



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

**TESE**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA  
DE NOVOS COMPOSTOS AMIDOÉSTERES E DIÉSTERES  
DERIVADOS DA FTALOILGLICINA E DA  
TETRACLOROFTALOILGLICINA**

**RAFAEL FARIAS DE OLIVEIRA**

**João Pessoa – PB**

**Fevereiro/2021**



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

**TESE**

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA  
DE NOVOS COMPOSTOS AMIDOÉSTERES E DIÉSTERES  
DERIVADOS DA FTALOILGLICINA E DA  
TETRACLOROFTALOILGLICINA**

**RAFAEL FARIAS DE OLIVEIRA \***

Trabalho apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para a aprovação no doutorado.

**Orientador: Prof. Dr. Petrônio Filgueiras Athayde Filho**

**\*Bolsista CAPES**

**João Pessoa – PB**

**Fevereiro/2021**

**Catálogo na publicação**  
**Seção de Catalogação e Classificação**

O48s Oliveira, Rafael Farias de.  
Síntese, caracterização e avaliação antimicrobiana de novos compostos amidoésteres e diésteres derivados da ftaloilglicina e da tetracloroftaloilglicina / Rafael Farias de Oliveira. - João Pessoa, 2021.  
195 f. : il.

Orientação: Petrônio Filgueiras Athayde Filho.  
Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN.

1. Química - Farmacologia. 2. Farmacoquímica. 3. Ftaloilglicina. 4. Tetracloroftaloilglicina. 5. N-aril-2-cloroacetamida. 6. Atividade antimicrobiana. I. Athayde Filho, Petrônio Filgueiras. II. Título.

UFPB/BC

CDU 54:615(043)

**SÍNTESE, CARACTERIZAÇÃO E AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE NOVOS COMPOSTOS AMIDOÉSTERES E DIÉSTERES DERIVADOS DA FTALOILGLICINA E DA TETRACLOROFTALOILGLICINA.**

Tese de Doutorado apresentada pelo aluno Rafael Farias de Oliveira e aprovada pela banca examinadora em 24 de Fevereiro de 2021.



---

**Prof. Dr. Petronio Filgueiras de Athayde Filho**  
Orientador/Presidente



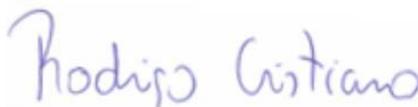
---

**Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss**  
Examinadora



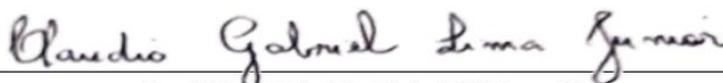
---

**Prof. Dr. José Alixandre de Souza**  
Examinador



---

**Prof. Dr. Rodrigo Cristiano**  
Examinador



---

**Prof. Dr. Cláudio Gabriel Lima Júnior**  
Examinador

Dedico esta dissertação aos meus pais – Carlos  
(*in memoriam*) e Vera pelo seu amor  
incondicional.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por estar comigo em todos os momentos da minha vida.

A minha mãe Vera pela confiança, dedicação, compreensão, força durante toda essa caminhada.

A minha esposa Josilene e ao meu filho Samuel, pela paciência e carinho. Obrigado por fazer parte da minha vida.

Ao Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho por me aceitar como orientando, pela paciência e principalmente pela confiança para tornar a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Bruno de Freitas Lira, pela orientação que foi adquirida ao longo desses anos. Muito obrigado.

Ao Prof. Dr. José Maria Barbosa Filho, por colaborar com a aquisição de reagentes necessários para o desenvolvimento dessa pesquisa.

A Prof.<sup>a</sup> Dra Gabriela e a doutoranda Priscila por me ajudar no estudo cristalográfico das substâncias.

A Prof.<sup>a</sup> Dra Edeltrudes do Laboratório de Micologia (CCS) que realizou os estudos de atividade antifúngica.

A minha família LPBS e amigos da UFPB: Normando, Thalisson, Min Fu, Graci, Jeane, Genilson, Adailton, Welisson, Thamires, Priscila, Abraão, Michelle, Fernanda pela ajuda, conversas, alegria e pela preocupação. Agradeço a cada um pela amizade. Meu agradecimento especial a Helivaldo pela amizade e ajuda indispensável, sem ele esse doutorado não seria possível.

Aos colegas da Central Analítica Vicente, Evandro e Alexandre. Ao secretário da Pós-Graduação em Química, Marcos Pequeno. A Capes, pelo apoio financeiro.

E a todos aqueles que, de maneira direta ou indireta, contribuíram para a realização deste trabalho.

## RESUMO

**Título:** Síntese, Caracterização e Avaliação Antimicrobiana de Novos Compostos Amidoésteres e Diésteres Derivados da Ftaloilglicina e da Tetracloroftaloilglicina.

Infecções causadas por bactérias multidrogas-resistentes são muito difíceis de tratar por ação de antibióticos devido a sua capacidade de desenvolver resistência. O desenvolvimento de novos fármacos e o uso racional dos antibióticos é de fundamental importância, sendo as principais medidas para evitar ou diminuir a resistência bacteriana. Entre os compostos heterocíclicos a isoindolina-1,3-diona (ftalimida) representa-se como um importante bloco de construção para o planejamento e desenvolvimento de novas variedades de fármacos, sabendo que compostos com este bloco estrutural possuem grande diversidade de atividades biológicas tais como: antibacteriana, antifúngica, analgésica, anti-inflamatória, antiviral, antitumoral, analgésica, anticonvulsivante, entre outros. Neste trabalho, descreve-se a síntese, caracterização de 27 compostos heterocíclicos inéditos derivados da ftaloilglicina e tetracloroftaloilglicina através de reações  $S_N2$  com *N*-Aril-2-cloroacetamidas e 2-cloroacetatos de alquila. Todos os novos compostos amidoésteres e diésteres foram devidamente caracterizados por técnicas espectroscópicas de IV, RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$  e estudos cristalográficos. As reações apresentaram rendimentos variando de 77-95% para os amidoésteres e 38-75% para os diésteres. Os estudos *in silico* mostraram que todos os 27 compostos obedeceram a “regra de 5” de Lipinski, o que indica uma boa biodisponibilidade oral durante a administração da droga, sendo assim um bom candidato a novo fármaco. Foram comparados os dados estruturais dos estudos cristalográficos e teóricos do amidoéster 47a. Os resultados dos testes antimicrobianos mostraram que os diésteres 48h e 48i apresentaram atividade antibacteriana com CIM  $3,072 \mu\text{mol mL}^{-1}$  e os diésteres 48a-c, 48e, 48g e 48h-i apresentaram atividade antifúngica com CIM variando entre  $0,191-3,693 \mu\text{mol mL}^{-1}$ . Os diésteres tetraclorados 49a-i apresentaram atividade antibacteriana com CIM variando entre  $0,560-2,386 \mu\text{mol mL}^{-1}$  e atividade antifúngica com CIM variando entre  $0,144-0,280 \mu\text{mol mL}^{-1}$ . Os amidoésteres 47a-i não apresentaram atividade antimicrobiana para as cepas testadas.

**Palavras-chave:** isoindolina-1,3-diona, ácido 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-ila)acético, *N*-aril-2-cloroacetamida, 2-cloro-acetato de alquila e tetracloroftaloilglicina.

## ABSTRACT

**Title:** Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of Novel Esters amides and Diesters Compounds Derived from Phthaloylglycine and Tetrachlorophthaloylglycine.

Infections caused by multidrug-resistant bacteria are very difficult to treat due to the action of antibiotics due to their ability to develop resistance. The development of new drugs and the rational use of antibiotics is of fundamental importance, being the main measures to prevent or decrease bacterial resistance. Among heterocyclic compounds, isoindoline-1,3-dione (phthalimide) represents an important building block for the planning and development of new varieties of drugs, knowing that compounds with this structural block have a great diversity of biological activities such as antibacterial, antifungal, analgesic, anti-inflammatory, antiviral, antitumor, analgesic, anticonvulsant, among others. In this work, we describe the synthesis, characterization of 27 unpublished heterocyclic compounds derived from phthaloylglycine and tetrachlorophthaloylglycine through  $S_N2$  reactions with *N*-Aryl-2-chloroacetamides and alkyl 2-chloroacetates. All new amidoester and diester compounds have been properly characterized by IR spectroscopic techniques,  $^1H$  and  $^{13}C$  RMN and crystallographic studies. The reactions showed yields varying from 77-95% for esters amides and 38-75% for diesters. In silico studies showed that all 27 compounds followed Lipinski's "rule of 5", which indicates good oral bioavailability during drug administration, thus being a good candidate for a new drug. Structural data from crystallographic and theoretical studies of starch 47a were compared. The results of the antimicrobial tests showed that the diesters 48h and 48i showed antibacterial activity with CIM 3,072  $\mu\text{mol mL}^{-1}$  and the diesters 48a-c, 48e, 48g and 48h-i showed antifungal activity with MIC ranging between 0,191-3,693  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ . The 49a-i tetrachlorinated diesters showed antibacterial activity with MIC ranging between 0,560-2,386  $\mu\text{mol mL}^{-1}$  and antifungal activity with MIC ranging between 0,144-0,280  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ . Compounds 47a-i did not show antimicrobial activity for the strains tested.

**Keywords:** isoindoline-1,3-dione, 2-(1,3-dioxisoindolin-2-yl) acetic acid, 2-chloro-*N*-arylamide, 2-chloroacetate and tetrachlorophthaloyl glycine.

## LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 – Possibilidades de rotas sintéticas para a obtenção da ftalimida.....	26
Esquema 2 - Síntese de iminas derivadas da <i>N</i> -aminoftalimida.....	27
Esquema 3 - Síntese de complexos metálicos de Zn, Cd e Hg da <i>N</i> -(Morfolinometil)ftalimida (MMP).....	28
Esquema 4 - Rotas sintéticas para a obtenção da ftaloilglicina.....	29
Esquema 5 - Síntese de derivados aminoácidos do anidrido ftálico.....	29
Esquema 6 - Síntese de derivados aminoácidos do anidrido ftálico.....	30
Esquema 7 - Síntese de <i>N</i> -ftaloilglicina e <i>N</i> -ftaloiltirosina e seus complexos metálicos de Zn, Ni e Cu. ....	30
Esquema 8 – Possibilidades de rotas sintéticas para a obtenção de <i>N</i> -Aril-2-cloroacetamidas. ....	31
Esquema 9 - Metodologia de Katke (2011).....	32
Esquema 10 - Metodologia de Aschale (2012). ....	33
Esquema 11 - Metodologia de Cordeiro (2012). ....	33
Esquema 12 - Rotas sintéticas para a obtenção do ácido cloro acético. ....	34
Esquema 13 – Reação de esterificação de Fischer. ....	34
Esquema 14 - Retrossíntese dos amidoésteres 47a-i.....	38
Esquema 15 - Retrossíntese dos diésteres 48 e 49a-i.....	38
Esquema 16 - Síntese de ácidos e sais da ftaloilglicina e da tetracloroftaloilglicina.....	41
Esquema 17 - Proposta de mecanismo de obtenção da FTG e TCF a partir dos seus anidridos. ....	46
Esquema 18 - Síntese das <i>N</i> -Aril-2-cloroacetamidas 43a-i.....	47
Esquema 19 - Mecanismo de obtenção das <i>N</i> -Aril-2-cloroacetamidas. ....	50
Esquema 20 - Síntese dos amidoésteres 47a-i.....	51
Esquema 21 - Mecanismo de reação para formação de amidoésteres. ....	56
Esquema 22 - Preparação de 2-cloroacetatos de alquila via esterificação de Fischer e reação S <sub>N</sub> 2 a partir de cloreto de 2-cloroacetila.....	62
Esquema 23 - Mecanismo de obtenção de 2-cloroacetatos de alquila 44a-d e 44f. ....	64
Esquema 24 - Mecanismo de obtenção de 2-cloroacetatos de alquila 44e e 44g-i.....	65
Esquema 25 - Síntese dos diésteres 48 e 49a-i. ....	65
Esquema 26 - Mecanismo de obtenção dos diésteres (48 e 49a-i). ....	76

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Estruturas características das imidas.....	24
Figura 2 - Formação do sal de sódio da ftalimida. ....	25
Figura 3 – Formas canônicas para a ftalimida.....	25
Figura 4 - Exemplos de produtos comerciais derivados da ftalimida com atividade antiepilético e teratogênica (I), fungicida (II) e anticonvulsionante (III). ....	27
Figura 5 - Síntese do paracetamol a partir do <i>p</i> -aminofenol (32).....	31
Figura 6 - Estrutura química do ácido 2-(1,3-dioxoisindolina-2-ila)acético e do ácido 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolina-2-ila)acético.....	36
Figura 7 – Estrutura dos <i>N</i> -Aril-2-cloroacetamidas.....	37
Figura 8 - Estrutura dos 2-cloroacetatos de alquila. ....	37
Figura 9 – Espectro de infravermelho (ATR) do ácido 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acético (ATR).....	42
Figura 10 – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da ftaloilglicina (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz). ....	43
Figura 11 – Espectro de APT do ftaloilglicina (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz). ....	43
Figura 12 – Espectro de RMN de <sup>1</sup> H da tetracloroftaloilglicina (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	44
Figura 13 – Espectro APT do tetracloroftaloilglicina (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz). ....	45
Figura 14 – Espectro infravermelho (APT) da 2-cloro- <i>N</i> -(4-bromofenil)acetamida. ....	48
Figura 15 - RMN de <sup>1</sup> H da 2-cloro- <i>N</i> -(4-bromofenil)acetamida (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz). ....	49
Figura 16 - RMN <sup>13</sup> C da 2-cloro- <i>N</i> -(4-bromofenil)acetamida (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz).....	50
Figura 17 – Espectro de infravermelho (ATR) do do amidoéster 47e.....	53
Figura 18 - RMN de <sup>1</sup> H do acetato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil 2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 400 MHz).....	55
Figura 19 - APT do acetato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil 2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> , 100 MHz).....	55
Figura 20 - Representação ORTEP do composto (47a). ....	58
Figura 21 - Superposição entre a estrutura calculada com o método B3LYP/6-311++G(d,p) (azul) e a estrutura obtida por raios-X (marrom) para o composto 47a.....	60
Figura 22 - Infravermelho do 2-cloroacetato de etila. ....	62
Figura 23 - RMN de <sup>1</sup> H de 2-cloroacetato de etila (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz).....	63
Figura 24 – APT do 2-cloro-acetato de etila (CDCl <sub>3</sub> , 126 MHz).....	64
Figura 25 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de diéster 48c (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz). ....	67
Figura 26 - Espectro de RMN de APT de diéster 48c (CDCl <sub>3</sub> , 126 MHz). ....	67
Figura 27 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC do diéster 48c. ....	69
Figura 28 - Espectro de RMN de <sup>1</sup> H de diéster 49c (CDCl <sub>3</sub> , 500 MHz). ....	71
Figura 29 - Espectro de RMN de APT de diéster 49c (CDCl <sub>3</sub> , 126 MHz). ....	72
Figura 30 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC do diéster 49c. ....	75
Figura 31 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (48a) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). ....	145
Figura 32 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (48a) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). ....	145

Figura 33 - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (48a).....	146
Figura 34 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (48b) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	146
Figura 35 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (48b) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	147
Figura 36 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (48b) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	147
Figura 37 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HMBC do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (48b) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	148
Figura 38 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> C-HSQC do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (48b) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	148
Figura 39 - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-etoxi-2-oxoetila (48b).....	149
Figura 40 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (48c) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	149
Figura 41 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (48c) (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	150
Figura 42 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (48c) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	150
Figura 43 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> H-HMBC do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (48c) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	151
Figura 44 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> H-HSQC do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (48c) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	151
Figura 45 - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (48c).....	152
Figura 46 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (48d) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	152
Figura 47 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (48d) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	153
Figura 48 - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (48d).....	153
Figura 49 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (48e) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	154
Figura 50 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (48e) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	154
Figura 51 - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (48e).....	155
Figura 52 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (48f) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	155
Figura 53 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (48f) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).....	156
Figura 54 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (48f).....	156

Figura 55 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-(sec-butoxi)-2-oxoetila (48g) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	157
Figura 56 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-(sec-butoxi)-2-oxoetila (48g) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	157
Figura 57 - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-(sec-butoxi)-2-oxoetila (48g).	158
Figura 58 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(pentiloxi)etila (48h) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	158
Figura 59 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(pentiloxi)etila (48h) (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	159
Figura 60 - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(pentiloxi)etila (48h).	159
Figura 61 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetoxi)acetato de isopentila (48i) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	160
Figura 62 - Espectro APT do 2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetoxi)acetato de isopentila (48i) (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	160
Figura 63 - Espectro de IV (ATR) do 2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetoxi)acetato de isopentila (48i).	161
Figura 64 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (49a) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	161
Figura 65 - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (49a) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	162
Figura 66 - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (49a).	162
Figura 67 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-etoxi-2-oxoetila (49b) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	163
Figura 68 - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-etoxi-2-oxoetila (49b) (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	163
Figura 69 - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-etoxi-2-oxoetila (49b).	164
Figura 70 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (49c) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	164
Figura 71 - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (49c) (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	165
Figura 72 - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (7c).	165
Figura 73 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>1</sup> H-COSY do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (49c) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	166
Figura 74 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> H-HMBC do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (49c) (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	166
Figura 75 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H, <sup>13</sup> H-HSQC do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (49c) (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	167
Figura 76 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (49d) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ).	167

Figura 77 - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (49d) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). .....	168
Figura 78 - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (49d). .....	168
Figura 79 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (49e) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). .....	169
Figura 80 - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (49e) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). .....	169
Figura 81 - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (49e). .....	170
Figura 82 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (49f) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). .....	170
Figura 83 - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (49f) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). .....	171
Figura 84 - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (49f). .....	171
Figura 85 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-(sec-butoxi)-2-oxoetila (49g) (400 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). .....	172
Figura 86 - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-(sec-butoxi)-2-oxoetila (49g) (101 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). .....	172
Figura 87 - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-(sec-butoxi)-2-oxoetila (49g). .....	173
Figura 88 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(pentiloxi)etila (49h) (500 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). .....	173
Figura 89 - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-ila)acetato de 2-oxo-2-(pentiloxi)etila (49h) (126 MHz, CDCl <sub>3</sub> ). .....	174
Figura 90 - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-ila)acetato de 2-oxo-2-(pentiloxi)etila (49h). .....	174
Figura 91 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de isopentila (49i) (500 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ). .....	175
Figura 92 - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de isopentila (49i) (126 MHz, DMSO-d <sub>6</sub> ). .....	175
Figura 93 - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisoindolin-2-ila)acetato de isopentila (49i). .....	176

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1-Rendimentos e pontos de fusão das <i>N</i> -Aril-2-cloroacetamidas. ....	47
Tabela 2- Deslocamentos químicos de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C (H-7, N-H, C-7 e C-8) para as <i>N</i> -Aril-2-cloroacetamidas. ....	49
Tabela 3 - Rendimentos e pontos de fusão dos amidoésteres da ftaloilglicina (47a-i).....	51
Tabela 4 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho em cm <sup>-1</sup> dos amidoésteres 47a-i. ....	52
Tabela 5 - Deslocamentos químicos de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C (H-2, N-H, H-7, C8, C-7, C-1, C-2 e C-3) dos amidoésteres (47a-i).....	54
Tabela 6 - Dados cristalográficos e refinamento da estrutura do composto (47a). ....	57
Tabela 7 - Principais medidas para o composto 47a.....	59
Tabela 8 – Parâmetros geométricos experimentais (raios-X) e teóricos do amidoéster 47a utilizando método B3LYP/6-311++G(d,p). ....	60
Tabela 9 – Condições de reação, rendimentos e pontos de fusão dos diésteres (48 e 49a-i)...	66
Tabela 10 - Dados de RMN <sup>13</sup> C (101 e 126 MHz) dos diésteres 48a-i em CDCl <sub>3</sub> .....	70
Tabela 11 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho em cm <sup>-1</sup> dos diésteres 48a-i. ....	71
Tabela 12 - Dados de RMN <sup>13</sup> C (101 e 126 MHz) dos diésteres 49a-i em CDCl <sub>3</sub> .....	73
Tabela 13 - Principais bandas de absorção na região do infravermelho em cm <sup>-1</sup> dos diésteres 49a-i. ....	76
Tabela 14 – Estudo <i>In silico</i> dos amidoésteres 47a-i.....	77
Tabela 15 - Estudo <i>In silico</i> dos diésteres 48a-i. ....	78
Tabela 16 - Estudo <i>In silico</i> dos diésteres 49a-i. ....	79
Tabela 17 - Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos amidoésteres 47a-i. ....	81
Tabela 18 - Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos diésteres 48a-i. ....	82
Tabela 19 - Concentração Mínima Inibitória (CIM) dos compostos diésteres 48a-i.....	84
Tabela 20 - Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos diésteres 49a-i. ....	85
Tabela 21 - Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos diésteres 49a-i.....	87
Tabela 22 – Valores de CFM (μmolL <sup>-1</sup> ) e razão CFM/CIM para os compostos 49a-i. ....	88
Tabela 23 – Comparação da (CIM) de cepas de bactérias e fungos dos diésteres 48 e 49a-i..	89

## LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1 – Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(fenilamino)etil (47a) (DMSO-d6, 400MHz).....	132
Espectro 2 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(fenilamino)etil (47a) (DMSO-d6, 101MHz).....	132
Espectro 3 – Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(fenilamino)etil (47a).....	133
Espectro 4 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (47b) (DMSO-d6, 400MHz).....	133
Espectro 5 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (47b) (DMSO-d6, 101MHz).....	134
Espectro 6 - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (47b).....	134
Espectro 7 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (47c) (DMSO-d6, 400MHz).....	135
Espectro 8 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (47c) (CDCl <sub>3</sub> , 101MHz).....	135
Espectro 9 - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (47c).....	136
Espectro 10 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(p-tolilamino)etil (47d) (DMSO-d6, 400MHz).....	136
Espectro 11 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(p-tolilamino)etil (47d) (DMSO-d6, 101MHz).....	137
Espectro 12 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (47e) (DMSO-d6, 400MHz).....	137
Espectro 13 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (47e) (DMSO-d6, 101MHz).....	138
Espectro 14 - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (47e).....	138
Espectro 15 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (47f) (DMSO-d6, 400MHz).....	139
Espectro 16 - Espectro APT <sup>13</sup> C do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (47f) (DMSO-d6, 101MHz).....	139
Espectro 17 - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (47f).....	140
Espectro 18 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (47g) (DMSO-d6, 400MHz).....	140
Espectro 19 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (47g) (DMSO-d6, 101MHz).....	141
Espectro 20 - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (47g).....	141

Espectro 21 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (47h) (DMSO-d6, 400MHz). .....	142
Espectro 22 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (47h) (DMSO-d6, 101MHz). .....	142
Espectro 23 - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (47h).....	143
Espectro 24 - Espectro de RMN <sup>1</sup> H do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (47i) (DMSO-d6, 400MHz). .....	143
Espectro 25 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (47i) (DMSO-d6, 101MHz). .....	144
Espectro 26 - Espectro de IV do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (47i) (ATR). .....	144

## LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FORMULAS

Ac <sub>2</sub> O	.....	Anidrido Acético
AcONa	.....	Acetato de Sódio
d	.....	Dubleto
DCM	.....	Diclorometano
dd	.....	Duplo dubleto
IV	.....	Infravermelho
MeCN	.....	Acetonitrila
MW	.....	Micro-ondas
ta	.....	Temperatura ambiente
s	.....	Singleto
t	.....	Tripleto
Et <sub>3</sub> N	.....	Trietilamina
δ	.....	Deslocamento químico

## SUMÁRIO

<b>1. Introdução .....</b>	<b>19</b>
<b>2. Objetivos.....</b>	<b>22</b>
<b>2.1 Objetivos Gerais.....</b>	<b>22</b>
<b>2.2 Ojetivos Específicos.....</b>	<b>22</b>
<b>3. Fundamentação Teórica .....</b>	<b>24</b>
<b>3.1 Ftalimidas.....</b>	<b>24</b>
<b>3.2 Derivados de Ftalimida com Atividade Antimicrobiana .....</b>	<b>27</b>
<b>3.3 Ftaloilglicina e Tetracloroftaloilglicina .....</b>	<b>28</b>
<b>3.3 N-Aril-2-Cloroacetamidas.....</b>	<b>31</b>
<b>3.4 2-Cloroacetatos de Alquila.....</b>	<b>33</b>
<b>4. Estratégia de Síntese Orgânica .....</b>	<b>36</b>
<b>4.1 Ftaloilglicina e Tetracloroftaloilglicina .....</b>	<b>36</b>
<b>4.2 2-N-Aril-2-Cloroacetamidas .....</b>	<b>36</b>
<b>4.3 2-Cloroacetatos de Alquila.....</b>	<b>37</b>
<b>5. Resultados e Discussão .....</b>	<b>41</b>
<b>5.1 Síntese e Caracterização da Ftaloilglicina e Tetracloroftaloilglicina e Sais de Potássio Correspondentes.....</b>	<b>41</b>
<b>5.2 Síntese e Caracterização das N-Aril-2-Cloro-Acetamidas.....</b>	<b>46</b>
<b>5.3 Síntese dos Amidoésteres (47a-i).....</b>	<b>51</b>
<b>5.3.1 Determinação de Estrutura Cristalina e Estudo Computacional.....</b>	<b>56</b>

5.4 Síntese e Caracterização de 2-Cloroacetatos de Alquila.....	61
5.5 Síntese dos Diésteres (48 E 49a-I). .....	65
5.6 Estudo <i>In Silico</i> .....	76
5.7 Estudo Farmacológico.....	80
5.7.1 Avaliação da Atividade Antimicrobiana dos Compostos 47a-i.....	80
5.7.2 Avaliação da Atividade Antibacteriana dos Compostos 48a-i.....	82
5.7.3 Avaliação da Atividade Antifúngica dos Compostos 48a-i.....	83
5.7.4 Avaliação da Atividade Antibacteriana dos Compostos 49a-i.....	84
5.7.5 Avaliação da Atividade Antifúngica dos Compostos 49a-i.....	87
6. Conclusões e Perspectivas .....	92
6.1 Conclusões .....	92
6.2 Perspectivas Futuras .....	93
7. Experimental.....	95
7.1 Material .....	95
7.2 Instrumentos.....	95
7.3 Preparação dos Compostos Intermediários .....	96
7.3.1 Preparação da Ftaloilglicina e da Tetracloroftaloilglicina. ....	96
7.3.2 Preparação do Ftaloilglicinato de Potássio e do Tetracloroftaloilglicinato de Potássio.....	97
7.3.3 Preparação das <i>N</i> -Aрил-2-Cloroacetamidas (43a-i).....	98
7.3.4 Preparação Dos Ésteres 2-Cloroacetatos De Alquila (44a-I).....	103

<b>7.4 Preparação dos Produtos Finais.</b> .....	<b>108</b>
<b>7.4.1 Preparação dos Amidoésteres 47a-i.</b> .....	<b>108</b>
<b>7.4.2 Preparação dos Diésteres 48 e 49a-i.</b> .....	<b>113</b>
<b>7.5 Atividade Antimicrobiana</b> .....	<b>123</b>
<b>7.5.1 Meios de Cultura</b> .....	<b>123</b>
<b>7.5.2 Microorganismos</b> .....	<b>123</b>
<b>7.5.3 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)</b> .....	<b>124</b>
<b>Referências</b> .....	<b>127</b>
<b>8. Espectros</b> .....	<b>132</b>

## **Capítulo 1**

# **INTRODUÇÃO**

## 1. INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas e parasitárias são responsáveis por 23% do percentual de mortes no mundo e a segunda causa de morte segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS). Na lista da OMS consta três categorias de acordo com a urgência de novos antibióticos: prioridade crítica, alta ou média. O grupo de prioridade crítica inclui todos os microorganismos, que são particularmente perigosos em hospitais. Entre elas, estão as *Enterobacteriaceae* (incluindo *Klebsiella*, *E. coli*, *Serratia* e *Proteus*), bactérias que podem causar infecções graves e frequentemente mortais<sup>1</sup>.

Atualmente o Brasil está em alerta com a bactéria *Klebsiella pneumoniae carbapenemase* (KPC), que causa infecção e morte em pacientes hospitalizados, principalmente os mais debilitados, pois é resistente a diversos antibióticos utilizados. Essa resistência surge da mutação em decorrência do uso abusivo e irracional desta classe de medicamentos e pela falta de higiene e cuidados, ocasionando transmissão de infecções hospitalares<sup>2</sup>. As bactérias desenvolvem diferentes mecanismos de resistência para inibir a ação dos antibióticos, como por exemplo, o efluxo ativo de antibióticos que é o mecanismo através do qual as bactérias diminuem a concentração citoplasmática de drogas pelo bombeamento do antibiótico para o meio extracelular<sup>3</sup>.

Infecções causadas por bactérias multidrogas-resistentes são muitas vezes incuráveis ou muito difíceis o sucesso do tratamento por ação de antibióticos<sup>4,5</sup>. O desenvolvimento de novos fármacos contra bactérias é de fundamental importância na atualidade, sendo uma das principais medidas para evitar ou diminuir a resistência bacteriana.

Derivados de ftalimida estão envolvidos com uma gama de atividades biológicas, como agentes antiinflamatórios, anti-hipertensivos, anticonvulsivantes, anti-inflamatórios, analgésicos, antimicrobianos, entre outras. Os derivados aminoácidos da ftalimida em especial apresentam excelente atividade antibacteriana e antifúngica<sup>6</sup>. Além disso, eles também são empregados como inibidores de pré-vulcanização usado em sistemas de polímeros de borracha sulfuradas<sup>7</sup>.

A síntese de novas imidas cíclicas e a investigação do comportamento de suas propriedades químicas e biológicas ganharam mais importância nas últimas décadas. A cada ano o número de trabalhos científicos com esses compostos está aumentando

consideravelmente<sup>8</sup>. Com base no exposto acima, há necessidade de se buscar novos derivados de ftalimida com atividade antimicrobiana.

## **Capítulo 2**

# **OBJETIVOS**

## 2. OBJETIVOS

### 2.1 Objetivos Gerais

O presente trabalho teve por objetivo obter novos derivados da ftaloilglicina (FTG) e da tetracloroftaloilglicina (TCF) combinados a *N*-Aril-2-cloroacetamidas e 2-cloroacetatos de alquila, bem como a avaliação de suas potencialidades farmacológicas como agentes antimicrobianos.

### 2.2 Ojetivos Específicos

- Sintetizar a ftaloilglicina a partir do anidrido ftálico e da glicina;
- Sintetizar a tetracloroftaloilglicina a partir do anidrido tetraftálico e da glicina;
- Obter o sal de potássio da ftaloilglicina e o sal de potássio da tetracloroftaloilglicina;
- Obter as *N*-Aril-2-cloroacetamidas substituídas a partir de respectivas aminas;
- Obter os 2-cloroacetatos de alquila substituídos a partir dos respectivos álcoois;
- Avaliar a biodisponibilidade oral dos amidoésteres e diésteres da ftaloilglicina e dos diésteres da tetraftaloilglicina pela sua estrutura química através do estudo *in silico*;
- Analisar a existência de relação estrutura-atividade a partir dos resultados das atividades antimicrobiana dos amidoésteres e diésteres da ftaloilglicina e dos diésteres da tetraftaloilglicina frente as cepas de fungos e bactérias.

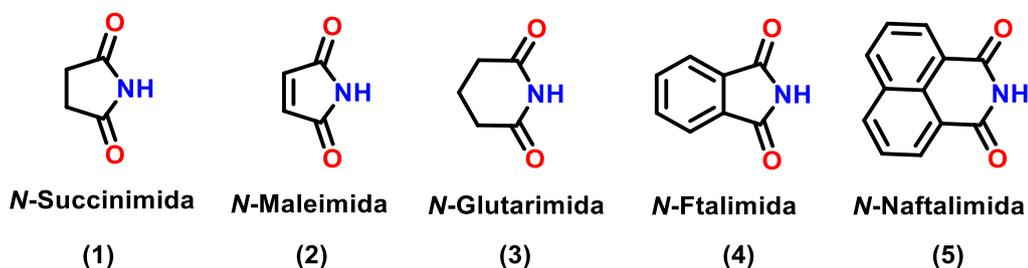
## **Capítulo 3**

# **FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### 3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

#### 3.1 Ftalimidas

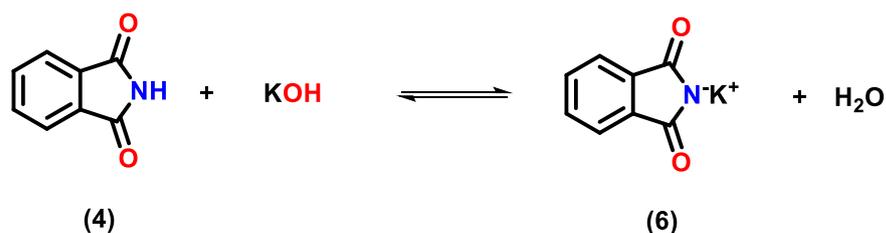
A ftalimida é uma imida cíclica em que dois grupos carbonila são ligados a uma unidade de amina, possui característica estrutural (-CO-N(R)-CO-). Podem ser divididos em subclasses quanto às diferenças na estrutura química (Figura 1)<sup>8</sup>.



**Figura 1** - Estruturas características das imidas.

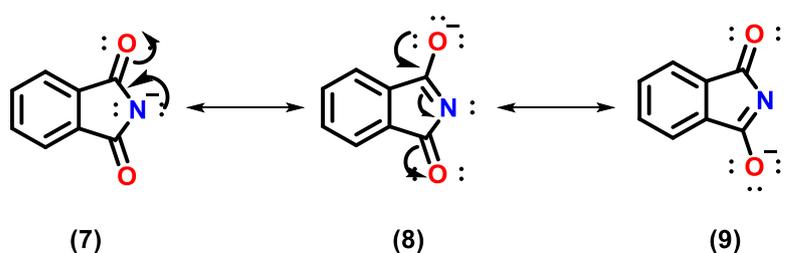
A maioria das imidas são compostos cíclicos derivados de ácidos dicarboxílicos e seus nomes refletem o ácido original. Exemplos são maleimida derivada de ácido maléico e ftalimida derivada do ácido ftálico. Devido ao grupo -NH- a imida exibe boa solubilidade em meio polar, podendo participar da ligação de hidrogênio<sup>9</sup>.

Imidas tais como a ftalimida dissolvem-se prontamente em hidróxido de sódio ou potássio aquoso formando sais solúveis em água. A ftalimida tem natureza ácida, devido a isso pode doar facilmente o próton e formar sais solúveis em água com bases fortes (Figura 2). É muito conhecido também o uso da ftalimida de potássio com halogenetos de alquila na preparação de aminas através de um método conhecido como síntese de Gabriel<sup>10</sup>



**Figura 2** - Formação do sal de sódio da ftalimida.

Essa acidez é devido à estabilização da estrutura por ressonância do par de elétrons deslocalizado e capacidade eletroretiradora dos oxigênios da carbonila C=O que enfraquecem a ligação N-H (Figura 3).

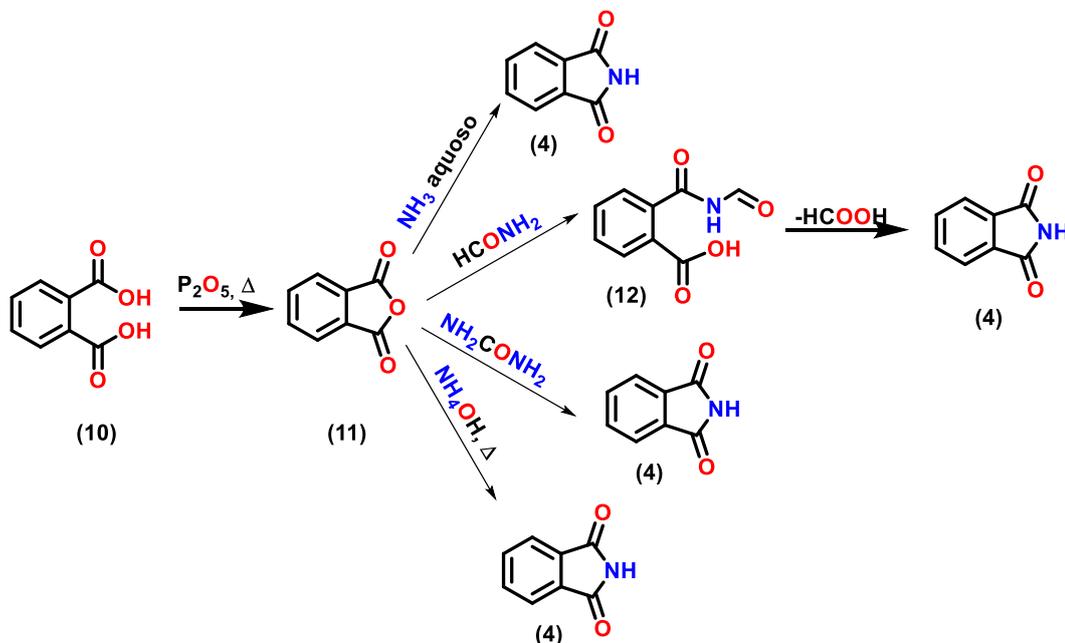


**Figura 3** – Formas canônicas para a ftalimida.

Frequentemente, as ftalimidas são resistentes a oxidação, resistentes ao calor e a solventes. A reatividade das imidas é um resultado da acidez relativa do grupo -NH, uma consequência direta da presença dos dois grupos carbonila<sup>9</sup>. As principais características estruturais responsáveis pela sua atividade são o anel de arilo hidrofóbico, capacidade de formar ligação de hidrogênio e um grupo doador de elétrons<sup>11</sup>.

As imidas cíclicas aromáticas ou alifáticas e os seus derivados podem ser obtidos pela reação de ácidos dicarboxílicos ou seus anidridos correspondentes com reagentes com um grupo funcional amino -NH<sub>2</sub> reativo, através de ataque nucleofílico de grupo amino<sup>12</sup>. A ftalimida ainda pode ser sintetizada via reação de Mathews, pela hidrólise de nitrilas por ácido ftálico ou amidas por anidrido ftálico para dar o correspondente ácido carboxílico e a ftalimida. Uma via sintética geral e interessante para a síntese de imidas é por condensação direta usando anidridos cíclicos ou seus ácidos dicarboxílicos correspondentes. Esta abordagem tem a vantagem de que este reagente específico também pode servir como

solvente, especialmente para imidas alifáticas. Para as imidas cíclicas aromáticas com menor solubilidade na formamida, pode ser complementado outro solvente apropriado para manter um meio de reação homogêneo e permitir que o produto principal seja obtido com altos rendimentos (Esquema 1).

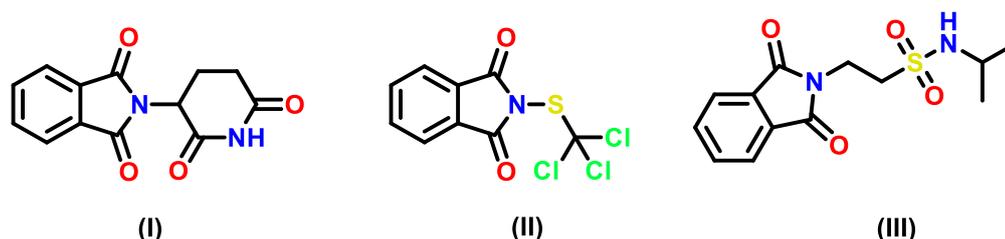


**Esquema 1** – Possibilidades de rotas sintéticas para a obtenção da ftalimida.

As ftalimidas ou isoindolina-1,3-dionas possuem um anel imida o qual geralmente apresenta atividades biológicas e farmacêuticas. As ftalimidas receberam atenção por uma gama versátil de aplicações biológicas como anticâncer<sup>13</sup>, analgésicos e antiinflamatórios<sup>14</sup>, anticonvulsivantes<sup>15</sup>, antimicrobianos<sup>16</sup>, hipoglicêmicos<sup>17</sup>, antitumorais<sup>18</sup>, ansiolíticos<sup>19</sup>, anti-helmínticos<sup>20</sup> e até atividades anti-HIV-1<sup>21</sup>. Vários trabalhos demonstram que os derivados de ftalimida possuem grande atividade antimicrobiana<sup>22</sup>. Os derivados de ftalimida de análogos de aminoácidos se destacam pela atividade anti-helmíntica<sup>23</sup>. As ftalimidas são utilizadas como materiais de partida e intermediários para a síntese de muitos tipos de alcalóides e são farmacóforos<sup>9</sup> importantes.

As ftalimidas são uma classe importante de compostos, pois, podem ser utilizadas em síntese orgânica e em outros campos industriais. Muitas amidas podem ser usadas para a preparação de polímeros sintéticos, que podem ser utilizados como revestimento isolante em equipamentos elétricos e fibra de vidro e plástico resistente ao calor<sup>24</sup>. As imidas cíclicas também podem ser usadas como reguladores de crescimento de plantas, atuando como

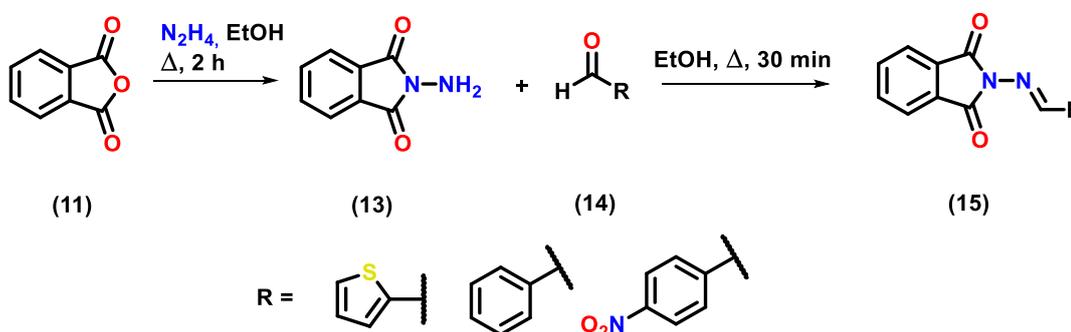
herbicidas<sup>25</sup>, fungicidas<sup>26</sup> e inseticidas<sup>27</sup>. Além disso, eles também são empregados como inibidores de prevulcanização usados em sistemas de polímero de borracha sulfurada<sup>28</sup>. Outra função fundamental é a de grupo protetor de aminas primárias<sup>29</sup>. Seus derivados provaram ter efeitos biológicos semelhantes ou superiores às moléculas bioativas conhecidas, justificando o interesse pelo desenvolvimento de novos derivados bioativos<sup>30</sup>. Alguns exemplos de produtos comerciais derivados da ftalimida como a talidomida (I)<sup>31</sup>, o folpet (II)<sup>26</sup> e taltrimida (III)<sup>32</sup> podem ser vistos na Figura 4 abaixo.



**Figura 4** - Exemplos de produtos comerciais derivados da ftalimida com atividade antiepilético e teratogênica (I), fungicida (II) e anticonvulsante (III).

### 3.2 Derivados de Ftalimida com Atividade Antimicrobiana

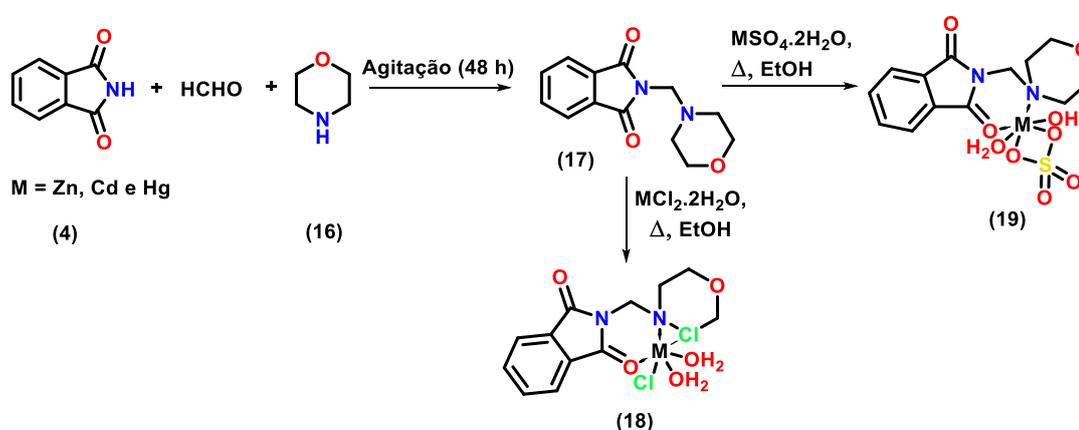
Zeglam e colaboradores<sup>16</sup> verificaram que a presença do grupo funcional ftalimida dos compostos derivados da *N*-aminoftalimida (Esquema 2) é responsável pela atividade antimicrobiana e mostraram boas atividades antifúngicas e antibacterianas em comparação com o antifúngico e antibacteriano padrão.



**Esquema 2** - Síntese de iminas derivadas da *N*-aminoftalimida.

Sinica e colaboradores<sup>33</sup> sintetizaram complexos metálicos de Zn, Cd e Hg da *N*-(Morfolinometil)ftalimida (MMP) (Esquema 3). Com base nos valores das zonas de inibição

medidas, foi observado que os complexos metal cloro e sulfato de MMP exibem maior atividade do que o ligante MMP livre contra os organismos bacterianos *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. A atividade aumentada dos complexos metálicos pode ser explicada com base na teoria da quelação<sup>34</sup>. A quelação reduz a polaridade do íon metálico e aumenta o caráter lipofílico do quelato metálico, favorecendo a difusão do quelato metálico através da membrana celular, quanto à sua fungitoxicidade empregando *Aspergillus niger* e *Candida albicans*. Os complexos metálicos são invariavelmente mais tóxicos para as espécies fúngicas do que o ligante livre. Os complexos metálicos a uma concentração mais elevada de 100 µg / mL apresentam uma atividade comparável à dos fármacos padrão utilizados.



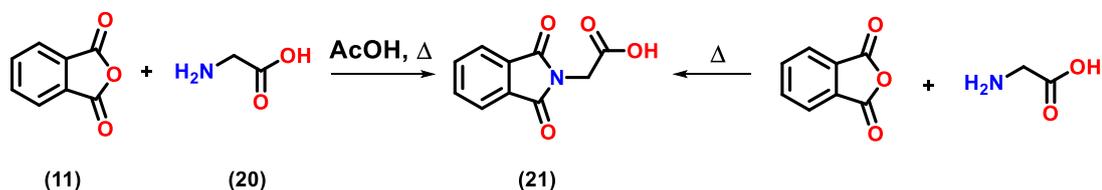
**Esquema 3** - Síntese de complexos metálicos de Zn, Cd e Hg da N-(Morfolinometil)ftalimida (MMP).

### 3.3 Ftaloilglicina e Tetracloroftaloilglicina

A ftaloilglicina é um aminoácido que apresenta características estruturais interessantes na formação de complexos metálicos. Seus derivados possuem uma variedade de atividades biológicas como antidiabéticos e cardioprotetores<sup>35</sup>, anticancer<sup>36</sup>, antimicrobianos<sup>37</sup>, analgésicos e antipiréticos<sup>38</sup>, antiinflamatórios e imunomoduladores<sup>39</sup>, anti-convulsão<sup>40</sup> e antiepiléptico<sup>41</sup>. Devido a sua estrutura os aminoácidos têm a vantagem de apresentar uma melhor seletividade e especificidade com alvos biológicos e assim melhorar sua absorção e biodisponibilidade nos respectivos alvos biológicos, o que, por sua vez, os torna mais seguros.

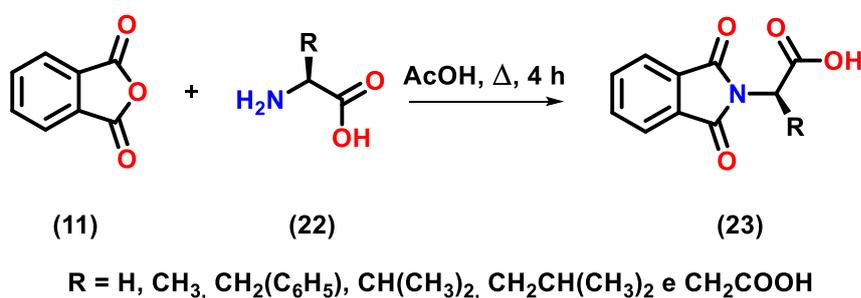
A ftalação de um aminoácido é conseguida convenientemente por condensação do aminoácido com o anidrido ftálico a 170-185 °C. Esta reação pode ser realizada quer pela

fusão de uma mistura equimolar dos reagentes<sup>42</sup>, quer por reação num solvente adequado, tal como ácido acético glacial ou dimetilformamida<sup>7,39</sup> (Esquema 4).



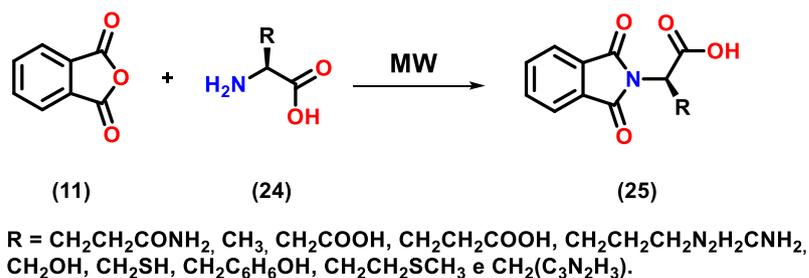
**Esquema 4** - Rotas sintéticas para a obtenção da ftaloilglicina

Homsí e Kasideh<sup>43</sup> sintetizaram uma série de derivados de aminoácidos da *N*-ftalimida (Esquema 5) os quais exibiram alta atividade contra *Staphylococcus epidermidis*, *E. Coli* e *C. Albicans* em todas as concentrações estudadas, com exceção do (R = CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), que apresentou uma baixa atividade em comparação com os demais aminoácidos.



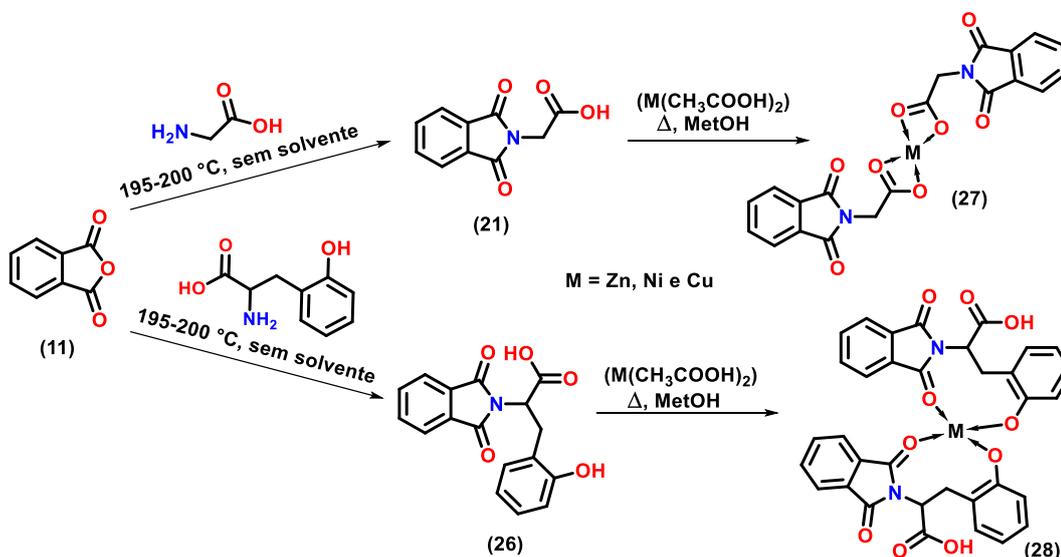
**Esquema 5** - Síntese de derivados aminoácidos do anidrido ftálico.

Reddy e colaboradores<sup>6</sup> sintetizaram uma série de derivados de aminoácidos da *N*-ftalimida (Esquema 6). Todos os compostos sintetizados apresentaram atividade antibacteriana contra *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus* na concentração 1mg mL<sup>-1</sup> e atividade antifúngica contra *Aspergillus niger* a concentração de 1mg mL<sup>-1</sup>.



**Esquema 6** - Síntese de derivados aminoácidos do anidrido ftálico.

Tella e colaboradores<sup>44</sup> sintetizaram três complexos de *N*-ftaloilglicina e *N*-ftaloiltirosina (Esquema 7). Os complexos apresentaram maior atividade contra os três microrganismos (*Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, *S. aureus* e *C. albicans*) em comparação aos ligantes. Em alguns casos, os ligantes e seus complexos tiveram atividade similar contra bactérias. A maior atividade dos complexos metálicos pode ser devido aos quelatos metálicos possuírem propriedades polares e não polares juntas; isso os torna adequados para permeação nas células e tecidos<sup>45</sup>.



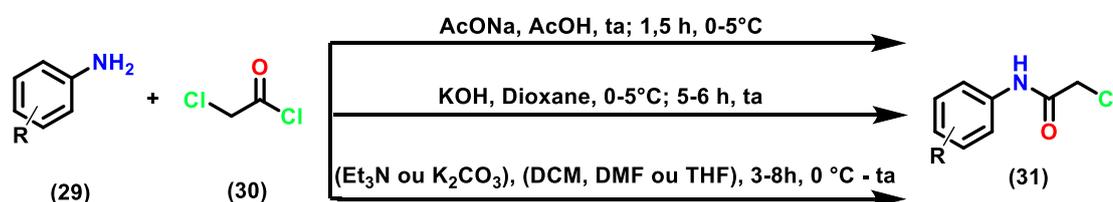
**Esquema 7** - Síntese de *N*-ftaloilglicina e *N*-ftaloiltirosina e seus complexos metálicos de Zn, Ni e Cu.

Existem pouquíssimas aplicações biológicas da tetracloroftaloilglicina (TCF). Seus derivados foram testados como possíveis analgésicos e antipiréticos<sup>46</sup> e como inibidores da enzima  $\alpha$ -glucosidade que está relacionada ao tratamento de doenças como diabetes, hiperlipoproteinemia, obesidade, câncer e síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS)<sup>47,48</sup>. Outras aplicações limitam-se a grupos protetores de aminoácidos<sup>49</sup>, atividades

ólicas e térmicas<sup>50</sup>, por exemplo. A TCF apresenta-se como um excelente candidato a nucleobase na construção de novas moléculas com uma extensa capacidade bioativa.

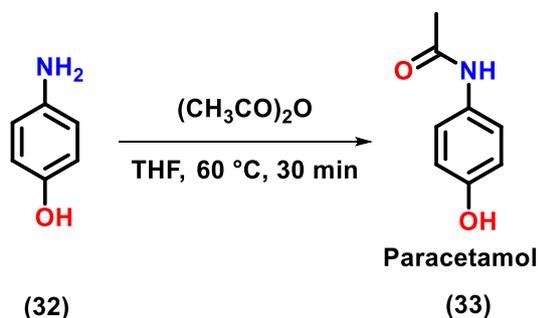
### 3.3 *N*-aril-2-cloroacetamidas

A amida é um grupo funcional originado a partir das reações de aminas com derivados de ácido carboxílicos como haletos de ácidos, anidridos de ácidos carboxílicos e os ésteres. Em destaque a reação de aminas com cloretos de ácido é bem relatada na literatura (Esquema 8)<sup>51,52</sup>.



**Esquema 8** – Possibilidades de rotas sintéticas para a obtenção de *N*-Aril-2-cloroacetamidas.

As amidas são as menos reativas dos derivados ácidos e sua estabilidade é a razão de sua abundância em proteínas, ácidos nucleicos nos organismos vivos, na forma de ligações peptídicas resultantes da reação entre a função ácido carboxílico com a amina com saída de uma molécula de água<sup>34</sup>. Um exemplo de amida com atividade biológica bem conhecida é o paracetamol, que possui atividade analgésica e antipirética e já é utilizada como fármaco<sup>53</sup>. Pode ser obtida pela reação do aminofenol com anidrido acético em THF (Figura 5)<sup>54</sup>



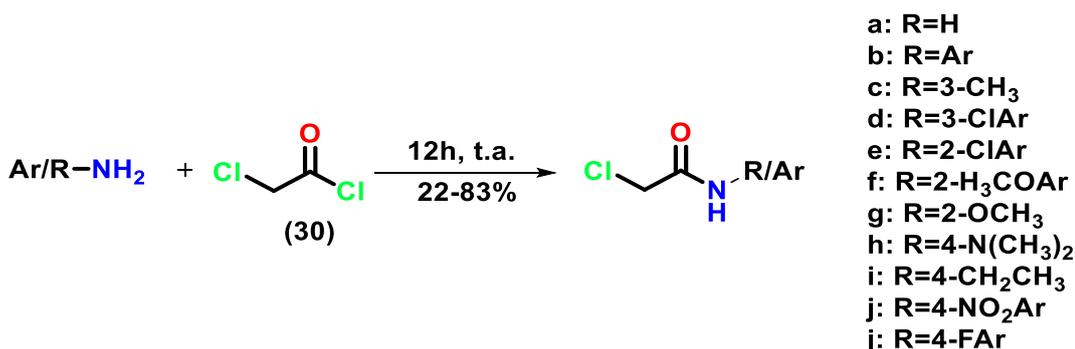
**Figura 5** - Síntese do paracetamol a partir do *p*-aminofenol (32).

Al-Janabi<sup>55</sup> testou a atividade antibacteriana do paracetamol contra sete bactérias isoladas, incluindo bactérias Gram-positivas (*Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*) e Gram-negativas (*E. coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella typhi* e

*Paracoccus yeii*). O paracetamol apresentou atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus* e *Paracoccus yeii* em concentrações menores que ( $\text{CIM} = 1,25 \text{ mg ml}^{-1}$ ), no entanto, as Enterobactérias tiveram o crescimento pouco inibido.

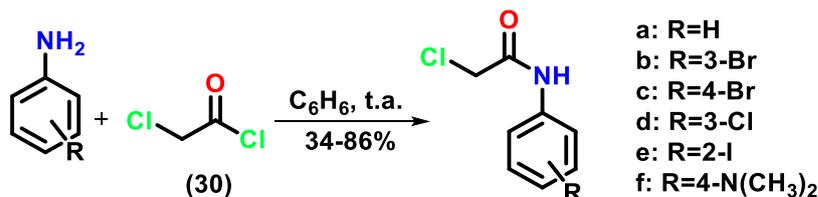
Uma importante classe de amidas são as *N*-Aril-2-cloroacetamidas que apresentam atividades biológicas, como por exemplo, antibacteriana<sup>56,57</sup>, antifúngica<sup>57,58</sup> e antileishmania<sup>59,60</sup>. Nosso grupo de pesquisa já vem trabalhando com *N*-Aril-2-cloroacetamidas como intermediários sintéticos estratégicos em reações com derivados mesoiônicos<sup>61</sup>, aroilselenoglicolicamida<sup>62</sup> e tereftalato<sup>63</sup>. Cabe destacar os excelentes resultados antimicrobianos obtidos para derivados de aroilselenoglicolicamida<sup>62</sup>.

Katke e colaboradores<sup>57</sup> relataram o uso das *N*-Aril-2-cloroacetamidas como agentes antifúngicos e antibacterianos. Na sua metodologia (Esquema 9), o cloreto de cloroacetila reagiu com amina a fim de obter as *N*-Aril-2-cloroacetamidas. Mostraram boa atividade inibindo o crescimento de bactérias gram-positivos e gram-negativas e fungos.



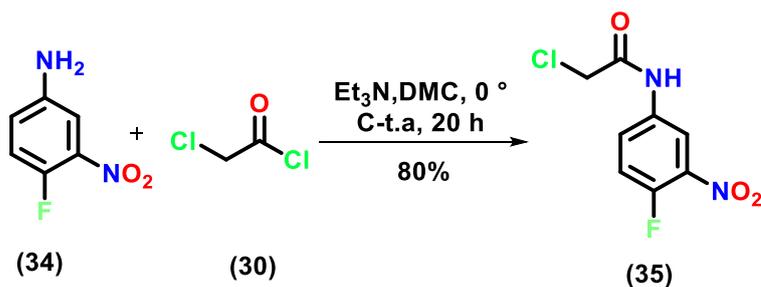
**Esquema 9** - Metodologia de Katke (2011).

Aschale<sup>58</sup> relatou ação antifúngica das *N*-aril-2-cloroacetamidas. Na sua metodologia (Esquema 10), o cloreto de cloroacetila reagiu com amina em bezeno, a fim de obter as *N*-aril-2-cloroacetamidas. Para as cepas de fungos testadas os compostos apresentaram boa atividade antifúngica contra *A. Niger*, em especial os compostos com R=Br e R=4-N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub> que se mostraram com resultados melhores que o fármaco de referência (Bavistin).



Esquema 10 - Metodologia de Aschale (2012).

Cordeiro e colaboradores<sup>64</sup> relataram o uso da 2-cloro-*N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida como agente antibacteriano contra *Klebsiella pneumoniae*. Na sua metodologia (Esquema 11), 2-cloro-*N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida foi obtida pela reação do cloreto de cloroacetila com a 4-flúor-3-nitroanilina em presença de trimetilamina (Et<sub>3</sub>N). Para a cepa testada o composto apresentou boa atividade antibacteriana comparada a análoga *N*-(4-fluoro-3-nitrofenil)acetamida não clorada.

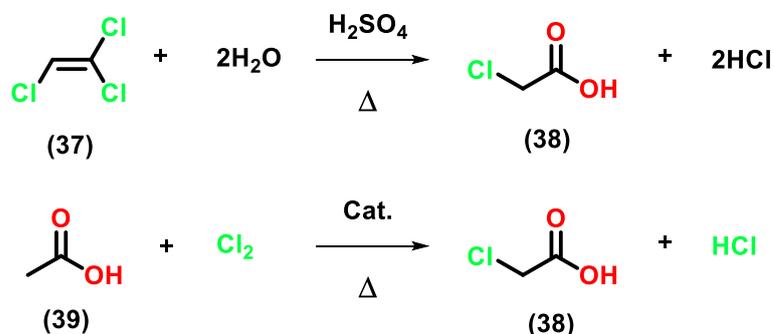


Esquema 11 - Metodologia de Cordeiro (2012).

### 3.4 2-Cloroacetatos de Alquila

O ácido cloroacético puro é um composto químico incolor, higroscópico de fórmula molecular ClCH<sub>2</sub>COOH. É muito utilizado como intermediário em síntese orgânica e como matéria prima de agentes pesticidas, corantes e fármacos. Ácido cloroacético é sintetizado por cloração de ácido acético na presença de fósforo vermelho, enxofre, ou iodo como catalisador<sup>65</sup>. A alta reatividade do grupo de ácido carboxílico e a facilidade de substituição do átomo de α-Cl são características que o definem como um excelente intermediário orgânico sintético comum, quer como o próprio ácido quer como um derivado de ácido (por exemplo, sal, éster, anidrido, cloreto de acilo, amida, hidrazida, etc.). Pode ser formado tanto por hidrólise de

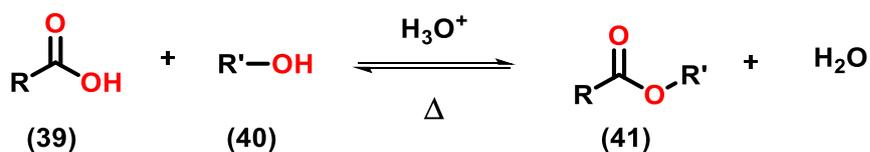
1,1,2-tricloroetileno catalisada com ácido sulfúrico como pela cloração catalisada de ácido acético com cloro (Esquema 12).



**Esquema 12** - Rotas sintéticas para a obtenção do ácido cloro acético.

Os ésteres de ácido cloroacético são obtidos por reação com álcoois ou olefinas que são importantes industrialmente. O éster metílico derivado do ácido cloroacético é um líquido transparente com um odor pungente utilizado como solvente e na síntese orgânica como intermediário químico. É irritante e corrosivo para os tecidos podendo causar queimaduras químicas por hidrólise para formar etanol e ácido cloroacético<sup>66</sup>.

Os ésteres podem ser sintetizados por uma reação de substituição acílica nucleofílica de um ácido carboxílico com um álcool, catalisada por ácido tal como HCl ou H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, uma reação chamada de esterificação de Fischer (Esquema 13), sendo um dos principais métodos utilizados na produção de ésteres<sup>67</sup>.



**Esquema 13** – Reação de esterificação de Fischer.

Um outro método de síntese é a partir da reação do cloreto de cloroacetila com álcool em meio básico formando éster do ácido cloroacético. A reatividade do cloroéster, torna-o adequado para muitas sínteses para produtos farmacêuticos. Esses ésteres são muito usados na síntese de uma vasta gama de compostos heterocíclicos, como tiazóis, imidazóis e tiofenos, que apresentam atividades biológicas diversas<sup>65</sup>.

## **Capítulo 4**

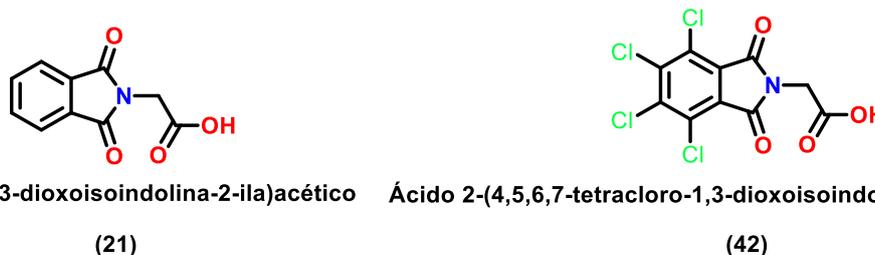
# **ESTRATÉGIA DE SÍNTESE ORGÂNICA**

## 4. ESTRATÉGIA DE SÍNTESE ORGÂNICA

O planejamento de experimentos é uma etapa fundamental no desenvolvimento e sucesso de moléculas com potencialidades biológicas, a estratégia sintética é um processo fundamental, pois norteia o estudo e economiza valiosos recursos. Uma nova atividade biológica pode surgir ou ser potencializada em uma molécula a partir da inclusão de outra molécula bioativa ou não, por exemplo. Neste estudo optou-se por investigar a existência ou potencialização da atividade antimicrobiana de amidoésteres e diésteres derivados da ftaloilglicina e diésteres da tetracloroftaloilglicina.

### 4.1 Ftaloilglicina e Tetracloroftaloilglicina

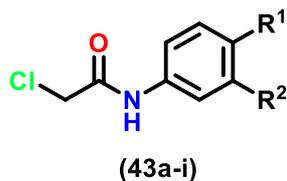
A atividade antimicrobiana dos derivados de ftalimida são bem reportados na literatura<sup>68,69</sup>, o que torna novos derivados de ftalimida muito atrativos para o seu estudo como moléculas bioativas. Neste trabalho, escolheu-se investigar a ftaloilglicina e tetracloroftaloilglicina (Figura 6), que são derivados ftalimídicos formados a partir do anidrido ftálico e do anidrido tetracloroftálico com o aminoácido glicina.



**Figura 6** - Estrutura química do ácido 2-(1,3-dioxisoindol-2-ila)acético e do ácido 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxisoindol-2-ila)acético.

### 4.2 2-N-Aril-2-cloroacetamidas

A atividade antimicrobiana dos derivados das *N*-Aril-2-cloroacetamidas são reportados na literatura, o que torna seus derivados interessantes para o estudo como moléculas bioativas. Neste trabalho, nove *N*-Aril-2-cloroacetamidas (Figura 7) foram utilizadas.



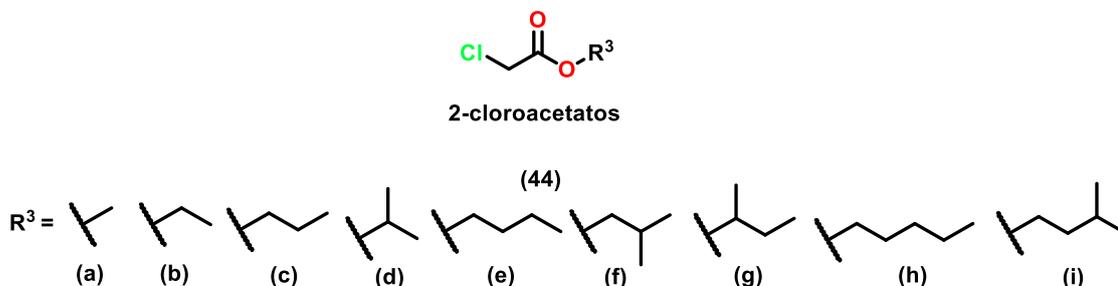
$R^1 = \text{H, NO}_2, \text{CH}_2\text{CH}_3, \text{CH}_3, \text{Br, Cl, CH}(\text{CH}_3)_2 \text{ e F}$

$R^2 = \text{H e NO}_2$

**Figura 7** – Estrutura dos *N*-Aril-2-cloroacetamidas.

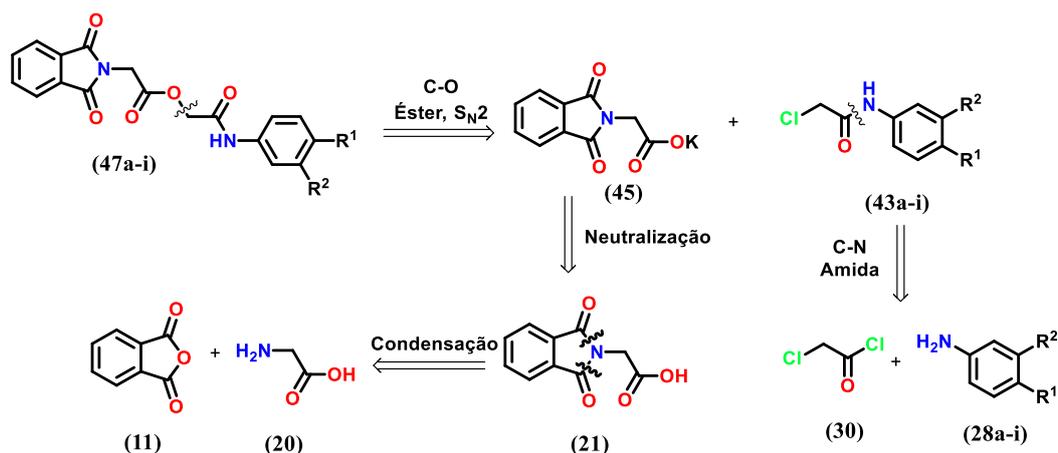
### 4.3 2-Cloroacetatos de alquila

A variação do número de carbonos da cadeia alquílica dos ésteres dos derivados de 2-cloroacetatos de alquila permitem variar a lipofilicidade da molécula, que está associado à absorção de fármacos pelo organismo, o que torna interessante sua investigação como potencial molécula bioativa. Neste trabalho, nove moléculas de 2-cloroacetatos de alquila (Figura 8) foram obtidas e utilizadas.



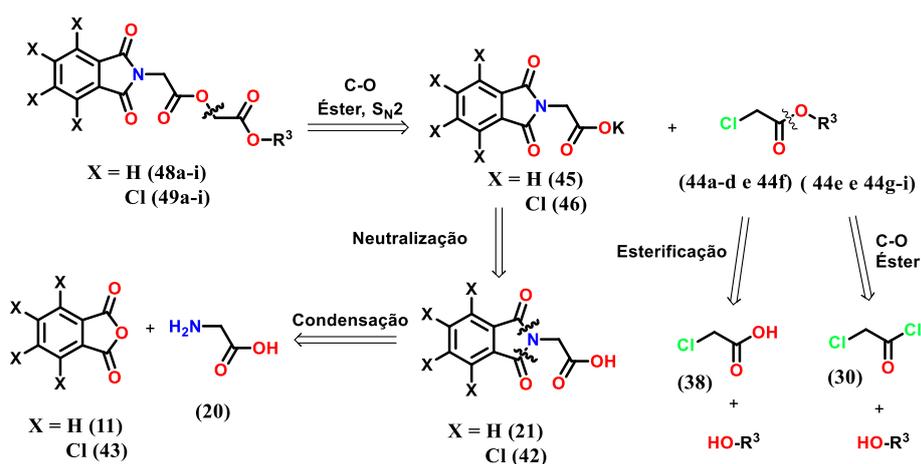
**Figura 8** - Estrutura dos 2-cloroacetatos de alquila.

Para a síntese dos compostos **47a-i**, **48a-i** e **49a-i**, duas rotas sintéticas foram estudadas. O esquema 14 mostra uma breve análise retrossintética para a obtenção dos amidoésteres **47a-i** e o esquema 15 uma breve análise retrossintética para a obtenção dos diésteres **48** e **49a-i**.



