



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

TESE DE DOUTORADO

**SÍNTESE, ESTUDO *IN SILICO*, ELUCIDAÇÃO
TEÓRICA DA ESTEREOQUÍMICA E ATIVIDADE
ANTIFÚNGICA DE NOVAS IMIDAS DERIVADAS
DO SAFROL ANÁLOGAS À PODOFILOTOXINA**

RAQUEL FINAZZI VILELA

João Pessoa – PB

Maior 2020



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

TESE DE DOUTORADO

**SÍNTESE, ESTUDO *IN SILICO*, ELUCIDAÇÃO
TEÓRICA DA ESTEREOQUÍMICA E ATIVIDADE
ANTIFÚNGICA DE NOVAS IMIDAS DERIVADAS DO
SAFROL ANÁLOGAS À PODOFILOTOXINA**

RAQUEL FINAZZI VILELA *

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba, como um dos requisitos para obtenção do título de doutora em Química, área de concentração em Química Orgânica.

Orientadores: Prof. Dr. Petrónio Filgueiras de Athayde Filho

Dr. Bruno Freitas de Lira

***Bolsista (CAPES)**

João Pessoa – PB

Maior/2020

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

V699s Vilela, Raquel Finazzi.

Síntese, estudo in silico, elucidação teórica da estereoquímica e atividade antifúngica de novas imidas derivadas do safrol análogas à podofilotoxina / Raquel Finazzi Vilela. - João Pessoa, 2020.

174 f. : il.

Orientação: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, Bruno Freitas de Lira.

Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN.

1. Química orgânica. 2. Imidas. 3. Derivados do safrol. 4. Análogos podofilotoxínicos. 5. Atividade antimicrobiana. I. Athayde Filho, Petrônio Filgueiras de. II. Lira, Bruno Freitas de. III. Título.

UFPB/BC

CDU 547(043)

SÍNTESE, ESTUDO *IN SILICO*, ELUCIDAÇÃO TEÓRICA DA ESTEREOQUÍMICA E ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DE NOVAS IMIDAS DERIVADAS DO SAFROL ANÁLOGAS À PODOFILOTOXINA

Tese de Doutorado apresentada pela aluna Raquel Finazzi Vilela e aprovada pela banca examinadora em 29 de maio de 2020.

[Redacted Signature]

Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho
Orientador/Presidente

[Redacted Signature]

Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luiz
Examinador

[Redacted Signature]

Prof. Dr. Felipe Queiroga Sarmento Guerra
Examinador

[Redacted Signature]

Profa Dra. Dayse das Neves Moreira
Examinadora

[Redacted Signature]

Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior
Examinador

Assinaturas da Banca realizadas em modo Webconferência em 13/04/2020, digitalizadas e certificadas pelo Prof. Dr.

Petrônio Filgueiras de Athayde Filho (SIAPE 1227933) em 29/05/2020

[Redacted Signature]



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

Ata da Sessão Pública para avaliar o Trabalho de Tese de Doutorado da aluna **Raquel Finazzi Vilela**, submetida à obtenção do grau de Doutora em Ciências – Área de Concentração em QUÍMICA ORGÂNICA, deste Programa de Pós-Graduação em Química, do CCEN/UFPB.

Aos vinte e nove dias do mês de maio do ano de dois mil e vinte, às catorze horas, reuniram-se em cerimônia pública em modelo webconferência no endereço eletrônico meet.google.com/bac-vpks-cfv, divulgado amplamente por e-mail e no SIGAA, os membros da comissão constituída na forma e termos do Artigo 82º do Regulamento Geral dos Programas de Pós-Graduação *Stricto Sensu* da Universidade Federal da Paraíba, composta pelos professores: **Dr. Petrónio Filgueiras de Athayde Filho**, do Departamento de Química, do Centro de Ciências Exatas e da Natureza, da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, Orientador e Presidente da Banca Examinadora; **Dr. José Alixandre de Sousa Luiz**, do Centro de Educação e da Saúde, da Universidade Federal de Campina Grande, Cuité-PB (Examinador); **Dr. Felipe Queiroga Sarmiento Guerra**, do Departamento de Ciências Farmacêuticas, do Centro de Ciências e da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB (Examinador); **Dayse das Neves Moreira**, do Centro de Ciências Agrárias, da Universidade Federal da Paraíba, Areia-PB (Examinadora) e **Dr. Claudio Gabriel Lima Junior**, do Departamento de Química, do Centro de Ciências Exatas e da Natureza, da Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB (Examinador) a fim de examinar a doutoranda **Raquel Finazzi Vilela** ao grau de doutora em ciências, área de concentração em QUÍMICA ORGÂNICA. Além dos examinadores e da examinada, compareceram remotamente na webconferência representantes do corpo docente e do corpo discente. Iniciando a sessão, o professor **Petrônio Filgueiras de Athayde Filho**, na qualidade de Presidente da referida banca, comunicou aos presentes qual o fim da reunião e os procedimentos de encaminhamentos da mesma. A seguir, concedeu à palavra a doutoranda para que fizesse oralmente a exposição do seu trabalho de tese, sob o título “**Sínteses, estudo *in silico*, elucidação teórica da estereoquímica e atividade antifúngica de novas imidas derivadas do safrol análogas à podofilotoxina.**” Concluída a exposição, o senhor presidente solicitou que fosse feita a arguição por cada um dos examinadores. Após o que, foi concedida a palavra à doutoranda para que respondesse e esclarecesse as questões levantadas. Terminadas as arguições, a Banca Examinadora passou a proceder à avaliação e julgamento da doutoranda. Em seguida, a senhor presidente declarou que a Banca Examinadora considerou, segundo o Artigo 83º do Regulamento Geral dos Programas de Pós-Graduação *Stricto Sensu*, da Universidade Federal da Paraíba, **Aprovada**, a tese apresentada e defendida pela doutoranda **Raquel Finazzi Vilela**, concedendo-lhe, assim, o grau de **Doutora em Ciências**, área de concentração em QUÍMICA ORGÂNICA. Logo após a avaliação da comissão julgadora, o Orientador preencherá um formulário juntamente com o Relatório Final de Tese de Doutorado, a fim do que o mesmo seja homologado pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Química. E, para constar, eu, **Marcos Antonio Gomes Pequeno**, secretário da reunião, lavrei a presente Ata, que assino junto com os membros da Banca Examinadora. João Pessoa, 29 de maio de 2020. E, segue com as assinaturas de:

Dr. Marcos Antonio Gomes Pequeno
Secretário

Prof. Dr. Petrónio Filgueiras de Athayde Filho
Orientador/Presidente

Prof. Dr. José Alixandre de Sousa Luiz
Examinador

Prof. Dr. Felipe Queiroga Sarmiento Guerra
Examinador

Profa. Dra. Dayse das Neves Moreira
Examinadora

Prof. Dr. Claudio Gabriel Lima Junior
Examinador

Assinaturas da Banca realizadas em modo Webconferência em 29/05/2020, digitalizadas e certificadas pelo Prof. Dr.

Petrônio Filgueiras de Athayde Filho (SIAPE 1227933) em 29/05/2020

Dedicatória

Dedico esta tese à Davi Gabriel Finazzi Vilela da Silva, meu filho, razão da minha vida e por ele é que estou aqui.

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço à Deus, por permitir que mais esta etapa da minha vida fosse cumprida, mesmo com todas as dificuldades, tenho certeza que sempre esteve ao meu lado em todos os momentos;

Aos meus pais João Vilela (in memoriam) e Maria Lúcia, acompanharam tudo passo a passo, e nas maiores dificuldades não mediram esforços para estarem ao meu lado. Minha eterna gratidão, amo muito vocês!

Ao meu filho Davi, por toda a afabilidade, sempre me motivando, mesmo na minha ausência;

Meu agradecimento especial ao professor Petrônio Figueiras de Athayde Filho, que muito mais que um orientador, foi sempre um pai, amigo, e além de tudo um eterno mestre. Obrigada por tudo, principalmente pela confiança e pelo constante incentivo e por acalmar as minhas aflições...sou eternamente grata!

Ao professor Bruno Lira, por todos os ensinamentos, cooperação durante a orientação deste trabalho, sobretudo na elucidação dos espectros. Muito obrigada por tudo!

Ao professor Marçal de Queiroz, pela disponibilidade para atender minhas dúvidas, pela motivação e constante preocupação, sempre transmitindo paz para finalizar o trabalho. Gratidão!

Ao Senado Federal que atualmente é o meu posto de trabalho, em especial ao Senador Jayme Veríssimo Campos, e à Biblioteca Acadêmico Luiz Viana Filho, onde realizo o controle de crescimento biológico e tratamento químico nos acervos bibliográficos das Obras Raras;

Às professoras Antônia Lúcia e Neide por acompanhar a minha jornada científica, pelos conselhos e cafés!

Aos Professores da banca, Cláudio Gabriel, Dayse Moreira, José Alixandre e Felipe Guerra sempre disponibilizando, tempo e atenção. Muito obrigada!

À Laís Vilar pelos ensaios microbiológicos de alta qualidade.

Aos meus irmãos Flávio e Taise sempre se fazem presentes na minha vida. Vocês são muito especiais!

A Nicola, pai do meu filho, por me apoiar, incentivar, por compreender a razão das longas horas de estudos e pesquisas;

Aos amigos Helivaldo Diógenes e à Gabrielly Maciel meus eternos irmãos de luta, de laboratório e da vida, dando a maior força para a conclusão deste trabalho. Sem vocês não conseguiria continuar.

Aos meus alunos de iniciação científica que participaram deste trabalho na síntese: Jacqueline (in memoriam), Mirele e Gabrielly Maciel. Vocês têm perfil de cientistas intelectuais. Não desistam! Continuem a nossa jornada....

Ao Programa de Pós-graduação em Química da UFPB pelo apoio técnico e aos seus funcionários pelo auxílio na realização deste trabalho.

Ao secretário da Pós-Graduação em Química, Marcos Pequeno.

Ao apoio financeiro das agências brasileiras: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Programa de Apoio aos Núcleos de Excelência (PRONEX-FACEPE) e Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP).

Ao Laboratório de Caracterização e Análise - LMCA da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), pela realização dos espectros de RMN de Hidrogênio e Carbono e pelo espectro de massa de alta resolução. Ao técnico Vicente pela realização das análises de RMN.

Ao suporte computacional fornecidos pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB), os recursos computacionais do Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho em São Paulo (CENAPAD-SP) e do Instituto de Química da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

A Pró-Reitoria de Pesquisa, Pós-graduação, Extensão da UFPB.

À Capes pela bolsa e portodo apoio técnico para viabilizar parte dos experimentos realizados na Tese.

Obrigada também pelo apoio e incentivo de todos os amigos irmãos (Arthur Henrik, Talisson, Welisson, Min fu, Nara, Gabriela, Jacqueline Bueno, Márcio Rennan, Inakã, Dona Jô) que se fizeram presentes neste período e que direta ou indiretamente contribuíram para que este trabalho fosse concretizado.

MUITO OBRIGADA!

RESUMO

Título: Síntese, estudo *in silico*, elucidação teórica da estereoquímica e atividade antifúngica de novas Imidas derivadas do safrol análogas à podofilotoxina.

Entre os compostos nitrogenados, as imidas representam importantes unidades de construção para o desenvolvimento de novos fármacos, considerando que esta classe de compostos contém um extenso leque de atividade biológica, tais como: antimicrobiana, antitumoral, anticonvulsivante, antiespasmódica, analgésica, herbicida e mais. Neste sentido, o intuito deste estudo foi sintetizar derivados de imidas cíclicas, a partir do safrol, aminoácido e aminas aromáticas substituídas como análogos podofilotoxínicos, estes que são substâncias conhecidas na literatura devido a sua extensa atividade biológica como antitumoral, antiviral, antidepressiva dentre outras, e que possam ser utilizadas no combate de cepas microbianas resistentes, de células tumorais e que se apresentem como alternativas aos fármacos comerciais. Nesta pesquisa, foram sintetizadas dez moléculas, sendo nove inéditas e caracterizadas por Espectroscopia IV, RMN ^1H , RMN ^{13}C e Espectroscopia de Massa de Alta Resolução. Para a obtenção dos compostos, foi necessário a isomerização do Safrol (1), utilizando Hidróxido de Potássio (KOH), para assim obter o isômero Isosafrol (2). Após esta etapa, o Isosafrol foi reagido com Anidrido maleico, para obter o composto 11,12-metilenodioxo-6-metil-3,4,6,7-tetra-anidrido de hidronaftaleno-2,5-dicarboxílico (3) com o rendimento de 52%, que foi utilizado como intermediário reagindo posteriormente com aminas aromáticas *p*-substituídas e um aminoácido (glicina) para obter os produtos finais (**4a-j**) com rendimentos em torno de 60%. Os estudos *in silico* mostraram que os compostos atenderam aos parâmetros de Lipinski, sugerindo apresentar boa biodisponibilidade oral, boa absorção, solubilidade moderada e os valores de *drug-likeness* indicaram que os fragmentos presentes em nossos compostos são frequentemente presentes na maioria dos fármacos usados atualmente no programa *OSIRIS Property Explorer*. No ensaio biológico em particular, os compostos **4b** e **4c** que possuem grupos alquila na posição *para* do anel aromático (metil e etil, respectivamente) e o composto **4h** que possui um átomo de halogênio (cloro) na posição *para* do anel aromático exibiram forte atividade antifúngica, com CIMs entre 0,17 – 0,73 $\mu\text{mol mL}^{-1}$. O composto **4j** que possui um átomo de halogênio (flúor) na posição *para* e um grupo nitro na posição *meta*, exibiu atividade antifúngica com CIM 1.28 $\mu\text{mol mL}^{-1}$ para todas as cepas testadas. Além disso, o estudo computacional de grande importância, atribuiu a estereoquímica do composto **4j**, onde a mistura sintetizada é composta por dois estereoisômeros, **4j** (SRR) e **4j** (RSS).

Palavras chave: imidas, derivados do safrol, estudo *in silico*, análogos podofilotoxínicos e atividade antimicrobiana.

ABSTRACT

Title: Synthesis, in silico study, theoretical elucidation of stereochemistry and antifungal activity of new Imides derived from safrole analogous to podophyllotoxin.

Among nitrogenous compounds, imides represent important building blocks for the development of new drugs, considering that this class of compounds contains a wide range of biological activity, such as: antimicrobial, antitumor, anticonvulsant, antispasmodic, analgesic, fungicide, bactericide, herbicide and more. In this sense, the aim of this study was to synthesize cyclic imide derivatives, from safrole, amino acid and aromatic amines substituted as podophyllotoxin analogues, which are substances known in the literature due to their extensive biological activity as antitumor, antiviral, antidepressant, among others, and that can be used in the microbiological combat of resistant strains, tumor cells and that present themselves as alternatives to commercial drugs, drugs available in the pharmaceutical market. In this research, ten molecules were synthesized, nine of which are new and characterized by Spectroscopy IV, ^1H NMR, ^{13}C NMR and High Resolution Mass Spectroscopy. In order to obtain the compounds, the isomerization of Safrol (1) was necessary, using Potassium Hydroxide (KOH), to obtain the Isosafrol isomer (2). After this step, isosafrole was reacted with maleic anhydride, to obtain the product (3). This was purified by means of a chromatographic column. After purification, compound (3) was used as an intermediate, subsequently reacting with p-substituted aromatic amines and two amino acids (glycine and p-aminobenzoic acid) to obtain the final products (**4a-j**) with yields around 60%. In silico studies showed that the compounds met Lipinski's parameters, suggesting good oral bioavailability, good absorption, moderate solubility, and drug-likeness values indicated that the compounds are frequently present in most drugs currently used in the OSIRIS Property program Explorer, showing strong to moderate antifungal activity against various strains of *Candida* and *Cryptococcus*. In the biological assay in particular, compounds **4b**, **4c** and **4h** exhibited strong antifungal activity, with MICs between $0.17 - 0.73 \mu\text{mol mL}^{-1}$. The compound **4j** exhibited antifungal activity with MIC $1.28 \mu\text{mol mL}^{-1}$ for all strains tested. In silico studies for the Lipinski's five rule have indicated that these compounds have potential candidates for new drugs. Oral bioavailability was assessed using these parameters. In addition, a computational study helped to attribute the stereochemistry of compound **4j**, where the synthesized mixture is composed of two stereoisomers, **4j** (SRR) and **4j** (RSS).

Keywords: imides, safrole derivatives, in silico study, podophyllotoxin analogues and antimicrobial activity.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estrutura química do Safrol (1).....	28
Figura 2. Estruturas químicas do piperonal (5) e do butóxido de piperonila (6).....	28
Figura 3. Estrutura química do 3,4metilenodioximetanfetamina(MDMA).....	29
Figura 4. Estruturas químicas do Podofilotoxina (8), Etopósido (9) e Paroxetina (10).....	29
Figura 5. Estrutura química do composto (11).....	30
Figura 6. Estruturas químicas do Tenipósido (12) e Etofósforos (13).....	31
Figura 7. Estrutura química da Helioxantina.....	32
Figura 8. Classificação das imidas cíclicas:.....	33
Figura 9. Estrutura química de imidas obtidas através de forno de micro-ondas.....	35
Figura 10. Estrutura química de imidas clicas.....	38
Figura 11. Estrutura química de compostos imídicos com potentes atividades.....	39
Figura 12. Estrutura química da Filantimida (31).....	39
Figura 13. Exemplo de derivados da glutarimida-streptimidona (32).....	40
Figura 14. Exemplos de fármacos Amonafida® (32) e Mitonafida® (33).....	41
Figura 15. Estrutura química do fármaco Cytadren® e/ou Orimeten®.....	41
Figura 16. Exemplos de fármacos utilizados para o tratamento de transtornos	42
Figura 17. Estruturas químicas das Tetrahidroftalimidas e alguns derivados.....	43
Figura 18. Fármacos industriais sintetizados a partir de aminoácidos com grupos R....	45
Figura 19. Aminoésteres.....	45
Figura 20. Estruturas químicas das moléculas avaliadas nos estudos <i>in silico</i>	50
Figura 21. Estrutura e numeração do composto intermediário (3).....	57
Figura 22. Estrutura e numeração do composto (4h).....	59
Figura 23. Correlações COSY - $^3J_{HH}$ de (4h).....	62
Figura 24. Correlações HMQC - $^1J_{CH}$ de (4h).....	62
Figura 25. Correlações (HMBC - $^2J_{CH}$ e $^3J_{CH}$) de (4h).....	64
Figura 26. Estrutura química do composto final 4f.....	64
Figura 27. Estrutura química do composto final 4d.....	67
Figura 28. Estrutura química do composto final 4a.....	69
Figura 29. Estrutura 2D do composto 4j com todos os átomos numerados.....	73
Figura 30. Estereoisômeros da estrutura 4j com seus estereocentros em cores.....	73
Figura 30. Representação dos dois isômeros que provavelmente estão presentes.....	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Pontos de fusão e rendimentos dos compostos 4a-4j.....	57
Tabela 2. Dados dos espectros de RMN ^1H (400 MHz e ^{13}C 125 MHz)	59
Tabela 3. Dados dos espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C 125 MHz)	62
Tabela 4. Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3)	67
Tabela 5. Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (CDCl_3).....	70
Tabela 6. Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C 50 MHz) em (CDCl_3).....	73
Tabela 7. Probabilidades DP4 obtidas a partir de dados teóricos e experimentais.....	77
Tabela 8. Estudos in silico avaliando a regra dos cinco de Lipinski.....	79
Tabela 9. Concentração Mínima Inibitória (CIM) das imidas 4a-j.....	82
Tabela 10. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j(1).....	148
Tabela 11. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j(2).....	159
Tabela 12. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j(3).....	150
Tabela 13. Cálculos das mudanças químicas de RMN de ^{13}C e ^1H do isômero 4j(4).....	151
Tabela 14. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j(5).....	152
Tabela 15. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j(6).....	153
Tabela 16. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j(7).....	154
Tabela 17. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j(8).....	155
Tabela 18. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado.....	156
Tabela 19. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado.....	157
Tabela 20. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado.....	158
Tabela 21. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado.....	159
Tabela 22. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado.....	160
Tabela 23. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado.....	161
Tabela 24. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado.....	162
Tabela 25. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado.....	163

LISTA DE ESPECTROS

Espectro 1. Espectro de FTIR (KBr, ν cm^{-1}) do composto 3	96
Espectro 2. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 3	96
Espectro 3. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto 3	97
Espectro 4. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 3	97
Espectro 5. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 3 (400MHz).....	98
Espectro 6. Espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 3 (DMSO, 100 MHz).....	98
Espectro 7. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 3	99
Espectro 8. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 3	99
Espectro 9. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 3	100
Espectro 10. Espectro FTIR (KBr, ν cm^{-1}) do composto 4a	100
Espectro 11. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4a	101
Espectro 12. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto 4a	101
Espectro 13. Espectro de RMN ^1H do composto 4a (DMSO- d_6 400MHz).....	102
Espectro 14. Expansão do espectro de RMN ^1H de 4a	102
Espectro 15. Expansão do espectro de RMN ^1H de 4a	103
Espectro 16. Expansão do espectro de RMN ^1H de 4a	103
Espectro 17. Expansão do espectro de RMN ^1H de 4a	104
Espectro 18. Espectro de RMN ^{13}C (APT) de 4a (DMSO- d_6 , 100 MHz).....	104
Espectro 19. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de 4a	105
Espectro 20. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de 4a	105
Espectro 21. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de 4a	106
Espectro 22. Espectro FTIR (KBr, ν cm^{-1}) do composto 4b	106
Espectro 23. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4b	107
Espectro 24. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto 4b	107
Espectro 25. Espectro de Massa do composto 4b	108
Espectro 26. Espectro FTIR (KBr, ν cm^{-1}) do composto 4c	108
Espectro 27. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4c	109
Espectro 28. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto 4c	109
Espectro 29. Espectro de Massa do composto 4c	110
Espectro 30. Espectro FTIR (KBr, ν cm^{-1}) do composto 4d	110
Espectro 31. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4d	111

Espectro 32.	Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto 4d	111
Espectro 33.	Espectro de RMN ^1H do composto 4d . (DMSO- d_6 400 MHz).....	112
Espectro 34.	Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 4d	112
Espectro 35.	Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 4d	113
Espectro 36.	Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 4d	113
Espectro 37.	Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 4d	114
Espectro 38.	Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 4d	114
Espectro 39.	Espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 4d (DMSO- d_6 , 100 MHz).....	115
Espectro 40.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 4d	115
Espectro 41.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 4d	116
Espectro 42.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 4d	116
Espectro 43.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 4d	117
Espectro 44.	Espectro de Massa do composto 4d	117
Espectro 45.	Espectro FTIR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$) do composto 4e	118
Espectro 46.	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4e	118
Espectro 47.	Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto 4e	119
Espectro 48.	Espectro de Massa do composto 4e	119
Espectro 49.	Espectro de FTIR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$) do composto 4f	120
Espectro 50.	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4f	120
Espectro 51.	Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto 4f	121
Espectro 52.	Espectro de FTIR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$) do composto 4g	121
Espectro 53.	Espectro de RMN ^1H do composto 4g (DMSO- d_6 400 MHz).....	122
Espectro 54.	Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 4g	122
Espectro 55.	Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 4g	123
Espectro 56.	Espectro de RMN de ^{13}C (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4g	123
Espectro 57.	Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto 4g	124
Espectro 58.	Espectro de Massa do composto 4g	125
Espectro 59.	Espectro de RMN ^1H do composto 4h	125
Espectro 60.	Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 4h	126
Espectro 61.	Espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 4h	126
Espectro 62.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 4h	127
Espectro 63.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 4h	127
Espectro 64.	Espectro de FTIR (KBr, $\nu\text{ cm}^{-1}$) do composto 4h	128

Espectro 65.	Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4h	128
Espectro 66.	Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto 4h	129
Espectro 67.	Espectro de RMN ^1H , ^1H -COSY do composto 4h	129
Espectro 68.	Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C - HSQC do composto 4h	130
Espectro 69.	Espectro de RMN ^1H e ^{13}C -HMBC do composto 4h	130
Espectro 70.	Espectro RMN 2D de COSY (^1H x ^1H) do composto 4h	131
Espectro 71.	Expansão de RMN 2D - COSY (^1H x ^1H) do composto 4h	131
Espectro 72.	Expansão de RMN 2D - COSY (^1H x ^1H) do composto 4h	132
Espectro 73.	Expansão de RMN 2D - COSY (^1H x ^1H) do composto 4h	132
Espectro 74.	Espectro de RMN 2D - HSQC do composto 4h	133
Espectro 75.	Expansão do Espectro RMN 2D - HSQC do composto 4h	133
Espectro 76.	Expansão do Espectro RMN 2D - HSQC do composto 4h	134
Espectro 77.	Expansão do Espectro RMN 2D - HSQC do composto 4h	134
Espectro 78.	Espectro de RMN 2D - HMBC do composto 4h	135
Espectro 79.	Expansão do Espectro RMN 2D - HMBC do composto 4h	135
Espectro 80.	Expansão do Espectro RMN 2D - HMBC do composto 4h	136
Espectro 81.	Expansão do Espectro RMN 2D - HMBC do composto 4h	136
Espectro 82.	Expansão do Espectro RMN 2D - HMBC do composto 4h	137
Espectro 83.	Expansão do Espectro RMN 2D - HMBC do composto 4h	137
Espectro 84.	Expansão do Espectro RMN 2D - HMBC do composto 4h	138
Espectro 85.	Expansão do Espectro de RMN 2D - HMBC do composto 4h	139
Espectro 86.	Espectro de Massa do composto 4h	140
Espectro 87.	Espectro FTIR (KBr, ν cm^{-1}) do composto 4i	140
Espectro 88.	Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto 4i	141
Espectro 89.	Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto 4i	141
Espectro 90.	Espectro de RMN ^1H do composto 4i (DMSO- d_6 400MHz).....	142
Espectro 91.	Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 4i	142
Espectro 92.	Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 4i	143
Espectro 93.	Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 4i	143
Espectro 94.	Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 4i	144
Espectro 95.	Espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 4i (DMSO- d_6 , 100 MHz).....	144
Espectro 96.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 4i	145
Espectro 97.	Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 4i	145

Espectro 98. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 4i	146
Espectro 99. Espectro de Massa do composto 4i	147
Espectro 100. Espectro de FTIR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) do composto 4j	147
Espectro 101. Espectro de Infravermelho Teórico do composto 4j	148
Espectro 102. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do composto 4j	148
Espectro 103. Espectro de Massa do composto 4j	149

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Síntese do derivado da Podofilotoxina (14).....	31
Esquema 2. Alguns métodos reportados pela literatura para obtenção das imidas.....	34
Esquema 3. Mecanismo geral de cicloadição [4+2] Diels Alder.....	35
Esquema 4. Mecanismo proposto segundo Kim e Hong (2014) para síntese.....	36
Esquema 5. Mecanismo de reação proposto para obtenção das imidas cíclicas.....	37
Esquema 6. Retrossíntese dos compostos imídicos planejados.....	49
Esquema 7. Rota Sintética para obtenção das moléculas.....	52
Esquema 8. O mecanismo proposto para obtenção do isosafrol.....	53
Esquema 9. Reação de cicloadição de Diels Alder. Obtenção do composto (3).....	53

LISTA DE SÍMBOLOS, ABREVIATURAS E SIGLAS

APT	Teste de próton anexado
CIM	Concentração inibitória mínima
COSY	Correlação espectroscópica
<i>d</i>	Dubleto
<i>dd</i>	Duplo dubleto
DMSO	Dimetilsulfóxido
HETCOR	Correlação Heteronuclear
HMBC	Correlação Heteronuclear Múltiplas Ligações
IV	Infravermelho
<i>J</i>	Constante de acoplamento
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
SIDA	Síndrome da imunodeficiência adquirida
δ	Delta - Deslocamento químico em parte por milhão (ppm)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	24
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	27
2.1. Óleos Essenciais.....	27
2.1.1. Safrol.....	27
2.2. Podofilotoxina.....	29
2.3. Imidas cíclicas.....	32
2.3.1. Obtenção das imidas cíclicas.....	33
2.3.2. Potencial biológico das imidas cíclicas e o Fator teratogênico.....	37
2.3.3. Potencial antifúngico e antimicrobiano.....	38
2.3.4. Potencial Antitumoral.....	41
2.3.5. Potencial no Sistema Nervoso Central.....	42
2.3.6. Potencial Antinociceptivo.....	43
2.3.7. Uso de Aminoácidos na Síntese de Fármacos.....	44
3. OBJETIVOS.....	47
3.1. Objetivo geral	47
3.2. Objetivos específicos	47
4. PLANEJAMENTO E ESTRATÉGIA DE SÍNTESE.....	49
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	52
5.1. Estudos Químicos	52
5.1.1. Interpretação minuciosa dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de 11,12-metileno dioxi-6-metil-3,4,6,7-tetra-anidrido de hidronaftaleno-2,5-dicarboxílico(3).....	57
5.1.2. Interpretação dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de 1-(19-clorofenil)-11,12-metileno dioxi-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxíimida(4h).....	59
5.1.3. Interpretação dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de 1-(19-Nitrofenil)-11,12-metilenodioxo-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxíimida(4f).....	64
5.1.4. Interpretação dos espectros de RMN ¹ H e ¹³ C de 1-(19-isopropilfenil)-11,12-metilenodioxo-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxíimida (4d).....	66

5.1.5.	Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 1-fenil-11,12-metilenodioxo-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxíimida (4a).....	69
5.1.6.	Estudo Químico Teórico.....	72
5.1.7.	Drug-likeness das imidas cíclicas.....	76
5.2.	Estudos biológicos	79
5.2.1.	Atividade antifúngica.....	79
6.	CONCLUSÕES.....	82
6.1.	Conclusões	82
7.	EXPERIMENTAL.....	84
7.1.	Estudos Químicos	84
7.2.	Preparação do Isosafrol (2)	85
7.3.	Preparação do anidrido 11,12-metilenodioxo-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxílico (3)	85
7.4.	Procedimento geral para a preparação das imidas cíclicas (4a-j)	85
7.4.1.	1-Fenil-7,8- (11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (4a).....	86
7.4.2.	(19-metilfenil)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (4b).....	86
7.4.3.	(19-etilfenil)-7,8- (11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (4c).....	87
7.4.4.	(19-isopropilfenil)-7,8- (11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (4d).....	87
7.4.5.	(19-Metoxifenil)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (4e).....	88
7.4.6.	(19-Nitrofenil)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil) -6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (4f).....	88
7.4.7.	(19-Bromofenil)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (4g).....	88
7.4.8.	(19-Clorofenil) -7,8- (11,12-metilenodioxifenil) -6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (4h).....	89

7.4.9.	Ácido-1-(16-acético)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetrahidro naftaleno-2,5-dicarboxiimida (4i).....	89
7.4.10.	(18-nitro-19-fluorofenil)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetrahidro naftaleno-2,5-dicarboxiimida (4j) (Hudson, 1941).....	90
7.5.	Atividade antifúngica.....	90
7.5.1.	Substância de Testes.....	90
7.5.2.	Meio de Cultura.....	90
7.5.3.	Microrganismos.....	91
7.5.4.	Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	91
8.	ESPECTROS EM INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (FTIR), RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN), ESPECTROS DE MASSA E TABELAS.....	94
	REFERÊNCIAS.....	165
	ANEXO.....	173

CAPÍTULO 1: **INTRODUÇÃO**

1. INTRODUÇÃO

Os avanços da Química Orgânica na síntese de fármacos voltados para o tratamento de inúmeras doenças, dentre elas as causadas pela super resistência dos microrganismos (fungos e bactérias) aos antibióticos, tornaram-se uma opção viável do ponto de vista sintético e tecnológico, para o desenvolvimento de novos fármacos eficazes e menos tóxicos, cenário este que vem contribuindo para a Pesquisa, Desenvolvimento e Inovação (P, D & I) na produção de novos medicamentos segundo estudos de SMITH *et al.*, 2005 e GIBBONS; MOSER; KAATZ, 2004.

Há necessidade de mais pesquisas sobre o desenvolvimento de novos antifúngicos, como indicado pelo aumento preocupante da frequência de infecções fúngicas oportunistas, particularmente as causadas por *Candida spp* conforme experimentos de SIDRIM; ROCHA, 2003 e *Cryptococcus spp* segundo COSTA, 2017. As infecções oportunistas são um grave problema de saúde pública, afetando principalmente o ambiente hospitalar. Enquanto isso, os pacientes mais suscetíveis são aqueles imunocomprometidos com a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) ou tuberculose ou transplantados. Nesses pacientes, a função dos leucócitos polimorfonucleares é diminuída, de modo que a adesão leucocitária, juntamente com quimiotaxia e fagocitose, pode ser afetada, levando a possíveis infecções fúngicas oportunistas, de acordo com LEVIDIOTOU-STEFANOU, 2008.

O Brasil é dependente de fontes externas de insumos, capital e tecnologia, entretanto, essa realidade vem mudando com a manifestação de novas oportunidades tecnológicas, vinculadas ao crescimento biotecnológico, dentre outros fatores como o surgimento de medicamentos genéricos, segundo TIGRE; NASCIMENTO; COSTA, 2016.

Considerando que mais de 80% dos compostos comercializados para o tratamento de inúmeras doenças são gerados através de sínteses, os diversos Centros de Pesquisas do mundo, as Universidades e o mercado farmacêutico estão alocando investimentos e esforços nos últimos anos, para o desenvolvimento de novos fármacos com atividade antimicrobiana mais eficazes e menos tóxicos conforme relatos de SALGADO, 2018.

Essa tríade (universidades, centros de pesquisas e a indústria farmacêutica) atualmente vêm desenvolvendo pesquisas visando obter novos materiais, principalmente no desenvolvimento de novos produtos bioativos, como medicamentos e vacinas. O desenvolvimento de novos princípios ativos apresentando maior seletividade e menor

toxicidade para os seres vivos é atualmente o objetivo de pesquisas nas fronteiras das ciências no campo da química, da biologia e da medicina.

O planejamento, síntese, purificação e caracterização de compostos biologicamente ativos, assim como estudos dos seus metabólitos e o entendimento de seus mecanismos de ação em nível molecular são fontes encorajadoras para realizar as modificações estruturais nas moléculas conforme os resultados que relacionam a estrutura química com atividades biológicas.

O desenvolvimento de novas drogas envolve alterações estruturais baseadas na existência de receptores celulares, com conformações específicas capazes de desencadear os processos fisiológicos que conduzem as respostas biológicas. Estas modificações na estrutura química de uma molécula podem alterar significativamente suas propriedades físicas, químicas e biológicas e, desta forma, o mecanismo de ação em nível molecular.

Diferentes classes de substâncias podem ser obtidas através da síntese de novos compostos ou por modificações estruturais em moléculas já conhecidas, direcionada pela relação estrutura química, estabilidade térmica e ação biológica, ATHAYDE *et. al.* 2007.

As imidas cíclicas representam uma das classes importantes de compostos caracterizados como substâncias que contêm o grupo CO-NR-CO-, onde R é um hidrogênio, um grupo alquila ou um grupo arila.

As próprias podofilotoxinas que apresentam um esqueleto semelhante às imidas sintetizadas neste trabalho são exemplos de fármacos com atividade antiviral, antitumoral e antidepressiva.

Através do safrol, anidridos, aminas e/ou aminoácidos podemos obter imidas inéditas, estas que merecem destaque importante devido as potenciais atividades biológicas que serão abordadas na revisão de literatura.

O objetivo deste trabalho foi sintetizar novas imidas heterocíclicas inéditas, caracterizá-las via análises Espectroscópicas de Infravermelho (IV), Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio (RMN de ^1H) e Ressonância Magnética Nuclear de Carbono (RMN de ^{13}C) uni e bidimensionais, realizar estudos *in silico*, avaliação biológica antifúngica e realização de estudos teóricos para melhor elucidação de aspectos estereoquímicos dos derivados sintetizados.

CAPÍTULO 2: **FUNDAMENTAÇÃO** **TEÓRICA**

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Óleos Essenciais

Os óleos essenciais são importantes matérias-primas industriais, utilizadas na manufatura de vários produtos em diferentes setores como alimentícia, bebidas, perfumarias, cosmética, higiene e limpeza, segundo BUSATTA, 2006.

Assim, estes fazem parte de uma classe importante de substâncias para a indústria farmacêutica, pois são produtos naturais, os quais se apresentam como líquidos aromáticos e oleosos, evaporando-se facilmente quando expostos ao ar, na temperatura ambiente devido a isso são também conhecidos como óleos voláteis, outras denominações são óleos etéreos, refringentes e essenciais.

Estes óleos são formados em vários vegetais como subprodutos do metabolismo secundário de acordo com estudos de CORAZZA, 2002. Não se apresentam como um composto puro, mas como misturas com várias proporções de diferentes componentes químicos como: ácidos, aldeídos, alcoóis, cetonas, ésteres, éteres, fenóis, hidrocarbonetos aromáticos ou terpênicos segundo POVH, 2000.

Apesar da maior parte dos óleos essenciais serem provenientes da produção agrícola, aproximadamente 30 (trinta) tipos deles são obtidos comercialmente a partir das florestas, gerando quase sempre desequilíbrio ecológico, perigo de extinção de espécimes, levando assim uma produção não sustentável, conforme pesquisas de KRUCKEN, 2005.

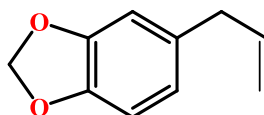
Como exemplo atual, e por fazer parte dos compostos utilizados nas sínteses para obtenção dos produtos finais presentes nesse trabalho desenvolvido pelo nosso grupo de pesquisa, o sassafrás (*Ocotea pretiosa*) que é rico em safrol (óleo), devido ao seu risco de extinção foi proibido a sua extração pelo IBAMA-Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis, através do Decreto N^o 1557/91.

2.1.1. Safrol

Piper hispidinervium C.D.C., popularmente conhecida como Pimenta Longa, é planta arbustiva aromática, e ocorre naturalmente da Floresta Amazônica até o sudoeste brasileiro. É

produtora de óleo essencial volátil correspondente a 2,7% da sua massa verde total, que apresenta concentrações superiores a 80% do importante metabólito secundário Safrol (1) segundo TORSSEL, 1983 conforme a Figura 1.

Figura 1. Estrutura química do Safrol (1).



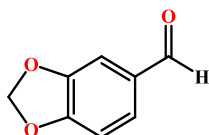
1

O Safrol (1) ou 4-alil-1,2-metilenodioxibenzeno, é um éter fenólico do grupo dos alilpropanóides, com fórmula molecular $C_{10}H_{10}O_2$, ponto de ebulição de 232 – 235 °C e que solidifica à uma temperatura de 11 °C. É um líquido levemente amarelo de odor característico, insolúvel em água e solúvel em solventes orgânicos, tais como álcool, clorofórmio e éter etílico.

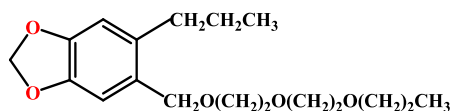
Algumas entre estas substâncias são de uso corrente em clínica médica, de acordo com BRUNTON; DANDAN-HILAL; KNOLLMANN; 2019, enquanto outras encontram-se em diferentes fases de avaliação farmacológica.

Em sua forma mais pura, à temperatura ambiente, apresenta-se como um líquido viscoso de aroma canforáceo sendo utilizado na fabricação de inseticidas biodegradáveis, de cosméticos e de produtos farmacêuticos. A Figura 2 apresenta dois compostos químicos derivados do Safrol.

Figura 2. Estruturas químicas do piperonal (5) e do butóxido de piperonila (6).



5



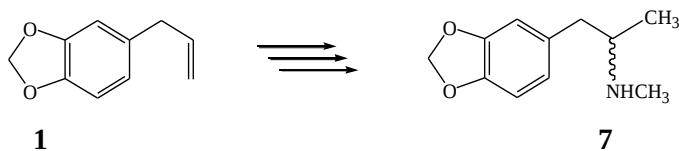
6

Seus derivados mais importantes são a heliotropina ou piperonal (5), um importante fixador de fragrâncias e o butóxido de piperonila (6), usado como agente sinérgico junto com o piretrium segundo estudos de WARD, 1993 e ABRAHAM; ROTELLA, 2010.

Em outra vertente, considerando a síntese de compostos tóxicos, o Safrol (1) também foi empregado como matéria prima para a síntese do alucinógeno 3,4-

metilenodioximetanfetamina (MDMA), comumente conhecido como "Ecstasy", cuja estrutura química (7) está apresentada na Figura 3.

Figura 3. Estrutura química do 3,4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) (7) obtido a partir do safrol (1).

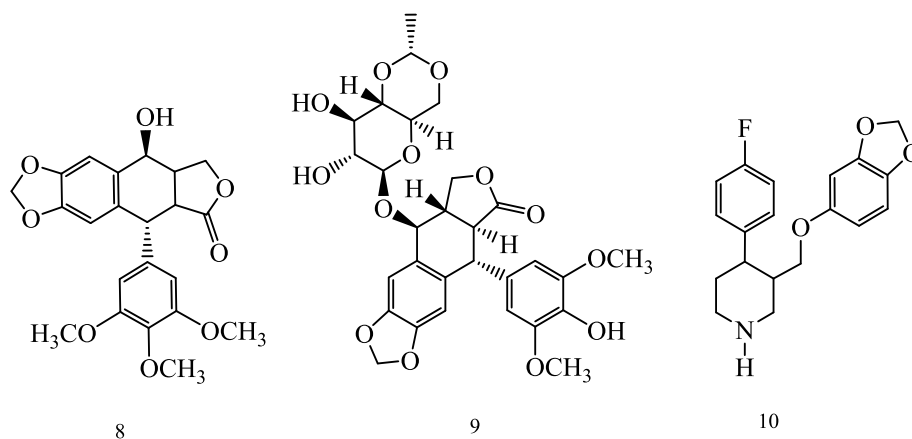


Este composto MDMA é estruturalmente relacionado à classe das feniletilaminas endógenas segundo FRENCH, 1995 e MARDELL, 1995.

2.2. Podofilotoxina

A unidade metilenodioxila, presente na composição do Safrol (1), pode ser identificada também em diversas substâncias de uso terapêutico como a Podofilotoxina (8), cuja estrutura química está representada na Figura 4. Os compostos finais sintetizados se apresentam estruturalmente como análogos à Podofilotoxina.

Figura 4. Estruturas químicas do Podofilotoxina (8), Etopósido (9) e Paroxetina (10).

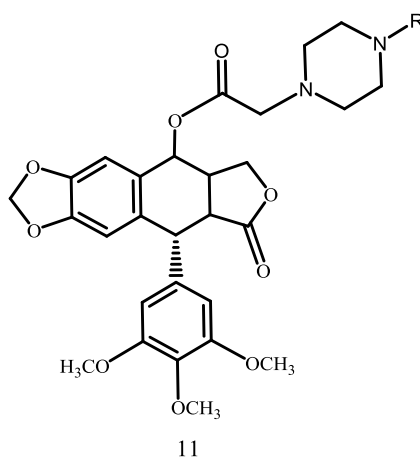


O Composto Podofilotoxina (8) é indicado no tratamento de Papiloma Vírus Humano (HPV) segundo SACKETT, 1993, bem como também possui atividade antineoplásica, antiviral, considerando que a atividade antimetabólica tem atraído muito a atenção do grupo de pesquisa de SUN *et. al.*, 2017.

Já o Etopósido (9), conforme relatos de KELLER-JUSLÉ *et. al.*, 1971, está indicado em carcinomas do testículo, nas neoplasias pulmonares de pequenas células, nas leucemias agudas, nos coriocarcinomas placentários e nas neoplasias de mama recidivadas.

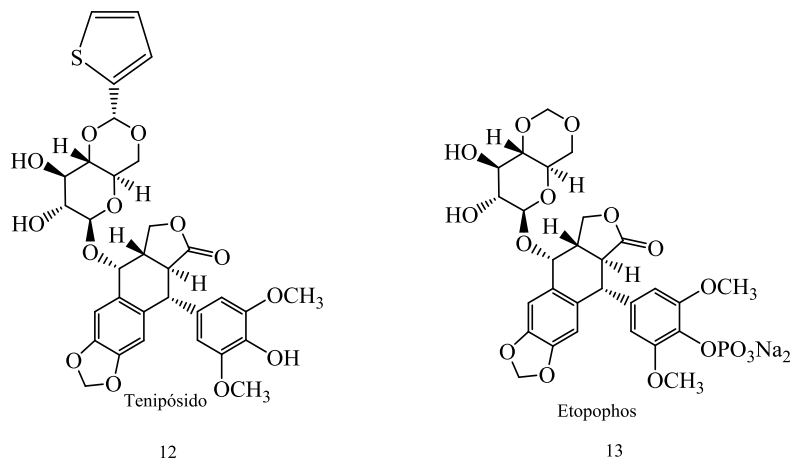
A Paroxetina (10) de acordo com DECHANT *et. al.*, 1991 não é um análogo podofilotoxínico mas possui em comum o grupo dioxolona e é indicado no tratamento de sintomas de transtorno depressivo. A síntese dos derivados da Podofilotoxina (8), como ésteres de acetato de piperazina da Podofilotoxina tiveram sua ação investigada devido a atividade antiproliferação em diferentes linhagens tumorais celulares humanas de acordo com SUN *et. al.*, 2007. Entre os congêneres, o éster derivado da Podofilotoxina, 9-hexa-hidrofuro [3', 4': 6,7] nafto[2,3-d] [1,3]dioxol-5-il-2-(4-(3,4-diclorofenil)piperazin-1-il) acetato (11), manifestou citotoxicidade proeminente em relação às células cancerosas, sem causar danos às células não-cancerígenas através da inibição da montagem da tubulina e causando seletivamente dano na linhagem de células tumorais da mama humana (MCF-7) ($IC_{50} = 2,78 \pm 0,15 \mu M$). Tratamentos de células MCF-7 com derivados acima resultaram em parada do ciclo celular em fase G2/M e interrupção de redes de microtúbulos.

Figura 5. Estrutura química 9-hexa-hidrofuro [3', 4': 6,7]nafto[2,3-d] [1,3]dioxol-5-il-2-(4- (3,4-diclorofenil)piperazin-1-il)acetato (11)



O alto potencial anticâncer em células humanas de próstata dos derivados *N*-(aminosulfonil)-4-podofilotoxina carbamatos, A Figura 6 mostra as estruturas químicas de dois derivados, o Tenipósido (12) e Etofósforos (13) com alto potencial antitumoral em células de câncer de próstata segundo SUN *et. al.*, 2017.

Figura 6. Estruturas químicas do Tenipósido (12) e Etofósforos (13).



A síntese de outro derivado da Podofilotoxina, cujo rendimento foi em torno de 60-70%, utilizando Acetato de metila ($\text{CH}_3\text{CO}_3\text{H}$) e Iodeto de sódio (NaI), Nitrito de sódio (NaN_3) e Isotiocianatobenzeno. O Esquema 1 mostra a via sintética para obtenção deste composto de acordo com estudos realizados por SHAKARAIAH, 2015.

Esquema 1. Síntese do derivado da Podofilotoxina (14).

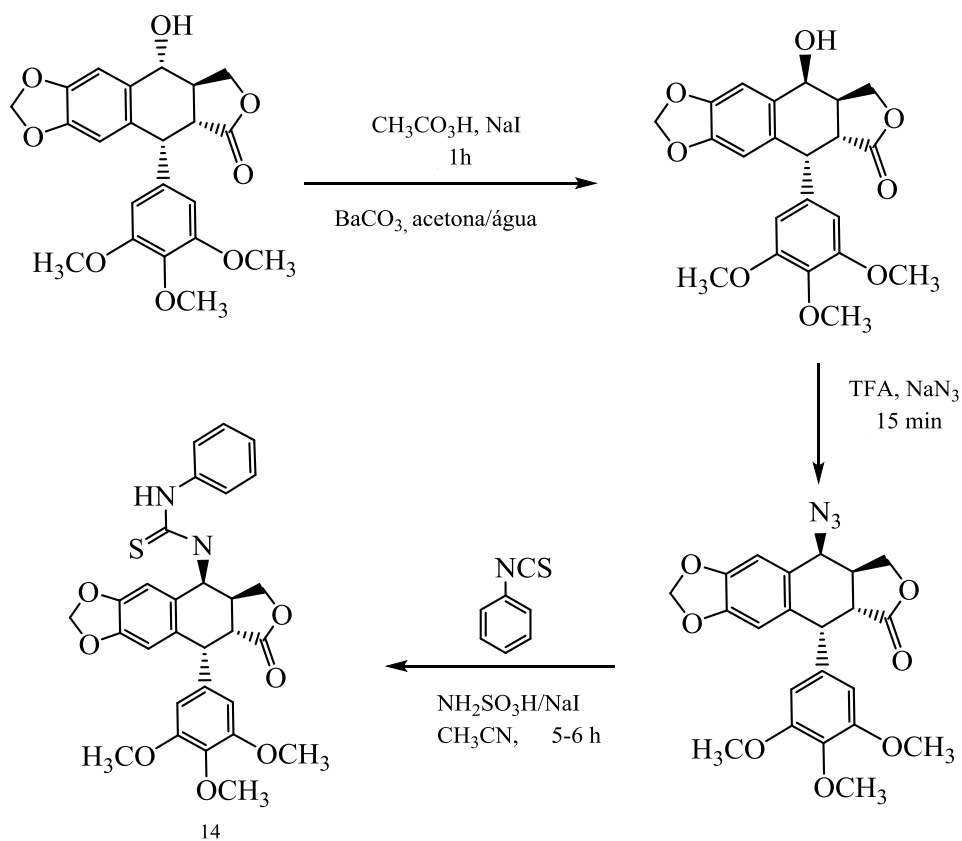
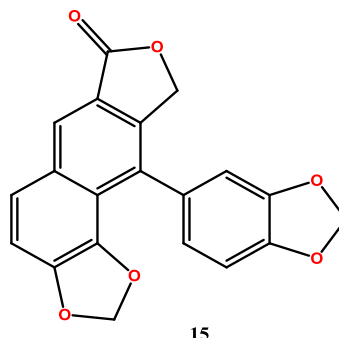


Figura 7: Estrutura química da Helioxantina.



Compostos dessa natureza que tem a estrutura análogo à Helioxantina e ou derivado da mesma, apresentaram também atividade contra o vírus da SIDA, Síndrome da Imuno deficiência adquirida segundo relatos de VERSCHUEREN *et. al.*, 2005. A enzima fundamental para a replicação viral (HIV-1 integrase) tem sua atividade inibida por derivados ftalimídicos tricíclicos.

Após esse breve resumo, iremos abordar outra classe de substâncias, as imidas, que ao longo dos anos, são utilizadas como precursores de vários fármacos.

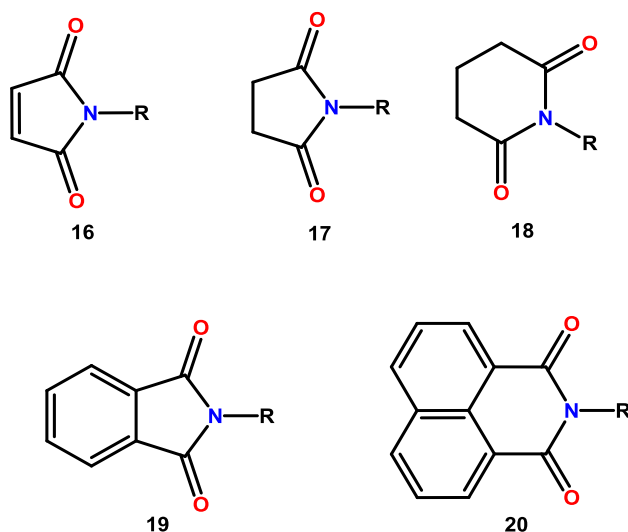
2.3. Imidas cíclicas

A Química Medicinal tem evoluído significativamente nos últimos anos, sendo uma área de extrema importância quando se procura desenvolver novos fármacos. Neste contexto, vale ressaltar que a síntese orgânica é a principal fonte de medicamentos, correspondendo a cerca de 75% do total de fármacos disponíveis no mercado farmacêutico. O interesse da comunidade científica nos compostos sintéticos para tratar doenças causadas por cepas específicas é relatado por SINDRIN, 2003.

São muitas as classes de compostos orgânicos que se inserem nesta categoria, incluindo os derivados das imidas, que são substâncias que contêm o grupo —CO—N(R)—CO— , sendo R um hidrogênio, grupo alquila, arila ou qualquer outro substituinte. Entre elas estão as maleimidas, succinimidas, ftalimidas e glutarimidas, que compõem um grupo importante de compostos que são biologicamente ativos e de importância substancial na química medicinal.

São classificadas como substâncias que contém um grupo imínico que se identificam por apresentarem caráter hidrofóbico, anfótero de acordo com os estudos de CAMPOS *et. al.*, 2005. São nomeadas como Maleimidas (16), Succinamidas (17), Glutarimidas (18), Ftalimidas (19) e Naftalimidas (20) de acordo com a Figura 7 abaixo.

Figura 8. Classificação das imidas cíclicas: Maleimidas (16); Succinamidas (17), Glutarimidas (18); Ftalimidas (19); Naftalimidas (20).



Quanto às propriedades físicas das imidas cíclicas, a natureza hidrofóbica, conforme considerações anteriores, faz com que as mesmas sejam solubilizadas com maior facilidade por acetona (CH_3COCH_3), dimetilsulfóxido (DMSO-d_6) e éter (ROR) com finalidade para fins de execução das sínteses e, o dimetilsulfóxido (DMSO-d_6) como solvente para realizações dos estudos biológicos, a exemplo dos testes antibacterianos de acordo com HARGREAVES, 1970.

No entanto, as estruturas das imidas dependem das condições do ambiente. Estudos realizados por SORTINO *et. al.* 2008, com *N*-fenil e *N*-fenilalquil contra fungos nos quais foi avaliada a estabilidade das estruturas ao meio aquoso mostram que as maleimidas substituídas não sofrem abertura do anel, diferentemente das maleimidas não substituídas que sofrem abertura do anel imídico em meio aquoso, conforme estudos de KHAN, 1984.

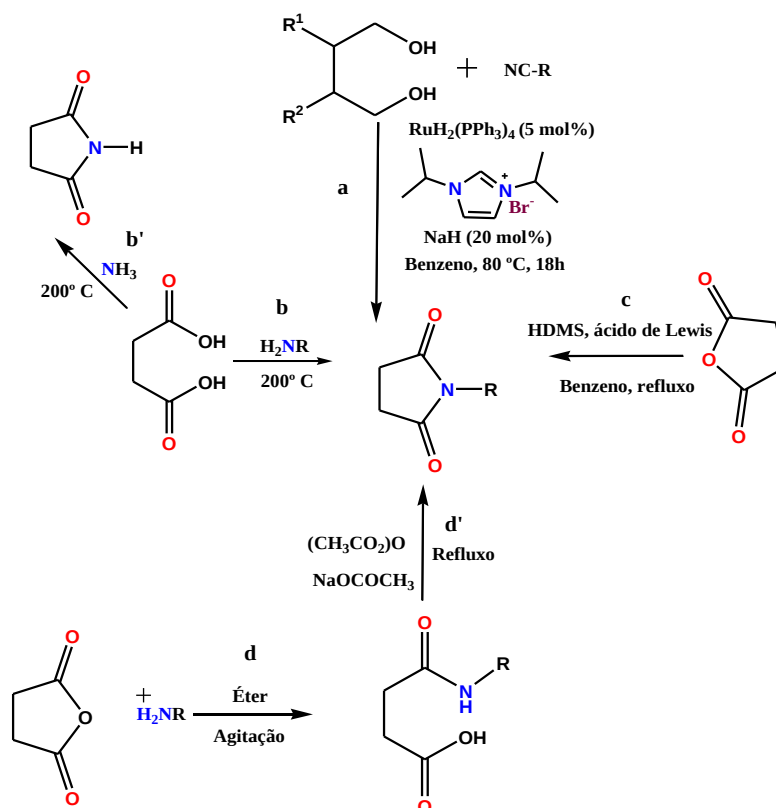
Entre essas e outras imidas, vários compostos sintetizados exercem importantes atividades biológicas, incluindo antibacteriana, antifúngicas, segundo MAHLE *et. al.*, 2001 analgésicas, conforme CAMPOS, *et. al.*, 2002, anticâncer segundo ROSOLEN *et. al.*, 2016 e outras.

2.3.1. Obtenção das imidas cíclicas

Diversas metodologias foram desenvolvidas e são utilizadas para a produção de imidas aromáticas cíclicas, sistematicamente ao longo dos anos, têm atraído a atenção de pesquisadores

devido à sua alta viabilidade de produção, por via sintética clássica. Um deles consiste na utilização de ácidos dicarboxílicos, segundo estudos de MACHADO, 2005 e FURGESSON, 2006, sob aquecimento de até 200 °C na presença de aminas, ou ainda na presença de amônia, conforme Esquema 2 (**2b** e **2b'**) respectivamente.

Esquema 2. Alguns métodos reportados pela literatura para obtenção das imidas.

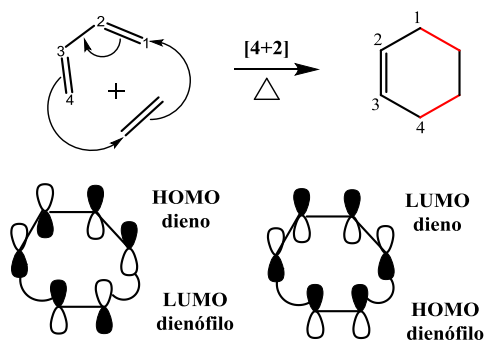


Outro método emprega o uso de éter e amina sob agitação, na primeira etapa da síntese **2d**, na segunda etapa a ciclização do ácido maleâmico obtido realiza-se utilizando acetato de sódio e anidrido acético sob refluxo, etapa **2d'**. Na metodologia da etapa **2c**, a síntese é desenvolvida com a utilização de anidrido maleico em meio ácido, na presença de benzeno sob refluxo, de acordo com HARGREAVES, 1970; CALIXTO, J.B., 1984; TEMPESTA, M.S., 1988; RANDALL, 1990; CECHINEL FILHO, V., 1995; SINGHAL, 1999; LIMA, 2001; PORTER, 2002 e alifáticas segundo HARGREAVES, 1970.

O método de cicloadição de Diels Alder, representando as reações pericíclicas, também produz com rendimentos satisfatórios imidas cíclicas. A interação ligante entre os orbitais HOMO do dieno e LUMO do dienófilo na reação de cicloadição [4+2] promove essa ciclização. Esta metodologia foi utilizada pelo nosso grupo de pesquisa para obter nossos compostos

altamente planejados do ponto de vista sintético. O mecanismo proposto para essa reação ocorre com as seguintes condições abaixo, de acordo com o Esquema 3.

Esquema 3. Mecanismo geral de cicloadição [4+2] Diels Alder.



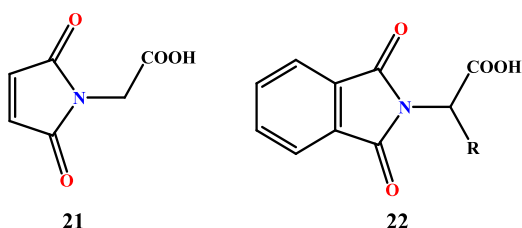
Destaca-se que a interação LUMO do dieno e HOMO do dienófilo também promove a cicloadição [4+2].

A utilização de micro-ondas, como referência ao método alternativo de obtenção de compostos biologicamente ativos, vem a cada dia sendo inserida para sínteses de diversas classes de substâncias, inclusive para imidas cíclicas, visto que o fator rendimento é aumentado e o fator tempo reacional reduzido, tornando a utilização deste método, descrito na literatura, como parte metodológica atraente para sínteses de imidas.

Desta forma, pode-se aplicar nas reações onde ocorre a condensação do anidrido ftálico na presença de aminas de acordo com a LACOVÁ, 1996; VIDAL, 2000; SEIJAS, 2001; SANTOS, 2007.

As imidas cíclicas representadas na Figura 9 sendo derivados de maleimidas (21) e de ftalimidas (22) respectivamente, podem ser obtidas de acordo com estudos de ANDRICOPULO *et al.*, 1998 por aquecimento em forno micro-ondas a partir de anidrido maléico ou ftálico respectivamente, na presença de aminoácidos derivados da glicina.

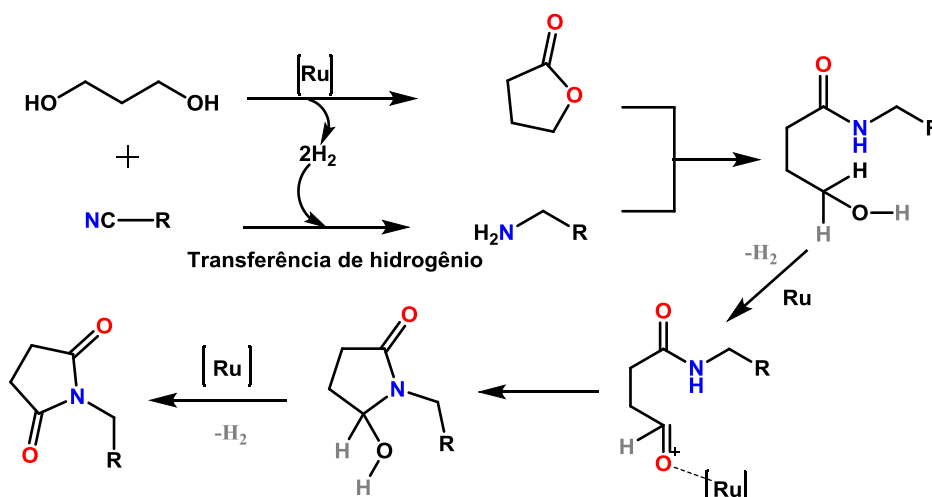
Figura 9. Estrutura química de imidas obtidas através de forno de micro-ondas.



De acordo com estudos de KIM e HONG, 2014, um outro método de obtenção de imidas utilizando dióis e nitrilas, na presença de um complexo de Rutênio como catalizador contendo um átomo de Rutênio, Esquema 4, dois hidrogênios e quatro trifenilfosfinas.

A utilização do carbeno *N*-heterocíclico nessa reação, onde a nitrila é reduzida a amina usando átomos de hidrogênio e o diol que foi oxidado pode ser convertido em uma lactona. De acordo com dados experimentais coletados pelo mesmo grupo de pesquisa supracitado, o mecanismo proposto para a síntese de imidas utilizando catalizador à base de Rutênio está descrito no Esquema 4.

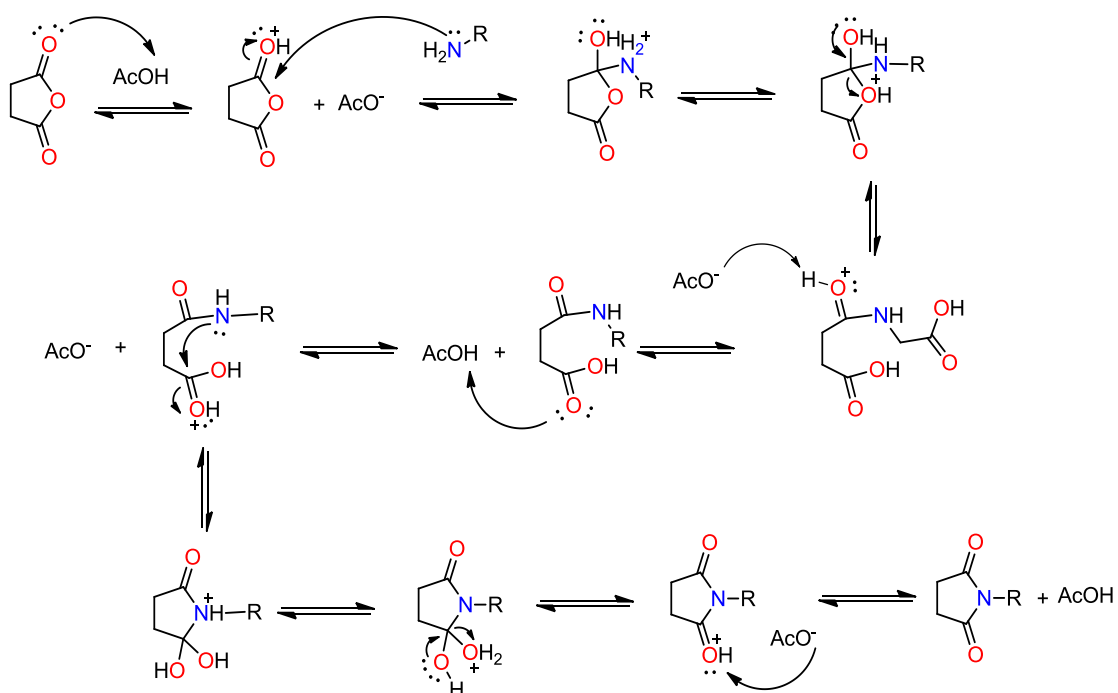
Esquema 4. Mecanismo proposto segundo Kim e Hong (2014) para síntese de imidas utilizando um catalizador complexo de Rutênio.



Esta reação adota uma redução, transferindo hidrogênio como estratégia de ativar o substrato, gerando um nucleófilo e um eletrófilo reativo, na mistura reacional.

O mecanismo de reação, proposto para obtenção de imidas cíclicas, é apresentado no Esquema 5. A proposta mecanística da reação abaixo ocorre com a protonação da carbonila, em catálise ácida na etapa 1, para que o carbono fique mais eletrofílico.

Esquema 5. Mecanismo de reação proposto para obtenção das imidas cíclicas. Adaptado de Mc Murray (2007)



A etapa 2 segue com o ataque nucleofílico do par de elétrons da amina primária, formando o intermediário. O par de elétrons do oxigênio do anidrido maleico irá capturar um próton advindo da amina primária.

O contra íon AcO^- (proveniente do ácido acético) captura o próton da hidroxila, restituindo a dupla e restaurando a carbonila da molécula, e a ligação carbono-oxigênio rompe-se, abrindo o anel. Ocorre a formação de uma molécula de água, sendo um melhor grupo abandonador, formando as imidas.

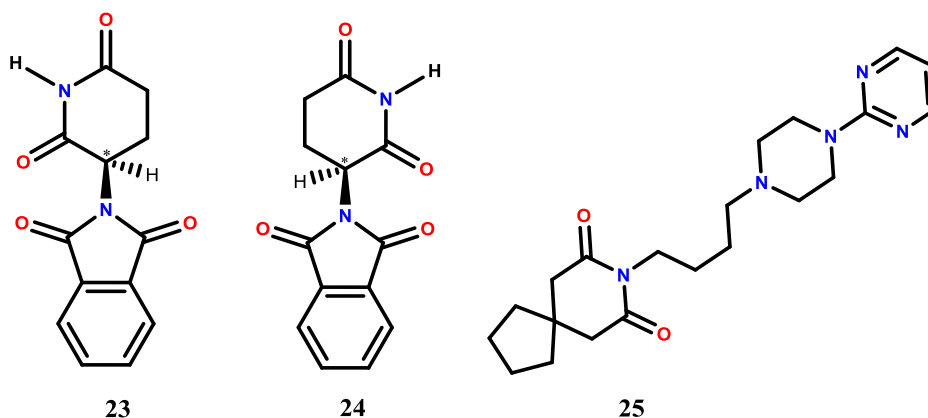
2.3.2. Potencial biológico das imidas cíclicas e o Fator teratogênico

Nessas últimas décadas o interesse acadêmico e o investimento industrial farmacêutico para a descoberta de novos fármacos com atividades terapêuticas tem sido notório, e este fato compreende uma interdisciplinaridade dos químicos, farmacêuticos, médicos entre outros profissionais. Nesse sentido, é necessário o máximo de cuidado para obter um composto com a estereoquímica adequada para não produzirmos fármacos com atividades indesejadas, como o famoso caso da Talidomida.

A Figura 10 apresenta dois isômeros do fármaco Talidomida (23) e (24), e a estrutura química do princípio ativo da Buspirona® (25).

Em relação à Talidomida, um exemplo clássico de uma imida heterocíclica que possui dois isômeros, dextrógiro *R* e levógiro *S*, possui princípios ativos caracterizados por (*R*)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindoline-1,3-diona (23), indicado como sedativo para mulheres durante a gravidez e (*S*)-2-(2,6-dioxopiperidin-3-il)isoindoline-1,3-diona (24), que provocou mutações no feto, ou seja, apresentou fatores teratogênicos.

Figura 10. Estrutura química de imidas cíclicas; (23) Isômero *R* da Talidomida, (24) Isômero *S* da Talidomida, (25) Buspirona®.



A estrutura química da Buspirona® (25), cujo princípio ativo é 8-(4-(4-(pirimidin-2-il)piperazin-1-il)butil)-8-azaspiro[4.5]decano-7,9-diona que é um medicamento que também apresenta propriedades analgésicas e sedativas.

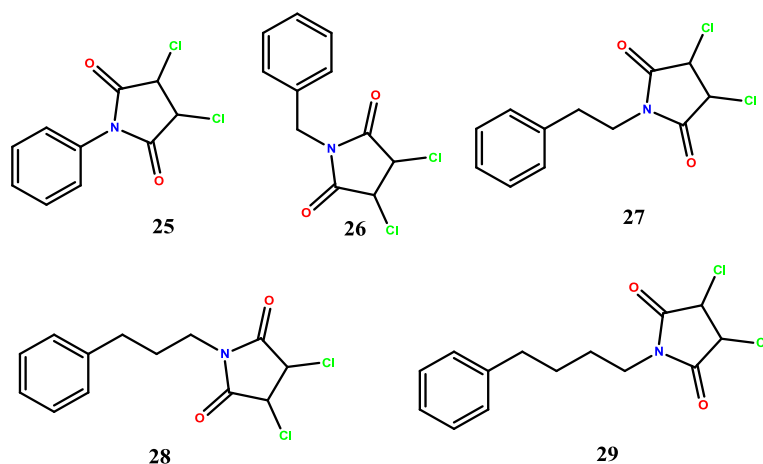
2.3.3. Potencial antifúngico e antimicrobiano

A atividade antifúngica, dos compostos maleimídicos, são mais potentes que a das succinamidas segundo CECHINEL FILHO *et. al.* 2003. Este fato está diretamente relacionado à presença da ligação dupla no anel imídico, segundo relatos de NUNES, 1986; sítio onde ocorre diversas interações biológicas.

