, o que reforça a importância de estudos mais detalhados sobre cada enantiômero (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2001; VAALAND et al., 2022).

Entre as *bases de Mannich* que foram avaliadas quanto a alguma atividade biológica, a atividade **antiparasitária** foi a mais estudada, correspondendo a 21% (82 BM), conforme **Gráfico 3**.

Em segundo lugar, destaca-se a investigação da atividade **antitumoral**, que foi estudada em 17% *(*70 BM*)* das *bases de Mannich***, Gráfico 3***,* abrangendo diferentes linhagens de células tumorais (DA SILVA et al., 2016; FOREZI, 2010; MAHAL et al., 2017; NARIYA et al., 2020; NARIYA; THAKORE, 2023; NEVES, 2007; NEVES et al., 2009, 2010; PAENGSRI et al., 2012; PAENGSRI; BARAMEE, 2013; SALUJA et al., 2014; SILVA et al., 2013).

Outras atividades investigadas, conforme **Gráfico 3**, incluem a atividade **antioxidante,** representando 7% (29 BM) das avaliações realizadas (GOUDA et al., 2013; OLIVEIRA, 2014a; SALUJA et al., 2014); a **propriedade de fluorescência** avaliada para 7% (26 BM) (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011); e a atividade **antibacteriana**, que correspondeu a 5% (19 BM) (GOUDA; SHERIF; ELSHERBINI, 2014; KHODABAKHSHI; ADL; OLYAEI, 2023; NARIYA; THAKORE, 2023; NEVES, 2007; NEVES et al., 2009).

Outras áreas de investigação incluem a **inibição da enzima acetilcolinesterase**, relacionada à doença de Alzheimer, 3% (12 BM) (OLIVEIRA, 2014a); atividade **moluscicida,** 3% (12 BM) (LIMA et al., 2002); atividade **antituberculose,** 3% (12 BM) (PAENGSRI et al., 2012; PAENGSRI; BARAMEE, 2013); atividade **inseticida**, 3% (12 BM) (MATOS et al., 2021); atividade **antifúngica,** 3% (10 BM) (ALLOCHIO FILHO et al., 2016); e atividade **antiinflamatória** 2% (9 BM) (KUMAR; ALAGUMUTHU; DHAYABARAN, 2018). As informações estão representadas no **Gráfico 3**.

Focando especificamente nas *bases de Mannich* derivadas da lausona avaliadas quanto à atividade antiparasitária, que representa 21% (82 BM), conforme **Gráfico 3**. Dentro dessa categoria, a atividade antimalárica se destaca, correspondendo a 7% (28 BM) das *bases de Mannich* avaliadas para esse perfil específico, conforme evidenciado no **Gráfico 4**.

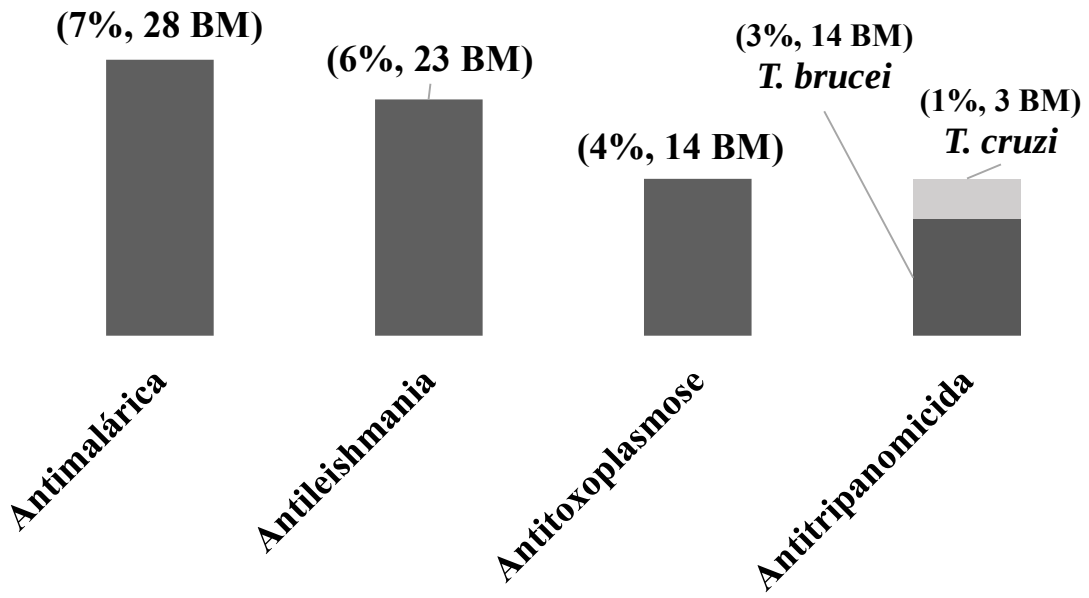


Gráfico 4. Distribuição percentual das *bases de Mannich* derivadas da lausona avaliadas para atividades antiparasitárias 21% (82 BM).

Além da atividade **antimalárica**, outras atividades antiparasitárias foram investigadas para as *bases de Mannich* derivadas da lausona, conforme **Gráfico 4**. Entre essas atividades, destaca-se a atividade **antileishmania,** que corresponde a 6% das *bases de Mannich* avaliadas (23 BM) (AL NASR et al., 2019; OLIVEIRA, 2014a); a atividade **antitoxoplasmose**, representando 4% das *bases de Mannich* investigadas (14 BM) **(**AL NASR et al., 2019; BARAMEE et al., 2006), e a atividade **antitripanomicida**, com 3% (14 BM) das *bases de Mannich* avaliadas contra ***T.* brucei** *(*AL NASR et al., 2019; MAHAL et al., 2017) e 1% (3 BM) contra ***T. cruzi*** (NEVES, 2007; NEVES et al., 2009*)***.**

Considerando os **Gráficos 3** e **4**, que descrevem as atividades biológicas avaliadas para as *bases de Mannich* derivadas da lausona, é fundamental ressaltar a importância de realizar uma análise estrutural detalhada dessas estruturas. As *bases de Mannich* que ainda não foram submetidas a avaliações biológicas, representando 51% (209 BM), assim como aquelas já avaliadas, poderiam ser reavaliadas em investigações futuras, ampliando seu potencial biológico.

A análise apresentada neste tópico evidencia que a investigação da atividade biológica das *bases de Mannich* derivadas da lausona tem recebido considerável atenção, especialmente nas áreas de atividade **antiparasitária** e **antitumoral.** Esta dissertação pretende ampliar o conhecimento sobre as *bases de Mannich* derivadas da lausona em relação a duas aplicações biológicas específicas: a **atividade antimalárica** e a **inibição das enzimas colinesterases**. Nos próximos tópicos, abordaremos brevemente duas doenças relevantes, a malária e a doença de Alzheimer, detalhando as *bases de Mannich* derivadas da lausona que demonstraram potencial antimalárico e capacidade de inibir as enzimas colinesterases.

1.3 A Malária

A malária é uma doença causada por protozoários do gênero *Plasmodium*, pertencentes à família *Plasmodiidae* e cinco espécies são capazes de infectar seres humanos: *P. falciparum, P. vivax, P. malariae, P. ovale* e *P. knowlesi*. Dentre essas, o *P. falciparum* é a espécie mais preocupante, pois está associada à alta incidência da doença em regiões endêmicas, além de ser responsável pela malária grave. Já o *P. vivax* apresenta ampla distribuição geográfica, predominando em regiões tropicais e subtropicais. As espécies *P. ovale* e *P. malariae* são responsáveis por infecções clínicas esporádicas, enquanto o *P. knowlesi* é considerado mais raro em comparação com as outras espécies (WHO, 2024).

A transmissão da malária ocorre por meio da picada de fêmeas infectadas de mosquitos do gênero *Anopheles* e, até o momento, aproximadamente 30 espécies foram identificadas como vetores da doença (FIKADU; ASHENAFI, 2023; WHO, 2024). Após a infecção, os sintomas mais comuns incluem febre intermitente, calafrios, dores no corpo, náuseas, vômitos e diarreia. Esses sintomas, embora iniciais, podem evoluir para complicações mais graves (DUFFY et al., 2024).

Segundo o relatório mundial sobre a malária, publicado pela Organização Mundial de Saúde em 2024 (WHO, 2024), os casos de malária apresentaram uma redução contínua entre 2000 e 2019. A redução foi atribuída às estratégias globais de controle, como o uso de mosquiteiros tratados com inseticidas, campanhas de diagnóstico precoce e o acesso a fármacos antimaláricos (WHO, 2024).

No entanto, em 2020, o cenário da malária sofreu mudanças significativas, aumentando o número de casos e mortes. Esse aumento pode ser atribuído à pandemia de COVID-19, além das crises humanitárias que afetam várias regiões endêmicas, como a fome, conflitos, violência, surtos de doenças e catástrofes naturais, como inundações, furacões e secas (WHO, 2024). Além disso, desafios persistentes, como a resistência aos fármacos e inseticidas, reforçam a necessidade de priorizar os esforços até 2030, conforme estabelecido no Plano de Ação Global contra a Malária (ONU, 2015; WHO, 2024).

Em 2022, foram registrados aproximadamente 249 milhões de casos e 608 mil mortes, em 85 países endêmicos. Em 2023, esses números aumentaram para 263 milhões de casos e 597 mil mortes, distribuídos por 83 países endêmicos. A maioria desses países endêmicos se encontra no continente Africano, que responde por 94% dos casos e 95% das mortes por malária no mundo (WHO, 2024).

Os países mais afetados do continente Africano incluem a Nigéria (26%) e a República Democrática do Congo (13%). Estima-se que, em 2023, o continente Africano tenha registrado 246 milhões de casos e 569 mil mortes, sendo que 76% das mortes ocorreram em crianças menores de 5 anos (WHO, 2024). Em resposta a essa situação, a Organização Mundial de Saúde recomendou, em 2021, a utilização generalizada da primeira vacina licenciada contra a malária, a **RTS,S/AS01 (RTS,S)** para uso em crianças com menos de cinco anos**.** Em 2023, a vacina **R21/Matrix-M (R21)** foi recomendada como complemento à primeira. Espera-se que essas vacinas contribuam significativamente para a redução das mortes infantis, especialmente nas áreas de risco (DUFFY et al., 2024; FIKADU; ASHENAFI, 2023; WHO, 2024).

No continente Americano, os países com maiores índices de casos e mortes por malária são o Brasil (principalmente), a República Boliviana da Venezuela e a Colômbia, que juntos representam 76% de todos os casos na região, sendo a maioria dos casos causados pelo *P. vivax* 72% (WHO, 2024).

No Brasil, quase todos os casos de malária (99%) estão concentrados na região Amazônica, com *P. vivax* sendo o agente causador da maioria desses casos (83%). O principal vetor responsável pela transmissão da malária na Amazônia é o mosquito *Anopheles darlingi* (GARCIA et al., 2024; SECRETÁRIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2021). Embora a maioria dos casos ocorra na região Norte, o estado do Rio de Janeiro, nos últimos anos, também registrou casos de malária adquirida localmente. Em 2016, foram confirmados 15 casos, e esse número aumentou para 20 em 2017, com os casos relatados em diversos municípios, como Nova Friburgo, Miguel Pereira, Macaé, Guapimirim, Magé, Petrópolis, Teresópolis, Angra dos Reis e Cachoeira de Macacu (SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO, 2018).

No continente Africano, o *Anopheles stephensi* é a espécie de maior preocupação, pois é um vetor eficiente de *P. falciparum e P. vivax*, além de se adaptar facilmente a diferentes ambientes. O controle do mosquito vetor é realizado por pulverização residual intradomiciliar com inseticidas e impregnação de mosquiteiros. Atualmente, a Organização Mundial de Saúde considera cinco classes de inseticidas como pré-qualificados: piretróides, carbamatos, organofosforados, neonicotinóides, matadiamidas. Contudo, o desenvolvimento de resistência dos mosquitos, especialmente aos piretróides, tem disso um desafio (WHO, 2024).

Em resposta a essa resistência, em 2023, a Organização Mundial de Saúde recomendou o uso de inseticidas combinados, contendo dois ingredientes ativos com diferentes modos de ação, como o piretróide-clorofenapir e piretróide-piriproxifeno, para melhorar a eficácia contra os mosquitos resistentes (WHO, 2024).

O ciclo de vida do protozoário *Plasmodium* é complexo e envolve duas fases principais: no hospedeiro vertebrado (o ser humano) e outra no mosquito vetor, conforme **Figura 5**.

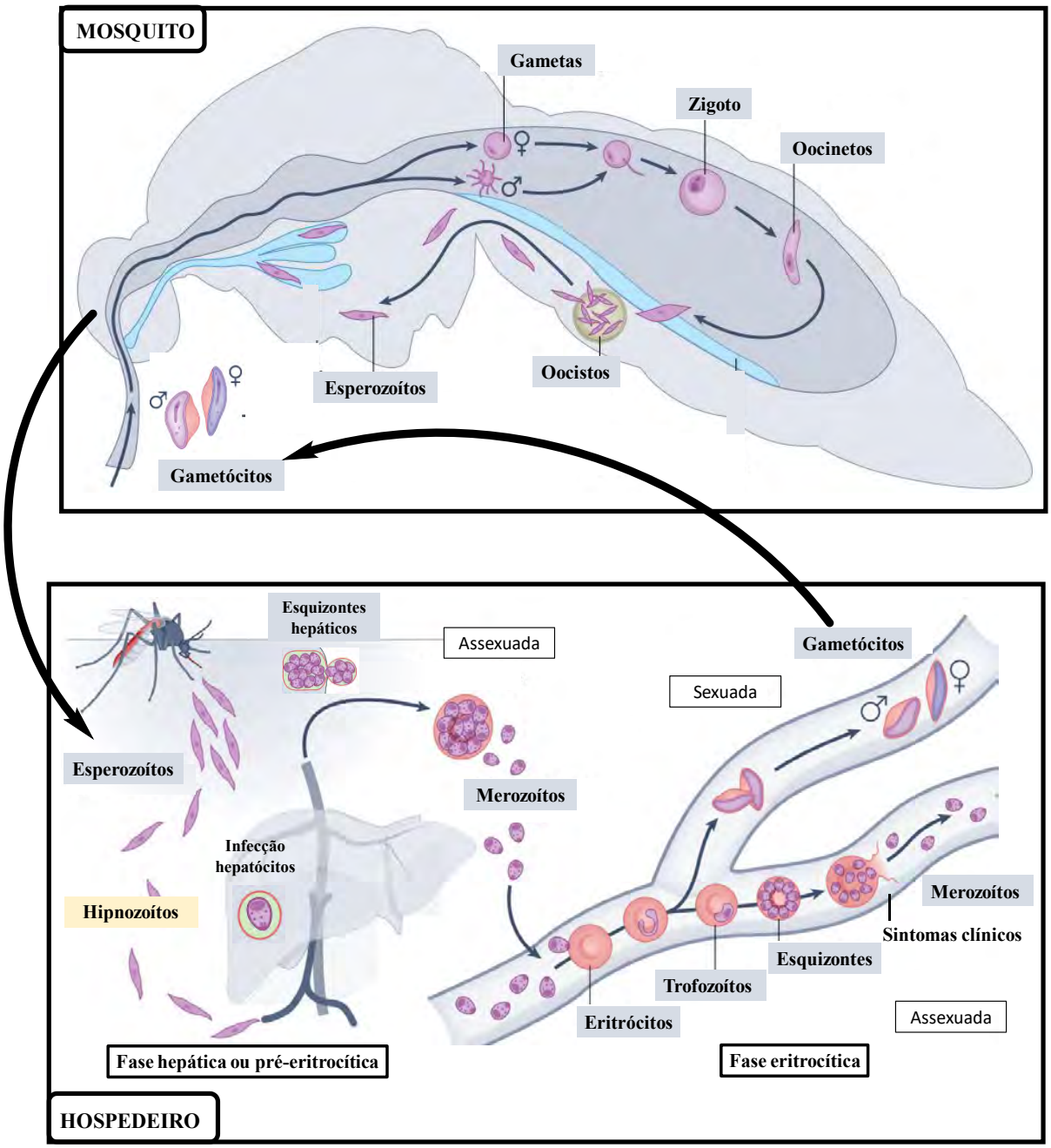


Figura 5. Ciclo de vida do protozoário *Plasmodium* no hospedeiro vertebrado (ser humano) e no mosquito vetor (fêmea do gênero *Anopheles*). Adaptado de (DUFFY et al., 2024).

O ciclo de vida do *Plasmodium* no hospedeiro vertebrado (seres humanos), conforme **Figura 5**, começa quando uma fêmea do mosquito *Anopheles* infectada pica um ser humano, inoculando os **esporozoítos** na corrente sanguínea. Os **esporozoítos** invadem as células hepáticas **(hepatócitos)** e se desenvolvem em **esquizontes hepáticos**, que sofrem divisão assexuada, gerando os **merozoítos.** Esta fase é conhecida como **fase hepática ou pré-eritrocítica** (DUFFY et al., 2024; FIKADU; ASHENAFI, 2023; KUMARI et al., 2019)**.**

Com a entrada dos **merozoítas** nos glóbulos vermelhos (**eritrócitos**), se inicia a **fase eritrocítica**. Dentro das hemácias, os **merozoítos** se transformam em **trofozoítos** e, em seguida, em **esquizontes**. Após a reprodução assexuada, os esquizontes se rompem, resultando nos sintomas clínicos da malária, como febre e calafrios. Com a ruptura, ocorre a liberação dos **merozoítos** que invadem outros **eritrócitos**, dando continuidade ao ciclo assexuado de produção de **merozoítos**. Alguns **eritrócitos** amadurecem e se diferenciam em formas sexuadas chamadas **gametócitos**, que permanecem na corrente sanguínea até serem ingeridos por um mosquito *Anopheles*, reiniciando o ciclo de vida do parasita no mosquito vetor (DUFFY et al., 2024; FIKADU; ASHENAFI, 2023; KUMARI et al., 2019)**.**

Após a ingestão dos **gametócitos** por uma fêmea *Anopheles*, estes se transformam em **gametas** férteis, permitindo a fertilização e formação do **zigoto.** O **zigoto**, que se desenvolve em **oocineto**, atravessa o epitélio estomacal do mosquito e forma **oocistos.** Dentro dos **oocistos** ocorre a multiplicação assexuada, resultando na produção de **esporozoítos** que migram para as glândulas salivares do mosquito, onde serão armazenados até o momento de uma nova picada, quando poderão infectar um novo hospedeiro vertebrado (DUFFY et al., 2024; FIKADU; ASHENAFI, 2023; KUMARI et al., 2019)**.**

Em algumas espécies de *Plasmodium*, como *P. ovale e P. vivax*, uma parte dos **esporozoítos** se transforma em **hipnozoítos,** formas dormentes que permanecem dentro dos **hepatócitos** por períodos variáveis, que podem chegar até 4 anos. Durante este período, os **hipnozoítos** ficam inativos, mas podem ser reativados, provocando reincidência da malária, o que representa um desafio para o controle da doença (DUFFY et al., 2024; FIKADU; ASHENAFI, 2023; KUMARI et al., 2019)**.**

Os fármacos antimaláricos desempenham um papel crucial ao atuar de forma específica em diferentes etapas do ciclo de vida do *Plasmodium*, abrangendo as fases **pré-eritrocítica** e **eritrocítica**. Enquanto alguns fármacos são direcionados contra os **esporozoítos**, outros demonstram eficácia na eliminação dos **gametócitos**, contribuindo para o controle e interrupção da transmissão da malária (DUFFY et al., 2024; FIKADU; ASHENAFI, 2023).

Dentre os principais fármacos antimaláricos utilizados no tratamento da malária, conforme a **Figura 6**, incluem-se como referência os derivados da quinina **(aminoquinolinas**), os derivados de artemisinina **(artemisininas)** e os **antifolatos.**

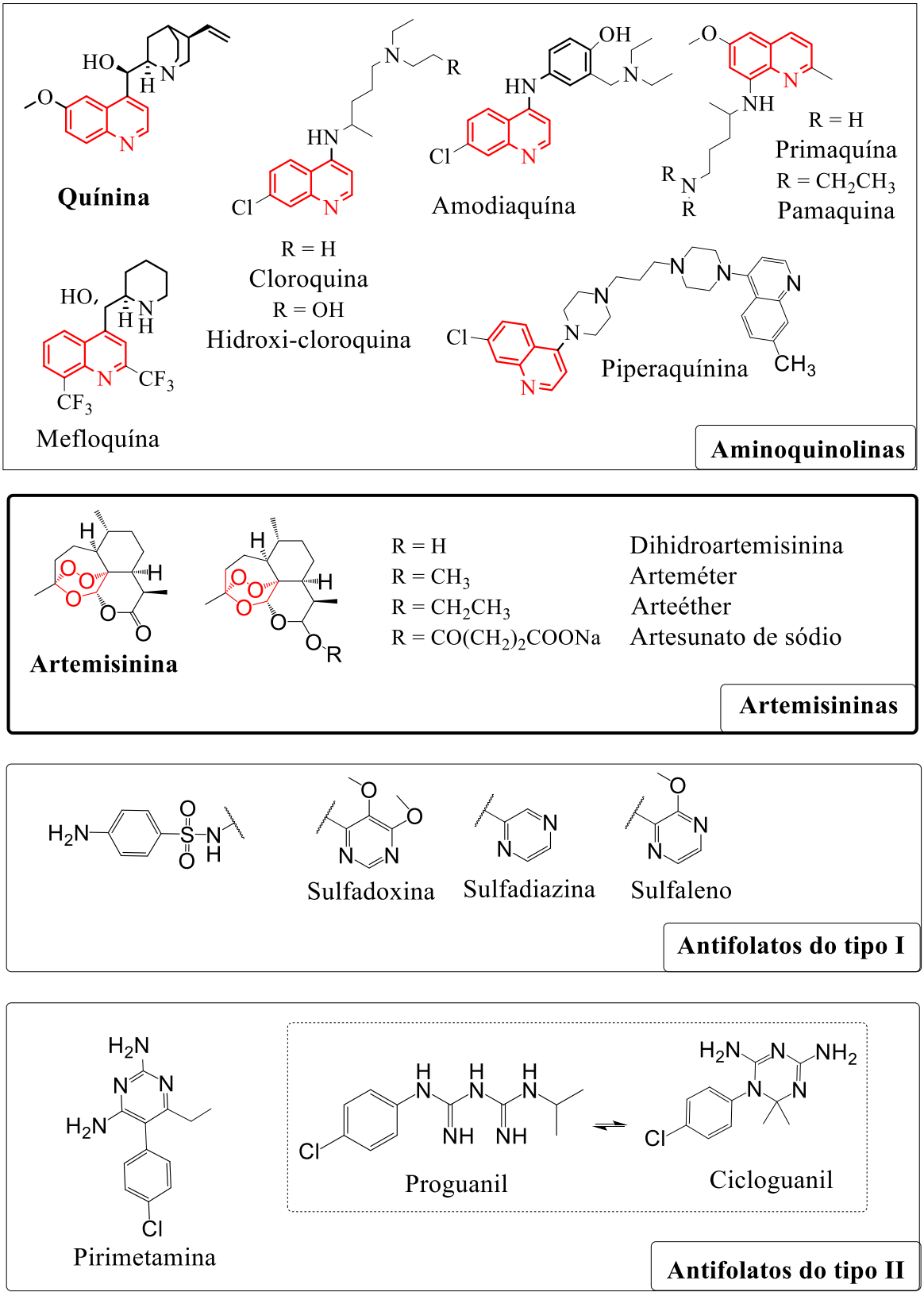


Figura 6. Os principais fármacos antimaláricos utilizados no tratamento da malária: aminoquinolinas, artemisininas e os antifolatos. Os núcleos farmacóforos dos derivados de quinina e artemisinina estão destacados em vermelho.

As **aminoquinolinas**, **Figura 6**, são fármacos derivados da **quinina**, um alcalóide isolado da casca da árvore *Cinchona*, e incluem compostos como **cloroquina, hidroxi-cloroquina, mefloquina, amodiaquina, primaquina, pamaquina e piperaquina**. Esses fármacos desempenham um papel central no tratamento da malária desde a década de 1940, compartilhando como farmacóforo comum o núcleo aminoquinolina, destacado em vermelho na **Figura 6** (FIKADU; ASHENAFI, 2023)**.**

O mecanismo de ação dessas **aminoquinolinas** baseia-se na capacidade do *Plasmodium* em digerir a hemoglobina, dentro do seu vacúolo digestivo. Ao digerir a hemoglobina ocorre a liberação abundante de um subproduto tóxico rico em ferro, conhecido como heme. Para evitar os efeitos tóxicos desse subproduto, o parasita realiza sua destoxificação convertendo o heme em um cristal inerte chamado hemozoína. As **aminoquinolinas** interferem nesse processo, danificando os cristais em formação e impedindo sua cristalização, tendo como consequência, um acúmulo de heme livre tóxico para o parasita, provocando sua morte (KAPISHNIKOV et al., 2019).

As **artemisininas**, **Figura 6**, são fármacos derivados da **artemisinina** (uma lactona sesquiterpênica isolada das folhas da planta chinesa *Artemisia annua*), e incluem compostos como **dihidroartemisinina, arteméter, arteéter** e **artesunato** (FIKADU; ASHENAFI, 2023; KUMARI et al., 2019; ROSENTHAL; ASUA; CONRAD, 2024).

O principal mecanismo de ação das **artemisininas, Figura 6,** envolve a clivagem da ponte endoperóxido (farmacóforo, destacado em vermelho) induzida por íons ferrosos (Fe^{+2}) abundante no grupo heme da hemoglobina do parasita. A clivagem resulta na formação de radicais livres de artemisinina altamente reativos, que se ligam a diversas biomoléculas, modificando proteínas essenciais e interrompendo processos biológicos críticos, o que leva à morte do parasita. Além disso, há evidências de que as **artemisininas** inibem a atividade da enzima *PfATP6*, uma Ca^{2+}-ATPase localizada no retículo sarco/endoplasmático do parasita. A inibição dessa enzima impede o transporte de íons cálcio através das biomembranas, desregulando processos celulares e resultando na morte do parasita (KUMARI et al., 2019).

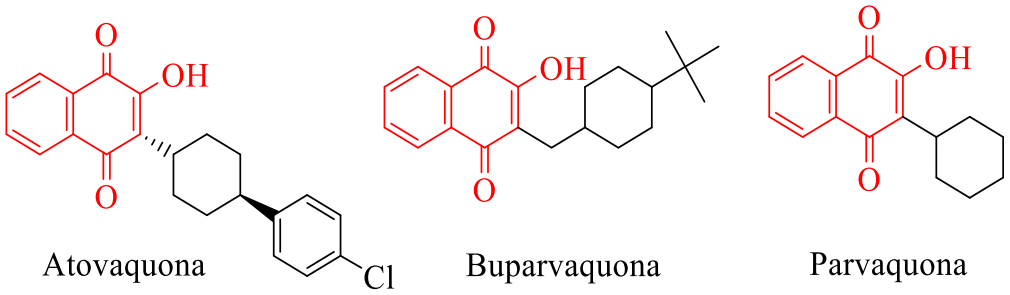
Os antimaláricos **antagonistas do folato**, **Figura 6**, são divididos em dois grupos, conforme seus mecanismos de ação: **Antifolatos do tipo I:** inibem a formação do ácido dihidrofolato, essencial para a síntese de ácidos nucléicos, através da inibição da enzima diidropteroato sintase (*DHPS*). Exemplos incluem as sulfonamidas antimaláricas, como **sulfadoxina**, **sulfadiazina e sulfaleno**. **Antifolatos do tipo II:** inibem a enzima dihidrofolato redutase (*DHFR*), bloqueando a conversão do ácido dihidrofolato em ácido tetrahidrofolato, um cofator importante para a síntese de ácidos nucleicos e aminoácidos. Exemplos incluem a **pirimetamina** e o **proguanil** (um pró-fármaco convertido pelo metabolismo em **cicloguanil**, sua forma ativa) (FIKADU; ASHENAFI, 2023; NZILA, 2006).

Apesar da disponibilidade de diversos fármacos antimaláricos, o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos continua sendo uma necessidade urgente, devido à crescente resistência dos protozoários *Plasmodium* aos mecanismos de ação dos fármacos antimaláricos tradicionais, **Figura 6**. A resistência se manifesta como uma redução na eficácia dos tratamentos e na velocidade de eliminação dos parasitas, dificultando significativamente os esforços globais para o controle e a erradicação da malária (WHO, 2024).

Desde 2005, a Organização Mundial de Saúde recomenda o uso de terapias combinadas baseadas em **artemisininas** (ACTs, *Artemisinin-based Combination Therapies*) como estratégia principal no tratamento da malária. Essas combinações visam aproveitar os diferentes mecanismos de ação dos fármacos para aumentar a eficácia e reduzir o desenvolvimento de resistência. Dentre os tratamentos recomendados pela Organização Mundial de Saúde, destacam-se combinações como **arteméter-lumefantrina**, **artesunato** associado à **amodiaquina, pironaridina, mefloquina** ou **cloroquina**, e **dihidroartemisinina-piperaquina** (WHO, 2024).

Apesar dessas medidas, já foram detectadas, em todas as regiões endêmicas cepas resistentes aos antimaláricos tradicionas, presentes na **Figura 6**. Há relatos preocupantes de resistência parcial à **artemisinina**, **piperaquina,** bem como as combinações **arteméter-lumefantrina** e **dihidroartemisinina-piperaquina**. Essas cepas multirresistentes, capazes de superar dois ou mais mecanismos de ação simultaneamente, representam um grave obstáculo para a superação da doença. A emergência dessas resistências reforça a necessidade de investir na descoberta e no desenvolvimento de novos agentes antimaláricos (ROSENTHAL; ASUA; CONRAD, 2024; WHO, 2024)**.**

Além dos fármacos tradicionais, como os derivados de quinina e artemisinina, outro grupo de compostos antimaláricos promissores inclui aqueles que contêm a subestrutura da lausona **(3,** destacada em vermelho). Exemplos são a atovaquona **(15),** a buparvaquona **(16)** e a parvaquona **(17)**, estruturas químicas representadas na **Figura 7** (JORDÃO et al., 2015; LÓPEZ et al., 2014).



Atovaquona **(15)** Buparvaquona **(16)** Parvaquona **(17)**

Figura 7. Estrutura dos antimaláricos atovaquona **(15)**, buparvaquona **(16)** e parvaquona **(17)**, destacando o fragmento naftoquinona da lausona **(3)** em vermelho.

As **Figuras 6 e 7** apresentam os principais fármacos antimaláricos, destacando tanto as **aminoquinolinas, artemisininas** e **antifolatos (Figura 6)** quanto os antimaláricos contendo o núcleo naftoquinona da lausona, como a atovaquona **(15, Figura 7).** Essas figuras evidenciam a diversidade estrutural dos fármacos antimaláricos.

Atovaquona **(15)**, identificada como 2-[trans-4-(4-clorofenil)ciclohexil]-3-hidroxi-1,4-naftoquinona, é administrada por via oral e possui um amplo espectro antiparasitário. Além de ser utilizada no tratamento da malária, também é utilizada no tratamento da toxoplasmose, uma doença causada pelo parasita *Toxoplasma gondii* e no tratamento de pneumonia, doença provocada pelo fungo *Pneumocystys carinii* (LÓPEZ et al., 2014; PATEL; BETECK; LEGOABE, 2021; TAYLOR; WHITE, 2004).

O principal mecanismo de ação da atovaquona **(15)** é a inibição do complexo citocromo bc1 (complexo III da cadeia respiratória), causando o colapso do sistema respiratório do parasita. Essa inibição compromete o transporte de elétrons, interrompendo a geração de energia, essencial para a sobrevivência do patógeno (BIRTH; KAO; HUNTE, 2014; CAPPER et al., 2015; GAO et al., 2003; PATEL; BETECK; LEGOABE, 2021).

Inicialmente, a atovaquona **(15)** foi utilizada isoladamente no tratamento da malária, contudo, devido ao rápido desenvolvimento de resistência, é atualmente combinada com o antifolato **proguanil** (Atovaquona/proguanil, comercializado como Malarone ®). Essa combinação é utilizada no tratamento de malária não complicada em áreas não endêmicas e como opção alternativa em regiões com resistência à **artemisinina** e **cloroquina** (LÓPEZ et al., 2014; PATEL; BETECK; LEGOABE, 2021; TAYLOR; WHITE, 2004).

A combinação com **proguanil** possibilita a ação sinérgica desses dois fármacos, enquanto a atovaquona **(15)** inibe a enzima diidroorotato desidrogenase ou o complexo citocromo bc1, o **proguanil** atua inibindo seletivamente a enzima diihidrofolato redutase-timidilato sintase do parasita. Essa combinação de fármacos permite um tratamento mais eficaz e abrangente contra a malária, a partir da atuação de dois mecanismos de ação diferentes (CONINCKX, 2017; NZILA, 2006).

Diante da crescente resistência dos protozoários aos tratamentos antimaláricos existentes, o desenvolvimento de novos fármacos antimaláricos torna-se essencial. Como o mecanismo de ação da atovaquona **(15)** difere do mecanismo de ação dos fármacos antimaláricos tradicionais **(Figura 6)**, e sua combinação com **proguanil** tem demonstrado eficácia no tratamento da malária, a busca por novas estruturas semelhantes à atovaquona surge como uma alternativa promissora frente aos desafios terapêuticos atuais.

A semelhança estrutural entre a atovaquona **(15)** e as *bases de Mannich* derivadas da lausona abre novas perspectivas para a pesquisa e o desenvolvimento de antimaláricos. As *bases de Mannich* podem apresentar um perfil de ação semelhante ao da atovaquona, porém, com a vantagem de uma síntese mais simplificada, viabilizada pela reação multicomponente de Mannich.

1.4 A Doença de Alzheimer

Neste tópico, abordaremos a doença de Alzheimer, incluindo suas causas, sintomas e consequências, bem como os fármacos disponíveis para o tratamento.

A doença de Alzheimer é uma condição neurodegenerativa envolvendo a falha na conexão dos neurônios com as sinapses, comprometendo o fluxo de informações. A disfunção na conexão neural resulta em deficiência nos sinais que sustentam a base celular da memória e dos processos cognitivos. O principal sintoma da doença é o comprometimento da cognição, afetando funções mentais como a memória e o pensamento (ADI, 2022; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023; VATANABE; MANZINE; COMINETTI, 2020; WHO, 2023).

Um fator diretamente relacionado à doença de Alzheimer é o envelhecimento populacional, pois a doença afeta principalmente pessoas com mais de 65 anos, tornando os idosos a faixa etária de maior risco. A doença está associada à condição conhecida como demência, um termo usado para descrever um conjunto de sintomas como perda de memória, desorientação e outras dificuldades cognitivas que se agravam com o tempo. Esses sintomas geralmente resultam na perda de autonomia dos pacientes, que frequentemente passam a necessitar de cuidados em tempo integral (ADI, 2022; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023; ARMSTRONG, 2019; MOURA, 2021; WHO, 2023; XIA et al., 2018).

Várias teorias surgiram na tentativa de explicar a complexidade da doença de Alzheimer, tornando-a multifatorial, com múltiplos mecanismos patológicos. No entanto, nenhuma dessas hipóteses conseguiu de fato explicar de forma independente todas as condições patológicas observadas na doença. Entre as hipóteses descritivas, encontramos as hipóteses: **colinérgica, amiloide, hiper fosforilação da proteína *Tau*, íons metálicos, estresse oxidativo**, cascata mitocondrial, homeostase do cálcio, inflamatória, entre outras (ABUBAKAR et al., 2022; LIU et al., 2019; RAJASEKHAR; GOVINDARAJU, 2018; VENUGOPAL et al., 2019).

A **hipótese colinérgica**, além de ser amplamente aceita, é a mais estudada dentre as hipóteses relacionadas à doença de Alzheimer, principalmente porque os fármacos atualmente utilizados no tratamento abordam essa hipótese. Já as **hipóteses amiloide** e **hiperfosforilação da proteína *Tau*** também são amplamente aceitas, pois estão intimamente relacionadas a outras hipóteses envolvidas na patogênese da doença.

A **hipótese amiloide** envolve o peptídeo β-amiloide, essencial para o desenvolvimento neuronal. No entanto, quando ocorre uma agregação anormal, formam-se placas que interferem na sinalização sináptica e levam a danos neuronais, contribuindo para a neurodegeneração. Já a **hipótese de hiperfosforilação da proteína Tau** está relacionada ao acúmulo anormal da proteína fosforilada *Tau*. Essa proteína é fundamental para a estabilidade e função dos neurônios, no entanto, quando sua formação ocorre descontroladamente, forma emaranhados neurofibrilares intracelulares, que comprometem a transmissão sináptica (ABUBAKAR et al., 2022; ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023; CONTI FILHO et al., 2023; LIU et al., 2019; MOURA, 2021; RAJASEKHAR; GOVINDARAJU, 2018; SANABRIA-CASTRO; ALVARADO-ECHEVERRÍA; MONGE-BONILLA, 2017).

Outra hipótese de grande importância, que se conecta às demais, é a **do estresse oxidativo**, associada à formação de espécies reativas de oxigênio, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radicais superóxido ($O_2•^-$), hidroxila (•OH) e o oxigênio singleto ($^1O_2$). Quando essas espécies são produzidas de maneira excessiva, podem causar danos ao organismo, levando ao estresse oxidativo, um estado caracterizado pelo desequilíbrio entre oxidantes e antioxidantes (LIU et al., 2017; RAJASEKHAR; GOVINDARAJU, 2018).

O oxigênio é essencial para o funcionamento de todas as células vivas do organismo. Como o cérebro é um órgão de alta atividade energética, seu consumo de oxigênio é significativamente maior do que os demais órgãos. Esse fato torna as células neuronais altamente vulneráveis ao **estresse oxidativo**, sendo frequentemente observados níveis elevados de espécies reativas de oxigênio na doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas (MOURA, 2021; RAJASEKHAR; GOVINDARAJU, 2018; VENUGOPAL et al., 2019).

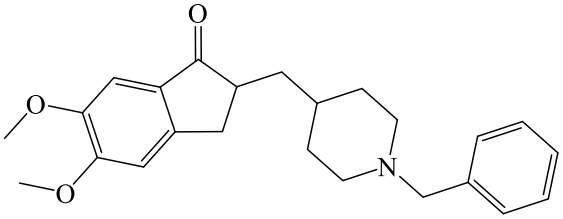
O **estresse oxidativo** pode ser induzido por diversas vias. Entre elas, destaca-se o **peptídeo β-amiloide** e a **hiperfosforilação da proteína Tau**, que favorecem a produção e o acúmulo contínuo de espécies reativas de oxigênio. Além disso, a cadeia respiratória mitocondrial desempenha um papel central como uma das principais fontes geradoras dessas espécies (MOURA, 2021; RAJASEKHAR; GOVINDARAJU, 2018; RICH; MARÉCHAL, 2010; VENUGOPAL et al., 2019).

Diante desse cenário, torna-se fundamental a avaliação de compostos com perfil antioxidante, ou seja, substâncias capazes de reduzir a quantidade de oxidantes e minimizar os danos causados pelos radicais livres, atuando como defesas contra o **estresse oxidativo**. Atualmente, há grande interesse no estudo de compostos com propriedades antioxidantes, principalmente, devido às descobertas sobre o impacto dos radicais livres no organismo (CASTRO; SALGUEIRO, 2016; MOURA, 2021; RAJASEKHAR; GOVINDARAJU, 2018).

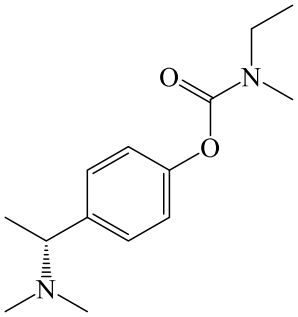
A **hipótese colinérgica** envolve o neurotransmissor acetilcolina, sintetizado a partir da ação da enzima acetiltransferase no córtex e no hipocampo do cérebro. Esta enzima libera o neurotransmissor na fenda sináptica e este se liga a receptores sinápticos que estão relacionados à aprendizagem e a memória (CONTI FILHO et al., 2023; HAMPEL et al., 2018; JING et al., 2019; LI et al., 2021; LIU et al., 2017; POPE; BRIMIJOIN, 2018; RAJASEKHAR; GOVINDARAJU, 2018; S. SCHNEIDER, 2000; SANABRIA-CASTRO; ALVARADO-ECHEVERRÍA; MONGE-BONILLA, 2017; STANCIU et al., 2019; ZHOU; HUANG, 2022).

O **tratamento da doença de Alzheimer envolvendo a hipótese colinérgica** se baseia na teoria de que a acetilcolina após sintetizada pode ser hidrolisada por enzimas colinesterases, tendo sua disponibilidade reduzida. Desta forma, a maioria dos tratamentos para Alzheimer envolve a inibição das enzimas colinesterases: acetilcolinesterase (AChE) que hidrolisa preferencialmente o neurotransmissor acetilcolina, e a butirilcolinesterase (BChE) que hidrolisa também o neurotransmissor butirilcolina. Com a inibição destas enzimas colinesterases, a hidrólise realizada por elas da acetilcolina e da butirilcolina é reduzida, aumentando a quantidade destes neurotransmissores e a ligação com receptores sinápticos, proporcionando um retardamento na perda da cognição mental.

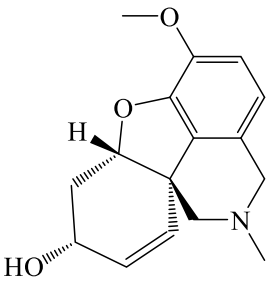
Atualmente, para o tratamento da doença de Alzheimer, existem seis fármacos aprovados e disponíveis: **Donepezila (18), Rivastigmina (19)**, **Galantamina (20), memantina (21), aducanumab** e **lecanemab.** Quatro deles estão representados na **Figura 8**.



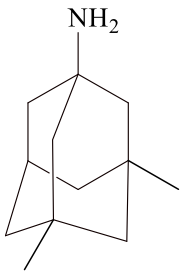
Donepezila
(18)



Rivastigimina
(19)



Galantamina
(20)



Memantina
(21)

Figura 8. Estrutura de quatro fármacos, dos seis, utilizados no tratamento da doença de Alzheimer: Donepezila **(18),** Rivastigimina **(19),** Galantamina **(20)** e Memantina **(21).**

Os quatro fármacos representados na **Figura 8** apresentam potencial de melhorias nos sintomas cognitivos da doença, especialmente aqueles relacionados à memória. Esses quatro fármacos atuam aumentando a quantidade de neurotransmissores no cérebro. Três deles abordam a hipótese colinérgica: Donepezila **(18)**, Rivastigmina **(19)** e Galantamina **(20).** O fármaco Memantina **(21)** segue a hipótese glutamatérgica, protegendo o cérebro dos níveis excessivos do neurotransmissor glutamato, que está associado à super estimulação dos neurônios, proporcionando melhorias em aspectos como a memória (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023; CONTI FILHO et al., 2023; FISH et al., 2019; LIU et al., 2017; MOURA, 2021; RAJASEKHAR; GOVINDARAJU, 2018; STANCIU et al., 2019).

Dentre esses, a donepezila **(18)** se destaca por seu perfil com menor incidência de efeitos colaterais, que são geralmente leves e transitórios, como agitação, tontura, dor, infecção urinária, diarreia e náusea. Além de sua principal função de ação inibitória sobre as enzimas colinesterases, estudos pré-clínicos sugerem que a donepezila pode influenciar a doença de Alzheimer por outros mecanismos de ação (BRYSON; BENFIELD, 1997; DOOLEY; LAMB, 2000; SELTZER, 2005, 2007).

Os outros dois fármacos aprovados para o tratamento da doença de Alzheimer são **aducanumab** (Aduhelm ®) e **lecanemab** (Leqembi ®), monoclonais anti-amiloides, capazes de remover placas *beta*-amiloide, resultando em um declínio cognitivo e funcional mais lento da doença. Esses fármacos são recomendados para pessoas diagnosticadas precocemente, e os pacientes devem ser avaliados regularmente por um profissional de saúde durante o tratamento (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2023; CONTI FILHO et al., 2023; CUMMINGS et al., 2023; MOURA, 2021).

Neste tópico, fornecemos uma visão geral sobre a doença de Alzheimer, no próximo tópico, faremos uma relação entre as *bases de Mannich* derivadas da lausona e as doenças malária e Alzheimer. Discutiremos as *bases de Mannich* que demonstraram atividade antimalárica e também aquelas que apresentam potencial de inibição da enzima acetilcolinesterase, destacando a relevância da relação.

1.5 Bases de Mannich e Aminonaftoquinonas Derivadas da Lausona

As *bases de Mannich* e aminonaftoquinonas derivadas da lausona apresentam potencial para o desenvolvimento de compostos com atividade antimalárica e de inibição colinesterase, podendo contribuir contra a malária e a doença de Alzheimer. Desta forma, no tópico **(1.5.1 Antimaláricas)** serão abordadas as *bases de Mannich* e aminonaftoquinonas previamente avaliadas quanto à atividade antimalárica. No tópico **(1.5.2 Inibidoras de colinesterase)**, serão apresentadas as *bases de Mannich* e aminonaftoquinonas avaliadas para a inibição da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE).

1.5.1 Antimaláricas

As *bases de Mannich* derivadas da lausona e as aminonaftoquinonas têm mostrado promissora atividade antimalárica e potencial para inibição de enzimas colinesterases, revelando sua importância na pesquisa de novos fármacos. O fármaco antimalárico atovaquona **(15),** possui o núcleo naftoquinona da lausona **(3)** e exibe semelhança estrutural com as *bases de Mannich* derivadas da lausona, o que sugere um caminho natural para investigar suas propriedades antimaláricas.

Das *bases de Mannich* derivadas da lausona, 7% (28 BM) foram avaliadas quanto à atividade antimalárica e, deste percentual, 57% (16 BM) apresentaram uma atividade relevante.

A **Figura 9** apresenta as *bases de Mannich* avaliadas quanto ao perfil antimalárico **(BM1 – BM27)** (BARAMEE et al., 2006; DE SOUZA et al., 2014; LEFFLER; HATHAWAY, 1948; PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021).

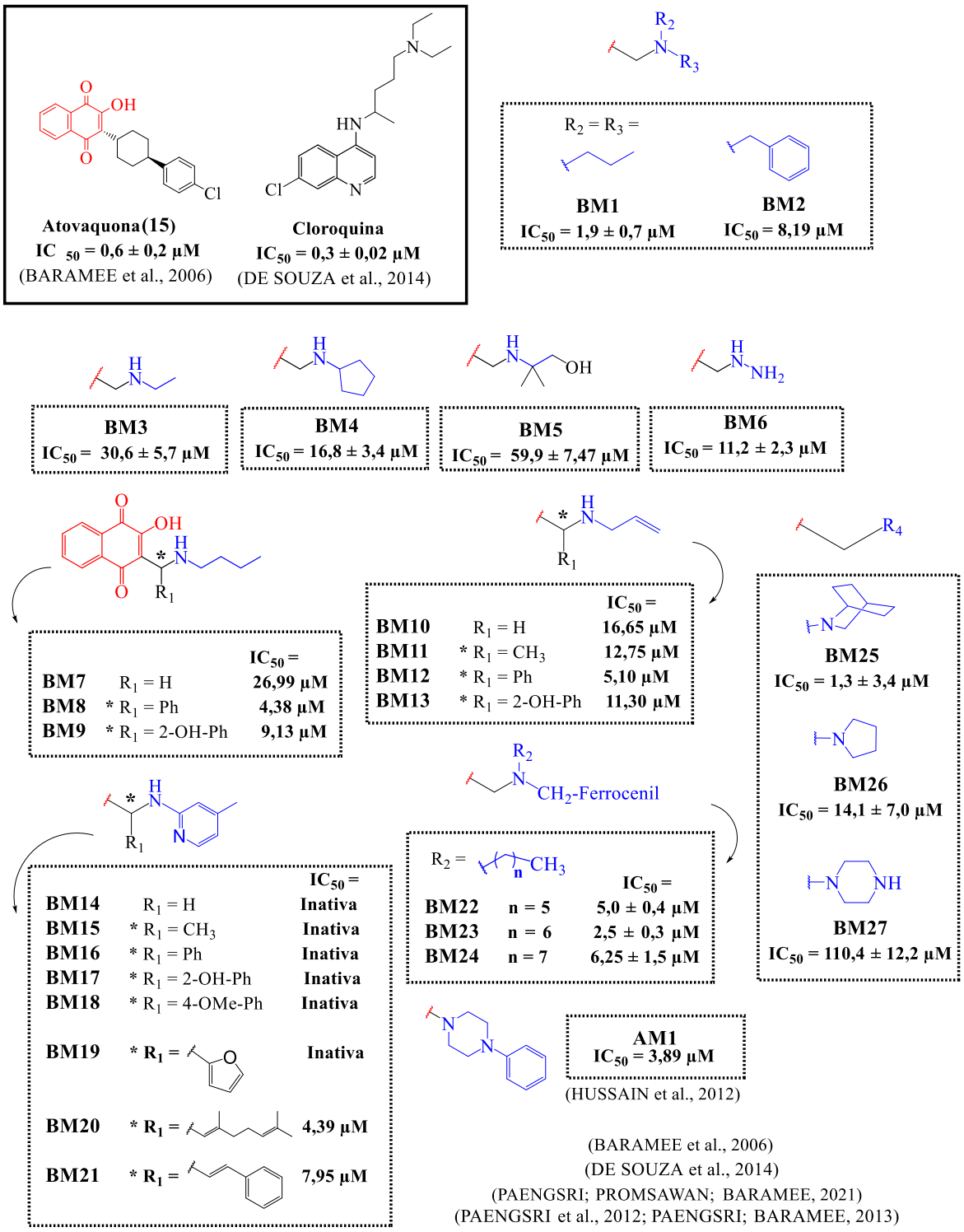


Figura 9. *Bases de Mannich* **(BM1 – BM27)** e aminonaftoquinona **(AM1)**, derivadas da lausona, avaliadas quanto à atividade antimalárica.

Na **Figura 9**, as cadeias laterais estão destacadas em preto (proveniente do aldeído) e azul (derivada da amina), enquanto o núcleo da naftoquinona, omitido, é indicado em vermelho. Os valores de IC_{50}, que representam as concentrações necessárias para inibir 50% da atividade inibitória máxima, também são apresentados; quanto menores esses valores, maior a potência inibitória dos compostos.

A diversidade estrutural das *bases de Mannich* apresentadas na **Figura 9** evidencia variações significativas em suas cadeias laterais, as quais influenciam diretamente a atividade antimalárica. Algumas observações podem ser destacadas:

As *bases de Mannich* contendo cadeias **alquílicas** e **alílicas** na região da amina, bem como aquelas com um anel fenila em **(R_1)**, favorecem a atividade antimalárica **(BM1, BM3, BM8** e **BM12).** Esse mesmo comportamento é observado nas *bases de Mannich* contendo uma amina terciária com um grupo **ferrocenil** e **cadeias alquílicas** de 5, 6 e 7 carbonos **(BM22, BM23, BM24)**, conforme **Figura 9.**

Essa tendência pode ser atribuída à capacidade desses grupos de interagir com os resíduos apolares e aromáticos do alvo, o citocromo bc1, favorecendo interações (alquil-alquil, π-alquil e π-π) com os aminoácidos do sítio ativo e, consequentemente, promovendo uma maior atividade antimalárica.

Bases de Mannich contendo **aminas cíclicas**, como **BM25** e aminonaftoquinona **AM1** (CALIL et al, 2019; HUSSAIN et al., 2012), também demonstram potencial atividade (**Figura 9**).

Por outro lado, *bases de Mannich* contendo o núcleo **5-metil-2-aminoperidina** como grupo amina não apresentam atividade significativa geralmente (**BM14 – BM19**). Entretanto, essa atividade pode ser modulada pela variação do substituinte em **(R_1)**. Quando esse grupo contém um elevado número de ligações duplas**,** há um aumento na atividade, possivelmente devido à capacidade desses substituintes de promover **interações π-alquil** com o alvo (**BM20 e BM21**), conforme **Figura 9**.

A análise da **Figura 9** confirma que as *bases de Mannich* derivadas da lausona apresentam um perfil antimalárico promissor. As variações estruturais nas cadeias laterais destacam a importância das modificações estruturais na otimização da atividade antimalárica, tornando essas estruturas potenciais candidatas para o desenvolvimento de novos tratamentos antimaláricos.

1.5.2 Inibidoras de colinesterase

Além da atividade antimalárica, as *bases de Mannich* derivadas da lausona também demonstram potencial para inibir a enzima acetilcolinesterase (AChE). Cerca de 3% (12 BM) das *bases de Mannich* derivadas da lausona foram avaliadas quanto à atividade inibitória da enzima (AChE) (OLIVEIRA, 2014a), assim como também em relação ao seu perfil antioxidade e citotóxidade, conforme **Figura 10**.

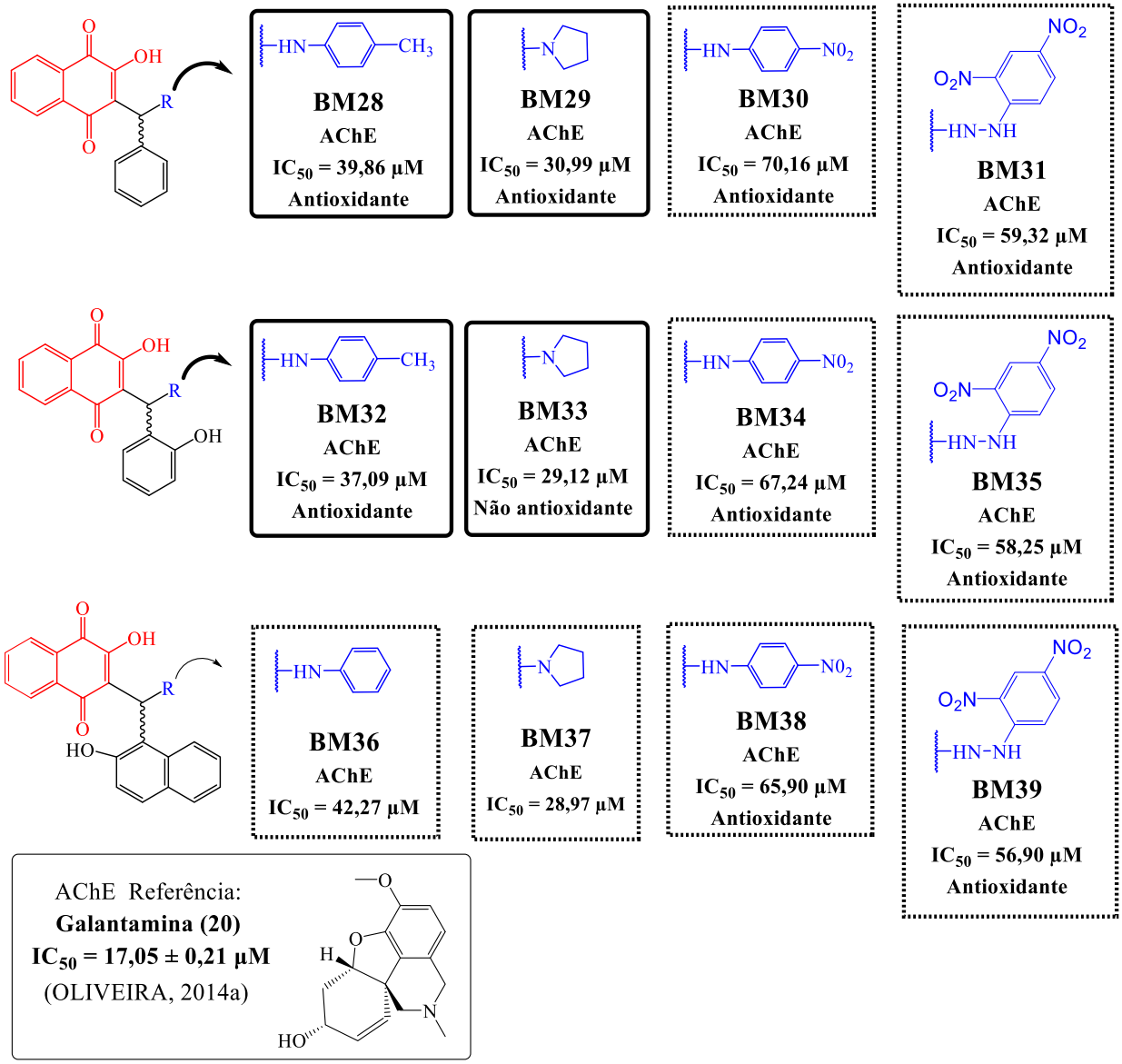


Figura 10. Estrutura e atividade das *bases de Mannich* **(BM28 – BM39)** derivadas da lausona, avaliadas em relação à inibição da enzima acetilcolinesterase (AChE), perfil antioxidante e citotoxidade (OLIVEIRA, 2014a).

Reconhecendo a importância do perfil antioxidante no tratamento da doença de Alzheimer, ou seja, de substâncias capazes de reduzir agentes oxidantes, e minimizar os danos causados pelos radicais livres, atuando como defesas antioxidantes, o estudo de (OLIVEIRA, 2014a) também avaliou o perfil antioxidante das *bases de Mannich*. A avaliação foi realizada através do método da captura do radical livre DPPH (2,2-difenil-picril-hidrazil), que se baseia em uma reação de oxirredução (CASTRO; SALGUEIRO, 2016).

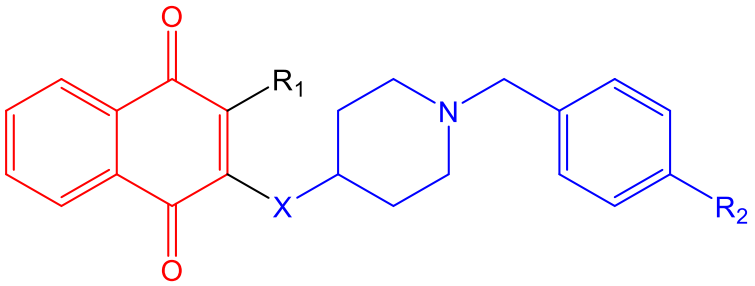
As *bases de Mannich* apresentadas na **Figura 10,** possuem em comum o núcleo naftoquinona, com variações na cadeia lateral, incluindo substituintes em **(R_1)**, que variam entre fenila, 2-OH-fenila e 2-OH-naftil. Já nos substituintes da amina, há variação entre anilina *para*-metil-substituída **(BM28**, **BM32** e **BM36),** pirrolidina **(BM29, BM33, BM37),** anilina *para*-nitro-substituída **(BM30**, **BM34** e **BM38)** e (2,4-dinitrofenil)hidrazina (**BM31, BM35** e **BM39).**

As *bases de Mannich* anilina *para*-metil-substituída **(BM28**, **BM32** e **BM36)** e pirrolidina **(BM29, BM33** e **BM37)** apresentam atividade relevante, conforme **Figura 10**. Esses compostos também exibiram perfil antioxidante e não demonstraram citotoxicidade superior à da lausona. Assim, a otimização estrutural com esses grupos se mostra promissora para o desenvolvimento de novas *bases de Mannich* derivadas da lausona, com potencial inibição da acetilcolinesterase e atividade antioxidante.

Por outro lado, as *bases de Mannich* contendo anilina *para*-nitro-substituída **(BM30**, **BM34 e BM38)** e (2,4-dinitrofenil)hidrazina (**BM31, BM35 e BM39)** foram inativas para a inibição da acetilcolinesterase (AChE). No entanto, essas *bases de Mannich* apresentaram atividade antioxidante, embora com citotóxidade consideravelmente superior à da lausona, conforme **Figura 10**.

As aminonaftoquinonas derivadas da lausona **(AM2 – AM8),** apresentadas na **Tabela 2,** foram estudadas por (PERONE et al., 2020), para avaliar várias aminonaftoquinonas com estruturas análogas ao fármaco donepezila **(18)**. O estudo focou na inibição das enzimas acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE), traçando um perfil de relação estrutura-atividade baseada na estrutura do ligante.

Tabela 2. Aminonaftoquinonas **AM2 – AM8** com estrutura semelhante à donepezila **(18)**, avaliadas em relação ao perfil de inibição da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE).



Amino-naftoquinona	Substituintes			IC_{50} = µM	
	R_1	R_2	X	AChE	BChE
AM2	H	H	NH	22,6 ± 1,6	14,37 ± 0,9
AM3	CH_3	H	NH	47,5 ± 11,9	**0,0957 ± 0,0097**
AM4	Cl	H	NH	**8,03 ± 0,54**	**2,48 ± 0,04**
AM5	CH_3	H	CH_2	**7,84 ± 0,28**	28,2 ± 5,9
AM6	CH_3	OCH_3	NH	n.a	**0,795 ± 0,054**
AM7	Cl	OCH_3	NH	n.a	n.a
AM8	H	OCH_3	NH	207 ± 29	n.a
Referência: Donepezila **(18)**				**0,023 ± 0,005**	**7,42 ± 0,39**

n.a. = nenhuma atividade (PERONE et al., 2020)

Podemos observar, na **Tabela 2**, que as aminonaftoquinonas sem substituinte em **(R_1)** e **(R_2)** **(AM2)** não apresentam atividade relevante de inibição enzimática. No entanto, a modulação dos substituintes nessa região leva ao aumento na inibição. O acréscimo de um grupo metila (-CH_3), em **(R_1)** **(AM3)** leva a uma atividade enzimática para BChE superior à do donepezila **(18)**, e o acréscimo de cloro (-Cl) em **(AM4)** resulta em um aumento da atividade enzimática tanto para BChE quanto para AChE. Essa variação demonstra um exemplo clássico de bioisosterismo, onde a substituição de grupos com a mesma valência resulta em diferentes perfis de atividade.

A diferença de um átomo de nitrogênio na posição **X (AM3)** para um carbono **(AM5)** leva a uma maior atividade para AChE, mas perda de atividade para BChE. A substituição por um grupo metoxila (OCH_3) em **(R_2)** leva à perda da atividade enzimática tanto para AChE quanto para BChE.

As diferenças entre os substituintes, tanto em interações estéricas quanto eletrônicas, resultam em mudanças significativas nos perfis de inibição enzimática. Essas variações podem alterar o acesso e a afinidade dos compostos aos sítios ativos das enzimas, explicando os diferentes resultados de inibição.

Em conclusão, as *bases de Mannich* e as aminonaftoquinonas derivadas da lausona apresentam atividade antimalárica e de inibição enzimática de colinesterases. A diversidade estrutural e os perfis de atividade destacam o potencial como padrões estruturais promissores para investigação e desenvolvimento de novos agentes terapêuticos para a doença da malária e Alzheimer. Com a compreensão estabelecida do potencial das *bases de Mannich* derivadas da lausona, bem como os principais conceitos necessários para esta dissertação, estamos agora preparados para descrever os objetivos desta pesquisa.

2. OBJETIVOS

2.1 Gerais

Este trabalho de dissertação tem como objetivo geral a síntese de novas *bases de Mannich* derivadas da lausona, com foco na avaliação da atividade antimalárica e de inibição das enzimas colinesterases, para elucidar seu potencial frente ao possível tratamento da malária e da doença de Alzheimer.

2.2 Justificativa

Tanto a malária quanto a doença de Alzheimer possuem fármacos estabelecidos, como a atovaquona **(15)** e a donepezila **(18)**, respectivamente. No entanto, esses fármacos frequentemente causam efeitos colaterais, mesmo que considerados leves. A donepezila pode causar agitação, tontura, dor, infecção urinária, diarreia e náusea (BRYSON; BENFIELD, 1997; DOOLEY; LAMB, 2000; SELTZER, 2005, 2007). Enquanto a atovaquona pode provocar náusea, vômito e dor abdominal (MCKEAGE; SCOTT, 2003; TAYLOR; WHITE, 2004).

Além disso, a resistência crescente dos *Plasmodium* aos principais fármacos antimaláricos, incluindo as combinações entre antimaláricos (ACTs), reforça a urgência no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Como o mecanismo de ação da atovaquona **(15)** difere dos antimaláricos tradicionais, e sua combinação com proguanil tem demonstrado eficácia no tratamento da malária, a busca por novas estruturas semelhantes à atovaquona apresenta-se como uma alternativa promissora frente aos desafios atuais.

Nesse contexto, o desenvolvimento de novos fármacos a partir de uma abordagem sintética simples e eficiente, como a reação multicomponente de Mannich, surge como uma alternativa promissora para a obtenção de compostos bioativos. As *bases de Mannich* geradas por essas reações apresentam semelhança estrutural com os fármacos atovaquona **(15)** (antimalárico) e donepezila **(18)** (inibidor de colinesterase), demonstrando potencial como candidatos para a descoberta de novos agentes terapêuticos para malária e Alzheimer. As *bases de Mannich* podem atuar por atividade similar e mecanismos de ação semelhantes aos desses fármacos já conhecidos, mas com a vantagem de utilizar uma abordagem de síntese mais simples.

2.3. Objetivos Específicos

- Realizar estudos *in sílico* de *docking molecular* para analisar o perfil de interação das *bases de Mannich* derivadas da lausona com o alvo antimalárico (citocromo bc1);

- Planejar novas *bases de Mannich* derivadas da lausona com potencial antimalárico com base nos resultados dos estudos de *docking*;

- Avaliar o redirecionamento das *bases de Mannich* planejadas com foco no potencial de inibição das colinesterases;

- Sintetizar as *bases de Mannich* planejadas;

- Sintetizar os cloridratos das *bases de Mannich*;

- Avaliar a pureza e a massa molecular das *bases de Mannich* e seus cloridratos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), também conhecida pelo termo em inglês *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC);

- Caracterizar as estruturas das *bases de Mannich* e seus cloridratos por meio de técnicas espectroscópicas, incluindo Espectrometria de Massa e *Ressonância Magnética Nuclear (*RMN*) de Hidrogênio* ^{1}H *e Carbono* ^{13}C;

- Realizar estudos *in silico* para avaliação das propriedades farmacocinéticas dos cloridratos utilizando o *software SwissADME;*

- Avaliar a atividade antimalárica dos cloridratos das *bases de Mannich*;

- Avaliar a atividade de inibição das enzimas colinesterases (acetilcolinesterase - AChE e butirilcolinesterase - BChE) dos cloridratos das *bases de Mannich.*

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e discussões deste estudo foram organizados em três partes distintas, buscando proporcionar uma narrativa coesa e fluida, permitindo uma análise detalhada e integrada dos resultados obtidos ao longo da pesquisa.

Na primeira parte **(3. RESULTADOS E DISCUSSÃO I: *BASES DE MANNICH*)**, se encontram os resultados relacionados às *bases de Mannich*, incluindo o planejamento, síntese, purificação e avaliação da pureza.

A segunda parte **(4. RESULTADOS E DISCUSSÃO II: CLORIDRATOS)** se dedica aos cloridratos das *bases de Mannich*, abordando sua síntese a partir das *bases de Mannich*, avaliação da pureza e caracterização estrutural por Espectrometria de Massa e RMN ^{1}H e ^{13}C.

Por fim, na terceira parte **(5. RESULTADOS E DISCUSSÃO III: AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DOS CLORIDRATOS)** a avaliação farmacológica dos cloridratos.

Durante o desenvolvimento desta dissertação, todas as metodologias e experimentos foram realizados no Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal **(LaDMol-QM)**, sob a orientação do professor Dr. Arthur Eugen Kümmerle, no Instituto de Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. [1]

[1] Agradeço ao professor Arthur por estar sempre presente no laboratório, oferecendo seus conhecimentos e orientações. Agradeço também aos amigos companheiros de laboratório LaDMol-QM que contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO I: *BASES DE MANNICH*

3.1 Estratégias Para o Planejamento Estrutural

O reconhecimento das biomacromoléculas como alvos biológicos para a atuação de fármacos surgiu da necessidade de explicar como as pequenas moléculas promovem respostas biológicas (BARREIRO; FRAGA, 2015a, 2015b). Desde então, a compreensão da estrutura do alvo macromolecular, ou de um complexo ligante-receptor tem sido fundamental para o planejamento racional de inibidores, utilizando estratégias como o **planejamento baseado na estrutura do receptor** (**SBDD**, do inglês, *Structure Based Drug Design*) (BARREIRO; FRAGA, 2015a; GUIDO; ANDRICOPULO, 2008; SANT'ANNA, 2015).

Essa metodologia baseia-se no conceito clássico de "chave-fechadura", proposto por Emil Fischer em 1890, que descreve como o ligante (a "chave") se encaixa na cavidade do receptor (a "fechadura"), geralmente representado por macromoléculas como proteínas, DNA/RNA ou peptídeos (BARREIRO; FRAGA, 2015a, 2015f; SANTOS, 2021).

Dentro do planejamento baseado na estrutura do receptor **(SBDD)**, a docagem molecular, ou *docking molecular*, desempenha um papel essencial, permitindo estimar a afinidade de ligação, prever a orientação preferencial do ligante no alvo e revelar as interações e o modo de ligação (SANT'ANNA, 2015; SANTOS, 2021).

No entanto, quando a estrutura do alvo macromolecular não é conhecida, aplicam-se métodos de **planejamento baseado na estrutura do ligante** (**LBDD**, do inglês, *Ligand Based Drug Design*), que se concentram na análise de moléculas bioativas e suas semelhanças estruturais, sem a necessidade de informações sobre a estrutura do alvo. Técnicas de **LBDD** incluem a identificação do farmacóforo, um padrão comum entre moléculas ativas, para buscar novas substâncias com propriedades semelhantes (BARREIRO; FRAGA, 2015a; GUIDO; ANDRICOPULO, 2008; SANT'ANNA, 2015).

Em muitos casos, uma combinação das técnicas de planejamento baseado na estrutura do receptor **(SBDD)** e do ligante (**LBDD)** permite uma investigação mais eficiente, gerando novas ideias para o planejamento de fármacos e ampliando as possibilidades de descoberta terapêutica (BARREIRO; FRAGA, 2015a; GUIDO; ANDRICOPULO, 2008).

Neste trabalho, serão aplicadas as estratégias de planejamento baseado na estrutura do receptor **(SBDD)** e do ligante (**LBDD)** no planejamento das novas *bases de Mannich* derivadas da lausona. Além disso, serão adotadas três estratégias de planejamento estrutural: **bioisosterismo, homologação** e **simplificação molecular** para otimizar os compostos protótipos considerando a farmacodinâmica.

O **bioisosterismo** trata da substituição de fragmentos moleculares por outros com características físico-químicas semelhantes, para manter ou aprimorar a atividade biológica do composto original. Essa técnica pode ser clássica (envolvendo a troca de átomos com a mesma valência, grupamentos ou anéis) ou não clássica (envolvendo troca de grupos funcionais ou modificações estruturais como retroisosterismo, pontos isostéricos, anelação e retroanelação) (BARREIRO; FRAGA, 2015c).

A **homologação**, por sua vez, consiste na modificação da estrutura do composto protótipo pela adição ou remoção de unidades metileno (-CH_2-), permitindo investigar a relação entre a estrutura e a atividade biológica de forma sistemática proporcionando uma compreensão dos limites máximo e mínimo de atividade conforme o número de metilenos aumenta. O composto que passa pela modificação estrutural é chamado de homólogo, podendo ser um homólogo inferior (quando ocorre a retirada de metilenos) ou um homólogo superior (quando ocorre o acréscimo de metilenos) (LIMA; ALVES; DO AMARAL, 2019).

Já a **simplificação molecular** visa reduzir a complexidade estrutural dos compostos, mantendo os grupos farmacofóricos essenciais, e se mostra uma abordagem útil para otimizar as propriedades dos fármacos (BARREIRO; FRAGA, 2015d).

3.2 Planejamento Estrutural de Novas *Bases de Mannich* Com Potencial Antimalárico

Nesta seção, discutiremos os possíveis alvos de inibição para o fármaco antimalárico atovaquona **(15)**, que foi utilizado como referência para a semelhança estrutural das novas *bases de Mannich* planejadas com potencial antimalárico **(3.2.1 Atovaquona como referência: Alvos antimaláricos**).

Em seguida, abordaremos o planejamento dos compostos iniciais para um estudo *in sílico* por modelagem molecular, com foco na estratégia de *docking* **(3.2.2 Planejamento de ligantes semelhantes à atovaquona)**. O objetivo é compreender como esses ligantes interagem com o alvo citocromo bc1, utilizando essas informações para o planejamento de novas *bases de Mannich*, considerando tanto abordagens baseadas na estrutura do receptor **(SBDD)** quanto no perfil dos ligantes **(SBDL**) com base nas *bases de Mannich* derivadas da lausona, previamente avaliadas quanto ao potencial antimalárico.

A metodologia utilizada para o *docking* da atovaquona **(15)** no citocromo bc1 será detalhada em seguida **(3.2.3 Metodologia de *docking* no citocromo bc1)**, incluindo a validação do método a partir do re*docking* da própria atovaquona, previamente complexada no *Protein Data Bank* – PDB e análise das interações com o alvo.

Na sequência, apresentaremos os resultados do *docking* dos ligantes planejados **(LIG01 – LIG05)**, seguidos de uma análise crítica das interações observadas **(3.2.4 *Docking* dos ligantes planejados no citocromo bc1).** Por fim, descreveremos o planejamento estrutural das novas *bases de Mannich* derivadas da lausona, destacando suas otimizações e potencial antimalárico com base nos resultados obtidos **(3.2.5 Planejamento Estrutural de Novas *Bases de Mannich).***

3.2.1 Atovaquona como referência: alvos antimaláricos

O conhecimento do mecanismo molecular de ação dos fármacos é essencial para o planejamento racional de novas moléculas, permitindo a otimização da seletividade e das propriedades farmacodinâmicas, além de aprimorar a eficácia no reconhecimento pelo alvo terapêutico (BARREIRO; FRAGA, 2015b).

A atovaquona **(15)**, um fármaco antimalárico da classe das naftoquinonas, é uma referência estrutural relevante para o desenvolvimento de novas moléculas com atividade igual ou superior e mecanismo de ação semelhante.

As quinonas são amplamente reconhecidas por sua capacidade de participar de processos de oxidação-redução, aceitando um ou dois elétrons em reações catalisadas por diversas enzimas. Essa característica possibilita a geração de espécies reativas de oxigênio, cujo acúmulo leva ao estresse oxidativo, promovendo danos em membranas, proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. No contexto da malária, esse efeito é tóxico para o parasita, contribuindo para sua eliminação (LEYVA et al., 2017).

Além de induzir estresse oxidativo, a atovaquona **(15)** inibe diretamente duas macromoléculas essenciais à sobrevivência do *Plasmodium*: a enzima diidroorotato desidrogenase e o complexo citocromo bc1 (complexo III da cadeia respiratória mitocondrial). Ambas desempenham papéis fundamentais no metabolismo do parasita e representam alvos estratégicos para o desenvolvimento de novos agentes antimaláricos.

A **diidroorotato desidrogenase**, com estrutura disponível no *Protein Data Bank* (PDB): **1UUM**, desempenha um papel fundamental na quarta etapa da via de *novo* de biossíntese de nucleotídeos de pirimidina, sendo essencial para a proliferação celular do *Plasmodium* (HANSEN et al., 2004). Diferentemente das células humanas, que podem obter pirimidinas pela via de salvamento, o *Plasmodium* depende exclusivamente da via *de novo*, tornando a **diidroorotato desidrogenase** um alvo altamente estratégico para o desenvolvimento de novos antimaláricos. A inibição dessa enzima compromete a síntese de nucleotídeos essenciais, impedindo a replicação do DNA e, consequentemente, a proliferação do parasita (COSTACURTA, 2014; CRUZ et al., 2021; HANSEN et al., 2004; MACEDO, 2014; ROCHA, 2010).

O **complexo citocromo bc1** é um componente essencial da cadeia transportadora de elétrons, desempenhando um papel fundamental na **fosforilação oxidativa**. Esse processo ocorre em duas etapas: a transferência sequencial de elétrons ao longo dos complexos proteicos da cadeia respiratória (I, II, III e IV) e a subsequente síntese de ATP sintase. (GAO et al., 2003; PEREIRA, 2012; RICH; MARÉCHAL, 2010; WIKSTRÖM et al., 2015). A inibição do **complexo citocromo bc1** pela atovaquona **(15)** bloqueia o fluxo de elétrons na cadeia transportadora, interrompendo a produção de ATP, resultando na morte do parasita (BIRTH; KAO; HUNTE, 2014).

A estrutura do complexo citocromo bc1**,** depositada no *Protein Data Bank* sob o código **4PD4**, foi elucidada a partir de *Saccharomyces Cerevisiae.* No entanto, devido à alta similaridade dos aminoácidos no citocromo bc1 entre diferentes espécies de *Plasmodium* (*P. falciparum, P. vivax, P, Knowlesi, P. ovale, P. malarie),* assim como em outros organismos patogênicos, como *Pneumocystis jirovecii* (fungo causador da pneumonia), *Babesia microti* (agente da babesiose) e *Toxoplasma gondii* (causador da taxoplasmose), essa estrutura tem sido amplamente utilizada como modelo para o estudo e desenvolvimento de inibidores direcionados a esses agentes (BIRTH; KAO; HUNTE, 2014).

Estudos estruturais revelaram que a atovaquona **(15)** se encaixa perfeitamente na cavidade terminal da bolsa de ligação do citocromo bc1 (**Figura 11a**), enquanto sua cadeia lateral com o grupo cicloexil se acomoda na região mais ampla da cavidade (**Figura 11b**) (BIRTH; KAO; HUNTE, 2014)**.**

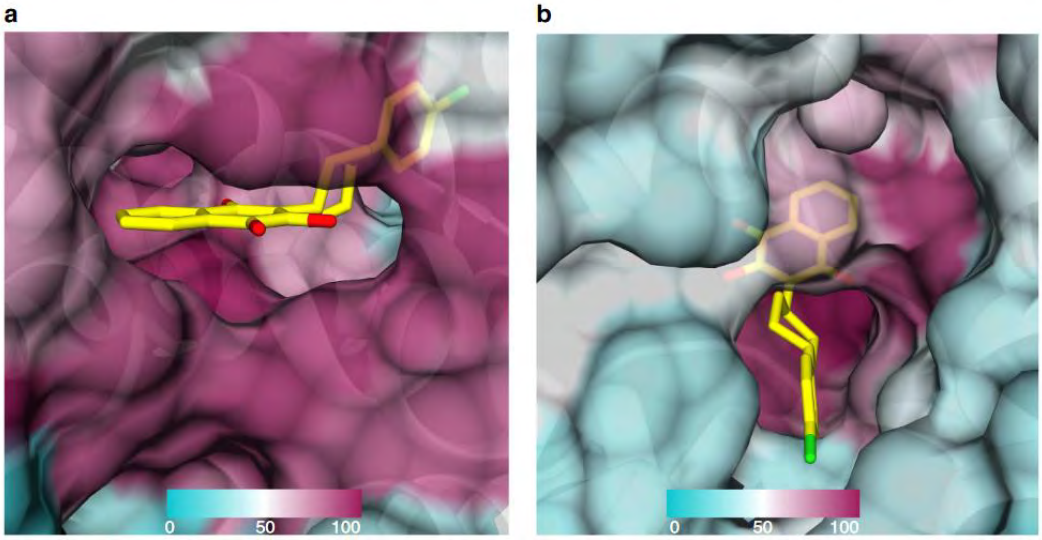


Figura 11. Representação da atovaquona **(15)** com o citocromo bc1 de *Saccharomyces Cerevisiae* (PDB: **4PD4**). **(a)** Cavidade de ligação da região naftoquinona. **(b)** Cavidade de ligação da cadeia lateral (BIRTH; KAO; HUNTE, 2014)**.**

Além disso, a estrutura cristalográfica do complexo citocromo bc1 - atovaquona (PDB: **4PD4**) fornece um modelo do modo de interação molecular da atovaquona **(15)** com a macromolécula. Estudos estruturais indicam que a região onde a cadeia lateral da atovaquona se acomoda (**Figura 11b**) possui espaço suficiente para a introdução de grupos funcionais maiores, mais volumosos e ramificados, abrindo possibilidades para otimizações estruturais.

Nesse contexto, o planejamento estrutural de novas bases de *Mannich* derivadas da lausona pode ser guiado por abordagens baseadas na estrutura do receptor (*Structure-Based Drug Design* – **SBDD**), possibilitando o desenvolvimento racional de novos candidatos a fármacos antimaláricos. Essas novas *bases de Mannich* poderiam apresentar atividade e mecanismo de ação semelhante aos da atovaquona **(15)**, mas com a vantagem de serem obtidas por uma síntese mais simples e eficiente, utilizando a reação multicomponente de Mannich.

3.2.2 Planejamento de ligantes semelhantes à atovaquona

A partir da estrutura do fármaco antimalárico atovaquona **(15)**, como protótipo de referência, planejamos uma série de ligantes estruturais inspirados nesse fármaco, para investigar variações que possam resultar em atividade biológica similar ou superior. A estratégia adotada envolveu a análise comparativa da estrutura da atovaquona e aplicação de abordagens como **bioisosterismo, homologação e simplificação molecular**, com o intuito de gerar novas moléculas com um potencial otimizado para interação com o alvo molecular.

Os ligantes foram planejados para serem avaliados por estudos *in sílico*, utilizando a técnica de *docking* no alvo molecular, citocromo bc1. O estudo computacional permite compreender como essas moléculas interagem com o sítio de ligação do alvo, fornecendo informações valiosas sobre as interações moleculares envolvidas e auxiliando no planejamento racional de novas *bases de Mannich* derivadas da lausona, com potencial atividade antimalárica.

A **Figura 12** apresenta a estrutura dos cinco ligantes planejados **(LIG01 - LIG05)**, com base na semelhança estrutural com o fármaco atovaquona **(15)**. Cada modificação foi estrategicamente utilizada para investigar diferentes aspectos das interações moleculares, permitindo a avaliação do impacto de alterações na cadeia lateral, na rigidez estrutural e na presença de grupos funcionais específicos, visando a maximização da afinidade com o citocromo bc1.

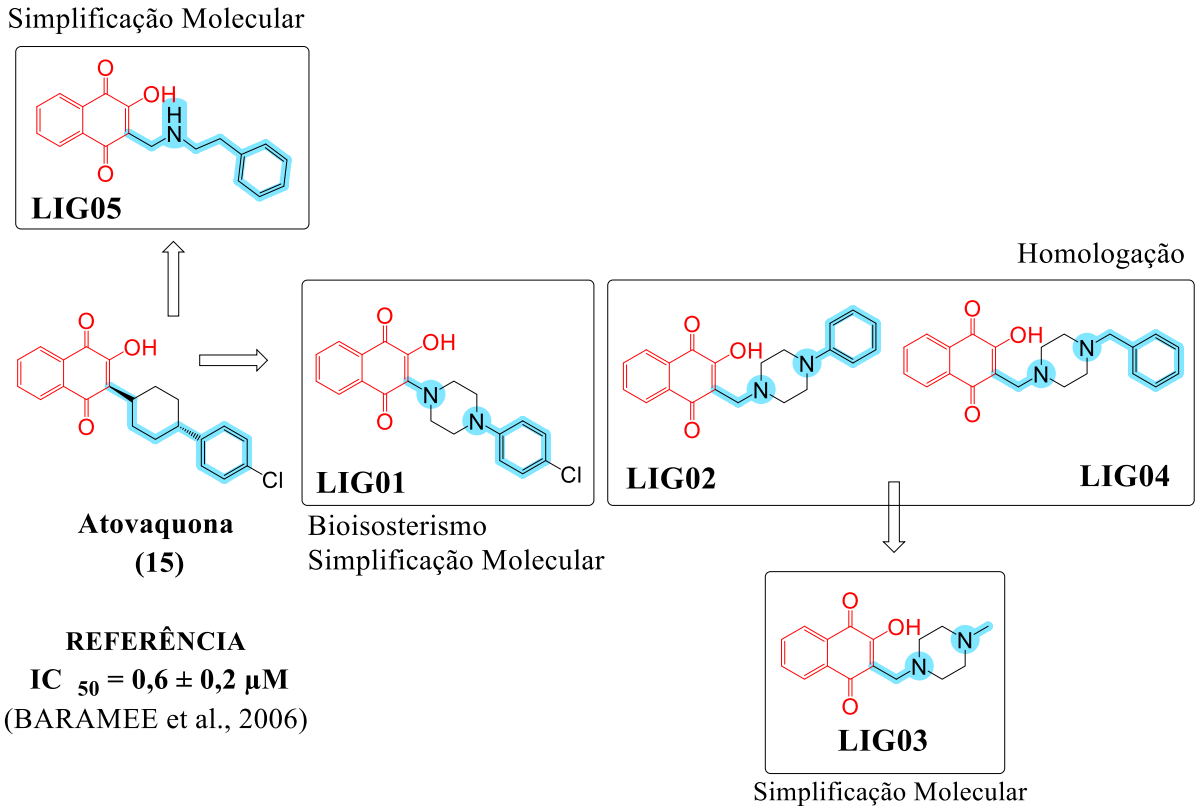


Figura 12. Estruturas dos ligantes planejados **(LIG01 - LIG05)** inspirados na estrutura do fármaco antimalárico atovaquona **(15)** para estudos *in silico* de *docking,* visando a análise de interações moleculares com o citocromo bc1.

O planejamento do ligante **LIG01** teve como objetivo avaliar o impacto da substituição do anel cicloexano, presente na estrutura da atovaquona **(15)**, por um anel piperazina na interação com o citocromo *bc1*. Esta modificação busca investigar a substituição de um grupo cíclico para um heterociclo, que pode conferir novas propriedades de interação, conforme o conceito de **bioisosterismo clássico de anéis**. Além disso, a troca resulta na eliminação dos carbonos quirais, simplificando a estrutura (**simplificação molecular**), conforme **Figura 12**.

A seguir, aplicamos a estratégia de **homologação**, introduzindo um metileno (CH_2) entre o núcleo naftoquinona e o grupo amina, planejando dois homólogos superiores do ligante **(LIG01)** para avaliar como a flexibilidade da cadeia lateral pode influenciar na interação com os aminoácidos no sítio ativo do citocromo bc1. Os ligantes **LIG02** e **LIG04** foram planejados para investigar essas variáveis. No caso de **LIG04,** especificamente, introduzimos um grupo metileno (CH_2) entre o anel piperazina e o anel fenil, para aumentar a basicidade do nitrogênio do anel piperazina (**Figura 12**).

O ligante **LIG03** foi planejado para avaliar a importância do anel aromático fenila, presente em (**LIG02** e **LIG04**), nas interações com o citocromo *bc1* (**Figura 12**).

Por fim**, LIG05** foi planejado para realizar uma simplificação molecular da estrutura da atovaquona **(15),** removendo o anel cíclico e deixando uma cadeia linear de quatro átomos entre o núcleo naftoquinona e o anel fenila, eliminando os centros assimétricos. Essa modificação visa reduzir a complexidade estrutural da molécula, o que pode resultar em compostos com facilidade de síntese (**Figura 12**).

Com os ligantes planejados **(LIG01 – LIG05)**, agora podemos seguir para a descrição da metodologia utilizada para realizar o estudo de *docking* no citocromo bc1. Através dessa abordagem, buscaremos analisar as interações moleculares entre os ligantes e o alvo, fornecendo informações importantes sobre o modo de ligação e a afinidade. A próxima seção detalha os procedimentos adotados para a realização dos estudos de *docking*.

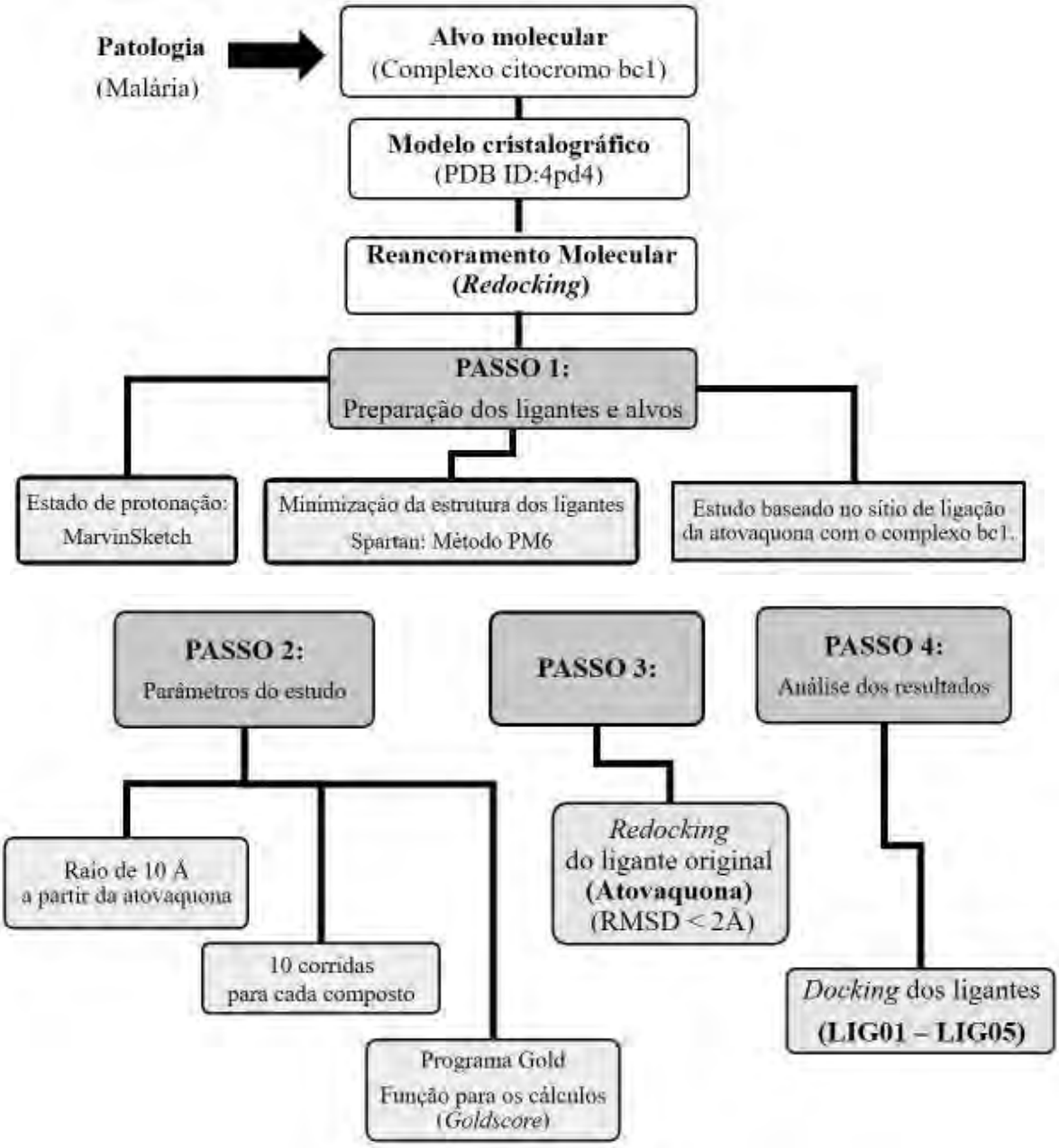
3.2.3 Metodologia de *docking* no citocromo bc1

Para os ligantes planejados **(LIG01 – LIG05, Figura 12**) foi realizado um estudo de ancoramento molecular *(docking*) para uma análise qualitativa do perfil de interação desses ligantes com o alvo molecular, o citocromo bc1 [2].

O **Esquema 6** apresenta a metodologia geral abordada para o *docking* da atovaquona **(15)** e dos ligantes no citocromo bc1. Com a identificação da malária como patologia de interesse e, consequentemente, o citocromo bc1 como alvo de ação**.** A estrutura do citocromo bc1 foi obtida a partir do *Protein Data Bank (*PDB), código **4PD4**, com resolução de 3,04 Ǻ (BIRTH; KAO; HUNTE, 2014) e foi utilizada para o estudo de *docking* da atovaquona e dos ligantes planejados **(LIG01 – LIG05, Figura 12**) no sítio ativo do citocromo bc1.

---

[2] Agradeço ao Gleyton Leonel Silva Sousa por sua contribuição na realização dos estudos de *docking*, essenciais para o planejamento das *bases de Mannich* nesta dissertação.



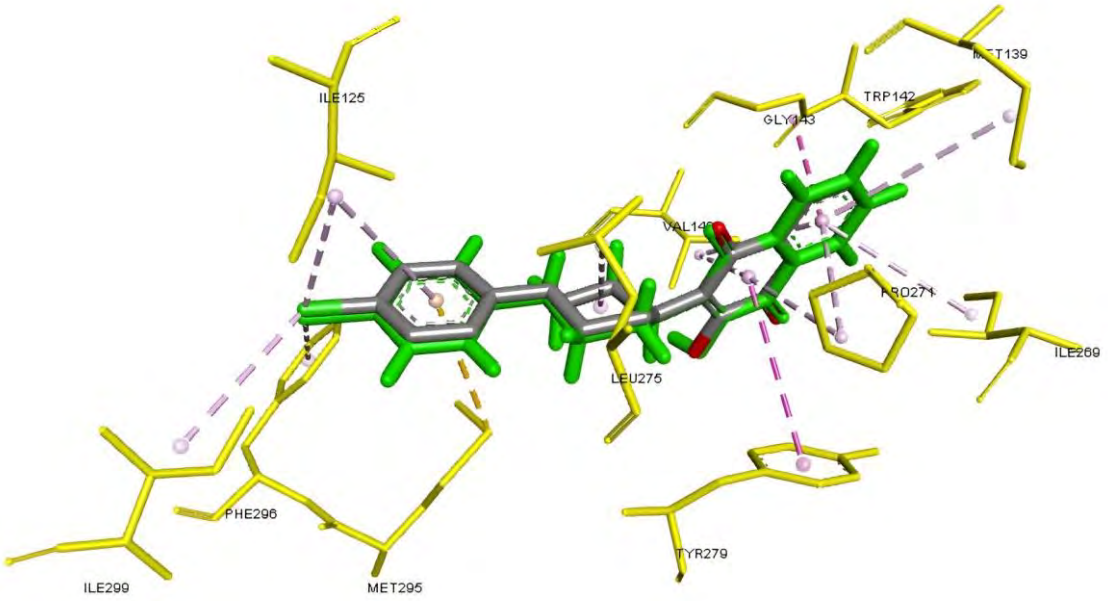
Esquema 6. Metodologia utilizada para o *docking* da atovaquona **(15)** e dos ligantes planejados **(LIG01 – LIG05)** no sítio ativo do citocromo bc1.

O primeiro passo (**Passo 1**), conforme descrito no **Esquema 6**, envolveu a preparação dos ligantes planejados e do alvo. Para isso, realizamos um estudo do estado de protonação dos ligantes em condições biológicas (pH = 7). Sabe-se que a atovaquona **(15)** se liga ao citocromo bc1 de forma ionizada (BIRTH; KAO; HUNTE, 2014), no entanto, para compreensão do modo de ligação da atovaquona e dos ligantes planejados **(LIG01 – LIG05, Figura 12**), utilizamos o programa Marvin Sketch que indicou que os ligantes estão ionizados no oxigênio da hidroxila e protonados nos nitrogênios. Em seguida, as estruturas foram submetidas a minimização de energia utilizando o método semi-empírico PM6 no programa Spartan 14, tendo como referência o sítio de ligação da atovaquona com o complexo bc1.

No segundo passo (**Passo 2**), conforme **Esquema 6**, definimos os parâmetros do estudo. Optou-se por realizar o estudo com um raio de 10 Å a partir da posição de ligação da atovaquona **(15)**, realizando 10 corridas independentes para cada ligante. Os cálculos teóricos foram realizados utilizando o programa *Gold*, empregando a função *Goldscore*.

O terceiro passo (**Passo 3**), **Esquema 6**, envolveu a realização do *redocking* da atovaquona **(15)**, ligante co-cristalizado com o citocromo bc1 **PDB: 4PD4**). O *redocking* consiste em reposicionar o ligante já presente no sítio ativo da macromolécula para avaliar a capacidade do método utilizado em prever corretamente suas interações experimentais.

Na **Figura 13,** podemos visualizar o *redocking* da atovaquona, ligante original, com o citocromo bc1.



* Estrutura original da atovaquona **(15)** (**PDB: 4PD4**) em cinza;
* Estrutura da atovaquona após *redocking* em verde;
* Valor de **RMSD = 0,32**; código **PDB: 4PD4.**
Os cálculos teóricos foram realizados utilizando o programa *Gold*, empregando a função *Goldscore*. O encaixe molecular foi baseado na posição da atovaquona, considerando um raio de 10 Å.

Figura 13. Representação bidimensional do *redocking* da atovaquona **(15,** referência) no sítio ativo do citocromo bc1 (complexo III da cadeia respiratória).

Para validar o método utilizado no *redocking,* o valor do desvio médio quadrático (RMSD) deve ser inferior ou igual a 2 Å, já que quanto menor o valor, maior a similaridade entre as estruturas e melhor o desempenho do modelo (SANT'ANNA, 2015). No experimento de *redocking* da atovaquona **(15)** com o citocromo bc1 (código PDB: **4PD4**), o valor obtido foi **(RMSD = 0,32)**, o que confirma a eficácia da metodologia para experimentos de *docking* com ligantes estruturais semelhantes à atovaquona. Os cálculos teóricos foram realizados utilizando o programa *Gold*, empregando a função *Goldscore*. O encaixe molecular foi baseado na posição da atovaquona, considerando um raio de 10 Å.

As principais interações da atovaquona **(15)** com o citocromo bc1 estão representadas na **Figura 14** (BIRTH; KAO; HUNTE, 2014).

