

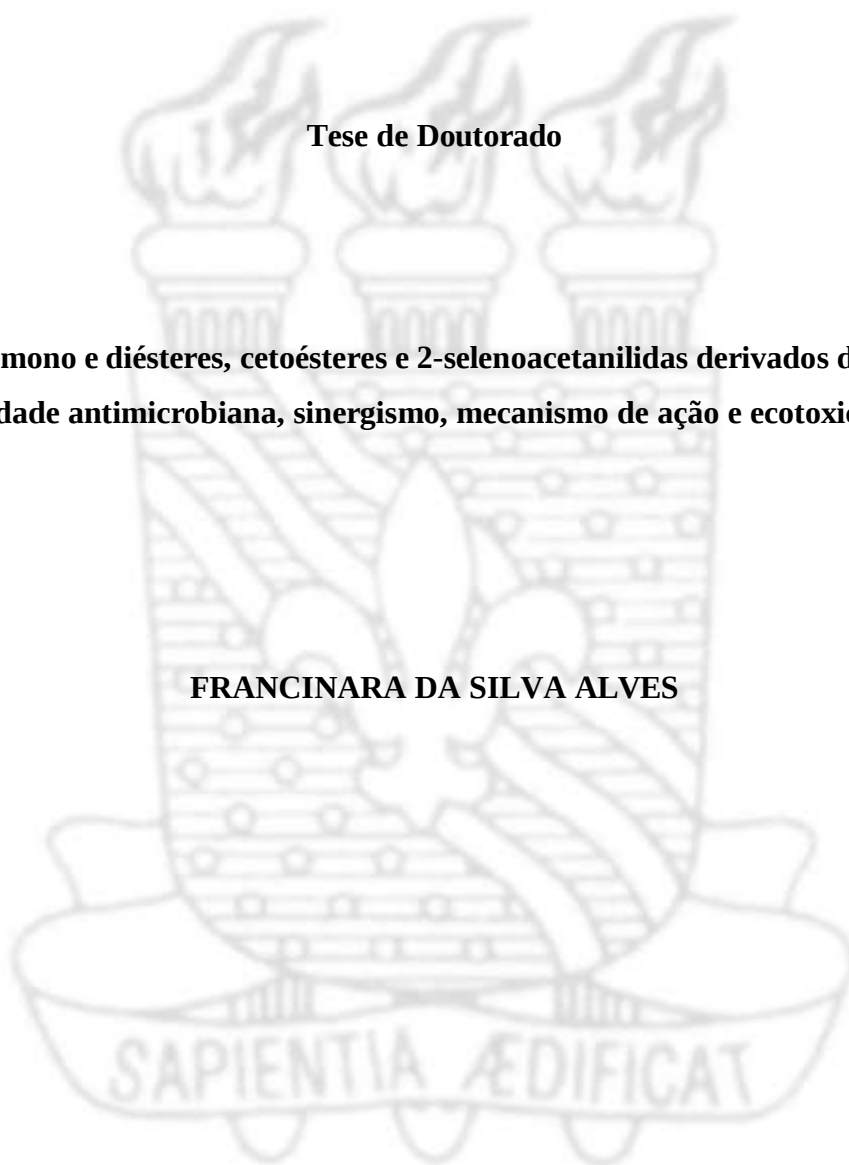


Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Programa de Pós-Graduação em Química

Tese de Doutorado

**Síntese de mono e diésteres, cetoésteres e 2-selenoacetanilidas derivados de ftalimida:
atividade antimicrobiana, sinergismo, mecanismo de ação e ecotoxicidade**

FRANCINARA DA SILVA ALVES



João Pessoa, Paraíba - Brasil
Fevereiro/2025



Universidade Federal da Paraíba
Centro de Ciências Exatas e da Natureza
Programa de Pós-Graduação em Química

**Síntese de mono e diésteres, cetoésteres e 2-selenoacetanilidas derivados de ftalimida:
atividade antimicrobiana, sinergismo, mecanismo de ação e ecotoxicidade**

FRANCINARA DA SILVA ALVES*

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Centro de Ciências Exatas e da Natureza da Universidade Federal da Paraíba, como parte do cumprimento das exigências para a obtenção do título de doutora em Química, área de concentração Química Orgânica.

Orientador : Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho
2ª orientadora : Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss

***Bolsista Capes**

João Pessoa, Paraíba - Brasil

Fevereiro/2025

Catalogação na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A474s Alves, Francinara da Silva.

Síntese de mono e diésteres, cetoésteres e 2-selenoacetanilidas derivados de ftalimida : atividade antimicrobiana, sinergismo, mecanismo de ação e ecotoxicidade / Francinara da Silva Alves. - João Pessoa, 2025.

180 f. : il.

Orientação: Petrônio Filgueiras de Athayde Filho,
Orientação: Gabriela Fehn Fiss.

Tese (Doutorado) - UFPB/CCEN.

1. Farmacoquímica. 2. Ftalimida - Atividade antimicrobiana. 3. Ftaloilglicina. 4. Toxicidade. I. Athayde Filho, Petrônio Filgueiras de. II. Fiss, Gabriela Fehn. III. Título.

UFPB/BC

CDU 615(043)

**Síntese de mono e diésteres, cetoésteres e 2-selenoacetanilidas derivados de ftalimida:
atividade antimicrobiana, sinergismo, mecanismo de ação e ecotoxicidade**

Tese de Doutorado apresentada pela aluna Francinara da Silva Alves e pela banca examinadora em 26 de fevereiro de 2025.

 Documento assinado digitalmente
PETRONIO FILGUEIRAS DE ATHAYDE FILHO
Data: 26/02/2025 22:42:50 -0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Petronio Filgueiras de Athayde Filho
Departamento de Química-UFPB
Orientador/Presidente

 Documento assinado digitalmente
GABRIELA FEHN FISS
Data: 04/03/2025 18:17:41 -0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss
Departamento de Química-UFPB
2ª Orientadora

 Documento assinado digitalmente
TAINARA ORLANDO
Data: 26/02/2025 23:34:08 -0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Dra. Tainára Orlando
Departamento Acadêmico de Química – UTFPR
Examinador Externo

 Documento assinado digitalmente
SOCRATES GOLZIO DOS SANTOS
Data: 27/02/2025 06:27:19 -0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Prof. Dr. Sócrates Golzio dos Santos
Departamento de Ciências Farmacêuticas- UFPB
Examinador Externo

 Documento assinado digitalmente
ANTONIA LUCIA DE SOUZA
Data: 14/03/2025 12:57:00 -0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Dra. Antônia Lucia de Souza
Departamento de Química-UFPB
Examinador Interno

 Documento assinado digitalmente
DAYSE DAS NEVES MOREIRA
Data: 05/03/2025 14:10:41 -0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

Profa. Dra. Dayse Das Neves Moreira
Departamento de Química-UFPB
Examinador Interno

Dedicatória

Quero dedicar este trabalho aos meus pais, Aureni e Francisco (*in memoriam*), obrigada por todo amor de vocês.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, pela minha vida e por não me deixar desistir dela e a nossa senhora, por sempre me cobrir com seu manto.

A minha mãe Aurení Costa (*em memória*), por sempre acreditar em mim, me dar tanto amor e ser minha inspiração de bondade. Ao meu pai Francisco (*em memória*) por me dar amor e carinho e ser minha inspiração de calma. A vocês dois, toda minha gratidão e amor.

Aos meus avós Regina (*em memória*) e Antônio (*em memória*), por serem meus exemplos de vida e de superação, obrigada por todo amor.

A Renata Lisboa pelo seu companheirismo, paciência, incentivo e por sempre está ao meu lado, me dando forças e apoiando durante toda minha jornada.

A minha irmã Ariely, por todo seu apoio e parceria e por acreditar tanto em mim. A minha tia Andrea Costa (*em memória*), por sempre acreditar e ter tanto orgulho de mim.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Petrônio Filgueiras de Athayde Filho, por aceitar me orientar, pelos seus ensinamentos e conhecimentos que me passou e pela confiança. A minha orientadora Profa. Dra. Gabriela Fehn Fiss, por todos os ensinamentos, pela sua amizade, confiança, paciência e toda ajuda em todas as horas que precisei.

A Helivaldo por toda sua ajuda e ensinamentos e aos meus colegas do LPBS, Abraão, Alexandre, Agenor, Daniel, Everton, Isabela, Matheus, Maria, Michele e Rogério.

Aos meus amigos Ademilson Júnior, Juliana Costa, Marília Gabriela e Rafael Farias, por acreditarem tanto em mim e me ajudarem a desconstruir a mente.

A Profa. Dra. Dayse das Neves, Profa. Dra. Antônia Lucia, Prof. Dr. Sócrates Golzio e Profa. Dra. Tainára Orlando por aceitarem participar da minha banca e por todas as contribuições e colocações feitas sobre esse trabalho.

Agradeço ao Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal (LASOM-UFPB), ao Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análises da Universidade Federal da Paraíba (LMCA-UFPB).

Ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Federal da Paraíba e a CAPES pelo apoio e recursos concedidos. Por fim, agradeço a todos que contribuíram de alguma forma para a realização deste trabalho.

RESUMO

Título: Síntese de Mono e Diésteres, Cetoésteres e 2-Selenoacetanilidas derivados de Ftalimida: Atividade Antimicrobiana, Sinergismo, Mecanismo de Ação e Ecotoxicidade

A ftalimida destaca-se como um bloco promissor na síntese de novos candidatos a fármacos. Seus derivados apresentam várias atividades farmacológicas, incluindo antimicrobianas, antitumorais, anti-inflamatórias, entre outras. Assim, este estudo descreve a síntese de quatro famílias de compostos, incluindo a ftalimida de potássio (**3a-e**) e o ftaloilglicinato de potássio (**4a-e**), que foram produzidos a partir de precursores benzoatos de 4-clorobutila. Também foram empregados derivados do ftaloilglicinato de potássio com 2-bromoacetofenonas 4-substituídas (**6f-j**) e derivados da ftaloilglicina com 2-selenoacetanilida (**9k-n**), além de monoésteres de ftaloilglicina (**11o-u**) e tetracloroftaloilglicina (**12o-u**), com o objetivo de avaliar o impacto de grupos substituintes eletrodoadores e eletroretiradores, assim como de espaçadores hidrocarbonetos, nas propriedades antimicrobianas. No total, foram sintetizados trinta e três compostos finais, sendo dezoito deles inéditos, utilizando rotas sintéticas simplificadas e um número reduzido de etapas. Os compostos foram submetidos à avaliação antimicrobiana *in vitro*, onde os compostos **3a-c** e **4a-d** apresentaram atividade frente as três cepas de bactérias e as quatro cepas de leveduras com valores entre 128 a 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. O composto **3b** (monoéster com substituinte 4-metil) derivado da ftalimida de potássio, apresentou inibição frente a todas as cepas de bactérias e leveduras testadas, com CIM = 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$, menor que o fármaco padrão para fungos (fluconazol). Assim, o composto **3b** foi investigado a fim de saber seu mecanismo de ação, onde ele associado ao ergosterol levou ao aumento da CIM de 128 para 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. O composto **3b** também foi testado em associação com o cloranfenicol para a cepa de *Pseudomonas aeruginosa* com o valor da ICIF = 0,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ indicando sinergismo. O composto **9k** (2-selenoacetanilida com ftaloilglicina) mostrou atividade muito significativa contra cepas de *Candida gattii* e *Aspergillus niger* com CIM = 2,5 e 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente, e CIM de 80 e 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para *Klebsiella pneumoniae* e *Salmonella typhimurium*, respectivamente. Os compostos **11r**, **12p**, **12s** e **12t** apresentaram atividade contra as cepas de bactérias e fungos com valor de CIM = 512 e 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$, onde, com o aumento da extensão carbônica foi aumentando a inibição. O composto seleneto foi obtido com qualidade de cristalização suficiente para ser difratado e foi realizado um estudo cristalográfico, onde apresentou um sistema monoclinico. Foi conduzido um estudo *in silico* com os compostos mais promissores, todos atenderam aos critérios de Lipinski, sugerindo uma boa biodisponibilidade oral em uma possível aplicação, além de se mostrarem de baixa toxicidade. Assim, os compostos mais promissores (**3b**, **3c**, **4a** e **4c**) foram avaliados quanto à toxicidade sobre *Artemia salina*, sendo classificados como moderadamente tóxicos e atóxicos.

Palavras-chave: ftalimida, ftaloilglicina, toxicidade, mecanismo de ação, atividade antimicrobiana

ABSTRACT

Phthalimide stands out as a promising block in the synthesis of new drug candidates. Its results show several pharmacological activities, including antimicrobial, antitumor, anti-inflammatory, among others. Thus, this study describes the description of four families of compounds, including potassium phthalimide (**3a-e**) and potassium phthaloylglycinate (**4a-e**), which were produced from 4-chlorobutyl benzoate precursors. Potassium phthaloylglycinate derivatives with 4-substituted 2-bromoacetophenones (**6f-j**) and phthaloylglycine derivatives with 2-selenoacetanilide (**9k-n**), in addition to phthaloylglycine monoesters (**11o-u**) and tetrachlorophthaloylglycine (**12o-u**) were also used to evaluate the impact of electrode and electrowithdrawing groups, as well as hydrocarbon spacers, on the antimicrobial properties. In total, thirty-three final compounds were synthesized, eighteen of which were new, using simplified synthetic routes and a reduced number of steps. The compounds were subjected to in vitro antimicrobial evaluation, where compounds **3a-c** and **4a-d** showed activity against the three bacterial strains and the four yeast strains with values ranging from 128 to 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Compound **3b** (monoester with 4-methyl substitute) derived from potassium phthalimide, showed protection against all strains of bacteria and yeasts tested, with MIC = 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$, lower than the standard drug for fungi (fluconazole). Thus, compound **3b** was investigated in order to know its mechanism of action, where it associated with ergosterol led to an increase in MIC from 128 to 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Compound **3b** was also tested in association with chloramphenicol for the strain of *Pseudomonas aeruginosa* with the ICIF value = 0.5 $\mu\text{g mL}^{-1}$ decreasing the synergism. Compound **9k** (2-selenoacetanilide with phthaloylglycine) showed very significant activity against strains of *Candida gattii* and *Aspergillus niger* with MIC = 2.5 and 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectively, and MIC of 80 and 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$ for *Klebsiella pneumoniae* and *Salmonella typhimurium*, respectively. Compounds **11r**, **12p**, **12s** and **12t** showed activity against strains of bacteria and fungi with MIC value = 512 and 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$, where, with the increase of the carbonic extension, the impact increased. The selenide compound was obtained with sufficient crystallization quality to be diffracted and a crystallographic study was carried out, where it presented a monoclinic system. An in silico study was conducted with the most promising compounds, all of which met the Lipinski criteria, indicating good oral bioavailability in a possible application, in addition to showing low toxicity. Thus, the most promising compounds (**3b**, **3c**, **4a** and **4c**) were evaluated for toxicity on *Artemia salina*, being classified as moderately toxic and non-toxic.

