

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARINA MOL SENA ANDRADE

SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E ANTITUMORAL
DE DERIVADOS INDÓLICOS E ARILFURANOS

Belo Horizonte – MG

2022

MARINA MOL SENA ANDRADE

**SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E ANTITUMORAL
DE DERIVADOS INDÓLICOS E ARILFURANOS**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do grau de Doutora em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profa. Dra. Renata Barbosa de Oliveira - FAFAR - UFMG

Coorientador: Prof. Dr. Vinícius Gonçalves Maltarollo - FAFAR - UFMG

Belo Horizonte – MG

2022

A554s Andrade, Marina Mol Sena.
Síntese e avaliação da atividade antibacteriana e antitumoral de derivados indólicos e arilfuranos [recurso eletrônico] /Marina Mol Sena Andrade. – 2022.

1 recurso eletrônico (335 f. : il.) : pdf

Orientadora: Renata Barbosa de Oliveira.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Farmácia, Programa de Pós-Graduação em Ciências de Farmacêuticas.

Exigências do sistema: Adobe Acrobat Reader.

1. Agentes antineoplásicos – Teses. 2. Câncer – Teses. 3. Tecnologia farmacêutica – Teses. 4. Compostos heterocíclicos – Teses. 5. Agentes antibacterianos – Teses. I. Oliveira, Renata Barbosa de. II. Universidade Federal de Minas Gerais. Faculdade de Farmácia. III. Título.

CDD: 616.994



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
FACULDADE DE FARMÁCIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA MARINA MOL SENA ANDRADE

Realizou-se, no dia 24 de outubro de 2022, às 14:00 horas, em formato remoto, a 168ª defesa de tese, intitulada *SÍNTESE E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E ANTITUMORAL DE DERIVADOS INDÓLICOS E ARILFURANOS*, apresentada por MARINA MOL SENA ANDRADE, número de registro 2018752906, graduada no curso de FARMÁCIA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutora em CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Renata Barbosa de Oliveira - Orientadora (UFMG), Prof(a). Vinícius Gonçalves Maltarollo - Coorientador (UFMG), Prof(a). Ricardo José Alves (UFMG), Prof(a). Stefânia Neiva Lavorato (Universidade Federal do Oeste da Bahia - UFOB), Prof(a). Diogo Teixeira Carvalho (UNIFAL), Prof(a). Cleiton Moreira da Silva (UFMG).

A Comissão considerou a tese:

Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 24 de outubro de 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Renata Barbosa de Oliveira, Professora do Magistério Superior**, em 25/10/2022, às 08:33, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Cleiton Moreira da Silva, Professor do Magistério Superior**, em 25/10/2022, às 08:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Diogo Teixeira Carvalho, Usuário Externo**, em 25/10/2022, às 09:40, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vinícius Gonçalves Maltarollo, Professor do Magistério Superior**, em 25/10/2022, às 10:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Stefânia Neiva Lavorato, Usuária Externa**, em 25/10/2022, às 13:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ricardo Jose Alves, Professor do Magistério Superior**, em 25/10/2022, às 13:52, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador



1854290 e o código CRC B2DD147A.

À minha pequena Teresa



AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela oportunidade, inspiração e por tornar o caminho dos estudos mais leve e agradável, fazendo-me compreender a cada dia a finalidade desta fase em minha vida.

Ao meu esposo Felipe, pelo amor, carinho e incentivo.

Aos meus pais, minha irmã Luísa e demais familiares, pelo carinho, atenção e paciência.

À minha orientadora Profa. Renata e ao meu coorientador Prof. Vinícius, pelos ensinamentos, atenção, disponibilidade e paciência. Vocês são exemplos de profissionais dedicados e comprometidos com a educação.

Ao Prof. Ricardo pelas contribuições acadêmicas e valiosos ensinamentos. Seu amor e dedicação pela profissão são inspiradores.

Aos laboratórios e colaboradores parceiros deste trabalho, pela contribuição e troca de aprendizados.

À Ângela e Raquel, pela disponibilidade, conversas e presença sempre alegre.

Por fim, agradeço aos meus amigos do laboratório de QF, pelo acolhimento durante esses anos, amizade, carinho e convivência sempre agradável.

“Quando estudar se torne para ti uma encosta muito árdua, oferece a Jesus esse esforço. Dize-lhe que continuas debruçados sobre os livros para que a tua ciência seja a arma que combatas os seus inimigos e ganhes muitas almas para Ele... Então poderás ter a certeza de que o teu estudo leva caminho de converter-se em oração.”

(Sulco, 619)

São Josemaria Escrivá

RESUMO

A importância dos compostos heterocíclicos em química medicinal é incontestável, uma vez que fazem parte da estrutura de diversas moléculas bioativas, sejam elas de origem natural ou sintética. Vários fármacos utilizados na clínica possuem um ou mais heterociclos em sua estrutura química, os quais, na maioria das vezes, são fundamentais para a atividade terapêutica e/ou modulação das propriedades farmacocinéticas. Tendo em vista a relevância desses núcleos no desenvolvimento de novos fármacos, o presente trabalho propõe a síntese e a avaliação da atividade antibacteriana e antitumoral de uma série de derivados indólicos e arilfuranos. A etapa chave para a obtenção dos compostos mais promissores consistiu em uma reação de aminação redutiva. Para a síntese do anel indólico, utilizou-se a metodologia descrita por Fischer, em que foi possível sintetizar o indol substituído na posição 2 por um grupo éster. Partindo-se desse composto, foram sintetizados 27 derivados indólicos com rendimentos que variaram de 14 a 96%. Vinte e um derivados do furano foram obtidos a partir do furfural com rendimentos entre 37 e 93%. Dentre essas duas classes de compostos, seis híbridos foram planejados com base na estrutura do AFN-1252 e da curcumina, inibidores da FabI bacteriana que consiste em um alvo molecular importante para o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos. A capacidade dos compostos sintetizados em inibir o crescimento bacteriano, bem como a atividade antitumoral dos mesmos foram avaliadas *in vitro* e os resultados obtidos revelaram substâncias bastante promissoras. A amina *N*-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)-3-fenilpropan-1-amina **20j** se destacou em ambos os ensaios: foi ativa contra bactérias Gram-negativas (*E. coli*, CIM = 49 μM) e Gram-positivas (*S. aureus*, CIM = 98 μM), além de apresentar uma atividade significativa contra a proliferação de células da linhagem de câncer de mama (MDA-MB-231, CI_{50} = 3,21 μM), leucemia monocítica aguda (THP-1, IC_{50} = 8,92 μM) e leucemia mieloide crônica (K-562, CI_{50} = 10,3 μM). A indolamina *N*-((1*H*-indol-2-il)metil)-3-fenilpropan-1-amina **6i** também foi ativa contra a proliferação de células de linhagens leucêmicas, apresentando uma CI_{50} = 1,61 μM (THP-1) e 18,12 μM (K-562). Ambas as aminas apresentaram índice de seletividade adequado (>2), indicando uma menor toxicidade desses compostos para células normais. Nesse contexto, considera-se a relevância desses resultados na busca por novos potenciais compostos heterocíclicos para o tratamento de infecções bacterianas e neoplasias humanas.

Palavras-chave: compostos heterocíclicos; derivados indólicos; derivados arilfuranos; agentes antitumorais; agentes antibacterianos.

ABSTRACT

The importance of heterocyclic compounds in medicinal chemistry is undeniable, since they are part of the structure of several bioactive molecules, whether of natural or synthetic origin. Several drugs used in the clinic have one or more heterocycles in their chemical structure, which, in most cases, are essential for the therapeutic activity and/or modulation of the pharmacokinetic properties. In view of the relevance of these nucleus in the development of new drugs, the present work proposes the synthesis and evaluation of the antibacterial and antitumor activity of a series of indole and arylfuran derivatives. The key step to obtain the most promising compounds was a reductive amination reaction. For the synthesis of the indole ring, the methodology described by Fischer was used, in which it was possible to synthesize the indole substituted at position 2 by an ester group. From this compound, 27 indole derivatives were synthesized with yields ranging from 14 to 96%. Twenty-one furan derivatives were obtained from furfural with yields between 37 and 93%. Among these two classes of compounds, six hybrids were designed based on the structure of AFN-1252 and curcumin, inhibitors of bacterial FabI that is an important molecular target for the development of new antibacterial agents. The ability of the synthesized compounds to inhibit bacterial growth, as well as their antitumor activity were evaluated *in vitro* and the results obtained revealed very promising substances. The amine *N*-((5-(4-chlorophenyl)furan-2-yl)methyl)-3-phenylpropan-1-amine **20j** demonstrated an interesting result in both assays: it was active against Gram-negative bacteria (*E. coli*, MIC = 49 μ M) and Gram-positive (*S. aureus*, MIC = 98 μ M), in addition to showing significant activity against the proliferation of breast cancer cells (MDA-MB-231, IC₅₀ = 3.21 μ M), acute monocytic leukemia (THP-1, IC₅₀ = 8.92 μ M) and chronic myeloid leukemia (K-562, IC₅₀ = 10.3 μ M). Indolamine *N*-((1*H*-indol-2-yl)methyl)-3-phenylpropan-1-amine **6i** was also active against the proliferation of leukemic cell lines, presenting an IC₅₀ = 1.61 μ M (THP-1) and 18.12 μ M (K-562). Both amines showed an appropriated selectivity index (>2), indicating a lower toxicity of these compounds to normal cells. In this context, the relevance of these results in the search for new potential heterocyclic compounds for the treatment of bacterial infections and human cancer is considered.

Keywords: heterocyclic compounds; indole derivatives; arylfuran derivatives; antitumor agents; antibacterial agents.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estrutura do antibiótico nitrofurantoína e do derivado hidantoínico estudado por Su e colaboradores com destaque para o grupo hidantoína.....	35
Figura 2 - Estruturas dos híbridos derivados da cumarina contendo uma porção imidazol com atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i> estudados por Hu e colaboradores.....	36
Figura 3 - Estrutura do derivado 1,2,3-triazólico com atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> estudado por Keivanloo e colaboradores.....	36
Figura 4 - Sistema FAS II de biossíntese de ácidos graxos.....	39
Figura 5 - Estrutura cristalográfica da FabI de <i>S. aureus</i> (ID 4FS3) complexada ao cofator NADPH (em ciano) obtida no banco de dados de proteínas PDB (do inglês, Protein Data Bank) com destaque para os principais resíduos de aminoácidos presentes no sítio de ligação do substrato ou inibidor. Essa imagem foi confeccionada no PyMOL (DELANO, 2002)	40
Figura 6 - Estrutura química de inibidores potentes da FabI de <i>S. aureus</i>	43
Figura 7 - Representação do modo de interação entre o inibidor AFN-1252 e o complexo FabI-NADPH (ID 4FS3).....	43
Figura 8 - Estrutura do Debio-1452-NH ₃	44
Figura 9 - Estrutura do pró-fármaco Afabicin.....	45
Figura 10 - Estruturas dos compostos relacionados ao inibidor AFN-1252 e da curcumina, substância ativa contra FabI bacteriana	45
Figura 11 - Estruturas dos compostos híbridos propostos inicialmente.....	46
Figura 12 - Estruturas gerais dos derivados indólicos e arilfuranos propostos no trabalho	47
Figura 13 - Principais diferenças entre tumores benignos e tumores malignos	49
Figura 14 - Estágios da carcinogênese	50
Figura 15 - Resíduos de aminoácidos fosforilados: fosfotreonina (1), fosfosserina (2) e fosfotirosina (3).....	52
Figura 16 - Processo de dimerização do receptor após a ligação do ligante	53
Figura 17 - Reação catalisada pelas enzimas tirosina quinases.....	55
Figura 18 - Otimização do protótipo 2-fenilaminopirimidina que deu origem ao fármaco imatinibe .	57
Figura 19 - Estrutura dos fármacos desatinibe e nilotinibe	58
Figura 20 - Modo de interação do desatinibe no sítio de ligação do ATP da BCR-ABL	58
Figura 21 - Modo de interação do nilotinibe e do imatinibe no sítio de ligação do ATP da BCR-ABL	59
Figura 22 - Estrutura do inibidor AZD4205	60
Figura 23 - Estrutura dos fármacos gefitinibe e erlotinibe.....	61
Figura 24 - Mecanismo de ação da topoisomerase I	62

LISTA DE FIGURAS (Continuação)

Figura 25 - Mecanismo de ação da topoisomerase II.....	63
Figura 26 - Estrutura da camptotecina e seus análogos	64
Figura 27 - Estrutura do fármaco etoposídeo	65
Figura 28 - Mecanismo de ação das histonas acetilases (HAT) e histonas desacetilases (HDAC)	66
Figura 29 - Detalhes da ação enzimática das HDACs no sítio ativo da enzima	67
Figura 30 - Exemplos de abordagens do mecanismo de ação das HDACs que sofreram desregulação (A) e de seus inibidores iHDACs (B).....	68
Figura 31 - Estrutura do entinostat, inibidor de HDACs.....	69
Figura 32 - Estrutura e polimerização do microtúbulo	70
Figura 33 - Estrutura dos fármacos paclitaxel, vimblastina e vincristina	71
Figura 34 - Estrutura da eribulina, fármaco que atua na dinâmica dos microtúbulos	71
Figura 35 - Estrutura do derivado indólico estudado por Mirzaei e colaboradores (2017).....	72
Figura 36 - Estruturas dos derivados indólicos dacinostat e panobinostat com destaque para as regiões de interação com a enzima HDLP (do inglês: Histone Deacetylase Like Protein): região cap para reconhecimento de superfície (A), região ligante que abrange o sítio catalítico da enzima (B) e a região de ligação ao Zn ²⁺ (C)	73
Figura 37 - Estrutura do fármaco alectinibe.....	74
Figura 38 - Estrutura do derivado indólico estudado por Shi e colaboradores (2011).....	74
Figura 39 - Modelo farmacofórico dos ligantes do receptor σ_1 e modo ligação hipotético do composto planejado por Yarin e colaboradores ao receptor.....	76
Figura 40 - Derivados indólicos planejados e sintetizados por Yarin e colaboradores (2011)	76
Figura 41 - Possíveis mecanismos de ação para moléculas derivadas do indol com atividade contra a proliferação de células tumorais.....	78
Figura 42 - Substituições do grupo R propostas para os derivados indólicos	78
Figura 43 - Mecanismo proposto para a síntese da hidrazona 2	88
Figura 44 - Isômeros geométricos <i>E</i> e <i>Z</i> da arilhidrazona 2.....	89
Figura 45 - Destaque do espectro de RMN de ¹ H da mistura dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> da hidrazona 2 comparando os deslocamentos químicos referentes ao NH	90
Figura 46 - Configurações favorável (hidrazona <i>E</i>) e desfavorável (hidrazona <i>Z</i>) para a formação do intermediário não-aromático, via rearranjo sigmatrópico-[3,3]	93
Figura 47 - Mecanismo proposto para a formação do éster indólico 3	94
Figura 48 - Formas canônicas envolvendo os carbonos β ao átomo de nitrogênio do anel indólico ...	95
Figura 49 - Proposta de mecanismo para a oxidação do álcool 4 ao aldeído 5.....	97
Figura 50 - Mecanismo proposto para a formação da imina derivada do indol	100

LISTA DE FIGURAS (Continuação)

Figura 51 - Mecanismo proposto para a hidrólise do éster indólico 3 com a formação do ácido 7...	105
Figura 52 - Mecanismo proposto para a síntese das indolamidas 8a-j.....	107
Figura 53 - Comparação de parte dos espectros de RMN de ¹ H correspondentes à amina 6c e à amida 8a, com destaque para os sinais referentes ao H-3.....	110
Figura 54 - Estrutura base para o planejamento dos híbridos derivados do indol.....	113
Figura 55 - Mecanismo de formação do íon arenodiazônio.....	119
Figura 56 - Mecanismo proposto para a formação dos aldeídos 16 e 17, a partir da arilação do furfural.....	120
Figura 57 - Mecanismo proposto para a oxidação do aldeído 17 ao ácido 18.....	122
Figura 58 - Rotas sintéticas propostas para a síntese da amina 22.....	129
Figura 59 - Isômeros das oximas.....	130
Figura 60 - Estruturas dos isômeros da oxima 21 e destaque para a região do espectro de RMN de ¹ H da mistura em que é possível observar nitidamente o sinal referente ao H-4 triplicado.....	131
Figura 61 - Efeito de blindagem do par de elétrons não-ligantes do átomo de nitrogênio (<i>Z</i> -oxima) e da nuvem eletrônica ao redor do átomo de oxigênio (nitrona) sobre o H-10, efeito esse não observado sobre o H-10 da <i>E</i> -oxima.....	132
Figura 62 - Isômeros <i>trans</i> -(<i>Z</i>) e <i>cis</i> -(<i>E</i>) oriundos da rotação da ligação C-N do grupo amida central presente na estrutura do híbrido 23.....	133
Figura 63 - Expansão das regiões dos aromáticos de espectros de RMN de ¹ H (CDCl ₃ , 400 MHz) obtidos com variação de temperatura (-10, 0, 15, 20 e 25 °C) para a mistura dos isômeros de 23.....	134
Figura 64 - Expansão da região dos aromáticos e alifáticos do espectro de RMN de ¹ H do híbrido 23.....	135
Figura 65 - Cálculos energéticos envolvidos na reação entre o éster ativado derivado do ácido ferúlico e a indolamina 6b (síntese do híbrido 10).....	136
Figura 66 - Cálculos energéticos envolvidos na reação entre o éster ativado derivado do ácido ferúlico e a amina contendo uma porção arifurano 20c (síntese do híbrido 23).....	137
Figura 67 - Comparação entre as estruturas dos isômeros dos híbridos 10 e 23, evidenciando a interferências dos substituintes do grupo amida central na estabilidade dos confôrmeros.....	138
Figura 68 - Estrutura do dímero 25 isolado na tentativa de síntese da amida 24c.....	139
Figura 69 - Estruturas dos derivados indólicos testados para avaliação da atividade antibacteriana.	142
Figura 70 - Estruturas dos derivados do benzofurano testados para avaliação da atividade antibacteriana.....	143

LISTA DE FIGURAS (Continuação)

Figura 71 - Estruturas dos derivados do furano testados para avaliação da atividade antibacteriana contra as cepas <i>S. aureus</i> (ATCC® 29213™), <i>E. coli</i> (ATCC® 25922™) e <i>P. aeruginosa</i> (ATCC® 27853™)	143
Figura 72 - Estruturas dos derivados do furano testados para avaliação da atividade antibacteriana contra as cepas <i>S. aureus</i> (ATCC® 29213™), <i>E. coli</i> (ATCC® 35128™) e MRSA (ATCC® 43300™)	147
Figura 73 - Estruturas dos derivados do furano que apresentaram atividade antibacteriana nos ensaios biológicos in vitro	148
Figura 74 - Reação de redução do MTT (sal de coloração amarela e solúvel em água) a formazan (sal de coloração violeta e insolúvel em água).....	150
Figura 75 - Estruturas dos derivados indólicos sintetizados neste trabalho que apresentaram atividade antitumoral promissora em linhagens leucêmicas (THP-1 e K562).....	154
Figura 76 - Estruturas de derivados indólicos encontrados na literatura com atividade antitumoral em linhagens leucêmicas.....	155
Figura 77 - Estruturas das diaminas derivadas do furano que foram ativas frente a proliferação celular das linhagens THP-1 e MDA-MB-231	160
Figura 78 - Estruturas das aminas 20i e 20j derivadas do furano que foram ativas frente a proliferação celular das linhagens THP-1, K562 e MDA-MB-231	161
Figura A.1 - Espectro no IV de 2	255
Figura A.2 - Espectro no IV de 3	255
Figura A.3 - Espectro no IV de 4	256
Figura A.4 - Espectro no IV de 5	256
Figura A.5 - Espectro no IV de 6a	257
Figura A.6 - Espectro no IV de 6c	257
Figura A.7 - Espectro no IV de 6d	258
Figura A.8 - Espectro no IV de 6e	258
Figura A.9 - Espectro no IV de 6f.....	259
Figura A.10 - Espectro no IV de 6g	259
Figura A.11 - Espectro no IV de 6i	260
Figura A.12 - Espectro no IV de 7	260
Figura A.13 - Espectro no IV de 8a	261
Figura A.14 - Espectro no IV de 8b	261
Figura A.15 - Espectro no IV de 8c	262
Figura A.16 - Espectro no IV de 8h	262
Figura A.17 - Espectro no IV de 9	263

LISTA DE FIGURAS (Continuação)

Figura A.18 - Espectro no IV de 12	263
Figura A.19 - Espectro no IV de 13	264
Figura A.20 - Espectro no IV de 14	264
Figura A.21 - Espectro no IV de 15	265
Figura A.22 - Espectro no IV de 16	265
Figura A.23 - Espectro no IV de 17	266
Figura A.24 - Espectro no IV de 18	266
Figura A.25 - Espectro no IV de 19	267
Figura A.26 - Espectro no IV de 20a	267
Figura A.27 - Espectro no IV de 20d	268
Figura A.28 - Espectro no IV de 20e	268
Figura A.29 - Espectro no IV de 20f.....	269
Figura A.30 - Espectro no IV de 20g	269
Figura A.31 - Espectro no IV de 20h	270
Figura A.32 - Espectro no IV de 20i	270
Figura A.33 - Espectro no IV de 20j	271
Figura A.34 - Espectro no IV de 20k	271
Figura A.35 - Espectro no IV de 20l	272
Figura A.36 - Espectro no IV de 20m	272
Figura B.1 - Espectro de RMN de ^1H de 2 (CDCl_3 , 400 MHz)	273
Figura B.2 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 2 (CDCl_3 , 100 MHz).....	273
Figura B.3 - Espectro de RMN de ^1H de 3 (CDCl_3 , 400 MHz)	274
Figura B.4 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 3 (CDCl_3 , 100 MHz).....	274
Figura B.5 - Mapa de contorno COSY com expansão da região dos aromáticos de 3 (CDCl_3 , 400 MHz)	275
Figura B.6 - Mapa de contorno HSQC com expansão da região dos aromáticos de 3 (CDCl_3 , 400 MHz)	276
Figura B.7 - Espectro de RMN de ^1H de 5 (CDCl_3 , 400 MHz)	277
Figura B.8 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 5 (CDCl_3 , 100 MHz).....	277
Figura B.9 - Espectro de RMN de ^1H de 6a (CDCl_3 , 400 MHz).....	278
Figura B.10 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 6a (CDCl_3 , 100 MHz).....	278
Figura B.11 - Espectro de RMN de ^1H de 6b (CDCl_3 , 400 MHz)	279
Figura B.12 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 6b (CDCl_3 , 100 MHz)	279
Figura B.13 - Espectro de RMN de ^1H de 6c (CDCl_3 , 400 MHz).....	280
Figura B.14 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 6c (CDCl_3 , 100 MHz).....	280

LISTA DE FIGURAS (Continuação)

Figura B.15 - Espectro de RMN de ^1H de 6d (CDCl_3 , 400 MHz)	281
Figura B.16 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 6d (CDCl_3 , 100 MHz)	281
Figura B.17 - Espectro de RMN de ^1H de 6e (CDCl_3 , 400 MHz).....	282
Figura B.18 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 6e (CDCl_3 , 100 MHz).....	282
Figura B.19 - Mapa de contorno COSY com expansão da região dos aromáticos de 6e (CDCl_3 , 400 MHz)	283
Figura B.20 - Mapa de contorno HMBC com expansão da região dos aromáticos de 6e (CDCl_3 , 400 MHz)	284
Figura B.21 - Mapa de contorno HSQC com expansão da região dos aromáticos de 6e (CDCl_3 , 400 MHz)	285
Figura B.22 - Espectro de RMN de ^1H de 6f (CDCl_3 , 400 MHz)	286
Figura B.23 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 6f (CDCl_3 , 100 MHz)	286
Figura B.24 - Espectro de RMN de ^1H de 6g (CDCl_3 , 400 MHz)	287
Figura B.25 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 6g (CDCl_3 , 100 MHz)	287
Figura B.26 - Espectro de RMN de ^1H de 6h (CDCl_3 , 400 MHz)	288
Figura B.27 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 6h (CDCl_3 , 100 MHz)	288
Figura B.28 - Espectro de RMN de ^1H de 6i (CDCl_3 , 400 MHz)	289
Figura B.29 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 6i (CDCl_3 , 100 MHz)	289
Figura B.30 - Espectro de RMN de ^1H de 7 ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).....	290
Figura B.31 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 7 ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz)	290
Figura B.32 - Espectro de RMN de ^1H de 8a (Acetona- d_6 , 400 MHz)	291
Figura B.33 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 8a (Acetona- d_6 , 100 MHz)	291
Figura B.34 - Mapa de contorno HMBC com expansão da região dos aromáticos de 8a (Acetona- d_6 , 400 MHz)	292
Figura B.35 - Mapa de contorno COSY com expansão da região dos aromáticos de 8a (Acetona- d_6 , 400 MHz)	293
Figura B.36 - Espectro de RMN de ^1H de 8b ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).....	294
Figura B.37 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 8b ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz)	294
Figura B.38 - Espectro de RMN de ^1H de 8c (CD_3OD , 400 MHz).....	295
Figura B.39 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 8c (CD_3OD , 100 MHz).....	295
Figura B.40 - Espectro de RMN de ^1H de 8d (Acetona- d_6 , 400 MHz)	296
Figura B.41 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 8d (Acetona- d_6 , 100 MHz)	296
Figura B.42 - Espectro de RMN de ^1H de 8e (CD_3OD , 400 MHz).....	297
Figura B.43 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 8e (CD_3OD , 100 MHz).....	297
Figura B.44 - Espectro de RMN de ^1H de 8f (CD_3OD , 400 MHz).....	298

LISTA DE FIGURAS (Continuação)

Figura B.45 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 8f (CD_3OD , 100 MHz)	298
Figura B.46 - Espectro de RMN de ^1H de 8g (CD_3OD , 400 MHz)	299
Figura B.47 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 8g (CD_3OD , 100 MHz).....	299
Figura B.48 - Espectro de RMN de ^1H de 8h ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).....	300
Figura B.49 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 8h ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz)	300
Figura B.50 - Espectro de RMN de ^1H de 8i (Acetona- d_6 , 400 MHz)	301
Figura B.51 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 8i (Acetona- d_6 , 100 MHz)	301
Figura B.52 - Espectro de RMN de ^1H de 8j (Acetona- d_6 , 400 MHz)	302
Figura B.53 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 8j (Acetona- d_6 , 100 MHz)	302
Figura B.54 - Espectro de RMN de ^1H de 9 ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).....	303
Figura B.55 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 9 ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz)	303
Figura B.56 - Espectro de RMN de ^1H de 10 (CDCl_3 , 400 MHz)	304
Figura B.57 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 10 (CDCl_3 , 100 MHz)	304
Figura B.58 - Espectro de RMN de ^1H de 12 (CDCl_3 , 400 MHz)	305
Figura B.59 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 12 (CDCl_3 , 100 MHz)	305
Figura B.60 - Espectro de RMN de ^1H de 13 (CDCl_3 , 400 MHz)	306
Figura B.61 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 13 (CDCl_3 , 100 MHz)	306
Figura B.62 - Espectro de RMN de ^1H de 14 (Acetona- d_6 , 400 MHz)	307
Figura B.63 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 14 (Acetona- d_6 , 100 MHz)	307
Figura B.64 - Espectro de RMN de ^1H de 15 ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).....	308
Figura B.65 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 15 ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz)	308
Figura B.66 - Espectro de RMN de ^1H de 16 (Acetona- d_6 , 400 MHz)	309
Figura B.67 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 16 (Acetona- d_6 , 100 MHz)	309
Figura B.68 - Espectro de RMN de ^1H de 17 (Acetona- d_6 , 400 MHz)	310
Figura B.69 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 17 (Acetona- d_6 , 100 MHz)	310
Figura B.70 - Mapa de contorno HMBC (expansão) de 17 (Acetona- d_6 , 400 MHz).....	311
Figura B.71 - Mapa de contorno HSQC (expansão) de 17 (Acetona- d_6 , 400 MHz).....	311
Figura B.72 - Espectro de RMN de ^1H de 18 (Acetona- d_6 , 200 MHz)	312
Figura B.73 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 18 (Acetona- d_6 , 50 MHz)	312
Figura B.74 - Espectro de RMN de ^1H de 19a (Acetona- d_6 , 400 MHz)	313
Figura B.75 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 19a (Acetona- d_6 , 100 MHz) ..	313
Figura B.76 - Espectro de RMN de ^1H de 19b (CDCl_3 , 400 MHz)	314
Figura B.77 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 19b (CDCl_3 , 100 MHz).....	314
Figura B.78 - Mapa de contorno HMBC (expansão) de 19b (CDCl_3 , 400 MHz).....	315

LISTA DE FIGURAS (Continuação)

Figura B.79 - Mapa de contorno HSQC (expansão) de 19b (CDCl ₃ , 400 MHz)	315
Figura B.80 - Espectro de RMN de ¹ H de 20a (CDCl ₃ , 400 MHz).....	316
Figura B.81 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT-135 de 20a (CDCl ₃ , 100 MHz).....	316
Figura B.82 - Espectro de RMN de ¹ H de 20b (CDCl ₃ , 400 MHz)	317
Figura B.83 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT-135 de 20b (CDCl ₃ , 100 MHz).....	317
Figura B.84 - Espectro de RMN de ¹ H de 20c (CDCl ₃ , 400 MHz).....	318
Figura B.85 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT-135 de 20c (CDCl ₃ , 100 MHz).....	318
Figura B.86 - Espectro de RMN de ¹ H de 20d (CDCl ₃ , 400 MHz)	319
Figura B.87 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT-135 de 20d (CDCl ₃ , 100 MHz).....	319
Figura B.88 - Mapa de contorno HMBC com expansão de 20d (CDCl ₃ , 400 MHz).....	320
Figura B.89 - Mapa de contorno HSQC de 20b (CDCl ₃ , 400 MHz).....	321
Figura B.90 - Espectro de RMN de ¹ H de 20e (CDCl ₃ , 400 MHz).....	321
Figura B.91 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT-135 de 20e (CDCl ₃ , 100 MHz).....	322
Figura B.92 - Espectro de RMN de ¹ H de 20f (CD ₃ OD, 400 MHz)	322
Figura B.93 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT-135 de 20f (CD ₃ OD, 100 MHz)	323
Figura B.94 - Espectro de RMN de ¹ H de 20g (CD ₃ OD, 400 MHz)	323
Figura B.95 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT-135 de 20g (CD ₃ OD, 100 MHz).....	324
Figura B.96 - Espectro de RMN de ¹ H de 20h (CD ₃ OD, 400 MHz)	324
Figura B.97 - Espectro de RMN de ¹ H de 20i (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz).....	325
Figura B.98 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT-135 de 20i (DMSO- <i>d</i> ₆ , 100 MHz).....	325
Figura B.99 - Espectro de RMN de ¹ H de 20j (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz).....	326
Figura B.100 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT-135 de 20j (DMSO- <i>d</i> ₆ , 100 MHz)...	326
Figura B.101 - Espectro de RMN de ¹ H de 20k (Acetona- <i>d</i> ₆ , 400 MHz)	327
Figura B.102 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT-135 de 20k (Acetona- <i>d</i> ₆ , 100 MHz)	327
Figura B.103 - Espectro de RMN de ¹ H de 20l (Acetona- <i>d</i> ₆ , 400 MHz).....	328
Figura B.104 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT-135 de 20l (Acetona- <i>d</i> ₆ , 100 MHz) .	328
Figura B.105 - Espectro de RMN de ¹ H de 20m (DMSO- <i>d</i> ₆ , 400 MHz).....	329
Figura B.106 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT-135 de 20m (DMSO- <i>d</i> ₆ , 100 MHz) .	329
Figura B.107 - Espectro de RMN de ¹ H de 20n (CDCl ₃ , 400 MHz)	330
Figura B.108 - Espectro de RMN de ¹³ C e subespectro DEPT-135 de 20n (CDCl ₃ , 100 MHz).....	330
Figura B.109 - Espectro de RMN de ¹ H de 21 (Acetona- <i>d</i> ₆ , 400 MHz)	331

LISTA DE FIGURAS (Conclusão)

Figura B.110 - Espectro de RMN de ^{13}C de 21 (Acetona- d_6 , 100 MHz)	331
Figura B.111 - Espectro de RMN de ^1H de 23 (CDCl_3 , 600 MHz)	332
Figura B.112 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 23 (CDCl_3 , 150 MHz).....	332
Figura B.113 - Espectro de RMN de ^1H de 24a ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)	333
Figura B.114 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 24a ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz) ..	333
Figura B.115 - Espectro de RMN de ^1H de 24b (CDCl_3 , 400 MHz)	334
Figura B.116 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 24b (CDCl_3 , 100 MHz).....	334
Figura B.117 - Espectro de RMN de ^1H de 25 (Piridina- d_5 , 400 MHz).....	335
Figura B.118 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 25 (Piridina- d_5 , 100 MHz)...	335

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Rota de síntese proposta para a formação do anel indólico	80
Esquema 2 - Rota de síntese proposta para a obtenção dos derivados indólicos	81
Esquema 3 - Rota de síntese proposta para a obtenção do derivado indólico contendo anel hidantoínico.....	82
Esquema 4 - Rota de síntese proposta para a obtenção dos híbridos derivados do indol.....	83
Esquema 5 - Rota de síntese proposta para a obtenção dos derivados arilfuranos.....	84
Esquema 6 - Rota de síntese proposta para a obtenção do híbrido 23	85
Esquema 7 - Rota de síntese proposta para a obtenção dos derivados do benzofurano	85
Esquema 8 - Rota de síntese proposta para a obtenção dos híbridos derivados do benzofurano	86
Esquema 9 - Rota de síntese proposta para a obtenção do híbrido 29 derivado do benzimidazol	86
Esquema 10 - Condições utilizadas na síntese da arilhidrazona 2	88
Esquema 11 - Condições gerais de síntese do indol de Fischer	91
Esquema 12 - Condições utilizadas na síntese do éster indólico 3	92
Esquema 13 - Condições utilizadas na preparação do aldeído indólico 5.....	96
Esquema 14 - Condições de síntese geral para as indolaminas 6a-i	99
Esquema 15 - Condições utilizadas na síntese da amina terciária 6a.....	100
Esquema 16 - Condições utilizadas na síntese do ácido indólico 7	104
Esquema 17 - Condições utilizadas para obtenção das indolamidas 8a-j	106
Esquema 18 - Condições utilizadas na síntese do derivado indólico 9	111
Esquema 19 - Condições utilizadas na síntese dos híbridos 10, 12 e 13.....	114
Esquema 20 - Condições utilizadas na síntese dos híbridos 14 e 15.....	115
Esquema 21 - Condições utilizadas para a obtenção dos aldeídos 16 e 17	118
Esquema 22 - Condições utilizadas para a obtenção do ácido 18	121
Esquema 23 - Condições utilizadas na síntese das amidas 19a e 19b.....	123
Esquema 24 - Condições utilizadas na síntese das aminas 20a-n	125
Esquema 25 - Condições utilizadas na síntese do híbrido 23.....	132
Esquema 26 - Condições utilizadas na síntese das amidas 24a-c.....	138
Esquema 27 - Condições utilizadas na tentativa de síntese das aminas 26a e 26b e os híbridos 27 e 28	140
Esquema 28 - Condições utilizadas na tentativa de síntese do híbrido 29	141

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Exemplos de moléculas pequenas com atividade inibitória contra FabI bacteriana	42
Tabela 2 - Dados dos espectros no IV das aminas 6c-g e 6i	102
Tabela 3 - Dados dos espectros de RMN de ^1H (δ , ppm, 400 MHz) das aminas 6b-i.....	103
Tabela 4 - Dados dos espectros no IV das amidas 8a-c e 8h.....	108
Tabela 5 - Principais dados dos espectros de RMN de ^1H (δ , ppm, 400 MHz) das amidas 8a-j.....	109
Tabela 6 - Dados dos espectros no IV dos híbridos 12-15	116
Tabela 7 - Dados dos espectros de RMN de ^1H (δ , ppm, 400 MHz) dos híbridos 10, 12-15.....	116
Tabela 8 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (δ , ppm, 100 MHz) dos híbridos 12-15.....	117
Tabela 9 - Dados dos espectros de RMN de ^1H (δ , ppm, 400 MHz) das amidas 19a e 19b.....	124
Tabela 10 - Dados dos espectros no IV das aminas 20a-n	126
Tabela 11 - Dados dos espectros de RMN de ^1H (δ , ppm, 400 MHz) das aminas 20a-n.....	127
Tabela 12 - Dados dos espectros de RMN de ^1H (δ , ppm, 400 MHz) das amidas 24a, 24b e 25.....	139
Tabela 13 - Valores de concentração inibitória mínima (CIM) obtidos com os derivados do furano 20i, 20j, 20l, 20m e os controles positivos ampicilina (AMP), cloranfenicol (CHL) e levofloxacina (LEVO) contra as três cepas bacterianas ATCC®	144
Tabela 14 - Valores de concentração bactericida mínima (CBM) obtidos com os derivados do furano 20i, 20j, 20l, 20m e os controles positivos ampicilina (AMP), cloranfenicol (CHL) e levofloxacina (LEVO) contra as três cepas bacterianas ATCC®	145
Tabela 15 - Propriedades físico-químicas e previsão de parâmetros relacionados à absorção dos derivados arilfuranos ativos	149
Tabela 16 - Valores de CI_{50} dos derivados indólicos obtidos a partir do ensaio de viabilidade celular (MTT) com as linhagens de tumores humanos THP-1, K-562 e MDA-MB-231 e de células normais PBMC e WI-26 VA4.....	151
Tabela 17 - Índice de Seletividade (IS) dos derivados indólicos mais ativos obtidos a partir do ensaio de viabilidade celular (MTT)	153
Tabela 18 - Valores de CI_{50} dos derivados do furano obtidos a partir do ensaio de viabilidade celular (MTT) com as linhagens de tumores humanos THP-1, K-562 e MDA-MB-231 e de células normais PBMC e WI-26 VA4.....	157
Tabela 19 - Índice de Seletividade (IS) dos derivados do furano mais ativos obtidos a partir do ensaio de viabilidade celular (MTT)	159
Tabela 20 - Dados de RMN de ^1H da mistura dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> de 2 (CDCl_3 , 400 MHz).....	164
Tabela 21 - Dados de RMN de ^{13}C dos isômeros <i>E</i> e <i>Z</i> de 2 (CDCl_3 , 100 MHz)	164
Tabela 22 - Dados de RMN de ^1H de 3 (CDCl_3 , 400 MHz).....	165
Tabela 23 - Dados de RMN de ^{13}C de 3 (CDCl_3 , 100 MHz).....	166
Tabela 24 - Dados de RMN de ^1H de 5 (CDCl_3 , 200 MHz).....	167

LISTA DE TABELAS (Continuação)

Tabela 25 - Dados de RMN de ^{13}C de 5 (CDCl_3 , 50 MHz).....	168
Tabela 26 - Dados de RMN de ^1H de 6a (CDCl_3 , 400 MHz).....	169
Tabela 27 - Dados de RMN de ^{13}C de 6a (CDCl_3 , 100 MHz).....	170
Tabela 28 - Dados de RMN de ^1H de 6b (CDCl_3 , 400 MHz).....	170
Tabela 29 - Dados de RMN de ^{13}C de 6b (CDCl_3 , 100 MHz).....	171
Tabela 30 - Dados de RMN de ^1H de 6c (CDCl_3 , 400 MHz).....	171
Tabela 31 - Dados de RMN de ^{13}C de 6c (CDCl_3 , 100 MHz).....	172
Tabela 32 - Dados de RMN de ^1H de 6d (CDCl_3 , 400 MHz).....	173
Tabela 33 - Dados de RMN de ^{13}C de 6d (CDCl_3 , 100 MHz).....	173
Tabela 34 - Dados de RMN de ^1H de 6e (CDCl_3 , 400 MHz).....	174
Tabela 35 - Dados de RMN de ^{13}C de 6e (CDCl_3 , 100 MHz).....	174
Tabela 36 - Dados de RMN de ^1H de 6f (CDCl_3 , 400 MHz).....	175
Tabela 37 - Dados de RMN de ^{13}C de 6f (CDCl_3 , 100 MHz).....	176
Tabela 38 - Dados de RMN de ^1H de 6g (CDCl_3 , 400 MHz).....	177
Tabela 39 - Dados de RMN de ^{13}C de 6g (CDCl_3 , 100 MHz).....	177
Tabela 40 - Dados de RMN de ^1H de 6h (CDCl_3 , 400 MHz).....	178
Tabela 41 - Dados de RMN de ^{13}C de 6h (CDCl_3 , 100 MHz).....	178
Tabela 42 - Dados de RMN de ^1H de 6i (CDCl_3 , 400 MHz).....	179
Tabela 43 - Dados de RMN de ^{13}C de 6i (CDCl_3 , 100 MHz).....	180
Tabela 44 - Dados de RMN de ^1H de 7 ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).....	181
Tabela 45 - Dados de RMN de ^{13}C de 7 ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz).....	181
Tabela 46 - Dados de RMN de ^1H de 8a (Acetona- d_6 , 400 MHz).....	182
Tabela 47 - Dados de RMN de ^{13}C de 8a (Acetona- d_6 , 100 MHz).....	183
Tabela 48 - Dados de RMN de ^1H de 8b ($\text{DMSO}-d_6$, 400 MHz).....	183
Tabela 49 - Dados de RMN de ^{13}C de 8b ($\text{DMSO}-d_6$, 100 MHz).....	184
Tabela 50 - Dados de RMN de ^1H de 8c (CD_3OD , 400 MHz).....	184
Tabela 51 - Dados de RMN de ^{13}C de 8c (CD_3OD , 100 MHz).....	185
Tabela 52 - Dados de RMN de ^1H de 8d (Acetona- d_6 , 400 MHz).....	185
Tabela 53 - Dados de RMN de ^{13}C de 8d (Acetona- d_6 , 100 MHz).....	186
Tabela 54 - Dados de RMN de ^1H de 8e (CD_3OD , 400 MHz).....	186
Tabela 55 - Dados de RMN de ^{13}C de 8e (CD_3OD , 100 MHz).....	187
Tabela 56 - Dados de RMN de ^1H de 8f (CD_3OD , 400 MHz).....	188
Tabela 57 - Dados de RMN de ^{13}C de 8f (CD_3OD , 100 MHz).....	188
Tabela 58 - Dados de RMN de ^1H de 8g (CD_3OD , 400 MHz).....	189

LISTA DE TABELAS (Continuação)

Tabela 59 - Dados de RMN de ^{13}C de 8g (CD_3OD , 100 MHz).....	189
Tabela 60 - Dados de RMN de ^1H de 8h ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)	190
Tabela 61 - Dados de RMN de ^{13}C de 8h ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz)	191
Tabela 62 - Dados de RMN de ^1H de 8i ($\text{Acetona-}d_6$, 400 MHz)	192
Tabela 63 - Dados de RMN de ^{13}C de 8i ($\text{Acetona-}d_6$, 100 MHz)	192
Tabela 64 - Dados de RMN de ^1H de 8j ($\text{Acetona-}d_6$, 400 MHz)	193
Tabela 65 - Dados de RMN de ^{13}C de 8j ($\text{Acetona-}d_6$, 100 MHz)	193
Tabela 66 - Dados de RMN de ^1H de 9 ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)	194
Tabela 67 - Dados de RMN de ^{13}C de 9 ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz)	195
Tabela 68 - Dados de RMN de ^1H de 10 (CDCl_3 , 400 MHz).....	196
Tabela 69 - Dados de RMN de ^{13}C de 10 (CDCl_3 , 100 MHz).....	197
Tabela 70 - Dados de RMN de ^1H de 12 (CDCl_3 , 400 MHz).....	198
Tabela 71 - Dados de RMN de ^{13}C de 12 (CDCl_3 , 100 MHz).....	198
Tabela 72 - Dados de RMN de ^1H de 13 (CDCl_3 , 400 MHz).....	199
Tabela 73 - Dados de RMN de ^{13}C de 13 (CDCl_3 , 100 MHz).....	200
Tabela 74 - Dados de RMN de ^1H de 14 ($\text{Acetona-}d_6$, 400 MHz)	201
Tabela 75 - Dados de RMN de ^{13}C de 14 ($\text{Acetona-}d_6$, 100 MHz)	202
Tabela 76 - Dados de RMN de ^1H de 15 ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)	203
Tabela 77 - Dados de RMN de ^{13}C de 15 ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz)	203
Tabela 78 - Dados de RMN de ^1H de 16 ($\text{Acetona-}d_6$, 200 MHz)	205
Tabela 79 - Dados de RMN de ^{13}C de 16 ($\text{Acetona-}d_6$, 50 MHz)	205
Tabela 80 - Dados de RMN de ^1H de 17 ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)	205
Tabela 81 - Dados de RMN de ^{13}C de 17 ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz)	205
Tabela 82 - Dados de RMN de ^1H de 18 ($\text{Acetona-}d_6$, 200 MHz)	206
Tabela 83 - Dados de RMN de ^{13}C de 18 ($\text{Acetona-}d_6$, 50 MHz)	207
Tabela 84 - Dados de RMN de ^1H de 19a ($\text{Acetona-}d_6$, 400 MHz).....	208
Tabela 85 - Dados de RMN de ^{13}C de 19a ($\text{Acetona-}d_6$, 100 MHz).....	209
Tabela 86 - Dados de RMN de ^1H de 19b (CDCl_3 , 400 MHz).....	210
Tabela 87 - Dados de RMN de ^{13}C de 19b (CDCl_3 , 100 MHz).....	210
Tabela 88 - Dados de RMN de ^1H de 20a (CDCl_3 , 400 MHz).....	211
Tabela 89 - Dados de RMN de ^{13}C de 20a (CDCl_3 , 100 MHz).....	211
Tabela 90 - Dados de RMN de ^1H de 20b (CDCl_3 , 400 MHz).....	212
Tabela 91 - Dados de RMN de ^{13}C de 20b (CDCl_3 , 100 MHz).....	212
Tabela 92 - Dados de RMN de ^1H de 20c (CDCl_3 , 400 MHz).....	213

LISTA DE TABELAS (Conclusão)

Tabela 93 - Dados de RMN de ^{13}C de 20c (CDCl_3 , 100 MHz).....	213
Tabela 94 - Dados de RMN de ^1H de 20d (CDCl_3 , 200 MHz).....	214
Tabela 95 - Dados de RMN de ^{13}C de 20d (CDCl_3 , 50 MHz).....	214
Tabela 96 - Dados de RMN de ^1H de 20e (CDCl_3 , 400 MHz).....	215
Tabela 97 - Dados de RMN de ^{13}C de 20e (CDCl_3 , 100 MHz).....	215
Tabela 98 - Dados de RMN de ^1H de 20f (CD_3OD , 400 MHz)	216
Tabela 99 - Dados de RMN de ^{13}C de 20f (CD_3OD , 100 MHz).....	217
Tabela 100 - Dados de RMN de ^1H de 20g (CD_3OD , 400 MHz).....	218
Tabela 101 - Dados de RMN de ^{13}C de 20g (CD_3OD , 100 MHz).....	218
Tabela 102 - Dados de RMN de ^1H de 20h (CD_3OD , 400 MHz).....	219
Tabela 103 - Dados de RMN de ^1H de 20i ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)	220
Tabela 104 - Dados de RMN de ^{13}C de 20i ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz)	220
Tabela 105 - Dados de RMN de ^1H de 20j ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)	221
Tabela 106 - Dados de RMN de ^{13}C de 20j ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz)	221
Tabela 107 - Dados de RMN de ^1H de 20k (Acetona- d_6 , 400 MHz)	222
Tabela 108 - Dados de RMN de ^{13}C de 20k (Acetona- d_6 , 100 MHz)	222
Tabela 109 - Dados de RMN de ^1H de 20l (Acetona- d_6 , 400 MHz)	223
Tabela 110 - Dados de RMN de ^{13}C de 20l (Acetona- d_6 , 100 MHz)	223
Tabela 111 - Dados de RMN de ^1H de 20m ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz).....	224
Tabela 112 - Dados de RMN de ^{13}C de 20m ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz).....	224
Tabela 113 - Dados de RMN de ^1H de 20n (CDCl_3 , 400 MHz).....	225
Tabela 114 - Dados de RMN de ^{13}C de 20n (CDCl_3 , 100 MHz).....	225
Tabela 115 - Dados de RMN de ^1H de 21 (Acetona- d_6 , 400 MHz)	226
Tabela 116 - Dados de RMN de ^{13}C de 21 (Acetona- d_6 , 100 MHz)	227
Tabela 117 - Dados de RMN de ^1H de 23 (CDCl_3 , 600 MHz, $-10\text{ }^\circ\text{C}$)	228
Tabela 118 - Dados de RMN de ^{13}C de 23 (CDCl_3 , 150 MHz).....	229
Tabela 119 - Dados de RMN de ^1H de 24a ($\text{DMSO-}d_6$, 400 MHz)	230
Tabela 120 - Dados de RMN de ^{13}C de 24a ($\text{DMSO-}d_6$, 100 MHz)	230
Tabela 121 - Dados de RMN de ^1H de 24b (CDCl_3 , 400 MHz).....	231
Tabela 122 - Dados de RMN de ^{13}C de 24b (CDCl_3 , 100 MHz).....	231
Tabela 123 - Dados de RMN de ^1H de 25 (Piridina- d_5 , 400 MHz).....	232
Tabela 124 - Dados de RMN de ^{13}C de 25 (Piridina- d_5 , 100 MHz)	232

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

®	marca registrada
µg	micrograma
µM	micromolar
AcOEt	acetato de etila
AcOH	ácido acético
ACP	proteína carreadora de grupo acila (do inglês: <i>acyl carrier protein</i>)
AG	absorção gastrointestinal
AHI	absorção humana intestinal
Ala	alanina
ALH	aceptor de ligação de hidrogênio
AMP	ampicilina
AMR	resistência a antimicrobianos (do inglês: <i>antimicrobial resistance</i>)
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
ASP	área de superfície polar
Asp	aspartato
ATCC	(do inglês: <i>American Type Culture Collection</i>)
ATP	trifosfato de adenosina (do inglês: <i>adenosin triphosphate</i>)
CBM	concentração bactericida mínima
CCD	cromatografia em camada delgada
CCS	cromatografia em coluna de sílica
CDC	Centro de Controle e Prevenção de Doenças (do inglês: <i>Center for Diseases Control and Prevention</i>)
CHL	cloranfenicol
CI ₅₀	concentração inibitória média
CIM	concentração inibitória mínima
ClogP	coeficiente de partição calculado
Clor.	cloridrato
CLSI	(do inglês: <i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>)
cm	centímetros
CoA	coenzima A
COSY	(do inglês: <i>Correlated Spectroscopy</i>)

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS (Continuação)

CTIT	Coordenadoria de Transferência e Inovação Tecnológica
da	Dalton
dd	duplete duplo
Dept	intensificação sem distorção por transferência de polarização (do inglês: <i>Distortionless Enhancement by Polarization Transfer</i>)
DIBAL	(do inglês: <i>diisobutylaluminum hydride</i>)
DLH	doador de ligação de hidrogênio
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DP	desvio padrão
EDAC	<i>N</i> -(3-dimetilaminopropil)- <i>N</i> '-etilcarbodiimida
EGFR	receptor do fator de crescimento epidérmico (do inglês: <i>epidermal growth factor receptor</i>)
EtOH	etanol
F.F.	faixa de fusão
FAFAR	Faculdade de Farmácia
FAS	ácido graxo sintase (do inglês: <i>fatty acid synthase</i>)
FDA	administração de alimentos e medicamentos (do inglês: <i>Food and Drug Administration</i>)
FGFR	receptor do fator de crescimento de fibroblasto (do inglês: <i>fibroblast growth factor receptor</i>)
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FUNED	Fundação Ezequiel Dias
g	grama
GF	fator de crescimento (do inglês <i>growth factor</i>)
Glu	glutamina
HATs	histonas acetilases
HDACs	histona desacetilases
HDLP	(do inglês: <i>histone deacetylase like protein</i>)
His	histidina
HMBC	(do inglês: <i>Heteronuclear Multiple Bond Correlation</i>)

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS (Continuação)

HMRS	espectrometria de massas de alta resolução (do inglês: <i>high-resolution mass spectrometry</i>)
HOBt	(do inglês: <i>hydroxybenzotriazole</i>)
HPV	papilomavírus humano
HSQC	(do inglês: <i>Heteronuclear Single Quantum Coherence</i>)
Hz	hertz
I3C	indol-3-carbinol
iHDACs	inibidores de histonas desacetilases
INCA	Instituto Nacional do Câncer
INCQS	Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde
INT	2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-fenil-2H-tetrazólio
IS	índice de seletividade
iTKs	inibidores de tirosina quinase
IV	Infravermelho
<i>J</i>	constante de acoplamento
JAK	janus quinase (do inglês: <i>Janus-associated kinases</i>)
<i>k</i>	constante de afinidade
L	litro
LAREMAR	Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear
LEVO	levofloxacino
Lit.	literatura
LMC	leucemia mielóide crônica
Lr	ligações rotáveis
m	multiplete
M.M.	massa molecular
m/z	razão massa/carga
MeOH	metanol
Met	metionina
mg	miligrama
MHA	ágar Müller-Hinton (do inglês: <i>Mueller Hinton agar</i>)
MHB	caldo Müller-Hinton (do inglês: <i>Mueller Hinton broth</i>)
MHz	mega-hertz

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS (Continuação)

mL	mililitro
mmol	milimol
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (do inglês: <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>)
MTT	brometo de 3-(4,4-dimetil-tiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólico
ND	não determinado
NHS	<i>N</i> -hidroxisuccinimida
°C	graus Celsius
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCC	Clorocromato de piridínio (do inglês: <i>pyridinium chlorochromate</i>)
PDGFR	receptor do fator de crescimento de derivados plaquetários (do inglês: <i>Platelet-Derived Growth Factor Receptor</i>)
pK_a	Constante de acidez
PM	peso molecular
ppm	partes por milhão
PTKs	proteínas tirosina quinase (do inglês: <i>protein tyrosin kinases</i>)
PTSA	ácido <i>p</i> -toluenossulfônico
q	quarteto
qt	quinteto
R _f	fator de retenção (do inglês: <i>retention factor</i>)
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RTKs	receptores tirosina quinase (do inglês: <i>tyrosine kinase receptor</i>)
s	simpleto
SFB	soro fetal bovino
sl	simpleto largo
sext.	sexteto
t	tripleto
T _c	coeficiente de Tanimoto (do inglês: <i>Tanimoto coefficient</i>)
THF	tetrahidrofurano
TKIs	inibidores de tirosina quinases (do inglês: <i>Tyrosin Kinase Inhibitors</i>)
TKs	tirosina quinase (do inglês: <i>tyrosin kinases</i>)

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS (Conclusão)

TMS	tetrametilsilano
Tyr	resíduo de tirosina
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UTI	unidade de tratamento intensivo
VEGFR	receptor do fator de crescimento do endotélio vascular (do inglês: <i>vascular endothelial growth factor receptor</i>)
δ	deslocamento químico
$\bar{\nu}$	número de onda

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	33
1.1 Considerações gerais sobre o impacto clínico da resistência antibacteriana e o potencial terapêutico de compostos heterocíclicos no planejamento de novos agentes para o tratamento de infecções bacterianas.....	33
1.1.1 Atividade antibacteriana de compostos heterocíclicos.....	34
1.1.2 Enoil-ACP redutase (FabI) e a biossíntese de ácidos graxos bacteriana.....	37
1.1.3 Exemplos de inibidores da FabI bacteriana.....	41
1.1.4 Contextualização da proposta de planejamento de potenciais inibidores da FabI bacteriana	46
1.2 Aspectos gerais sobre o desenvolvimento do câncer e o potencial quimioterápico de compostos heterocíclicos	48
1.2.1 Compostos heterocíclicos inibidores de proteínas tirosina-quinases	51
1.2.2 Compostos heterocíclicos inibidores de topoisomerases	61
1.2.3 Compostos heterocíclicos inibidores de histona desacetilases	65
1.2.4 Compostos heterocíclicos que atuam na dinâmica e formação dos microtúbulos.....	69
1.2.5 A versatilidade dos derivados indólicos no planejamento de agentes antitumorais	72
1.2.6 Contextualização da proposta de planejamento de potenciais compostos heterocíclicos com atividade antitumoral.....	77
2 OBJETIVOS	79
3 PLANO DE SÍNTESE	80
3.1 Síntese dos derivados indólicos	80
3.1.1 Síntese dos híbridos derivados do indol.....	82
3.2 Síntese dos derivados do furano.....	83
3.2.1 Síntese do híbrido derivado arilfurano	85
3.3 Síntese dos derivados do benzofurano.....	85
3.3.1 Síntese dos híbridos derivados do benzofurano	86
3.4 Síntese do híbrido derivado do benzimidazol	86
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	87
4.1 Síntese dos derivados indólicos	87
4.1.1 Síntese da arilhidrazona 2.....	87
4.1.2 Síntese do éster indólico 3.....	91
4.1.3 Síntese do aldeído indólico 5.....	95

SUMÁRIO (continuação)

4.1.4 Síntese das indolaminas 6a-i	98
4.1.5 Síntese do ácido indólico 7.....	103
4.1.6 Síntese das indolamidas 8a-j	105
4.1.7 Síntese do derivado indólico 9	111
4.1.8 Síntese dos híbridos derivados do indol 10-15.....	112
4.2 Síntese dos derivados do furano.....	117
4.2.1 Síntese dos aldeídos 16 e 17.....	117
4.2.2 Síntese do ácido 18.....	121
4.2.3 Síntese das amidas 19a e 19b	122
4.2.4 Síntese das aminas 20a-n.....	124
4.2.5 Síntese da amina 22.....	128
4.2.6 Síntese do híbrido 23.....	132
4.3 Síntese dos derivados do benzofurano.....	138
4.3.1 Síntese das amidas 24a-c.....	138
4.3.2 Síntese das aminas 26a e 26b e dos híbridos 27 e 28	140
4.4 Síntese do derivado do benzimidazol.....	141
4.5 Avaliação da atividade antibacteriana	141
4.5.1 Ensaio biológico.....	141
4.5.2 Estudos computacionais	147
4.6 Avaliação da atividade antitumoral.....	149
4.6.1 Ensaio biológico.....	149
5 PARTE EXPERIMENTAL.....	162
5.1 Materiais e métodos gerais	162
5.2 Procedimentos sintéticos.....	163
5.2.1 Síntese dos derivados indólicos.....	163
5.2.1.1 Síntese do 2-(2-fenilhidrazono)propanoato de etila (2).....	163
5.2.1.2 Síntese do 1H-indol-2-carboxilato de etila (3).....	165
5.2.1.3 Síntese do (1H-indol-2-il)metanol (4)	166
5.2.1.4 Síntese do 1H-indol-2-carbaldeído (5).....	167
5.2.1.5 Metodologia geral para a síntese das indolaminas 6a-i.....	168
5.2.1.5.1 2-(4-((1H-indol-2-il)metil)piperazin-1-il)etanol (6a)	169
5.2.1.5.2 1-(1H-indol-2-il)-N-metilmetanamina (6b)	170
5.2.1.5.3 N-((1H-indol-2-il)metil)propan-1-amina (6c)	171

SUMÁRIO (continuação)

5.2.1.5.4 Cloridrato de <i>N</i> -((1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)propan-2-amina (6d)	172
5.2.1.5.5 2-(((1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)amino)etanol (6e)	173
5.2.1.5.6 3-(((1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)amino)propan-1-ol (6f)	175
5.2.1.5.7 <i>N</i> -((1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-1-(furan-2-il)metanamina (6g)	176
5.2.1.5.8 <i>N</i> -((1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-amina (6h)	177
5.2.1.5.9 Cloridrato de <i>N</i> -((1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-3-fenilpropan-1-amina (6i)	179
5.2.1.6 Síntese do ácido 1 <i>H</i> -indol-2-carboxílico (7)	180
5.2.1.7 Metodologia geral para a síntese das indolamidas 8a-j	181
5.2.1.7.1 <i>N</i> -propil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida (8a)	182
5.2.1.7.2 <i>N</i> -(2-aminoetil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida (8b)	183
5.2.1.7.3 <i>N</i> -(2-hidroxietil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida (8c)	184
5.2.1.7.4 <i>N</i> -(furan-2-ilmetil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida (8d)	185
5.2.1.7.5 <i>N</i> -(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida (8e)	186
5.2.1.7.6 (4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)(1 <i>H</i> -indol-2-il)metanona (8f)	187
5.2.1.7.7 <i>N</i> -(2-morfolinoetil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida (8g)	188
5.2.1.7.8 <i>N</i> -(3-morfolinopropil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida (8h)	190
5.2.1.7.9 <i>N</i> -benzil-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida (8i)	191
5.2.1.7.10 <i>N</i> -(3-fenilpropil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida (8j)	192
5.2.1.8 Síntese da (<i>E</i>)-1-(((1 <i>H</i> -indol-2-il)metileno)amino)imidazolidina-2,4-diona (9)	194
5.2.1.9 Metodologia geral para a síntese dos híbridos derivados do indol 10, 12 e 13	195
5.2.1.9.1 (<i>E</i>)- <i>N</i> -((1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)- <i>N</i> -metilacrilamida (10)	196
5.2.1.9.2 (<i>E</i>)- <i>N</i> -((1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)- <i>N</i> -propilacrilamida (12)	197
5.2.1.9.3 (<i>E</i>)- <i>N</i> -((1 <i>H</i> -indol-2-il)metil)-3-(3,4-dimetoxifenil)- <i>N</i> -propilacrilamida (13)	199
5.2.1.10 Metodologia geral para a síntese dos híbridos derivados do indol 14 e 15	200
5.2.1.10.1 (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-(3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acrilamido)etil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida (14) ...	201
5.2.1.10.2 (<i>E</i>)- <i>N</i> -(2-(3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamido)etil)-1 <i>H</i> -indol-2-carboxamida (15)	202
5.2.2 Síntese dos derivados arilfurano	204
5.2.2.1 Síntese dos aldeídos 5-(4-bromofenil)furan-2-carbaldeído (16) e 5-(4-clorofenil)furan-2-carbaldeído (17)	204
5.2.2.2 Síntese dos ácido 5-(4-clorofenil)furan-2-ácido carboxílico (18)	206
5.2.2.3 Metodologia geral para a síntese das amidas 19a e 19b	207
5.2.2.3.1 (5-(4-clorofenil)furan-2-il)(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metaanona (19a)	208
5.2.2.3.2 (5-(4-clorofenil)- <i>N</i> -propilfuran-2-carboxamida (19b)	209

SUMÁRIO (conclusão)

5.2.2.4 Metodologia geral para a síntese das aminas derivadas do furano 20a-n	210
5.2.2.4.1 N-((5-(4-bromofenil)furan-2-il)metil)propan-1-amina (20a)	211
5.2.2.4.2 1-(5-(4-clorofenil)furan-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (20b).....	212
5.2.2.4.3 1-(5-(4-clorofenil)furan-2-il)-N-metilmetanamina (20c).....	213
5.2.2.4.4 N-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)propan-1-amina (20d)	214
5.2.2.4.5 N-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)prop-2-in-1-amina (20e).....	215
5.2.2.4.6 Dicloridrato de N ¹ -((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)-2,2-dimetilpropan-1,3-diamina (20f).....	216
5.2.2.4.7 Dicloridrato de N ¹ -((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)etano-1,2-diamina (20g).....	217
5.2.2.4.8 Dicloridrato de N ¹ -((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)propan-1,3-diamine (20h)	218
5.2.2.4.9 Cloridrato de N-benzil-1-(5-(4-clorofenil)furan-2-il)metanamina (20i)	219
5.2.2.4.10 Cloridrato de N-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)-3-fenilpropan-1-amina (20j)	220
5.2.2.4.11 2-(4-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)piperazin-1-il)etan-1-ol (20k)	222
5.2.2.4.12 N-((5-(4-clorofenil)furan-2-il) metil)-3 -morfolinopropan-1-amina (20l)	223
5.2.2.4.13 1-(5-(4-clorofenil)furan-2-il)-N-(furan-2-ilmetil)metanamina (20m).....	224
5.2.2.4.14 N-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-amina (20n)	225
5.2.2.5 Síntese da (Z)-5-(4-clorofenil)furan-2-carbaldeído oxima (21).....	226
5.2.2.6 Síntese do híbrido (E)-N-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-N-metilacrilamida (23).....	227
5.2.3 Síntese dos derivados do benzofurano	229
5.2.3.1 Metodologia geral para a síntese das amidas derivadas do benzofurano 24a-c e 25	229
5.2.3.1.1 benzofuran-2-carboxamida (24a)	230
5.2.3.1.2 N-propilbenzofuran-2-carboxamida (24b)	231
5.3 Avaliação da atividade antibacteriana	233
5.3.1 Cultivo celular.....	233
5.3.2 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM).....	234
5.3.3 Estudos computacionais	235
5.4 Avaliação da atividade antitumoral.....	236
5.4.1 Cultivo celular	236
5.4.2 Ensaio de viabilidade celular.....	237
5.4.3 Determinação da CI ₅₀ para as linhagens celulares.....	237
5.4.4 Determinação do índice de seletividade (IS).....	238
6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS	239

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações gerais sobre o impacto clínico da resistência antibacteriana e o potencial terapêutico de compostos heterocíclicos no planejamento de novos agentes para o tratamento de infecções bacterianas

As bactérias estão presentes em praticamente todos os ecossistemas e ambientes, podendo causar uma variedade de infecções que, se não tratadas, podem evoluir com consequências mais graves (COONEY & KLEIN, 2008; BAUMGARDNER 2012; FLORES-MIRELES, *et al.*, 2015). O crescente surgimento de cepas bacterianas resistentes e nocivas que limita ainda mais o tratamento dessas doenças infecciosas, representa um sério problema em ambientes de saúde (hospitalar e comunitário) (CDC 2013; FAIR & TOR, 2014; XU, *et al.*, 2015). Em 2017, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) publicou o Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde, com o objetivo de alertar sobre esse urgente desafio, aplicando medidas para detecção, prevenção e redução da resistência microbiana nesses locais (ANVISA, 2017). Dentre os microrganismos causadores de infecções primárias de corrente sanguínea em pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) adulto no Brasil em 2015, o *Staphylococcus aureus* estava entre os mais frequentes e, por isso, representa uma das espécies bacterianas de maior interesse clínico (ANVISA, 2016).

De maneira geral, a capacidade de provocar doenças graves pelo *S. aureus* possui relação direta com o fato dessa bactéria ser considerada uma das mais resistentes no meio ambiente. Pode sobreviver por meses em amostras clínicas secas e é relativamente resistente ao calor, podendo permanecer viável por longos períodos em partículas de poeira. Está presente em diversas partes do organismo humano, como fossas nasais, garganta, intestino e pele (SANTOS, *et al.*, 2007). No entanto, o que mais chama a atenção é a evolução da resistência do *S. aureus* aos antibacterianos disponíveis para o tratamento das infecções causadas por esse microrganismo, seja pela produção de enzimas específicas ou por determinadas mutações em seus genes. Desde o início da década de 1940, quando foram identificadas as primeiras cepas de *S. aureus* resistentes à penicilina, esse microrganismo vem adquirindo constantemente novos mecanismos de resistência. As cepas resistentes à meticilina identificadas pela sigla MRSA (do inglês: *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus*), consideradas as mais predominantes,

foram estimadas como responsáveis por mais de 148.000 infecções e 7.000 mortes na Europa em 2015. Apesar do grande arsenal de antimicrobianos existentes, da melhora das condições sanitárias e das medidas de controle de infecção hospitalar, este microrganismo continua a ser um dos mais importantes patógenos para o homem (CASSINI, *et al.*, 2019; KAKOULLIS, *et al.*, 2021).

A resistência antimicrobiana (AMR, do inglês: *Antimicrobial Resistance*) é um problema decorrente de vários fatores, sendo que o principal deles é uso indiscriminado e inadequado dos antimicrobianos não só na saúde humana, mas também na saúde animal e em setores com fins econômicos e comerciais (VENTOLA, 2015; ANVISA, 2017). Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a AMR, principalmente a resistência aos antibacterianos, como um dos principais problemas de saúde pública mundial enfrentados no século XXI e solicitou a intervenção da comunidade científica para a pesquisa, descoberta e desenvolvimento de novos antibióticos inovadores (WHO, 2017). Apesar do aumento do número de agentes antibacterianos aprovados pelo FDA (do inglês: *Food and Drug Administration*) em 2018-2019, a quantidade e a eficácia desses novos fármacos ainda estão longe de serem suficientes para vencer a luta contra a AMR (ANDREI, DROC & STEFAN, 2019).

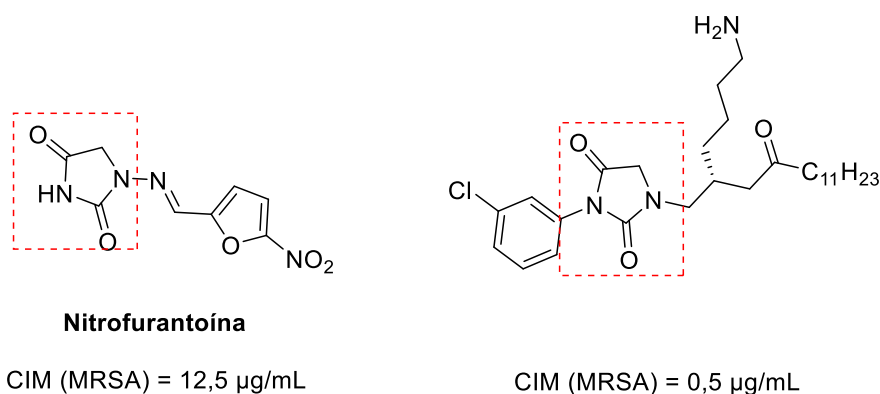
Como exemplo do cenário preocupante relacionado à incidência de infecções causadas por patógenos multirresistentes, pode-se mencionar as quinolonas e fluoroquinolonas, cujo uso e a taxa de resistência têm aumentado em todo o mundo. Além disso, outro ponto que merece destaque é a toxicidade significativa (nefrotoxicidade) da polimixina B e colistina, consideradas as opções de última linha para o tratamento de infecções causadas por bactérias multiresistentes Gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae* (HOOPER & JACOBY, 2015; ROBERTS, *et al.*, 2015). Portanto, é urgente e necessário que novas abordagens para o tratamento de infecções bacterianas sejam encontradas.

1.1.1 Atividade antibacteriana de compostos heterocíclicos

A fim de enfrentar as limitações relacionadas à AMR, vários estudos descritos na literatura têm revelado resultados promissores no que diz respeito a atividade antibacteriana de compostos heterocíclicos. Uma vez que os heterociclos estão presentes em abundância em vários produtos naturais, eles constituem bons pontos de partida para o planejamento e síntese

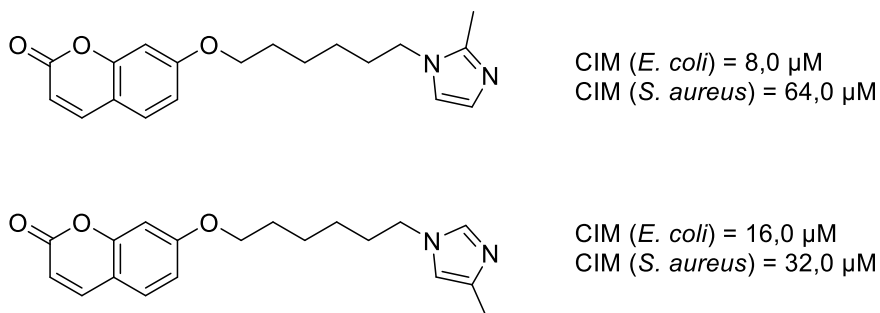
de novos compostos antimicrobianos (TIWARY & PRADHAN, 2022). Como exemplo das diversas aplicações de derivados heterocíclicos pode-se citar a baixa taxa de resistência bacteriana frente à compostos contendo um anel hidantoína, amplamente investigado para compor a estrutura de novos agentes antibacterianos. Apesar da complexidade do mecanismo de ação, acredita-se que o potencial antibacteriano e essa baixa resistência associada aos derivados hidantoínicos se devem a um conjunto de fatores, que incluem a capacidade de provocar danos ao DNA bacteriano e a inibição da síntese de enzimas essenciais para o microrganismo (TU & MCCALLA, 1975; YU & MCCALLA, 1976). Su e colaboradores (2017) sintetizaram uma série de derivados hidantoínicos que apresentaram atividade antimicrobiana significativamente maior, quando comparada a do fármaco nitrofurantoína que também apresenta um grupo hidantoína em sua estrutura (**Figura 1**). Levando em consideração que o uso clínico desse antibiótico é tão antigo quanto a utilização das fluoroquinolonas, atribui-se a baixa probabilidade de provocar resistência bacteriana da nitrofurantoína ao mecanismo de ação misto oriundo do grupo hidantoína (SU, *et al.*, 2017; GARDINER, *et al.*, 2019).

Figura 1 - Estrutura do antibiótico nitrofurantoína e do derivado hidantoínico estudado por Su e colaboradores com destaque para o grupo hidantoína



Outro estudo que demonstra a importância de se explorar a pesquisa envolvendo produtos naturais heterocíclicos e bioativos foi realizado por Hu e colaboradores, no qual observou-se que híbridos derivados da cumarina contendo uma porção imizadol apresentaram resultados de atividade antibacteriana promissores. Dentre esses compostos estudados, dois se destacaram por apresentar um amplo espectro de atividade, pois foram ativos contra bactérias Gram-negativas (*E. coli*) e Gram-positivas (*S. aureus*) (**Figura 2**) (HU, *et al.*, 2018).

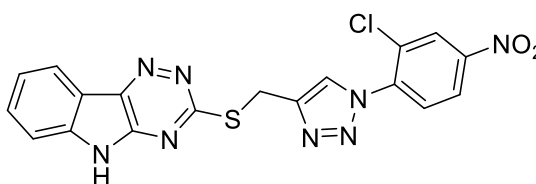
Figura 2 - Estruturas dos híbridos derivados da cumarina contendo uma porção imidazol com atividade antibacteriana contra *S. aureus* e *E. coli* estudados por Hu e colaboradores



Fonte: adaptada de HU, *et al.*, 2018

Recentemente, Keivanloo e colaboradores (2020) também exploraram a versatilidade dos compostos heterocíclicos, utilizando reações “click” para a síntese de derivados 1,2,3-triazólicos contendo uma porção 1,2,3-triazina fundida a um anel indólico e, posteriormente, avaliaram a atividade antibacteriana desses compostos utilizando o método de difusão em ágar. Os resultados demonstraram que o composto triazólico representado na **Figura 3** apresentou atividade contra *S. aureus* semelhante à do antibiótico tetraciclina, utilizado como controle positivo (KEIVANLOO, *et al.*, 2020).

Figura 3 - Estrutura do derivado 1,2,3-triazólico com atividade antibacteriana contra *S. aureus* estudado por Keivanloo e colaboradores



Zona de inibição a 1000 μ g/mL (*S. aureus*) = 35 mm*

*Tetraciclina: zona de inibição a 1000 μ g/mL (*S. aureus*) = 34 mm

Fonte: adaptada de KEIVANLOO, *et al.*, 2020

Além de abordagens sintéticas, da química combinatória e dos produtos naturais, uma outra ferramenta importante utilizada na busca por novos fármacos antibacterianos consiste em elucidar e empregar informações quanto aos processos bioquímicos que ocorrem na bactéria.

Portanto, é importante considerar possíveis enzimas, como alvos moleculares, que sejam essenciais para a sobrevivência do patógeno. Alvos envolvendo múltiplas enzimas são priorizados devido a uma maior probabilidade de se encontrar moléculas capazes de se ligarem a uma ou mais unidades, além de serem alvos mais difíceis de favorecerem a resistência (PAYNE, *et al.*, 2007). Nesse contexto, estudos validaram um importante alvo molecular para o desenvolvimento de novos antibióticos: a FabI, isoforma da enoil-ACP redutase. Essa enzima está envolvida em uma etapa importante para a obtenção de ácidos graxos pela bactéria (HEATH, *et al.*, 1998).

1.1.2 Enoil-ACP redutase (FabI) e a biossíntese de ácidos graxos bacteriana

A biossíntese de ácidos graxos em bactérias tem despertado um interesse cada vez maior no que diz respeito ao desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Isso porque esse processo é essencial para todos os seres vivos, já que é responsável por fornecer precursores dos glicerofosfolídeos, principais componentes da membrana celular (PAYNE, *et al.*, 2001; ROCK & JACKOWISKI, 2002).

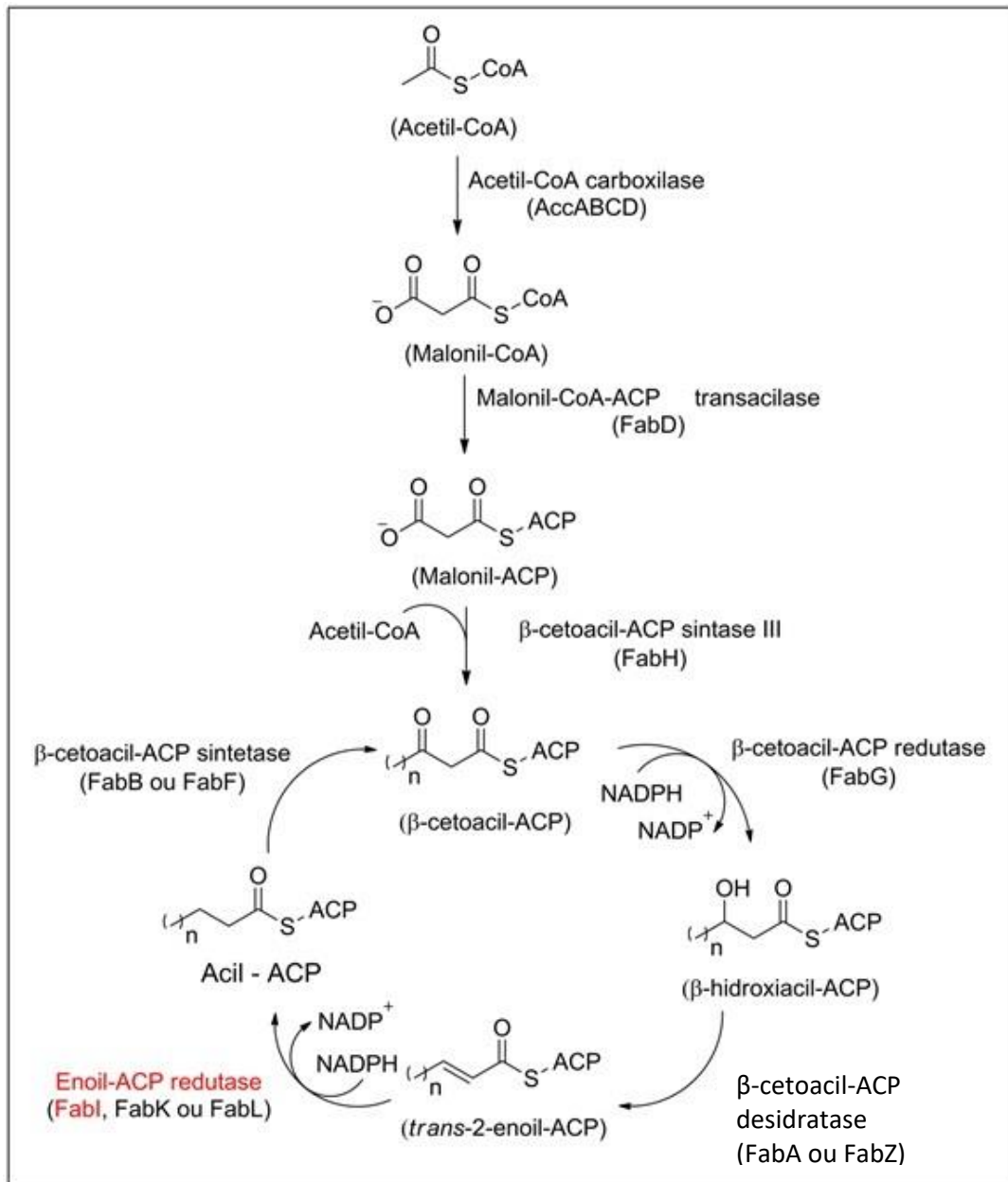
O sistema enzimático FAS (do inglês: *Fatty Acid Synthase*) é o mecanismo biossintético de ácidos graxos utilizado pelos seres vivos. A maioria dos eucariotos, exceto as plantas, sintetiza os ácidos graxos pelo sistema FAS do tipo I, em que há participação de uma única enzima multifuncional. Já no sistema FAS do tipo II, utilizado pelas bactérias, cada etapa é catalisada por uma enzima diferente. Em ambos os casos, o substrato é continuamente ativado *via* ligação tioéster ao grupo prostético do cofator requerido, coenzima A (CoA) ou proteína acil-carregadora (ACP, do inglês: *acyl carrier protein*). Além da síntese endógena, via sistema FAS II, alguns microrganismos patogênicos ainda podem obter os ácidos graxos do meio extracelular (HEATH, WHITE & ROCK, 2001; MARRAKCHI, ZHANG e ROCK, 2002; PARSONS, *et al.*, 2011).

O sistema FAS II de *S. aureus* possui diversas características que o tornam um bom alvo para o desenvolvimento de fármacos. Trata-se de uma via essencial para o microrganismo, uma vez que o patógeno tem baixa capacidade de extrair do meio extracelular os ácidos graxos, que são indispensáveis para o seu crescimento (PARSONS *et al.*, 2011). Além disso, as enzimas envolvidas no processo, conservadas em diversos patógenos, apresentam diferenças estruturais

significativas em relação ao complexo multienzimático FAS I encontrado nos mamíferos (WHITE, *et al.*, 2005). Experimentos genéticos *knockout* e *knockdown* acoplados ao uso de inibidores alvo-específicos também confirmaram a importância da via bioquímica FAS II para a sobrevivência bacteriana (CAMPBELL & CRONAN JR, 2001; PAYNE, *et al.*, 2001).

A biossíntese de ácidos graxos pelo sistema FAS II inicia-se pela produção irreversível de malonil-CoA a partir de acetil-CoA, *via* catálise da enzima acetil-CoA carboxilase, enzima multi-subunidades (AccABCD), em que as letras “A, B, C e D” presentes na sigla representam os quatro genes que compõe o complexo enzimático. Na sequência, o grupo malonato é transferido à ACP pela malonil-CoA-ACP transacilase (FabD), formando malonil-ACP. Esse intermediário recebe um grupo acetila de uma molécula de acetil-CoA e essa reação de condensação é catalisada pela enzima β -cetoacil-ACP sintase III (FabH), resultando na formação do produto β -cetoacil-ACP. A partir daí, inicia-se a biossíntese de ácidos graxos propriamente dita, pois esse último produto entra no ciclo redutivo constituído de 4 etapas, onde ocorre o alongamento da cadeia carbônica. Essas etapas são repetidas até que determinado ácido graxo saturado de comprimento apropriado seja produzido. A primeira etapa desse ciclo, catalisada pela β -cetoacil-ACP redutase (FabG), é NADPH-dependente e caracterizada pela redução do grupo cetona a um grupo hidroxila, levando à formação do β -hidroxiacil-ACP. A segunda etapa envolve a remoção de uma molécula de água pela β -hidroxiacil-ACP desidratase (FabA ou FabZ), dando origem ao produto insaturado *trans*-2-enoil-ACP. Na terceira etapa, também NADPH-dependente, ocorre a redução da ligação dupla do intermediário enoil, com a participação da enzima enoil-ACP redutase (FabI, FabK ou FabL), originando o acil-ACP. Ciclos subsequentes são iniciados pela condensação do malonil-ACP com o acil-ACP, catalisada pela β -cetoacil-ACP sintetase (FabB ou FabF). A cada ciclo uma unidade de dois carbonos formada pelo grupo metilenocarbonila, é adicionada ao ácido graxo em formação (**Figura 4**) (HEATH, WHITE e ROCK, 2001; ROCK & JACKOWISKI, 2002).

Figura 4 - Sistema FAS II de biossíntese de ácidos graxos



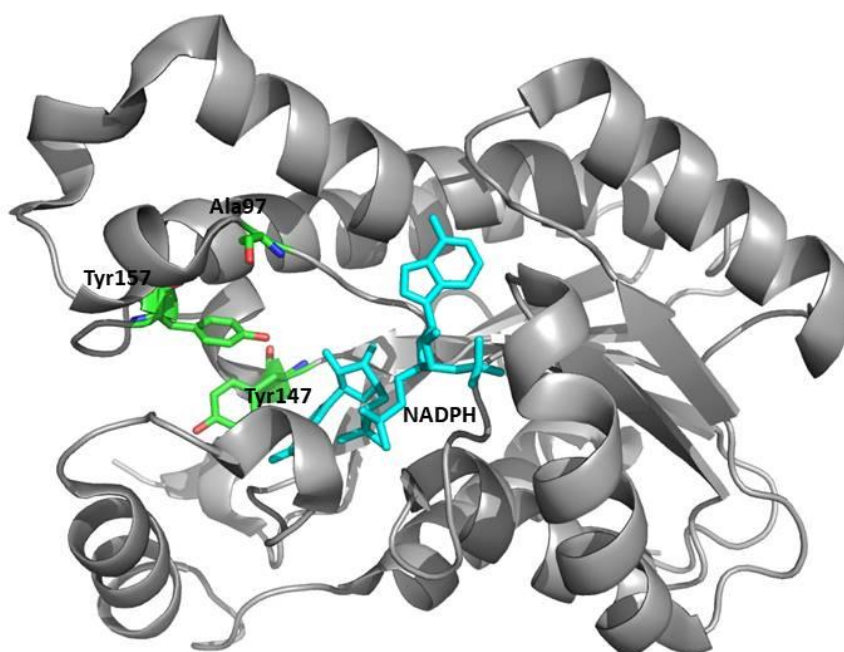
Fonte: adaptada de HEATH, WHITE e ROCK, 2001

A enzima enoil-ACP redutase bacteriana do ciclo de alongamento da via metabólica FAS II merece destaque, pois catalisa a reação limitante da biossíntese de ácidos graxos. Foram caracterizadas quatro isoformas dessa enzima: FabI, FabK, FabL e FabV, sendo que a FabI é a isoforma de enoil-ACP redutase mais disseminada em bactérias, encontrada em patógenos de elevada importância clínica como *Staphylococcus*, *Neisseria*, *Enterococcus*, *Acinetobacter*, *Enterococcus* e *Escherichia coli*. Por essa razão, acrescida da diferença estrutural e organizacional entre os sistemas de obtenção de ácidos graxos das bactérias e mamíferos, a FabI

tornou-se um alvo molecular validado, seletivo e, portanto, um campo aberto para o desenvolvimento de novos antibióticos (HEATH, *et al.*, 1998; YAO & ROCK, 2016).

A FabI de *S. aureus* é constituída por uma cadeia polipeptídica estruturada em um único domínio, o qual é composto por sete folhas β paralelas, cercadas por três α -hélices de cada lado e uma hélice adicional localizada na parte C-terminal da folha β . O cofator NADPH se liga em uma conformação estendida na porção COOH-terminal da folha β , de forma que o grupo nicotinamida ocupa um bolso mais superficial da enzima. A FabI possui uma cavidade hidrofóbica, próxima ao sítio de ligação do NADPH, onde o substrato ou o inibidor se liga (PRIYADARSHI, *et al.*, 2010; KAPLAN, *et al.*, 2012). Dos vários resíduos de aminoácidos aromáticos presentes nesse bolso, destacam-se os resíduos catalíticos de tirosina (Tyr157 e Tyr147) além do resíduo de alanina (Ala97), considerados importantes para a interação com o substrato e também para o mecanismo de inibição (**Figura 5**) (KRONENBERGER, *et al.*, 2017).

Figura 5 - Estrutura cristalográfica da FabI de *S. aureus* (ID 4FS3) complexada ao cofator NADPH (em ciano) obtida no banco de dados de proteínas PDB (do inglês, *Protein Data Bank*) com destaque para os principais resíduos de aminoácidos presentes no sítio de ligação do substrato ou inibidor. Essa imagem foi confeccionada no PyMOL (DELANO, 2002)

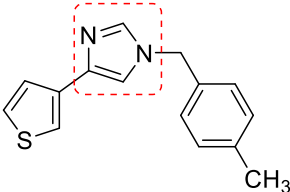
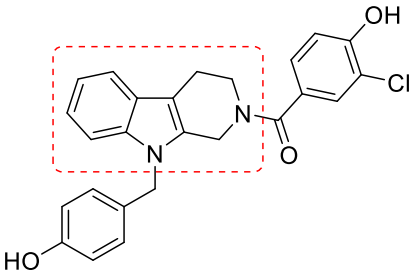
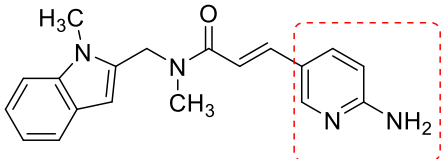
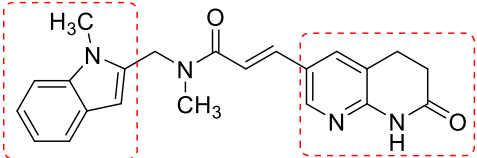


Fonte: imagem gerada no PyMOL (DELANO, 2002)

1.1.3 Exemplos de inibidores da FabI bacteriana

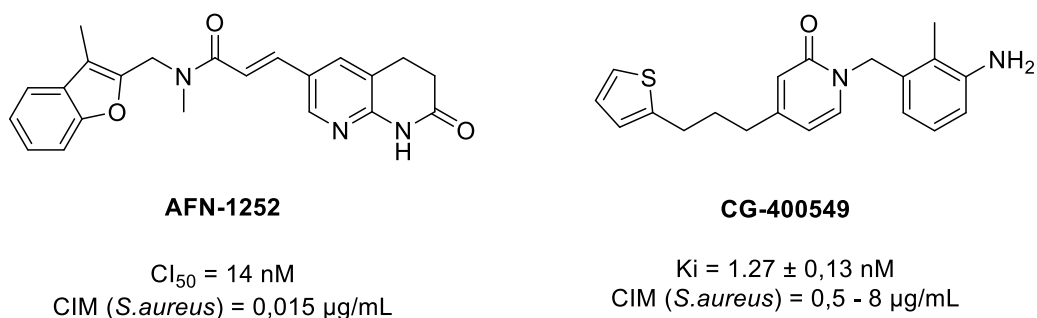
Os principais estudos relacionados ao desenvolvimento de inibidores da FabI bacteriana revelam substâncias que interagem de maneira não covalente com o complexo enzima-cofator NADPH (LU & TONGE, 2008). Estudos prévios identificaram moléculas pequenas, contendo heterociclos (imidazóis 1,4-dissubstituídos e 1,2,3,4-tetrahidropirido[3,4-*b*]indóis 2,9-dissubstituídos), com atividade inibitória contra FabI bacteriana (HEERDING, *et al.*, 2001; SEEFELD, *et al.*, 2001). Esses compostos foram obtidos por meio de otimizações estruturais de *leads* selecionados na biblioteca “GlaxoSmithKline”. Pesquisas adicionais realizadas pelo mesmo laboratório descobriram um inibidor da classe das aminopiridinas contendo um grupo indol (MILLER, *et al.*, 2002). Posteriormente, Seefeld e colaboradores (2003) selecionaram inibidores ainda mais potentes, como o derivado indol-naftiridinona representado na **Tabela 1** (SEEFELD, *et al.*, 2003).

Tabela 1 - Exemplos de moléculas pequenas com atividade inibitória contra FabI bacteriana

Classe	Composto	Resultados de atividade biológica	Referência
Imidazóis 1,4-dissubstituídos		<p>CI₅₀ (FabI de <i>S. aureus</i>) = 0,25 μM</p> <p>CI₅₀ (FabI de <i>E. coli</i>) = 6,44 μM</p> <p>CIM (<i>S. aureus</i> Oxford) = 8 μg/mL</p>	HEERDING, <i>et al.</i> , 2001
1,2,3,4-Tetrahidropirido[3,4- <i>b</i>]indóis 2,9-dissubstituídos		<p>CI₅₀ (FabI de <i>S. aureus</i>) = 0,16 μM</p> <p>CI₅₀ (FabI de <i>E. coli</i>) = 3,4 μM</p> <p>CIM (<i>S. aureus</i>) = 1 μg/mL</p> <p>CIM (<i>E. coli</i>) > 64 μg/mL</p>	SEEFELD, <i>et al.</i> , 2001
Aminopiridinas		<p>CI₅₀ (FabI de <i>S. aureus</i>) = 2,4 μM</p> <p>CIM (<i>S. aureus</i>) = 0,5 μg/mL</p>	MILLER, <i>et al.</i> , 2002
Indol-naftiridinonas		<p>CI₅₀ (FabI de <i>S. aureus</i>) = 0,05 μM</p> <p>CIM (<i>S. aureus</i>) = 0,03 μg/mL</p>	SEEFELD, <i>et al.</i> , 2003

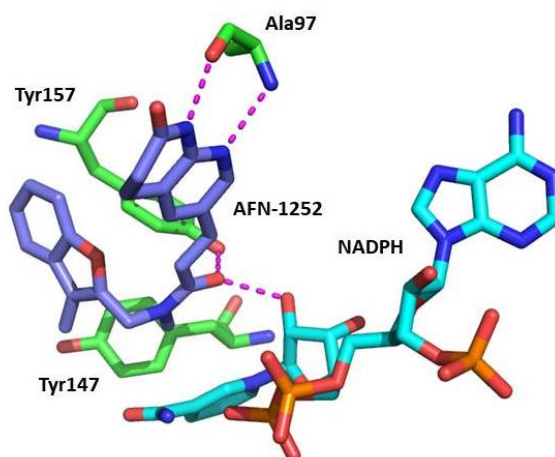
Compostos heterocíclicos que também possuem uma amida terciária na porção central da molécula, como uma naftiridinona contendo o anel benzofurano (AFN-1252) e uma 2-piridinona (CG-400549) são inibidores bastante potentes de FabI de *S. aureus*, apresentando atividade inclusive contra cepas resistentes à meticiclina (**Figura 6**) (YUM, *et al.*, 2007; KAPLAN, *et al.*, 2012).

Figura 6 - Estrutura química de inibidores potentes da FabI de *S. aureus*



O inibidor AFN-1252, também conhecido como Debio-1452, apresentou resultados promissores em modelos de animais infectados por *S. aureus* e demonstrou eficácia em pacientes em estudo clínico de fase II. Kaplan e colaboradores (2012) estudaram o modo de ação do AFN-1252 e identificaram interações, entre o composto e a FabI de *S. aureus*, importantes para a atividade inibitória: (i) a carbonila do grupo amida central do inibidor está posicionada na enzima de maneira que o átomo de oxigênio participa comoceptor de ligação de hidrogênio com a hidroxila presente no resíduo de Tyr157 e outra com uma das hidroxilas do cofator NADPH; (ii) os átomos de nitrogênio que compõem o grupo oxotetrahidronaftiridina do AFN-1252 interagem com o resíduo de Ala97 da enzima; e (iii) a porção 3-metilbenzofurano do inibidor se acomoda em um bolso hidrofóbico delineado pelos resíduos de Tyr157 e Tyr147, criando uma forte interação hidrofóbica nessa região (**Figura 7**) (KAPLAN, *et al.*, 2012).

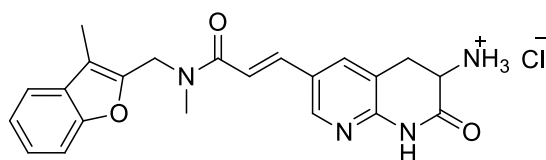
Figura 7 - Representação do modo de interação entre o inibidor AFN-1252 e o complexo FabI-NADPH (ID 4FS3)



Fonte: adaptada de KAPLAN, *et al.*, 2012

Considerando que o inibidor AFN-1252 faz parte de uma nova classe de antibacterianos, vários estudos envolvendo o desenvolvimento de análogos desse composto vêm sendo reportados na literatura. Em um deles, a introdução de um grupo amino na posição 3 da naftiridinona foi importante para o aumento do espectro de ação do composto, já que o AFN-1252 não é tão potente contra cepas de *E. coli* ($CI_{50} > 32 \mu\text{g/mL}$), bactérias que também possuem a FabI como enzima essencial para o seu crescimento e desenvolvimento. Nesse contexto, com base em evidências que sugerem que um grupo amino ionizável é uma das características que contribuem para o acúmulo do composto no interior de células de *E. coli*, o Debio-1452-NH3 (**Figura 8**), análogo proposto no estudo em questão, além de manter sua atividade contra *S. aureus*, foi mais ativo contra *E. coli* ($CI_{50} = 4 \mu\text{g/mL}$) e outras bactérias (*Klebsiella pneumoniae* e *Acinetobacter baumannii*) do que o AFN-1252 (PARKER, *et al.*, 2020). Considerando que a existência de uma membrana externa adicional nas bactérias Gram-negativas dificulta a penetração de alguns antibióticos, a presença de um grupo ionizável facilita a passagem pelos canais hidrofílicos de porina, presentes nesta membrana.

Figura 8 - Estrutura do Debio-1452-NH3



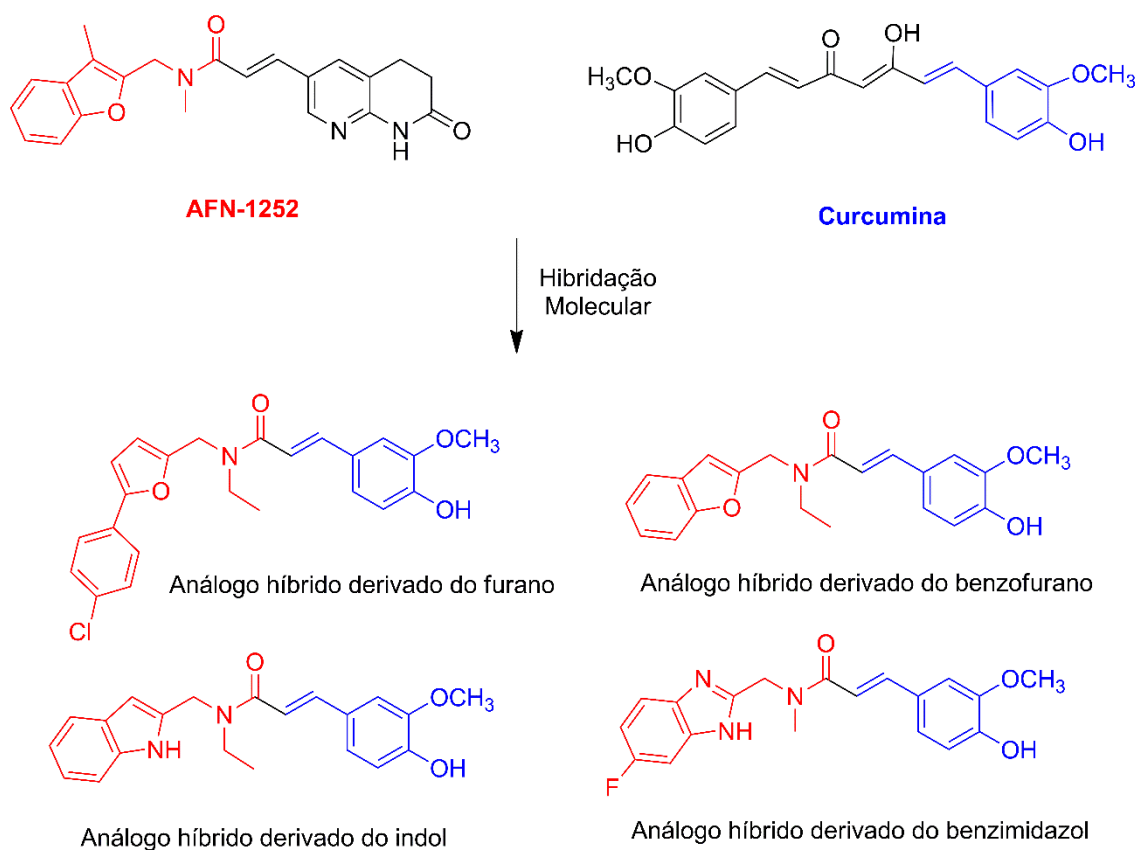
Debio-1452-NH3

O Afabicin (Debio 1450, AFN-1720) (**Figura 9**) é um pró-fármaco do AFN-1252 e os estudos clínicos de fase II revelaram que sua eficácia, segurança e tolerabilidade são comparáveis ao uso da vancomicina/linezolida para o tratamento de infecções bacterianas agudas da pele e anexos. A introdução do grupo fosfato foi útil para melhorar a solubilidade do AFN-1252, permitindo assim sua administração, tanto por via oral, quanto por via intravenosa (WITTKKE, *et al.*, 2020).

1.1.4 Contextualização da proposta de planejamento de potenciais inibidores da FabI bacteriana

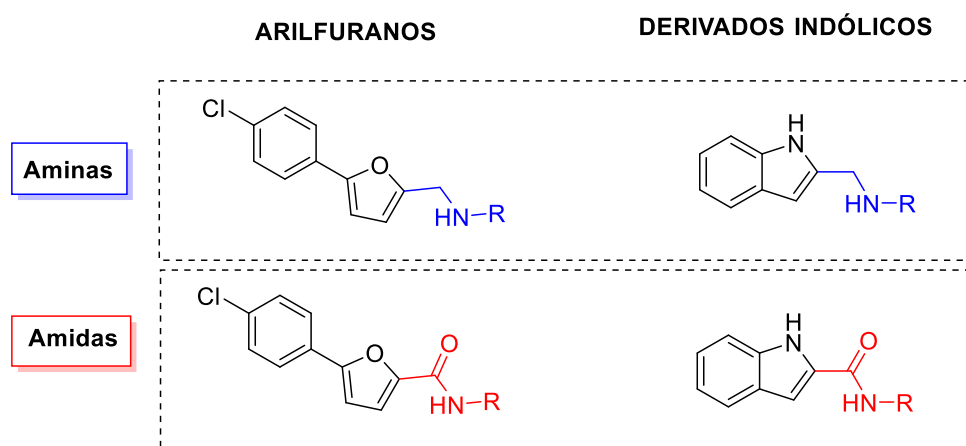
O sucesso obtido até o momento com os inibidores da FabI bacteriana corrobora a validade dessa enzima como alvo molecular para o desenvolvimento de novos antibacterianos, estimulando principalmente a busca por compostos mais potentes. Uma estratégia clássica muito utilizada com essa finalidade é a hibridação molecular que visa reunir as características estruturais de substâncias bioativas em uma única molécula, na intenção de se obter compostos mais ativos (BARREIRO & FRAGA, 2008). Nesse contexto, inicialmente, foram planejados neste trabalho, compostos baseados nas estruturas do inibidor AFN-1252 e da curcumina (**Figura 11**). O objetivo pretendido com a associação das estruturas desses inibidores com atividade conhecida contra FabI de *S. aureus*, em uma única molécula, foi obter uma potencialização da atividade antibacteriana.

Figura 11 - Estruturas dos compostos híbridos propostos inicialmente



Sabendo da importância dos heterociclos para o desenvolvimento de novos fármacos, os híbridos propostos diferem entre si na presença de representantes dessa classe de compostos, como o furano, o benzofurano, o indol e o benzimidazol. Além desses híbridos, outros compostos heterocíclicos, contendo uma porção arilfurano e alguns derivados indólicos, também foram propostos a fim de avaliar suas propriedades antibacterianas (**Figura 12**).

Figura 12 - Estruturas gerais dos derivados indólicos e arilfuranos propostos no trabalho



Algumas observações e considerações justificam a escolha desses heterociclos para compor a estrutura dos compostos avaliados, são elas: (i) o amplo espectro de atividades biológicas associadas ao furano aliado ao conhecimento e praticidade da síntese para a obtenção de arilfuranos; (ii) o sucesso obtido no trabalho de Seefeld e colaboradores (2003), comentado anteriormente, com derivados indólicos que apresentaram atividade promissora contra a enzima FabI (**Figura 10**); e (iii) as condições sintéticas e os materiais de partida mais acessíveis e disponíveis no laboratório. Além disso, considerando que a presença de um grupo amino ionizável em compostos antibacterianos parece estar relacionada ao aumento do espectro de ação, por facilitar a passagem da molécula pelos canais de porina presentes na parede celular de bactérias Gram-negativas, foram planejados tanto os derivados contendo um grupo amida, quanto suas aminas correspondentes, para fins de comparação. Adicionalmente, a variação do tamanho e os substituintes da cadeia lateral “R” foi proposta a fim de investigar o impacto dessas variações no possível número de interações no sítio ativo do alvo molecular, além de ser importante para modular características farmacocinéticas.

1.2 Aspectos gerais sobre o desenvolvimento do câncer e o potencial quimioterápico de compostos heterocíclicos

O termo “câncer” compreende um conjunto de doenças que são caracterizadas pelo crescimento desordenado de células, que tendem a invadir tecidos e órgãos. A palavra câncer, utilizada pela primeira vez por Hipócrates, o pai da medicina, vem do grego *karkínos*, que significa caranguejo. Para o filósofo, a morfologia tumoral, com vasos dilatados ao seu redor o fez lembrar a figura de um caranguejo enterrado na areia (INCA, 2020). De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), o câncer é considerado a segunda maior causa de mortes no mundo (WHO, 2020). No Brasil, as estimativas para o triênio 2020-2022 apontam que para cada ano ocorram, no total, aproximadamente 625 mil casos novos de câncer (450 mil, sem considerar os casos de câncer de pele não melanoma) (INCA, 2020).

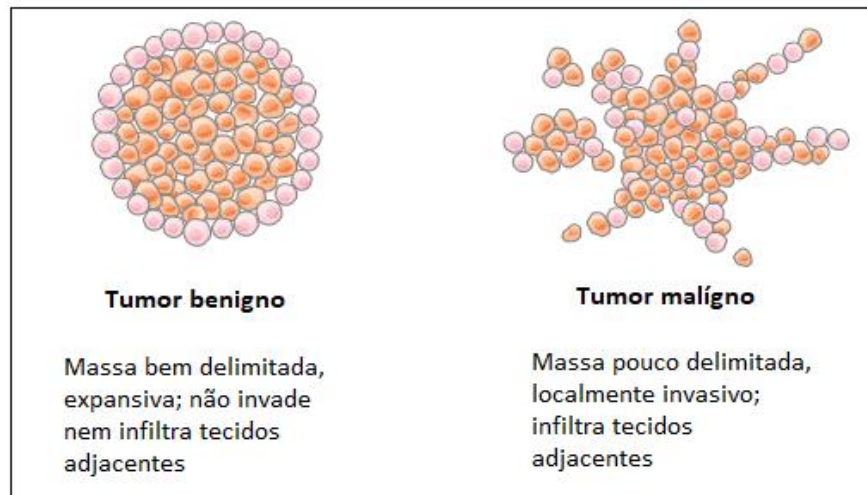
Dentre os fatores de risco para o desenvolvimento do câncer, destacam-se o tabagismo, o alcoolismo, a obesidade e o histórico de doenças crônicas como aquelas causadas pelos vírus da hepatite C, hepatite B e alguns tipos de HPV (do inglês: *Human Papiloma Virus*). As principais medidas estabelecidas como prioridades pela OMS, com o objetivo de controlar a mortalidade pela doença, envolvem (i) controle do tabagismo para reduzir as mortes por câncer em 25%; (ii) vacinação contra a hepatite B e HPV, atingindo uma cobertura de mais de 90% da população; e (iii) diagnóstico precoce e tratamento para cânceres curáveis (WHO, 2020).

O processo de formação e desenvolvimento do câncer é considerado complexo e envolve múltiplas etapas de alterações celulares e do controle fisiológico (SONNENSCHNEIN & SOTO, 2008; WEINBERG, 2008). Em condições normais, a maioria das células humanas que compõem os tecidos se multiplica naturalmente por meio de um processo contínuo e de maneira ordenada. Sendo assim, as células normais crescem, multiplicam-se e morrem. Por outro lado, as células cancerosas, em vez de morrerem, continuam crescendo incontrolavelmente, dando origem a outras células anormais. Outra característica que difere as células normais das células neoplásicas é a capacidade dessas últimas de invadir tecidos e órgãos vizinhos e distantes (INCA, 2020).

A descoberta de tumores em locais anatômicos distintos do local onde se iniciou a doença demonstra que eles são capazes de se movimentar pelo corpo humano. Esses novos assentamentos são chamados de metástases e consistem na principal diferença entre tumores benignos e malignos. As neoplasias benignas têm seu crescimento, geralmente, lento, expansivo

e de forma organizada. Além disso, apresentam limites bem nítidos e não invadem tecidos vizinhos, diferentemente das neoplasias malignas que são capazes de provocar as metástases (**Figura 13**) (WEINBERG, 2008; INCA, 2020).

Figura 13 - Principais diferenças entre tumores benignos e tumores malignos



Fonte: adaptada de INCA, 2020

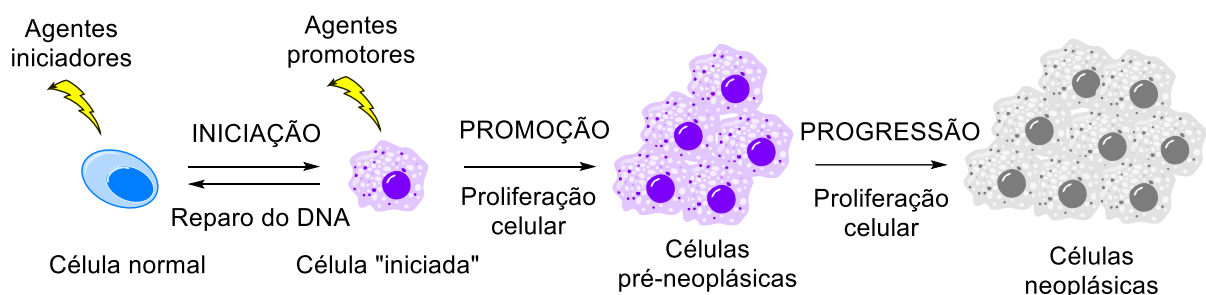
Dependendo do tecido de origem, os tumores apresentam denominações específicas, como por exemplo, os carcinomas originados a partir de células do epitélio. Quando o epitélio de origem é glandular, passam a ser chamados adenocarcinomas. Outro grupo de câncer, não-epitelial, se desenvolve a partir de diversos tipos de células que constituem o tecido hematopoiético, incluindo as células do sistema imune. A leucemia e os linfomas são exemplos de condições neoplásicas pertencentes a essa classe (WEINBERG, 2008).

Muitos estudos relacionam o desenvolvimento dos tumores com a genética e um possível mecanismo que deu suporte a carcinogênese por agentes químicos e físicos surgiu em 1927, quando a exposição a raios X induziu mutações em moscas da espécie *Drosophila melanogaster*. Isso levou à especulação de que o câncer tinha relação com genes mutantes e que agentes carcinogênicos, uma vez que eram capazes de provocar a mutação do gene, causavam a doença (WEINBERG, 2008).

De maneira geral, a carcinogênese pode ser dividida em três estágios: iniciação, promoção e progressão (FOLDS, 1954; COHEN, 1991; TROSKO, 2001; INCA, 2019) (**Figura 14**). O estágio da iniciação é caracterizado pela ação dos agentes cancerígenos, conhecidos

como iniciadores que provocam modificações genéticas na célula. Essa célula geneticamente alterada é denominada “iniciada” e não é considerada neoplásica, porém encontra-se preparada para sofrer a ação de outros agentes no estágio seguinte. Os danos causados ao DNA podem ser reparados por mecanismos enzimáticos e se a divisão da célula ocorrer antes desse reparo, a injúria celular se torna permanente e irreversível (OLIVEIRA, *et al.*, 2007; SIDDIQUI, *et al.*, 2015; INCA, 2019).

Figura 14 - Estágios da carcinogênese



Fonte: adaptada de SIDDIQUI, *et al.*, 2015

O estágio de promoção ocorre de maneira lenta, gradual e é caracterizado pela ação dos agentes cancerígenos classificados como oncopromotores. Alguns componentes da alimentação e a exposição excessiva e prolongada a hormônios são exemplos de situações que podem provocar a transformação das células geneticamente modificadas, ou seja, “iniciadas”, em células pré-neoplásicas. Para que esse processo ocorra de maneira efetiva, a exposição aos promotores deve ser longa e contínua. Portanto, esse estágio é considerado reversível, o que significa que a suspensão do contato com os agentes promotores interrompe o processo e a célula afetada, possivelmente, sofre apoptose (OLIVEIRA, *et al.*, 2007; SIDDIQUI, *et al.*, 2015; INCA, 2019).

No terceiro estágio da carcinogênese, a progressão, em que o câncer já está instalado, ocorre a multiplicação descontrolada e irreversível das células alteradas. Esse processo evolui até o aparecimento das primeiras manifestações clínicas da doença e é caracterizado pela transformação das células pré-neoplásicas em células neoplásicas, capazes de provocar as metástases. Nesse contexto, as características bioquímicas, morfológicas e metabólicas dessas

células sofrem alterações evidentes, sendo que o fenômeno da angiogênese é essencial para a progressão (OLIVEIRA, *et al.*, 2007; SIDDIQUI, *et al.*, 2015; INCA, 2019).

As principais formas de tratamento do câncer são: a cirurgia, a radioterapia, a imunoterapia e a quimioterapia. Dependendo do grau, avanço da doença e condição clínica do paciente, essas medidas podem ser usadas em associação ou isoladamente. O sucesso do tratamento depende de vários fatores como o estágio da doença, tipo do tumor, localização, estado de saúde geral do paciente e dos possíveis efeitos adversos (INCA, 2020). A utilização de quimioterápicos é a forma sistêmica de tratamento de pacientes com câncer e, literalmente, consiste no uso de medicamentos à base de substâncias químicas. A citotoxicidade associada a esse tipo de terapia é um dos principais desafios enfrentados, tanto pelos pacientes, quanto pelos pesquisadores que buscam por novos fármacos antitumorais mais seletivos (ALAM, *et al.*, 2018).

Os heterociclos são considerados grupos farmacofóricos de muitos compostos com atividade antitumoral, tanto dos que são utilizados clinicamente, quanto daqueles que ainda se encontram em estudo. Dos 51 compostos aprovados como fármacos antitumorais pelo FDA durante os anos de 2015 a 2020, cerca de 48 apresentam *N*-heterociclos em suas estruturas (BHUTANI, *et al.*, 2021). Considerando que dentre os tratamentos disponíveis para o câncer a quimioterapia possui um maior impacto, observa-se uma demanda crescente por novos agentes antitumorais que sejam eficazes e seguros. Enzimas envolvidas no desenvolvimento do câncer como tirosina-quinases, DNA topoisomerasas e histona desacetilase são frequentemente alvos da quimioterapia da doença. Além disso, a inibição da polimerização da tubulina também consiste em um dos mecanismos de ação de muitas moléculas que atuam impedindo a proliferação desregulada das células de tumores humanos (JAYASHREE, *et al.*, 2015).

1.2.1 Compostos heterocíclicos inibidores de proteínas tirosina-quinases

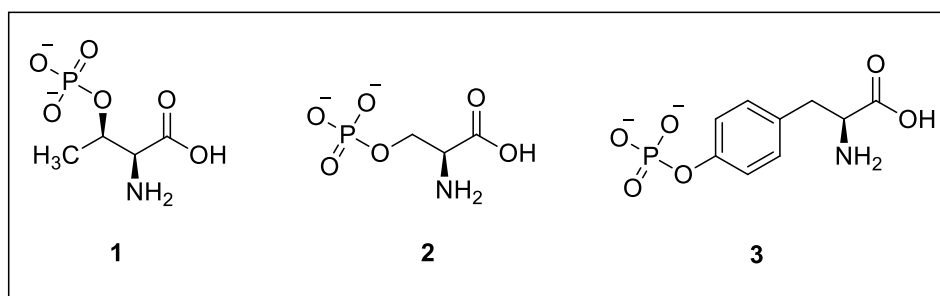
As proteínas quinases constituem um grupo de enzimas importantes nos processos que regulam o crescimento celular e naqueles envolvidos em alguns eventos citoplasmáticos. São componentes críticos das vias de transdução de sinais que influenciam a transcrição gênica e/ou a síntese de DNA (BRUTON, *et al.*, 2011). Levando em consideração esses e outros papéis relevantes associados a essas biomoléculas, estudos têm demonstrado uma elevada atividade de

algumas classes dessas proteínas em determinadas condições que afetam a saúde humana. Várias doenças como o diabetes e o câncer, assim como doenças autoimunes, neurológicas, infecciosas e inflamatórias, vêm sendo associadas a uma possível desregulação das proteínas quinases (PATTERSON, *et al.*, 2014; BHULLAR, *et al.*, 2018).

A função principal das proteínas quinases é catalisar a fosforilação de determinados resíduos de aminoácidos específicos presentes em outras proteínas, controlando a atividade biológica das mesmas (GALICIA, *et al.*, 2019). Em outras palavras, as proteínas quinases são responsáveis por regular os estados de fosforilação de moléculas-chaves de sinalização. A transferência de um grupo fosfato pela enzima responsável ocorre, na maioria das vezes, de uma molécula de adenosina trifosfato (ATP) para um determinado resíduo de aminoácido (SILVA, *et al.*, 2009; BRUTON, *et al.*, 2011).

Dependendo do resíduo a ser fosforilado, as proteínas quinases podem ser classificadas em três categorias diferentes: (i) aquelas que fosforilam especificamente resíduos de tirosina; (ii) as que fosforilam resíduos de serina e treonina; e (iii) aquelas com atividade sobre os três resíduos. Uma vez fosforilados, os resíduos de aminoácidos fosfotreonina, fosfoserina e fosfotirosina (**Figura 15**) conferem estímulos extracelulares e intracelulares que controlam a atividade da proteína (SILVA, *et al.*, 2009; BRUTON, *et al.*, 2011).

Figura 15 - Resíduos de aminoácidos fosforilados: fosfotreonina (1), fosfoserina (2) e fosfotirosina (3)



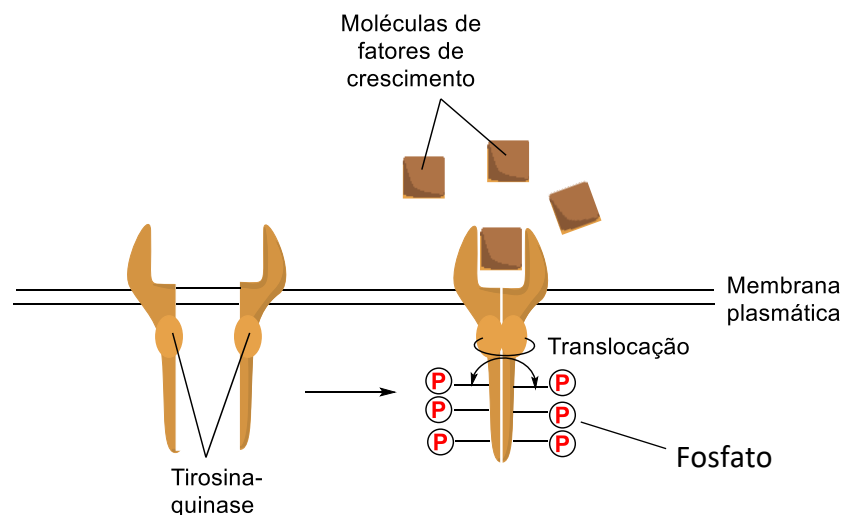
Dentre as proteínas quinases, as tirosina-quinases (PTKs) são aquelas que estão mais intimamente associadas aos eventos de sinalização celular. Estudos indicam que a fosforilação da tirosina está relacionada à regulação de processos ligados à organização e proliferação multicelular, à resposta hormonal e às reações imunológicas (HUNTER, 2009). Essa classe de

enzimas ainda pode ser subdividida em tirosina-quinases receptoras, mais conhecidas como receptores tirosina-quinase (RTKs), e tirosina-quinases não receptoras. O parâmetro que agrupa essas duas classes está relacionado à localização da enzima. Aquelas transmembranares que possuem um domínio de ligação do ligante extracelular pertencem à classe das receptoras. Já aquelas citoplasmáticas, ou seja, restritas ao compartimento celular citoplasmático e nuclear são consideradas não receptoras (RANG, *et al.*, 2007).

O receptor do fator de crescimento da epiderme (EGFR, do inglês: *Epidermal Growth Factor Receptor*) é apenas um dentre vários exemplos de receptores tirosina-quinase. Os receptores para neurotrofina, fatores de crescimento derivados de plaquetas (PDGFR, do inglês: *Platelet-Derived Growth Factor Receptor*), fatores de crescimento do endotélio vascular (VEGFR, do inglês: *Vascular Endothelial Growth Factor Receptor*), receptor do fator de crescimento do fibroblasto (FGFR, do inglês: *Fibroblast Growth Factor Receptor*) bem como os receptores de insulina e vários outros hormônios tróficos são exemplos dessa classe (WEINBERG, 2008; LEITE, *et al.*, 2012).

Após a ligação do agonista (ligante), a maioria dos RTKs passa de um estado monomérico inativo para um estado dimérico ativo, processo conhecido como dimerização (**Figura 16**). Esse processo leva a fosforilação do domínio intracelular, por meio da reação entre os resíduos de tirosina e ATP. Na sequência, inicia-se uma cascata de reações citoplasmáticas que geram diversas respostas celulares (WEINBERG, 2008).

Figura 16 - Processo de dimerização do receptor após a ligação do ligante



Fonte: adaptada de WEINBERG, 2008

O circuito de sinalização intercelular, baseado, por exemplo, em sinais emitidos por receptores de fatores de crescimento (GF, do inglês: *Growth Factor*) localizados na superfície da célula, é responsável pelo controle da proliferação celular. Um desequilíbrio nesse sistema pode provocar perturbações no processo de divisão celular, evento característico de condições neoplásicas (HUNTER, 2009). Em um número crescente de neoplasias humanas, as mutações nos genes que codificam as moléculas receptoras e causam modificações estruturais na proteína, estão relacionadas à transformação maligna. Essas mutações permitem a ativação das proteínas tirosina-quinases receptoras, independente da presença do ligante, impulsionando os eventos citoplasmáticos de forma descontrolada (WEINBERG, 2008; BRUTON, *et al.*, 2011).

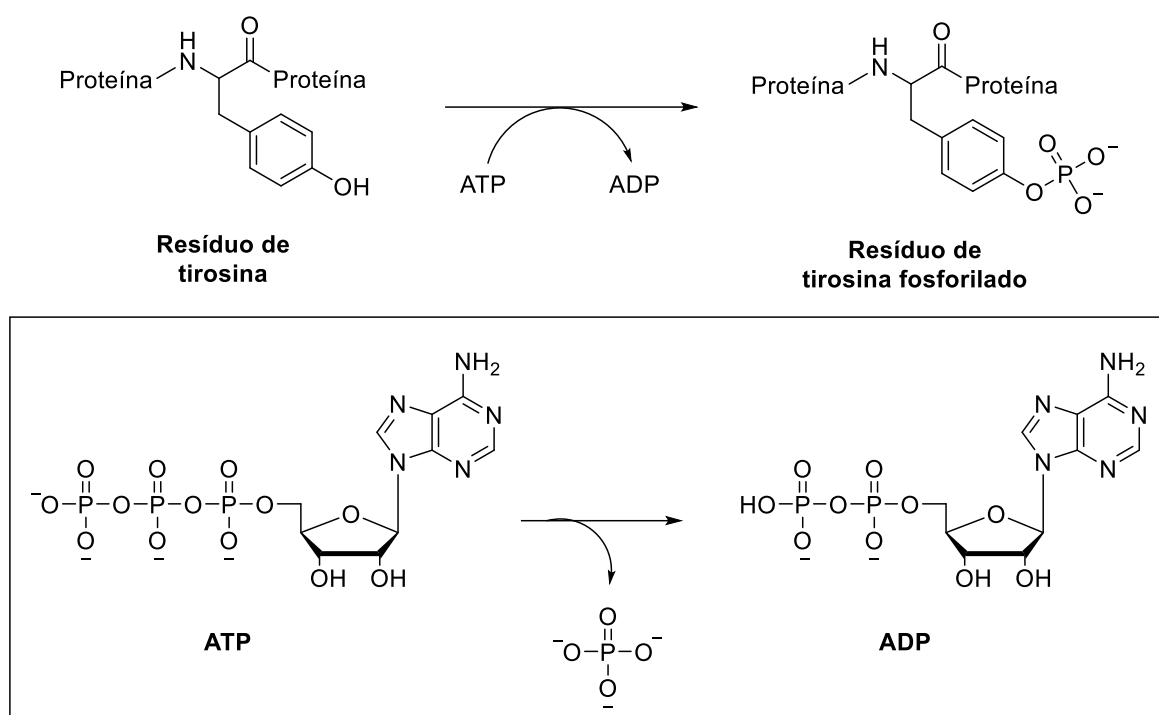
As principais alterações nos RTKs incluem a superexpressão, o domínio extracelular truncado e a substituição de aminoácidos. O EGFR é o principal tipo de receptor alterado envolvido no processo de carcinogênese. Ele aparece truncado nos glioblastomas e apresenta superexpressão no câncer pulmonar de células não-pequenas, mama, cabeça e pescoço, estômago, colorretal, esôfago, próstata, bexiga, rins, pâncreas e carcinomas ovarianos (WEINBERG, 2008; LEITE, *et al.*, 2012).

O conhecimento da relação das vias de sinalização celular, baseadas na ação de tirosina-quinases, e a evolução das neoplasias possibilitou o desenvolvimento de novas terapias-alvo para o tratamento do câncer. Essas intervenções são dirigidas, principalmente, aos ligantes (fatores de crescimento), aos receptores dos fatores de crescimento e às moléculas envolvidas no processo de sinalização intercelular. Em relação aos RTKs, as principais abordagens terapêuticas são baseadas no uso de anticorpos monoclonais e pequenas moléculas inibidoras da tirosina-quinase (ITKs) que podem se ligar de forma reversível ou irreversível, e atuarem especificamente em um receptor ou em vários (WEINBERG, 2008; LEITE, *et al.*, 2012).

As intervenções terapêuticas baseadas na inibição seletiva de tirosina-quinases são consideradas promissoras no tratamento do câncer, visto que essas proteínas são, frequentemente, alvos de mutações oncogênicas e/ou produtos de fusão gênica. Atualmente, é possível encontrar vários fármacos aprovados para o uso clínico e muitos ainda em estudo que atuam por esse mecanismo de ação (O'BRIEN & MOGHADDAM, 2017; BHUTANI, *et al.*, 2021). Basicamente, essas terapias podem ser dirigidas às proteínas-quinases não receptoras, como a BCR-ABL quinase ou direcionada para aquelas receptoras como o EGFR (BRUTON, *et al.*, 2011; SU, *et al.*, 2020).

O domínio quinase, responsável pela atividade catalítica, é conservado tanto nas PTKs receptoras, quanto nas não receptoras. Esse domínio possui uma pequena região *N*-terminal, onde se localiza o sítio de ligação da molécula de ATP (cofator) e uma região maior *C*-terminal que está associada ao ligante (proteína) (SILVA, *et al.*, 2009). A reação de fosforilação catalisada pelas TKs está representada na **Figura 17**. Como mencionado anteriormente, a transferência do fosfato pela enzima TK ocorre da molécula de ATP para o resíduo de tirosina do substrato (proteína). Nesse caso, ocorre a liberação de uma molécula de Adenosina Difosfato (ADP).

Figura 17 - Reação catalisada pelas enzimas tirosina quinases



Considerando que os inibidores clinicamente úteis possuem como alvo o sítio de ligação, presente na quinase, destinado à molécula de ATP, uma das ferramentas utilizadas para conduzir o planejamento e desenvolvimento de novos fármacos capazes de inibir as PTKs consiste na avaliação dessa região. Apesar dos sítios de ligação do ATP serem muito conservados entre as PTKs, a arquitetura de regiões próximas a esses sítios pode variar, ou seja, são similares, mas não idênticos, o que abre oportunidade para o planejamento de inibidores seletivos para uma determinada PTK. Nesse domínio catalítico, o ATP realiza ligações de

hidrogênio do tipo doador e aceptor, além de interações lipofílicas com a proteína. De maneira geral, algumas regiões importantes podem ser destacadas nesses sítios de ligação, sendo elas: (i) região da adenina, na qual é acomodado o resíduo de purina da molécula de ATP, que faz duas ligações de hidrogênio com o receptor; (ii) região do açúcar, que na maioria das quinases é uma região hidrofílica; (iii) bolso hidrofóbico, o qual não interage com o ATP, mas é bastante explorado no planejamento de inibidores contendo grupos que possam interagir nessa região; (iv) canal hidrofóbico, que também não é utilizado pelo substrato, mas pode ser estudado com a finalidade de aumentar a afinidade do inibidor pela quinase; (v) região de ligação do grupo fosfato, menos importante em termos de afinidade (BLUME-JENSEN & HUNTER, 2001; FABRO, *et al.*, 2002; SILVA, *et al.*, 2009).

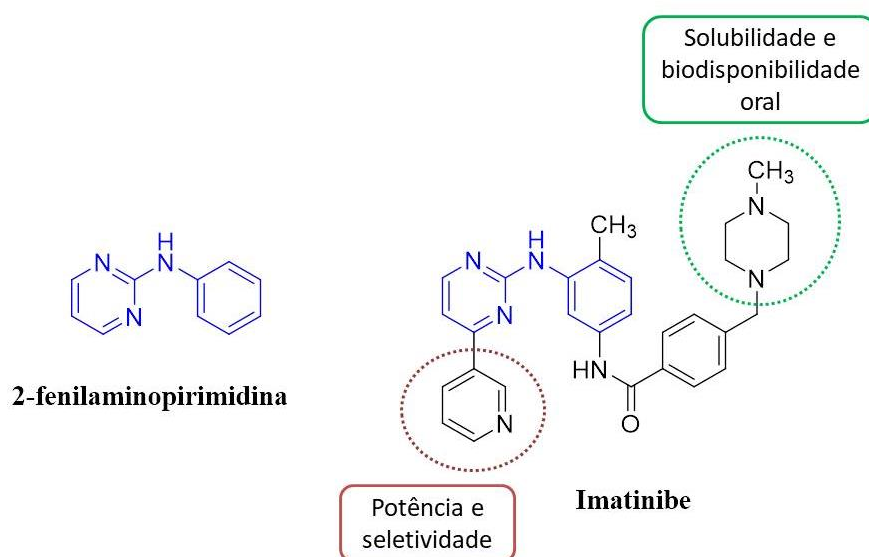
Dentre as 32 PTKs não receptoras conhecidas, menos da metade está envolvida no processo de manutenção e desenvolvimento de tumores malignos humanos (BLUME-JENSEN & HUNTER, 2001). Uma das maneiras pelas quais essas proteínas se tornam importantes alvos terapêuticos para o tratamento do câncer está relacionada ao rearranjo genômico que inclui, por exemplo, um evento de translocação cromossômica. A partir desse fenômeno, podem ser geradas proteínas fundidas compostas por uma PTK não receptora associada a um proto-oncogene. Esse é o caso da BCR-ABL tirosino quinase, alvo da terapia da leucemia mieloide crônica (LMC) (FABRO, *et al.*, 2002).

A BCR-ABL é uma PTK constitutivamente ativada formada pela PTK não receptora BCL e o proto-oncogene ABL, originalmente descoberto em decorrência da sua identificação como um oncogene adquirido no vírus da leucemia murina de Abelson. O evento molecular que dá origem a essa proteína quinase fundida consiste na translocação cromossomal recíproca entre os cromossomos humanos 9 e 22, que carregam os genes ABL e BCR, respectivamente. Como resultado desse rearranjo genômico, tem-se a formação de genes híbridos que codificam as proteínas híbridas BCR-ABL que, por sua vez, constituem o fenótipo maligno característico da LMC (WEINBERG, 2008; BRUTON, *et al.*, 2011;).

A presença do oncogene associado à PTK promove a desregulação da atividade quinase da proteína, favorecendo os eventos de proliferação celular descontrolada. Evidências recentes sugerem que uma das funções atribuídas à BCL nuclear é a indução da apoptose em decorrência de danos provocados ao DNA. Por outro lado, a BCR-ABL, por ser restrita ao compartimento citoplasmático, é capaz de contornar essa função (BLUME-JENSEN & HUNTER, 2001).

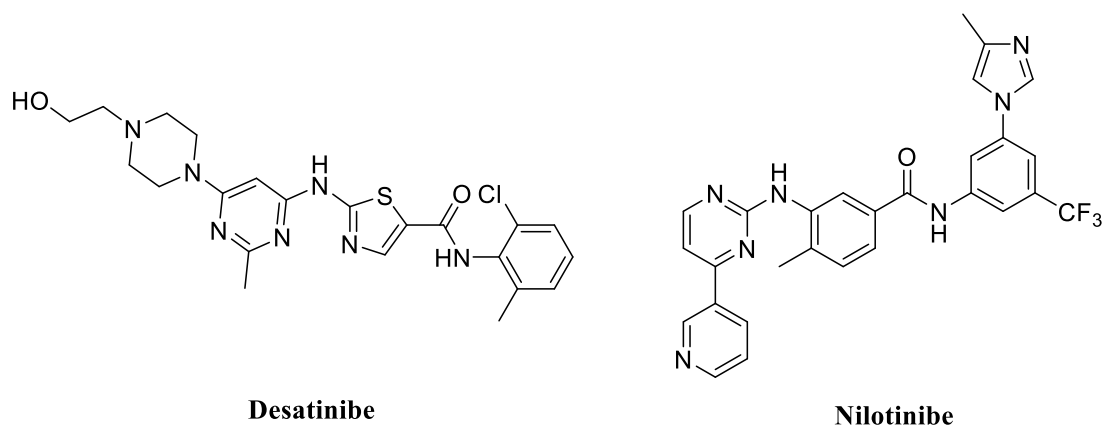
O mesilato de imatinibe, primeiro fármaco planejado para atuar como inibidor de uma PTK aprovado pelo FDA, tem como alvo molecular a BCR-ABL. Inicialmente, no estudo em que esse composto foi descoberto, uma 2-fenilaminopirimidina se destacou devido à sua capacidade de inibir a atividade de PTK. Porém, essa molécula tinha pouca especificidade, inibindo tanto a serina/treonina quinase quanto a tirosina quinase (BUCHDUNGER, *et al.*, 2001). Algumas modificações como a introdução de um grupo piridina na posição 3' do anel pirimidínico, além de aumentar a potência, levou a perda de atividade frente à serina/treonina quinase, aumentando assim a seletividade pela tirosina quinase. Outra modificação interessante diz respeito à introdução do grupo *N*-metilpiperazina como cadeia lateral polar que melhorou acentuadamente a solubilidade e a biodisponibilidade oral, dando origem ao imatinibe (**Figura 18**) (BRUTON, *et al.*, 2011). Nesse caso, a introdução de heterociclos foi importante tanto para garantir seletividade, quanto para modular propriedades farmacocinéticas.

Figura 18 - Otimização do protótipo 2-fenilaminopirimidina que deu origem ao fármaco imatinibe



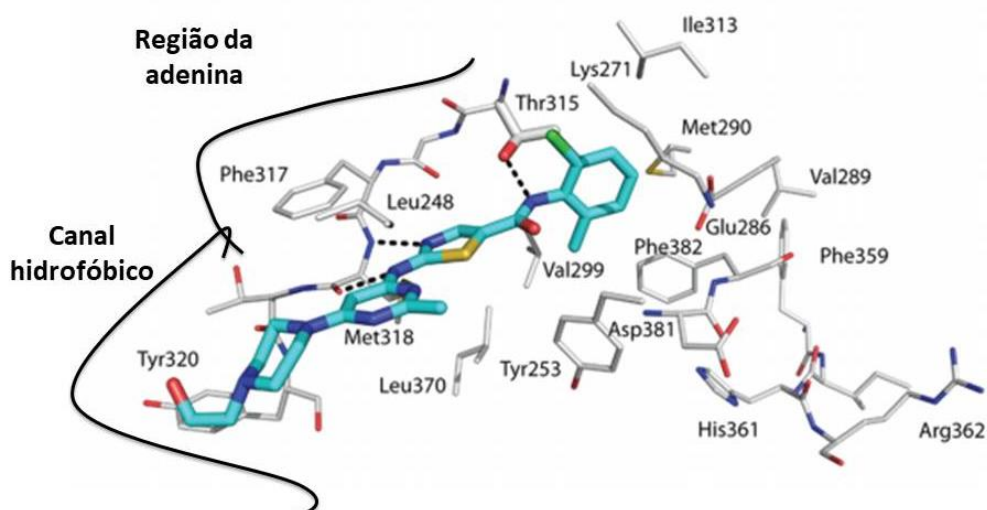
Outros fármacos correlatos ao imatinibe como o desatinibe e o nilotinibe (**Figura 19**) foram desenvolvidos com a finalidade de aumentar a potência e a especificidade pela BCR-ABL, respectivamente, além de superar a resistência associada ao imatinibe (SHAH, *et al.*, 2008; BRUTON, *et al.*, 2011).

Figura 19 - Estrutura dos fármacos desatinibe e nilotinibe



O desatinibe é uma piperazinopirimidina que atua como um inibidor múltiplo de PTKs e é capaz de se ligar às conformações aberta (ativa ou estado funcional) e fechada (inativa ou estado não funcional) da BCR-ABL. Estudos demonstram que esse fármaco se liga primariamente na região da adenina. Nesse caso, o grupo aminotiazol ocupa essa região, enquanto os heterociclos piridina e piperazina se estendem através do canal hidrofóbico (REDDY & AGGARWAL, 2012) (**Figura 20**).

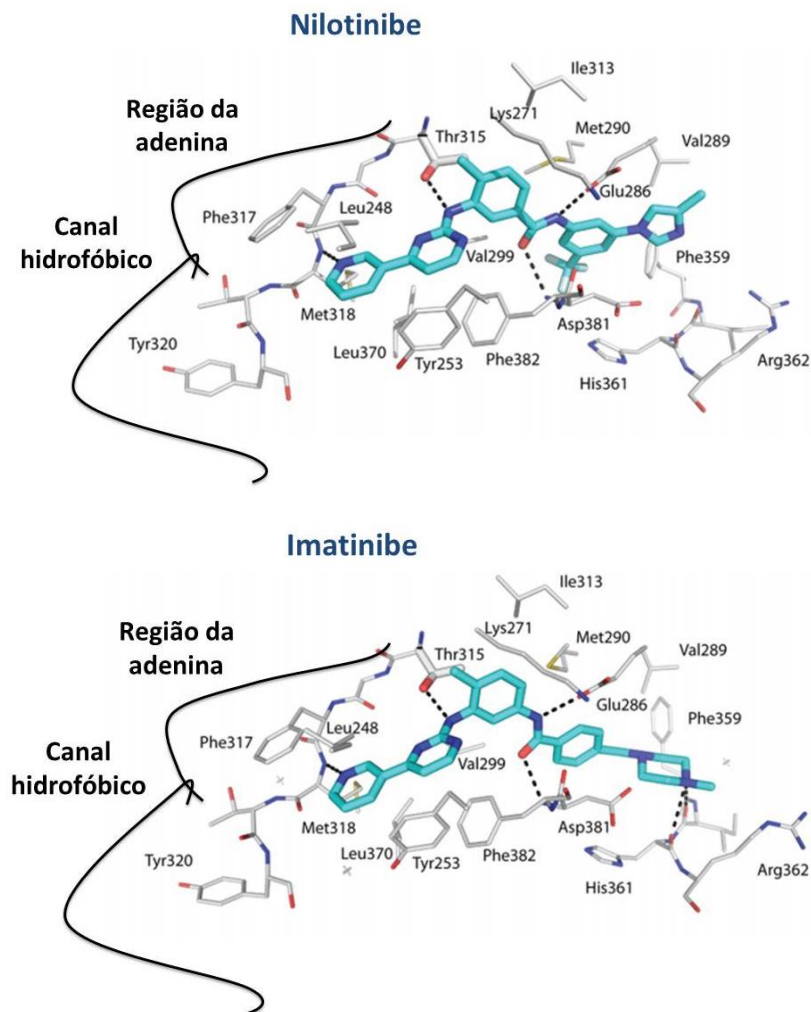
Figura 20 - Modo de interação do desatinibe no sítio de ligação do ATP da BCR-ABL



Fonte: adaptada de REDDY & AGGARWAL, 2012.

Por outro lado, estudos indicam que o imatinibe e o nilotinibe se ligam a um segmento do domínio da quinase que fixa a enzima em um estado fechado (conformação inativa), que dificulta a ligação do ATP à proteína (WEISBERG, *et al.*, 2005) (**Figura 21**). Os grupos piridina e pirimidina, presentes nesses dois fármacos, ocupam a região da adenina e o átomo de nitrogênio desse último heterociclo realiza uma ligação de hidrogênio com o resíduo de metionina (Met318). Esses dois fármacos compartilham outros tipos de interações, porém a diferença na afinidade pela BCR-ABL observada entre eles possivelmente se justifica pela presença dos grupos trifluorometila, como substituinte do grupo fenila, e o imidazol. Esses grupos realizam interações de van der Waals no sítio ativo da tirosina quinase, o que faz com que o nilotinibe possua uma afinidade maior pela enzima, quando comparada ao imatinibe (REDDY & AGGARWAL, 2012).

Figura 21 - Modo de interação do nilotinibe e do imatinibe no sítio de ligação do ATP da BCR-ABL

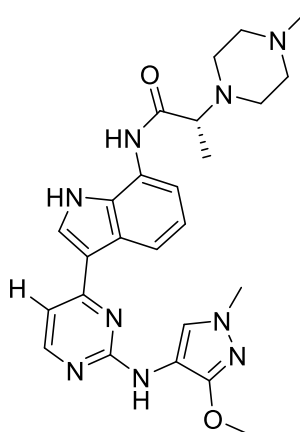


Fonte: adaptada de REDDY & AGGARWAL, 2012.

Os três inibidores diferem entre si em relação à potência de inibição: o desatinibe ($CI_{50} < 1 \text{ nM}$) e o nilotinibe ($CI_{50} < 20 \text{ nM}$) são mais potentes que o imatinibe ($CI_{50} = 100 \text{ nM}$) (BRUTON, *et al.*, 2011). Estudos indicam que o fato do desatinibe ter afinidade por ambas as conformações da BCR-ABL (ativa e inativa) o torna mais potente do que os outros dois fármacos que se ligam apenas ao estado inativo da enzima (REDDY & AGGARWAL, 2012). De fato, o desenvolvimento dessas pequenas moléculas como inibidores de PTKs foi muito significativo no que diz respeito à melhora do prognóstico de pacientes portadores da LMC. Entretanto, a ocorrência de mutações pontuais em seguimentos do domínio quinase da proteína resultou na resistência a esses fármacos (WEISBERG, *et al.*, 2005).

As PTKs citoplasmáticas pertencentes à família JAK (do inglês: *Janus-associated kinases*) também são consideradas importantes alvos moleculares para o tratamento do câncer. Estudos demonstraram que a desregulação da sinalização da JAK/STAT, proteína constitutivamente ativada, está associada a uma variedade de malignidades (TURKSON & LOVE, 2000). A partir desse conhecimento, é possível encontrar na literatura várias pesquisas envolvendo inibidores dessas proteínas. Em uma delas, Su e colaboradores (2020) identificaram potenciais compostos heterocíclicos que atuam inibindo as proteínas JAK1 e JAK2, como o AZD4205 (Figura 22).

Figura 22 - Estrutura do inibidor AZD4205



AZD4205

CI_{50} (JAK1) = 0,07 μM

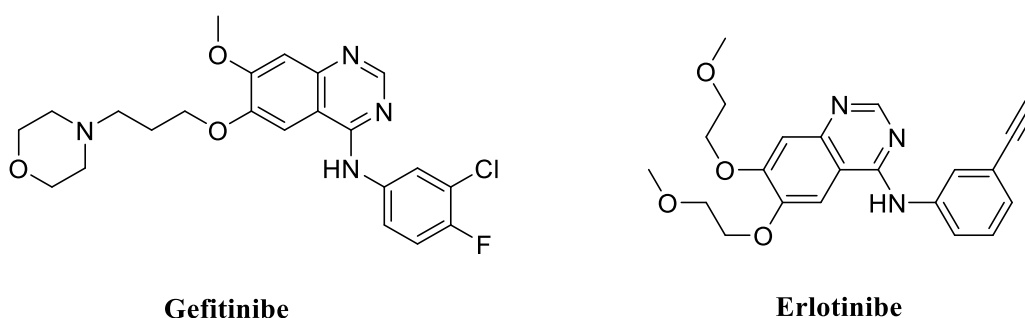
CI_{50} (JAK2) = 15 μM

Fonte: adaptada de SU, *et al.*, 2020

Dentre as TKs receptoras que possuem papel importante no desenvolvimento de tumores malignos e, conseqüentemente, constituem importantes alvos de fármacos, destaca-se o EGFR. Como visto, esse receptor transmembranar é essencial para o crescimento e diferenciação das células epiteliais. A ativação por mutação ou hiperexpressão desse receptor são condições observadas em vários tipos de neoplasias humanas e, muitas vezes, os tumores dependem dessa sinalização do EGFR para se desenvolverem (HYNES & LANE, 2005).

As duas principais classes de inibidores da via dependente do EGFR são representadas pelo gefitinibe e pelo erlotinibe (**Figura 23**). Esses fármacos atuam bloqueando a função enzimática da TK quando se ligam ao domínio quinase do receptor. Nesse contexto, tanto o gefitinibe, quanto o erlotinibe inibem competitivamente a ligação do ATP ao sítio ativo da enzima (BRUTON, *et al.*, 2011).

Figura 23 - Estrutura dos fármacos gefitinibe e erlotinibe



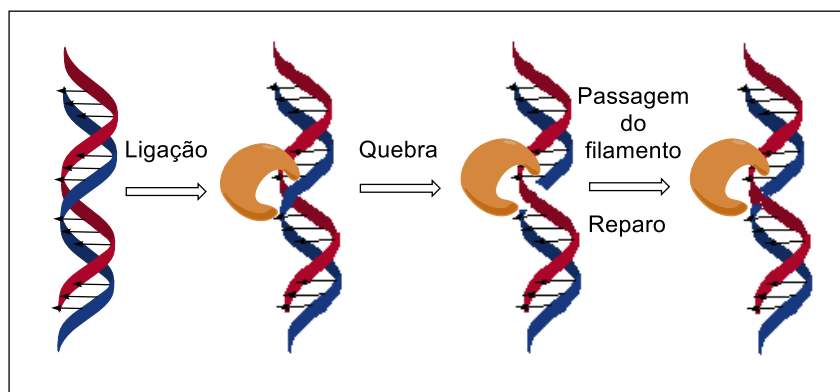
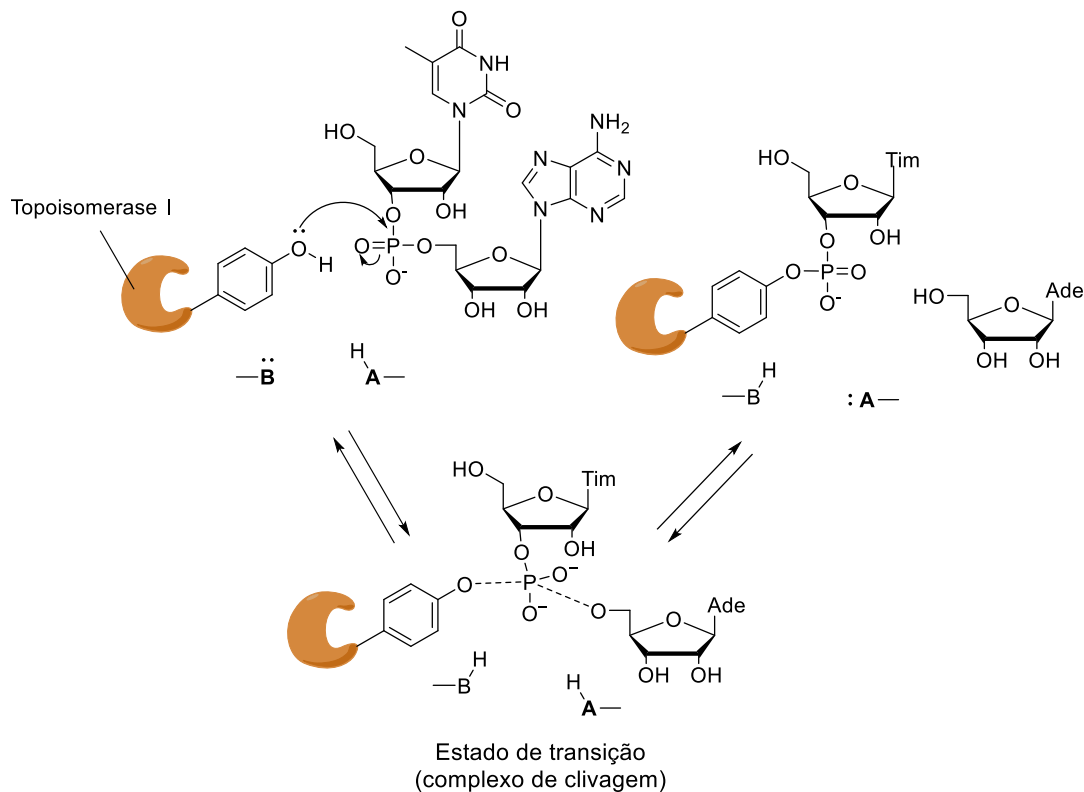
1.2.2 Compostos heterocíclicos inibidores de topoisomerases

A separação das fitas do DNA leva à formação de torções na molécula que podem provocar a degradação do material genético. As DNA topoisomerases são enzimas nucleares que reduzem esse stress de torção do DNA, permitindo assim a ocorrência dos processos de replicação, reparo e transcrição. O genoma humano codifica seis topoisomerases, classificadas em tipo I e tipo II, que medeiam a quebra e o reparo dos filamentos do DNA (CHAMPOUX, 2001; BRUNTON, *et al.*, 2011).