Compostos como *N*-arilimidas e *N*-alquilaril imidas cíclicas, Figura 10, apresentara propriedades antibacterianas contra *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, conforme CECHINEL FILHO *et. al.*, 2003.

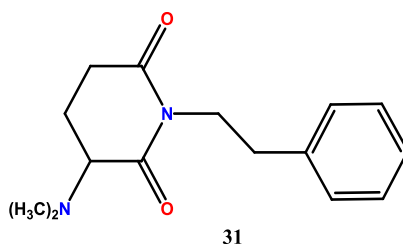
Os resultados mostraram que as imidas apresentam atividade antibacteriana potente contra os micro-organismos testados e em outros experimentos estes compostos apresentaram atividade analgésica e antiespasmódica. Em relação às propriedades diversificadas dessas classes de compostos, segundo estudos de CECHINEL FILHO *et. al.*, 2003, os derivados imídicos apresentam efeitos promissores como fungicidas, bactericidas e herbicidas.

Figura 11. Estrutura química de compostos imídicos com potentes atividades antibacterianas 3,4-dicloro-*N*-fenil-maleimida (26); 3,4-dicloro-*N*-fenil-metil-maleimida (27); 3,4-dicloro-*N*-fenil-etil-Maleimida (28) ;3,4-dicloro-*N*-fenil-propil-maleimida (29); 3,4-dicloro-*N*-fenil-butil-maleimida (30).



As imidas cíclicas apresentam atividades biológicas variadas, podendo destacar as atividades antimicrobiana, antitumoral, antiviral, sobre o sistema nervoso central, antinociceptiva e mais. O interesse no estudo de compostos imídicos vem continuamente aumentando. A atividade antimicrobiana foi descoberta na mesma época em que era descoberto um composto denominado Filantimida (31), Figura 12, exemplo de uma imida de origem natural de acordo com TEMPESTA, 1988. Os análogos da imida heterocíclica deste alcalóide natural, isolados de *Phyllanthus sellowianus*, conforme estudos de TEMPESTA, 1988; e ANDRICOPULO, 1998.

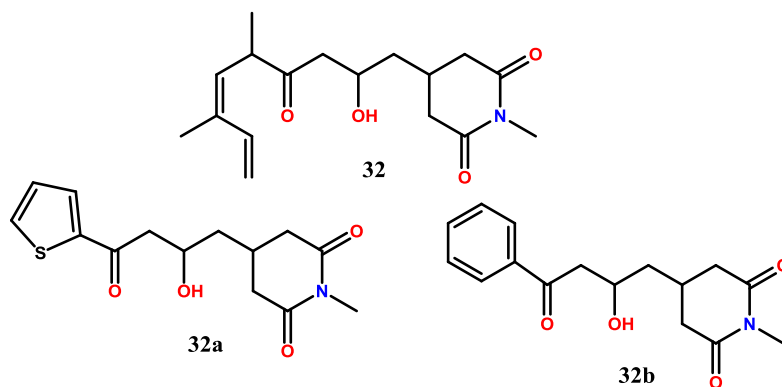
Figura 12. Estrutura química da Filantimida (31).



O composto Filantimida (31) apresenta atividades analgésica, antiespasmódica e antibacteriana, segundo relatos dos pesquisadores como CALIXTO *et al.*, 1984 e CECHINEL FILHO *et al.*, 1994. Sendo assim, os compostos resultantes das sínteses com estruturas moleculares de derivados imídicos apresentam potencial propriedades herbicidas, fungicidas e bactericidas, esta relação da estrutura *versus* atividade é corroborada com os resultados dos estudos de CREMLYN, 1978; ADOMAT *et. al.*, 2000; NUNES, 1986; CECHINEL FILHO, 1996; CORREA *et. al.*, 1996; ANDRICOPULO, 1996. Em outros estudos relacionados, HARGREAVES, 1970 e CECHINEL FILHO *et. al.*, 2003 concluíram que as atividades supracitadas estão relacionadas às propriedades anfóteras das imidas.

Vários autores como CECHINEL FILHO, 1995; 2003; NUNES, 1986; CORRÊA, 1996 reportaram o uso de imidas no combate ao crescimento microbiológico de cepas resistentes. Segundo DOUCHIS *et. al.*, 1971, algumas imidas são extraídas de fungos e bactérias que representam as fontes naturais dessa classe de substância com atividade biológicas, a exemplo de glutarimidas-streptimidona isolada de fungos, apresentada na Figura 13.

Figura 13. Exemplo de derivados da glutarimida- streptimidona (32) isolada do fungo, e seus derivados 32a com o anel tosila e 32b com anel fenílico.

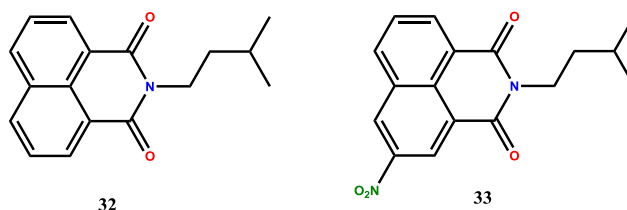


Esses autores sintetizaram derivados dessa imida e verificaram que os mesmos apresentaram atividades biológicas, como derivados do tiofeno (31a) e da acetofenona (31b). As atividades biológicas dos compostos dessa classe se destacam como antifúngicas, antibacteriana, inseticida e antitumorais e os fatores responsáveis são a relação estrutural do tamanho da cadeia carbônica do grupo substituinte no anel fenílico bem como a presença da ligação dupla no anel imídico de acordo com NUNES, 1986 e CECHINEL FILHO, 1996; LIMA, 1999.

2.3.4. Potencial Antitumoral

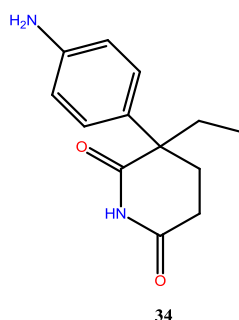
De acordo com CEHIINEL FILHO, 2003 algumas imidas têm potencial atividade antitumoral pois apresentam atividade citostática, como a mitonafida e amonafida conforme Figura 14 que possui ação sobre carcinoma de próstata e mama, de acordo com ASBUURY, 1994 e TORRES, 1994.

Figura 14. Exemplos de fármacos Amonafida® (32) e Mitonafida® (33) prescritos para carcinoma.



De acordo com BRANA, 1995 o composto 32 Amonafida® tem ótima atividade em pacientes que desenvolveram Leucemia B. Em estudos na mesma época, CONSTANZA, *et. al.* 1995 avaliaram a eficácia do composto 32 frente aos pacientes com câncer de mama em metástase avançada. Os fármacos comerciais Orimeten® (34) e/ou Cytadren® que possuem a mesma formula química cujo o nome do composto é 3-(4-aminofenil)-3-etil-2,6 piperidinadiona. são utilizados na terapia oncológica.

Figura 15. Estrutura química do fármaco Cytadren® e/ou Orimeten®



Além de utilizar o composto para o tratamento de carcinomas de mama e próstata em estágio metastizante, também pode ser um fármaco que trata a síndrome de Cushing, pois inibe a esteroidogênese de acordo com SWEETMAN, 2007.

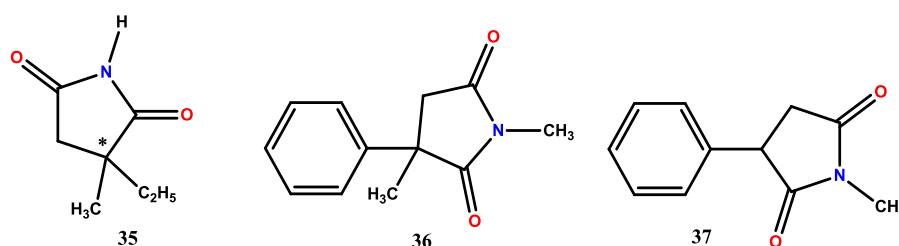
Conforme a bula do medicamento sintetizado pelo laboratório Novartis, as indicações do composto tratam carcinoma de mama avançado, em pacientes pós-menopausadas, sendo por via natural ou cirúrgica.

Indicado para o tratamento anódino do carcinoma metastatizante da próstata. Indicado ainda para a Síndrome de Cushing causada por alguns fatores como, tumores adrenocorticais, hiperplasia adrenocortical e outros. Nesta síndrome, o medicamento pode ser utilizado como medicação prévia do procedimento cirúrgico, indicado também no tratamento de recidivas, após adrenalectomia sub-total e no tratamento de caos não operáveis.

2.3.5. Potencial no Sistema Nervoso Central

A atividade sob o Sistema Nervoso Central (SNC) das imidas cíclicas foi descoberta por LANGE e colaboradores, 1977 em experimentos *in vivo* quando moléculas derivadas da *N*-aminofenilsuccinimida e fenilsuccinimida meta substituída apresentaram potente atividade anticonvulsivante. Segundo pesquisas SWEETMAN, 2007 foram desenvolvidos medicamentos que atuam no sistema nervoso central à base de imidas cíclicas. Como Zaronti[®] baseado em etosuximida (α -etil- α -metil-succinamida), Celontin[®] com mesuximida na fórmula e Milontin[®] com fensuximida em sua composição, conforme Figura 16.

Figura 16. Exemplos de fármacos utilizados para o tratamento de transtornos neurológicos Etosuximida (35), Metosuximida (36), Fensuximida (37).



A empresa Orotic[®] comercializa o fármaco baseado em uma succinamida que tem ação farmacológica nos rins por diminuir a formação do ácido oxálico, e que também pode ser utilizada como fonte de outros fármacos que são indicadas no tratamento da epilepsia.

De acordo com KOSSAKOWSKI, 2004 faz-se necessário o desenvolvimento de ansiolíticos mais potentes e com menos efeitos colaterais. Desta forma, cientistas desenvolveram híbridos, unido fármacos com atividades já conhecidas, como o sistema antraceno da maprotilina e a porção 4-aril(heteroaril)-1-piperazinoalquil da buspirona, obtendo desta forma novos derivados 1-clorometildibenzobicciclo [2.2.2]-octano-2,3-

dicarboximida com provável atividade ansiolítica. Os receptores 5-HT1A e o dopaminérgico D2 tiveram afinidade às moléculas analisadas.

2.3.6. Potencial Antinociceptivo

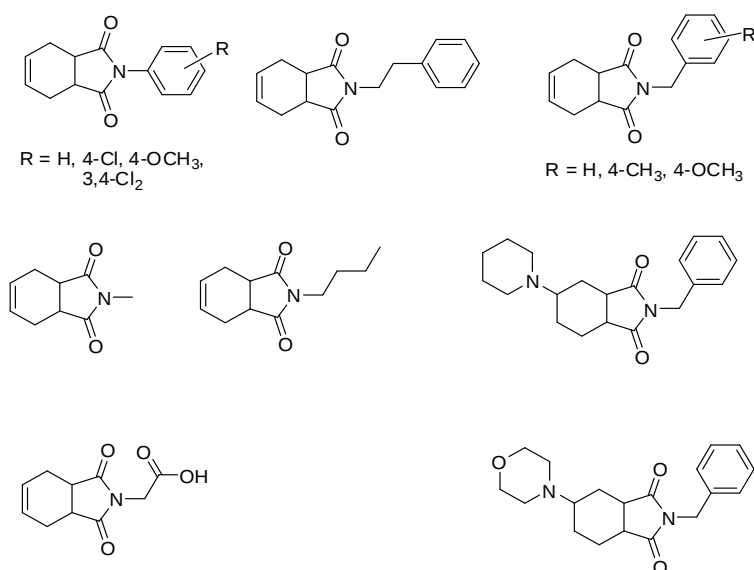
Segundo relatos de RIBEIRO *et. al.*, 2000, a talidomida apresenta uma potente ação antinociceptiva em alguns modelos de dor, e o provável mecanismo envolvido parece estar associado à inibição da produção do TNF- α não atuando no sistema nervoso central.

Estudos de CAMPOS *et. al.*, 2003 mostraram que imidas cíclicas derivadas da aminofenazona e diferentes anidros apresentaram atividade antinociceptiva em camundongos, sendo que a *N*-antipirina-3,4-dicloromaleimida se destacou devido apresentar um percentual maior em inibir as contorções abdominais que foram induzidas por ácido acético em camundongos ($99,0 \pm 0,3\%$) quando administrado por via intraperitoneal, sendo cerca mais ou menos 15 vezes mais expressivos do que os fármacos Ácido Acetil Salicílico®, Paracetamol® e Dipirona®, reduzindo em 80% a quantidade de contorções abdominais.

Estudos demonstraram as propriedades das dicloromaleimidas e de alguns derivados sulfonados, sendo que a maior atividade apresentada foi para o composto *N*-antipirina-3,4-dicloromaleimida, o qual representa o protótipo da série de acordo com WALTER *et al.*, 2004.

Estudos de COSTA, 2007 descrevem atividade biológica no Sistema Nervoso Central mostrando na Figura 17 as moléculas pertencentes à classe das tetrahydroftalimidas e alguns derivados.

Figura 17. Estruturas químicas das Tetrahydroftalimidas e alguns derivados



Destaca-se o composto 2-benzil-5-morfolino-4-hexahidroisoindol-1,3-diona que apresentou maior efetividade antinociceptiva. Considerando os fármacos referências como Ácido Acetil Salicílico® e Paracetamol®, o composto derivado da tetrahidroftalimidas teve ação antinociceptiva cinco vezes maior, sob condições de indução de ácido acético via oral e intraperitoneal.

Assim como as imidas também representam uma importante classe de compostos, os aminoácidos por sua vez, combinado com as primeiras, formam candidatos a fármacos com alto potencial biológico. E é por esse motivo que iremos brevemente abordar trabalhos de alguns cientistas.

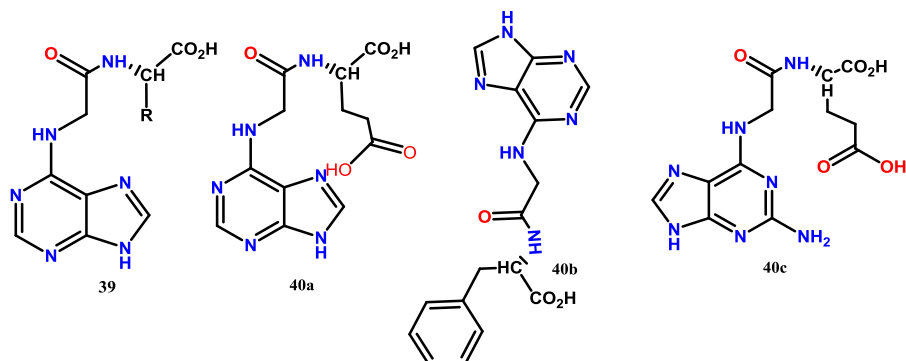
2.3.7. Uso de Aminoácidos na Síntese de Fármacos

Os aminoácidos são compostos versáteis que são úteis na síntese orgânica medicinal e na síntese de novos fármacos. A aplicação industrial dos aminoácidos, os confere uma produção industrial por hidrólise de proteínas, por síntese química, ou por métodos biotecnológicos (catálise enzimática, a semi-fermentação e a fermentação).

Hidrólise de proteínas permite a utilização de fatores proteicos de outros processos, que restaram como subprodutos. A síntese química permite a produção em larga escala, entretanto, ocorre compostos em forma de misturas racêmicas. A síntese enzimática de aminoácidos permite a produção de compostos opticamente puros, partindo do princípio que a matéria prima seja específica.

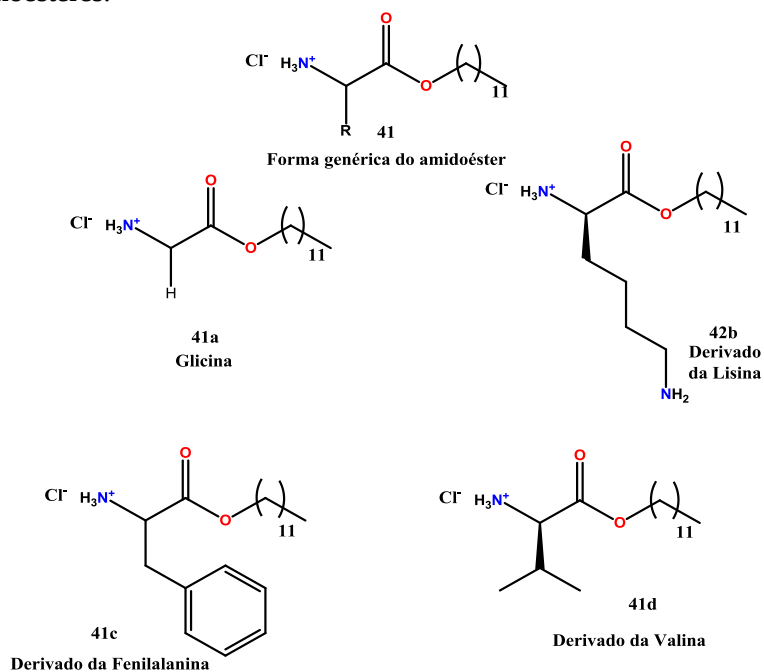
Alguns autores reportam o uso de aminoácidos em uma das etapas para a obtenção de um fármaco específico, segundo KRASNOV *et. al.*, 2016 desenvolveram um fármaco com atividade antituberculose, composto por *N*-(purin-6-il) e *N*-(2-aminopurin-6-il) conjugado com aminoácidos e dipeptídeos contendo glicina, com rendimentos de 45- 68% de rendimento. A Figura 18 abaixo contém estruturas químicas de medicamentos a partir de aminoácidos.

Figura 18. Fármacos industriais sintetizados a partir de aminoácidos com grupos R (39) sendo; 40a: R= (CH₂)₂CO₂H; 40b: R= (radical benzil) e 40c: R= (CH₂)₂CO₂H. O composto 40c tem em sua estrutura um grupo amina ligado ao anel aromático com átomos de N



Outros colaboradores a exemplo de PINAZO *et. al.*,(2016) sintetizaram novos derivados de aminoácidos, estes compostos apresentaram atividades contra cepas de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (figura 19).

Figura 19. Aminoésteres.



CAPÍTULO 3: **OBJETIVOS**

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo geral

Este trabalho objetivou obter novos compostos análogos da podofilotoxina utilizando o isosafrol, como parte da Pesquisa e Desenvolvimento (P&D) de fármacos com potencial antifúngico, a fim de serem utilizados no tratamento de doenças causadas por *Candida* e *Cryptococcus*.

3.2. Objetivos específicos

- ✓ Sintetizar compostos imídicos cíclicos inéditos;
- ✓ Determinar as estruturas dos compostos intermediários e finais imídicos obtidos por estudos de espectroscopia de IV e através dos modos unidimensional de RMNs H^1 e RMN C^{13} , bidimensionais HSQC, HMBC e COSY e Espectroscopia de massa de alta resolução;
- ✓ Realizar Estudos *in silico*
- ✓ Realizar os testes de avaliação da atividade antimicrobiana das imidas frente às Cepas *Candida* e *Cryptococcus*;
- ✓ Realizar Estudos químicos teóricos para determinação da estereoquímica do composto final **4j**.

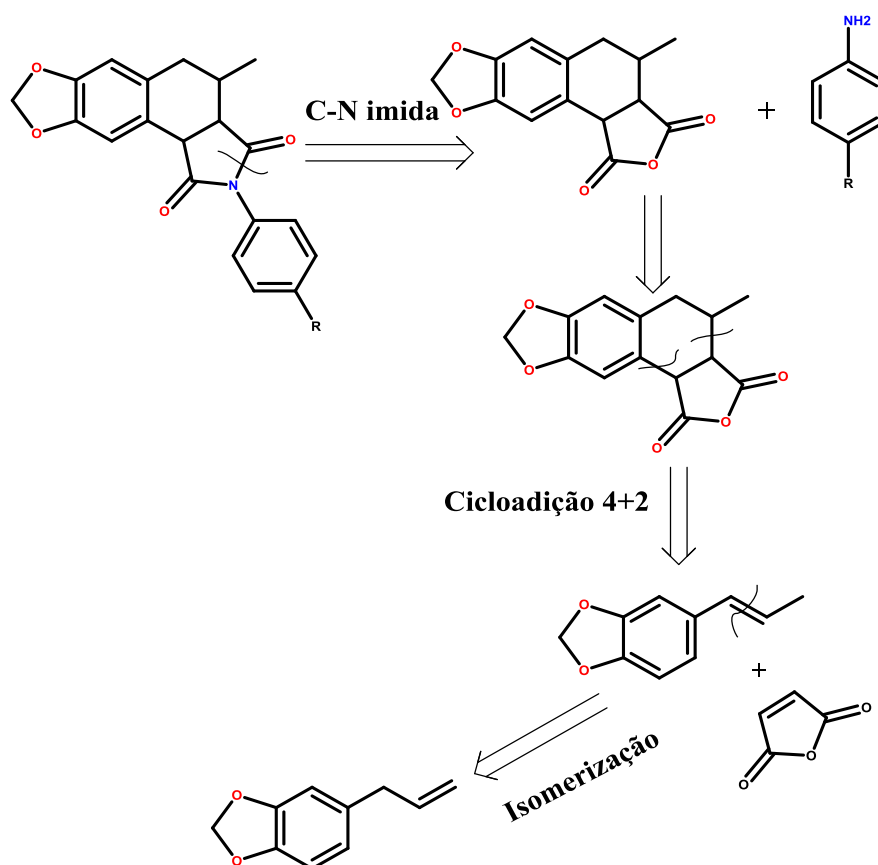
CAPÍTULO 4:
PLANEJAMENTO E ESTRATÉGIA
DE SÍNTESE

4. PLANEJAMENTO E ESTRATÉGIA DE SÍNTESE

Para a realização deste trabalho foi necessário um planejamento onde as imidas sintetizadas fossem utilizadas na síntese dos produtos finais. Os resultados dos estudos anteriores do grupo de pesquisa do LPBS serviram de embasamento teórico e experimental para com a obtenção dos compostos intermediários

Sucintamente, é apresentado abaixo, um esquema de retrosíntese dos compostos finais, exemplificando a estratégia de síntese.

Esquema 6. Retrossíntese dos compostos imídicos planejados e os equivalentes sintéticos.

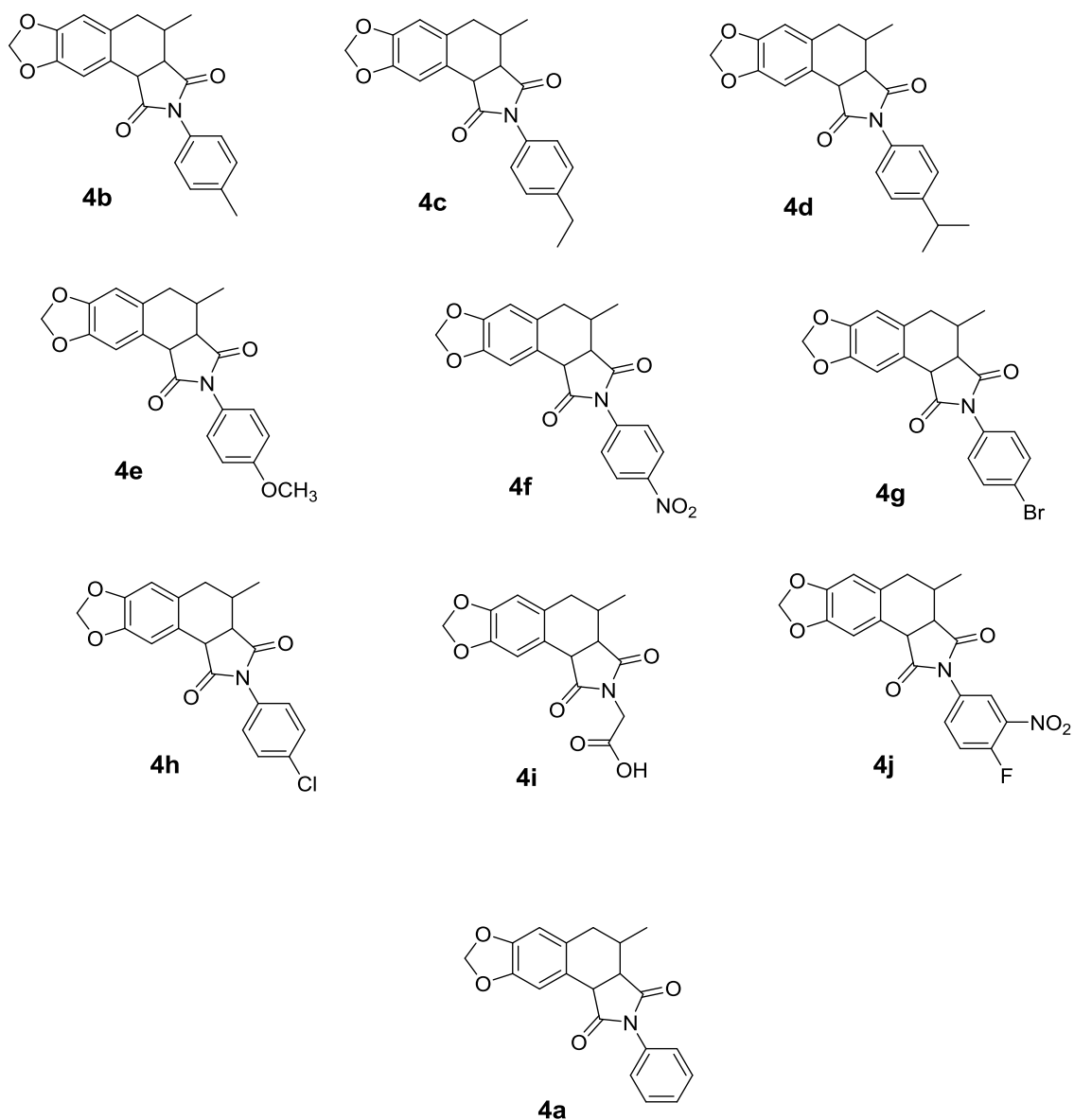


A síntese de Diels Alder utilizando os compostos *p*-aminofenilsubstituídos foi a estratégia de síntese crucial para a obtenção das ftalimidas.

Para obtenção do análogo da podofilotoxina estrategicamente planejado através da síntese do isoeugenol com o anidrido maleico por via da ciclo adição [4+2] Diels-Alder com rendimentos em torno de 50-65%, de forma que a síntese percorreu através de uma via

favorável, com alguns pontos cruciais, empecilhos que surgiram no decorrer do trabalho. Entretanto estes foram superados quando o fator temperatura era precisamente 80°C.

Figura 20. Estruturas químicas das moléculas avaliadas nos estudos *in silico*.



CAPÍTULO 5: **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Estudos Químicos

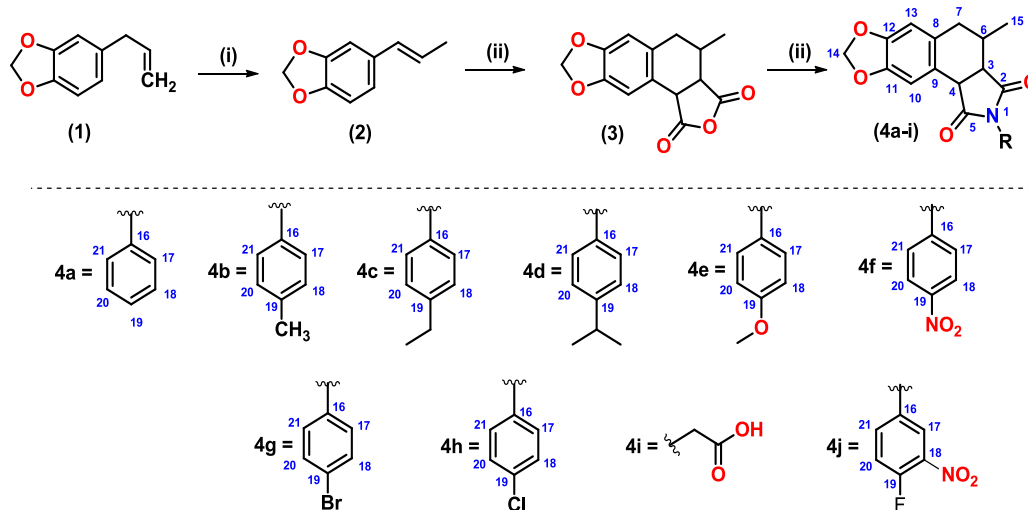
Devido principalmente às importantes atividades antimicrobianas presentes nesses compostos, foram preparadas nove imidas cíclicas, das quais oito não haviam sido publicadas anteriormente.

A via sintética para a preparação dos compostos estava de acordo com o procedimento descrito na literatura conforme HUDSON *et. al.*, 1941 e LUIS *et. al.*, 202), e os compostos foram obtidos em três etapas; o primeiro passo consistiu na isomerização do safrol (1) para obter o isosafrol (2) em uma solução básica de KOH 3,0 M em *n*-butanol que foi refluxado por 6 h.

Na segunda etapa, o anidrido (3) foi formado pela reação do isosafrol (2) com anidrido maleico durante o refluxo por 4 h, usando o-xileno como solvente, para obtenção do intermediário (2).

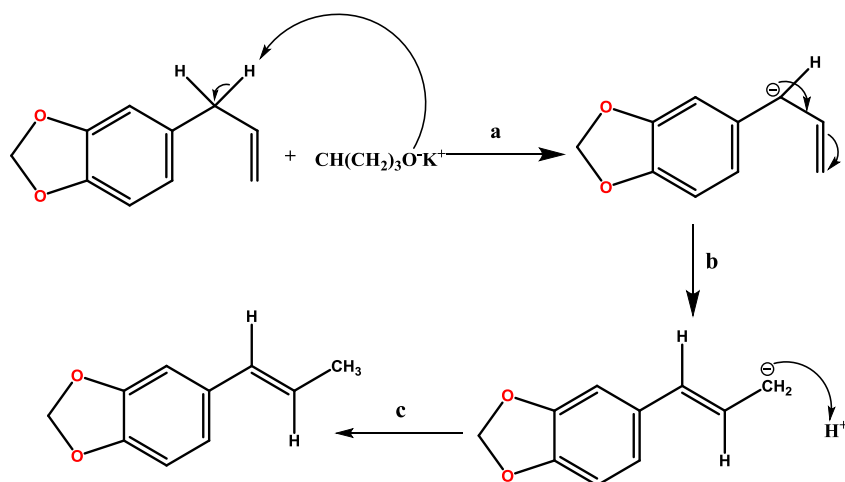
Na terceira e última etapa, as imidas cíclicas (4a-i) e (4j) foram obtidas com rendimentos de 70 a 80% da reação do anidrido (3) com as aminas aromáticas substituídas e/ou glicina sob refluxo por 3 h, utilizando ácido acético glacial como solvente (Esquema 7).

Esquema 7. Rota Sintética para obtenção das moléculas. Reagentes e condições: i) KOH na concentração 3M, *n*-BuOH, refluxo, 6 h; (ii) anidrido maleico, o-xileno, refluxo, 4 h; (iii) amina aromática/glicina, ácido acético, refluxo, 3 h 70-80%.



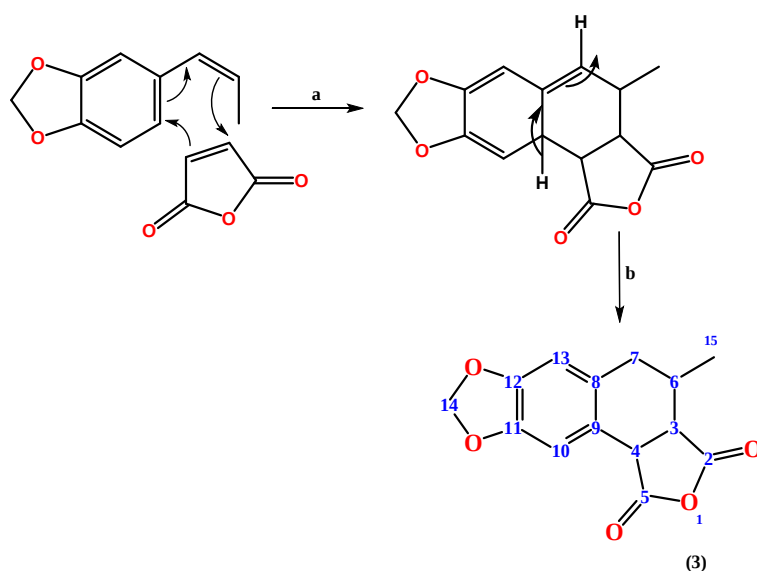
O Esquema 8 abaixo mostra o mecanismo proposto para a reação de isomerização do Safrol na etapa 1 citada acima. O Esquema 8 mostra a obtenção do isosafrol a partir da reação de isomerização.

Esquema 8. O mecanismo proposto para obtenção do isosafrol.



Outro mecanismo da etapa 2, ocorrência da reação de Diels Alder está descrito de acordo com o Esquema 9 abaixo:

Esquema 9. Reação de cicloadição de Diels Alder. Obtenção do composto (3)



O anidrido 3 foi caracterizado por IR, ^1H e ^{13}C RMN. Na Técnica IR, as bandas de absorção do grupo funcional $\text{C}=\text{O}$ de anidrido apareceram por ao redor de 1789 e 1724 cm^{-1} .

Os estiramentos C=C dos anéis aromáticos aparecem em 1497 e 1479 cm^{-1} . A banda de absorção de C-O em cerca de 1031 cm^{-1} .

No espectro de RMN de ^1H para o anidrido (3), aparecem sinais característicos de um singleto atribuído aos dois hidrogênios do CH_2 do grupo metilenodióxido em δ H 5,87, como multipletos com área de integral para dois hidrogênios, um em δ H 2,54 e um em δ H 2,46 dos hidrogênios de metileno, CH_2 , um dubleto a 1,02 ppm, referente a três hidrogênios do grupo CH_3 .

No espectro de ^{13}C RMN, é observado dois sinais característicos do grupo carbonil em torno de δ C 173,61 e δ C 173,53.

O sinal de carbono para o grupo metilenodióxido apareceu em δ C 100,67 ppm. Um sinal em δ C 19,05 foi atribuído ao carbono do CH_3 .

As estruturas das imidas cíclicas derivadas do safrol foram confirmadas por IR e ^1H e ^{13}C RMN, incluindo as técnicas bidimensionais ^1H - ^1H -COSY e ^1H - ^{13}C HMQC e HMBC. Analisando o espectro de RMN do composto **4h**, sinais foram observados na região dos hidrogênios aromáticos entre δ H 7,54 - 6,73 referente aos 6 hidrogênios aromáticos.

Na análise bidimensional (^1H - ^1H COSY), o espectro mostrou a presença de quatro correlações importantes acopladas entre si por hidrogênios alifáticos: H-4 em δ H 4,24 acoplado a e H-3 em δ H 3,49, H-3 acoplado a H-6 em δ H 2,28 e finalmente H-6 acoplado aos hidrogênios H-7 em δ H 2,72 e δ H 2,46 e H-15 em δ H 1,08.

Também neste espectro, pudemos discernir mais duas correlações entre hidrogênios aromáticos na posição para em relação ao cloro, entre H-17 em δ H 7,27 e H-18 em δ H 7,54, observado de forma semelhante entre os hidrogênios H-21 e H- 20, respectivamente, do sistema descrito como AA'BB'.

No espectro de correlação direta bidimensional (^1H - ^{13}C HMQC), foi observado correlações entre: o sinal em δ H 1,08 ppm referente ao hidrogênio metil H-15 e o sinal C-15 em δ C 16,25; os sinais H-7a e H-7b respectivamente em δ H 2,72 e δ H 2,46 e o sinal C-7 em δ C 34,59; e o sinal H-6 em δ H 2,28 e o sinal C-6 em δ C 29,63.

De acordo com as análises de RMN ^1H dos compostos, **4h** e as imidas (**4a-i** e **4j**) apresentaram um dubleto para três hidrogênios do grupo metil (H-5) com deslocamentos variando δ H 1,10-1,6 e um multiplete para os hidrogênios metileno H- 7a e H-7b variando δ H 2,74-2,72 e δ H 2,46-2,43, respectivamente.

É observado um dubleto duplo para H-4 na faixa de δ H 4,28 - 4,22; juntamente com um dubleto duplo para um hidrogênio de H-3 na faixa de δ H 3,52 - 3,46. Os sinais dos hidrogênios do anel aromático apareceram em δ H 7,92 - 7,67.

Nos compostos **4a-j**, os sinais de deslocamentos químicos para os hidrogênios aromáticos estavam na faixa de 7,54 - 6,73. No espectro do composto **4b**, um singlete para 3 hidrogênios aparece em δ H 2,33; atribuído ao grupo metil. No espectro de **4c**, o grupo etil foi caracterizado por um triplete para 3 hidrogênios em δ H 1,19 e um quarteto para 2 hidrogênios em δ H 2,63. No espectro de **4d**, se observa um dubleto para 6 hidrogênios em δ H 1,21 e um septeto para 1 hidrogênio em δ H 2,92 que é característico para o grupo isopropil. No espectro de **4e**, observamos um singlete para 3 hidrogênios em δ H 3,78, referente ao grupo metóxi. No espectro do composto **4i**, o sinal para hidrogênio metileno foi visto em δ H 3,52.

Todas as imidas (**4a-j**) exibiram nos espectros de RMN de ^{13}C dois sinais característicos atribuídos às carbonilas (C-2 e C-5) na faixa de δ C 177,16 - 175,91. No espectro HMBC de **4h** foi possível atribuir os deslocamentos das referidas carbonilas no composto a partir dos acoplamentos entre ^{13}C e ^1H , distantes dois e três elos. Os hidrogênios de metano (H-4) a δ H 4,24 ppm foram acoplados aos carbonos C-2, C-3, C-5, C-6, C-8, C-9 e C-10 a δ C 176,68; 43,76; 176,06; 29,63; 129,73; 122,17 e 109,22; respectivamente, e H-3 de metina em δ H 3,49 com carbonos C-2, C-4, C-5, C-6, C-7, C-9 e C-10 em δ C 176,68; 43,06; 176,06; 29,63; 34,59; 122,17 e 109,22; respectivamente.

Os compostos **4a-i** mostraram cinco sinais para carbonos na região de alifáticos, sendo: um na faixa de δ C 16,62 - 16,22 referente a um carbono metílico (C-15), um na faixa de δ C 30,17 - 29,63 atribuído a um carbono metino (C-6), um na faixa de δ C 54,70 - 54,56 referente ao carbono metileno (C-7), um em torno de δ C 43,62 - 42,90 referente a um carbono metino (C-4) e outro na faixa de δ C 43,95 - 43,77 ppm atribuído a um carbono metino (C-3). Observamos em todos os compostos um sinal para o carbono do grupo metilenodióxi na faixa de δ C 100,88 - 100,48 e um sinal para os carbonos aromáticos na faixa de δ C 146,40 - 108,60.

No espectro de **4b**, foi observado um sinal adicional na região alifática a δ C 21,19; atribuído ao carbono do grupo metil. No espectro de **4c**, encontramos dois sinais adicionais na região alifática: um em δ C 27,84 e outro em δ C 15,53 atribuídos aos carbonos do grupo etil. No espectro de **4d**, havia dois sinais adicionais: um em δ C 33,18 e outro em δ C 23,77; atribuído aos carbonos do grupo isopropil.

No espectro do composto **4e**, um sinal adicional foi observado a 55,43 ppm, atribuído ao carbono do grupo metóxi. No espectro de **4i**, encontramos um sinal adicional em δ C 39,12;

atribuído ao carbono metileno, e um em δ C 166,77 referente ao carbono carbonil do grupo ácido carboxílico.

Especificamente para os compostos **4a** e **4j**, os estudos espectroscópicos de RMN ^1H , ^{13}C do ponto de fusão corroboram com os estudos obtido por ROCHA, G.B, 2020.

No espectro de IV, todos os compostos (**4a-j**) exibiram bandas de absorção de deformação axial de C=O da imida em torno de 1700 cm^{-1} . Essas absorções são consistentes com os valores de absorção das imidas heterocíclicas de 5 membros, de acordo com SILVERSTAIN, 2014.

Todos os compostos (**4a-j**) mostraram bandas de absorção de alongamento de C-H sp^2 dos anéis aromáticos, variando entre $3207\text{-}3053\text{ cm}^{-1}$. As faixas de alongamento C=C dos anéis aromáticos variaram de $1600\text{-}1585\text{ cm}^{-1}$.

Para o composto **4f**, o espectro de IV mostrou duas bandas de absorções, assimétrica e simétrica, características da função NO_2 em torno de $1529\text{-}1510\text{ cm}^{-1}$ e $1362\text{-}1342\text{ cm}^{-1}$. Para os compostos que contêm grupo halogênio (**4g**: Br e **4h**: Cl) na posição “*para*” do anel aromático, as bandas de absorções foram observadas em torno de 1186 e 1045 cm^{-1} , respectivamente.

Estão descritos na Tabela 1 abaixo, os resultados dos pontos de fusão e rendimentos. A pureza dos compostos foi verificada examinando a faixa do ponto de fusão experimental numa taxa de aquecimento de $1^\circ/\text{min}^{-1}$ em comparação com resultados descritos na literatura, daqueles que já foram reportados.

Tabela 1. Dados dos Pontos de fusões e rendimentos dos compostos **4a-4j**.

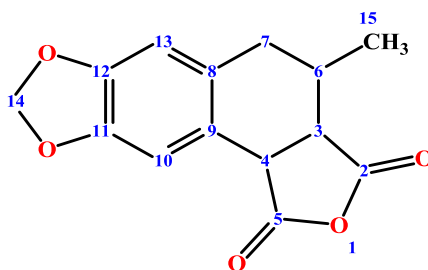
Estrutura	R	R ^a (%)	P.F.: (°C) Lit. ^b	P.F.: (°C) Exp.
4a	H	62	249	246 - 248
4b	CH ₃	58	-	261 - 263
4c	CH ₂ CH ₃	61	-	256 - 258
4d	CH ₂ CH ₂ CH ₃	58	-	187 - 189
4e	OCH ₃	59	-	249 - 251
4f	NO ₂	63	-	222 - 224
4g	Br	56	-	259 - 261
4h	Cl	59	-	247 - 249
4i	CH ₂ CO ₂ H	58	-	177 - 179
4j	NO ₂ /F	60	180 - 183	180 - 183

R= grupos substituintes na posição *para* e/ou *meta* *para*; R^a = rendimento; Lit.^b = ponto de fusão da literatura 4a: Hudson (1941); 4j: Costa (2017).

5.1.1. Interpretação minuciosa dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 11,12-metilenodioxo-6-metil-3,4,6,7-tetra-anidrido de hidronaftaleno-2,5-dicarboxílico (3)

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, realizadas para o anidrido (3), fundamentaram-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C (APT), através de comparação de dados teóricos calculados no programa de química MestReNova. As atribuições para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

Figura 21. Estrutura e numeração do composto intermediário (3)



O espectro de RMN ^1H a 400 MHz de 11,12-metilenodioxo-6-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,5-anidrido dicarboxílico (3) (Figura 21) revelou a presença de 8 sinais de hidrogênios com razão, da esquerda para a direita, de 1:1:2:1:1:2:1:3, totalizando 12 hidrogênios. Análise dos dados espectrais permitiu identificar sem margem de erro o deslocamento químico desses sinais como sendo: dois intensos singletos na região de aromáticos em δ 6,86 e δ 6,54 ppm dos hidrogênios (H-10) e (H-13) respectivamente, um outro intenso singlete bastante desblindado devido ao efeito dos oxigênios retiradores de elétrons presentes no grupo metilenodioxo em δ 5,87 ppm com integral para dois hidrogênios de (H-14). Mais cinco sinais foram observados na região de alifáticos (Espectro 2 e 3) com deslocamentos químicos em δ 3,90 ppm como um dubleto com integral para um hidrogênios de (H-4), em δ 3,03 ppm um duplo dubleto com integral para um hidrogênios de (H-3); em δ 2,54 – 2,46 ppm um multipeto com integral para dois hidrogênio de (H-7a e 7b); em δ 2,15 – 2,09 ppm um multipeto com integral para um hidrogênio de (H6) e finalmente um dubleto em δ 1,02 ppm com integral para três hidrogênios de (H-15), totalizando 12 hidrogênios como esperado (Tabela 2).

A Tabela 2 resume as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente, sendo os espectros selecionados apresentados no Capítulo 8, na Seção de Espectros.

Tabela 2. Dados dos espectros de RMN ^1H (400 MHz e ^{13}C (125 MHz) em (DMSO- d_6) do composto 3. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono δ (ppm)	Teórico δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}	Composto 3 δ (^{13}C APT) ^a	δ (^1H) ^{b, d}
2	173,41	--	173,64	--
3	45,34	3,24 (t)	46,71	3,03 (dd, 1H, $J = 6,2; 3,7$ Hz)
4	43,44	4,31 (d)	46,13	3,90 (d, 1H, $J = 6,14$ Hz)
5	173,58	--	173,64	--
6	32,37	2,21 (m)	29,79	2,15 – 2,09 (m, 1H)
7	38,11	3,24 – 2,64 (m)	34,98	2,54 – 2,46 (m, 2H)
8	129,04	--	129,96	--
9	124,87	--	125,12	--
10	109,78	6,77 (s)	109,59	6,86 (s, 1H)
11	146,64	--	145,62	--
12	146,19	--	145,08	--
13	107,20	6,77 (s)	108,13	6,54 (s, 1H)
14	101,95	6,06 (s)	100,69	5,87 (s, 2H)
15	18,46	0,95 (s)	19,07	1,02 (d, 3H, $J = 6,9$ Hz)

^aValores deduzida pelo espectro de RMN ^{13}C -APT; ^bValores obtidos do espectro de RMN ^1H . ^cMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (s); dupletto (d); duplo dupletto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipletto (m).

O espectro de RMN ^1H a 400 MHz de 11,12-metilenodioxo-6-metil-3,4,5,6-tetrahidronaftaleno-2,5-anidrido dicarboxílico (3) (Figura 21) revelou a presença de 8 sinais de hidrogênios com razão, da esquerda para a direita, de 1:1:2:1:1:2:1:3, totalizando 12 hidrogênios. Análise dos dados espectrais permitiu identificar sem margem de erro o deslocamento químico desses sinais como sendo: dois intensos singletos na região de aromáticos em δ 6,86 e 6,54 ppm dos hidrogênios (H-10) e (H-13) respectivamente, um outro intenso singleto bastante desblindado devido ao efeito do oxigênios retiradores de elétrons presentes no grupo metilenodióxido em δ 5,87 ppm com integral para dois hidrogênios de (H-14). Mais cinco sinais foram observados na região de alifáticos (Espectro 2 e 3) com deslocamentos químicos em δ 3,90 ppm como um dupletto com integral para um hidrogênios de (H-4), em δ 3,03 ppm um duplo dupletto com integral para um hidrogênios de (H-3); em δ 2,54

– 2,46 ppm um multipeto com integral para dois hidrogênio de (H-7a e 7b); em δ 2,15 – 2,09 ppm um multipeto com integral para um hidrogênio de (H6) e finalmente um dubleto em δ 1,02 ppm com integral para três hidrogênios de (H-15), totalizando 12 hidrogênios como previsto (ver Tabela 2).

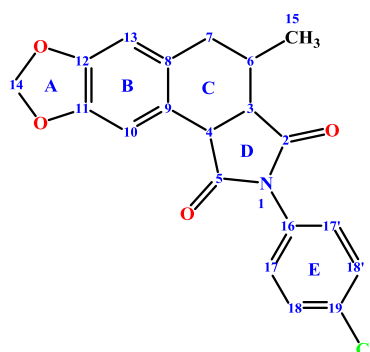
Análise dos espectros de RMN ^{13}C (APT) a 125 MHz do Composto 3 (Espectros 4, 5, 6 e 7) observou-se a presença de 13 sinais de carbono, dos quais seis sinais para baixo ($\downarrow$) foram associados a carbonos hidrogenados, sendo: quatro sinais atribuídos a carbonos (sp^3) de alifáticos em δ 19,07; 29,79; 46,13 e 46,71 ppm de (C-15), (C-6), (C-4), e (C-3) respectivamente e mais dois em δ 108,13 e 109,59 ppm de (C-13) e (C-10) respectivamente de carbonos (sp^2) de aromáticos. Os 7 sinais restantes todos para cima ($\uparrow$), 2 corresponderam a carbonos alifáticos hidrogenados do tipo (sp^3) em δ 34,98 e 100,69 ppm dos carbonos metilênicos (C-7) e (C-14) respectivamente e 5 a carbonos não hidrogenados do tipo (sp^2) sendo quatro de carbonos aromáticos em δ 152,12; 129,96; 145,08 e 145,62 ppm dos carbonos (C-9), (C-8), (C-12) e (C-11) respectivamente e finalmente um sinal sobreposto para dois carbonos em δ 172,64 ppm atribuído aos carbonos (C-2) e (C-5) de carbonila, (ver Tabela 2).

5.1.2. Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 1-(19-clorofenil)-11,12-metilenodioxi-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxíimida (**4h**).

As atribuições de hidrogênio e carbono realizadas para o composto (**4h**) basearam-se nos dados obtidos em cinco análises de RMN, tais como: RMN ^1H , RMN ^{13}C -APT, COSY, HMQC e HMBC.

A Tabela 3 resume as atribuições realizadas para cada hidrogênio e carbono, sendo os espectros selecionados apresentados no Capítulo 8, na seção de espectros. As atribuições dos hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura abaixo:

Figura 22. Estrutura e numeração do composto **4h**



O espectro de RMN ^1H a 400 MHz de (**4h**) revelou a presença de 11 sinais de hidrogênios com razão, da esquerda para a direita, de 2:2:1:1:2:1:1:1:1:3, totalizando 16 hidrogênios. Análise dos dados espectrais permitiu identificar sem margem de erro o deslocamento químico desse composto como segue: quatro sinais na região de aromáticos, sendo: um dubleto em δ 7,54 ppm com integral para dois hidrogênios de (H-18) e (H-18'), um outro em δ 7,27 ppm com integral para dois hidrogênios de (H-17) e (H-17') de hidrogênios *para* substituídos de sistemas descritos como AA' BB', em δ 7,08 ppm um singleto com integral com para um hidrogênio de (H-10) e em δ 6,73 ppm mais um singleto com integral para um hidrogênio de (H-13). Um intenso duplo dubleto em δ 5,97 ppm com integral para dois hidrogênios alifáticos foi atribuído a (H-14a e 14b) bastante desprotegido devido aos oxigênios ligados ao metileno do grupo metilenodióxi e finalmente mais cinco sinais foram observados na região de alifáticos sendo: um dubleto com integral para um hidrogênio de (H-4) em δ 4,24 ppm, um duplo dubleto com integral para um hidrogênio de (H-3) em δ 3,49 ppm, um multipletto com integral para dois hidrogênios de (H-14a e 14b) entre δ 2,72 e 2,46 ppm, um multipletto com integral para um hidrogênios de (H-6) em δ 2,28 ppm e um intenso dubleto com integral para três hidrogênios de (H-15) e em δ 1,08 ppm, totalizando como esperado, seis hidrogênios de aromáticos e dez de alifáticos, (ver Tabela 3).

Análise do espectro de RMN ^{13}C (APT) a 125 MHz de (**4h**) observou-se da direita para a esquerda a presença de 18 sinais de carbono, dos quais 8 sinais para baixo ($\downarrow$) foram associados a carbonos hidrogenados, sendo: 4 sinais atribuídos a carbonos (sp^3) de alifáticos em δ 16,25; 29,63; 43,06 e 43,76 ppm de (C-15), (C-16), (C-4) e (C-3) respectivamente e 4 sinais de carbonos (sp^2) de aromáticos em δ 108,60; 109,22; 128,69 e 128,90 ppm de (C-13), (C-10), (C-18 e 18') e (C-17 e 17') respectivamente. Os 10 sinais restantes todos para cima ($\uparrow$), 2 corresponderam a carbonos alifáticos hidrogenados do tipo (sp^3) em δ 34,59 e 100,75 ppm dos carbonos (C-7) e (C-14) respectivamente e 8 a carbonos não hidrogenados do tipo (sp^2) sendo seis de carbonos aromáticos em δ 122,17; 129,73; 131,04; 132,81; 145,66 e 146,24 ppm dos carbonos (C-9), (C-8), (C-16), (C-19), (C-12) e (C-11) respectivamente e finalmente dois sinais em δ 176,06 e 176,68 ppm atribuído aos carbonos (C-5) e (C-2) de carbonilas respectivamente, (ver Tabela 3).

Tabela 3. Dados dos espectros de RMN ^1H (400 MHz) e ^{13}C (125 MHz) em (DMSO- d_6) de **4h**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

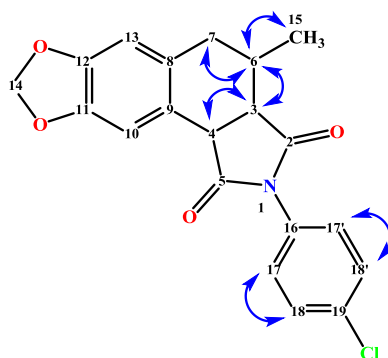
Carbono δ (ppm)	APT / HMQC δ (^{13}C) ^a	δ ($^1J_{\text{HC}}$) δ (^1H) ^{b, e}	COSY δ ($^3J_{\text{HH}}$) ^c	HMBC δ (2J e $^3J_{\text{HC}}$) ^d
2	176,68	--	--	--
3	43,76	3,49 (dd, $J = 9,1$; 5,5 Hz, 1H, de H-3)	(H-4 e H-6)	(C-15); (C-9); (C-7); (C-6); (C-5); (C-4) e (C-2)
4	43,06	4,24 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, de H-4)	(H-3)	(C-10); (C-9); (C-8); (C-6); (C-5); (C-3) e (C-2)
5	176,06	--	--	--
6	29,63	2,28 (m, 1H, de H-6)	(H-3, H-7 e H-15)	(C-15); (C-8); (C-7); (C-6); (C-4); (C-3) e (C-2)
7, 7'	34,59	2,72 – 2,46 (m, 2H, de H-7 e H-7')	(H-6)	(C-15); (C-13); (C-9); (C-8); (C-6) e (C-3)
8	129,73	--	--	--
9	122,17	--	--	--
10	109,22	7,08 (s, 1H, de H-10)	--	(C-12); (C-11); (C-9); (C-8) e (C-4)
11	146,24	--	--	--
12	145,66	--	--	--
13	108,60	6,73 (s, 1H, de H-13)	--	(C-12); (C-11); (C-9); (C-8) e (C-7)
14, 14'	100,75	5,97 (dd, $J = 12,5$; 1,0 Hz, 2H, de H-14 e 14')	--	(C-12) e (C-11)
15	16,25	1,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 1H de H-15)	(H-6)	(C-7); (C-6) e (C-3)
16	131,04	--	--	--
17	128,90	7,27 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, de H-17)	(H-18)	(C-19); (C-18) e (C-16)
17'	128,90	7,27 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, de H-17')	(H-18')	(C-19); (C-18') e (C-16)
18	128,69	7,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, de H-18)	(H-17)	(C-19); (C-17) e (C-16)
18'	128,69	7,54 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H, de H-18')	(H-17')	(C-19); (C-17') e (C-16)
19	132,81	--	--	--

^a Valores deduzidos pelos espectros de RMN ^{13}C -APT; ^b Valores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1J_{\text{CH}}$) HMQC; ^c Valores obtidos das correlações homonucleares bidimensionais através de uma ligação ($^3J_{\text{HH}}$) COSY e ^d Valores obtidos das correlações bidimensionais através de ($^2J_{\text{CH}}$) e ($^3J_{\text{CH}}$) HMBC. ^e Multiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); duplete (d); duplo duplete (dd); quarteto (q) e multiplete (m). (--) não existente.

A análise do espectro bidimensional CORrelation SpectroscopY (COSY– $^3J_{\text{H-H}}$) de (**4h**) permitiram correlacionar os núcleos de ^1H com ^1H distante 3 ligações, entre os hidrogênios dos grupos alifáticos e aromáticos. O espectro COSY mostra importantes correlações (3J) entre os hidrogênios alifáticos H-4, H-3, H-6, H-7 e H-15, presentes no anel C, acoplados como segue entre si e vice-versa. No espectro podemos observar a presença de quatro importantes

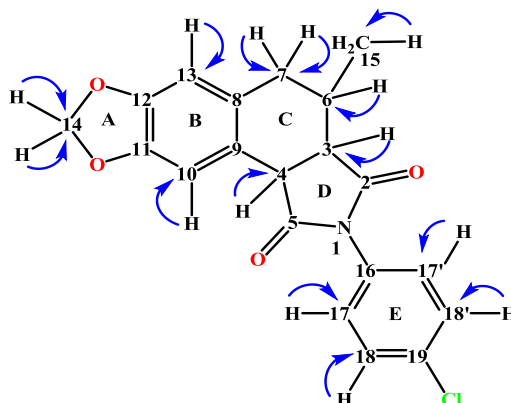
correlações ($^3J_{HH}$) acopladas entre si pelos hidrogênios alifáticos presentes no anel “C” entre os hidrogênios (H-4) em δ 4,24 ppm e (H-3) em δ 3,49 ppm que por sua vez, (H-3) acopla-se com (H-6) em δ 2,28 ppm e finalmente (H-6) acopla-se com os hidrogênios (H-7) em δ 2,72-2,46 ppm e (H-15) em δ 1,08 ppm. Ainda nesse espectro, podemos observar mais 2 correlações entre hidrogênios aromáticos em posição *para* em relação ao substituinte cloro no anel “E”, entre H-17 em δ 7,27 ppm e H-18 em δ 7,54 ppm, semelhantemente observadas entre os hidrogênios H-17’ e H-18’ respectivamente, de sistema descrito AA’BB’, acoplando-se uma única vez, mostrando assim que esses acoplamentos são de grupos terminais (Figura 23).

Figura 23. Correlações COSY - $^3J_{HH}$ de (4h).



O espectro (HMQC - $^1J_{C-H}$) (Tabela 3) permitiu estabelecer correlações diretas entre núcleos de 1H e ^{13}C ($^1J_{C-H}$), diretamente acoplados como segue (δ_H/δ_C): 1,08 (H-15)/ 16,25 (C-15); 2,28 (H-6)/ 29,63 (C-6); 2,72 -2,46 (H-7a e 7b)/ 34,59 (C-7); 3,49 (H-3)/ 43,76 (C-3); 5,97 (H-14a e 14b)/ 100,75 (C-14) de alifáticos, anel “C” e 6,73 (H-13)/ 108,60 (C-13); 7,08 (H-10)/ 109,22 (C-10), de aromáticos anel “B”; 7,27 (H-17, 17’)/ 128,90 (C-17, 17’); 7,54 (H-18, 18’)/ 128,69 (C-18, 18’) de aromáticos anel “E”, como mostrado na Figura 24.

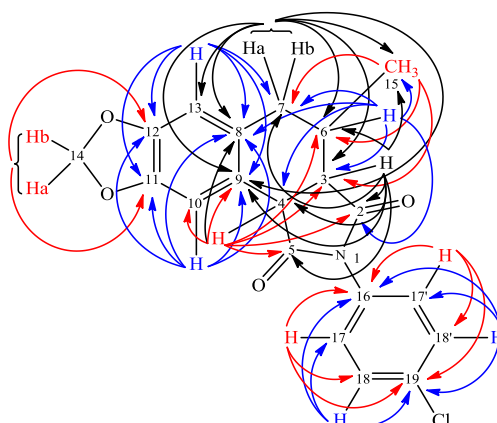
Figura 24. Correlações HMQC - $^1J_{CH}$ de (4h).



De acordo com o espectro bidimensional *Heteronuclear Multiple Bond Coherence* (HMBC – 2J e $^3J_{CH}$) foi possível atribuir inequivocamente as correlações entre ^{13}C e 1H distante 2 e 3 ligações a partir dos acoplamentos dos hidrogênios alifáticos (H-15) do grupo metila em δ 1,08 ppm com os carbonos (C-3), (C-6) e (C-7) em δ 43,76; 29,63 e 34,59 ppm respectivamente, por sua vez, o hidrogênio (H-6) em δ 2,28 ppm vizinho ao grupo metila fez cinco correlações com os carbonos (C-3), (C-4), (C-7), (C-8) e (C-15) em δ 43,76; 43,06; 34,59; 129,73 e 16,25 ppm respectivamente. Outras correlações importantes foram atribuídas a partir de acoplamentos 2J e $^3J_{CH}$ dos hidrogênios alifáticos (H-7a e 7b) do grupo metileno em δ 2,72-2,46 ppm com os carbonos (C-3), (C-6), (C-8), (C-9), (C-13) e (C-15) em δ 43,76; 29,63; 129,73; 122,17; 108,60 e 16,25 ppm respectivamente e do hidrogênios (H-4) de metino em δ 4,24 ppm com os carbonos (C-2), (C-3), (C-5), (C-6), (C-8), (C-9) e (C-10) em δ 176,68; 43,76; 176,06; 29,63; 129,73; 122,17 e 109,22 ppm respectivamente; do hidrogênios (H-3) de metino em δ 3,49 ppm com os carbonos (C-2), (C-4), (C-5), (C-6), (C-7), (C-9) e (C-10) em δ 176,68; 43,06; 176,06; 29,63; 34,59; 122,17 e 109,22 ppm respectivamente. Duas correlações importantes foram atribuídas aos hidrogênios (H-14a e 14b) de metileno do grupo metilenodióxi, bastante desblindado pelos oxigênios, em δ 5,97 ppm com os carbonos (C-11) e (C-12) em δ 146,24 e 145,66 ppm respectivamente.

Os hidrogênios aromáticos, anel B, tiveram suas atribuições confirmadas a partir das correlações 2J e $^3J_{CH}$ dos hidrogênios, através da técnica HMBC: (H-10) em δ 7,08 ppm com os carbonos (C-4), (C-8), (C-9), (C-11) e (C-12) em δ 43,06; 129,73; 122,17; 146,24 e 145,66 ppm respectivamente; (H-13) em δ 6,73 ppm com os carbonos (C-7), (C-8), (C-9), (C-11) e (C-12) em δ 34,59; 129,73; 122,17; 146,24 e 145,66 ppm respectivamente, é importante ressaltar que o hidrogênio (H-10) faz correlação com o carbono (C-4), enquanto que o hidrogênio (H-13) não faz com o carbono (C-4), da mesma forma, o hidrogênio (H-13) faz correlação com o carbono (C-7), enquanto que o hidrogênio (H-10) não faz com o carbono (C-7), confirmando assim as atribuições dos hidrogênios (H-10) e (H-13) nessas posições; (H-17) em δ 7,27 ppm com os carbonos (C-16), (C-18) e (C-19) em δ 131,04; 128,69 e 132,81 ppm respectivamente e vice-versa para o hidrogênio (H-17'), e finalmente o hidrogênio (H-18) em δ 7,54 ppm com os carbonos (C-16), (C-17) e (C-19) em δ 131,04; 128,90 e 132,81 ppm respectivamente e vice-versa para o hidrogênio (H-18'), de acordo com a Figura 25.

Figura 25. Correlações (HMBC - $^2J_{CH}$ e $^3J_{CH}$) de (**4h**).

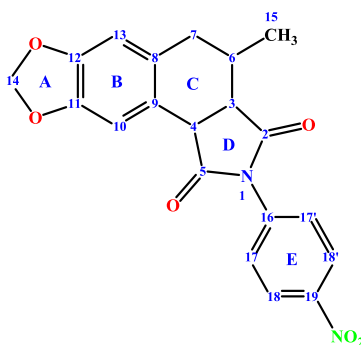


Os resultados indicaram que o uso em conjunto das técnicas uni-(1D) RMN ^1H e ^{13}C -APT e bidimensionais (2D) COSY, HMQC e HMBC, permitiram propor com precisão o esqueleto básico dos hidrogênios e carbonos de **4h** (Ver Tabela 3).

5.1.3. Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 1-(19-Nitrofenil)-11,12-metilenodióxi-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxíimida (**4f**).

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, realizadas para a imida (**4f**) (Tabela 3), fundamentaram-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C (APT), através de comparação com a estrutura de grupos semelhantes da imida (**4h**) (Tabela 2) sintetizado e caracterizado nesta tese pelo uso de técnicas de RMN envolvendo experiências 1D e 2D (COSY, HETCOR e HMBC), que levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esse novo composto (**4f**). As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada na estrutura a seguir (Figura 26):

Figura 26. Estrutura química do composto final **4f**.



O espectro de RMN ^1H a 400 MHz de **4f** revelou a presença de dez sinais de hidrogênios com integração, da esquerda para a direita, de 2:2:1:1:2:1:1:1:1:3, um total de 16 hidrogênios. Análise comparativa dos dados espectrais de **4f** (Tabela 4) com os dos compostos **4h** da (Tabela 2), permitiram identificar sem margem de erro esses hidrogênios dos quais, cinco sinais na região de alifáticos, mostram um intenso dubleto com integral para três hidrogênios de (H-15) do grupo metil em δ 1,10 ppm e mais quatro sinais com integral para um hidrogênio como um multiplete de (H-6) em δ 2,28 ppm, um multiplete de (H-7a e 7b) em δ 2,72 – 2,45 ppm, um duplo dubleto de (H-3) em δ 3,54 ppm e um dubleto de (H-4) em δ 4,29 ppm. Um duplo dubleto com integral para dois hidrogênios foi observado em δ 5,98 ppm de CH_2 bastante desblindado de (H-14a e 14b) devido a ligação com dois oxigênios do grupo metilenodióxido. Expansão desse espectro permitiu a distinção de quatro sinais de hidrogênios na região de aromáticos sendo dois intenso singletos ambos com integral para um hidrogênio em δ 6,74 e 7,09 ppm dos hidrogênios de (H-13) e (H-10) respectivamente e dois dubletos com integral para quatro hidrogênios em δ 7,59 e δ 8,34 ppm dos hidrogênios (H-17 e 17') e (H-18 e 18') respectivamente.

Análise comparativa dos espectros dos RMN ^{13}C (APT) a 100 MHz de **4f** observou-se a presença de 18 sinais, dos quais oito para baixo foram associados a carbonos hidrogenados sendo um atribuído a carbono trihidrogenado em δ 16,41 ppm de (C-15) e oito a carbonos monohidrogenados sendo três de alifáticos em δ 43,95; 43,32 e 29,77 ppm de (C-3), (C-4) e (C-6) respectivamente e quatro de carbonos de aromáticos em δ 108,20; 109,32; 124,24 e 128,00 ppm dos carbonos (C-13), (C-10), (C-18 e 18') e (C-17 e 17') respectivamente. Os dez sinais restantes todos para cima (Figura 38 a 42), dois corresponderam a carbonos dihidrogenados de alifáticos em δ 34,59 e δ 100,88 ppm de (C-7) e (C-14) respectivamente e oito a carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 , sendo dois de carbonos de carbonilas de (C-2) e (C-5) em δ 176,51 e 175,91 ppm respectivamente e seis sinais de carbonos aromáticos em δ 146,66; 146,38; 145,76; 137,38; 129,94 e 122,07 ppm dos carbonos (C-19), (C-11), (C-12), (C-16), (C-8) e (C-9) respectivamente na Tabela 4 que compreende as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente.

Tabela 4. Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de **4f**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbano	δ (ppm)	δ (^{13}C) ^a	4h δ (^1H) ^{b, d}	4f δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}
2	176,68		-	176,51	--
3	43,76		3,49 (dd, 1H)	43,95	3,54 (dd, 1H)
4	43,06		4,24 (d, 1H)	43,32	4,29 (d, 1H)
5	176,06		--	175,91	--
6	29,63		2,28 (m, 1H)	29,77	2,28 (m, 1H)
7a e 7b	34,59		2,72 – 2,46 (m, 2H)	34,59	2,72 – 2,45 (m, 2H)
8	129,73		--	129,94	--
9	122,17		--	122,07	--
10	109,22		7,08 (s, 1H)	109,32	7,09 (s, 1H)
11	146,24		--	146,38	--
12	145,66		--	145,76	--
13	108,60		6,73 (s, 1H)	108,72	6,74 (s, 1H)
14a e 14b	100,75		5,97 (dd, 2H, $J = 12,5$ e 1,0 Hz)	100,88	5,98 (dd, 2H)
15	16,25		1,08 (d, 2H, $J = 7,0$ Hz)	16,41	1,10 (d, 3H)
16	131,04		--	137,83	--
17	128,90		7,27 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz)	128,00	7,59 (d, 2H)
17'	128,90		7,27 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz)	128,00	7,59 (d, 2H)
18	128,69		7,54 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz)	124,24	8,34 (d, 2H)
18'	128,69		7,54 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz)	124,24	8,34 (d, 2H)
19	132,81		--	146,66	--

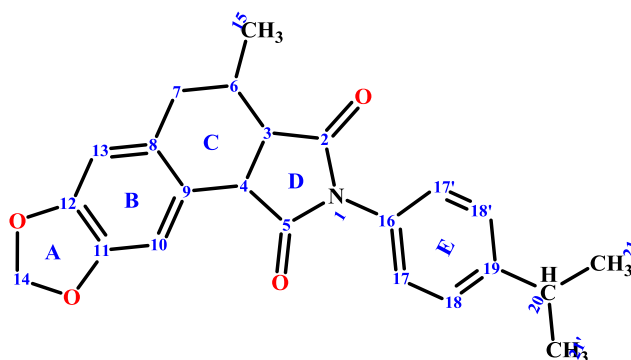
^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1J_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2J_{\text{CH}}$) e três ($^3J_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singleto (s); dubleto (d); duplo dubleto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipeto (m).