**Esquema 14** - Retrossíntese dos amidoésteres **47a-i**.

A primeira desconexão baseia-se numa reação de alquilação via substituição nucleofílica  $S_N2$  onde o ftaloilglicinato de sódio (**45**) reage com *N*-aril-2-cloroacetamidas (**43a-i**) para a obtenção dos amidoésteres (**47a-i**). Os compostos (**45**) e (**43a-i**) são intermediários chave para a obtenção dos compostos finais e suas desconexões baseiam-se nas reações de neutralização da ftaloilglicina (**21**) com hidróxido de potássio em etanol e na acetilação entre anilinas substituídas e cloreto de 2-cloroacetila, respectivamente. O intermediário chave (**21**), por sua vez, apresenta desconexões provenientes da condensação com anidrido ftálico (**11**) com a glicina (**20**).



**Esquema 15** - Retrossíntese dos diésteres **48** e **49a-i**.

A primeira desconexão baseia-se numa reação de alquilação via substituição nucleofílica  $S_N2$  onde o ftaloilglicinato de sódio (**45**) ou tetracloroftaloilglicinato de sódio (**46**) reage com 2-cloroacetatos de alquila (**44a-i**) para a obtenção dos diésteres (**48a-i**) ou

(**49a-i**), respectivamente. Os compostos (**45**) ou (**46**) são intermediários-chaves para a obtenção dos compostos finais e suas desconexões baseiam-se nas reações de neutralização da ftaloilglicina (**22**) ou tetracloroftaloilglicina (**42**) com hidróxido de potássio em etanol. A obtenção dos ésteres (**44a-d** e **44f**) baseiam-se na esterificação entre ácido cloroacético (**38**) e álcoois, enquanto, os ésteres (**44e** e **44g-i**) baseiam-se na reação entre álcoois e cloreto de 2-cloroacetila (**29**). O intermediário chave (**21**) ou (**42**), por sua vez, apresenta desconexões provenientes da condensação com anidrido ftálico (**11**) ou anidrido tetracloroftálico (**43**) com a glicina (**20**).

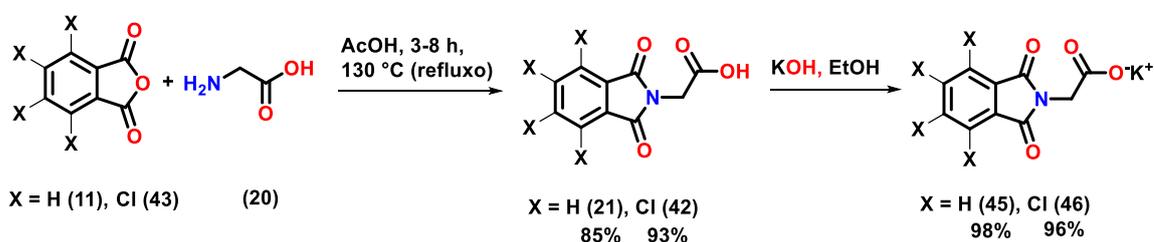
## **Capítulo 5**

# **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Síntese e Caracterização da Ftaloilglicina e Tetracloroftaloilglicina e sais de Potássio correspondentes

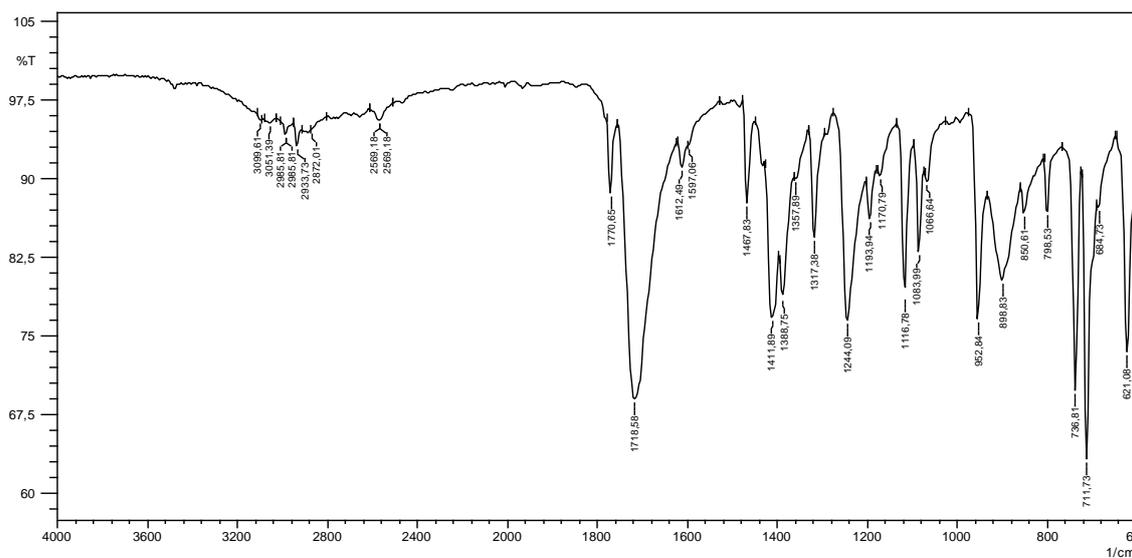
A FTG e a TCF podem ser obtidas pela reação do anidrido ftálico e do anidrido tetracloroftálico, respectivamente, com a glicina em ácido acético glacial sob refluxo. A formação do ftaloilglicinato e do tetracloroftaloilglicinato de potássio foram obtida pela reação ácido-base em solução etanólica de hidróxido de potássio. (Esquema 16).



**Esquema 16** - Síntese de ácidos e sais da ftaloilglicina e da tetracloroftaloilglicina.

A FTG e TCF foram purificadas pelo método de recristalização e apresentaram, respectivamente, ponto de fusão (189-190 °C) e (310-315 °C) semelhante aos da literatura (192 °C e 306 °C). A metodologia de obtenção a partir dos anidridos correspondentes com a glicina apresentou um rendimento de 85% e 93%.

Os ácidos foram caracterizados pelos métodos espectroscópicos de infravermelho e ressonância magnética nuclear (RMN)  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . O espectro de infravermelho da ftaloilglicina apresenta bandas de absorção que são características para as confirmações de sua formação. As principais bandas de absorção observadas neste composto são: estiramento de C=O de amida, C=O de ácido carboxílico e estiramento de C=C de anel aromático. Nos espectros analisados, foi possível identificar um padrão de absorções dos grupos citados acima, o que possibilitou uma fácil interpretação da mesma. A banda de absorção referente ao grupo funcional (C=O) de amida aparece em 1718  $\text{cm}^{-1}$ . A banda de absorção de deformação axial de O-H de ácido carboxílico é observada entre 3200-3600  $\text{cm}^{-1}$ . Absorções de estiramentos de C-H  $\text{sp}^2$  do anel aromático variaram de 2965-2933  $\text{cm}^{-1}$  e as absorções de estiramentos de C=C de anéis aromáticos variaram entre de 1612-1467  $\text{cm}^{-1}$ . Como exemplo representativo de absorções na região do infravermelho, tem-se o espectro da ftaloilglicina (Figura 19).



**Figura 9** – Espectro de infravermelho (ATR) do ácido 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acético (ATR).

Na análise dos espectros de ressonância magnética nuclear (RMN)  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da ftaloilglicina, pode ser observado dois sinais característicos que confirmam a formação do composto. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  podemos observar três sinais típicos: um singlete para 1 hidrogênio atribuído ao próton do ácido carboxílico  $-\text{COOH}$  em 13,25 ppm, um singlete para 2 hidrogênios atribuído aos prótons metílicos vizinhos à amida  $-\text{N}-\text{CH}_2-$  em de 4,32 ppm e um sinal alargado atribuído aos prótons do anel aromático  $-\text{C}-\text{H}$  na região de 7,89-7,85 ppm. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se pode observar sinais de  $\text{C}=\text{O}$  do ácido carboxílico em 168,92 ppm (C-6),  $\text{C}=\text{O}$  da amida em 167,26 ppm (C4-C4'),  $\text{C}-\text{C}$  aromático em 134,83 ppm (C3-C3'), do  $-\text{C}-\text{H}$  aromático variando entre 131,44-123,42 ppm (C1-C1' e C2-C2') e carbono metílico  $-\text{CH}_2-$  em 38,92 ppm (C-5). Como exemplo representativo, tem-se os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  da ftaloilglicina (Figura 10 e 11).

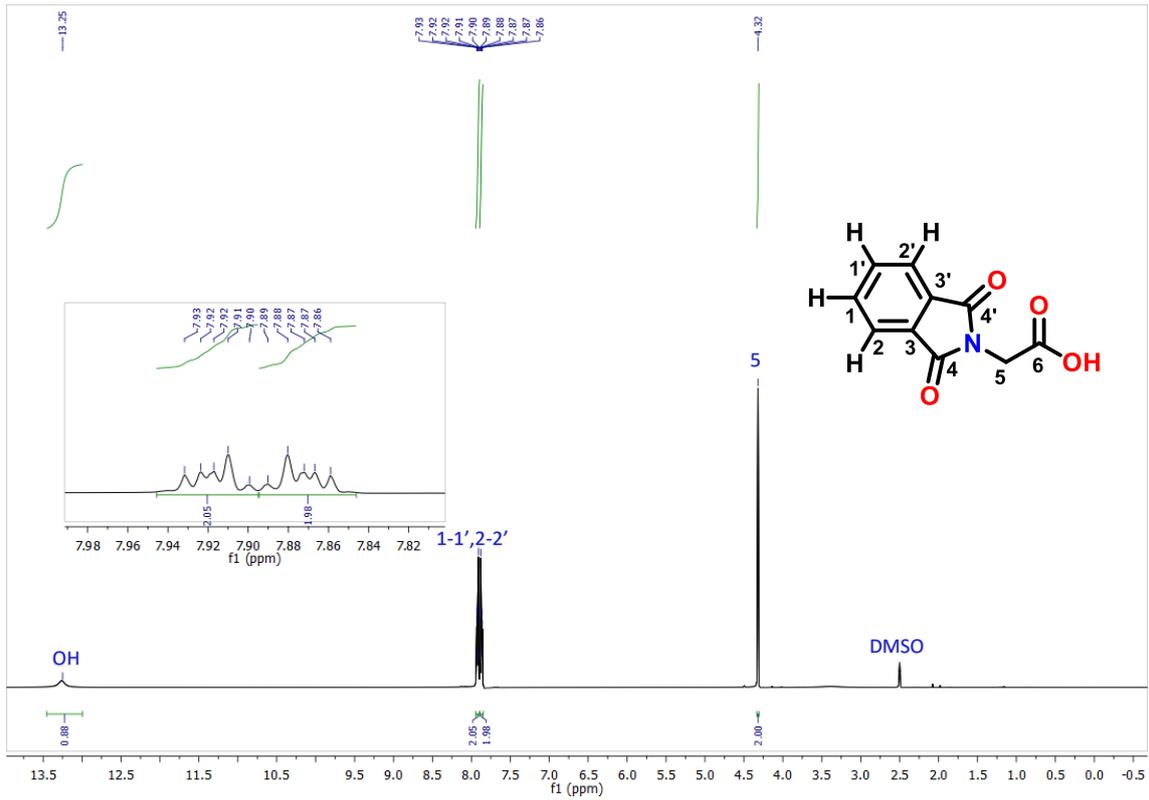


Figura 10 – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da fthaloiglicina ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz).

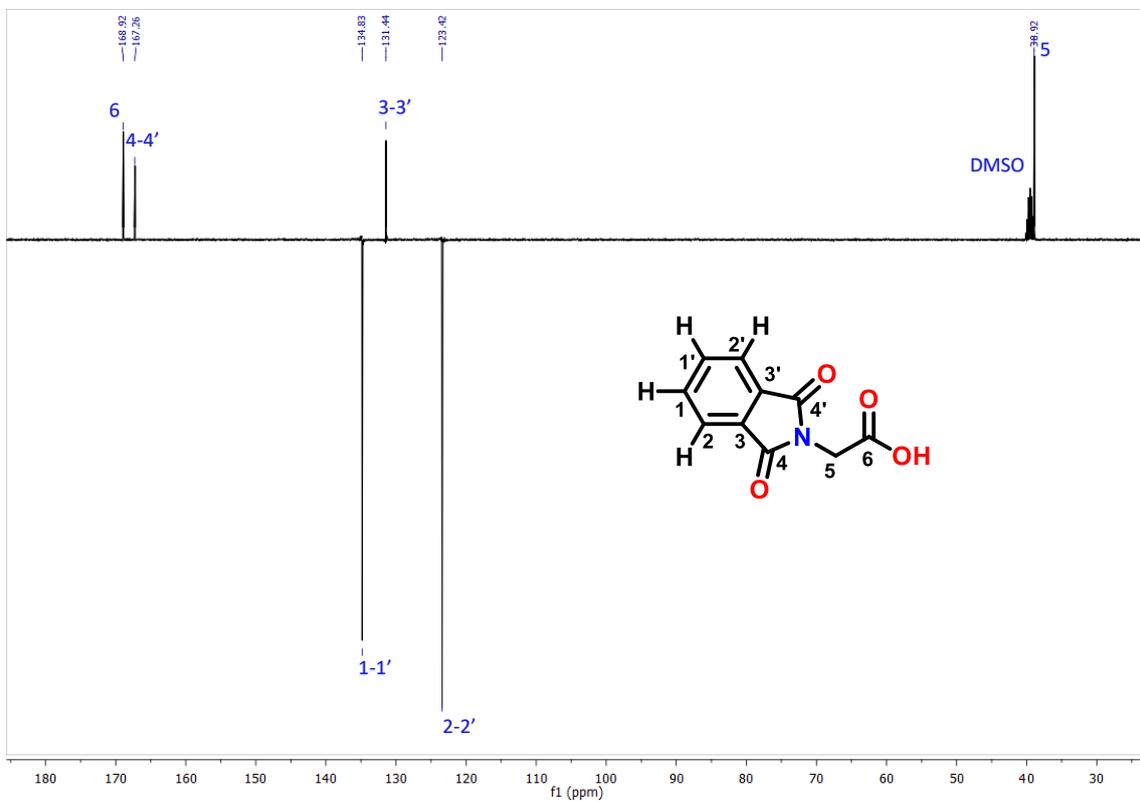
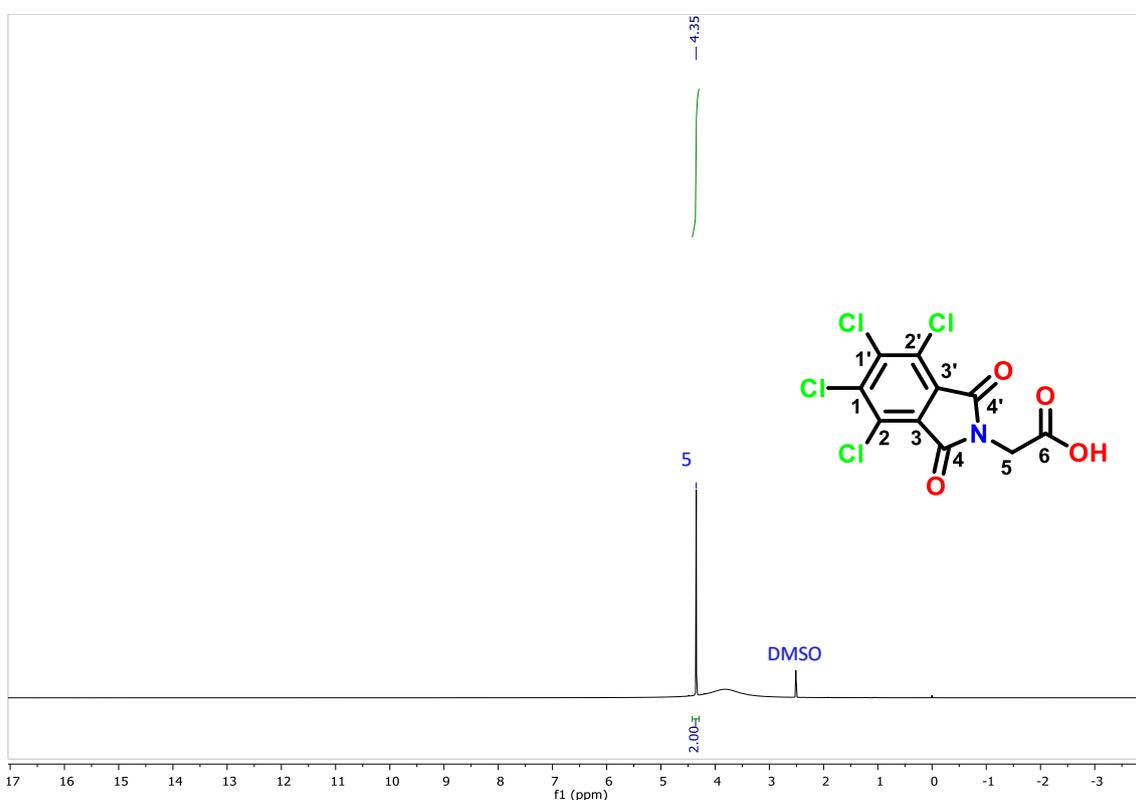
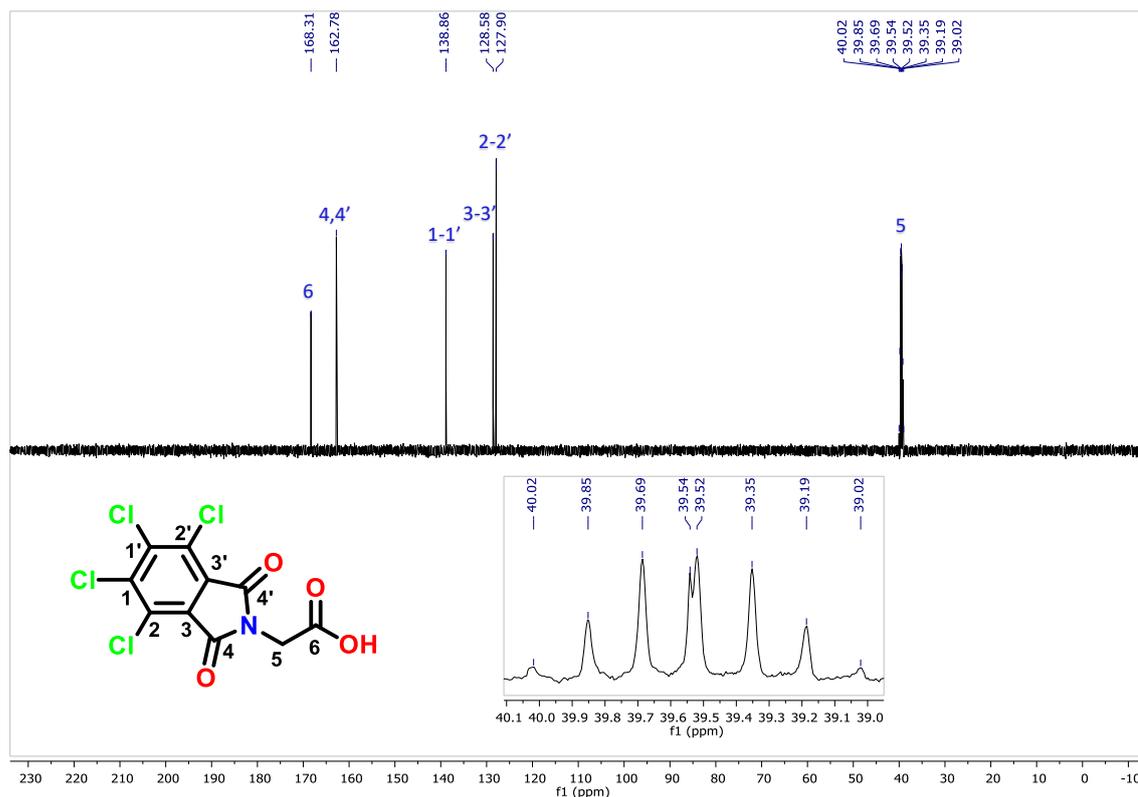


Figura 11 – Espectro de APT do fthaloiglicina ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz).

Na análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da tetracloroftaloilglicina pode ser observado um singlete com área de integração para 2 hidrogênios atribuído aos prótons metílicos vizinhos à amida  $-\text{N}-\text{CH}_2-$  em 4,35 ppm. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  pode ser observado sinais de  $\text{C}=\text{O}$  do ácido carboxílico em 168,31 ppm (C-6),  $\text{C}=\text{O}$  da amida em 162,78 ppm (C-4 e C-4'), C-C aromático em 138,86 ppm (C-1 e C-1'), do C-Cl aromático em 128,58 ppm (C-3 e C-3') e 127,90 ppm (C-2 e C-2') e carbono metílico  $-\text{CH}_2-$  em 39,54 ppm (C-5). Como exemplo representativo, tem-se os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  da tetracloroftaloilglicina (Figuras 12 e 13).

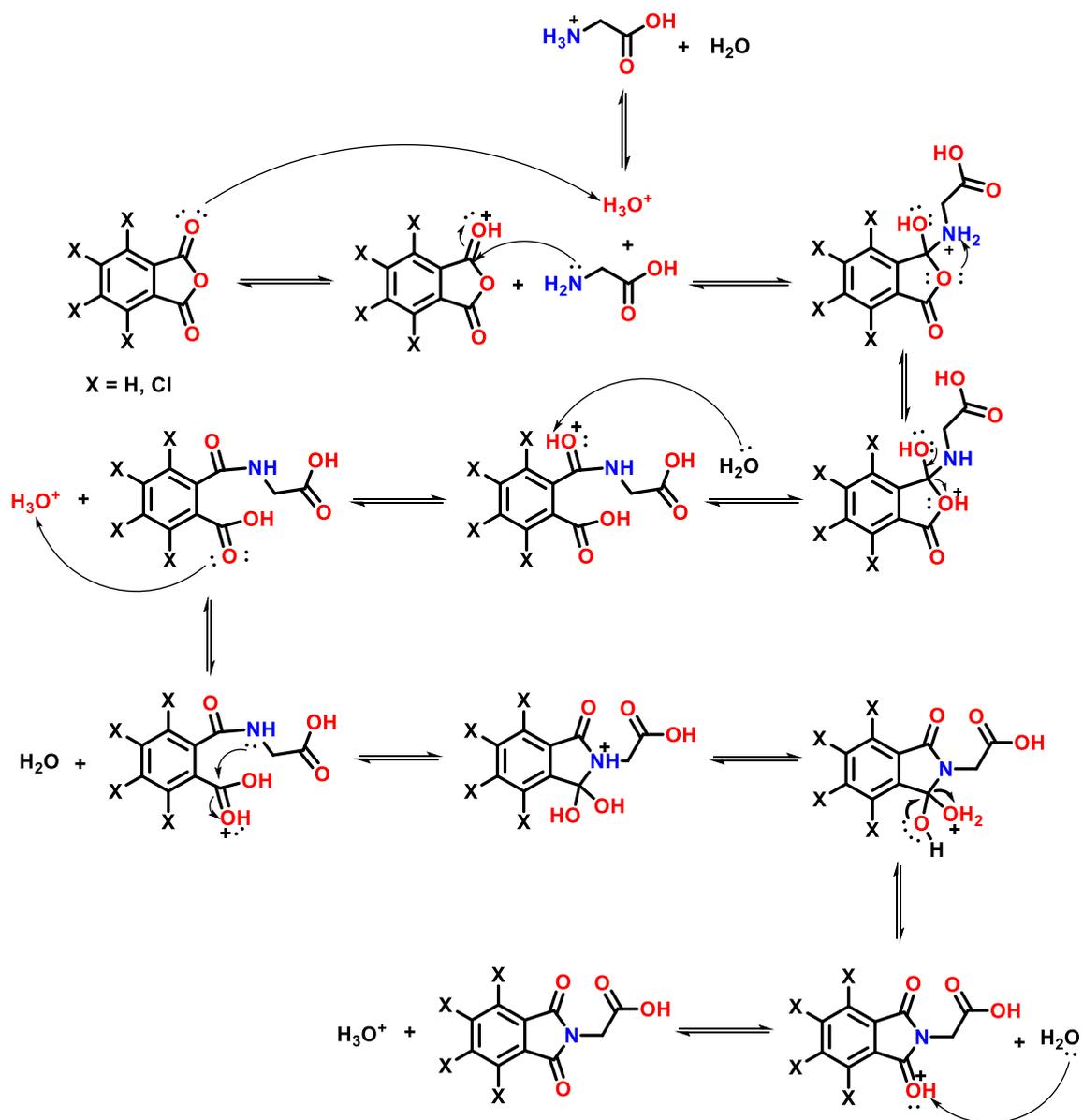


**Figura 12** – Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da tetracloroftaloilglicina ( $\text{DMSO}-d_6$ , 400 MHz).



**Figura 13** – Espectro APT do tetracloroftaloilglicina (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

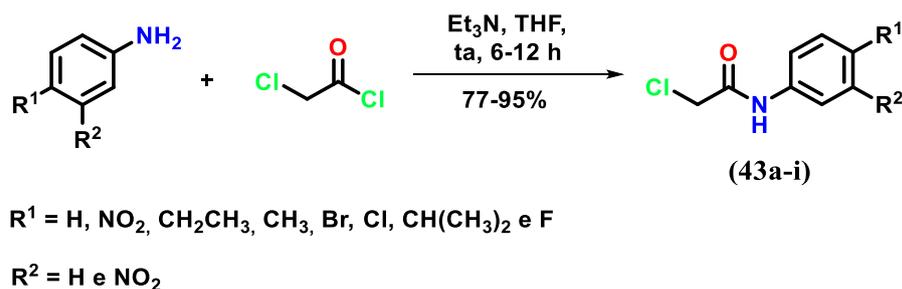
A proposta do mecanismo de formação da FTG e TCF a partir dos respectivos anidridos com a glicina em ácido acético glacial baseado no mecanismo proposto por Homsí e Kasideh<sup>43</sup> podem ser vistas no Esquema 17. A amina atua como um nucleófilo e ataca o carbono da carbonila. Ocorre formação de uma nova ligação covalente e a formação de um intermediário tetraédrico, troca de prótons entre os oxigênios e nitrogênio e abertura do anel. Enquanto a água é formada, a amina novamente ataca a carbonila fechando anel e restabelecendo o equilíbrio do meio ácido.



**Esquema 17** - Proposta de mecanismo de obtenção da FTG e TCF a partir dos seus anidridos.

## 5.2 Síntese e Caracterização das *N*-Aril-2-cloro-acetamidas

As *N*-Aril-2-cloroacetamidas foram preparadas pela reação à temperatura ambiente do cloreto de 2-cloroacetila com arilaminas em presença de trietilamina usando THF como solvente (Esquema 18).



**Esquema 18** - Síntese das *N*-Aryl-2-cloroacetamidas 43a-i.

As *N*-Aryl-2-cloroacetamidas foram purificadas pelo método de recristalização em uma solução etanol-água (7:3) e apresentaram ponto de fusão semelhante ao da literatura. Na Tabela 1 são observados os pontos de fusão e os rendimentos das *N*-Aryl-2-cloroacetamidas.

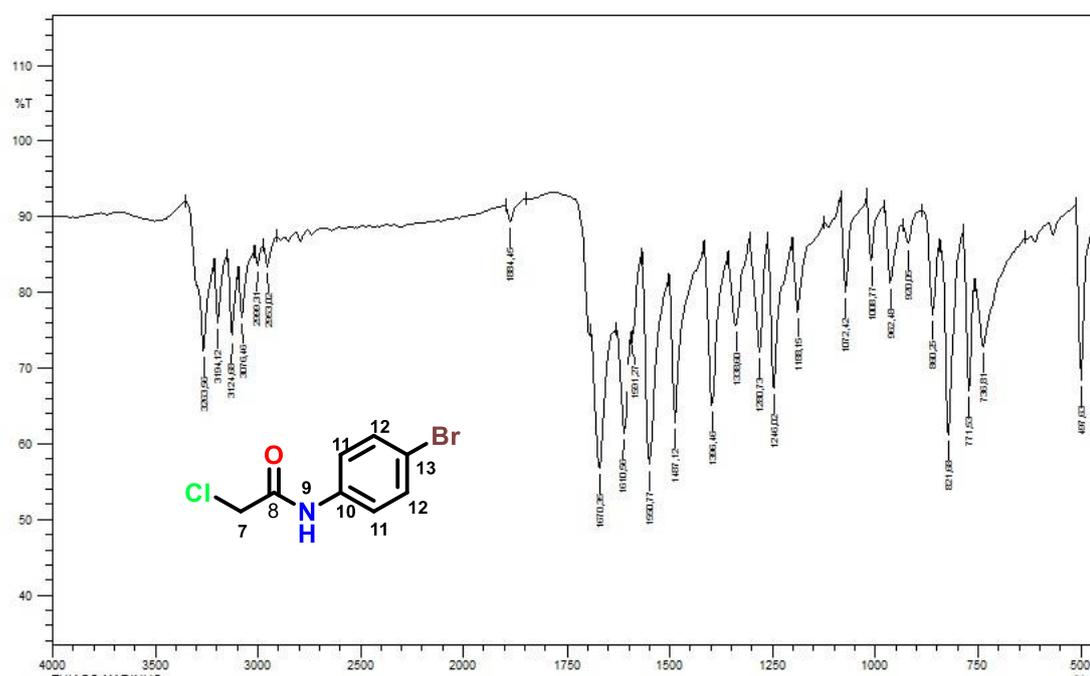
**Tabela 1**-Rendimentos e pontos de fusão das *N*-Aryl-2-cloroacetamidas.

COMPOSTOS	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	%	P.F (°C)
<b>43a</b>	H	H	93	133-135
<b>43b</b>	NO <sub>2</sub>	H	85	188-190
<b>43c</b>	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	92	140-142
<b>43d</b>	CH <sub>3</sub>	H	95	182-184
<b>43e</b>	Br	H	85	184-186
<b>43f</b>	Cl	H	79	170-172
<b>43g</b>	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	77	141-143
<b>43h</b>	F	NO <sub>2</sub>	85	119-120
<b>43i</b>	Cl	NO <sub>2</sub>	80	120-122

As *N*-Aryl-2-cloroacetamidas foram caracterizadas pelos métodos espectroscópicos de infravermelho e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Os espectros de infravermelho das *N*-Aryl-2-cloroacetamidas apresentam bandas de absorção características para as confirmações de sua formação. As principais bandas de absorção observadas nestes compostos são: estiramento de C=O de amida secundária, estiramento N-H de amida secundária, estiramento de C=C de anel aromático e bandas de vibrações de outros grupos como, por exemplo, os halogênios no anel benzênico.

Nos espectros analisados, é possível identificar um padrão de absorções dos grupos funcionais acima, o que possibilitou a interpretação estrutural dos compostos. A banda de absorção referentes ao grupo funcional (C=O) da amida secundária aparece em 1670 cm<sup>-1</sup>. As

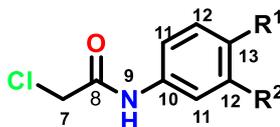
bandas de absorção das ligações N-H variaram de 3263-3070  $\text{cm}^{-1}$ . Absorções de estiramentos de C-H  $\text{sp}^2$  do anel aromático variaram de 3124-3076  $\text{cm}^{-1}$ . Absorções de estiramentos de C-H de  $\text{sp}^3$  variaram de 2999-2953  $\text{cm}^{-1}$ . Absorções de estiramentos de C=C de anéis aromáticos variaram de 1610-1550  $\text{cm}^{-1}$ . E absorções de estiramentos de C-Cl alifático variaram de 1281-1246  $\text{cm}^{-1}$  e C-Br aromático em 1188  $\text{cm}^{-1}$ . Os compostos contendo halogênio na posição *para* do anel aromático **43h** e **43i** as absorções foram observadas em torno de 1346-1301 e 1300-1265  $\text{cm}^{-1}$ . Como exemplo representativo de absorções na região do infravermelho, tem-se o espectro do composto 2-cloro-*N*-(4-bromofenil)acetamida (Figura 14).



**Figura 14** – Espectro infravermelho (APT) da 2-cloro-*N*-(4-bromofenil)acetamida.

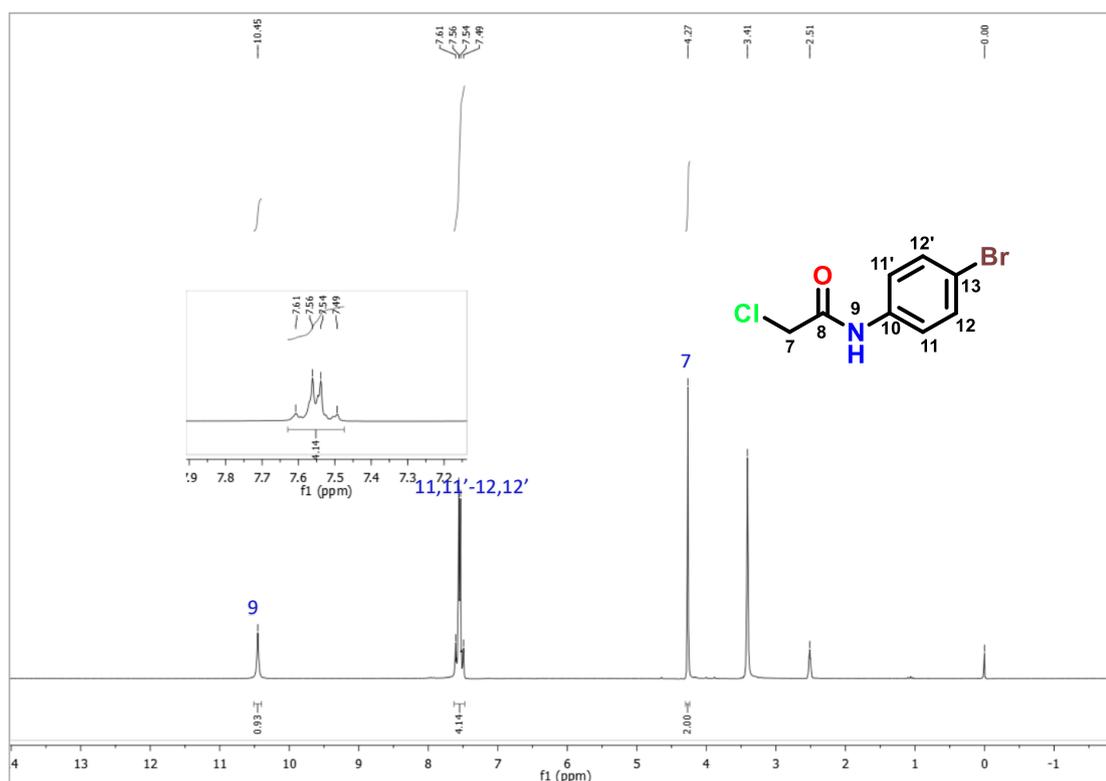
Nas análises dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de todas as *N*-Aрил-2-cloroacetamidas são observados dois sinais característicos que confirmam a formação dos compostos. Pode ser observado dois sinais típicos: um singlete para 2 hidrogênios atribuído aos hidrogênios metilênicos do  $-\text{CH}_2\text{-Cl}$  (H-7) na faixa de 4,16-4,36 ppm e um sinal alargado atribuído ao hidrogênio do N-H da amida na região de 8,20-10,93 ppm. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  se pode observar sinais de C=O da amida (C-1) entre 163,86-165,54 ppm e sinais do  $\underline{\text{C}}\text{H}_2\text{-Cl}$  (C-2) que variam entre 42,66-43,63 ppm (Tabela 2).

**Tabela 2-** Deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (H-7, N-H, C-7 e C-8) para as N-Aril-2-cloroacetamidas.

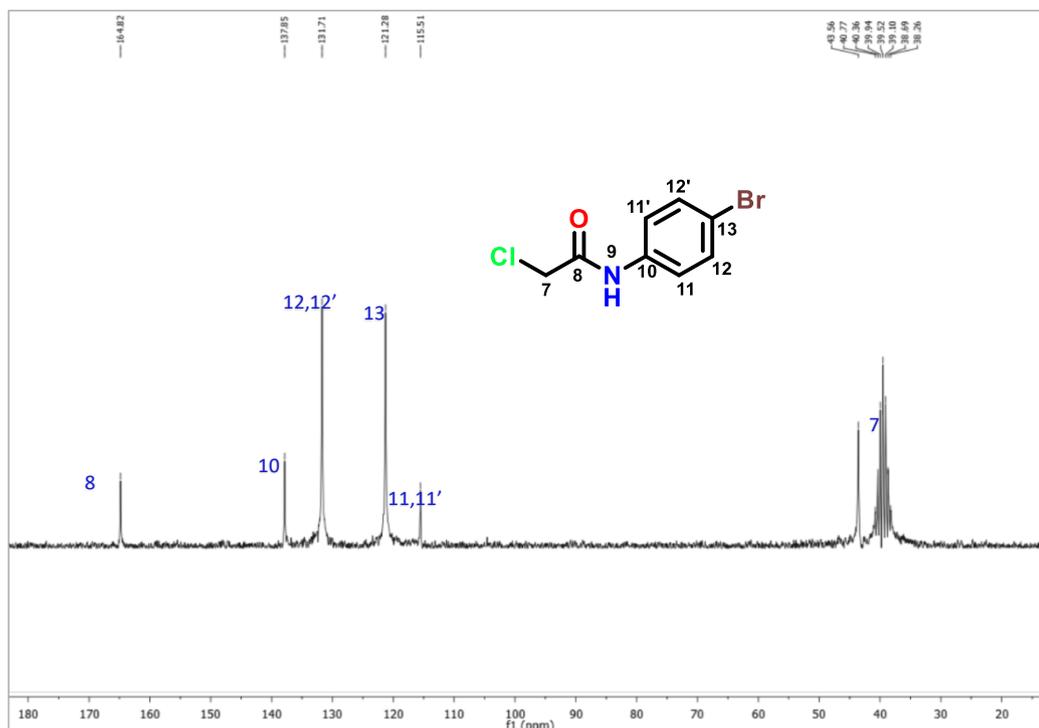


$\delta$	43a	43b	43c	43d	43e	43f	43g	43h	43i
$^1\text{H}$ (H-7)	4,16	4,36	4,17	4,17	4,27	4,27	4,17	4,33	4,32
$^1\text{H}$ (N-H)	8,28	10,93	8,23	8,21	10,45	10,45	8,21	10,81	10,87
$^{13}\text{C}$ (C-7)	43	43,62	43	42,66	43,56	43,54	43,01	43,45	43,42
$^{13}\text{C}$ (C-8)	164,01	165,62	163,89	163,86	164,83	164,81	163,87	165,36	165,54

Como exemplo representativo dos sinais químicos dos prótons e carbonos, tem-se o espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 2-cloro-*N*-(4-bromofenil)acetamida (Figura 15 e 16).

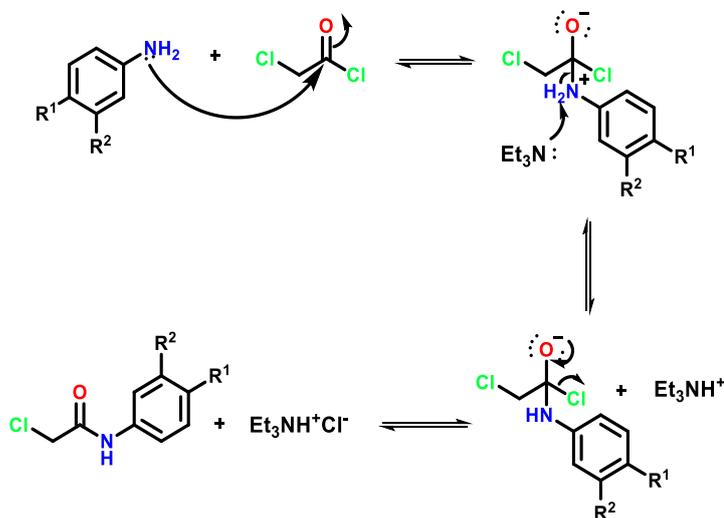


**Figura 15** - RMN de  $^1\text{H}$  da 2-cloro-*N*-(4-bromofenil)acetamida (DMSO- $d_6$ , 400 MHz).



**Figura 16** - RMN  $^{13}\text{C}$  da 2-cloro-*N*-(4-bromofenil)acetamida (DMSO- $d_6$ , 100 MHz).

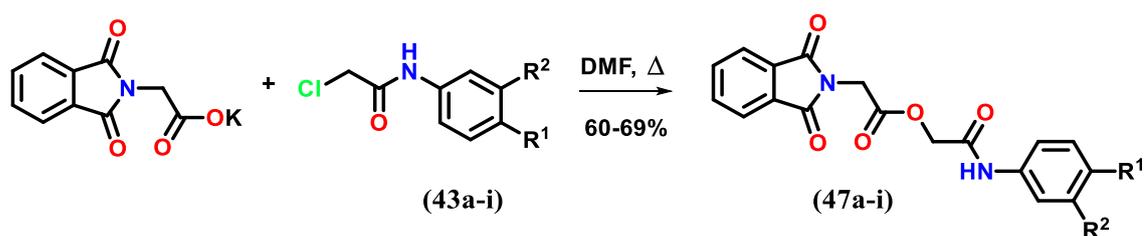
Uma proposta de mecanismo da reação pode ser vista no Esquema 19. A amina atua como um nucleófilo e ataca o carbono da carbonila. Ocorre formação de uma nova ligação covalente e a formação de um intermediário tetraédrico. A trietilamina captura o hidrogênio, deixando o nitrogênio neutro. O grupo carbonílico é regenerado pela expulsão do íon cloreto, como um grupo de saída, formando a amida, e o íon cloreto é “capturado” pelo íon trietilamônio, formando o cloridrato de trietilamônio.



**Esquema 19** - Mecanismo de obtenção das *N*-Arl-2-cloroacetamidas.

### 5.3 Síntese dos Amidoésteres (47a-i).

Os compostos amidoésteres derivados da FTG foram obtidos através da reação de substituição nucleofílica do sal de potássio da ftaloilglicina com *N*-aril-2-cloroacetamidas em DMF sob refluxo (Esquema 20).



**Esquema 20** - Síntese dos amidoésteres 47a-i.

Os amidoésteres foram purificados pelo método de recristalização em solução etanol-água (7:3) e seus rendimentos e pontos de fusão são observados na Tabela 3.

**Tabela 3** - Rendimentos e pontos de fusão dos amidoésteres da ftaloilglicina (47a-i).

COMPOSTOS	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	%	P.F (°C)
47a	H	H	60	175-178
47b	NO <sub>2</sub>	H	65	242-245
47c	CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	H	62	148-150
47d	CH <sub>3</sub>	H	65	165-167
47e	Br	H	65	175-177
47f	Cl	H	69	175-176
47g	CH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	H	67	55-56
47h	F	NO <sub>2</sub>	65	86-87
47i	Cl	NO <sub>2</sub>	60	98-100

Os amidoésteres (47a-i) foram caracterizados pelos métodos espectroscópicos de infravermelho e RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. Os espectros de infravermelho dos amidoésteres apresentam bandas de absorção que são características para as confirmações de sua formação. As

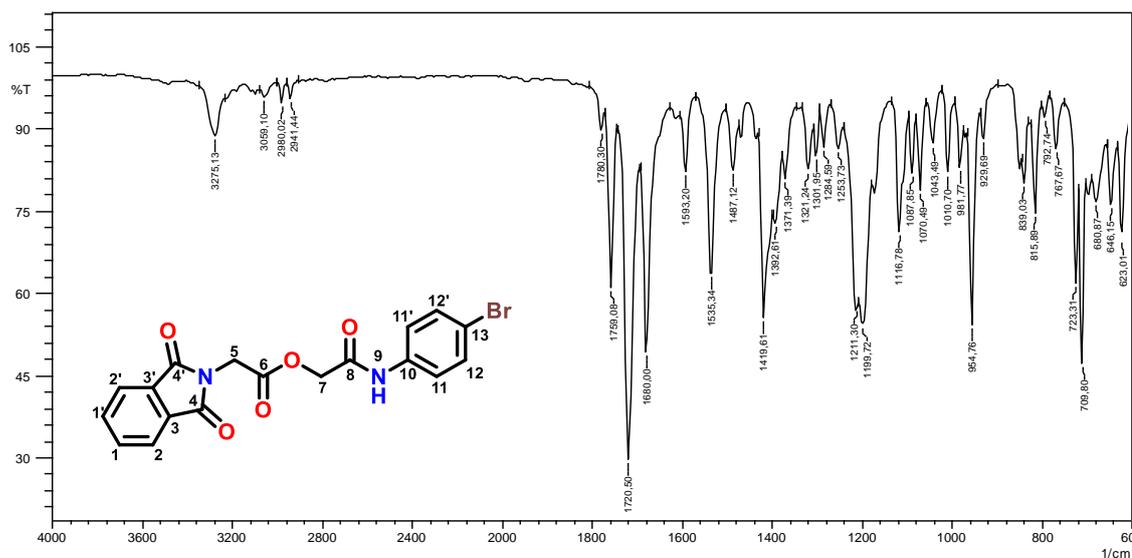
principais bandas de absorção observadas nestes compostos são: estiramento de C=O de amida secundária, estiramento N-H de amida secundária, estiramento C=O da imina, estiramento C=O do éster, estiramento de C=C de anel aromático e bandas de vibrações de outros grupos tais como os halogênios no anel benzênico.

Nos espectros analisados, foi possível identificar um padrão de absorções dos grupos citados acima, o que corroborou para a interpretação dos compostos (Tabela 4).

**Tabela 4** - Principais bandas de absorção na região do infravermelho em  $\text{cm}^{-1}$  dos amidoésteres **47a-i**.

Composto	$\nu(\text{N-H})$	$\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$	$\nu(\text{C-H}_{\text{Alif}})$	$\nu(\text{C=O})$
<b>47a</b>	3257	3197, 3093	2987, 2949	1755, 1724, 1681
<b>47b</b>	3367	3109, 3061	2961, 2945	1751, 1712, 1616
<b>47c</b>	3512	3194, 3074	2960, 2929	1751, 1724, 1678
<b>47d</b>	3292	3072, 3043	2945, 2927	1751, 1716, 1660
<b>47e</b>	3275	3097, 3059	2980, 2941	1759, 1720, 1680
<b>47f</b>	3361	3201, 3132	2987, 2964	1751, 1708, 1602
<b>47g</b>	3263	3194, 3064	2956, 2870	1751, 1724, 1678
<b>47h</b>	3539	3267, 3091	2960, 2870	1747, 1720, 1683
<b>47i</b>	3541	3266, 3070	2960, 2881	1747, 1720, 1685

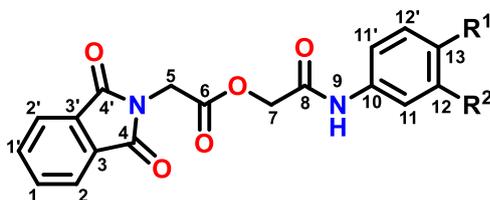
As bandas de absorções referentes ao grupo funcional (C=O) da amida secundária em  $1680 \text{ cm}^{-1}$ , do (C=O) do éster em  $1759 \text{ cm}^{-1}$  e do (C=O) da imina em  $1720 \text{ cm}^{-1}$ . As bandas de absorção das ligações N-H variaram de  $3275\text{-}3194 \text{ cm}^{-1}$ . Absorções de estiramentos de C-H  $\text{sp}^2$  do anel aromático variaram de  $3094\text{-}2941 \text{ cm}^{-1}$ . Absorções de estiramentos de C-H de  $\text{sp}^3$  variaram de  $2999\text{-}2953 \text{ cm}^{-1}$ . Absorções de estiramentos de C=C de anéis aromáticos variaram entre de  $1610\text{-}1550 \text{ cm}^{-1}$ . Como exemplo representativo de absorções na região do infravermelho, tem-se o espectro do amidoéster **47e** (Figura 17).



**Figura 17** – Espectro de infravermelho (ATR) do do amidoéster **47e**.

Na análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de todos os amidoésteres (**47a-i**), podem ser observados sinais característicos a todos os compostos. No espectro de RMN  $^1\text{H}$  foi observado um singlete com área de integração para 2 hidrogênios atribuído aos hidrogênios metilênicos do ( $\text{CH}_2$ ) em (H-7) na faixa de 4,85-4,75 ppm e um singlete com área de integração para 2 hidrogênios atribuído aos hidrogênios metilênicos do ( $\text{CH}_2$ ) em (H-5) na faixa de 4,60-4,58 ppm (Tabela 4). Foi observado um sinal alargado atribuída aos hidrogênios do N-H da amida na região de 8,18-10,75 ppm. No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  é possível observar variações de sinais da imida (C-4 e C-4') entre 167,85-167,4 ppm, sinais de C=O da amida (C-8) entre 166,14-164,46 ppm e sinais de C=O do éster (C-6) entre 167,52-165,98 ppm. Os sinais para os carbonos metilênicos do ( $\text{CH}_2$ ) em (C-5) e (C-7) na faixa de 39,21-38,67 ppm e 63,69-63,35 ppm, respectivamente (Tabela 5).

**Tabela 5** - Deslocamentos químicos de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  (H-2, N-H, H-7, C8, C-7, C-1, C-2 e C-3) dos amidoésteres (47a-i).

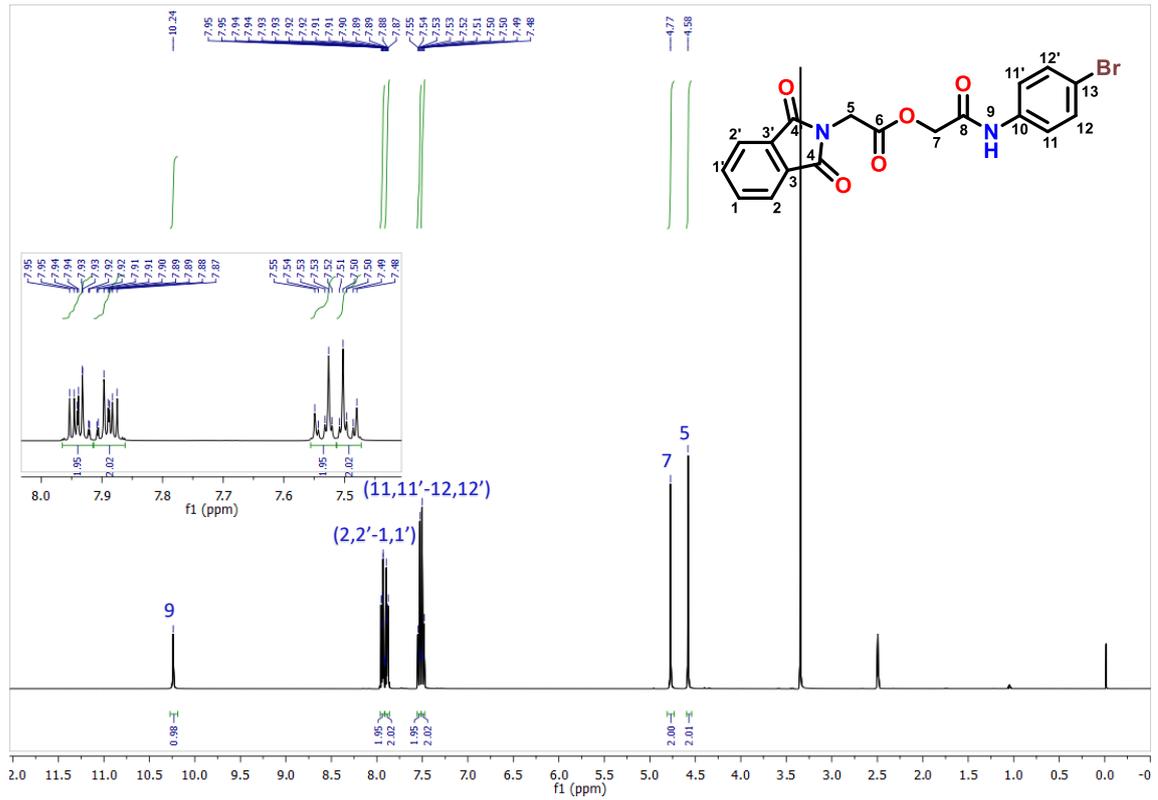


$\delta$	47a	47b	47c	47d	47e	47f	47g	47h	47i
$^1\text{H}$ (H-5)	4,60	4,59	4,60	4,59	4,58	4,58	4,58	4,59	4,59
$^1\text{H}$ (N-H)	10,11	10,75	8,18	10,01	10,24	10,24	10,02	10,59	10,70
$^1\text{H}$ (H-7)	4,79	4,85	4,77	4,76	4,77	4,78	4,76	4,81	4,82
$^{13}\text{C}$ (C-8)	164,71	165,77	164,49	164,46	164,92	164,90	164,94	165,94	166,14
$^{13}\text{C}$ (C-7)	63,46	63,49	63,69	63,45	63,45	63,43	63,45	63,35	63,36
$^{13}\text{C}$ (C-4,4')	167,4	167,42	167,76	167,39	167,38	167,39	167,84	167,85	167,84
$^{13}\text{C}$ (C-5)	38,69	38,67	39,21	38,70	38,67	38,67	38,72	38,69	38,67
$^{13}\text{C}$ (C-6)	167,06	167,06	165,98	167,06	167,04	167,05	167,52	167,51	167,49

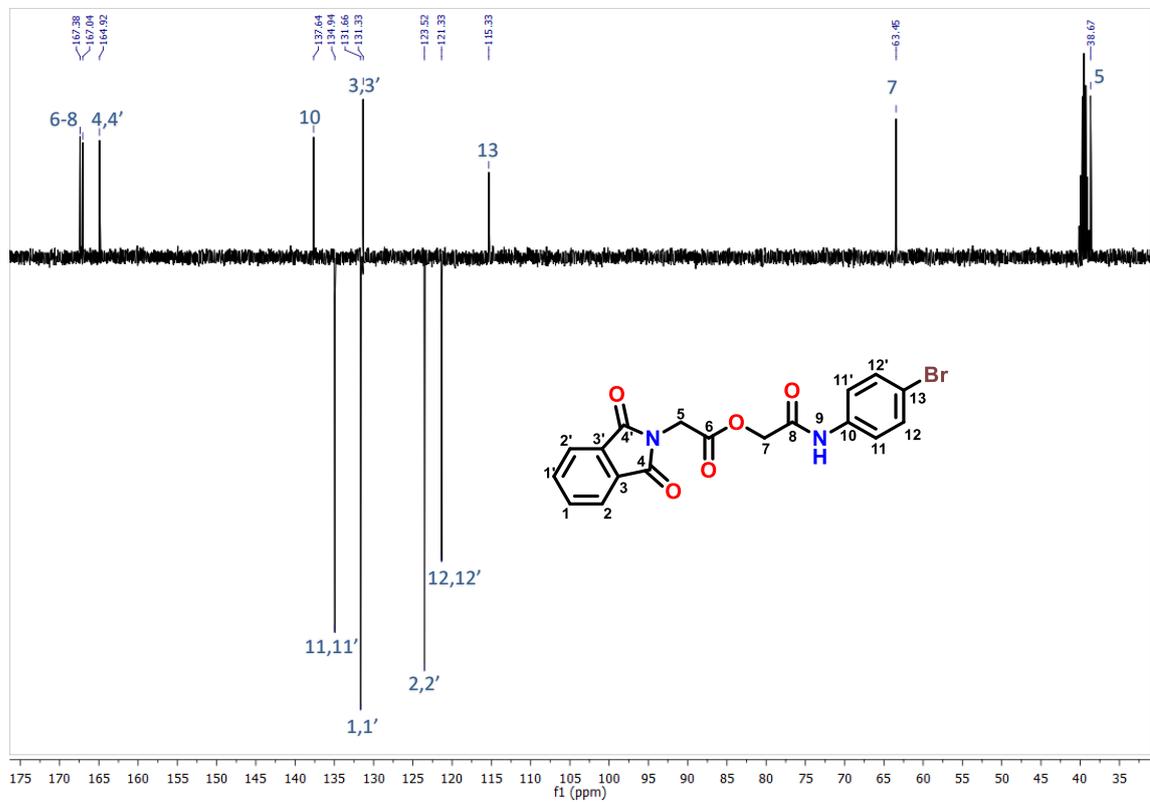
O espectro de RMN  $^1\text{H}$  o amidoéster (47g) apresenta um multipletto metínico (H-14) do substituinte isopropil em  $\delta$  2,88-2,74 ppm e um dubleto metínico (H-15 e H-15') em  $\delta$  1,15 ppm, o amidoéster (47d) apresentam um singletto metínico (H-14) em  $\delta$  2,25 ppm e o amidoéster (47c) apresenta um quarteto metilênico (H-14) em  $\delta$  2,61 ppm e um triplete metínico (H-15) em  $\delta$  1,21 ppm.

No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do amidoéster (47g) são observados dois sinais adicionais na região de alifáticos, um em  $\delta$  32,99 ppm (C-14) e outro em  $\delta$  24,03 ppm (C-15 e C-15') atribuídos aos carbonos do grupo isopropila na posição *para* do anel aromático. No espectro do amidoéster (47c) são observados dois sinais adicionais na região de alifáticos, um em  $\delta$  28,39 ppm (C-14) e outro em  $\delta$  15,68 ppm (C-15) atribuídos aos carbonos do grupo etila na posição *para* do anel aromático. No espectro do amidoéster (47d) observamos um sinal adicional na região de alifático em  $\delta$  20,45 ppm (C-14) atribuído ao carbono do grupo metila na posição *para* do anel aromático.

Como exemplo representativo dos sinais químicos dos prótons e carbonos, tem-se o espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 47e (Figura 18 e 19).

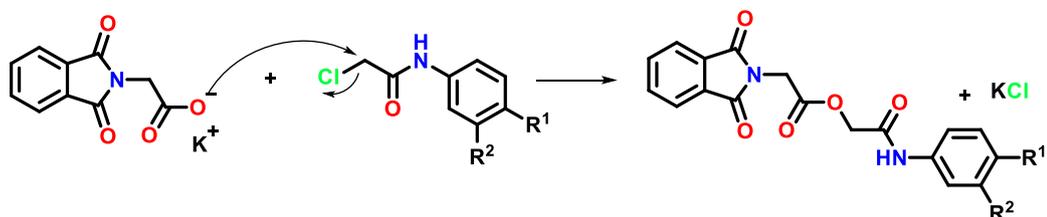


**Figura 18** - RMN de  $^1\text{H}$  do acetato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil 2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) ( $\text{DMSO-}d_6$ , 400 MHz).



**Figura 19** - APT do acetato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil 2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) ( $\text{DMSO-}d_6$ , 100 MHz).

Uma proposta de mecanismo da reação pode ser visto no Esquema 21. O carboxilato atua como um nucleófilo que ataca o carbono halogenado. Ocorrendo a saída/substituição do cloro e formação do éster e concomitantemente se forma o sal cloreto de potássio.



**Esquema 21** - Mecanismo de reação para formação de amidoésteres.

### 5.3.1 Determinação de Estrutura Cristalina e Estudo Computacional

A representação realista da estrutura molecular e cálculo das propriedades físico-químicas associadas podem ser aplicadas no planejamento de fármacos, na tentativa de se obter parâmetros eletrônicos e estéricos e compreender as interações dos complexos ligante-receptor que elucidem as relações estrutura-atividade biológica. Estudos teóricos permitem explorar aspectos moleculares e gerar hipóteses que levam ao planejamento e síntese de novos candidatos a fármacos<sup>70</sup>.

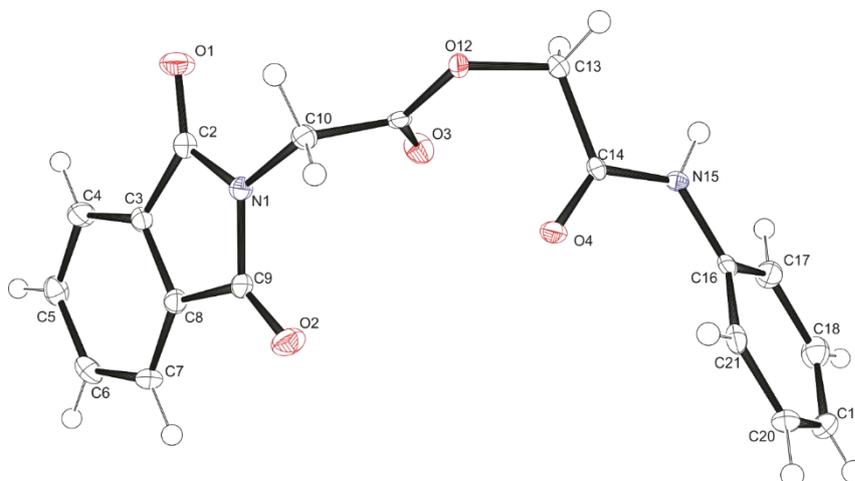
O cristal do amidoéster (**47a**) foi obtido dissolvendo-se 5mg do respectivo composto em 2 mL de solvente (clorofórmio e metanol), após lenta evaporação do solvente para cristalização numa proporção (9:1) a temperatura ambiente. Os cristais formados foram submetidos à análise por difratometria de raios-X, técnica que possibilita a identificação das posições atômicas, levando à obtenção da distribuição das moléculas no cristal.

Os arquivos de informações cristalográficas carregando os conjuntos de dados do amidoéster (**47a**) foram depositados na Base de Dados Cambridge Structural sob o depósito do código CCDC 1843242. Os dados cristalográficos dos compostos e refinamento de estrutura estão mostrados na Tabela 6.

Tabela 6 - Dados cristalográficos e refinamento da estrutura do composto (47a).

<b>47a</b>	
<b>Fórmula Molecular</b>	C <sub>18</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>5</sub>
<b>Peso Molecular (g mol<sup>-1</sup>)</b>	338,31
<b>Temperatura (K)</b>	293 (2)
<b>Comprimento de Onda (Å)</b>	0,71073
<b>Sistema Cristalino</b>	Monoclínico
<b>Grupo Espacial</b>	P 21/c
<b>Parâmetros da Unidade da célula</b>	a=12.45(2) Å b=16.25(3) Å c=8.057(17) Å α=90° β=102.4(1)° γ=90°
<b>Volume (Å<sup>3</sup>)</b>	1592(6)
<b>Z</b>	4
<b>Densidade Calculada (Mg/m<sup>3</sup>)</b>	1,411
<b>Coefficiente de Absorção (m n<sup>-1</sup>)</b>	0,105
<b>Tamanho do cristal (mm<sup>3</sup>)</b>	0.107 x 0.095 x 0.029
<b>θ-intervalo para coleta de dados</b>	2.506 to 27.216 deg.
<b>F(000)</b>	704,0
<b>Índice de Variação</b>	-15<=h<=15, -20<=k<=20, -10<=l<=10
<b>Reflexões coletadas</b>	39998
<b>Reflexões independentes</b>	3541 [R(int) = 0.1806]
<b>Perfeição para θ = 25° (%)</b>	99.9 %
<b>Parâmetros refinados</b>	231
<b>Goodness-of-fit em F<sup>2</sup></b>	1.049
<b>R1 para I &gt; 2σ(I)</b>	R1 = 0.0726
<b>wR2 para todos os dados</b>	0,1268
<b>Maior dif.. pico/orifício (eÅ<sup>-3</sup>)</b>	0.267/-0.280

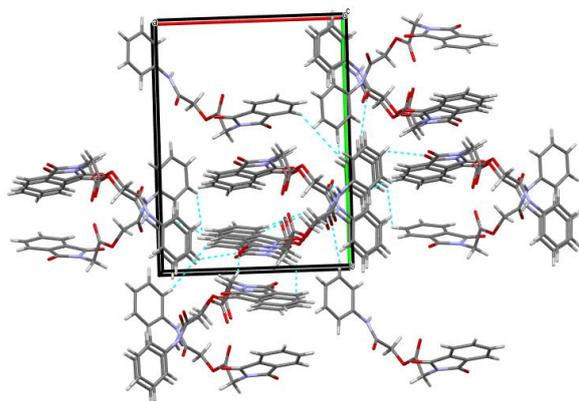
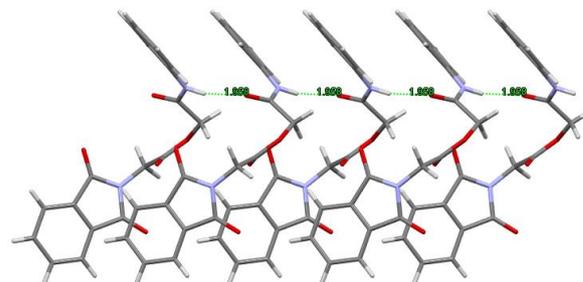
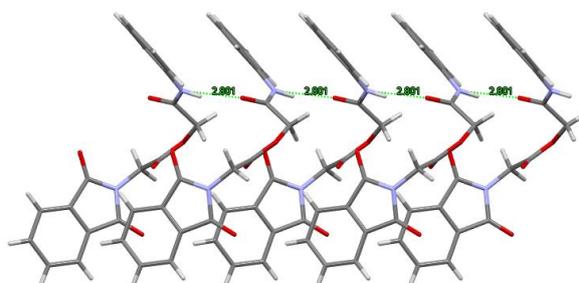
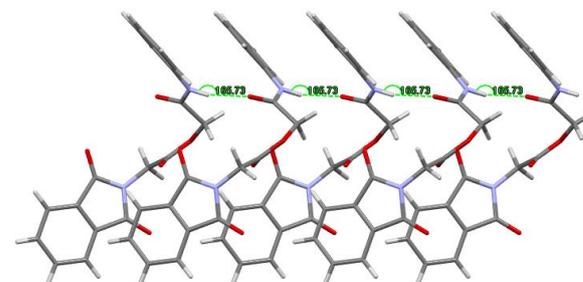
Para o composto (47a) foi observada uma única molécula na cela unitária, como pode ser observado em representação ORTEP do composto (47a) na Figura 21. As elipsoides estão representadas a 50% de probabilidade e os átomos de hidrogênio estão demonstrados por círculos de raios arbitrários.



**Figura 20** - Representação ORTEP do composto (**47a**).

A geometria de uma ligação de hidrogênio pode ser descrita por três parâmetros: a distância  $H\cdots A$ , onde  $A$  é aceitador, a distância  $D\cdots A$ , onde  $D$  é doador, e o ângulo entre  $D-H\cdots A$ .

Normalmente, em sistemas envolvidos em ligações de hidrogênio, a distância  $H\cdots A$  está na faixa de 1,8 a 2,0 Å, e a distância  $D\cdots A$  na faixa de 3 a 3,5 Å.<sup>71,72</sup> Como podemos observar na Tabela 6, a distância na ligação de hidrogênio intermolecular clássica  $H\cdots O$  para o composto **47a**, obtido do cluster supramolecular<sup>73</sup>, é 1,958 Å, e a distância  $N\cdots O$  é 2,801 Å. As ligações de hidrogênio não são necessariamente lineares, correspondendo a 180°.<sup>71,72</sup> Para o composto **47a**, o ângulo da ligação de hidrogênio intermolecular  $N-H\cdots O$  é 165,73°. Este ângulo menor que 180° pode ser atribuído de forma coerente à aproximação entre os átomos doadores e aceitadores  $N\cdots O$  na ligação de hidrogênio.

Tabela 7 - Principais medidas para o composto **47a**.**Cluster Supramolecular****Distância Intermolecular da Ligação de Hidrogênio (1,958 Å)****Distância N...O (2,801 Å)****Ângulo Intermolecular da Ligação de Hidrogênio (165,73°)**

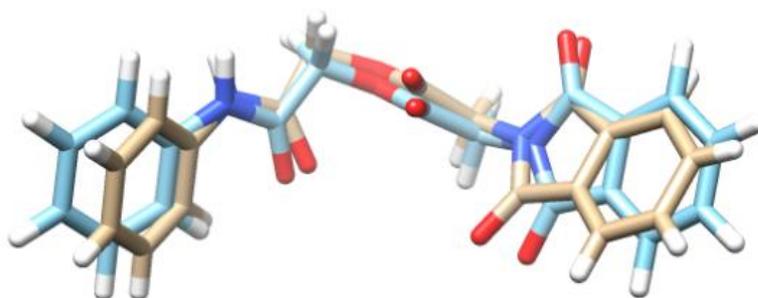
Os cálculos teóricos para o amidoéster (**47a**) foram realizados usando o pacote de programa Gaussian 09<sup>74</sup>. A geometria da fase gasosa do composto foi otimizada usando o funcional B3LYP<sup>75,76</sup> com conjunto de base 6-311 ++ G \*\* incluindo funções difusas e de polarização. As frequências vibracionais harmônicas são calculadas para confirmar que a geometria otimizada corresponde corretamente a um mínimo local, que tem apenas frequências reais.

A estrutura cristalográfica do amidoéster (**47a**) comparada com sua contraparte otimizada, divergências conformacionais são observadas na Tabela 8.

**Tabela 8** – Parâmetros geométricos experimentais (raios-X) e teóricos do amidoéster **47a** utilizando método B3LYP/6-311++G(d,p).

Atribuições	Comprimentos de Ligação (Å)		Ligações e Ângulos de torção (°)		
	Exp.	Calc.	Atribuições	Exp.	Calc.
C2–C3	1,491	1,492	C2–N1–C9	112,5	112,4
C2–N1	1,388	1,404	C2–N1–C10	123,3	123,3
C2–O1	1,201	1,209	C9–N1–C10	123,7	124,1
C3–C4	1,380	1,385	C10–C11–O12	109,7	109,6
C3–C8	1,382	1,394	C10–C11–O3	125,6	125,9
C4–C5	1,383	1,399	O3–C11–O12	124,7	124,4
C5–C6	1,385	1,398	O12–C13–C14	108,4	111,2
N1–C10	1,443	1,441	O4–C14–N15	125,1	125,6
C10–C11	1,499	1,523	C14–N15–C16	127,4	129,2
C11–O3	1,201	1,201	N15–C16–C21	122,5	123,2
C11–O12	1,346	1,351	C21–C16–C17	119,6	119,6
O12–C13	1,436	1,424	C2–N1–C10–C11	-87,4	-74,6
C13–C14	1,514	1,539	N1–C10–C11–O3	-3,4	-14,3
C14–O4	1,228	1,213	O3–C11–O12–C13	-15,8	-4,8
C14–N15	1,337	1,371	C11–O12–C13–C14	-63,1	-75,7
N15–C16	1,408	1,415	O4–C14–N15–C16	1,5	-2,5
C16–C17	1,394	1,402	C14–N15–C16–C21	-32,9	-0,2

RMSD= 0,7670 Å



**Figura 21** - Superposição entre a estrutura calculada com o método B3LYP/6-311++G(d,p) (azul) e a estrutura obtida por raios-X (marrom) para o composto **47a**.

O desvio médio quadrático da raiz da superposição de todos os átomos (RMSD) entre os dados geométricos teóricos e experimentais foi calculado usando a equação:

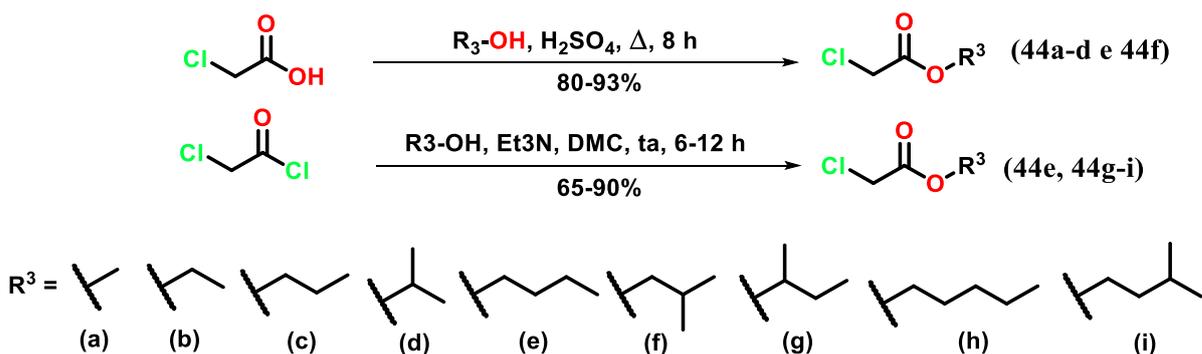
$$\text{RMSD}_{\text{sup}} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (\vec{r}_{i,\text{exp}} - \vec{r}_{i,\text{calc}})^2}{N}} \quad (1)$$

Na Eq. (1),  $\vec{r}_{i,\text{exp}}$ , representa as coordenadas cartesianas do vetor 3D para o átomo  $i$  na estrutura de raios-X e  $\vec{r}_{i,\text{calc}}$ , a mesma quantidade para o mesmo átomo  $i$  calculado.  $N$  é o número de átomos de cada estrutura.

As orientações dos aromáticos apresentaram a diferença mais notável nos ângulos de torção, sendo a maior diferença para a amida aromática em **C14–N15–C16–C21** =  $-32,9^\circ$  e calculado em  $-0,2^\circ$  para o nível B3LYP / 6-311++G (d, p). Como pode ser visto na Tabela 7, a diferença entre os dados de raios-X e os valores calculados para os comprimentos de ligação em C-C, C-N e C-O variaram de 0,001 a 0,025 Å, 0,002 a 0,034 Å e 0,001 a 0,015 Å, respectivamente. Da mesma forma, a diferença para os ângulos de ligação variam de  $0^\circ$  a  $2,8^\circ$ , sendo a maior diferença de  $2,8^\circ$  para **O12–C13–C14**. Essa diferença provavelmente ocorre devido as ligações de hidrogênio intermolecular N–H $\cdots$ O, como visto no cluster supramolecular na Tabela 6. A comparação realizada sobrepondo-se as estruturas moleculares, obtido por difração de raios-X e calculada átomo por átomo (Figura 21), levou a valores de RMSD de 0,7670 Å. Este valor de RMSD pode ser explicado pelo fato do cálculo teórico de minimização de energia ser feito no vácuo, não considerar as interações intermoleculares com as moléculas vizinhas, enquanto que o resultado experimental corresponde a molécula dentro de uma rede cristalina.