A topoisomerase I liga-se de modo covalente ao DNA de filamento duplo por meio de um ataque nucleofílico a uma ligação fosfodiéster do DNA por um resíduo catalítico tirosina

da enzima (**Figura 24**). Essa reação de transesterificação é reversível, produz um complexo intermediário e cria a quebra de um filamento único do DNA. Esse intermediário é geralmente referido como um “complexo passível de clivagem” o que permite o relaxamento da tensão de torção do DNA pela passagem do outro filamento intacto a partir de um corte ou pela rotação livre do DNA em torno do filamento não clivado. Em resumo, esse fenômeno de relaxamento do DNA impede a supertorção da molécula, favorecendo os processos celulares. Na sequência, a topoisomerase I realiza o reparo da clivagem e dissocia-se da dupla hélice recém-relaxada (KROGH & SHUMAN, 2000; BRUNTON, *et al.*, 2011; POMMIER, 2013).

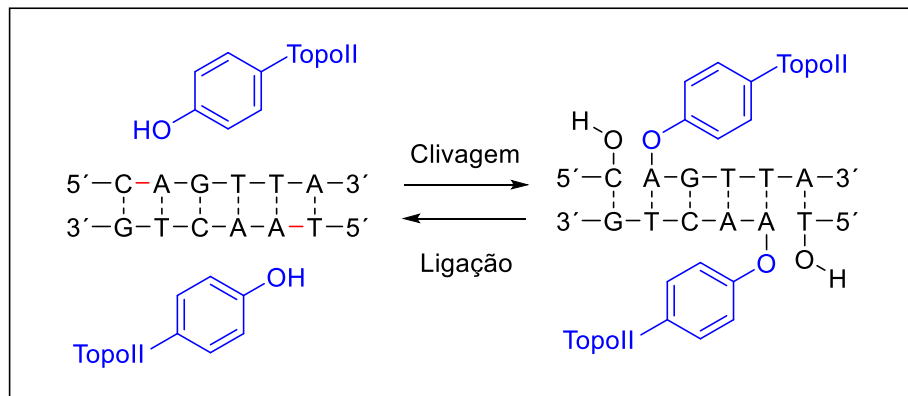
Figura 24 - Mecanismo de ação da topoisomerase I



Fonte: adaptada de KROGH & SHUMAN, 2000 e POMMIER, 2013

Diferentemente da topoisomerase I, a topoisomerase II cliva ambas as fitas da dupla hélice do DNA. Por outro lado, o mecanismo catalítico pelo qual as duas classes da enzima atuam é semelhante. A topoisomerase II inicia a ruptura do DNA também pelo ataque nucleofílico do sítio ativo da tirosina ao grupo fosfato ligado ao ácido nucléico. Esse ataque ocorre em ambas as fitas do DNA e permite a passagem de outro duplex através da quebra (**Figura 25**). Enquanto as enzimas do tipo I atuam como monômeros e não necessitam de cofatores de alta energia, as enzimas do tipo II funcionam como homo dímeros e, nesse caso, necessitam de íons metálicos e ATP para realizarem sua função catalítica (DEWEESE & OSHEROFF, 2008; POMMIER, 2013).

Figura 25 - Mecanismo de ação da topoisomerase II

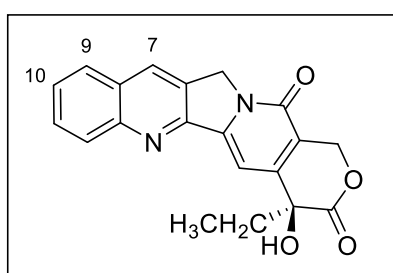


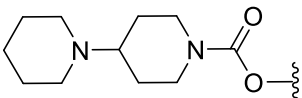
Fonte: adaptada de DEWEESE & OSHEROFF, 2008

Apesar de serem consideradas enzimas de papel fisiológico fundamental, as topoisomerases constituem alvos importantes para a terapia antitumoral e antibacteriana. Em condições neoplásicas, a expressão das topoisomerases é maior quando comparada às células de metabolismo normal, o que significa que há um aporte maior dessas enzimas como alvo molecular para planejamento de fármacos. Estudos demonstram que as topoisomerases I são mais incidentes em linhagens de células gastrointestinais neoplásicas e algumas topoisomerases II são mais expressivas em linhagens celulares de câncer de mama e de ovário. Além disso, para manter o crescimento, as células tumorais replicam rapidamente, favorecendo a conversão da clivagem causada pela topoisomerase em uma clivagem permanente, o que torna essas células mais sensíveis aos inibidores das topoisomerases (POMMIER, 2013; MONTECUCCO, *et al.*, 2015).

As camptotecinas (**Figura 26**) são agentes antineoplásicos citotóxicos potentes que atuam sobre a topoisomerase I, mais especificamente ligando-se ao complexo DNA-enzima. O composto precursor dessa classe, a camptotecina, é um produto natural que foi isolado da árvore chinesa *Camptotheca acuminata*, em 1966. Seu mecanismo de ação e suas propriedades físico-químicas só foram elucidados cerca de 20 anos após a sua descoberta (BRUTON, *et al.*, 2011; POMMIER, 2013).

Figura 26 - Estrutura da camptotecina e seus análogos

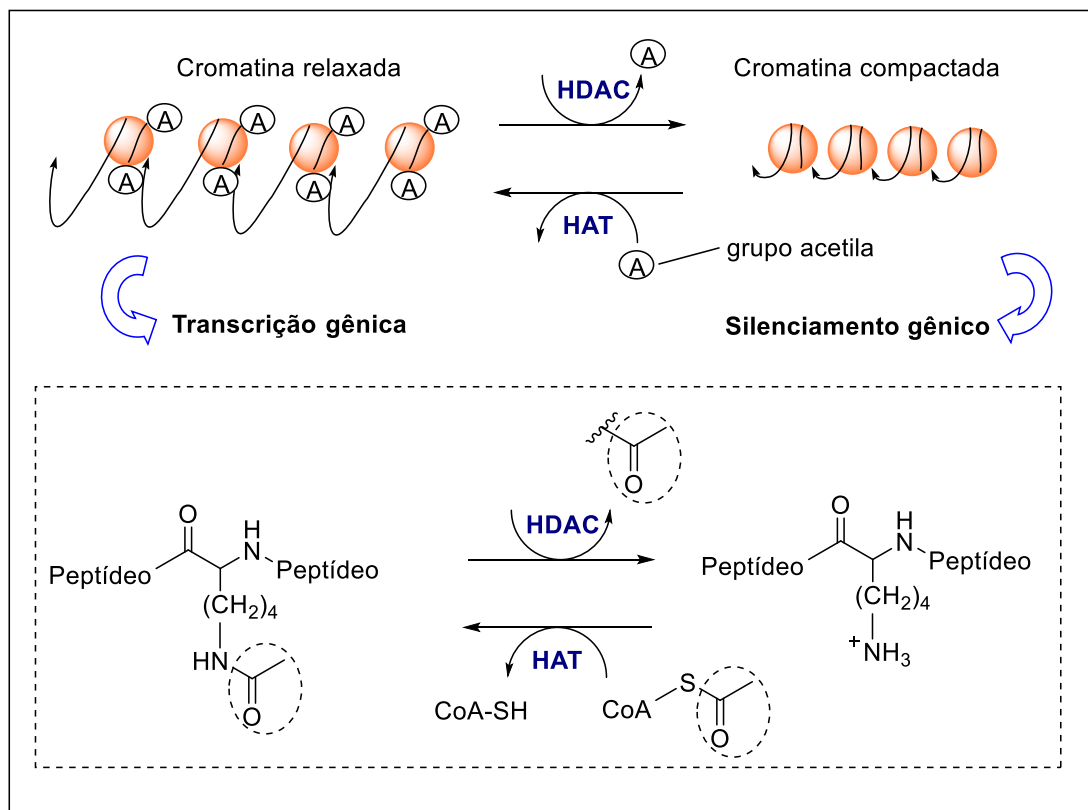


	<u>C-10</u>	<u>C-9</u>	<u>C-7</u>
Camptotecina	H	H	H
Topotecano	OH	(CH ₃) ₂ NHCH ₂	H
Irinotecano		H	CH ₂ CH ₃
SN-38	OH	H	CH ₂ CH ₃

Apesar de apresentar potente atividade inibitória contra a topoisomerase I, a camptotecina apresenta toxicidade elevada e problemas relacionados à baixa hidrossolubilidade (POMMIER, 2013). Por esse motivo, foram desenvolvidos análogos mais solúveis e menos tóxicos, como o topotecano e o irinotecano. A introdução de uma bispiperidina dibásica na posição C-10 do anel quinolínico da camptotecina deu origem ao pró-fármaco irinotecano. Nesse contexto, a incorporação de uma porção heterocíclica nitrogenada como cadeia lateral foi importante para o aumento da hidrossolubilidade do composto. O metabólito ativo do irinotecano é o composto SN-38, o qual apresenta uma hidroxila ligada ao anel quinolínico. O

sequência de nucleotídeos. As HDACs compreendem uma das classes de enzimas responsáveis por catalisar uma dessas modificações, mais especificamente a desacetilação das histonas. A acetilação das histonas, catalisada pelas HATs, enfraquece as interações eletrostáticas da histona com o DNA, o que torna a cromatina menos compacta, facilitando a transcrição gênica. Por outro lado, as HDACs retiram o grupamento acetila, fazendo com que a estrutura da cromatina fique mais compacta, reprimindo a transcrição gênica, ou seja, há uma indução do silenciamento gênico (**Figura 28**) (GLOSAK & SETO, 2007; MENDITI & KANG, 2007; SHUKLA & TEKWANI, 2020). Em outras palavras, o equilíbrio entre a acetilação e desacetilação das histonas determina o nível em que um gene é transcrito e é necessário para as funções celulares como a proliferação celular, regulação do ciclo celular e apoptose (WITT, *et al.*, 2009).

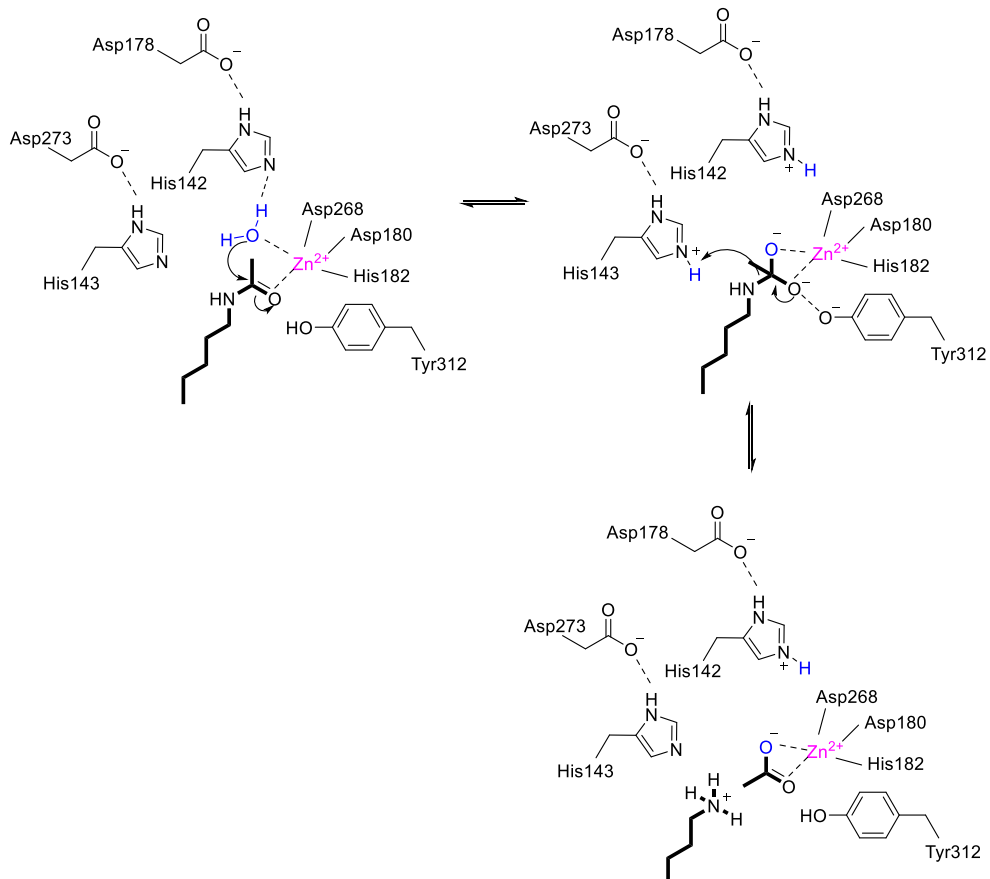
Figura 28 - Mecanismo de ação das histonas acetilases (HAT) e histonas desacetilases (HDAC)



Fonte: adaptada de SHUKLA & TEKWANI, 2020

Especificamente, as HDACs catalisam a remoção do grupo acetila da porção amino terminal de um resíduo de lisina na histona, levando à formação de uma carga positiva no local. A atração eletrostática entre essa carga positiva do grupo amino terminal e a carga negativa do grupo fosfato, presente nas bases do DNA, modifica a histona, levando à condensação da cromatina. O sítio ativo das HDACs é composto por metal (Zn^{2+}) e os resíduos de aminoácido tirosina (Tyr312), histidina (His142, His143, His182) e ácido aspartico (Asp180, Asp268, Asp178, Asp273). O átomo de oxigênio da carbonila presente no grupo N-acetila do resíduo de lisina interage com o Zn^{2+} , fazendo com que esse carbono fique próximo à molécula de água. Devido à polarização causada pela presença do metal, esse carbono torna-se mais eletrofílico e sofre o ataque nucleofílico da molécula de água. O oxianion presente no intermediário tetraédrico formado é estabilizado pelo Zn^{2+} , enquanto é formada uma ligação de hidrogênio entre o grupo hidroxila e o resíduo de Tyr312. Nessas condições, a ligação C-N do intermediário é enfraquecida e rompida pela ação da enzima, levando a desacetilação do resíduo de lisina propriamente dita (**Figura 29**) (DUSHANAN, *et al.*, 2020).

Figura 29 - Detalhes da ação enzimática das HDACs no sítio ativo da enzima

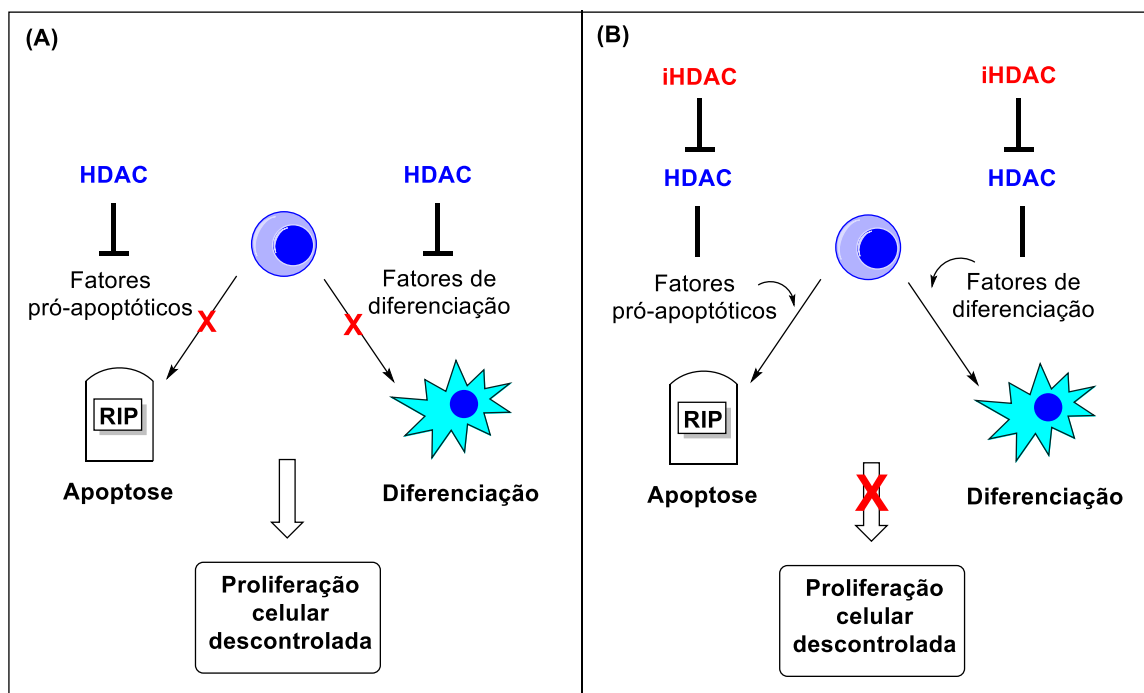


Fonte: adaptada de DUSHANAN, *et al.*, 2020

Enquanto o equilíbrio entre a acetilação e a desacetilação das histonas mantém as funções normais da célula, estudos demonstram que o desequilíbrio entre essas modificações em regiões promotoras contribui para a desregulação da expressão gênica e tem sido associado à carcinogênese e à evolução do câncer (MENDITI & KANG, 2007). Além de atuarem no controle da transcrição gênica, algumas famílias de HDACs também regulam a expressão e a atividade de várias proteínas envolvidas tanto no estágio de iniciação quanto na progressão do câncer. Por esses motivos, os inibidores das histonas desacetilases (iHDACs) são considerados importantes agentes antitumorais (GLOSAK & SETO, 2007; LANE & CHABNER, 2009; WITT, *et al.*, 2009; ARROWSMITH, *et al.*, 2012).

Considerando que a repressão de determinados genes, de fatores de diferenciação e pró-apoptóticos, mediada pelas HDACs, pode levar a uma proliferação celular descontrolada, o uso de iHDACs pode ser interessante para restaurar a expressão gênica apropriada, evitando o crescimento desordenado da célula. Sendo assim, os iHDACs, sintéticos ou naturais, são capazes de bloquear a proliferação celular, promover a diferenciação e induzir a apoptose, ações desejáveis para impedir o crescimento de células malignas (**Figura 30**) (GLOSAK & SETO, 2007).

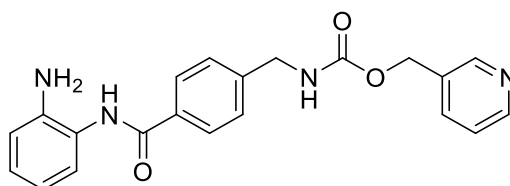
Figura 30 - Exemplos de abordagens do mecanismo de ação das HDACs que sofreram desregulação (A) e de seus inibidores iHDACs (B)



Fonte: adaptada de GLOSAK & SETO, 2007

O entinostat, inibidor de HDACs com biodisponibilidade oral, é um derivado sintético benzamido e membro da classe dos piridilcarbamatos substituídos (**Figura 31**). Em decorrência da sua potência e seletividade, esse composto atua promovendo a hiperacetilação das histonas e a ativação da transcrição de genes específicos, ações que podem resultar na inibição da proliferação celular. Em ensaios clínicos prévios de fase II, a combinação do entinostat com o exemestano mostrou uma melhora significativa da sobrevida global em pacientes com câncer de mama avançado receptor hormonal positivo (RH+), comparado ao uso do exemestano isolado. Para verificar e confirmar ainda mais o benefício dessa combinação, um estudo clínico randomizado de fase III, duplo-cego, controlado por placebo, foi realizado em 2019 e contou com a participação de 35 centros da China. Os resultados reafirmaram a eficácia da terapia combinada e revelou um perfil de tolerabilidade aceitável, podendo oferecer benefício clínico significativo para esses pacientes com necessidades médicas não atendidas (XU, *et al.*, 2022).

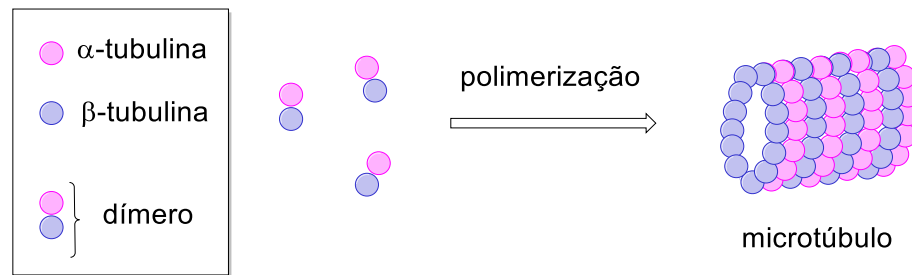
Figura 31 - Estrutura do entinostat, inibidor de HDACs



1.2.4 Compostos heterocíclicos que atuam na dinâmica e formação dos microtúbulos

Os microtúbulos são componentes essenciais do citoesqueleto e também participam de eventos importantes associados à proliferação das células, como a mitose, a divisão e a sinalização celular, além do transporte intracelular de organelas. Esses agentes mitóticos são polímeros constituídos pela proteína globular tubulina, um α,β -heterodímero. Sendo assim, as funções dos microtúbulos são reguladas por um processo de polimerização dinâmico da tubulina (**Figura 32**). Os dímeros de tubulina se polimerizam para formar um protofilamento e um único microtúbulo é formado por treze desses protofilamentos (MUKHTAR, *et al.*, 2014; MIRZAEI, *et al.*, 2017).

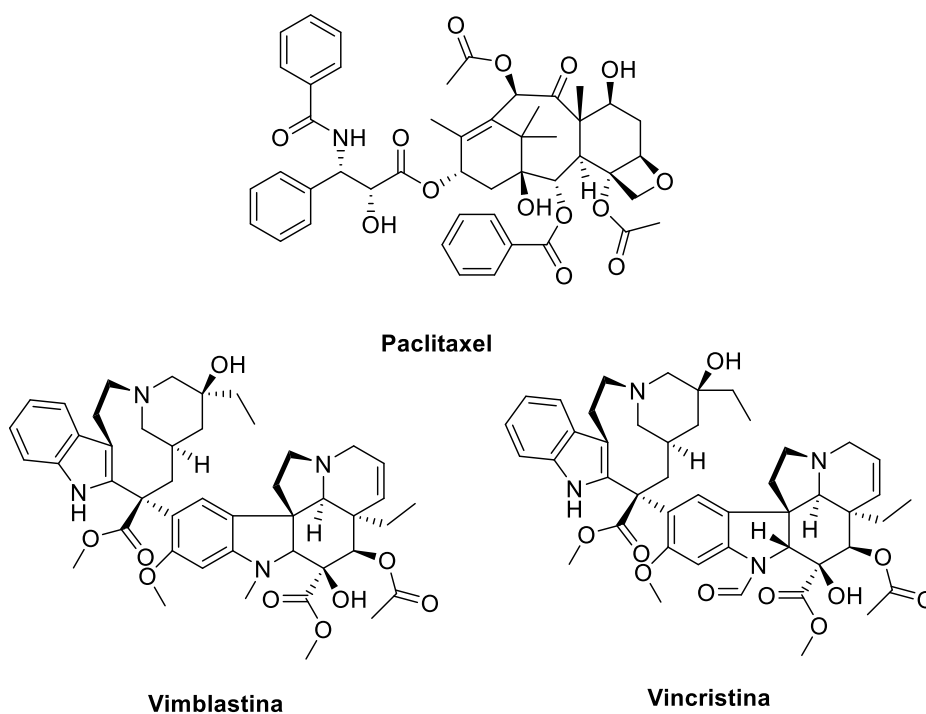
Figura 32 - Estrutura e polimerização do microtúbulo



Quando as células se dividem, as cromátides são separadas para dar origem às novas células e esse fenômeno de separação é coordenado pelo eixo mitótico que, nada mais é do que um agregado de microtúbulos (KAUR, *et al.*, 2014). Nesse caso, a supressão da dinâmica dos microtúbulos perturba a formação do eixo mitótico, o que causa uma interrupção do ciclo celular, desencadeando mecanismos que resultam em apoptose. Em outras palavras, células com defeitos na polimerização da tubulina morrem (KERSSEMAKERS, *et al.*, 2006). Dessa forma, considerando as circunstâncias das condições neoplásicas, os eventos de polimerização e despolimerização da tubulina que culmina na dinâmica dos microtúbulos, também é considerado, dentre outros comentados anteriormente, um importante alvo na terapia antitumoral (MUKHTAR, *et al.*, 2014).

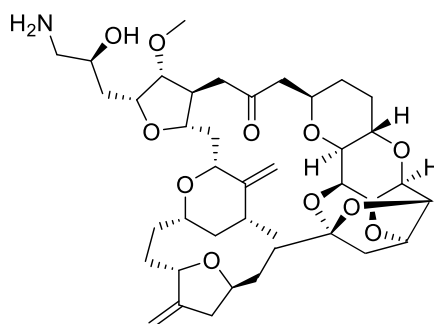
Fármacos de origem natural contendo heterociclos (**Figura 33**) se destacam por apresentar atividade antitumoral ao interferir na formação e manutenção dos microtúbulos. Ao se ligar nas β -tubulinas, o paclitaxel promove a polimerização da tubulina e estabiliza os microtúbulos, fixando sua estrutura. Dessa forma, a célula se torna incapaz de utilizar seu citoesqueleto de maneira flexível o que leva ao bloqueio do ciclo celular e, conseqüentemente, à apoptose (ALVES, *et al.*, 2018). Por outro lado, em altas concentrações, os alcalóides diméricos contendo um anel indólico, vimblastina e vincristina, promovem a despolimerização dos microtúbulos, destruindo os fusos mitóticos. Em baixas concentrações eles bloqueiam a mitose de forma mais sutil e as células morrem por apoptose (SILVESTRI, 2013).

Figura 33 - Estrutura dos fármacos paclitaxel, vimblastina e vincristina



O mesilato de eribulina (**Figura 34**) consiste em um outro exemplo de composto heterocíclico de origem natural aprovado clinicamente como antitumoral para o tratamento do câncer de mama metastático. Esse fármaco, originalmente isolado da esponja *Halichondria okadai* por Hirata e Uemura em 1986, atua inibindo a polimerização da tubulina, evento essencial para a dinâmica dos microtúbulos que, por sua vez, constituem o fuso mitótico e, portanto, é importante no processo de divisão celular. Dessa forma, fármacos dessa classe exercem seu efeito na proliferação das células tumorais por danificar os microtúbulos que induzem o ciclo celular (TWELVES, *et al.*, 2010; KAUR, *et al.*, 2014).

Figura 34 - Estrutura da eribulina, fármaco que atua na dinâmica dos microtúbulos

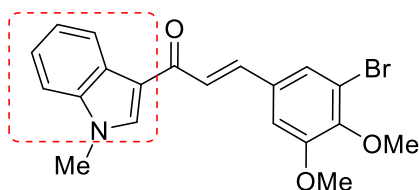


1.2.5 A versatilidade dos derivados indólicos no planejamento de agentes antitumorais

Dentre os compostos heterocíclicos nitrogenados com atividade antitumoral, destacam-se aqueles que contêm o anel indólico, pois pesquisas têm revelado cada vez mais que compostos dessa classe possuem a capacidade de induzir a morte celular em uma série de linhagens de células tumorais. Na literatura, é possível encontrar várias propostas de mecanismos pelos quais os derivados indólicos exibem atividade antitumoral. São alguns deles: inibição da DNA topoisomerase, inibição da polimerização da tubulina, inibição da histona desacetilase, além da inibição de proteínas tirosina quinases. Estudos demonstram que esses compostos heterocíclicos estimulam a apoptose e também atuam bloqueando o processo de metástase e angiogênese (EL SAYED, *et al.*, 2015; DADASHPOUR & EMAMI, 2018; DHUGURU & SKOUTA, 2020).

Após o conhecimento da síntese do indol de Fischer e vários outros métodos sintéticos para a obtenção do núcleo indólico, um grande número de compostos sintéticos dessa classe vem sendo estudado para o planejamento e desenvolvimento de potenciais agentes antitumorais (DADASHPOUR & EMAMI, 2018). Mirzaei e colaboradores (2017) descreveram a síntese e a atividade biológica de derivados indólicos como potenciais inibidores da polimerização da tubulina. Nesse estudo, o 3-acetil-1*H*-indol foi utilizado como material de partida para a obtenção de uma série de derivados desta classe e, dentre esses, o composto M-2017 foi o mais ativo contra a proliferação da linhagem de células de câncer de pulmão (A549), apresentando uma $CI_{50} = 4,3 \mu\text{g/mL}$ (**Figura 35**). Várias concentrações dos compostos foram testadas na polimerização da tubulina purificada de cérebro de rato e comparadas àquela observada para a colchicina, utilizada como fármaco de referência nos testes. Os resultados demonstraram que o composto M-2017 inibiu efetivamente a polimerização da tubulina de maneira dependente da concentração (MIRZAEI, *et al.*, 2017).

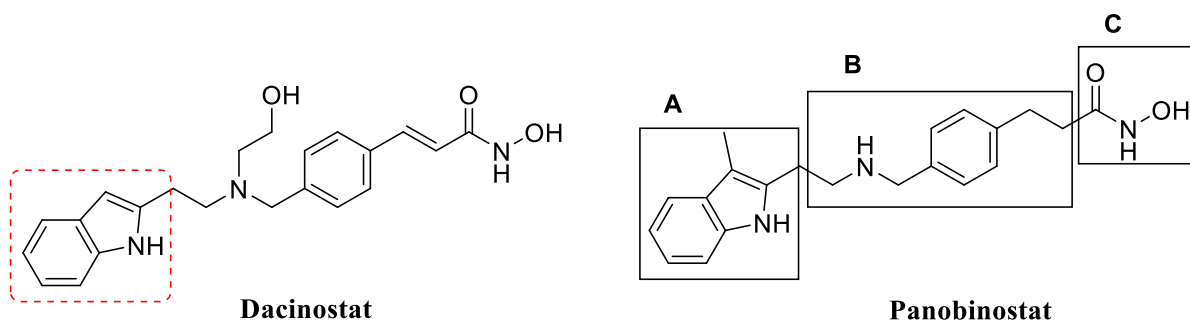
Figura 35 - Estrutura do derivado indólico estudado por Mirzaei e colaboradores (2017)



M-2017

O dacinostat, também referenciado como LAQ824, é um exemplo de um composto antitumoral, pertencente à classe dos derivados indólicos, que atua como um inibidor da histona desacetilase. Descoberto pela Novartis em 2003, apresentou resultados promissores nos estudos *in vitro*, que indicaram uma atividade inibitória relevante contra a enzima em questão ($CI_{50} = 32$ nM) e também uma inibição do crescimento da linhagem de células de câncer de pulmão H1299 ($CI_{50} = 150$ nM) (ATADJA, *et al.*, 2004). Um estudo de simulação da dinâmica molecular em enzimas HDLP (do inglês: *Histone Deacetylase Like Protein*) realizado por Dushanan e colaboradores (2020) analisou as regiões de vários inibidores de HDACs derivados do ácido hidroxâmico, incluindo o dacinostat. Os resultados revelaram três regiões importantes: região *cap* para reconhecimento de superfície (A), região ligante que abrange o sítio catalítico da enzima (B) e uma região de ligação ao Zn^{2+} (C). Foi observado que a distância entre a região *cap* e a região de ligação do zinco é importante para a possível atividade inibitória da HDLP, sendo que o comprimento desse espaçador de cinco a seis átomos de carbono foi encontrado como aquele que possui melhor eficácia de inibição. Dentre os compostos analisados, o panobinostat, que também contém um anel indólico, foi considerado como sendo aquele que possui a distância mais adequada de ligação entre as regiões referidas (**Figura 36**) (DUSHANAN, *et al.*, 2020).

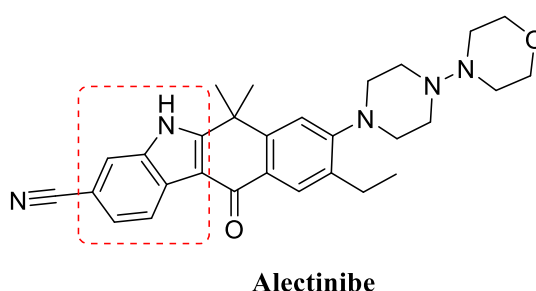
Figura 36 - Estruturas dos derivados indólicos dacinostat e panobinostat com destaque para as regiões de interação com a enzima HDLP (do inglês: Histone Deacetylase Like Protein): região *cap* para reconhecimento de superfície (A), região ligante que abrange o sítio catalítico da enzima (B) e a região de ligação ao Zn^{2+} (C)



Aprovado pelo FDA, o alectinibe (**Figura 37**) é um fármaco, desenvolvido pela AstraZeneca, que atua inibindo seletivamente a ALK (do inglês: *Anaplastic lymphoma kinase*), proteína pertencente à classe das tirosina quinases (TOMASINI, *et al.*, 2019). Considerando que, frequentemente, são observadas mutações no gene ALK e superexpressão da proteína em

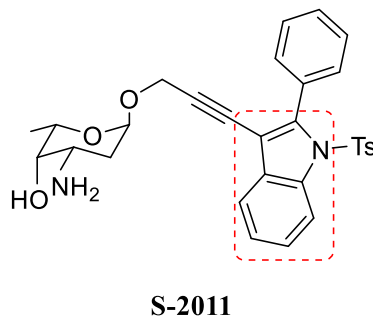
pacientes com neuroblastoma, essa PTK é considerada um potencial alvo terapêutico para o tratamento desses tumores malignos. O alectinibe, além de apresentar o núcleo indólico, é composto por outros dois heterociclos, um anel morfolínico e um grupo piperazina, unidos entre si. Sua síntese envolve oito etapas, sendo que uma delas compreende a metodologia descrita por Fischer para a construção do indol (KINOSHITA, *et al.*, 2012; DHUGURU & SKOUTA, 2020).

Figura 37 - Estrutura do fármaco alectinibe



Shi e colaboradores (2011) planejaram, sintetizaram e avaliaram a atividade citotóxica de uma série de derivados indólicos contendo uma porção carboidrato. Dentre esses compostos, o S-2011 (**Figura 38**) se destacou por apresentar atividade antitumoral associada à inibição significativa da enzima topoisomerase I, na concentração de 100 μM . Os estudos de relação estrutura e atividade revelaram que o núcleo aromático é importante para a atividade e que a porção carboidrato ligada ao grupo propargila aumenta o perfil citotóxico (SHI, *et al.*, 2011).

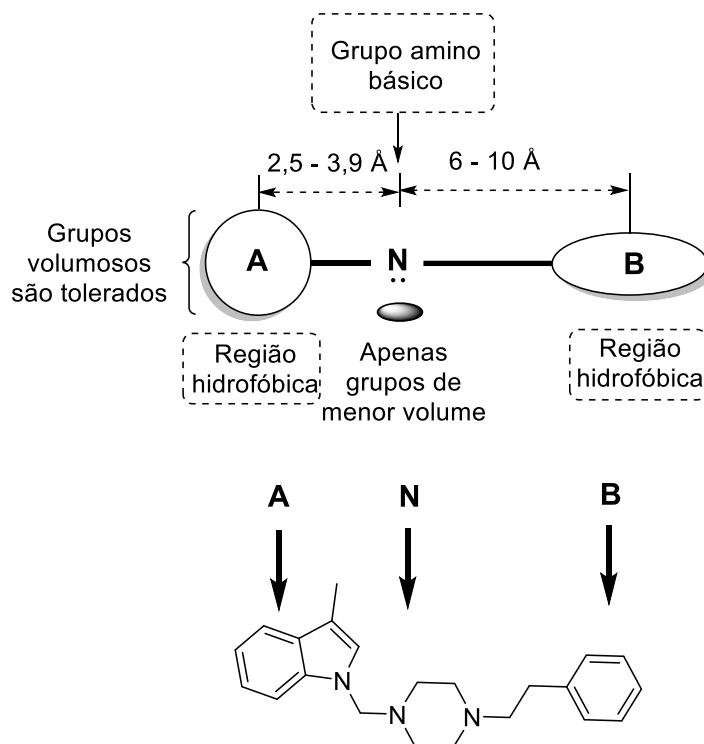
Figura 38 - Estrutura do derivado indólico estudado por Shi e colaboradores (2011)



Outros alvos em estudo para ação antitumoral de derivados indólicos são os receptores σ , classificados em σ_1 e σ_2 , os quais estão distribuídos no sistema nervoso central e em órgãos periféricos. Pesquisas demonstram que esses receptores estão envolvidos em processos inflamatórios e em várias doenças como a depressão, ansiedade, doença de Alzheimer e epilepsia. Embora sua função molecular ainda não esteja totalmente definida e os ligantes naturais ainda não sejam conhecidos, existem evidências crescentes de que os receptores σ podem desempenhar um papel significativo na biologia do câncer. Ambos os subtipos de receptores são altamente expressos em linhagens de células de tumores humanos. Entretanto, essas células malignas mostram uma maior expressão de receptores σ_2 , sugerindo que esse tipo de receptor pode ser considerado um biomarcador do crescimento tumoral. Nesse contexto, pesquisas científicas demonstram que os agonistas desses receptores provocam efeitos inibitórios na proliferação de células tumorais, o que os tornam importantes alvos para o tratamento de tumores malignos (AYDAR, *et al.*, 2004; YARIN, *et al.*, 2011; DADASHPOUR & EMAMI, 2018).

Glennon e colaboradores (1994) propuseram, por meio de um modelo farmacofórico, que os ligantes dos receptores σ_1 são constituídos basicamente por dois grupos hidrofóbicos, ilustrados pelas regiões A e B, que abrangem uma região ocupada por um grupo amino, com distâncias definidas (**Figura 39**). Esse grupo amino protonado, supostamente, é necessário para interagir em uma região contendo resíduos de aminoácidos ácidos (Asp 126 e/ou Glu 172) do receptor (GLENNON, *et al.*, 1994). Baseado nessa representação, Yarin e colaboradores (2011) planejaram e sintetizaram derivados indólicos contendo a porção piperazina *N,N*-dissubstituída como potenciais agentes antitumorais para atuarem nos receptores σ . Sendo assim, a região A é ocupada pelo núcleo indólico, a porção *N*-fenil/benzil pode interagir com a região B e a piperazina ocupa o sítio básico (YARIN, *et al.*, 2011).

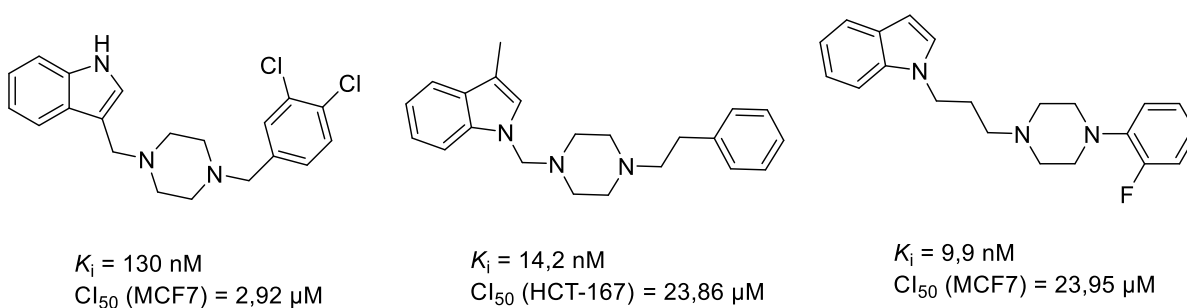
Figura 39 - Modelo farmacofórico dos ligantes do receptor σ_1 e modo ligação hipotético do composto planejado por Yarin e colaboradores ao receptor



Fonte: adaptada de GLENNON, *et al.*, 1994; YARIN, *et al.*, 2011

Os derivados indólicos sintetizados por Yarin e colaboradores (2011) foram testados quanto a suas afinidades pelos receptores σ_1 e σ_2 e contra a proliferação de células de linhagens tumorais de fígado (HUH7), mama (MCF7) e cólon (HCT-116). Os compostos representados na **Figura 40** apresentaram σ -afinidades de moderada à excelente e atividade significativa contra a proliferação das células malignas testadas (YARIN, *et al.*, 2011).

Figura 40 - Derivados indólicos planejados e sintetizados por Yarin e colaboradores (2011)



A prevalência dos heterociclos nos fármacos antitumorais e em tantas outras moléculas, cuja atividade contra a proliferação de células tumorais vem sendo estudada, pode ser atribuída ao fato dessa classe de compostos ser extremamente comum na natureza, além de apresentarem uma diversidade estrutural evidente. Por essas razões, esses compostos podem interagir de forma significativa em inúmeros eventos e mecanismos celulares, incluindo a variedade de vias metabólicas que levam ao desenvolvimento do câncer. Tendo em vista essa importância dos compostos heterocíclicos no desenvolvimento de fármacos com atividade antitumoral, objetivou-se com o presente trabalho, além de avaliar a atividade antibacteriana, verificar também a atividade dos compostos heterocíclicos sintetizados contra a proliferação de linhagens celulares de tumores humanos.

1.2.6 Contextualização da proposta de planejamento de potenciais compostos heterocíclicos com atividade antitumoral

Considerando a versatilidade relacionada ao mecanismo de ação envolvido na atividade antitumoral de derivados indólicos (**Figura 41**), no presente trabalho foi proposta a síntese de derivados desta classe variando-se os substituintes R (**Figura 42**). Essas modificações constituem estratégias para estabelecer um estudo de relação estrutura-atividade com avaliação do impacto destas substituições na interação com o possível alvo molecular. Além disso, tendo em vista a importância do anel furano em compostos bioativos, derivados desta classe também foram propostos para avaliação do seu potencial antitumoral.

Figura 41 - Possíveis mecanismos de ação para moléculas derivadas do indol com atividade contra a proliferação de células tumorais

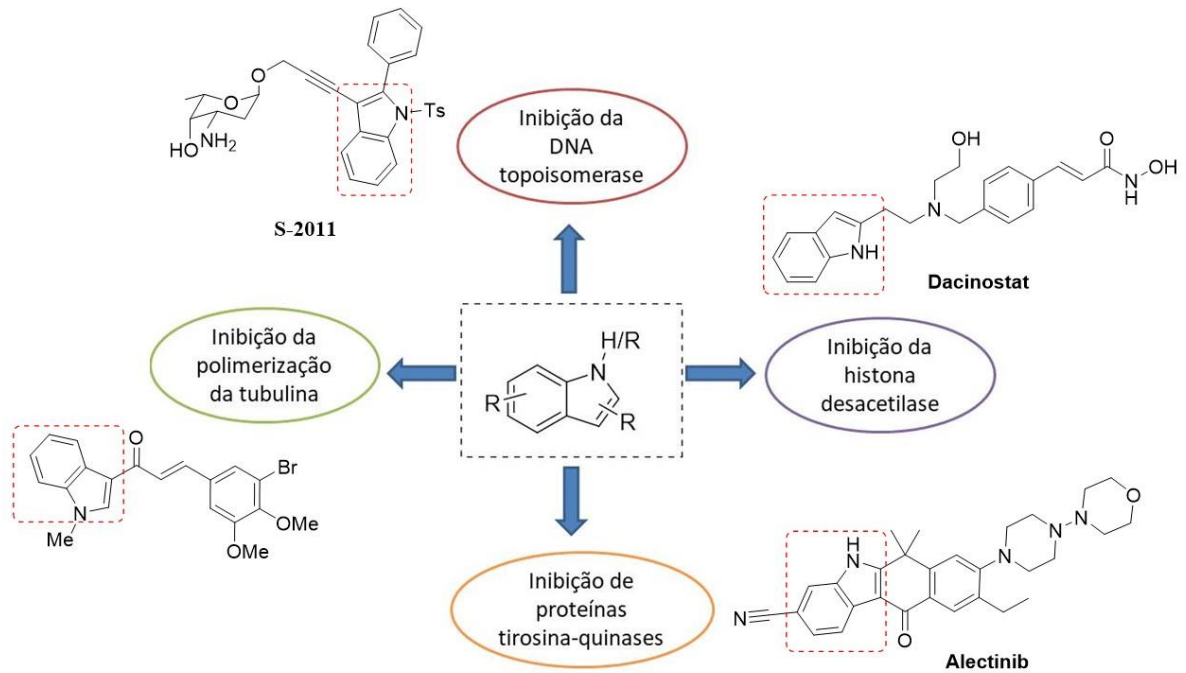
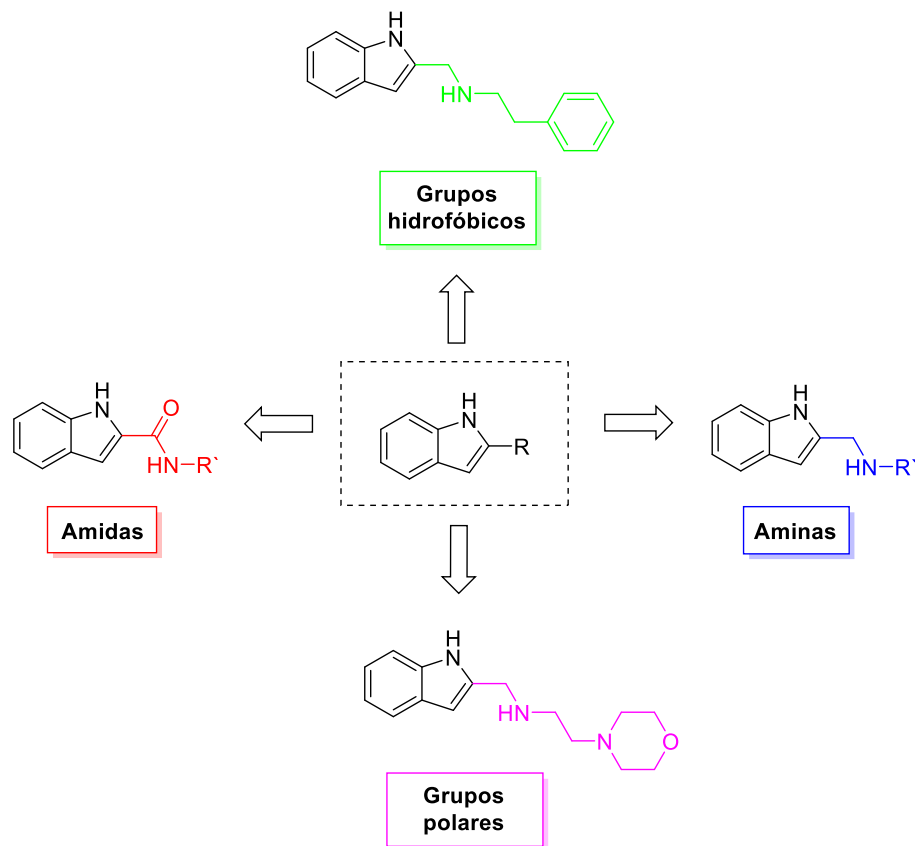


Figura 42 - Substituições do grupo R propostas para os derivados indólicos



2 OBJETIVOS

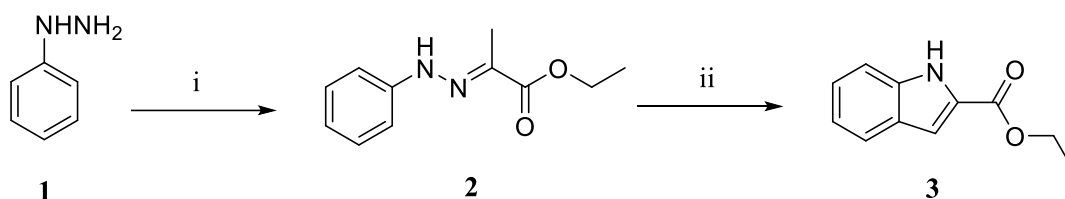
- Sintetizar e caracterizar os compostos heterocíclicos derivados do indol, furano, benzofurano e benzimidazol;
- Avaliar *in vitro* a atividade antibacteriana dos compostos sintetizados contra cepas de *Staphylococcus aureus* (ATCC[®] 29213TM), MRSA (ATCC[®] 43300TM), *Escherichia coli* (ATCC[®] 25922TM e ATCC[®] 35128TM) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC[®] 27853TM);
- Realizar estudos de modelagem molecular dos compostos propostos no trabalho utilizando a estrutura cristalográfica da enzima FabI de *S. aureus*;
- Avaliar *in vitro* a atividade antitumoral dos compostos sintetizados em linhagens leucêmicas (THP-1 e K-562) e de câncer de mama humano (MDA-MB-231), bem como avaliar a citotoxicidade para células normais (PBMC e WI-26 VA4) e realizar o cálculo de seletividade dos mesmos.

3 PLANO DE SÍNTESE

3.1 Síntese dos derivados indólicos

A formação do anel indólico foi planejada de acordo com a rota de síntese representada no **Esquema 1**, que descreve as condições utilizadas na metodologia clássica para a síntese do indol de Fischer. A primeira etapa consiste na formação da arilhidrazona **2**, a partir da reação entre a fenilhidrazina **1** e piruvato de etila. Na reação subsequente, ocorre uma ciclização intramolecular catalisada pelo ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA), levando à formação do éster **3** contendo o heterociclo.

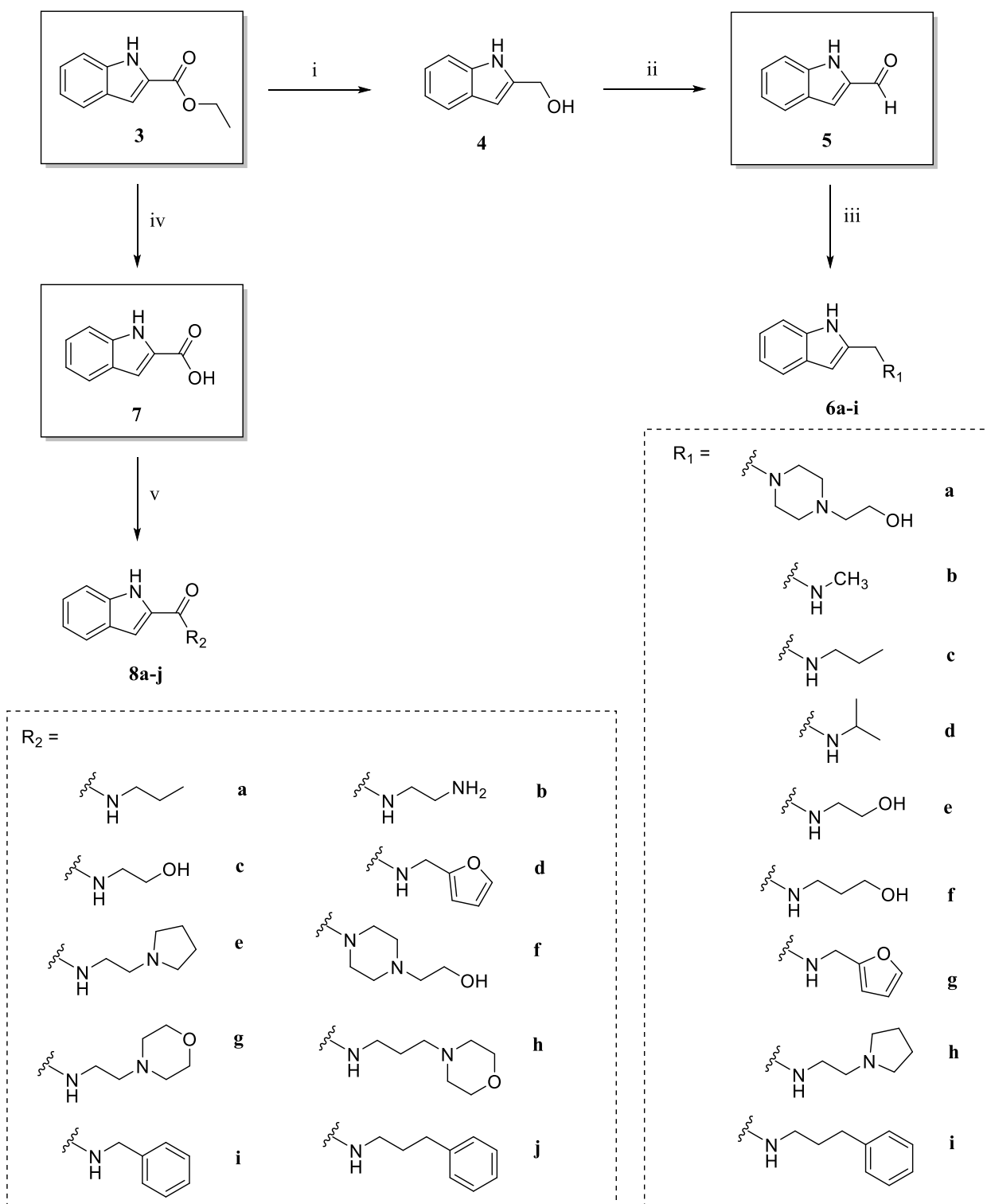
Esquema 1 - Rota de síntese proposta para a formação do anel indólico



Condições e reagentes: (i) piruvato de etila, AcOH, EtOH, refluxo; (ii) PTSA, tolueno anidro, refluxo.

Partindo-se do éster indólico **3**, foram propostas as sínteses do aldeído **5** e do ácido **7**. Esses dois compostos foram utilizados nas sínteses das indol-aminas **6a-i** e amidas **8a-j**, respectivamente, conforme a rota de síntese representada no **Esquema 2**.

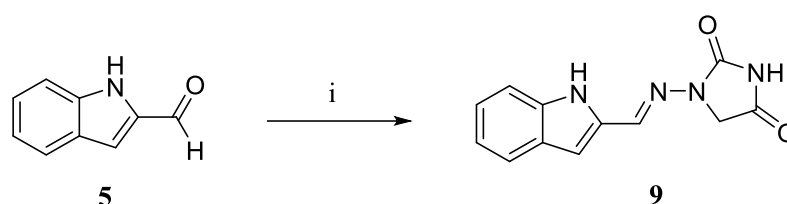
Esquema 2 - Rota de síntese proposta para a obtenção dos derivados indólicos



Condições e reagentes: (i) THF anidro, LiAlH₄; (ii) MnO₂, THF anidro, refluxo; (iii) 1. amina correspondente, clorofórmio; 2. NaBH₄, MeOH anidro; (iv) LiOH.H₂O, THF/MeOH/H₂O; (v) 1. EDAC, NHS, diclorometano; 2. amina correspondente.

Alternativamente, também foi proposta a síntese de outro derivado indólico, contendo um grupo hidantoína. As hidantoínas e seus derivados são uma classe de substâncias heterocíclicas que despertam grande interesse, por apresentarem importantes atividades farmacológicas (JONES, 2017). No **Esquema 3** está representada a síntese do derivado hidantoínico **9**, a partir do aldeído **5**.

Esquema 3 - Rota de síntese proposta para a obtenção do derivado indólico contendo anel hidantoínico

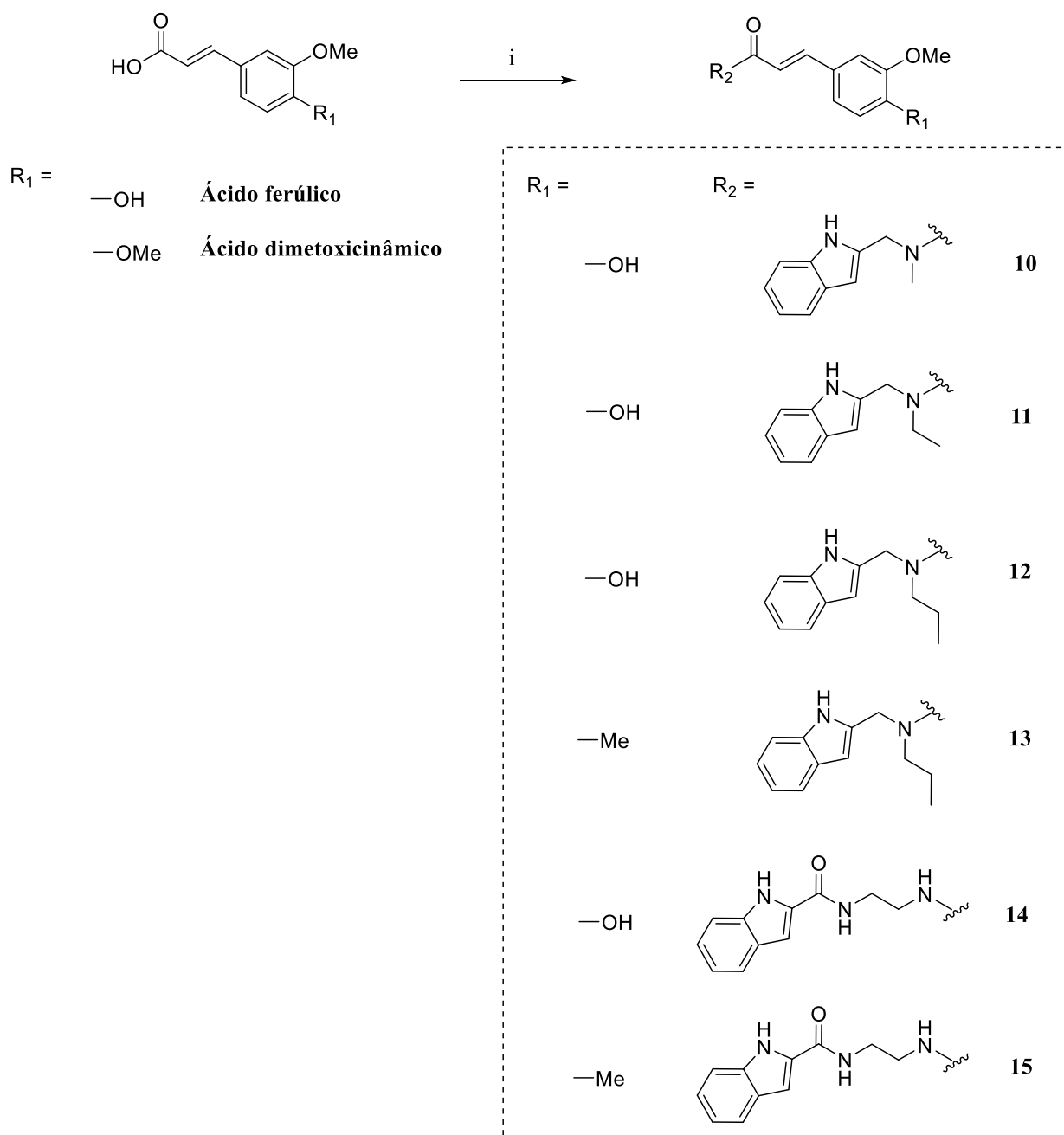


Condições e reagentes: (i) cloridrato de 1-aminohidantoína, DMF, 0 °C.

3.1.1 Síntese dos híbridos derivados do indol

A obtenção dos análogos híbridos derivados do indol foi planejada de acordo com a rota de síntese descrita no **Esquema 4**. A etapa chave para a obtenção desses híbridos consiste na reação entre o ácido ferúlico ou o ácido dimetoxicinâmico e as aminas correspondentes (**6b**, **6c** ou **8b**).

Esquema 4 - Rota de síntese proposta para a obtenção dos híbridos derivados do indol

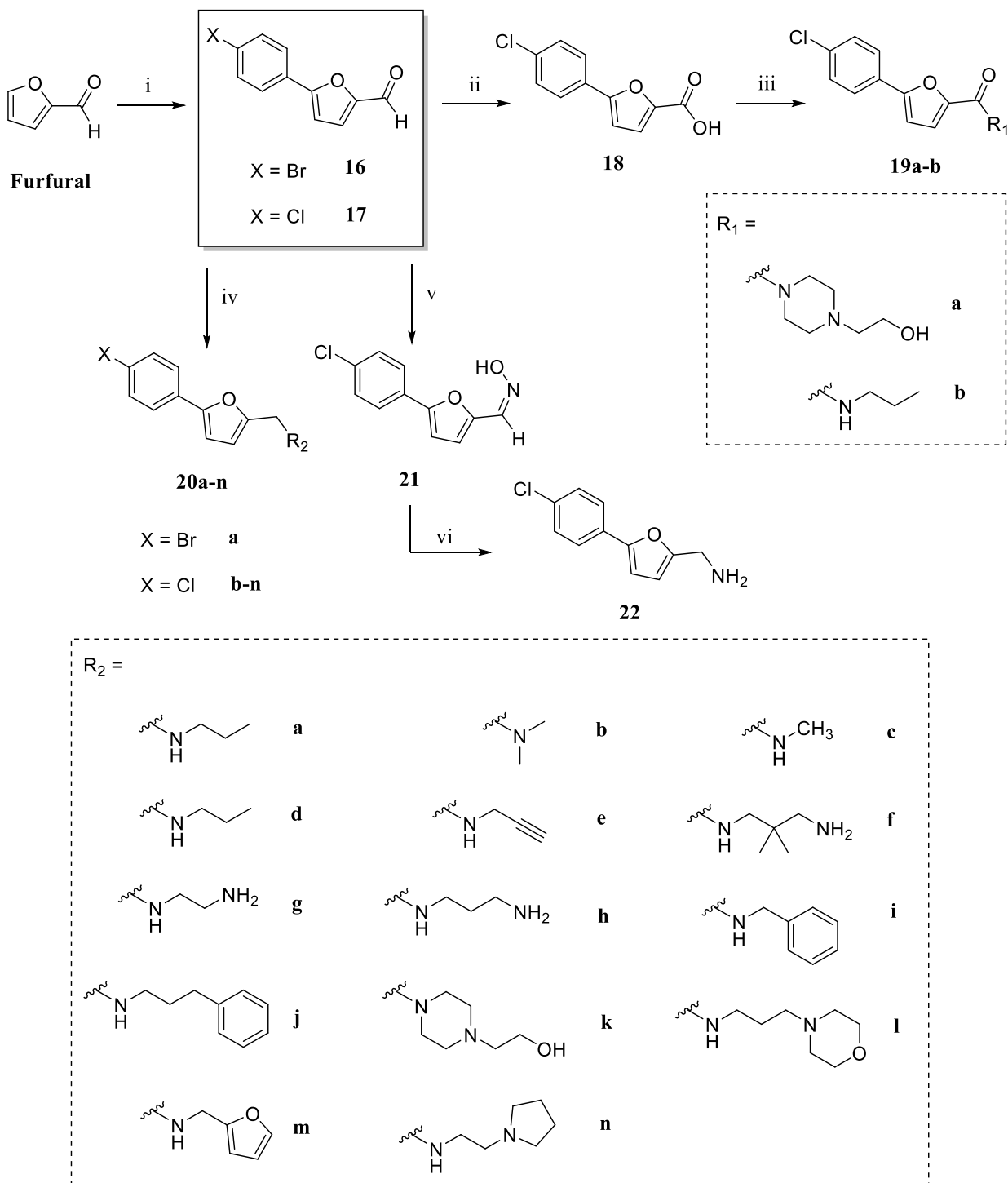


Condições e reagentes: (i) 1. EDAC, NHS, diclorometano/DMF; 2. Amina correspondente (**6b**, **6c** ou **8b**).

3.2 Síntese dos derivados do furano

Os derivados do furano foram planejados de acordo com a rota de síntese ilustrada no **Esquema 5**. Os aldeídos **16** e **17** foram sintetizados em uma primeira etapa, a partir do furfural e utilizados posteriormente para a obtenção dos demais compostos.

Esquema 5 - Rota de síntese proposta para a obtenção dos derivados arilfuranos

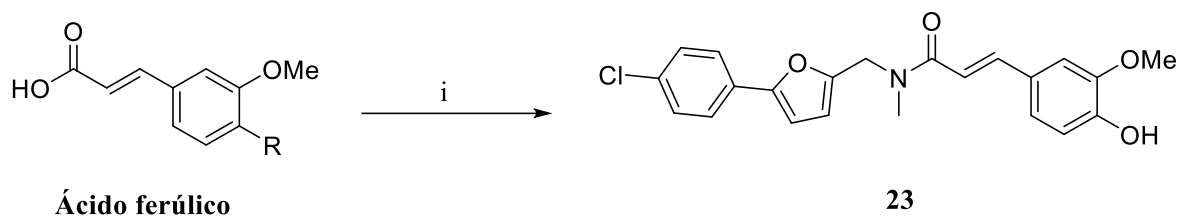


Condições e reagentes: (i) HCl, NaNO₂, anilina correspondente (4-bromoanilina ou 4-cloroanilina), CuCl₂.H₂O; (ii) AgNO₃, NaOH, EtOH, aquecimento 80 °C; (iii) 1. EDAC, NHS, diclorometano/DMF; 2. 1-(2-hidroxietil)piperazina ou propilamina; (iv) 1. amina correspondente, clorofórmio; 2. NaBH₄, MeOH anidro; (v) NH₂OH.HCl, acetato de sódio, EtOH; (vi) 1. HCl, Zn; 2. Solução de amônia 30%, NaOH 6M.

3.2.1 Síntese do híbrido derivado arilfurano

A obtenção do híbrido **23** foi planejada de acordo com a rota de síntese descrita no **Esquema 6**. A etapa chave para a obtenção desse híbrido consiste na reação entre o ácido ferúlico e a amina **20c** contendo a porção arilfurano.

Esquema 6 - Rota de síntese proposta para a obtenção do híbrido 23

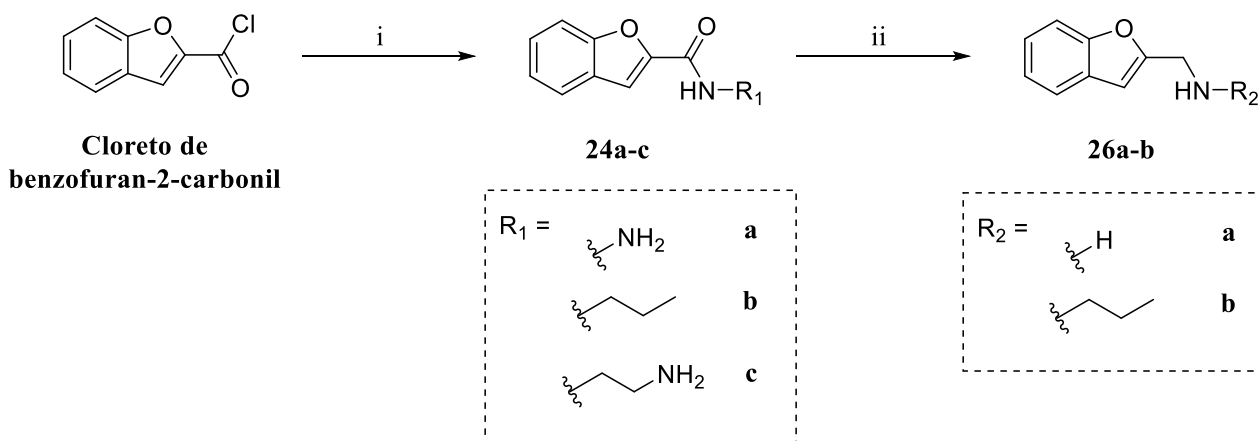


Condições e reagentes: (i) 1. EDAC, HOBt, CH₃CN; 2. amina **20c**, 90°C.

3.3 Síntese dos derivados do benzofurano

A síntese dos derivados do benzofurano foi planejada com base na rota de síntese representada no **Esquema 7**. O cloreto de benzofuran-2-carbonil foi utilizado como material de partida.

Esquema 7 - Rota de síntese proposta para a obtenção dos derivados do benzofurano

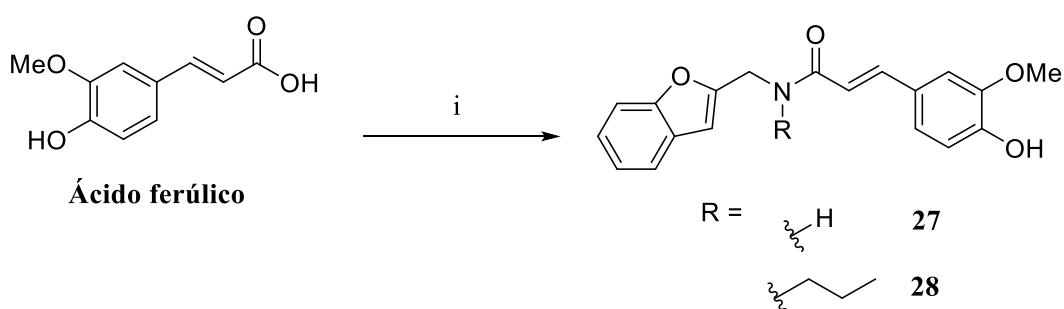


Condições e reagentes: (i) acetona, amina correspondente; (ii) LiAlH₄, THF anidro

3.3.1 Síntese dos híbridos derivados do benzofurano

A obtenção dos híbridos **27** e **28** foi planejada de acordo com a rota de síntese descrita no **Esquema 8**. A etapa chave para a obtenção desses híbridos consiste na reação entre o ácido ferúlico e as aminas correspondentes (**26a** ou **26b**).

Esquema 8 - Rota de síntese proposta para a obtenção dos híbridos derivados do benzofurano

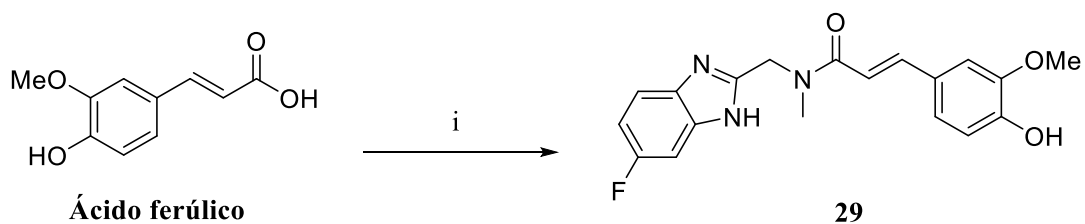


Condições e reagentes: (i) 1. EDAC, NHS, diclorometano/DMF; 2. amina **26a** ou **26b**.

3.4 Síntese do híbrido derivado do benzimidazol

O híbrido **29**, derivado do benzimidazol também faz parte da proposta inicial de planejamento dos híbridos contendo diferentes heterociclos. A amina comercial 1-(6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)*N*-metilmetanamina foi utilizada na etapa de acoplamento com o éster ativado oriundo do ácido ferúlico (**Esquema 9**).

Esquema 9 - Rota de síntese proposta para a obtenção do híbrido 29 derivado do benzimidazol



Condições e reagentes: (i) 1. EDAC, HOBt, CH₃CN; 2. hidrocloreto de 1-(6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)*N*-metilmetanamina

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O estudo dos compostos heterocíclicos, de origem natural ou sintética, é de grande importância para o avanço e desenvolvimento da Química Medicinal. Além de apresentarem diversas atividades biológicas associadas, podem atuar como intermediários de reações que visam a síntese de novos fármacos e, ainda são capazes de modular propriedades farmacocinéticas.

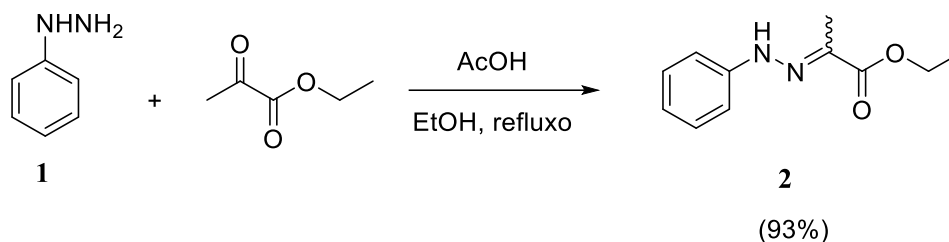
Os compostos heterocíclicos propostos neste trabalho foram sintetizados com base em técnicas já descritas na literatura e foram obtidos com rendimentos satisfatórios. O anel indólico foi obtido a partir da metodologia descrita por Fischer e para a síntese dos derivados arilfuranos, utilizou-se o furfural como material de partida. Os compostos mais promissores, identificados por meio da análise dos resultados dos ensaios biológicos, foram obtidos *via* aminação reductiva. Tanto os compostos finais, como os intermediários, foram identificados e caracterizados por espectroscopia no Infravermelho (IV) e por Ressonância Magnética Nuclear (RMN).

4.1 Síntese dos derivados indólicos

4.1.1 Síntese da arilhidrazona 2

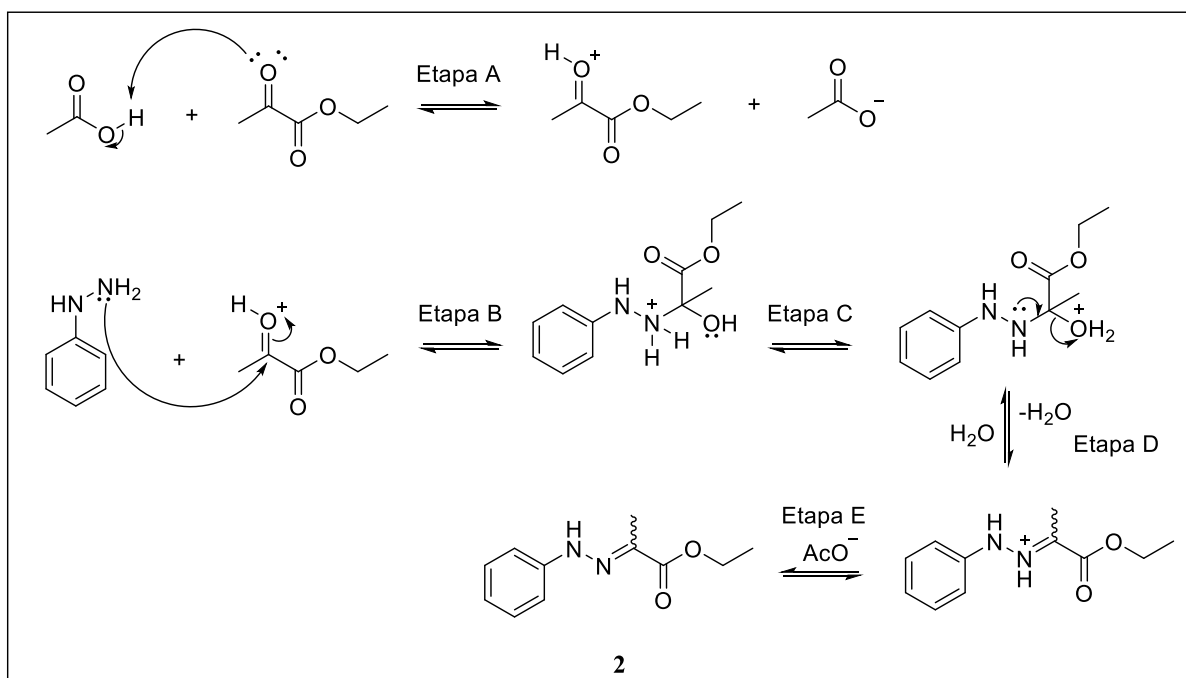
Compostos contendo o grupo $-NH_2$, tais como aminas primárias, hidroxilaminas, hidrazinas, semicarbazinas e tiossemicarbazinas, se comportam, geralmente, como bons nucleófilos e podem reagir com aldeídos e cetonas para dar origem às iminas. Dependendo do material de partida, a imina formada possui uma denominação específica. Assim, as iminas obtidas a partir da hidroxilamina são chamadas de oximas; as oriundas de uma semicarbazida são as semicarbazonas; e aquelas originadas de uma hidrazina são conhecidas como hidrazonas (BRUICE, 2006). Nesse contexto, a arilhidrazona **2** foi obtida a partir da reação de condensação entre a fenilhidrazina **1** e o piruvato de etila com 93% de rendimento, conforme ilustrado no **Esquema 10**.

Esquema 10 - Condições utilizadas na síntese da arilhidrazona 2



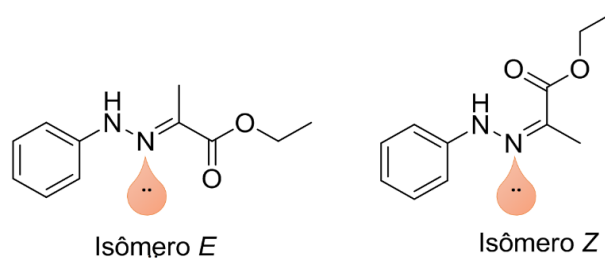
Na síntese da arilhidrazona **2**, via catálise ácida, a primeira etapa do mecanismo consiste na ativação da carbonila da cetona presente no piruvato de etila (**Etapa A**). Na sequência, o par de elétrons livre do grupo -NH_2 da fenilhidrazina ataca o carbono da carbonila ativada, formando um intermediário hemiaminal (**Etapa B**). Em seguida, ocorre um fenômeno de prototropismo, com a migração de um próton ligado ao nitrogênio para o átomo de oxigênio (**Etapa C**), seguida da eliminação de uma molécula de água, dando origem ao íon imínio (**Etapa D**), que, na presença de uma base é neutralizado, levando à formação da hidrazona **2** (**Etapa E**) (**Figura 43**).

Figura 43 - Mecanismo proposto para a síntese da hidrazona 2



As iminas podem existir como estereoisômeros e, no caso da arilhidrazona **2**, observam-se, pela análise da cromatografia em camada delgada (CCD), duas manchas que posteriormente foram atribuídas à formação dos dois isômeros geométricos *E* e *Z* em relação à ligação dupla C=N (**Figura 44**). O sistema de nomenclatura para esses isômeros considera o par de elétrons não-ligantes do nitrogênio como o grupo de menor prioridade (BRUICE, 2006). Essas manchas referentes aos isômeros da hidrazona **2** possuem fator de retenção (*R_f*) bem distintos na CCD e, por meio da análise dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) e no Infravermelho (IV), também foi possível concluir que, de fato, houve formação de uma mistura dos dois compostos.

Figura 44 - Isômeros geométricos *E* e *Z* da arilhidrazona **2**

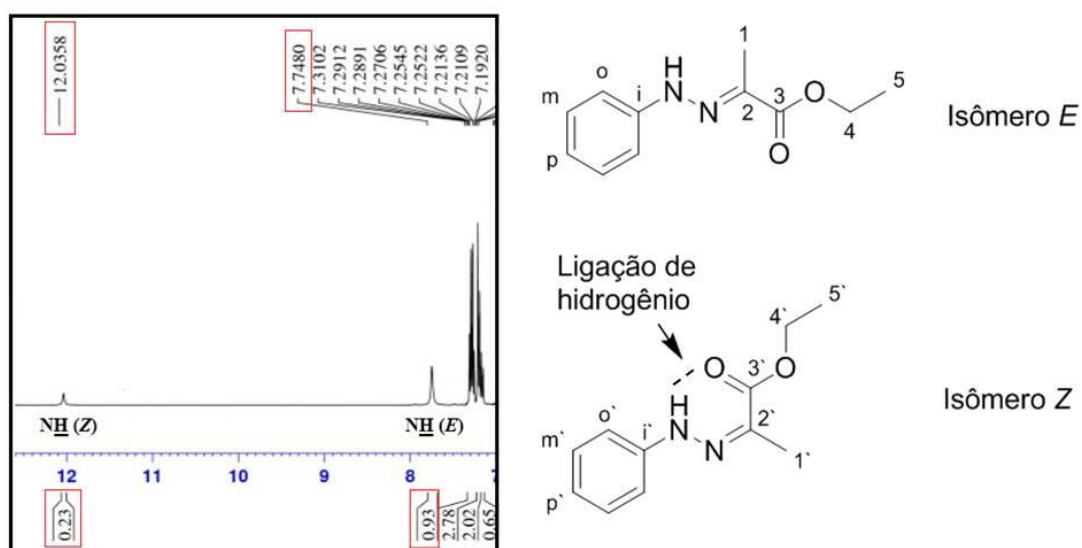


No espectro no IV da mistura dos isômeros da arilhidrazona **2** (**Figura A.1, p. 255**), é possível observar duas bandas referentes ao estiramento da C=O de éster: a de menor frequência de absorção (1601 cm^{-1}) correspondente ao isômero *Z* e a de maior frequência (1684 cm^{-1}) ao isômero *E*. Essa diferença na frequência das duas bandas é explicada pela presença de uma ligação de hidrogênio intramolecular, entre o hidrogênio ligado ao nitrogênio e o oxigênio da carbonila, no isômero *Z*. Essa interação é responsável por alongar a ligação C=O e, consequentemente, diminuir a força de estiramento *k*, resultando na diminuição da frequência de absorção observada para a carbonila do isômero *Z* (PAVIA, *et al.*, 2009).

A interpretação dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C da mistura dos isômeros da arilhidrazona **2** ainda revelou que o isômero *E* foi formado em uma proporção maior quando comparado ao isômero *Z*. Para diferenciar os sinais referentes aos hidrogênios de cada isômero, o fator crucial foi o valor do deslocamento químico (δ) referente ao sinal correspondente ao NH que é bem distinto entre eles: $12,03\text{ ppm}$ para o isômero *Z* e $7,74\text{ ppm}$ para o isômero *E*. Essa diferença no valor do deslocamento químico também pode ser explicada pela presença da ligação de hidrogênio intramolecular no isômero *Z* que provoca um efeito de desblindagem no núcleo do hidrogênio que participa dessa interação (**Figura 45**) (LANDGE, *et al.*, 2011). Com

base nos valores das integrais relacionadas aos sinais em destaque (0,23 para o isômero *Z* e 0,93 para o isômero *E*), observa-se que, de fato, o isômero *E* é o produto majoritário. Por outro lado, os deslocamentos químicos referentes aos demais hidrogênios são semelhantes entre os dois isômeros, porém, mais uma vez, as integrais (quando é possível visualizar os sinais separados) são distintas, revelando uma proporção de formação também distinta entre os produtos, cerca de 4:1, sendo 80% do isômero *E* e 20% do isômero *Z* (**Figura B.1, p. 273**).

Figura 45 - Destaque do espectro de RMN de ^1H da mistura dos isômeros *E* e *Z* da hidrazona 2 comparando os deslocamentos químicos referentes ao NH



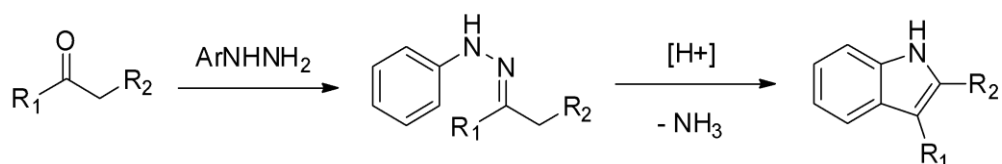
Estudos sugerem que a isomerização em torno da ligação $\text{C}=\text{N}$, que dá origem aos isômeros *E* e *Z* das hidrazonas, envolve dois diferentes mecanismos: rotação e inversão. No primeiro, é observado um estado de transição polar que resulta na rotação dos substituintes ao redor da ligação $\text{C}=\text{N}$. Já o mecanismo de inversão, também conhecido como deslocamento lateral, ocorre por meio de uma inversão em torno do nitrogênio que participa da ligação $\text{C}=\text{N}$, passando por um estado de transição não polar. O equilíbrio nesse processo de isomerização em solução não é seletivo, logo o resultado é uma mistura dos isômeros. Isso significa, por exemplo, que um isômero *E* puro pode originar uma mistura de isômeros *E* e *Z* e esse processo não pode ser controlado a fim de reverter para o estado inicial (LANDGE, *et al.*, 2011). Nesse contexto, apesar de apresentarem R_f distintos, a separação dos isômeros por cromatografia em

coluna de sílica (CCS) não seria vantajosa, uma vez que a isomerização na etapa seguinte seria uma consequência, nesse caso.

4.1.2 Síntese do éster indólico 3

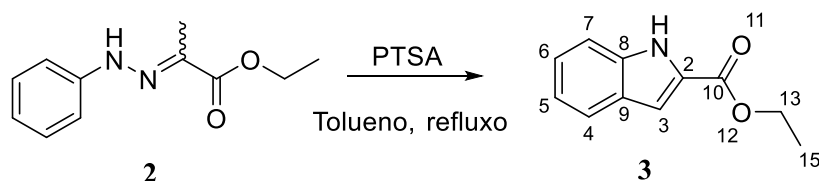
Uma vez sintetizada, a hidrazona **2** foi utilizada em uma etapa posterior, na síntese do éster indólico **3**. As condições utilizadas nessa reação foram aquelas estabelecidas na síntese do indol de Fischer. Essa metodologia, descoberta em 1883 por Emil Fischer, é considerada uma das maiores e inovadoras invenções da química orgânica. Na síntese geral, a primeira etapa consiste na formação da hidrazona que, em condições de catálise ácida, sofre uma ciclização intramolecular, originando o anel indólico (CLAYDEN, *et al.*, 2012) (**Esquema 11**).

Esquema 11- Condições gerais de síntese do indol de Fischer



Na reação de síntese do éster indólico **3**, utilizou-se a mistura contendo os dois isômeros, *E* e *Z*, como material de partida e o ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) como catalisador, em tolueno sob refluxo (**Esquema 12**). Na primeira técnica aplicada, em que se utilizou o tolueno não tratado, o produto foi obtido com 30% de rendimento. Já na reação em que se utilizou o tolueno seco (técnica 2), foi possível obter o éster indólico com 53% de rendimento. A eficiência da síntese foi ainda mais evidente quando se utilizou a técnica descrita por Mostafa e El-Salam (2013) (técnica 3) em que, além de utilizar o solvente tratado, o balão reacional foi acoplado a uma aparelhagem de Dean Stark que consiste em um sistema removedor de água e, dessa maneira, o produto foi obtido com 78% de rendimento (MOSTAFA & EL-SALAM, 2013). Vale ressaltar que em todos os casos, o tempo de reação foi de aproximadamente 3 horas e o derivado indólico foi purificado por CCS. A partir da análise das condições utilizadas e os respectivos rendimentos obtidos, pode-se observar que a presença da água interfere negativamente para a formação do núcleo indólico, em razão do equilíbrio da reação estar deslocado no sentido inverso, como pode ser observado na **Figura 43**.

Esquema 12 - Condições utilizadas na síntese do éster indólico **3**



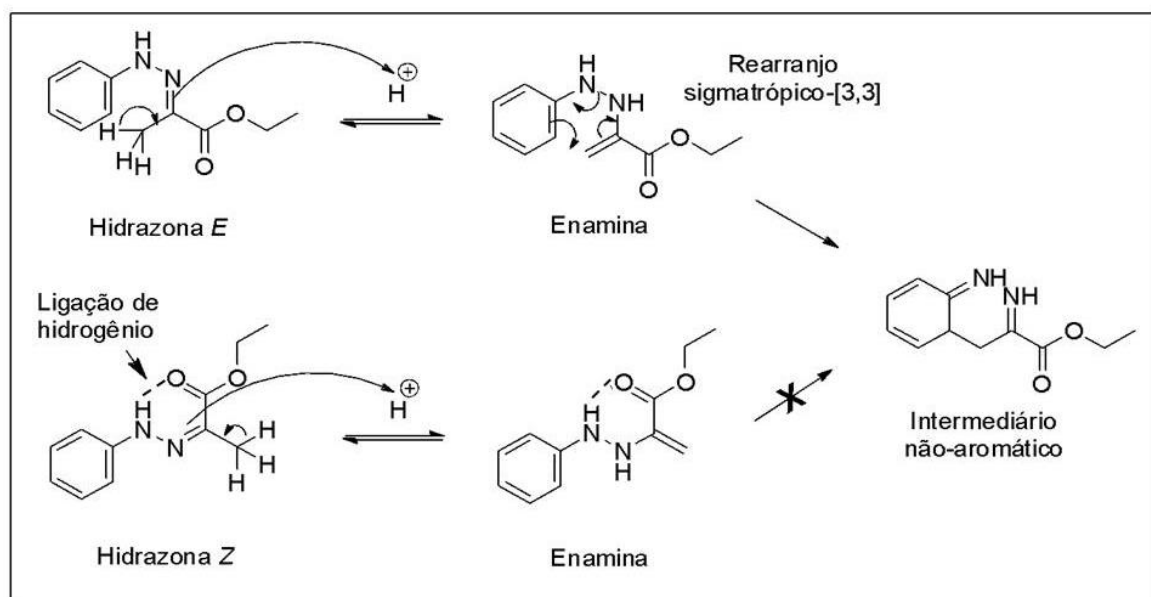
Técnica 1 (Solvente: tolueno não tratado): 30%

Técnica 2 (Solvente: tolueno seco): 53%

Técnica 3 (Solvente: tolueno seco + Dean Stark): 78%

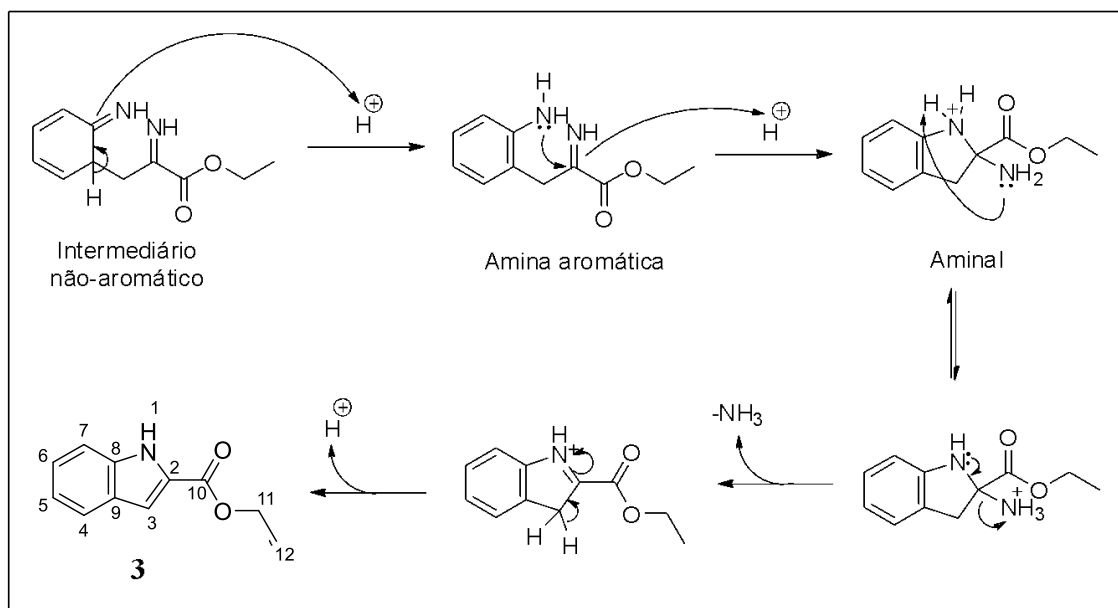
Em meio ácido, o isômero *E* da arilhidrazona **2**, majoritário, passa por uma tautomerização à enamina correspondente, processo favorável para a formação de um intermediário não-aromático que é essencial na síntese do indol. A configuração *E* permite a migração dos elétrons no rearranjo sigmatrópico-[3,3], em torno de um anel de seis membros, que conduz à formação de uma nova ligação C-C e o rompimento da ligação N-N, levando a formação do intermediário em questão. Já na configuração *Z*, a tautomerização à enamina pode acontecer normalmente. Porém, a disposição da cadeia carbônica lateral desse isômero não permite uma aproximação favorável das ligações, ou seja, na forma de um anel de seis membros. Esse fator limitante dificulta o rearranjo que levaria à formação do intermediário não-aromático. Além disso, a ligação de hidrogênio intramolecular presente no isômero *Z*, em que há formação de um anel de seis membros, estabiliza a molécula e também impede essa disposição favorável dos átomos. Nesse caso, especula-se que apenas o isômero *E* seja capaz de ser convertido no éster indólico **3** (Figura 46).

Figura 46 - Configurações favorável (hidrazona *E*) e desfavorável (hidrazona *Z*) para a formação do intermediário não-aromático, via rearranjo sigmatrópico-[3,3]



A conversão da enamina ao intermediário não-aromático é considerada a etapa chave na síntese do indol de Fischer. Na sequência, esse intermediário sofre uma rearomatização do anel benzênico, pela transferência de um próton ligado ao átomo de carbono para o nitrogênio vizinho, originando uma amina aromática. Então, o par de elétrons livres do nitrogênio do grupo amina ataca o grupo imina vizinho, levando à formação de uma espécie amina. Finalmente, após a ocorrência de um prototropismo, a decomposição desse composto amina, via catálise ácida, em que há liberação de uma molécula de amônia seguida da perda de um próton, possibilita a formação do indol aromático **3** (CLAYDEN, *et al.*, 2012) (**Figura 47**).

Figura 47 - Mecanismo proposto para a formação do éster indólico 3



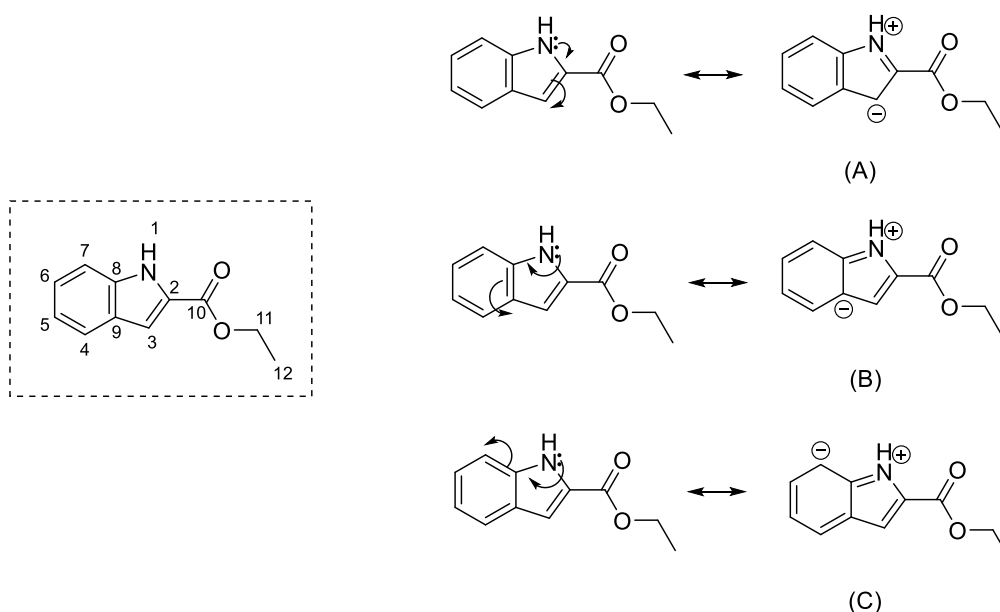
No espectro no IV de **3** (Figura A.2, p. 255), observam-se duas bandas intensas: uma referente ao estiramento da ligação N-H (3307 cm^{-1}) e outra referente ao estiramento da carbonila de éster (1685 cm^{-1}).

No espectro de RMN de ^1H de **3** (Figura B.3, p. 274) observam-se os sinais referentes aos hidrogênios do anel indólico em 7,67 ppm (H-4), 7,41 ppm (H-7), 7,30 ppm (H-6), 7,23 ppm (H-3) e 7,13 ppm (H-5) e ausência dos sinais referentes aos hidrogênios metílicos em 2,09 ppm do material de partida. Os sinais referentes aos hidrogênios do éster etílico são identificados como um quarteto em 4,42 ppm e um triplete em 1,41 ppm. As atribuições dos sinais foram confirmadas por meio da análise dos mapas de contorno COSY (Figura B.5, p. 275) e HSQC (Figura B.6, p. 276) referentes ao éster indólico **3**.

As formas canônicas envolvendo os átomos de carbono β ao heteroátomo do anel indólico justificam alguns valores de deslocamentos químicos observados no espectro de RMN de ^{13}C de **3** (Figura B.4, p. 274). O átomo de nitrogênio transfere densidade eletrônica por efeito mesomérico preferencialmente para os átomos β adjacentes (C-3, C-7 e C-9) (Figura 47). Nesse contexto, devido à conservação da aromaticidade do anel, a contribuição para o híbrido de ressonância da forma canônica representada por A na Figura 48 é maior do que as demais. Dessa forma, o núcleo do C-3 (108,7 ppm) é mais protegido do que os dos demais carbonos do anel indólico (MORALES-RÍOS, *et al.*, 1987). O mesmo raciocínio pode ser aplicado para justificar a atribuição dos sinais referentes aos hidrogênios H-4 e H-7. Nesse caso,

considerando que o C-7 recebe densidade eletrônica do átomo de nitrogênio (forma canônica C) e o C-4 não, o H-7 (7,41 ppm) encontra-se mais próximo ao TMS do que o H-4 (7,67 ppm).

Figura 48 - Formas canônicas envolvendo os carbonos β ao átomo de nitrogênio do anel indólico



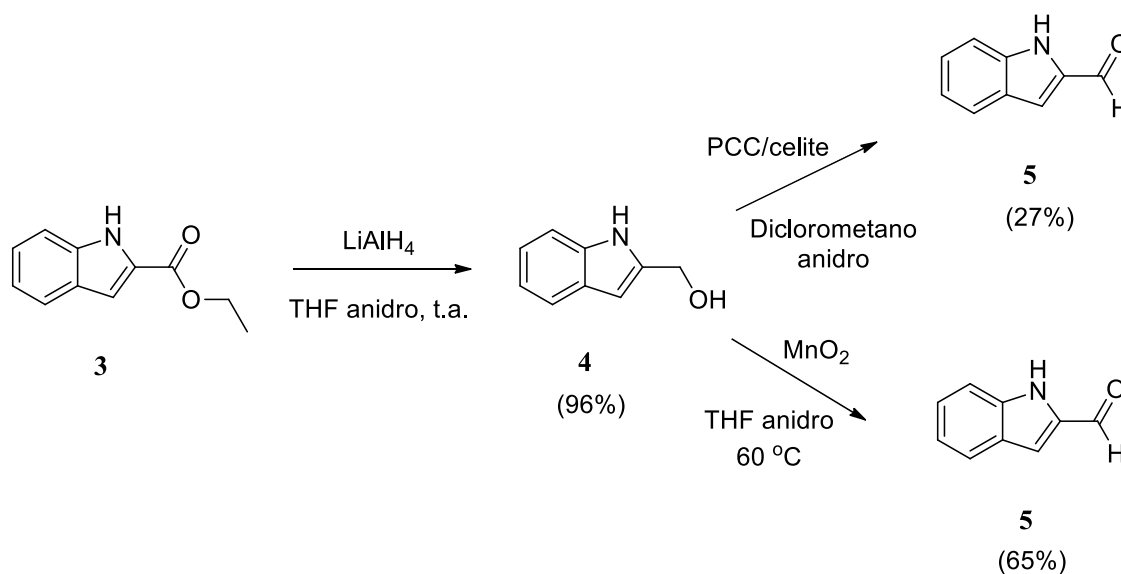
4.1.3 Síntese do aldeído indólico 5

Baseado em experiências obtidas em nosso laboratório, o aldeído indólico **5** não foi preparado a partir da redução parcial do éster **3**, na presença do hidreto de diisobutilalumínio (DIBAL), como proposto inicialmente, já que, o produto poderia ser obtido em uma única etapa. A explicação para essa decisão está no fato de que uma síntese semelhante foi realizada por um aluno de doutorado, no nosso laboratório, e o produto foi obtido com rendimento baixíssimo, uma vez que era formada grande quantidade do álcool correspondente como subproduto (BRAGA, 2016). Além disso, como essa reação exige um controle rigoroso da temperatura (-70°C), decidiu-se por sintetizar o aldeído indólico **5** a partir do éster **3** por uma via alternativa considerada, nesse caso, mais vantajosa.

A rota sintética proposta para a obtenção de **5** consistiu em duas etapas: inicialmente, redução total do éster **3** ao álcool primário **4** (obtido com 96% de rendimento), seguida pela oxidação branda ao aldeído correspondente. Na primeira etapa, utilizou-se o LiAlH_4 como agente redutor em THF anidro, à temperatura ambiente e para a oxidação do álcool **4**, foram

aplicadas duas técnicas a fim de se verificar a mais eficiente. Na primeira, utilizou-se o clorocromato de piridínio (PCC) e celite, levando à obtenção do álcool **4** com apenas 27% de rendimento. Na etapa de elaboração, observou-se a presença de um material viscoso retido na celite, o que pode justificar o baixo rendimento obtido. Outra técnica de oxidação foi aplicada utilizando-se o MnO_2 recém preparado como agente oxidante, sob refluxo, e o produto foi obtido com 65% de rendimento, conforme mostrado no **Esquema 13**.

Esquema 13 - Condições utilizadas na preparação do aldeído indólico **5**



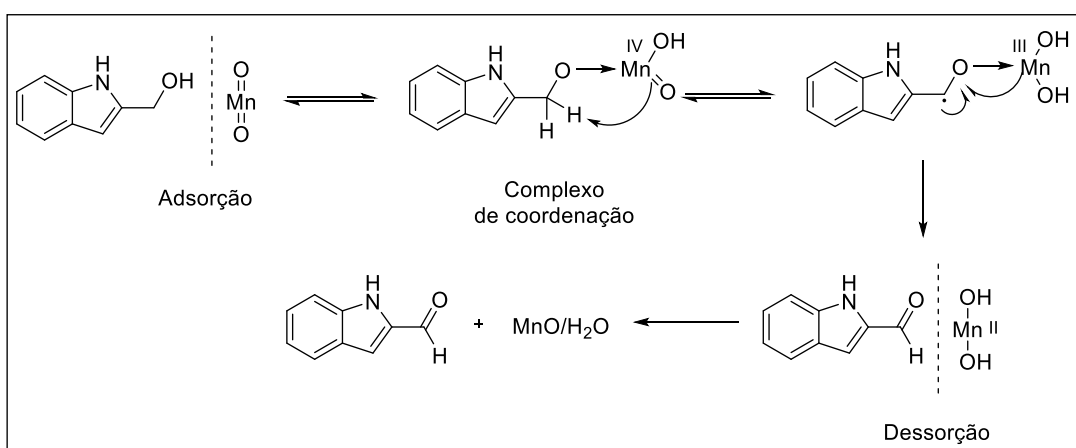
O hidreto de lítio e alumínio (LiAlH_4) é muito reativo e reage violentamente com a água. Por esse motivo, a reação de redução ao álcool foi realizada em um solvente anidro (COSTA, PILI & PINHEIRO, 2019). No espectro no IV de **4** (**Figura A.3, p. 256**) é possível observar a ausência da banda referente ao estiramento da carbonila de éster e a presença de duas bandas características do produto: uma intensa em 3374 cm^{-1} , referente ao N-H do grupo indol e uma mais larga em 3247 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H.

O dióxido de manganês (MnO_2), utilizado na reação de oxidação do álcool **4** ao aldeído **5**, foi preparado previamente, a fim de possibilitar uma maior eficiência do reagente como agente oxidante. Estudos demonstram que a pirolusita, fonte natural de MnO_2 e o óxido sintético comercial são menos efetivos como agentes oxidantes do que aquele preparado, por exemplo, a partir de soluções aquosas de sulfato de manganês (MnSO_4) e permanganato de potássio (KMnO_4) (TOJO & FERNANDEZ, 2006). Na literatura é possível encontrar algumas metodologias de preparo do reagente, conhecidas desde a década de 1870. Além do modo de preparo, a maneira como o MnO_2 ativado é conservado também interfere no seu poder oxidativo

(BALL, GOODWIN & MORTON, 1947; FATIADI, 1971). A quantidade de água presente no agente oxidante representa outra limitação que interfere na sua efetividade e na seletividade da reação. Alguns autores sugerem que o excesso de água diminui o poder oxidativo do Mn (IV), impedindo que o substrato seja oxidado seletivamente na superfície do metal. Dessa forma, é interessante que o processo de secagem do reagente seja cuidadosamente controlado: MnO₂ que contém uma faixa de 40-60% (em peso) de água são ativados sob diferentes condições de temperatura (100 a 130°C), por um tempo de 12-24 horas (FATIADI, 1971; SMITH, 2017; HAVARE, 2020).

O mecanismo proposto para a reação de oxidação do álcool **4** ao aldeído **5** sugere a formação de um radical intermediário e formação do óxido de manganês (MnO) (**Figura 49**). Em um primeiro momento ocorre a adsorção do álcool ao MnO₂, seguida da formação do complexo de coordenação que, por sua vez, permite uma primeira transferência de elétrons. Esse processo gera um radical e leva à redução de Mn (IV) para Mn (III). Uma segunda transferência de elétrons origina o produto carbonilado adsorvido ao Mn(OH)₂. Por fim, a oxidação se completa quando o aldeído é desorvido com perda de água e formação do óxido de manganês (GOLDMAN, 1969; SMITH, 2017).

Figura 49 - Proposta de mecanismo para a oxidação do álcool 4 ao aldeído 5



Fonte: Adaptada de GOLDMAN, 1969

É interessante salientar que, assim como o agente oxidante, o álcool **4** também deve ser preparado na véspera de sua utilização. Esse álcool, material de partida que dá origem ao aldeído **5**, é relativamente instável e, quando utilizado após um longo período de armazenamento, prejudica a eficiência da síntese. Dessa forma, quando esses detalhes foram

cuidadosamente colocados em prática, foi possível garantir o bom rendimento (65%) na síntese do aldeído **5**.

No espectro no IV de **5** (**Figura A.4, p. 256**) não se observa a banda referente ao estiramento da ligação O-H e, por outro lado, observa-se a presença de um par de bandas em 2751 cm^{-1} e 2852 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação C-H de aldeído e uma banda intensa em 1650 cm^{-1} referente ao estiramento da carbonila do grupo aldeído.

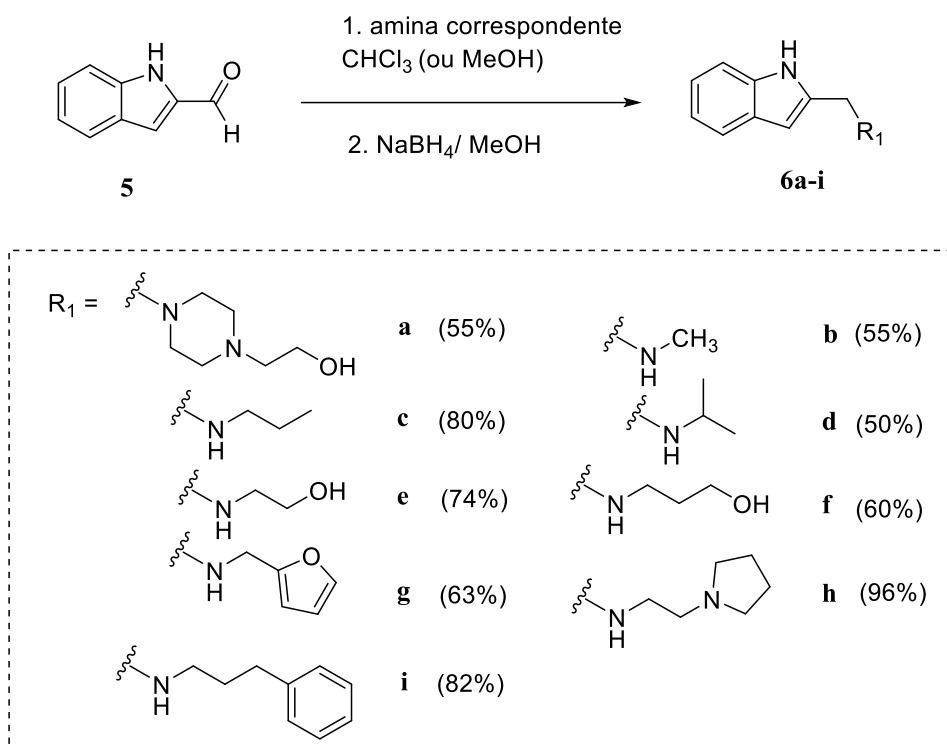
No espectro de RMN de ^1H de **5** (**Figura B.7, p. 277**) observam-se, além dos sinais referentes aos hidrogênios do anel indólico, um sinal em 9,84 ppm referente ao hidrogênio do grupo aldeído.

No espectro de RMN de ^{13}C de **5** (**Figura B.8, p. 277**) observam-se, além dos sinais referentes aos carbonos do anel indólico, um sinal em 182,4 ppm referente ao carbono carbonílico do grupo aldeído.

4.1.4 Síntese das indolaminas 6a-i

As indolaminas **6a-i** foram sintetizadas a partir do aldeído indólico **5**, via aminação redutiva. Nessa técnica, de maneira geral, em um primeiro momento é formada uma imina que, na sequência, é reduzida à amina correspondente (**Esquema 14**).

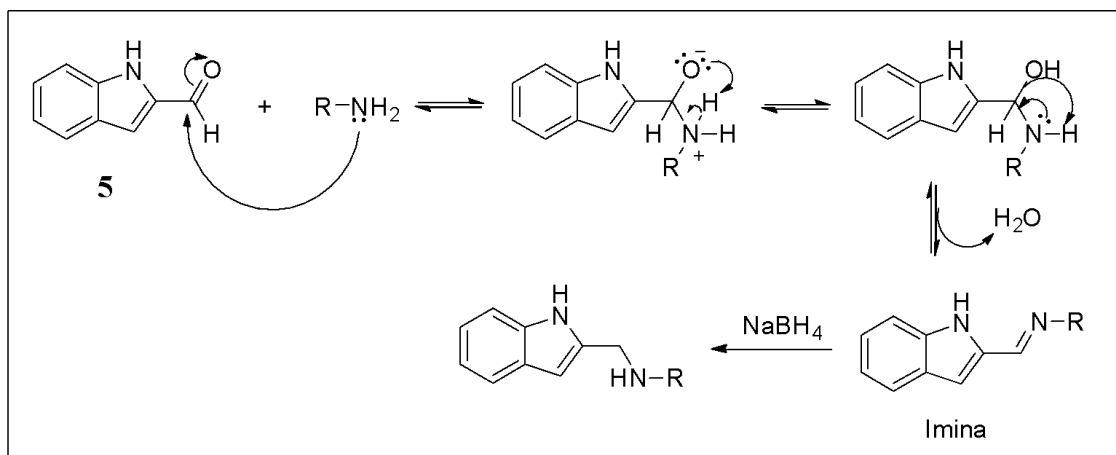
Esquema 14 - Condições de síntese geral para as indolaminas 6a-i



A aminação redutiva direta é uma técnica muito útil para preparar aminas primárias, secundárias e terciárias, a partir de compostos carbonilados como os aldeídos. Apesar de ocorrer em duas etapas, o termo "direta" para esse tipo de estratégia de síntese, significa que a mistura contendo o aldeído e a amina foi tratada com um agente redutor em um processo "one-pot". Dessa forma, a imina formada não foi isolada e, portanto, pode ser considerada um intermediário da reação (BASU, *et al.*, 2003).

A primeira etapa do mecanismo proposto para a síntese das indolaminas consiste no ataque do par de elétrons livre da amina à carbonila do aldeído **5**. Na sequência, um par de elétrons livre do oxigênio capta um próton do átomo de nitrogênio e, por meio de um fenômeno de prototropismo, ocorre a migração do outro próton ligado ao nitrogênio para o átomo de oxigênio. Posteriormente, a migração do par de elétrons livres do nitrogênio para formar a dupla ligação N=C, favorece a eliminação de uma molécula de água e formação da imina. Na etapa de redução foi utilizado o NaBH₄ como agente redutor da ligação C=N da imina (**Figura 50**).

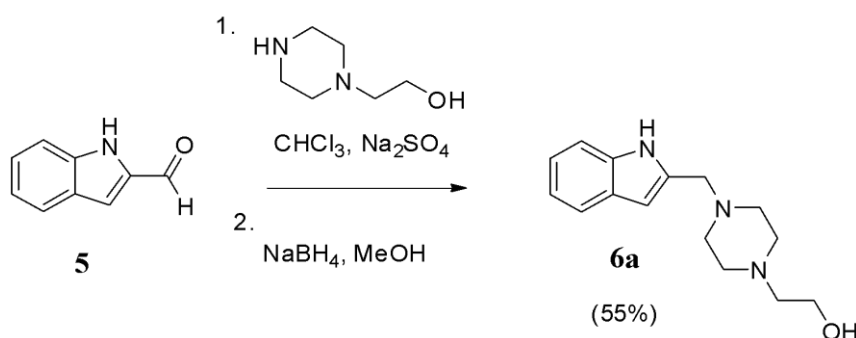
Figura 50 - Mecanismo proposto para a formação da imina derivada do indol



O aldeído e a imina formada encontram-se em equilíbrio, o que significa que a imina pode sofrer hidrólise e ser convertida novamente no composto carbonílico. Por esse motivo, foi utilizado o sulfato de sódio anidro na intenção de absorver a água formada na etapa de síntese da imina. Além disso, o sistema foi acoplado a um tubo de cloreto de cálcio a fim de impedir a entrada de água externa ao meio reacional e, assim, priorizar a formação do produto.

A escolha das aminas utilizadas como reagentes para a síntese das indolaminas baseou-se na disponibilidade das mesmas no laboratório, o que possibilitou a obtenção de um número considerável de substâncias com uma diversidade estrutural, incluindo diferentes classes de heterociclos. Essas aminas comerciais utilizadas como materiais de partida foram todas primárias, exceto a que deu origem ao composto **6a** (**Esquema 15**). Para a síntese desse produto foi utilizada uma amina secundária, a 1-(2-hidroxietil)piperazina, levando à formação do íon imínio como intermediário e não da imina propriamente dita. A amina **6a** foi obtida com 55% de rendimento.

Esquema 15 - Condições utilizadas na síntese da amina terciária 6a



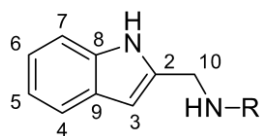
No espectro no IV de **6a** (**Figura A.5, p. 257**), observam-se uma banda em 2938 cm^{-1} referente ao estiramento da ligação N-H do anel indólico e uma banda em 3276 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação O-H.

Nos espectros de RMN de ^1H (**Figura B.9, p. 278**) e de ^{13}C (**Figura B.10, p. 278**) de **6a**, observam-se, além dos sinais referentes aos hidrogênios e carbonos do anel indólico, os sinais referentes aos hidrogênios e carbonos do anel piperazínico próximos de 2,58 ppm e na região entre 52,8 e 59,3 ppm, respectivamente. Os sinais dos hidrogênios metilênicos que compõem a porção etanólica aparecem em 3,64 ppm e próximo de 2,58 ppm.

Em relação às reações de aminação redutiva em que se utilizam aminas primárias como reagentes, a alquilação múltipla é considerada um problema muitas vezes difícil de ser controlado. Isso porque a amina formada torna-se um potente nucleófilo e pode competir com a amina reagente, levando à formação de uma amina polialquilada (CLAYDEN, *et al.*, 2012). Assim, para favorecer a obtenção do produto monoalquilado, utilizou-se excesso da amina reagente (3-6 equivalentes). De maneira geral, foi possível obter as indolaminas com rendimentos moderados a altos (50-96%).

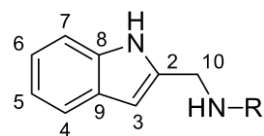
Nos espectros no IV das aminas secundárias **6c-g** e **6i** (**Figuras A.6-A.11, p. 257-260**) obtidas, observam-se as bandas em destaque cujos números de onda estão ilustrados na **Tabela 2**. Os espectros no IV das aminas **6b** e **6h** não foram obtidos, pois o espectrômetro do laboratório encontrava-se inoperante.

Tabela 2 - Dados dos espectros no IV das aminas 6c-g e 6i



Composto	Grupo R	N-H indol (cm ⁻¹)	C-H sp ³ (cm ⁻¹)	O-H (cm ⁻¹)
6c		3282	2826	-
6d		3278	2835	-
6e		3390	2842	3278
6f		3390	2846	3277
6g		3288	2851	-
6i		3256	2797	-

Nos espectros de RMN de ¹H das aminas secundárias **6b-i** (Figuras B.11, B.13, B.15, B.17, B.19, B.22, B.24, B.26 e B.28, p. 279-289), observam-se os sinais referentes aos hidrogênios do anel indólico e metilênicos cujos valores de deslocamentos químicos estão relatados na Tabela 3. Os sinais observados nos espectros de RMN de ¹³C (Figuras B.12, B.14, B.16, B.18, B.23, B.25, B.27 e B.29, p. 279-289) também são compatíveis com a formação das aminas desejadas. Os mapas de contorno COSY (B.19, p. 283), HMBC (B.20, p. 284) e HSQC (B.21, p. 285) da amina **6e** contribuíram para que as atribuições dos sinais nos espectros de RMN de ¹H das indolaminas fossem feitas de maneira inequívoca.

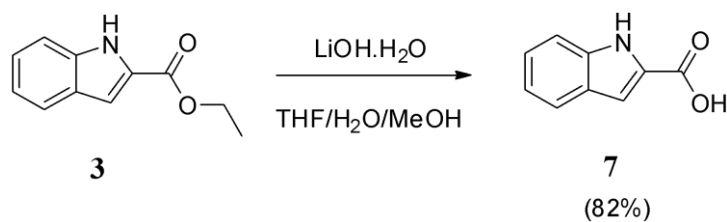
Tabela 3 - Dados dos espectros de RMN de ^1H (δ , ppm, 400 MHz) das aminas 6b-i

Composto	Grupo R	NH indol	H-4	H-7	H-6	H-5	H-3	H-10
6b		8,95	7,58	7,34	7,17	7,10	6,39	3,94
6c		9,02	7,53	7,39	7,13	7,08	6,32	3,92
6d		8,88	7,58	7,35	7,16	7,10	6,36	3,98
6e		9,02	7,53	7,29	7,12	7,06	6,31	3,78
6f		9,41	7,58	7,35	7,16	7,11	6,36	3,90
6g		8,73	7,55	7,32	7,14	7,08	6,35	3,78
6h		9,58	7,56	7,34	7,14	7,08	6,34	4,00
6i		10,33	7,52	7,40	7,18	7,11	6,43	4,22

4.1.5 Síntese do ácido indólico 7

O ácido indólico **7** foi sintetizado, via hidrólise básica do éster **3**, na presença de hidróxido de lítio monohidratado ($\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$) em uma mistura de THF: H_2O :MeOH (3:1:1), com 82% de rendimento (**Esquema 16**).

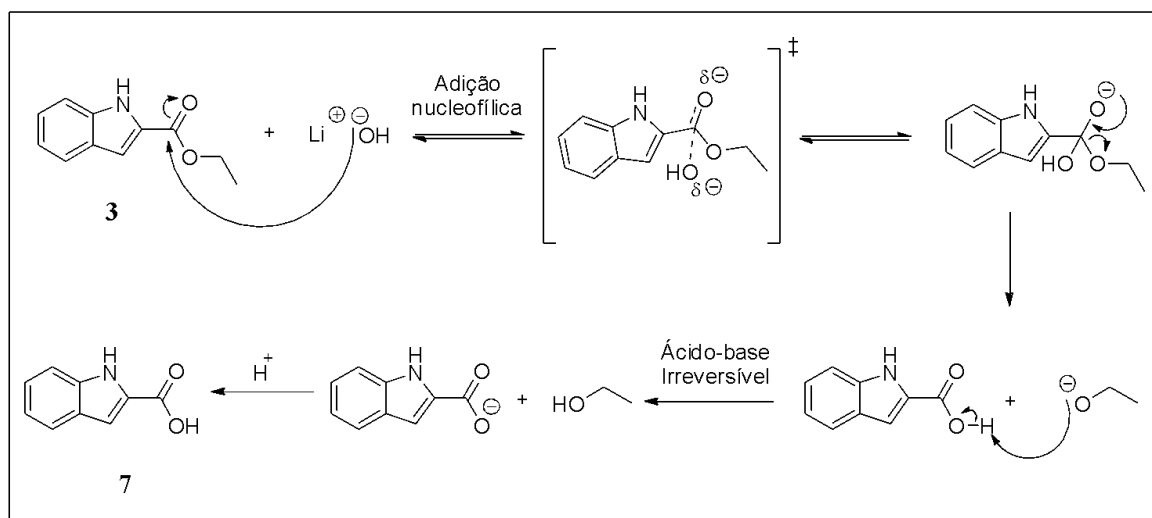
Esquema 16 - Condições utilizadas na síntese do ácido indólico 7



De maneira geral, os ésteres não reagem rapidamente com a água em meio neutro. Por isso, é necessária a utilização de catálise ácida ou básica, sendo que essa última é relativamente mais vantajosa por proporcionar uma reação de caráter irreversível. Nessas condições, é formado um íon carboxilato que, na etapa de elaboração, é convertido ao ácido propriamente dito (PILI, *et al.*, 2019).

O mecanismo proposto para a reação de hidrólise do éster **3**, em meio básico, pode ser observado na **Figura 51**. A primeira etapa consiste em uma adição nucleofílica, em que o íon hidróxido ataca o carbono da carbonila do grupo éster, levando a um estado de transição carregado negativamente. Na sequência ocorre uma transformação rápida desse intermediário tetraédrico, com a perda do íon etóxido e formação do ácido carboxílico. A etapa seguinte é uma reação ácido-base que ocorre entre essas duas espécies. Isso porque o íon etóxido, considerado uma base forte (pK_a do etanol em água = 18), é capaz de abstrair o próton do ácido, levando à formação do íon carboxilato. Essa etapa é irreversível justamente pela diferença entre os valores de pK_a dos ácidos envolvidos. Finalmente, na etapa de elaboração, o ácido indólico **7** foi formado quando tratado com solução ácida (COSTA, PILI & PINHEIRO, 2019).

Figura 51 - Mecanismo proposto para a hidrólise do éster indólico 3 com a formação do ácido 7



Fonte: Adaptada de COSTA, PILI & PINHEIRO, 2019

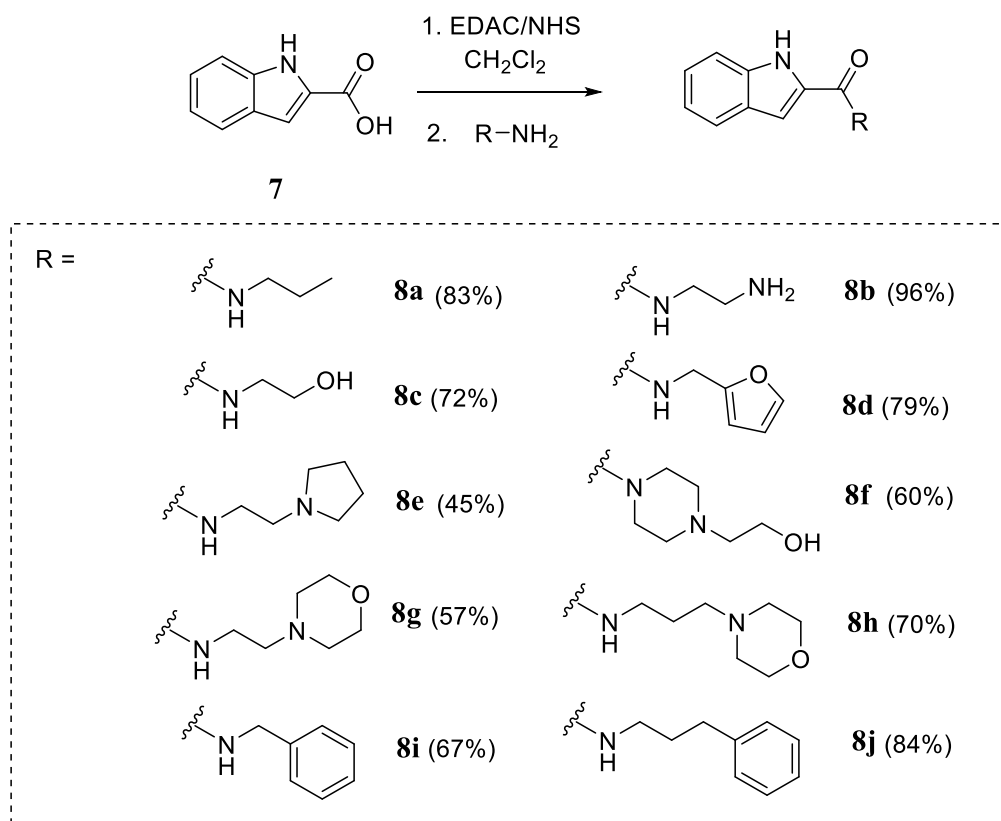
No espectro no IV de **7** (**Figura A.12, p. 260**) observam-se três bandas principais: uma em $3200\text{-}2700\text{ cm}^{-1}$, característica do estiramento da ligação O-H de ácido carboxílico; em 3349 cm^{-1} , referente ao estiramento da ligação N-H presente no anel indólico; e em 1693 cm^{-1} , característica do estiramento de carbonila de ácido.

No espectro de RMN de ^1H de **7** (**Figura B.30, p. 290**), observam-se os sinais referentes aos hidrogênios do anel indólico e ausência dos sinais referentes aos hidrogênios da porção etoxila do éster **3**. No espectro de RMN de ^{13}C de **7** (**Figura B.31, p. 290**), observam-se, além dos sinais referentes aos carbonos do anel indólico, um sinal em $163,5\text{ ppm}$ referente ao carbono carbonílico do grupo ácido carboxílico.

4.1.6 Síntese das indolamidas 8a-j

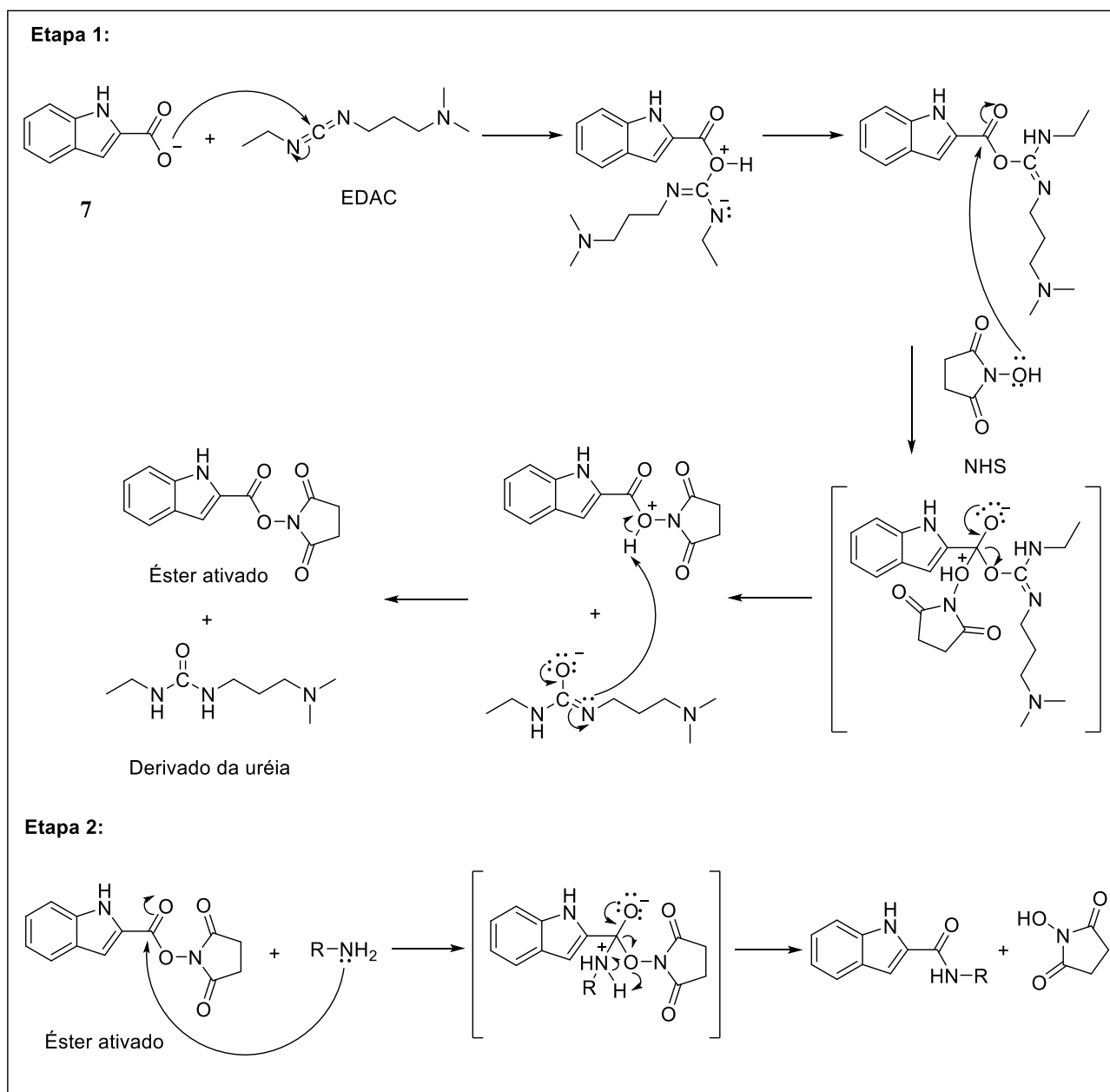
As indolamidas **8a-j** foram sintetizadas a partir do ácido indólico **7**, via formação do éster ativado, na presença da amina correspondente (**Esquema 17**).

Esquema 17 - Condições utilizadas para obtenção das indolamidas 8a-j



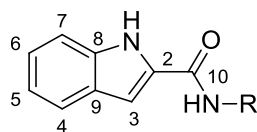
Para a ativação da hidroxila do ácido, utilizou-se a reação de acoplamento com cloridrato de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N*-carbodiimida (EDAC) e a *N*-hidroxisuccinimida (NHS). Primeiramente, o grupo ácido carboxílico de **7** reage com o EDAC, levando à formação de um intermediário que sofre o ataque da hidroxila do NHS, originando o éster ativado. Nessa última etapa, há liberação de um derivado uréia (Etapa1). O procedimento utilizado na reação foi “one-pot” e, nesse contexto, uma vez confirmada a formação do éster ativado por CCD, a amina foi adicionada ao sistema reacional. Sendo assim, o éster ativado não foi isolado. Uma vez formado, o éster ativado reage com a amina correspondente adicionada ao meio reacional, via reação de substituição nucleofílica acílica, resultando na formação das amidas **8a-j** (Etapa 2) (**Figura 52**).

Figura 52 - Mecanismo proposto para a síntese das indolamidas 8a-j



Nos espectros no IV das indolamidas **8a-c** e **8h** (Figuras A.13-A.16, p. 261-262), observam-se as bandas em destaque cujos números de onda estão ilustrados na Tabela 4. Não foram obtidos os espectros no IV para o restante das indolamidas, pois o espectrômetro do laboratório encontrava-se inoperante.

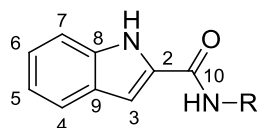
Tabela 4 - Dados dos espectros no IV das amidas 8a-c e 8h



Composto	Grupo R	N-H indol (cm ⁻¹)	N-H amida (cm ⁻¹)	C=O de amida (cm ⁻¹)
8a		3257	3257	1607
8b		3252	3361	1644
8c		3283	283	1602
8h		3232	3232	1636

Nos espectros de RMN de ¹H das indol-amidas **8a-j** (Figuras B.32, B.36, B.38, B.40, B.42, B.44, B.46, B.48, B.50 e B.52 p. 291-302), observam-se os sinais referentes aos hidrogênios do anel indólico cujos valores de deslocamentos químicos estão apresentados na Tabela 5. Os mapas de contorno HMBC (B.34, p. 292) e COSY (B.35, p. 293) da amida **8a** contribuíram para que as atribuições dos sinais nos espectros de RMN de ¹H das indolamidas fossem feitas de maneira inequívoca.

Tabela 5 - Principais dados dos espectros de RMN de ^1H (δ , ppm, 400 MHz) das amidas 8a-j

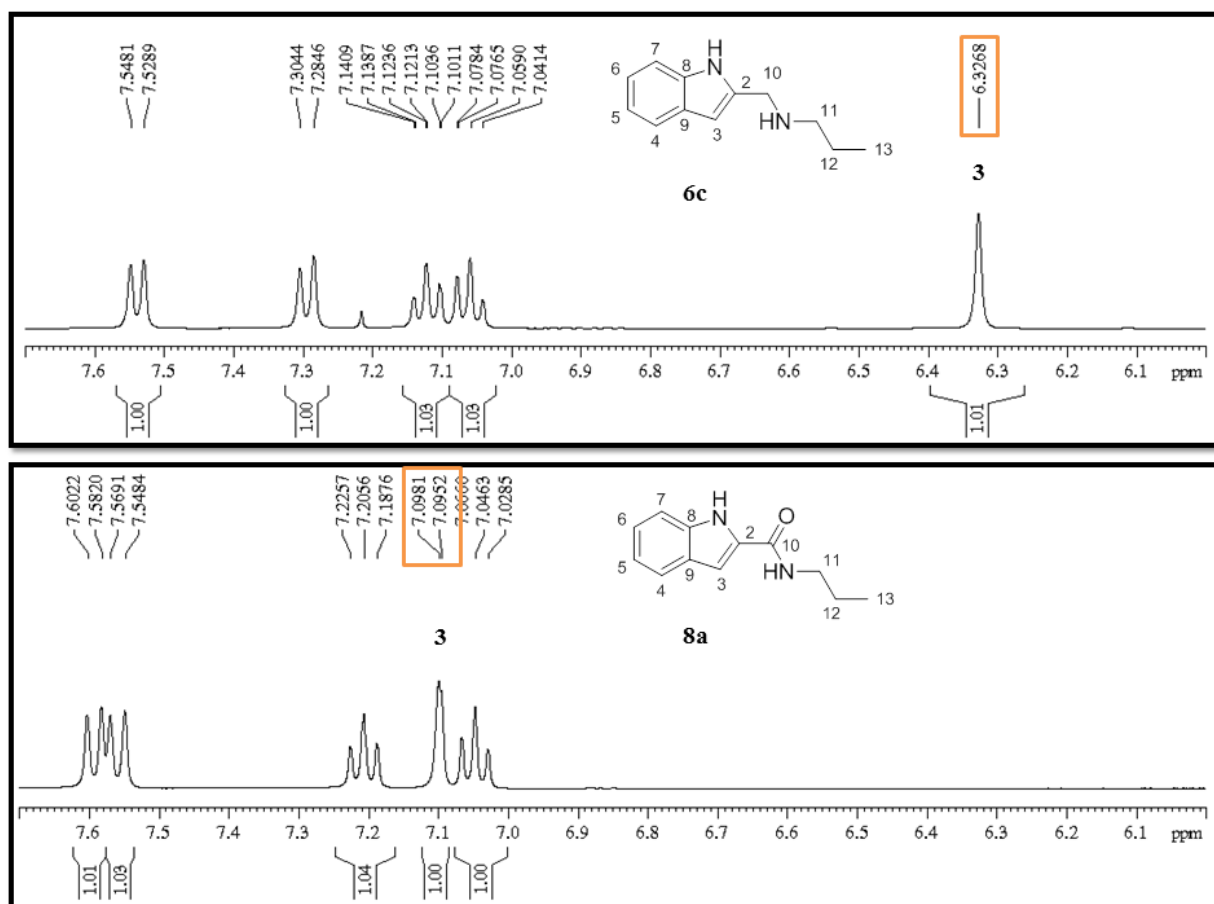


Composto	Grupo R	NH indol	H-4	H-7	H-6	H-3	H-5
8a		11,01	7,60	7,56	7,21	7,10	7,05
8b		-	7,58	7,44	7,15	7,11	7,00
8c		-	7,48	7,33	7,10	6,96	6,92
8d		10,99	7,62	7,58	7,25	7,19	7,07
8e		-	7,62	7,46	7,24	7,14	7,09
8f		-	7,62	7,44	7,22	6,80	7,05
8g		-	7,61	7,45	7,21	7,06	7,06
8h		11,53	7,60	7,43	7,17	7,09	7,03
8i		10,95	7,63	7,55	7,25	7,19	7,09
8j		11,03	7,62	7,58	7,23	7,13	7,07

Comparando os dados de RMN de ^1H relacionados aos sinais dos hidrogênios do anel indólico, presentes nas indol amins e amidas, observa-se uma semelhança no valor dos deslocamentos químicos para os sinais equivalentes, exceto para o sinal referente ao H-3. Na maioria dos espectros das amidas, verifica-se que o sinal referente a esse hidrogênio está mais

afastado do sinal do TMS (variando de 6,80 - 7,11 ppm) do que nos espectros das aminas (variando de 6,31 - 6,43 ppm). A presença da carbonila do grupo amida, próxima a esse hidrogênio, provoca um efeito de desblindagem no núcleo do átomo ao retirar densidade eletrônica do carbono 3 por ressonância e, por isso, observa-se essa diferença nos valores dos deslocamentos químicos dos sinais em questão. Para ilustrar essa observação, na **Figura 53** estão destacadas parte dos espectros de RMN de ^1H da amina **6c** e sua amida correspondente **8a**. A diferença no deslocamento químico dos sinais referentes ao H-3 chama a atenção: 6,32 ppm no espectro da amina e 7,09 ppm no espectro da amida.

Figura 53 - Comparação de parte dos espectros de RMN de ^1H correspondentes à amina **6c e à amida **8a**, com destaque para os sinais referentes ao H-3**



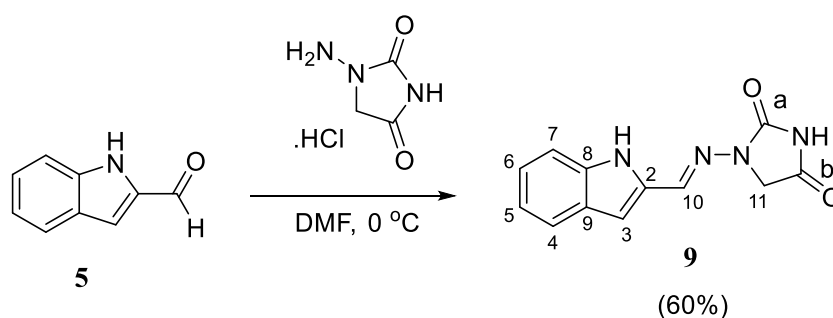
Nos espectros de RMN de ^{13}C das indol-amidas **8a-j** (**Figuras B.33, B.37, B.39, B.41, B.43, B.45, B.47, B.49, B.51 e B.53 p. 291-302**), observam-se, dentre outros, os sinais

referentes ao carbono carbonílico com valores de deslocamento químico que variaram de 161,3 a 163,5 ppm.

4.1.7 Síntese do derivado indólico 9

O derivado indólico **9** que contém o grupo hidantoína foi sintetizado a partir do aldeído **5**, em meio ácido, na presença do cloridrato de 1-aminohidantoína (**Esquema 18**). Assim como na primeira etapa de síntese das indolaminas, via aminação redutiva, o produto formado é um composto da classe das iminas. Porém, diferentemente das reações anteriores, nessa síntese utilizou-se ácido para garantir a solubilidade da amina.

Esquema 18 - Condições utilizadas na síntese do derivado indólico 9



Os derivados hidantoínicos destacam-se por apresentarem diversas atividades biológicas, sendo que muitos deles são utilizados na clínica. O dantroleno (relaxante muscular), a nitrofurantoína (antibacteriano), a fenitoína (anticonvulsivante) e a nilutamida (antineoplásico hormonal) são exemplos de fármacos que apresentam o grupo hidantoína em suas estruturas. A aplicação desse heterociclo nos estudos de química medicinal possui importância significativa, pois em muitos casos essa porção representa o grupo farmacofórico da molécula bioativa. Além disso, na estrutura da hidantoína observam-se dois grupos doadores e dois grupos aceptores de ligação de hidrogênio, o que pode contribuir para a interação com o alvo molecular (CHO, *et al.*, 2019; GARDINER, *et al.*, 2019).

O mecanismo proposto para a obtenção de **9** é semelhante ao apresentado para a etapa de formação das iminas na síntese das aminas derivadas do indol (**Figura 50, p. 100**). Nesse

caso, o nitrogênio do grupo amino primário da hidantoína ataca a carbonila do aldeído **5** e, após as etapas subsequentes, foi possível obter a imina **9**.

No espectro no IV de **9** (**Figura A.17, p. 263**), é possível observar duas bandas na região de carbonila, em 1771 e 1716 cm^{-1} , indicando a presença do grupo hidantoína na molécula.

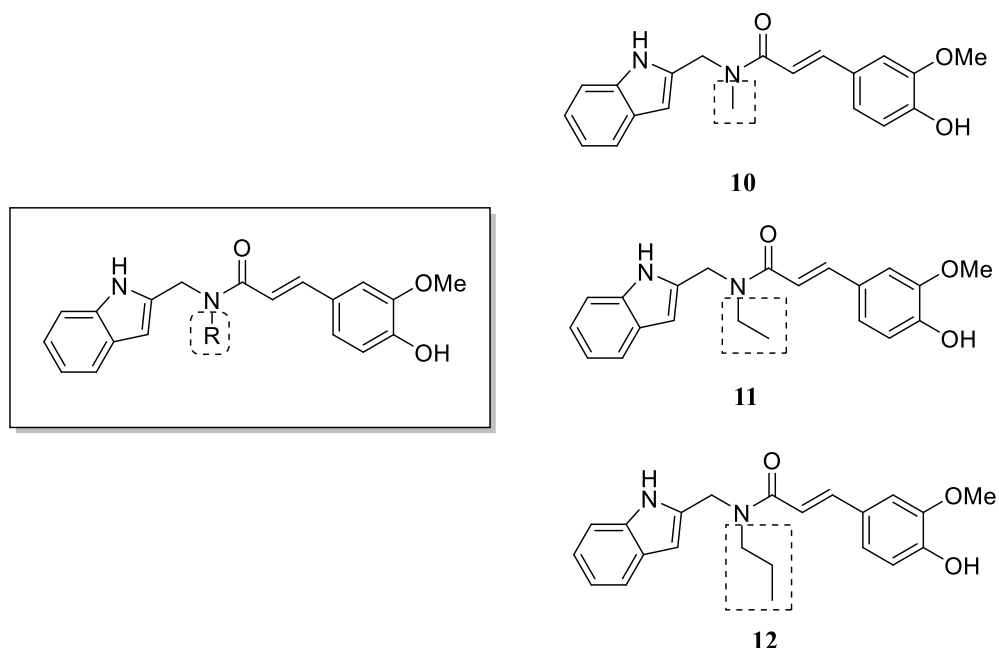
No espectro de RMN de ^1H de **9** (**Figura B.54, p. 303**) observam-se os sinais referentes aos hidrogênios do indol, bem como o sinal referente aos hidrogênios metilênicos H-11 do anel hidantoína em 4,41 ppm. Além disso, também é observado um simpleto em 7,86 ppm, referente ao hidrogênio H-10 da hidrazona.

No espectro de RMN de ^{13}C de **9** (**Figura B.55, p. 303**) observam-se, além dos sinais referentes aos carbonos no anel indólico, dois sinais em 169,5 e 153,8 ppm, referentes aos dois carbonos carbonílicos. O mais desprotegido deles refere-se ao carbono carbonílico identificado pela letra “b” no **Esquema 18**. A carbonila identificada pela letra “a” está ligada a dois átomos de nitrogênio que, por efeito mesomérico, doam densidade eletrônica para o carbono envolvido, deixando-o mais protegido. Já no caso de “b”, apenas um átomo de nitrogênio adjacente doa elétrons por ressonância para o carbono carbonílico em questão. O sinal em 49,5 ppm refere-se ao carbono metilênico C-11 do grupo hidantoína.

4.1.8 Síntese dos híbridos derivados do indol 10-15

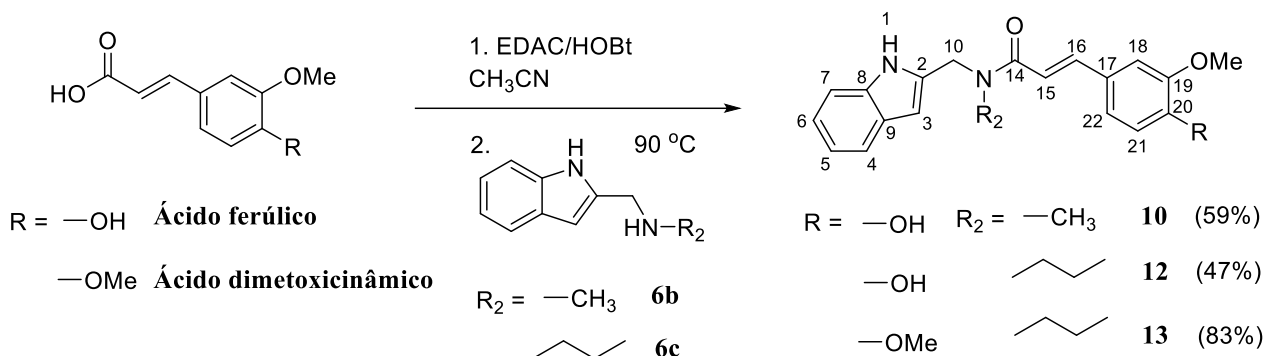
Inicialmente, os híbridos **10** e **11** foram planejados como possíveis inibidores da enzima FabI de *S. aureus* (discutida no tópico de introdução, **sessão 1.1.2**). A variação do substituinte R ligado ao nitrogênio da cadeia lateral dos híbridos foi proposta para validar os resultados de estudos de *docking* molecular, realizados por nosso grupo, que revelaram que substituintes R volumosos e de cadeia carbônica extensa não seriam vantajosos para a inibição da enzima (PROTTI, 2020) (**Figura 54**).

Figura 54 - Estrutura base para o planejamento dos híbridos derivados do indol



Além disso, com o objetivo de se estabelecer uma relação entre estrutura química e atividade, decidiu-se sintetizar o híbrido **13** para verificar a influência da hidroxila fenólica em uma possível atividade biológica *in vitro* do composto. O híbrido **13** possui o grupo propila como substituinte da função amida central e um grupo metoxila no anel aromático no lugar na hidroxila fenólica. Assim como o composto **10**, os híbridos **12** e **13** foram sintetizados a partir do ácido ferúlico ou do ácido dimetoxicinâmico, via formação do éster ativado e posterior acoplamento com a indolamina correspondente (**6b** ou **6c**), conforme representado no **Esquema 19**. Até o presente momento, o composto **11** não foi sintetizado pois a etilamina, reagente necessário para a síntese da indolamina que compõe o híbrido em questão, não se encontrava disponível no laboratório.

Esquema 19 - Condições utilizadas na síntese dos híbridos 10, 12 e 13



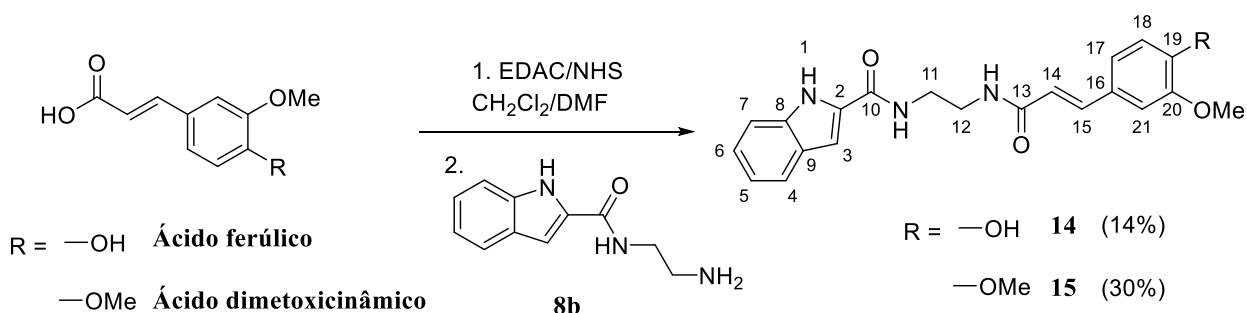
De maneira semelhante à estratégia utilizada na síntese das indolamidas, comentada no item 4.1.6, os híbridos derivados do indol foram sintetizados via ativação da hidroxila do ácido utilizando-se EDAC e NHS ou 1-hidroxibenzotriazol (HOBt). Na sequência, com a adição da amina correspondente, foi possível a obtenção do grupo amida central característico desses compostos. Na primeira técnica empregada na síntese dos híbridos **12** e **13** utilizou-se uma mistura de CH_2Cl_2 e 20% de DMF para auxiliar na solubilidade do ácido e para a formação do éster ativado utilizou-se EDAC e NHS. Posteriormente, a amina **6b** foi adicionada e a reação prosseguiu à temperatura ambiente. Ao final, além da presença do ácido, material de partida, outros subprodutos também foram identificados por CCD e, por esse motivo, os produtos foram isolados após purificação por CCS. Como os rendimentos alcançados nessas condições não foram satisfatórios (10% para o composto **12** e 26% para o composto **13**), uma nova técnica, encontrada na literatura, foi aplicada a fim de aumentar a eficiência da reação. Essa metodologia foi descrita por Tang e colaboradores (2020) que sintetizaram uma série de amidas derivadas do ácido ferúlico (TANG, *et al.*, 2020). Diferentemente da primeira técnica aplicada, os autores desse estudo utilizaram a acetonitrila como solvente na reação de síntese do éster ativado. Outra diferença que vale ressaltar foi que nessa nova técnica, a etapa de acoplamento com a amina foi feita sob aquecimento e refluxo e não à temperatura ambiente como realizado inicialmente.