Keywords: phthalimide, phthaloylglycine, toxicity, mechanism of action, antimicrobial activity

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	OBJETIVOS	22
2.1	Objetivo geral	22
2.2	Objetivos específicos.....	22
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	25
3.1	Ímidas cíclicas.....	25
3.2	Aspectos gerais da ftalimida.....	26
3.2.1	Principais métodos de obtenção de derivados ftalimídicos	27
3.2.2	Propriedades farmacológicas de derivados ftalimídicos	29
3.2.3	Atividade antimicrobiana de derivados ftalimídicos.....	31
3.3	Aspectos gerais dos selenetos.....	39
3.3.1	Atividade antimicrobiana de selenetos com amidas	41
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	45
4.1	Planejamento sintético.....	45
4.1.1	Núcleo ftalimídico.....	45
4.1.2	Benzoatos de 4-clorobutila	46
4.1.3	2-Bromoacetofenonas.....	47
4.1.4	Selenetos.....	47
4.2	SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO	52
4.2.1	Síntese da ftaloilglicina e tetracloroftaloilglicina	52
4.2.2	Síntese do ftaloilglicinato de potássio.....	56
4.2.3	Síntese dos benzoatos de 4-clorobutila	56
4.2.4	Síntese das 2-bromoacetofenonas substituídas	59
4.2.5	Síntese e caracterização das 2-cloroacetamidas.....	61
4.2.6	Síntese e caracterização dos compostos finais derivados de benzoatos de 4-clorobutila (3a-e e 4a-e).....	62
4.2.7	Síntese e caracterização dos cetoésteres (6f-j).....	71
4.2.8	Síntese das 2-selenoacetanilidas com ftaloilglicina (9k-n)	74
4.2.9	Síntese e caracterização dos monos e diésteres por esterificação (11o-u e 12o-u)	78
4.3	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	83
4.3.1	Mecanismo de ação	88
4.3.2	Teste de associação	89

4.4	TESTE ADMET <i>in silico</i>	89
4.5	AValiação DA TOXICIDADE SOBRE LARVAS DE <i>Artemia salina</i>	91
4.6	DADOS CRISTALOGRAFICOS.....	92
5	CONCLUSÃO	95
6	PERSPECTIVAS	98
7	METODOLOGIA.....	100
7.1	Materiais e instrumentos.....	100
7.2	Preparação dos precursores.....	100
7.2.1	Obtenção da Ftaloilglicina e tetracloroftaloilglicina	100
7.2.2	Obtenção do Ftaloilglicinato de Potássio	101
7.2.3	Obtenção da ftalimida de potássio	102
7.2.4	Obtenção dos benzoatos de 4-clorobutila (2a-e).....	102
7.2.5	Obtenção das 2-bromoacetofenonas substituídas (5f-j)	104
7.2.6	Obtenção das 2-cloroacetamidas (8k-n).....	106
7.3	Obtenção dos compostos finais.....	107
7.3.1	Obtenção dos monoésteres (3a-e) e diésteres (4a-e) com benzoatos de 4-butila 107	
7.3.2	Obtenção dos cetoésteres (6f-j)	112
7.3.3	Obtenção dos 2-selenoacetanilidas derivadas de ftaloilglicina (9k-o).....	114
7.3.4	Obtenção dos monoésteres com ftaloilglicina (11o-u) e tetracloroftaloilglicina (12o-u) 116	
7.4	Teste ADMET <i>in silico</i>	120
7.5	Avaliação da atividade antimicrobiana.....	121
7.5.1	Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> do composto 9k.....	121
7.6	Mecanismo de ação antifúngico.....	122
7.7	Teste de associação (<i>CHECKERBOARD</i>).....	122
7.8	Avaliação da toxicidade sobre larvas de <i>Artemia salina</i>	123
7.9	Difração de raios x em monocristal.....	123
	REFERÊNCIAS	125
	APÊNDICES	131

LISTA DE FIGURA

Figura 1 - Estrutura da talidomida	19
Figura 2 - <i>N</i> -butilftalimida com atividade contra <i>Candida albicans</i>	20
Figura 3 - Estrutura geral das imidas cíclicas	25
Figura 4 - Estruturas das subclasses das imidas cíclicas	25
Figura 5 – Estrutura da filantimida (alcaloide natural), isolada do <i>Phyllanthus sellowianus</i> .	26
Figura 6 - Estruturas de ressonância da ftalimida	26
Figura 7 - Características estruturais da ftalimida.....	27
Figura 8 – Proposta de mecanismo de formação da ftalimida, partindo da condensação do anidrido ftálico com amina alifática em meio ácido	28
Figura 9 - Diversas atividades farmacológicas de derivados da ftalimida	30
Figura 10 - Medicamentos comerciais derivados da ftalimida	30
Figura 11 - Derivados de tetracloroftalimida com atividade antibacteriana	31
Figura 12 - Pirazolilftalimida com atividade antimicrobiana	34
Figura 13 - Derivados ftalimídicos partindo de <i>N</i> -fenilacetamidas	34
Figura 14 - Derivados ftalimídicos com atividade antimicrobiana	35
Figura 15 - Derivados de ftalimida com tiazóis com atividade antimicrobiana	37
Figura 16 - Híbridos de ftalimida com benzotiazol com atividade antimicrobiana	39
Figura 17 - Estrutura do seleneto de dietila (primeiro organosselênio sintetizado).....	40
Figura 18 - Estratégia de bioisosterismo de selenocroma-4-ona	41
Figura 19 - Estrutura do núcleo ftaloilglicina	45
Figura 20 - Estrutura do <i>N</i> -butilftalimida com atividade antimicrobiana.....	46
Figura 21 – Estrutura de benzoatos de 4-clorobutila.....	47
Figura 22 – Estrutura das 2-bromoacetofenonas sintetizadas nesta tese	47
Figura 23 - Modificação estrutural da acetanilida.....	48

Figura 24 - Todos os compostos sintetizados nessa tese	49
Figura 25 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto ftaloilglicina	53
Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do precursor ftaloilglicina	54
Figura 27 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto tetracloroftaloilglicina	55
Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) do precursor tetracloroftaloilglicina	56
Figura 29 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do precursor 2d	58
Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, CDCl_3) do composto precursor 2d	59
Figura 31 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto precursor 5h	60
Figura 32 - Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto precursor 5h	61
Figura 33 - Espectro de IV (KBr) do composto 3d	64
Figura 34 - Espectro de IV (ATR) do composto 4d	65
Figura 35 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto final 3d	66
Figura 36 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto final 4d	67
Figura 37 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 3d	68
Figura 38 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 4d	70
Figura 39 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) do composto 6h	73
Figura 40 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, DMSO- d_6) do composto 6h	74
Figura 41 - Espectro de IV (KBr) do composto 9m	76
Figura 42 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 9m	77
Figura 43 - Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 9m	78
Figura 44 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 11u	80
Figura 45 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do compostos 11u	81
Figura 46 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 12u	82
Figura 47 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 12u	83
Figura 48 - Representação <i>ORTEP</i> do composto 9k	93

Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) do tetracloroftaloilglicina.....	131
Figura 50 - Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 2a	131
Figura 51 - Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135, 126 MHz, CDCl_3) do composto 2a	132
Figura 52 - Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2b	132
Figura 53 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2b	133
Figura 54 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2c	133
Figura 55 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2c	134
Figura 56 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 2e	134
Figura 57 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 2e	135
Figura 58 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5f	135
Figura 59 -Espectro de RMN ^{13}C (APT, 101 MHz, CDCl_3) do composto 5f	136
Figura 60 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5g	136
Figura 61 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 5g	137
Figura 62 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 5i	137
Figura 63 - Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 5i	138
Figura 64 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 5j	138
Figura 65 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 101 MHz, CDCl_3) do composto 5j	139
Figura 66 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3a	139
Figura 67 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 3a	140
Figura 68 - Espectro de IV (KBr) do composto 3a	140
Figura 69 - Espectro HRMS (ESI) do composto 3a	141
Figura 70 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3b	141
Figura 71 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 3b	142
Figura 72 - Espectro de IV (KBr) do composto 3b	142
Figura 73 - Espectro HRMS (ESI) do composto 3b	143
Figura 74 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 3c	143

Figura 75 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 3c	144
Figura 76 - Espectro de IV (KBr) do composto 3c	144
Figura 77 - Espectro HRMS (ESI) do composto 3c	145
Figura 78 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 3e	145
Figura 79 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 3e	146
Figura 80 - Espectro de IV (KBr) do composto 3e	146
Figura 81 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 4a	147
Figura 82 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, CDCl_3) do composto 4a	147
Figura 83 - Espectro de HMBC do composto 4a	148
Figura 84 - Espectro de HSQC do composto 4a	148
Figura 85 - Espectro de IV (ATR) do composto 4a	149
Figura 86 - Espectro HRMS (ESI) do composto 4a	149
Figura 87 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4b	150
Figura 88 - Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 4b	150
Figura 89 - Espectro de IV (KBr) do composto 4b	151
Figura 90 - Espectro HRMS (ESI) do composto 4b	151
Figura 91 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4c	152
Figura 92 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 4c	152
Figura 93 - Espectro de IV (KBr) do composto 4c	153
Figura 94 - Espectro HRMS (ESI) do composto 4c	153
Figura 95 - Espectro HRMS (ESI) do composto 4d	153
Figura 96 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 4e	154
Figura 97 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 4e	154
Figura 98 - Espectro de IV (ATR) do composto 4e	155
Figura 99 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 6f	155
Figura 100 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 101 MHz, CDCl_3) do composto 6f	156

Figura 101 - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto 6f	156
Figura 102 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) 6g	157
Figura 103 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, CDCl_3) do composto 6g	157
Figura 104 - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto 6g	158
Figura 105 - Espectro de IV (KBr) do composto 6h	158
Figura 106 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 6i	159
Figura 107 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, CDCl_3) do composto 6i	159
Figura 108 - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto 6i	160
Figura 109 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 6j	160
Figura 110 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto 6j	161
Figura 111 - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto 9k	161
Figura 112 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 9k	162
Figura 113 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, CDCl_3) do composto 9k	162
Figura 114 - Espectro HRMS (ESI) do composto 9k	163
Figura 115 - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto 9l	163
Figura 116 - RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 9l	164
Figura 117 - RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 9l	164
Figura 118 - RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 9n	165
Figura 119 - RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 9n	165
Figura 120 - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto 9n	166
Figura 121 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 11o	166
Figura 122 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 11o	167
Figura 123 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 11p	167
Figura 124 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 11p	168
Figura 125 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 11q	168
Figura 126 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 11q	169

Figura 127 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 11r	169
Figura 128 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 11r	170
Figura 129 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 11s	170
Figura 130 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 11s	171
Figura 131 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 11t	171
Figura 132 - Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto 11t	172
Figura 133 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 12o	172
Figura 134 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 12o	173
Figura 135 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 12p	173
Figura 136 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 12p	174
Figura 137 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 12q	174
Figura 138 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 12q	175
Figura 139 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 12r	175
Figura 140 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 12r	176
Figura 141 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 12s	176
Figura 142 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 12s	177
Figura 143 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto 12t	177
Figura 144 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto 12t	178

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais metodologias para obtenção de derivados ftalimídicos partindo do anidrido ftálico e aminas.....	27
Tabela 3 – Dados dos precursores 2a-e	57
Tabela 4 – Obtenção das 2-bromoacetofenonas substituídas.....	60
Tabela 5 – Parâmetros dos compostos finais 3a-e e 4a-e	63
Tabela 6 - Condições testadas para o composto 4a	63
Tabela 7 - Compostos finais da série cetoésteres ftalimídicos (6f-j)	72
Tabela 8 – Dados dos compostos 9k-n	76
Tabela 9 – Dados dos compostos finais da série 11o-u e 12o-u	79
Tabela 10 - Valores de CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$) contra cepas de bactérias e fungos	84
Tabela 11 – Concentração inibitória mínima (CIM) do composto 9k	87
Tabela 12 - Dados de CIM da série 11o-u e 12o-u	87
Tabela 13 - Concentração Inibitória Mínima de 3b na ausência e na presença de ergosterol e sorbitol ($400 \mu\text{g mL}^{-1}$) contra a cepa de <i>C. albicans</i> ATCC 76485	88
Tabela 14 - Avaliação de associação do composto 3b	89
Tabela 15 - Propriedades físico-químicas e previsão de ADMET para os compostos mais promissores	90
Tabela 16 . Valores de CL_{50} ($\mu\text{g mL}^{-1}$) dos derivados ftalimidicos em larvas de <i>A. salina</i>	92
Tabela 17 - Dados cristalográficos do composto 9k	93

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1 - Obtenção da ftalimida a partir da condensação direta do anidrido ftálico com a formamida.....	28
Esquema 2 – Reação de condensação do ácido ftálico com aminoácidos.....	29
Esquema 3 - Obtenção de derivados da ftalimida por fusão entre anidrido ftálico e aminas (i)	29
Esquema 4 – Rota de síntese de derivados ftalimídicos com aminoácidos glicina, alanina, fenilalanina, valina, leucina e ácido aspártico com atividade antimicrobiana	32
Esquema 5 – Rota de síntese de erivados ftalimídicos com aminoácidos glicina, metionina e histidina com atividade antimicrobiana	32
Esquema 6 – Rota de síntese dos derivados de ftalimida com 7-cloroquinolina com atividade antituberculose	33
Esquema 7 - Rota sintética do 4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzaldeído com atividade antimicrobiana.....	36
Esquema 8 - Rota sintética dos polímeros derivados da ftalimida com atividade antimicrobiana	36
Esquema 9 – Rota sintética utilizando água como solvente, para síntese de seleneto	40
Esquema 10 - Rota sintética de híbrido de quinolina com seleno-ftalimida.....	41
Esquema 11 – Rota de síntese de 2-seleno-benzosulfonamidas	42
Esquema 12 – Rota de síntese <i>in situ</i> de acetanilidas.....	43
Esquema 13 – Análise retrossintética dos compostos das séries 3a-e e 4a-e	50
Esquema 14 - Análise retrossintética dos compostos da série 6f-j	51
Esquema 15 - Análise retrossintética dos compostos da série 9k-n	51
Esquema 16 - Análise retrossintética dos compostos das séries 11o-u e 12 o-u	52
Esquema 17 – Rota de síntese para obtenção dos precursores ftaloilglicina e tetracloroftaloilglicina, baseado na metodologia de Oliveira <i>et al.</i> (2020).....	53
Esquema 18 – Rota sintética da obtenção do ftaloilglicinato de potássio	56

Esquema 19 - Rota de síntese dos precursores benzoatos de 4-clorobutila (2a-e).....	57
Esquema 20 - Rota de síntese dos precursores 5f-j	59
Esquema 21 - Rota de síntese dos precursores 8k-n	62
Esquema 22 - Rota sintética de obtenção dos compostos finais 3a-e e 4a-e	62
Esquema 23 - Proposta de mecanismo geral da série 1, dos diésteres	71
Esquema 24 - Rota sintética dos compostos finais 6f-j	71
Esquema 25 – Rota de síntese dos compostos finais 9k-n	75
Esquema 26 - Rota de síntese dos compostos 11o-u e 12o-u	79

Capítulo 1

Introdução

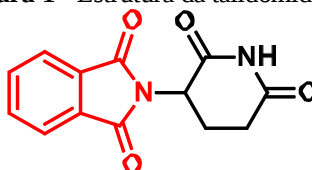
1 INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas, observa-se um aumento no número de infecções provocadas por microrganismos, uma situação que se deve em grande parte ao uso inadequado e prolongado de agentes antimicrobianos. Isso resulta na mutação e no desenvolvimento de resistência em diversas espécies (Muhammad *et al.*, 2021). A resistência microbiana se manifesta quando bactérias, vírus e fungos sofrem alterações, tornando-se insensíveis aos medicamentos, o que complica o tratamento, eleva o risco de mortalidade e facilita a disseminação dessas doenças (OMS, 2021). Portanto, é fundamental desenvolver novos medicamentos eficazes e considerar estratégias para enfrentar as resistências bacterianas e fúngicas.

A síntese orgânica é uma área que busca, além de outras finalidades, obter novos fármacos, de modo que sejam obtidos, preferencialmente, por rotas sintéticas simples, com poucas etapas, métodos de purificação econômicos e fazendo o uso de solventes verdes, como a água. Muitas classes de compostos orgânicos têm demonstrado promissoras atividades farmacológicas, dentre elas, se destacam os derivados ftalimídicos, subclasse das imidas cíclicas, que vem ganhando bastante destaque na comunidade científica.