#### 5.4 Síntese e Caracterização de 2-cloroacetatos de alquila

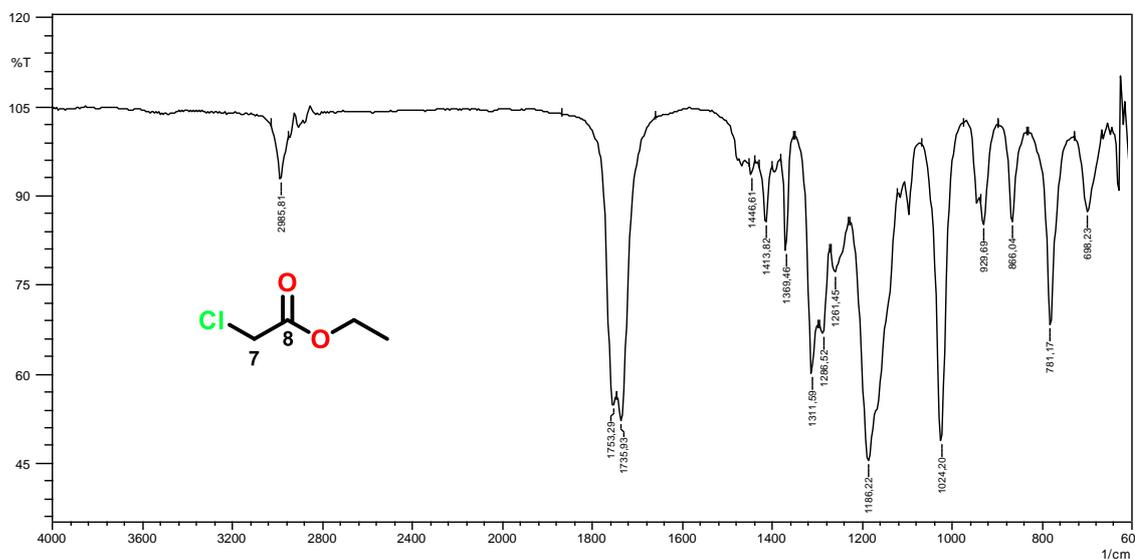
Os 2-cloroacetatos de alquila **44a-d** e **44f** foram preparados por reação de esterificação de Fischer a partir do ácido cloroacético e álcool apropriado como solvente, catalisado por ácido sulfúrico, e os 2-cloroacetatos de alquila **44e** e **44g-i** foram preparados pela reação a temperatura ambiente do cloreto de 2-cloroacetila com os álcoois apropriados em presença de trietilamina e diclorometano como solvente (Esquema 22). Os compostos foram obtidos com rendimentos que variaram de 65-93%.



**Esquema 22** - Preparação de 2-cloroacetatos de alquila via esterificação de Fischer e reação  $\text{S}_{\text{N}}2$  a partir de cloreto de 2-cloroacetila.

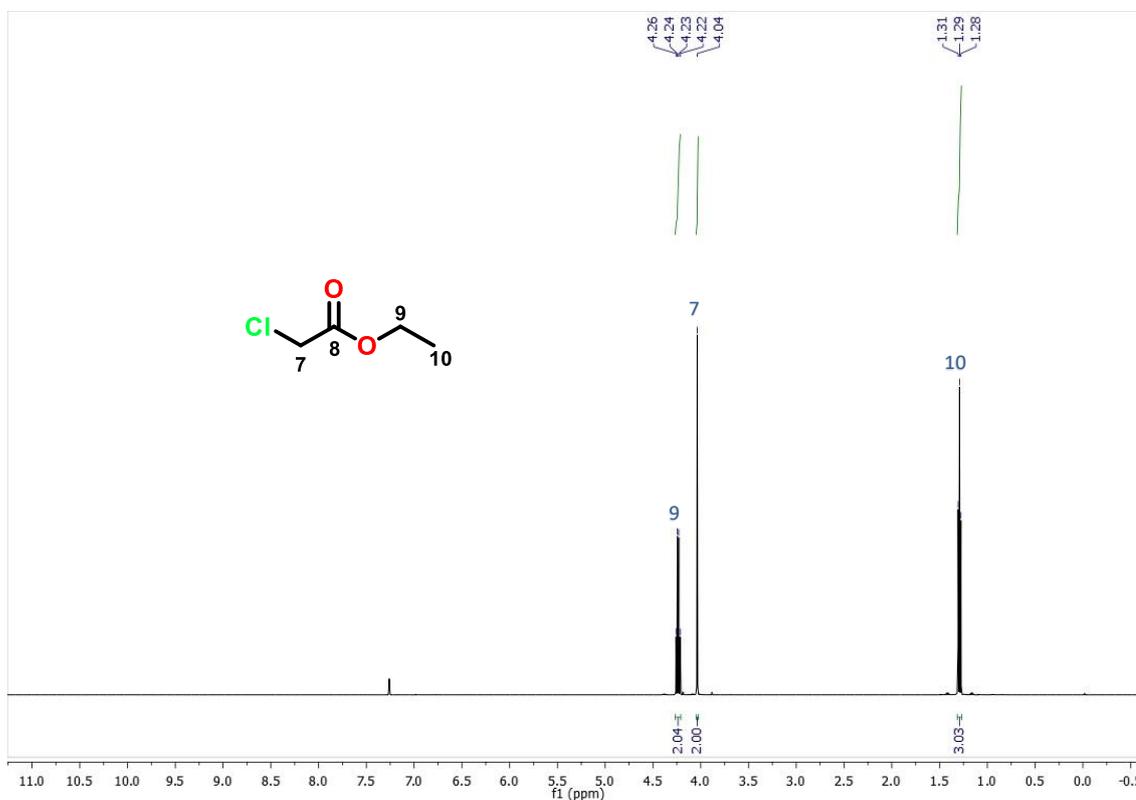
Os 2-cloroacetatos de alquila foram caracterizados pelos métodos espectroscópicos de infravermelho e RMN  $^1\text{H}$ . Os espectros de infravermelho das 2-cloroacetatos de alquila apresentam bandas de absorção que são características para as confirmações de sua formação a partir de reações apresentadas no Esquema 16 entre o ácido cloroacético ou cloreto de 2-cloroacetila e os álcoois correspondentes. As principais bandas de absorção observadas nestes compostos são: estiramento de  $\text{C}=\text{O}$  do éster e estiramento  $\text{C}-\text{O}$ .

Nos espectros analisados, foi possível identificar um padrão de absorções dos grupos citados acima, o que possibilitou uma fácil interpretação dos mesmos. As bandas de absorções referentes ao grupo funcional ( $\text{C}=\text{O}$ ) do éster variaram de  $1747\text{-}1736 \text{ cm}^{-1}$ . As bandas de estiramento  $\text{C}-\text{O}$  variaram de  $1186\text{-}1024 \text{ cm}^{-1}$ . Como exemplo representativo de absorções na região do infravermelho, tem-se o espectro do composto 2-cloroacetato de etila (Figura 22).

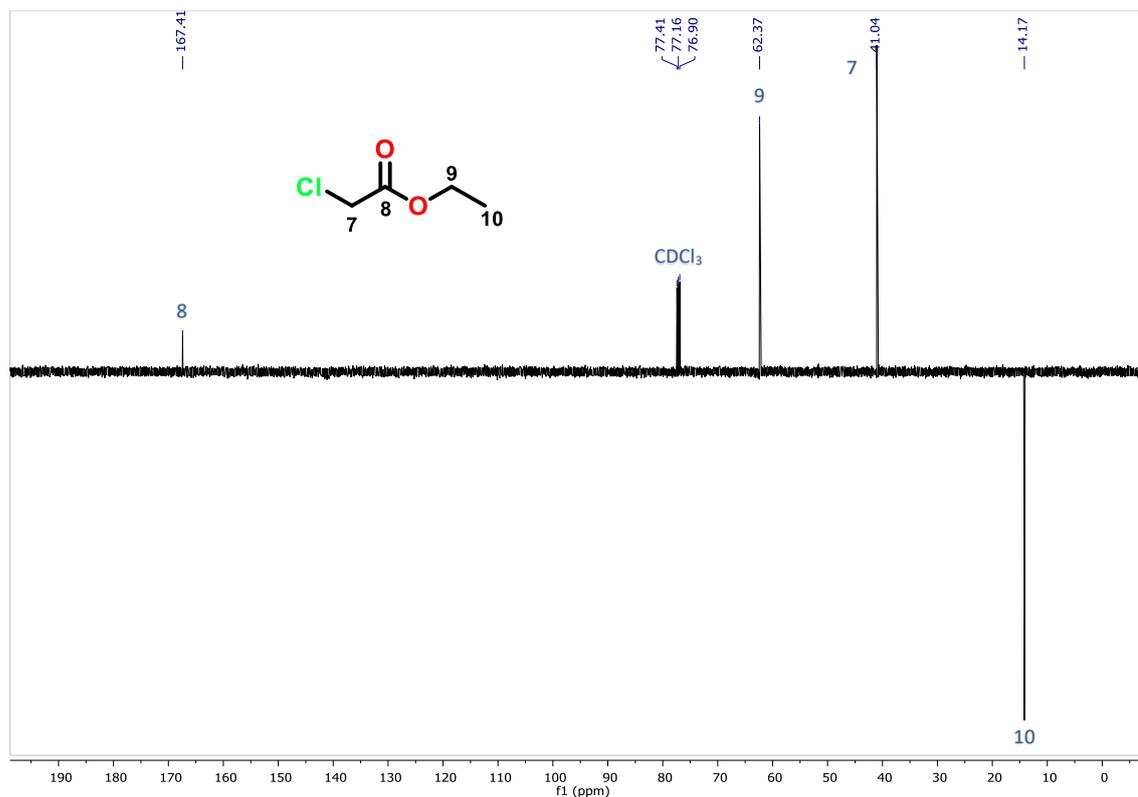


**Figura 22** - Infravermelho do 2-cloroacetato de etila.

Na análise dos espectros de RMN  $^1\text{H}$  de todos os 2-cloroacetatos de alquila podem ser observados dois sinais característicos que confirmam a formação dos compostos. Nos espectros de RMN  $^1\text{H}$  de todos os compostos obtidos, de forma geral podemos observar um sinal típico de singlete para 2 hidrogênios atribuído aos hidrogênios metilênicos (H-7) na faixa de 4,03-4,05 ppm. O intermediário **44a** apresenta um singlete para 3 hidrogênios com  $\text{CH}_3$  terminal ligado ao oxigênio do éster em 5,60 ppm. Nos intermediários (**44b**, **44c** e **44d**), variam apenas em número de  $\text{CH}_2$  em relação ao (**44a**), os multipletos de grupos  $\text{CH}_2$  ligados ao oxigênio do éster nestes intermediários apresentaram sinais em 4,29 ppm, 4,19 ppm e 4,18 ppm, respectivamente. Um multipeto para os dois  $\text{CH}_2$  menos deslocados no (**44d**) se apresenta em 1,48 ppm. O intermediário (**44e**) apresenta um dubleto para um hidrogênio do CH em 1,90 ppm, um dubleto para dois hidrogênios do  $\text{CH}_2$  menos deslocado em 1,63 ppm e um multipeto para  $\text{CH}_2$  mais deslocado em 4,20 ppm. Os seis hidrogênios metilênicos terminais se apresentaram como um dubleto em 0,90 ppm. Como exemplo representativo dos sinais químicos dos prótons e carbonos, tem-se o espectro de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto 2-cloroacetato de etila (Figura 23 e 24).

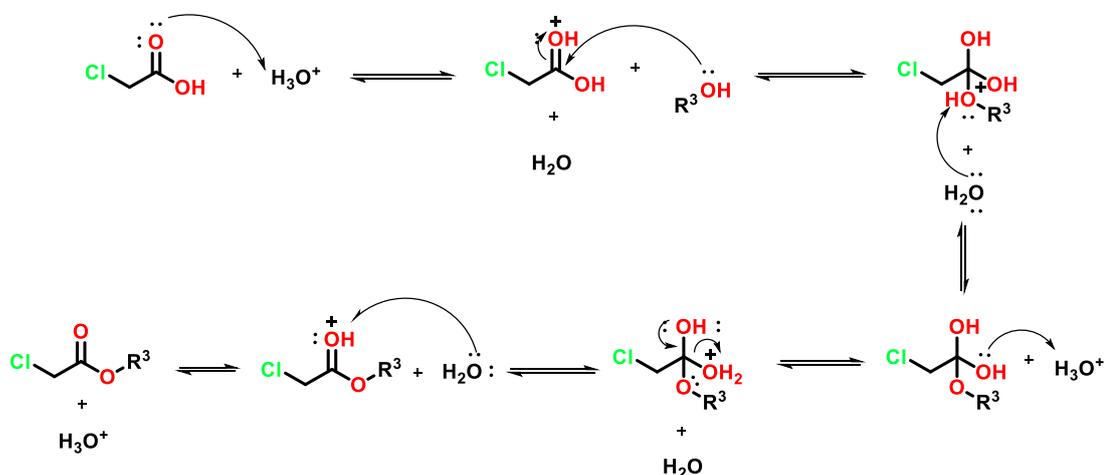


**Figura 23** - RMN de  $^1\text{H}$  de 2-cloroacetato de etila ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



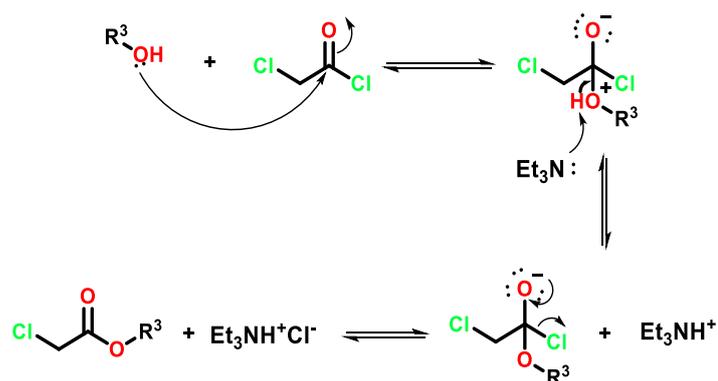
**Figura 24** – APT do 2-cloro-acetato de etila ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz).

Para os ésteres **44a-d** e **44f** o mecanismo da reação via esterificação de Fisher pode ser visto no Esquema 23. A protonação do oxigênio carbonílico ativa o carbono da carbonila em direção ao ataque nucleofílico do álcool, fornecendo o intermediário tetraédrico. A seguir, ocorre uma transferência de prótons facilitada entre as hidroxilas, seguida pela perda de uma molécula de água fornecendo o éster protonado. Finalmente, ocorre a desprotonação produzindo o éster.



**Esquema 23** - Mecanismo de obtenção de 2-cloroacetatos de alquila **44a-d** e **44f**.

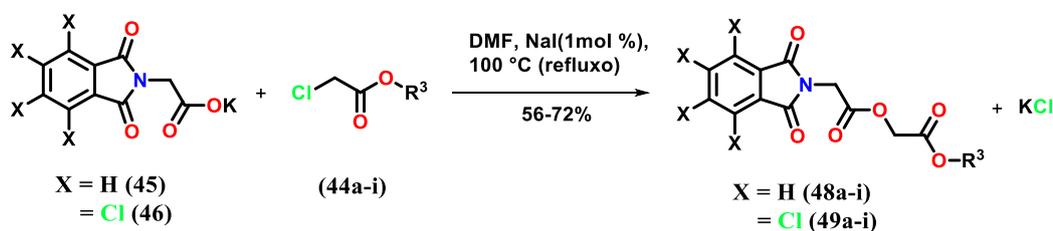
Para os ésteres **44e** e **44g-i**, uma proposta de mecanismo da reação é descrito no Esquema 24. O álcool atua como um nucleófilo e ataca o carbono da carbonila. Ocorre formação de uma nova ligação covalente e um intermediário tetraédrico. A trietilamina captura o hidrogênio da hidroxila deixando o oxigênio neutro. O grupo carbonílico é regenerado pela expulsão do íon cloreto, como um grupo de saída, formando o éster, o íon cloreto é capturado pelo íon trietilamônio, formando o cloridrato de trietilamônio.



**Esquema 24** - Mecanismo de obtenção de 2-cloroacetatos de alquila **44e** e **44g-i**.

### 5.5 Síntese dos Diésteres (**48** e **49a-i**).

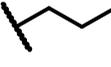
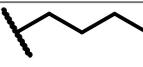
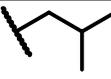
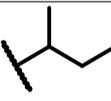
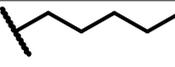
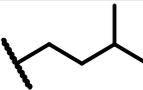
Os produtos finais diésteres (**48a-i**) e (**49a-i**) foram obtidos a partir da reação de substituição nucleofílica S<sub>N</sub>2 dos 2-cloroacetatos de alquila (**44a-i**) com o ftaloilglicinato de potássio (**45**) e o tetracloroftaloilglicinato de potássio (**46**) usando dimetilformamida como solvente e iodeto de sódio 1% mol como catalisador em refluxo (Esquema 25).



**Esquema 25** - Síntese dos diésteres **48** e **49a-i**.

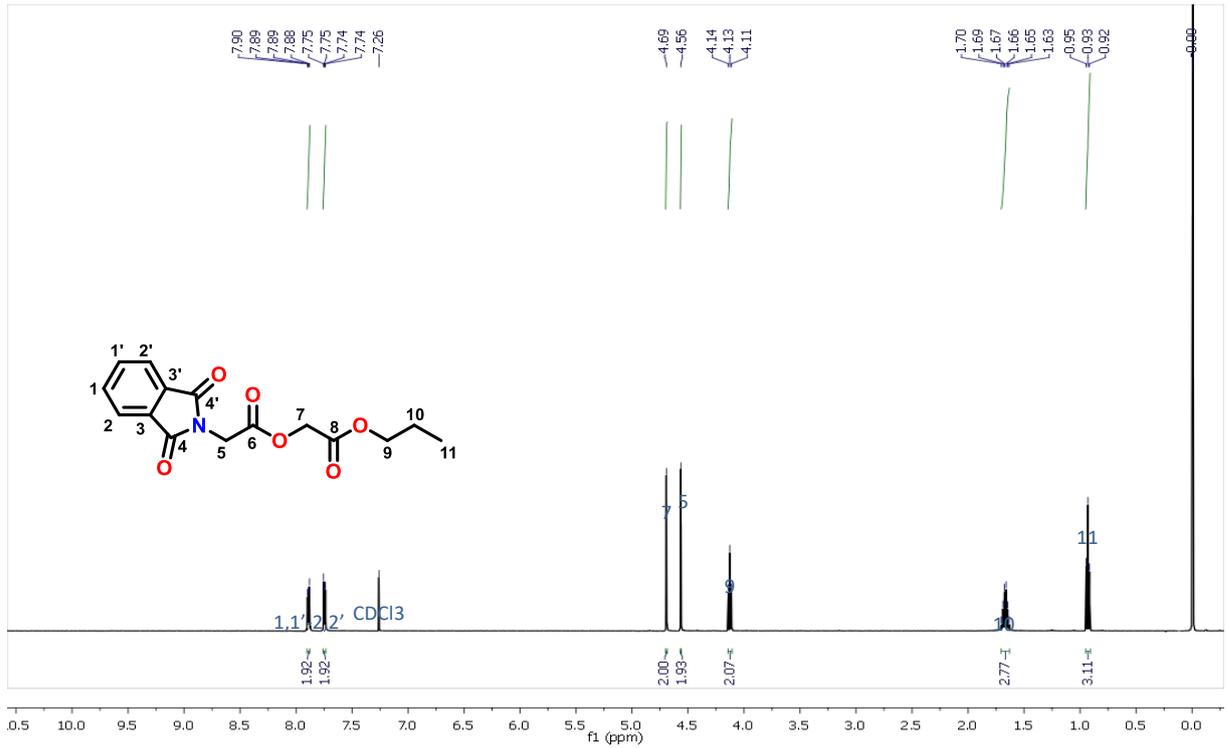
Na Tabela 9 são apresentados os pontos de fusão e os rendimentos dos diésteres do (**48a-i**) e (**49a-i**).

**Tabela 9** – Condições de reação, rendimentos e pontos de fusão dos diésteres (**48** e **49a-i**).

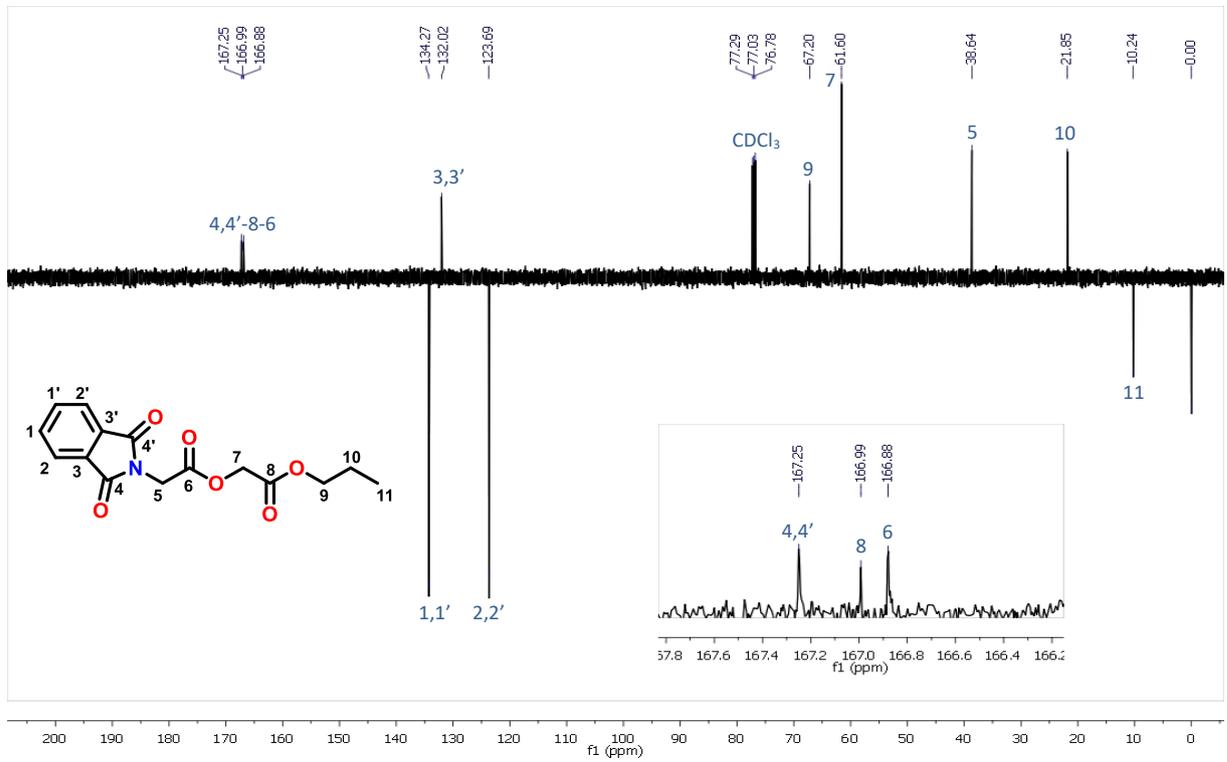
COMPOSTOS	%	P.F (°C)	COMPOSTOS	%	P.F (°C)	R <sup>3</sup>
<b>48a</b>	75	95-96	<b>49a</b>	56	150-152	
<b>48b</b>	75	85-86	<b>49b</b>	70	210-212	
<b>48c</b>	72	76-77	<b>49c</b>	72	255-257	
<b>48d</b>	38	74-75	<b>49d</b>	60	137-139	
<b>48e</b>	68	58-59	<b>49e</b>	60	110-112	
<b>48f</b>	66	69-70	<b>49f</b>	63	144-146	
<b>48g</b>	60	68-69	<b>49g</b>	61	123-125	
<b>48h</b>	67	39-40	<b>49h</b>	67	85-86	
<b>48i</b>	64	-	<b>49i</b>	65	95-96	

As estruturas dos diésteres (**48a-i**) foram confirmadas usando técnicas espectroscópicas de infravermelho, RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C, incluindo as técnicas bidimensionais COSY, <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C (HSQC e HMBC). Os espectros de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C do composto **48c** (Figura 25 e 26) foram utilizados para auxiliar na caracterização da série de diéster **48a-i**.

Foram observados sinais na região de aromáticos entre 7,90-7,74 ppm, referentes aos 4 hidrogênios aromáticos. Os experimentos bidimensionais (COSY) mostraram as correlações entre o tripleto e o multipeto [ $\delta = 4,13$  (t,  $J = 6,7$  Hz)] e [ $\delta = 1,67$  (m)] para os hidrogênios do grupo (-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); entre o tripleto, o multipeto e o tripleto [ $\delta = 4,13$  (t,  $J = 6,7$  Hz)],  $\delta = 1,67$  (m) e  $\delta = 0,94$  (t,  $J = 7,4$  Hz)] para os hidrogênios do grupo (-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) e entre o multipeto e o tripleto [ $\delta = 1,67$  (m) e  $\delta = 0,94$  (t,  $J = 7,4$  Hz)] para os hidrogênios do grupo (-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). No espectro bidimensional de correlação direta (HSQC) foram observadas correlações entre os sinais em 4,56 ppm, referente ao hidrogênio metilênico (**H-5**) e 38,64 ppm (**C-5**) e entre os sinais 4,69 ppm, referente ao hidrogênio metilênico (**H-7**) e 61,60 ppm (**C-7**).



**Figura 25** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de diéster **48c** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



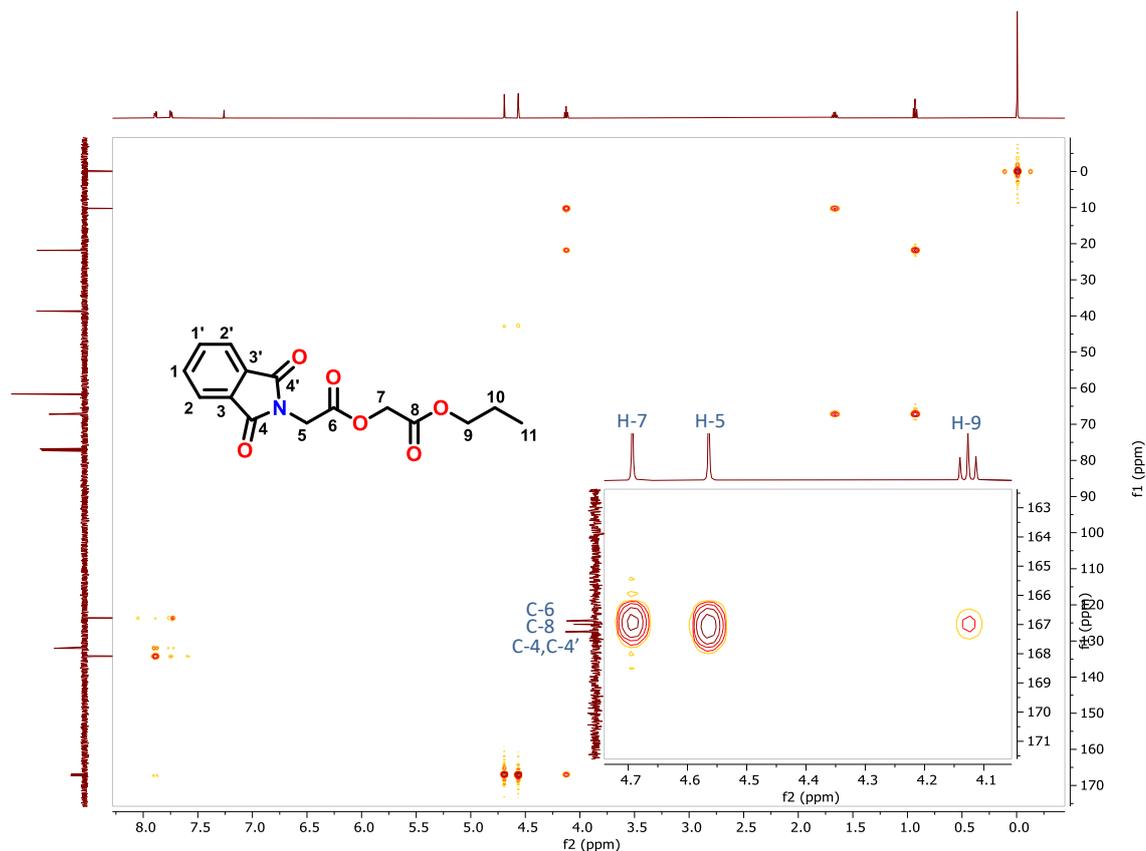
**Figura 26** - Espectro de RMN de APT de diéster **48c** ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz).

Com base na análise comparativa do composto **48c**, os demais diésteres apresentam um singlete para o hidrogênio metilênico (**H-5**), referente à porção de ftaloilglicina, com deslocamentos entre 4,71-4,66 ppm e um singlete para o hidrogênio metilênico (**H-7**), referente a parte do éster, entre 4,57-4,55 ppm. Os sinais dos hidrogênios do anel aromático aparecem entre 7,92-7,67 ppm.

No espectro do composto **48a** se observa um singlete com área de integração para 3 hidrogênios com CH<sub>3</sub> terminal ligado ao oxigênio do éster em 3,75 ppm (-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). Os compostos **48e** e **48h** apresentaram um tripleto com área de integração com área de integração para 2 hidrogênios metilênicos (-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) entre 4,13-4,18 ppm, um multipletto para 2 hidrogênios metilênicos (-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) entre 1,71-1,59 ppm, um multipletto com área de integração para 2 hidrogênios metilênicos (-CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-) entre 1,42-1,29 ppm e um tripleto com área de integração para 3 hidrogênios metilênicos entre 1,26-0,90 ppm. O composto **48d** apresentou um multipletto com área de integração para 1 hidrogênio metilênico em 5,09 ppm e um dubleto com área de integração para 6 hidrogênios metilênicos em 1,26 ppm. O composto **48f** apresentou um multipletto com área de integração para 1 hidrogênio metilênico em 1,95 ppm, um dubleto com área de integração para 2 hidrogênios metilênicos em 3,96 ppm e um dubleto com área de integração para 6 hidrogênios metilênicos em 0,93 ppm. O composto **48g** apresentou um multipletto com área de integração para 1 hidrogênio metilênico entre 4,98-4,89 ppm, um multipletto com área de integração para 2 hidrogênios metilênicos entre 1,67-1,53 ppm, um dubleto com área de integração para 3 hidrogênios metilênicos em 1,23 ppm e um tripleto com área de integração para 3 hidrogênios metilênicos em 0,88 ppm. Por fim o composto **48i** apresentou um tripleto com área de integração para 2 hidrogênios metilênicos em 4,20 ppm, um duplo dubleto para 1 hidrogênio metilênico em 4,02 ppm, um quarteto com área de integração para 2 hidrogênios metilênicos em 1,54 ppm e um dubleto com área de integração para 6 hidrogênios metilênicos em 0,92 ppm.

Nos espectros de RMN de <sup>13</sup>C, todos os diésteres (**48a-i**) apresentaram três sinais característicos atribuídos as carbonilas (**C-4** e **C-4'**, **C-6** e **C-8**) variando na faixa de 167,54-166,45 ppm.

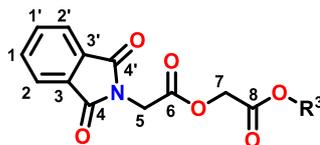
Pela análise do espectro bidimensional (HMBC) do composto **48c** foi possível atribuir os deslocamentos das carbonilas a partir dos acoplamentos entre <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H distantes 2 e 3 ligações (Figura 27).



**Figura 27** – Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC do diéster **48c**.

Os hidrogênios metilênicos do éster **H-9** em 4,13 ppm acoplam com os carbonos **C-10** e **C-11** em 21,85 e 10,24 ppm respectivamente e com a carbonila **C-8** em 167,25 ppm. O hidrogênio metilênico de **H-7** a 4,70 ppm acopla com os carbonos das carbonilas do **C-6** e **C-8** em 166,99 e 166,88 ppm, respectivamente. Os hidrogênios metilênicos do **H-5** a 4,57 ppm acoplam com os carbonos das carbonilas em **C-4**, **C-4'** e **C-6** em 166,88 e 166,99 ppm, respectivamente. Os compostos registram mais dois sinais característicos referentes aos carbonos metilênicos de **C-5** e **C-7**, um observado na faixa de 38,61-38,73 ppm e outro na faixa de 61,56-61,83 ppm, respectivamente (Tabela 10). Em todos os compostos os sinais atribuídos aos carbonos aromáticos se encontram na faixa entre 123,67-134,45 ppm.

Com base nas análises do composto **48c**, as carbonilas dos compostos **48a-i** podem ser vistos na Tabela 10.

**Tabela 10** - Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 e 126 MHz) dos diésteres **48a-i** em  $\text{CDCl}_3$ .

Carbono	$\delta$ (ppm)								
	<b>48a</b>	<b>48b</b>	<b>48c</b>	<b>48d</b>	<b>48e</b>	<b>48f</b>	<b>48g</b>	<b>48h</b>	<b>48i</b>
<b>4-4'</b>	167,54	167,34	167,25	167,28	167,26	167,26	167,26	167,24	167,22
<b>5</b>	38,73	38,71	38,64	38,63	38,62	38,61	38,62	38,64	38,63
<b>6</b>	167,40	167,00	166,99	166,91	166,90	167,00	166,91	166,99	166,98
<b>7</b>	61,56	61,70	61,60	61,83	61,60	61,57	61,78	61,60	61,61
<b>8</b>	167,03	166,99	166,88	166,45	167,02	166,90	166,60	166,88	166,88

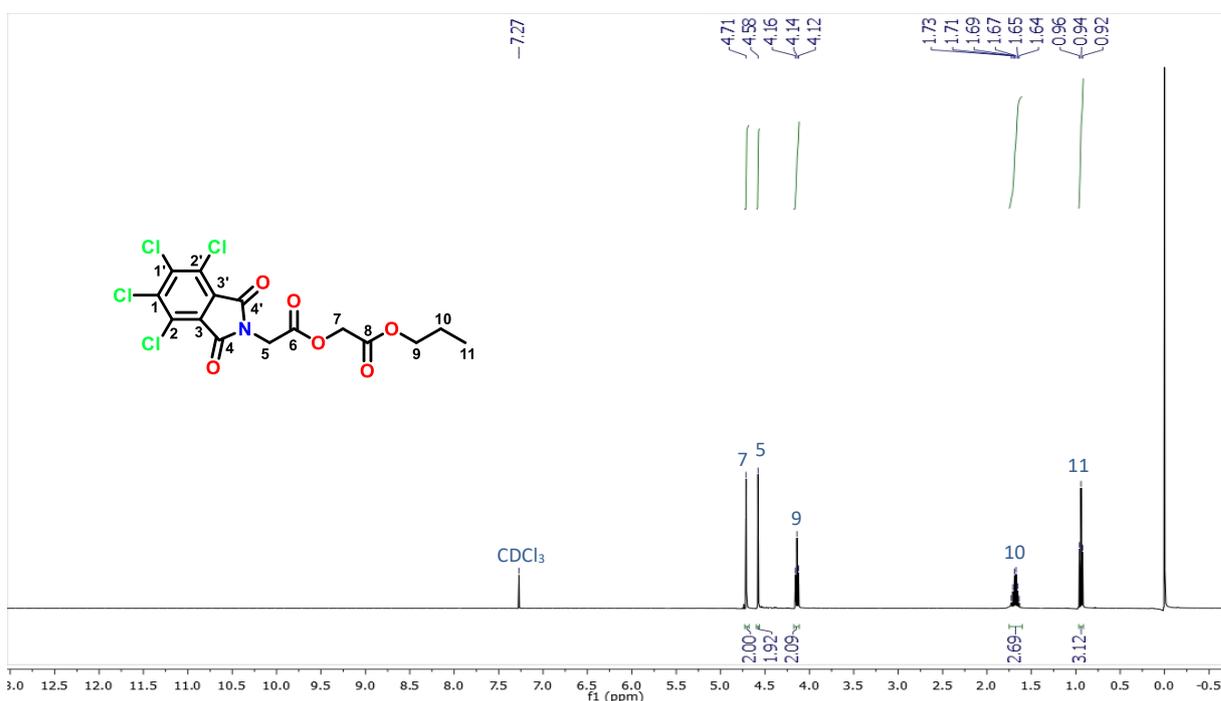
No espectro do composto **48a** foi observado um sinal para o grupo metila na região de alifático em 52,56 ppm. Para o composto **48e** foram observados quatro sinais para o grupo butila, em 65,52 ppm, 30,44 ppm, 19,00 ppm e 13,64 ppm. Para o composto **48h** foram observados cinco sinais para o grupo pentila, em 65,80 ppm, 28,14 ppm, 27,89 ppm, 22,25 ppm e 13,91 ppm. Para o composto **48d** foram observados dois sinais, um sinal para o carbono  $-\text{CO}_2\text{CH}-$  em 69,62 ppm e outro sinal para as metilas do grupo isopropil em 21,67 ppm. Para o composto **48f** foram observados três sinais, dois sinais para os carbonos  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}-$  em 71,59 ppm e 27,63 ppm e um sinal para as metilas do grupo isopropil em 18,94 ppm. Para o composto **48i** foram observados quatro sinais, três sinais para os carbonos  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}$  em 64,33, 37,09 e 24,98 ppm e um sinal para as duas metilas  $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$  em 22,38 ppm. Para o composto **48g** foram observados quatro sinais, um sinal para  $-\text{CO}_2\text{CH}-$  em 74,13 ppm, um sinal para uma metila em 28,65 ppm e dois sinais para uma etila em 19,30 e 9,56 ppm.

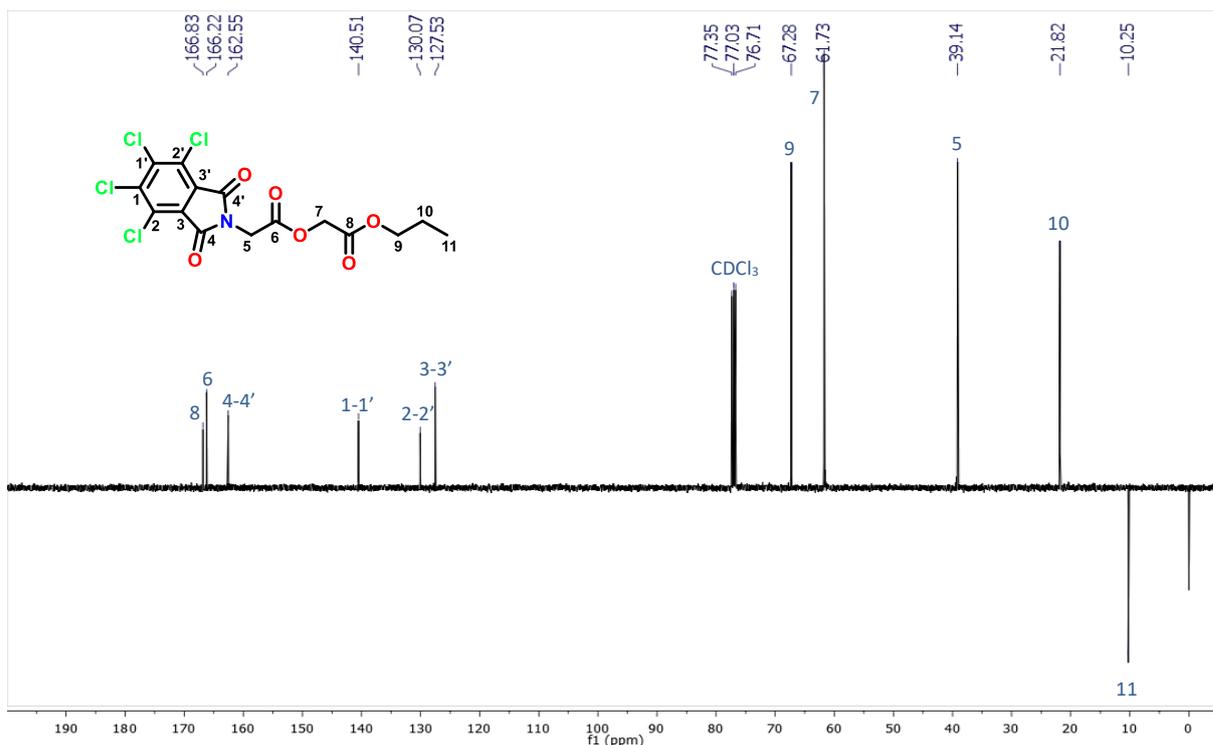
No espectro de infravermelho foi observada uma banda de estiramento referente às carbonilas ( $\text{C}=\text{O}$ ), traço marcante nas estruturas dos diésteres. Todos os compostos **48a-i** apresentaram bandas de absorção referente ao grupo funcional  $-\text{NCH}_2\text{COO}-$  entre 1755-1728  $\text{cm}^{-1}$ , grupo funcional  $-\text{OCH}_2\text{COO}-$  entre 1776-1747  $\text{cm}^{-1}$  e grupo funcional  $-\text{N}(\text{CO})_2$  entre 1720-1706  $\text{cm}^{-1}$ . Para todos os compostos, os estiramentos dos hidrogênios aromáticos da ftalimida variaram entre 3111-3043  $\text{cm}^{-1}$ . Também se observa estiramento de duas bandas de C-O, uma forte e uma fraca na faixa de 1193-1107  $\text{cm}^{-1}$  (Tabela 11).

**Tabela 11** - Principais bandas de absorção na região do infravermelho em  $\text{cm}^{-1}$  dos diésteres **48a-i**.

Composto	$\nu(\text{C-H}_{\text{Ar}})$	$\nu(\text{C-H}_{\text{Alif}})$	$\nu(\text{C=O})$
<b>48a</b>	3074	2995, 2948	1759, 1728, 1708
<b>48b</b>	3068	2987, 2935	1747, 1747, 1718
<b>48c</b>	3111, 3076	2980, 2928	1754, 1754, 1714
<b>48d</b>	3105, 3078	2984, 2943	1768, 1753, 1720
<b>48e</b>	3101, 3068	2964, 2943	1763, 1748, 1716
<b>48f</b>	3099, 3079	2965, 2935	1750, 1750, 1707
<b>48g</b>	3099, 3082	2974, 2939	1776, 1755, 1707
<b>48h</b>	3100, 3043	2959, 2929	1774, 1752, 1706
<b>48i</b>	3097, 3080	2958	1753, 1716

As estruturas dos diésteres (**49a-i**) foram confirmadas usando técnicas espectroscópicas de infravermelho, RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , incluindo as técnicas bidimensionais COSY,  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  (HSQC e HMBC). Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  do composto **49c** (Figura 28 e 29) foram utilizados para auxiliar na caracterização da série de diéster **49a-i**.

**Figura 28** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  de diéster **49c** ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz).



**Figura 29** - Espectro de RMN de APT de diéster **49c** ( $\text{CDCl}_3$ , 126 MHz).

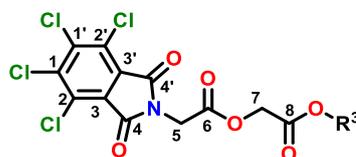
Com base nas análises espectroscópicas, os compostos diésteres (**49a-i**) mostram um singlete característico de hidrogênio metilênico (**H-5**) referente a tetracloroftaloilglicina com deslocamentos químicos variando de 4,79-4,66 ppm e um singlete para o hidrogênio metilênico (**H-7**), referente a parte do éster com deslocamento químico variando entre  $\delta = 4,58$ -4,57 ppm.

O espectro do composto **49a** mostra um singlete com área de integração para 3 hidrogênios, característico de um  $\text{CH}_3$  terminal ligado ao oxigênio do éster em 3,78 ppm -  $\text{CO}_2\text{CH}_3$ . O diéster **49b** apresentou um tripleto com área de integração para 2 hidrogênios metilênicos  $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$  em 1,29 ppm e quarteto para 3 hidrogênios  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  em 4,24 ppm. O diéster **49c** apresentou um tripleto para 2 hidrogênios metilênicos  $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$  em 4,14 ppm, um multipletto para 2 hidrogênios metilênicos  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  em 1,69 ppm e um tripleto para 3 hidrogênios  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$  em 0,94 ppm. Os compostos **49e** e **49h** apresentaram um tripleto para 2 hidrogênios metilênicos  $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$  entre 4,18-4,17 ppm, um multipletto para 2 hidrogênios metilênicos  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  em 1,65-1,63 ppm, um multipletto para 2 hidrogênios metilênicos  $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$  entre 1,36-1,32 ppm e um tripleto para 3 hidrogênios metilênicos variando entre 0,93-0,90 ppm. O composto **49d** apresentou um hepteto para 1 hidrogênio metilênico em 5,09 ppm e um dubletto para 6 hidrogênios metilênicos em 1,27 ppm. O composto **49f** apresentou um hepteto para 1 hidrogênio

metilênico em 1,96 ppm, um duplete para 2 hidrogênios metilênicos em 3,96 ppm e um duplete para 6 hidrogênios metilênicos em 0,93 ppm. O composto **49g** apresentou um sexteto para 1 hidrogênio metilênico em 4,94 ppm, um multiplete para 2 hidrogênios metilênicos em 1,59 ppm, um duplete para 3 hidrogênios metilênicos em 1,23 ppm e um triplete para 3 hidrogênios metilênicos em 0,89 ppm. Por fim o composto **49i** apresentou um triplete para 2 hidrogênios metilênicos em 4,13 ppm, um multiplete para 1 hidrogênio metilênico em 1,63 ppm, um quarteto para 2 hidrogênios metilênicos em 1,47 ppm e um duplete para 6 hidrogênios metilênicos em 0,87 ppm.

Todos os diésteres **49a-i** apresentaram três sinais característicos atribuídos às carbonilas (**C-4** e **C-4'**, **C-6** e **C-8**) com deslocamentos químicos variando na faixa de 166,25-167,23 ppm e mais dois sinais característicos de grupos metilênicos referentes aos **C-5** e **C-7**, um na faixa de 39,52-39,14 e 61,99-61,60 ppm, respectivamente (Tabela 12). Em todos os compostos os sinais atribuídos aos carbonos clorados se encontram na faixa entre 140,55-138,96 e 127,87-127,55 ppm.

**Tabela 12** - Dados de RMN  $^{13}\text{C}$  (101 e 126 MHz) dos diésteres **49a-i** em  $\text{CDCl}_3$ .



Carbono	$\delta$ (ppm)								
	<b>49a</b>	<b>49b</b>	<b>49c</b>	<b>49d</b>	<b>49e</b>	<b>49f</b>	<b>49g</b>	<b>49h</b>	<b>49i</b>
<b>4-4'</b>	162,57	162,55	162,57	162,55	162,54	162,54	162,55	162,55	162,55
<b>5</b>	39,15	39,18	39,14	39,17	39,15	39,14	39,17	39,16	39,52
<b>6</b>	166,21	166,23	166,23	166,22	166,21	166,21	166,21	166,20	166,80
<b>7</b>	61,60	61,79	61,73	61,99	61,75	61,72	61,95	61,75	61,74
<b>8</b>	167,23	166,75	166,85	166,25	166,83	166,81	166,40	166,83	167,12

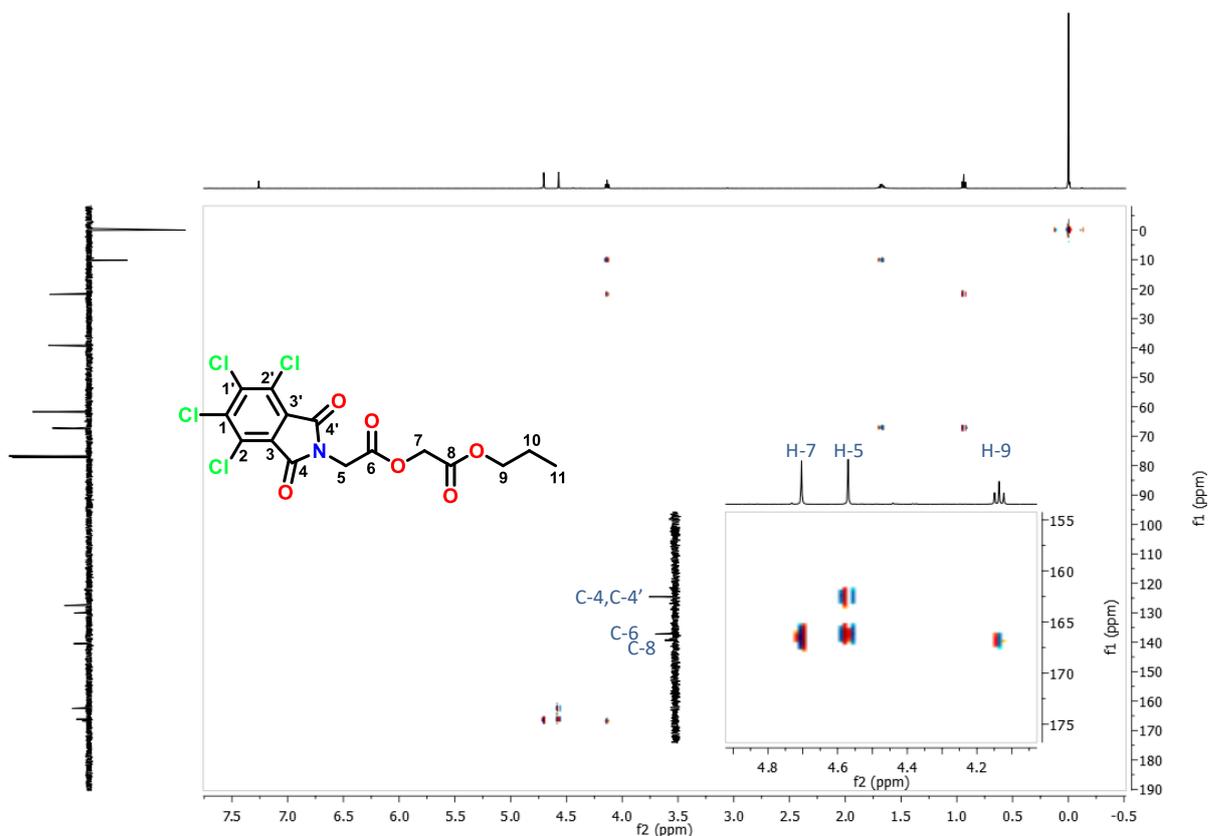
No espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  do composto **49a** foi observado um sinal característico para o grupo metila na região de alifático em 52,52 ppm. Para o composto **49e** foram observados quatro sinais atribuídos para o grupo butila, em 65,62, 30,45, 19,00 e 13,64 ppm.

Para o composto **49h** foram observados cinco sinais atribuídos para o grupo pentila, em 65,91, 28,12, 27,87, 22,25 e 13,92 ppm. Para o composto **49d** foram observados dois sinais, um sinal de carbono ligado ao elemento mais eletronegativo atribuído para o carbono -

CO<sub>2</sub>CH-, em 69,76 ppm e outro sinal característicos para as metilas do grupo isopropil em 21,68 ppm. Para o composto **49f** foram observados três sinais, dois sinais para os carbonos -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-, em 71,76 ppm e 27,64 ppm e um sinal para as metilas do grupo isopropil em 18,94 ppm. Para o composto **49i** foram observados quatro sinais, três sinais para os carbonos -CO<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH-, em 63,41 ppm, 36,67 ppm, 24,38 ppm e um sinal para as metilas do grupo isopropil em 22,24 ppm. Para o composto **49g** foram observados quatro sinais, um sinal para -CO<sub>2</sub>CH- em 74,29 ppm, um sinal para uma metila em 28,66 ppm e dois sinais para uma etila em 19,31 ppm e 9,55 ppm.

Na análise do espectro bidimensional (COSY) do diéster **49c** observou-se correlações já esperadas do multiplete -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> [ $\delta$  = 1,69 (m)] com o triplete -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> [ $\delta$  = 4,14 (t,  $J$  = 6,7 Hz)] e o multiplete (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>) [ $\delta$  = 1,67 (m)] com o triplete de -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> [ $\delta$  = 0,94 (t,  $J$  = 7,4 Hz)]. No espectro bidimensional de correlação direta (HSQC) foram observadas correlações entre os sinais 4,58 ppm, referente ao hidrogênio metilênico (**H-5**), com o sinal de carbono 39,14 ppm (**C-5**) e entre os sinais 4,71 ppm, referente ao hidrogênio metilênico (**H-7**), com o sinal de carbono 61,73 ppm (**C-7**). Analisando o espectro bidimensional (HMBC) do composto **49c**, foi possível atribuir os deslocamentos das carbonilas a partir dos acoplamentos entre <sup>13</sup>C e <sup>1</sup>H distantes 2 e 3 ligações (Figura 30).

Os hidrogênios metilênicos -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> em 4,14 ppm acoplam com o carbono -OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> em 21,82 ppm e com a carbonila (**C-8**) em 166,95 ppm. O hidrogênio metilênico (**H-7**) em 4,71 ppm acoplam com os carbonos das carbonilas (**C-6**) e (**C-8**) em 166,34 e 166,95 ppm, respectivamente. Os hidrogênios metilênicos (**H-5**) em 4,58 ppm acoplam com os carbonos das carbonilas (**C-4** e **C-4'**) e (**C-6**) em 162,69 e 166,34 ppm, respectivamente.



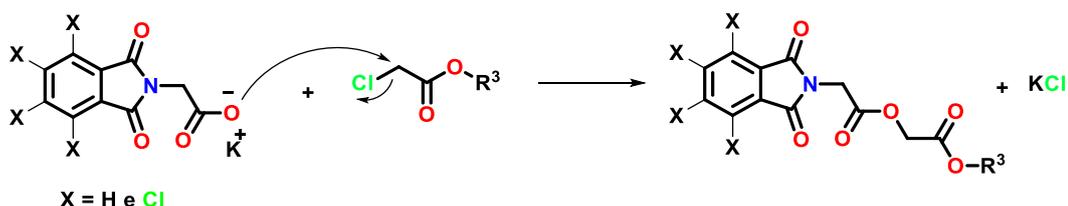
**Figura 30** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC do diéster **49c**.

Nos espectros de infravermelho para todos os compostos **49a-i** foram observadas bandas vibracionais de estiramento referente às carbonilas ( $\text{C}=\text{O}$ ), para a imida  $-\text{N}(\text{CO})_2$  da ftalimida entre  $1768\text{-}1745\text{ cm}^{-1}$  e para as carbonilas do éster  $-\text{NCH}_2\text{COO}-$  e  $-\text{OCH}_2\text{COO}-$  entre  $1719\text{-}1714\text{ cm}^{-1}$ . As bandas vibracionais dos cloros aromáticos da ftalimida são observadas variando entre  $734\text{-}732\text{ cm}^{-1}$ . Também é observado um estiramento de duas bandas de ( $\text{C-O}$ ), uma forte e uma fraca na faixa de  $1195\text{-}1130\text{ cm}^{-1}$  e ainda estiramentos referentes aos carbonos alifáticos ( $\text{C-H}$ ) na faixa de  $2985\text{-}2870\text{ cm}^{-1}$  (Tabela 13).

**Tabela 13** - Principais bandas de absorção na região do infravermelho em  $\text{cm}^{-1}$  dos diésteres **49a-i**.

Composto	$\nu(\text{C-H}_{\text{Alif}})$	$\nu(\text{C=O})$
<b>49a</b>	2951	1764, 1714
<b>49b</b>	2985, 2947	1747, 1716
<b>49c</b>	2951	1764, 1714
<b>49d</b>	2981, 2937	1745, 1714
<b>49e</b>	2972, 2953	1762, 1718
<b>49f</b>	2958, 2875	1751, 1718
<b>49g</b>	2980, 2966	1755, 1714
<b>49h</b>	2956, 2870	1768, 1749
<b>49i</b>	2958, 2872	1753, 1716

O mecanismo da reação é similar ao visto no Esquema 23. O carboxilato atua como um nucleófilo e ataca o carbono ligado ao halogênio. Ocorre a substituição do cloro e formação do éster. O íon cloreto forma sal de potássio após sua saída do haleto de alquila (Esquema 26).

**Esquema 26** - Mecanismo de obtenção dos diésteres (**48** e **49a-i**).

## 5.6 Estudo *in Silico*

As etapas de desenvolvimento de novos candidatos a fármacos demandam um grande custo de recursos e tempo. Afim de reduzir esses custos, estudos teóricos tem sido de fundamental importância na indicação de fatores que qualifiquem novos compostos químicos como potenciais drogas. Vários autores destacam a importância dos parâmetros farmacocinéticos ADME (Absorção, Distribuição, Metabolismo e Excreção), que dão informações sobre a permeabilidade e a concentração de determinados compostos em alvos terapêuticos e sua consequente eliminação no organismo.<sup>77,78</sup> Os parâmetros ADME podem ser verificados por estudos *in silico* baseados em cálculos de propriedades físico-químicas como lipofilicidade (clogP) e peso molecular (MW).

Na década de 1990 Lipinski et al.,<sup>79</sup> apresentaram uma relação entre os parâmetros farmacocinéticos e físico-químicos, indicando que as moléculas com alto potencial para se tornar um fármaco eram as que se assemelhavam, em propriedades medidas, aos dos fármacos existentes. Seu estudo culminou na chamada por Lipinski de “Regras de 5”, que dispõe de quatro fatores: massa molar  $\leq 500$  g / mol,  $\log P \leq 5$ , número de aceptores de ligações de hidrogênio  $\leq 10$  (contabilizados em função de átomos de N ou O na molécula), e número de doadores de ligação de hidrogênio  $\leq 5$  (representados em função dos grupos NH ou OH na molécula).

Neste trabalho, o estudo *in silico* dos diésteres (47a-i), (48a-i) e (49a-i) foram realizados para verificar os parâmetros de Lipinski usando OSIRIS Property Explorer<sup>80</sup> e Swiss ADME<sup>81</sup> software. Além desses, outros parâmetros como ligações rotativas (Rb), a área de superfície topológica polar (TPSA), percentagem de absorção (%ABS), drug-likeness e drug score também foram incluídos no estudo, visto que não importantes parâmetros no planejamento de novos candidatos a fármacos. A percentagem de absorção foi calculada pela equação  $\%ABS = 109 - (0.345 \times TPSA)$  de acordo Zhao et al.<sup>82</sup> Os valores calculados nesse estudo são mostrados nas Tabelas 14, 15 e 16.

**Tabela 14** – Estudo *In silico* dos amidoésteres 47a-i.

Comp.	Parâmetros de Lipinski						TPSA (Å) <sup>2</sup>	% ABS	Drug likeness	Drug Score
	MW	HBD	HBA	clog P	nV	Rb				
47a	338,31	1	5	1,64	0	7	92,78	76,99	-13,05	0,44
47b	383,31	1	7	0,72	0	8	138,60	61,18	-26,74	0,41
47c	366,37	1	5	2,40	0	8	92,78	76,99	-11,56	0,32
47d	352,34	1	5	1,99	0	7	92,78	76,99	-12,78	0,42
47e	417,21	1	5	2,37	0	7	92,78	76,99	-13,35	0,22
47f	372,76	1	5	2,25	0	7	92,78	76,99	-10,59	0,40
47g	380,39	1	5	2,83	0	8	92,78	76,99	-13,73	0,38
47h	401,30	1	8	0,82	0	8	138,60	61,18	-23,04	0,39
47i	417,76	1	7	1,33	0	8	138,60	61,18	-20,34	0,36

Propriedades Físico-químicas: MW = peso molecular, HBD = doador de ligação de hidrogênio; HBA = aceptor de ligação de hidrogênio; clog P = coeficiente de partição octanol / água com base no modelo Molinspiration milog P; nV = número de violações; Rb = ligações rotatórias; TPSA (Å)<sup>2</sup> = Área total de superfície polar; % ABS = percentagem de adsorção.

Os resultados *in silico* obtidos na Tabela 14 mostraram que todos os amidoésteres (47a-i) obedeceram à regra de 5 de Lipinski, indicando assim que esses compostos podem

apresentar uma boa disponibilidade oral. Os valores de TPSA dos amidoésteres (**47a**) e (**47c-g**) foram de 92,78 Å<sup>2</sup>, (**47b**), (**47h**) e (**47i**) foram de 138,60 Å<sup>2</sup> indicando uma boa permeabilidade na membrana plasmática das células e uma percentagem de absorção moderada variando de 61,18-76,99 %. O número de ligações rotativas Rb variaram entre 7 e 8 para os compostos (**47a-i**), o que indica, junto de TPSA abaixo de 140 Å<sup>2</sup>, alta probabilidade de boa biodisponibilidade oral.<sup>77</sup>

O valor de *drug-likeness* dos diésteres (**47a-i**) variam entre -10,57 e -26,74, onde o maior valor foi referente ao (**47b**) e o menor ao (**47f**). Quanto mais próximo de um valor positivo, mais a molécula contém predominantemente fragmentos que estão frequentemente presentes em drogas comerciais, idealmente o valor de *drug-likeness* deve ser positivo. O valor de *Drug Score* combina o cLogP, logS, peso molecular e riscos de toxicidade em uma espécie de valor numérico variando de 0,0 a 1,0 que pode ser usado para prever o potencial global de um composto como novo candidato a medicamento. Os valores obtidos a partir desta abordagem variaram entre 0,22 para o amidoéster (**47e**) e 0,44 para o amidoéster (**47a**), sugerindo que a série de compostos amidoésteres (**47a-i**) têm potencial para se tornarem novos candidatos a fármacos.

**Tabela 15** - Estudo *In silico* dos diésteres **48a-i**.

Comp.	Parâmetros de Lipinski					Rb	TPSA (Å) <sup>2</sup>	% ABS	<i>Drug likeness</i>	<i>Drug Score</i>
	MW	HBD	HBA	clog P	nV					
<b>48a</b>	277,23	0	6	0,11	0	6	89,98	77,95	-10,6	0,38
<b>48b</b>	291,26	0	6	0,52	0	7	89,98	77,95	-12,1	0,38
<b>48c</b>	305,28	0	6	0,97	0	8	89,98	77,95	-8,5	0,37
<b>48d</b>	305,28	0	6	0,87	0	7	89,98	77,95	-10,9	0,37
<b>48e</b>	319,31	0	6	1,42	0	9	89,98	77,95	-13,3	0,22
<b>48f</b>	319,31	0	6	1,19	0	8	89,98	77,95	-8,5	0,22
<b>48g</b>	319,31	0	6	1,33	0	8	89,98	77,95	-9,9	0,27
<b>48h</b>	333,34	0	6	1,88	0	10	89,98	77,95	-17,6	0,23
<b>48i</b>	333,34	0	6	1,64	0	9	89,98	77,95	-8,1	0,21

Propriedades Físico-químicas: MW = peso molecular, HBD = doador de ligação de hidrogênio; HBA = aceitador de ligação de hidrogênio; clog P = coeficiente de partição octanol / água com base no modelo Molinspiration milog P; nV = número de violações; Rb = ligações rotatórias; TPSA (Å)<sup>2</sup> = Área total de superfície polar; % ABS = percentagem de adsorção.

Os resultados *in silico* obtidos na Tabela 15 mostraram que todos os diésteres (**48a-i**) obedeceram à regra de 5 de Lipinski, indicando assim que esses compostos podem apresentar uma boa disponibilidade oral. Os valores de TPSA de todos os diésteres (**48a-i**) foram de 89,98 Å<sup>2</sup>, indicando uma boa permeabilidade na membrana plasmática das células e uma percentagem de absorção moderada de 77,95 %. O número de ligações rotativas Rb variaram entre 6 e 10 para os compostos (**48a-i**), o que indica, junto de TPSA abaixo de 140 Å<sup>2</sup>, alta probabilidade de boa biodisponibilidade oral.<sup>77</sup>

O valor de *drug-likeness* dos diésteres (**48a-i**) variam entre -8,1 e -17,6, onde o maior valor foi referente ao (**48i**) e o menor ao (**48h**). Os valores de *Drug Score* variaram entre 0,21 para o diéster (**48i**) e 0,38 para os diésteres (**48a**) e (**48b**), sugerindo que a série de compostos diésteres (**48a-i**) têm potencial para se tornarem novos candidatos a fármacos.

**Tabela 16** - Estudo *In silico* dos diésteres **49a-i**.

Comp.	Parâmetros de Lipinski					Rb	TPSA (Å) <sup>2</sup>	% ABS	<i>Drug likeness</i>	<i>Drug Score</i>
	MW	HBD	HBA	clog P	nV					
<b>49a</b>	415,01	0	6	2,53	0	6	89,98	77,95	-1,23	0,07
<b>49b</b>	429,04	0	6	2,94	0	7	89,98	77,95	-2,81	0,06
<b>49c</b>	443,06	0	6	3,39	0	8	89,98	77,95	0,78	0,08
<b>49d</b>	443,06	0	6	3,30	0	7	89,98	77,95	-1,62	0,06
<b>49e</b>	457,09	0	6	3,85	0	9	89,98	77,95	-4,04	0,03
<b>49f</b>	457,09	0	6	3,61	0	8	89,98	77,95	0,81	0,06
<b>49g</b>	457,09	0	6	3,75	0	8	89,98	77,95	-0,56	0,06
<b>49h</b>	471,12	0	6	4,30	0	10	89,98	77,95	-8,28	0,04
<b>49i</b>	471,12	0	6	4,07	0	9	89,98	77,95	1,18	0,07

Propriedades Físico-químicas: MW = peso molecular, HBD = doador de ligação de hidrogênio; HBA = aceitador de ligação de hidrogênio; clog P = coeficiente de partição octanol / água com base no modelo Molinspiration milog P; nV = número de violações; Rb = ligações rotatórias; TPSA (Å)<sup>2</sup> = Área total de superfície polar; % ABS = percentagem de adsorção.

Os resultados *in silico* obtidos na Tabela 16 mostraram que todos os diésteres tetraclorados (**49a-i**) obedeceram à regra de 5 de Lipinski, indicando assim que esses compostos podem apresentar uma boa disponibilidade oral. Os valores de TPSA de todos os diésteres tetraclorados (**49a-i**) foram de 89,98 Å<sup>2</sup>, indicando uma boa permeabilidade na membrana plasmática das células e uma percentagem de absorção moderada de 77,95 %. O número de ligações rotativas Rb variaram entre 6 e 10 para os compostos (**49a-i**), o que

indica, junto de uma TPSA abaixo de  $140 \text{ \AA}^2$ , alta probabilidade de boa biodisponibilidade oral.<sup>77</sup>

O valor de *drug-likeness* dos diésteres tetraclorados (**49a-i**) variam entre 1,18 e -8,28, onde o maior valor foi referente ao (**49i**) e o menor ao (**49h**). Em comparação com as demais séries 47 e 48a-i O valor de *Drug Score* variaram entre 0,03 e 0,08 para os diésteres tetraclorados (**49c**) e (**49e**) respectivamente, sugerindo que a série de compostos diésteres (**49a-i**) têm potencial para se tornarem novos candidatos a fármacos.

De acordo com os dados dos estudos *in silico*, os diésteres **49a-i** apresentaram melhores valores de *drug-likeness* entre as três séries de compostos finais sintetizados indicando a presença de fragmentos que estão frequentemente em drogas comerciais. Em contraposição, os amidoésteres **47a-i** tiveram os melhores valores de *Drug Score* apresentando “potencial global” como novo candidato a medicamento, enquanto que os diésteres **49a-i** tiveram os piores resultados nesse critério.

## 5.7 Estudo Farmacológico

### 5.7.1 Avaliação da Atividade Antimicrobiana dos Compostos 47a-i

A atividade antibacteriana *in vitro* dos compostos **47a-i** foi avaliada pelo método de microdiluição com duas cepas de bactérias patogênicas Gram-positivas, *Staphylococcus aureus* ATCC-6538 e *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228 e duas cepas de bactérias Gram-negativas, *Escherichia coli* ATCC-18739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027, utilizando a Gentamicina (0,209  $\mu\text{mol/mL}$ ) como o fármaco padrão e contra 8 fungos leveduriformes, *Candida albicans* ATCC-76645 e LM-111, *Candida tropicalis* ATCC-13803 e LM-07, *Candida parapsilosis* ATCC-22019 e LM-302, *Candida krusei* ATCC-6258 e LM-656, utilizando Anfotericina B (0,108  $\mu\text{mol/mL}$ ) como o fármaco padrão no controle negativo com antimicrobianos.

Tabela 17 - Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos amidoésteres 47a-i.

Compostos	Concentração Inibitória Mínima ( $\mu\text{mol mL}^{-1}$ )											
	Cepas de Bactérias e Fungos											
	<i>S. aureus</i> ATCC-6538	<i>S. epidermitis</i> ATCC-12228	<i>E. coli</i> ATCC-18739	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-9027	<i>C. albicans</i> ATCC-76645	<i>C. albicans</i> LM-111	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>C. tropicalis</i> LM-07	<i>C. parapsilosis</i> ATCC-22019	<i>C. parapsilosis</i> LM-302	<i>C. krusei</i> ATCC-6258	<i>C. krusei</i> LM-656
47a	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
47b	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
47c	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
47d	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
47e	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
47f	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
47g	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
47h	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
47i	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<b>Controles</b>												
Meio de cultura	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Micro-organismo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Gentamicina	-	-	-	-	X	X	X	X	X	X	X	X
Anfotericina	X	X	X	X	-	-	-	-	-	-	-	-

(+): Crescimento do micro-organismo (-): Não houve crescimento microbiano

Os compostos amidoésteres 47a-i não apresentaram atividade inibitória contra nenhuma das cepas de bactérias e fungos testadas na tabela 17.

### 5.7.2 Avaliação da Atividade Antibacteriana dos Compostos 48a-i

A atividade antibacteriana *in vitro* dos compostos **48a-i** foi avaliada pelo método de microdiluição com duas cepas de bactérias patogênicas Gram-positivas, *Staphylococcus aureus* ATCC-6538 e *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228 e duas cepas de bactérias Gram-negativas, *Escherichia coli* ATCC-18739 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027, utilizando a Gentamicina (0,134  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ ) como o fármaco padrão (Tabela 18).

**Tabela 18** - Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos diésteres **48a-i**.

COMPOSTOS	Concentração Inibitória Mínima ( $\mu\text{mol mL}^{-1}$ )			
	Cepas de Bactérias			
	<i>S. aureus</i> ATCC-6538	<i>S. epidermidis</i> ATCC-12228	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-9027	<i>E. coli</i> ATCC-18739
<b>48a</b>	+	+	+	+
<b>48b</b>	+	+	+	+
<b>48c</b>	+	+	+	+
<b>48d</b>	+	+	+	+
<b>48e</b>	+	+	+	+
<b>48f</b>	+	+	+	+
<b>48g</b>	+	+	+	+
<b>48h</b>	3,072	3,072	3,072	3,072
<b>48i</b>	3,072	3,072	3,072	3,072
Controles				
<b>Meio de cultura</b>	-	-	-	-
<b>Micro-organismo</b>	+	+	+	+
<b>Gentamicina</b>	-	-	-	-

(+): Crescimento do micro-organismo (-): Não houve crescimento microbiano

De acordo com os resultados apresentados na tabela 18 apenas os diésteres (**48h**) e (**48i**) podem ser considerados bioativos. Ambos os diésteres *n*-pentil (**48h**) e *isopentil* (**48i**)

apresentaram uma CIM de  $3,072 \mu\text{mol mL}^{-1}$  para as cepas de bactérias *Staphylococcus aureus* ATCC-6538, *Staphylococcus epidermitis* ATCC-12228, *Escherichia coli* ATCC-18739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027.

Apenas os diésteres *n*-pentil (**48h**) e isopentil (**48i**) de maior cadeia alquílica mostraram atividade antibacteriana tanto para as Gram-positivas como para as Gram-negativas. Embora os diésteres (**48h**) e (**48i**) não tenham apresentado diferença nas atividades entre Gram-positivas e Gram-negativas, trabalhos na literatura mostram que a atividade de compostos com propriedades antibacterianas Gram-positivas e Gram-negativas são potencializadas aumentando a lipofilicidade dos mesmos.<sup>83</sup> Compostos com maior cadeia alquílica são mais ativos, provavelmente devido à interação do tipo surfactante com a membrana bacteriana.<sup>84-86</sup> Os demais compostos diésteres (**48a**), (**48b**), (**48c**), (**48d**), (**48e**), (**48f**) e (**48g**) não apresentaram qualquer inibição no crescimento das cepas bacterianas.