Decidiu-se, portanto adaptar e aplicar a técnica descrita por Tang e colaboradores (2020) na síntese dos híbridos propostos neste trabalho. Visto que o rendimento de ambos os produtos aumentou de maneira significativa, de 10% para 47% (híbrido **12**) e de 26% para 83% (híbrido **13**), pode se atribuir primariamente essa melhora na eficiência da reação à utilização da CH_3CN , solvente que foi capaz de solubilizar completamente o ácido. Além disso, o fato de ter aquecido

a reação na etapa de acoplamento com a amina pode ter contribuído para o aumento dos choques efetivos entre as moléculas dos reagentes envolvidos.

Adicionalmente, os híbridos **14** e **15** também foram sintetizados a partir dos ácidos ferúlico e dimetoxicinâmico, respectivamente, sendo que na etapa de acoplamento utilizou-se a amida **8b** que contém um grupo amino primário na extremidade da cadeia lateral (**Esquema 20**).

Esquema 20 - Condições utilizadas na síntese dos híbridos **14** e **15**



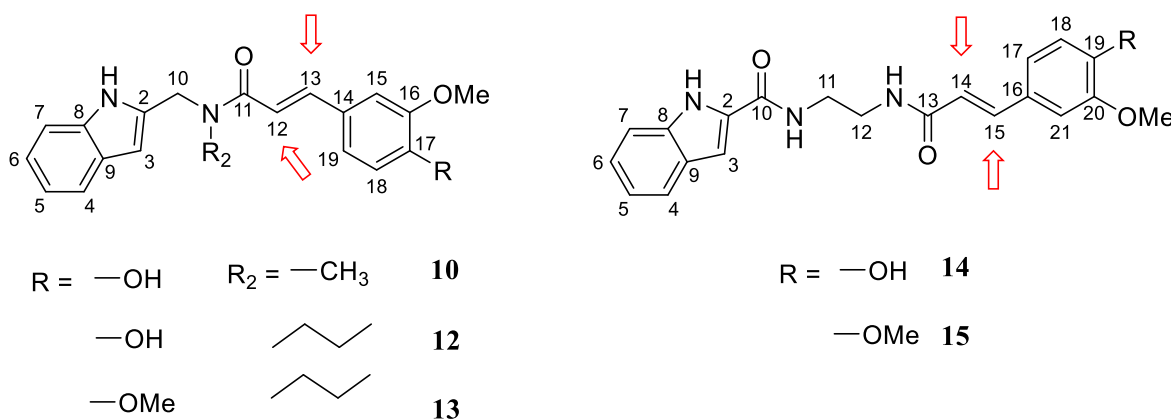
Para a síntese dos híbridos **14** e **15** não foi possível utilizar as condições aplicadas por Tang e colaboradores (2020), pois a amida **8b** é praticamente insolúvel em CH_3CN . Nesse caso, utilizou-se uma mistura de CH_2Cl_2 e DMF e a quantidade da amida reagente foi reduzida, a fim de se aumentar a sua solubilidade no meio. Por se tratar de DMF, solvente de difícil evaporação, optou-se por diminuir a quantidade do reagente do que aumentar a quantidade de solvente utilizado. Ainda assim, os produtos foram obtidos com baixos rendimentos.

Nos espectros no IV dos híbridos **12-15** (**Figuras A.18-A.21**, p. 263-265), observam-se as bandas em destaque cujos números de onda estão ilustrados na **Tabela 6**. Não foi obtido o espectro no IV para o híbrido **10**, pois o espectrômetro do laboratório encontrava-se inoperante.

Tabela 6 - Dados dos espectros no IV dos híbridos 12-15

Composto	O-H (cm ⁻¹)	C=O amida (cm ⁻¹)	C=C (cadeia lateral) (cm ⁻¹)
12	3242	1639	1512
13	-	1641	1510
14	3271	1588 e 1616	1511
15	-	1622 e 1657	1512

Nos espectros de RMN de ¹H dos híbridos **10**, **12-15** (Figuras B.56, B.58, B.60, B.62 e B.64, p. 304-308), observam-se, além dos sinais referentes aos hidrogênios do anel indólico e aqueles característicos da porção aromática derivada do ácido cinâmico, os dupletos referentes aos hidrogênios da ligação dupla conjugada com a carbonila do grupo amida e com o anel aromático, cujos valores de deslocamentos químicos estão relacionados na Tabela 7. Os valores encontrados para as constantes de acoplamento (³J₁₅₋₁₆ e ³J₁₄₋₁₅ ~ 15 Hz) indicam a configuração *E* relativa à ligação dupla nesses compostos.

Tabela 7 - Dados dos espectros de RMN de ¹H (δ, ppm, 400 MHz) dos híbridos 10, 12-15

Composto	H-12	H-13	³ J ₁₅₋₁₆ (Hz)
10	6,70	7,71	15,3
12	6,68	7,75	15,3
13	6,69	7,75	15,3
Composto	H-14	H-15	³ J ₁₄₋₁₅ (Hz)
14	6,54	7,56	15,3
15	6,51	7,40	15,7

Nos espectros de RMN de ^{13}C dos híbridos **12-13** (Figuras **B.57, B.59, B.61, B.63 e B.65, p. 304-308**), observam-se, além dos sinais referentes aos carbonos do anel indólico e aqueles característicos da porção aromática derivada do ácido cinâmico, os sinais referentes aos carbonos carbonílicos cujos valores de deslocamentos químicos estão relatados na **Tabela 8**. Devido ao maior tempo de relaxação atribuído a esse tipo de carbono, não foi possível observá-los no espectro do composto **14**.

Tabela 8 - Dados dos espectros de RMN de ^{13}C (δ , ppm, 100 MHz) dos híbridos 12-15

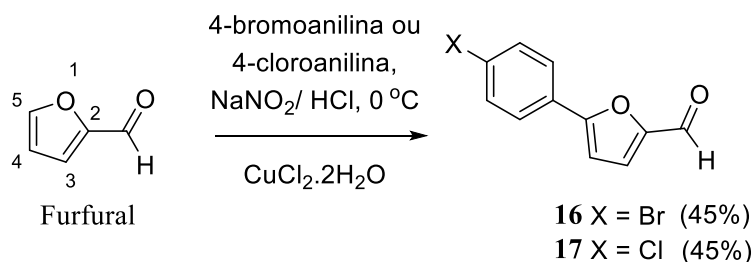
Composto	C=O
10	168,2
12	168,2
13	168,2
14	-
15	161,8 e 166,1

4.2 Síntese dos derivados do furano

4.2.1 Síntese dos aldeídos 16 e 17

O furfural foi utilizado como material de partida para a síntese dos arilfuranos **16 e 17**. Com base na técnica descrita por Oliveira e colaboradores (2008), as condições sintéticas utilizadas permitiram a arilação do heterociclo, *via* reação de Meerwein (**Esquema 21**) (OLIVEIRA, *et al.*, 2008).

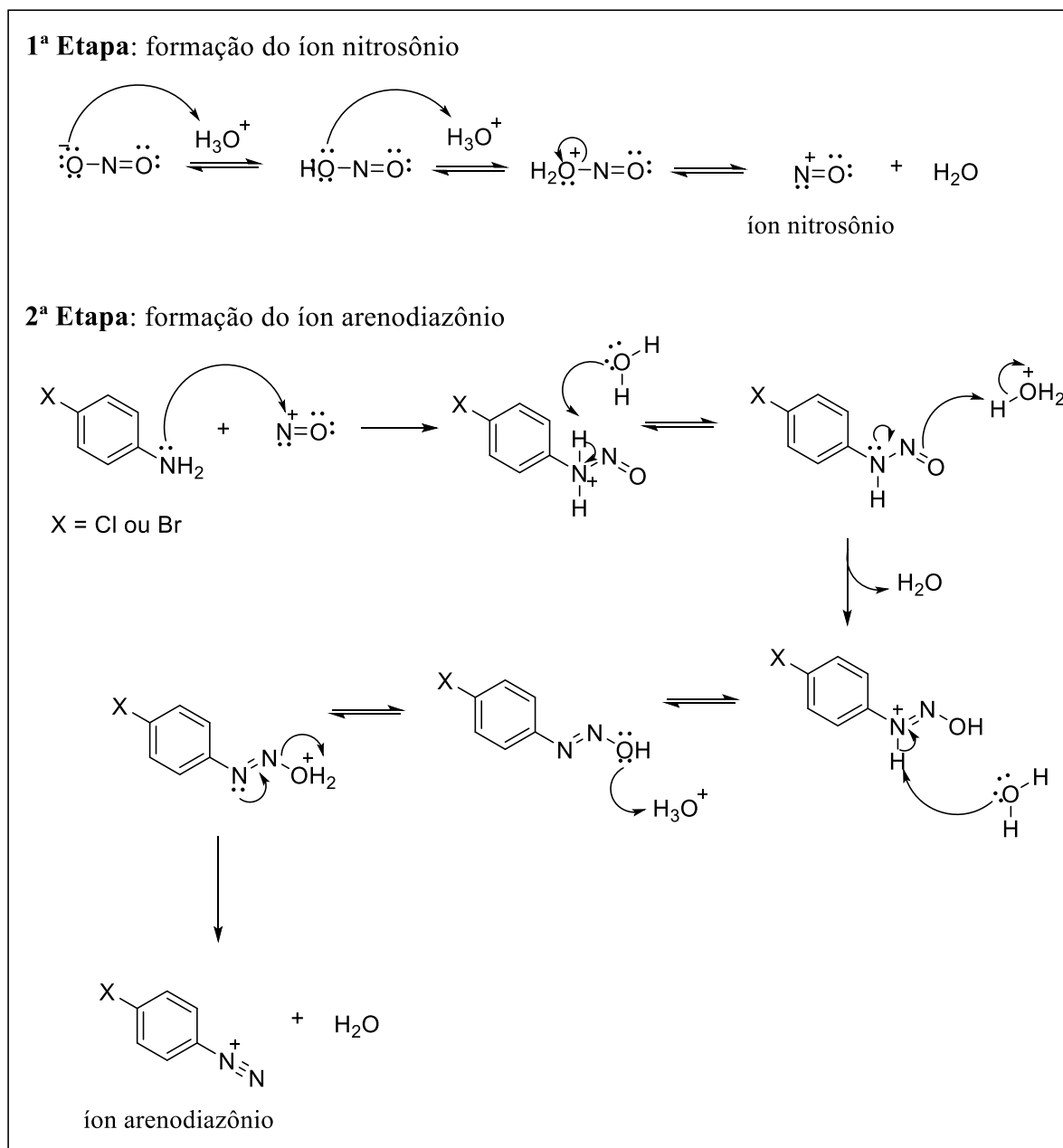
Esquema 21 - Condições utilizadas para a obtenção dos aldeídos 16 e 17



A reação de arilação de derivados do furano, catalisada por cobre, na presença de sais de arenodiazônio foi realizada pela primeira vez por Meerwein, em 1939. Esse método se aplica, principalmente, a furanos substituídos em C-2 que favorecem a arilação na posição C-5, como é o caso do furfural (OBUSHAK, *et al.*, 2009).

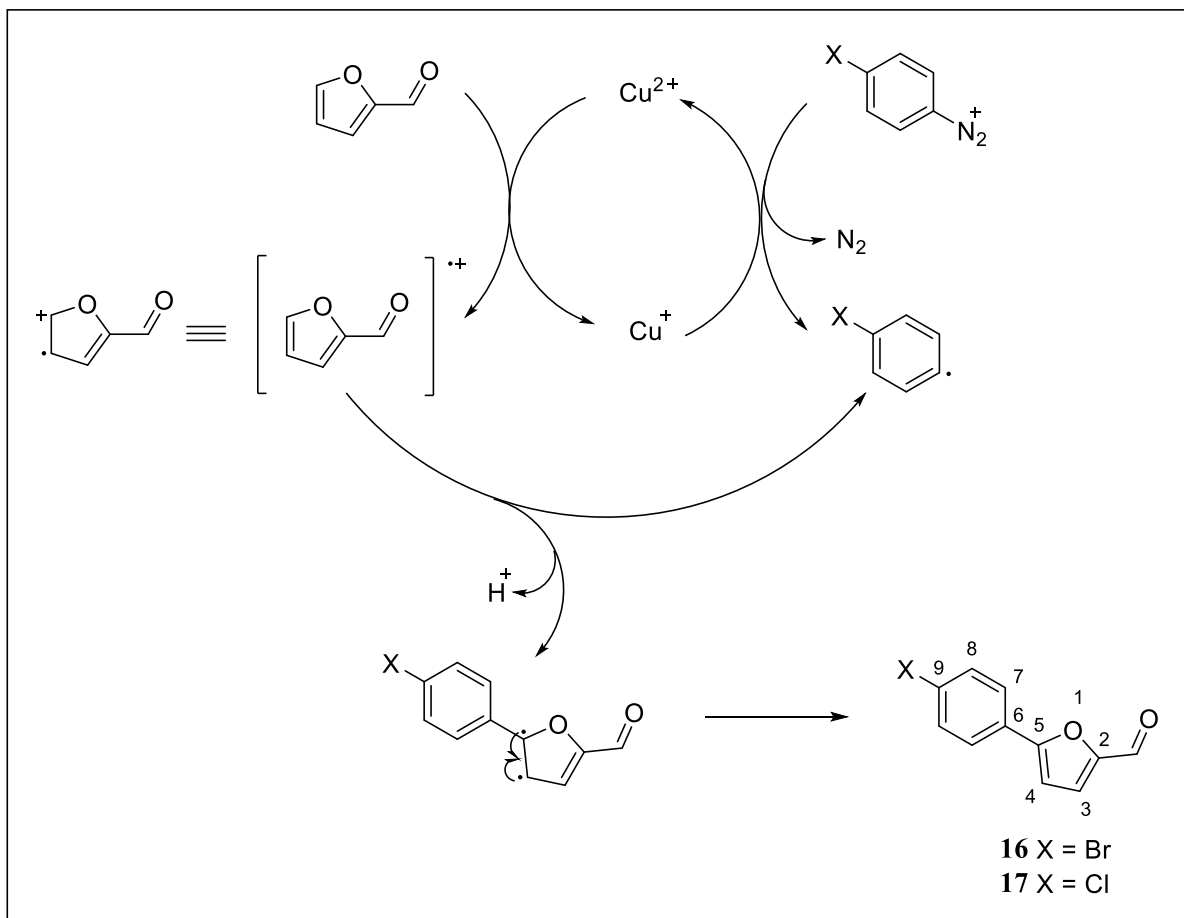
A primeira etapa do mecanismo proposto para a arilação de Meerwein envolve a formação do sal de arenodiazônio, derivado da anilina correspondente. Em reações desse tipo, é importante manter a temperatura reacional próxima a $0\text{ }^\circ\text{C}$ para evitar a decomposição do sal de diazônio que é instável a temperaturas superiores a $10\text{ }^\circ\text{C}$. Em um primeiro momento, o nitrito de sódio reage em meio ácido, levando à formação do íon nitrosônio. Na sequência, a anilina reage como esse íon, dando origem ao íon arenodiazônio (**Figura 55**) (BRUICE, 2006).

Figura 55 - Mecanismo de formação do íon arenodiazônio



Uma vez formado, o sal de arenodiazônio reage com o furfural, dando origem aos aldeídos **16** ou **17**. A reação, catalisada por cobre, envolve a participação de radicais e o mecanismo proposto para essa arilação é ilustrado na **Figura 56**. A primeira etapa consiste na transferência de elétron, mediada pelo Cu(II), da molécula de furfural para o sal de arenodiazônio, favorecida pela forte complexação furfural-CuCl₂. Como resultado, é formado o cátion radical do furfural. O radical arila formado é então adicionado a esse cátion radical e a desprotonação, seguida da restauração da aromaticidade do anel heterocíclico, leva à formação dos arilfuranos (OBUSHAK, *et al.*, 2009).

Figura 56 - Mecanismo proposto para a formação dos aldeídos 16 e 17, a partir da arilação do furfural



Fonte: Adaptada de OBUSHAK, *et al.*, 2009

Nos espectros no IV de **16** e **17** (Figuras A.22 e A.23, p. 265 e 266), é possível observar bandas em 1660 cm^{-1} e em 1661 cm^{-1} , respectivamente, que correspondem ao estiramento da carbonila de aldeído. As bandas em 2861 (composto **16**) e 2885 cm^{-1} (composto **17**) referem-se ao estiramento da ligação C-H de aldeído e as bandas entre $1408\text{-}1596\text{ cm}^{-1}$ são características da ligação C=C de aromáticos.

Em ambos os espectros de RMN de ^1H de **16** e **17** (Figura B.66, p. 309; Figura B.68, p. 310) observa-se um simpleto em $9,67\text{ ppm}$ correspondente ao hidrogênio do grupo aldeído. Além disso, observam-se dupletos característicos de anel aromático *para* substituído em $7,83\text{ ppm}$ e $7,68\text{ ppm}$, $7,88\text{ ppm}$ e $7,53\text{ ppm}$, respectivamente; e os dupletos em $7,53\text{ ppm}$ e $7,21\text{ ppm}$, $7,53\text{ ppm}$ e $7,19\text{ ppm}$, respectivamente, referentes aos hidrogênios do furano.

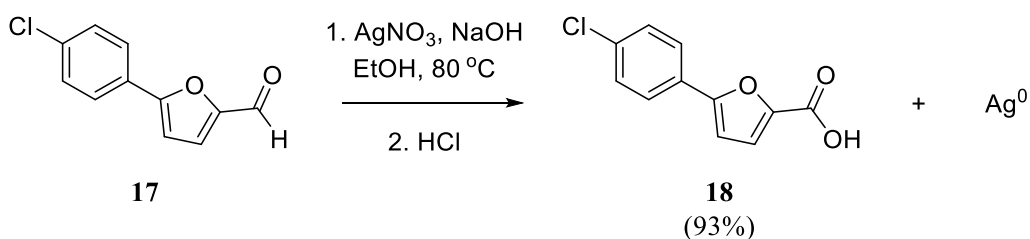
Nos espectros de RMN de ^{13}C de **16** e **17** (Figura B.67, p. 309; Figura B.69, p. 310) observam-se, além dos sinais referentes aos carbonos aromáticos, os sinais em $177,9$ e $177,1\text{ ppm}$,

respectivamente, correspondentes ao carbono carbonílico do grupo aldeído. No espectro de **16**, o sinal referente a C-9 é observado em 129,2 ppm, enquanto no de **17** esse sinal está mais afastado do TMS, em 134,8 ppm. Como o átomo de cloro é mais eletronegativo do que o de bromo, isso faz com que o primeiro reduza mais a densidade eletrônica sobre o carbono ligado diretamente a ele, levando a uma desproteção maior e, conseqüentemente, aumentando o deslocamento químico do sinal de C-9 em relação ao mesmo carbono ligado ao bromo. Os mapas de contorno HMBC e HSQC de **17** (**Figuras B.70 e B.71, p. 311**) contribuíram para confirmar as atribuições dos sinais tanto nos espectros de RMN de ^1H , quanto nos de ^{13}C .

4.2.2 Síntese do ácido 18

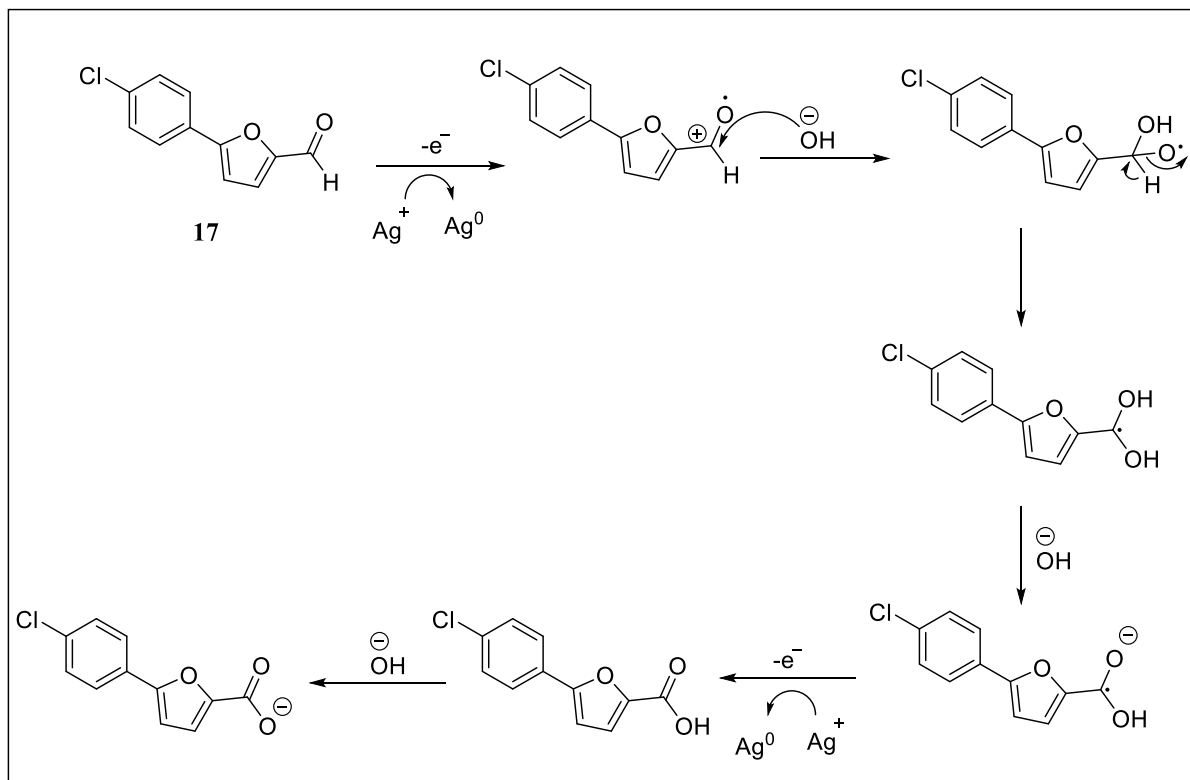
O ácido carboxílico **18**, derivado do furfural, foi sintetizado a partir da oxidação do aldeído **17**, na presença de óxido de prata. Esse agente oxidante brando é muito utilizado para oxidar aldeídos aos seus ácidos correspondentes e para a sua formação, *in situ*, foram utilizados nitrato de prata e hidróxido de sódio (**Esquema 22**). Na reação de oxidação, o íon Ag^+ é reduzido à prata metálica, sendo possível observar a formação de um espelho de prata no fundo do balão reacional.

Esquema 22 - Condições utilizadas para a obtenção do ácido 18



O mecanismo proposto envolvido na oxidação do aldeído **17** ao ácido **18** está representado na **Figura 57**. Considera-se que o Ag^+ é reduzido enquanto o grupo carbonila é oxidado. Inicialmente, o cátion radical formado sofre um ataque nucleofílico pelo ânion hidróxido, levando a formação de um intermediário tetraédrico que, por meio do fenômeno de prototropismo, origina um gem-diol. Finalmente, em condições básicas, o hidrogênio é abstraído de um dos grupos hidroxila, resultando na formação de um grupo ácido carboxílico e, posteriormente, na formação final de um ânion carboxilato (ZHAO, *et al.*, 2020).

Figura 57 - Mecanismo proposto para a oxidação do aldeído 17 ao ácido 18



Fonte: Adaptada de ZHAO, *et al.*, 2020

No espectro no IV de **18** (Figura A.24, p. 266), observa-se uma banda larga em 2046-3132 cm⁻¹, característica do estiramento da ligação O-H presente no grupo ácido carboxílico (associado). Outra banda importante pode ser observada em 1663 cm⁻¹, referente ao estiramento da ligação C=O de ácido carboxílico.

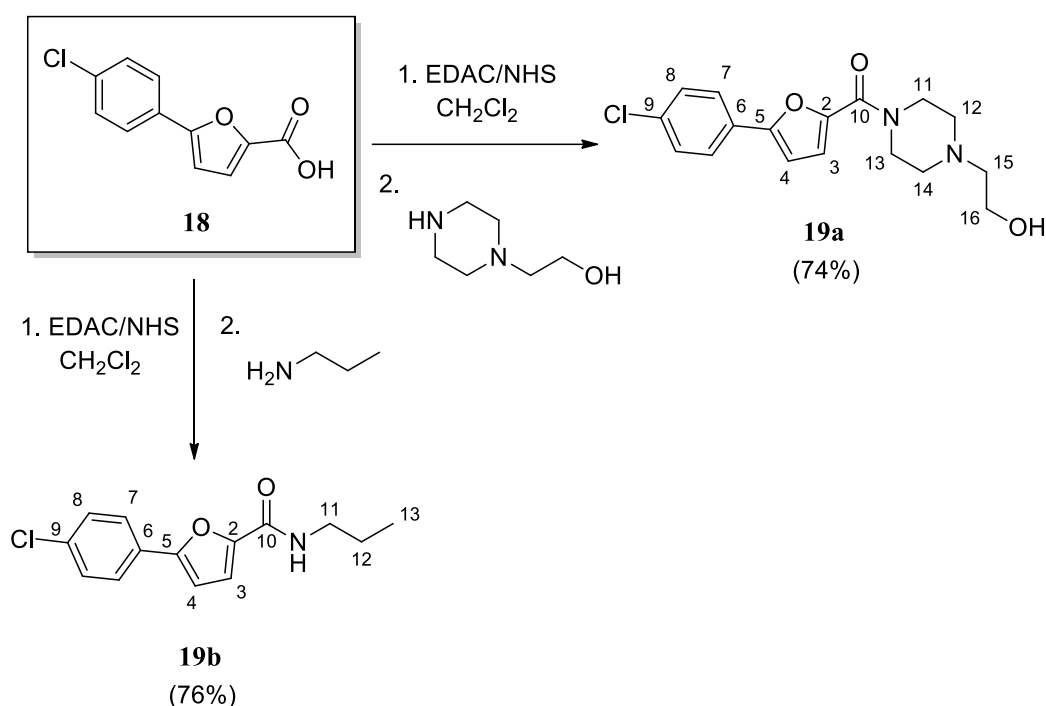
No espectro de RMN de ¹H de **18** (Figuras B.72, p. 312), observa-se, além da presença das bandas características da porção arilfurano, a ausência do sinal em 9,60 ppm referente ao hidrogênio do aldeído, indicando que esse grupo reagiu e, portanto, não está mais presente.

4.2.3 Síntese das amidas 19a e 19b

O composto **19a** apresenta dois heterociclos, o furano e a piperazina, unidos por um grupo amida. Para a sua síntese, ilustrada no Esquema 23, foi utilizado o ácido **18** que foi

convertido, em um primeiro momento, ao éster ativado correspondente via reação com EDAC/NHS. Na sequência, foi adicionada a amina 1-(2-hidroxi)etil)piperazina que, atuando como um nucleófilo, atacou o carbono carbonílico do éster ativado dando origem ao grupo amida central. A amida **19b** também foi sintetizada a partir desta mesma estratégia e o mecanismo proposto para estas duas reações é semelhante ao demonstrado na **Figura 51 (p. 104)**.

Esquema 23 - Condições utilizadas na síntese das amidas **19a** e **19b**



No espectro no IV de **19a** (**Figura A.25, p. 267**) observa-se uma banda em 3390 cm^{-1} , característica do estiramento da ligação O-H e em 1610 cm^{-1} referente ao estiramento da carbonila do grupo amida.

Nos espectros de RMN de ^1H de **19a** e **19b** (**Figuras B.74 e B.76 p. 313 e 314**) observam-se, além dos sinais referentes aos hidrogênios que fazem parte do anel piperazínico e do grupo propila, respectivamente, os sinais referentes aos hidrogênios da porção arilfurano, representados da **Tabela 9**.

Tabela 9 - Dados dos espectros de RMN de ^1H (δ , ppm, 400 MHz) das amidas **19a e **19b****

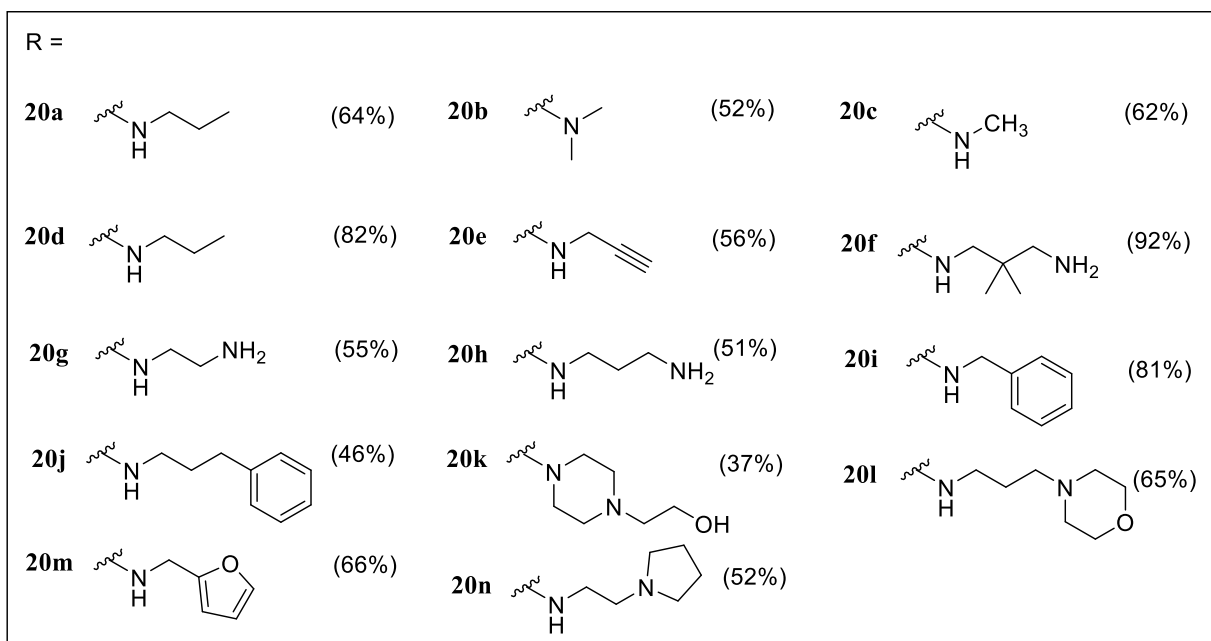
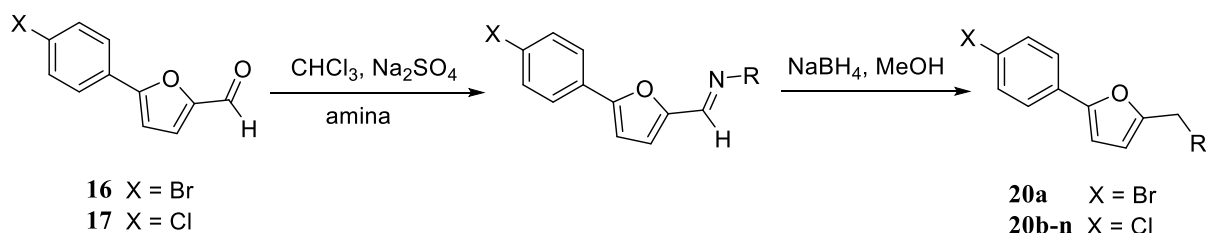
Composto	H-7	H-8	H-4	H-3
19a	7,81	7,49	7,07	7,03
19b	7,63	7,38	7,17	6,72

Nos espectros de RMN de ^{13}C de **19a** e **19b** (**Figuras B.75 e B.77, p. 313 e 314**) é possível observar os sinais em 158,2 e 158,3 ppm, respectivamente, referentes ao carbono carbonílico do grupo amida central. Os mapas de contorno HMBC e HSQC de **19b** (**Figuras B.78 e B.79, p. 315**) contribuíram para que as atribuições dos sinais nos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C das amidas contendo a porção arilfurano fossem feitas de maneira adequada.

4.2.4 Síntese das aminas 20a-n

Assim como na síntese das indolaminas, as aminas **20a-n** derivadas do furano foram sintetizadas via aminação reductiva, utilizando-se como material de partida o aldeído **16** ou **17** (**Esquema 24**). O mecanismo proposto para reações desse tipo pode ser visto na **Figura 50 (p. 100)**.

Esquema 24 - Condições utilizadas na síntese das aminas 20a-n

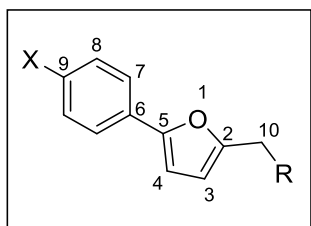


Algumas condições de reação variaram em relação à síntese das aminas derivadas do furano. Por exemplo, na síntese de **20f**, **20g** e **20h** não foi utilizado excesso da amina de partida, como foi empregado na obtenção das demais. Esse cuidado se deve ao fato de que para a formação desses três compostos, utilizou-se diaminas primárias como materiais de partida. Logo, para favorecer a síntese do produto desejado, que contém um grupo amino terminal, e evitar que os dois grupos amino do material de partida atuem como nucleófilos, foram utilizadas quantidades equimolares dos reagentes.

Com o intuito de sintetizar arilfuranos contendo heterociclos adicionais, as aminas heterocíclicas contendo um grupo piperazina, morfolina, furano e pirrolidina foram utilizadas na síntese das aminas **20k**, **20l**, **20m** e **20n**, respectivamente.

Nos espectros no IV das aminas **20a** e **20d-m** (Figuras A.26-36, p. 267-272) observam-se as bandas em destaque cujos números de onda estão ilustrados na Tabela 10. Os espectros no IV das aminas **20b**, **20c** e **20n** não foram obtidos, pois o espectrofotômetro disponível no laboratório encontrava-se inoperante.

Tabela 10 - Dados dos espectros no IV das aminas 20a-n

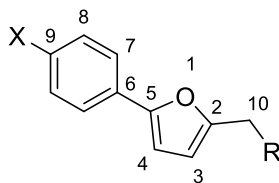


Composto	X	Grupo R	Bandas (cm ⁻¹)
20a	Br		2957 (C-H, C <i>sp</i> ³)
20d	Cl		2959 (C-H, C <i>sp</i> ³)
20e	Cl		3284 (C-H alcino)
20f	Cl		3387 (N-H clor.), 2981 (N-H clor.) 2922 (C-H, C <i>sp</i> ³)
20g	Cl		3385 (N-H clor.), 2904 (N-H clor.) 2704 (C-H C <i>sp</i> ³)
20h	Cl		3122 (N-H. clor.), 2753 (N-H), 2907 (C-H, C <i>sp</i> ³)
20i	Cl		2921 (N-H clor.), 2593 (C-H, C <i>sp</i> ³)
20j	Cl		2927 (N-H clor.), 2752 (C-H, C <i>sp</i> ³)
20k	Cl		3357 (O-H), 2937 (C-H, C <i>sp</i> ³)
20l	Cl		2949 (C-H, C <i>sp</i> ³), 1091 (C-O)
20m	Cl		1439 (C-O)

Nos espectros de RMN de ¹H das aminas 20a-n (Figuras B.80, B.82, B.84, B.86, B.90, B.92, B.94, B.96, B.97, B.99, B.101, B.103, B.105 e B.107 p. 316-330), observam-se os deslocamentos químicos dos sinais referentes aos hidrogênios da porção arilfurano e os metilênicos (2 x H-10) ilustrados na Tabela 11.

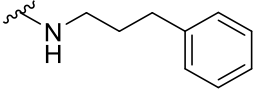
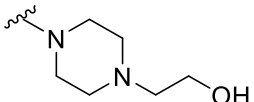
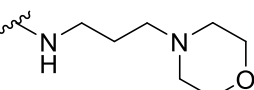
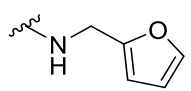
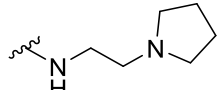
Tabela 11 - Dados dos espectros de RMN de ^1H (δ , ppm, 400 MHz) das aminas 20a-n

(continua)



Composto	X	Grupo R	H-3	H-4	H-7	H-8	H-10
20a	Br		6,32	6,59	7,51	7,49	3,88
20b	Cl		6,29	6,58	7,60	7,33	3,54
20c	Cl		6,28	6,58	7,58	7,34	3,80
20d	Cl		6,28	6,57	7,59	7,34	3,85
20e	Cl		6,32	6,58	7,59	7,34	3,95
20f	Cl		6,88	6,89	7,78	7,44	4,48
20g	Cl		6,83	6,90	7,78	7,44	4,48
20h	Cl		6,80	6,89	7,77	7,44	4,41
20i	Cl		6,77	7,03	7,78	7,52	4,18

Tabela 11 - Dados dos espectros de RMN de ^1H (δ , ppm, 400 MHz) das aminas 20a-n

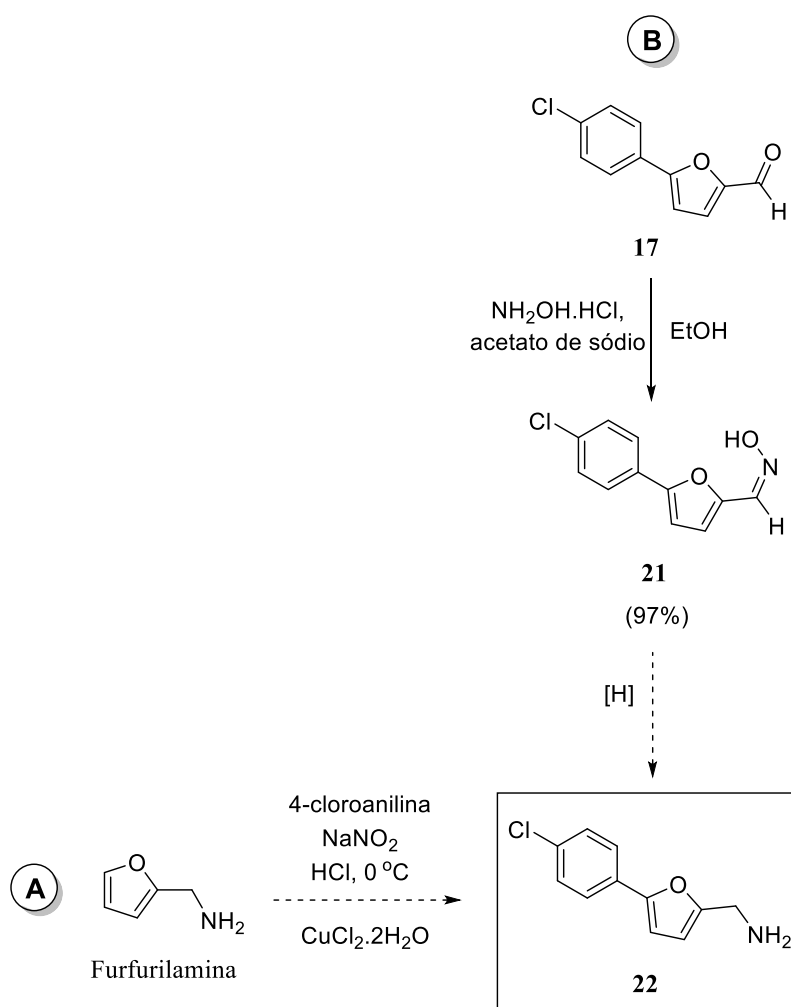
							(Conclusão)	
Composto	X	Grupo R	H-3	H-4	H-7	H-8	H-10	
20j	Cl		6,74	7,02	7,76	7,51	4,25	
20k	Cl		6,37	6,83	7,71	7,43	3,57	
20l	Cl		6,32	6,79	7,68	7,41	3,78	
20m	Cl		6,72	7,02	7,77	7,51	4,20	
20n	Cl		6,27	6,56	7,56	7,32	3,84	

4.2.5 Síntese da amina 22

Para a obtenção da amina **22**, foram propostas, inicialmente, duas rotas sintéticas. A primeira a partir da reação de Meerwein, em que a anilina na presença de HCl e NaNO_2 leva à formação do sal de arenodiazônio que, na sequência reage com a furfurilamina (rota sintética **A**). Já a segunda técnica sugerida partiu da possibilidade da redução da oxima **21** para obter o produto desejado (rota sintética **B**) (**Figura 58**). Na etapa de síntese da oxima, o aldeído **17** foi utilizado como material de partida na reação com o cloridrato de hidroxilamina e acetato de sódio em etanol, fornecendo o intermediário **21** com 97% de rendimento. Posteriormente, foram aplicadas duas técnicas de redução diferentes: na primeira, utilizou-se pó de zinco e HCl e, em uma segunda tentativa, utilizou-se LiAlH_4 , porém em nenhuma delas foi possível isolar o produto desejado. O material de partida não era totalmente consumido e houve dificuldades na etapa de purificação do que parecia ser a amina, verificada por CCD (revelador: nihidrina 0,25%). Algumas tentativas foram realizadas com o objetivo de se isolar o produto, como a extração com diferentes solventes orgânicos, seguida da adição de solução de HCl para obter a

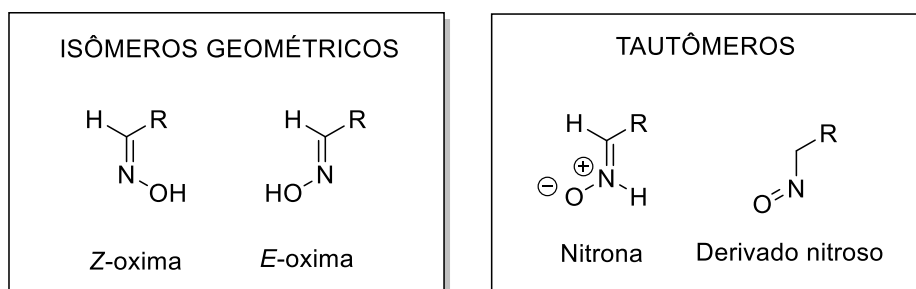
amina na forma de sal. Ao final da síntese *via* arilação de Meerwein, também foi observada por CCD uma mancha que, possivelmente, referia-se à amina. Na etapa de elaboração, adicionou-se água destilada e o pH foi ajustado para 12; extraiu-se com acetato de etila e houve uma tentativa de se isolar o produto por meio da adição de isopropanol que, porventura poderia separá-lo das impurezas, entretanto não foi possível obtê-lo. Na literatura encontrou-se relatos de que a amina **22** seria instável, o que possivelmente justifica os problemas enfrentados durante a síntese da mesma (YANO, *et al.*, 2006).

Figura 58 - Rotas sintéticas propostas para a síntese da amina 22



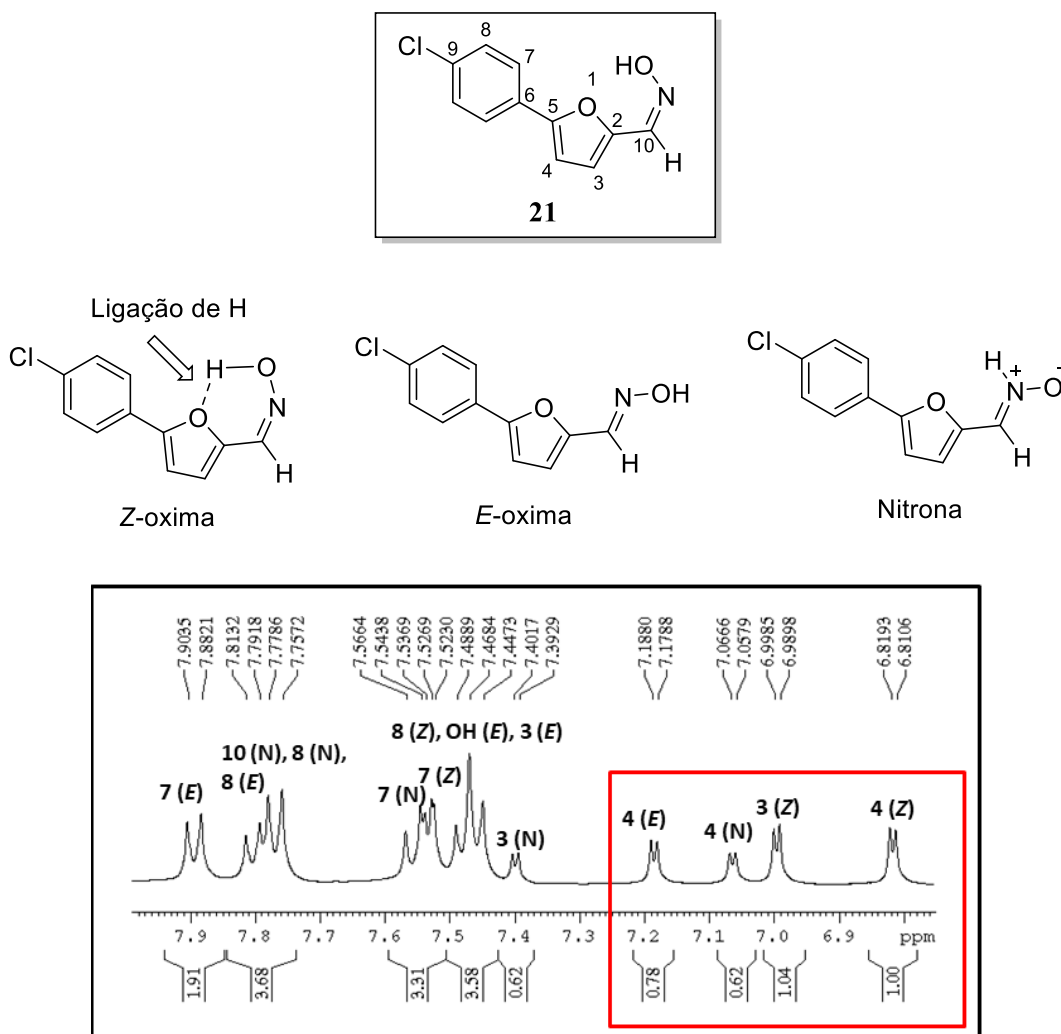
As oximas são importantes componentes estruturais de vários fármacos e podem apresentar dois tipos de isomeria: geométrica na forma de diastereoisômeros *E* e *Z* e constitucional, representados pelos tautômeros nitrona e um derivado nitroso (**Figura 59**) (SAHYOUN, ARRAULT & SCHNEIDER, 2019).

Figura 59 - Isômeros das oximas



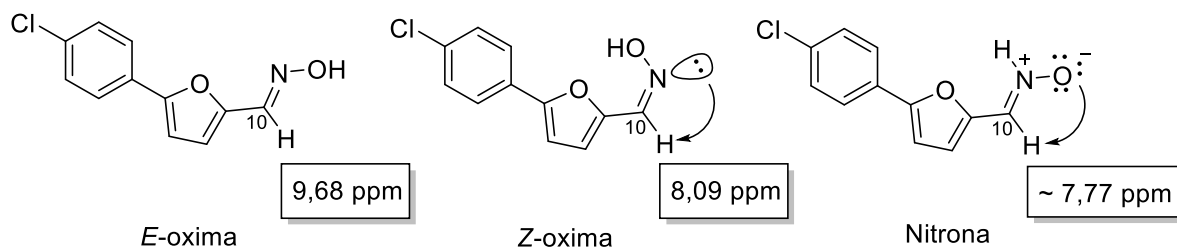
Em relação aos isômeros constitucionais das oximas, estudos revelam que os tautômeros nitrona e nitroso são menos estáveis que a própria oxima. Já dentre os isômeros geométricos, vários pesquisadores demonstram, por meio de estudos de calorimetria de varredura diferencial (DSC), no qual o aquecimento e fusão da *E*-oxima originaram a *Z*-oxima que essa última é a configuração mais estável, sendo assim a *E*-oxima é o isômero minoritário quando encontrado em uma mistura (SAHYOUN, *et al.*, 2019). A análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C da oxima **21** (Figuras B.109 e B.110, p. 33), sintetizada neste trabalho, revelou a formação de uma mistura desses isômeros (Figura 60), observada pelo fato dos sinais, quando nítidos separadamente, estarem triplicados. Por meio da avaliação da proporção das integrais e considerando os valores dos deslocamentos químicos, é possível inferir que a *Z*-oxima (42%) é o produto majoritário, seguido da *E*-oxima (32%) e da nitrona (26%), nesta ordem. Para que as atribuições fossem feitas de maneira correta, considerou-se que o sinal mais desprotegido (10,54 ppm) no espectro de RMN de ^1H , referente ao OH corresponde à hidroxila presente na *Z*-oxima, já que o núcleo desse hidrogênio, uma vez que participa de uma ligação de hidrogênio intramolecular, fica mais desblindado. Provavelmente, a maior estabilidade da *Z*-oxima nesse caso é justificada justamente pela presença dessa ligação de hidrogênio entre o átomo de hidrogênio da hidroxila e o oxigênio do anel furano.

Figura 60 - Estruturas dos isômeros da oxima 21 e destaque para a região do espectro de RMN de ^1H da mistura em que é possível observar nitidamente o sinal referente ao H-4 triplicado



O simpleto em 9,69 ppm no espectro de RMN de ^1H de **21** (**Figura B.110, p. 338**) corresponde ao H-10 da *E*-oxima, que é o mais desprotegido dos três, pois os outros dois contam com a proteção do par de elétrons do nitrogênio (*Z*-oxima) e da nuvem eletrônica que envolve o átomo de oxigênio adjacente (nitrona) (**Figura 61**). Dessa maneira, avaliando as integrais dos sinais, quando separados, foi possível atribuir os demais hidrogênios correspondentes. A atribuição dos sinais no espectro de RMN de ^{13}C de **21** (**Figura B.110, p. 338**) foi feita por grupos, considerando as regiões dos deslocamentos já conhecidas para os compostos dessa classe.

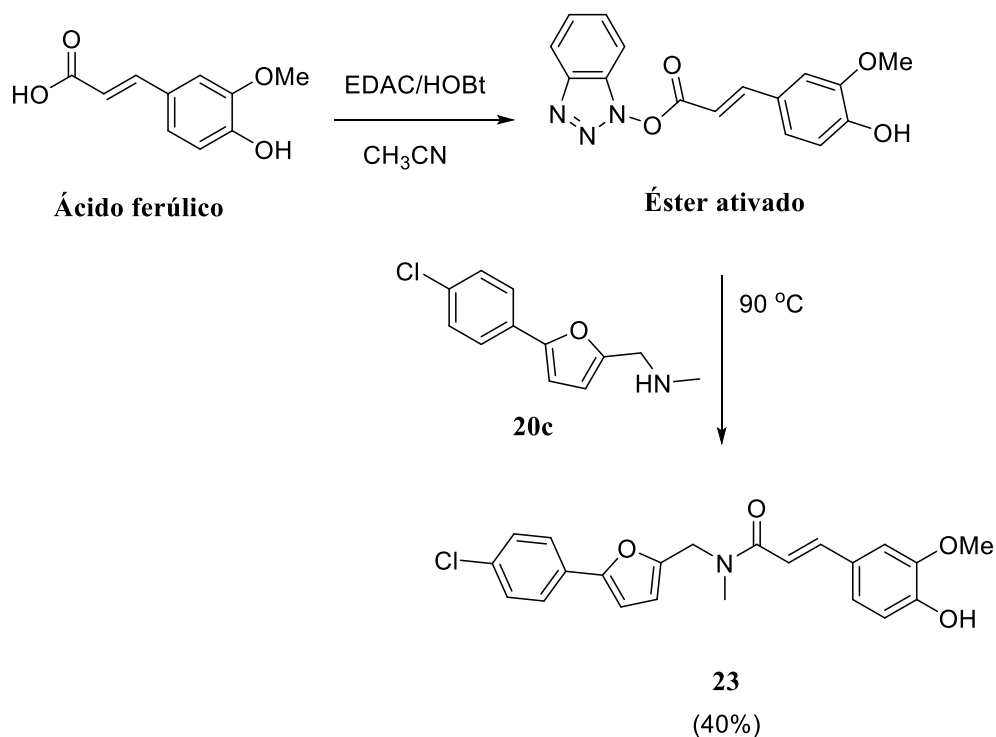
Figura 61 - Efeito de blindagem do par de elétrons não-ligantes do átomo de nitrogênio (*Z*-oxima) e da nuvem eletrônica ao redor do átomo de oxigênio (nitrona) sobre o H-10, efeito esse não observado sobre o H-10 da *E*-oxima



4.2.6 Síntese do híbrido 23

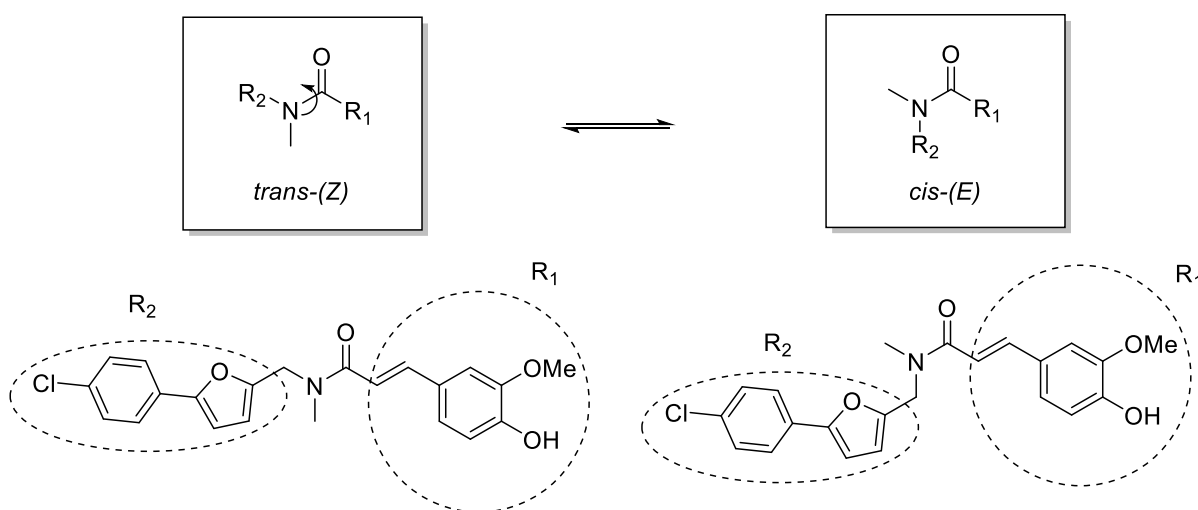
Seguindo o mesmo raciocínio aplicado para o planejamento dos híbridos derivados do indol, o híbrido **23** que contém uma porção arilfurano, foi sintetizado com o substituinte da amida central menos volumoso. Para a síntese desse composto, foi utilizado o ácido ferúlico como material de partida que, em uma primeira etapa foi convertido ao éster ativado intermediário *via* atuação do EDAC/HOBt e, em seguida, foi adicionada a amina **20c** para a formação do grupo amida central característico dos híbridos em questão (**Esquema 25**).

Esquema 25 - Condições utilizadas na síntese do híbrido 23



Apesar da ligação C-N de amidas ser rígida, devido ao seu caráter de dupla parcial, uma rotação restrita sobre essa ligação pode ocorrer em solução. Este fenômeno demanda um gasto energético alto (tipicamente de 15-20 kcal/mol) e leva à formação de dois isômeros geométricos: o *trans*-(Z) e o *cis*-(E). Sabe-se que esse equilíbrio rotacional nas amidas é amplamente governado por efeitos estéricos e eletrônicos fornecidos pelos substituintes diretamente ligados ao carbono carbonílico e ao nitrogênio (MONTAÑA, *et al.*, 2021). Portanto, a natureza dos substituintes do grupo amida interferem na proporção formada dos isômeros e, frequentemente, a geometria *trans*-(Z) relativa aos substituintes do nitrogênio e da carbonila é a mais estável (MANEA, WILSON & CABLE, 1997). Diferentemente da síntese dos híbridos derivados do indol, em que foi formado apenas um dos isômeros da amida, o *trans*-(Z), a análise dos espectros de RMN do híbrido **23** revelou que houve formação de uma mistura dos possíveis isômeros (**Figura 62**). Como na CCD foi observada apenas uma mancha após a purificação do produto, essa rotação da ligação C-N da amida provavelmente ocorre em solução.

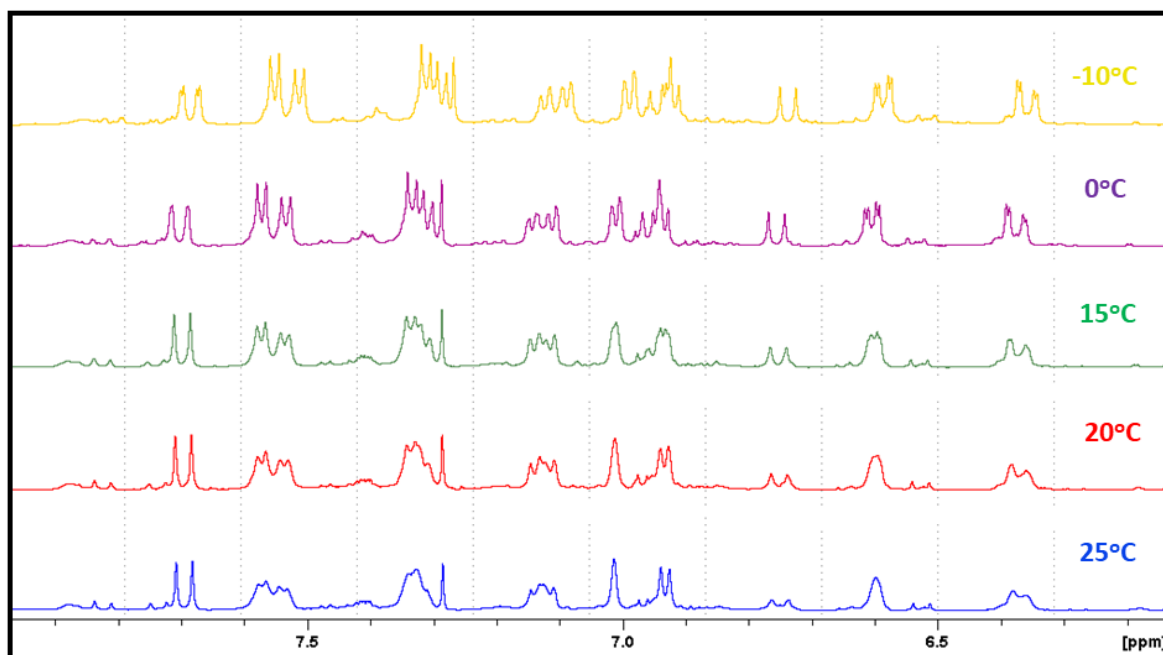
Figura 62 - Isômeros *trans*-(Z) e *cis*-(E) oriundos da rotação da ligação C-N do grupo amida central presente na estrutura do híbrido **23**



Considerando que, inicialmente o espectro de RMN de ^1H de **23** apresentava uma resolução que dificultava a análise do mesmo, decidiu-se por realizar vários experimentos de RMN em diferentes temperaturas (-10, 0, 15, 20 e 25 °C) (**Figura 63**). A partir da análise desses novos espectros, observou-se que experimentos realizados em baixas temperaturas resultaram na aquisição de sinais bem mais resolvidos. Provavelmente, nessas condições o movimento das

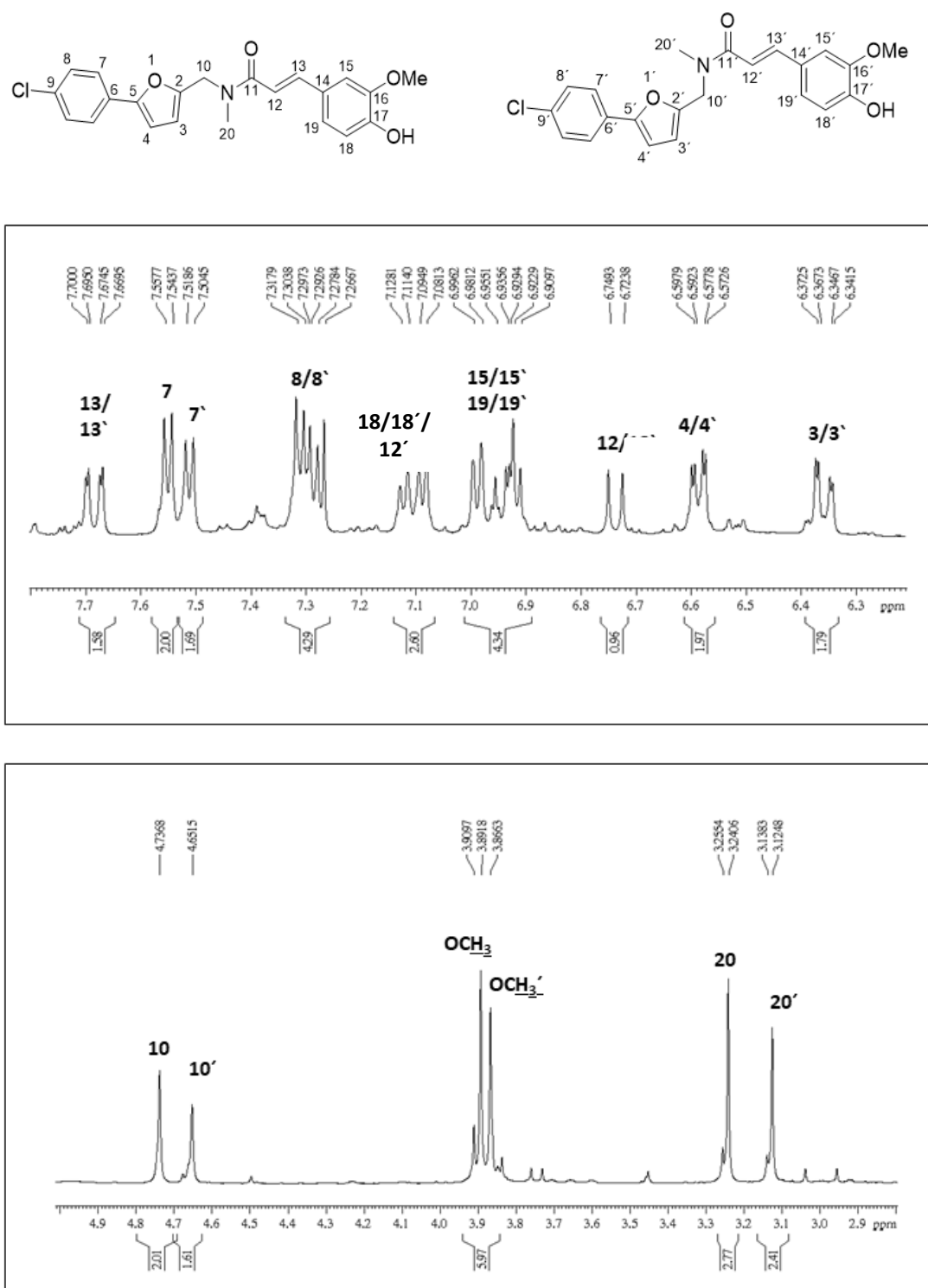
moléculas é menor e isso contribui para o aumento do tempo de relaxação de *spin*. Dessa forma, foi possível visualizar os sinais de maneira mais clara, evidenciando de fato a formação da mistura de isômeros.

Figura 63 - Expansão das regiões dos aromáticos de espectros de RMN de ^1H (CDCl_3 , 400 MHz) obtidos com variação de temperatura (-10, 0, 15, 20 e 25 °C) para a mistura dos isômeros de 23



Ambos os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C de **23** (Figuras B.111 e B.112, p. 332) apresentam uma duplicidade de sinais nas diferentes regiões de deslocamento químico características desse composto. Na expansão do espectro de RMN de ^1H de **23** (Figura 64) observa-se que os sinais referentes aos hidrogênios da porção arilfurano aparecem duplicados: em 7,51 e 7,53 ppm (H-7 e H-7'); 7,27 e 7,30 ppm (H-8 e H-8'); 6,57 e 6,59 ppm (H-4 e H-4') e em 6,34 e 6,36 ppm (H-3 e H-3'). A mesma observação pode ser feita na região dos alifáticos: 4,65 e 4,73 ppm (H-10 e H-10'); 3,86 e 3,89 ppm (OCH_3 e OCH_3') e em 3,13 e 3,24 ppm (H-20 e H-20'). Dados da literatura demonstram que a diferença nos deslocamentos químicos é maior para os sinais referentes aos hidrogênios mais próximos da ligação C-N da amida, como no caso dos H-10 e H-20 (MONTAÑA, *et al.*, 2021).

Figura 64 - Expansão da região dos aromáticos e alifáticos do espectro de RMN de ^1H do híbrido **23**



Em busca de respostas para a formação dos isômeros do híbrido **23** e a obtenção de um único isômero na síntese dos híbridos do indol, foram realizados cálculos de energia envolvidos nessas reações. Esses experimentos foram feitos pelo Professor Vinícius Gonçalves Maltarollo e os resultados obtidos ao simular as sínteses dos híbridos derivado do indol **10** e do derivado

arilfurano **23** corroboram os resultados encontrados no que diz respeito à não formação e identificação da mistura de isômeros *trans-Z* e *cis-E*, respectivamente. Por meio da análise desses resultados (**Figuras 65 e 66**), conclui-se que, de fato, a formação dos dois isômeros no caso do híbrido **10** é mais difícil de ocorrer. A diferença energética entre os possíveis isômeros é grande (cerca de 5,55 kcal/mol) quando comparada à encontrada entre os isômeros do híbrido **23** (cerca de 1,4 kcal/mol). Em ambos os casos se verifica que o isômero *trans-Z* é o mais estável.

Figura 65 - Cálculos energéticos envolvidos na reação entre o éster ativado derivado do ácido ferúlico e a indolamina 6b (síntese do híbrido 10)

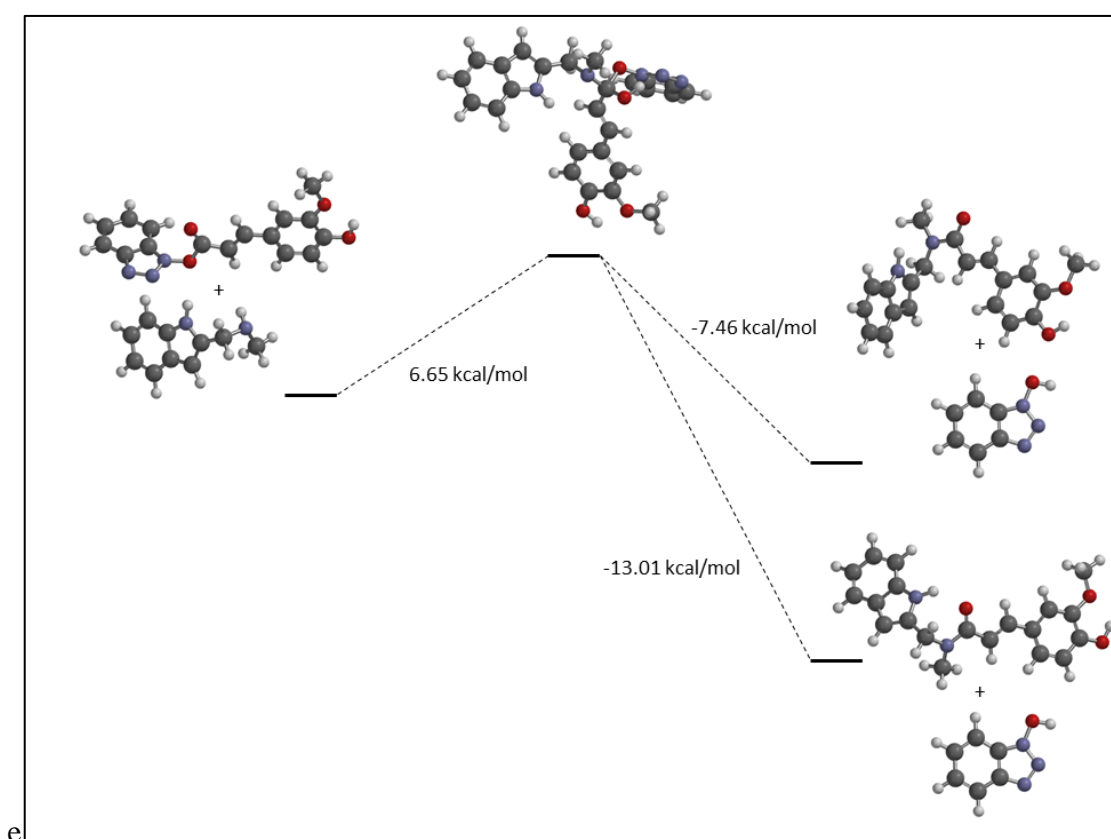
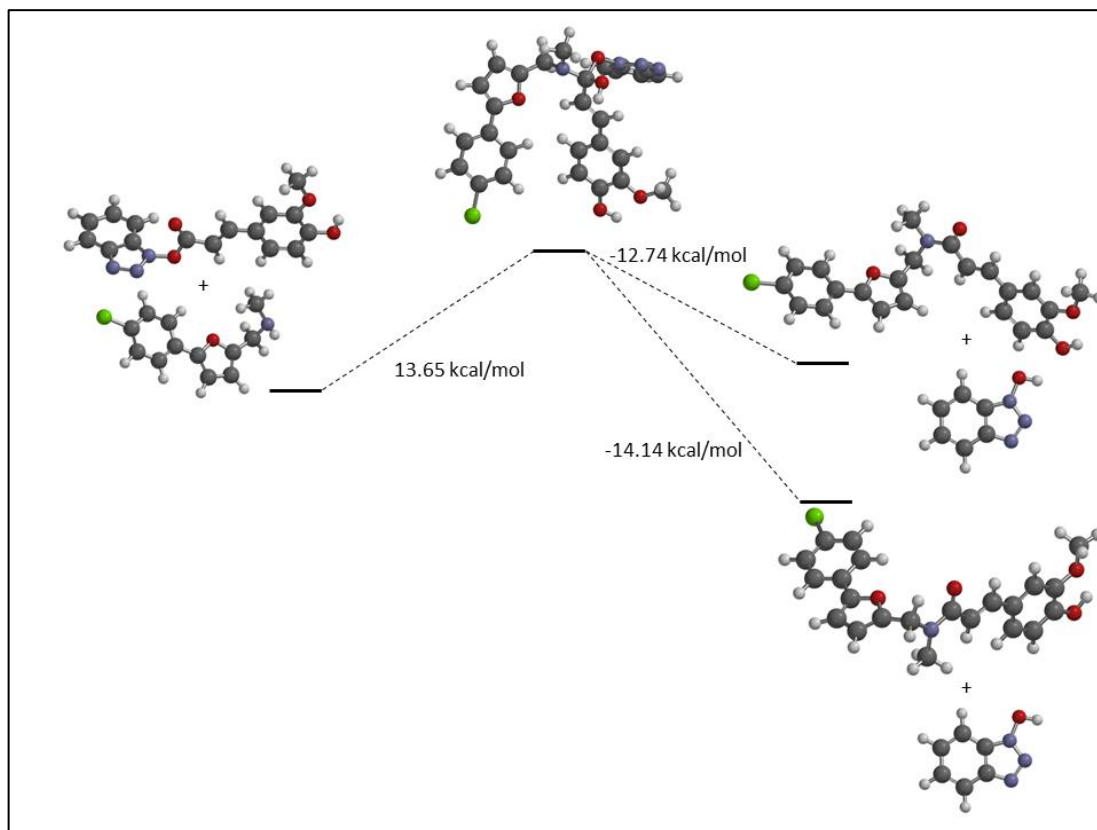
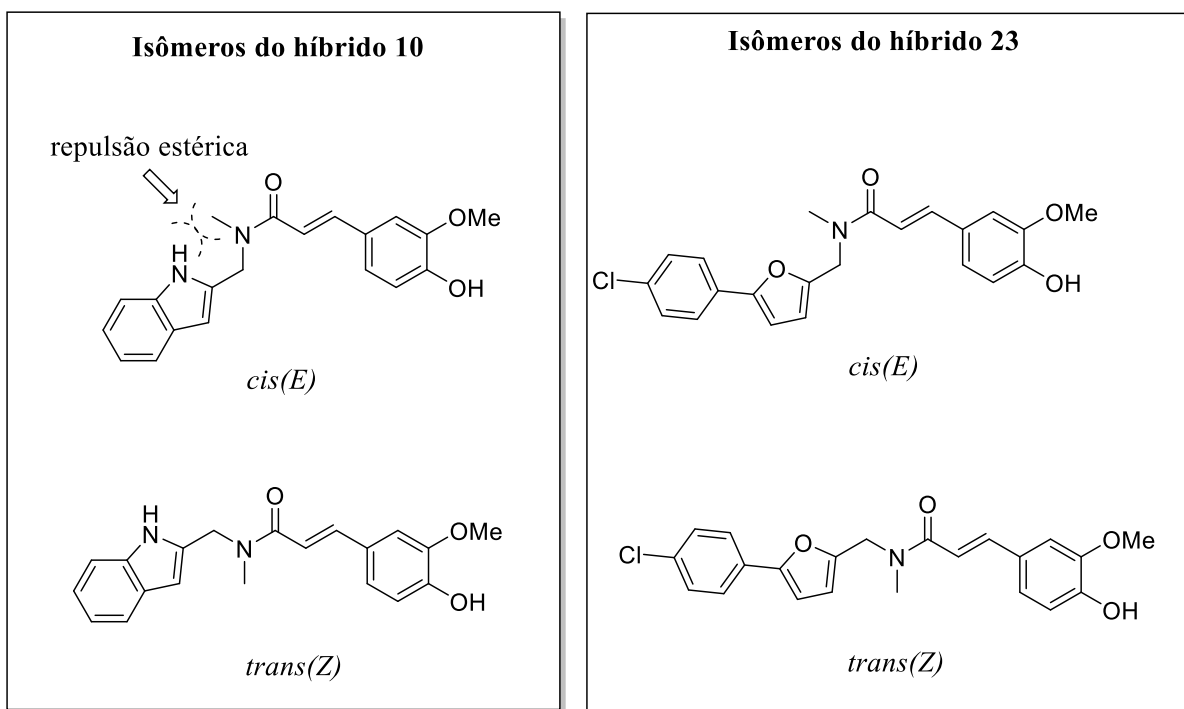


Figura 66 - Cálculos energéticos envolvidos na reação entre o éster ativado derivado do ácido ferúlico e a amina contendo uma porção arifurano 20c (síntese do híbrido 23)



Uma hipótese que pode justificar a instabilidade do isômero *cis-(E)* do híbrido **10**, não identificado na análise dos espectros de RMN, consiste em uma possível repulsão estérica entre o hidrogênio do grupo NH do anel indólico e os hidrogênios do substituinte metila localizado no grupo amida central (**Figura 67**). Esse fenômeno já não ocorre no isômero *cis-(E)* do híbrido **23**.

Figura 67 - Comparação entre as estruturas dos isômeros dos híbridos 10 e 23, evidenciando a interferências dos substituintes do grupo amida central na estabilidade dos conformêros

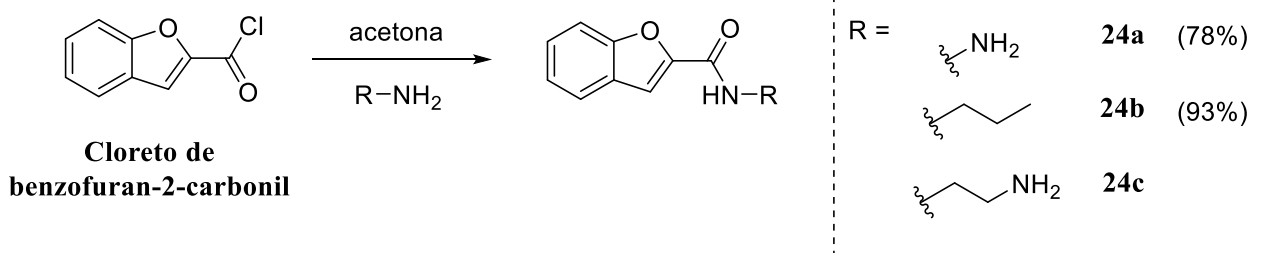


4.3 Síntese dos derivados do benzofurano

4.3.1 Síntese das amidas 24a-c

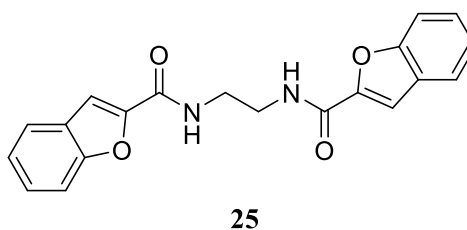
As amidas derivadas do benzofurano **24a-c** foram sintetizadas, via reação de substituição nucleofílica, a partir do cloreto de benzofuran-2-carbonila e da amina correspondente, conforme mostrado no **Esquema 26**.

Esquema 26 - Condições utilizadas na síntese das amidas 24a-c



Em todas as tentativas de síntese, nas condições apresentadas no esquema anterior, não houve formação da amida **24c** e sim do dímero **25** (Figura 68). Por apresentar um grupo amino terminal, o produto formado a partir do ataque de um dos grupos amino da 1,2-etanodiamina atacou novamente o carbono carbonílico do cloreto de ácido do material de partida, mesmo utilizando quantidades equimolares dos reagentes. Uma nova rota sintética foi proposta considerando a proteção prévia de um dos grupos amino do reagente utilizando BOC_2O . No entanto, na primeira tentativa, a proteção ocorreu nos dois grupos amino, inviabilizando a utilização do produto na etapa de reação com o cloreto.

Figura 68 - Estrutura do dímero **25** isolado na tentativa de síntese da amida **24c**



Nos espectros de RMN de ^1H das amidas **24a**, **24b** e do dímero **25** (Figuras B.113, B.115 e B.117, p. 333-335), observam-se os deslocamentos químicos dos sinais referentes aos hidrogênios do anel benzofurano apresentados na Tabela 12. Para o composto **25**, esses sinais integram para dois hidrogênios.

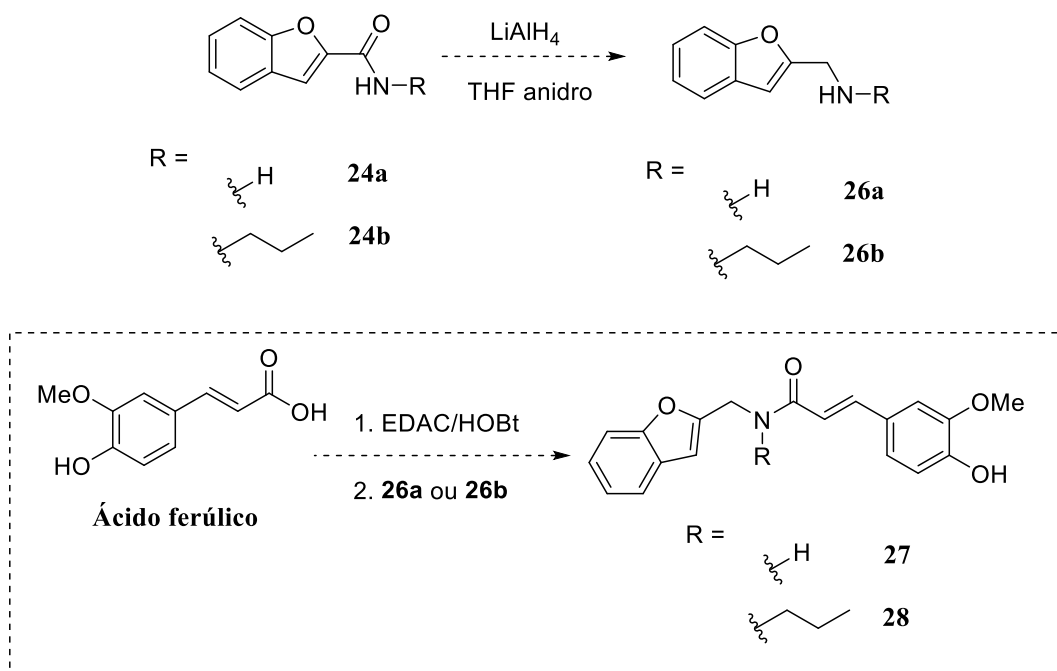
Tabela 12 - Dados dos espectros de RMN de ^1H (δ , ppm, 400 MHz) das amidas **24a**, **24b** e **25**

Composto	Grupo R	H-4	H-7	H-3	H-6	H-5
24a		7,76	7,64	7,54	7,45	7,32
24b		7,67	7,50	7,47	7,41	7,29
25		7,62	7,40	7,66	7,32	7,23

4.3.2 Síntese das aminas 26a e 26b e dos híbridos 27 e 28

As aminas **26a** e **26b** foram planejadas para serem utilizadas na síntese dos híbridos **27** e **28**, respectivamente. Como estratégia para a obtenção dessas aminas, optou-se por reduzir os grupos amidas presentes nos compostos **24a** e **24b** utilizando-se LiAlH_4 (**Esquema 27**). Cinco tentativas de redução das amidas foram realizadas em diferentes condições: primeiramente, utilizou-se 6 equivalentes do hidreto, em THF anidro, à temperatura ambiente; outra tentativa proposta foi de inverter a ordem de adição dos reagentes, ou seja, adicionou-se a amida em uma suspensão do hidreto; a utilização de refluxo também foi uma alternativa utilizada e, por fim, em outra situação utilizou-se o hidreto de um frasco recém-aberto. Entretanto, a redução não ocorreu e, em todos os casos, o material de partida foi recuperado ao final da reação.

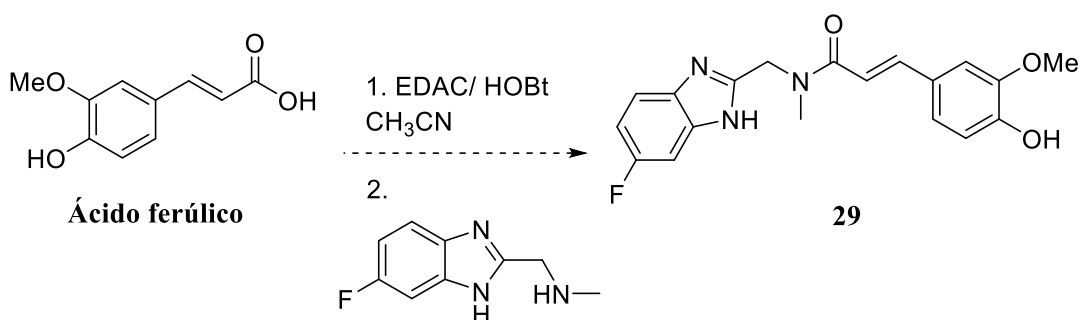
Esquema 27 - Condições utilizadas na tentativa de síntese das aminas 26a e 26b e os híbridos 27 e 28



4.4 Síntese do derivado do benzimidazol

Para a síntese do híbrido **29** derivado do benzimidazol, foi utilizada a técnica descrita por Tang e colaboradores (2020) adaptada, assim como foi aplicada na síntese de outros híbridos propostos neste trabalho. A amina comercial 1-(6-fluoro-1*H*-benzimidazol-2-il)*N*-metilmetanamina foi utilizada na etapa de acoplamento (**Esquema 28**). Quatro tentativas de obtenção desse híbrido foram realizadas sem sucesso e em todas elas, foi isolado um sólido que, aparentemente, na visualização por CCD encontrava-se puro, porém a caracterização por RMN revelou um espectro no qual os sinais não se apresentaram bem resolvidos e não houve indício de formação do produto desejado.

Esquema 28 - Condições utilizadas na tentativa de síntese do híbrido 29



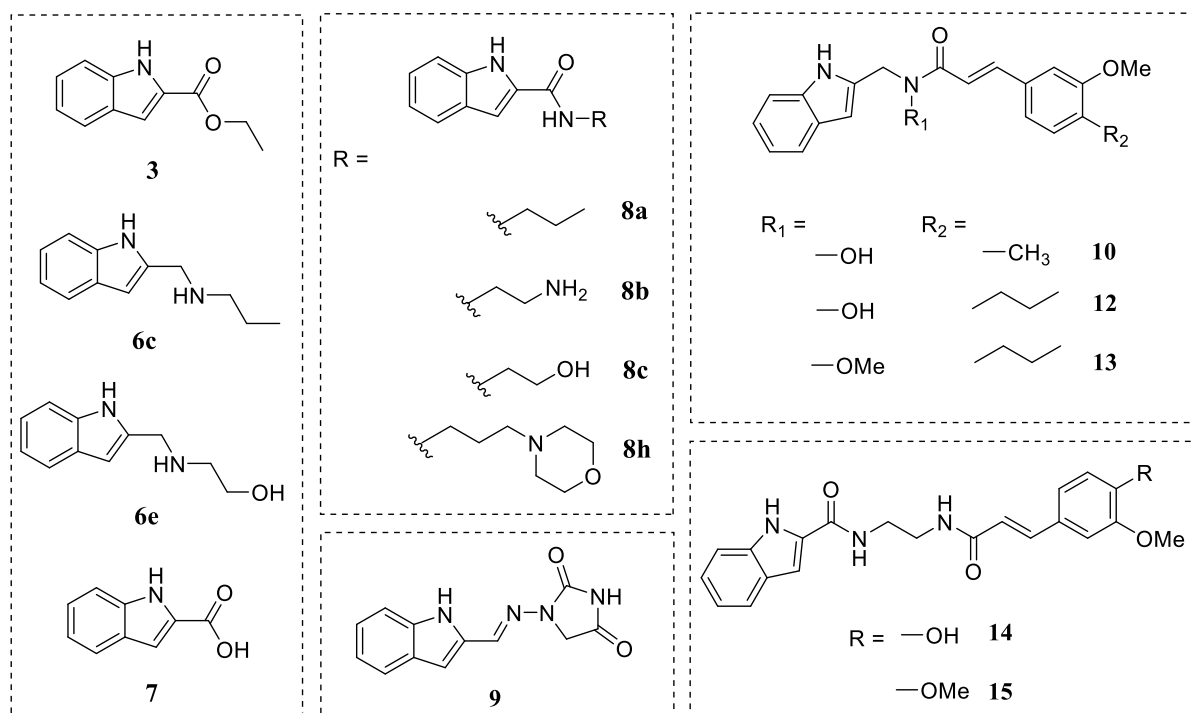
4.5 Avaliação da atividade antibacteriana

4.5.1 Ensaio biológicos

Os ensaios para avaliação da atividade antibacteriana foram realizados em colaboração com dois grupos de pesquisa distintos, nos quais foram utilizadas cepas e espécies diferentes de microrganismos. Em um deles, os derivados indólicos **3**, **6e**, **7**, **8a**, **8b**, **8c**, **8h**, **9** e os híbridos derivados do indol **10**, **13**, **14** e **15** (**Figura 69**) foram submetidos a uma triagem por microdiluição em caldo para a avaliação da atividade antibacteriana contra as cepas de MRSA

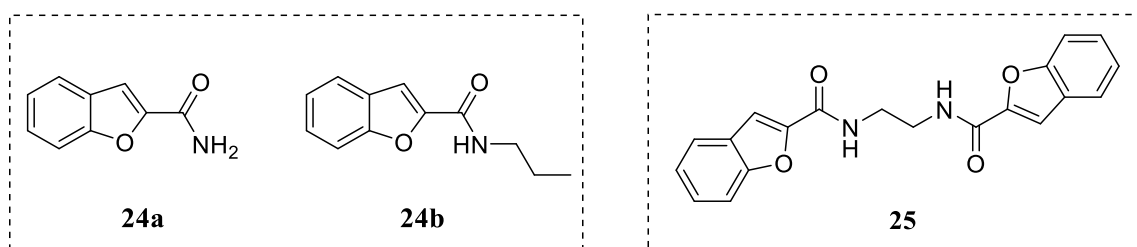
(ATCC[®] 43300[™]), *E. coli* (ATCC[®] 35128[™]) e *S. aureus* (ATCC[®] 29213[™]). As bactérias foram tratadas com uma diluição entre 100 e 3,125 μ M das substâncias e a turbidez do meio, observada nos testes com todas essas substâncias, indicou que não houve redução do crescimento bacteriano e, portanto, nenhuma das substâncias derivadas do indol que foram testadas, incluindo os híbridos, apresentou atividade antibacteriana. A amina **6c** e o híbrido **12** foram testados contra *S. aureus* (ATCC[®] 29213[™]), *E. coli* (ATCC[®] 25922[™]) e *P. aeruginosa* (ATCC[®] 27853[™]) e também não foram ativas *in vitro*. Nesse contexto, considera-se que a estratégia de hibridação molecular proposta no presente trabalho, com base nas estruturas do composto AFN-1254 e da curcumina, não se mostrou efetiva na obtenção de substâncias com atividade antibacteriana. Entretanto, esses resultados não garantem que os derivados propostos não sejam capazes de inibir a FabI, já que o ensaio enzimático não foi realizado. A baixa atividade antibacteriana pode estar relacionada à dificuldade desses derivados em alcançar o alvo molecular no interior da célula bacteriana, por, por exemplo, apresentarem propriedades físico-químicas inadequadas. Seria necessário, portanto, a realização de ensaio de inibição da FabI para confirmar esta hipótese.

Figura 69 - Estruturas dos derivados indólicos testados para avaliação da atividade antibacteriana



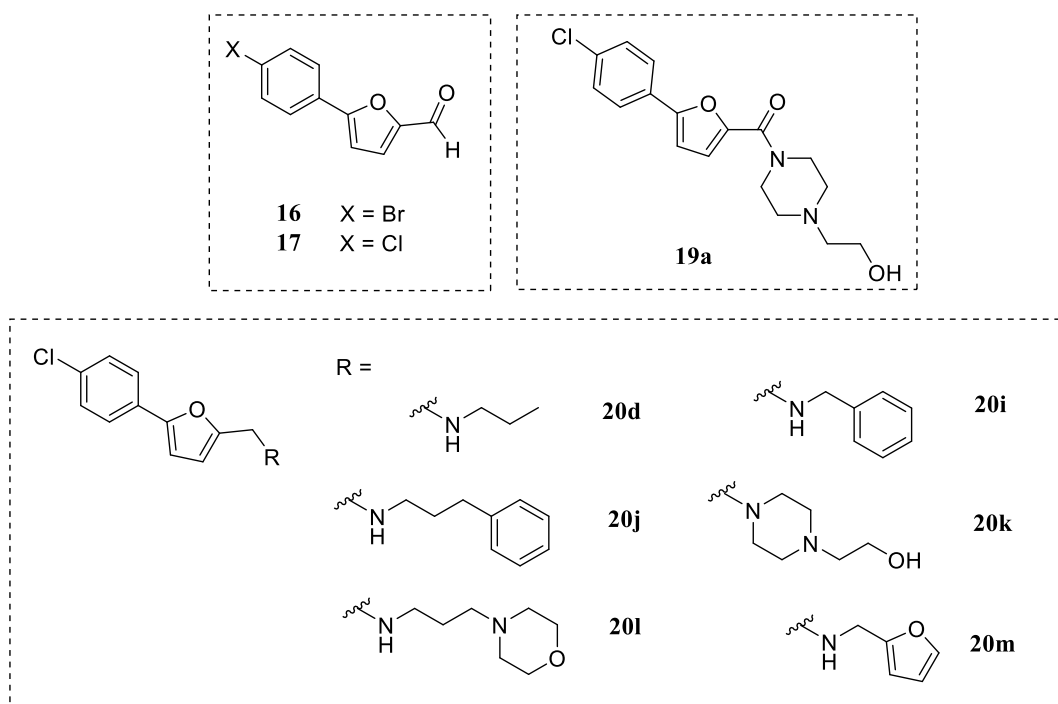
Os derivados benzofuranos **24a**, **24b** e **25** (Figura 70) também não apresentaram atividade antibacteriana quando testados frente aos mesmos microrganismos citados no parágrafo anterior.

Figura 70 - Estruturas dos derivados do benzofurano testados para avaliação da atividade antibacteriana



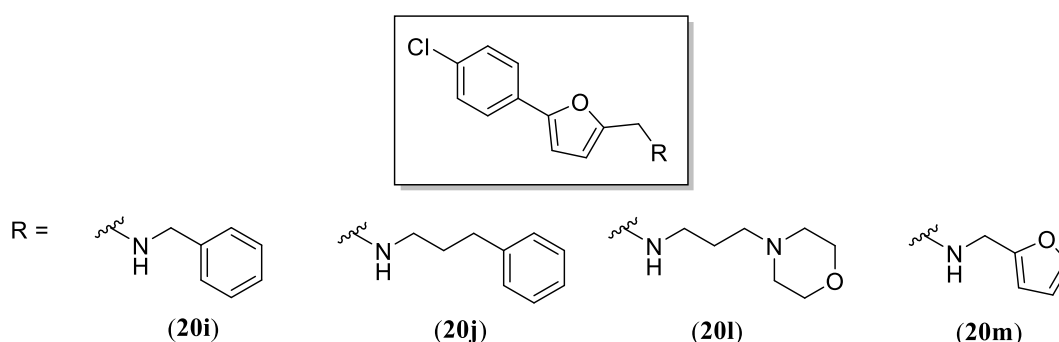
Os derivados do furano **16**, **17**, **19a**, **20d** e **20i-m** foram testados contra as cepas *S. aureus* (ATCC[®] 29213[™]), *E. coli* (ATCC[®] 25922[™]) e *P. aeruginosa* (ATCC[®] 27853[™]) (Figura 71).

Figura 71 - Estruturas dos derivados do furano testados para avaliação da atividade antibacteriana contra as cepas *S. aureus* (ATCC[®] 29213[™]), *E. coli* (ATCC[®] 25922[™]) e *P. aeruginosa* (ATCC[®] 27853[™])



Dentre os derivados do furano testados nesse primeiro ensaio, quatro (**20i**, **20j**, **20l** e **20m**) apresentaram atividade antibacteriana e os resultados da Concentração Inibitória Mínima (CIM) obtidos estão representados na **Tabela 13**. Esses compostos apresentaram efeito bactericida cujos valores encontrados estão representados na **Tabela 14**.

Tabela 13 - Valores de concentração inibitória mínima (CIM) obtidos com os derivados do furano 20i, 20j, 20l, 20m e os controles positivos ampicilina (AMP), cloranfenicol (CHL) e levofloxacina (LEVO) contra as três cepas bacterianas ATCC®



Composto	CIM*		
	<i>E. coli</i> (ATCC® 25922™)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC® 27853™)	<i>S. aureus</i> (ATCC® 29213™)
	µg/mL (µM)	µg/mL (µM)	µg/mL (µM)
20i	250 ^a (840)	> 250	> 250
20j	31^a (98)	250^a (770)	16^b (49)
20l	250^b (750)	> 250	250^b (750)
20m	250 ^a (870)	> 250	> 250
AMP	< 4 ^c (< 16)	> 250	< 4 ^d (< 16)
CHL	< 4 ^e (< 16)	125	16 ^e (50)
LEVO	< 4 ^f (< 16)	< 4 ^f (< 15)	ND

* O efeito antibacteriano foi classificado em bactericida (a) ou bacteriostático (b); ND: não determinado; valores >250 µg/mL implicam em ausência de atividade antibacteriana. Os valores de CIM para AMP, CHL e LEVO estão dentro dos intervalos descritos pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI), documento M100-S24: CIM para AMP (Penicilina) (c) ≤ 8, 16 e ≥ 32 µg/mL classificam as bactérias como sensíveis, intermediárias e resistentes, respectivamente, e (d) ≤ 0,12 e ≥ 0,25 µg/mL como sensíveis e resistentes, nesta ordem; CIM para CHL (e) ≤ 8, 16 e ≥ 32 µg/mL classificam as bactérias como sensíveis, intermediárias e resistentes, respectivamente; CIM para LEVO (f) ≤ 2, 4 e ≥

8 µg/mL classifica a bactéria como sensível, intermediária e resistente, nesta ordem. Os experimentos foram realizados em quadruplicata e em triplicata para os compostos e antibióticos, respectivamente;

Tabela 14 - Valores de concentração bactericida mínima (CBM) obtidos com os derivados do furano 20i, 20j, 20l, 20m e os controles positivos ampicilina (AMP), cloranfenicol (CHL) e levofloxacina (LEVO) contra as três cepas bacterianas ATCC®

Composto	CBM*		
	<i>E. coli</i> (ATCC® 25922™)	<i>P. aeruginosa</i> (ATCC® 27853™)	<i>S. aureus</i> (ATCC® 29213™)
	µg/mL (µM)	µg/mL (µM)	µg/mL (µM)
20i	250 (840)	> 250	> 250
20j	31 (98)	250 (770)	31 (49)
20l	> 250	> 250	> 250
20m	250 (870)	> 250	> 250
AMP	ND	ND	ND
CHL	ND	ND	ND
LEVO	ND	ND	ND

*Valores de CBM > 250 µg/mL não foram determinados porque estavam acima do gradiente estabelecido; ND: não determinado.

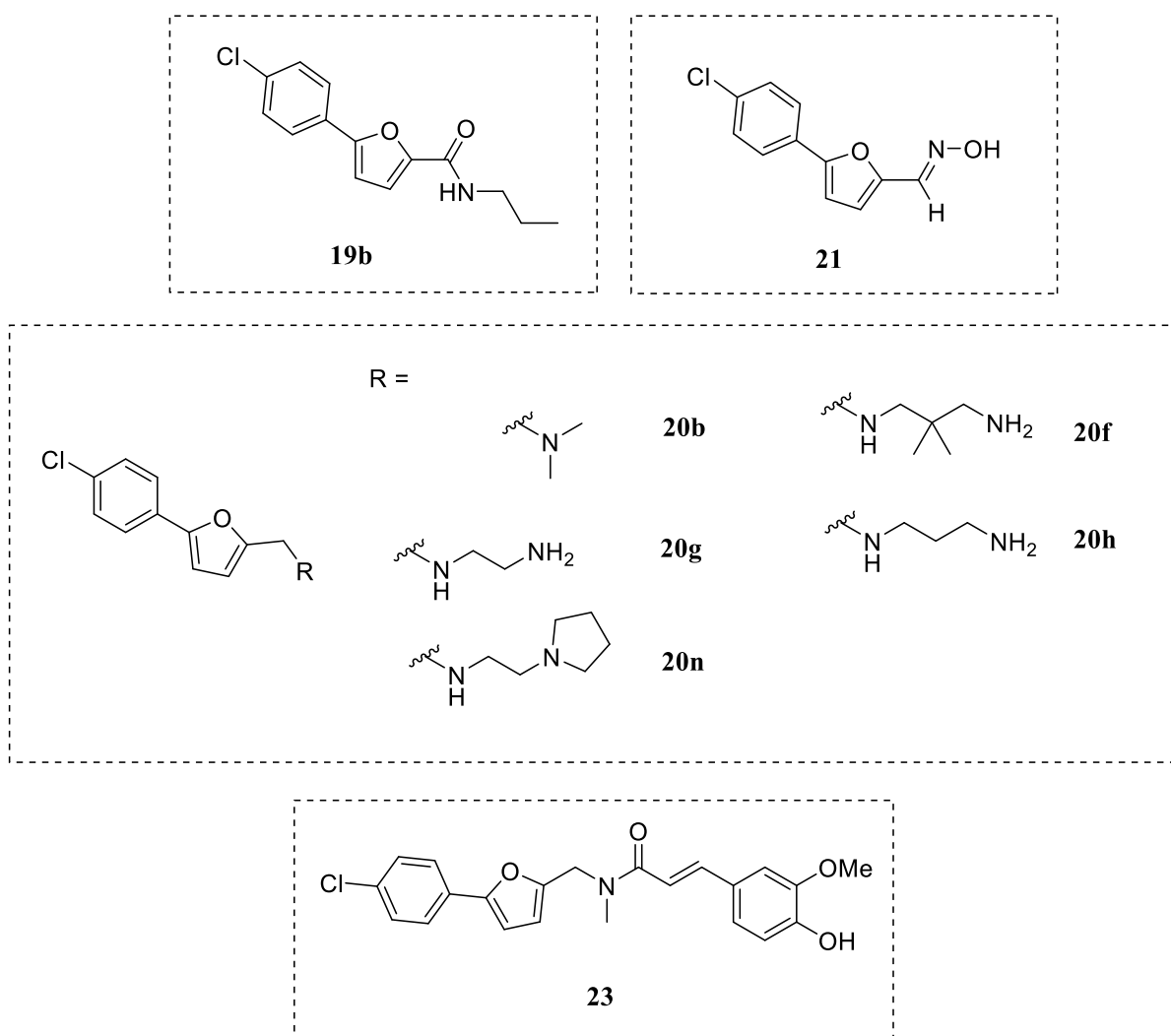
As aminas **20j** e **20l** foram ativas contra bactérias Gram-negativas (*P. aeruginosa* e/ou *E. coli*) e Gram-positivas (*S. aureus*), sugerindo que esses compostos podem exibir um espectro de ação amplo. As aminas **20i** e **20m** foram ativas apenas contra *E. coli*.

Considerando que a amina **20j** foi mais ativa que a **20l** e que ambas possuem o mesmo tamanho da cadeia lateral, constituída por três átomos de carbono separando o nitrogênio do grupo amino e o substituinte na extremidade da cadeia - fenila (composto **20j**) ou morfolina (composto **20l**) - é possível inferir que o grupo fenila é importante para a atividade. Nesse sentido, assume-se que esse grupo pode ser relevante para uma interação em um possível bolso hidrofóbico no alvo. Vale ressaltar que o composto **20j** foi o único que demonstrou atividade, ainda que modesta, contra *P. aeruginosa* (ATCC® 27853™), revelando o seu

potencial como protótipo para futuras modificações estruturais que poderão contribuir para o desenvolvimento de novos agentes antibacterianos. Sabendo da existência de uma membrana externa que envolve a parede celular em bactérias dessa espécie e em Gram-negativas, de uma forma geral, o que limita a penetração da molécula no interior do microrganismo, considera-se de grande relevância esse resultado, visto que há uma dificuldade em se encontrar substâncias ativas contra essas bactérias.

Outro ensaio para avaliação da atividade antibacteriana foi realizado com os derivados do furano **19b**, **20b**, **20f**, **20g**, **20h**, **20n**, **21** e o híbrido **23**, no qual as cepas de MRSA (ATCC[®] 43300[™]), *E.coli* (ATCC[®] 35128[™]) e *S. aureus* (ATCC[®] 29213[™]) foram tratadas com uma diluição entre 100 e 3,125 μM das substâncias (**Figura 72**). Dentre esses derivados, apenas o composto **20n** apresentou atividade antibacteriana contra *S. aureus* e MRSA ($\text{CI}_{50} = 100 \mu\text{M}$ para ambas as cepas). Considerando que esse composto apresenta um grupo amino ionizável e um substituinte volumoso na extremidade da cadeia lateral, os resultados obtidos corroboram os descritos anteriormente, já que os derivados da classe que foram ativos no primeiro ensaio também compartilham dessas características estruturais. Em consonância com os resultados obtidos com o híbrido **12**, derivado do indol, o híbrido **23**, contendo o heterociclo furano, também não apresentou atividade, indicando que a estratégia de hibridação, nesse caso, não foi eficaz para obtenção de compostos antibacterianos.

Figura 72 - Estruturas dos derivados do furano testados para avaliação da atividade antibacteriana contra as cepas *S. aureus* (ATCC® 29213™), *E. coli* (ATCC® 35128™) e MRSA (ATCC® 43300™)



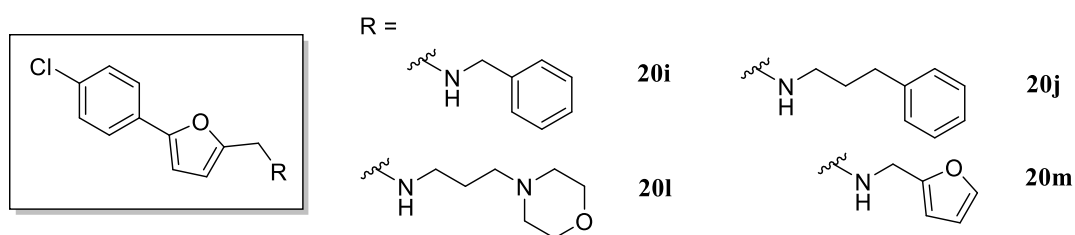
4.5.2 Estudos computacionais

Os compostos derivados do furano sintetizados e que apresentaram atividade antibacteriana promissora foram submetidos a estudos de *docking* utilizando a FabI como alvo molecular. Esses estudos foram realizados pelo Professor Vinícius Gonçalves Maltarollo e nenhum deles foi identificado com potencial para inibir a enzima. Nesse caso, decidiu-se por realizar estudos de predição de um possível alvo molecular, a fim de se identificar o provável mecanismo de ação do composto **20j**, o mais promissor desta classe. Nesse estudo, nenhum composto ativo identificado no ChEMBL é mais de 50% semelhante ao composto em questão.

Portanto, não foi possível explorar um alvo molecular por similaridade e, por esse motivo, os estudos de *docking* molecular utilizando outros alvos não foram realizados. Por outro lado, a baixa similaridade com agentes antibacterianos conhecidos indica o aspecto inovador desse composto. Também foi realizada uma pesquisa no repositório do *DrugBank* (WISHART, *et al.*, 2018) para medicamentos aprovados pelo FDA com mais de 50% de similaridade estrutural ao composto em questão e nenhum resultado foi encontrado, corroborando mais uma vez a ideia de uma substância com caráter inovador.

Com o objetivo de enriquecer ainda mais o trabalho, foram realizados estudos *in silico* para investigar o potencial *drug-like* e a toxicidade associada aos derivados arilfuranos mais ativos **20i**, **20j**, **20l** e **20m**. (Figura 73).

Figura 73 - Estruturas dos derivados do furano que apresentaram atividade antibacteriana nos ensaios biológicos *in vitro*



Os seis compostos apresentaram um potencial *drug-like* favorável, uma vez que não violam nenhuma das regras de Lipinski (LIPINSKI, 2000), Veber (VEBER, *et al.*, 2002), Ghose (GHOSE, *et al.*, 1999), Egan (EGAN, *et al.*, 2000) e Muegge (MUEGGE, *et al.*, 2001) para predição da biodisponibilidade oral (**Tabela 15**). Além disso, as predições de absorção gastrointestinal e absorção humana intestinal, calculadas pelas ferramentas de bioinformática SwissADME e pkCSM, respectivamente, corroboram o potencial *drug-like* desses derivados. Considerando que essas duas predições são complementares, os resultados obtidos indicam uma boa permeabilidade para células Caco2 e, conseqüentemente, uma biodisponibilidade oral adequada.

Tabela 15 - Propriedades físico-químicas e previsão de parâmetros relacionados à absorção dos derivados arilfuranos ativos

Composto	ALH ^a	DLH ^a	PM (da) ^a	ClogP ^a	Lr ^a	ASP (Å ²) ^a	pKa ^b	AG ^a	AHI (%) ^c
20i	2	1	297,78	4,14	5	25,17	7,88	alta	91,07
20j	2	1	325,83	4,73	7	25,17	8,98	alta	90,95
20l	4	1	334,64	2,97	7	37,64	8,62	alta	92,11
20m	3	1	287,74	3,46	5	38,31	7,03	alta	92,50

^a Calculado usando o servidor SwissADME; ^b Calculado usando MarvinSketch; ^c Calculado usando pkCSM; ALH: acceptor de ligação de hidrogênio; DLH: doador de ligação de hidrogênio; PM: peso molecular; ClogP: cálculo preditivo do logaritmo do coeficiente de partição n-octanol/água; Lr: ligações rotáveis; ASP: área de superfície polar; pKa: - log da constante de acidez; AG: absorção gastrointestinal; AHI: absorção humana intestinal.

A principal diferença entre o composto **20j** (mais ativo) e os compostos **20i**, **20l** e **20m** é o valor de ClogP (pelo menos 0,7 unidade logarítmica acima) indicando uma melhor capacidade de permear membranas. Além disso, o átomo de nitrogênio ligado ao furano do composto **20j** é ligeiramente mais básico do que outros compostos. Porém, claramente, a diferença de ClogP pode explicar o perfil de atividade de compostos com estrutura semelhante.

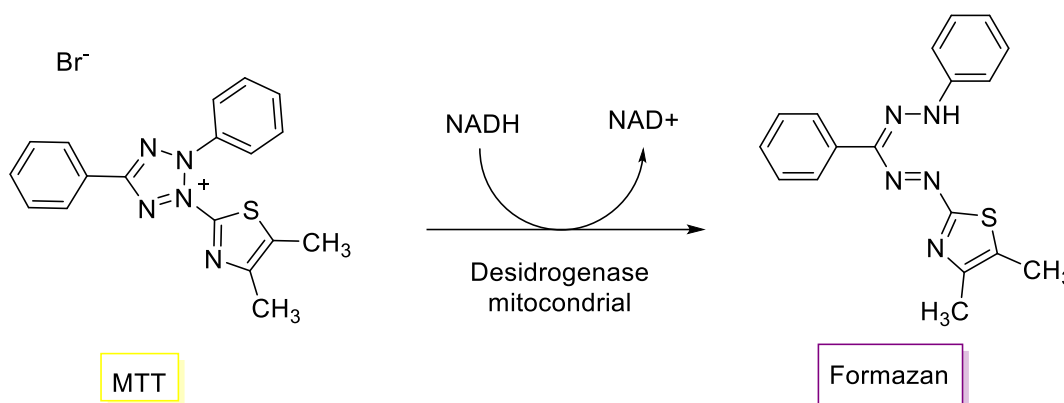
4.6 Avaliação da atividade antitumoral

4.6.1 Ensaio biológicos

Para a avaliação da capacidade dos compostos heterocíclicos sintetizados em inibir a proliferação de linhagens celulares de determinados tipos de câncer, foram realizados ensaios de viabilidade celular. Por meio desses testes, é possível analisar as células metabolicamente ativas em uma cultura celular e se elas são afetadas, quantitativamente e qualitativamente, na presença do composto. Essa análise foi realizada com base em ensaios colorimétricos em que é monitorada a mudança na coloração gerada pela redução do MTT (brometo de 3-(4,4-dimetiltiazol-2-il-2,5-difeniltetrazólico), sal tetrazólico de coloração amarela e solúvel em água, que

reage com as enzimas desidrogenases mitocondriais de células viáveis formando um cristal chamado Formazan que possui coloração violeta e é insolúvel em água, porém solúvel em DMSO (**Figura 74**). Portanto, o teste do MTT quantifica o dano induzido por um agente no metabolismo celular de glicídios, por meio da avaliação da viabilidade mitocondrial e, conseqüentemente, a viabilidade celular. Em outras palavras, a redução do MTT a formazan é diretamente proporcional à atividade mitocondrial e à viabilidade celular (MOSMANN, 1983; CARMICHAEL, *et al.*, 1987). Quanto mais intensa for a coloração roxa, maior é a viabilidade celular que foi calculada por meio da leitura da absorbância a 550 nm em um leitor de placas de Elisa.

Figura 74 - Reação de redução do MTT (sal de coloração amarela e solúvel em água) a formazan (sal de coloração violeta e insolúvel em água)



Os resultados dos ensaios de citotoxicidade dos derivados indólicos em modelos *in vitro* utilizando as linhagens leucêmicas THP-1 (leucemia monocítica aguda, ATCC[®] TIB-202TM) e K562 (leucemia mieloide crônica, ATCC[®] CCL-243TM); e linhagem de tumor sólido MDA-MB-231 (adenocarcinoma de mama humano, ATCC[®] HTB-26TM) estão apresentados nas **Tabela 16**. Os compostos mais ativos também foram testados em linhagens de células humanas não tumorais: PBMC (linhagem não tumoral de células mononucleares do sangue periférico) e WI-26 VA4 (linhagem não tumoral de fibroblasto pulmonar, ATCC[®] CCL-95.1TM). Os fármacos imatinib, citarabina e doxorrubicina foram utilizados como controles positivos. Para o cálculo do índice de seletividade (IS) foi utilizada a relação entre relação CI₅₀ células não-tumorais/ CI₅₀ células tumorais (**Tabela 17**).

Tabela 16 - Valores de CI_{50} dos derivados indólicos obtidos a partir do ensaio de viabilidade celular (MTT) com as linhagens de tumores humanos THP-1, K-562 e MDA-MB-231 e de células normais PBMC e WI-26 VA4

(continua)

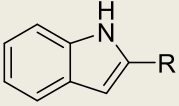
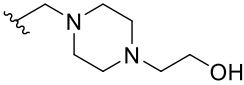
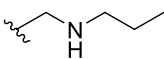
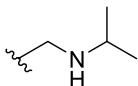
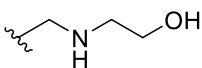
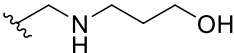
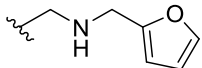
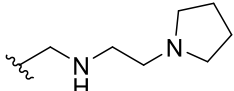
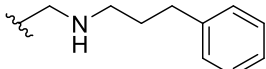
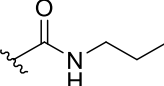
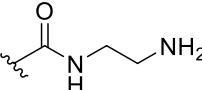
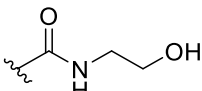
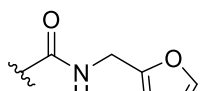
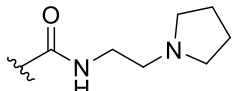
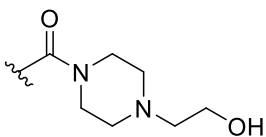
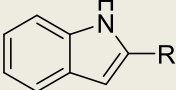
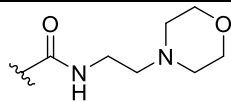
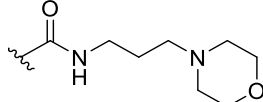
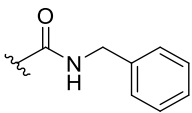
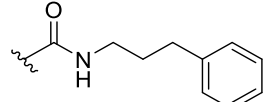
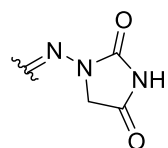
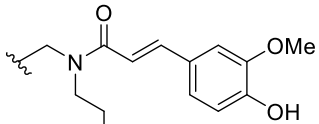
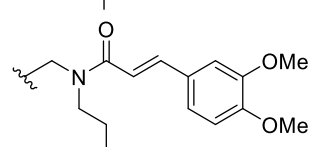
		$CI_{50}(\mu M) \pm DP^a$				
Composto	R	THP-1 ^b	K562 ^c	MDA-MB-231 ^d	PBMC ^e	WI-26 VA4 ^f
6a		3,48 $\pm 0,81$	>500	179,81 \pm 50,04	>500	118,43 $\pm 5,78$
6c		6,42 $\pm 0,42$	247,82 $\pm 34,81$	155,13 \pm 67,22	>500	99,47 $\pm 14,65$
6d		45,09 $\pm 7,11$	35,27 $\pm 3,55$	51,94 $\pm 6,34$	ND	ND
6e		>100	41,78 $\pm 4,05$	57,28 $\pm 3,83$	ND	ND
6f		1,87 $\pm 0,17$	50,15 $\pm 4,78$	59,02 $\pm 2,14$	>500	80,88 $\pm 11,25$
6g		2,22 $\pm 0,51$	121,25 $\pm 23,25$	155,39 \pm 20,53	>500	197,44 $\pm 34,75$
6h		66,42 $\pm 1,80$	>100	>100	ND	ND
6i		1,61 $\pm 0,07$	18,12 $\pm 1,17$	31,02 $\pm 2,44$	>500	6,21 $\pm 0,80$
8a		4,49 $\pm 0,81$	274,23 $\pm 44,20$	273,84 \pm 49,80	>500	491,77 $\pm 54,31$
8b		>100	94,83 $\pm 2,30$	41,48 $\pm 0,89$	ND	ND
8c		31,25 $\pm 12,80$	25,41 $\pm 1,16$	>100	ND	ND
8d		1,72 $\pm 0,92$	151,33 $\pm 1,94$	>500	416,63 $\pm 4,27$	469,98 $\pm 75,42$
8e		69,82 $\pm 0,63$	>100	>100	ND	ND
8f		5,95 $\pm 0,78$	>500	>500	457,01 $\pm 13,45$	256,66 $\pm 32,37$

Tabela 16 - Valores de CI_{50} dos derivados indólicos obtidos a partir do ensaio de viabilidade celular (MTT) com as linhagens de tumores humanos THP-1, K-562 e MDA-MB-231 e de células normais PBMC e WI-26 VA4

(conclusão)

		$CI_{50}(\mu M) \pm DP^a$				
Composto	R	THP-1 ^b	K562 ^c	MDA-MB-231 ^d	PBMC ^e	WI-26 VA4 ^f
8g		1,55 ± 0,02	199,63 ± 3,42	>500	472,92 ± 2,85	247,57 ± 7,55
8h		3,37 ± 0,26	171,11 ± 22,31	154,61 ± 36,97	>500	122,28 ± 9,01
8i		>100	91,08 ± 5,32	>100	ND	ND
8j		1,32 ± 0,69	122,92 ± 15,19	81,62 ± 9,48	337,78 ± 19,13	38,88 ± 0,71
9		>100	57,56 ± 7,65	>100	ND	ND
12		51,43 ± 4,49	62,47 ± 11,66	10,73 ± 0,90	>500	55,21 ± 2,56
13		53,74 ± 6,97	42,72 ± 5,62	>100	ND	ND
Imatinib^g		ND	34,58 ± 4,2	ND	159,34 ± 7,87	ND
Citarabina^g		40,75 ± 4,45	ND	ND	180,72 ± 10,45	ND
Doxorrubicina^g		ND	ND	2,3 ± 0,55	ND	1,9 ± 0,9

^a Os valores de CI_{50} foram apresentados como médias \pm Desvio Padrão (DP) de dois experimentos independentes; ^b THP-1, linhagem celular de leucemia monocítica aguda; ^c K-562, linhagem celular de leucemia mieloide crônica; ^d MDA-MB-231, linhagem celular de adenocarcinoma de mama; ^e PBMC, linhagem não tumoral de células mononucleares do sangue periférico; ^f WI-26 VA4, linhagem não tumoral de fibroblasto pulmonar; ND: Não Determinado; ^g Controles positivos.

Tabela 17 - Índice de Seletividade (IS) dos derivados indólicos mais ativos obtidos a partir do ensaio de viabilidade celular (MTT)

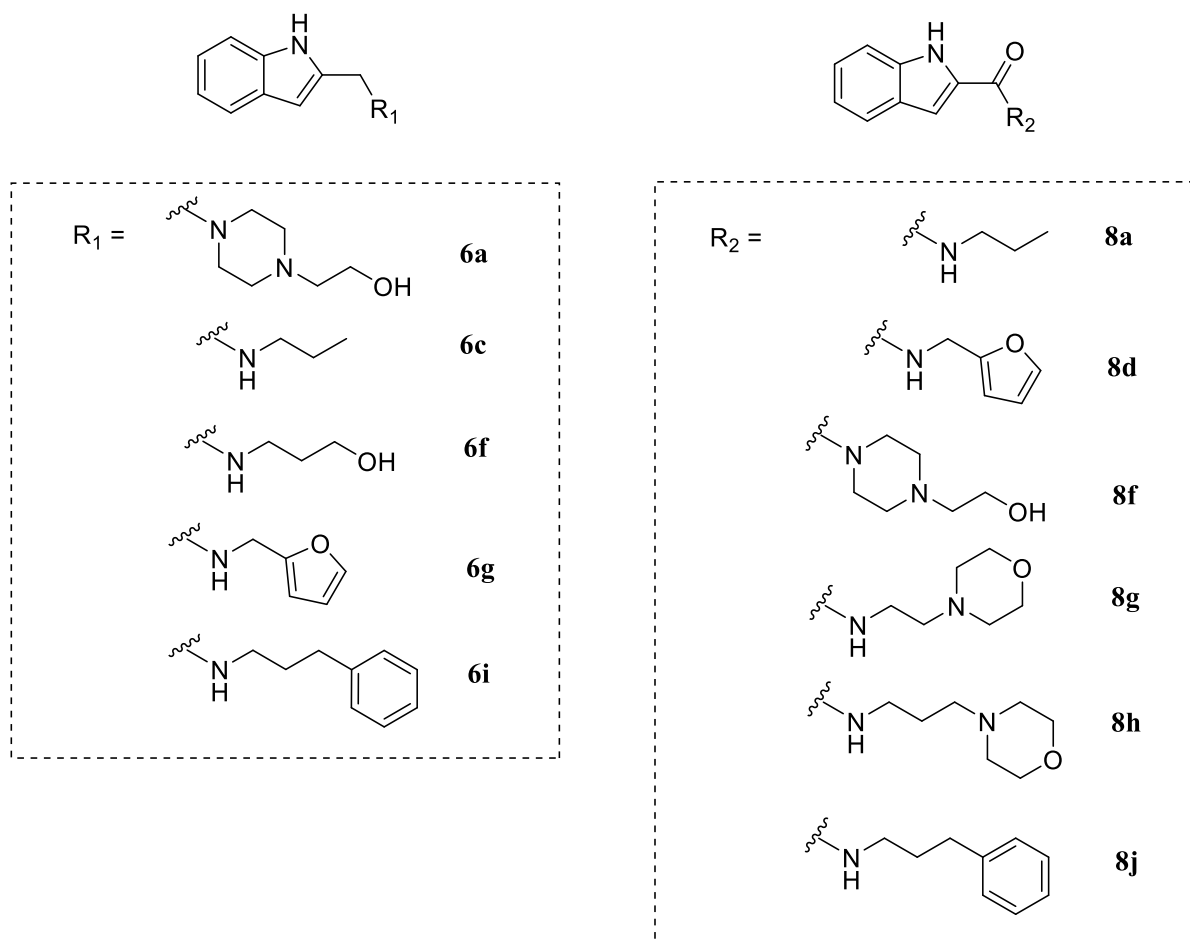
Composto	Índice de seletividade (IS) ^a		
	THP-1 ^b	K562 ^c	MDA-MB-231 ^d
6a	>143,57	0,19	0,66
6c	>77,93	2,02	0,64
6f	>267,70	9,97	1,37
6g	>225,22	4,12	1,27
6i	>311,19	27,59	0,20
8a	>111,42	1,82	1,80
8d	242,87	2,75	ND
8f	76,86	0,87	ND
8g	304,19	2,37	ND
8h	>148,27	2,92	0,79
8j	255,00	2,75	0,48
12	>9,72	8,00	5,15
Imatinib^e	ND	4,60	ND
Citarabina^e	4,43	ND	ND
Doxorrubicina^e	ND	ND	0,83

^a O índice de seletividade foi apresentado com base na relação CI_{50} células não-tumorais/ CI_{50} células tumorais; ^b THP-1; leucemia monocítica aguda; ^c K-562, linhagem celular de leucemia mieloide crônica; ^d MDA-MB-231, linhagem celular de adenocarcinoma de mama; ^e Controle positivo; ND: Não Determinado.

Dos 21 derivados indólicos testados, as indolaminas **6a**, **6c**, **6f**, **6g** e **6i** e as indolamidas **8a**, **8d**, **8f**, **8g**, **8h** e **8j** se destacaram por apresentar valores de concentração inibitória 50% (CI_{50}) entre 1,32 e 6,42 μ M em linhagens humanas de leucemia monocítica aguda (THP-1) e foram mais ativas que o fármaco citarabina (40,75 μ M), utilizado como controle positivo (**Figura 75**). Além disso, desses derivados, a amina **6i** também inibiu a proliferação de células

da linhagem de leucemia mieloide crônica (K-562), apresentando CI_{50} de 18,12 μM , mais ativa que o fármaco imatinib (34,58 μM), utilizado como controle positivo.

Figura 75 - Estruturas dos derivados indólicos sintetizados neste trabalho que apresentaram atividade antitumoral promissora em linhagens leucêmicas (THP-1 e K562)

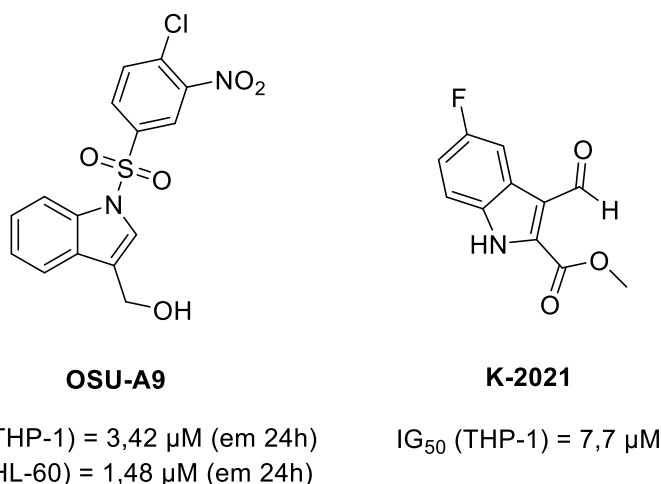


A leucemia é um tipo câncer que afeta a produção de leucócitos e, dependendo da velocidade de proliferação das células malignas, é dividida em aguda ou crônica. A leucemia aguda progride rapidamente e produz células que não estão maduras e não conseguem realizar as funções normais, sendo considerada mais agressiva e o transplante de medula óssea acaba sendo muitas vezes a opção mais efetiva após o tratamento inicial com quimioterápicos. Por outro lado, a leucemia crônica normalmente progride lentamente, os pacientes têm um número maior de células maduras circulantes e, normalmente, não apresentam sintomas. Em 2020, o INCA realizou uma estimativa para cada ano do triênio 2020/2022 em que seriam

diagnosticados no Brasil cerca de 5.920 novos casos de leucemia em homens e 4.890 em mulheres (INCA, 2020). Dependendo do tipo, o tratamento indicado para a leucemia pode envolver a quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal ou o transplante de medula óssea, sendo que a quimioterapia é a mais utilizada no tratamento do câncer em geral. Entretanto, assim como acontece na terapia de outras neoplasias, a citotoxicidade associada aos agentes quimioterápicos disponíveis que atuam de maneira sistêmica e provocam efeitos adversos diversos, é uma preocupação constante que aflige os pacientes, profissionais da saúde e pesquisadores (ALAM, *et al.*, 2018).

Como visto na introdução deste trabalho, os compostos heterocíclicos nitrogenados são bastante explorados quanto a sua ação antitumoral e dentre essa classe destaca-se a versatilidade daqueles que contêm o anel indólico. Na grande maioria dos estudos encontrados na literatura, os resultados revelam derivados indólicos com atividade antitumoral contra linhagens de células de câncer de pulmão (DHUGURU & SKOUTA, 2020) e pouco se encontra sobre compostos dessa classe com atividade em linhagens leucêmicas (**Figura 76**).

Figura 76 - Estruturas de derivados indólicos encontrados na literatura com atividade antitumoral em linhagens leucêmicas



Em 2013, Bai e colaboradores demonstraram que o **OSU-A9**, um derivado do indol-3-carbinol (I3C), induz a citotoxicidade em linhagens celulares de leucemia mieloide aguda (LMA) (HL-60 e THP-1) e em células de leucemia de pacientes com LMA de maneira dose-responsiva (BAI, *et al.*, 2013). Em estudos anteriores, pesquisas já haviam demonstrado que o

I3C, produto de origem natural presente em vegetais crucíferos, atua prevenindo a carcinogênese e é capaz de suprimir a proliferação de células de tumores sólidos (JIN, *et al.*, 1999). Portanto, as adaptações estruturais no composto original feitas recentemente pelos pesquisadores em questão foram úteis para a promover a atividade antitumoral em células sanguíneas. Outros compostos contendo o anel indólico foram revelados por Kryshchyshyn-Dylevych e colaboradores que sintetizaram híbridos indol-tiazolidina e aquele representado pela sigla **K-2021** foi o mais ativo em linhagens THP-1. Os demais híbridos discutidos pelos autores apresentaram atividade promissora em linhagens de outros tipos de câncer (mama, pulmão, cólon e hepatoma) (KRYSHCHYSHYN-DYLEVYCH, *et al.*, 2021).

Os derivados indólicos sintetizados neste trabalho foram mais potentes frente a proliferação celular de linhagens leucêmicas que muitos compostos da classe encontrados na literatura, incluindo os apresentados anteriormente. Além disso, as estruturas desses novos compostos são relativamente mais complexas, o que possivelmente permite mais pontos de interação com o alvo e a realização de modificações estruturais que, porventura, possam ser úteis para modular características farmacocinéticas.

O IS pode indicar a seletividade de um composto entre uma linhagem neoplásica e uma não tumoral, revelando também o potencial uso deste composto em testes clínicos. Dessa forma, considera-se significativo um valor de IS maior ou igual a 2,0 (SUFFNESS, *et al.*, 1991), o que demonstra que o composto foi, no mínimo, duas vezes mais ativo na linhagem de células neoplásicas do que em células não tumorais. Os valores de IS para os derivados indólicos mais ativos revelaram um alto IS ($IS > 76,86$) para as linhagens leucêmicas, sendo ainda mais seletivos que o fármaco citarabina ($IS = 4,43$), o que revela o grande potencial dessa classe de compostos como futuros candidatos a fármacos antitumorais.

Ao comparar as estruturas dos derivados indólicos que foram mais ativos contra as linhagens leucêmicas, observa-se que não houve diferença significativa entre os resultados de atividade e IS das aminas e amidas correspondentes. Entretanto, as aminas possuem vantagens no que diz respeito a possibilidade de se trabalhar com sais, o que pode garantir uma melhor solubilidade do composto e proporcionar boas oportunidades de se modular características farmacocinéticas que podem contribuir para a obtenção de um produto farmacêutico mais adequado a partir desses derivados. Outro ponto interessante a se observar é que as aminas que foram obtidas na forma de cloridrato (**6d** e **6i**) foram ativas contra todas as linhagens tumorais

testadas, o que pode indicar que uma boa solubilidade no meio favorece a penetração celular desses compostos.

Dentre os derivados indólicos testados, o híbrido **12** foi o que demonstrou uma maior atividade frente à proliferação da linhagem celular de adenocarcinoma de mama (MDA-MB-231), apresentando uma $CI_{50} = 10,73 \mu\text{M}$. Possivelmente, a presença da porção derivada do ácido ferúlico agregou certa afinidade do composto por um possível alvo molecular presente nas células neoplásicas características desse tipo de tumor. Além disso, observa-se que a hidroxila fenólica é importante para a atividade antitumoral, já que o híbrido **13**, derivado do ácido dimetoxicinâmico, não foi ativo frente a mesma linhagem estudada.

Dentre os derivados do furano sintetizados neste trabalho, 14 também foram avaliados frente a proliferação celular de tumores humanos malignos com as mesmas linhagens utilizadas nos ensaios com os derivados indólicos (THP-1, K562 e MDA-MB-231). Os resultados obtidos nesses ensaios estão apresentados na **Tabela 18**. Aqueles compostos que foram mais ativos, foram testados em relação a citotoxicidade em células normais e o IS foi calculado (**Tabela 19**).

Tabela 18 - Valores de CI_{50} dos derivados do furano obtidos a partir do ensaio de viabilidade celular (MTT) com as linhagens de tumores humanos THP-1, K-562 e MDA-MB-231 e de células normais PBMC e WI-26 VA4

(continua)

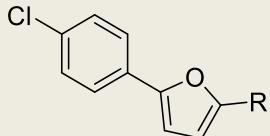
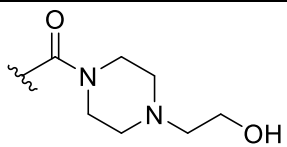
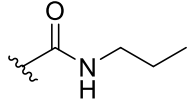
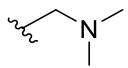
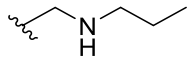
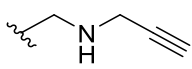
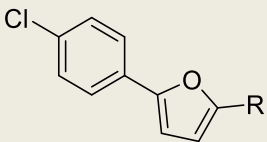
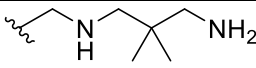
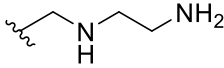
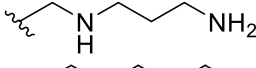
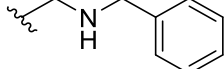
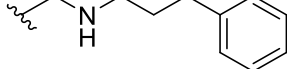
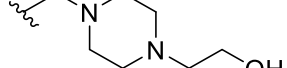
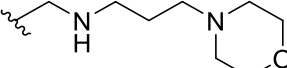
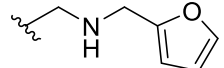
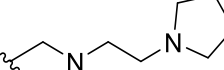
		$CI_{50}(\mu\text{M}) \pm DP^a$				
Composto	R	THP-1 ^b	K562 ^c	MDA-MB-231 ^d	PBMC ^e	WI-26 VA4 ^f
19a		62,77 $\pm 6,19$	27,80 $\pm 1,13$	81,63 $\pm 3,59$	ND	ND
19b		33,79 $\pm 7,13$	>100	18,10 $\pm 2,58$	ND	ND
20b		74,46 $\pm 8,28$	>100	28,31 $\pm 1,60$	ND	ND
20d		28,21 $\pm 5,64$	9,30 $\pm 0,63$	37,30 $\pm 3,20$	>500	53,22 $\pm 5,21$
20e		>100	97,90 $\pm 35,13$	35,13 $\pm 7,73$	ND	ND

Tabela 18 - Valores de CI_{50} dos derivados do furano obtidos a partir do ensaio de viabilidade celular (MTT) com as linhagens de tumores humanos THP-1, K-562 e MDA-MB-231 e de células normais PBMC e WI-26 VA4

(conclusão)

		$CI_{50}(\mu M) \pm DP^a$				
Composto	R	THP-1 ^b	K562 ^c	MDA-MB-231 ^d	PBMC ^e	WI-26 VA4 ^f
20f		20,14 $\pm 0,95$	108,63 $\pm 16,53$	2,94 $\pm 0,44$	>500	21,00 $\pm 8,06$
20g		10,70 $\pm 2,30$	31,82 $\pm 1,42$	27,80 $\pm 3,78$	>500	29,51 $\pm 8,57$
20h		3,58 $\pm 0,36$	96,98 $\pm 7,71$	5,44 $\pm 0,65$	>500	19,35 $\pm 3,59$
20i		6,83 $\pm 0,76$	4,95 $\pm 1,18$	14,52 $\pm 3,13$	>500	23,38 $\pm 9,63$
20j		8,92 $\pm 2,64$	10,3 $\pm 1,01$	3,21 $\pm 0,78$	>500	10,46 $\pm 1,49$
20k		>100	19,35 $\pm 0,83$	63,64 $\pm 19,15$	ND	ND
20l		21,13 $\pm 5,22$	>100	69,76 $\pm 4,41$	ND	ND
20m		61,99 $\pm 7,89$	44,77 $\pm 5,60$	57,94 $\pm 7,13$	ND	ND
20n		11,41 $\pm 2,40$	32,87 $\pm 2,46$	37,30 $\pm 3,20$	>500	37,30 $\pm 3,20$
Imatinib^g		ND	34,58 $\pm 4,2$	ND	159,34 $\pm 7,87$	ND
Citarabina^g		40,75 $\pm 4,45$	ND	ND	180,72 $\pm 10,45$	ND
Doxo^g		ND	ND	2,3 $\pm 0,55$	ND	1,9 $\pm 0,9$

^a Os valores de CI_{50} foram apresentados como médias \pm Desvio Padrão (DP) de dois experimentos independentes; ^b THP-1, linhagem celular de leucemia monocítica aguda; ^c K-562, linhagem celular de leucemia mieloide crônica; ^d MDA-MB-231, linhagem celular de adenocarcinoma de mama; ^e PBMC, linhagem não tumoral de células mononucleares do sangue periférico; ^f WI-26 VA4, linhagem não tumoral de fibroblasto pulmonar; ^g Controles positivos; ND: Não Determinado.

Tabela 19 - Índice de Seletividade (IS) dos derivados do furano mais ativos obtidos a partir do ensaio de viabilidade celular (MTT)

Composto	Índice de seletividade (IS) ^a		
	THP-1 ^b	K562 ^c	MDA-MB-231 ^d
20d	>17,72	53,76	1,43
20f	>24,83	4,60	7,14
20g	>46,73	15,71	1,06
20h	>139,66	5,16	3,56
20i	>73,21	101,01	1,61
20j	>56,05	48,54	3,26
20n	>43,82	15,21	1,68
Imatinib^e	ND	4,60	ND
Citarabina^e	4,43	ND	ND
Doxorrubicina^e	ND	ND	0,83

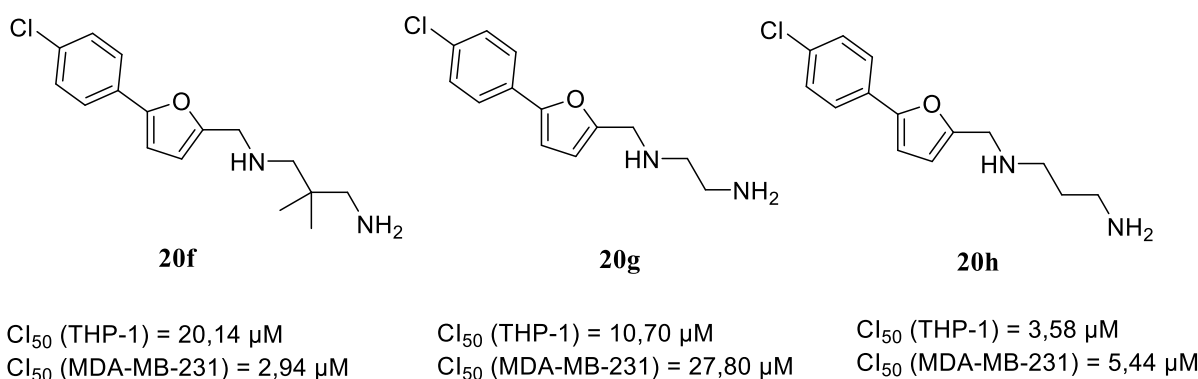
^a O índice de seletividade foi apresentado com base na relação CI_{50} células não-tumorais/ CI_{50} células tumorais; ^b THP-1; leucemia monocítica aguda; ^c K-562, linhagem celular de leucemia mieloide crônica; ^d MDA-MB-231, linhagem celular de adenocarcinoma de mama; ^e Controle positivo. ND: Não Determinado.

As aminas contendo uma porção arilfurano **20d**, **20f-j** e **20n** se destacaram nos ensaios de citotoxicidade pois apresentaram atividade antitumoral promissora frente as linhagens leucêmicas e de adenocarcinoma de mama. De maneira geral, assim como para os derivados indólicos, não se observaram diferenças significativas na atividade das aminas (**20k** e **20d**) e amidas (**19a** e **19b**) correspondentes. Porém, a amina **20d** foi mais ativa que a amida **19b** na linhagem leucêmica THP-1, supostamente revelando a importância do grupo amino para a atividade dessa classe que, uma vez ionizado no meio, pode realizar ligações iônicas com um possível alvo molecular importante para a proliferação celular dessa linhagem específica.

Ao observar as estruturas das diaminas **20f-h** (**Figura 77**), é possível inferir que a extensão da cadeia lateral interfere relativamente na atividade antitumoral do composto nas linhagens THP-1 e MDA-MB-231. As aminas **20f** e **20h**, que apresentam três átomos de

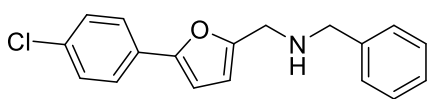
carbono separando os dois grupos amino da cadeia lateral, foram mais ativas frente a linhagem de adenocarcinoma de mama (2,94 e 5,44 μM , respectivamente) do que a amina **20g** (27,8 μM) que possui dois carbonos. Em relação a atividade na linhagem THP-1, observa-se que mais uma vez a diamina com a cadeia lateral mais extensa **20h** (3,58 μM) foi mais ativa do que a amina **20g** (10,70 μM), porém, a presença dos dois grupos metilas na porção intermediária da cadeia no composto **20f** (20,14 μM) não foi favorável para a atividade em questão. Nesse caso, assume-se que esses substituintes possam prejudicar alguma interação com o alvo molecular por ocasionar um impedimento estérico na região.

Figura 77 - Estruturas das diaminas derivadas do furano que foram ativas frente a proliferação celular das linhagens THP-1 e MDA-MB-231



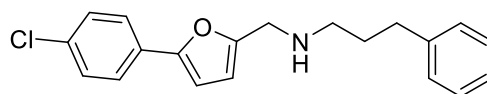
As aminas **20i** e **20j** apresentaram atividade significativa em todas as linhagens tumorais testadas (**Figura 78**). Como elas possuem um grupo fenila na extremidade da cadeia lateral, possivelmente realizam alguma interação hidrofóbica com o alvo molecular, que pode ser importante para a atividade antitumoral dos compostos dessa classe. Apesar de não apresentarem diferenças significativas nos valores de Cl_{50} , a amina **20j** foi mais seletiva, principalmente na linhagem de câncer de mama (IS = 3,26), do que a amina **20i** (IS = 1,61). De maneira geral, os derivados do furano que apresentaram atividade antitumoral promissora também foram bastante seletivos, principalmente para as linhagens leucêmicas, apresentando um IS ainda mais alto do que os calculados para os fármacos utilizados como controle positivo. Vale ressaltar que a amina **20j** também se destacou nos ensaios de atividade antibacteriana, revelando assim se tratar de um composto versátil e muito útil na busca por novos fármacos antibacterianos e antitumorais. Considerando que essa amina é inédita, o estudo desse composto se torna ainda mais animador.

Figura 78 - Estruturas das aminas 20i e 20j derivadas do furano que foram ativas frente a proliferação celular das linhagens THP-1, K562 e MDA-MB-231



20i

Cl_{50} (THP-1) = 6,83 μ M
 Cl_{50} (K562) = 4,95 μ M
 Cl_{50} (MDA-MB-231) = 14,52 μ M



20j

Cl_{50} (THP-1) = 8,92 μ M
 Cl_{50} (K562) = 10,30 μ M
 Cl_{50} (MDA-MB-231) = 3,21 μ M

Diante dos resultados promissores obtidos com os compostos heterocíclicos sintetizados e avaliados neste trabalho, pretende-se continuar a pesquisa em busca de se conhecer os mecanismos de ação antitumoral associados a esses derivados e assim poder aprofundar no estudo da relação estrutura-atividade. Além disso, pretende-se realizar ensaios biológicos *in vivo* a fim de verificar parâmetros iniciais de eficácia e segurança, necessários para dar continuidade aos estudos desses compostos como futuros candidatos a fármacos para o tratamento de neoplasias humanas. Vale ressaltar que o pedido de patente que apresenta a descoberta dos derivados indólicos com atividade antitumoral sintetizados neste trabalho foi encaminhado em setembro deste ano para análise pela Coordenadoria de Transferência e Inovação Tecnológica (CTIT) da UFMG.

5 PARTE EXPERIMENTAL

5.1 Materiais e métodos gerais

As faixas de fusão foram determinadas em aparelho Microquímica MQAPF 301, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

Os espectros no infravermelho foram obtidos em espectrômetro com transformada de Fourier Spectrum One Perkin Elmer, no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Farmácia da UFMG.

Os dados de massas de alta resolução foram obtidos a partir de experimentos realizados em colaboração com a pesquisadora Dra. Carolina Paula de Souza Moreira da Diretoria de Pesquisa e Desenvolvimento da Fundação Ezequiel Dias (FUNED).

Os espectros de RMN de ^1H , ^{13}C , DEPT 135 e os mapas de contorno COSY, HMQC e HMBC foram registrados em espectrômetros Bruker AVANCE DPX-200 e Bruker AVANCE DRX-400, no Laboratório de Ressonância Magnética Nuclear de Alta Resolução – LAREMAR, do Departamento de Química da UFMG. O programa TOPSPIN 1.3- Bruker foi utilizado no processamento dos espectros.

As reações foram acompanhadas por cromatografia em camada delgada (CCD) feitas com 0,25 mm de espessura de sílica gel 60G Merck, sobre placas de vidro. Os reveladores utilizados foram: vapor de iodo, solução etanólica de H_2SO_4 15% v/v e solução etanólica de ninhidrina 0,3% p/v. As purificações das reações por cromatografia em coluna de sílica (CCS) foram realizadas com sílica gel 60 (0,0063-0,200 mm/70-230 mesh Merck). Os eluentes utilizados estão especificados nas descrições das sínteses de cada composto.

O óxido de manganês (IV), utilizado na oxidação do álcool **4** ao aldeído correspondente, foi preparado da seguinte forma: Em um balão e fundo redondo, contendo 3,25 g de MnSO_4 em uma suspensão com 30 mL de H_2O destilada, foram adicionados 3,25 g de KMnO_4 . A reação foi mantida sob agitação magnética a 60 °C durante 2 horas e, em seguida, filtrada a vácuo, lavando-se o precipitado marrom formado com H_2O destilada, até o filtrado tornar-se incolor. O sólido obtido foi triturado em gral e pistilo e mantido em estufas a 150 °C por 24 horas antes da sua utilização.

O tolueno seco, utilizado na síntese do éster **3**, foi obtido por meio do tratamento do solvente com peneira molecular. Uma quantidade suficiente de peneira molecular 3Å (20% p/v em relação ao solvente) foi adicionada em uma cápsula de porcelana e aquecida a

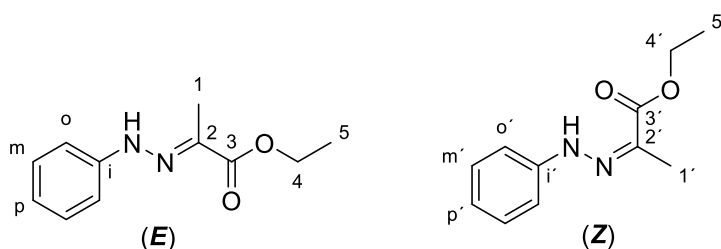
aproximadamente 300 °C em manta térmica, por no mínimo 3 horas e, posteriormente, foi transferida para um recipiente apropriado e resfriada em dessecador até a temperatura ambiente. Em seguida, transferiu-se o solvente para o recipiente contendo a peneira, o qual foi mantido vedado em dessecador por 5 dias antes de sua utilização (WILLIAMS & LAWTON, 2010).

O THF anidro utilizado na síntese dos compostos foi o de origem comercial, fornecido pela Sigma-Aldrich.

5.2 Procedimentos sintéticos

5.2.1 Síntese dos derivados indólicos

5.2.1.1 Síntese do 2-(2-fenilhidrazono)propanoato de etila (2)



2

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo fechado com tubo de cloreto de cálcio, foram adicionados 0,6 mL (0,66 g, 6,1 mmol) da fenilhidrazina e 0,9 mL (0,94 g, 8,1 mmol) de piruvato de etila solubilizados em 10 mL de etanol. Em seguida, foi adicionado 0,075 mL de ácido acético glacial (0,073 g, 1,2 mmol). A reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo por, aproximadamente 3 horas, quando foi constatado o consumo completo da hidrazina e formação do produto por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 10%; revelador: vapor de iodo). Na sequência, o solvente foi evaporado em rotavapor e o produto foi obtido na forma de um semissólido amarelo, o qual corresponde à mistura dos isômeros *E* e *Z*, com 93% de rendimento.