5.1.4. Interpretação dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C de 1-(19-isopropilfenil)-11,12-metilenodioxi- 6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxíimida (**4d**).

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, realizadas para a imida **4d** (Tabela 5), fundamentaram-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ^1H e ^{13}C (APT), através de comparação com a estrutura de grupos semelhantes da imida (**4h**) (Tabela 2) sintetizado e caracterizado nesta tese pelo uso de técnicas de RMN

envolvendo experiências 1D e 2D (COSY, HETCOR e HMBC), que levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esse novo composto **4d** (Figura 27). As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração representadas nas estruturas a seguir:

Figura 27. Estrutura química do composto final **4d**



O espectro de RMN ^1H a 400 MHz de **4d** revelou a presença de doze sinais de hidrogênios com integração, da esquerda para a direita, de 2:2:1:1:2:1:1:1:2:1:6:3, um total de 23 hidrogênios. Análise comparativa dos dados espectrais de **4d** (Tabela 5) com os dos compostos **4h** da (Tabela 2), permitiram identificar sem margem de erro esses hidrogênios dos quais, sete sinais na região de alifáticos, mostram um intenso dubleto com integral para três hidrogênios de (H-15) do grupo metil em δ 1,06 ppm e mais seis sinais, um como um dubleto com integral para seis hidrogênios de (H-21 e 21') em δ 1,21 ppm, um multipletto de (H-20) em δ 2,92 ppm ambos do grupo isopropil presente na molécula, outro com integral para um hidrogênio como um multipletto de (H-6) em δ 2,29 ppm, um multipletto para dois hidrogênios de (H-7a e 7b) em δ 2,73 – 2,44 ppm (Espectro 35) e finalmente um duplo dubleto de (H-3) em δ 3,47 ppm e um dubleto de (H-4) em δ 4,24 ppm, como mostra a expansão do Espectro 38. Um duplo dubleto com integral para dois hidrogênios foi observado em δ 5,98 ppm de CH_2 de (H-14a e 14b) bastante desblindado devido a ligação com dois oxigênios do grupo metileno dióxido. Expansão desse espectro permitiu a atribuição de quatro sinais de hidrogênios na região de aromáticos sendo dois intensos singletos ambos com integral para um hidrogênio em δ 6,75 e 7,09 ppm dos hidrogênios de (H-13) e (H-10) respectivamente e dois dubletos com integral para quatro hidrogênios em δ 7,12 e 7,34 ppm dos hidrogênios (H-17 e 17') e (H-18 e 18') respectivamente.

Análise comparativa dos espectros de RMN ^{13}C (APT) a 100 MHz de **4d** observou-se a presença de 20 sinais, dos quais dez sinais para baixo foram associados a carbonos

hidrogenados sendo, um atribuído a carbono trihidrogenado em δ 16,22 ppm de (C-15), mais dois em δ 23,77 e 29,66 ppm dos carbonos trihidrogenado (C-21 e 21') e monohidrogenados (C-20) respectivamente, ambos do grupo isopropil e mais oito sinais restantes de carbonos monohidrogenados sendo quatro de alifáticos em δ 43,73; 42,90; 34,70 e 33,18 ppm dos (C-3), (C-4) (C-7) e (C-6) respectivamente e quatro de carbonos de aromáticos em δ 126,91; 126,83; 109,36 e 108,72 ppm dos carbonos (C-17 e 17'), (C-18 e 18'), (C-10) e (C-13) respectivamente. Os dez sinais restantes todos para cima (ver Figura 49 a 54), dois corresponderam a carbonos dihidrogenados de alifáticos em δ 34,70 e 100,83 ppm de (C-7) e (C-14) respectivamente e oito a carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 , sendo dois de carbonos de carbonilas (C-2) e (C-5) em δ 177,16 e 176,50 ppm respectivamente e seis sinais de carbonos aromáticos em δ 148,68; 146,26; 145,68; 129,99; 129,69 e 122,41 ppm dos carbonos (C-19), (C-11), (C-12), (C-16), (C-8) e (C-9) respectivamente (ver Tabela 5).

A Tabela 5 resume as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio, sendo os Espectros apresentados na seção de anexos.

Tabela 5. Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de **4d**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbono	4h		4d	
δ (ppm)	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}
2	176,68	-	177,16	--
3	43,76	3,49 (dd, 1H)	43,73	3,47 (dd, 1H)
4	43,06	4,24 (d, 1H)	42,90	4,24 (d, 1H)
5	176,06	--	176,50	--
6	29,63	2,28 (m, 1H)	33,18	2,29 (m, 1H)
7a e 7b	34,59	2,72 – 2,46 (m, 2H)	34,70	2,73 – 2,44 (m, 2H)
8	129,73	--	129,69	--
9	122,17	--	122,41	--
10	109,22	7,08 (s, 1H)	109,36	7,09 (s, 1H)
11	146,24	--	146,26	--
12	145,66	--	145,68	--
13	108,60	6,73 (s, 1H)	108,72	6,75 (s, 1H)
14a e 14b	100,75	5,97 (dd, 2H, J = 12,5 e 1,0 Hz)	100,83	5,98 (dd, 2H, J = 13,4 e 1,0 Hz)
15	16,25	1,08 (d, 2H, J = 7,0 Hz)	16,22	1,06 (d, 3H, J = 7,0 Hz)
16	131,04	--	129,99	-

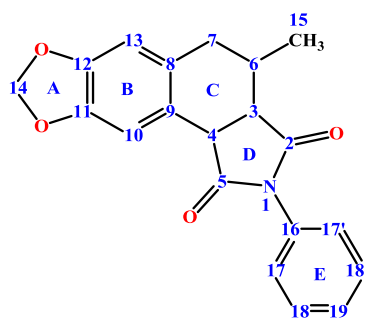
17	128,90	7,27 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz)	126,91	7,12 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz)
17'	128,90	7,27 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz)	126,91	7,12 (d, 2H, $J = 8,5$ Hz)
18	128,69	7,54 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz)	126,83	7,34 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz)
18'	128,69	7,54 (d, 2H, $J = 8,9$ Hz)	126,83	7,34 (d, 2H, $J = 8,2$ Hz)
19	132,81	--	148,68	--
20	--	--	29,66	2,92 (septeto, 1H)
21 e 21'	--	--	23,77	1,21 (d, 6H, $J = 6,9$ Hz)

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ¹³C-BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação (¹ J_{CH}) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas (² J_{CH}) e três (³ J_{CH}) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ¹H: singleto (s); dupletto (d); duplo dupletto (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipletto (m).

5.1.5. Interpretação dos espectros de RMN ¹H e ¹³C de 1-fenil-11,12-metilenodioxi- 6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxíimida (**4a**).

As atribuições dos deslocamentos químicos de átomos de carbono e hidrogênio, realizadas para a imida **4a** (ver Tabela 6), fundamentaram-se nos dados obtidos dos experimentos de RMN ¹H e ¹³C (APT), através de comparação com a estrutura de grupos semelhantes da imida **4h** (ver Tabela 3) sintetizado e caracterizado nesta tese pelo uso de técnicas de RMN envolvendo experiências 1D (RMN ¹H e ¹³C APT) e 2D (COSY, HETCOR e HMBC), que levaram aos assinalamentos inequívocos dos átomos de H e C para esse composto **4a** (**Figura 28**). As atribuições feitas para os hidrogênios e carbonos obedecem à numeração apresentada nas estruturas a seguir:

Figura 28. Estrutura química do composto final **4a**



O espectro de RMN ¹H a 400 MHz de **4a** revelou a presença de onze sinais de hidrogênios com integração, da esquerda para a direita, de 2:1:2:1:1:2:1:1:2:1:3, um total de 17 hidrogênios. Análise comparativa dos dados espectrais de **4a** (ver Tabela 6) com os dos

compostos **4h** da (Tabela 3), permitiram identificar sem margem de erro esses hidrogênios dos quais, cinco sinais na região de alifáticos, mostram um intenso dubleto com integral para três hidrogênios de (H-15) do grupo metil em δ 1,08 ppm (d, $J = 7,0$ Hz), um sinais com integral para um hidrogênio como um multipeto de (H-6) em δ 2,30 ppm, um multipeto com integral para dois hidrogênios de (H-7a e 7b) em δ 2,74 – 2,46 ppm, um duplo dubleto com integral para um hidrogênios de (H-3) em δ 3,50 ppm (dd, $J = 8,9; 5,4$ Hz) ppm e um dubleto com integral para um hidrogênios de (H-4) em δ 4,26 ppm (d, $J = 8,9$ Hz). Um duplo dubleto com integral para dois hidrogênios alifáticos foi observado em δ 5,99 ppm (dd, $J = 13,1; 1,0$ Hz) de grupo metileno de (H-14a e 14b) bastante desblindado devido a ligação com dois oxigênios do grupo metilenodioxí (Figura 57). Expansão desse espectro (Figuras 56 e 57) permitiu a distinção de cinco sinais de hidrogênios na região de aromáticos sendo: dois intenso singletos ambos com integral para um hidrogênio em δ 7,11 e δ 6,76 ppm dos hidrogênios de (H-10) e (H-13) respectivamente e mais três multipetos, um com integral para dois hidrogênios em δ 7,49 ppm de (H-18 e 18'), outro com integral para um hidrogênios em δ 7,42 ppm de (H-19) e finalmente outro com integral para dois hidrogênios em δ 7,23 ppm de (H-17 e 17') (ver Tabela 6).

Análise comparativa dos espectros dos RMN ^{13}C (APT) a 100 MHz de **4d** (Figuras 60 a 63) observou-se a presença de 18 sinais, dos quais nove sinais para baixo foram associados a carbonos hidrogenados sendo um atribuído a carbono trihidrogenado em δ 16,27 ppm de (C-15) e oito carbonos monohidrogenados sendo três de alifáticos em δ 43,77; 42,99 e 29,68 ppm de (C-3), (C-4) e (C-6) respectivamente e cinco de carbonos de aromáticos em δ 108,73; 109,35; 128,97; 127,06 e 128,41 ppm dos carbonos (C-13), (C-10), (C-18 e 18'), (C-17 e 17') e (C-19) respectivamente. Dos nove sinais restantes todos para cima (Figuras 60 a 63), dois corresponderam a carbonos dihidrogenados de alifáticos em δ 34,68 e 100,84 ppm de (C-7) e (C-14) respectivamente e sete a carbonos não hidrogenados todos do tipo sp^2 , sendo dois de carbonos de carbonilas de (C-2) e (C-5) em δ 177,05 e 176,40 ppm respectivamente e cinco sinais de carbonos aromáticos em δ 132,33; 145,70; 146,28; 122,37; e 129,74 ppm dos carbonos (C-16), (C-12), (C-11), (C-9) e (C-8) respectivamente (ver Tabela 6).

As demais imidas sintetizadas apresentaram espectros semelhantes aos descritos anteriormente.

A Tabela 6 resume as atribuições feitas para cada átomo de carbono e hidrogênio respectivamente.

Tabela 6. Dados dos espectros de RMN ^1H (200 MHz) e ^{13}C (50 MHz) em (CDCl_3) de **4a**. Os deslocamentos químicos estão em (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Carbano	4h		4a	
δ (ppm)	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}	δ (^{13}C) ^a	δ (^1H) ^{b, d}
2	176,68	--	177,05	--
3	43,76	3,49 (dd, 1H)	43,77	3,50 (d, 1H)
4	43,06	4,24 (d, 1H)	42,99	4,26 (d, 1H)
5	176,06	--	176,40	--
6	29,63	2,28 (m, 2H)	29,68	2,30 (m, 1H)
7a e 7b	34,59	2,72 – 2,46 (m, 2H)	34,68	2,74 – 2,46 (m, 2H)
8	129,73	--	129,74	--
9	122,17	--	122,37	--
10	109,22	7,08 (s, 1H)	109,35	7,11 (s, 1H)
11	146,24	--	146,28	--
12	145,66	--	144,70	--
13	108,60	6,73 (s, 1H)	108,73	6,76 (s, 1H)
14a e 14b	100,75	5,97 (dd, 2H, J = 12,5 e 1,0 Hz)	100,34	5,99 (d, 2H)
15	16,25	1,08 (d, 2H, J = 7,0 Hz)	16,27	1,08 (d, 3H)
16	131,04	--	132,33	--
17	128,90	7,27 (d, 2H, J = 8,9 Hz)	127,06	7,23 (m, 2H)
17'	128,90	7,27 (d, 2H, J = 8,9 Hz)	127,06	7,23 (m, 2H)
18	128,69	7,54 (d, 2H, J = 8,9 Hz)	128,97	7,49 (m, 2H)
18'	128,69	7,54 (d, 2H, J = 8,9 Hz)	128,97	7,49 (m, 2H)
19	132,81	--	128,41	7,42 (m, 1H)

^aValores deduzida pelos espectros de RMN ^{13}C -BB, APT e DEPT; ^bValores obtidos das correlações heteronucleares bidimensionais através de uma ligação ($^1J_{\text{CH}}$) HETCOR ou HMQC; ^cValores obtidos das correlações bidimensionais através de duas ($^2J_{\text{CH}}$) e três ($^3J_{\text{CH}}$) ligações HMBC. ^dMultiplicidade de sinais para RMN ^1H : singlete (s); duplete (d); duplo duplete (dd); quarteto (q); septeto (sept) e multipeto (m).

5.1.6. Estudo Químico Teórico

A previsão de espectros de RMN é um passo importante para o estudo de novos materiais. Tais resultados podem ser alcançados com a adoção de diferentes teorias e protocolos segundo BÜHL, 2011.

Nos últimos anos, estamos testemunhando um interesse crescente em usar cálculos de RMN para ajudar a elucidar a estereoquímica e/ou confirmar a estrutura de novas moléculas sintetizadas de acordo com LODEWYK, 2012.

De acordo com isso, estudos realizados por SMITH, 2009 e GOODMAN, 2010 apresentaram uma abordagem com o objetivo de ajudar a atribuir estereoquímica de moléculas orgânicas usando uma combinação de RMN de ^{13}C e ^1H calculados e experimentais, desloca os dados. Eles denominaram essa abordagem como DP4.

Em resumo, a abordagem DP4 requer dados calculados de deslocamento químico de RMN para todos os diastereoisômeros possíveis e aplica um procedimento estatístico para decidir quais diastereoisômeros estão presentes na mistura. Em suas publicações, os autores testaram com sucesso o DP4 na atribuição de estereoquímica para várias moléculas orgânicas e produtos naturais. Recentemente, a abordagem DP4 vem se expandindo de várias maneiras. Agora, existe um fluxo de trabalho automatizado para o uso do DP4, no qual o usuário pode usá-lo como um aplicativo python para analisar a saída de vários pacotes de modelagem molecular ERMANIS *et. al.*, 2016.

Nesse contexto, estudos realizados no Laboratório de Química Quântica Computacional do Departamento de Química da Universidade Federal da Paraíba, coordenados pelo Professor Dr. Gerd Bruno da Rocha, foram essenciais para elucidação da estereoquímica via cálculos teóricos. Neste sentido, foram realizados vários cálculos de deslocamentos químicos de RMN para elucidar estereoquímica dos produtos **4a-j**. Para isso, os mesmos supracitados selecionaram apenas um composto **4j** (**Figura 28**), para fazer essa avaliação teórica.

A razão pela qual foi selecionado o composto **4j** foi devido por compreender a mesma forma estrutural de todas as moléculas sintetizadas, seus substituintes não geram novos átomos de carbono quirais e tem os substituintes mais eletronegativos conectados ao anel aromático. O composto **4j** possui três átomos de carbono quirais, totalizando 2^3 estereoisômeros como mostrado na **Figura 29**.

Figura 29. Estrutura 2D do composto 4j com todos os átomos numerados de carbonos e hidrogênios.

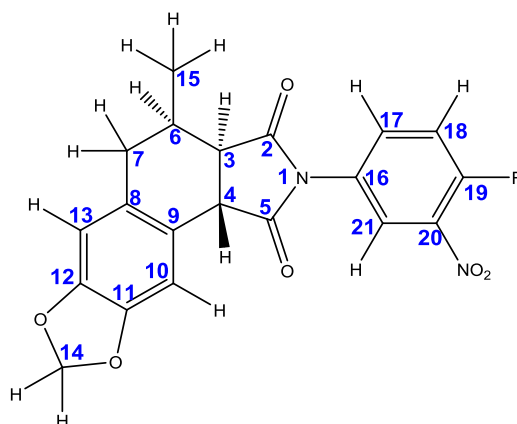
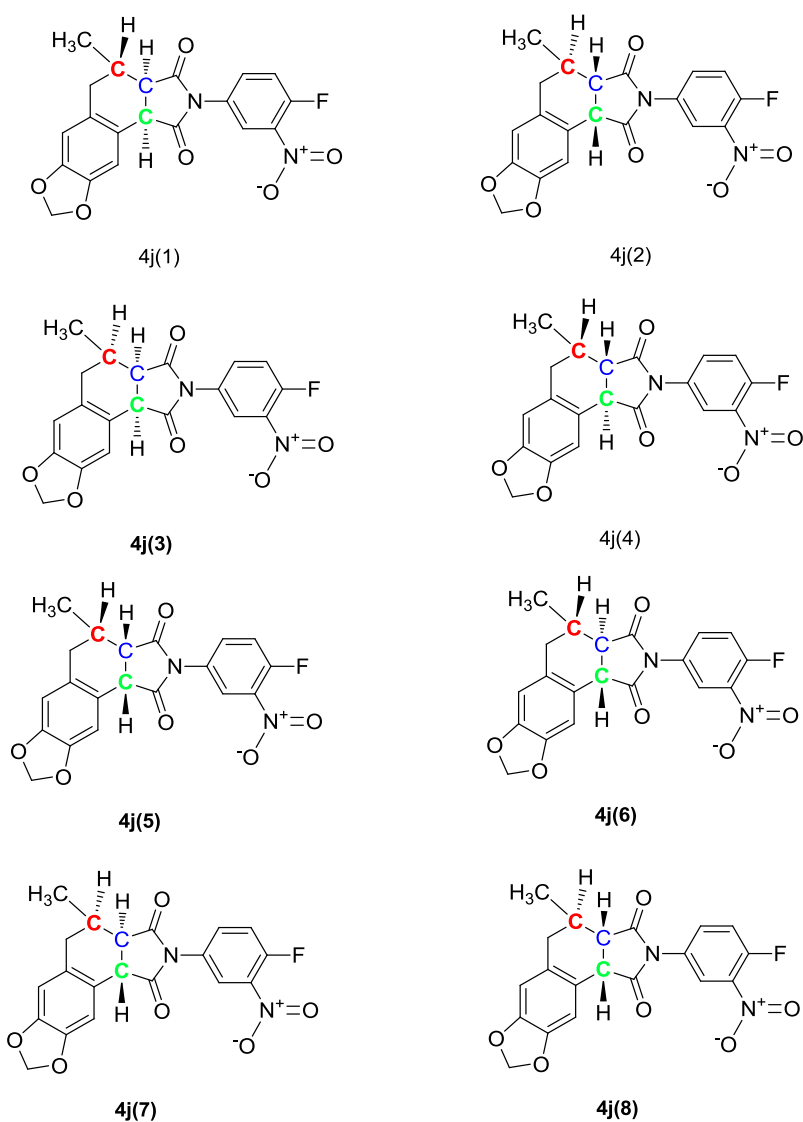


Figura 30. Estereoisômeros da estrutura 4j com seus estereocentros em cores, vermelho, azul e verde.



Nos estudos teóricos visando a elucidação da estereoquímica de **4j**, foram adotados os mesmos protocolos, descrito no estudo realizado por ERMANIS *et. al.*, 2019 na atribuição da estereoquímica de **4j**.

Esse protocolo utiliza diferentes métodos teóricos para ajustar dados experimentais de RMN com desempenho ideal. A seguir, estão descritas as principais partes da metodologia teórica.

Os cálculos de RMN começaram com a extração de coordenadas cartesianas para os oito estereoisômeros de **4j** usando o software Marvin Sketch.

Depois disso, otimizações completas da geometria do estado fundamental no DMSO- d_6 (modelo de solvente implícito PCM) para os oito estereoisômeros de **4j** usando o software Gaussian 09.C01 FRISCH *et. al.*, 2009. Para esses cálculos, foi usado o B3LYP funcional com o conjunto de bases cc-pVTZ.

As estruturas moleculares dos estereoisômeros de **4j** foram atestadas como mínimas em suas respectivas superfícies de energia potencial usando uma análise de frequência vibracional, em que a estrutura molecular mínima real deve exibir valores positivos para todas as frequências. Um ponto importante adicional foi que todos os estereoisômeros mantiveram suas configurações após a otimização da geometria.

Os cálculos dos desvios químicos de ^{13}C e ^1H RMN foram realizados usando o método GIAO. Para esses cálculos, usamos o mPW1PW91 DFT funcional e o mesmo conjunto de bases, conforme recomendado no protocolo descrito por SMITH, 2010. Os cálculos de RMN também foram realizados no solvente DMSO.

A última etapa da metodologia teórica foi o cálculo das energias livres de todos os estereoisômeros, tendo como base as orientações apresentadas no estudo de Ermanis *et. al.*, (2019) e realizando esses cálculos usando o M06-2X DFT funcional com a mesma base definida, nas temperaturas 298K e 1,0 atm. As energias livres de todos os oito isômeros de **4j** também foram calculadas considerando o modelo implícito de PCM para representar o solvente DMSO- d_6 , utilizando energias livres para comparar o isômero mais estável com os estereoisômeros apontados pelo DP4 como os mais presentes na mistura sintetizada de **4j**.

Tendo todos os dados adquiridos e compilados foi usado applet DP4 para tentar para associar com os estereoisômeros compreendidos dentre os produtos sintetizados usando desvios químicos de dados experimentais e calculados.

Primeiro, os dados químicos teóricos de RMN de ^{13}C e ^1H apresentaram boa correlação com os experimentais (cerca de 99% para todos os casos), exceto o carbono ligado a um grupo nitro, como pode ser visto na Figura 1, que apresentou um erro absoluto médio de 14 ppm.

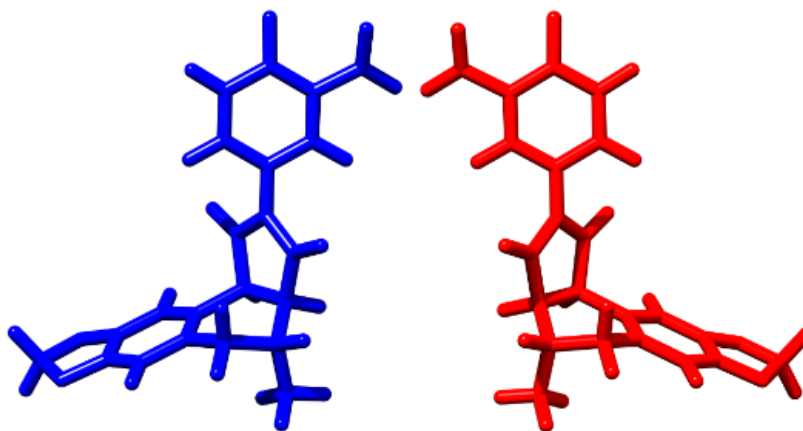
Essa variação de deslocamento químico pode ter ocorrido devido ao efeito desativante do grupo nitro, que tende a retirar a densidade eletrônica. De qualquer forma, a magnitude desse erro está de acordo com os resultados obtidos por CHEESEMAN *et. al.*, 1996. A Tabela 7 mostra os resultados para as probabilidades de DP4 e as energias livres relativas calculadas ($\Delta G_{4j(x)-4j(2)}$), onde x é um dos oito isômeros de **4j**) dos oito isômeros de **4j**. A partir das probabilidades do DP4, podemos ver que os isômeros 4j (1) e 4j (2) são os isômeros mais prováveis na mistura sintetizada. Esse resultado também está de acordo com as energias livres relativas calculadas no DMSO. Na Tabela 7, podemos ver que 4j (2) é o isômero mais estável de 4j e o isômero 4j (1) é apenas 0,026 kJ / mol maior. Todos os outros isômeros de 4j apresentam energias livres relativas maiores que 6,0 kJ / mol em comparação com 4j (2), valores maiores para estar presente na mistura sintetizada (Figura 28).

Tabela 7. Probabilidades DP4 obtidas a partir de dados teóricos e experimentais de ^{13}C e ^1H e energias livres relativas, $\Delta G_{4j(x)-4j(2)}$, calculadas usando o método M06-2X / cc-pVTZ, para todos os isômeros de 4j, para final, o quiral centrado na respectiva cor dos carbonos vermelho, azul e verde.

Estereoisômeros, 4j(x)	DP4 Probabilidade (%)	$\Delta G_{4j(x)-4j(2)}$ (kJ/mol)	Centros Quirais
1	49,9	0.026	SRR
2	50,1	0.000	RSS
3	0,0	6.432	RRR
4	0,0	34.368	SSR
5	0,0	6.432	SSS
6	0,0	30.797	SRS
7	0,0	34.342	RRS
8	0,0	32.110	RSR

No Capítulo 8 (Espectros), constam os desvios químicos de RMN de ^{13}C e ^1H calculados para todos os estereoisômeros de **4j**, que estão apresentados nas Tabelas 10-17. Também são apresentadas as geometrias do estado fundamental para todos os oito estereoisômeros de 4j, Tabelas 18 - 25.

Figura 31. Representação dos dois isômeros que provavelmente estão presentes na mistura sintetizada, 4j (1) (vermelho) e 4j (2) (azul).



5.1.7. Drug-likeness das imidas cíclicas

A triagem *in silico* de parâmetros farmacocinéticos para prever se um determinado composto se tornará um candidato à medicamento é de extrema importância para a pesquisa científica atual.

O estudo mais difundido foi o dos pioneiros LIPINSKI *et. al.*, 1997, que mostraram uma relação entre parâmetros farmacocinéticos e físico-químicos, indicando que uma molécula em particular terá alto potencial como medicamento se mostrar alta semelhança com os medicamentos existentes, conhecidos como semelhança com drogas.

Considerando esses fatores, LIPINSKI *et. al.*, 1997, propuseram um conjunto de regras que avaliam a biodisponibilidade oral de novas moléculas com potencial terapêutico, conhecida como regra dos cinco de LIPINSKI *et. al.*, 1997, e que considera quatro parâmetros (cujos valores são múltiplos de 5) que identificam drogas com possível problemas de absorção e permeabilidade. Esses parâmetros são peso molecular ≤ 500 g / mol, $\text{milog } P \leq 5$, número de receptores de ligação de hidrogênio de ≤ 10 (contados com base em átomos de N ou O na molécula) e número de doadores de ligação de hidrogênio ≤ 5 (representados como uma função dos grupos NH ou OH na molécula).

Neste trabalho, decidimos investigar o potencial dos compostos 4a-j como potenciais candidatos a novos medicamentos através da abordagem *in silico* dos parâmetros de Lipinski

(milog P, peso molecular, número de aceptores de ligação de hidrogênio e doadores de ligação de hidrogênio) e também a área de superfície polar topológica (TPSA), solubilidade aquosa (log S), semelhança e pontuação do medicamento. Dessa forma, utilizamos os programas disponíveis on-line, Molinspiration, SwissADME e Osiris Property Explorer. A porcentagem de absorção (% ABS) foi determinada pela equação $\% \text{ ABS} = 109 - (0,345 \times \text{TPSA})$, conforme ZHAO *et. al.*, 2002. Os valores calculados para os estudos são apresentados na Tabela 8.

Tabela 8. Estudos *in silico* avaliando a regra dos cinco de Lipinski para os compostos 4a-j.

Parâmetros de Lipinski						TPSA	%	Log	Classe	Drug-	Drug
Comp.	MM	HBD	HBA	milog P	Nv	(Å) ²	ABS	S		likeness	Score
4a	335,36	0	5	3,11	0	55,85	89,73	-4,15	Moderado	4,65	0,65
4b	349,39	0	5	3,56	0	55,185	89,73	-4,45	Moderado	2,61	0,57
4c	363,41	0	5	4,03	0	55,85	89,73	-4,73	Moderado	3,63	0,43
4d	377,44	0	5	4,63	0	55,85	89,73	-5,01	Moderado	1,37	0,42
4e	365,38	0	6	3,17	0	65,08	86,54	-4,22	Moderado	2,58	0,62
4f	380,36	0	8	3,07	0	10,67	73,92	-4,21	Moderado	-7,36	0,31
4g	414,25	0	5	3,92	0	55,85	89,73	-5,06	Moderado	1,81	0,45
4h	369,80	0	5	3,79	0	55,85	89,73	-4,74	Moderado	4,45	0,52
4i	317,30	1	7	-0,25	0	93,15	76,86	-2,57	Solúvel	-0,88	0,58
4j	398,35	0	8	3,16	0	101,67	73,92	-4,37	Moderado	-7,56	0,28

Propriedades físico-químicas: MW: peso molecular; HBD: doador de ligação de hidrogênio; HBA: aceitador de ligação de hidrogênio; milog P: coeficiente de partição octanol / água com base no modelo Molinspiration milog P; nV: número de violações; TPSA: área de superfície polar total; % ABS: porcentagem de adsorção; log S: coeficiente de solubilidade determinado pelo método ESOL calculado no SwissADME; Classe: insolúvel <-10 <péssimo <-6 <moderadamente <-4 <solúvel <-2 <muito <0 <altamente.

As propriedades físico-químicas teoricamente determinadas dos compostos 4a-j são mostradas na Tabela 8 e indicam que todos os compostos cumpriram a regra de Lipinski de cinco com ordem de violação zero, sugerindo assim que tais compostos teriam problemas com biodisponibilidade oral. De acordo com AHSAN *et. al.*, 2016, uma flexibilidade reduzida dos compostos, parâmetros vinculados ao número de contatos rotativos, uma baixa diferença entre os tubos de moléculas, os movimentos do hidrogênio e a superfície, são fatores importantes para classificar um composto como tendo uma boa biodisponibilidade oral.

Em geral, todos os compostos tinham um milog P menor que 5, onde o valor mais baixo era para **4i** com -0,25 e o valor mais alto para **4d** com 4,63. O $\log P$ é um parâmetro importante no projeto de uma molécula candidata ao medicamento, pois está associado à hidrofobicidade da molécula no medicamento e influencia a capacidade de atravessar as membranas celulares. No entanto, substâncias muito hidrofóbicas geralmente são mais tóxicas, pois permanecem no corpo por mais tempo. Portanto, as moléculas sintetizadas **4a-i** atendiam aos requisitos para o parâmetro Lipinski $\log P$. Outro parâmetro importante é a massa molecular do composto. Os compostos que possuem pesos moleculares mais altos são mais volumosos e isso pode interferir na absorção e em suas interações farmacológicas. Os pesos moleculares dos compostos **4a-i** apresentaram valores entre 317,30-398,35 g mol^{-1} . Os resultados dos aceitadores e doadores de hidrogênio mostrados na Tabela 4 atenderam aos parâmetros da regra 5, onde o número de doadores de hidrogênio deve ser ≤ 5 e os aceitadores de hidrogênio devem ser ≤ 10 .

Todos os compostos apresentaram TPSA menor que 140 $\text{\AA}^2$, o que indica boa permeabilidade da membrana celular (ALI, *et. al.*, 2012). A porcentagem de absorção mostrou boa absorção dos compostos, sendo o menor valor para **4f** e **4j** com 73,92% e os maiores valores para **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4g** e **4h** com 89,73% (Tabela 8, p. 78).

A solubilidade em água é uma característica importante para a absorção e distribuição de medicamentos no organismo. Os valores de $\log S$ representam a solubilidade de acordo com a seguinte escala: insolúvel < -10 $<$ pouco solúvel < -6 $<$ moderadamente solúvel < -4 $<$ solúvel < -2 $<$ muito solúvel < 0 $<$ altamente solúvel.³⁵ Os valores de $\log S$ dos compostos **4a-i** estavam entre -2,57 e -5,06, sendo **4i** considerado solúvel e **4a-j** moderadamente solúvel.

A *Drug-likeness* do medicamento é um índice importante que indica se um determinado composto tem similaridade com os medicamentos disponíveis comercialmente, onde uma pontuação positiva indica que um composto será um bom candidato a medicamentos. A Tabela 8 mostra que apenas os compostos **4a**, **4b**, **4c**, **4d**, **4e**, **4g**, **4h** e **4i** apresentaram valores positivos para semelhança ao medicamento, indicando que os derivados investigados possuem porções e / ou propriedades físico-químicas como a maioria dos medicamentos comerciais.

O valor do escore do medicamento considera os riscos de semelhança, lipofilicidade, solubilidade, peso molecular e toxicidade juntos, variando de 0,0 a 1,0 e pode ser usado para prever a capacidade geral de um determinado composto de ser um novo candidato ao medicamento. Os valores dos escores obtidos variaram entre 0,31 e 0,65, sendo o valor mais alto encontrado para **4a**, de modo que as imidas sintetizadas podem ser consideradas potenciais candidatas a drogas.

5.2. Estudos biológicos

5.2.1. Atividade antifúngica

A atividade antifúngica *in vitro* dos compostos 4a-j foi avaliada pelo método de microdiluição com seis linhagens patogênicas de fungos, *Cryptococcus gattii* INCQS-40113, *Cryptococcus neoformans* LM-260, *Cryptococcus neoformans* FCF-119, *Candida parapsilosis* ATCC-22019 e *Candida krusei* L-656, usando Anfotericina B como medicamento padrão.

Sortino *et al.* (2008) mostraram que maleimidas substituídas em meio aquoso apresentaram atividade antifúngica em espécies de *Candidas* com Concentração Inibitória Mínima (CIM) de 0,48-3,9 $\mu\text{g L}^{-1}$ (0,0027-0,022 $\mu\text{mol mL}^{-1}$). Os resultados encorajaram a realizar os estudos dos compostos imídicos derivados do safrol como agentes antifúngicos.

Entre os dez compostos testados, apenas os **4a**, **4d** e **4f** não apresentaram atividade antifúngica contra as cepas de teste utilizadas nas condições dos experimentos. O composto **4b** mostrou potencialidade de 60% de inibição frente às cepas *C. neoformans* FCF-119, *C. parapsilosis* ATCC-22019 e *C. krusei* LM-656 com uma concentração inibitória mínima (CIM) de 0,73 $\mu\text{mol mL}^{-1}$. O composto **4c** apresentou 80% de inibição contra as cepas *C. neoformans* FCF-119, *C. parapsilosis* ATCC-22019 e *C. krusei* LM-656 com uma CIM variando de 0,70-1,40 $\mu\text{mol mL}^{-1}$ e mostrou atividade contra *C. neoformans* LM-260 com uma CIM de 2,81 $\mu\text{mol mL}^{-1}$.

O composto **4e** mostrou 100% de inibição contra *C. neoformans* LM-260 e *C. neoformans* FCF-119 com CIM de 1,40 $\mu\text{mol mL}^{-1}$ e exibiu atividade contra *C. gattii* INCQS-40113, *C. parapsilosis* ATCC-22019 e *C. krusei* LM-656 com uma CIM de 2,80 $\mu\text{mol mL}^{-1}$. O composto **4g** mostrou 100% de inibição e exibiu atividade contra *C. neoformans* LM-260, *C. neoformans* FCF-119 e *C. parapsilosis* ATCC-22019 com uma CIM de 1,23 $\mu\text{mol mL}^{-1}$ e mostrou atividade contra *C. gattii* INCQS-40113 e *C. krusei* LM-656 com uma CIM de 2,47 $\mu\text{mol mL}^{-1}$.

O composto **4h** mostrou 80% de inibição e exibiu atividade contra *C. gattii* INCQS-40113, *C. neoformans* LM-260 e *C. neoformans* FCF-119 com CIM variando de 0,17-1,38 $\mu\text{mol mL}^{-1}$ e mostrou atividade contra *C. krusei* LM-656 com uma CIM de 2,76 $\mu\text{mol mL}^{-1}$. O composto **4i** mostrou 100% de inibição e exibiu atividade contra *C. gattii* INCQS-40113 e *C. neoformans* FCF-119 com uma CIM de 1,61 $\mu\text{mol mL}^{-1}$, e exibiu atividade contra *C. neoformans* LM-260, *C. parapsilosis* ATCC-22019 e *C. krusei* LM-656 com uma CIM de 3,22

$\mu\text{mol mL}^{-1}$. O composto **4j** exibiu atividade antifúngica com CIM $1,28 \mu\text{mol mL}^{-1}$ frente a todas as cepas testadas. A Tabela 9 mostra os resultados obtidos.

Tabela 9. Concentração Mínima Inibitória (CIM) das imidas **4a-j**

Composto	Concentração Inibitória Mínima ($\mu\text{mol mL}^{-1}$)					
	Cepas de Fungos					
	<i>Cryptococcus gattii</i> INCQS-40113	<i>Cryptococcus neoformans</i> LM-260	<i>Cryptococcus neoformans</i> FCF-119	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC-22019	<i>Candida krusei</i> LM-656	<i>Candida albicans</i> ATCC-76645
4a	+	+	+	+	+	+
4b	+	+	0,73	0,73	0,73	0,73
4c	+	2,81	0,70	1,40	0,70	1,40
4d	+	+	+	+	+	+
4e	2,80	1,40	1,40	2,80	2,80	1,40
4f	+	+	+	+	+	+
4g	2,47	1,23	1,23	1,23	2,47	1,23
4h	0,17	1,38	1,38	+	2,76	1,38
4i	1,61	3,22	1,61	3,22	3,22	3,22
4j	1,28	1,28	1,28	1,28	1,28	1,28
Meio de Cultura	-	-	-	-	-	-
Anfotericina B	0,034	0,034	0,034	0,034	0,034	0,034

-: não houve crescimento do microrganismo; +: crescimento do microrganismo.

CAPÍTULO 6: **CONCLUSÕES**

6. CONCLUSÕES

6.1. Conclusões

Foram sintetizadas e caracterizadas nove imidas cíclicas usando três etapas e obtendo rendimentos entre 60 e 80%. Suas estruturas foram atribuídas pelas técnicas espectroscópicas de IR e RMN de ^1H e ^{13}C , incluindo técnicas de RMN bidimensional ^1H - ^1H -COSY e ^1H - ^{13}C HSQC e HMBC. Todos os compostos foram avaliados quanto à atividade antifúngica *in vitro* contra diferentes cepas, e apenas três dos nove compostos não apresentaram efeito inibitório contra as cepas. Os compostos mais ativos foram **4h** contra *C. gattii* INCQS-40113 (CIM de $0,17\ \mu\text{mol mL}^{-1}$), **4b** contra *C. neoformans* FCF-119, *C. parapsilosis* ATCC-22019 e *C. krusei* LM-656 (CIM de $0,73\ \mu\text{mol mL}^{-1}$) e **4c** contra *C. neoformans* FCF-119 e *C. krusei* LM-656 (CIM de $0,70\ \mu\text{mol mL}^{-1}$). O composto **4j** exibiu atividade antifúngica com MIC $1,28\ \mu\text{mol mL}^{-1}$ para todas as cepas testadas. O estudo *in silico* mostrou que nenhum dos compostos violava a regra dos cinco de Lipinski e tem um perfil desejável por serem novos candidatos a medicamentos. Usando dados calculados e experimentais de trocas químicas de ^{13}C e ^1H RMN, atribuímos a composição da mistura sintetizada do composto **4j**, que é formada pelos estereoisômeros **4j** (1) (SRR) e **4j** (2) (RSS), consulte a Figura 1. Esses resultados podem sugerir que outras estruturas sintetizadas, **4a-j**, também podem ter a mesma estereoquímica. Em relação aos estudos computacionais, no que diz respeito à estereoquímica, podemos verificar que nossos compostos se apresentam como uma mistura racêmica (racemato).

CAPÍTULO 7: **EXPERIMENTAL**

7. EXPERIMENTAL

7.1. Estudos Químicos

Todos os reagentes e solventes foram adquiridos de fontes comerciais (Sigma-Aldrich, São Paulo, Brasil) e utilizados sem purificação adicional. A cinética das reações foi monitorada por cromatografia em camada fina (TLC) em placas de sílica gel.

Os espectros de infravermelho foram registrados em espectroscopia vibracional na região do infravermelho médio por transformada de Fourier (do inglês FTIR) das amostras. Os ensaios foram realizados com espectrofotômetro Shimadzu modelo IR Prestige-21, número de série 02779, do Laboratório LACOM-DQ/UFPB, com acessório de reflectância total atenuada (do inglês, ATR) acoplado, com as seguintes condições de análise: Região 4000 - 600 cm^{-1} ; Resolução: 4 cm^{-1} ; Nº acumulações: 20; Modo: transmitância.

Os espectros de RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais foram obtidos em aparelhos VARIAN MERCURY de 400 MHz para ^1H e de 400 MHz para ^{13}C (Central Analítica – LCMA – UFPB), utilizando como referência interna o tetrametilsilano (TMS) e os solventes dimetilsulfóxido ($\text{DMSO}-d_6$) e clorofórmio (CDCl_3) para solubilizar as amostras. Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em unidade de partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz).

A análise de massa de alta resolução (HRMS) foi obtida no espectrômetro de massa TOF (microTOFII - Bruker) usando a ionização por impacto eletrônico (EI) e reportada em m/z (intensidade relativa) para o íon molecular $[\text{M}]$ e relatando o íon molecular $[\text{M}^+ \text{H}]$ ou $[\text{M}^+ \text{Na}]$.

A purificação dos compostos foi realizada por recristalização em etanol e confirmada pela determinação do intervalo de fusão em uma placa quente MQAPF-302 (Microquímica).

As determinações dos pontos de fusão dos compostos foram medidas em um aparelho de Microquímica®, modelo MQAPF-30, na razão de aquecimento de 5° C/minuto no laboratório LPBS-DQ/UFPB.

O modelo do rotaevaporador é IKA® RV 05 Basic, e do banho aquecedor é IKA HB 05.06 CN e o banho termostatizado TE 184 Tecnal.

Os espectros de RMN de ^1H e ^{13}C foram realizados em um aparelho da marca Bruker modelo Ascend™ utilizando 400 MHz para a análise de ^1H e 400 MHz para análise de ^{13}C , e o solvente utilizado para preparar as amostras foram $\text{DMSO}-d_6$ e CDCl_3 .

7.2. Preparação do Isosafrol (2)

A um balão de 125 mL equipado com condensador de refluxo e agitador magnético, foram adicionados 10 g (62 mmol) de safrol (1) e 50 mL (150 mmol) de KOH 3,0 M em *n*-butanol. A mistura de reação foi agitada sob refluxo por 6 h. Depois, a mistura foi neutralizada com HCl a 10% e a fase orgânica foi lavada sucessivamente com água destilada e solução aquosa de NaCl. O *n*-butanol foi evaporado e o resíduo foi destilado para obter isosafrol (2) como um líquido incolor. Rendimento: 90%. RMN ¹H, (400 MHz, DMSO-d₆): δ 1,83 (d, 3H); 5,81 (s, 2H), 6,75-6,91 (m, 5H). RMN ¹³C, (101 MHz, DMSO-d₆): δ 18,09 (C-1); 123,32 (C-2); 130,46 (C-3); 132,21 (C-4); 105,47 (C-5); 146,87 (C-6); 148,13 (C-7); 108,11 (C-8); 120,22 (C-9); 100,88 (C-10).

7.3. Preparação do anidrido 11,12-metilenodioxi-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxílico (3)

Uma mistura contendo isosafrol (2) (80 mmol), anidrido maleico (101 mmol) e 40 mL de *o*-xileno foi levada a refluxo durante cerca de 4 h no ponto de ebulição do solvente. Após refluxo, a mistura reacional foi arrefecida e produziu um precipitado, e o sólido obtido foi lavado com etanol e extraído com clorofórmio quente para dar cristais amarelos pálidos. Produção: 52%, p.f.: 141 °C (142-143 °C). IR (KBr) ν / cm⁻¹: 2977, 2933, 2900 (C-H) 1789, 1724 (C=O); 1497, 1479 (C=C); 1385 (CH₃); 1234, 1031 (C-O); 908, 863, 754 (CH_{Ar}). RMN de ¹H, (400 MHz, DMSO-d₆) δ 6,86 (s, 1H, de H-10); 6,54 (s, 1H, de H-13); 5,87 (s, 2H, de H-14); 3,90 (d, *J* = 6,2 Hz, 1H, de H-4); 3,03 (dd, *J* = 6,2; 3,7 Hz, 1H, de H-3); 2,54 e 2,46 (m, 2H, de H-7a e 7b); 2,15–2,09 (m, 1H, de H-6); 1,02 (d, *J* = 6,9 Hz; 3H de H-15). RMN de ¹³C, (101 MHz, DMSO-d₆) δ 173,61 (C-2); 173,53 (C-5); 145,59 (C-11); 145,05 (C-12); 129,92 (C-8); 125,11 (C-9); 109,58 (C-10); 108,10 (C-13); 100,67 (C-14); 46,68 (C-3); 46,10 (C-4); 34,96 (C-7); 29,75 (C-6) e 19,05 (C-15).

7.4. Procedimento geral para a preparação das imidas cíclicas (4a-j)

Num balão de 10 mL, uma mistura de anilina aromática substituída e o anidrido em 5 mL de ácido acético foi submetida a refluxo durante 3 h. Após a conclusão, a mistura reacional

foi arrefecida até à temperatura ambiente e formou-se um precipitado, o qual foi filtrado, lavado com água e seco. O precipitado foi purificado por recristalização em etanol.

7.4.1. 1-Fenil-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetra-hidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (**4a**)

Rendimento: 62%, cristais amarelos pálidos, p.f.: 246-248 °C (literatura: 249 °C). IR (KBr) ν / cm^{-1} 3090 (C-H_{Ar}); 2925, 2986, 2844 (C-H_{Al}); 1678 (C=O); 1589, 1571 (C=C_{Ar}); 1421 (CH₃); 1319, 1089 (C-O).; RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,49 (m, 2H de H-18 e 20), 7,42 (m, 1H de H-19), 7,23 (m, 2H, H-17 e 21), 7,11 (s, 1H, H-10), 6,76 (s, 1H, H-13), 5,99 (dd, J = 13,1; 1,0 Hz, 2H, H-14a e H-14b), 4,26 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H-4), 3,50 (dd, J = 8,9; 5,4 Hz; 1H, H-3); 2,74 e 2,46 (m, 2H; H-7a e 7b); 2,30 (m, J = 10,7; 7,6; 3,7 Hz, 1H, H-6); 1,08 (d, J = 7,0 Hz; 3H, H-15). RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 177,05 (C-2); 176,40 (C-5), 146,28 (C-11); 145,70 (C-12); 132,33 (C-16); 129,74 (C-8); 128,97 (C-18 e 20); 128,41 (C-19); 127,06 (C-17 e 21); 122,37 (C-9); 109,35 (C-10); 108,73 (C-13); 100,84 (C-14); 43,77 (C-3); 42,99 (C-4); 34,68 (C-7); 29,68 (C-6); 16,27 (C-15).

7.4.2. (19-metilfenil)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetrahidro naftaleno-2,5-dicarboxiimida (**4b**)

Rendimento: 58%, cristais amarelo pálido, p.f.: 261-263 °C; IR (KBr) ν / cm^{-1} 3053 (C-H_{Ar}); 2964, 2931 (C-H_{Al}); 1706 (C=O); 1516, 1502, 1483 (C=C_{Ar}); 1386 (CH₃); 1170, 1039 (C-O). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,27 (d, J = 8,0 Hz; 2H, H-17 e H-21); 7,10 – 7,07 (m, 3H, H-18, H-20 e H-10); 6,75 (s, 1H, H-13); 5,98 (dd, J = 13,2; 1,0 Hz; 2H, H-14a e H-14b); 4,23 (d, J = 8,9 Hz, 1H, H-4); 3,47 (dd, J = 8,9 ; 5,5 Hz, 1H, H-3); 2,73 e 2,43 (m, 2H, H-7a e H-7b); 2,33 (s, 3H, CH₃); 2,31-2,24 (m, 1H, H-6); 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 3H, H-15). RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 177,60 (C-2); 176,95 (C-5); 146,71 (C-11); 146,14 (C-12); 138,40 (C-19); 130,18 (C-16); 129,90 (C-18 e C-20); 127,31 (C-17 e 21); 122,88 (C-9); 109,83 (C-10); 109,19 (C-13); 101,30 (C-14); 44,19 (C-3); 43,40 (C-4); 35,14 (C-7); 30,13 (C-6); 21,19 (CH₃); 16,74 (C-15). HRMS m/z , calculado for C₂₁H₁₉NO₄ [M + Na]⁺ = 372,1211, experimental: 372,1191.

7.4.3. (19-etilfenil)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetra-hidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (**4c**)

Rendimento: 61%, cristais amarelos pálidos, p.f.: 256-258 °C; IR (KBr) ν / cm^{-1} 3047 (C-H_{Ar}); 2970, 2929, 2891 (C-H_{Al}); 1703 (C=O); 1517, 1500, 1483 (C=C_{Ar}); 1384 (CH₃); 1166, 1039 (C-O). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,31 (d, J = 8,5 Hz; 2H, H-18 e H-20); 7,13 – 7,07 (m, 3H, H-17, H-21 e H-10); 6,75 (s, 1H, H-13); 5,98 (dd, J = 12,8; 1,0 Hz; 2H, H-14a e H-14b); 4,23 (d, J = 8,9 Hz; 1H, H-4); 3,47 (dd, J = 8,9; 5,5 Hz; 1H, H-3); 2,73; 2,44 (m, 2H, H-7a e H-7b); 2,63 (q, J = 7,6 Hz; 2H, CH₂); 2,34 – 2,24 (m, 1H, H-6); 1,19 (t, J = 7,6 Hz, 3H, CH₃); 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 3H, H-15). RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 177,17 (C-2); 176,52 (C-5); 146,26 (C-11); 145,62 (C-12); 144,15 (C-19); 129,36 (C-16); 129,72 (C-8); 128,30 (C-18 e C-20); 126,93 (C-17 e 21); 122,14 (C-9); 109,38 (C-10); 108,74 (C-13); 100,85 (C-14); 43,74 (C-3); 42,93 (C-4); 34,70 (C-7); 29,68 (C-6); 27,84 (CH₂); 16,27 (C-15); 15,53 (CH₃). HRMS m/z , calculado para C₂₂H₂₁NO₄ [M + Na]⁺ = 386.1368, experimental: 386.1361.

7.4.4. (19-isopropilfenil)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetra-hidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (**4d**)

Rendimento: 58%, cristais amarelos pálidos, p.f.: 187-189 °C; IR (KBr) ν / cm^{-1} 3075 (C-H_{Ar}); 2967, 2925, 2881 (C-H_{Al}); 1705 (C=O); 1507, 1485 (C=C_{Ar}); 1388 (CH₃); 1166, 1039 (C-O). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,34 (d, J = 8,2 Hz; 2H, H-18 e 20); 7,12 (d, J = 8,5 Hz; 2H, H-17 e H-21); 7,09 (s, 1H, H-10); 6,75 (s, 1H, H-13); 5,98 (dd, J = 12,4; 1,0 Hz; 2H, H-14a e 14b); 4,24 (d, J = 8,9 Hz; 1H, H-4); 3,47 (dd, J = 9,0; 5,6 Hz, 1H de H-3); 2,92 (m, 1H, CH); 2,73 e 2,44 (m, 2H, H-7a e 7b); 2,29 (m, 1H, H-6); 1,21 (d, J = 6,9 Hz; 6H, CH₃) e 1,06 (d, J = 7,0 Hz; 3H, H-15). RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 177,16 (C-2); 176,50 (C-5); 148,68 (C-9); 146,26 (C-11); 145,68 (C-12); 129,99 (C-16); 129,69 (C-8); 126,91 (C-17 e C-21); 126,83 (C-18 e C-20); 122,41 (C-9); 109,36 (C-10); 108,72 (C-13); 100,83 (C-14); 43,73 (C-3); 42,90 (C-4); 34,70 (C-7); 33,18 (C-6); 29,66 (CH); 23,77 (CH₃) e 16,22 (C-15). HRMS m/z , calculado para C₂₃H₂₃NO₄ [M + Na]⁺ = 400.1524, experimental: 400.1504.

7.4.5. (19-Metoxifenil)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetra-hidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (**4e**)

Rendimento: 59%, cristais amarelos pálidos, p.f.: 249-251 °C; IR (KBr) ν / cm^{-1} 3059, 3014 (C-H_{Ar}); 2962, 2931, 2900 (C-H_{Ali}); 1703 (C=O); 1517, 1485 (C=C_{Ar}); 1390 (CH₃); 1166, 1035 (C-O). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,12 (d, J = 9,0 Hz; 2H, H-17 e H-21); 7,09 (s, 1H, H-10); 7,01 (d, J = 9,0 Hz; 2H, H-18 e H-20); 5,98 (dd, J = 13,2; 0,8 Hz; 2H, H-14a e H-14b); 4,22 (d, J = 8,8 Hz; 1H, H-4); 3,78 (s, 3H, OCH₃); 3,46 (dd, J = 8,8; 5,6 Hz; 1H, H-3), 2,72 e 2,43 (m, 2H, H-7a e H-7b); 2,27 (m, 1H, H-6); 1,06 (d, J = 7,0 Hz; 3H, H-15). RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 177,22 (C-2); 176,58 (C-5); 158,97 (C-19); 146,25 (C-11); 145,69 (C-12); 129,72 (C-16); 128,29 (C-17 e C-21); 124,83 (C-9); 122,50 (C-16); 114,10 (C-18 e C-20); 109,39 (C-10); 108,73 (C-13); 100,84 (C-14); 55,43 (OCH₃); 43,70 (C-3); 42,91 (C-4); 34,70 (C-7); 29,70 (CH); 16,25 (C-15). HRMS m/z , calculado para C₂₁H₁₉NO₅ [M + Na]⁺ = 388.1160, experimental: 388.1140.

7.4.6. (19-Nitrofenil)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetra-hidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (**4f**)

Rendimento: 63%, cristais amarelos, p.f.: 222-224 °C; IR (KBr) ν / cm^{-1} 3081 (C-H_{Ar}); 2962, 2920, 2877 (C-H_{Ali}); 1707 (C=O); 1523, 1342 (NO₂); 1498, 1481 (C=C_{Ar}); 1382 (CH₃); 1166, 1036 (C-O). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8,34 (d, J = 9,2 Hz; 2H, H-18 e H-20), 7,59 (d, J = 9,2 Hz; 2H, H-17 e H-21); 7,09 (s, 1H, H-10); 6,74 (s, 1H, H-13); 5,98 (dd, J = 14,0; 0,9 Hz; 2H, H-14a e 14b); 4,29 (d, J = 9,0 Hz; 1H, H-4); 3,54 (dd, J = 9,0; 5,5 Hz; 1H, H-3); 2,72 e 2,45 (m, 2H, H-7a e 7b); 2,28 (m, 1H, H-6); 1,10 (d, J = 7,0 Hz; 3H, H-15). RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) δ 176,51 (C-2); 175,91 (C-5); 146,66 (C-19); 146,38 (C-11); 145,76 (C-12); 137,83 (C-16); 129,94 (C-8); 128,00 (C-17 e C-21); 124,24 (C-18 e C-20); 122,07 (C-9); 109,32 (C-10); 108,72 (C-13); 100,88 (C-14a, 14b); 43,95 (C-3); 43,32 (C-4); 34,59 (C-7a, 7b); 29,77 (C-6) e 16,41 (C-15).

7.4.7. (19-Bromofenil)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetra-hidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (**4g**)

Rendimento: 56%, cristais amarelo pálido, p.f.: 259,261°C; IR (KBr) ν / cm^{-1} 3093, 3070 (C-H_{Ar}); 2964, 2927, 2891 (C-H_{Ali}); 1707 (C=O); 1481 (C=C_{Ar}); 1384 (CH₃); 1166, 1039 (C-O). RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,8 (d, J = 8,5 Hz; 2H, H-17 e H-21), 7,21 (d, J = 8,5 Hz; 2H, H-18 e H-20); 7,08 (s, 1H, H-10); 6,74 (s, 1H, H-13); 5,98 (d, J = 14,0 Hz; 2H,

H-14); 4,24 (d, $J = 8,8$ Hz; 1H, H-4); 3,48 (dd, $J = 8,5; 5,7$ Hz; 1H, H-3); 2,72 e 2,44 (m, 2H, H-7a e H-7b); 2,32 – 2,22 (m, 1H, H-6); 1,07 (d, $J = 6,9$ Hz; 3H, H-15). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 176,81 (C-2); 176,18 (C-5); 146,31 (C-11); 145,73 (C-12); 132,20 (C-18 e C-20); 131,57 (C-16); 129,85 (C-8); 129,17 (C-17 e C-21); 122,26 (C-9); 121,39 (C-19); 109,35 (C-10); 108,74 (C-13); 100,87 (C-14a, 14b); 43,83 (C-3); 43,13 (C-4); 34,64 (C-7a, 7b); 29,68 (C-6) e 16,37 (C-15). HRMS m/z , calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$ $[\text{M} + \text{H}] = 414.0341$, experimental: 414.0254 ou $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrNO}_4$ $[\text{M} + \text{H}] = 416.0320$, experimental: 416.0235.

7.4.8. (19-Clorofenil)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetra-hidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (**4h**)

Rendimento: 59%, cristais amarelos pálidos, p.f.: 247-249 °C; IR (KBr) ν / cm^{-1} 3081 (C-H_{Ar}); 2962, 2920, 2877 (C-H_{Al}); 1707 (C=O); 1502, 1483 (C=C_{Ar}); 1390 (CH₃); 1166, 1035 (C-O). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8,34 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, H-18 e H-20), 7,59 (d, $J = 9.2$ Hz, 2H, H-17 e H-21); 7,09 (s, 1H, H-10); 6,74 (s, 1H, H-13); 5,98 (dd, $J = 14,0; 0,9$ Hz, 2H, H-14); 4,29 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-4); 3,54 (dd, $J = 9,0; 5,5$ Hz, 1H, H-3); 2,72 e 2,45 (m, 2H, H-7a e 7b); 2,28 (m, 1H, H-6); 1,10 (d, $J = 7,0$ Hz; 3H, H-15). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 176,51 (C-2); 175,91 (C-5); 146,66 (C-19); 146,38 (C-11); 145,76 (C-12); 137,83 (C-16); 129,94 (C-8); 128,00 (C-17 e C-21); 124,24 (C-18 e C-20); 122,07 (C-9); 109,32 (C-10); 108,72 (C-13); 100,88 (C-14a, 14b); 43,95 (C-3); 43,32 (C-4); 34,59 (C-7a, 7b); 29,77 (C-6) e 16,41 (C-15). HRMS m/z , calculado for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClINO}_4$ $[\text{M} + \text{H}] = 370.0846$, experimental: 370.0858.

7.4.9. Ácido-1-(16-acético)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetra-hidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (**4i**)

Rendimento: 58%, cristais amarelos, p.f.: 177-179 °C; IR (KBr) ν / cm^{-1} 2504-2906 (OH); 3082 (C-H_{Ar}); 2968, 2943, 2906 (C-H_{Al}); 1730 (C=O); 1701 (C=O); 1504, 1485 (C=C_{Ar}); 1392 (CH₃); 1166, 1035 (C-O). RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,46 (s, 1H, de H-10); 5,98 (s, 1H, H-13); 5,34 (dd, $J = 9,6; 1,2$ Hz, 2H, H-14); 3,52 (d, $J = 1,8$ Hz; 2H, CH₂); 3,47 (d, $J = 8,9$ Hz; 1H, H-4); 2,73 e 1,93 (m, 2H, H-7a e 7b); 1,93 (m, 1H, H-3); 1,62 (m, 1H, H-6); 0,61 (d, $J = 7,0$ Hz; 3H, H-15). RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ 175,73 (C-2); 175,10 (C-5); 166,96 (C=O); 145,44 (C-11); 144,94 (C-12); 129,34 (C-8); 121,07 (C-9); 108,27 (C-10); 107,38 (C-13); 99,68 (C-14); 42,96 (C-3); 42,81 (C-4); 38,71 (CH₂); 33,75 (C-7); 29,36

(C-6) e 15,81 (C-15). HRMS m/z , calculado para $C_{16}H_{15}NO_6$ $[M + H] = 318.0978$, experimental: 318.0959.

7.4.10. (18-nitro-19-fluorofenil)-7,8-(11,12-metilenodioxifenil)-6-metil-3,4,6,7-tetrahidronaftaleno-2,5-dicarboxiimida (**4j**) (Hudson, 1941)

Rendimento: 60%, cristais amarelos pálidos, p.f.: 180-183 °C; IR (KBr) ν / cm^{-1} : 3082 (C-H_{Ar}); 2962, 2920, 2877 (C-H_{Al}); 1707 (C=O) 1502, 1483 (C=C_{Ar}). RMN de ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,17 (dd, $J = 6,8; 2,5$ Hz; 1H, H-17); 7,79 – 7,68 (m, 2H, H-20 e H-21); 7,08 (s, 1H, H-10); 6,74 (s, 1H, H-13); 5,97 (dd, $J = 17,8; 1,0$ Hz, 2H, H-14); 4,27 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H, H-4); 3,52 (dd, $J = 9,2; 5,9$ Hz, 1H, H-3); 2,70 e 2,46 (m, 2H, H-7a e H-7b); 2,25 (ddd, $J = 12,6; 9,1; 3,6$ Hz; 1H, H-6); 1,13 (d, $J = 7,0$ Hz; 3H, H-15). RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ 176,49 (C-2); 175,90 (C-5); 153,92 (d, $J = 263,5$ Hz; C-19); 146,30 (C-11); 145,70 (C-12); 136,74 (d, $J = 8,5$ Hz; C-16); 135,00 (d, $J = 9,5$ Hz; C-21); 130,20 (C-8); 128,61 (d, $J = 3,6$ Hz, C-18); 124,66 (C-17); 122,09 (C-9); 119,12 (d, $J = 22,1$ Hz; C-20); 109,28 (C-10), 108,61 (C-13); 100,81 (C-14); 43,88 (C-3); 43,44 (C-4); 34,54 (C-7); 29,87 (C-6); 16,54 (C-15). HRMS m/z , calculados for $C_{20}H_{15}FN_2O_6$ $[M + Na] = 421.0914$, experimental: 421.0792.

7.5. Atividade antifúngica

7.5.1. Substância de Testes

As emulsões dos compostos sintetizados foram preparadas, com o objetivo de melhorar a solubilização das substâncias para uso nos ensaios. Para isso, foram utilizados 5% de dimetilsulfóxido (DMSO) e 2% de Tween 80 (Sigma-Aldrich, São Paulo, Brasil), completando o volume com água destilada estéril. Essas emulsões foram usadas para fazer as diluições usadas nos testes de acordo com NASCIMENTO, 2007; PEREIRA; 2014.

7.5.2. Meio de Cultura

O ágar Sabouraud dextrose (SDA) (Difco Laboratories Ltd., Detroit, EUA) foi utilizado para manutenção das linhagens de fungos. Para ensaios de atividade biológica, foi utilizado meio RPMI-1640 com L-glutamina e sem bicarbonato de sódio (Difco Laboratories Ltd.,

Detroid, EUA e INLAB, São Paulo, Brasil). Os meios de cultura foram preparados de acordo com as instruções do fabricante e esterilizados em autoclave a 121 ° C, 1 atm por 15 min.

7.5.3. Microrganismos

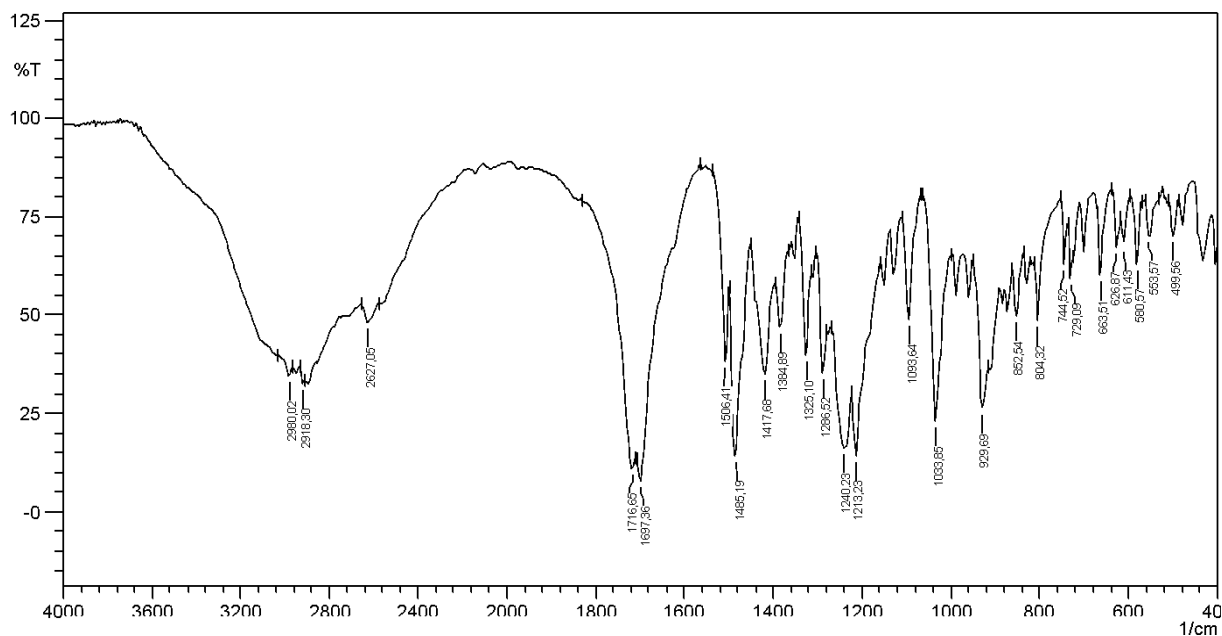
Para os ensaios de atividade biológica dos produtos em teste, foram utilizadas as seguintes cepas: *Cryptococcus gattii* INCQS 40113; *Cryptococcus neoformans* LM-260; *Cryptococcus neoformans* FCF-119; *Candida krusei* LM-656 e *Candida parapsilosis* ATCC-22019. Os microrganismos pertencem ao MICOTECA do Laboratório de Micologia, Departamento de Ciências Farmacêuticas (DCF), Centro de Ciências da Saúde (CCS) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB). As estirpes foram mantidas em SDA a 4 ° C. Para uso nos ensaios, os fungos foram colhidos em SDA com incubação a 35 ± 2 °C por 24-48 h. A suspensão de microrganismos foi preparada a 0,5 na escala de McFarland e ajustada pelo uso de um espectrofotômetro (Leitz-Photometer 340-800) a 90% T (530 nm), correspondendo a aproximadamente 106 UFC UFC-1,38-40.

7.5.4. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

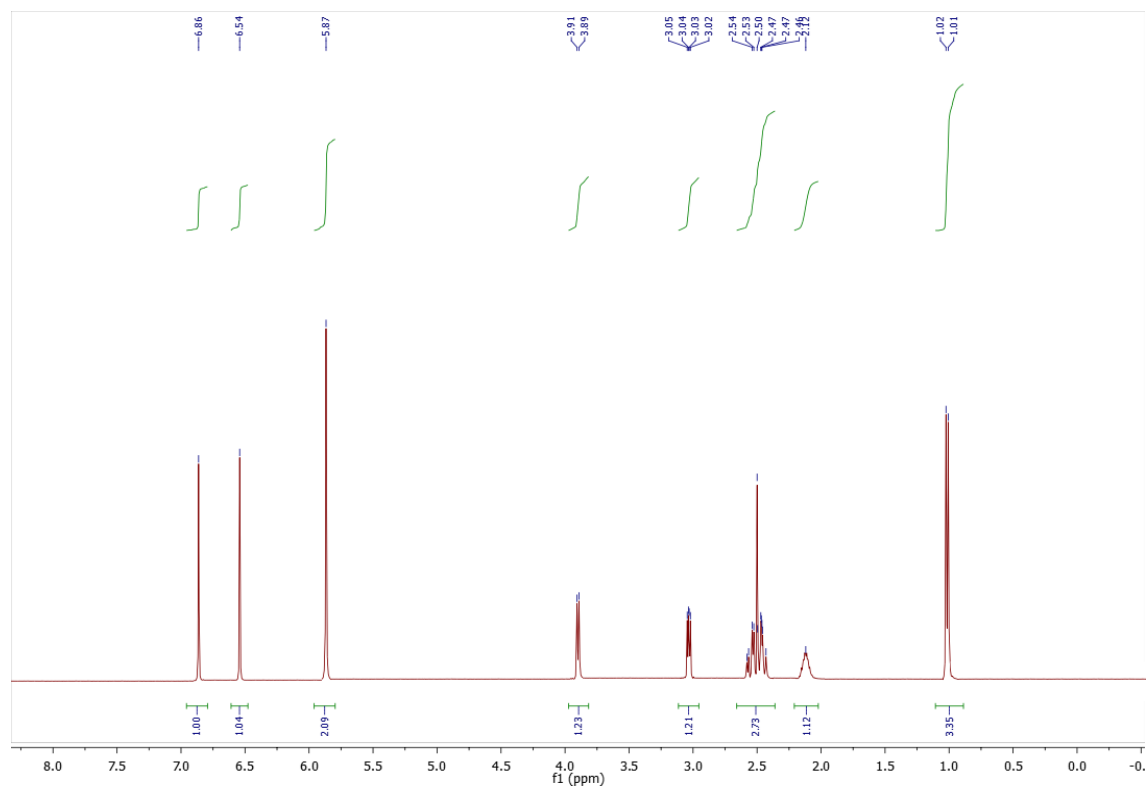
A determinação da CIM das substâncias em cepas de fungos foi realizada por meio da técnica de microdiluição em meio líquido em uma microplaca de 96 poços com fundo em U (TPP, Trasadingen, Suíça, Europa). Inicialmente, 100 µL de meio RPMI concentrado duplo foram distribuídos para os poços das placas de microdiluição. Posteriormente, 100 µL das substâncias foram dispensados nos poços da primeira fila da placa. Finalmente, 10 µL das suspensões das linhagens de fungos foram adicionados aos poços, onde cada coluna da placa se referia especificamente a uma espécie. Ao mesmo tempo, foram realizados controles para comprovar a viabilidade das cepas (RPMI + levedura) e a esterilidade do meio de cultura (RPMI). Um controle negativo com Anfotericina B ($0,034 \mu\text{mol mL}^{-1}$) também foi realizado para inibição de fungos. As placas preparadas foram fechadas assepticamente e incubadas a uma temperatura de 35 ± 2 °C por 24-48 h. A CIM de cada produto foi definida como a menor concentração capaz de inibir visualmente o crescimento microbiano.