### 5.7.3 Avaliação da Atividade Antifúngica dos Compostos 48a-i

A atividade antifúngica *in vitro* dos compostos (**48a-i**) foi avaliada pelo método de microdiluição com oito cepas de fungos leveduriformes patogênicas, *Candida albicans* ATCC-76645 e LM-111, *Candida tropicalis* ATCC-13803 e LM-07, *Candida parapsilosis* ATCC-22019 e LM-302, *Candida krusei* ATCC-6258 e LM-656, utilizando a Anfotericina B ( $0,034 \mu\text{mol mL}^{-1}$ ) como o fármaco padrão. Dos nove diésteres testados, apenas os compostos (**48a**), (**48b**), (**48c**), (**48e**), (**48h**) e (**48i**) apresentaram atividade antifúngica contra todas as cepas de *Candida* (Tabela 19).

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 19 os diésteres (**48a**), (**48b**), (**48c**), (**48e**), (**48h**) e (**48i**) podem ser considerados bioativos. O diéster (**48a**) com o grupo metil apresentou uma CIM de  $3,693 \mu\text{mol mL}^{-1}$  para as cepas de fungos leveduriformes de *Candida albicans* ATCC-76645 e LM-111, *Candida tropicalis* ATCC-13803 e LM-07, *Candida parapsilosis* ATCC-22019 e LM-302, *Candida krusei* ATCC-6258 e LM-656. Em comparação com o diéster (**48a**), os diésteres com grupos etil (**48b**), propil (**48c**), *n*-butil (**48e**), isopentil (**48i**) e *n*-pentil (**48h**) apresentaram um aumento crescente da atividade fúngica nessa ordem para as cepas de *Candida albicans* ATCC-76645 e LM-111, *Candida tropicalis* ATCC-13803 e LM-07, *Candida parapsilosis* ATCC-22019 e LM-302, *Candida krusei* ATCC-6258 e LM-656. Destaca-se nesse resultado a CIM de  $0,191 \mu\text{mol mL}^{-1}$  do diéster (**48h**) contra a cepa de *Candida tropicalis* LM-07.

Tabela 19 - Concentração Mínima Inibitória (CIM) dos compostos diésteres 48a-i.

Compostos	Concentração Inibitória Mínima ( $\mu\text{mol mL}^{-1}$ )							
	Cepas de Fungos							
	<i>C. albicans</i> ATCC-76645	<i>C. albicans</i> LM-111	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>C. tropicalis</i> LM-07	<i>C. parapsilosis</i> ATCC-22019	<i>C. parapsilosis</i> LM-302	<i>C. krusei</i> ATCC-6258	<i>C. krusei</i> LM-656
48a	3,693	3,693	3,693	3,693	3,693	3,693	3,693	3,693
48b	3,515	3,515	3,515	3,515	3,515	3,515	3,515	3,515
48c	3,354	3,354	3,354	3,354	3,354	3,354	3,354	3,354
48d	+	+	+	+	+	+	+	+
48e	3,206	3,206	3,206	3,206	3,206	3,206	3,206	3,206
48f	+	+	+	+	+	+	+	+
48g	+	+	+	+	+	+	+	+
48h	0,767	0,767	0,767	0,191	0,767	0,767	0,767	0,767
48i	3,071	3,071	3,071	3,071	3,071	3,071	3,071	3,071
Controles								
Meio de cultura	-	-	-	-	-	-	-	-
Micro-organismo	+	+	+	+	+	+	+	+
Anfotericina B	-	-	-	-	-	-	-	-

(+): Crescimento do micro-organismo (-): Não houve crescimento microbiano

Os resultados corroboram com os descritos na literatura<sup>83,87,88</sup> que indicam melhores atividades e menores CIM para compostos com maior cadeia alquílica e conseqüentemente maior lipofilicidade.

#### 5.7.4 Avaliação da Atividade Antibacteriana dos Compostos 49a-i

A atividade antibacteriana *in vitro* dos compostos (49a-i) foi avaliada pelo método de microdiluição com três cepas de bactérias patogênicas Gram-positivas, *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228 e *Bacillus subtilis* ATCC-6633 e quatro cepas de bactérias Gram-negativas, *Escherichia coli* ATCC-25922, *Pseudomonas*

*aeruginosa* ATCC-9027, *Klebsiella pneumoniae* ATCC-700603 e *Proteus mirabilis* ATCC-25933, utilizando a Gentamicina ( $0,134 \mu\text{mol mL}^{-1}$ ) como o fármaco padrão (Tabela 20).

**Tabela 20** - Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos diésteres **49a-i**.

Compostos	Concentração Inibitória Mínima ( $\mu\text{mol mL}^{-1}$ )						
	Cepas de Bactérias						
	<i>S. aureus</i> ATCC-25923	<i>S. epidermidis</i> ATCC-12228	<i>B. subtilis</i> ATCC- 6633	<i>E. coli</i> ATCC-18739	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-9027	<i>K. pneumoniae</i> ATCC-700603	<i>P. mirabilis</i> ATCC- 25933
<b>49a</b>	1,233	1,233	1,233	0,616	0,616	0,616	0,616
<b>49b</b>	2,386	2,386	2,386	0,596	0,596	0,596	0,596
<b>49c</b>	2,311	2,311	2,311	2,311	2,311	2,311	2,311
<b>49d</b>	1,155	1,155	1,155	1,155	1,155	1,155	1,155
<b>49e</b>	1,120	1,120	1,120	0,560	0,560	0,560	0,560
<b>49f</b>	2,240	2,240	2,240	2,240	2,240	2,240	2,240
<b>49g</b>	1,120	1,120	0,560	0,560	1,120	1,120	1,120
<b>49h</b>	2,173	2,173	2,173	2,173	2,173	2,173	2,173
<b>49i</b>	1,086	1,086	1,086	1,086	1,086	1,086	1,086
Controles							
<b>Meio de cultura</b>	-	-	-	-	-	-	-
<b>Micro-organismo</b>	+	+	+	+	+	+	+
<b>Gentamicina</b>	-	-	-	-	-	-	-

(+): Crescimento do micro-organismo (-): Não houve crescimento microbiano

De acordo com os resultados apresentados na Tabela 20 todos os diésteres (**49a-i**) podem ser considerados bioativos. O diéster (**49a**) com o grupo metil apresentou uma CIM de  $1,233 \mu\text{mol mL}^{-1}$  para as cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228, *Bacillus subtilis* ATCC-6633 e  $0,616 \mu\text{mol mL}^{-1}$  para as cepas de *Escherichia coli* ATCC-18739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027, *Klebsiella pneumoniae* ATCC-700603 e *Proteus mirabilis* ATCC-25933. Em comparação com o diéster (**49a**), os diésteres com grupos *n*-pentil (**49h**), *isobutil* (**49f**), *propil* (**49c**) e *etil* (**49b**) apresentaram uma diminuição crescente da atividade antibacteriana nessa ordem para as cepas

Gram-positivas *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228, *Bacillus subtilis* ATCC-6633. Os diésteres *isopentil* (**49i**), *sec-butil* (**49g**), *isopropil* (**49d**), *n-pentil* (**49h**), *isobutil* (**49f**) e *propil* (**49c**) apresentaram uma diminuição crescente da atividade antibacteriana nessa ordem para as cepas Gram-negativas *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027, *Klebsiella pneumoniae* ATCC-700603 e *Proteus mirabilis* ATCC-25933. Os diésteres *isopentil* (**49i**), *isopropil* (**49d**), *n-pentil* (**49h**), *isobutil* (**49f**) e *propil* (**49c**) apresentaram uma diminuição crescente da atividade antibacteriana nessa ordem para a cepa Gram-negativa *Escherichia coli* ATCC-18739. Os diésteres *isopropil* (**49d**), *sec-butil* (**49g**), *n-butil* (**49e**) e *isopentil* (**49i**) apresentaram um aumento crescente da atividade antibacteriana nessa ordem para as cepas *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228. Os diésteres *isopropil* (**49d**), *n-butil* (**49e**), *isopentil* (**49i**) e *sec-butil* (**49g**) apresentaram um aumento crescente da atividade antibacteriana nessa ordem para a cepa de *Bacillus subtilis* ATCC-6633. Os diésteres *etil* (**49b**) e *n-butil* (**49e**) apresentaram um aumento crescente da atividade antibacteriana nessa ordem para as cepas *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027, *Klebsiella pneumoniae* ATCC-700603 e *Proteus mirabilis* ATCC-25933. Os diésteres *etil* (**49b**), *sec-butil* (**49g**) e *n-butil* (**49e**) apresentaram um aumento crescente da atividade antibacteriana nessa ordem para a cepa *Escherichia coli* ATCC-18739.

Diésteres de cadeias menores e lineares (**49a** e **49b**), com exceção do *n-butil* (**49e**) demonstram atividades inibitórias melhores nas cepas de *Escherichia coli* ATCC-18739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027, *Klebsiella pneumoniae* ATCC-700603 e *Proteus mirabilis* ATCC-25933 em comparação com as cepas *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228, *Bacillus subtilis* ATCC-6633.

Na literatura se relata que a atividade de compostos com propriedades antibacterianas Gram-positivas e Gram-negativas é melhorada aumentando a lipofilicidade dos mesmos<sup>83</sup>. Os resultados da tabela 20 demonstram que para as cepas *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228, *Bacillus subtilis* ATCC-6633, a maioria dos diésteres de cadeia alquílica longa e ramificadas apresentam-se mais ativos contra bactérias que os diésteres de cadeia menor e os análogos de cadeia alquílica linear, a tendência inversa são os diésteres (**49e**) e (**49f**) onde a cadeia linear tem atividade superior ao análogo de cadeia ramificada.

### 5.7.5 Avaliação da Atividade Antifúngica dos Compostos 49a-i

A atividade antifúngica *in vitro* foi avaliada pelo método de microdiluição com quatro cepas de fungos patogênicas, *C. parapsilosis* ATCC-22019, *C. albicans* ATCC-90028, *C. tropicalis* ATCC-13803, *C. krusei* ATCC-6258, utilizando como o fármaco padrão a Anfotericina B ( $0,0346 \mu\text{mol mL}^{-1}$ ) (Tabela 21). A análise das relações estrutura-atividades dos compostos (**49a-i**) foram baseados nos resultados da concentração inibitória mínima (CIM) considerando suas estruturas similares, com mudanças apenas nos tamanhos dos grupos alquil, inseridas propositalmente com a intenção de promover mudanças significativas nas propriedades dos compostos e resultar em potências antifúngicas distintas.

**Tabela 21** - Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos diésteres **49a-i**.

Compostos	Concentração Inibitória Mínima/CIM ( $\mu\text{mol mL}^{-1}$ )			
	Cepas de Fungos			
	<i>C. parapsilosis</i> ATCC-22019	<i>C. albicans</i> ATCC-90028	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>C. krusei</i> ATCC-6258
<b>49a</b>	0,154	0,154	0,154	0,154
<b>49b</b>	0,149	0,149	0,149	0,149
<b>49c</b>	0,144	0,144	0,144	0,144
<b>49d</b>	0,280	0,280	0,280	0,280
<b>49e</b>	0,271	0,271	0,271	0,271
<b>49f</b>	0,144	0,144	0,144	0,144
<b>49g</b>	0,280	0,280	0,280	0,280
<b>49h</b>	0,280	0,280	0,280	0,280
<b>49i</b>	0,271	0,271	0,271	0,271
	Controles			
<b>Meio de cultura</b>	-	-	-	-
<b>Micro-organismo</b>	+	+	+	+
<b>Anfotericina B</b>	-	-	-	-

(+): Crescimento do micro-organismo (-): Não houve crescimento microbiano

Em relação aos ensaios contra as cepas de *Candida parapsilosis* ATCC-22019, *Candida albicans* ATCC-90028, *Candida tropicalis* ATCC-13803 e *Candida krusei* ATCC-6258 e de acordo com os resultados apresentados na Tabela 21, todos os diésteres (**49a-i**) podem ser considerados bioativos. Observou-se que o diéster (**49a**) com o grupo metil apresentou uma CIM de 0,154  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ . Os diésteres com grupos etil (**49b**), propil (**49c**) e *isobutil* (**49f**) produziram um pequeno aumento na atividade antifúngica diminuindo levemente a CIM comparação com a CIM do diéster (**49a**). A substituição usando grupos *isopropil* (**49d**), *n-butil* (**49e**), *sec-butil* (**49g**), *n-pentil* (**49h**) e *isopentil* (**49i**) produziram um diminuição na atividade antifúngica aumento consideravelmente a CIM em comparação com o diéster (**49a**). O aumento da cadeia alquílica acima de três carbonos para os compostos (**49e**, **49g**, **49h** e **49i**), com exceção do composto *isobutil* (**49f**) com CIM de 0,144  $\mu\text{mol mL}^{-1}$  e do composto *isopropil* (**49d**) com CIM de 0,280  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ , elevaram a CIM em relação ao composto (**49a**), o que sugere que a valor da CIM e conseqüentemente a atividade biológica antifúngica varia tanto com o aumento do comprimento como com o arranjo estrutural da cadeia alquílica.

Uma substância antifúngica pode apresentar ação fungistática (inibe o crescimento) ou fungicida (mata o fungo) de acordo com a concentração e o tempo de exposição ao fungo. Essa informação é importante, pois indivíduos imunocompetentes podem fazer uso de uma substância fungistática para conseguir tratar uma infecção, enquanto que, indivíduos imunodebilitados necessitam de uma substância fungicida. Uma maneira de analisar se um composto é fungicida ou fungistática se dá através do cálculo da razão entre a CFM e a CIM.<sup>89</sup>

Os resultados apresentados na tabela 22 indicam que todos os compostos (**49a-i**) apresentaram a capacidade de inibir o crescimento frente a todas as cepas testadas, exibindo assim uma atividade fungistática de acordo com a razão CFM / CIM.

**Tabela 22** – Valores de CFM ( $\mu\text{mol mL}^{-1}$ ) e razão CFM/CIM para os compostos **49a-i**.

Compostos	<i>C. parapsilosis</i> ATCC-22019		<i>C. albicans</i> ATCC-90028		<i>C. tropicalis</i> ATCC- 13803		<i>C. krusei</i> ATCC-6258	
	CFM	CFM/CIM	CFM	CFM/CIM	CFM	CFM/CIM	CFM	CFM/CIM
<b>49a</b>	0,616	4	0,616	4	0,616	4	0,616	4
<b>49b</b>	0,596	4	0,596	4	0,596	4	0,596	4
<b>49c</b>	0,576	4	0,576	4	0,576	4	0,576	4
<b>49d</b>	1,12	4	1,12	4	1,12	4	1,12	4
<b>49e</b>	1,08	4	1,08	4	1,08	4	1,08	4
<b>49f</b>	0,576	4	0,576	4	0,576	4	0,576	4
<b>49g</b>	1,12	4	1,12	4	1,12	4	1,12	4
<b>49h</b>	1,12	4	1,12	4	1,12	4	1,12	4
<b>49i</b>	1,08	4	1,08	4	1,08	4	1,08	4

CFM/CIM  $\geq$  4: atividade fungistática. CFM/CIM < 4: atividade fungicida<sup>89</sup>.

\* CFM: Concentração fungicida mínima; CIM: Concentração inibitória mínima.

A partir dos resultados observados para as mesmas cepas de fungos e bactérias dos diésteres **48a-i** e **49a-i** (Tabela 23), fica claro o efeito da presença dos quatro cloros aromáticos no surgimento e ou aumento da atividade inibitória contra fungos e bactérias.

**Tabela 23** – Comparação da (CIM) de cepas de bactérias e fungos dos diésteres **48** e **49a-i**.

Concentração Inibitória Mínima/CIM ( $\mu\text{molL}^{-1}$ )							
Cepas de Bactérias							
	<i>S. epidermidis</i> ATCC-12228	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-9027	<i>E. coli</i> ATCC-18739		<i>S. epidermidis</i> ATCC-12228	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-9027	<i>E. coli</i> ATCC-18739
<b>48a</b>	+	+	+	<b>49a</b>	1,233	0,616	0,616
<b>48b</b>	+	+	+	<b>49b</b>	2,386	0,596	0,596
<b>48c</b>	+	+	+	<b>49c</b>	2,311	2,311	2,311
<b>48d</b>	+	+	+	<b>49d</b>	1,155	1,155	1,155
<b>48e</b>	+	+	+	<b>49e</b>	1,12	0,56	0,56
<b>48f</b>	+	+	+	<b>49f</b>	2,24	2,24	2,24
<b>48g</b>	+	+	+	<b>49g</b>	1,12	1,12	0,56
<b>48h</b>	3,072	3,072	3,072	<b>49h</b>	2,173	2,173	2,173
<b>48i</b>	3,072	3,072	3,072	<b>49i</b>	1,086	1,086	1,086
Concentração Inibitória Mínima/CIM ( $\mu\text{molL}^{-1}$ )							
Cepas de Fungos							
	<i>C. parapsilosis</i> ATCC-22019	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>C. krusei</i> ATCC-6258		<i>C. parapsilosis</i> ATCC-22019	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>C. krusei</i> ATCC-6258
<b>48a</b>	3,693	3,693	3,693	<b>49a</b>	0,154	0,154	0,154
<b>48b</b>	3,515	3,515	3,515	<b>49b</b>	0,149	0,149	0,149
<b>48c</b>	3,354	3,354	3,354	<b>49c</b>	0,144	0,144	0,144
<b>48d</b>	+	+	+	<b>49d</b>	0,28	0,28	0,28
<b>48e</b>	3,206	3,206	3,206	<b>49e</b>	0,271	0,271	0,271
<b>48f</b>	+	+	+	<b>49f</b>	0,144	0,144	0,144
<b>48g</b>	+	+	+	<b>49g</b>	0,28	0,28	0,28
<b>48h</b>	0,767	0,767	0,767	<b>49h</b>	0,28	0,28	0,28
<b>48i</b>	3,071	3,071	3,071	<b>49i</b>	0,271	0,271	0,271

Os dados da Tabela 23 indicam que os quatro cloros aromáticos provavelmente são os responsáveis pela inibição nas cepas de bactérias *S. epidermidis* ATCC-12228, *P. aeruginosa* ATCC-9027 e *E. coli* ATCC-18739 para os diésteres com até quatro carbonos terminais (**49a-g**) e melhoraram atividade inibitória dos diésteres com cinco carbonos terminais (**49h-i**). Para as cepas de fungos *C. parapsilosis* ATCC-22019, *C. tropicalis* ATCC-13803 e *C. krusei* ATCC-625 os diésteres **49d** e **49f-g** apresentaram atividade em comparação com os diésteres **48d** e **48f-g** sem cloro. Para os demais diésteres **49a-c**, **49e** e **49h-i**, houve um aumento da atividade inibitória em comparação com os diésteres **48a-c**, **48e** e **48h-i**. Comparando as CIM, todos os diésteres tetraclorados apresentaram atividade inibitória em concentrações menores que os respectivos diésteres sem cloro, tanto para bactérias como para fungos.

## **Capítulo 6**

# **CONCLUSÕES**

## 6. CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

### 6.1 Conclusões

A rota sintética utilizada para a síntese das moléculas-alvos mostrou-se simples e eficaz e os rendimentos obtidos moderados a bons. Foram sintetizadas ao todo 27 moléculas, sendo dez amidoésteres **47a-i** e dezoito diésteres **48** e **49a-i**, todas sendo estruturas inéditas. O estudo *in silico* mostrou que todos os 27 compostos sintetizados obedeceram a “regra de 5” de Lipinski, o que indica uma boa biodisponibilidade oral durante a administração da droga, sendo assim um bom candidato a novo fármaco. No estudo de atividade antibacteriana amidoésteres (**47a-i**) não apresentaram atividade inibitória contra nenhuma das cepas de bactérias e fungos testadas. Para a série de diésteres **48a-i**, apenas o *n*-pentil (**48h**) e *isopentil* (**48i**) apresentaram atividade com uma CIM de 3,072  $\mu\text{mol mL}^{-1}$  para as cepas de bactérias testadas. Para a série de diésteres tetraclorados **49a-i**, para a maior parte dos compostos da série, as bactérias Gram-negativas foram mais fortemente inibidas que as Gram-positivas. Para as Gram-negativas os diésteres etil (**49b**), *sec*-butil (**49g**) e *n*-butil (**49e**) apresentaram melhores atividades que o diéster metil (**49a**), os demais propil (**49c**), *isobutil* (**49f**), *n*-pentil (**49h**), *isopropil* (**49d**) e *isopentil* (**49i**) tiveram uma atividade menor que o metil (**49a**). Para as Gram-positivas os diésteres, *isopropil* (**49d**), *sec*-butil (**49g**), *n*-butil (**49e**) e *isopentil* (**49i**) apresentaram melhores atividades que o diéster metil (**49a**), os demais etil (**49b**), propil (**49c**), *isobutil* (**49f**) e *n*-pentil (**49h**) tiveram uma atividade menor que o metil (**49a**). No estudo de atividade antifúngica os compostos diésteres **48a-c**, **48e**, **48h** e **48i** tiveram atividade contra todas as cepas de *Candida* testadas, destaca-se o diéster **48h** que obteve as melhores atividades (CIM = 0,191  $\mu\text{mol mL}^{-1}$  e CIM = 0,767  $\mu\text{mol mL}^{-1}$ ) contra as cepas de *Candida* testadas. Os resultados indicam que tanto o aumento na cadeia alquílica linear dos ésteres terminais quanto seus diferentes arranjos geométricos tem influência na atividade farmacológica. A presença dos quatro cloros provavelmente está relacionada com o um aumento na atividade antimicrobiana em comparação aos diésteres análogos sem cloro. Futuros estudos envolvendo a síntese de novos diésteres com cadeias alquílicas maiores de cinco carbonos serão realizados para verificar até que ponto o aumento da cadeia influência na atividade farmacológica.

## 6.2 Perspectivas Futuras

- Sintetizar novos amidoésteres derivadas da tetracloroftaloilglicina combinados com *N*-Aril-2-cloroacetamidas.
- Sintetizar novos derivados diésteres da ftaloilglicina e da tetracloroftaloilglicina combinados com 2-cloroacetatos de alquila com maior número de carbonos na cadeia alquílica do éster.
- Realizar testes biológicos anti-*Leishmania* com os produtos finais **48** e **49a-i** e avaliar seus potenciais biológicos visto que existem na literatura derivados de ftalimida com atividade anti-*Leishmania*.
- Realizar estudo teórico computacional de modelagem molecular em conjunto com testes farmacológicos antibacterianos e antifúngicos para elucidar as relações estrutura-atividade dos compostos **48** e **49a-i**.

## **Capítulo 7**

# **EXPERIMENTAL**

## 7. EXPERIMENTAL

### 7.1 Material

Os solventes e reagentes utilizados de diversas procedências continham grau PA ou espectrométrico, os que não apresentavam qualidades adequadas, quando necessário e dependendo da finalidade do uso, foram purificados e secos.

### 7.2 Instrumentos

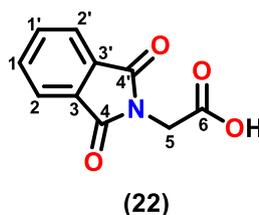
Os espectros na região de Infravermelho (IV) foram obtidos no espectrômetro FTIR modelo IRPrestige-21, do fabricante Shimadzu. Os espectros de RMN  $^1\text{H}$  e RMN  $^{13}\text{C}$  foram obtidos por três tipos de aparelho: Oxford NMR200 marca Varian (200 MHz para  $^1\text{H}$  e 50 MHz para  $^{13}\text{C}$ ), Varian 400 NMR200 (500 MHz para  $^1\text{H}$  e 125 MHz para  $^{13}\text{C}$ ) e EFT-60 NRM Spectrometer (60 MHz para  $^1\text{H}$  e 15 MHz para  $^{13}\text{C}$ ). Dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-*d*<sub>6</sub>) e clorofórmio deuterado (CDCl<sub>3</sub>) foram usados como solventes e Tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos ( $\delta$ ) foram medidos em unidade de parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (*J*) em Hertz (Hz). As multiplicidades das bandas em RMN  $^1\text{H}$  foram indicadas segundo as convenções: s (singleto), sl (singleto largo), d (dubleto), dd (duplo dubleto), dl (dubleto largo), t (tripleto), dt (duplo tripleto), q (quarteto), sept (septeto) e m (multiplete). A purificação dos compostos foi realizada pela técnica de recristalização em etanol ou etanol/água e sua confirmação foi verificada pela determinação da faixa de fusão obtidos em placa de aquecimento da marca MQAPF-3.

## 7.3 Preparação dos Compostos Intermediários

### 7.3.1 Preparação da Ftaloilglicina e da Tetracloroftaloilglicina.

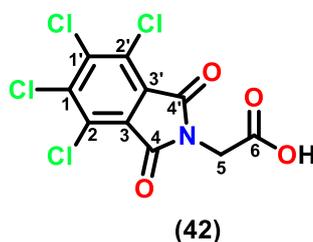
Foi adicionado anidrido ftálico (5 mmol) ou anidrido tetracloroftálico (5 mmol) e glicina (5 mmol) em um balão de fundo redondo com ácido acético glacial (100 mL), a mistura reacional foi agitada sob refluxo por 6h (anidrido ftálico) e 8h (anidrido tetracloroftálico). Após esse tempo o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo sólido foi lavado com água destilada, filtrado, seco e recristalizado. Rendimento: 85% (ftaloilglicina) e 93% para (tetracloroftaloilglicina).

#### 3.7.1.2 Ftaloilglicina (22)



Sólido branco; Rendimento: 85 %; p.f.: 189-190 °C; IV ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 3475 (OH), 3099-3051 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) 1612-1467 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 2985-2872 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1770-1718 ( $\text{C}=\text{O}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 13,25 (s, 1H), 7,92 (dt,  $J = 7,1, 3,7$  Hz, 2H), 7,89 – 7,85 (m, 2H), 4,32 (s, 2H), RMN de  $^{13}\text{C}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 168,92 (C-6), 167,26 (C-4 e C-4'), 134,83 (C-1 e C-1'), 131,44 (C-3 e C-3'), 123,42 (C-2 e C2'), 38,92 (C-5).

### 3.7.1.3 Tetracloroftaloilglicina (42)

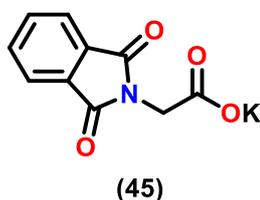


Sólido branco; Rendimento: 93 %; p.f.: 308-310 °C; IV ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 1784, 1716 (C=O), 1417-1360 (C=C<sub>Ar</sub>), 1296, 733; RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  (ppm) 4,35 (s, 2H); RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz, DMSO-*d*6)  $\delta$  (ppm) 168,31 (C-6), 162,78 (C-4 e C-4'), 138,86 (C-1 e C-1'), 128,58 (C-3 e C-3'), 127,90 (C-2 e C-2'), 39,54 (C-5).

## 7.3.2 Preparação do Ftaloilglicinato de Potássio e do Tetracloroftaloilglicinato de Potássio.

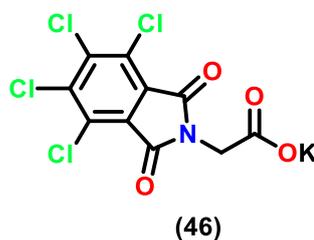
Uma solução etanólica de hidróxido de potássio (5 mmol) foi adicionada lentamente em uma solução etanólica (200 mL) de ftaloilglicina (10 mmol) ou tetracloroftaloilglicina (5 mmol). A mistura reacional ficou sob agitação constante por 3h (ftaloilglicina) e 12h (tetracloroftaloilglicina). Após as 3h/12h o precipitado foi evaporado a baixa pressão e seco. Rendimento: 98% (ftaloilglicinato de potássio) e 96% (tetracloroftaloilglicinato de potássio).

### 7.3.2.1 Ftaloilglicinato de potássio (45)



Sólido branco; Rendimento: 98 %; p.f.: >320 °C; IV ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 3097-3041 (CH<sub>Ar</sub>) 1537-1466 (C=C<sub>Ar</sub>), 2987-2927 (C<sub>Alif</sub>), 1743-1714 (C=O).

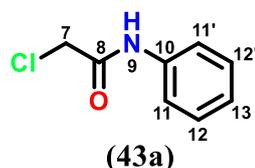
### 7.3.2.2 Tetracloroftaloilglicinato de potássio (46)



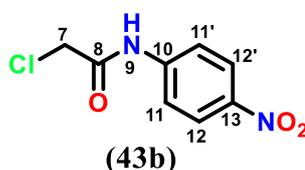
Sólido branco; Rendimento: 96 %; p.f.: >320 °C; IV ( $\nu/\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 2941 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1708 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 734,17 ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}$ ).

### 7.3.3 Preparação das *N*-Aril-2-cloroacetamidas (43a-i)

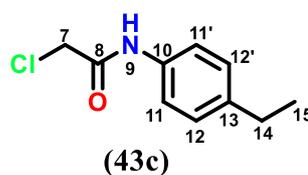
Num balão de 50 mL foi colocado para agitar a amina aromática (20 mmol) e trietilamina (24 mmol) em 20 mL de tetrahydrofurano a uma temperatura de 0°C. Após 5 minutos de agitação foi adicionado lentamente o cloreto de 2-cloroacetila (24 mmol), mantendo-se a temperatura da solução em torno de 0-5°C. O banho de gelo foi retirado e a reação ficou sob agitação de 6-12 horas em temperatura ambiente. A mistura reacional foi acompanhada por TLC (hexano/acetato de etila 1:1). Ao término da reação, o solvente foi removido por rota-evaporação e ao resíduo foi adicionado água destilada gelada. O precipitado foi filtrado e lavado com água gelada (3 x 20 mL) e seco. O produto foi purificado por recristalização com uma mistura de etanol/água.

7.3.3.1 2-cloro-*N*-fenilacetamida (43a)

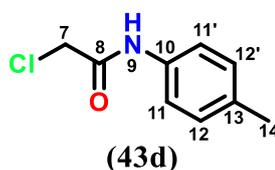
De acordo com o item 7.3.3 utilizando fenilamina foi obtido sólido marrom; Rendimento: 93 %; p.f.: 133-135 °C; IV ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ) (KBr): 3267 (NH), 3098-3049 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2947-2862 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1672 (C=O), 1604-1496 (C=C<sub>Ar</sub>), 1290-1250 (C-Cl); RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 4,16 (s, 2H, H-7), 7,15 (t, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,33 (t, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) 7,52 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) 8,28 (s, 1H, NH), RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 164,01, 136,77, 129,22, 125,35, 120,27, 43,00.

7.3.3.2 2-cloro-*N*-(*p*-nitrofenil)acetamida (43b)

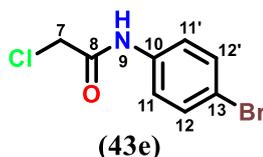
De acordo com o item 7.3.3 utilizando *p*-nitrofenilamina foi obtido um sólido preto; Rendimento: 85 %; p.f: 188 – 190 °C; IV ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ) (KBr): 3277 (NH), 3109-3070 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2939-2825 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1688 (C=O), 1624-1506 (C=C<sub>Ar</sub>), 1597, 1570, 1338 ( $\text{NO}_2$ ), 1294-1255 (C-Cl); RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 4,36 (s, 2H, H-7), 7,85 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8,26 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 10,93 (s, 1H, NH), RMN de  $^{13}\text{C}$  (50MHz, DMSO):  $\delta$  (ppm) 165,62, 144,61, 142,62, 125,07, 119,10, 43,62.

7.3.3.3 2-cloro-*N*-(*p*-etilfenil)acetamida (43c)

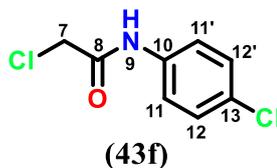
De acordo com o item 7.3.3 utilizando *p*-etilfenilamina foi obtido um sólido branco; Rendimento: 92 %; p.f.: 140 – 142 °C; IV ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ) (KBr): 3308 (NH), 3088-2965 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2964-2868 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1668 (C=O), 1614-1512 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 1292-1254 (C–Cl); RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 1,22 (t, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 2,63 (q, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,17 (s, 2H, H-7), 7,18 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,44 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8,23 (s, 1H, NH), RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz -  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 163,89, 141,53, 134,37, 128,56, 120,45, 43,00, 28,45, 15,72.

7.3.3.4 2-cloro-*N*-(*p*-metilfenil)acetamida (43d)

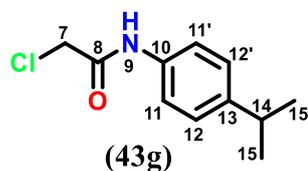
De acordo com o item 7.3.3 utilizando *p*-metilfenilamina foi obtido um sólido branco; Rendimento: 95 %; p.f.: 182 – 184 °C; IV ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ) (KBr): 3307(NH), 3134-3089 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2953 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1674 (C=O), 1616-1552 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 1292, 1252 (C–Cl); RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  (ppm) 2,33 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 4,17 (s, 2H, H-7), 7,15 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,42 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8,21 (s, 1H, NH), RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz -  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 163,86, 135,11, 134,21, 129,73, 120,35, 42,66, 21,02.

7.3.3.5 2-cloro-*N*-(*p*-bromofenil)acetamida (**43e**)

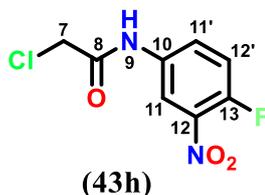
De acordo com o item 7.3.3 utilizando *p*-bromofenilamina foi obtido um sólido branco; Rendimento: 85 %; p.f.: 184 – 186 °C; IV ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ) (KBr): 3263 (NH), 3124-3076 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2999-2953 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1670 (C=O), 1610, 1550 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 1281, 1246 (C–Cl), 1188 (C–Br); RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz -  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 4,27 (s, 2H, H-7), 7,55 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 10,45 (s, 1H, NH), RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz -  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 164,83, 137,85, 131,71, 121,28, 115,51, 43,56.

7.3.3.6 2-cloro-*N*-(*p*-clorofenil)acetamida (**43f**)

De acordo com o item 7.3.3 utilizando *p*-clorofenilamina foi obtido um sólido branco; Rendimento: 79 %; p.f.: 170 – 172 °C; IV ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ) (KBr): 3264 (NH), 3128-3080 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 3003-2951 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1668 (C=O), 1612-1551 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 1281-1246 (C–Cl), 1095 (C–Cl); RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz -  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 4,27 (s, 2H, H-7), 7,40 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,63 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 10,45 (s, 1H, NH), RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz -  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 164,81, 137,44, 128,81, 127,45, 120,92, 43,54.

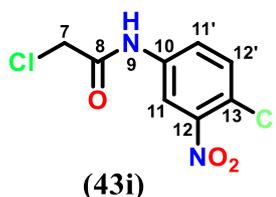
7.3.3.7 2-cloro-N-(*p*-isopropilfenil)acetamida (**43g**)

De acordo com o item 7.3.3 utilizando *p*-isopropilfenilamina foi obtido um sólido branco; Rendimento: 77 %; p.f.: 141 – 143 °C; IV ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ) (KBr): 3271 (NH), 3130 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2960- 2870 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1674 (C=O), 1612-1548 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 1282-1250 (C–Cl), 1300-1282 (isopropil); RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz -  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 1,24 (d, 6H,  $\text{CH}_3$ ), 2,90 (s, 1H, CH), 4,17 (s, 2H, H-7), 7,23 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,45 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8,21 (s, 1H, NH), RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz -  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 163,87, 146,19, 134,42, 127,16, 120,47, 43,01, 33,76, 24,12.

7.3.3.8 2-cloro-N-(4-fluor-3-nitrofenil)acetamida (**43h**)

De acordo com o item 7.3.3 utilizando 3-nitro-4-fluorofenilamina foi obtido um sólido amarelo; Rendimento: 85 %; p.f.: 119 – 120 °C; IV ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ) (KBr): 3296 (NH), 3136-3072 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2956-2835 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1666 (C=O), 1605-1548 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 1485, 1414, 1344 ( $\text{NO}_2$ ), 1346, 1301 (C–Cl); RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz -  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 3,79 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 4,17 (s, 2H, H-7), 6,88 (d, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,43 (d, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8,20 (s, 1H, NH), RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz -  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 163,89, 157,16, 129,79, 122,22, 114,34, 55,61, 42,97.

### 7.3.3.9 2-cloro-N-(4-cloro-3-nitrofenil)acetamida (43i)



De acordo com o item 7.3.3 utilizando 3-nitro-4-clorofenilamina foi obtido um sólido amarelo; Rendimento: 80 %; p.f.: 120 – 122 °C; IV ( $\text{v}/\text{cm}^{-1}$ ) (KBr): 3313 (NH), 3122-3094 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2945-2881 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1691 (C=O), 1605-1544 (C=C $_{\text{Ar}}$ ), 1483, 1404, 1344 ( $\text{NO}_2$ ), 1300, 1265 (C-Cl); RMN de  $^1\text{H}$  (200 MHz -  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 4,32 (s, 2H, H-7), 7,74 (d, 1H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,81 (dd, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 8,40 (d, 1H), 10,87 (s, 1H, NH), RMN de  $^{13}\text{C}$  (50 MHz -  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  (ppm) 165,54, 147,28, 138,33, 132,20, 124,27, 119,16, 115,76, 43,42.

## 7.3.4 Preparação dos Ésteres 2-cloroacetatos de alquila (44a-i)

### Método 1 (44a-d e 44f)

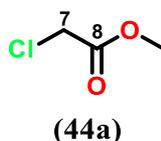
Em um balão de fundo redondo de 100 mL equipado com condensador, uma mistura do ácido cloroacético (10 mmol), álcool (metílico, etílico, propílico, butílico e isopentílico (50 mL) e ácido sulfúrico concentrado (1 mL) foi aquecida sob condições de refluxo por 4 horas. Após este tempo, o excesso de solvente foi rota-evaporado e o resíduo vertido em água gelada. O resíduo foi transferido para um funil de separação contendo 250 ml de água e em seguida adicionou-se 50 mL de éter etílico. A fase orgânica foi separada e lavada repetidas vezes com uma solução de bicarbonato de sódio (10%) até pH neutro e em seguida seca com  $\text{MgSO}_4$  anidro. O éter etílico foi destilado em rota-evaporador, obtendo-se os respectivos ésteres, os quais foram usados na próxima etapa da síntese.

### Método 2 (44e e 44g-i)

Num balão de 50 mL foi colocado para agitar a álcool R-substituído (20 mmol) e trietilamina (24 mmol) em 20 mL de diclorometano a uma temperatura de 0°C. Após 5 minutos de agitação foi adicionado lentamente o cloreto de 2-cloroacetila (24 mmol), mantendo-se a temperatura da solução em torno de 0-5°C. O banho de gelo foi retirado e a

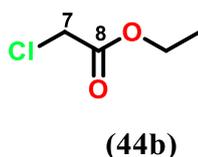
reação ficou sobre agitação de 6-12 horas em temperatura ambiente. Ao término da reação, o solvente foi removido por rota-evaporação e ao resíduo foi adicionado água destilada gelada. O resíduo foi transferido para um funil de separação contendo 250 ml de água e em seguida adicionou-se 50 ml de éter etílico. A fase orgânica foi separada e em seguida seca com MgSO<sub>4</sub> anidro. O éter etílico foi rota-evaporado, obtendo-se os respectivos ésteres, os quais foram usados na próxima etapa da síntese.

#### 7.3.4.1 2-cloroacetato de metila (**44a**)

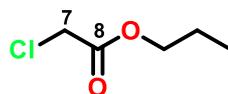


De acordo com o Método 1, utilizado o metanol foi obtido um líquido incolor; Rendimento: 80 %; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 2957 (C<sub>Alif</sub>), 1753 (C=O), 1299 e 1002 (O-C<sub>Alif</sub>), 789 (C-Cl); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,05 (s, 2H, CH<sub>2Alif</sub>), 3,78 (s, 3H, OCH<sub>3Alif</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167,87, 53,12, 40,77.

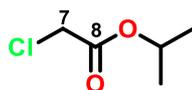
#### 7.3.4.2 2-cloroacetate de etila (**44b**)



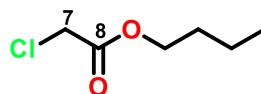
De acordo com o Método 1, utilizado o etanol foi obtido um líquido incolor; Rendimento: 93 %; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 2985, 2942 (C<sub>Alif</sub>), 1735 (C=O), 1287 e 1024 (O-C<sub>Alif</sub>), 781 (C-Cl); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, OCH<sub>2Alif</sub>), 4,04 (s, 2H, CH<sub>2Alif</sub>), 1,29 (t, *J* = 7,2 Hz, CH<sub>3Alif</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167,41, 62,37, 41,04 14,17.

7.3.4.3 2-cloroacetato de propila (**44c**)**(44c)**

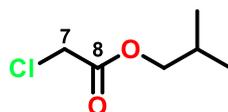
De acordo com o Método 1, utilizado o propanol foi obtido um líquido incolor; Rendimento: 92 %; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 2970, 2881 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1737 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1290 e 1056 ( $\text{O}-\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 792 ( $\text{C}-\text{Cl}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4,14 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Alif}$ ), 4,05 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Alif}$ ), 1,73-1,64 (hept, 2H,  $\text{CH}_2\text{Alif}$ ), 0,95 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3\text{Alif}$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,51, 67,90, 41,02, 21,97, 10,33.

7.3.4.4 2-cloroacetato de isopropila (**44d**)**(44d)**

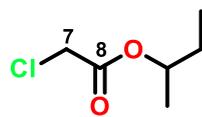
De acordo com o Método 1, utilizado o isopropanol foi obtido um líquido o incolor; Rendimento: 80 %; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 2983, 2939 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1732 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1375 (isopropila), 1287 e 1024 ( $\text{O}-\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 792 ( $\text{C}-\text{Cl}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 5,12-5,04 (m, 1H,  $\text{OCH}_{\text{Alif}}$ ), 4,01 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{Alif}$ ), 1,27 [d,  $J = 6,3$  Hz, 6H,  $(\text{CH}_3\text{Alif})_2$ ]; RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 166,93, 70,25, 41,33, 21,76.

7.3.4.5 2-cloroacetato de butila (**44e**)**(44e)**

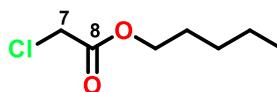
De acordo com o Método 2, utilizado o butanol foi obtido um líquido incolor; Rendimento: 80 %; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 2960, 2936, 2873 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1737 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1288 e 1020 ( $\text{O}-\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 785 ( $\text{C}-\text{Cl}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4,06 (s, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Alif}$ ), 3,96 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Alif}$ ), 1,97 (m,  $J = 13,4, 6,7$  Hz, 1H,  $\text{CH}_2\text{Alif}$ ), 0,94 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H,  $\text{CH}_3\text{Alif}$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,53, 66,09, 40,87, 30,61, 18,99, 13,73.

7.3.4.6 2-cloroacetato de isobutila (**44f**)**(44f)**

De acordo com o Método 1, utilizado o isobutanol foi obtido um líquido incolor; Rendimento: 78 %; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 2962, 2875 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1736 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1378 (isobutil), 1288 e 1174 ( $\text{O}-\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 788 ( $\text{C}-\text{Cl}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4,08 (s, 2H,  $\text{CH}_2\text{Alif}$ ), 3,98 (d, 2H,  $\text{OCH}_2\text{Alif}$ ), 1,98 (m, 1H,  $\text{CH}_{\text{Alif}}$ ), 0,95 [d, 6H,  $(\text{CH}_3\text{Alif})_2$ ]; RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,51, 72,30, 41,03, 27,79, 19,05.

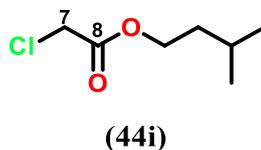
7.3.4.7 2-cloroacetato de sec-butila (**44g**)**(44g)**

De acordo com o Método 2, utilizado o sec-butanol foi obtido um líquido incolor; Rendimento: 65 %; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 2976, 2939, 2881 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1732 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1381 (sec-butil), 1288 e 1190 ( $\text{O}-\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 792 ( $\text{C}-\text{Cl}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4,93 (h,  $J = 12,6$ , 6,3 Hz, 1H,  $\text{OCH}_{\text{Alif}}$ ), 4,04 (s, 2H,  $\text{CH}_{2\text{Alif}}$ ), 1,71-1,51 (m, 2H,  $\text{CH}_{2\text{Alif}}$ ), 1,26 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_{3\text{Alif}}$ ), 0,92 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_{3\text{Alif}}$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,01, 74,69, 41,23, 28,66, 19,31, 9,59.

7.3.4.8 2-cloroacetato de pentila (**44h**)**(44h)**

De acordo com o Método 2, utilizado o pentanol foi obtido um líquido incolor; Rendimento: 90 %; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 2958, 2933, 2862 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1737 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1180 e 1045 ( $\text{O}-\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 792 ( $\text{C}-\text{Cl}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4,18 (t, 2H,  $\text{OCH}_{2\text{Alif}}$ ), 4,05 (s, 2H,  $\text{CH}_{2\text{Alif}}$ ), 1,71-1,61 (qt, 2H,  $\text{CH}_{2\text{Alif}}$ ), 1,37-1,30 [m, 4H, ( $\text{CH}_{2\text{Alif}}$ )], 0,90 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H,  $\text{CH}_{3\text{Alif}}$ ); RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,51, 66,53, 41,06, 28,26, 22,37, 14,03.

### 7.3.4.9 2-cloroacetato de isopentila (44i)



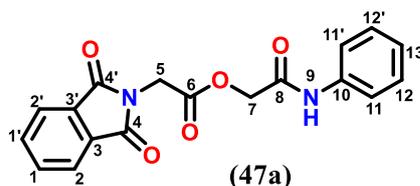
De acordo com o Método 2, utilizado o isopentanol foi obtido um líquido incolor; Rendimento: 75 %; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 2960, 2873 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1736 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1386 (isopentil), 1184 e 1047 ( $\text{O}-\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 784 ( $\text{C}-\text{Cl}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4,21 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{2\text{Alif}}$ ), 4,04 (s, 2H,  $\text{OCH}_{2\text{Alif}}$ ), 1,75-1,69 (m,  $J = 13,0, 6,3$  Hz, 1H,  $\text{CH}_{\text{Alif}}$ ), 1,55 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{2\text{Alif}}$ ), 0,92 [d,  $J = 6,6$  Hz, 6H, ( $\text{CH}_{3\text{Alif}})_2$ ]; RMN  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,50, 65,06, 41,06, 37,23, 26,01, 22,51.

## 7.4 Preparação dos Produtos Finais.

### 7.4.1 Preparação dos Amidoésteres 47a-i.

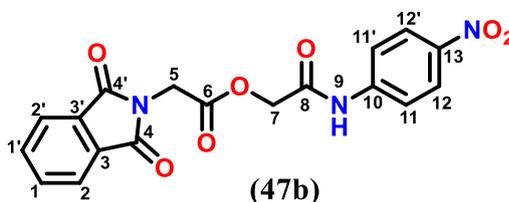
O sal de potássio da ftaloilglicina (10 mmol) foi colocado em um balão com (9,9 mmol) da 2-cloro-arilacetamida em 20 mL de dimetilformamida. A mistura foi agitada sob refluxo por 24h. Decorrido as 24h de reação o produto foi colocado para esfriar a temperatura ambiente e logo depois foi adicionado água destilada gelada, observou-se a formação de precipitado. O precipitado foi filtrado a vácuo, lavado (3 x 20 mL) de água destilada, seco e recristalizado em solução etanol/água.

## 7.4.1.1 Acetato de 2-oxo-2-(fenilamino)etil 2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) (47a)



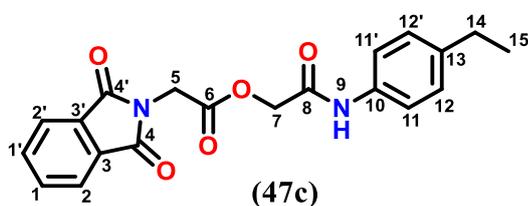
De acordo com o procedimento em 7.4.1 utilizado os compostos 45 e 43a foi obtido um sólido branco; Rendimento: 60 %; p.f.:175-178 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 3257 (NH), 3197-3093 (CH<sub>Ar</sub>) 1593-1556 (C=C<sub>Ar</sub>), 2987-2949 (C<sub>Alif</sub>), 1755 (C=O), 1724 (C=O), 1681 (C=O); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 10,11 (s, 1H, NH), 7,98 – 7,93 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7,93 – 7,88 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7,57 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7,36 – 7,28 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7,08 (t, *J* = 7,4 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 4,79 (s, 2H, H-7), 4,60 (s, 2H, H-5); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 167,40 (C-4 e C-4'), 167,06 (C-6), 164,71 (C-8), 138,27, 134,94, 131,34, 128,83, 123,71, 123,53, 119,43, 63,46, 38,69.

## 7.4.1.2 Acetato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil 2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) (47b)

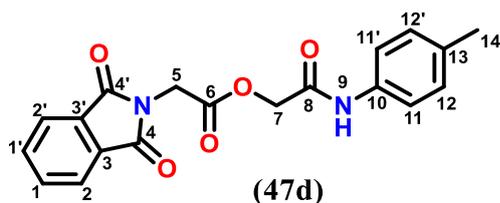


De acordo com o procedimento em 7.4.1 utilizado os compostos 45 e 43b foi obtido um sólido amarelo; Rendimento: 65 %; p.f.: 242-245 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 3367 (NH), 3109-3061 (CH<sub>Ar</sub>) 1595-1560 (C=C<sub>Ar</sub>), 2961-2945 (C<sub>Alif</sub>), 1751(C=O), 1712 (C=O), 1616 (C=O), 1560, 1327 (NO<sub>2</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 10,75 (s, 1H, NH), 8,26 – 8,22 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7,97 – 7,93 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7,93 – 7,88 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7,84 – 7,80 (m, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 4,85 (s, 2H, H-7), 4,59 (s, 2H, H-5); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 167,42 (C-4 e C-4'), 167,06 (C-6), 165,77 (C-8), 144,44, 142,56, 131,34, 125,09, 123,56, 119,10, 63,49, 38,67.

## 7.4.1.3 Acetato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil 2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) (47c)

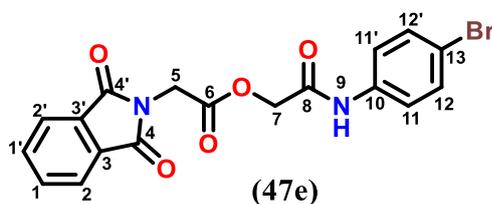


De acordo com o procedimento em 7.4.1 utilizado os compostos 45 e 43c foi obtido um sólido branco; Rendimento: 62 %; p.f.: 148-150 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 3512 (NH), 3194-3074 (CH<sub>Ar</sub>) 1556-1514 (C=C<sub>Ar</sub>), 2960-2929 (C<sub>Alif</sub>), 1751 (C=O), 1724 (C=O), 1678 (C=O), 1514-1465 (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 8,18 (s, 1H, NH), 7,89 (d, *J* = 2,8 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7,76 (dd, *J* = 4,6, 2,9 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7,56 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7,16 (d, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 4,77 (s, 2H, H-7), 4,60 (s, 2H, H-5), 2,61 (q, *J* = 7,6 Hz, 2H, H-14), 1,21 (t, *J* = 7,6 Hz, 3H, H-15); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167,76 (C-4 e C-4'), 165,98 (C-6), 164,49 (C-8), 141,01, 134,73, 134,70, 131,78, 128,39, 123,97, 120,42, 63,69, 39,21, 28,39 (C-14), 15,68 (C-15).

7.4.1.4 Acetato de 2-oxo-2-(*p*-tolilamino)etil 2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) (47d):

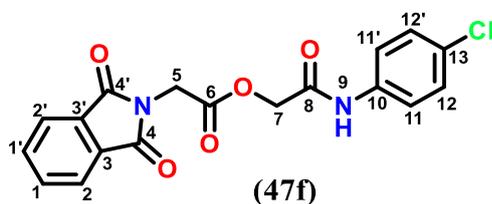
De acordo com o procedimento em 7.4.1 utilizado os compostos 45 e 43d foi obtido um sólido branco, Rendimento: 65 %; p.f.: 167-167 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 3292 (NH), 3072-3043 (CH<sub>Ar</sub>) 1593-1533 (C=C<sub>Ar</sub>), 2945-2927 (C<sub>Alif</sub>), 1751 (C=O), 1716 (C=O), 1660 (C=O), 1510-1444 (C-C<sub>Alif</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 10,01 (s, 1H, NH), 7,97 – 7,88 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7,45 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7,12 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 4,76 (s, 2H, H-7), 4,59 (s, 2H, H-5), 2,25 (s, 3H, H-14); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 167,39 (C-4 e C-4'), 167,06 (C-6), 164,46 (C-8), 135,74, 134,94, 132,67, 131,34, 129,19, 123,52, 119,46, 63,45, 38,70, 20,45 (C-14).

## 7.4.1.5 Acetato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil 2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) (47e)



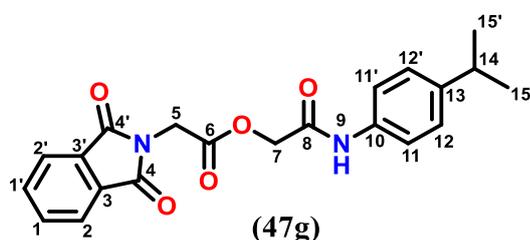
De acordo com o procedimento em 7.4.1 utilizado os compostos 45 e 43e foi obtido um sólido branco; Rendimento: 65 %; p.f.: 175-177 °C; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 3275 (NH), 3097-3059 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) 1593-1535 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 2980-2941 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1759 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1720 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1680 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1070( $\text{C}-\text{Br}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 10,24 (s, 1H, NH), 7,96 – 7,87 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,56 – 7,51 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,51 – 7,47 (m, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4,77 (s, 2H, H-7), 4,58 (s, 2H, H-5); RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 167,38 (C-4 e C-4'), 167,04 (C-6), 164,92 (C-8), 137,64, 134,94, 131,66, 131,33, 123,52, 121,33, 115,33, 63,45, 38,67.

## 7.4.1.6 Acetato de 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil 2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) (47f)



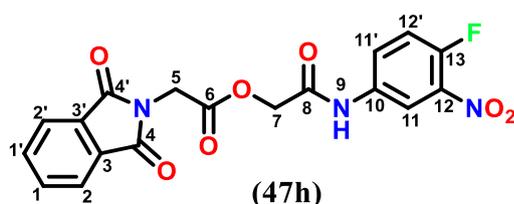
De acordo com o procedimento em 7.4.1 utilizado os compostos 45 e 43f foi obtido um sólido branco; Rendimento: 69 %; p.f.: 175-176 °C; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 3361 (NH), 3201-3132 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ) 1602-1539 ( $\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$ ), 2987-2964 ( $\text{CH}_2$ ,  $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1751 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1708 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1602 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1089( $\text{C}-\text{Cl}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 10,29 (s, 1H, NH), 8,03 – 7,78 (m, 4H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,59 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 7,37 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 4,78 (s, 2H, H-7), 4,59 (s, 2H, H-5); RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  (ppm) 167,39 (C-4 e C-4'), 167,05 (C-6), 164,90 (C-8), 137,22, 134,95, 131,33, 128,75, 127,30, 123,53, 120,97, 63,43, 38,67.

## 7.4.1.7 Acetato de 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil 2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) (47g)



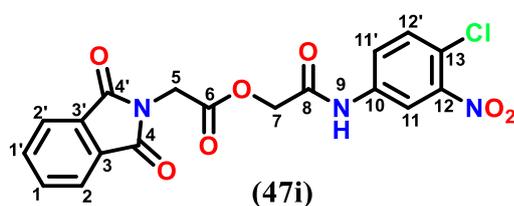
De acordo com o procedimento em 7.4.1 utilizado os compostos 45 e 43g foi obtido um sólido branco; Rendimento: 67 %; p.f.: 55-56 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 3263 (NH), 3194-3064 (CH<sub>Ar</sub>) 1537-1514 (C=C<sub>Ar</sub>), 2956-2870 (C<sub>Alif</sub>), 1751 (C=O), 1724 (C=O), 1678 (C=O), 1413-1384 (isopropil); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 10,03 (s, 1H, NH), 7,95 – 7,86 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7,46 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 7,17 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 4,75 (s, 2H, H-7), 4,58 (s, 2H, H-5), 2,88 – 2,74 (m, 1H, H-14), 1,15 (d, *J* = 6,9 Hz, 6H, H-15 e H-15'); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 167,53 (C-4 e C-4'), 167,21 (C-6), 164,65 (C-8), 144,02, 136,05, 135,07, 131,42, 126,64, 123,64, 119,73, 63,54, 38,80, 32,99 (C-14), 24,03 (C-15 e C-15').

## 7.4.1.8 Acetato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil 2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) (47h)



De acordo com o procedimento em 7.4.1 utilizado os compostos 45 e 43h foi obtido um sólido laranja; Rendimento: 65 %; p.f.: 86-87 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 3539 (NH), 3267-3091 (CH<sub>Ar</sub>) 1565-1541 (C=C<sub>Ar</sub>), 2960-2870 (C<sub>Alif</sub>), 1747 (C=O), 1720 (C=O), 1683 (C=O), 1263 (C-F), 1500, 1350 (NO<sub>2</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 10,59 (s, 1H, NH), 8,47 (dd, *J* = 6,8, 2,7 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7,96 – 7,88 (m, 4H), 7,87 – 7,83 (m, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7,57 (dd, *J* = 11,2, 9,1 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 4,81 (s, 2H, H-7), 4,59 (s, 2H, H-5); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 167,43 (C-4 e C-4'), 167,08 (C-6), 165,51 (C-8), 149,37, 135,00, 131,35, 126,86, 126,78, 123,56, 119,15, 118,93, 115,95, 63,35, 38,69.

## 7.4.1.9 Acetato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil 2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) (47i)

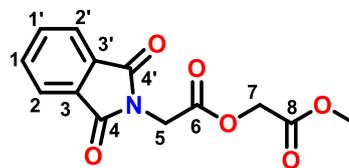


De acordo com o procedimento em 7.4.1 utilizado os compostos 45 e 43i foi obtido um sólido marrom; Rendimento: 60 %; p.f.: 98-100 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 3541 (NH), 3266-3070 (CH<sub>Ar</sub>) 1533 (C=C<sub>Ar</sub>), 2960-2881 (C<sub>Alif</sub>), 1747 (C=O), 1720 (C=O), 1685 (C=O), 1192 (C-Cl), 1479, 1346 (NO<sub>2</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 10,70 (s, 1H, NH), 8,36 (d, *J* = 2,0 Hz, 1H, CH<sub>Ar</sub>), 7,99 – 7,86 (m, 4H, CH<sub>Ar</sub>), 7,75 (dt, *J* = 19,0, 5,4 Hz, 2H, CH<sub>Ar</sub>), 4,82 (s, 2H, H-7), 4,59 (s, 2H, H-5); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, DMSO-*d*6) δ (ppm) 167,40 (C-4 e C-4'), 167,05 (C-6), 165,71 (C-8), 147,30, 138,15, 134,98, 132,19, 131,34, 124,28, 123,55, 119,01, 115,75, 63,36, 38,67.

## 7.4.2 Preparação dos Diésteres 48 e 49a-i

O ftaloilglicinato de potássio ou tetracloroftaloilglicinato de potássio (10 mmol) foi colocado em um balão com (10 mmol) de 2-cloro-acetato substituído em 10 mL de DMF. A mistura foi agitada sob refluxo por 24h (ftaloilglicinato de potássio) e 48h (tetracloroftaloilglicinato de potássio). Decorrido as 24h/48h de reação o produto foi colocado para esfriar a temperatura ambiente. Foi adicionado água destilada gelada ao balão a solução reacional aquosa foi agitada por 15 minutos. Houve formação de precipitado branco para os diésteres (48a-i) e precipitado amarelo para os diésteres (49a-i). O precipitado foi filtrado e lavado com água diversas vezes, seco e recristalizado em solução de álcool e água (7:3).

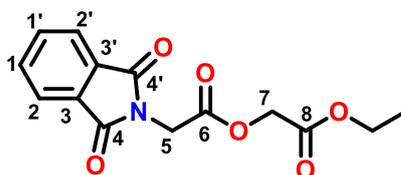
## 7.4.2.1 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (48a)



(48a)

De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos 45 e 44a foi obtido um sólido branco; Rendimento: 75 %; p.f.: 95-96 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 3074 (CH<sub>Ar</sub>), 2995-2948 (C<sub>Alif</sub>), 1759 (C=O), 1728 (C=O), 1708 (C=O), 1185 (O-C<sub>Alif</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,92 – 7,83 (m, 2H, H-1 e H-1'), 7,77 – 7,67 (m, 2H, H-2 e H-2'), 4,69 (s, 2H, H-7), 4,55 (s, 2H, H-5), 3,75 (s, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167,54 (C-4 e C-4'), 167,40 (C-6), 167,03 (C-8), 134,45 (C-1 e C-1'), 132,07 (C-2 e C-2'), 123,82 (C-3 e C-3'), 61,56 (C-7), 52,56 (CH<sub>3</sub>), 38,73 (C-5).

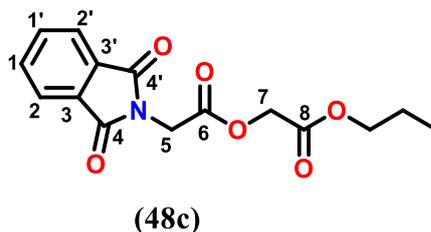
## 7.4.2.2 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-etoxi-2-oxoetila (48b)



(48b)

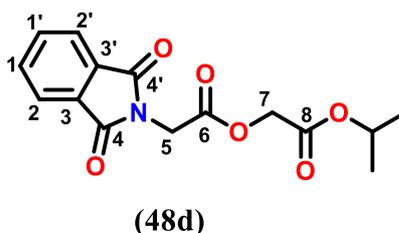
De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos 45 e 44b foi obtido um sólido branco; Rendimento: 75 %; p.f.: 85-86 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 3068 (CH<sub>Ar</sub>), 2987-2935 (C<sub>Alif</sub>), 1747 (C=O), 1747 (C=O), 1718 (C=O), 1182 (O-C<sub>Alif</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,87 (dd, *J* = 5,2, 3,1 Hz, 2H, H-1 e H-1'), 7,73 (dd, *J* = 5,2, 3,1 Hz, 2H, H-2 e H-2'), 4,67 (s, 2H, H-7), 4,55 (s, 2H, H-5), 4,21 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,26 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167,34 (C-4 e C-4'), 167,00 (C-6), 166,99 (C-3 e C-3'), 134,38 (C-1 e C-1'), 132,05 (C-2 e C-2'), 123,76 (C-3 e C-3'), 61,76 (CH<sub>2</sub>), 61,70 (C-7), 38,71 (C-5), 14,09 (CH<sub>3</sub>).

## 7.4.2.3 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (48c)



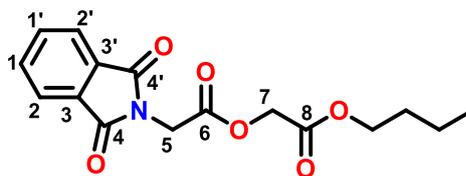
De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos 45 e 44c foi obtido um sólido branco; Rendimento: 72 %; p.f.: 76-77 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 3111-3076 (CH<sub>Ar</sub>), 2980-2928 (C<sub>Alif</sub>), 1754 (C=O), 1754 (C=O), 1714 (C=O), 1170 (O-C<sub>Alif</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,89 (dd, *J* = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H-1 e H-1'), 7,75 (dd, *J* = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H-2 e H-2'), 4,69 (s, 2H, H-7), 4,56 (s, 2H, H-5), 4,13 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,71 – 1,62 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167,25 (C-4 e C-4'), 166,99 (C-6), 166,88 (C-8), 134,27 (C-1 e C-1'), 132,02 (C-2 e C-2'), 123,69 (C-3 e C-3'), 67,20 (CH<sub>2</sub>), 61,60 (C-7), 38,64 (C-5), 21,85 (CH<sub>2</sub>), 10,24 (CH<sub>3</sub>).

## 7.4.2.4 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (48d)



De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos 45 e 44d foi obtido um sólido branco; Rendimento: 38 %; p.f.: 74-75 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 3105-3078 (CH<sub>Ar</sub>), 2984-2943 (C<sub>Alif</sub>), 1768 (C=O), 1753 (C=O), 1720 (C=O), 1179 (O-C<sub>Alif</sub>); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 7,92 – 7,88 (m, 2H, H-1 e H-1'), 7,77 – 7,74 (m, 2H, H-2 e H-2'), 5,09 (m, 1H, CH), 4,66 (s, 2H, H-7), 4,57 (s, 2H, H-5), 1,26 [(d, *J* = 6,3 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 167,28 (C-4 e C-4'), 166,91 (C-6), 166,45 (C-8), 134,29 (C-1 e C-1'), 132,00 (C-2 e C-2'), 123,69 (C-3 e C-3'), 69,62 (CH), 61,83 (C-7), 38,63 (C-5), 21,67 (CH<sub>3</sub>).

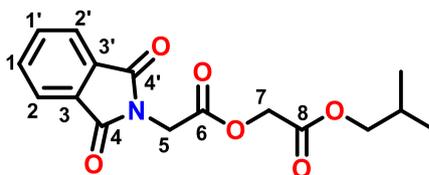
## 7.4.2.5 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (48e)



(48e)

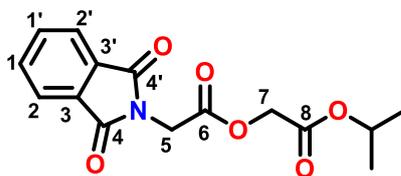
De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos 45 e 44e foi obtido um sólido branco; Rendimento: 68 %; p.f.: 58-59 °C; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 3101-3068 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2964-2943 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1763 (C=O), 1748 (C=O), 1716 (C=O), 1187 (O- $\text{C}_{\text{Alif}}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,91 – 7,88 (m, 2H, H-1 e H-1'), 7,76 (m, 2H, H-2 e H-2'), 4,70 (s, 2H, H-7), 4,57 (s, 2H, H-5), 4,18 (t,  $J = 6,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,67 – 1,59 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,42 – 1,32 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0,93 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,26 (C-4 e C-4'), 167,02 (C-6), 166,90 (C-8), 134,30 (C-1 e C-1'), 131,99 (C-2 e C-2'), 123,69 (C-3 e C-3'), 65,52 ( $\text{CH}_2$ ), 61,60 (C-7), 38,62 (C-5), 30,44 ( $\text{CH}_2$ ), 19,00 ( $\text{CH}_2$ ), 13,64 ( $\text{CH}_3$ ).

## 7.4.2.6 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (48f)



(48f)

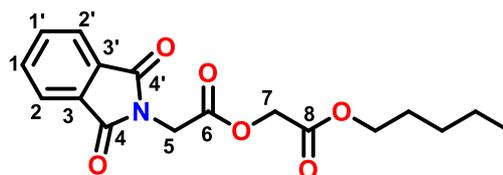
De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos 45 e 44f foi obtido um sólido branco; Rendimento: 66 %; p.f.: 69-70 °C; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 3099-3079 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2965-2935 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1750 (C=O), 1750 (C=O), 1707 (C=O), 1178 (O- $\text{C}_{\text{Alif}}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,89 (dd,  $J = 5,5, 3,0$  Hz, 2H, H-1 e H-1'), 7,75 (dd,  $J = 5,5, 3,0$  Hz, 2H, H-2 e H-2'), 4,71 (s, 2H, H-7), 4,57 (s, 2H, H-5), 3,96 (d,  $J = 6,7$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,95 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 0,93 [(d,  $J = 6,7$  Hz, 6H, ( $\text{CH}_3$ ) $_2$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,26 (C-4 e C-4'), 167,00 (C-6), 166,90 (C-8), 134,30 (C-1 e C-1'), 131,99 (C-2 e C-2'), 123,69 (C-3 e C-3'), 71,59 ( $\text{CH}_2$ ), 61,57 (C-7), 38,61 (C-5), 27,63 ( $\text{CH}$ ), 18,94 ( $\text{CH}_3$ ).

7.4.2.7 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-(*sec*-butoxi)-2-oxoetila (48g)

(48g)

De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos 45 e 44g foi obtido um sólido branco; Rendimento: 60 %; p.f.: 68-69 °C; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 3099-3082 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2974-2939 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1776 (C=O), 1755 (C=O), 1707 (C=O), 1179 (O- $\text{C}_{\text{Alif}}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,89 (dd,  $J = 5,5, 3,0$  Hz, 2H, H-1 e H-1'), 7,75 (dd,  $J = 5,5, 3,0$  Hz, 2H, H-2 e H-2'), 4,98 – 4,89 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 4,67 (s, 2H, H-7), 4,57 (s, 2H, H-5), 1,67 – 1,53 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,23 (d,  $J = 6,3$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ), 0,88 (t,  $J = 7,5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,26 (C-4 e C-4'), 166,91 (C-6), 166,60 (C-8), 134,29 (C-1 e C-1'), 132,00 (C-2 e C-2'), 123,68 (C-3 e C-3'), 74,13( $\text{CH}$ ), 61,78 (C-7), 38,62 (C-5), 28,65 ( $\text{CH}_2$ ), 19,30 ( $\text{CH}_3$ ), 9,56 ( $\text{CH}_3$ ).

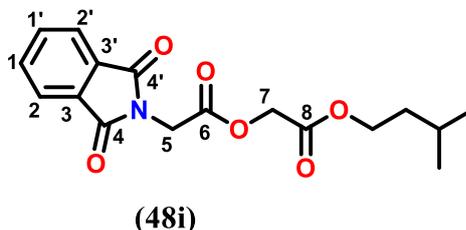
## 7.4.2.8 2-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(pentiloxi)etila (48h)



(48h)

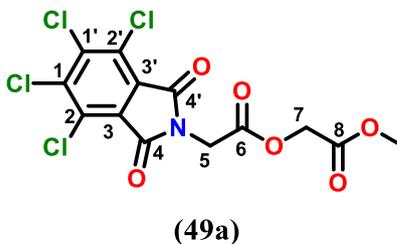
De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos 45 e 44h foi obtido um sólido marrom; Rendimento: 67 %; p.f.: 39-40 °C; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 3100-3043 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2959-2929 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1774 (C=O), 1752 (C=O), 1706 (C=O), 1193 (O- $\text{C}_{\text{Alif}}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,91 – 7,87 (m, 2H, H-1 e H-1'), 7,77 – 7,73 (m, 2H, H-2 e H-2'), 4,69 (s, 2H, H-7), 4,57 (s, 2H, H-5), 4,16 (t,  $J = 6,8$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,68 – 1,61 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 1,36 – 1,29 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0,90 (t,  $J = 7,0$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,24 (C-4 e C-4'), 166,99 (C-6), 166,88 (C-8), 134,27 (C-1 e C-1'), 132,02 (C-2 e C-2'), 123,68 (C-3 e C-3'), 65,80 ( $\text{CH}_2$ ), 61,60 (C-7), 38,64 (C-5), 28,13 ( $\text{CH}_2$ ), 27,89 ( $\text{CH}_2$ ), 22,25 ( $\text{CH}_2$ ), 13,91 ( $\text{CH}_3$ ).

## 7.4.2.9 2-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetoxi)acetato de isopentila (48i)

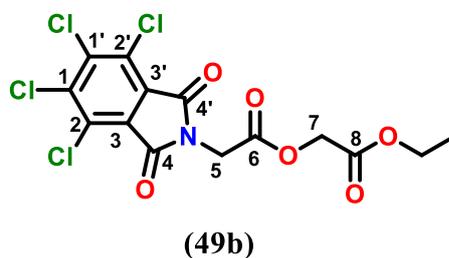


De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos 45 e 44i foi obtido um líquido amarelo; Rendimento: 64 %; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 3097-3080 ( $\text{CH}_{\text{Ar}}$ ), 2958 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1753 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1753 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1716 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1176 ( $\text{O}-\text{C}_{\text{Alif}}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 7,89 (dd,  $J = 5,3, 3,1$  Hz, 2H, H-1 e H-1'), 7,75 (dd,  $J = 5,3, 3,1$  Hz, 2H, H-2 e H-2'), 4,69 (s, 2H, H-7), 4,57 (s, 2H, H-5), 4,20 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 4,02 (m, 1H,  $\text{CH}$ ), 1,54 (q,  $J = 6,9$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0,92 [d,  $J = 6,6$  Hz, 6H, ( $\text{CH}_3$ )<sub>2</sub>]; RMN de  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,22 (C-4 e C-4'), 166,98 (C-6), 166,88 (C-8), 134,28 (C-1 e C-1'), 132,00 (C-2 e C-2'), 123,67 (C-3 e C-3'), 64,33 ( $\text{CH}_2$ ), 61,61 (C-7), 38,63 (C-5), 37,09 ( $\text{CH}_2$ ), 24,98 ( $\text{CH}$ ), 22,38 ( $\text{CH}_3$ ).