Fórmula molecular: C₁₁H₁₄N₂O₂;

M.M.: 206,2 g/mol;

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3318 (N-H); 2982 (C-H); 1684 (C=O de éster);

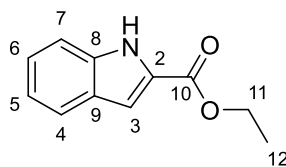
Tabela 20 - Dados de RMN de ^1H da mistura dos isômeros *E* e *Z* de 2 (CDCl_3 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
12,03	s	-	0,3	NH (<i>Z</i>)
7,74	s	-	1	NH (<i>E</i>)
7,25-7,31	m	-	2,6	H-m e H-m'
7,20	dd	8,5 ($^3J_{o,m}$) 1,0 ($^4J_{o,p}$)	2	H-o
	dd	8,5 ($^3J_{o',m'}$) 1,0 ($^4J_{o',p'}$)	0,6	H-o'
6,96	t	7,3 ($^3J_{p,m}$)	1	H-p
6,91-6,95	m	-	0,3	H-p'
4,31	q	7,1 ($^3J_{4,5}$)	2	H-4
4,26	q	7,1 ($^3J_{4',5'}$)	0,6	H-4'
2,15	s	-	0,9	H-1'
2,09	s	-	3	H-1
1,37	t	7,1 ($^3J_{5,4}$)	3	H-5
1,35	t	7,1 ($^3J_{5',4'}$)	0,9	H-5'

Tabela 21 - Dados de RMN de ^{13}C dos isômeros *E* e *Z* de 2 (CDCl_3 , 100 MHz)

δ	Atribuição
165,3	C-3
163,9	C-3'
143,6	C-i'
143,3	C-i
132,5	C-2/C-2'
129,3	C-o
129,2	C-o'
122,0	C-p
121,5	C-p'
114,0	C-m
113,4	C-m'
61,2	C-4
60,6	C-4'
19,5	C-1'
14,3	C-1
14,2	C-5'
10,3	C-5

5.2.1.2 Síntese do 1*H*-indol-2-carboxilato de etila (**3**)



3

Um balão de fundo redondo acoplado a um aparelho *Dean Stark*, contendo 996 mg do ácido *p*-toluenossulfônico (PTSA) (5,7 mmol) e 15 mL de tolueno seco foi aquecido sob refluxo por 1h30. Em seguida, foi adicionada uma suspensão da hidrazona **2** (618 mg, 3 mmol) em 10 mL de tolueno seco e a reação foi mantida sob refluxo por mais 5 horas, aproximadamente. Ao final da reação, a mistura reacional foi transferida para um funil de separação, lavada com solução de NaHCO₃ 10% (3 x 20 mL), posteriormente lavada com água destilada (1 x 20 mL) e secada com Na₂SO₄ anidro, filtrada e o solvente foi evaporado em rotavapor. O resíduo obtido foi purificado por CCS, utilizando-se como eluente hexano/acetato de etila 5%, resultando na obtenção do produto na forma de um sólido branco com 78% de rendimento.

Fórmula molecular: C₁₁H₁₁NO₂;

M.M.: 189,2 g/mol;

F.F.: 116 - 117 °C; lit.: 118 - 119 °C (KOENIG, *et al.*, 2010);

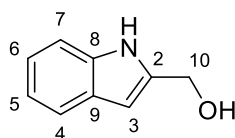
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3307 (N-H); 2985 (C-H); 1686 (C=O de éster).

Tabela 22 - Dados de RMN de ¹H de 3 (CDCl₃, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
9,35	s	-	1	NH
7,68	dd	8,0 (³ <i>J</i> _{4,5}) 1,0 (⁴ <i>J</i> _{4,3})	1	H-4
7,41	d	8,0 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,30	t	8,0 (³ <i>J</i> _{6,7}) 8,0 (³ <i>J</i> _{6,5})	1	H-6
7,23	d	1,0 (⁴ <i>J</i> _{3,4})	1	H-3
7,13	t	8,0 (³ <i>J</i> _{5,4}) 8,0 (³ <i>J</i> _{5,6})	1	H-5
4,42	q	7,1 (³ <i>J</i> _{11,12})	2	H-11
1,41	t	7,1 (³ <i>J</i> _{12,11})	3	H-12

Tabela 23 - Dados de RMN de ^{13}C de **3 (CDCl_3 , 100 MHz)**

δ	Atribuição
162,3	C-10
137,0	C-2/C-8
127,5	C-9
125,3	C-6
122,6	C-4
120,7	C-5
112,0	C-7
108,7	C-3
61,1	C-11
14,4	C-12

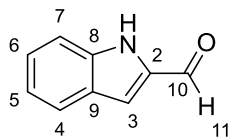
5.2.1.3 Síntese do (1*H*-indol-2-il)metanol (4**)****4**

Em um balão de fundo redondo, acoplado a um tubo de cloreto de cálcio, imerso em banho de gelo e contendo 427 mg (2,2 mmol) do éster **3** solubilizados em 15 mL de THF anidro, foram adicionados cuidadosamente 674 mg (17,6 mmol) de LiAlH_4 . Na sequência, retirou-se o banho de gelo e a reação foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente, por aproximadamente 4 horas, quando foi detectado o consumo completo do material de partida e formação do produto por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; revelador: vapor de iodo). Então, o balão foi imerso novamente em banho de gelo e adicionou-se, cautelosamente, água destilada diluída em THF, aproximadamente na proporção de 1:3, até não ser observada mais a efervescência. Em seguida, adicionaram-se 20 mL de uma solução de NaOH 1 mol/L e 60 mL de água destilada. O sistema foi mantido sob agitação magnética por mais 10 minutos e o precipitado de cor bege formado foi filtrado e lavado com THF. Na sequência, evaporou-se parcialmente o THF do filtrado em rotavapor e extraiu-se a mistura obtida com 20 mL de acetato de etila. A fase orgânica obtida foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em rotavapor, obtendo-se o produto na forma de um semisólido alaranjado, com 96% de rendimento. O produto foi caracterizado apenas por espectroscopia no IV e utilizado na próxima etapa sem purificação adicional.

Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_9\text{NO}$;

M.M.: 147,1 g/mol; IV ($\bar{\nu}$ / cm^{-1}): 3374 (N-H); 3275 (O-H).

5.2.1.4 Síntese do 1*H*-indol-2-carbaldeído (5)



5

Em um balão de fundo redondo acoplado a um condensador de refluxo fechado com tubo de cloreto de cálcio, foram solubilizados 278 mg (1,9 mmol) do álcool **4** recém-preparado em 20 mL de THF anidro. Em seguida, foram adicionados 1 g (11,4 mmol) de MnO₂ também preparado na véspera da sua utilização e a reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo por, aproximadamente 4 horas, quando foi detectado o consumo do material de partida e formação do produto por CCD (eluente: hexano/acetato de etila 7:3; revelador: vapor de iodo). Então, o sólido em suspensão foi filtrado e lavado com THF, seguido de metanol. O filtrado foi evaporado em rotavapor e o resíduo obtido foi purificado por CCS, utilizando-se como eluente hexano 9:1 acetato de etila, resultando na obtenção do produto na forma de um sólido branco com 65% de rendimento.

Fórmula molecular: C₉H₇NO;

M.M.: 145,1 g/mol;

F.F.: 140 - 141 °C; lit.: 140 - 143 °C (TSTOTINIS, *et al.*, 2007);

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3173 (N-H); 1650 (C=O de aldeído).

Tabela 24 - Dados de RMN de ¹H de 5 (CDCl₃, 200 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
9,84	s	-	1	H-11
7,73	dd	8,2 (³ <i>J</i> _{4,5}) 1,7 (⁴ <i>J</i> _{4,3})	1	H-4
7,48	d	8,2 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,38	t	8,2 (³ <i>J</i> _{6,5}) 8,2 (³ <i>J</i> _{6,7})	1	H-6
7,27	d	1,7 (⁴ <i>J</i> _{3,4})	1	H-3
7,16	t	8,2 (³ <i>J</i> _{5,6}) 8,2 (³ <i>J</i> _{5,4})	1	H-5

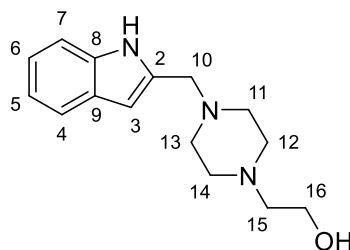
Tabela 25 - Dados de RMN de ^{13}C de **5 (CDCl_3 , 50 MHz)**

δ	Atribuição
182,4	C-10
138,3	C-2/C-8
135,9	C-9
127,3	C-4, C-5 ou C-6
123,3	C-4, C-5 ou C-6
121,1	C-4, C-5 ou C-6
115,2	C-7
112,6	C-3

5.2.1.5 Metodologia geral para a síntese das indolaminas 6a-i

Em um balão de fundo redondo, acoplado a um tubo de cloreto de cálcio, contendo 50 mg (0,3 mmol) do aldeído indólico **5** solubilizados em 10 mL de clorofórmio (ou em metanol no caso da síntese da amina **6b**), foram adicionados entre 60 e 500 μL (1 ou 6 equivalentes) da amina correspondente, sendo 1 equivalente para aminas secundárias e 6 equivalentes para aminas primárias. Na sequência foram adicionados 212 mg (6 equivalentes) de Na_2SO_4 anidro. A reação foi mantida sob agitação magnética por 12 horas. Na sequência, o balão foi colocado sob banho de gelo e adicionaram-se 4 mL de metanol anidro e 94 mg (10 equivalentes) de NaBH_4 . Em seguida, o banho de gelo foi removido e a reação foi mantida à temperatura ambiente por 2 a 4 horas, quando foi detectado o consumo do material de partida e formação do produto por CCD (diclorometano/metanol 10%; reveladores: vapor de iodo e ninhidrina 0,25% p/v). Ao final da reação, adicionaram-se 10 mL de água destilada, removeu-se parcialmente os solventes (clorofórmio e metanol) em rotavapor e extraiu-se com 2 x 20 mL de acetato de etila. A partir desse ponto, os produtos foram isolados por dois caminhos distintos: (A) A fase orgânica reunida foi lavada com solução de HCl 0,3 mol/L (apenas quando se utilizou excesso da amina reagente) e a fase aquosa resultante foi alcalinizada com uma solução de NaOH 1 mol/L. A fase aquosa alcalina foi então extraída com 2 x 20 mL de acetato de etila e as fases orgânicas resultantes dessa última extração foram reunidas, secadas com sulfato de sódio anidro, filtradas e o solvente foi evaporado em rotavapor, obtendo-se a amina correspondente; e (B) À fase orgânica obtida foram adicionados 20 mL de solução de HCl 0,3 mol/L e o precipitado formado, correspondente ao sal da amina, foi filtrado à vácuo.

5.2.1.5.1 2-(4-((1H-indol-2-il)metil)piperazin-1-il)etanol (6a)



6a

Característica: óleo amarelo, isolado pelo método A.

Rendimento: 55%

Fórmula molecular: C₁₅H₂₁N₃O

M.M.: 259,3 g/mol

HRMS (*m/z*): 260,1685 (calculada); 260,1748 [M+H]⁺ (encontrada)

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3276 (O-H); 2818 (C-H).

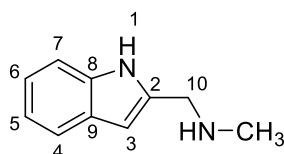
Tabela 26 - Dados de RMN de ¹H de 6a (CDCl₃, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
8,76	s	-	1	NH
7,57	dd	7,7 (³ <i>J</i> _{4,5}) 0,8 (⁴ <i>J</i> _{4,3})	1	H-4
7,35	d	7,7 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,17	t	7,7 (³ <i>J</i> _{6,5})	1	H-6
7,11	t	7,7 (³ <i>J</i> _{6,7}) 7,7 (³ <i>J</i> _{5,6}) 7,7 (³ <i>J</i> _{5,4})	1	H-5
6,38	d	0,8 (⁴ <i>J</i> _{3,4})	1	H-3
3,69	s	-	2	H-10
3,64	t	5,3 (³ <i>J</i> _{16,15})	2	H-16
2,54 – 2,63	m	-	10	H-11, H-12, H-13, H-14 e H-15

Tabela 27 - Dados de RMN de ^{13}C de 6a (CDCl_3 , 100 MHz)

δ	Atribuição
136,3	C-2
135,3	C-8
128,3	C-9
121,6	C-4, C-5 ou C-6
120,2	C-4, C-5 ou C-6
119,6	C-4, C-5 ou C-6
110,7	C-7
101,9	C-3
59,3	C-10, C-15 ou C-16
57,8	C-10, C-15 ou C-16
55,7	C-10, C-15 ou C-16
53,2	C-11 e C-13
52,8	C-12 e C-14

5.2.1.5.2 1-(1H-indol-2-il)-N-metilmetanamina (6b)



6b

Característica: semissólido marrom, isolado pelo método A.

Rendimento: 55%

Fórmula molecular: $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2$

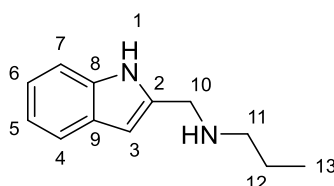
M.M.: 160,2 g/mol

Tabela 28 - Dados de RMN de ^1H de 6b (CDCl_3 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
8,95	s	-	1	<u>NH</u>
7,58	d	7,6 ($^3J_{4,5}$)	1	H-4
7,34	d	7,6 ($^3J_{7,6}$)	1	H-7
7,17	t	7,6 ($^3J_{6,5}$) 7,6 ($^3J_{6,7}$)	1	H-6
7,12	t	7,6 ($^3J_{5,6}$) 7,6 ($^3J_{5,4}$)	1	H-5
6,39	s	-	1	H-3
3,94	s	-	2	H-10
2,49	s	-	3	<u>CH₃</u>

Tabela 29 - Dados de RMN de ^{13}C de 6b (CDCl_3 , 100 MHz)

δ	Atribuição
137,0	C-2
136,2	C-8
128,4	C-9
121,5	C-4, C-5 ou C-6
120,1	C-4, C-5 ou C-6
119,6	C-4, C-5 ou C-6
110,8	C-7
100,7	C-3
48,9	C-10
35,9	$\underline{\text{C}}\text{H}_3$

5.2.1.5.3 *N-((1H-indol-2-il)metil)propan-1-amina (6c)*

6c

Característica: óleo marrom, isolado pelo método A.

Rendimento: 80%

Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2$

M.M.: 188,2 g/mol

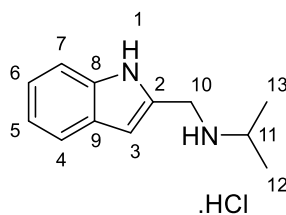
IV ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3282 (N-H); 2955 (C-H); 2826 (C-H).

Tabela 30 - Dados de RMN de ^1H de 6c (CDCl_3 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
9,02	s	-	1	$\underline{\text{N}}\text{H}$
7,53	d	7,4 ($^3J_{4,5}$)	1	H-4
7,29	d	7,4 ($^3J_{7,6}$)	1	H-7
7,12	t	7,4 ($^3J_{6,5}$) 7,4 ($^3J_{6,7}$)	1	H-6
7,05	t	7,4 ($^3J_{5,6}$) 7,4 ($^3J_{5,4}$)	1	H-5
6,32	s	-	1	H-3
3,92	s	-	2	H-10
2,56 – 2,62	m	-	3	H-11 e $\underline{\text{N}}\text{H}$
1,50	qt	7,3 ($^3J_{12,11}$) 7,3 ($^3J_{12,13}$)	2	H-12
0,89	t	7,3 ($^3J_{13,12}$)	3	H-13

Tabela 31 - Dados de RMN de ^{13}C de 6c (CDCl_3 , 100 MHz)

δ	Atribuição
137,3	C-2
136,2	C-8
128,4	C-9
121,5	C-4, C-5 ou C-6
120,1	C-4, C-5 ou C-6
119,6	C-4, C-5 ou C-6
110,9	C-7
100,6	C-3
51,2	C-10
46,8	C-11
22,9	C-12
11,7	C-13

5.2.1.5.4 Cloridrato de *N*-((1*H*-indol-2-il)metil)propan-2-amina (6d)

6d

Característica: sólido amarelo, isolado pelo método B.

Rendimento: 50%

Fórmula molecular: $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{ClN}_2$

M.M.: 224,7 g/mol

F.F.: 54 - 56°C

IV ($\bar{\nu}$ / cm^{-1}): 3190 (N-H); 2965 e 2923 (N-H clor.); 2835 (C-H sp^3).

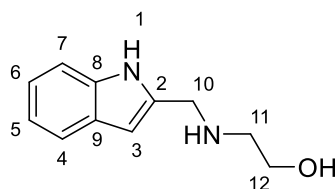
Tabela 32 - Dados de RMN de ^1H de 6d (CDCl_3 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
8,88	s	-	1	NH
7,58	d	7,7 ($^3J_{4,5}$)	1	H-4
7,35	d	7,7 ($^3J_{7,6}$)	1	H-7
7,16	t	7,7 ($^3J_{6,5}$)	1	H-6
7,10	t	7,7 ($^3J_{6,7}$) 7,7 ($^3J_{5,6}$) 7,7 ($^3J_{5,4}$)	1	H-5
6,36	s	-	1	H-3
3,98	s	-	2	H-10
2,91	qt	6,2 ($^3J_{11,12}$) 6,2 ($^3J_{11,13}$)	1	H-11
2,07	s	-	2	NH
1,15	s	-	3	CH ₃
1,13	s	-	3	CH ₃

Tabela 33 - Dados de RMN de ^{13}C de 6d (CDCl_3 , 100 MHz)

δ	Atribuição
137,9	C-2
136,0	C-8
128,4	C-9
121,4	C-4, C-5 ou C-6
120,0	C-4, C-5 ou C-6
119,6	C-4, C-5 ou C-6
110,8	C-7
100,0	C-3
48,6	C-11
44,6	C-10
22,9	C-12/C-13

5.2.1.5.5 2-(((1H-indol-2-il)metil)amino)etanol (6e)



6e

Característica: óleo amarelo, isolado pelo método A.

Rendimento: 74%

Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

M.M.: 190,2 g/mol

HRMS (m/z): 191,1184 (calculada); 191,0250 $[M+H]^+$ (encontrada)

IV ($\bar{\nu}$ / cm^{-1}): 3390 (N-H); 3278 (O-H); 2920 (C-H); 2842 (C-H).

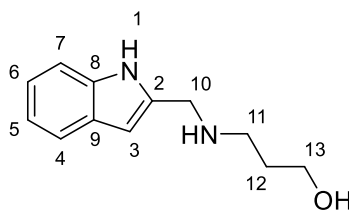
Tabela 34 - Dados de RMN de ^1H de 6e (CDCl_3 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
9,02	s	-	1	NH
7,53	d	7,7 ($^3J_{4,5}$)	1	H-4
7,24	d	7,7 ($^3J_{7,6}$)	1	H-7
7,12	t	7,7 ($^3J_{6,5}$) 7,7 ($^3J_{6,7}$)	1	H-6
7,06	t	7,7 ($^3J_{5,4}$) 7,7 ($^3J_{5,6}$)	1	H-5
6,31	s	-	1	H-3
3,89	s	-	2	H-10
3,56	t	5,0 ($^3J_{12,11}$)	2	H-12
2,62	t	5,0 ($^3J_{11,12}$)	2	H-11

Tabela 35 - Dados de RMN de ^{13}C de 6e (CDCl_3 , 100 MHz)

δ	Atribuição
136,7	C-2
136,3	C-8
128,2	C-9
121,6	C-6
120,2	C-4
119,7	C-5
110,9	C-7
100,9	C-3
61,0	C-12
50,7	C-11
46,6	C-10

5.2.1.5.6 3-(((1H-indol-2-il)metil)amino)propan-1-ol (6f)



6f

Característica: óleo amarelo, isolado pelo método A.

Rendimento: 60%

Fórmula molecular: C₁₂H₁₆N₂O

M.M.: 204,2 g/mol

HRMS (*m/z*): 205,1341 (calculada); 205,1344 [M+H]⁺ (encontrada)

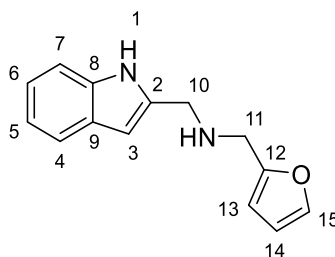
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3390 (N-H); 3277 (O-H); 2926 (C-H); 2846 (C-H)

Tabela 36 - Dados de RMN de ¹H de 6f (CDCl₃, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
9,41	s	-	1	NH
7,58	d	7,5 (³ <i>J</i> _{4,5})	1	H-4
7,35	d	7,5 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,17	t	7,5 (³ <i>J</i> _{6,5})	1	H-6
		7,5 (³ <i>J</i> _{6,7})		
7,11	t	7,5 (³ <i>J</i> _{5,6})	1	H-5
		7,5 (³ <i>J</i> _{5,4})		
6,36	s	-	1	H-3
3,90	s	-	2	H-10
3,73	t	5,8 (³ <i>J</i> _{13,12})	2	H-13
2,81	t	5,8 (³ <i>J</i> _{11,12})	2	H-11
1,70	qt	5,8 (³ <i>J</i> _{12,11})	2	H-12
		5,8 (³ <i>J</i> _{12,13})		

Tabela 37 - Dados de RMN de ^{13}C de 6f (CDCl₃, 100 MHz)

δ	Atribuição
136,6	C-2
135,6	C-8
128,1	C-9
121,8	C-4, C-5 ou C-6
120,2	C-4, C-5 ou C-6
119,7	C-4, C-5 ou C-6
111,0	C-7
101,5	C-3
62,6	C-10
47,8	C-11
46,5	C-13
30,7	C-12

5.2.1.5.7 N-((1H-indol-2-il)metil)-1-(furan-2-il)metanamina (6g)**6g**

Característica: sólido amarelo, isolado pelo método A.

Rendimento: 63%

Fórmula molecular: C₁₄H₁₄N₂O

M.M.: 226,2 g/mol

HRMS (*m/z*): 227,1184 (calculada); 227,1187 [M+H]⁺ (encontrada)

F.F.: 63 - 64 °C

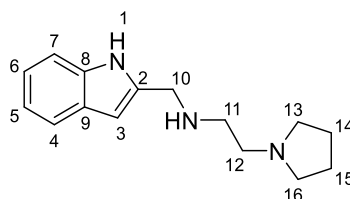
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3288 (N-H); 2851 (C-H).

Tabela 38 - Dados de RMN de ^1H de 6g (CDCl_3 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
8,73	s	-	1	NH
7,55	d	7,5 ($^3J_{4,5}$)	1	H-4
7,38	d	1,5 ($^3J_{15,14}$)	1	H-15
7,32	d	7,5 ($^3J_{7,6}$)	1	H-7
7,14	t	7,5 ($^3J_{6,5}$)	1	H-6
7,08	t	7,5 ($^3J_{6,7}$)	1	H-5
		7,5 ($^3J_{5,4}$)		
		7,5 ($^3J_{5,6}$)		
6,34	s	-	1	H-3
6,33	t	1,5 ($^3J_{14,15}$)	1	H-14
		1,5 ($^3J_{14,13}$)		
6,19	d	1,5 ($^3J_{14,13}$)	1	H-13
3,94	s	-	2	H-11
3,78	s	-	2	H-10

Tabela 39 - Dados de RMN de ^{13}C de 6g (CDCl_3 , 100 MHz)

δ	Atribuição
153,2	C-12
142,0	C-15
136,9	C-2
136,1	C-8
128,4	C-9
121,6	C-4, C-5 ou C-6
120,2	C-4, C-5 ou C-6
119,6	C-4, C-5 ou C-6
110,8	C-7
110,2	C-13
107,5	C-14
100,8	C-3
45,7	C-10
45,1	C-11

5.2.1.5.8 *N-((1H-indol-2-il)metil)-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-amina (6h)*

6h

Característica: óleo amarelo, isolado pelo método A.

Rendimento: 96%

Fórmula molecular: C₁₅H₂₁N₃

M.M.: 243,3 g/mol

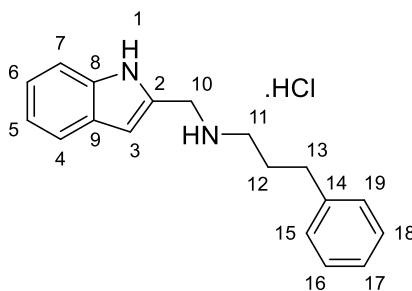
Tabela 40 - Dados de RMN de ¹H de 6h (CDCl₃, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
8,58	s	-	1	NH
7,56	d	7,5 (³ <i>J</i> _{4,5})	1	H-4
7,34	d	7,5 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,14	t	7,5 (³ <i>J</i> _{6,5})	1	H-6
		7,5 (³ <i>J</i> _{6,7})		
7,08	t	7,5 (³ <i>J</i> _{5,4})	1	H-5
		7,5 (³ <i>J</i> _{5,6})		
6,34	s	-	1	H-3
4,00	s	-	2	H-10
2,79	t	4,8 (³ <i>J</i> _{11,12})	2	H-11 ou H-12
2,64	s	4,8 (³ <i>J</i> _{12,11})	2	H-12 ou H-11
2,52 - 2,58	m	-	4	H-13/H-16
1,80 - 1,85	m	-	4	H-14/H-15

Tabela 41 - Dados de RMN de ¹³C de 6h (CDCl₃, 100 MHz)

δ	Atribuição
137,9	C-2
136,2	C-8
128,4	C-9
121,2	C-4, C-5 ou C-6
120,0	C-4, C-5 ou C-6
119,3	C-4, C-5 ou C-6
110,8	C-7
100,1	C-3
55,6	C-10
54,0	C-13/C-16
47,6	C-11
46,8	C-12
23,4	C-14/C-15

5.2.1.5.9 Cloridrato de *N*-((1*H*-indol-2-il)metil)-3-fenilpropan-1-amina (*6i*)



6i

Característica: sólido amarelo, isolado pelo método B.

Rendimento: 82%

Fórmula molecular: C₁₈H₂₁ClN₂

M.M.: 300,8 g/mol

HRMS (*m/z*): 265,1778 (cátion - calculada); 265,1695 [M-Cl]⁺ (encontrada)

F.F.: 162 - 164 °C

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3256 (N-H); 2948 (N-H clor.); 2797 (C-H sp³).

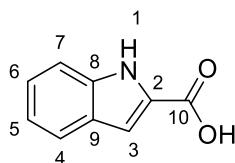
Tabela 42 - Dados de RMN de ¹H de 6i (CDCl₃, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
10,33	s	-	1	NH
7,52	d	7,8 (³ <i>J</i> _{4,5})	1	H-4
7,40	d	7,8 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,00-7,20	m	-	7	H-5, H-6, H-15, H-16, H-17, H-18 e H-19
6,43	s	-	1	H-3
4,22	s	-	2	H-10
2,75-2,77	m	-	2	H-11
2,52-2,57	m	-	2	H-13
2,01-2,04	m	-	2	H-12

Tabela 43 - Dados de RMN de ^{13}C de **6i (CDCl_3 , 100 MHz)**

δ	Atribuição
139,5	C-14
137,3	C-2/C-8
128,6	C-15 e C-19
128,3	C-16 e C-18
127,3	C-9
126,5	C-17
123,3	C-4, C-5 ou C-6
120,7	C-4, C-5 ou C-6
120,4	C-4, C-5 ou C-6
111,8	C-7
106,2	C-3
44,9	C-10
44,0	C-11
32,4	C-13
27,5	C-12

5.2.1.6 Síntese do ácido **1H**-indol-2-carboxílico (**7**)



7

Em um balão de fundo redondo, acoplado a uma tampa de borracha, foram solubilizados 200 mg (1,0 mmol) do éster **3** em 1 mL de uma mistura contendo THF/metanol/ H_2O (3:1:1). Em seguida, foram adicionados 177 mg (4,0 mmol) de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ e a reação foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente e deixada “overnight”. O término da reação foi constatado por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 8:2) que indicou o consumo do material de partida e formação do produto. Na sequência, os solventes foram evaporados em rotavapor e o resíduo obtido foi suspenso em aproximadamente 15 mL de água, acidificado com solução de HCl 1 mol/L até $\text{pH} = 1$ e extraído com 10 mL de acetato de etila. A fase orgânica obtida foi lavada com 10 mL de solução de NaCl a 36% p/v, secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em rotavapor, obtendo-se o produto, na forma de um sólido rosa claro com 82% de rendimento.

Fórmula molecular: $\text{C}_9\text{H}_7\text{NO}_2$

M.M.: 161,1 g/mol

F.F.: 195 - 196 °C; lit.: 203 - 204 °C (BORAEI, *et al.*, 2016)

IV ($\bar{\nu}$ / cm^{-1}): 3349 (N-H); 2700-3200 (O-H); 1693 (C=O de ácido carboxílico).

Tabela 44 - Dados de RMN de ^1H de **7** (DMSO- d_6 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
11,75	s	-	1	NH
7,64	dd	8,0 ($^3J_{4,5}$) 1,1 ($^4J_{4,3}$)	1	H-4
7,44	d	8,0 ($^3J_{7,6}$)	1	H-7
7,23	t	8,0 ($^3J_{6,7}$)	1	H-6
7,09	d	8,0 ($^3J_{6,5}$) 1,1 ($^4J_{3,4}$)	1	H-3
7,05	t	8,0 ($^3J_{5,4}$) 8,0 ($^3J_{5,6}$)	1	H-5

Tabela 45 - Dados de RMN de ^{13}C de **7** (DMSO- d_6 , 100 MHz)

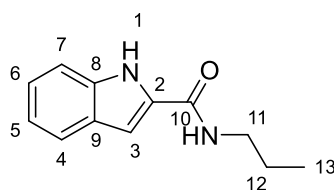
δ	Atribuição
163,3	C-10
137,7	C-2
129,0	C-8
127,3	C-9
124,7	C-4, C-5 ou C-6
122,4	C-4, C-5 ou C-6
120,4	C-4, C-5 ou C-6
112,9	C-7
107,6	C-3

5.2.1.7 Metodologia geral para a síntese das indolamidas **8a-j**

Em um balão de fundo redondo, acoplado a um tubo de cloreto de cálcio, contendo 110 mg (0,68 mmol) do ácido **7** solubilizado em 10 mL de diclorometano, foram adicionados 130 mg (0,68 mmol) de 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC) e 78 mg (0,68 mmol) de *N*-hidroxisuccinimida (NHS). A reação foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente por, aproximadamente, 5 horas, quando foi detectada a formação do éster ativado por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 7:3; revelador: vapor de iodo). Em seguida, foram adicionados 1 equivalente (para as diaminas) ou 1,5 equivalentes (para as monoaminas) da amina correspondente e a reação foi deixada “overnight”. O término da reação foi constatado por CCD (eluente: acetato de etila/hexano 7:3; revelador: vapor de iodo) quando se observou o consumo do éster ativado e formação do produto. A elaboração das reações de síntese das amidas **8b** e **8e-h** consistiu nas seguintes etapas: (i) adicionaram-se 10 mL de diclorometano e o conteúdo do balão foi transferido para um funil de separação; (ii) a mistura foi lavada com

solução de NaCl 36% (3 x 25 mL) e (iii) a fase orgânica obtida foi secada com sulfato de sódio anidro, filtrada e evaporada em rotavapor, obtendo-se o produto correspondente. Já na elaboração das reações de síntese das amidas **8a**, **8c**, **8d**, **8i** e **8j** foi realizado um procedimento adicional entre a primeira e segunda etapa, em que a fase orgânica foi lavada com solução de HCl 1,5 mol/L (3 x 20 mL) para retirar o excesso da amina reagente.

5.2.1.7.1 *N*-propil-1H-indol-2-carboxamida (**8a**)



8a

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 83%

Fórmula molecular: C₁₂H₁₄N₂O

M.M.: 202,2 g/mol

F.F.: 161 -162 °C

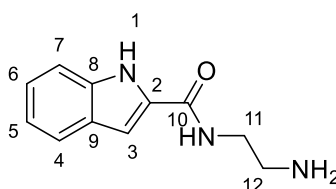
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3257 (N-H); 1607 (C=O de amida).

Tabela 46 - Dados de RMN de ¹H de 8a (Acetona-d₆, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
11,01	sl	-	1	NH
7,90	sl	-	1	NH
7,60	dd	8,0 (³ <i>J</i> _{4,5}) 0,5 (⁴ <i>J</i> _{4,3})	1	H-4
7,56	d	8,0 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,21	t	8,0 (³ <i>J</i> _{6,5})	1	H-6
7,10	d	8,0 (³ <i>J</i> _{6,7})	1	H-3
7,05	t	0,5 (⁴ <i>J</i> _{3,4}) 8,0 (³ <i>J</i> _{5,6}) 8,0 (³ <i>J</i> _{5,4})	1	H-5
3,41	q	7,0 (³ <i>J</i> _{11,12}) 7,0 (³ <i>J</i> _{11,HN})	2	H-11
1,64	st	7,0 (³ <i>J</i> _{12,11}) 7,0 (³ <i>J</i> _{12,13})	2	H-12
0,96	t	7,0 (³ <i>J</i> _{13,12})	3	H-13

Tabela 47 - Dados de RMN de ^{13}C de 8a (Acetona- d_6 , 100 MHz)

δ	Atribuição
162,0	C-10
137,4	C-2
132,5	C-8
128,4	C-9
124,0	C-6
122,0	C-4
120,4	C-5
112,7	C-7
102,4	C-3
41,5	C-11
23,3	C-12
11,4	C-13

5.2.1.7.2 *N*-(2-aminoetil)-1*H*-indol-2-carboxamida (8b)

8b

Característica: sólido branco

Rendimento: 96%

Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}$

M.M.: 203,2 g/mol

F.F.: 161 - 162 °C

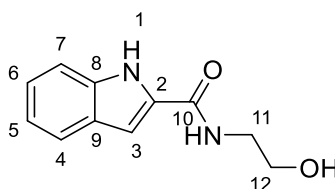
IV ($\bar{\nu}$ / cm^{-1}): 3361 (N-H); 3252 (N-H); 1644 (C=O de amida).

Tabela 48 - Dados de RMN de ^1H de 8b (DMSO- d_6 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
8,75	t aparente	-	1	NH
7,58	d	8,1 ($^3J_{4,5}$)	1	H-4
7,44	d	8,1 ($^3J_{7,6}$)	1	H-7
7,15	t	8,1 ($^3J_{6,5}$) 8,1 ($^3J_{6,7}$)	1	H-6
7,11	s	-	1	H-3
7,00	t	8,1 ($^3J_{5,6}$) 8,1 ($^3J_{5,4}$)	1	H-5
3,37	q aparente	-	2	H-11
2,79	t	6,1 ($^3J_{12,11}$)	2	H-12

Tabela 49 - Dados de RMN de ^{13}C de 8b (DMSO- d_6 , 100 MHz)

δ	Atribuição
161,5	C-10
136,5	C-8
131,9	C-2
127,0	C-9
123,2	C-4, C-5 ou C-6
121,4	C-4, C-5 ou C-6
119,7	C-4, C-5 ou C-6
112,4	C-7
102,9	C-3
40,4	C-11
25,1	C-12

5.2.1.7.3 *N*-(2-hidroxi-etil)-1*H*-indol-2-carboxamida (8c)

8c

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 72%

Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$

M.M.: 204,2 g/mol

F.F.: 160 - 161 °C; lit.: 165 - 167 °C (VLASOVA, *et al.*, 1992)

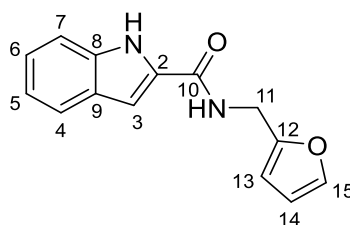
IV ($\bar{\nu}$ /cm $^{-1}$): 3283 (O-H); 3283 (N-H); 1602 (C=O de amida).

Tabela 50 - Dados de RMN de ^1H de 8c (CD $_3$ OD, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,48	d	8,1 ($^3J_{4,5}$)	1	H-4
7,33	d	8,1 ($^3J_{7,6}$)	1	H-7
7,10	td	8,1 ($^3J_{6,5}$) 8,1 ($^3J_{6,7}$) 1,0 ($^4J_{6,4}$)	1	H-6
6,91-6,98	m	-	2	H-3 e H-5
3,62	t	5,8 ($^3J_{11,12}$)	2	H-11
2,42	t	5,8 ($^3J_{12,11}$)	2	H-12

Tabela 51 - Dados de RMN de ^{13}C de 8c (CD₃OD, 100 MHz)

δ	Atribuição
136,9	C-8
127,6	C-9
123,6	C-4, C-5 ou C-6
121,4	C-4, C-5 ou C-6
119,8	C-4, C-5 ou C-6
111,6	C-7
103,0	C-3
60,4	C-12
41,7	C-11

5.2.1.7.4 *N*-(furan-2-ilmetil)-1*H*-indol-2-carboxamida (8d)

8d

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 79%

Fórmula molecular: C₁₄H₁₂N₂O₂

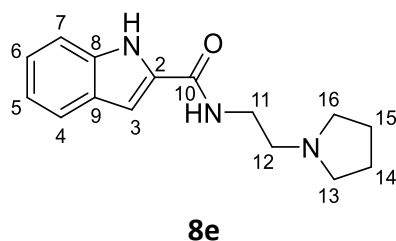
M.M.: 240,2 g/mol

F.F.: 200 – 202 °C; lit.: 140 °C (SONDHI, *et al.*, 2007)Tabela 52 - Dados de RMN de ^1H de 8d (Acetona-*d*₆, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
10,99	s	-	1	NH
8,28	t aparente	5,8 ($^3J_{\text{NH},11}$)	1	NH
7,60	dd	8,0 ($^3J_{4,5}$) 1,5 ($^4J_{4,3}$)	1	H-4
7,58	d	8,0 ($^3J_{7,6}$)	1	H-7
7,48	d	2,0 ($^3J_{15,14}$)		H-15
7,23	t	8,0 ($^3J_{6,5}$) 8,0 ($^3J_{6,7}$)	1	H-6
7,19	d	1,5 ($^4J_{3,4}$)	1	H-3
7,07	t	8,0 ($^3J_{5,4}$) 8,0 ($^3J_{5,6}$)	1	H-5
6,37	t	2,0 ($^3J_{14,15}$) 2,0 ($^3J_{14,13}$)	1	H-14
6,33	d	2,0 ($^3J_{13,14}$)	1	H-13
4,65	d	5,8 ($^3J_{11,\text{NH}}$)	2	H-11

Tabela 53 - Dados de RMN de ^{13}C de 8d (Acetona- d_6 , 100 MHz)

δ	Atribuição
161,3	C-10
152,5	C-12
142,0	C-15
136,9	C-8
131,4	C-2
127,8	C-9
123,7	C-6
121,8	C-4
120,0	C-5
112,3	C-7
110,3	C-13
107,0	C-14
102,4	C-3
35,8	C-11

5.2.1.7.5 *N*-(2-(pirrolidin-1-il)etil)-1*H*-indol-2-carboxamida (8e)

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 45%

Fórmula molecular: $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$

M.M.: 257,3 g/mol

F.F.: 158 – 162 °C; lit.: 163 – 165 °C (WTIGHT & BRABANDER, 1968)

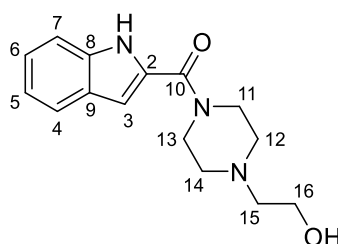
Tabela 54 - Dados de RMN de ^1H de 8e (CD_3OD , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,62	d	7,7 ($^3J_{4,5}$)	1	H-4
7,46	d	7,7 ($^3J_{7,6}$)	1	H-7
7,24	t	7,7 ($^3J_{6,5}$) 7,7 ($^3J_{6,7}$)	1	H-6
7,14	s	-	1	H-3
7,08	t	7,7 ($^3J_{5,4}$) 7,7 ($^3J_{5,6}$)	1	H-5
3,73	t	6,0 ($^3J_{11,12}$)	2	H-11
3,28 – 3,34	m	-	6	H-12/H-13/H-16
2,02 – 2,07	m	-	4	H-14/H-15

Tabela 55 - Dados de RMN de ^{13}C de 8e (CD₃OD, 100 MHz)

δ	Atribuição
163,4	C-10
137,01	C-8
130,3	C-2
127,5	C-9
123,9	C-6
121,4	C-4
119,9	C-5
111,7	C-7
103,5	C-3
54,8	C-12
54,0	C-13/C-16
36,1	C-11
22,6	C-14/C-15

5.2.1.7.6 (4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)(1H-indol-2-il)metanona (8f)

**8f**

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 60%

Fórmula molecular: C₁₅H₁₉N₃O₂

M.M.: 273,3 g/mol

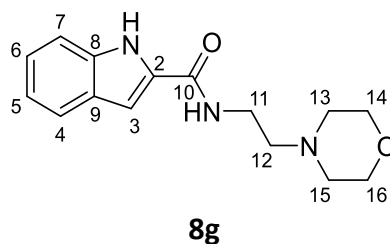
F.F.: 159 – 160 °C

Tabela 56 - Dados de RMN de ^1H de 8f (CD₃OD, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,62	dd	8,0 ($^3J_{4,5}$) 0,5 ($^4J_{4,3}$)	1	H-4
7,44	dd	8,0 ($^3J_{7,6}$) 0,6 ($^4J_{7,5}$)	1	H-7
7,22	td	8,0 ($^3J_{6,5}$) 8,0 ($^3J_{6,7}$)	1	H-6
7,07	td	1,0 ($^4J_{6,4}$) 8,0 ($^3J_{5,4}$) 8,0 ($^3J_{5,6}$) 0,6 ($^4J_{5,7}$)	1	H-5
6,80	d	0,5 ($^4J_{3,4}$)	1	H-3
3,85 – 3,89	m	-	4	H-11/H-13
3,70	t	5,8 ($^3J_{16,15}$)	2	H-16
2,53 – 2,60	m	-	6	H-12/H-14/H-15

Tabela 57 - Dados de RMN de ^{13}C de 8f (CD₃OD, 100 MHz)

δ	Atribuição
163,5	C-10
136,4	C-8
129,0	C-2
127,2	C-9
123,5	C-6
121,2	C-4
119,8	C-5
111,5	C-7
104,8	C-3
59,7	C-15/C-16
58,4	C-11/C-13
53,1	C-12/C-14

5.2.1.7.7 *N*-(2-morfolinoetil)-1*H*-indol-2-carboxamida (8g)

Característica: sólido bege

Rendimento: 57%

Fórmula molecular: C₁₅H₁₉N₃O₂

M.M.: 273,3 g/mol;

F.F.: 172 – 174 °C

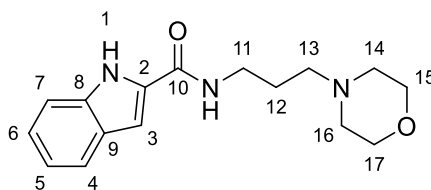
Tabela 58 - Dados de RMN de ¹H de 8g (CD₃OD, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,61	d	8,0 (³ J _{4,5})	1	H-4
7,45	dd	8,0 (³ J _{7,6}) 0,7 (⁴ J _{7,5})	1	H-7
7,21	td	8,0 (³ J _{6,5}) 8,0 (³ J _{6,7}) 1,1 (⁴ J _{6,4})	1	H-6
7,06	td	8,0 (³ J _{5,4}) 8,0 (³ J _{5,6}) 0,7 (⁴ J _{5,7})	1	H-5
6,06	s	-	1	H-3
3,72	ta	4,5 (³ J _{14,13/16,15})	4	H-14/H-16
3,57	t	6,7 (³ J _{11,12})	2	H-11
3,32	qt aparente	-	1	NH
2,62	t	6,7 (³ J _{12,11})	2	H-12
ta		4,5 (³ J _{13,14/15,16})	4	H-13/H-15

Tabela 59 - Dados de RMN de ¹³C de 8g (CD₃OD, 100 MHz)

δ	Atribuição
162,8	C-10
136,9	C-8
130,8	C-2
127,6	C-9
123,6	C-6
121,3	C-4
119,7	C-5
111,6	C-7
102,9	C-3
66,3	C-14/C-16
57,4	C-11
53,3	C-13/C-15
35,9	C-12

5.2.1.7.8 *N*-(3-morfolinopropil)-1*H*-indol-2-carboxamida (8h)



8h

Característica: sólido bege

Rendimento: 70%

Fórmula molecular: C₁₆H₂₁N₃O₂

M.M.: 287,3 g/mol

F.F.: 150 – 151 °C

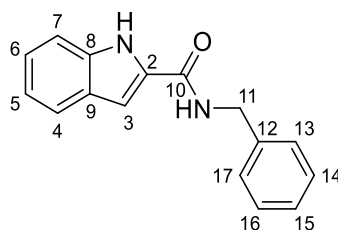
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3232 (N-H); 2923 (C-H); 2803 (C-H); 1636 (C=O de amida).

Tabela 60 - Dados de RMN de ¹H de 8h (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
11,53	s	-	1	NH
8,45	t aparente	5,5 (³ <i>J</i> _{NH,11})	1	NH
7,60	d	7,9 (³ <i>J</i> _{4,5})	1	H-4
7,43	d	7,9 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,17	t	7,9 (³ <i>J</i> _{6,5}) 7,9 (³ <i>J</i> _{6,7})	1	H-6
7,09	s	-		H-3
7,03	t	7,9 (³ <i>J</i> _{5,6}) 7,9 (³ <i>J</i> _{5,4})	1	H-5
3,55-3,58	m	-	4	H-15 e H-17
3,30-3,35	m	-	2	H-11
2,31-2,37	m	-	6	H-13, H-14 e H-16
1,70	qt	7,0 (³ <i>J</i> _{12,11}) 7,0 (³ <i>J</i> _{12,13})	2	H-12

Tabela 61 - Dados de RMN de ^{13}C de 8h (DMSO- d_6 , 100 MHz)

δ	Atribuição
161,5	C-10
136,8	C-2
132,4	C-8
127,6	C-9
123,6	C-4, C-5 ou C-6
121,9	C-4, C-5 ou C-6
120,1	C-4, C-5 ou C-6
112,7	C-7
102,6	C-3
66,7	C-15 e C-17
56,5	C-11
53,8	C-14 e C-16
37,7	C-13
26,6	C-12

5.2.1.7.9 *N*-benzil-1H-indol-2-carboxamida (8i)**8i**

Característica: sólido bege

Rendimento: 67%

Fórmula molecular: $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$

M.M.: 250,3 g/mol;

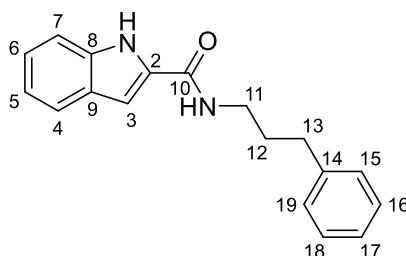
F.F.: 165 – 168 °C; lit.: 194 -196 °C (SHARMA, *et al.*, 2011)

Tabela 62 - Dados de RMN de ^1H de 8i (Acetona- d_6 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
10,95	s	-	1	NH
8,38	s	-	1	NH
7,62	d	8,0 ($^3J_{4,5}$)	1	H-4
7,55	d	8,0 ($^3J_{7,6}$)	1	H-7
7,39 – 7,42	m	-	2	H-13/H-17
7,26 – 7,32	m	-	2	H-14/H-16
7,21 – 7,26	m	-	4	H-6/H-15
7,19	s	-	-	H-3
7,07	t	8,0 ($^3J_{5,6}$) 8,0 ($^3J_{5,4}$)	1	H-5
4,65	d	6,0 ($^3J_{11,\text{NH}}$)	2	H-11

Tabela 63 - Dados de RMN de ^{13}C de 8i (Acetona- d_6 , 100 MHz)

δ	Atribuição
161,4	C-10
139,7	C-2
136,9	C-8
131,7	C-9
128,3	C-12
128,0	C-13
127,9	C-14
127,5	C-15
127,3	C-16
126,9	C-17
123,6	C-4, C-5 ou C-6
121,6	C-4, C-5 ou C-6
119,9	C-4, C-5 ou C-6
112,2	C-7
102,3	C-3
42,6	C-11

5.2.1.7.10 *N*-(3-fenilpropil)-1*H*-indol-2-carboxamida (8j)

8j

Característica: sólido bege

Rendimento: 84%

Fórmula molecular: C₁₈H₁₈N₂O

M.M.: 278,3 g/mol

F.F.: 127 – 129 °C; lit.: 176 -178 °C (LA REGINA, *et al.*, 2008)

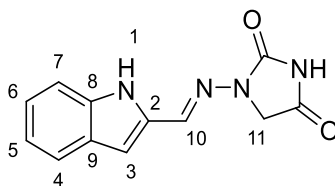
Tabela 64 - Dados de RMN de ¹H de 8j (Acetona-*d*₆, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
11,03	s	-	1	NH
7,97	s	-	1	NH
7,62	d	8,0 (³ <i>J</i> _{4,5})	1	H-4
7,58	d	8,0 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,17 – 7,29	m	-	6	H-6/H-15/H-16/H-17/H-18/H-19
7,13	s	-		H-3
7,05	t	8,0 (³ <i>J</i> _{5,6}) 8,0 (³ <i>J</i> _{5,4})	1	H-5
3,50	q	7,2 (³ <i>J</i> _{11,12}) 7,2 (³ <i>J</i> _{11,NH})	2	H-11
2,73	t	7,2 (³ <i>J</i> _{13,12})	2	H-13
1,97	qt	7,2 (³ <i>J</i> _{12,13}) 7,2 (³ <i>J</i> _{12,11})	2	H-12

Tabela 65 - Dados de RMN de ¹³C de 8j (Acetona-*d*₆, 100 MHz)

δ	Atribuição
161,6	C-10
141,9	C-2
136,8	C-8
131,9	C-9
128,4	C-15/C-19
128,3	C-14
128,2	C-18
127,9	C-17
125,7	C-16
123,5	C-4, C-5 ou C-6
121,6	C-4, C-5 ou C-6
119,9	C-4, C-5 ou C-6
112,2	C-7
102,0	C-3
38,9	C-11
33,0	C-13
31,5	C-12

5.2.1.8 Síntese da *(E)*-1-(((1*H*-indol-2-il)metileno)amino)imidazolidina-2,4-diona (**9**)

**9**

Em um balão de fundo redondo, fechado com uma tampa de borracha e imerso em banho de gelo à 0 °C, foram adicionados 54 mg (3,6 mmol) do cloridrato de 1-aminohidantoína solubilizados em 3,5 mL de solução de HCl 0,67 mol/L. Na sequência, foram adicionados 50 mg (3,2 mmol) do aldeído **5** solubilizados em 5 mL de DMF. Retirou-se o banho de gelo e a reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por, aproximadamente, 1 hora. O término da reação foi verificado com a formação de um precipitado que pela análise da CCD (eluente: acetato de etila 7: 3 hexano; revelador: vapor de iodo) se tratava do possível produto. Ao final da reação, adicionou-se gelo pilado à mistura para garantir a precipitação completa do produto que foi filtrado à vácuo e lavado com água gelada. Obteve-se um sólido bege com 60% de rendimento.

Fórmula molecular: C₁₂H₁₀N₄O₂;

M.M.: 242,2 g/mol;

HRMS (*m/z*): 243,0804 (calculada); 243,0979 [M+H]⁺ (encontrada)

F.F.: 272 – 273 °C

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3298 (N-H); 1771 e 1716 (C=O de imida cíclica).

Tabela 66 - Dados de RMN de ¹H de **9 (DMSO-*d*₆, 400 MHz)**

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
11,48	s	-	1	NH
11,25	s	-	1	NH
7,86	s	-	1	H-10
7,56	d	7,9 (³ <i>J</i> _{4,5})	1	H-4
7,44	d	7,9 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,15	t	7,9 (³ <i>J</i> _{6,5}) 7,9 (³ <i>J</i> _{6,7})	1	H-6
7,00	t	7,9 (³ <i>J</i> _{5,6}) 7,9 (³ <i>J</i> _{5,4})	1	H-5
6,79	s	-	1	H-3
4,41	s	-	2	H-11

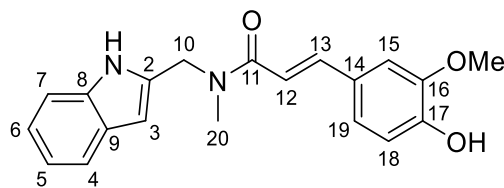
Tabela 67 - Dados de RMN de ^{13}C de **9 (DMSO- d_6 , 100 MHz)**

δ	Atribuição
169,5	$\text{C}=\text{O}$
153,7	$\text{C}=\text{O}$
138,2	C-8
136,4	C-10
133,7	C-2
128,1	C-9
123,6	C-4, C-5 ou C-6
121,1	C-4, C-5 ou C-6
119,9	C-4, C-5 ou C-6
112,5	C-7
106,9	C-3
49,5	C-11

5.2.1.9 Metodologia geral para a síntese dos híbridos derivados do indol **10, **12** e **13****

Em um balão de fundo redondo contendo uma solução de ácido ferúlico (130 mg, 0,66 mmol) ou ácido dimetoxicinâmico (128 mg, 0,60 mmol) em 10 mL de acetonitrila, foram adicionadas, gota a gota, e de maneira alternada, uma suspensão de 150 mg (0,79 mmol) de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC) em 10 mL de acetonitrila e uma suspensão de 106 mg (0,79 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) em 10 mL de acetonitrila. À medida que os reagentes foram adicionados, a solução passou de incolor, levemente rosada, para amarela. O balão foi fechado com uma rolha de borracha e a reação foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por, aproximadamente, 3 horas. Posteriormente, foi adicionada gota a gota uma solução da amina correspondente – **6b** (95 mg, 0,60 mmol) ou **6c** (113 mg, 0,60 mmol) – preparada em 10 mL de acetonitrila, o balão foi acoplado a um condensador de refluxo e a mistura foi mantida sob agitação magnética e a 90 °C por, aproximadamente, 2 horas quando foi detectada a formação do produto *via* CCD (eluente: AcOEt/MeOH 10%; revelador: vapor de iodo). Na sequência, a acetonitrila foi removida em rotavapor e o resíduo foi solubilizado em 20 mL de CHCl_3 , lavado com solução saturada de NaCl (3 x 20 mL) e secado com Na_2SO_4 . Após filtração, o solvente foi evaporado em rotavapor, obtendo-se o produto correspondente.

5.2.1.9.1 (*E*)-*N*-((1*H*-indol-2-il)metil)-3-(4-hdroxi-3-metoxfenil)-*N*-metilacrilamida (**10**)



10

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 59%

Fórmula molecular: C₂₀H₂₀N₂O₃

M.M.: 336,3 g/mol

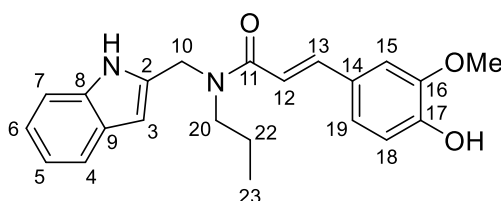
F.F.: 86 – 90 °C

Tabela 68 - Dados de RMN de ¹H de 10 (CDCl₃, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
9,28	s	-	1	NH
7,71	d	15,3 (³ <i>J</i> _{13,12})	1	H-13
7,59	d	7,8 (³ <i>J</i> _{4,5})	1	H-4
7,36	d	7,8 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,18	t	7,8 (³ <i>J</i> _{6,5}) 7,8 (³ <i>J</i> _{6,7})	1	H-6
7,07 – 7,12	m	-	3	H-5/H-18/OH
6,99	s	-	1	H-15
6,94	d	8,2 (³ <i>J</i> _{19,18})	1	H-19
6,69	d	15,3 (³ <i>J</i> _{12,13})	1	H-12
6,44	s	-	1	H-3
4,70	s	-	2	H-10
3,91	s	-	3	OCH ₃
3,18	s	-	2	H-20

Tabela 69 - Dados de RMN de ^{13}C de 10 (CDCl_3 , 100 MHz)

δ	Atribuição
168,2	C-11
147,8	C-16
146,9	C-17
143,8	C-13
136,6	C-2
135,0	C-8
127,6	C-9
127,4	C-14
122,2	C-4, C-5, C-6 ou C-19
122,0	C-4, C-5, C-6 ou C-19
120,0	C-4, C-5, C-6 ou C-19
119,6	C-4, C-5, C-6 ou C-19
114,9	C-12
114,2	C-18
111,2	C-7
110,0	C-15
101,7	C-3
55,9	OCH_3
46,1	C-10
35,5	C-20

5.2.1.9.2 (*E*)-*N*-((1*H*-indol-2-il)metil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-*N*-propilacrilamida (12)**12**

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 47%

Fórmula molecular: $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$

M.M.: 364,1 g/mol

F.F.: 36 – 38 °C

IV ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 3242 (O-H); 2960 (C-H); 2926 (C-H); 1639 (C=O de amida); 1512 (C=C).

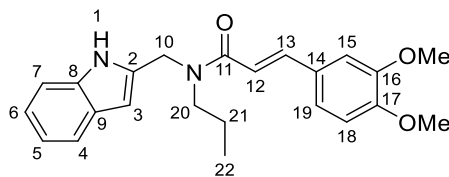
Tabela 70 - Dados de RMN de ^1H de 12 (CDCl_3 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
9,39	s	-	1	NH
7,75	d	15,3 ($^3J_{13,12}$)	1	H-13
7,58	d	7,8 ($^3J_{4,5}$)	1	H-4
7,36	d	7,8 ($^3J_{7,6}$)	1	H-7
7,07 – 7,19	m	-	4	H-5/H-6/H-18/OH
6,98	s	-	1	H-15
6,95	d	8,2 ($^3J_{19,18}$)	1	H-19
6,68	d	15,3 ($^3J_{12,13}$)	1	H-12
6,42	s	-	1	H-3
4,70	s	-	2	H-10
3,92	s	-	3	OCH ₃
3,43	t	7,5 ($^3J_{20,21}$)	2	H-20
1,71	st	7,5 ($^3J_{21,20}$)	2	H-21
		7,5 ($^3J_{21,22}$)		
0,97	t	7,5 ($^3J_{22,21}$)	3	H-22

Tabela 71 - Dados de RMN de ^{13}C de 12 (CDCl_3 , 100 MHz)

δ	Atribuição
168,2	C-11
147,6	C-16
146,8	C-17
143,8	C-13
136,5	C-2
135,8	C-8
127,6	C-9
127,5	C-14
121,9	C-4, C-5, C-6 ou C-19
121,8	C-4, C-5, C-6 ou C-19
120,2	C-4, C-5, C-6 ou C-19
119,5	C-4, C-5, C-6 ou C-19
114,9	C-12
114,4	C-18
111,2	C-7
110,4	C-15
101,5	C-3
55,9	OCH ₃
50,0	C-10
44,5	C-20
22,6	C-21
11,3	C-22

5.2.1.9.3 (*E*)-*N*-((1*H*-indol-2-il)metil)-3-(3,4-dimetoxifenil)-*N*-propilacrilamida (**13**)



13

Característica: sólido marrom

Rendimento: 83%

Fórmula molecular: C₂₃H₂₆N₂O₃

M.M.: 378,4 g/mol

F.F.: 164 – 166 °C

HRMS (*m/z*): 379,2021 (calculada); 379,2017 [M+H]⁺ (encontrada)

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2961 (C-H); 2934 (C-H); 1641 (C=O de amida); 1510 (C=C)

Tabela 72 - Dados de RMN de ¹H de 13 (CDCl₃, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
9,37	s	-	1	NH
7,75	d	15,3 (³ <i>J</i> _{13,12})	1	H-13
7,58	d	7,8 (³ <i>J</i> _{4,5})	1	H-4
7,36	d	7,8 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,13 – 7,20	m	-	2	H-6/H-18
7,10	t	7,8 (³ <i>J</i> _{5,4}) 7,8 (³ <i>J</i> _{5,6})	1	H-5
7,02	s	-	1	H-15
6,89	d	8,2 (³ <i>J</i> _{19,18})	1	H-19
6,69	d	15,3 (³ <i>J</i> _{12,13})	1	H-12
6,41	s	-	1	H-3
4,69	s	-	2	H-10
3,92	s	-	6	OCH ₃
3,43	t	7,5 (³ <i>J</i> _{20,21})	2	H-20
1,71	st	7,5 (³ <i>J</i> _{21,20}) 7,5 (³ <i>J</i> _{21,22})	2	H-21
0,97	t	7,5 (³ <i>J</i> _{22,21})	3	H-22

Tabela 73 - Dados de RMN de ^{13}C de 13 (CDCl_3 , 100 MHz)

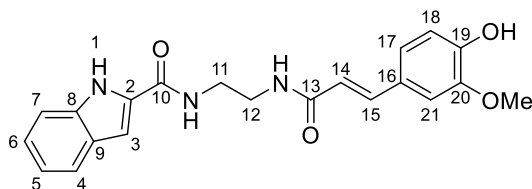
δ	Atribuição
168,2	C-11
150,8	C-16
149,1	C-17
143,5	C-13
136,5	C-2
135,9	C-8
128,0	C-9
127,6	C-14
121,9	C-4, C-5, C-6 ou C-19
121,7	C-4, C-5, C-6 ou C-19
120,3	C-4, C-5, C-6 ou C-19
119,5	C-4, C-5, C-6 ou C-19
114,8	C-12
111,2	C-18
111,2	C-7
110,4	C-15
101,4	C-3
56,2	OCH_3
55,9	OCH_3
50,0	C-10
44,6	C-20
22,6	C-21
11,3	C-22

5.2.1.10 Metodologia geral para a síntese dos híbridos derivados do indol 14 e 15

Em um balão de fundo redondo contendo 200 mg do ácido ferúlico (1 mmol) ou 100 mg do ácido dimetoxicinâmico solubilizados em 15 ou 10 mL de uma mistura de diclorometano/DMF 10:2, respectivamente, foram adicionados 217 mg (1,1 mmol) de 1-Etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC) e 131 mg (1,1 mmol) de *N*-hidroxisuccinimida (NHS). O balão foi fechado com uma rolha de borracha e a reação foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente por, aproximadamente, 2 horas. Em seguida, foram adicionados 105 mg (0,5 mmol) da amina **8b** e a mistura foi deixada por 12 horas. Após o término da reação, identificado por CCD (Eluente: AcOEt 7:3 Hexano; revelador: vapor de iodo) o diclorometano foi evaporado em rotavapor e, em seguida, adicionou-se aproximadamente 20 mL de H_2O destilada. Na sequência, o conteúdo do balão foi transferido para um funil de separação e extraído com 3 x 25 mL acetato de etila. A fase orgânica foi secada

com Na₂SO₄, filtrada, concentrada em rotavapor e o resíduo obtido foi purificado por CCS (eluente: Acetato de etila 8:2 hexano).

5.2.1.10.1 (E)-N-(2-(3-(3-hidroxi-4-metoxifenil)acrilamido)etil)-1H-indol-2-carboxamida (14)



14

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 14%

Fórmula molecular: C₂₁H₂₁N₃O₄

M.M.: 379,2 g/mol

HRMS (*m/z*): 380,1532 (calculada); 380,1600 [M+H]⁺ (encontrada)

F.F.: 82 – 85 °C

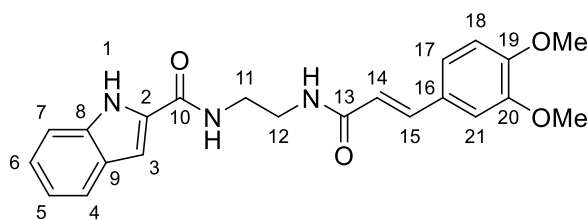
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3271 (O-H); 2925 (C-H); 1616 (C=O de amida); 1511 (C=C)

Tabela 74 - Dados de RMN de ¹H de 14 (Acetona-*d*₆, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
10,86	s	-	1	NH
7,61-7,65	m	-	2	H-4 e H-7
7,55	s	-	1	NH
7,56	d	15,3 (³ <i>J</i> _{15,14})	1	H-15
7,55	s	-	1	NH
7,23	td	7,3 (³ <i>J</i> _{6,5}) 7,3 (³ <i>J</i> _{6,5}) 1,0 (⁴ <i>J</i> _{6,4})	1	H-6
7,17	d	1,8 (⁴ <i>J</i> _{3,4})	1	H-3
7,11	s	-	1	H-21
7,04 – 7,10	m	-	2	H-5 e H-18
6,34	d	8,2 (³ <i>J</i> _{17,18})	1	H-17
6,54	d	15,3 (³ <i>J</i> _{14,15})	1	H-14
3,87	s	-	3	OCH ₃
3,58-3,61	m	-	4	C-11 e C-12

Tabela 75 - Dados de RMN de ^{13}C de 14 (Acetona- d_6 , 100 MHz)

δ	Atribuição
148,4	C-19
147,3	C-20
140,0	C-15
127,2	C-8/C-9
123,6	C-4, C-5, C-6, C-14, ou C-17
121,8	C-4, C-5, C-6, C-14, ou C-17
121,6	C-4, C-5, C-6, C-14, ou C-17
119,9	C-4, C-5, C-6, C-14, ou C-17
118,7	C-4, C-5, C-6, C-14, ou C-17
115,2	C-7
113,8	C-18
112,2	C-21
102,3	C-3
55,3	OCH ₃
40,0	C-11
39,1	C-12

5.2.1.10.2 (*E*)-*N*-(2-(3-(3,4-dimetoxifenil)acrilamido)etil)-1*H*-indol-2-carboxamida (15)

15

Característica: sólido amarelo

Rendimento: 30%

Fórmula molecular: C₂₂H₂₃N₃O₄

M.M.: 393,4 g/mol

HRMS (*m/z*): 394,1762 (calculada); 394,1758 [M+H]⁺ (encontrada)

F.F.: 42 – 44 °C

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3282 (N-H); 2925 (C-H); 1622 (C=O de amida); 1512 (C=C)

Tabela 76 - Dados de RMN de ^1H de 15 (DMSO- d_6 , 400 MHz)

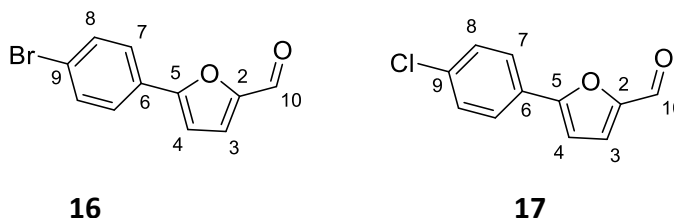
δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
11,55	s	-	1	NH
7,61	d	7,9 ($^3J_{4,5}$)		H-4
7,36-7,45	m	-	2	H-7 e H-15
7,07-7,20	m	-	4	H-3, H-6, H-18 e H-21
7,03	t	7,9 ($^3J_{5,4}$)	1	H-5
		7,9 ($^3J_{5,6}$)		
6,98	d	8,2 ($^3J_{17,18}$)	1	H-17
6,51	d	15,7 ($^3J_{14,15}$)	1	H-14
3,79	s	-	3	OCH ₃
3,78	s	-	3	OCH ₃
3,37-3,40	m	-	4	C-11 e C-12

Tabela 77 - Dados de RMN de ^{13}C de 15 (DMSO- d_6 , 100 MHz)

δ	Atribuição
161,1	C-13
161,8	C-10
150,6	C-19
149,4	C-20
139,3	C-15
136,9	C-2
132,2	C-8
128,2	C-9
127,6	C-16
123,7	C-4, C-5, C-6, C-14, ou C-17
121,9	C-4, C-5, C-6, C-14, ou C-17
121,8	C-4, C-5, C-6, C-14, ou C-17
120,4	C-4, C-5, C-6, C-14, ou C-17
120,1	C-4, C-5, C-6, C-14, ou C-17
112,8	C-7
112,3	C-18
110,6	C-21
102,9	C-3
56,0	OCH ₃
55,9	OCH ₃
39,4	C-11
39,0	C-12

5.2.2 Síntese dos derivados arilfurano

5.2.2.1 Síntese dos aldeídos 5-(4-bromofenil)furan-2-carbaldeído (16) e 5-(4-clorofenil)furan-2-carbaldeído (17)



Em um balão de fundo redondo, imerso em um banho de gelo e sal, foram adicionados 3,5 g da 4-bromoanilina (13 mmol) ou 4-cloroanilina (16 mmol), 35 mL de água destilada e 10,5 mL de HCl P.A. Em seguida, adicionou-se, gota a gota, uma solução de 1 equivalente de NaNO_2 dissolvidos em água gelada. Após 5 minutos sob agitação magnética a uma temperatura entre 0 e 5 °C, adicionaram-se 1,2 equivalentes do furfural e 0,2 equivalentes de $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$. A reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente durante 24 horas. Após o término da reação, observou-se a formação de um sólido de cor marrom o qual foi solubilizado ao adicionar 50 mL de diclorometano. O conteúdo do balão foi então transferido para um funil de separação e, após agitação, as fases, orgânica e aquosa, foram recolhidas separadamente. A fase aquosa foi extraída com 3 x 50 mL de diclorometano e as fases orgânicas reunidas com a fase orgânica resultante da primeira separação das fases. Após secagem com sulfato de sódio, a fase orgânica foi filtrada, evaporada sob pressão reduzida e o sólido bruto formado foi purificado por recristalização em isopropanol. Ambos os aldeídos foram obtidos com 45% de rendimento, na forma de um sólido alaranjado.

Característica: sólido alaranjado

Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{BrO}_2$ (**16**); $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClO}_2$ (**17**)

M.M.: 251,0 g/mol (**16**); 206,6 g/mol (**17**)

F.F.: 146,6 – 147,1 °C (**16**); 124 – 125 °C (**17**)

IV ($\bar{\nu}$ / cm^{-1}): (**16**): 2861 (C-H de aldeído), 1660 (C=O); (**17**): 2858 (C-H de aldeído), 1661 (C=O);

Tabela 78 - Dados de RMN de ^1H de 16 (Acetona- d_6 , 200 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
9,67	s	-	1	H-10
7,83	d	8,6 ($^3J_{7,8}$)	2	H-7
7,68	d	8,6 ($^3J_{8,7}$)	2	H-8
7,53	d	3,7 ($^3J_{3,4}$)	1	H-3
7,21	d	3,7 ($^3J_{4,3}$)	1	H-4

Tabela 79 - Dados de RMN de ^{13}C de 16 (Acetona- d_6 , 50 MHz)

δ	Atribuição
177,9	C-10
158,2	C-5
153,4	C-2
133,0	C-8
129,2	C-9
127,6	C-7
124,6	C-6
123,9	C-3
109,5	C-4

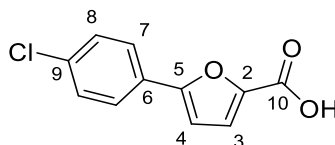
Tabela 80 - Dados de RMN de ^1H de 17 (DMSO- d_6 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
9,67	s	-	1	H-10
7,88	d	8,6 ($^3J_{7,8}$)	2	H-7
7,53	d	3,7 ($^3J_{3,4}$)	1	H-3
7,53	d	8,6 ($^3J_{8,7}$)	2	H-8
7,18	d	3,7 ($^3J_{4,3}$)	1	H-4

Tabela 81 - Dados de RMN de ^{13}C de 17 (DMSO- d_6 , 100 MHz)

δ	Atribuição
177,1	C-10
157,4	C-5
152,5	C-2
134,8	C-9
129,2	C-8
128,0	C-6
126,6	C-7
123,8	C-3
108,6	C-4

5.2.2.2 Síntese dos ácido 5-(4-clorofenil)furan-2-ácido carboxílico (18)



18

Em um balão de fundo redondo, acoplado a um condensador de refluxo, foram adicionados 815 mg (4,8 mmol de AgNO_3) e 15 mL de água destilada e, em seguida, adicionaram-se 9,6 mL de uma solução de NaOH 1 mol/L, observando-se a formação de um precipitado marrom imediatamente após a adição do último reagente. A essa suspensão, adicionaram-se 500 mg (2,4 mmol) do aldeído **17** e 20 mL de etanol. A reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo por, aproximadamente 2h30, quando foi constatado o término da reação por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1; revelador: vapor de iodo) pelo consumo do material de partida e formação do produto. O precipitado foi filtrado e lavado com água quente. Em seguida, o filtrado foi acidificado com uma solução de HCl 3 mol/L e extraído com 1 x 50 mL de acetato de etila. Após secagem da fase orgânica com Na_2SO_4 , filtração e eliminação do solvente, obteve-se o produto na forma de um sólido verde claro com 93% de rendimento.

Característica: sólido verde claro

Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_7\text{ClO}_3$

M.M.: 222,6 g/mol

F.F.: 189,0 – 190,0 °C; lit.: 197,0 – 198,0 °C (GORAK, *et al.*, 2009).

IV ($\bar{\nu}/\text{cm}^{-1}$): 2400-3100 (O-H), 1663 (C=O).

Tabela 82 - Dados de RMN de ^1H de 18 (Acetona- d_6 , 200 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,79	d	8,6 ($^3J_{7,8}$)	2	H-7
7,66	d	8,6 ($^3J_{8,7}$)	2	H-8
7,32	d	3,5 ($^3J_{3,4}$)	1	H-3
7,10	d	3,5 ($^3J_{4,3}$)	1	H-4

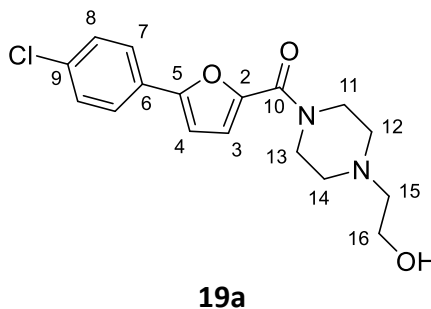
Tabela 83 - Dados de RMN de ^{13}C de **18** (Acetona- d_6 , 50 MHz)

δ	Atribuição
159,3	C-10
156,7	C-2
145,3	C-5
132,9	C-9
129,7	C-8
127,2	C-6
123,2	C-7
120,7	C-3
108,8	C-4

5.2.2.3 Metodologia geral para a síntese das amidas 19a e 19b

Em um balão de fundo redondo, acoplado a um tubo de cloreto de cálcio, foram adicionados 200 mg (0,9 mmol) do ácido **18** solubilizado em 15 mL diclorometano. Em seguida, foram adicionados 103 mg (0,9 mmol) de *N*-hidroxisuccinimida (NHS) e 189 mg (0,98 mmol) de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC). A reação foi mantida sob agitação magnética, à temperatura ambiente por, aproximadamente, 5 horas quando foi constatado o consumo do material de partida e formação do éster ativado, por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1, revelador: vapor de iodo). Na sequência, foi adicionado 0,1 mL (117,1 mg, 0,9 mmol) da 1-(2-hidroxietil)piperazina ou 0,150 mL (53 mg, 1,8 mmol) da propilamina e a reação prosseguiu por mais 24 horas. O término da reação foi observado por CCD. Posteriormente, a mistura de reação foi transferida para um funil de separação e lavada com solução de HCl 3 mol/L (3 x 20 mL), solução de bicarbonato de sódio a 10% p/v (1 x 15 mL) e, por fim, água destilada (2 x 20 mL). A fase orgânica foi secada com Na_2SO_4 , filtrada e o solvente foi removido em rotavapor, obtendo-se o produto correspondente.

5.2.2.3.1 (5-(4-clorofenil)furan-2-il)(4-(2-hidroxietil)piperazin-1-il)metaanona (19a)



Característica: sólido amarelo

Rendimento: 74%

Fórmula molecular: C₁₇H₁₉ClN₂O₃

M.M.: 334,8 g/mol

HRMS (*m/z*): 335,1157 (calculada); 335,1516 [M+H]⁺ (encontrada)

F.F.: 100,0 – 103,0 °C

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3390 (O-H); 2924 (C-H); 2814 (C-H); 1610 (C=O de amida).

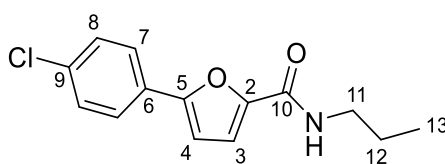
Tabela 84 - Dados de RMN de ¹H de 19a (Acetona-*d*₆, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,81	d	8,7 (³ <i>J</i> _{7,8})	2	H-7
7,49	d	8,7 (³ <i>J</i> _{8,7})	2	H-8
7,07	d	3,5 (³ <i>J</i> _{4,3})	1	H-4
7,03	d	3,5 (³ <i>J</i> _{3,4})	1	H-3
3,70 – 3,90	m	-	4	H-11 e H-13
3,65	t	5,8 (³ <i>J</i> _{16,15})	2	H-16
2,60	t	5,0 (³ <i>J</i> _{12,11})	4	H-12 e H-14
		5,0 (³ <i>J</i> _{14,13})		
2,55	t	5,8 (³ <i>J</i> _{15,16})	2	H-15

Tabela 85 - Dados de RMN de ^{13}C de 19a (Acetona- d_6 , 100 MHz)

δ	Atribuição
158,2	C-10
153,5	C-5
147,7	C-2
133,5	C-9
129,0	C-8
128,8	C-6
125,8	C-7
117,7	C-3
107,2	C-4
60,1	C-15 e C-16
58,7	C-12 e C-14
53,4	C-11 e C-13

5.2.2.3.2 (5-(4-clorofenil)-N-propilfuran-2-carboxamida (19b)

**19b**

Característica: sólido alaranjado

Rendimento: 76%

Fórmula molecular: $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{ClNO}_2$

M.M.: 263,7 g/mol

F.F.: 97 – 98 °C

Tabela 86 - Dados de RMN de ^1H de 19b (CDCl_3 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,63	d	8,0 ($^3J_{7,8}$)	2	H-7
7,39	d	8,0 ($^3J_{8,7}$)	2	H-8
7,17	d	3,2 ($^3J_{3,4}$)	1	H-4
6,71	d	3,2 ($^3J_{4,3}$)	1	H-3
6,49	sl	-	1	<u>NH</u>
3,43	q	7,0 ($^3J_{11,12}$)	2	H-11
		7,0 ($^3J_{11,\text{NH}}$)		
1,67	st	7,0 ($^3J_{12,11}$)	2	H-12
		7,0 ($^3J_{12,13}$)		
2,55	t	7,0 ($^3J_{13,12}$)	3	H-13

Tabela 87 - Dados de RMN de ^{13}C de 19b (CDCl_3 , 100 MHz)

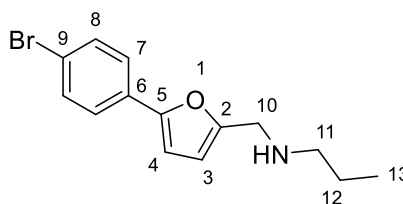
δ	Atribuição
158,3	C-10
154,1	C-5
147,5	C-2
134,4	C-9
129,0	C-8
128,2	C-6
125,6	C-7
116,1	C-4
107,7	C-3
40,9	C-11
23,0	C-12
11,4	C-13

5.2.2.4 Metodologia geral para a síntese das aminas derivadas do furano 20a-n

Em um balão de fundo redondo, foram adicionados 100 mg do aldeído **16** (0,4 mmol) ou **17** (0,5 mmol) e a amina correspondente (1-10 equivalentes), sendo 1 equivalente para as diaminas e 10 equivalentes para as monoaminas primárias, solubilizados em 10 mL de clorofórmio (ou em metanol como no caso da síntese da amina **20c**). Em seguida, foi adicionado 383 mg de Na_2SO_4 (2,7 mmol) e a reação foi mantida por 12 horas sob agitação magnética à temperatura ambiente. Na sequência, sob banho de gelo, foram adicionados, aproximadamente 6 mL de metanol e NaBH_4 (6 equivalentes) e a reação foi mantida sob agitação magnética à temperatura ambiente por cerca de 3 horas. O término da reação foi observado por CCD (eluente $\text{CH}_2\text{Cl}_2/10\% \text{MeOH}$) e, em seguida, foi adicionada água destilada e a mistura foi extraída com diclorometano (3 x 20 mL). A partir desse ponto, os produtos foram isolados por dois caminhos distintos: (A) A fase orgânica foi lavada com 2 x 15 mL de solução de HCl 3 mol/L. A fase

aquosa resultante desta última extração foi alcalinizada com solução de NaOH 4 mol/L até pH = 12 e extraída novamente com diclorometano (3 x 20 mL). As fases orgânicas foram reunidas, secadas com Na₂SO₄ anidro, filtradas e o solvente foi removido sob pressão reduzida, obtendo-se o produto correspondente; e (B) À fase orgânica obtida foram adicionados 20 mL de solução de HCl 0,3 mol/L e o precipitado formado, correspondente ao sal da amina, foi filtrado à vácuo.

5.2.2.4.1 *N-((5-(4-bromofenil)furan-2-il)metil)propan-1-amina (20a)*



20a

Característica: óleo amarelo, isolado pelo método A.

Rendimento: 64%

Fórmula molecular: C₁₄H₁₆BrNO

M.M.: 294,1 g/mol

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2957 (C-H); 2930 (C-H).

Tabela 88 - Dados de RMN de ¹H de 20a (CDCl₃, 400 MHz)

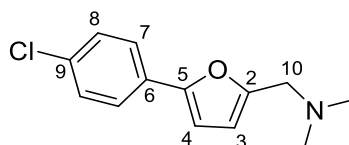
δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,50	d	8,9 (³ <i>J</i> _{7,8})	2	H-7
7,49	d	8,9 (³ <i>J</i> _{8,7})	2	H-8
6,59	d	3,2 (³ <i>J</i> _{3,4})	1	H-4
6,31	d	3,2 (³ <i>J</i> _{4,3})	1	H-3
3,88	s	-	2	H-10
2,67	t	7,2 (³ <i>J</i> _{11,12})	2	H-11
1,57	sext.	7,2 (³ <i>J</i> _{12,11})	2	H-12
		7,2 (³ <i>J</i> _{12,13})		
0,94	t	7,2 (³ <i>J</i> _{13,12})	3	H-13

Tabela 89 - Dados de RMN de ¹³C de 20a (CDCl₃, 100 MHz)

δ	Atribuição
131,8	C-8
125,2	C-6
124,9	C-7

109,9	C-3
106,3	C-4
50,6	C-10
45,8	C-11
22,6	C-12
11,6	C-13

5.2.2.4.2 1-(5-(4-clorofenil)furan-2-il)-N,N-dimetilmetanamina (20b)



20b

Característica: óleo amarelo, isolado pelo método A.

Rendimento: 52%

Fórmula molecular: C₁₃H₁₄ClNO

M.M.: 235,7 g/mol

Tabela 90 - Dados de RMN de ¹H de 20b (CDCl₃, 400 MHz)

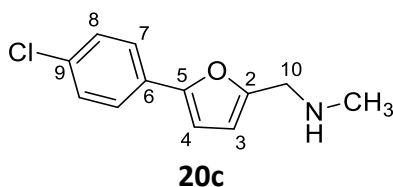
δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,60	d	8,4 (³ <i>J</i> _{7,8})	2	H-7
7,33	d	8,4 (³ <i>J</i> _{8,7})	2	H-8
6,57	d	2,7 (³ <i>J</i> _{3,4})	1	H-4
6,30	d	2,7 (³ <i>J</i> _{4,3})	1	H-3
3,54	s	-	2	H-10
2,32	s	-	6	CH ₃

Tabela 91 - Dados de RMN de ¹³C de 20b (CDCl₃, 100 MHz)

δ	Atribuição
152,5	C-2
152,3	C-5
132,7	C-9
129,4	C-6
128,9	C-8
124,9	C-7
110,8	C-3

106,0	C-4
55,8	C-10
44,9	CH ₃

5.2.2.4.3 1-(5-(4-clorofenil)furan-2-il)-N-metilmetanamina (20c)



Característica: óleo marrom, isolado pelo método A.

Rendimento: 62%

Fórmula molecular: C₁₂H₁₂ClNO

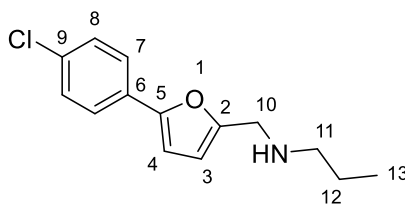
M.M.: 221,6 g/mol

Tabela 92 - Dados de RMN de ¹H de 20c (CDCl₃, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,59	d	8,6 (³ <i>J</i> _{7,8})	2	H-7
7,34	d	8,6 (³ <i>J</i> _{8,7})	2	H-8
6,58	d	3,2 (³ <i>J</i> _{3,4})	1	H-4
6,28	d	3,2 (³ <i>J</i> _{4,3})	1	H-3
3,80	s	-	2	H-10
2,49	s	-	3	CH ₃

Tabela 93 - Dados de RMN de ¹³C de 20c (CDCl₃, 100 MHz)

δ	Atribuição
153,8	C-2
152,2	C-5
132,7	C-9
129,4	C-6
128,8	C-8
124,8	C-7
109,4	C-3
106,0	C-4
48,11	C-10
35,6	CH ₃

5.2.2.4.4 *N*-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)propan-1-amina (20d)**20d**

Característica: óleo amarelo, isolado pelo método A.

Rendimento: 82%

Fórmula molecular: C₁₄H₁₆ClNO

M.M.: 249,7 g/mol

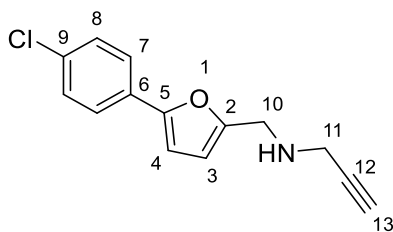
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2959 (C-H); 2930 (C-H).

Tabela 94 - Dados de RMN de ¹H de 20d (CDCl₃, 200 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,58	d	8,6 (³ <i>J</i> _{7,8})	2	H-7
7,34	d	8,6 (³ <i>J</i> _{8,7})	2	H-8
6,57	d	3,2 (³ <i>J</i> _{3,4})	1	H-4
6,28	d	3,2 (³ <i>J</i> _{4,3})	1	H-3
3,85	s	-	2	H-10
2,65	t	7,3 (³ <i>J</i> _{11,12})	2	H-11
1,56	sext.	7,3 (³ <i>J</i> _{12,11})	2	H-12
		7,3 (³ <i>J</i> _{12,13})		
0,95	t	7,3 (³ <i>J</i> _{13,12})	3	H-13

Tabela 95 - Dados de RMN de ¹³C de 20d (CDCl₃, 50 MHz)

δ	Atribuição
154,0	C-2
152,1	C-5
132,7	C-9
129,4	C-6
128,8	C-8
124,8	C-7
109,2	C-3
106,1	C-4
50,9	C-11
46,2	C-10
23,0	C-12
11,7	C-13

5.2.2.4.5 *N-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)prop-2-in-1-amina (20e)***20e**

Característica: semissólido laranja, isolado pelo método A.

Rendimento: 56%

Fórmula molecular: C₁₄H₁₂ClNO

M.M.: 245,7 g/mol

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3284 (N-H); 2836 (C-H de alcino).

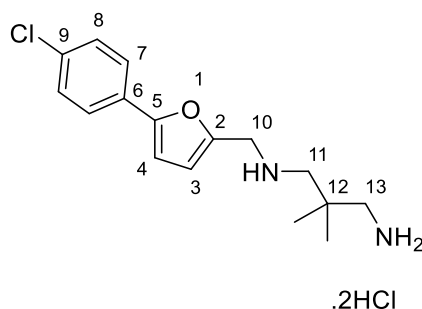
Tabela 96 - Dados de RMN de ¹H de 20e (CDCl₃, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,59	d	8,6 (³ <i>J</i> _{7,8})	2	H-7
7,34	d	8,6 (³ <i>J</i> _{8,7})	2	H-8
6,58	d	3,2 (³ <i>J</i> _{3,4})	1	H-4
6,32	d	3,2 (³ <i>J</i> _{4,3})	1	H-3
3,95	s	-	2	H-10
3,50	d	2,0 (⁴ <i>J</i> _{11,13})	2	H-11
2,28	s	-	1	H-13

Tabela 97 - Dados de RMN de ¹³C de 20e (CDCl₃, 100 MHz)

δ	Atribuição
153,0	C-2
152,4	C-5
132,8	C-9
129,3	C-6
128,8	C-8
124,9	C-7
109,8	C-3
106,1	C-4
81,6	C-12
71,9	C-13
44,8	C-10
37,2	C-11

5.2.2.4.6 Dicloridrato de *N*¹-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)-2,2-dimetilpropan-1,3-diamina (20f)



20f

Característica: sólido amarelo, isolado pelo método B.

Rendimento: 92%

Fórmula molecular: C₁₆H₂₃Cl₃N₂O

M.M.: 365,7 g/mol

HRMS (*m/z*): 364,0876 - cátion ~ 293,1478 (calculada); 293,1415 [M-2HCl+H]⁺ (encontrada)

F.F.: 199 - 201°C

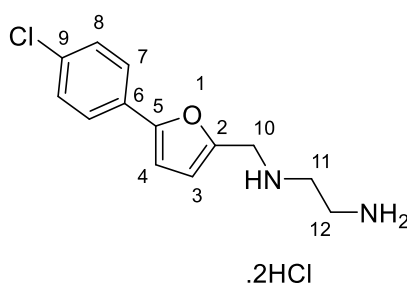
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3387 (N-H); 2981); N-H clor.); 2922 (N-H clor.).

Tabela 98 - Dados de RMN de ¹H de 20f (CD₃OD, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,78	d	8,6 (³ <i>J</i> _{7,8})	2	H-7
7,44	d	8,6 (³ <i>J</i> _{8,7})	2	H-8
6,89	d	3,2 (³ <i>J</i> _{3,4})	1	H-4
6,88	d	3,2 (³ <i>J</i> _{4,3})	1	H-3
4,48	s	-	2	H-10
3,31-3,34	m	-	1	<u>NH</u>
		1,6 (³ <i>J</i> _{NH,11})		
3,15	s	-	2	H-11
3,05	s	-	2	H-13
3,01	s	-	1	<u>NH</u>
1,20	s	-	6	<u>CH₃</u>

Tabela 99 - Dados de RMN de ^{13}C de 20f (CD₃OD, 100 MHz)

δ	Atribuição
154,6	C-2
144,1	C-5
133,5	C-9
128,7	C-8
125,3	C-7
115,7	C-3
106,6	C-4
54,1	C-10
46,6	C-11
44,4	C-13
32,9	C-12
21,7	<u>CH</u> ₃
21,2	<u>CH</u> ₃

5.2.2.4.7 Dicloridrato de *N*¹-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)etano-1,2-diamina (20g)

20g

Característica: sólido branco, isolado pelo método B.

Rendimento: 55%

Fórmula molecular: C₁₃H₁₇Cl₃N₂O

M.M.: 323,6 g/mol

HRMS (*m/z*): 322,0406 - cátion ~ 251,0978 (calculada); 251,0945 [M-2HCl+H]⁺

F.F.: 222 - 223 °C

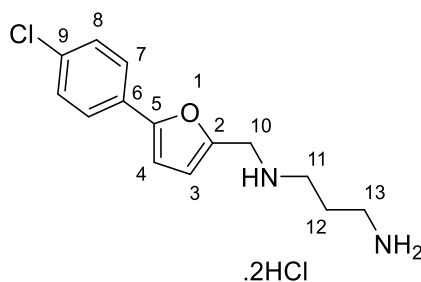
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3385 (N-H); 2904 (N-H clor.); 2704 (C-H).

Tabela 100 - Dados de RMN de ^1H de 20g (CD₃OD, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,78	d	8,6 ($^3J_{7,8}$)	2	H-7
7,44	d	8,6 ($^3J_{8,7}$)	2	H-8
6,90	d	3,4 ($^3J_{3,4}$)	1	H-4
6,83	d	3,4 ($^3J_{4,3}$)	1	H-3
4,48	s	-	2	H-10
3,44-3,48	m	-	2	H-11
3,36-3,40	m	-	2	H-12
3,32-3,34	m	-	3	NH

Tabela 101 - Dados de RMN de ^{13}C de 20g (CD₃OD, 100 MHz)

δ	Atribuição
156,2	C-2
145,6	C-5
134,9	C-9
130,0	C-6
130,0	C-8
126,6	C-7
116,4	C-3
107,9	C-4
44,8	C-10
44,7	C-11
36,7	C-12

5.2.2.4.8 Dicloridrato de N^1 -((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)propan-1,3-diamine (20h)

20h

Característica: sólido branco, isolado pelo método B.

Rendimento: 51%

Fórmula molecular: C₁₄H₁₉Cl₃N₂O

M.M.: 337,6 g/mol

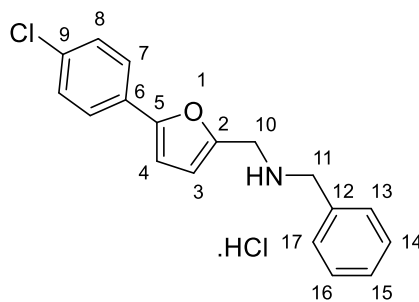
F.F.: 235 - 236 °C

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3122 (N-H); 2907 (N-H clor.); 2753 (C-H). Obs.: esse derivado foi caracterizado apenas por IV e por RMN de ¹H, uma vez que a sua baixa solubilidade nos solventes orgânicos deuterados disponíveis não favoreceu a realização do experimento de RMN de ¹³C, que necessita de uma quantidade de amostra e de um tempo de máquina maiores para que os sinais sejam visíveis e contribuam para uma análise robusta.

Tabela 102 - Dados de RMN de ¹H de 20h (CD3OD, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,77	d	8,7 (³ <i>J</i> _{7,8})	2	H-7
7,44	d	8,7 (³ <i>J</i> _{8,7})	2	H-8
6,89	d	3,4 (³ <i>J</i> _{3,4})	1	H-4
6,80	d	3,4 (³ <i>J</i> _{4,3})	1	H-3
4,41	s	-	2	H-10
3,32	qt	1,6 (⁴ <i>J</i> _{HN,12})	3	NH
3,21-3,24	m	-	2	H-11
3,07-3,11	m	-	2	H-13
2,13 - 2,18	m	-	2	H-12

5.2.2.4.9 Cloridrato de *N*-benzil-1-(5-(4-clorofenil)furan-2-il)metanamina (20i)



20i

Característica: sólido branco, isolado pelo método B.

Rendimento: 81%

Fórmula molecular: C₁₈H₁₇Cl₂NO

M.M.: 334,2 g/mol

HRMS (*m/z*): 333,0687 – cátion ~ 298,1078 (calculada); 298,0983 [M-Cl]⁺ (encontrada)

F.F.: 248 - 250 °C

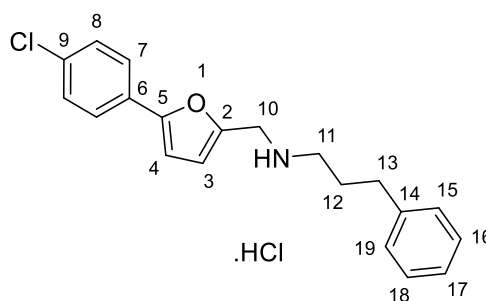
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2921 (N-H); 2753 (N-H clor.); 2593 (C-H).

Tabela 103 - Dados de RMN de ^1H de 20i (DMSO- d_6 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
10,04	sl	-	2	NH
7,79	d	8,6 ($^3J_{7,8}$)	2	H-7
7,56-7,62	m	-	2	H-13 e H-17
7,52	d	8,7 ($^3J_{8,7}$)	2	H-8
7,40-7,45	m	-	3	H-14, H-15 e H-16
7,04	d	3,4 ($^3J_{3,4}$)	1	H-4
6,77	d	3,4 ($^3J_{4,3}$)	1	H-3
4,25	s	-	2	H-11
4,18	s	-	2	H-10

Tabela 104 - Dados de RMN de ^{13}C de 20i (DMSO- d_6 , 100 MHz)

δ	Atribuição
153,2	C-2
146,3	C-5
132,7	C-9
132,2	C-12
130,7	C-8
129,5	C-13 e C-17
129,1	C-14 e C-16
129,0	C-15
125,9	C-7
114,9	C-3
108,0	C-4
49,9	C-11
42,5	C-10

5.2.2.4.10 Cloridrato de *N*-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)-3-fenilpropan-1-amina (20j)**20j**

Característica: sólido branco, isolado pelo método B.

Rendimento: 46%

Fórmula molecular: $\text{C}_{20}\text{H}_{21}\text{Cl}_2\text{NO}$

M.M.: 362,3 g/mol

HRMS (m/z): 361,1000 – cátion ~326,1378 (calculada); 326,1303 [M-Cl]⁺ (encontrada)

F.F.: 203 - 204 °C

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2973 (N-H clor.); 2927 (N-H clor.); 2752 (C-H).

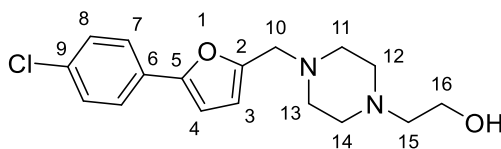
Tabela 105 - Dados de RMN de ¹H de 20j (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
9,69	s	-	2	NH
7,76	dd	8,6 (³ $J_{7,8}$) 1,8 (⁴ $J_{7,7'}$)	2	H-7
7,51	d	8,6 (³ $J_{8,7}$) 1,8 (⁴ $J_{8,8'}$)	2	H-8
7,23-7,29	m	-	2	H-15 e H-19
7,133-7,22	m	-	3	H-16, H-17 e H-18
7,01	d	3,4 (³ $J_{4,3}$)	1	H-4
6,74	d	3,4 (³ $J_{3,4}$)	1	H-3
4,25	s	-	2	H-10
2,90	t	7,8 (³ $J_{13,12}$)	2	H-13
2,65	t	7,8 (³ $J_{11,12}$)	2	H-11
1,98	qt	7,8 (³ $J_{12,11}$) 7,8 (³ $J_{12,13}$)	2	H-12

Tabela 106 - Dados de RMN de ¹³C de 20j (DMSO-*d*₆, 100 MHz)

δ	Atribuição
153,2	C-2
146,5	C-5
141,1	C-14
132,8	C-9
129,4	C-6
129,2	C-8
128,9	C-15 e C-19
128,7	C-16 e C-18
126,5	C-17
125,8	C-7
114,9	C-3
107,9	C-4
46,1	C-10
42,6	C-11
32,4	C-13
27,4	C-12

5.2.2.4.11 2-(4-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)piperazin-1-il)etan-1-ol (20k)



20k

Característica: óleo amarelo, isolado pelo método A.

Rendimento: 37%

Fórmula molecular: C₁₇H₂₁ClN₂O₂

M.M.: 320,8 g/mol

HRMS (*m/z*): 321,1370 (calculada); 321,1356 [M⁺H]⁺ (encontrada)

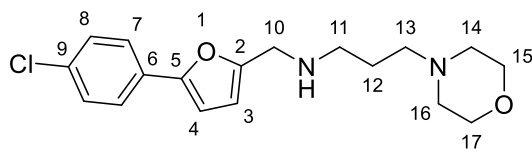
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3351 (O-H); 2938 (C-H); 2815 (C-H).

Tabela 107 - Dados de RMN de ¹H de 20k (Acetona-*d*₆, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,71	d	8,6 (³ <i>J</i> _{7,8})	2	H-7
7,43	d	8,6 (³ <i>J</i> _{8,7})	2	H-8
6,83	d	3,4 (³ <i>J</i> _{4,3})	1	H-4
6,37	d	3,4 (³ <i>J</i> _{3,4})	1	H-3
3,59	s	-	2	H-10
3,53-3,58	m	-	2	H-16
2,42-2,53	m	-	10	H-11, H-12, H-13, H-14, H-15

Tabela 108 - Dados de RMN de ¹³C de 20k (Acetona-*d*₆, 100 MHz)

δ	Atribuição
153,7	C-2
151,9	C-5
132,2	C-9
129,8	C-6
128,8	C-8
124,9	C-7
110,8	C-3
106,7	C-4
60,2	C-15
58,5	C-16
54,4	C-10
53,3	C-12 e C-14
52,7	C-11 e C-13

5.2.2.4.12 *N-((5-(4-clorofenil)furan-2-il) metil)-3 -morfolinopropan-1-amina (20I)***20I**

Característica: óleo amarelo, isolado pelo método A.

Rendimento: 65%

Fórmula molecular: C₁₈H₂₃ClN₂O₂

M.M.: 334,8 g/mol

HRMS (*m/z*): 335,1526 (calculada); 335,1516 [M+H]⁺ (encontrada)

IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 3299 (N-H); 2948 (C-H); 2812 (C-H); 1093 (C-O).

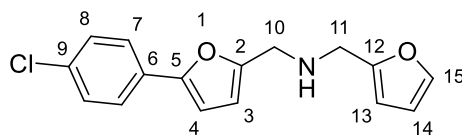
Tabela 109 - Dados de RMN de ¹H de 20I (Acetona-*d*₆, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,68	d	8,7 (³ <i>J</i> _{7,8})	2	H-7
7,40	d	8,7 (³ <i>J</i> _{8,7})	2	H-8
6,79	d	3,3 (³ <i>J</i> _{3,4})	1	H-4
6,32	d	3,3 (³ <i>J</i> _{4,3})	1	H-3
3,78	s	-	2	H-10
3,55	t	4,6 (³ <i>J</i> _{15,14} = ³ <i>J</i> _{17,16})	4	H-15 e H-17
2,67	t	6,8 (³ <i>J</i> _{11,12})	2	H-11
2,31-2,38	m	-	6	H-13, H-14 e H-16
1,63	qt	6,8 (³ <i>J</i> _{12,11}) 6,8 (³ <i>J</i> _{12,13})	2	H-12

Tabela 110 - Dados de RMN de ¹³C de 20I (Acetona-*d*₆, 100 MHz)

δ	Atribuição
153,5	C-2
151,4	C-5
132,0	C-9
129,9	C-6
128,8	C-8
124,8	C-7
108,7	C-3
106,7	C-4
66,6	C-15 e C-17
57,0	C-13
53,8	C-14 e C-16
47,3	C-10
46,0	C-11
26,5	C-12

5.2.2.4.13 1-(5-(4-clorofenil)furan-2-il)-N-(furan-2-ilmetil)metanamina (20m)



20m

Característica: sólido amarelo, isolado pelo método A.

Rendimento: 66%

Fórmula molecular: C₁₆H₁₄ClNO₂

M.M.: 287,7 g/mol

HRMS (*m/z*): 288,0791 (calculada); 288,0779 [M+H]⁺ (encontrada)

F.F.: 197 - 200 °C

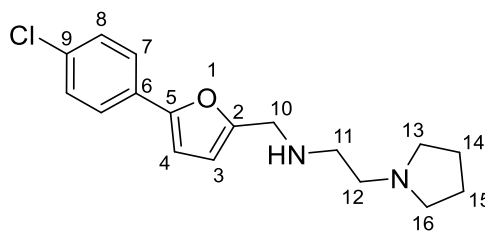
IV ($\bar{\nu}$ /cm⁻¹): 2925 (C-H); 2731(C-H).

Tabela 111 - Dados de RMN de ¹H de 20m (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,77	d	8,6 (³ <i>J</i> _{7,8})	2	H-7
7,75	d	1,2 (³ <i>J</i> _{15,14})	1	H-15
7,51	d	8,6 (³ <i>J</i> _{8,7})	2	H-8
7,02	d	3,4 (³ <i>J</i> _{3,4})	1	H-4
6,72	d	3,4 (³ <i>J</i> _{4,3})	1	H-3
6,65	d	3,2 (³ <i>J</i> _{13,14})	1	H-13
6,50-6,53	m	-	1	H-14
4,20	s	-	4	H-10 e H-11

Tabela 112 - Dados de RMN de ¹³C de 20m (DMSO-*d*₆, 100 MHz)

δ	Atribuição
153,1	C-2
146,9	C-5
146,9	C-12
144,4	C-15
132,7	C-9
129,4	C-8
129,2	C-6
125,8	C-7
114,5	C-3
112,4	C-13
111,0	C-14
107,9	C-4
42,5	C-10
42,4	C-11

5.2.2.4.14 *N-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)-2-(pirrolidin-1-il)etan-1-amina (20n)***20n**

Característica: óleo amarelo, isolado pelo método A.

Rendimento: 52%

Fórmula molecular: C₁₇H₂₁ClN₂O

M.M.: 304,8 g/mol

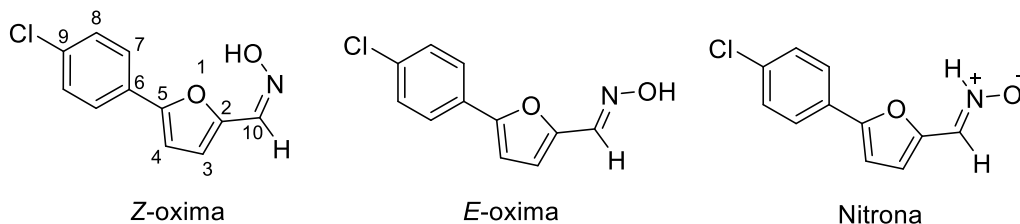
Tabela 113 - Dados de RMN de ¹H de 20n (CDCl₃, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,56	d	8,7 (³ <i>J</i> _{7,8})	2	H-7
7,32	d	8,6 (³ <i>J</i> _{8,7})	2	H-8
6,55	d	3,2 (³ <i>J</i> _{3,4})	1	H-4
6,27	d	3,2 (³ <i>J</i> _{4,3})	1	H-3
2,79	t	6,2 (³ <i>J</i> _{11,12})	2	H-11
2,65	t	6,2 (³ <i>J</i> _{12,11})	2	H-12
2,50 - 2,55	m	-	4	H-13 e H-16
1,75 - 1,78	m	-	4	H-14 e H-15

Tabela 114 - Dados de RMN de ¹³C de 20n (CDCl₃, 100 MHz)

δ	Atribuição
154,0	C-2
152,1	C-5
132,7	C-9
129,4	C-6
128,8	C-8
124,8	C-7
109,3	C-3
106,1	C-4
55,7	C-12
54,1	C-13/C-16
47,2	C-10
46,3	C-11
23,4	C-14/C-15

5.2.2.5 Síntese da (Z)-5-(4-clorofenil)furan-2-carbaldeído oxima (21)



Em um balão de fundo redondo, contendo uma solução do aldeído **17** (109 mg, 0,49 mmol) em 15 mL de etanol, foram adicionados 41 mg (0,59 mmol) de $\text{NH}_2\text{OH}\cdot\text{HCl}$ e 47 mg (0,59 mmol) de acetato de sódio. A reação foi mantida sob agitação magnética e refluxo por cerca de 25 minutos, quando foi detectado o consumo do material de partida por CCD (eluente: AcOEt 1: 1 Hexano). Na sequência, o conteúdo do balão foi diluído em 20 mL de acetato de etila, transferido para um funil de separação, lavado com água destilada (3 x 20 mL), secado com Na_2SO_4 , filtrado e o solvente foi removido em rotavapor, originando o produto na forma de um semissólido amarelo, o qual corresponde à mistura dos isômeros *Z*, *E* e da nitrona (*N*) correspondentes, com 97% de rendimento.

Fórmula molecular: $\text{C}_{11}\text{H}_8\text{ClNO}_2$

M.M.: 221,6 g/mol

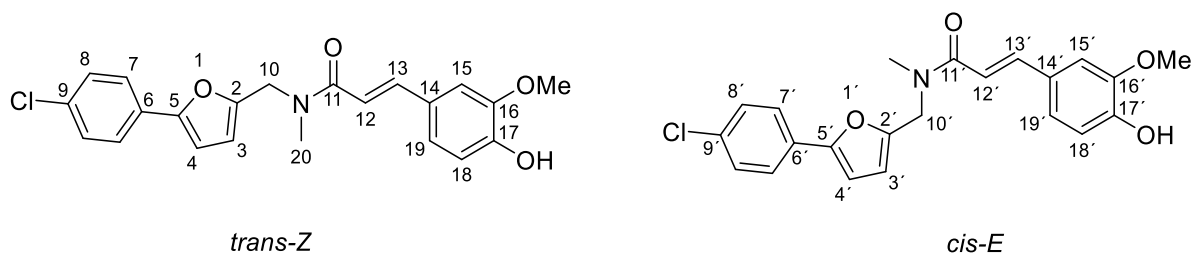
Tabela 115 - Dados de RMN de ^1H de 21 (Acetona- d_6 , 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
10,54	s	-	1	OH (<i>Z</i>)
9,68	s	-	0,8	H-10 (<i>N</i>)
7,89	d	8,6 ($^3J_{7,8}$)	1,9	H-7 (<i>N</i>)
7,74 - 7,82	m	-	3,7	H-8 (<i>E</i>), H-8 (<i>N</i>) e H-10 (<i>E</i>)
7,51 - 7,57	m	-	3,2	H-7 (<i>Z</i>) e H-7 (<i>E</i>)
7,43 - 7,49	m	-	3,6	H-8 (<i>Z</i>), OH (<i>N</i>) e H-3 (<i>N</i>)
7,39	d	3,5 ($^3J_{3,4}$)	0,6	H-3 (<i>E</i>)
7,18	d	3,6 ($^3J_{4,3}$)	0,8	H-4 (<i>N</i>)
7,06	d	3,5 ($^3J_{4,3}$)	0,6	H-4 (<i>E</i>)
6,99	d	3,5 ($^3J_{3,4}$)	1	H-3 (<i>Z</i>)
6,81	d	3,5 ($^3J_{4,3}$)	1	H-4 (<i>Z</i>)

Tabela 116 - Dados de RMN de ^{13}C de 21 (Acetona- d_6 , 100 MHz)

δ	Atribuição
166,4	C-10 (N)
146,7	C-5 (E, Z e N)
142,7	C-5 (E, Z e N)
141,8	C-5 (E, Z e N)
141,6	C-2 (E, Z e N)
137,5	C-2 (E, Z e N)
134,8	C-2 (E, Z e N)
128,4	C-10 (E e Z)
124,9	C-9 (E, Z e N)
124,1	C-9 (E, Z e N)
122,6	C-9 (E, Z e N)
122,3	C-6 (E, Z e N)
118,5	C-6 (E, Z e N)
118,3	C-6 (E, Z e N)
118,2	C-8 (E, Z e N)
118,1	C-8 (E, Z e N)
117,3	C-8 (E, Z e N)
115,9	C-7 (E, Z e N)
114,9	C-7 (E, Z e N)
114,7	C-7 (E, Z e N)
113,0	C-3 (E, Z e N)
108,3	C-3 (E, Z e N)
102,9	C-3 (E, Z e N)
97,9	C-4 (E, Z e N)
97,7	C-4 (E, Z e N)
97,1	C-4 (E, Z e N)

5.2.2.6 Síntese do híbrido (*E*)-*N*-((5-(4-clorofenil)furan-2-il)metil)-3-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-*N*-metilacrilamida (23)



Em um balão de fundo redondo contendo uma solução de ácido ferúlico (80 mg, 0,41 mmol) em 5 mL de acetonitrila, foram adicionadas, gota a gota, e de maneira alternada, uma suspensão de 94 mg (0,49 mmol) de 1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida (EDAC) em

5 mL de acetronitrila e uma suspensão de 66 mg (0,49 mmol) de 1-hidroxibenzotriazol (HOBT) em 5 mL de acetronitrila. À medida que os reagentes foram adicionados, a solução passou de incolor, levemente rosada, para amarela. O balão foi fechado com uma rolha de borracha e a reação foi mantida sob agitação magnética e à temperatura ambiente por, aproximadamente, 3 horas. Posteriormente, foi adicionada, gota a gota, uma solução da amina **20c** (100 mg, 0,45 mmol) em 5 mL de acetronitrila, o balão foi acoplado a um condensador de refluxo e a mistura foi mantida sob agitação magnética e a 90 °C por, aproximadamente, 2 horas, quando foi detectada a formação do produto *via* CCD (eluente: AcOEt/MeOH 10%; revelador: vapor de iodo). Na sequência, a acetronitrila foi removida em rotavapor e o resíduo foi solubilizado em 20 mL de CHCl₃, lavado com solução de NaCl 36% p/v (3 x 20 mL) e secada com Na₂SO₄ anidro. Após filtração, o solvente foi evaporado em rotavapor, obtendo-se o produto na forma de um sólido amarelo com 40% de rendimento.

Fórmula molecular: C₂₂H₂₀ClNO₄

M.M.: 397,8 g/mol

Tabela 117 - Dados de RMN de ¹H de 23 (CDCl₃, 600 MHz, -10 °C)

δ	Multiplicidade	J (Hz)	Integral	Atribuição
7,69	d	15,3 (³ $J_{13',12'}$)	0,58	H-13'
7,67	d	15,3 (³ $J_{13,12}$)	1	H-13
7,55	d	8,4 (³ $J_{7',8'}$)	2	H-7
7,51	d	8,4 (³ $J_{7,8}$)	1,69	H-7'
7,31	d	8,4 (³ $J_{8,7}$)	2	H-8
7,27	d	58,4 (³ $J_{8',7'}$)	1,69	H-8'
7,07 - 7,13	m	-	2,60	H-18/H-18'/H-12'
6,90 - 6,99	m	-	4,34	H-15/H-15'/H-19/H-19'
6,63	d	15,3 (³ $J_{12,13}$)	1	H-12
6,59	d	3,4 (³ $J_{4',3'}$)	0,97	H-4'
6,57	d	3,4 (³ $J_{4,3}$)	1	H-4
6,37	d	3,4 (³ $J_{3,4}$)	1	H-3
6,34	d	3,4 (³ $J_{3',4'}$)	0,79	H-3'
4,73	s	-	2	H-10
4,65	s	-	1,6	H-10'
3,89	s	-	3	OCH ₃
3,86	s	-	2,8	OCH ₃ '
3,24	s	-	3	H-20
3,12	s	-	2,4	H-20'

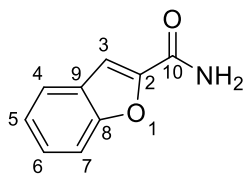
Tabela 118 - Dados de RMN de ^{13}C de **23** (CDCl_3 , 150 MHz)

δ	Atribuição
152,2	C-2/C-2'
148,9	C-5/C-5'
148,3	C-17/C-17'
143,3	C-13
142,5	C-13'
132,2	C-9/C-9'
129,4	C-8/C-8'
127,2	C-6
127,0	C-6'
125,3	C-7/C-7'
122,3	C-19/C-19'
115,9	C-3/C-3'
115,4	C-18
115,2	C-18'
111,9	C-15'
110,7	C-15'
107,3	C-4/C-4'
56,2	OCH_3
46,3	C-10
44,0	C-10'
35,4	C-20
34,3	C-20'

5.2.3 Síntese dos derivados do benzofurano

5.2.3.1 Metodologia geral para a síntese das amidas derivadas do benzofurano 24a-c e 25

Em um balão de fundo redondo foram adicionados 100 mg (0,55 mmol) do cloreto de benzofuran-2-carbonila em 20 mL de acetona. Em seguida, adicionou-se 6 equivalentes da amina correspondente (NH_4OH , propilamina ou 1,2-etanodiamina) e a reação prosseguiu por cerca de 1-3 horas, quando foi detectado o consumo do material de partida e formação do produto por CCD (Eluente: hexano/acetato de etila 1:1; revelador: vapor de iodo). Para isolar as amidas **24b** e **25** o solvente foi evaporado em rotavapor, o resíduo obtido foi solubilizado em acetato de etila (15 mL), transferido para um funil de separação, lavado com solução de HCl 0,3 mol/L (2 x 10 mL), secado com sulfato de sódio anidro, filtrado e o solvente foi removido em rotavapor, obtendo-se o produto correspondente. Considerando que a amina **24a** precipitou durante a reação, foi realizada uma filtração à vácuo para isolar o produto em questão.

5.2.3.1.1 *benzofuran-2-carboxamida (24a)***24a**

Característica: sólido branco

Rendimento: 78%

Fórmula molecular: C₉H₇NO₂

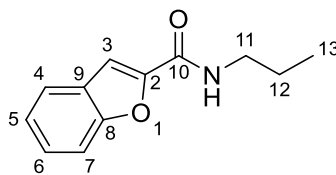
M.M.: 161,1 g/mol

Tabela 119 - Dados de RMN de ¹H de 24a (DMSO-*d*₆, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,76	d	7,8 (³ <i>J</i> _{4,5})	1	H-4
7,68	sl	-	1	NH
7,64	d	7,8 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,54	s	-	1	H-3
7,45	t	7,8 (³ <i>J</i> _{6,5})	1	H-6
		7,8 (³ <i>J</i> _{6,7})		
7,32	t	7,8 (³ <i>J</i> _{5,6})	1	H-5
		7,8 (³ <i>J</i> _{5,4})		

Tabela 120 - Dados de RMN de ¹³C de 24a (DMSO-*d*₆, 100 MHz)

δ	Atribuição
160,3	C-10
154,7	C-8
149,8	C-2
127,7	C-9
127,2	C-4, C-5 ou C-6
124,0	C-4, C-5 ou C-6
123,2	C-4, C-5 ou C-6
112,2	C-7
110,0	C-3

5.2.3.1.2 *N*-propilbenzofuran-2-carboxamida (24b)**24b**

Característica: óleo marrom

Rendimento: 93%

Fórmula molecular: C₁₂H₁₃NO₂

M.M.: 203,2 g/mol

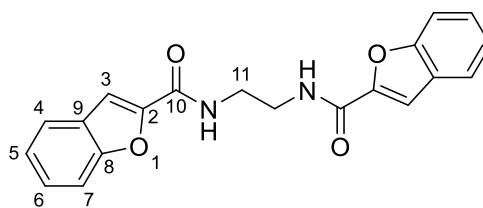
Tabela 121 - Dados de RMN de ¹H de 24b (CDCl₃, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
7,67	d	7,6 (³ <i>J</i> _{4,5})	1	H-4
7,50	d	7,6 (³ <i>J</i> _{7,6})	1	H-7
7,47	s	-	1	H-3
7,41	t	7,6 (³ <i>J</i> _{6,5})	1	H-6
		7,6 (³ <i>J</i> _{6,7})		
7,29	t	7,6 (³ <i>J</i> _{5,6})	1	H-5
		7,6 (³ <i>J</i> _{5,4})		
6,72	s	-	1	NH
3,47	q	6,5 (³ <i>J</i> _{11,12})	2	H-11
1,69	st	6,5 (³ <i>J</i> _{12,11})	2	H-12
		6,5 (³ <i>J</i> _{12,13})		
1,02	t	6,5 (³ <i>J</i> _{13,12})	3	H-13

Tabela 122 - Dados de RMN de ¹³C de 24b (CDCl₃, 100 MHz)

δ	Atribuição
158,9	C-10
154,7	C-8
148,9	C-2
127,7	C-9
126,8	C-4, C-5 ou C-6
123,7	C-4, C-5 ou C-6
122,7	C-4, C-5 ou C-6
111,7	C-7
110,2	C-3
41,0	C-11
22,9	C-12
11,4	C-13

5.2.3.1.3 *N,N'*-(etano-1,2-diil)bis(benzofuran-2-carboxamida) (25)



25

Característica: sólido branco. Dímero isolado na tentativa de síntese da amida **24c**.

Rendimento: 36%

Fórmula molecular: C₂₀H₁₆N₂O₄

M.M.: 348,3 g/mol

F.F.: 202 -203 °C

Tabela 123 - Dados de RMN de ¹H de 25 (Piridina-*d*₅, 400 MHz)

δ	Multiplicidade	<i>J</i> (Hz)	Integral	Atribuição
9,78	s	-	2	NH
7,66	s	-	2	H-3
7,62	d	7,6 (³ <i>J</i> _{4,5})	2	H-4
7,40	d	7,6 (³ <i>J</i> _{7,6})	2	H-7
7,33	t	7,6 (³ <i>J</i> _{6,5}) 7,6 (³ <i>J</i> _{6,7})	2	H-6
7,25	t	7,6 (³ <i>J</i> _{5,6}) 7,6 (³ <i>J</i> _{5,4})	2	H-5
4,04	t	2,8 (³ <i>J</i> _{11,11'})	4	H-11

Tabela 124 - Dados de RMN de ¹³C de 25 (Piridina-*d*₅, 100 MHz)

δ	Atribuição
158,6	C-10
154,8	C-8
150,2	C-2
127,9	C-9
126,7	C-4, C-5 ou C-6
123,7	C-4, C-5 ou C-6
122,7	C-4, C-5 ou C-6
111,8	C-7
109,9	C-3
39,7	C-11

5.3 Avaliação da atividade antibacteriana

A avaliação da atividade antibacteriana frente às cepas de *S. aureus* (ATCC® 29213™), *E. coli* (ATCC® 25922™) e *P. aeruginosa* (ATCC® 27853™) foi realizada em colaboração com a Professora Maria Silvana Alves e os alunos Ygor F. G. da Costa, Wesley G. de Moraes, Nicole F. Moreira, Giovana G. Garcia e Gabriel F. Caran, no Laboratório de Bioatividade Celular e Molecular do Centro de Pesquisas Farmacêuticas da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF). Outros ensaios foram realizados com as cepas de MRSA (ATCC® 43300™), *E. coli* (ATCC® 35128™) e *S. aureus* (ATCC® 29213™) em colaboração com o Professor Bruno Eduardo Fernandes Mota e os alunos Mateus Serafim e Yamara Viana Souza, no Laboratório de Microbiologia Clínica, do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da UFMG.

5.3.1 Cultivo celular

Para a realização dos ensaios de atividade antibacteriana *in vitro*, três cepas *American Type Culture Collection* (ATCC®) foram selecionadas e testadas de acordo com os protocolos estabelecidos pela OMS (OMS, 2017). As cepas de *Staphylococcus aureus* subsp. *aureus* (ATCC® 29213™) [*S. aureus* sensível à meticilina (MSSA)], de *Escherichia coli* (ATCC® 25922™) (bactérias Gram-negativas fermentativas) e de *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC® 27853™) (bactérias Gram-negativas não fermentativas), na segunda passagem, foram obtidos no Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro-RJ. Essas cepas foram mantidas como suspensões em solução de leite desnatado a 10% (p/v) contendo glicerol 10% (v/v) a -20 °C. Antes do uso, essas culturas foram transferidas para ágar Müller-Hinton (MHA) (Difco Laboratories, Detroit, MI, EUA) a 35 ± 2 °C por 18 a 24 h em condições aeróbias.

5.3.2 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM)

O método de microdiluição em caldo foi realizado de acordo com a diretriz M07-A9 do *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI) (CLSI, 2012), com pequenos ajustes, usando caldo Müeller-Hinton (MHB) (Difco Laboratories, Detroit, MI, EUA) para determinar os valores de CIM dos compostos heterocíclicos sintetizados, ampicilina (AMP), cloranfenicol (CHL) e levofloxacina (LEVO) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, EUA) contra as três cepas ATCC® selecionadas *S. aureus* (ATCC® 29213™), *E. coli* (ATCC® 25922™) e *P. aeruginosa* (ATCC® 27853™). Nesse ensaio, as soluções dos compostos a serem testados e as soluções estoque de antibióticos foram preparadas em dimetilsulfóxido (DMSO) e água destilada, esterilizada na concentração de 1 mg/mL (p/v), respeitando o limite de 1% no primeiro poço da microplaca (CLSI, 2014). Em uma microplaca de poliestireno estéril de 96 poços, diluições seriadas dos compostos (quadruplicada) e antibióticos (triplicada) foram preparadas em MHB em concentrações variando de 4 a 250 µg/mL. Valores de CIM acima de 250 µg/mL não foram determinados. Posteriormente, foram adicionados 10 µL de suspensão bacteriana padronizada de acordo com a escala de 0,5 de McFarland. Após incubação a 35 ± 2 ° C por 16-20 h sob condições aeróbias, 20 µL de solução de cloreto de 2-(4-iodofenil)-3-(4-nitrofenil)-5-fenil-2H-tetrazólio (INT) (1 mg/mL) foram adicionados e usados como um indicador de crescimento bacteriano (qualquer mudança de cor de roxo para rosa foi registrada como crescimento bacteriano). Posteriormente, o sistema foi incubado por mais 30 min, e a CIM foi determinada. Quando necessário, outro indicador biológico como a resazurina foi utilizado e o protocolo devidamente ajustado. Os controles apropriados foram realizados. Após a determinação dos valores de CIM, a CMB foi estabelecida de acordo com o método de Andrews (Andrews, 2001), espalhando 10 µL de suspensões de poços que não receberam INT e correspondendo às concentrações que não mostraram crescimento bacteriano visível nas placas de Petri MHA. Após incubação a 35 ± 2 ° C por 16-20 h em condições aeróbias, a CBM foi determinada como a menor concentração de diluições que impediu o crescimento bacteriano visível após a subcultura em placas de Petri MHA. O crescimento bacteriano ou ausência de crescimento bacteriano no MHA revelou um efeito bacteriostático ou bactericida, respectivamente.

Nos ensaios frente as cepas de bactérias Gram-positivas MRSA (ATCC® 43300™) e *S. aureus* (ATCC® 29213™) *E.coli* (ATCC® 35128™), também foi utilizada a técnica de microdiluição em caldo e as substâncias que apresentaram atividade inibitória foram

identificadas após uma inspeção qualitativa visual e quantitativa em leitura no espectrofotômetro (%) de seus respectivos poços. As bactérias foram tratadas com uma diluição entre 100 e 3,125 μM das substâncias em meio Mueller Hinton, em microplacas de 96 poços para determinação da CIM. Foram adicionados às placas: controles de viabilidade celular (meio e bactéria), esterilidade (somente meio), veículo (DMSO), além de controles de inibição do crescimento bacteriano com antimicrobianos, em diluições seriadas abrangendo suas CIM (penicilina para *S. aureus*, estreptomicina para *E. coli*, além de penicilina e vancomicina para MRSA, permitindo observar a presença e ausência de crescimento, respectivamente).

5.3.3 Estudos computacionais

Os estudos *in silico* foram realizados em colaboração com o Professor Vinícius Gonçalves Maltarollo, no Laboratório de Modelagem Molecular, do Departamento de produtos Farmacêuticos da Faculdade de Farmácia da UFMG. Um dos objetivos dos estudos envolveram a predição das propriedades *druglike* de compostos derivados do furano e do possível alvo molecular na célula bacteriana do composto **20j**, que apresentou atividade antibacteriana promissora *in vitro*. Primeiramente, foi utilizada uma abordagem de predição de alvo relatada por Serafim e colaboradores (2019) para sugerir um potencial alvo molecular com o intuito de investigar o seu mecanismo de ação (SERAFIM, *et al.*, 2019). Nessa etapa, foram identificados os compostos ativos conhecidos experimentalmente contra *S. aureus* e *E. coli* (MIC <50 μM) do banco de dados ChEMBL (GAULTON, *et al.*, 2017) e calculada a similaridade 3D de **20j** em relação a todos os compostos obtidos, após a preparação das estruturas [cálculo da conformação mais estável com OMEGA 3.1.2.2 (HAWKINS, *et al.*, 2010) e estados de ionização com QUACPAC2.0.2.2]. As similaridades tridimensionais foram calculadas usando o ROCS 3.3.2.2 (HAWKINS, *et al.*, 2007) considerando a forma molecular e funções químicas, expressas como coeficiente de Tanimoto (Tc). Posteriormente, os compostos mais semelhantes foram usados para sugerir um possível alvo de ação para o composto **20j**. Além disso, também foram calculadas as propriedades físico-químicas relacionadas aos parâmetros farmacocinéticos com SwissAMDE (DAIANA, *et al.*, 2007), MarvinSketch 19.2 (ChemAxon, <https://www.chemaxon.com>) e servidores web pkCSM (PIRES, *et al.*, 2015) para a avaliação do potencial *druglike* dos derivados do furano **20i**, **20j**, **20l** e **20m**.

Para minimizar a estrutura dos derivados do furano selecionados foram utilizados cálculos semiempíricos empregando o método PM3 (STEWART, 1989a; STEWART, 1989b) implementado na interface MOPAC (STEWART, 1990) implementado na plataforma Sybyl X 2.1 (TRIPOS, 2012). Esses estudos foram importantes para os cálculos das propriedades moleculares desses compostos. Os cálculos da distribuição de carga na superfície molecular dos compostos (potencial eletrostático) foram gerados usando o MOLCAD do Sybyl X 2.1. Além disso, os 30 conformeros de menor energia do derivado **20j** foram gerados utilizando o programa OMEGA 3.1.2.2 (HAWKINS, *et al.*, 2010) seguido por alinhamento molecular da porção arilfurano usando o ROCS 3.3.2.2 (HAWKINS, *et al.*, 2007) a fim de comparar a flexibilidade molecular desses compostos.

5.4 Avaliação da atividade antitumoral

A avaliação da atividade antitumoral foi realizada em colaboração com o Professor Adriano de Paula Sabino e os alunos Túlio Resende Freitas e Anna Clara Ventura Fonseca, no Laboratório de Hematologia Clínica, do Departamento de Análises Clínicas e Toxicológicas da Faculdade de Farmácia da UFMG.

5.4.1 Cultivo celular

As linhagens celulares humanas utilizadas para análise de citotoxicidade K-562 (leucemia mieloide crônica, ATCC[®] CCL-243TM); THP-1 (leucemia monocítica aguda, ATCC[®] TIB-202TM); MDA-MB-231 (Adenocarcinoma de mama humano, ATCC[®] HTB-26TM) e WI-26 VA4 (fibroblasto pulmonar, ATCC[®] CCL-95.1TM) foram adquiridas através da *American Type Culture Collection* (ATCC). As células foram mantidas em garrafas plásticas de cultura, contendo meio RPMI 1640 (Cultilab, Campinas, SP, Brasil) suplementado com 10% de soro fetal bovino (Cultilab, Campinas, SP, Brasil), 100 U/mL de penicilina, 100 µg/mL de estreptomicina e 10 mM HEPES, pH 7.4, em estufa umidificada, a 37 °C e com 5% CO₂, até a realização dos ensaios propostos.

5.4.2 Ensaio de viabilidade celular

A citotoxicidade dos compostos sintéticos em linhagens celulares foi avaliada pelo ensaio do MTT [3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazol]. O MTT é um sal tetrazólico que reage com as enzimas mitocondriais de células viáveis formando um cristal chamado de Formazan; esse é insolúvel em água, mas solúvel em dimetilsulfóxido (DMSO) e apresenta uma coloração violeta (CARMICHAEL et al., 1987). Para o cálculo da viabilidade celular fez-se a leitura da absorbância a 550 nm em um leitor de placas de Elisa.

Para o ensaio da viabilidade celular, as células foram centrifugadas a 70 G por 5 minutos. O sobrenadante foi descartado e o sedimento ressuspendido com meio completo e transferido para uma placa de 96 poços na concentração de 1×10^4 células/poço. A placa foi incubada em estufa de CO₂, a 37 °C e atmosfera úmida de CO₂ a 5% por 24 horas. Para a montagem da placa, tanto os compostos testados quanto os controles positivos (Imatinib, Citarabina e Doxorubicina) foram diluídos em meio de cultivo, contendo 1% de soro fetal bovino (SFB) e adicionados à placa nas concentrações de 100, 10, 1 e 0.1 µg/mL. Após 48 horas de incubação, adicionou-se 100 µL do sal tetrazólico MTT na concentração de 0.5 mg/mL. Em seguida, a placa foi incubada por um período de 3 horas. Após o tempo de incubação, retirou-se o sobrenadante e aplicou-se 100 µL de DMSO em cada poço para solubilizar os cristais de formazan. A absorbância por poço foi medida a um comprimento de onda de 550 nm utilizando o leitor de microplacas Versamax (Molecular Devices).

Os dados foram analisados a partir de dois experimentos independentes. A concentração mínima que inibiu em 50% a viabilidade celular (CI₅₀) na presença dos compostos testes foi determinada pela comparação com células cultivadas sem a presença de compostos (considerada 100% viáveis).

5.4.3 Determinação da CI₅₀ para as linhagens celulares

A concentração inibitória da viabilidade celular em 50% foi obtida por meio de uma curva dose-resposta, em função da regressão linear. Para a confecção da curva, foi utilizado o programa *GraphPad Prism 7.04*.

5.4.4 Determinação do índice de seletividade (IS)

Para a determinação do índice de seletividade (IS), os compostos foram testados quanto à citotoxicidade em células humanas normais: PBMC (linhagem não tumoral de células mononucleares do sangue periférico) e WI-26 VA4 (linhagem não tumoral de fibroblasto pulmonar, ATCC® CCL-95.1TM). Os resultados obtidos com a primeira foram utilizados nos cálculos do IS em células das linhagens leucêmicas, enquanto os obtidos com a segunda foram utilizados para calcular o IS em células da linhagem de câncer de mama.

O IS pode indicar a seletividade de um composto entre uma linhagem neoplásica e uma não tumoral, revelando também o potencial uso deste composto em testes clínicos. Assim, neste estudo, o IS corresponde a divisão entre o valor do CI_{50} de cada composto-teste para linhagem de célula não tumoral pelo valor de CI_{50} de cada composto na linhagem de células neoplásicas ($IS = CI_{50} \text{ linhagem não tumoral} / CI_{50} \text{ linhagem tumoral}$). Dessa forma, considera-se significativo um valor de IS maior ou igual a 2,0 (SUFFNESS et al., 1991), indicando que o composto foi duas vezes mais ativo na linhagem de células neoplásicas do que em células não tumoral.

6 CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Com o intuito de se obter compostos heterocíclicos de interesse terapêutico, no presente trabalho foram sintetizados 53 compostos contendo heterociclos em suas estruturas, dos quais 22 são inéditos (**6a**, **6e**, **6f**, **6g**, **6i**, **9**, **10**, **12**, **13**, **14**, **15**, **19a**, **19b**, **20f**, **20g**, **20h**, **20j**, **20k**, **20l**, **20m**, **23** e **25**). Essas substâncias foram divididas em três grupos: os derivados do indol, os derivados arilfuranos e os derivados do benzofurano. De um modo geral, as etapas de síntese foram efetivas e os rendimentos das reações foram satisfatórios. Os compostos sintetizados foram avaliados em ensaios *in vitro* de atividade antibacteriana e antitumoral.

Os resultados dos ensaios biológicos revelaram compostos heterocíclicos promissores. Dentre os derivados indólicos, 11 se destacaram: **6a** (CI₅₀ THP-1 = 3,48 µM), **6c** (CI₅₀ THP-1 = 6,42 µM), **6f** (CI₅₀ THP-1 = 1,87 µM; CI₅₀ K-562 = 50,15 µM), **6g** (CI₅₀ THP-1 = 2,22 µM), **6i** (CI₅₀ THP-1 = 1,61 µM; CI₅₀ K-562 = 18,12 µM), **8a** (CI₅₀ THP-1 = 4,49 µM), **8d** (CI₅₀ THP-1 = 1,72 µM), **8f** (CI₅₀ THP-1 = 5,95 µM), **8g** (CI₅₀ THP-1 = 1,55 µM), **8h** (CI₅₀ THP-1 = 3,37 µM) e **8j** (CI₅₀ THP-1 = 1,32 µM). Os resultados de atividade antitumoral demonstram que o estudo dessa classe de compostos como futuros candidatos a fármacos para o tratamento de leucemias é promissor e, até o momento, um depósito de Pedido de Patente de Invenção contendo esses achados foi publicado em 19 de outubro deste ano (Número do Pedido: BR 10 2022 021225 2).

Dentre os derivados arilfuranos, 7 se destacaram: **20d** (CI₅₀ K-562 = 9,30 µM), **20f** (CI₅₀ MDA-MB-231 = 2,94 µM), **20g** (CI₅₀ THP-1 = 10,70 µM), **20h** (CI₅₀ THP-1 = 3,58 µM; CI₅₀ MDA-MB-231 = 5,44 µM), **20i** (CI₅₀ THP-1 = 6,83 µM; CI₅₀ K-562 = 4,95 µM), **20j** (CI₅₀ THP-1 = 8,92 µM; CI₅₀ K-562 = 10,30 µM; CI₅₀ MDA-MB-231 = 3,21 µM; CIM *S. aureus* = 98 µM; CIM *E. coli* = 49 µM), **20n** (CI₅₀ (THP-1) = 11,41 µM; CI₅₀ *S. aureus* = 100 µM; CI₅₀ MRSA = 100 µM). Os resultados de atividade antibacteriana desses derivados sintetizados neste trabalho foram publicados na revista *Medicinal Chemistry Research*, no ano de 2021 (ANDRADE, *et al.*, 2021) e os resultados de atividade antitumoral estão reunidos na redação de um manuscrito em andamento para publicação futura.

Tendo em vista que ambas as classes, derivados indólicos e arilfuranos, se destacaram nos ensaios de atividade antitumoral, o mecanismo de ação desses compostos nas linhagens testadas será investigado. Resultados preliminares de estudos em andamento, realizados pelo aluno de mestrado Philippe Fernandes, já demonstraram um elevado potencial dos compostos

como inibidores da BCR-ABL tirosina quinase. Além disso, pretende-se realizar estudos *in vivo* com aquelas substâncias mais promissoras. Sendo assim, o trabalho terá continuidade e a expectativa é de obtenção de resultados ainda mais promissores e consolidados, importantes para a busca por novas opções de tratamento quimioterápico para neoplasias humanas.

REFERÊNCIAS

ALAM, A.; FAROOQ, U.; SINGH, R.; DUBEY, V. P.; KUMAR, S.; KUMARI, R.; NAIK, K. K.; TRIPATHI, B. D.; DHAR, K. L. Chemotherapy Treatment and Strategy Schemes: A Review. **Open. Acc. J. of Toxicol.**, v. 2(5), p. 555600, 2018.

ALVES, R. C.; FERNANDES, R. P.; ELOY, J. O.; SALGADO, H. R. N.; CHORILLI, M. Characteristics, Properties and Analytical Methods of Paclitaxel: A Review. **Crit. Rev. Anal. Chem.**, v. 48, 0. 110-118, 2018.

ANDRADE, M. M. S.; PROTTI, I. F.; MALTAROLLO, V. G.; COSTA, Y. F. G.; MORAES, W. G.; MOREIRA, N. F.; GARCIA, G. G.; CARAN, G. F.; OTTONI, F. M.; ALVES, R. J.; MOREIRA, C. P. S.; MARTINS, H. R.; ALVES, M. S.; OLIVEIRA, R. B. Synthesis of arylfuran derivatives as potential antibacterial agentes. **Med. Chem. Res.**, v. 30, p. 1074-1086, 2021.

ANDREI, S; DROC, G; STEFAN, G. FDA approved antibacterial drugs: 2018-2019. **Discoveries (Craiova)**, v. 7, e102.

ANDREWS, J. M. Determination of minimum inhibitory concentrations. **J. Antimicrob. Chemother.**, v. 48, p. 5-16, 2001.

ANVISA. Boletim de Segurança do Paciente e Qualidade em Serviços de Saúde nº 14: Avaliação dos indicadores nacionais das Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) e Resistência microbiana do ano de 2015. Dezembro, 2016.

ANVISA. Plano Nacional para a Prevenção e o Controle da Resistência Microbiana nos Serviços de Saúde. Maio, 2017.

ANVISA. Resistência microbiana – mecanismo e impacto clínico. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosauade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/gramp_staphylo.htm Acesso em: 18 de junho de 2020.

ARROWSMITH, C. H.; BOUNTRA, C.; FISH, P. V.; LEE, K.; SCHAPIRA, M. Epigenetic protein families: a new frontier for drug discovery. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 11, p. 384-400, 2012.

ATADJA, P.; GAO, L.; KWON, P.; TROGANI, N.; WALKER, H.; HSU, M.; YELESWARAPU, L.; CHANDRAMOULI, N.; PEREZ, L.; VERSACE, R.; WU, A.; SAMBUCETTI, L.; LASSOTA, P.; COHEN, D.; BAIR, K.; WOOD, A.; REMISZEWSKI, S. Selective growth inhibition of tumor cells by a novel histone deacetylase inhibitor, NVP-LAQ824. **Cancer Res.**, v. 64, p. 689–695, 2004.

AYDAR, E.; PALMER, C. P.; DJANGOZ, M. B. A. Sigma Receptors and Cancer. **Cancer Res.**, v. 64, p. 5029-5035, 2004.

BAI, L.; WENG, J.; CHIU, C.; WU, C.; YEH, S.; SARGEANT, A. M.; LIN, P.; LIAO, Y. OSU-A9, an indole-3-carbinol derivative, induces cytotoxicity in acute myeloid leukemia

through reactive oxygen species-mediated apoptosis. **Biochem. Pharmacol.**, v. 86, p. 1430-1440, 2013.

BALL, S.; GOODWIN, T. W.; MORTON, R. A. The preparation of retinete1- vitamin a aldehyde. **Studies on Vitamin A**, v. 42, p. 516-526, 1947.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M.; **Química Medicinal: As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 2ª ed., Artmed, 2008.

BASU, B.; JHA, S.; BHUIYAN, M. M. H.; DAS, P. A Simple Protocol for Direct Reductive Amination of Aldehydes and Ketones Using Potassium Formate and Catalytic Palladium Acetate. **Synlett**, n. 44, p. 555-557, 2003.

BAUMGARDNER, D. J. Soil-related bacterial and fungal infections. **J. Am. Board. Fam. Med.**, v. 25, p. 734-744, 2012.

BHULLAR, K. S.; LAGARÓN, N. O.; MCGOWAN, E. M.; PARMAR, I.; JHA, A.; HUBBARD, B. P.; H. P. VASANTHA RUPASINGHE. Kinase-targeted cancer therapies: Progress, challenges and future directions. **Mol. Cancer**, v. 17(48), p. 1-20, 2018.

BHUTANI, P.; JOSHI, G.; RAJA, N.; BACHHAV, N.; RAJANNA, P. K.; BHUTANI, H.; PAUL, A. T.; KUMAR, R. U.S. FDA Approved Drugs from 2015–June 2020: A Perspective. **J. Med. Chem.**, v. 64, p. 2339-2381, 2021.

BLUME-JENSE, P; HUNTER, T. Oncogenic kinase signaling. **Nature**, v. 411(6835), p. 355-365, 2001.

BORAEI, A. T. A.; EL ASHRY, E. H.; BARAKAT, A.; GHABBOUR, H. A. Synthesis of new functionalized indoles based on ethyl indol-2-carboxylate. **Molecules**, v. 21, p. 333/1-333/12, 2016.

BRAGA, S. F. P. Planejamento, síntese e avaliação da atividade tripanocida de potenciais inibidores de cisteíno proteases. 2016. Tese de doutorado. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Farmácia – UFMG.

BRUICE, P. **Química Orgânica**, vol.1, 4 ed. São Paulo, Pearson, 2006.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMAN, B. C. **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman**. 12.ed. McGraw-Hill, New York, 2011.

BUCHDUNGER, E.; MATTER, A.; DRUKER, B. J. Bcr-Abl inhibitors as a modality of CML therapeutics. **Biochim. Biophys. Acta**, v. 1551, p. M11-M18, 2001.

BUSH, K.; COURVALIN, P.; DANTAS, G.; DAVIES, J.; EISENSTEIN, B.; HUOVINEN, P.; JACOBY, G. A.; KISHONY, R.; KREISWIRTH, B. N.; KUTTER, E.; LERNER, S. A.; LEVY, S.; LEWIS, K.; LOMOVSKAYA, O.; MILLER, J. H.; MOBASHERY, S.; PIDDOCK, L. J. V.; PROJAN, S.; THOMAS, C. M.; TOMASZ, A.; TULKENS, P. M.; WALSH, T. R.; WATSON, J. M.; WITTE, J. W. W.; WRIGHT, G.; YEH, P.; ZGURSKAYA, H. I. Tackling antibiotic resistance. **Nat. Rev. Microbiol.**, v. 9, p. 894-896, 2011.

CAMPBELL, J. W.; CRONAN JR, J. E. Bacterial fatty acid biosynthesis: targets for antibacterial drug discovery. **Annu. Rev. Microbiol.**, v. 55, p. 305-332, 2001.

CARMICHAEL, J.; DEGRAFF, W. G.; GAZDAR, A. F.; MINNA, J. D.; MITCHELL, J. B. Evaluation of a Tetrazolium-based Semiautomated Colorimetric Assay: Assessment of Chemosensitivity Testing Evaluation of a Tetrazolium-based Semiautomated Colorimetric Assay: Assessment. **American Association for Cancer Res.**, v. 47, p. 936-942, 1987.

CASSINI, A.; DIAZ HÖGBERG, L.; PLACHOURAS, D.; QUATTROCCHI, A.; HOXHA, A.; SKOV SIMONSEN, G. Attributable deaths and disability-adjusted life-years caused by infections with antibiotic-resistant bacteria in the EU and the European Economic Area in 2015: A population-level modelling analysis. **Lancet Infect. Dis.**, v. 19, p. 56-66, 2019.

CDC - Center for Disease Control and Prevention, 2013. Antibiotic resistance threats in the United States. Disponível em: www.cdc.gov/drugresistance/threat-report-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf Acesso em 15 de janeiro de 2020.

CHAMPOUX, J. J. DNA TOPOISOMERASES: Structure, Function, and Mechanism. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 70, p. 369-413, 2001.

CHO, S.; KIM, S.; SHIN, D. Recent applications of hydantoin and thiohydantoin in medicinal chemistry. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 146, p. 517-545, 2019.

CLAYDEN, J.; GREEVES, N.; WARREN, S. **Organic Chemistry**, 2.ed. Oxford University Press, New York, 2012.

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. **Approved Standard M07-A9**, 9ed., Wayne, PA, 2012.

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; Twenty-Fourth Informational Supplement. **CLSI document M100-S24**. Wayne, PA, 2014.

COHEN, S. M. Analysis of modifying factors in chemical carcinogenesis. **Prog. Exp. Tumor Res.**, v. 33, p. 21-40, 1991.

COONEY, N. M.; KLEIN, B. S. Fungal Adaptation to the mammalian host: it's a new world, After All. **Curr. Opin. Microbiol.**, v. 11, p. 511-516, 2008.

COSTA, P.; PILI, R.; PINHEIRO, S. **Substâncias carboniladas e derivados**. 2ed. EditSBQ, São Paulo, 2019.

DADASHPOUR, S.; EMAMI, S. Indole in the target-based design of anticancer agents: a versatile scaffold with diverse mechanism. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 150, p. 9-29, 2018.

DELANO, W. L. The PyMOL molecular graphics system. **DeLano Scientific**, San Carlos, CA, 2002.

DEWEESE, J. E.; OSHEROFF, N. The DNA cleavage reaction of topoisomerase II: wolf in sheep's clothing. **Nucleic Acids Res.**, v. 37(3), p. 738-748, 2008.

DHUGURU, J.; SKOUTA, R. Role of Indole Scaffolds as Pharmacophores in the Development of Anti-Lung Cancer Agents. **Molecules**, v. 25, p. 1-25, 2020.

DUSHANAN, R.; WEERASINGHE, S.; DISSANAYAKE, D. P.; SENTHILINITHY, R. Cracking a cancer code histone deacetylation in epigenetic: the implication from molecular dynamics simulations on efficacy assessment of histone deacetylase inhibitors. **J. Biomol. Struct. Dyn.**, v. 40, p. 1-17, 2020.

EGAN, W. J.; MERZ, K. M.; BALDWIN, J. J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. **J. Med. Chem.**, v. 43, p. 3867-3877, 2000.

EL SAYED, M. T.; HAMDY, N. A.; OSMAN, D. A.; AHMED, K. M. Indoles as anticancer agents. **Adv. Mod. Oncol. Res.**, v. 1, p. 1-16, 2015.

ESATBEYOGLU, T., *et al.* Curcumin - From Molecule to Biological Function. **Angew Chem Int.** v. 51, p. 5308-5332, 2012

FABBRO, D.; RUETZ, S.; BUCHDUNGER, E.; COWAN-JACOB, S. W.; FENDRICH, G.; LIEBETANZ, J.; MESTAN, J.; O'REILLY, T.; TRAXLER, P.; CHAUDHURI, B.; FRETZ, H.; ZIMMERMANN, J.; MEYER, T.; CARAVATTI, G.; FURET, P.; MANLEY, P. W. Protein kinases as targets for anticancer agents: from inhibitors to useful drugs. **Pharmacol. Therapeut.**, v. 93, p.79-98, 2002.

FAIR, R. J.; TOR, Y. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. **Perspect. Medicin. Chem.**, v. 6, p. 25-64, 2014.

FATIADI, A. J. Evidence for Adsorption as the First Step in the Solid-state Oxidation of Benzenehexol with Active Manganese Dioxide. **J. Chem Soc. (B)**, p. 889- 893, 1971.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. FDA-Approved Drugs. Disponível em: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=040093> Acesso em: 23 de junho de 2020.

FDA. U.S. Food and Drug Administration. **Transdermal drug**. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/211710s000lbl.pdf Acesso em: 17 de junho de 2020.

FEINBERG, A. P.; OHLSSON, R.; RENIKOFF, S. The epigenetic progenitor origin of human cancer. **Nat. Rev. Genet.**, v. 7, p. 21-33, 2006.

FLORES-MIRELES, A. L.; WALKER, J. N.; CAPARON, M.; HULTGREN, S. J. Urinary tract infections: epidemiology, mechanisms of infection and treatment options. **Nat. Rev. Microbiol.**, v. 13, p. 269-284, 2015.

FOULDS, L. The experimental study of tumor progression: a review. **Cancer Res.**, v. 14, p. 327-339, 1954.

GALICIA, M. E. D.; ALDEHAIMAN, A.; HONG, S.; AROLD, S. T.; GRUNBERG, R. Methods for the recombinant expression of active tyrosine kinase domains: Guidelines and pitfalls. **Method. Enzymol.**, v. 621, p. 131-152, 2019.

GARDINER, B. J.; STEWARDSON, A. J.; ABBOTT, I. J.; PELEG, A. Y. Nitrofurantoin and fosfomicin for resistant urinary tract infections: old drugs for emerging problems. **Aust. Prescr.**, v. 42, p. 14-19, 2019.