CAPÍTULO 8: **ESPECTROS**

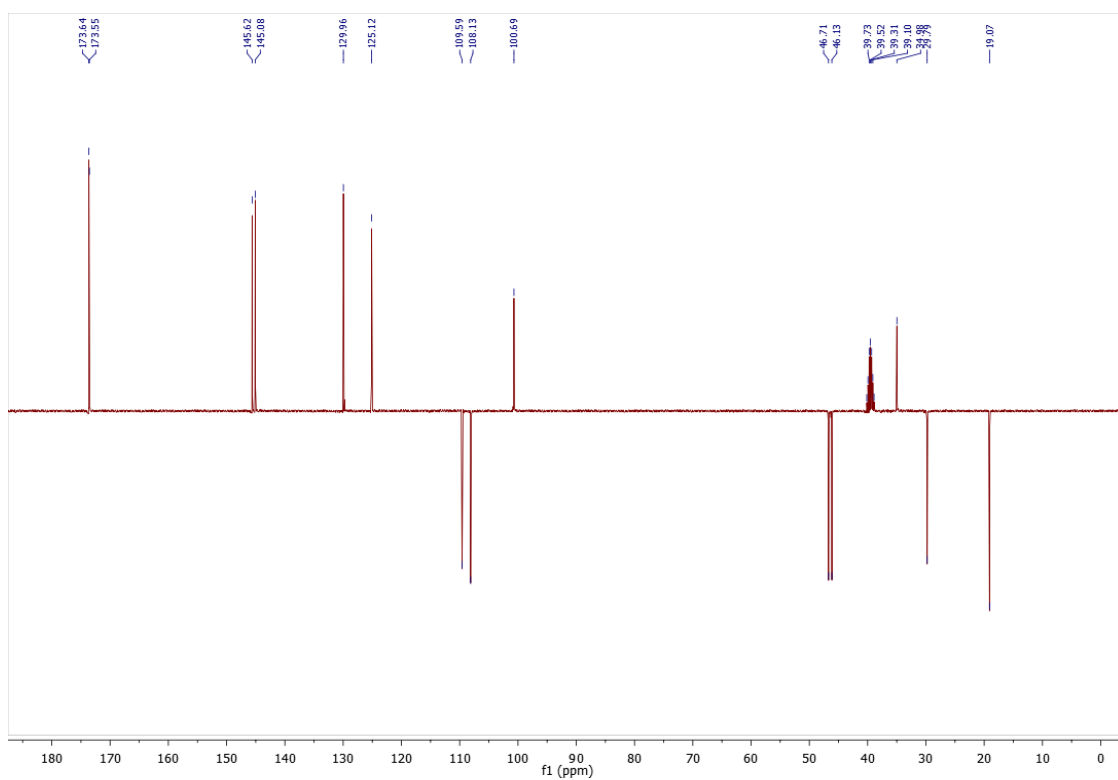
8. ESPECTROS EM INFRAVERMELHO POR TRANSFORMADA DE FOURIER (IR), RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN), ESPECTROS DE MASSA E TABELAS



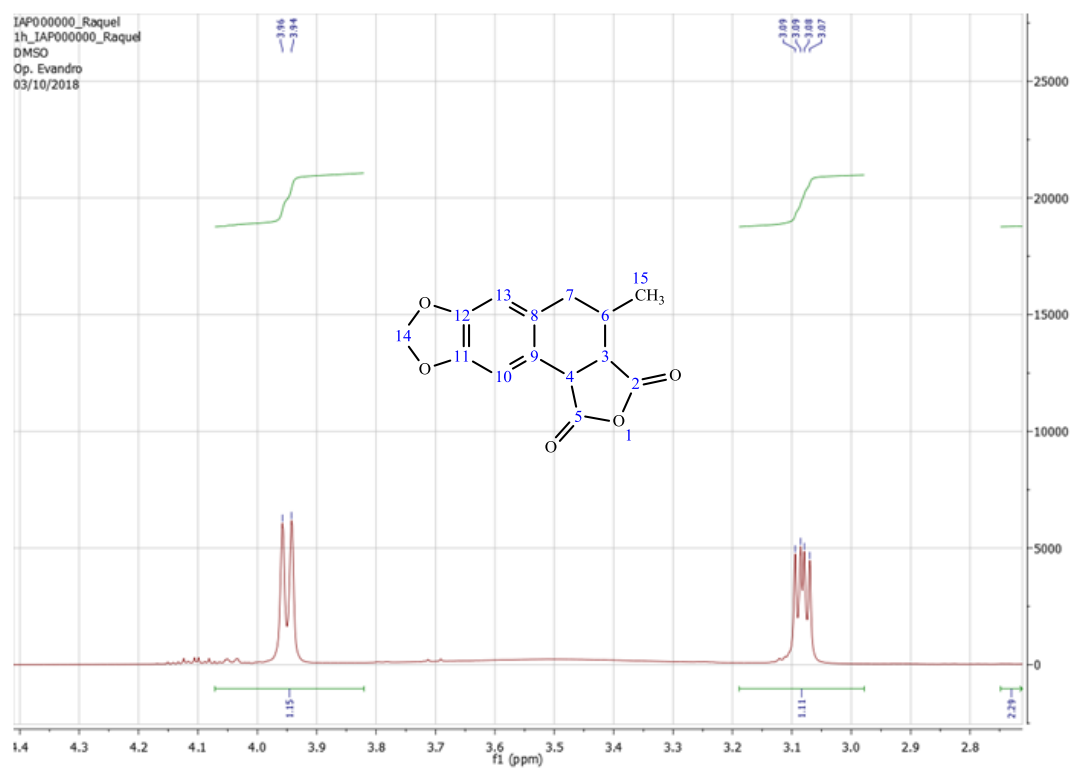
Espectro 1. Espectro de FTIR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) do composto 3.



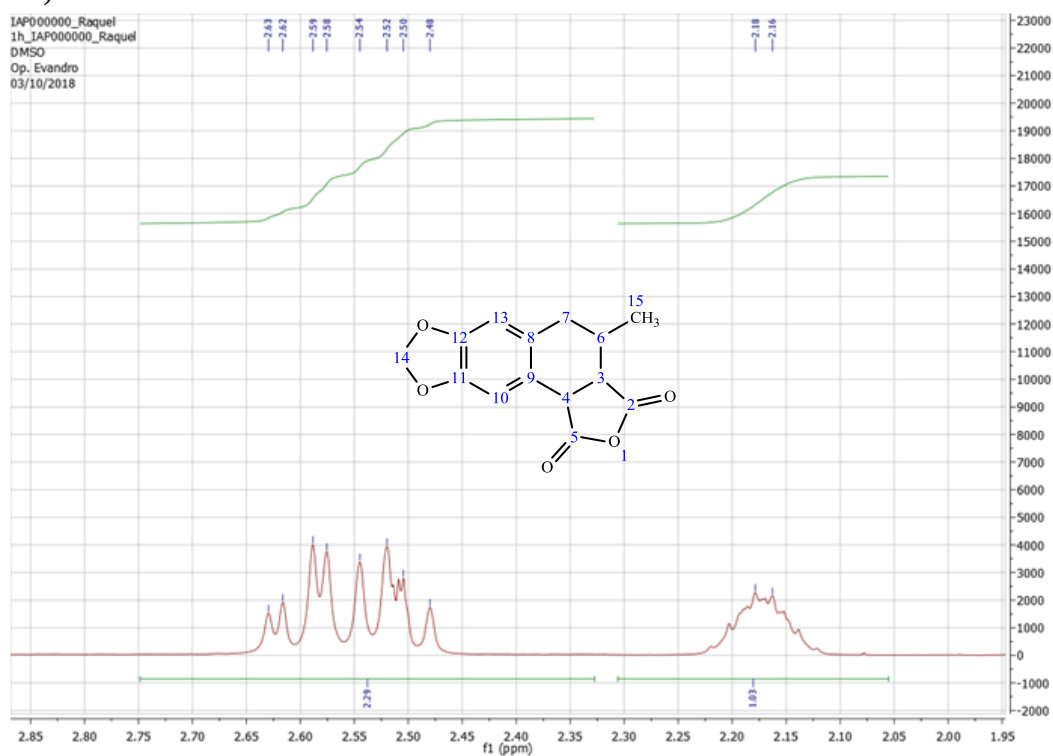
Espectro 2. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto 3.



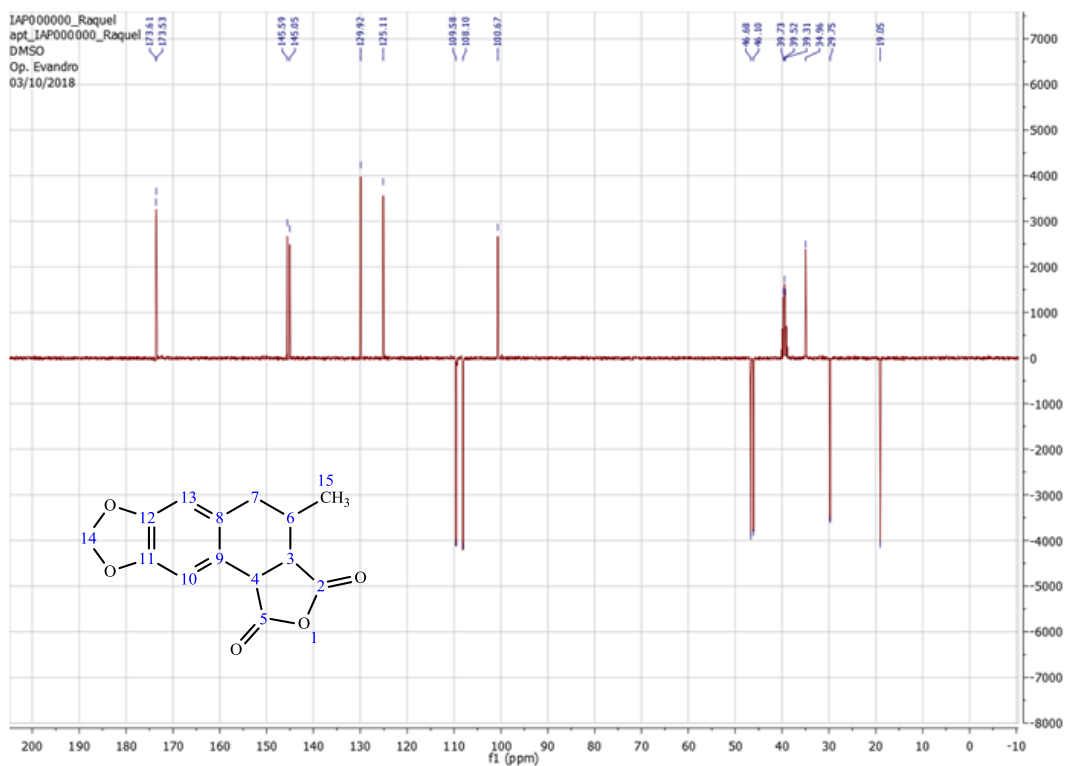
Espectro 3. Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto **3**.



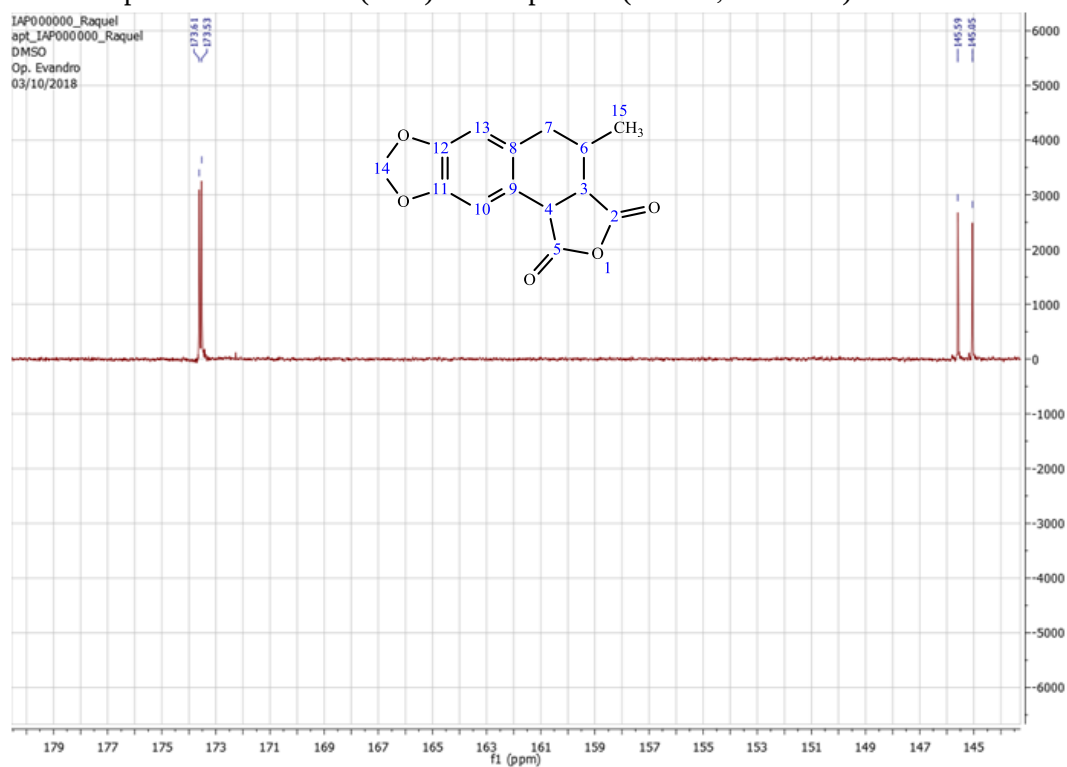
Espectro 4. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 3 na região de 2,8 – 4,4 ppm (DMSO- d_6 , 400MHz).



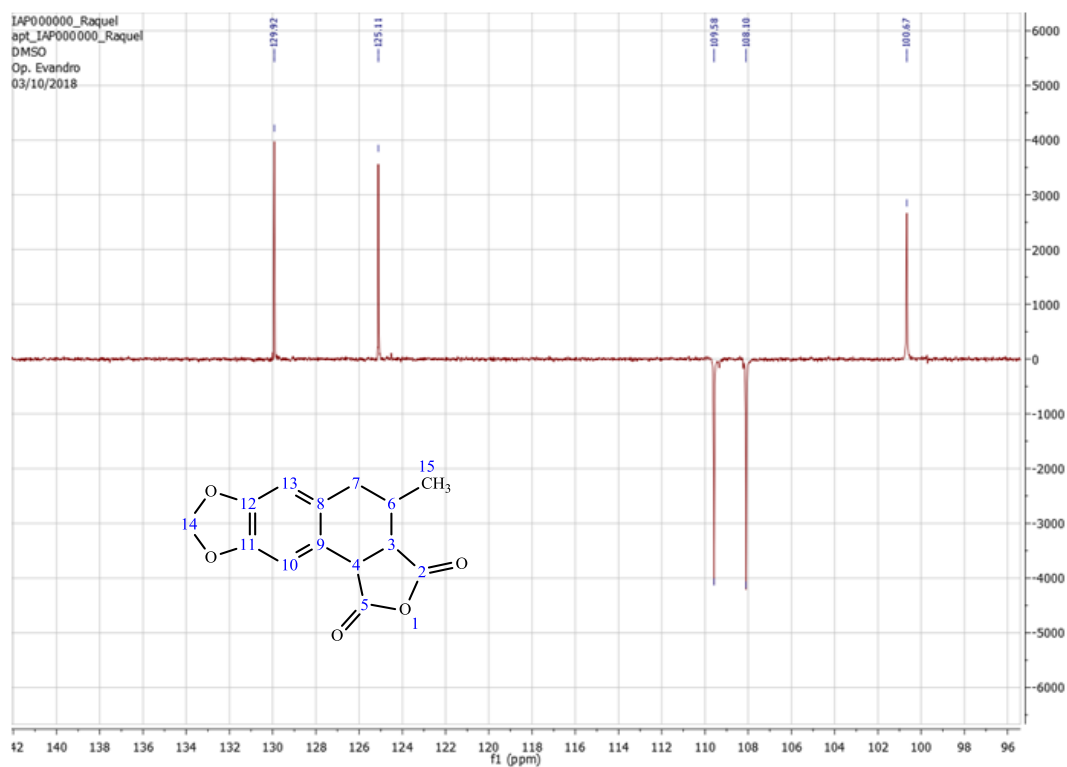
Espectro 5. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto 3 na região de 1,95 – 2.85 ppm (DMSO- d_6 , 400MHz).



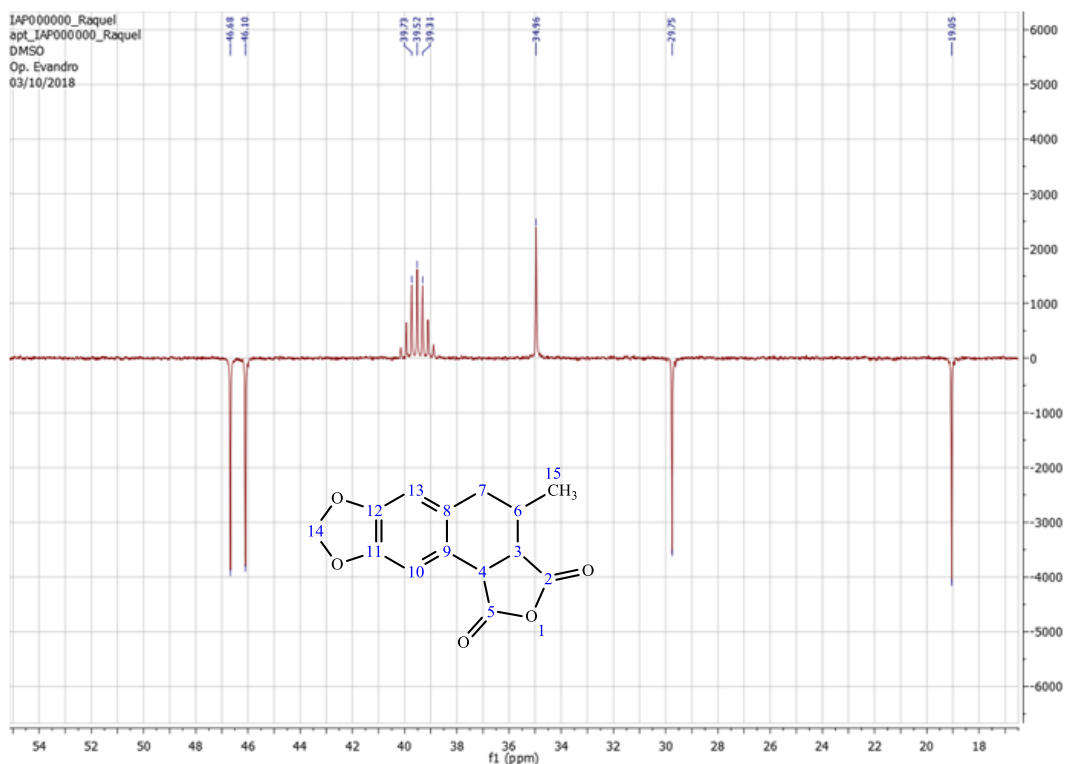
Espectro 6. Espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 3 (DMSO, 100 MHz).



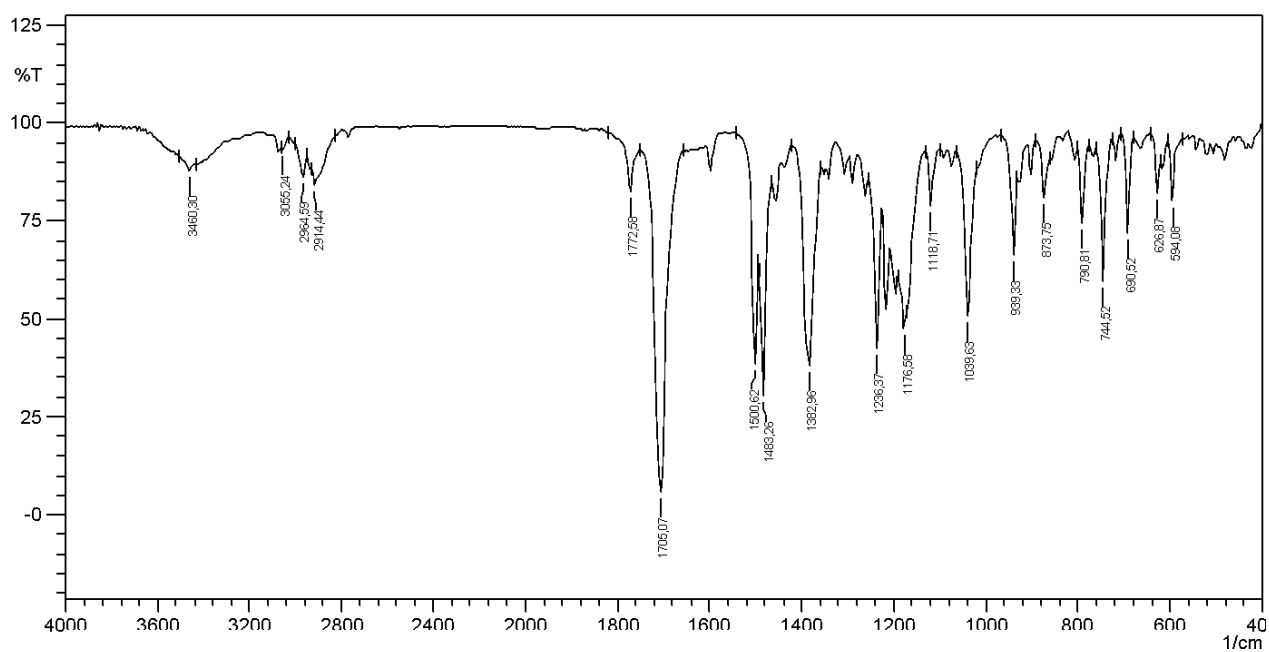
Espectro 7. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 3 na região de 145-179 ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz).



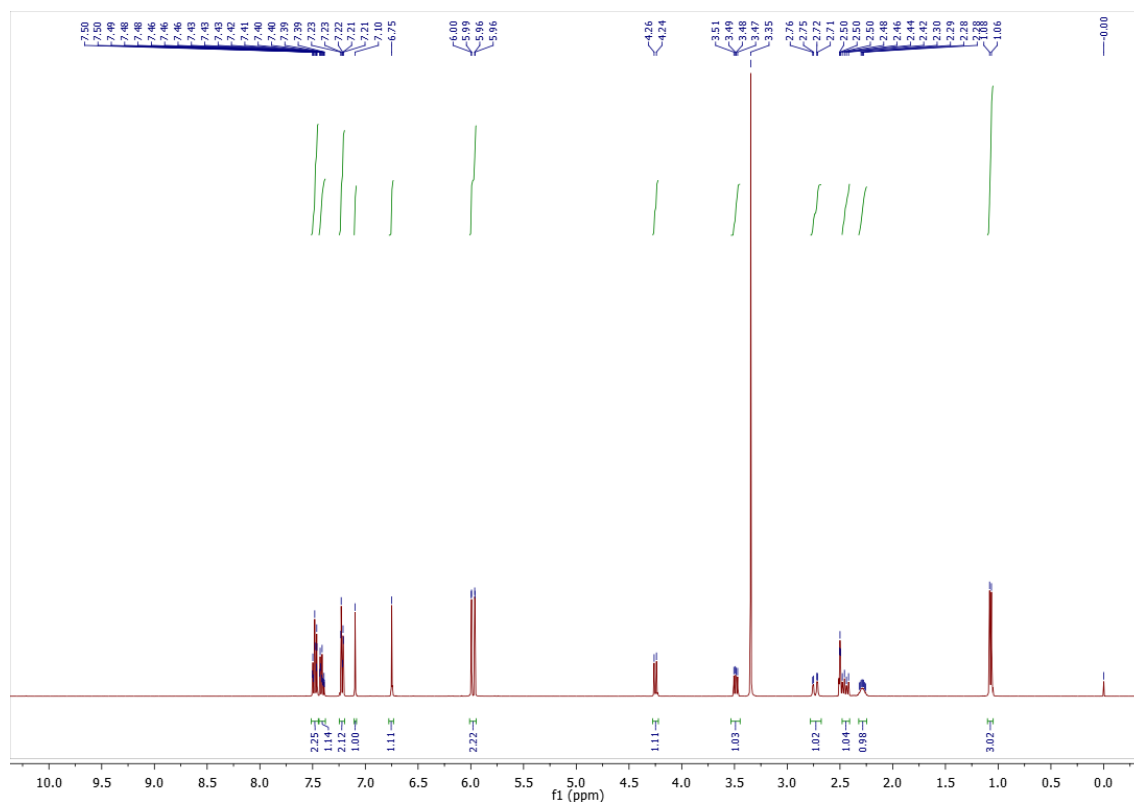
Espectro 8. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto 3 na região de 96-140 ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz).



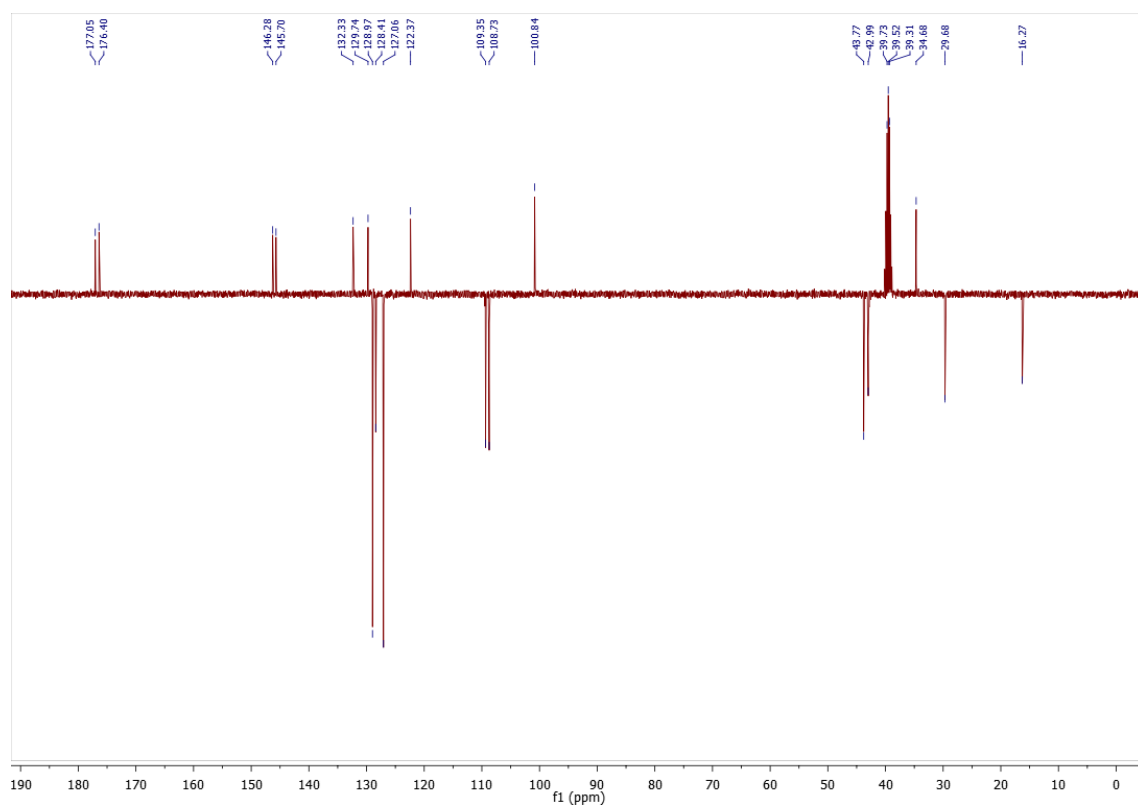
Espectro 9. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto **3** na região de 18-54 ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz).



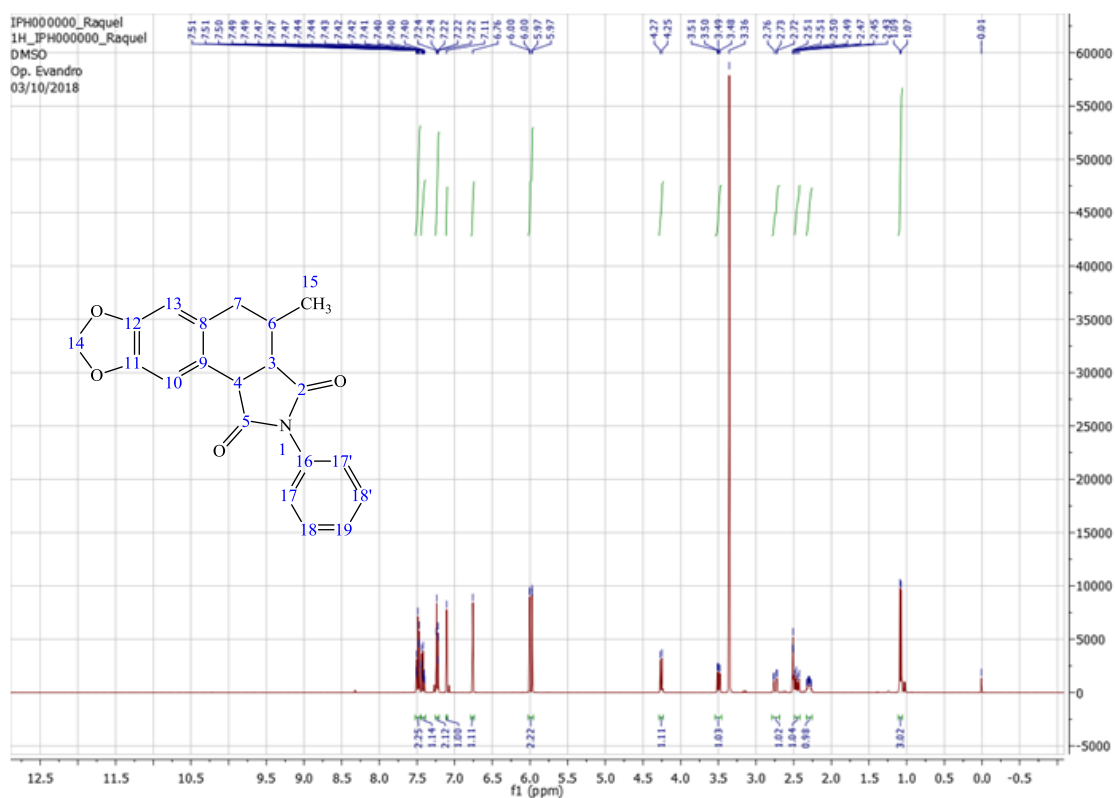
Espectro 10. Espectro FTIR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) do composto **4a**.



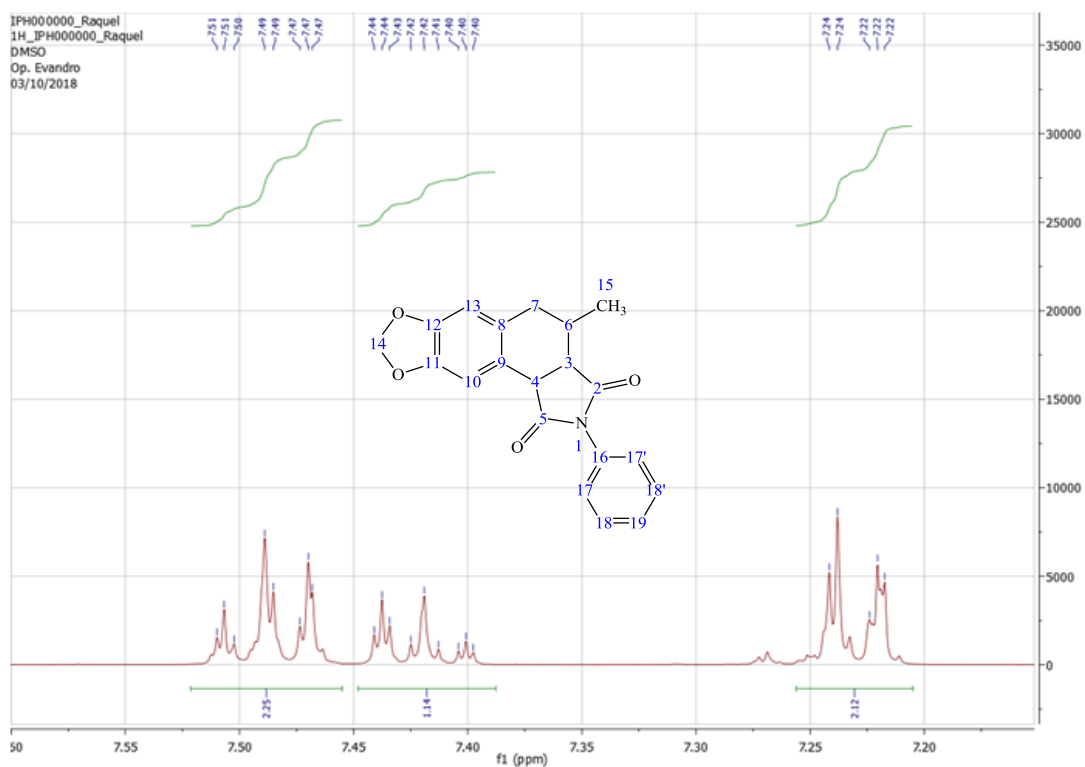
Espectro 11. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **4a**.



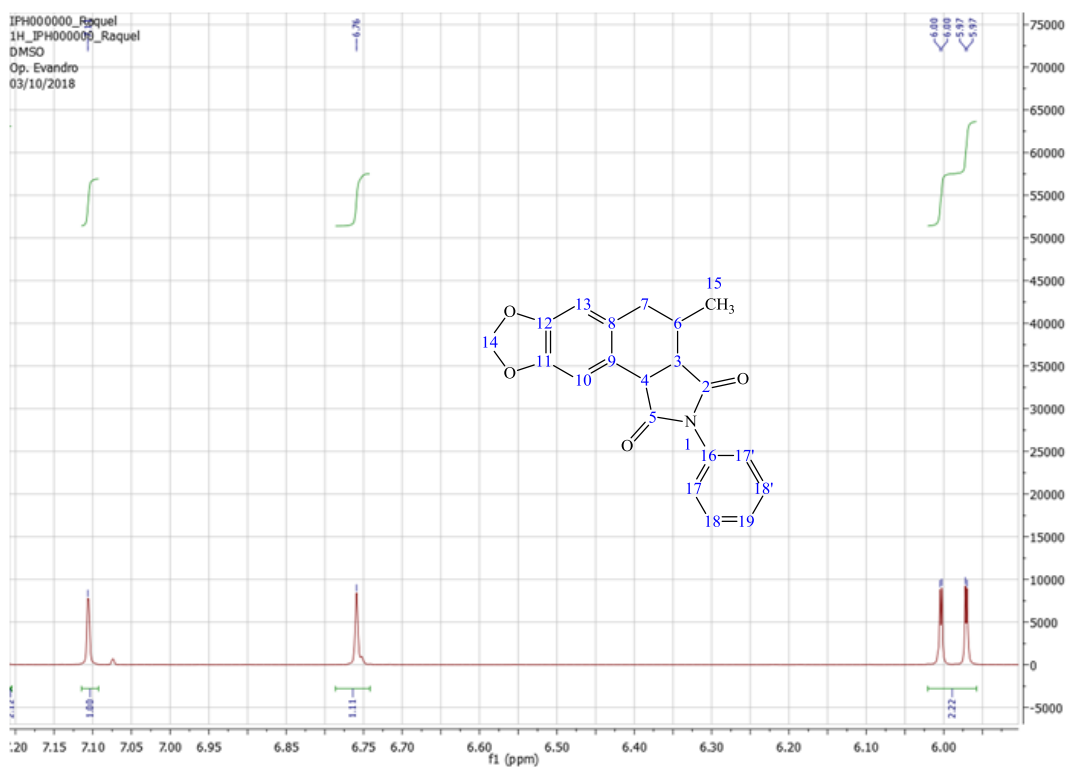
Espectro 12. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do composto **4a**.



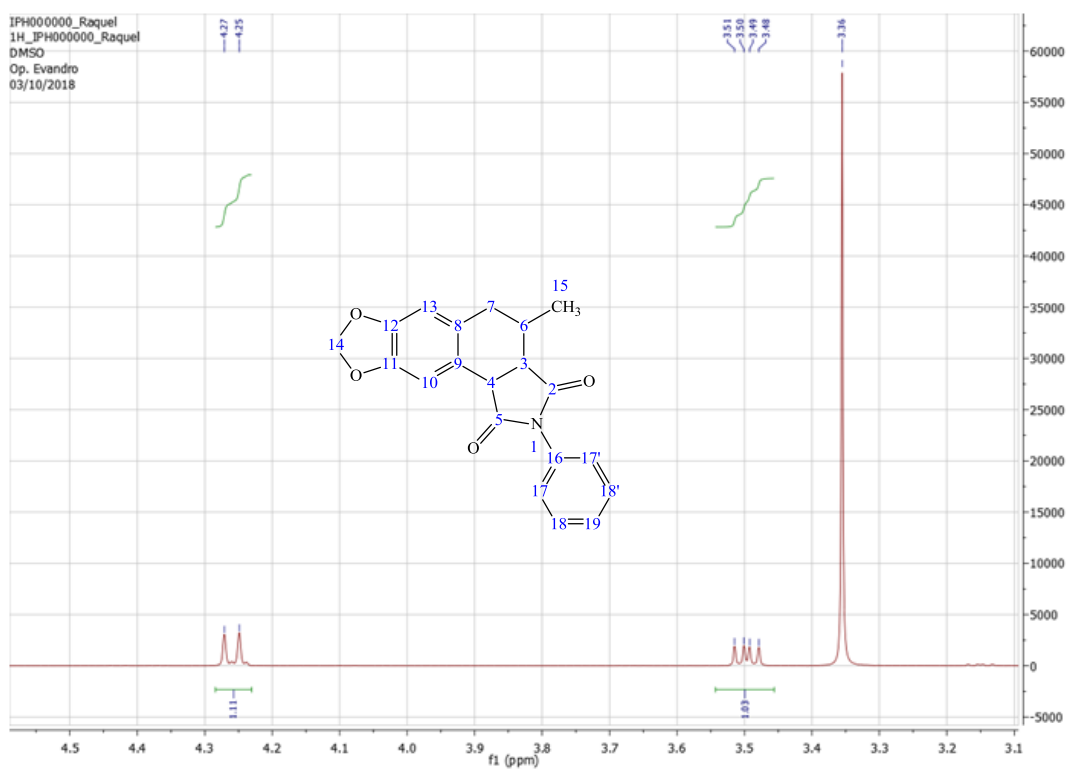
Espectro 13. Espectro de RMN ^1H do composto 4a (DMSO- d_6 400MHz).



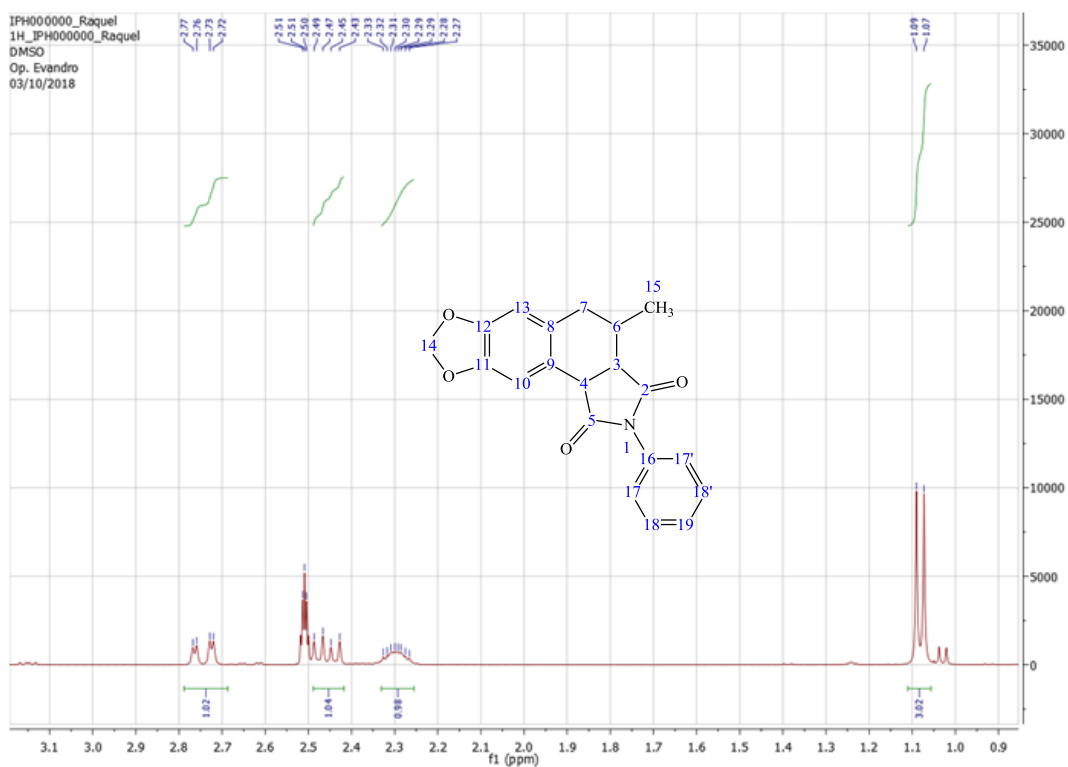
Espectro 14. Expansão do espectro de RMN ^1H de 4a na região de 7.20-7.55 ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz).



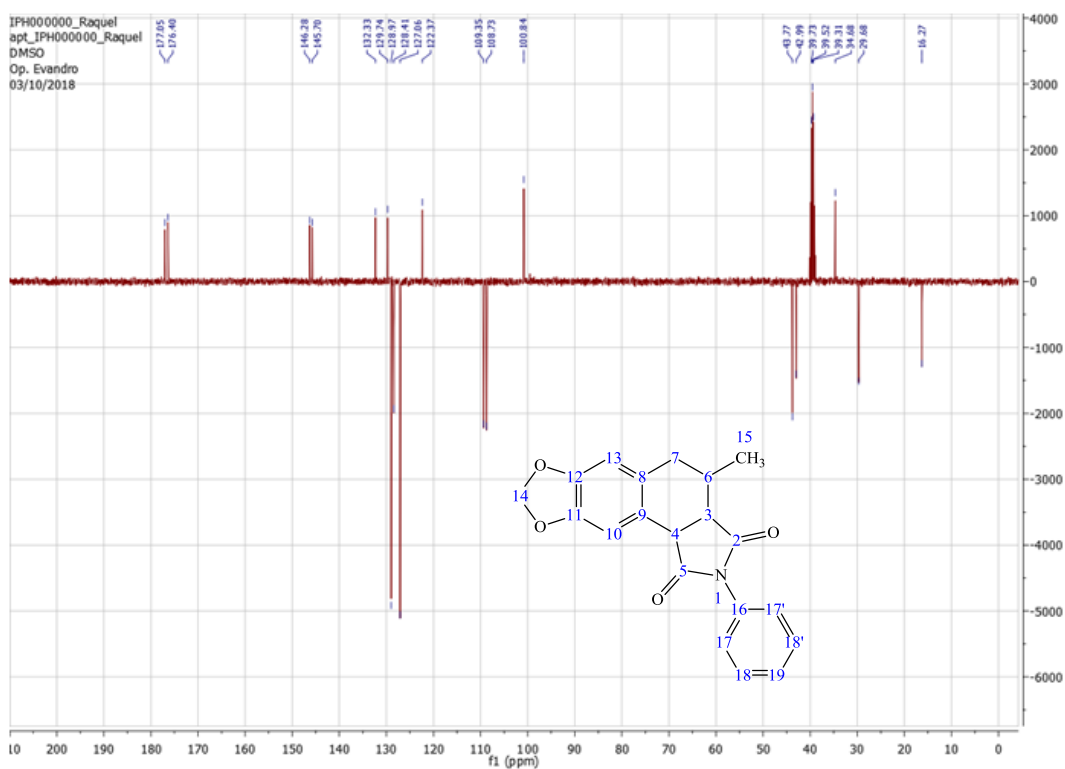
Espectro 15. Expansão do espectro de RMN ^1H de 4a na região de 6.00-7.15 ppm (DMSO- d_6 , 400MHz).



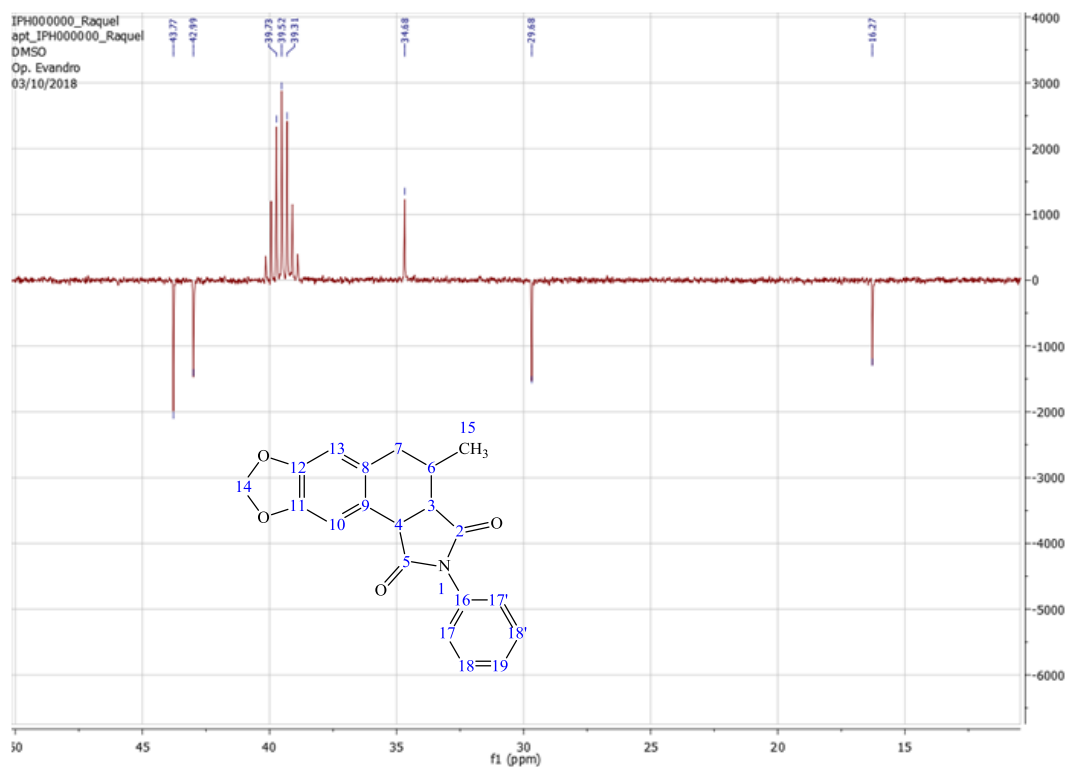
Espectro 16. Expansão do espectro de RMN ^1H de 4a na região de 3.4-4.5 ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz).



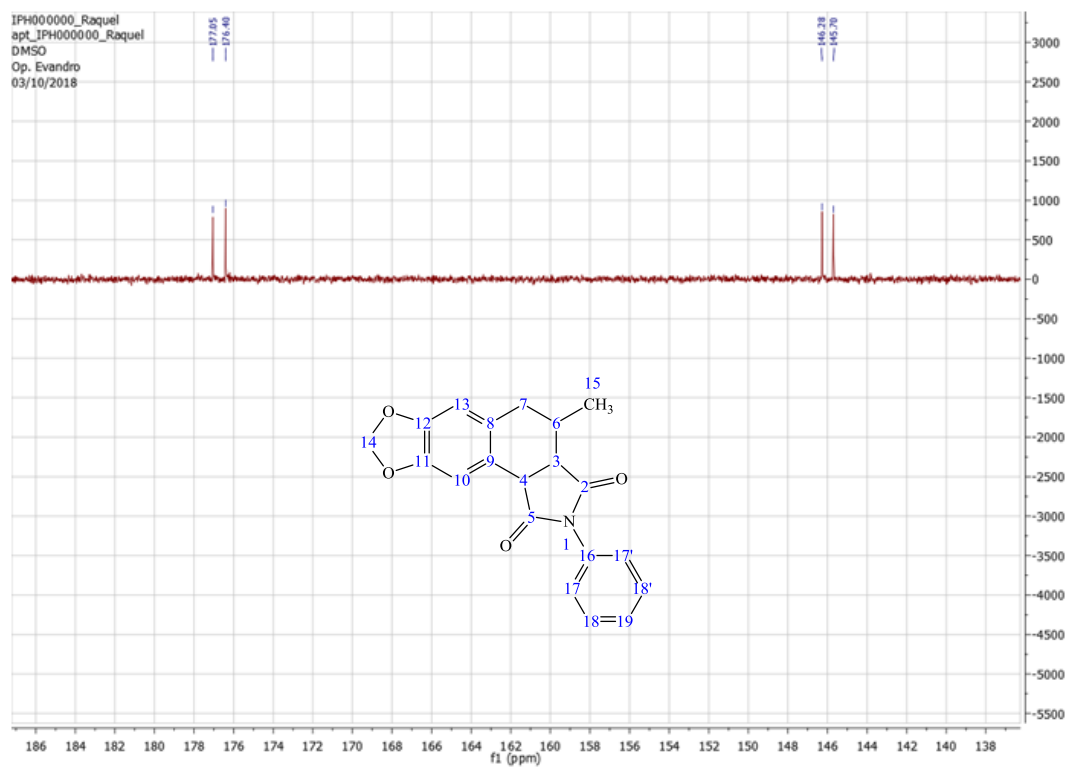
Espectro 17. Expansão do espectro de RMN ^1H de 4a na região de 0.9-3.1 ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz).



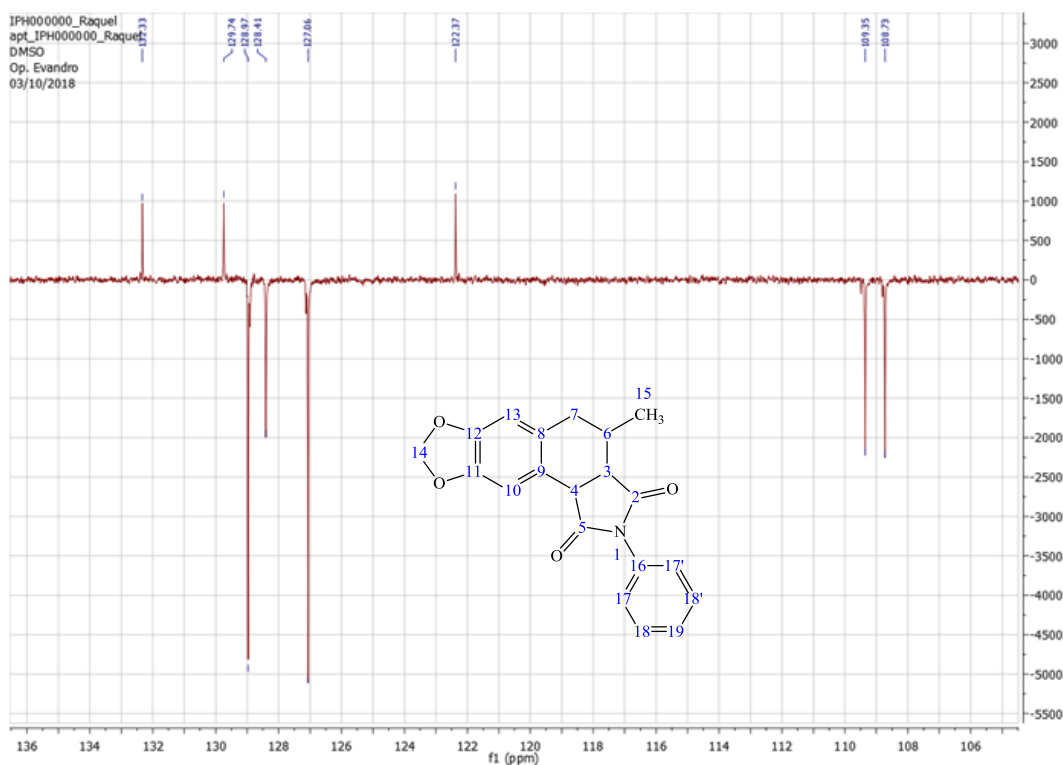
Espectro 18. Espectro de RMN ^{13}C (APT) de 4a (DMSO- d_6 , 100 MHz).



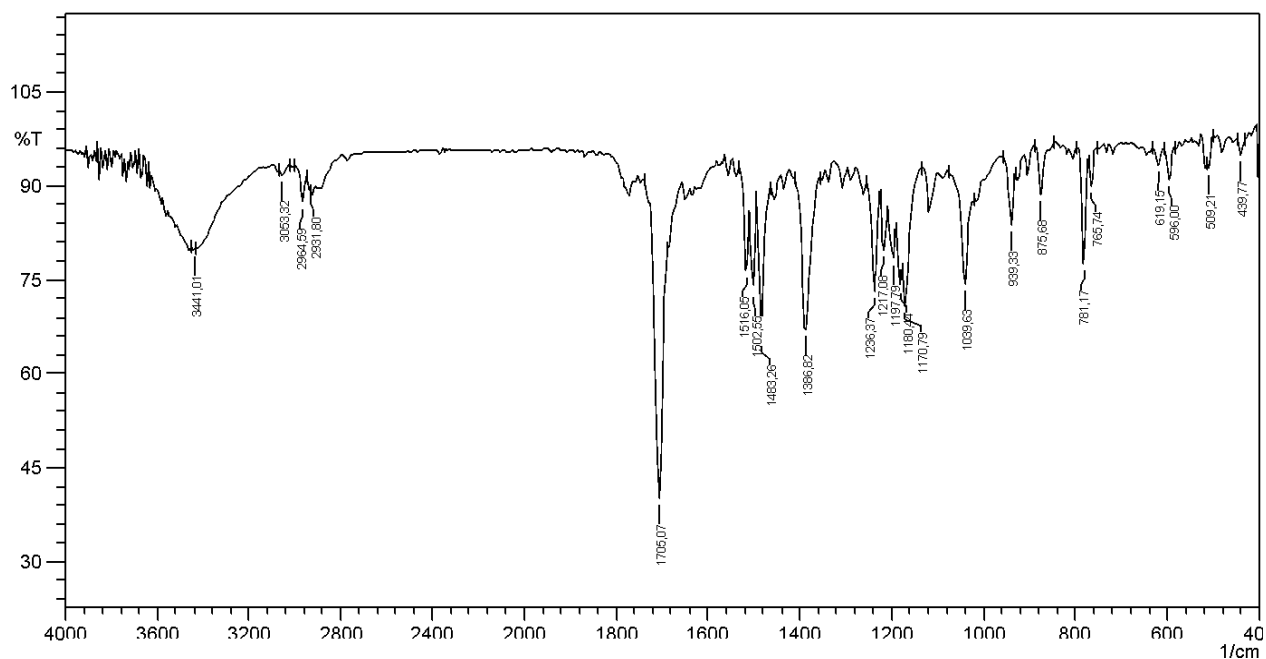
Espectro 19. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de 4a na região de 15-50 ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz).



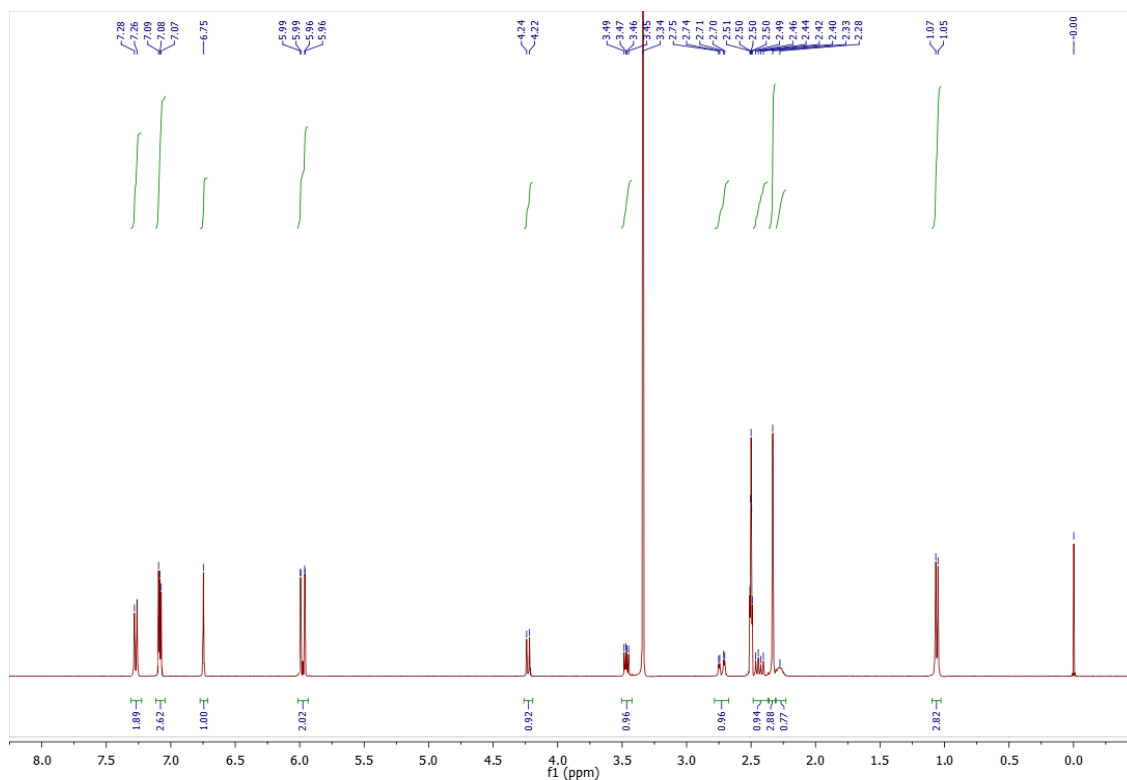
Espectro 20. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de 4a na região de 138-186 ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz).



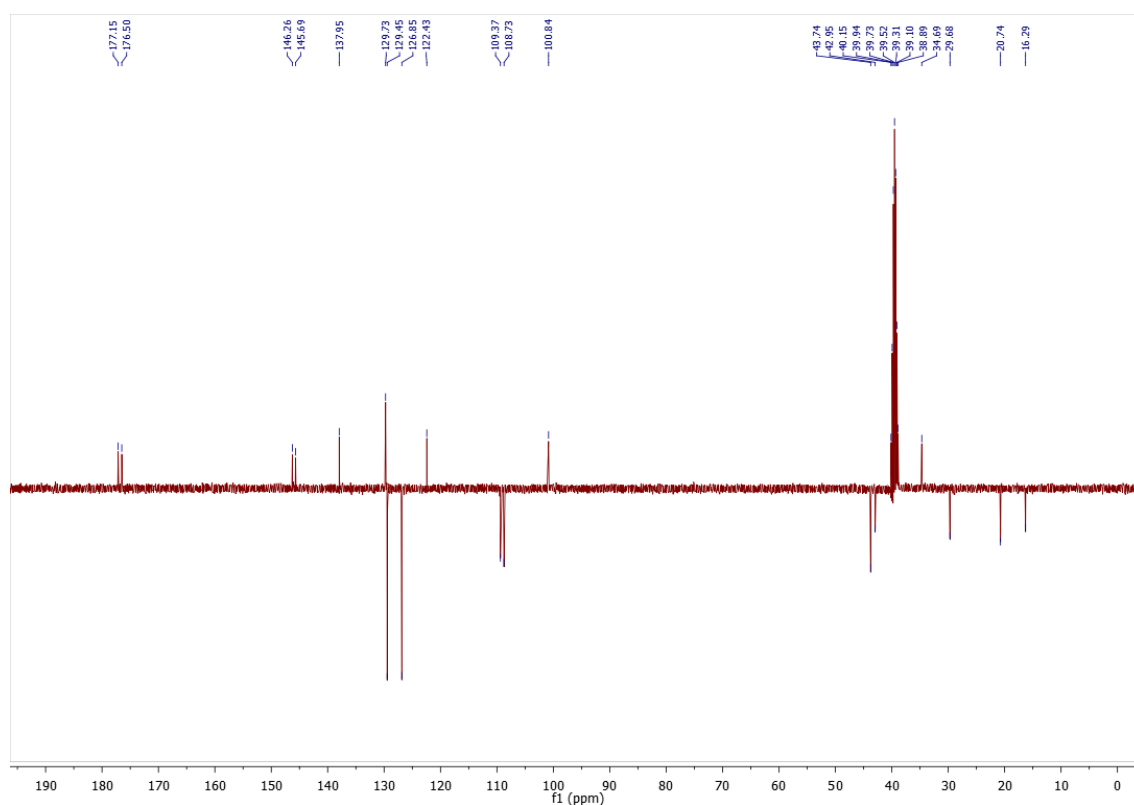
Espectro 21. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) de 4a na região de 106-136 ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz).



Espectro 22. Espectro FTIR (KBr, v cm^{-1}) do composto 4b.



Espectro 23. Espectro de RMN de ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **4b**.



Espectro 24. Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) do composto **4b**.

Display Report

Analysis Info

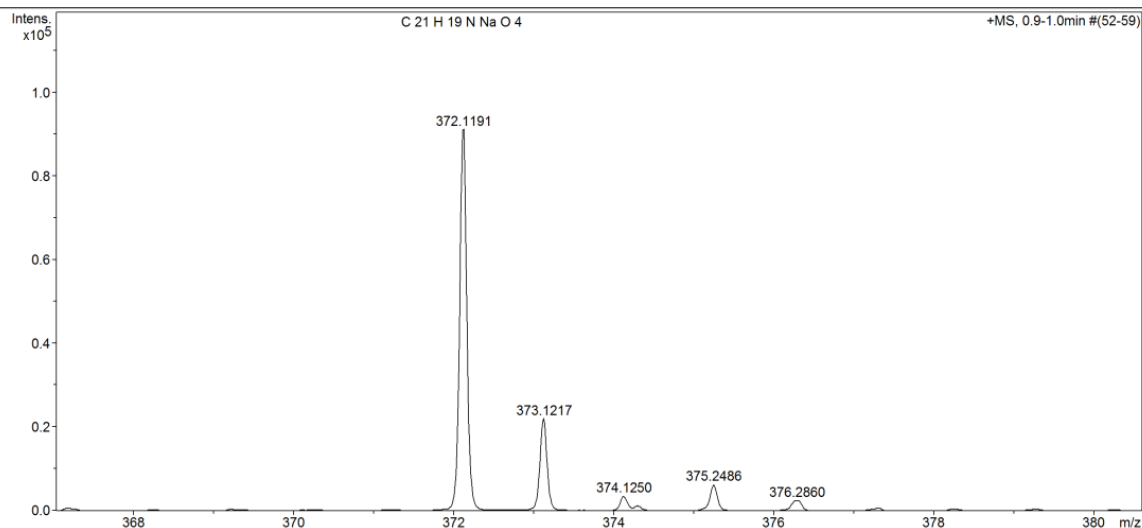
Analysis Name D:\Data\joandal\Pedro\4b_1_ACN_POS_d
 Method tune_low_POS_ID_Lucas_08.2019.m
 Sample Name 4b_1_ACN_POS_
 Comment 4b_1_ACN_POS_
 Modo positivo
 16/01/2020

Acquisition Date 16/1/2020 19:17:08

Operator BDAL@DE
 Instrument / Ser# microTOF 10338

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	5.8 psi
Focus	Not active			Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

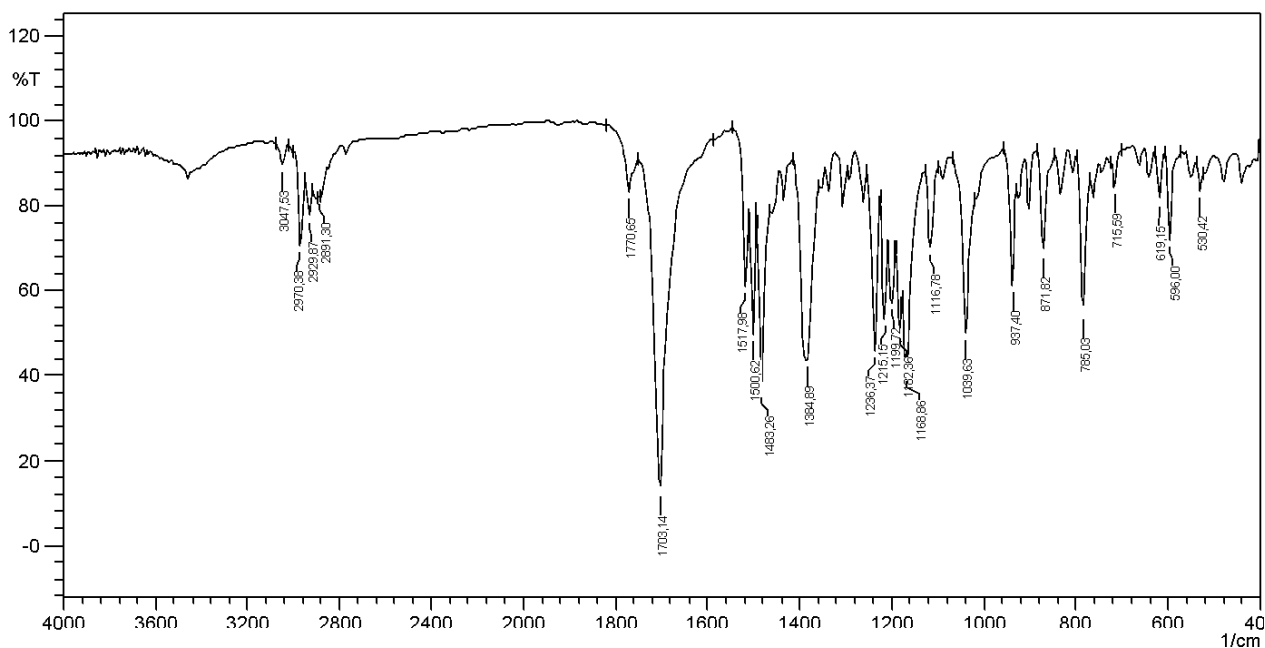


Bruker Compass DataAnalysis 4.0

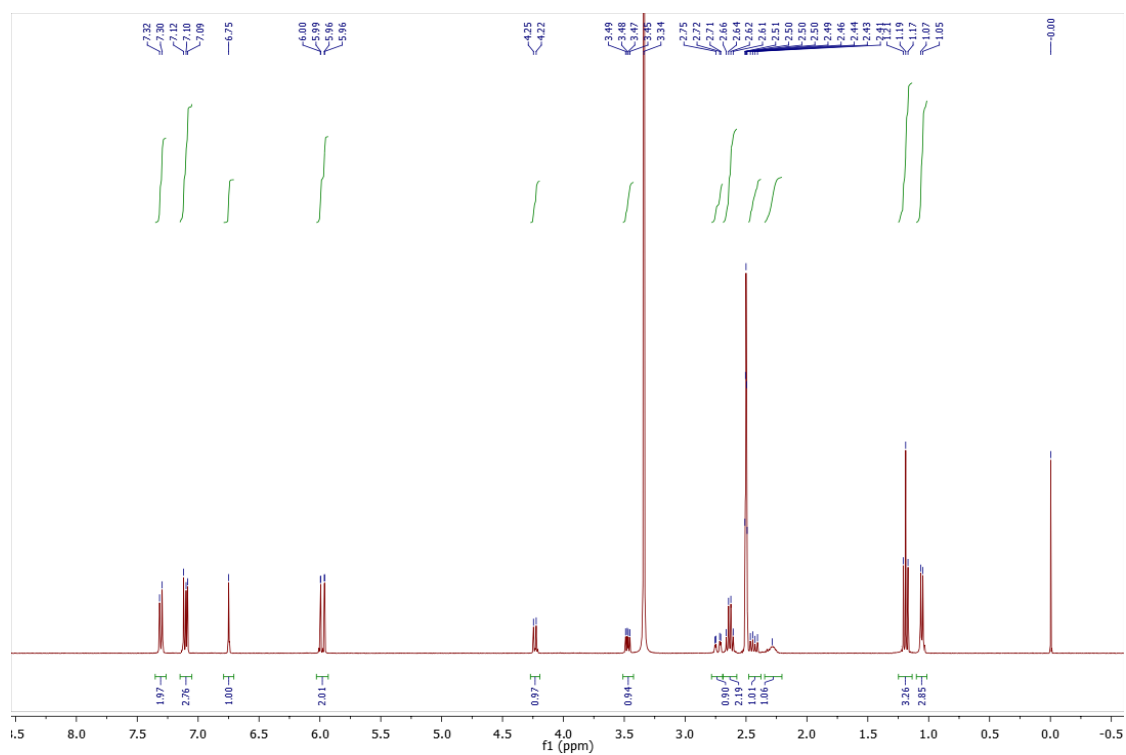
printed: 16/1/2020 21:01:46

Page 1 of 1

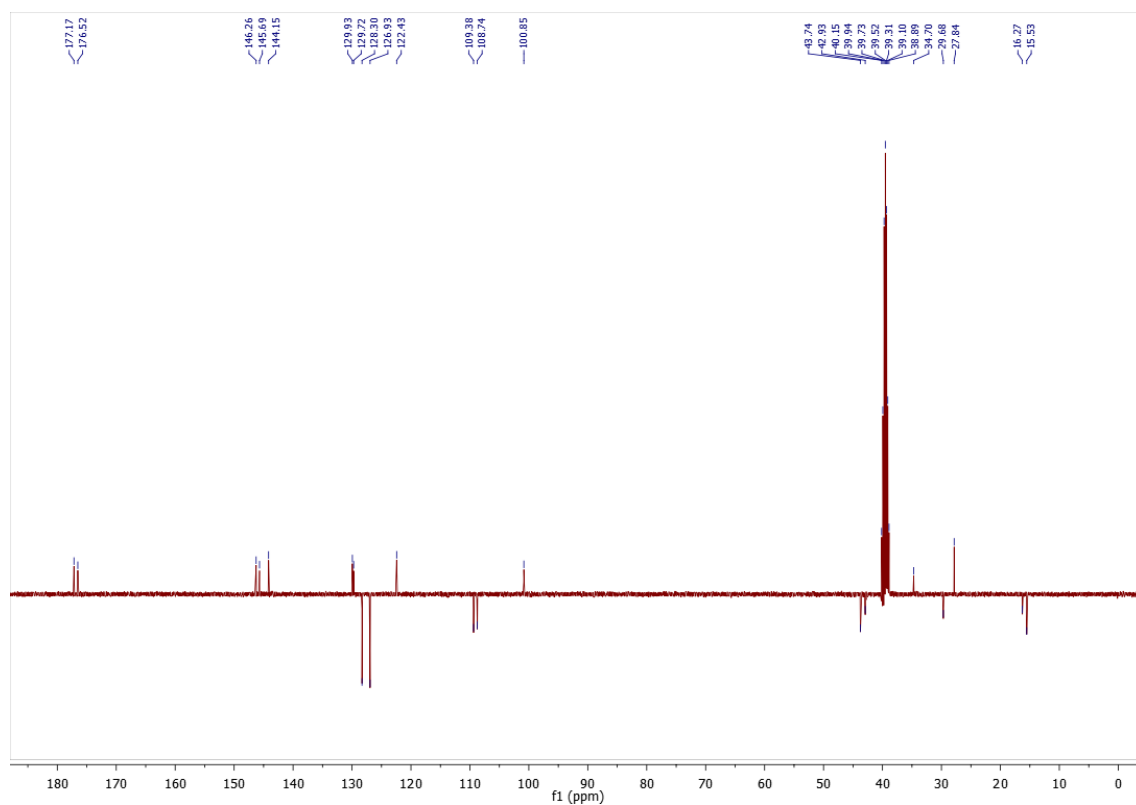
Espectro 25. Espectro de Massa do composto **4b**.