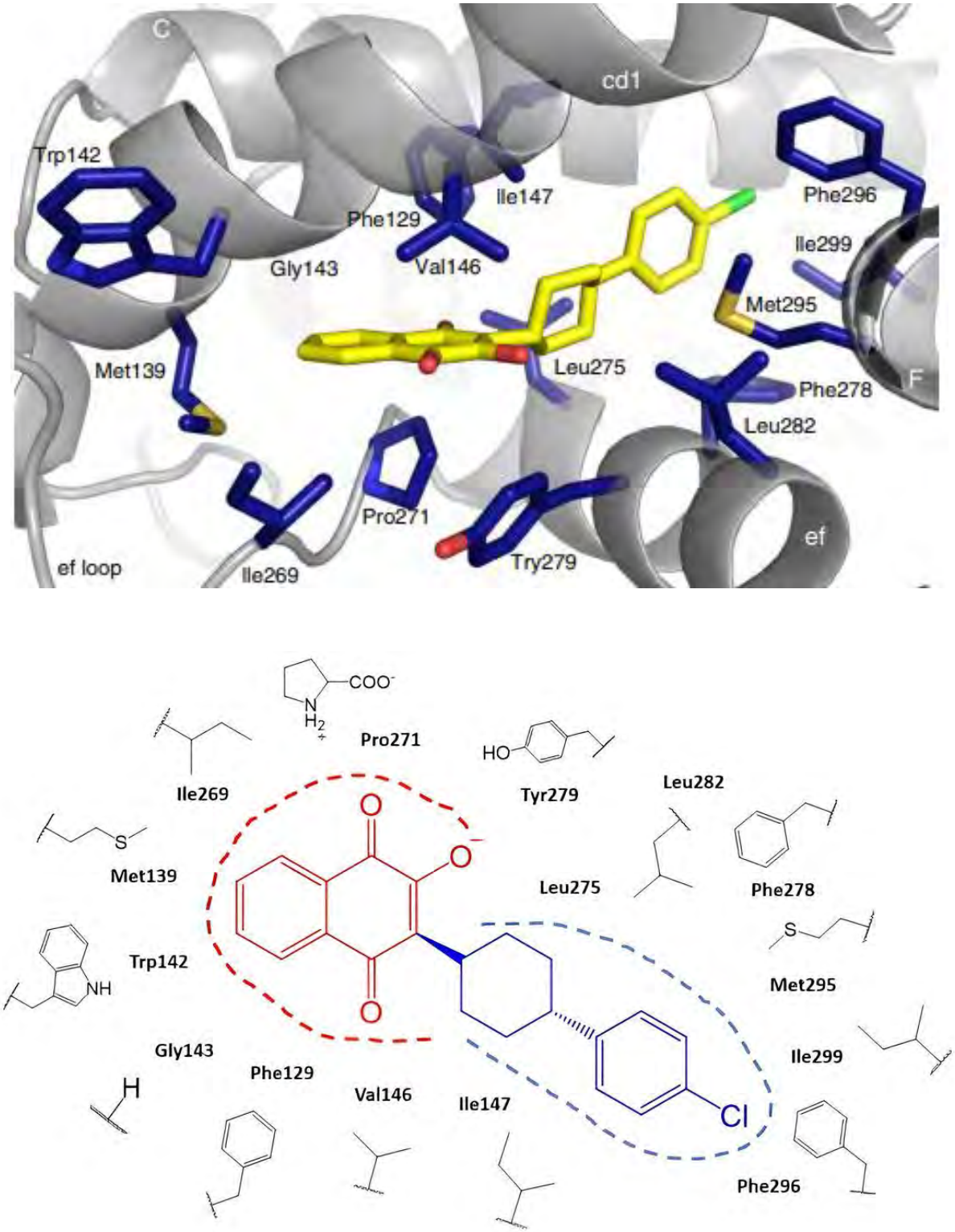


Figura 14. Principais interações da atovaquona **(15)** com o complexo citocromo bc1 (BIRTH; KAO; HUNTE, 2014).

Os principais aminoácidos envolvidos na interação com a região naftoquinona da atovaquona **(15)** incluem Val146, Phe129, Gli143 Trp142, Met139, lle269, Pro271, Tyr279. Já na interação com a cadeia lateral da atovaquona, participam os resíduos lle147, Phe296, lle299, Met295, Phe278, Leu282 e Leu275 **(Figura 14**) (BIRTH; KAO; HUNTE, 2014).

A maioria das interações entre a atovaquona **(15)** e o citocromo bc1 é predominantemente hidrofóbica (**Figura 14**), resultantes de forças de *Van der Waals* (BARREIRO; FRAGA, 2015f). A predominância decorre do caráter apolar da maioria dos resíduos do citocromo bc1 e da estrutura da atovaquona **(15)**, que possui grupos aromáticos, como o núcleo naftoquinona e o anel fenila. Esses grupos favorecem interações π-alquil e alquil-alquil, além de possíveis interações π-π entre anéis aromáticos, contribuindo para a estabilização do complexo.

Apesar de serem interações fracas em termos energéticos, as interações hidrofóbicas desempenham um papel essencial no reconhecimento molecular e na estabilidade do complexo fármaco-receptor. Isso ocorre porque, mesmo sendo fracas individualmente, suas interações múltiplas somadas levam a contribuições energéticas significativas (BARREIRO; FRAGA, 2015f).

Na **Figura 15**, se encontra a representação das interações entre a atovaquona **(15)** e o sítio ativo do citocromo bc1 no *redocking*.

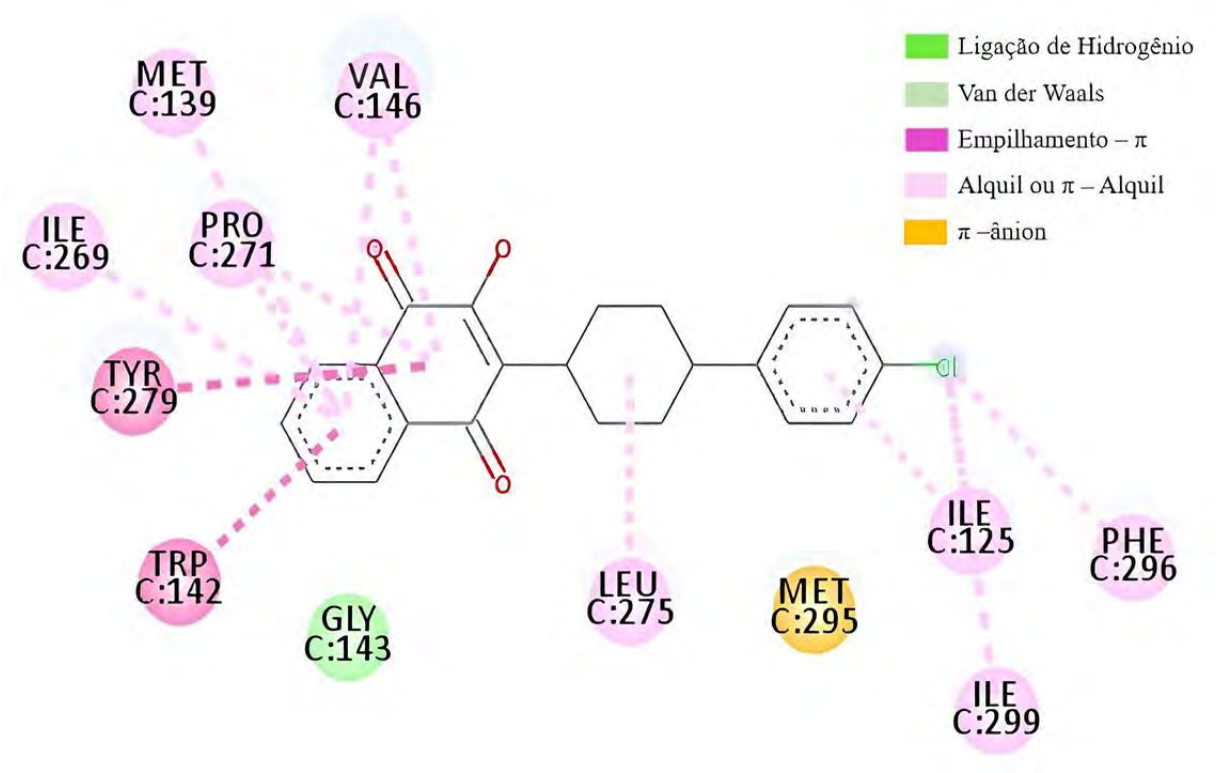


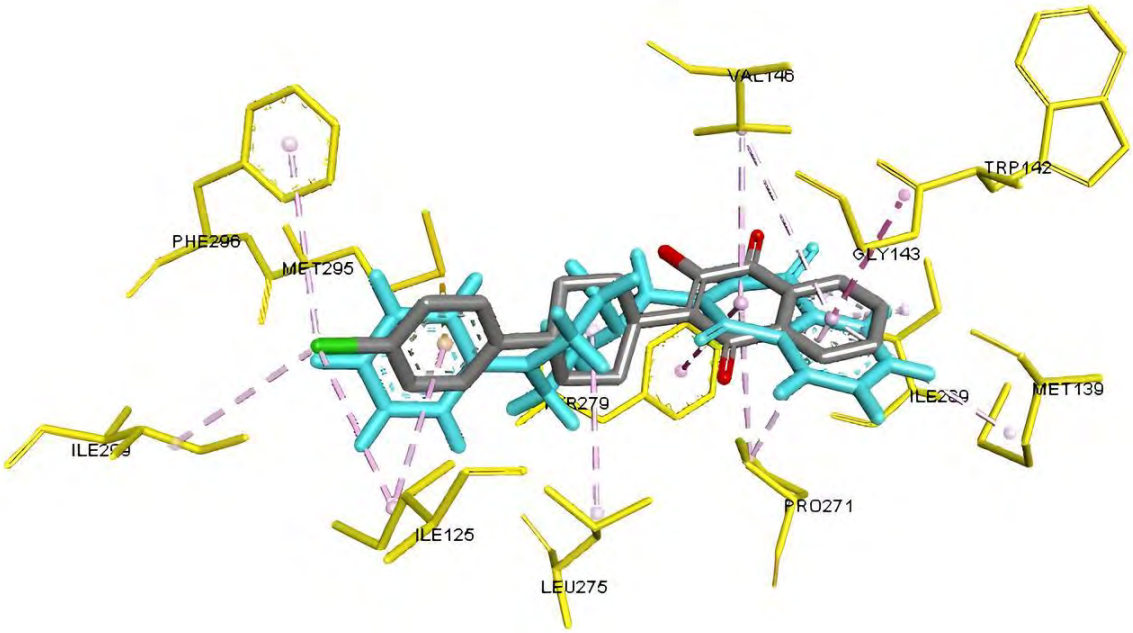
Figura 15. Representação das principais interações entre a **atovaquona (15)** e o sítio ativo do citocromo bc1 no *redocking*: validado a metodologia utilizada.

Na **Figura 15**, podemos observar que as interações da atovaquona **(15)** com o sítio ativo do citocromo bc1, no *redocking*, são bastante semelhantes às interações observadas no complexo co-cristalizado (**Figura 14**). Esse resultado confirma que a metodologia de *redocking* foi eficaz na reprodução das poses da atovaquona, evidenciando sua confiabilidade para *docking* de ligantes com estrutura semelhante à atovaquona no sítio de ligação.

No quarto passo (**Passo 4)**, **Esquema 6**, realizamos o *docking* dos ligantes planejados **(LIG01 – LIG05)** e analisamos os resultados obtidos.

3.2.4 *Docking* dos ligantes planejados no citocromo bc1

Com a metodologia de *docking* validada através do *redocking* da atovaquona **(15)**, realizamos o *docking* dos ligantes planejados **(LIG01 - LIG05).** Nas **Figuras 16** e **17 (LIG02)** e **Figuras 18** e **19 (LIG01)**, são apresentadas as representações do *docking* das estruturas dos ligantes no sítio ocupado pela atovaquona, em complexação com o citocromo bc1. Nessas figuras, é possível observar as principais interações dos ligantes com o citocromo bc1 após a introdução no sítio ativo. Os resultados obtidos serão discutidos detalhadamente posteriormente.



*Estrutura original da atovaquona **(15)** (PDB: **4PD4**) em cinza;
* Estrutura do ligante **(LIG02)** após *docking* em azul.
Os cálculos teóricos foram realizados utilizando o programa *Gold*, empregando a função *Goldscore*. O encaixe molecular foi baseado na posição da atovaquona, considerando um raio de 10 Å.

Figura 16. Representação bidimensional do ***docking* do ligante (LIG02)** no sítio ativo do citocromo bc1 (complexo III da cadeia respiratória).

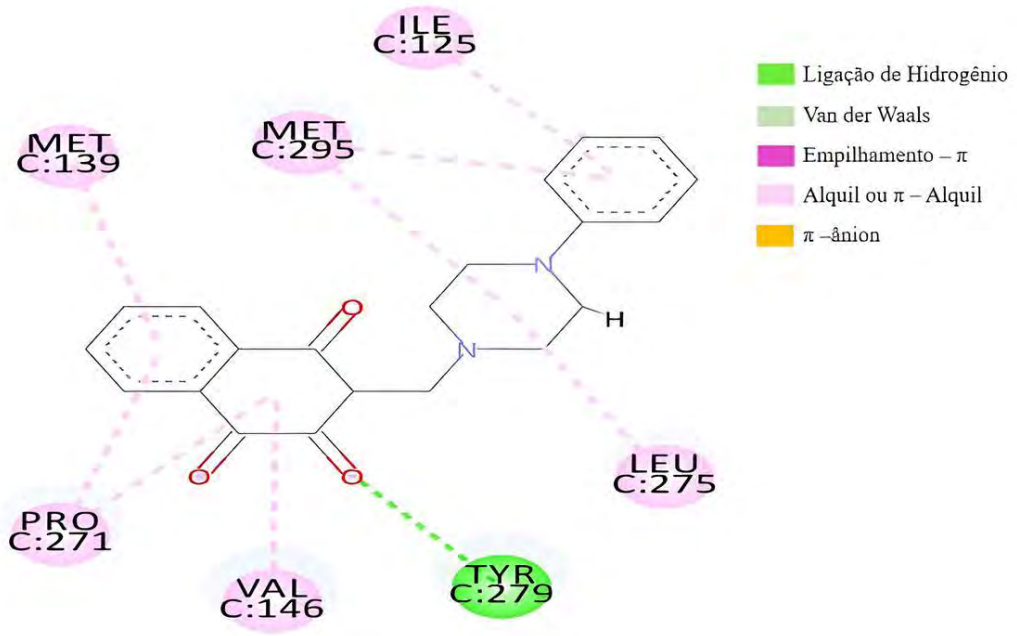
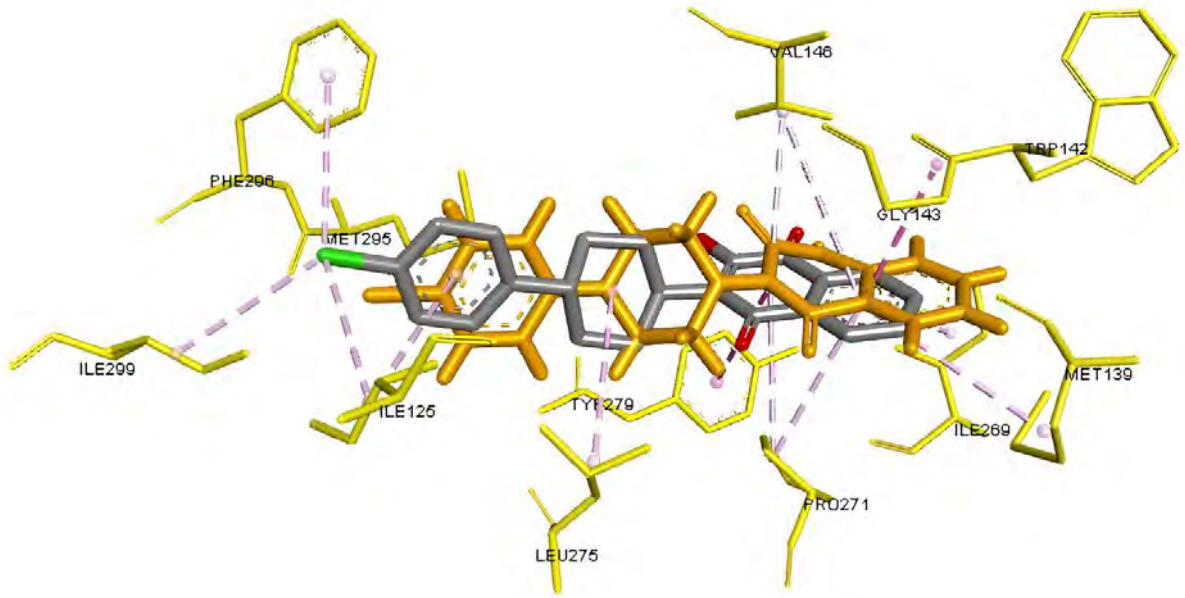


Figura 17. Representação das principais interações entre o ligante **(LIG02)** e o sítio ativo do citocromo bc1 no *docking*.



* Estrutura original da atovaquona **(15)** (PDB: **4PD4**) em cinza;
* Estrutura do ligante **(01)** após *docking* em laranja.
Os cálculos teóricos foram realizados utilizando o programa *Gold*, empregando a função *Goldscore*. O encaixe molecular foi baseado na posição da atovaquona, considerando um raio de 10 Å.

Figura 18. Representação bidimensional do *docking* do ligante **(LIG01)** no sítio ativo do citocromo bc1 (complexo III da cadeia respiratória).

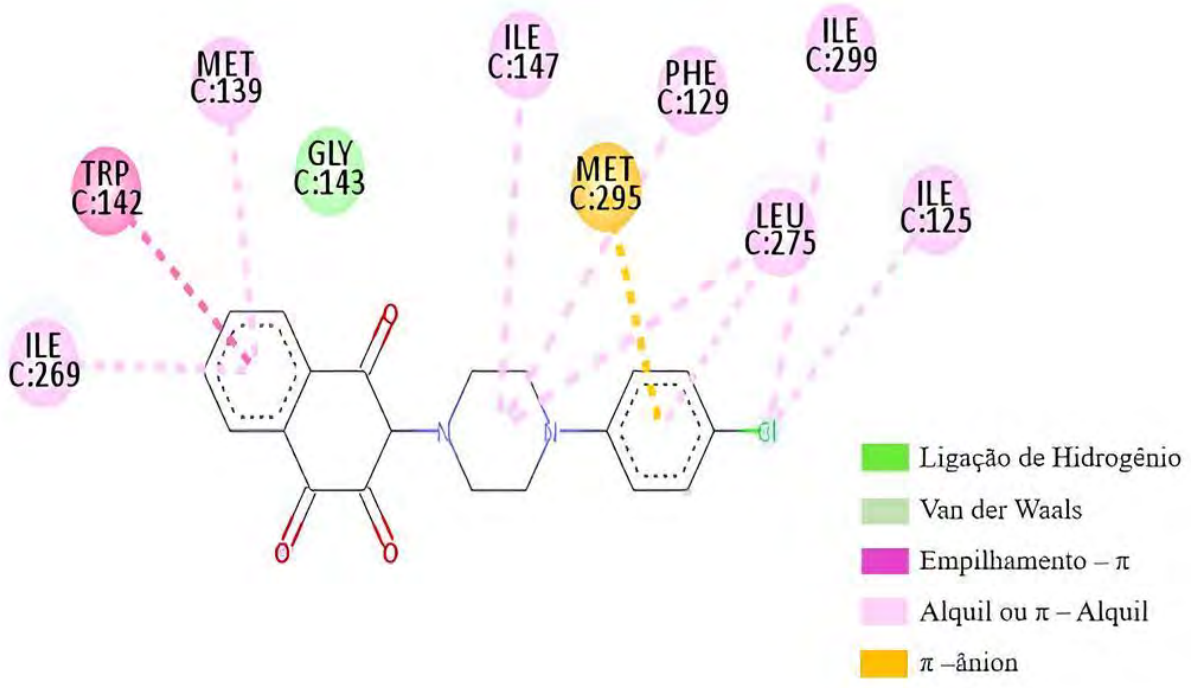


Figura 19. Representação das principais interações entre o ligante **(LIG01)** e o sítio ativo do citocromo bc1 no *docking*.

Os cinco ligantes foram posicionados no sítio ocupado pela atovaquona **(15)** e a pontuação de classificação, que serve como indicador da qualidade das interações com o citocromo bc1, foi baseada em análises quantitativas (*scores*). Esses resultados estão apresentados na **Tabela 3**. Os valores de *score* fornecem uma indicação da qualidade do *docking*, com pontuações mais altas sugerindo interações mais fortes entre o ligante e o local de ligação (SANT'ANNA, 2015). Além disso, a **Tabela 3** detalha os principais aminoácidos do sítio ativo responsáveis pelas interações com o núcleo naftoquinona e com a cadeia lateral dos ligantes.

Tabela 3. Pontuação de classificação dos ligantes **(LIG01 – LIG05)** no *docking* com o citocromo bc1.

Composto	*Score*	Ligação de hidrogênio	Interações hidrofóbicas	
			Núcleo naftoquinona	Cadeia lateral
LIG02	**79,00**	**Tyr279**	**Val146, Met139, Pro271**	**Leu275, Met295, Ile125**
LIG04	**78,89**	**-**	**Val146, Met139, Ile269, Pro271**	**Leu275, Met295, Ile125**
Atovaquona (15)	**75,42**	-	**Val146, Gly143, Trp142, Met139, Ile269, Pro271, Tyr279**	**Leu275, Met295, Ile125, phe296, Ile299**
LIG01	**71,68**	**-**	**Gly143, Trp142, Met139, Ile269**	**Leu275, Met295, Ile125, Ile147, Phe129, Ile299**
LIG05	**70,86**	**-**	**Val146, Trp142, Met139, Ile269, Pro271**	**Leu275, Met295, Ile125, Ile299**
LIG03	**55,23**	**-**	**Pro271**	**Ile269**

Os cálculos teóricos foram realizados utilizando o programa *Gold*, empregando a função *Goldscore*. O encaixe molecular foi baseado na posição da atovaquona, considerando um raio de 10 Å.

A partir da análise das interações dos ligantes **(LIG01 – LIG05)** com o citocromo bc1, conforme apresentado na **Tabela 3** e na **Figura 20**, observamos que os ligantes **(LIG 01, LIG02, LIG04, LIG05** e atovaquona **- 15)** exibiram pontuações de classificação semelhantes, respectivamente: 79,00; 78,89; 75,42; 71,68 e 79,86. Essas estruturas mantiveram as principais interações observadas na atovaquona, especialmente com os aminoácidos Val146, Met139, Ile269, Pro271, Ile269 e Gly143 (**Tabela 3**).

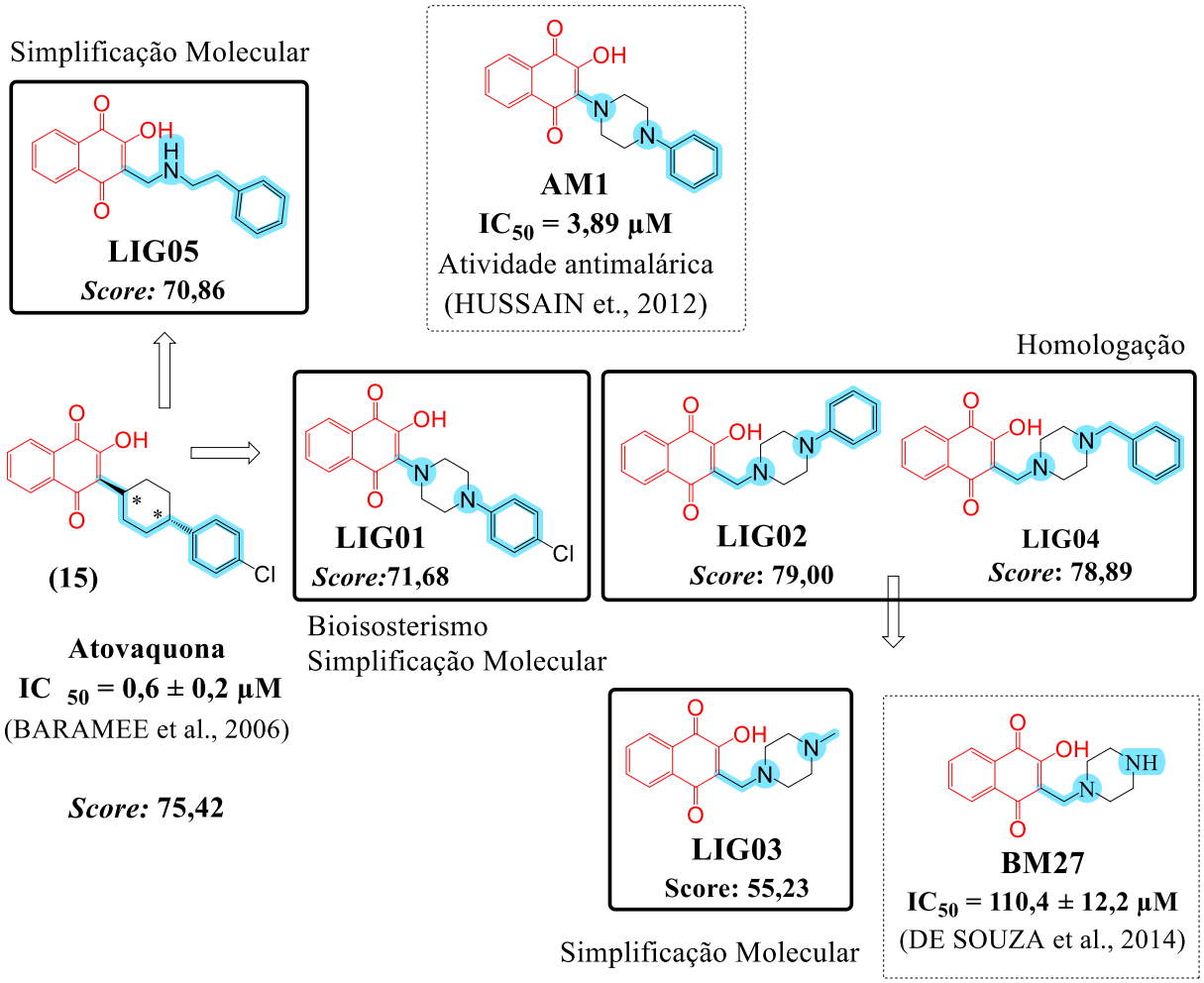


Figura 20. Relação estrutural entre os ligantes planejados **(LIG01 – LIG05)**, suas pontuações de *docking* e *bases de Mannich* derivadas da lausona semelhantes com atividade antimalárica descrita na literatura.

O ligante **LIG03** é o único que não apresenta o anel aromático fenila em sua estrutura (**Figura 20**). Esse ligante foi propositalmente projetado para avaliar a importância desse anel nas interações com o citocromo bc1. As interações da fenila ocorrem com os aminoácidos Leu275, Met295 e Ile125 em todas as estruturas que contêm esse anel **(LIG01, LIG02, LIG04 e LIG05)**, no entanto, no composto **LIG03**, ausente dessa região aromática, tais interações não ocorrem. Como resultado, **LIG03** apresentou a pior classificação (*score:* 55,23), ou seja, o anel fenila é essencial no planejamento estrutural. Esses resultados são corroborados pela *base de Mannich* **BM27** (**Figura 20**), previamente descrita na literatura, que apresentou inatividade antimalárica, reforçando a relevância da região aromática.

Os ligantes **LIG02** e **LIG04** destacaram-se com as maiores pontuações de classificação (79,00 e 78,89, respectivamente), indicando um melhor perfil de interação com o sítio ativo do citocromo bc1. Acreditamos que o acréscimo de grupos metileno (CH_2) entre os núcleos naftoquinona e piperazina conferiu maior flexibilidade à cadeia lateral, permitindo interações mais eficientes com os aminoácidos do sítio ativo **(Figura 20).**

Os ligantes **LIG01** e **LIG05** apresentaram pontuações semelhantes à atovaquona **(15)** *(score*: 75,42), com valores de 71,68 e 70,86, respectivamente. Além disso, os ligantes **(LIG01, LIG02** e **LIG04)** compartilham similaridade estrutural com **AM1**, aminonaftoquinona derivada da lausona que demonstrou atividade antimalárica, fortalecendo a hipótese de bioisosterismo e confirmando que a simplificação molecular da atovaquona (remoção dos centros assimétricos) pode ser uma abordagem viável para o planejamento de novos análogos **(Figura 20).**

Os resultados do *docking* indicam que os compostos planejados mantiveram interações-chave observadas na atovaquona **(15)**, reforçando seu potencial como inibidores do citocromo bc1. A presença do anel fenila e a adição de grupos metilenos emergem como fatores essenciais para otimizar a afinidade pelo alvo, como indicado pelo desempenho superior dos ligantes **LIG02** e **LIG04**. O acréscimo de grupos metilenos entre os núcleos naftoquinona e piperazina aumentou a flexibilidade da cadeia lateral, favorecendo interações no sítio ativo. Além disso, a simplificação molecular da atovaquona, como em **LIG05**, não comprometeu significativamente as interações, sugerindo novas possibilidades para o desenvolvimento de compostos mais acessíveis sinteticamente.

3.2.5 Planejamento estrutural das novas *bases de Mannich*

O planejamento das novas *bases de Mannich* derivadas da lausona levou à formação de duas séries distintas. A primeira inclui **monoaminas alifáticas não cíclicas (BS1 – BS11),** enquanto a segunda contempla **diaminas bicíclicas (BS12 – BS16).** O planejamento dessas séries será descrito a seguir:

Série de mono-aminas alifáticas não cíclicas: BS1 – BS11

A **Figura 21** apresenta as estruturas das *bases de Mannich* derivadas da lausona planejadas para a **série de mono-aminas alifáticas não cíclicas (BS1 - BS11)**, bem como as *bases de Mannich* **(BM1, BM2, BM7, BM8, BM10, BM11** e **BM12)** utilizadas como protótipos para a aplicação das estratégias de **bioisosterismo, homologação e simplificação molecula**r.

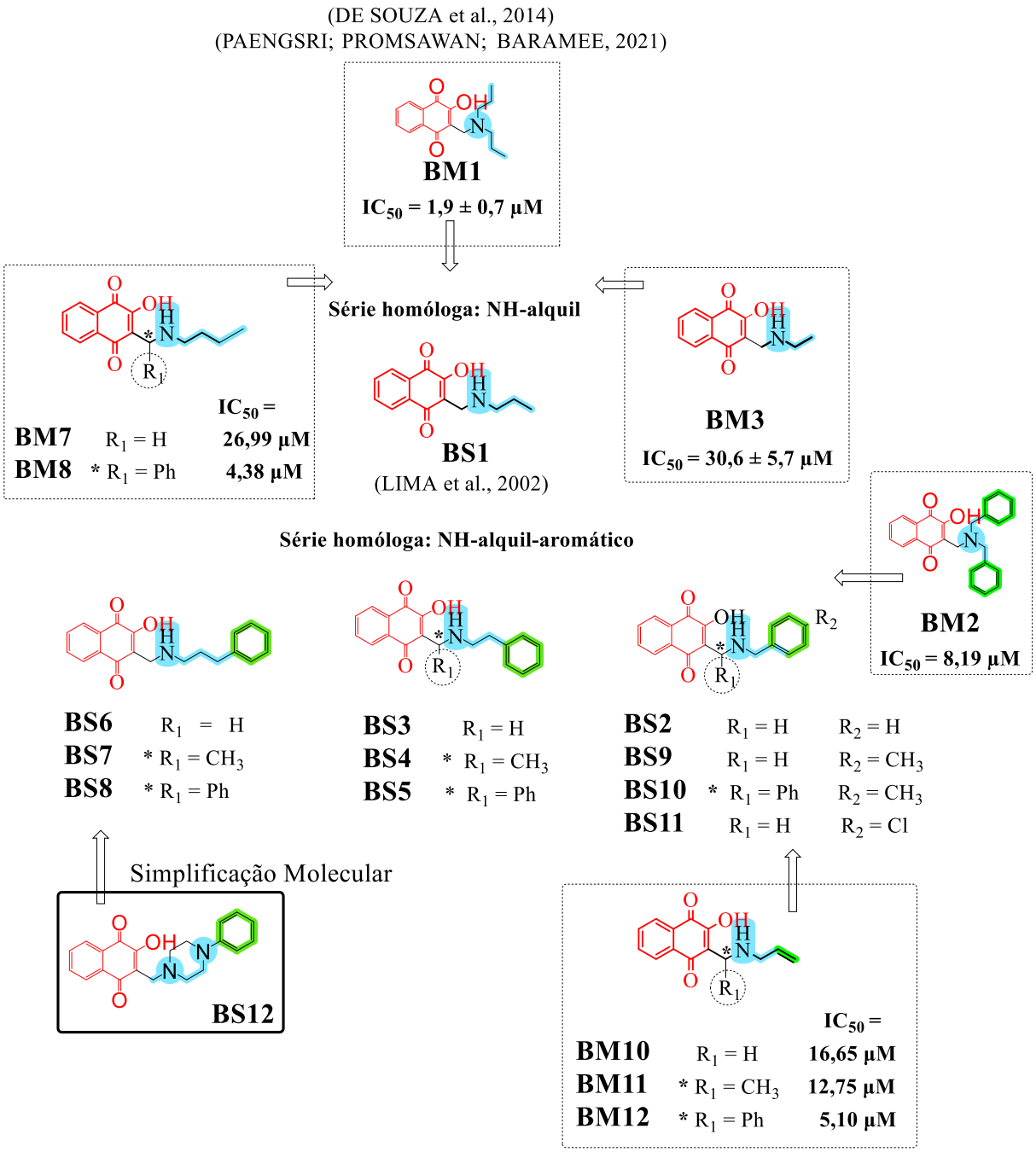


Figura 21. Planejamento Estrutural das novas *bases de Mannich* derivadas da lausona da **série mono-aminas alifáticas não cíclicas (BS1 – BS11)** como potenciais agentes antimaláricos.
* Centro estereogênico assimétrico.

Com base na classificação dos ligantes **(LIG01 – LIG05)** utilizados para os estudos de *docking*, foi possível planejar novas *bases de Mannich* (**Figura 21**), levando em consideração tanto a estrutura do receptor quanto a dos ligantes. A análise da relação estrutura-atividade permitiu avançar no planejamento de compostos mais promissores.

A *base de Mannich* planejada **BS12 (LIG02)** apresentou a melhor pontuação no estudo de docking (*Score*: 79,00). Sua interação otimizada decorre da flexibilidade conferida pelo grupo metileno que separa os núcleos naftoquinona e piperazina, favorecendo a conformação ideal para interagir com o citocromo bc1. Essa estrutura serviu como modelo para o planejamento de outras *bases de Mannich* derivadas da lausona (**Figura 21**).

Inicialmente, realizamos uma simplificação molecular removendo o anel piperazina, mas mantendo uma cadeia de cinco átomos entre o núcleo naftoquinona e o anel aromático. Assim, estruturamos uma **série homóloga** (**NH-alquil-aromático**) com variações no número de carbonos entre a função amina e o anel fenila: três carbonos (**BS6, BS7** e **BS8**), dois carbonos (**BS3, BS4** e **BS5**) e um carbono (**BS2, BS9, BS10** e **BS11**) (**Figura 21**). Dentro dessa série homóloga, buscamos avaliar a presença do anel fenila e sua influência na interação com o citocromo bc1. Os resultados de *docking* indicaram que o anel fenila desempenha um papel essencial nas interações hidrofóbicas com os aminoácidos do citocromo bc1.

As *bases de Mannich* (**BS2, BS9, BS10** e **BS11)** foram inspiradas em (**BM2, BM10, BM11** e **BM12).** Acrescentamos um grupo metila em **BS9** e **BS10** e um átomo de cloro em **BS11**, para investigar o efeito desses substituintes no anel aromático (**Figura 21**).

Também avaliamos o impacto dos substituintes provenientes da região do aldeído **(R_1),** como hidrogênio, metila e fenila, baseando-nos nas estruturas (**BM10 – BM12)**. A variação em **(R_1)** permite examinar o efeito de fatores estéricos, arranjo atômico e alterações eletrônicas sobre a interação com o citocromo bc1. A presença do anel fenila na região **(R_1)** favorece interações π-alquil e empilhamento π-π com os aminoácidos do citocromo (**Figura 21**).

Com base na literatura, foram descritas *bases de Mannich* antimaláricas com cadeias alquila, como **BM7** e **BM8** (quatro carbonos), **BM3** (dois carbonos) e **BM1** (dois grupos alquila de três carbonos). Assim, planejamos a *base de Mannich* **BS1,** com cadeia alquilica de três carbonos, para complementar os dados da literatura e expandir a **série homóloga (NH-alquil)**, investigando cadeias de dois a quatro carbonos (**Figura 21**).

As **séries (NH-alquil)** e **(NH-alquil-aromático)** se complementam em termos da quantidade de carbonos, mas na série (**NH-alquil-aromático**), adicionamos o anel fenila no final da cadeia.

Série de Diaminas Bicíclicas: BS12 – BS16

A **Figura 22** apresenta as estruturas das *bases de Mannich* derivadas da lausona da **série de diaminas bicíclicas (BS12 – BS16),** bem como as estruturas protótipos: aminonaftoquinona **AM1** e atovaquona **(15).**

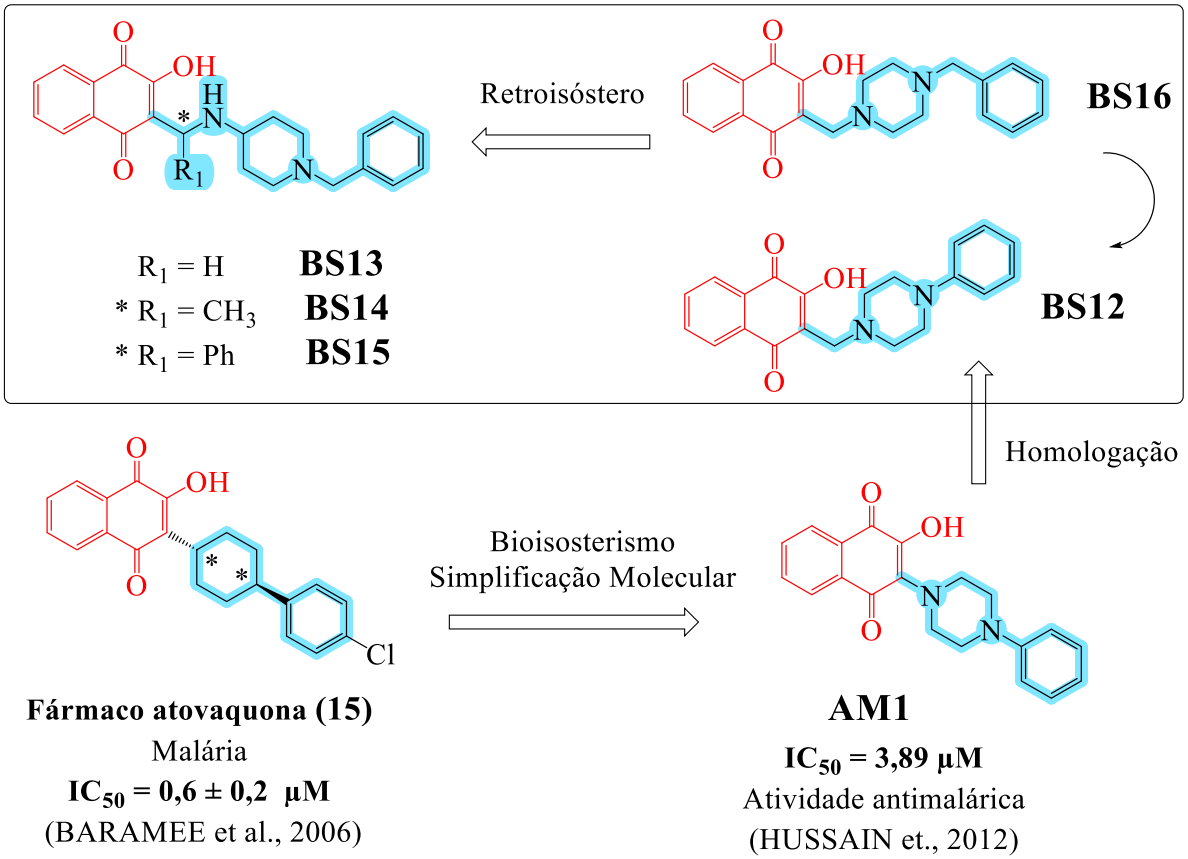


Figura 22. Planejamento Estrutural das *bases de Mannich* derivadas da lausona da **série de diaminas bicíclicas (BS12 - BS16)** como potenciais agentes antimaláricos.
* Centro estereogênico assimétrico.

A *base de Mannich* **BS12** foi planejada como um homólogo superior de **AM1** que é um bioisóstero da atovaquona **(15)**. A estratégia envolveu a substituição do anel cicloexano pelo anel piperazina, resultando na simplificação molecular pela remoção dos centros assimétricos. A partir dessa abordagem, planejamos **BS12** e **BS16**: Em **BS12**, adicionamos um espaçador metileno (CH_2) entre o núcleo naftoquinona e o anel piperazina. Em **BS16**, introduzimos um espaçador adicional entre o anel piperazina e o anel fenil **(Figura 22).**

As *bases de Mannich* **BS13, BS14** e **BS15** foram planejadas a partir do retroisosterismo de **BS16**, invertendo a ordem do nitrogênio, aplicando um bioisosterismo não clássico **(Figura 22)** (BARREIRO; FRAGA, 2015c).

Ao todo, planejamos dezesseis *bases de Mannich* derivadas da lausona. Entre elas, **BS1** (LIMA et al., 2002) e **BS2** (LEFFLER; HATHAWAY, 1948; RIBEIRO et al., 2020) já foram descritas na literatura, enquanto as demais (**BS3 – BS16**) são inéditas. A *base de Mannich* **BS1** foi previamente avaliada quanto à sua atividade moluscicida contra o caramujo *Biomphalaria glabrata*, hospedeiro intermediário do *Schistosoma mansoni*, agente causador da doença esquistossomose. No entanto, não apresentou atividade significativa. Já a *base de Mannich* **BS2** foi apenas sintetizada, sem registros da avaliação biológica.

3.3 *Bases de Mannich* Planejadas e Potencial de Inibição de Colinesterase

Atualmente, diversas estruturas cristalográficas da acetilcolinesterase (AChE) estão disponíveis no *Protein Data Bank* (PDB), algumas complexadas com ligantes. Um exemplo relevante é a acetilcolinesterase complexada com o fármaco donepezila **(18)** (PDB: **4EY7**, resolução: 2.35 Å). De maneira geral, conforme **Figura 23**, a estrutura da AChE consiste em um desfiladeiro estreito com dois sítios de ligação distintos para os ligantes:

O **Sítio Aniônico Periférico (PAS)** – Localizado na entrada do desfiladeiro, desempenha um papel essencial na regulação da atividade catalítica e interação com substratos. E o **Sítio Aniônico Catalítico (CAS)** – Situado no fundo do desfiladeiro, onde está a tríade catalítica [Ser, His, Glu] responsável pela hidrólise do neurotransmissor acetilcolina (**Figura 23**) (BOLOGNESI et al., 2005; BOURNE, 2003).

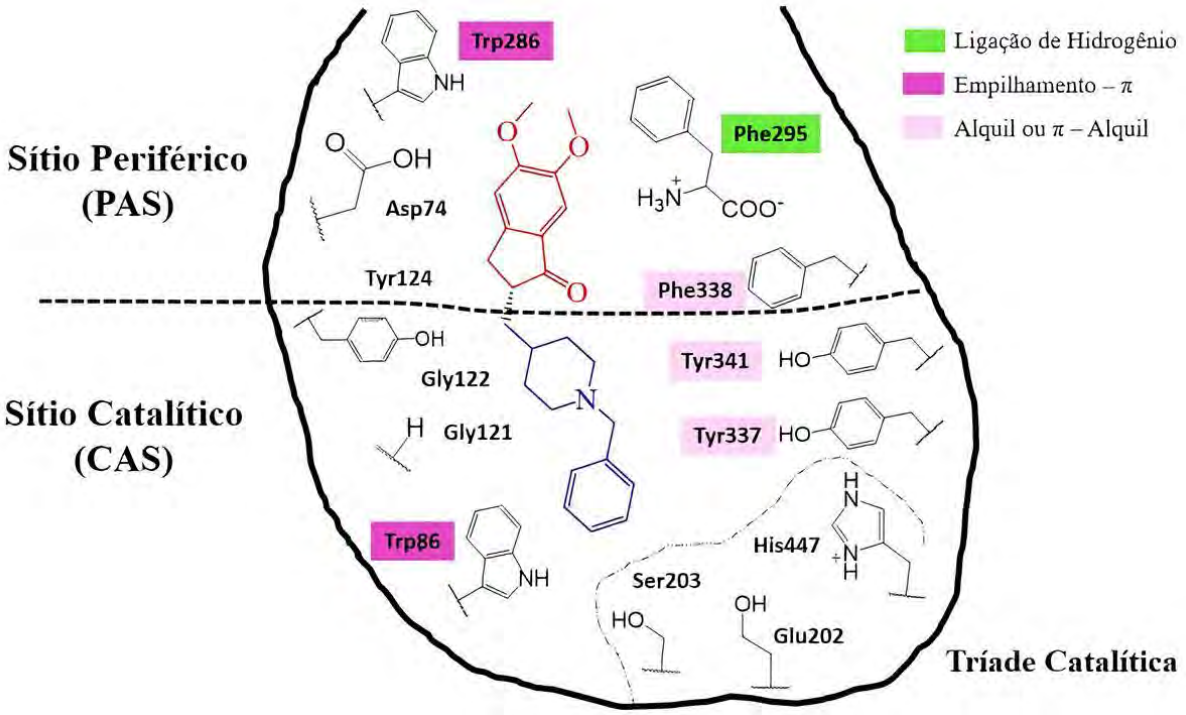


Figura 23. Representação das interações entre a acetilcolinesterase (AChE) e o fármaco donepezila **(18)**, conforme descrito por (BORGES, 2017. p. 36 - 37).

A donepezila **(18)** é um inibidor dual, interagindo simultaneamente no sítio periférico (PAS) e catalítico (CAS) da acetilcolinesterase (**Figura 23**). Suas principais interações incluem: ligação de hidrogênio com o resíduo Phe295, empilhamento π-π com os resíduos de triptofano Trp286 (PAS) e Trp86 (CAS), além de interações hidrofóbicas com Tyr341, Tyr337 e Phe338 (BORGES, 2017).

Na **Figura 24**, é possível observar a estrutura cristalográfica da acetilcolinesterase (AChE) complexada com a donepezila **(18)**, destacando suas interações no sítio catalítico (CAS) e periférico (PAS). A imagem evidencia os principais resíduos de aminoácidos envolvidos na interação fármaco-enzima (BORGES, 2017).

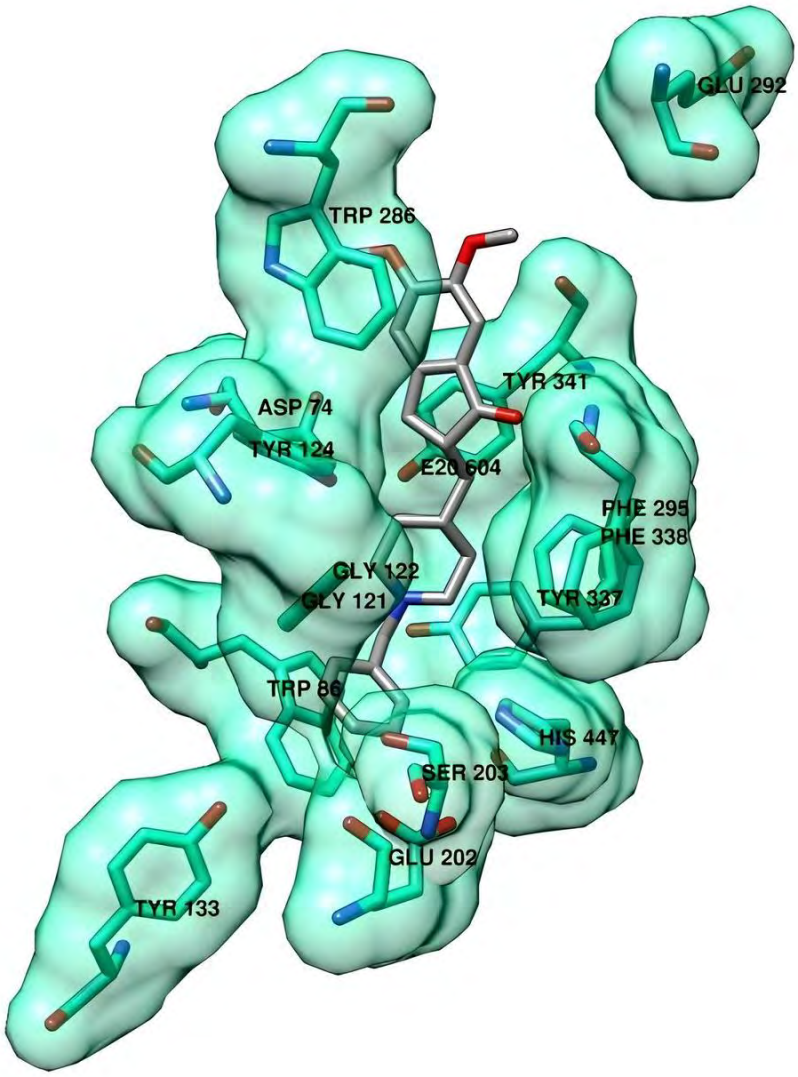


Figura 24. Estrutura cristalográfica da acetilcolinesterase (AChE) complexada com a donepezila **(18)**. **Fonte:** (BORGES, 2017).

A partir da compreensão das interações da donepezila **(18)** com o sítio ativo da acetilcolinesterase, observamos que, embora as *bases de Mannich* da **Série de diaminas bicíclicas (BS12 – BS16)** tenham sido inicialmente planejadas como potenciais antimaláricos, elas apresentam uma forte semelhança estrutural com a donepezila, conforme **Figura 25.**

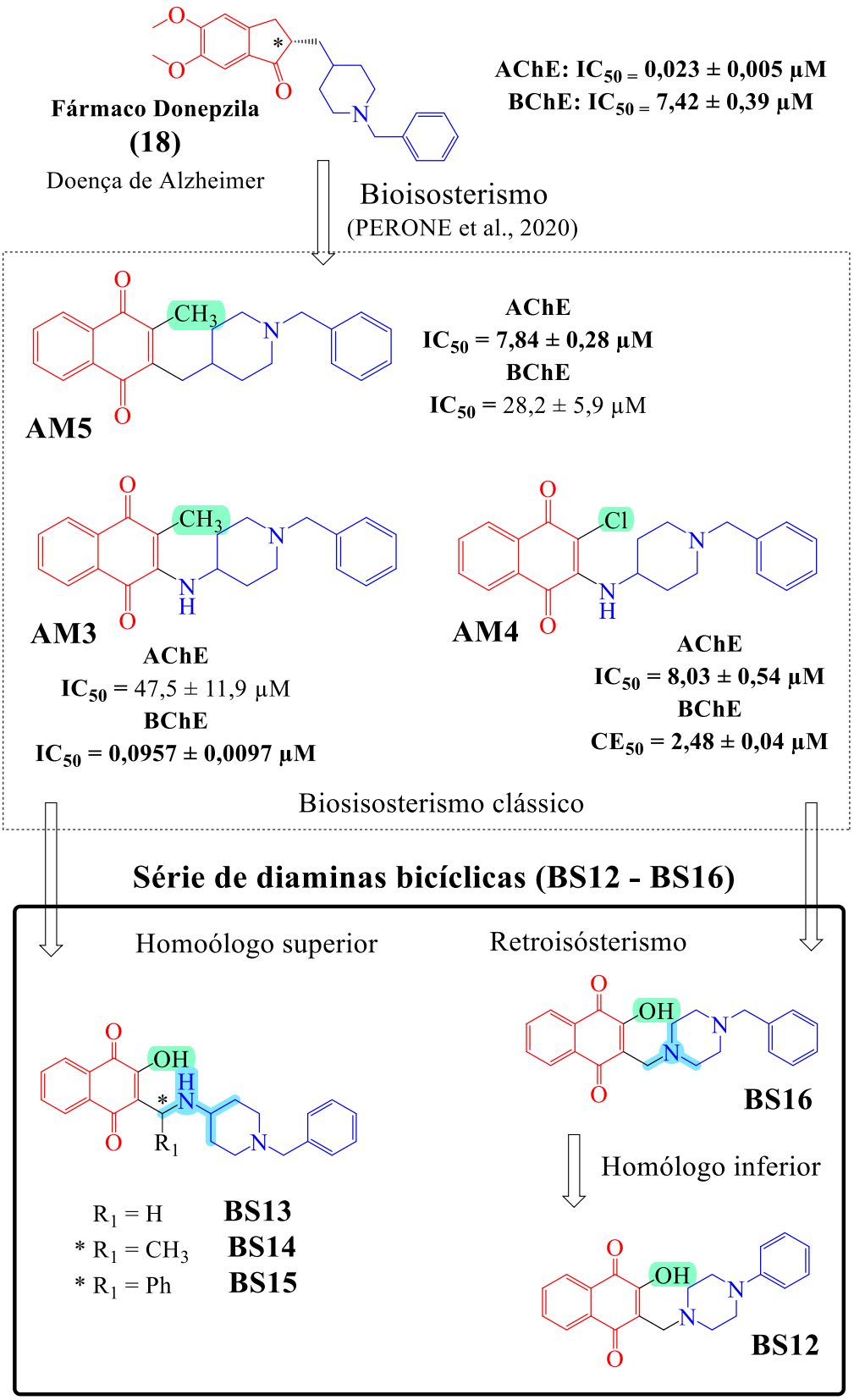


Figura 25. Relação Estrutural das *bases de Mannich* derivadas da lausona da **série de diaminas bicíclicas (BS12 - BS16)** com a inibição das colinesterases (AChE) e (BChE).
* Centro estereogênico assimétrico.

A semelhança estrutural observada nas estruturas da **Figura 25** sugere que essas *bases de Mannich* poderiam atuar de maneira análoga à donepezila **(18)** no sítio ativo da acetilcolinesterase, promovendo uma inibição comparável. Essa relação estrutural já foi abordada na literatura (PERONE et al., 2020), que descreve as aminonaftoquinonas (**AM3, AM4** e **AM5**), planejadas com base no bioisosterismo da donepezila **(18)**. Essas aminonaftoquinonas mantêm a subunidade benzilpiperidina (em azul), essencial para a interação com o sítio catalítico (CAS), mas substituem o esqueleto central pela estrutura naftoquinona (em vermelho).

Em relação à **série de mono-aminas alifáticas não cíclicas (BS1 – BS11),** observou-se que a *base de Mannich* **BM28**, descrita na literatura como inibidora da AChE (OLIVEIRA, 2014a), apresentou similaridade estrutural com outras *bases de Mannich* da série (**BS3, BS9** e **BS10**), sugerindo que modificações no comprimento da cadeia, como a introdução de metilenos entre o nitrogênio e o anel fenila, podem influenciar positivamente a basicidade do nitrogênio e melhorar a interação com o sítio catalítico da AChE, conforme **Figura 26**.

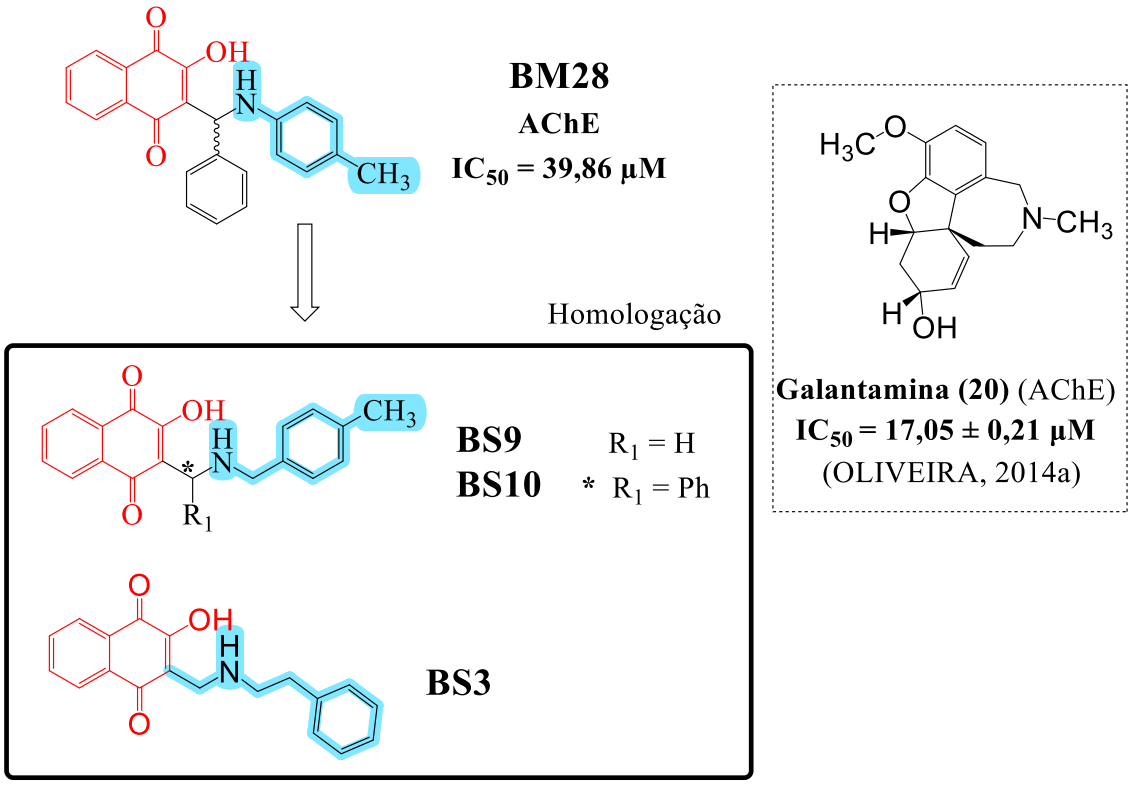


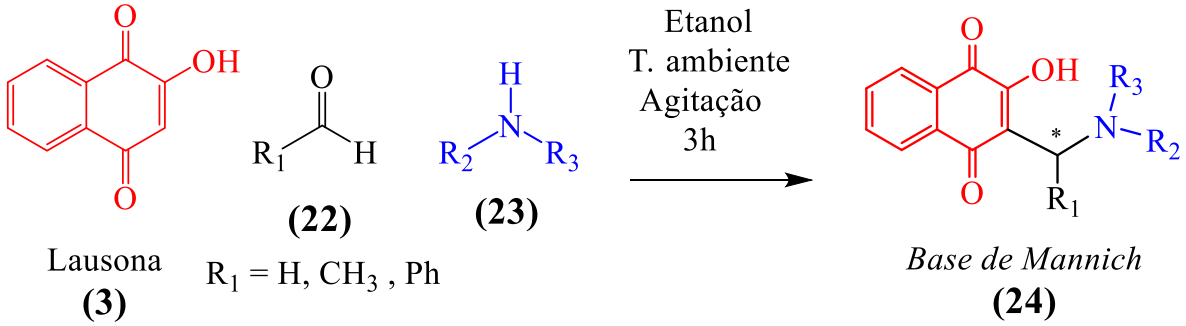
Figura 26. Relação estrutural das *bases de Mannich* derivadas da lausona da **série de mono-aminas alifáticas não cíclicas (BS3, BS9** e **BS10)** como potenciais inibidores das colinesterases (AChe) e (BChE).
* Centro estereogênico assimétrico.

Considerando que nosso grupo de pesquisa **(LaDMol-QM)** se dedica ao estudo da inibição das colinesterases: acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE), acreditamos que a semelhança estrutural das *bases de Mannich* **(BS12 – BS16)** oferecia uma excelente oportunidade para avaliá-las também quanto a essa atividade.

Em conclusão, a análise das *bases de Mannich* das **séries de diaminas bicíclicas (BS12 – BS16)** e de **mono-aminas alifáticas não cíclicas (BS3, BS9** e **BS10)** revelou potencial para a inibição das enzimas colinesterases (AChE e BChE), com destaque para a semelhança estrutural das diaminas bicíclicas com a donepezila **(18)**. As modificações moleculares, como a introdução da hidroxila no núcleo naftoquinona e as variações nos grupos substituintes, sugerem que essas *bases de Mannich* podem atuar de forma análoga à donepezila no sítio ativo da acetilcolinesterase (AChE), além de apresentarem potencial antimalárico. A **série de mono-aminas alifáticas**, com a introdução de metilenos entre o nitrogênio e o anel fenil, também demonstraram influência na basicidade do nitrogênio e potencial na interação com o sítio catalítico da AChE.

3.4 Síntese: Reação Multicomponente de Mannich

Para a realização da síntese das *bases de Mannich* derivadas da lausona pretendidas nesta dissertação **(BS1 - BS16),** utilizamos a estratégia sintética da reação multicomponente de Mannich com a lausona **(3)**, aldeídos **(22)** e aminas **(23),** conforme **Esquema 7**.



Esquema 7. Reação multicomponente de Mannich envolvendo a lausona **(3),** diferentes aldeídos **(22)** e aminas **(23)** para a formação de *bases de Mannich* derivadas da lausona **(24)**.

* Probabilidade de existência de um centro estereogênico assimétrico.

Como reagentes iniciais na reação de Mannich empregamos a lausona **(3)**, três diferentes aldeídos **(22)** (formaldeído, acetaldeído e benzaldeído) e oito aminas diferentes **(23)** [3]. As condições da reação ocorreram com uso de etanol como solvente, temperatura ambiente e agitação magnética durante 3h, conforme podemos observar no **Esquema 7**.

É importante destacar que as *bases de Mannich* sintetizadas a partir do acetaldeído **(BS4, BS7** e **BS14)** e benzaldeído **(BS5, BS8, BS10** e **BS15)** resultam na formação de um centro estereogênico no carbono que separa o núcleo naftoquinona da função amina, conforme representado na **Figura 27**. Assim, o produto obtido é uma mistura racêmica, contendo os dois enantiômeros em proporções iguais (50% do enantiômero R e 50% do enantiômero S). Por outro lado, as *bases de Mannich* sintetizadas com formaldeído **(BS1, BS2, BS3, BS6, BS9, BS11, BS12** e **BS13)** não apresentam a formação de um centro quiral.

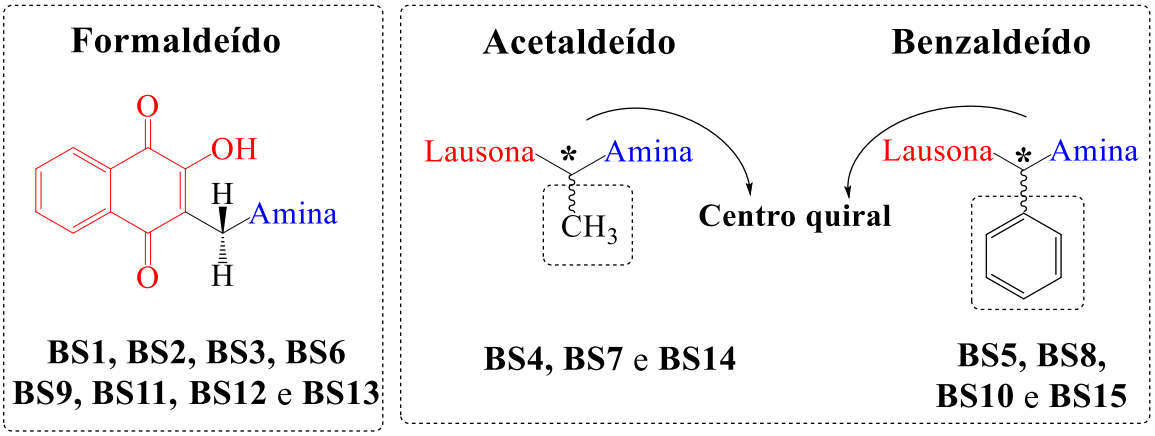


Figura 27. *Bases de Mannich* sintetizadas a partir do acetaldeído e benzaldeído, evidenciando a presença da quiralidade do carbono que conecta o núcleo naftoquinona à função amina.

Com objetivo de estabelecer uma metodologia padronizada para a realização da reação multicomponente de Mannich neste trabalho, começamos a síntese com as *bases de Mannich* que utilizam o formaldeído na reação (**BS1, BS2, BS3, BS6, BS9, BS11, BS12, BS13** e **BS16**).

Na síntese, adotamos como padrão reacional a seguinte proporção de reagentes: 1,0 equivalente de lausona **(3)** (0,23 mmol - 40 mg); 1,2 equivalente de formaldeído (0,28 mmol - 20 µL); 1,1 equivalente de amina (0,25 mmol), e uma quantidade fixa de etanol 700 µL. Com base nessas proporções, desenvolvemos dois procedimentos iniciais **(procedimento 1 e procedimento 2)**.

[3] Agradeço à professora Renata Barbosa Lacerda por compartilhar aminas necessárias para o trabalho e por sua gentileza e apoio.

Os procedimentos e a proporção dos reagentes foram fundamentados em outras pesquisas que empregaram a lausona **(3)** como reagente inicial na reação multicomponente de Mannich sob condições reacionais semelhantes (ALLOCHIO FILHO et al., 2016; BARAMEE et al., 2006; DA SILVA et al., 2016; DALGLIESH, 1949; DE SOUZA et al., 2014; LEFFLER; HATHAWAY, 1948; LÓPEZ-LÓPEZ et al., 2017; MAHAL et al., 2017; MATOS et al., 2021; NARIYA et al., 2020; NEVES, 2007; NEVES et al., 2009, 2010; OLIVEIRA, 2014a; PAENGSRI; BARAMEE, 2013; PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021; RIBEIRO et al., 2020; SOUSA; VARGAS; MIRANDA, 2018).

Nos **procedimentos 1 e 2**, adicionamos a amina e o aldeído no frasco da reação e deixamos a mistura reacional reagir por dois minutos sob temperatura ambiente. O **procedimento 1** ocorreu sob agitação magnética, já o **procedimento 2** aconteceu sem agitação. Em seguida, acrescentamos a lausona **(3)** e o etanol à mistura e submetemos novamente a reação à agitação sob temperatura ambiente por 3h. Após a conclusão da reação, filtramos o sólido colorido a vácuo e realizamos uma lavagem com etanol, água e hexano, como metodologia prévia de purificação.

Podemos observar que a única diferença entre o **procedimento 1** e o **procedimento 2** é a presença ou ausência da agitação magnética. Essa variação foi baseada na compreensão de que as reações multicomponentes, apesar de ocorrerem em uma única etapa sintética, envolvem a formação de intermediários que reagem *in situ*. Portanto, a ordem e a forma de adição dos reagentes pode influenciar no resultado da reação.

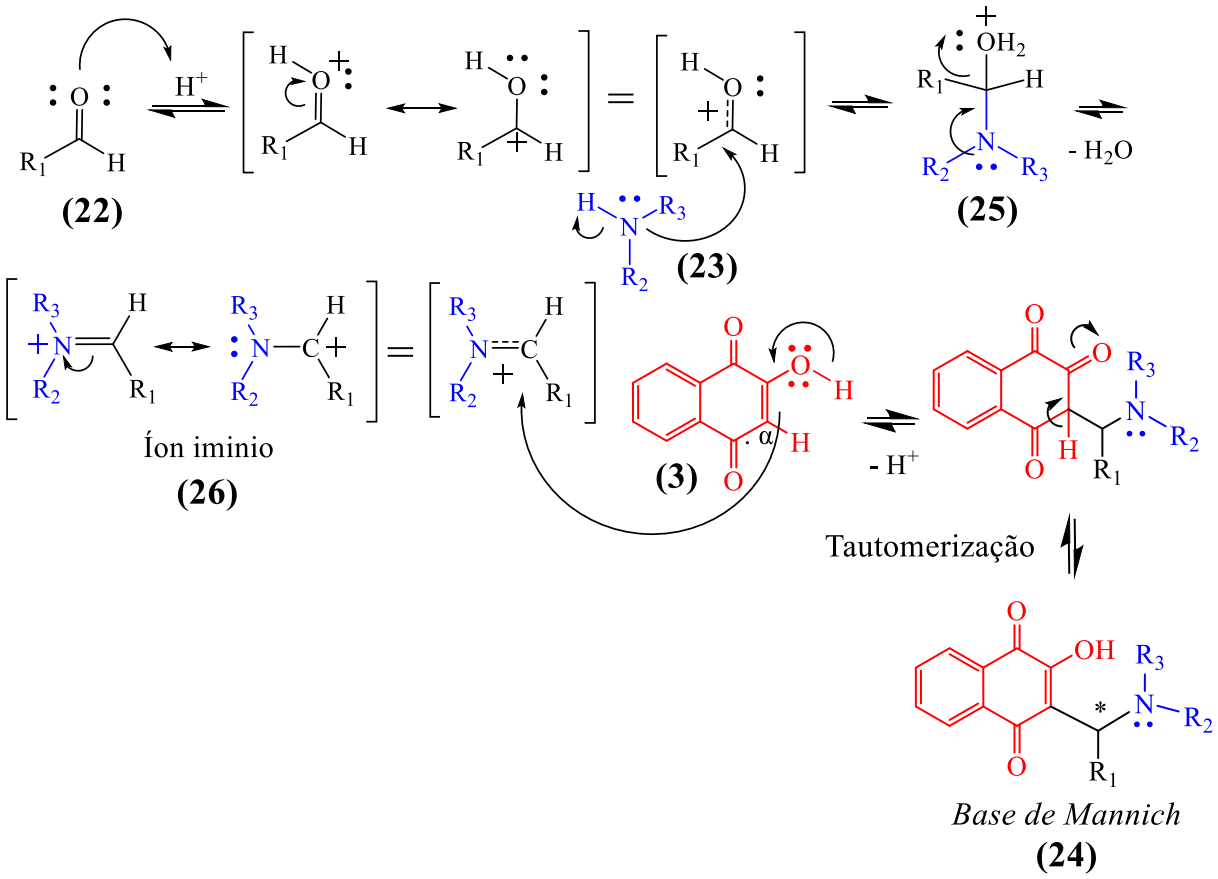
Com essa pequena variação entre os procedimentos, obtivemos uma diferença significativa nos produtos obtidos: o **procedimento 1** demonstrou eficiência na síntese das *bases de Mannich* **BS2** e **BS3**, enquanto o **procedimento 2** obteve sucesso na síntese das *bases de Mannich* **BS1** e **BS6.**

Ao realizar a síntese da *base de Mannich* **BS1** utilizando o **procedimento 1**, observamos a formação de subprodutos na reação. No entanto, ao utilizar o **procedimento 2**, conseguimos obter a *base de Mannich* **BS1** como único produto reacional, comprovando que variações nos procedimentos, mesmo que sutis, podem resultar em mudanças significativas no produto da reação. As *bases de Mannich* **BS1, BS2** e **BS6** apresentaram uma síntese eficiente e seletiva, sem a formação de subprodutos.

Com intuito de obter as outras *bases de Mannich* de forma seletiva na reação, realizamos alguns outros procedimentos semelhantes aos **procedimentos 1 e 2**, porém com algumas variações, como: aplicação de aquecimento na reação, adição gradual da lausona **(3)** e excesso da amina. No entanto, essas variações não resultaram em mudanças significativas no resultado das reações e foram desconsideradas.

Durante as reações, foi observado a formação de um precipitado após a adição da amina e do aldeído, o que dificultou a agitação magnética. Esse precipitado foi observado principalmente na síntese das *bases de Mannich* **BS9, BS12 e BS13**. Para melhorar a agitação, formulamos um procedimento no qual adicionamos uma quantidade prévia de etanol antes da adição do aldeído e da amina, permitindo que o precipitado se forme em solução **(procedimento 3).** Isso facilita a agitação e a formação do precipitado durante a reação.

O **Procedimento 3** foi baseado na observação do mecanismo de formação de intermediários reacionais da reação multicomponente de Mannich com a lausona **(3)** em meio ácido, conforme representado no **Esquema 8**. (**Obs:** o **procedimento 3** foi elaborado com base no mecanismo em meio ácido, no entanto, na síntese das *bases de Mannich* desta pesquisa, não houve adição de ácido ao meio reacional, mas a acidez pode estar presente de forma residual).



Esquema 8. Intermediários reacionais para a formação das *bases de Mannich* **(24)** derivadas da lausona **(3)** na reação multicomponente de Mannich com uso de aldeídos **(22)** e aminas **(23)**.

No primeiro momento do **Esquema 8** ocorre o aumento do caráter catiônico do átomo de carbono do aldeído **(22)**, favorecendo a interação com a amina **(23).** Assim, no **Procedimento 3**, adicionamos o etanol e o aldeído **(22)** e deixamos a reação sob agitação à temperatura ambiente por cerca de 10 minutos, buscando favorecer este primeiro momento e obter uma melhor dissolução do aldeído na solução reacional.

No segundo momento do mecanismo **(Esquema 8)**, ocorre a interação do aldeído **(22)** com a amina **(23)**, levando à formação do intermediário **(25)**, que após eliminação de uma molécula de água, forma o intermediário íon imínio **(26)**. Esta etapa é caracterizada como a mais importante, pois, quanto mais estável for este intermediário, maior será a seletividade da reação para a formação das *bases de Mannich* **(24)**.

O íon imínio **(26)** é semelhante às *bases de Schiff* ($R_1HC=NR_2$), pois ambos apresentam o grupo funcional imina (C=N) em sua estrutura. As *bases de Schiff* são formadas pela condensação de uma amina primária com uma cetona ou aldeído e possuem várias aplicações, incluindo o uso como pigmentos, catalisadores e na química de coordenação, além de exibirem diversas atividades biológicas (PONTES et al., 2023).

Com objetivo de favorecer a formação do intermediário íon imínio **(26)**, no **procedimento 3**, a reação foi mantida sob agitação por uma hora, proporcionando maior tempo para a interação dos reagentes. Além disso, a proporção dos reagentes inclui a amina **(23)** em excesso de 10% e o formaldeído em excesso de 20%, em relação à lausona **(3)**, o que favorece ainda mais a interação e a formação do intermediário íon imínio **(26).**

Concluímos que o **procedimento 3** se destacou como método mais eficaz para a síntese das *bases de Mannich* pretendidas nesta dissertação, sendo, portanto, escolhido como o padrão para as futuras sínteses. Este procedimento será utilizado na preparação das *bases de Mannich* **BS9, BS11, BS12, BS13** e **BS16,** com formaldeído; **BS4, BS7** e **BS14,** com acetaldeído; e **BS5, BS8, BS10** e **BS15,** com benzaldeído. Essa padronização permitirá maior consistência e eficiência na obtenção dos compostos desejados.

A síntese das *bases de Mannich* **BS2** e **BS3** foi realizada utilizando o **procedimento 1,** enquanto a síntese de **BS1** e **BS6** empregou o **procedimento 2**, uma vez que esses métodos apresentaram melhor desempenho para essas *bases de Mannich*.

A **Figura 28**, a seguir, detalha os procedimentos utilizados para cada *base de Mannich*.

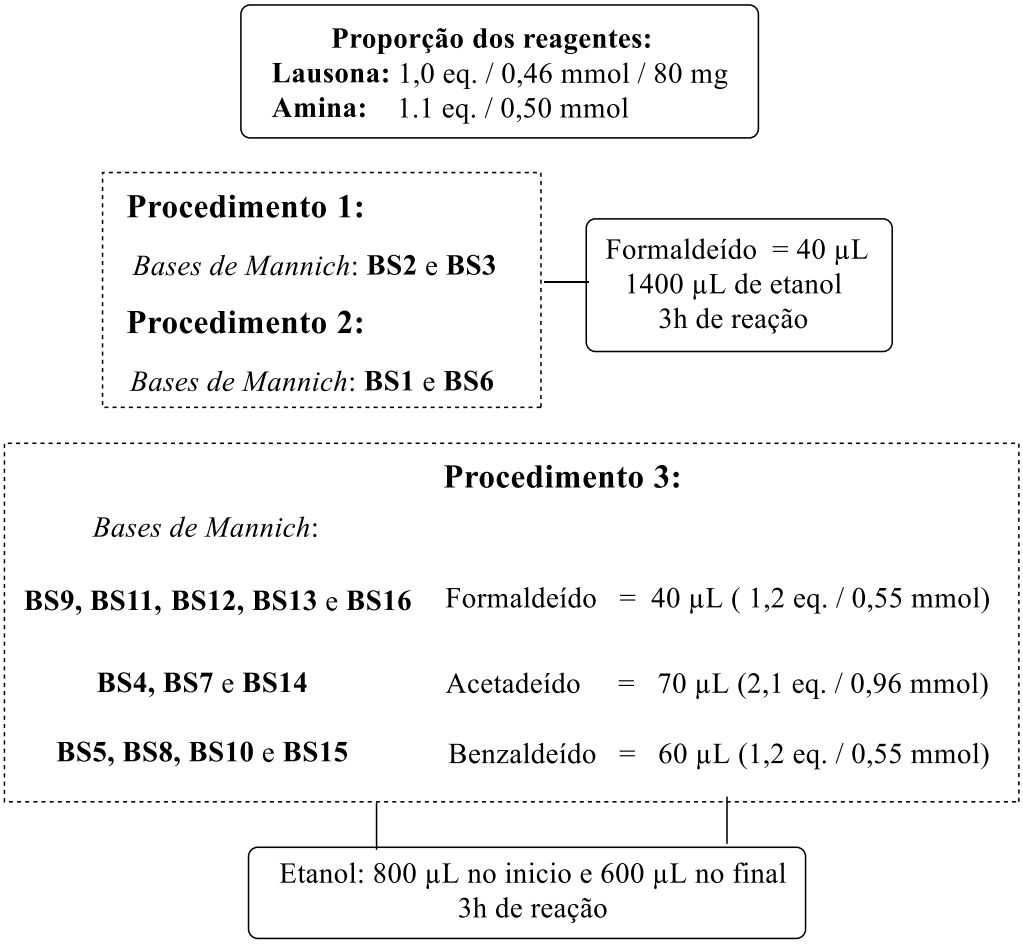


Figura 28. Resumo geral da proporção dos reagentes usados na síntese das *bases de Mannich* **(BS1 – BS16)**, bem como os procedimentos adotados.

Após estabelecimento dos procedimentos para a síntese das *bases de Mannich*, realizamos a reação duplicando a quantidade de lausona, partindo de 0,080 g. Desta forma, na síntese, adotamos como padrão reacional a seguinte proporção de reagentes, descritos na **Figura 28**: 1,0 equivalente de lausona **(3)** (0,46 mmol – 40 mg); 1,1 equivalente de amina (0,25 mmol), e uma quantidade fixa de etanol 1400 µL.

Na **Figura 28**, observamos que a proporção de aldeído variou: para o formaldeído e benzaldeído utilizamos 1,2 equivalente (0,55 mmol: formaldeído 40 µL e benzaldeído 60 µL). No entanto, para as reações envolvendo o acetaldeído (**BS4, BS7** e **BS14**), optamos por aumentar o volume do aldeído de 40 µL para 70 µL (2,1 equivalente; 0,96 mmol), para aprimorar o rendimento da reação. Essa modificação resultou em rendimentos mais satisfatórios.

Durante os testes, monitoramos o progresso das reações por Cromatografia de Camada Delgada Analítica (CCDA) para determinar o tempo ideal para a reação. As análises foram realizadas em intervalos de 1 hora, 3 horas, 5 horas, 15 horas e 24 horas, avaliando tanto as reações com formaldeído quanto as que utilizaram acetaldeído e benzaldeído. Observamos que o tempo de 3 horas foi suficiente para finalizar a reação, pois, após esse período, a lausona **(3)** não foi mais detectada na mistura reacional.

Concluindo a descrição dos procedimentos utilizados para a síntese das *bases de Mannich,* sendo o **procedimento 3**, que envolveu ajustes na adição de etanol e nas proporções dos reagentes, destacado como o mais eficaz e foi escolhido como padrão para as sínteses, garantido maior consistência e eficiência na obtenção das *bases de Mannich*. Agora vamos mencionar os aspectos relacionados à pureza das *bases de Mannich* obtidas.

Após a filtração do meio reacional, o sólido obtido foi lavado com etanol, água e hexano e este foi o primeiro método de purificação. O método foi eficaz para obtenção das *bases de Mannich* **(BS1, BS2, BS5 - BS8, BS10** e **BS15)**, que foram obtidas como único produto na reação. Entretanto, **(BS3, BS4, BS9, BS11 - BS14, BS16)** apresentaram impureza, indicando a necessidade de etapas adicionais de purificação.

Na **Tabela 4** estão descritos os dados referentes à síntese das *bases de Mannich* derivadas da lausona **(BS1 – BS16)**, sem qualquer tratamento posterior.

Tabela 4. Dados referentes à síntese das *bases de Mannich* derivadas da lausona **(BS1 – BS16)**, sem qualquer tratamento posterior.

Base de Mannich	**Cor do sólido amorfo**	**Massa obtida**	**Rend. Reacional**	**Necessidade de Purificação Adicional**
BS1	Laranja	0,09 g	80 %	Não
BS2	Amarelo	0,10 g	74 %	Não
BS3	Laranja avermelhado	0,13 g	92 %	Sim
BS4	Vermelho	0,09 g	61 %	Sim
BS5	Laranja	0,13 g	73 %	Não
BS6	Laranja	0,10 g	67 %	Não
BS7	Laranja	0,09 g	58 %	Não
BS8	Laranja	0,17 g	93 %	Não
BS9	Amarelo	0,12 g	86 %	Sim
BS10	Laranja	0,16 g	90 %	Não
BS11	Laranja	0,13 g	87 %	Sim
BS12	Laranja avermelhado	0,14 g	90 %	Sim
BS13	Vermelho	0,12 g	69 %	Sim
BS14	Laranja	0,14 g	78 %	Sim
BS15	Amarelo	0,18 g	86 %	Não
BS16	Vermelho	0,14 g	84 %	Sim

As reações ocorreram a partir do uso de 0,080 g de lausona como partida.

Rendimentos reacionais obtidos após filtração do sólido, sem qualquer tratamento posterior.

A análise dos dados apresentados na **Tabela 4** revela tendências importantes na síntese das *bases de Mannich*, como a cor dos sólidos obtidos, que geralmente são coloridos. Os rendimentos reacionais descritos na tabela foram obtidos após filtração, sem qualquer tratamento posterior, e variou de 58 a 93%, apresentando rendimentos de razoáveis a excelentes.

Concluindo, a síntese das *bases de Mannich* por meio da reação multicomponente de Mannich com a lausona **(3)**, aldeídos e aminas, seguindo os princípios da química verde, foi realizada promovendo uma síntese sustentável e ambientalmente amigável. No próximo tópico, abordaremos as metodologias de purificação aplicadas às *bases de Mannich* que apresentaram formação de subprodutos na reação.

3.5 Purificação

Diante da constatação de que a maioria das *bases de Mannich* obtidas **(BS3, BS4, BS9, BS11 – BS14** e **BS16)** apresentou a presença de subprodutos, buscamos analisar algumas metodologias de purificação adicionais para alcançar um grau de pureza satisfatório para essas *bases de Mannich*.

Revisando as principais técnicas empregadas em pesquisas envolvendo a reação multicomponente de Mannich com a lausona **(3)**, observamos que a recristalização em metanol ou etanol é frequentemente utilizada como método eficaz de purificação (DALGLIESH, 1949; DALOEE; BEHBAHANI; MARANDI, 2022; DASHTEH et al., 2019; KHORAMI; SHATERIAN, 2013, 2014; LEFFLER; HATHAWAY, 1948; LIU; ZHOU; GAO, 2014; NARIYA et al., 2020, 2022; NEVES, 2007; OLIVEIRA, 2014a; SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013; SHATERIAN; MORADI, 2015; ALLOCHIO FILHO et al., 2016).

Para realizar a metodologia de recristalização, é essencial escolher um solvente no qual o sólido impuro seja solúvel quando aquecido, mas insolúvel quando resfriado. Inicialmente, o sólido impuro é dissolvido no solvente aquecido, garantindo que todo o sólido se dissolva completamente. Em seguida, a solução é filtrada enquanto continua quente, permitindo a remoção das impurezas insolúveis presentes no solvente quente. Após a filtração, a solução é deixada em repouso à temperatura ambiente para esfriar gradualmente, favorecendo a reorganização e recristalização do sólido. Assim que a recristalização estiver completa, a mistura é filtrada novamente para separar os cristais sólidos purificados do solvente e de quaisquer impurezas remanescentes (SOARES; DE SOUZA; DARIO, 1988).

Na recristalização para as *bases de Mannich* derivadas da lausona dessa dissertação, inicialmente realizamos um teste preliminar para avaliar o solvente mais adequado e determinar a relação entre a quantidade de sólido e de solvente. Utilizamos como referência 30 mg da *base de Mannich* dissolvida em 5 ml de álcool, seja metanol ou etanol. Após identificar o solvente mais eficaz e confirmar o sucesso da purificação da *base de Mannich*, procedemos à recristalização em uma escala maior.

Durante a recristalização em uma escala ampliada, observamos que o volume de álcool poderia ser reduzido, utilizando apenas a quantidade necessária para solubilizar completamente a *base de Mannich*. Assim, utilizamos 200 mg da *base de Mannich* em 15 ml de álcool previamente selecionado. Esse procedimento foi adotado para assegurar uma recristalização eficaz em uma quantidade maior de material para uso em experimentos subsequentes.

As *bases de Mannich* **BS3, BS4, BS9**, **BS12, BS14** e **BS16** responderam positivamente à metodologia de purificação por recristalização, permitindo a obtenção das *bases de Mannich* purificadas como sólidos amorfos. Os resultados referentes às purificações por meio da técnica de recristalização estão apresentados na **Tabela 5**.

Tabela 5. Resultados da purificação adicional por recristalização em etanol ou metanol das *bases de Mannich* derivadas da lausona **(BS3, BS4, BS9, BS12, BS14** e **BS16).**

Base de Mannich	**Álcool utilizado**	**Massa obtida após purificação**	**Rend. da Purificação**
BS3	Etanol	0,12 g	60 %
BS4	Metanol	0,16 g	80 %
BS9	Metanol	0,17 g	85 %
BS12	Metanol	0,09 g	45 %
BS14	Etanol	0,08 g	40 %
BS16	Metanol	0,06 g	30 %

A purificação foi realizada partindo de 0,2 g da *base de Mannich* impura.
O rendimento foi obtido para o percentual de *base de Mannich* obtida pura.

A **Tabela 5** apresenta os resultados da purificação adicional das *bases de Mannich* derivadas da lausona por recristalização. As *bases de Mannich* **BS3** e **BS14** utilizaram o etanol como solvente e **BS4, BS9, BS12** e **BS16** utilizaram o metanol. Os rendimentos obtidos na purificação variaram entre 30 e 85%, demonstrando que a recristalização é uma técnica eficiente para purificação das *bases de Mannich*.

A recristalização apresentou variações notáveis na forma dos cristais e na deposição dos sólidos. A *base de Mannich* **BS15** destacou-se pela formação de cristais em formato de agulha bem definidos, enquanto a **BS9** pela formação de aglomerados no meio do solvente. Em contraste, as *bases de Mannich* **BS4** e **BS14** tendem a se depositar no fundo do recipiente.

As *bases de Mannich* **BS11** e **BS13** não se dissolveram no solvente. No entanto, após a filtração do sólido presente no solvente ainda quente, observamos que as impurezas não estavam mais presentes na composição dos sólidos filtrados. As impurezas demonstraram solubilidade no solvente quando aquecido, e as *bases de Mannich* apresentaram insolubilidade, o que permitiu o isolamento e a purificação.

Assim, a metodologia utilizada para purificar essas *bases de Mannich* não foi a recristalização, mas sim uma lavagem da *base de Mannich* com solvente quente. Na **Tabela 6**, apresentamos as principais informações relacionadas à purificação por lavagem com solvente quente.

Tabela 6. Resultados da purificação das *bases de Mannich* derivadas da lausona **BS11** e **BS13** por lavagem em solvente quente.

Base de Mannich	**Álcool utilizado**	**Massa obtida após purificação**	**Rend. da Purificação**
BS11	Metanol	0,13 g	65 %
BS13	Etanol	0,17 g	85 %

A purificação foi realizada partindo de 0,2 g da *base de Mannich* impura.
O rendimento foi obtido para o percentual de *base de Mannich* obtida pura.

A purificação das *bases de Mannich* **BS11** e **BS13** por lavagem em solvente quente, conforme descrito na **Tabela 6,** demonstrou ser uma abordagem eficaz para a remoção das impurezas. A *base de Mannich* **BS11** utilizou o metanol como solvente e **BS13** o etanol. O rendimento da purificação foi satisfatório, 65% e 85%, respectivamente.

Outra metodologia de purificação abordada foi a extração líquido-líquido para purificação das *bases de Mannich* **BS12** e **BS16**, devido à boa solubilidade na fase orgânica (diclorometano), enquanto as impurezas demonstraram afinidade pela fase aquosa extratora de carbonato de sódio, 10% (Na_2CO_3), 0,9434 mol/L. Essa técnica possibilitou o isolamento das *bases de Mannich* e os resultados são apresentados na **Tabela 7**.

Tabela 7. Resultado da purificação por extração líquido-líquido para as *bases de Mannich* derivadas da lausona **BS12** e **BS16.**

Base de Mannich	**Massa obtida após purificação**	**Rend. da Purificação**
BS12	0,10 g	50 %
BS16	0,13 g	65 %

A purificação foi realizada partindo de 0,2 g da *base de Mannich* impura.
O rendimento foi obtido para o porcentual de *base de Mannich* obtida pura.

A extração líquido-líquido revelou-se eficaz na purificação das *bases de Mannich* **BS12** e **BS16,** apresentando rendimentos de 50% e 65%, respectivamente, demonstrando eficiência na obtenção dessas *bases de Mannich* puras, conforme **Tabela 7**. Comparando os resultados dos rendimentos com a recristalização, **Tabela 5**, que apresentou rendimentos de purificação 45% e 30%, a extração líquido-líquido demonstrou maior eficiência na purificação, apresentando maiores rendimentos. É importante ressaltar que as outras *bases de Mannich* não apresentaram solubilidade na solução orgânica e não foi possível utilizar esta metodologia para purificação das mesmas.

Desta forma, as *bases de Mannich* foram purificadas com sucesso por três metodologias diferentes, que estão apresentadas na **Figura 29.**

Purificação das *bases de Mannich* derivadas da lausona sintetizadas

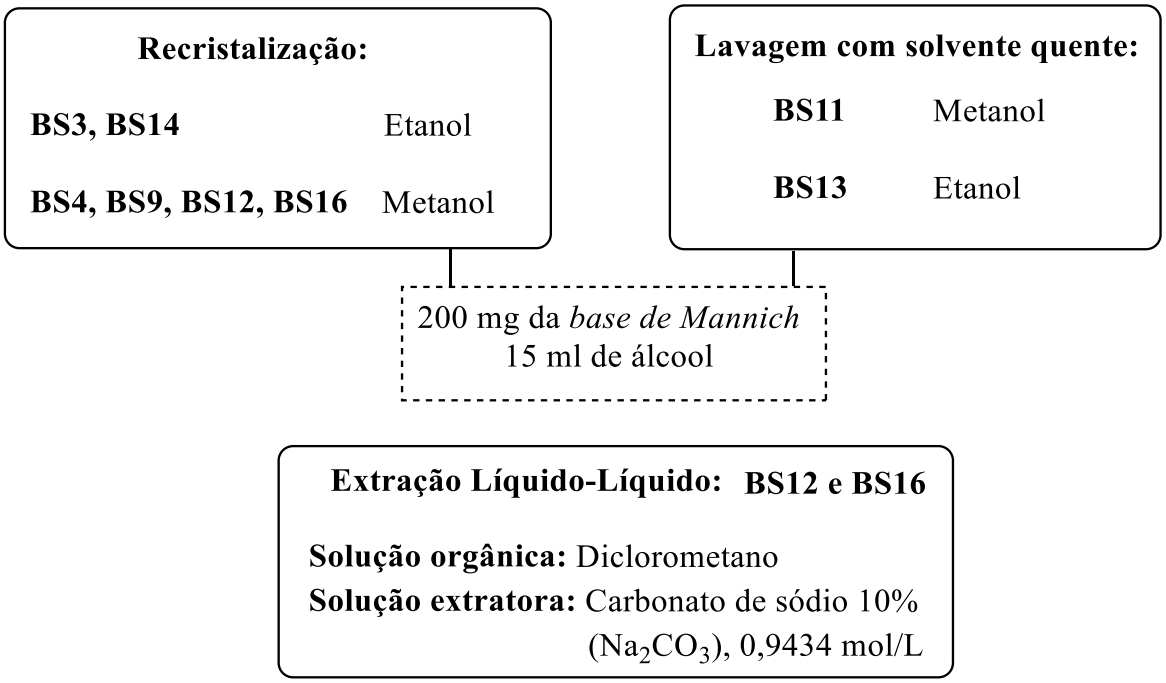


Figura 29. Metodologias de purificação para as *bases de Mannich* derivadas da lausona sintetizadas: recristalização **(BS3, BS4, BS9, BS12, BS14** e **BS16)**; lavagem com solvente quente **(BS11** e **BS13)** e extração líquido-líquido **(BS12** e **BS16**).

As três metodologias utilizadas e representadas na **Figura 29** foram: recristalização **(BS3, BS4, BS9, BS12, BS14** e **BS16)**; lavagem com solvente quente **(BS11** e **BS13)** e extração líquido-líquido **(BS12** e **BS16**). Cada técnica mostrou-se adequada para *bases de Mannich* específicas, ressaltando a importância da escolha apropriada da metodologia para purificação.

A **Tabela 8** apresenta os dados relativos às *bases de Mannich* **(BS1 – BS16)** após o processo de purificação.

Tabela 8. Dados referentes à síntese das *bases de Mannich* derivadas da lausona **(BS1 – BS16)** após processo de purificação.

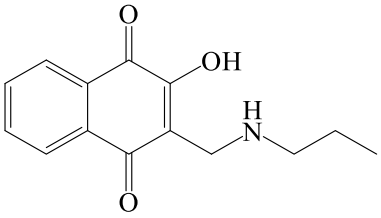
Base de Mannich	**Rend. Reacional Síntese**	**Purificação Adicional**	**Rend. após purificação**	**P.F. (ºC)**	**R.f.**
BS1	80 %	Não	-	158 - 160	0,50 [c]
BS2	74 %	Não	-	149 - 150	0,47 [b]
BS3	92 %	Recristalização	54 %	161 - 163	0,50 [b]
BS4	61 %	Recristalização	50 %	153 - 155	0,50 [c]
BS5	73 %	Não	-	156 - 158	0,45 [a]
BS6	67 %	Não	-	145 - 147	0,50 [b]
BS7	58 %	Não	-	146 - 147	0,57 [b]
BS8	93 %	Não	-	153 - 155	0,45 [a]
BS9	86 %	Recristalização	72 %	152 - 154	0,52 [c]
BS10	90 %	Não	-	142 - 145	0,57 [b]
BS11	87 %	Lavagem em solvente quente	57 %	159 - 161	0,50 [c]
BS12	90 %	Recristalização Extração Líquido-Líquido	45 % 42 %	143 - 145	0,60 [b]
BS13	69 %	Lavagem em solvente quente	60 %	185 - 187	0,42 [b]
BS14	78 %	Recristalização	30 %	148 - 150	0,50 [c]
BS15	86 %	Não	-	158 - 160	0,45 [b]
BS16	84%	Recristalização Extração Líquido-Líquido	23 % 52 %	184 - 186	0,57 [b]

Fator de Retenção (R.f.) calculado utilizando a mistura de solventes (diclorometano: metanol) nas seguintes proporções: a (5%); b (7%); c (10%) – porcentagem do solvente de maior polaridade (metanol);
Rendimento final obtido após a purificação da *base de Mannich;*
Na determinação do Ponto de fusão (P.F.), manual (olho), ocorreu decomposição após a fusão.

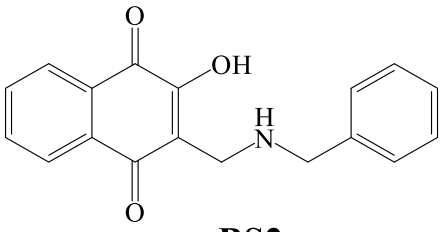
A análise dos dados apresentados na **Tabela 8** revela informações importantes sobre a purificação das *bases de Mannich*, como o rendimento final da reação, obtido após a purificação. A recristalização foi eficiente para as *bases de Mannich* **(BS3, BS4, BS9, BS12, BS14** e **BS16)** e apresentou rendimento de purificação entre 23 e 72%. Lavagem em solvente quente foi eficaz para as *bases de Mannich* **(BS11** e **BS13)**, apresentando rendimento de purificação de aproximadamente 55%. A extração líquido-líquido foi bem-sucedida na purificação das *bases de Mannich* **(BS12** e **BS16)**, com rendimento de purificação de aproximadamente 40%. A recristalização foi considerada a metodologia de purificação mais eficiente para as *bases de Mannich* derivadas da lausona.

Na **Tabela 8** também podemos observar os pontos de fusão (P.F.) e os fatores de retenção (R.f.) que refletem as diferenças nas propriedades físico-químicas das *bases de Mannich* obtidas.

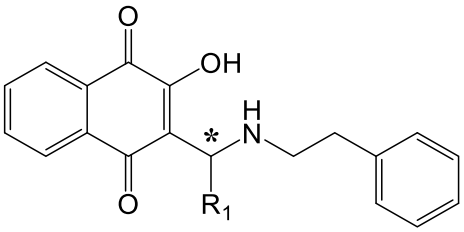
A **Figura 30** apresenta as estruturas das dezesseis *bases de Mannich* planejadas **BS1 – BS16** sintetizadas, oferecendo uma visão geral das *bases de Mannich* obtidas nesta dissertação.



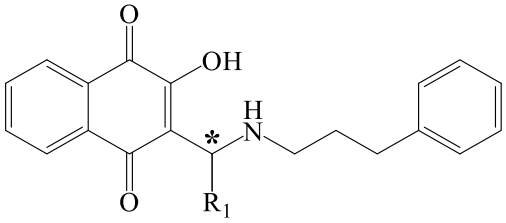
BS1
(LIMA et al., 2002)



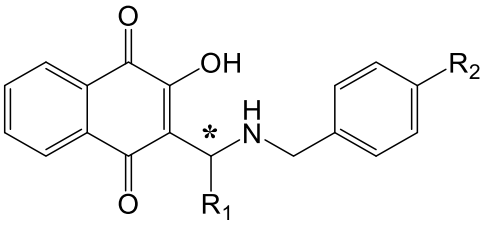
BS2
(LEFFLER; HATHAWAY, 1948)
(RIBEIRO et al., 2020)



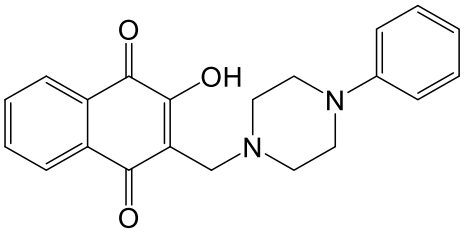
BS3 $R_1 = H$
*** BS4** $R_1 = CH_3$
*** BS5** $R_1 = Ph$
Inéditas



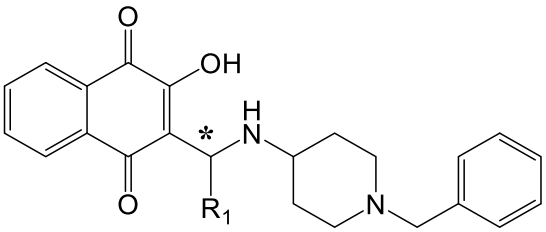
BS6 $R_1 = H$
*** BS7** $R_1 = CH_3$
*** BS8** $R_1 = Ph$
Inéditas



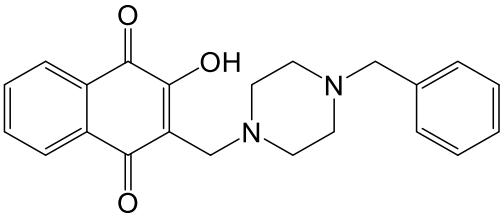
BS9 $R_1 = H$ $R_2 = CH_3$
*** BS10** $R_1 = Ph$ $R_2 = CH_3$
*** BS11** $R_1 = H$ $R_2 = Cl$
Inéditas



BS12
Inédita



BS13 $R_1 = H$
*** BS14** $R_1 = CH_3$
*** BS15** $R_1 = Ph$
Inéditas



BS16
Inédita

Figura 30. *Bases de Mannich* derivadas da lausona obtidas nesta dissertação **(BS1 – BS16).**
* Centro estereogênico assimétrico.