Desta forma, os derivados da ftalimida vem se tornando alvo de diversos estudos e apresentam atividade farmacológicas como, imunomoduladores, anti-inflamatória, antifúngica, analgésica, antimicrobiana, antitumoral, ansiolítica, anticonvulsivante, anti-histamínico, hipolipidêmico (Rizwan *et al.*, 2019). O núcleo ftalimida é utilizado na formulação de medicamentos comerciais como o Pomalyst, para o tratamento da Mieloma múltipla e o Otezla, para tratar psoríase. O medicamento mais conhecido é a talidomida (Figura 1), que é muito utilizado como antiepilético, além de já ser reportado na literatura outras atividades farmacológicas da talidomida, como antitumoral e antibacteriana, porém a terapia medicamentosa com a Talidomida requer cuidados devido a comprovada atividade teratogênica (Akhtar; Lee, 2020).

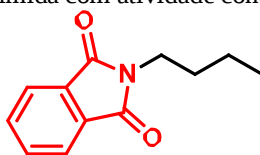
Figura 1 - Estrutura da talidomida



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Para combater os mecanismos da resistência microbiana, é preciso usar estratégias de modificação molecular como, por exemplo, o controle da lipofilicidade, que é uma das características físico-químicas mais essencial no planejamento e estudo de fármacos em relação a sua biodisponibilidade, permeabilidade ou toxicidade. A influência da lipofilicidade em análogos da ftalimida já foi alvo de estudo de vários tipos de atividades farmacológicas, incluindo antifúngica. Em recente estudo, foi observado que o aumento da cadeia lipofílica ligada ao núcleo ftalimida para quatro carbonos (Figura 2), favoreceu uma melhor atividade antifúngica e anti-biofilme contra cepa de *C. albicans* (Shaik, 2024).

Figura 2 - *N*-butilftalimida com atividade contra *Candida albicans*



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Neste estudo, será realizada a síntese de derivados do núcleo ftalimídico com o objetivo de investigar o impacto da extensão da cadeia hidrocarbônica na lipofilicidade e na bioatividade dos compostos. Além disso, será explorada a substituição do átomo de oxigênio por um átomo de selênio, bem como a análise das variações nos grupos substituintes, que podem atuar como retiradores ou doadores de elétrons para o anel aromático. Essa abordagem permitirá avaliar como os efeitos eletrônicos influenciam a bioatividade dos compostos finais, contribuindo para uma compreensão mais aprofundada das relações estrutura-atividade (Rani *et al.*, 2017). Além disso, foi conduzido um teste de toxicidade utilizando *A. salina* para avaliar o impacto ambiental dos compostos mais promissores.

Capítulo 2

Objetivos

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Este trabalho tem como objetivo geral investigar o efeito da extensão hidrocarbônica entre a porção ftalimídica e os benzoatos de 4-clorobutila, bem como o efeito das funções orgânicas éster e cetona, além do efeito eletrônico dos grupos substituintes no anel aromático, sobre a atividade antimicrobiana dos compostos. Analisar o efeito da substituição do átomo de selênio pelo átomo de oxigênio na ftaloilglicina, além de avaliar o aumento da extensão hidrocarbônica na lipofilicidade da molécula e a influência da substituição por átomos de cloro na porção ftalimídica, na bioatividade dos compostos ftalimídicos finais. Adicionalmente, avaliar a toxicidade dos compostos mais promissores sobre *A. salina*, a fim de investigar seu potencial para um uso seguro em aplicações farmacológicas.

2.2 Objetivos específicos

- ✓ Preparar os precursores ftaloilglicina e tetracloroftaloilglicina através da reação de condensação.
- ✓ Preparar o ftaloilglicinato de potássio e a ftalimida de potássio, partindo da reação ácido-base da ftaloilglicina/ftalimida com o hidróxido de potássio.
- ✓ Preparar as 2-bromoacetofenonas 4-substituídas, partindo da α -halogenação de cetonas aromáticas substituídas.
- ✓ Preparar os benzoatos de 4-clorobutila, partindo da clivagem de THF com cloretos de ácido aromáticos.
- ✓ Sintetizar os monoésteres, através da reação de alquilação do ftalimida de potássio com os benzoatos de 4-clorobutila.
- ✓ Sintetizar os diésteres, através da reação de alquilação do ftalimida de potássio com os benzoatos de 4-clorobutila.
- ✓ Sintetizar os cetoésteres, através da reação de alquilação do ftaloilglicinato de potássio com as 2-bromoacetofenonas substituídas.
- ✓ Sintetizar os 2-selenoacetanilidas, através da reação de uma reação *in situ*, utilizando o selênio em pó com a ftaloilglicina.
- ✓ Sintetizar os monoésteres, através da esterificação por acilação da ftaloilglicina e tetracloroftaloilglicina

- ✓ Realizar estudos *in silico* das moléculas sintetizadas frente às propriedades farmacocinéticas e toxicológicas.
- ✓ Avaliar a atividade antimicrobiana *in vitro* dos compostos finais, frente a cepas de bactérias e fungos.
- ✓ Avaliar o estudo de mecanismo de ação do composto mais promissor.
- ✓ Avaliar o estudo de associação (Checkerboard).
- ✓ Avaliar a toxicidade *in vitro* sobre larvas de *Artemia salina* dos compostos mais promissores.

Capítulo 3

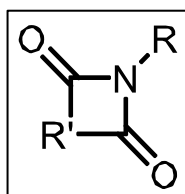
Fundamentação teórica

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Imidas cíclicas

As imidas cíclicas têm atraído a atenção dos pesquisadores, devido as suas inúmeras aplicabilidades biológicas. As imidas cíclicas são compostos orgânicos heterocíclicos, onde sua característica estrutural principal consiste na presença de duas carbonilas ligadas a um átomo de nitrogênio (N), que por sua vez está ligado a um grupo R e R' podendo ser um átomo de hidrogênio, um grupo alquila ou arila. (Figura 3) (Cechinel *et. al*, 2003).

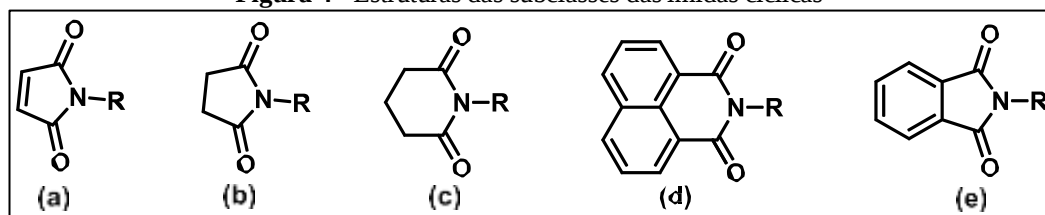
Figura 3 - Estrutura geral das imidas cíclicas



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

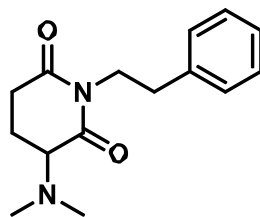
As imidas cíclicas são divididas em cinco subclasse, são elas: maleimida (**a**), succinimida (**b**), glutarimida (**c**), naftalimida (**d**) e ftalimida (**e**) (Figura 4) (Cechinel *et. al*, 2003).

Figura 4 - Estruturas das subclasses das imidas cíclicas



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

As imidas cíclicas não ocorrem na natureza, assim grande parte das imidas é obtida de forma sintética, com exceção da filantimida (Figura 5) que é um alcaloide natural, isolada do *Phyllanthus sellowianus* (Tempesta *et al.*, 1988) que foi precursor para a obtenção de vários análogos sintéticos.

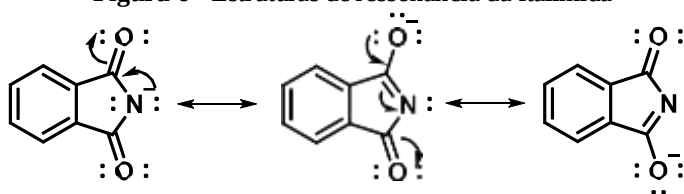
Figura 5 – Estrutura da filantimida (alcaloide natural), isolada do *Phyllanthus sellowianus*

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Apesar de a succinimida já ter sido sintetizada em 1835, apenas depois da segunda guerra mundial a química das imidas ganhou ênfase e isso ocorreu devido à descoberta de suas propriedades farmacológicas e variados usos industriais (Hargreaves *et al.*, 1970).

3.2 Aspectos gerais da ftalimida

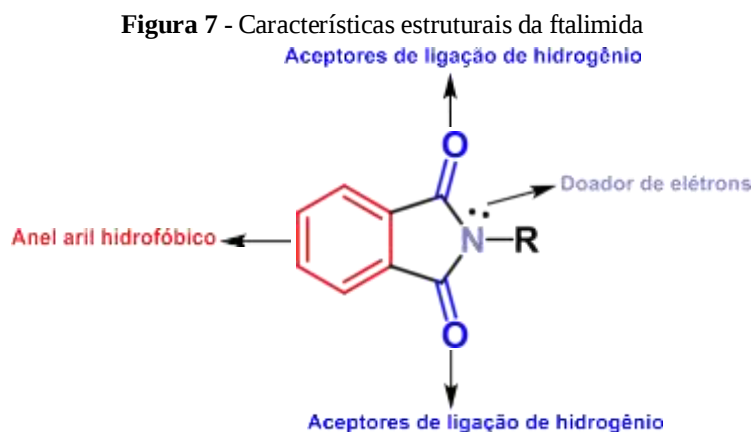
As ftalimidas, ou [1H-isoindole-1,3(2H)-diona], são uma importante classe de compostos heteroaromáticos com grande destaque na comunidade científica devido às suas propriedades estruturais, como a sua natureza ácida, devido ao seu efeito doador de prótons, formando sais solúveis com bases fortes. São mais ácidas do que as amidas, pois, possuem um efeito indutivo eletroretiradores mais forte, uma vez que as duas carbonilas (C=O) enfraquecem a ligação N-H conforme observado nas estruturas de ressonância apresentadas na Figura 6 (Kushwaha; Kaushik, 2016).

Figura 6 - Estruturas de ressonância da ftalimida

Fonte: Adaptado de Kushwaha e Kaushik (2016)

As *N*-ftalimidas são uma importante classe de compostos, pois, possuem uma ampla variedade de atividades farmacológicas, como anti-inflamatória, antifúngica, analgésica, antimicrobiana, antitumoral, dentre outras. Adicionalmente, são utilizadas na produção de herbicidas, pesticidas, corantes e aplicação industrial como polímero e agente branqueador (Rizwan *et al.*, 2019). Conforme observadas na literatura, as características estruturais das *N*-ftalimida (Figura 7) identificadas pela ocorrência das atividades farmacológicas, são elas: o anel

aril hidrofóbico, uma parte aceitadora de ligação de hidrogênio e um grupo eletrodoador (Jelali *et al.*, 2020).

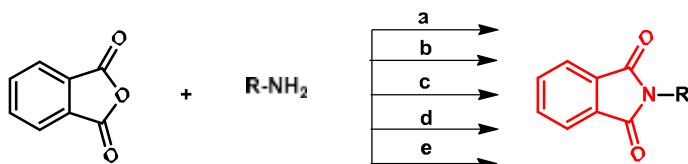


Fonte: Adaptado de Jelali *et al.* (2020)

3.2.1 Principais métodos de obtenção de derivados ftalimídicos

O processo mais utilizado para a síntese de derivados ftalimídicos ocorre através da reação de condensação entre o anidrido ftálico e aminas primárias ou secundárias. Essa síntese tem diversas vantagens, pois, muitas vezes a própria amina é usada como solvente, além do tempo reacional ser rápido em algumas rotas. Diversas metodologias relevantes para a utilização do anidrido ftálico em combinação com aminas aromáticas ou alifáticas incluem: **(a)** ácido acético em refluxo, **(b)** com catalisador 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (DABCO), **(c)** líquidos iônicos como [bmim][PF₆], **(d)** uso de micro-ondas, **(e)** mistura de glicerol e solvente eutético (cloreto de colina:uréia) (Tabela 1).

Tabela 1 - Principais metodologias para obtenção de derivados ftalimídicos partindo do anidrido ftálico e aminas.

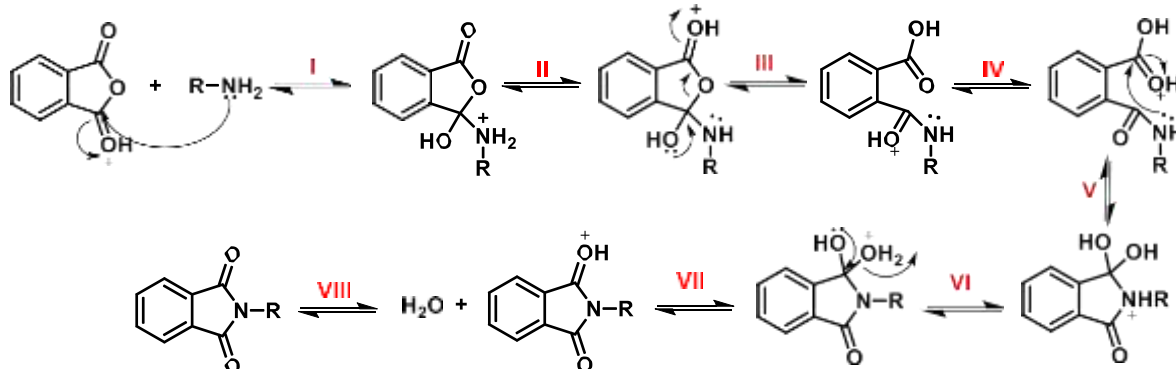


Método	Metodologia	Referências
a	AcOH, refluxo, 3 h	Shibata <i>et al.</i> , 1996
b	DABCO	Zhou <i>et al.</i> , 2003
c	BminPF ₆ , 80 °C, 8 h, 90%	Heravi <i>et al.</i> , 2005
d	Micro-ondas, 30 min, 150 °C	Kathuria <i>et al.</i> , 2012
e	Glicerol, cloreto de colina:uréia, 80 °C, 2,5 h	Lobo <i>et al.</i> , 2021

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

O mecanismo geral de formação da ftalimida, partindo da reação de condensação do anidrido ftálico com aminas, ocorre através do ataque nucleofílico do par de elétrons do grupo amino a carbonila do anidrido ftálico (I) já protonada, em seguida ocorre um prototropismo (II), na etapa (III) ocorre o ataque do par de elétrons do oxigênio, ocorrendo então a abertura do anel, em seguida ocorre um prototropismo (IV), na etapa (V) ocorre um ataque do par de elétrons do nitrogênio a carbonila acarretando na ciclização do anel, novamente ocorre um prototropismo (VI) e em seguida ocorre a formação da carbonila e liberação de molécula de água, para então formar a ftalimida (Figura 8).

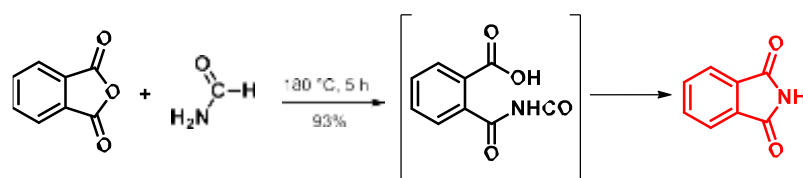
Figura 8 – Proposta de mecanismo de formação da ftalimida, partindo da condensação do anidrido ftálico com amina alifática em meio ácido



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

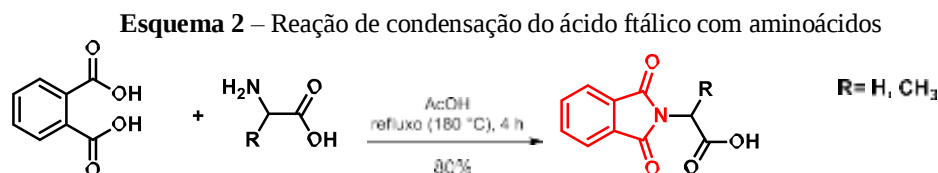
Outras metodologias citadas são: a partir da condensação direta do anidrido ftálico com a formamida, em alta temperatura, formando o ácido âmico como intermediário, que na sequência sofre ciclização, formando a ftalimida em alta temperatura (Chiriac *et al.*, 2007) (Esquema 1).