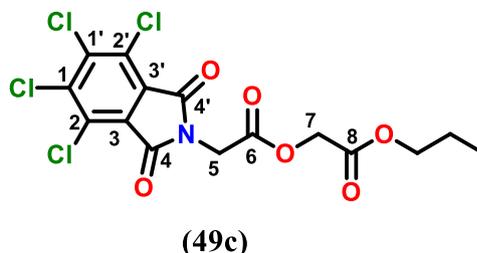
## 7.4.2.10 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (49a)



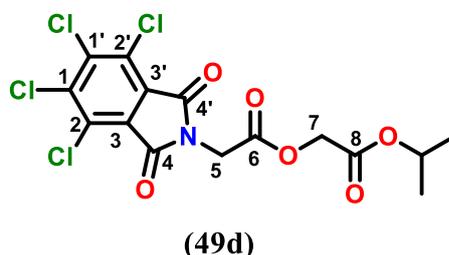
De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos 46 e 44a foi obtido um sólido amarelo; Rendimento: 56 %; p.f.: 150-152 °C; IV ( $\text{cm}^{-1}$ ) (ATR): 2951 ( $\text{C}_{\text{Alif}}$ ), 1764 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1714 ( $\text{C}=\text{O}$ ), 1130 ( $\text{O}-\text{C}_{\text{Alif}}$ ) e 734,88 ( $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{Cl}$ ); RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 4,72 (s, 2H, H-7), 4,58 (s, 2H, H-5), 3,78 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); RMN de  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  (ppm) 167,23 (C-4 e C-4'), 166,21 (C-6), 162,57 (C-8), 140,55 (C-1 e C-1'), 130,10 (C-3 e C-3'), 127,55 (C-2 e C-2'), 61,60 (C-7), 52,52 ( $\text{CH}_3$ ), 39,15 (C-5).

7.4.2.11 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-etoxi-2-oxoetila (**49b**)

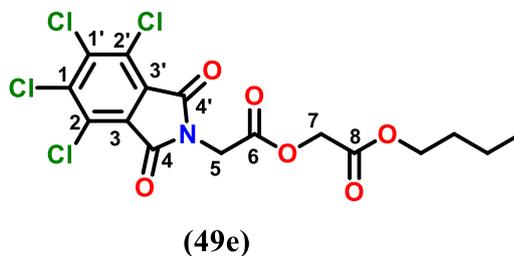
De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos *46* e *44b* foi obtido um sólido amarelo; Rendimento: 70 %; p.f.: 210-212 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 2985-2947 (C<sub>Alif</sub>), 1747 (C=O), 1716 (C=O), 1184 (O-C<sub>Alif</sub>) e 734,88 (C<sub>Ar</sub>-Cl); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,70 (s, 2H, H-7), 4,57 (s, 2H, H-5), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166,75 (C-4 e C-4'), 166,23 (C-6), 162,55 (C-8), 140,52 (C-1 e C-1'), 130,10 (C-3 e C-3'), 127,60 (C-2 e C-2'), 61,79 (CH<sub>2</sub>), 61,79 (C-7), 39,18 (C-5), 14,07 (CH<sub>3</sub>).

7.4.2.12 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (**49c**)

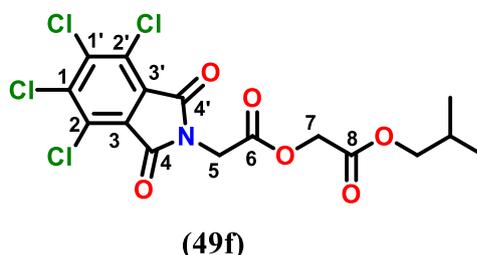
De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos *46* e *44c* foi obtido um sólido amarelo; Rendimento: 72 %; p.f.: 255-257 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 2951 (C<sub>Alif</sub>), 1764 (C=O), 1714 (C=O), 1130 (O-C<sub>Alif</sub>) e 734,88 (C<sub>Ar</sub>-Cl); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,71 (s, 2H, H-7), 4,58 (s, 2H, H-5), 4,14 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,69 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,94 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166,85 (C-4 e C-4'), 166,23 (C-6), 162,57 (C-8), 140,53 (C-1 e C-1'), 130,08 (C-3 e C-3'), 127,55 (C-2 e C-2'), 67,29 (CH<sub>2</sub>), 61,73 (C-7), 39,18 (C-5), 21,82 (CH<sub>2</sub>), 10,25 (CH<sub>3</sub>).

7.4.2.13 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (**49d**)

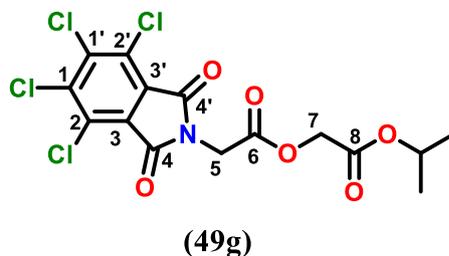
De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos *46* e *44d* foi obtido um sólido amarelo; Rendimento: 60 %; p.f.: 137-139 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 2981-2937 (C<sub>Alif</sub>), 1745 (C=O), 1714 (C=O), 1176 (O-C<sub>Alif</sub>) e 734,88 (C<sub>Ar</sub>-Cl); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,66 (s, 2H, H-7), 4,57 (s, 2H, H-5), 5,09 (hept, 1H, CH) 1,27 [(d, *J* = 6,3 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166,25 (C-4 e C-4'), 166,22 (C-6), 162,55 (C-8), 140,52 (C-1 e C-1'), 130,10 (C-3 e C-3'), 127,60 (C-2 e C-2'), 69,76 (CH), 61,99 (C-7), 39,17 (C-5), 21,68 (CH<sub>3</sub>).

7.4.2.14 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (**49e**)

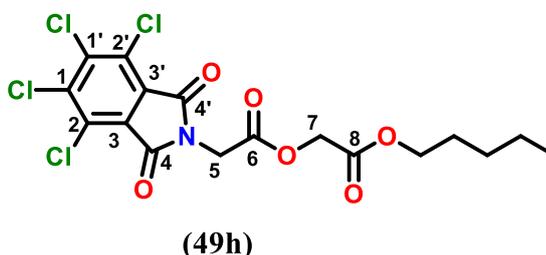
De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos *46* e *44e* foi obtido um sólido amarelo; Rendimento: 60 %; p.f.: 110-112 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 2972-2953 (C<sub>Alif</sub>), 1762 (C=O), 1718 (C=O), 1188 (O-C<sub>Alif</sub>) e 734,88 (C<sub>Ar</sub>-Cl); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,70 (s, 2H, H-7), 4,57 (s, 2H, H-5), 4,18 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,63 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,36 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,93 (t, *J* = 7,4 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166,83 (C-4 e C-4'), 166,21 (C-6), 162,54 (C-8), 140,52 (C-1 e C-1'), 130,08 (C-3 e C-3'), 127,57 (C-2 e C-2'), 65,62 (CH<sub>2</sub>), 61,75 (C-7), 39,15 (C-5), 30,45 (CH<sub>2</sub>), 19,00 (CH<sub>2</sub>), 13,64 (CH<sub>3</sub>).

7.4.2.15 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (**49f**)

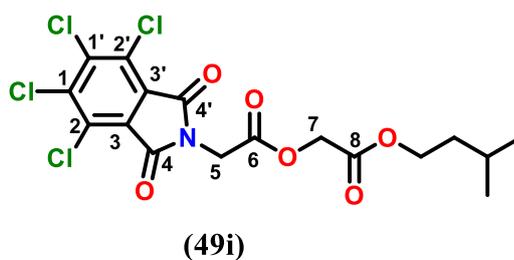
De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos *46* e *44f* foi obtido um sólido amarelo; Rendimento: 63 %; p.f.: 144-146 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 2958-2875 (C<sub>Alif</sub>), 1751 (C=O), 1718 (C=O), 1195 (O-C<sub>Alif</sub>) e 734,88 (C<sub>Ar</sub>-Cl); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,72 (s, 2H, H-7), 4,58 (s, 2H, H-5), 3,96 (d, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,96 (m, 1H, CH), 0,93 [(d, *J* = 6,7 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166,81 (C-4 e C-4'), 166,21 (C-6), 162,54 (C-8), 140,52 (C-1 e C-1'), 130,09 (C-3 e C-3'), 127,56 (C-2 e C-2'), 71,76 (CH<sub>2</sub>), 61,72 (C-7), 39,14 (C-5), 27,64 (CH), 18,94 (CH<sub>3</sub>).

7.4.2.16 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-(sec-butoxi)-2-oxoetila (**49g**)

De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos *46* e *44g* foi obtido um sólido amarelo; Rendimento: 61 %; p.f.: 123-125 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 2980-2966 (C<sub>Alif</sub>), 1755 (C=O), 1714 (C=O), 1180 (O-C<sub>Alif</sub>) e 734,88 (C<sub>Ar</sub>-Cl); RMN de <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,94 (h, 1H, CH), 4,68 (s, 2H, H-7), 4,57 (s, 2H, H-5), 1,59 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,23 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>), 0,89 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166,40 (C-4 e C-4'), 166,21 (C-6), 162,55 (C-8), 140,52 (C-1 e C-1'), 130,10 (C-3 e C-3'), 127,60 (C-2 e C-2'), 74,29(CH), 61,95 (C-7), 39,17 (C-5), 28,66 (CH<sub>2</sub>), 19,31 (CH<sub>3</sub>), 9,55 (CH<sub>3</sub>).

7.4.2.17 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(pentiloxi)etila (**49h**)

De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos *46* e *44h* foi obtido um sólido amarelo; Rendimento: 67 %; p.f.: 85-86 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 2956-2870 (C<sub>Alif</sub>), 1768 (C=O), 1749 (C=O), 1193 (O-C<sub>Alif</sub>) e 734,88 (C<sub>Ar</sub>-Cl); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 4,70 (s, 2H, H-7), 4,57 (s, 2H, H-5), 4,17 (t, *J* = 6,8 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,65 (m, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,32 (m, 4H, CH<sub>2</sub>), 0,90 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H, CH<sub>3</sub>); RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ (ppm) 166,83 (C-4 e C-4'), 166,20 (C-6), 162,55 (C-8), 140,53 (C-1 e C-1'), 130,09 (C-3 e C-3'), 127,57 (C-2 e C-2'), 65,91. (CH<sub>2</sub>), 61,75 (C-7), 39,16 (C-5), 28,12 (CH<sub>2</sub>), 27,87 (CH<sub>2</sub>), 22,25 (CH<sub>2</sub>), 13,92 (CH<sub>3</sub>).

7.4.2.18 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de isopentila (**49i**):

De acordo com o procedimento em 7.4.2 utilizado os compostos *46* e *44i* foi obtido um sólido amarelo; Rendimento: 65 %; p.f.: 95-96 °C; IV (cm<sup>-1</sup>) (ATR): 2958-2872 (C<sub>Alif</sub>), 1753 (C=O), 1716 (C=O), 1188 (O-C<sub>Alif</sub>) e 732,95 (C<sub>Ar</sub>-Cl); RMN de <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 4,79 (s, 2H, H-7), 4,57 (s, 2H, H-5), 4,13 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 1,63 (m, 1H, CH), 1,47 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>), 0,87 [d, *J* = 6,6 Hz, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]; RMN de <sup>13</sup>C (126 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ (ppm) 167,12 (C-4 e C-4'), 166,80 (C-6), 162,55 (C-8), 138,96 (C-1 e C-1'), 128,64 (C-3 e C-3'), 127,87 (C-2 e C-2'), 63,41 (CH<sub>2</sub>), 36,67 (CH<sub>2</sub>) 61,74 (C-7), 39,52 (C-5), 24,38 (CH), 22,24 (CH<sub>3</sub>).

## 7.5 Atividade Antimicrobiana

Os compostos foram submetidos aos ensaios biológicos para avaliação da atividade antimicrobiana sobre cepas de bactérias e de leveduras. Os mesmos foram devidamente solubilizados em dimetil-sulfóxido (DMSO) numa proporção de até 10 % e tween 80 a 0,02%. Em seguida, foi completado com água destilada esterilizada (q.s.p. 3mL) para obter uma emulsão na concentração inicial de 1024 µg/mL<sup>90,91</sup>.

### 7.5.1 Meios de Cultura

Os meios de cultura utilizados nos ensaios para manutenção foram Brain Heart Infusion (BHI), Agar Sabouraud Dextrose (ASD) adquiridos da Difco Laboratories Ltd, USA, France, para manutenção, respectivamente, das cepas de bactérias e fungos. E para os ensaios de atividade biológica, foram usados meio nutriente líquido Brain Heart Infusion (BHI) para as bactérias e RPMI 1640 com L-glutamina e sem bicarbonato para os fungos (Difco Laboratories Ltd, USA, France e INLAB, São Paulo, Brasil). Todos os meios foram preparados conforme as descrições dos fabricantes.

### 7.5.2 Microorganismos

Nos ensaios microbiológicos dos compostos sintetizados frente a bactérias e fungos utilizadas as seguintes cepas:

I. Microorganismos testados para os compostos **47a-i**:

- **Bactérias:** *Staphylococcus aureus* ATCC-6538, *Staphylococcus epidermitis* ATCC-12228, *Escherichia coli* ATCC-18739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027;

- **Fungos Leveduriformes:** *Candida albicans* ATCC-76645 e LM-111, *Candida tropicalis* ATCC-13803 e LM-07, *Candida parapsilosis* ATCC-22019 e LM-302, *Candida krusei* ATCC-6258 e LM-656;

II. Microorganismos testados para os compostos **48a-i**:

- **Bactérias:** *Staphylococcus aureus* ATCC-6538, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027, *Escherichia coli* ATCC-18739.

- **Fungos Leveduriformes:** *Candida albicans* ATCC-76645, *Candida albicans* LM-111, *Candida tropicalis* ATCC-13803, LM-07, *Candida parapsilosis* ATCC-22019, *Candida parapsilosis* LM-302, *Candida krusei* ATCC-6258, *Candida krusei* LM-656.

III. Microorganismos testados para os compostos **49a-i**:

- **Bactérias:** *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Staphylococcus epidermidis* ATCC-12228, *Bacillus subtilis* ATCC-6633, *Escherichia coli* ATCC-25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027, *Klebsiella pneumoniae* ATCC-700603, *Proteus mirabilis* ATCC-25933.

- **Fungos Leveduriformes:** *C. parapsilosis* ATCC-22019, *C. albicans* ATCC-90028, *C. tropicalis* ATCC-13803, *C. krusei* ATCC-6258.

Os micro-organismos pertencem a MICOTECA do Laboratório de Micologia, Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF), Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). As cepas foram mantidas em BHI à temperatura de 4°C. Foram utilizados para os ensaios, repiques de 24 - 48 horas em BHI, incubados a 35 ± 2°C.<sup>92,93</sup>

### 7.5.3 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A determinação da CIM dos produtos sobre cepas bacterianas e fúngicas foram realizadas através da técnica de microdiluição em meio líquido em placa para cultura de células (TPP/ SWITZERLAND/EUROPA) contendo 96 poços com fundo em “U”. Inicialmente, foram distribuídos 100 µL de caldo RPMI/BHI duplamente concentrado nos poços das placas de microdiluição. Em seguida, 100 µL das substâncias foi dispensado nas cavidades da primeira linha da placa. E por meio de uma diluição seriada a uma razão de dois, foram obtidas concentrações de 1024 µg/mL até 64 µg/mL. Por fim, foi adicionado 10 µL das suspensões das cepas bacterianas e fúngicas nas cavidades, onde cada coluna da placa refere-se, especificamente, a uma espécie. Paralelamente, foram realizados os controles: microorganismos (BHI + bactérias e RPMI + leveduras) e meio de cultura (RPMI/BHI), para comprovação da viabilidade das cepas e esterilidade do meio, respectivamente, e controle

negativo com antimicrobianos: Gentamicina (100 µg/mL) para bactérias e Anfotericina B (100 µg/mL) para fungos. As placas preparadas foram assepticamente fechadas e submetidas à incubação numa temperatura de  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  por 24 - 48 horas para os ensaios com bactérias e leveduras.

No caso do ensaio biológico com as bactérias, após 24 h de incubação, foi adicionado 20 µL de solução do corante resazurina a 0,01% (INLAB), reconhecido como um indicador colorimétrico de óxido-redução<sup>94</sup>. O ensaio foi incubado a  $35 \pm 2^\circ\text{C}$  por 24 - 48 h. Após a mudança de coloração do corante (azul para vermelho), considerou-se como indicador de crescimento microbiano; e se a cor permanece azul, significa a ausência de crescimento microbiano. A CIM para cada produto foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano e/ou verificado pela permanência da coloração do corante indicador.

# REFERÊNCIAS

## REFERÊNCIAS

1. World Health Organization *ANTIMICROBIAL RESISTANCE Global Report on Surveillance*; 2014.
2. Seibert, G.; Hörner, R.; Meneghetti, B. H.; Righi, R. A.; Forno, N. L. F. D.; Salla, A. ;*Einstein (São Paulo)* **2014**, *12*, 282.
3. Silveira, G. P.; Nome, F.; Gesser, J. C.; Sá, M. M.; Terenzi, H. ;*Quim. Nova* **2006**, *29*, 844.
4. Murray, P. R.; Rosenthal, K. S.; Pfaller, M. A. In *Medical Microbiology*; Murray, P. R.; Rosenthal, K. S.; Pfaller, M. A., Eds.; Elsevier, 2016; p. 848.
5. Duffy, L. B.; Crabb, D.; Searcey, K.; Kempf, M. C. ;*J. Antimicrob. Chemother.* **2000**, *45 Suppl 1*, 29.
6. Reddy, C. U. M.; Jayakar, B.; Srinivasan, R. ;*Int. J. Pharma Bio Sci.* **2010**, *1*.
7. Ahmad, H.; Amer, K. ;*Asian J. Pharm. Clin. Res.* **2015**, *8*, 873.
8. Filho, V. C.; Campos, F. De; Corrêa, R.; Yunes, R. A. ;*Quim. Nova* **2003**, *26*, 230.
9. Kushwaha, N.; Kaushik, D. ;*J. Appl. Pharm. Sci.* **2016**, *6*, 159.
10. Gibson, M. S.; Bradshaw, R. W. ;*Angew. Chemie Int. Ed. English* **1968**, *7*, 919.
11. Arshad, N.; Abbas, N.; Bhatti, M. H.; Rashid, N.; Tahir, M. N.; Saleem, S.; Mirza, B. ;*J. Photochem. Photobiol. B Biol.* **2012**, *117*, 228.
12. Chiriac, C. I.; Nechifor, M.; Tanasă, F. ;*Rev. Roum. Chim.* **2007**, *52*, 883.
13. Kok, S. H. L.; Gambari, R.; Chui, C. H.; Yuen, M. C. W.; Lin, E.; Wong, R. S. M.; Lau, F. Y.; Cheng, G. Y. M.; Lam, W. S.; Chan, S. H.; Lam, K. H.; Cheng, C. H.; Lai, P. B. S.; Yu, M. W. Y.; Cheung, F.; Tang, J. C. O.; Chan, A. S. C. ;*Bioorganic Med. Chem.* **2008**, *16*, 3626.
14. Alanazi, A. M.; El-Azab, A. S.; Al-Suwaidan, I. A.; Eltahir, K. E. H.; Asiri, Y. A.; Abdel-Aziz, N. I.; Abdel-Aziz, A. A. M. ;*Eur. J. Med. Chem.* **2015**, *92*, 115.
15. Sharma, R.; Gawande, D. Y.; Mohan, C.; Goel, R. K. ;*Med. Chem. Res.* **2016**, *25*, 1420.
16. Zeglam T, Fhid O, Abuskhuna S, Gebril A, Edweshia M, Abonaja F, Krsift R, D. M. ;*Molecules* **2015**, *3*, 154.
17. Mbarki, S.; Hallaoui, M. El; Dguigui, K.; Sidi, U.; Ben, M.; Maroc, B. P. A. F. ;*Methods* **2012**, *11*, 395.
18. Horiuchi, M.; Tokuda, H.; Ohnishi, K.; Yamashita, M.; Nishino, H.; Maoka, T. ;*Nat. Prod. Res.* **2006**, *20*, 161.
19. Sabastiyani, A.; Suvaikin, M. Y. **2012**, *3*, 45.
20. Srinivasan, R.; Kumar, K. R.; Kumar, P. P. ;*Int. J.* **2010**, *2*, 895.
21. Sharma, U.; Kumar, P.; Kumar, N.; Singh, B. ;*Mini Rev. Med. Chem.* **2010**, *10*, 678.
22. Santos, J. L.; Yamasaki, P. R.; Chin, C. M.; Takashi, C. H.; Pavan, F. R.; Leite, C. Q. F. ;*Bioorganic Med. Chem.* **2009**, *17*, 3795.
23. Elumalai, K.; Ali, M. A.; Elumalai, M.; Eluri, K.; Srinivasan, S.; Sivannan, S.; Mohanthi, S. K. ;*Int. J. Chem. Anal. Sci.* **2013**, *4*, 57.
24. Milne, G. W. A. *GARDNER'S COMMERCIALY IMPORTANT CHEMICALS SYNONYMS, TRADE NAMES, AND PROPERTIES*; G. W. A. Milne, Ed.; 1st ed.; Wiley-Interscience, 2005.
25. Ohta, H.; Suzuki, S.; Watanabe, H.; Jikihara, T.; Matsuya, K.; Wakabayashi, K. ;*Agric. Biol. Chem.* **1976**, *40*, 745.
26. Arce, G. T.; Gordon, E. B.; Cohen, S. M.; Singh, P. ;*Crit. Rev. Toxicol.* **2010**, *40*, 546.
27. Hargreaves, M. K.; Pritchard, J. G.; Dave, H. R. ;*Chem. Rev.* **1970**, *70*, 439.
28. Hamak, K. F. ;*Int. J. ChemTech Res.* **2014**, *6*, 324.
29. Wuts, P. G. M.; Greene, T. W. *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*;

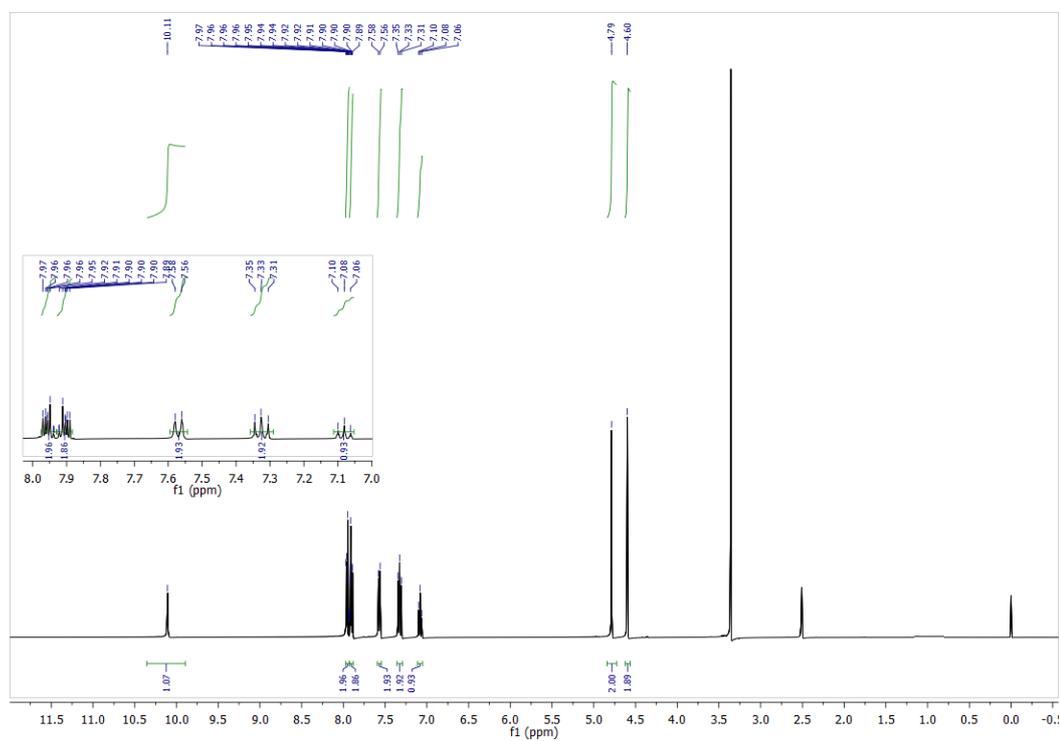
- Wuts, P. G. M., Ed.; Fifth.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2014.
30. Fhid, O.; Zeglam, T. H.; Saad, S. E. A.; Elmoug, T.; Eswayah, A.; Zitouni, M.; Sdera, W.; Edeep, A. A.; Ebzabez, A. ;*Der Pharma Chem.* **2014**, *6*, 234.
  31. Wu, J. J.; Huang, D. B.; Pang, K. R.; Hsu, S.; Tying, S. K. ;*Br. J. Dermatol.* **2005**, *153*, 254.
  32. Keränen, T.; Partanen, V. S. J.; Koivisto, K.; Tokola, O.; Neuvonen, P. J.; Riekkinen, P. J. ;*Epilepsia* **1987**, *28*, 133.
  33. Sinica, D. C.; Complexes, M. I. I.; Ramesh, M.; Sabastiyan, A. **2012**, *3*, 1297.
  34. Albert, A. *Selective Toxicity: The physico-chemical basis of therapy*; Albert, A., Ed.; Seventh.; Springer Netherlands, 1985.
  35. Maji, D.; Samanta, S. ;*Biomed. Pharmacother.* **2017**, *88*, 1163.
  36. Carradori, S.; Secci, D.; De Monte, C.; Mollica, A.; Ceruso, M.; Akdemir, A.; Sobolev, A. P.; Codispoti, R.; De Cosmi, F.; Guglielmi, P.; Supuran, C. T. ;*Bioorganic Med. Chem.* **2016**, *24*, 1095.
  37. Fhid, O.; Doma, A. M.; Zeglam, T. H.; Baki, J.; Zitouni, M.; Sdera, W. ;*Der Pharma Chem.* **2015**, *7*, 240.
  38. Dathu Reddy, Y.; Venkata Ramana Reddy, C.; Dubey, P. K. ;*Green Chem. Lett. Rev.* **2014**, *7*, 24.
  39. Leite, A. C. L.; Barbosa, F. F.; Cardoso, M. V. de O.; Moreira, D. R. M.; Coêlho, L. C. D.; da Silva, E. B.; Filho, G. B. de O.; de Souza, V. M. O.; Pereira, V. R. A.; de C. Reis, L.; Ferreira, P. M. P.; Pessoa, C.; Wanderley, A. G.; Mota, F. V. B.; da Silva, T. G. ;*Med. Chem. Res.* **2014**, *23*, 1701.
  40. Usifoh, C. O.; Lambert, D. M.; Wouters, J.; Scriba, G. K. E. ;*Arch. Pharm. (Weinheim).* **2001**, *334*, 323.
  41. Salach, O. A.; Hadad, S.; Haj-Yehia, A.; Sussan, S.; Bialer, M. Comparative Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Analysis of Phthaloyl Glycine Derivatives with Potential Antiepileptic Activity. *Pharm. Res. An Off. J. Am. Assoc. Pharm. Sci.* **1994**, *11*, 1429–1434.
  42. Adamek, J.; Mazurkiewicz, R.; Węgrzyk, A.; Erfurt, K. ;*Beilstein J. Org. Chem.* **2017**, *13*, 1446.
  43. Homsy, A.; Kasideh, A. ;*Int. J. ChemTech Res.* **2015**, *8*, 1817.
  44. Tella, A. C.; Oguntoye, S. O.; Osunniran, W. A.; Arise, R. O. ;*Elixir Int. J.* **2012**, *45*, 7620.
  45. Mishra, A. P.; Soni, M. **2008**, 2008.
  46. D. Reddy, Y.; P. Kumar, P.; R. Devi, B.; K. Dubey, P.; B. Kumari, Y. ;*Lett. Org. Chem.* **2013**, *10*, 70.
  47. Sou, S.; Takahashi, H.; Yamasaki, R.; Kagechika, H.; Endo, Y.; Hashimoto, Y. ;*Chem. Pharm. Bull.* **2001**, *49*, 791.
  48. Moorthy, N. S. H. N.; Ramos, M. J.; Fernandes, P. A. ;*Chemom. Intell. Lab. Syst.* **2011**, *109*, 101.
  49. Planas, M.; Cros, E.; Rodriguez, R. A.; Ferre, R.; Bardaji, E. ;*Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4431.
  50. Tagle, L. H.; Terraza, C. A.; Tundidor-Camba, A.; Coll, D. ;*Polym. Bull.* **2017**, *74*, 263.
  51. Reddy, M. B. M.; Jayashankara, V. P.; Pasha, M. A. ;*Green Chem. Lett. Rev.* **2013**, *6*, 107.
  52. Debnath, B.; Ganguly, S. ;*Toxicol. Environ. Chem.* **2015**, *97*, 741.
  53. Thejaswini, J. C.; Gurupadayya, B. **2015**, *7*, 480.
  54. Baptistella, L. H. B.; Giacomini, R. A.; Imamura, P. M. ;*Quim. Nova* **2003**, *26*, 284.
  55. AL-Janabi, A. A. ;*J. Glob. Infect. Dis.* **2010**, *2*, 105.

56. Oliveira, R. F.; Souza, H. D. S.; Sousa, A. P.; Lima, P. S. V.; Huang, M. N.; Cordeiro, L. V.; Neto, H. D.; Lima, E. O.; Trindade, E. O.; Barbosa-Filho, J. M.; Athayde-Filho, P. F. ;*J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 953.
57. Katke, S. A.; Amrutkar, S. V.; Bhor, R. J.; Khairnar, M. V ;*Int. J. Pharma Sci. Res.* **2011**, *2*, 148.
58. Aschale; Minbale ;*Int. J. ChemTech Res.* **2012**, *4*, 1437.
59. Lavorato, S. N.; Duarte, M. C.; De Andrade, P. H. R.; Coelho, E. A. F.; Alves, R. J. ;*Brazilian J. Pharm. Sci.* **2017**, *53*, 1.
60. Huang, M.-F.; Luis, J.; da Silva, A.; Rocha, J.; Lima, T.; Scotti, M.; Scotti, L.; de Oliveira, R.; Souza, H.; de Athayde-Filho, P.; Barbosa-Filho, J. ;*J. Braz. Chem. Soc.* **2021**, *56*, 1205.
61. Peixoto, I. N.; Souza, H. D. S.; Lira, B. F.; Silva, D. F.; Lima, E. O.; Barbosa-Filho, J. M.; Athayde-Filho, P. F. de ;*J. Braz. Chem. Soc.* **2016**, *27*, 1807.
62. Souza, H.; de Sousa, R.; Lira, B.; Vilela, R.; Borges, N.; de Siqueira-Junior, J.; Lima, E.; Jardim, J.; da Silva, G.; Barbosa-Filho, J.; de Athayde-Filho, P. ;*J. Braz. Chem. Soc.* **2018**, *30*, 188.
63. Santos Vieira De Lima, P.; Da, F.; Alves, S.; Diogenes, H.; Souza, S.; Filgueiras De Athayde-Filho, P.; Marzari, B. N.; Coelho, H. S.; Fiss, G. F. ;*J. Appl. Chem.* **2019**, *8*, 1746.
64. Cordeiro, L.; Diniz-Neto, H.; Figueiredo, P.; Souza, H.; Sousa, A.; Andrade-Júnior, F.; Melo, T.; Ferreira, E.; Oliveira, R.; Athayde-Filho, P.; Barbosa-Filho, J.; Oliveira-Filho, A.; Lima, E. ;*Molecules* **2020**, *25*, 3959.
65. Schmittinger, P.; Florkiewicz, T.; Curlin, L. C.; Lüke, B.; Scannell, R.; Navin, T.; Zelfel, E.; Bartsch, R.; Rossberg, M.; Lendle, W.; Pfeleiderer, G.; Tögel, A.; Torkelson, T. R.; Beutel, K. K. ;*Ullmann's Encycl. Ind. Chem.* **2012**, *8*, 531.
66. RAYMOND, D. H.; MARIE, M. B.; GIFFE, T. J. *Hamilton & Hardy's Industrial Toxicology*; Harbison, R. D.; Bourgeois, M. M.; Johnson, G. T., Eds.; Sixth.; John Wiley & Sons, Inc.: Hoboken, New Jersey, 2015.
67. McMurry, J. In *Organic Chemistry*; Cengage Learning: Boston, 2016; p. 1518.
68. Varala, R.; Kotra, V.; Alam, M. M.; Kumar, N. R.; Ganapaty, S.; Adapa, S. R. ;*Indian J. Chem. - Sect. B Org. Med. Chem.* **2008**, *47*, 1243.
69. Júnior, J. G. S.; Holanda, V. N.; Gambôa, D. S. R.; do Monte, T. V. S.; Araújo, H. D. A.; Júnior, J. A. A. N.; Araújo, V. F. S.; Callôu, M. A. M.; Assis, S. P. O.; Lima, V. L. M. ;*Am. J. Biomed. Sci. Res.* **2019**, *3*, 378.
70. Santos, C. B. R. dos; Lobato, C. C.; de Sousa, M. A. C.; Macêdo, W. J. da C.; Carvalho, J. C. T. ;*Rev. Theor. Sci.* **2014**, *2*, 91.
71. Rocha, W. R. ;*Química Nov. na Esc.* **2001**, *4*, 31.
72. Arunan, E.; Desiraju, G. R.; Klein, R. A.; Sadlej, J.; Scheiner, S.; Alkorta, I.; Clary, D. C.; Crabtree, R. H.; Dannenber, J. J.; Hobza, P.; Kjaergaard, H. G.; Legon, A. C.; Mennucci, B.; Nesbitt, D. J. ;*Pure Appl. Chem.* **2011**, *83*, 1637.
73. Martins, M. A. P.; Frizzo, C. P.; Martins, A. C. L.; Tier, A. Z.; Gindri, I. M.; Meyer, A. R.; Bonacorso, H. G.; Zanatta, N. ;*RSC Adv.* **2014**, *4*, 44337.
74. Nathan, A. J.; Scobell, A. ;*Foreign Aff.* **2012**.
75. Becke, A. D. ;*J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648.
76. Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. ;*Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785.
77. Veber, D. F.; Johnson, S. R.; Cheng, H.-Y.; Smith, B. R.; Ward, K. W.; Kopple, K. D. ; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615.
78. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. ;*Adv. Drug Deliv. Rev.* **2012**, *64*, 4.
79. Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. ;*Adv. Drug Deliv. Rev.*

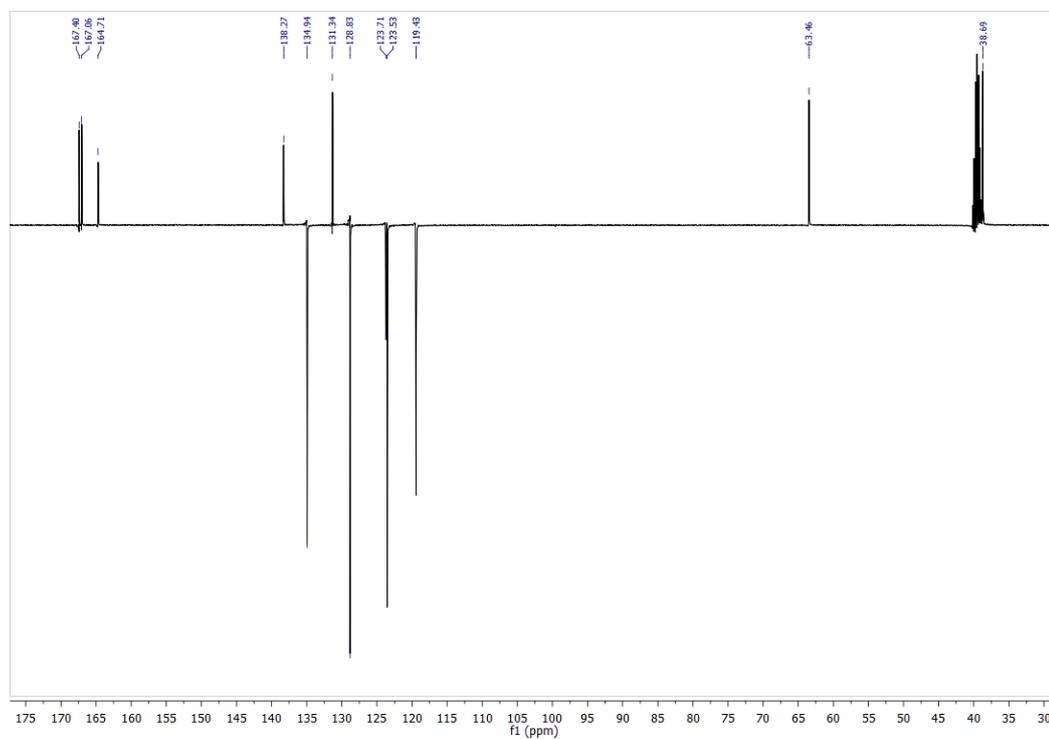
- 1997, 23, 3.
80. Sander, T. OSIRIS property explorer. Organic Chemistry Portal <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>.
  81. Daina, A.; Michielin, O.; Zoete, V. ;*Sci. Rep.* **2017**, 7, 1.
  82. Zhao, Y. H.; Abraham, M. H.; Le, J.; Hersey, A.; Luscombe, C. N.; Beck, G.; Sherborne, B.; Cooper, I. ;*Pharm. Res.* **2002**, 19, 1446.
  83. Hellen, R.; Silva, D. D. F.; Rogério, F.; Júlia, A.; Santos, D. M.; Lima, E. D. O.; Sousa, P. De ;*J. Chem. Pharm. Res.* **2017**, 9, 89.
  84. de Almeida, C. G.; Garbois, G. D.; Amaral, L. M.; Diniz, C. C.; Le Hyaric, M. ;*Biomed. Pharmacother.* **2010**, 64, 287.
  85. Echeverría, J.; Opazo, J.; Mendoza, L.; Urzúa, A.; Wilkens, M. ;*Molecules* **2017**, 22.
  86. Podunavac-Kuzmanović, S. O.; Cvetković, D. D.; Barna, D. J. ;*J. Serbian Chem. Soc.* **2008**, 73, 967.
  87. PODUNAVAC-KUZMANOVIĆ, S.; MARKOV, S.; BARNA, D. ;*J. Theor. Comput. Chem.* **2007**, 06, 687.
  88. Rezaee, S.; Khalaj, A.; Adibpour, N.; Saffary, M. ;*Daru, J. Fac. Pharmacy, Tehran Univ. Med. Sci.* **2009**, 17, 256.
  89. Siddiqui, Z. N.; Farooq, F.; Musthafa, T. N. M.; Ahmad, A.; Khan, A. U. ;*J. Saudi Chem. Soc.* **2013**, 17, 237.
  90. Nascimento, P. F. C.; Nascimento, A. C.; Rodrigues, C. S.; Antonioli, Â. R.; Santos, P. O.; Júnior, A. M. B.; Trindade, R. C. ;*Brazilian J. Pharmacogn.* **2007**, 17, 108.
  91. De Oliveira Pereira, F.; Mendes, J. M.; Lima, I. O.; De Lira Mota, K. S.; De Oliveira, W. A.; De Oliveira Lima, E. ;*Pharm. Biol.* **2015**, 53, 228.
  92. Wayne, P. A. ;*Clin. Lab. Stand. Inst.* **2009**, 28, 1.
  93. Mathers, A. J. ;*Clin. Infect. Dis.* **2015**, 832.
  94. Mann, C. M.; Markham, J. L. ;*J. Appl. Microbiol.* **1998**, 84, 538.

**Capítulo 8**  
**ESPECTROS**

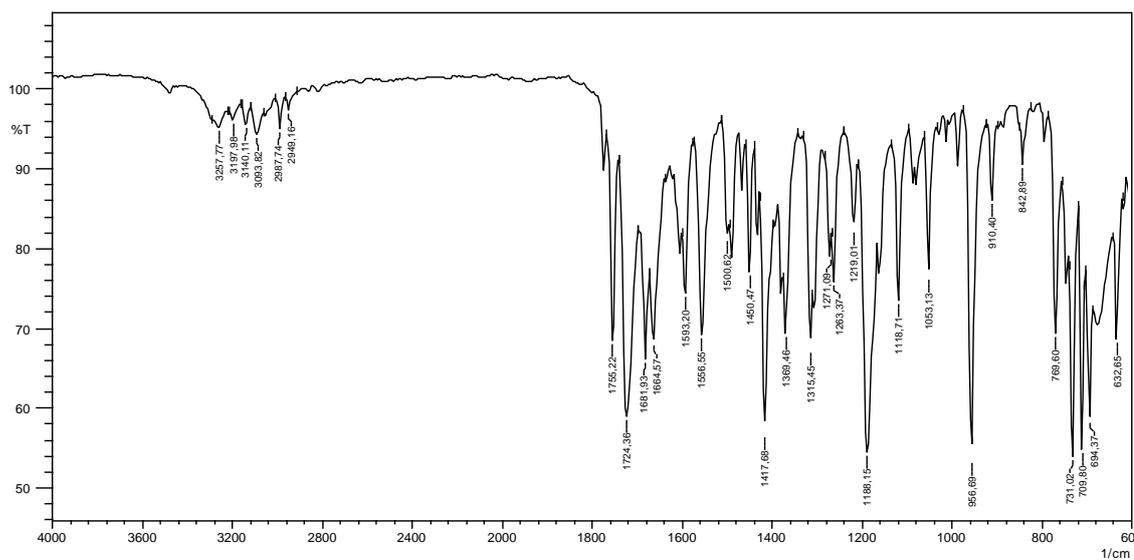
## 8. ESPECTROS



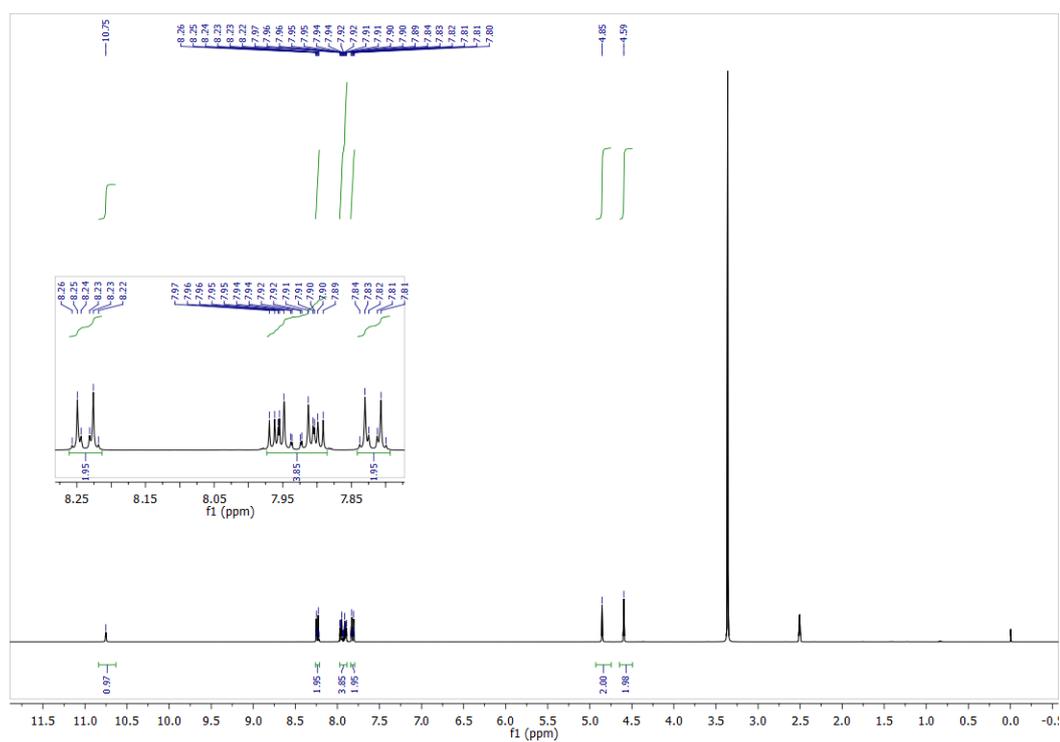
Espectro 1 – Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(fenilamino)etil (47a) (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz).



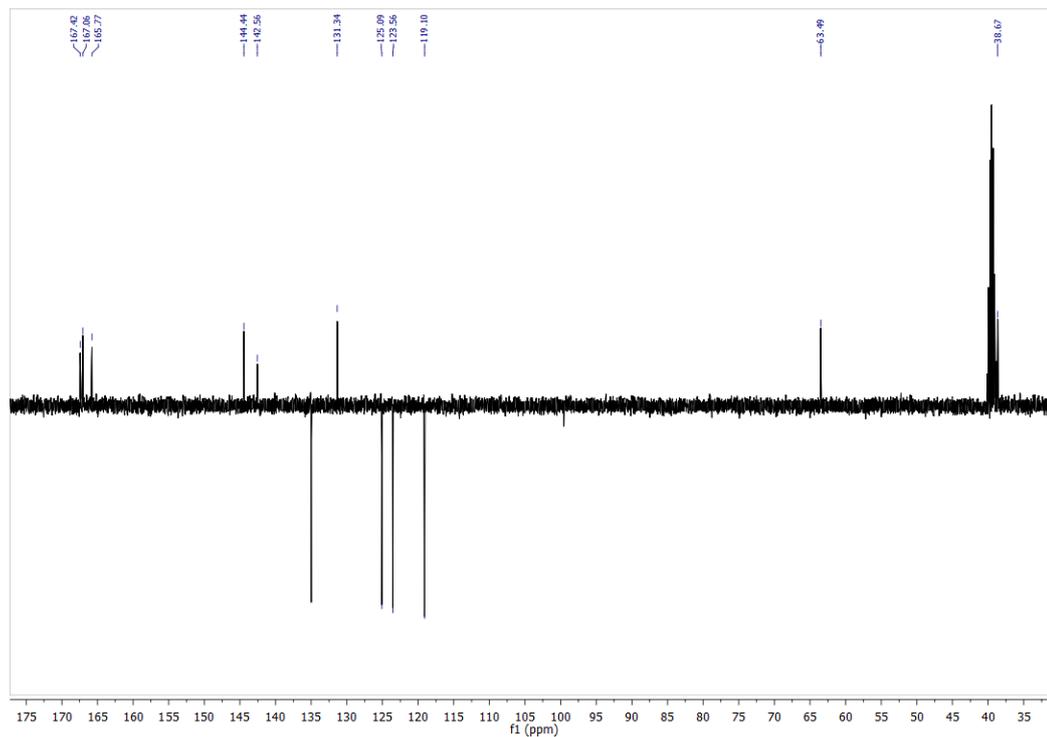
Espectro 2 - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(fenilamino)etil (47a) (DMSO-d<sub>6</sub>, 101MHz).



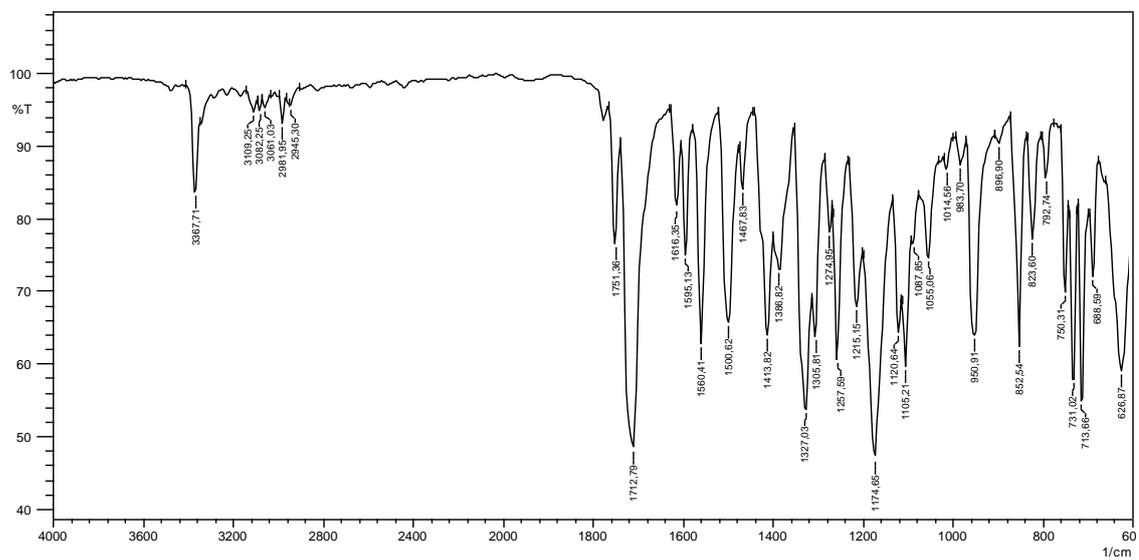
**Espectro 3** – Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(fenilamino)etil (**47a**).



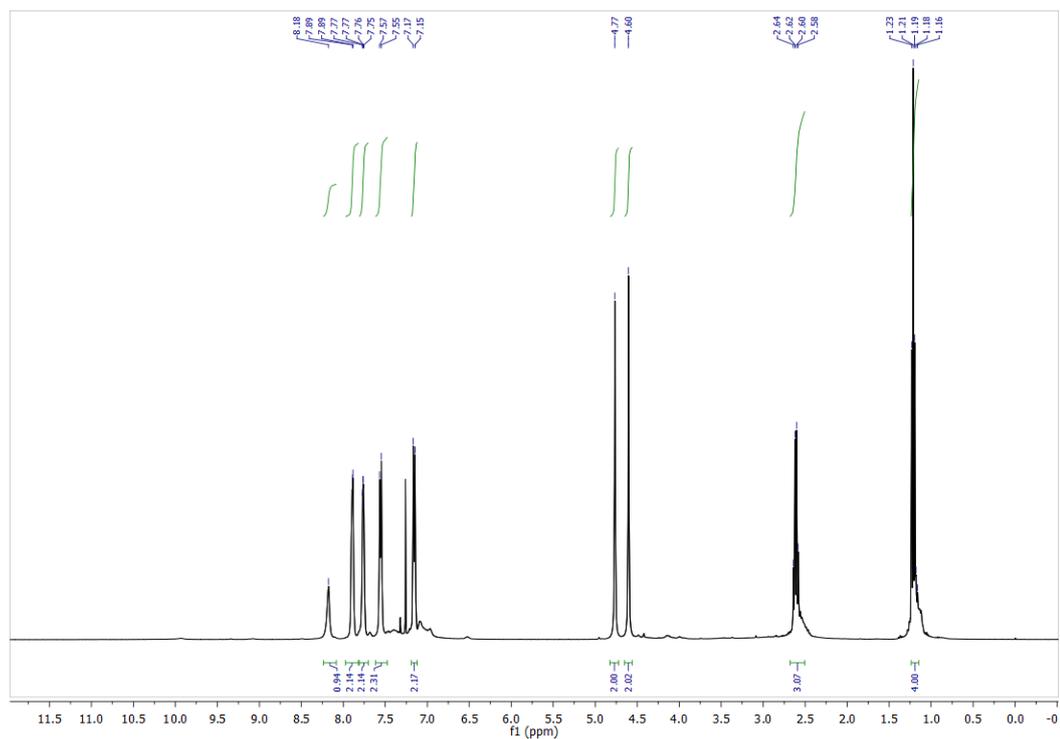
**Espectro 4** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**47b**) (DMSO- $d_6$ , 400MHz).



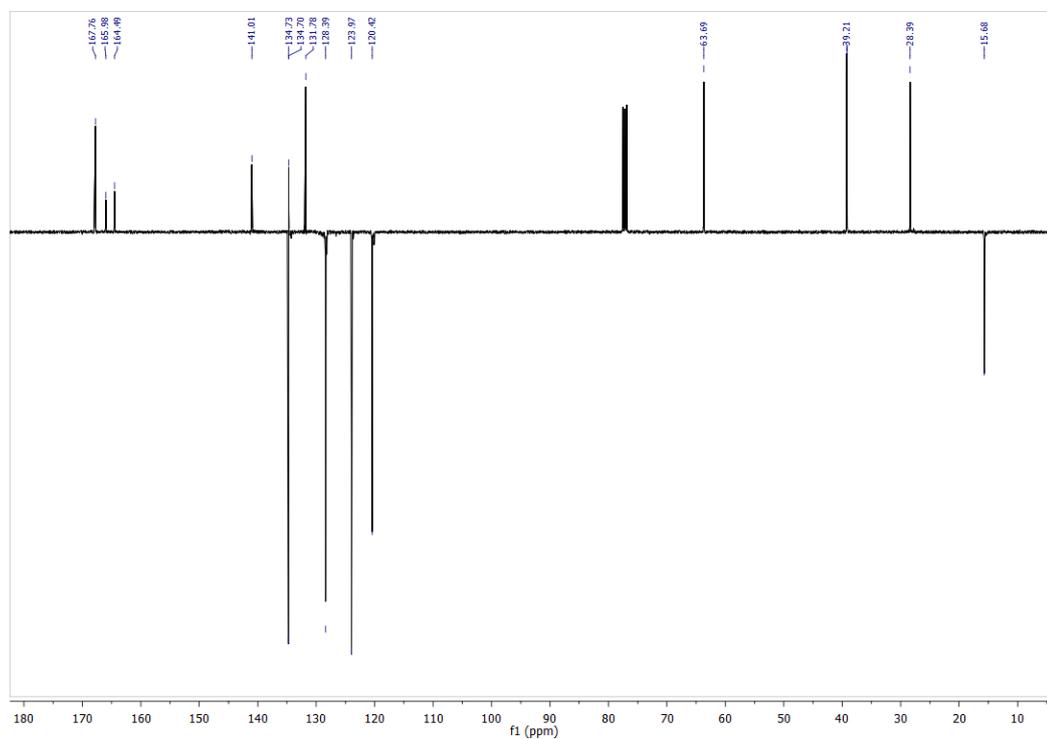
**Espectro 5** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**47b**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 101MHz).



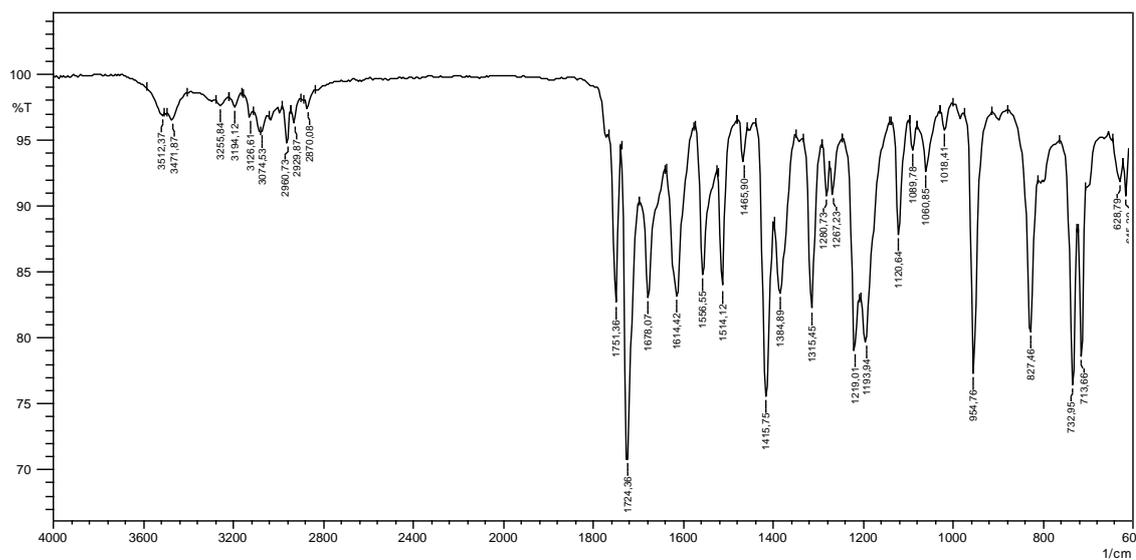
**Espectro 6** - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**47b**).



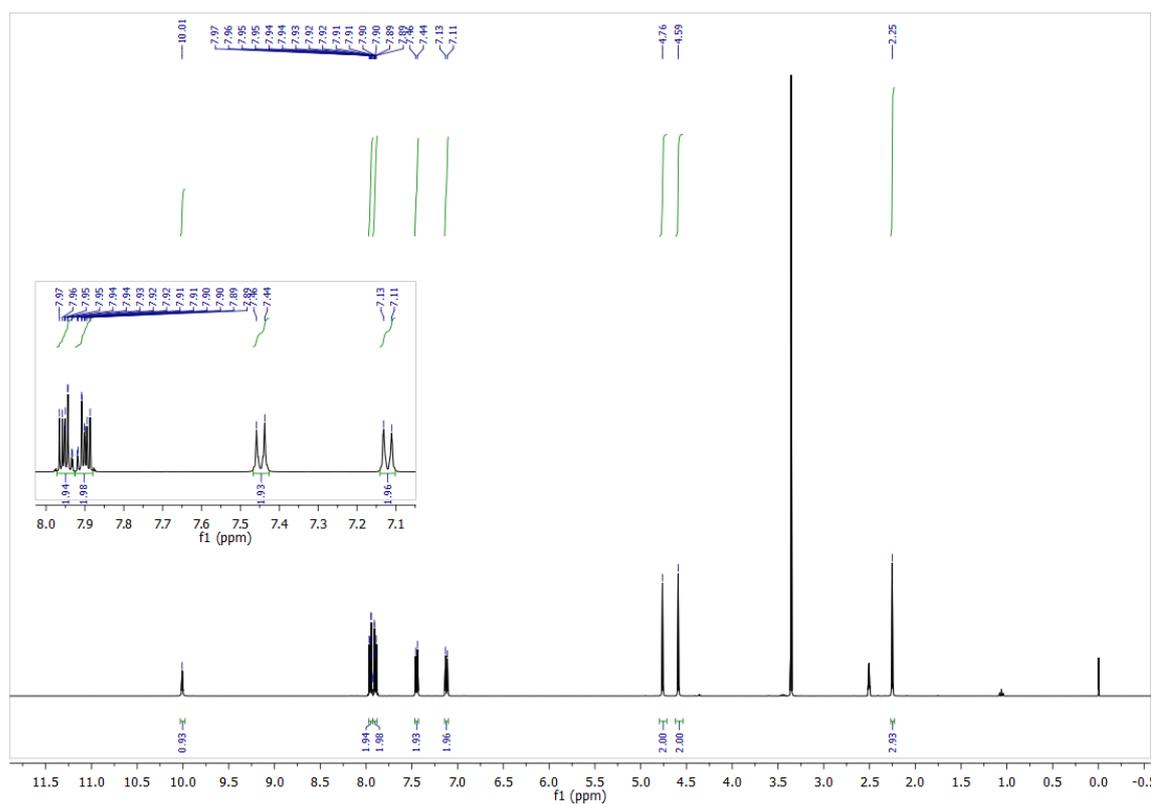
**Espectro 7** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (**47c**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz).



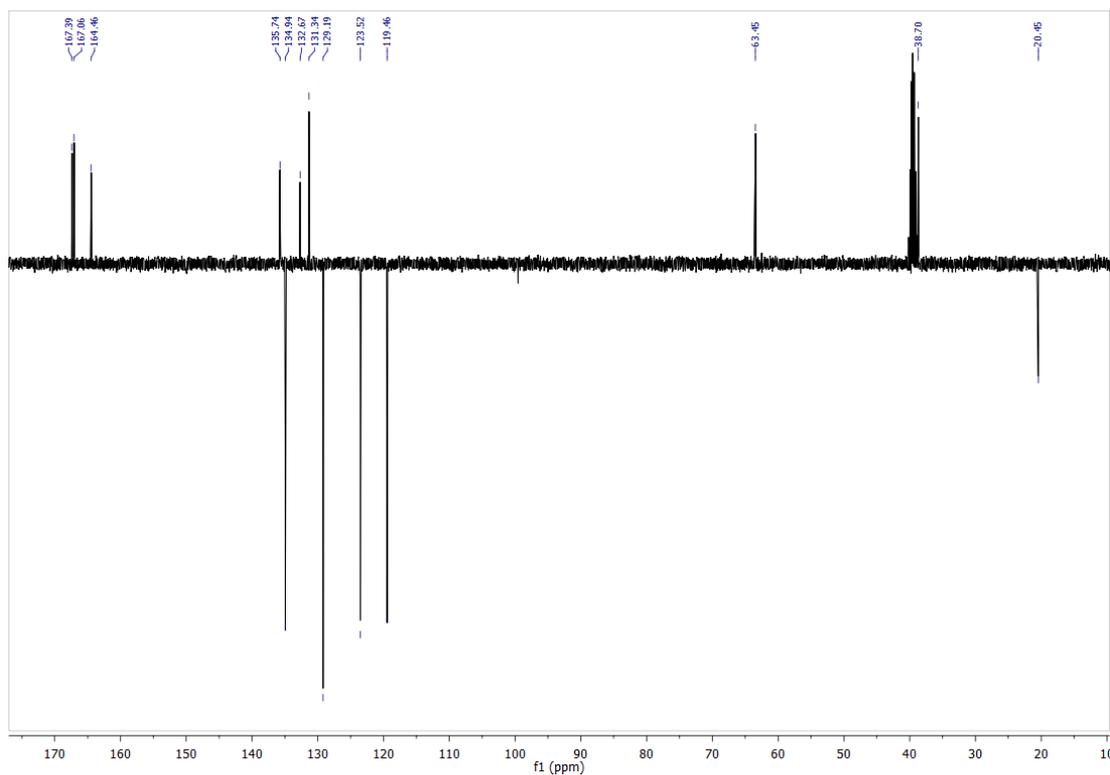
**Espectro 8** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (**47c**) (CDCl<sub>3</sub>, 101MHz).



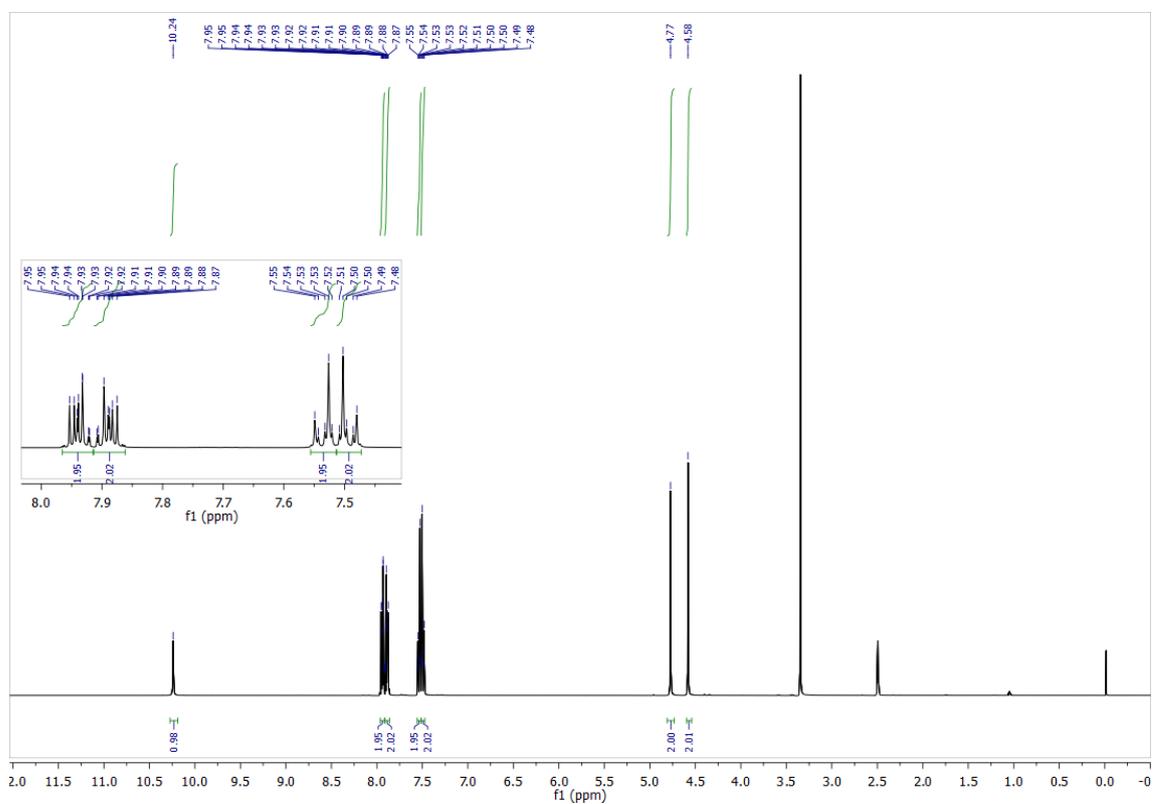
**Espectro 9** - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-etilfenil)amino)-2-oxoetil (47c).



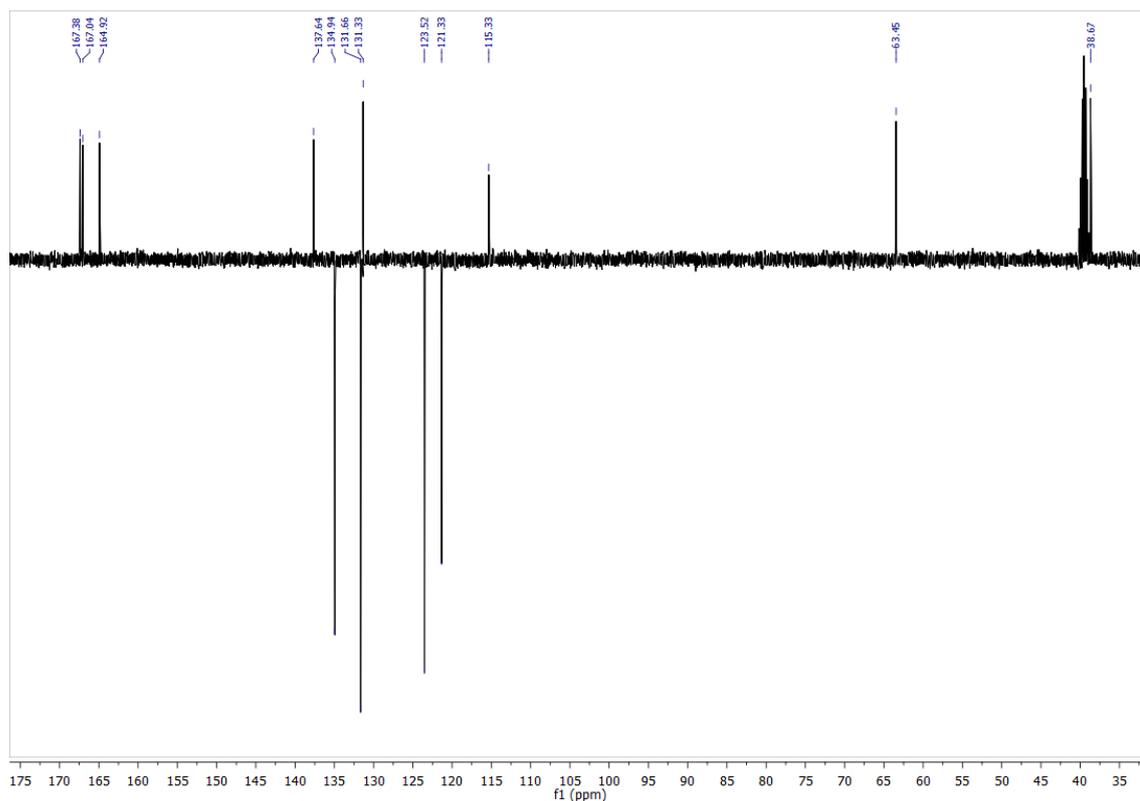
**Espectro 10** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(p-tolilamino)etil (47d) (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz).



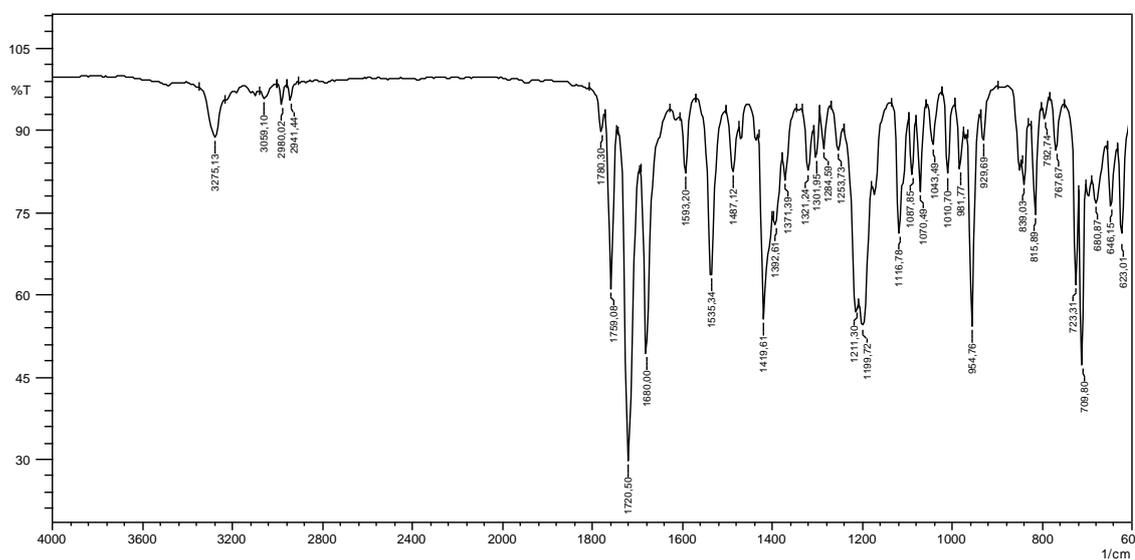
**Espectro 11** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(p-tolilamino)etil (**47d**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 101MHz).



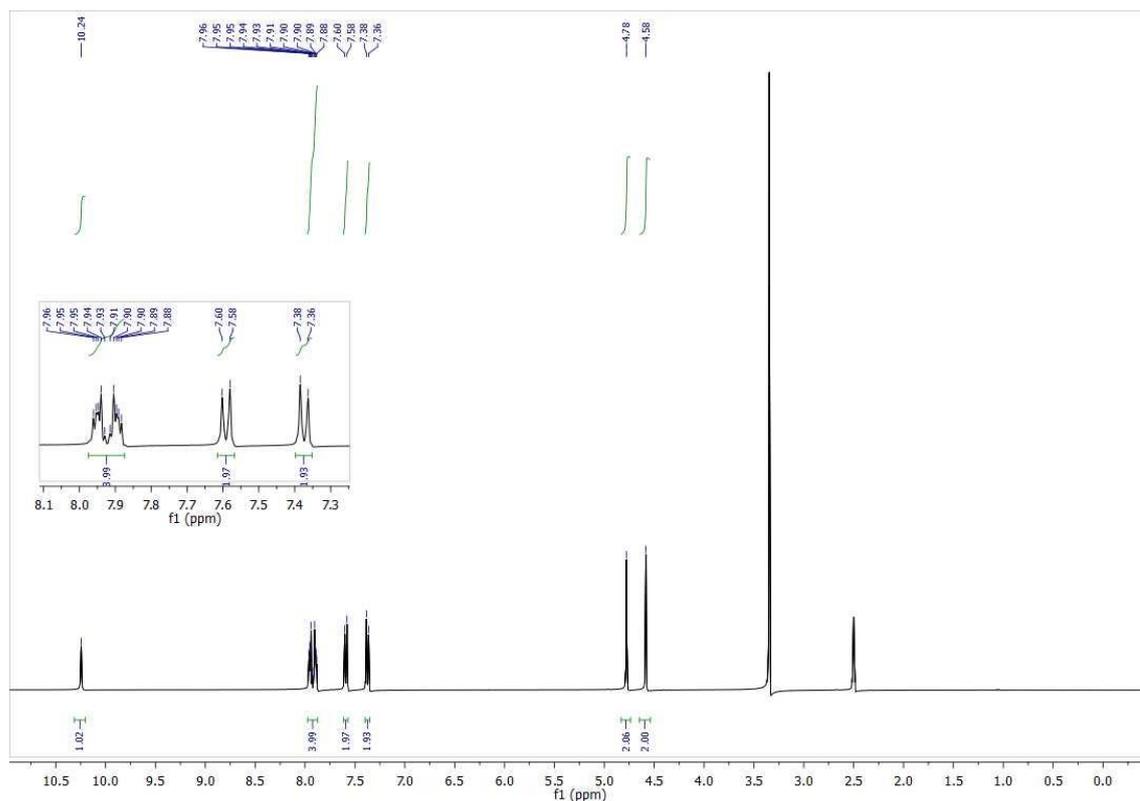
**Espectro 12** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (**47e**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz).