Outra abordagem empregada para isolar e purificar as *bases de Mannich* derivadas da lausona foi a Cromatografia Líquida de Adsorção em Coluna, utilizando tanto a técnica clássica quanto o sistema (*flash*) Isolera – *Accelerated Chromatographic Isolation – Biotage®* modelo ISO-4SV. No entanto, devido à alta polaridade das *bases de Mannich,* estas foram adsorvidas pela sílica, dificultando sua eluição, o que pode ser atribuído à elevada polaridade das *bases de Mannich* derivadas da lausona. Esse comportamento é corroborado pelos resultados descritos no estudo de (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021).

Duas pesquisas (PAENGSRI; BARAMEE, 2013; PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021) utilizaram a cromatográfica com resina Sephadex LH-20 e metanol como eluente como alternativa para purificação das *bases de Mannich* derivadas da lausona. O mecanismo de separação empregado foi o de exclusão molecular, que separar as moléculas com base no tamanho. A resina permite uma separação eficaz dos componentes de misturas vegetais, onde moléculas maiores são eluídas primeiro, enquanto moléculas menores penetram nos poros da fase estacionária e são eliminadas posteriormente (ROTHSCHILD, 1997).

Desta forma, também avaliamos a técnica de cromatografia de separação por exclusão de tamanho para as *bases de Mannich* deste estudo. Para isso, passamos algumas das *bases de Mannich* pela coluna cromatográfica com a resina Sephadex LH-20 [4] utilizando metanol como fase móvel. Embora a técnica tenha sido eficiente no isolamento das *bases de Mannich*, o rendimento foi inferior às outras metodologias de purificação avaliadas neste estudo.

Por fim, as metodologias de purificação aplicadas: recristalização, lavagem em solvente quente e extração líquido-líquido demonstraram eficácia na remoção de impurezas das *bases de Mannich*, com a recristalização se destacando como a mais eficiente. À medida que avançamos na pesquisa, surgiram questionamentos sobre possíveis subprodutos formados durante a reação multicomponente de Mannich com a lausona **(3)**. A próxima etapa será uma análise sobre alguns dos possíveis subprodutos possíveis.

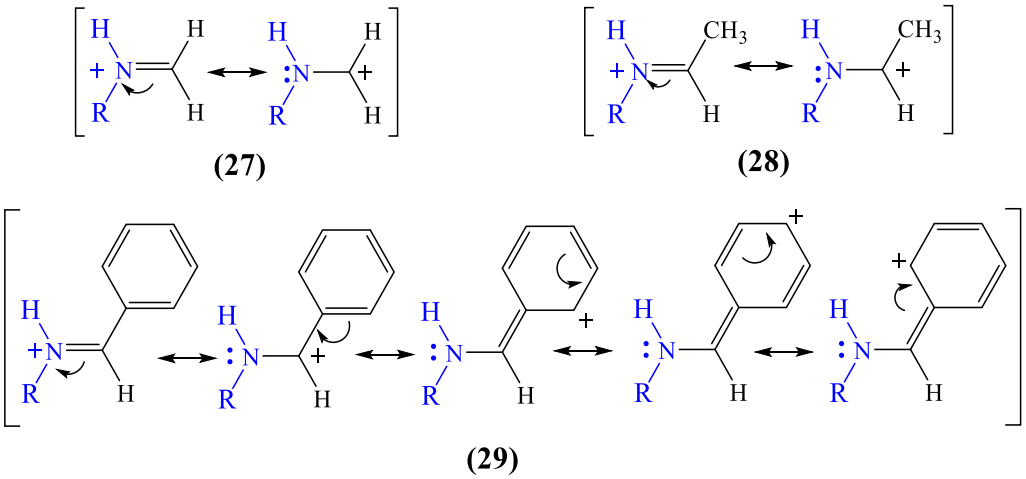
3.6 Subprodutos: Reação Multicomponente de Mannich com a Lausona

Neste tópico, estudaremos os possíveis subprodutos que podem ser formados durante a reação multicomponente de Mannich com a lausona, focando em como diferentes aldeídos, como formaldeído, acetaldeído e benzaldeído, influenciam a formação e a seletividade dos subprodutos.

As reações utilizando formaldeído **(BS3, BS9, BS11, BS12, BS13** e **BS16)** e acetaldeído **(BS4** e **BS14)** geraram subprodutos, com exceção de **BS6** e **BS7** que não formaram subprodutos. Já as *bases de Mannich* derivadas do benzaldeído **(BS5, BS8, BS10** e **BS15)** não necessitam de métodos adicionais de purificação.

[4] Agradeço ao professor Mário Geraldo (UFRRJ) pela generosidade de oferecer a resina Sephadex lh-20 para purificação das *bases de Mannich*. Agradeço também à discente de doutorado Mariele Rondon, que me explicou tudo que foi necessário para uso da resina no nosso trabalho.

A seletividade na formação das *bases de Mannich* pode ser atribuída à estabilidade dos intermediários íons imínios: quanto mais estável for o intermediário, maior a seletividade da reação. O **Esquema 9** ilustra os íons imínios formados, destacando as diferenças estruturais e os efeitos da estabilização associados ao uso de formaldeído **(27)**, acetaldeído **(28)** e benzaldeído **(29)** como fontes de aldeídos.



Esquema 9. Representação do íon imínio, intermediário formado na reação de Mannich, evidenciando as diferenças estruturais e os efeitos de estabilização decorrentes do uso de diferentes aldeídos: formaldeído **(27)**, acetaldeído **(28)** e benzaldeído **(29)**.

O **Esquema 9** demonstra que o uso do benzaldeído na reação resulta na formação de um intermediário íon imínio estável **(29)**, devido à deslocalização da carga positiva pelo anel aromático, o que proporciona estabilização. Em contraste, o intermediário íon imínio **(28)** formado com acetaldeído apresenta uma estabilização menor em comparação com **(29)**, mas ainda assim é beneficiado pela estabilização por hiper conjugação da espécie canônica. Já o intermediário íon imínio **(27),** gerado com formaldeído, não apresenta estabilização significativa, o que pode levar à formação de subprodutos e reações laterais devido à menor estabilidade desse intermediário em relação aos outros (CAREY; SUNDBERG, 2007b; CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012b; SMITH; MARCH, 2007b).

Observamos que 87% das *bases de Mannich* derivadas da lausona foram sintetizadas utilizando aldeídos (356 BM de um total de 409 BM), sendo que 60% (249 BM) deste percentual foram obtidas por meio do uso de benzaldeídos. A predominância dos benzaldeídos pode ser atribuída à sua capacidade superior de estabilizar o intermediário íon imínio **(29), Esquema 9,** o que minimiza a formação de subprodutos e reduz a necessidade de purificação adicional.

Dentro desse grupo, 8% (34 BM) das *bases de Mannich* foram sintetizadas usando benzaldeídos sem substituintes no anel, enquanto 52% (215 BM) utilizaram benzaldeídos substituídos. O uso de benzaldeídos substituídos pode influenciar ainda mais a estabilidade do íon imínio **(29),** por exemplo, benzaldeídos com grupos doadores de elétrons aumentam a estabilidade do íon imínio **(29),** elevando a nucleofilicidade do nitrogênio e favorecendo a reação eletrofílica com a lausona, promovendo uma formação seletiva das *bases de Mannich.*

As *bases de Mannich* derivadas da lausona sintetizadas com formaldeído e acetaldeído são menos frequentes, correspondendo a 15% (61 BM) e 3% (10 BM), respectivamente. Assim, entre os 87% (356 BM) das *bases de Mannich* que utilizam aldeídos, 78% (320 BM) foram sintetizadas predominantemente com uso de benzaldeídos, formaldeído ou acetaldeído.

Esta revisão aborda uma lacuna importante na literatura, oferecendo uma análise crítica dos dados existentes. O estudo proporciona uma base sólida e um guia essencial para pesquisadores, facilitando a exploração e otimização da reação multicomponente de Mannich com a lausona e abrindo caminho para novos avanços na área.

Compreender os possíveis subprodutos gerados na reação de Mannich com a lausona é fundamental para aprimorar a eficiência da reação. A análise de artigos que abordam essa reação permitiu a identificação e atribuição das estruturas de alguns subprodutos que podem se formar, representados na **Figura 31**.

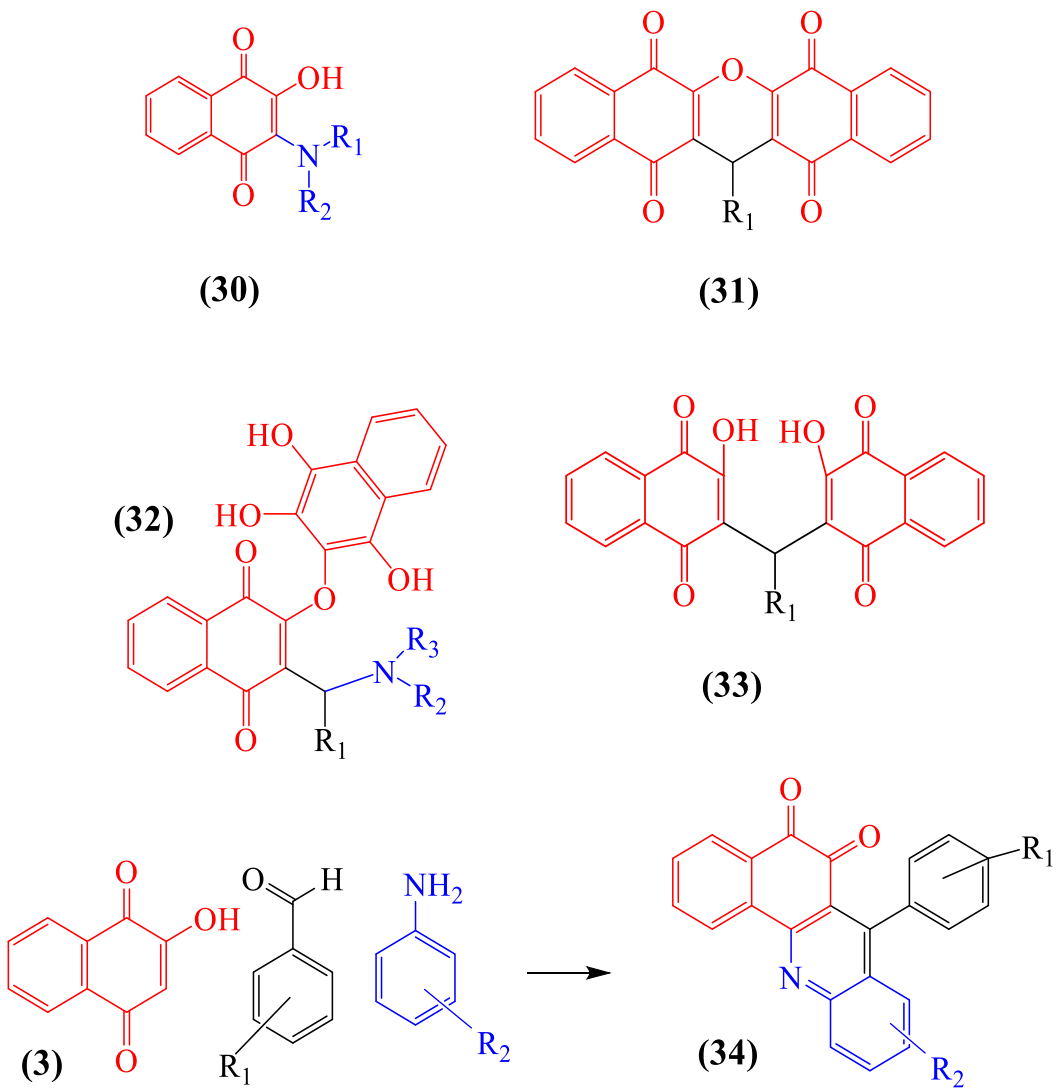


Figura 31. Subprodutos na reação multicomponente de Mannich com a lausona **(30, 31, 32, 33** e **34),** identificados a partir da análise de artigos que abordam essa reação.

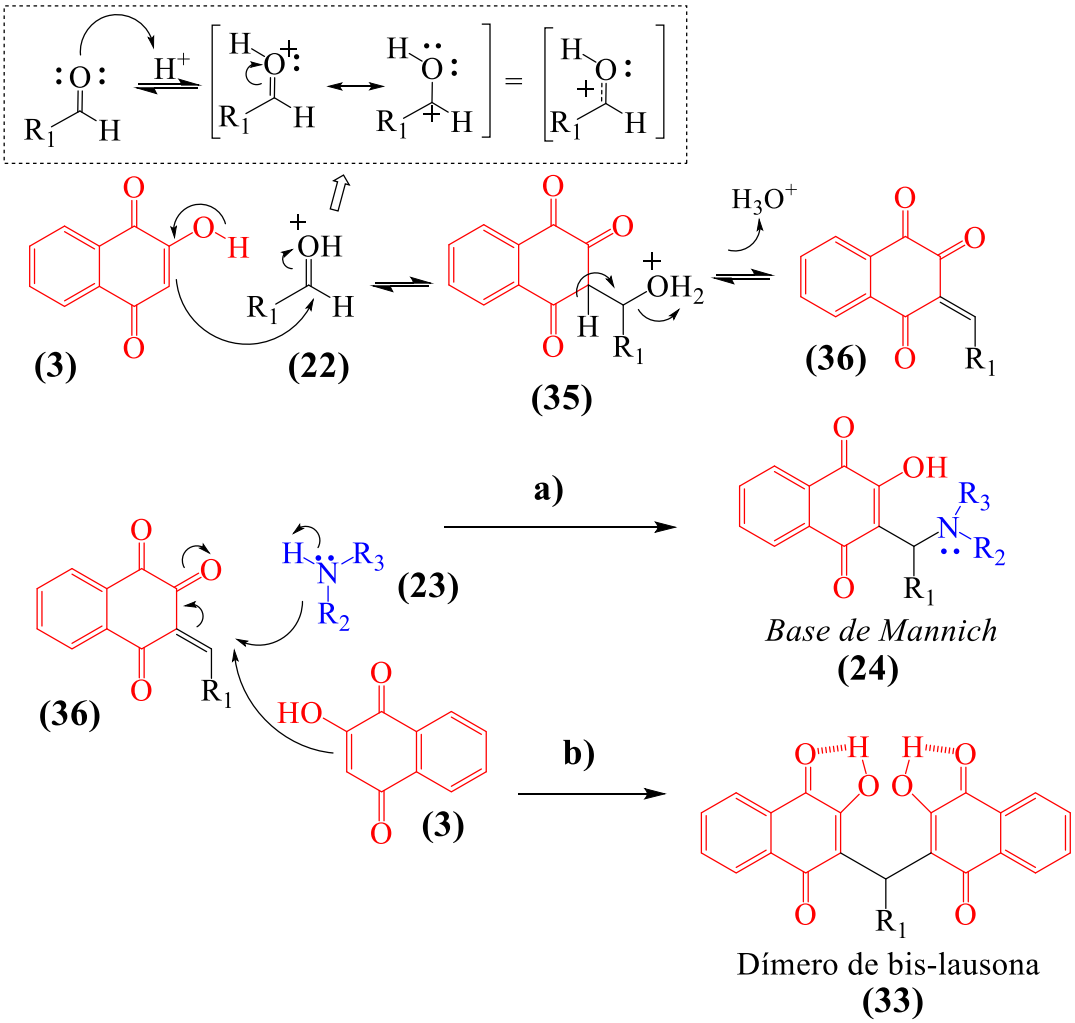
Podemos observar na **Figura 31** que, na reação multicomponente de Mannich com a lausona **(3)**, podem se formar, como subprodutos, as aminonaftoquinonas **(30),** reconhecidas por sua reatividade com aminas, como evidenciado em estudos anteriores (DA SILVA et al., 2021; HUSSAIN et al., 2012; KARUNAN et al., 2013; MATHEW et al., 2010).

Além disso, pode ocorrer a formação de subprodutos com a estrutura similar a cromenos **(31)**, oriundos da ciclização das bis-lausonas, conforme (KUMARI et al., 2020; TAVAKOLI; MOOSAVI; BAZGIR, 2015). Outra possibilidade é a ligação de uma molécula de lausona **(3)** à hidroxila de uma *base de Mannich* já formada, resultando no produto **(32)**, conforme (ALLOCHIO FILHO et al., 2016). A reação de ciclização entre benzaldeídos e anilinas substituídas também pode ocorrer, gerando subprodutos com estrutura contendo o núcleo acridina **(34),** conforme (MAHAJAN et al., 2014), **Figura 31**.

O subproduto dímero da lausona **(33)**, **Figura 31**, é normalmente encontrado na reação de Mannich com a lausona (DALGLIESH, 1949; LEFFLER; HATHAWAY, 1948; NEVES, 2007; OLIVEIRA, 2014a). Durante a síntese das *bases de Mannich* realizadas nesta dissertação, nas reações com o formaldeído, foi obtido um subproduto dímero da lausona que foi isolado e caracterizado, sendo sua estrutura elucidada na seção de caracterização estrutural.

No estudo realizado por (OLIVEIRA, 2014a), o subproduto foi identificado durante a síntese das suas *bases de Mannich* derivadas da lausona. Para investigar mais a fundo, o pesquisador realizou a reação utilizando somente o aldeído e a lausona, resultando em um composto amarelo caracterizado como um dímero de bis-lausona **(33)**. A reação foi otimizada para obter os dímeros como produtos principais, com variação dos aldeídos utilizados. Esses dímeros foram então avaliados quanto à atividade antioxidante e inibição da enzima acetilcolinesterase, apresentando resultados promissores.

Para compreender a formação desse subproduto **(33)** na reação de Mannich, foi proposto um mecanismo adaptado ao tradicional, conforme **Esquema 10** (DALGLIESH, 1949; LEFFLER; HATHAWAY, 1948; NEVES, 2007; OLIVEIRA, 2014a).



Esquema 10. Intermediários reacionais para a formação do subproduto dímero bis-lausona **(33)** na reação multicomponente de Mannich.

No **Esquema 10**, observamos que em meio ácido ocorre a protonação da carbonila do formaldeído **(22)** favorecendo sua interação com a lausona **(3),** resultando no intermediário **(35)** que após perder uma molécula de água, forma o intermediário chave **(36).** Este pode participar de duas reações distintas**: a)** adição de Michael pela amina **(23)**, produzindo a *base de Mannich* **(24)**; **b)** adição de Michael de uma segunda molécula de lausona **(3)**, resultando na formação do dímero de bis-lausona **(33)** (DALGLIESH, 1949; NEVES, 2007; OLIVEIRA, 2014a). (**Obs:** Na síntese das *bases de Mannich* desta pesquisa, não houve adição de ácido ao meio reacional, mas a acidez pode estar presente de forma residual).

Uma reação multicomponente caracteriza-se pela adição de todos os reagentes ao mesmo frasco reacional e durante a reação ocorre a formação de intermediários, que não precisam ser isolados, tornando essa reação um exemplo de um processo *one-pot* (reações em sequência, com formação de intermediários que não precisam ser isolados). Entretanto, é importante destacar que o termo *one-pot* não se restringe exclusivamente às reações multicomponentes (GRAEBIN et al., 2019; ROGERIO et al., 2016).

O **procedimento 3**, utilizado para a síntese das *bases de Mannich*, segue uma abordagem específica para favorecer a formação do intermediário íon imínio. A ordem de adição foi cuidadosamente escolhida: primeiro, o aldeído **(22)** e a amina **(23)** foram adicionados para permitir a formação do íon imínio antes da adição da lausona **(3).** O controle na sequência de adição reduz a possibilidade de interação direta entre o aldeído **(22)** e a lausona **(3),** minimizando a formação do intermediário **(36)** e promovendo de maneira eficiente a formação do intermediário íon imínio**.** Desta forma, o mecanismo presente no **Esquema 10** é importante para compreender como a ordem de adição dos reagentes pode influenciar o resultado da reação.

Em conclusão, neste tópico apresentamos uma visão abrangente sobre a reação multicomponente de Mannich com a lausona **(3)**, destacando os principais aldeídos utilizados e subprodutos que podem ser formados durante o processo. Essa análise é fundamental para otimizar a síntese e garantir a pureza das *bases de Mannich* derivadas da lausona. Com essas informações, podemos agora avançar para o próximo tópico, onde discutiremos os resultados da avaliação da pureza desses compostos por CLAE.

3.7 Pureza por CLAE

A avaliação da pureza das *bases de Mannich* foi realizada utilizando a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) [5], também conhecida pelo termo em inglês *High Performance Liquid Chromatography (*HPLC*).* Essa técnica é amplamente utilizada na análise de compostos orgânicos, permitindo a identificação de compostos puros. A HPLC é essencial para assegurar que as *bases de Mannich* obtidas estejam livres de subprodutos ou impurezas, garantindo a confiabilidade dos resultados.

A quase totalidade dos estudos sobre a reação multicomponente de Mannich com a lausona **(3)** não inclui a avaliação da pureza das *bases de Mannich* obtidas, pois, normalmente, os produtos da reação apresentam um bom grau de pureza. No entanto, neste trabalho de dissertação, optamos por realizar a avaliação, uma vez que a garantia da pureza é um parâmetro fundamental para a confiabilidade dos dados obtidos em experimentos futuros. Além disso, essa avaliação nos permitirá examinar o grau de pureza das *bases de Mannich* obtidas e a eficácia da recristalização como método tradicional de purificação para as *bases de Mannich* derivadas da lausona.

Nesta pesquisa, realizamos a avaliação da pureza das *bases de Mannich* **(BS1, BS2, BS3, BS5 – BS8, BS10, BS12, BS13** e **BS16**). Nosso objetivo foi testar um grupo menor inicialmente, pois as *bases de Mannich* foram posteriormente transformadas em cloridratos. Dessa forma, a avaliação da pureza das *bases de Mannich* derivadas da lausona **(BS4, BS9, BS11, BS14** e **BS15)** foi realizada na forma de cloridrato.

---

[5] Agradeço à professora Rosane Nora Castro e Gleyton Leonel Silva Sousa pela colaboração nas análises de pureza das *bases de Mannich* por CLAE.

A pureza foi avaliada utilizando a metodologia de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), utilizando quatro métodos distintos de análise **(Métodos A, B, C** e **D),** conforme descrito na seção experimental. Todos os métodos foram conduzidos utilizando uma coluna de fase reversa C18 e os métodos variaram em relação ao fluxo de solvente, sendo constante (isocrático) ou variável (gradiente) e também variaram em relação à composição da fase móvel.

Na **Tabela 9**, apresentamos os parâmetros monitorados durante as análises dos cromatogramas na CLAE das *bases de Mannich* derivadas da lausona **(BS1, BS2, BS3, BS5 – BS8, BS10, BS12, BS13** e **BS16**).

Tabela 9. Dados da análise dos cromatogramas obtidos por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) ou HPLC para as *bases de Mannich* derivadas da lausona **(BS1, BS2, BS3, BS5 – BS8, BS10, BS12, BS13** e **BS16**).

Base de Mannich	**CLAE Área %**	**Tempo de Retenção (Minutos)**	**Método CLAE**
BS1	100	5,007	B
BS2	97,952	5,029	A
BS3	99,372	7,635	C
BS5	95,000	6,707	C
BS6	100	5,403	B
BS7	95,108	5,747	C
BS8	97,368	6,486	C
BS10	96,570	6,759	C
BS12	99,50	4,772	D
BS13	98,890	5,667	C
BS16	95,694	4,988	D

A pureza das *bases de Mannich* derivadas da lausona **(BS4, BS9, BS11, BS14** e **BS15)** foi realizada na forma de cloridrato.

Na **Tabela 9** podemos observar qual método CLAE foi utilizado, sendo o **Método A** aplicado para à *base de Mannich* **BS2**, enquanto o **Método B** foi utilizado para **BS1** e **BS6**. Já o **Método C** foi empregado para **BS3, BS5, BS7, BS8, BS10** e **BS13**, e o **Método D** foi adotado para **BS12** e **BS16**. Os cromatogramas apresentaram tempos de retenção variando entre 4 e 7 minutos, com absorção máxima no espectro de Ultra-Violeta (UV) em torno de 270 nm.

Os resultados indicam um grau de pureza satisfatório para todas as *bases de Mannich* analisadas, superior a 95%, o que é adequado para futuras análises biológicas. Além disso, a avaliação permitiu confirmar o grau de pureza das *bases de Mannich* obtidas, bem como a eficácia da recristalização como método tradicional e eficiente de purificação.

Concluindo, a avaliação da pureza das *bases de Mannich* derivadas da lausona, realizada por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), demonstrou resultados positivos. A pureza obtida é fundamental para garantir a qualidade dos estudos subsequentes, validando a eficácia dos métodos de purificação utilizados e estabelecendo uma base sólida para futuras investigações. Podemos agora avançar para a análise dos resultados envolvendo os cloridratos dessas *bases de Mannich*.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO II: CLORIDRATOS

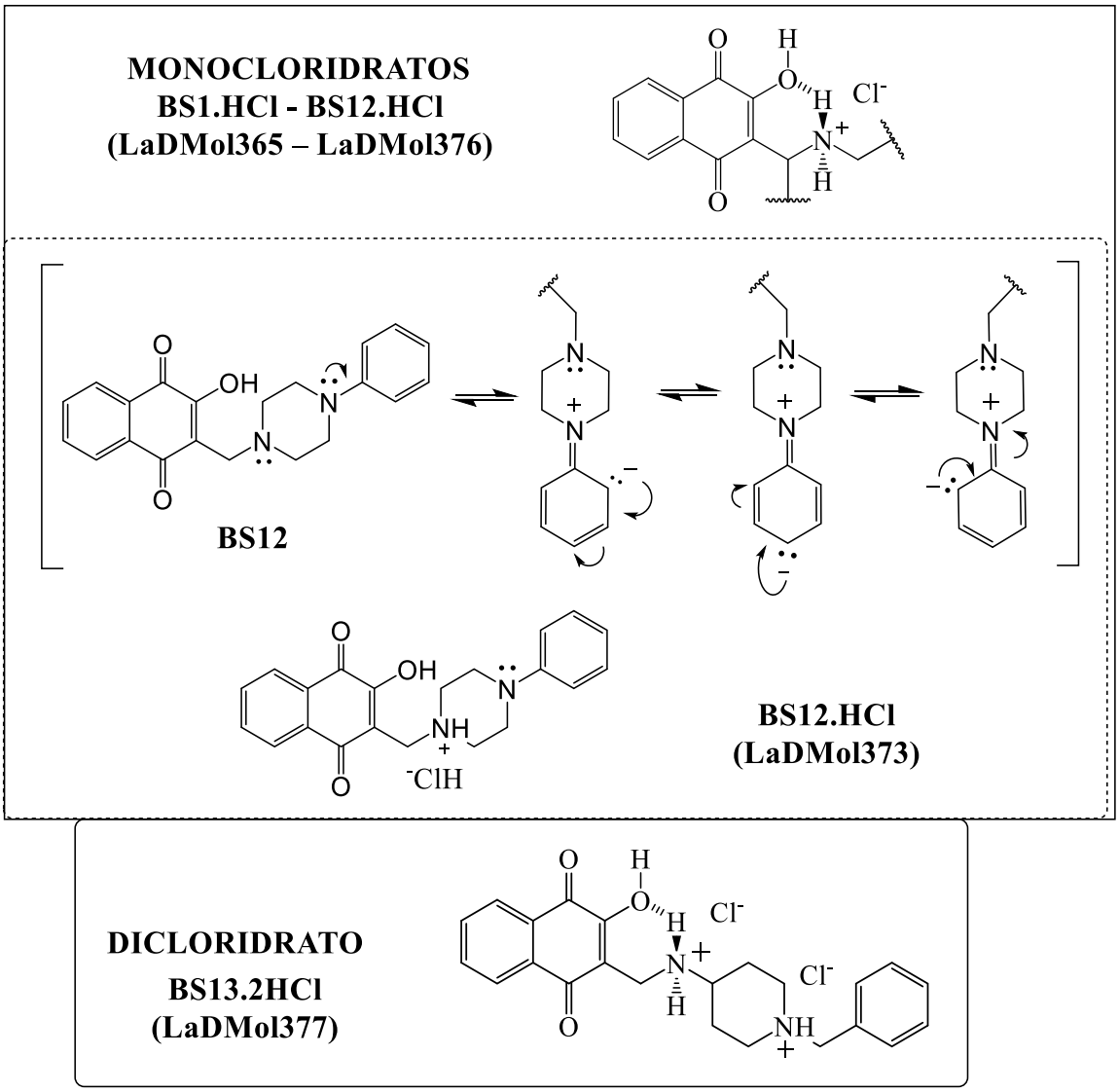
Nesta pesquisa, realizamos o planejamento, a síntese, a purificação e a avaliação da pureza por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) das *bases de Mannich* derivadas da lausona, etapa fundamental para viabilizar os ensaios de atividade biológica. Contudo, enfrentamos um desafio significativo: a baixa solubilidade das *bases de Mannich* derivadas da lausona em água, fator que poderia comprometer sua aplicação em ensaios biológicos. Como solução para esse desafio, optamos por converter as *bases de Mannich* em seus respectivos cloridratos, uma abordagem comumente utilizada para aumentar a solubilidade de compostos orgânicos.

A conversão das *bases de Mannich* em seus sais cloridratos resultou em uma solubilidade consideravelmente melhor, permitindo a realização mais eficaz dos ensaios biológicos subsequentes. Nesta seção, abordaremos o processo de síntese, a avaliação de solubilidade, a análise de pureza e a caracterização estrutural dos cloridratos obtidos nesta dissertação.

4.1 Monocloridratos e Dicloridratos

Reações ácido-base desempenham um papel central na química orgânica, possibilitando a formação de compostos iônicos geralmente mais solúveis em água do que as espécies neutras iniciais. (CLAYDEN; GREEVES; WARREN, 2012a; COSTA et al., 2005; SMITH; MARCH, 2007a). Essa estratégia é particularmente relevante para compostos orgânicos que apresentam baixa solubilidade aquosa, como as *bases de Mannich* derivadas da lausona, as quais, devido à presença de nitrogênios com pares de elétrons disponíveis, atuam como bases prontamente protonáveis (FOREZI, 2010; NEVES et al., 2010; OSSOWSKI et al., 2008).

As *bases de Mannich* derivadas da lausona possuem propriedades estruturais que favorecem a formação de sais ao interagir com ácidos, como o ácido clorídrico, gerando compostos iônicos mais solúveis. Observamos que as *bases de Mannich* com apenas um nitrogênio na cadeia lateral **(BS1 – BS11)** formaram monocloridratos **BS1.HCl – BS11.HCl (LaDMol365 – LaDMol376)**, conforme ilustrado no **Esquema 11**. Esses resultados corroboram estudos prévios, que também reportaram a formação de monocloridratos em condições semelhantes (AL NASR et al., 2019; DA SILVA et al., 2016; SOUSA; VARGAS; MIRANDA, 2018).



Esquema 11. Estrutura dos monocloridratos: **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol376)** e do dicloridrato: **BS13.2HCl (LaDMol377).**

Por outro lado, as *bases de Mannich* contendo dois átomos de nitrogênios na cadeia lateral (**BS13 - B16)** apresentaram potencial para formar dicloridratos, devido à possibilidade de protonação dupla. Esse comportamento foi confirmado para o dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)**, conforme **Esquema 11**. No entanto, não foram encontradas referências na literatura sobre a formação de dicloridratos de *bases de Mannich* derivadas da lausona. Por essa razão, apenas **BS13.2HCl** foi obtido para estudos iniciais, enquanto os dicloridratos das *bases de Mannich* **BS14, BS15** e **BS16** não foram sintetizados.

Um caso particular foi o da *base de Mannich* **BS12**, que apresenta dois átomos de nitrogênio em sua estrutura (anel piperazina). Contudo, apenas um desses nitrogênios foi protonado, resultando no monocloridrato **BS12.HCl (LaDMol373)**. O comportamento é explicado pelo comprometido do par de elétron em ressonância com o sistema aromático, o que reduz sua nucleofilicidade, tornando os seus pares de elétrons menos reativos para capturar o hidrogênio ácido, **Esquema 11**.

Para os cloridratos sintetizados, foram estabelecidas duas nomenclaturas complementares. A primeira segue o padrão para as *bases de Mannich,* com adição do sufixo "**.HCl**" ao final, para facilitar a identificação, a interpretação dos resultados e destacar a relação estrutural com as *bases de Mannich* de origem. A segunda nomenclatura foi desenvolvida conforme o sistema de nomenclatura do Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal da UFRRJ **(LaDMol-QM).**

Com as nomenclaturas definidas e as propriedades dos monocloridratos e dicloridratos devidamente caracterizadas, a discussão avançará agora para os aspectos relacionados à síntese dos cloridratos.

4.2 Síntese

Os cloridratos desta pesquisa **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol376)** e **BS13.2HCl (LaDMol377)** foram obtidos seguindo um procedimento semelhante ao utilizado em estudos anteriores sobre a obtenção de monocloridratos de *bases de Mannich* derivadas da lausona. Esses estudos demonstraram que a adição de uma solução de ácido clorídrico resulta na formação de sólidos amarelos (AL NASR et al., 2019; DA SILVA et al., 2016; SOUSA; VARGAS; MIRANDA, 2018).

Na **Figura 32**, apresentamos uma descrição do processo de síntese utilizado nesta dissertação para a formação dos cloridratos das *bases de Mannich* derivadas da lausona.

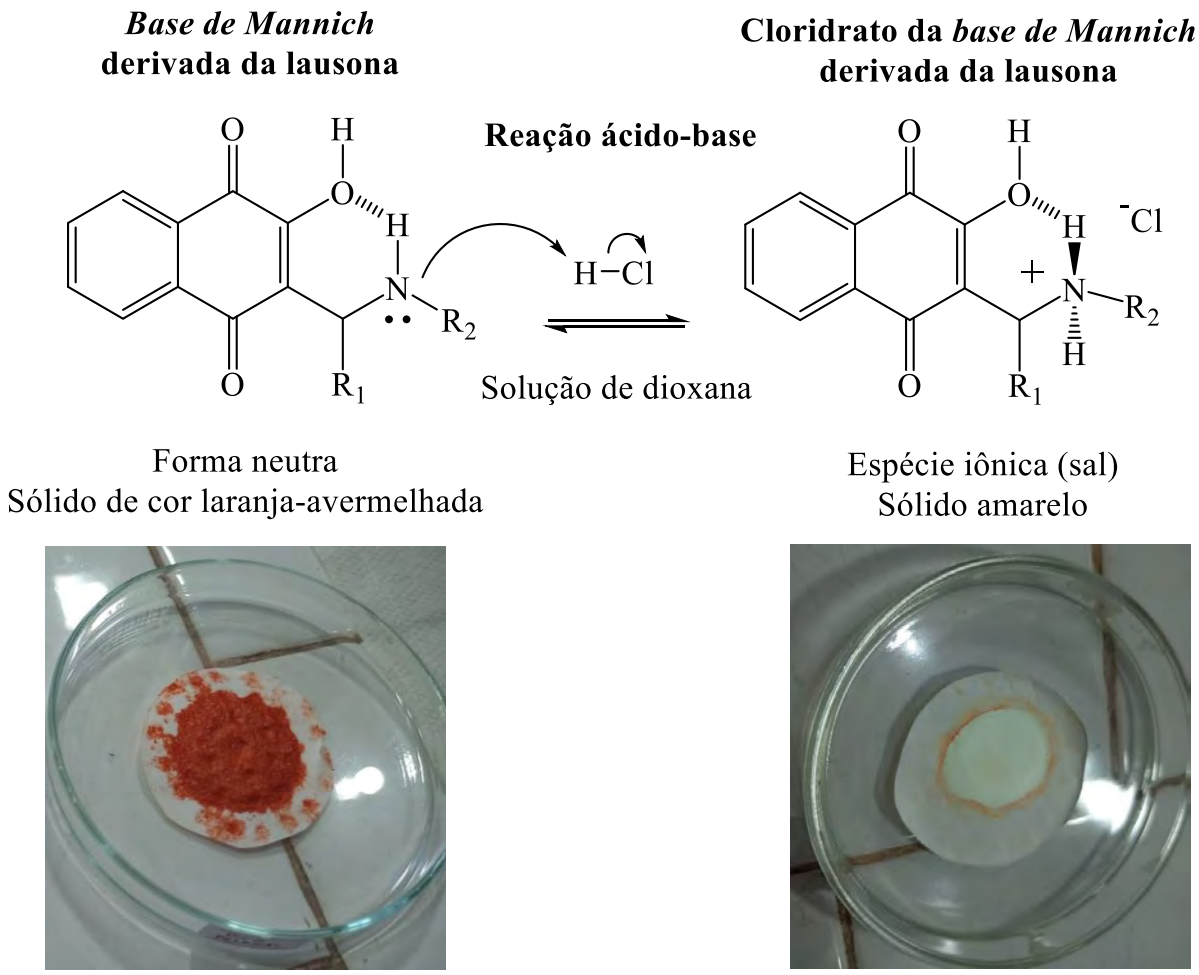


Figura 32. Processo de síntese dos cloridratos das *bases de Mannich* derivadas da lausona, monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol376)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377).**

A síntese dos cloridratos, descrita na **Figura 32**, envolveu a adição de uma solução de ácido clorídrico em dioxana a um balão contendo a *base de Mannich* previamente dissolvida em dioxana. Inicialmente, a solução apresentava uma coloração laranja-avermelhada, característica da *base de* Mannich (sólido de coloração laranja-avermelhada). Após a adição da solução ácida, observa-se uma rápida mudança na coloração da solução, que transita de vermelha para amarela, indicando a formação dos cloridratos. Os sólidos de tonalidade amarela obtidos confirmam a transformação bem-sucedida das *bases de Mannich* em seus respectivos cloridratos.

A solução amarela formada pode variar em aspecto, dependendo das características do cloridrato formado. Se o cloridrato for insolúvel no meio, a solução se tornará turva, indicando precipitação: **BS1.HCl (LaDMol365), BS3.HCl (LaDMol367), BS6.HCl (LaDMol370), BS11.HCl (LaDMol376), BS12.HCl (LaDMol373)** e **BS13.2HCl (LaDMol377)**. Por outro lado, se o cloridrato for solúvel, a solução permanece límpida **BS2.HCl (LaDMol367), BS4.HCl (LaDMol368), BS5.HCl (LaDMol369), BS7.HCl - BS10.HCl (LaDMol371 – LaDMol375).**

O tratamento da solução amarela varia conforme o tipo de cloridrato formado. Para todos os cloridratos, exceto **BS4.HCl (LaDMol368),** foi adicionado acetato de etila ao balão contendo a solução amarela, seguido por um banho em ultrassom. Em seguida, o sólido resultante foi filtrado a vácuo e lavado com acetato de etila. No caso do cloridrato **BS4.HCl (LaDMol368)**, após o banho de ultrassom, o sólido foi deixado em repouso para decantação, e o líquido foi cuidadosamente removido com o auxílio de uma pipeta. Esse procedimento foi repetido mais duas vezes e posteriormente, o solvente foi evaporado e o sólido amarelo foi obtido diretamente do balão.

Em conclusão, a etapa de síntese dos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)** das *bases de Mannich* derivadas da lausona foi concluída com sucesso. Os detalhes dos resultados obtidos na síntese estão apresentados na **Tabela 10**.

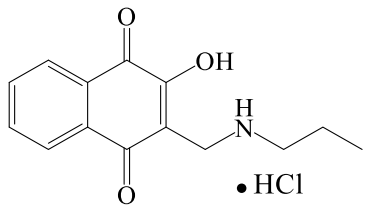
Tabela 10. Resultados da síntese dos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** e dicloridratos **BS13.2HCl (LaDMol377)** das *bases de Mannich* derivadas da lausona.

Cloridrato		Rend. Reacional	P.F. (ºC)	R.f.
BS1.HCl	**LaDMol365**	98 %	118 - 123 *	0,45 [c]
BS2.HCl	**LaDMol366**	58 %	144 - 150 *	0,40 [a]
BS3.HCl	**LaDMol367**	85 %	133 - 140 *	0,52 [c]
BS4.HCl	**LaDMol368**	90 %	110 - 115	0,42 [c]
BS5.HCl	**LaDMol369**	90 %	129 - 133	0,45 [b]
BS6.HCl	**LaDMol370**	98 %	157 - 160 *	0,45 [b]
BS7.HCl	**LaDMol371**	87 %	137 - 139	0,40 [b]
BS8.HCl	**LaDMol372**	91 %	115 - 125	0,55 [c]
BS9.HCl	**LaDMol374**	90 %	138 - 143 *	0,42 [c]
BS10.HCl	**LaDMol375**	85 %	122 - 127	0,52 [c]
BS11.HCl	**LaDMol376**	92 %	148 - 152 *	0,40 [c]
BS12.HCl	**LaDMol373**	83 %	135 - 145 *	0,50 [b]
BS13.2HCl	**LaDMol377**	70 %	107 - 109	0,37 [c]

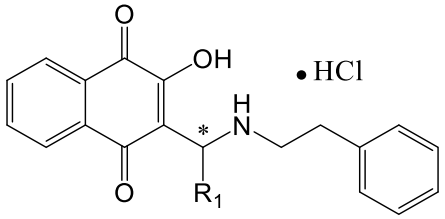
O fator de Retenção (R.f.) foi calculado utilizando a mistura de solventes composta por diclorometano: metanol, variando as porcentagens do componente mais polar (metanol) nas seguintes proporções: a (5%); b (7%); c (10%).
* O ponto de fusão (P.F.) foi determinado pela temperatura na qual o cloridrato se decompõe, os outros cloridratos, sem asterisco, fundem e a decomposição ocorre posteriormente.

Na **Tabela 10** apresentam-se os principais aspectos relacionados à síntese dos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** e do dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)**. A tabela fornece informações sobre os sólidos amarelos obtidos, incluindo o rendimento das reações, que variou de 70% a 98%, indicando a alta eficiência do processo. Além disso, os dados evidenciam variações significativas em comparação com as *bases de Mannich* originais, incluindo diferenças no ponto de fusão (P.F.) e no fator de retenção (R.f.). Essas diferenças confirmam o aumento da polaridade dos cloridratos em comparação às *bases de Mannich* de origem, atribuído à protonação das aminas na estrutura química.

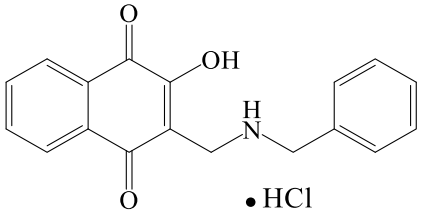
A **Figura 33** exibe as estruturas químicas dos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377).**



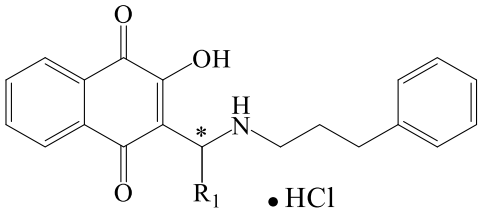
BS1.HCl
(LaDMol365)



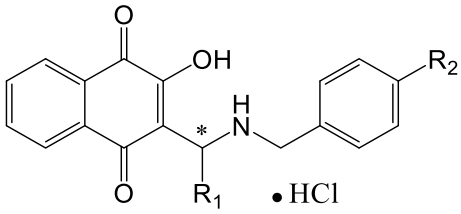
BS3.HCl (LaDMol367) $R_1 = H$
***BS4.HCl (LaDMol368)** $R_1 = CH_3$
***BS5.HCl (LaDMol369)** $R_1 = Ph$



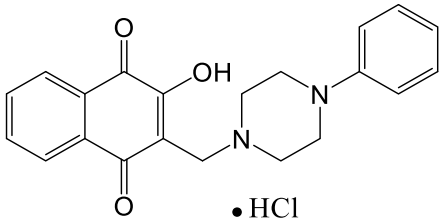
BS2.HCl
(LaDMol366)



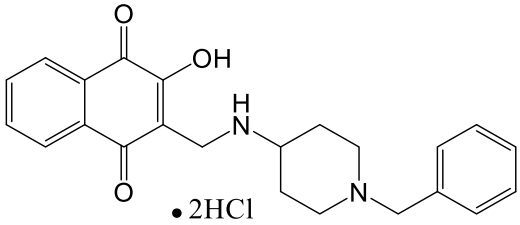
BS6.HCl (LaDMol370) $R_1 = H$
***BS7.HCl (LaDMol371)** $R_1 = CH_3$
***BS8.HCl (LaDMol372)** $R_1 = Ph$



BS9.HCl (LaDMol374) $R_1 = H$ $R_2 = CH_3$
***BS10.HCl (LaDMol375)** $R_1 = Ph$ $R_2 = CH_3$
***BS11.HCl (LaDMol376)** $R_1 = H$ $R_2 = Cl$



BS12.HCl
(LaDMol373)



BS13.2HCl
(LaDMol377)

Figura 33. Cloridratos das *Bases de Mannich* derivadas da lausona: monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377).**
* Centro estereogênico assimétrico.

Para os cloridratos obtidos, realizamos uma avaliação da solubilidade em três solventes diferentes: água, dimetilsulfóxido (DMSO) e metanol, para verificar possíveis mudanças em seus critérios de solubilidade. Como resultado observamos que todos os cloridratos apresentaram solubilidade tanto em metanol quanto em dimetilsulfóxido, evidenciando uma mudança positiva.

Os resultados da solubilidade em água mostraram variações significativas. O dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)** apresentou solubilidade apreciável, devido às duas cargas positivas, que aumenta a solubilidade em solventes polares. O monocloridrato **BS1.HCl (LaDMol365)** também mostrou solubilidade apreciável. Os monocloridratos **BS10.HCl (LaDMol375)** e **BS11.HCl (LaDMol376)** foram insolúveis em água, e observou-se que alguns cloridratos, ao entrar em contato com a água, retornam à coloração da forma neutra, um fenômeno particularmente evidente para **BS11.HCl (LaDMol376).** Os outros cloridratos apresentaram solubilidade parcial**.**

Concluindo, a síntese dos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377**) foi bem sucedida apresentando aspectos positivos para solubilidade em dimetilsulfóxido (DMSO) e metanol. No próximo capítulo, iniciaremos a análise da pureza e da estrutura molecular desses cloridratos. Este estudo fornecerá informações essenciais para validar nossos resultados e direcionar futuras investigações.

4.3 Pureza e Estrutura Molecular por CLAE-EM

Neste tópico, realizaremos a avaliação da pureza dos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** utilizando a técnica de Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas (CLAE-EM), também conhecida pelo termo em inglês *Liquid Chromatography – Mass Spectrometry* (LC-MS).

O acoplamento da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) com a Espectrometria de Massas (EM) proporciona uma análise detalhada das substâncias presentes na amostra analisada, permitindo a confirmação da identidade química dos compostos. A técnica gera espectros de massa que refletem a fragmentação da molécula em íons, registrados em função da sua relação massa/carga (*m/z*). Esses espectros de abundância iônica fornecem informações importantes sobre a estabilidade dos íons formados, permitindo a caracterização precisa da estrutura molecular e a identificação dos compostos presentes na amostra.

A análise CLAE-EM dos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** [6] foi realizada utilizando uma coluna de fase reversa C18, operando em modo isocrático com fase móvel composta por água e acetonitrila acidificada com 0,1% de ácido fórmico. Os espectros de massa foram adquiridos usando uma fonte de ionização por *electrospray* operando em modo de ionização negativa MS – ESI (-), técnica reconhecida por sua ionização suave, que minimiza a fragmentação dos analitos, resultando em espectros com predominância de íons moleculares.

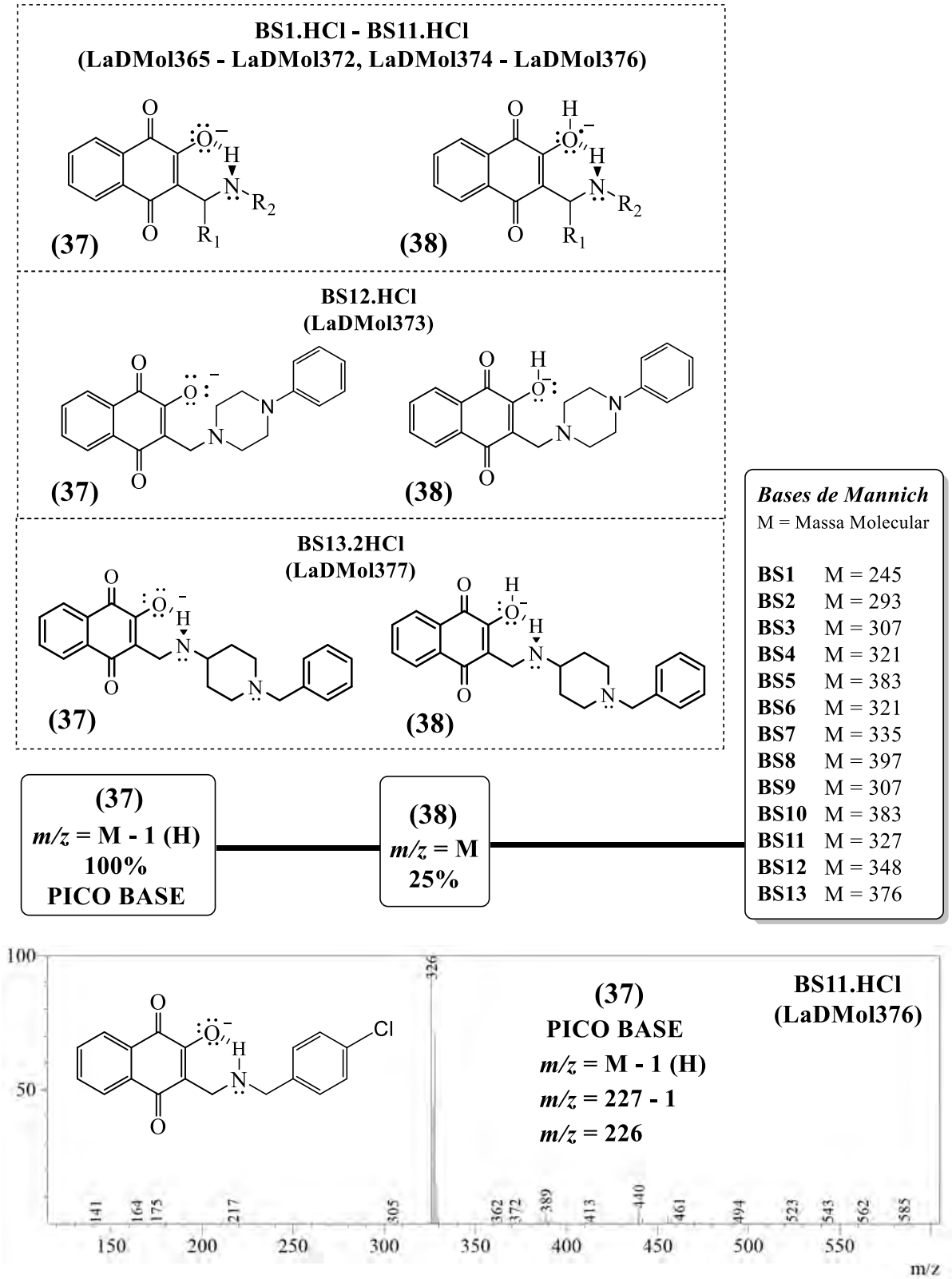
---

[6] Agradeço à professora Rosane Nora Castro pelas análises de pureza e Espectros de Massa dos cloridratos (CLAE-EM), bem como por ser uma inspiração ao longo de toda minha trajetória acadêmica e pelo apoio sempre presente.

Para a discussão dos resultados, as informações foram organizadas e padrões consistentes foram identificados nos perfis cromatográficos e nos espectros de massa dos monocloridratos, permitindo uma análise coesa dos dados obtidos. Os cromatogramas e espectros de massa dos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** estão disponíveis nos **Anexos (Ver Anexos 9.2).**

Os perfis cromatográficos indicaram pureza consistente, com todos apresentando área de 100% na CLAE e tempos de retenção variando entre 1,5 e 1,7 minutos. A absorção máxima no espectro de Ultra-Violeta (UV) ficou em torno de 270 nm.

O **Esquema 12,** reflete os espectros de massa dos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)** no modo negativo e embora o íon molecular íntegro não tenha sido visualizado, os espectros de massa mostram a predominância da espécie aniônica oriunda da desprotonação **(37),** que representa a estrutura da *base de Mannich* menos um hidrogênio **(*m/z* = M – H, 100%).** Esta espécie aniônica é a mais estável, sendo acompanhada de um pico de menor intensidade **(38)** correspondente ao seu isótopo **(*m/z* = M, 25%).**



Esquema 12. Representação dos íons moleculares *m/z* = M – H **(37)** e *m/z* = M **(38)**, formados nos espectros de massa dos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)** por MS – ESI (-).

A estabilidade da espécie aniônica **(37)** em comparação com a espécie **(38)**, **Esquema 12**, pode ser atribuída à maior densidade eletrônica do oxigênio. Esta característica intensifica a ligação de hidrogênio intramolecular com o hidrogênio amínico, proporcionando estabilidade ao íon**.**

Concluída a análise por CLAE-EM, confirmamos a pureza dos monocloridratos e obtivemos informações importantes sobre a detecção dos íons moleculares mais estáveis, o que valida com precisão a estrutura das *bases de Mannich* derivadas da lausona, representada pelo íon molecular **(38) (*m/z* = M, 25%).** Esses resultados fornecem uma base sólida para a caracterização estrutural mais detalhada, que foi correlacionada com os dados de RMN de ^{1}H e ^{13}C no próximo tópico.

4.4 Caracterização Estrutural por RMN ^{1}H e ^{13}C

Neste capítulo, apresentamos e discutimos os resultados obtidos na análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de hidrogênio (^{1}H) e carbono (^{13}C) [7] das *bases de Mannich* **(BS1 – BS16)** e seus respectivos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 - LaDMol376)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)**. Os espectros podem ser consultados nos **Anexos (Ver Anexos 9.1 e 9.2).**

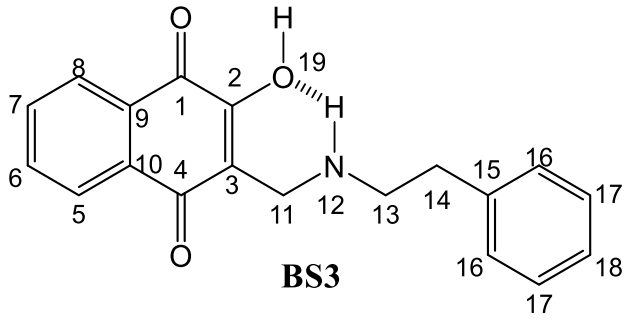
4.4.1 *Bases de Mannich*

O núcleo naftoquinona, presente em todas as estruturas sintetizadas, desempenha um papel central na determinação estrutural. Assim, compreender os padrões de deslocamento químico associados aos hidrogênios e carbonos desse núcleo é essencial para interpretar os espectros e elucidar a estrutura das *bases de Mannich* derivadas da lausona. Devido à sua ubiquidade, os sinais do núcleo naftoquinona aparecem consistentemente em todos os espectros.

Para assegurar a precisão na identificação desses deslocamentos, realizamos análises estruturais uni e bidimensionais utilizando como modelo a *base de Mannich* **BS3 (Espectros 7 a 11, Anexos 9.1)**. O resultado dessa análise está apresentado na **Tabela 11**.

---

[7] Agradeço aos técnicos do IQ-UFRRJ. Principalmente, ao Vinícius pela dedicação, agilidade e compromisso durante a realização dos espectros de RMN, um excelente trabalho.



BS3

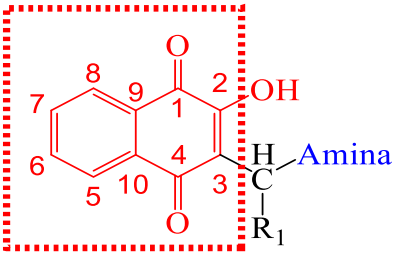
Tabela 11. Deslocamentos químicos uni e bidimensionais da *base de Mannich* **BS3**. Os espectros foram obtidos operando a 500 MHz.

Posição	δ ^{1}H (ppm) / m / Integração	δ ^{13}C (ppm)	^{1}H - ^{1}H COSY	^{1}H - ^{1}H NOESY	HMBC	
					$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$
1	-	179,20	-	-	-	-
2	-	172,24	-	-	-	-
3	-	108,13	-	-	-	-
4	-	185,15	-	-	-	-
5	7,81 (d, 1H)	125,82	H6	H6, H7	-	-
6	7,57 (t, 1H)	131,10	H7, H5	H7, H5	-	-
7	7,70 (t, 1H)	134,11	H5, H6, H8	H6, H5	-	-
8	7,94 (d, 1H)	125,58	H7	-	H7	H6
9	-	135,51	-	-	-	H7
10	-	132,05	-	-	-	H6, H8
11	4,02 (s, 2H)	55,37	-	H14, H13	-	-
13	3,08 (m, 2H)	47,77	H14	H14, H16, H11	H14	-
14	2,98 (m, 2H)	31,98	H13	H13, H16, H11	H13	H16
15	-	137,97	-	-	H14	H13, H17
16	7,25 (m, 5H)	129,09	H17	H14, H13	H17	H14, H18
17	7,25 (m, 5H)	129,11	H16, H18	-	-	-
18	7,25 (m, 5H)	127,13	H17	-	-	-
19 ou 12	8,39 (sl)	-	-	-	-	-

Mult. = multiplicidade dos sinais
s (singleto); **sl** (singleto largo); **d** (dubleto); **t** (tripleto); **m** (multipleto).

O padrão de deslocamento observado para **BS3**, descrito na **Tabela 11**, foi utilizado como referência para as demais *bases de Mannich* analisadas nesta dissertação, demonstrando consistência em seus sinais**.** Dessa forma, estabelecemos um perfil característico dos deslocamentos químicos do núcleo naftoquinona, descrito na **Tabela 12**, que serviu como base para a determinação estrutural do núcleo naftoquinona em todos os espectros *das bases de Mannich* analisadas nesta dissertação **(Ver Anexos 9.1)**.

Tabela 12. Atribuições dos deslocamentos químicos de *RMN ^{1}H e ^{13}C* da região naftoquinona, presente nas *bases de Mannich* derivadas da lausona obtidas nesta dissertação.



Posição	δ ^{1}H (ppm) / mult. / Integração	δ ^{13}C (ppm)
1	-	~ 180
2	-	~ 171
3	-	~ 110
4	-	~ 185
5	~ 7,80 (dubleto, 1H)	~ 126
6	~ 7,60 (tripleto, 1H)	~ 131
7	~ 7,70 (tripleto, 1H)	~ 134
8	~ 7,90 (dubleto, 1H)	~ 125
9	-	~ 135
10	-	~ 132

Mult. = multiplicidade dos sinais

Além dos sinais característicos do núcleo naftoquinona, observamos com regularidade sinais atribuídos aos hidrogênios ligados a heteroátomos (OH e NH) envolvidos em ligações de hidrogênio intramolecular. Esses sinais aparecem em alta frequência no RMN ^{1}H, como singletos entre 11,0 a 8,0 ppm. Esse comportamento é consistente com o esperado para hidrogênios de hidroxilas na forma enólica de β-dicetonas (em torno de 15 ppm) e fenóis com ligação de hidrogênio intramolecular (entre 12,0 e 10,0 ppm), conforme descrito por (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2010).

Com o deslocamento do núcleo naftoquinona devidamente identificado, a determinação estrutural fica dependente da cadeia lateral das estruturas, que confere identidade a cada uma das *bases de Mannich*. Embora todos os espectros tenham sido elucidados (**Ver Anexos 9.1)**, não discutiremos detalhadamente cada estrutura, mas apresentaremos como exemplo a análise da *base de Mannich* **BS3**.

O espectro de RMN ^{1}H da *base de Mannich* **BS3** está apresentado na **Figura 34**, enquanto o espectro de RMN ^{13}C encontra-se na **Figura 35**. O raciocínio utilizado para interpretar esses espectros foi aplicado para as demais *bases de Mannich* analisadas nesta dissertação (**Ver Anexos 9.1)**.

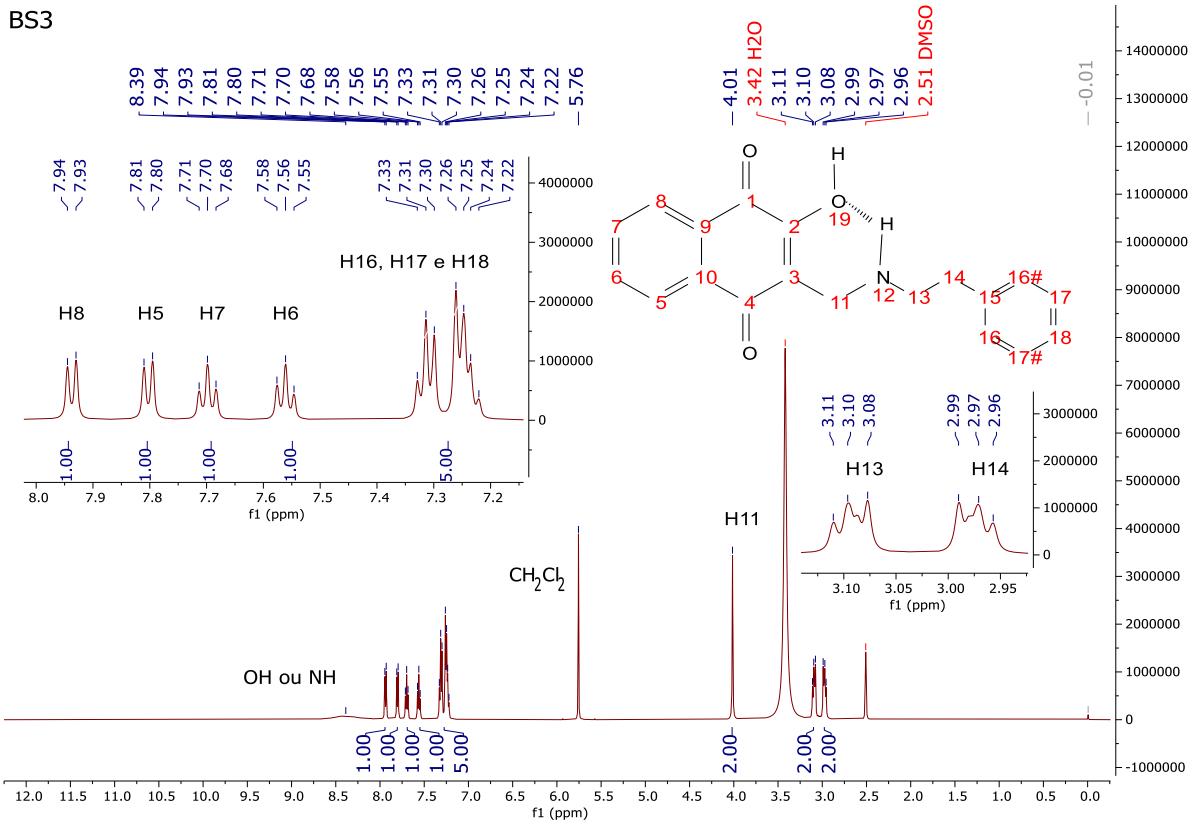


Figura 34. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS3**.

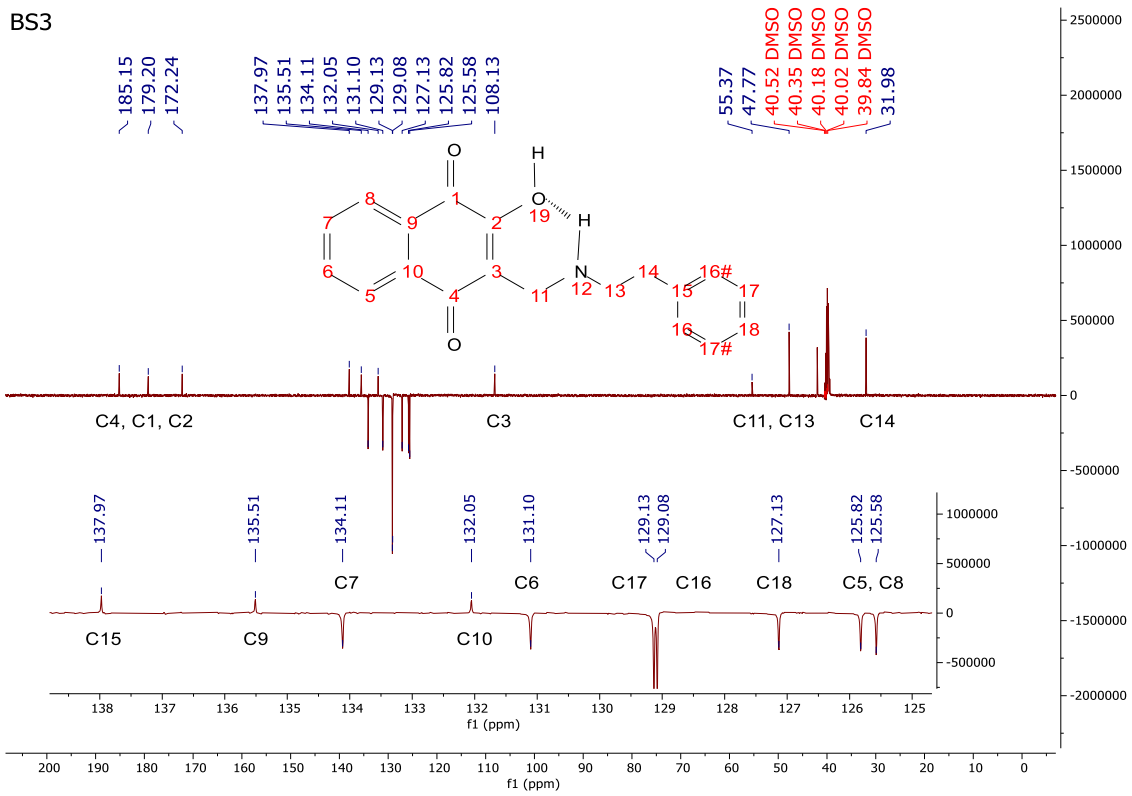


Figura 35. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS3**.

No espectro de RMN ^{1}H (**Figura 34**), da *base de Mannich* **BS3**, identificamos os sinais característicos do núcleo naftoquinona, conforme descrito na **Tabela 12**, incluindo os sinais de hidrogênios ligados a heteroátomos (NH e OH) envolvidos em ligações de hidrogênio intramolecular, próximos a 8,0 ppm. Na cadeia lateral, os hidrogênios do anel fenila foram observados entre 7,4 e 7,0 ppm, como um múltipleto, com integração correspondente a cinco hidrogênios. Já os sinais dos grupos metilenos (CH_2) foram identificados em baixas frequências, com as multiplicidades esperadas.

No espectro de RMN ^{13}C (**Figura 35**), da *base de Mannich* **BS3**, os sinais do núcleo naftoquinona também foram identificados, conforme **Tabela 12**. Os sinais do anel fenila foram observados no intervalo de 140 e 125 ppm, enquanto os sinais dos grupos metilenos (CH_2) aparecem entre 50 e 25 ppm, consistentes com o comportamento esperado para essas estruturas.

A partir da aplicação desse raciocínio para análise estrutural, foi possível determinar a estrutura de todas as *bases de Mannich* sintetizadas **(BS1 – BS16)**. A confirmação estrutural foi corroborada pelos dados de espectrometria de massas, que identificaram o íon molecular correspondente às estruturas. A integração entre RMN e espectrometria de massas permitiu uma confirmação eficiente das estruturas.

4.4.2 Cloridratos

Com as estruturas das *bases de Mannich* devidamente determinadas e os espectros elucidados (**Ver Anexos 9.1)**, o próximo passo foi analisar os espectros dos respectivos cloridratos (**Ver Anexos 9.2)**, com objetivo de identificar as principais mudanças estruturais e espectrais decorrentes da protonação dos nitrogênios básicos presentes na cadeia lateral.

Como os espectros foram obtidos sob as mesmas condições analíticas, utilizando o mesmo aparelho e solvente (DMSO deuterado), seria esperado que, na ausência de alterações estruturais, os espectros fossem significativamente semelhantes. Entretanto, a protonação induz mudanças no ambiente químico, impactando as interações eletrônicas e os padrões de acoplamento, especialmente nos sinais dos hidrogênios, que são particularmente sensíveis a essas variações.

Com base nesse entendimento, realizamos a análise comparativa dos espectros de RMN ^{1}H dos cloridratos em relação às *bases de Mannich* correspondentes. A análise revelou alterações significativas nos sinais dos hidrogênios, indicando que a protonação resultou na desblindagem desses núcleos, evidenciada por deslocamentos químicos com valores maiores. Além disso, foram observadas alterações nos sinais dos hidrogênios próximos ao nitrogênio protonado, que exibiram maior complexidade devido às mudanças no ambiente eletrônico.

A principal variação, no entanto, foi observada no padrão de deslocamento químico dos hidrogênios do núcleo naftoquinona, descrito anteriormente para as *bases de Mannich* (**Tabela 12**). Conforme representado na **Figura 36**, os espectros de RMN ^{1}H das *bases de Mannich* exibem os hidrogênios **H8** e **H5** como dois dubletos, enquanto **H7** e **H6** aparecem como dois tripletos bem definidos. Em contraste, nos cloridratos, a proximidade dos sinais de **H8** e **H5** resulta em um padrão que visualmente se assemelha a um tripleto, embora não apresente a geometria de acoplamento típica. Além disso, os sinais de **H6** e **H7** aparecem como dubletos muito próximos (**Ver Anexos 9.2).**

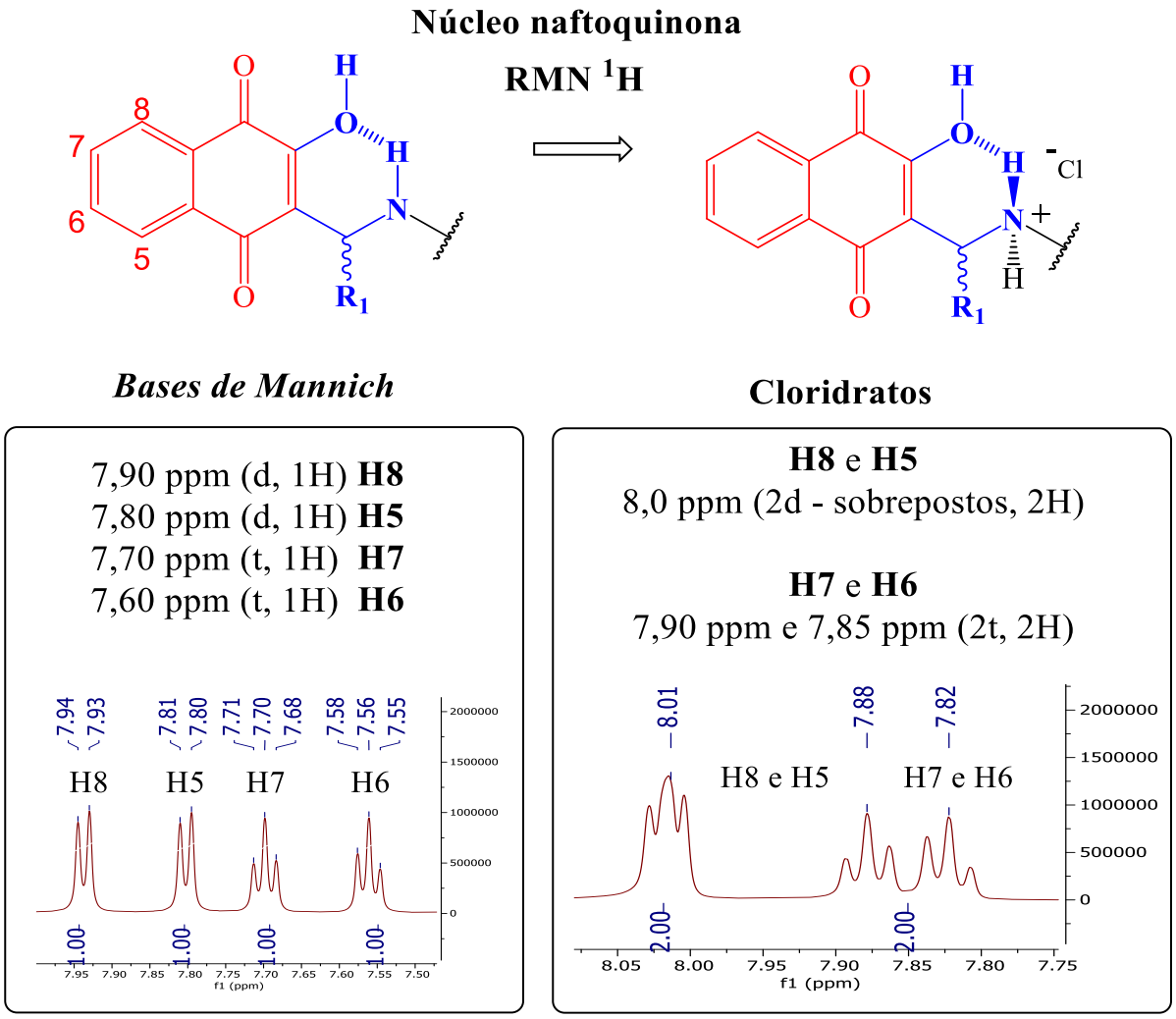
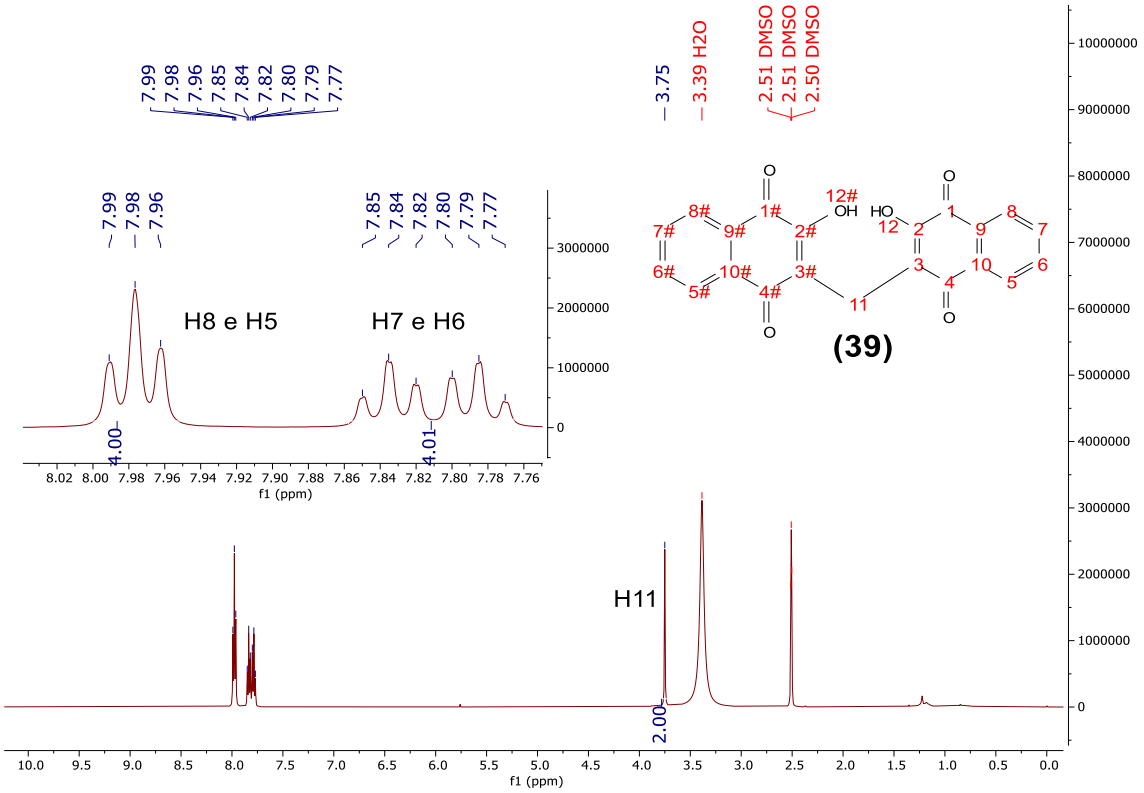


Figura 36. Impacto da protonação nos deslocamentos dos hidrogênios do núcleo naftoquinona: comparação dos espectros de RMN ^{1}H das *bases de Mannich* e de seus cloridratos.

Essas mudanças evidenciam a influência da protonação no ambiente químico e destacam modificações estruturais significativas. O núcleo naftoquinona, neste contexto, se apresenta como uma ferramenta sensível para observar variações estruturais, especialmente na cadeia lateral, que, ao ser modificada, altera o ambiente químico global e os padrões de acoplamento.

Para ilustrar melhor essa análise, tomamos como exemplo o dímero da lausona **(39)**, composto por dois núcleos naftoquinona conectados por um grupo metileno (CH_2), apresentando uma estrutura molecular simétrica. Os sinais dos hidrogênios do núcleo naftoquinona no espectro de RMN ^{1}H (**Espectro 1**) mostram semelhança com os padrões observados nos cloridratos (**Figura 36**).



Espectro 1. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do dímero da lausona **(39)** obtido na reação de Mannich com a lausona e formaldeído.

Com base nos resultados obtidos, concluímos que a análise dos espectros de hidrogênio (^{1}H) e carbono (^{13}C) das *bases de Mannich* e de seus respectivos cloridratos revelaram padrões de alteração estrutural decorrentes da protonação. Essas mudanças são cruciais para compreender os efeitos químicos associados a esse processo, evidenciando a influência da protonação no ambiente químico e nas interações eletrônicas das moléculas. No próximo capítulo, serão discutidos os aspectos farmacológicos dos cloridratos.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO III:

AVALIAÇÃO FARMACOLÓGICA DOS CLORIDRATOS

5.1 Farmacocinética

Antes de avançarmos para a avaliação da atividade antimalárica e de inibição das enzimas colinesterases, é fundamental compreender a importância das propriedades farmacocinéticas, como Absorção, Distribuição, Metabolismo e Eliminação (ADME). Esses fatores desempenham um papel essencial na definição do perfil farmacológico. Como a maioria dos fármacos é desenvolvida para administração oral, uma das características mais desejáveis ao planejar uma molécula com potencial biológico são propriedades favoráveis para essa via de administração (BARREIRO; FRAGA, 2015e; LIMA, 2015; OSSOWSKI et al., 2008; PEREIRA, 2007).

Para que uma substância seja viável para administração oral, é essencial que ela tenha boa solubilidade em água, o que também favorece sua eliminação pela via renal (urina). No entanto, a substância precisa igualmente apresentar solubilidade orgânica para atravessar as membranas biológicas e ser absorvida passivamente. Contudo, sua lipofilicidade não pode ser excessivamente elevada, pois isso poderia levar à reabsorção, fazendo com que a substância retorne à circulação e dificulte sua eliminação. Nesses casos, a eliminação fica dependente da metabolização para transformação em metabólitos mais hidrofílicos, o que pode gerar metabólitos prejudiciais (BARREIRO; FRAGA, 2015e; COLEMAN, 2020; LIMA, 2015; PEREIRA, 2007).

Ao planejar os cloridratos das *bases de Mannich* derivadas da lausona nesta dissertação, buscamos semelhança estrutural com os fármacos atovaquona **(15)**, utilizado no tratamento da malária, e donepezila **(18)**, empregado no tratamento da doença de Alzheimer.

As propriedades farmacocinéticas desses dois fármacos são consideradas satisfatórias: atovaquona **(15)** é eliminada principalmente pelo fígado, sendo excretada pelas fezes, com apenas uma pequena quantidade sendo eliminada pela urina, sem envolvimento de formação de metabólitos (MCKEAGE; SCOTT, 2003; TAYLOR; WHITE, 2004). Já a donepezila **(18)** é eliminada principalmente pela urina, com uma menor quantidade excretada nas fezes, e seu metabolismo envolve a formação de metabólitos ativos que apresentam atividade farmacológica semelhante à do próprio fármaco (BRYSON; BENFIELD, 1997; DOOLEY; LAMB, 2000; SELTZER, 2005, 2007).

Portanto, ao planejar os cloridratos das *bases de Mannich*, nosso objetivo foi não apenas alcançar eficácia farmacológica, mas também desenvolver propriedades farmacocinéticas que favoreçam sua absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de maneira eficiente e semelhantes as desses fármacos.

A regra de Lipinski, conhecida como “regra dos cinco”, é um conjunto de parâmetros que refletem as características estruturais comuns em fármacos administrados por via oral. Conforme a regra, a lipofilicidade, calculada pelo coeficiente de partição, deve ser inferior ou igual a 5; a massa molecular, inferior ou igual a 500; o número de doadores de ligações de hidrogênio, menor ou igual a 5; e o número de aceitadores de ligações de hidrogênio, inferior ou igual a 10. Embora amplamente utilizada, é importante aplicar essa regra com discernimento, uma vez que existem fármacos no mercado que, apesar de não seguirem todas as regras, são ativos por via oral (BARREIRO; FRAGA, 2015e; LIPINSKI et al., 1997).

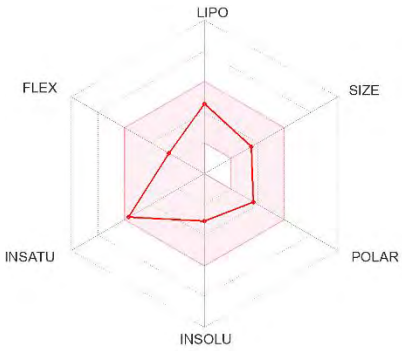
Para obter informações detalhadas sobre as propriedades farmacocinéticas de uma molécula, podemos utilizar a ferramenta gratuita *SwissADME,* acessível online no link: http://www.swissadme.ch/index.php. Essa plataforma permite avaliar se uma molécula atende aos princípios da Regra de Lipinski e fornece outras informações relevantes.

Através da análise no SwissADME, verificamos que todos os monocloridratos e dicloridratos exibem propriedades farmacocinéticas favoráveis, conforme os critérios estabelecidos pela Regra de Lipinski.

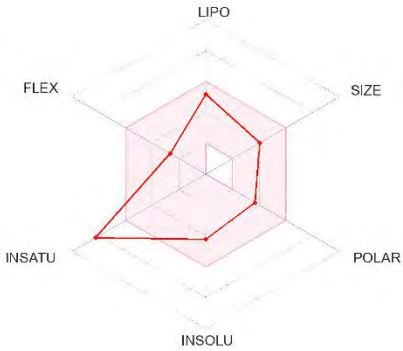
Além disso, o *SwissADME* também fornece o radar de bioviabilidade, uma visualização gráfica que avalia um conjunto de propriedades que favorecem a biodisponibilidade oral de uma substância: tamanho (*SIZE*), insolubilidade (INSOLU), polaridade (POLAR), instauração (INSATU), flexibilidade (FLEX) e lipofilicidade (LIPO). Quando a substância se posiciona na área rosa do radar, indica um potencial favorável para um bom perfil de biodisponibilidade oral.

Utilizando a plataforma do *SwissADME*, obtivemos os radares de bioviabilidade para os cloridratos das *bases de Mannich* derivadas da lausona **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol376)** e **BS13.2HCl (LaDMol377)**, além dos fármacos atovaquona **(15)** e donepezila **(18)**. Os radares são apresentados na **Figura 37**.

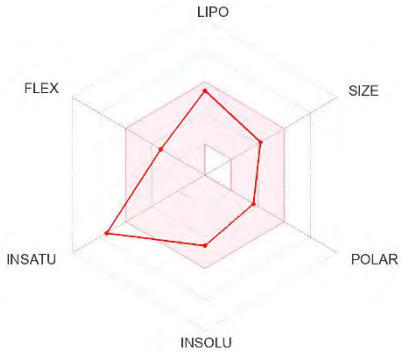
BS1.HCl (LaDMol365)



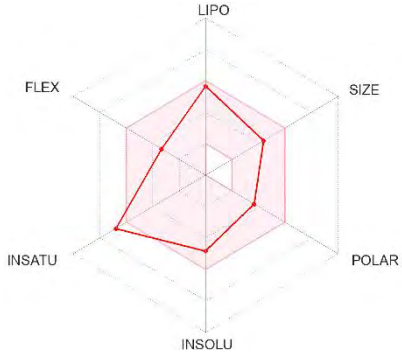
BS2.HCl (LaDMol366)



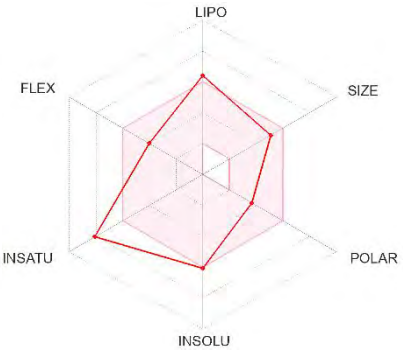
BS3.HCl (LaDMol367)



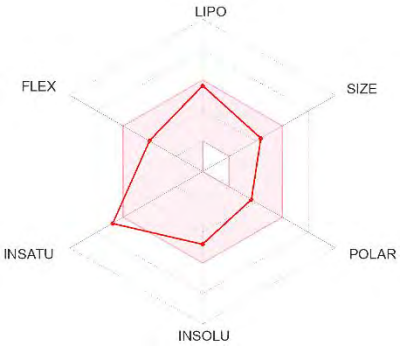
BS4.HCl (LaDMol368)



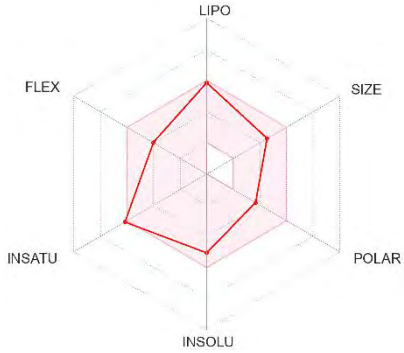
BS5.HCl (LaDMol369)



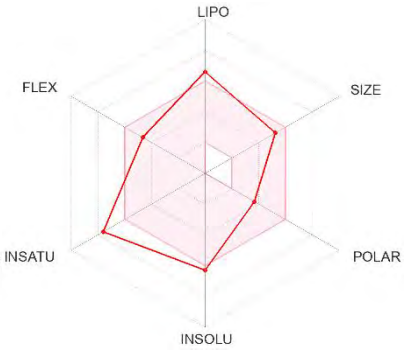
BS6.HCl (LaDMol370)



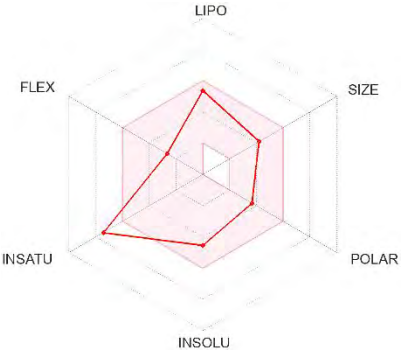
BS7.HCl (LaDMol371)



BS8.HCl (LaDMol372)



BS9.HCl (LaDMol374)



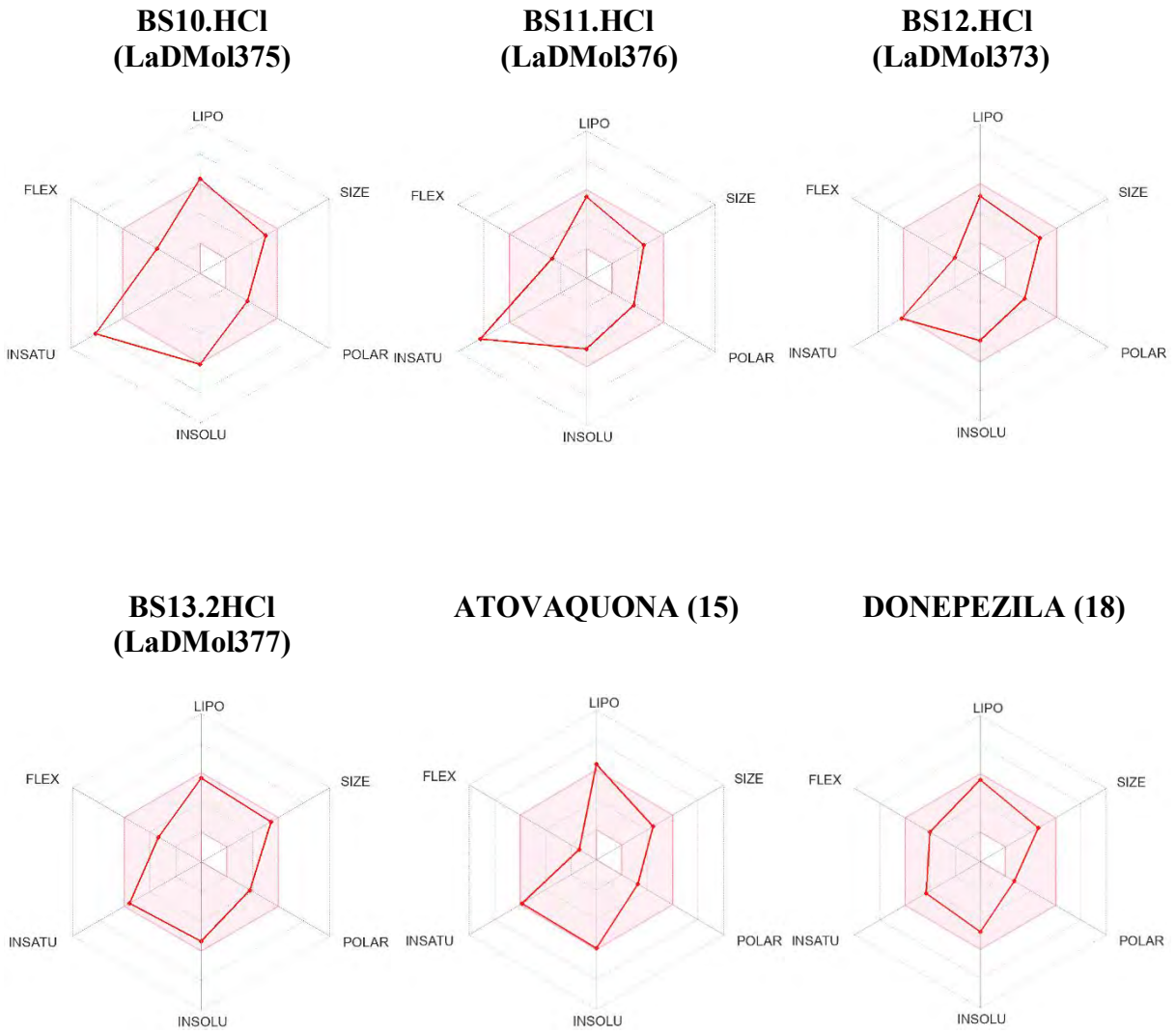


Figura 37. Radar de bioviabilidade para os monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol376)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)** obtidos no *SwissADME*.

A **Figura 37** mostra que o radar da bioviabilidade dos cloridratos indica propriedades favoráveis para a biodisponibilidade oral. Em particular, os cloridratos **BS1.HCl (LaDMol365), BS4.HCl (LaDMol368), BS6.HCl (LaDMol370), BS7.HCl (LaDMol371), BS12.HCl (LaDMol373)** e **BS13.2HCl (LaDMol377)** estão completamente dentro da área rosa, que representa o perfil ideal para essas propriedades. Essa conformidade sugere que os cloridratos possuem potencial para um perfil de biodisponibilidade oral. Atovaquona **(15)** e donepezila **(18)** encontram-se totalmente dentro da área rosa e são fármacos administrados por via oral conforme a previsão.

O *SwissADME* identificou o núcleo naftoquinona como uma porção de alerta na estrutura, devido aos potenciais efeitos citotóxicos associados às quinonas (SOUSA; LOPES; ANDRADE, 2016). A citotoxicidade das quinonas pode estar relacionada ao próprio ciclo redox, uma vez que a geração de espécies reativas de oxigênio, embora tóxica para agentes patogênicos, também pode causar danos às células do organismo humano (DA SILVA; FERREIRA; DE SOUZA, 2003; LEYVA et al., 2017; LÓPEZ L.; LEYVA; GARCÍA DE LA CRUZ, 2011).

Outra explicação para a toxicidade é a presença de subunidades toxicofóricas, como grupos eletrofílicos suscetíveis a ataques nucleofílicos em reações de substituição. Um exemplo relevante são os aceptores de Michael (compostos α-β insaturados, como quinonas, chalconas, enonas, iminoquinonas e epóxidos), que podem reagir por adições de Michael e interagir com biomoléculas celulares, como a glutationa, podendo desencadear efeitos tóxicos (LIMA, 2015; SOUSA; LOPES; ANDRADE, 2016).

Diante disso, estudos envolvendo naftoquinonas devem considerar tanto a atividade biológica quanto a toxicidade potencial.

Com base nas análises realizadas, concluímos que os cloridratos sintetizados apresentam características farmacocinéticas promissoras, conforme indicado pela adequação à Regra de Lipinski e pela análise do radar de bioviabilidade. Esses resultados sugerem que os compostos possuem propriedades favoráveis à biodisponibilidade oral. As próximas etapas envolvem a avaliação da atividade antimalárica e do potencial inibitório sobre as enzimas colinesterases, de modo a validar seu potencial terapêutico.

5.2 Atividade Antimalárica

A avaliação da atividade antimalárica dos cloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol377)** e **BS13.2HCl (LaDMol377)** está em andamento, e os resultados serão essenciais para determinar o potencial antimalárico dos cloridratos das *bases de Mannich* derivadas da lausona planejados nesta dissertação.

Para a avaliação, utilizamos a mistura racêmica, contendo ambos os enantiômeros (R e S) em proporções iguais (50%), dos seguintes cloridratos: **BS4.HCl (LaDMol368), BS5.HCl (LaDMol369), BS7.HCl (LaDMol371), BS8.HCl (LaDMol372)** e **BS10.HCl (LaDMol375).**

Após a obtenção dos resultados, planejamos publicá-los**,** contribuindo para o avanço na busca por novos agentes antimaláricos com o mecanismo de ação e atividade semelhante ao fármaco antimalárico atovaquona **(15)**, mas com a vantagem de uma síntese mais simplificada, viabilizada pela reação multicomponente de Mannich.

5.3 Atividade de Inibição Enzimática Colinesterase

Os ensaios para determinar a atividade inibitória enzimática dos cloridratos frente à acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) foram realizados no Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM) na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, utilizando o método espectrofotométrico proposto por Ellman (ELLMAN et al., 1961). [8]

O método de Ellman, descrito na **Figura 38**, baseia-se na clivagem enzimática dos substratos acetilcolina e butirilcolina pelas enzimas AChE e BChE, respectivamente.

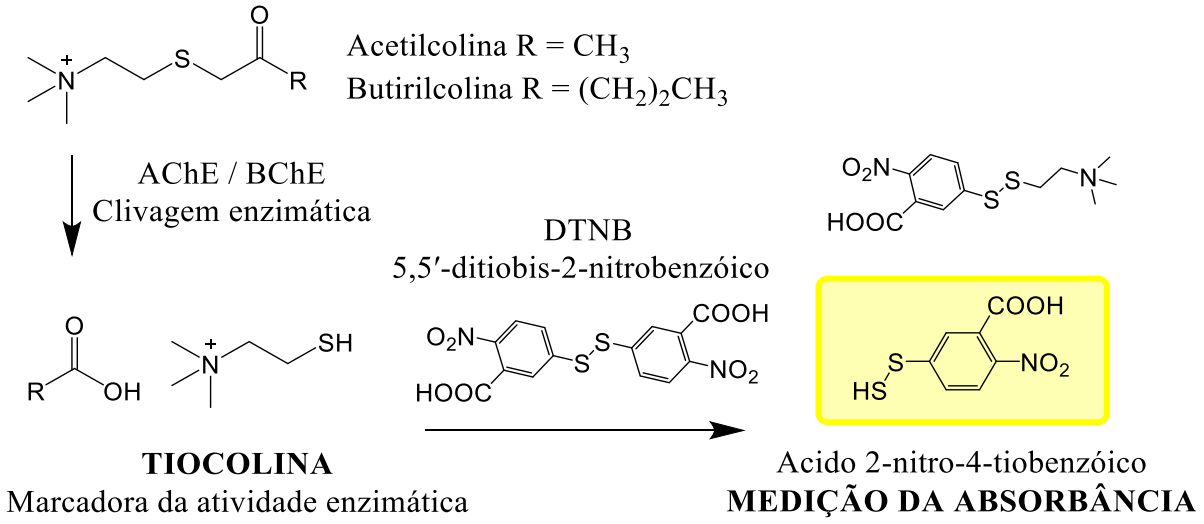


Figura 38. Método espectrofotométrico proposto por Ellman para avaliação da atividade inibitória enzimática da acetilcolinesterase e butirilcolinesterase.

Um dos produtos da clivagem enzimática dos substratos acetilcolina e butirilcolina pelas enzimas AChE e BChE (**Figura 38**) é a tiocolina, que serve como marcador da atividade enzimática. A tiocolina reage com o ácido 5,5′-ditiobis-2-nitrobenzóico (DTNB), formando o ácido 2-nitro-4-tiobenzóico, uma substância de coloração amarela.

Assim, o ensaio de atividade enzimática baseia-se na quantificação indireta dessa coloração amarela. Quanto maior a intensidade da cor amarela da solução, maior será a concentração do ácido 2-nitro-4-tiobenzóico, aumentando a absorbância registrada no leitor de placas equipado com filtro de luz $\lambda = 415$ nm.

---

[8] A Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRRJ), ao Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM), ao professor Arthur Kümmerle e aos companheiros de pós-graduação e laboratório, Nathalia Fonseca Nadur, Larissa de Almeida Peixoto Ferreira e Átila Menegardo Mofati, pelo suporte, colaboração e execução dos estudos de atividade enzimática colinesterase.

Se a substância avaliada apresentar atividade inibitória sobre as enzimas colinesterases, a formação do ácido 2-nitro-4-tiobenzóico será reduzida, já que a clivagem enzimática do substrato (acetilcolina ou butirilcolina), é inibida, levando à menor formação de tiocolina. Dessa forma, uma menor quantidade de ácido 2-nitro-4-tiobenzóico resulta em menor absorbância, indicando uma inibição enzimática mais eficaz.