Esquema 1 - Obtenção da ftalimida a partir da condensação direta do anidrido ftálico com a formamida



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

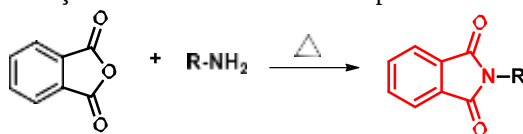
A síntese partindo da condensação do ácido ftálico com aminoácidos é uma reação clássica para obtenção de ftalimida, onde ocorre na presença de ácido acético em refluxo (180 °C) (Homsí; Kasideh, 2015) (Esquema 2).



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

A fusão é outro método bastante reportado na literatura para síntese de ftalimidas, o qual ocorre através da fusão entre anidrido ftálico e aminas em elevadas temperaturas (acima de 200 °C). Esse método possui várias vantagens, uma vez que não precisa do uso solventes, ocorrendo de forma simples e com bons rendimentos (acima de 80%) (Fathy *et al.*, 2014) (Esquema 3).

Esquema 3 - Obtenção de derivados da ftalimida por fusão entre anidrido ftálico e aminas (i)



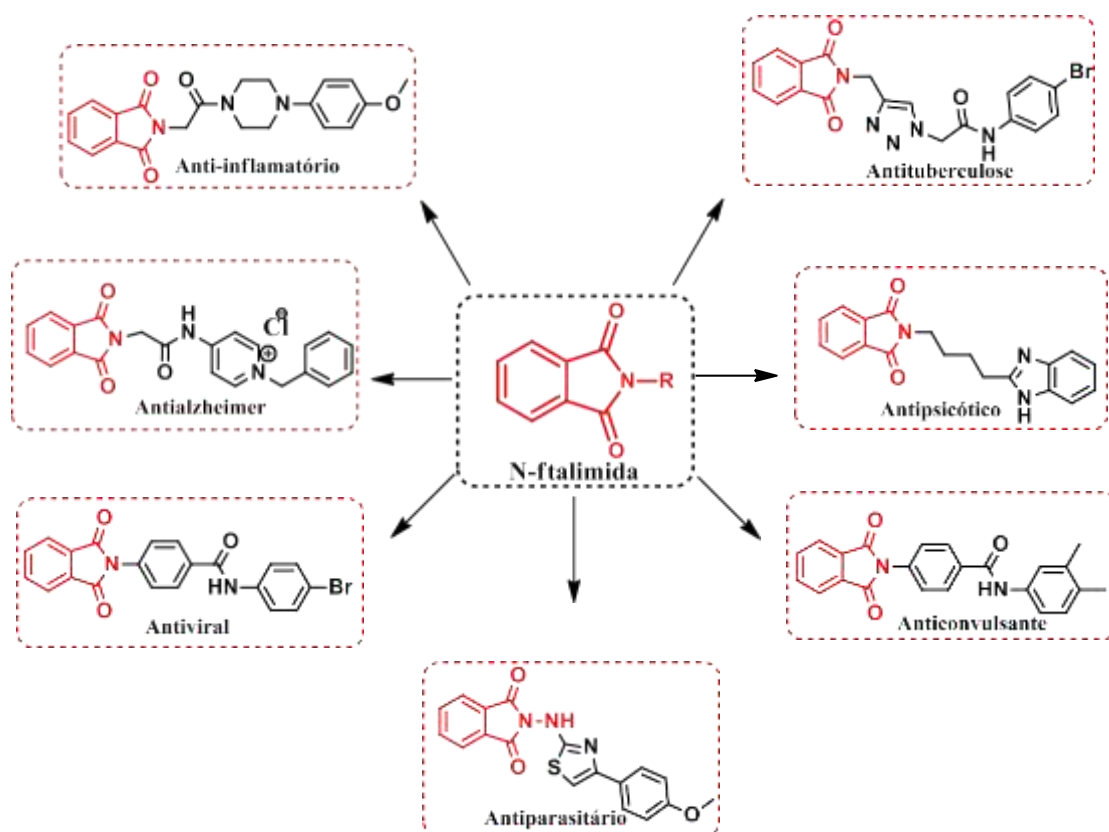
Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Dentre todas as metodologias relatadas na literatura, o uso do ácido acético como solvente em refluxo é a rota sintética mais utilizada, com apenas uma única etapa e com tempos reacionais entre 4 e 8 horas.

3.2.2 Propriedades farmacológicas de derivados ftalimídicos

Os derivados da ftalimida são neutros e hidrofóbicos, constituindo subunidade estrutural de caráter farmacofórico para diversos compostos com diferentes atividades farmacológicas, são elas: imunomoduladores, anti-inflamatória, antifúngica, analgésica, antimicrobiana, antitumoral, ansiolítica, anticonvulsivante, anti-histamínico, hipolipidêmico (Figura 9) (Rizwan *et al.*, 2019). Desta forma, a ftalimida e seus derivados tornaram-se uma estrutura promissora de elevado interesse da química medicinal devido à sua ampla gama de atividades farmacológicas.

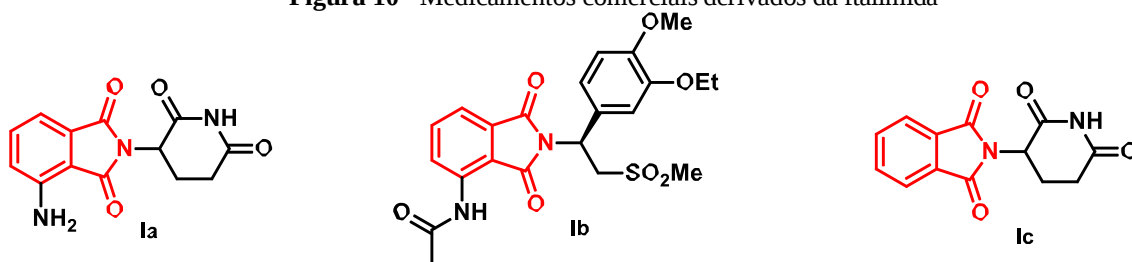
Figura 9 - Diversas atividades farmacológicas de derivados da ftalimida



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

O grupo ftalimida está presente na formulação de medicamentos comerciais como o Pomalyst (**Ia**), para o tratamento da Mieloma múltipla e o Otezla (**Ib**), para tratar psoríase. O medicamento mais conhecido é a Talidomida (**Ic**) (Figura 10), que é muito utilizado como antiepilético, além de já ser reportado na literatura outras atividades farmacológicas da talidomida, como antitumoral e antibacteriana, porém a terapia medicamentosa com a Talidomida requer cuidados devido a comprovada atividade teratogênica (Akhtar e Lee., 2020).

Figura 10 - Medicamentos comerciais derivados da ftalimida



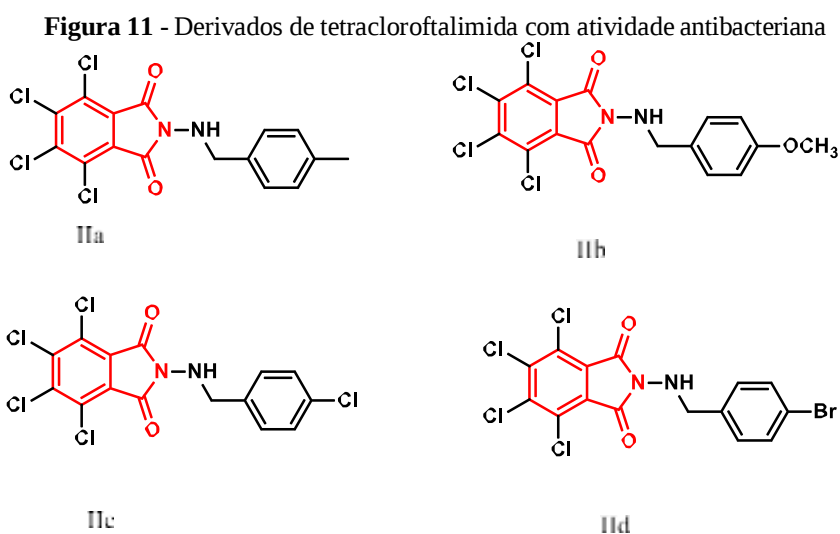
Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Entretanto, existem duas formas opticamente ativas da Talidomida, os enantiômeros *R* (+) e *S* (-), a forma comercial consiste na mistura desses dois enantiômeros, assim, o efeito teratogênico é atribuído ao enantiômero *S* (-), enquanto o efeito sedativo é atribuído ao enantiômero *R* (+) da talidomida (Lima *et al.*, 2001).

3.2.3 Atividade antimicrobiana de derivados ftalimídicos

A resistência de agentes microbianos a diferentes medicamentos se tornou uma significativa ameaça à saúde humana nas últimas décadas, juntamente com as mutações que esses microrganismos sofreram, resultando em sérias dificuldades no tratamento de diversas infecções (OMS, 2021). Pesquisadores vêm desenvolvendo novas estratégias farmacológicas para descobrir a próxima geração de compostos antimicrobianos seguros e eficazes. Assim, vários compostos derivados da ftalimida merecem destaque pela amplitude de ação e excelência na luta contra microorganismos patogênicos, com potencial antimicrobiano.

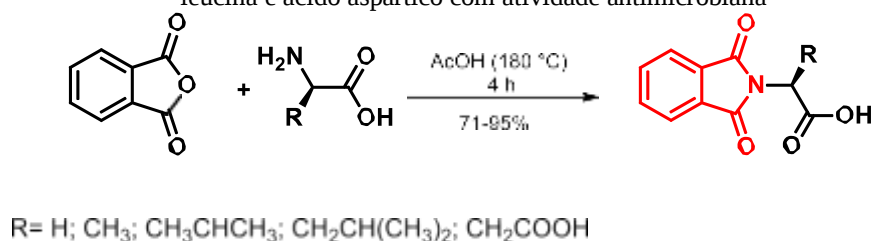
Nayab *et al.* (2015) sintetizaram derivados de tetracloroftalimida (Figura 11), no qual foram testados contra cepas de bactérias (*Escherichia coli* e *Staphylococcus mutans*). Dentre os compostos, apenas o **IIa** não apresentou atividade. Os compostos **IIb-d** apresentaram valores de zona de inibição entre 8-12 mm, com destaque para o composto **IIb** que apresentou 12 mm para as duas cepas, os compostos foram comparados ao padrão ampicilina (18 mm) e apresentaram uma atividade significativa. Foi observado que o grupo mais eletrondoador, apresentou a melhor atividade, **IIb** (4-OMe).



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Homsí e Kasideh (2015) realizaram a síntese de diversas ftalimidas derivadas de aminoácidos, empregando a reação entre anidrido ftálico e os aminoácidos correspondentes, utilizando ácido acético como solvente e agente promotor da reação em refluxo, obtendo rendimentos que variaram de 71% a 95% (Esquema 4). Os compostos foram testados frente a duas cepas de bactérias (*Streptococcus Epidermidis*, *E. coli*) e uma cepa de fungo (*Candida albicans*).

Esquema 4 – Rota de síntese de derivados ftalimídicos com aminoácidos glicina, alanina, fenilalanina, valina, leucina e ácido aspártico com atividade antimicrobiana

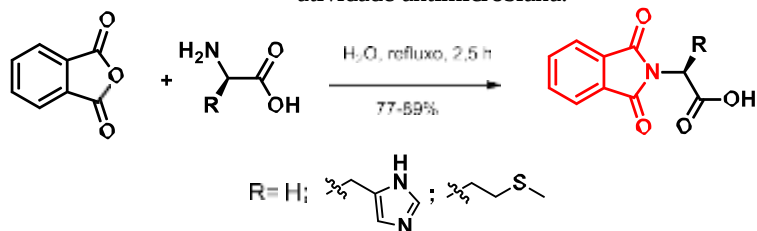


Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Todos os compostos, apresentaram bons valores de zona de inibição (ZI), frente as cepas testadas, em todas as concentrações estudadas (100, 200, 500, 1000 ppm), quando comparadas aos fármacos padrão gentamicina (12-18 mm), ampicilina (12-16 mm) e nistatina (20 mm). Foi observado que os melhores resultados foram para o composto com o R = H, ou seja, a ftaloilglicina apresenta uma boa atividade antimicrobiana.

Nageswara *et al.* (2017) realizaram a síntese de três compostos derivados ftalimídicos a partir dos aminoácidos glicina, metionina e histidina. A reação foi conduzida utilizando anidrido ftálico e os aminoácidos em água como solvente, sob refluxo por 2,5 h, alcançando um rendimento que variou entre 77% e 89% (Esquema 5).

Esquema 5 – Rota de síntese de derivados ftalimídicos com aminoácidos glicina, metionina e histidina com atividade antimicrobiana.

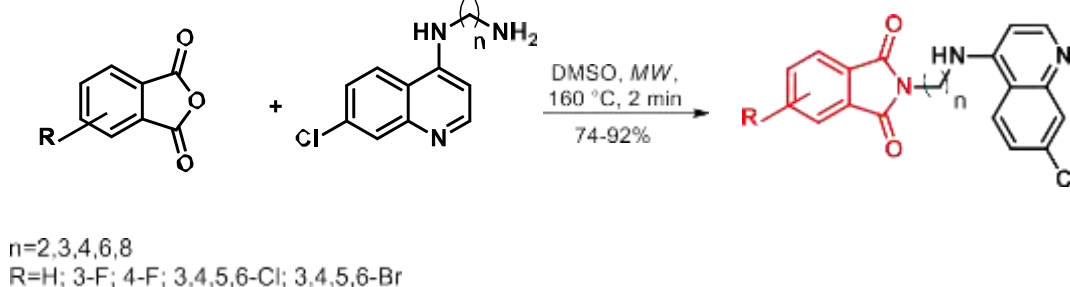


Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Os compostos ftalimídicos finais foram testados a $100 \mu\text{g.mL}^{-1}$, $200 \mu\text{g.mL}^{-1}$ contra cepas de bactérias (*S. aureus*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus*) e fungo (*A. niger*), apresentando boa atividade antimicrobiana para as cepas testadas, com ZI = 13-30 mm. Com destaque ao composto com R = H, ou seja, a ftaloilglicina que apresentou uma ZI = 20 e 30 mm.

Rani *et al.* (2017) sintetizaram uma série de derivados ftalimídicos partindo da 7-cloroquinolina com variação da extensão hidrocarbônica ($n = 2,3,4,6,8$) entre os dois núcleos. A síntese ocorreu partindo da condensação de anidridos ftálicos com os derivados de 7-cloroquinolina, em DMSO como solvente em microondas com temperatura de 160°C e um tempo de 2 minutos, obtendo rendimentos entre 74-92 % (Esquema 6).

Esquema 6 – Rota de síntese dos derivados de ftalimida com 7-cloroquinolina com atividade antituberculose.



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

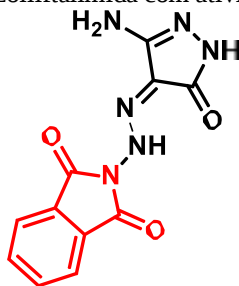
Os compostos foram testados frente à cepa mc26230 de *Mycobacterium tuberculosis*, onde apresentaram atividade entre moderada e boa, comparados ao padrão Isoniazida com uma CIM₉₀ (Concentração inibitória mínima que inibe 90%) = $0,14 \mu\text{M}$). Com destaque para o composto com $n = 8$ e R = H que apresentou a melhor CIM = $13,7 \mu\text{M}$. Os autores realizaram um estudo de estrutura-atividade e observaram que a CIM diminuía de acordo com o aumento da extensão hidrocarbônica, isso foi observado para todos os R.