Espectro 26. Espectro FTIR (KBr, ν cm⁻¹) do composto **4c**.



Espectro 27. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **4c**.



Espectro 28. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6) do composto **4c**.

Display Report

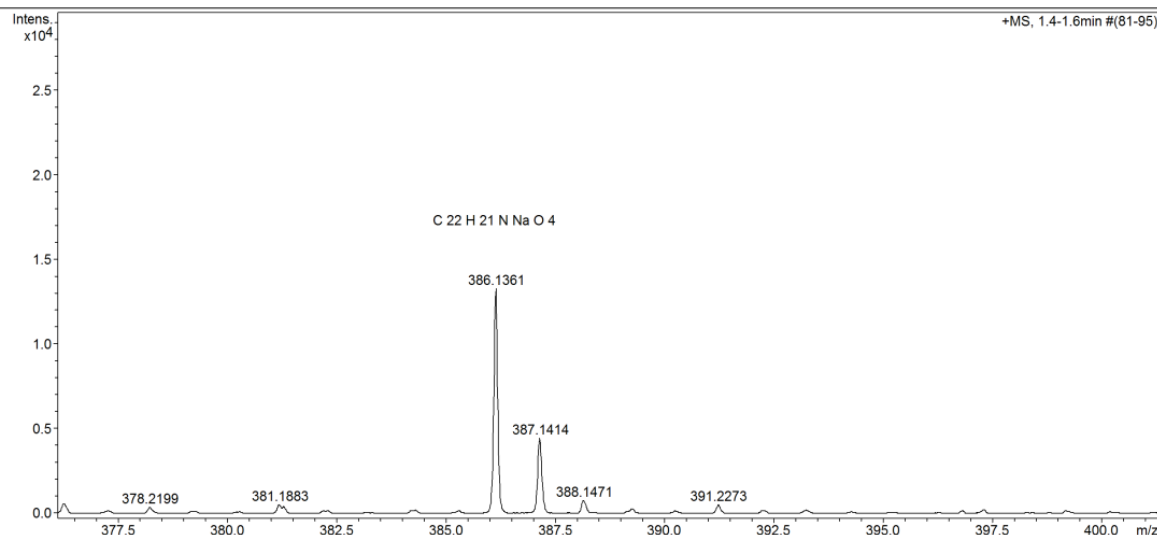
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\joandalPedro\4C_2_ACN_POS_d
 Method tune_low_POS_ID_Lucas_08.2019.m
 Sample Name 4C_2_ACN_POS_
 Comment 4C_2_ACN_POS_
 Modo posítico
 16/01/2020

Acquisition Date 16/1/2020 21:31:49
 Operator BDAL@DE
 Instrument / Ser# micrOTOF 10338

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	5.8 psi
Focus	Not active			Set Dry Heater	180 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	4.0 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste

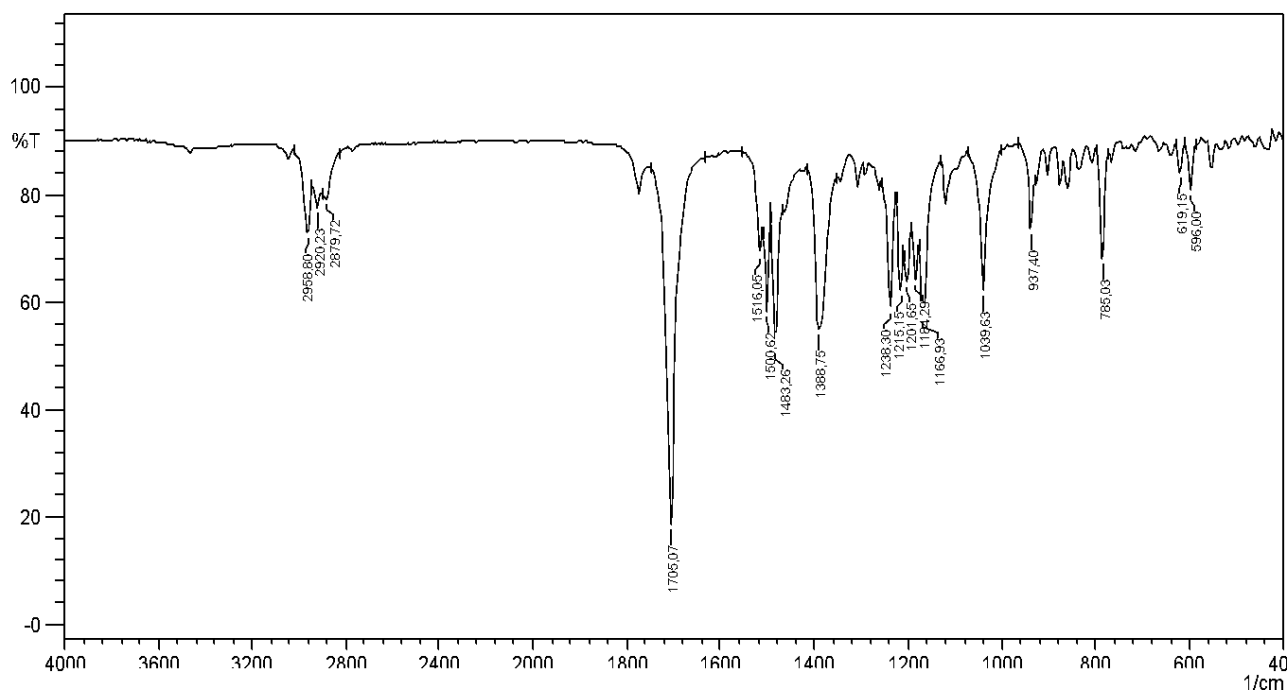


Bruker Compass DataAnalysis 4.0

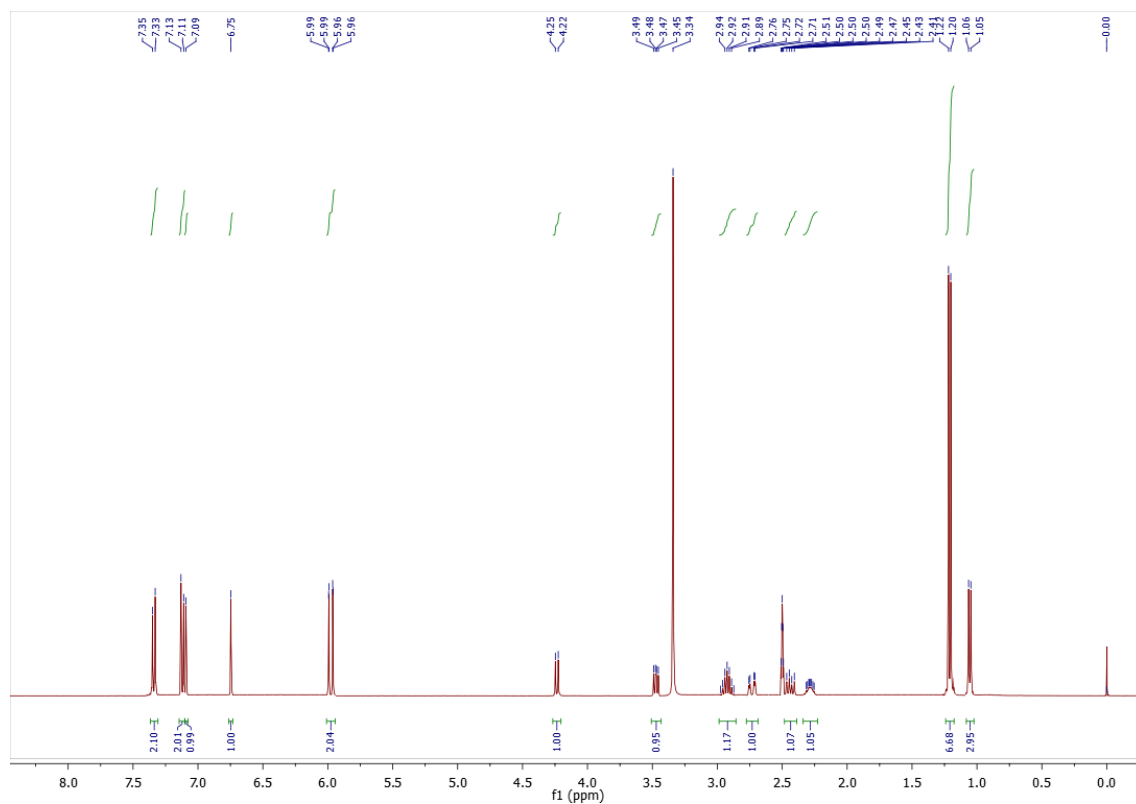
printed: 17/1/2020 00:59:42

Page 1 of 1

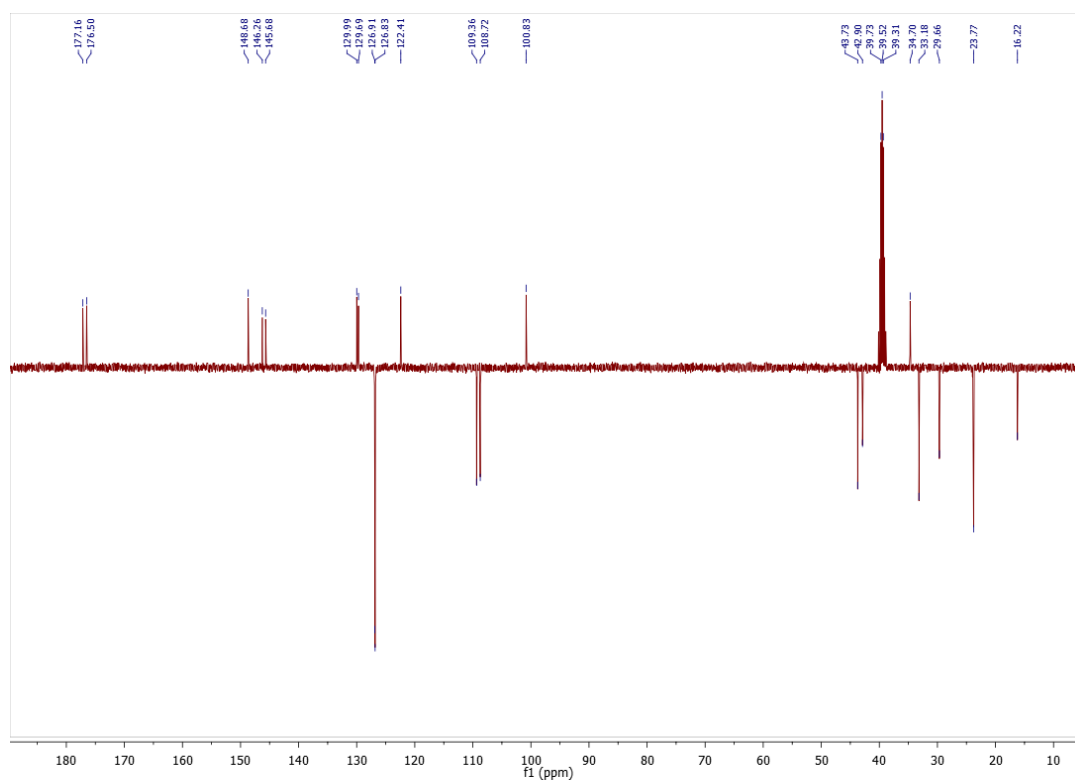
Espectro 29. Espectro de Massa do composto **4c**.



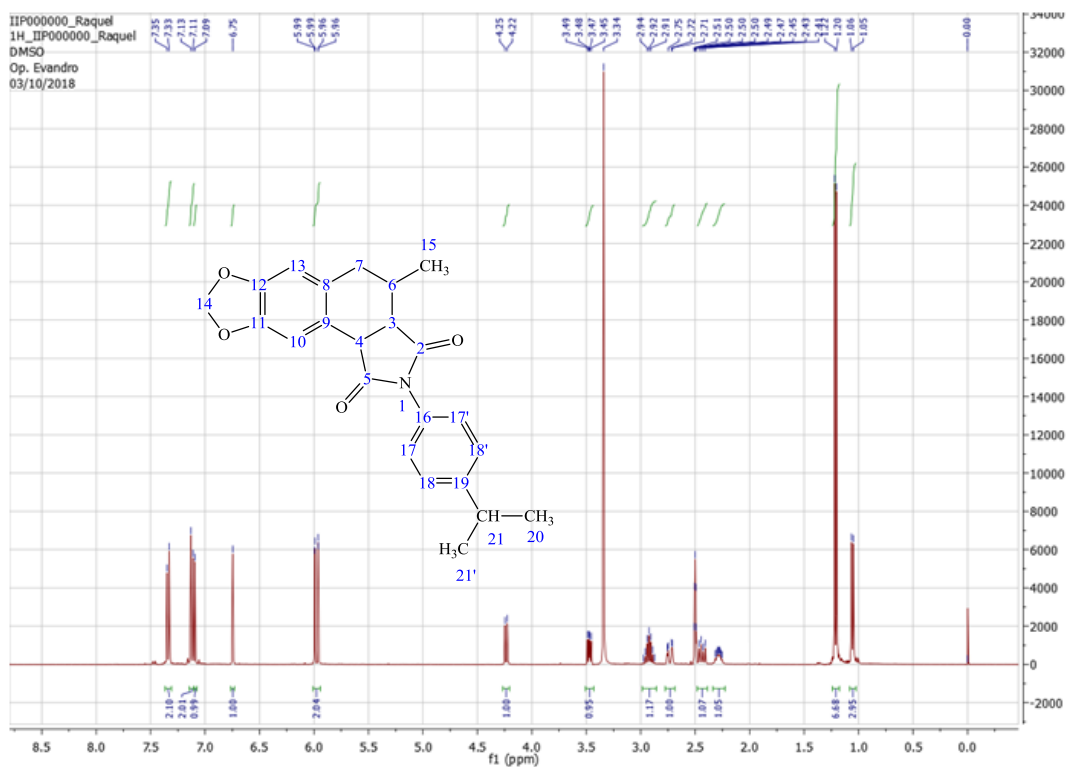
Espectro 30. Espectro FTIR (KBr, ν cm⁻¹) do composto **4d**.



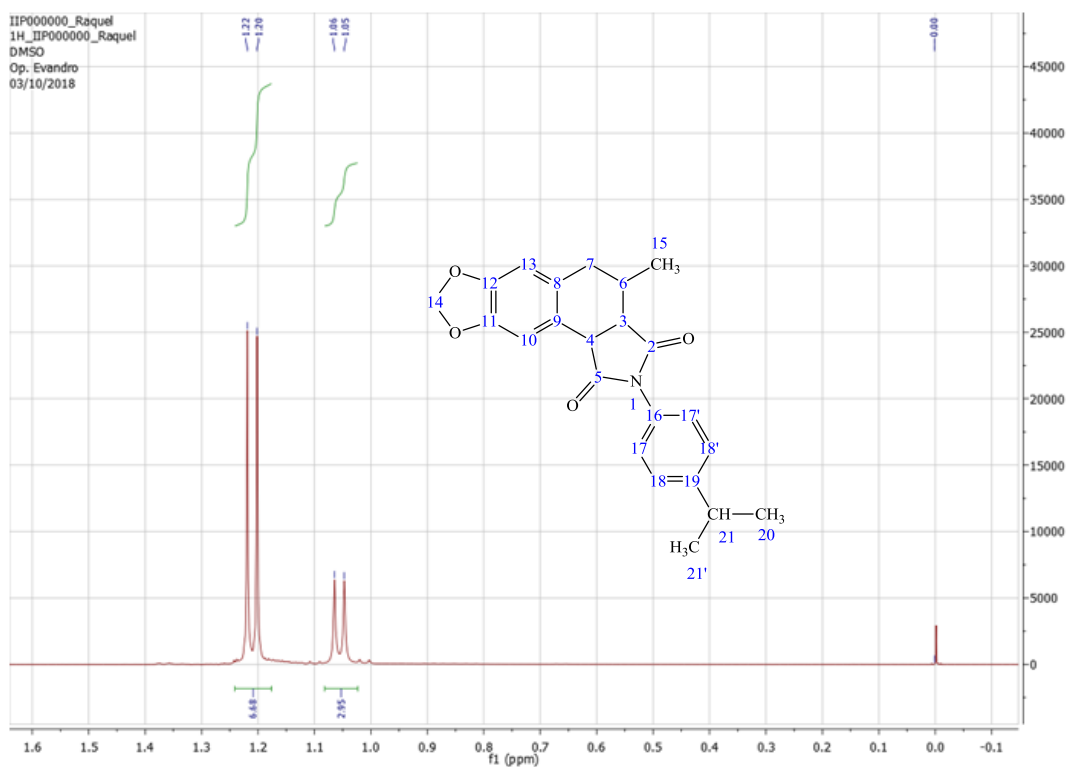
Espectro 31. Espectro de RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) do composto **4d**.



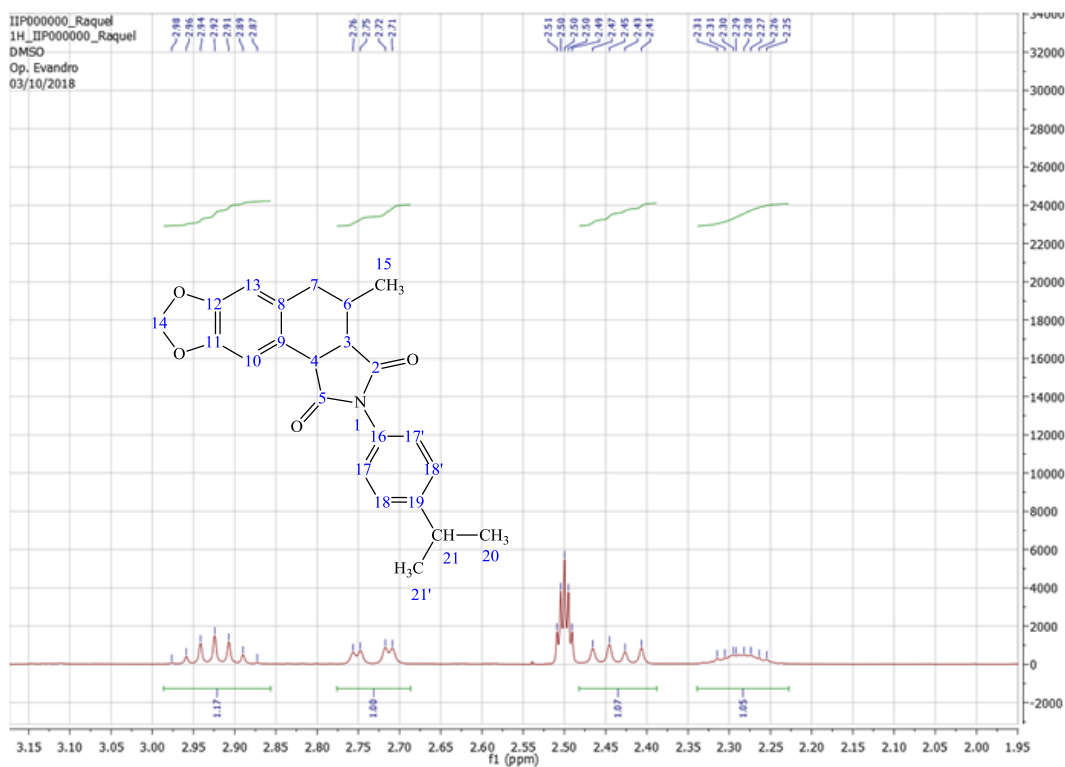
Espectro 32. Espectro de RMN ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) do composto **4d**.



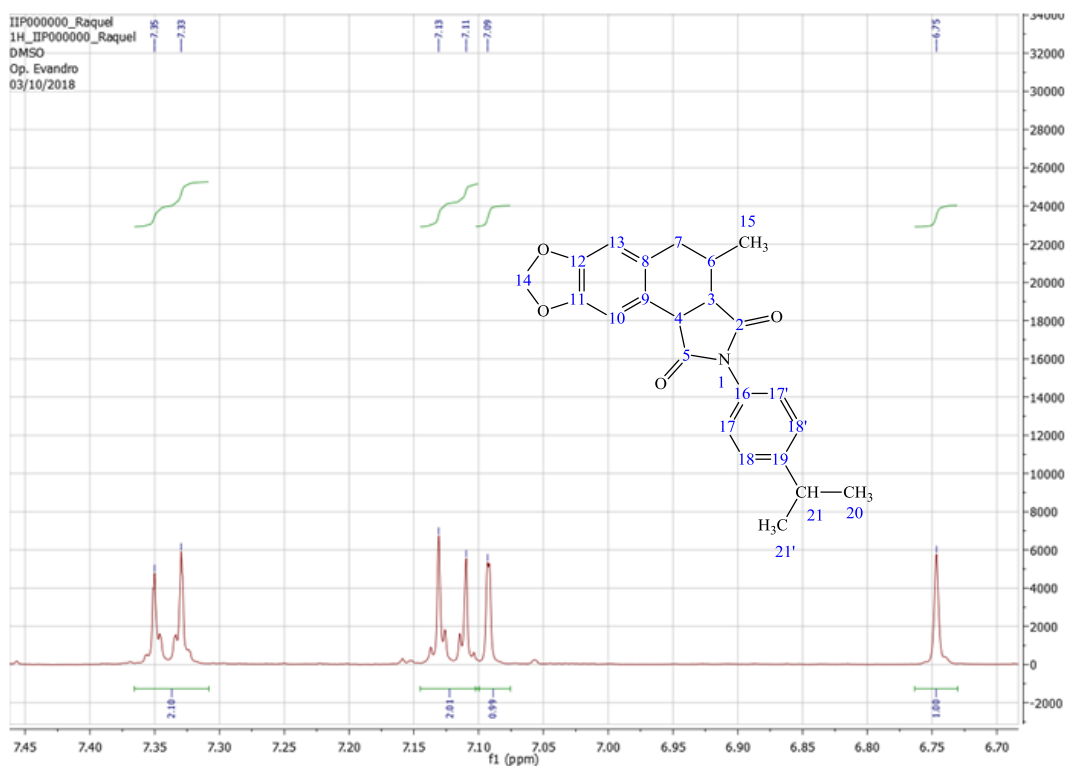
Espectro 33. Espectro de RMN ^1H do composto **4d**. (DMSO- d_6 400 MHz).



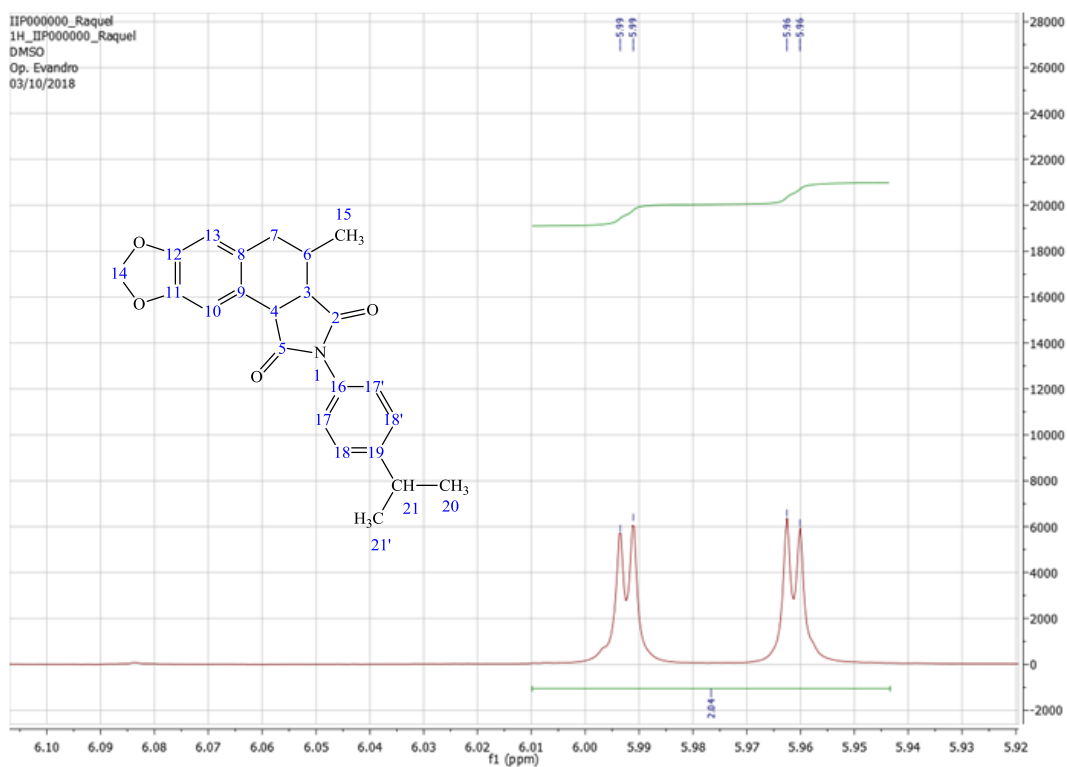
Espectro 34. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **4d** na região de 0.0 – 1.6 ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz).



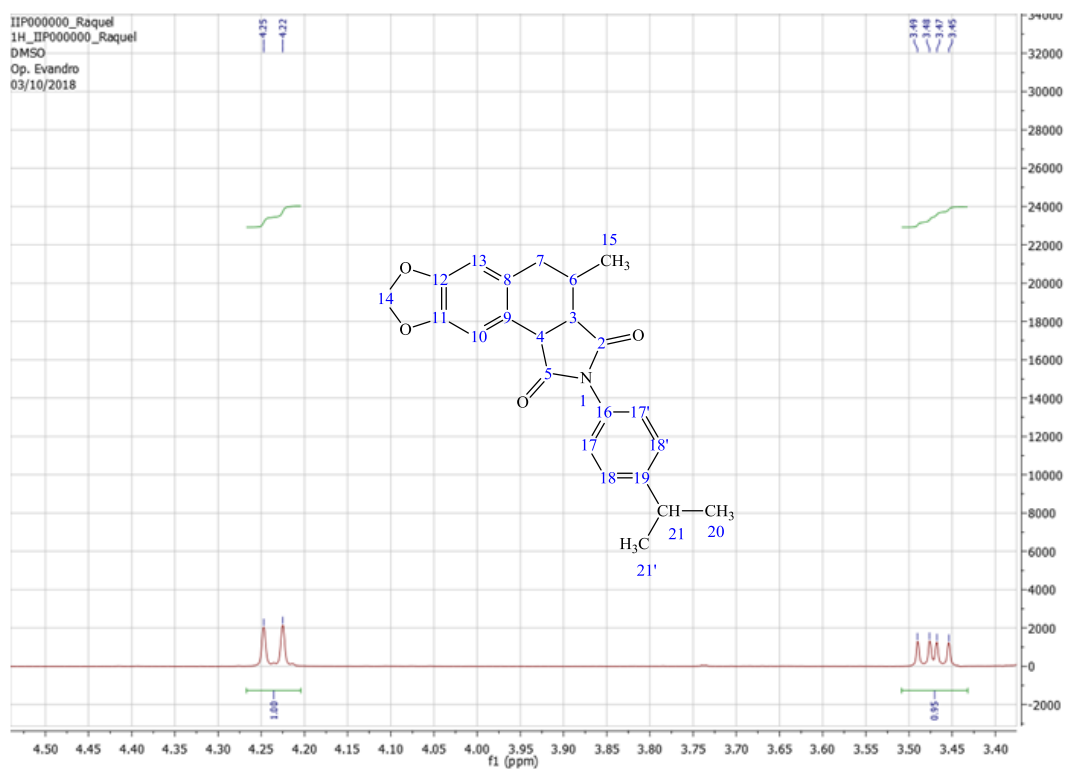
Espectro 35. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **4d** na região de 1.95 – 3.15 ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz).



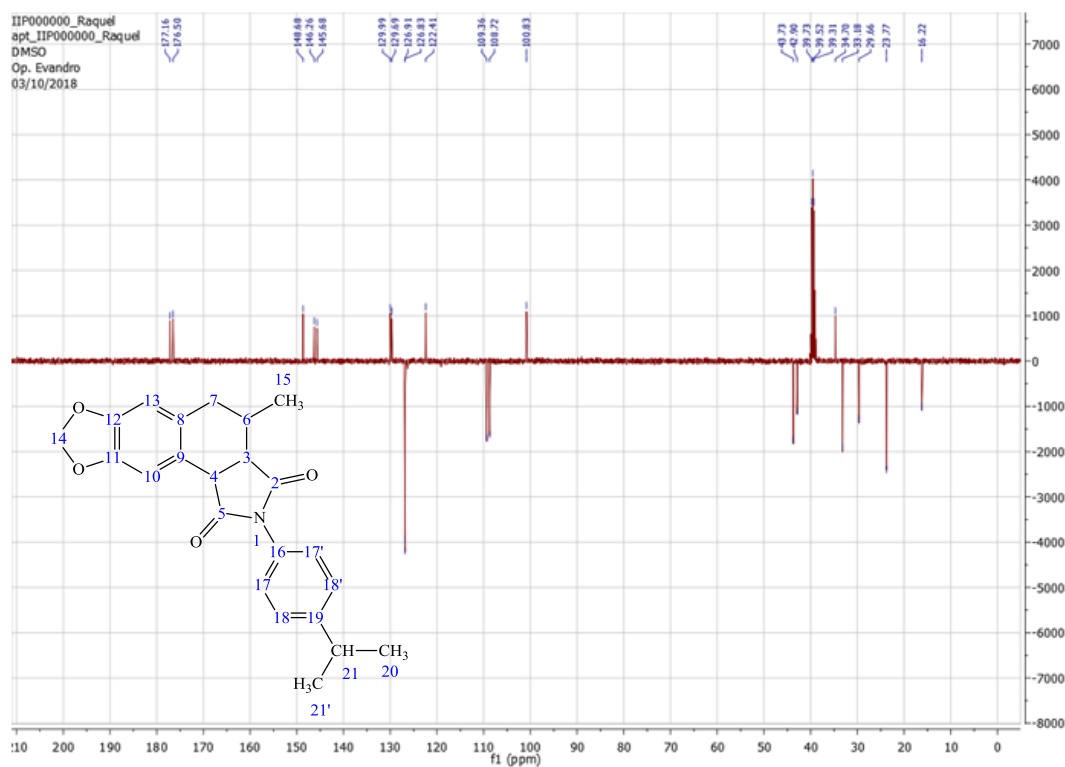
Espectro 36. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **4d** na região de 6.70 – 7.45 ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz).



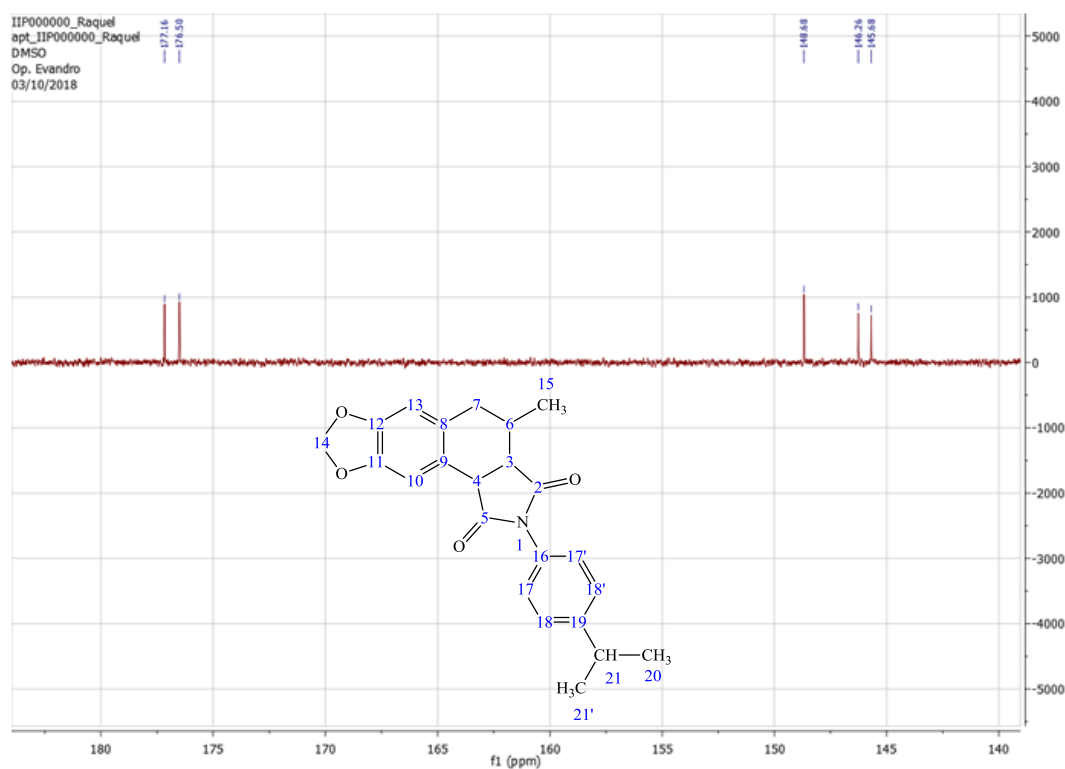
Espectro 37. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **4d** na região de 5.95 – 6.10 ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz).



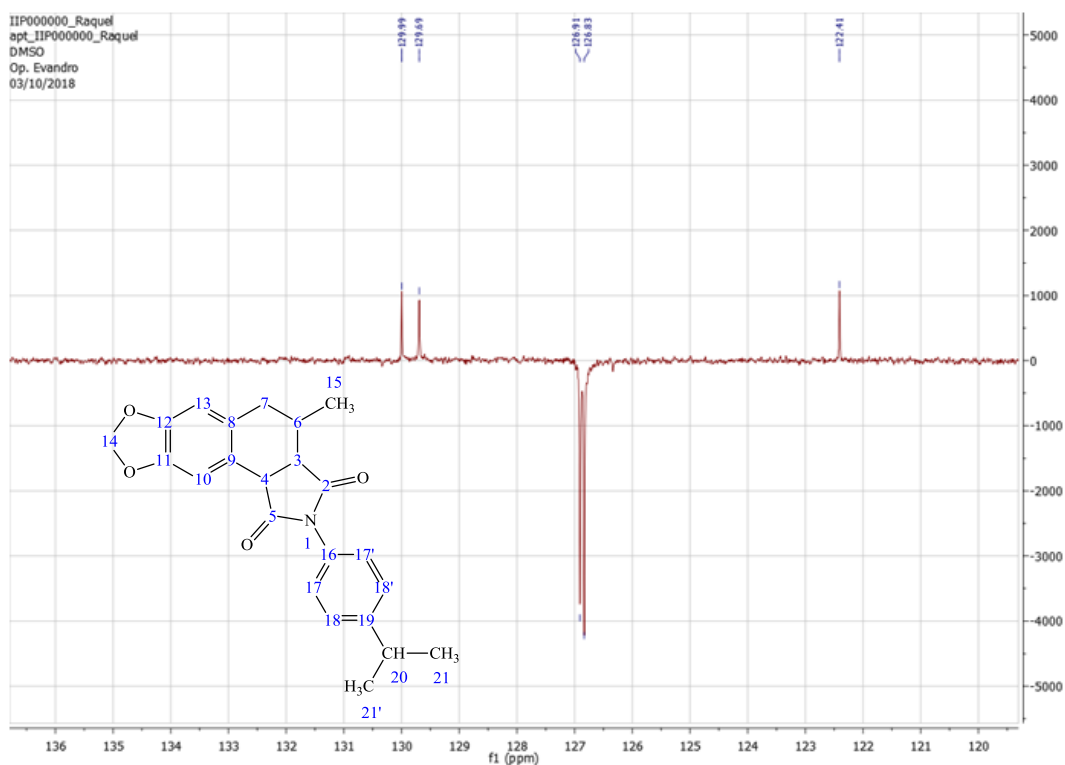
Espectro 38. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **4d** na região de 3.40 – 4.40 ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz).



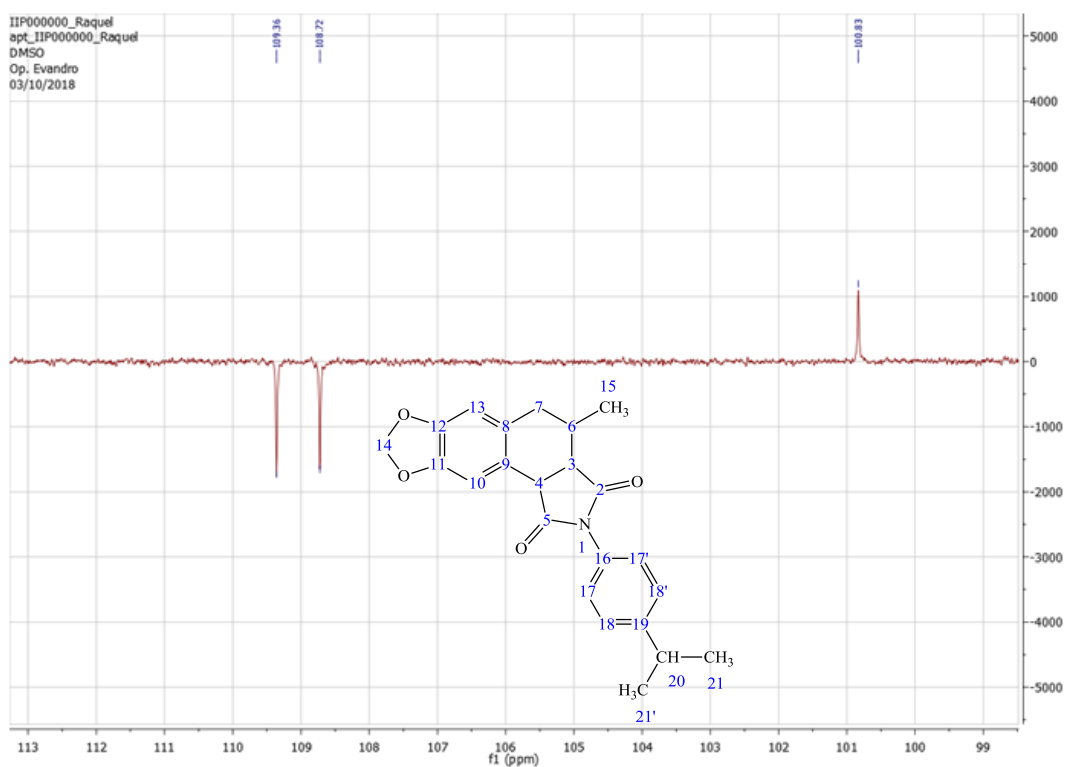
Espectro 39. Espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto **4d** (DMSO- d_6 , 100 MHz).



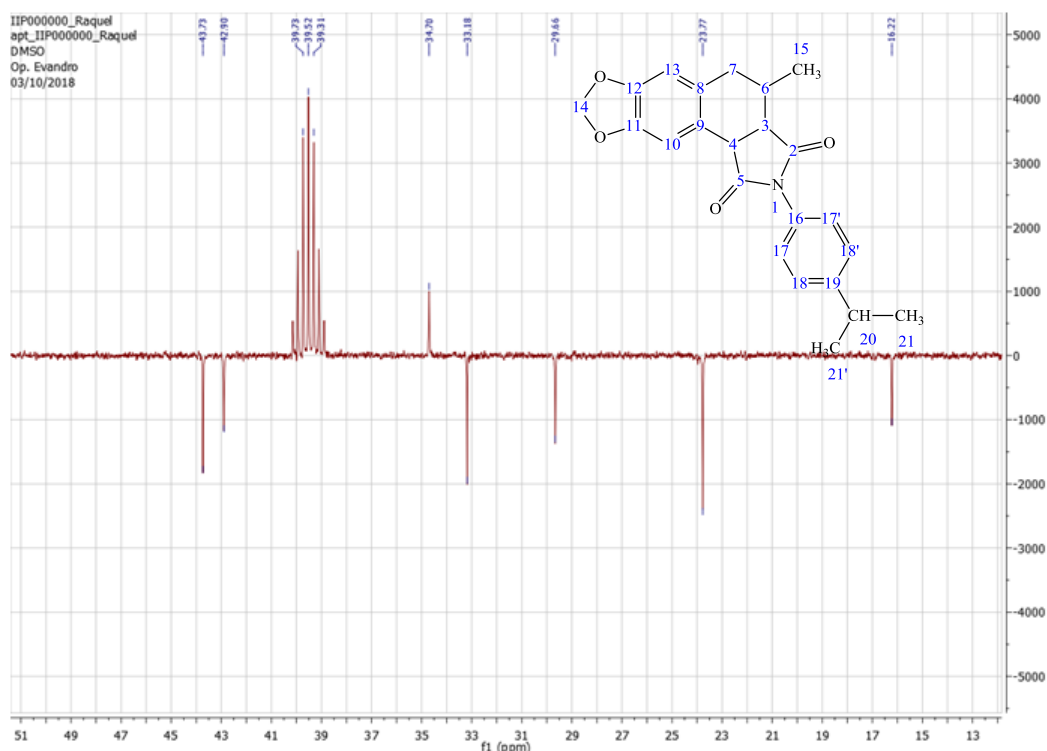
Espectro 40. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto **4d** na região de 140-180 ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz).



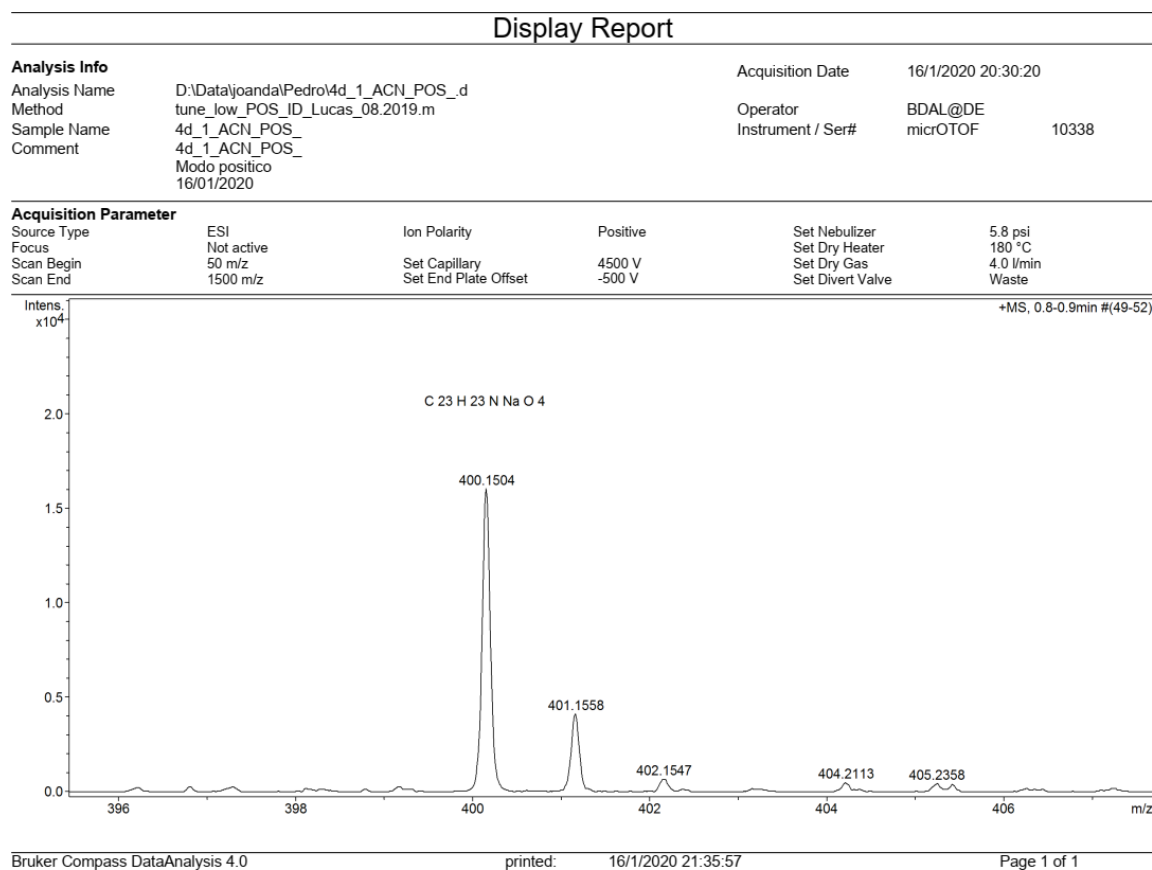
Espectro 41. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto **4d** na região de 120-136 ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz).



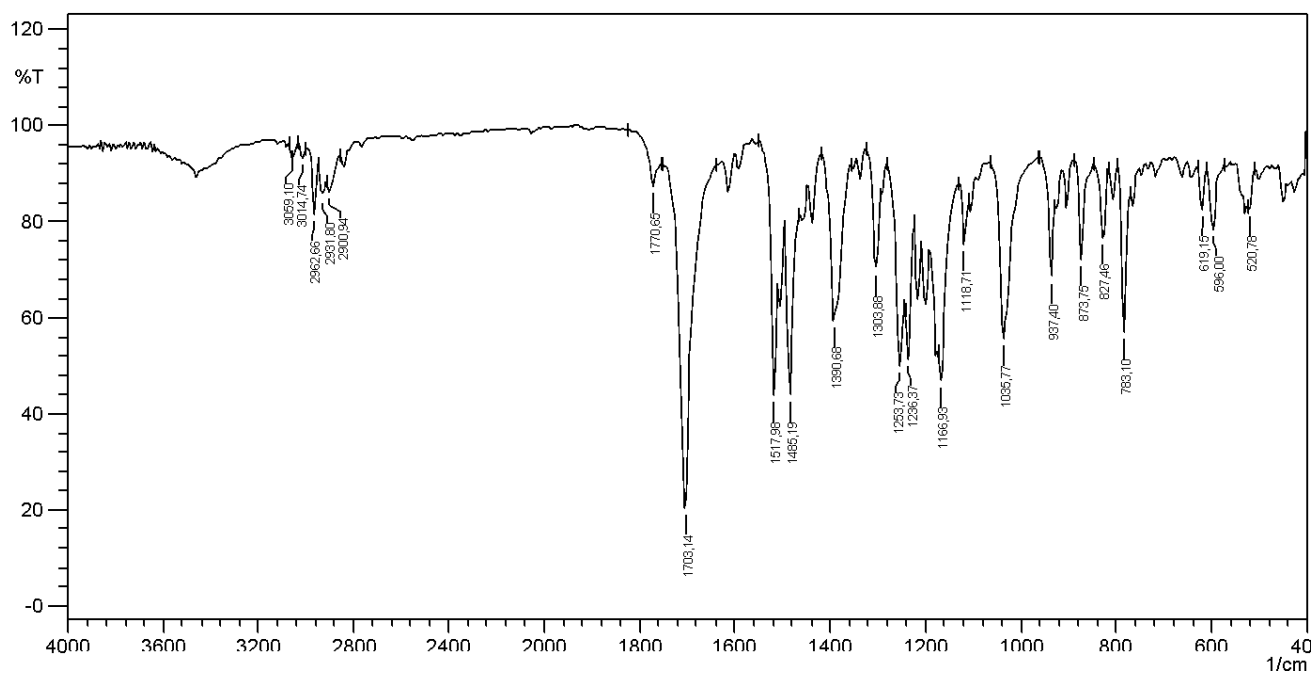
Espectro 42. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto **4d** na região de 99-113 ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz).



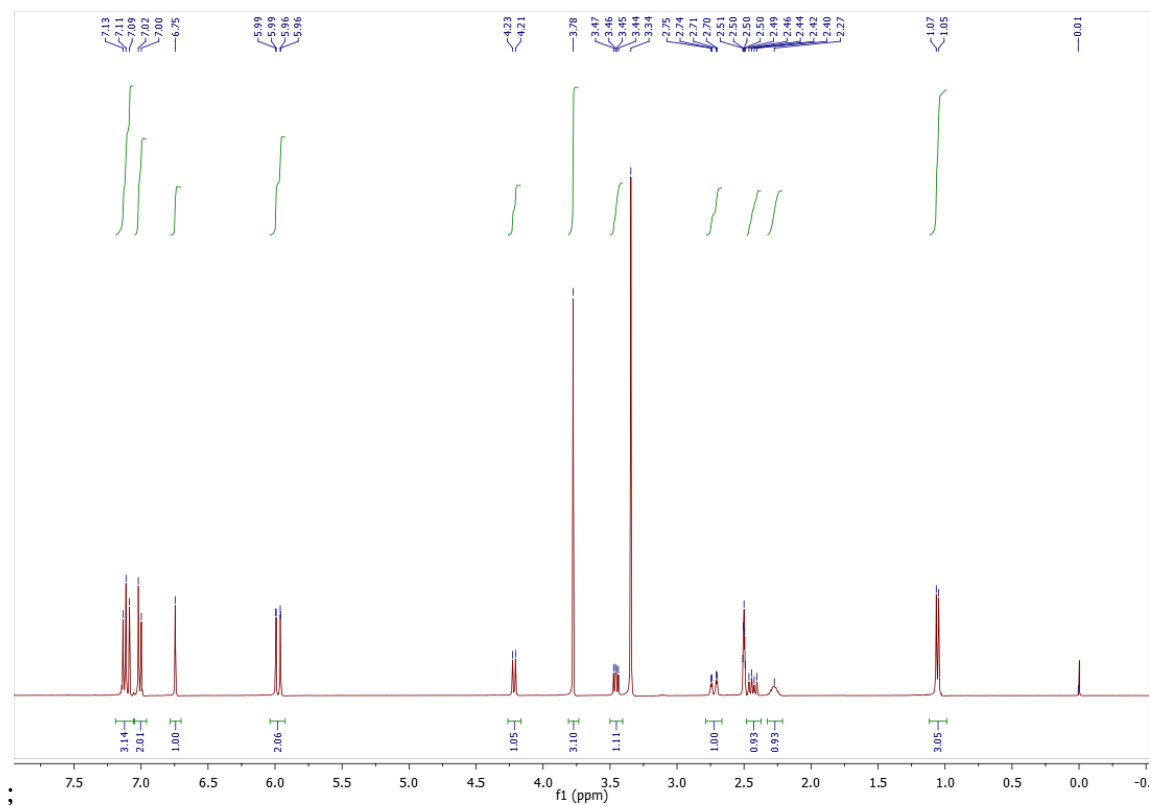
Espectro 43. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto **4d** na região de 13-51 ppm (DMSO- d_6 , 100 MHz).



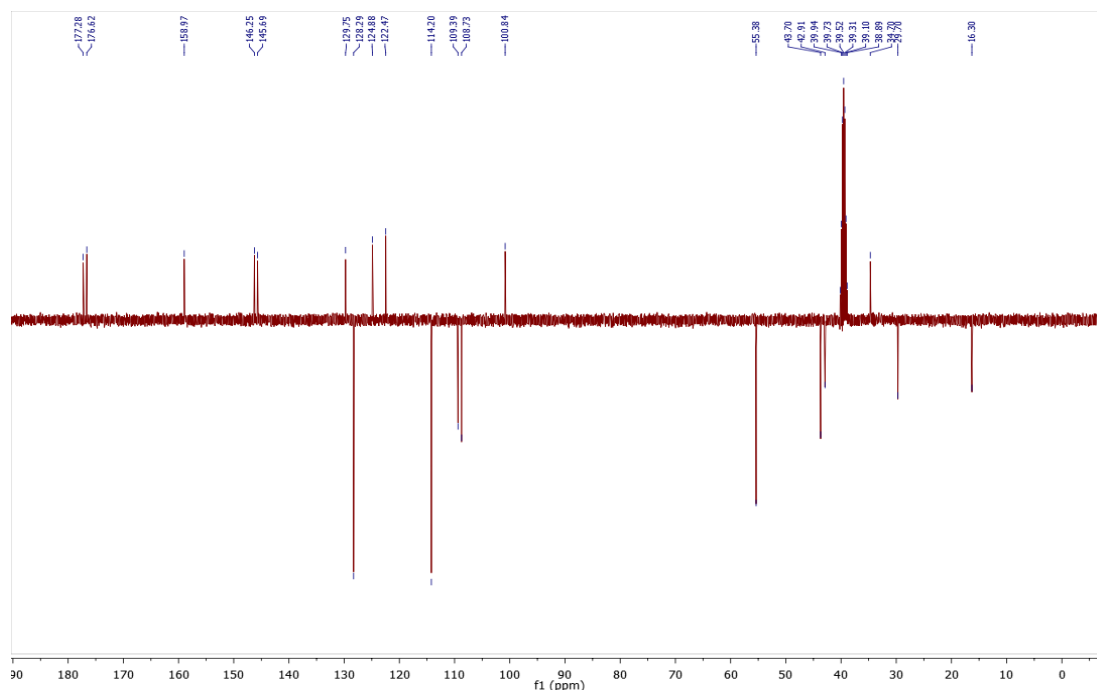
Espectro 44. Espectro de Massa do composto **4d**.



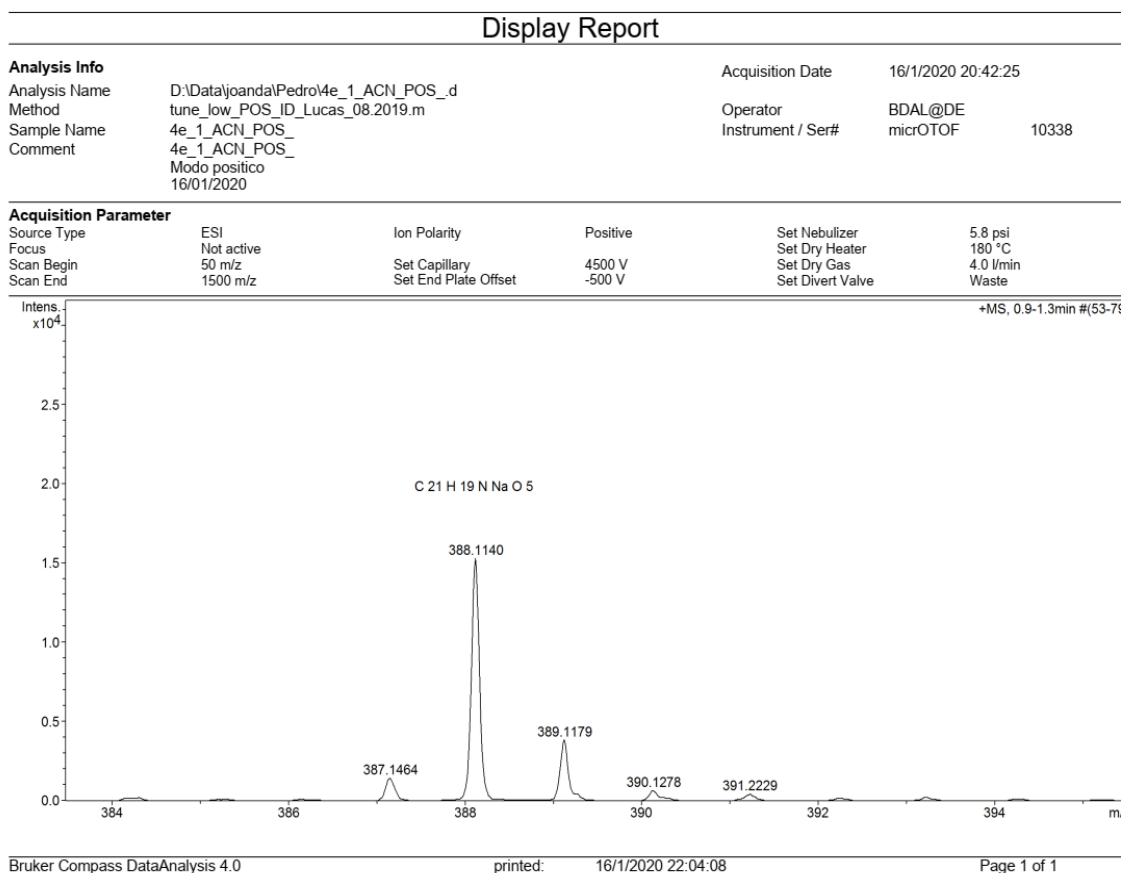
Espectro 45. Espectro FTIR (KBr, $\nu \text{ cm}^{-1}$) do composto **4e**.



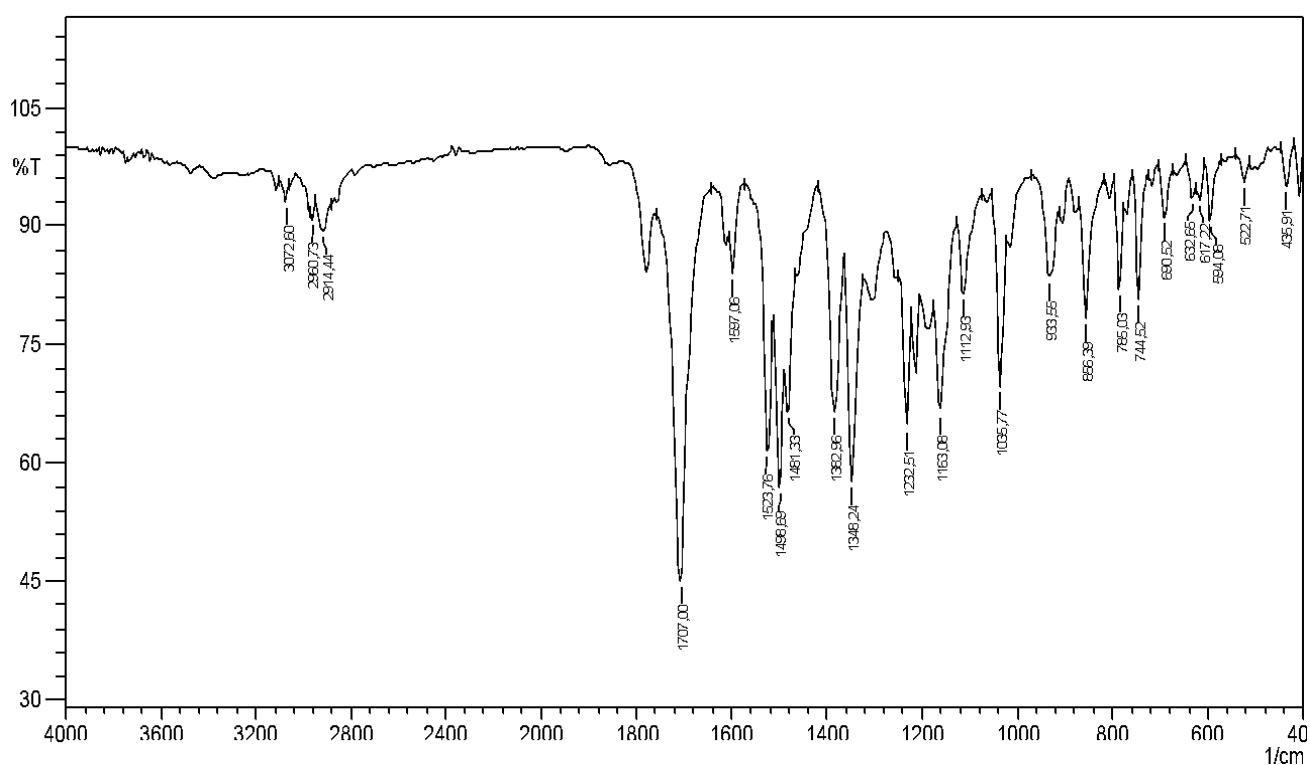
Espectro 46. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **4e**.



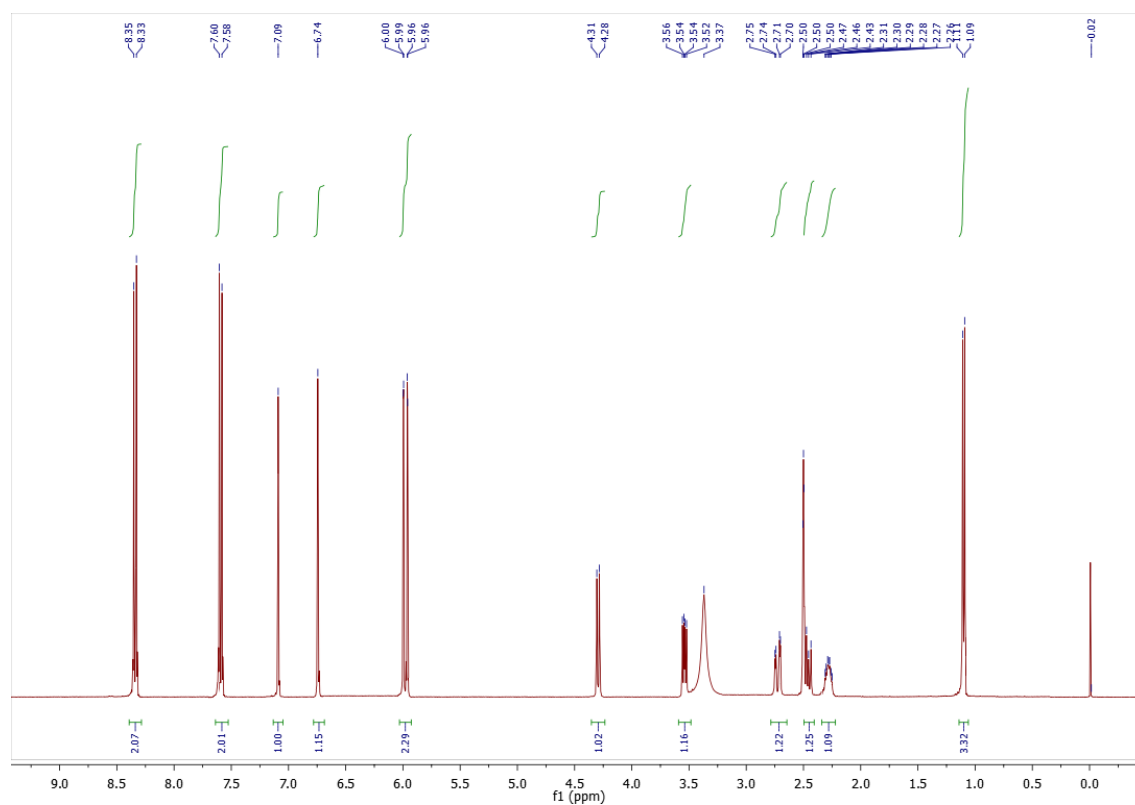
Espectro 47. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6) do composto **4e**.



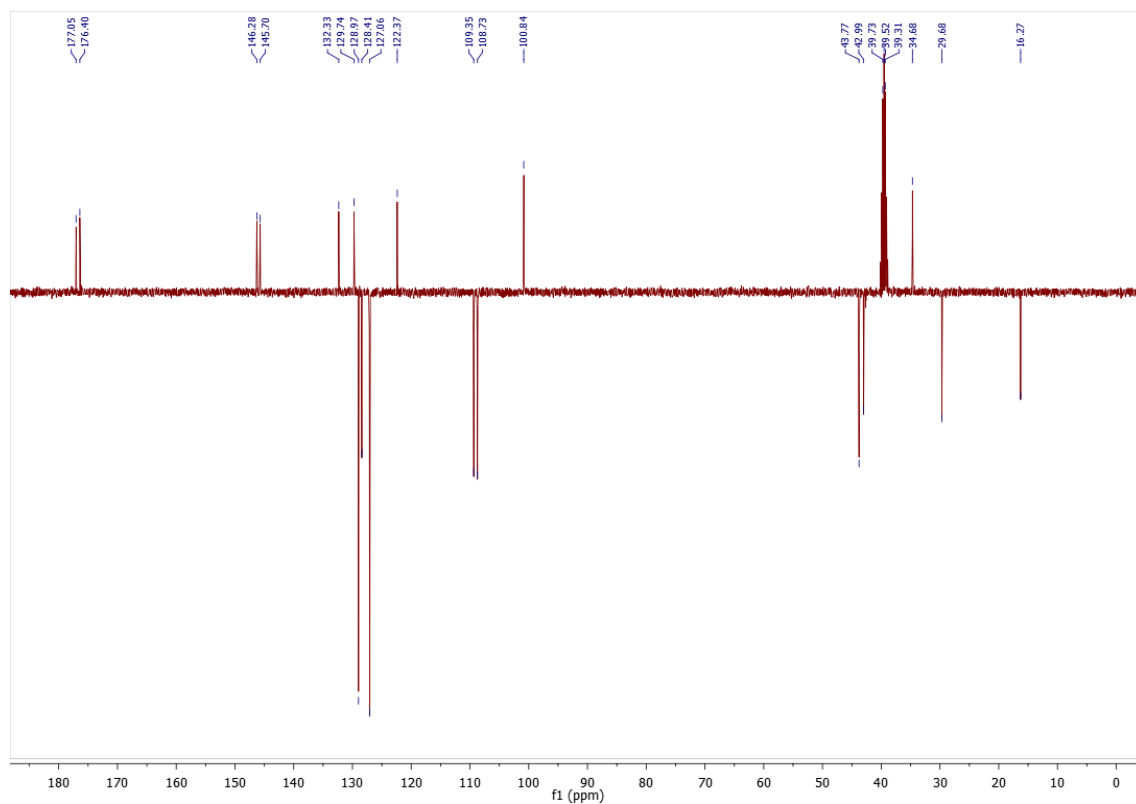
Espectro 48. Espectro de Massa do composto **4e**.