Para uma avaliação inicial da eficácia dos cloridratos, na inibição das enzimas colinesterases, foi realizado um ensaio de percentagem de inibição enzimática colinesterase com uma concentração fixa de 30 µM. Os cloridratos avaliados foram: **BS3.HCl (LaDMol367), BS9.HCl (LaDMol374), BS12.HCl (LaDMol373)** e **BS13.HCl (LaDMol377),** com um controle positivo sendo uma referência interna (acetilcolinesterase IC_{50} = 1,307 uM; butirilcolinesterase IC_{50} = 5,07 µM).

Os resultados do percentual de inibição da atividade enzimática para acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) dos cloridratos avaliados estão apresentados na **Tabela 13** e representados graficamente no **Gráfico 5.**

Tabela 13. Resultado do percentual de inibição enzimática dos cloridratos **BS3.HCl (LaDMol367), BS9.HCl (LaDMol374), BS12.HCl (LaDMol373)** e **BS13.HCl (LaDMol377)** frente à Acetilcolinesterase (AChE) e Butirilcolinesterase (BChE) em concentração única de 30 µM.

		Acetilcolinesterase (AChE)		**Butirilcolinesterase (BChE)**	
Cloridrato		**Inibição (%)**	**Erro Padrão**	**Inibição (%)**	**Erro Padrão**
BS3.HCl	**LaDMol367**	13,1	2,94	20,3	0,62
BS9.HCl	**LaDMol374**	**30,0**	1,87	18,2	1,62
BS12.HCl	**LaDMol373**	6,7	1,37	6,9	0,25
BS13.2HCl	**LaDMol377**	**50,7**	1,78	19,1	0,89
Padrão (+)		85,6	0,54	86,9	0,62

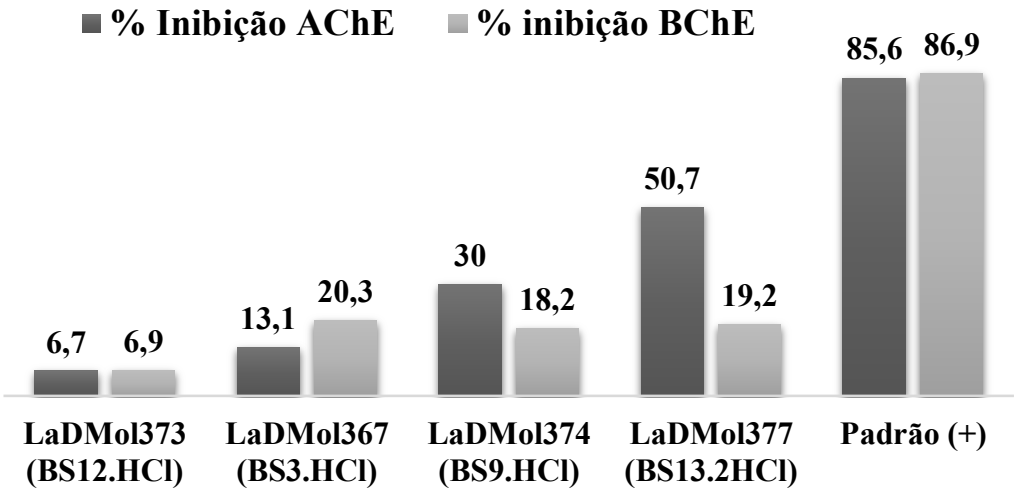
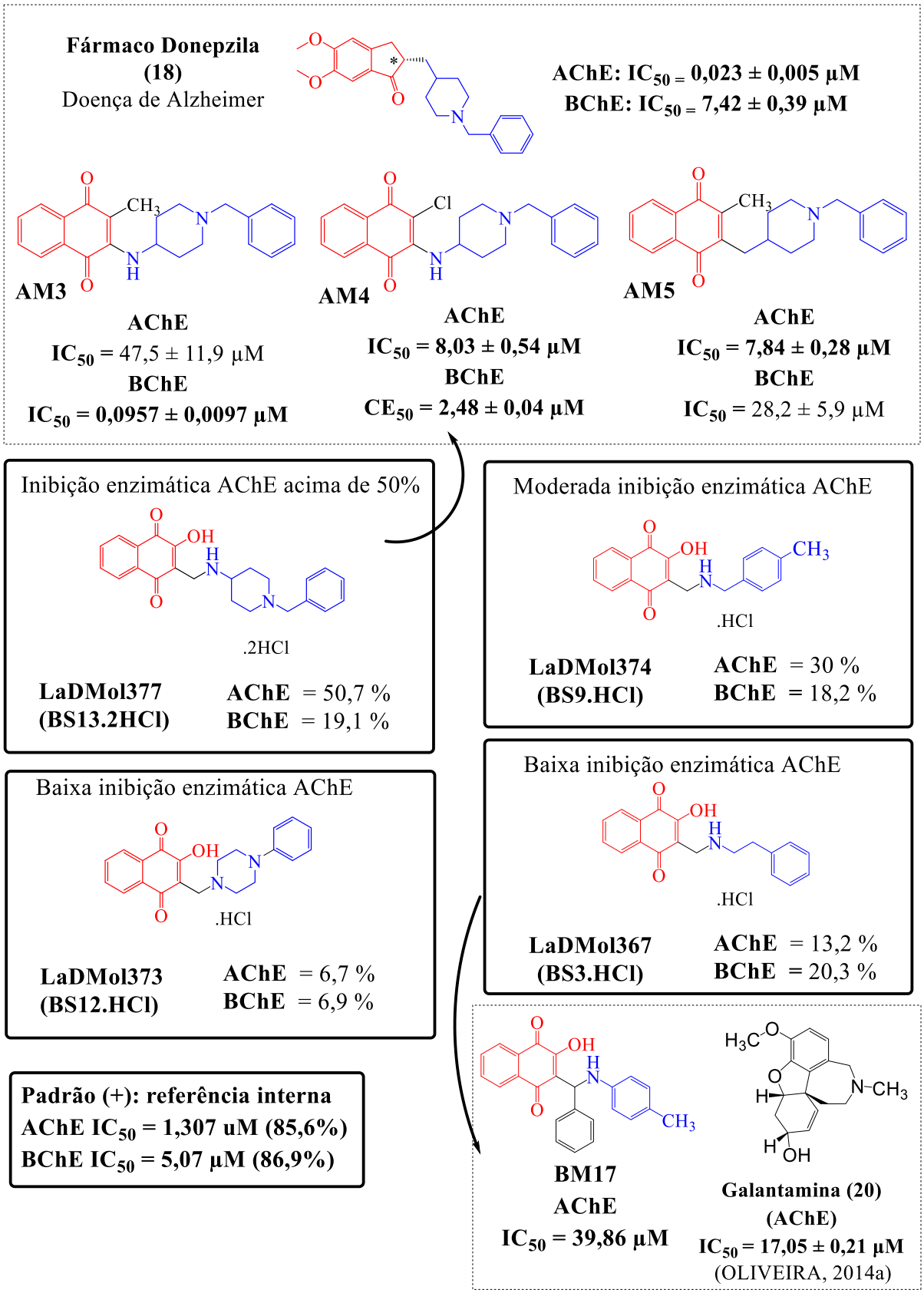


Gráfico 5. Percentual de inibição enzimática dos cloridratos **BS3.HCl (LaDMol367), BS9.HCl (LaDMol374), BS12.HCl (LaDMol373)** e **BS13.HCl (LaDMol377)** frente à Acetilcolinesterase (AChE) e Butirilcolinesterase (BChE) em concentração única de 30 µM.

Todos os cloridratos avaliados apresentaram baixa porcentagem de inibição da enzima butirilcolinesterase (BChE), com porcentagem de inibição abaixo de 50%, conforme **Gráfico 5**. Indicando que, no geral, essas estruturas não demonstram potencial significativo para inibir a BChE.

Em contraste, para a aetilcolinesterase (AChE), observou-se um desempenho melhor. Entre os cloridratos avaliados, **BS13.2HCl (LaDMol377)** e **BS9.HCl (LaDMol374)** se destacaram com perfis de inibição promissores para AChE, apresentando 50,7% e 30% de inibição, respectivamente, conforme **Gráfico 5**.

O cloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)**, em particular, demonstrou o melhor perfil de inibição para AChE, corroborando com os resultados esperados, baseados em bioisosteros descritos na literatura, como a donepezila **(18)** e as aminonaftoquinonas **AM2** e **AM3** (PERONE et al., 2020), conforme **Esquema 13.**



Esquema 13. Resumo esquemático do percentual de inibição enzimática dos monocloridratos **BS3.HCl (LaDMol367), BS9.HCl (LaDMol374), BS12.HCl (LaDMol373)** e dicloridrato **BS13.HCl (LaDMol377)** e protótipos descritos na literatura frente a AChE e BChE.

O monocloridrato **BS9.HCl (LaDMol374)**, apesar de não alcançar o mesmo nível de inibição enzimática do dicloridrato **BS13.2HCl** (**LaDMol377)**, ainda apresentou um desempenho superior em comparação com os demais cloridratos avaliados, com uma inibição de 30% para AChE, conforme **Gráfico 5**. O resultado corrobora com a atividade enzimática da *base de Mannich* **BM17** (**Esquema 13**) descrita na literatura (OLIVEIRA, 2014a).

Ademais, é importante destacar que a solubilidade dos monocloridratos **BS3.HCl (LaDMol367)**, **BS9.HCl (LaDMol374)** e **BS12.HCl (LaDMol373)** não foi completa nas concentrações mais altas da diluição seriada, o que pode ter resultado em uma concentração inferior à esperada. A redução na concentração pode ter impactado a atividade observada, resultando em uma resposta potencialmente menor do que seria obtida com uma diluição totalmente eficiente. Esse fator está sendo analisado para otimizar as condições e resolver a questão da solubilidade.

Os resultados obtidos evidenciam que os cloridratos **BS13.2HCl (LaDMol377)** e **BS9.HCl (LaDMol374)** se destacam como os inibidores mais promissores da acetilcolinesterase (AChE), com **BS13.2HCl (LaDMol377)** apresentando a maior porcentagem de inibição. Em contrapartida, os cloridratos **BS3.HCl (LaDMol367)** e **BS12.HCl (LaDMol373)** foram os que demonstraram menor desempenho na inibição enzimática **Gráfico 5** e **Esquema 13.**

Os percentuais de inibição observados foram: **BS13.2HCl (LaDMol377)** (50,7% para AChE e 19,2% para BChE), **BS9.HCl (LaDMol374)** (30% para AChE e 18,2% para BChE), **BS3.HCl (LaDMol367)** (13,2% para AChE e 20,3% para BChE) e **BS12.HCl (LaDMol373)** (6,7% para AChE e 6,9% para BChE), **Gráfico 5** e **Esquema 13.**

Esses resultados corroboram estudos descritos na literatura, como os de (OLIVEIRA, 2014a) e (PERONE et al., 2020), fortalecendo a relação entre as *bases de Mannich* derivadas da lausona e sua potencial capacidade de inibição da acetilcolinesterase (AChE).

6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Nesta dissertação, utilizamos a reação multicomponente de Mannich com a lausona, aminas e aldeídos para sintetizar 16 *bases de Mannich* derivadas da lausona **(BS1 – BS16)**, das quais 14 são inéditas. As *bases de Mannich* foram convertidas em seus monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol377)** e dicloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377),** que apresentaram boa solubilidade em metanol e dimetilsulfóxido, além de altos rendimentos e pureza, conforme analisado por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE). As estruturas dos compostos foram confirmadas por Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio ^{1}H e Carbono ^{13}C e espectrometria de massas.

A avaliação dos cloridratos quanto à inibição enzimática colinesterase em concentração única de 30 μM revelou que os cloridratos avaliados apresentaram baixa porcentagem de inibição para a butirilcolinesterase (BChE). No entanto, os cloridratos **BS13.2HCl (LaDMol377)** e **BS9.HCl (LaDMol374)** se destacaram com os melhores percentuais de inibição para a acetilcolinesterase (AChE), sendo o **BS13.2HCl** (**LaDMol377)** o mais eficaz, com uma inibição aproximada de 50%. Esses resultados indicam que o **BS13.2HCl (LaDMol377)** e **BS9.HCl** (**LaDMol374)** possuem potencial significativo para inibição da AChE, especialmente o **BS13.2HCl** (**LaDMol377)**, que demonstrou maior percentual de inibição.

Atualmente, estamos em fase de avaliação da atividade antimalárica para os cloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol377)** e **BS13.2HCl (LaDMol377)**, aguardamos os resultados para publicação futura.

7. PARTE EXPERIMENTAL

7.1 Solventes e Reagentes

Os reagentes e solventes utilizados foram adquiridos comercialmente pela Sigma-Aldrich ® e foram utilizados sem purificação prévia.

Os principais solventes utilizados incluíram: etanol, metanol, hexano, diclorometano, acetato de etila e 1,4-dioxano. Os solventes deuterados foram $CDCl_3$ e DMSO-d_6. Para a Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), foram utilizados solventes de grau HPLC, como acetonitrila e metanol. Os ácidos utilizados incluíram: solução de ácido clorídrico 4,0 M em dioxano, ácido acético e ácido fórmico. Em todos os experimentos, utilizou-se água destilada.

Os reagentes utilizados foram: lausona **(3)** (2-hidroxi-1,4-naftoquinona, 97%); formaldeído (37%) em H_2O; acetaldeído; benzaldeído; propilamina; benzilamina; fenileilamina; fenilpropilamina; 1-fenilpiperazina; 1-benzilpiperazina; 4-amino-1-benzilpiperidina; 4-metilbenzilamina; carbonato de sódio (Na_2CO_3); sulfato de sódio anidro.

7.2 Síntese: *Bases de Mannich*

As sínteses foram realizadas no Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM), coordenado pelo professor Dr. Arthur Eugen Kümmerle, localizado no Instituto de Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

De forma padrão, utilizamos a seguinte proporção de reagentes: 1,0 equivalente de lausona **(3)** - 2-hidroxi-1,4-naftoquinona - (0,46 mmol, 80 mg); 1,2 equivalentes para o formaldeído (0,55 mmol; 40 µL) e benzaldeído (0,55 mmol; 60 µL); 2,1 equivalentes para o acetaldeído (0,96 mmol: 70 µL); 1,1 equivalente de amina (0,50 mmol); e uma quantidade fixa de etanol (1400 µL).

Procedimento 1 e 2: BS1, BS2, BS3 e BS6

Em um tubo de reação, foi adicionada a amina (**Tabela 14**) e formaldeído. Em seguida, o tubo foi fechado e a reação foi deixada reagir por dois minutos em temperatura ambiente (**BS2** e **BS3, sob agitação magnética, procedimento 1**), (**BS1 e BS6**, **sem agitação, procedimento 2**). Após esse período, adicionou-se ao tubo a lausona **(3)** e o etanol.

Procedimento 3: BS4, BS5, BS7 - BS14, BS16

Em um tubo de reação, foram adicionados 800 µL de etanol e o aldeído, seguindo as proporções: para **BS9, BS11, BS12, BS13** e **BS16** (40 µL do formaldeído); para **BS4, BS7** e **BS14** (70 µL do acetaldeído); e para **(BS5, BS8, BS10** e **BS15)** (60 µL do benzaldeído). Em seguida, o tubo foi fechado e a reação foi deixada reagir sob agitação magnética e temperatura ambiente por 10 minutos. Após esse período, adicionou-se ao tubo a amina (**Tabela 14**) e a reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por 1 hora. Posteriormente, adicionou-se a lausona **(3)** e 600 µL de etanol.

Após a realização dos procedimentos, o tubo foi então fechado e a mistura submetida à agitação magnética em temperatura ambiente por 3 horas, monitorada por Cromatografia de Camada Delgada Analítica (CCDA). Após a conclusão da reação, o sólido colorido obtido na mistura reacional foi filtrado a vácuo e lavado com etanol, água e hexano.

Na **Tabela 14**, estão apresentadas as aminas utilizadas na síntese das *bases de Mannich* derivadas da lausona desta dissertação, bem como sua pureza e as quantidades utilizadas em microlitros (µL).

Tabela 14. Informações das aminas utilizadas na reação multicomponente de Mannich com a lausona **(3).**

Bases de Mannich	**Aminas**	**Pureza**	**Quantidade**
BS1	Propilamina	99 %	42 µL
BS2	Benzilamina	≥ 99 %	56 µL
BS3 **BS4** **BS5**	Feniletilamina	≥ 99 %	64 µL
BS6 **BS7** **BS8**	Fenilpropilamina	98 %	72 µL
BS9 **BS10**	4-metilbenzilamina	97 %	66 µL
BS11	4-clorobenzilamina	98 %	62 µL
BS12	1-fenilpiperazina	-	78 µL
BS13 **BS14** **BS15**	4-amino-1-benzilpiperidina	98 %	104 µL
BS16	1-benzilpiperazina	-	88 mg

As reações foram acompanhadas através da técnica de Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA), na qual foram utilizadas placas de alumínio Kieselgel 60 (HF-254, Merck®) com 0,2 mm de espessura. A visualização em CCDA foi realizada sob lâmpada ultravioleta (λ = 254 e 365 nm).

7.3 Purificação: *Bases de Mannich*

As metodologias de purificação foram realizadas no Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM), sob a orientação do professor Dr. Arthur Eugen Kümmerle, localizado no Instituto de Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

A purificação das *bases de Mannich* derivadas da lausona foi realizada utilizando quatro diferentes metodologias: recristalização, lavagem em solvente quente, coluna cromatográfica (separação por exclusão) e extração líquido-líquido.

Recristalização:

Essa técnica foi realizada para purificar as *bases de Mannich* (**BS3** e **BS14:** etanol) e (**BS4**, **BS9**, **BS12** e **BS16:** metanol).

Inicialmente, conduzimos um teste prévio para determinar o solvente mais adequado, utilizando 30 mg da *base de Mannich* em 5 ml de álcool. Posteriormente, o procedimento foi realizado em maior escala, utilizando aproximadamente 200 mg da *base de Mannich* impura, que foi dissolvida em 15 ml de álcool. A solução foi aquecida a 70ºC com agitação magnética até completa solubilização da *base de Mannich.*

Após a solubilização, a solução quente foi filtrada utilizando um funil simples com papel de filtro. O recipiente com a solução filtrada foi coberto e deixado em repouso por tempo suficiente para permitir a recristalização da *base de Mannich,* que variou de dois a cinco dias. Após a recristalização, a mistura foi filtrada novamente e o sólido amorfo foi lavado com etanol, água e hexano. O sólido foi então deixado secar para remover qualquer resíduo de solvente aderido.

Lavagem em solvente quente:

As *bases de Mannich* **BS11** e **BS13** foram purificadas por lavagem em solvente quente.

Inicialmente, foram adicionados 200 mg da *base de Mannich* e 15 ml de etanol (**BS13**) e metanol (**BS11**) em um recipiente. A mistura foi então submetida a um banho de ultrassom (marca: Ultronique) por alguns minutos para promover a homogeneização. Em seguida, aquecemos a mistura a 70ºC sob agitação magnética para facilitar a solubilização das impurezas no solvente.

Após o aquecimento, a mistura foi retirada do aquecimento e deixada em repouso para decantação da *base de Mannich*. Em seguida, o líquido sobrenadante foi cuidadosamente removido com uma pipeta. Para garantir uma purificação mais completa, o procedimento foi repetido mais duas vezes (triplicata), adicionando mais álcool e repetindo o mesmo processo. Após a terceira decantação, adicionamos etanol gelado à mistura e filtramos a solução a vácuo. O sólido resultante foi lavado com etanol, água e hexano.

Extração líquido-líquido:

Realizada para purificar as *bases de Mannich* **BS12** e **BS16.**

Preparamos uma solução extratora básica de carbonato de sódio a 10% (Na_2CO_3), com uma concentração de 0,9434 mol/L, usando 10 g de carbonato de sódio para 100 ml de água destilada. Dividimos essa solução em três frações aproximadamente iguais (33 ml). Em seguida, dissolvemos 80 mg da *base de Mannich* em 15 ml de diclorometano (solvente orgânico) e agitamos a solução até solubilização total.

Em um funil de separação, adicionamos a primeira fração da solução extratora básica de carbonato de sódio, seguida da solução orgânica contendo a *base de Mannich*. Tampamos o funil e realizamos movimentos circulares para favorecer a separação. Posteriormente, abrimos a torneira para aliviar a pressão e repetimos o procedimento por três vezes. O funil então foi deixado em repouso até a separação das fases orgânica e aquosa (com a solução orgânica na fase inferior e a aquosa na fase superior).

As fases foram recolhidas em frascos distintos e a solução orgânica retornou ao funil para repetir o processo com a segunda fração da solução extratora. Após a segunda extração, a solução orgânica retornou ao funil para realizar a extração com a terceira fração da solução extratora básica. Assim, o processo foi realizado em triplicata. Após a última extração, adicionamos sulfato de sódio anidro à fase orgânica para retirar qualquer fase aquosa residual. Em seguida, a solução foi filtrada em um funil simples e a solução orgânica foi evaporada à pressão reduzida em um evaporador rotatório, modelo digital RV 10 da IKA ®, utilizando o banho HB 10 digital e a bomba de vácuo MVP10.

7.4 Pureza por CLAE: *Bases de Mannich*

A confirmação da pureza das *bases de Mannich* derivadas da lausona foi realizada através do perfil cromatográfico por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE).

As análises de CLAE das *bases de Mannich* foram conduzidas no Instituto de Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, com a coordenação da professora Rosane Nora Castro (UFRRJ) e colaboração do Dr. Gleyton Leonel Silva Sousa. Durante os experimentos, a autora desta dissertação desempenhou o papel fundamental de preparação das amostras para os experimentos.

Para as *bases de Mannich* **(BS1, BS2** e **BS6)**, utilizamos um equipamento Prominence (Shimadzu) e os dados foram controlados e adquiridos pelo *software LabSolution (Shimadzu).* As análises foram realizadas em coluna de fase reversa C18 (250mm x 4.6 mm x 5 µm, Betasil-Thermo). **Método A (BS2)**, foi utilizado um fluxo de fase móvel constante (isocrático) composto por água acidificada com 1% de ácido acético (10%, solvente A) e 1% metanol (90%, solvente B), com fluxo constante de 1.0 mL/min e o volume de amostra injetado foi de 10 µL. No **Método B (BS1** e **BS6)** foi utilizado um fluxo de fase móvel constante (isocrático), composto por água acidificada com 1% de ácido acético (07%, solvente A) e metanol (93%, solvente B), com fluxo constante de 1.0 mL/min e o volume de amostra injetado foi de 20 µL.

Já para as *bases de Mannich* **(BS3, BS5, BS7, BS8, BS10, BS12, BS13** e **BS16),** utilizamos um equipamento Agilent 1260 infinity, onde os dados foram controlados e adquiridos pelo *software LabSolution (Agilent).* As análises foram realizadas em coluna de fase reversa C18 (100mm x 4.6 mm x 5 µm, Luna-Phenomenex). No **Método C (BS3, BS5, BS7, BS8, BS10** e **BS13)**, foi utilizado um fluxo da fase móvel gradiente, iniciando com uma composição de água (50%, solvente A) e metanol (50%, solvente B), e finalizando com uma composição de água (10%, solvente A) e metanol (90%, solvente B). No **Método D (BS12** e **BS16)** utilizamos o fluxo de fase móvel constante (isocrático), composto por água (07%, solvente A) e metanol (93%, solvente B, com fluxo constante de 1.0 mL/min e volume de amostra injetado de 10 µL.

7.5 Síntese: Cloridratos

As sínteses foram realizadas no Laboratório de Diversidade Molecular e Química Medicinal (LaDMol-QM), sob orientação do professor Dr. Arthur Eugen Kümmerle, no Instituto de Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro.

Para sintetizar os cloridratos, em um balão de 10 ml, foram adicionados 120 mg da *base de Mannich*, 5 ml de 1,4-dioxano e 1 ml de solução de ácido clorídrico 4,0 M em dioxano. A solução foi agitada em um agitador magnético por 30 minutos a temperatura ambiente. Imediatamente observa-se a mudança da coloração da solução de laranja avermelhada (característica das *bases de Mannich*) para uma tonalidade amarela (indicativa da formação dos cloridratos).

Após o tempo estipulado de reação tratamos os cloridratos **BS1.HCl (LaDMol365), BS2.HCl (LaDMol366), BS3.HCl (LaDMol367), BS5.HCl – BS12.HCl (LaDMol369 - LaDMol373)** e **BS13.2HCl (LaDMol377)** adicionando ao balão acetato de etila seguida por um banho de ultrassom (marca: Ultronique) por 10 minutos, com agitação manual. Após o banho, o sólido foi filtrado a vácuo e lavado com acetato de etila para remover quaisquer impurezas remanescentes.

No entanto, essa metodologia não foi aplicada para o cloridrato **BS4.HCl (LaDMol368)**. Para purificação desse cloridrato, o acetato de etila foi adicionado ao balão, seguido de um banho de ultrassom. O sólido foi deixado decantar e o líquido foi retirado cuidadosamente com uma pipeta. O processo foi repetido mais duas vezes para permitir um banho do cloridrato. Posteriormente, o solvente foi totalmente evaporado sob pressão reduzida em um evaporador rotatório, IKA ®, modelo digital RV 10, banho HB 10 digital e bomba de vácuo MVP10.

7.6 Pureza e Determinação Estrutural por CLAE-EM: Cloridratos

As análises de pureza dos monocloridratos **BS1.HCl – BS12.HCl (LaDMol365 – LaDMol376)** por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas (CLAE-EM), conhecida pelo termo em inglês *Liquid Chromatography – Mass Spectrometry* (LC-MS) foram realizadas no Instituto de Química da Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro pela professora Rosane Nora Castro (UFRRJ). [9]

Para a análise de todos os cloridratos, foi empregado um método único utilizando equipamento (Shimadzu) e os dados foram controlados e adquiridos pelo *software* LabSolution (Shimadzu). As análises foram realizadas em coluna de fase reversa C18 (100mm x 4.6 mm x 3 µm, Luna-Phenomenex). O fluxo de fase móvel foi constante (isocrático) composto por água acidificada com 0,1% de ácido fórmico (7%, solvente A) e acetonitrila (93%, solvente B), com fluxo constante de 1.0 mL/min e o volume de amostra injetado foi de 5 µL.

Os espectros de massa foram realizados em espectrômetro de massas (modelo MS 2020, Shimadzu) equipado com fonte de ionização por electrospray (ESI), e constituído por duas bombas série LC-20AD, com detector de fotodiodos SPD-M20A e autoinjetor SIL-10AF. O MS foi operado em modo de ionização negativo, MS – ESI (-).

---

[9] Agradeço à professora Rosane Nora Castro pelas análises de pureza e Espectros de Massa dos cloridratos (CLAE-EM), bem como por ser uma inspiração ao longo de toda minha trajetória acadêmica e pelo apoio sempre presente.

7.7 Caracterização Estrutural RMN ^{1}H e ^{13}C: *Bases de Mannich* e Cloridratos

Os compostos tiveram suas estruturas elucidadas e caracterizadas por espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) uni e bidimensional de hidrogênio (RMN ^{1}H) e carbono (RMN ^{13}C), realizadas em um aparelho espectrômetro da marca Bruker® Avance-400 e Bruker® Avance-500, modelo *ultrashield Plus* na Central Analítica Multiusuário-PPGQ-UFRRJ.

Os espectros de RMN ^{13}C foram obtidos operando a 125 MHz a 100 MHz e os espectros de RMN ^{1}H foram obtidos operando a 500 MHz. As amostras foram dissolvidas nos solventes deuterados dimetil sulfóxido (DMSO-d_6) e clorofórmio ($CDCl_3$), e foram colocadas em tubos de 5 mm de diâmetro. O padrão interno foi o tetrametilsilano (TMS).

Os deslocamentos químicos (δ) foram obtidos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) foram medidas em Hertz (Hz). As áreas dos picos foram obtidas por integração eletrônica no programa *MestReNova* e sua multiplicidade foi descrita como: singleto **(s)**; singleto largo **(sl)**; dubleto **(d)**; tripleto **(t)**; quarteto **(q)**; quinteto **(quint)**; sexteto **(sext)**; multipleto **(m)**. No RMN ^{13}C, os carbonos que não possuem hidrogênios (C), bem como os metilenos (CH_2) são exibidos em modo positivo (para cima), enquanto os carbonos (CH) e (CH_3), são representados em modo negativo (para baixo).

Os pontos de fusão foram determinados em aparelho AAKER modelo PFM-II.

7.8 Atividade de inibição enzimática colinesterase: Cloridratos

A avaliação da atividade de inibição enzimática das enzimas colinesterases: acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BChE) foi realizada para os monocloridratos: **BS3.HCl (LaDMol367), BS9.HCl (LaDMol374), BS12.HCl (LaDMol373)** e **dicloridrato: BS13.2HCl (LaDMol377)** em concentração única de 30 μM.

A atividade anticolinesterásica foi determinada conforme o método adaptado de Ellman (ELLMAN et al., 1961). Todas as soluções utilizadas nos ensaios foram preparadas em tampão tris-HCl 0,02 M (pH = 7,5) e as soluções de estoque dos compostos foram preparadas em DMSO (100 mM).

Em uma placa de 96 poços de fundo plano foram adicionadas soluções de tratamento com o composto inibidor em concentração final de (Acetilcolinesterase 10 μM; Butirilcolinesterase 30 μM). O controle veículo (DMSO - concentração final 0,03% v/v) foi utilizado como referência (controle negativo). Como controle positivo, foi utilizado um composto de referência interno (Acetilcolinesterase IC_{50} = 1,307 uM; Butirilcolinesterase IC_{50} = 5,07 μM).

Foram adicionados ácido 5,5′-ditiobis-2-nitrobenzóico (DTNB) à (acetilcolinesterase de enguia elétrica – EeAChE; butirilcolinesterase isolada de soro equino - EqBChE) na presença de albumina sérica bovina (BSA). A absorbância foi registrada utilizando um leitor de placas iMark (Bio-Rad) equipado com um filtro de luz de 415 nm e esta medida foi usada como uma referência em branco.

Após incubação de 10 minutos à temperatura ambiente, iodeto de (acetiltiocolina – ACTI; butiriltiocolina - BCTI) foi adicionado e a absorbância foi registrada à temperatura ambiente a $\lambda = 415$ nm por 10 vezes, com intervalos de 30 segundos a cada leitura. A atividade enzimática foi calculada como porcentagem da média dos valores de absorbância medidos para o controle tratado com DMSO, descontada da média dos valores de referência em branco. Os ensaios foram realizados em triplicatas (para o cálculo do desvio-padrão). Os valores de inibição foram calculados com auxílio do programa Excel.

Todos os compostos foram completamente solúveis em DMSO (100 mM). Os compostos **BS3.HCl (LaDMol367), BS9.HCl (LaDMol374)** e **BS12.HCl (LaDMol373)** não foram solúveis na primeira diluição em tampão (5000 μM), apresentando na forma de suspensão intensa.

A fim de avaliar a solubilidade desses compostos no tampão, outras concentrações de soluções foram avaliadas, entretanto, não se observou melhora na solubilidade. Sendo assim, optou-se por prosseguir o estudo utilizando a suspensão formada. Vale ressaltar que esses compostos demonstraram solubilidade a olho nu quando diluídos em tampão à concentração de 30 μM.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABUBAKAR, M. B.; SANUSI, K. O.; Ugusman, A. et al. Alzheimer's Disease: An Update and Insights Into Pathophysiology. **Frontiers in Aging Neuroscience**, v. 14, p. 742408, 2022.

ADI. **World Alzheimer Report 2022 – Life after diagnosis: Navigating treatment, care and support**. 2022. Disponível em: <https://www.alzint.org/u/World-Alzheimer-Report-2022.pdf>.

AGUIAR, C. E. R.; MEDEIROS, H. I.; DA SILVA, B. B. et al. O estado da arte de derivados da Lausona. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 8, p. 57998 – 58006, 2020.

AL NASR, I.; JENTZCH, J.; WINTER, I. et al. Antiparasitic activities of new lawsone Mannich bases. **Archiv der Pharmazie**, v. 352, n. 11, p. 1900128, 2019.

ALLOCHIO FILHO, J. F.; LEMOS, B. C. L.; DE SOUZA, A. S. et al. Multicomponent Mannich reactions: General aspects, methodologies and applications. **Tetrahedron**, v. 73, n. 50, p. 6977 – 7004, 2017.

ALLOCHIO FILHO, J. F.; ROLDI, L. L.; DELARMELINA, M.; et al. Synthesis, in vitro Antifungal Activity and Molecular Modeling Studies of New Mannich Bases Derived from Lawsone. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 27, n. 11, p. 2127 – 2140, 2016.

ALZHEIMER'S ASSOCIATION. 2023 Alzheimer's disease facts and figures. v. 19, n. 4, p. 1598 – 1695, 2023.

ASADI, B.; MOHAMMADPOOR-BALTORK; TANGESTANINEJAD, s. et al. Synthesis and characterization of Bi (III) immobilized on triazine dendrimer-stabilized magnetic nanoparticles: a reusable catalyst for the synthesis of aminonaphthoquinones and bis-aminonaphthoquinones. **New Journal of Chemistry**, v. 40, n. 7, p. 6171 – 6184, 2016.

ARMSTRONG, R. Risk factors for Alzheimer's disease. **Folia Neuropathologica**, v. 57, n. 2, 2019.

AYAZ, M. et al. Enantioenriched Naphthoquinone Mannich Bases by Organocatalyzed Nucleophilic Additions to in situ Formed Imines. **Synlett**, v. 10, p. 1489 – 1492, 2010.

BABU, P. D.; SUBHASREE, R. S. Antimicrobial Activities of Lawsonia inermis - A Review. **Academic Journal of Plant Sciences**, v. 2, n. 4, p. 231 – 232, 2015.

BARAMEE, A.; COPPIN, A.; MORTUAIRE, M. et al. Synthesis and in vitro activities of ferrocenic aminohydroxynaphthoquinones against Toxoplasma gondii and Plasmodium falciparum. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 5, p. 1294 – 1302, 2006.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Planejamento racional baseado no mecanismo de ação: Fármacos inteligentes. *In:* BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares de ação dos fármacos**. P (171 - 223). 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015a.
BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. A importância do mecanismo molecular de ação dos fármacos. *In:* BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares de ação dos fármacos**. p (255 - 283). 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015b.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Bioisosterismo como estratégia de planejamento, desenho, modificação molecular e otimização de ligantes e compostos-protótipos. *In:* BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares de ação dos fármacos**. p (347 - 405). 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015c.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Simplificação Molecular como estratégia de modificação molecular e o processo de otimização de compostos-protótipos. *In:* BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares de ação dos fármacos**. p (447 - 480). 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015d.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Estratégias modernas para a identificação de novos candidatos a protótipos, hits e ligantes. *In:* BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. p (477 - 498). 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015e.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. Aspectos gerais da ação dos fármacos. *In:* BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. p (1 - 42). 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015f.

BAYAT, M.; SAENI, V.; MASOUMI, M.; et al. One-Pot Synthesis of Dihydroxyindeno[1,2-d]Imidazoles and Naphthoquinone Substituted Indandione and Oxindole Derivatives. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 43, n. 2, p. 1693 – 1705, 2023.

BIRTH, D.; KAO, W.-C.; HUNTE, C. Structural analysis of atovaquone-inhibited cytochrome bc1 complex reveals the molecular basis of antimalarial drug action. **Nature communications**, v. 5, n. 1, p. 1 – 11, 2014.

BOLOGNESI, M. L.; ANDRISANO, V.; BARTOLINI, M. et al. Heterocyclic inhibitors of AChE acylation and peripheral sites. **Il Farmaco**, v. 60, n. 6–7, p. 465–473, 2005.

BORADE, A. S.; KALE, B. N.; SHETE, R. V. A phytopharmacological review on Lawsonia inermis (Linn.). **International Journal of Pharmacy & Life Sciences**, v. 2, n. 1, p. 536 – 541, 2011.

BORGES, A. A.; DE SOUZA, M. P.; DA FONSECA, A. C. C. et al. Chemoselective Synthesis of Mannich Adducts from 1,4-Naphthoquinones and Profile as Autophagic Inducers in Oral Squamous Cell Carcinoma. **Molecules**, v. 28, n. 1, p. 309, 2022.

BORGES, N. M. **Similaridade, docking e dinâmica molecular : combinação de estratégias na busca de novos inibidores da hAChE**. Tese (Doutorado em Física) -Brasília: Universidade de Brasília, 2017.

BOURNE, Y. Structural insights into ligand interactions at the acetylcholinesterase peripheral anionic site. **The EMBO Journal**, v. 22, n. 1, p. 1–12, 2003.

BRANDÃO, P.; BURKE, A. J.; PIÑEIRO, M. Reações Multicomponente – Uma Ferramenta Valiosa na Descoberta e Produção de Fármacos. **Boletim da Sociedade Portuguesa de Química**, p. 1 – 17, 2020.

BRYSON, H. M.; BENFIELD, P. Donepezil: **Drugs & Aging**, v. 10, n. 3, p. 234 – 239, 1997.

CAHYANA, A. H.; LIANDI, A. R.; ROMDONI, Y. et al. Green synthesis of $CuFe_2O_4$ nanoparticles mediated by Morus alba L. leaf extract: Crystal structure, grain morphology, particle size, magnetic and catalytic properties in Mannich reaction. **Ceramics International**, v. 47, n. 15, p. 21373 – 21380, 2021.

CALIL, F. A.; DAVID, J. S.; CHIAPPETTA, E. R. C.; et al. Ligand-based design, synthesis and biochemical evaluation of potent and selective inhibitors of Schistosoma mansoni dihydroorotate dehydrogenase. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 167, p. 357 – 366, 2019.

CAPPER, M. J.; O'NEILL, P. M.; FISHER, N. et al. Antimalarial 4(1H)-pyridones bind to the Qi site of cytochrome bc1. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 112, n. 3, p. 755 – 760, 2015.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. Reactions of Carbon Nucleophiles with Carbonyl Compounds. *In:* CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry - Part B: Reactions and Synthesis.** 3. ed. University of Virginia: Springer, 2007a.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. Structural Effects on Stability and Reactivity. *In:* CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced Organic Chemistry - Part A: Structure and Mechanisms**. p (300 - 472). 3. ed. University of Virginia: Springer, 2007b.

CASTRO, R. N.; SALGUEIRO, F. B. Comparação entre a composição química e capacidade antioxidante de diferentes extratos de própolis verde. **Química Nova**, v. 39, n. 10, p. 1192–1199, 2016.

CHE, F.; WANG, Y.; SHEN, T.; et al. Synthesis of 2-(3-amino-2-oxoindolin-3-yl)-3-hydroxynaphthalene-1,4-dione derivatives via a one-pot, three-component reaction under catalyst-free conditions. **Comptes Rendus Chimie**, v. 18, n. 6, p. 607 – 610, 2015.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. Acidity, basicity, and pKa. *In:* CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. p (181 - 208). 2. ed. Oxford University Press, USA, 2012a.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. Deslocalization and conjugation. *In:* CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**. p (151 - 180). 2. ed. Oxford University Press, USA, 2012b.

COLEMAN, M. D. **Human Drug Metabolism**. p (37 - 246). 3. ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell, 2020.

CONINCKX, A. **Malária: limitações das terapêuticas atuais, validação de novos alvos terapêuticos e descoberta de novos fármacos**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmáceuticas) - Universidade do Algarve, 2017.
CONTI FILHO, C. E.; LOSS, L. B.; MARCOLONG-PEREIRA, C. et al. Advances in Alzheimer's disease's pharmacological treatment. **Frontiers in Pharmacology**, v. 14, 2023.

CUMMINGS, J. et al. Lecanemab: Appropriate Use Recommendations. **The Journal of Prevention of Alzheimer's Disease**, v. 10, n. 3, p. 362–377, 2023.

COSTACURTA, J. S. D. **Caracterização bioquímica, biofísica e estudos inibitórios da enzima diidroorotato desidrogenase de Schistosoma mansoni**. Dissertação (Mestrado em Química e Física Biológica)—Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Riberão Preto: Universidade de São Paulo, 2014.

COSTA, P.; FERREIRA, V.; ESTEVS, P.; VASCONCELOS, M. Conceitos de ácidez e basicidade. *In: C*OSTA, P.; FERREIRA, V.; ESTEVS, P.; VASCONCELOS, M. **Ácidos e bases em Química Orgânica.** p (19 - 42). **Sociedade Brasileira de Química (SBQ)**. Porto Alegre. Bookman, 2005.

COULADOUROS, E. A.; STRONGILOS, A. T. Product Class 3: Naphtho-1,4-quinones. **Science of Synthesis**, v. 28, p. 217 – 322, 2006.

CRUZ, J. N.; DA SILVA, L. B.; SOUSA FILHO, J. S. et al. Desenvolvimento de Novos Inibidores da Enzima Diidroorotato Desidrogenase (DHODH) de Leishmania sp. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 16, p. e18101623087–e18101623087, 2021.

DA COSTA, D. O.; SALGADO, S. D.; DA SILVA, G. B.; VARGAS, M. D. **Síntese de novos ligantes 2-(aminometil)naftoquinônicos com potencial atividade antineoplásica**. Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2011. Disponível em: <http://sec.sbq.org.br/cdrom/34ra/resumos/T1250-1.pdf>. Acesso em: 22 fev. 2023.

DA SILVA, C. C.; PAIVA, R. O.; DA COSTA, G. L. et al. Atividade antibacteriana de novas 2-Amino-1,4-Naftoquinonas. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 6, p. 54215 – 54229, 2021.

DA SILVA, G. B.; NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. et al. New insights into 3-(aminomethyl)naphthoquinones: Evaluation of cytotoxicity, electrochemical behavior and search for structure–activity correlation. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 26, n. 15, p. 3537 – 3542, 2016.

DA SILVA, M. N.; FERREIRA, V. F.; DE SOUZA, M. C. B. V. Um panorama atual da química e da farmacologia de naftoquinonas, com ênfase na β-lapachona e derivados. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 407 – 416, 2003.

DABIRI, M.; TISSEH, Z. N.; BAZGIR, A. Synthesis of fluorescent hydroxyl naphthalene-1,4-dione derivatives by a three-component reaction in water. **Dyes and Pigments**, v. 89, n. 1, p. 63 – 69, 2011.

DALGLIESH, C. E. Naphthoquinone Antimalarials. Mannich Bases Derived from Lawsone. **Journal of the American Chemical Society**, v. 71, n. 5, p. 1697 – 1702, 1949.

DALOEE, T. S.; BEHBAHANI, F. K.; MARANDI, G. B. L-Proline as a Recyclable Organocatalyst for the Preparation of Hydroxy-Substituted Naphthalene-1,4-diones. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 58, n. 9, p. 1336 – 1340, 2022.

DASHTEH, M.; SAFAIEE, M.; BAGHERY, S. et al. Application of cobalt phthalocyanine as a nanostructured catalyst in the synthesis of biological henna-based compounds: Safaiee et al. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 33, n. 4, p. e4690, 2019.

DAVOUDVANDI, R.; NAIMI-JAMAL, M. R.; PANAHI, L. CMC Catalyzed Multicomponent Mannich Reaction for Synthesis of Lawsone Family Pigments. **International Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry**, n. 16, p. 1 – 5, 2016.

DE SOUZA, N. B.; DE ANDRADE, P. M.; CARNEIRO, P, F. et al. Blood shizonticidal activities of phenazines and naphthoquinoidal compounds against Plasmodium falciparum in vitro and in mice malaria studies. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, n. 5, p. 546 – 552, 2014.

DOOLEY, M.; LAMB, H. M. Donepezil. **Drugs & Aging**, v. 16, n. 3, p. 199 – 226, 2000.

DUBOVTSEV, A. YU.; DMITRIEV, M. V.; MASLIVET, A. N. Two Stages in the Spiro Heterocyclization of 1H-Pyrrole-2,3-dione with a Carbocyclic Enol. **Russian Journal of Organic Chemistry**, v. 55, n. 3, p. 406 – 408, 2019.

DUFFY, P. E.; GORRES, J. P.; HEALY, S. A.; FRIED, M. Malaria vaccines: a new era of prevention and control. **Nature Reviews Microbiology**, v. 22, n. 12, p. 756–772, 2024.

ELLMAN, G. L.; COURTNEY, K. D.; ANDRES, V.; FEATHERSTONE, R. M. A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. **Biochemical Pharmacology**, v. 7, n. 2, p. 88–95, 1961.

FERREIRA, S. B.; GONZAGA, D. T.; SANTOS, W. C.; et al. β-Lapachona: Sua importância em Química Medicinal e modificações estruturais. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 2, p. 140 – 160, 2010.

FERREIRA, V. F.; FERREIRA, S. B.; DA SILVA, F. C. Strategies for the synthesis of bioactive pyran naphthoquinones. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 21, p. 4793 – 4802, 2010.

FIKADU, M.; ASHENAFI, E. Malaria: An Overview. **Infection and Drug Resistance**, v. 16, p. 3339–3347, 2023.

FIOROT, R. G.; ALLOCHIO FILHO, J. F.; PEREIRA, T. M. C. et al. A simple and convenient method for synthesis of new aminonaphthoquinones derived from lawsone by catalytic multicomponent Mannich reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 31, p. 4373 – 4377, 2014.

FISH, P. V.; STEADMAN, D.; BAYLE, E.; WHITING, P. New approaches for the treatment of Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, n. 2, p. 125 – 133, 2019.

FOREZI, L. DA S. M. Busca por Novos Complexos Ditópicos com Potencial Atividade Citotóxica. **Revista Virtual de Química**, v. 2, n. 4, p. 227 – 230, 2010.

GAO, X.; WEN, X.; ESSER, L. et al. Structural Basis for the Quinone Reduction in the bc1 Complex: A Comparative Analysis of Crystal Structures of Mitochondrial Cytochrome bc1 with Bound Substrate and Inhibitors at the Qi Site. **Biochemistry**, v. 42, n. 30, p. 9067 – 9080, 2003.

GARCIA, K. K. S.; SOREMEKUN, S.; ABRAHÃO, A. A. et al. Is Brazil reaching malaria elimination? A time series analysis of malaria cases from 2011 to 2023. **PLOS Global Public Health**, v. 4, n. 1, p. e0002845, 2024.

GAZIZOV, A. S.; SMOLOB, A.; KUZNETSO, E.; et al. The Highly Regioselective Synthesis of Novel Imidazolidin-2-Ones via the Intramolecular Cyclization/Electrophilic Substitution of Urea Derivatives and the Evaluation of Their Anticancer Activity. **Molecules**, v. 26, n. 15, p. 4432, 2021.

GEISLER, H.; WESTERMAYR, J.; CSEH, K. et al. Tridentate 3-Substituted Naphthoquinone Ruthenium Arene Complexes: Synthesis, Characterization, Aqueous Behavior, and Theoretical and Biological Studies. **Inorganic Chemistry**, v. 60, n. 13, p. 9805 – 9819, 2021.

GOUDA, M. A. Synthesis and Antioxidant Evaluation of Some New Pyrazolopyridine Derivatives. **Archiv der Pharmazie**, v. 345, n. 2, p. 155 – 162, 2012.

GOUDA, M. A.; BERGHOT, M. A.; ABD EL-GHANI, G. E.; KHALIL, A. E. -G. M Synthesis of Some Novel 4-(Furan-2-yl)-5,6-dimethylpyridines. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 55, n. 8, p. 1935 – 1941, 2018.

GOUDA, M. A.; ELDIEN, H.; GIRGES, M. BERGHOT, M. Synthesis and Antioxidant Activity of Novel Series of Naphthoquinone Derivatives Attached to Benzothiophene Moiety. **Medicinal Chemistry**, v. 03, n. 02, p. 2228 – 232, 2013.

GOUDA, M. A.; SHERIF, Y. E. S.; ELSHERBINI, M. Synthesis, Anti-Inflammatory, and Analgesic Evaluation of Some 2-Amino-5-Selenothiazoles. **Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements**, v. 189, n. 11, p. 1633 – 1643, 2014.

GRAEBIN, C. S.; RIBEIRO, F. V.; ROGÉRIO, K. R.; KUMMERLE, A. E. et al. Multicomponent Reactions for the Synthesis of Bioactive Compounds: A Review. **Current Organic Synthesis**, v. 16, n. 6, p. 855 – 899, 2019.

GUIDO, R. V. C.; ANDRICOPULO, A. D. Modelagem Molecular de Fármacos. **Revista Processos Químicos**, p. 24–36, 2008.

HAMPEL, H.; MESULAM, M. M.; CUELLO, A. C. et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. **Brain: A Journal of Neurology**, v. 141, n. 7, p. 1917 – 1933, 2018.

HANSEN, M.; NOURS, J.; JOHANSSON, E. et al. Inhibitor binding in a class 2 dihydroorotate dehydrogenase causes variations in the membrane-associated N-terminal domain. **Protein Science**, v. 13, n. 4, p. 1031 – 1042, 2004.

HUSSAIN, H.; KROHN, K.; AHMAD, V. U.; et al. Lapachol: an overview. **Arkivoc**, v. 2, n. 1, p. 145 – 171, 2007.

HUSSAIN, H.; SPECHT, S.; SARITE, S. R.; HOERAUF, A.; KROHN, K. New quinoline-5,8-dione and hydroxynaphthoquinone derivatives inhibit a chloroquine resistant Plasmodium falciparum strain. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, p. 936 – 942, 2012.

JAYASHREE, S.; SHIVASHANKAR, K. Montmorillonite K-10 catalyzed Mannich reaction: Synthesis of aminonaphthoquinone derivatives from Lawsone. **Synthetic Communications**, v. 48, n. 14, p. 1805 – 1815, 2018.

JING, L.; WU, G.; KANG, D. et al. Contemporary medicinal-chemistry strategies for the discovery of selective butyrylcholinesterase inhibitors. **Drug Discovery Today**, v. 24, n. 2, p. 629 – 635, 2019.

JORDÃO, A. K.; VARGAS, M. D.; PINTO, A. C. et al. Lawsone in organic synthesis. **RSC Advances**, v. 5, n. 83, p. 67909 – 67943, 2015.

KAMAL, M.; JAWAID, T. Pharmacological activities of Lawsonia inermis L., a review. **International Journal of Biomedical Research**, v. 1, 2011.

KAPISHNIKOV, S.; STAALSO, T.; YANG, Y. et al. Mode of action of quinoline antimalarial drugs in red blood cells infected by *Plasmodium falciparum* revealed in vivo. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 116, n. 46, p. 22946–22952, 2019.

KARUNAN, T.; MATHEW, N.; SRINIVASAN, L. et al. Synthesis and Macrofilaricidal Activity of Substituted 2-Hydroxy/5-Hydroxy/2-Methyl-1,4-Naphthoquinones. **Drug Development Research**, v. 74, n. 3, p. 216 – 226, 2013.

KHODABAKHSHI, M.; ADL, A.; OLYAEI, A. Design, synthesis and antimicrobial activities of novel bis-Mannich bases derived from lawsone. **Research on Chemical Intermediates**, v. 49, n. 11, p. 4759 – 4770, 2023.

KHORAMI, F.; SHATERIAN, H. R. Preparation of 2-amino-3-cyano-4-aryl-5,10-dioxo-5,10-dihydro-4H-benzo[g]chromene and hydroxyl naphthalene-1,4-dione derivatives. **Research on Chemical Intermediates**, v. 41, n. 5, p. 3171 – 3191, 2013.

KHORAMI, F.; SHATERIAN, H. R. Silica-bonded propylpiperazine-N-sulfamic acid as recyclable solid acid catalyst for preparation of 2-amino-3-cyano-4-aryl-5,10-dioxo- 5,10-dihydro-4H-benzo[g]chromenes and hydroxy-substituted naphthalene-1,4-dione derivatives. **Chinese Journal of Catalysis**, v. 35, n. 2, p. 242 – 246, 2014.

KRAFFT, M. E.; WILSON, O. A.; SHAO, Y. Y. et al. The Interrupted Pauson–Khand Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 118, n. 25, p. 6080 – 6081, 1996.

KUMAR, R.; ALAGUMUTHU, M.; DHAYABARAN, V. Synthesis and Molecular Drug Efficacy of Indoline-based Dihydroxy-thiocarbamides: Inflammation Regulatory Property Unveiled over COX-2 Inhibition, Molecular Docking, and Cytotoxicity Prospects. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 55, n. 7, p. 1658 – 1668, 2018.

KUMARI, A.; KARNATAK, M.; SINGH, D.; et al. Current scenario of artemisinin and its analogues for antimalarial activity. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 163, p. 804 – 829, 2019.

KUMARI, P.; YADAV, R.; BHARTI, R.; PARVIN, T. Regioselective synthesis of pyrimidine-fused tetrahydropyridines and pyridines by microwave-assisted one-pot reaction. **Molecular Diversity**, v. 24, n. 1, p. 107 – 117, 2020.

LEFFLER, M. T.; HATHAWAY, R. J. Naphthoquinone Antimalarials. XIII. 2-Hydroxy-3-substituted-aminomethyl Derivatives by the Mannich Reaction. **Journal of the American Chemical Society**, v. 70, n. 10, p. 3222 – 3223, 1948.

LEYVA, E.; LOREDO-CARRILO, S. E.; LÓPEZ, L. I. et al. Importancia química y biológica de naftoquinonas. Revisión bibliográfica. **Afinidad. Journal of Chemical Engineering Theoretical and Applied Chemistry**, v. 74, n. 577, 2017.

LI, S.; LI, A.; TRAVERS, J. et al. Identification of Compounds for Butyrylcholinesterase Inhibition. **SLAS Discovery**, v. 26, n. 10, p. 1355 – 1364, 2021.

LIMA, L. M. Aspectos gerais do metabolismo de fármacos. *In:* BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos.** p (43 - 99). 3 ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

LIMA, L. M.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. O renascimento de um fármaco: talidomida. Química Nova, v. 24, n. 5, out. 2001.

LIMA, N. M. F.; CORREIA, C. S.; FERRAZ, P. A. L. et al. Molluscicidal hydroxynaphthoquinones and derivatives: correlation between their redox potentials and activity against Biomphalaria glabrata. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 13, p. 822 – 829, 2002.

LIMA, L. M.; ALVES, M. A.; DO AMARAL, D. N. Homologation: A Versatile Molecular Modification Strategy to Drug Discovery. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v. 19, n. 19, p. 1734 – 1750, 2019.

LIPINSKI, C. A. et al. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery. A**dvanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, n. 1–3, p. 3 – 25, 1997.

LIU, D.; ZHOU, S.; GAO, J. Room-Temperature Synthesis of Hydroxylnaphthalene-1,4-dione Derivative Catalyzed by Phenylphosphinic Acid. **Synthetic Communications**, v. 44, n. 9, p. 1286 – 1290, 2014.

LIU, P.-P.; XIE, Y.; MENG, X.-Y.; KANG, J.-S. History and progress of hypotheses and clinical trials for Alzheimer's disease. **Signal Transduction and Targeted Therapy**, v. 4, n. 29, p. 1 – 22, 2019.

LIU, Z.; ZHANG, AIHUA.; SUN, HUI. et al. Two decades of new drug discovery and development for Alzheimer's disease. **RSC Advances**, v. 7, n. 10, 2017.

LÓPEZ, L. I.; NERY FLORES, S. D.; SILVA BELMARES, S. Y.; GALINDO, A. S. Naphthoquinones: biological properties and synthesis of lawsone and derivates - a structured review. **VITAE - Revista de la faculdade de Química Farmacéutica**, v. 21, n. 3, p. 248 – 258, 2014.

LÓPEZ L., L. I.; LEYVA, E.; GARCÍA DE LA CRUZ, R. F. Las naftoquinonas: más que pigmentos naturales. **Revista mexicana de ciencias farmacéuticas**, v. 42, n. 1, p. 6 – 17, 2011.

LÓPEZ-LÓPEZ, L. I.; NERY-FLORES, S. D.; SÁENZ-GALINDO, A.; DE LOERA, D. Facile synthesis of aminonaphthoquinone Mannich bases by noncatalytic multicomponent reaction. **Synthetic Communications**, v. 47, n. 23, p. 2247 – 2253, 2017.

MACEDO, K. G. D. **Estudos de SAR e QSAR para um conjunto de triazolopirimidinas inibidores da enzima diidroorotato desidrogenase de Plasmodium falciparum**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) -Faculdade de Farmácia, Goiânia: Universidade Federal de Goiás, 2014.

MAHAJAN, S.; KHULLAR, S.; MANDAL, S. K.; SINGH, I. P. A One-Pot, Three-Component Reaction for the Synthesis of Novel 7-Arylbenzo[c]acridine-5,6-diones. | Request PDF. **Chemical Communications**, v. 50, n. 70, p. 10078 – 10081, 2014.

MAHAL, K.; AHMAD, A.; SCHMITT, F. et al. Improved anticancer and antiparasitic activity of new lawsone Mannich bases. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 126, p. 421 – 431, 2017.

MATHEW, N.; KARUNAN, T.; SRINIVASAN, L.; MUTHUSWAMY, K. Synthesis and screening of substituted 1,4-naphthoquinones (NPQs) as antifilarial agents. **Drug Development Research**, p. 188 – 196, 2010.

MATOS, A. P.; SARRIA, A. L. F.; VOLANTE, A. C. Potential insecticidal activity of aminonaphthoquinone Mannich bases derived from lawsone and their copper (II) complex derivatives. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 76, n. 3 – 4, p. 111–115, 2021.

MELYASHOVA, A. S.; SMOLOBCHKIN, A.; GAZIZOV, A.; et al. Convenient synthesis of 2-(het)arylpyrrolidines via stable 1-pyrrolinium salts. **Tetrahedron**, v. 75, n. 47, p. 130681, 2019.

MCKEAGE, K.; SCOTT, L. J. Atovaquone/Proguanil. **Drugs**, v. 63, n. 6, p. 597 – 623, 2003.

MOLLAZEHI, F.; SHATERIAN, H. R. Design and characterization of Dendrimer of MNPs as a novel, heterogeneous and reusable nanomagnetic organometallic catalyst for one-pot synthesis of hydroxyl naphthalene-1,4-dione derivatives under solvent-free conditions. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 32, n. 3, p. e4183, 2018.

MORADI, L.; SADEGHI, S. H. Efficient pathway for the synthesis of amido alkyl derivatives using KCC-1/PMA immobilized on magnetic MnO2 nanowires as recyclable solid acid catalyst. **Journal of Molecular Structure**, v. 1274, p. 134477, 2023.

MOURA, R. M. B. L. DE. **Tratamentos da Doença de Alzheimer: Perspectivas e Bioética**. 1. ed. São Paulo: Bookerfield, 2021.

NAEIMI, H.; ZARABI, M. F. One pot synthesis of aminonaphthoquinone derivatives using Cu(II) immobilized on hyperbranched polyglycerol functionalized graphene oxide as a reusable catalyst under solvent-free conditions. **Tetrahedron**, v. 74, n. 19, p. 2314 – 2323, 2018.

NAEIMI, H.; ZARABI, M. F. Copper complex of polyglycerol anchored to graphene oxide as a recyclable nanocatalyst for sonochemical green synthesis of naphthoquinones. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 97, n. 10, p. 728 – 736, 2019.

NARIYA, P.; SHUKLA, F.; VYAS, H.; DEVKAR, R.; THAKORE, S. Synthesis and characterization of Mannich bases of lawsone and their anticancer activity. **Synthetic Communications**, v. 50, n. 11, p. 1724 – 1735, 2020.

NARIYA, P.; SHUKLA, F.; VYAS, H.; DEVKAR, R.; THAKORE, S. Synthesis, characterization, DNA/BSA binding and cytotoxicity studies of Mononuclear Cu(II) and V(IV) complexes of Mannich bases derived from Lawsone. **Journal of Molecular Structure**, v. 1248, p. 131508, 2022.

NARIYA, P.; THAKORE, S. Synthesis, characterization, DFT calculations and application of some metal complexes derived from 2-(((2-(dimethylamino)ethyl)amino)(4-nitrophenyl)methyl)-3-hydroxynaphthalene-1,4-dione. **Inorganic Chemistry Communications**, v. 151, p. 110651, 2023.

NEVES, A. P. **Síntese, caracterização e estudo da atividade farmacológica de novas 2-hidroxi-3-alquilaminonaftoquinonas e seus complexos metálicos**. Dissertação (Mestrado em Química) - Niterói: Universidade Federal Fluminense, 2007.

NEVES, A. P.; BARBOSA, C. C.; GRECO, S. J.; et al. Novel aminonaphthoquinone mannich bases derived from lawsone and their copper(II) complexes: synthesis, characterization and antibacterial activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 4, p. 712 – 727, 2009.

NEVES, A. P.; DA SILVA, G.; VARGAS, M. D. et al. Novel platinum(ii) complexes of 3-(aminomethyl)naphthoquinone Mannich bases: synthesis, crystal structure and cytotoxic activities. **Dalton Transactions**, v. 39, n. 42, p. 10203, 2010.

NEVES, A. P.; VARGAS, M. D.; SOTO, C. A. et al. Novel zinc(II) and copper(II) complexes of a Mannich base derived from lawsone: Synthesis, single crystal X-ray analysis, ab initio density functional theory calculations and vibrational analysis. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 94, p. 152 – 163, 2012.

NZILA, A. The past, present and future of antifolates in the treatment of Plasmodium falciparum infection. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 57, n. 6, p. 1043–1054, 2006.

OLIVEIRA, A. S. D. **Síntese de derivados da lausona, carvacrol, 1- hidroxipirazol e suas atividades biológicas**. Tese - Doutorado em Pós-Graduação em Química - Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina, 2014a.

OLIVEIRA, K. M. Complexos de rutênio contendo lapachol e lausona: síntese, caracterização e suas propriedades quimioterapêuticas, 2014b.

OLYAEI, A.; RAHMANI, N.; SADEGHPOUR, M.; MOHAMADI, A. One-Pot Solvent- and Catalyst-Free Synthesis of Some New Heteroarylaminonaphthoquinones from Lawsone. **Letters in Organic Chemistry**, v. 19, n. 4, p. 333 – 339, 2022.

OLYAEI, A.; TAHERI, N.; SADEGHPOUR, M. Solvent and catalyst-free synthesis of some new aminonaphthoquinones from lawsone, ninhydrin and heteroaryl amines. **Research on Chemical Intermediates**, v. 47, n. 3, p. 1211 – 1219, 2021.

ONU. **ONU e parceiros querem eliminar malária até 2030**. ONU. Nações Unidas Brasil, 2015. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/70125-onu-e-parceiros-querem-eliminar-malaria-ate-2030, https://brasil.un.org/pt-br/70125-onu-e-parceiros-querem-eliminar-malaria-ate-2030>. Acesso em: 03 jan. 2025.

OSSOWSKI, T.; GOULART, M. O. F.; DE ABREU, F. C. et al. Determination of the pKa values of some biologically active and inactive hydroxyquinones. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 19, n. 1, p. 175 – 183, 2008.

PAENGSRI, W.; LEE, V.; CHONG, W. L. et al. Synthesis, Antituberculosis Activity and Molecular Docking Studies for Novel Naphthoquinone Derivatives. **International Journal of Biological Chemistry**, v. 6, n. 3, p. 69 – 88, 2012.

PAENGSRI, W.; BARAMEE, A. Synthesis and Evaluation of Anti-tuberculosis and Anti-cancer Activities of Hydroxynaphthoquinone Derivatives. **Chiang Mai J.**, v. 40, n. 1, p. 70 – 76, 2013.

PAENGSRI, W.; PROMSAWAN, N.; BARAMEE, A. Synthesis and Evaluation of 2-Hydroxy-1,4-naphthoquinone Derivatives as Potent Antimalarial Agents. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 69, n. 3, p. 253 – 257, 2021.

PATEL, O. P. S.; BETECK, R. M.; LEGOABE, L. J. Antimalarial application of quinones: A recent update. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 210, p. 113084, 2021.

PEREIRA, D. G. Importância do metabolismo no planejamento de fármacos. **Química Nova**, v. 30, n. 1, p. 171 – 177, 2007.

PEREIRA, L. Mitocôndria como Alvo para avaliação de toxicidade de xenobiótico. **Revista Brasileira de Toxicologia**, v. 25, p. 1 – 14, 2012.

PERONE, R.; ALBERTINI, C.; ULIASSI, E. et al. Turning Donepezil into a Multi-Target-Directed Ligand through a Merging Strategy. **ChemMedChem**, v. 16, n. 1, p. 187 – 198, 2020.

POPE, C. N.; BRIMIJOIN, S. Cholinesterases and the fine line between poison and remedy. **Biochemical Pharmacology**, v. 153, p. 205 – 216, 2018.

PONTES, A. C. F. B.; PONTES, T. P. A.; CAVALCANTE, N. G. S.; et al. Síntese, caracterização de uma base de Schiff de quitosana e complexos de cobre utilizadas como eletrodo modificado. **Química Nova**, v. 46, p. 336–342, 2023.

PRASAD, S. S.; REDDY, N. R.; BASKARAN, S. One-Pot Synthesis of Structurally Diverse Iminosugar-Based Hybrid Molecules. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 83, n. 17, p. 9604 – 9618, 2018.

RAJASEKHAR, K.; GOVINDARAJU, T. Current progress, challenges and future prospects of diagnostic and therapeutic interventions in Alzheimer's disease. **RSC Advances**, v. 8, n. 42, p. 23780 – 23804, 2018.

RIBEIRO, R. C. B.; DE FREITAS, P. P.; MOREIRA, C. S.; et al. A New Strategy for the Synthesis of Nonsymmetrical 3,3'-(Aryl/alkyl-methylene)bis-2-hydroxy-1,4-naphthoquinones and Their Cytotoxic Effects in PC3 Prostate Cancer Cells. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, p. 288 – 297, 2020.

RICH, P. R.; MARÉCHAL, A. The mitochondrial respiratory chain. **Essays in Biochemistry**, v. 47, p. 1 – 23, 2010.

ROCHA, J. R. DA. **Planejamento de inibidores das enzimas gliceraldeído-3-fosfato desidrogenase e diidroorotato desidrogenase de Trypanosoma cruzi**. text—[s.l.] Universidade de São Paulo, 15 mar. 2010.

ROGERIO, K. R.; VITÓRIO, F.; KUMMERLE, A.E.; GRAEBIN, C. S. Reações Multicomponentes: Um breve Histórico e a Versatilidade destas Reações na Síntese de Moléculas Bioativas. **Revista Virtual de Química**, v. 8, n. 6, p. 1934 – 1962, 2016.

ROSENTHAL, P. J.; ASUA, V.; CONRAD, M. D. Emergence, transmission dynamics and mechanisms of artemisinin partial resistance in malaria parasites in Africa. **Nature Reviews Microbiology**, v. 22, n. 6, p. 373–384, 2024.

ROTHSCHILD, Z. Cromatografia por Exclusão. *In:* COLLINS, C. H.; BRAGA, G. L.; BONATO, P. S. **Introdução a métodos cromatográficos**. p (96 - 115). 7. ed. Unicamp, 1997.

S. SCHNEIDER, L. A critical review of cholinesterase inhibitors as a treatment modality in Alzheimer's disease. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 2, n. 2, p. 111 – 128, 2000.

SADEGHI, S. H.; MORADI, L. Solvent free synthesis of amidoalkyl derivatives under green and convenient conditions. **Journal of heterocyclic chemistry**, v. 59, n. 4, p. 695 – 703, 2022.

SADEGHI, S. H.; NEAMANI, S.; MORADI, L. Immobilization of CdCl2 on filamentous silica nanoparticles as an efficient catalyst for the solvent free synthesis of some amidoalkyl derivatives. **Polycyclic aromatic compounds**, v. 43, n. 3, p. 1957 – 1973, 2023.

SADEGHI, S. H.; YAGHOOBI, M.; GHASEMZADEH, M. A. CuFe2O4/KCC-1/PMA as an efficient and recyclable nanocatalyst for the synthesis of amidoalkyl derivatives under solvent-free condition. **Journal of Organometallic Chemistry**, v. 982, p. 122530, 2022.

SALUJA, P.; KHURANA, J.; NIKHIL, K.; ROY, P. Task-specific ionic liquid catalyzed synthesis of novel naphthoquinone–urazole hybrids and evaluation of their antioxidant and in vitro anticancer activity. **RSC Advances**, v. 4, n. 65, p. 34594 – 34603, 2014.

SANABRIA-CASTRO, A.; ALVARADO-ECHEVERRÍA, I.; MONGE-BONILLA, C. Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update. **Annals of Neurosciences**, v. 24, n. 1, p. 46 – 54, 2017.

SANTOS, L. H. Docagem molecular: em busca do encaixe perfeito e acessível. **BIOINFO - Revista Brasileira de Bioinformática e Biologia Computacional**, n. 01, 2021.

SANTOS, S. R. DOS. A atual classificação do antigo gênero Tabebuia (Bignoniaceae), sob o ponto de vista da anatomia da madeira. **Balduinia**, n. 58, p. 10 – 24, 2017.

SANTOS, V. L. DOS A.; GONSALVES, A. DE A.; ARAÚJO, C. R. M. Resgate da reação de Debus-Radziszewski: Ensino prático de reações multicomponentes na síntese da lofina. **Química Nova**, v. 43, n. 9, p. 1344 – 1349, 2020.

SARMA, M. D. Antibacterial Activity of Lawsonia inermis : An Overview. **The Beats of Natural Sciences**, v. 2, n. 4, p. 1 – 6, 2015.

SANT' ANNA, C. M. R. Uma introdução à modelagem molecular aplicada à Química Medicinal. *In:* BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal: as bases moleculares da ação dos fármacos**. p (231 - 252). 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2015.

SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO 001/2018**. Secretaria de Estado de Saúde do Rio de Janeiro, 2018. Disponível em: <http://www.riocomsaude.rj.gov.br/Publico/MostrarArquivo.aspx?C=NbOliRTXqB4%3D>. Acesso em: 21 dez. 2021.

SECRETÁRIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. **BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO MALÁRIA 2021**. Secretária de Vigilância em Saúde - Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/boletins-epidemiologicos-especiais/2021/boletim_epidemiologico_especial_malaria_2021.pdf>. Acesso em: 21 dez. 2021.

SELTZER, B. Donepezil: a review. **Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology**, v. 1, n. 3, p. 527 – 536, 2005.

SELTZER, B. Donepezil: an update. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, v. 8, n. 7, p. 1011 – 1023, 2007.

SHAABANI, S.; NAIMI-JAMAL, M. R.; MALEKI, A. Synthesis of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone derivatives via a three-component reaction catalyzed by nanoporous MCM-41. **Dyes and Pigments**, v. 122, p. 46 – 49, 2015.

SHATERIAN, H. R.; MOHAMMADNIA, M. Effective preparation of 2-amino-3-cyano-4-aryl-5,10-dioxo-5,10-dihydro-4H-benzo[g]chromene and hydroxyl naphthalene-1,4-dione derivatives under ambient and solvent-free conditions. **Journal of Molecular Liquids**, v. 177, p. 353 – 360, 2013.

SHATERIAN, H. R.; MORADI, F. Mild preparation of hydroxyl naphthalene-1,4-dione derivatives with nano copper(II) oxide as catalyst under ambient and solvent-free conditions. **Research on Chemical Intermediates**, v. 41, n. 1, p. 291 – 297, 2015.

SILVA, G. B.; NEVES, A. P.; VARGAS, M. D. et al. Novel 3-(aminomethyl)naphthoquinone mannich base-platinum(IV) complexes: synthesis, characterization, electrochemical and cytotoxic studies. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 24, n.4, p. 675 – 684, 2013.

SILVA, G. B.; NEVES, A. P.; VARGAS, M. D.; FERNANDES, M. C.; MENNA-BARRETO, R. F. S.; DE CASTRO, S. L. **Síntese e caracterização de novas 2-(aminometil)naftoquinonas com potencial atividade tripanocida**. Sociedade Brasileira de Química (SBQ), 2011. Disponível em: <http://sec.sbq.org.br/cdrom/34ra/resumos/T3354-1.pdf>

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Espectrometria de RMN de Hidrogênio. *In*: SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. p (145). 7. ed. State University of New York College of Environmental Science & Forestry: LTC - Livros Técnicos e Científicos, integrantedo do grupo GEN, 2010.

SMITH, M. B.; MARCH, J. Acids and Bases. *In:* SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Cheemistry Reactions, Mechanisms, and Structure.** p (356 - 394). 6. ed. John Wiley & Sons, 2007a.

SMITH, M. B.; MARCH, J. Carbocations, Carbanions, Free Radicals, Carbenes, and Nitrenes. *In:* SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Cheemistry Reactions, Mechanisms, and Structure.** p (234 - 295). 6. ed. John Wiley & Sons, 2007b.

SMOLOBOCHKIN, A. V. et al. Synthesis of 2-(pyrrolidin-1-yl)pyrimidines by reactions of N-(4,4-diethoxybutyl)pyrimidin-2-amine with (hetero)aromatic C-nucleophiles. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 55, n. 6, p. 523 – 528, 2019.

SOARES, B. G.; DE SOUZA, N. Â.; DARIO, X. P. Técnicas de Separação e Purificação de Substâncias: Recristalização. *In*: SOARES, B. G.; DE SOUZA, N. Â.; DARIO, X. P. **Química Orgânica: Teoria e Técnicas de Preparação, purificação e Identificação de Compostos Orgânicos.** p (57). Guanabara, 1988.

SOUSA, E. T.; LOPES, W. A.; ANDRADE, J. B. DE. Fontes, formação, reatividade e determinação de quinonas na atmosfera. **Química Nova**, v. 39, n. 4, p. 486 – 495, 2016.

SOUSA, M. O. B.; VARGAS, M. D.; MIRANDA, F. S. Theoretical investigation of the photophysical properties of donor-acceptor dyes containing coumarin and naphthoquinone moieties linked by an aminomethylene bridge. **Journal of Molecular Structure**, v. 1164, p. 260 – 270, 2018.

STANCIU, G. D. et al. Alzheimer's Disease Pharmacotherapy in Relation to Cholinergic System Involvement. **Biomolecules**, v. 10, n. 1, p. 40, 2019.

TAVAKOLI, H. R.; MOOSAVI, S. M.; BAZGIR, A. ZrOCl2·8H2O as an efficient catalyst for the synthesis of dibenzo [b,i]xanthene-tetraones and fluorescent hydroxyl naphthalene-1,4-diones. **Research on Chemical Intermediates**, v. 41, n. 5, p. 3041 – 3046, 2015.

TAYLOR, W. R. J.; WHITE, N. J. Antimalarial drug toxicity: a review. **Drug Safety**, v. 27, n. 1, p. 25 – 61, 2004.

Atualizações de citação automática estão desativadas. Para ver a bibliografia, clique em Atualizar na aba do Zotero.
VASCONCELOS, S. N. S.; DA SILVA, V. H. M.; BRAGA, A. A. C. et al. 3-Alkenyltyrosines Accessed by Suzuki-Miyaura Coupling: A Key Intermediate in the Synthesis and Mechanistic Study of Povarov Multicomponent Reactions. **Asian Journal of Organic Chemistry**, v. 6, n. 7, p. 913 – 920, 2017.

VATANABE, I. P.; MANZINE, P. R.; COMINETTI, M. R. Historic concepts of dementia and Alzheimer's disease: From ancient times to the present. **Revue Neurologique**, v. 176, n. 3, p. 140 – 147, 2020.

VENUGOPAL, A.; MAHALAXMI, I.; VENKATESH, B.; BALACHANDAR, V. et al. Mitochondrial Calcium Uniporter as a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease (AD). **Acta Neuropsychiatrica**, v. 32, p. 1 – 19, 2019.

WHO. **Demencia 2023**. WHO. World Health Organization, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Acesso em: 15 out. 2023.

WHO. **World malaria report 2024**. WHO. World Health Organization, 2024. Disponível em: <file:///C:/Users/Home/Downloads/9789240104440-eng%20(1).pdf>. Acesso em: 20 dez. 2024.

WIKSTRÖM, M.; SHARMA, V.; KAILA, V.; HUMMER, G. New Perspectives on Proton Pumping in Cellular Respiration. **Chemical Reviews**, v. 115, n. 5, p. 2196 – 2221, 2015.

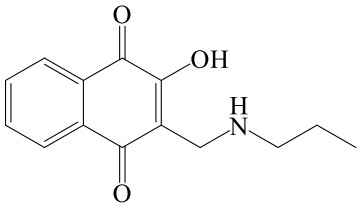
XIA, X.; JIANG, Q.; MCDERMOTT, J.; HAN, J.-D. Aging and Alzheimer's disease: Comparison and associations from molecular to system level. **Aging Cell**, v. 17, n. 5, p. e12802, 2018.

ZHALEH, S.; HAZERI, N.; FAGHIHI, M.; MAGSOODLOU, M. The First Effort for the Preparation of Amidoalkyl Naphthoquinone Skeleton Based on Solvent-Free Multicomponent Reaction. **Polycyclic Aromatic Compounds**, v. 42, n. 2, p. 558 – 567, 2022.

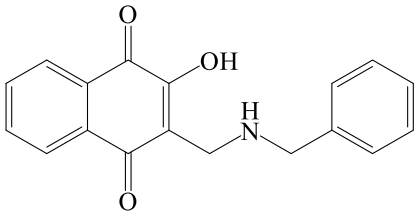
ZHOU, S.; HUANG, G. The biological activities of butyrylcholinesterase inhibitors. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 146, p. 112556, 2022.

9. ANEXOS

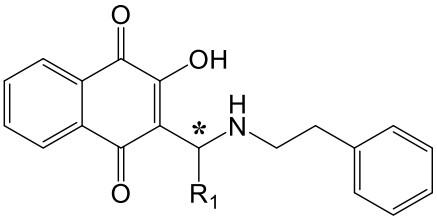
9.1 *BASES DE MANNICH* DERIVADAS DA LAUSONA



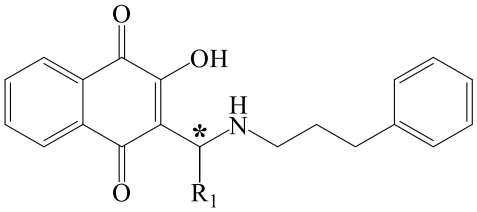
BS1
(LIMA et al., 2002)



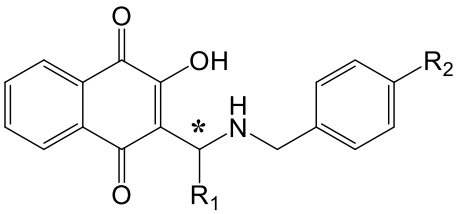
BS2
(LEFFLER; HATHAWAY, 1948)
(RIBEIRO et al., 2020)



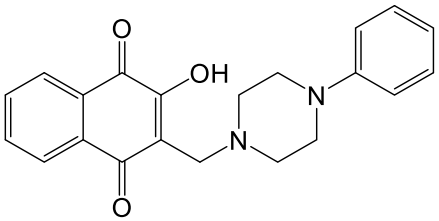
BS3 $R_1 = H$
*** BS4** $R_1 = CH_3$
*** BS5** $R_1 = Ph$
Inéditas



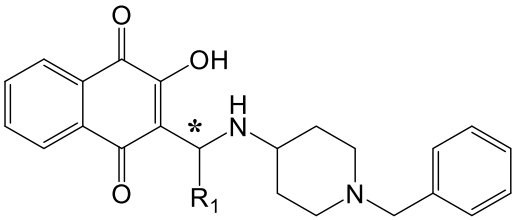
BS6 $R_1 = H$
*** BS7** $R_1 = CH_3$
*** BS8** $R_1 = Ph$
Inéditas



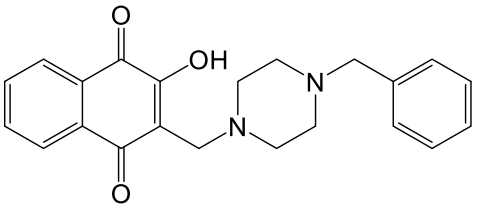
BS9 $R_1 = H$ $R_2 = CH_3$
*** BS10** $R_1 = Ph$ $R_2 = CH_3$
*** BS11** $R_1 = H$ $R_2 = Cl$
Inéditas



BS12
Inédita

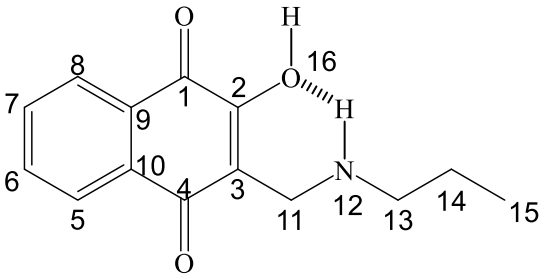


BS13 $R_1 = H$
*** BS14** $R_1 = CH_3$
*** BS15** $R_1 = Ph$
Inéditas



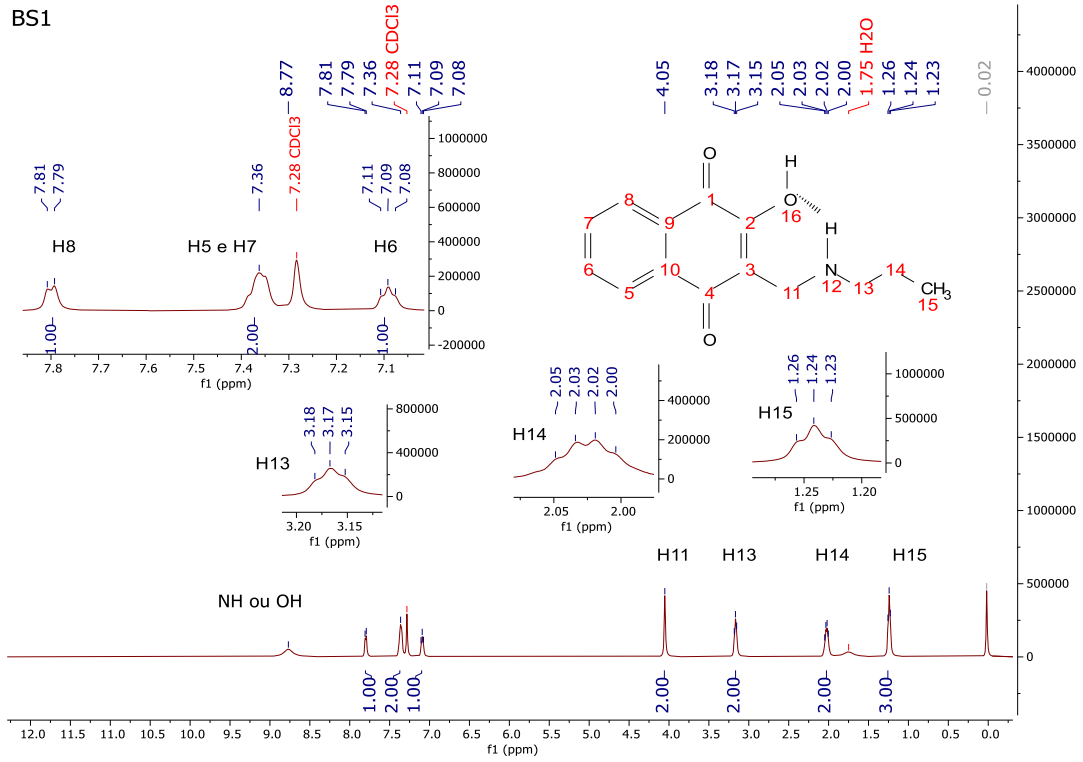
BS16
Inédita

Base de *Mannich*: BS1

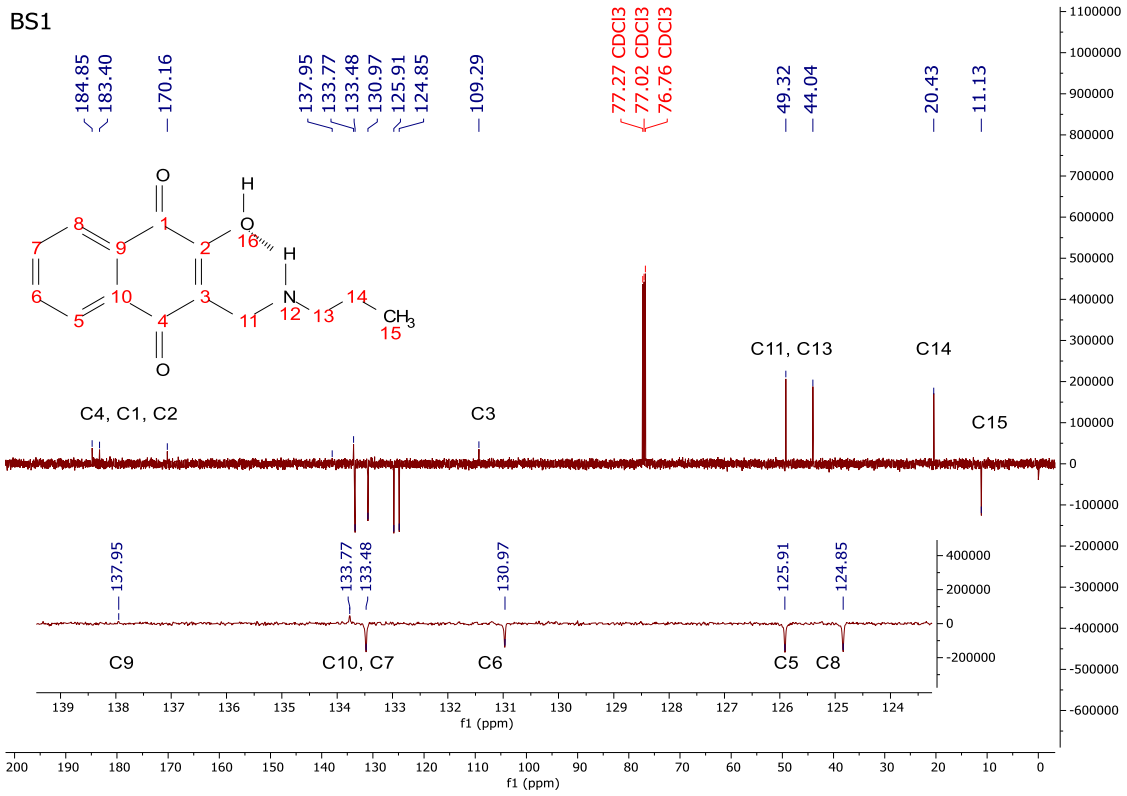


BS1
(LIMA et al., 2002)

2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(propilamino)metil] **(BS1).** Sólido amorfo laranja, rendimento após a síntese, sem necessidade de purificação adicional: 0,09g - 80%. P.F.: 158 - 160 ºC (Com posterior decomposição); R.f. = 0,50 (diclorometano: metanol 10%). **RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: H = 8,77 (sl, OH ou NH); H_8 = 7,80 (d, J = 10 Hz, 1H); $H_{5,7}$ = 7,36 (m, 2H); H_6 = 7,09 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_{11} = 4,05 (s, 2H); H_{13} = 3,17 (t, 2H); H_{14} = 2,03 (m, 2H); H_{15} = 1,24 (t, 3H). **RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: C_4 = 184,85 (C); C_1 = 183,40 (C); C_2 = 170,16 (C); C_9 = 137,95 (C); C_{10} = 133,48 (C); C_7 = 133,77 (CH); C_6 = 130,97 (CH); C_5 = 125,91 (CH); C_8 = 124,85 (CH); C_3 = 109,29 (C); C_{11} = 49,32 (CH_2); C_{13} = 44,04 (CH_2); C_{14} = 20,43 (CH_2); C_{15} = 11,13 (CH_3). **Área CLAE:** 100%; **Fórmula Molecular:** $C_{14}H_{15}NO_3$ **Massa Molecular:** 245,278 g/mol.

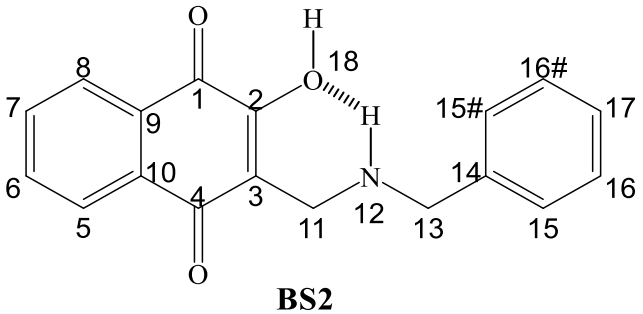


Espectro 2. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) da *base de Mannich* **BS1**.



Espectro 3. RMN ^{13}C ($CDCl_3$) da *base de Mannich* **BS1**.

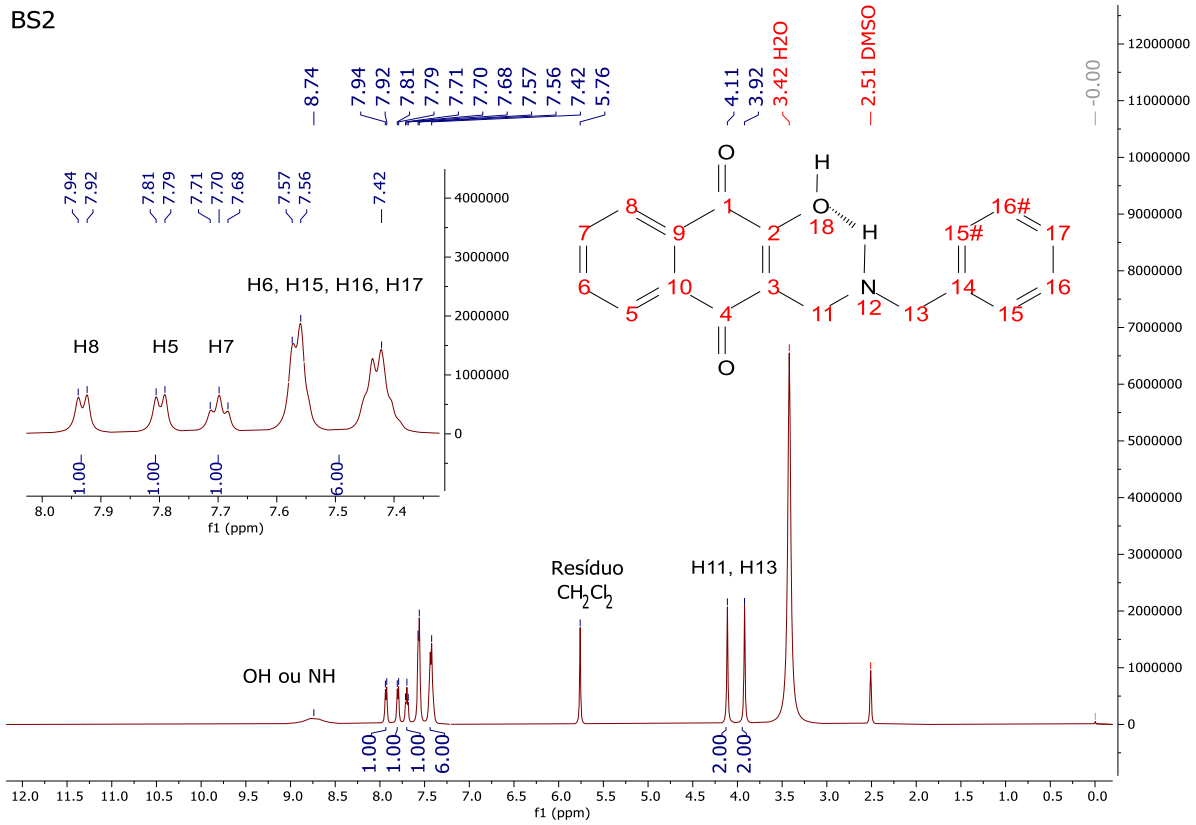
Base de Mannich: BS2



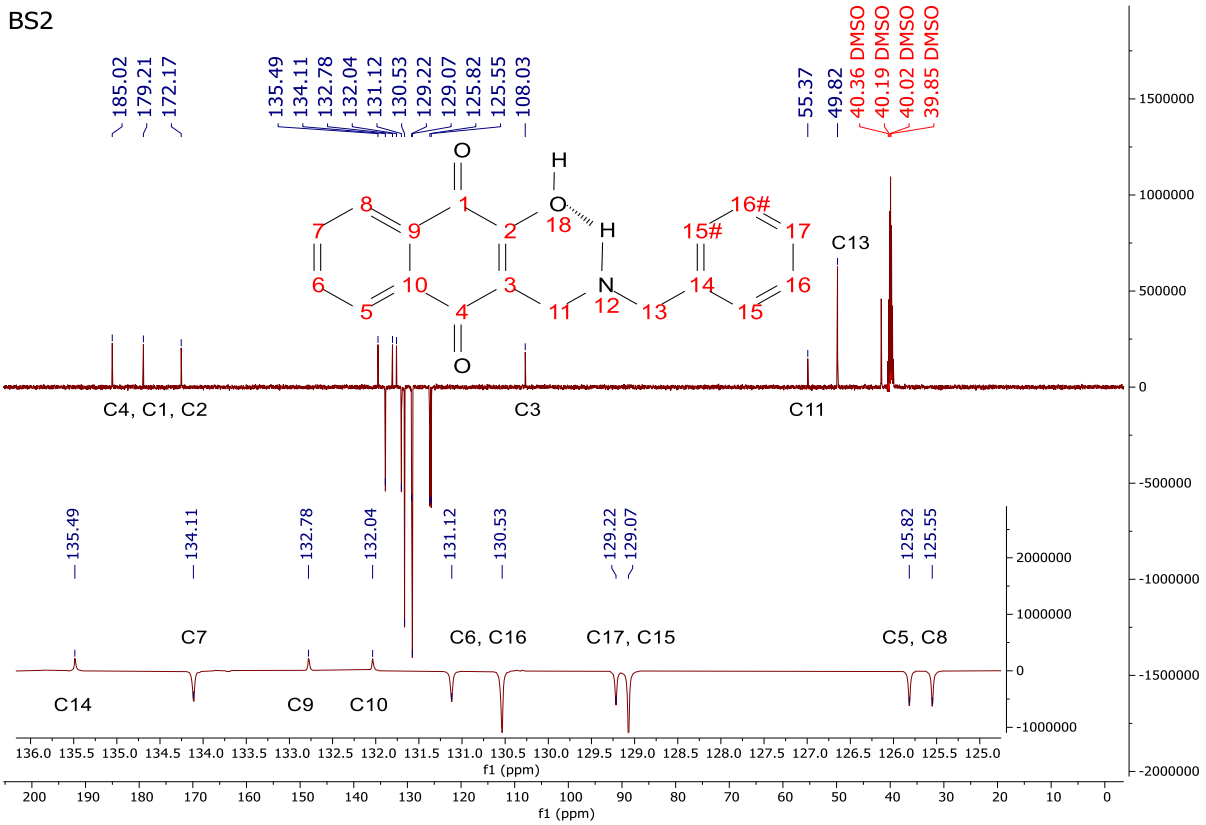
BS2

(LEFFLER; HATHAWAY, 1948)
(RIBEIRO et al., 2020)

2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(benzilamino)metil] **(BS2).** Sólido amorfo amarelo; rendimento após a síntese, sem necessidade de purificação adicional: 0,10g - 74 %. P.F.: 149 - 150 ºC (Com posterior decomposição); P.F. literatura (LEFFLER; HATHAWAY, 1948): 149 - 150 °C. R.f. = 0,47 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 8,74 (sl, OH ou NH); H_8 = 7,93 (d, J = 10 Hz, 1H); H_5 = 7,80 (d, J = 10 Hz, 1H); H_7 = 7,70 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); $H_{6, 15, 16, 17}$ = 7,60 - 7,3 (m, 6H); H_{11} = 4,11 (s, 2H); H_{13} = 3,92 (s, 2H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 185,02 (C); C_1 = 179,21 (C); C_2 = 172,17 (C); C_{14} = 135,49 (C); C_7 = 134,11 (CH); C_9 = 132,78 (C); C_{10} = 132,04 (C); C_6 = 131,12 (CH); C_{16} = 130,53 (CH); C_{17} = 129,22 (CH); C_{15} = 129,07 (CH); C_5 = 125,82 (CH); C_8 = 122,55 (CH); C_3 = 108,03 (C); C_{11} = 55,37 (CH_2); C_{13} = 49,82 (CH_2). **Área CLAE:** 97,952%; **Fórmula Molecular:** $C_{18}H_{15}NO_3$ **Massa Molecular**: 293,322 g/mol.

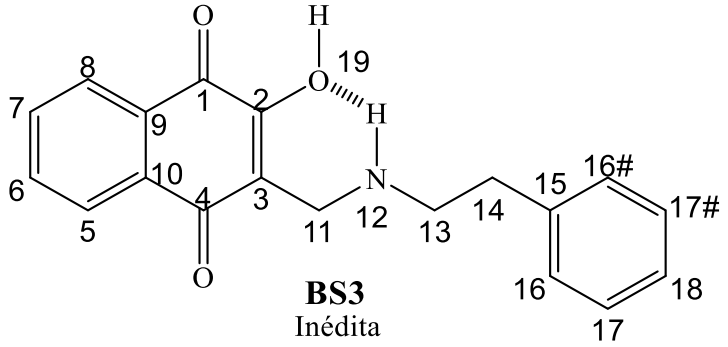


Espectro 4. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS2**.



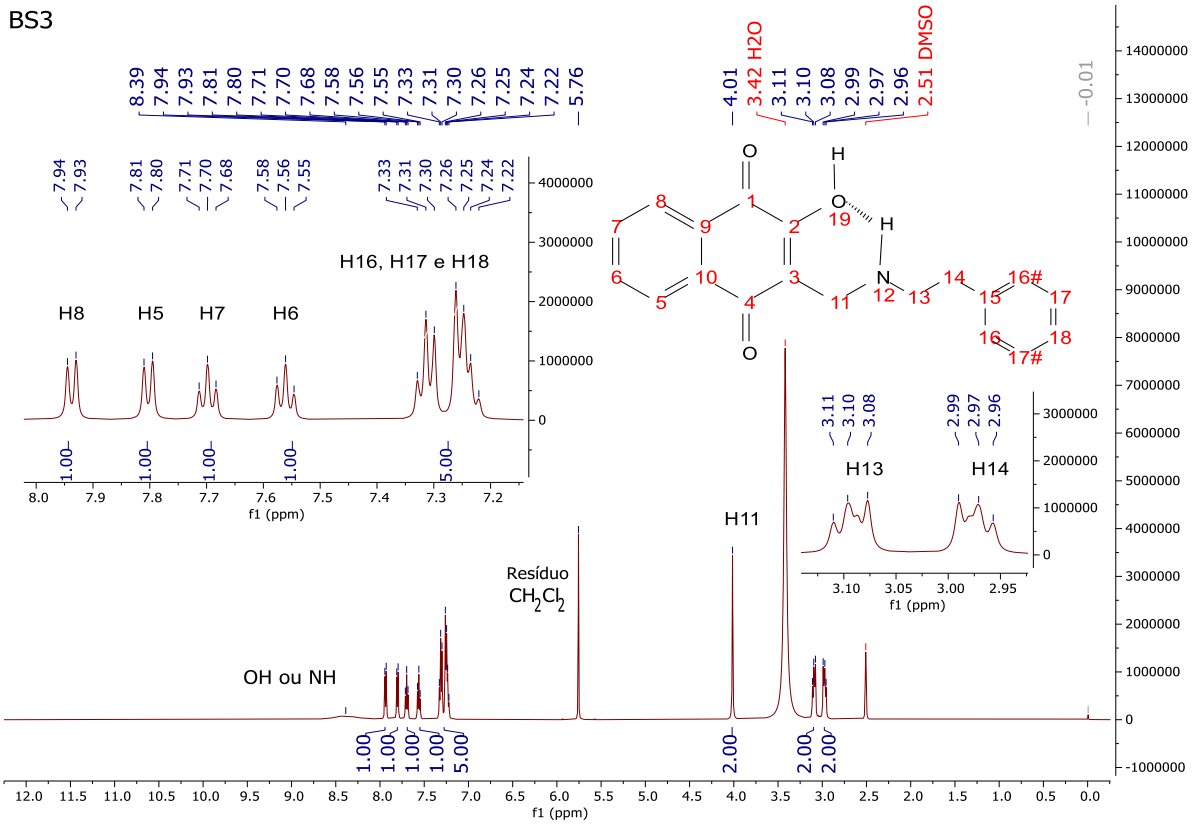
Espectro 5. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS2**.