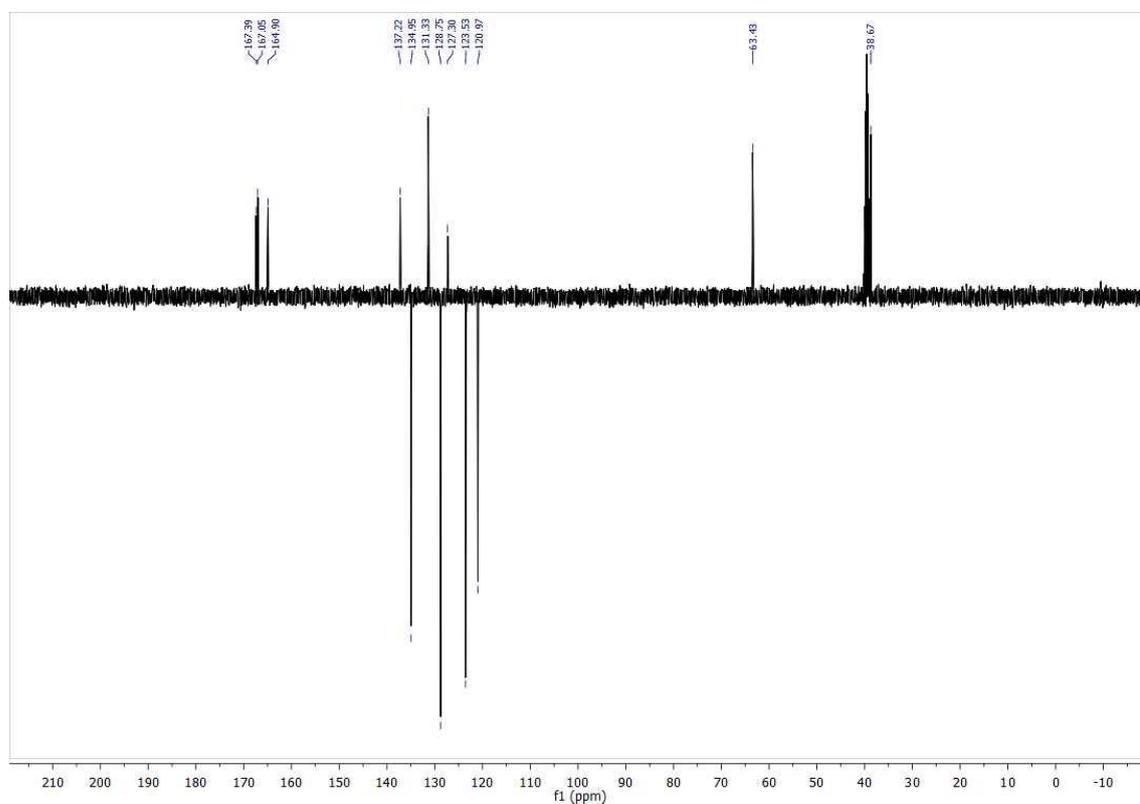
**Espectro 13** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (**47e**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 101MHz).



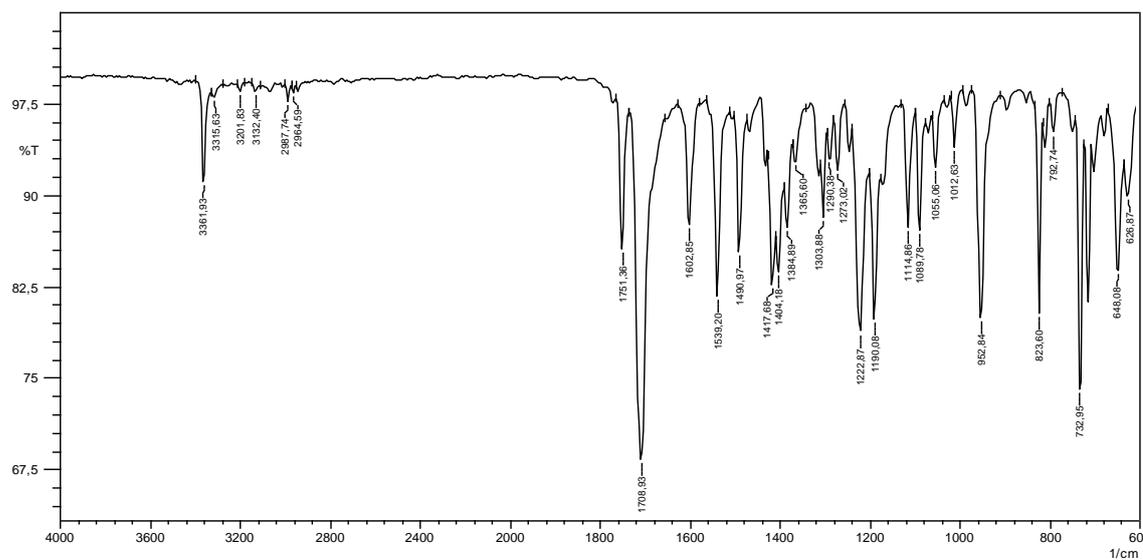
**Espectro 14** - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil (**47e**).



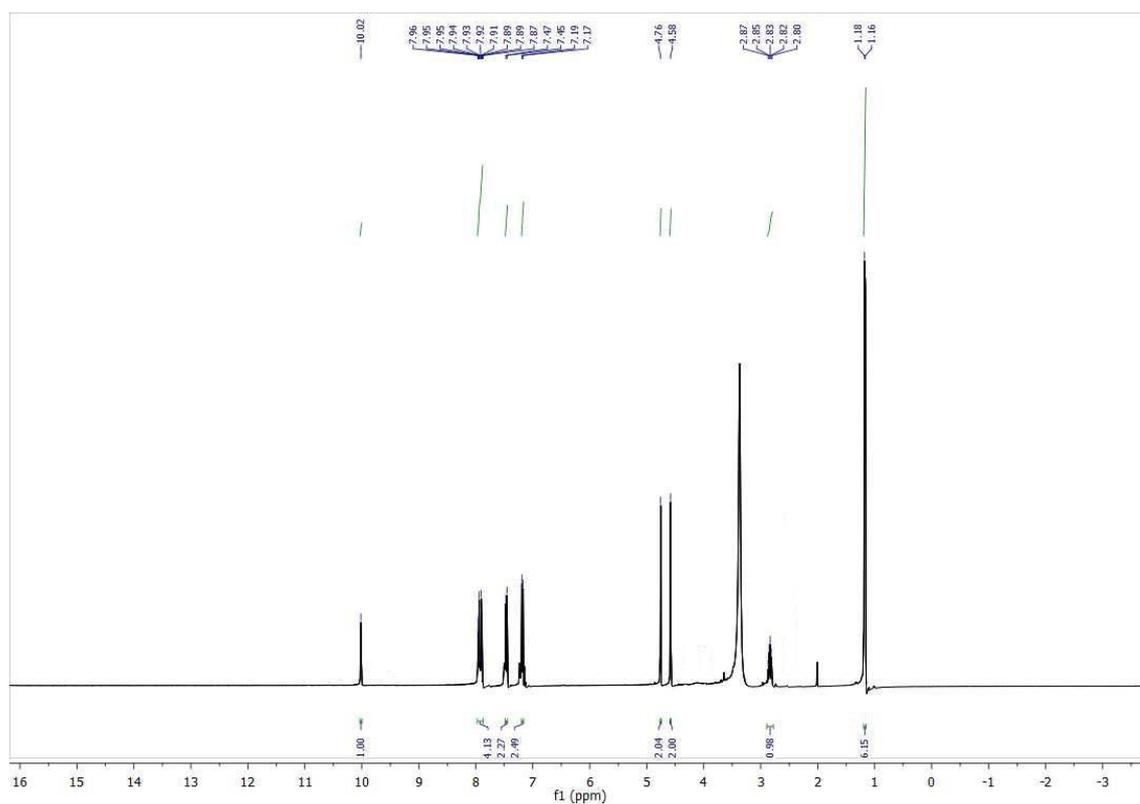
**Espectro 15** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (47f) (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz).



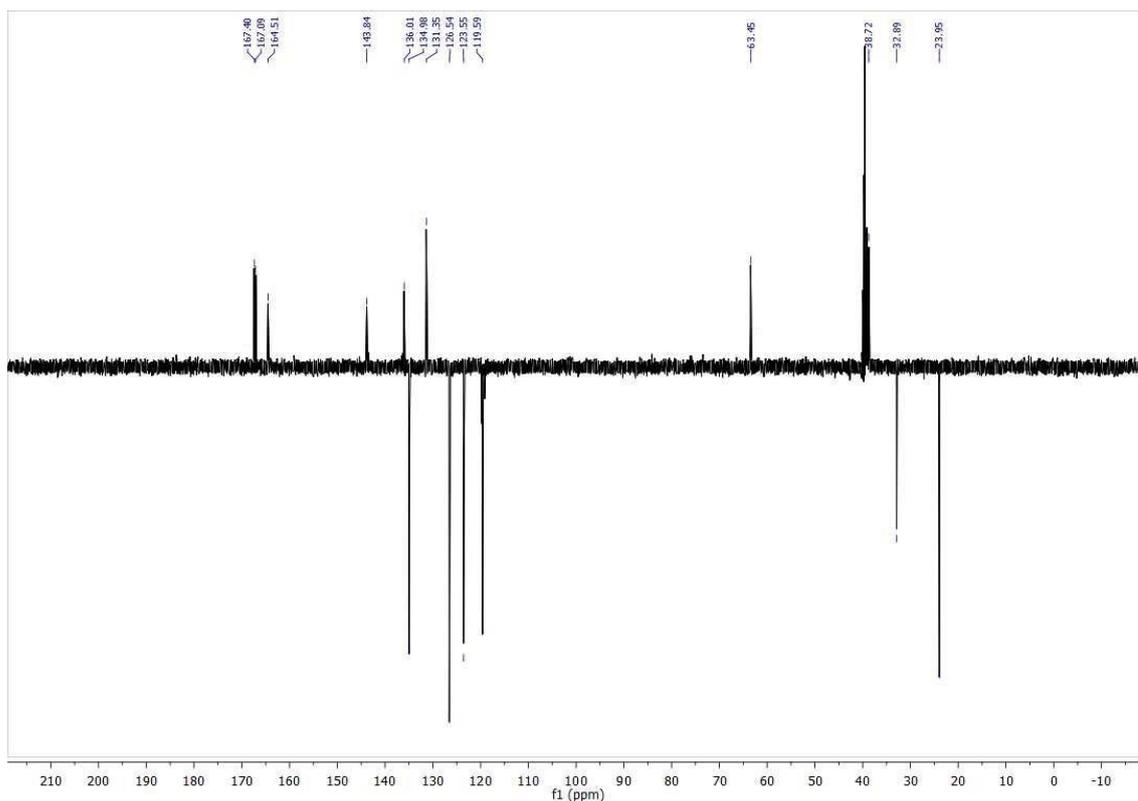
**Espectro 16** - Espectro APT  $^{13}\text{C}$  do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (47f) (DMSO-d<sub>6</sub>, 101MHz).



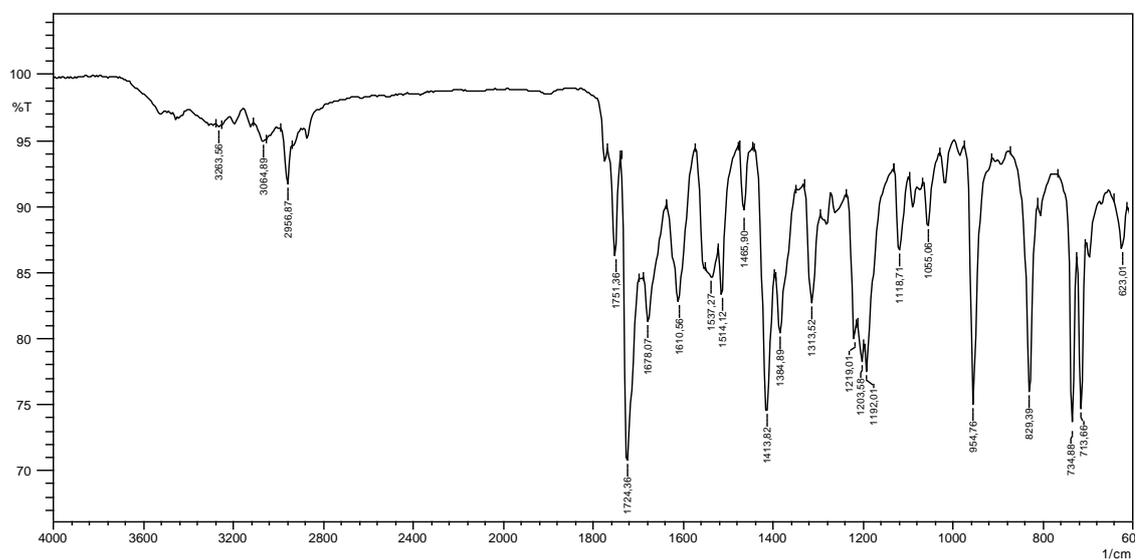
**Espectro 17** - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil (47f).



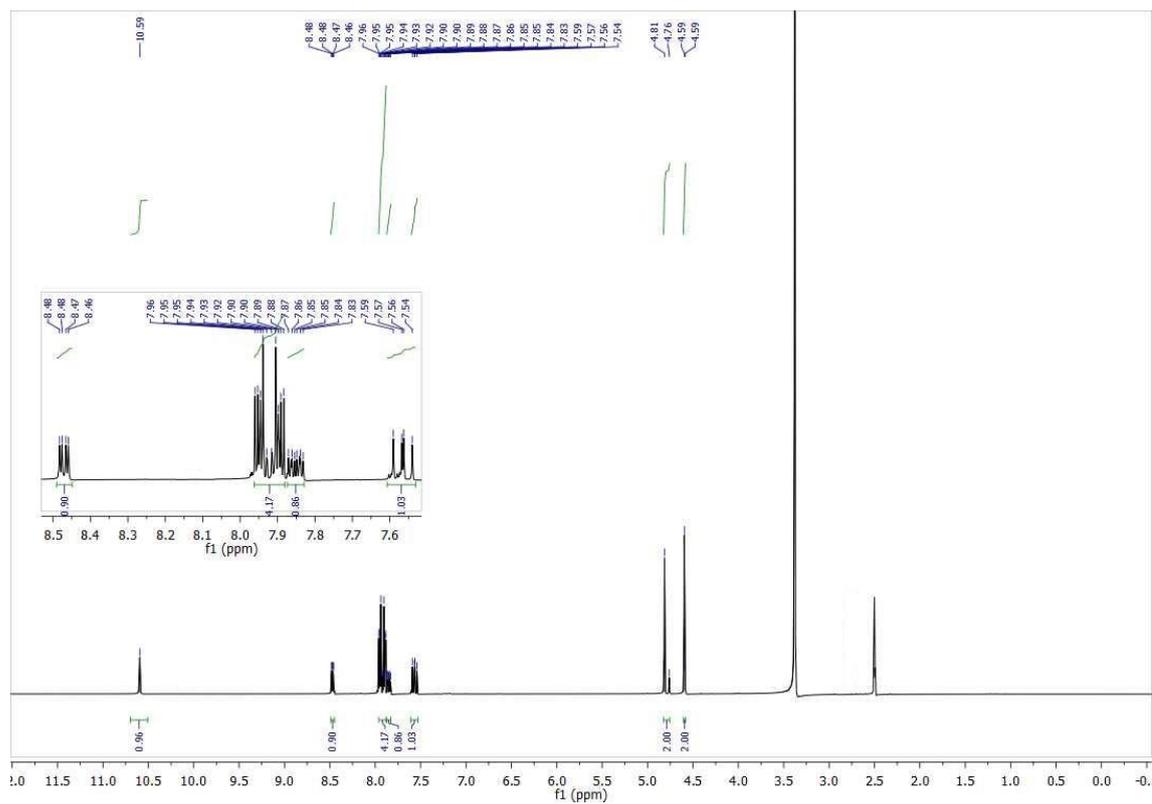
**Espectro 18** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (47g) (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz).



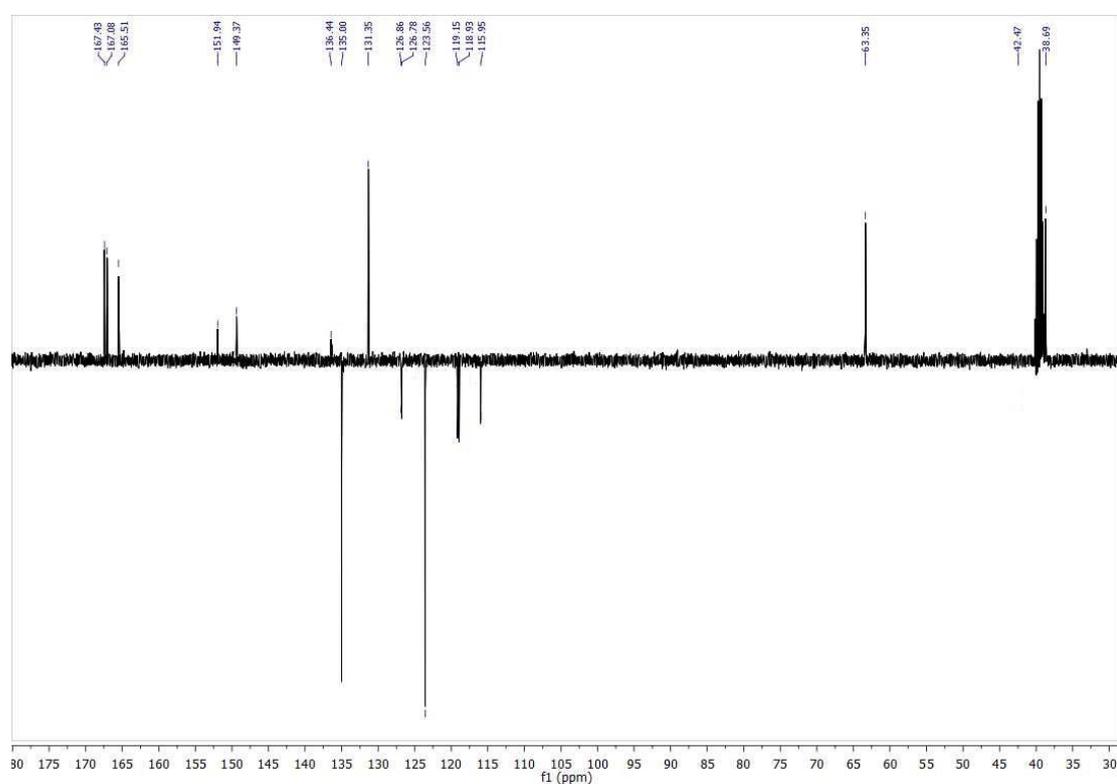
**Espectro 19** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (47g) (DMSO-d6, 101MHz).



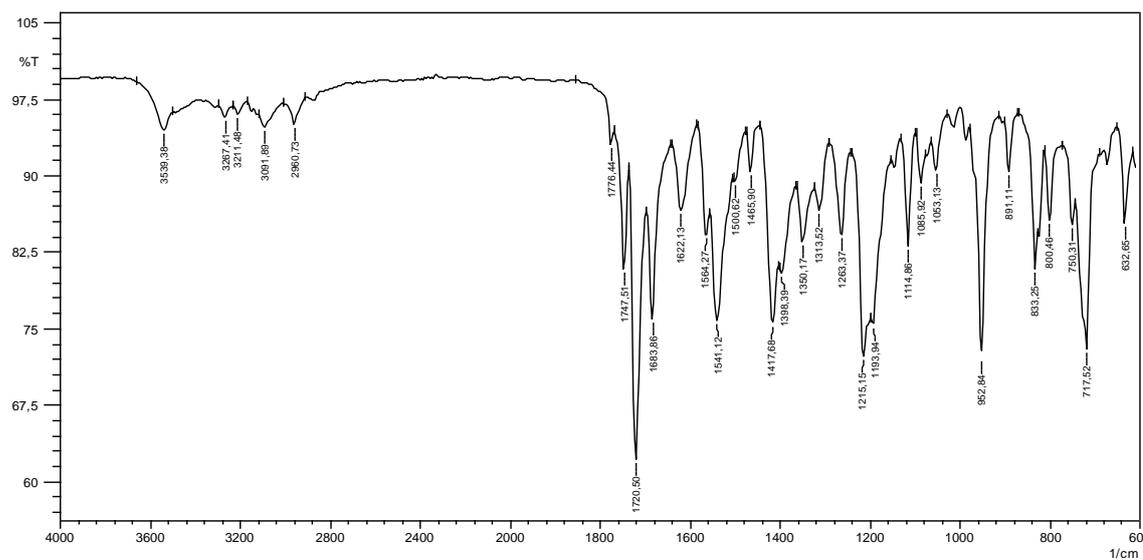
**Espectro 20** - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-isopropilfenil)amino)-2-oxoetil (47g).



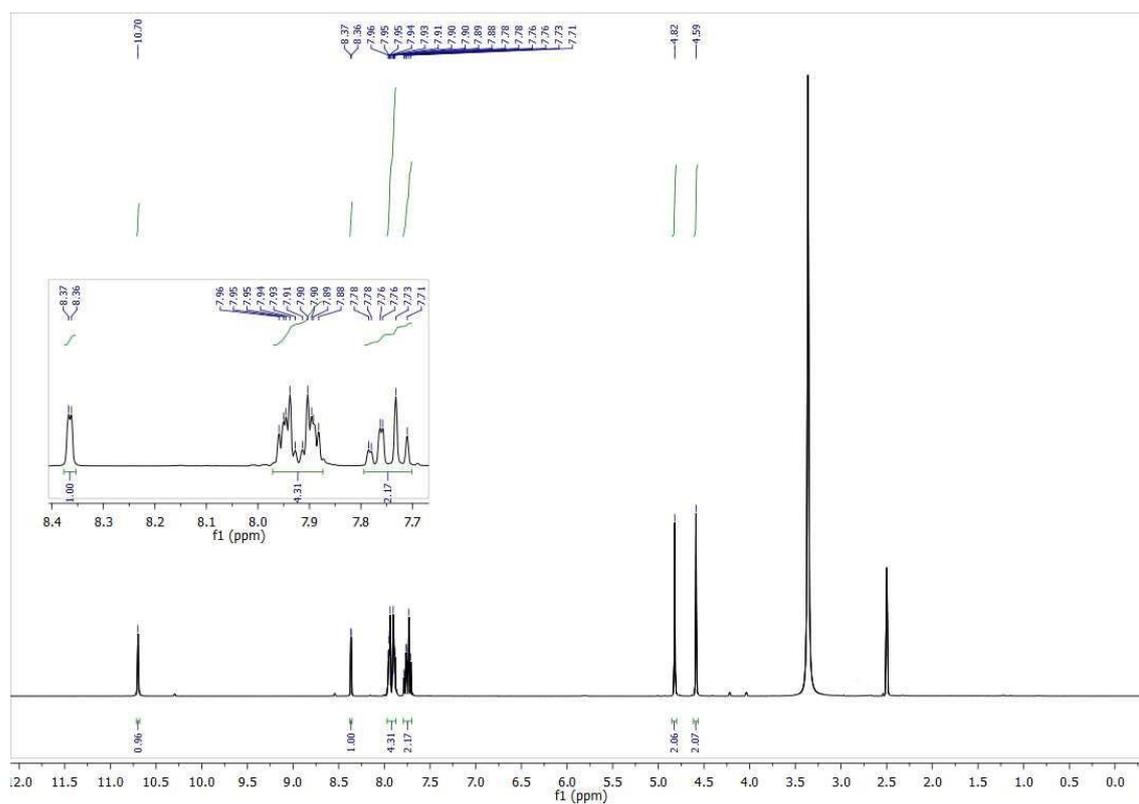
**Espectro 21** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**47h**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 400MHz).



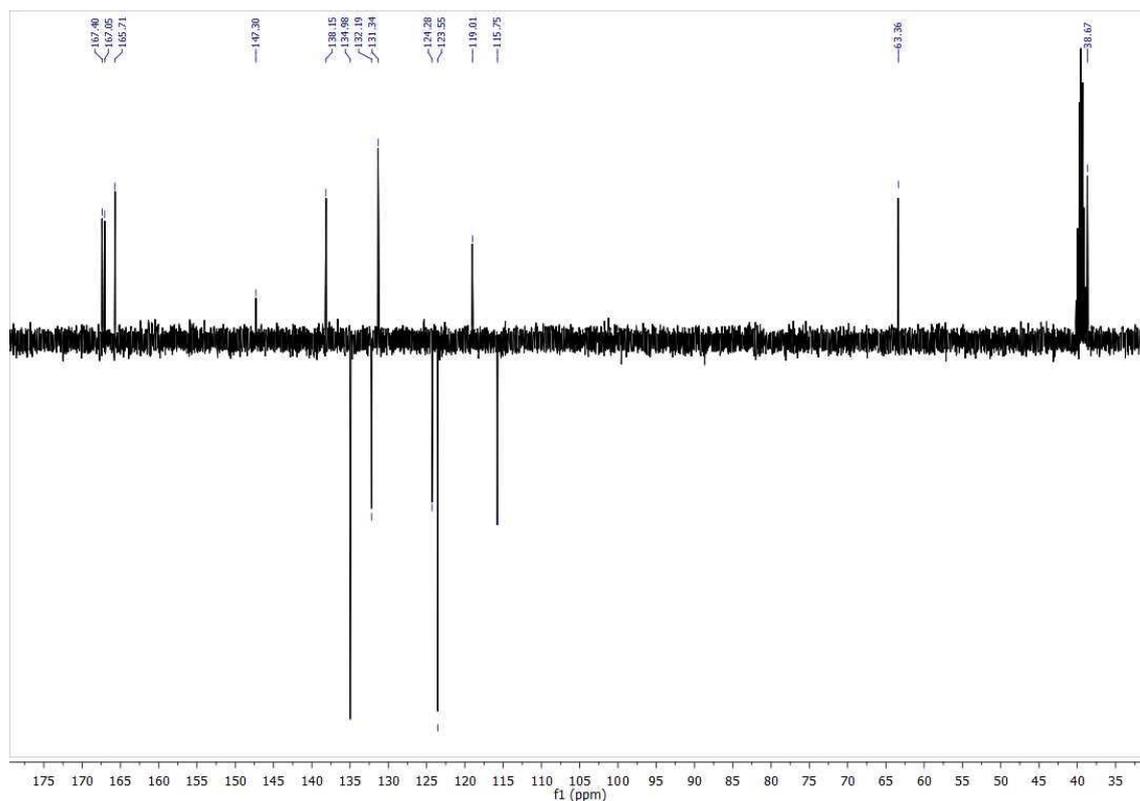
**Espectro 22** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**47h**) (DMSO-d<sub>6</sub>, 101MHz).



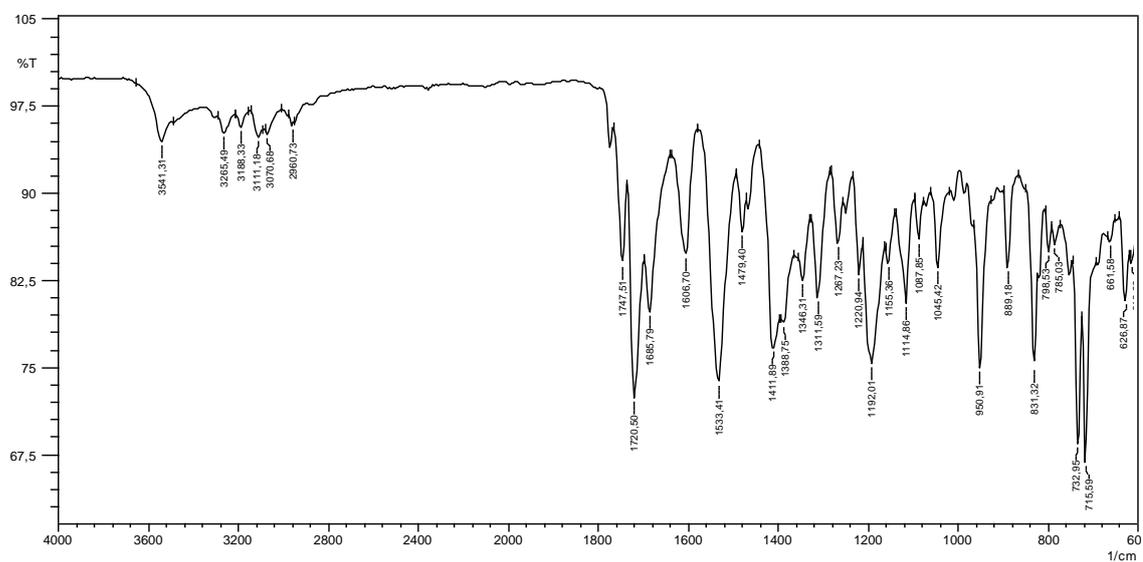
**Espectro 23** - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-((4-fluor-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**47h**).



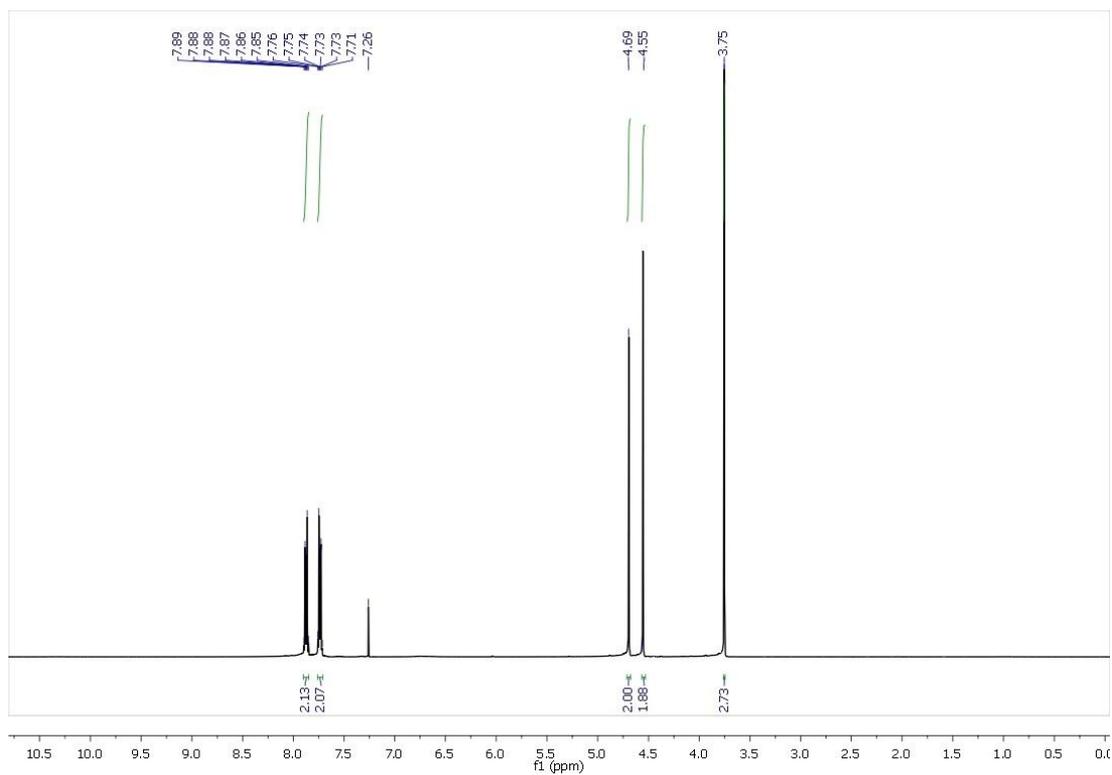
**Espectro 24** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (**47i**) (DMSO- $d_6$ , 400MHz).



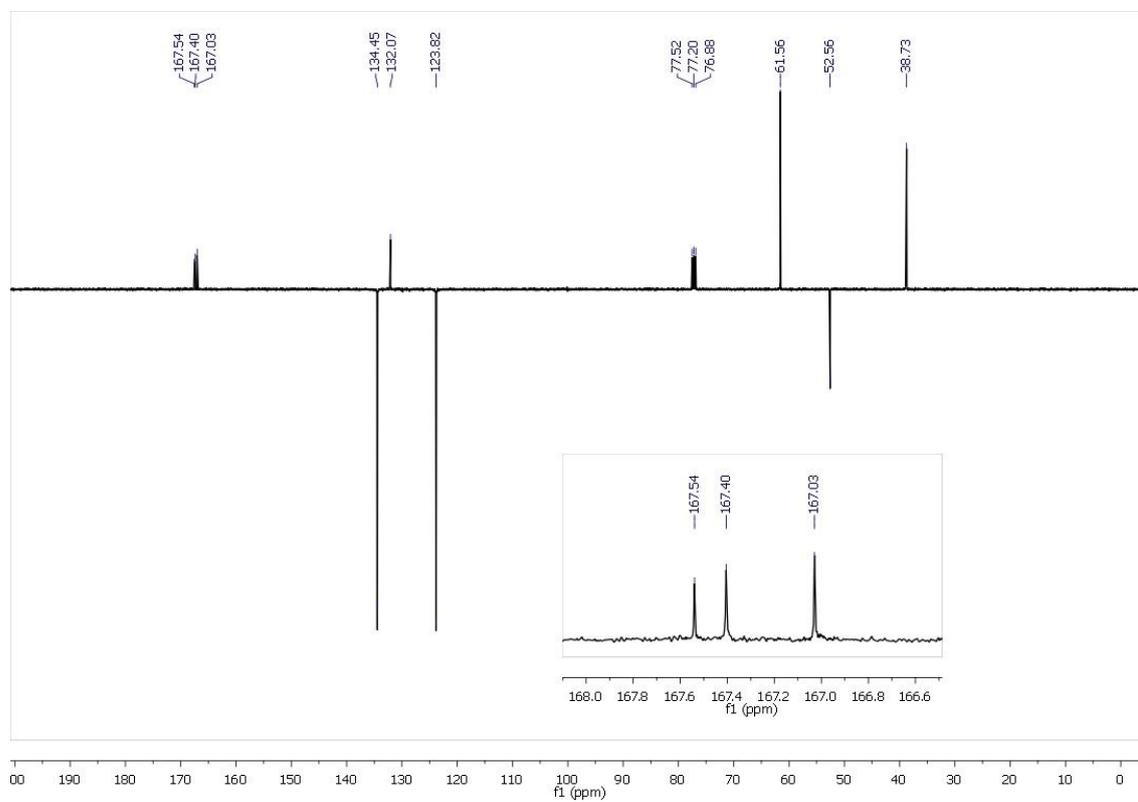
**Espectro 25** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (47i) (DMSO-d<sub>6</sub>, 101MHz).



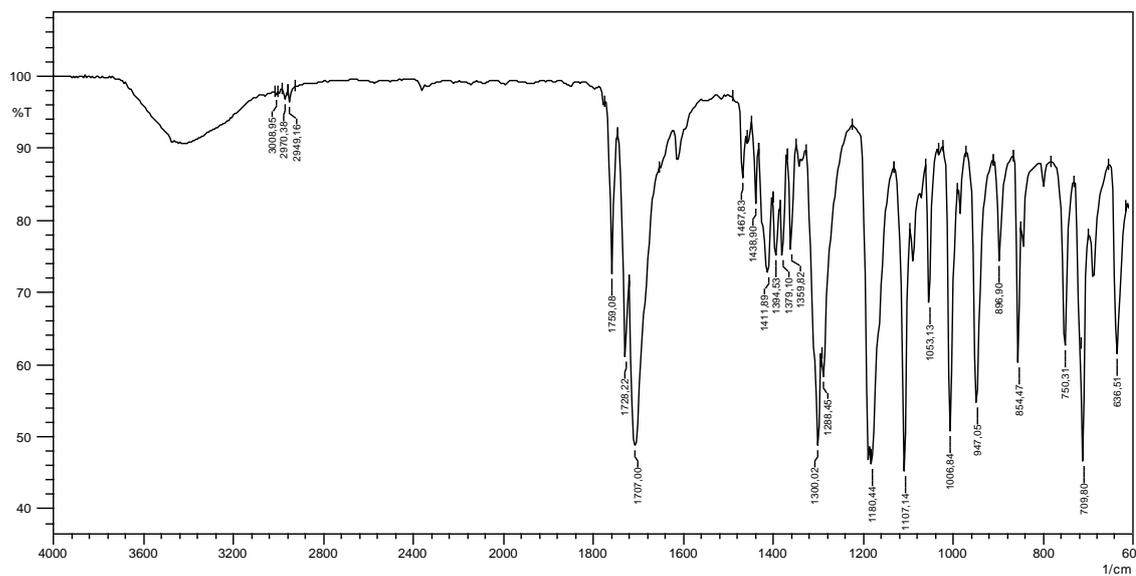
**Espectro 26** - Espectro de IV do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-((4-cloro-3-nitrofenil)amino)-2-oxoetil (47i) (ATR).



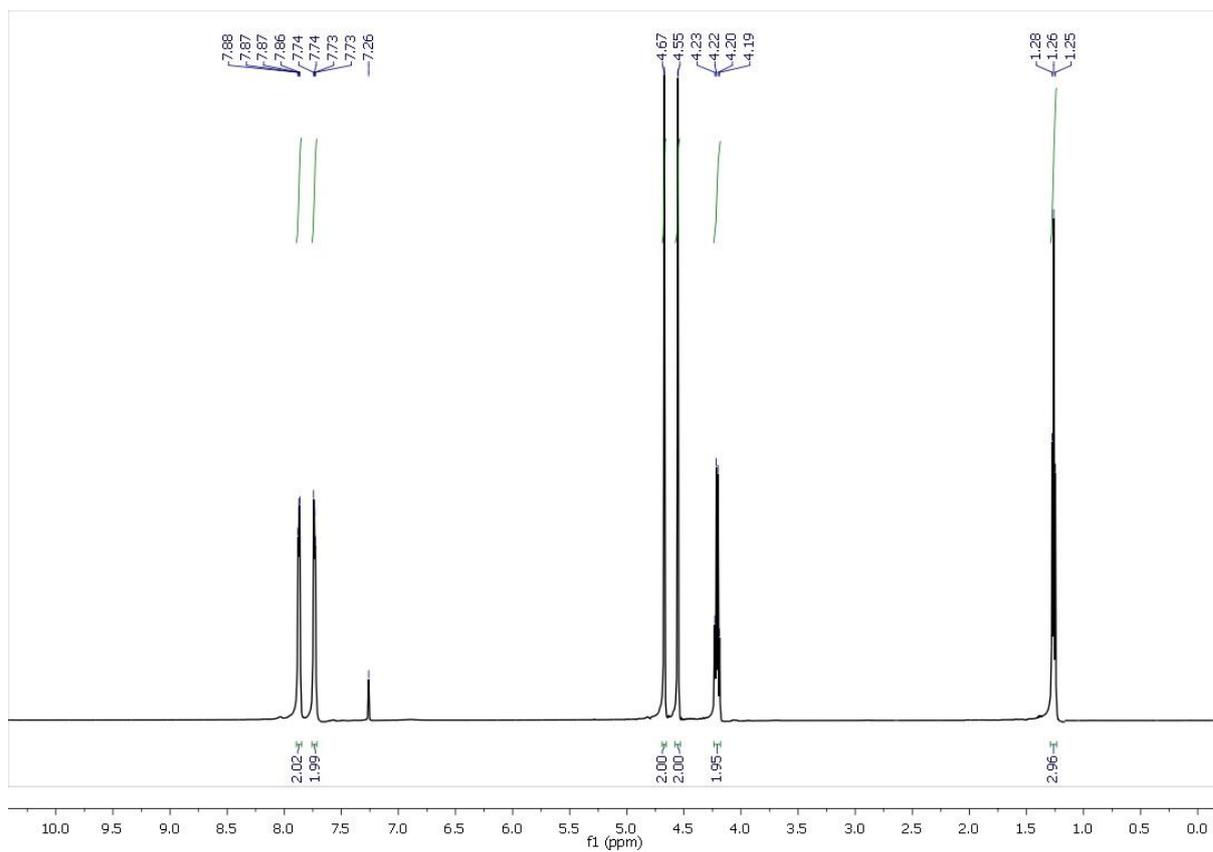
**Figura 31** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (**48a**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



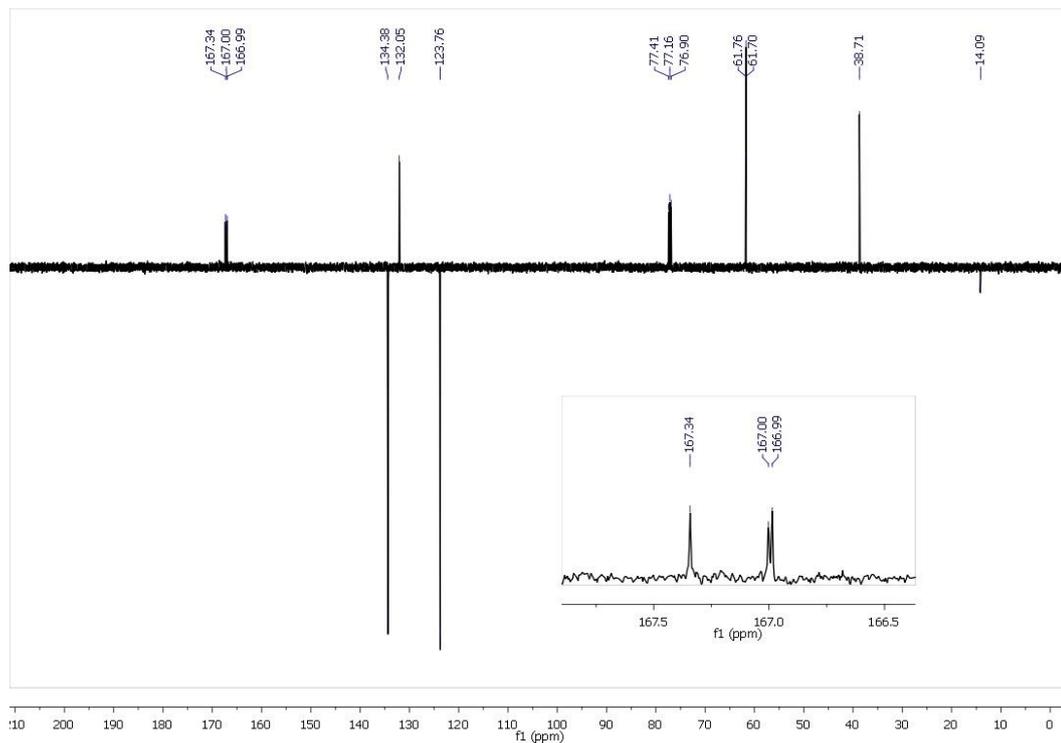
**Figura 32** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (**48a**) (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



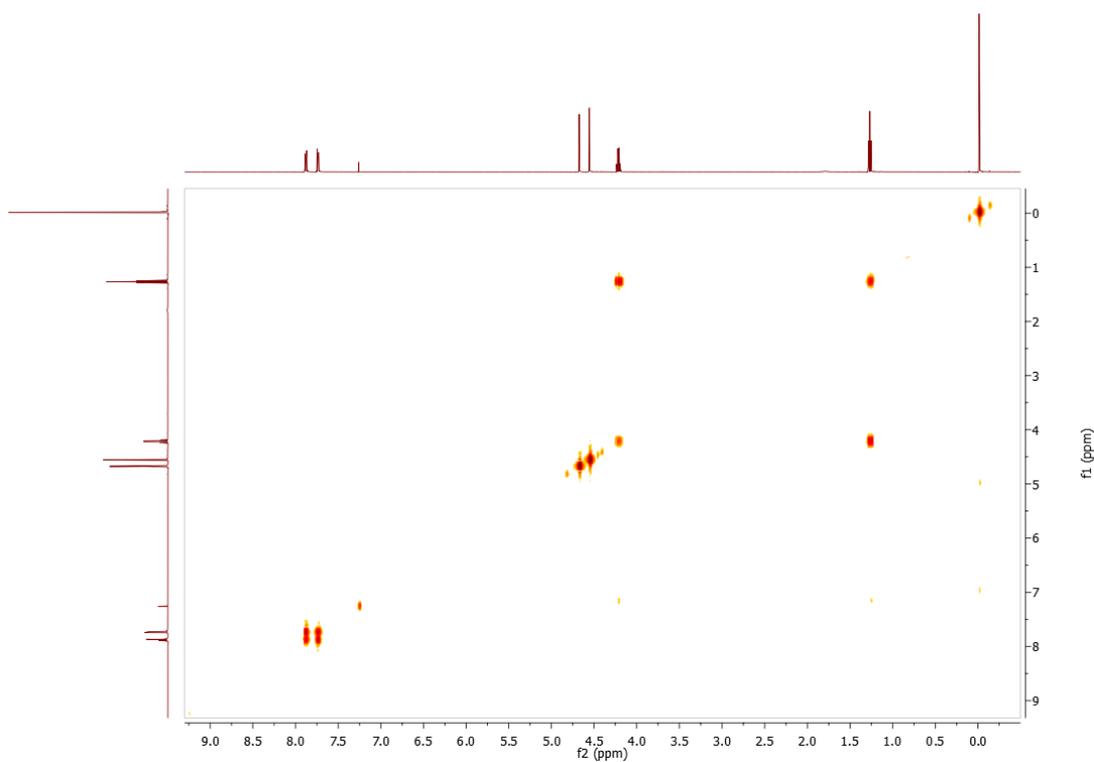
**Figura 33** - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (**48a**).



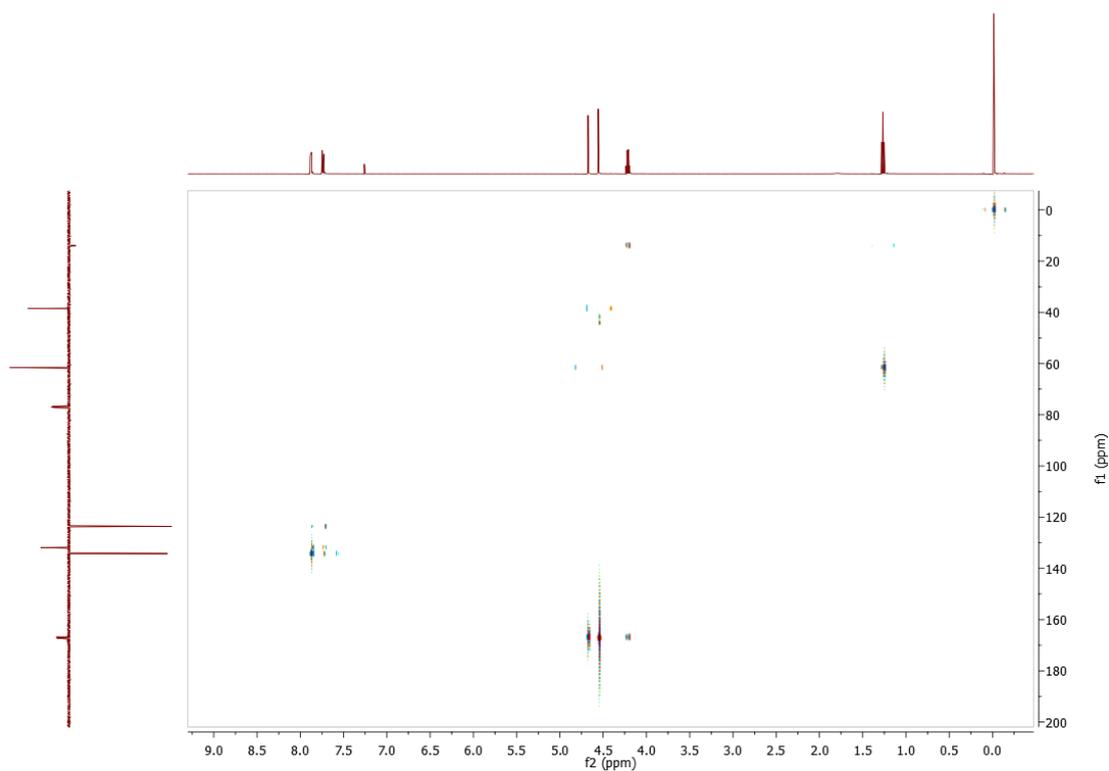
**Figura 34** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (**48b**) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



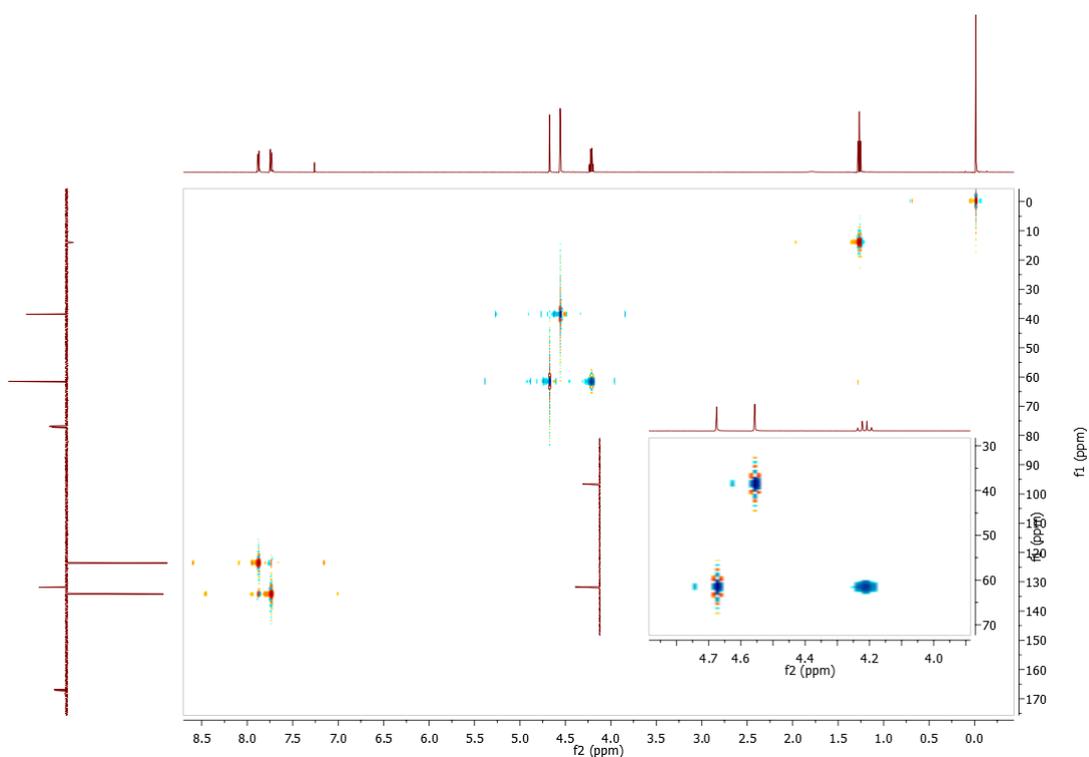
**Figura 35** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (**48b**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



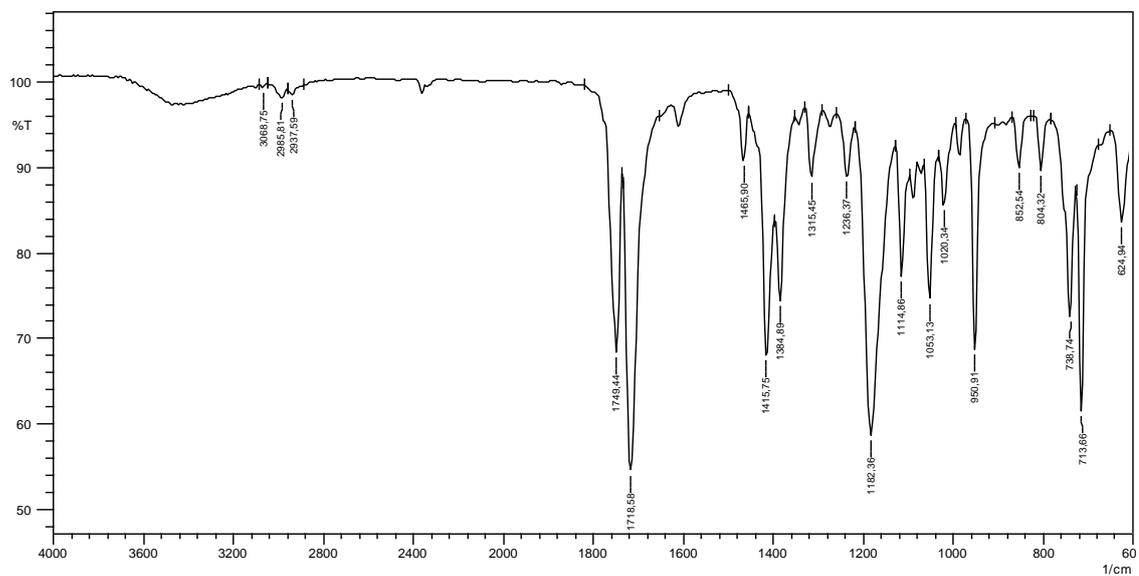
**Figura 36** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (**48b**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



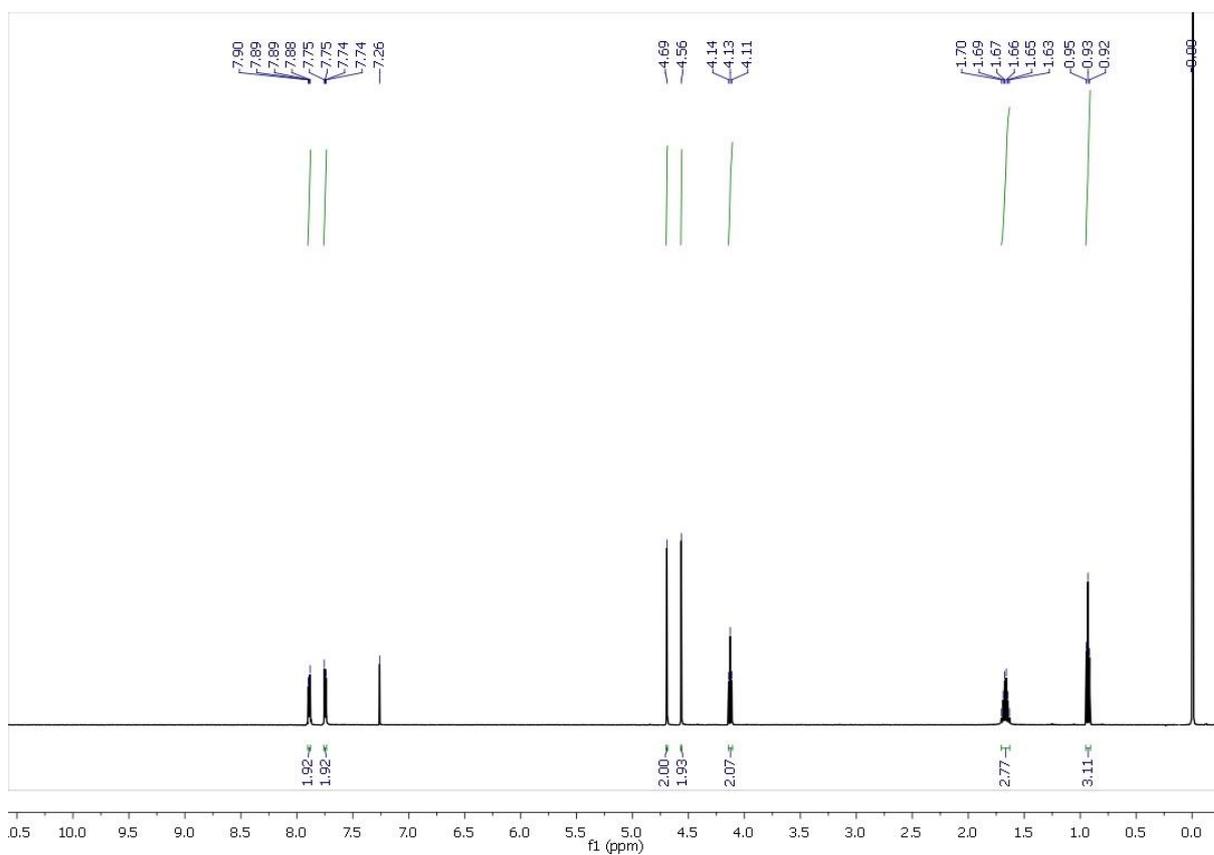
**Figura 37** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (**48b**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



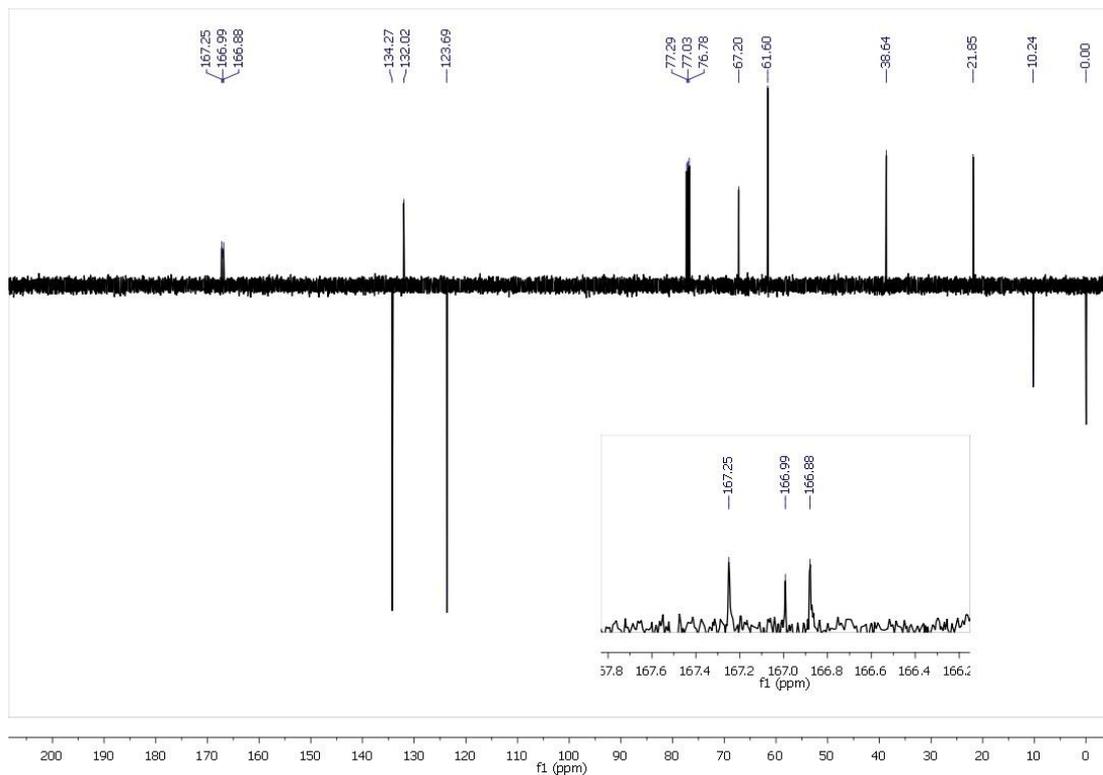
**Figura 38** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (**48b**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



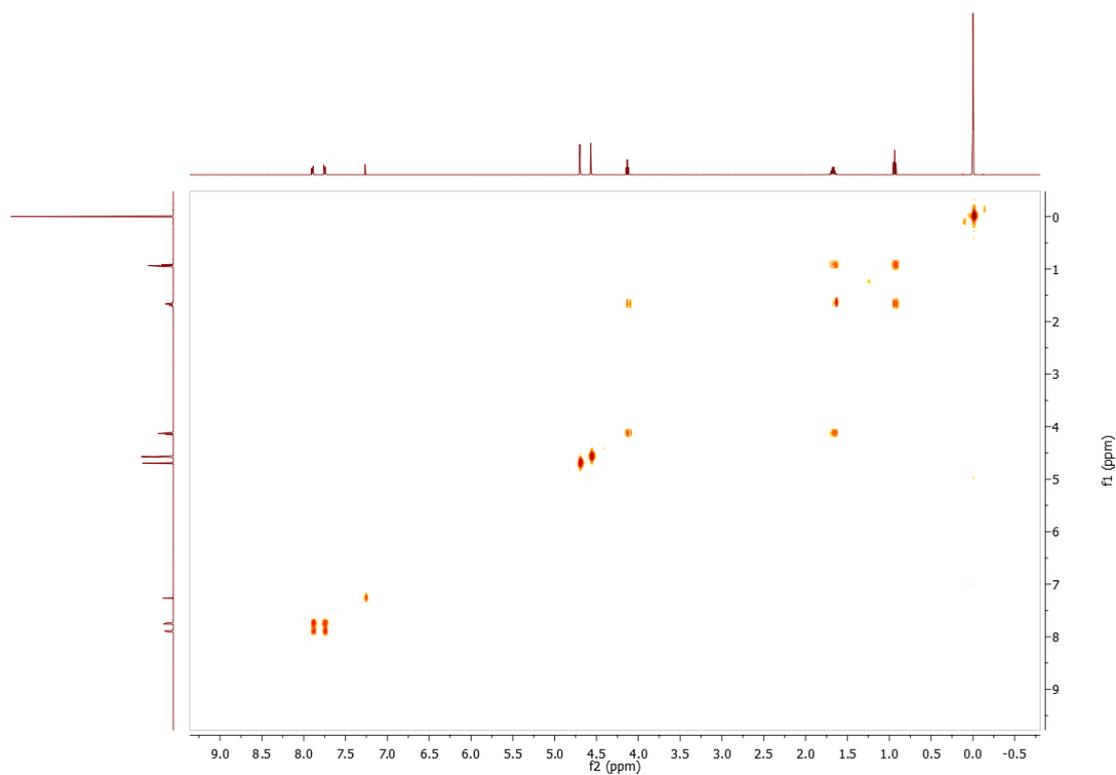
**Figura 39** - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-etoxi-2-oxoetila (**48b**).



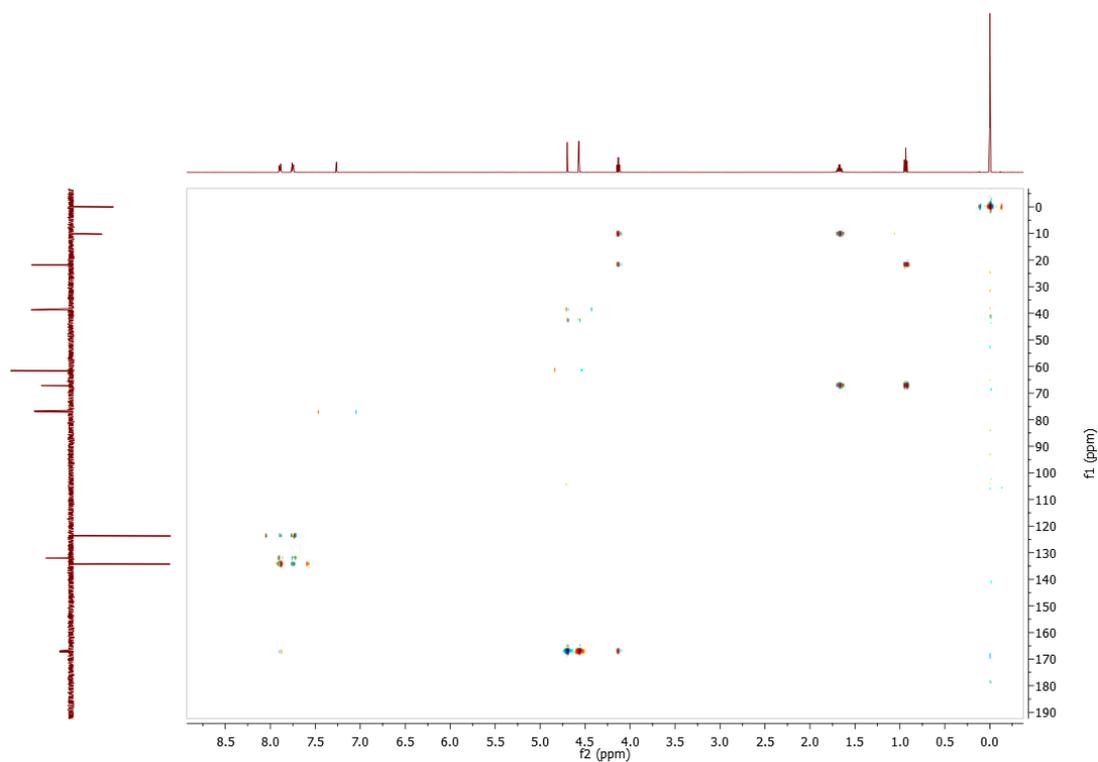
**Figura 40** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (**48c**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



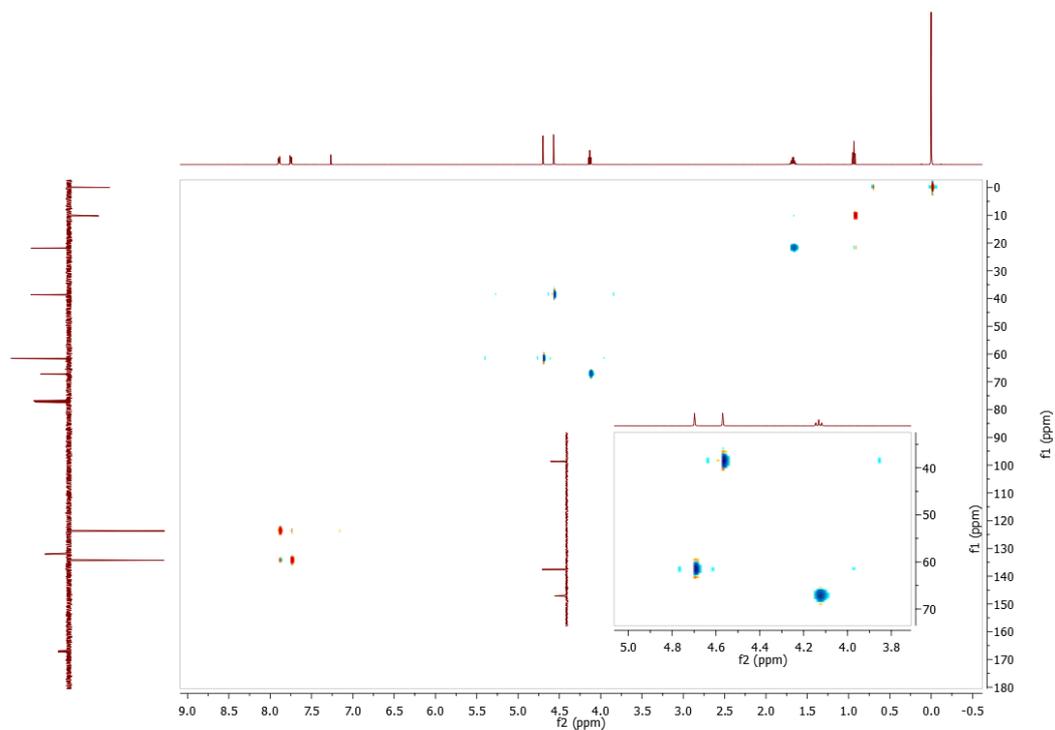
**Figura 41** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (**48c**) (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



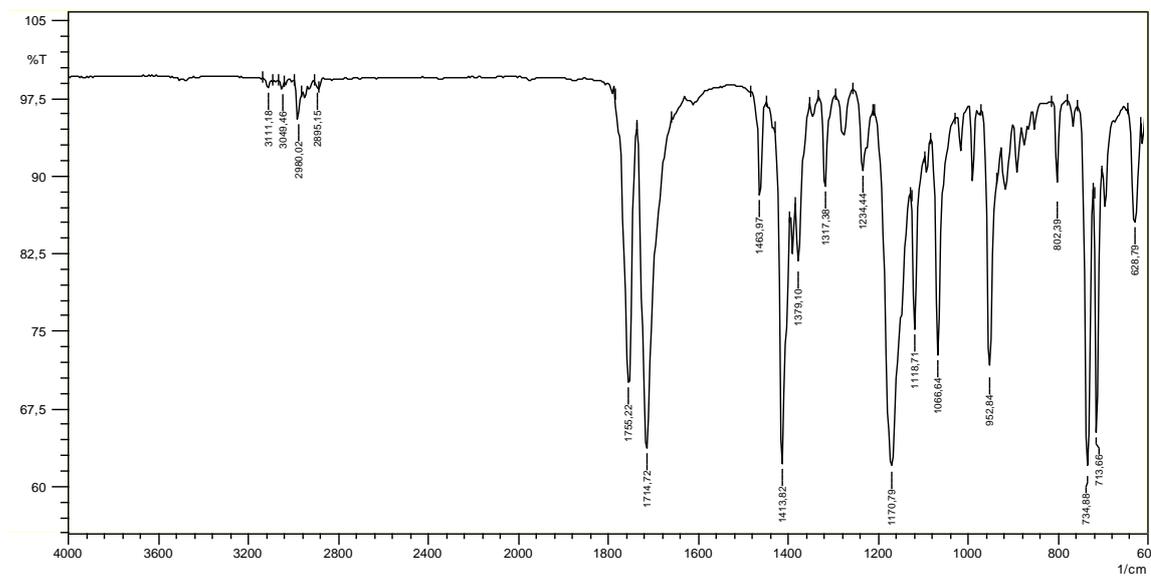
**Figura 42** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (**48c**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



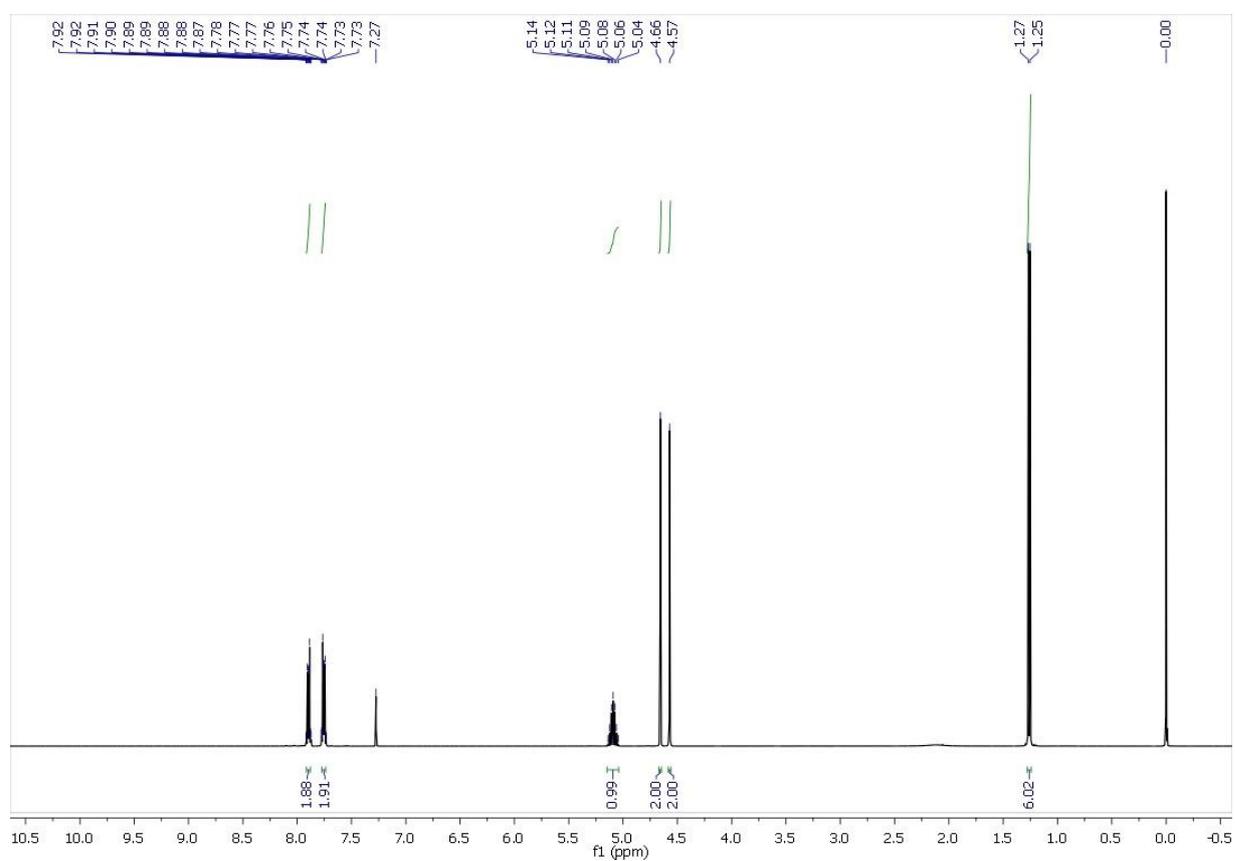
**Figura 43** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (**48c**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



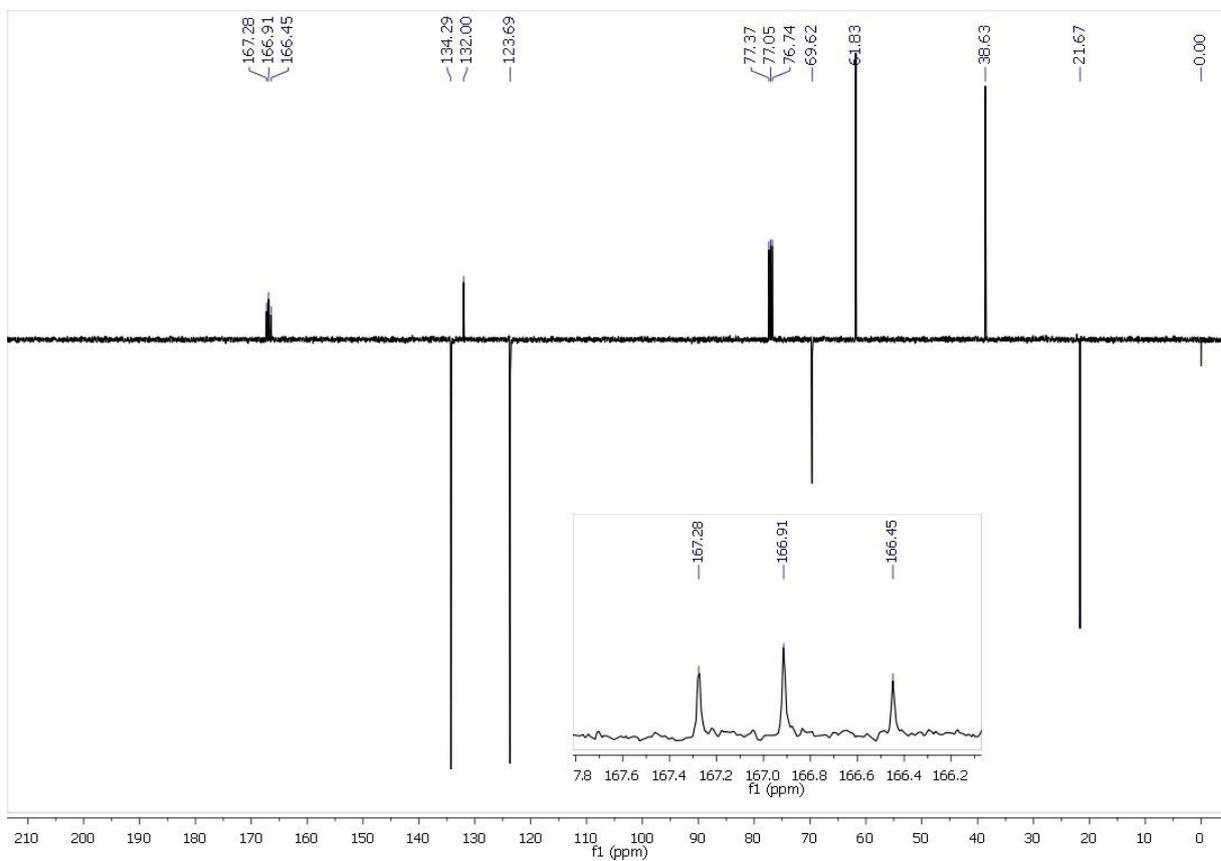
**Figura 44** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (**48c**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



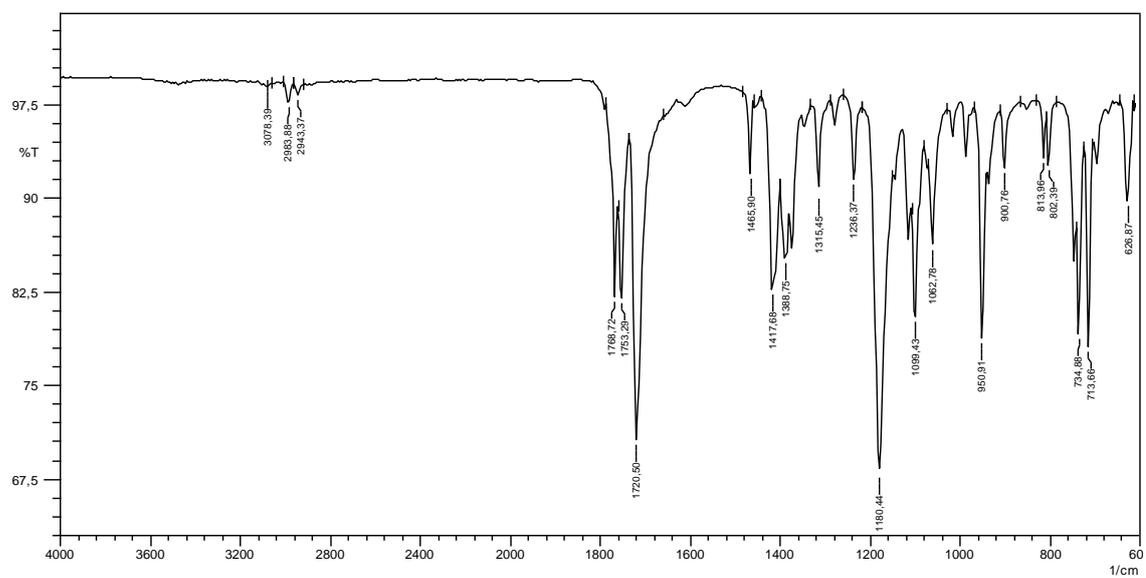
**Figura 45** - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (**48c**).