GAULTON, A.; HERSEY, A.; NOWOTKA, M.; BENTO, A. P.; CHAMBERS, J.; MENDEZ, D.; MUTOWO, P.; ATKINSON, F.; BELLIS, L. J.; CIBRIÁN-UHALTE, E.; DAVIES, M.; DEDMAN, N.; KARLSSON, A.; MAGARIÑOS, M. P.; OVERINGTON, J. P.; PAPADATOS, G.; SMIT, I.; LEACH, A. R. The ChEMBL database in 2017. **Nucleic Acids Res.**, v. 45, p. D945-D954, 2017.

GHOSE, A. K.; VISWANADHAN, V. N.; WENDOLOSKI, J. J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. **J. Comb. Chem.**, v. 1, p. 55-68, 1999.

GLENNON, R. A.; ABLORDEPPEY, S. Y.; ISMAIEI, A. M.; EL-ASHMAWY, M. B.; FISCHER, J. B.; HOWIET, K. B. Structural Features Important for σ_1 Receptor Binding. **J. Med. Chem.**, v. 37, p. 1214-1219, 1994.

GLOSAK, M. A.; SETO, E. Histone deacetylases and cancer. **Genome Biol.**, v. 26, p. 5420-5432, 2007.

GOLDMAN, I. M. Observation of a Large Isotope Effect in the Manganese Dioxide Oxidation of Benzyl Alcohol. **J. Org. Chem.**, v. 34, p. 3289-3295, 1969.

GORAK, Y. I.; OBUSHAK, N. D.; MATIICHUK, V. S.; LYTVYN, R. Z. Synthesis of heterocycles from arylation products of unsaturated compounds: XVIII. 5-arylfuran-2-carboxylic acids and their application in the synthesis of 1,2,4-thiadiazole, 1,3,4-oxadiazole, and [1,2,4]triazolo[3,4-b][1,3,4]thiadiazole derivatives. Russ. **J. Org. Chem.**, v. 45, p. 541-550, 2009.

HAVARE, N. Oxidative cleavage of β -aryl alcohols using manganese(IV) oxide. **Arkivoc**, vi, p. 247-261, 2020.

HAWKINS, P. C. D.; SKILLMAN, A. G.; NICHOLLS, A. Comparison of shape-matching and docking as virtual screening tools. **J. Med. Chem.**, v. 50, p. 74-82, 2007.

HAWKINS, P. C. D.; SKILLMAN, A. G.; NICHOLLS, A. Comparison of shapematching and docking as virtual screening tools. **J. Med. Chem.**, v. 50, p. 74-82, 2007.

HAWKINS, P. C. D.; SKILLMAN, A. G.; WARREN, G. L.; ELLINGSON, B. A.; STAHL, M. T. Conformer generation with OMEGA: algorithm and validation using high quality structures from the protein databank and the Cambridge structural database. **J. Chem. Inf. Model**, v. 50, p. 572-584, 2010.

HAWKINS, P. C. D.; SKILLMAN, A. G.; WARREN, G. L.; ELLINGSON, B. A.; STAHL, M. T. Conformer generation with OMEGA: algorithm and validation using high quality structures from the protein databank and the Cambridge structural database. **J. Chem. Inf. Model.**, v. 50, p. 572–584, 2010.

HEATH, R. J. *et al.* Broad spectrum antimicrobial biocides target the FabI component of fatty acid synthesis. **J. Biol. Chem.**, v. 273, n. 46, p. 30316-30320, 1998.

HEATH, R.J.; WHITE, S.W.; ROCK, C.O. Lipid biosynthesis as a target for antibacterial agents. **Prog. Lipid. Res.**, v.40, p.467-497, 2001.

HEERDING, D. A.; CHAN, G.; DEWOLF, W. E. *et al.* 1,4-Disubstituted Imidazoles are Potential Antibacterial Agents Functioning as Inhibitors of Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (FabI). **Bioorg Med Chem. Lett.**, v. 11, p. 2061-2065, 2001.

HOOVER, D. C.; JACOBY, J. A. Mechanisms of drug resistance: quinolone resistance. **Ann. N. Y. Acad. Sci.**, v. 1354, p. 12-31, 2015.

HU, Y.; SHEN, Y.; WU, X; XIAO, T.; WANG, G. Synthesis and biological evaluation of coumarin derivatives containing imidazole skeleton as potential antibacterial agents. **Eur. J. of Med. Chem.**, v. 143, p. 958-969, 2018.

HUNTER, T. Tyrosine phosphorylation: Thirty years and counting. **Curr. Opin. Cell Biol.**, v. 21(2), p. 140–146, 2009.

HYNES, N. E.; LANE, H. A. ERBB receptors and cancer: The complexity of targeted inhibitors. **Nat. Rev. Cancer**, v. 5, p. 341-354, 2005.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. ABC do câncer: abordagens básicas para o controle do câncer. **Biblioteca Virtual em Saúde Prevenção e Controle de Câncer**, 6. ed., Rio de Janeiro, 2020.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativas para casos novos de câncer para o triênio 2020-2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/imprensa/inca-lanca-estimativas-de-casos-novos-de-cancer-para-o-trienio-2020-2022>. Acesso em: 18 de agosto de 2022.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. O que é câncer? Disponível em: <https://www.inca.gov.br/o-que-e-cancer>. Acesso em: 24 de julho de 2020.

INCA - Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Como surge o câncer? Disponível em: <https://www.inca.gov.br/como-surge-o-cancer>. Acesso em: 27 de julho de 2020.

INCA: estimativas 2020. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/brasil> (Acesso em: 5 de agosto de 2022).

LIPINSKI, C. A. Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. **J. Pharmacol. Toxicol. Methods**, v. 44, p. 235-249, 2000.

JAYASHREE, B. S.; NIGAM, S.; PAI, A., *et al.* Targets in anticancer research – A review. **Ind. J. Exp. Biol.**, v. 53, p. 489-507, 2015.

JIN, L.; QI, M.; CHEN, D.; ANDERSON, A.; YANG, G.; ARBEIT, J. M.; AUBORNET, K. J. Indole-3-Carbinol Prevents Cervical Cancer in Human Papilloma Virus Type 16 (HPV16) Transgenic Mice. **Cancer Res.**, v.59, p. 3991-3997, 1999.

JONES, A. M. Privileged Structures and Motifs (Synthetic and Natural Scaffolds). **Comprehensive Medicinal Chemistry III**, p. 116-152, 2017.

KAPLAN, N.; ALBERT, M.; AWREY, D.; BARDOUNIOTIS, E.; BERMAN, J.; CLARKE, T.; DORSEY, M.; HAFKIN, B.; RAMNAUTH, J.; ROMANOV, V.; MOLLY B. SCHMID, M. B.; THALAKADA, R.; YETHON, J.; PAULS, H. W. Mode of Action, In Vitro Activity, and In Vivo Efficacy of AFN-1252, a Selective Antistaphylococcal FabI Inhibitor. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 56(11), p. 5865-5874, 2012.

KAUR, R.; KAUR, G.; GILL, R. K.; SONI, R.; BARIWAL, J. Recent developments in tubulin polymerization inhibitors: An overview. **Eur. J. Med. Chem.**, v. 87, p. 89-124, 2014.

KAKOULLIS, L.; PAPACHRISTODOULOU, E.; CHRA, P.; PANOS, G. Mechanisms of Antibiotic Resistance in Important Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens and Novel Antibiotic Solutions. **Antibiotics**, v. 10, p. 415, 2021.

KEIVANLOO, A.; SEPEHRI, S.; BAKHERAD, M.; ESKANDARI, M. Click Synthesis of 1,2,3-Triazoles-Linked 1,2,4-Triazino[5,6-b]indole, Antibacterial Activities and Molecular Docking Studies. **Chem. Select**, v. 5(13), p. 4091-4098, 2020.

KERSSEMARKERS, J. W.; MUNTEANU, E. L.; LAAN, L.; NOETZEL, T. L.; JANSON, M. E.; DOGTERON, M. Assembly dynamics of microtubules at molecular resolution. **Nature**, v. 442, p. 709-712, 2006.

KINOSHITA, K.; ASOH, K.; FURUICHI, N.; ITO, T.; KAWADA, H.; HARA, S.; OHWADA, J.; MIYAGI, T.; KOBAYASHI, T.; TAKANASHI, K.; TSUKAGUCHI, T.; SAKAMOTO, H.; TSUKUDA, T.; OIKAWA, N. Design and synthesis of a highly selective, orally active and potent anaplastic lymphoma kinase inhibitor (CH5424802). **Bioorg. Med. Chem.**, v. 20, p.1271-1280, 2012.

KOENIG, S. G., *et al.* A ligan-free, copper-catalyzed cascade sequence to indole-2-carboxylic esters. **Tetrahedron. Lett.**, v. 51, p. 6549-6551, 2010.

KROGH, B. O; SHUMAN, S. Catalytic Mechanism of DNA Topoisomerase IB. **Mol. Cel.**, v. 5, p. 1035-1041, 2000.

KRONENBERGER, T.; ASSE JR., L.; WRENGER, C.; TROSSINI, G. H. G; HONORIO, K. M.; MALTAROLLO, V. G. Studies of Staphylococcus aureus FabI inhibitors: fragment-based approach based on holographic structure–activity relationship analyses. **Future Med. Chem.**, v. 9(2), p. 135-151, 2017.

KRYSHCHYSHYN-DYLEVYCHA, A.; RADKO, L.; FINIUK, N.; GARAZD, M.; KASHCHAK, N.; POSYNIK, A.; NIEMCZUK, K.; STOIKA, R.; LESYK, R. Synthesis of

novel indole-thiazolidinone hybrid structures as promising scaffold with anticancer potential. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 50, p. 116453, 2021.

LA REGINA, G.; SILVESTRI, R.; GATTI, V.; LAVECCHIA, A.; NOVELLINO, E.; BEFANI, O.; TURINI, P.; AGOSTINELLI, E. Synthesis, structure–activity relationships and molecular modeling studies of new indole inhibitors of monoamine oxidases A and B. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 16 p. 9729–9740, 2008.

LANDGE, S. M.; TKATCHOUK, E.; BENÍTEZ, D.; LANFRANCHI, D. A.; ELHABIRI, M. GODDARD, W. A.; APRAHAMIAN, I. Isomerization Mechanism in Hydrazone-Based Rotary Switches: Lateral Shift, Rotation, or Tautomerization? **J. Am. Chem. Soc.**, v. 133(25), p. 9812-9823, 2011.

LANE, A.A.; CHABNER, B.A. Histone Deacetylase Inhibitors in Cancer Therapy. **J. Clin. Oncol.**, v. 27, p. 5459–5468, 2009.

LEITE, C. A. V. G.; COSTA, J. V. G.; CALLADO, R. B.; TORRES, J. N. L.; JÚNIOR, R. C. P. L.; RIBEIRO, R. A. Receptores tirosina-quinase: implicações terapêuticas no câncer. **Braz. J. Onc.**, v. 8(29), p. 130-142, 2012.

LU, H.; TONGE, P. J. Inhibitors of FabI, an enzyme drug target in the bacterial fatty acid biosynthesis pathway. **Acc. Chem. Res.**, v. 41, n. 1, p. 11-20, 2008.

MANEA, V. P.; WILSON, K. J.; CABLE, J. R. Conformations and Relative Stabilities of the *Cis* and *Trans* Isomers in a Series of Isolated N-Phenylamides. **J. Am. Chem. Soc.**, v. 119, p. 2033-2039, 1997.

MARRAKCHI, H.; ZHANG, Y.M.; ROCK, C.O. Mechanistic diversity and regulation of Type II fatty acid synthesis. **Biochem. Soc. Trans.**, v.30, p.1050-1055, 2002.

MENDITI, K. B. C.; KANG, H. C. O Papel das Proteínas Histonas nas Neoplasias Hematológicas. **Rev. Bras. Cancerol.**, 53, p. 453-460, 2007.

MILLER, W. H.; SEEFELD, M. A.; NEWLANDER, K. A., *et al.* Discovery of Aminopyridine-Based Inhibitors of Bacterial Enoyl-ACP Reductase (FabI). **J. Med. Chem.**, v. 42, p. 3245-3256, 2002.

MIRZAEI, H.; SHOKRZADEH, M.; MODANLOO, M.; ZIAR, A.; RIAZI, G. H.; EMAMI, S. New indole-based chalconoids as tubulin-targeting antiproliferative agents. **Bioorg. Chem.**, v. 75, p. 86-98, 2017.

MONTAÑA, J. D. C.; LOAIZA, A. E.; ROMANELLI, G. P.; DE WAELE, I.; TOBÓN, Y. A.; CASTAÑO, J. A. G. INSIGHT Insight into the conformational space of N-benzyl-N-(furan-2-ylmethyl)acetamide by NMR spectroscopy and DFT calculations. **Quim. Nova**, v. 44, p. 1-14, 2021.

MONTECUCCO, A.; ZANETTA, F.; BIAMONTI, G. Molecular mechanism of etoposide. **Excli J.**, v. 14, p. 95-108, 2015.

MORALES-RÍOS, M. S.; ESPÍNEIRA, J.; JOSEPH-NATHAN, P. ¹³C NMR spectroscopy of indole derivatives. **P. Magn. Reson. Chem.**, v. 25, p. 911-918, 1987.

MOSMANN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **J. Immunol. methods**, v. 65, n. 1-2, p. 55-63, 1983.

MOSTAFA, M. S.; EL-SALAM, N.M. A. Synthesis and biological evaluation of 3-methyl- 2-pyrazolin-5-one derivatives containing thiazole and indole moieties. **Der. Pharma. Chemica.**, v. 5(1), p. 1-7, 2013.

MUEGGE, I.; HEALD, S. L.; BRITTELLI, D. Simple selection criteria for drug-like chemical matter. **J. Med. Chem.**, v. 44, p. 1841-1846, 2001.

MUKHTAR, E.; ADHAMI, V. M.; MUKHTAR, H. Targeting Microtubules by Natural Agents for Cancer Therapy. **Mol. Cancer Ther.**, v. 13, p. 275-284, 2014.

O'BRIEN, Z.; MOGHADDAM, M. F. A Systematic Analysis of Physicochemical and ADME Properties of All Small Molecule Kinase Inhibitors Approved by US FDA from January 2001 to October 2015. **Curr. Med. Chem.**, v. 24, p. 3159-3184, 2017.

OBUSHAK, N. D.; LESYIK, A. I.; GORAK, Y. I.; MATIICHUK, V. S. Mechanism of Meerwein arylation of furan derivatives. **Russian Jour. of Org. Chem.**, v. 45(9), p. 1388-1394, 2009.

OLIVEIRA, P. A.; COLAÇO, A.; CHAVES, R.; GUEDES-PINTO, H.; DE-LA-CRUZ, L. F.; LOPES, C. Chemical carcinogenesis. **An. Acad. Bras. Ciênc.**, v. 79(4), p. 593-616, 2007.

OLIVEIRA, R. B.; ZANI, C. L.; FERREIRA, R. S.; LEITE, R. S.; ALVES, T. M. A. Síntese, avaliação biológica e modelagem molecular de arilfuranos como inibidores da enzima tripanotona redutase. **Quim. Nova**, v. 31(2), p. 261-267, 2008.

PARKER, E. N.; DROWN, B.S.; GEDDES, E. J.; LEE, H. Y.; ISMAIL, N.; LAU, G. W.; HERGENROTHER, P. J. Implementation of permeation rules leads to a FabI inhibitor with activity against Gram-negative pathogens. **Nat. Microbiol.**, v. 5, p. 67-75, 2020.

PARSONS, J. B. *et al.* Metabolic basis for the differential susceptibility of Grampositive pathogens to fatty acid synthesis inhibitors. **Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.**, v. 108, n. 37, p. 15378-15383, 2011.

PATTERSON, H.; NIBBS, R.; MCINNES, I.; SIEBERT, S. Protein kinase inhibitors in the treatment of inflammatory and autoimmune diseases. **Clin. Exp. Immunol.**, v. 176(1), p. 1-10, 2014.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introduction to Spectroscopy**. 4ed., Brooks/Cole, Belmont, EUA, 2009.

PAYNE, D. J. *et al.* Bacterial fatty-acid biosynthesis: a genomics-driven target for antibacterial drug discovery. **Drug Discover. Today**, v. 6, n. 10, p. 537-544, 2001.

PAYNE, D. J., *et al.* Drugs for bad bugs: confronting the challenges of antibacterial discovery. **Nat. Rev. Drug Discov.**, v. 6, n. 1, p. 29-40, 2007.

PIRES, D. E. V.; BLUNDELL, T. L.; ASCHER, D. B. pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic properties using graph-based signatures. **J. Med. Chem.**, v. 59, p. 4066-4072, 2015.

POMMIER, Y. Drugging Topoisomerases: Lessons and Challenges. **ACS Chem. Biol.**, v. 8(1), p. 82-95, 2013.

PRIYADARSHI, A.; KIM, E. E.; HWANG, K. W. Structural insights into *Staphylococcus aureus* enoyl-ACP reductase (FabI), in complex with NADP and triclosan. **Proteins**, v. 72(2), p. 480-486, 2010.

PROTTI, I. F. Síntese e avaliação da atividade antibacteriana de análogos híbridos e simplificados da AFN-1252 como potenciais inibidores de enoil-ACP-redutase (FabI) de *S. aureus*. 2022. Trabalho de conclusão de curso, Faculdade de Farmácia – UFMG.

RANG, H. P.; DALE, M. M.; RITTER, J. M.; FLOWER, R. J. **Farmacologia**. 6.ed., Rio de Janeiro, Elsevier, 2007.

REDDY, E. P.; AGGARWAL, A. K. The Ins and Outs of Bcr-Abl Inhibition. **Genes & Cancer**, v.3, p. 447-454, 2012.

ROBERTS, K. D.; AZAD, M. A. K.; WANG, J.; HORNE, A. S.; THOMPSON, P. E.; NATION, R. L.; VELKOV, T.; LI, J. Antimicrobial activity and toxicity of the major lipopeptide components of polymyxin B and colistin: last-line antibiotics against multidrug-resistant Gram-negative bacteria. **ACS Infect. Dis.**, v. 1, p. 568-575, 2015.

ROCK, C. O.; JACKOWSKI, S. Forty years of bacterial fatty acid synthesis. **Biochem. Biophys. Res. Commun.**, v. 292, n. 5, p. 1155-1166, 2002.

SAHYOUN, T.; ARRAULT, A.; SCHNEIDER, R. Amidoximes and Oximes: Synthesis, Structure, and Their Key Role as NO Donors. **Molecules**, v.24, p. 2470, 2019.

SAMPSON, P. B., *et al.* Spiro-naphthyridinone piperidines as inhibitors of *S. aureus* and *E. coli* enoyl-ACP reductase (FabI). **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 19, n. 18, p. 5355-5358, 2009.

SANTOS, A. L. *et al.* *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. **J. Bras. Patol. Med. Lab.**, v. 43, n. 6, p. 413-423, 2007.

SEEFELD, M. A.; MILLER, W. H.; NEWLANDER, K. A., *et al.* Indole naphthyridinones as inhibitors of bacterial enoylACP reductases FabI and FabK. **J. Med. Chem.**, v. 46, n. 9, p. 1627-1635, 2003.

SEEFELD, M. A.; MILLER, W. H.; NEWLANDER, K. A., *et al.* Inhibitors of Bacterial Enoyl Acyl Carrier Protein Reductase (FabI): 2,9-Disubstituted 1,2,3,4-Tetrahydropyrido[3,4-b]indoles as Potential Antibacterial Agents. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 11, p. 2241-2244, 2001.

SERAFIM, M. S.; LAVORATO, S. N.; KRONENBERGER, T.; SOUSA, Y. V.; OLIVEIRA, G. P.; DOS SANTOS, S. G.; KROON, E. G.; MALTAROLLO, V. G.; ALVES, R. J.; MOTA, B. E. F. Antibacterial activity of synthetic 1, 3-bis (aryloxy) propan-2-amines against Gram-positive bacteria. **Microbiologyopen**, v. 8, p. e814, 2019.

SHAH, N. P.; KANTARJIAN, H. M.; KIM, D., *et al.* Intermittent target inhibition with dasatinib 100 mg once daily preserves efficacy and improves tolerability in imatinibresistant and-intolerant chronic-phase chronic myeloid leukemia. **J. Clin. Oncol.**, v. 26, p. 3204-1212, 2008.

SHARMA, S. K.; MANDADAPU, A. K.; KUMAR, B.; KUNDU, B. Synthesis of Iodo-Indoloazepinones in an Iodine-Mediated Three-Component Domino Reaction via a Regioselective 7-endo-dig Iodo-Cyclization Pathway. **J. Org. Chem.**, v. 76, p. 6798-6805, 2011.

SHI, W.; MARCUS, S. L.; LOWARY, T. L. Cytotoxicity and topoisomerase I/II inhibition of glycosylated 2-phenyl-indoles, 2-phenyl-benzo[b]thiophenes and 2-phenyl-benzo[b]furans. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 19, p.603-612, 2011.

SHUKLA, S.; TEKWANI, B. L. Histone Deacetylases Inhibitors in Neurodegenerative Diseases, Neuroprotection and Neuronal Differentiation. **Front. Pharmacol.**, v. 11, 00537, 2020.

SIDDIQUI, I. A.; SANNA, V.; AHMAD, N.; SECHI, M.; MUKHTAR, H. Resveratrol nanoformulation for cancer prevention and therapy. **Ann. N.Y. Acad. Sci.**, v. 1348, p. 20-31, 2015.

SILVA, B. V.; HORTA, B. A. C.; DE ALENCASTRO, R. B.; PINTO, A. C. Proteínas quinases: características estruturais e inibidores químicos. **Quim. Nova**, v. 32(2), p. 453-462, 2009.

SILVESTRI, R. New Prospects for Vinblastine Analogues as Anticancer Agents. **J. Med. Chem.**, v. 56, p. 625–627, 2013.

SMITH, M. B. Functional Group Exchange Reactions: Oxidations. **Organic Synthesis**, cap. 6, p. 215-307, 2017.

SONDHI, S. M.; JAIN, S.; RESHMA RANI, R.; KUMAR, A. Microwave assisted synthesis of indole and furan derivatives possessing good anti-inflammatory and analgesic activity. **Ind. J. Chem.**, v. 46B, p. 1848-1854, 2007.

SONNENSCHNEIN, C.; SOTO, A. M. Theories of carcinogenesis: An emerging perspective. **Semin. Cancer Biol.**, v. 18, p. 372-377, 2008.

STEWART, J. J. P. MOPAC: a semiempirical molecular orbital program. **J. Comp-Aid Mol. Des.**, v. 4, p. 1–103, 1990.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods I. **Method. J Comp. Chem.**, v. 10, p. 209–220, 1989a.

STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods II. **Applications. J. Comp. Chem.**, v.10, p. 221–264, 1989b.

SU, M.; XIA, D.; TENG, P.; NIMMAGADDA, A.; ZHANG, C.; ODOM, T.; CAO, A.; HU, Y.; ID, CAI, J. Membrane-Active Hydantoin Derivatives as Antibiotic Agents. **J. Med. Chem.**, v. 60(20), p. 8456-8465, 2017.

SU, Q.; BANKS, E.; BEBERNITZ, G.; BELL, K.; BORESTEIN, C. F.; CHEN, H.; CHUAQUI, C. E.; DENG, N.; FERGUSON, A. D.; KAWATKAR, S.; GRIMSTER, N. P.; RUTSON, L.; LYNG, P. D.; READ, J. A.; PENG, X.; PEI, X.; FAWELL, S.; TANG, Z.; THRONER, S.; VASBINDER, M. M.; WANG, H.; WINTER-HOLT, J.; WOESSNER, R.; WU, A.; YANG, W.; ZINDA, M.; KETTLE, J. G. Discovery of (2R)-N-[3-[2-[(3-Methoxy-1-methyl-pyrazol-4-yl)amino]pyrimidin-4-yl]-1H-indol-7-yl]-2-(4-methylpiperazin-1-yl)propanamide (AZD4205) as a Potent and Selective Janus Kinase 1 Inhibitor. **J. Med. Chem.**, v. 63, p. 4517-4527, 2020.

TANG, X.; ZHANG, C.; CHEN, M.; XUE, Y.; LIU, T.; XUE, W. Synthesis and Antiviral Activity of Novel Myricetin Derivatives Containing a Ferulic Acid Amide Scaffolds. **New J. Chem.**, v. 44, 2374-2379, 2020.

TIWARY, B. K., PRADHAN, K. Heterocyclic Scaffolds in Novel Synthetic Antibacterial Agents. In: Saha, T., Deb Adhikari, M., Tiwary, B.K. (eds) *Alternatives to Antibiotics*. Springer, Singapore, 2022.

TOJO, G.; FERNANDEZ, M. **Oxidation of alcohols to aldehydes and ketones: a guide to current common Practice**. Springer, New York, 2006.

TOMASINI, P.; EGEEA, J.; SOUQUET-BRESSAND, M.; GREILLIER, L.; BARLESI, F. Alectinib in the treatment of ALK-positive metastatic non-small cell lung cancer: clinical trial evidence and experience with a focus on brain metastases. **Ther. Adv. Respir. Dis.**, v. 13, p. 1-11, 2019.

TRIPOS, Inc. Sybyl X suite. 2012. <http://www.tripos.com/>.

TROSKO, J. E. Commentary: is the concept of “tumor promotion” a useful paradigm? **Mol. Carcinog.**, v. 30, p. 131-137, 2001.

TU, Y.; MCCALLA, D. R. Effect of activated nitrofurans on DNA. **Biochim. Biophys. Acta, Nucleic Acids Protein Synth.**, v. 402, p. 142-149, 1975.

TURKSON, J; LOVE, R. STAT proteins: novel molecular targets for cancer drug discovery. **Oncogene**, v. 19(56), p. 6613-6626, 2000.

TWELVES, C; CORTES, J; VAHDAT, L. T.; WANDERS, J; AKERELE, C; KAUFMAN, P. A. Phase III Trials of Eribulin Mesylate (E7389) in Extensively Pretreated Patients With Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. **Clin. Breast Cancer**, v. 10, p. 160-163, 2010.

VEBER, D. F.; JOHNSON, S. R.; CHENG, H. Y.; SMITH, B. R.; WARD, K. W.; KOPPLE, K. D. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **J. Med. Chem.**, v. 45, p. 2615-2623, 2002.

VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: Part 1: causes and threats. **P. T.**, v. 40, p. 277-283, 2015.

VLASOVA, M. I.; KOGAN, N. A.; LESIOVSKAYA, E. E.; PASTUSHENKOV, L. V. Synthesis and Biological Activity of 1-Aryl-2-oxa-5-aza-5R-6-oxocyclooctano[6,7-b]indoles. **Pharm. Chem. J.**, v. 26, p. 492–496, 1992.

WEINBERG, R. A. **A biologia do câncer**. Artmed, São Paulo, 2008.

WEISBERG, E.; MANLEY, P. W.; BREITENSTEIN, W., et al. Characterization of AMN107, a selective inhibitor of native and mutant bcr-abl. **Cancer Cell**, v. 7, p. 129-141, 2005.

WHITE, S. T. *et al.* The structural biology of type II fatty acid biosynthesis. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 74, p. 791-831, 2005.

WHO - World Health Organization, 2017. Prioritization of pathogens to guide discovery, research and development of new antibiotics for drug-resistant bacterial infections, including tuberculosis. **WHO Press**, Geneva

WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all. Geneva: **World Health Organization**, 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

WILLIAMS, D. B. G; LAWTON, M. Drying of organic solvents: quantitative evaluation of the efficiency of several desiccants. **J. Org. Chem.**, v. 75, p. 8351-8354, 2010.

WISHART, D. S.; FEUNANG, Y. D.; GUO, A. C.; LO, E. J.; MARCU, A.; GRANT, J. R.; SAJED, T.; JOHNSON, D.; LI, C.; SAYEEDA, Z.; ASSEMPOUR, N.; IYNKKARAN, I.; LIU, Y.; MACIEJEWSKI, A.; GALE, N.; WILSON, A.; CHIN, L.; CUMMINGS, R.; LE, D.; PON, A.; KNOX, C.; WILSON, M. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. **Nucleic Acids Res.**, v. 46, p. D1074-D1082, 2018.

WITT, O.; DEUBZER, H. E.; MILDE, T.; OEHME, I. HDAC family: What are the cancer relevant targets? **Cancer Lett.**, v. 277, p. 8-21, 2009.

WITTKE, F.; VINCENTA, K.; CHENB, J.; HELLERC, B.; KABLERD, H.; OVERCASHE, J. S.; LEYLAVERGNEA, F.; DIEPPOISA, G. Afabicin, a first-in-class anti-staphylococcal antibiotic, in the treatment of acute bacterial skin and skin structure infections: clinical non-inferiority to vancomycin/linezolid. **Antimicrob. Agentes Chem.**, AAC Accepted Manuscript Posted Online 3 August 2020.

XU, B.; ZHANG, Q.; HU, X., *et al.* Abstract GS1-06: A randomized control phase III trial of entinostat, a once weekly, class I selective histone deacetylase inhibitor, in combination with exemestane in patients with hormone receptor positive advanced breast cancer. **Cancer Research**, v. 82, GS1-06-GS1-06, 2022.

XU, L.; MENG, W.; CAO, C.; WANG, J.; SHAN, W.; WANG, Q. Antibacterial and antifungal compounds from marine fungi. **Mar. Drugs**, v. 13, p. 3479-3513, 2015.

YAO, J.; ZHANG, Q.; MIN, J.; HE, J.; YU, Z. Novel enoyl-ACP reductase (FabI) potential inhibitors of *Escherichia coli* from Chinese medicine monomers. **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 20, p. 56-59, 2010.

YAO, J.; ROCK, C. O. Bacterial fatty acid metabolism in modern antibiotic discovery. **Biochim. Biophys. Acta**, S1388-1981, n. 16, p. 30260-30269, 2016.

YARIM, M.; KOKSAL, M.; SCHEPMANN, D.; WUNSCH, B. Synthesis and in vitro Evaluation of Novel Indole-Based Sigma Receptors Ligands. **Chem. Biol. Drug Des.**, v. 78, p. 869-875, 2011.

YU, T.; MCCALLA, D. R. Effect of nitrofurazone on bacterial RNA and ribosome synthesis and on the function of ribosomes. **Chem.-Biol. Interact.**, v. 14, p.81-91, 1976.

YUM, J. H.; KIM, C. K.; YONG, D.; LEE, K.; CHONG, Y.; KIM, C. M.; KIM, J. M.; RO, S.; CHO, J. M. In Vitro Activities of CG400549, a Novel FabI Inhibitor, against Recently Isolated Clinical Staphylococcal Strains in Korea. **Antimicrob. Agents Chemother.**, v. 51(7), p. 2591-2593, 2007.

ZHAO, D.; RODRIGUEZ-PADRON, D.; LUQUE, R.; LEN, C. Insights into the Selective Oxidation of 5-Hydroxymethylfurfural to 5-Hydroxymethyl-2-furancarboxylic Acid Using Silver Oxide. **ACS Sust. Chem. Eng.**, v. 8, p. 8486-8495, 2020.

APÊNDICE A – Espectros no Infravermelho

Figura A.1 - Espectro no IV de 2

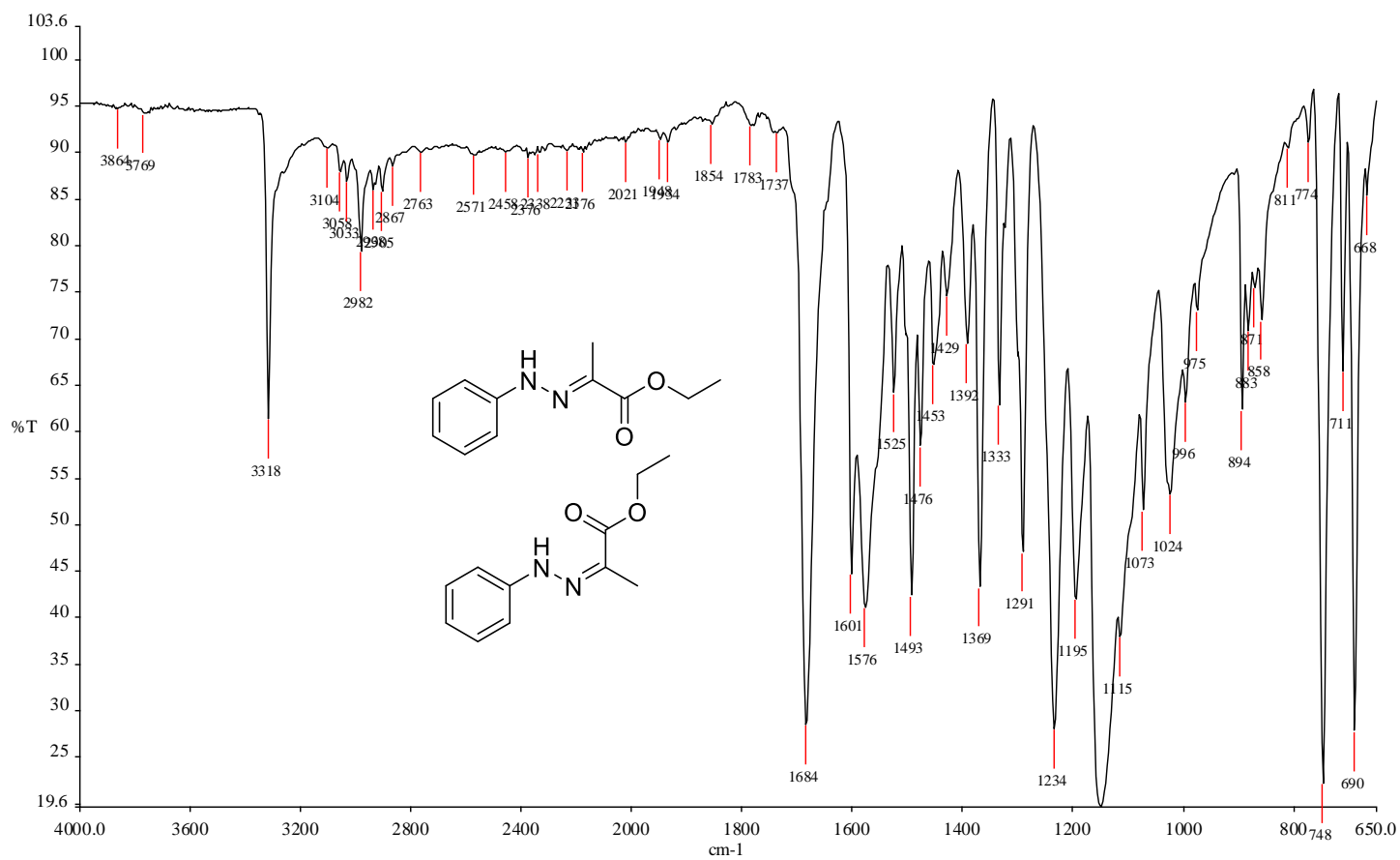


Figura A.2 - Espectro no IV de 3

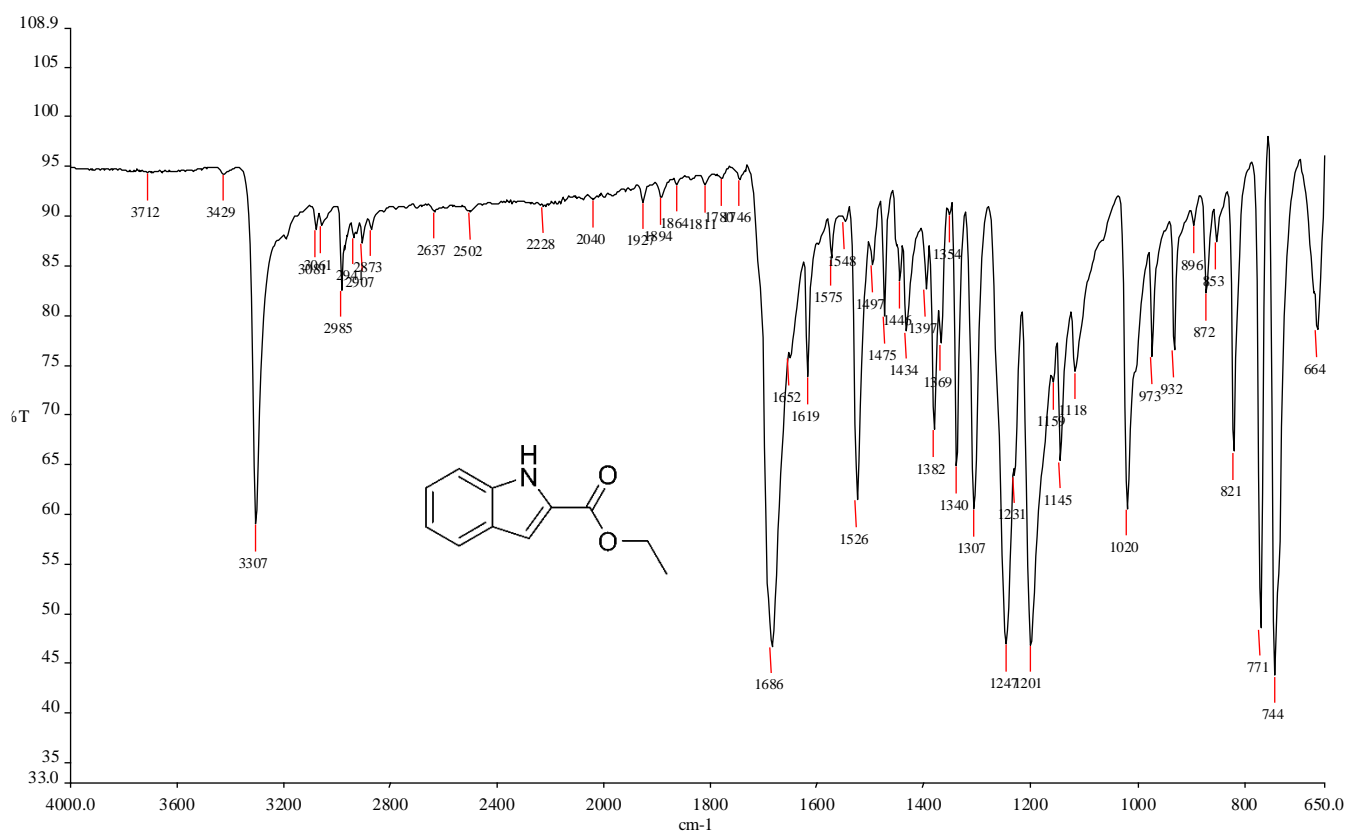


Figura A.3 - Espectro no IV de 4

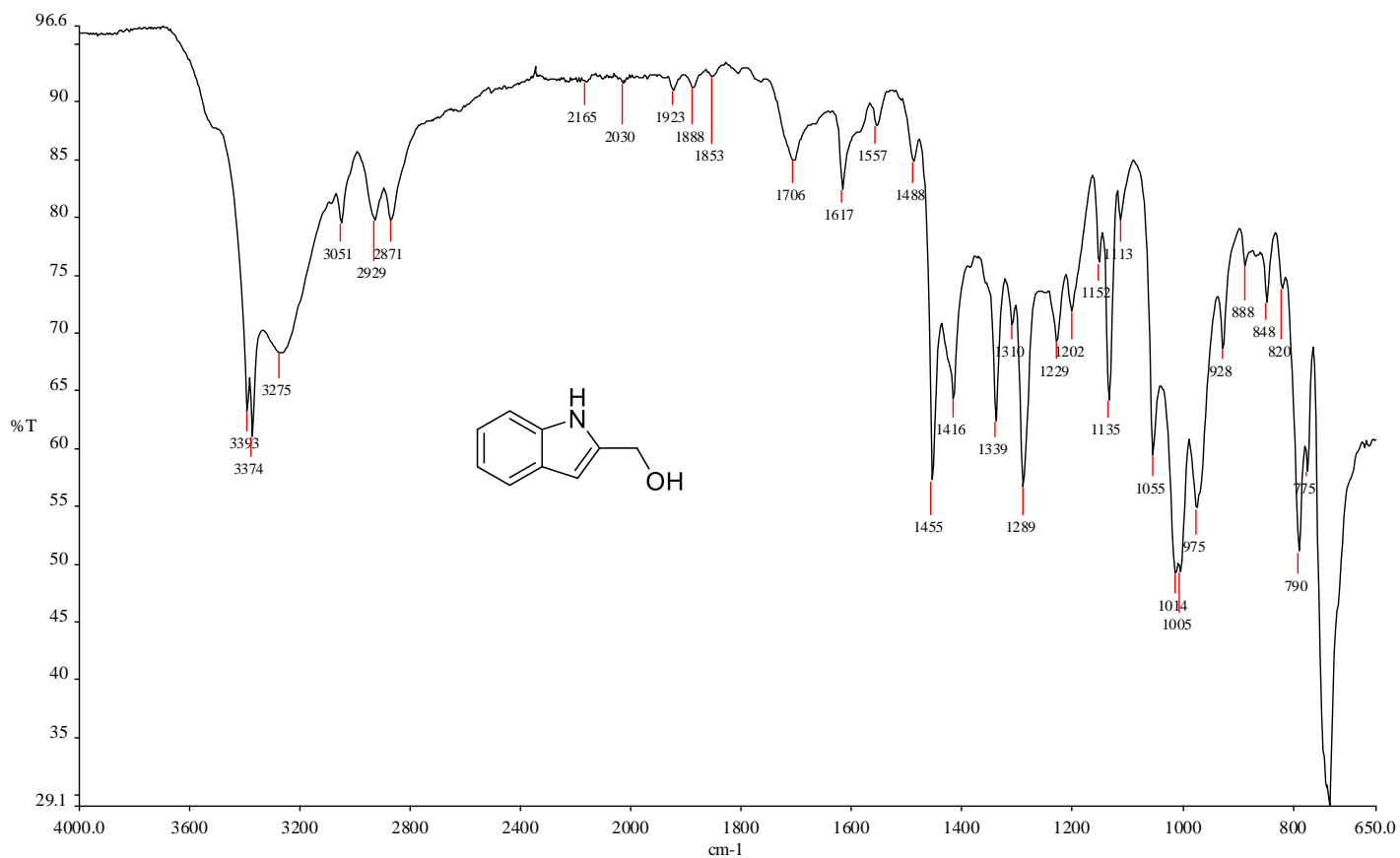


Figura A.4 - Espectro no IV de 5

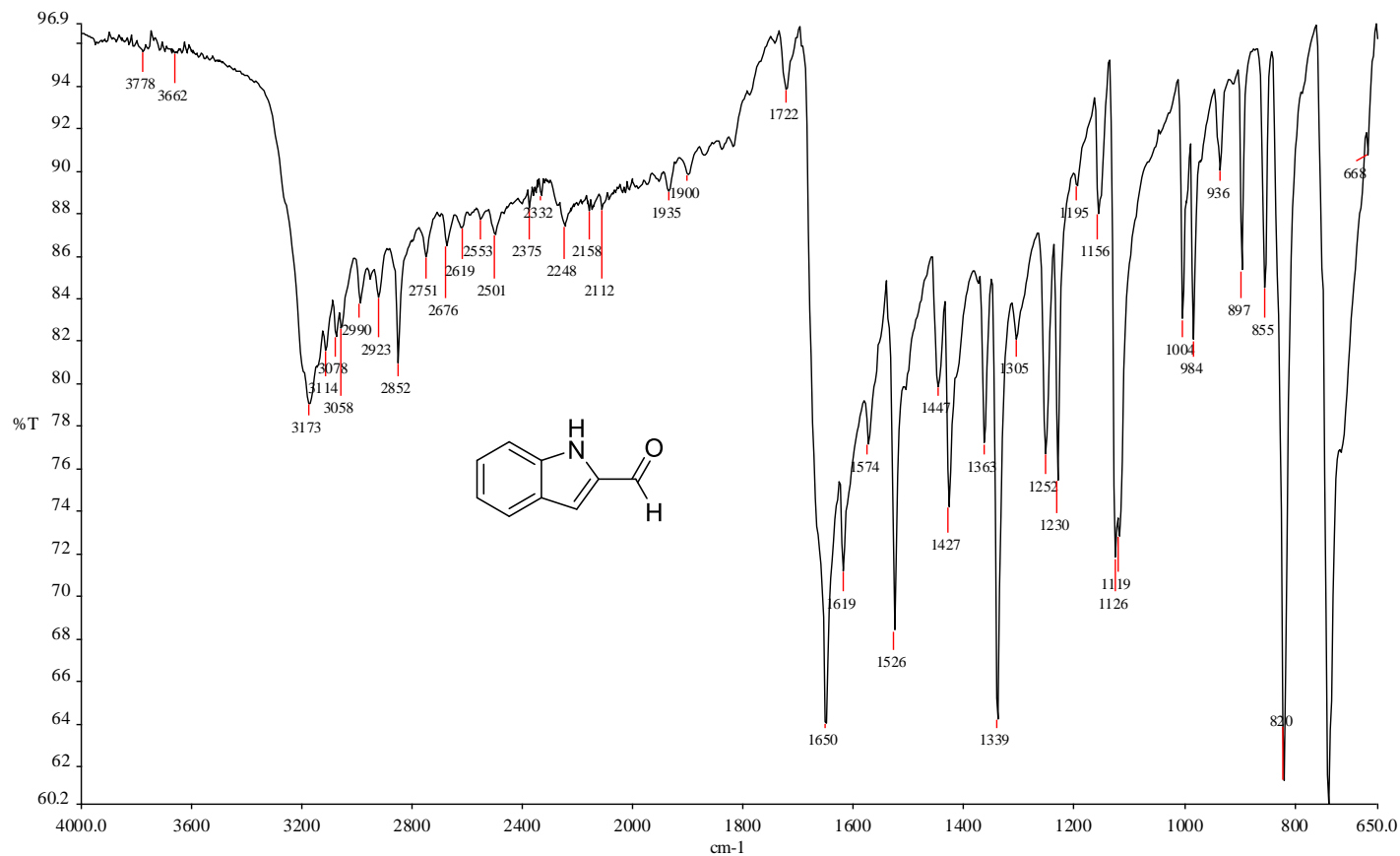


Figura A.5 - Espectro no IV de 6a

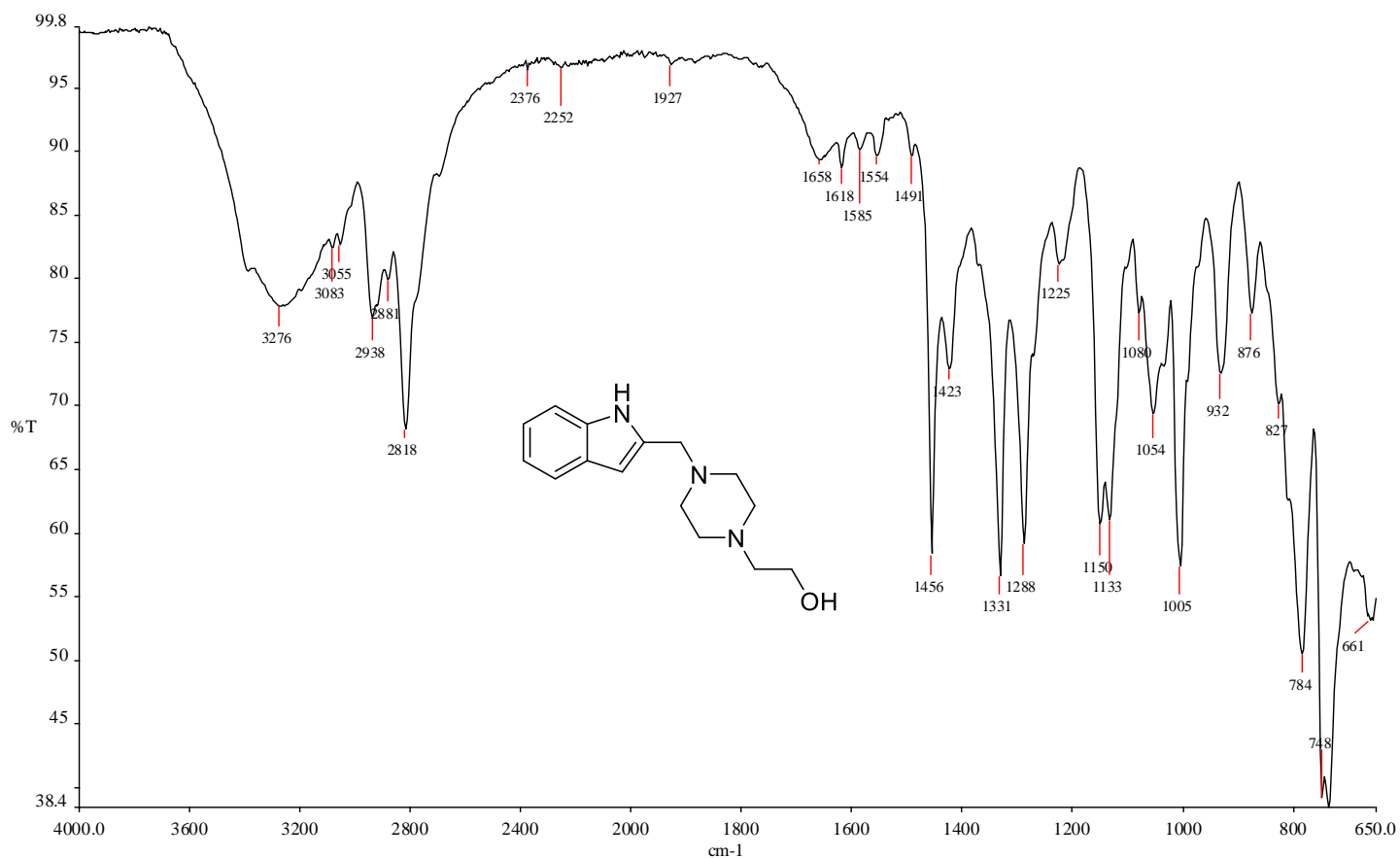


Figura A.6 - Espectro no IV de 6c

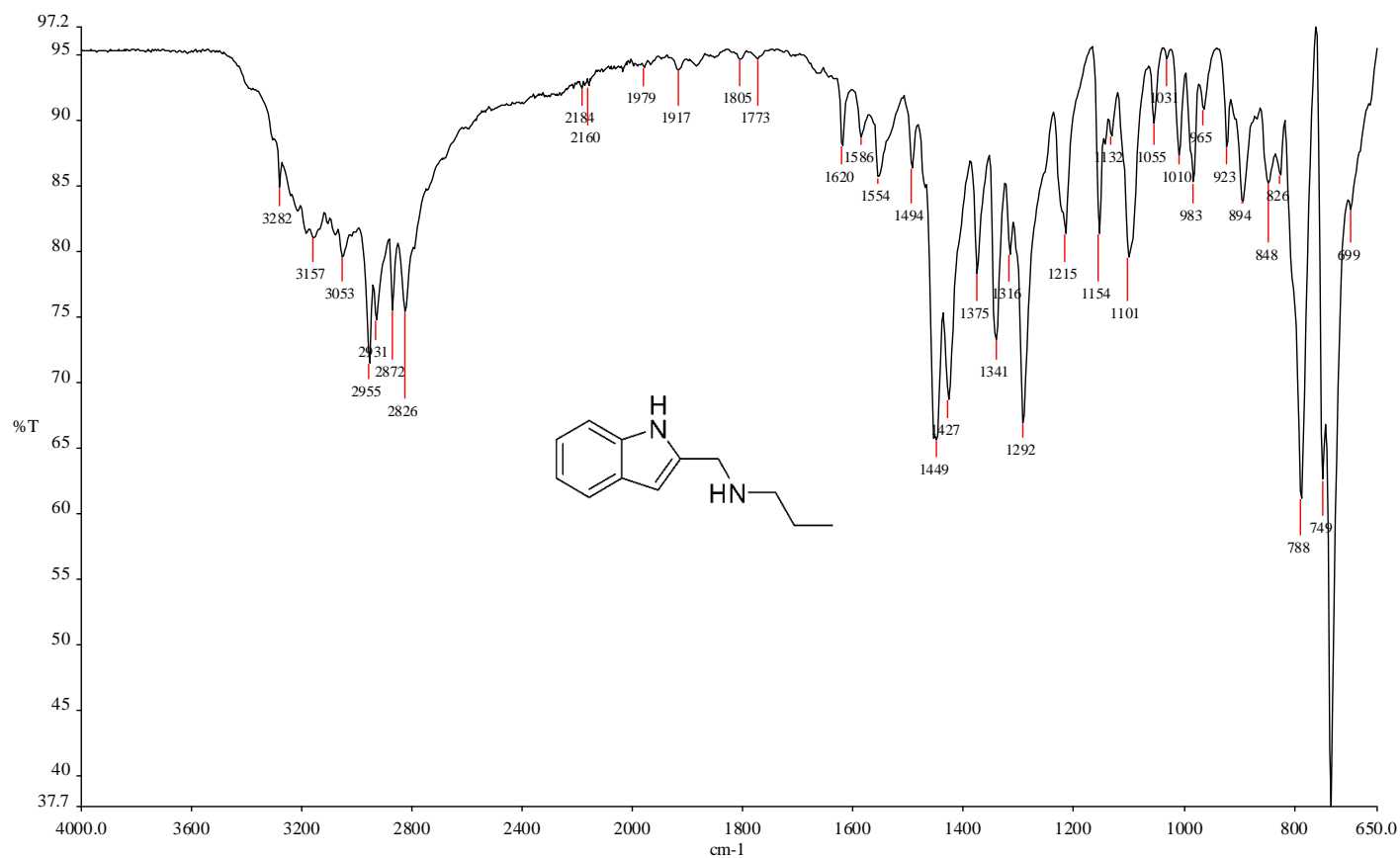


Figura A.7 - Espectro no IV de 6d

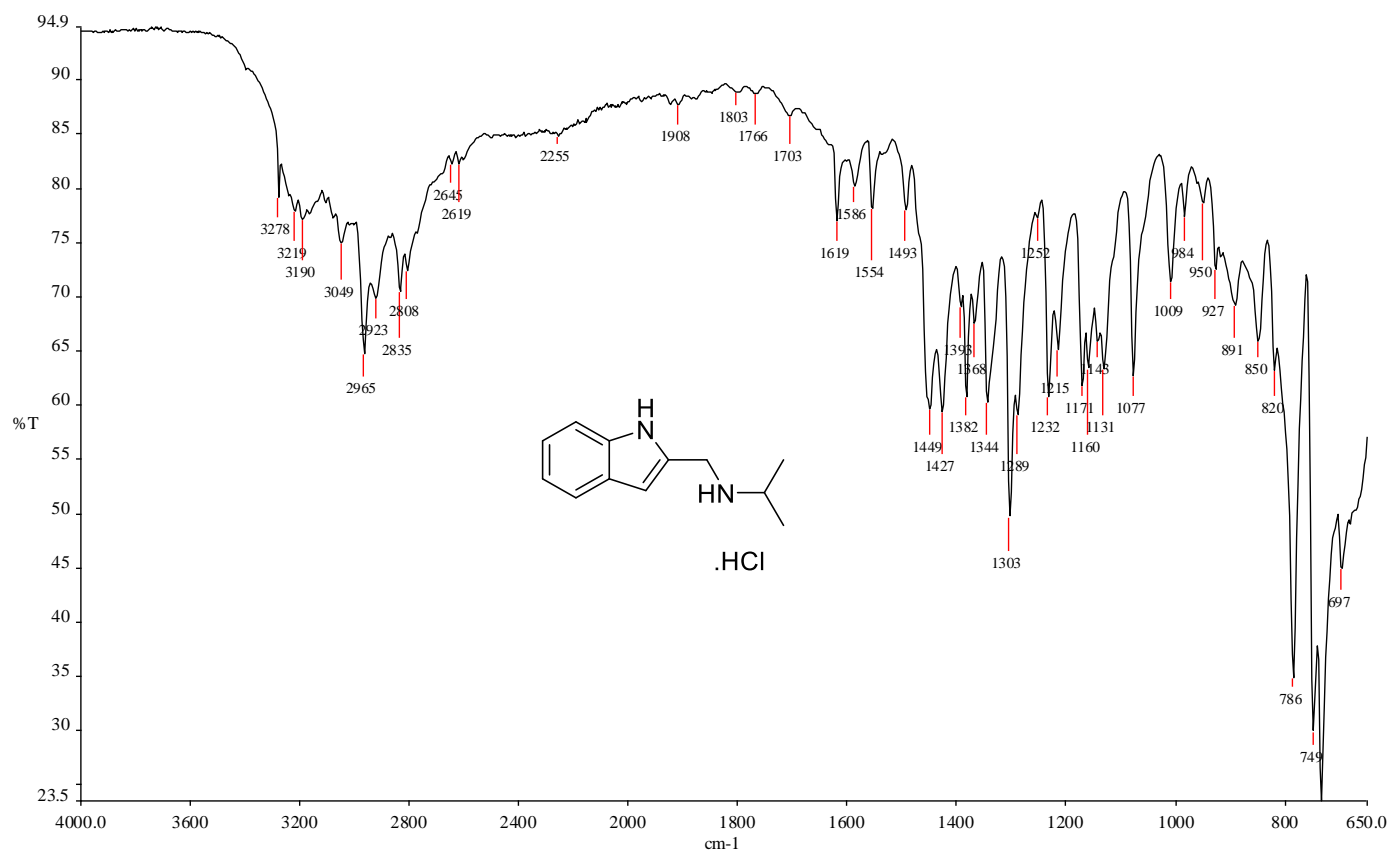


Figura A.8 - Espectro no IV de 6e

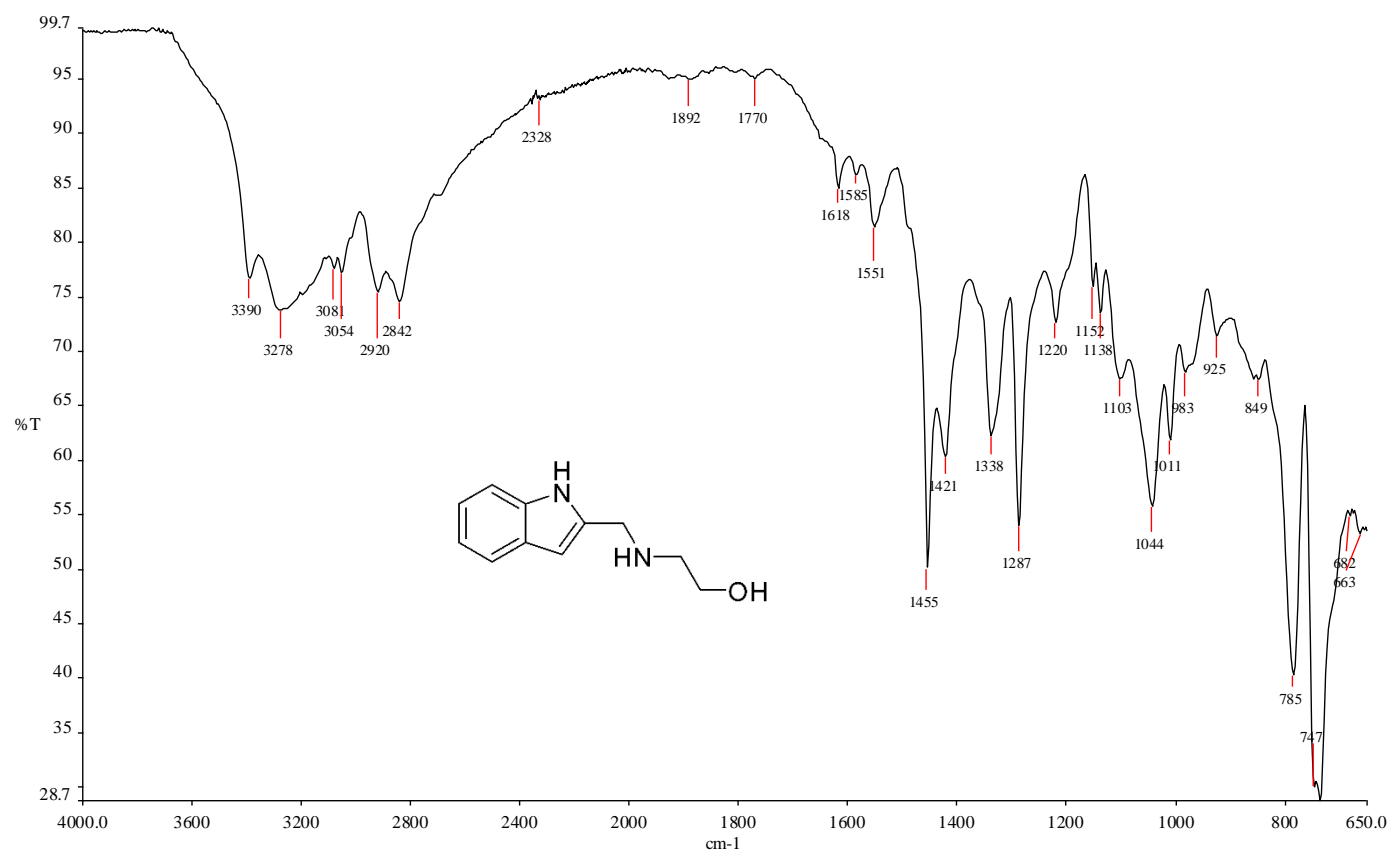


Figura A.9 - Espectro no IV de 6f

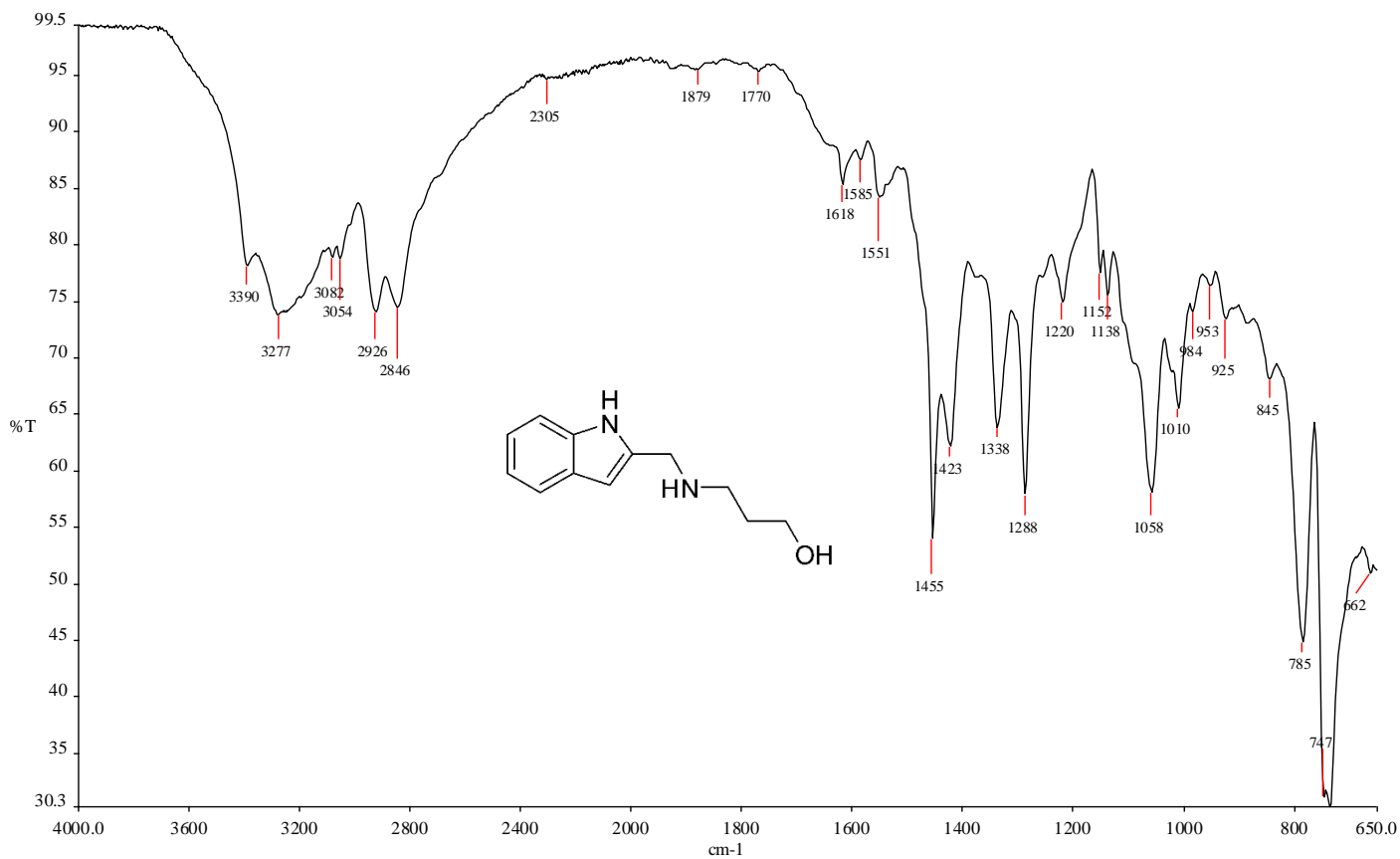


Figura A.10 - Espectro no IV de 6g

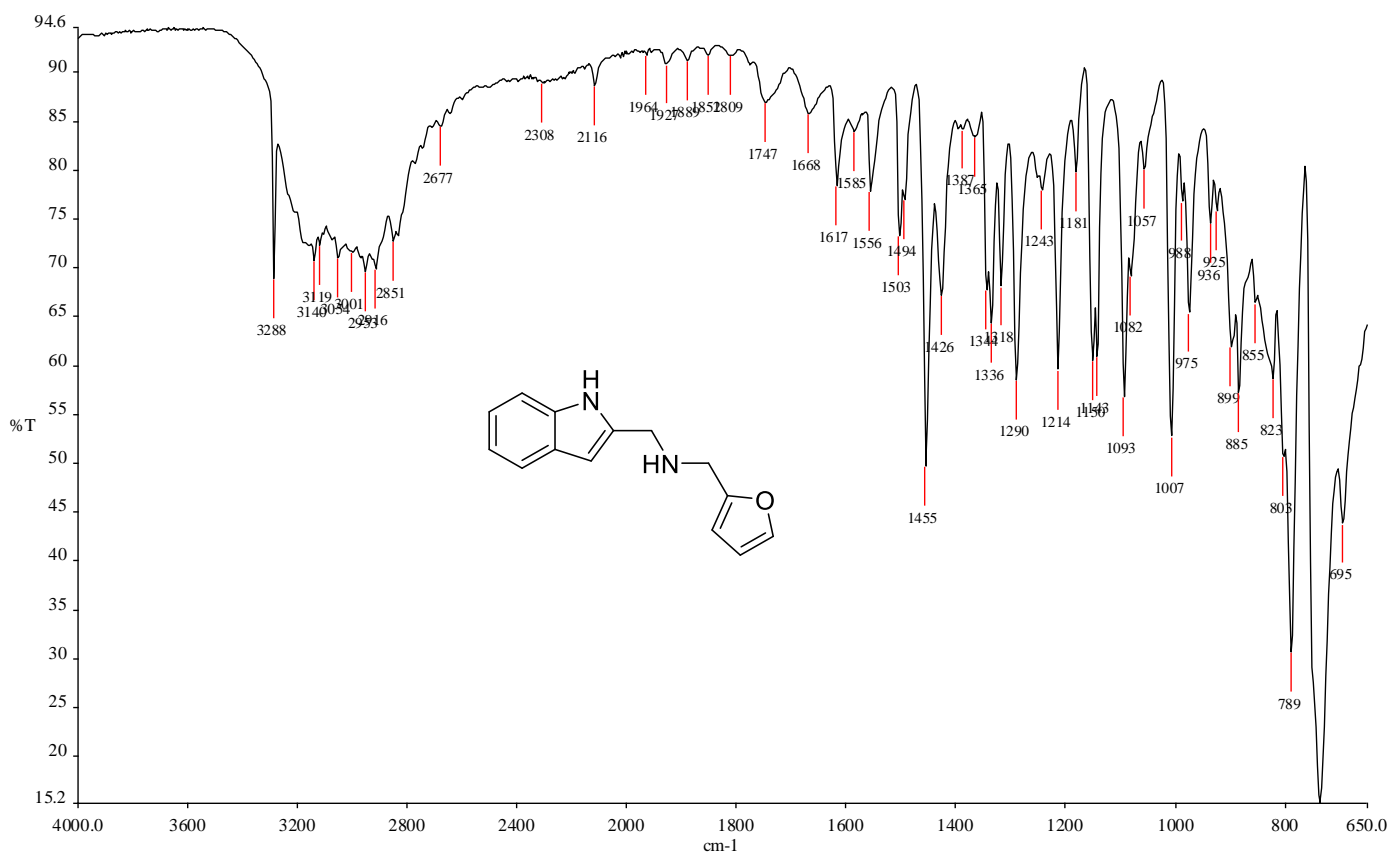


Figura A.11 - Espectro no IV de 6i

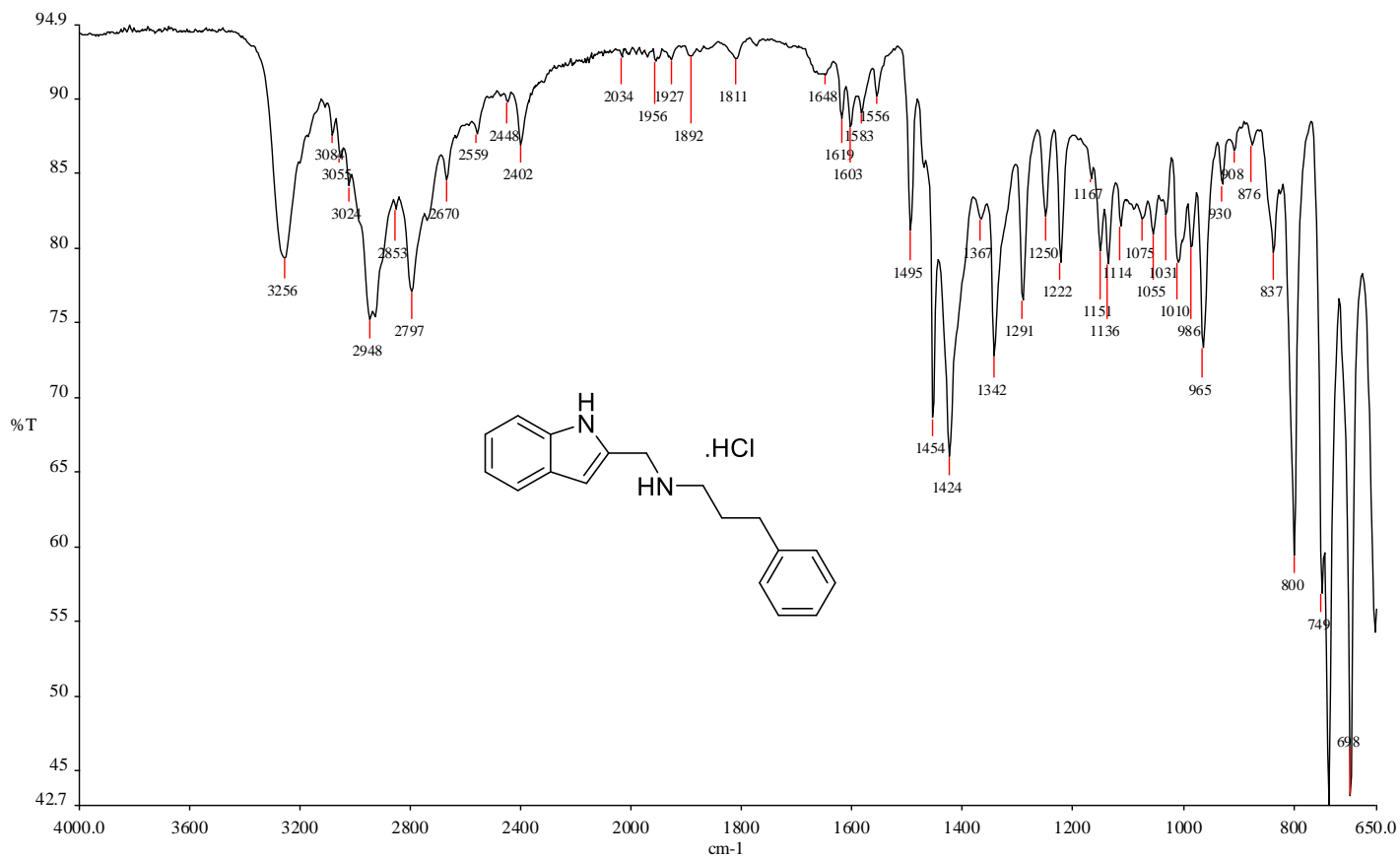


Figura A.12 - Espectro no IV de 7

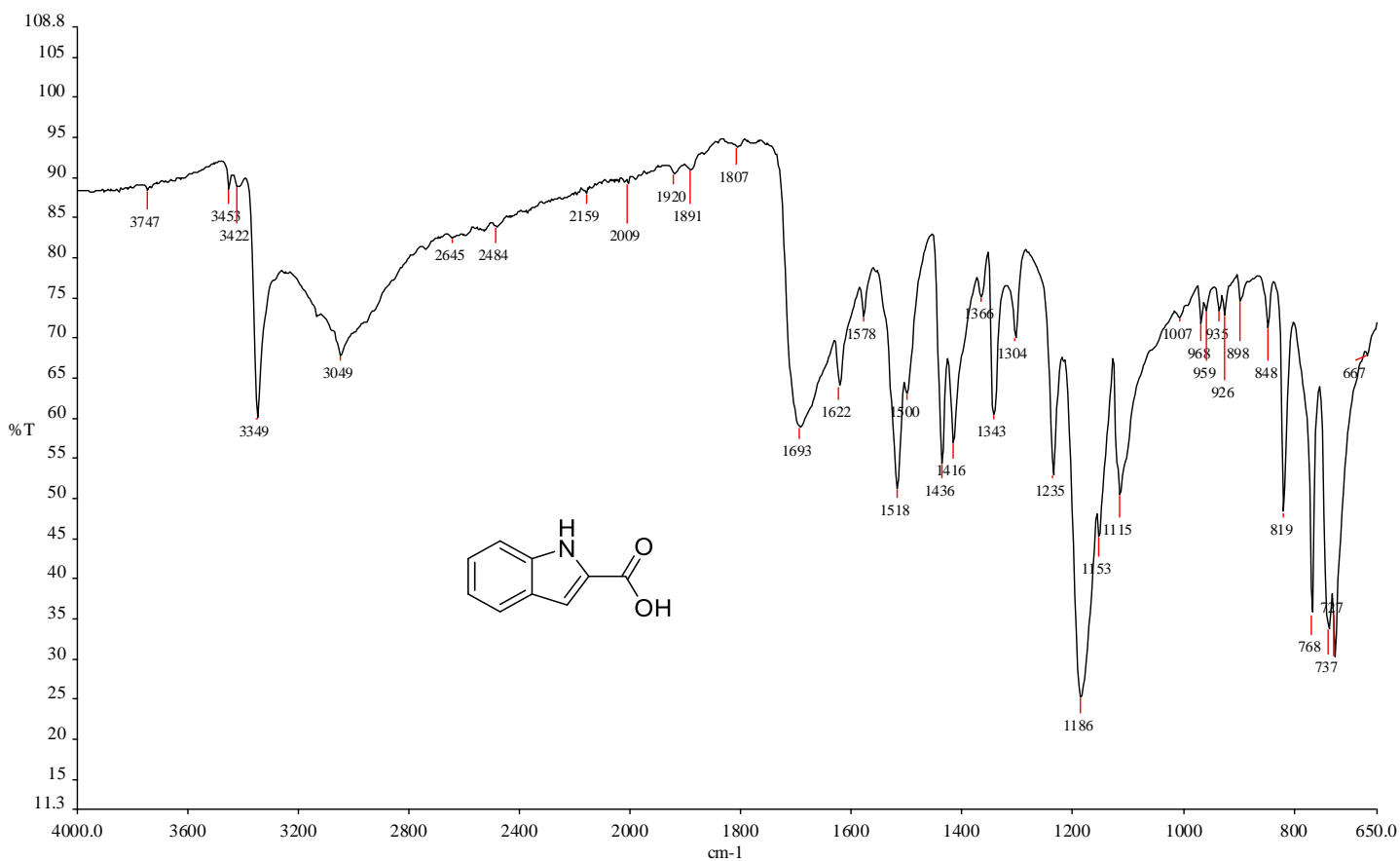


Figura A.13 - Espectro no IV de 8a

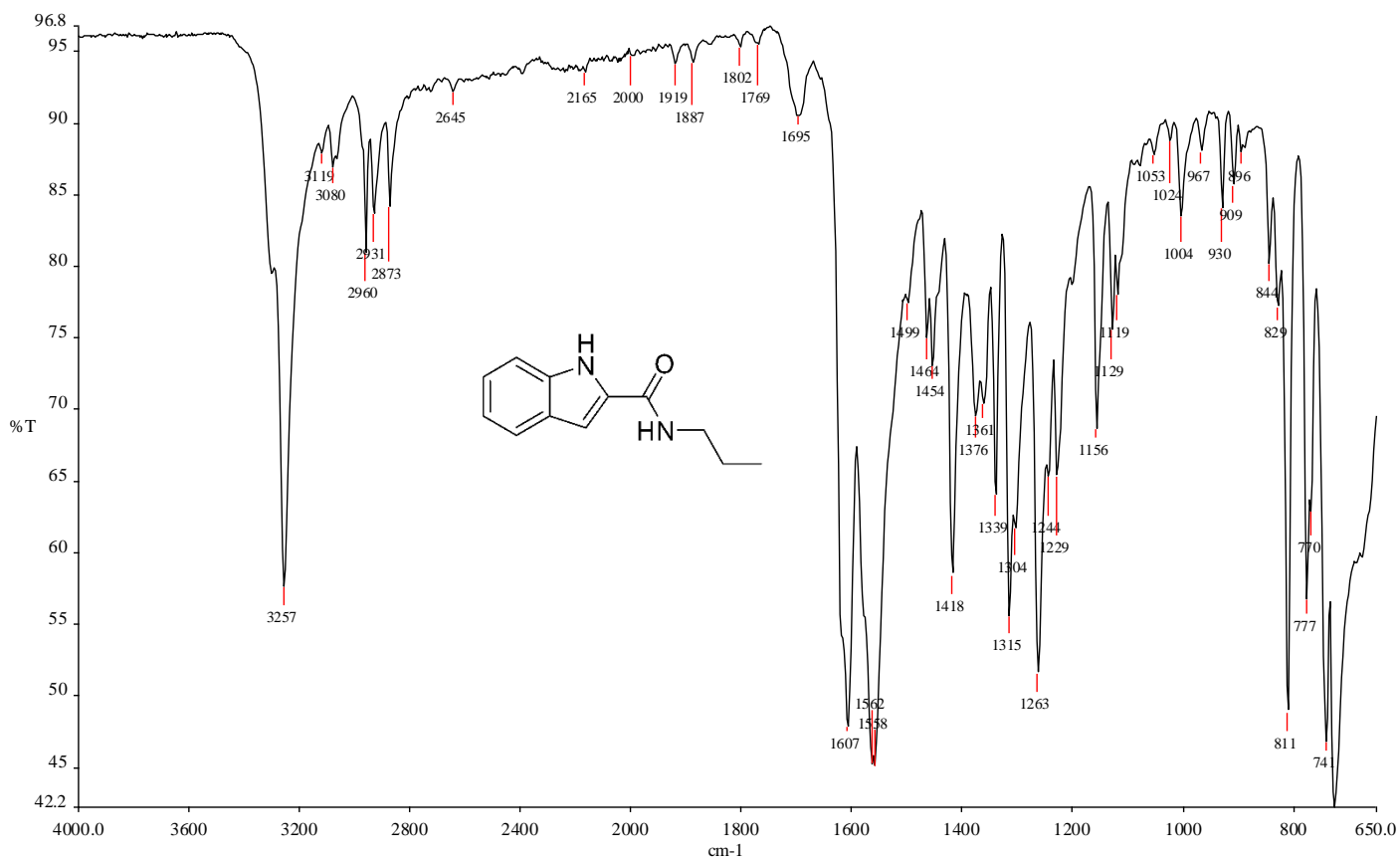


Figura A.14 - Espectro no IV de 8b

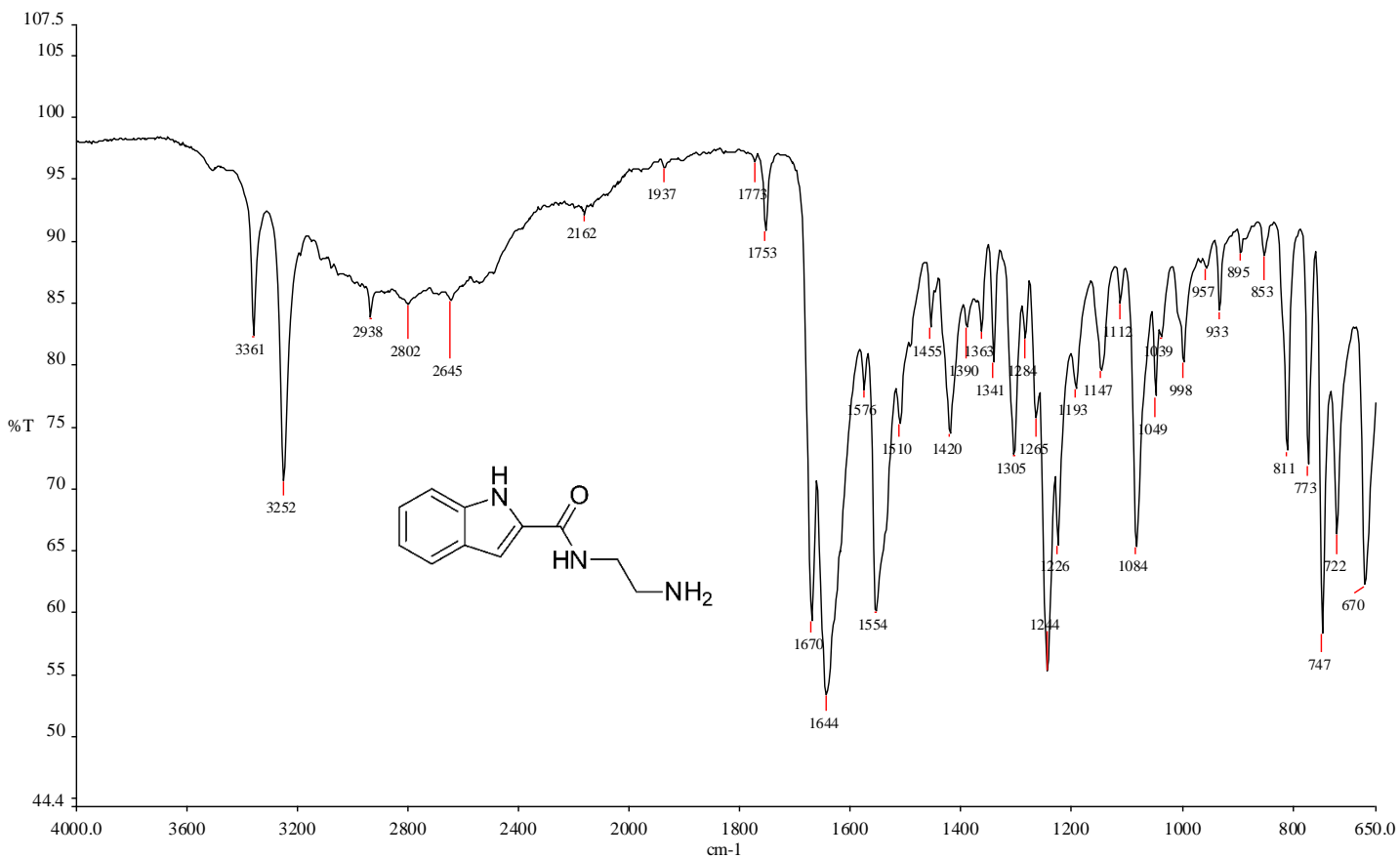


Figura A.15 - Espectro no IV de 8c

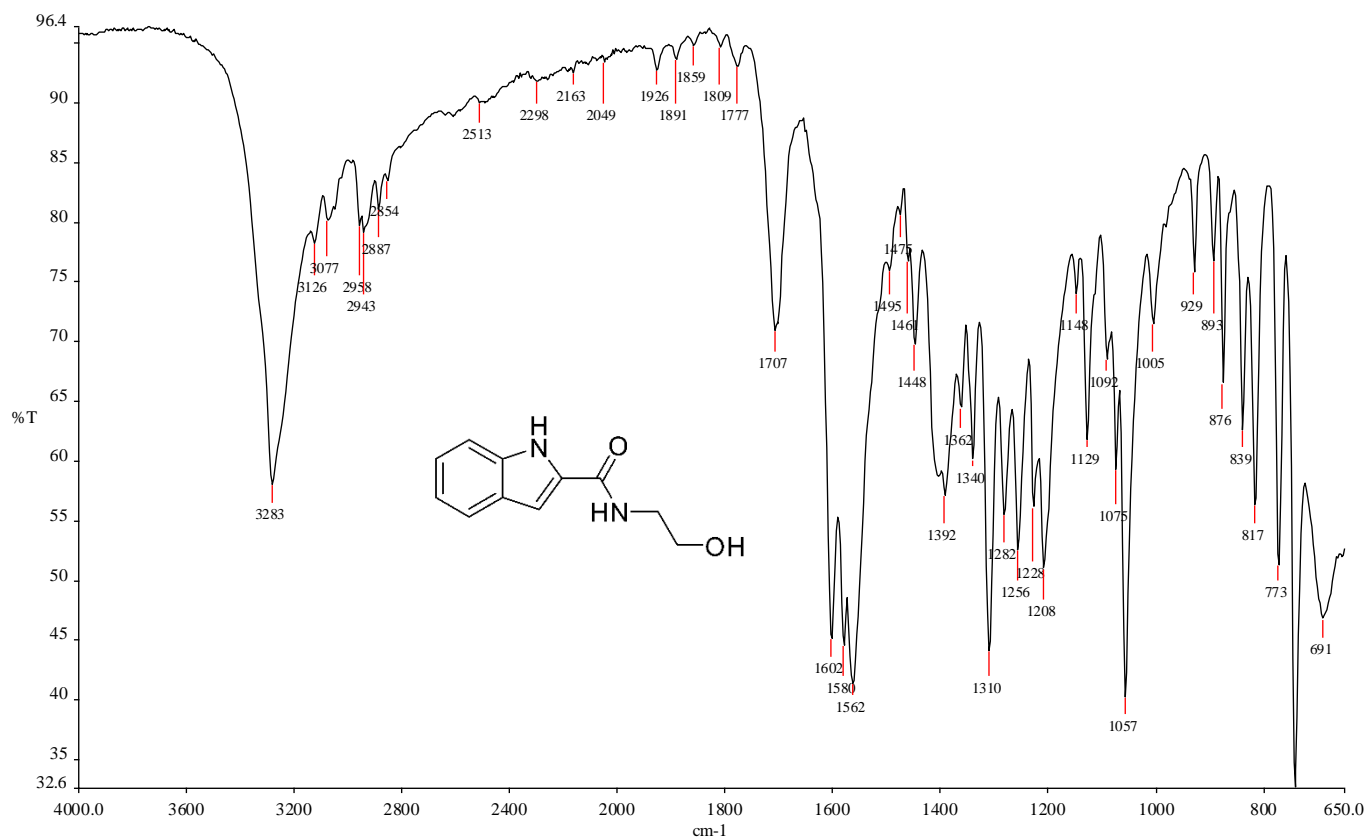


Figura A.16 - Espectro no IV de 8h

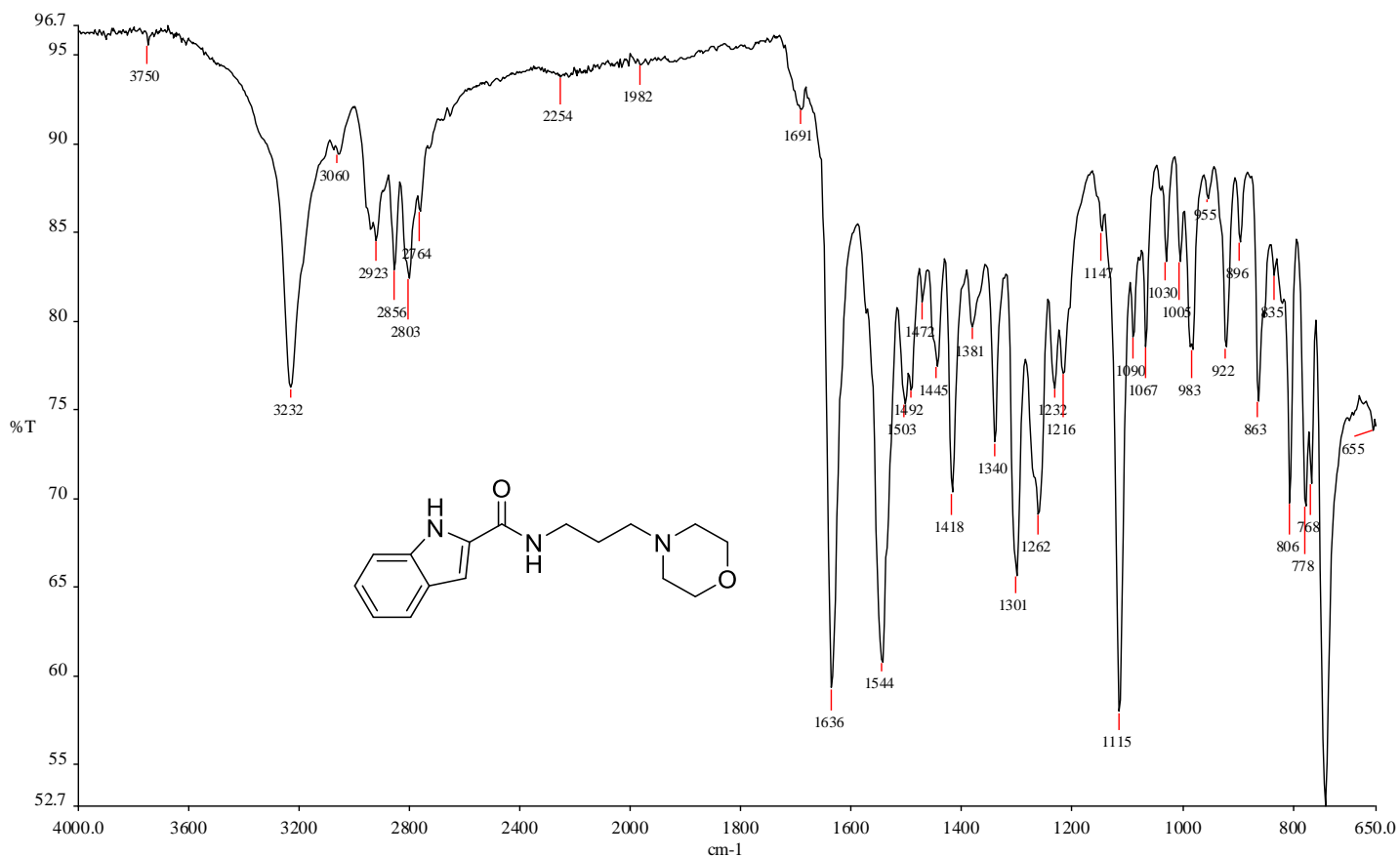


Figura A.17 - Espectro no IV de 9

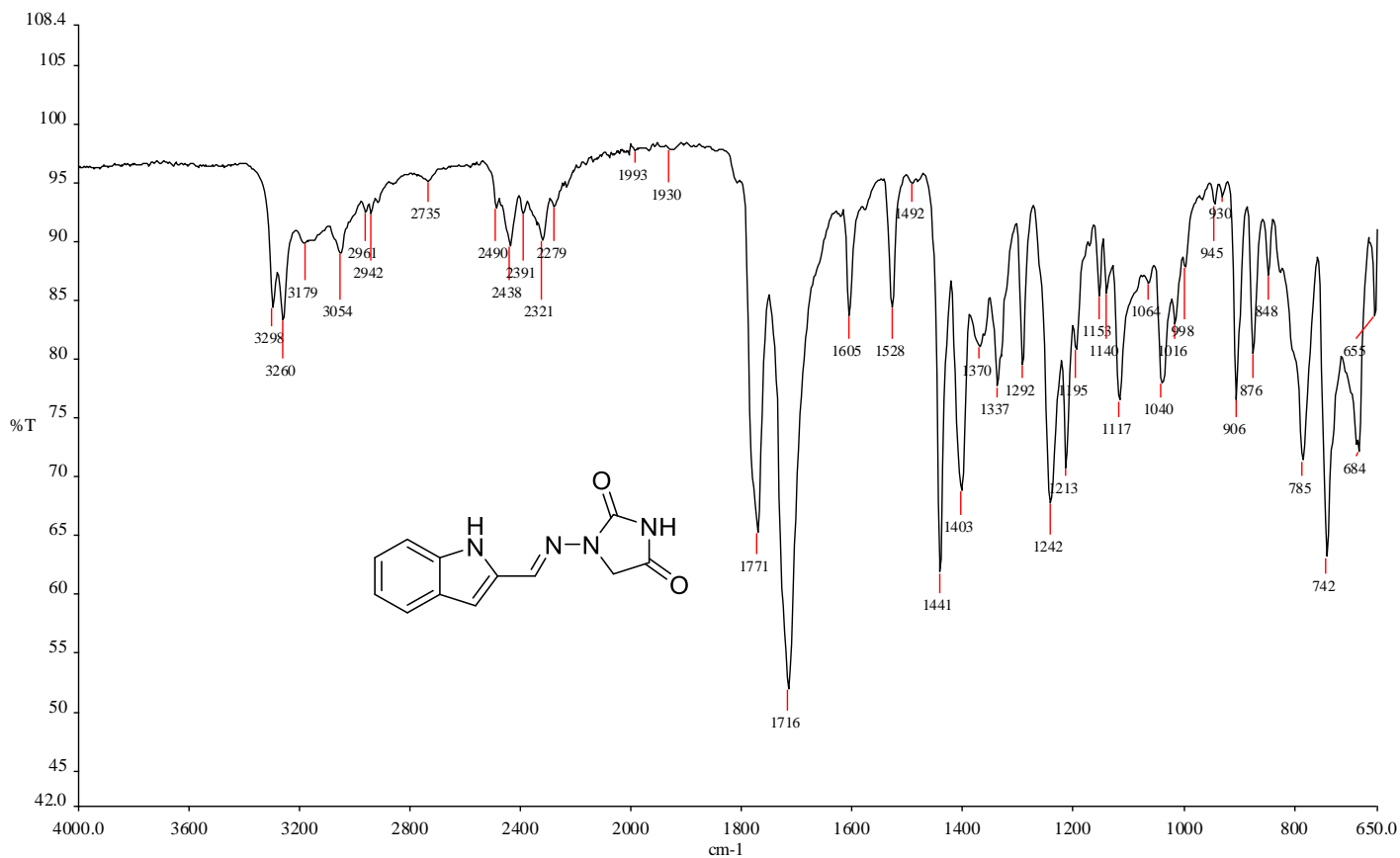


Figura A.18 - Espectro no IV de 12

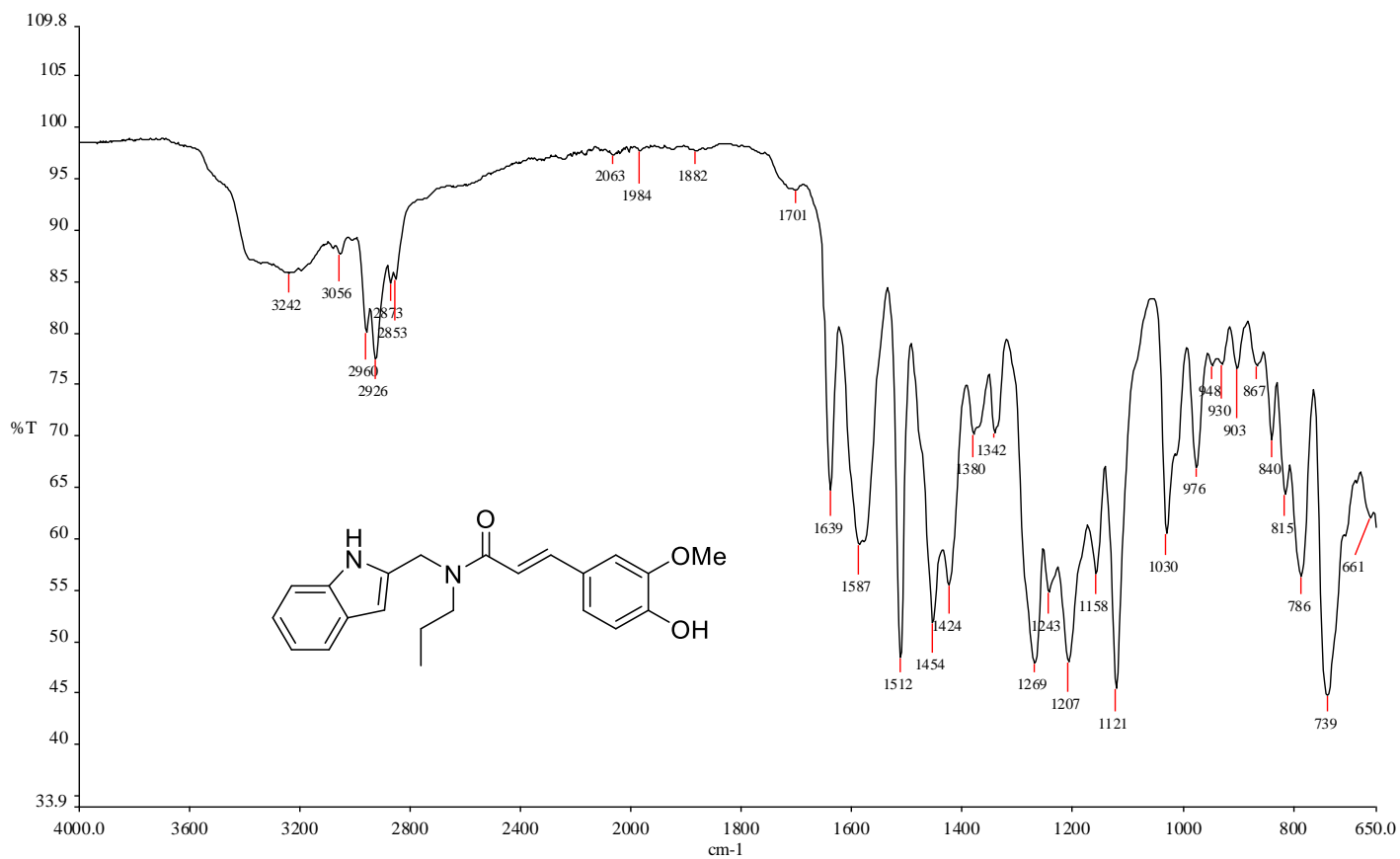


Figura A.19 - Espectro no IV de 13

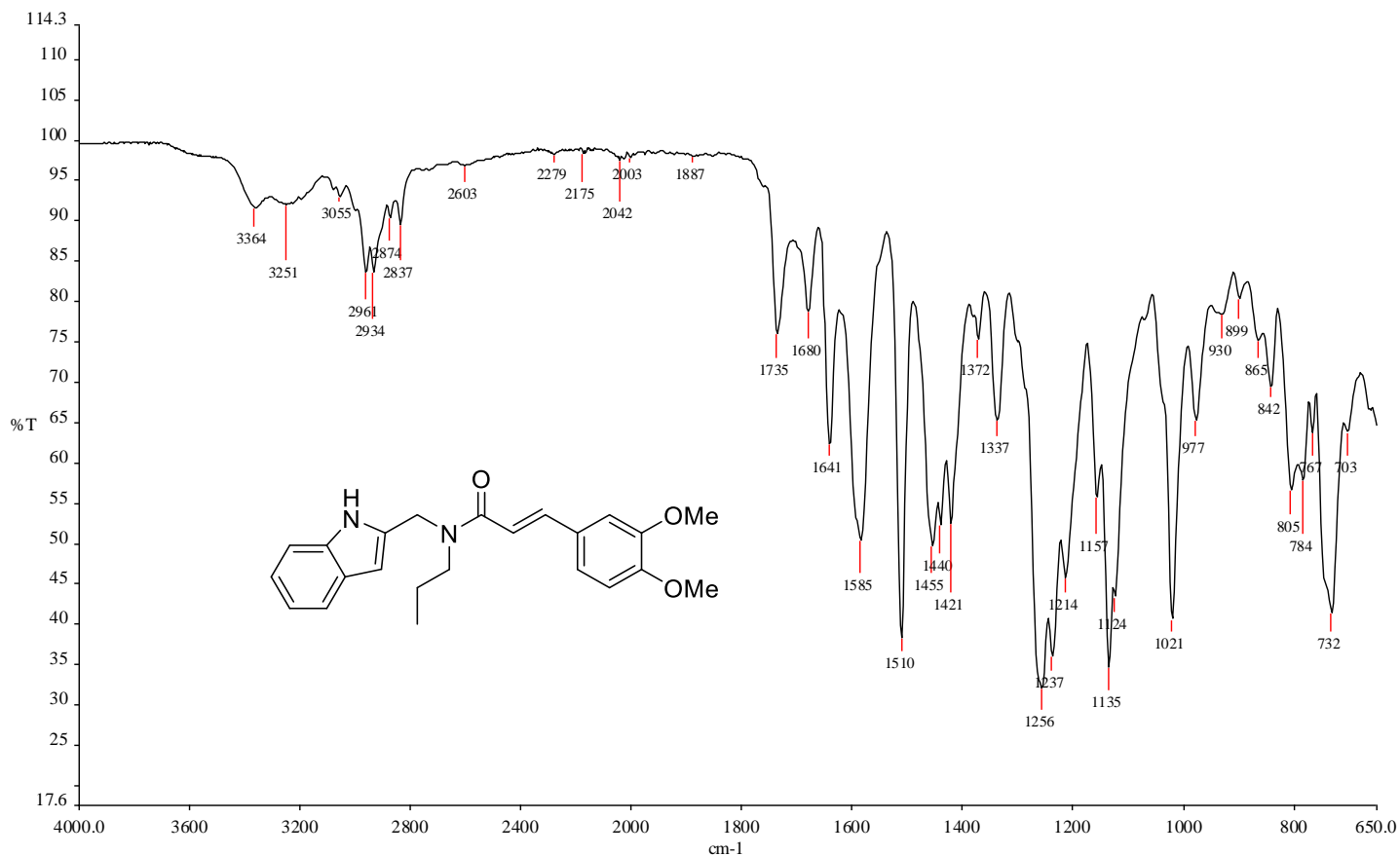


Figura A.20 - Espectro no IV de 14

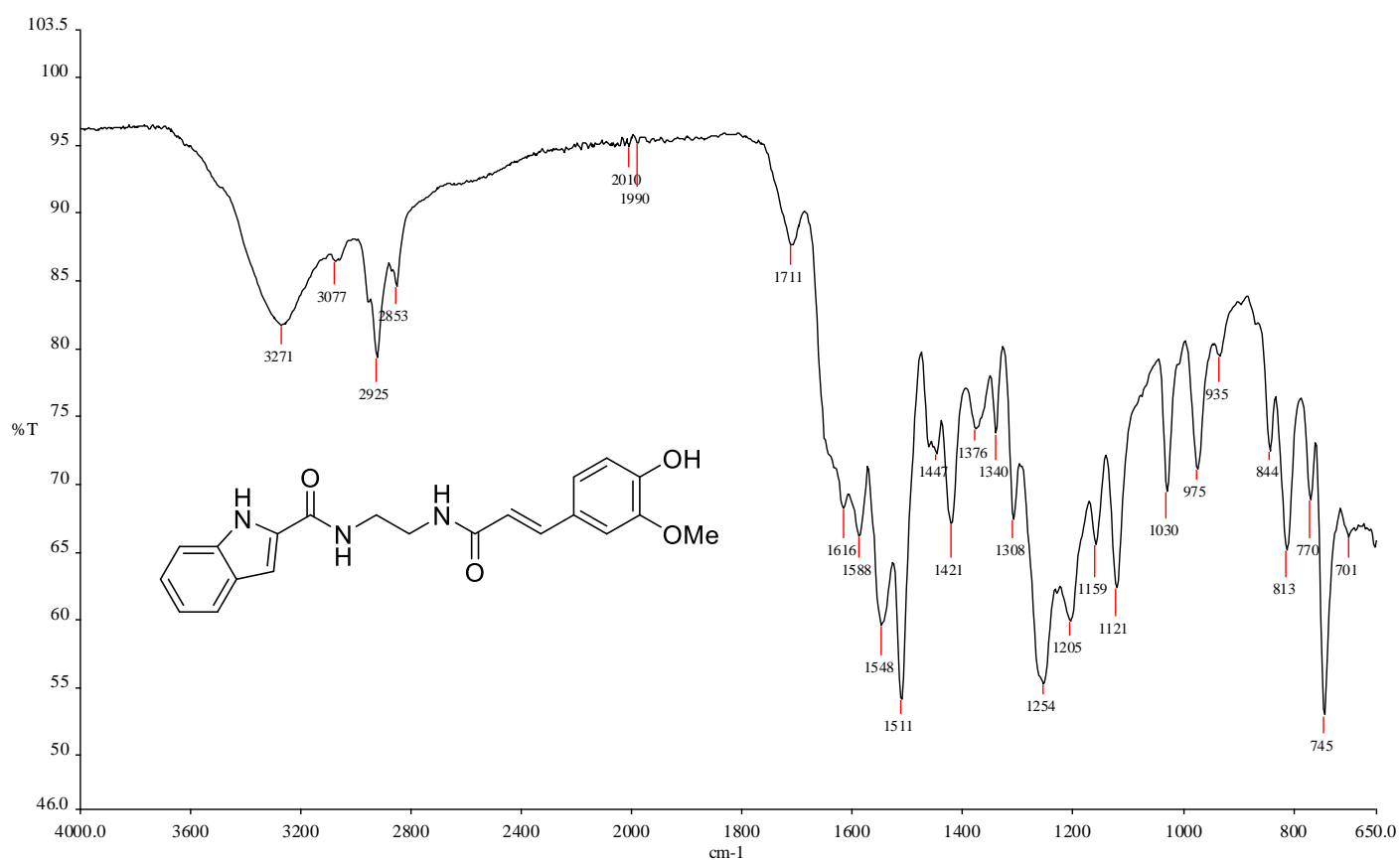


Figura A.21 - Espectro no IV de 15

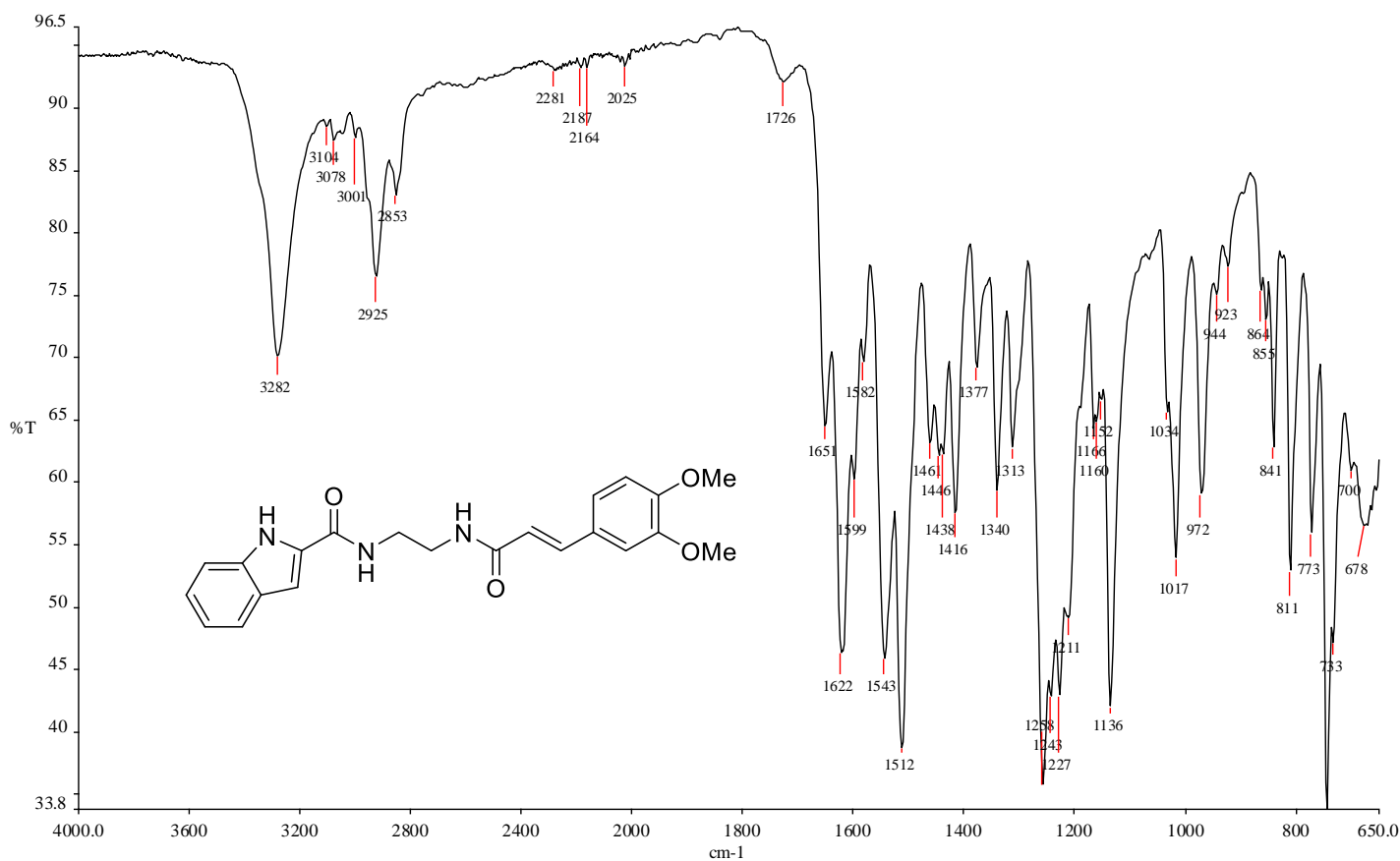


Figura A.22 - Espectro no IV de 16

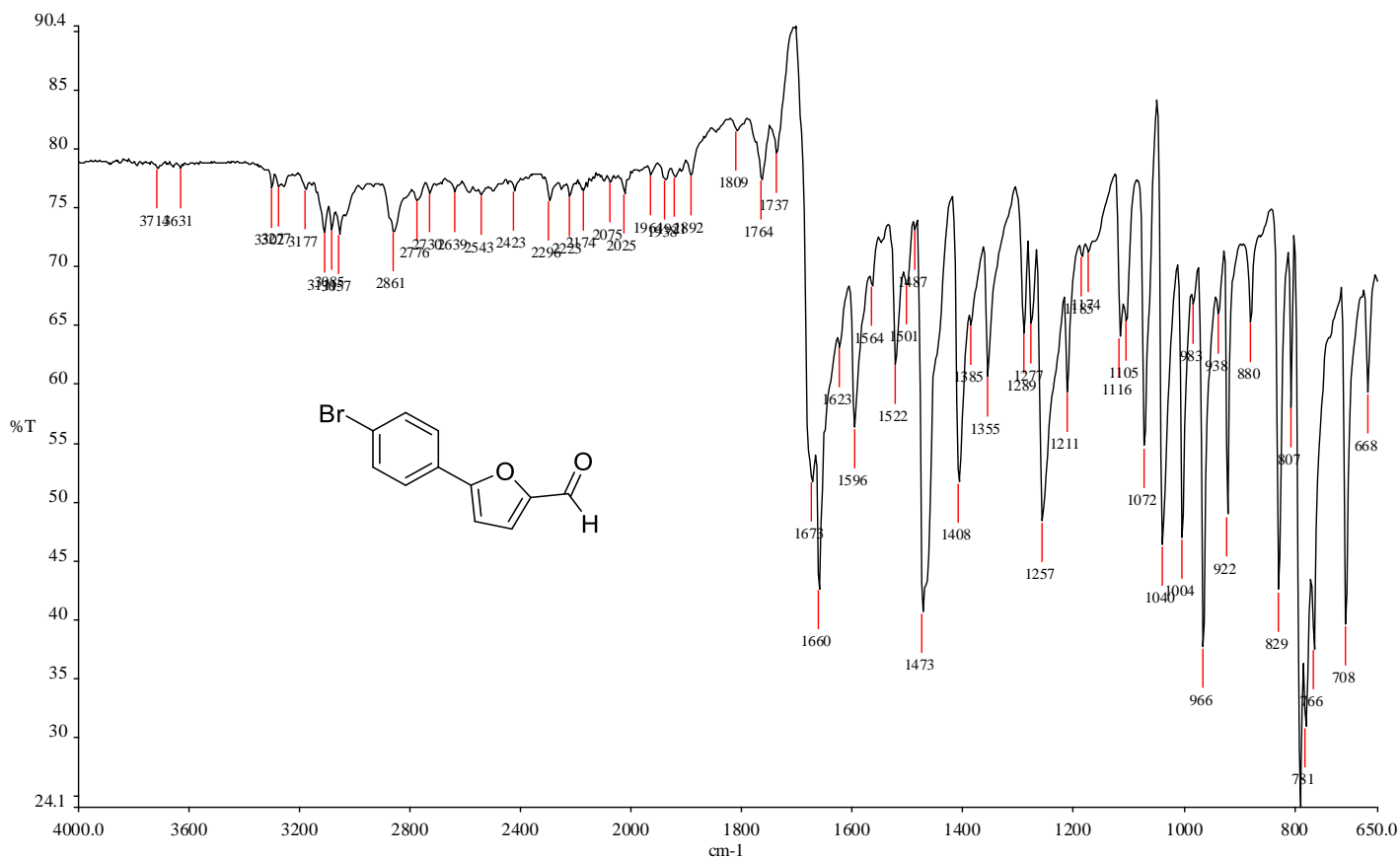


Figura A.23 - Espectro no IV de 17

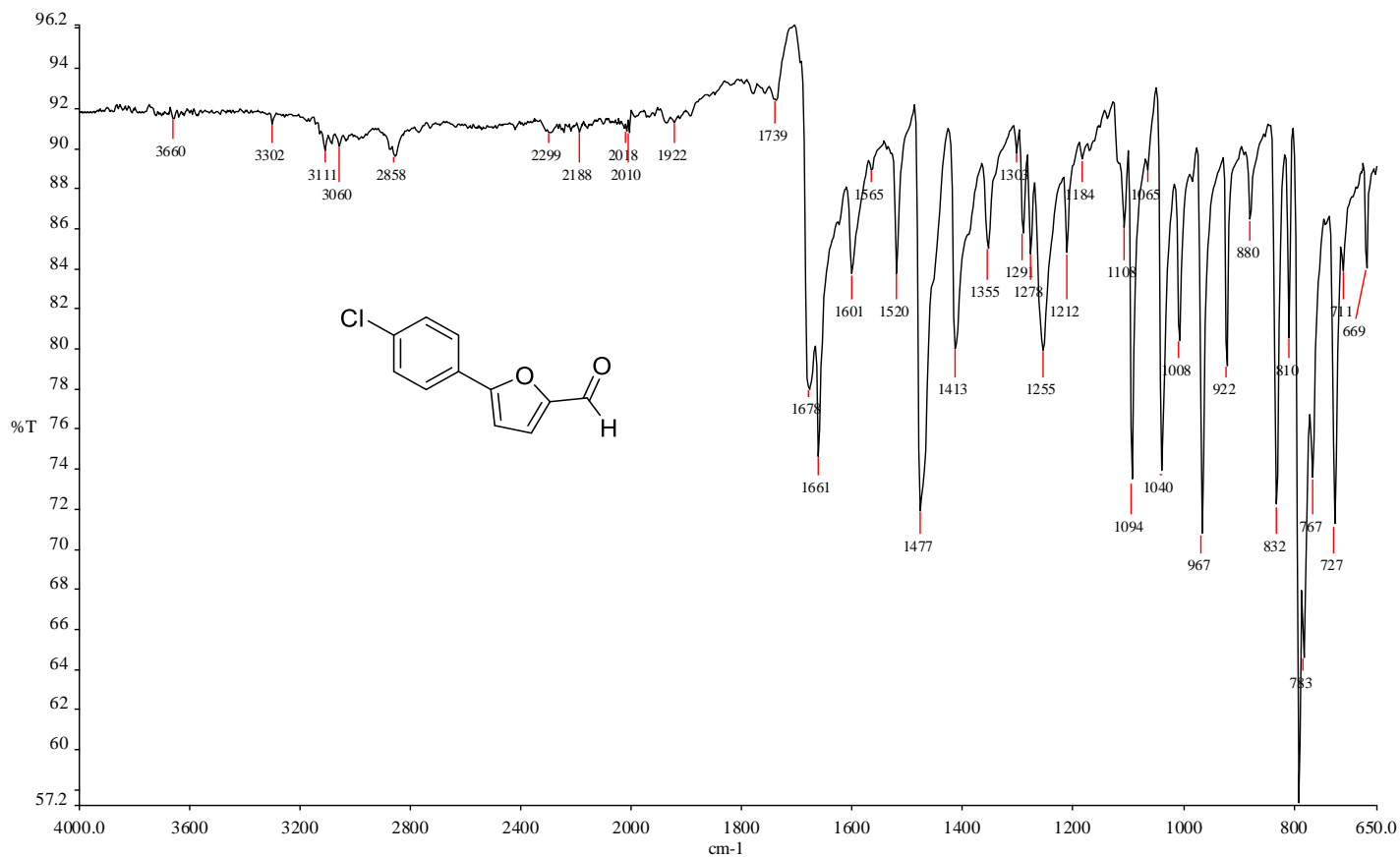


Figura A.24 - Espectro no IV de 18

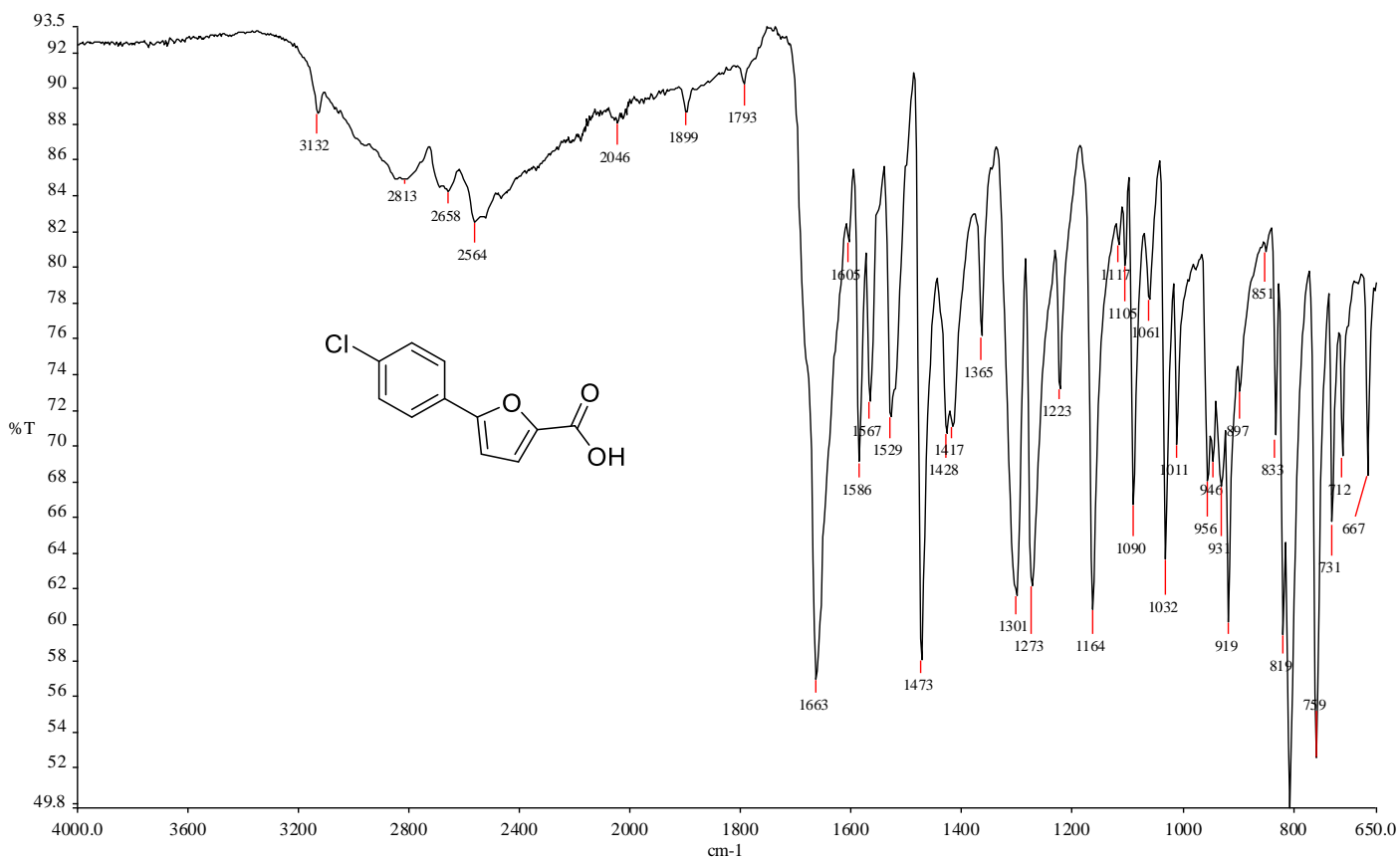


Figura A.25 - Espectro no IV de 19

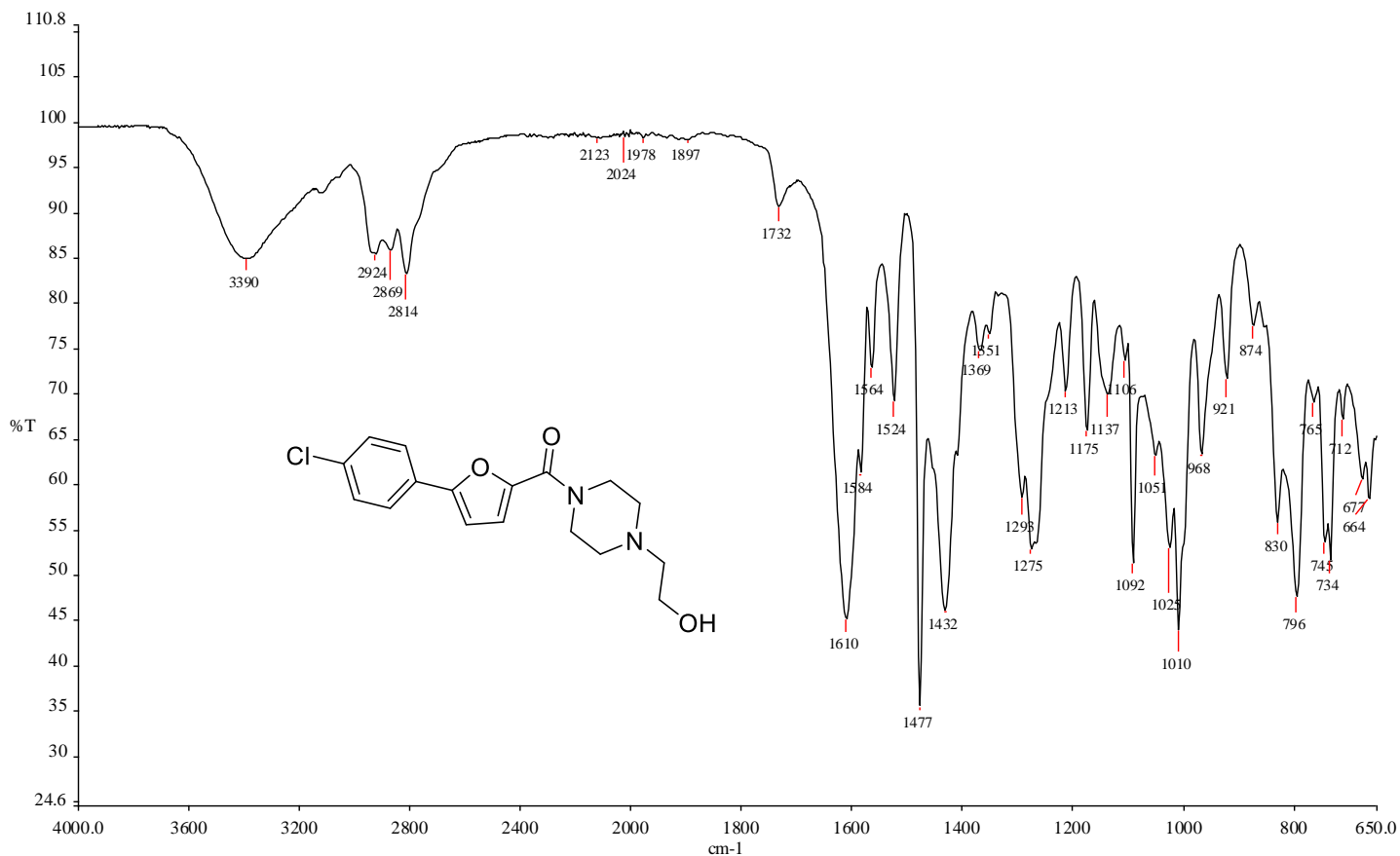


Figura A.26 - Espectro no IV de 20a

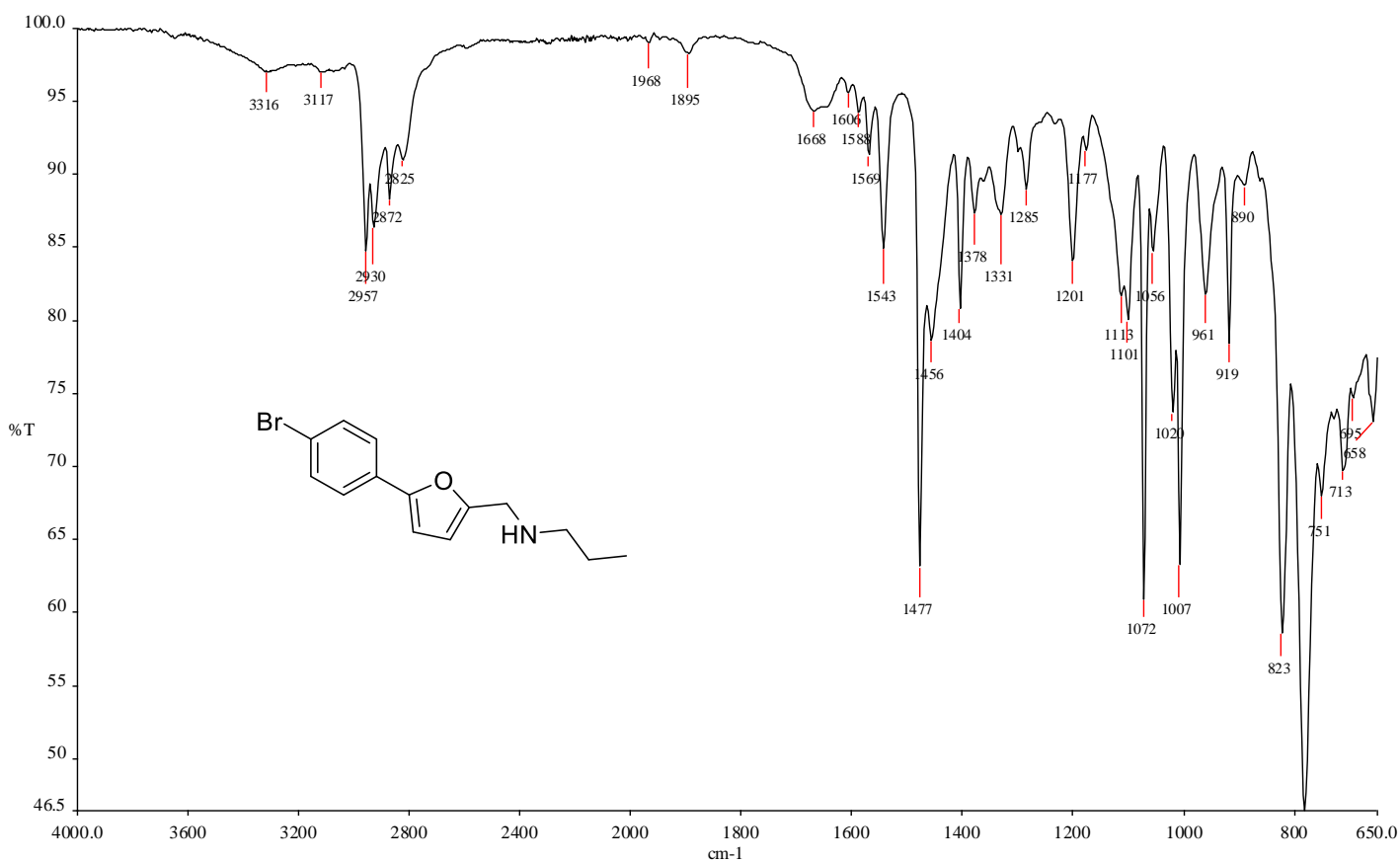


Figura A.27 - Espectro no IV de 20d

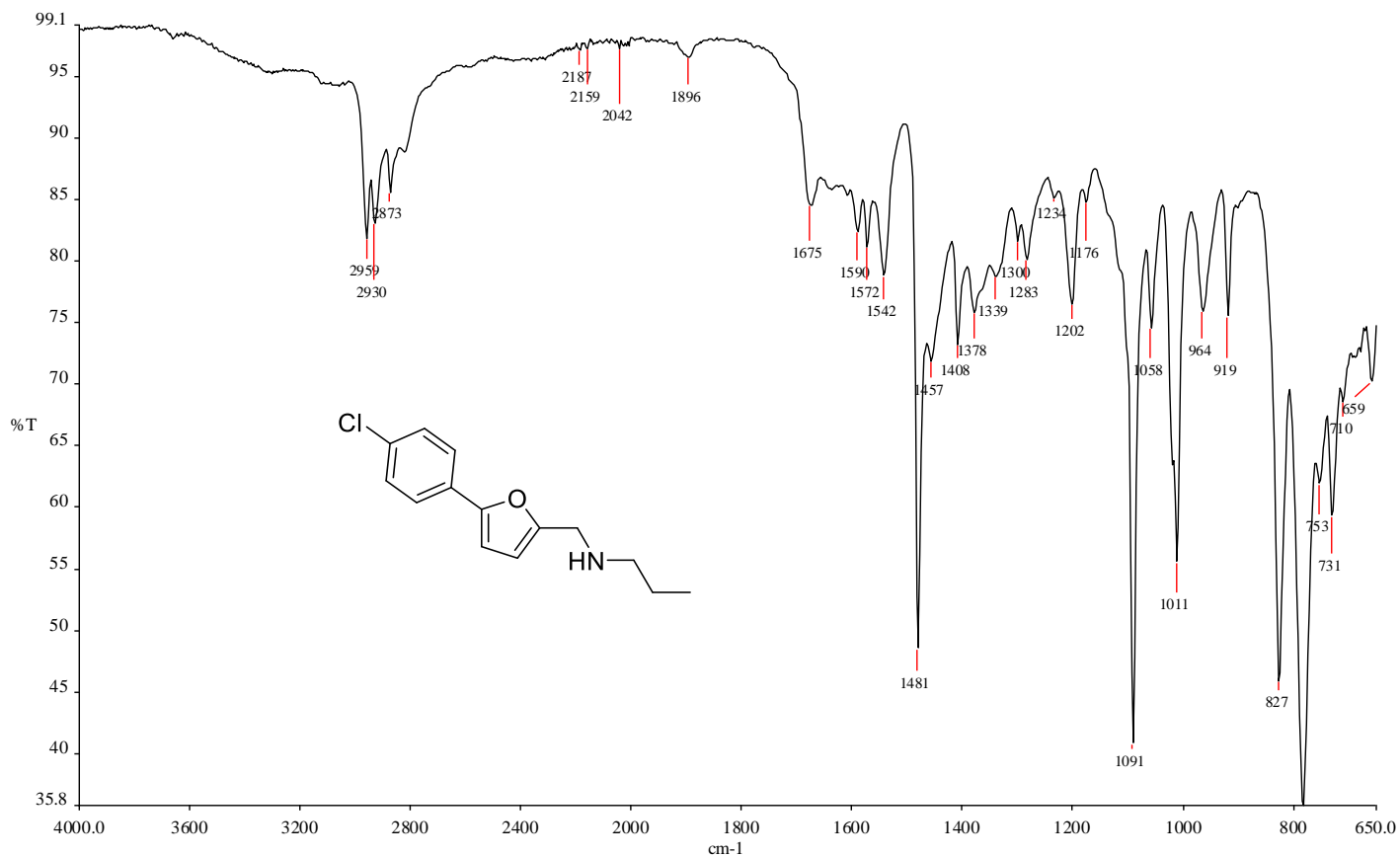


Figura A.28 - Espectro no IV de 20e

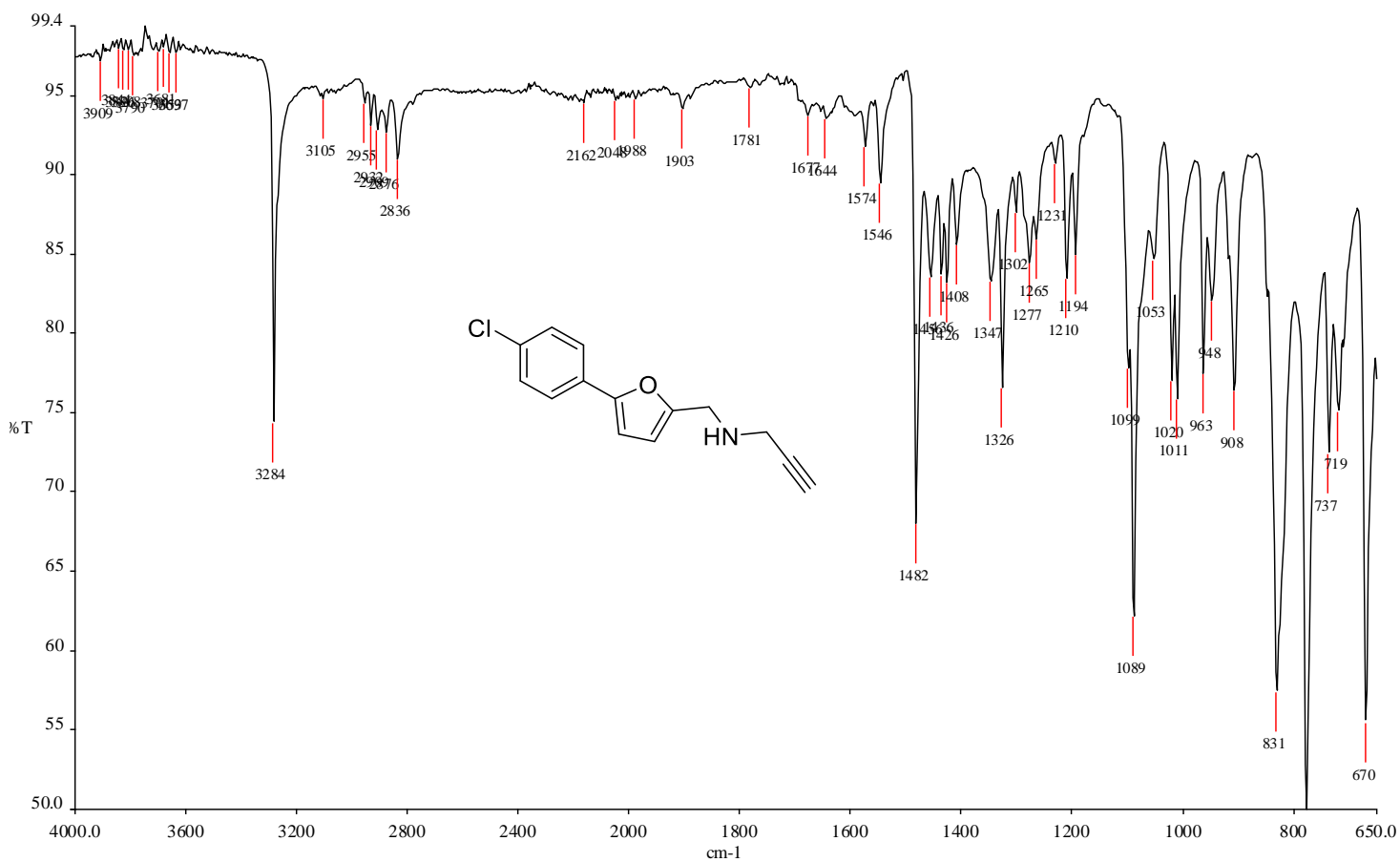


Figura A.29 - Espectro no IV de 20f

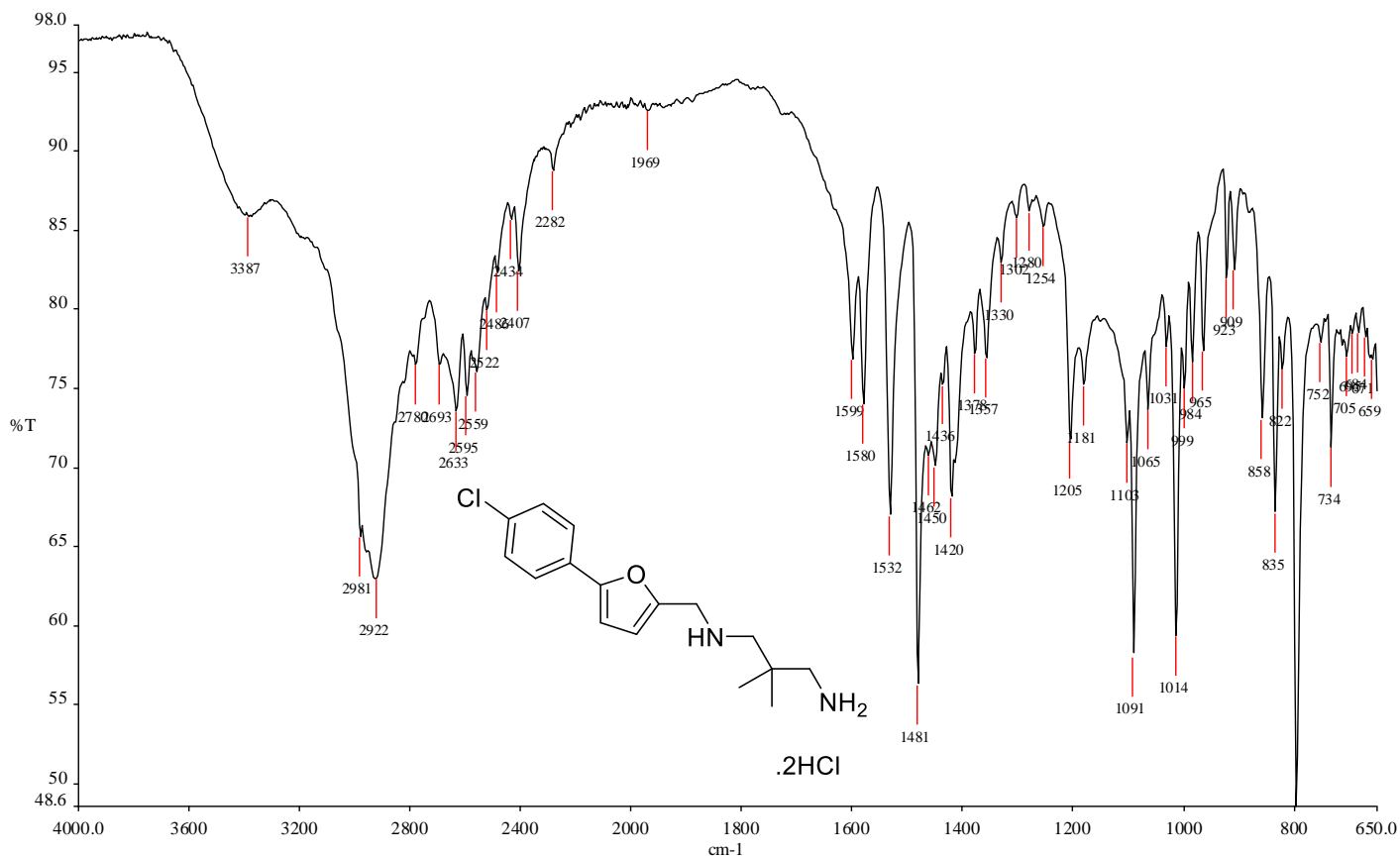


Figura A.30 - Espectro no IV de 20g

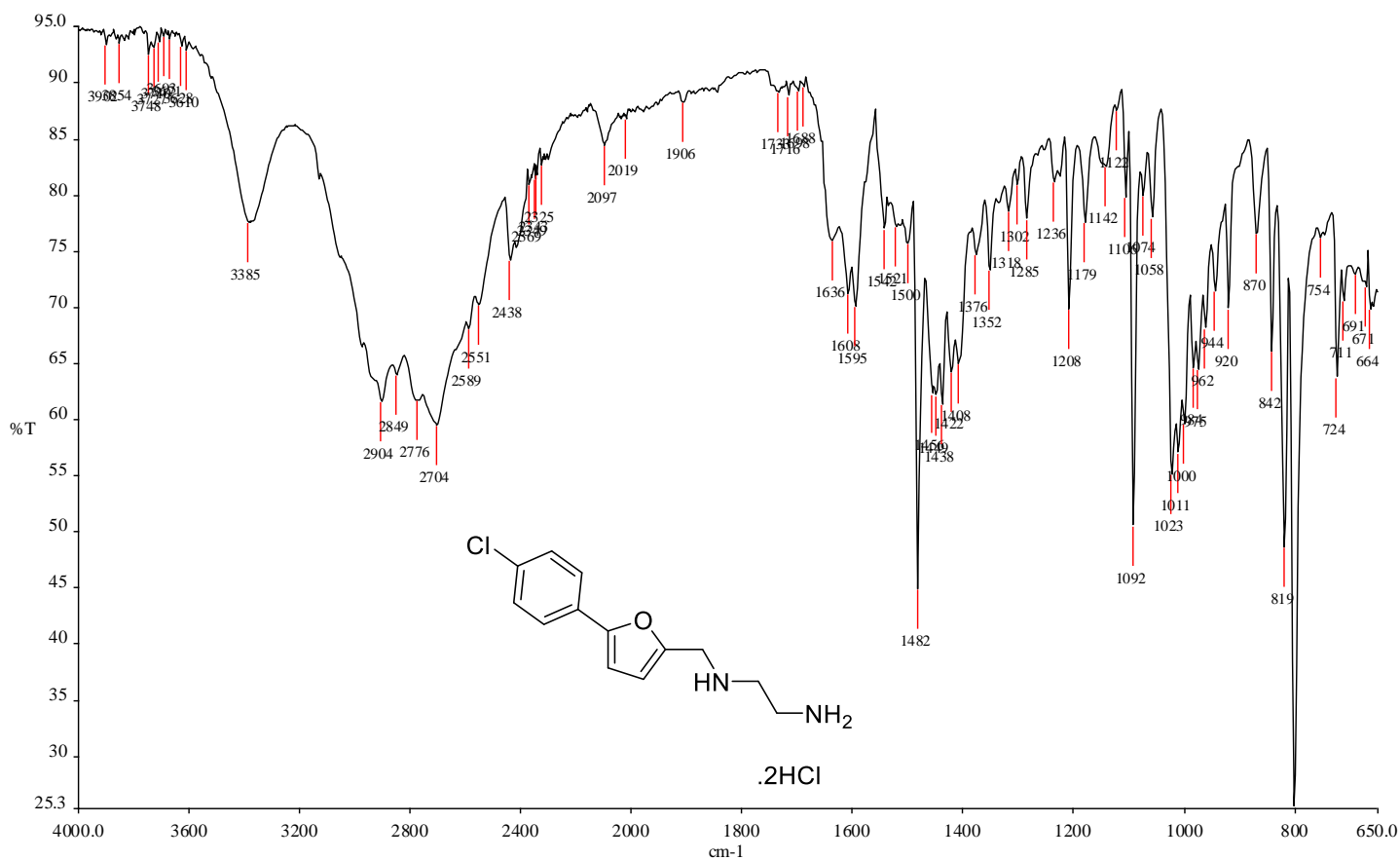


Figura A.31 - Espectro no IV de 20h

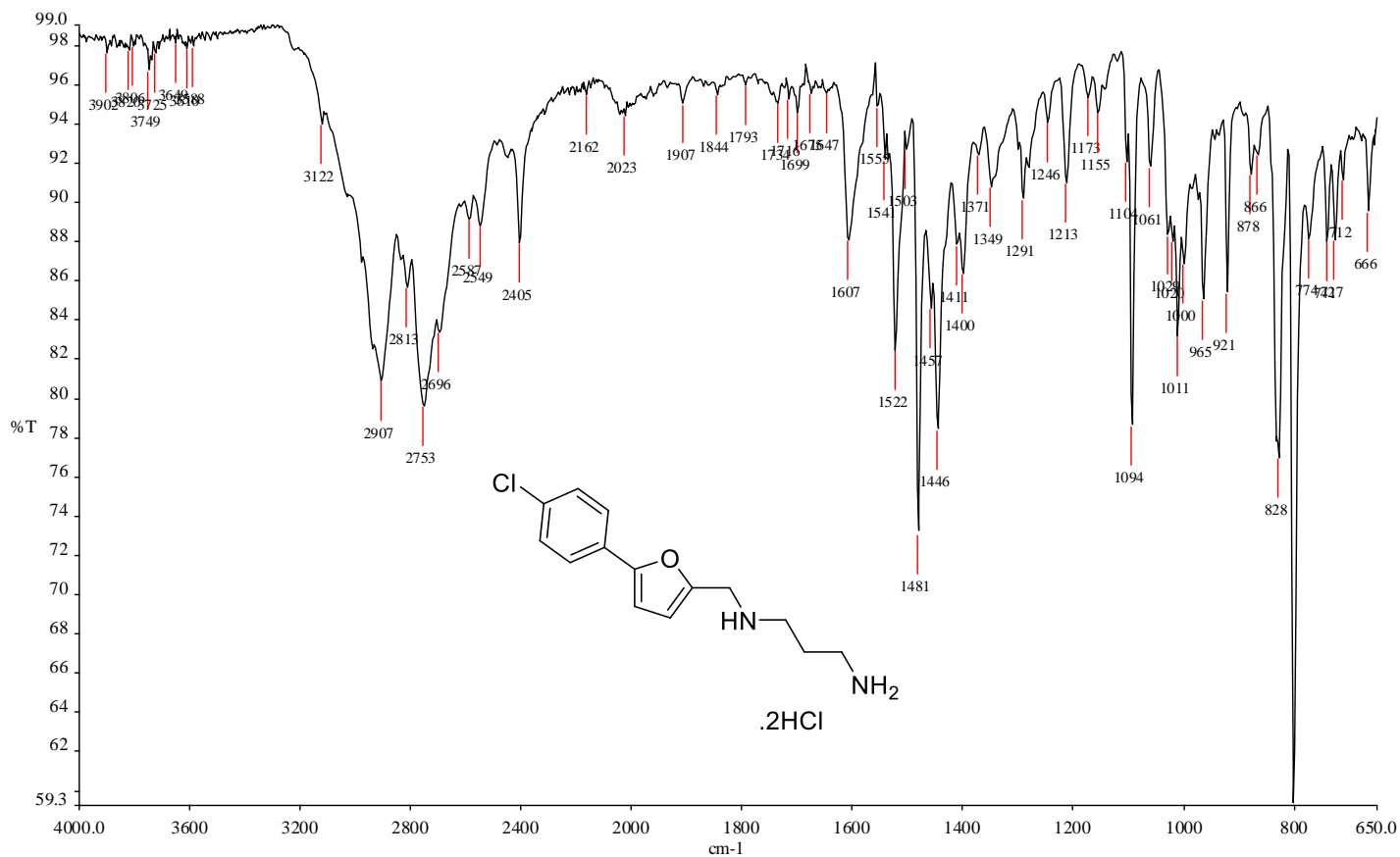


Figura A.32 - Espectro no IV de 20i

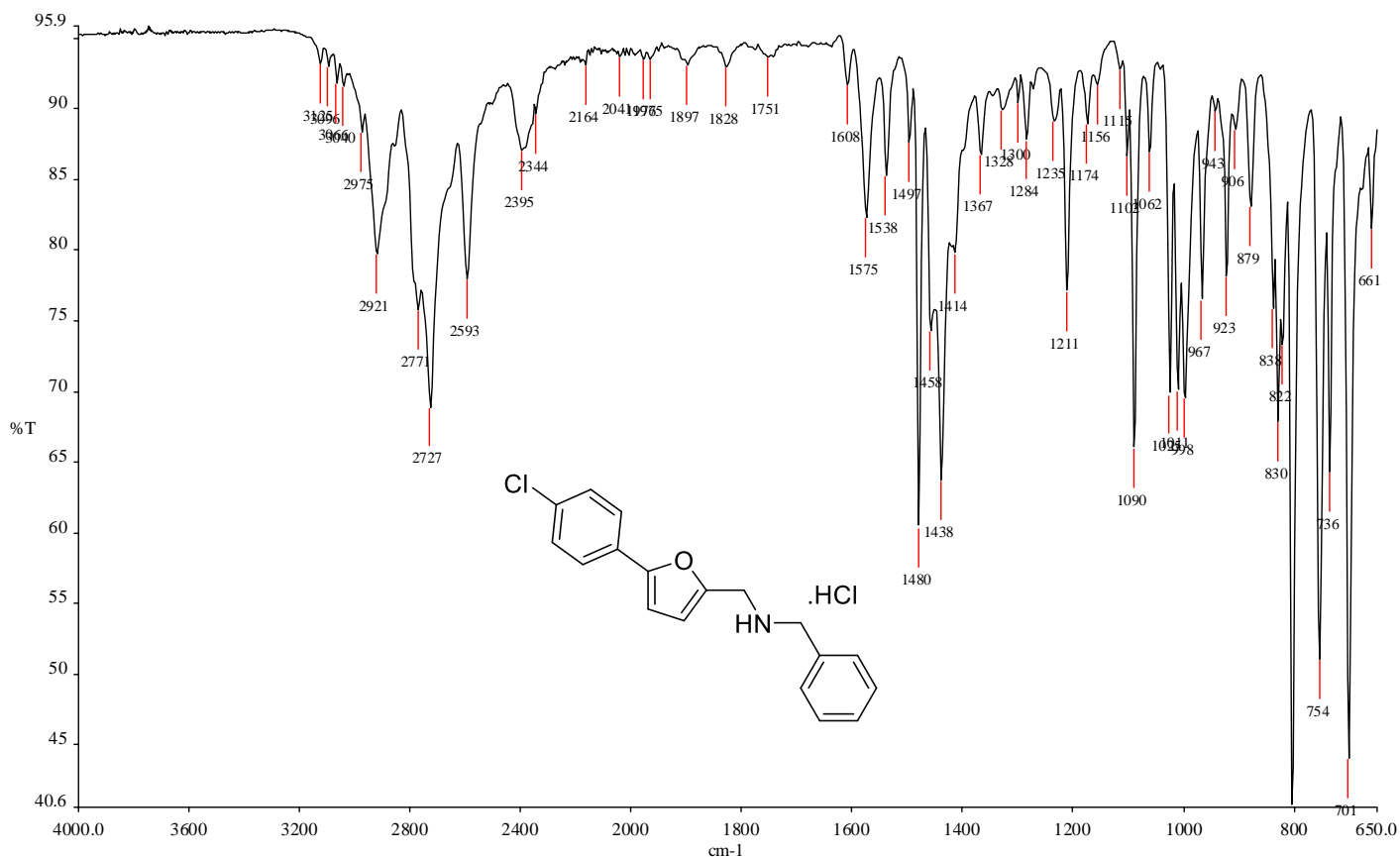


Figura A.33 - Espectro no IV de 20j

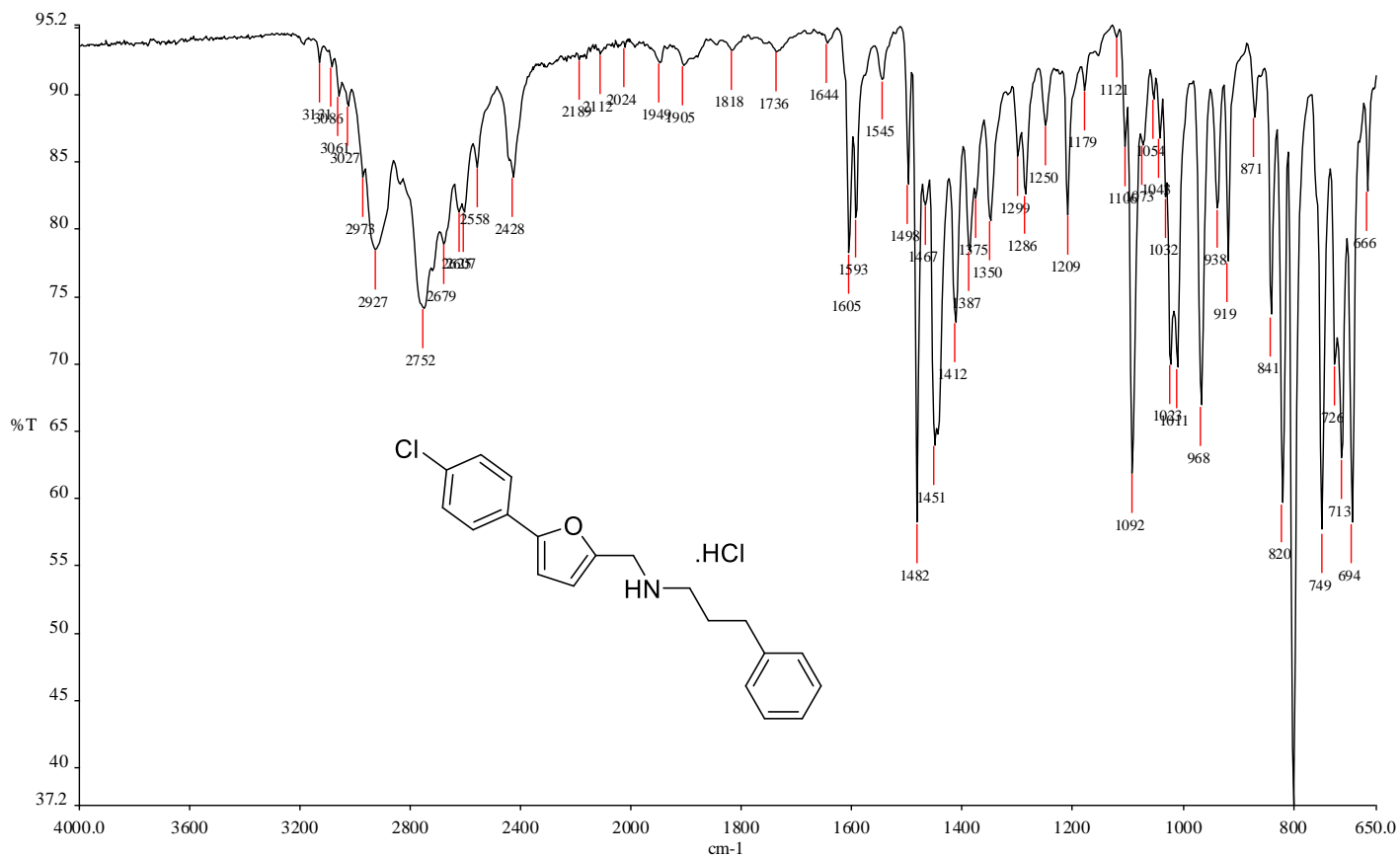


Figura A.34 - Espectro no IV de 20k

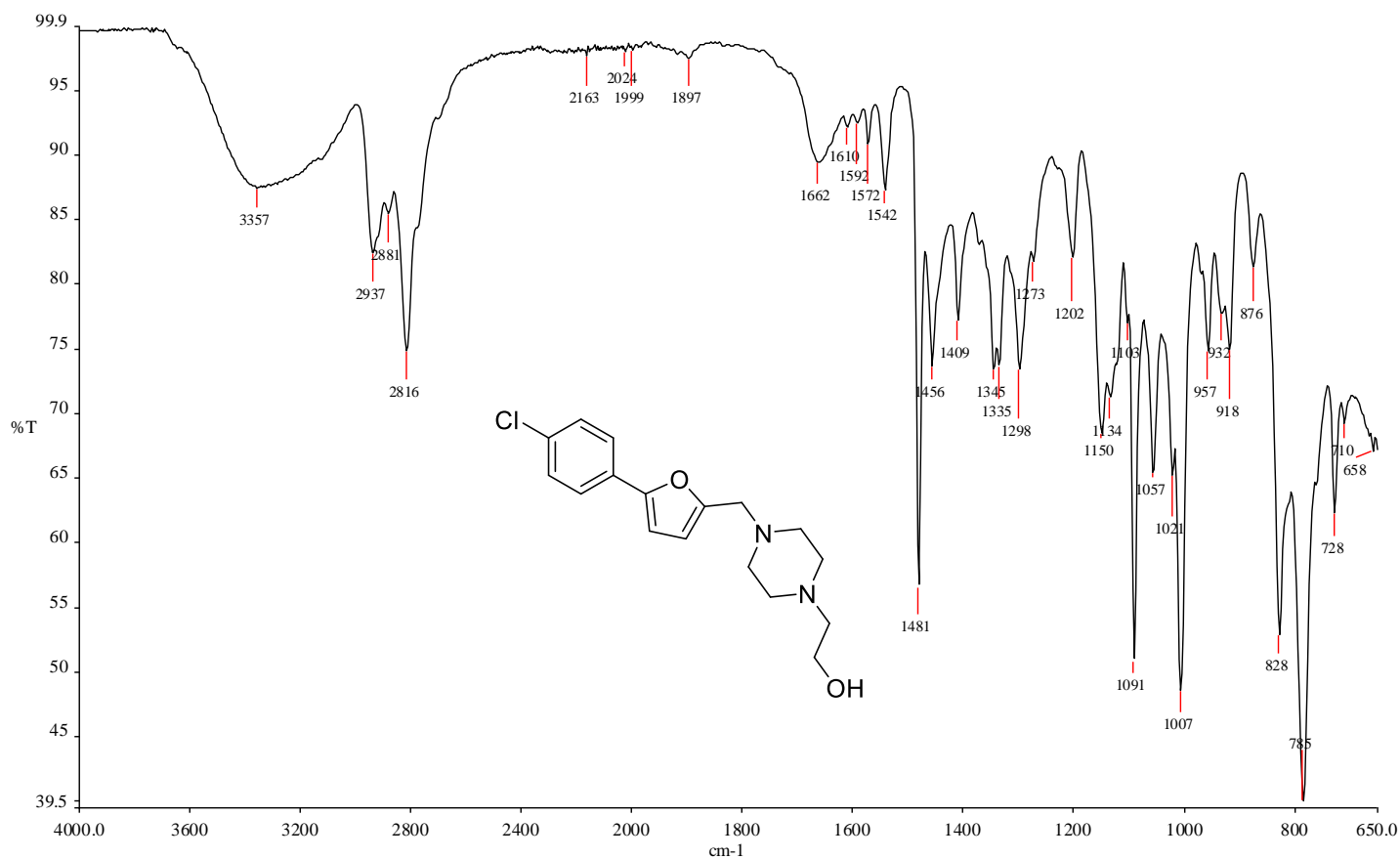


Figura A.35 - Espectro no IV de 20l

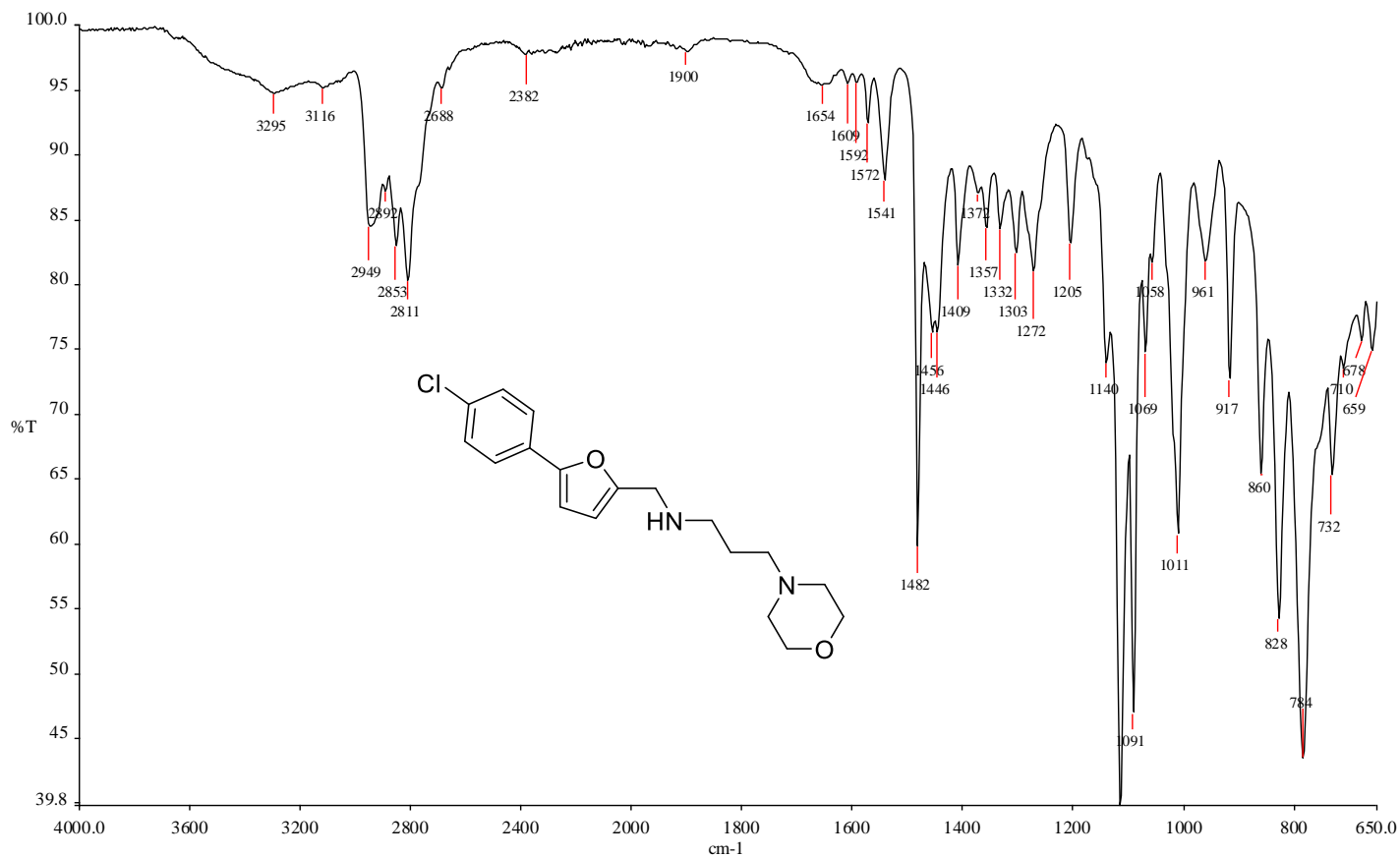
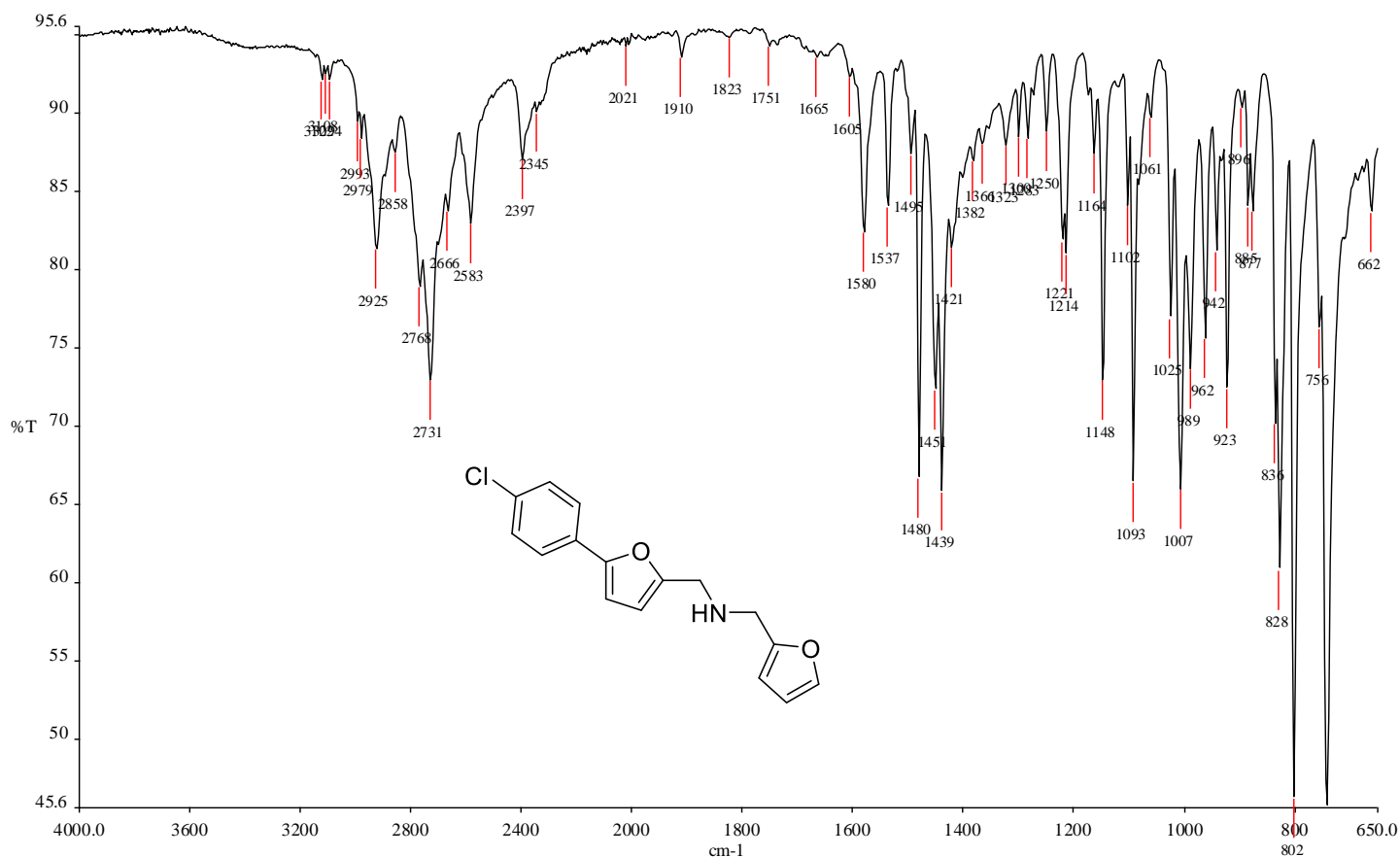