Entretanto foi observado que os derivados com R = 3,4,5,6-Br apresentaram os menores valor de CIM, comparado as outras séries com diferentes R, com destaque para o composto com $n = 6$ que apresentou a uma CIM = $19,3 \mu\text{M}$. Já os derivados com R = 3,4,5,6-Cl, o aumento da extensão hidrocarbônica não variou significativamente os valores de CIM. O substituinte 4-F, apresentou melhores CIM comparado aos 3-F, para todos os n, demonstrando que a substituição na posição *para* foi mais eficaz.

Othman *et al.* (2019) sintetizaram uma Pirazolilftalimida a qual foi testada em cepas de bactérias (*S. pneumonia*, *Bacillus subtilis*, *P. aeruginosa* e *E. coli*) e uma cepa de fungo

(*Aspergillus fumigatus*), apresentando uma atividade antimicrobiana considerada ótima, com concentração inibitória mínima (CIM) entre 1,95 - 0,49 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para as cepas de bactérias e uma CIM= 1,95 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para a cepa do fungo. Para as cepas *P. aeruginosa* (0,98 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e *E. coli* (0,49 $\mu\text{g mL}^{-1}$), apresentou uma CIM menor que o fármaco padrão utilizado (Ampicilina CIM= 3,90 - 0,98 $\mu\text{g mL}^{-1}$).

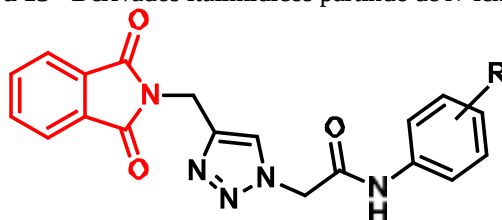
Figura 12 - Pirazolilftalimida com atividade antimicrobiana.



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Phatak *et al.* (2019) sintetizaram uma série de derivados de *N*-fenilacetamidas com ftalimida que foram submetidos à avaliação da atividade antituberculose, micobacteria *M. tuberculosis* H37Rv. Os compostos apresentaram uma CIM entre 12,5 e 25 $\mu\text{g mL}^{-1}$, considerados promissores contra tuberculose (Phatak *et al.*, 2019). Através do estudo *in silico* ADME, a molécula com R = Br apresentou o maior log P = 2,60 e foi um dos compostos que apresentou a CIM = 12, 5 $\mu\text{g mL}^{-1}$, ou seja, ele possui a maior lipofilicidade dentre as moléculas testadas. Foi realizado um estudo de docking molecular onde mostrou que as moléculas interagiram com os sítios ativos, através de ligações de hidrogênios e interações com os anéis aromáticos (Figura 13).

Figura 13 - Derivados ftalimídicos partindo de *N*-fenilacetamidas



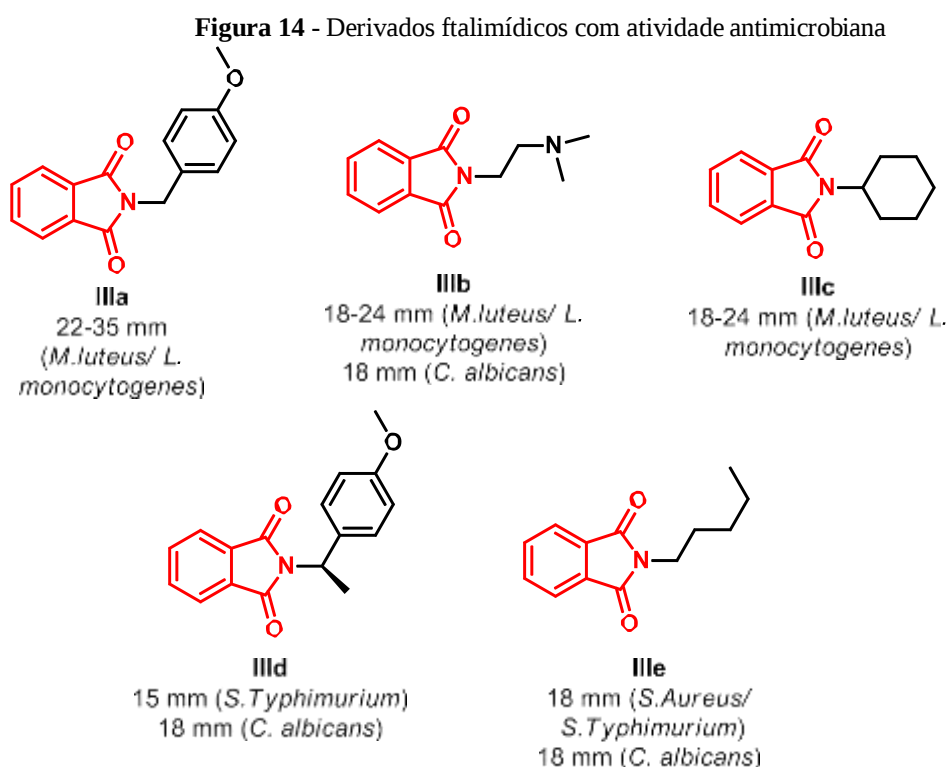
R= 4-F; 4-Br; 3-NO₂; 2-Me

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Jelali *et al.* (2020) sintetizaram uma série de compostos derivados da ftalimida (Figura 14) e foram testados contra cepas de bactérias gram-positiva (*Micrococcus luteus*, *Listeria monocytogenes*, *S. aureus* e *Bacillus cereus*), gram-negativa (*Salmonella typhimurium*) e fungo

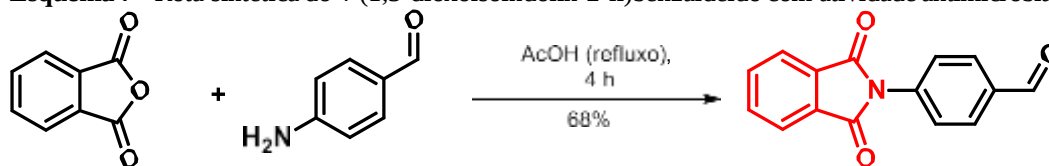
(*C. albicans*). Todos os compostos exibiram boas atividades (exceto o composto **IIIb**) para as cepas de bactérias com zonas de inibição entre 18-35 mm maiores que o fármaco padrão tetraciclina (16-20 mm). O composto **IIIa**, com substituinte 4-OMe no anel aromático apresentou uma zona de inibição de 22 e 35 mm, para as cepas de *M.luteus* e *L.monocytogenes*, respectivamente.

Já para a atividade antifúngica, apenas os compostos **IIIb**, **IIIc** e **IIIe** apresentaram boa atividade contra a cepa de *C. albicans* com zona de inibição de 18 mm, entretanto maior do que o fármaco padrão fluconazol (17 mm) (Jelali *et al.*, 2020).



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

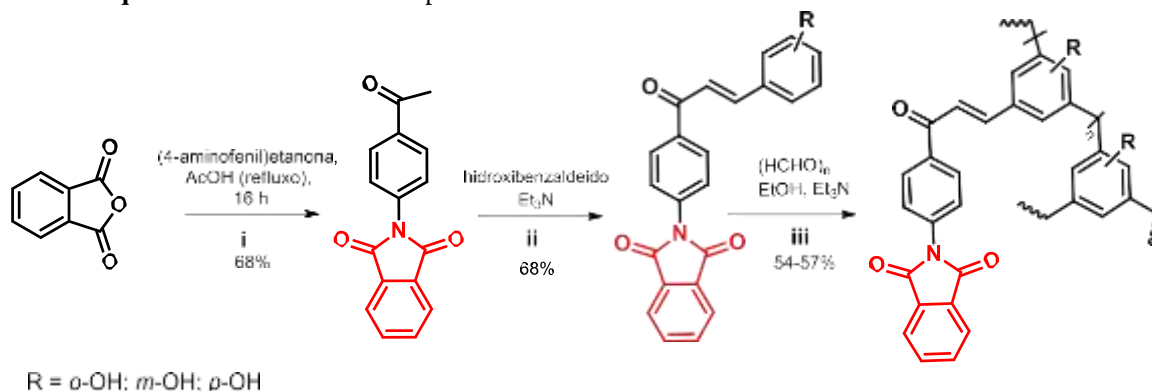
Halal e Mohammed (2020) sintetizaram um composto ftalimídico através da reação do anidrido ftálico com 4-aminobenzaldeído para obter o composto 4-(1,3-dioxoisoindolin-2-il)benzaldeído (Esquema 7).

Esquema 7 - Rota sintética do 4-(1,3-dioxoisindolin-2-il)benzaldeído com atividade antimicrobiana

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

O composto foi testado frente cepas de bactérias e fungos e apresentou uma atividade antifúngica contra *C. tropicalis* em concentrações (125, 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e atividade bacteriana moderada contra a cepa *E. coli* nas concentrações 62,5, 125 e 250 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Durairaju *et al.* (2012) sintetizaram três compostos ftalimídicos partindo da reação de condensação entre o anidrido ftálico com a 4-aminoacetofenona em ácido acético sob refluxo. Na segunda etapa, ocorreu a reação com benzaldeídos e na terceira etapa, ocorreu uma polimerização com formaldeído na proporção de 1:8, formando os três polímeros derivados da ftalimida com rendimentos entre 54-57% (Esquema 8).

Esquema 8 - Rota sintética dos polímeros derivados da ftalimida com atividade antimicrobiana

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Esses compostos foram testados contra duas cepas de bactéria (*E. coli* e *S. aureus*) e duas cepas de fungos (*C. albicans* e *A. niger*). Os valores das zonas de inibição para as cepas de *E. coli* e *S. aureus* foram 8-23 mm para as concentrações de 50, 75 e 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Com destaque para o composto R = 4-OH que apresentou ZI = 18 e 23 mm, nas concentrações de 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para as cepas de *E. coli* e *S. aureus*, respectivamente, apresentando uma boa atividade antibacteriana em comparação ao fármaco tetraciclina (ZI = 25 mm).

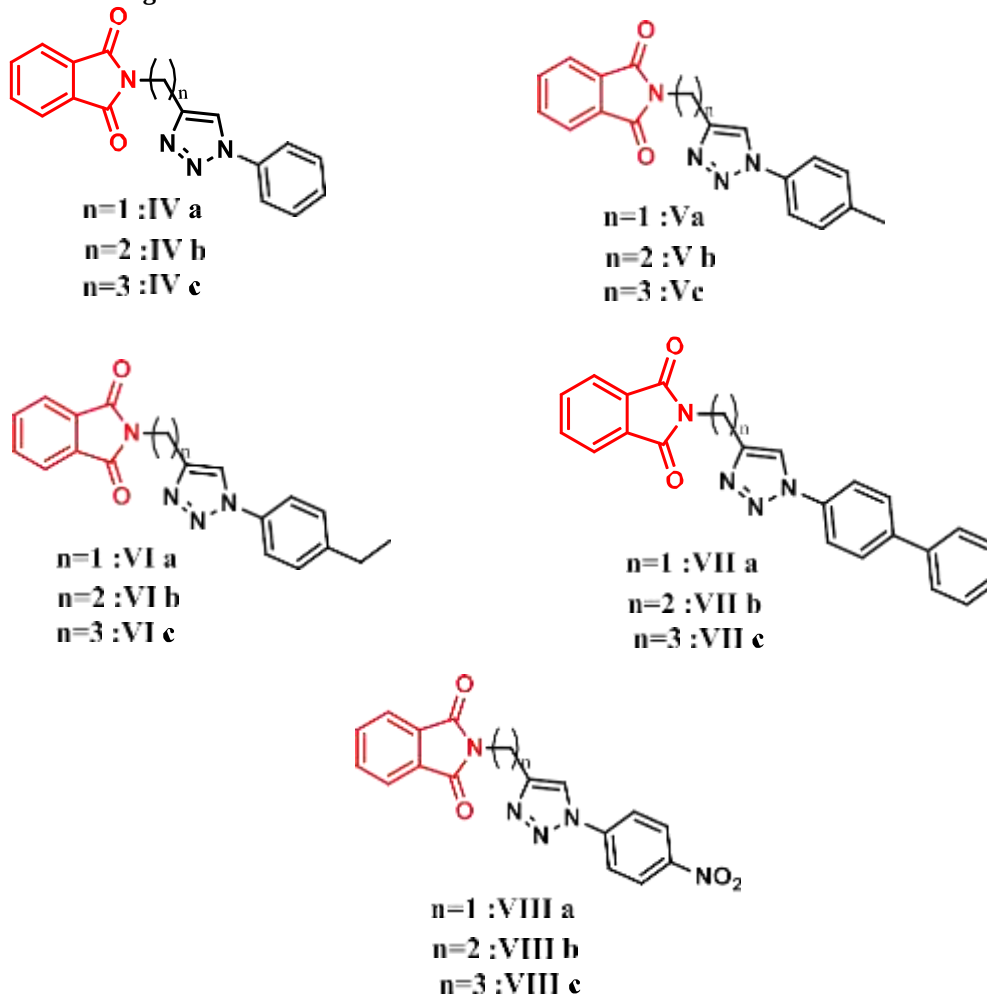
Já para as cepas dos fungos *C. albicans* e *A. niger* os compostos apresentaram ZI = 6-24 mm, com destaque para o composto com R = p-OH que apresentou ZI = 22 e 24 mm, para

as duas cepas, respectivamente, em $100 \mu\text{g mL}^{-1}$, sendo considerado uma boa atividade antifúngica, uma vez que o fármaco apresentou 25 mm. (Durairaju *et al.*, 2021).

Foi observado que o composto que possui a hidroxila (OH) na posição *para* apresentou a melhor atividade antimicrobiana, tanto para cepas de bactérias, quanto as cepas de fungos. Possivelmente, isso ocorreu devido a ressonância que ocorre do grupo OH, que é um grupo eletróndoador e ativa o anel, podendo interferir na ação antimicrobiana do composto, já que os compostos com OH nas posições *orto* e *meta* inibiram menos.

Yadava *et al.* (2023) sintetizaram uma série de compostos híbridos de ftalimida com tiazóis (Figura 15) que foram testados contra cepas de quatro bactérias, *S. aureus* (MTCC 7443), *B. subtilis* (MTCC 441), *E. coli* (MTCC 1231) e *K. pneumoniae* (NCDC 138), bem como dois fungos – *C. albicans* (MTCC 183) e *A. niger* (MTCC 8189).