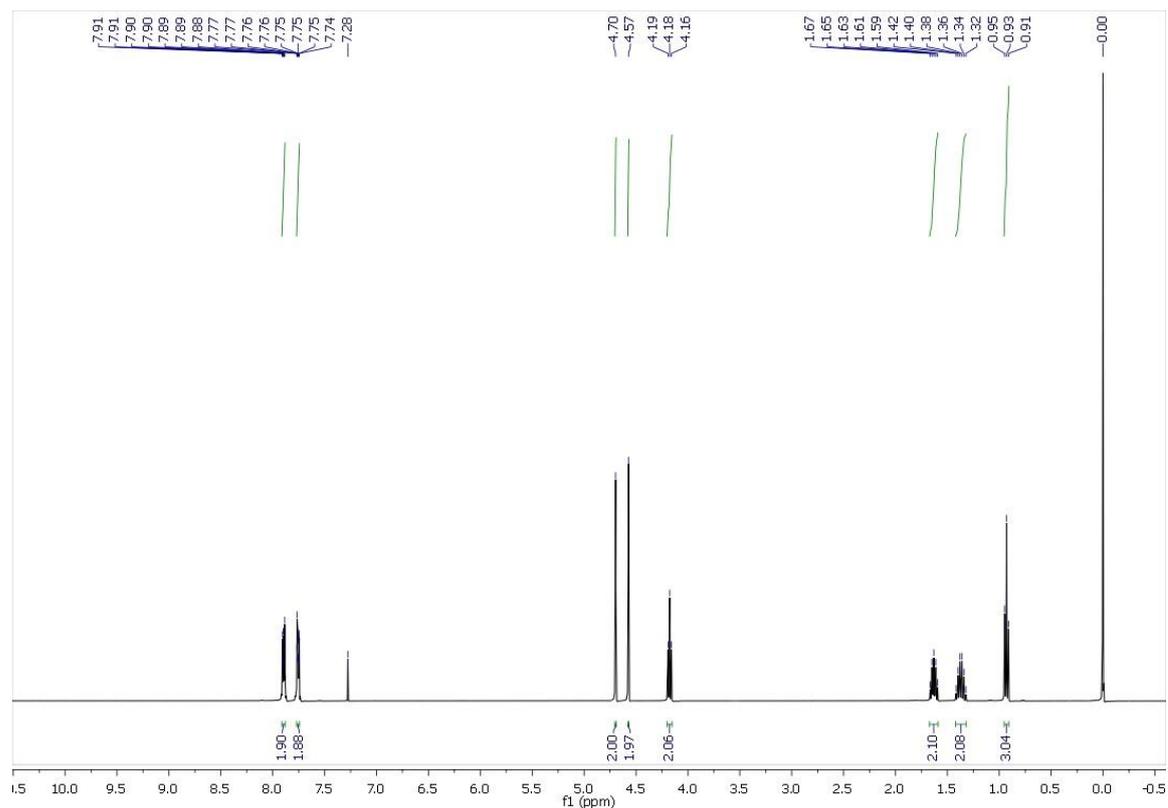
**Figura 46** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (**48d**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



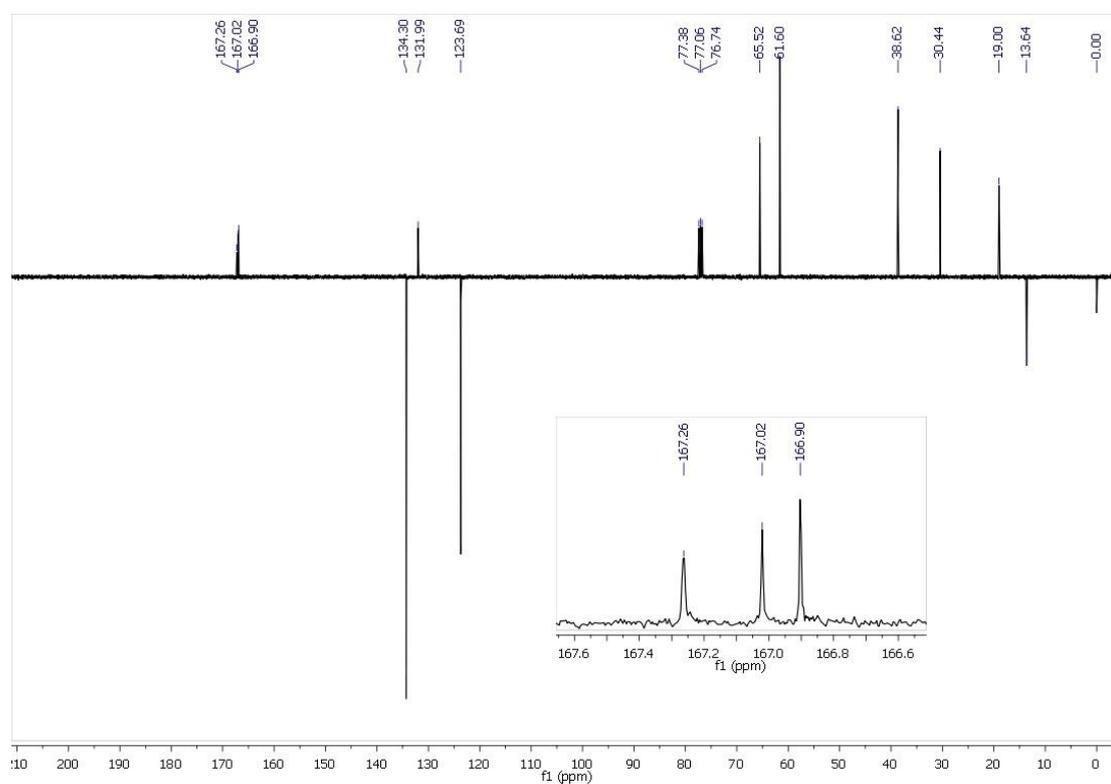
**Figura 47** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (**48d**) (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



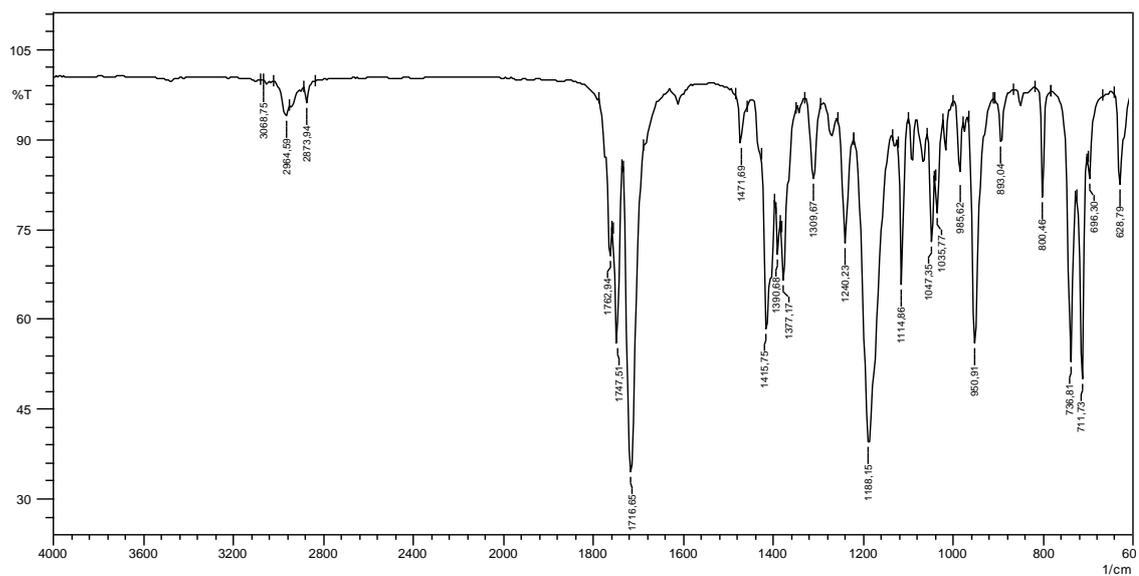
**Figura 48** - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (**48d**).



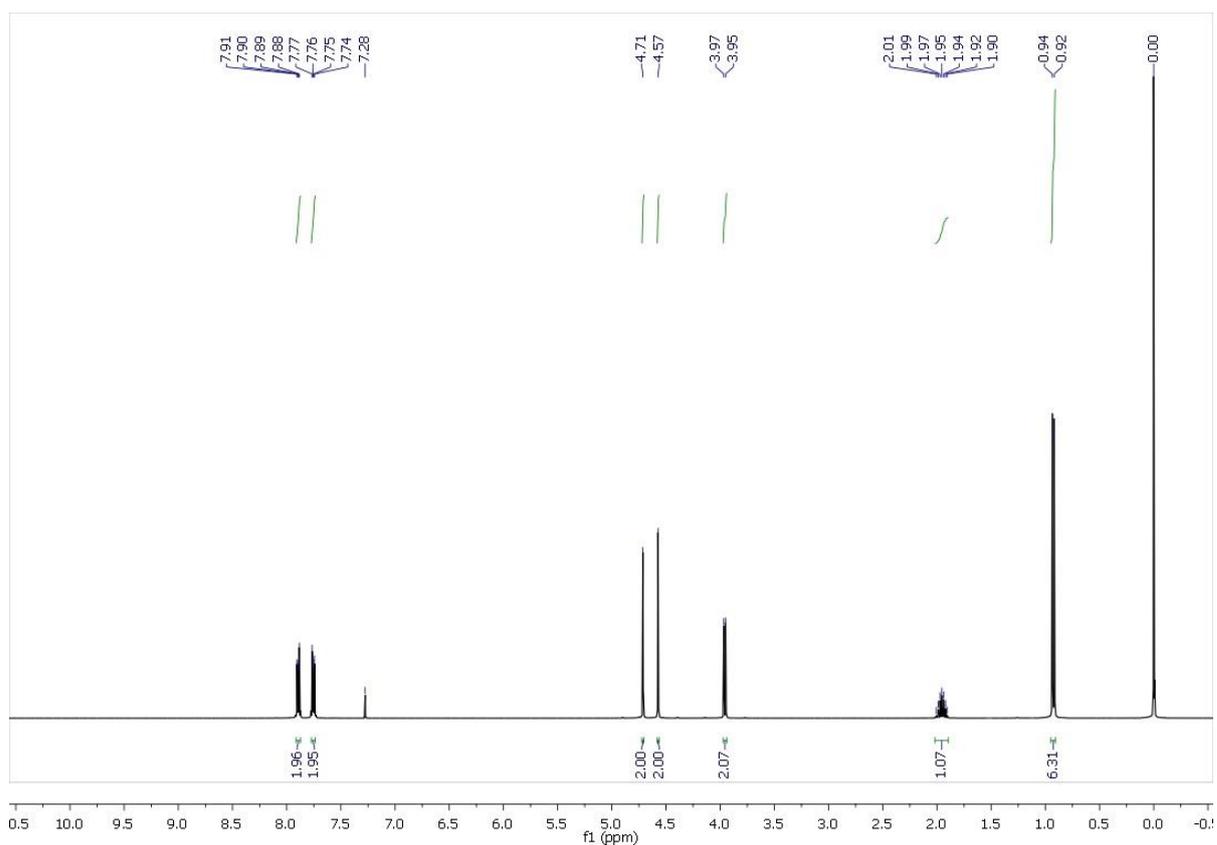
**Figura 49** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (**48e**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



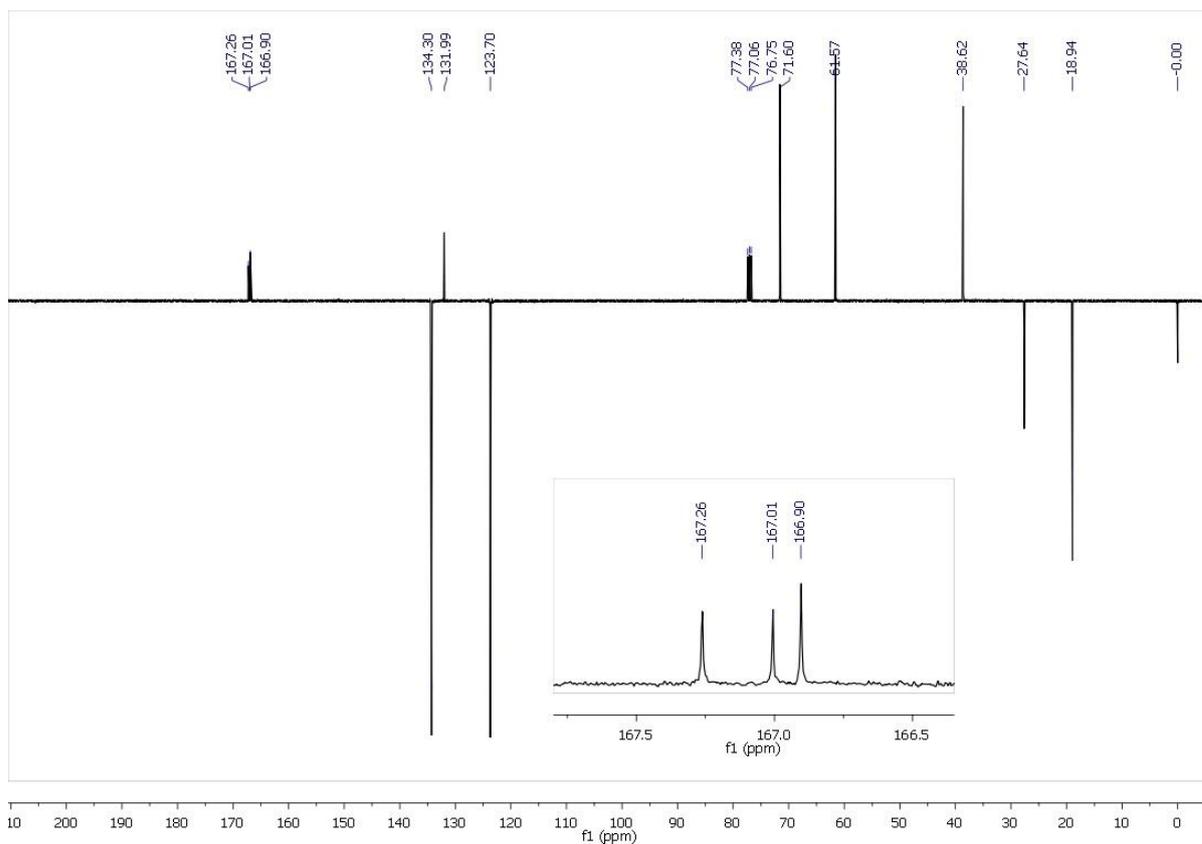
**Figura 50** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (**48e**) (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



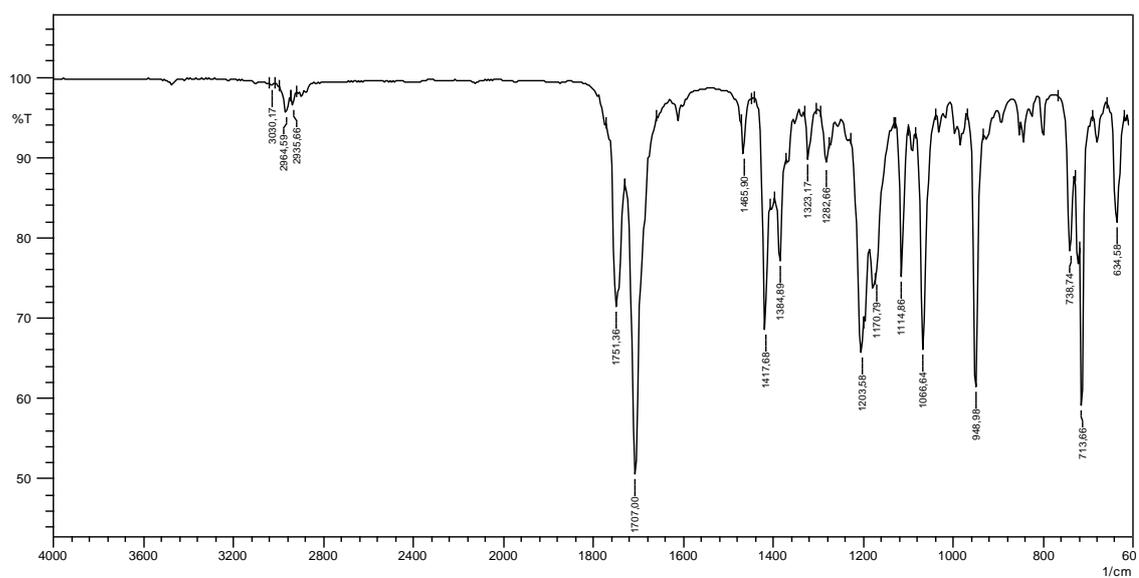
**Figura 51** - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (**48e**).



**Figura 52** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (**48f**) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).

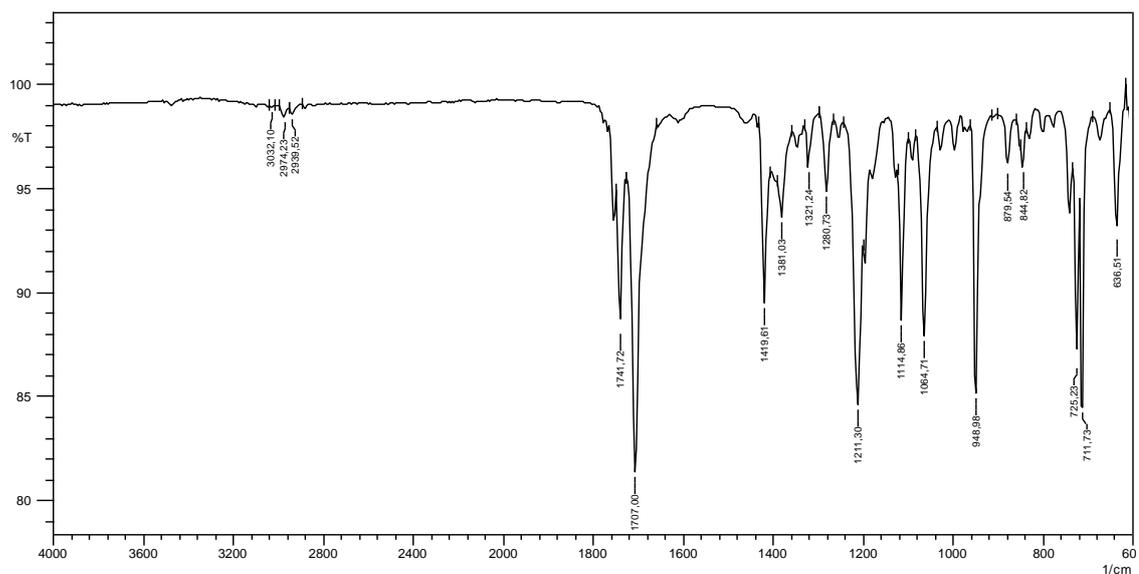


**Figura 53** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (**48f**) (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).

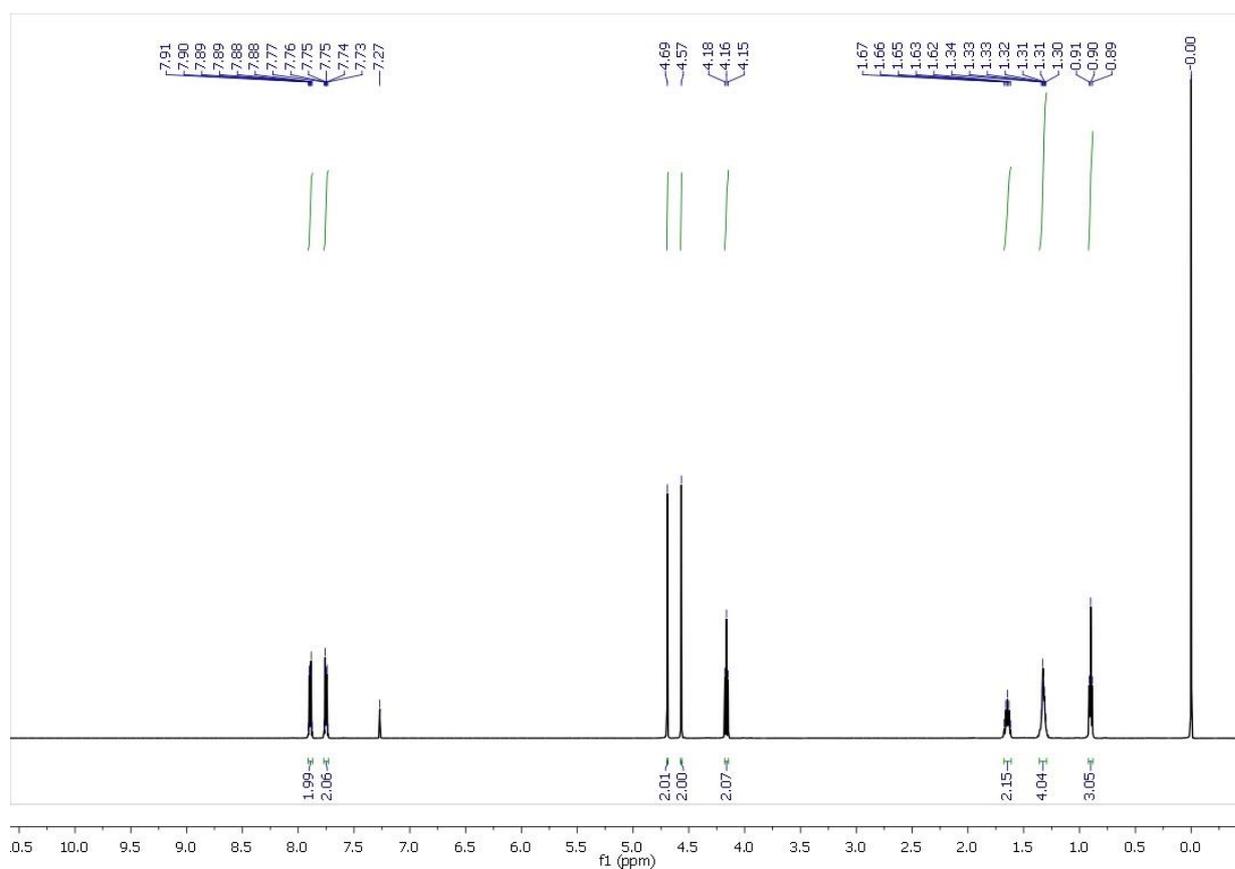


**Figura 54** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (**48f**).

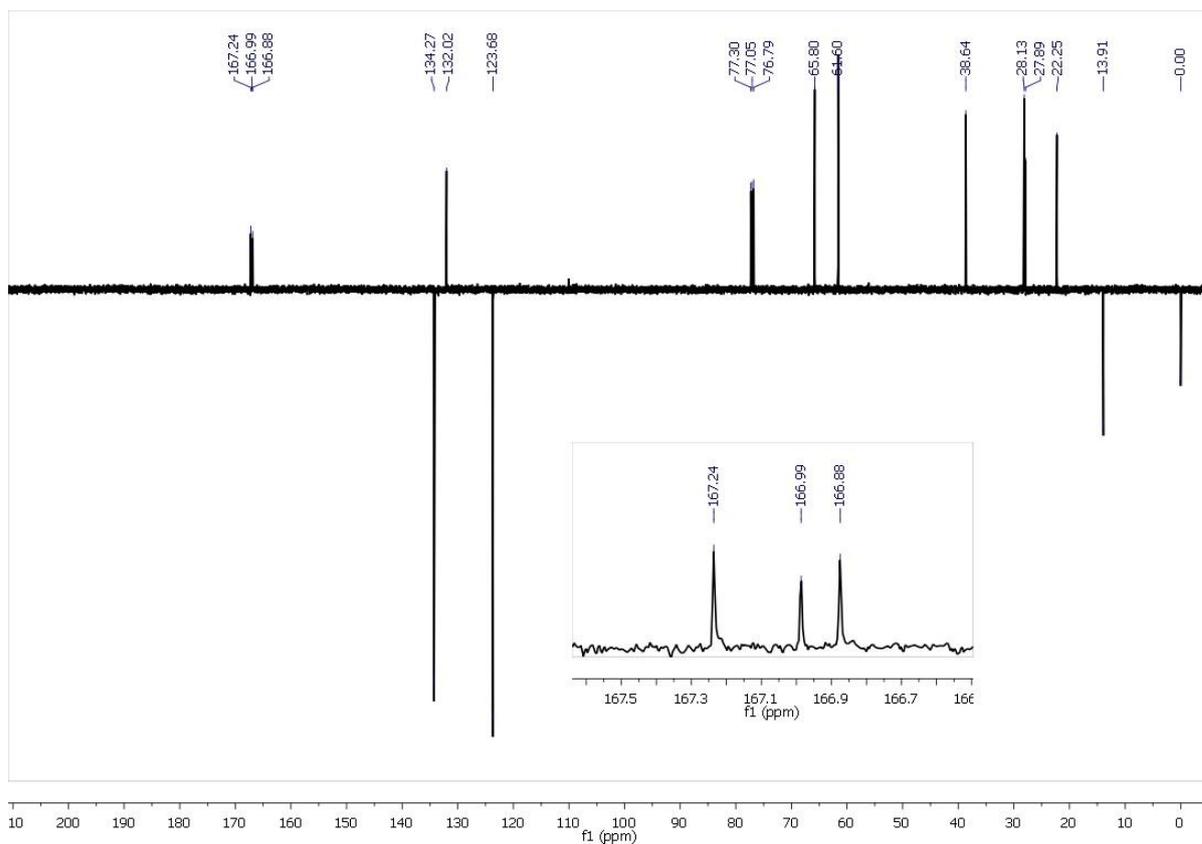




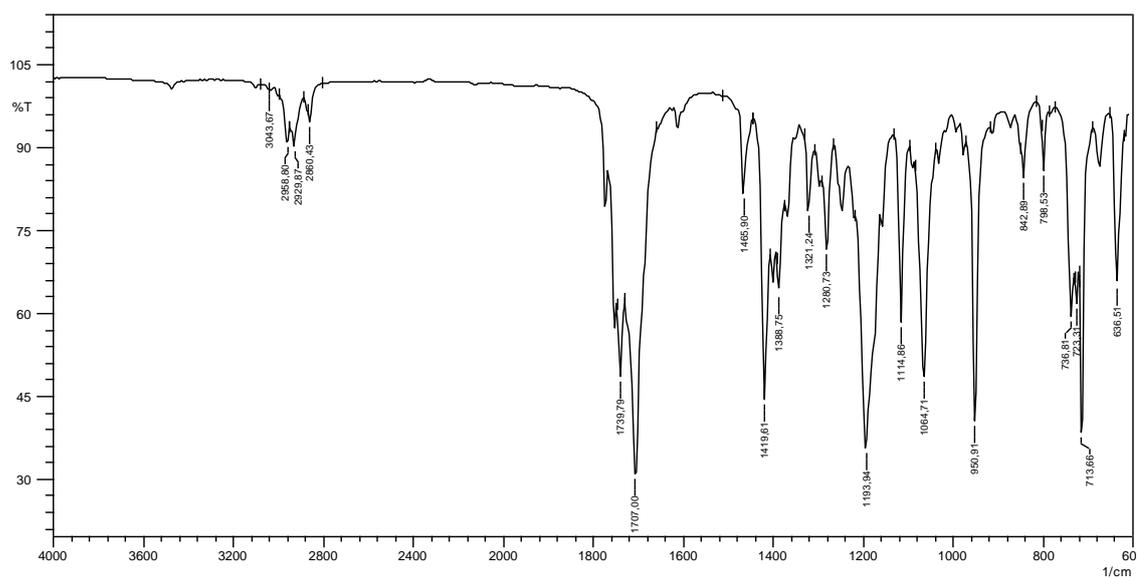
**Figura 57** - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-(sec-butoxi)-2-oxoetila (**48g**).



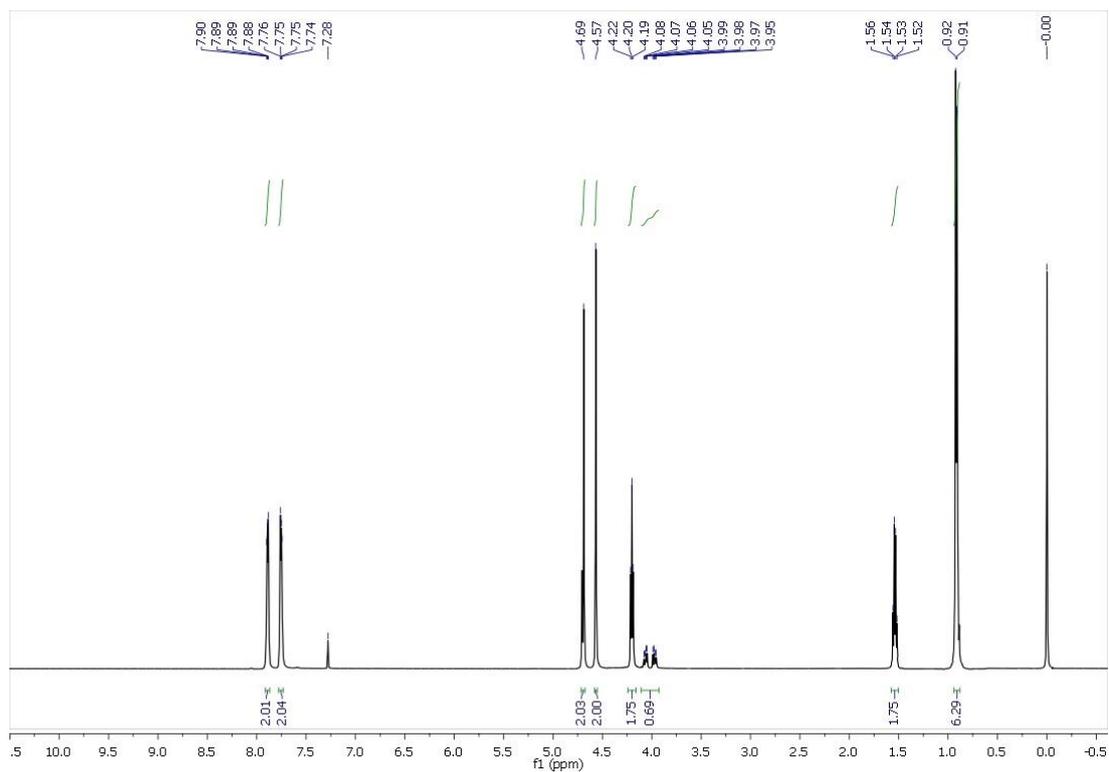
**Figura 58** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(pentiloxi)etila (**48h**) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



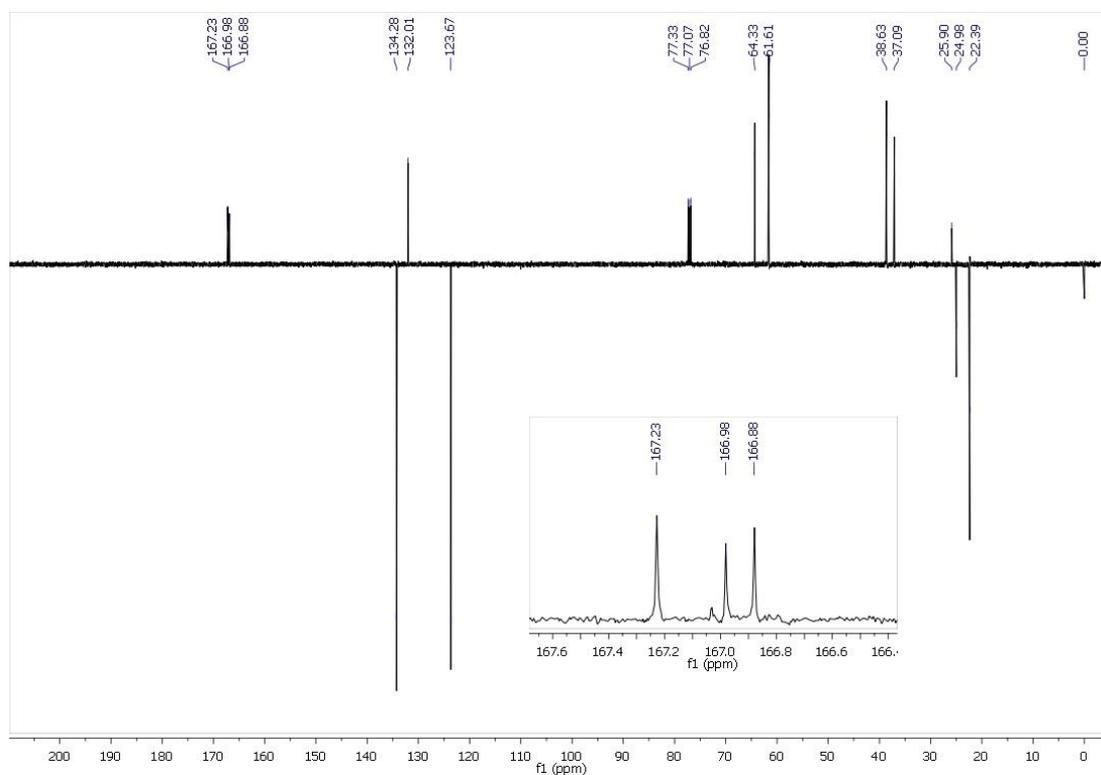
**Figura 59** - Espectro APT do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(pentiloxi)etila (**48h**) (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



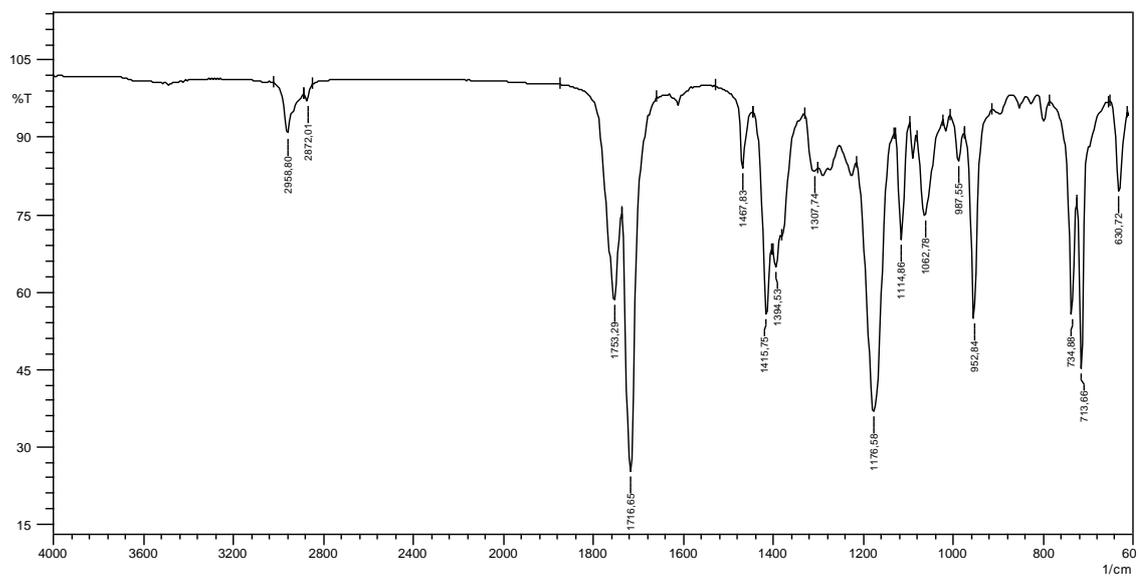
**Figura 60** - Espectro de IV (ATR) do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(pentiloxi)etila (**48h**).



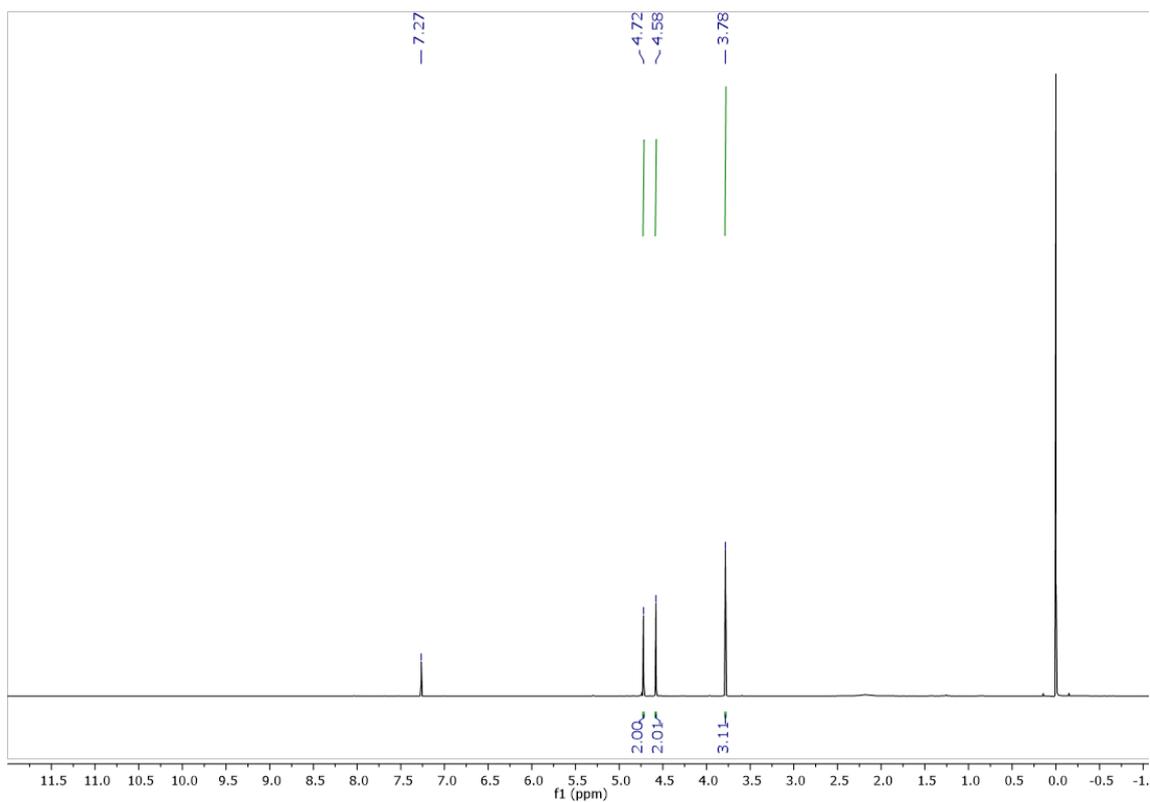
**Figura 61** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetoxi)acetato de isopentila (**48i**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



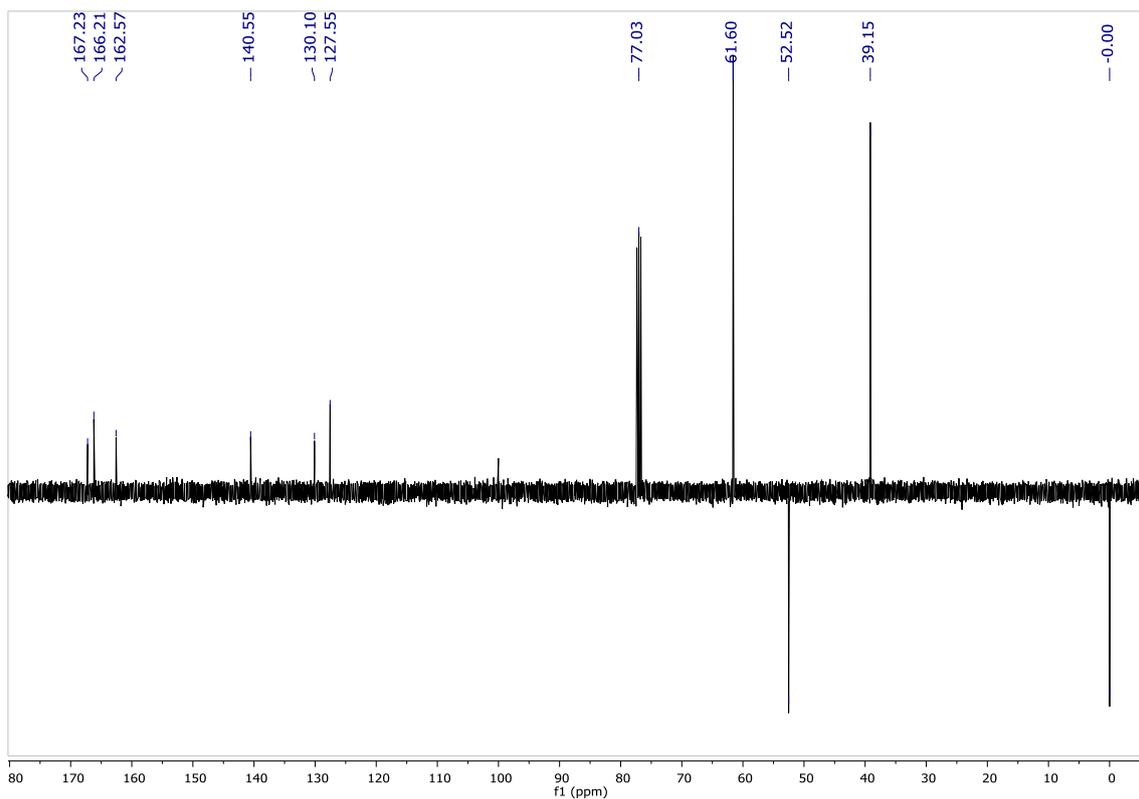
**Figura 62** - Espectro APT do 2-(2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetoxi)acetato de isopentila (**48i**) (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



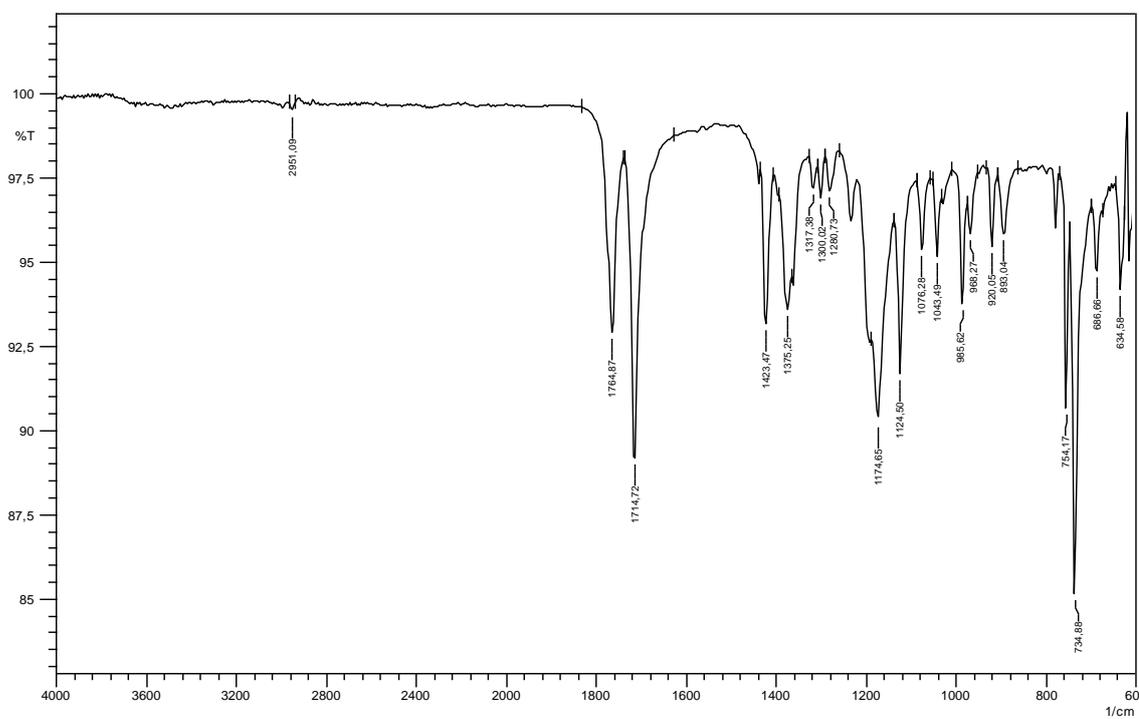
**Figura 63** - Espectro de IV (ATR) do 2-(2-(1,3-dioxisoindolin-2-il)acetoxi)acetato de isopentila (**48i**).



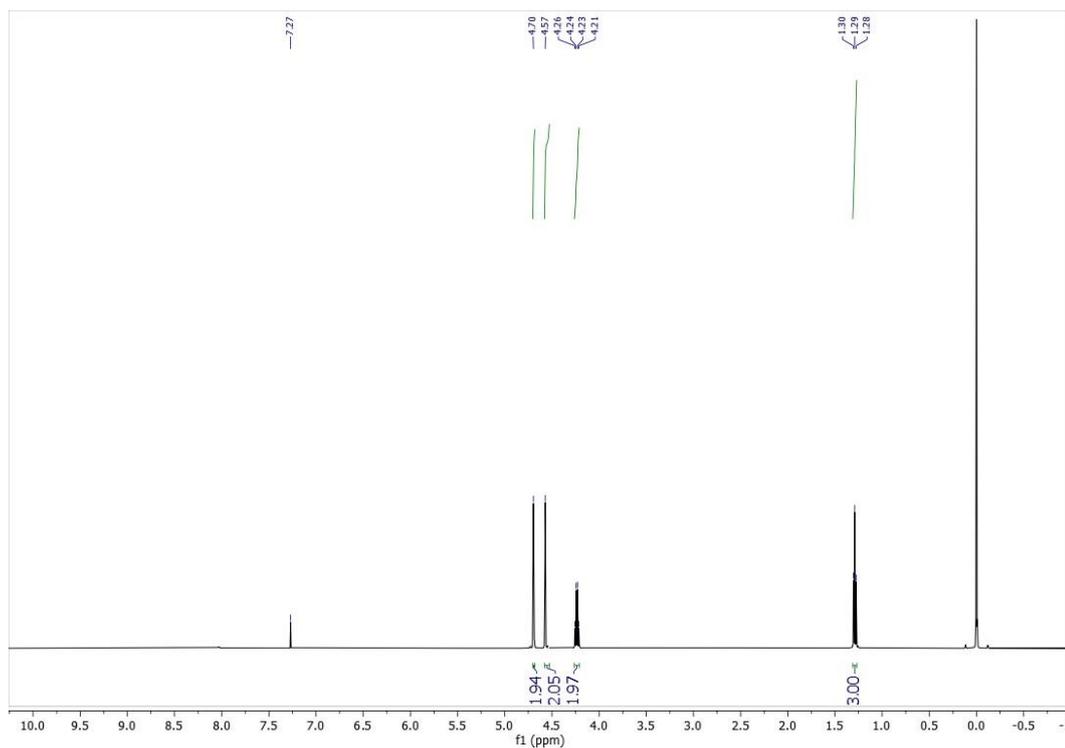
**Figura 64** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (**49a**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



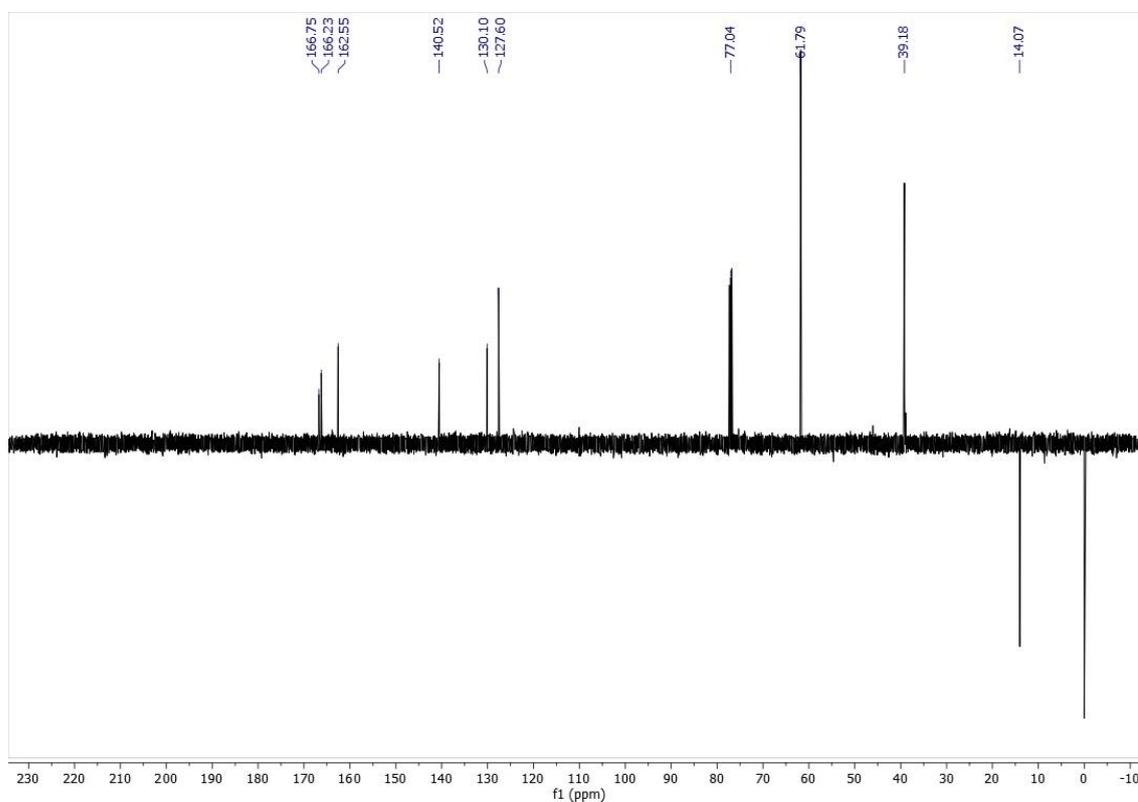
**Figura 65** - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (**49a**) (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



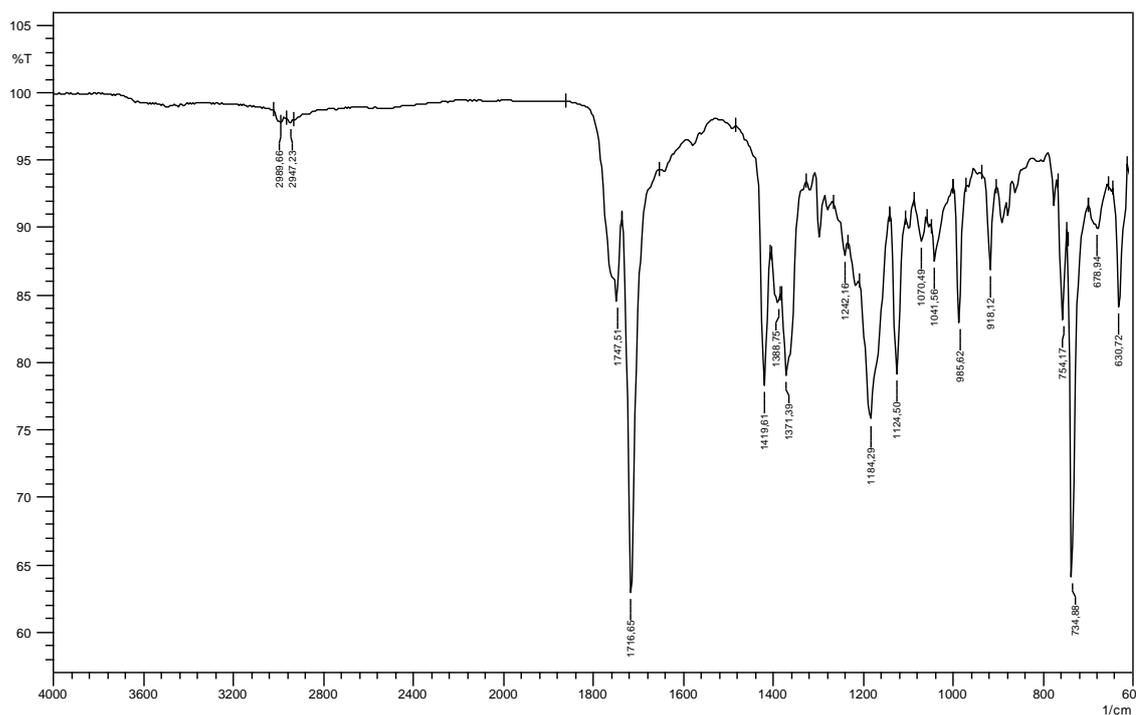
**Figura 66** - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-metoxi-2-oxoetila (**49a**).



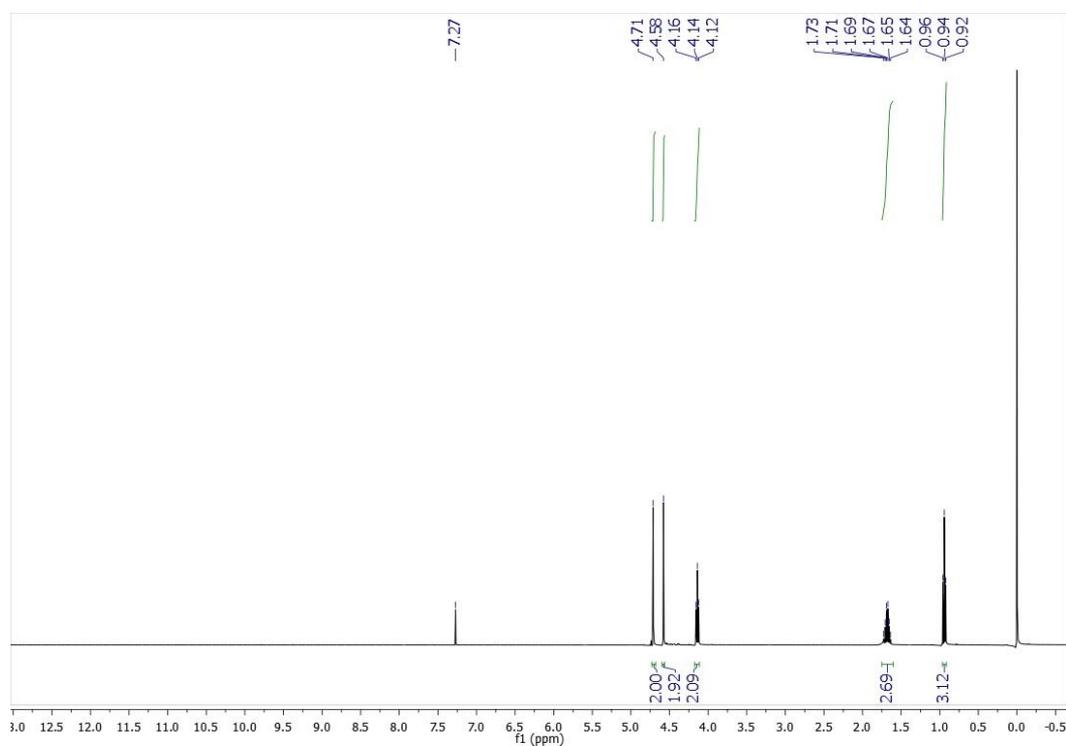
**Figura 67** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(4,5,6,7-tetrachloro-1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-etoxi-2-oxoetila (**49b**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



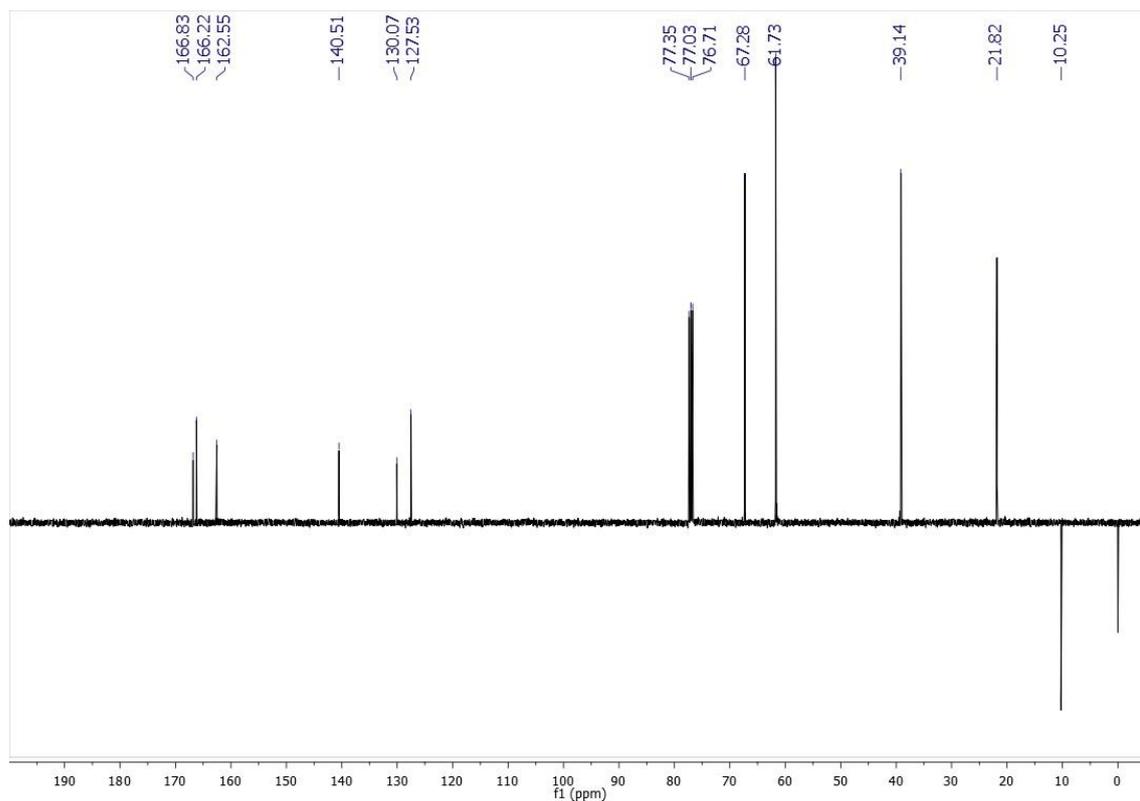
**Figura 68** - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetrachloro-1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de 2-etoxi-2-oxoetila (**49b**) (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



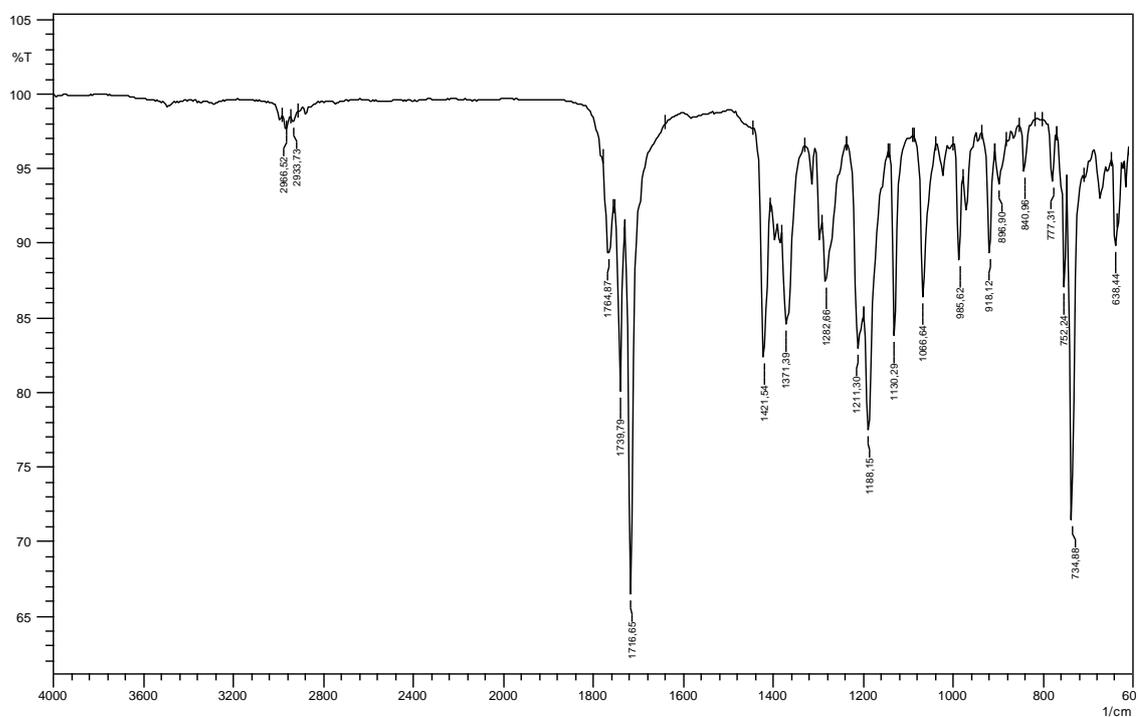
**Figura 69** - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-etoxi-2-oxoetila (**49b**).



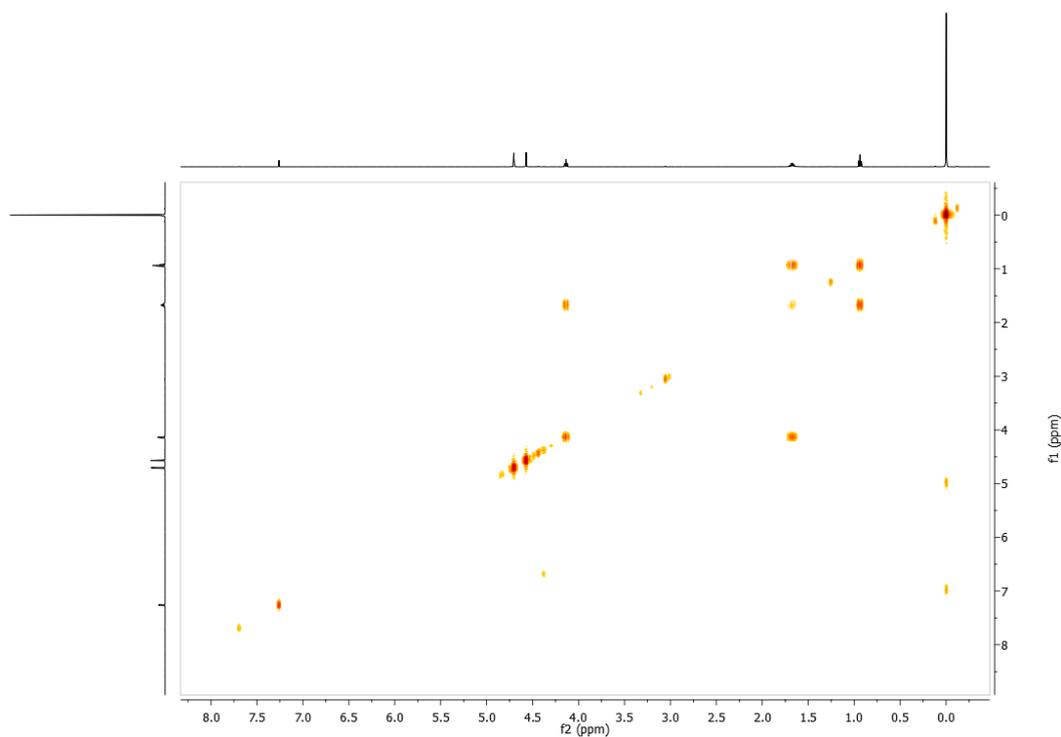
**Figura 70** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (**49c**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



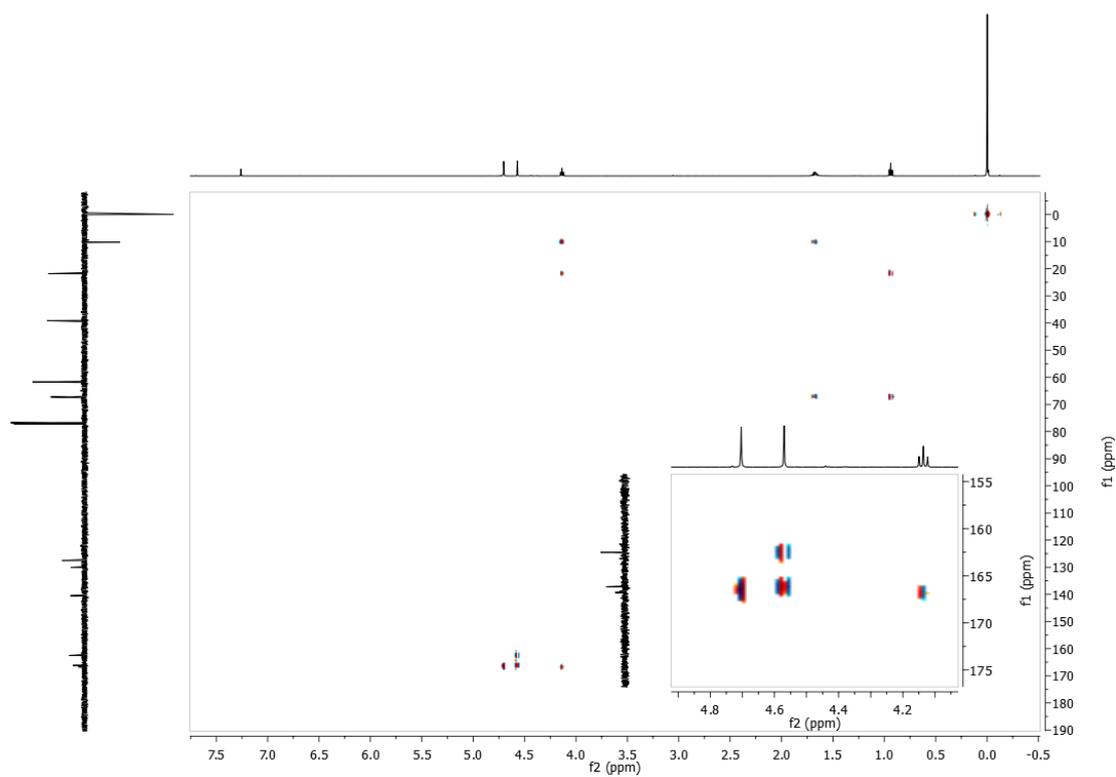
**Figura 71** - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (**49c**) (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



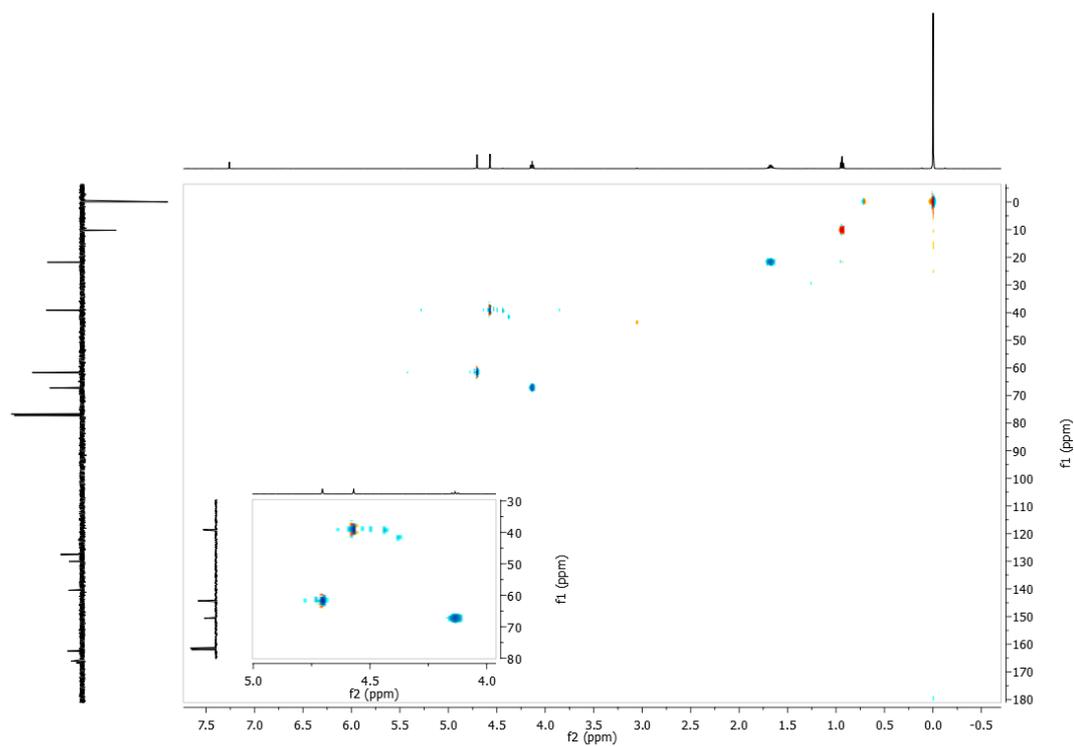
**Figura 72** - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (**7c**).