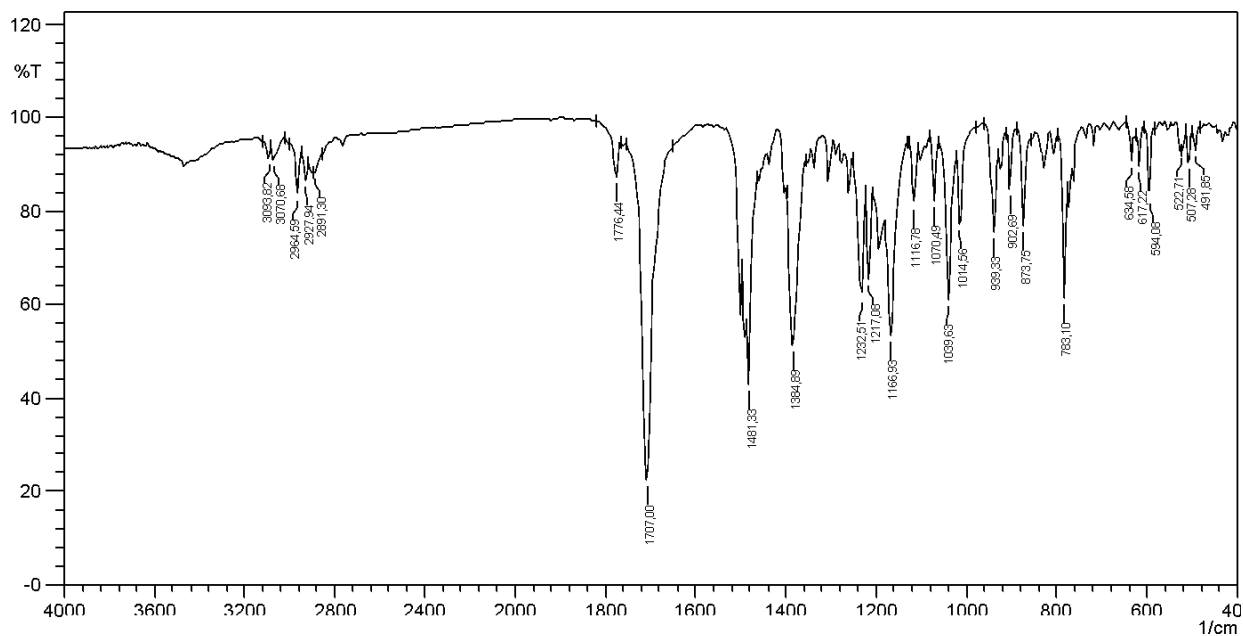
Espectro 49. Espectro de FTIR (KBr, v cm^{-1}) do composto **4f**.



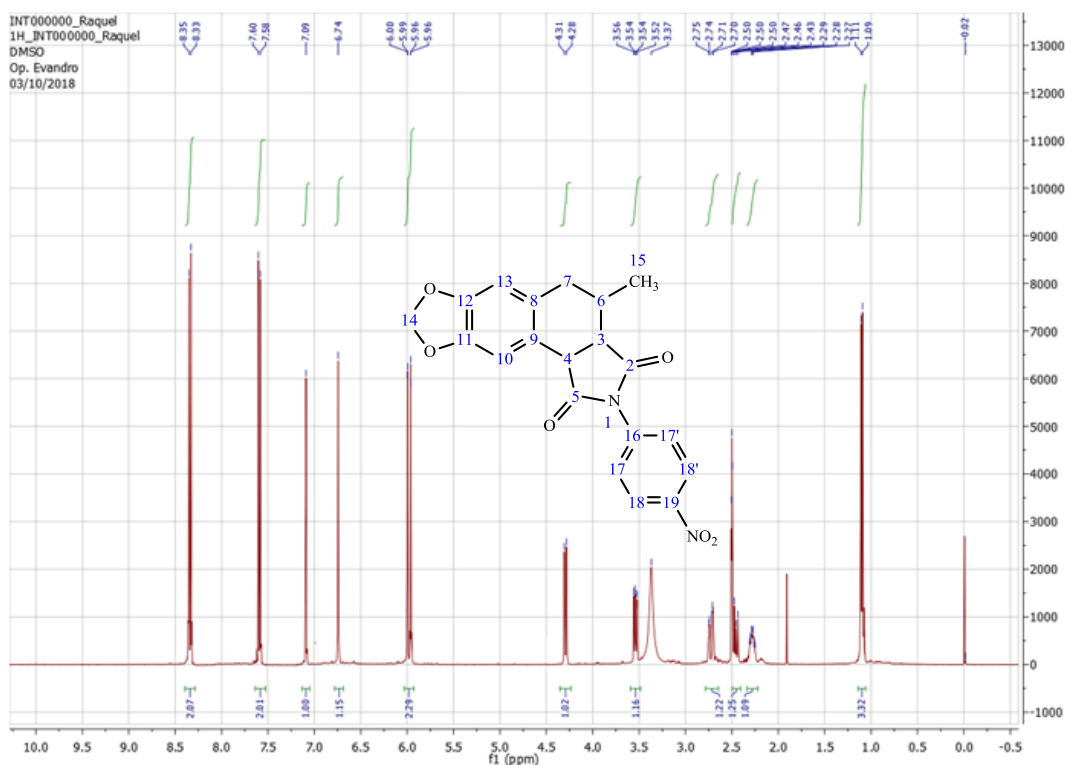
Espectro 50. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **4f**.



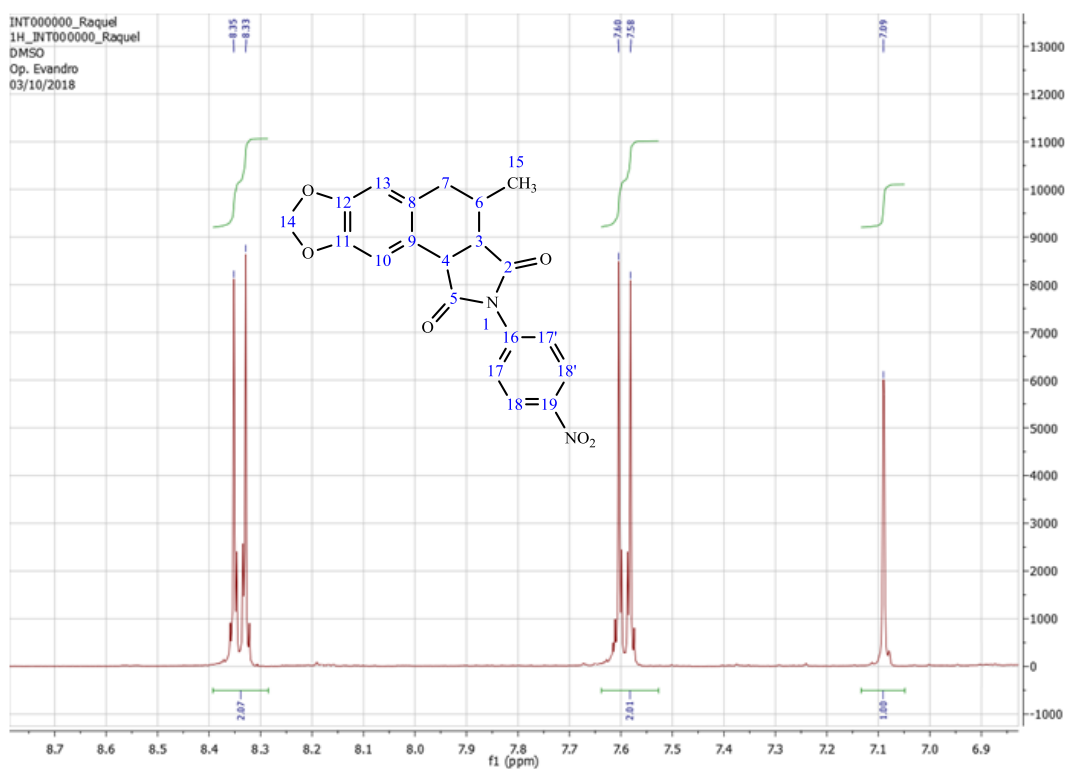
Espectro 51. Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) do composto **4f**.



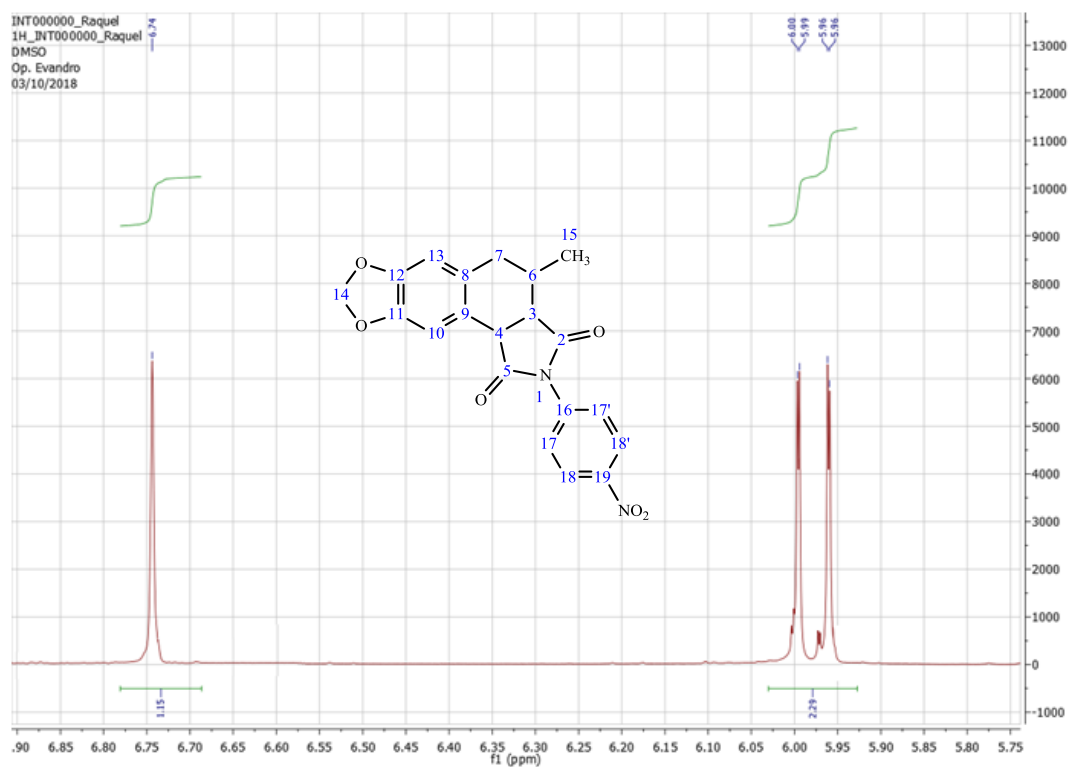
Espectro 52. Espectro de FTIR (KBr, ν cm⁻¹) do composto **4g**.



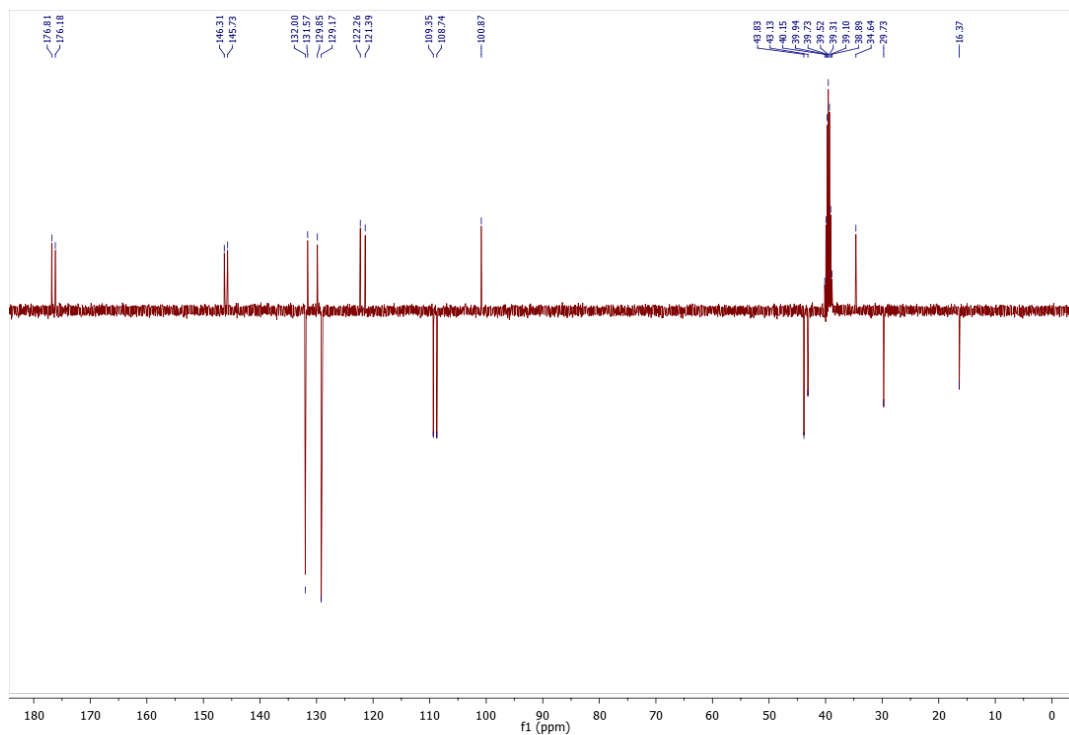
Espectro 53. Espectro de RMN ^1H do composto **4g** (DMSO- d_6 400 MHz).



Espectro 54. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **4g** na região de 6.9 - 8,7 ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz).



Espectro 55. Expansão do espectro de RMN ¹H do composto **4g** na região de 5.75 – 6.85 ppm (DMSO-d₆, 400 MHz).



Espectro 56. Espectro de RMN de ¹³C (101 MHz, DMSO-d₆) do composto **4g**.

Display Report

Analysis Info

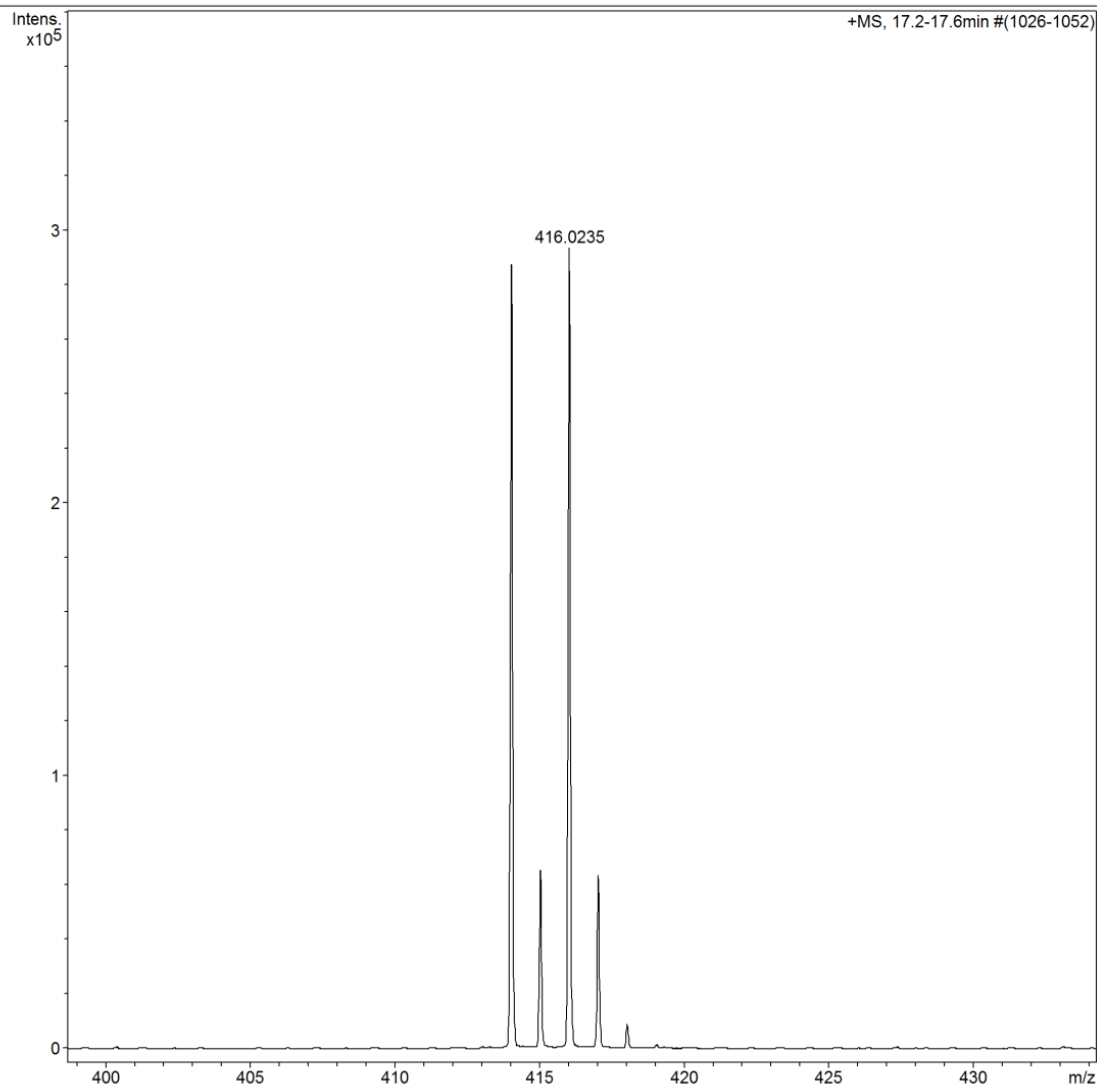
Analysis Name D:\Data\laiane\Natalia\4G_lcms_pos_1-1_01_509.d
Method tune_low_POS_LC_65MIN.m
Sample Name 4G_lcms_pos
Comment

Acquisition Date 30/1/2020 14:54:13

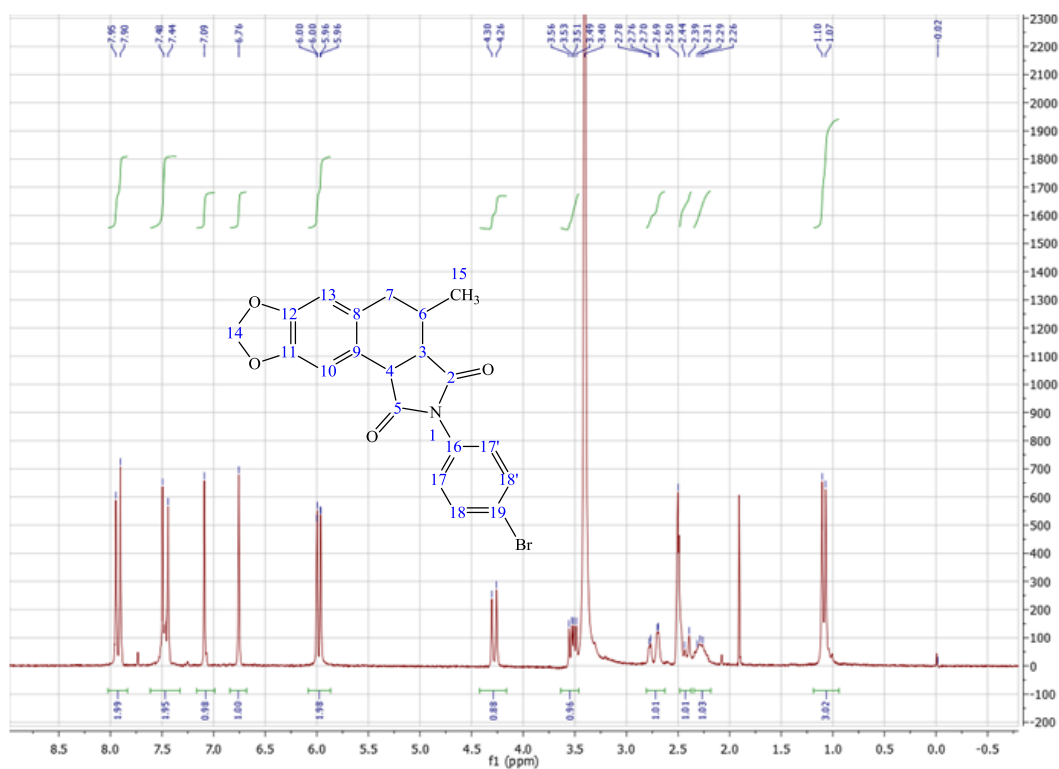
Operator BDAL@DE
Instrument / Ser# micrOTOF 10338

Acquisition Parameter

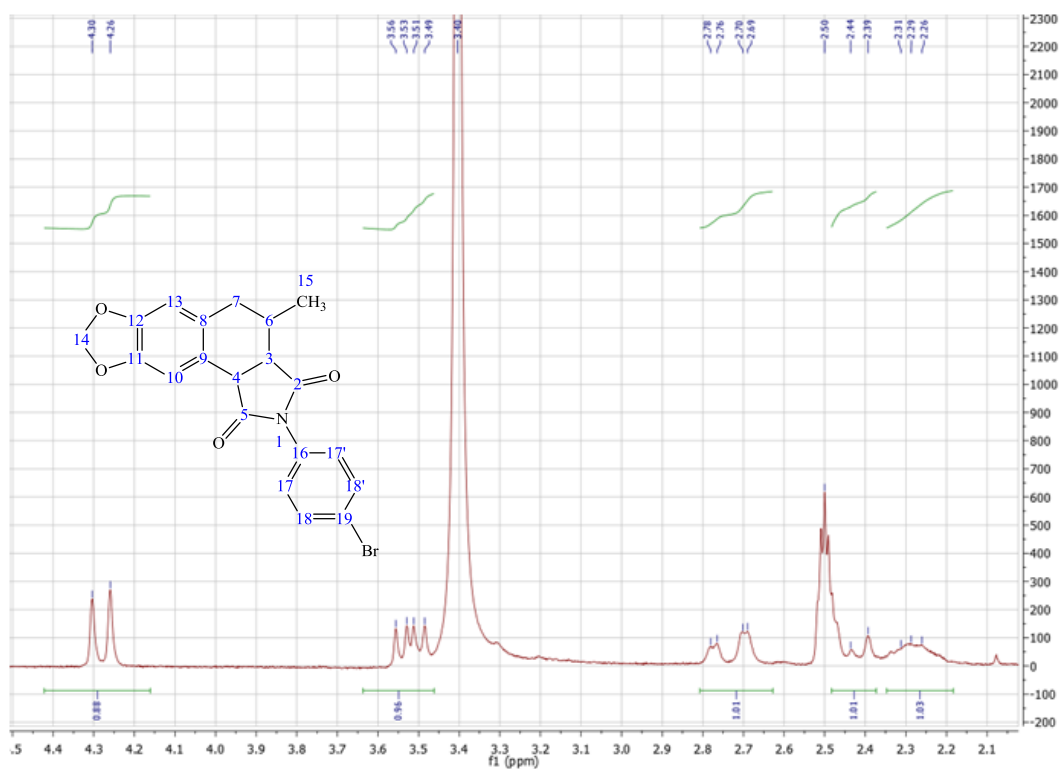
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	49.3 psi
Focus	Not active			Set Dry Heater	300 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.5 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste



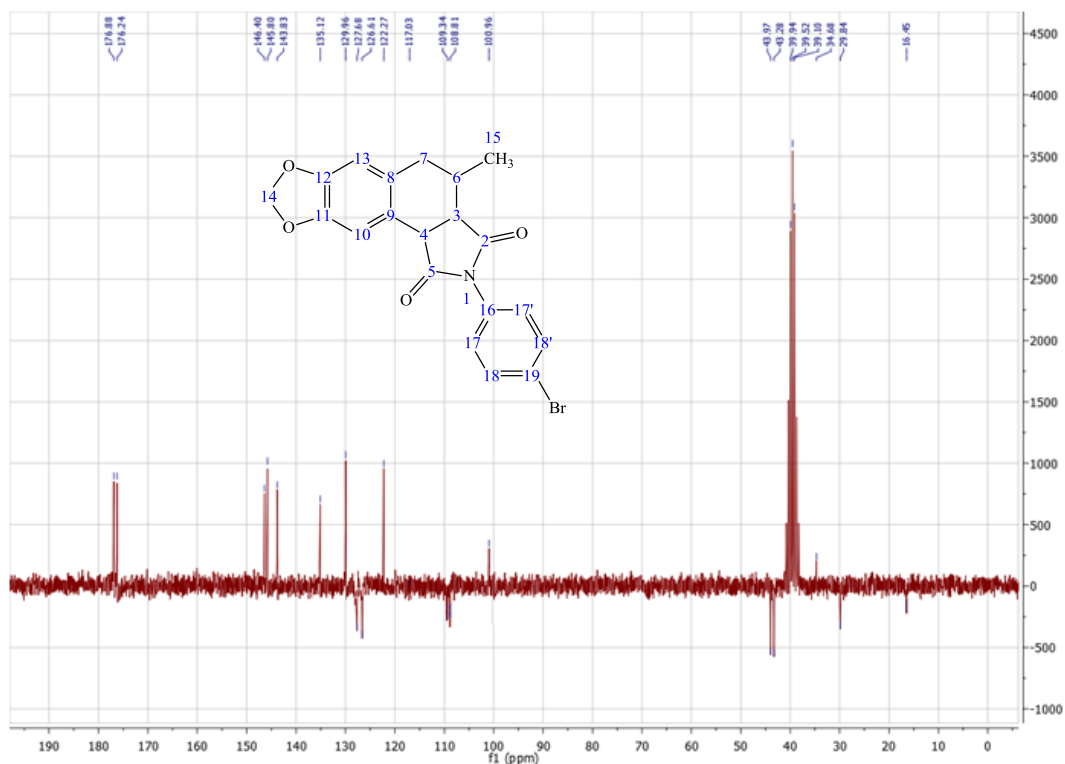
Espectro 57. Espectro de Massa do composto **4g**.



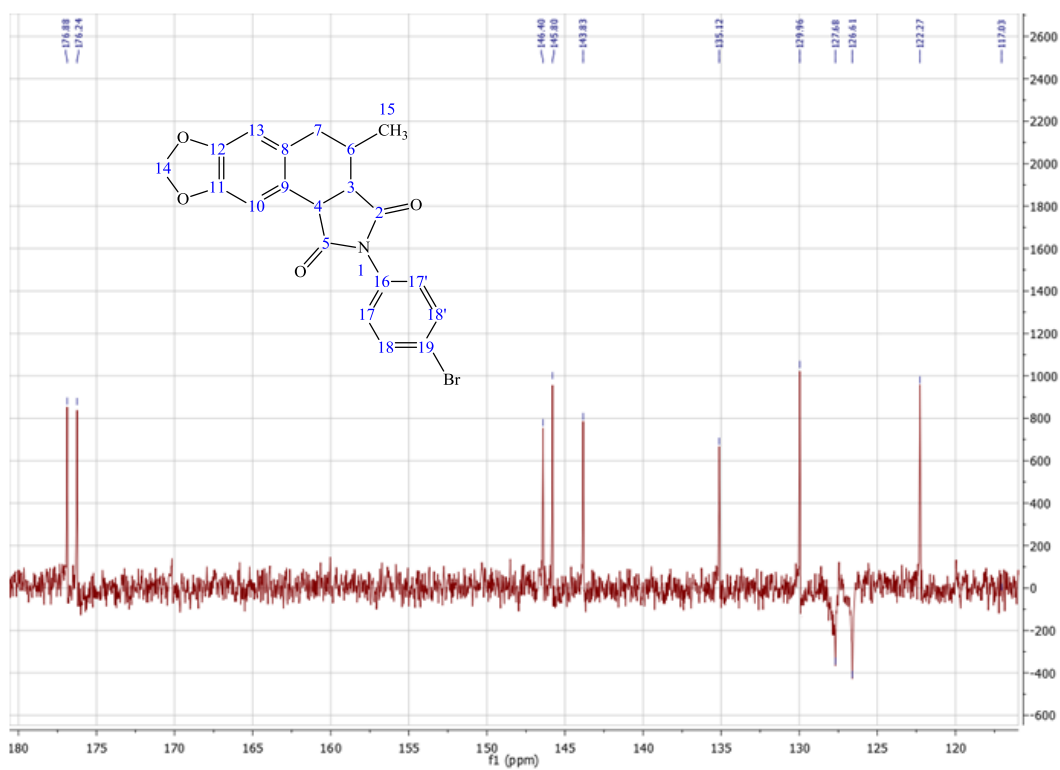
Espectro 58. Espectro de RMN ^1H do composto **4h** (DMSO- d_6 400 MHz).



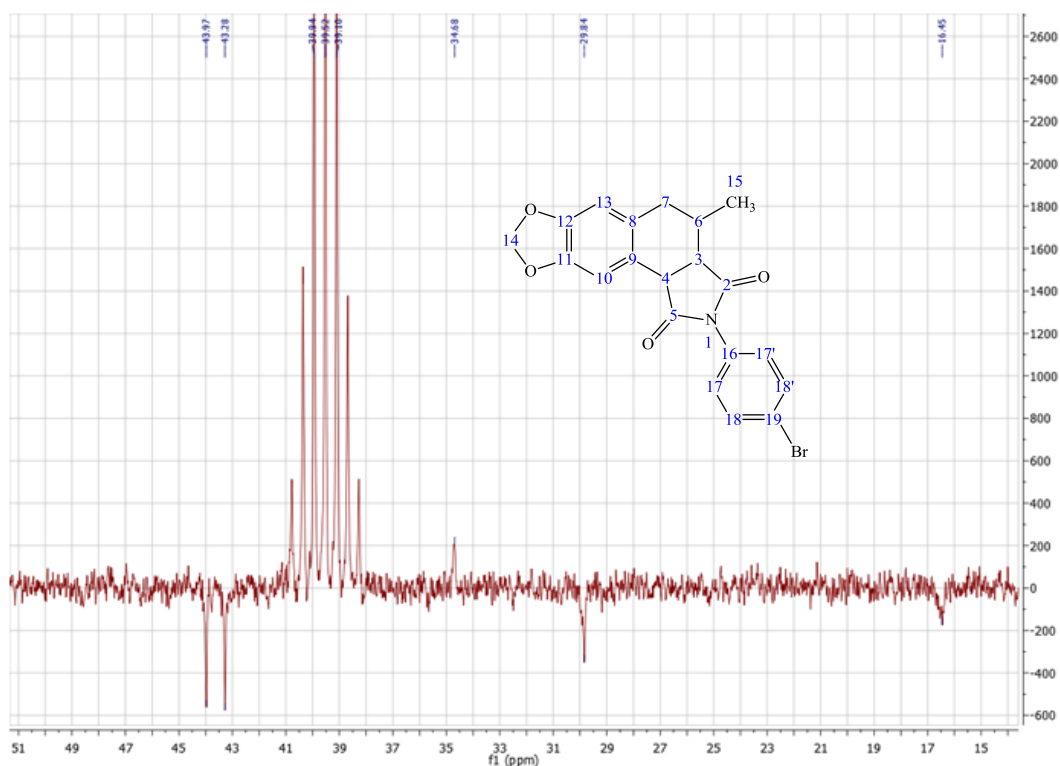
Espectro 59. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **4h** na região de 2.1-4.4 ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz).



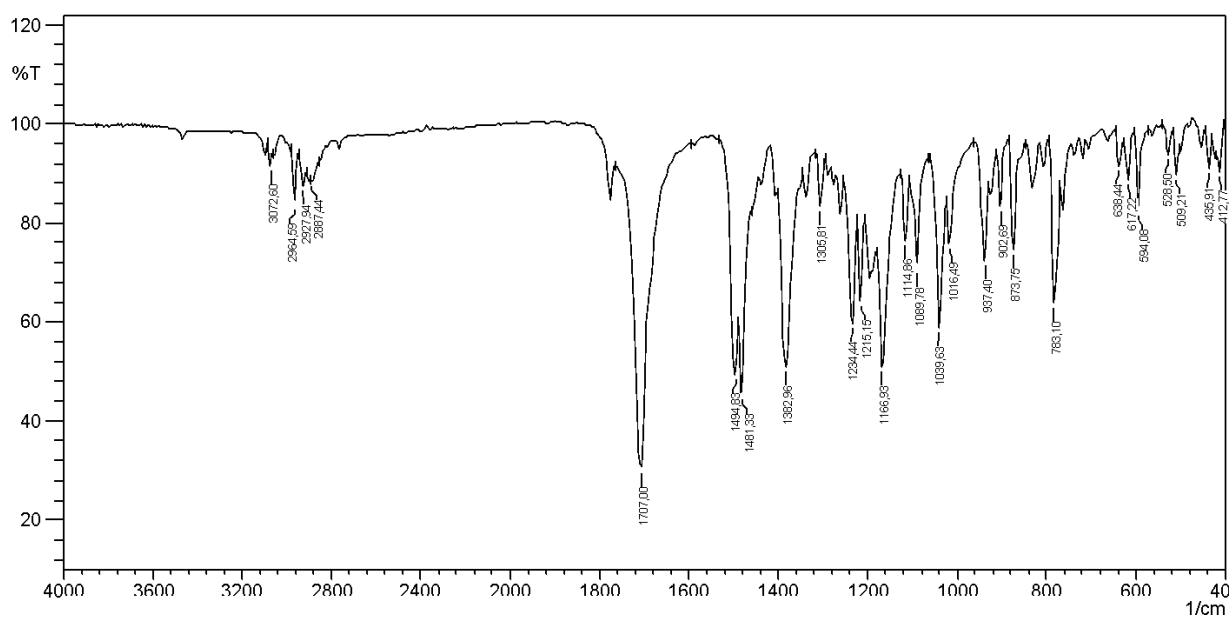
Espectro 60. Espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto **4h** (DMSO- d_6 , 100 MHz).



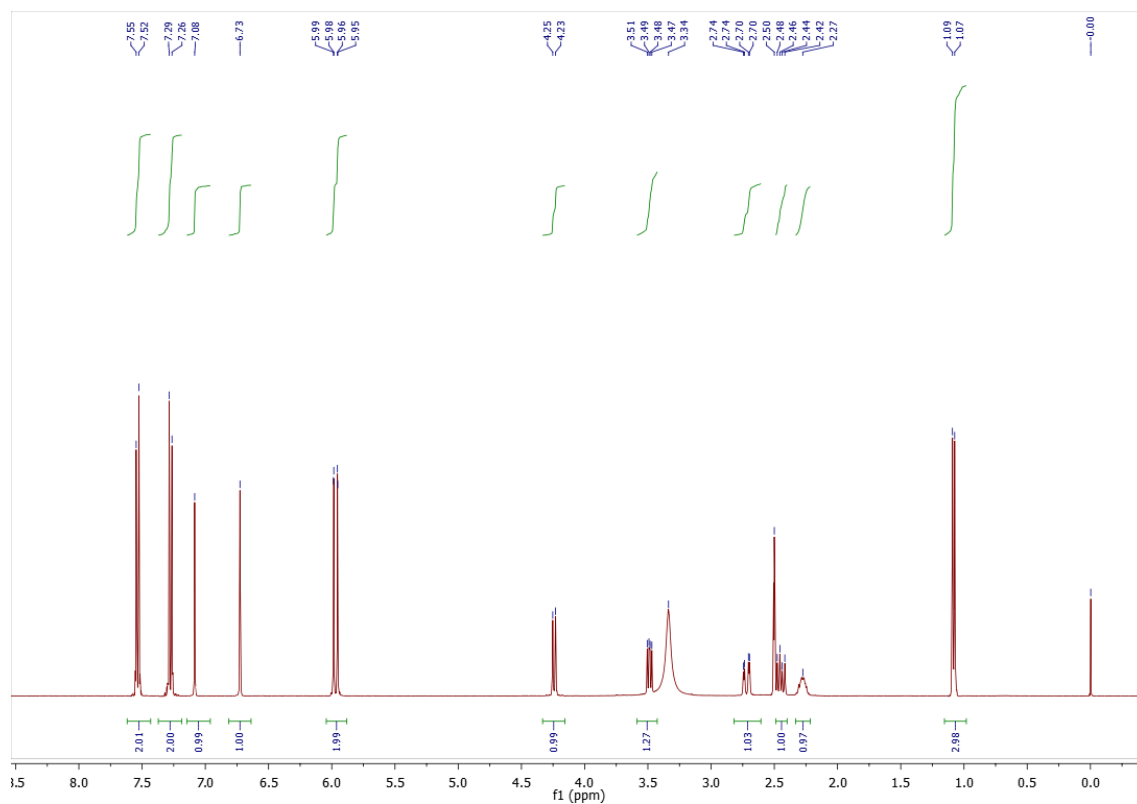
Espectro 61. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) DMSO- d_6 , 100 MHz do composto **4h** na região de 120-180 ppm.



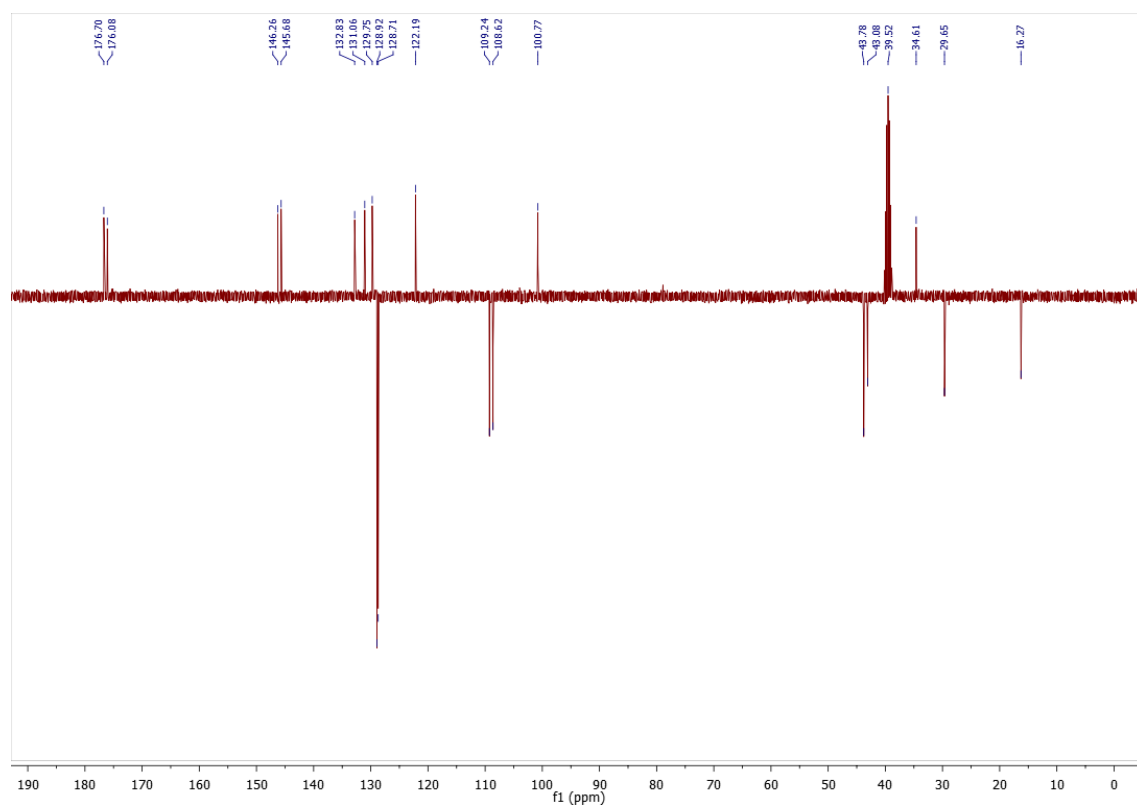
Espectro 62. Expansão do espectro de RMN ¹³C (APT) DMSO-d₆, 100 MHz do composto **4h** na região de 15-51 ppm.



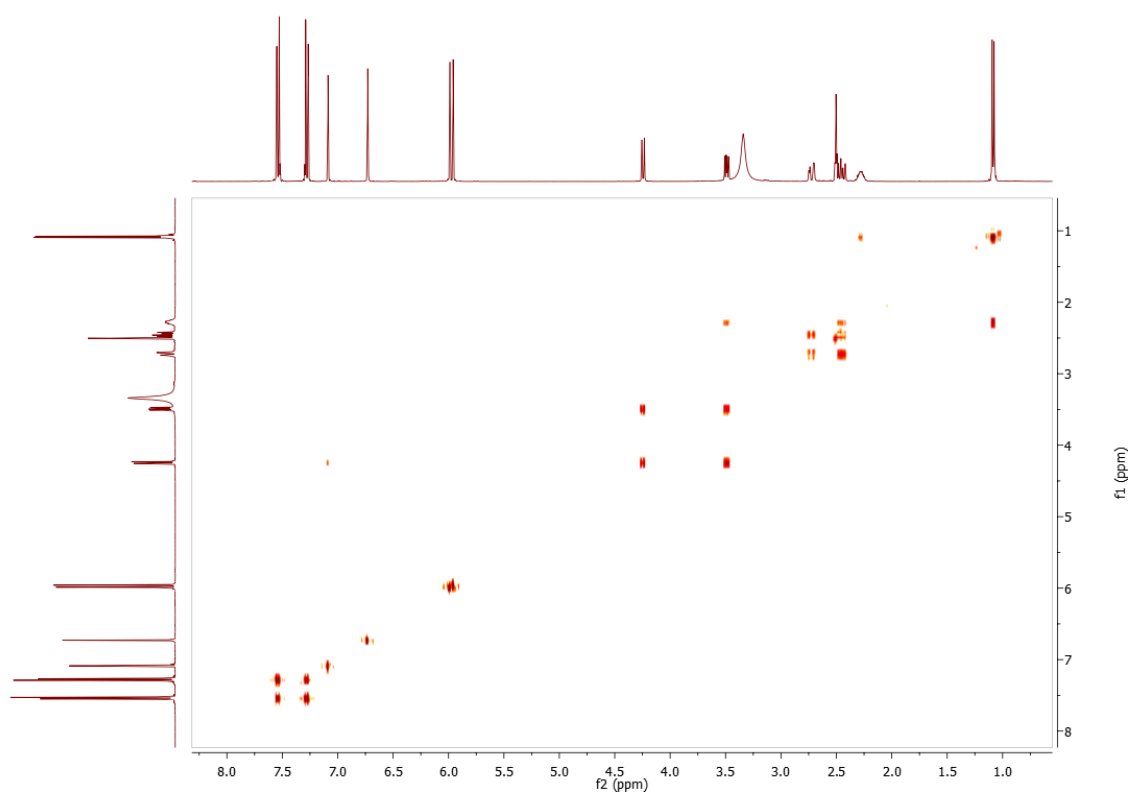
Espectro 63. Espectro de FTIR (KBr, v cm⁻¹) do composto **4h**.



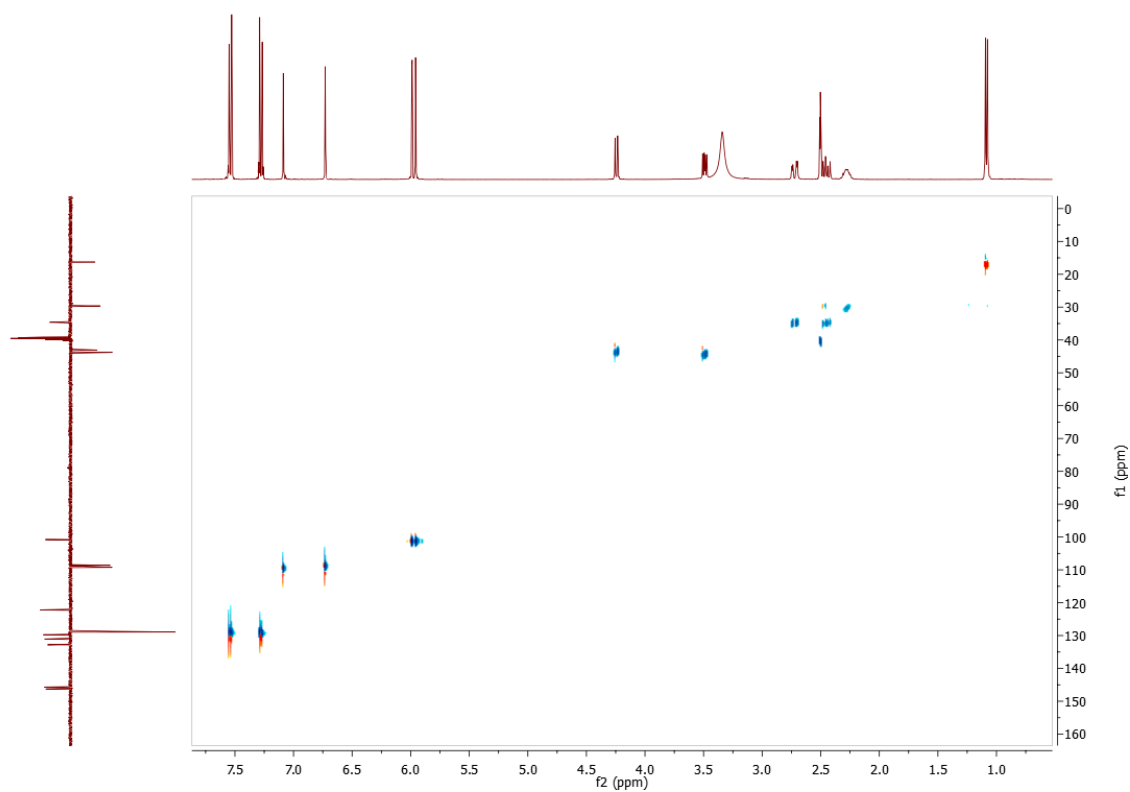
Espectro 64. Espectro de RMN de ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **4h**.



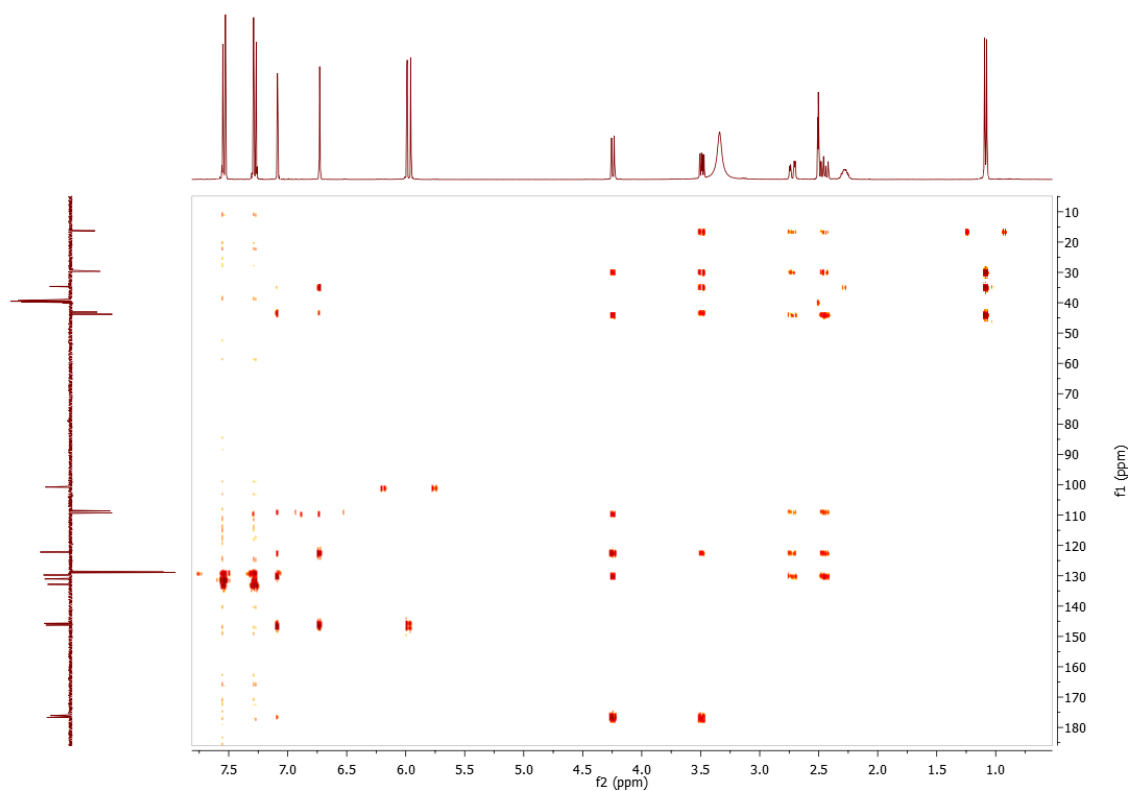
Espectro 65. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6) do composto **4h**.



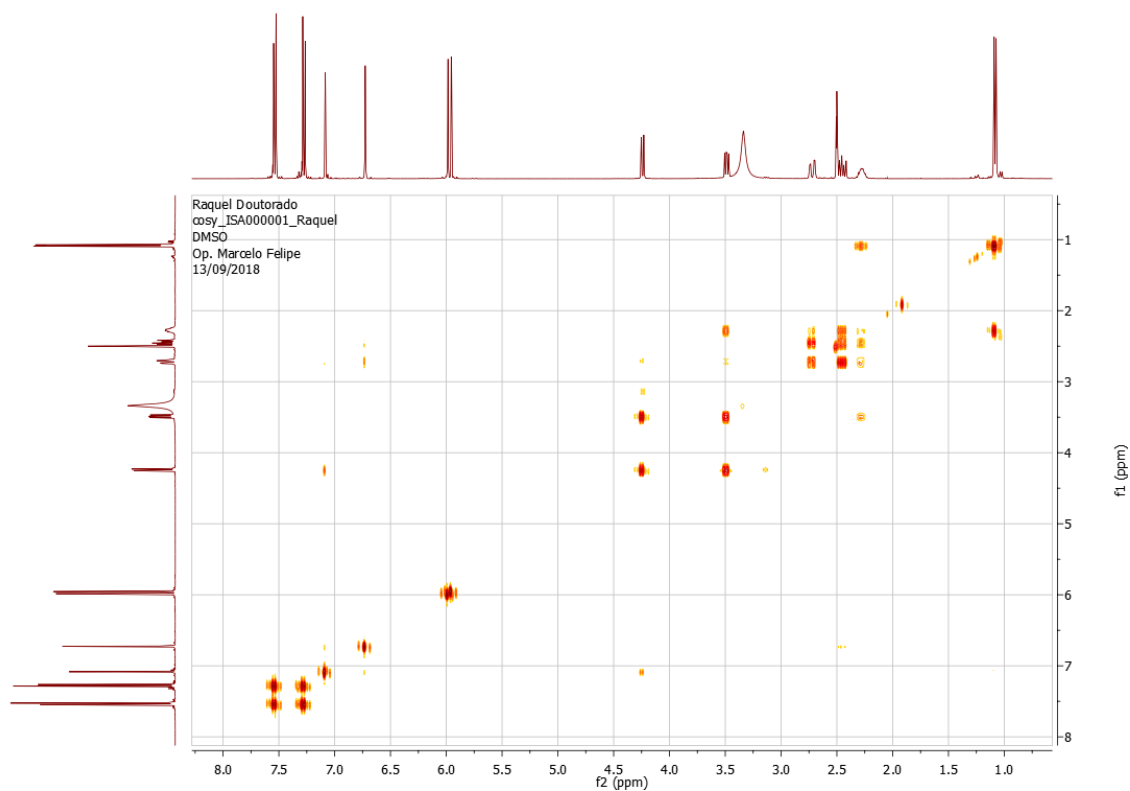
Espectro 66. Espectro de RMN ^1H , ^1H -COSY (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **4h**.



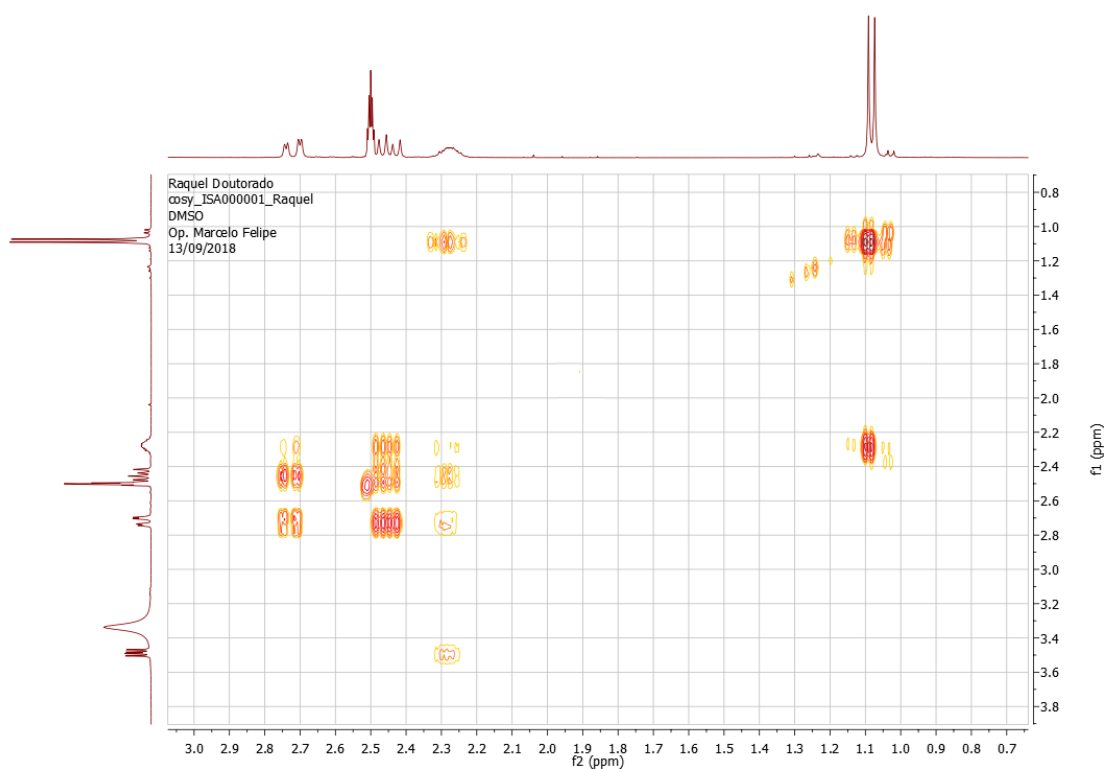
Espectro 67. Espectro de RMN de ^1H e ^{13}C - HSQC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **4h**.



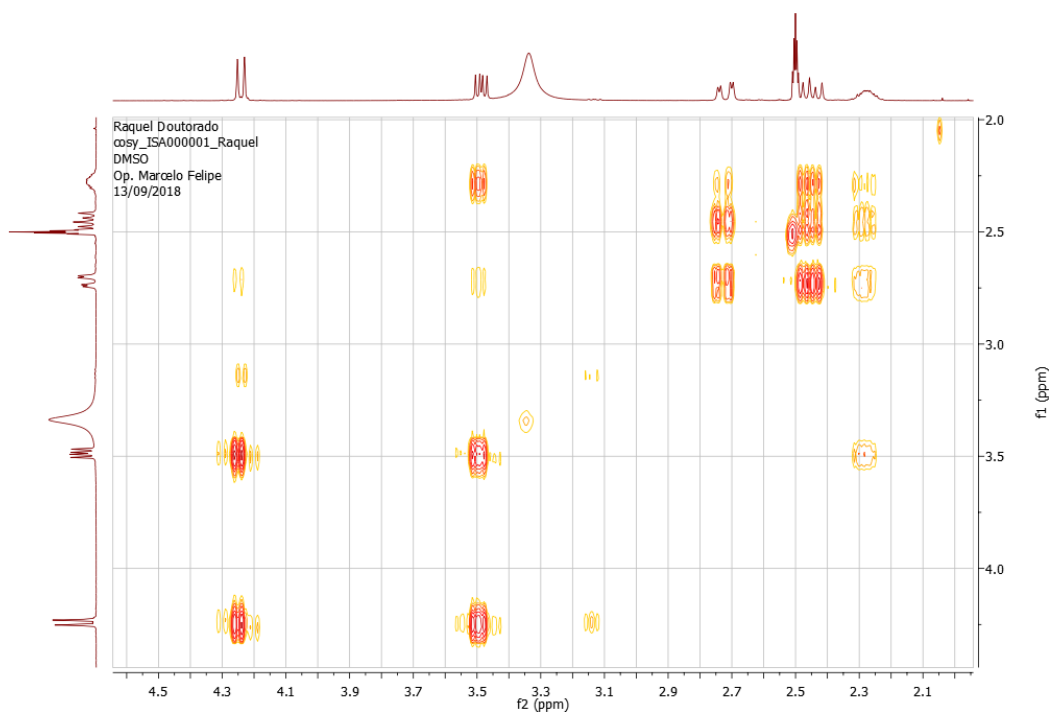
Espectro 68. Espectro de RMN ^1H e ^{13}C -HMBC (400 MHz, DMSO- d_6) do composto **4h**.



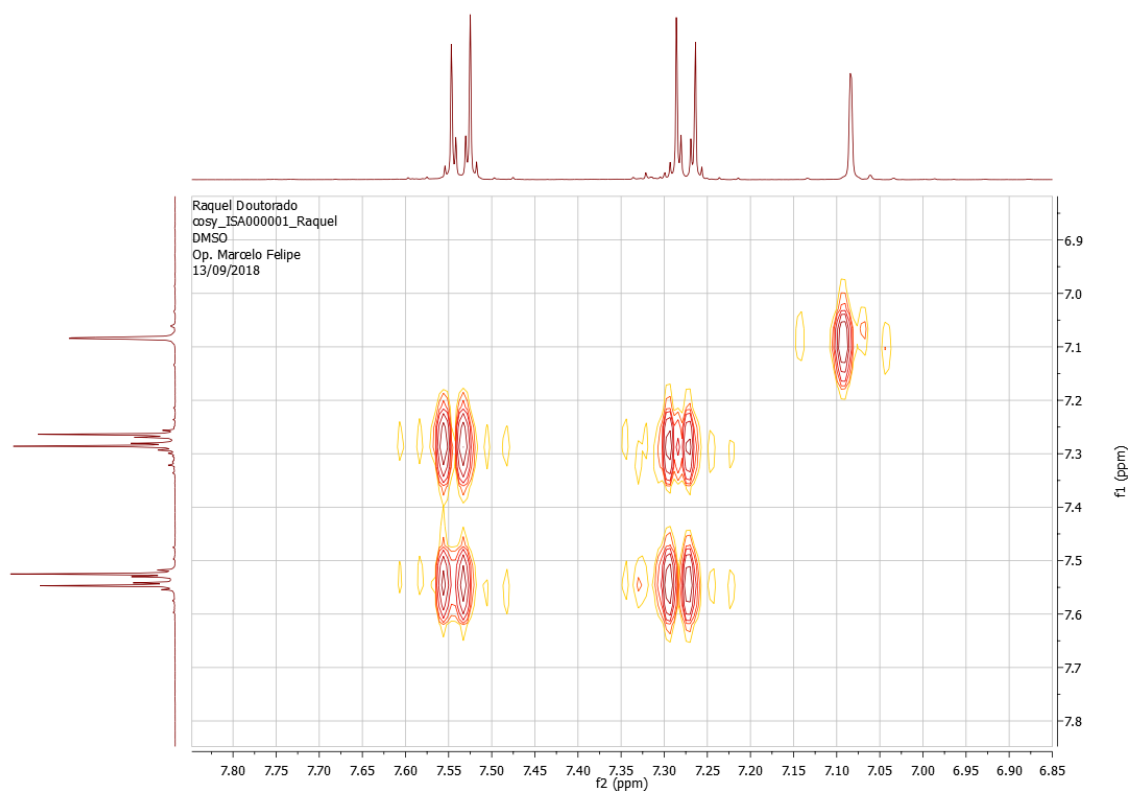
Espectro 69. Espectro RMN 2D de COSY (^1H x ^1H) do composto **4h**.



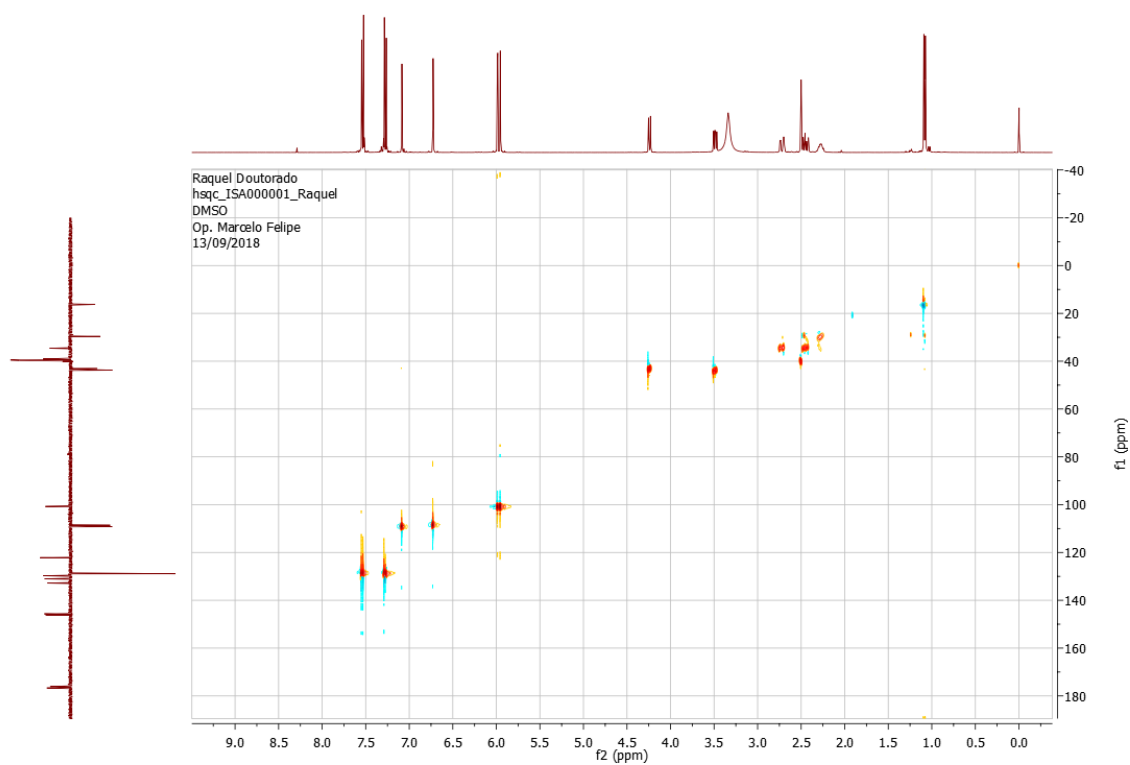
Espectro 70. Expansão de RMN 2D - COSY (¹H x ¹H) do composto **4h** na região de 0.7 – 3.0 ppm.



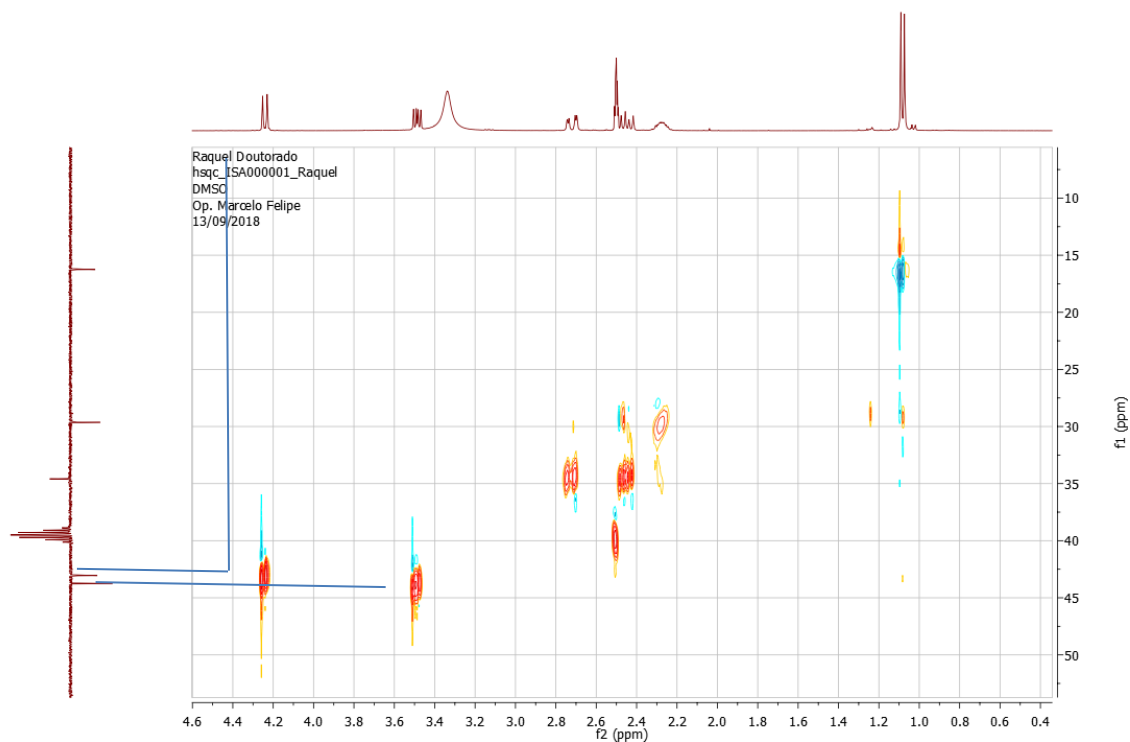
Espectro 71. Expansão de RMN 2D - COSY (¹H x ¹H) do composto **4h** na região de 2,1 – 4,5 ppm.



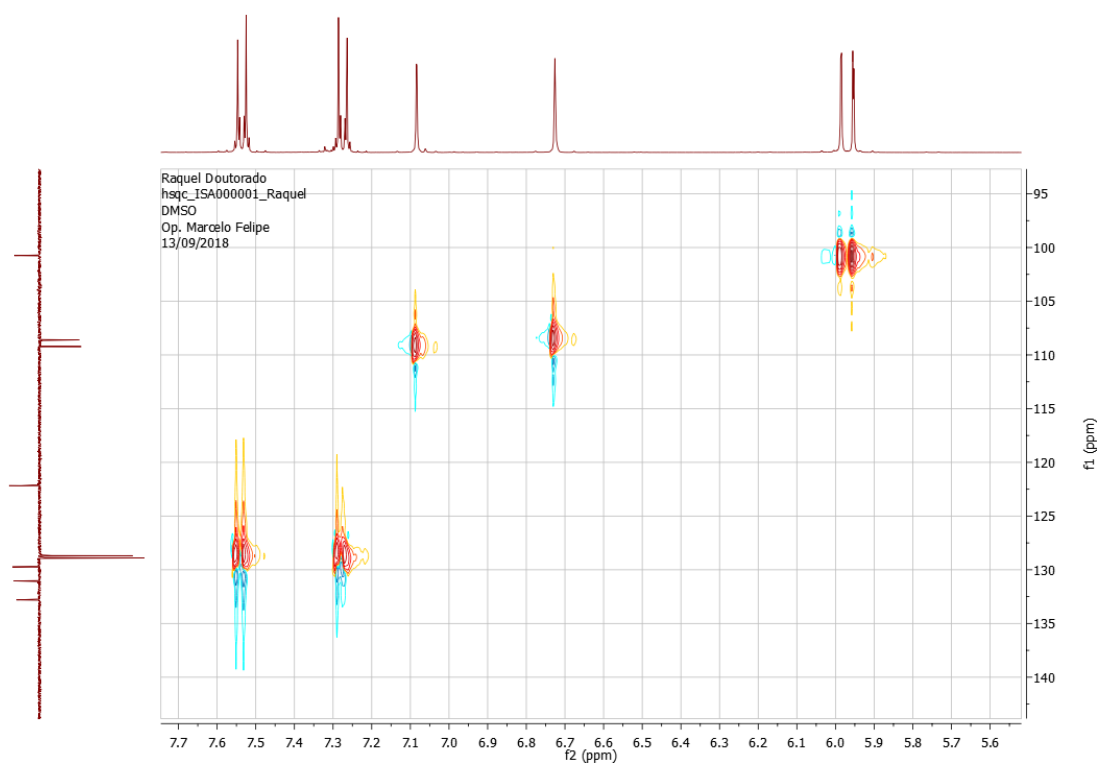
Espectro 72. Expansão de RMN 2D - COSY ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$) do composto **4h** na região de 6.85 – 7.80 ppm.



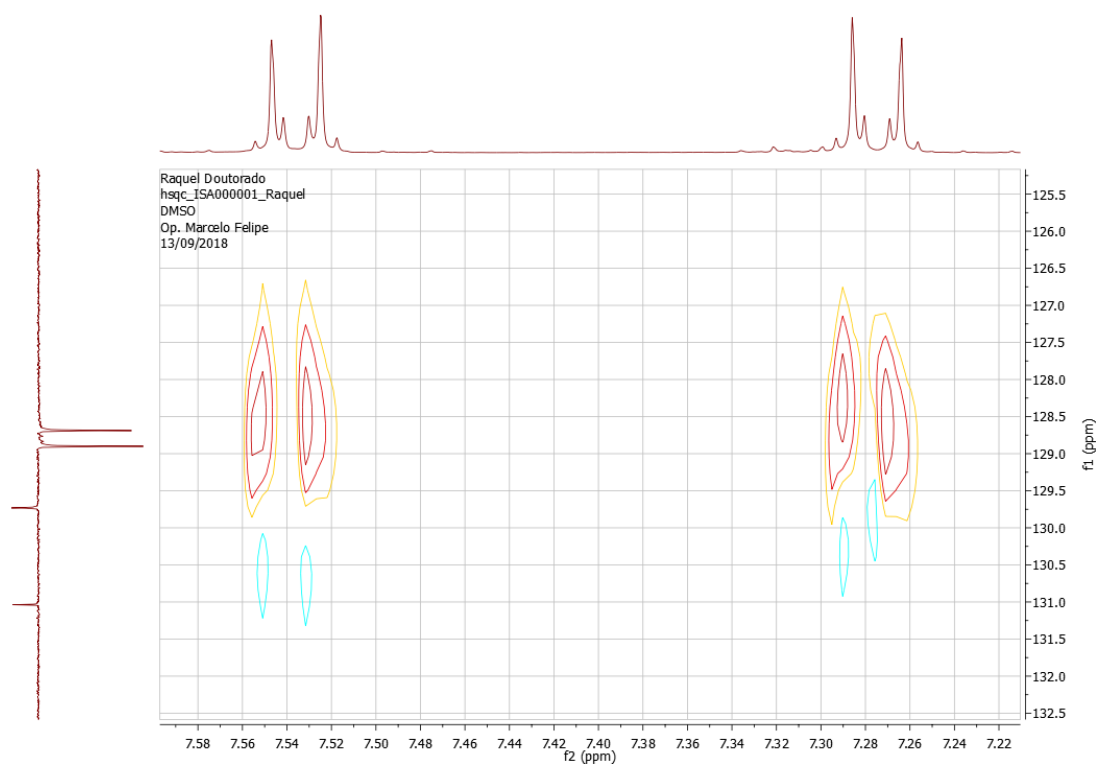
Espectro 73. Espectro de RMN 2D - HSQC do composto **4h**.