Figura 15 - Derivados de ftalimida com tiazóis com atividade antimicrobiana



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

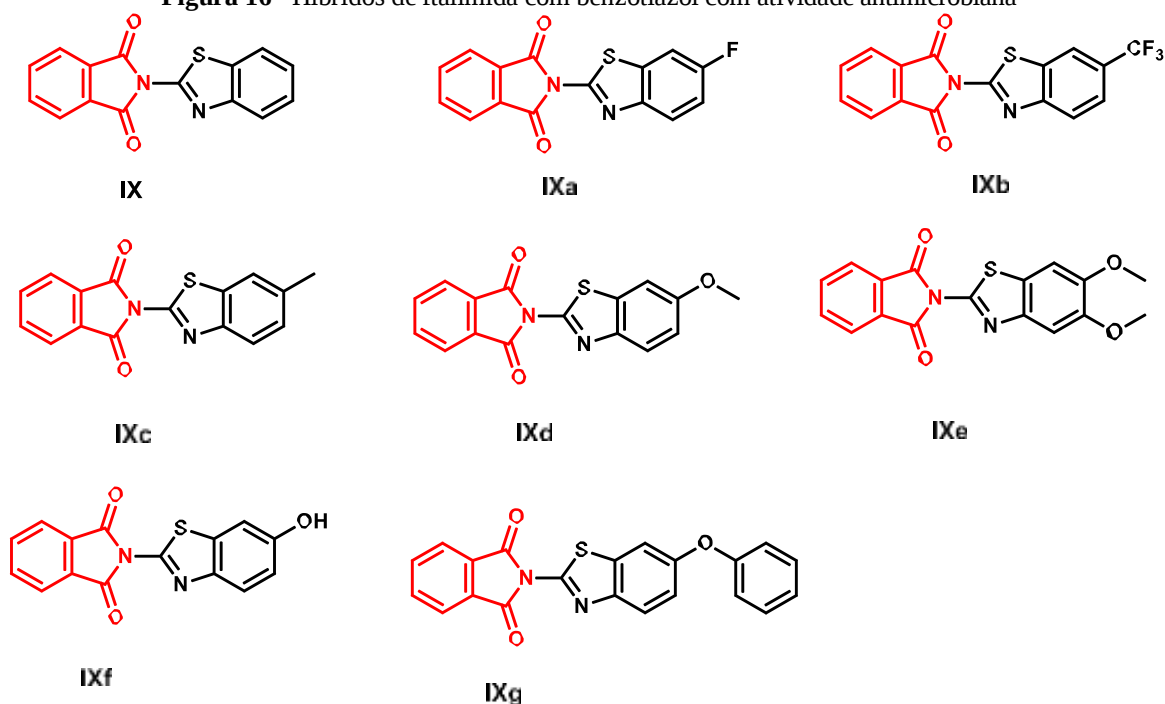
Todos os compostos apresentaram inibição contra as cepas. Os compostos com $n = 1$ apresentaram inibição CIM = 0,0164-0,0392 $\mu\text{g mL}^{-1}$), com destaque para o composto **VIIIa** que apresentou uma CIM de 0,0179 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para todas as cepas de bactérias e o composto **VIIa** com CIM = 0,0164 $\mu\text{g mL}^{-1}$, para as cepas de *B. subtilis* e *E. coli*, sendo menor que o fármaco padrão ciprofloxacina (CIM = 0,0189 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Para o $n = 2$ apenas os compostos **Vb**, **VIIb**, **VIIIb** apresentaram inibição menores do que o fármaco padrão com CIM de 0,0172-0,0188 $\mu\text{g mL}^{-1}$. E para $n = 3$ apenas o composto **VIIIc** apresentou uma boa inibição CIM = 0,0173 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Em relação a estrutura-atividade foi possível observar que o espaçamento $n = 1$ independente do substituinte apresentou as menores CIM, além disso, foi possível observar que a substituição no anel aromático diminuiu os valores de CIM para todos os $n = 1, 2$ e 3 . Ou seja, para esses compostos com o aumento da extensão hidrocarbônica a CIM aumentava e que o espaçador $n = 1$ e substituinte eletroretirador (4-NO₂), favoreceu a diminuição da CIM, para todas as cepas de bactérias.

Já para os testes contra as cepas de fungos, o composto **VIIIa** apresentou CIM = 0,0179 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para as duas cepas e o composto **VIIa** uma CIM = 0,0164 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para a cepa de *C. albicans*. Os compostos com $n = 2$ apenas o composto **VIIb** não apresentou CIM significativa, entretanto os demais compostos com $n = 2$ apresentaram CIM menor que o padrão, com destaque para o composto **VIIIb** que apresentou CIM = 0,0172 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para as duas cepas testadas. Já para a série com $n = 3$ apenas o composto **VIc** apresentou uma CIM menor que o padrão (fluconazol CIM = 0,0204 $\mu\text{g mL}^{-1}$) para a cepa de *A. niger* com CIM = 0,0172 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Em relação a estrutura-atividade foi possível observar que o espaçamento $n = 2$ favoreceu as menores CIM, com exceção do composto **VIIb** com substituinte fenil. O destaque dos compostos foi o substituinte 4-NO₂, que apresentou as menores CIM, para esses testes o aumento da lipofilicidade atrelado a extensão hidrocarbônica tanto do espaçador quanto dos grupos substituintes, não favorece muito a inibição, mas o substituinte retirador (4-NO₂) de elétrons favoreceu.

Barbarossa *et al.* (2023) sintetizaram moléculas estruturalmente híbridas de ftalimida com benzotiazol (Figura 16), e foram testados contra cepas bacterianas gram-positivas quanto gram-negativas (*Enterococcus faecium*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *P. aeruginosa*) quanto contra cepas fúngicas (*C. albicans*, *Candida glabrata* e *Candida parapsilosis*) com valores de CIMs variando de 16 a 64 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

Figura 16 - Híbridos de ftalimida com benzotiazol com atividade antimicrobiana

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Todos os compostos apresentaram uma atividade significativa com CIM entre 16-128 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para todas as cepas de bactérias testadas, com exceção do composto **IXc**. Com destaque para o composto **IXg** que apresentou CIM = 16 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para *S. aureus* 25923 e CIM = 32 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para as demais cepas testadas. Já para as cepas de fungos os compostos apresentaram atividades significativas com CIM = 16 - 64 $\mu\text{g mL}^{-1}$ com exceção do composto **IXc**, destaque para o composto **IXg** que apresentou CIM = 16 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para cepas de *C. glabrata* e *C. parapsilosis*.

Foi possível observar que tanto para os testes antibacteriano e antifúngico o composto **IXg** apresentou as melhores atividades, possivelmente a ressonância que ocorre entre os anéis aromáticos, pode ter ocasionado o efeito antimicrobiano, o que foi observado para os compostos que possuem doadores de elétrons como substituintes. Já o composto **IXc** não apresentou atividade significativa pra nenhuma cepa possivelmente pelo seu fraco efeito indutivo doador de elétrons, o que foi observado também para o composto **IXa-b** que são eletroretiradores.

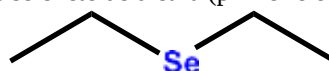
3.3 Aspectos gerais dos selenetos

O selênio foi descoberto em 1818 pelo químico sueco Jacob Berzelius, o qual o nomeou em homenagem à deusa grega da Lua Selene, devido à sua cor cinza prateada e brilhosa na sua

forma metálica (Boyd, 2011). Existem aproximadamente vinte e cinco proteínas que contêm o selênio em sua estrutura, denominadas de selenoproteínas, além dos aminoácidos selenometionina e selenocisteína que podem ser encontradas em diversos alimentos como castanhas, ostras, marisco e, em menores quantidades, nos cereais, grãos, produtos lácteos, sendo essencial para uma operação eficiente e efetiva do sistema imunológico dos seres humanos e animais (Luis *et al.*, 2019; National Institutes of Health, 2013).

O selênio encontrado na natureza é um importante agente antioxidante, funcionando como um agente antimutagênico, prevenindo as transformações malignas de células saudáveis. Isso ocorre, pois, o selênio está presente no sítio ativo das enzimas glutatona peroxidase e tioredoxina redutase. Essas enzimas protegem o DNA e outros componentes celulares de danos oxidativos, catalisando a redução de peróxido de hidrogênio (Schrauzer, 2000). O interesse pela síntese dos organosselênio teve seu início no século XX, quando o primeiro composto foi sintetizado por Lowing, o seleneto de dietila (Figura 17).

Figura 17 - Estrutura do seleneto de dietila (primeiro organosselênio sintetizado)

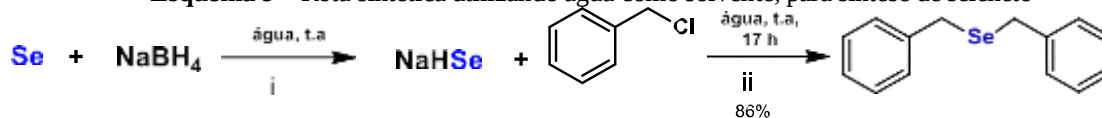


Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Os compostos organosselênio têm uma maior biodisponibilidade, pois, são menos tóxicos do que o selênio inorgânico (Cantor *et al.*, 1975), além de serem obtidos por rotas sintéticas eficazes e de simples execução, ecológicas e com maior segurança. Os compostos organosselênio são divididos em algumas classes, como disseleneto, selenona, selenol, selenocianato, ebselenio, selenóxidos, ácidos selênicos e selenetos.

Abordagens mais limpas têm ganhado destaque global visando a sustentabilidade molecular, especialmente nas indústrias química e farmacêutica. Em 1972, Klayman e Griffin introduziram o uso de água na síntese de selenetos, utilizando borohidreto de sódio e selênio para formar hidrosseleneto de sódio, que reage com cloreto de benzila gerando seleneto de dibenzila *in situ* (Esquema 9). Desde então, a água tem sido amplamente empregada como solvente em sínteses de organosselênio.

Esquema 9 – Rota sintética utilizando água como solvente, para síntese de seleneto



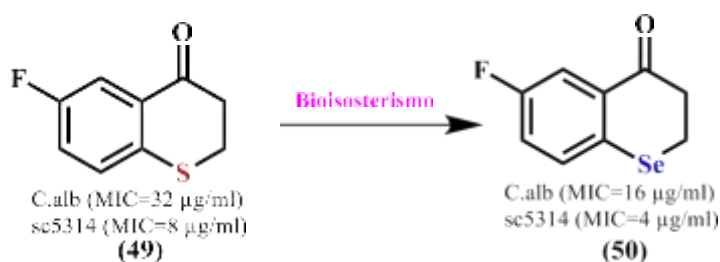
Fonte: Elaborada pela autora (2025)

3.3.1 Atividade antimicrobiana de selenetos com amidas

Na literatura são relatados diversas propriedades farmacológicas de compostos orgânicos contendo selênio em sua estrutura, tais como antitumoral, antioxidante, neuroprotetora, anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica, antiviral, anti-hipertensiva, antiparasitária, contra a doença de Alzheimer (Luis *et al.*, 2018; Rocha *et al.*, 2017).

Hang *et al.* (2019) sintetizaram selenetos, através da modificação estrutural de enxofre por um átomo de selênio em derivados de tiocroman-4-ona, pela estratégia de bioisosterismo, ou seja, modificando átomos do fármaco original por átomos de propriedades parecidas. Demonstrando que a alteração do átomo de enxofre pelo átomo de selênio na selenocroma-4-ona apresentou um melhor potencial antifúngico (Figura 18).

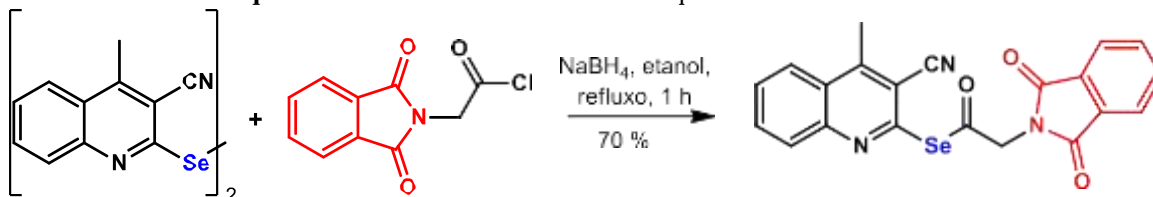
Figura 18 - Estratégia de bioisosterismo de selenocroma-4-ona



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Estratégias sintéticas mais limpas têm possibilitado a ligação de núcleos de selênio a acetanilidas, resultando em compostos com significativas atividades antimicrobianas. Nesse contexto, Abdel-Hafez *et al.* (2011) sintetizaram um híbrido de quinolina com ftaloilglicina, iniciando pela redução do quinolinoselenol com NaBH₄, seguida pela acilação com o cloreto de ftaloilacila. Este processo foi realizado em etanol como solvente, sob refluxo, em uma única etapa que durou 1 hora (Esquema 10).

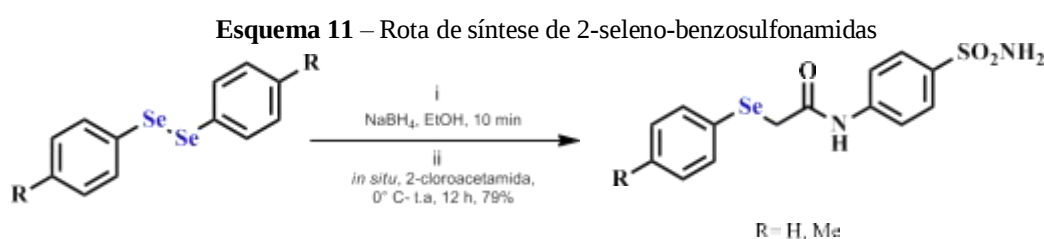
Esquema 10 - Rota sintética de híbrido de quinolina com seleno-ftalimida



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

O composto apresentou atividade moderada contra as bactérias (*S. aureus*, *Bacillus cereus*, *E. coli* e *P. aeruginosa*) com zona de inibição de 13 e 8 mm. Também apresentou forte efeito fungicida contra as espécies de fungos (*C. albicans*, *Geotrichum candidum*, *Trichophyton rubrum*, *Fusarium oxysporum*, *Scopulariopsis brevicaulis*, *Aspergillus flavus*), com zona de inibição entre 18 e 10 mm, comparados aos fármacos padrão cloranfenicol (12-17 mm) e clotrimazol (18-30 mm) (Abdel-Hafez *et al.*, 2011).

Tanini *et al.* (2019) sintetizaram duas 2-seleno-benzosulfonamidas através da redução de 1,2-selêniodifenil, e em seguida, a reação de alquilação com 2-cloroacetamidas (Esquema 11) com bons rendimentos, de forma simples, uma vez, que a mesma foi realizada *in situ* e feito o uso de etanol como solvente.



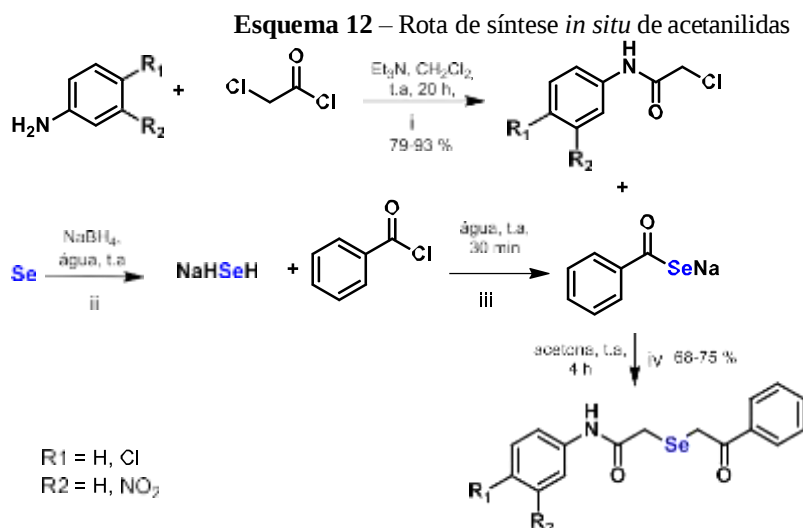
Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Os compostos foram testados contra diferentes isoformas da anidrase carbônica de várias bactérias, como *Vibrio cholera*, *Burkholderia pseudomallei*, *M. tuberculosis* e *Salmonella enterica* sorovar *typhimurium*, os resultados foram comparados aos das 2-tiobenzosulfonamidas. Os compostos apresentaram potencial de inibição na faixa de 2,2-7,7 nM para a *V. cholera*, sendo considerado um excelente potencial inibitório, quando comparados ao padrão AAZ (acetazolamida – 6,8 nM).

Em relação à estrutura-atividade, os resultados obtidos demonstraram que a substituição do enxofre por selênio, nos compostos, aumentou o potencial de inibição de 49,9 nM e 46,7 nM (2-tio-benzosulfonamidas) para 2,2 nM e 7,7 nM para *V. cholera*, respectivamente, e de 4.168 nM e 2.750 nM (2-tiobenzosulfonamidas) para 30,38 nM e 42,42 nM para *B. pseudomallei* (Angeli *et al.*, 2020). A substituição do átomo de enxofre por selênio foi interessante para o aumento da inibição desses patógenos, mostrando, que a introdução do selênio foi determinante para o aumento do potencial.