Base de Mannich: BS3

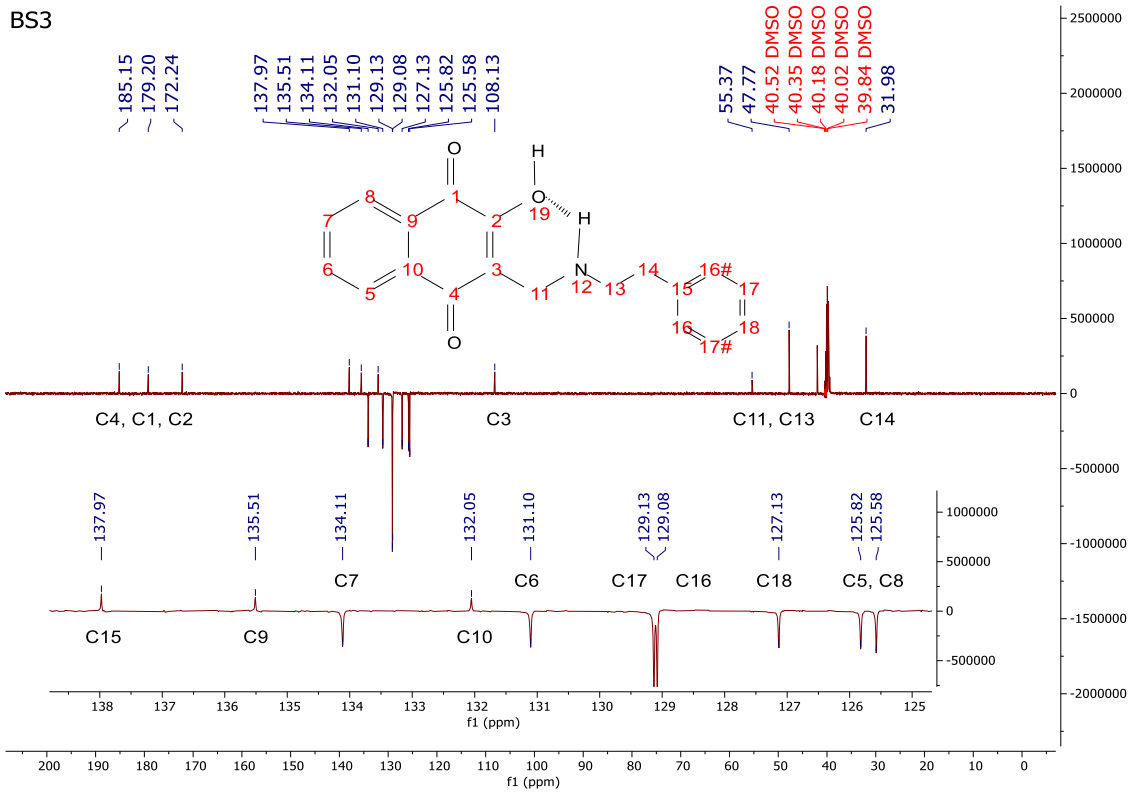


BS3
Inédita

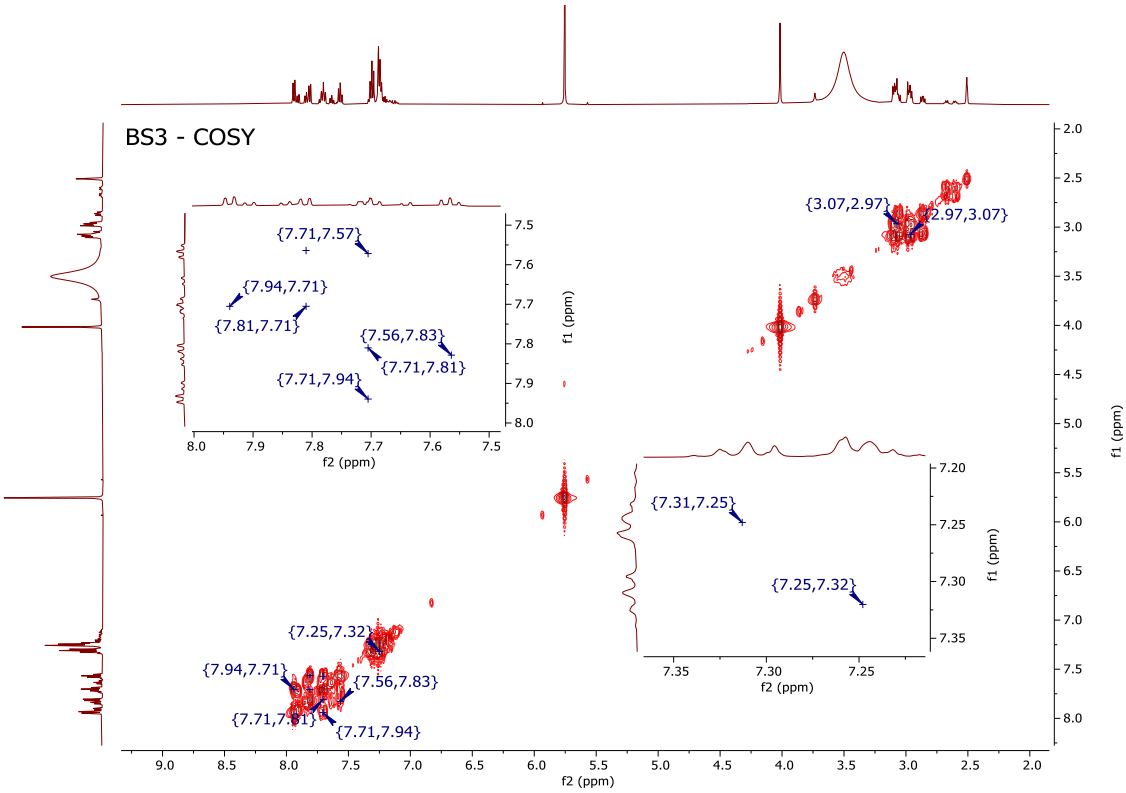
2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(feniletilamino)metil] **(BS3).** Sólido amorfo laranja avermelhado; rendimento após a síntese: 0,13g – 92%; rendimento após purificação adicional (recristalização em etanol): 54%. P.F.: 161 - 163 ºC (Com posterior decomposição); R.f. = 0,50 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 8,39 (sl, OH ou NH); H_8 = 7,94 (d, J = 5 Hz, 1H); H_5 = 7,81 (d, J = 5 Hz, 1H); H_7 = 7,70 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_6 = 7,57 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); $H_{16, 17, 18}$ = 7,40 - 7,20 (m, 5H); H_{11} = 4,01 (s, 2H); H_{13} = 3,10 (m, 2H); H_{14} = 2,97 (m, 2H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 185,15 (C); C_1 = 179,20 (C); C_2 = 172,24 (C); C_{15} = 137,97 (C); C_9 = 135,51 (C); C_7 = 134,11 (CH); C_{10} = 132,05 (C); C_6 = 131,10 (CH); C_{17} = 129,13 (CH); C_{16} = 129,08 (CH); C_{18} = 127,13 (CH); C_5 = 125,82 (CH); C_8 = 125,58 (CH); C_3 = 108,13 (C); C_{11} = 55,37 (CH_2); C_{13} = 47,77 (CH_2); C_{14} = 31,98 (CH_2). **Área CLAE:** 99,372%; **Fórmula Molecular:** $C_{19}H_{17}NO_3$ **Massa Molecular:** 307,349 g/mol.



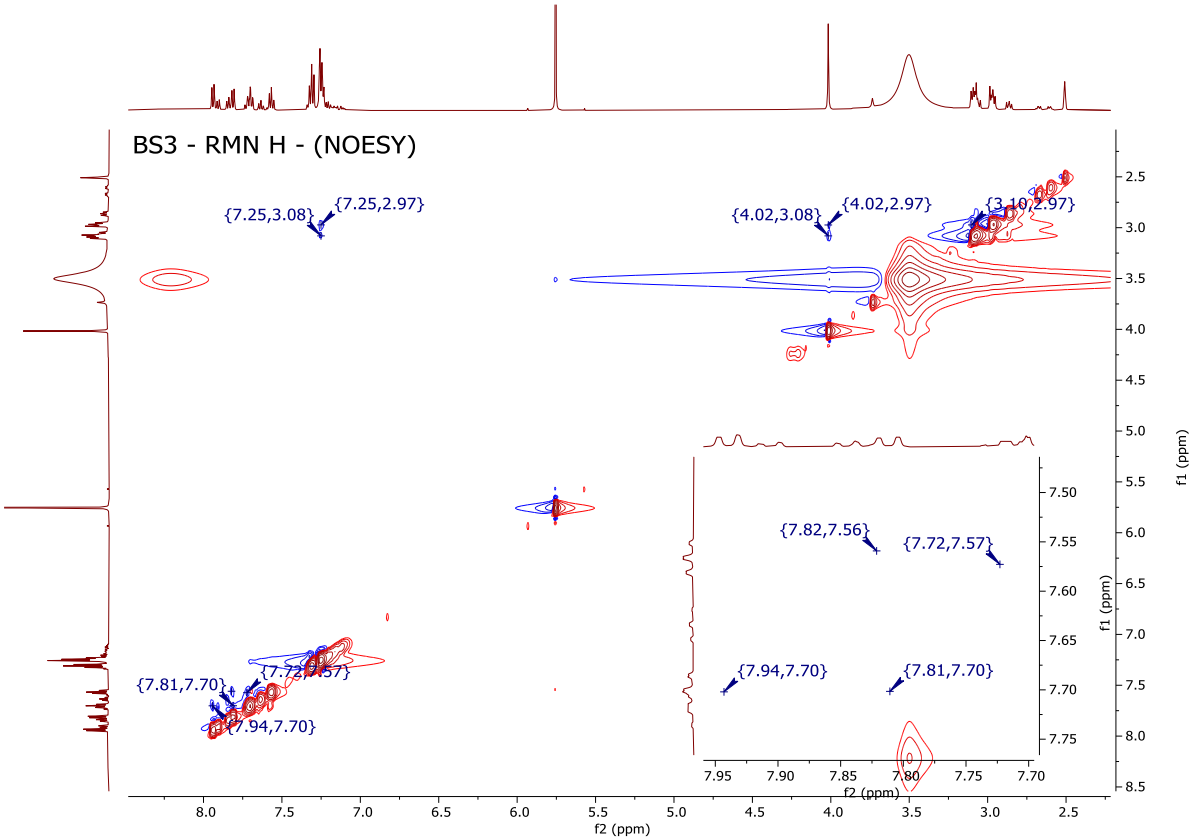
Espectro 6. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS3**.



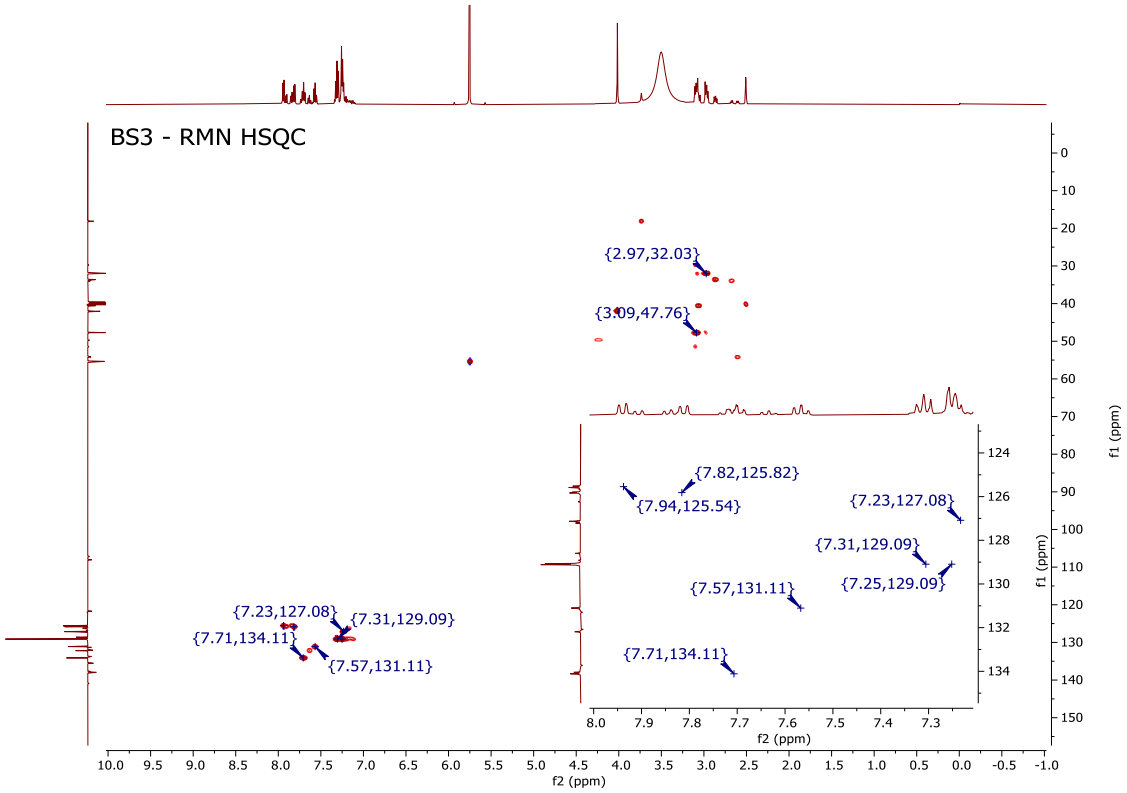
Espectro 7. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS3**.



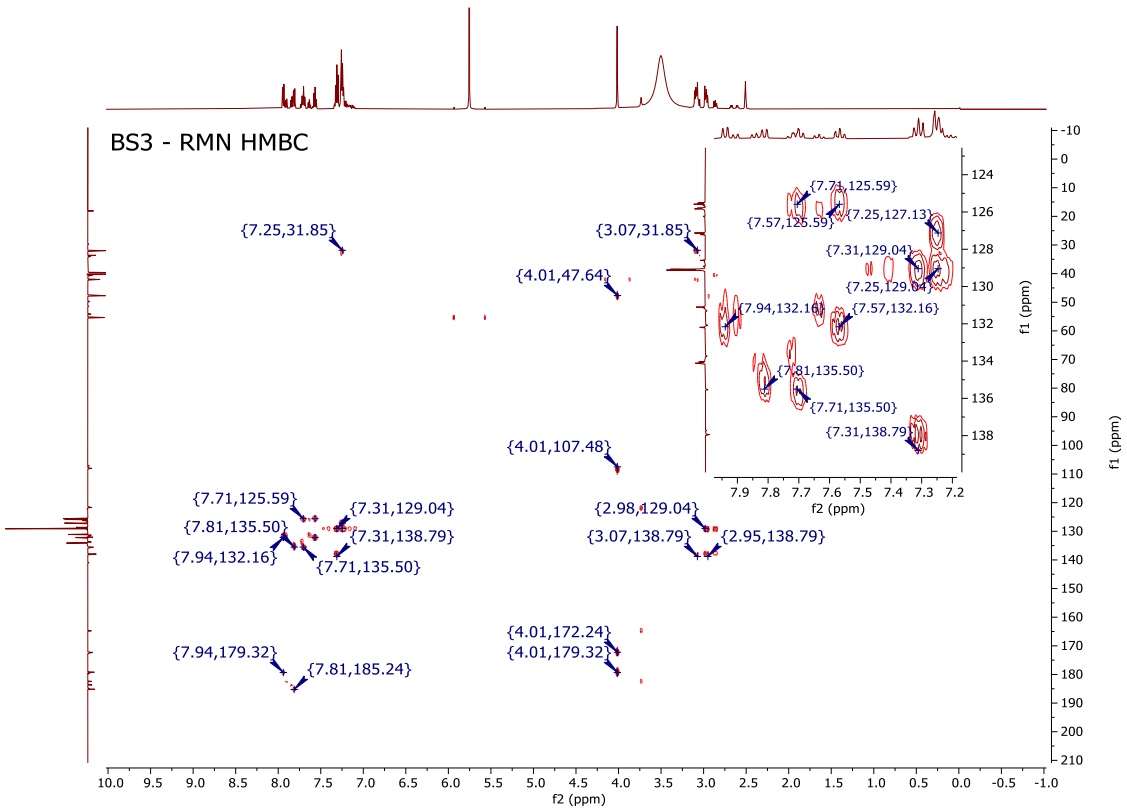
Espectro 8. RMN ^{1}H - ^{1}H (COSY), através das ligações - estrutura, *base de Mannich* **BS3.**



Espectro 9. RMN ^{1}H - ^{1}H (NOESY), distância espacial – conformação, *base de Mannich* **BS3.**

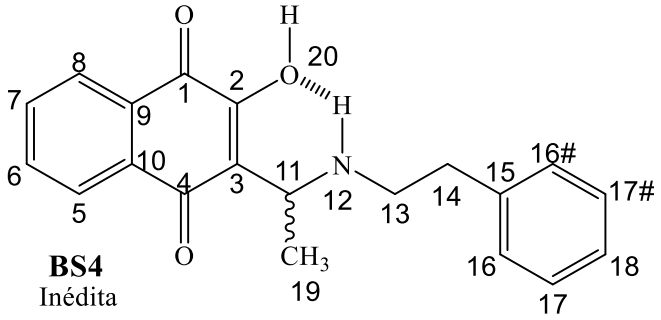


Espectro 10. RMN ^{1}H – ^{13}C (HSQC), ligado diretamente, *base de Mannich* **BS3.**



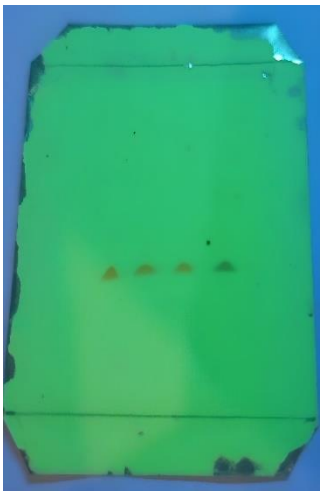
Espectro 11. RMN ^{1}H – ^{13}C (HMBC), à distância de 2, 3 ou 4 ligações, *base de Mannich* **BS3.**

Base de Mannich: BS4

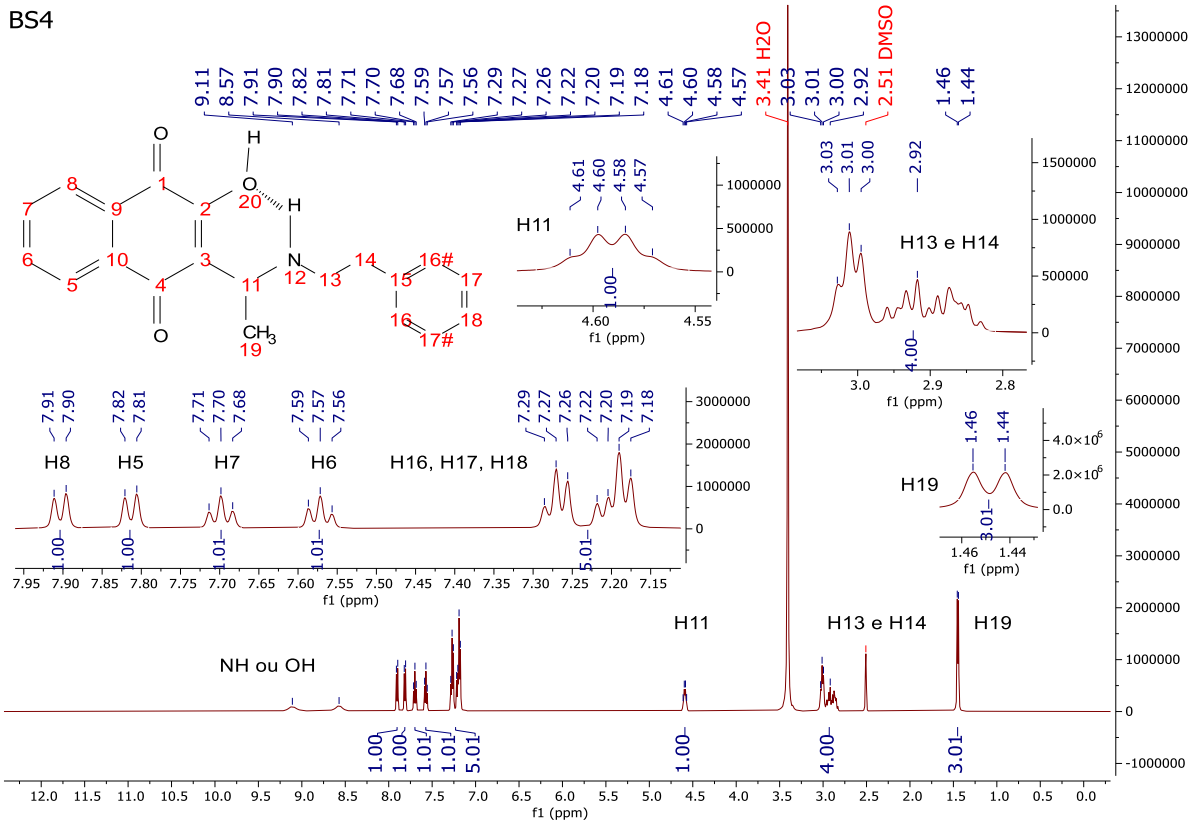


BS4
Inédita

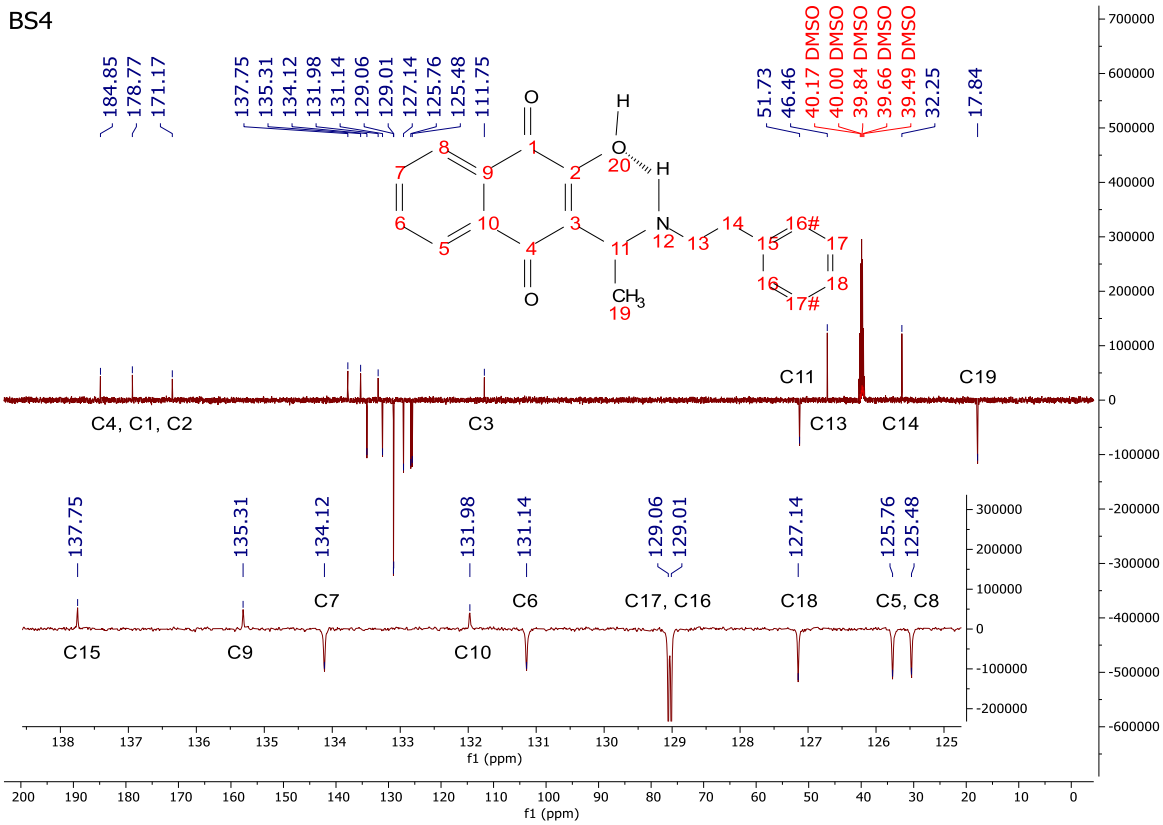
2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(feniletilamino)etil] **(BS4).** Sólido amorfo vermelho; rendimento após a síntese: 0,09g – 61%; rendimento após purificação adicional (recristalização em metanol): 50%. P.F.: 153 - 155 ºC (Com posterior decomposição); R.f. = 0,50 (diclorometano: metanol 10%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 9,11 e 8,57 (sl, OH ou NH); H_8 = 7,90 (d, J = 5 Hz, 1H); H_5 = 7,81 (d, J = 5 Hz, 1H); H_7 = 7,70 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_6 = 7,57 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); $H_{16, 17, 18}$ = 7,30 - 7,15 (m, 5H); H_{11} = 4,65 – 4,55 (q, 1H); $H_{13, 14}$ = 3,5 – 2,80 (m, 4H); H_{19} = 1,45 (d, 3H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 184,85 (C); C_1 = 178,77 (C); C_2 = 171,17 (C); C_{15} = 137,75 (C); C_9 = 135,31 (C); C_7 = 134,12 (CH); C_{10} = 131,98 (C); C_6 = 131,14 (CH); C_{17} = 129,06 (CH); C_{16} = 129,01 (CH); C_{18} = 127,14 (CH); C_5 = 125,76 (CH); C_8 = 125,48 (CH); C_3 = 111,75 (C); C_{11} = 51,73 (CH); C_{13} = 46,46 (CH_2); C_{14} = 32,25 (CH_2); C_{19} = 17,84 (CH_3). **Fórmula Molecular:** $C_{20}H_{19}NO_3$ **Massa Molecular:** 321,376 g/mol.



Análise de CCDA 1. Composição do sólido da *base de Mannich* **BS4**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm.

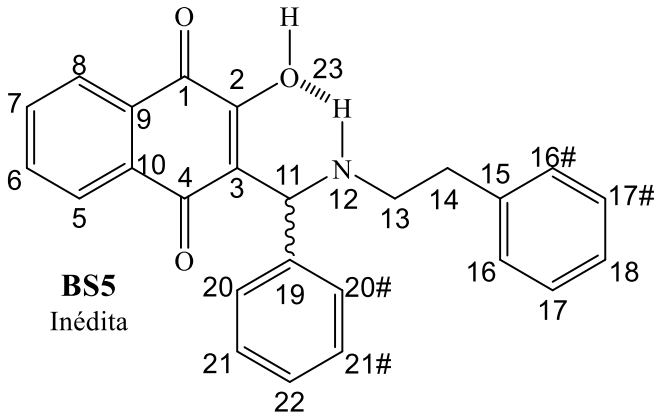


Espectro 12. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS4**.

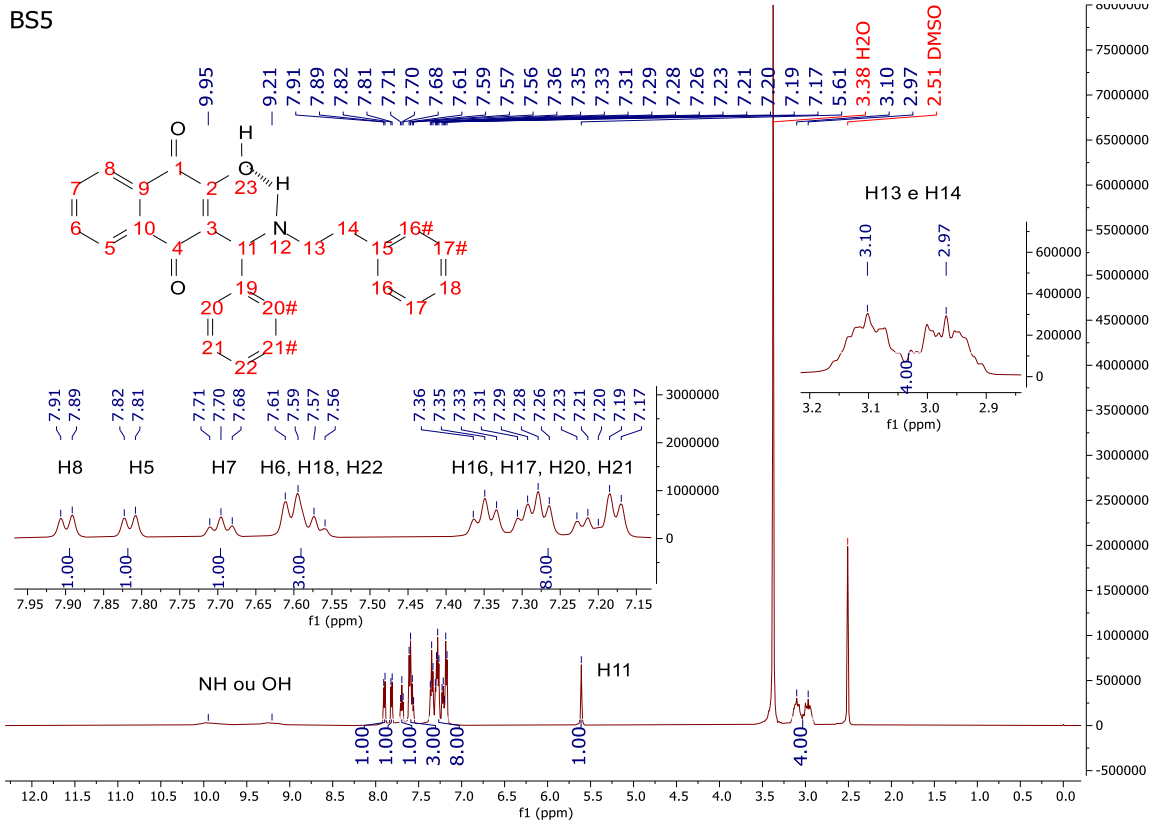


Espectro 13. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS4**.

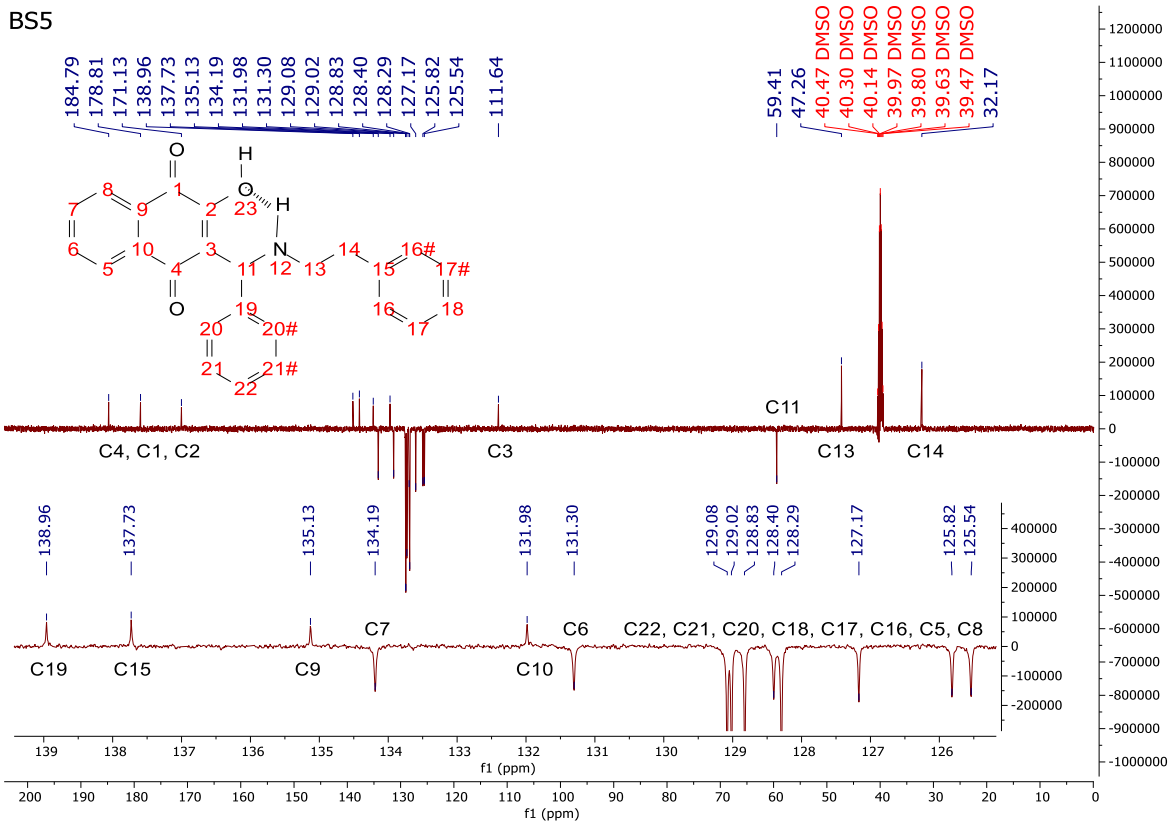
Base de Mannich: BS5



2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(feniletilamino)fenilmetil] **(BS5).** Sólido amorfo laranja; rendimento após a síntese, sem necessidade de purificação adicional: 0,13g - 73%. P.F.: 156 - 158 ºC (Com posterior decomposição); R.f. = 0,45 (diclorometano: metanol 5%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 9,95 e 9,21 (sl, OH ou NH); H_8 = 7,90 (d, J = 10 Hz, 1H); H_5 = 7,82 (d, J = 5 Hz, 1H); H_7 = 7,70 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); $H_{6,\,18,\,22}$ = 7,65 - 7,50 (m, 3H); $H_{16,\,17,\,20,\,21}$ = 7,40 - 7,15 (m, 8H); H_{11} = 5,61 (s, 1H); $H_{13,\,14}$ = 3,20 – 2,85 (m, 4H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 184,79 (C); C_1 = 178,81 (C); C_2 = 171,13 (C); C_{19} = 138,96 (C); C_{15} = 137,73 (C); C_9 = 135,13 (C); C_7 = 134,19 (CH); C_{10} = 131,98 (C); C_6 = 131,30 (CH); $C_{22,\,21,\,20,\,18,\,17,\,16}$ = 129,08 (CH); 129,02 (CH); 128,83 (CH); 128,40 (CH); 128,29 (CH); 127,17 (CH); C_5 = 125,82 (CH); C_8 = 125,54 (CH); C_3 = 111,64 (C); C_{11} = 59,41 (CH); C_{13} = 47,26 (CH_2); C_{14} = 32,17 (CH_2). **Área CLAE:** 95,00%; **Fórmula Molecular:** $C_{25}H_{21}NO_3$ **Massa Molecular:** 383,447 g/mol.

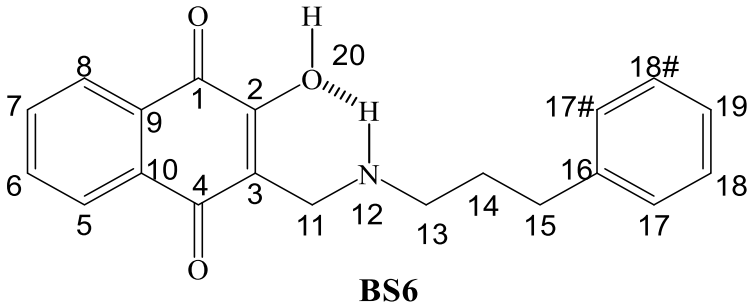


Espectro 14. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS5**.



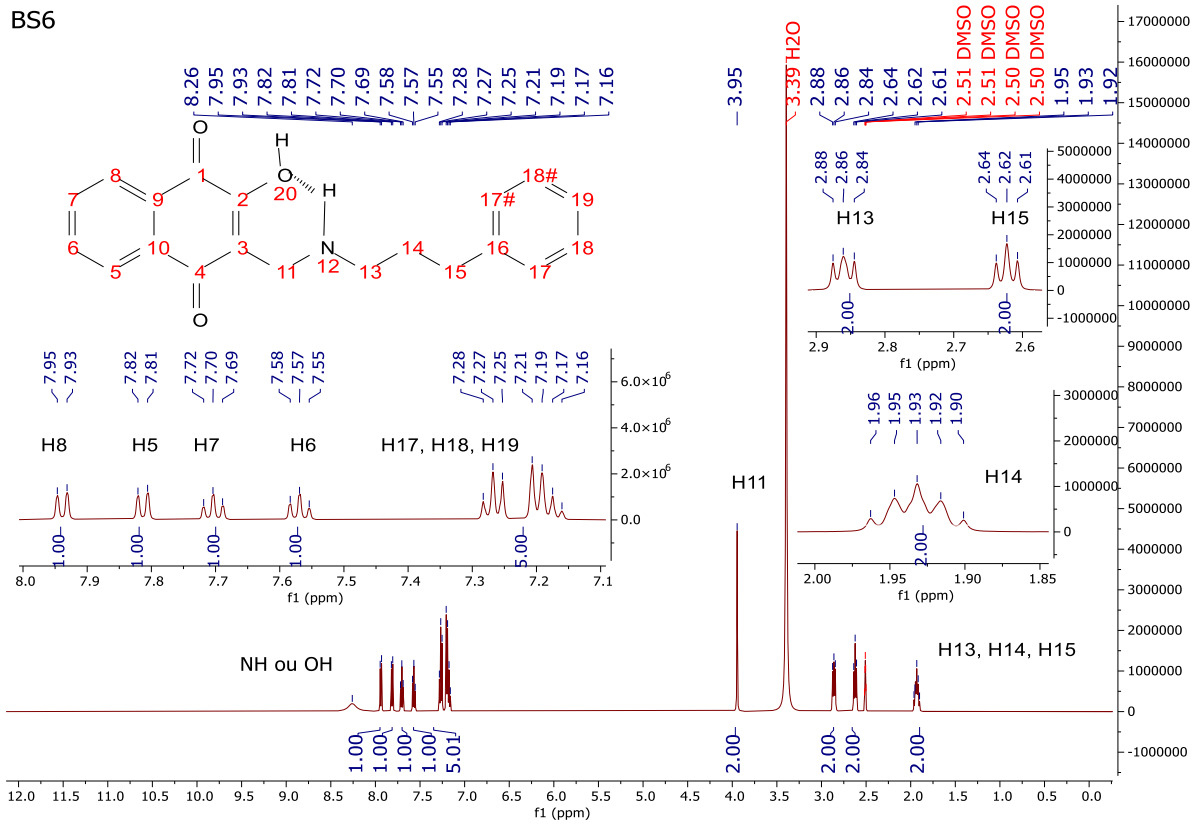
Espectro 15. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS5**.

Base de Mannich: BS6

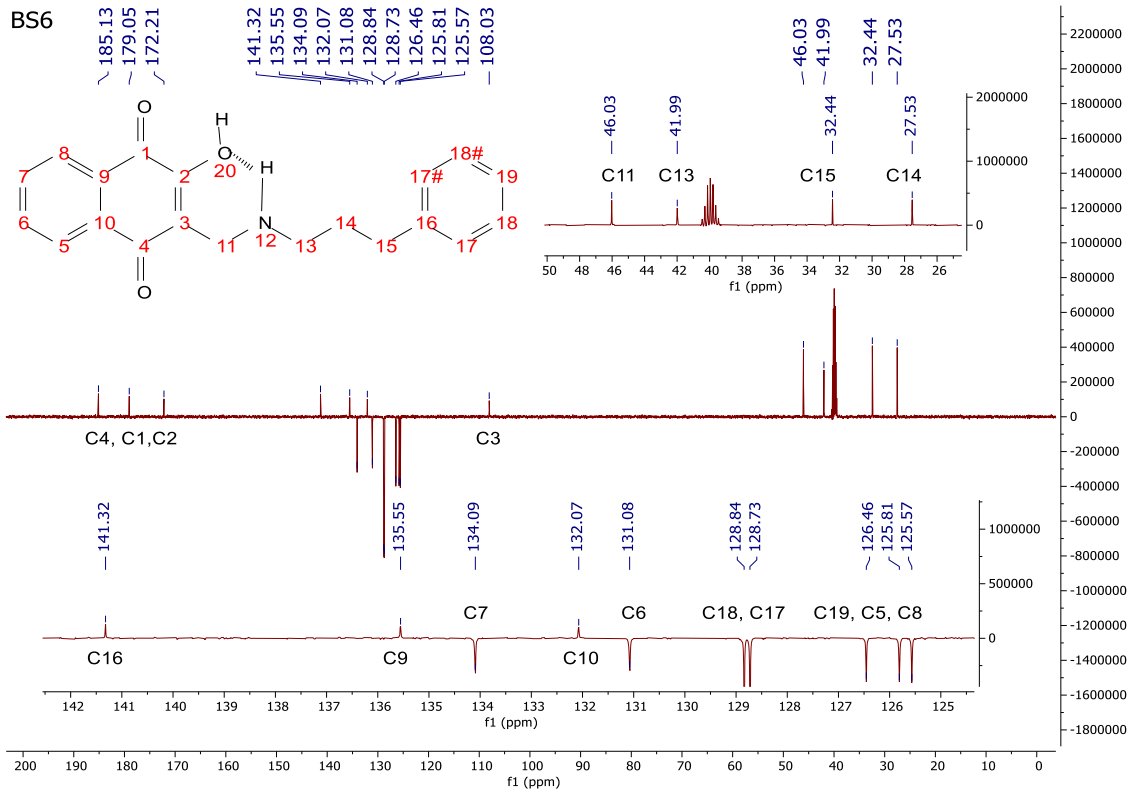


BS6
Inédita

2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(fenilpropilamino)metil] **(BS6).** Sólido amorfo laranja; rendimento após a síntese, sem necessidade de purificação adicional: 0,10g - 67%. P.F.: 145 - 147 ºC (Com posterior decomposição); R.f. = 0,50 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 8,26 (sl, OH ou NH); H_8 = 7,94 (d, J = 10 Hz, 1H); H_5 = 7,81 (d, J = 5 Hz, 1H); H_7 = 7,70 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_6 = 7,57 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); $H_{17, 18, 19}$ = 7,30 - 7,10 (m, 5H); H_{11} = 3,95 (s, 2H); H_{13} = 2,86 (t, 2H); H_{15} = 2,62 (t, 2H); H_{14} = 2,0 – 1,85 (quint, 2H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 185,13 (C); C_1 = 179,05 (C); C_2 = 172,21 (C); C_{16} = 141,32 (C); C_9 = 135,55 (C); C_7 = 134,09 (CH); C_{10} = 132,07 (C); C_6 = 131,08 (CH); C_{18} = 128,84 (CH); C_{17} = 128,73 (CH); C_{19} = 126,46 (CH); C_5 = 125,81 (CH); C_8 = 125,57 (CH); C_3 = 108,03 (C); C_{11} = 46,03 (CH_2); C_{13} = 41,99 (CH_2); C_{15} = 32,44 (CH_2); C_{14} = 27,53 (CH_2). **Área CLAE:** 100%; **Fórmula Molecular:** $C_{20}H_{19}NO_3$ **Massa Molecular:** 321,376 g/mol.

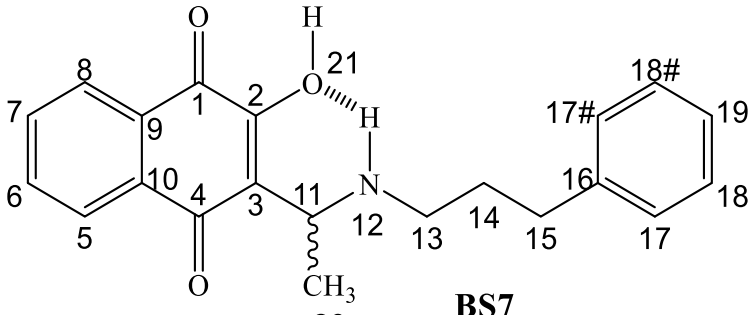


Espectro 16. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS6.**



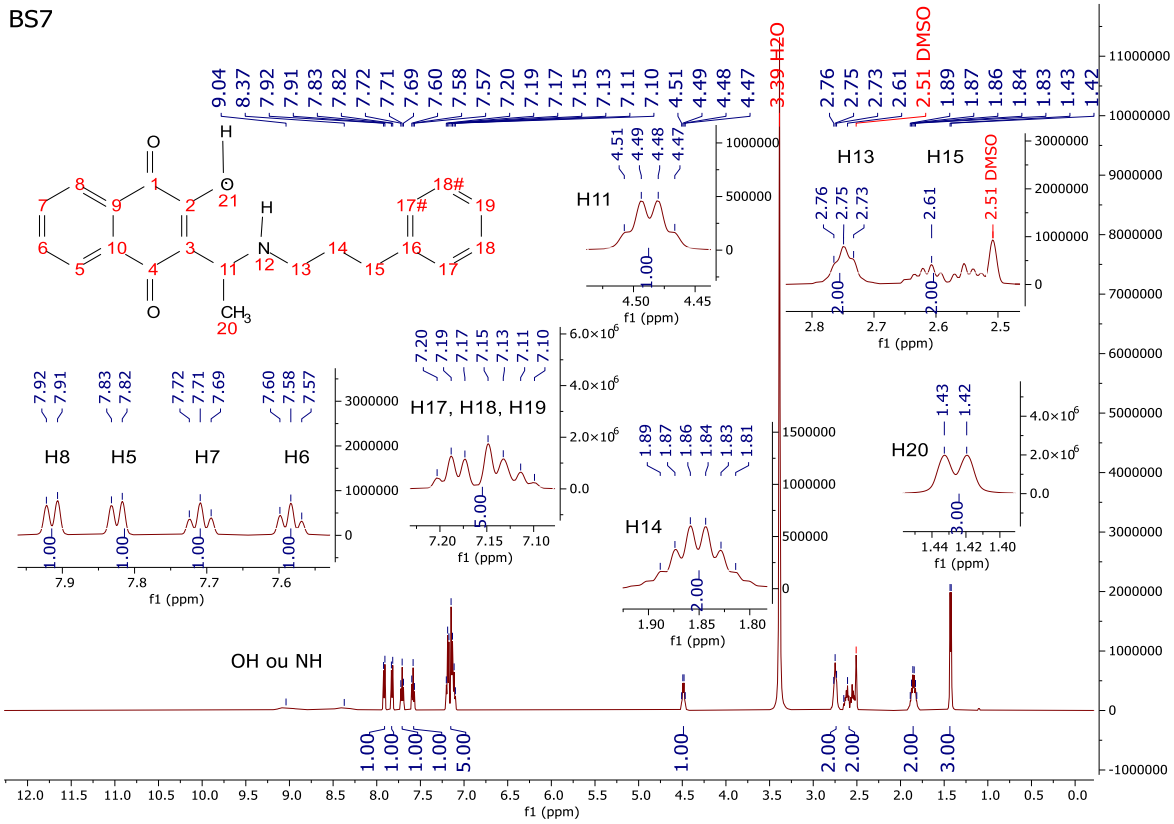
Espectro 17. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS6.**

Base de Mannich: BS7

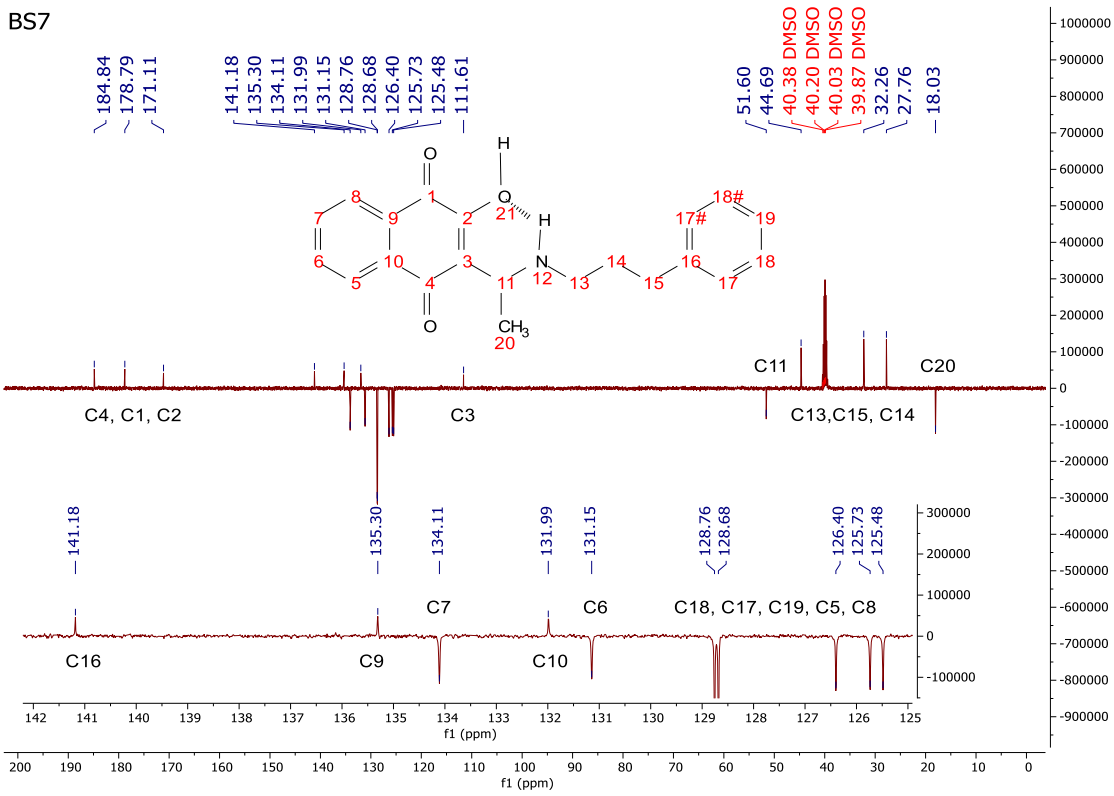


BS7
Inédita

2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(fenilpropilamino)etil] **(BS7).** Sólido amorfo laranja; rendimento após a síntese, sem necessidade de purificação adicional: 0,09g - 58%. P.F.: 146-147 ºC (Com posterior decomposição); R.f. = 0,57 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: □ ppm: H = 9,04 e 8,37 (sl, OH ou NH); H_8 = 7,92 (d, J = 5 Hz, 1H); H_5 = 7,83 (d, J = 5 Hz, 1H); H_7 = 7,71 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_6 = 7,58 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); $H_{17, 18, 19}$ = 7,30 - 7,05 (m, 5H); H_{11} = 4,55 – 4,45 (q, 1H); $H_{13, 15}$ = 2,8 - 2,5 (m, 4H); H_{14} = 2,0 – 1,75 (m, 2H); H_{20} = 1,43, d, 3H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 184,84 (C); C_1 = 178,79 (C); C_2 = 171,11 (C); C_{16} = 141,18 (C); C_9 = 135,30 (C); C_7 = 134,11 (CH); C_{10} = 131,99 (C); C_6 = 131,15 (CH); C_{18} = 128,76 (CH); C_{17} = 128,68 (CH); C_{19} = 126,40 (CH); C_5 = 125,73 (CH); C_8 = 125,48 (CH); C_3 = 111,61 (C); C_{11} = 51,60 (CH); C_{13} = 44,69 (CH_2); C_{15} = 32,26 (CH_2); C_{14} = 27,76 (CH_2); C_{20} = 18,03 (CH_3). **Área CLAE:** 95,108%; **Fórmula Molecular:** $C_{21}H_{21}NO_3$ **Massa Molecular:** 335,403 g/mol.

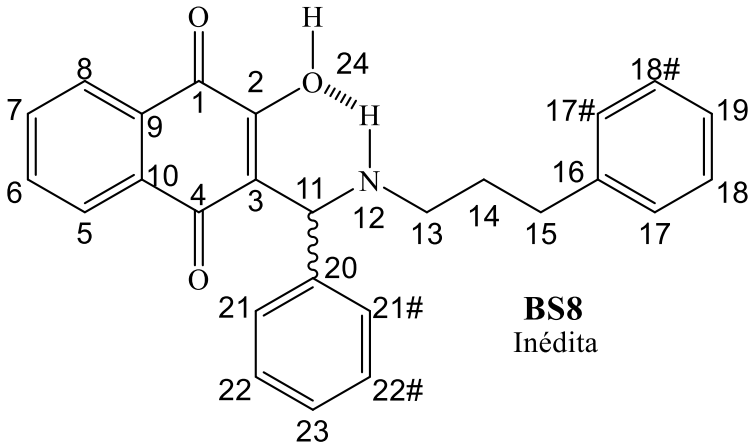


Espectro 18. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS7**.



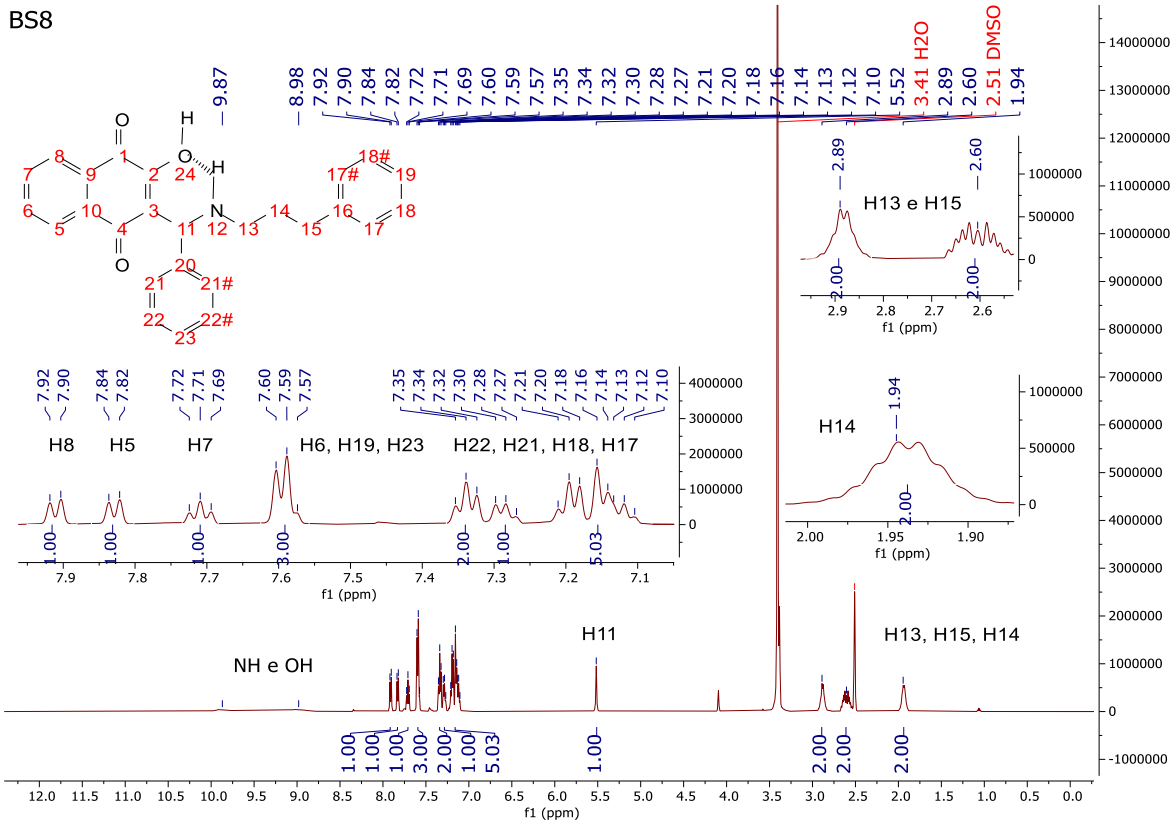
Espectro 19. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS7.**

Base de Mannich: BS8

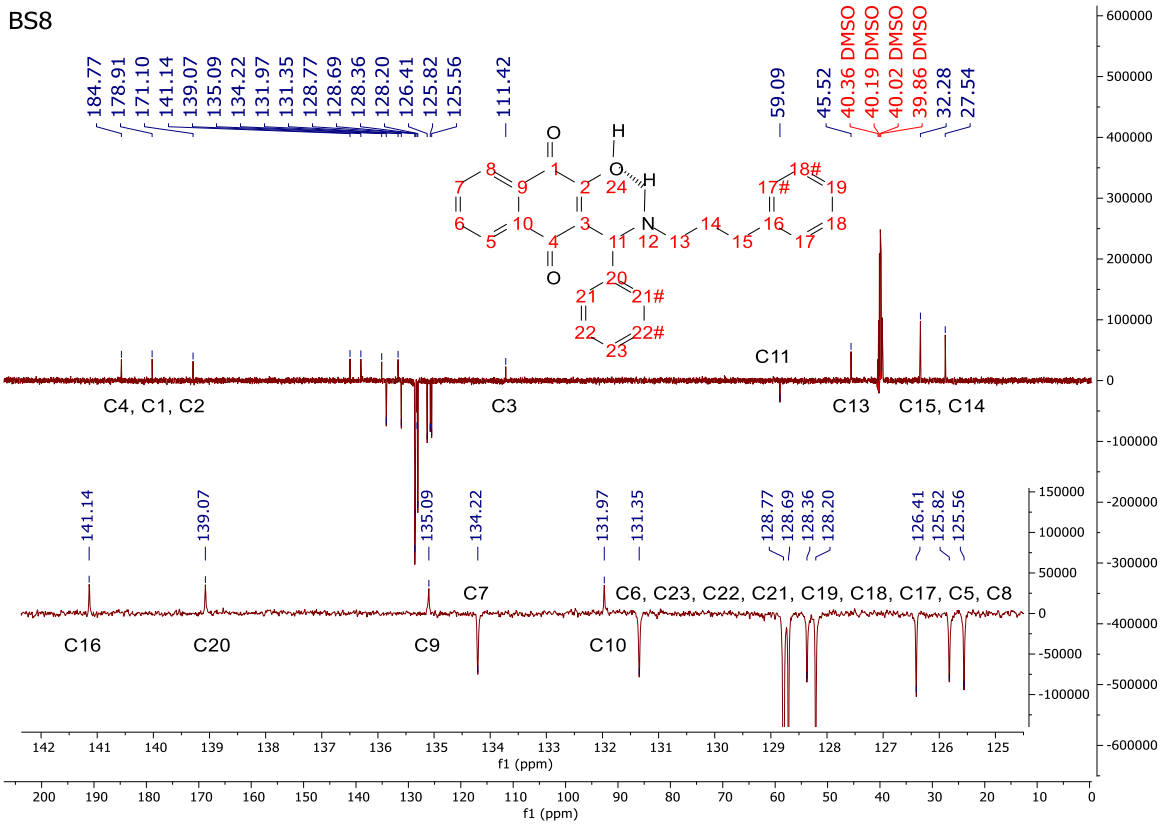


BS8
Inédita

2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(fenilpropilamino)fenilmetil] **(BS8).** Sólido amorfo laranja; rendimento após a síntese, sem necessidade de purificação adicional: 0,17g - 93%. P.F.: 153 - 155 ºC (Com posterior decomposição); R.f. = 0,45 (diclorometano: metanol 5%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 9,87 e 8,98 (sl, OH ou NH); H_8 = 7,91 (d, J = 10 Hz, 1H); H_5 = 7,83 (d, J = 10 Hz, 1H); H_7 = 7,71 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_6, H_{19}, H_{23} = 7,59 (t, J = 5 e 10 Hz, 3H); $H_{22, 21, 18, 17}$ = 7,4 - 7,1 (m, 8H); H_{11} = 5,52 (s, 1H); $H_{13, 15}$ = 2,95 – 2,5 (m, 4H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 184,77 (C); C_1 = 178,91 (C); C_2 = 171,10 (C); C_{16} = 141,14 (C); C_{20} = 139,07 (C); C_9 = 135,09 (C); C_7 = 134,22 (CH); C_{10} = 131,97 (C); C_6 = 131,35 (CH); $C_{23, 22, 21, 19, 18, 17}$ = 128,77 (CH); 128,69 (CH); 128,36 (CH);128,20 (CH); 126,41 (CH); C_5 = 125,82 (CH); C_8 = 125,56 (CH); C_3 = 111,42 (C); C_{11} = 59,09 (CH); C_{13} = 45,52 (CH_2); C_{15} = 32,28 (CH_2); C_{14} = 27,54 (CH_2). **Área CLAE:** 97,368%; **Fórmula Molecular:** $C_{26}H_{23}NO_3$ **Massa Molecular:** 397,474 g/mol.

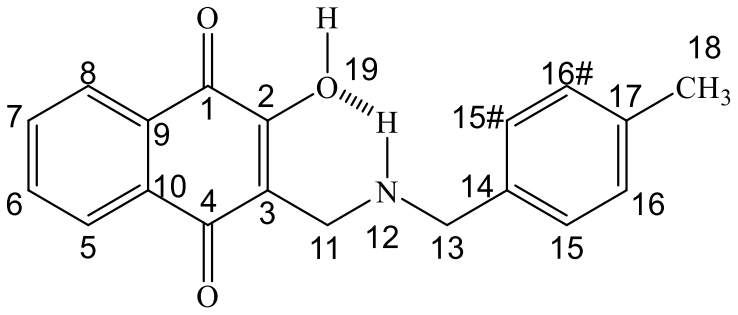


Espectro 20. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS8.**



Espectro 21. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS8.**

Base de Mannich: BS9

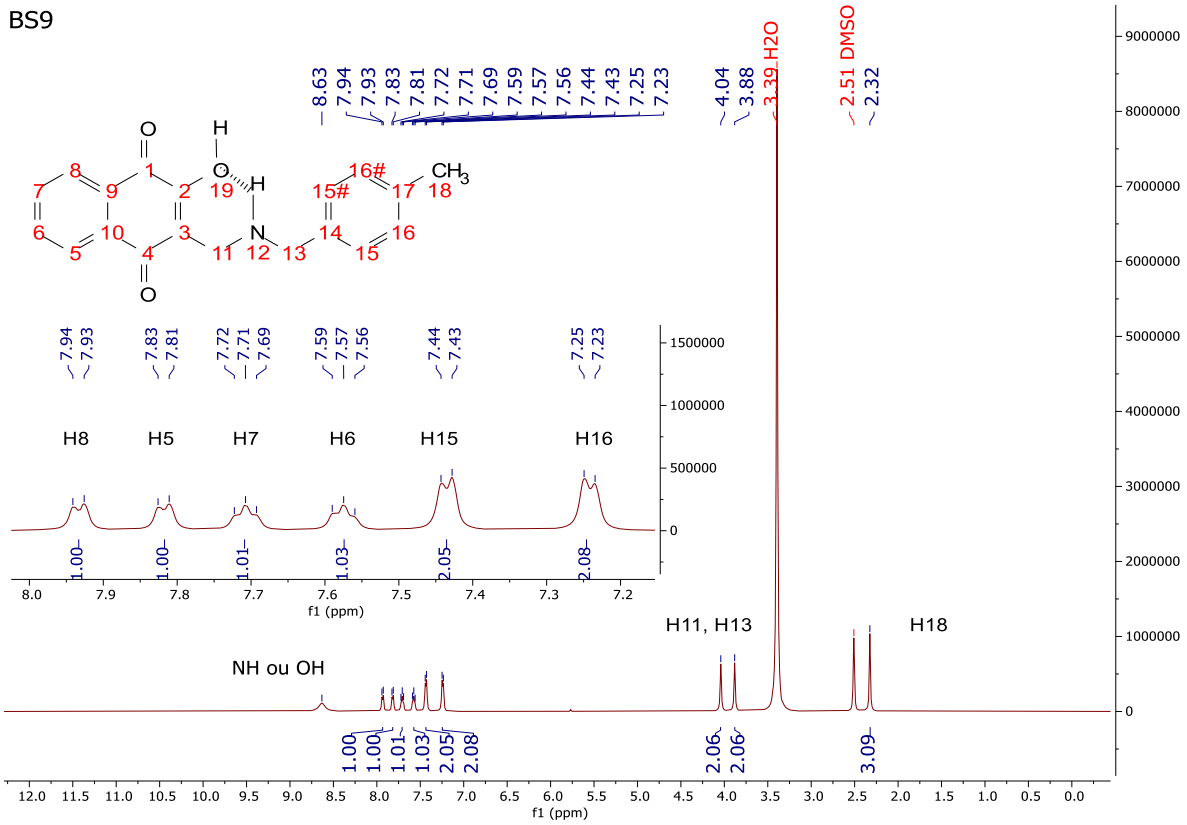


BS9

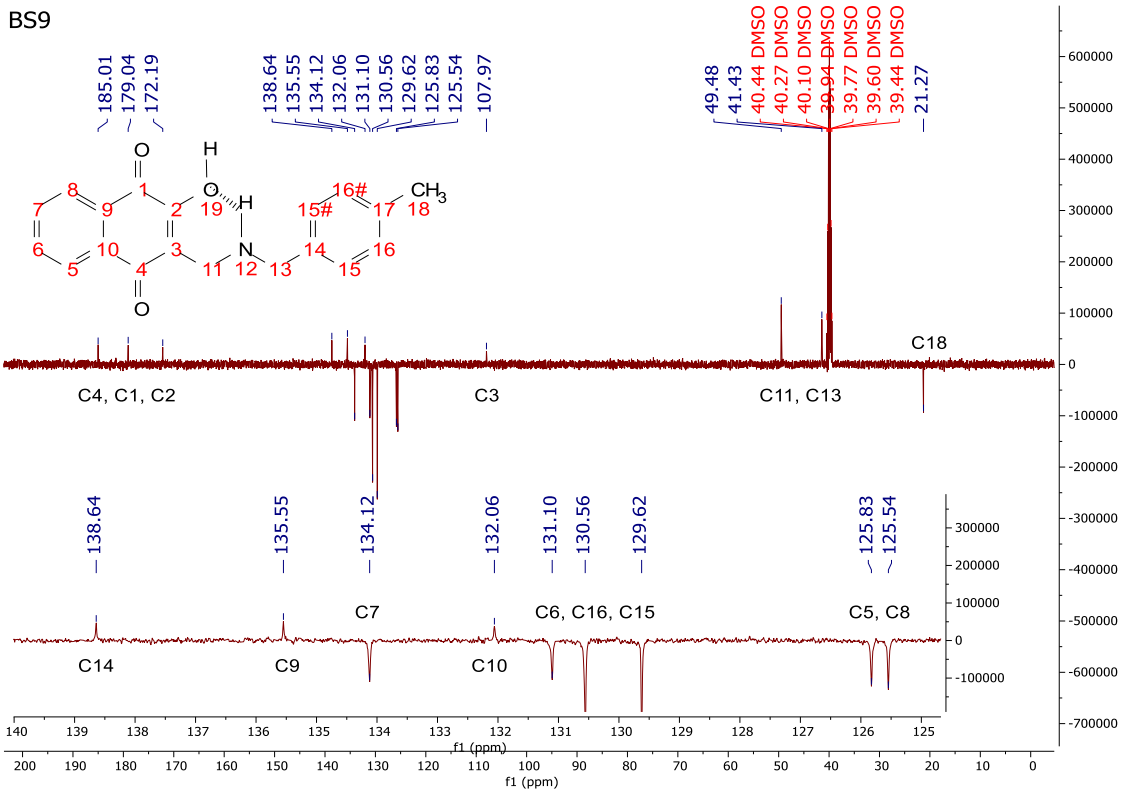
Inédita

2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(4-metilbenzilamino)metil] **(BS9).** Sólido amorfo amarelo; rendimento após a síntese: 0,12g – 86%; rendimento após purificação adicional (recristalização em metanol): 72%. P.F.: 152 - 154 ºC (Com posterior decomposição). R.f. = 0,52 (diclorometano: metanol 10%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 8,63 (sl, OH ou NH); H_8 = 7,94 (d, J = 5 Hz, 1H); H_5 = 7,82 (d, J = 510 Hz, 1H); H_7 = 7,71 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_6 = 7,57 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_{15} = 7,44 (d, J = 5 Hz, 2H); H_{16} = 7,24 (d, J = 10 Hz, 2H); H_{11} = 4,04 (s, 2H); H_{13} = 3,88 (s, 2H); H_{18} = 2,32 (s, 3H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 185,01 (C); C_1 = 179,04 (C); C_2 = 172,19 (C); C_{14} = 138,64 (C); C_{19} = 135,55 (C); C_7 = 134,12 (CH); C_{10} = 132,06 (C); C_6 = 131,10 (CH); C_{16} = 130,56 (CH); C_{15} = 129,62 (CH); C_5 = 125,83 (CH); C_8 = 125,54 (CH); C_3 = 107,97 (C); C_{11} = 49,48 (CH_2); C_{13} = 41,43 (CH_2); C_{18} = 21,27 (CH_3). **Fórmula Molecular:** $C_{19}H_{17}NO_3$ **Massa Molecular:** 307,349 g/mol.

Análise de CCDA 2. Composição do sólido da *base de Mannich* **BS9**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm.

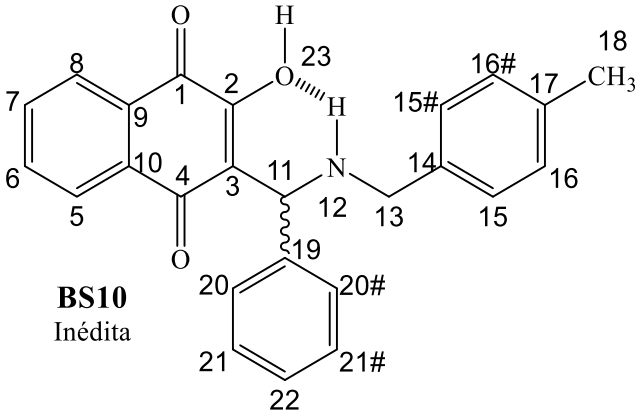


Espectro 22. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS9.**

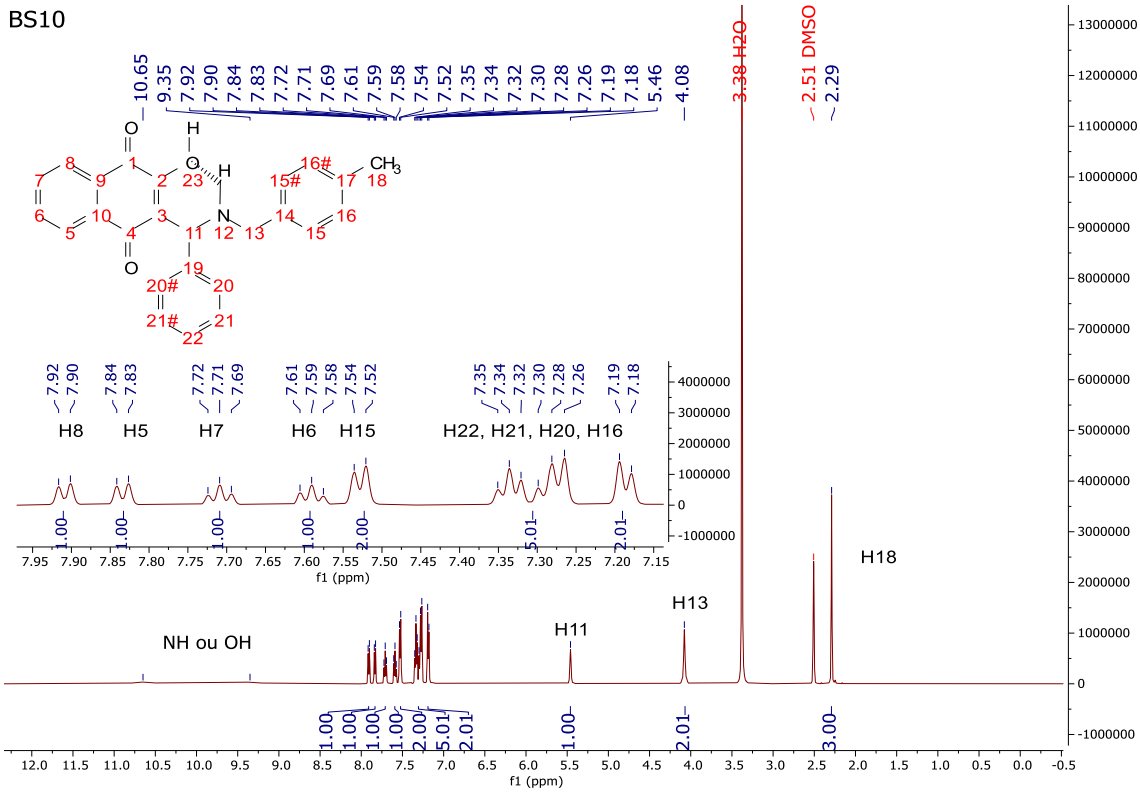


Espectro 23. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS9.**

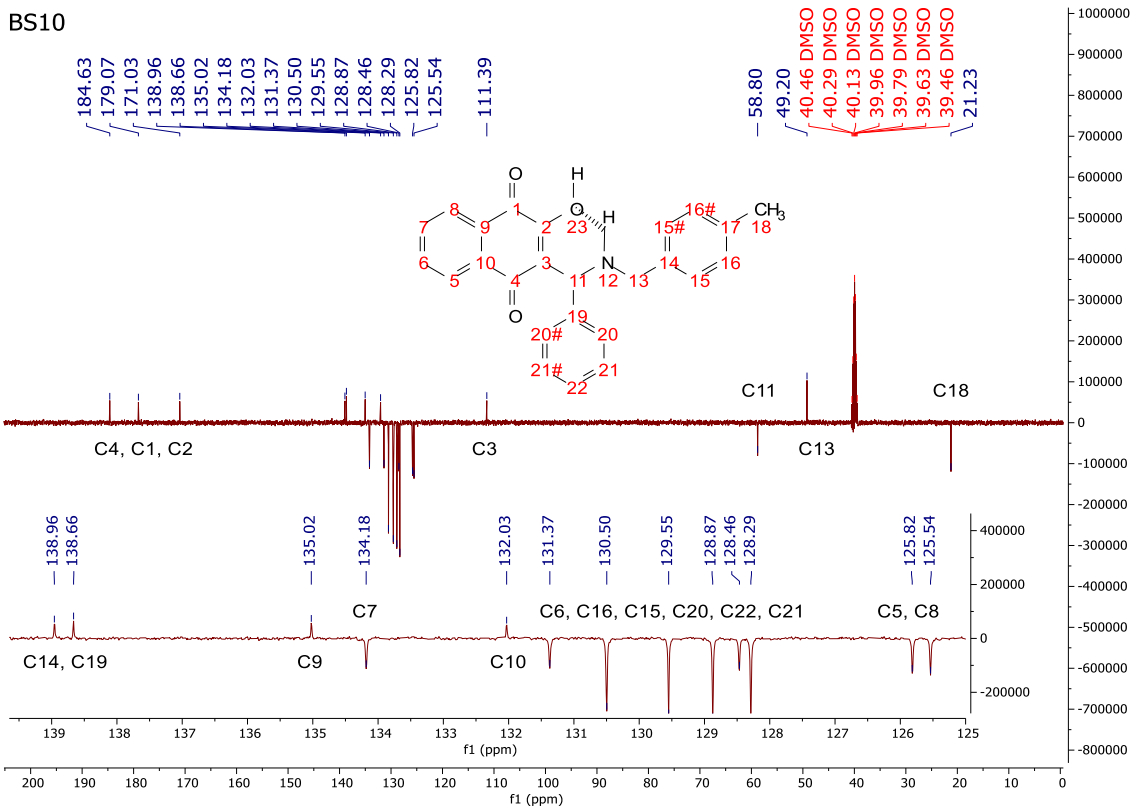
Base de Mannich: BS10



2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(4-metilbenzilamino)fenilmetil] **(BS10).** Sólido amorfo laranja; rendimento após a síntese, sem necessidade de purificação adicional: 0,16g - 90%. P.F.: 142 - 145 ºC (Com posterior decomposição). R.f. = 0,57 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 10,65 e 9,35 (sl, OH ou NH); H_8 = 7,91 (d, J = 10 Hz, 1H); H_5 = 7,83 (d, J = 5 Hz, 1H); H_7 = 7,71 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_6 = 7,60 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_{15} = 7,53 (d, J = 10 Hz, 2H); $H_{22, 21, 20}$ = 7,40 – 7,25 (m, J = 5 e 10 Hz, 5H); H_{16} = 7,18 (d, J = 5 Hz, 2H); H_{11} = 5,46 (s, 1H); H_{13} = 4,08 (s, 2H); H_{18} = 2,29 (s, 3H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 184,63 (C); C_1 = 179,07 (C); C_2 = 171,03 (C); C_{14} = 138,96 (C); C_{19} = 138,66 (C); C_9 = 135,02 (C); C_7 = 134,18 (CH); C_{10} = 132,03 (C); C_6 = 131,37 (CH); C_{16} = 130,50 (CH); C_{15} = 129,55 (CH); C_{20} = 128,87 (CH); C_{22} = 128,46 (CH); C_{21} = 128,29 (CH); C_5 = 125,82 (CH); C_8 = 125,54 (CH); C_3 = 111,39 (C); C_{11} = 58,80 (CH); C_{13} = 49,20 (CH_2); C_{18} = 21,23 (CH_3). **Área CLAE:** 96,570 %; **Fórmula Molecular:** $C_{25}H_{21}NO_3$ **Massa Molecular:** 383,447 g/mol.

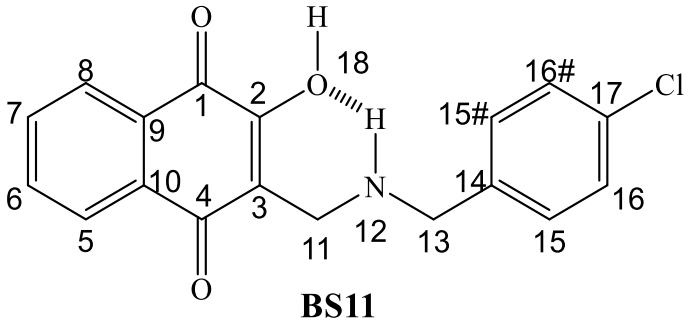


Espectro 24. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS10.**



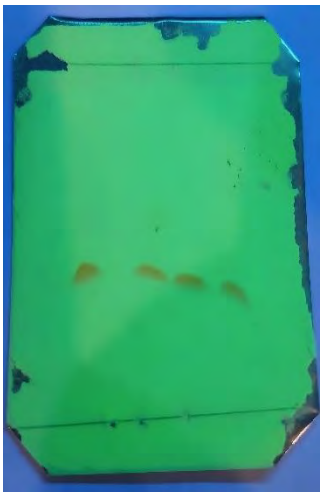
Espectro 25. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS10.**

Base de Mannich: BS11

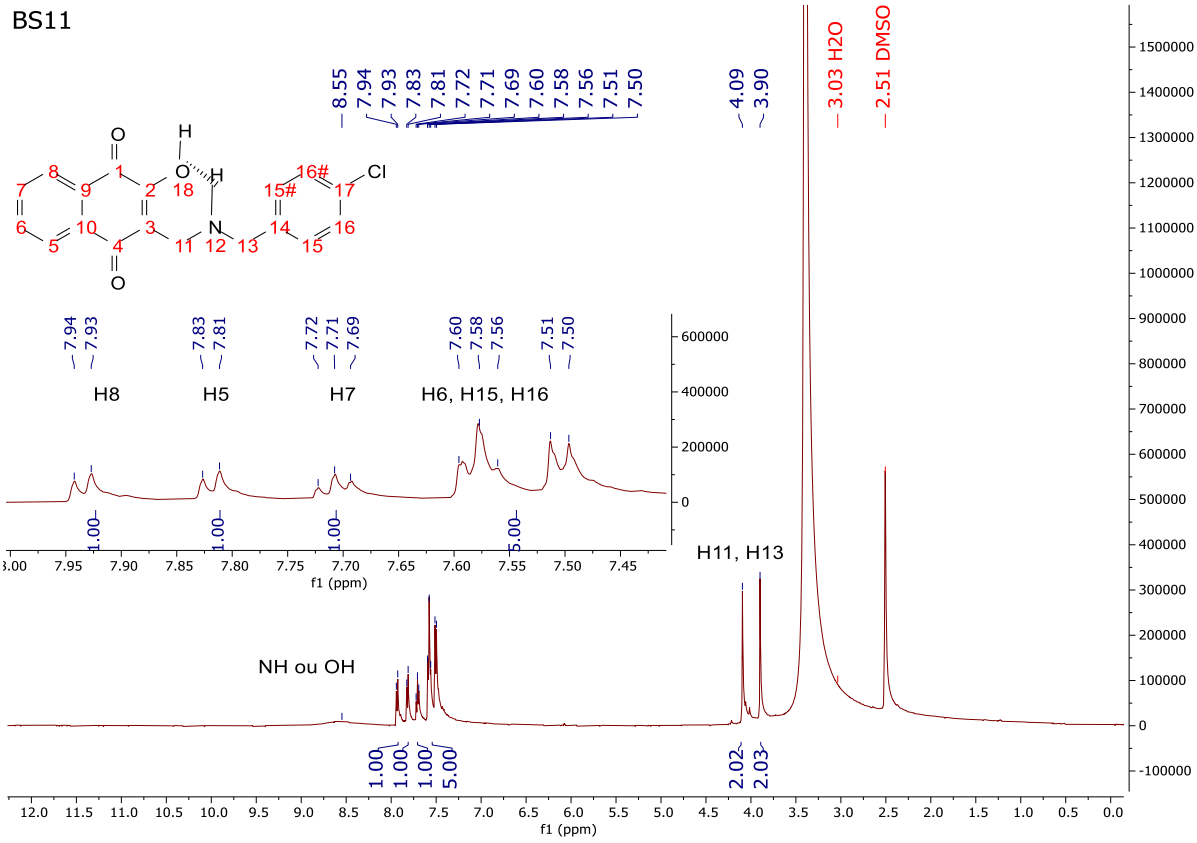


BS11
Inédita

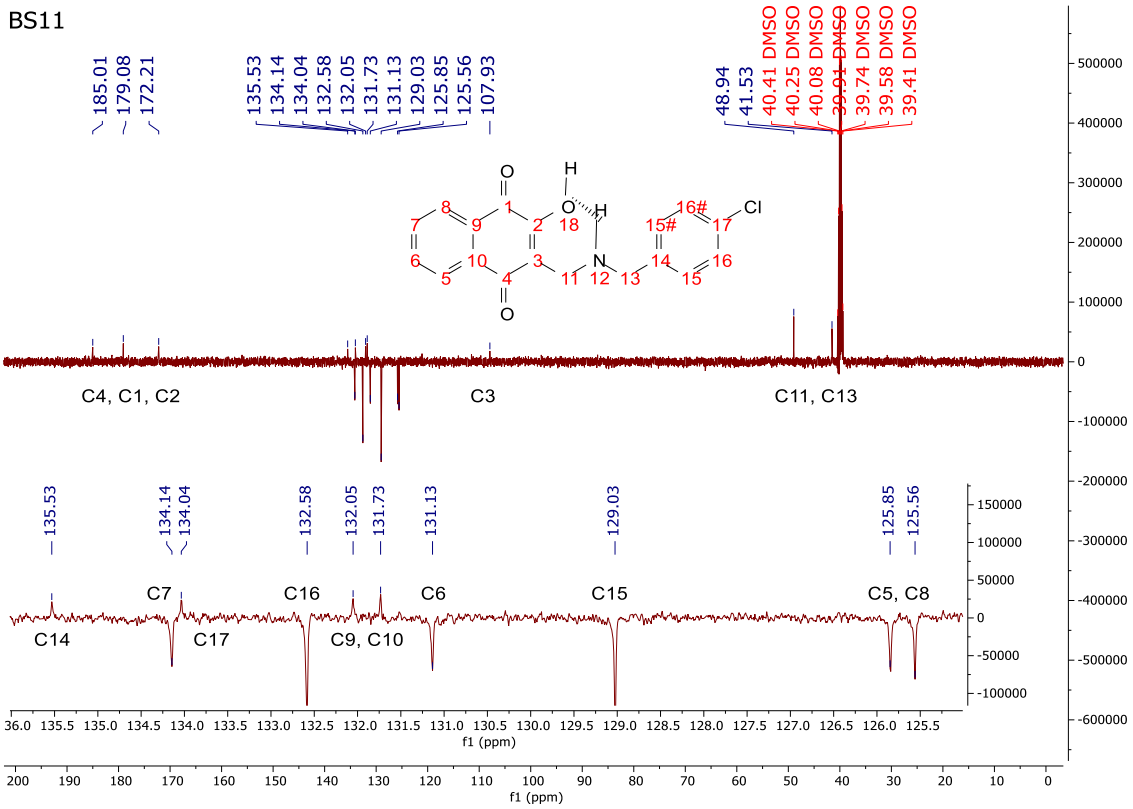
2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(4-clorobenzilamina)metil] **(BS11).** Sólido amorfo laranja; rendimento após a síntese: 0,13g – 87%; rendimento após purificação adicional (lavagem com metanol quente): 57%. P.F.: 159 – 161 ºC (Com posterior decomposição). R.f. = 0,50 (diclorometano: metanol 10%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 8,55 (sl, OH ou NH); H_8 = 7,93 (d, J = 5 Hz, 1H); H_5 = 7,82 (d, J = 10 Hz, 1H); H_7 = 7,71 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); $H_{6, 15, 16}$ = 7,60 – 7,40 (m, 5H); H_{11} = 4,09 (s, 2H); H_{13} = 3,90 (s, 2H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 185,01 (C); C_1 = 179,08 (C); C_2 = 172,21 (C); C_{14} = 135,53 (C); C_7 = 134,14 (CH); C_{17} = 134,04 (C); C_{16} = 132,58 (CH); C_9 = 132,05 (C); C_{10} = 131,73 (C); C_6 = 131,13 (CH); C_{15} = 129,03 (CH); C_5 = 125,85 (CH); C_8 = 125,56 (CH); C_3 = 107,93 (C); C_{11} = 48,94 (CH_2); C_{13} = 41,53 (CH_2). **Fórmula Molecular:** $C_{18}H_{14}ClNO_3$ **Massa Molecular:** 327,764 g/mol.



Análise de CCDA 3. Composição do sólido da *base de Mannich* **BS11**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm.

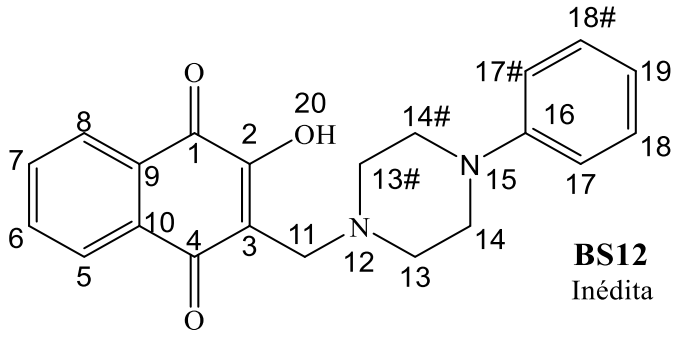


Espectro 26. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS11.**



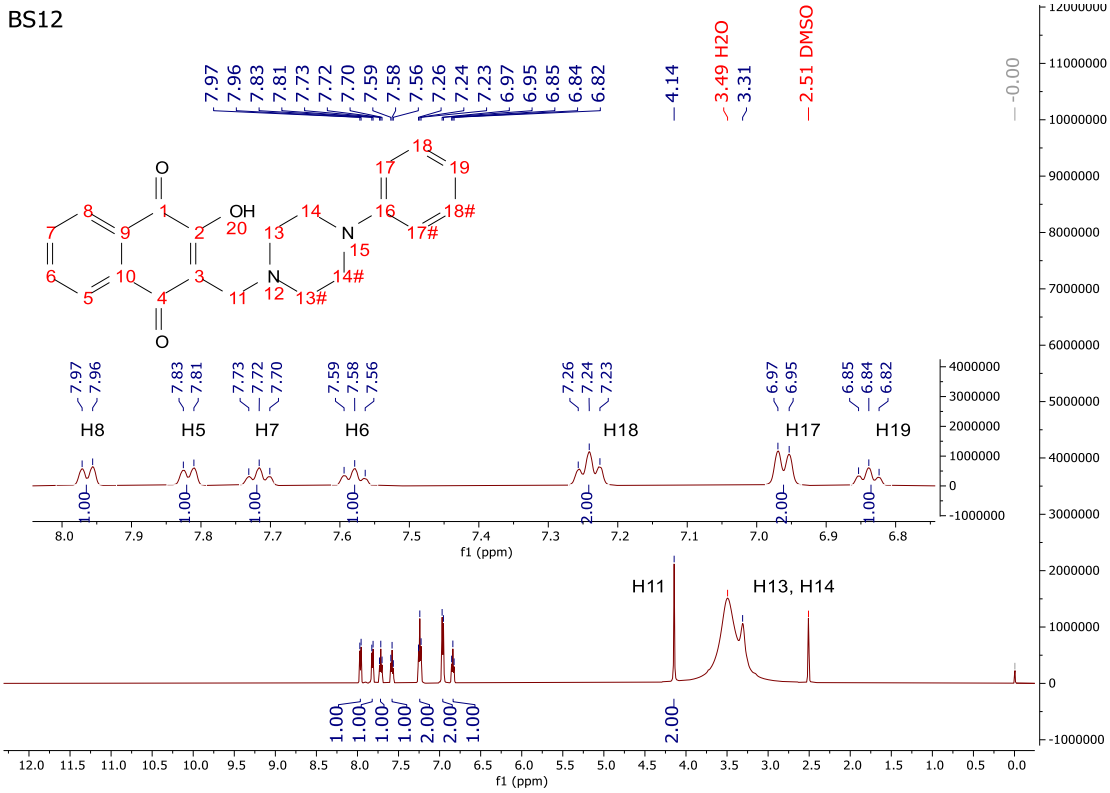
Espectro 27. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS11.**

Base de Mannich: BS12

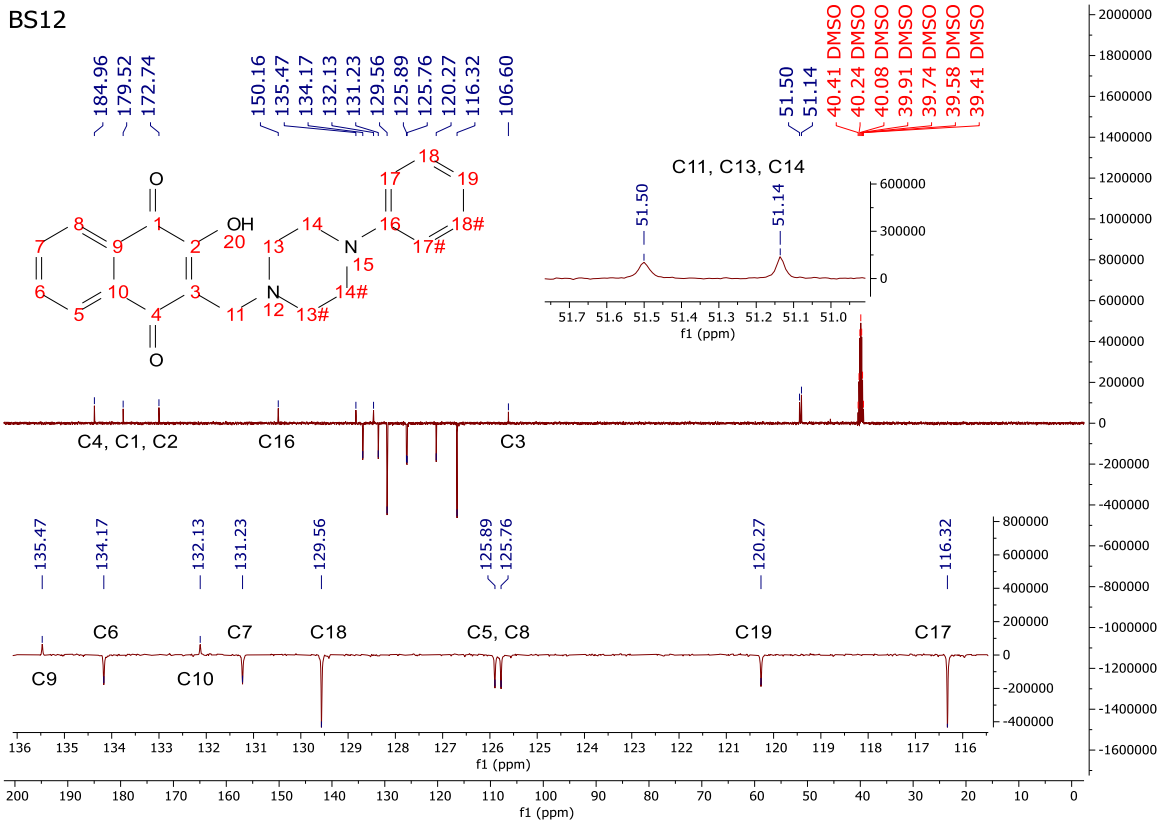


BS12
Inédita

2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(4-fenilpiperazina-1-amino)metil] **(BS12).** Sólido amorfo laranja avermelhado; rendimento após a síntese: 0,14g – 90%; rendimento após purificação adicional: 45% recristalização em metanol ou 42% extração líquido-líquido. P.F.: 143 - 145 ºC (Com posterior decomposição); R.f. = 0,60 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H_8 = 7,96 (d, J = 5 Hz, 1H); H_5 = 7,82 (d, J = 10 Hz, 1H); H_7 = 7,72 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_6 = 7,58 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_{18} = 7,24 (t, J = 5 e 10 Hz, 2H); H_{17} = 6,96 (d, J = 10 Hz, 2H); H_{19} = 6,84 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_{11} = 4,14 (s, 2H); $H_{13, 14}$ = 3,31 (s). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- *d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 184,96 (C); C_1 = 179,52 (C); C_2 = 172,74 (C); C_{16} = 150,16 (C); C_9 = 135,47 (C); C_6 = 134,17 (CH); C_{10} = 132,13 (C); C_7 = 131,23 (CH); C_{18} = 129,56 (CH); C_5 = 125,89 (CH); C_8 = 125,76 (CH); C_{19} = 120,27 (CH); C_{17} = 116,32 (CH); C_3 = 106,60 (C); C_{11} = 51,50 (CH_2); $C_{13, 14}$ = 51,14 (CH_2). **Área CLAE:** 99,50%; **Fórmula Molecular:** $C_{21}H_{20}N_2O_3$ **Massa Molecular:** 348,402 g/mol.

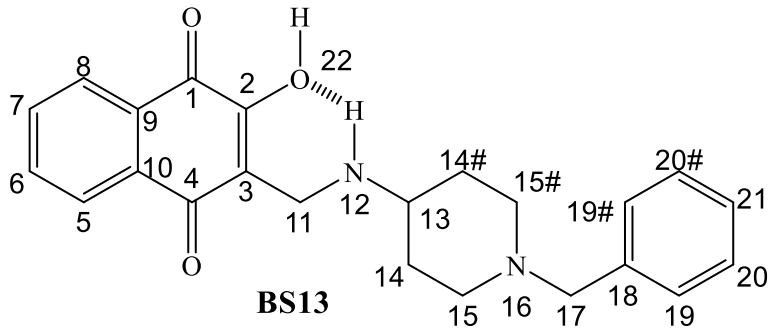


Espectro 28. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS12.**



Espectro 29. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS12.**

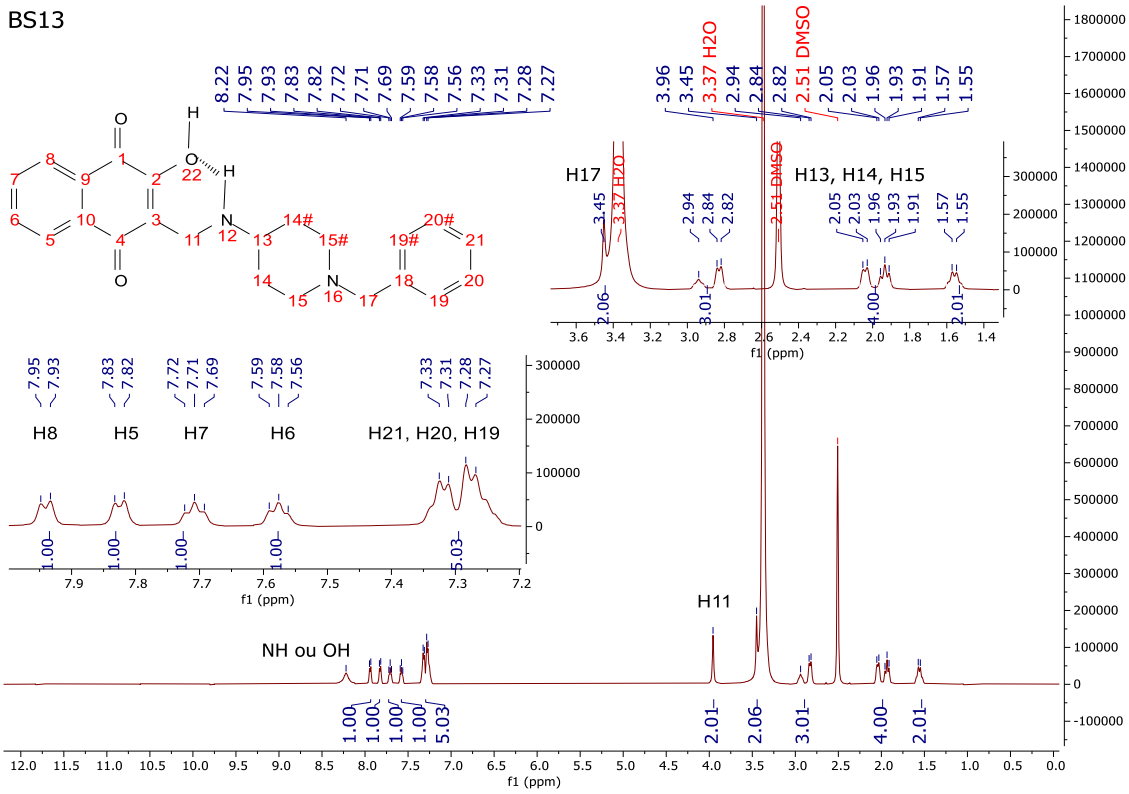
Base de Mannich: BS13



BS13

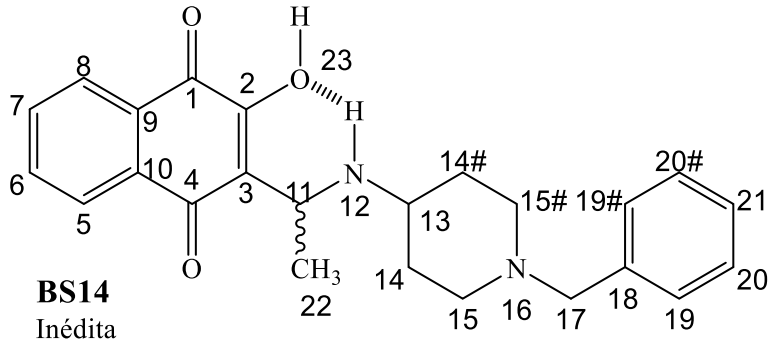
Inédita

2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(1-benzilpiperidina-4-amino)metil] **(BS13).** Sólido amorfo vermelho; rendimento após a síntese: 0,12g – 69%; rendimento após purificação adicional (lavagem com etanol quente): 60%. P.F.: 185 - 187 ºC (Com posterior decomposição); R.f. = 0,42 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 8,22 (sl, OH ou NH); H_8 = 7,94 (d, J = 10 Hz, 1H); H_5 = 7,83 (d, J = 5 Hz, 1H); H_7 = 7,71 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_6 = 7,58 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); $H_{21, 20, 19}$ = 7,40 - 7,20 (m, 5H); H_{11} = 3,96 (s, 2H); H_{17} = 3,45 (s); $H_{13, 14, 15}$ = 3,20 – 1,4 (m, 9H). **Área CLAE:** 98,890%; **Fórmula Molecular:** $C_{23}H_{24}N_2O_3$ **Massa Molecular:** 376,456 g/mol.