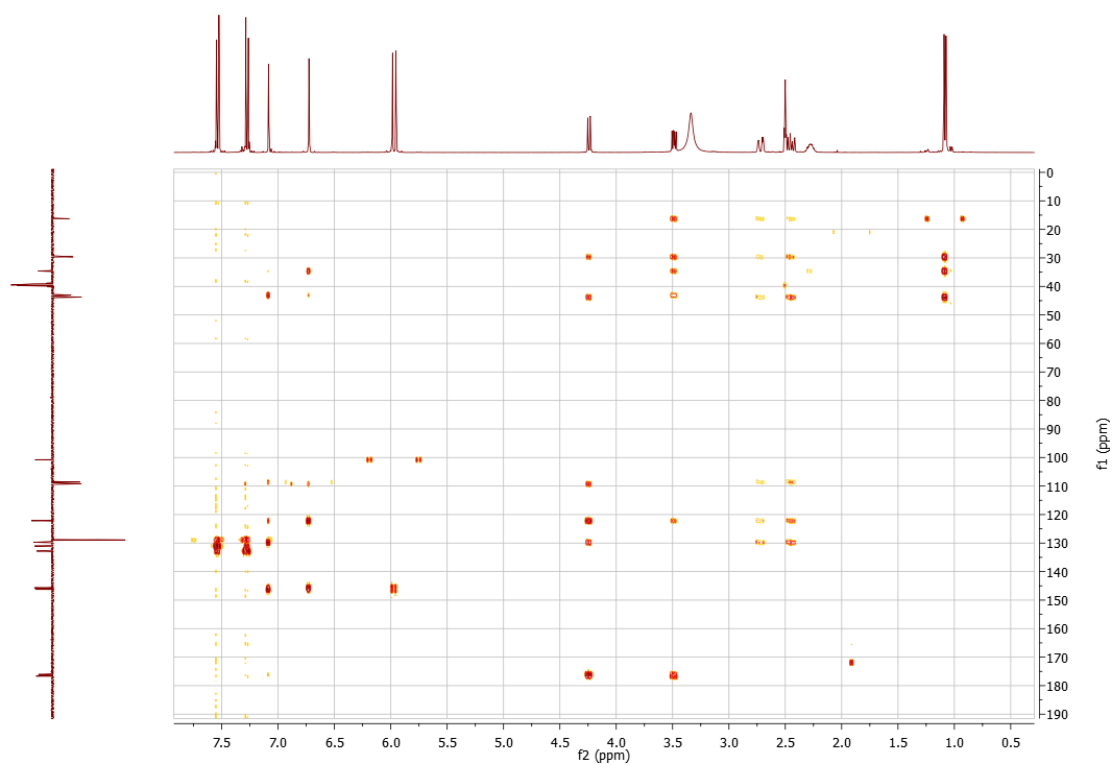
Espectro 74. Expansão do Espectro RMN 2D - HSQC do composto **4h** na região de 0.4 – 4.6 ppm.



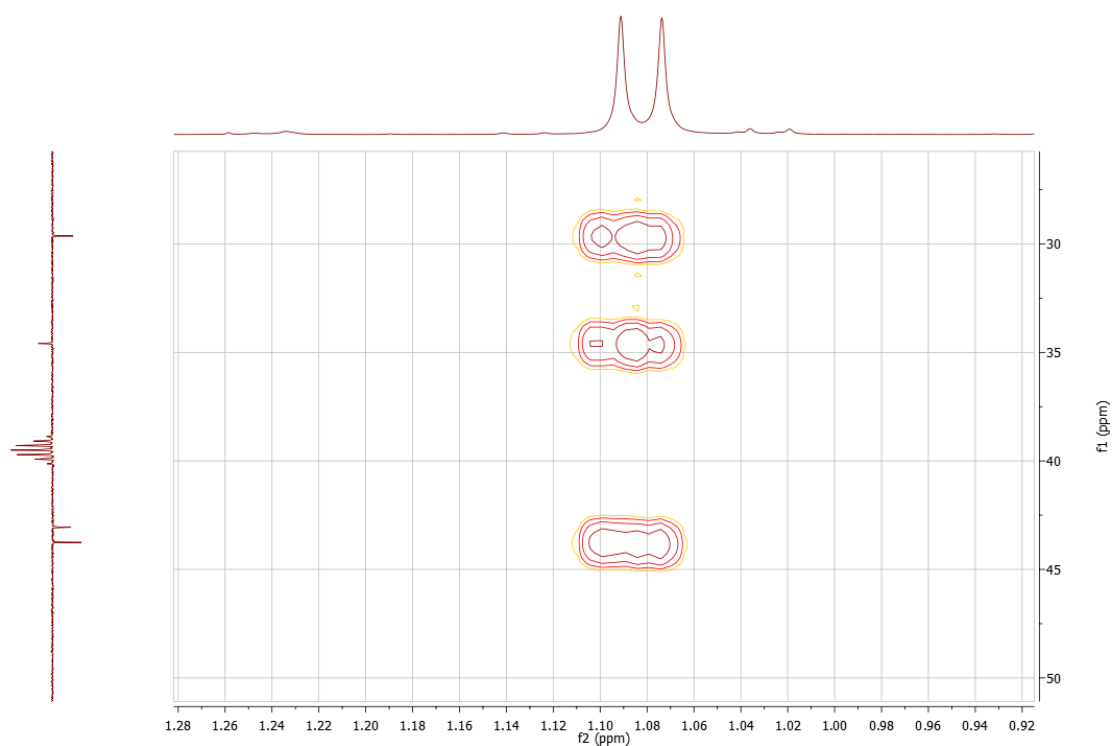
Espectro 75. Expansão do Espectro RMN 2D - HSQC do composto **4h** na região de 5.6 – 7.7 ppm.



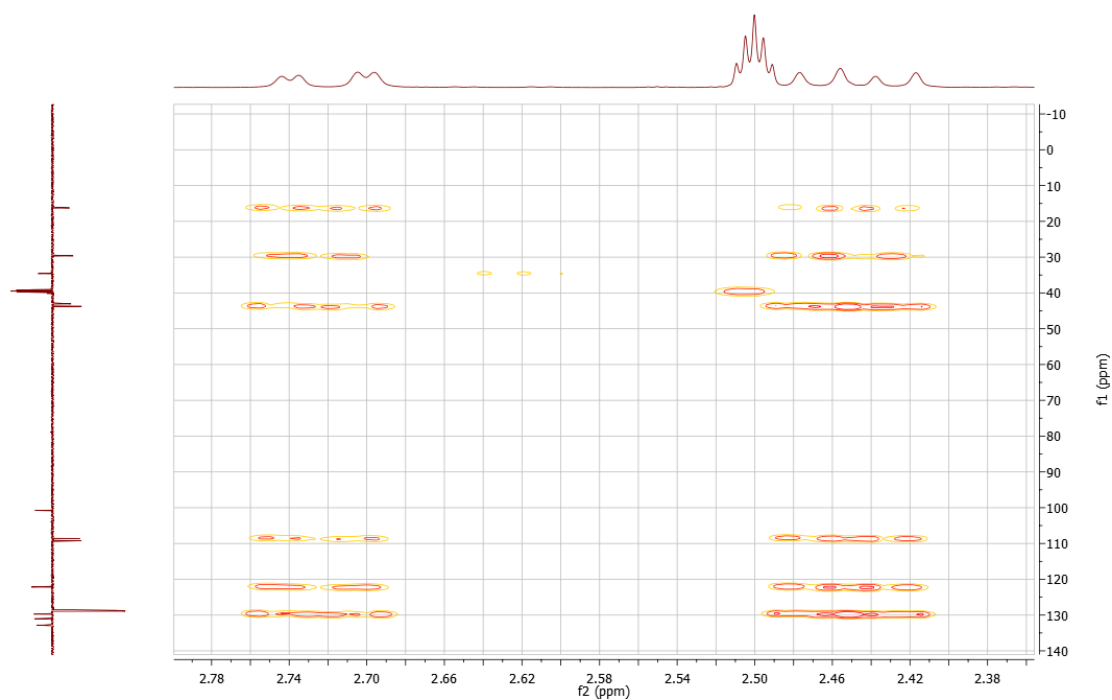
Espectro 76. Expansão do Espectro RMN 2D - HSQC do composto **4h** na região de 7.22 – 7.58 ppm.



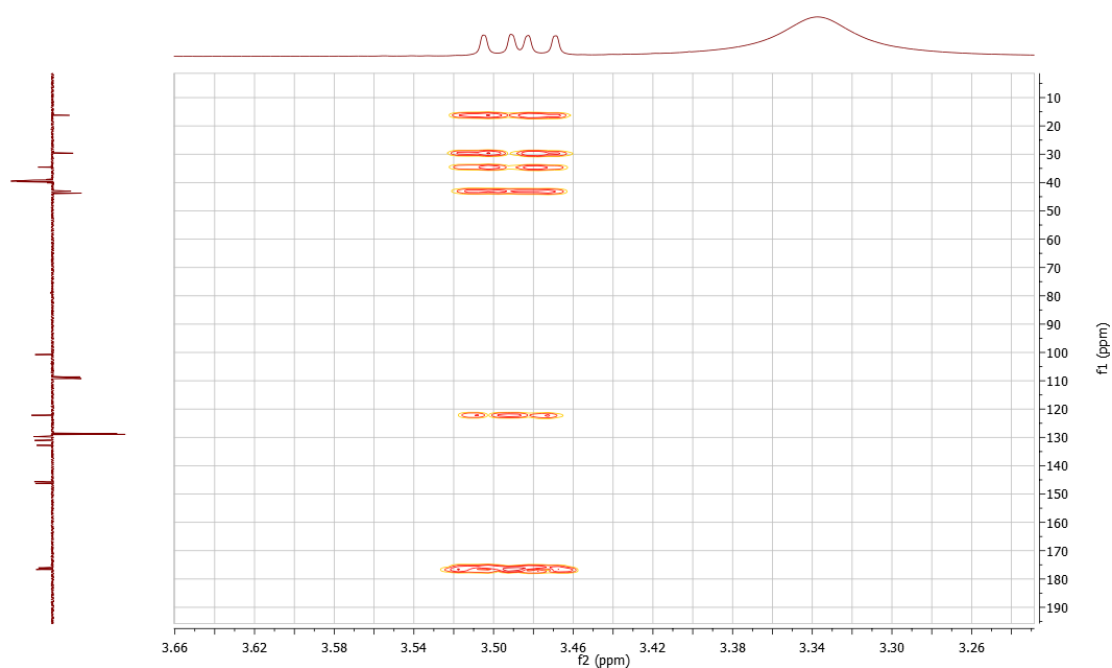
Espectro 77. Espectro de RMN 2D - HMBC do composto **4h**.



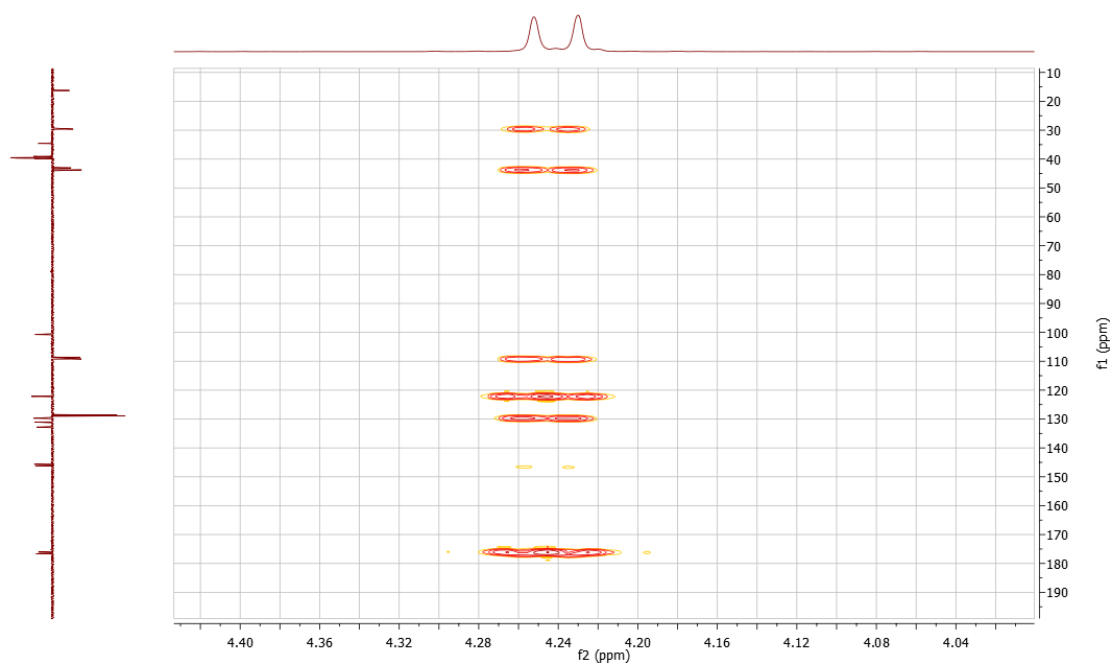
Espectro 78. Expansão do Espectro RMN 2D - HMBC do composto **4h** na região de 0.92-1.12 e 30-50 ppm.



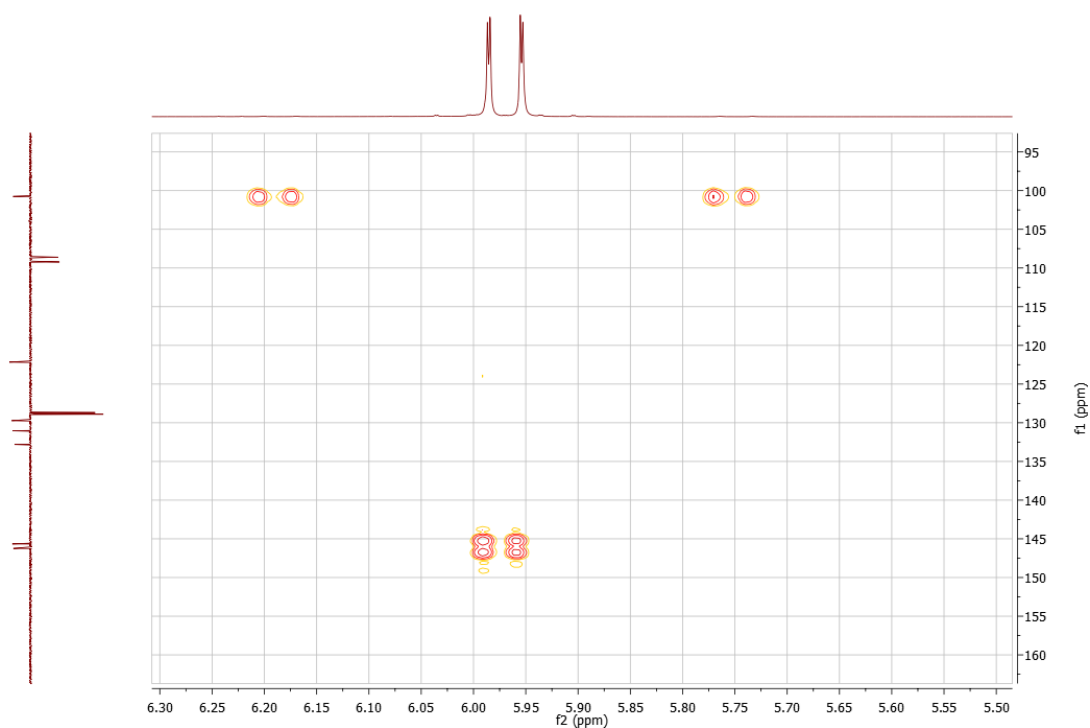
Espectro 79. Expansão do Espectro RMN 2D - HMBC do composto **4h** na região de 2.38-2.78 e 0.0-140 ppm.



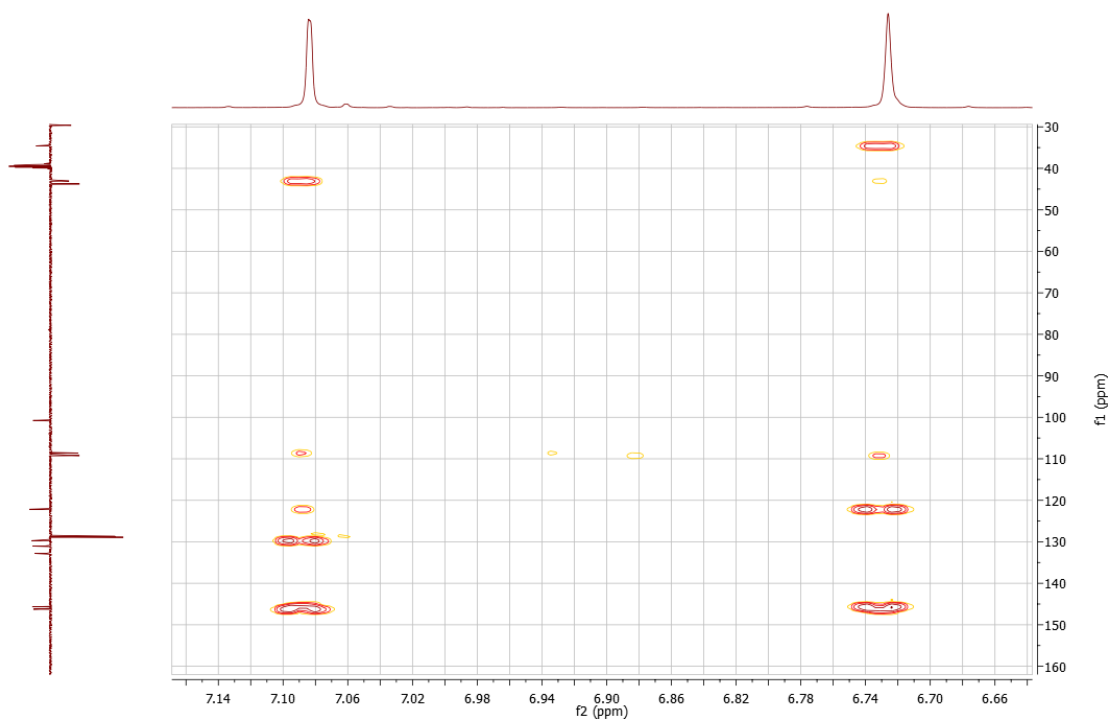
Espectro 80. Expansão do Espectro RMN 2D - HMBC do composto **4h** na região de 3.26-3.66 e 10-190 ppm.



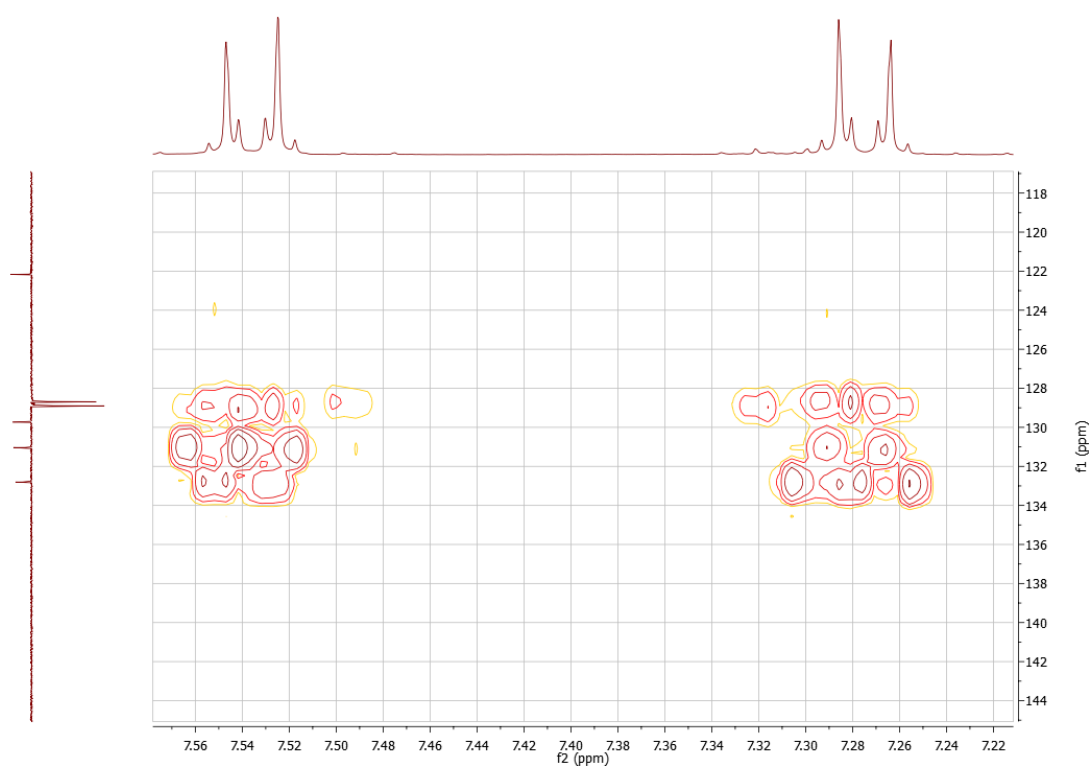
Espectro 81. Expansão do Espectro RMN 2D - HMBC do composto **4h** na região de 4.04-4.40 e 10-190 ppm.



Espectro 82. Expansão do Espectro RMN 2D - HMBC do composto **4h** na região de 5.5-6.3 e 95-160 ppm.



Espectro 83. Expansão do Espectro RMN 2D - HMBC do composto **4h** na região de 6.66-7.14 e 30-160 ppm.



Espectro 84. Expansão do Espectro de RMN 2D - HMBC do composto **4h** na região de 7.22-7.56 e 118-144 ppm.

Display Report

Analysis Info

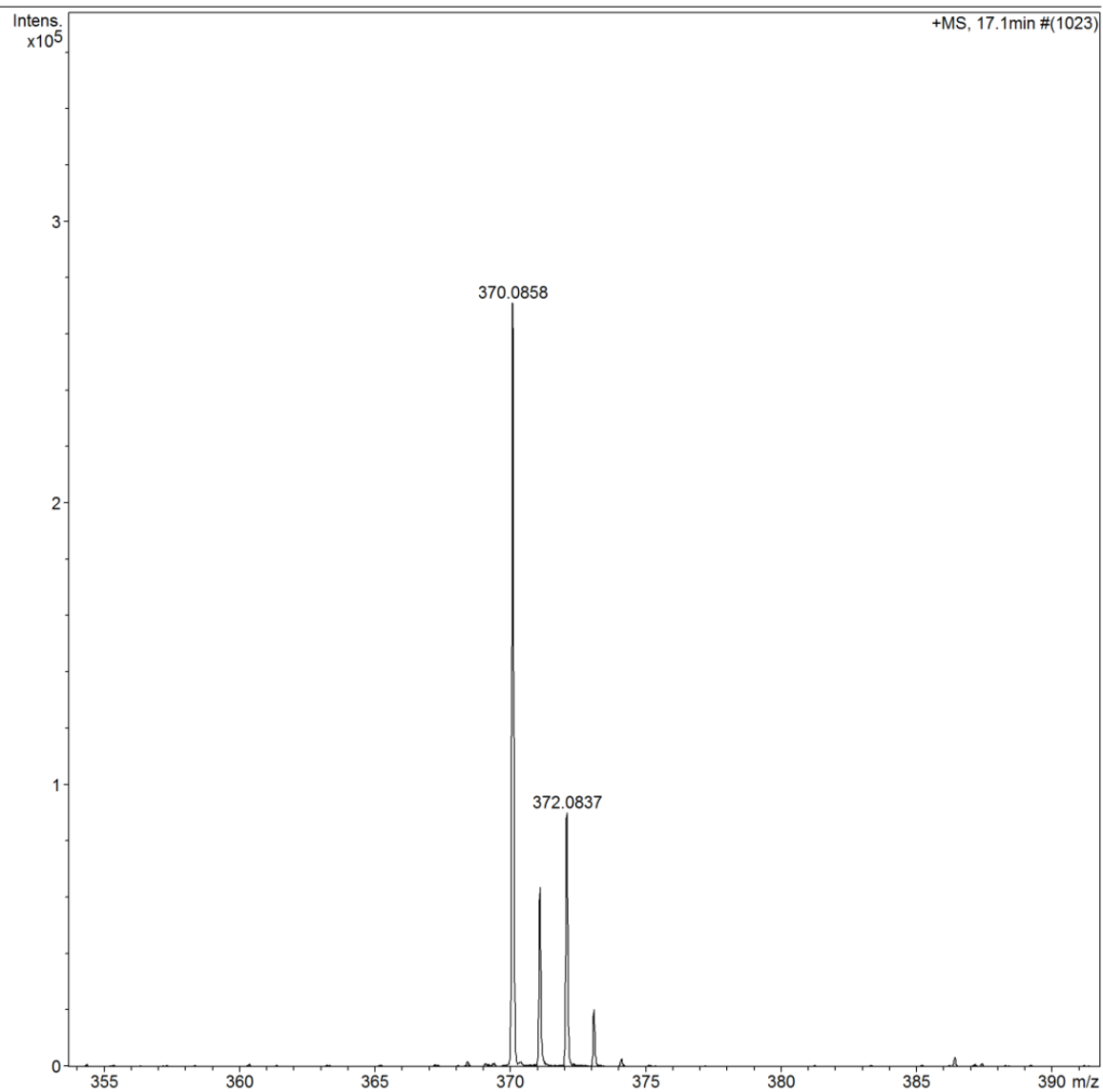
Analysis Name D:\Data\laiane\Natalia\4H_lcms_pos_1-1_01_510.d
Method tune_low_POS_LC_65MIN.m
Sample Name 4H_lcms_pos
Comment

Acquisition Date 30/1/2020 15:57:19

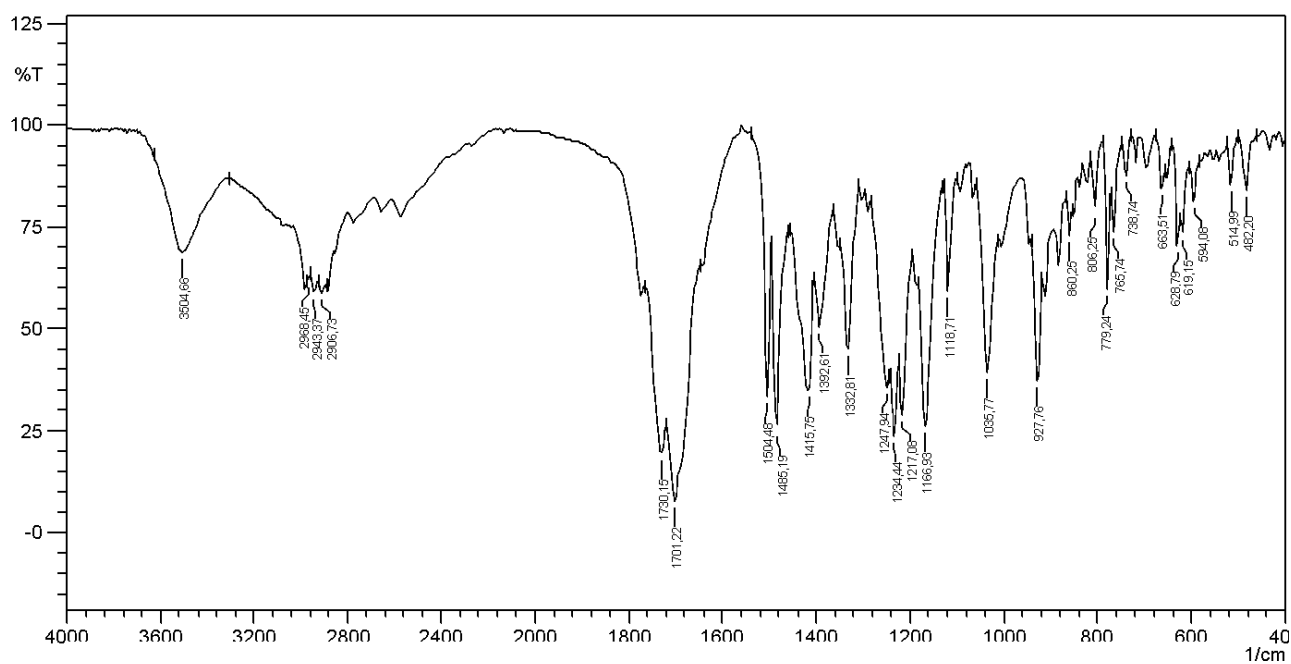
Operator BDAL@DE
Instrument / Ser# micrOTOF 10338

Acquisition Parameter

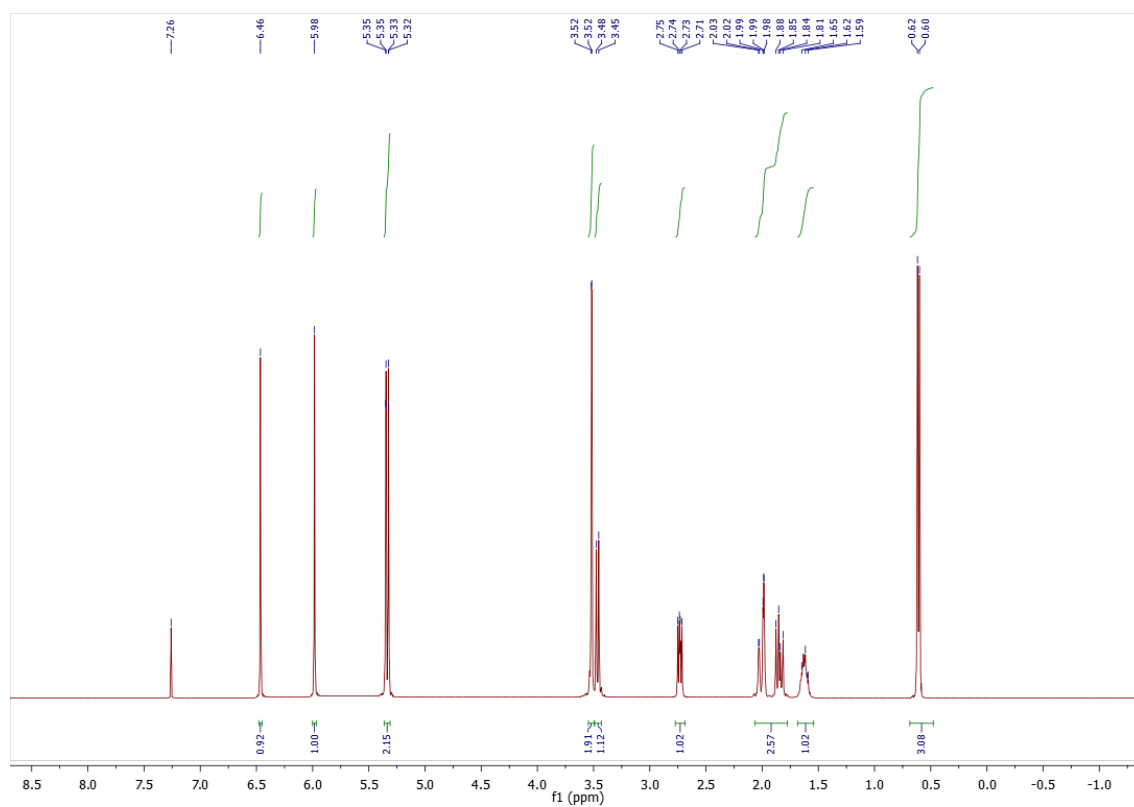
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	49.3 psi
Focus	Not active			Set Dry Heater	300 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.5 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste



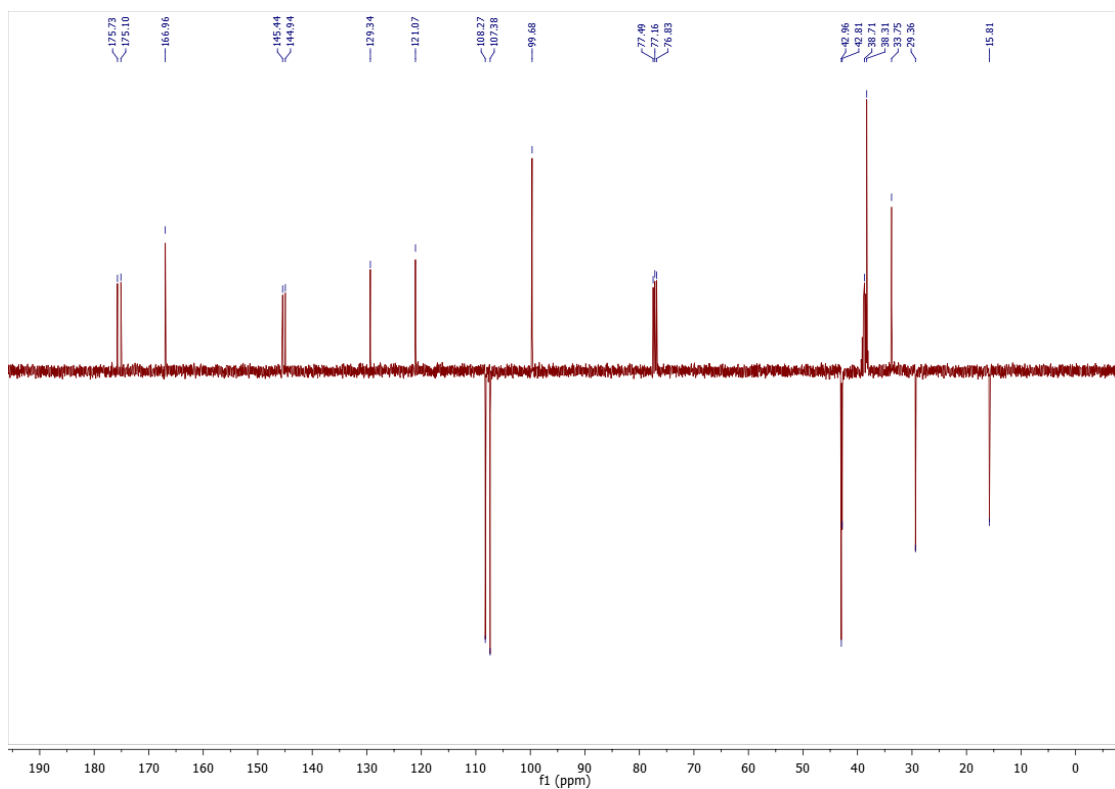
Espectro 85. Espectro de Massa do composto **4h**.



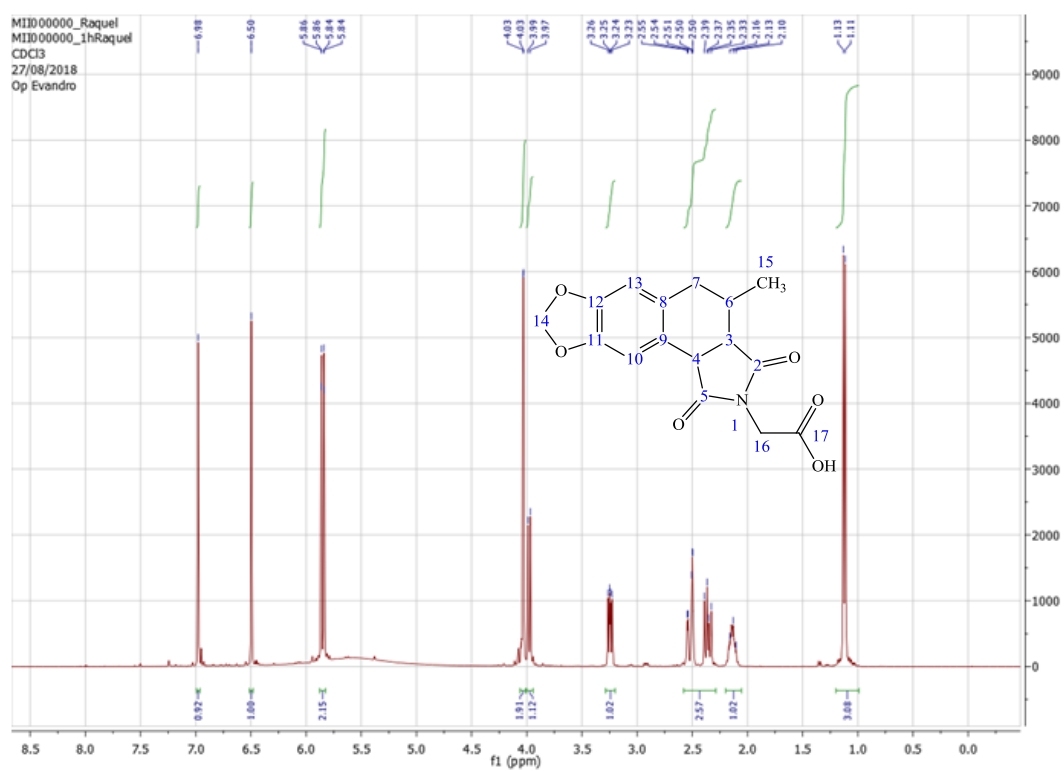
Espectro 86. Espectro FTIR (KBr, v cm^{-1}) do composto **4i**.



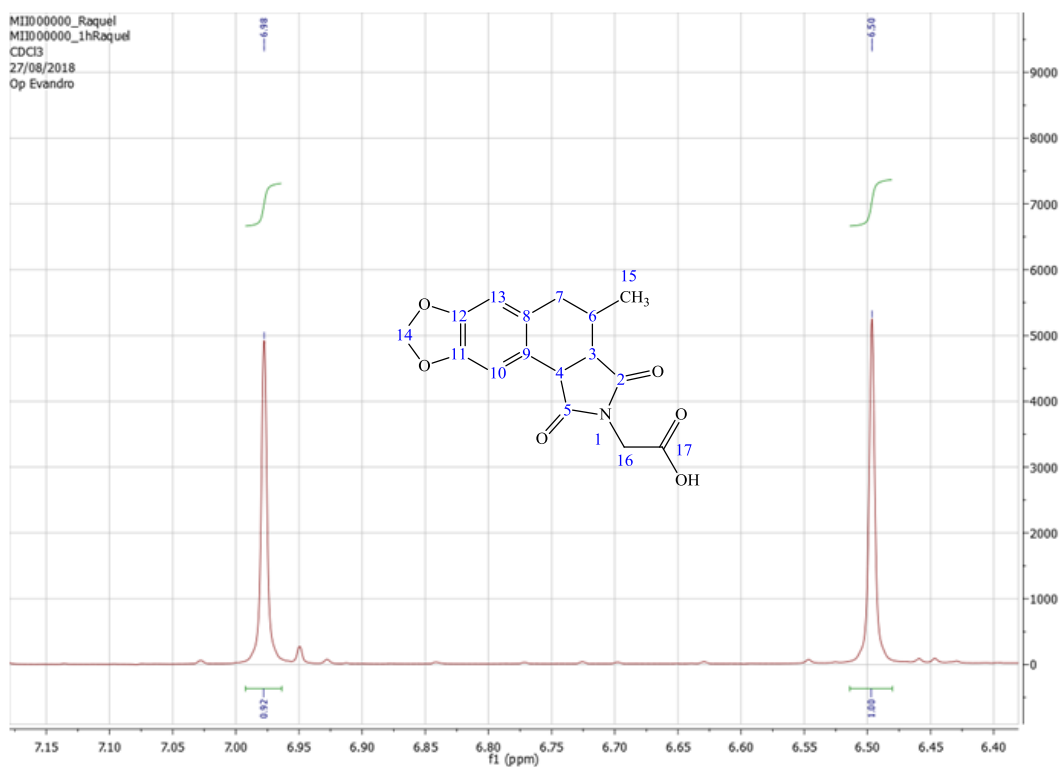
Espectro 87. Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO-d_6) do composto **4i**.



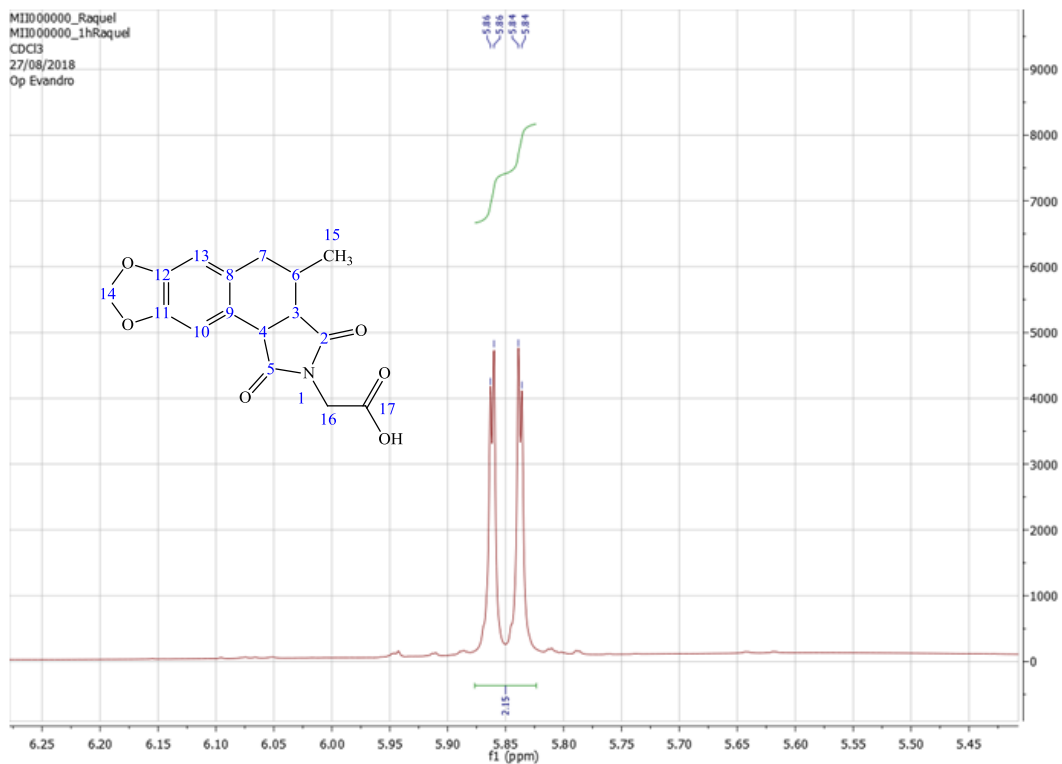
Espectro 88. Espectro de RMN de ^{13}C (101 MHz, DMSO-d_6) do composto **4i**.



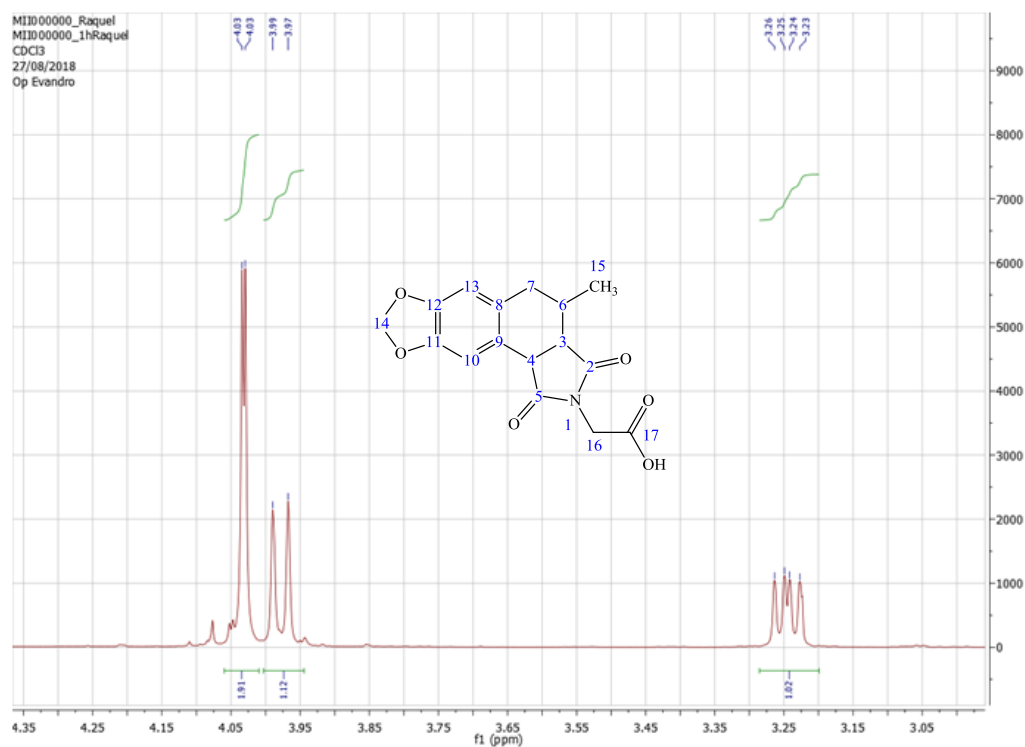
Espectro 89. Espectro de RMN ^1H do composto **4i** (DMSO-d_6 400MHz).



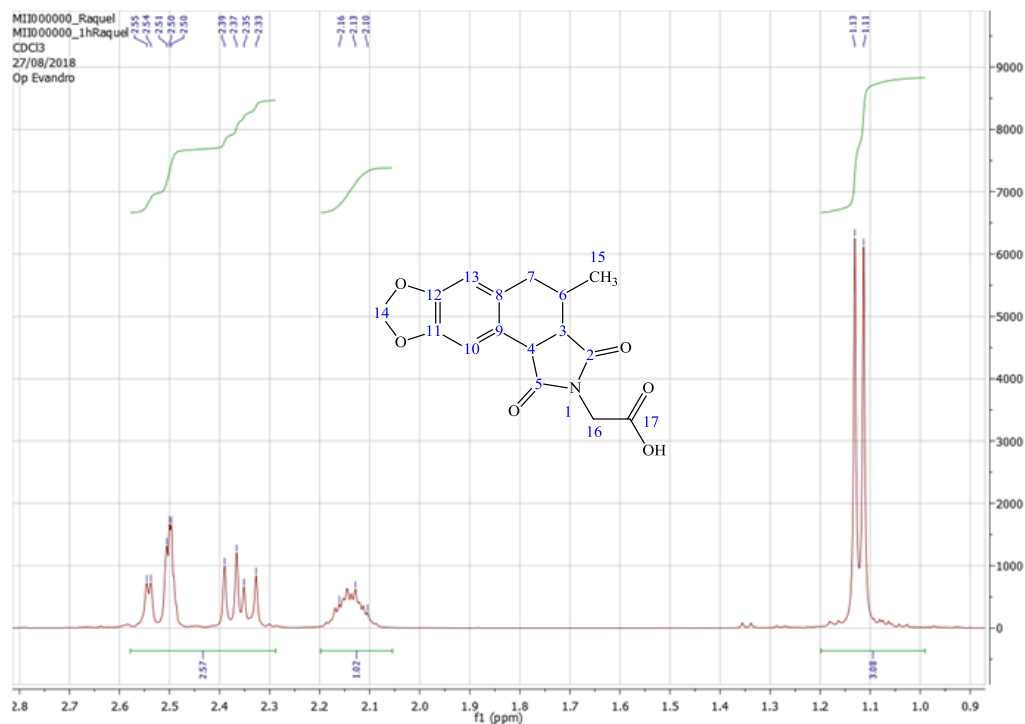
Espectro 90. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **4i** na região de 6.40-7.15 ppm (DMSO- d_6 , 400MHz).



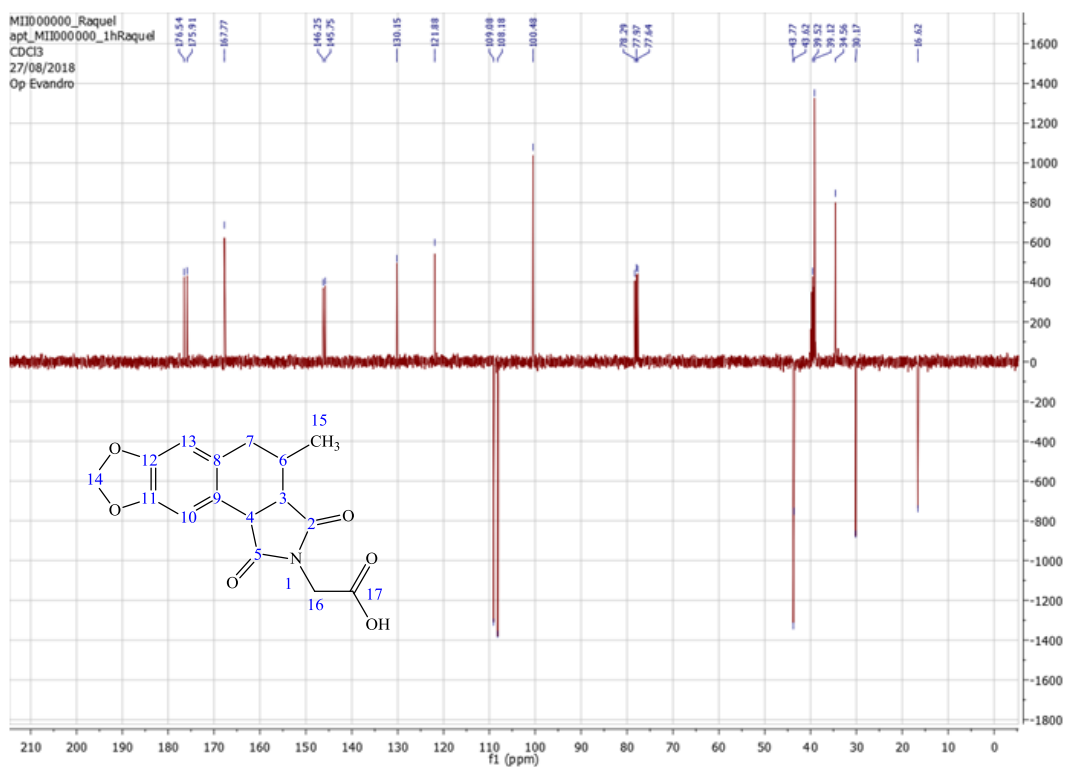
Espectro 91. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **4i** na região de 5.45-6.25 ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz).



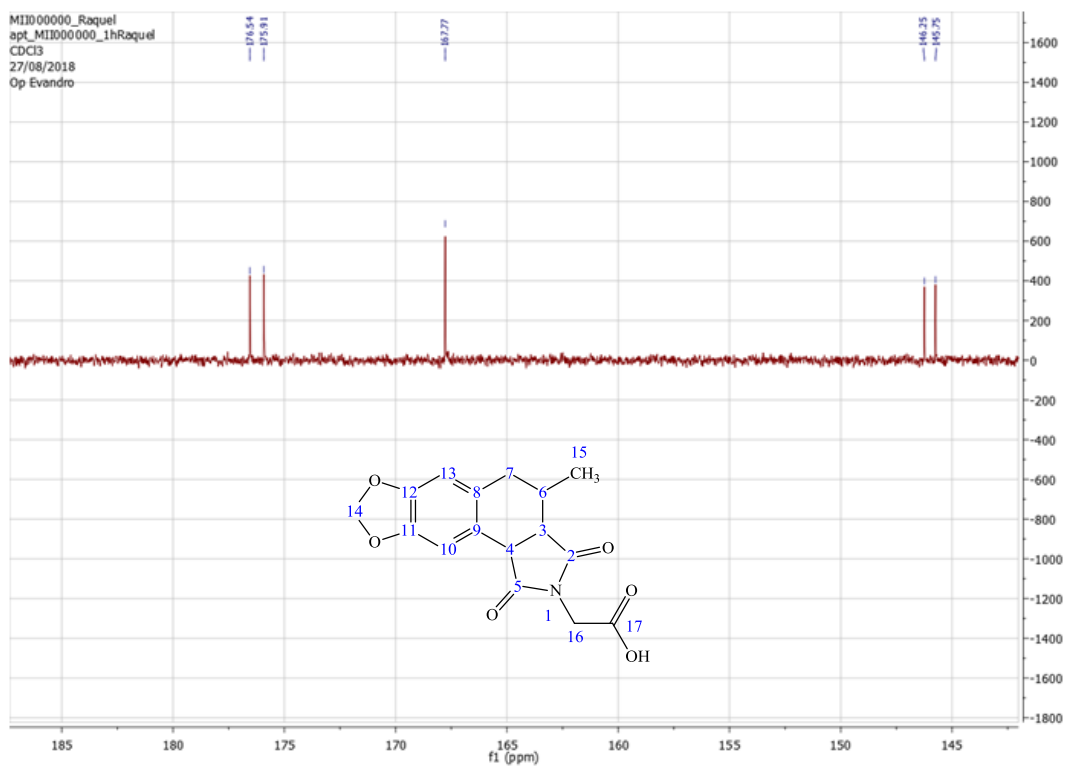
Espectro 92. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **4i** na região de 3.05-4.35 ppm (DMSO- d_6 , 400 MHz).



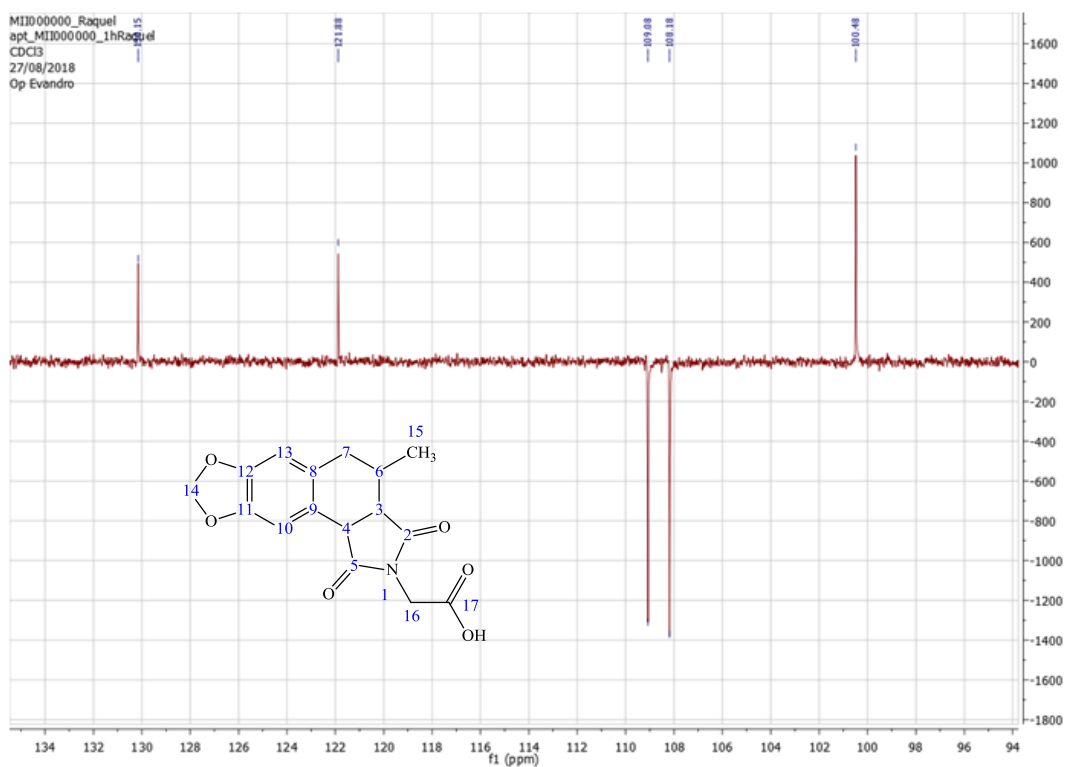
Espectro 93. Expansão do espectro de RMN ^1H do composto **4i** na região de 0.9-2.7 ppm DMSO- d_6 , 400 MHz).



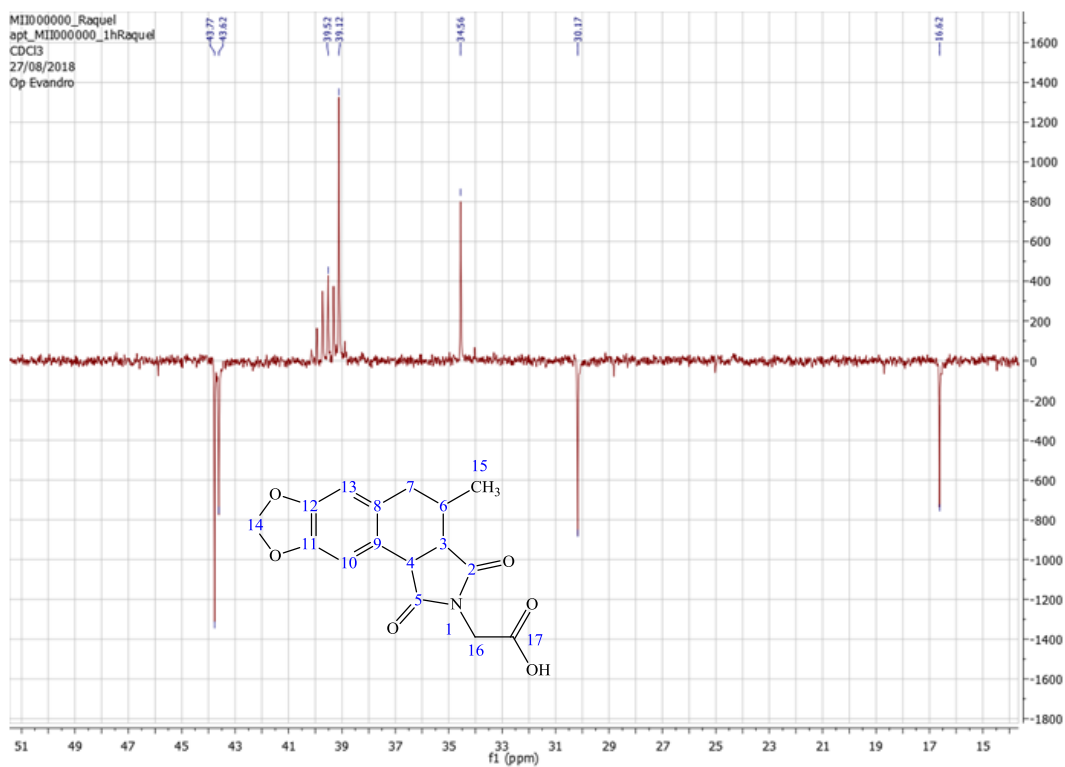
Espectro 94. Espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto **4i** (DMSO- d_6 , 100 MHz).



Espectro 95. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (APT) do composto **4i** na região de 145-185 ppm.



Espectro 96. Expansão do espectro de RMN ¹³C (APT) do composto **4i** na região de 94-134 ppm.



Espectro 97. Expansão do espectro de RMN ¹³C (APT) do composto **4i** na região de 94-134 ppm.

Display Report

Analysis Info

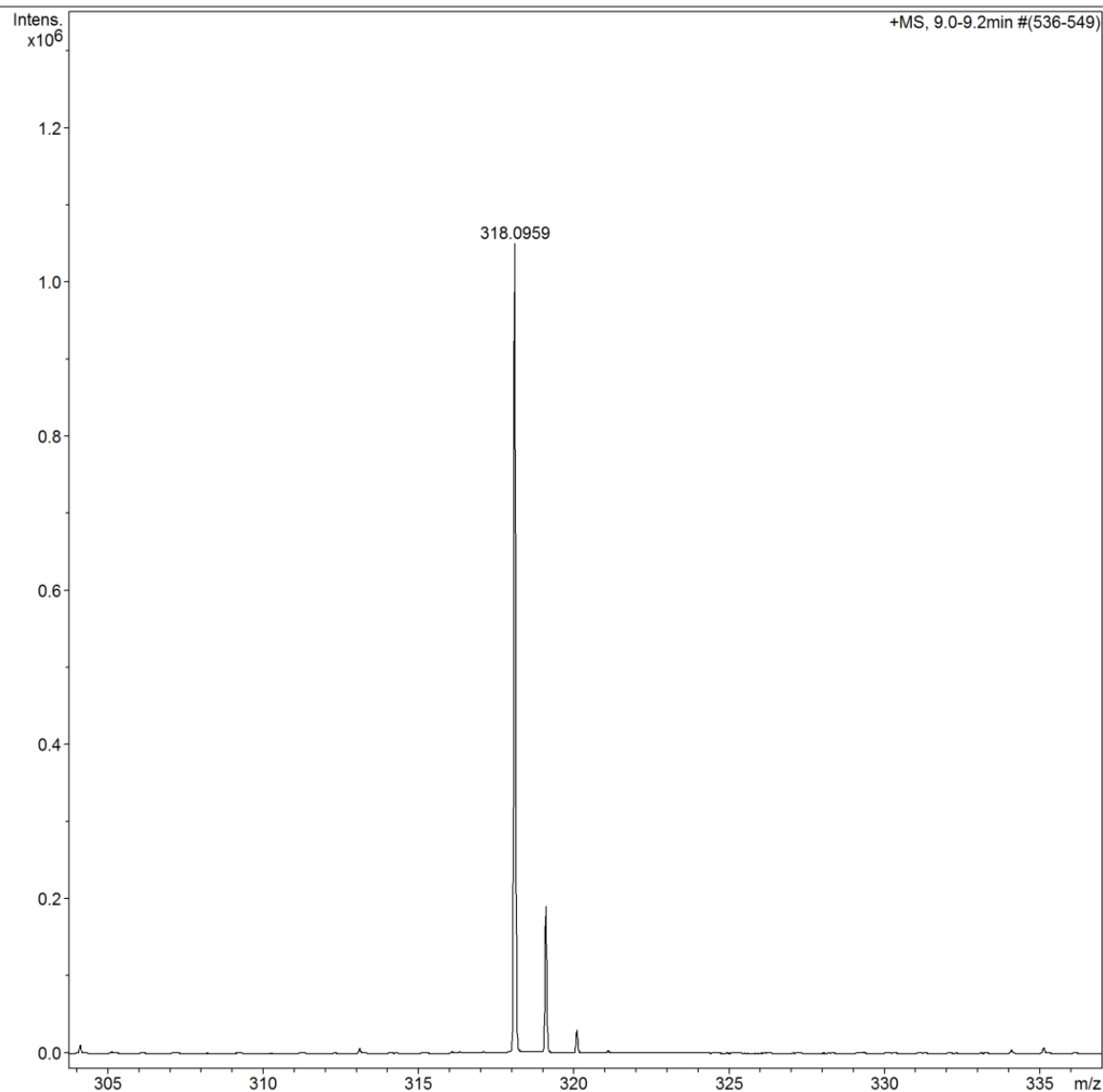
Analysis Name D:\Data\laiane\Natalia\4l_lcms_pos_1-2_01_511.d
Method tune_low_POS_LC_65MIN.m
Sample Name 4l_lcms_pos
Comment

Acquisition Date 30/1/2020 17:03:00

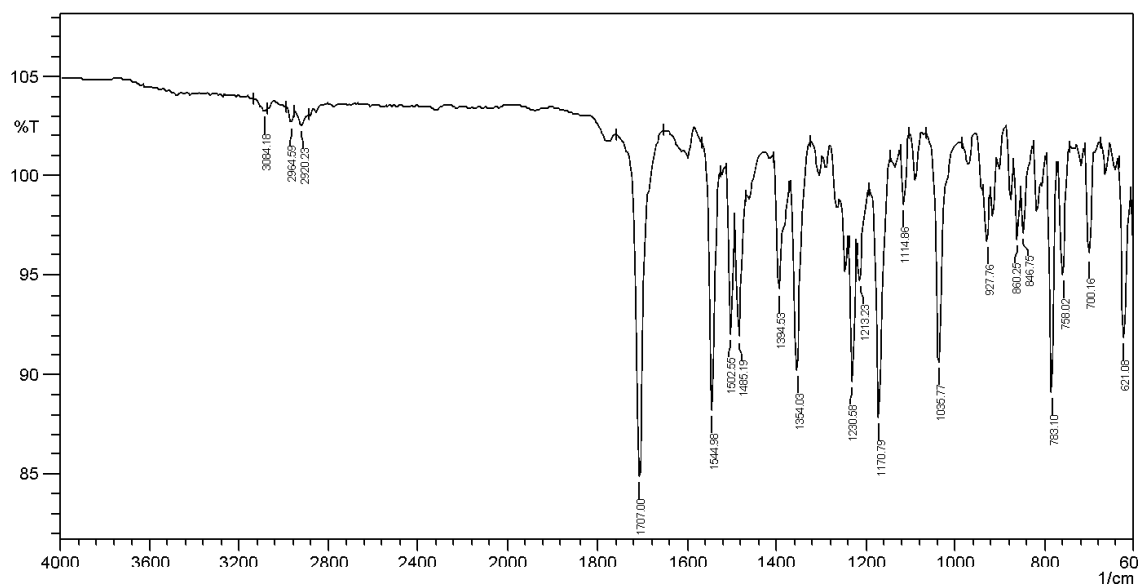
Operator BDAL@DE
Instrument / Ser# micrOTOF 10338

Acquisition Parameter

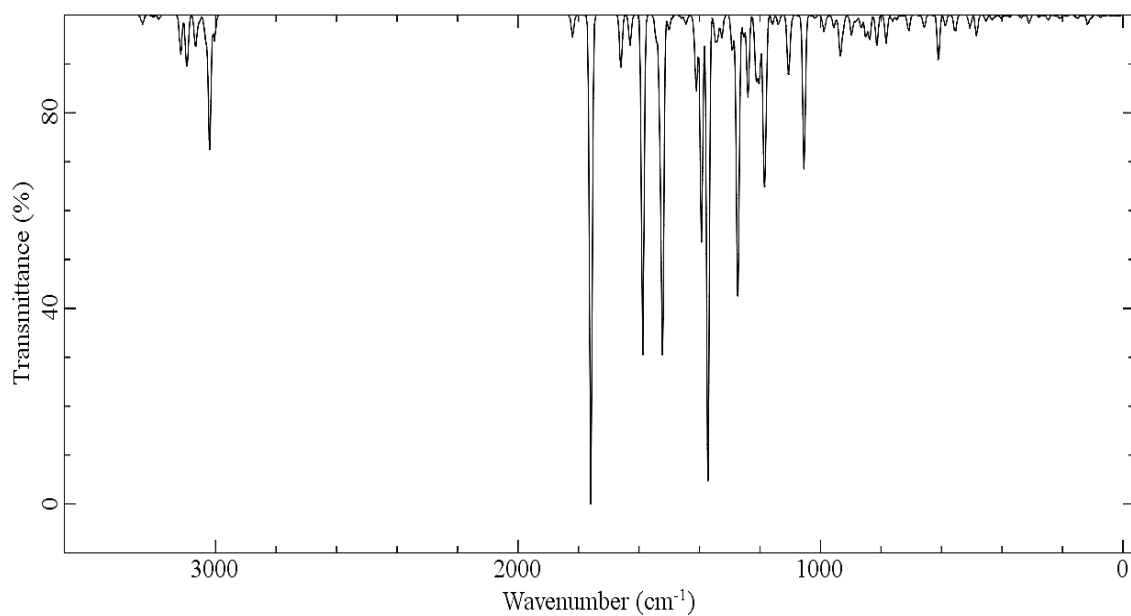
Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	49.3 psi
Focus	Not active			Set Dry Heater	300 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.5 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste



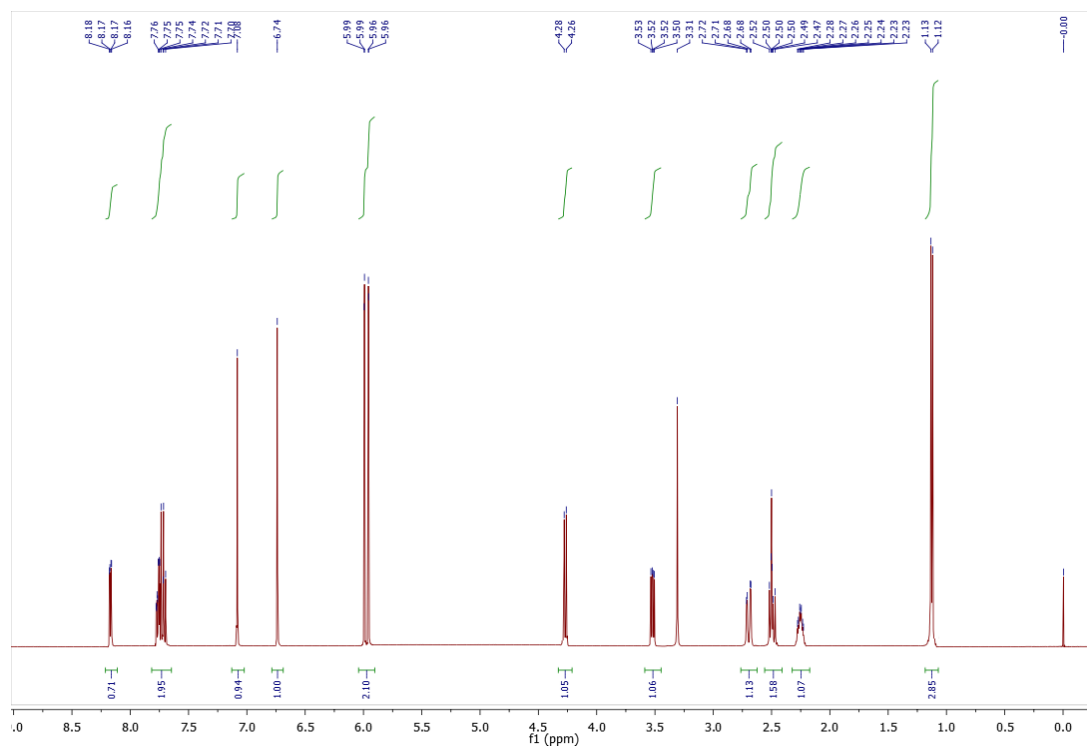
Espectro 98. Espectro de Massa do composto **4i**.