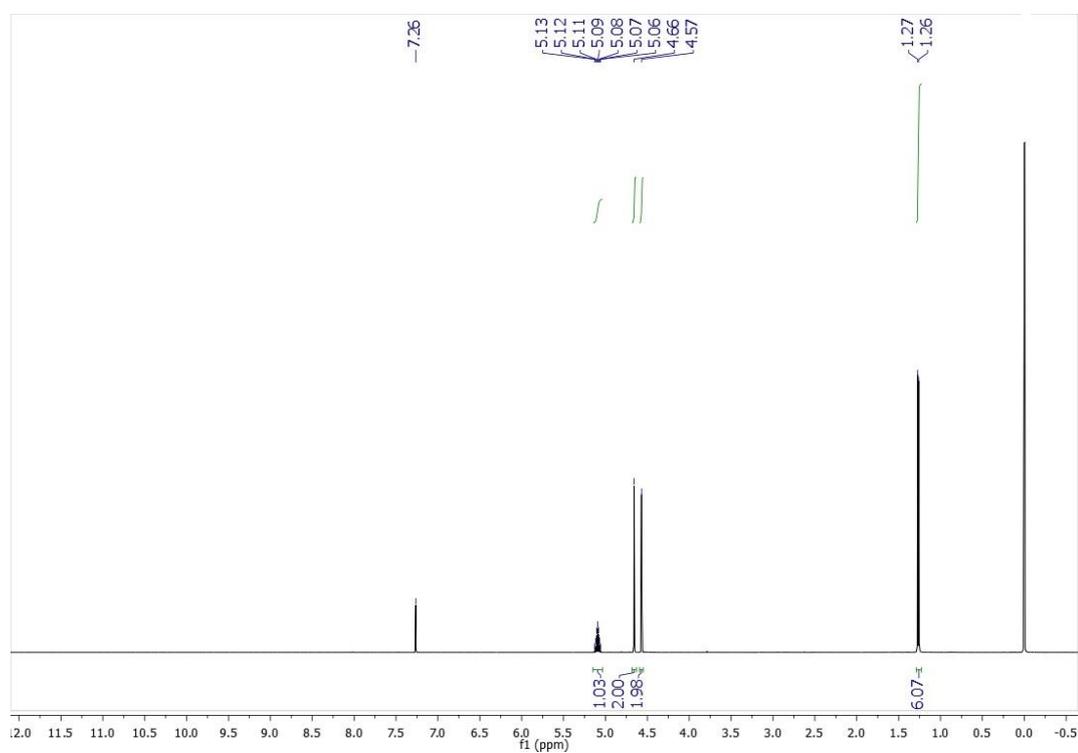
**Figura 73** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^1\text{H}$ -COSY do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (**49c**) (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



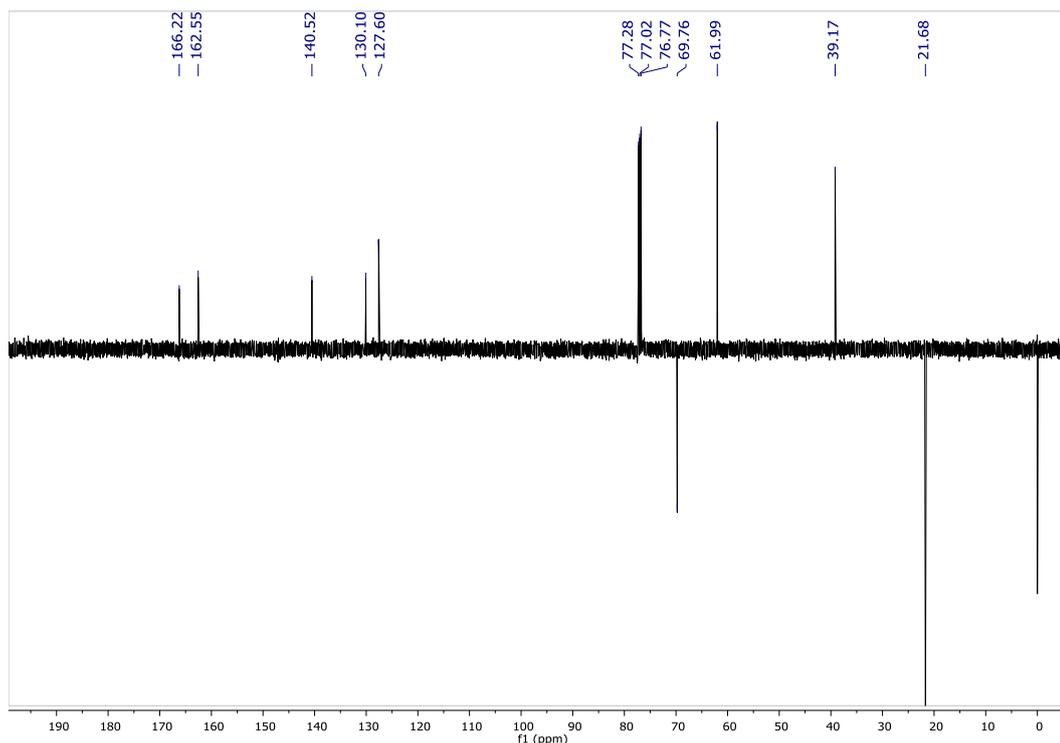
**Figura 74** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HMBC do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (**49c**) (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



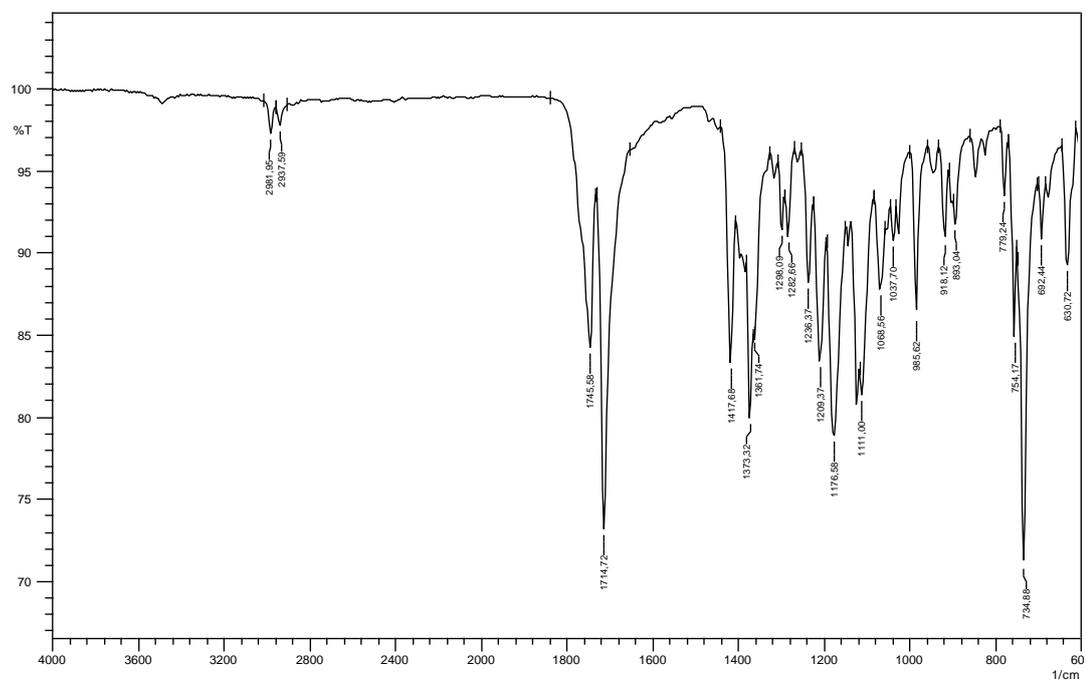
**Figura 75** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ -HSQC do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-propoxietila (**49c**) (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



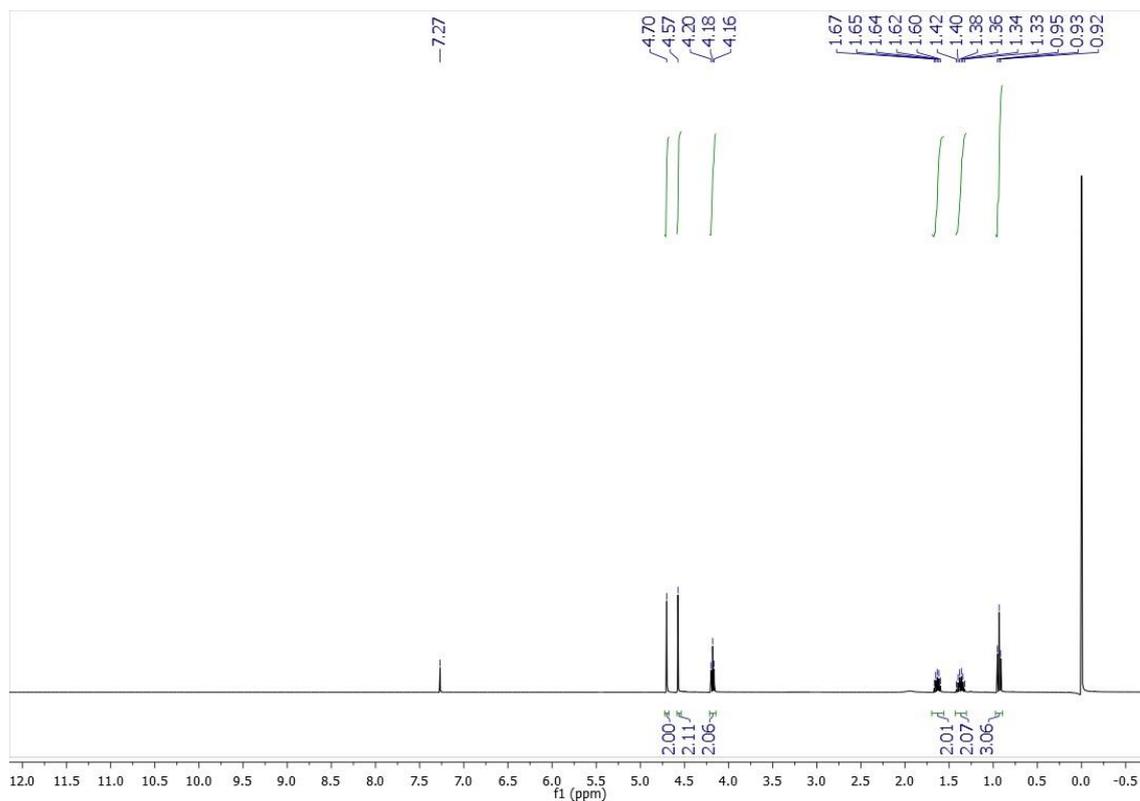
**Figura 76** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (**49d**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



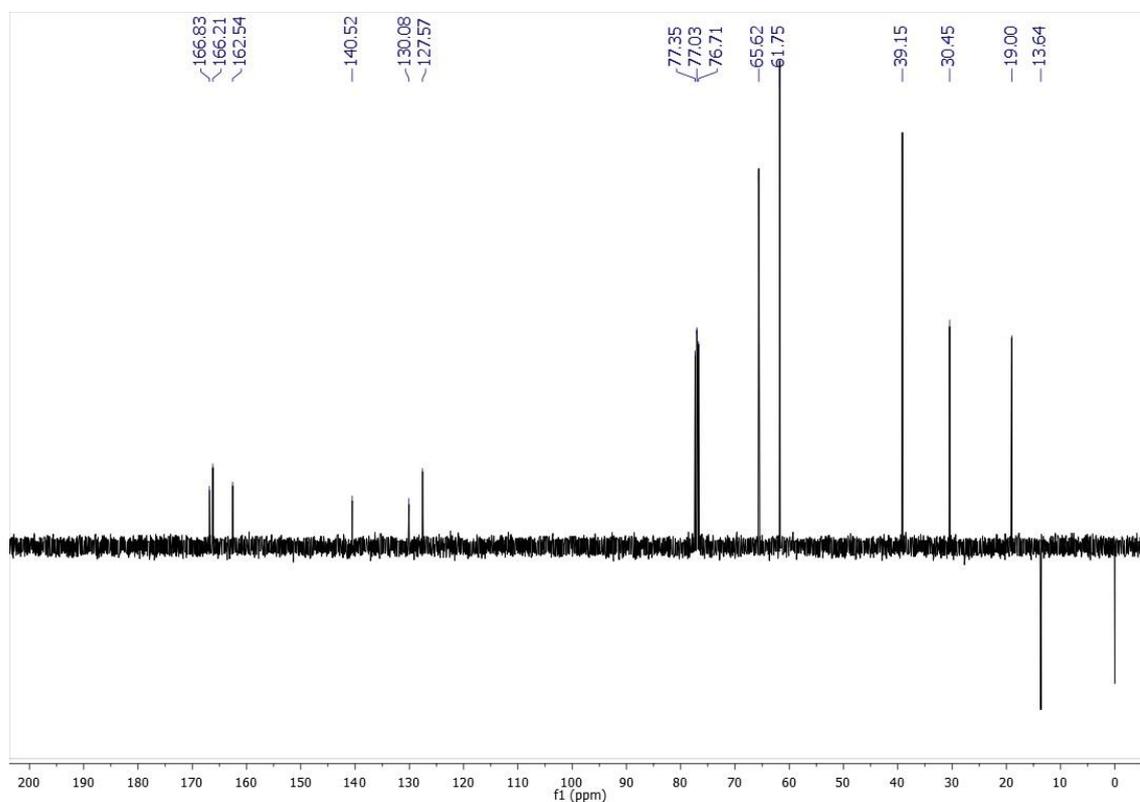
**Figura 77** - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (**49d**) (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



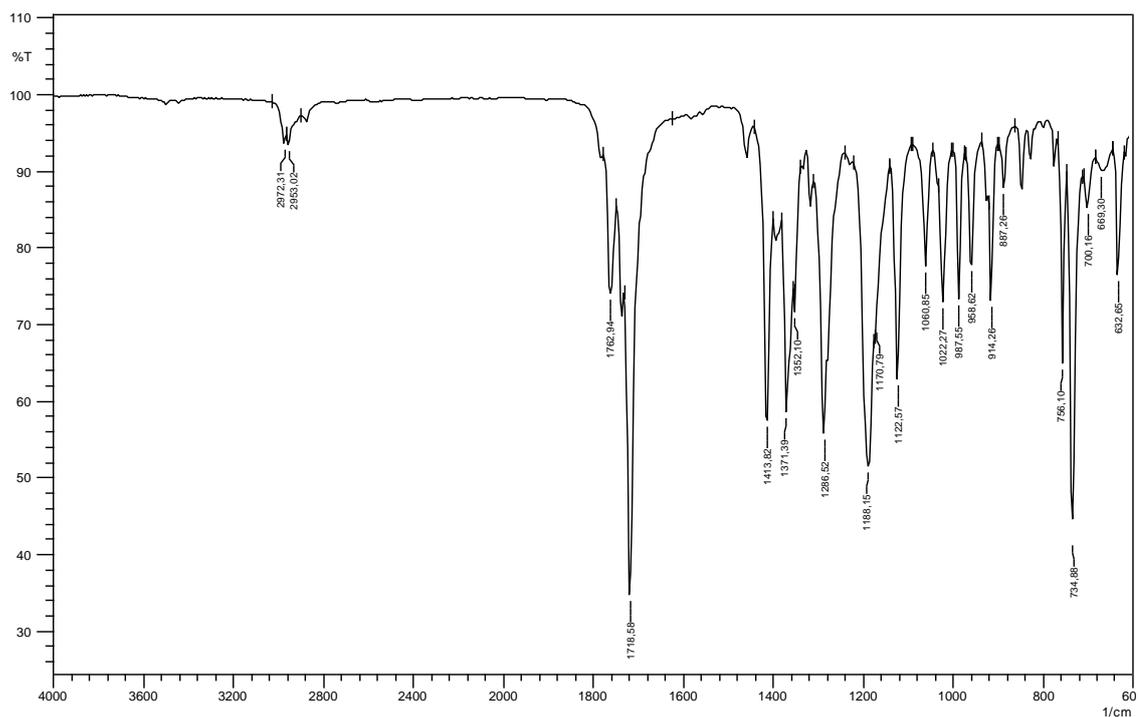
**Figura 78** - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isopropoxi-2-oxoetila (**49d**).



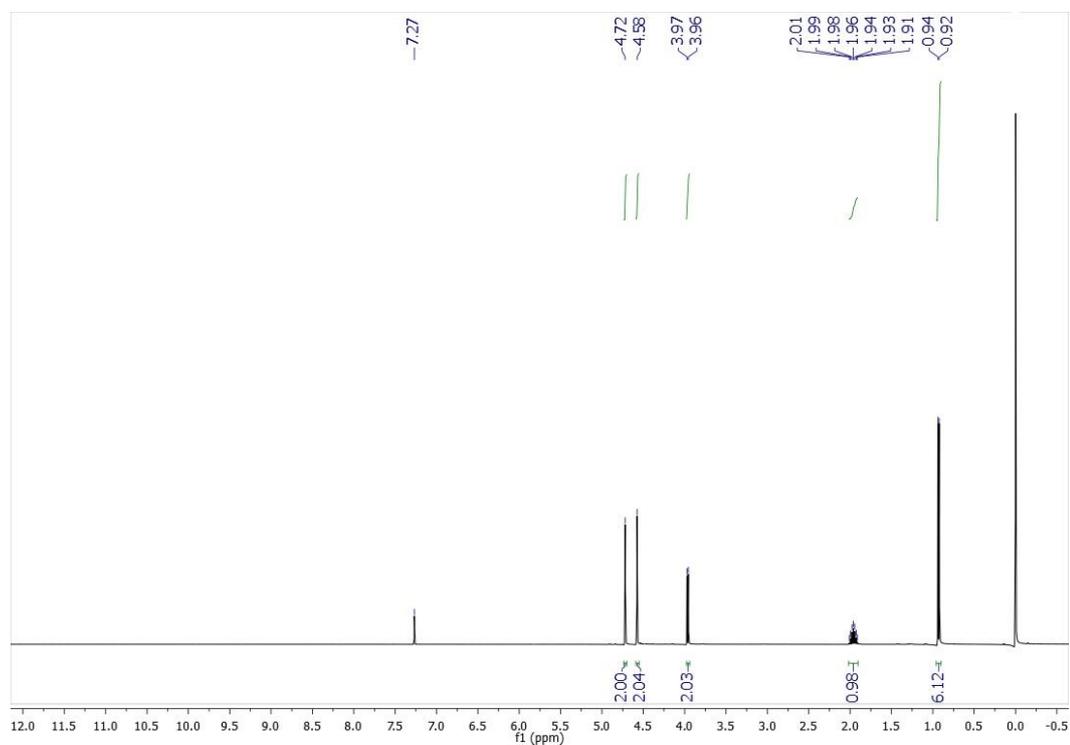
**Figura 79** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (**49e**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



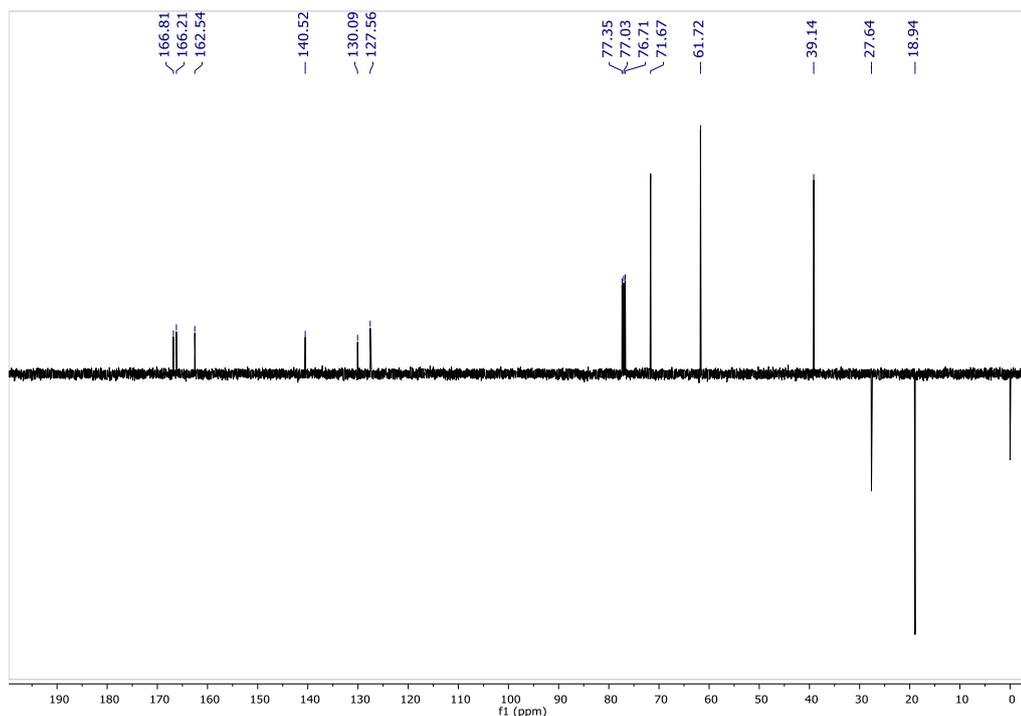
**Figura 80** - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (**49e**) (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



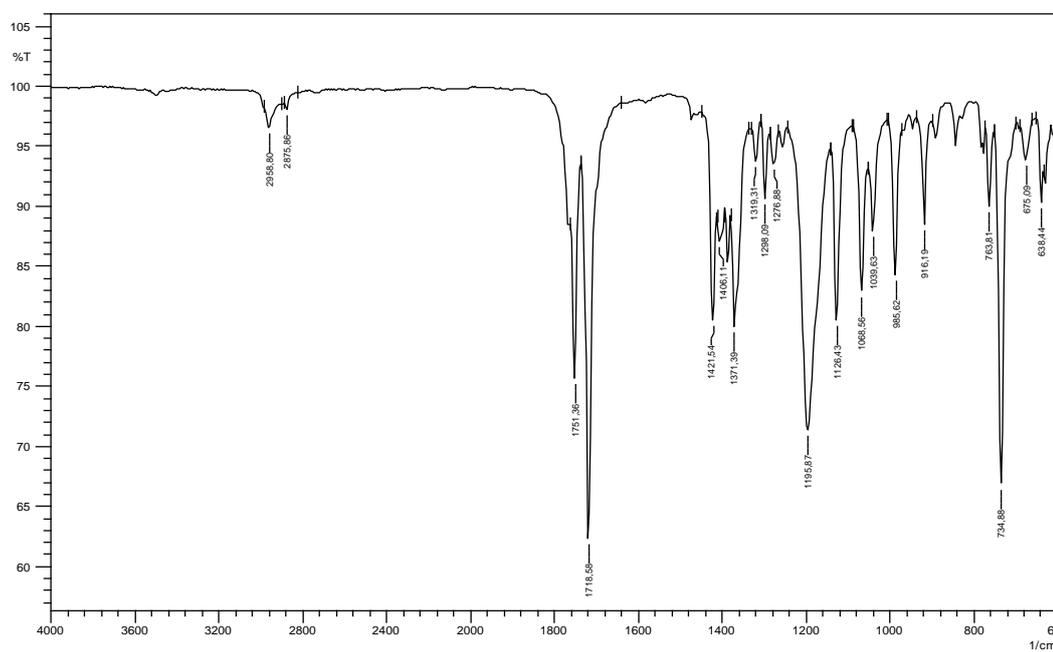
**Figura 81** - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-butoxi-2-oxoetila (**49e**).



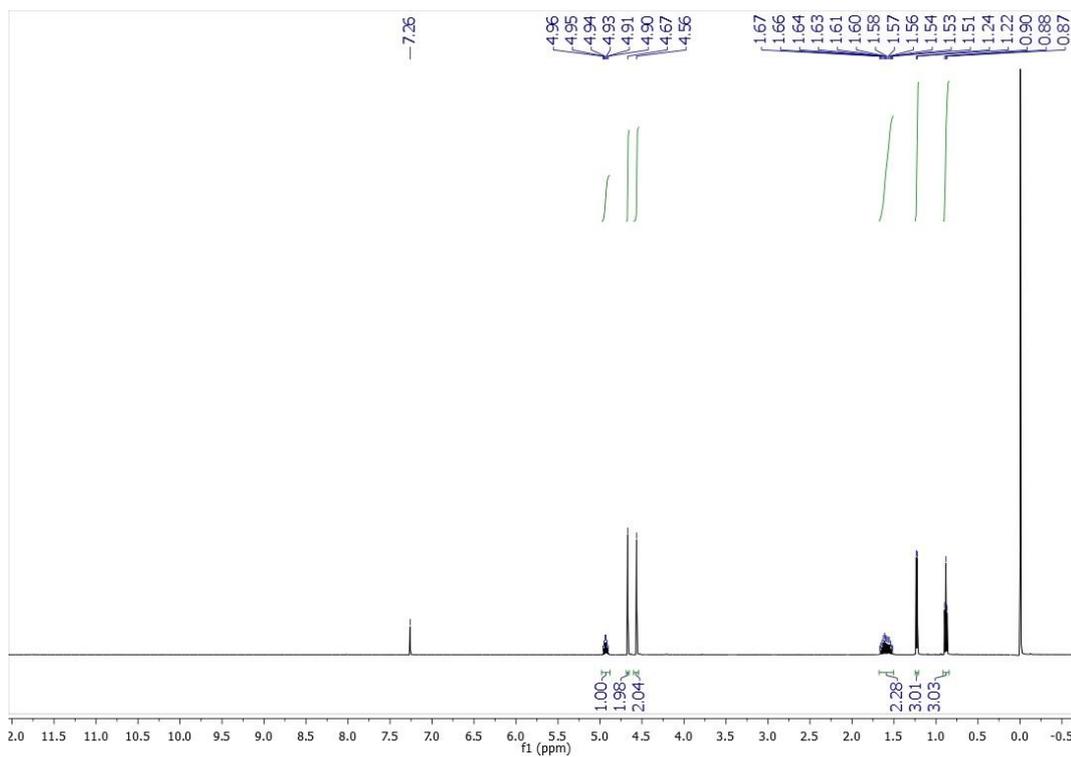
**Figura 82** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (**49f**) (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



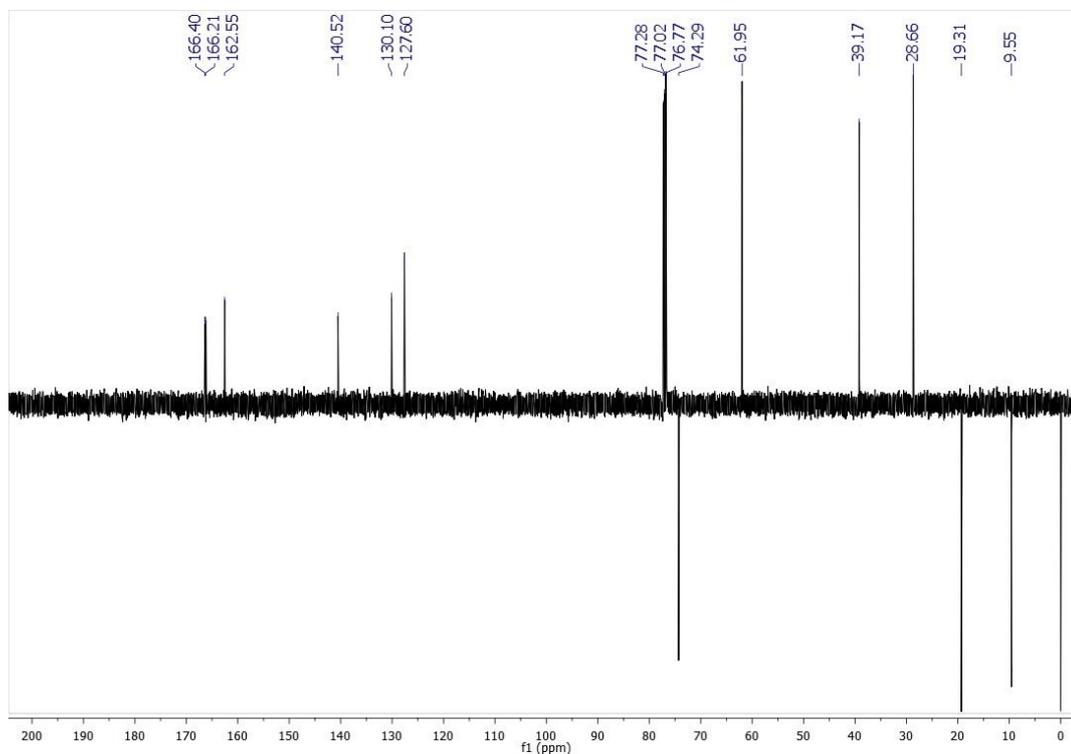
**Figura 83** - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (**49f**) (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



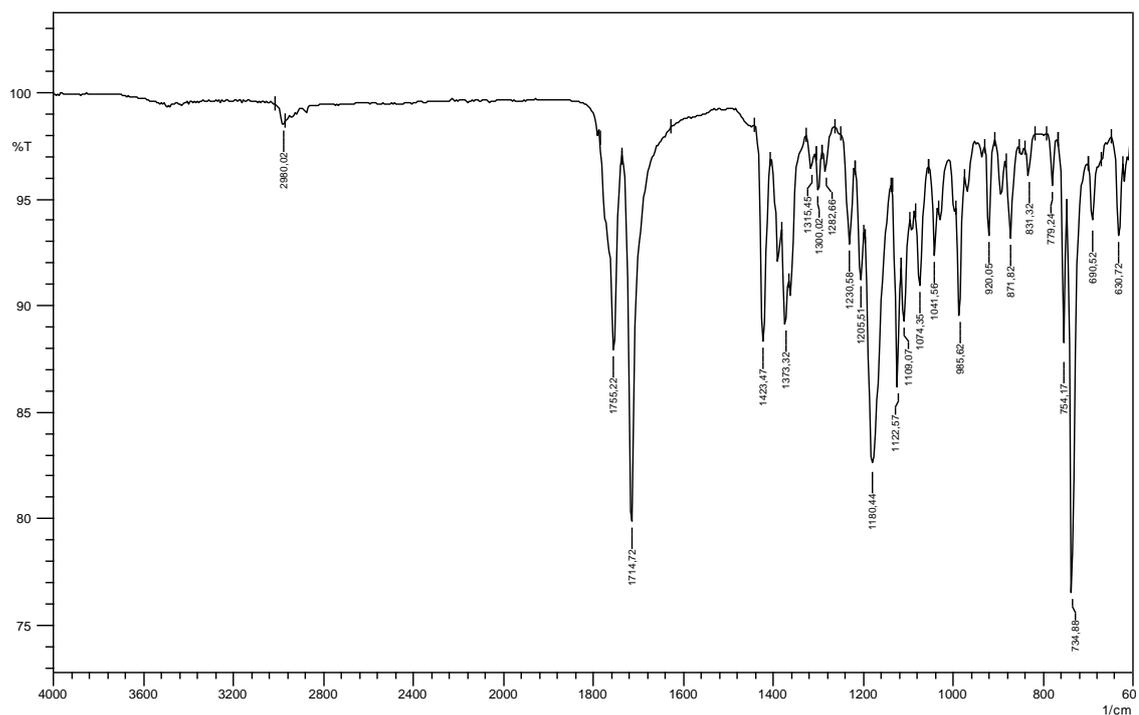
**Figura 84** - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-isobutoxi-2-oxoetila (**49f**).



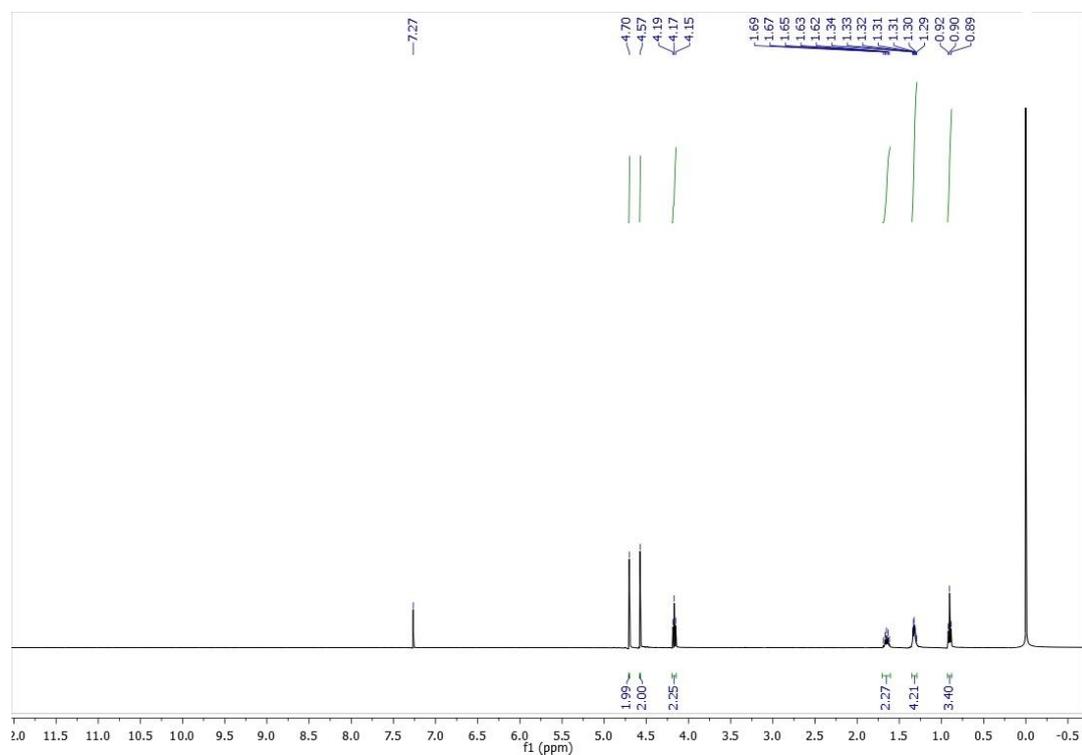
**Figura 85** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-(*sec*-butoxi)-2-oxoetila (**49g**) (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



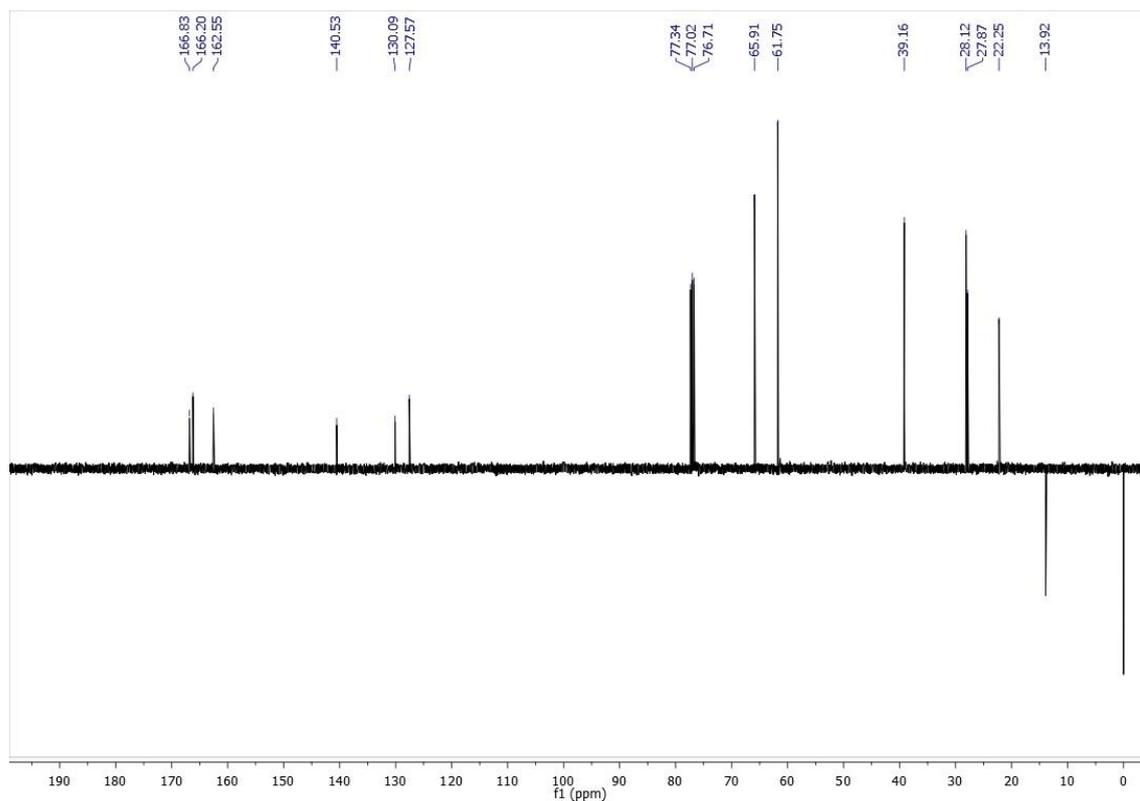
**Figura 86** - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-(*sec*-butoxi)-2-oxoetila (**49g**) (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



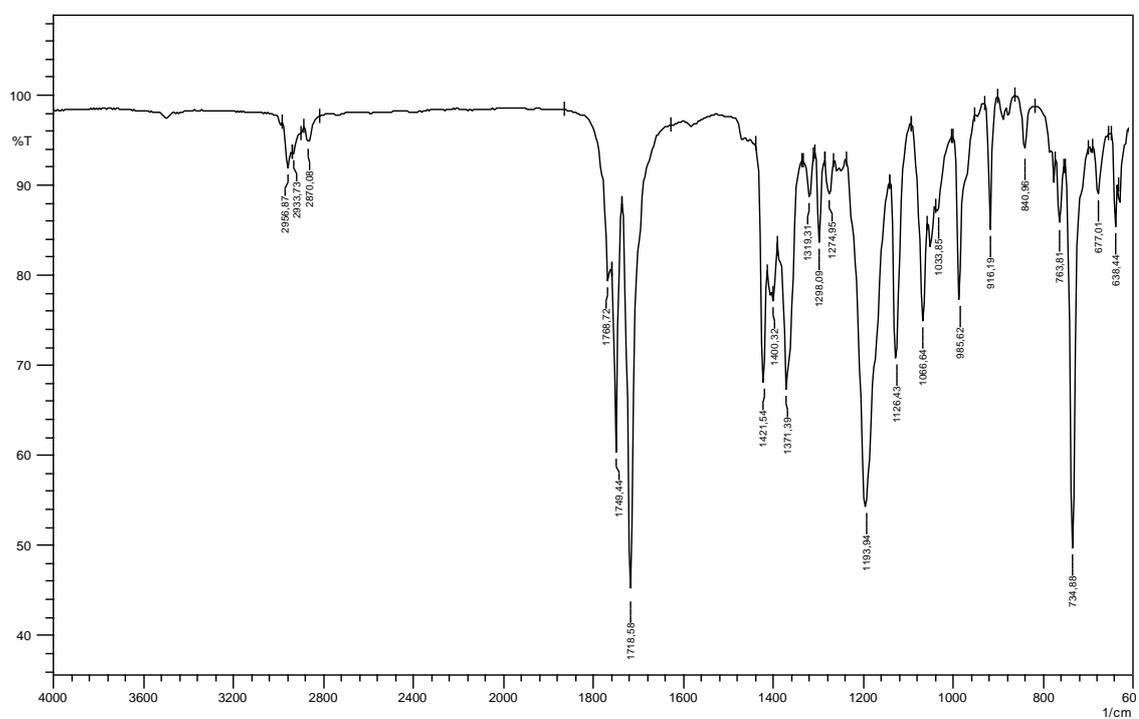
**Figura 87** - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-(*sec*-butoxi)-2-oxoetila (**49g**).



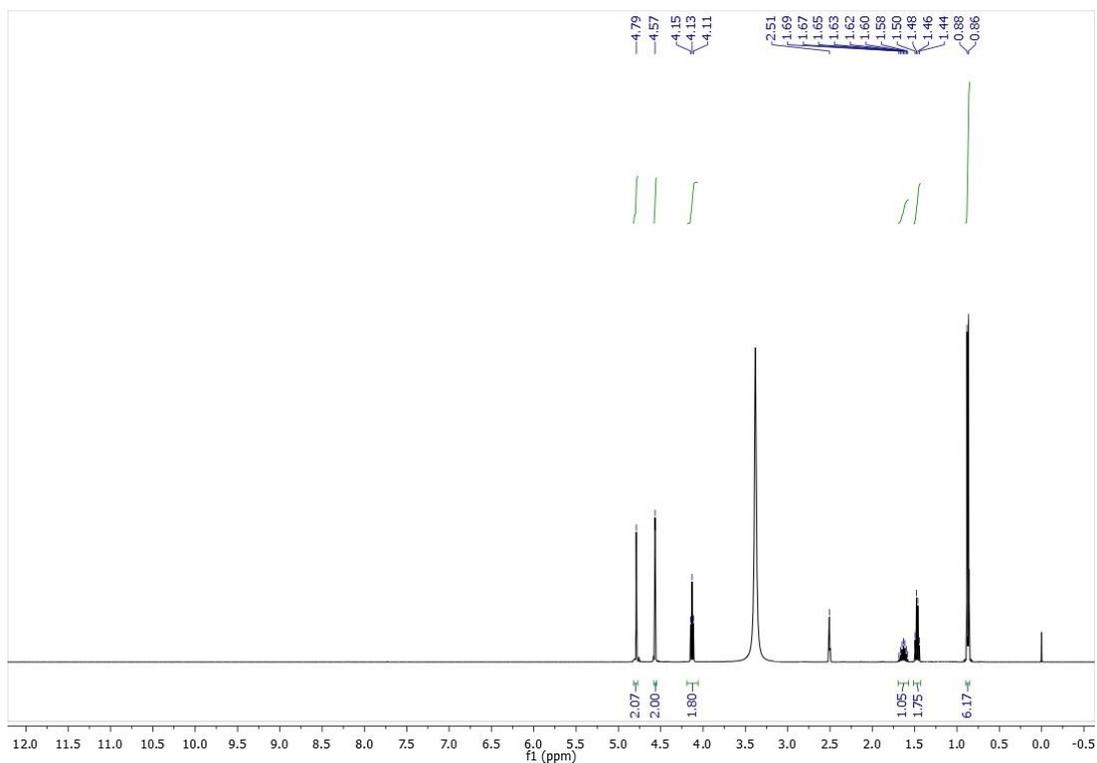
**Figura 88** - Espectro de RMN <sup>1</sup>H do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de 2-oxo-2-(*pentiloxi*)etila (**49h**) (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>).



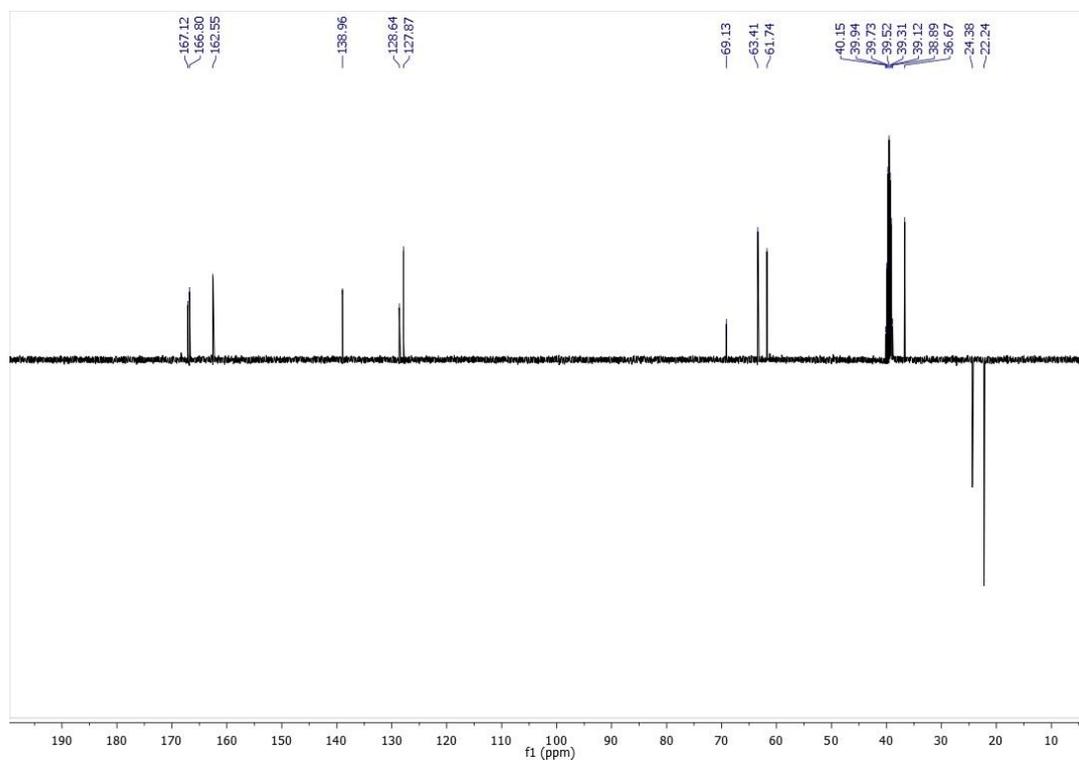
**Figura 89** - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-ila)acetato de 2-oxo-2-(pentiloxi)etila (**49h**) (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ).



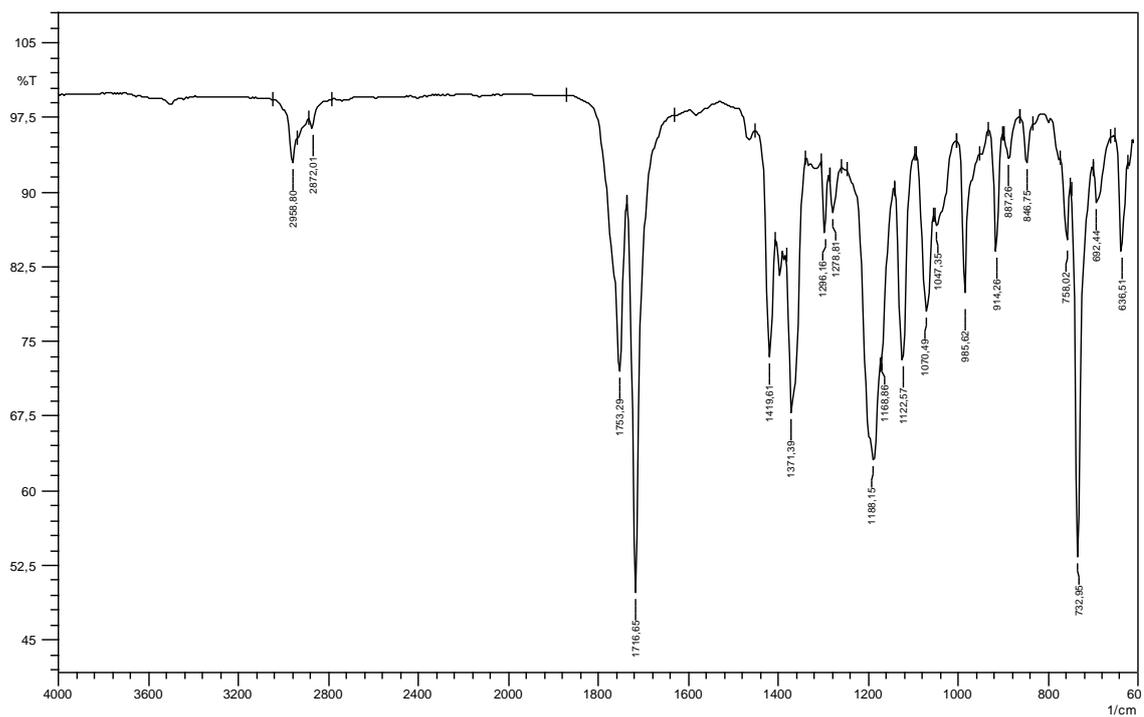
**Figura 90** - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-ila)acetato de 2-oxo-2-(pentiloxi)etila (**49h**).



**Figura 91** - Espectro de RMN  $^1\text{H}$  do 2-(4,5,6,7-tetrachloro-1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de isopentila (**49i**) (500 MHz, DMSO- $d_6$ ).



**Figura 92** - Espectro APT do 2-(4,5,6,7-tetrachloro-1,3-dioxisoindolin-2-il)acetato de isopentila (**49i**) (126 MHz, DMSO- $d_6$ ).



**Figura 93** - Espectro de IV (ATR) do 2-(4,5,6,7-tetrachloro-1,3-dioxoisindolin-2-ila)acetato de isopentila (**49i**).

**ANEXOS**

**PRODUÇÕES ACADÊMICAS**



## Synthesis, *in silico* Study and Antimicrobial Evaluation of New Diesters Derived from Phthaloylglycine

Rafael F. de Oliveira,<sup>✉a</sup> Helivaldo D. S. Souza,<sup>a</sup> Francinara S. Alves,<sup>a</sup> Abraão P. de Sousa,<sup>a</sup> Priscila S. V. de Lima,<sup>a</sup> Min-Fu N. Huang,<sup>a</sup> Laís V. Cordeiro,<sup>b</sup> Hermes Diniz Neto,<sup>✉b</sup> Edeltrudes O. Lima,<sup>b</sup> Emmely O. Trindade,<sup>a</sup> José M. Barbosa-Filho<sup>✉\*,b</sup> and Petrónio F. de Athayde-Filho<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba, 58051-900 João Pessoa-PB, Brazil

<sup>b</sup>Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, 58051-900 João Pessoa-PB, Brazil

New diesters derived from phthaloylglycine (**7a-7i**) were synthesized and their structures characterized by infrared, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy. The compounds were evaluated in an *in silico* study, which demonstrated positive features indicating a possible drug candidate. The diesters showed antifungal activity ranging from moderate to strong against strains of *Candida*. Compounds **7a**, **7b**, **7c**, **7e** and **7i** had a moderate minimum inhibitory concentration (MIC) of 1024 µg mL<sup>-1</sup> against all fungal strains, while **7h** showed a very good MIC of 256 µg mL<sup>-1</sup> against *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* and *Candida krusei* and 64 µg mL<sup>-1</sup> against *Candida tropicalis*. However, only **7h** and **7i** were able to inhibit bacterial growth of strains of *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Escherichia coli* with an MIC of 1024 µg mL<sup>-1</sup>.

**Keywords:** phthalimide, phthaloylglycine, antibacterial activity, antifungal activity

### Introduction

Multidrug-resistance is posing a great threat to health care services worldwide, where infections caused by resistant bacteria and/or fungi are very difficult to treat, usually leading to therapeutic failure with high mortality rates. The development of new drugs is a prominent alternative in the control of these infections, aiming to prevent or decrease pathogen resistance to achieve better treatment outcomes.<sup>1,2</sup> Several heterocyclic compounds possess antimicrobial properties and have been studied and evaluated as potential drug candidates. Among such compounds is phthalimide, with a distinct and valuable structure for the design and development of new varieties of drugs.

Phthalimides have an imide ring, which is responsible for their biological activity.<sup>3</sup> These molecules have drawn attention because of their versatile range of biological applications including antibacterial, antifungal, analgesic, anti-inflammatory, antiviral, antitumor and anticonvulsant.<sup>4</sup>

It is widely reported that phthalimide is an important biologically active pharmacophore and its derivatives have great antimicrobial activities.<sup>5-7</sup>

To counter the mechanisms of microbial resistance already known, it is necessary to employ molecular modification strategies such as molecular lipophilicity control, which influences the biological activity of new drug candidates.<sup>8</sup> This is achieved by altering the number of carbons in the alkyl chain of an ester, for example.

Due to these merits, nine diester compounds derived from phthalimide were synthesized as potential new drug candidates. The compounds initially went through a design stage and *in silico* evaluation, and they were then taken to the organic synthesis stage, and finally tested for antimicrobial activity.

### Results and Discussion

#### Chemical

The synthesis of the target molecules **7a-7i** involved four synthetic stages, which are described in Scheme 1.

\*e-mail: jbarbosa@lff.ufpb.br

Article

# Potential of 2-Chloro-*N*-(4-fluoro-3-nitrophenyl)acetamide Against *Klebsiella pneumoniae* and In Vitro Toxicity Analysis

Láisa Cordeiro <sup>1,\*</sup> , Hermes Diniz-Neto <sup>1</sup> , Pedro Figueiredo <sup>1</sup>, Helivaldo Souza <sup>2</sup> , Aleson Sousa <sup>1</sup> , Francisco Andrade-Júnior <sup>1</sup>, Thamara Melo <sup>1</sup>, Elba Ferreira <sup>1</sup> , Rafael Oliveira <sup>2</sup>, Petrônio Athayde-Filho <sup>2</sup>, José Barbosa-Filho <sup>1</sup> , Abrahão Oliveira-Filho <sup>3</sup> and Edeltrudes Lima <sup>1</sup>

- <sup>1</sup> Department of Pharmaceutical Science, Health Sciences Center, Federal University of Paraíba, 58033-455 João Pessoa, Paraíba, Brazil; hermes.dn@hotmail.com (H.D.-N.); pedrotrfigueiredo@gmail.com (P.F.); aleson\_155@hotmail.com (A.S.); juniorfarmacia.ufcg@outlook.com (F.A.-J.); th.rmelo@outlook.com (T.M.); elbaferreira99@gmail.com (E.F.); jbarbosa@ltf.ufpb.br (J.B.-F.); edelolima@yahoo.com.br (E.L.)
- <sup>2</sup> Chemistry Department, Exact and Natural Sciences Center, Federal University of Paraíba, 58033-455 João Pessoa, Brazil; helivaldog3@gmail.com (H.S.); rfarias.quimica@gmail.com (R.O.); athayde-filho@quimica.ufpb.br (P.A.-F.)
- <sup>3</sup> Rural Health and Technology Center, Federal University of Campina Grande, 58708-110 Patos, Brazil; abrahao.farm@gmail.com
- \* Correspondence: laisavilar@gmail.com; Tel.: +55-83-3216-7347

Received: 9 July 2020; Accepted: 21 July 2020; Published: 31 August 2020



**Abstract:** *Klebsiella pneumoniae* causes a wide range of community and nosocomial infections. The high capacity of this pathogen to acquire resistance drugs makes it necessary to develop therapeutic alternatives, discovering new antibacterial molecules. Acetamides are molecules that have several biological activities. However, there are no reports on the activity of 2-chloro-*N*-(4-fluoro-3-nitrophenyl)acetamide. Based on this, this study aimed to investigate the in vitro antibacterial activity of this molecule on *K. pneumoniae*, evaluating whether the presence of the chloro atom improves this effect. Then, analyzing its antibacterial action more thoroughly, as well as its cytotoxic and pharmacokinetic profile, in order to contribute to future studies for the viability of a new antibacterial drug. It was shown that the substance has good potential against *K. pneumoniae* and the chloro atom is responsible for improving this activity, stabilizing the molecule in the target enzyme at the site. The substance possibly acts on penicillin-binding protein, promoting cell lysis. The analysis of cytotoxicity and mutagenicity shows favorable results for future in vivo toxicological tests to be carried out, with the aim of investigating the potential of this molecule. In addition, the substance showed an excellent pharmacokinetic profile, indicating good parameters for oral use.

**Keywords:** 2-chloro-*N*-(4-fluoro-3-nitrophenyl)acetamide; *Klebsiella pneumoniae*; antibacterial; toxicity; minimum inhibitory concentration

## 1. Introduction

The *Klebsiella pneumoniae* bacteria, belonging to the Enterobacteriaceae family, are Gram-negative, facultative, immobile, and encapsulated anaerobes. It is one of the opportunistic pathogens of greatest clinical relevance, known to be associated with nosocomial infections. It is estimated that this species, alone, is responsible for approximately one third of all infections caused by Gram-negative bacteria in general, causing, for example, pneumonia, urinary tract infections, bacteremia, endocarditis, and liver



## Synthesis, Spectroscopic Characterization, DFT Calculations and Preliminary Antifungal Activity of New Piperine Derivatives

Joselito S. Souza Jr.,<sup>a</sup> Evandro P. S. Martins,<sup>b</sup> Helivaldo D. S. Souza,<sup>b,a</sup>  
Rafael F. de Oliveira,<sup>b</sup> Francinara S. Alves,<sup>a</sup> Edeltrudes O. Lima,<sup>c</sup> Laísa V. Cordeiro,<sup>c</sup>  
Emmely O. Trindade,<sup>a</sup> Bruno F. Lira,<sup>a</sup> Gerd B. Rocha,<sup>a</sup> Petronio F. de Athayde-Filho<sup>a</sup>  
and José M. Barbosa-Filho<sup>b,\*c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba, 58051-900 João Pessoa-PB, Brazil

<sup>b</sup>Departamento de Química, Universidade Estadual do Piauí, 64260-000 Piri-piri-PI, Brazil

<sup>c</sup>Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba,  
58051-900 João Pessoa-PB, Brazil

Four new piperine derivatives, **PC1-PC4**, were synthesized, and their structures were fully characterized by infrared (IR) and <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopies. Quantum chemical calculations were performed using density functional theory (DFT) with the B3LYP-D3/6-31G(d,p) and 6-311+G(2d,p) basis sets. Electronic properties, such as the energy gap between the highest occupied molecular orbital (HOMO) and the lowest unoccupied molecular orbital (LUMO) and some global chemical reactivity descriptors, were evaluated to study the reactivity and stability of the compounds. <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR chemical shifts were calculated by using the gauge-invariant atomic orbital (GIAO) method and compared with experimental values. In addition, the compounds were evaluated in an antifungal study against *Candida*, *Trichophyton* and *Microsporum* strains, and only **PC4** showed 70% inhibition in ten tested strains, with a minimum inhibitory concentration (MIC) ranging from 1.23-2.46 μmol mL<sup>-1</sup> and a minimum fungicide concentration (MFC) ranging from 9.84-19.68 μmol mL<sup>-1</sup>, and presented a fungistatic effect.

**Keywords:** piperine, synthesis, NMR, DFT, antifungal activity

### Introduction

The rates of fungal resistance to drugs highlight an increasingly serious health problem and make it necessary to develop new therapeutic alternatives to treat these infections, since the options available today are mainly limited to azoles and echinocandins. More than one billion individuals worldwide are affected by fungal infections, and the associated mortality is over 1.5 million deaths each year. In this context, traditional medicine can serve as a guide during the process of discovering antifungal drugs, using the knowledge of plants used historically as anti-infectious agents.<sup>1,2</sup>

Plants, which are a major source of traditional medicines, are also promising sources for new drugs due to the presence of secondary metabolites with a wide range of biological activity, such as antimicrobial activity. In

many cases, these substances play a role in plant defense mechanisms against predation by microorganisms, insects, and herbivores. Some plants used for their odor (terpenoids), pigment (quinones and tannins), and flavor (terpenoid capsaicin from chili peppers) have been found to also possess medicinal properties. There is an enormous chemical diversity of natural products from plants, and these products can be used directly or used as a precursor for developing better molecules.<sup>3,4</sup>

Piperine (C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>3</sub>) is a naturally occurring alkaloid and is one of the main secondary metabolites found in *Piper nigrum* and *P. longum*.<sup>5</sup> However, piperine can also be found in other species of the genus *Piper*, such as *P. guineense*,<sup>6</sup> *P. interruptum*,<sup>7</sup> *P. sarmentosum*<sup>8</sup> and *P. chaba*.<sup>9</sup> Amide alkaloids have pharmacological efficacies, such as antifungal,<sup>10</sup> antibacterial,<sup>11</sup> analgesic,<sup>12</sup> antipyretic,<sup>12</sup> anti-inflammatory,<sup>12</sup> antileishmanial,<sup>13</sup> and larvicidal<sup>14</sup> activities. Piperine can be isolated by various methods, such as maceration using acetic acid, extraction

\*e-mail: jbarbosa@lff.ufpb.br



## Synthesis, *in silico* Study and Antileishmanial Evaluation of New Selenides Derived from 7-Chloro-quinoline and *N*-Phenylacetamides

Min-Fu N. Huang,<sup>a</sup> José A. S. Luis,<sup>b</sup> Alison P. da Silva,<sup>b</sup> Juliana C. Rocha,<sup>c</sup>  
Tatjana K. S. Lima,<sup>c</sup> Marcus T. Scotti,<sup>b,d</sup> Luciana Scotti,<sup>a</sup> Rafael F. de Oliveira,<sup>b,a</sup>  
Helivaldo D. S. Souza,<sup>a</sup> Petrônio F. de Athayde-Filho<sup>a</sup> and José M. Barbosa-Filho<sup>b\*,d</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Química, Universidade Federal da Paraíba, 58051-900 João Pessoa-PB, Brazil

<sup>b</sup>Centro de Educação e Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, 58175-000 Cuité-PB, Brazil

<sup>c</sup>Departamento de Biologia Molecular e Celular, Universidade Federal da Paraíba, 58051-900 João Pessoa-PB, Brazil

<sup>d</sup>Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Universidade Federal da Paraíba, 58051-900 João Pessoa-PB, Brazil

This study describes a virtual screening performed for two series of selenides (28 compounds), derived from *N*-phenylacetamides chlorides and 7-chloro-quinoline, to determine their potential for leishmanicidal activity against *Leishmania amazonensis* and *Leishmania donovani*. Seven compounds were predicted as potential leishmanicides; therefore, they were synthesized from elemental selenium, as a precursor for the production of NaHSe, and subsequent reactions with 4,7-dichloro-quinoline and *N*-phenylacetamides chlorides were performed. The compounds were characterized by infrared (IR), <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance (NMR), and sent for *in vitro* cytotoxicity tests against *L. amazonensis* and were found to be active and selective, and two compounds presented half-maximal inhibitory concentrations (IC<sub>50</sub>) of 5.67 and 10.81 µg mL<sup>-1</sup>. They also presented good interaction energies in the docking study, suggesting that may exert their effects by inhibiting the *N*-myristoyltransferase and *O*-acetylserine sulfhydrylase enzymes in parasites.

**Keywords:** selenium, selenide, virtual screening, anti-leishmanial, molecular docking

### Introduction

Leishmaniasis is considered to be a neglected disease, caused by the intracellular invasion of protozoans belonging to the *Leishmania* genus, which are transmitted by sandfly bites. Leishmaniasis is considered to be an endemic disease in 98 countries, with more than 350 million people at risk.<sup>1-3</sup> The development of new drugs represents a major challenge for medicinal chemistry, with the aim of identifying more efficient and less toxic drugs than those that are currently used (pentavalent antimonials and amphotericin B). Recent research has suggested that organic selenium-based compounds may play a fundamental role in combating this parasitosis, in addition to other parasitic diseases, such as malaria and yellow fever.<sup>4-8</sup> These studies postulate that selenic compounds may represent starting points for the design of new drugs to treat *Leishmania* infections.

The medications that are currently available for the treatment of visceral leishmaniasis (VL) and cutaneous leishmaniasis (CL) include antimonial drugs (SbV), amphotericin B (AMB), and miltefosine (MIL), which all display high levels of toxicity and/or require long-lasting treatment regimens.<sup>9</sup> In addition, except for AMB, these drugs must be administered parenterally.<sup>10</sup> In the last decade, resistance to SbV has increased, primarily due to low rates of compliance with the treatment schedule. In areas where parasites have become resistant to SbV, AMB is commonly used because it is more active; however, AMB treatment requires a month of hospitalization to monitor kidney function. MIL is highly active for the treatment of VL and has good tolerance, but its potential teratogenicity remains a risk. In addition, these drugs are costly. Therefore, research has sought to identify new treatments for leishmaniasis that are safer, cheaper, and easier to administer than the currently available drugs.

Recently, enzymes involved in the prevention of oxidative damage have been reported as interesting targets

\*e-mail: jbarbosa@lbf.ufpb.br



## Certificado

Certificamos que o trabalho científico “*Síntese, Caracterização e Avaliação antifúngica de  $\alpha$ -cloroésteres*”, dos autores: **Rafael F. Oliveira (PG)**, **Min-Fu N. Huang (PG)**, **Helivaldo D. S. Souza (PG)**, **Gilvanildo L. Fernandes (IC)**, **Genilson S. Pereira (IC)**, **Daniele F. Silva (PG)**, **Edeltrudes O. Lima (PQ)**, **Isabela L. Anesio (IC)**, **Petrônio F. de Athayde-Filho (PQ)**, foi apresentado em forma de pôster no 5º Encontro de Química da UFPB, realizado no período de 25 a 28 de setembro de 2017 no Campus I da Universidade Federal da Paraíba em João Pessoa-PB.

João Pessoa, 28 de setembro de 2017.

**5º Encontro de Química da UFPB**

Formação dos Profissionais de Química:  
Novos Desafios para Novos Tempos

Campus I- João Pessoa/PB  
25 a 28 de Setembro de 2017

  
Prof. Dr. Wallace Fragoso  
Coordenador da Comissão Organizadora  
5º EQ/UFPB



## Certificado

Certificamos que o trabalho científico “*Avaliação antifúngica dos compostos mesoiônicos dos sistemas 1,3-tiazólio-5-tiolato e 1,3-diazólio-5-tiolato*”, dos autores: **Priscila S. V. Lima (PG)**, **Helivaldo D. S. Souza (PG)**, **Daniele de Figueredo Silva (PG)**, **Isabela L. de Anésio (IC)**, **Rafael F. Oliveira (PG)**, **Givanildo L. Fernandes (IC)**, **Genilson S. Pereira (IC)**, **Bruno F. Lira (PQ)**, **Edeltrudes O. Lima (PQ)**, **Petronio F. A. Filho (PQ)**, foi apresentado em forma de pôster no 5º Encontro de Química da UFPB, realizado no período de 25 a 28 de setembro de 2017 no Campus I da Universidade Federal da Paraíba em João Pessoa-PB.

João Pessoa, 28 de setembro de 2017.

**5º Encontro de Química da UFPB**

Formação dos Profissionais de Química:  
Novos Desafios para Novos Tempos

Campus I- João Pessoa/PB  
25 a 28 de Setembro de 2017

  
Prof. Dr. Wallace Fragoso  
Coordenador da Comissão Organizadora  
5º EQ/UFPB

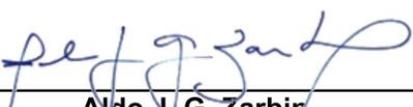




Foz do Iguaçu, 21 a 24 de maio de 2018

Atestamos que o trabalho "Synthesis and antifungal evaluation of alpha amino acids", autoria de Araújo, A. F.; Ferreira, A. P.; Lima, P. S. V.; Souza, H. D. S.; Silva, D. F.; Lima, E. O.; Filho, P. F. A.; Oliveira, R. F.; Huang, M. N.; Neris, A. M. foi apresentado na forma de pôster durante a 41ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química.

Foz do Iguaçu, 24 de maio de 2018.

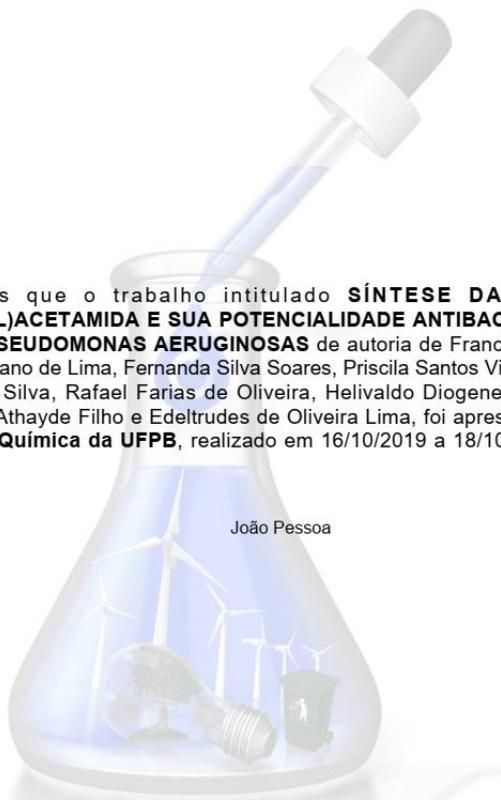
  
 Aldo J. G. Zarbin  
 Presidente da SBQ

  
 Rosimiriam P. de Freitas  
 Secretária Geral da SBQ

Verifique o código de autenticidade 106398.8400848.873175.8.0174998009899372369 em <https://www.even3.com.br/documentos>

Certificamos que o trabalho intitulado **SÍNTESE DA 2-CLORO-N-(4-METÓXIFENIL)ACETAMIDA E SUA POTENCIALIDADE ANTIBACTERIANA CONTRA CEPAS DE PSEUDOMONAS AERUGINOSAS** de autoria de Francinara da Silva Alves, Michelle Valeriano de Lima, Fernanda Silva Soares, Priscila Santos Vieira de Lima, Daniele de Figueredo Silva, Rafael Farias de Oliveira, Helivaldo Diogenes da Silva, Petronio Filgueiras de Athayde Filho e Edeltrudes de Oliveira Lima, foi apresentado no evento **VI Encontro de Química da UFPB**, realizado em 16/10/2019 a 18/10/2019, na cidade de João Pessoa.

João Pessoa



**VI Encontro de QUÍMICA da UFPB**  
 II Workshop de ENSINO de Química da UFPB  
 I Workshop de PESQUISA em Química da UFPB

18/10/2019 870190105380  
11:01

29409161910772622

**Pedido nacional de Invenção, Modelo de Utilidade, Certificado de  
Adição de Invenção e entrada na fase nacional do PCT**

Número do Processo: BR 10 2019 021911 4

**Dados do Depositante (71)**

---

Depositante 1 de 1

**Nome ou Razão Social:** UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAIBA

**Tipo de Pessoa:** Pessoa Jurídica

**CPF/CNPJ:** 24098477000110

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Jurídica:** Instituição de Ensino e Pesquisa

**Endereço:** Cidade Universitária

**Cidade:** João Pessoa

**Estado:** PB

**CEP:** 58059-900

**País:** Brasil

**Telefone:** (83) 32167558

**Fax:**

**Email:** inova@reitoria.ufpb.br

---

**PETICIONAMENTO  
ELETRÔNICO**

Esta solicitação foi enviada pelo sistema Petição Eletrônica em 18/10/2019 às 11:01, Petição 870190105380

**Dados do Pedido**

---

**Natureza Patente:** 10 - Patente de Invenção (PI)

**Título da Invenção ou Modelo de Utilidade (54):** COMPOSTO E FORMULAÇÃO ACETAMIDICA PARA MEDICAMENTOS ANTIMICROBIANOS

**Resumo:** A presente invenção trata de uma patente de invenção e que descreve a síntese e formula farmacêutica de compostos acetamídicos apropriados para remédios para tratar infecções causadas por fungos e bactérias inclusive bactérias resistentes a antibióticos de uso humano e/ou veterinário, devido a potente atividade farmacológica, facilidade de síntese, baixa toxicidade e baixo custo de produção. A presente invenção se situa nos campos da Farmácia, Química Medicinal e Síntese Orgânica.

**Figura a publicar:** 1

**Nome:** RAFAEL FARIAS DE OLIVEIRA

**CPF:** 06496383448

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Doutorando

**Endereço:** Rua José Dimas Ferreira, nº 175, Valentina Figueiredo

**Cidade:** João Pessoa

**Estado:** PB

**CEP:** 58064-430

**País:** BRASIL

**Telefone:** (83) 988 242887

**Fax:**

**Email:** rfarias.quimica@gmail.com

**Inventor 6 de 12**

**Nome:** HERMES DINIZ NETO

**CPF:** 06193123431

**Nacionalidade:** Brasileira

**Qualificação Física:** Doutorando

**Endereço:** Av. Monteiro da Franca, nº 1480, Apt. 1303, Manaíra

**Cidade:** João Pessoa

**Estado:** PB

**CEP:** 58038-323

**País:** BRASIL

**Telefone:** (83) 996 598285

**Fax:**

**Email:** hermes.dn@hotmail.com

**Inventor 7 de 12**



Bogotá, D. C., Colombia, 29 de marzo de 2021

Investigadora

**Dra. (c) LAÍSA VILAR CORDEIRO**

Laboratory of Mycology, Department of Pharmaceutical Science,  
Health Sciences Center, Federal University of Paraíba,  
João Pessoa, Brazil

Estimada colega Laísa,

Mediante esta comunicación me es grato informarle que su manuscrito titulado "***In silico and in vitro analysis of a new potential antifungal substance, 2-bromo-N-phenylacetamide, against invasive candidiasis isolates***", escrito por Romulo Pereira de Moura Sousa, Daniele de Figuerêdo Silva, Neuza Maria Cavalcante Oliveira, Zélia Braz Vieira Da Silva Pontes, Hermes Diniz Neto, Laísa Vilar Cordeiro, Pedro Thiago Ramalho de Figueiredo, Rafael Farias de Oliveira, Helivaldo Diógenes da Silva Souza, Petrônio Filgueiras de Athayde Filho y Edeltrudes de Oliveira Lima, ha sido aceptado para publicación en nuestra revista (Vol. 50, No. 3, diciembre de 2021).

En este orden de ideas, esperamos enviarle las respectivas pruebas de imprenta tan pronto como sea posible.

Sin otro particular y agradeciendo por la atención prestada me suscribo de usted.

Cordial saludo,

**Prof. Fleming Martínez R., D.Sc.**

Director-Editor RCCQF

20 AÑOS Bicentenario