Figura A.36 - Espectro no IV de 20m



APÊNDICE B – Espectros de Ressonância Magnética Nuclear

Figura B.1 - Espectro de RMN de ^1H de 2 (CDCl_3 , 400 MHz)

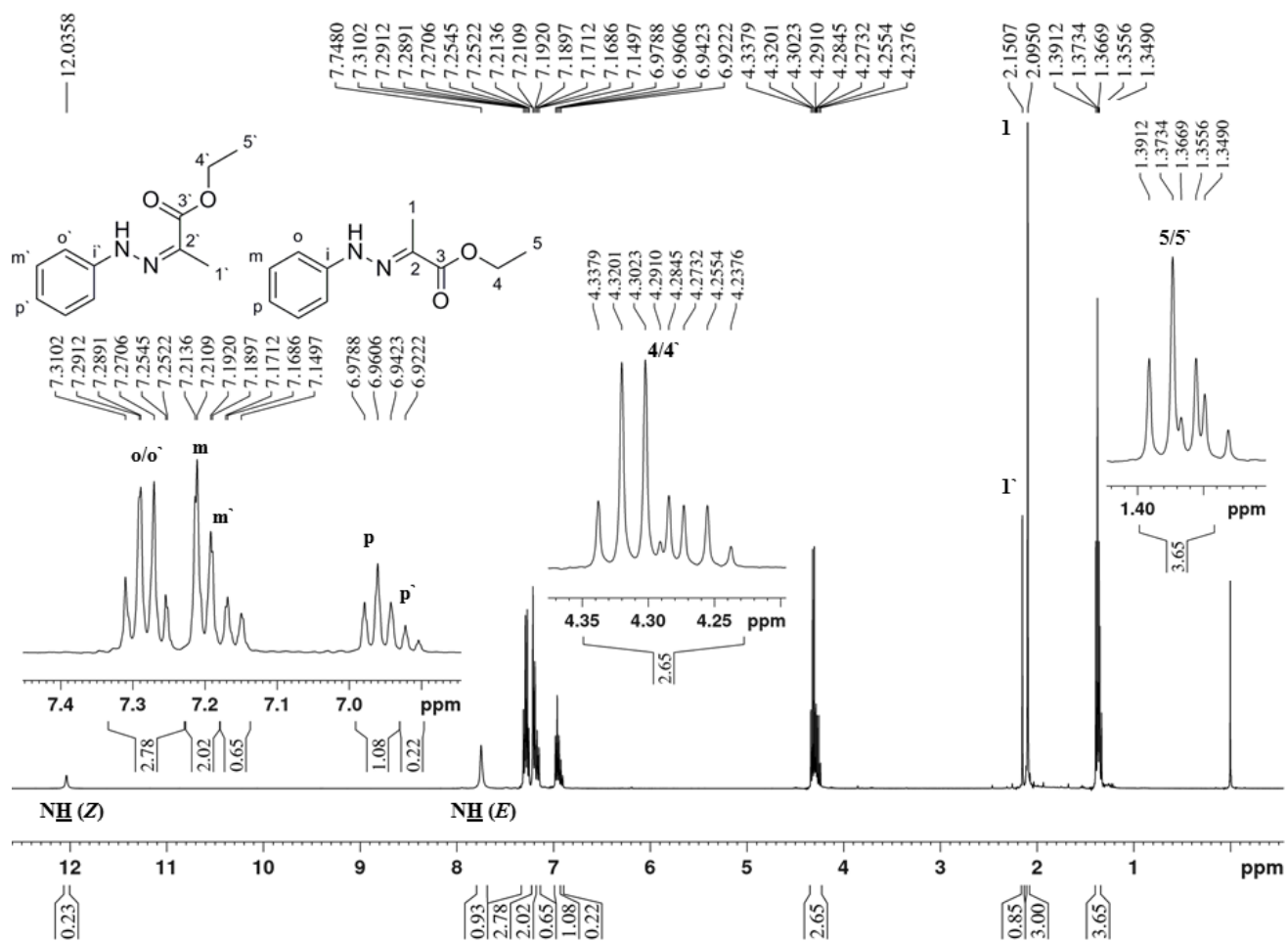


Figura B.2 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 2 (CDCl_3 , 100 MHz)

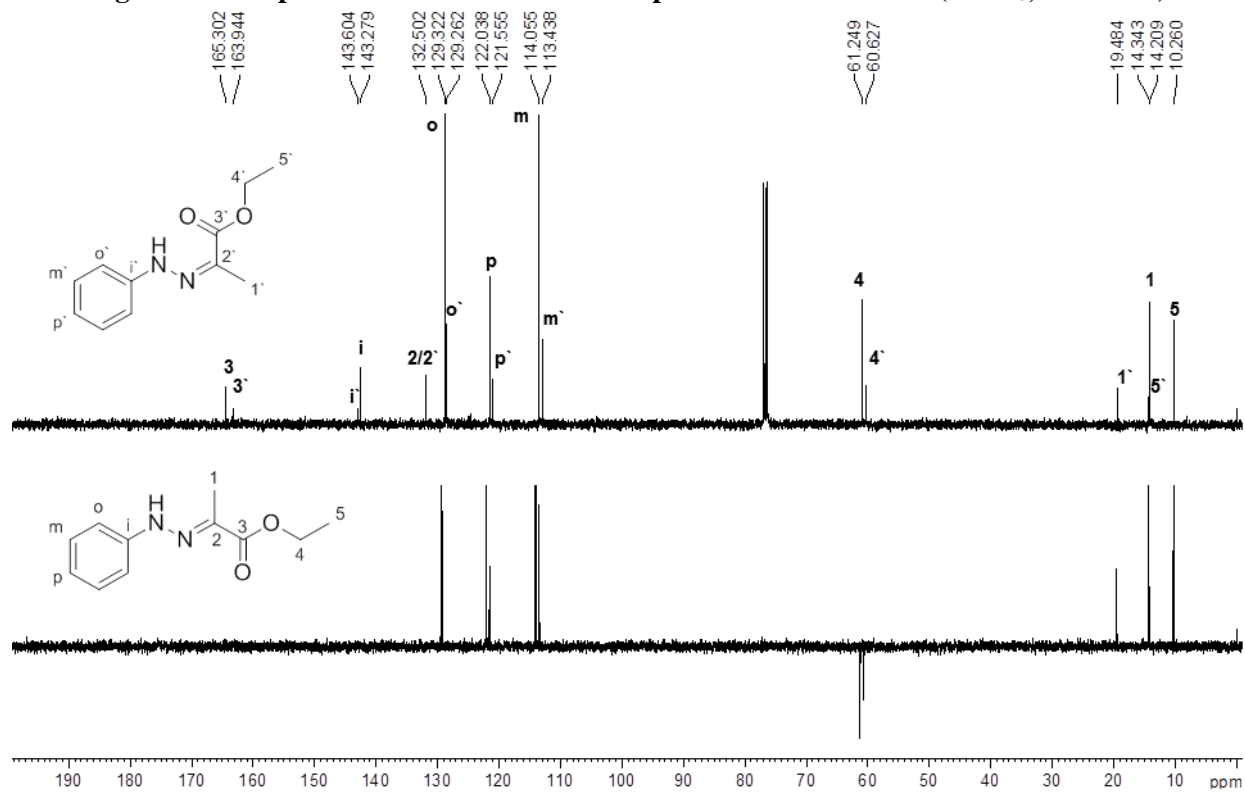


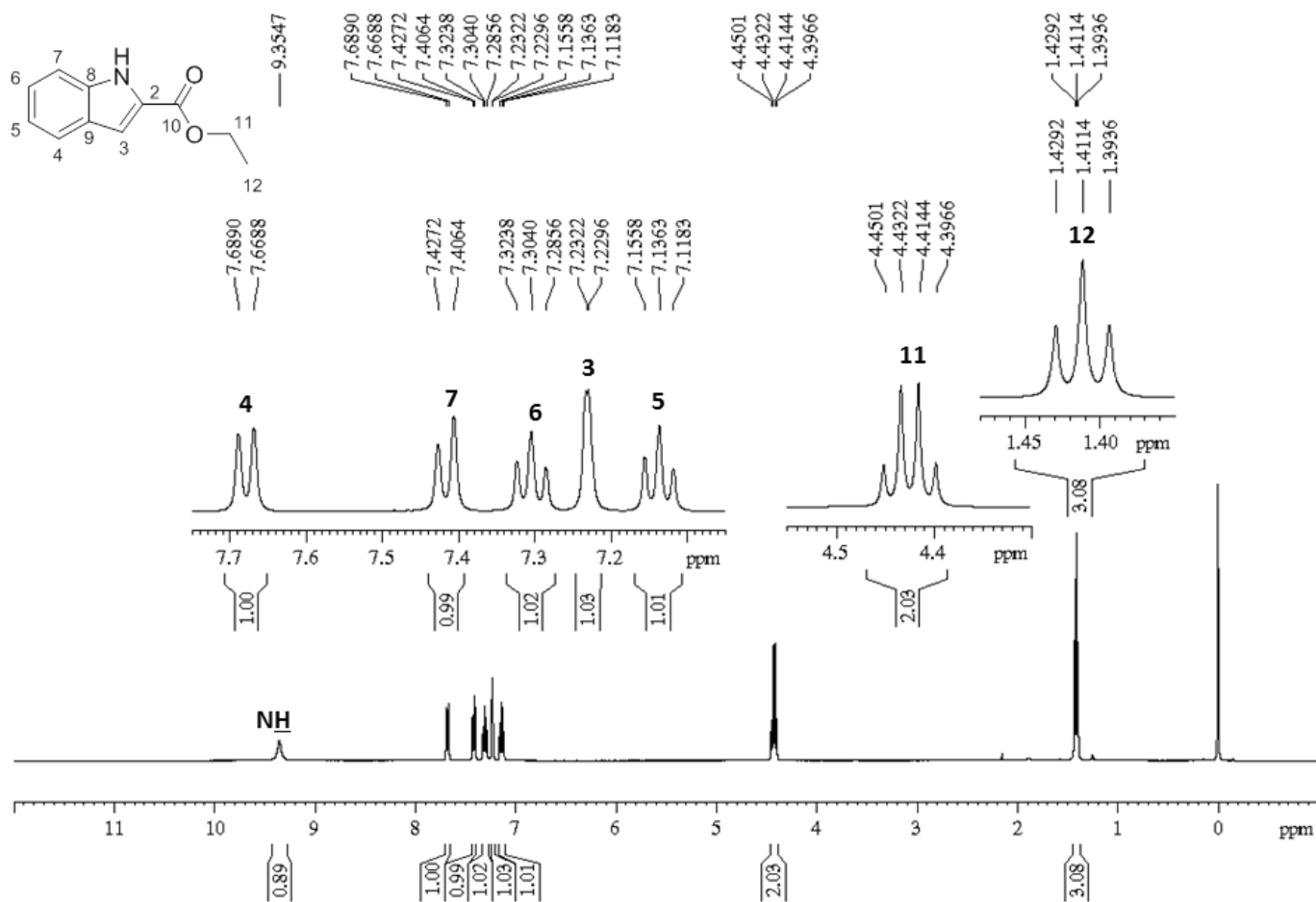
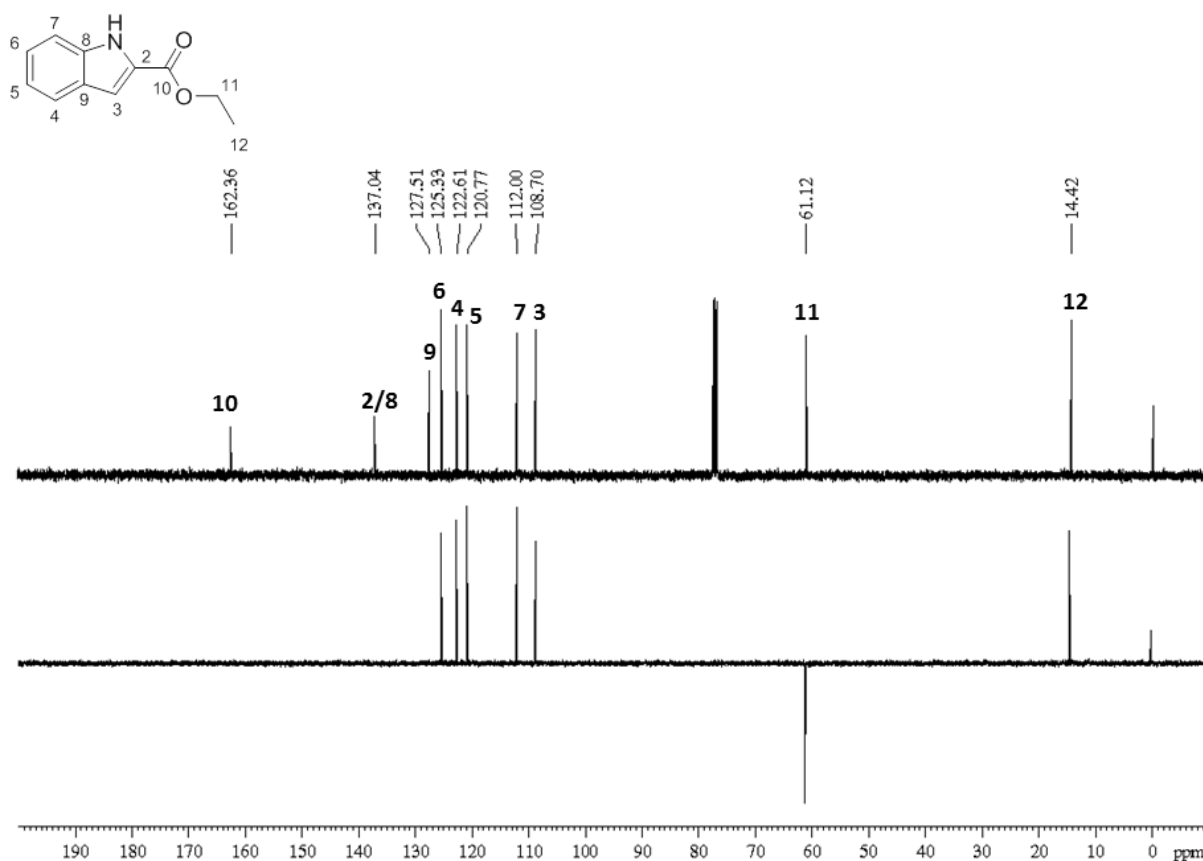
Figura B.3 - Espectro de RMN de ^1H de 3 (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.4 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 3 (CDCl_3 , 100 MHz)

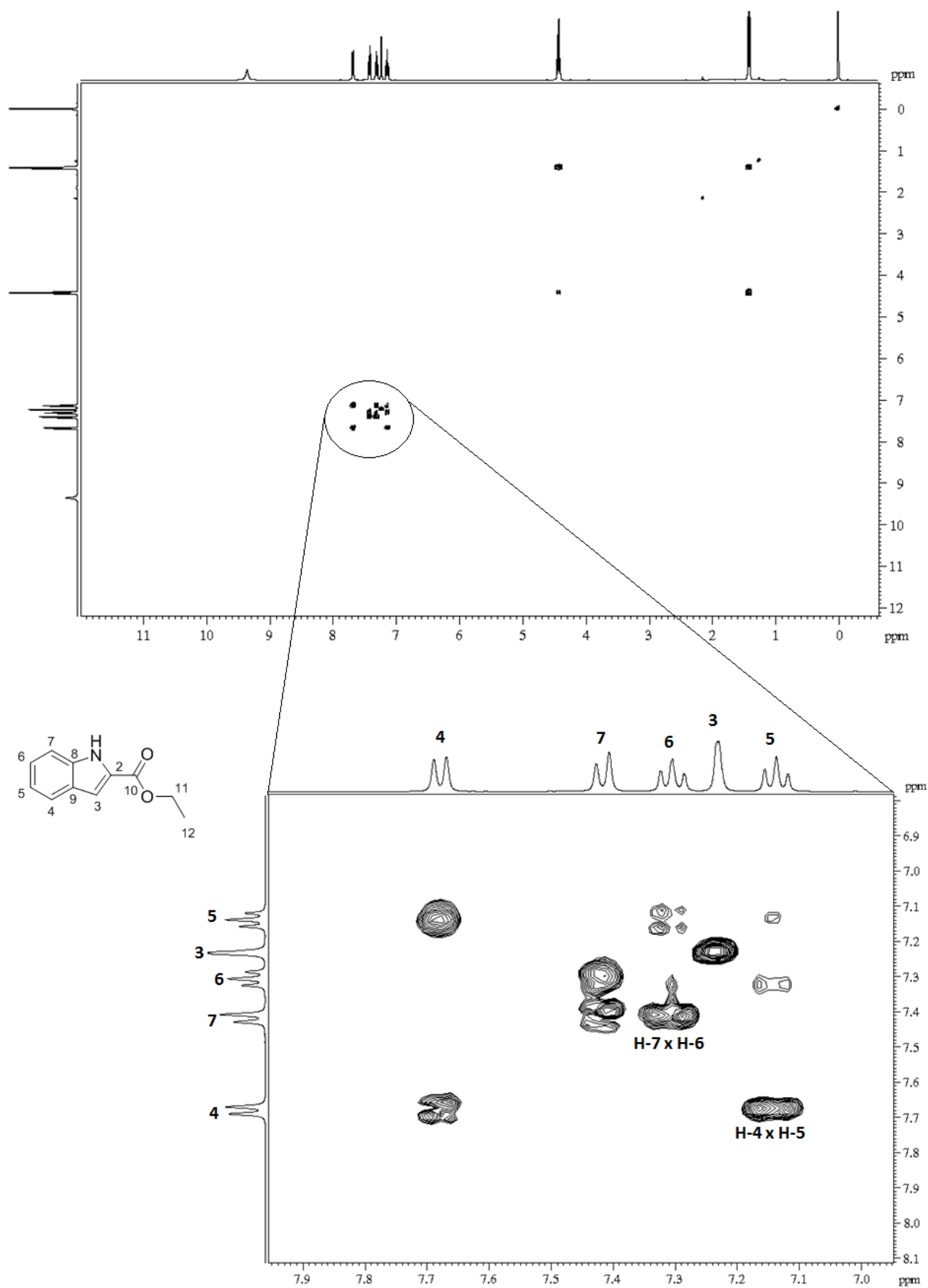
Figura B.5 - Mapa de contorno COSY com expansão da região dos aromáticos de 3 (CDCl₃, 400 MHz)

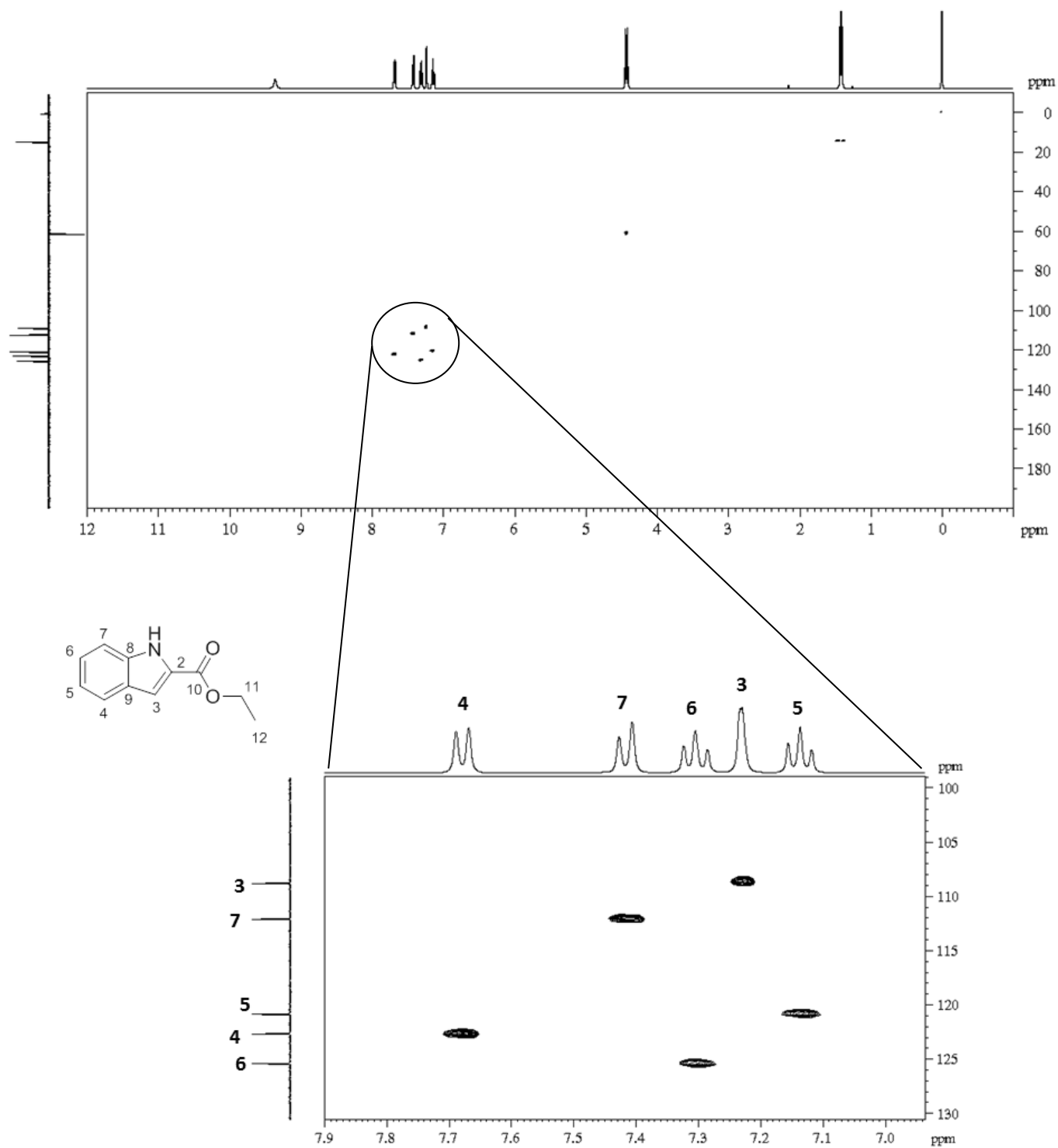
Figura B.6 - Mapa de contorno HSQC com expansão da região dos aromáticos de 3 (CDCl₃, 400 MHz)

Figura B.7 - Espectro de RMN de ^1H de 5 (CDCl_3 , 400 MHz)

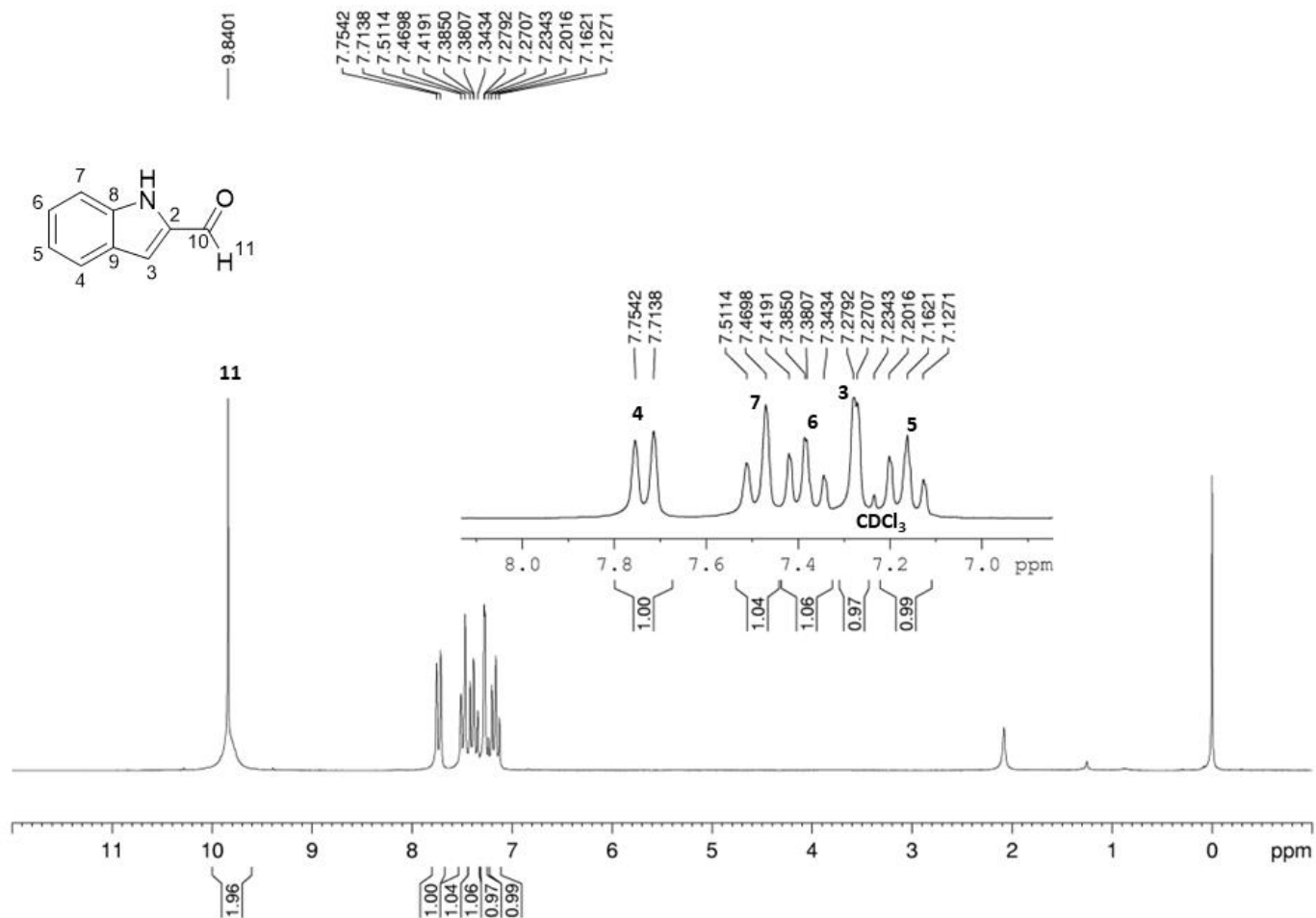


Figura B.8 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 5 (CDCl_3 , 100 MHz)

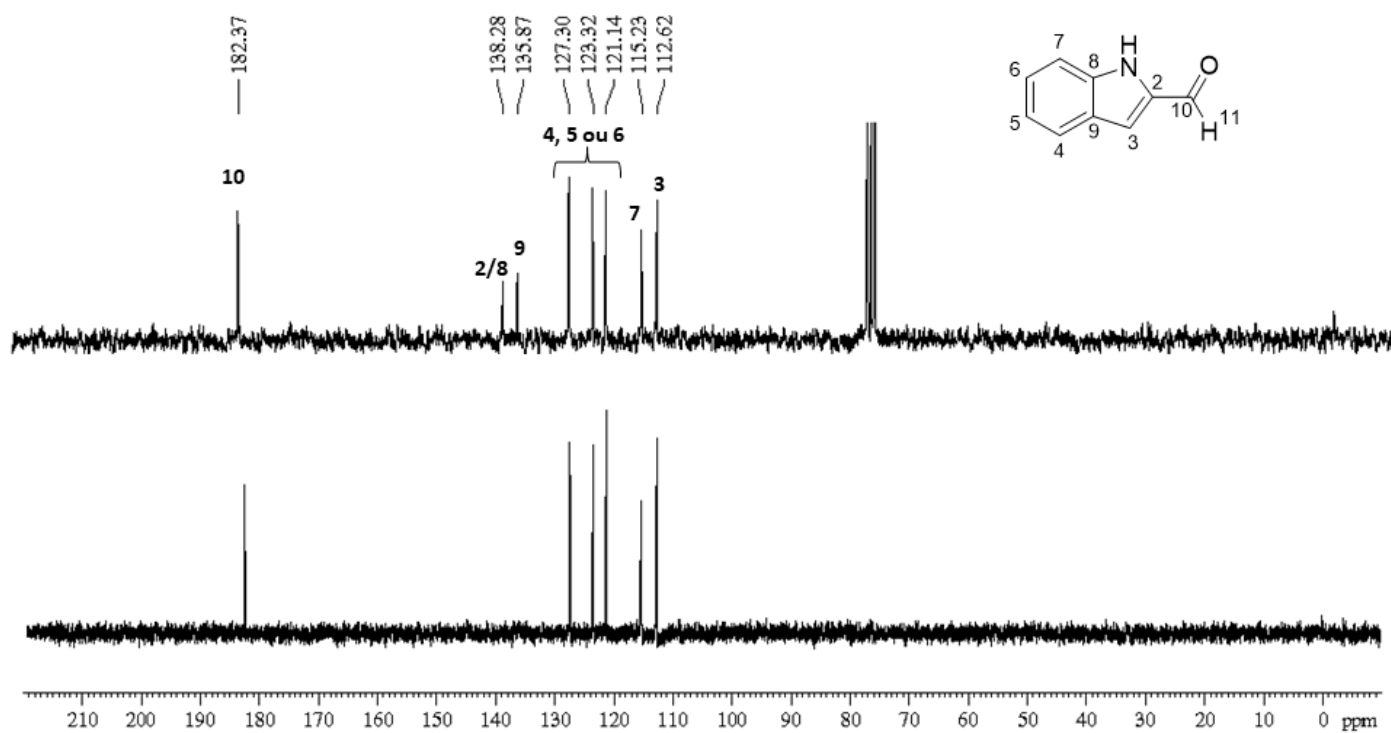


Figura B.9 - Espectro de RMN de ^1H de 6a (CDCl_3 , 400 MHz)

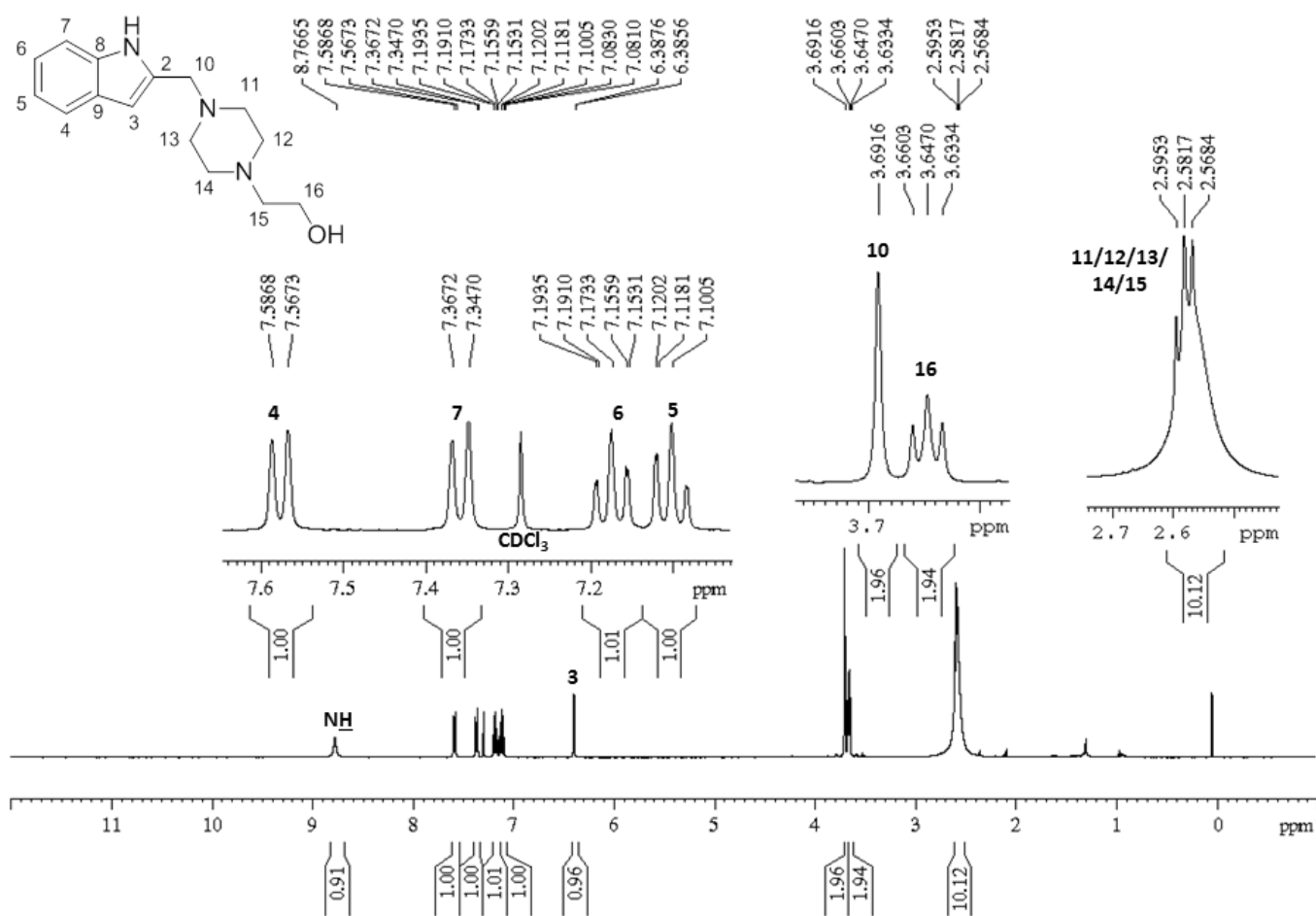


Figura B.10 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 6a (CDCl_3 , 100 MHz)

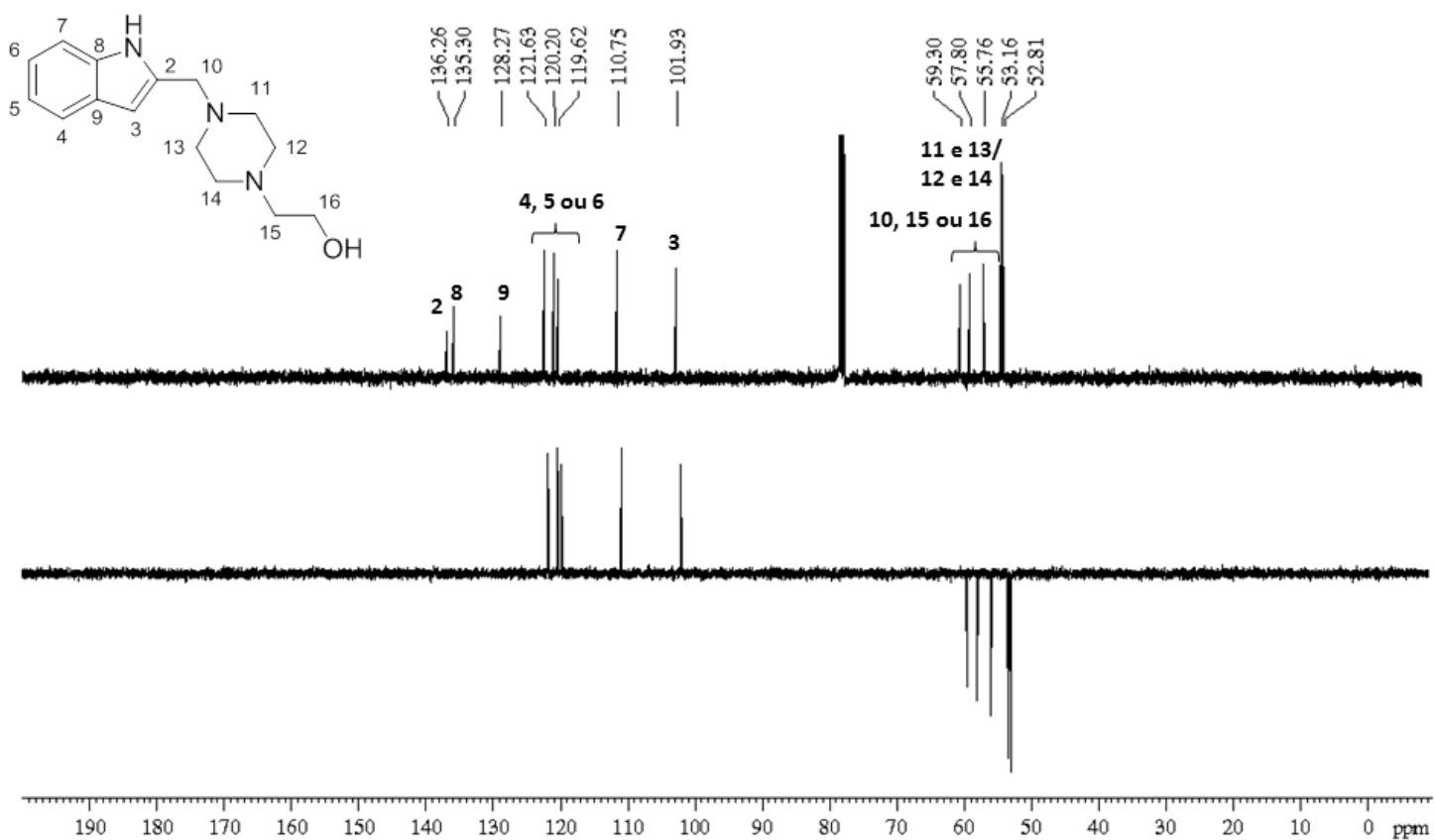


Figura B.11 - Espectro de RMN de ^1H de 6b (CDCl_3 , 400 MHz)

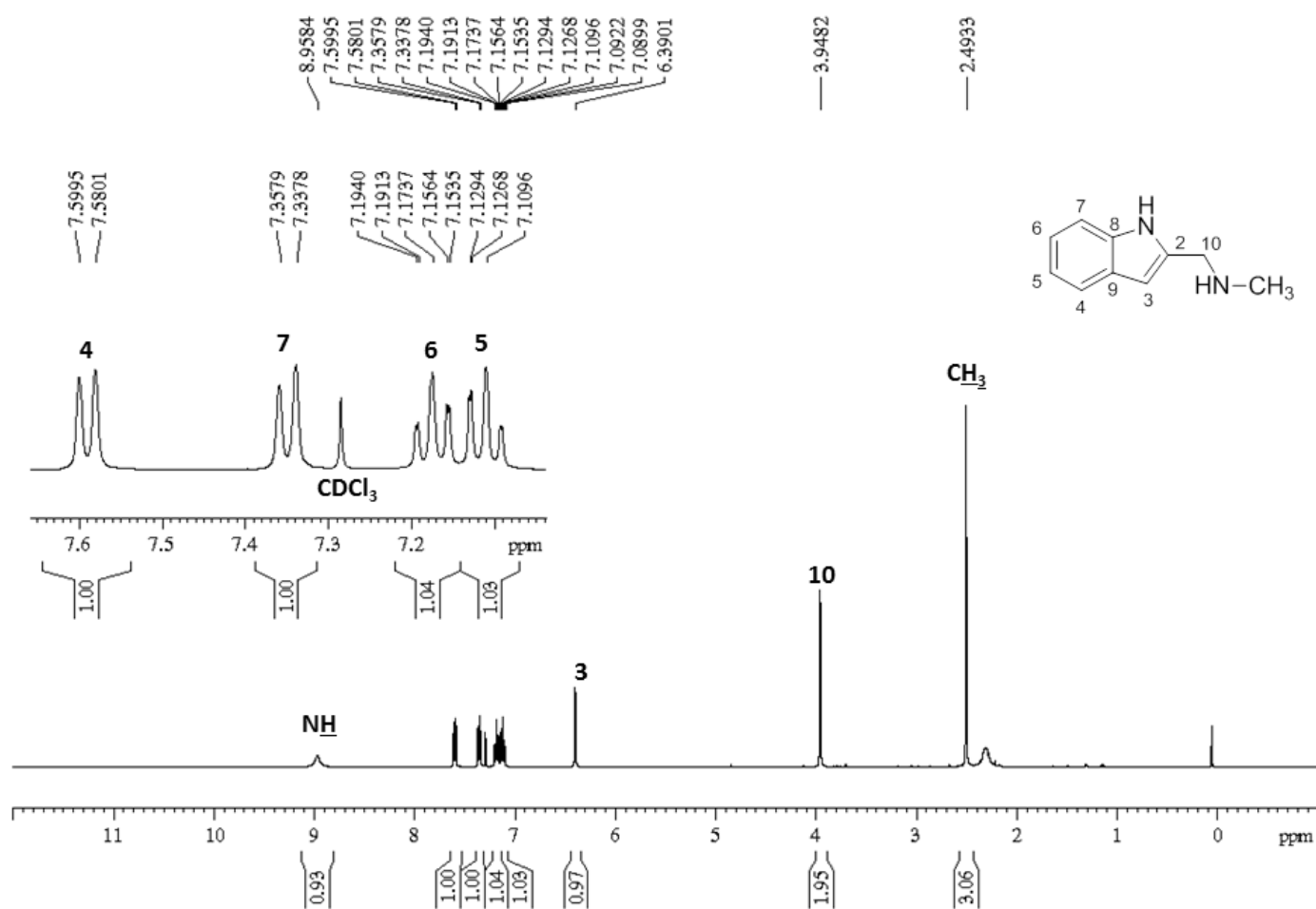


Figura B.12 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 6b (CDCl_3 , 100 MHz)

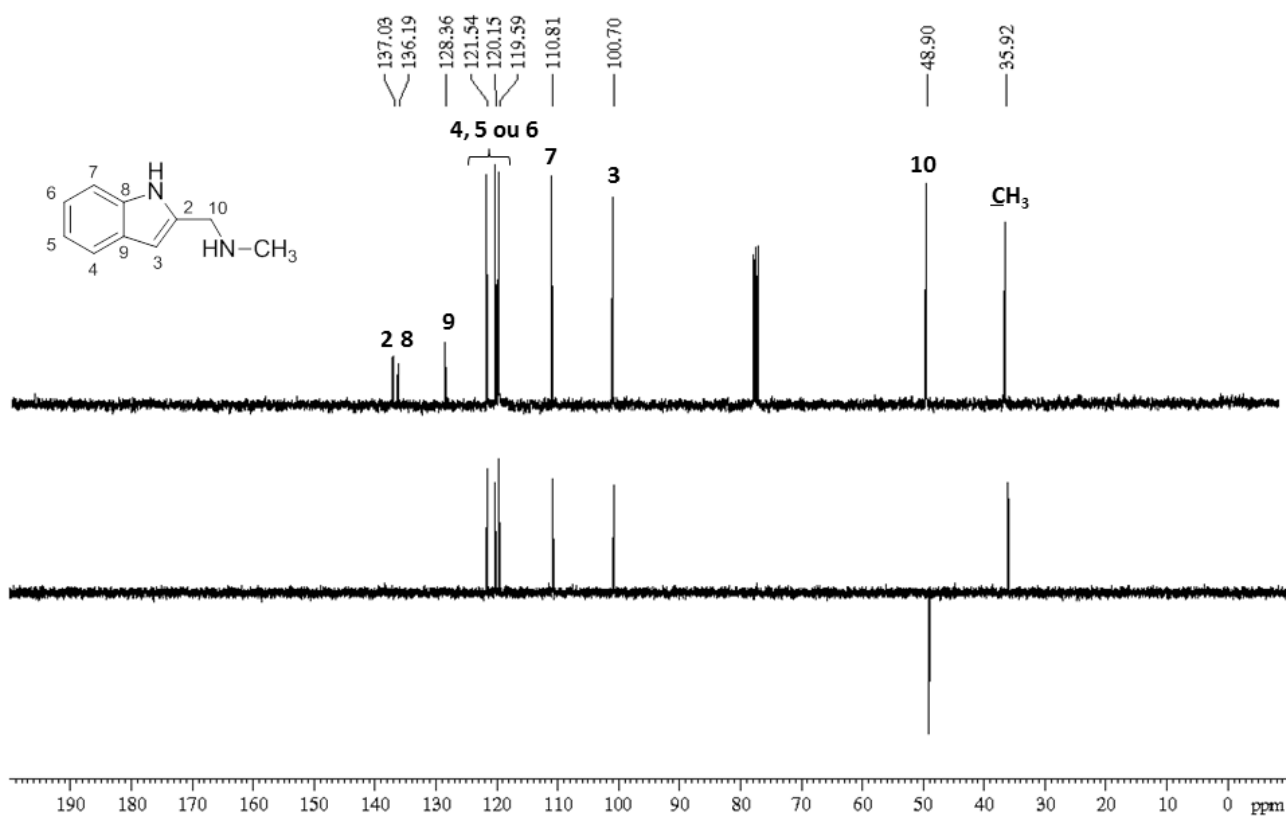


Figura B.13 - Espectro de RMN de ^1H de 6c (CDCl_3 , 400 MHz)

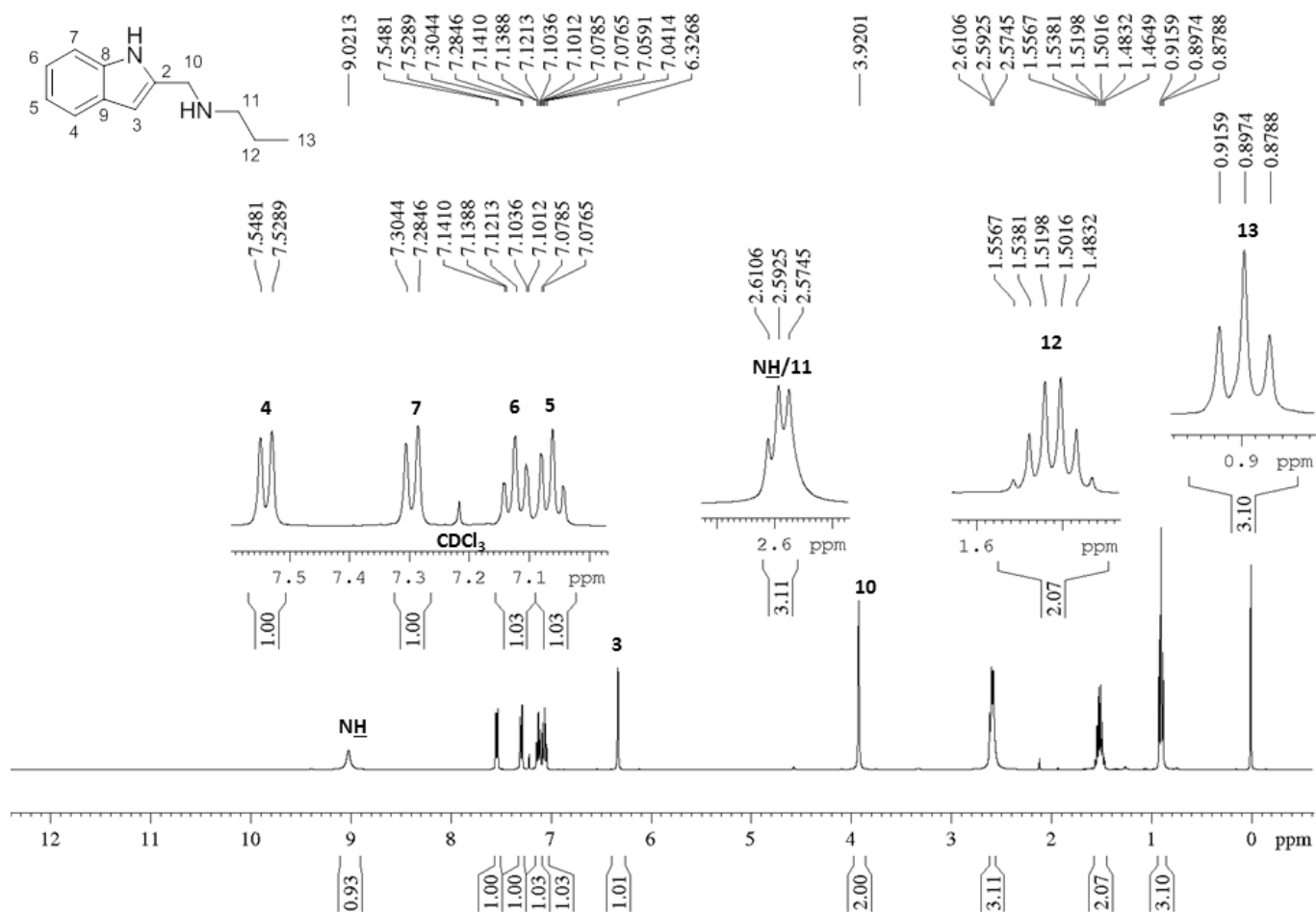


Figura B.14 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 6c (CDCl_3 , 100 MHz)

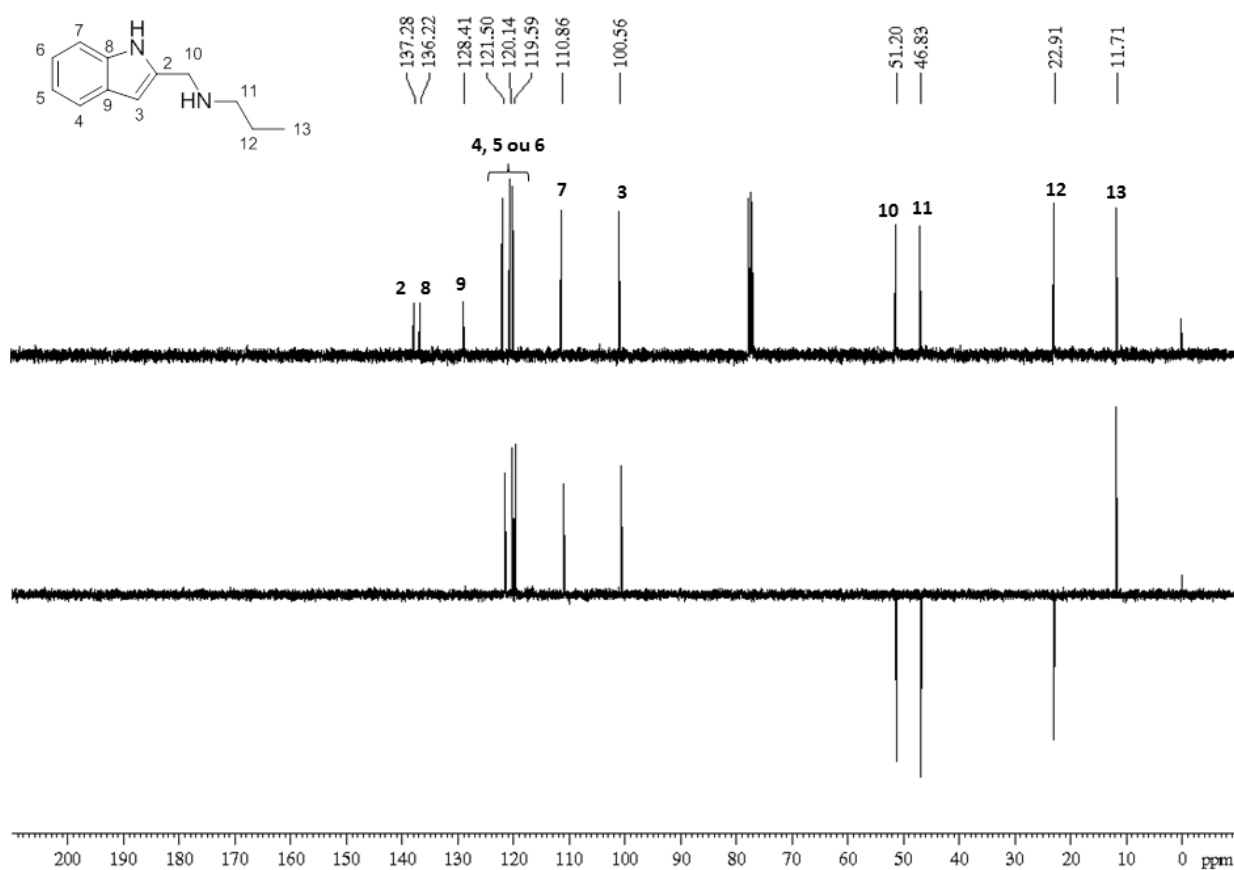


Figura B.15 - Espectro de RMN de ^1H de 6d (CDCl_3 , 400 MHz)

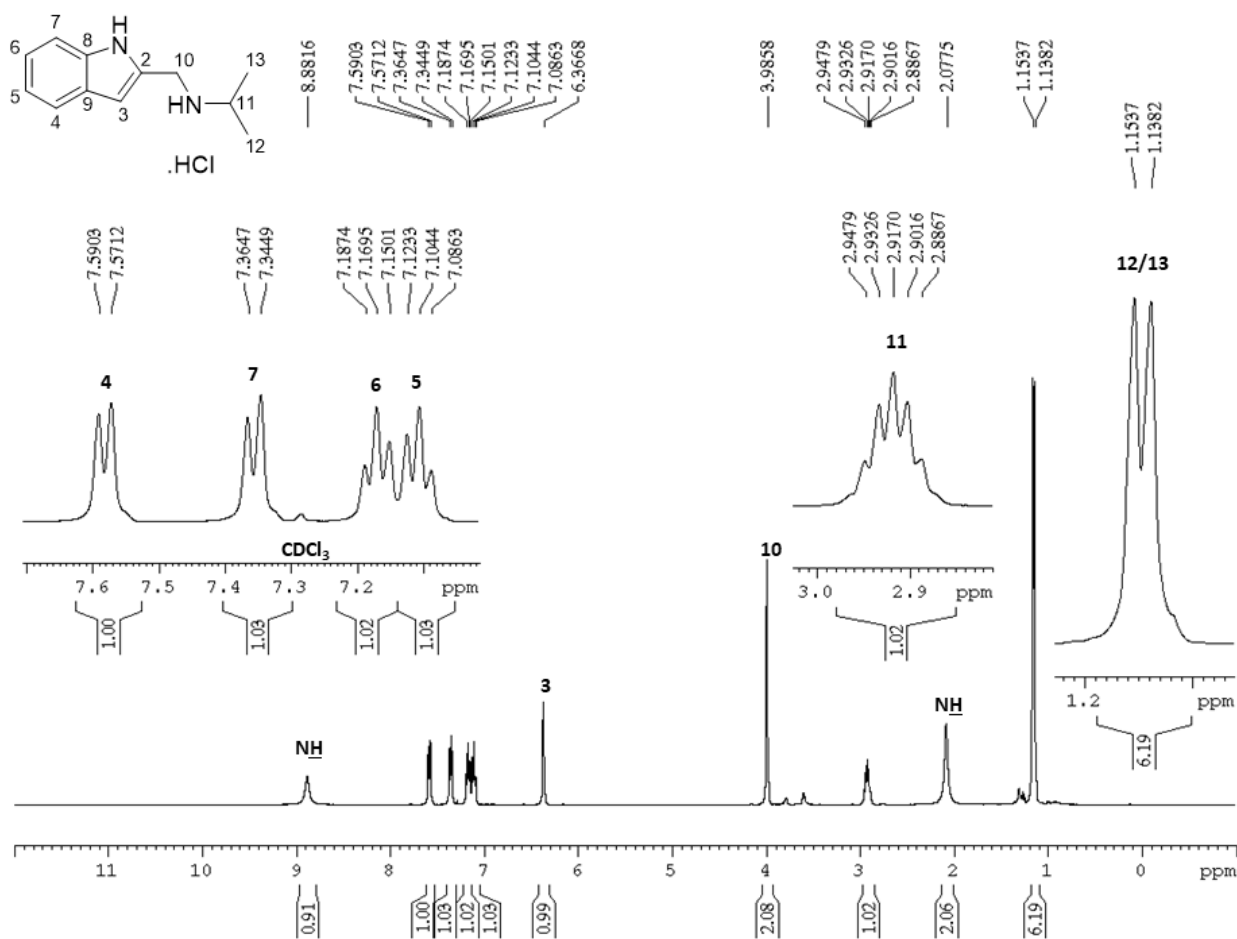


Figura B.16 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 6d (CDCl_3 , 100 MHz)

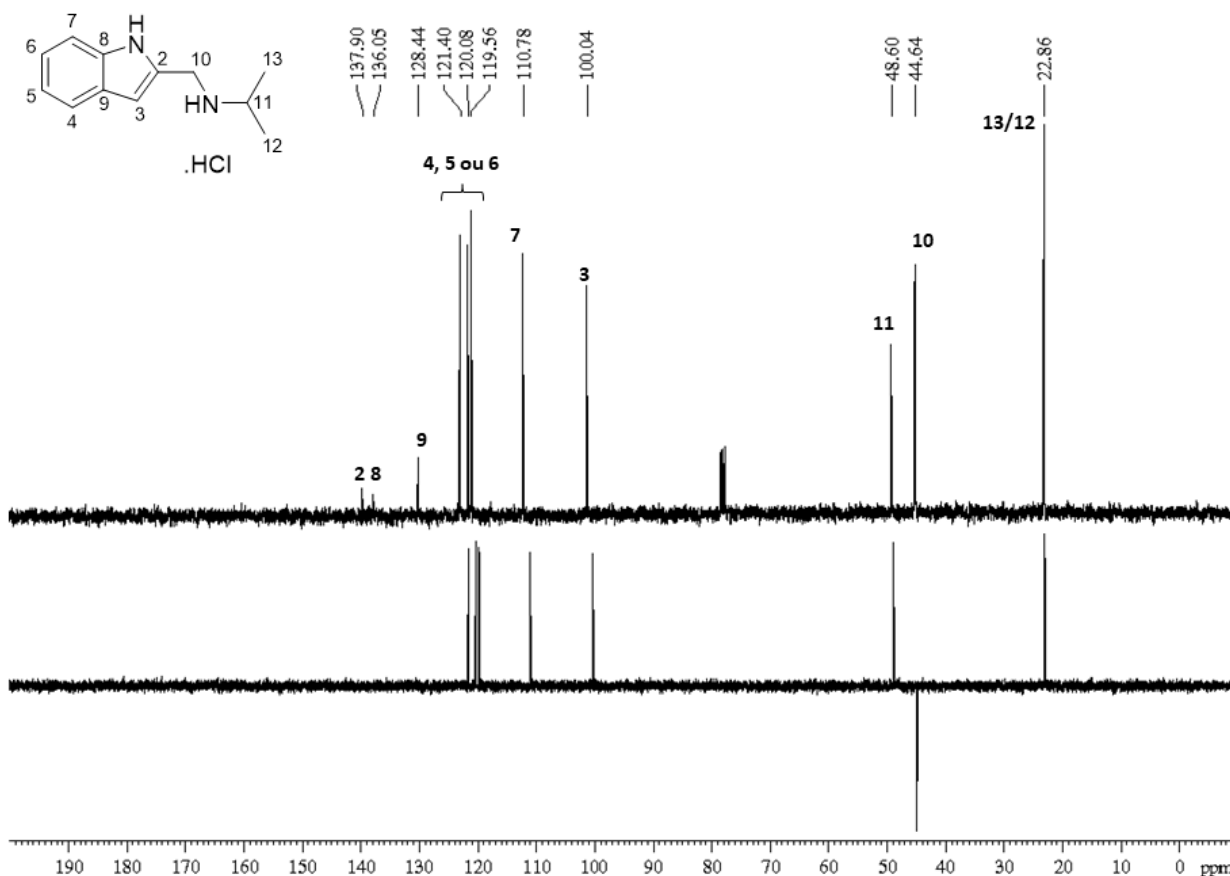


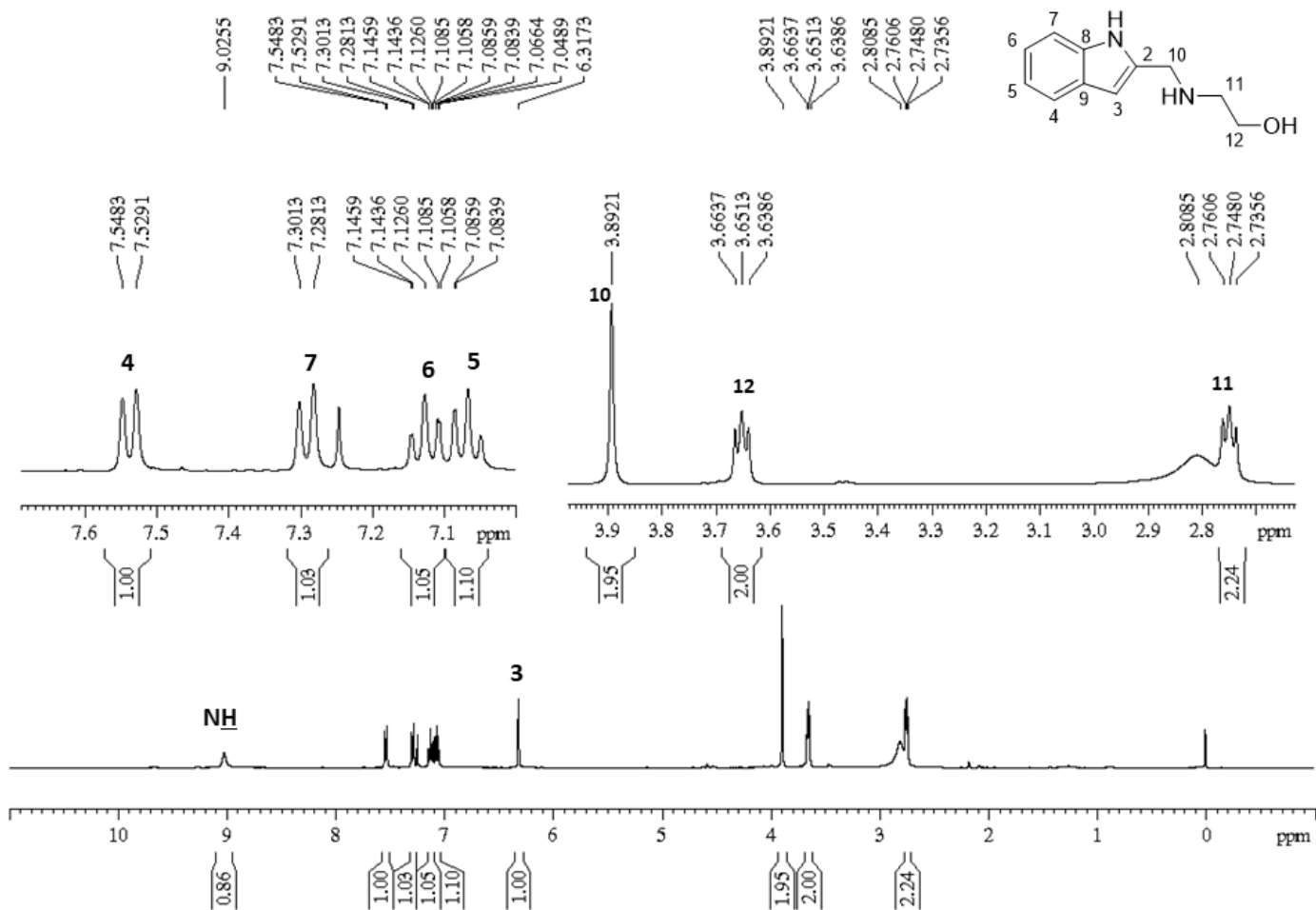
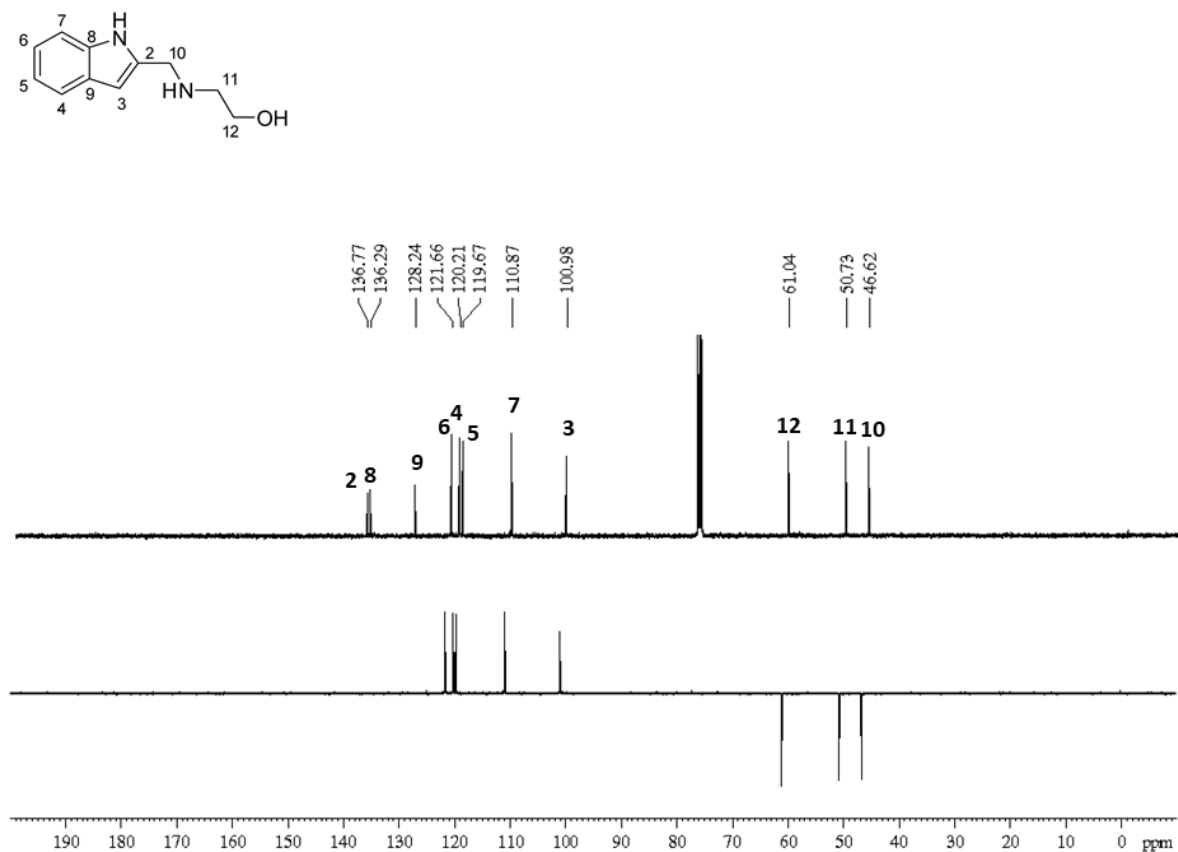
Figura B.17 - Espectro de RMN de ^1H de 6e (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.18 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 6e (CDCl_3 , 100 MHz)

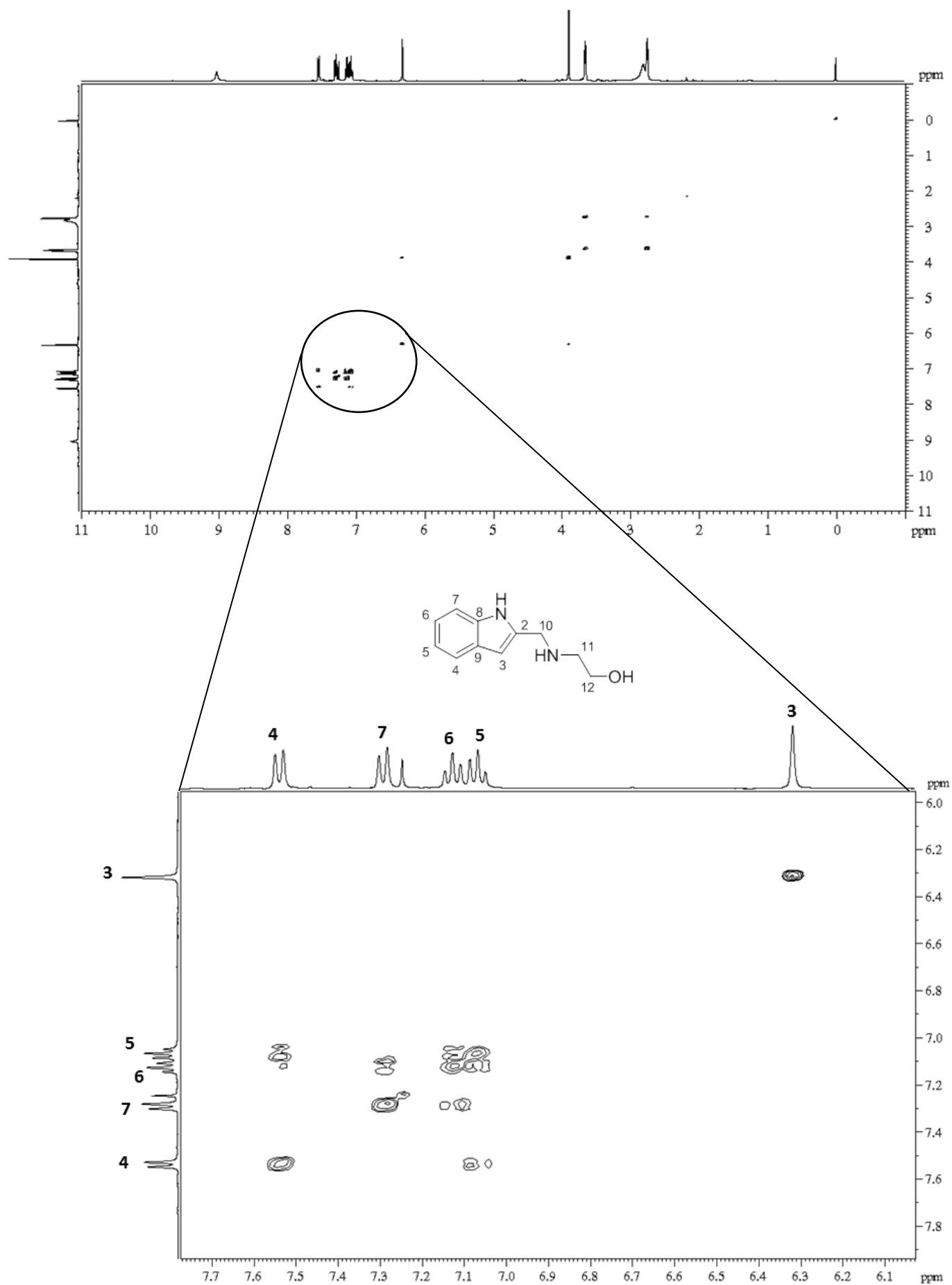
Figura B.19 - Mapa de contorno COSY com expansão da região dos aromáticos de 6e (CDCl₃, 400 MHz)

Figura B.20 - Mapa de contorno HMBC com expansão da região dos aromáticos de 6e (CDCl₃, 400 MHz)

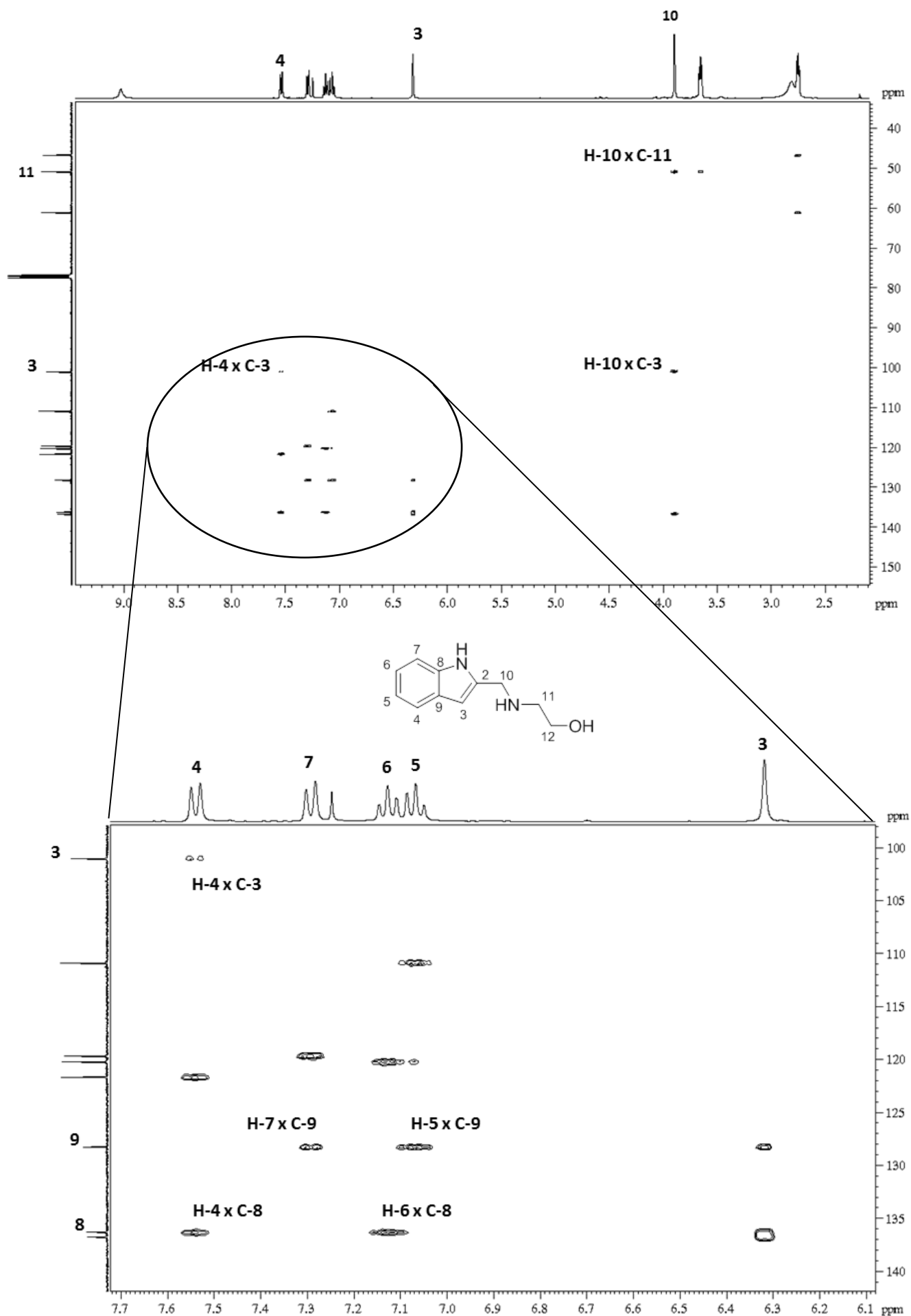


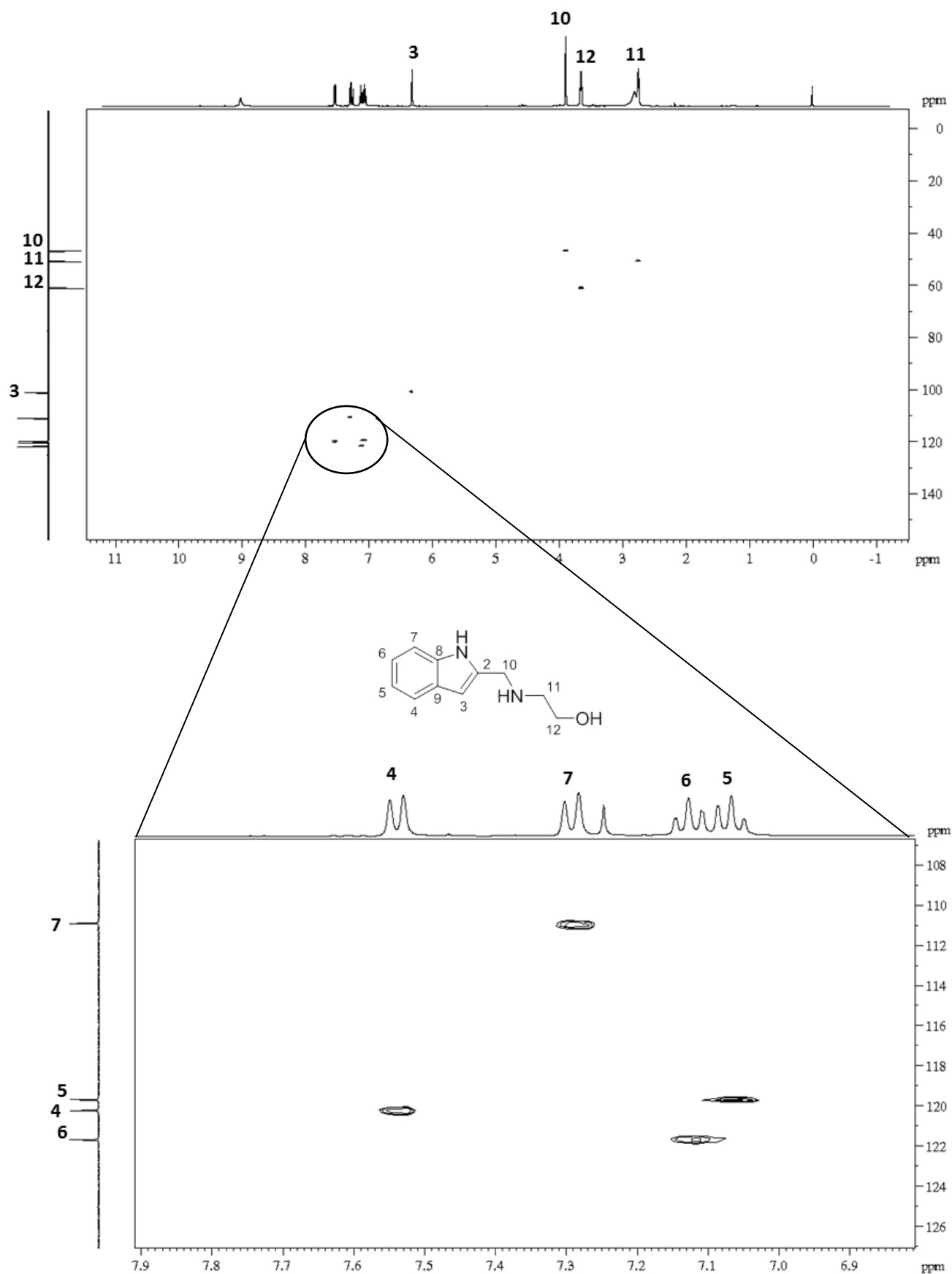
Figura B.21 - Mapa de contorno HSQC com expansão da região dos aromáticos de 6e (CDCl₃, 400 MHz)

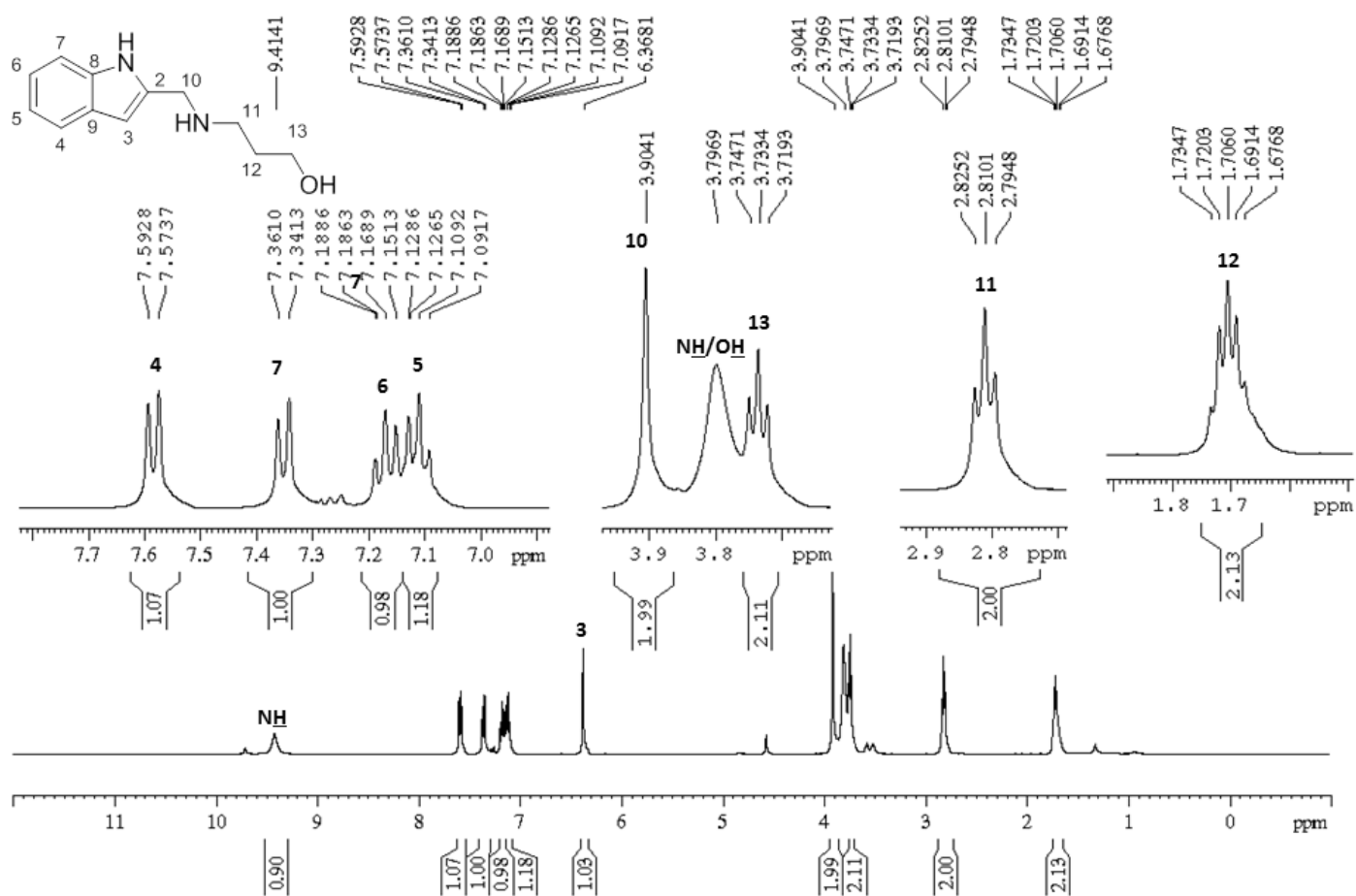
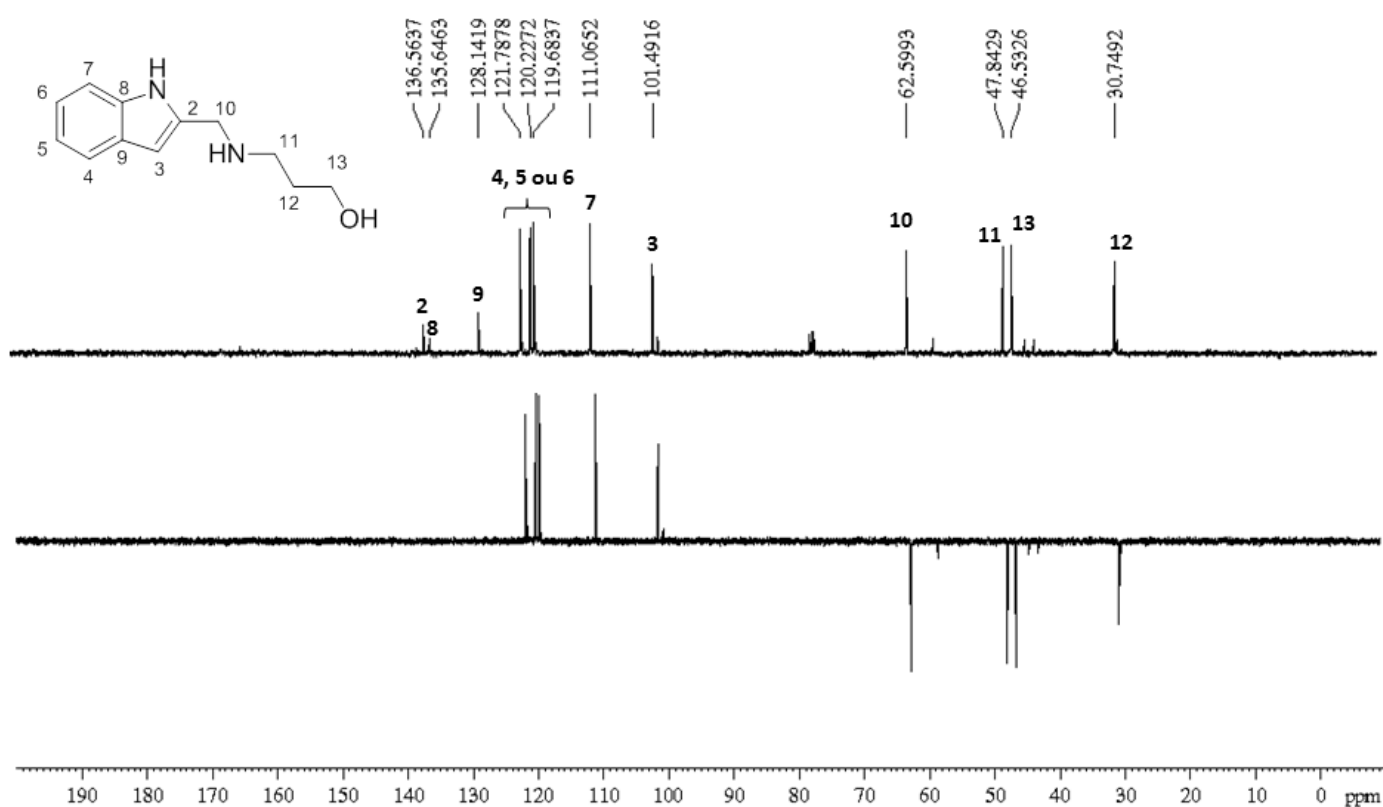
Figura B.22 - Espectro de RMN de ^1H de 6f (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.23 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 6f (CDCl_3 , 100 MHz)

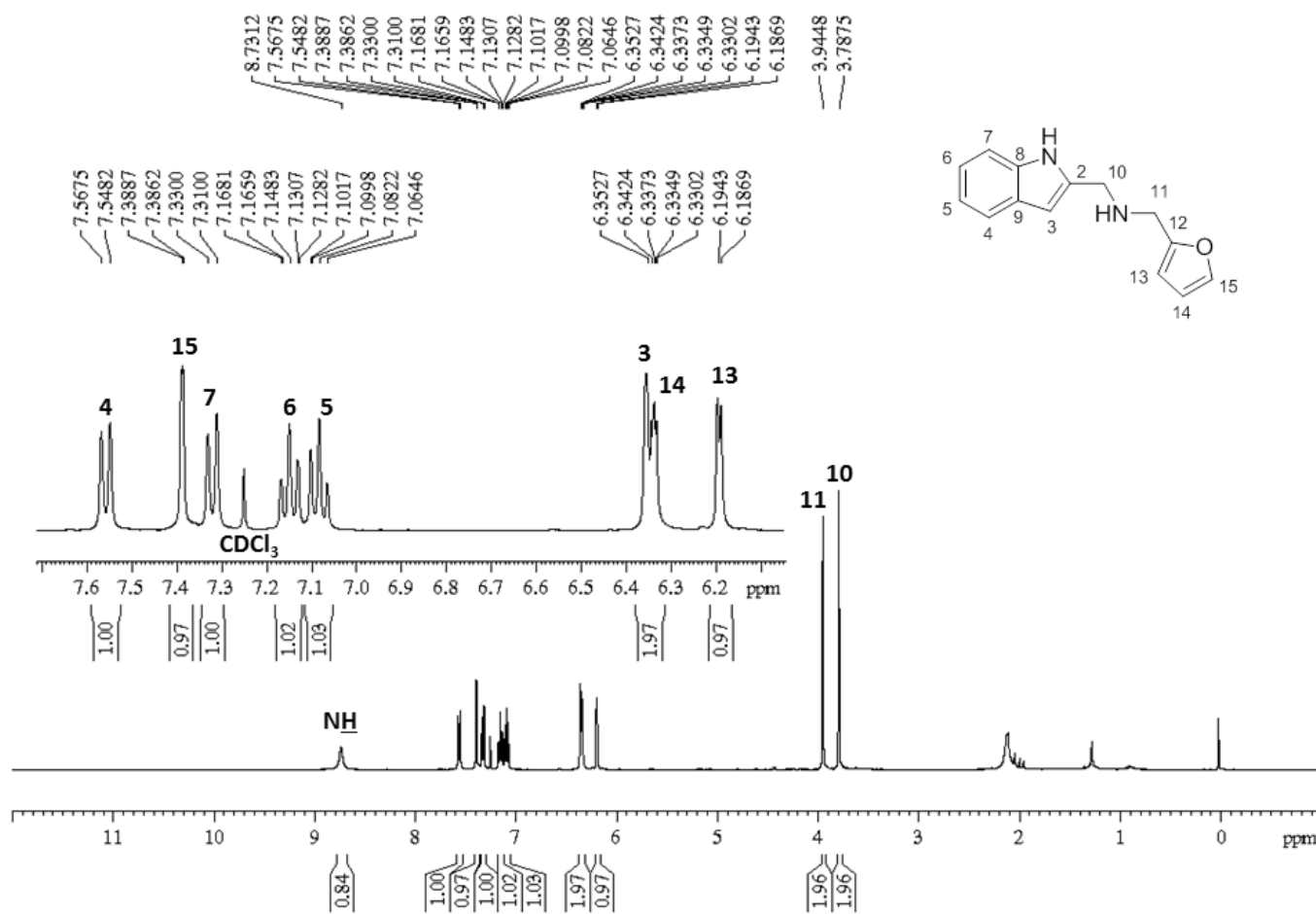
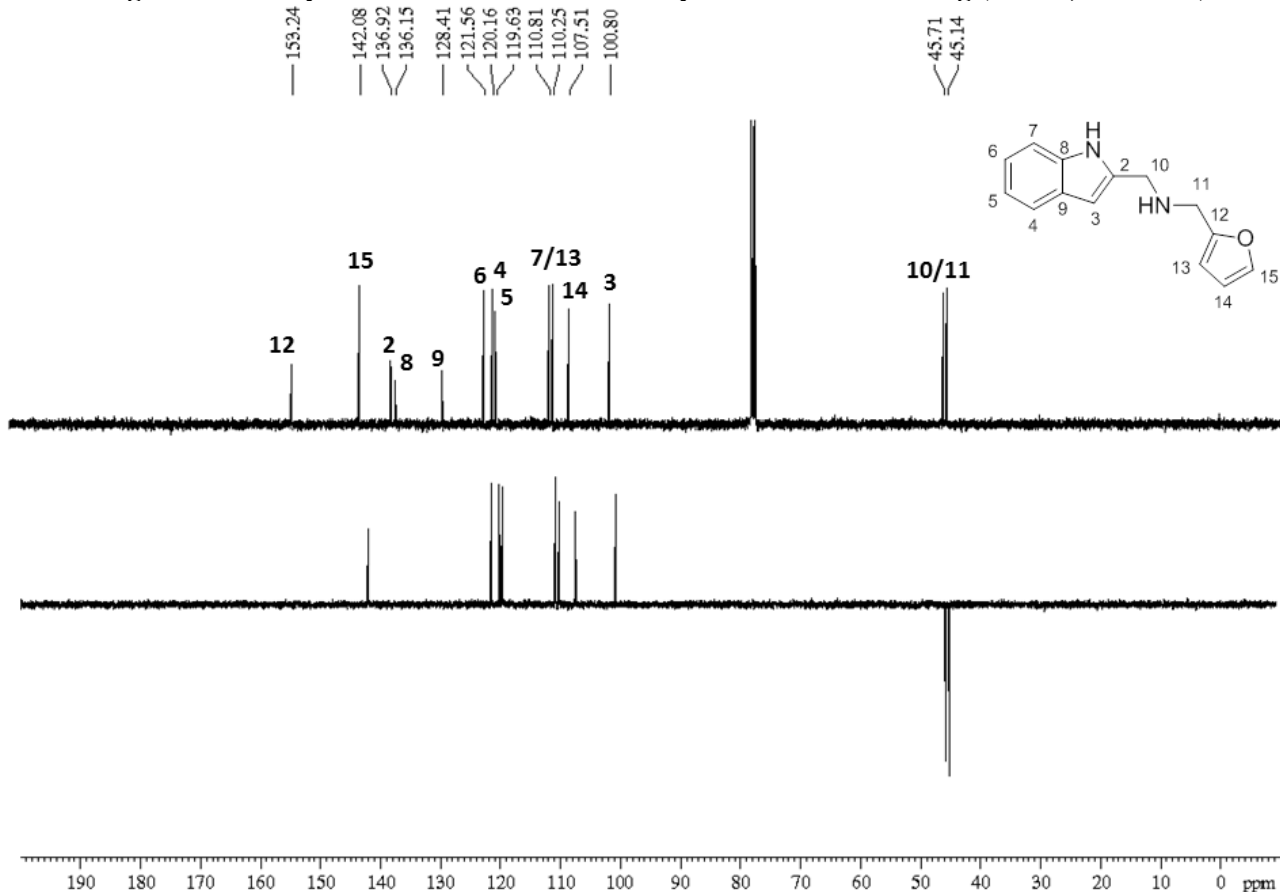
Figura B.24 - Espectro de RMN de ^1H de 6g (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.25 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 6g (CDCl_3 , 100 MHz)

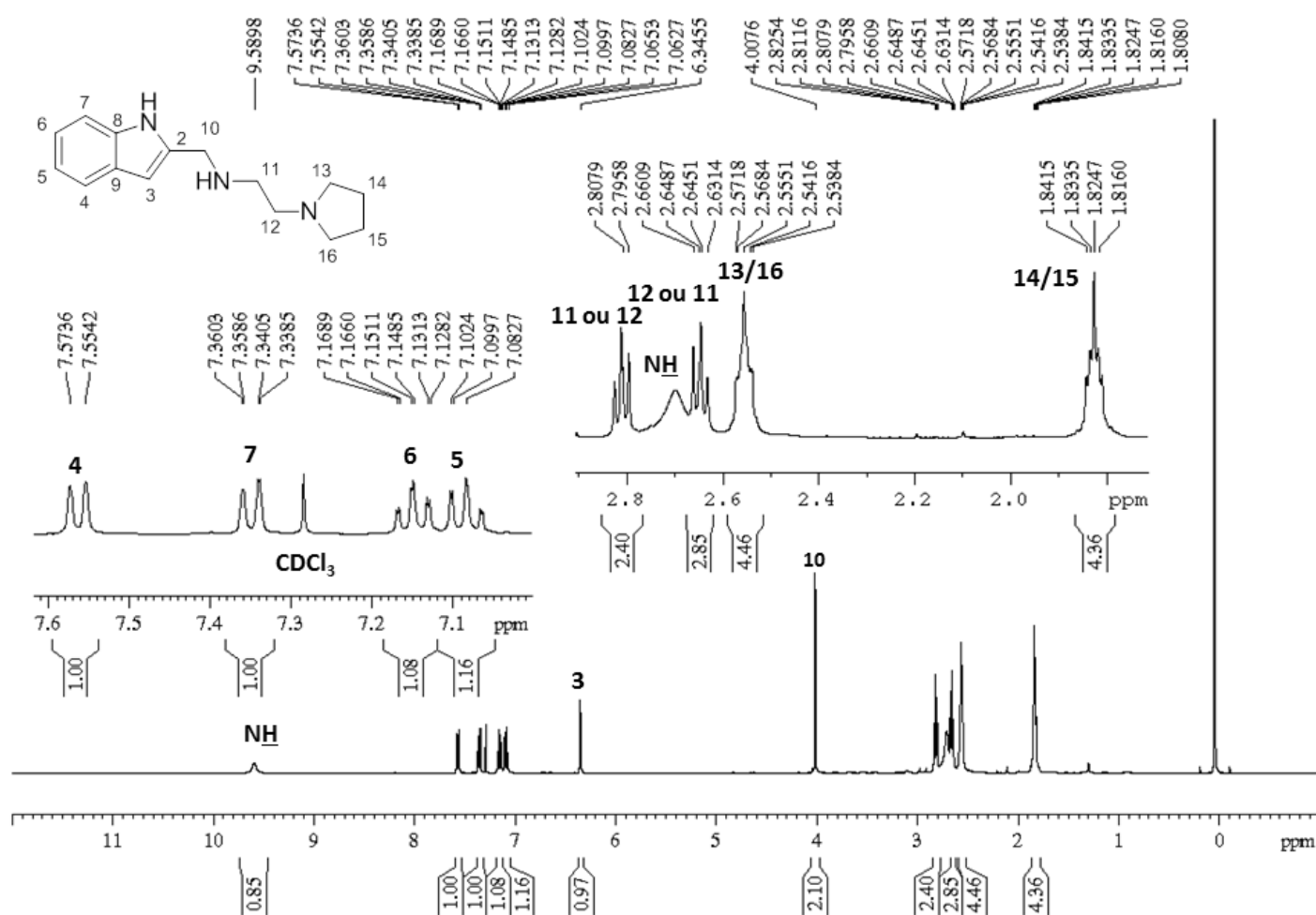
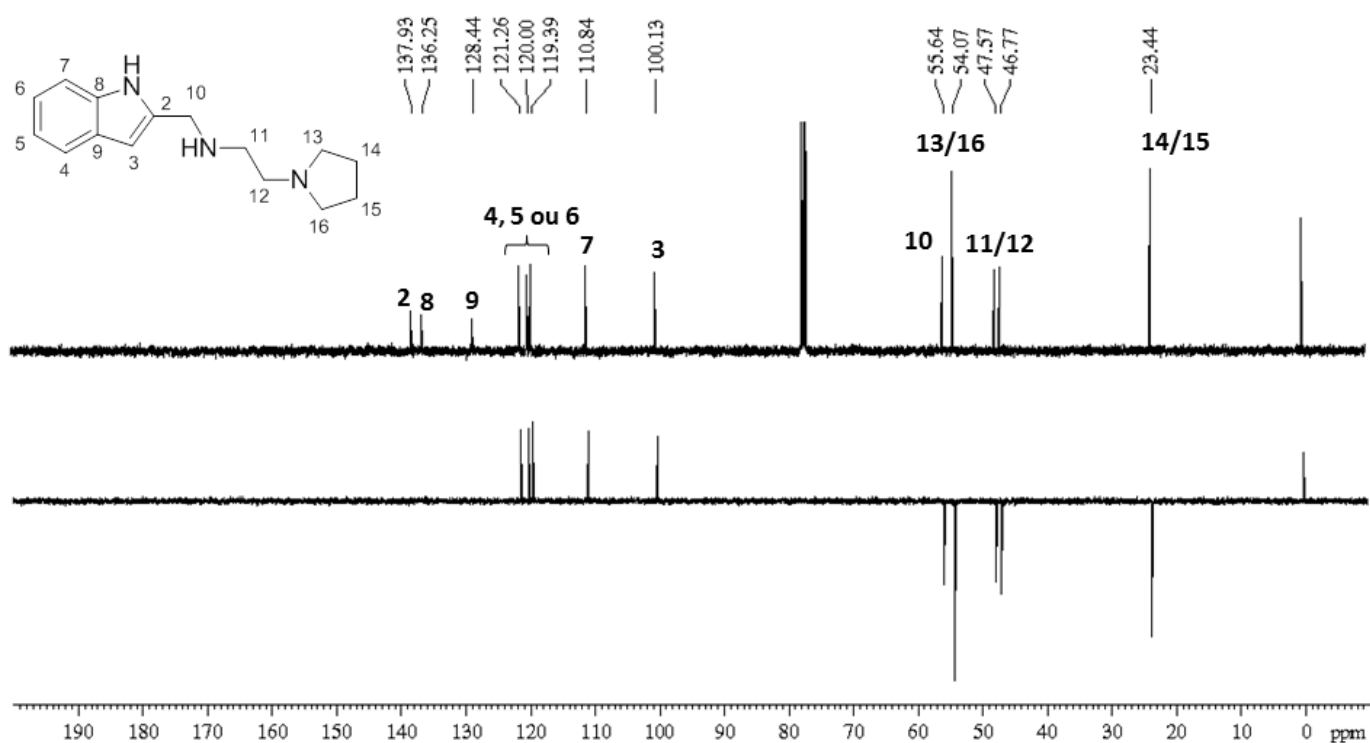
Figura B.26 - Espectro de RMN de ^1H de 6h (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.27 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 6h (CDCl_3 , 100 MHz)

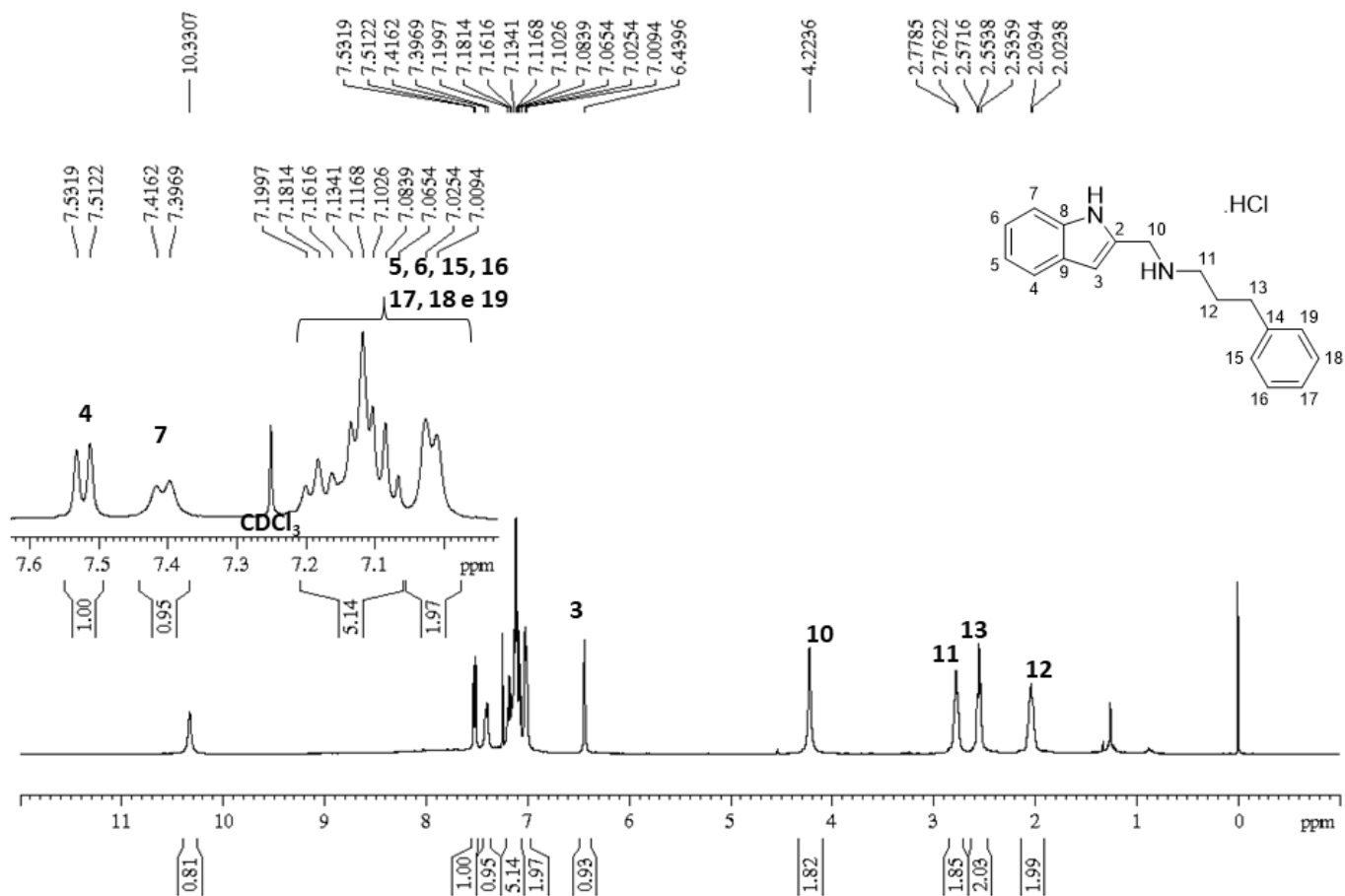
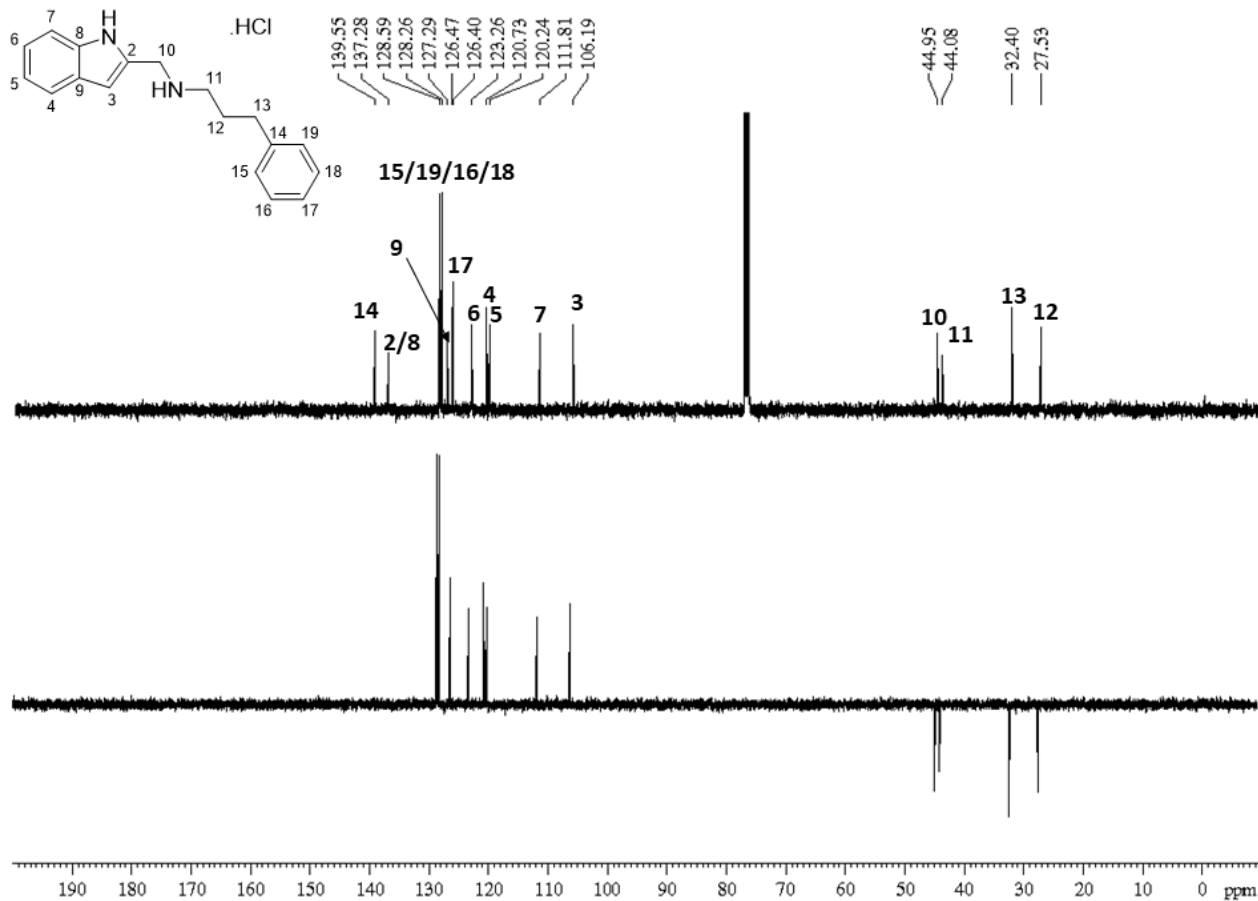
Figura B.28 - Espectro de RMN de ^1H de 6i (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.29 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 6i (CDCl_3 , 100 MHz)

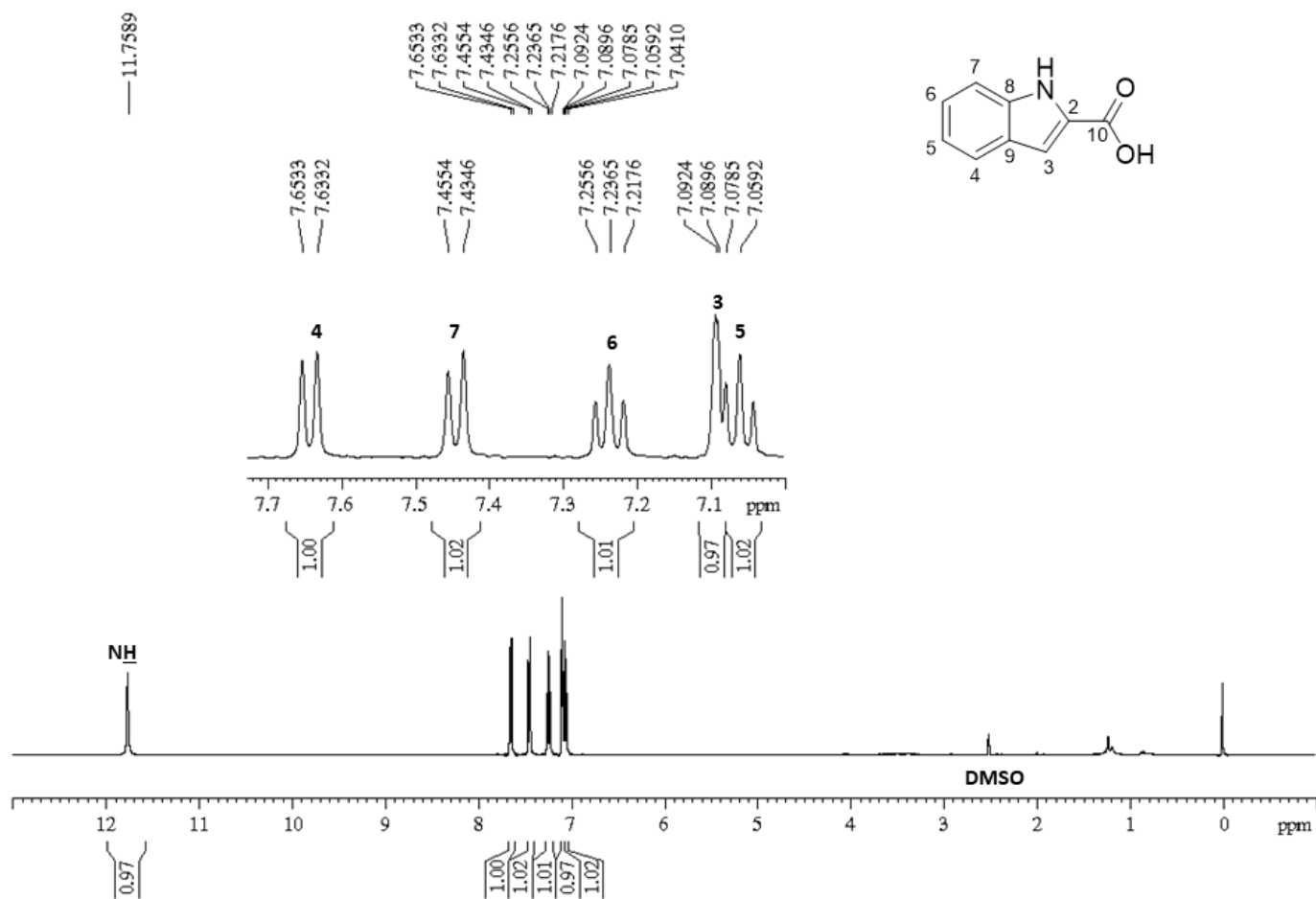
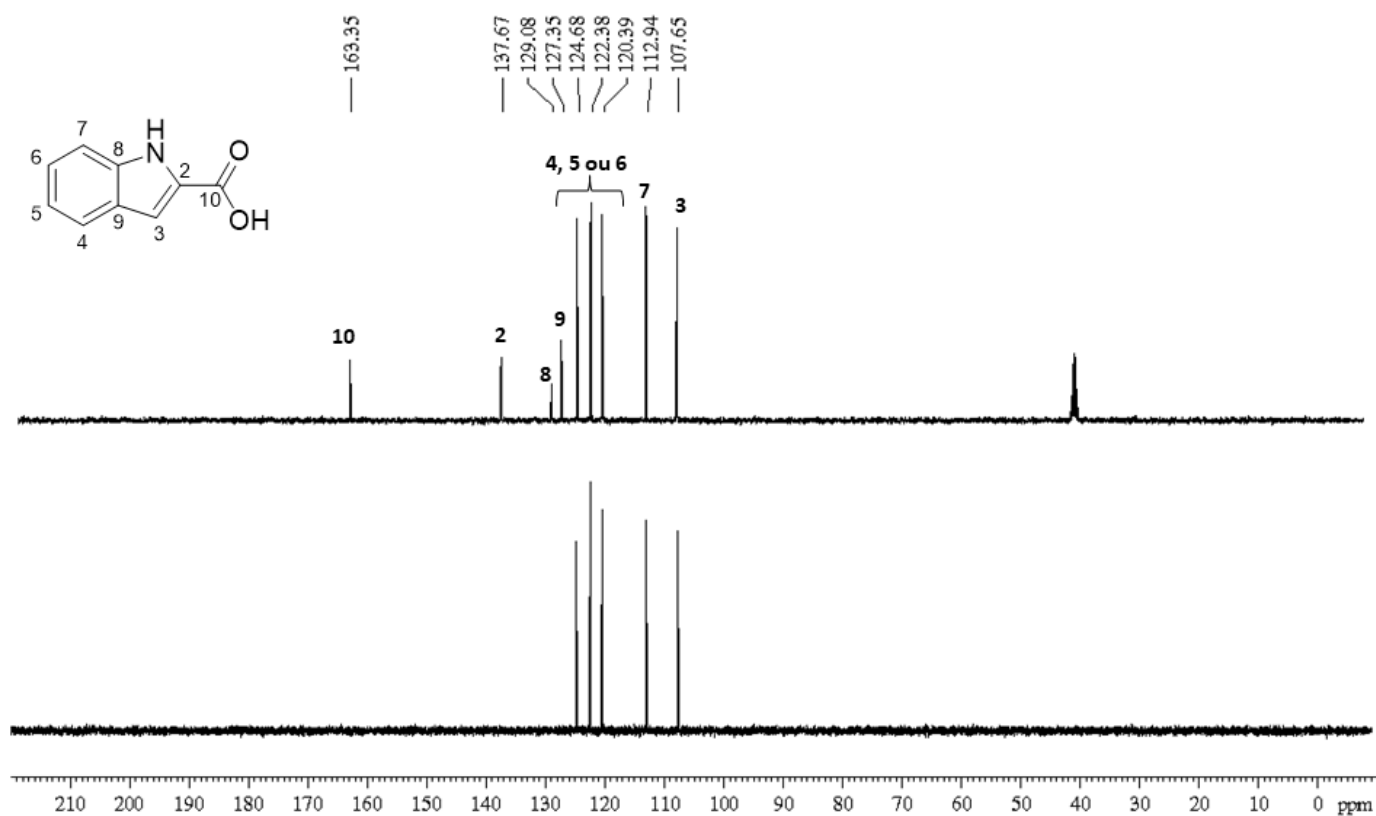
Figura B.30 - Espectro de RMN de ^1H de 7 (DMSO- d_6 , 400 MHz)Figura B.31 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 7 (DMSO- d_6 , 100 MHz)

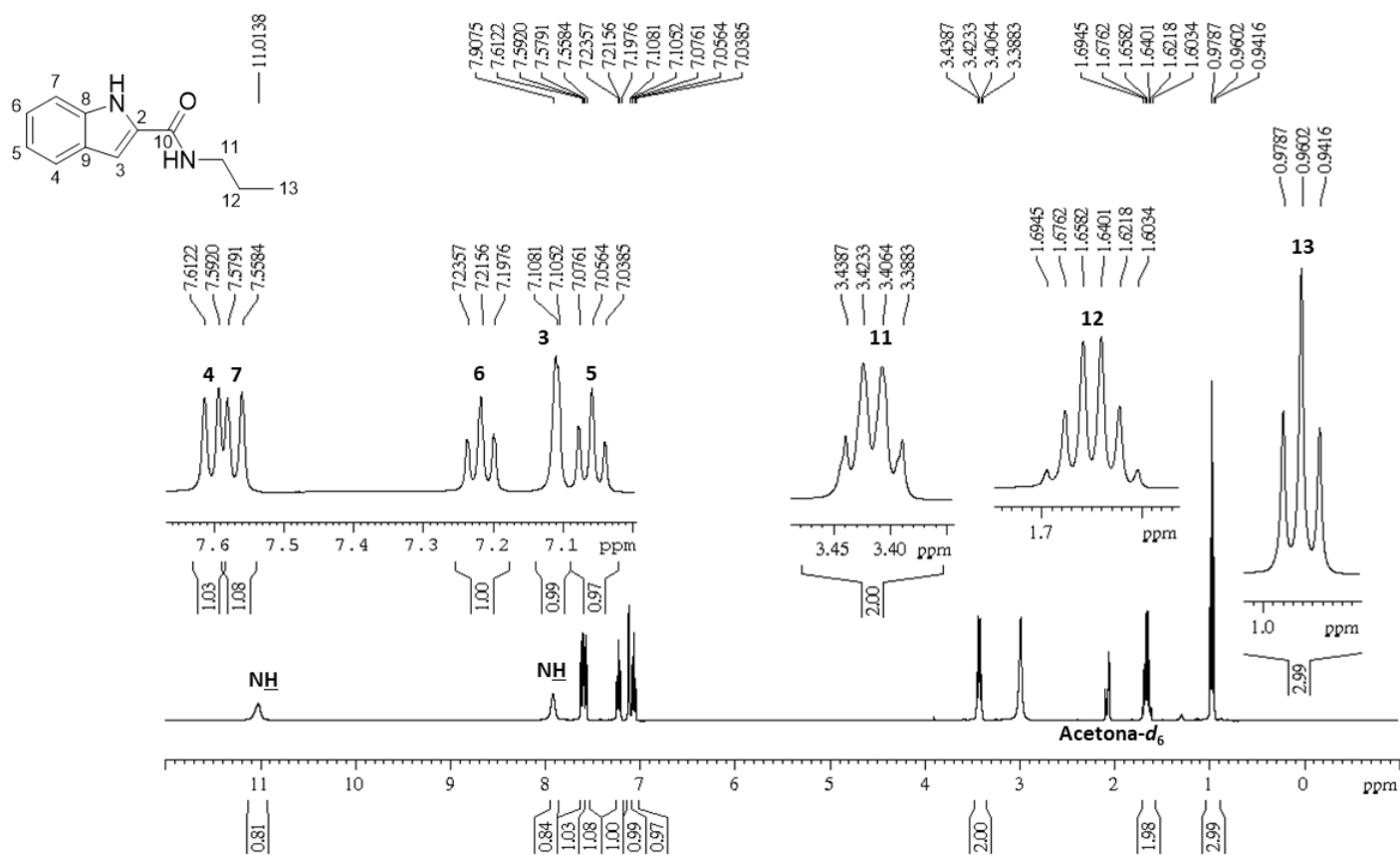
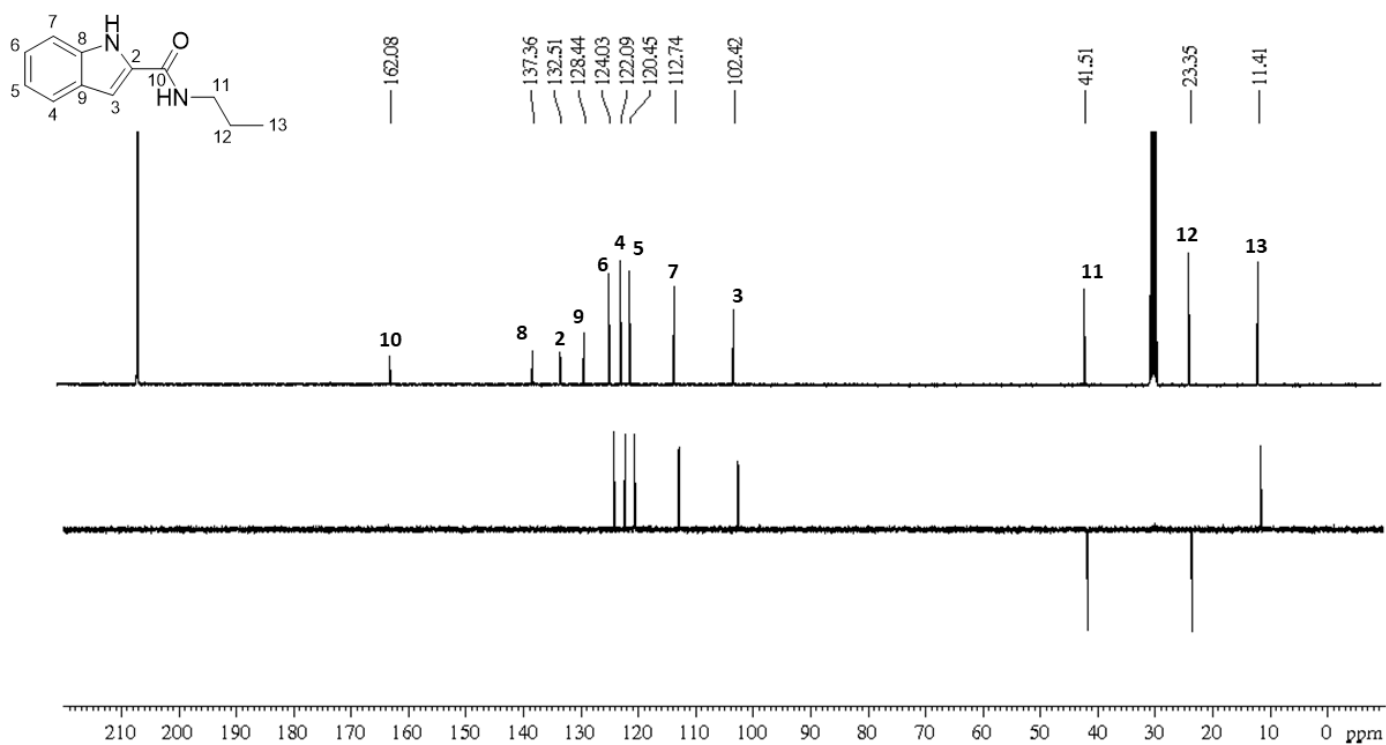
Figura B.32 - Espectro de RMN de ^1H de 8a (Acetona- d_6 , 400 MHz)Figura B.33 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 8a (Acetona- d_6 , 100 MHz)

Figura B.34 - Mapa de contorno HMBC com expansão da região dos aromáticos de 8a (Acetona- d_6 , 400 MHz)

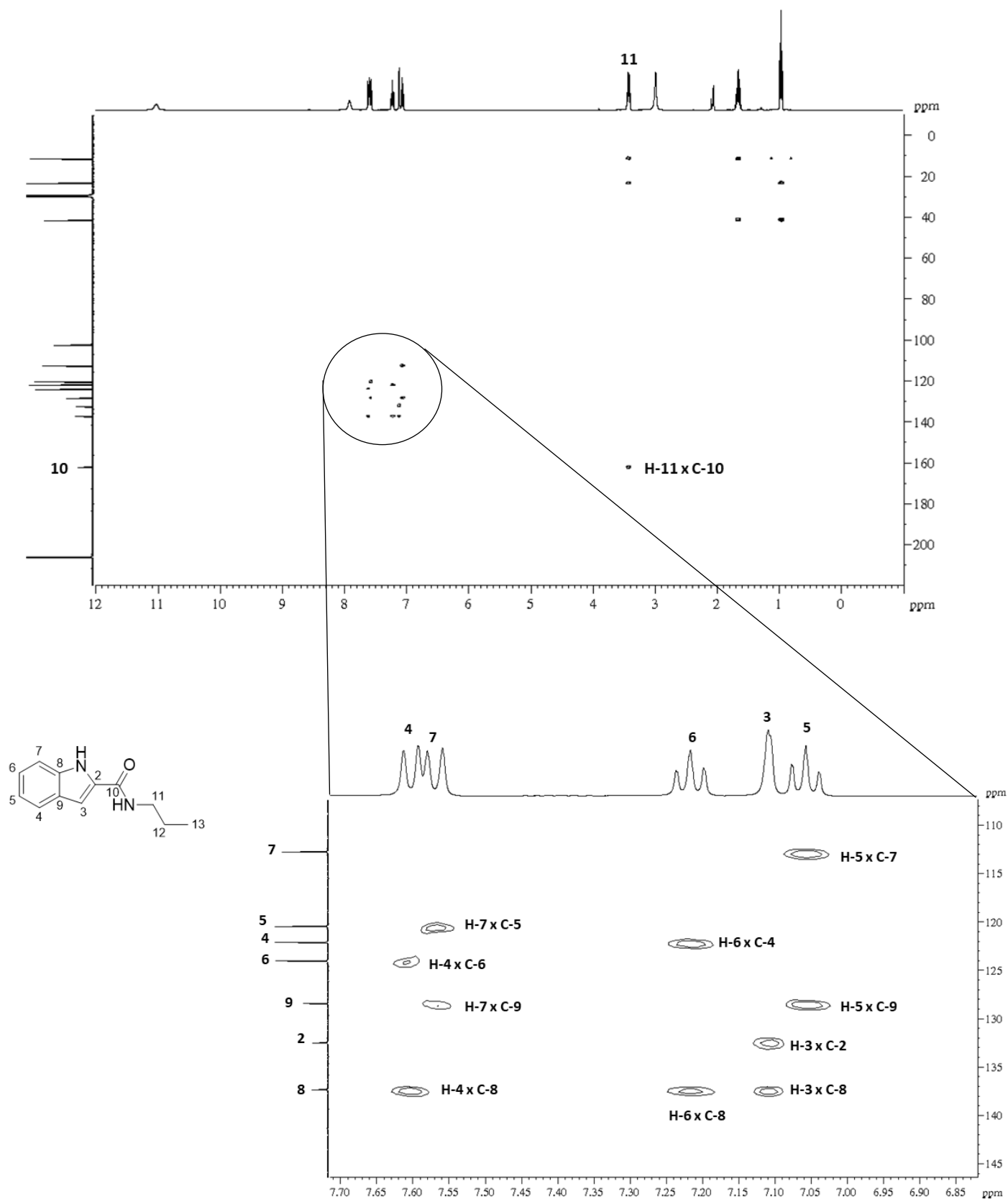


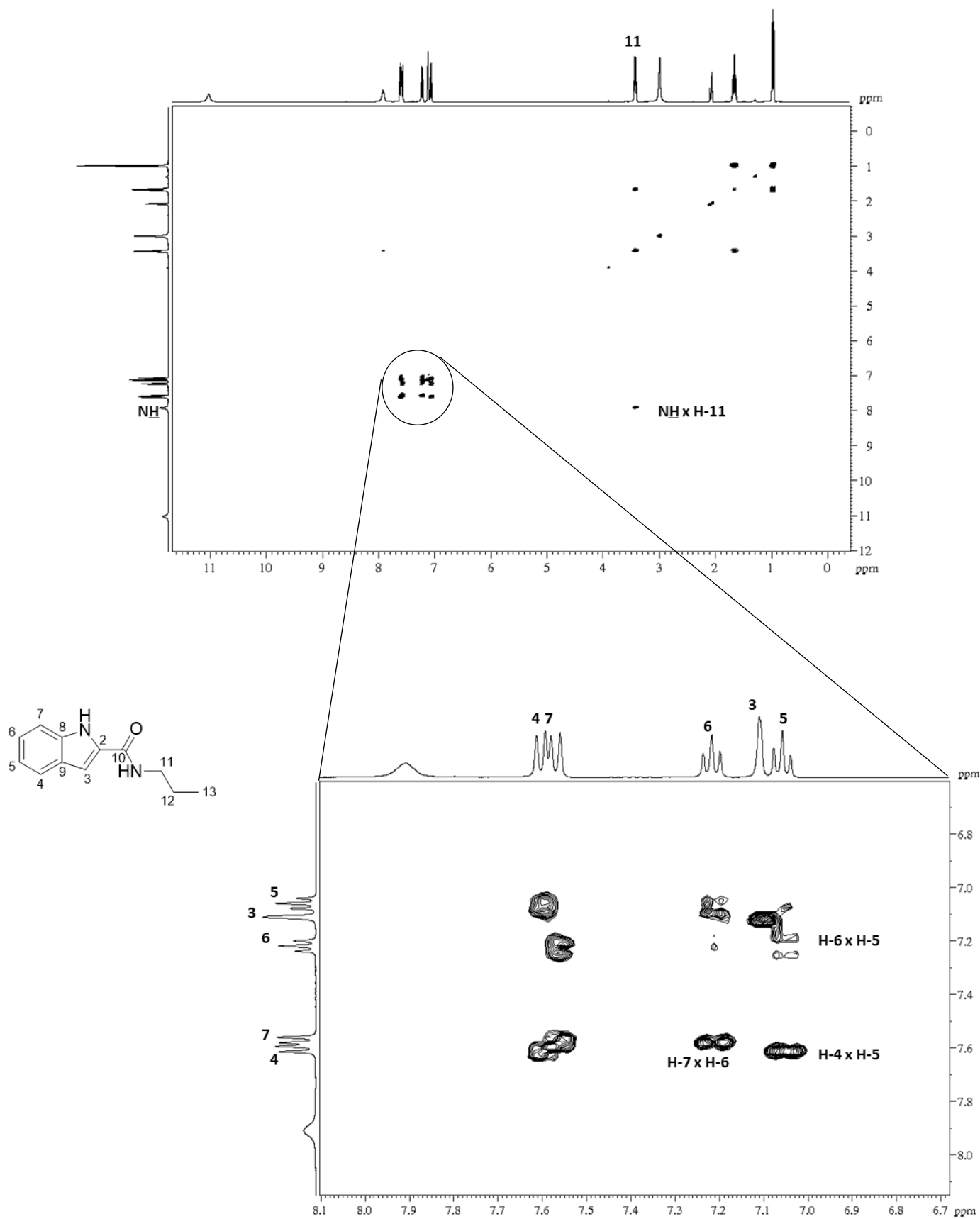
Figura B.35 - Mapa de contorno COSY com expansão da região dos aromáticos de 8a (Acetona-*d*₆, 400 MHz)

Figura B.36 - Espectro de RMN de ^1H de 8b (DMSO- d_6 , 400 MHz)