Souza *et al.* (2018) realizaram uma síntese *in situ* e utilizando água como solvente, de um série de acetanilidas com selênio em sua estrutura, onde a síntese consistiu na redução do selênio por NaBH₄, na terceira etapa ocorre a reação com cloreto de benzila, formando o

selenoato de sódio. Na quarta etapa ocorre a alquilação com as acetamidas, formando os produtos finais, com bons rendimentos (Esquema 12).



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Os compostos foram testados em relação ao efeito modulatório bacteriano em três cepas (IS-58, RN-4220 e SA-1199B) de *S. aureus* e demonstraram atividade antibacteriana relevante, com uma CIM $\leq 64 \mu\text{g mL}^{-1}$, uma vez que o fármaco clorafenicol apresentou uma CIM de $64 \mu\text{g mL}^{-1}$. Essas cepas são conhecidas por superexpressarem bombas de efluxo específicas: **TetK**, **MsrA** e **NorA**, respectivamente. A eficácia observada sugere que esses compostos têm potencial para superar os mecanismos de resistência bacteriana mediados por bombas de efluxo.

Capítulo 4

Resultados e Discussão

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Planejamento sintético

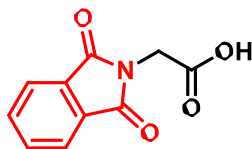
O planejamento sintético é a etapa essencial no desenvolvimento de um projeto de pesquisa que visa à obtenção de moléculas biologicamente ativas. Ao realizar o planejamento da síntese de moléculas potencialmente bioativas, através da inclusão de outra molécula que seja bioativa ou não, pode elevar ou surgir uma nova molécula com bioatividade.

Dessa forma, neste estudo optou-se pela combinação do núcleo ftalimida, considerado a molécula chave, com 2-bromoacetofenonas substituídas, benzoatos de 4-clorobutila e 2-cloroacetamidas, resultando na formação de três séries de derivados da ftalimida. Em sequência, foi elaborado um plano para investigar a presença ou potencialização da atividade antimicrobiana desses novos compostos.

4.1.1 Núcleo ftalimídico

O anel ftalimídico tem sido amplamente estudado como um bióforo promissor, funcionando como uma subunidade estrutural com propriedades farmacofóricas para uma variedade de compostos de diferentes atividades farmacológicas. A combinação do anidrido ftálico com aminoácidos é particularmente destacada na literatura. Neste estudo, optou-se pelo uso do aminoácido glicina, resultando na formação da ftaloilglicina (Figura 19), que é mencionada na literatura possuindo potencial antimicrobiano (Wasfy *et al.*, 2019).

Figura 19 - Estrutura do núcleo ftaloilglicina.

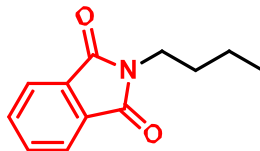


Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Em estudos recentes Shaik *et al.* (2024) investigaram os efeitos antifúngicos, antibiofilme e anti-hifal do composto *N*-butilftalimida frente a cepas resistentes de *Candida* ao fármaco fluconazol. Foi capaz de inibir a formação de biofilme bactérias, como, *S. epidermidis*, *S. aureus* e *V. parahaemolyticus*, juntamente com os biofilmes polimicrobianos de *S.*

epidermidis e *C. albicans*. Eles também inibiram significativamente a formação de hifas e agregação celular e alteraram a morfologia da colônia em *C. albicans*.

Figura 20 - Estrutura do *N*-butilftalimida com atividade antimicrobiana



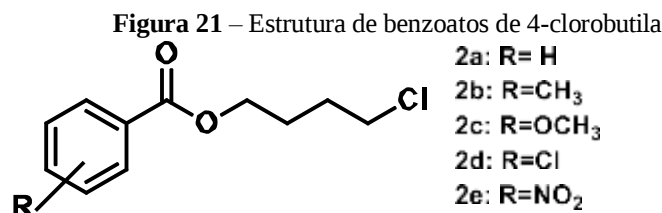
Fonte: Elaborada pela autora (2025)

O grupo de pesquisa em consonância com outros estudos afirma que possivelmente a atividade ocorre devido a substituição *N*-ftalimida com grupos alquilas acima de quatro carbonos, sendo observado em outros estudos uma maior inibição quando ocorre o aumento da cadeia carbônica acima de quatro carbonos. Estudos também comprovam que o aumento na lipofilicidade atribuído a grupos com substituintes elevam a inibição contra os microrganismos (Rani, 2017; Shaik, 2024). Desta forma, esse trabalho investigou a influência na atividade antimicrobiana do aumento do número de carbonos conectando o núcleo ftalimida com o grupo éster.

Alguns trabalhos também avaliaram a relação da introdução de grupos ou átomos eletronegativos na porção ftalimidica, para saber se interfere na atividade antimicrobiana. Os estudos comprovaram que ao adicionar elementos eletronegativos na porção ftalimídica, o composto apresentou atividade antimicrobiana, dentre outras.

4.1.2 Benzoatos de 4-clorobutila

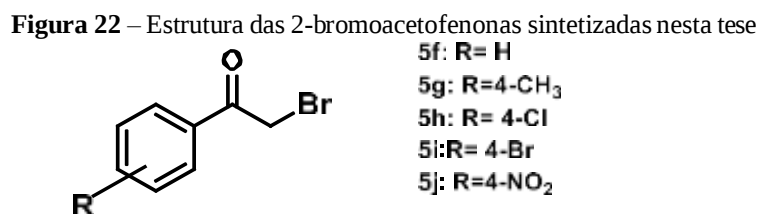
Nosso grupo de pesquisa, em trabalho recente, investigou a atividade antifúngica de compostos derivados de benzoatos de 4-clorobutila, apresentando uma relevante atividade antifúngica (Trindade *et al.*, 2020). A variação dos grupos substituintes no anel aromático, bem como o aumento da cadeia hidrocarbônica, pode influenciar no potencial farmacológico do composto e na seletividade da sua ação no organismo (Figura 21) (Rani *et al.*, 2017).



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

4.1.3 2-Bromoacetofenonas

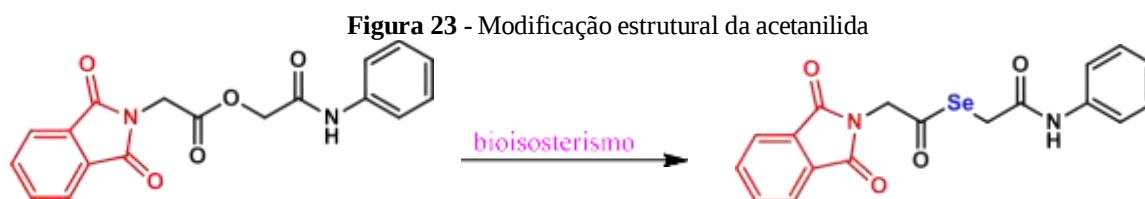
As 2-bromoacetofenonas são compostos derivados de acetofenonas com Br₂ na posição α . De acordo com os grupos substituintes no anel aromático, podendo ser doadores ou retiradores, podem influenciar na potencial bioatividade dos compostos finais (RANI *et al.*, 2017). Seus derivados são reportados na literatura com atividades farmacológicas, como antitumoral, antimalárica, etc (Czeczot *et al.*, 2021). Desta forma a junção desses compostos no núcleo ftalimídico pode potencializar a atividade farmacológica dos compostos finais. Neste trabalho foram sintetizadas cinco 2-bromoacetofenonas (Figura 22).



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

4.1.4 Selenetos

O nosso grupo de pesquisa sintetizou derivados de ftalimida com acetanilidas para avaliar sua atividade antimicrobiana, onde nenhum dos compostos apresentou atividade antimicrobiana, dessa forma no presente trabalho, buscou-se utilizar a técnica do bioisosterismo (Figura 23), ou seja, modificando o átomo de oxigênio pelo do selênio na acetanilida, de forma que a síntese utilizada seja o mais simples possível, além de utilizar solvente verde, como a água.



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Dessa forma, a combinação de núcleos de selênio e amida se apresenta como uma abordagem promissora para o desenvolvimento de atividade antimicrobiana. Além disso, a síntese de 2-cloroacetanilidas e sua reatividade química com diversos tipos de nucleófilos se deve à facilidade de substituição do átomo de cloro por nucleófilos, como nitrogênio, oxigênio ou enxofre. Assim, levando em conta as propriedades versáteis dos compostos de organoselênio e das acetanilidas, foi planejada uma síntese eficiente de quatro 2-selenoacetanilidas com substituintes estratégicos, utilizando a reação de alquilação entre selenoatos *in situ* e 2-cloroacetanilidas.

Neste estudo, propôs-se a junção do núcleo ftalimida/ftaloilglicina com benzoatos de 4-clorobutila, com o objetivo de potencializar a bioatividade dessa combinação. Para isso, foram selecionados grupos substituintes eletrodadores e eletroretiradores (H, CH₃, OCH₃, Cl e NO₂) na posição *para*, uma vez que estudos indicam que esses grupos aumentam a bioatividade dos compostos. Além disso, derivados de ftalimida com espaçadores iguais ou superiores a quatro carbonos demonstraram uma redução na concentração inibitória mínima (CIM) de diversos compostos.

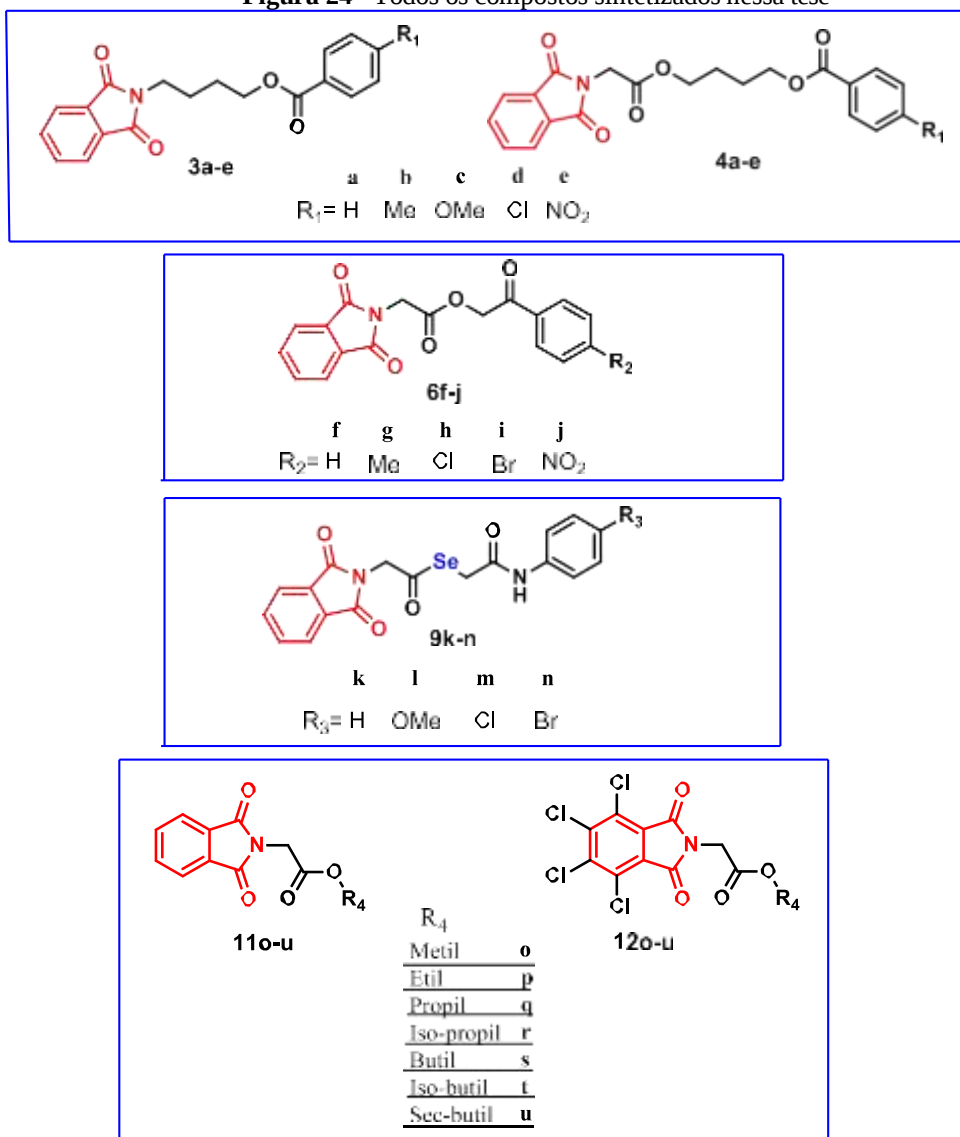
A combinação da ftaloilglicina com 2-bromoacetofenonas foi escolhida para avaliar o efeito do grupo cetona, seguindo a mesma lógica de seleção dos grupos substituintes mencionada anteriormente. Já a substituição do átomo de oxigênio pelo átomo de selênio nas acetanilidas foi realizada devido ao fato de compostos orgânicos contendo selênio apresentarem melhor bioatividade em comparação aos seus análogos oxigenados. Além disso, essa modificação foi combinada com a variação de grupos substituintes no anel aromático para ampliar a análise estrutural.

Por fim, investigou-se a influência da variação da extensão alquílica nos derivados de ftaloilglicina e tetracloroftaloilglicina sobre a atividade microbiana, visto que o aumento da cadeia alquílica já demonstrou potencial para intensificar a bioatividade em derivados de ftalimida. Também foi avaliado o efeito da substituição de átomos de cloro no anel ftalimídico,

considerando sua possível contribuição para o aumento da atividade biológica, especialmente em conjunto com a variação da cadeia alquílica.