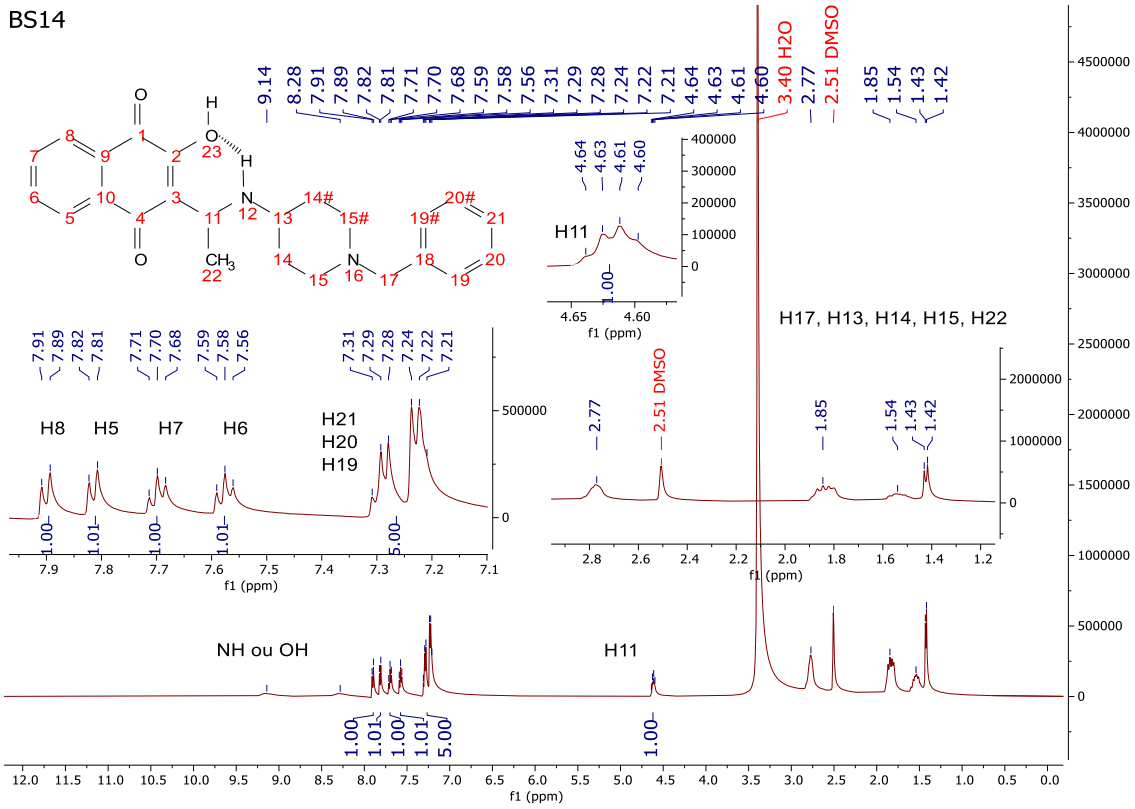
Espectro 30. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS13.**

Base de Mannich: BS14

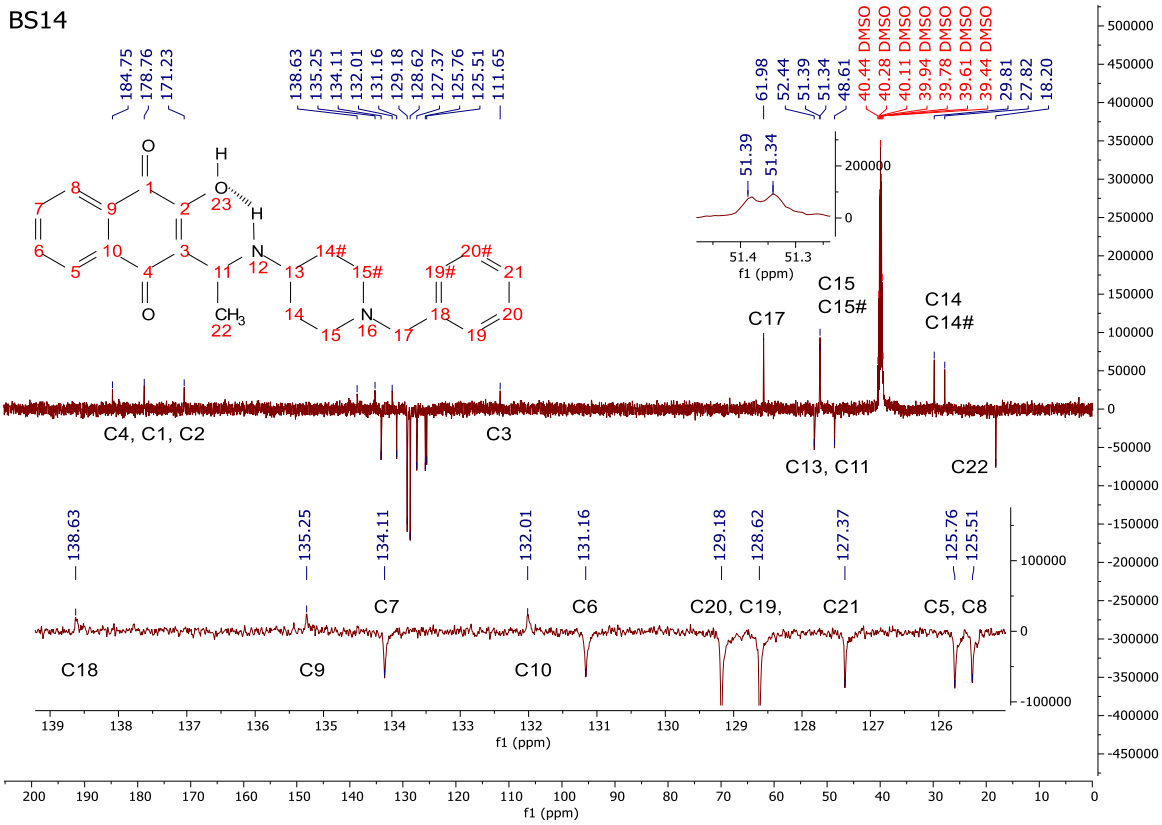


2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(1-benzilpiperidina-4-amino)etil] **(BS14).** Sólido amorfo Laranja; rendimento após a síntese: 0,14g – 78%; rendimento após purificação adicional (recristalização em etanol): 30%. P.F.: 148 - 150 ºC (Com posterior decomposição); R.f. = 0,50 (diclorometano: metanol 10%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 9,14 e 8,28 (sl, OH ou NH); H_8 = 7,90 (d, J = 10 Hz, 1H); H_5 = 7,81 (d, J = 5 Hz, 1H); H_7 = 7,70 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); H_6 = 7,58 (t, J = 5 e 10 Hz, 1H); $H_{21, 20, 19}$ = 7,40 - 7,10 (m, 5H); H_{11} = 5,0 – 4,5 (q, 1H); $H_{17, 13, 14, 15, 22}$ = 3,0 – 1,0 (m). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 184,75 (C); C_1 = 178,76 (C); C_2 = 171,23 (C); C_{18} = 138,63 (C); C_9 = 135,25 (C); C_7 = 134,11 (CH); C_{10} = 132,01 (C); C_6 = 131,16 (CH); C_{20} = 128,18 (CH); C_{19} = 128,62 (CH); C_{21} = 127,37 (CH); C_5 = 125,76 (CH); C_8 = 125,51 (CH); C_3 = 111,65 (C); C_{17} = 61,98 (CH_2); C_{13} = 52,44 (CH); C_{15} = 51,39 e 51,34 (CH_2); C_{11} = 48,61 (CH); C_{14} = 29,81 e 27,82 (CH_2); C_{22} = 18,20 (CH_3). **Fórmula Molecular:** $C_{24}H_{26}N_2O_3$ **Massa Molecular:** 390,483 g/mol.

Análise de CCDA 4. Composição do sólido da *base de Mannich* **BS14**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm.

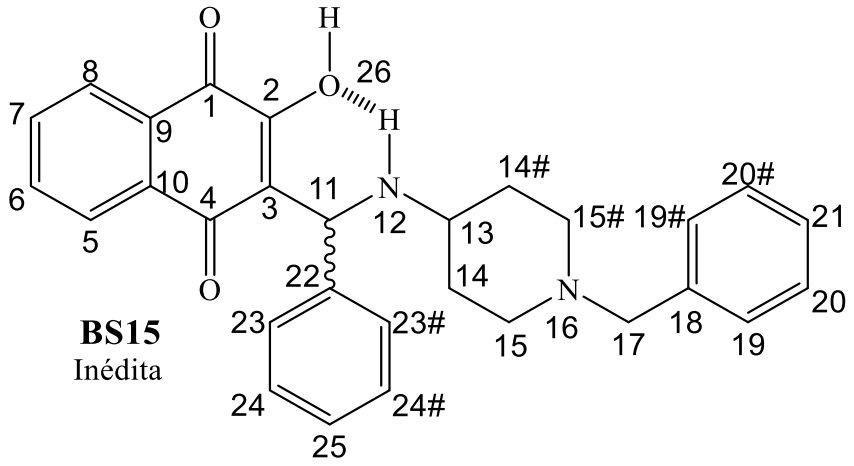


Espectro 31. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS14.**



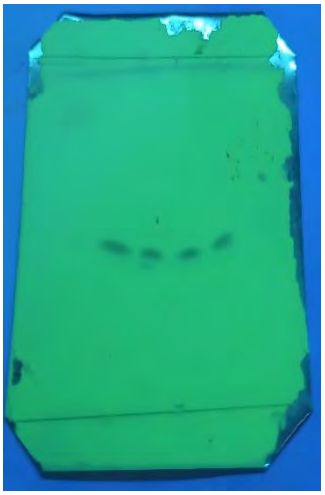
Espectro 32. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS14.**

Base de Mannich: BS15

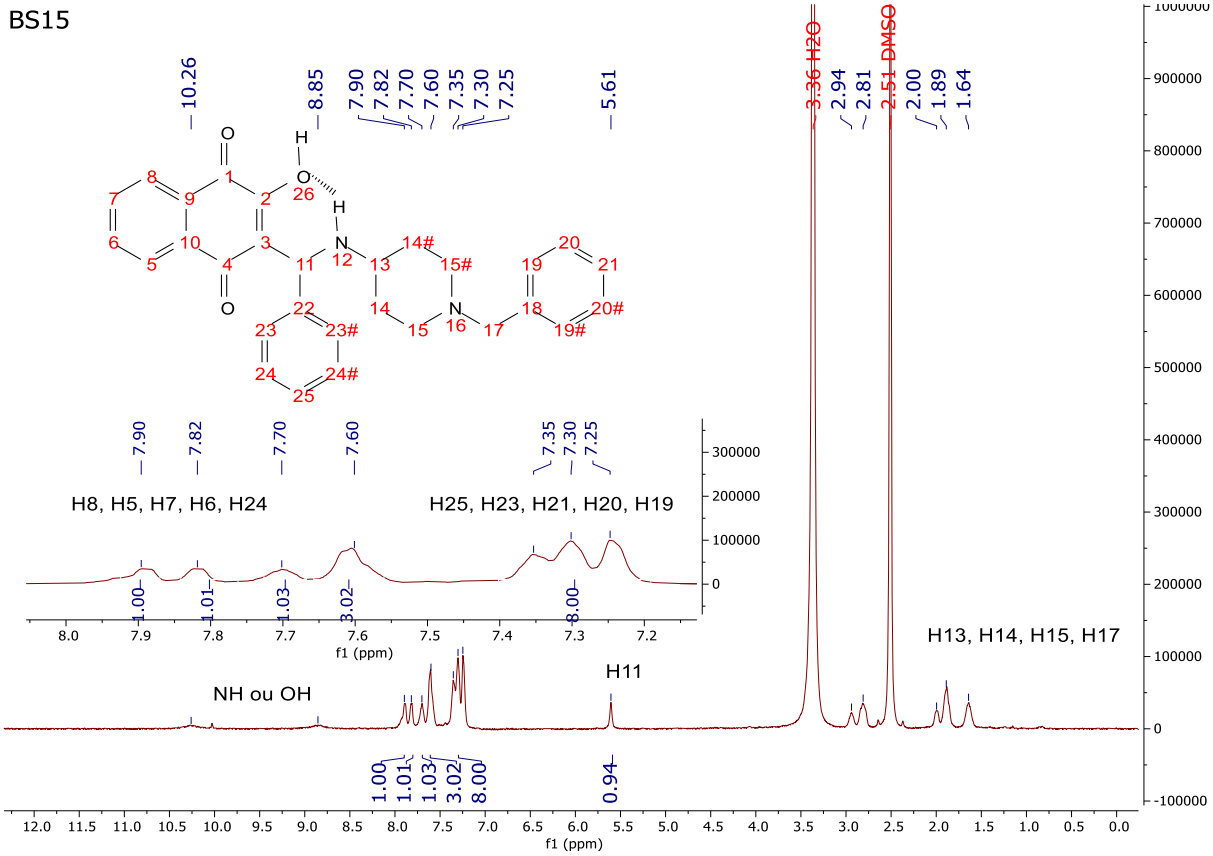


BS15
Inédita

2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(1-benzilpiperidina-4-amino)fenilmetil] **(BS15).** Sólido amorfo amarelo; rendimento após a síntese, sem necessidade de purificação adicional: 0,18g - 86 %. P.F.: 158 - 160 ºC (Com posterior decomposição); R.f. = 0,45 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 10,26 e 8,85 (sl, OH ou NH); $H_{8, 5, 7, 6, 24}$ = 8,0 – 7,1 (m, 6H); $H_{25, 23, 21, 21, 20, 19}$ = 7,40 - 7,20 (m, 8H); H_{11} = 5,61 (s, 1H); $H_{13, 14, 15, 17}$ = 3,5 – 1,5 (m). **Fórmula Molecular:** $C_{29}H_{28}N_2O_3$ **Massa Molecular:** 452,554 g/mol.

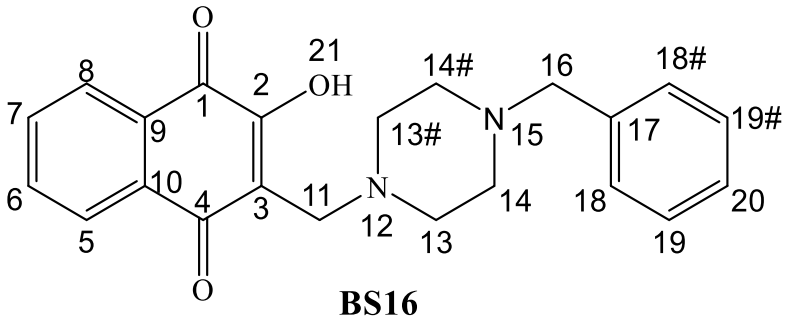


Análise de CCDA 5. Composição do sólido da *base de Mannich* **BS15**, CCDA eluída em dicloro: metanol 7% sob irradiação de λ = 254 nm.



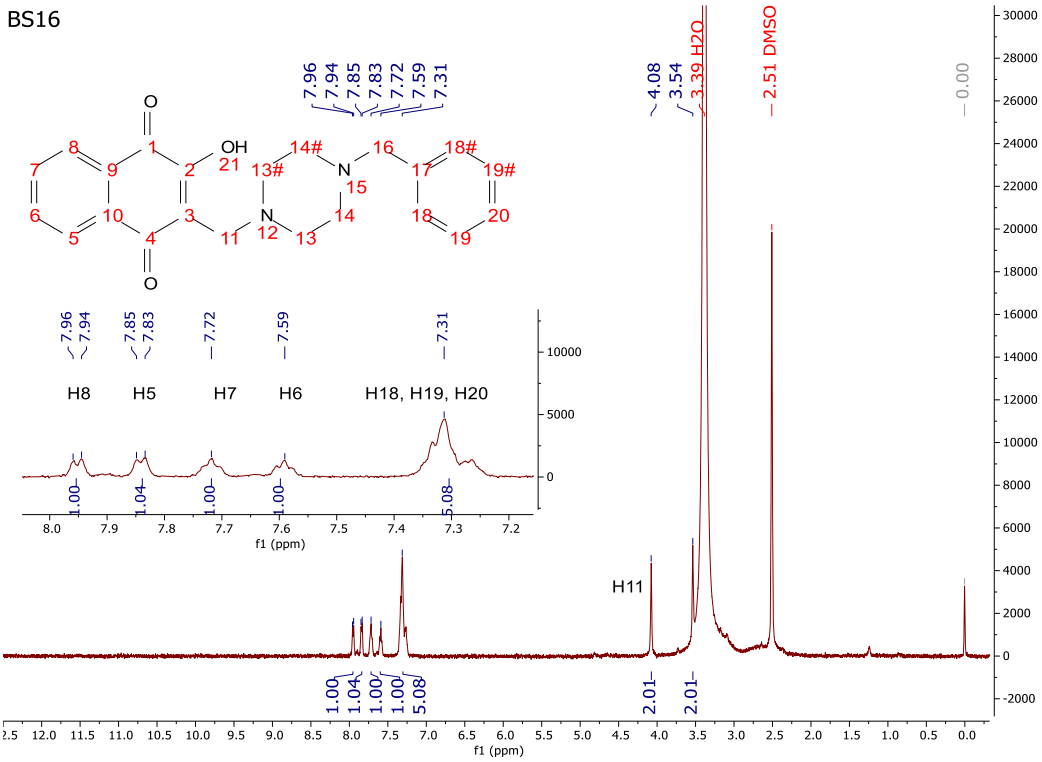
Espectro 33. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS15.**

Base de Mannich: BS16

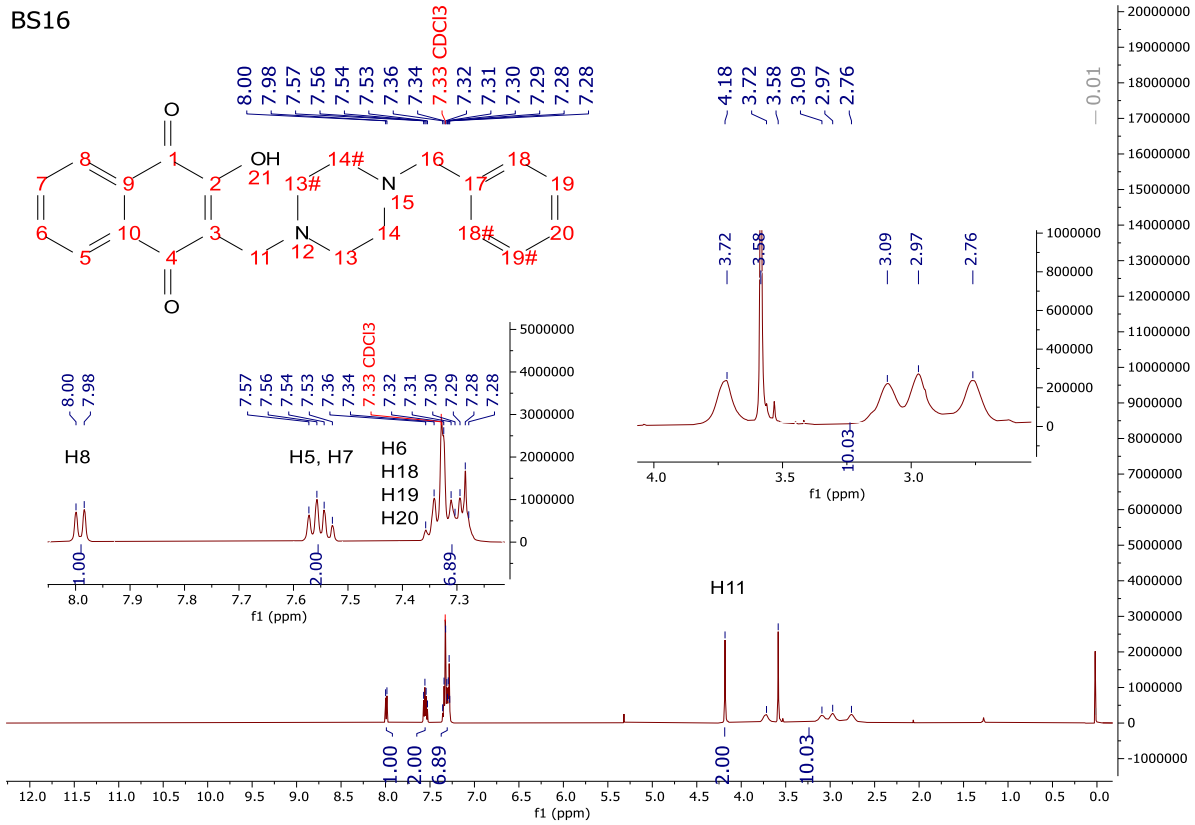


BS16
Inédita

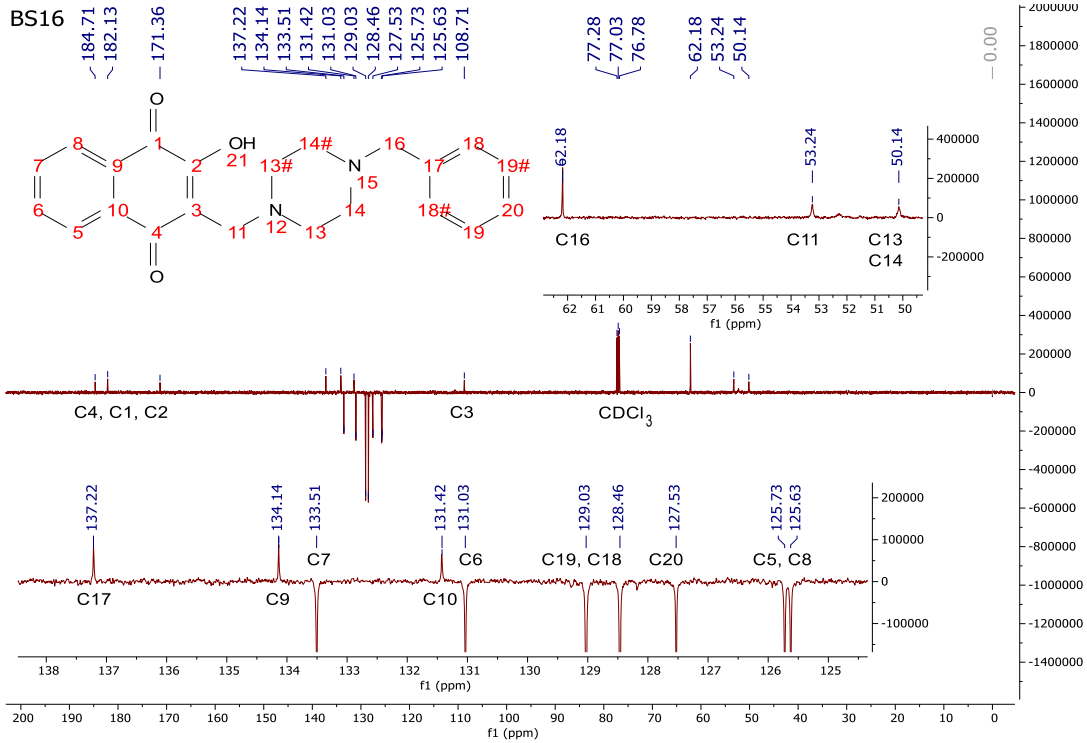
2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(4-benzilpiperazina)metil] **(BS16).** Sólido amorfo vermelho; rendimento após a síntese: 0,14g – 84%; rendimento após purificação adicional: 23% recristalização em metanol ou 52% extração líquido-líquido. P.F.: 184 - 186 ºC (Com posterior decomposição); R.f. = 0,57 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: □ ppm: H_8 = 7,95 (d, J = 10 Hz, 1H); H_5 = 7,84 (d, J = 10 Hz, 1H); H_7 = 7,72 (t,1H); H_6 = 7,59 (t, 1H); $H_{18, 19, 20}$ = 7,40 - 7,20 (m, 5H); H_{11} = 4,08 (s, 2H); H_{16} = 3,54 (s, 2H). **RMN ^{1}H (500 MHz, CDCl$_3$)**: δ ppm: H_8 = 7,99 (d, J = 10 Hz, 1H); $H_{5, 7}$ = 7,6 – 7-50 (m, 2H); $H_{6, 18, 19, 20}$ = 7,40 – 7,20 (m, 6H); H_{11} = 4,18 (s, 2H); $H_{13, 14, 16}$ = 4,0 – 2,70 (m). **RMN ^{13}C (125 MHz, CDCl$_3$):** δ ppm: C_4 = 184,71 (C); C_1 = 182,13 (C); C_2 = 171,36 (C); C_{17} = 137,22 (C); C_9 = 134,14 (C); C_7 = 133,51 (CH); C_{10} = 131,42 (C); C_6 = 131,03 (CH); C_{19} = 129,03 (CH); C_{18} = 128,46 (CH); C_{20} = 127,53 (CH); C_5 = 125,73 (CH); C_8 = 125,63 (CH); C_3 = 108,71 (C); C_{16} = 62,18 (CH_2); C_{11} = 53,24 (CH_2); $C_{13, 14}$ = 50,14 (CH_2). **Área CLAE:** 95,694%; **Fórmula Molecular:** $C_{22}H_{22}N_2O_3$ **Massa Molecular:** 362,429 g/mol.



Espectro 34. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) da *base de Mannich* **BS16.**

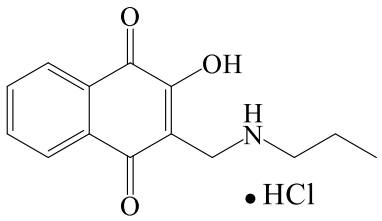


Espectro 35. RMN ^{1}H ($CDCl_3$) da *base de Mannich* **BS16.**

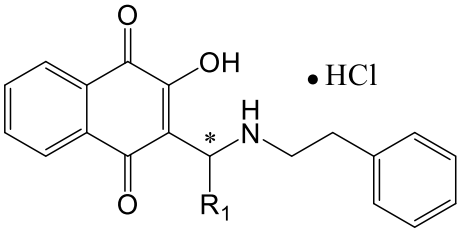


Espectro 36. RMN ^{13}C ($CDCl_3$) da *base de Mannich* **BS16.**

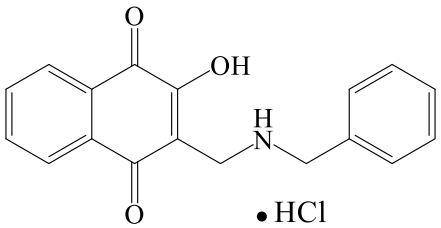
9.2 CLORIDRATOS DAS *BASES DE MANNICH* DERIVADAS DA LAUSONA



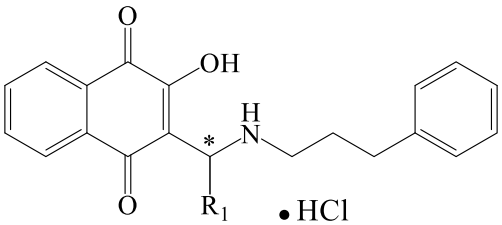
BS1.HCl
(LaDMol365)



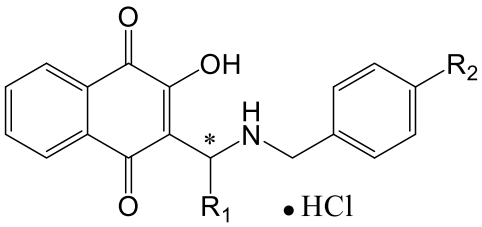
BS3.HCl (LaDMol367) $R_1 = H$
***BS4.HCl (LaDMol368)** $R_1 = CH_3$
***BS5.HCl (LaDMol369)** $R_1 = Ph$



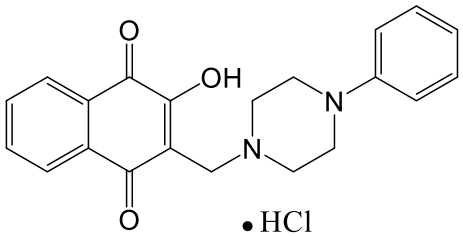
BS2.HCl
(LaDMol366)



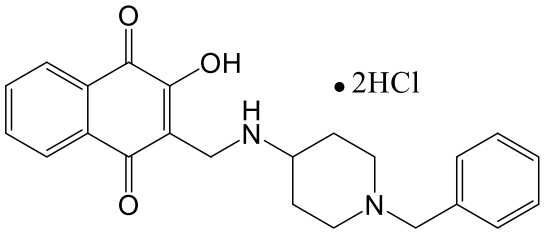
BS6.HCl (LaDMol370) $R_1 = H$
***BS7.HCl (LaDMol371)** $R_1 = CH_3$
***BS8.HCl (LaDMol372)** $R_1 = Ph$



BS9.HCl (LaDMol374) $R_1 = H$ $R_2 = CH_3$
***BS10.HCl (LaDMol375)** $R_1 = Ph$ $R_2 = CH_3$
***BS11.HCl (LaDMol376)** $R_1 = H$ $R_2 = Cl$

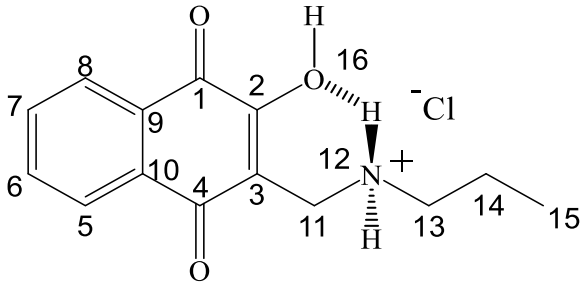


BS12.HCl
(LaDMol373)



BS13.2HCl
(LaDMol377)

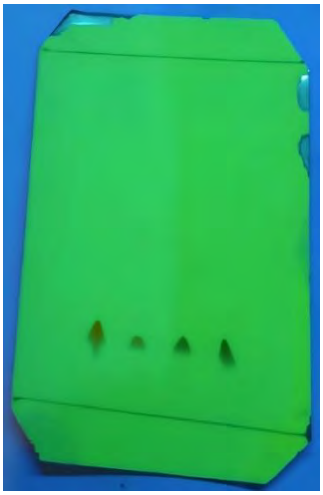
Cloridrato: BS1.HCl (LaDMol365)



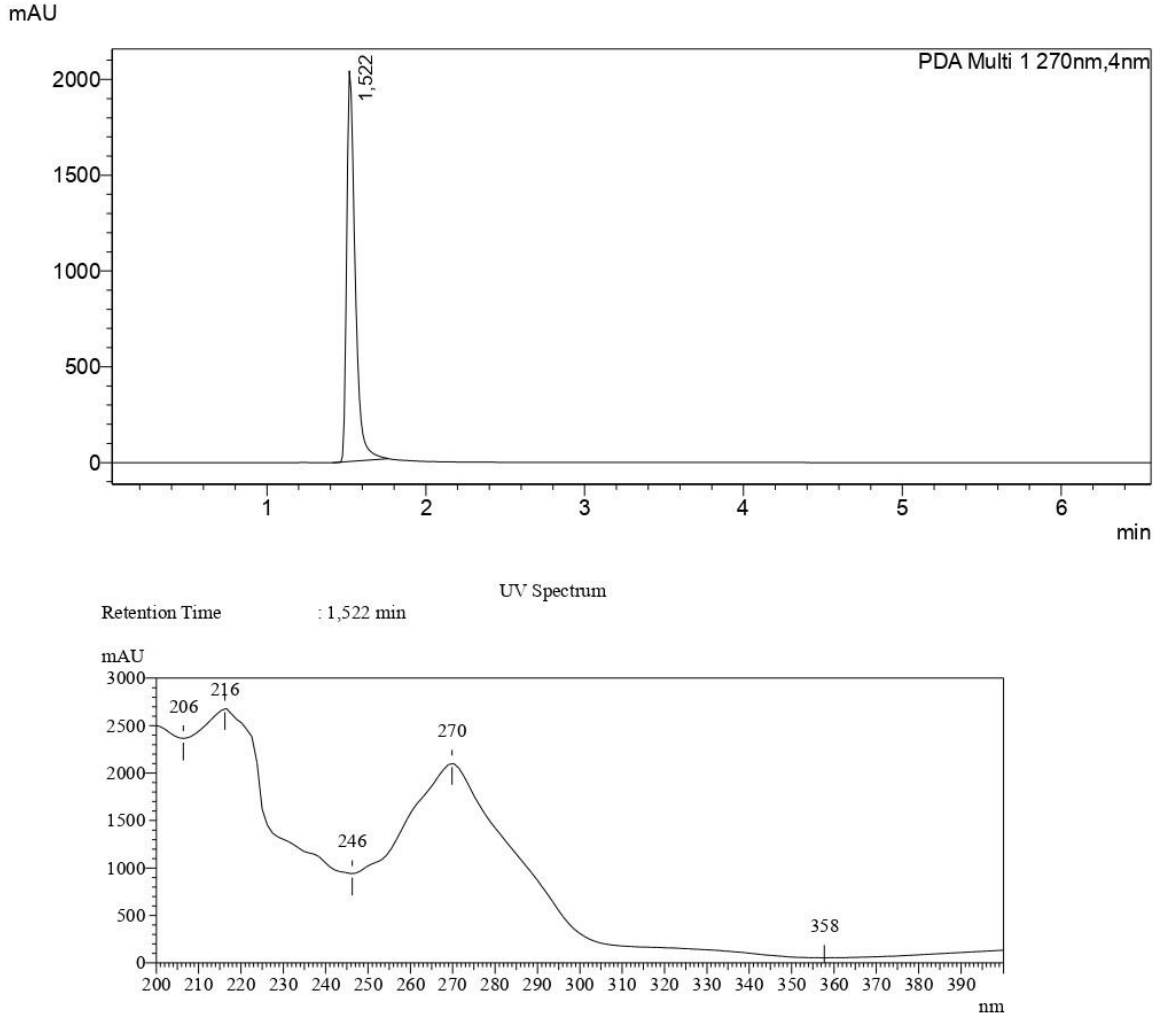
BS1.HCl

LaDMol365

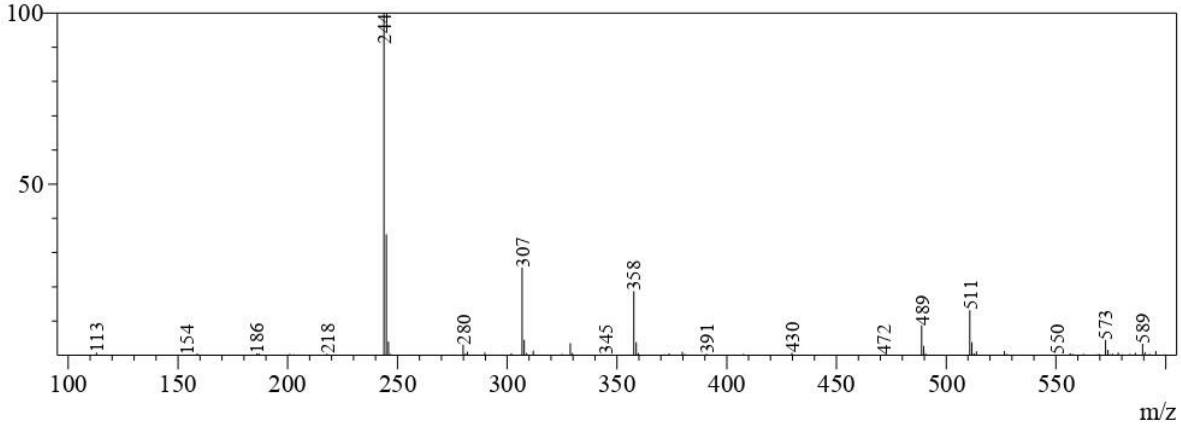
2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(propilamino)metil] x HCl **(BS1.HCl / LaDMol365).** Sólido amorfo amarelo, rendimento: 98 %. P.F.: 118 – 123 ºC (Decomposição); R.f. = 0,45 (diclorometano: metanol 10%). **RMN ^{1}H (500 MHz, $CDCl_3$)**: δ ppm: H = 8,95 (sl, OH ou NH); $H_{8,5}$ = 8,04 (t, 2H); $H_{7,6}$ = 7,95 – 7,80 (2t, 2H); H_{11} = 3,97 (t, 2H); H_{13} = 2,87 (quint, 2H); H_{14} = 1,75 – 1,55 (sext, 2H); H_{15} = 0,89 (t, 3H). **RMN ^{13}C (125 MHz, $CDCl_3$):** δ ppm: C_4 = 183,81 (C); C_1 = 181,25 (C); C_2 = 160,18 (C); C_7 = 135,40 (CH); C_6 = 133,96 (CH); C_9 = 132,30 (C); C_{10} = 130,81 (C); C_5 = 126,56 (CH); C_8 = 126,36 (CH); C_3 = 113,25 (C); C_{11} = 66,81 (CH_2); C_{13} = 48,80 (CH_2); C_{14} = 19,27 (CH_2); C_{15} = 11,43 (CH_3). **Fórmula Molecular**: $C_{14}H_{16}ClNO_3$ **Massa Molecular:** 281,736 g/mol; **Área CLAE:** 100%; **EM** *m/z* [M - H]: 244 (100%), *m/z* [M]: 245 (25%).



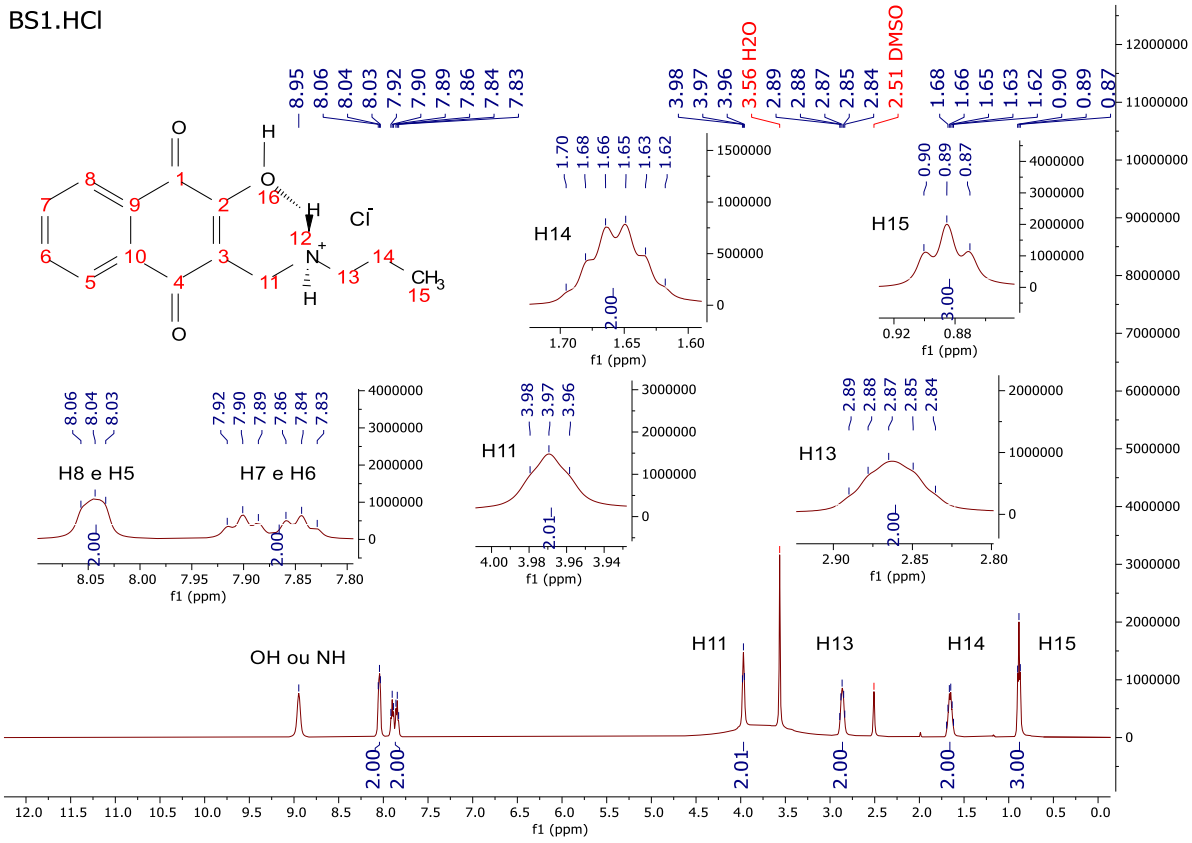
Análise de CCDA 6. Composição do sólido do cloridrato **BS1.HCl (LaDMol365)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm.



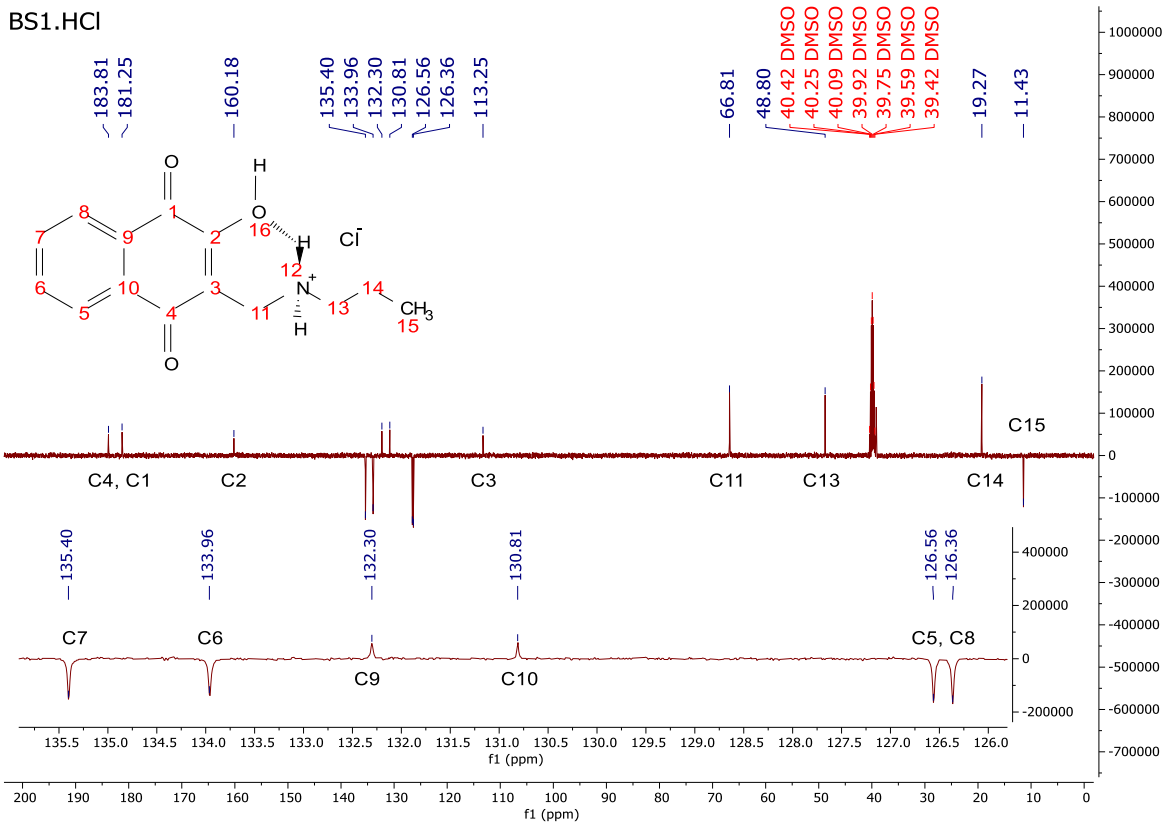
Cromatograma 1. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS1.HCl (LaDMol365).**



Espectro de Massa 1. MS – ESI (-) modo negativo para **BS1.HCl (LaDMol365).**

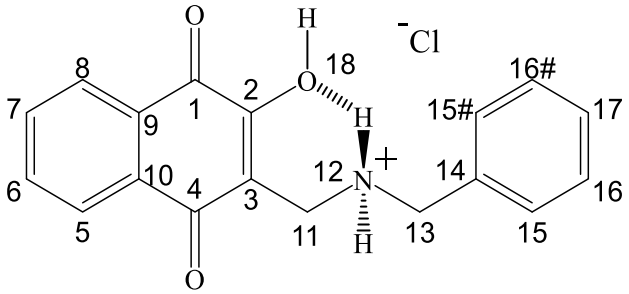


Espectro 37. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS1.HCl (LaDMol365).**



Espectro 38. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS1.HCl (LaDMol365).**

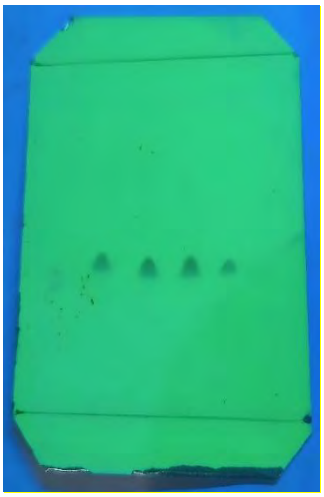
Cloridrato: BS2.HCl (LaDMol366)



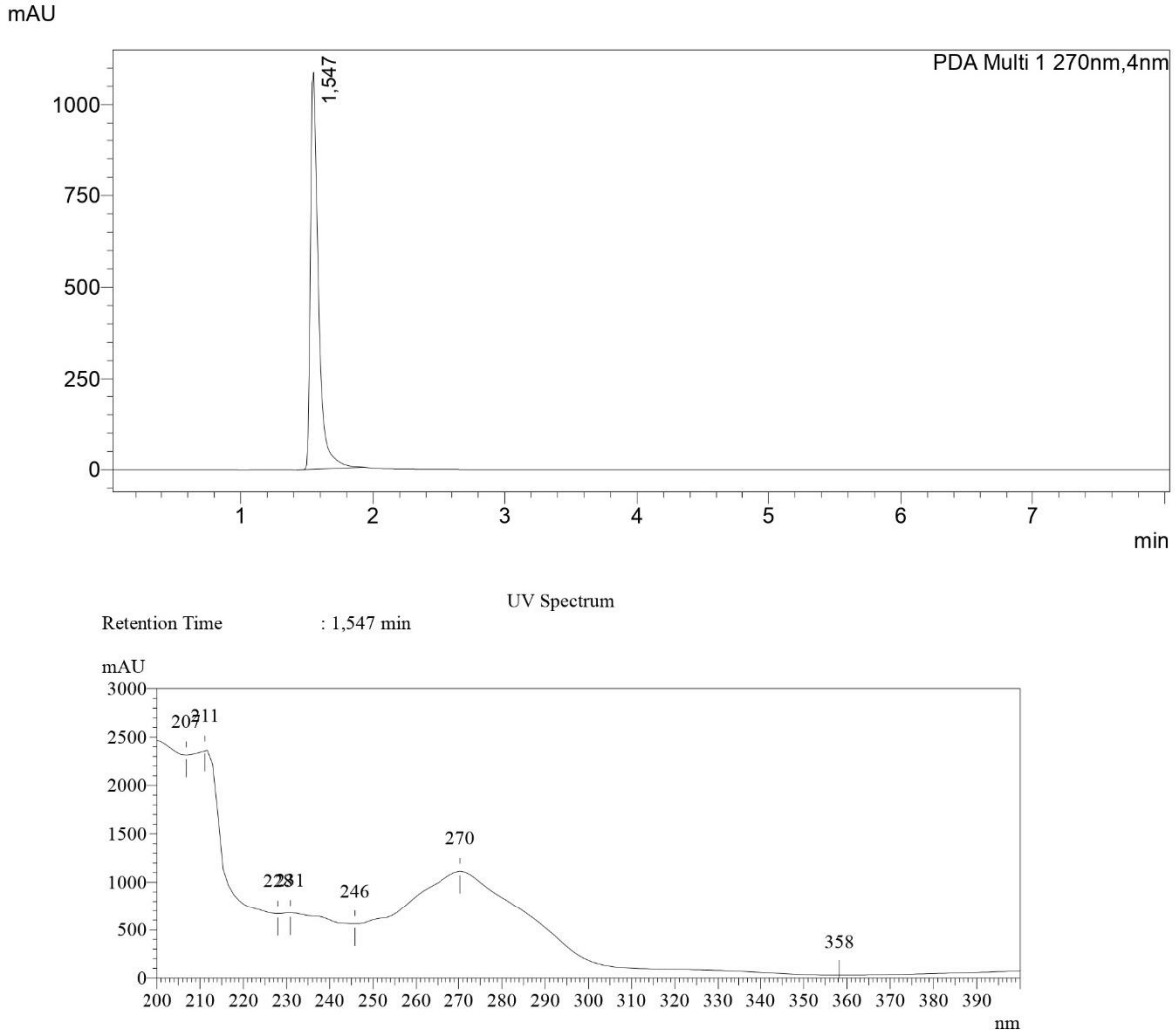
BS2.HCl

LaDMol366

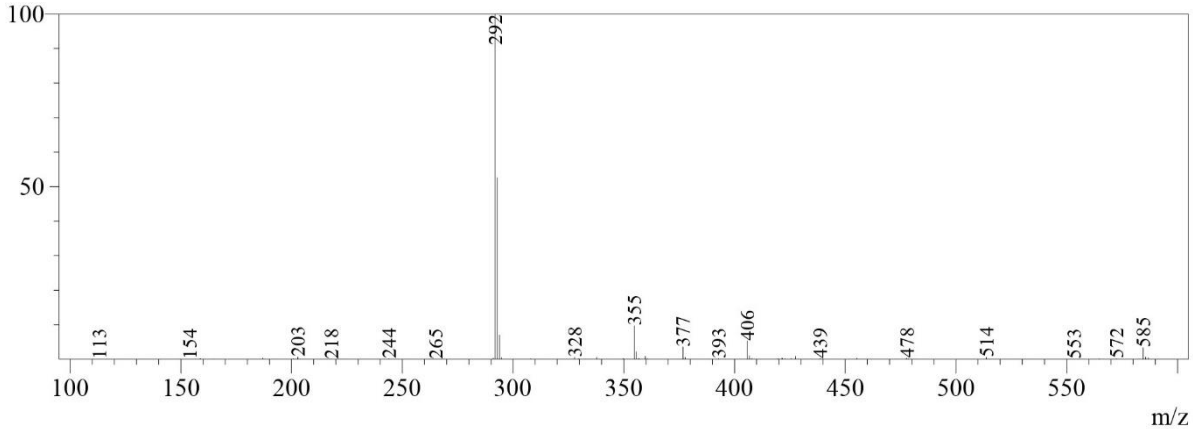
2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(benzilamino)metil] x HCl **(BS2.HCl / LaDMol366).** Sólido amorfo amarelo; rendimento: 58 %. P.F.: 144 - 150 ºC (decomposição); R.f. = 0,40 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 9,33 (sl, OH ou NH); $H_{8,5}$ = 8,10 – 8,0 (m, 2H); $H_{7,6}$ = 7,95 – 7,80 (2t, 2H); $H_{17,16,15}$ = 7,65 – 7,35 (m, 5H); H_{11} = 4,18 (s, 2H); H_{13} = 3,98 (s, 2H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 183,72 (C); C_1 = 181,26 (C); C_2 = 160,12 (C); C_6 = 135,42 (CH); C_7 = 133,95 (CH); $C_{9,10}$ = 132,35 (C); C_{14} = 130,76 (C); C_{16} = 130,63 (CH); C_{17} = 129,37 (CH); C_{15} = 129,01 (CH); C_5 = 126,55 (CH); C_8 = 126,36 (CH); C_3 = 113,33 (C); C_{11} = 50,51 (CH_2); C_{13} = 38,99 (CH_2). **Fórmula Molecular**: $C_{18}H_{16}ClNO_3$ **Massa Molecular:** 329,780 g/mol; **Área CLAE:** 100%; **EM** *m/z* [M - H]: 292 (100%), *m/z* [M]: 293 (25%).



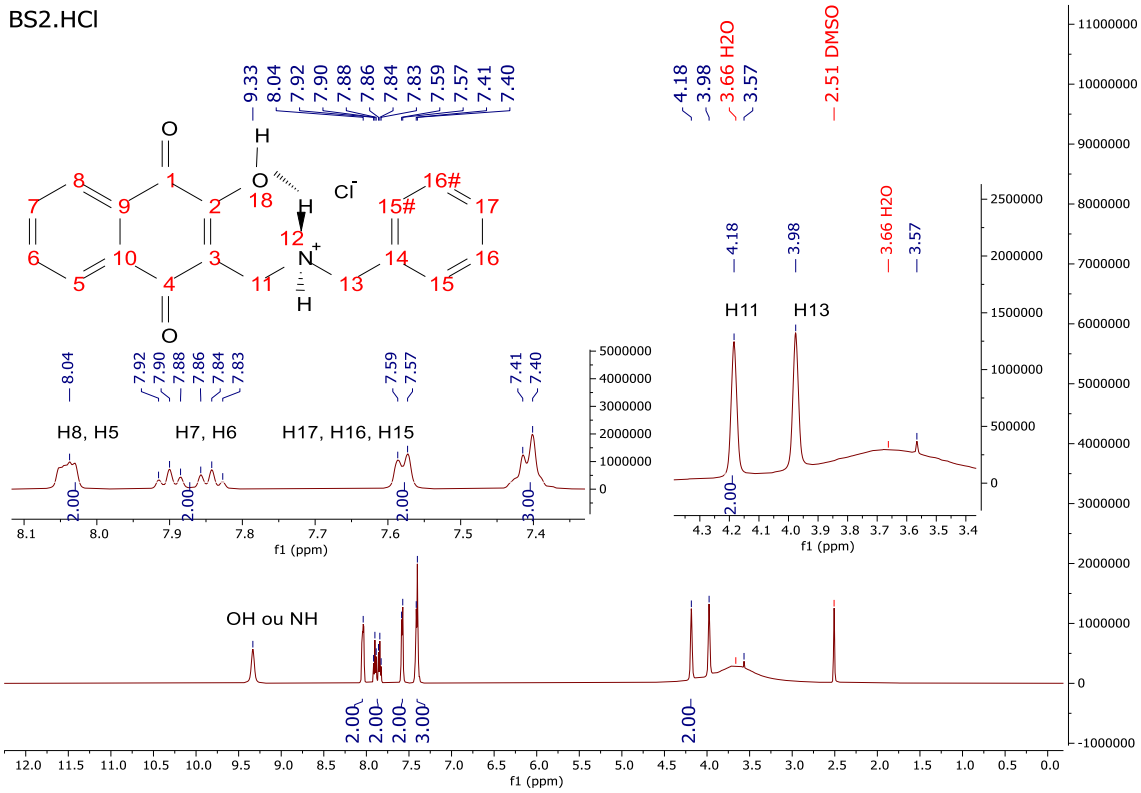
Análise de CCDA 7. Composição do sólido do cloridrato **BS2.HCl (LaDMol366)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 7% sob irradiação de λ = 254 nm.



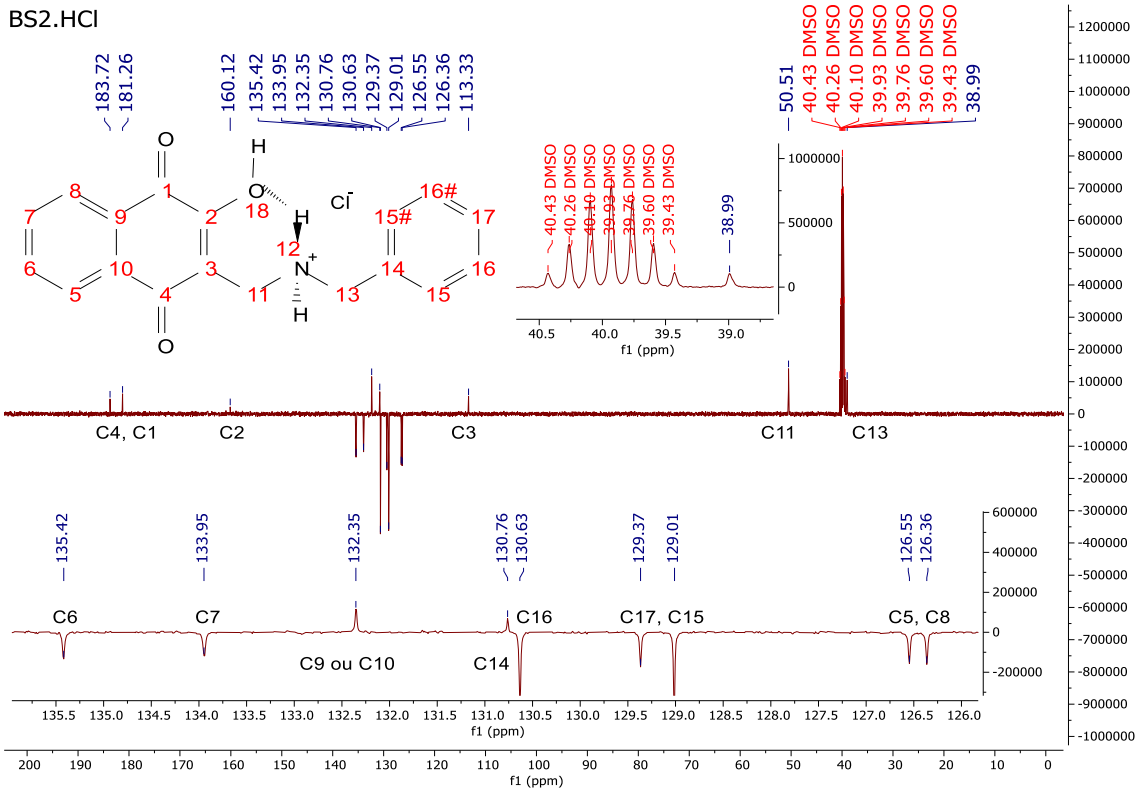
Cromatograma 2. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS2.HCl (LaDMol366).**



Espectro de Massa 2. MS – ESI (-) modo negativo para **BS2.HCl (LaDMol366).**

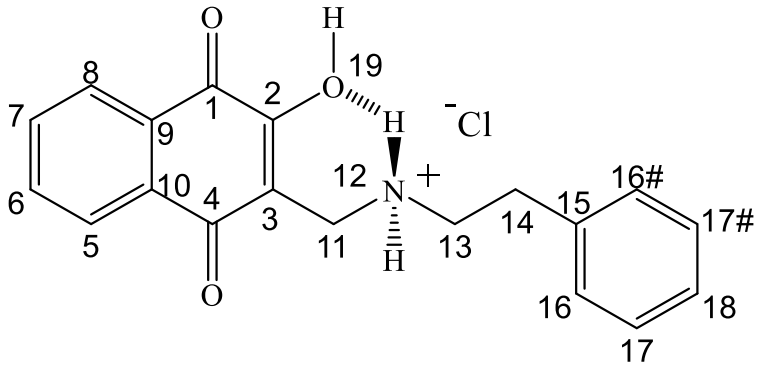


Espectro 39. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS2.HCl (LaDMol366).**



Espectro 40. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS2.HCl (LaDMol366).**

Cloridrato: BS3.HCl (LaDMol367)

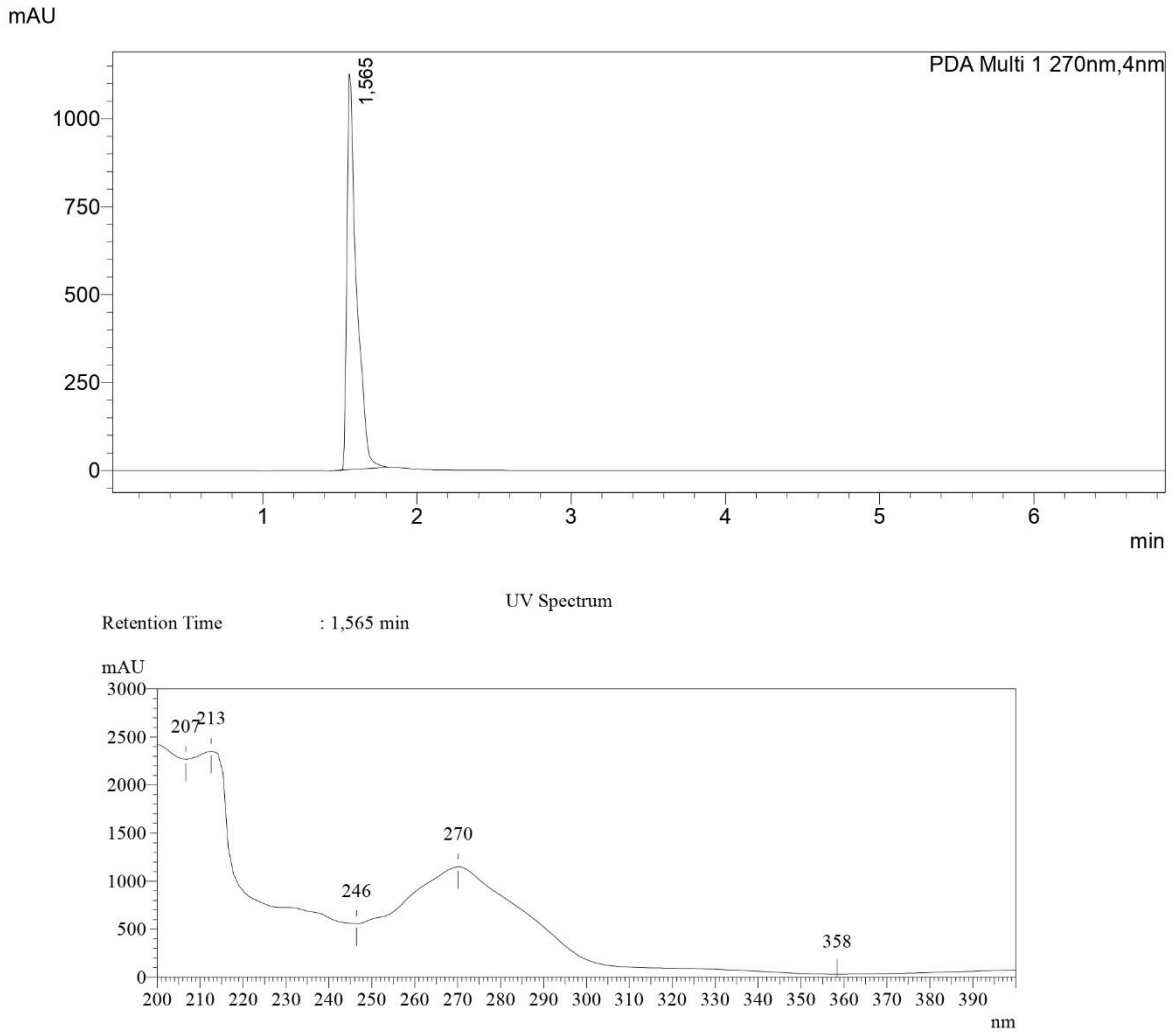


BS3.HCl

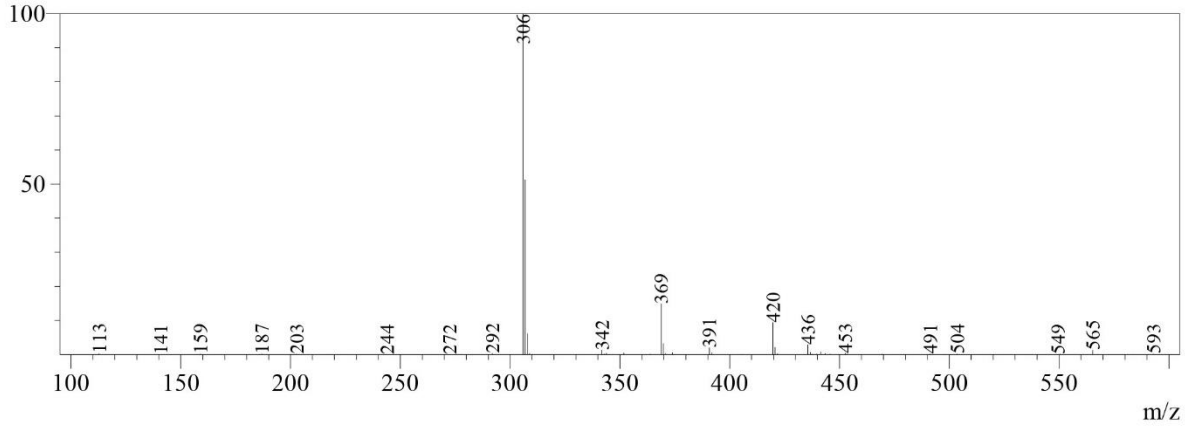
LaDMol367

2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(feniletilamino)metil] x HCl **(BS3.HCl / LaDMol367).** Sólido amorfo amarelo rosado; rendimento: 85 %. P.F.: 133 - 140 ºC (decomposição); R.f. = 0,52 (diclorometano: metanol 10%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 9,05 (sl, OH ou NH); $H_{8,5}$ = 8,04 (d, 2H); $H_{7,6}$ = 7,95 – 7,75 (2t, 2H); $H_{18,17,16}$ = 7,40 - 7,15 (m, 5H); H_{11} = 4,05 (s, 2H); $H_{13,14}$ = 3,30 – 2,5 (m). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 183,67 (C); C_1 = 181,42 (C); C_{15} = 137,75 (C); C_7 = 135,33 (CH); C_6 = 133,83 (CH); C_9 = 132,47 (C); C_{10} = 130,93 (C); C_{17} = 129,15 (CH); C_{16} = 129,09 (CH); C_{18} = 127,20 (CH); C_5 = 126,53 (CH); C_8 = 126,32 (CH); C_3 = 112,85 (C); C_{11} = 48,25 (CH_2); C_{14} = 31,94 (CH_2). **Fórmula Molecular**: $C_{19}H_{18}ClNO_3$ **Massa Molecular:** 343,807 g/mol; **Área CLAE:** 100%; **EM** *m/z* [M - H]: 306 (100%), *m/z* [M]: 307 (25%).

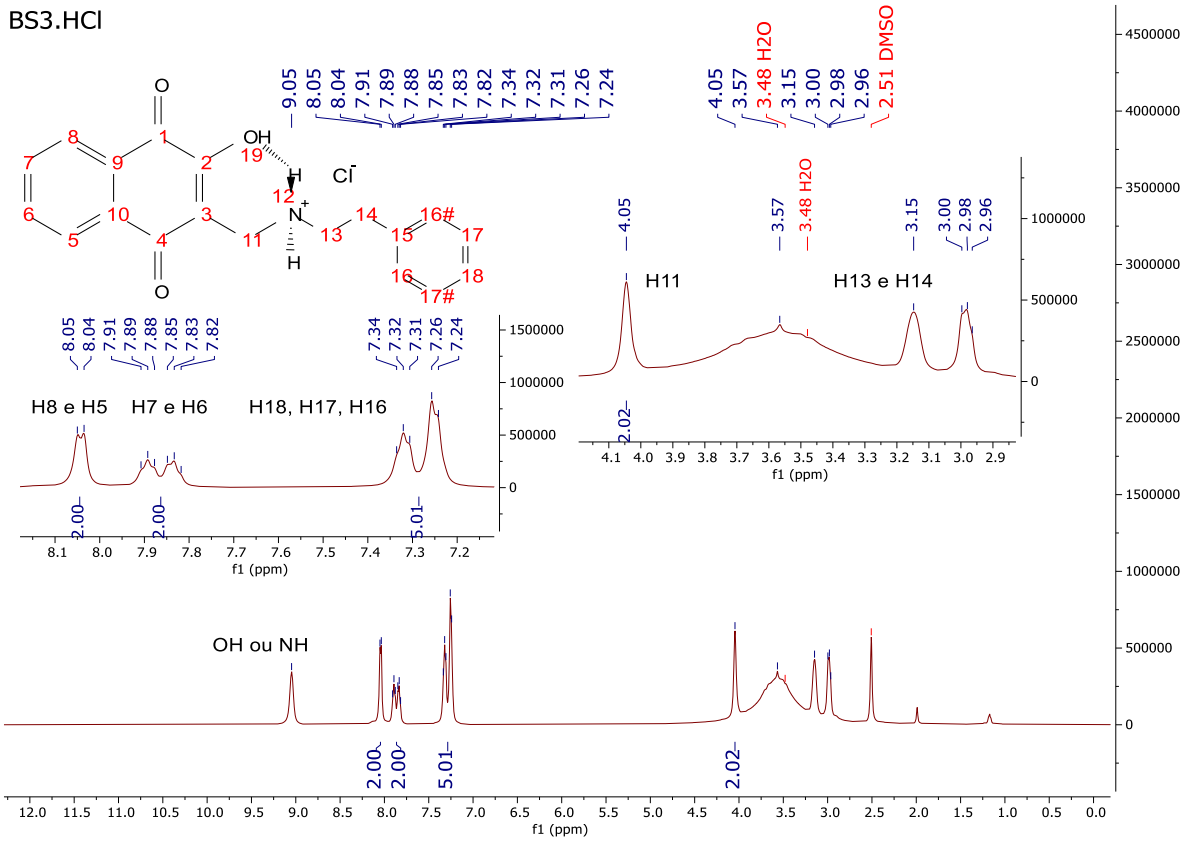
Análise de CCDA 8. Composição do sólido do cloridrato **BS3.HCl (LaDMol367)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm.



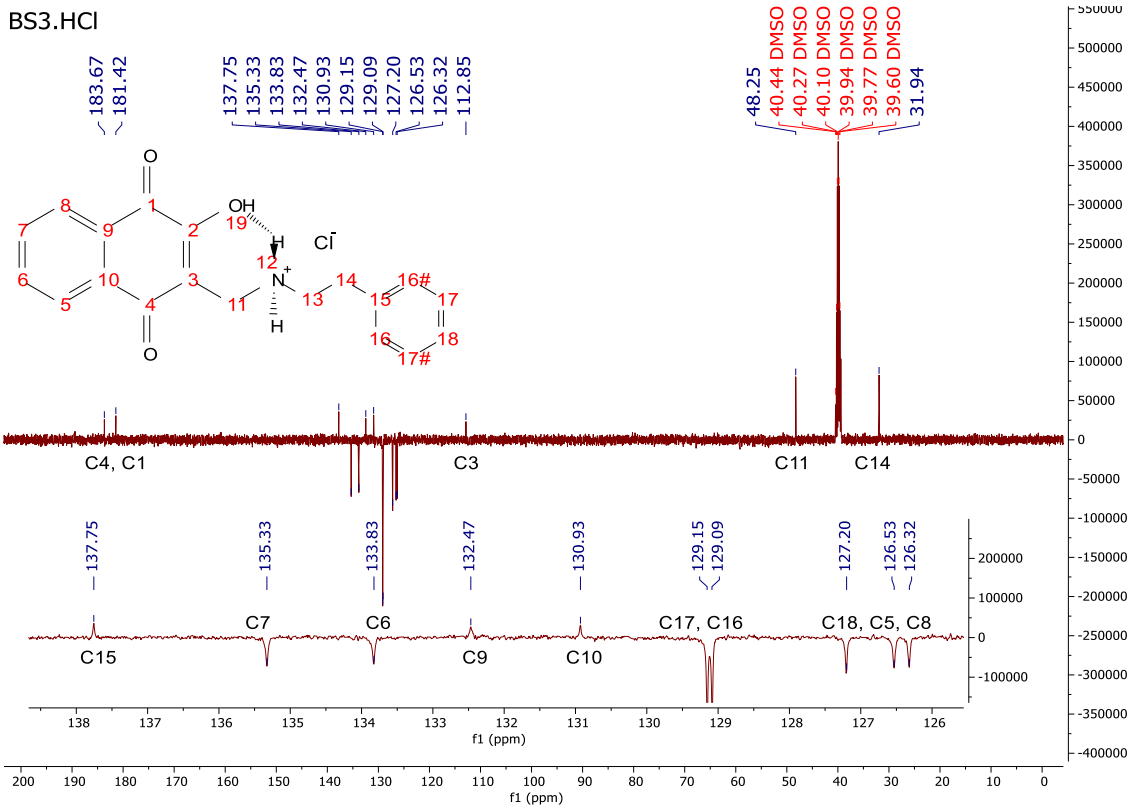
Cromatograma 3. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS3.HCl (LaDMol367).**



Espectro de Massa 3. MS – ESI (-) modo negativo para **BS3.HCl (LaDMol367).**

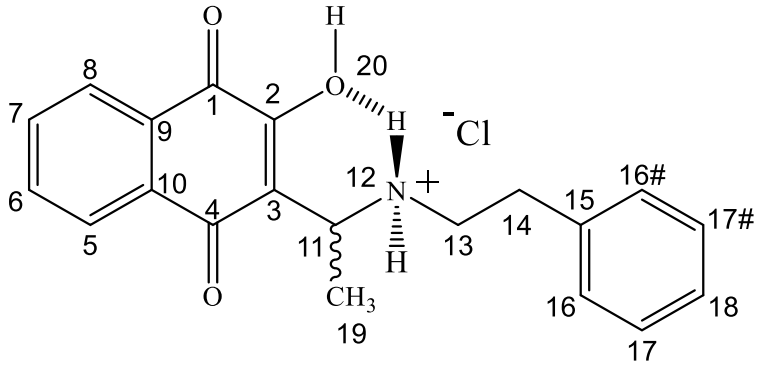


Espectro 41. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS3.HCl (LaDMol367).**

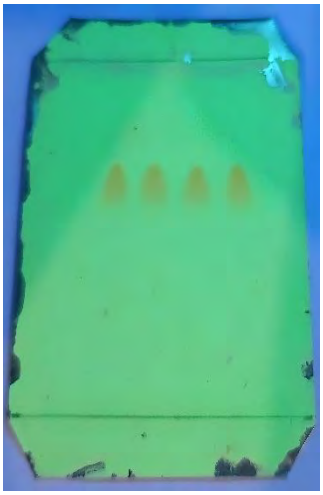


Espectro 42. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS3.HCl (LaDMol367).**

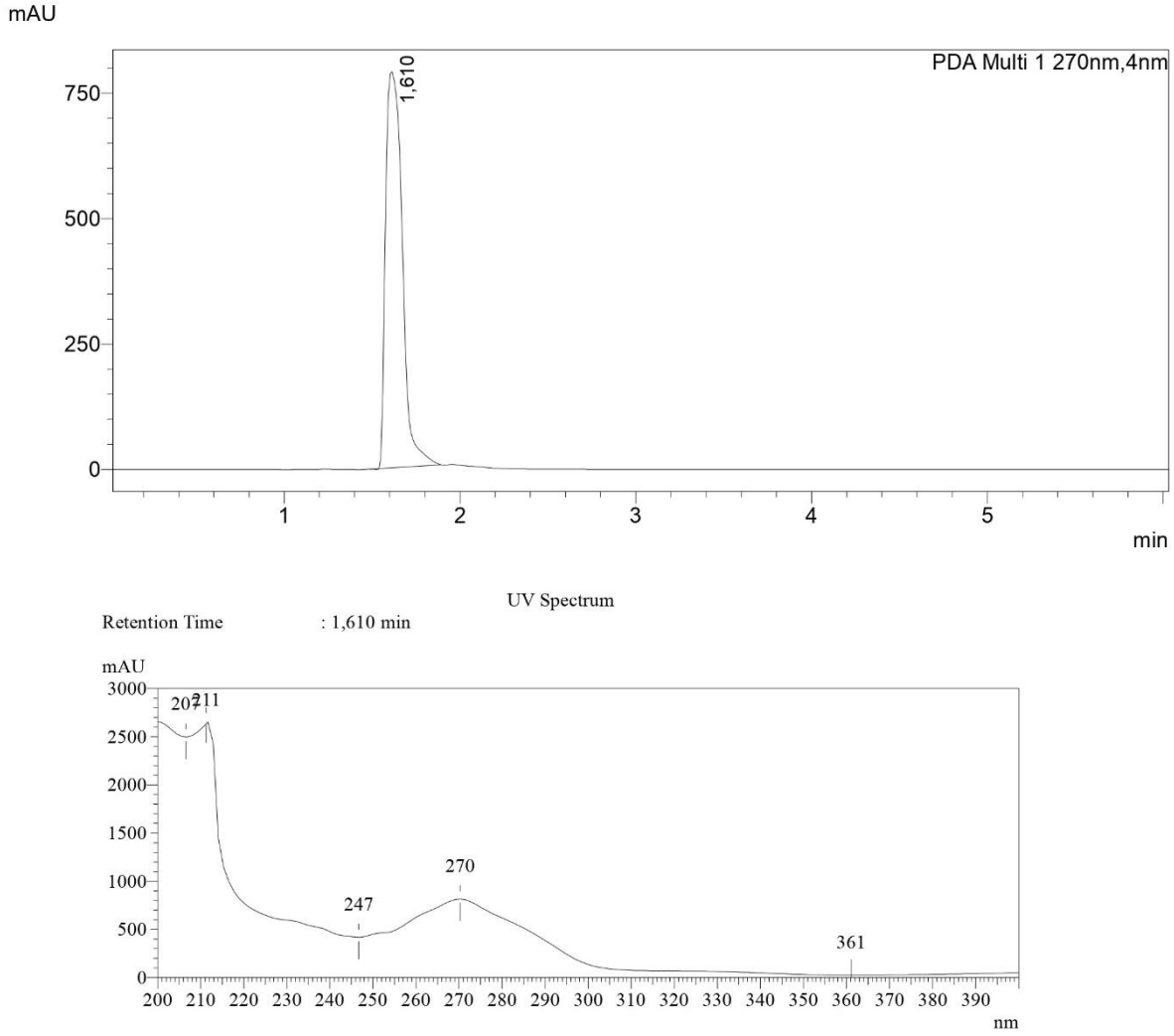
Cloridrato: BS4.HCl (LaDMol368)



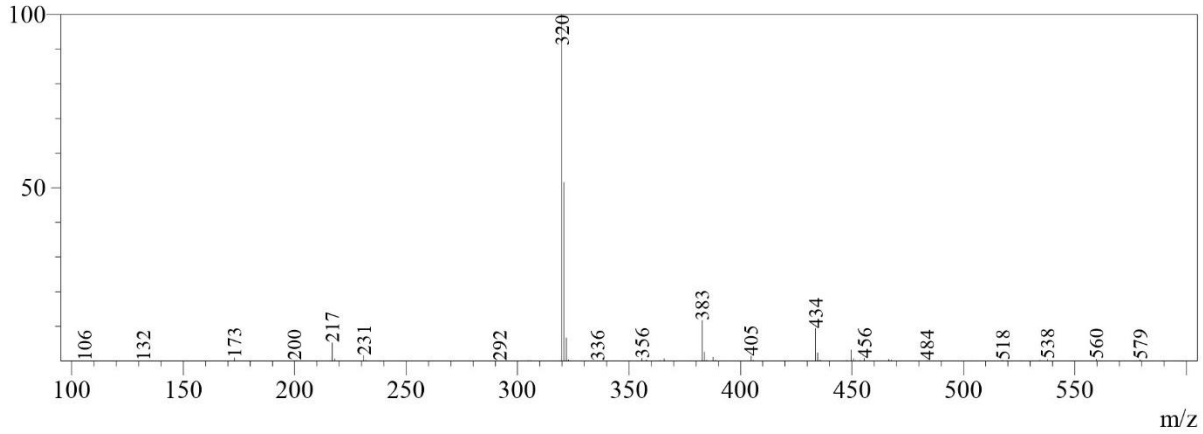
2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(feniletilamino)etil] x HCl **(BS4.HCl / LaDMol368).** Sólido amorfo amarelo; rendimento: 90 %. P.F.: 110 - 115 ºC (fusão com posterior decomposição); R.f. = 0,42 (diclorometano: metanol 10%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 9,81 e 8,69 (sl, OH ou NH); $H_{8,5}$ = 8,01 (t, 2H); $H_{7,6}$ = 7,95 – 7,75 (2t, 2H); $H_{18,17,16}$ = 7,30 - 7,15 (m, 5H); H_{11} = 4,65 – 4,50 (sext, 2H); H_{12} = 3,56 (s, NH); $H_{13,14}$ = 3,20 – 2,90 (m, 4H); H_{19} = 1,56 (d, 3H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 184,04 (C); C_1 = 181,17 (C); C_2 = 159,01 (C); C_{15} = 137,74 (C); C_7 = 135,20 (CH); C_6 = 133,83 (CH); C_9 = 132,51 (C); C_{10} = 130,83 (C); C_{17} = 129,08 (CH); C_{16} = 129,00 (CH); C_{18} = 127,13 (CH); C_5 = 126,36 (CH); C_8 = 126,28 (CH); C_3 = 116,35 (C); C_{11} = 49,46 (CH); C_{13} = 46,99 (CH_2); C_{14} = 32,05 (CH_2); C_{19} = 17,02 (CH_3). **Fórmula Molecular**: $C_{20}H_{20}ClNO_3$ **Massa Molecular:** 357,834 g/mol; **Área CLAE:** 100%; **EM** *m/z* [M - H]: 320 (100%), *m/z* [M]: 321 (25%).



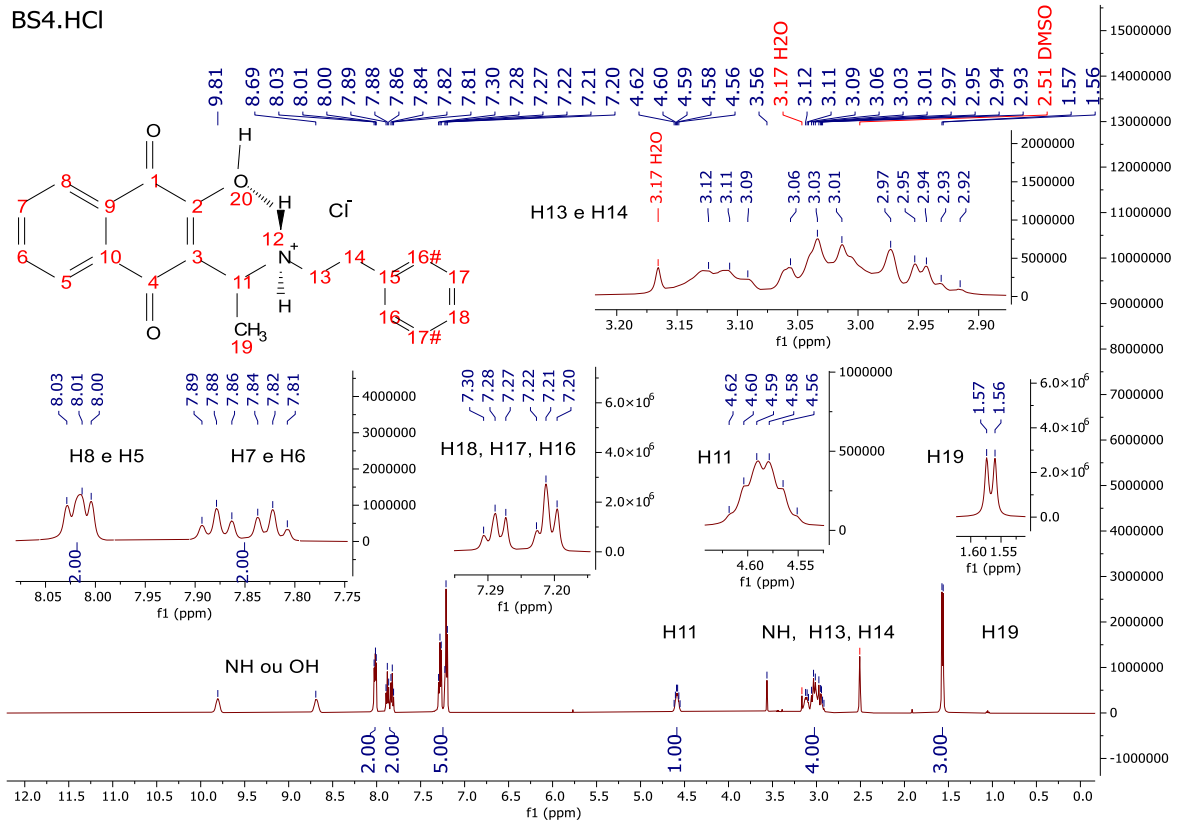
Análise de CCDA 9. Composição do sólido do cloridrato **BS4.HCl (LaDMol368)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm.



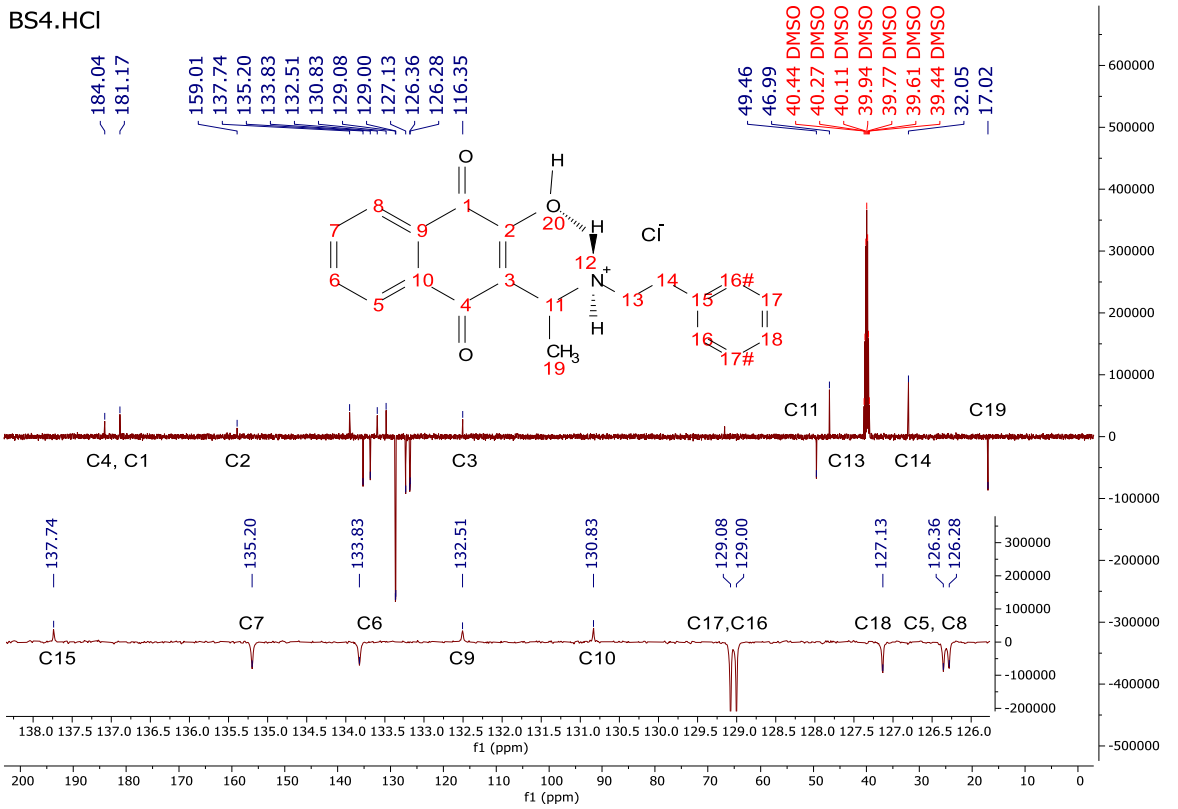
Cromatograma 4. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS4.HCl (LaDMol368).**



Espectro de Massa 4. MS – ESI (-) modo negativo para **BS4.HCl (LaDMol368).**

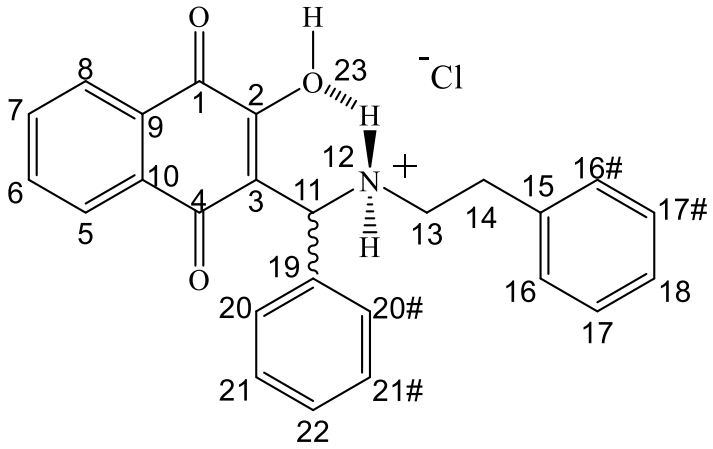


Espectro 43. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS4.HCl (LaDMol368).**



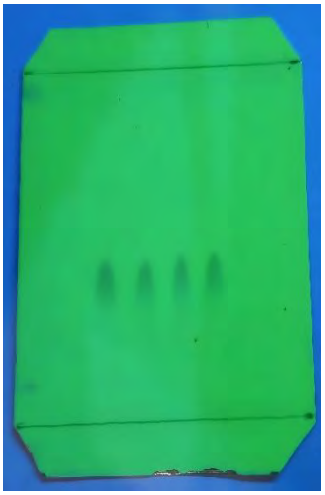
Espectro 44. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS4.HCl (LaDMol368).**

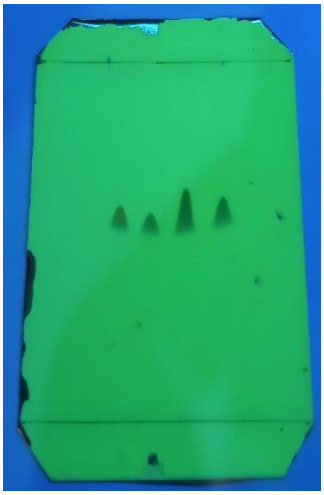
Cloridrato: BS5.HCl (LaDMol369)



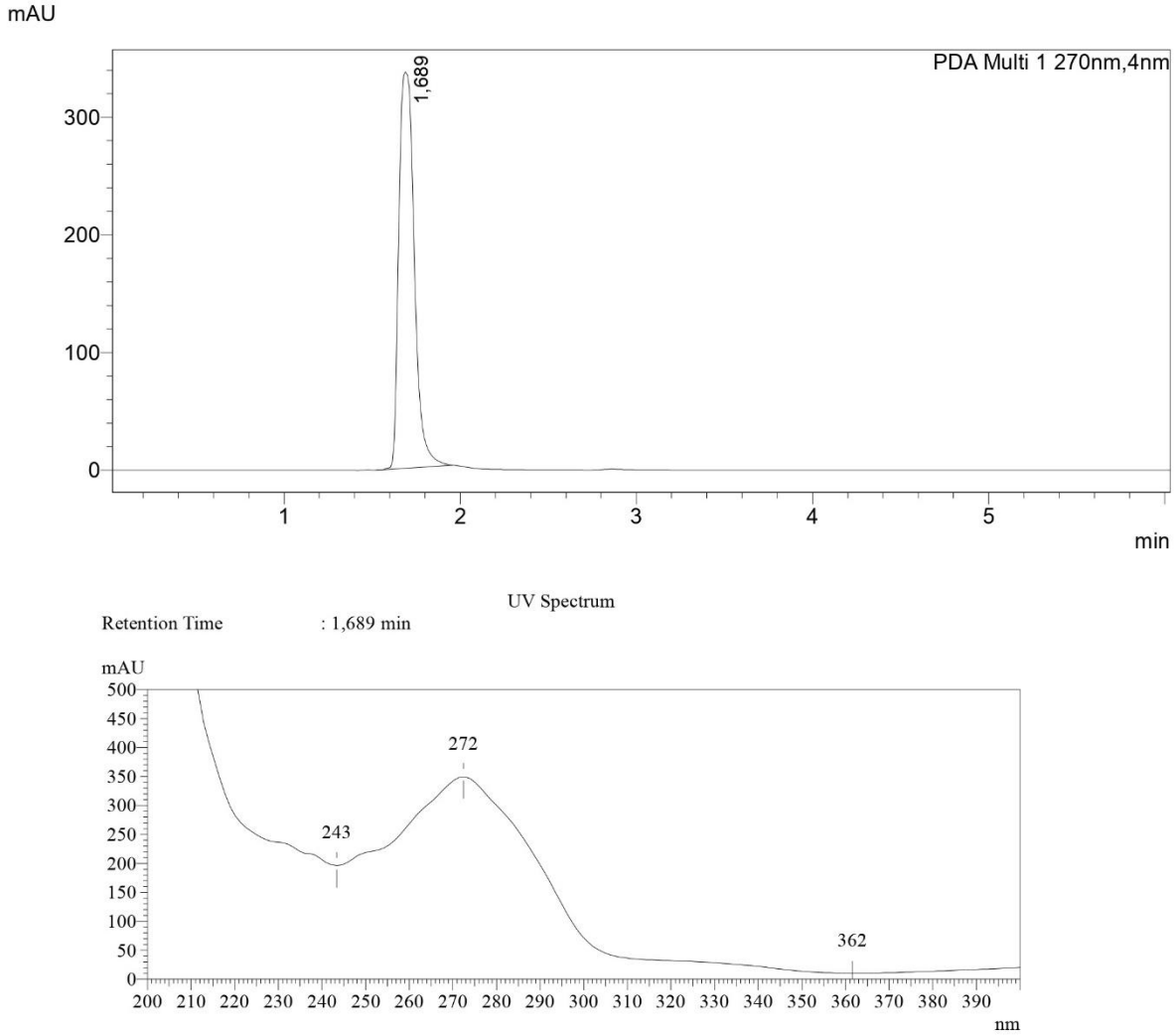
BS5.HCl
LaDMol369

2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(feniletilamino)fenilmetil] x HCl **(BS5.HCl / LaDMol369).** Sólido amorfo amarelo; rendimento: 90 %. P.F.: 129 - 133 ºC (fusão e posterior decomposição); R.f. = 0,45 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 9,64 e 9,52 (sl, OH ou NH); $H_{8,5}$ = 7,98 (d, 2H); $H_{7,6}$ = 7,90 – 7,70 (2t, 2H); $H_{22,21,20,18,17,16}$ = 7,5 (m, 5H); H_{11} = 5,66 (s, 1H); H_{13} e H_{14} = 3,3 – 2,90 (m). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 183,36 (C); C_1 = 181,59 (C); C_{19} = 137,62 (C); C_{15} = 136,0 (C); C_7 = 135,15 (CH); C_6 = 133,67 (CH); C_9 = 132,60 (C); C_{10} = 130,97 (C); $C_{22,21,18,17,16}$ = 129,18 (CH); 129,15 (CH); 129,09 (CH); 129,06 (CH); 128,59 (CH); 127,22 (CH); C_5 = 126,37 (CH); C_8 = 126,23 (CH); C_3 = 115,22 (C); C_{11} = 57,61 (CH); C_{13} = 47,80 (CH_2); C_{14} = 32,03 (CH_2). **Fórmula Molecular:** $C_{25}H_{22}ClNO_3$ **Massa Molecular:** 419,905 g/mol; **Área CLAE:** 100%; **EM** *m/z* [M - H]: 382 (100%), *m/z* [M]: 383 (25%).