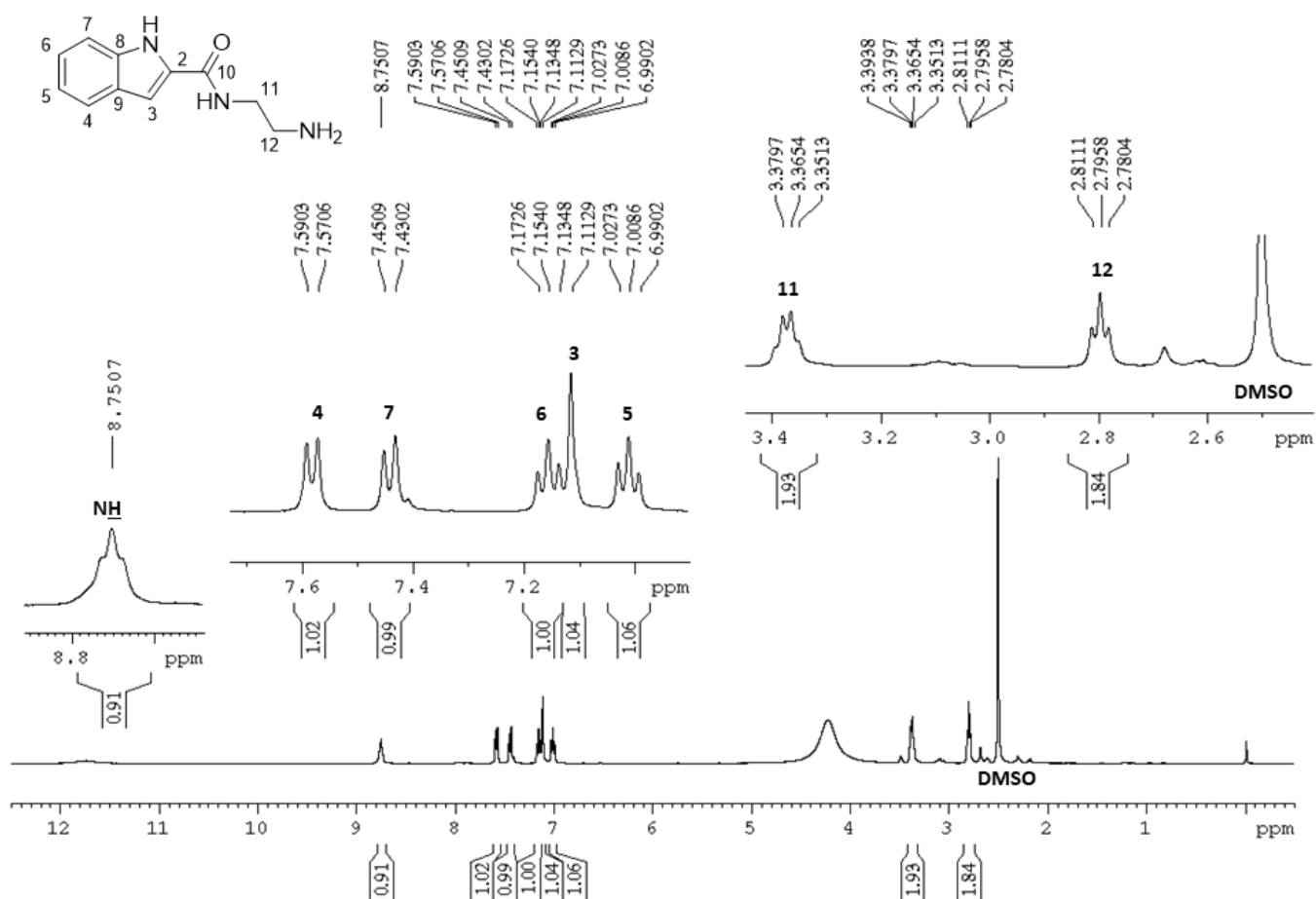


Figura B.37 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 8b (DMSO- d_6 , 100 MHz)

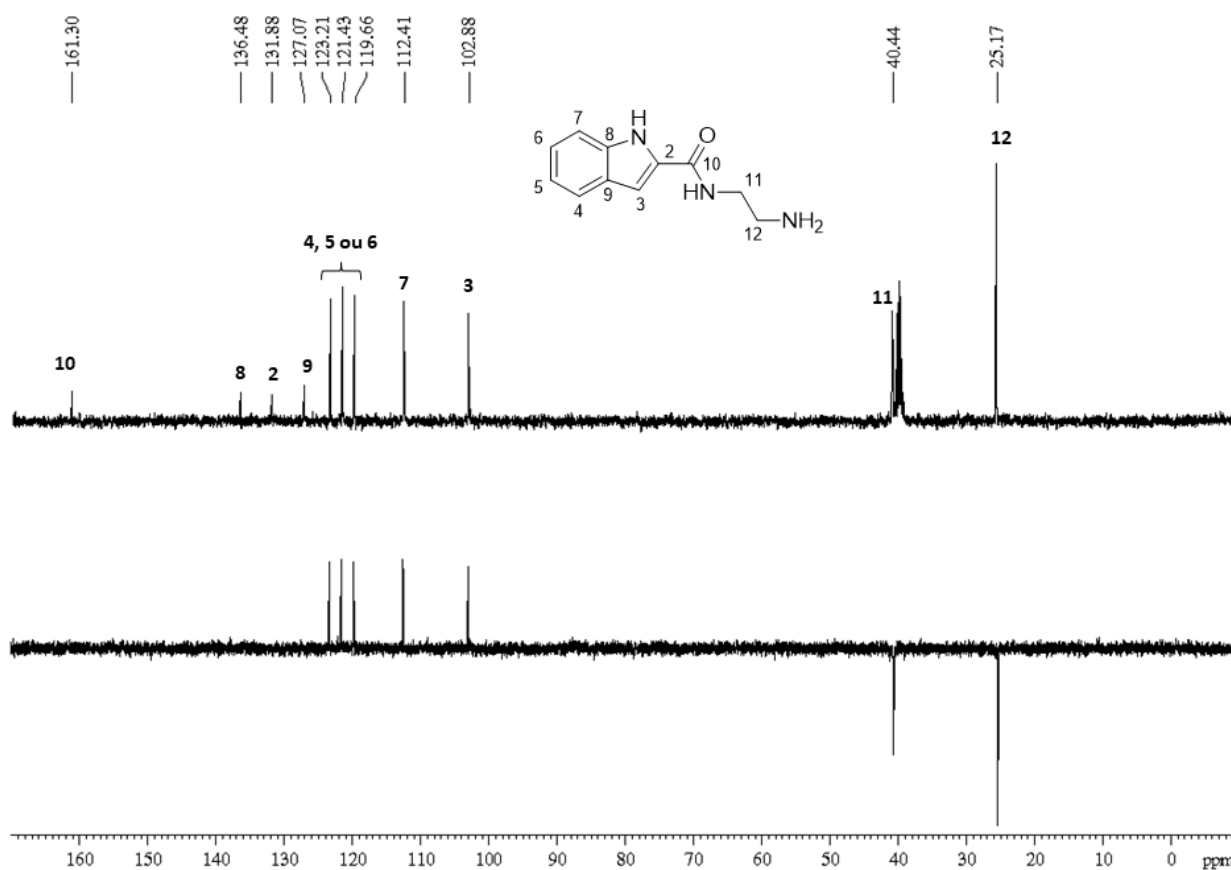


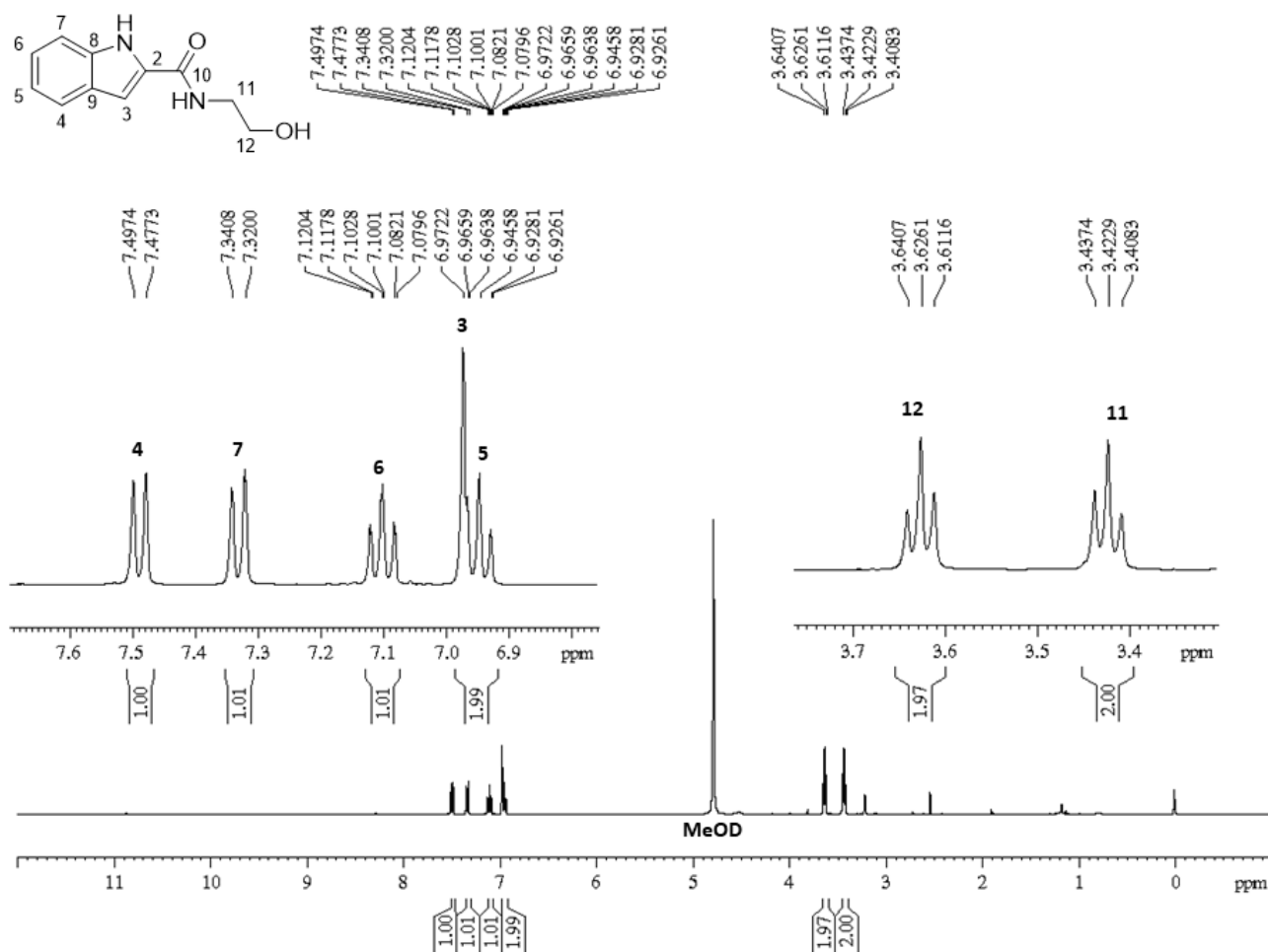
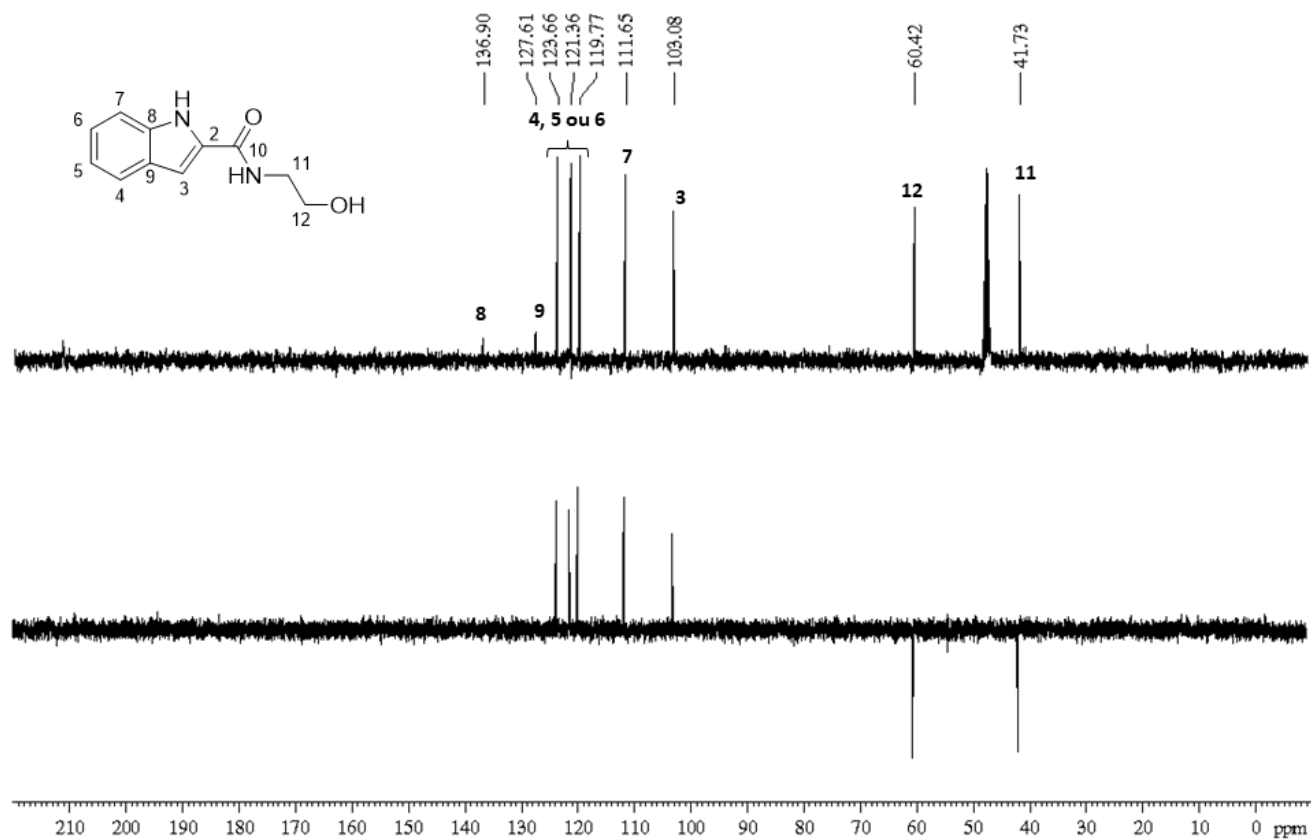
Figura B.38 - Espectro de RMN de ^1H de 8c (CD_3OD , 400 MHz)Figura B.39 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 8c (CD_3OD , 100 MHz)

Figura B.40 - Espectro de RMN de ^1H de 8d (Acetona- d_6 , 400 MHz)

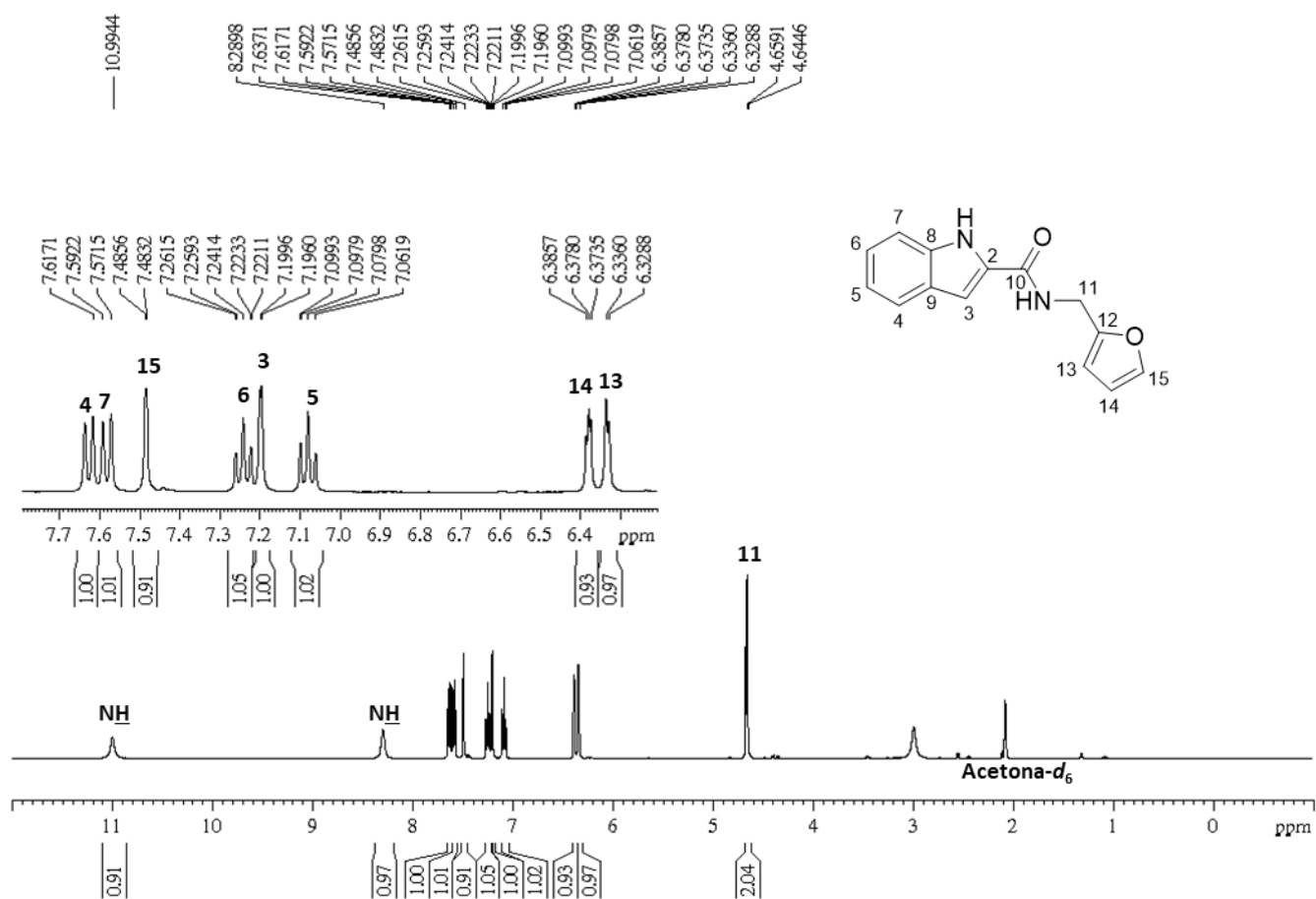


Figura B.41- Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 8d (Acetona- d_6 , 100 MHz)

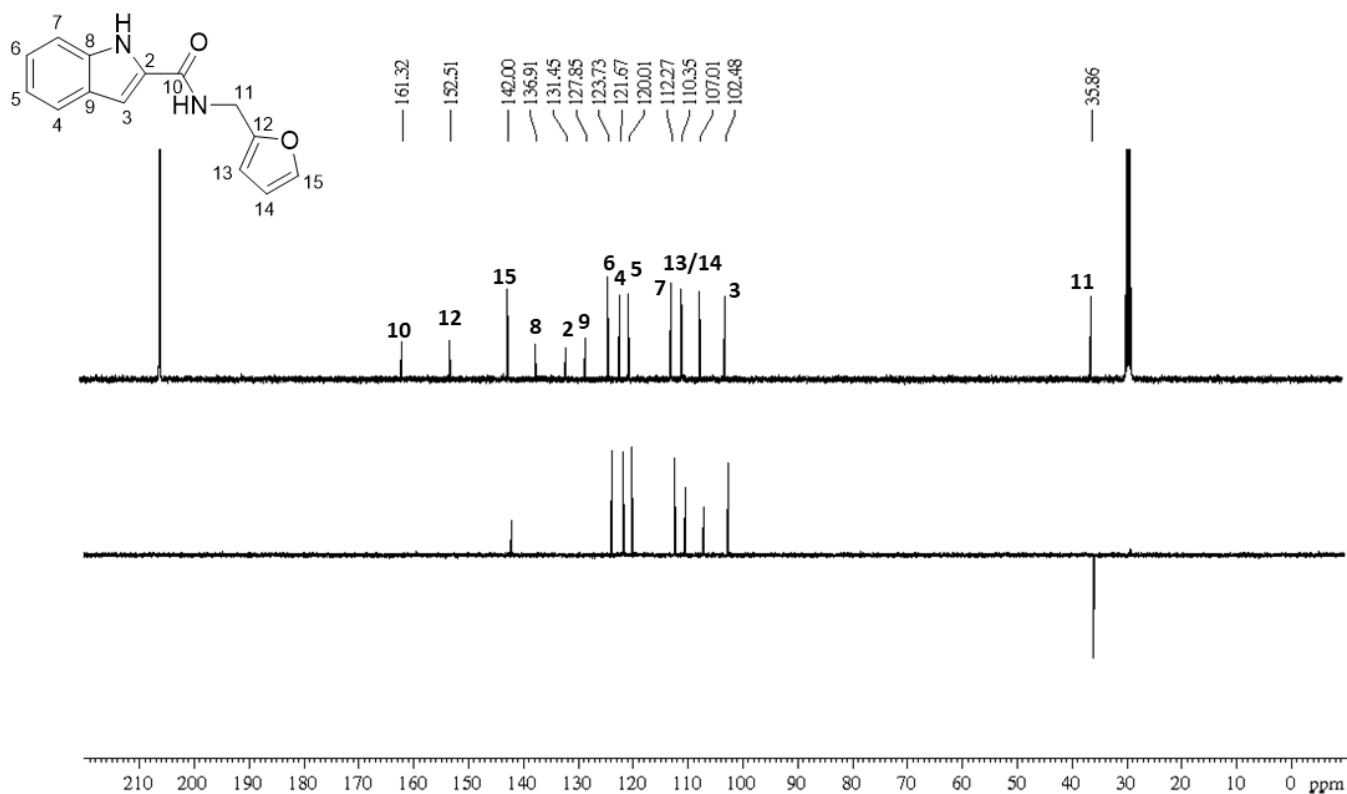


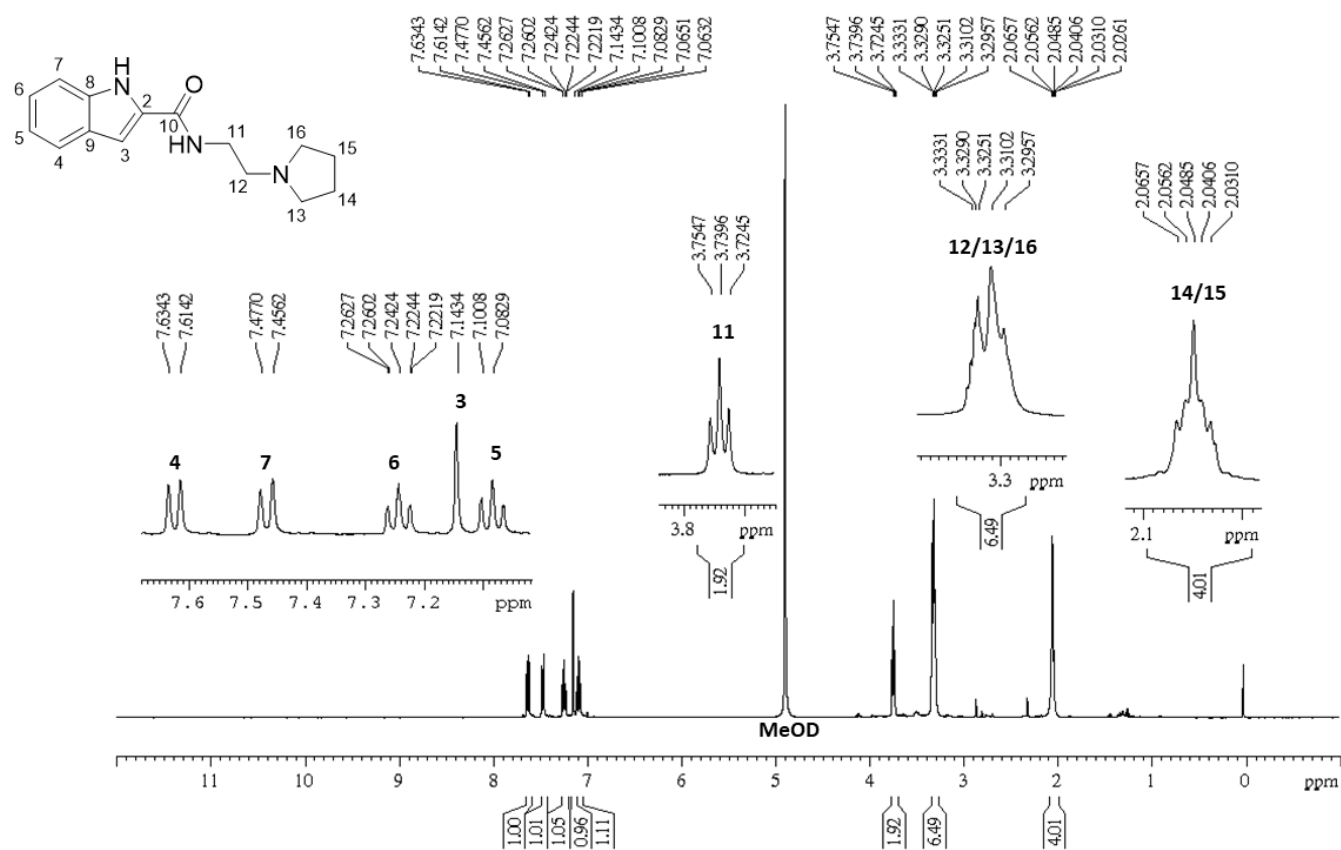
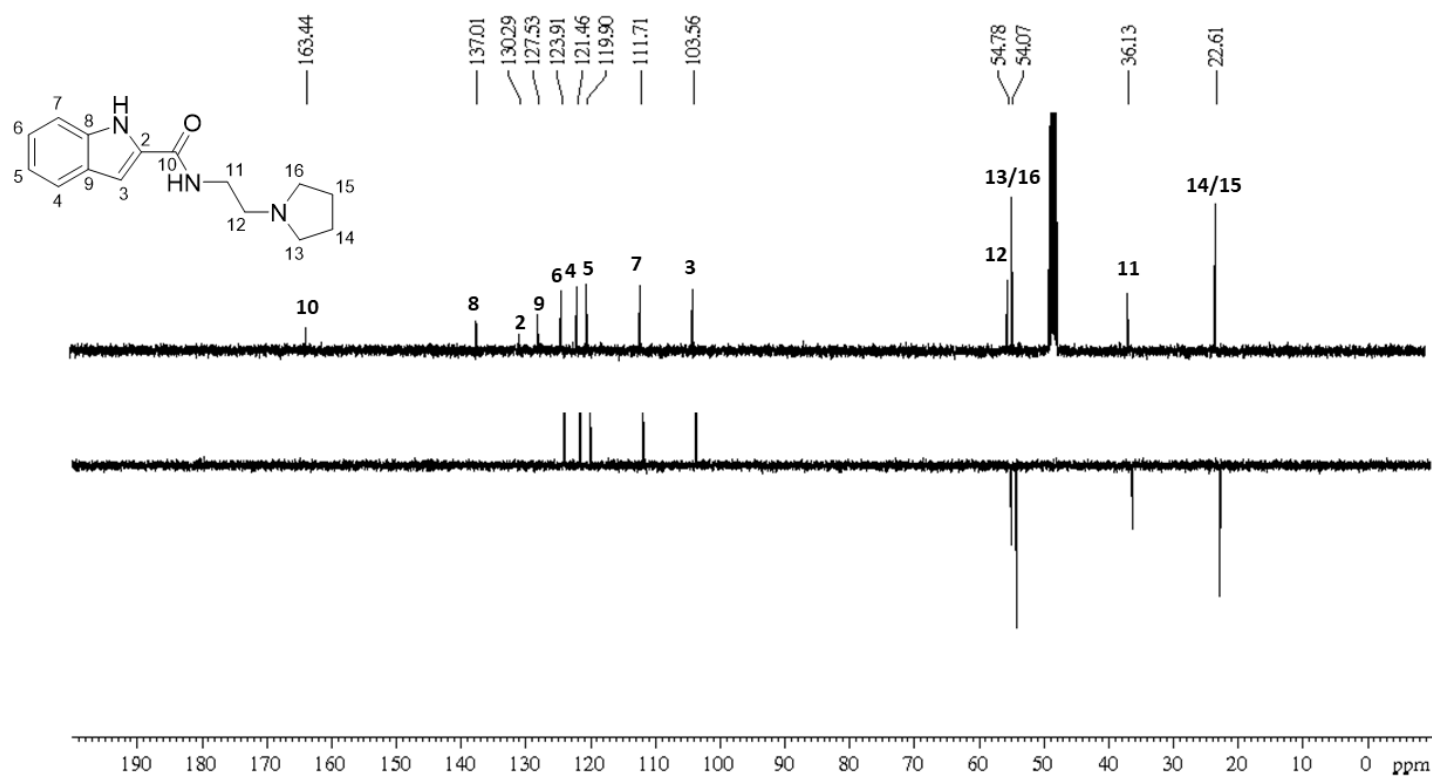
Figura B.42 - Espectro de RMN de ^1H de 8e (CD_3OD , 400 MHz)Figura B.43 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 8e (CD_3OD , 100 MHz)

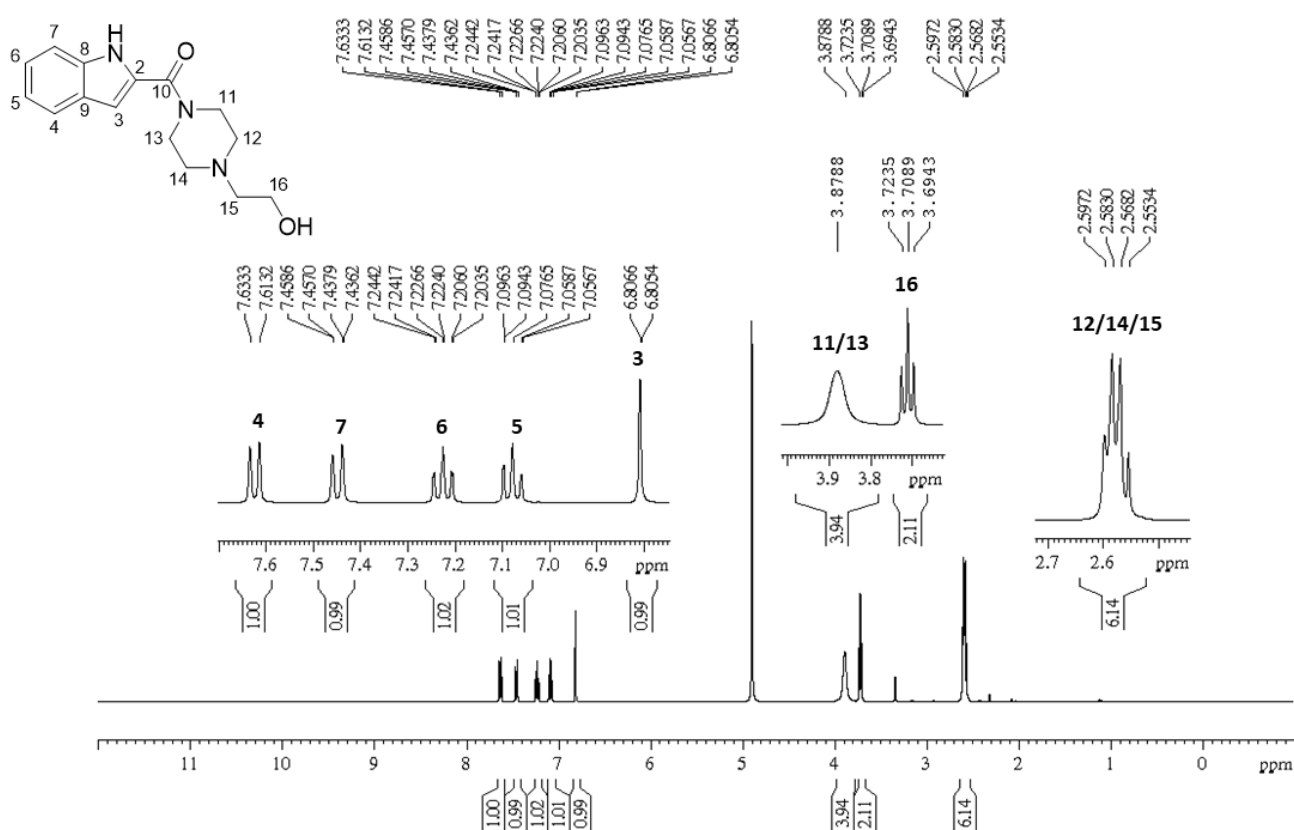
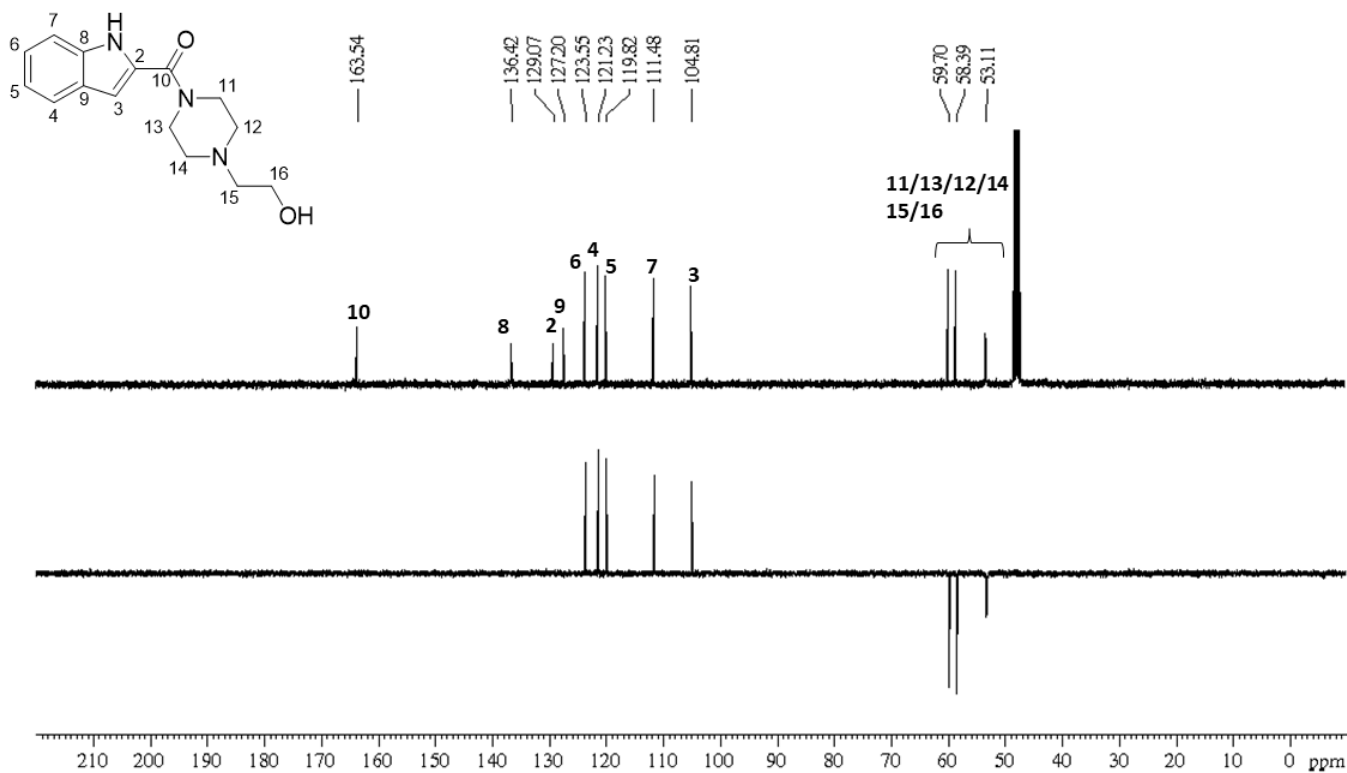
Figura B.44 - Espectro de RMN de ^1H de 8f (CD_3OD , 400 MHz)Figura B.45 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 8f (CD_3OD , 100 MHz)

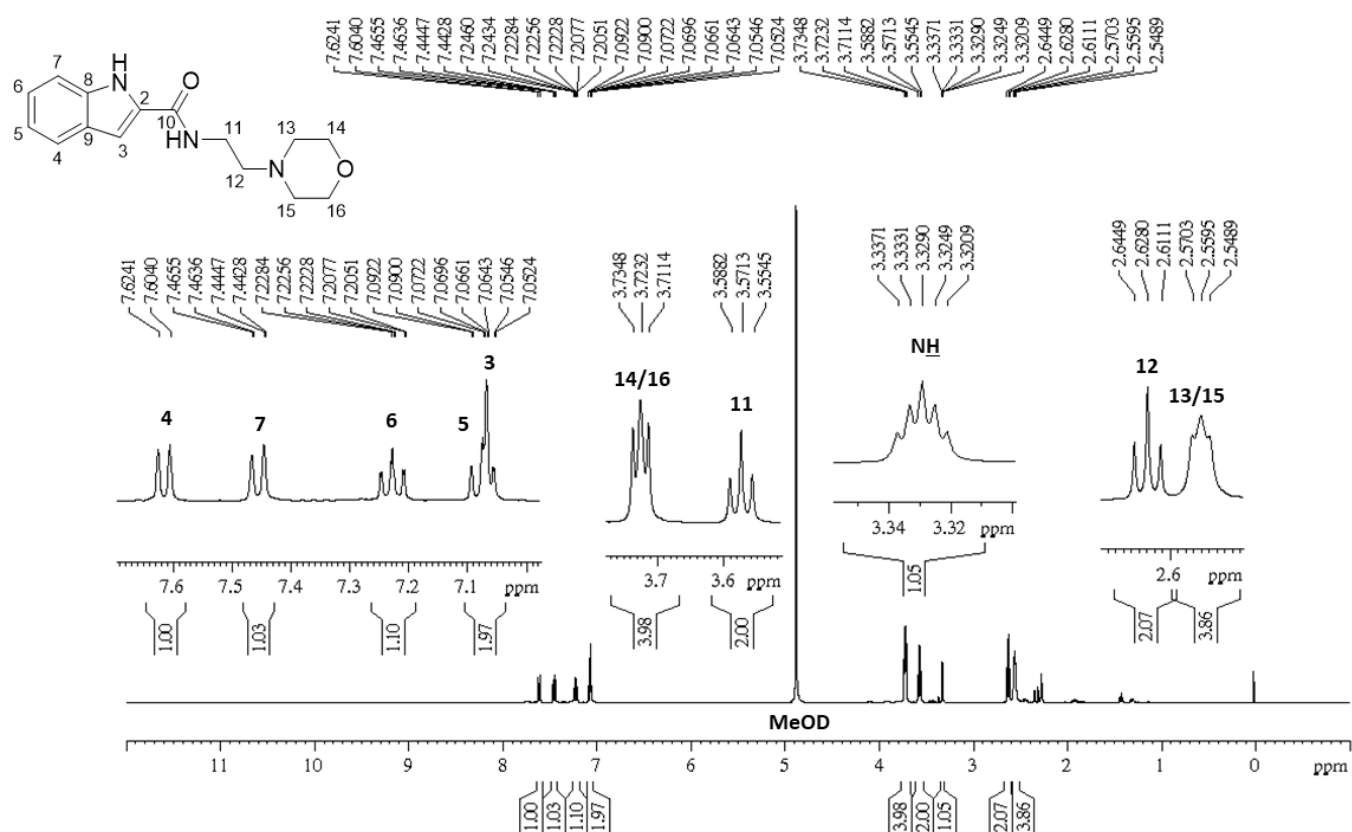
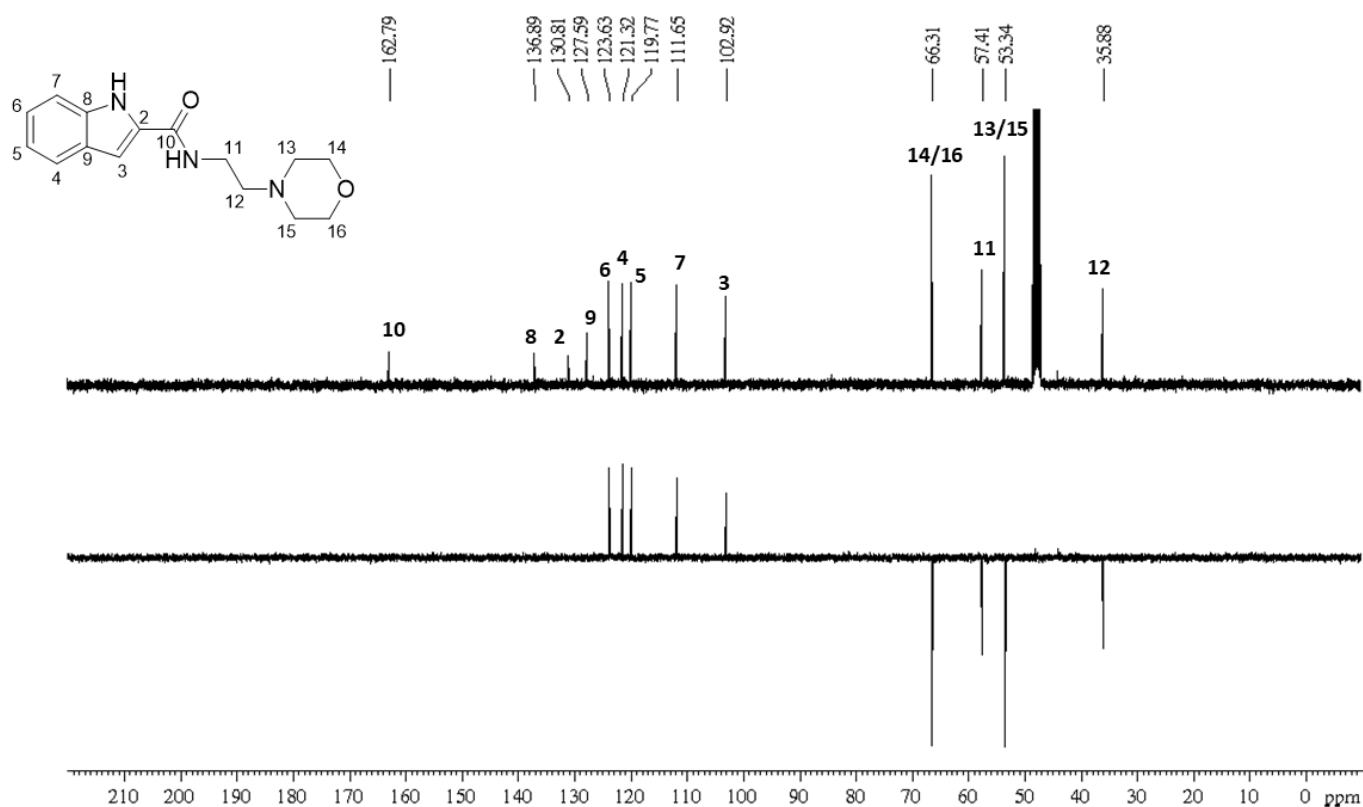
Figura B.46 - Espectro de RMN de ^1H de 8g (CD_3OD , 400 MHz)Figura B.47 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 8g (CD_3OD , 100 MHz)

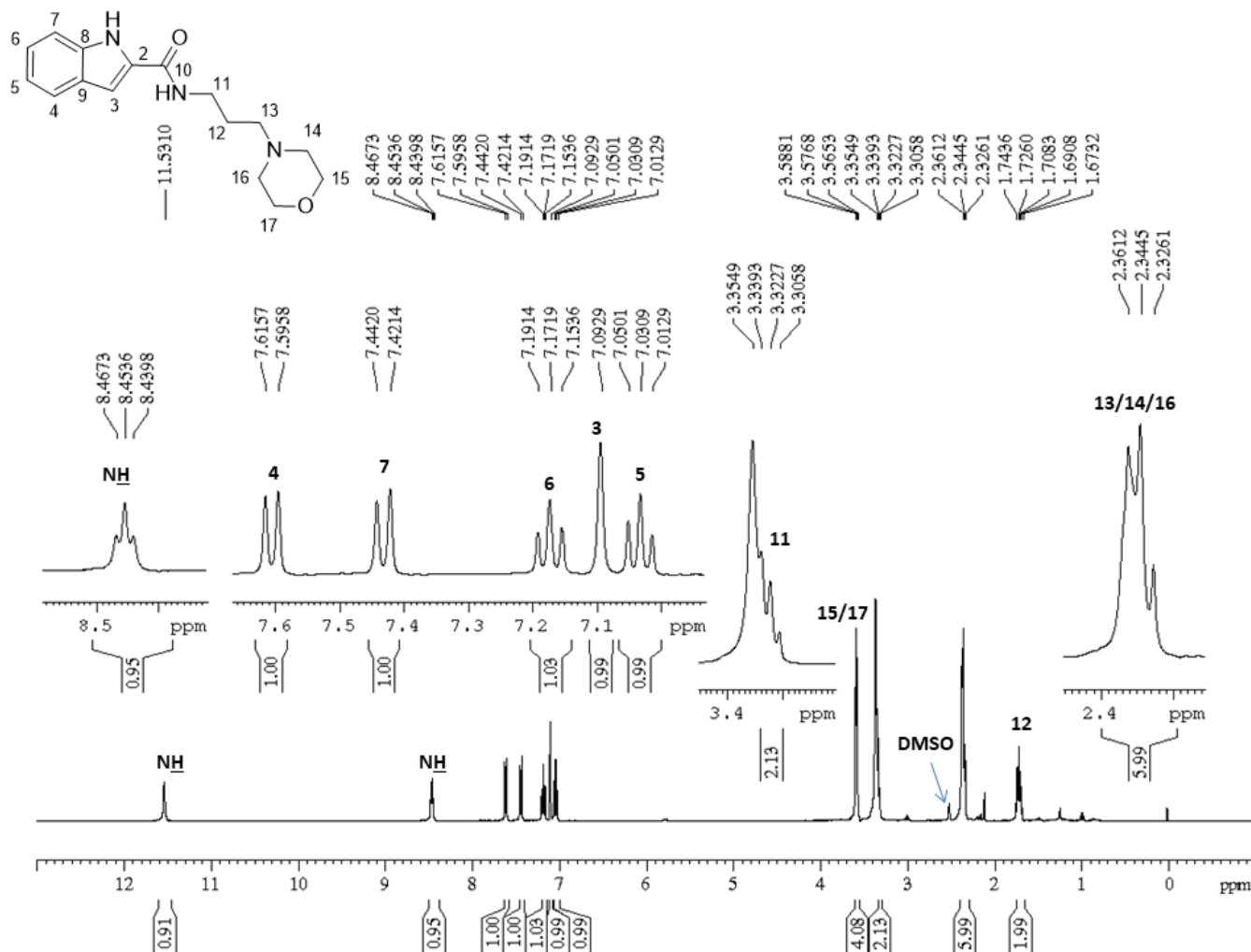
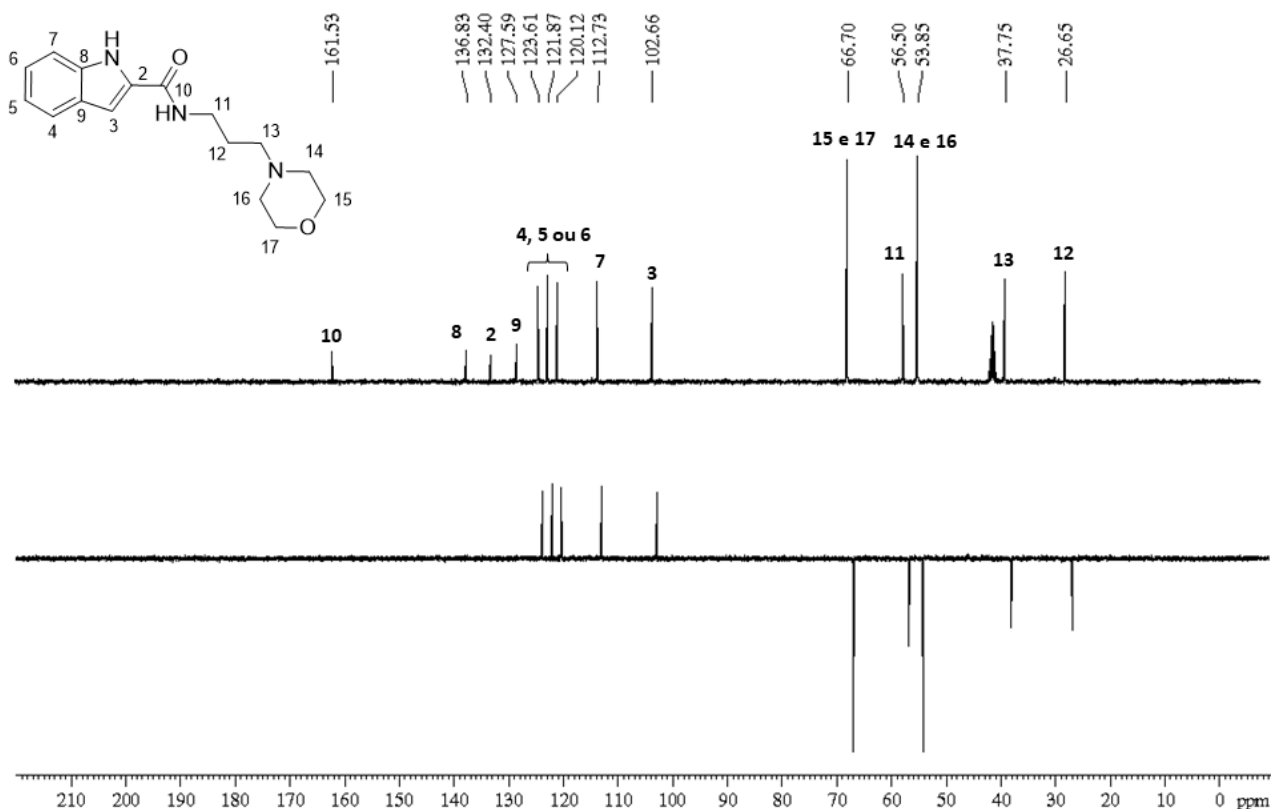
Figura B.48 - Espectro de RMN de ^1H de 8h (DMSO- d_6 , 400 MHz)Figura B.49 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 8h (DMSO- d_6 , 100 MHz)

Figura B.50 - Espectro de RMN de ^1H de 8i (Acetona- d_6 , 400 MHz)

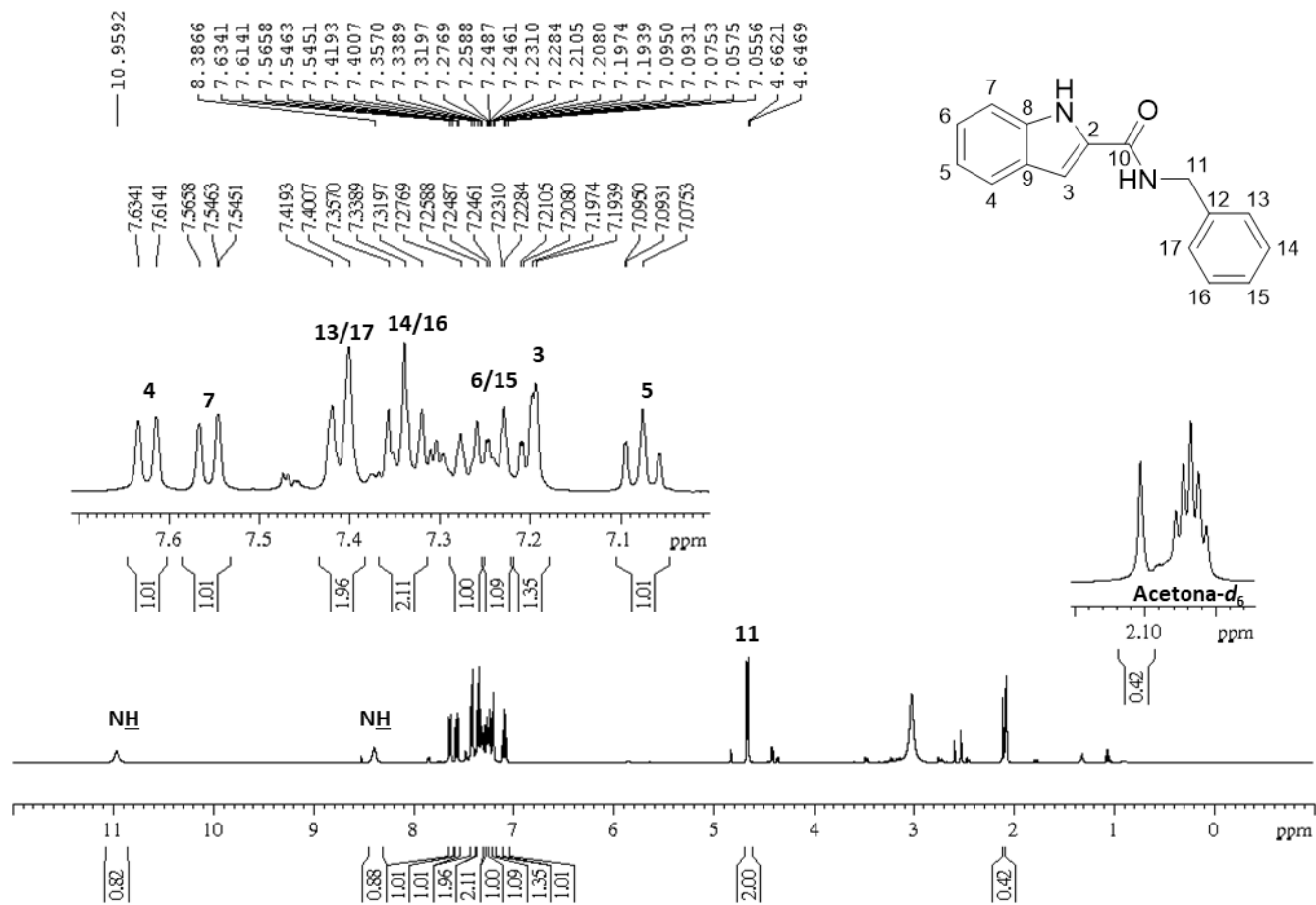


Figura B.51 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 8i (Acetona- d_6 , 100 MHz)

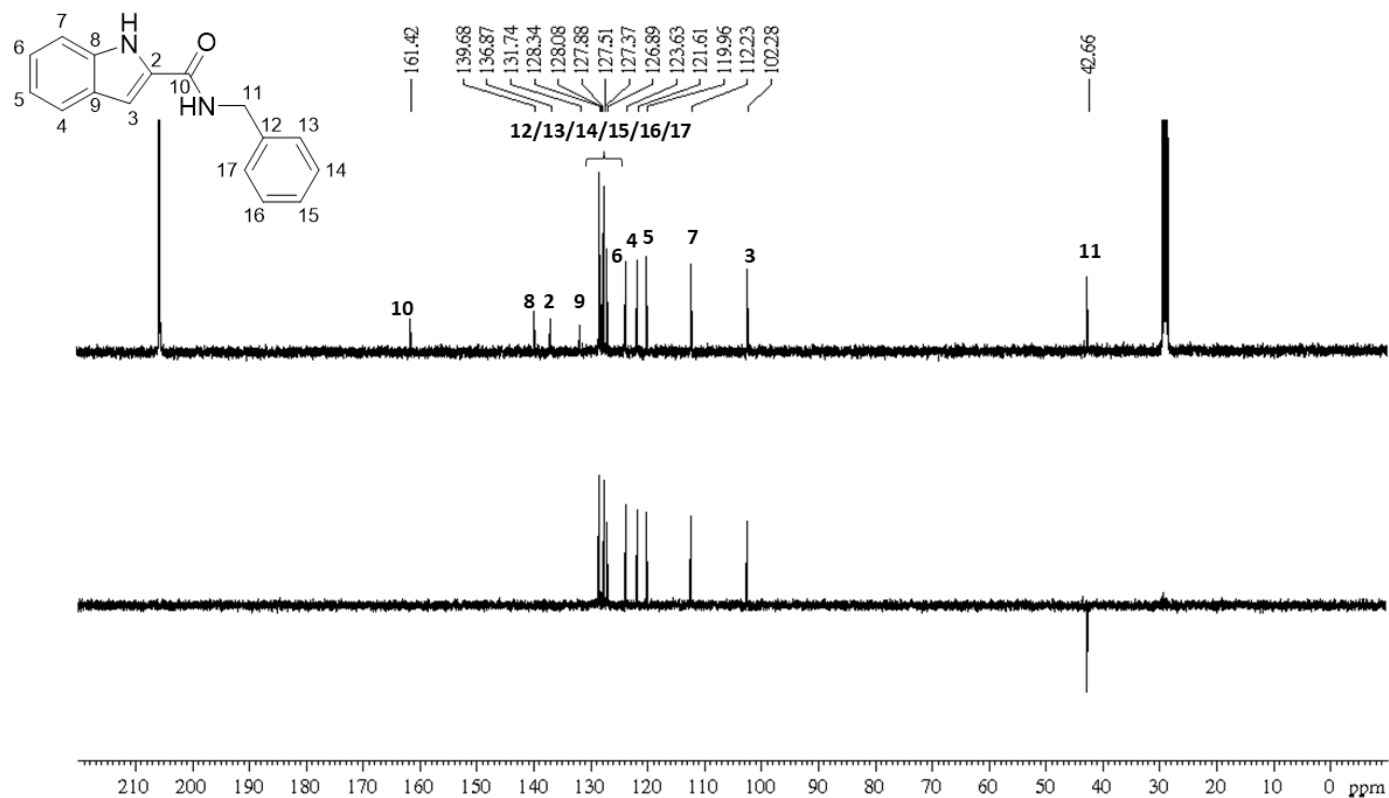


Figura B.52 - Espectro de RMN de ^1H de 8j (Acetona- d_6 , 400 MHz)

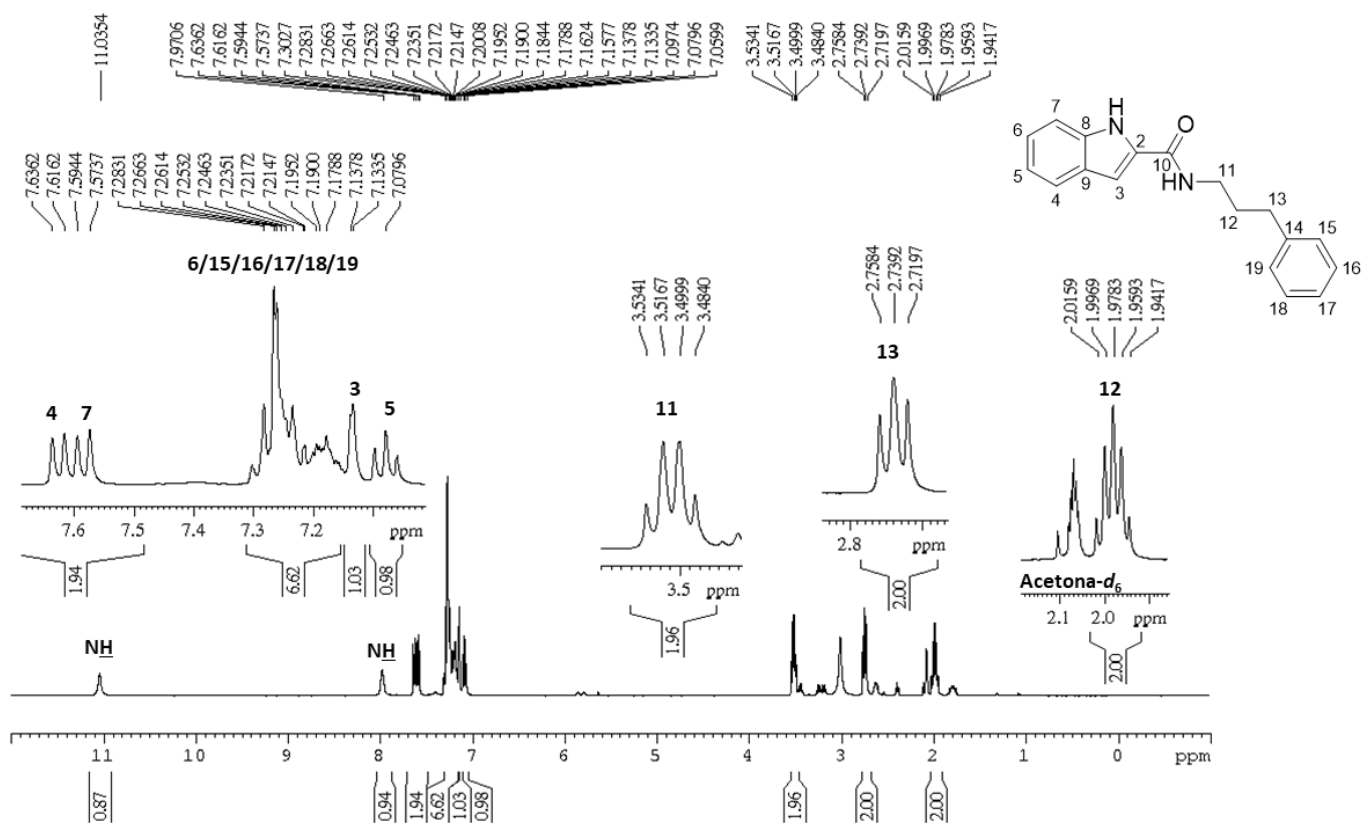


Figura B.53 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 8j (Acetona- d_6 , 100 MHz)

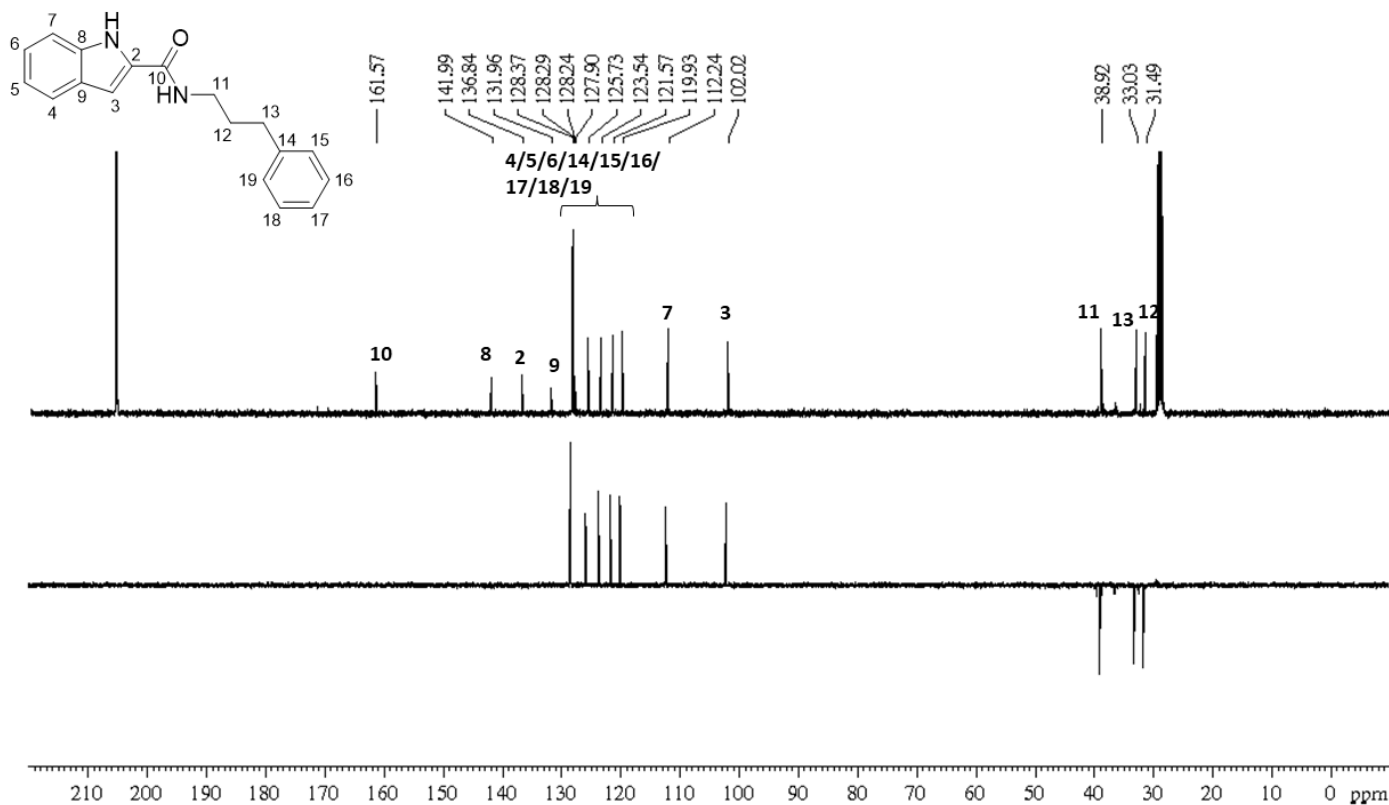


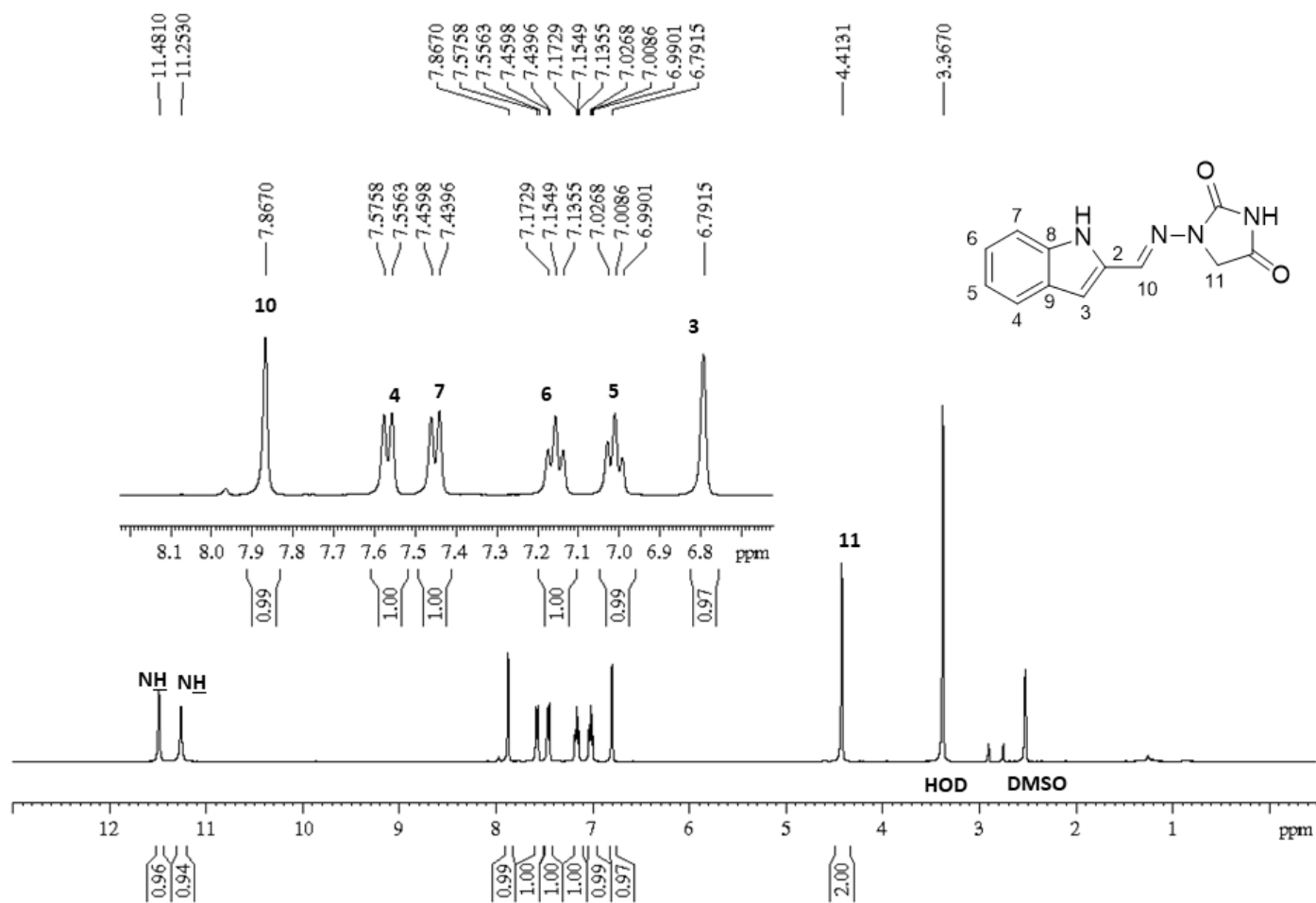
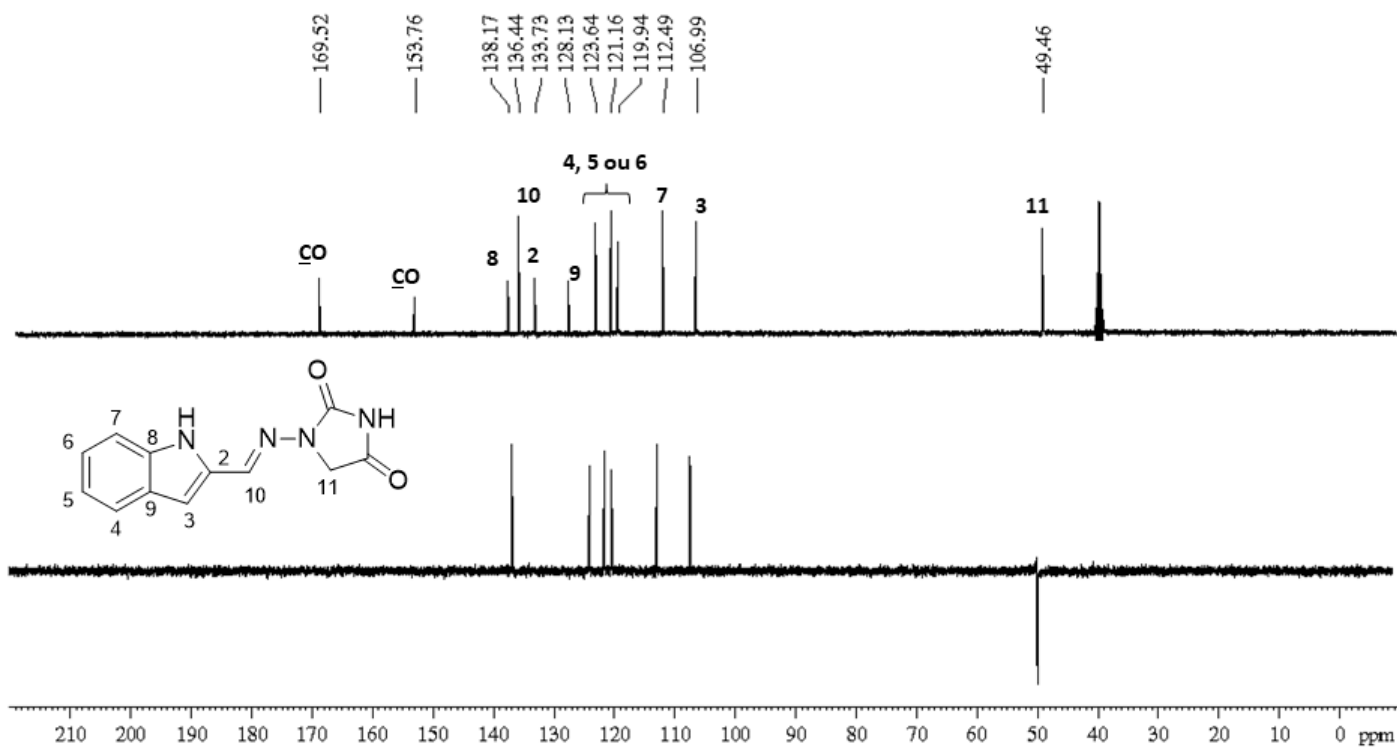
Figura B.54 - Espectro de RMN de ^1H de 9 (DMSO- d_6 , 400 MHz)Figura B.55 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 9 (DMSO- d_6 , 100 MHz)

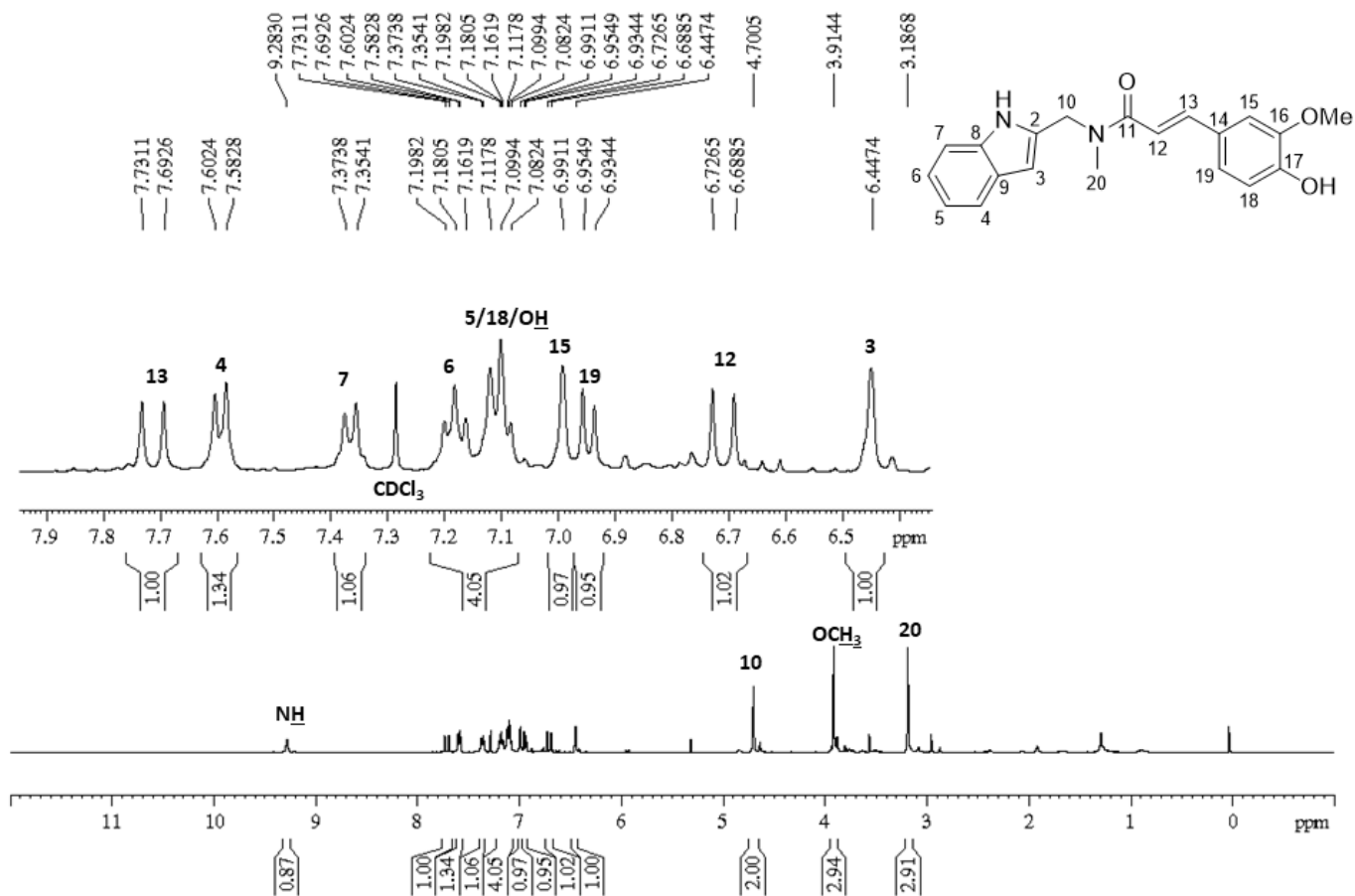
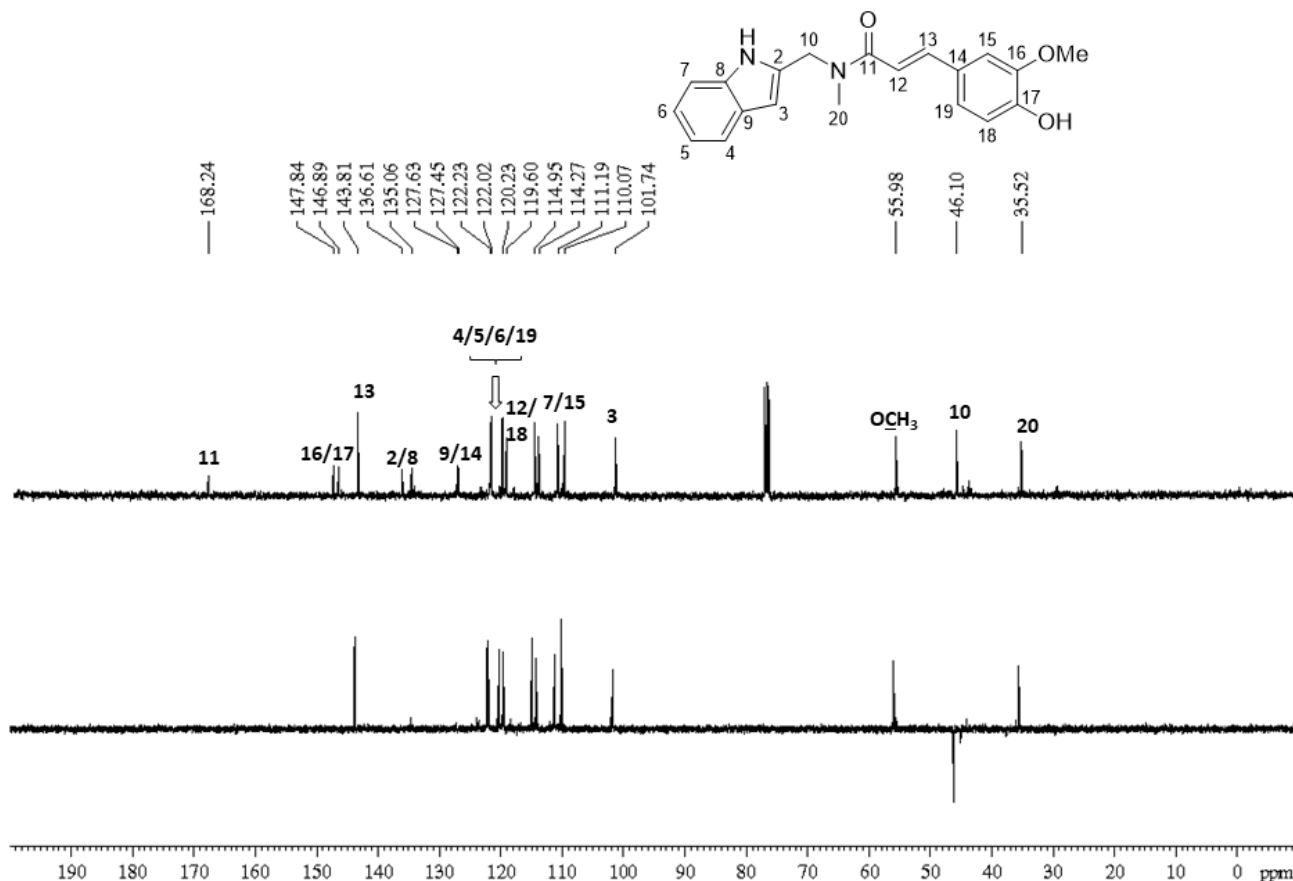
Figura B.56 - Espectro de RMN de ^1H de 10 (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.57 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 10 (CDCl_3 , 100 MHz)

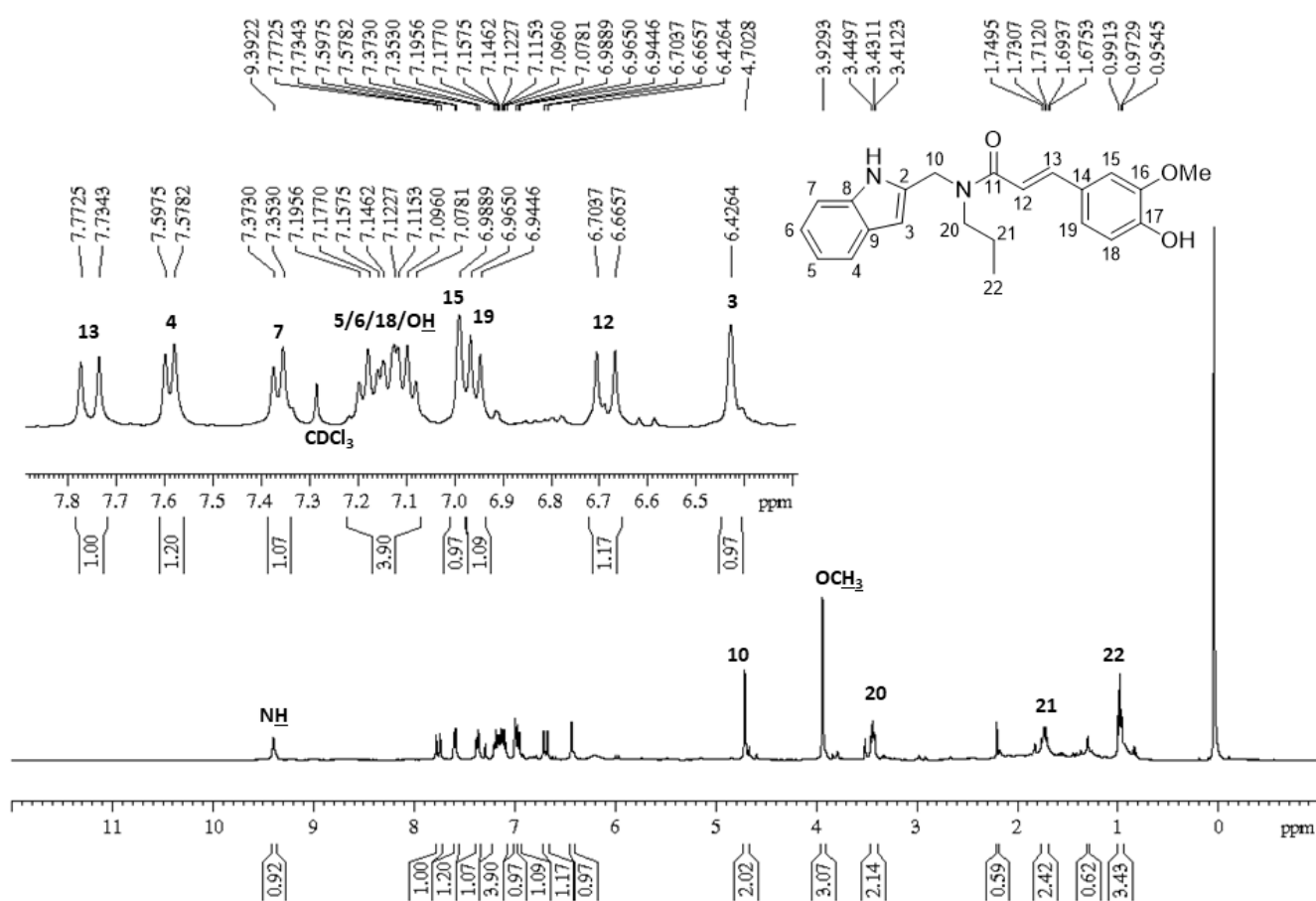
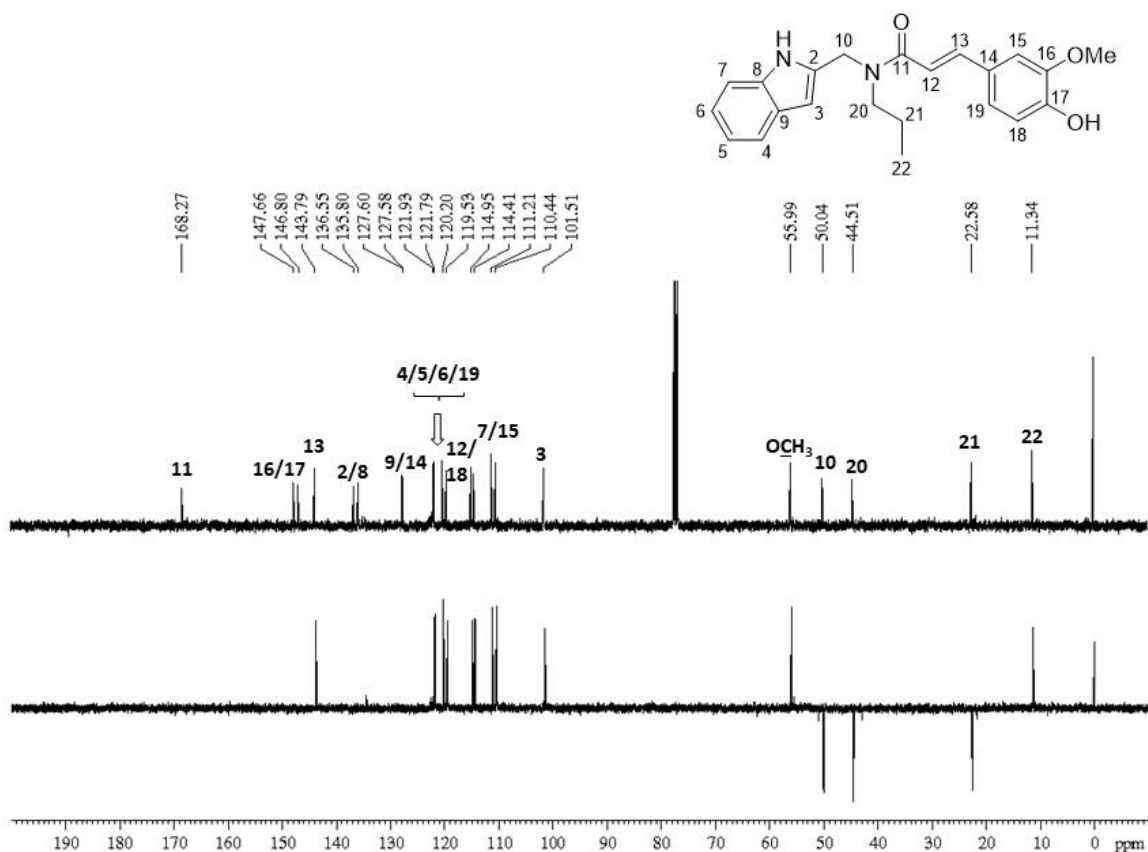
Figura B.58 - Espectro de RMN de ^1H de 12 (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.59 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 12 (CDCl_3 , 100 MHz)

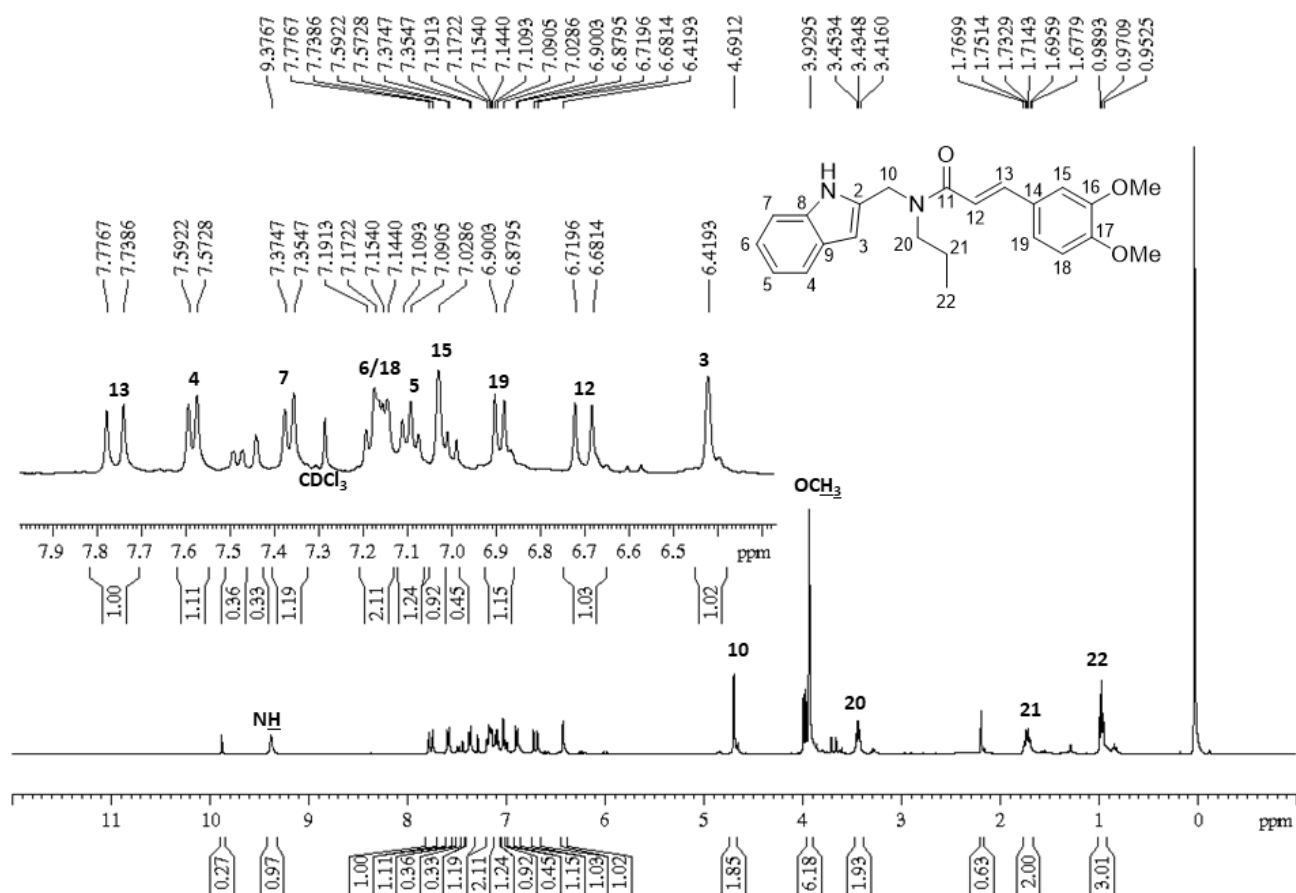
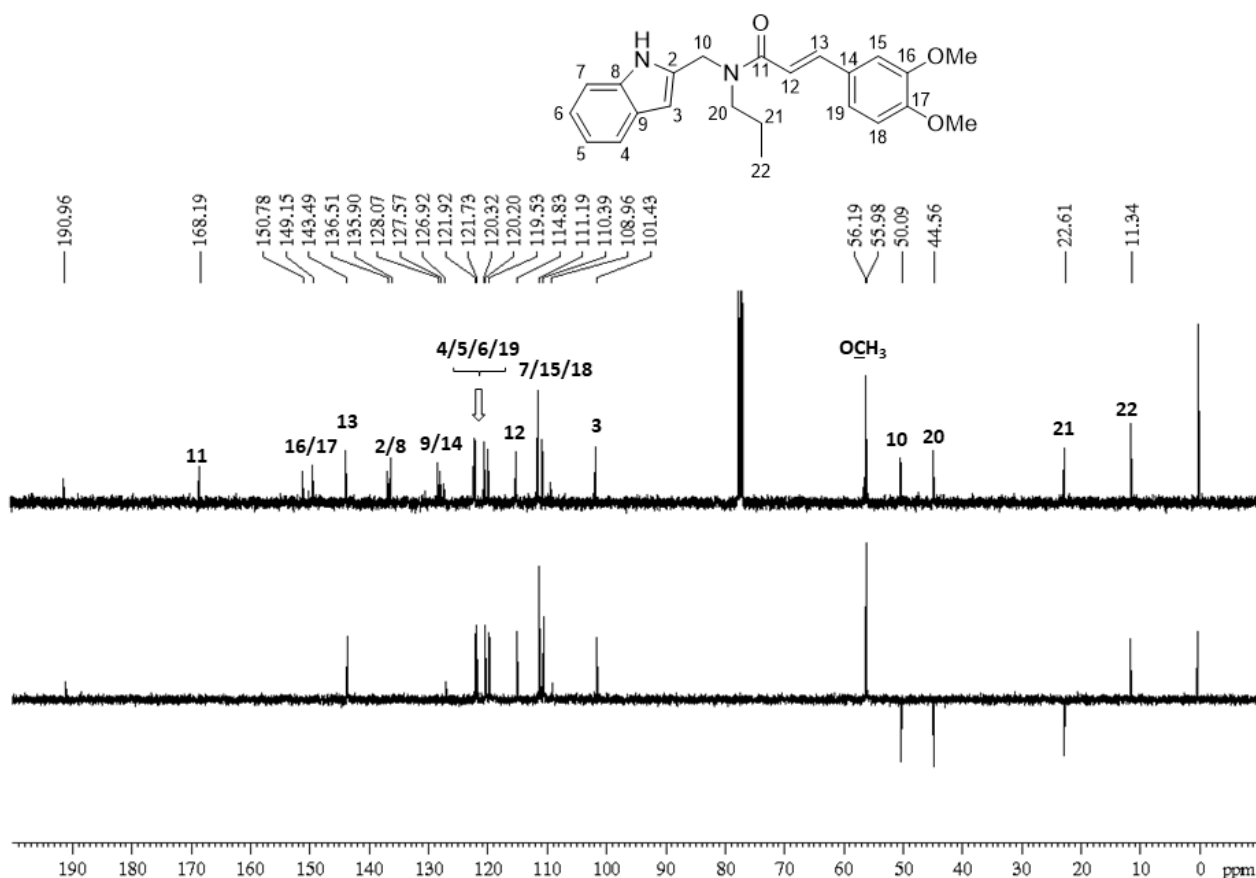
Figura B.60 - Espectro de RMN de ^1H de 13 (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.61 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 13 (CDCl_3 , 100 MHz)

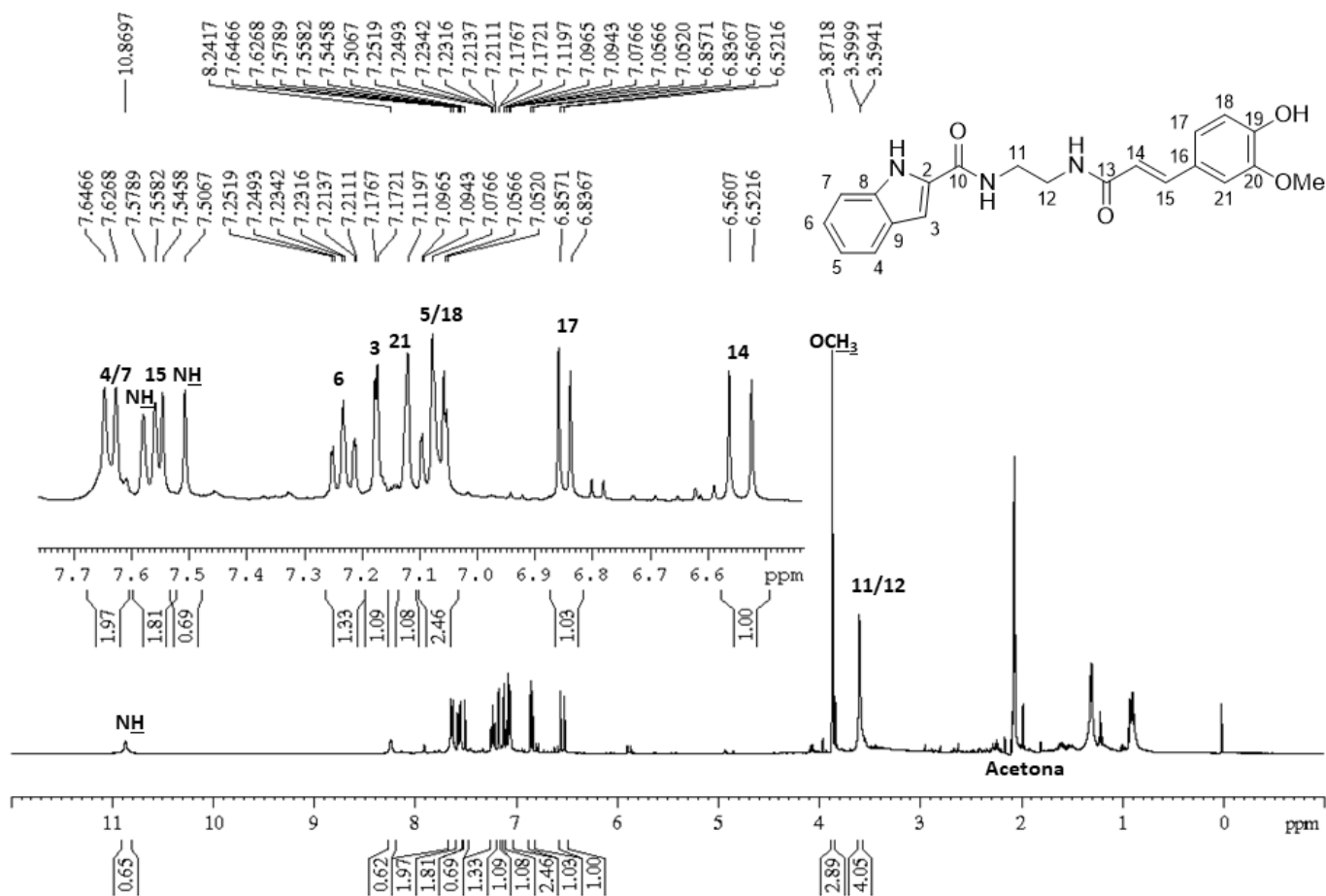
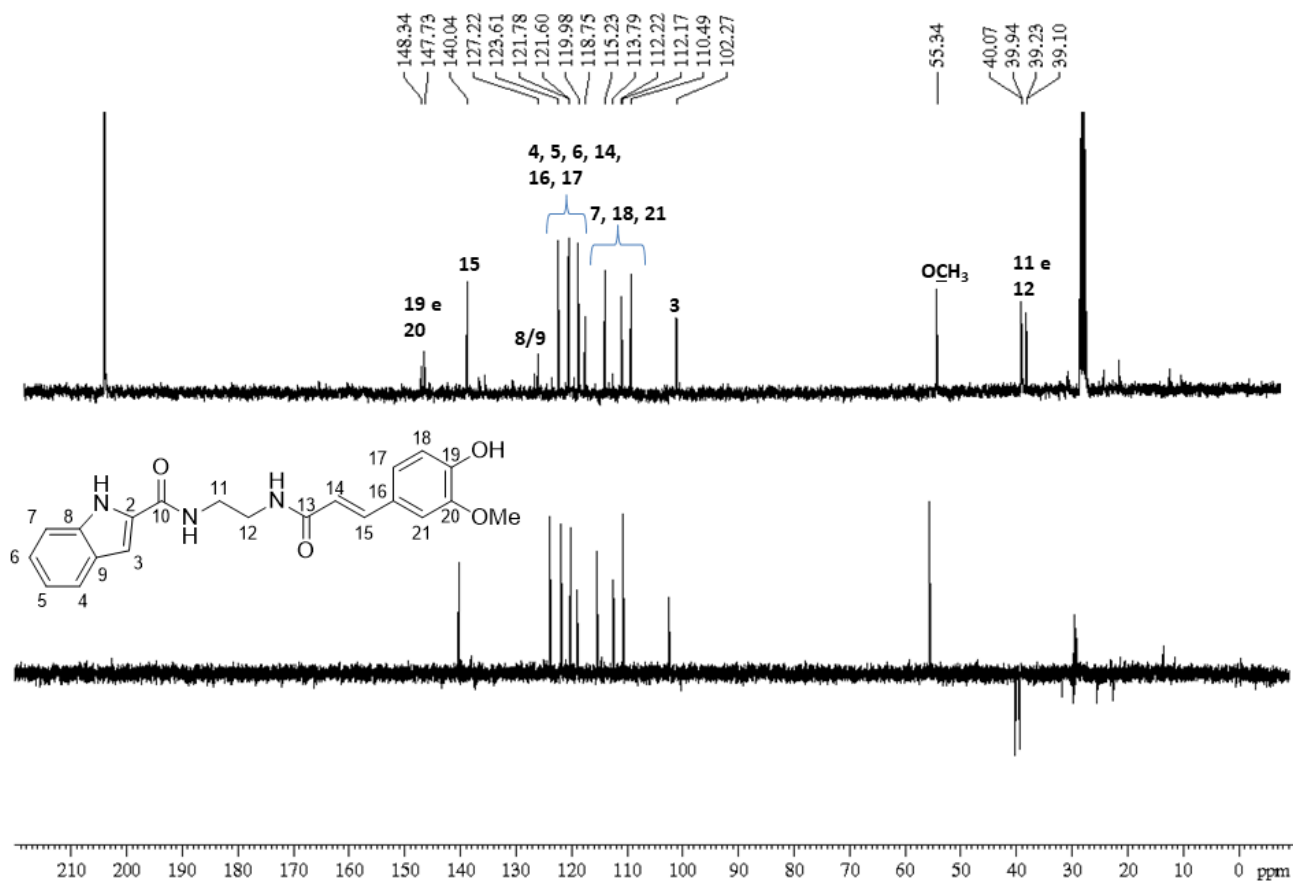
Figura B.62 - Espectro de RMN de ^1H de 14 (Acetona- d_6 , 400 MHz)Figura B.63 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 14 (Acetona- d_6 , 100 MHz)

Figura B.64 - Espectro de RMN de ^1H de 15 (DMSO- d_6 , 400 MHz)

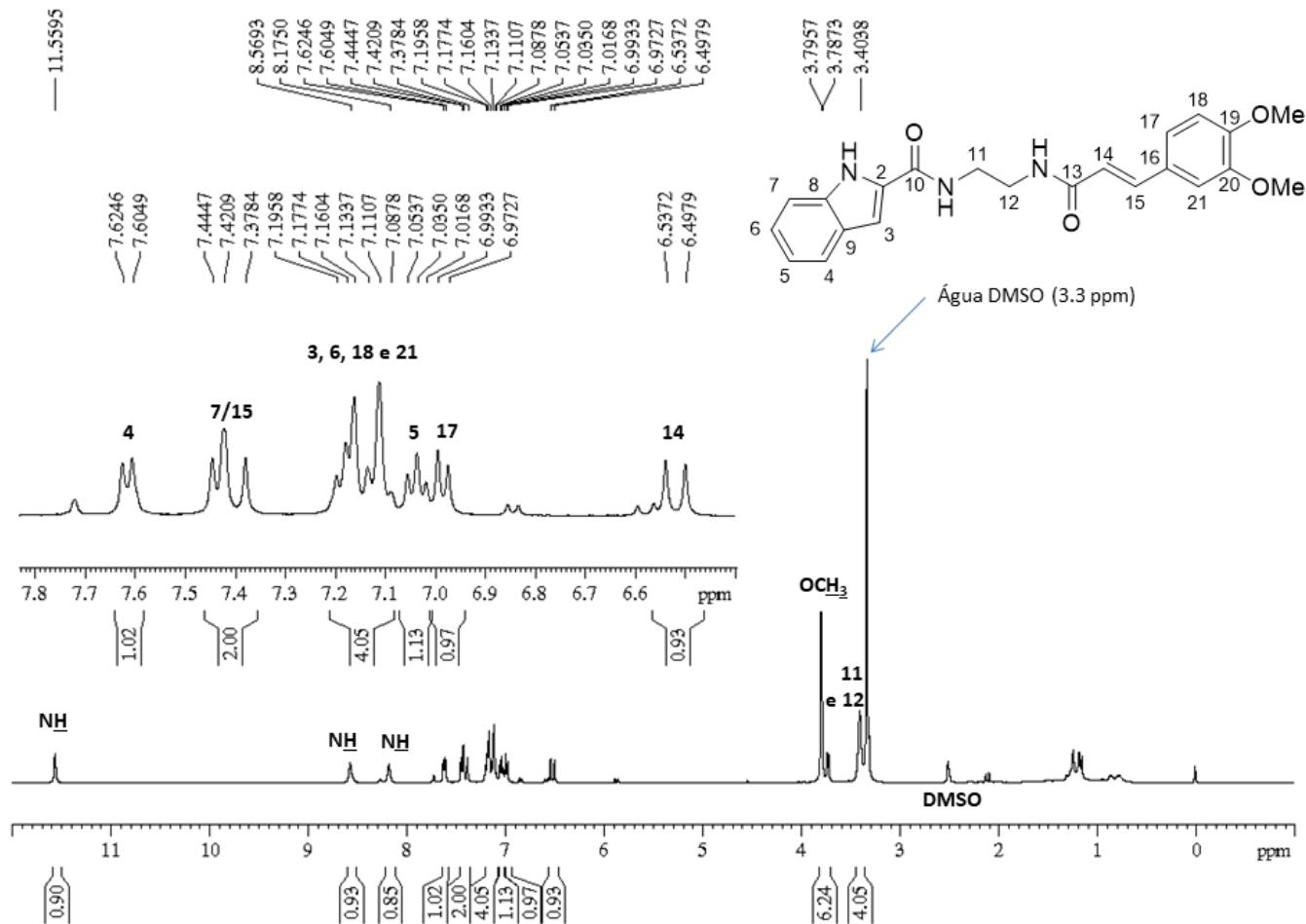


Figura B.65 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 15 (DMSO- d_6 , 100 MHz)

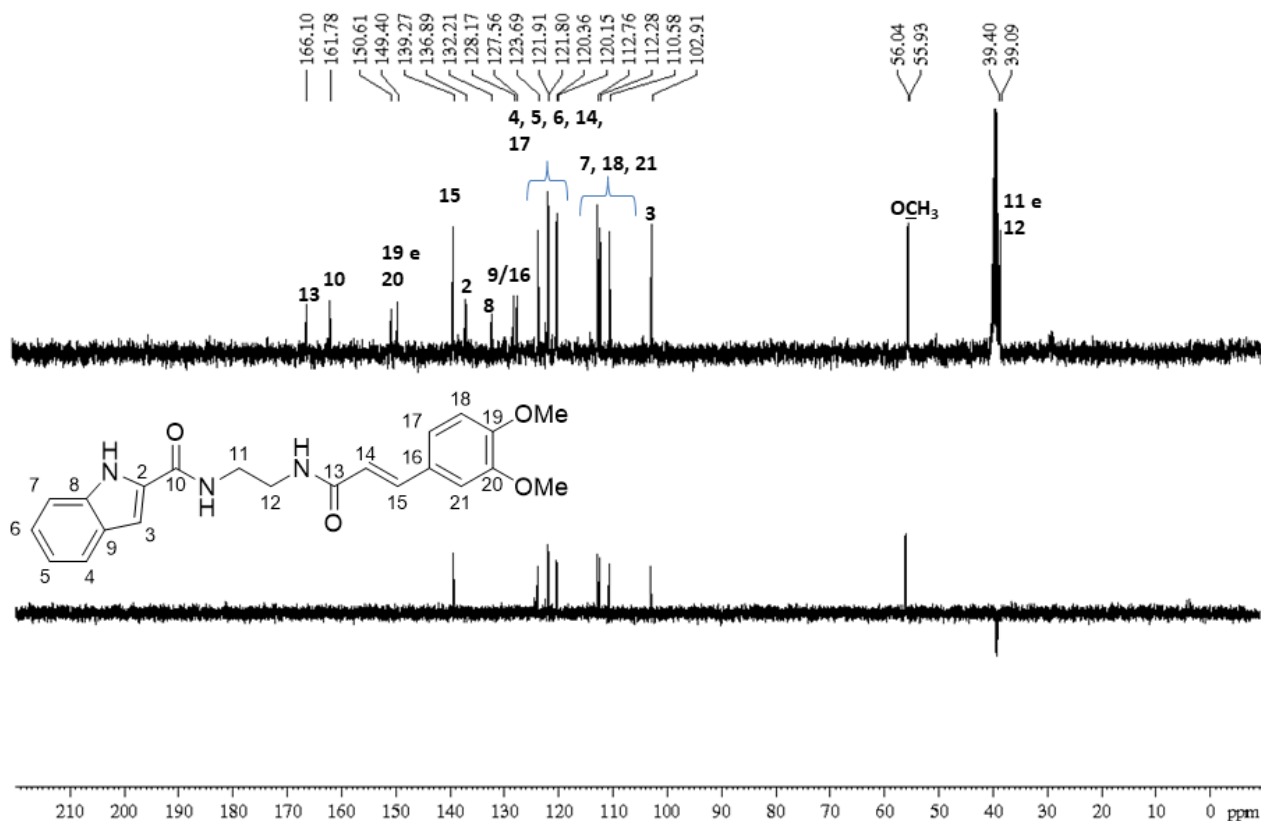


Figura B.66 - Espectro de RMN de ^1H de 16 (Acetona- d_6 , 400 MHz)

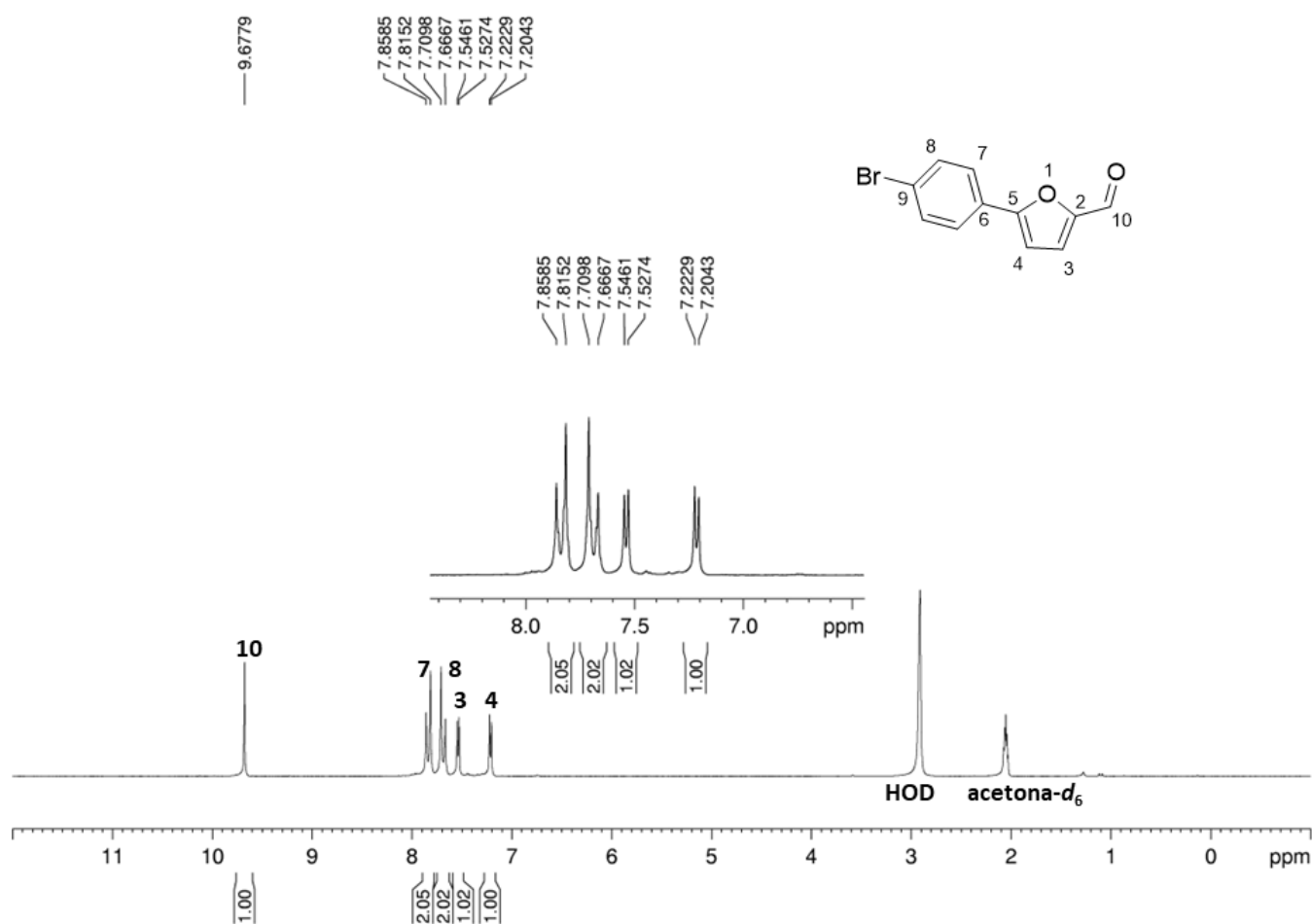


Figura B.67 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 16 (Acetona- d_6 , 100 MHz)

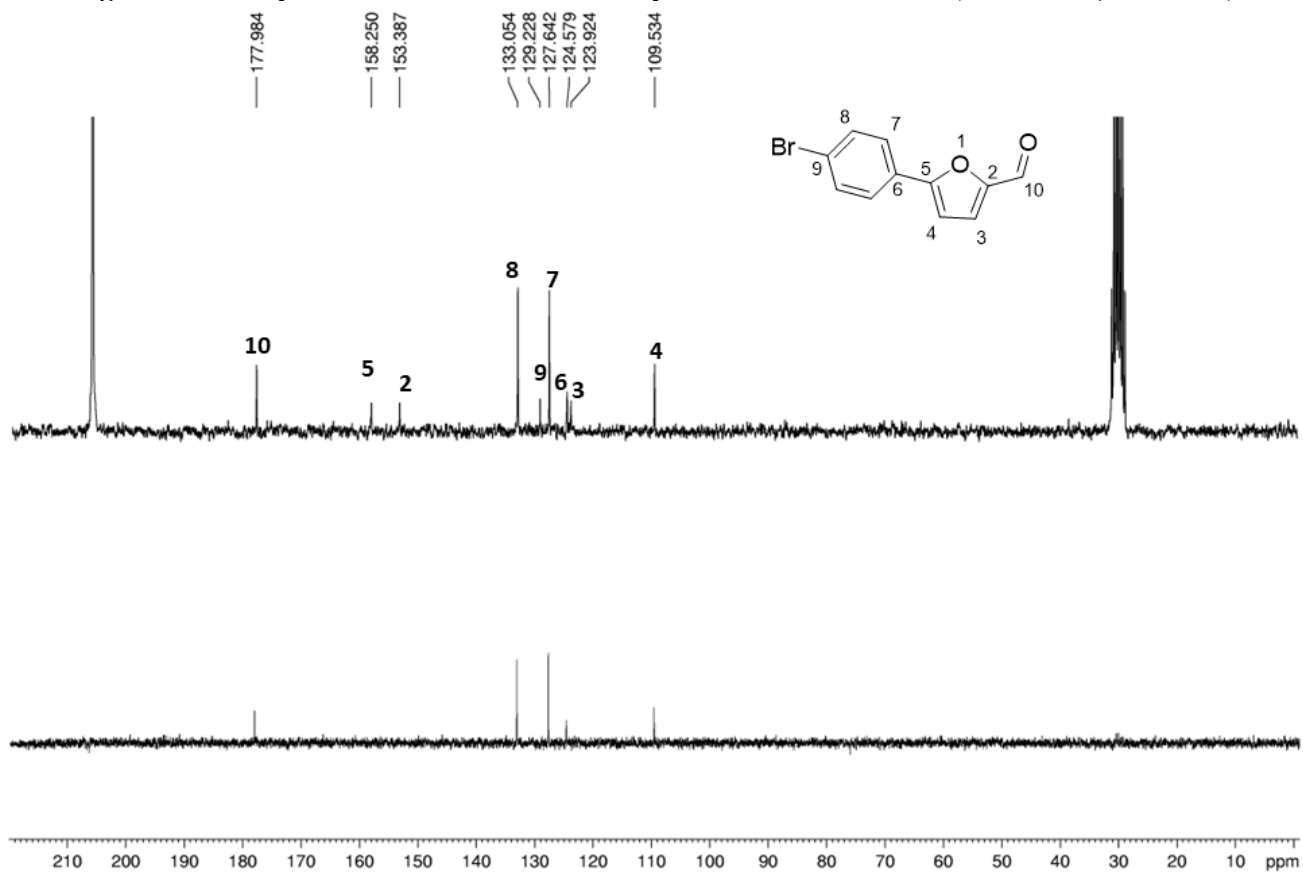


Figura B.68 - Espectro de RMN de ^1H de 17 (Acetona- d_6 , 400 MHz)

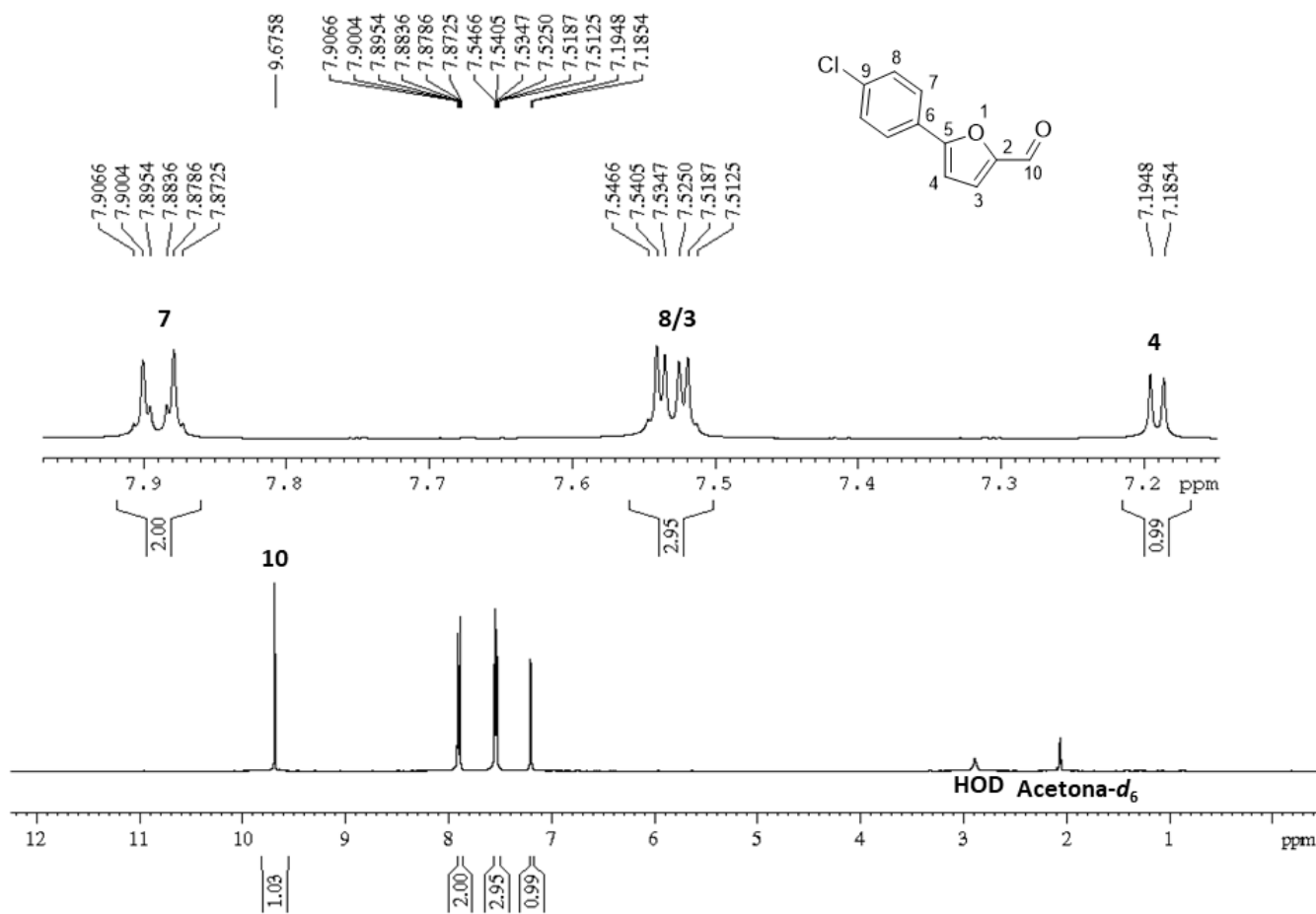


Figura B.69 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 17 (Acetona- d_6 , 100 MHz)

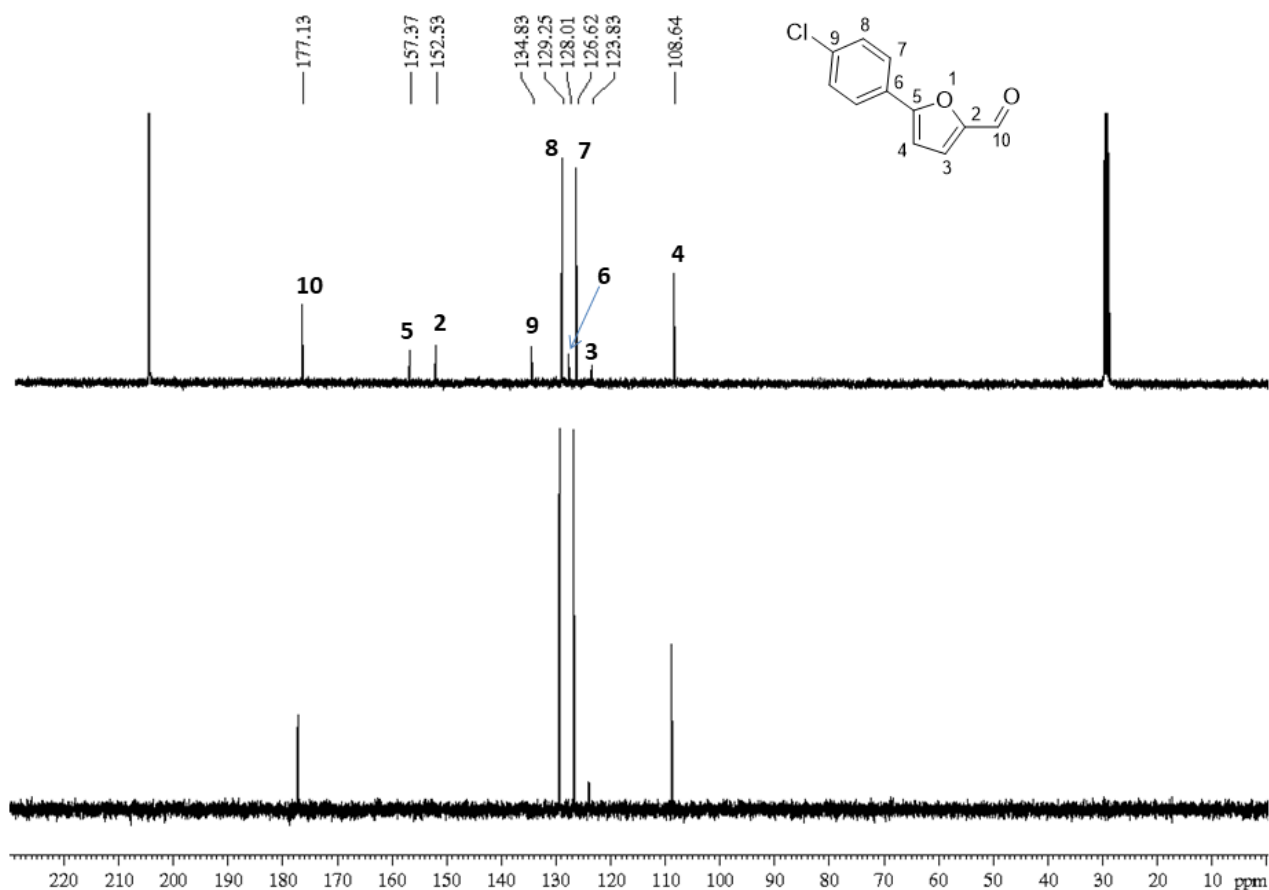


Figura B.70 - Mapa de contorno HMBC (expansão) de 17 (Acetona- d_6 , 400 MHz)

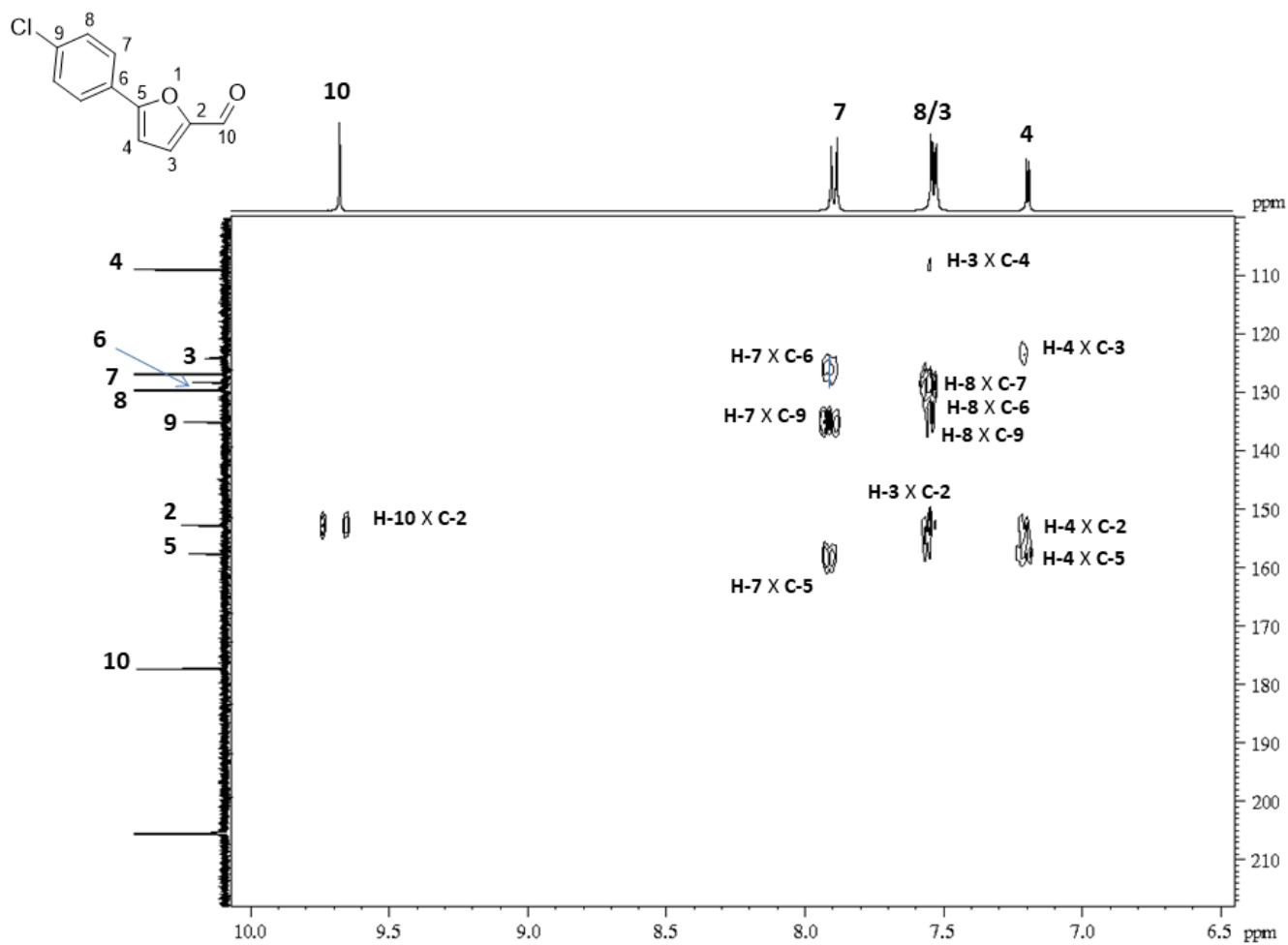


Figura B.71 - Mapa de contorno HSQC (expansão) de 17 (Acetona- d_6 , 400 MHz)

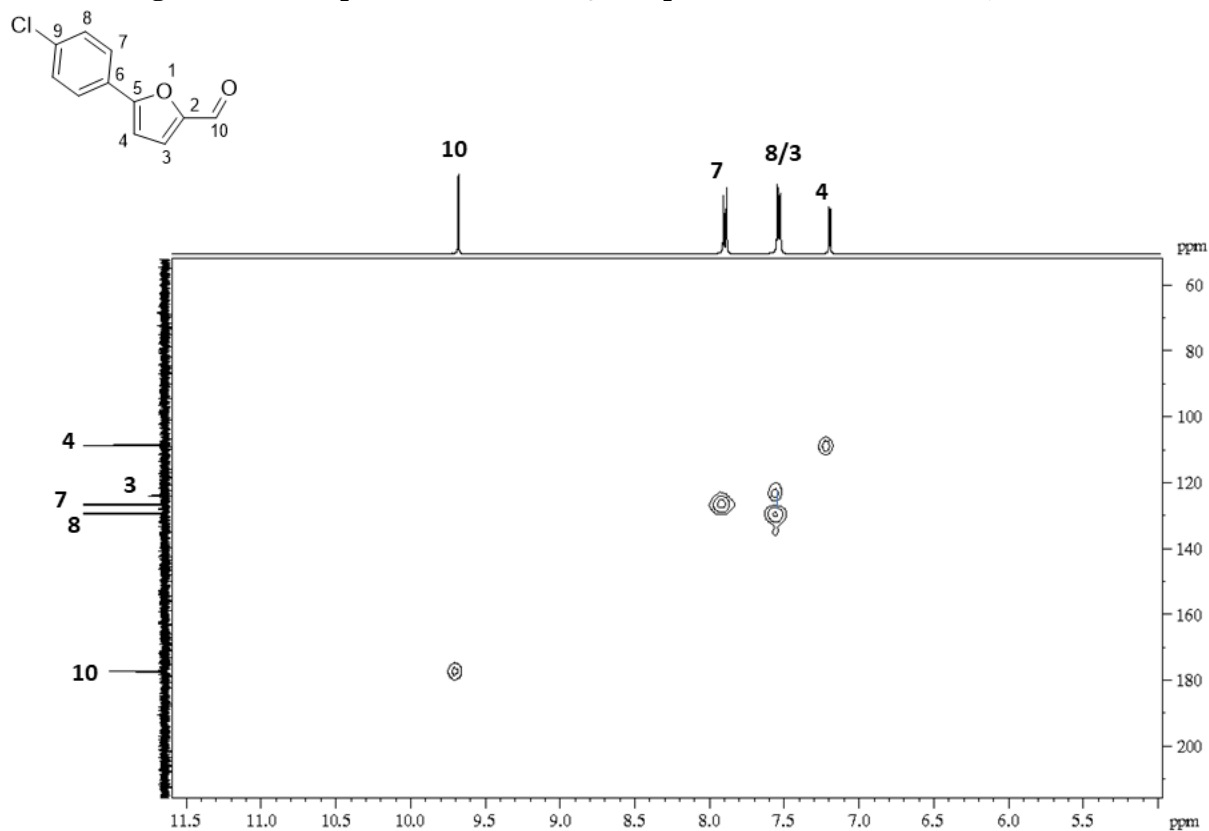


Figura B.72 - Espectro de RMN de ^1H de 18 (Acetona- d_6 , 200 MHz)

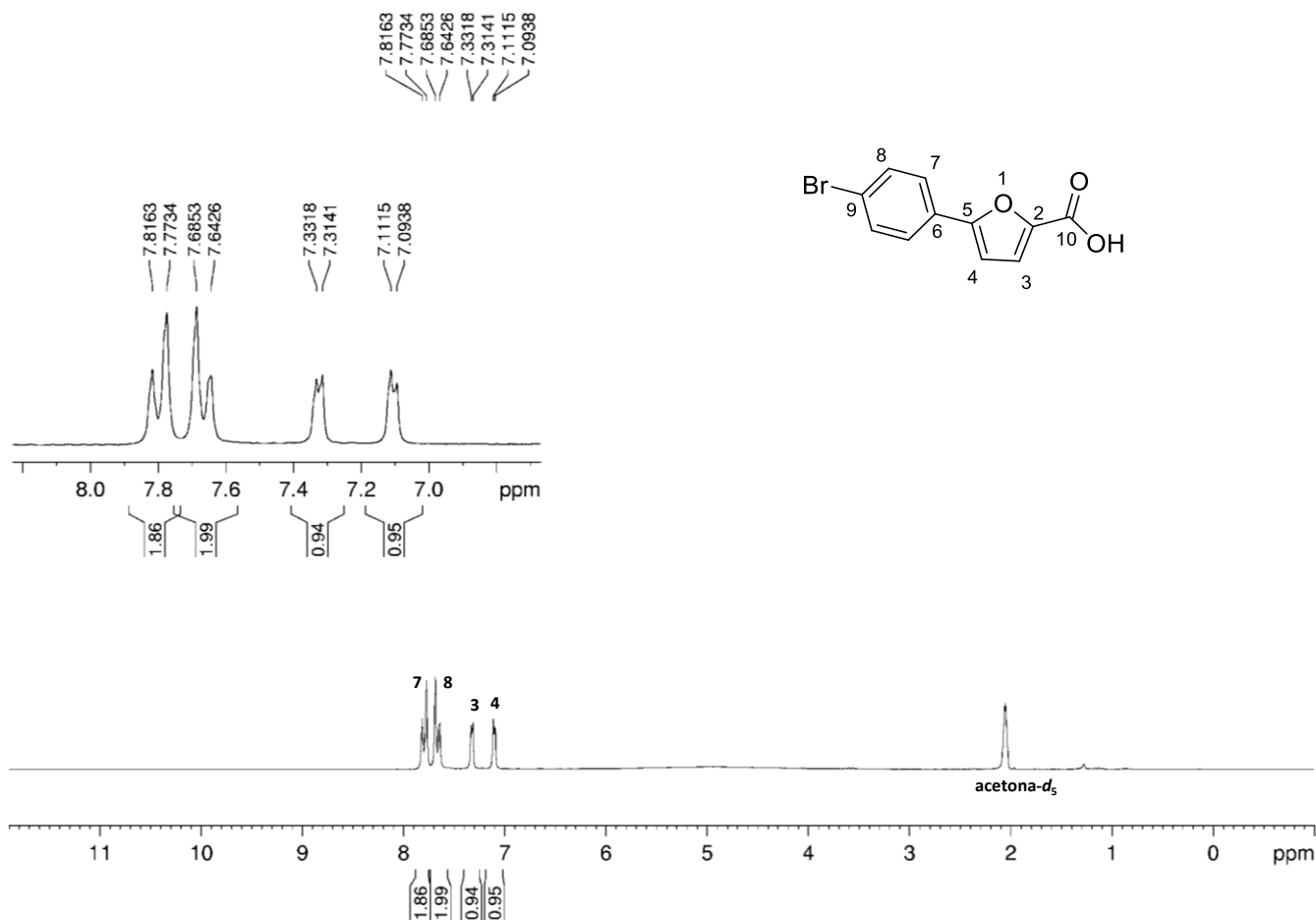


Figura B.73 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 18 (Acetona- d_6 , 50 MHz)

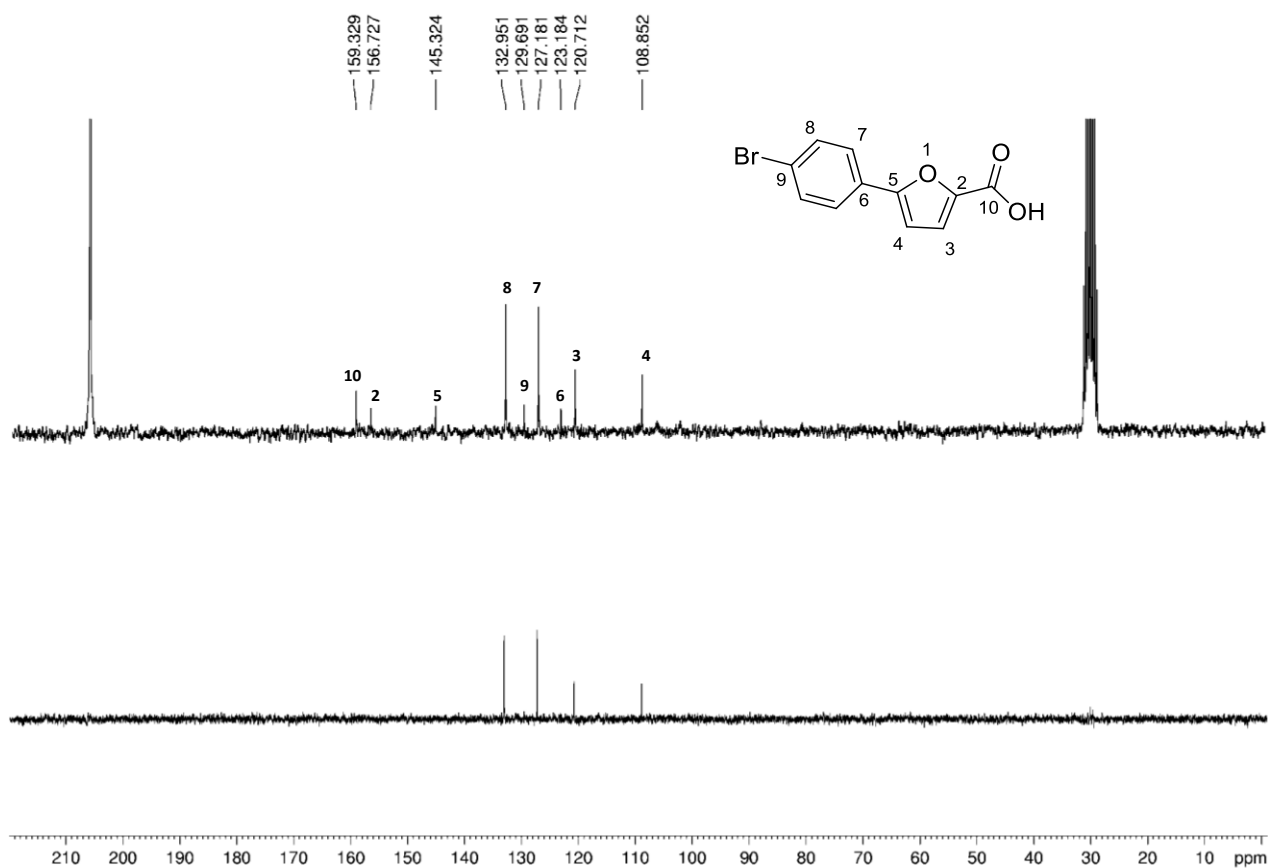


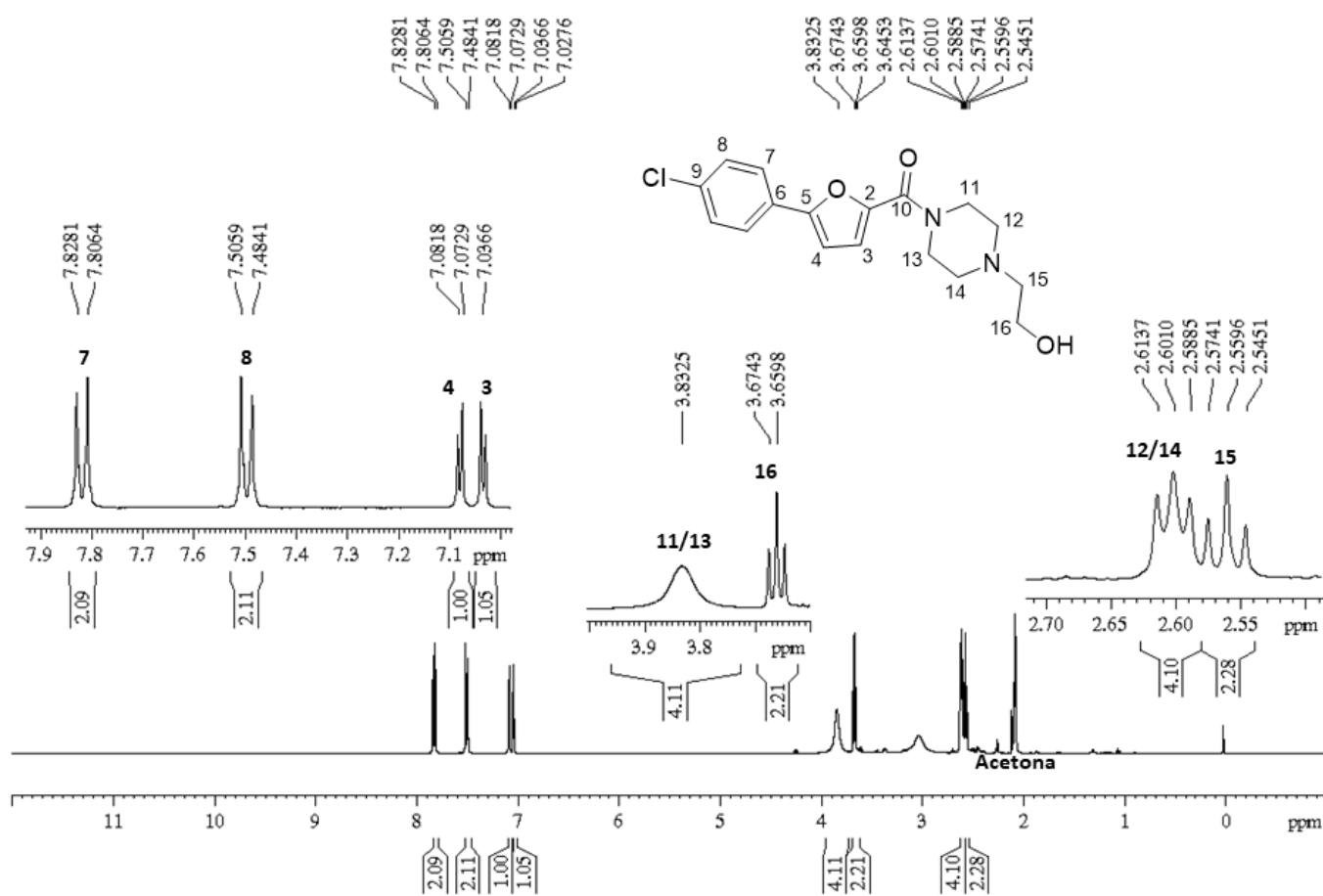
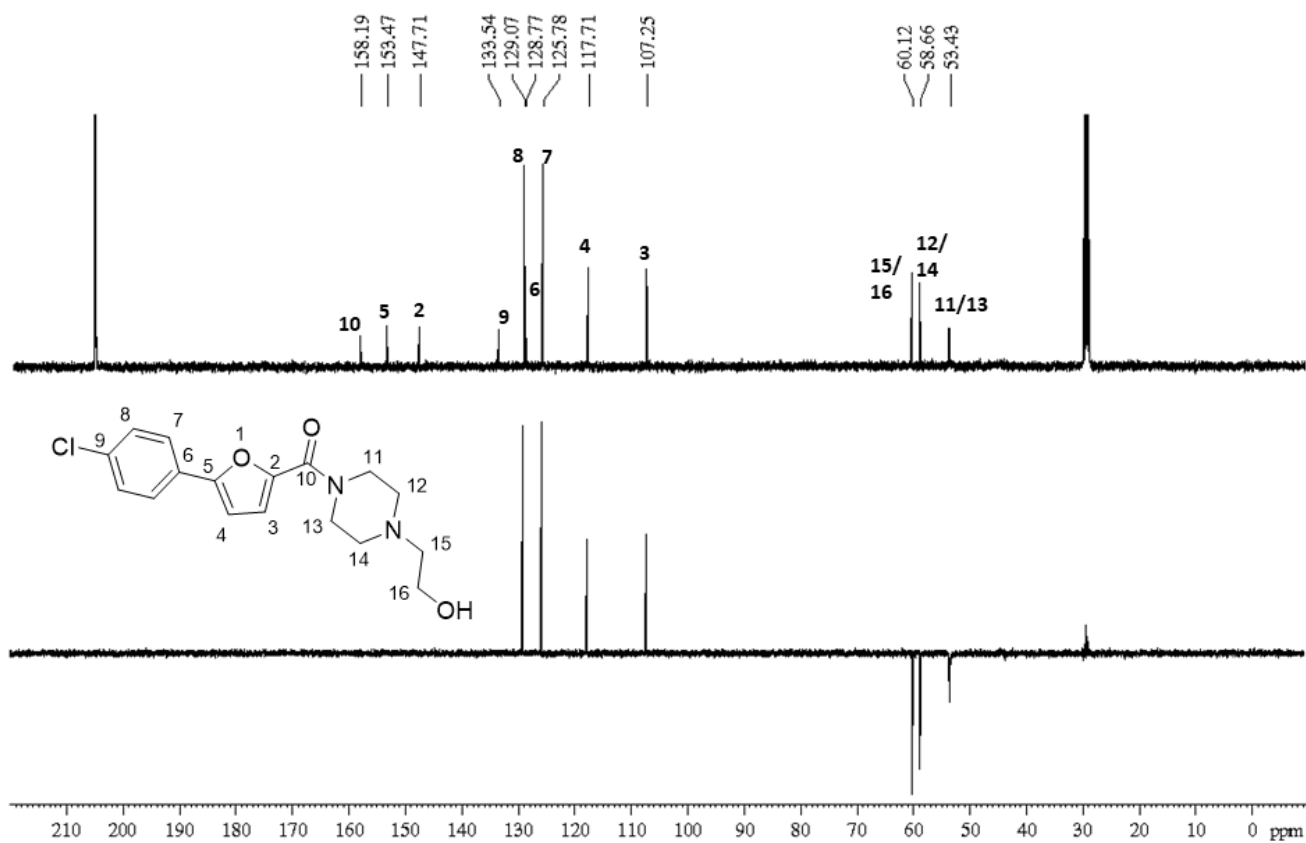
Figura B.74 - Espectro de RMN de ^1H de 19a (Acetona- d_6 , 400 MHz)Figura B.75 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 19a (Acetona- d_6 , 100 MHz)

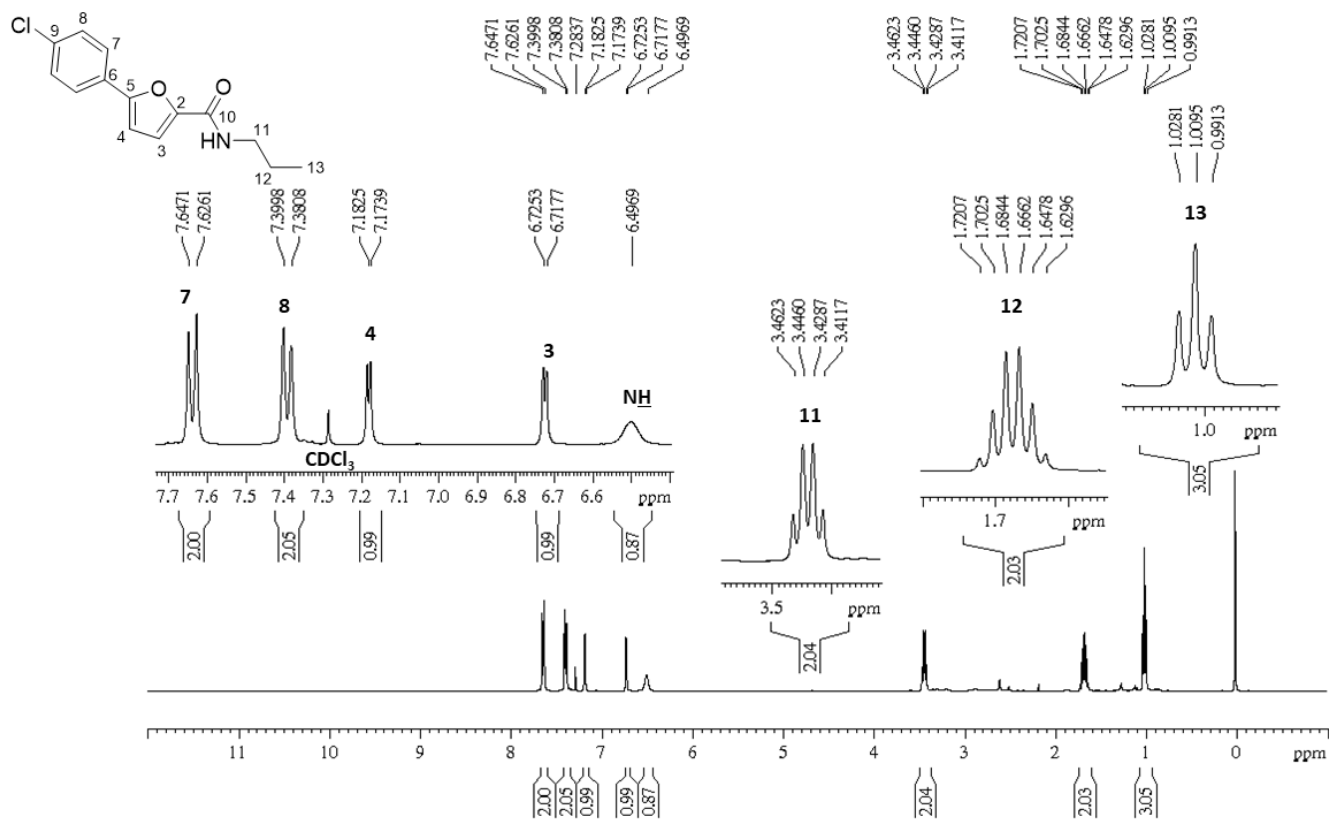
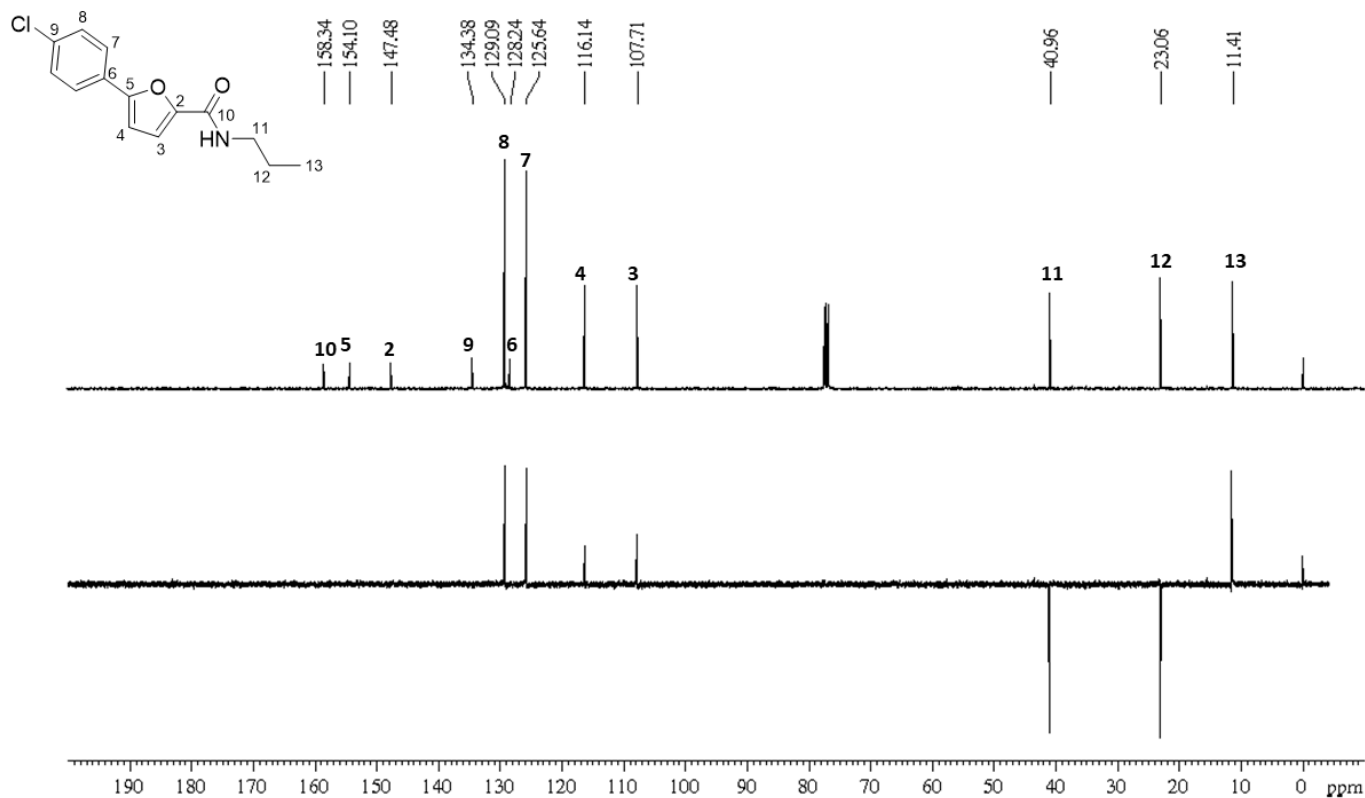
Figura B.76 - Espectro de RMN de ^1H de 19b (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.77 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 19b (CDCl_3 , 100 MHz)