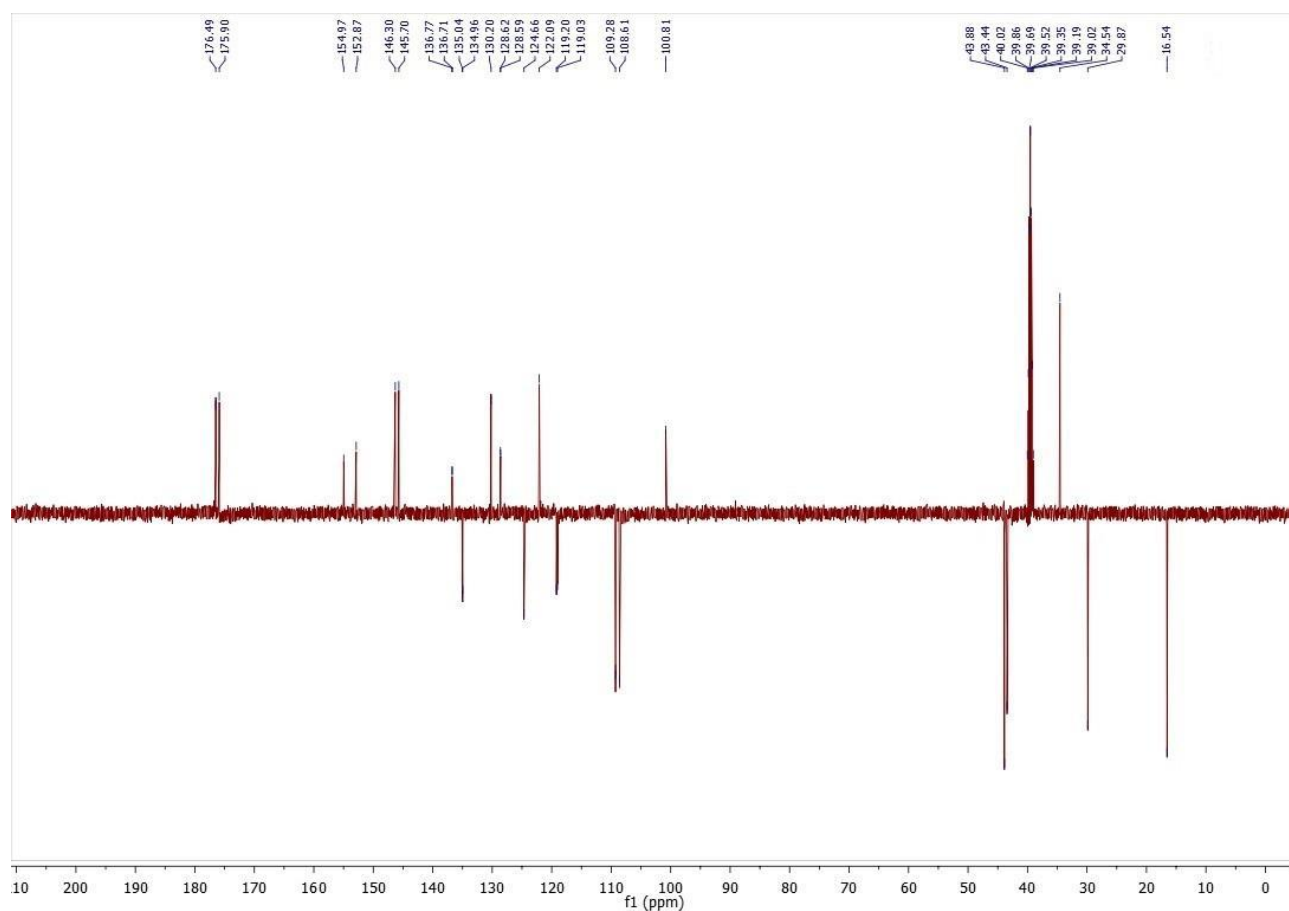
Espectro 99. Espectro de FTIR (KBr, ν cm^{-1}) do composto **4j**.



Espectro 100. Espectro de Infravermelho Teórico do composto **4j**.



Espectro 101. Espectro de RMN de ^1H (500 MHz, DMSO-d_6) do composto **4j**.



Espectro 102. Espectro de RMN de ^{13}C (126 MHz, DMSO-d_6) do composto **4j**.

Display Report

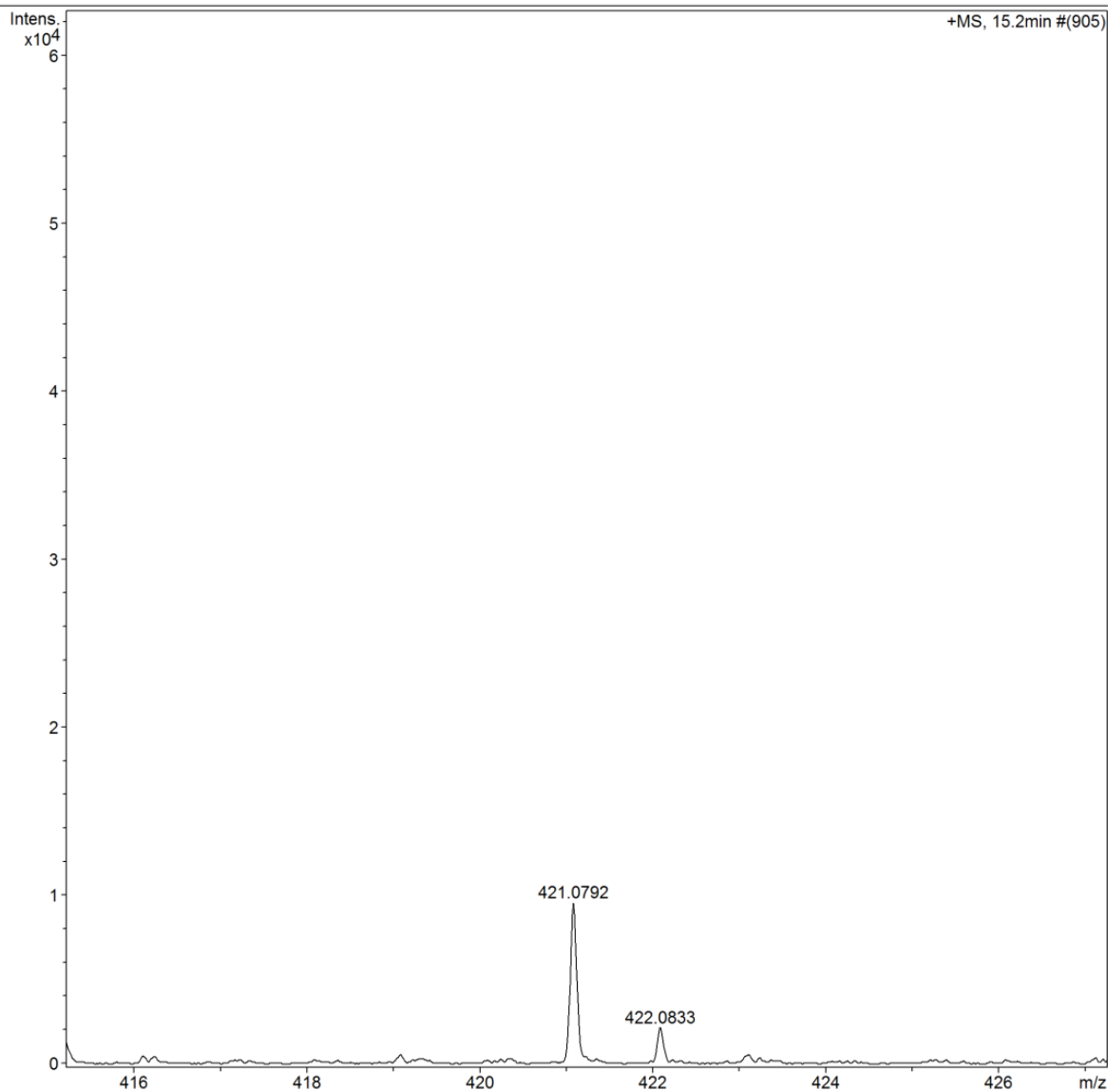
Analysis Info

Analysis Name D:\Data\laiane\Natalia\4J_lcms_pos_1-3_01_512.d
Method tune_low_POS_LC_65MIN.m
Sample Name 4J_lcms_pos
Comment

Acquisition Date 30/1/2020 18:08:41
Operator BDAL@DE
Instrument / Ser# micrOTOF 10338

Acquisition Parameter

Source Type	ESI	Ion Polarity	Positive	Set Nebulizer	49.3 psi
Focus	Not active			Set Dry Heater	300 °C
Scan Begin	50 m/z	Set Capillary	4500 V	Set Dry Gas	8.5 l/min
Scan End	1500 m/z	Set End Plate Offset	-500 V	Set Divert Valve	Waste



Espectro 103. Espectro de Massa do composto **4j**.

Tabela 10. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j (1) (ppm), usando mPW1PW91 / cc-pVTZ. Os números de átomos de C e H são mostrados na Figura 23.

$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
Átomo	Deslocamento	Átomo	Deslocamento
C-2	187,5126	H-21	8,57295
C-5	185,3967	H-17	7,78305
C-19	164,8612	H-18	7,70315
C-12	154,1966	H-10	7,33995
C-11	153,3753	H-13	6,88895
C-17	142,9256	H14b	6,28815
C-20	142,844	H14a	6,00295
C-8	135,6268	H-4	4,24685
C-16	134,7120	H-3	3,32685
C-21	132,3831	H-6	2,96575
C-9	128,2297	H-7b	2,72195
C-18	124,2878	H-7a	2,51215
C-10	114,3987	H-15	0,96911
C-13	113,9226		
C-14	107,5066	-	-
C-3	50,34870	-	-
C-4	47,41000	-	-
C-7	36,03930	-	-
C-6	32,40720	-	-
C-15	19,89670	-	-

Tabela 11. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j (2) (ppm), usando mPW1PW91 / cc-pVTZ. Os números de átomos de C e H são mostrados na Figura 23

$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
Átomo	Deslocamento	Átomo	Deslocamento
C-2	187,5133	H-21	8,57165
C-5	185,3976	H-17	7,78265
C-19	164,8593	H-18	7,70315
C-12	154,1952	H-10	7,33995
C-11	153,3750	H-13	6,88895
C-17	142,9269	H14b	6,28815
C-20	142,854	H-4a	6,00305
C-8	135,6275	H-4	4,24675
C-16	134,7132	H-3	3,32665
C-21	132,3831	H-6	2,96565
C-9	128,2309	H-7b	2,72195
C-18	124,2866	H-7a	2,51215
C-10	114,4004	H-15	0,96905
C-13	113,9234	-	-
C-14	107,5060	-	-
C-3	50,34980	-	-
C-4	47,41180	-	-
C-7	36,03940	-	-
C-6	32,41060	-	-
C-15	19,89760	-	-

Tabela 12. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j(3) (ppm) usando mPW1PW91/cc-pVTZ. Os átomos de carbono e hidrogênio estão representados na Figura 23.

$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
Átomo	Deslocamento	Átomo	Deslocamento
C-2	186,2551	H-21	8,48875
C-5	185,4541	H-17	7,68815
C-19	164,9432	H-18	7,67865
C-12	153,9053	H-10	7,38445
C-11	153,3294	H-13	6,87745
C-17	143,3181	H-14b	6,27525
C-20	143,0763	H-14a	5,99265
C-8	138,9772	H-17	4,31365
C-16	134,7983	H-3	3,53205
C-21	132,8524	H-6	2,61045
C-9	128,8795	H-7a	2,49385
C-18	124,3825	H-7b	2,11785
C-10	114,1033	H-15	1,77487
C-13	112,9918	-	-
C-14	107,5157	-	-
C-3	50,7098	-	-
C-4	49,3779	-	-
C-7	37,526	-	-
C-6	35,8767	-	-
C-15	19,7094	-	-

Tabela 13. Cálculos das mudanças químicas de ^{13}C e ^1H RMN do isômero 4j (4) (ppm), usando mPW1PW91 / cc-pVTZ. Os números de átomos de C e H são mostrados na Figura 23.

$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
Átomo	Deslocamento	Átomo	Deslocamento
C-2	183,9732	H-21	8,52315
C-5	183,3934	H-17	8,10325
C-19	164,7484	H-18	7,99355
C-12	153,8318	H-10	7,81075
C-11	152,4126	H-13	6,95695
C-17	142,8094	H-14b	6,26895
C-20	142,8089	H-14a	5,98715
C-8	136,464	H-4	4,24445
C-16	134,6881	H-3	3,32705
C-21	132,1075	H-6	3,31685
C-9	130,419	H-7b	2,90675
C-18	124,5369	H-7a	2,77445
C-10	114,0714	H-15	1,04915
C-13	110,2837	-	-
C-14	107,5257	-	-
C-3	52,917	-	-
C-4	43,8059	-	-
C-7	39,8896	-	-
C-6	29,3946	-	-
C-15	15,3601	-	-

Tabela 14. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j(5) (ppm), usando mPW1PW91 / cc-pVTZ. Os números de átomos de C e H são mostrados na Figura 23.

$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
Átomo	Deslocamento	Átomo	Deslocamento
C-2	186,2556	H-21	8,48895
C-5	185,4516	H-17	7,68815
C-19	164,9418	H-18	7,67905
C-12	153,9046	H-10	7,38465
C-11	153,329	H-13	6,87755
C-17	143,3152	H-14b	6,27515
C-20	143,0746	H-14a	5,99245
C-8	138,9779	H-4	4,31365
C-16	134,7963	H-3	3,53215
C-21	132,8509	H-6	2,61045
C-9	128,8808	H-7b	2,49365
C-18	124,3812	H-7a	2,11775
C-10	114,1056	H-15	1,51631
C-13	112,9917	-	-
C-14	107,5136	-	-
C-3	50,7102	-	-
C-4	49,377	-	-
C-7	37,5268	-	-
C-6	35,8754	-	-
C-15	19,7093	-	-

Tabela 15. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j(6) (ppm), usando mPW1PW91/cc-pVTZ. Números dos átomos de C e H são mostrados na Figura 23.

$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
Átomo	Deslocamento	Átomo	Deslocamento
C-2	183,5585	H-21	8,48895
C-5	182,9105	H-17	7,68815
C-19	164,7781	H-18	7,67905
C-12	153,7113	H-10	7,38465
C-11	152,2933	H-13	6,87755
C-17	142,9452	H-14b	6,27515
C-20	142,8752	H-14a	5,99245
C-8	137,0764	H-4	4,31365
C-16	134,7336	H-3	3,53215
C-21	132,3378	H-6	2,61045
C-9	130,8808	H-7b	2,49365
C-18	124,5419	H-7a	2,11775
C-10	113,34	H-15	1,51631
C-13	110,0342	-	-
C-14	107,4853	-	-
C-3	53,6579	-	-
C-4	50,6485	-	-
C-7	42,5265	-	-
C-6	35,8169	-	-
C-15	19,937	-	-

Tabela 16. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j(7) (ppm), usando mPW1PW91/cc-pVTZ. Números dos átomos de C e H são mostrados na Figura 23.

$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
Átomo	Deslocamento	Átomo	Deslocamento
C-2	183,9760	H-21	8,5237
C-5	183,3918	H-17	8,1033
C-19	164,7495	H-18	7,9932
C-12	153,8315	H-10	7,8108
C-11	152,4132	H-13	6,9567
C-17	142,8117	H-14b	6,2693
C-20	142,8045	H-14a	5,9883
C-8	136,4603	H-4	4,2445
C-16	134,6880	H-3	3,3269
C-21	132,1039	H-6	3,3168
C-9	130,4149	H-7b	2,9069
C-18	124,5388	H-7a	2,7744
C-10	114,0672	H-15	1,04916
C-13	110,2814	-	-
C-14	107,5324	-	-
C-3	52,9186	-	-
C-4	43,8057	-	-
C-7	39,8885	-	-
C-6	29,3948	-	-
C-15	15,3606	-	-

Tabela 17. Cálculos de RMN de ^{13}C e ^1H das mudanças químicas do isômero 4j(8) (ppm), usando mPW1PW91/cc-pVTZ. Números dos átomos de C e H são mostrados na Figura 23.

$\delta^{13}\text{C}$		$\delta^1\text{H}$	
Átomo	Deslocamento	Átomo	Deslocamento
C-2	182,7634	H-21	8,62595
C-5	182,2463	H-17	8,13405
C-19	164,8613	H-18	8,03005
C-12	153,7192	H-10	7,79685
C-11	152,3161	H-13	6,93615
C-17	143,195	H-14b	6,26705
C-20	142,5332	H-14a	5,98805
C-8	137,0618	H-4	4,06105
C-16	134,3589	H-3	3,14855
C-21	132,2900	H-6	2,76405
C-9	130,8369	H-7b	2,66555
C-18	124,0607	H-7a	2,48355
C-10	113,3565	H-15	1,43978
C-13	109,9506	-	-
C-14	107,4604	-	-
C-3	52,7122	-	-
C-4	49,8627	-	-
C-7	42,5235	-	-
C-6	35,8957	-	-
C-15	19,9515	-	-

Tabela 18. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado fundamental do isômero 4j (1), calculadas usando B3LYP cc-Pvtz

Átomo	X	Y	Z
O	-5,799942	1,092005	1,176993
N	-5,817757	0,211646	0,326627
O	-6,821838	-0,149640	-0,268161
C	-4,544254	-0,434030	-0,003204
C	-3,372261	0,241061	0,315806
C	-2,147504	-0,321851	0,000919
C	-2,089398	-1,571551	-0,613655
C	-3,256486	-2,257276	-0,905834
C	-4,483396	-1,689234	-0,610906
F	-5,584173	-2,385852	-0,894454
N	-0,947164	0,377762	0,312472
C	-0,685646	1,694559	-0,084233
O	-1,426509	2,356124	-0,771244
C	0,641636	2,124794	0,517089
H	0,376924	2,830430	1,308160
C	1,226525	0,846349	1,153764
H	1,422179	0,993771	2,216072
C	2,484015	0,289308	0,504828
C	3,203519	-0,702033	1,201408
C	4,319038	-1,221541	0,597024
O	5,199008	-2,157892	1,080378
C	6,081269	-2,455430	-0,011767
O	5,904158	-1,423250	-0,994898
C	4,743873	-0,780449	-0,648303
C	4,070244	0,199406	-1,333266
C	2,909807	0,738614	-0,746275
C	2,142556	1,820110	-1,470057
C	1,535807	2,846938	-0,503428
H	0,885713	3,509944	-1,076126
C	2,600297	3,705898	0,184391
C	0,090548	-0,174189	1,071085
O	0,061518	-1,276708	1,560393
H	-3,440060	1,200792	0,800702
H	-1,134400	-2,009556	-0,860388
H	-3,232196	-3,233093	-1,367831
H	2,884293	-1,041667	2,175795
H	5,809408	-3,420555	-0,446966
H	7,109899	-2,448972	0,339599
H	4,420476	0,554664	-2,292445
H	1,342268	1,373373	-2,069489
H	2,801085	2,324632	-2,177626

Tabela 19. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado fundamental do isômero 4j (2), calculadas usando B3LYP/cc-pVTZ

Átomo	X	Y	Z
O	5,800097	1,090824	1,178474
N	5,817796	0,211382	0,327166
O	6,821771	-0,149188	-0,268234
C	4,544266	-0,434077	-0,003072
C	3,372287	0,240999	0,315988
C	2,147541	-0,321690	0,000647
C	2,089442	-1,571154	-0,614400
C	3,256519	-2,256893	-0,906602
C	4,483414	-1,689052	-0,611242
F	5,584221	-2,385663	-0,894736
N	0,947172	0,377868	0,312213
C	0,685648	1,694706	-0,084301
O	1,426521	2,356394	-0,771190
C	-0,641688	2,124838	0,516991
H	-0,377091	2,830531	1,308040
C	-1,226479	0,846332	1,153690
H	-1,422048	0,993716	2,216016
C	-2,483996	0,289248	0,504836
C	-3,203474	-0,702043	1,201492
C	-4,319044	-1,221549	0,597183
O	-5,199022	-2,157851	1,080652
C	-6,081400	-2,455378	-0,011385
O	-5,904258	-1,423304	-0,994635
C	-4,743929	-0,780523	-0,648128
C	-4,070295	0,199268	-1,333196
C	-2,909833	0,738482	-0,746293
C	-2,142589	1,819915	-1,470159
C	-1,535881	2,846852	-0,503604
H	-0,885811	3,509835	-1,076353
C	-2,600422	3,705822	0,184130
C	-0,090466	-0,174160	1,070895
O	-0,061340	-1,276691	1,560161
H	3,440079	1,200553	0,801238
H	1,134443	-2,008962	-0,861494
H	3,232209	-3,232547	-1,368940
H	-2,884232	-1,041634	2,175890
H	-7,110006	-2,448777	0,340056
H	-5,809685	-3,420565	-0,446531
H	-4,420577	0,554469	-2,292376
H	-2,801092	2,324372	-2,177797
H	-1,342273	1,373138	-2,069521

Tabela 20. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado fundamental do isômero 4j (3), calculadas usando B3LYP/cc-pVTZ

Átomo	X	Y	Z
O	-5.756185	0.802914	1.244470
N	-5.720525	0.010244	0.312443
O	-6.694566	-0.322616	-0.345485
C	-4.416753	-0.559052	-0.039491
C	-3.278011	0.130659	0.358877
C	-2.027268	-0.359238	0.025292
C	-1.909859	-1.551777	-0.685933
C	-3.043577	-2.254500	-1.058435
C	-4.296473	-1.757030	-0.745711
F	-5.365085	-2.467209	-1.107976
N	-0.858268	0.355375	0.413416
C	-0.619948	1.697719	0.081601
O	-1.369880	2.357415	-0.596903
C	0.668817	2.134133	0.767077
H	0.340111	2.759170	1.601578
C	1.273917	0.829578	1.330003
H	1.492771	0.924420	2.393576
C	2.518781	0.312637	0.618639
C	3.209469	-0.765924	1.208674
C	4.301350	-1.262511	0.546045
O	5.152150	-2.269961	0.928295
C	6.014516	-2.492675	-0.196964
O	5.864189	-1.367707	-1.077301
C	4.730765	-0.720909	-0.657698
C	4.087564	0.342491	-1.237821
C	2.953166	0.866181	-0.587243
C	2.244911	2.059870	-1.182675
C	1.643864	2.953484	-0.095058
H	2.458817	3.227948	0.581313
C	1.058391	4.250872	-0.653844
C	0.152957	-0.199023	1.200514
O	0.117351	-1.310533	1.670414
H	-3.390976	1.044437	0.918772
H	-0.933494	-1.931910	-0.945822
H	-2.973155	-3.187875	-1.597039
H	2.882575	-1.189498	2.146760
H	5.706781	-3.403298	-0.717302
H	7.045762	-2.552854	0.141443
H	4.443871	0.778059	-2.161005
H	1.455159	1.739749	-1.871885
H	2.951120	2.635435	-1.782522

Tabela 21. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado fundamental do isômero 4j (4), calculadas usando B3LYP/cc-pVTZ

Átomo	X	Y	Z
O	-5,127169	0,359035	-2,533392
N	-5,592311	-0,018082	-1,465632
O	-6,787690	-0,082743	-1,21625
C	-4,646154	-0,400122	-0,413672
C	-3,339384	0,061664	-0,516720
C	-2,417683	-0,251332	0,468119
C	-2,796228	-1,048260	1,548146
C	-4,089656	-1,534434	1,635622
C	-5,018432	-1,205786	0,663849
F	-6,250418	-1,703034	0,777383
N	-1,088654	0,245390	0,376434
C	-0,767937	1,602124	0,158667
O	-1,571911	2,501402	0,135292
C	0,717905	1,636648	-0,105159
H	0,786321	1,448761	-1,184740
C	1,231545	0,384624	0,601608
H	1,250607	0,596389	1,679830
C	2,628602	0,032950	0,169482
C	3,112042	-1,287680	0,248458
C	4,418438	-1,505056	-0,106387
O	5,125789	-2,681667	-0,090540
C	6,388433	-2,381438	-0,703113
O	6,504094	-0,951019	-0,763183
C	5,245848	-0,467398	-0,509369
C	4,798932	0,827652	-0,576815
C	3,457765	1,090534	-0,233095
C	2,974862	2,532760	-0,377336
C	1,574784	2,858760	0,195511
H	1,175715	3,705639	-0,364803
C	1,613078	3,253375	1,674393
C	0,058885	-0,569815	0,487998
O	0,029463	-1,774459	0,544397
H	-3,068101	0,667675	-1,365254
H	-2,080778	-1,291478	2,318832
H	-4,396695	-2,165107	2,456741
H	2,470167	-2,092232	0,571906
H	6,407692	-2,789582	-1,716845
H	7,193071	-2,785058	-0,093431
H	5,457207	1,627996	-0,886131
H	2,973030	2,771303	-1,444909
H	3,712671	3,199816	0,072486

Tabela 22. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado fundamental do isômero 4j (5), calculadas usando B3LYP/cc-pVTZ.

Átomo	X	Y	Z
O	5,756300	0,803362	1,243935
N	5,720578	0,010500	0,312072
O	6,694556	-0,322399	-0,345933
C	4,416831	-0,559009	-0,039542
C	3,278073	0,130672	0,358831
C	2,027324	-0,359412	0,025538
C	1,909931	-1,552129	-0,685394
C	3,043673	-2,254812	-1,057905
C	4,296568	-1,757160	-0,745481
F	5,365195	-2,467312	-1,107741
N	0,858335	0,355212	0,413669
C	0,619999	1,697572	0,081743
O	1,369939	2,357210	-0,596784
C	-0,668775	2,133998	0,767175
H	-0,340062	2,758943	1,601746
C	-1,273955	0,829424	1,330007
H	-1,492831	0,924230	2,393578
C	-2,518820	0,312598	0,618585
C	-3,209606	-0,765926	1,208567
C	-4,301533	-1,262373	0,545910
O	-5,152449	-2,269772	0,928116
C	-6,014776	-2,492394	-0,197186
O	-5,864379	-1,367376	-1,077443
C	-4,730886	-0,720686	-0,657803
C	-4,087585	0,342676	-1,237887
C	-2,953144	0,866228	-0,587285
C	-2,244757	2,059874	-1,182644
C	-1,643721	2,953433	-0,094957
H	-2,458696	3,227923	0,581374
C	-1,058145	4,250801	-0,653689
C	-0,153012	-0,199203	1,200536
O	-0,117571	-1,310780	1,670313
H	3,391046	1,044575	0,918516
H	0,933582	-1,932438	-0,945070
H	2,973261	-3,188312	-1,596294
H	-2,882749	-1,189571	2,146633
H	-7,046034	-2,552552	0,141184
H	-5,707054	-3,402996	-0,717568
H	-4,443851	0,778320	-2,161051
H	-2,950860	2,635495	-1,782562
H	-1,454957	1,739706	-1,871775

Tabela 23. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado fundamental do isômero 4j (6), calculadas usando B3LYP/cc-pVTZ.

Átomo	X	Y	Z
O	-5,058980	0,540246	2,474385
N	-5,540272	0,067936	1,452659
O	-6,739082	-0,017422	1,233515
C	-4,610043	-0,409300	0,425723
C	-3,303931	0,063781	0,462244
C	-2,396633	-0,340937	-0,502343
C	-2,788679	-1,240000	-1,493438
C	-4,081654	-1,735333	-1,512914
C	-4,996334	-1,315951	-0,562866
F	-6,228182	-1,824369	-0,607763
N	-1,067912	0,165242	-0,478309
C	-0,753134	1,540528	-0,421970
O	-1,571524	2,422862	-0,504182
C	0,738093	1,615671	-0,169697
H	0,818786	1,570139	0,925152
C	1,246961	0,286486	-0,733611
H	1,262491	0,391849	-1,828663
C	2,645997	-0,030446	-0,279787
C	3,111357	-1,356011	-0,182127
C	4,419817	-1,539860	0,185638
O	5,112233	-2,717592	0,324490
C	6,382888	-2,353725	0,883737
O	6,519541	-0,930999	0,741577
C	5,264780	-0,468892	0,435137
C	4,834255	0,829444	0,329353
C	3,493233	1,058235	-0,036229
C	3,025209	2,506672	-0,105489
C	1,606343	2,767850	-0,659984
H	1,640143	2,718192	-1,752268
C	1,119605	4,158099	-0,252791
C	0,078267	-0,653194	-0,513009
O	0,051891	-1,857738	-0,444234
H	-3,021470	0,749114	1,244246
H	-2,084030	-1,555380	-2,247791
H	-4,399029	-2,443600	-2,263854
H	2,456824	-2,188864	-0,385849
H	7,177862	-2,851235	0,333791
H	6,402458	-2,615547	1,944867
H	5,504702	1,656410	0,519506
H	3,744674	3,087095	-0,686612
H	3,067206	2,917208	0,909163

Tabela 24. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado fundamental do isômero 4j (7), calculadas usando B3LYP/cc-pVTZ.

Átomo	X	Y	Z
O	5,127243	0,359546	-2,533140
N	5,592361	-0,018044	-1,465535
O	6,787752	-0,083199	-1,221722
C	4,646201	-0,400078	-0,413587
C	3,339464	0,061826	-0,516610
C	2,417704	-0,251210	0,468137
C	2,796146	-1,048313	1,548089
C	4,089532	-1,534568	1,635560
C	5,018395	-1,205866	0,663873
F	6,250296	-1,703284	0,777410
N	1,088688	0,245567	0,376495
C	0,767921	1,602215	0,158630
O	1,571816	2,501583	0,135213
C	-0,717930	1,636698	-0,105197
H	-0,786365	1,448869	-1,184786
C	-1,231536	0,384650	0,601562
H	-1,250550	0,596407	1,679785
C	-2,628596	0,032963	0,169453
C	-3,111985	-1,287688	0,248365
C	-4,418391	-1,505095	-0,106451
O	-5,125639	-2,681747	-0,090751
C	-6,388571	-2,381518	-0,702727
O	-6,504022	-0,951090	-0,763357
C	-5,245836	-0,467451	-0,509395
C	-4,798947	0,827613	-0,576810
C	-3,457795	1,090526	-0,233077
C	-2,974934	2,532777	-0,377211
C	-1,574829	2,858757	0,195578
H	-1,175805	3,705688	-0,364693
C	-1,613053	3,253273	1,674489
C	-0,058858	-0,569745	0,487884
O	-0,029356	-1,774386	0,544006
H	3,068276	0,667917	-1,365112
H	2,080649	-1,291563	2,318719
H	4,396508	-2,165367	2,456607
H	-2,470089	-2,092250	0,571744
H	-7,192958	-2,784739	-0,092431
H	-6,408499	-2,790085	-1,716261
H	-5,457243	1,627947	-0,886110
H	-3,712721	3,199779	0,072719
H	-2,973168	2,771411	-1,444765

Tabela 25. Coordenadas cartesianas otimizadas (em Å) para a geometria do estado fundamental do isômero 4j (8), calculadas usando B3LYP/cc-pVTZ.

Átomo	X	Y	Z
O	-5,448728	0,889141	1,993298
N	-5,769462	0,226178	1,015304
O	-6,922250	0,061255	0,645692
C	-4,693734	-0,393229	0,236455
C	-3,409314	0,117803	0,382240
C	-2,366505	-0,421128	-0,352498
C	-2,600862	-1,489610	-1,217266
C	-3,874781	-2,019247	-1,339156
C	-4,923327	-1,468722	-0,623545
F	-6,132854	-2,013385	-0,760835
N	-1,057361	0,120186	-0,222988
C	-0,748695	1,483763	-0,419545
O	-1,574705	2,342443	-0,606626
C	0,763503	1,570434	-0,422450
H	1,035289	1,373134	-1,468409
C	1,174675	0,352418	0,408175
H	0,994104	0,611042	1,462161
C	2,634772	0,020883	0,257759
C	3,118751	-1,289384	0,436027
C	4,473527	-1,480115	0,340078
O	5,187766	-2,642284	0,498732
C	6,536699	-2,318432	0,131419
O	6,635397	-0,886323	0,089828
C	5,342475	-0,427392	0,095381
C	4,891167	0,857890	-0,066698
C	3,504270	1,091885	0,015112
C	3,020955	2,518589	-0,212296
C	1,523336	2,809304	0,037616
H	1,361211	2,919728	1,113645
C	1,108130	4,109004	-0,650615
C	0,070702	-0,647472	0,126907
O	0,065161	-1,849029	0,237230
H	-3,248483	0,935873	1,064197
H	-1,788897	-1,908006	-1,791517
H	-4,073334	-2,856118	-1,992265
H	2,443355	-2,106151	0,636662
H	6,752002	-2,725556	-0,859929
H	7,220856	-2,707528	0,881421
H	5,579661	1,671257	-0,250896
H	3,242866	2,781663	-1,252298
H	3,619166	3,199954	0,396007

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, D. J.; ROTELLA, D. P.; **Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery, and Development: 7. Ed.**, Volume 7, Wiley, 2010.
- ADOMAT, D.; BÖGER, P. **Cloning, Sequence, Expression, and Characterization of Protoporphyrinogen IX Oxidase from Chicory**. Pestic. Biochem. And Physiol., Orlando, v. 66, p 49-62, 2000.
- ADOMAT, Clonagem, sequência, expressão e caracterização do protoporfirinogênio IX Oxidase da chicória. Pesticida. Biochem. E Physiol., Orlando, v. 66, p. 49-62, 2000.
- AHSAN, M. J.; HASSAN, M. Z.; OSMAN, H.; ALI, M. A. **Potencial terapêutico das cumarinas como agentes antivirais**. Revista Europeia de Química Medicinal. v. 123, p. 236-255, 2016.
- ANDRICOPULO, A. D. **Síntese de compostos N-aril e N-Alquilarilimidicos cíclicos: correlação estrutura química-atividade biológica**. 1996.
- ANDRICOPULO, A.D.; CECHINEL FILHO, V.; SANTOS, A.R.S.; YUNES, R.A.; NUNES, R. J; Resumo da 20a Reunião anual da Sociedade Brasileira de Química, Poços de Caldas, Brasil, 1997.
- ANDRICOPULO, A. D., YUNES, R. A., NUNES, R. J., SAVI, A. O., CORRÊA, R., CRUZ, A. B., & CECHINEL FILHO, V. **Synthesis and antibacterial activity of cyclic imides: 3, 4 dichloromaleimides and 3-chloro-4-substituted-maleimides**. Química Nova, v. 21, n. 5, p. 573-577, 1998.
- ASBURY, R.F.; BLESSING, J.A.; SOPER, J.T. **A gynecologic oncology group phase II study of amonafide (NSC 308847) in squamous cell carcinoma of the cervix**. Am. J. Clin. Oncol., Baltimore, v. 17(2), p. 125-128, 1994.
- ATHAYDE-FILHO, P. F; PINHO, A. S; BENEDITO, R. B; LUIS, J. A; MORAIS, L. C. S. L; ALMEIDA, R. N. **Estudo de Atividade Antinociceptiva de 3-fenil-5-(4etilfenil)-imidazolidina-2,4-diona**. ENAP 2007.
- BACHON, A. K.; OPATZ, T. **Synthesis of 1, 2-Disubstituted Indoles from α -Aminonitriles and 2-Halobenzyl Halides**. The Journal of organic chemistry, v. 81, n. 5, p. 1858-1869, 2016.
- BRAÑA, M.F.; CASTELLANO, J.M.; MORÁN, M.; EMLING, F.; KLUGE, M.; SCHLICK, E.; KLEBE, G.; WALKER, N. **Synthesis, structure and antitumor activity of new benz[d.e.]isoquinolin-1,3-diones**. Arzneim. Forsch./Drug Res., Aulendorf, v. 45(12), p. 1311-1318, 1995.
- BRASIL, MMA. IBAMA (Instituto Brasileiro do Meio Ambiente e dos Recursos Naturais Renováveis), CONSÓRCIO PARCERIA 21 (2000). Cidades Sustentáveis. Subsídios à Elaboração da Agenda, v. 21.
- BÜHL, M.; Van Mourik, T.; WIREs Comput Mol Sci. 2011, 1, 634.
- BUSATTA, C. **Caracterização Química e atividade antimicrobiana in vitro e em alimentos dos extratos de orégano e manjerona**. Dissertação de Mestrado, EA/URI, Campus Erechim, Rio Grande do Sul – RS, Brasil, 2006.
- BURGER, A; **Medicinal Chemistry**, 3th Ed., John Wiley and Sons, N. Y., 1970;
- BRUNTON, L. L.; DANDAN-HILAL, R.; KNOLLMANN, B. C.; **As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman e Gilman: 13. ed**. Porto Alegre: AMGH, 2019.

CALIXTO, J.B.; YUNES, R.A.; NETO, A.S.O.; VALLE, R.M.R.; ERA, G.A.; BRAZ, J. **Antispasmodic effects of an alkaloid extracted from *Phyllanthus sellowianus*; a comparative study with papaverine.** Braz. J. Med. Biol. Res., Ribeirão Preto, v. 17, p. 313, 1984.

CAMPOS, BUZZI. F.; CORREA, R.; SOUZA, M.M.; YUNES, R.A.; NUNES, R. J.; CECHINEL-FILHO, V. **Studies on new cyclic obtained from aminophenazone with analgesic properties.** *Arzneim. Forsh./Drug res.*, v, 52, p. 455-461, 2002.

CAMPOS, BUZZI. F.; CORRÊA, R.; CECHINEL FILHO, V. **Síntese de moléculas bioativas: o Exemplo das imidas cíclicas, in bressolin TMB.** Ciências Farmacêuticas: contribuição ao desenvolvimento de novos fármacos e medicamentos. Ed. Univali, Itajaí SC, p. 57-105, 2003.

CECHINEL, V. F., PINHEIRO, T., NUNES, R. J., YUNES, R. A., CRUZ, A. B., & MORETTO, E. **Antibacterial activity of N-phenylmaleimides, N-phenylsuccinimides and related compounds. Structure-activity relationships.** *Farmaco (Societa chimica italiana: 1989)*, v. 49, n. 10, p. 675-677, 1994.

CECHINEL FILHO, V. **Obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de produtos naturais.** Correlação estrutura química-atividade biológica. 1995.

CECHINEL, V. F., VAZ, Z., NUNES, R. J., CALIXTO, J. B., & YUNES, R. A. **Antinociceptive Activity of Phyllanthimide Analogues in Mice: Structure—activity Relationships.** *Pharmacy and Pharmacology Communications*, v. 2, n. 4, p. 199-201, 1996.

CECHINEL FILHO, V.; PINHEIRO, T. R.; NUNES, R. J.; YUNES, R. A.; QUEIROZ, E. F.; LIMA, E. O. **Síntese de N-Alquilfenilmaleimidias e N-Alquilarilmaleimidias com Atividade Antifúngica.** *Quím. Nova*, 19, 590-593, 1996.

CECHINEL FILHO, V.; YUNES, R. A. **Estratégias para a obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais. Conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade.** *Química nova*, v. 21, n. 1, p. 99-105, 1998.

CECHINEL FILHO, V., DE CAMPOS, F., CORRÊA, R., YUNES, R. A., & NUNES, R. J. **Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura.** *Quim. Nova*, v. 26, n. 2, p. 230-241, 2003.

CHEESEMAN, J. R.; Trucks, G. W.; Keith, T. A.; Frisch, M. J.; *J. Chem. Phy.* **1996**, 104, 5497.

Cheminformatics on the web. Available online: <http://www.molinspiration.com/> (acessado dia 01 de Outubro de 2018).

CORRÊA, R., FILHO, V. C., ROSA, P. W., PEREIRA, C. I., SCHLEMPER, V., & NUNES, R. J. **Synthesis of new succinimides and sulphonated derivatives with analgesic action in mice.** *Pharmacy and Pharmacology Communications*, v. 3, n. 2, p. 67-71, 1997.

COSTA, B.B.C.; CORRÊA, R.; SOUZA, M.M. DE; PRETTO, J.B.; ARDENGHI, J. V.; CAMPOS, BUZZI, F. DE; CECHINEL-FILHO, V. **Antinociceptive effects of tetrahydrophthalimides and related compounds.** *Z. Naturforsch.*, v. 62c, p. 201-206, 2007.

COSTANZA, M.E.; BERRY, D.; HENDERSON, I.C.; RATAIN, M.J.; WU, K.; SHAPIRO, C.; DUGGAN, D.; KALRAN, J.; BERKOWITZ AND LYSS, A.P. **Amonafide: An active agent in the treatment of previously untreated advanced breast cancer – a cancer and leukemia group B study (CALGB 8642).** *Clin. Cancer Res.*, Denville, v. 1(7), p. 699-704, 1995.

- CORAZZA, S. **Aromacologia: Uma ciência de muitos cheiros**. São Paulo, Senac, 2002.
- CORRÊA, R., ROSA, P. W., CRUZ, A. B., SAVI, A. O. S., CECHINEL FILHO, V. C., & NUNES, R. J. **Synthesis and antibacterial activity of citraconimides**. *Pharmacy and Pharmacology Communications*, v. 2, n. 8, p. 353-355, 1996.
- CREMLYN, R. **Pesticides: Preparation and mode of action**, John Wiley & Sons, Chichester. 1978.
- CRUZ, A. B., CRUZ, R. B., CECHINEL FILHO, V., JUNIOR, D. A., NUNES, R. J., & YUNES, R. A. **Avaliação dos efeitos antibacterianos de N-Arildicloromaleimidas e N-Ariltalimidas. Relação estrutura-atividade**. *Revista latinoamericana de química*, v. 25, p. 10-13, 1997.
- CLISSOLD, S. P. **Paroxetine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties. and therapeutic potential in depressive illness**. *Drugs*, v. 41, p. 225-53, 1991.
- CUI, Y., BIONDI, I., CHAUBEY, M., YANG, X., FEI, Z., SCOPELLITI, R. & DYSON, P. J. **Nitrile-functionalized pyrrolidinium ionic liquids as solvents for cross-coupling reactions involving in situ generated nanoparticle catalyst reservoirs**. *Physical Chemistry Chemical Physics*, v. 12, n. 8, p. 1834-1841, 2010.
- DE CAMPOS, M. P., CECHINEL FILHO, V., DA SILVA, R. Z., YUNES, R. A., ZACCHINO, S., JUAREZ, S. & CRUZ, A. B. **Evaluation of antifungal activity of Piper solmsianum C. DC. var. solmsianum (Piperaceae)**. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, v. 28, n. 8, p. 1527-1530, 2005.
- DECHANT, K. L.; CLISSOLD, S. P. **Paroxetine**. *Drugs*, v. 41, n. 2, p. 225-253, 1991.
- DOHERTY, A. M. **Design and discovery of nonpeptide endothelin antagonist**. *DDT.*, 1, 60-70, 1996.
- DOUNCHIS, H.; VOLPP, G.P. **Glutarimide Antibiotics: Analogs of streptimidone**. *J. Med. Chem.*, Washington, v. 14(3), p. 241-242, 1971.
- ENDERS, Dieter; SHILVOCK, John P. **Some recent applications of α -amino nitrile chemistry**. *Chemical Society Reviews*, v. 29, n. 5, p. 359-373, 2000.
- ERMANIS, K.; Parkes, K. E. B.; Agback, T.; Goodman, J. M.; *Org. Biomol. Chem.* 2016, 14, 3943.
- ERMANIS, K.; Parkes, K. E. B.; Agback, T.; Goodman, J. M.; *Org. Biomol. Chem.* 2019, 17, 5886.
- <http://www.chemaxon.com/>, accessed on June 10, 2019.
- FREITAS, A. C. C.; BARREIRO, E. **Perspectivas terapêuticas de fármacos que atuam na cascata do ácido araquidônico**. *J. Rev. Bras. Farm.*, 75, 76, 1994.
- FRENCH, L. G. **The sassafras tree and designer drugs: from herbal tea to ecstasy**. *J. Chem. Ed.*, 72, 484-491, 1995.
- FURGESON, D.Y.; DREHER, M.R., CHILKOTI, A. **Structural optimization of a “smart” doxorubicin-polypeptide conjugate for thermally targeted delivery to solid tumors**. *J. Control. Rel.* v. 110, p. 362-369, 2006.
- GAM, G. T.; JEONG, J. G.; LEE, N. J.; LEE, Y. W.; HA, C. S.; CHO, W. J. **Synthesis and Biological-Activities of Copolymers of N-Glycinyll Maleimide with Methacrylic-Acid and Vinyl-Acetate**. *J. Appl. Polym. Sci.* 57, 219-225, 1995.

- GAYOSO, C. W., OLIVEIRA LIMA, E., SOUZA, E. L., CECHINEL FILHO, V., TRAJANO, V. N., PEREIRA, F. O., OLIVEIRA LIMA, I. **Antimicrobial Effectiveness of Maleimides on Fungal Strains Isolated from Onychomycosis.** Brazilian Archives Of Biology And Technology, Vol.49, N. 4 : Pp. 661-664, July 2006 ISSN 1516-8913
- GIBBONS, S.; MOSER, E.; KAATZ, G.W. Catechin gallates inhibit multidrug resistance (MDR) in *Staphylococcus aureus*. *Plant Lett.* 2004. 70, 1-3.
- GUPTA, S., TIWARI, S., BHADURI, A. P., & JAIN, G. K. **Anilino-(2-Bromophenyl) Acetonitrile and Their Analogues as Orally Effective Antileishmanial Agents.** *Tropical medicine*, v. 43, n. 3/4, p. 49-59, 2002.
- HARGREAVES, M. K.; PRITCHARD, J. G.; DAVE, H. R. **Cyclic carboxylic monoimides.** *Chemical Reviews*, v. 70, n. 4, p. 439-469, 1970.
- HUDSON, B. J. F.; ROBINSON .R., **Addition of maleic anhydride and ethyl maleate to substituted styrenes.** *Journal of the Chemical Society .*, 715-722, 1941
- KELLER-JUSLÉN, C.; KUHN, M.; VON WARTBURG, A.; STÄHELIN, H. Synthesis and antimitotic of glycosidic lignan derivatives related to podophyllotoxin. **J. Med. Chem.**, 14, 936, 1971.
- KIM, J.; HONG, S. H. **Synthesis of cyclic imides from nitriles and diols using hydrogen transfer as a substrate-activating strategy.** *Organic letters*, v. 16, n. 17, p. 4404-4407, 2014.
- KOSSAKOWSKI, J.; RASZKIEWICZ, A.; BUGNO, R.; BOJARSKI, A.J. **Introduction of a new complex imide system into the structure of icaps. The synthesis and a 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} and D₂receptor biding study.** *Pol. J. Pharmacol.*, v.56, p. 843848, 2004.
- KRASNOV, Victor P. et al. **Synthesis and antimycobacterial activity of N-(2-aminopurin-6-yl) and N-(purin-6-yl) amino acids and dipeptides.** *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, v. 26, n. 11, p. 2645-2648, 2016.
- KRUCKEN, L. **Design and the valorisation of agricultural biodiversity products - a case study.** Proceedings of the 6th international conference of the European Academy of Design.University of the Arts of Bremen, Bremen, March 2005.
- LÁCOVÁ, M.; CHOVANCOVÁ, J.; VEVERKOVÁ, E.; TOMA, S. **Microwaves assisted Gabriel Synthesis of phtalimides.** *Tetrahedron* 1996; 52(47): 14995-15006.
- LANGE, J.; RUMP, S.; ILCZUK, I. et al. **Synthesis and properties of cyclic derivatives of succinic acid with anticonvulsivant activity.** *Pharmazie, Eschbon*, v. 32(10), p. 579-581, 1977.
- LANGE, J.; KÁZMIERSKI, W.; DAROSZEWSKI, J. **A quantitative structure-activity relationship (QSAR) analysis of the effects of aromatic substitution on the anticonvulsant activity and toxicity of arylsuccinimides.** *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, v.43, p. 71-77, 1991.
- LEVIDIOTOU-STEFANOU S.; *Acta Microbiol. Hellen.* 2008, 53, 83.
- LIMA, E. O.; QUEIROZ, E.F.; ANDRICOPULO, A.D.; NUNES, J.R.; YUNES, R.A.; CORRÊA, R.; CECHINEL FILHO, V. **Evaluation of antifungal activity of N-arylmaleimides and N-phenylalkyl-3,4-dichloromaleimides.** *Bol. Soc. Chil. Quim.*, Concepción, v. 44(2), p. 185-189, 1999.
- LIMA, L. M.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E J. **O renascimento de um fármaco: talidomida.** *Química Nova*, v. 24, n. 5, p. 683-688, 2001.

LIMA, C. M. P., SOARES, R. P. F., BASTOS, I. V. G. A., GRANGEIRO, A. R. S., GURGEL, A. P. A. D., SILVA, A. C. P. & SOUZA, I. A. **Avaliação da toxicidade aguda do extrato das cascas de *Pithecellobium cochliocarpum* (Gomez) Macbr.** Revista brasileira de plantas medicinais, v. 16, n. 4, p. 832-838, 2014.

MACHADO, A.L.; LIMA, L.M.; ARAÚJO, J.X.; FRAGA, C.A.; KOATZ, V.L. G.; BARREIRO, E.J. **Design, synthesis and antiinflammatory activity of novel phtalimide derivatives, structurally related to thalidomide.** Bioorg. Med Chem. V. 15, p. 1169-1172, 2005.

MADHAV, J. Venu; KUARM, B. Suresh; RAJITHA, B. **Solid-state synthesis of 1, 3-selenazoles employing CuPy₂Cl₂ as a Lewis acid catalyst.** Synthetic Communications®, v. 38, n. 20, p. 3514-3522, 2008.

MARDELL, L. **A-la-recherche-de-temps-perdu.** CHEMISTRY IN BRITAIN, v. 31, n. 1, p. 7-9, 1995.

MCARAE, W. D.; TOWERS, G. H. N. **Biological activities of lignans.** Phytochemistry, 23, 1207, 1984.

NUNES, R. J. **The Chemistry & Biological Activity of Cyclic Imidobenzenesulphonyl Derivatives.** PhD Thesis. The Hatfield Polytechnic, England 1986.

Organic Chemistry Portal. Available online: <http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/> (acessado dia 01 de Outubro de 2018).

PEREIRA, F. O.; MENDES, J. M.; LIMA, I. O.; MOTA, K. S. L.; OLIVEIRA, W. A.; LIMA, E. O. *Pharm. Biol.* **2014**, 53, 1.

PINAZO, A., MANRESA, M. A., MARQUÉS, A. M., BUSTELO, M., ESPUNY, M. J., & PEREZ, L. **Amino acid-based surfactants: new antimicrobial agents.** Advances in colloid and interface science, v. 228, p. 17-39, 2016.

PORTAL, T. **New bi-aromatic propynyl compounds, pharmaceutical and cosmetic compositions containing them and uses thereof.** U.S. Patent Application n. 15/424,341, 22 mar. 2018.

PORTER, S. R.; JORGE JR, J. **Thalidomide: a role in oral oncology?.** Oral oncology, v. 38, n. 6, p. 527-531, 2002.

POUPAERT, J. H.; HAMOIR, G.; BARDEAUX, P.; LAMBERT, D.; HÉMICHART, J. P. **Anticonvulsant Activity of Some N-Phenylphthalimide Derivatives in Rats and Mice.** J. Pharm. Pharmacol., 47, 89-91, 1995.

POVH, N.P. **Obtenção do óleo essencial de camomila (*Matricaria recutita* L. Rauschert) por diferentes métodos: destilação por arraste a vapor, extração com solventes orgânicos e extração com CO₂ supercrítico.** Campinas, 2000. 217p. Tese – Doutorado em Engenharia de Alimentos, Faculdade de Engenharia de Alimentos, Universidade estadual de campinas – Unicamp.

RANDALL, T. **Thalidomide has 37-year history.** JAMA, v. 263, n. 11, p. 1474-1474, 1990.

RIBEIRO, R.A. **Involvement of resident macrophages and mast cells in the writhing nociceptive response induced by zymosan and acetic in mice.** Eur. J. Pharmacol., v. 387, n.1, p. 111-118, 2000.

- ROSA, F. A. F.; NASCIMENTO, M. G.; REBELO, R. A.; PESCADOR, R. **Avaliação da atividade regulatória de crescimento de compostos análogos ao ácido indolacético em sementes de alfafa**. Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 23, Poço de Caldas, Livro Resumo, v-2, 2000.
- ROSOLEN, D.; Kretzer, I. F.; Winter, E.; Noldin, V. F.; Carmo, I. A. R.; Filippin-Monteiro, F. B.; Cechinel-Filho, V.; Pasa-Creczynski, T. B.; *Chem. Biol. Interact.* **2016**, 258, 10.
- SACKETT, D. L. **Podophyllotoxin, steganacin and combrestatin: natural products that bind at the colchicine site of tubulin**. *Pharmacol Ther.*, 59, 163-228, 1993.
- SALGADO, P.R.R., FONSECA, D.V., MAIA, A.K.H.L., BRAGA, R.M., PAULO, L. L., SOUSA, S. A., ATHAYDE-FILHO, P.F., PORDEUS, L. C. M., ALMEIDA, R.N., **Psychopharmacological Studies of 5-(4-Methylphenyl)-3-Phenylimidazolidine-2,4-dione (HPA-05) in Mice**, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 10(1):185-191 2013, 2018.
- SANTOS, J.L.; LIMA, L.M.; CHUNG, M.C. **Micro-ondas doméstico na síntese de derivados ftalimídicos**. *Rer. Ciênc, Farm. Básica Apl.*, v. 27, n.2, p. 163-167, 2007.
- SEIJAS, J.A.; VÁSQUEZ-TATO, M.P.; GONZÁLEZ-BANDE, C.; MARTINEZ, M. M.; PACIOS-LÓPEZ, B. **Microwave promoted synthesis of rehabilitated drug: Thalidomide**. *Synthesis* 2001; 7:999-1000.
- SHANKARAIAH N., KUMAR N. P., AMULA S. B., NEKKANTI, S., JEENGAR, M.K, NAIDU, V. G. M., REDDY, T. S, Ahmed KAMAL, **One-pot synthesis of podophyllotoxin-thiourea congeners by employing $\text{NH}_2\text{SO}_3\text{H}/\text{NaI}$: Anticancer activity, DNA topoisomerase-II inhibition, and apoptosis inducing agentes**. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* (2015), doi: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2015.07.100>
- SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G.; **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. 1th ed.; Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, BRA, 2003.
- SINGHAL, S.; MEHTA, J.; DESIKAN, R.; AYERS, D.; ROBERSON, P.; EDDLEMON, P.; MUNSHI, N.; ANAISSIE, E.; WILSON, C.; DHODAPKAR, M.; ZELDIS, J.; BARLOGIE, B.; SIEGEL, D.; CROWLEY, J. **Antitumor activity of thalidomide in refractory multiple myeloma**. *Engl. J. Med.*, Waltham, v. 18, p. 341-1565, 1999.
- SMITH, E.; WILLIAMSON, M.; ZLOH, M.; GIBBONS, S. **Isopimaric acid from *Pinus nigra* shows activity against multidrug-resistant and EMRSA strains of *Staphylococcus aureus***. *Phytoth. Res.* 2005. 19, 538-542.
- SOARES, B. G.; SOUZA, N. A. E PIRES, D. X. **Teoria e Técnicas de Preparação, Purificação de Compostos Orgânicos**, Ed. Guanabara S. A., Rio de Janeiro, 181, 1988.
- STRECKER, A. **Ueber uroxansäure und die chemische constitution der harnsäure**. *Justus Liebigs Annalen der Chemie*, v. 155, n. 2, p. 177-185, 1870.
- SUN, W-X., Ji, Y-J., WAN, Y., HAN, H-W., LIN, H-Y., Lu, G-H., Qi, J-L., WANG, X-M., YANG, Y-H., **Design and synthesis of piperazine acetate podophyllotoxin ester derivatives targeting tubulin depolymerization as new anticancer agents**, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* , doi: [http:// dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.07.047](http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.07.047), 2017
- SWEETMAN, S. M. **The complete drug reference**. The pharmaceutical press, 2007.
- SwissADME. Available online: <http://www.swissadme.ch/> (acessado dia 01 de Outubro de 2018).

TEMPESTA, M. S.; CORLEY, D. G.; BEUTLER, J. A.; METRAL, C. J.; YUNES, R. A.; GIACOMOZZI, C. A.; CALIXTO, J. B. **Phyllanthimide, a New Alkaloid from Phyllanthus sellowianus**. J. Nat. Prod., 51, 617-618, 1988.

TIGRE, Paulo Bastos; NASCIMENTO, Caio Victor Machado França; COSTA, Laís Silveira. Janelas de oportunidades e inovação tecnológica na indústria brasileira de medicamentos. Cadernos de Saúde Pública On-line version ISSN 1678-4464 Cad. Saúde Pública vol.32 supl.2 Rio de Janeiro 2016 Epub Nov 03, 2016 <http://dx.doi.org/10.1590/0102-311X00103315>

TORRES, AI Suárez; CAMACHO, M. A. **Photolability evaluation of the new cytostatic drug mitonafide**. Arzneimittel-Forschung, v. 44, n. 1, p. 81-83, 1994.

TORSSELL, K. B. G. **Natural Product Chemistry – A Mechanistic and Biosynthetic Approach to Secondary Metabolism**. John Wiley & Sons, Inc., One Wiley Drive, Somerset, NJ 08873. 401 pp, 1983.

VERSCHUEREN, W.G.; DIERYNCK, I.; AMSSOMS, K.I.E.; HU, L.; BOONANTS, P.M.J.G.; PILLE, G.M.E.; DAEYAERT, F.F.D.; HERTOOGS, K.; SURLERAUX, D.L.N.G.; WIGERINCK, P.B.P.T. **Design and optimization of tricyclic phthalimide analogues as novel inhibitors of HIV-1 integrase**. J. Med. Chem., v. 48, p. 1930-1940, 2005.

VIDAL, T.; PETIT, A.; LOUPY, A.; GEDYE, R.N. **Re-examination of microwave induced synthesis of phthalimides**. Tetrahedron 2000; 56(30): 5473-8.

WALTER, M.E.; MORA, C.; MUNDSTOCK, K.K.; SOUZA, M.M.; PINHEIRO, A.O.; YUNES, R.A.; NUNES, R.J. **Antinociceptive properties of chloromaleimides and their sulphonyl derivatives**. Arch. Pharm., v. 337, p. 201-206, 2004.

WARD, R. S. **Lignans neolignans, and related compounds**. Nat. Prod. Rep., 10, 1-28, 1993.

YEO, H.; LI, Y.; FU, L.; ZHU, J-L.; GULLEN, E.A.; DUTSCHMAN, G.E., LEE, Y.; CHUNG, R.; HUANG, E-S.; AUSTIN, D.J.; CHENG, Y-C. **Synthesis and antiviral activity of Helioxanthin analogues**. J. Med. Chem., v. 48, p. 534-546, 2005.

ZHAO, M.Y.; ABRAHAM, M.H.; LE, J.; HERSEY, A.; LUSCOMBE, C.N.; BECK, G.; SHERBORNE, B. Rate-limited steps of human oral absorption and QSAR studies. **Pharm. Res.**, 19, 1446-1457, 2002.

FRISCH, M. J.; TRUCKS, G. W.; SCHLEGEL, H. B.; SCUSERIA, G. E.; ROBB, M. A.; CHEESEMAN, J. R.; SCALMANI, G.; BARONE, V.; MENNUCCI, B.; PETERSSON, G. A.; NAKATSUJI, H.; CARICATO, M.; LI, X.; HRATCHIAN, H. P.; IZMAYLOV, A. F.; BLOINO, J.; ZHENG, G.; SONNENBERG, J. L.; HADA, M.; EHARA, M.; TOYOTA, K.; FUKUDA, R.; HASEGAWA, J.; ISHIDA, M.; NAKAJIMA, T.; HONDA, Y.; KITAO, O.; NAKAI, H.; VREVEN, T.; MONTGOMERY, J. A., JR.; PERALTA, J. E.; OGLIARO, F.; BEARPARK, M.; HEYD, J. J.; BROTHERS, E.; KUDIN, K. N.; STAROVEROV, V. N.; KOBAYASHI, R.; NORMAND, J.; RAGHAVACHARI, K.; RENDELL, A.; BURANT, J. C.; IYENGAR, S. S.; TOMASI, J.; COSSI, M.; REGA, N.; MILLAM, J. M.; KLENE, M.; KNOX, J. E.; CROSS, J. B.; BAKKEN, V.; ADAMO, C.; JARAMILLO, J.; GOMPERTS, R.; STRATMANN, R. E.; YAZYEV, O.; AUSTIN, A. J.; CAMMI, R.; POMELLI, C.; OCHTERSKI, J. W.; MARTIN, R. L.; MOROKUMA, K.; ZAKRZEWSKI, V. G.; VOTH, G. A.; SALVADOR, P.; DANNENBERG, J. J.; DAPPRICH, S.; DANIELS, A. D.; FARKAS, O.; FORESMAN, J. B.; ORTIZ, J. V.; CIOŚLOWSKI, J.; FOX, D. J. Gaussian 09 Revision C.01; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2009.

LIPINSKI, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J.; *Adv. Drug Deliv. Rev.* **1997**, 23,3.

ZHAO, M. Y.; ABRAHAM, M. H.; LE, J.; HERSEY, A.; LUSCOMBE, C. N.; BECK, G.; SHERBORNE, B.; *Pharm. Res.* **2002**, *19*, 1446.

VEBER, D. F.; JOHNSON, S. R.; CHENG, H. U.; SMITH, B. R.; WARD, K.W.; KOPPLE, K. D.; *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, p. 2615.

ALI, J.; CAMILLERI, P.; BROWN, M. B.; HUTT, A. J.; KIRTON, S. B.; *J. Chem. Inf. Model.* **2012**, *52*,

NASCIMENTO, P. F. C.; NASCIMENTO, A. C.; RODRIGUES, C. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, M. P. O.; JÚNIOR, A. M. B., TRINDADE, R. C.; *Rev. Bras. Farmacogn.* **2007**, *17*, 108.

PEREIRA, F. O.; MENDES, J. M.; LIMA, I. O.; MOTA, K. S. L.; OLIVEIRA, W. A.; LIMA, E. O. *Pharm. Biol.* **2014**, *53*, 1.

NATIONAL COMMITTEE FOR CLINICAL AND LABORATORY Standards (NCCLS); *Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests*, 7th ed.; NCCLS: Villanova, 2000.

HADACEK, F.; GREGER, H.; *Phytochem. Anal.* **2000**, *11*, 137.

CLEELAND, R.; SQUIRES, E. *In Evaluation of New Antimicrobials in vitro and in Experimental Animal Infections*; Lorian, V., ed.; Antibiotics in Laboratory Medicine, Lippincott Williams & Wilkins: Baltimore, 1991, p. 739.

NASCIMENTO, P. F. C.; NASCIMENTO, A. C.; RODRIGUES, C. S.; ANTONIOLLI, A. R.; SANTOS, M. P. O.; JÚNIOR, A. M. B., Trindade, R. C.; *Rev. Bras. Farmacogn.* **2007**, *17*, 108.

PEREIRA, F. O.; MENDES, J. M.; LIMA, I. O.; MOTA, K. S. L.; OLIVEIRA, W. A.; LIMA, E. O. *Pharm. Biol.* **2014**, *53*, 1.

<http://www.molinspiration.com/>, acessado em 01 Junho 2019.

<http://www.swissadme.ch/>, acessado em 01 Junho 2019.

<http://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>, acessado em 01 Junho 2019.

<http://www.chemaxon.com/>, acessado em 10 Junho 2019.

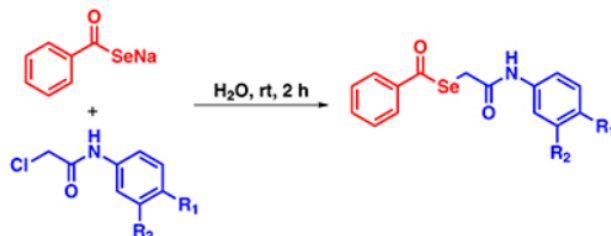
ANEXO

ANEXO



Synthesis, *in silico* Study and Antimicrobial Evaluation of New Selenoglycolicamides

Helivaldo D. S. Souza; Roxana P. F. de Sousa; Bruno F. Lira; Raquel F. Vilela; Nathalie H. P. B. Borges; José P. de Siqueira-Junior; Edeltrudes O. Lima; Jeane U. G. Jardim; Gracielle A. T. da Silva; José M. Barbosa-Filho; Petrónio F. de Athayde-Filho



The organoselenium compounds presented are prominent in medicinal chemistry; due to the increase of resistant fungi and bacteria, novel organoselenium compounds have been investigated as potent antimicrobials.

Article

<https://dx.doi.org/10.21577/0103-5053.20200110>

J. Braz. Chem. Soc., Vol. 31, No. 10, 2091-2103, 2020
Printed in Brazil - ©2020 Sociedade Brasileira de Química



Synthesis, *in silico* Study, Theoretical Stereochemistry Elucidation and Antifungal Activity of New Imides Derived from Saffrole

Raquel F. Vilela,^a Normando A. S. Costa,^b Helivaldo D. S. Souza,^a Luiz E. G. Cruz,^a
Kelyonara M. S. de Assis,^a Edeltrudes O. Lima,^b Laísa V. Cordeiro,^b Bruno F. Lira,^a
Petronio F. de Athayde-Filho,^a Gerd B. Rocha^a and José M. Barbosa-Filho^{a,*}

^aDepartamento de Química, Universidade Federal da Paraíba, 58051-900 João Pessoa-PB, Brazil

^bDepartamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba,
58051-900 João Pessoa-PB, Brazil

Ten imides derived from saffrole, **4a-4j**, were synthesized and their structures were fully characterized by infrared (IR) spectroscopy, ¹H and ¹³C nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopy and high resolution mass spectrometry (HRMS) analysis. Among the ten imides studied, eight are new. The compounds were evaluated in an *in silico* study and showed strong to moderate antifungal activity against various strains of *Candida* and *Cryptococcus*. In particular, compounds **4b**, **4c** and **4h** exhibited strong antifungal activity, with minimum inhibitory concentration (MICs) between 0.17-0.73 μmol mL⁻¹. The compound **4j** exhibited antifungal activity with MIC 1.28 μmol mL⁻¹ for all strains tested. *In silico* studies of the parameters of Lipinski's rule of five indicated that these compounds are potential new drug candidates. The predict oral bioavailability can be evaluated through these parameters. In addition, a computational study helped assigning the stereochemistry of compound **4j**, where the synthesized mixture is composed by two stereoisomers, **4j**(1) (*SRR*) and **4j**(2) (*RSS*).

Keywords: imides, saffrole, *Candida*, *Cryptococcus*

Introduction

There is a need for more research on the development of new antifungal drugs as indicated by worrisome increase in the frequency of opportunistic fungal infections, particularly those caused by *Candida* spp. and *Cryptococcus* spp.¹ Opportunistic infections are a serious public health problem, affecting mainly the hospital setting. Meanwhile, the most susceptible patients are those who are immunocompromised with acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) or tuberculosis or transplanted. In these

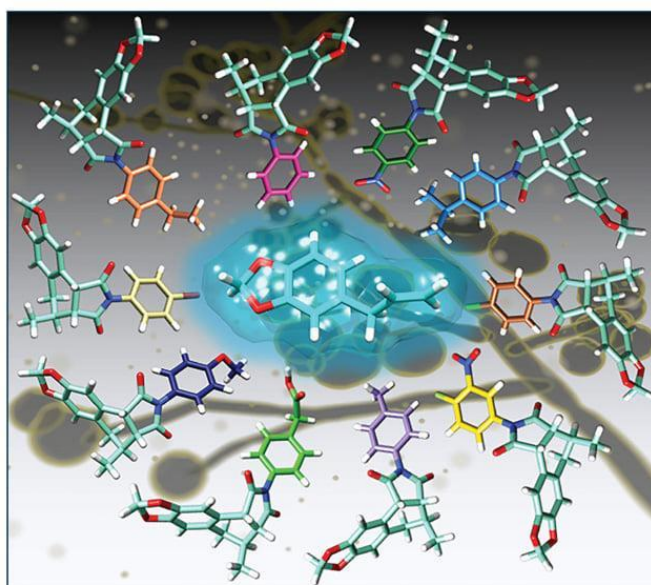
phthalimides and glutarimides, which make up an important group of compounds that are biologically active and of substantial importance in medicinal chemistry. Heterocyclic imide analogues of the natural alkaloid phyllanthimide, isolated from *Phyllanthus sellowianus*³ were described by various research groups.⁴ However, the structures of the imides depend on the conditions of the environment. Studies carried out by Sortino *et al.*⁵ with *N*-phenyl and *N*-phenylalkyl against fungi, where the stability of the structures to the aqueous medium was evaluated, show that the substituted maleimides do not suffer from ring opening,



Journal of the Brazilian Chemical Society

JBCS

Vol. 31, No. 10
October, 2020
ISSN 0103-5053
ISSN online 1678-4790



Synthesis, *in silico* Study, Theoretical Stereochemistry Elucidation and Antifungal Activity of New Imides Derived from Saffrole

Raquel F. Vilela, Normando A. S. Costa, Helivaldo D. S. Souza, Luiz E. G. Cruz, Kelyonara M. S. de Assis, Edeltrudes O. Lima, Laísa V. Cordeiro, Bruno F. Lira, Petronio F. de Athayde-Filho, Gerd B. Rocha and José M. Barbosa-Filho