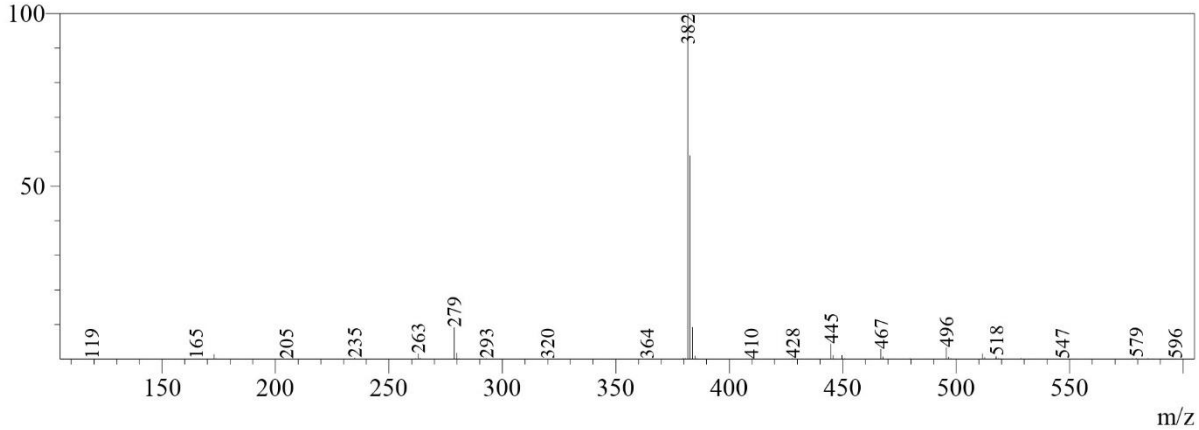




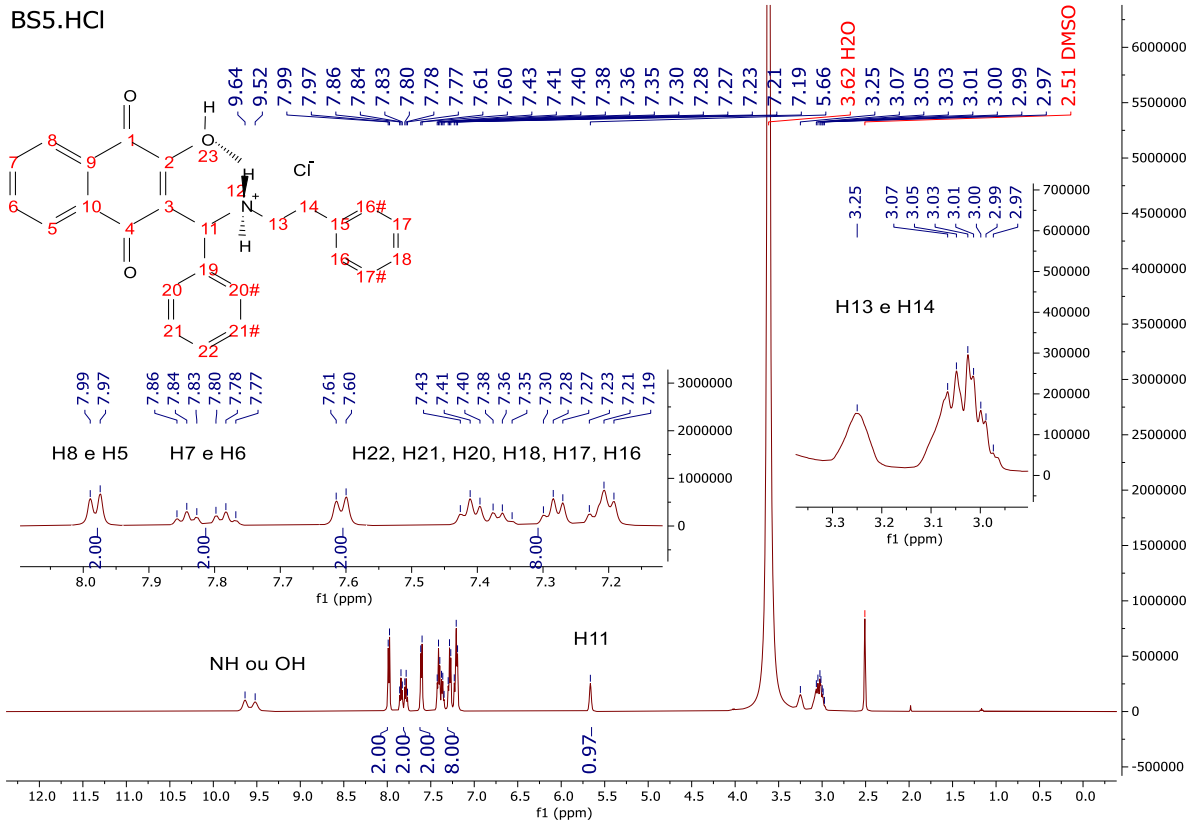
Análise de CCDA 10. Composição do sólido do cloridrato **BS5.HCl (LaDMol369)**, a primeira CCDA foi eluída em dicloro: metanol 5%, e a segunda CCDA foi eluída em dicloro: metanol 7%, sob irradiação de λ = 254 nm.



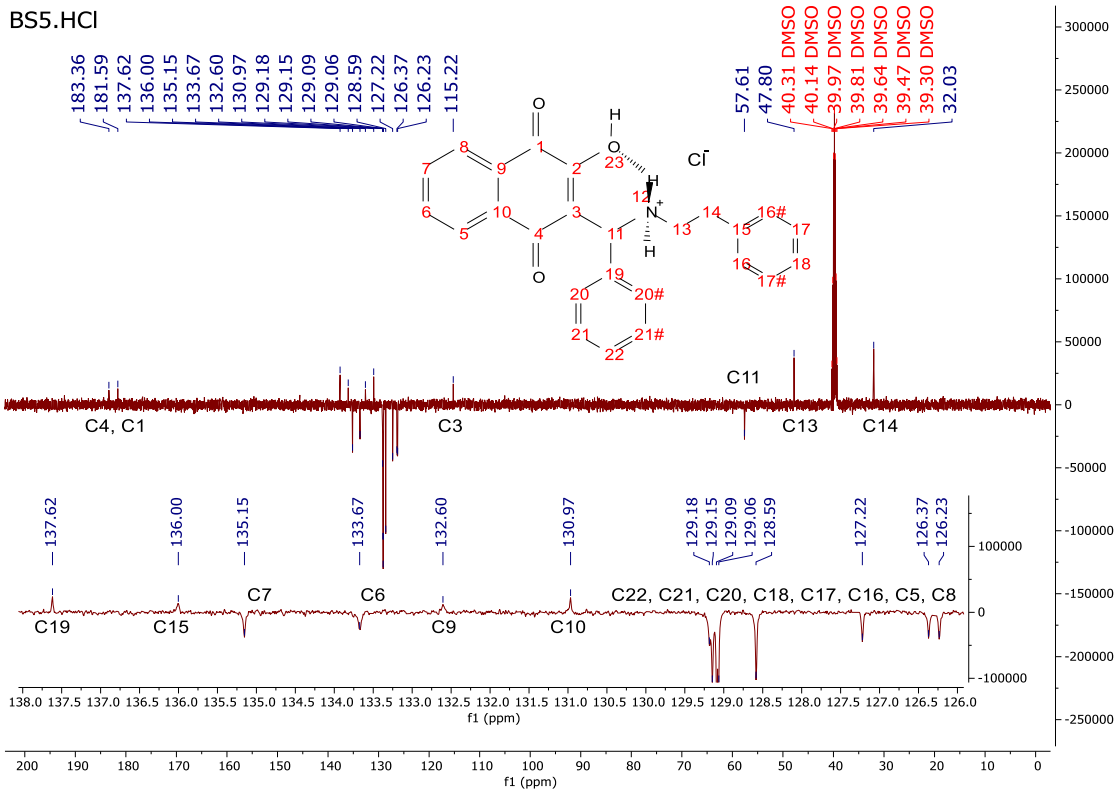
Cromatograma 5. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS5.HCl (LaDMol369).**



Espectro de Massa 5. MS – ESI (-) modo negativo para **BS5.HCl (LaDMol369).**

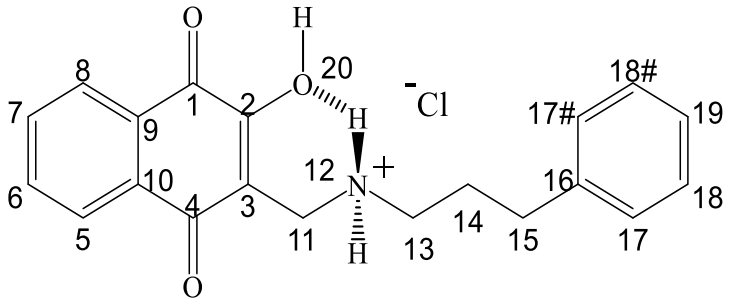


Espectro 45. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS5.HCl (LaDMol369).**



Espectro 46. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS5.HCl (LaDMol369).**

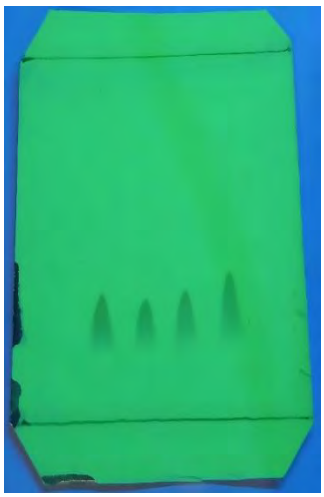
Cloridrato: BS6.HCl (LaDMol370)



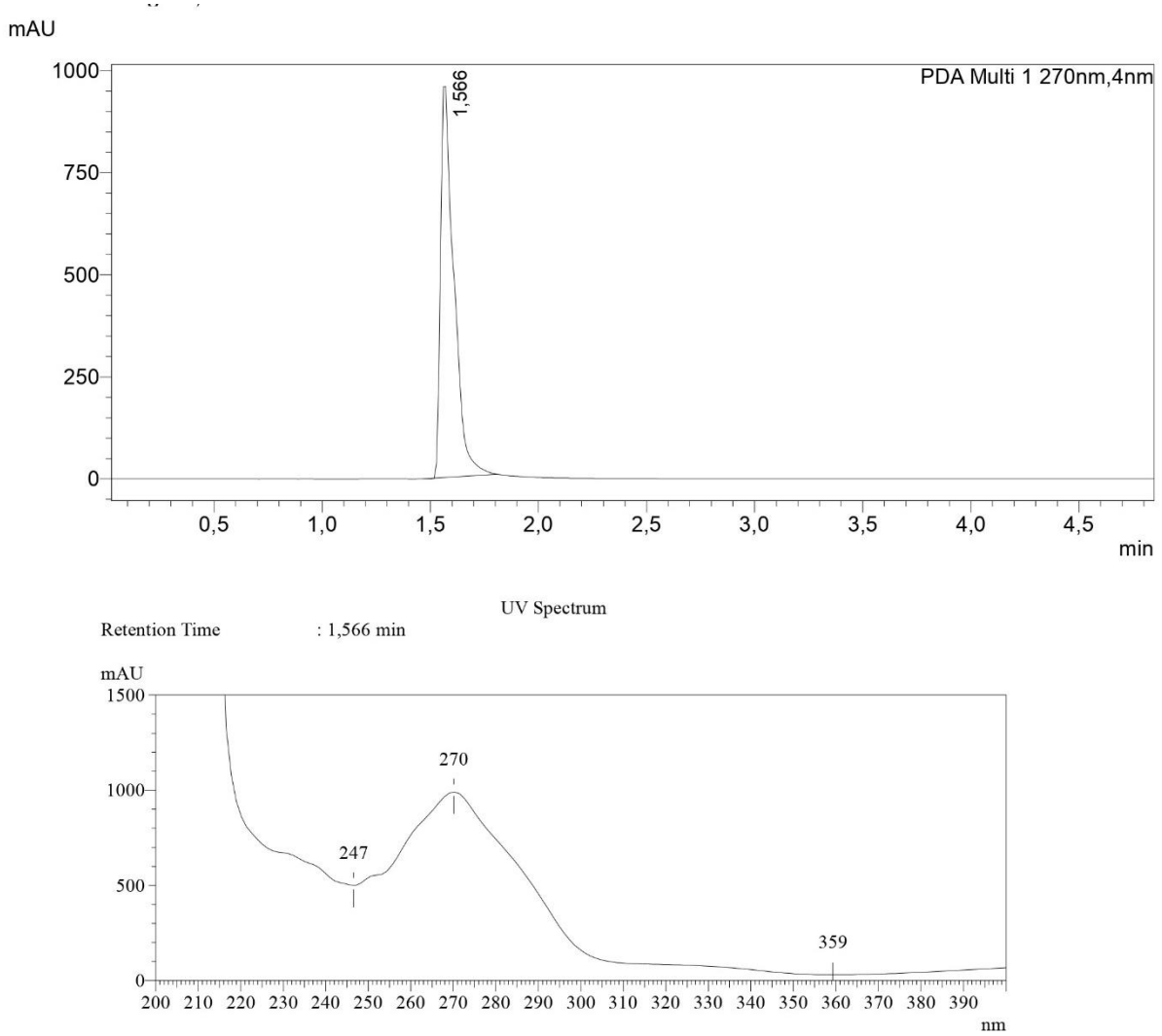
BS6.HCl

LaDMol370

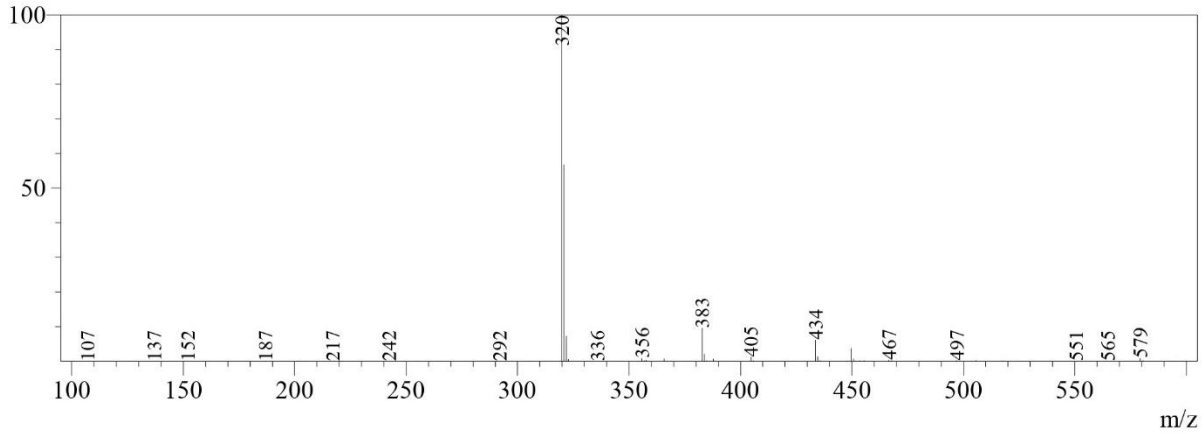
2-hidróxi-1,4-naftoquinon-3-[(fenilpropilamino)metil] x HCl **(BS6.HCl / LaDMol370).** Sólido amorfo amarelo; rendimento: 98 %. P.F.: 157 - 160 ºC (decomposição); R.f. = 0,45 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 8,92 (sl, OH ou NH); $H_{8,5}$ = 8,05 (t, 2H); $H_{7,6}$ = 7,95 – 7,80 (2t, 2H); $H_{19,18,17}$ = 7,35 - 7,15 (m, 5H); H_{11} = 3,99 (t, 2H); H_{13} = 2,93 (quint, 2H); H_{15} = 2,62 (t, 2H); H_{14} = 1,90 (quint, 2H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 183,75 (C); C_1 = 181,30 (C); C_2 = 160,38 (C); C_{16} = 141,26 (C); C_7 = 135,42 (CH); C_6 = 133,96 (CH); C_9 = 132,31 (C); C_{10} = 130,81 (C); C_{18} = 128,89 (CH); C_{17} = 128,71 (CH); C_{19} = 126,58 (CH); C_5 = 126,52 (CH); C_8 = 126,36 (CH); C_3 = 113,09 (C); C_{11} = 46,82 (CH_2); C_{13} = 39,29 (CH_2); C_{15} = 32,41 (CH_2); C_{14} = 27,55 (CH_2). **Fórmula Molecular**: $C_{20}H_{20}ClNO_3$ **Massa Molecular:** 357,834 g/mol; **Área CLAE:** 100%; **EM** *m/z* [M - H]: 320 (100%), *m/z* [M]: 321 (25%).



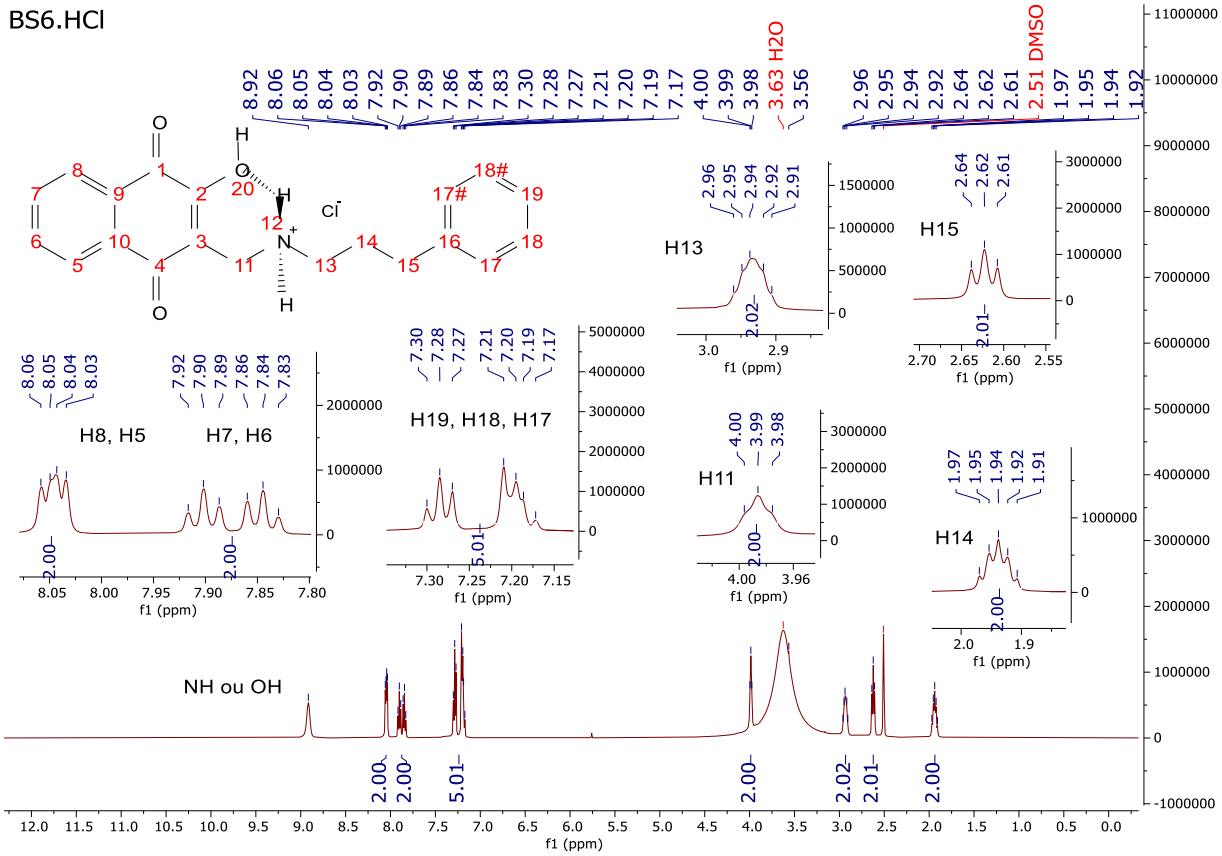
Análise de CCDA 11. Composição do sólido do cloridrato **BS6.HCl (LaDMol370)**, as duas CCDA foram eluídas em dicloro: metanol 7% sob irradiação de λ = 254 nm.



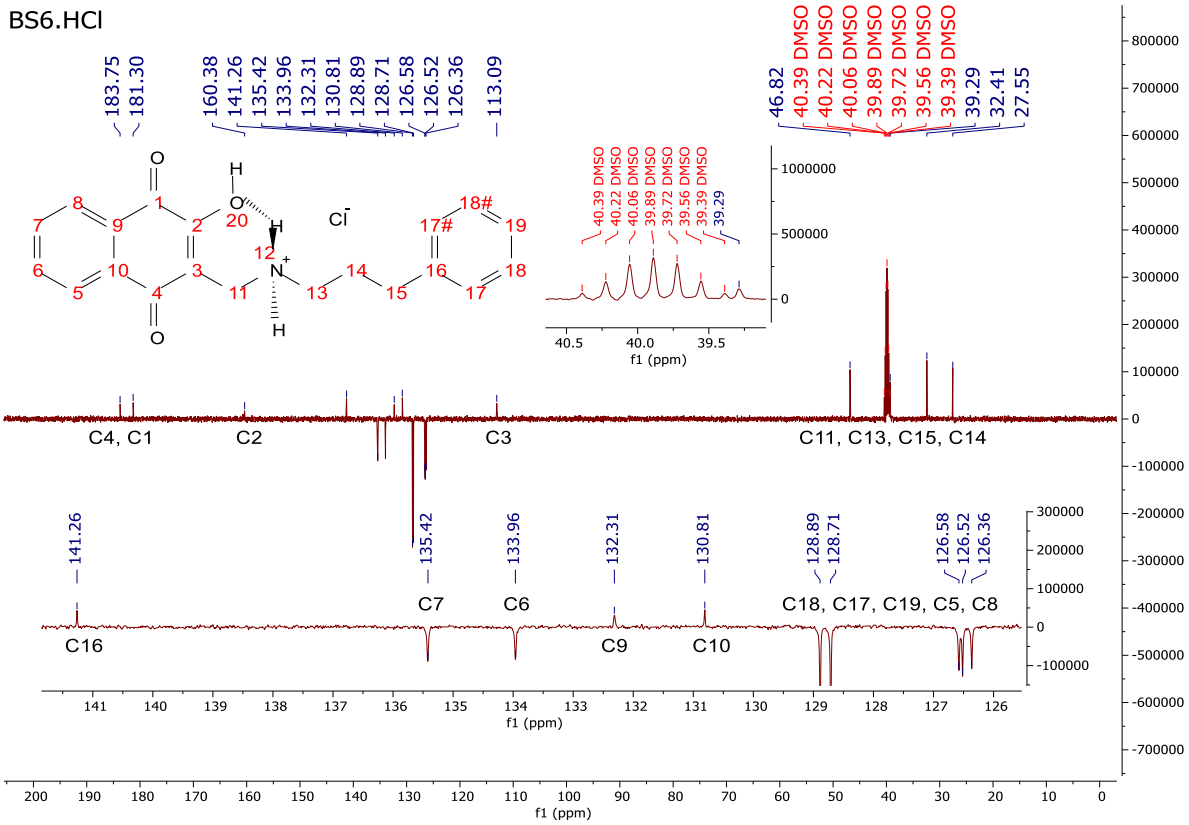
Cromatograma 6. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS6.HCl (LaDMol370).**



Espectro de Massa 6. MS – ESI (-) modo negativo para **BS6.HCl (LaDMol370).**

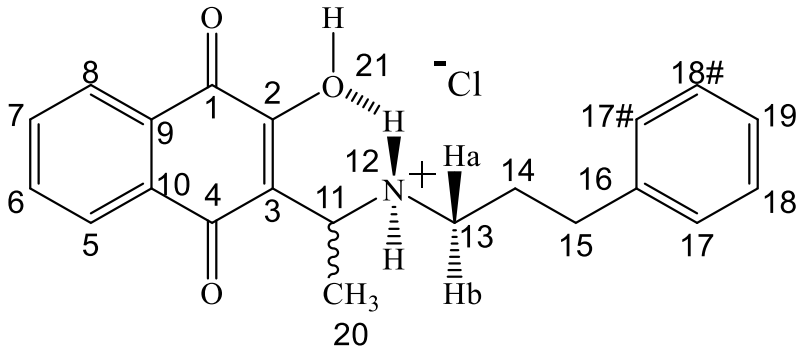


Espectro 47. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS6.HCl (LaDMol370).**



Espectro 48. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS6.HCl (LaDMol370).**

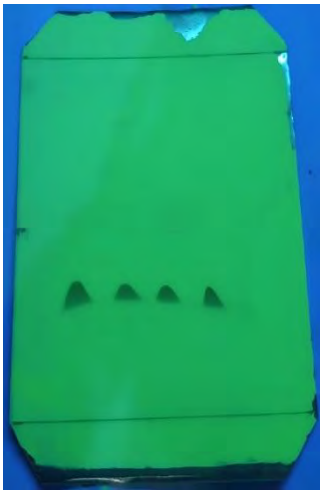
Cloridrato: BS7.HCl (LaDMol371)



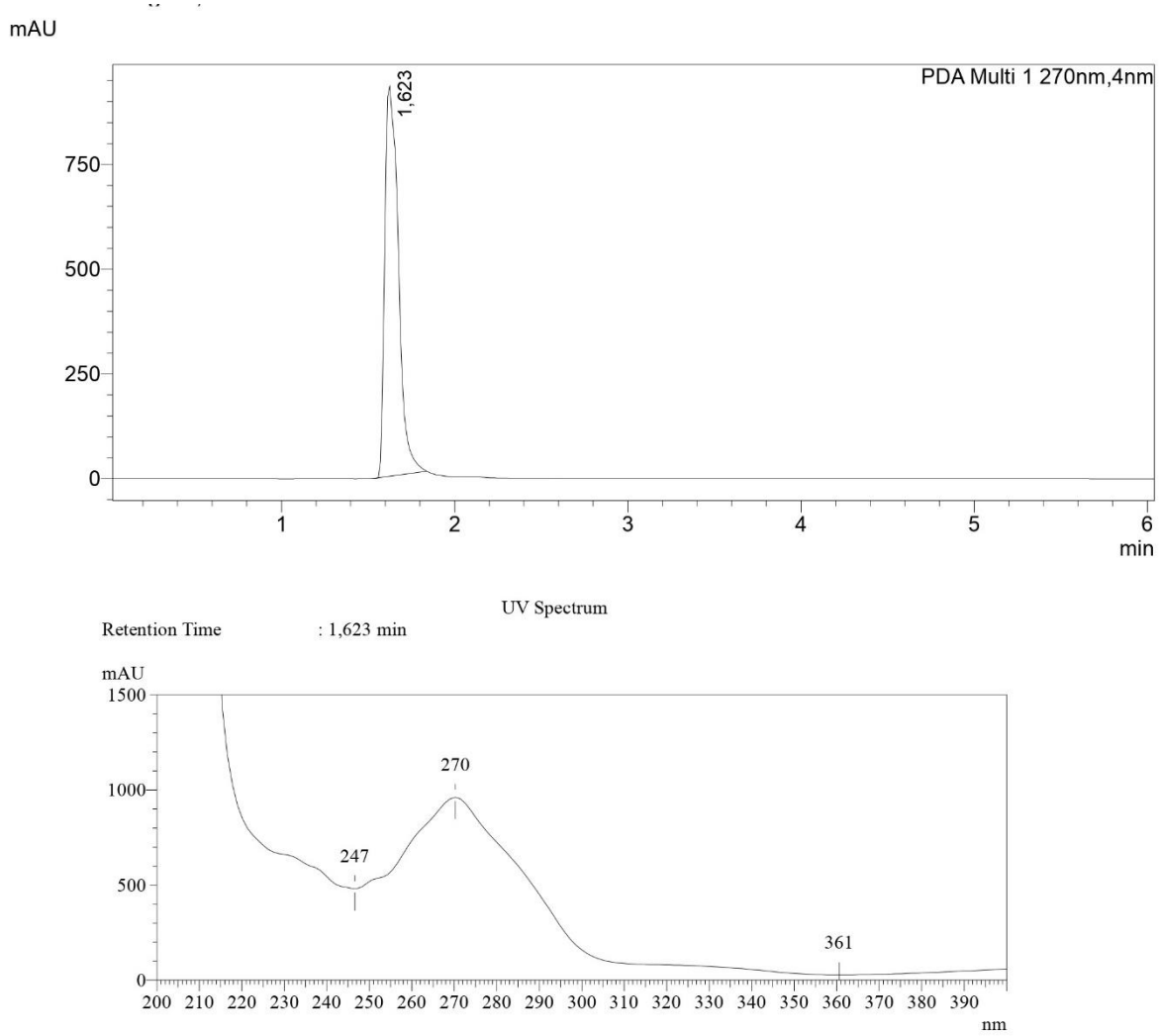
BS7.HCl

LaDMol371

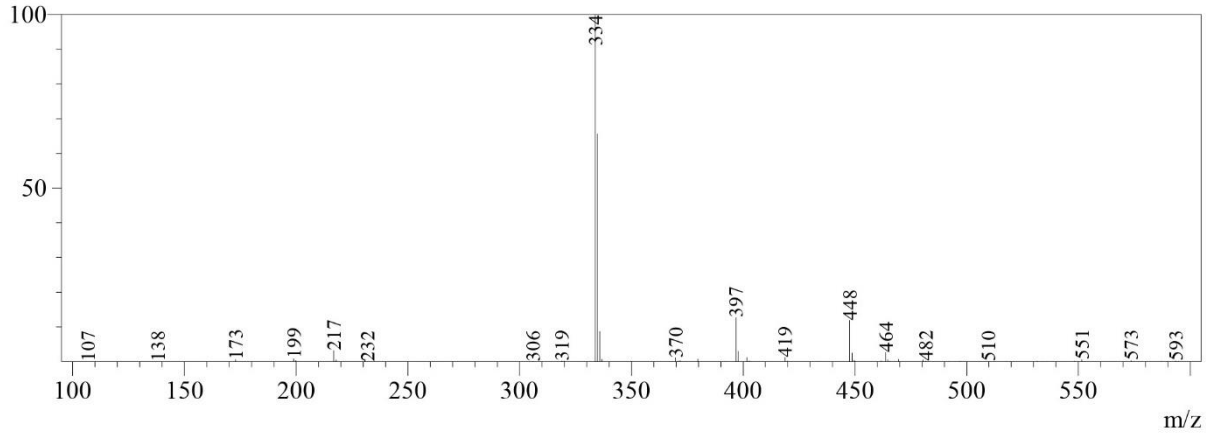
2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(fenilpropilamino)etil] x HCl **(BS7.HCl / LaDMol371).** Sólido amorfo amarelo; rendimento: 87 %. P.F.: 137 – 139 ºC (fusão e posterior decomposição); R.f. = 0,40 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 9,52 e 8,47 (sl, OH ou NH); $H_{8,5}$ = 8,03 (t, 2H); $H_{7,6}$ = 7,95 – 7,80 (2t, 2H); $H_{17,18,19}$ = 7,20 - 7,10 (m, 5H); H_{11} = 4,6 – 4,4 (m, 1H); $H_{13,15}$ = 2,9 – 2,5 (m); H_{14} = 1,95 – 1,85 (quint, 2H); H_{20} = 1,53 (d). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 183,90 (C); C_1 = 181,21 (C); C_{16} = 141,22 (C); C_7 = 135,27 (CH); C_6 = 133,86 (CH); C_9 = 132,48 (C); C_{10} = 130,78 (C); C_{18} = 128,81 (CH); C_{17} = 128,63 (CH); C_{19} = 126,45 (CH); C_5 = 126,42 (CH); C_8 = 126,31 (CH); C_3 = 116,15 (C); C_{11} = 49,19 (CH); C_{13} = 45,26 (CH_2); C_{15} = 32,28 (CH_2); C_{14} = 27,52 (CH_2); C_{20} = 17,07 (CH_3). **Fórmula Molecular**: $C_{21}H_{22}ClNO_3$ **Massa Molecular:** 371,861 g/mol; **Área CLAE:** 100%; **EM** *m/z* [M - H]: 334 (100%), *m/z* [M]: 335 (25%).



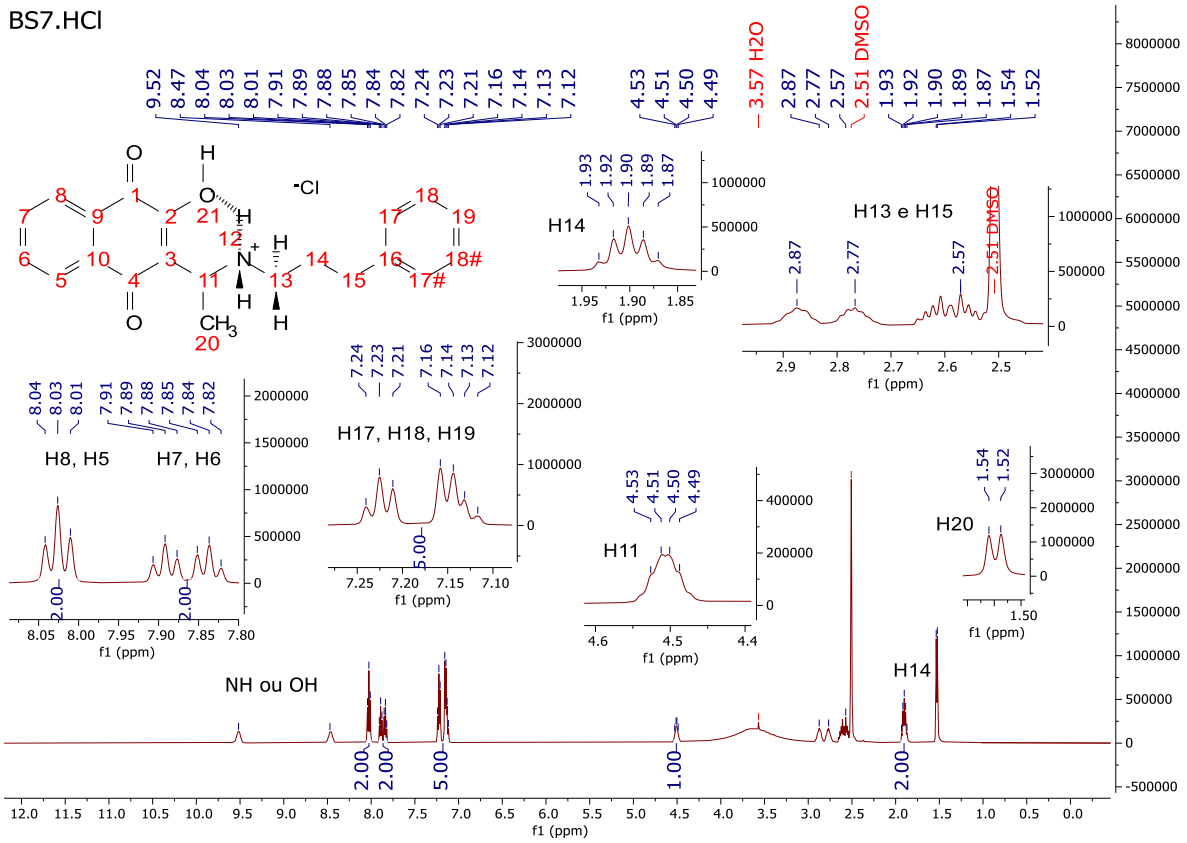
Análise de CCDA 12. Composição do sólido do cloridrato **BS7.HCl (LaDMol371)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 7% sob irradiação de λ = 254 nm.



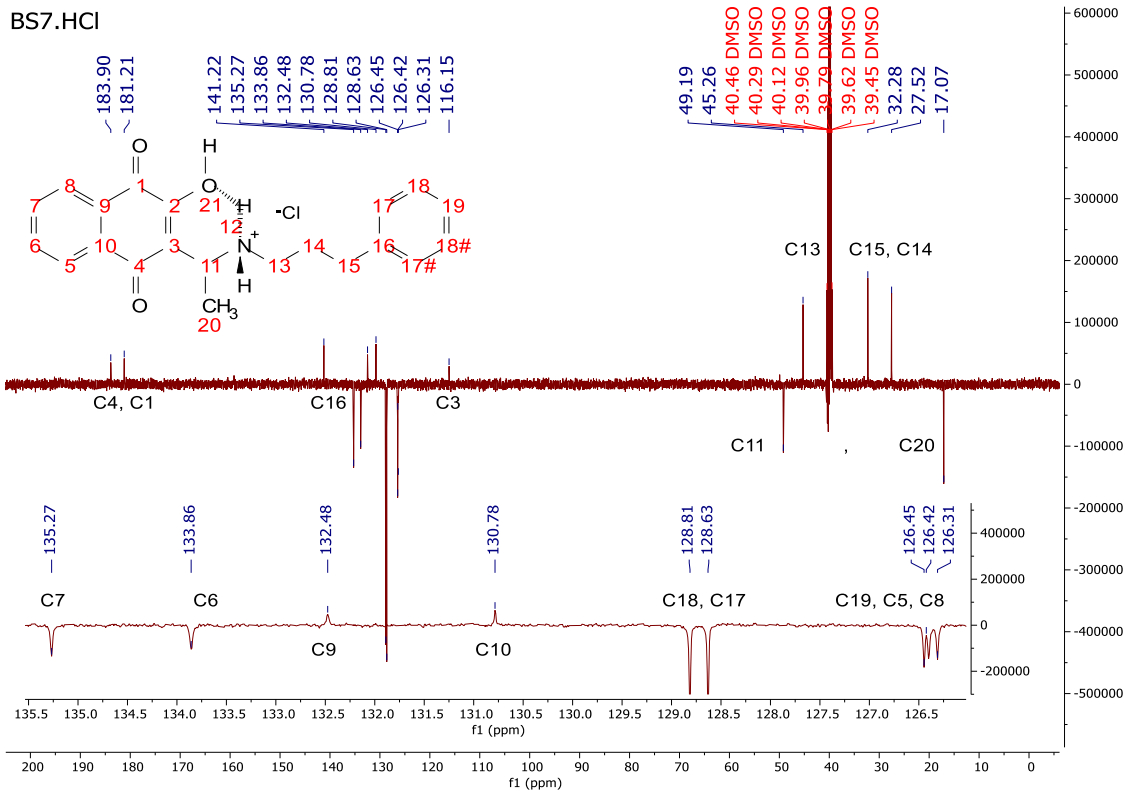
Cromatograma 7. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS7.HCl (LaDMol371).**



Espectro de Massa 7. MS – ESI (-) modo negativo para **BS7.HCl (LaDMol371).**

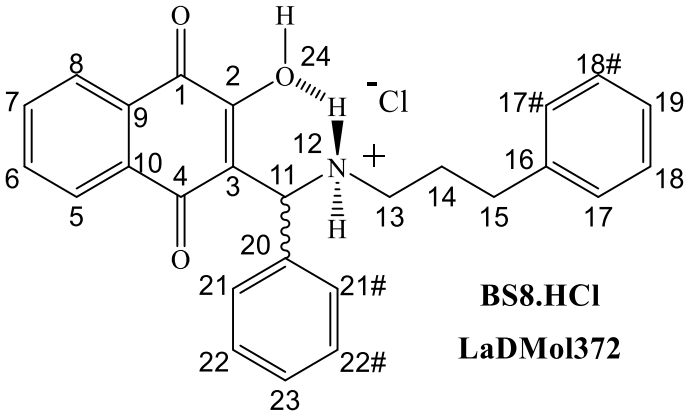


Espectro 49. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS7.HCl (LaDMol371).**

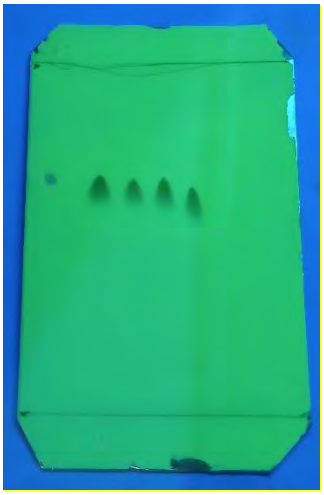


Espectro 50. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS7.HCl (LaDMol371).**

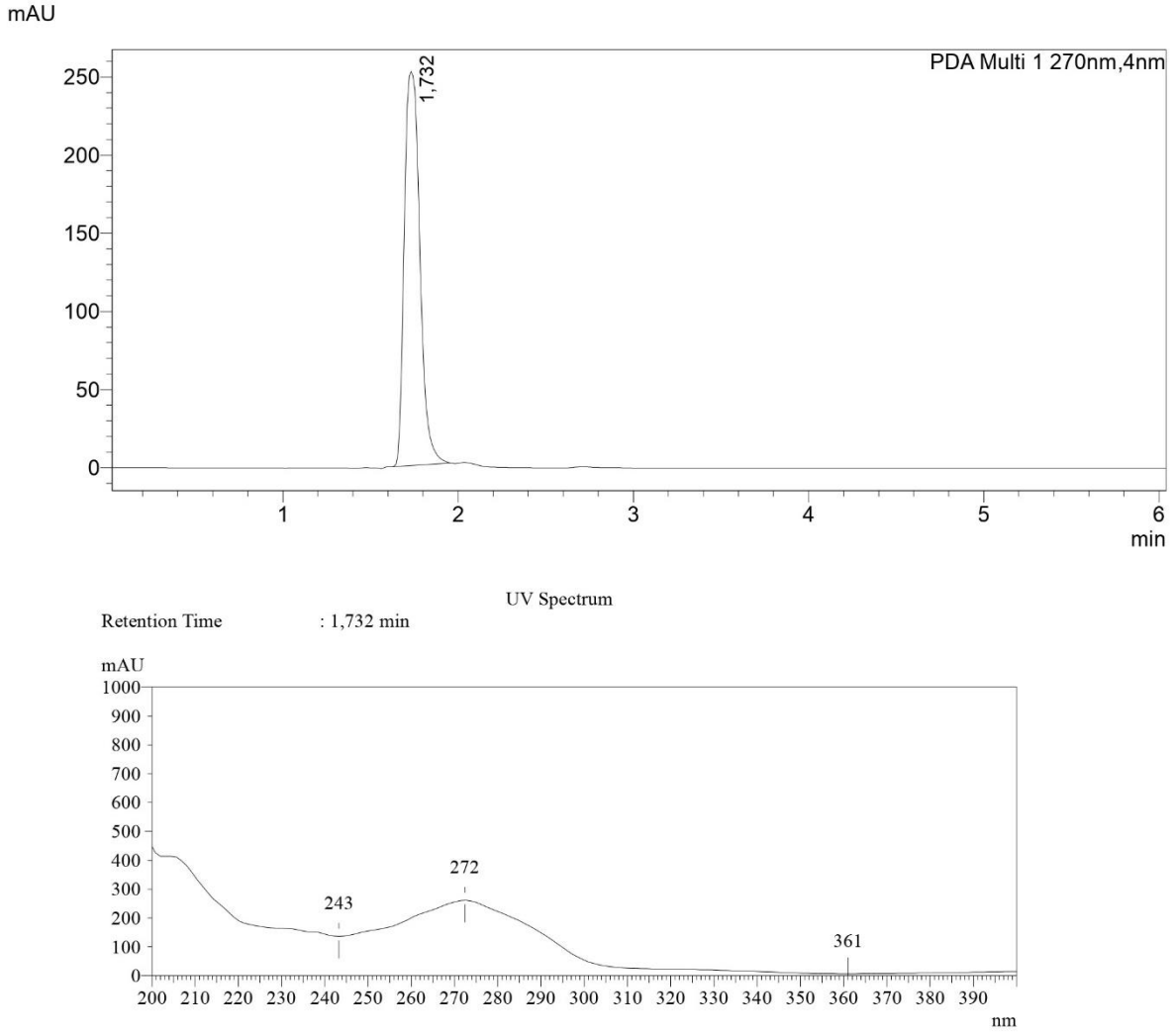
Cloridrato: BS8.HCl (LaDMol372)



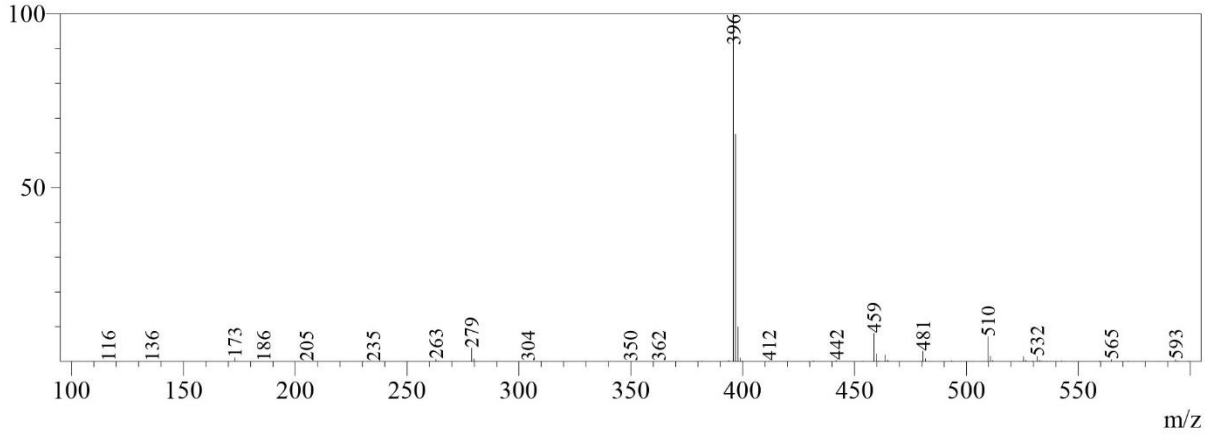
2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(fenilpropilamino)fenilmetil] x HCl **(BS8.HCl / LaDMol372).** Sólido amorfo amarelo laranja; rendimento: 91 %. P.F.: 115 - 125 ºC (fusão com posterior decomposição); R.f. = 0,55 (diclorometano: metanol 10%). H = 9,60 e 8,01 (sl, OH ou NH); $H_{8,5}$ = 7,99 (t, 2H); $H_{7,6}$ = 7,90 – 7,75 (2t, 2H); $H_{23,22,21}$ = 7,70 - 7,30 (m, 5H); $H_{19,18,17}$ = 7,25 - 7,10 (m, 5H); H_{11} = 5,59 (t, 1H); $H_{13,15}$ = 3,10 – 2,5 (m); H_{14} = 1,99 (quint, 2H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 183,34 (C); C_1 = 181,53 (C); C_2 = 160,75 (C); C_{16} = 141,17 (C); C_{20} = 136,03 (C); C_7 = 135,18 (CH); C_6 = 133,70 (CH); C_9 = 132,54 (C); C_{10} = 130,95 (C); $C_{22,21,19,18,17}$ = 129,09 (CH); 128,81 (CH); 128,64 (CH); 128,53 (CH); 126,45 (CH); C_5 = 126,39 (CH); C_8 = 126,27 (CH); C_3 = 115,11 (C); C_{11} = 57,03 (CH); C_{13} = 46,05 (CH_2); C_{15} = 32,31 (CH_2); C_{14} = 27,32 (CH_2). **Fórmula Molecular**: $C_{26}H_{24}ClNO_3$ **Massa Molecular:** 433,932 g/mol; **Área CLAE:** 100%; **EM** *m/z* [M - H]: 396 (100%), *m/z* [M]: 397 (25%).



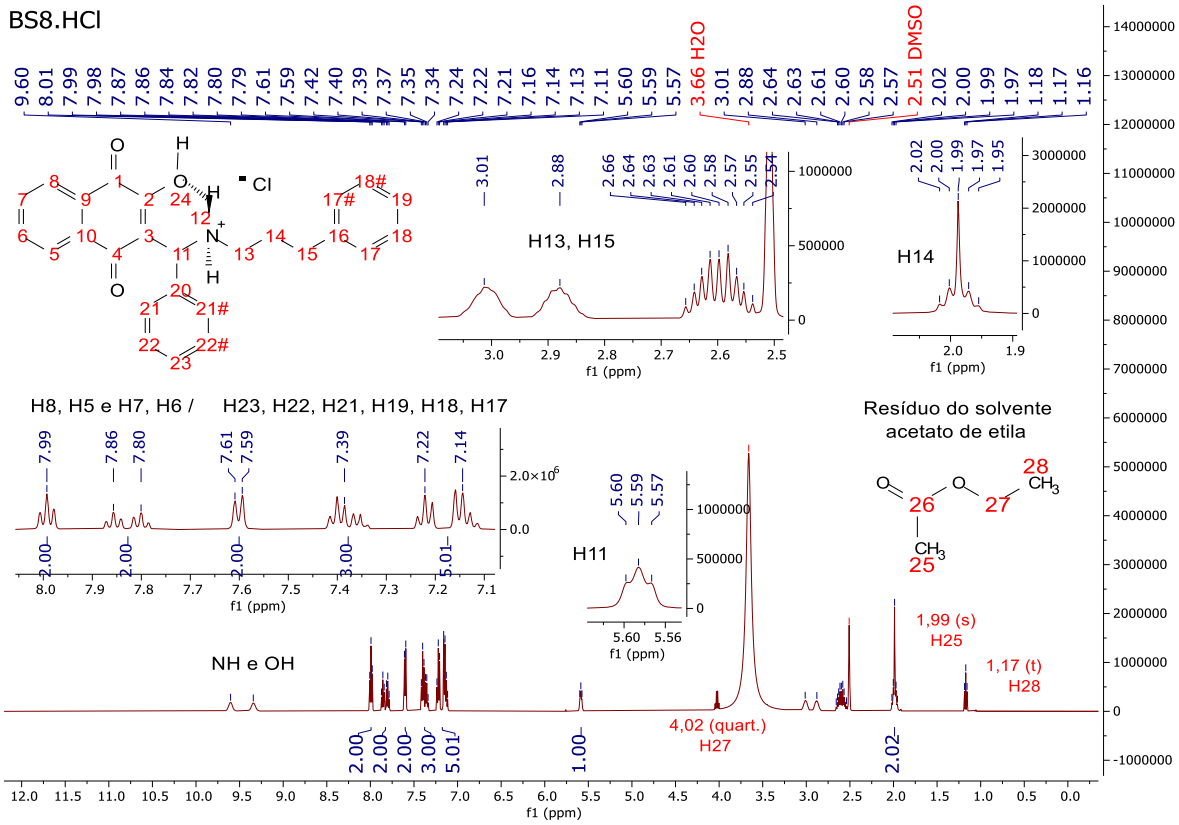
Análise de CCDA 13. Composição do sólido do cloridrato **BS8.HCl (LaDMol372)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm.



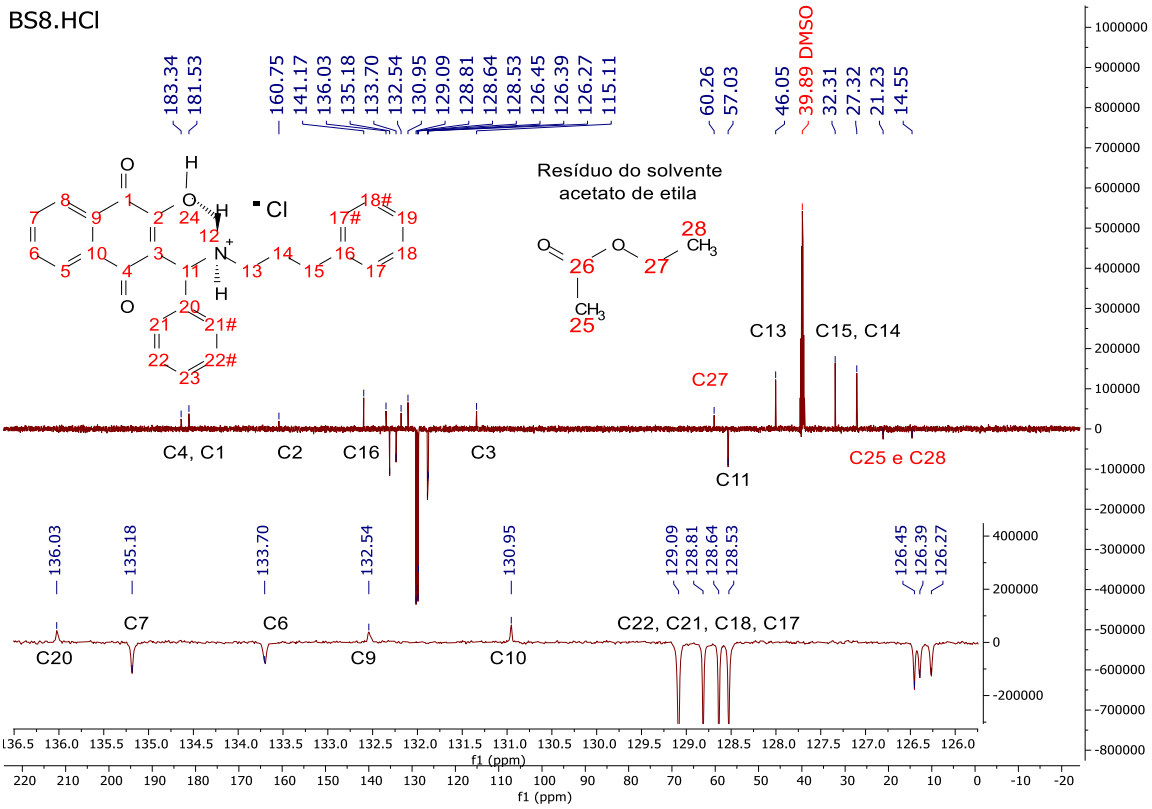
Cromatograma 8. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS8.HCl (LaDMol372).**



Espectro de Massa 8. MS – ESI (-) modo negativo para **BS8.HCl (LaDMol372).**

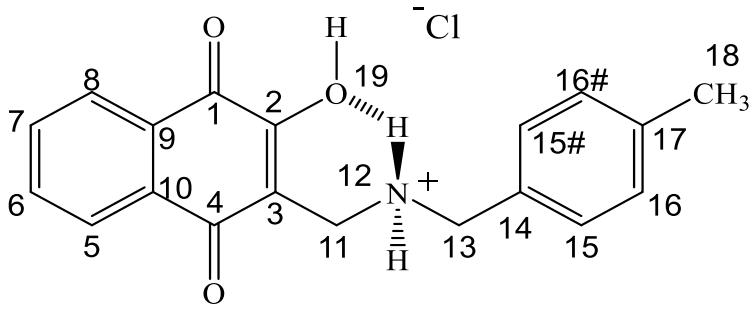


Espectro 51. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS8.HCl (LaDMol372).**



Espectro 52. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS8.HCl (LaDMol372).**

Cloridrato: BS9.HCl (LaDMol374)

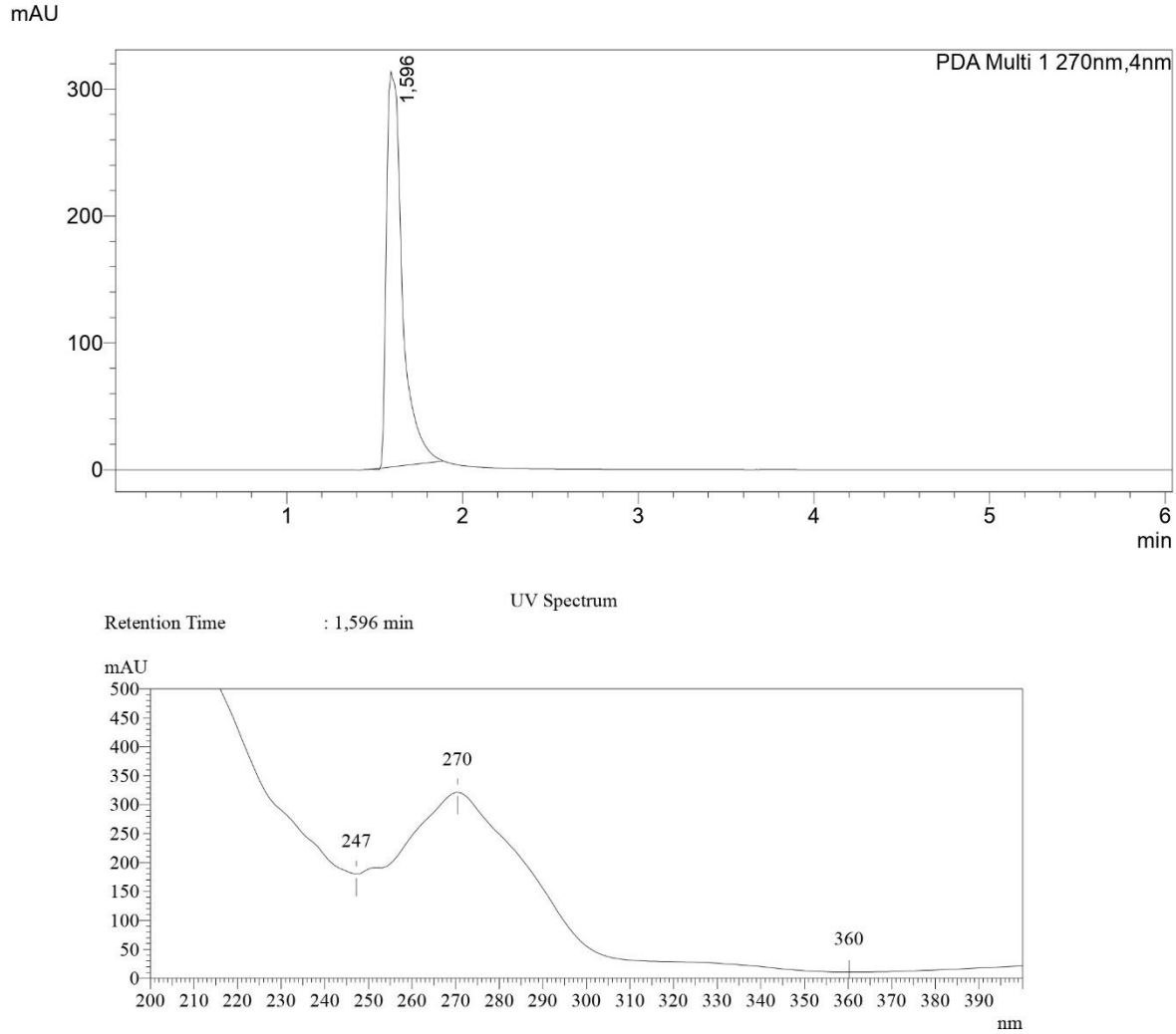


BS9.HCl

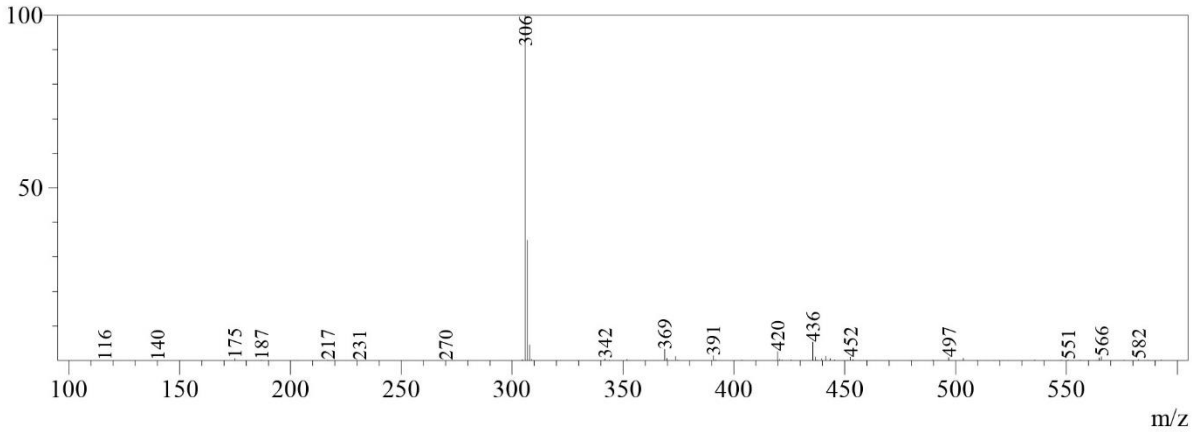
LaDMol374

2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(4-metilbenzilamino)metil] x HCl **(BS9.HCl / LaDMol374).** Sólido amorfo amarelo; rendimento: 90 %. P.F.: 138 - 143 ºC (decomposição); R.f. = 0,42 (diclorometano: metanol 10%). H = 9,24 (sl, OH ou NH); $H_{8,5}$ = 8,04 (t, 2H); $H_{7,6}$ = 7,95 – 7,80 (2t, 2H); H_{15} = 7,45 (d, 2H); H_{16} = 7,20 (d, 2H); H_{11} = 4,13 (t, 2H); H_{13} = 3,95 (t, 2H); H_{18} = 2,29 (s, 3H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO-*d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 183,70 (C); C_1 = 181,25 (C); C_{14} = 138,81 (C); C_7 = 135,41 (CH); C_6 = 133,92 (CH); C_9 = 132,36 (C); C_{10} = 130,76 (C); C_{16} = 130,62 (CH); C_{15} = 129,56 (CH); C_{17} = 129,27 (C); C_5 = 126,52 (CH); C_8 = 126,34 (CH); C_3 = 113,36 (C); C_{11} = 50,26 (CH_2); C_{13} = 38,85 (CH_2); C_{18} = 21,25 (CH_3). **Fórmula Molecular**: $C_{19}H_{18}ClNO_3$ **Massa Molecular:** 343,807 g/mol; **Área CLAE:** 100%; **EM** *m/z* [M - H]: 306 (100%), *m/z* [M]: 307 (25%).

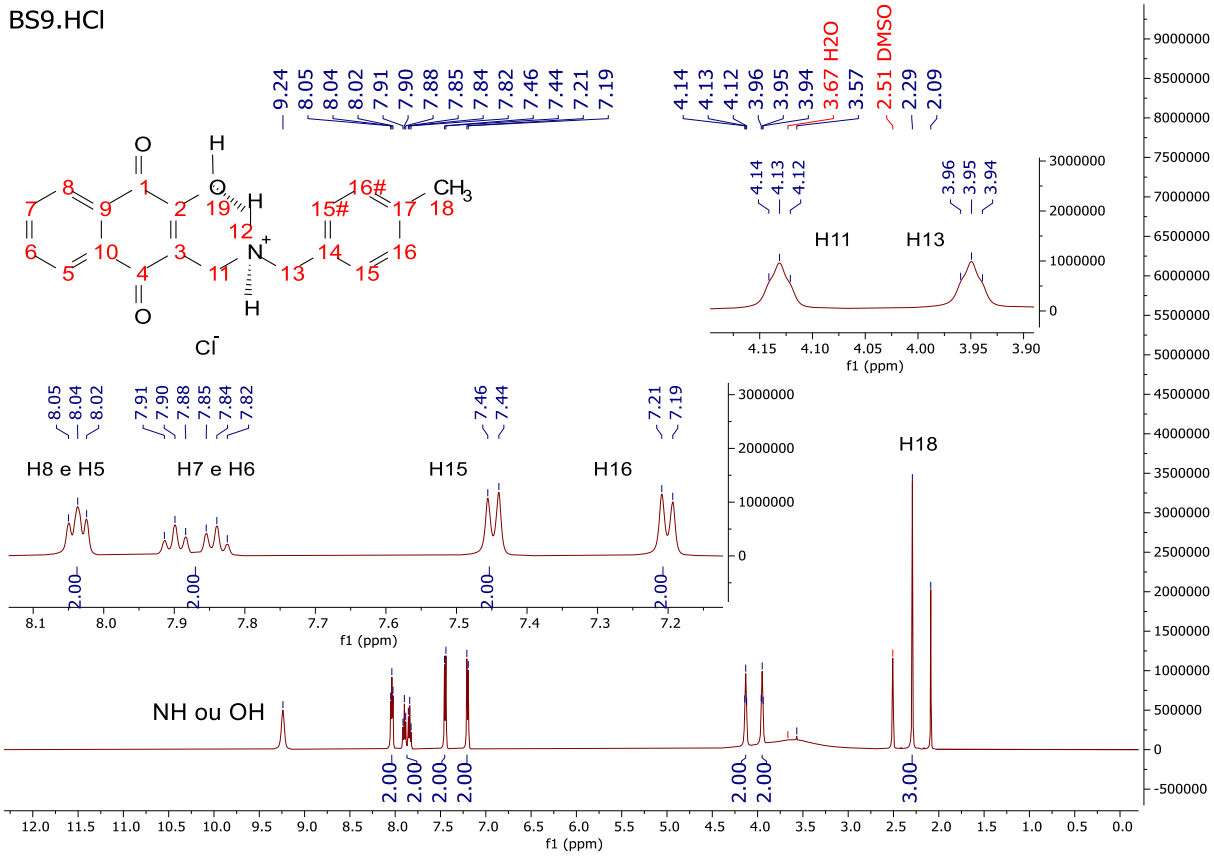
Análise de CCDA 14. Composição do sólido do cloridrato **BS9.HCl (LaDMol374)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm.



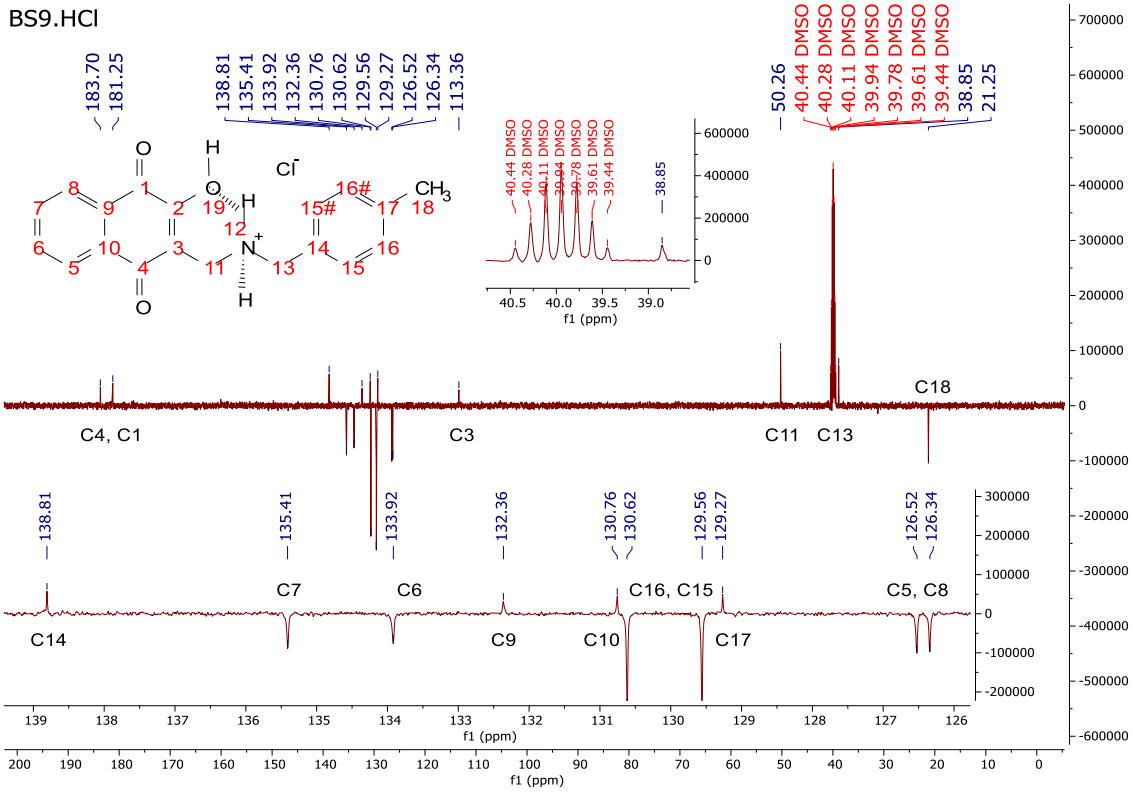
Cromatograma 9. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS9.HCl (LaDMol374).**



Espectro de Massa 9. MS – ESI (-) modo negativo para **BS9.HCl (LaDMol374).**

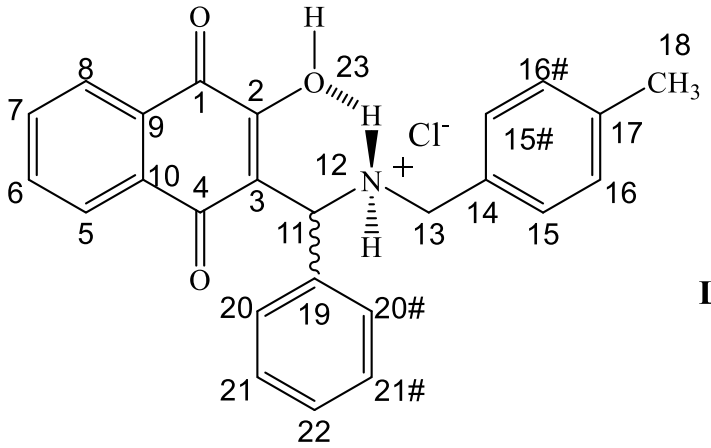


Espectro 53. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS9.HCl (LaDMol374).**



Espectro 54. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS9.HCl (LaDMol374).**

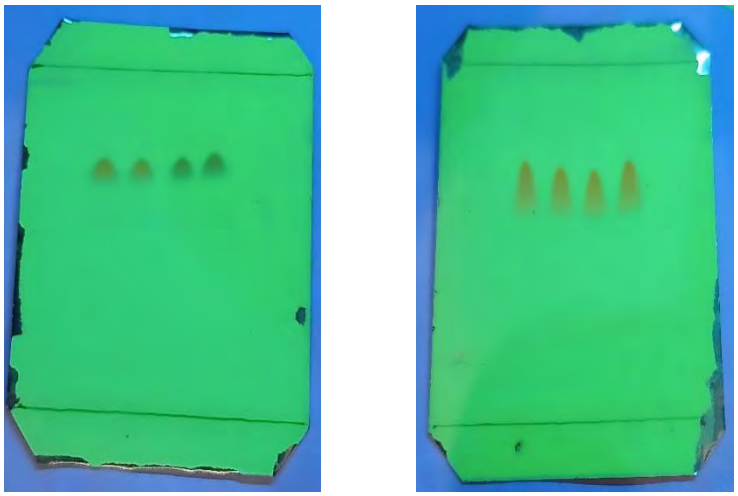
Cloridrato: BS10.HCl (LaDMol365)



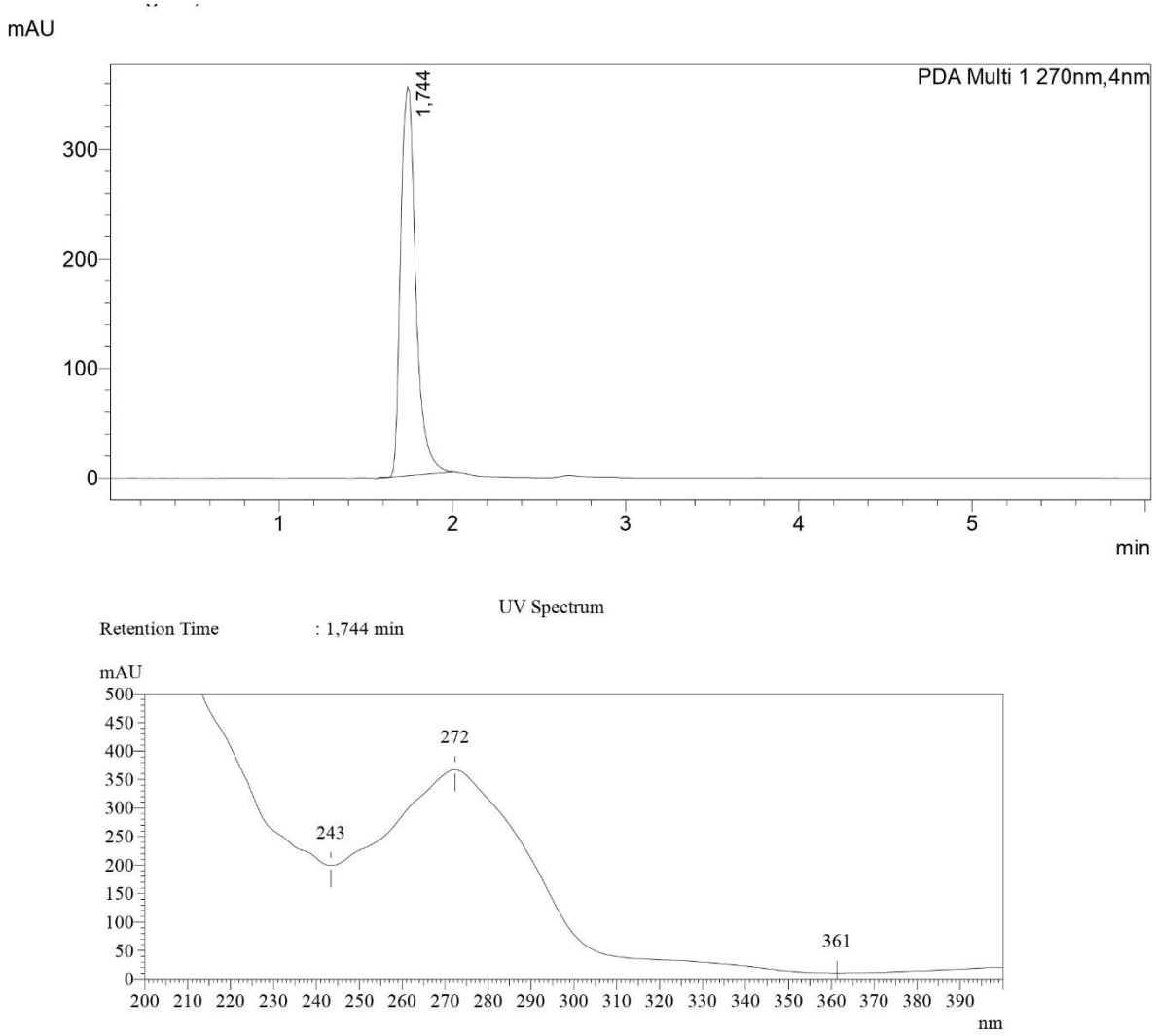
BS10.HCl

LaDMol375

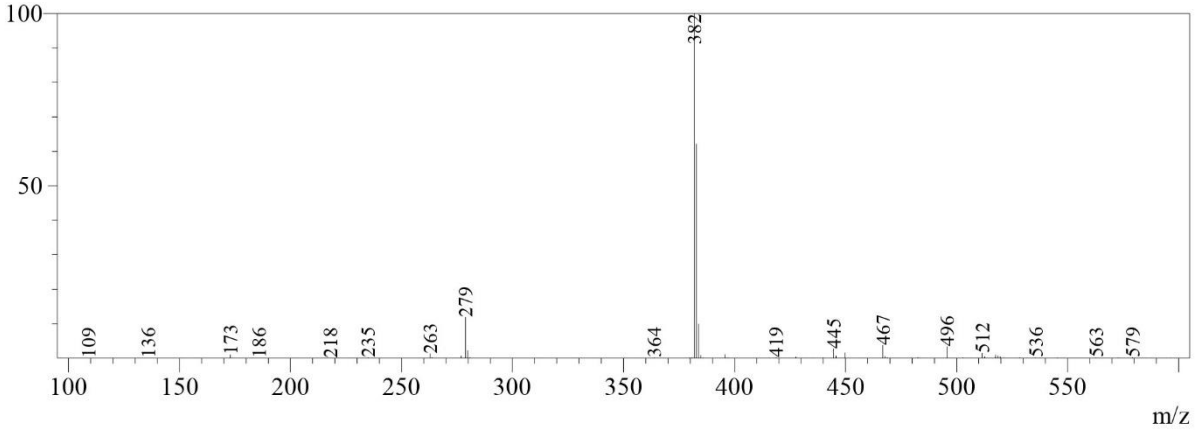
2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(4-metilbenzilamino)fenilmetil] x HCl **(BS10.HCl / LaDMol375).** Sólido amorfo amarelo; rendimento: 85 %. P.F.: 122 - 127 ºC (fusão com posterior decomposição). R.f. = 0,52 (diclorometano: metanol 10%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 9,91 e 9,71 (sl, OH ou NH); $H_{8,5}$ = 7,97 (d, 2H); $H_{7,6}$ = 7,90 – 7,70 (m, 2H); H_{15} = 7,56 (d, 2H); $H_{20,21,22}$ = 7,45 - 7,30 (m, 5H); H_{16} = 7,12 (d, 2H); H_{11} = 5,50 (s, 1H); H_{13} = 4,16 (s, 2H); H_{18} = 2,23 (s, 3H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- *d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 183,22 (C); C_1 = 181,51 (C); C_{14} = 138,92 (C); C_{19} = 136,08 (C); C_7 = 135,12 (CH); C_6 = 133,59 (CH); C_9 = 132,60 (C); C_{15} = 130,92 (CH); C_{20} = 129,47 (CH); C_{21} = 129,12 (CH); C_{10} = 128,77 (C); C_{16} = 128,58 (CH); C_5 = 126,27 (CH); C_8 = 126,20 (CH); C_3 = 115,27 (C); C_{11} = 56,57 (CH_2); C_{13} = 49,69 (CH_2); C_{18} = 21,24 (CH_3). **Fórmula Molecular**: $C_{25}H_{22}ClNO_3$ **Massa Molecular:** 419,905 g/mol; **Área CLAE:** 100%; **EM** *m/z* [M - H]: 382 (100%), *m/z* [M]: 383 (25%).



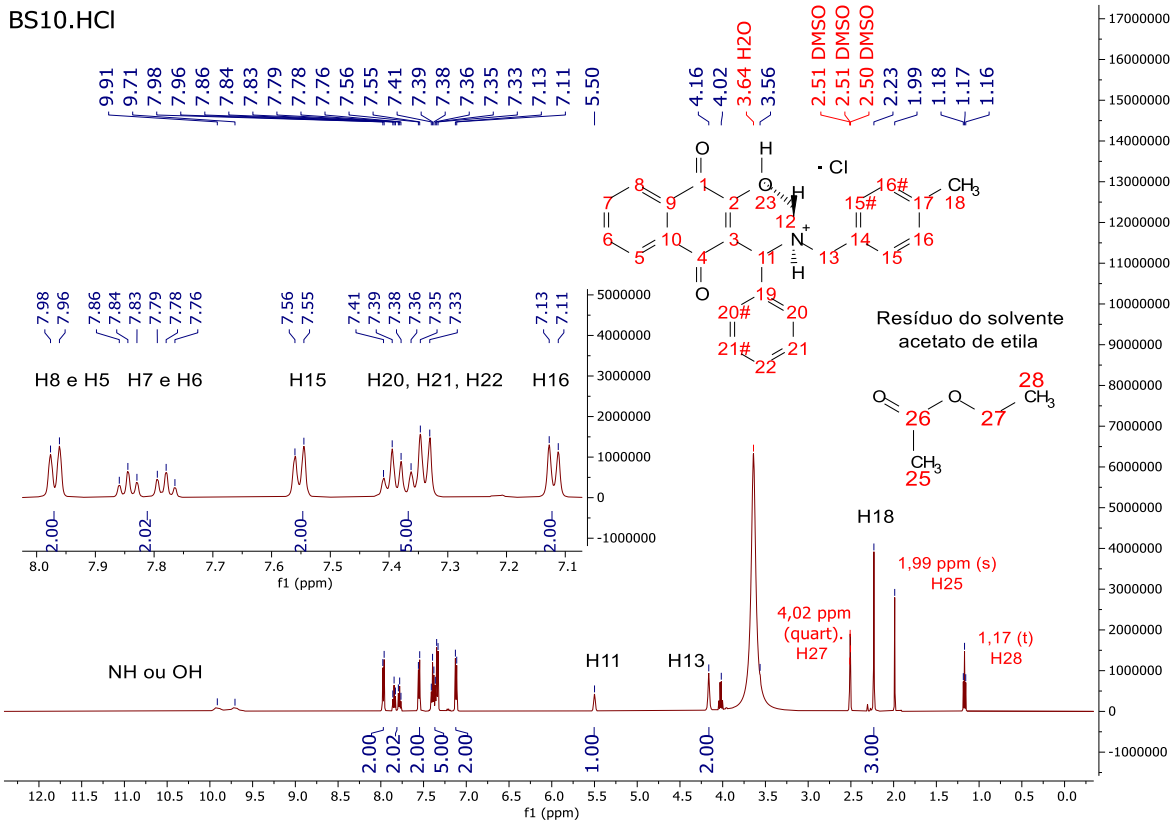
Análise de CCDA 15. Composição do sólido do cloridrato **BS10.HCl (LaDMol375)**, as duas CCDA foram eluídas em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm.



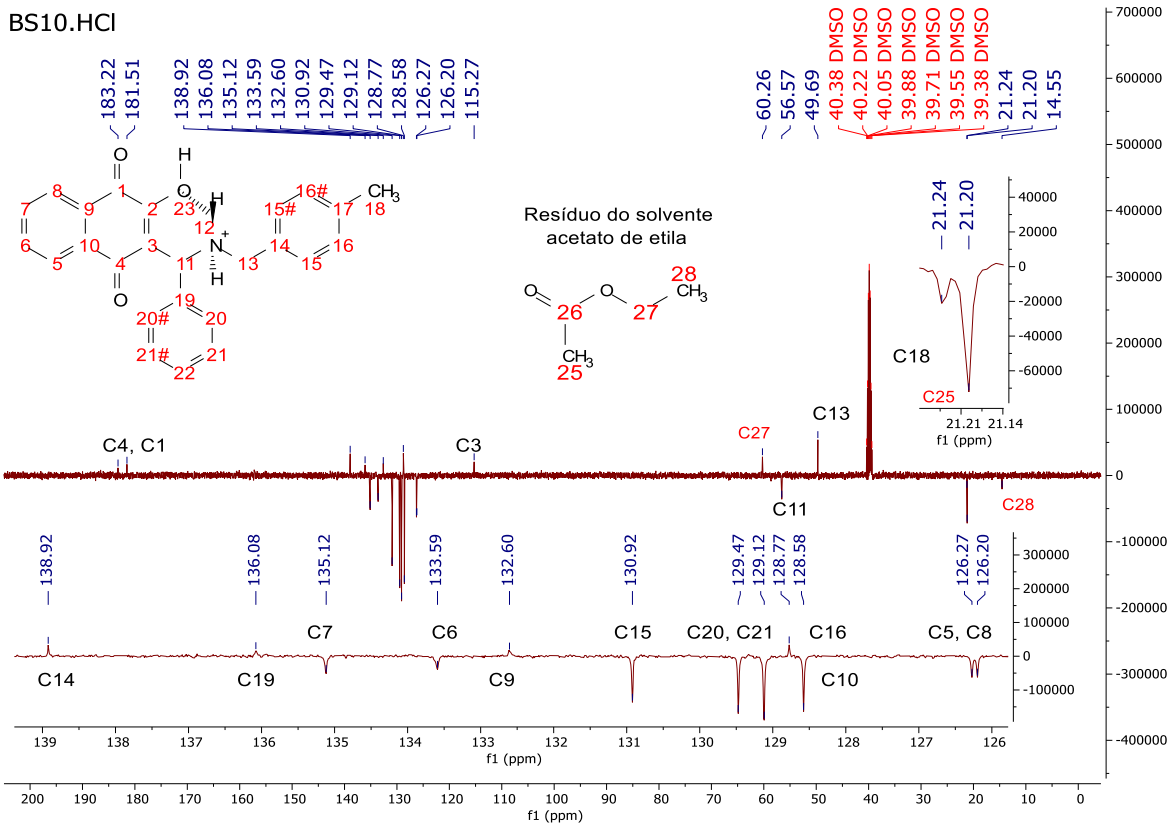
Cromatograma 10. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS10.HCl (LaDMol375).**



Espectro de Massa 10. MS – ESI (-) modo negativo para **BS10.HCl (LaDMol375).**

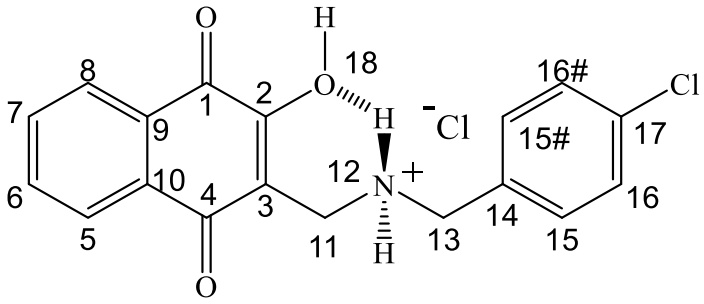


Espectro 55. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS10.HCl (LaDMol375).**



Espectro 56. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS10.HCl (LaDMol375).**

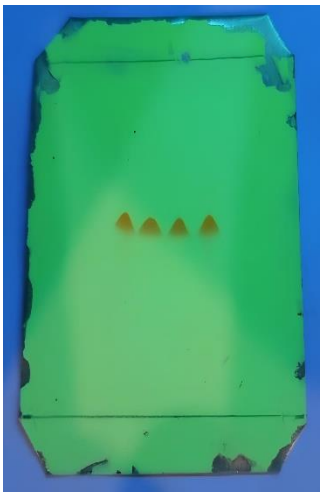
Cloridrato: BS11.HCl (LaDMol376)



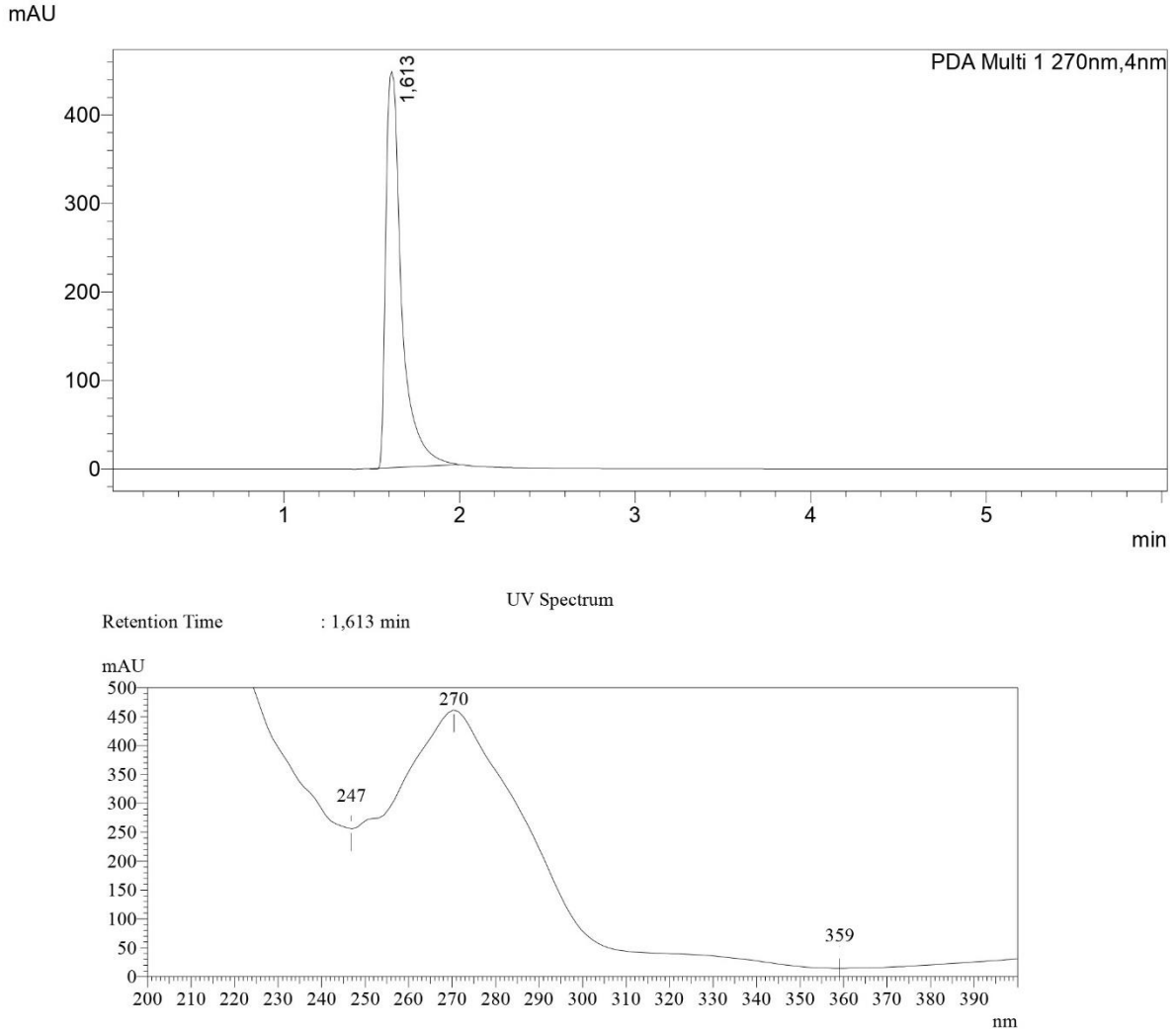
BS11.HCl

LaDMol376

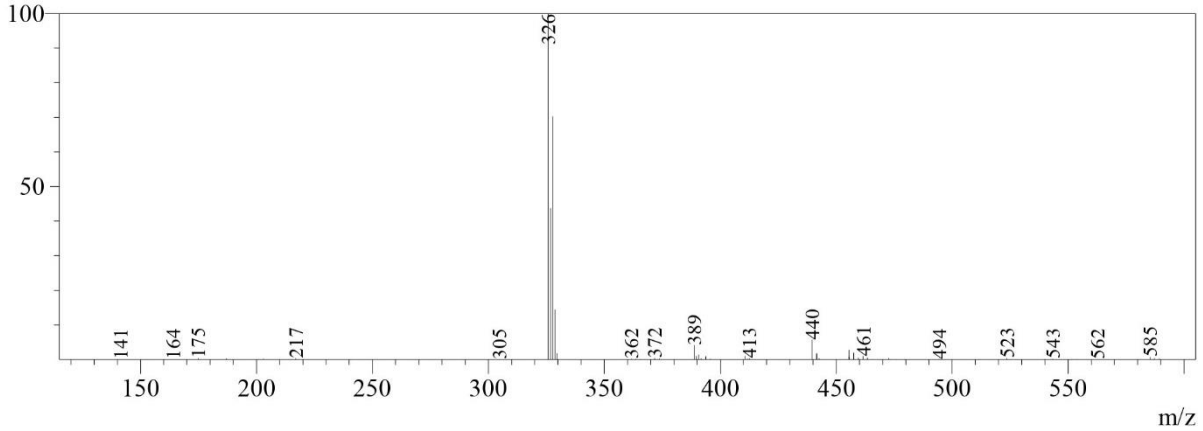
2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(4-clorobenzilamina)metil] x HCl **(BS11.HCl / LaDMol376).** Sólido amorfo amarelo; rendimento: 92 %. P.F.: 148 - 152 ºC (decomposição). R.f. = 0,40 (diclorometano: metanol 10%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 9,39 (sl, OH ou NH); $H_{8,\,5}$ = 8,04 (t, 2H); $H_{7,\,6}$ = 7,95 – 7,80 (2t, 2H); H_{15} = 7,61 (d, 2H); H_{16} = 7,48 (d, 2H); H_{11} = 4,18 (s, 2H); H_{13} = 3,97 (s, 2H); H_{12} = 3,57 (NH). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- *d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 183,71 (C); C_1 = 181,24 (C); C_2 = 160,15 (C); C_7 = 135,42 (CH); C_{14} = 134,15 (C); C_6 = 133,94 (CH); C_{16} = 132,67 (CH); C_{17} = 132,34 (C); C_9 = 131,40 (C); C_{10} = 130,76 (C); C_{15} = 128,95 (CH); C_5 = 126,55 (CH); C_8 = 126,36 (CH); C_3 = 113,24 (C); C_{11} = 49,60 (CH_2); C_{13} = 38,96 (CH_2). **Fórmula Molecular**: $C_{18}H_{15}Cl_2NO_3$ **Massa Molecular:** 364,222 g/mol; **Área CLAE:** 100%; **EM** *m/z* [M - H]: 326 (100%), *m/z* [M]: 327 (25%).



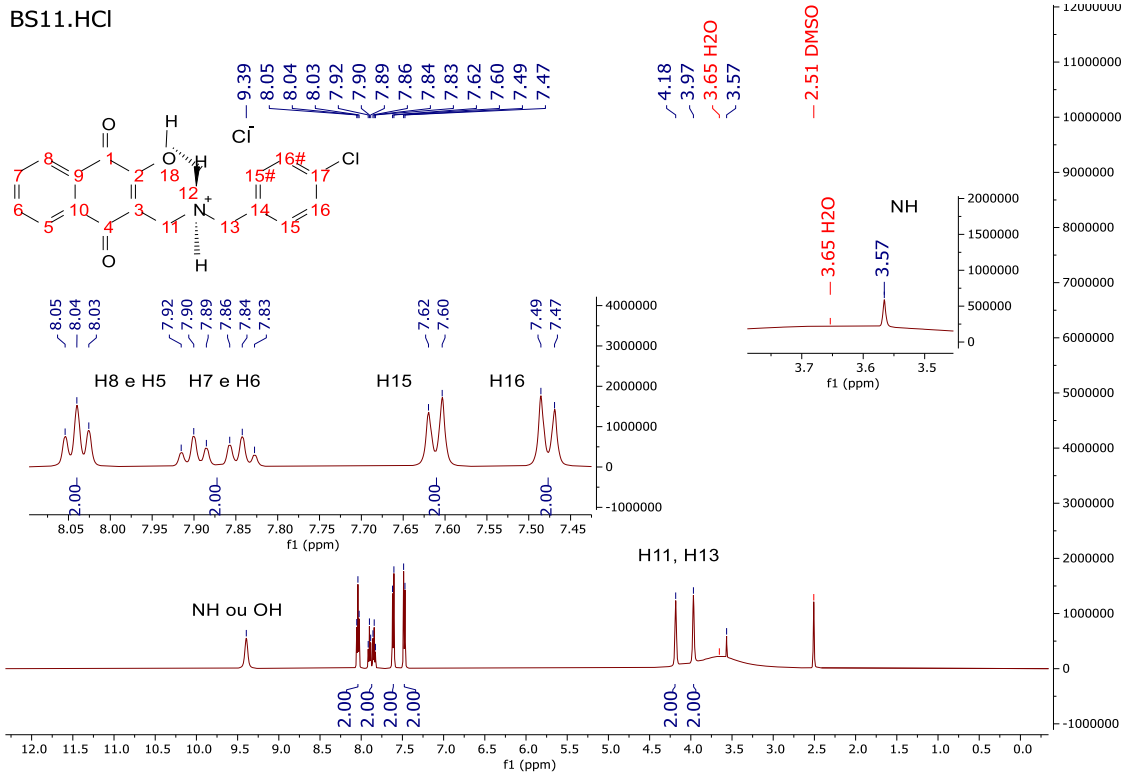
Análise de CCDA 16. Composição do sólido do cloridrato **BS11.HCl (LaDMol376)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm.



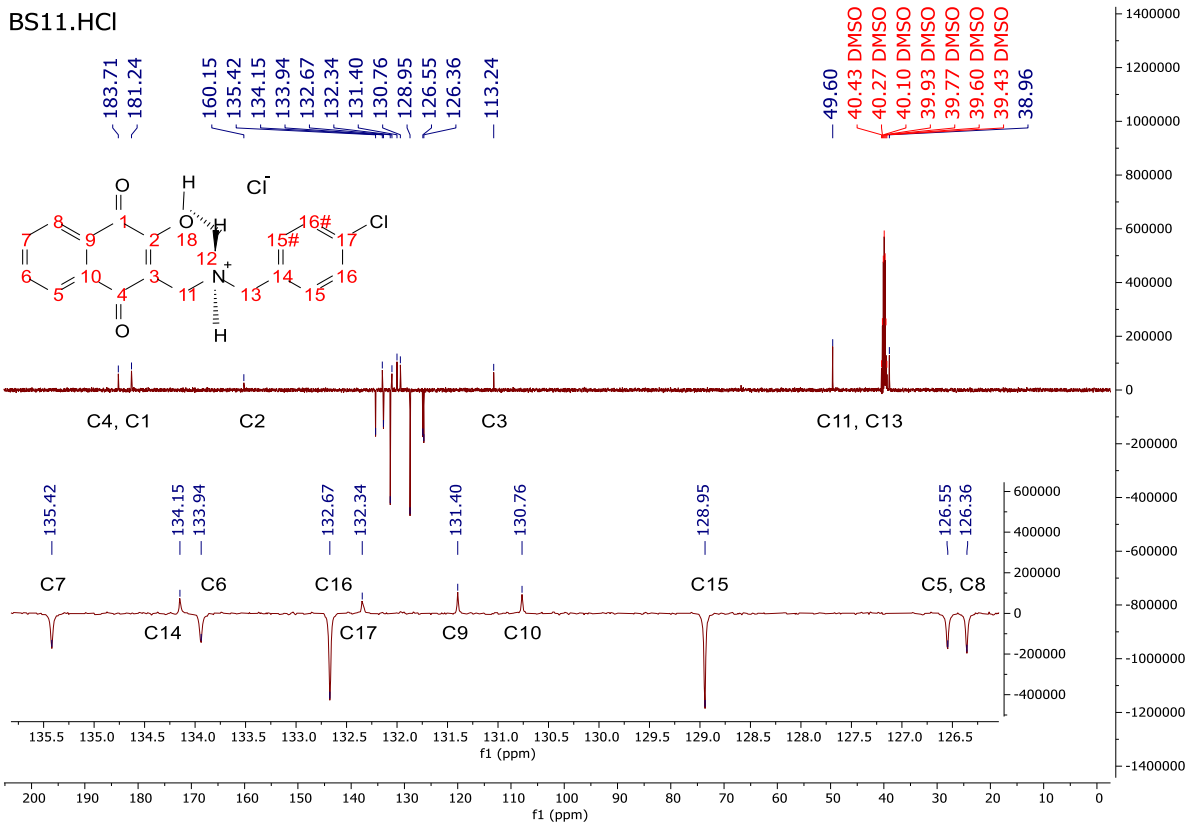
Cromatograma 11. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS11.HCl (LaDMol376).**



Espectro de Massa 11. MS – ESI (-) modo negativo para **BS11.HCl (LaDMol376).**

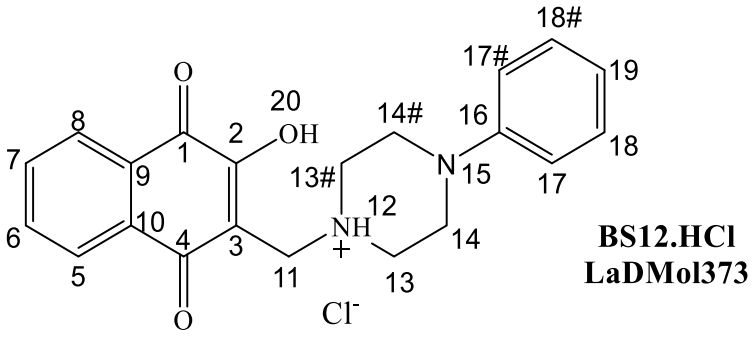


Espectro 57. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS11.HCl (LaDMol376).**



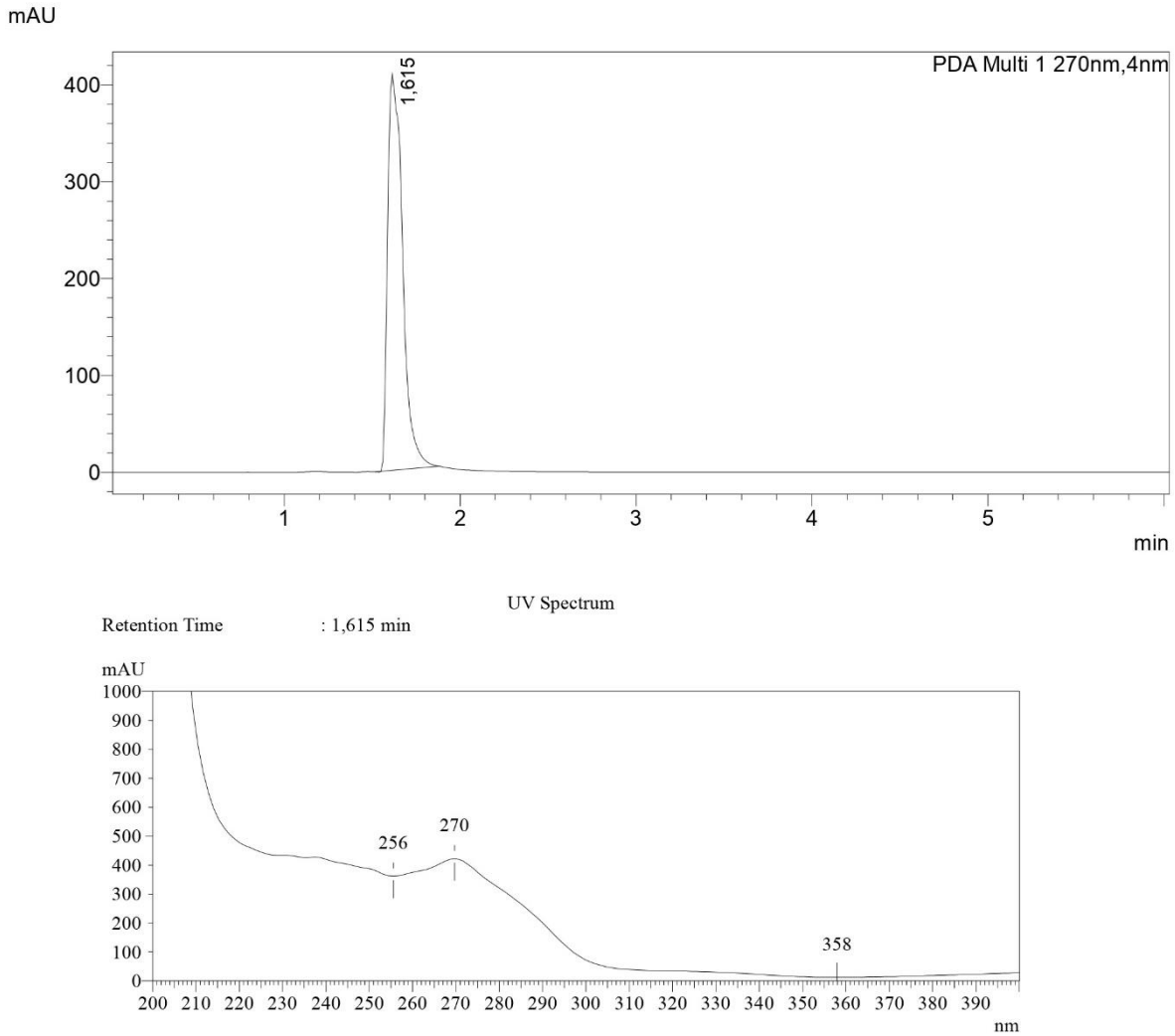
Espectro 58. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS11.HCl (LaDMol376).**

Cloridrato: BS12.HCl (LaDMol373)

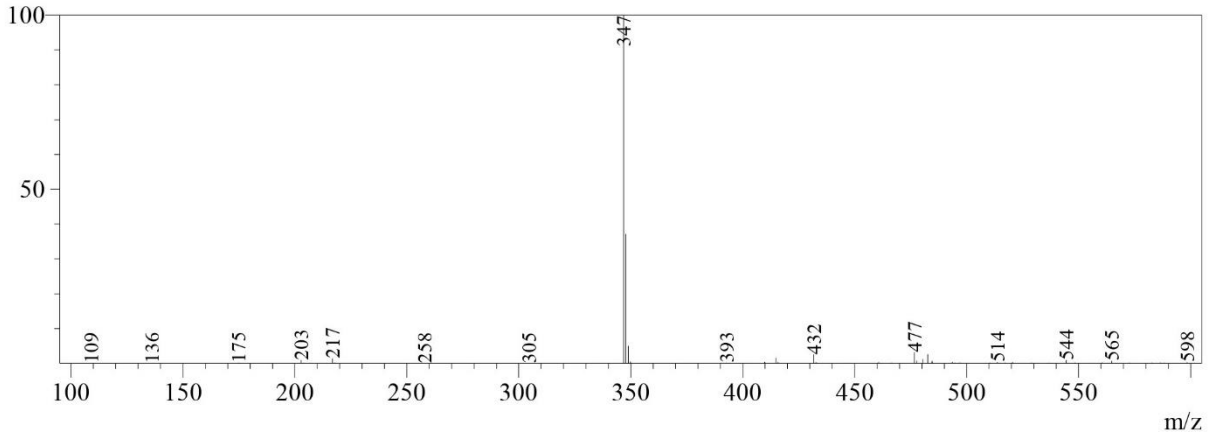


2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(4-fenilpiperazina-1-amino)metil] x HCl **(BS12.HCl / LaDMol373).** Sólido amorfo amarelo; rendimento: 83 %. P.F.: 135 - 145 ºC (decomposição); R.f. = 0,50 (diclorometano: metanol 7%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: H = 10,68 (sl, OH); $H_{8, 5, 7, 6}$ = 8,20 – 7,80 (m, 4H); $H_{19, 18, 17}$ = 7,40 – 6,80 (m, 5H); $H_{11, 13, 14}$ = 5,0 – 3,0 (m). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- *d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 184,21 (C); C_1 = 180,97 (C); C_2 = 161,32 (C); C_{16} = 149,95 (C); C_7 = 135,33 (C); C_6 = 133,99 (CH); C_9 = 132,32 (C); C_7 = 131,02 (CH); C_{18} = 129,59 (CH); C= 126,50 (CH); C_{19} = 120,53 (CH); C_{17} = 116,44 (CH); C_3 = 111,04 (C); C_{11} = 51,47 (CH_2); C_{13} = 48,13 (CH_2); C_{14} = 45,89 (CH_2). **Fórmula Molecular**: $C_{21}H_{21}ClN_2O_3$ **Massa Molecular:** 384,860 g/mol; **Área CLAE:** 100%; **EM** *m/z* [M - H]: 347 (100%), *m/z* [M]: 348 (25%).