Figura B.78 - Mapa de contorno HMBC (expansão) de 19b (CDCl₃, 400 MHz)

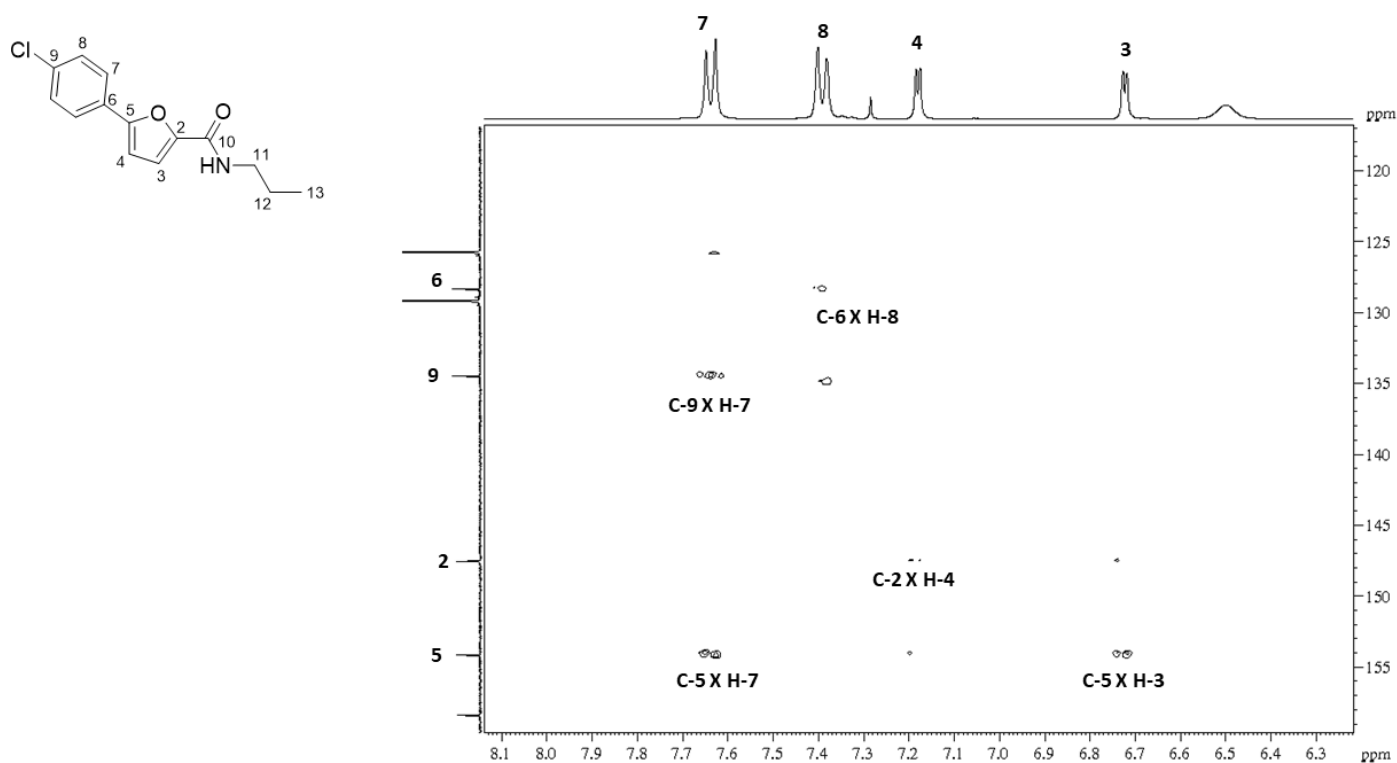


Figura B.79 - Mapa de contorno HSQC (expansão) de 19b (CDCl₃, 400 MHz)

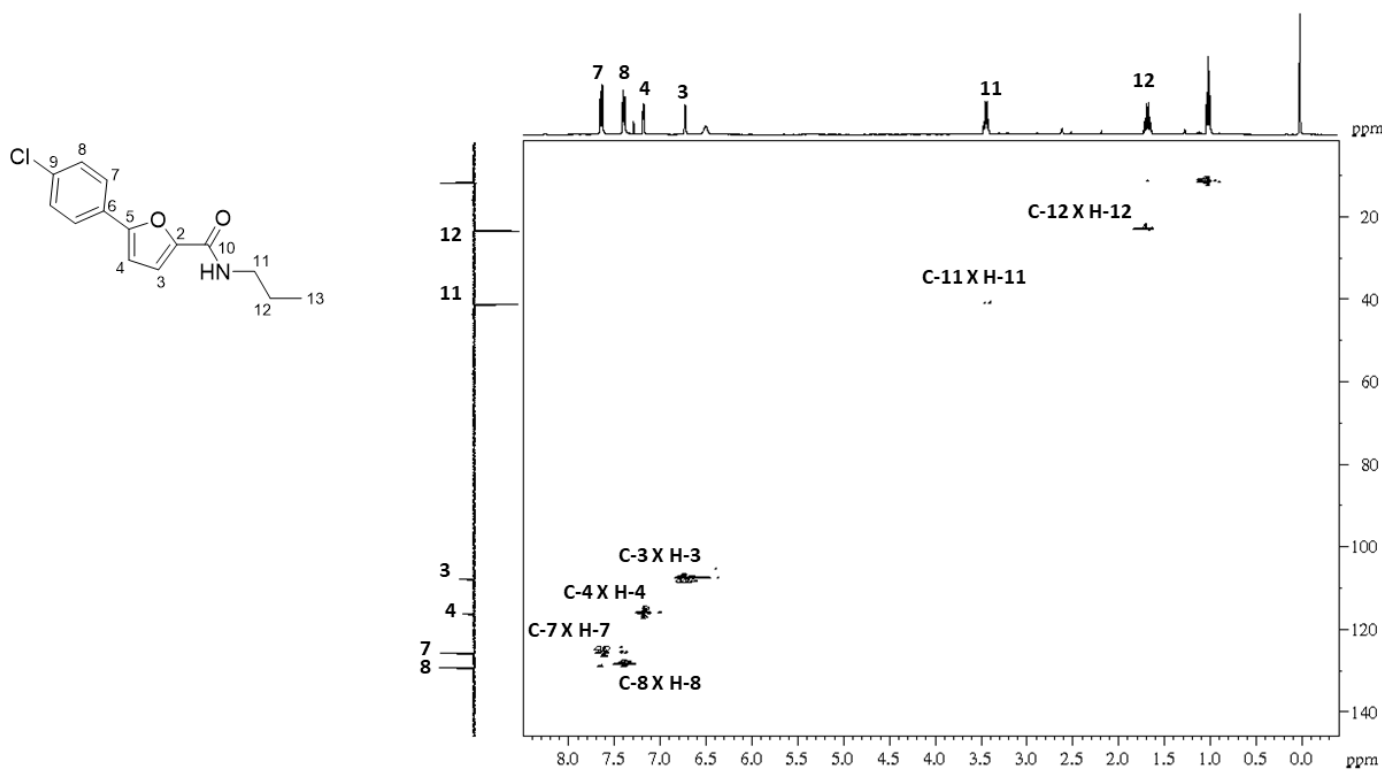


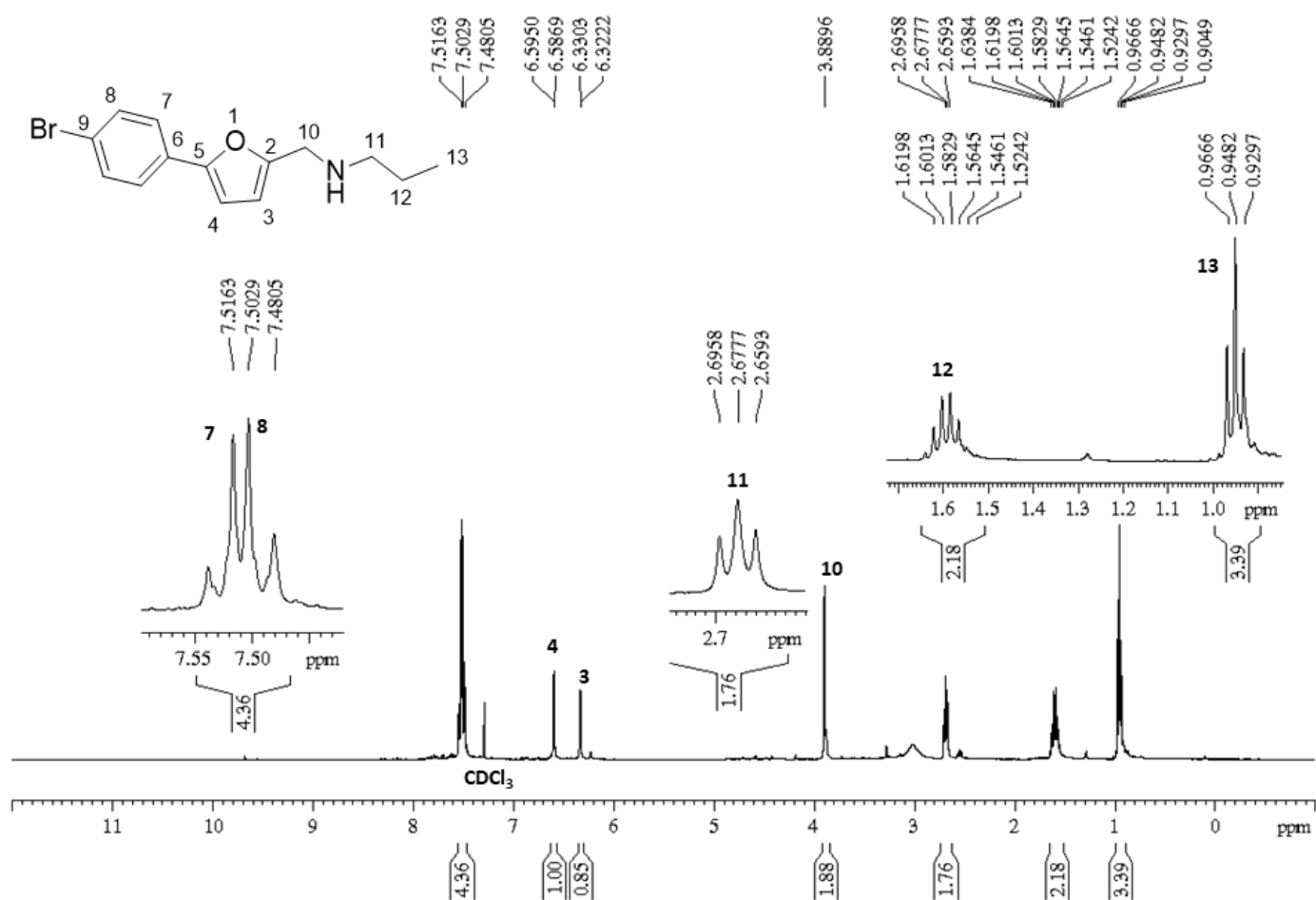
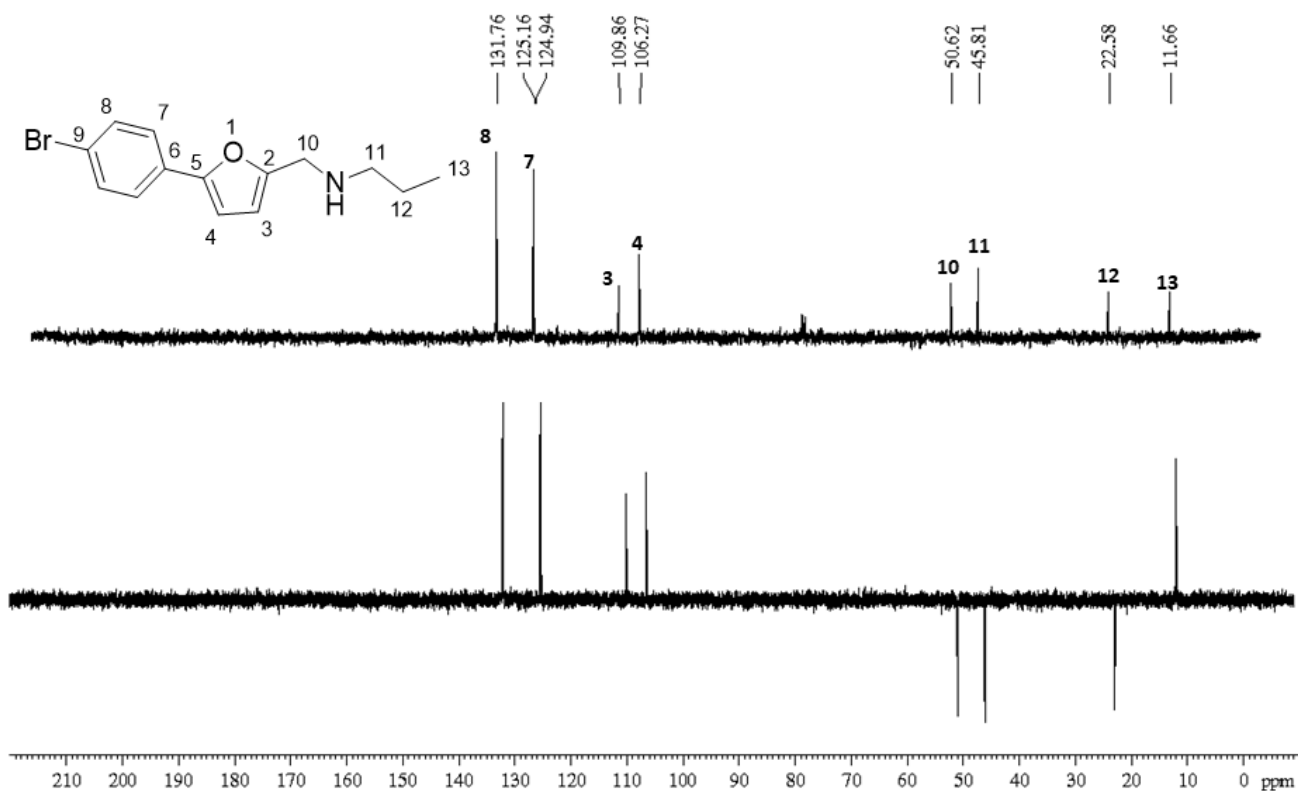
Figura B.80 - Espectro de RMN de ^1H de 20a (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.81 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 20a (CDCl_3 , 100 MHz)

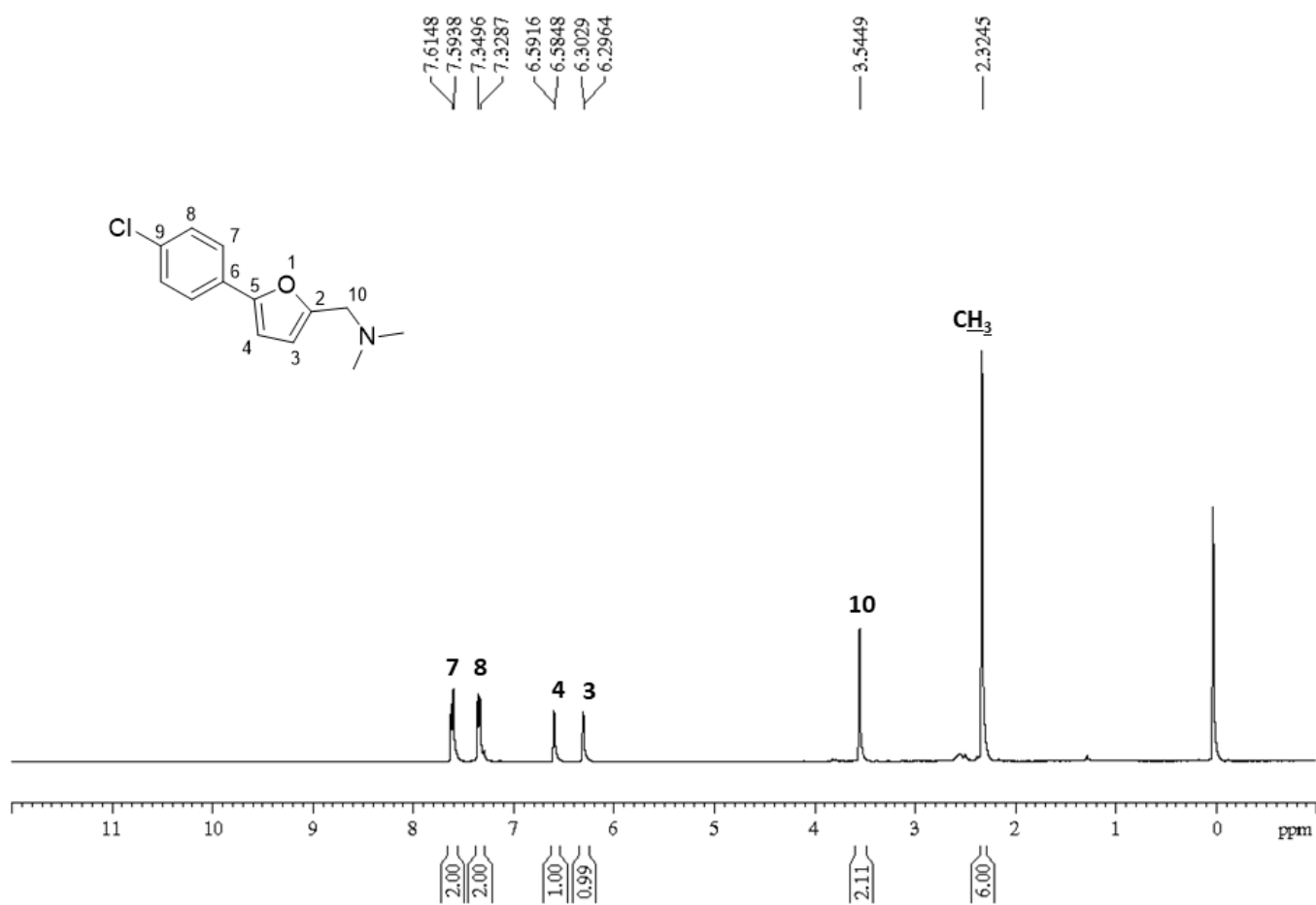
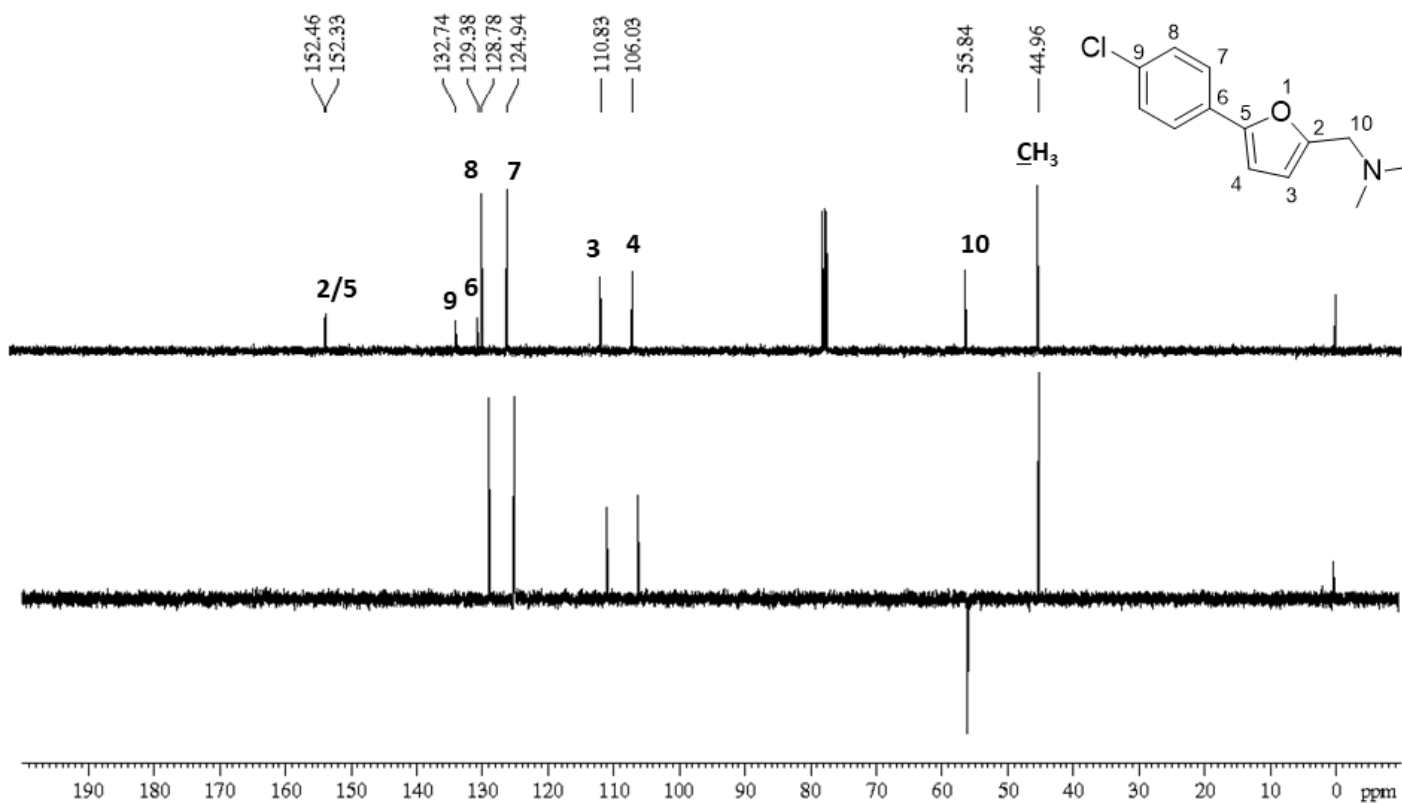
Figura B.82 - Espectro de RMN de ^1H de 20b (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.83- Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 20b (CDCl_3 , 100 MHz)

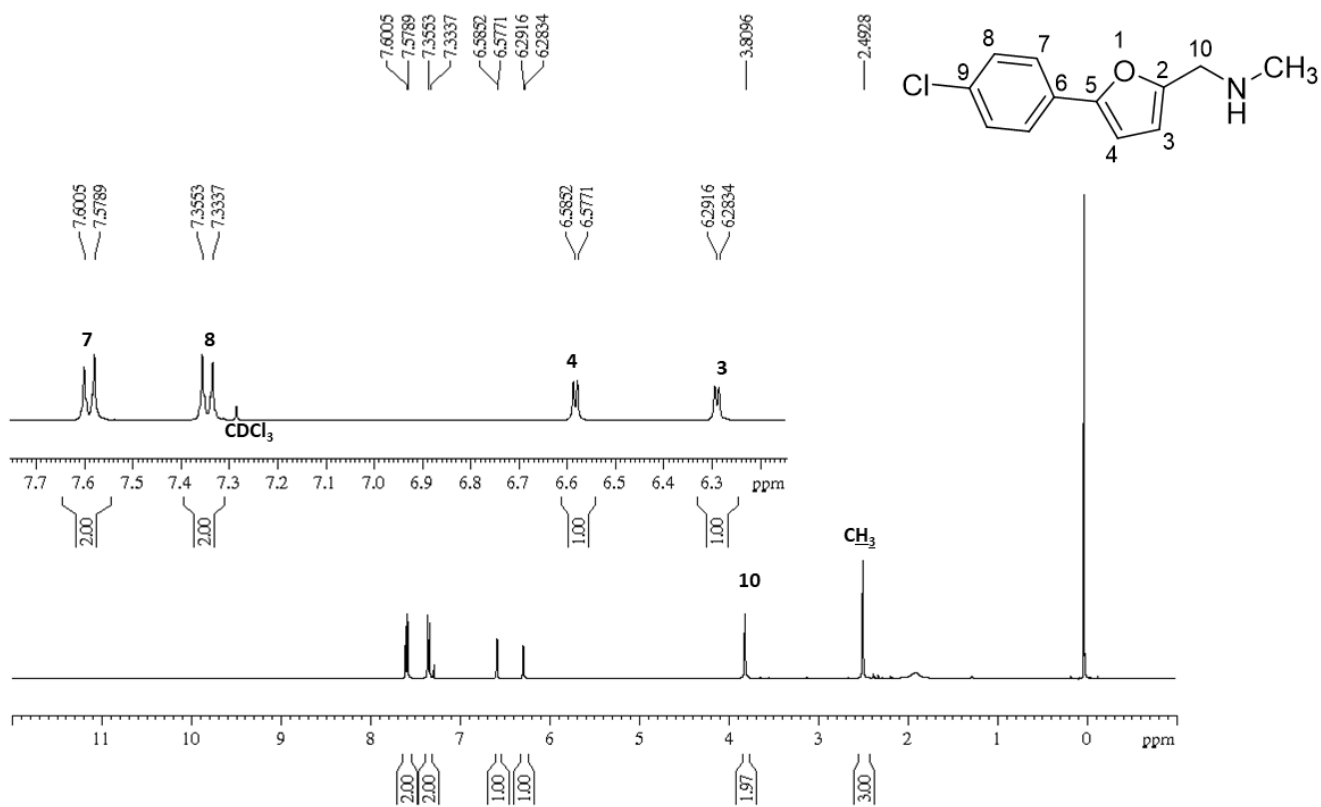
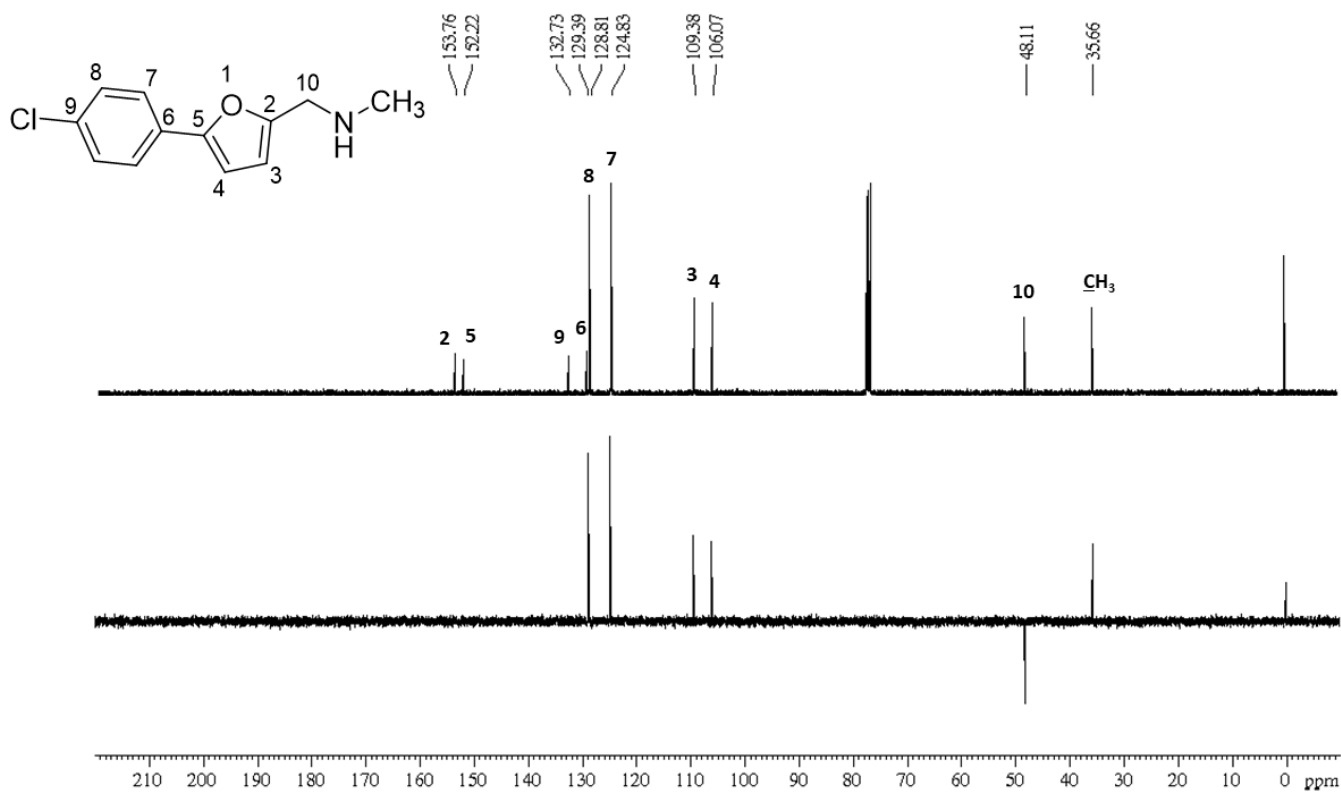
Figura B.84- Espectro de RMN de ^1H de 20c (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.85- Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 20c (CDCl_3 , 100 MHz)

Figura B.86 - Espectro de RMN de ^1H de 20d (CDCl_3 , 400 MHz)

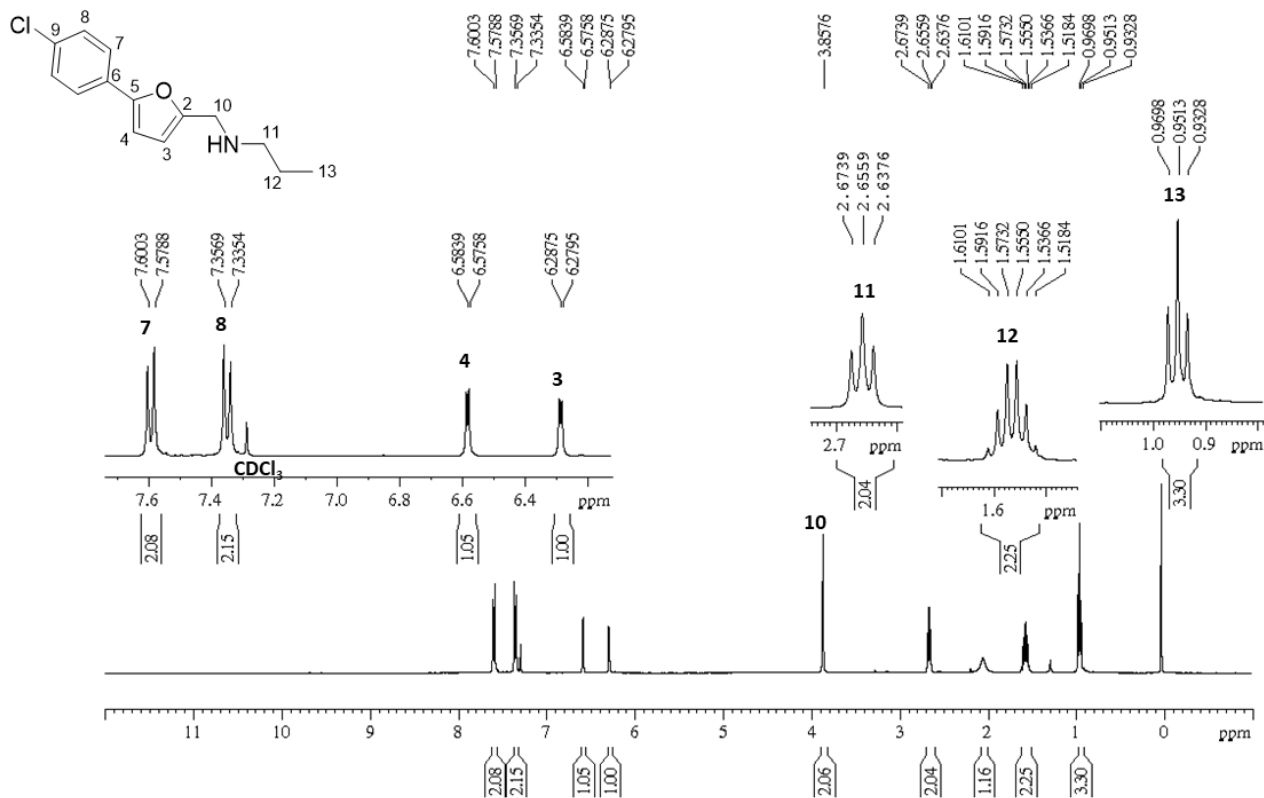


Figura B.87 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 20d (CDCl_3 , 100 MHz)

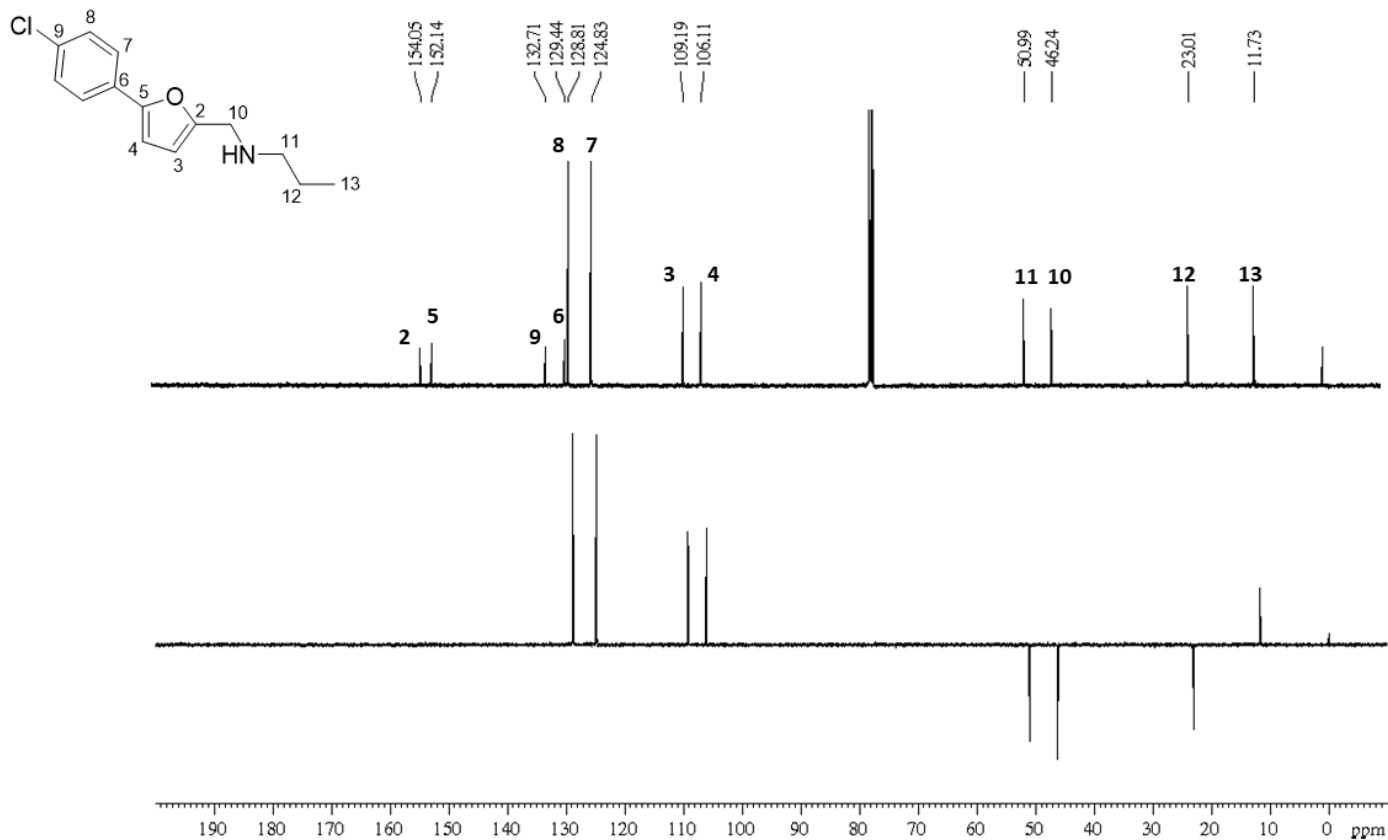


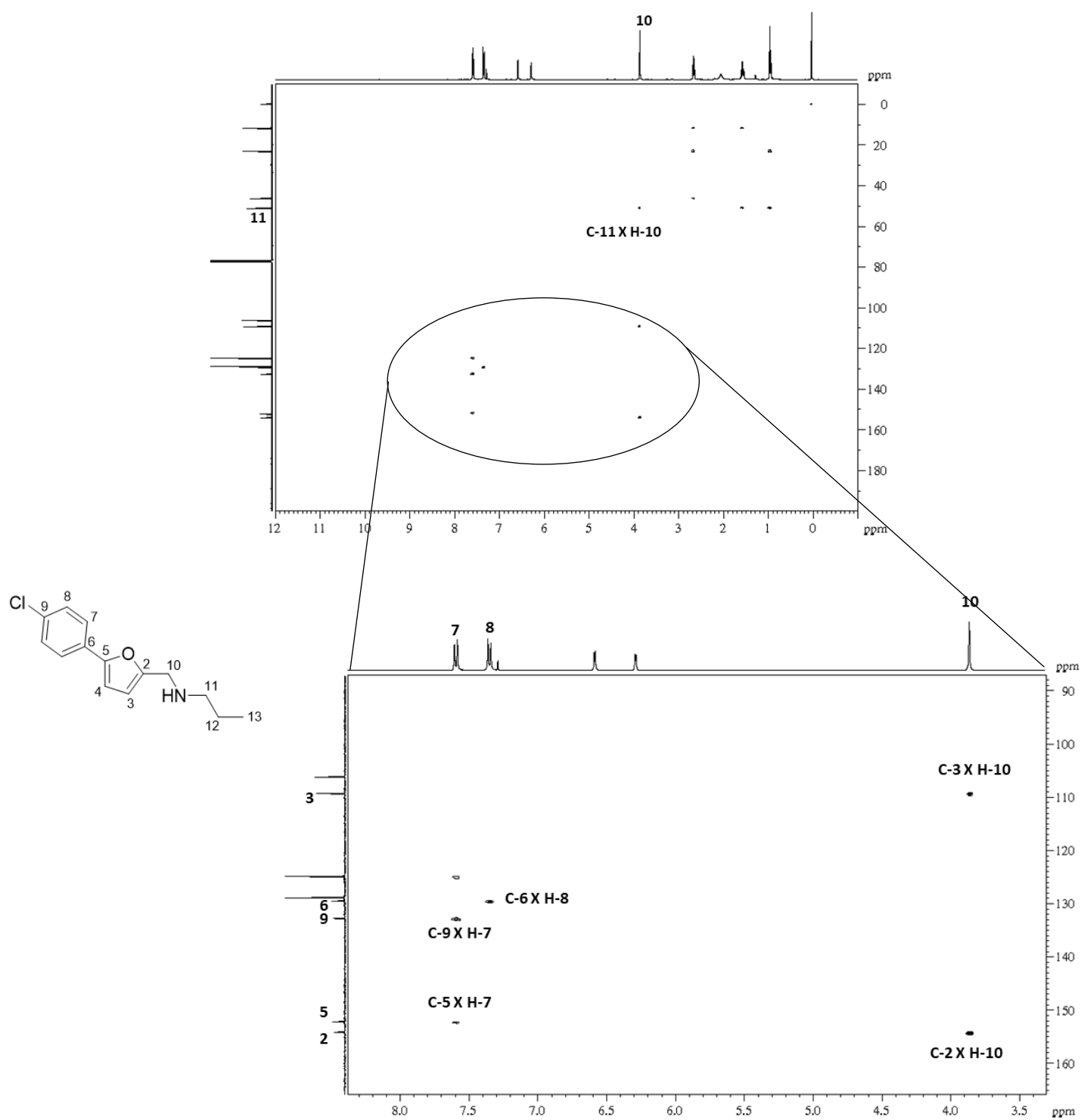
Figura B.88 - Mapa de contorno HMBC com expansão de 20d (CDCl₃, 400 MHz)

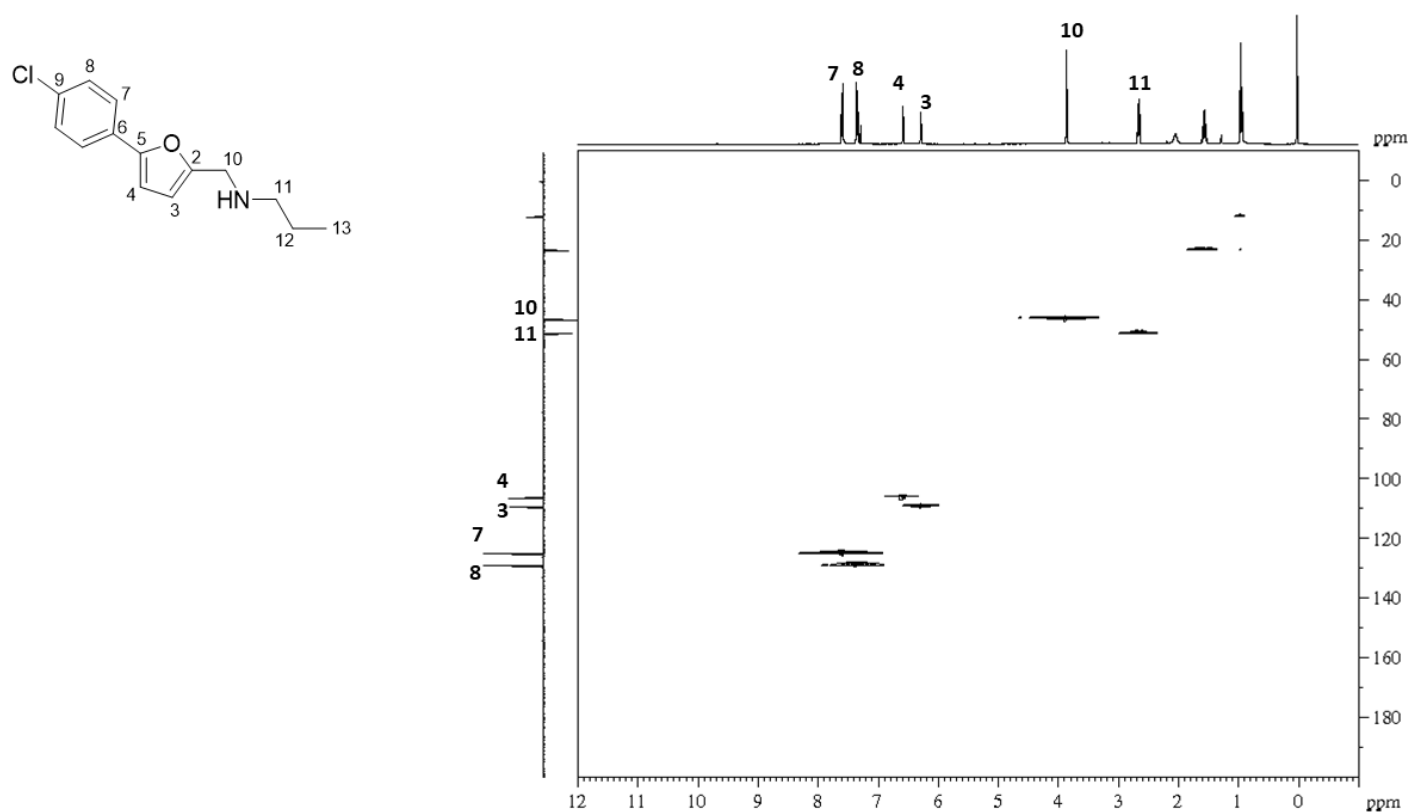
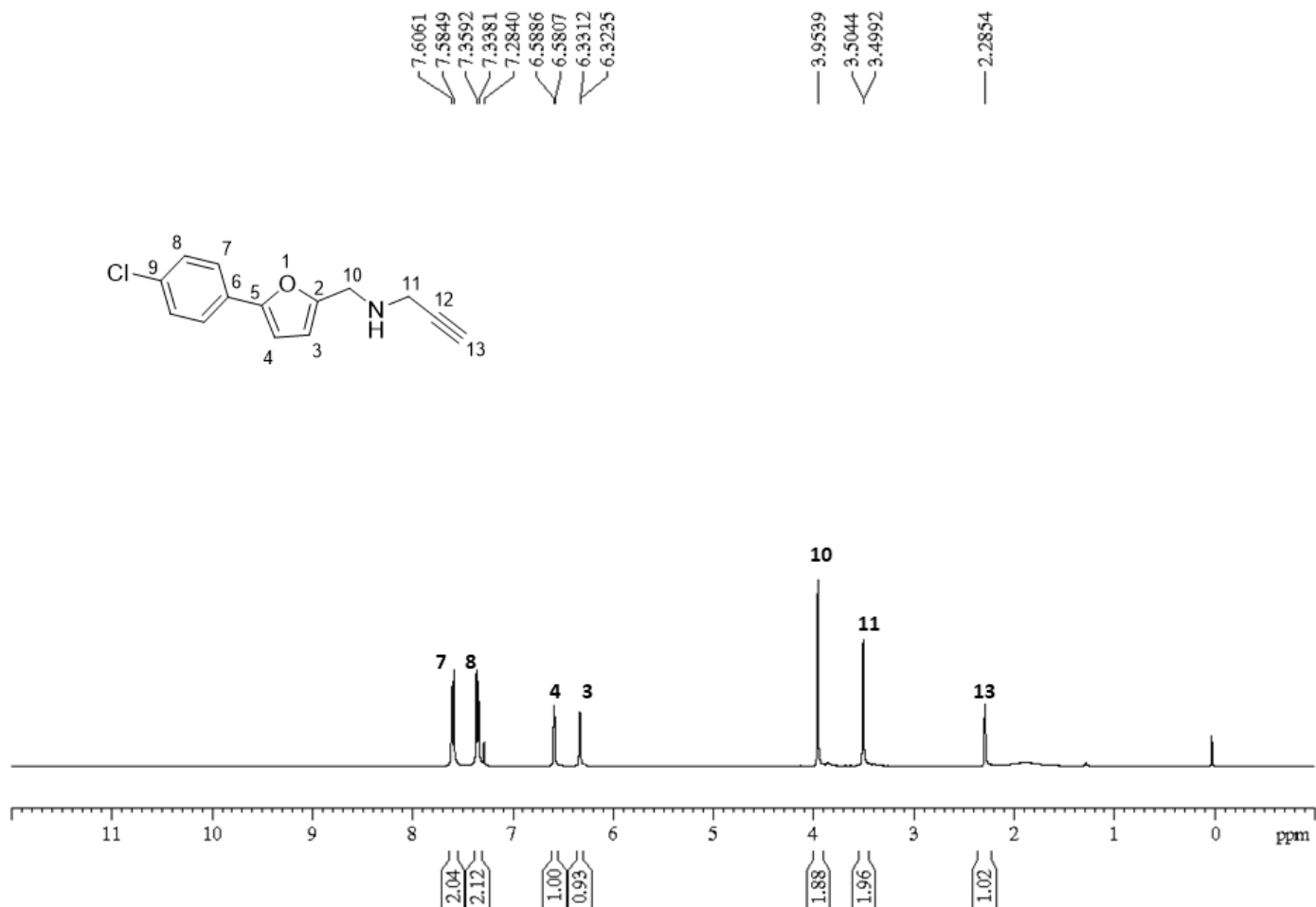
Figura B.89 - Mapa de contorno HSQC de 20b (CDCl₃, 400 MHz)Figura B.90 - Espectro de RMN de ¹H de 20e (CDCl₃, 400 MHz)

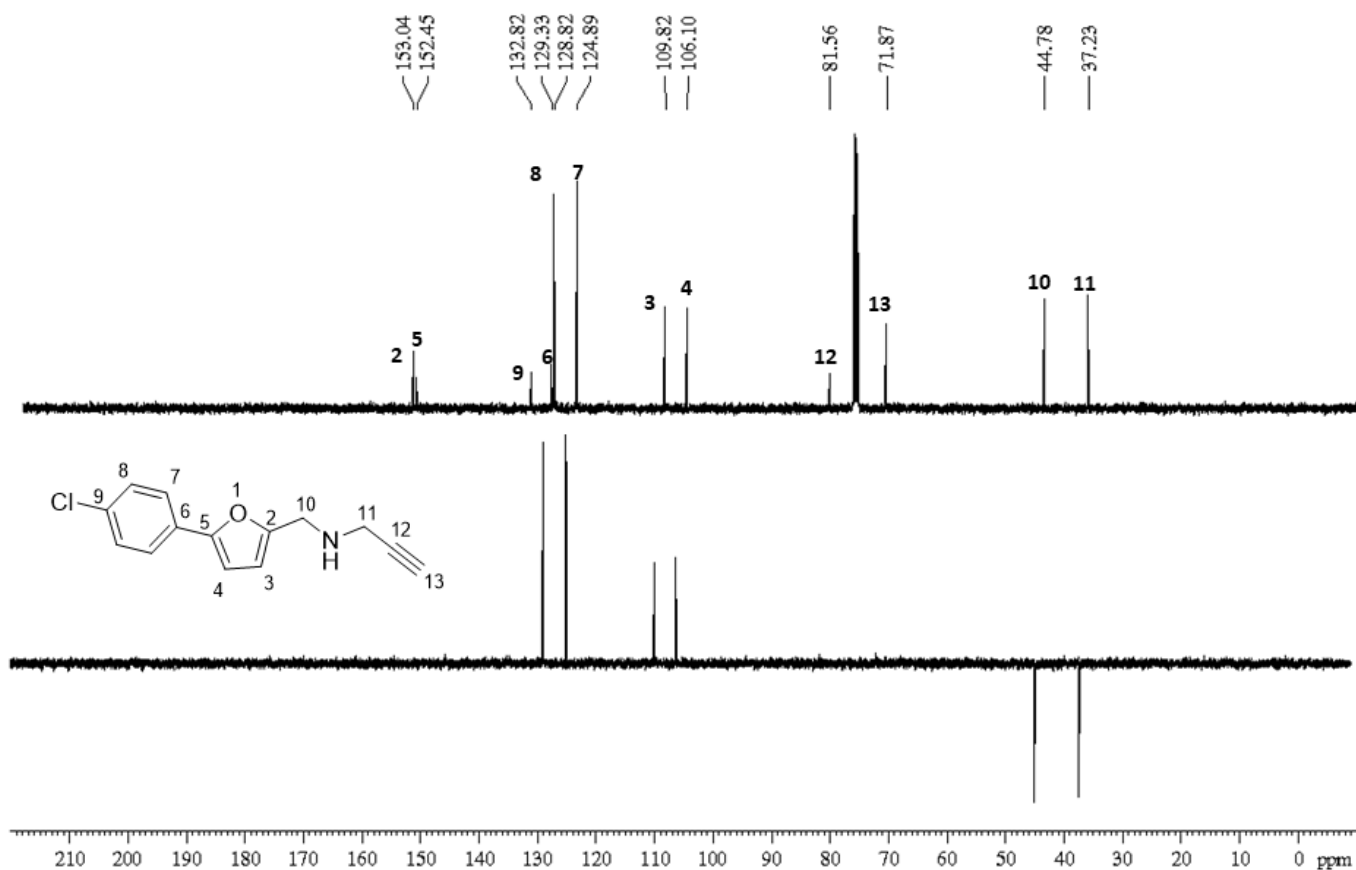
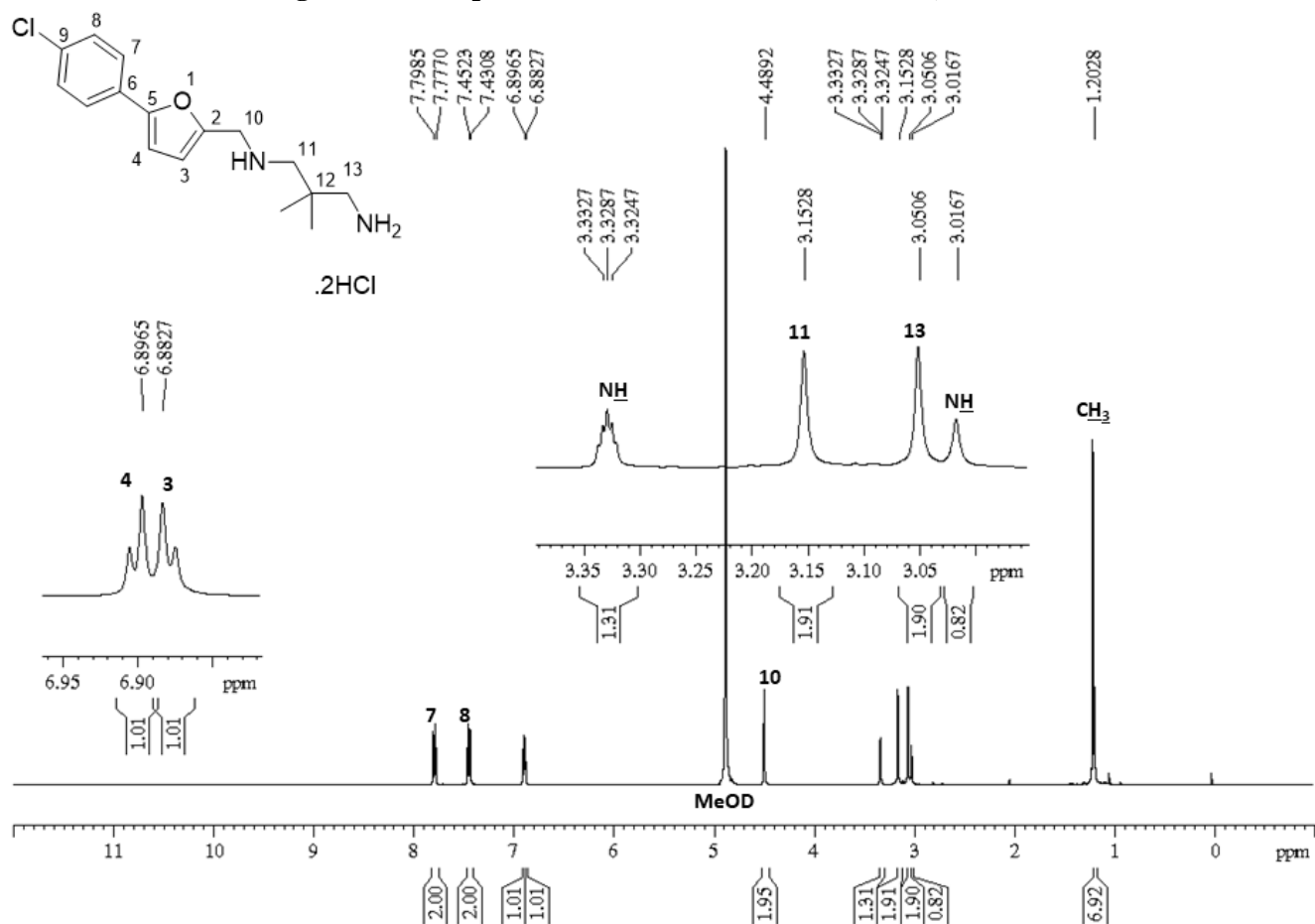
Figura B.91 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 20e (CDCl_3 , 100 MHz)Figura B.92 - Espectro de RMN de ^1H de 20f (CD_3OD , 400 MHz)

Figura B.93- Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 20f (CD_3OD , 100 MHz)

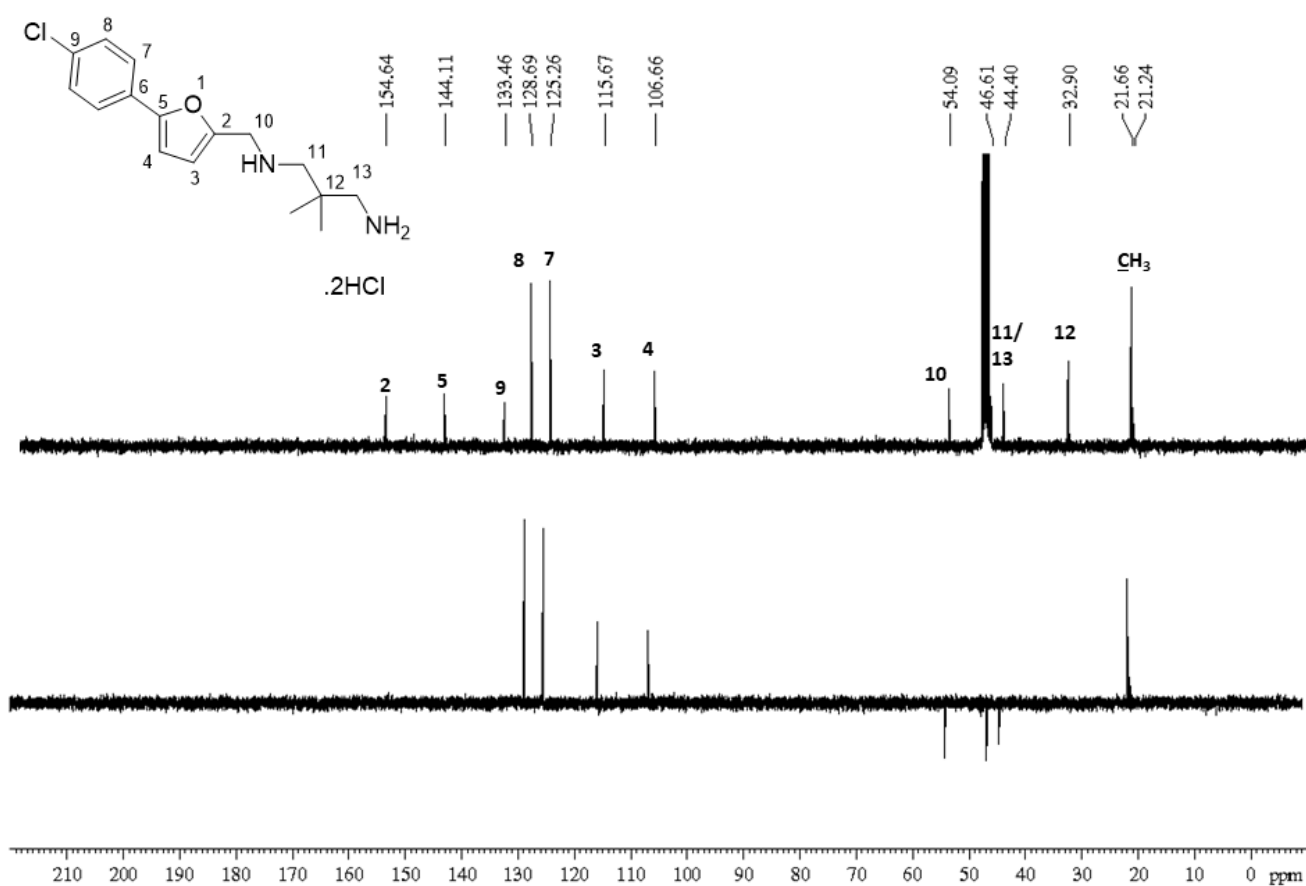


Figura B.94 - Espectro de RMN de ^1H de 20g (CD_3OD , 400 MHz)

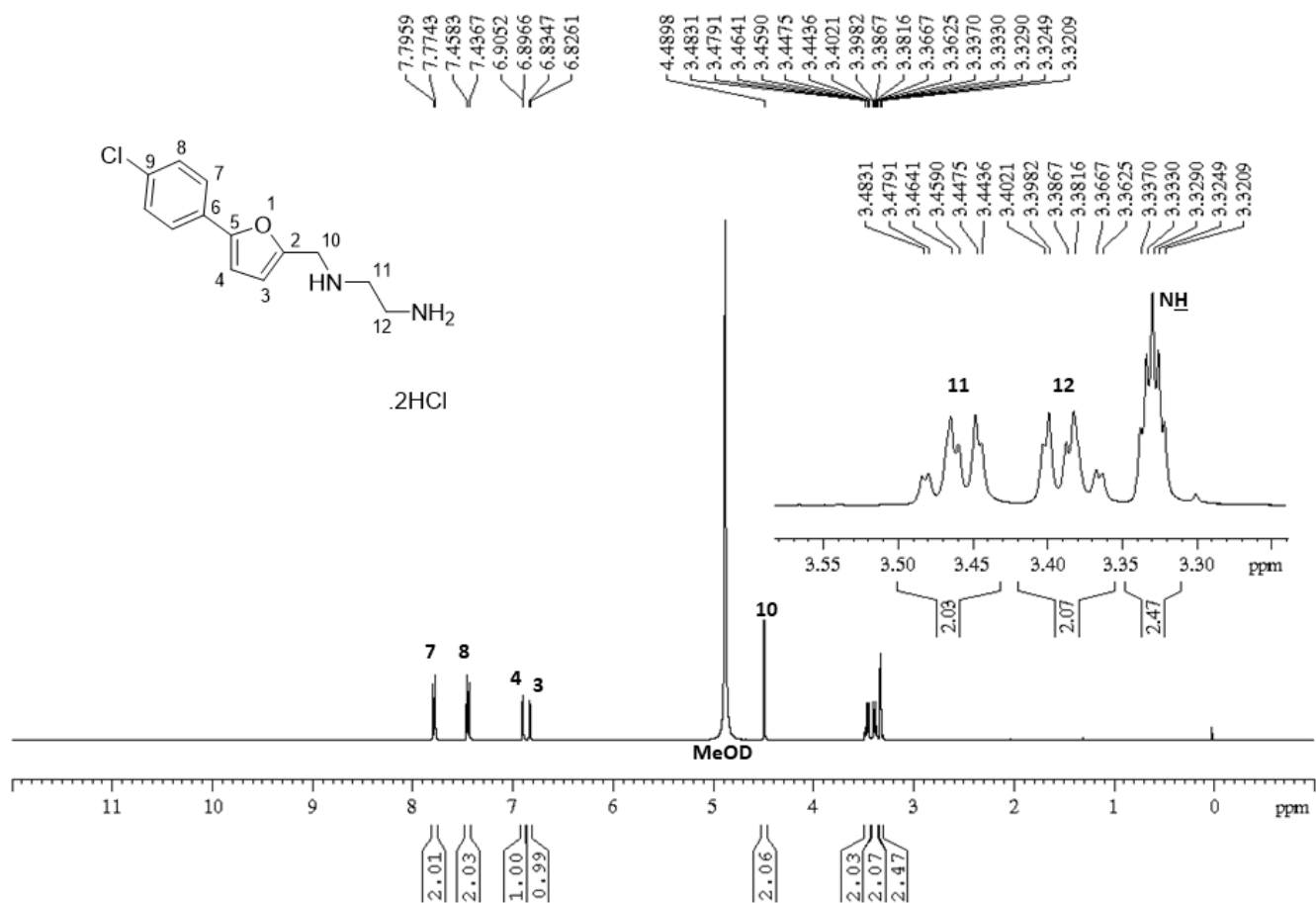


Figura B.95 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 20g (CD_3OD , 100 MHz)

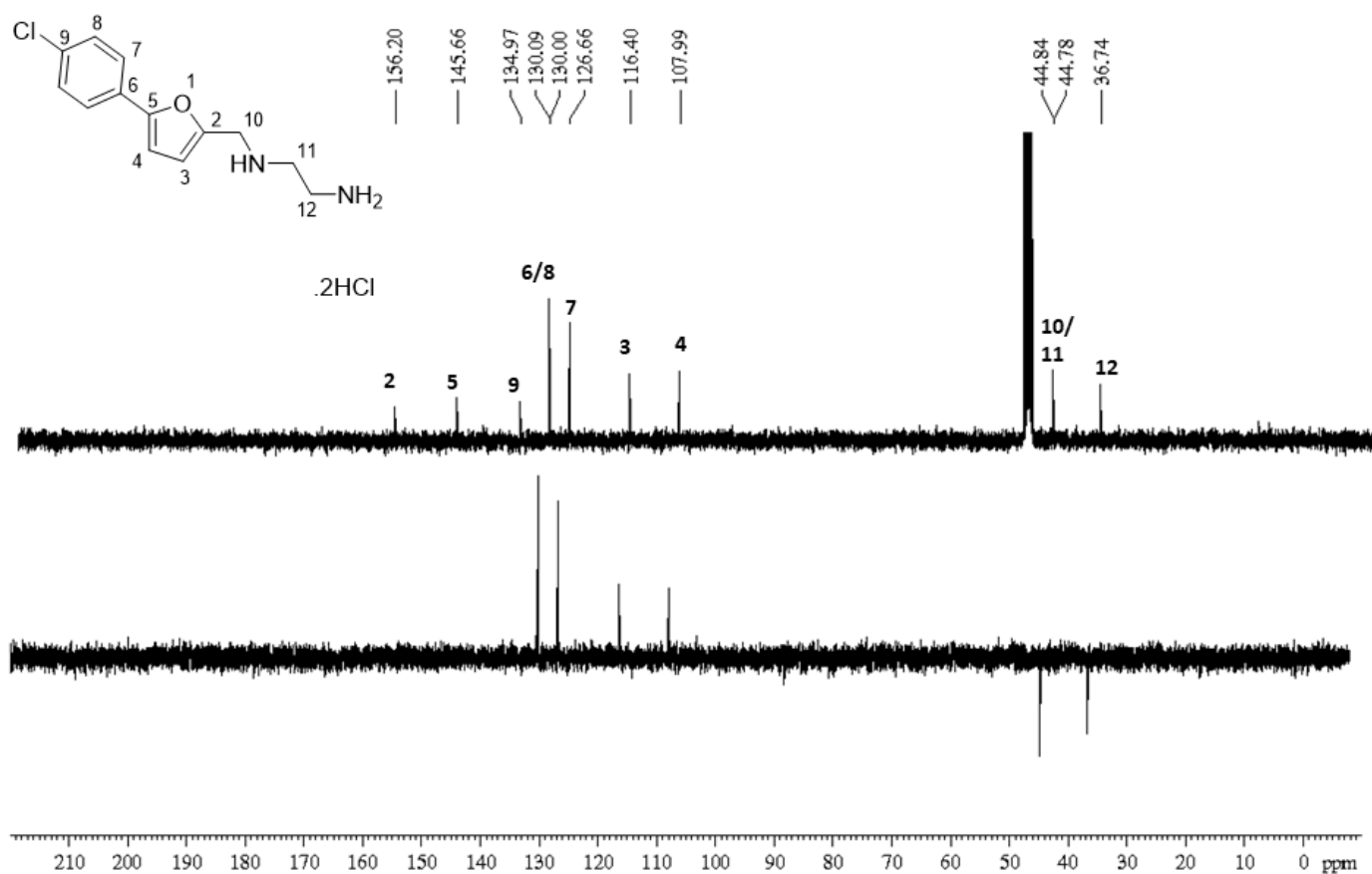


Figura B.96 - Espectro de RMN de ^1H de 20h (CD_3OD , 400 MHz)

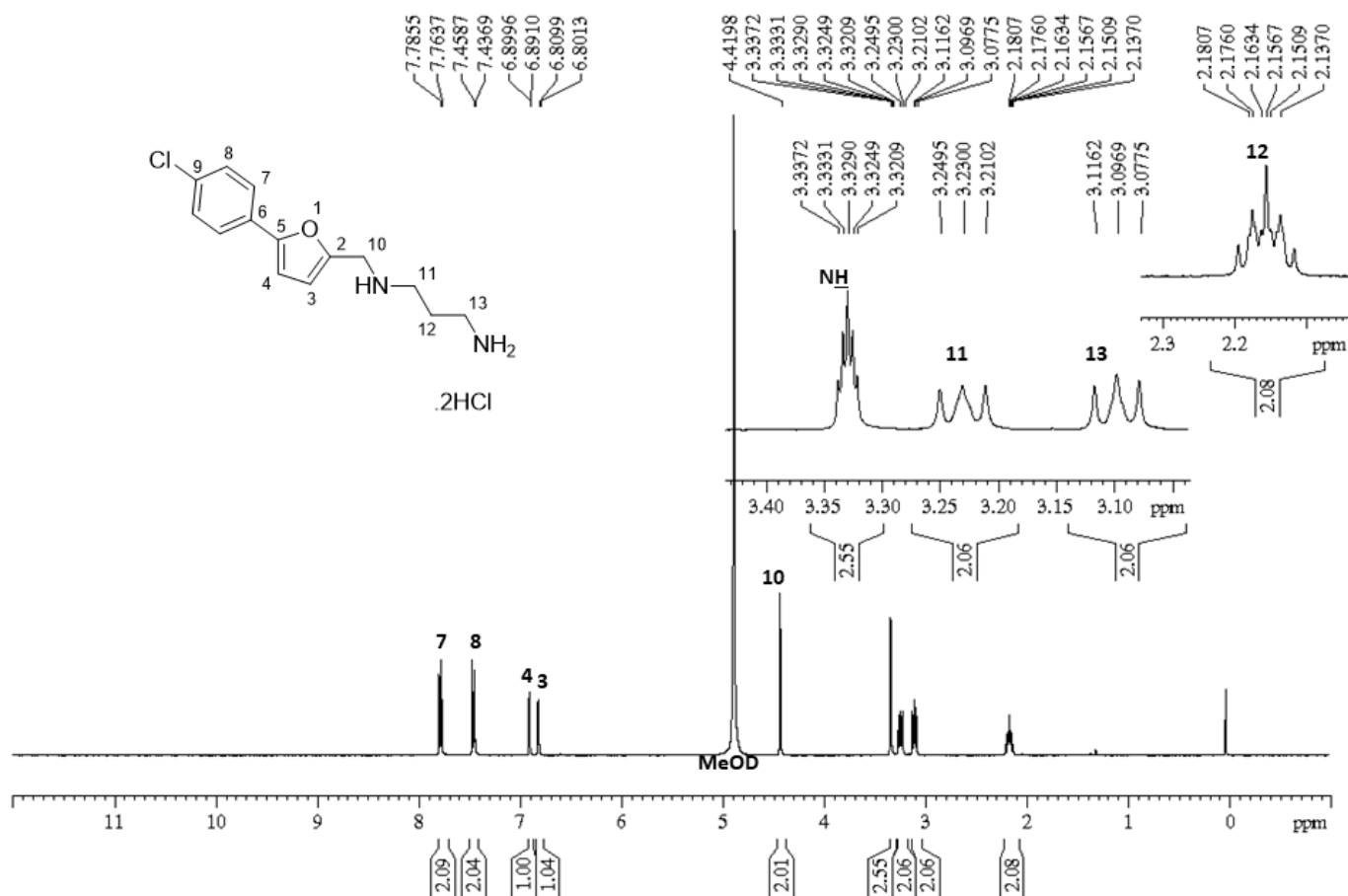


Figura B.97 - Espectro de RMN de ^1H de 20i (DMSO- d_6 , 400 MHz)

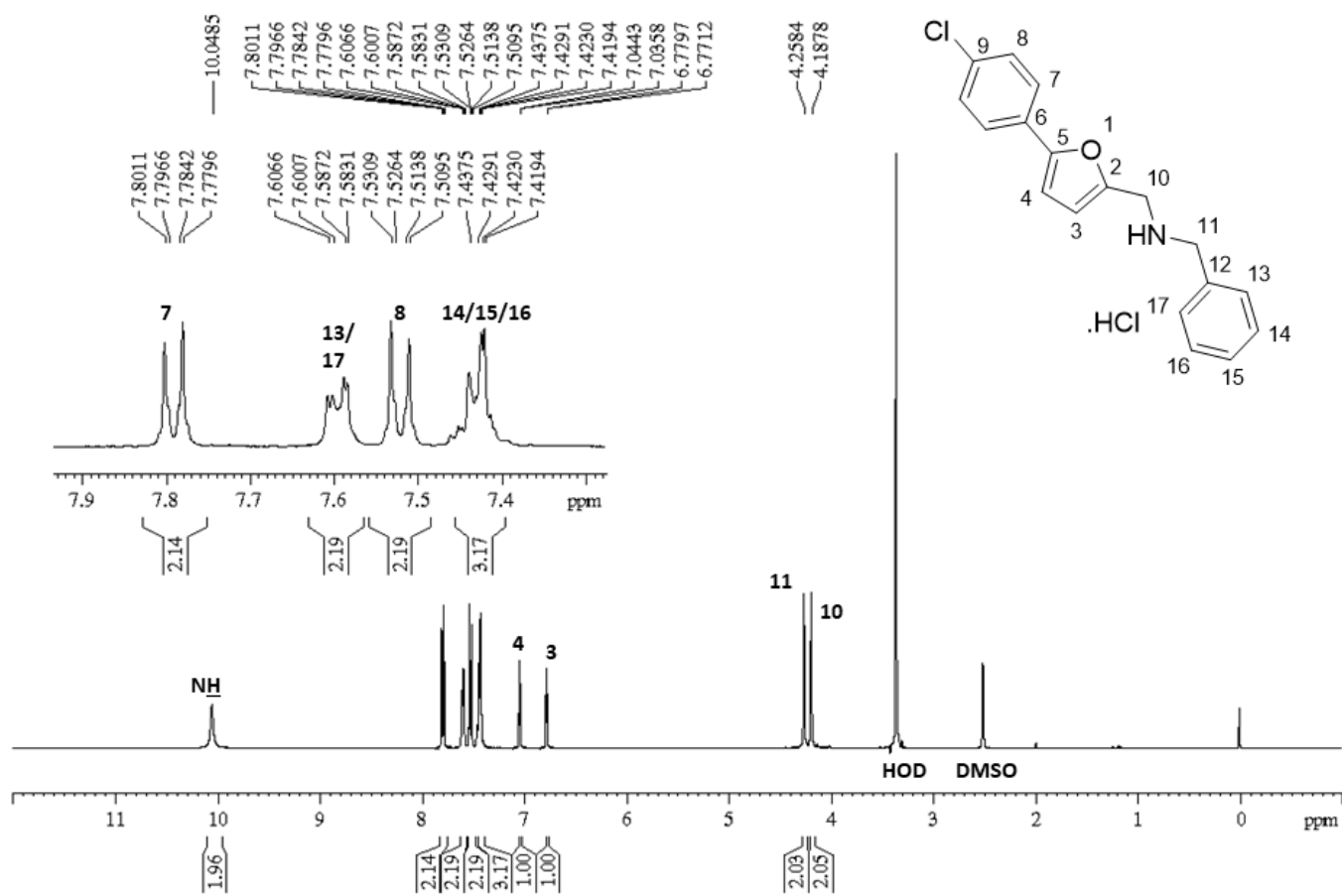


Figura B.98 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 20i (DMSO- d_6 , 100 MHz)

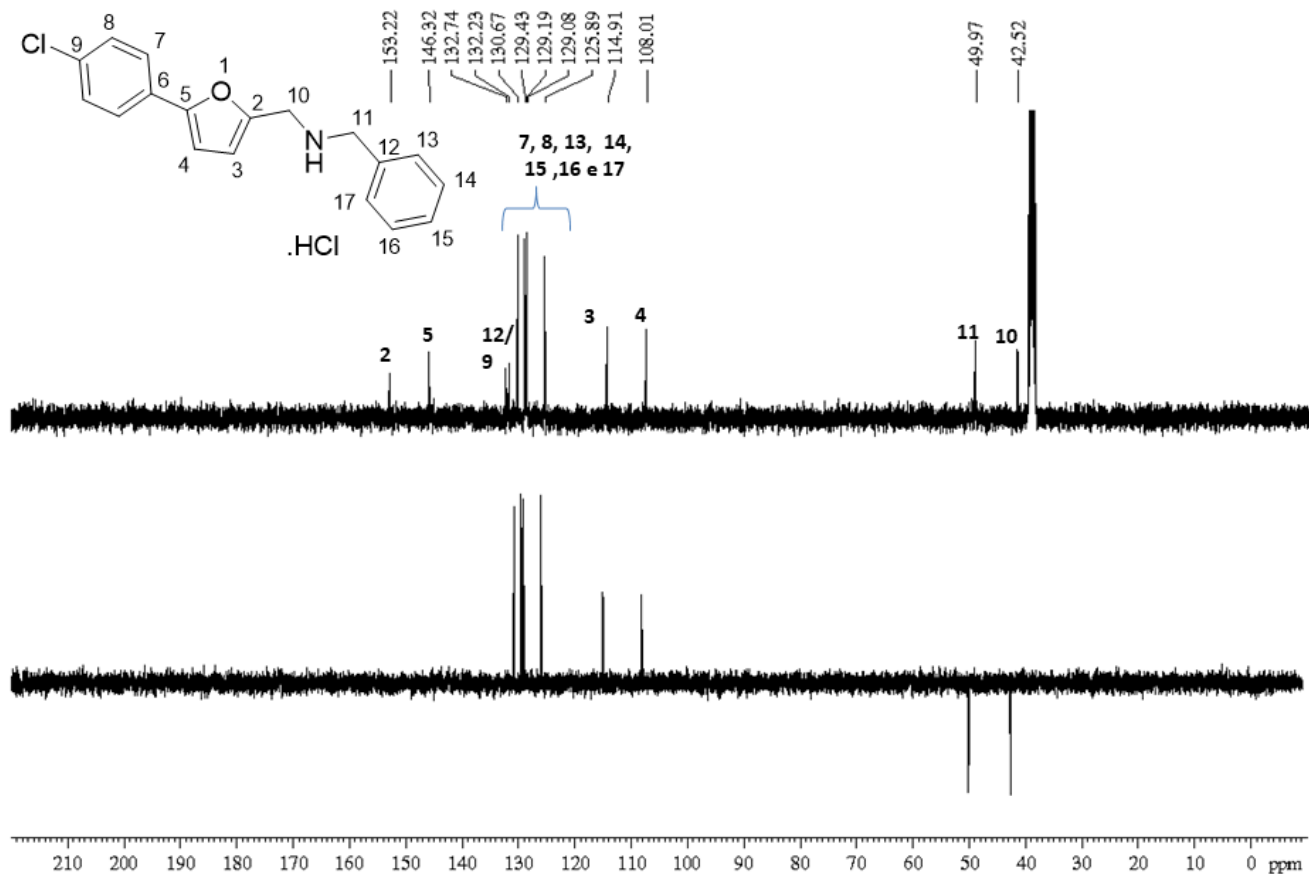


Figura B.99 - Espectro de RMN de ^1H de 20j (DMSO- d_6 , 400 MHz)

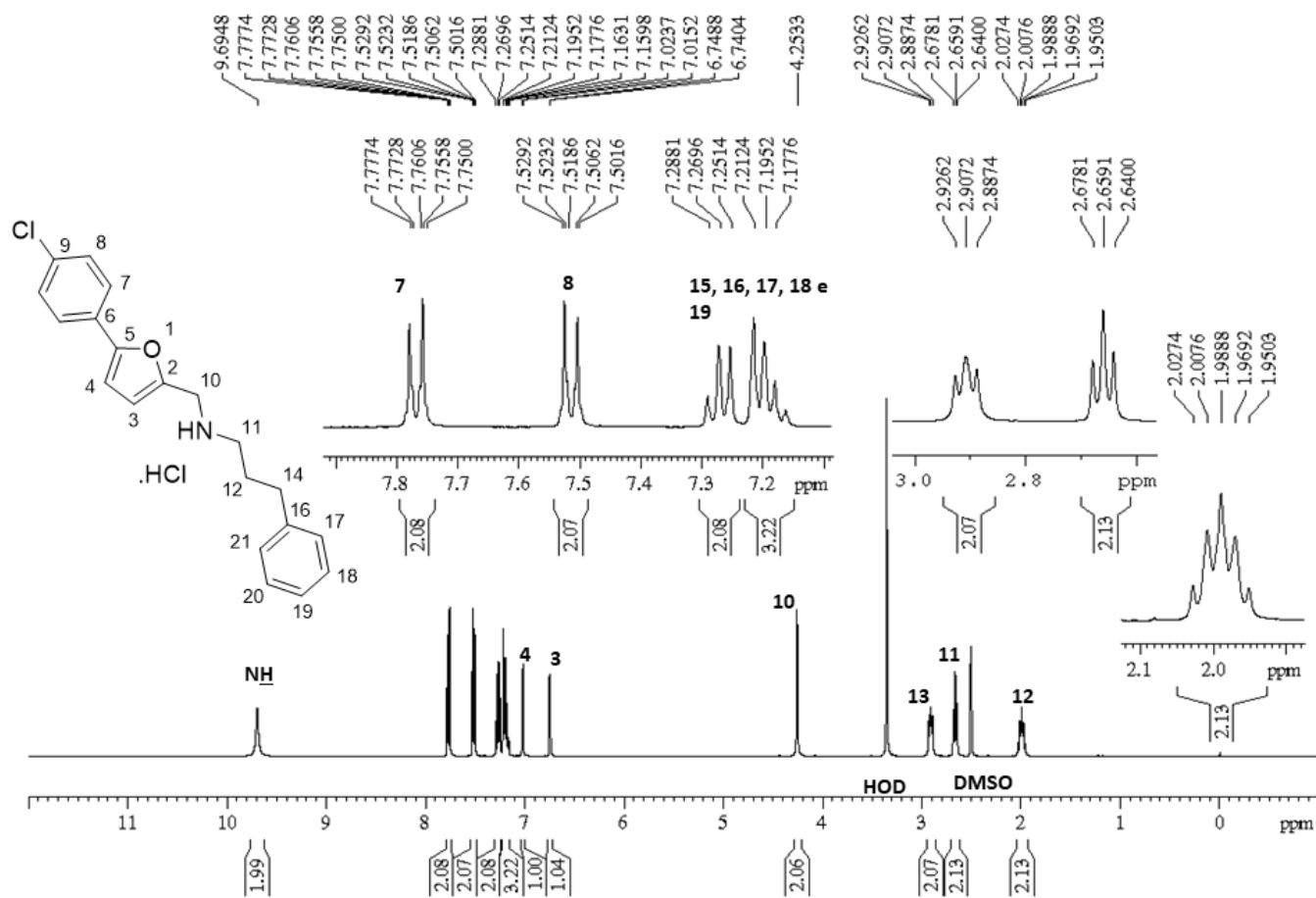


Figura B.100 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 20j (DMSO- d_6 , 100 MHz)

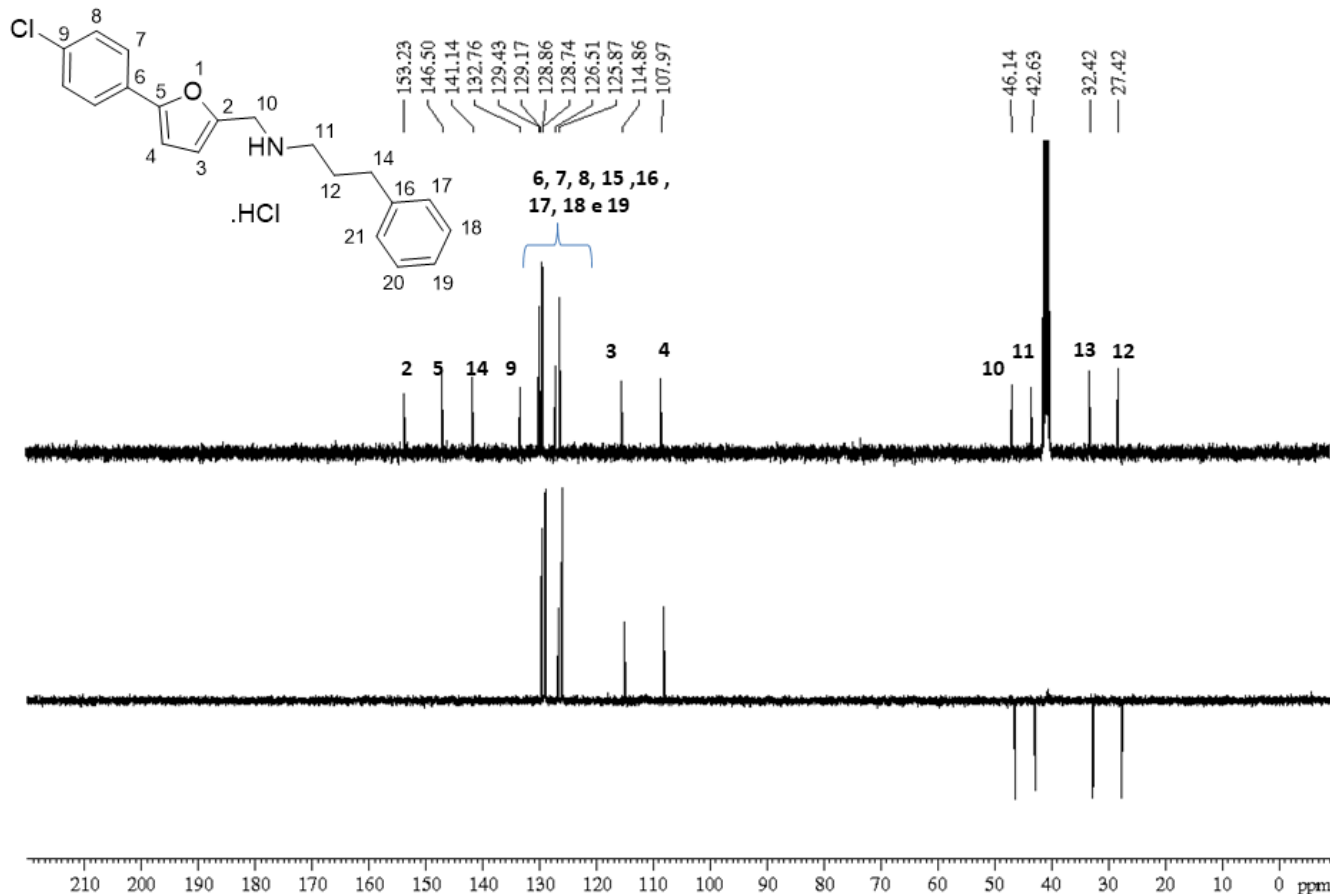


Figura B.101 - Espectro de RMN de ^1H de 20k (Acetona- d_6 , 400 MHz)

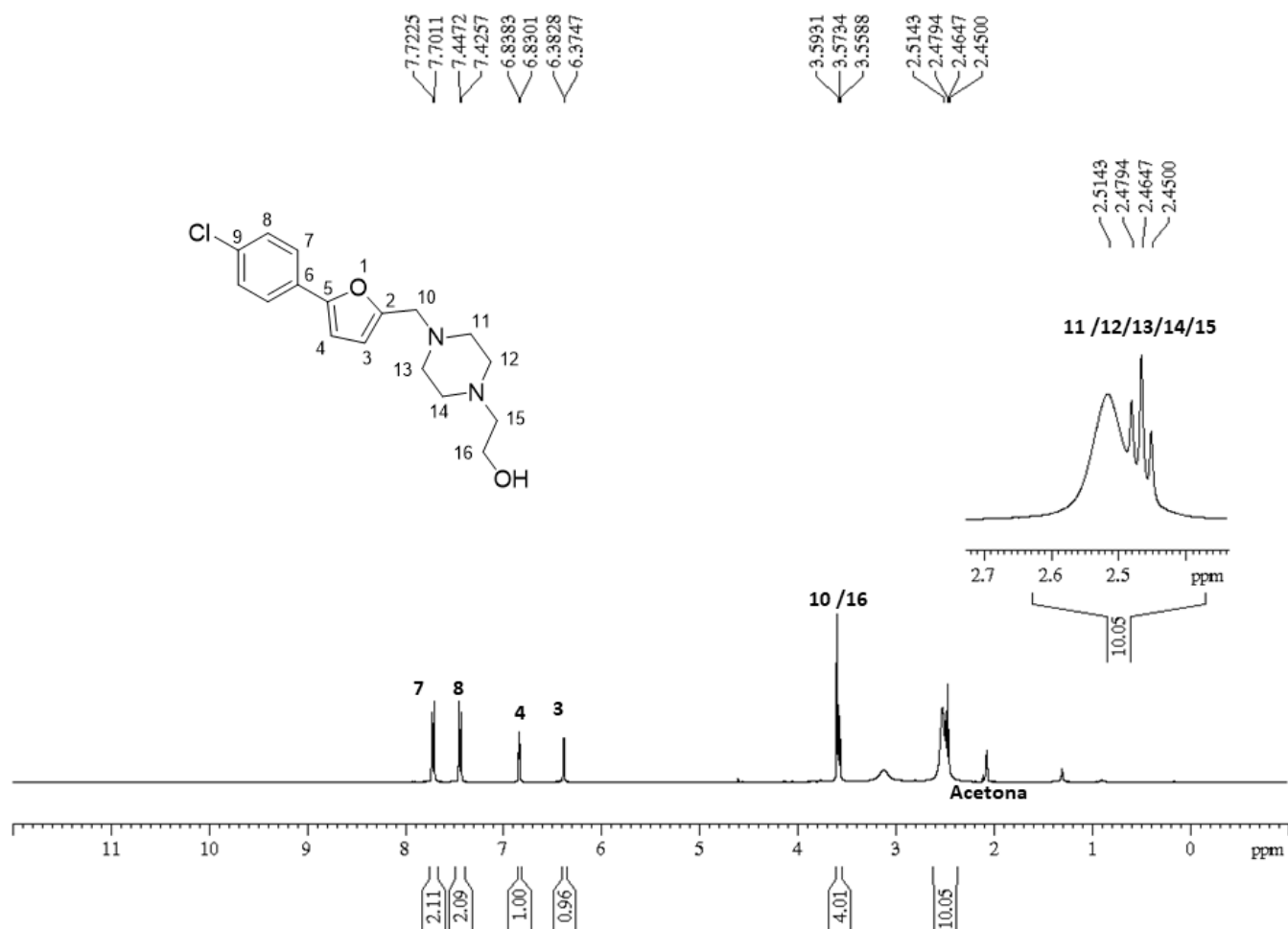


Figura B.102 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 20k (Acetona- d_6 , 100 MHz)

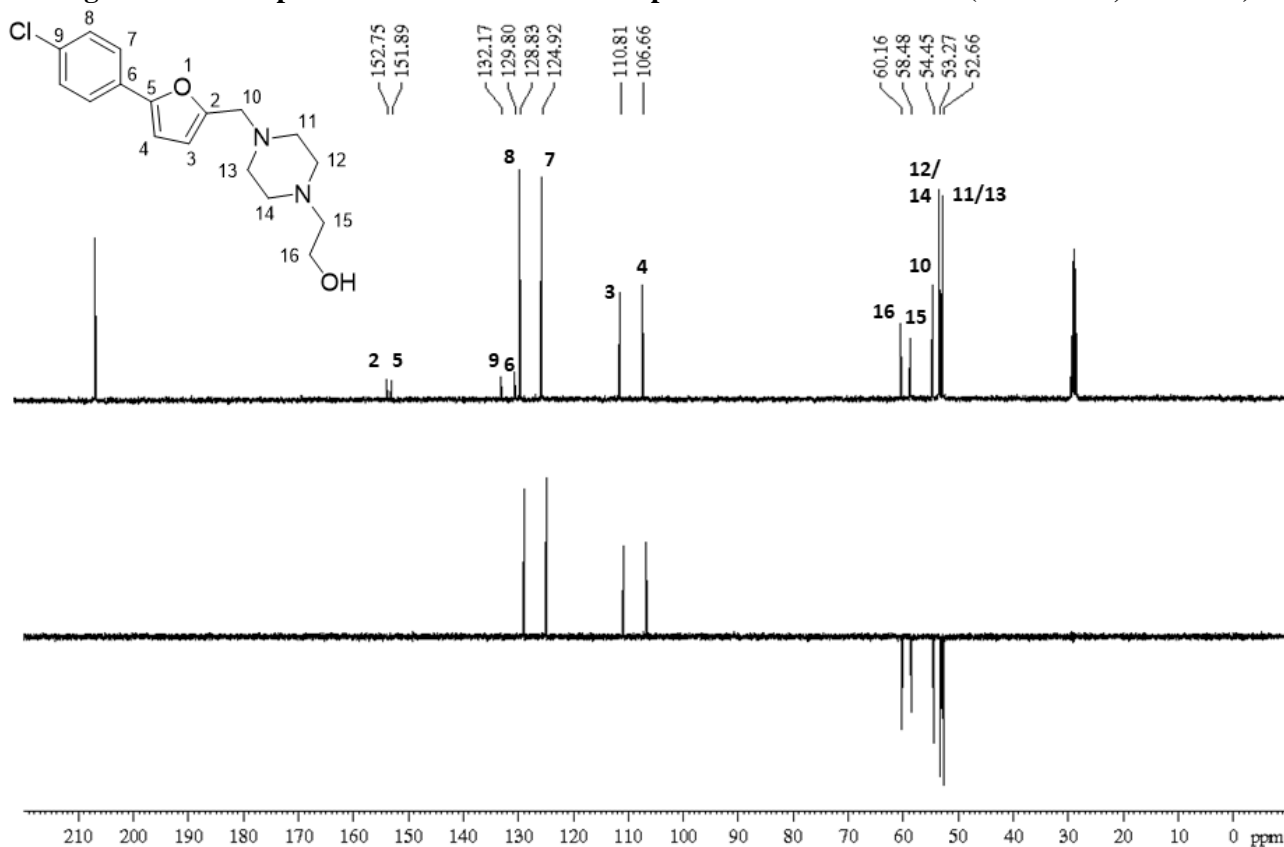


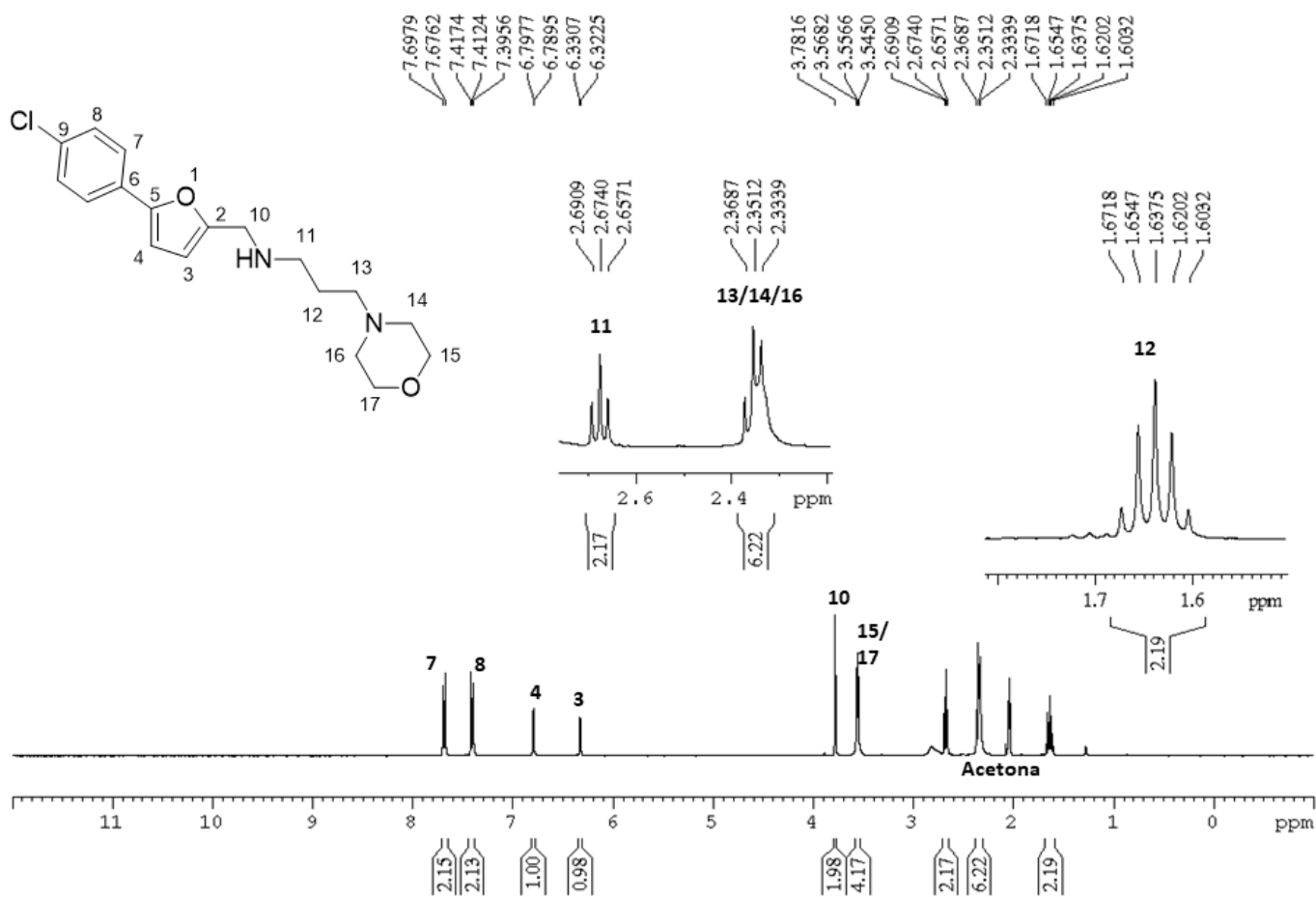
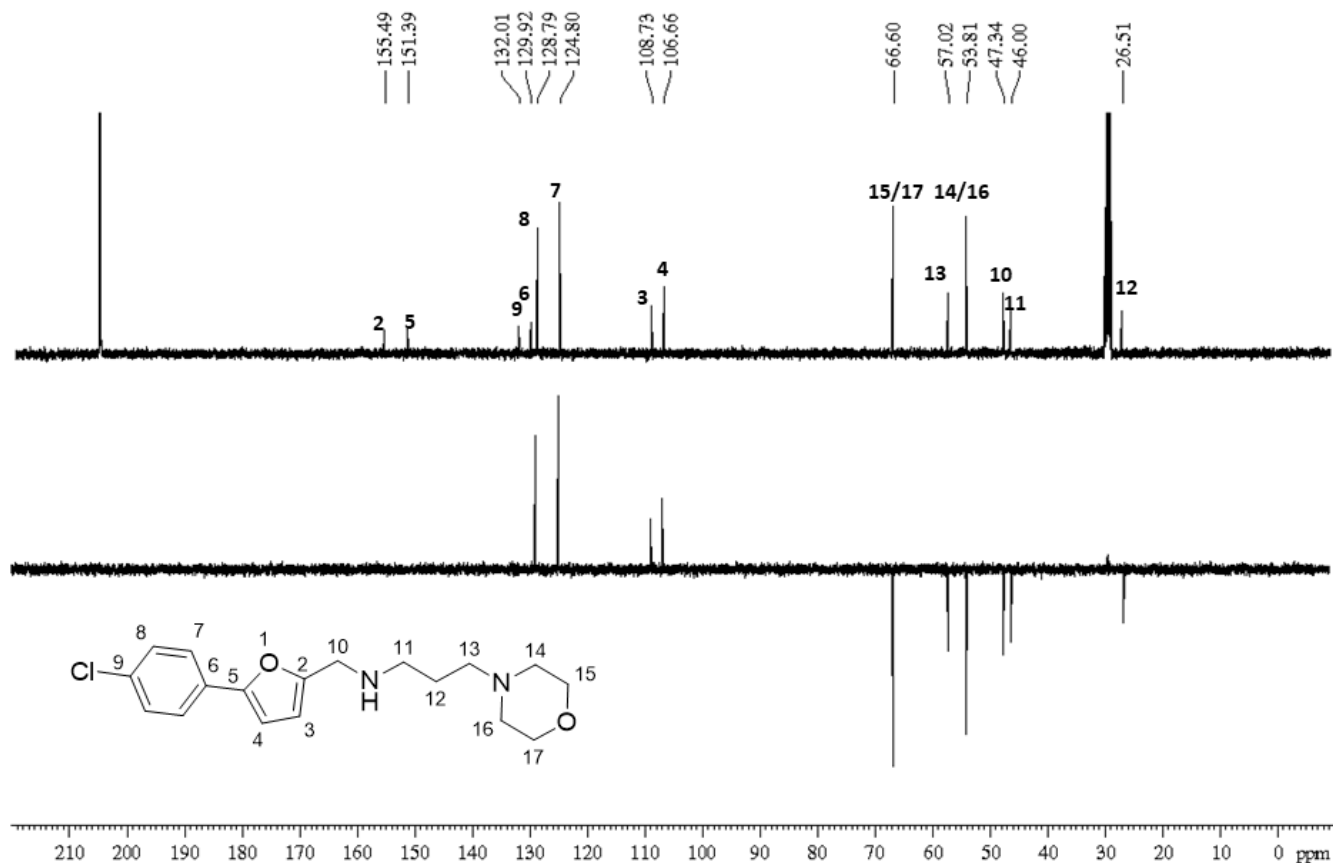
Figura B.103 - Espectro de RMN de ^1H de 20l (Acetona- d_6 , 400 MHz)Figura B.104 - Espectro de RMN de ^{13}C e subespectro DEPT-135 de 20l (Acetona- d_6 , 100 MHz)

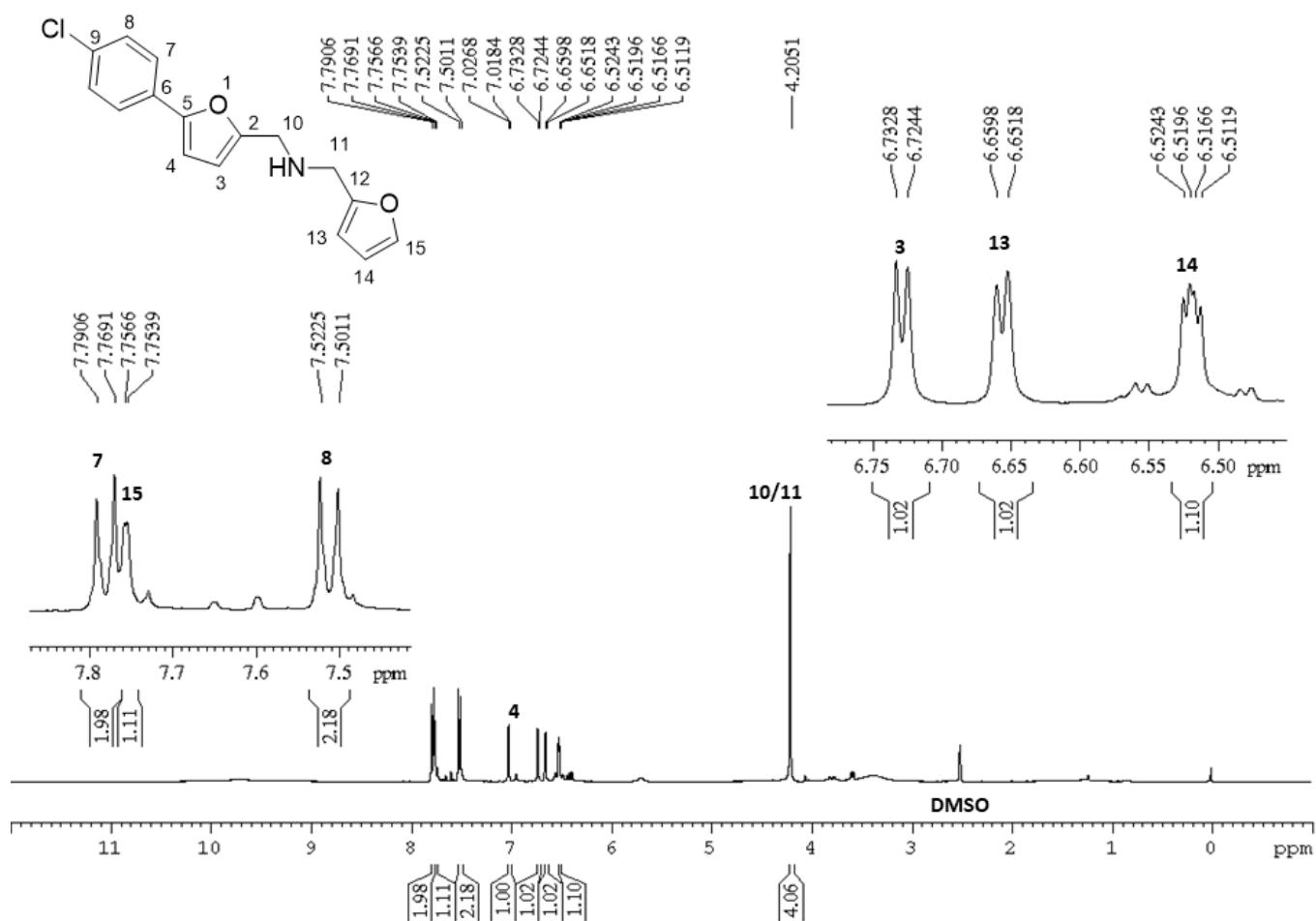
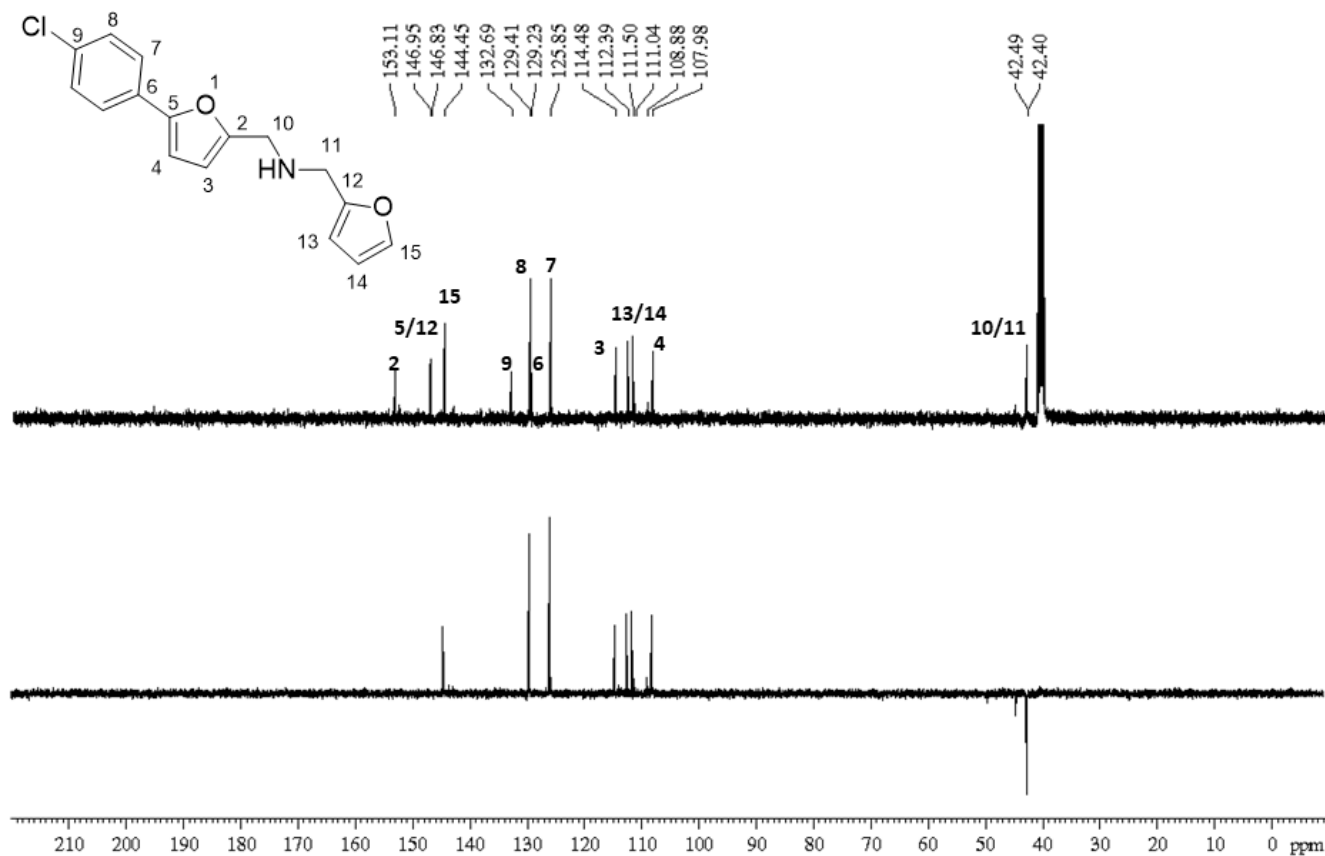
Figura B.105 - Espectro de RMN de ^1H de 20m (DMSO- d_6 , 400 MHz)Figura B.106 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 20m (DMSO- d_6 , 100 MHz)

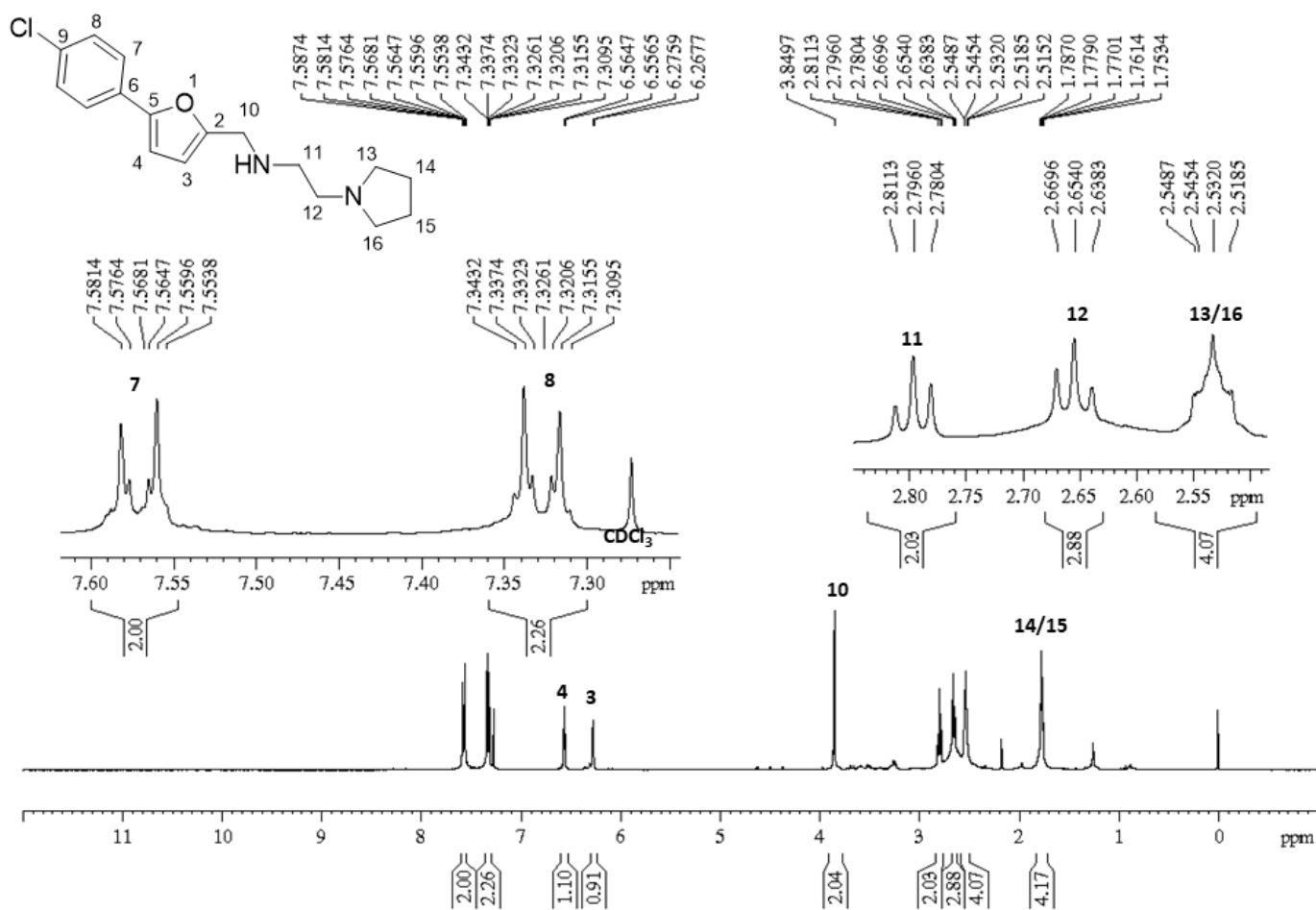
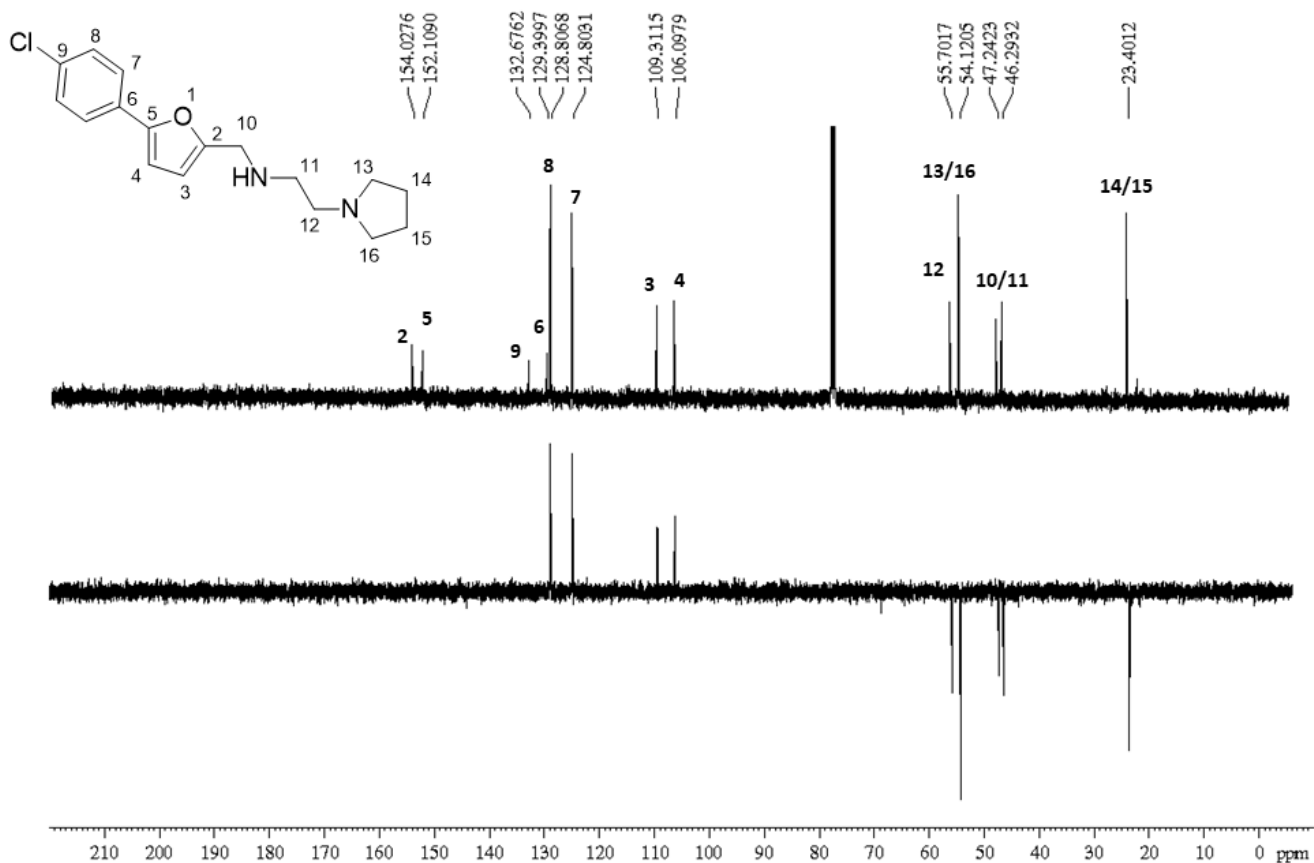
Figura B.107 - Espectro de RMN de ^1H de 20n (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.108 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 20n (CDCl_3 , 100 MHz)

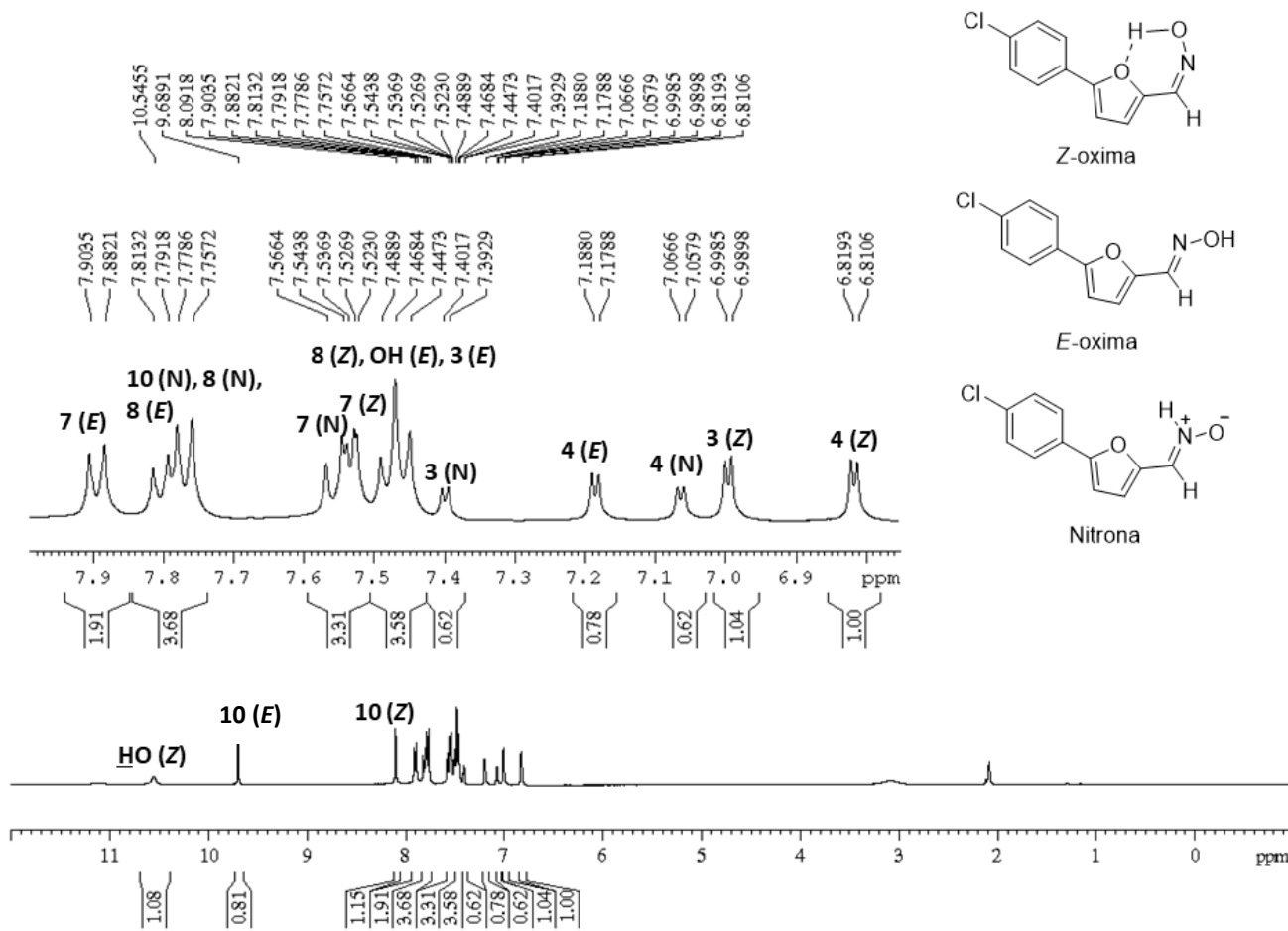
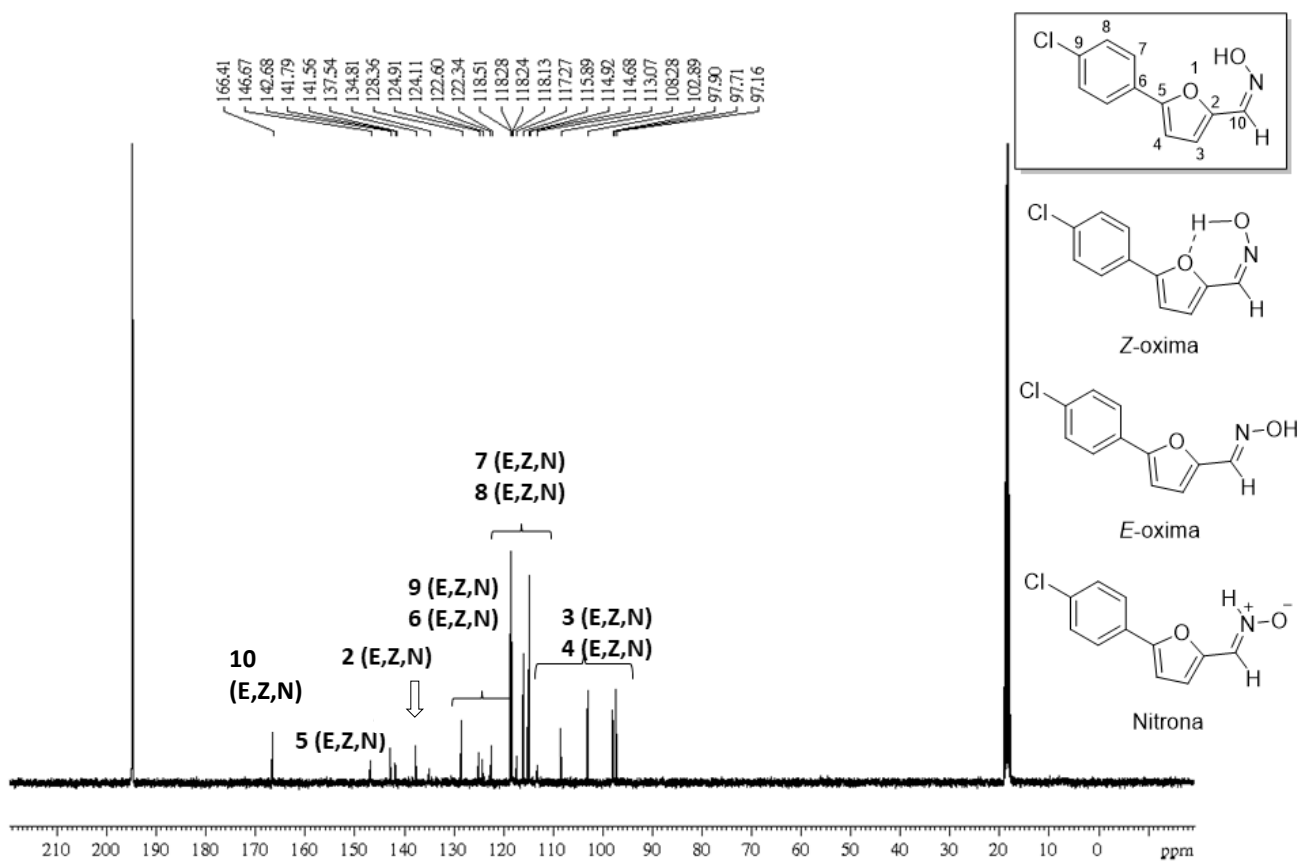
Figura B.109 - Espectro de RMN de ^1H de 21 (Acetona- d_6 , 400 MHz)Figura B.110 - Espectro de RMN de ^{13}C de 21 (Acetona- d_6 , 100 MHz)

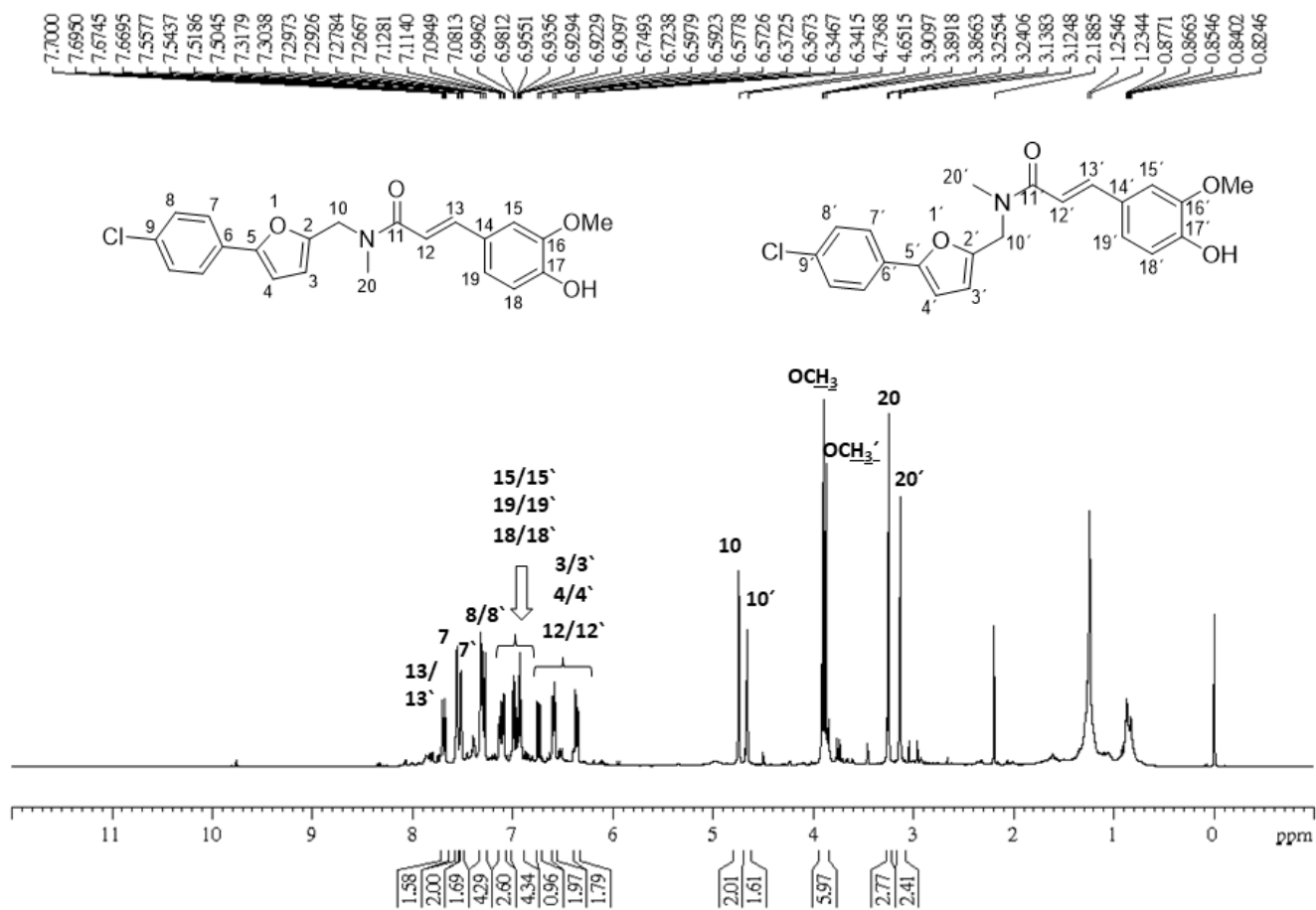
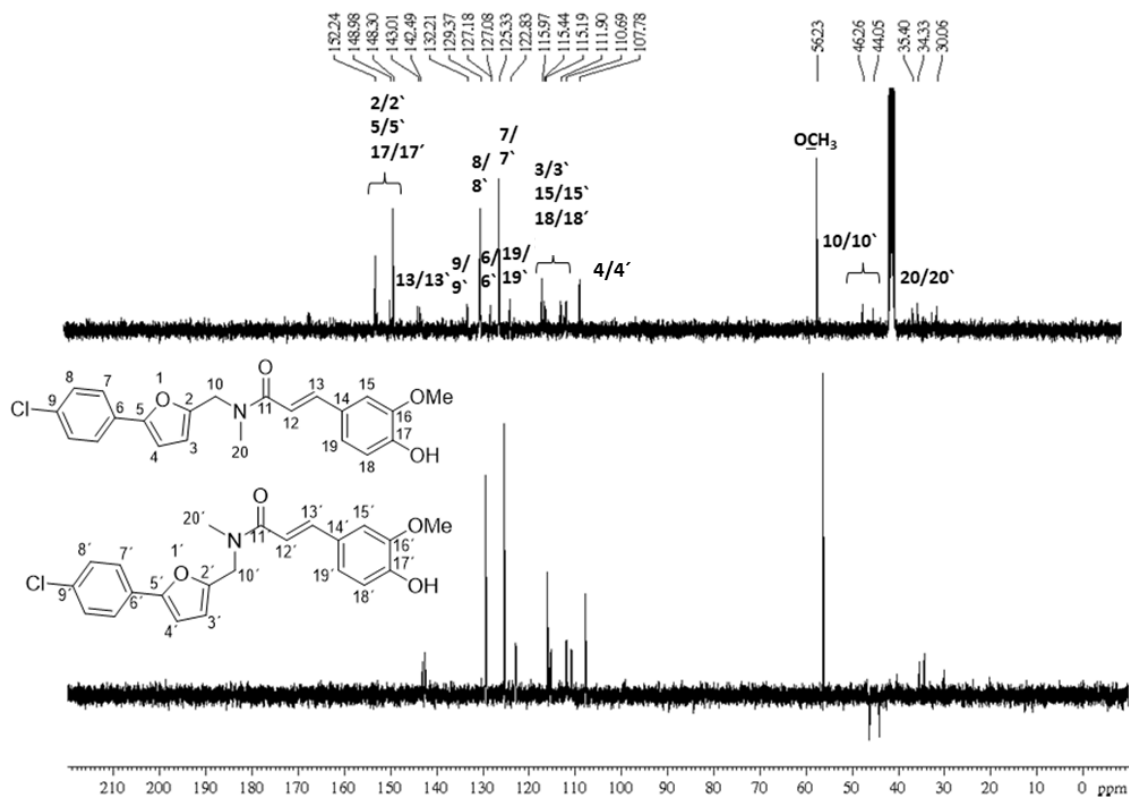
Figura B.111 - Espectro de RMN de ^1H de 23 (CDCl_3 , 600 MHz)Figura B.112 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 23 (CDCl_3 , 150 MHz)

Figura B.113 - Espectro de RMN de ^1H de 24a (DMSO- d_6 , 400 MHz)

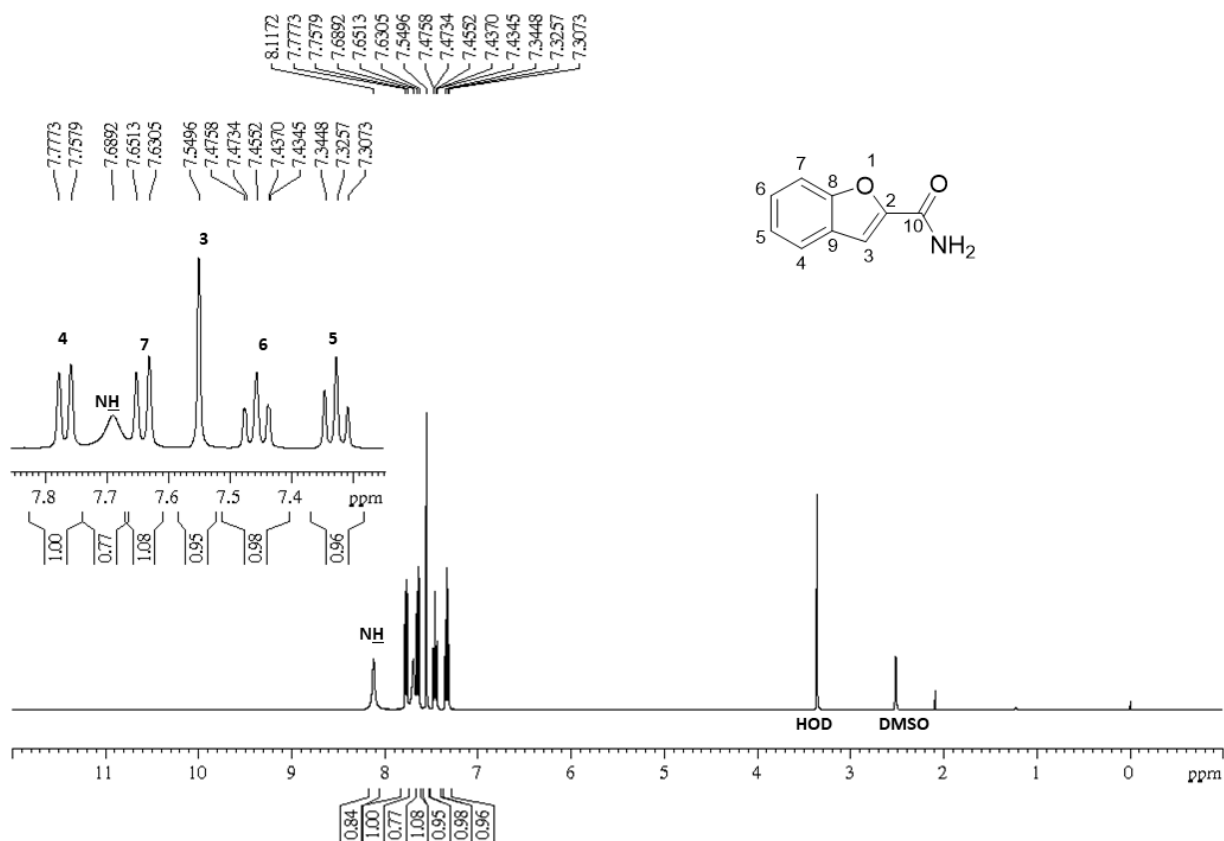


Figura B.114 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 24a (DMSO- d_6 , 100 MHz)

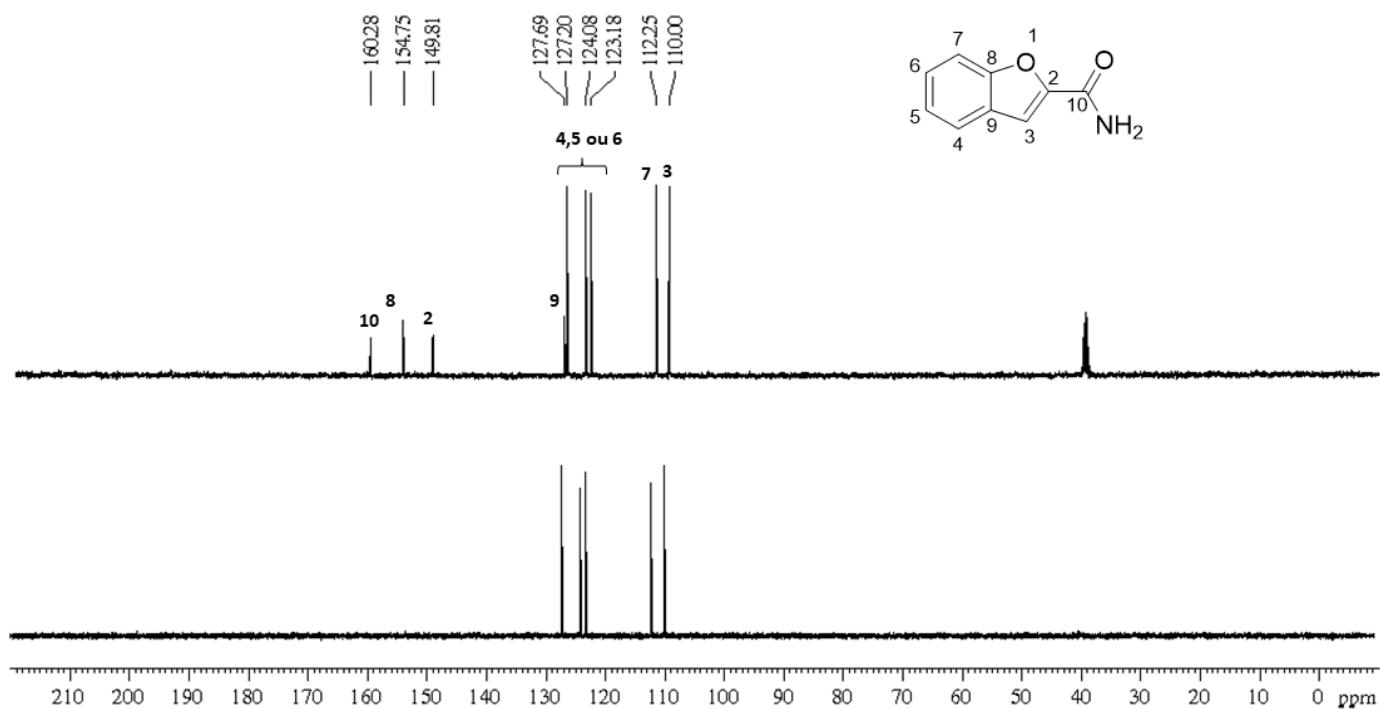


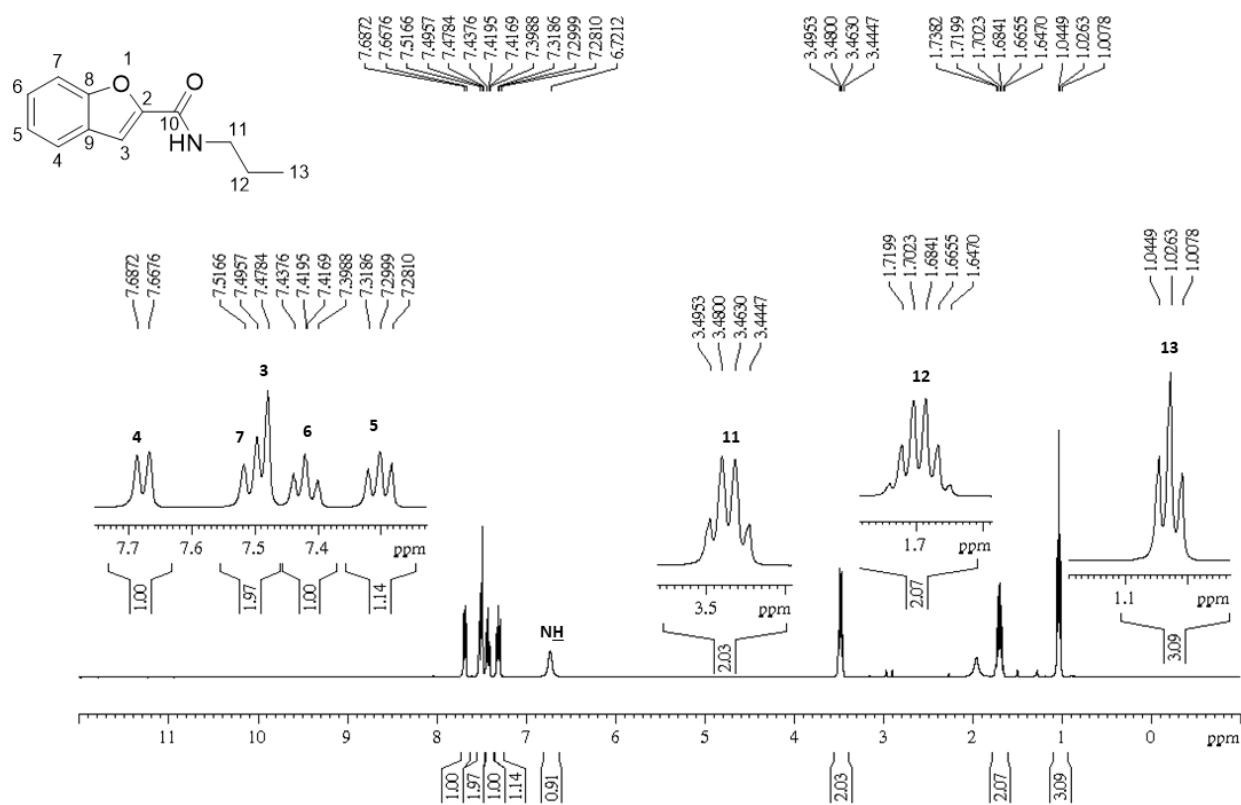
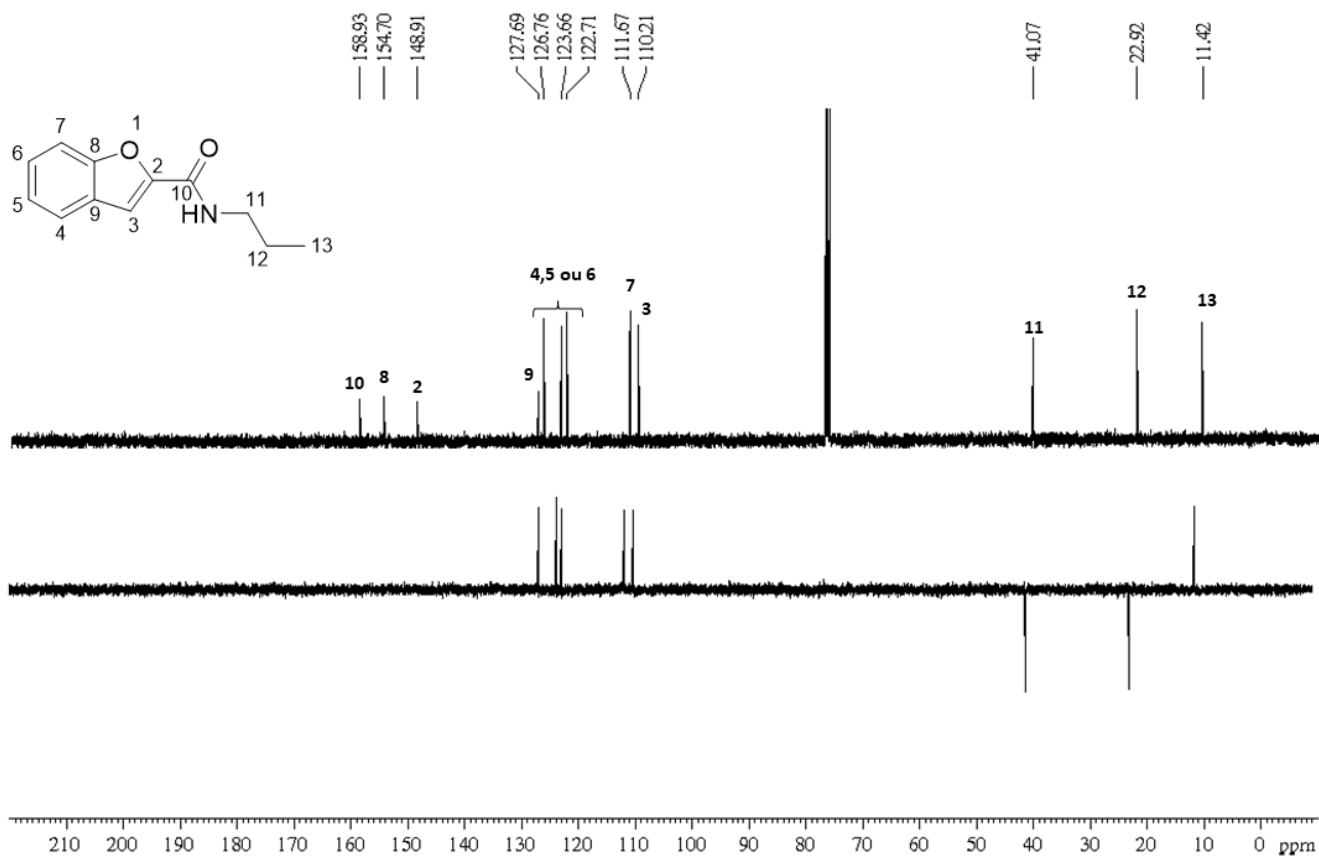
Figura B.115 - Espectro de RMN de ^1H de 24b (CDCl_3 , 400 MHz)Figura B.116 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 24b (CDCl_3 , 100 MHz)

Figura B.117 - Espectro de RMN de ^1H de 25 (Piridina- d_5 , 400 MHz)

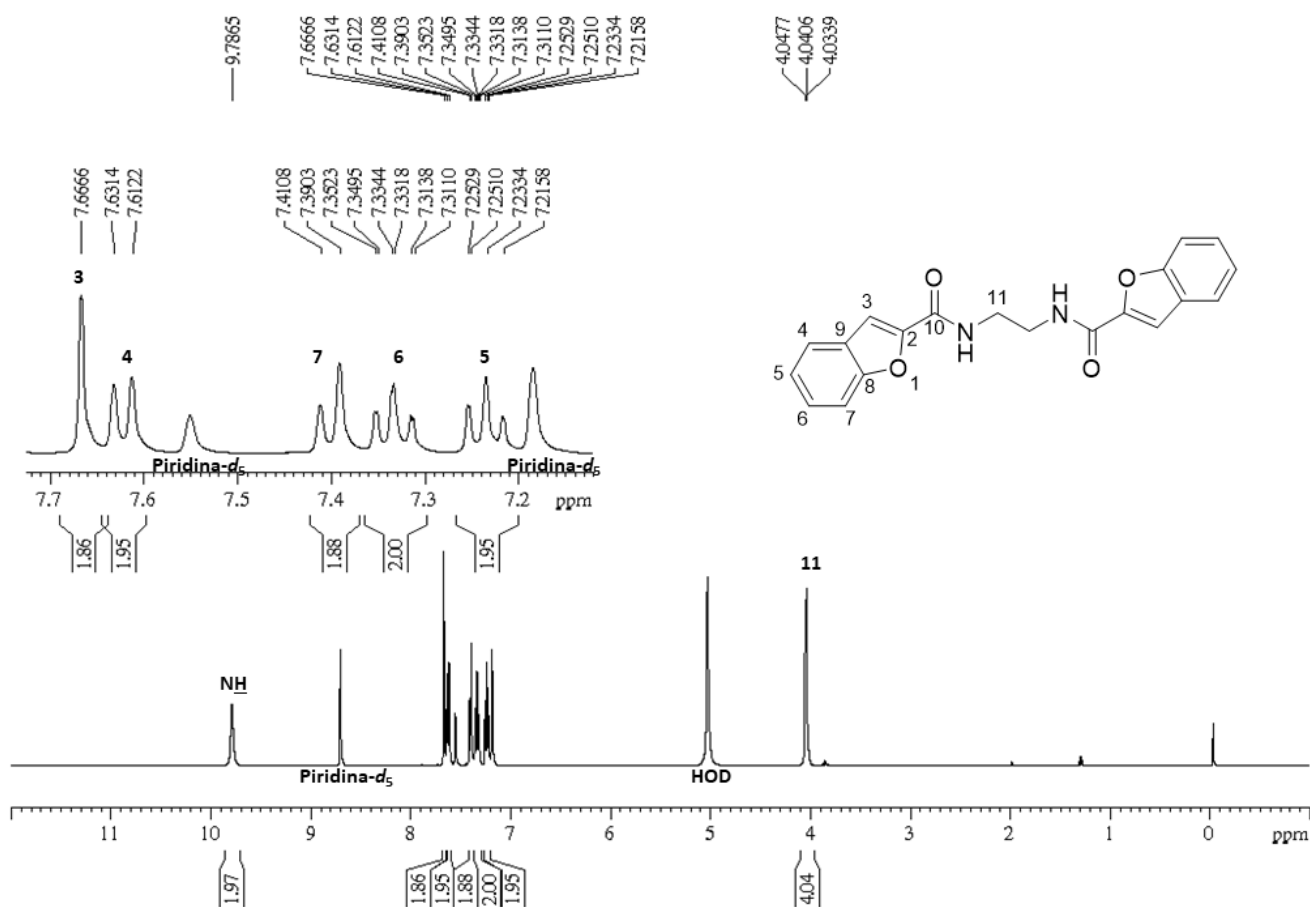


Figura B.118 - Espectro de RMN de ^{13}C e subspectro DEPT-135 de 25 (Piridina- d_5 , 100 MHz)