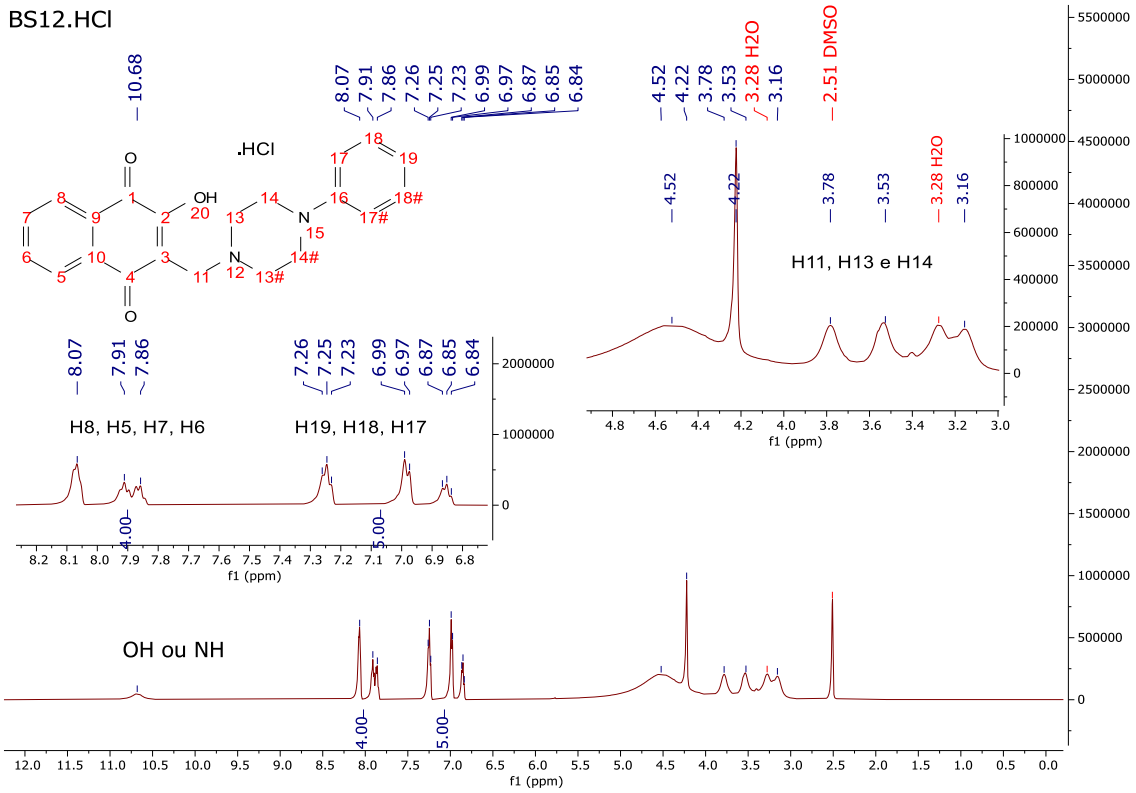
Análise de CCDA 17. Composição do sólido do cloridrato **BS12.HCl (LaDMol373)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 7% sob irradiação de λ = 254 nm.



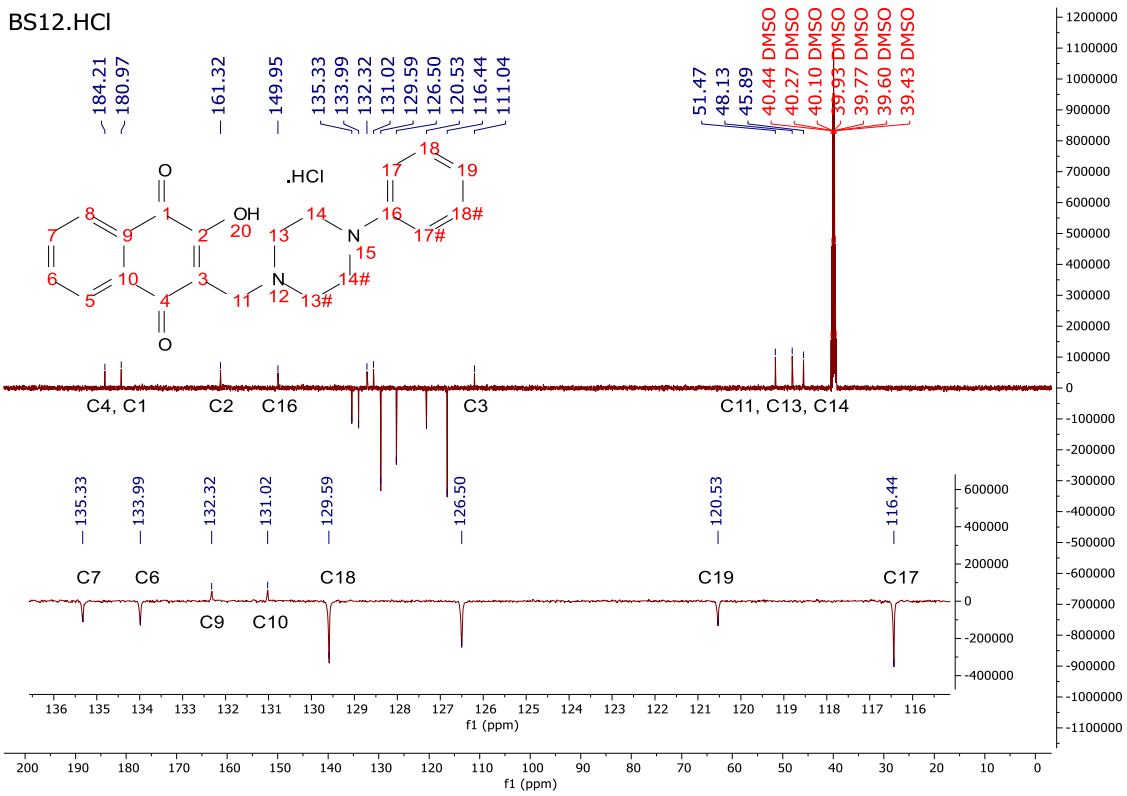
Cromatograma 12. Perfil Cromatográfico CLAE para **BS12.HCl (LaDMol373).**



Espectro de Massa 12. MS – ESI (-) modo negativo para **BS12.HCl (LaDMol373).**

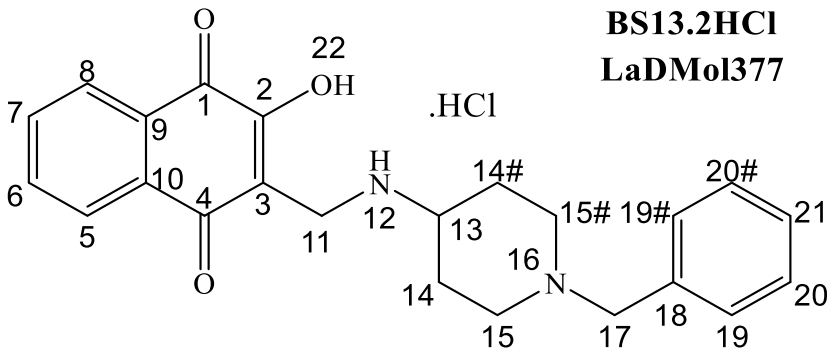


Espectro 59. RMN ^{1}H (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS12.HCl (LaDMol373).**



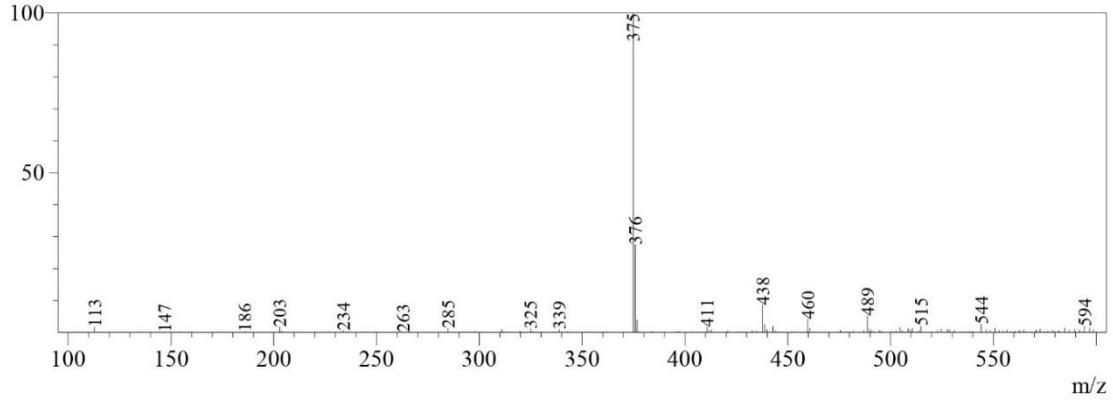
Espectro 60. RMN ^{13}C (DMSO-d$_6$) do cloridrato **BS12.HCl (LaDMol373).**

Cloridrato: BS13.2HCl (LaDMol377)

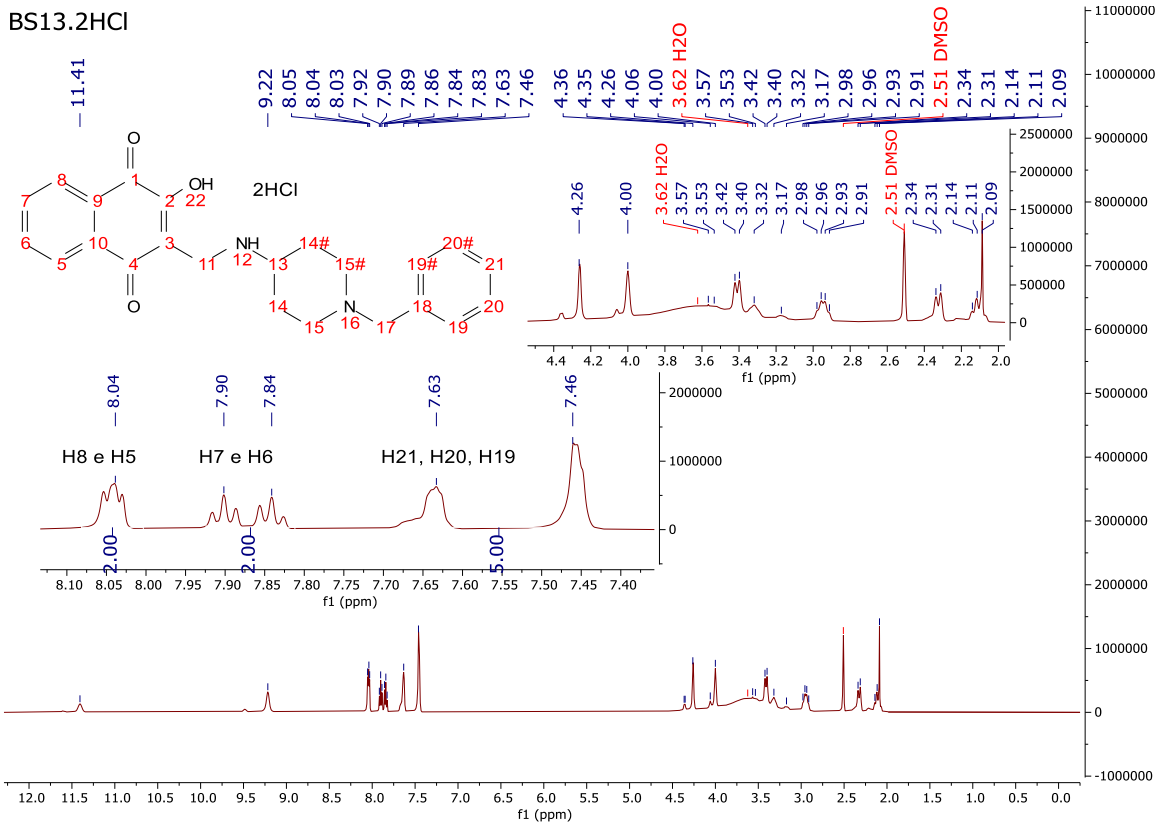


2-hidróxi-1,4-naftoquinona-3-[(1-benzilpiperidina-4-amino)metil] x 2HCl **(BS13.2HCl / LaDMol377).** Sólido amorfo amarelo; rendimento: 70 %. P.F.: 107 – 109 ºC (fusão com posterior decomposição); R.f. = 0,37 (diclorometano: metanol 10%). **RMN ^{1}H (500 MHz, DMSO- *d*$_6$)**: δ ppm: $H_{8,\,5}$ = 8,04 (t, 2H); $H_{7,\,6}$ = 7,95 – 7,80 (2t, 2H); $H_{21,\,20,\,19}$ = 7,70 - 7,40 (m, 5H). **RMN ^{13}C (125 MHz, DMSO- *d*$_6$):** δ ppm: C_4 = 183,52 (C); C_1 = 181,39 (C); C_6 = 135,44 (CH); C_7 = 133,93 (CH); C_{18} = 132,39 (C); C_{20} = 132,05 (CH); C_9 = 130,78 (C); C_{10} = 130,02 (C); C_{18} = 129,94 (CH); C_{19} = 129,19 (CH); C_5 = 126,59 (CH); C_8 = 126,36 (CH); C_3 = 113,17 (C); C_{11} = 59,03 (CH_2); C_{13} = 52,40 (CH); C_{17} = 49,77 (CH_2); C_{15} = 36,96 (CH_2); C_{14} = 25,68 (CH_2). **Fórmula Molecular**: $C_{23}H_{26}Cl_2N_2O_3$ **Massa Molecular:** 449,372 g/mol. **EM** *m/z* [M - H]: 375 (100%), *m/z* [M]: 376 (25%).

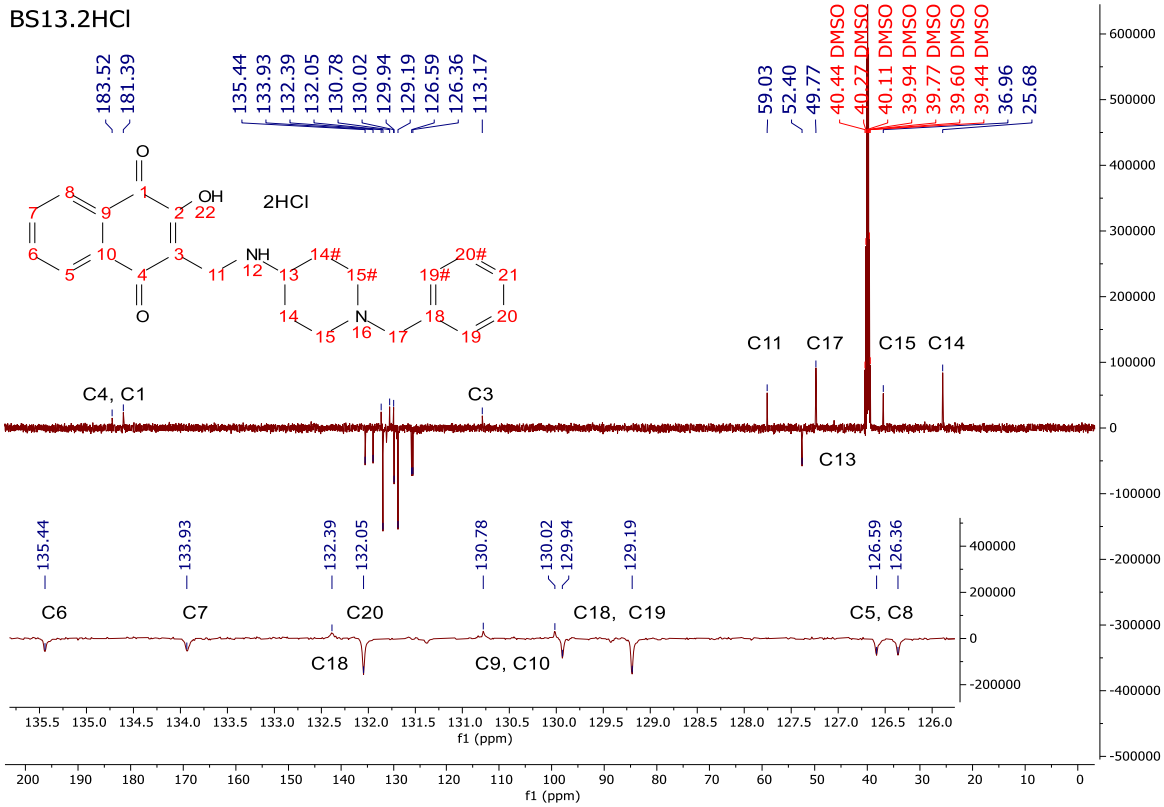
Análise de CCDA 18. Composição do sólido do cloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377)**, CCDA eluída em dicloro: metanol 10% sob irradiação de λ = 254 nm.



Espectro de Massa 13. MS – ESI (-) modo negativo para **BS13.HCl (LaDMol377).**



Espectro 61. RMN ^{1}H (DMSO-d_6) do cloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377).**

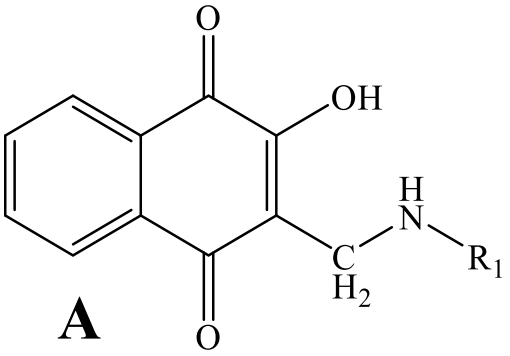


Espectro 62. RMN ^{13}C (DMSO-d_6) do cloridrato **BS13.2HCl (LaDMol377).**

9.3 Diversidade Estrutural: *Bases de Mannich* Derivadas da Lausona

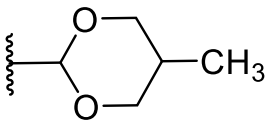
Período de Levantamento: 1948 – 2023

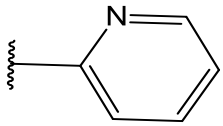
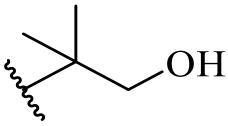
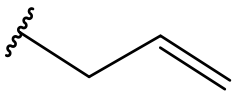
BM = *Base de Mannich* derivada da lausona Total = 409

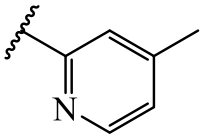
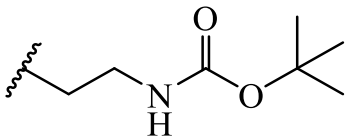
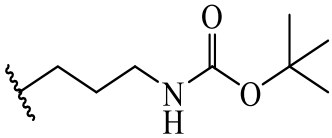
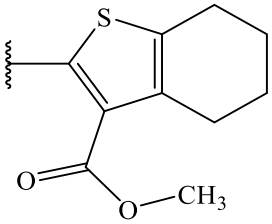
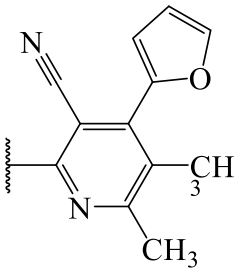
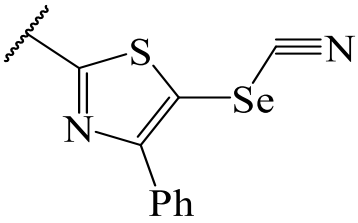


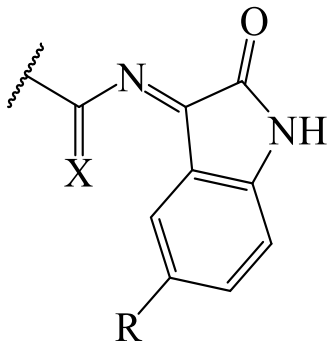
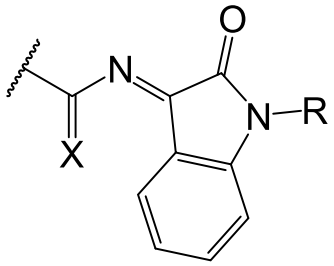
A

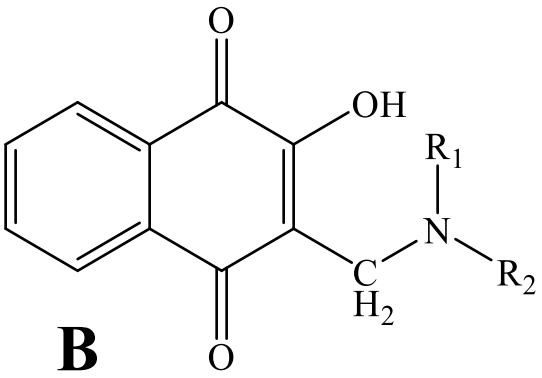
BM	R_1	Referência e aplicação
A1 = BM3	CH_2CH_3	**Inatividade antimalárica** **IC_{50}= 30,6 ± 5,7 µM** Anticitotóxicidade (DE SOUZA et al., 2014)
A2	$(CH_2)_2CH_3$	Antimoluscicida (LIMA et al., 2002)
A3 = BM7	$(CH_2)_3CH_3$	**Antimalárica** **IC_{50} = 26,99 µM** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021) Antitripanosomicida *T. cruzi*. (NEVES, 2007) Antituberculose Antitumoral Anticitotóxicidade (PAENGSRI et al., 2012; PAENGSRI; BARAMEE, 2013) (LEFFLER; HATHAWAY, 1948)

A4	$(CH_2)_4CH_3$	(LEFFLER; HATHAWAY, 1948)
A5	$(CH_2)_6CH_3$	(BARAMEE et al., 2006)
A6	$(CH_2)_7CH_3$	(DALGLIESH, 1949)
A7	$(CH_2)_9CH_3$	(LEFFLER; HATHAWAY, 1948)
A8	$(CH_2)_{11}CH_3$	(DALGLIESH, 1949)
A9	$(CH_2)_{13}CH_3$	
A10	$(CH_2)_{15}CH_3$	
A11	$(CH_2)_{17}CH_3$	
A12	CH_2CH_2OH	Antimoluscicida (LIMA et al., 2002) (LEFFLER; HATHAWAY, 1948)
A13	Benzil ($CH_2C_6H_5$)	(RIBEIRO et al., 2020) (LEFFLER; HATHAWAY, 1948)
A14	Ciclohexil (C_6H_{11})	Antimoluscicida (LIMA et al., 2002) (LEFFLER; HATHAWAY, 1948) (OSSOWSKI et al., 2008)
A15	5-Me-dioxano 	(LEFFLER; HATHAWAY, 1948)

A16	2-aminopiridina (C_5H_4N) 	Antituberculose Anticitotóxidade (PAENGSRI et al., 2012) (DALGLIESH, 1949)
A17	CH_2Fe (Fe = Ferrocenil)	(BARAMEE et al., 2006)
A18 **=** **BM4**	Ciclopentil (C_5H_9)	**Parcialmente antimalárica** **IC_{50}= 16,8 ± 3,4 µM** Anticitotóxidade (DE SOUZA et al., 2014) Antimoluscicida (LIMA et al., 2002)
A19 **=** **BM5**	$C(CH_3)_2CH_2OH$ 	**Inatividade antimalárica** **IC_{50}= 59,9 ± 7,47 µM** Anticitotóxidade (DE SOUZA et al., 2014)
A20 **=** **BM6**	NH_2	**Antimalárica** **IC_{50}= 11,2 ± 2,3 µM** Anticitotóxidade (DE SOUZA et al., 2014)
A21	2-OH-Ph	Antimoluscicida (LIMA et al., 2002)
A22 **=** **BM10**	CH_2-CH=CH_2 	**Antimalárica** **IC_{50} = 16,65 µM** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021) Antitumoral Antituberculose Anticitotóxidade (PAENGSRI; BARAMEE, 2013)

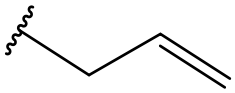
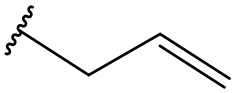
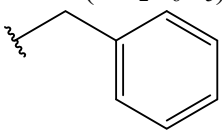
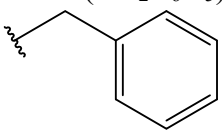
A23 = BM14	5-metil-2-aminoperidina (C_6H_6N) 	**Inatividade antimalárica** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021)
A24	$(CH_2)_3Cl$	(DA SILVA et al., 2016)
A25	$(CH_2)_2NHCOOC(CH_3)_3$ 	
A26	$(CH_2)_3NHCOOC(CH_3)_3$ 	
A27		Antioxidante (GOUDA et al., 2013)
A28		(GOUDA et al., 2018)
A29		(GOUDA; SHERIF; ELSHERBINI, 2014)

A30		X = S R = H	Antiinflamatória (KUMAR; ALAGUMUTHU; DHAYABARAN, 2018)
A31		X = O R = H	
A32		X = S R = Br	
A33		X = O R = Br	
A34		X = S R = NO_2	
A35		X = O R = Cl	
A36		X = S R = 4-Cl-Ph	(KUMAR; ALAGUMUTHU; DHAYABARAN, 2018)
A37		X = O R = 4-Cl-Ph	
A38		X = O R = $CH_2COOCH_2CH_3$	

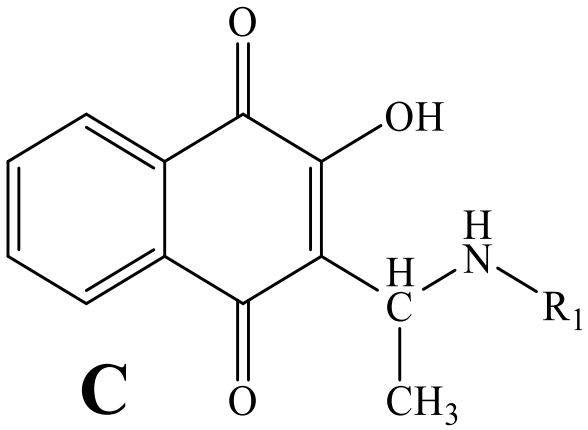


B

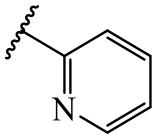
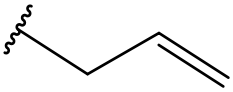
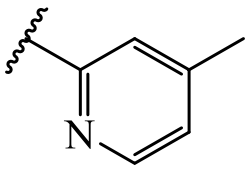
BM	**R_1**	**R_2**	**Referência e aplicação**
B1	CH_3	CH_3	Antimoluscicida (LIMA et al., 2002) (LEFFLER; HATHAWAY, 1948)

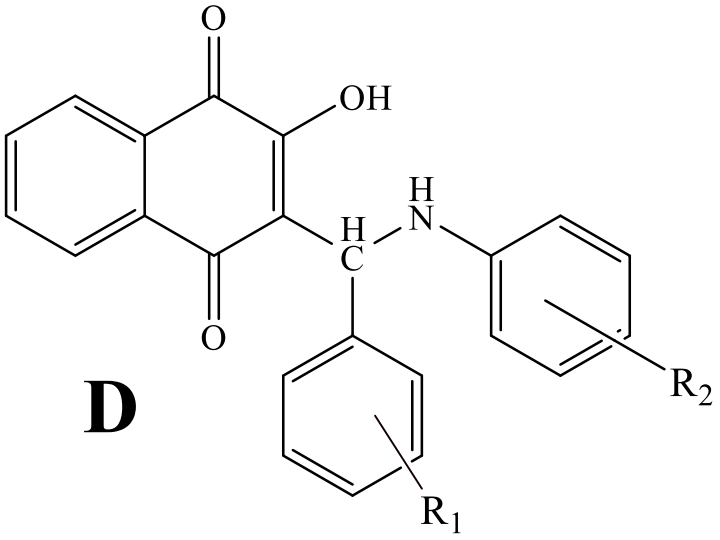
B2	CH_3	(Fe =Ferrocenil) CH_2Fe-3-CH_2-$N(CH_3)_2$	(BARAMEE et al., 2006)
B3 = **BM1**	$(CH_2)_2CH_3$	$(CH_2)_2CH_3$	**Antimalárica** **IC_{50}= 1,9 ± 0,7 µM** **Não citotóxica** (DE SOUZA et al., 2014) Antimoluscicida (LIMA et al., 2002)
B4	CH_2-CH=CH_2 	CH_2-CH=CH_2 	Antimoluscicida (LIMA et al., 2002)
B5 = **BM2**	Benzil ($CH_2C_6H_5$) 	Benzil ($CH_2C_6H_5$) 	**Antimalárica** **IC_{50} = 8,19 µM** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021)
B6	CH_2CH_3	CH_2Fe (Fe =Ferrocenil)	(BARAMEE et al., 2006)
B7	$(CH_2)_3CH_3$		
B8 = **BM22**	$(CH_2)_5CH_3$		**Antimalárica** **IC_{50} = 5,0 ± 0,4 µM** **Antitoxoplasmose** (BARAMEE et al., 2006)
B9 = **BM23**	$(CH_2)_6CH_3$		**Antimalárica** **IC_{50} = 2,5 ± 0,3 µM** **Antitoxoplasmose** (BARAMEE et al., 2006)

B10 = BM24	$(CH_2)_7CH_3$		**Antimalárica** **IC_{50} = 6,25 ± 1,5 µM** **Antitoxoplasmose** (BARAMEE et al., 2006)
B11	$(CH_2)_8CH_3$		(BARAMEE et al., 2006)
B12	$(CH_2)_9CH_3$		
B13	$(CH_2)_{11}CH_3$		
B14	$(CH_2)_3OH$		



BM	**R_1**	**Referência e aplicação**
C1	$(CH_2)_7CH_3$	(DALGLIESH, 1949)
C2	$(CH_2)_{11}CH_3$	
C3	$(CH_2)_{15}CH_3$	

C4	2-aminopiridina (C_5H_4N) 	Antituberculose Anticitotóxidade (PAENGSRI et al., 2012) (DALGLIESH, 1949)
C5	CH_2Fe (Fe = Ferrocenil)	(BARAMEE et al., 2006)
C6	CH_2Fe-$CH_2N(CH_3)_2$ (Fe = Ferrocenil)	
C7	Ph (C_6H_5)	(DASHTEH et al., 2019)
C8	CH_2-Ph (Benzil)	(RIBEIRO et al., 2020)
C9 = **BM11**	CH_2-CH=CH_2 	**Antimalárica** **IC_{50} = 12,75 µM** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021) Antitumoral Antituberculose Anticitotóxidade (PAENGSRI; BARAMEE, 2013)
C10 = **BM15**	5-metil-2-aminoperidina (C_6H_6N) 	**Inatividade antimalárica** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021)



D

BM	R_1	R_2	Referência e aplicação
D1	H	H	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (CAHYANA et al., 2021) (DALOEE; BEHBAHANI; MARANDI, 2022) (DASHTEH et al., 2019 (DAVOUDVANDI; NAIMI-JAMAL; PANAHI, 2016) (JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018) (KHORAMI; SHATERIAN, 2013, 2014) (LIU; ZHOU; GAO, 2014) (MAHAJAN et al., 2014) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013) (SHATERIAN; MORADI, 2015) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015) (TAVAKOLI; MOOSAVI; BAZGIR, 2015)
D2		3-Cl	(LÓPEZ-LÓPEZ et al., 2017)

D3 = BM28		4-Me	**Inibidora da enzima AChE** **IC_{50} = 39,86 µM** Antioxidante Antileishmania Anticitotóxidade (OLIVEIRA, 2014a) Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018) (LIU; ZHOU; GAO, 2014) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015) (TAVAKOLI; MOOSAVI; BAZGIR, 2015)
D4		4-F	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (KHORAMI; SHATERIAN, 2013, 2014) (LIU; ZHOU; GAO, 2014) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013) (SHATERIAN; MORADI, 2015)
D5 = BM30		4-NO_2	**Baixa inibição da enzima AChE** **IC_{50} = 70,16 µM** Antioxidante Antileishmania Anticitotóxidade (OLIVEIRA, 2014a) Antifúngica (ALLOCHIO FILHO et al., 2016) (DAVOUDVANDI; NAIMI-JAMAL; PANAHI, 2016) (FIOROT et al., 2014) (LÓPEZ-LÓPEZ et al., 2017)

D6		2,4-diCl	(LÓPEZ-LÓPEZ et al., 2017)
D7		2,4-diF	
D8		2-Cl, 4-NO_2	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011)
D9 = **BM32**	2-OH	4-Me	**Inibição da enzima AChE** **IC_{50} = 37,09 µM** Antioxidante Antileishmania (OLIVEIRA, 2014a)
D10 = **BM34**		4-NO_2	**Baixa inibição da enzima AChE** **IC_{50} = 67,24 µM** Antioxidante Antileishmania Anticitotóxidade (OLIVEIRA, 2014a) Antifúngica (ALLOCHIO FILHO et al., 2016) (FIOROT et al., 2014)
D11	2-Cl	4-Me	Fluorescência luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (KHORAMI; SHATERIAN, 2013, 2014) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015) (SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013) (SHATERIAN; MORADI, 2015) (TAVAKOLI; MOOSAVI; BAZGIR, 2015)
D12	2-NO_2	H	(JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018)

D13	3-CH_3	4-CH_3	(NAEIMI; ZARABI, 2019)
D14	3-NO_2	4-Me	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (DAVOUDVANDI; NAIMI-JAMAL; PANAHI, 2016) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015)
D15	3-OCH_3	4-CH_3	(NAEIMI; ZARABI, 2018)
D16	4-OH	H	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (DALOEE; BEHBAHANI; MARANDI, 2022) (DASHTEH et al., 2019) (KHORAMI; SHATERIAN, 2013, 2014) (LIU; ZHOU; GAO, 2014) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015) (SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013) (SHATERIAN; MORADI, 2015) (TAVAKOLI; MOOSAVI; BAZGIR, 2015)
D17		4-Me	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (DASHTEH et al., 2019) (KHORAMI; SHATERIAN, 2013, 2014) (LIU; ZHOU; GAO, 2014) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015) (SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013) (SHATERIAN; MORADI, 2015) (TAVAKOLI; MOOSAVI; BAZGIR, 2015)

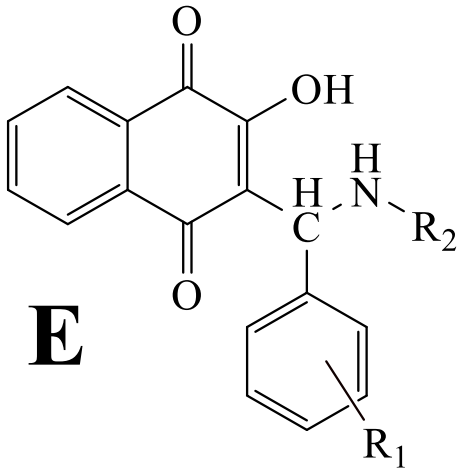
D18	4-Cl	4-Me	(ASADI et al., 2016) (JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (NAEIMI; ZARABI, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015)
D19		3-Me	(NAEIMI; ZARABI, 2019)
D20		4-NO_2	(ASADI et al., 2016) (JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018) (NAEIMI; ZARABI, 2018, 2019)
D21		4-OMe	
D22	4-F	4-Me	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (KHORAMI; SHATERIAN, 2013, 2014) (NAEIMI; ZARABI, 2018) (SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013) (SHATERIAN; MORADI, 2015)
D23		3-Me	(NAEIMI; ZARABI, 2019)
D24		4-OCH_3	(NAEIMI; ZARABI, 2018, 2019)
D25	4-Br	4-Me	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (DAVOUDVANDI; NAIMI-JAMAL; PANAHI, 2016) (JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (NAEIMI; ZARABI, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015)
D26		3-Me	(NAEIMI; ZARABI, 2019)

D27		4-OCH_3	(NAEIMI; ZARABI, 2018, 2019)
D28		4-NO_2	
D29	4-Me	H	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (DALOEE; BEHBAHANI; MARANDI, 2022) (DAVOUDVANDI; NAIMI-JAMAL; PANAHI, 2016) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015) (TAVAKOLI; MOOSAVI; BAZGIR, 2015)
D30		4-Me	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (DAVOUDVANDI; NAIMI-JAMAL; PANAHI, 2016) (JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015) (TAVAKOLI; MOOSAVI; BAZGIR, 2015)
D31		4-OCH_3	(NAEIMI; ZARABI, 2018, 2019)
D32		4-NO_2	(ASADI et al., 2016) (JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018) (NAEIMI; ZARABI, 2018, 2019)
D33		4-F	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018)
D34		2-Cl, 4-NO_2	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011)

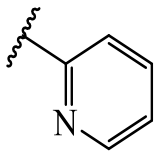
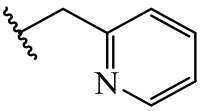
D35	4-OMe	H	DASHTEH et al., 2019
D36		3-Me	(NAEIMI; ZARABI, 2019)
D37		4-Me	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (DASHTEH et al., 2019) (KHORAMI; SHATERIAN, 2013, 2014) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (NAEIMI; ZARABI, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015) (SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013) (SHATERIAN; MORADI, 2015) (TAVAKOLI; MOOSAVI; BAZGIR, 2015)
D38		4-NO_2	Antifúngica (ALLOCHIO FILHO et al., 2016) (ASADI et al., 2016) (FIOROT et al., 2014)
D39	4-NO_2	H	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (DALOEE; BEHBAHANI; MARANDI, 2022) (DASHTEH et al., 2019) (KHORAMI; SHATERIAN, 2013, 2014) (LIU; ZHOU; GAO, 2014) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015) (SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013) (SHATERIAN; MORADI, 2015) (TAVAKOLI; MOOSAVI; BAZGIR, 2015)

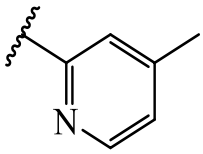
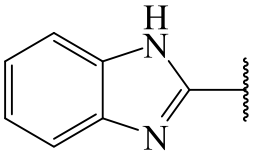
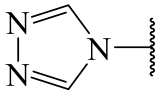
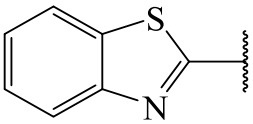
D40		4-Me	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (LIU; ZHOU; GAO, 2014) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015) (TAVAKOLI; MOOSAVI; BAZGIR, 2015)
D41		4-F	Fluorescência luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (KHORAMI; SHATERIAN, 2013, 2014) (LIU; ZHOU; GAO, 2014) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013) (SHATERIAN; MORADI, 2015)
D42		4-NO_2	Antifúngica (ALLOCHIO FILHO et al., 2016) (ASADI et al., 2016) (FIOROT et al., 2014) (JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018) (NAEIMI; ZARABI, 2018, 2019)
D43		4-OMe	(ASADI et al., 2016) (JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018)
D44		2-Cl, 4-NO_2	Fluorescência luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011)

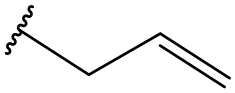
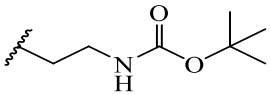
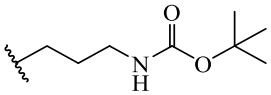
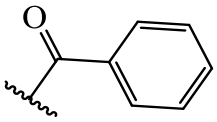
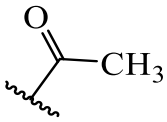
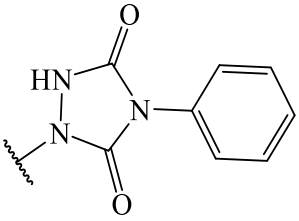
D45	2,4-diCl	H	(DALOEE; BEHBAHANI; MARANDI, 2022) (DASHTEH et al., 2019) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015)
D46		4-Me	Fluorescência luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (KHORAMI; SHATERIAN, 2013, 2014) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015) (SHATERIAN; MORADI, 2015)
D47	2,6-diCl	4-Me	(SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013)
D48	2, 6-diMe	H	(JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018)
D49	3,4 –OCH_3	4-NO_2	(ASADI et al., 2016)
D50	3,4,5 – tri-OMe	H	(JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018)



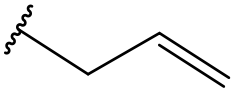
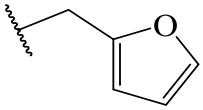
BM	R_1	R_2	Referência e aplicação
E1 = BM8	H	$(CH_2)_3CH_3$	**Antimalárica** **IC_{50} = 4,38 µM** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021) Antitumoral; Antitripanosomicida *T. cruzi* Antibacteriana. (NEVES, 2007; NEVES et al., 2009) Antituberculose Antitumoral Anticitotóxidade (PAENGSRI et al., 2012; PAENGSRI; BARAMEE, 2013) Atiinseticida (MATOS et al., 2021)
E2		$(CH_2)_5CH_3$	(LÓPEZ-LÓPEZ et al., 2017)
E3		$(CH_2)_6CH_3$	(DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E4		$(CH_2)_7CH_3$	Antiinseticida (MATOS et al., 2021) (DALGLIESH, 1949)

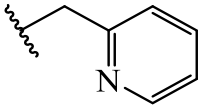
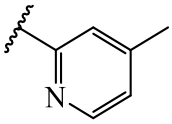
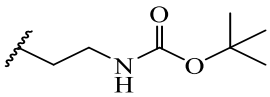
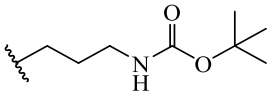
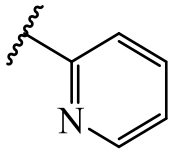
E5		$(CH_2)_9CH_3$	(DALGLIESH, 1949)
E6		$(CH_2)_{11}CH_3$	
E7		$(CH_2)_{13}CH_3$	
E8		$(CH_2)_{15}CH_3$	
E9		$(CH_2)_{17}CH_3$	
E10		$(CH_2)_3Cl$	(DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E11		$(CH_2)_2NH_2$	(DA COSTA et al., 2011)
E12		2-aminopiridina (C_5H_4N) 	Antituberculose Anticitotóxidade (PAENGSRI et al., 2012) Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) Fluorescência luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (DALGLIESH, 1949) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015)
E13		2-metilaminopiridina (C_6H_6N) 	(NEVES, 2007)

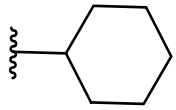
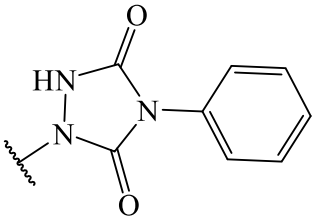
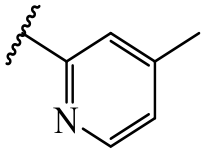
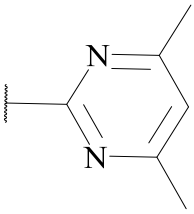
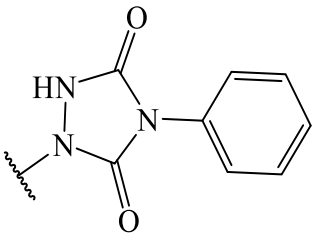
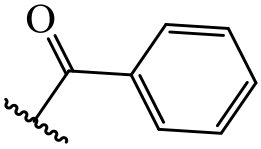
E14 = BM16		5-metil-2-aminoperidina (C_6H_6N) 	**Inatividade antimalárica** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021) (ASADI et al., 2016)
E15		CH_2Fe (Fe = Ferrocenil)	(BARAMEE et al., 2006)
E16 = BM31		2,4-di NO_2-Ph-NH	**Baixa inibição da enzima AChE** **IC_{50} = 59,32 µM** Baixa atividade antioxidante Antileishmania Anticitotóxidade (OLIVEIRA, 2014a)
E17		CH_2-Ph (Benzil)	(BORGES et al., 2022) (RIBEIRO et al., 2020)
E18		2-1H-benzimidazol ($C_7H_5N_2$) 	Fluorescência luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015)
E19		1,2,4-triazol ($C_2H_2N_3$) 	Fluorescência luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011)
E20			(JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018)

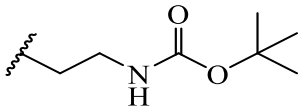
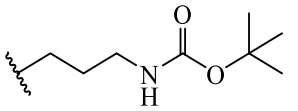
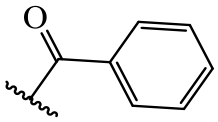
E21 = BM12		CH_2-CH=CH_2 	**Antimalárica** **IC_{50} = 5,10 µM** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021) Antitumoral Antituberculose Anticitotóxica (PAENGSRI; BARAMEE, 2013)
E22		$(CH_2)_2NHCOOC(CH_3)_3$ 	(DA SILVA et al., 2016)
E23		$(CH_2)_3NHCOOC(CH_3)_3$ 	
E24			(MORADI; SADEGHI, 2023) (SADEGHI; MORADI, 2022) (SADEGHI; NEAMANI; MORADI, 2023) (SADEGHI; YAGHOOBI; GHASEMZADEH, 2022) (ZHALEH et al., 2022)
E25			
E26	2-CH_3		Antioxidante Antitumoral (SALUJA et al., 2014)

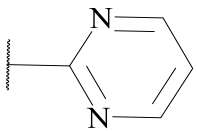
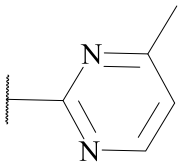
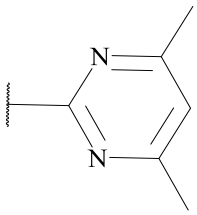
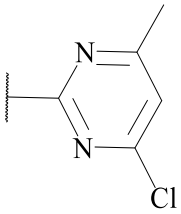
E27 = BM9	2-OH	$(CH_2)_3CH_3$	**Antimalárica** **IC_{50} = 9,13 µM** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021) Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (NEVES, 2007) (PAENGSRI et al., 2012) (PAENGSRI; BARAMEE, 2013) Antitripanosomicida *T. cruzi* (NEVES, 2007) Antituberculose Anticitotóxidade (PAENGSRI et al., 2012) (PAENGSRI; BARAMEE, 2013) Antibacteriana (NEVES et al., 2009) (SILVA et al., 2011)
E28		$(CH_2)_6CH_3$	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E29		$(CH_2)_7CH_3$	Antitumoral (NARIYA et al., 2020)
E30		$(CH_2)_9CH_3$	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)

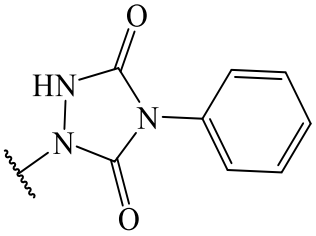
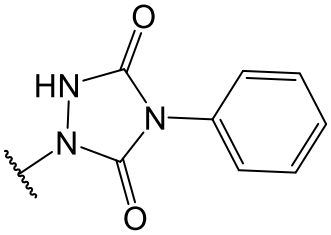
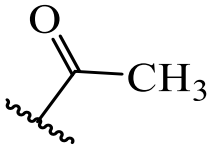
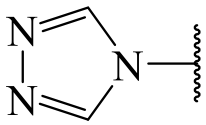
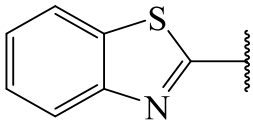
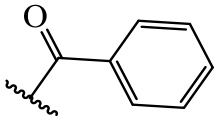
E31		$(CH_2)_{11}CH_3$	Antiparasitária (*Toxoplasma gondii*) (*Leishmania major*) *(Tripanosoma brucei brucei*) (AL NASR et al., 2019)
E32		$(CH_2)_{15}CH_3$	
E33		$(CH_2)_3Cl$	Antiparasitária (*Toxoplasma gondii*) (*Leishmania major*) *(Tripanosoma brucei brucei*) (AL NASR et al., 2019) Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E34		$(CH_2)_2NH_2$	(DA COSTA et al., 2011)
E35 = **BM13**		$CH_2CH{=}CH_2$ 	**Antimalárica** **IC_{50} = 11,30 µM** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021) Antitumoral Antituberculose Anticitotóxidade (PAENGSRI; BARAMEE, 2013) Antibacteriana (NEVES et al., 2009)
E36		2-metilfurano $CH_2C_4H_3O$ 	Antibacteriana (NEVES et al., 2009) Antitumoral (DA SILVA et al., 2016)

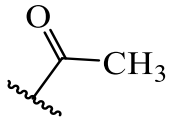
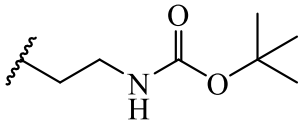
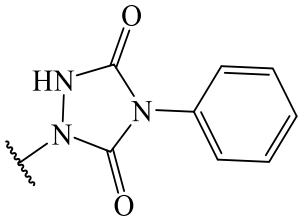
E37		1-metil-2-aminoperidina (C_6H_6N) 	Antiparasitária (*Toxoplasma gondii*) (*Leishmania major*) *(Tripanosoma brucei brucei*) (AL NASR et al., 2019)
E38		Benzil ($CH_2C_6H_5$)	Antibacteriana (NEVES et al., 2009) Antitumoral (DA SILVA et al., 2016)
E39 = BM35		2,4-di NO_2-Ph-NH	**Baixa inibição da enzima AChE IC_{50} = 58,25 µM** Antioxidante Antileishmania Anticitotóxidade (OLIVEIRA, 2014a)
E40 = BM17		5-metil-2-aminoperidina (C_6H_6N) 	**Inatividade antimalárica** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021)
E41		$(CH_2)_2NHCOOC(CH_3)_3$ 	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (DA COSTA et al., 2011)
E42		$(CH_2)_3NHCOOC(CH_3)_3$ 	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016)
E43		2-aminopiridina (C_5H_4N) 	Antituberculose Anticitotóxidade (PAENGSRI et al., 2012)

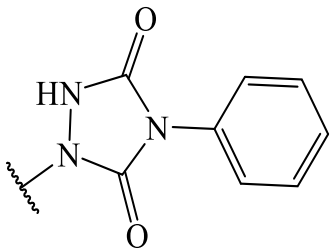
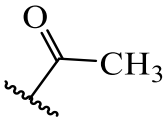
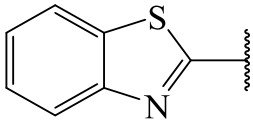
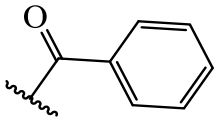
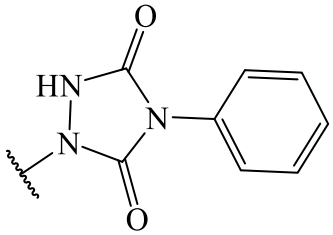
E44		Ciclohexil (C_6H_{11}) 	Antitumoral (NARIYA et al., 2020)
E45	2-Cl		Antioxidante Antitumoral (SALUJA et al., 2014)
E46	2-NO_2	5-metil-2-aminoperidina (C_6H_6N) 	(ASADI et al., 2016) (OLYAEI et al., 2022)
E47			(OLYAEI et al., 2022)
E48	3-CH_3		Antioxidante Antitumoral (SALUJA et al., 2014)
E49			(ZHALEH et al., 2022)

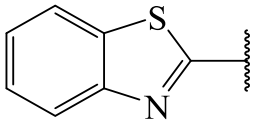
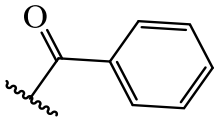
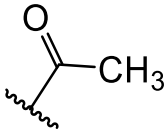
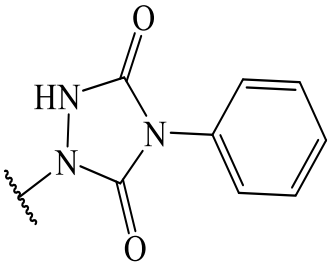
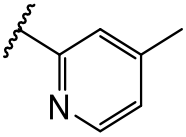
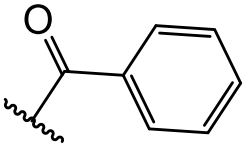
E50		CH_2-Ph (Benzil)	(BORGES et al., 2022)
E51	3-OH	$(CH_2)_3CH_3$	(DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E52		$(CH_2)_6CH_3$	
E53		$(CH_2)_7CH_3$	Antitumoral (NARIYA et al., 2020)
E54		$(CH_2)_9CH_3$	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E55		$(CH_2)_3Cl$	(DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E56		$(CH_2)_2NH_2$	(DA COSTA et al., 2011)
E57		$(CH_2)_2NHCOOC(CH_3)_3$ 	(DA COSTA et al., 2011) (DA SILVA et al., 2016)
E58		$(CH_2)_3NHCOOC(CH_3)_3$ 	(DA SILVA et al., 2016)
E59			(MORADI; SADEGHI, 2023) (SADEGHI; MORADI, 2022) (SADEGHI; NEAMANI; MORADI, 2023) (SADEGHI; YAGHOOBI; GHASEMZADEH, 2022)

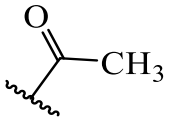
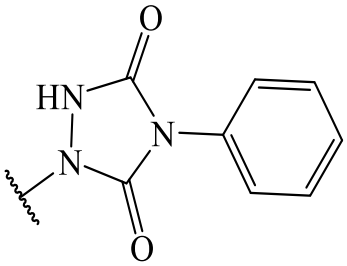
E60	3-NO_2	$(CH_2)_7CH_3$	Antitumoral (NARIYA et al., 2020) (NARIYA et al., 2022)
E61		$-CH_2CH{=}CH_2$	Antitumoral (NARIYA et al., 2020)
E62			(OLYAEI et al., 2022)
E63			(OLYAEI et al., 2022)
E64			
E65			
E66	3-Br	$(CH_2)_7CH_3$	Antitumoral (NARIYA et al., 2020) (NARIYA et al., 2022)

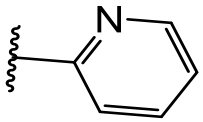
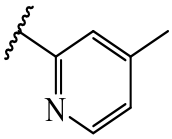
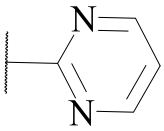
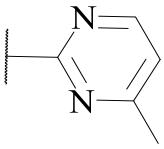
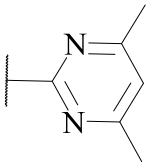
E67			Antioxidante Antitumoral (SALUJA et al., 2014)
E68	3-Cl		Antioxidante Antitumoral (SALUJA et al., 2014)
E69		CH_2-Ph (Benzil)	(BORGES et al., 2022)
E70	3-F		(ZHALEH et al., 2022)
E71	4-OH	1,2,4-triazol ($C_2H_2N_3$) 	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011)
E72			(JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018)
E73			(MORADI; SADEGHI, 2023) (SADEGHI; MORADI, 2022) (SADEGHI; NEAMANI; MORADI, 2023) (SADEGHI; YAGHOOBI; GHASEMZADEH, 2022)

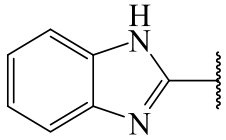
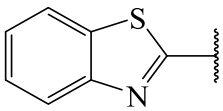
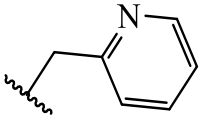
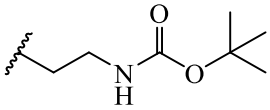
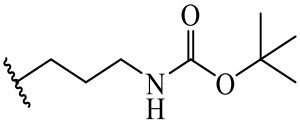
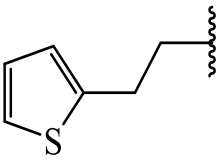
E74			(ZHALEH et al., 2022)
E75	4-Cl	CH_2Fe (Fe = Ferrocenil)	(BARAMEE et al., 2006)
E76		CH_2-Ph (Benzil)	(BORGES et al., 2022) (RIBEIRO et al., 2020)
E77		$(CH_2)_2NHCOOC(CH_3)_3$ 	(DA COSTA et al., 2011)
E78		$(CH_2)_3CH_3$	Antiinseticida (MATOS et al., 2021)
E79		$(CH_2)_7CH_3$	Antitumoral (NARIYA et al., 2020) Antiinseticida (MATOS et al., 2021)
E80			Antioxidante Antitumoral (SALUJA et al., 2014)
E81	4-F	CH_2-Ph (Benzil)	(BORGES et al., 2022) (RIBEIRO et al., 2020)
E82		$(CH_2)_3CH_3$	Antiinseticida (MATOS et al., 2021)

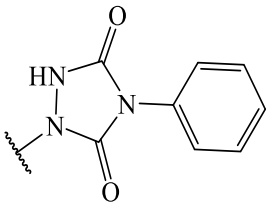
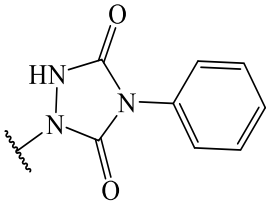
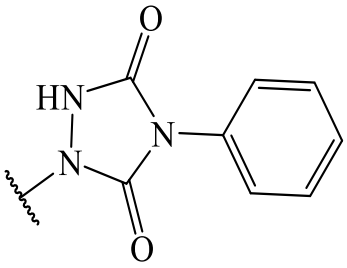
E83		$(CH_2)_7CH_3$	Antiinseticida (MATOS et al., 2021) Antioxidante e Antitumoral (SALUJA et al., 2014)
E84			
E85			(ZHALEH et al., 2022)
E86	4-Br	CH_2-Ph (Benzil)	(BORGES et al., 2022) (RIBEIRO et al., 2020)
E87			(JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018)
E88			(MORADI; SADEGHI, 2023) (SADEGHI; MORADI, 2022) (SADEGHI; NEAMANI; MORADI, 2023) (SADEGHI; YAGHOOBI; GHASEMZADEH, 2022)
E89			Antioxidante Antitumoral (SALUJA et al., 2014)
E90		CH_2-Ph (Benzil)	(BORGES et al., 2022) (RIBEIRO et al., 2020)

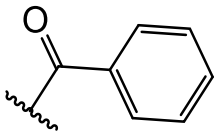
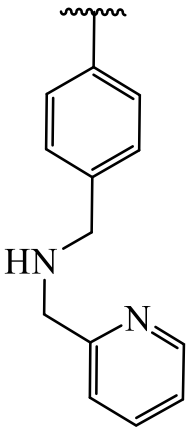
E91	4-Me		(JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018)
E92			(MORADI; SADEGHI, 2023) (SADEGHI; MORADI, 2022) (ZHALEH et al., 2022) (SADEGHI; NEAMANI; MORADI, 2023) (SADEGHI; YAGHOOBI; GHASEMZADEH, 2022)
E93			
E94			Antioxidante Antitumoral (SALUJA et al., 2014)
E95	4-OMe	CH_2-Ph (Benzil)	(BORGES et al., 2022) (RIBEIRO et al., 2020)
E96 = BM18		5-metil-2-aminoperidina (C_6H_6N) 	**Inatividade antimalárica** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021)
E97			(MORADI; SADEGHI, 2023) (SADEGHI; MORADI, 2022) (SADEGHI; NEAMANI; MORADI, 2023) (SADEGHI; YAGHOOBI; GHASEMZADEH, 2022) (ZHALEH et al., 2022)

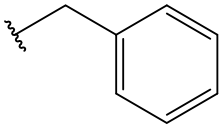
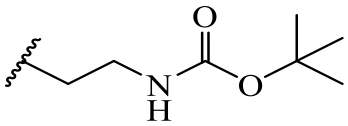
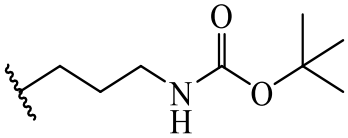
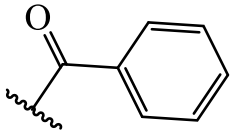
E98			(ZHALEH et al., 2022)
E99			Antioxidante Antitumoral (SALUJA et al., 2014)
E100	4-NO_2	$(CH_2)_3CH_3$	Antibacteriana (NEVES et al., 2009) (DA SILVA et al., 2016)
E101		$(CH_2)_6CH_3$	(DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E102		$(CH_2)_7CH_3$	Antitumoral (NARIYA et al., 2020)
E103		$CH_2CH(CH_3)_2$	(ASADI et al., 2016)
E104		$(CH_2)_3Cl$	(DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E105		CH_2-CH_2-OH	Antitumoral (NARIYA et al., 2020)
E106		$(CH_2)_2NH_2$	(DA COSTA et al., 2011)
E107		$(CH_2)_2N(CH_3)_2$	Antitumoral Antibacteriana (NARIYA; THAKORE, 2023)

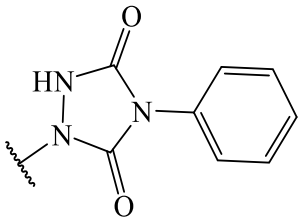
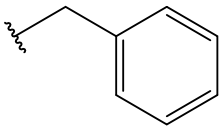
E108		Benzil ($CH_2C_6H_5$)	Antibacteriana (NEVES et al., 2009) (DA SILVA et al., 2016) (RIBEIRO et al., 2020)
E109		2-aminopiridina (C_5H_4N) 	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018) (MOLLAZEHI; SHATERIAN, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015)
E110		5-metil-2-aminoperidina (C_6H_6N) 	(ASADI et al., 2016)
E111			(OLYAEI et al., 2022)
E112			
E113			

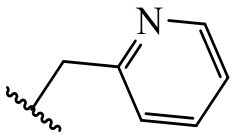
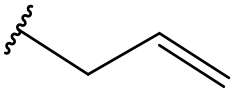
E114		2-1H-benzimidazol ($C_7H_5N_2$) 	Fluorescência: luz verde 546 e 550nm (DABIRI; TISSEH; BAZGIR, 2011) (JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015)
E115			(JAYASHREE; SHIVASHANKAR, 2018)
E116		-CH_2-2-aminopiridina (C_5H_4N) 	Antitumoral (NARIYA et al., 2020)
E117		$(CH_2)_2NHCOOC(CH_3)_3$ 	(DA SILVA et al., 2016)
E118		$(CH_2)_3NHCOOC(CH_3)_3$ 	
E119			Antitumoral (NARIYA et al., 2020)

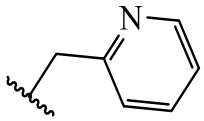
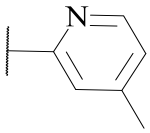
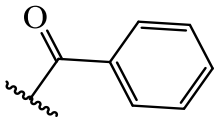
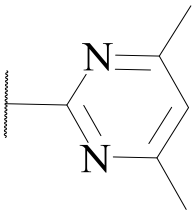
E120			Antioxidante Antitumoral (SALUJA et al., 2014)
E121	4-CF_3		Antioxidante Antitumoral (SALUJA et al., 2014)
E122	4-OCF_3	$(CH_2)_3CH_3$	Antiinseticida (MATOS et al., 2021)
E123		$(CH_2)_7CH_3$	
E124	4-CN	$(CH_2)_3CH_3$	(DA COSTA et al., 2011)
E125		$(CH_2)_6CH_3$	
E126		$(CH_2)_9CH_3$	
E127			Antioxidante Antitumoral (SALUJA et al., 2014)

E128	4-CH_2NH_2	$(CH_2)_3CH_3$	(DA COSTA et al., 2011)
E129		$(CH_2)_6CH_3$	
E130		$(CH_2)_9CH_3$	
E131	4-$N(CH_3)_2$		(ZHALEH et al., 2022)
E132	4-CH_2-NH-CH_2-2-aminopiridina 	$(CH_2)_3CH_3$	(DA COSTA et al., 2011)
E133		$(CH_2)_6CH_3$	
E134		$(CH_2)_9CH_3$	
E135	2,4-diCl	$(CH_2)_3CH_3$	Antibacteriana (NEVES et al., 2009) (DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)

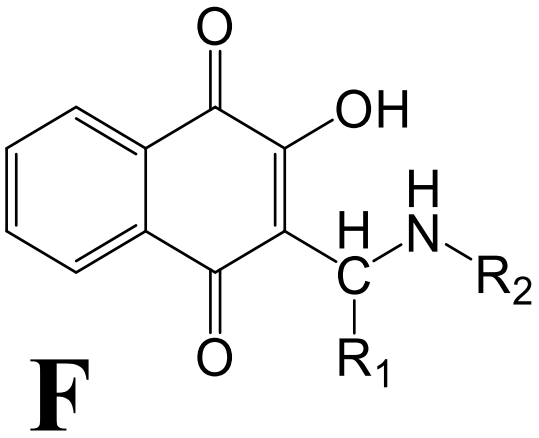
E136	2,4-diCl	$(CH_2)_6CH_3$	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E137		$(CH_2)_3Cl$	(DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E138		$(CH_2)_2NH_2$	(DA COSTA et al., 2011)
E139		Benzil ($CH_2C_6H_5$) 	Antibacteriana (NEVES et al., 2009) (SHAABANI; NAIMI-JAMAL; MALEKI, 2015)
E140		$(CH_2)_2NHCOOC(CH_3)_3$ 	(DA SILVA et al., 2016)
E141		$(CH_2)_3NHCOOC(CH_3)_3$ 	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016)
E142			(MORADI; SADEGHI, 2023) (SADEGHI; MORADI, 2022) (SADEGHI; NEAMANI; MORADI, 2023) (SADEGHI; YAGHOOBI; GHASEMZADEH, 2022)

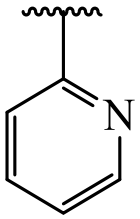
E143			Antioxidante Antitumoral (SALUJA et al., 2014)
E144	2-OH, 5-Me	$(CH_2)_3CH_3$	Antibacteriana (NEVES et al., 2009) Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E145		Benzil (CH_2-C_6H_5) 	Antibacteriana (NEVES et al., 2009). Antitumoral (DA SILVA et al., 2016)
E146	2-OH, 5-Br	$(CH_2)_3CH_3$	Antibacteriana (NEVES et al., 2009) (DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E147		$(CH_2)_6CH_3$	(DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E148		$(CH_2)_7CH_3$	Antitumoral (NARIYA et al., 2020)
E149		$(CH_2)_9CH_3$	(DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E150		$CH_2CH(CH_3)_2$	(ASADI et al., 2016)

E151		$(CH_2)_3Cl$	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (SILVA et al., 2011)
E152		Benzil (CH_2-C_6H_5)	Antibacteriana (NEVES et al., 2009) Antitumoral (DA SILVA et al., 2016)
E153		$(CH_2)_3CH_3$	Antitumoral (NARIYA et al., 2020)
E154		$(CH_2)_6CH_3$	(MAHAL et al., 2017)
E155		$(CH_2)_7CH_3$	(NARIYA et al., 2022)
E156		$(CH_2)_{11}CH_3$	(MAHAL et al., 2017)
E157		$(CH_2)_{15}CH_3$	Antitumoral (MAHAL et al., 2017)
E158	3-OMe, 4-OH	Benzil (CH_2-C_6H_5)	(MAHAL et al., 2017)
E159		-(CH_2)-2-aminopiridina (C_5H_4N) 	
E160		-$CH_2CH{=}CH_2$ 	Antitumoral (NARIYA et al., 2020) (NARIYA et al., 2022)

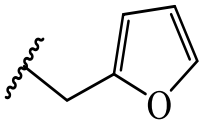
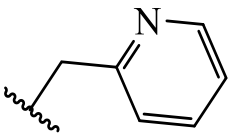
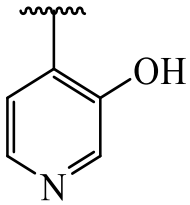
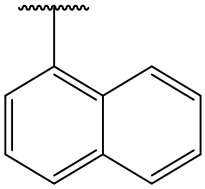
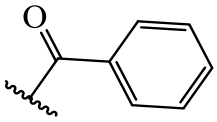
E161	3,4-diF	$(CH_2)_6CH_3$	(MAHAL et al., 2017)
E162		$(CH_2)_{11}CH_3$	
E163		$(CH_2)_{13}CH_3$	
E164		$(CH_2)_{15}CH_3$	
E165		-(CH_2)-2-aminopiridina (C_5H_4N) 	
E166	2-OH, 3-OMe	$(CH_2)_3CH_3$	Antitumoral (NARIYA et al., 2020)
E167	2,3-OCH_3		(OLYAEI et al., 2022)
E168	3,4,5-tri-CH_3		(ZHALEH et al., 2022)
E169	4-COOH		(OLYAEI et al., 2022)

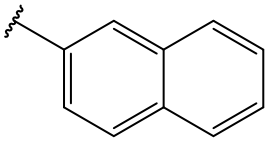
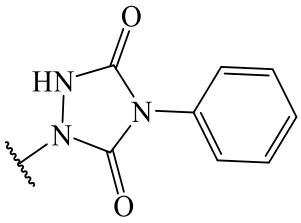
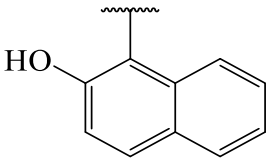
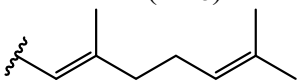
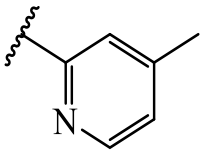
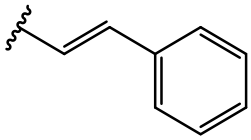
E170	2-OH, 3,5 -Cl	$(CH_2)_{11}CH_3$	Antiparasitária (*Toxoplasma gondii*) (*Leishmania major*) Antitripanosomicida *T. brucei* (AL NASR et al., 2019)
E171		$(CH_2)_{15}CH_3$	
E172	2-OH, 3,5 -Br	$(CH_2)_{11}CH_3$	
E173		$(CH_2)_{15}CH_3$	

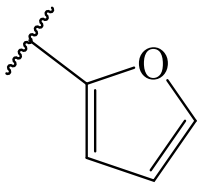
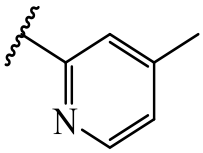
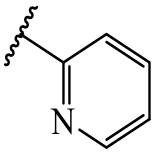
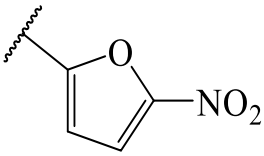
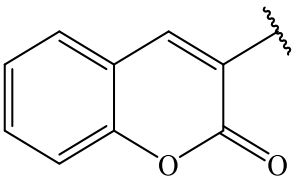
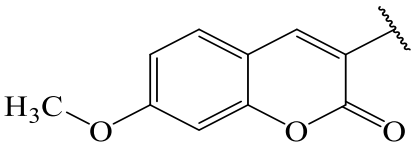


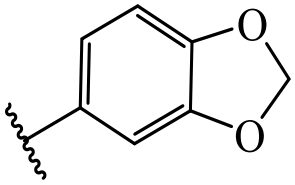
BM	**R_1**	**R_2**	**Referência e aplicação**
F1	2-aminopiridina 	$(CH_2)_3CH_3$	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (FOREZI, 2010) (NEVES et al., 2010) (SILVA et al., 2013) (NEVES, 2007)

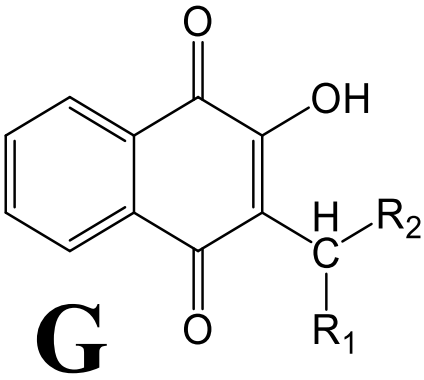
F2		$(CH_2)_6CH_3$	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (FOREZI, 2010) (NEVES et al., 2010) (SILVA et al., 2013) Antitumoral Antitripanosomicida *T. brucei* (MAHAL et al., 2017)
F3		$(CH_2)_7CH_3$	(NARIYA et al., 2022)
F4		$(CH_2)_9CH_3$	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (FOREZI, 2010) (NEVES et al., 2010) (SILVA et al., 2013)
F5		$(CH_2)_{11}CH_3$	Antitumoral Antitripanosomicida *T. brucei* (MAHAL et al., 2017)
F6		$(CH_2)_{13}CH_3$	
F7		$(CH_2)_{15}CH_3$	Antitumoral Antitripanosomicida *T. brucei* (MAHAL et al., 2017) Antiparasitária (*Toxoplasma gondii*) (*Leishmania major*) *(Tripanosoma brucei brucei*) (AL NASR et al., 2019)
F8		$(CH_2)_3Cl$	(DA SILVA et al., 2016)
F9		Benzil ($CH_2C_6H_5$)	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (FOREZI, 2010) (NEVES et al., 2010) (NEVES, 2007)

F10		CH_2-3,4diF-Ph	Antitumoral (MAHAL et al., 2017)
F11		Ph (C_6H_5)	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016)
F12		4-Me-Ph	
F13		4-OMe-Ph	
F14		Furfuril 	Antitumoral (DA SILVA et al., 2016) (FOREZI, 2010) (NEVES et al., 2010) (NEVES, 2007)
F15		CH_2-2-aminopiridina 	Antitumoral (MAHAL et al., 2017) (NEVES, 2007)
F16	2-OH-4-aminopiridina 	$(CH_2)_7CH_3$	Antitumoral (NARIYA et al., 2020)
F17	1-naftaleno ($C_{10}H_7$) 	4-NO_2-Ph	Antifúngica (ALLOCHIO FILHO et al., 2016) (FIOROT et al., 2014)
F18			(ZHALEH et al., 2022)

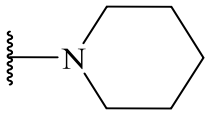
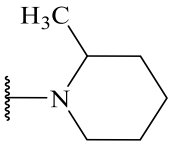
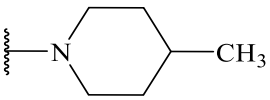
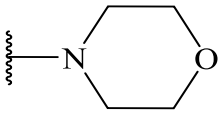
F19	2-naftaleno 		Antioxidante e Antitumoral (SALUJA et al., 2014)
F20 = BM36	2-OH naftil ($C_{10}H_7O$) 	Ph (C_6H_5)	**Baixa inibição da enzima AChE IC_{50} = 42,27 µM** Baixa atividade antioxidante Antileishmania (OLIVEIRA, 2014a)
F21 = BM38		4-NO_2–Ph	**Baixa inibição da enzima AChE IC_{50} = 65,90 µM** Antioxidante Antileishmania (OLIVEIRA, 2014a)
F22 = BM39		2,4-di NO_2-Ph-NH	**Baixa inibição da enzima AChE IC_{50} = 56,90 µM** Baixa atividade antioxidante Antileishmania Anticitotóxidade (OLIVEIRA, 2014a)
F23 = BM21	-CH=C(CH_3)-(CH_2)$_2$-CH=C(CH_3)$_2$ 	5-metil-2-aminoperidina (C_6H_6N) 	**Antimalárica IC_{50} = 7,94 µM** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021)
F24 = BM20	CH=CH-Ph 		**Antimalárica IC_{50} = 4,39 µM** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021)

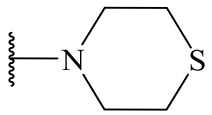
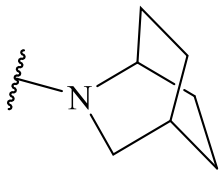
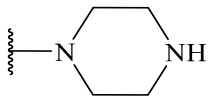
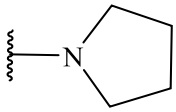
F25	$CH_2(CH_2)_5CH_3$	4-F-Ph	(KHORAMI; SHATERIAN, 2013, 2014) (SHATERIAN; MOHAMMADNIA, 2013) (SHATERIAN; MORADI, 2015)
F26 BM19	2-furano (C_4H_3O) 	5-metil-2-aminoperidina (C_6H_6N) 	**Inatividade antimalárica** (PAENGSRI; PROMSAWAN; BARAMEE, 2021)
F27		2-aminopiridina (C_5H_4N) 	Antituberculose Anticitotóxidade (PAENGSRI et al., 2012)
F28		$(CH_2)_{11}CH_3$	Antiparasitária (*Toxoplasma gondii*) (*Leishmania major*) *(Tripanosoma brucei brucei*) (AL NASR et al., 2019)
F29		$(CH_2)_{15}CH_3$	
F30	3-Cumarina 	$CH_2(CH_2)_5CH_3$	(SOUSA; VARGAS; MIRANDA, 2018)
F31	7-OMe-3-cumarina 		

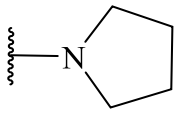
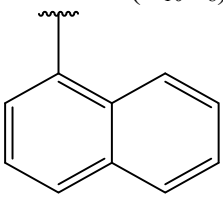
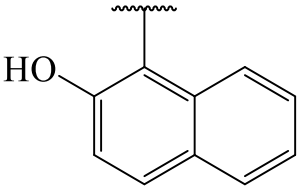
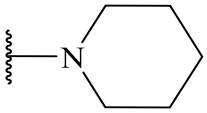
F32		$(CH_2)_3CH_3$	Antiinseticida (MATOS et al., 2021)
F33		$(CH_2)_7CH_3$	

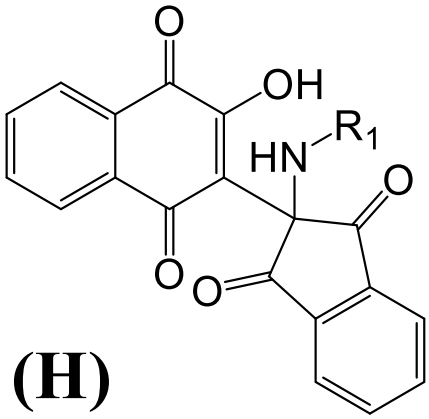


G

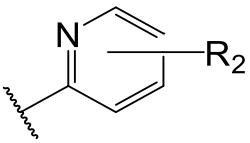
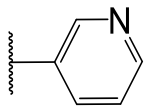
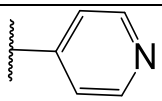
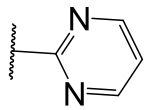
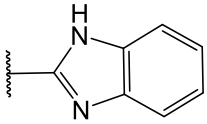
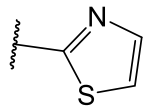
BM	**R_1**	**R_2**	**Referência e aplicação**
G1	H		Antimoluscicida (LIMA et al., 2002) (COULADOUROS; STRONGILOS, 2006) (GOUDA, 2012) (GOUDA et al., 2013, 2018) (LEFFLER; HATHAWAY, 1948)
G2			(LEFFLER; HATHAWAY, 1948)
G3			**Antimalárica** (LEFFLER; HATHAWAY, 1948)
G4			Antimoluscicida (LIMA et al., 2002) (GEISLER et al., 2021) (LEFFLER; HATHAWAY, 1948)

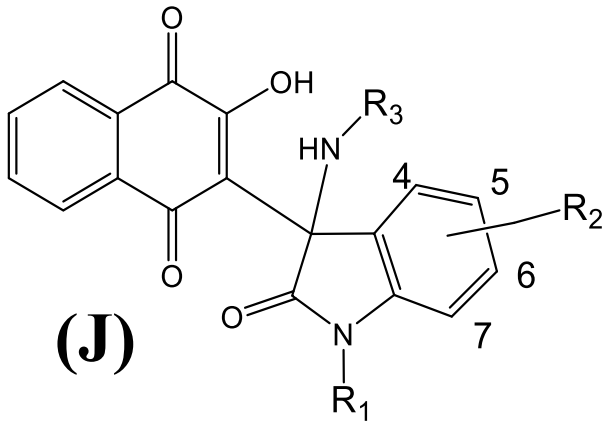
G5			(GEISLER et al., 2021)
G6 = BM25			**Antimalárica** **IC_{50} = 1,3 ± 3,4 µM** Anticitotóxidade (DE SOUZA et al., 2014) Antimoluscicida (LIMA et al., 2002) (OSSOWSKI et al., 2008)
G7 = BM27			**Inatividade antimalárica** **IC_{50} = 110,4 ± 12,2 µM** Anticitotóxidade (DE SOUZA et al., 2014)
G8 = BM26		Pirrolidil	**Parcialmente antimalárica** **IC_{50} = 14,1 ± 7,0 µM** Anticitotóxidade (DE SOUZA et al., 2014) Inativo para atividade moluscicida (LIMA et al., 2002)
G9 = BM29	Ph (C_6H_5)		**Inibidora da enzima AChE** **IC_{50} = 30,99 µM** Baixa atividade Antioxidante Antileishmania Anticitotóxidade (OLIVEIRA, 2014a) Antifúngica (ALLOCHIO FILHO et al., 2016) (ASADI et al., 2016) (FIOROT et al., 2014)
G10 = BM33	2-OH-Ph		**Inibidora da enzima AChE** **IC_{50} = 29,12 µM** Baixa atividade antioxidante Antileishmania Anticitotóxidade (OLIVEIRA, 2014a)

			Antifúngica (ALLOCHIO FILHO et al., 2016) (FIOROT et al., 2014)
G11	2-NO_2-Ph		(FIOROT et al., 2014)
G12	4-OCH_3-Ph		Antifúngica (ALLOCHIO FILHO et al., 2016)
G13	2-OH, 5-Br-Ph	Pirrolidil 	(ASADI et al., 2016)
G14	4-NO_2-Ph		Antifúngica (ALLOCHIO FILHO et al., 2016) (FIOROT et al., 2014)
G15	Naftaleno ($C_{10}H_8$) 		
G16 = **BM37**	2-OH naftil ($C_{10}H_7O$) 		**Inibidora da enzima AChE** **IC_{50} = 28,97 µM** Baixa atividade Antioxidante Antileishmania Anticitotóxidade (OLIVEIRA, 2014a)
G17	4-NO_2-Ph		(ASADI et al., 2016)
G18	2-OH, 5-Br-Ph		



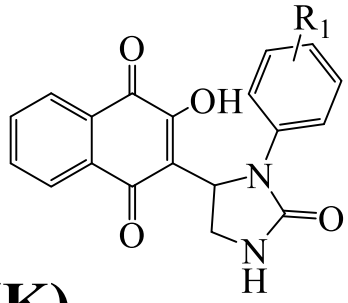
(H)

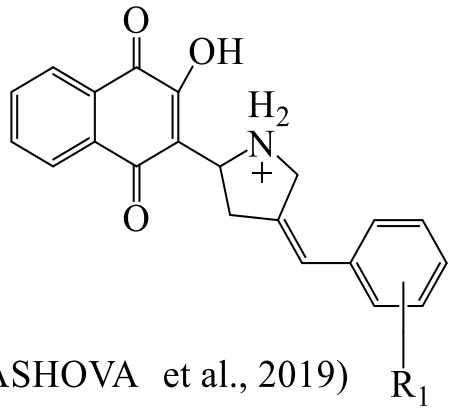
BM	R_1		Referência
H1		R_2 = H	(OLYAEI; TAHERI; SADEGHPOUR, 2021)
H2		R_2 = 3-CH_3	
H3		R_2 = 5-CH_3	
H4		R_2 = 6-CH_3	
H5		R_2 = 6-OH	
H6			(OLYAEI; TAHERI; SADEGHPOUR, 2021)
H7			
H8			
H9			
H10			
H11	CH_2CH_3		(BAYAT et al., 2023)
H12	CH_2-Ph		

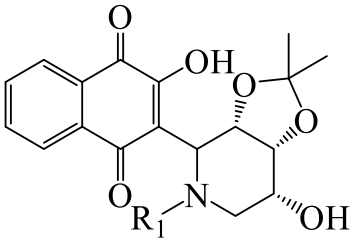


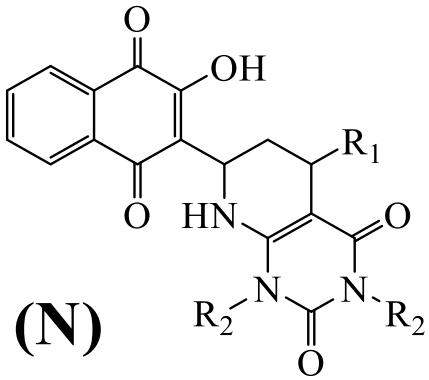
(J)

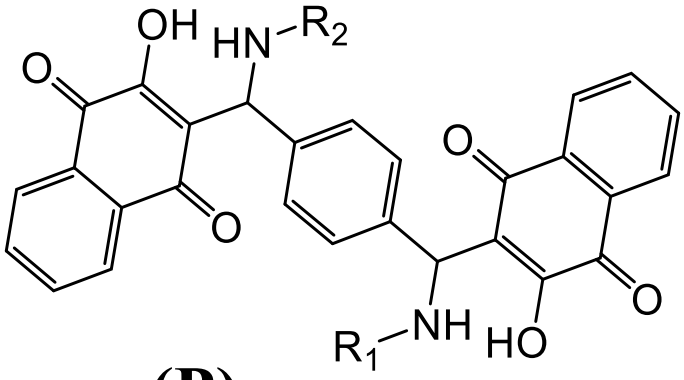
BM	R_1	R_2	R_3	Referência
J1	H	H	H	(CHE et al., 2015)
J2		4-Br		
J3		4,7-diCl		
J4		5-F		
J5		5-Cl		
J6		5-Br		
J7		5-I		
J8		5-CH_3		
J9		5-OCH_3		
J10		5,7-diCH_3		
J11		6-Cl		
J12		5-CF_3		
J13	CH_2-Ph	H		
J14	H	H	CH_2CH_3	(BAYAT et al., 2023)
J15		5-Cl	CH_2CH_3	
J16		5-Br	CH_2CH_3	
J17		5-Br	$CH_2CH_2CH_3$	
J18		5-Cl	$CH_2CH_2CH_3$	
J19		H	$CH_2CH_2CH_3$	

BM		R_1	Aplicação
K1	 **(K)** (GAZIZOV et al., 2021)	4-Cl	-
K2		4-Me	Antitumoral
K3		3-Cl	-

BM		R_1
L1	 **(L)** (MELYASHOVA et al., 2019)	H
L2		4-Cl
L3		3-F
L4		4-OMe
L5		4-NO_2

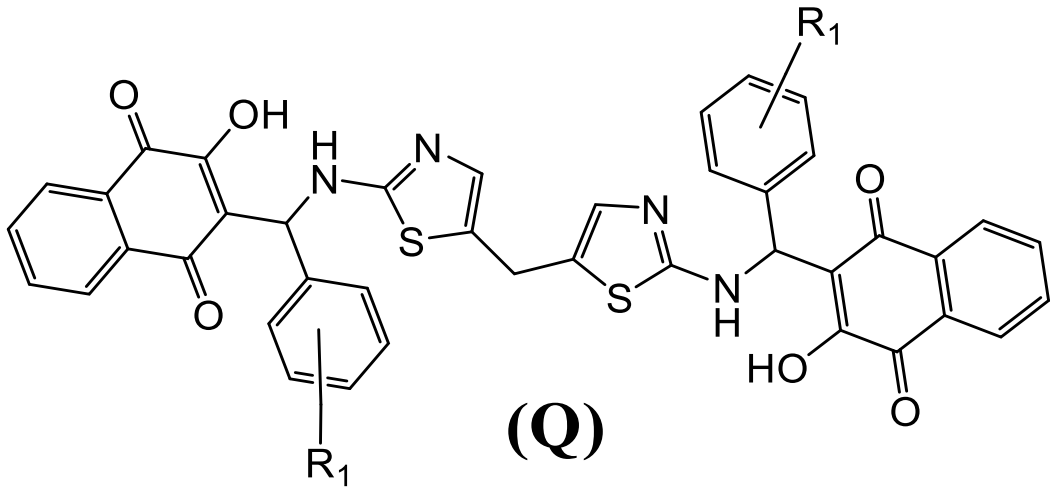
BM		R_1
M1	 **(M)** (PRASAD; REDDY; BASKARAN, 2018)	CH_2Ph
M2		Hexil

BM		R_1	R_2
N1	 **(N)** (KUMARI et al., 2020)	Ph	H
N2		Ph	CH_3
N3		4-OMe-Ph	H
N4		4-OMe-Ph	CH_3
N5		4-Br-Ph	CH_3
N6		4-F-Ph	CH_3
N7		2-NO_2-Ph	CH_3
N8		4-NO_2-Ph	CH_3
N9		CH_3	CH_3
N10		CH_3	H



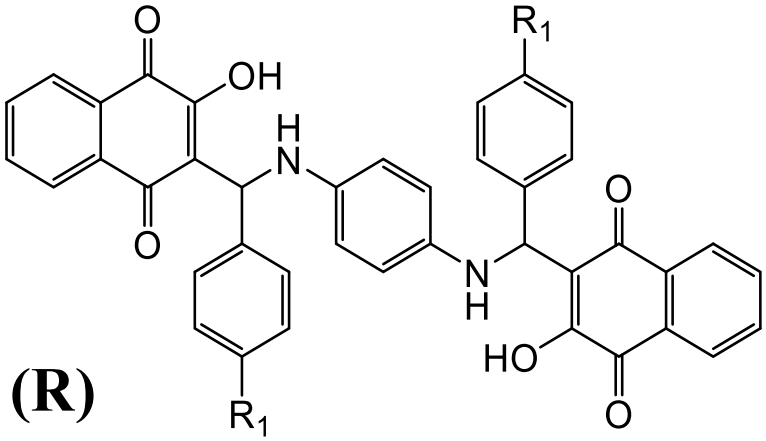
(P)

BM	R_1	R_2	Referência
P1	4-OCH_3-Ph	$(CH2)_3CH_3$	(ASADI et al., 2016)
P2	4 -NO_2-Ph	$(CH2)_3CH_3$	
P3	4 -NO_2-Ph	4 -NO_2-Ph	
P4	$CH_2CH(CH3)_2$	$CH_2CH(CH_3)_2$	

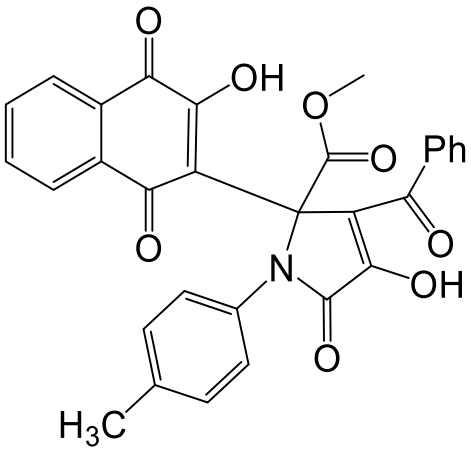


(Q)

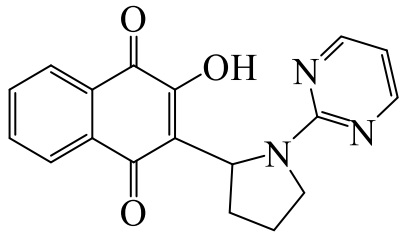
BM	R_1	Referência e aplicação
Q1	H	(KHODABAKHSHI; ADL; OLYAEI, 2023)
Q2	2-Cl	
Q3	3-F	
Q4	3-NO_2	
Q5	4-NO_2	
Q6	4-COOH	
Q7	2-NO_2	Antibacteriana (KHODABAKHSHI; ADL; OLYAEI, 2023)
Q8	3-Cl	
Q9	4-Cl	
Q10	3-Br	
Q11	4-Br	



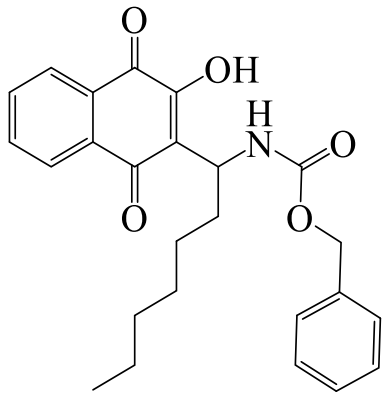
BM	R_1	Referência
R1	NO_2	(ASADI et al., 2016)
R2	Cl	



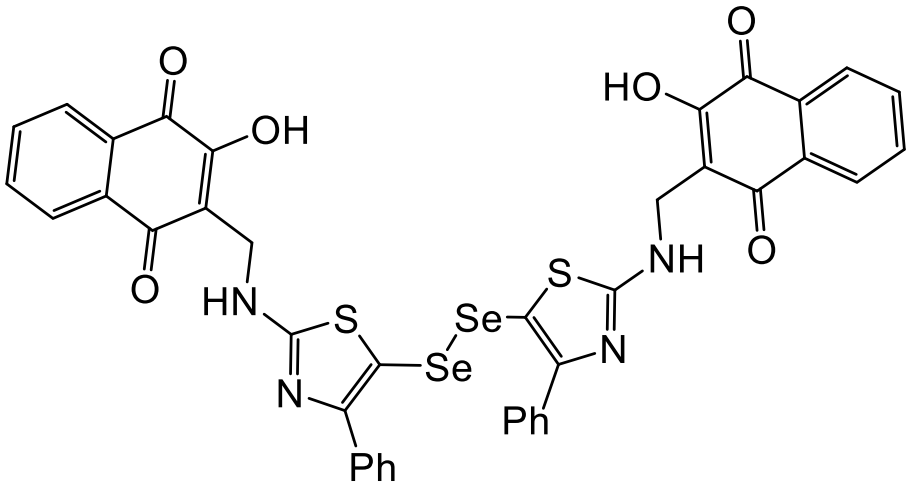
(DUBOVTSEV; DMITRIEV; MASLIVET, 2019)



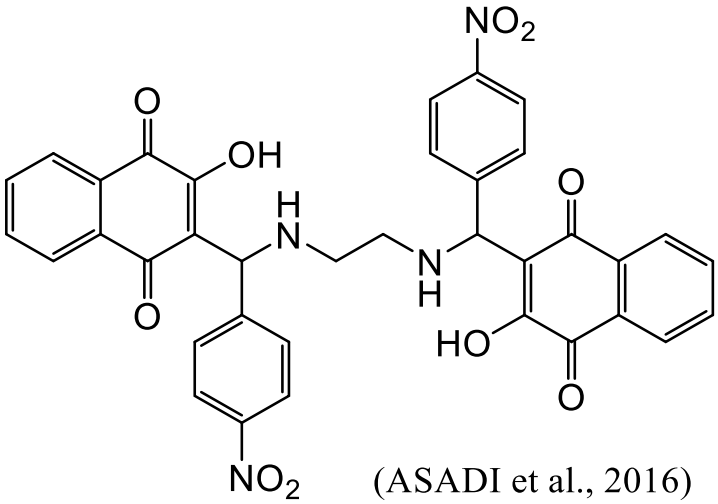
(SMOLOBOCHKIN et al., 2019)



(AYAZ et al., 2010)



(GOUDA; SHERIF; ELSHERBINI, 2014)



(ASADI et al., 2016)