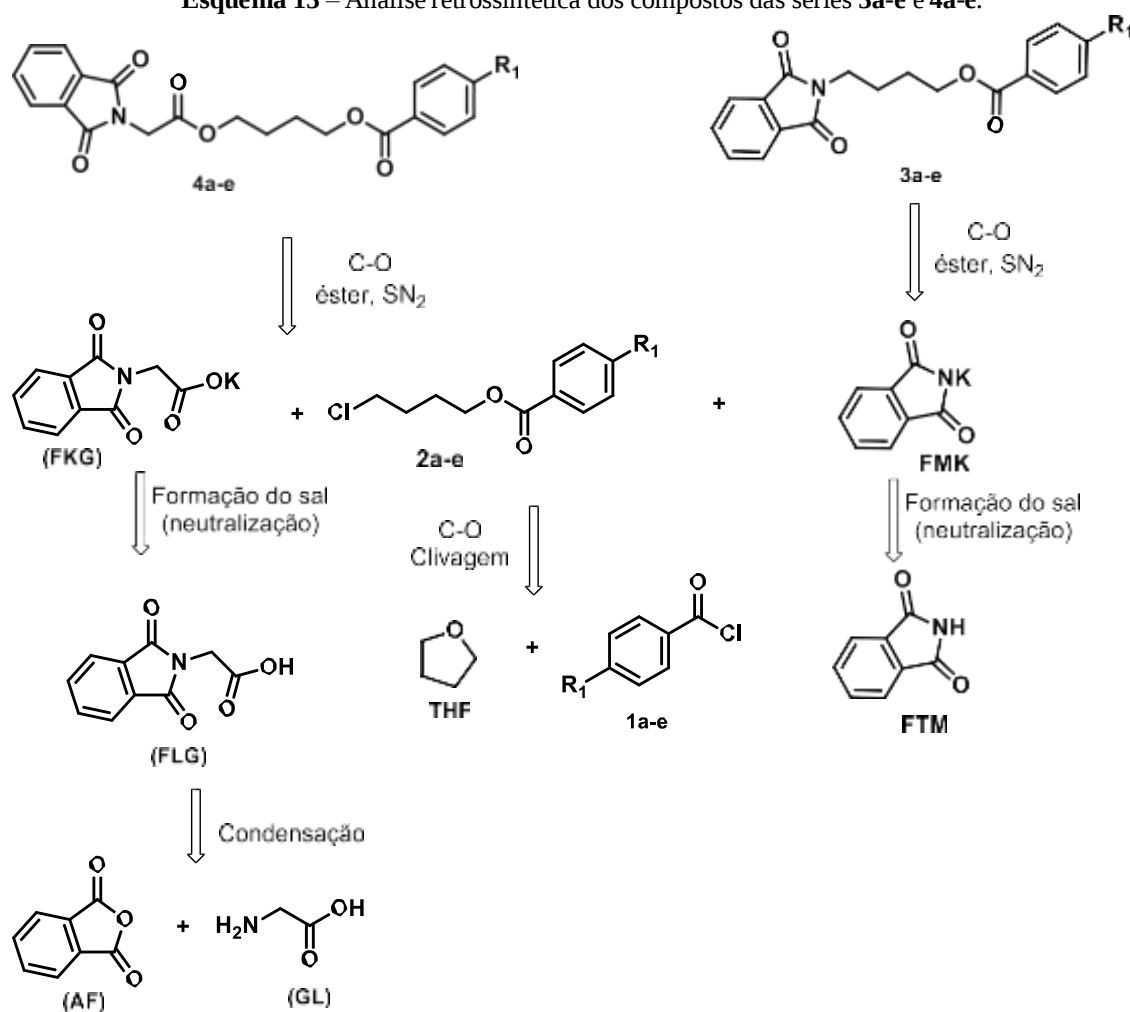
Nesta tese, é apresentada a síntese de trinta e três moléculas, das quais dezoito não foram encontradas citações na literatura até o momento de escrita dessa tese. Na Figura 24 estão todos os compostos finais sintetizados nesse trabalho. Os compostos foram divididos em quatro séries, os monos e diésteres derivados dos benzoatos de 4-clorobutila com ftalimida (**3a-e**) e ftaloilglicina (**4a-e**), os cetoésteres derivados de 2-bromoacetofenonas com ftaloilglicina (**6f-j**), os selenetos derivados de 2-selenoacetanilidas com ftaloilglicina (**9k-n**) e os monoésteres derivados da esterificação com álcoois alquílicos com a ftaloilglicina (**11o-u**) e tetracloroftaloilglicina (**12o-u**).

Figura 24 - Todos os compostos sintetizados nessa tese



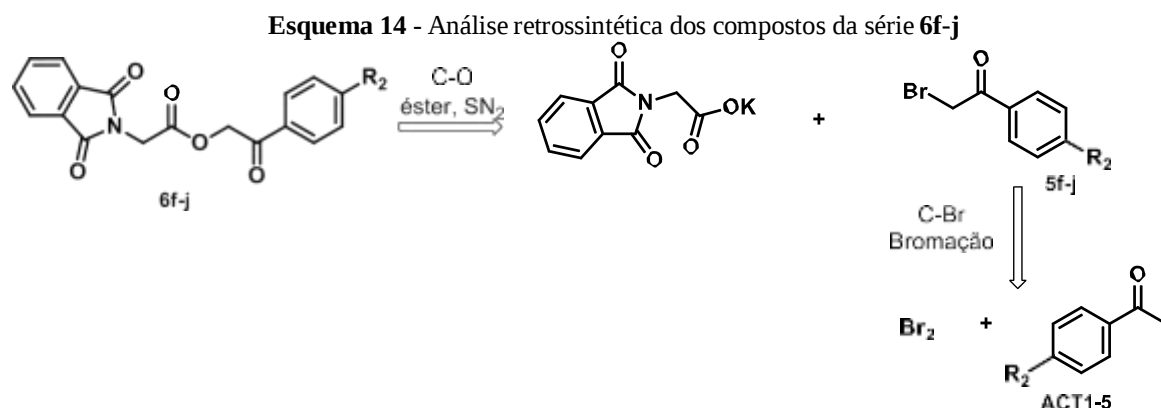
No Esquema 13 podemos observar a retrosíntese da série 1 (diésteres e monoésteres), onde para série **4a-e** a primeira desconexão ocorre através de uma reação de alquilação, entre o ftaloilglicinato de potássio (**FKG**) e os benzoatos de 4-clorobutila (**2a-e**) para a obtenção dos diésteres (**4a-e**). A desconexão do ftaloilglicinato de potássio baseia-se na reação de neutralização com hidróxido de potássio com a ftaloilglicina (**FLG**), que por sua vez é desconectada através da condensação do anidrido ftálico (**AF**) com a glicina (**GL**). A desconexão dos benzoatos de 4-clorobutila (**2a-e**) baseia-se na clivagem do THF com os cloretos de benzoila (**1a-e**), na presença de ZnCl_2 . Para série **3a-e**, ocorre a primeira desconexão ocorre através de uma reação de alquilação, entre a ftalimida de potássio (**FMK**) e os benzoatos de 4-clorobutila (**2a-e**) para a obtenção dos diésteres (**3a-e**). A desconexão do ftalimida de potássio baseia-se na reação de neutralização com hidróxido de potássio com a ftalimida (**FTM**).

Esquema 13 – Análise retrosintética dos compostos das séries **3a-e** e **4a-e**.



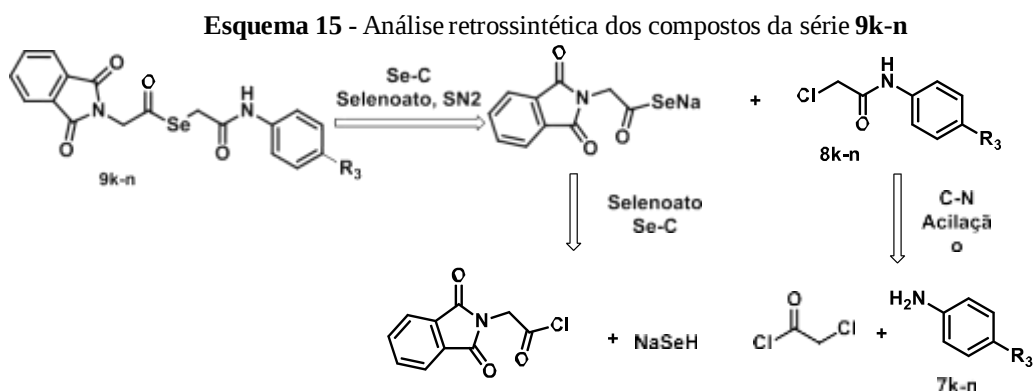
Fonte: Elaborada pela autora (2025)

No Esquema 14, podemos observar a retrosíntese da série 2 (cetoésteres), onde a primeira desconexão ocorre através de uma reação de alquilação via substituição nucleofílica (S_N2), entre o ftaloilglicinato de potássio (**FKG**) e as 2-bromoacetofenona (**5f-j**) para a obtenção dos cetoésteres (**6f-j**). A desconexão da 2-bromoacetofenona (**2f-j**), baseia-se na reação de bromação entre o Br_2 e as acetofenonas substituídas (**ACT1-5**).



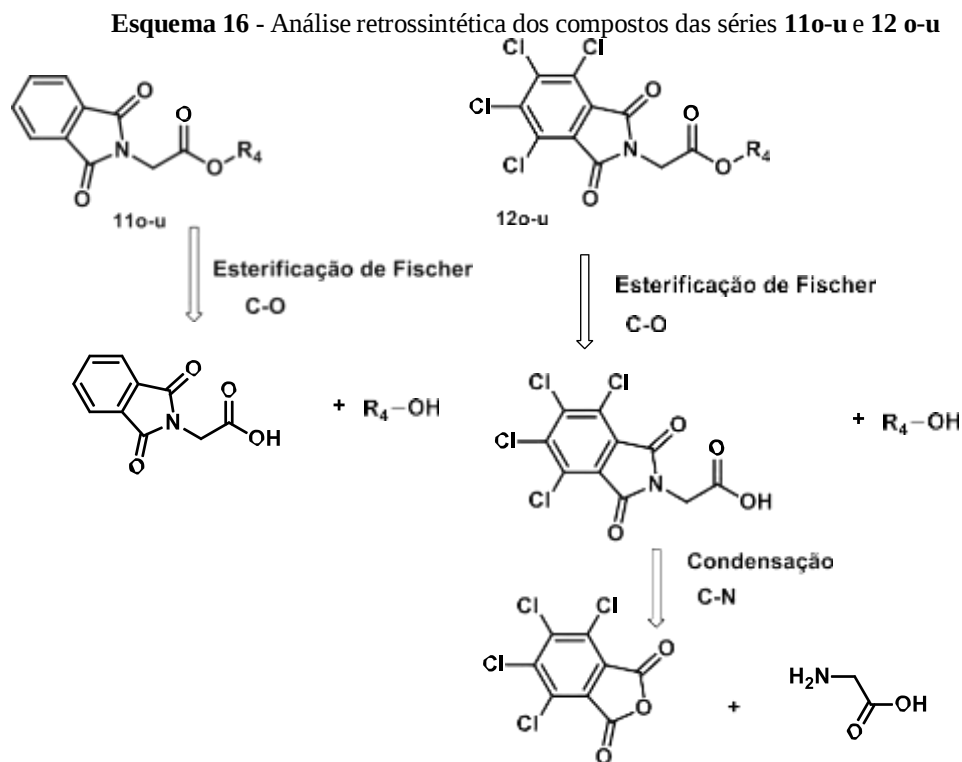
Fonte: Elaborada pela autora (2025)

No Esquema 15, podemos observar a retrosíntese da série 3 (**9k-n**), onde a primeira desconexão envolve uma reação de alquilação, na qual o selênio nucleofílico, na forma de aroilselenoato de sódio, reage com as 2-cloro-*N*-arilacetamidas (**8k-n**) para formar os selenoatos. As 2-cloro-*N*-arilacetamidas são sintetizadas a partir da reação entre aminas aromáticas substituídas (**7k-n**) e cloreto de 2-cloroacetila. O aroilselenoato de sódio é produzido *in situ* por meio de uma reação de substituição na carbonila entre o cloreto de ftalimida e o hidrogeno seleneto de sódio ($NaSeH$). Este último é preparado a partir da reação entre selênio em pó e $NaBH_4$.



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

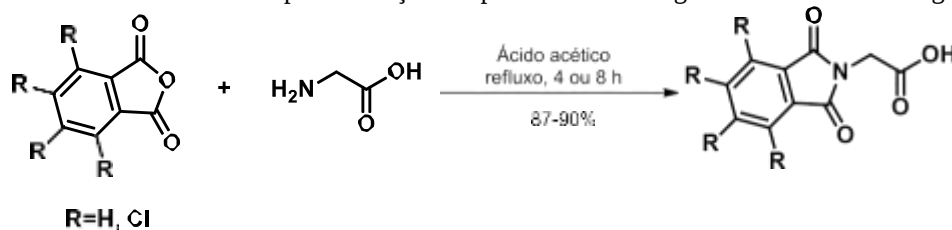
No Esquema 16, podemos observar a retrosíntese da série 4 (**11o-u** e **12o-u**), onde a primeira desconexão envolve uma reação de esterificação de Fischer para **11o-u** e **12o-u**, a segunda desconexão para a série **12o-u** envolve a condensação entre a glicina e o anidrido tetracloroftálico.



4.2 SÍNTESE E CARACTERIZAÇÃO

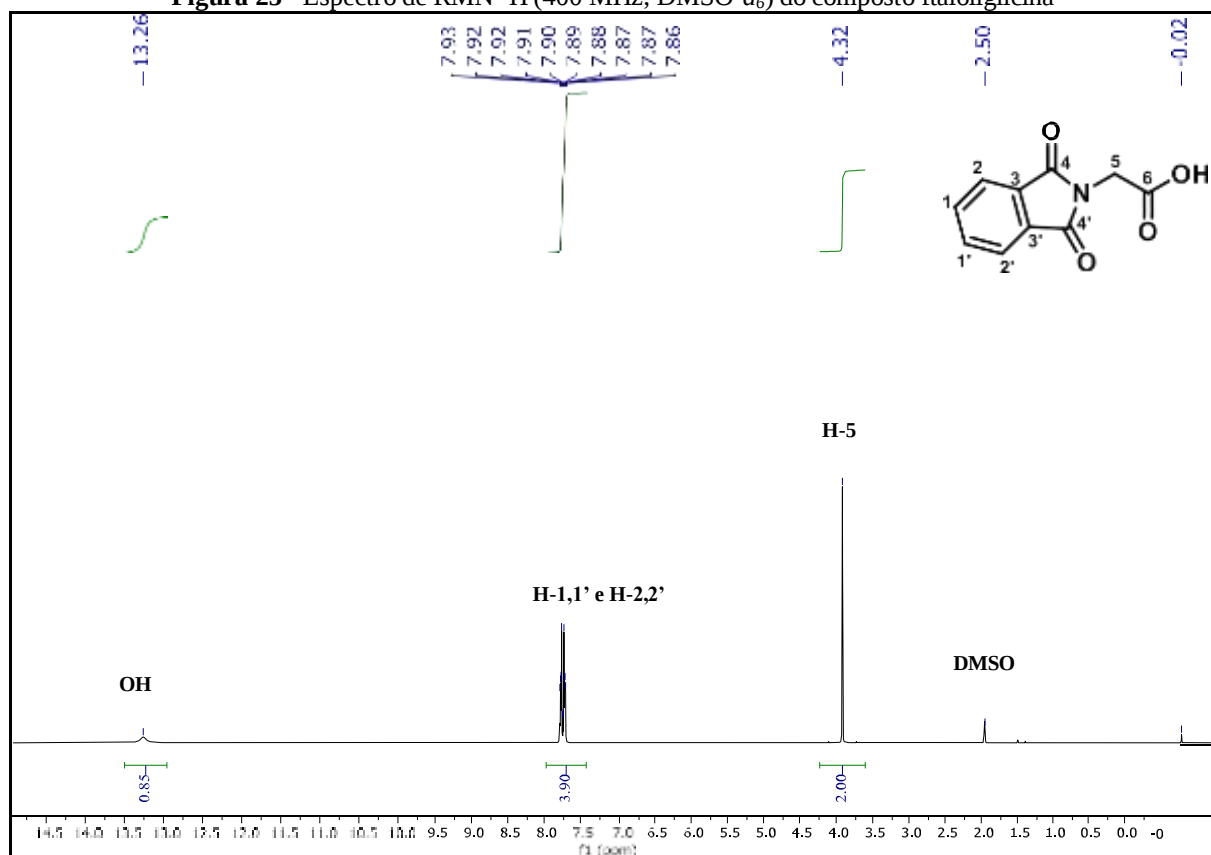
4.2.1 Síntese da ftaloilglicina e tetracloroftaloilglicina

Seguindo a metodologia descrita por Oliveira *et al.* (2020), a obtenção da ftaloilglicina ocorreu através da reação entre o anidrido ftálico ou o anidrido tetracloroftálico com a glicina em ácido acético glacial sob refluxo (Esquema 17). Os compostos finais foram recrystalizados em água quente, com rendimentos de 87% para ftaloilglicina e 90% para tetracloroftaloilglicina.

Esquema 17 – Rota de síntese para obtenção dos precursores ftaloilglicina e tetracloroftaloilglicina


Fonte: Elaborada pela autora (2025)

A ftaloilglicina e a tetracloroftaloilglicina foram caracterizadas pela técnica de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de 1H (RMN 1H). Foi possível observar no espectro, um singlete para dois hidrogênios referente aos hidrogênios metilênicos (H-5) em 4,3 ppm e um multipeto referente aos hidrogênios do anel aromático (H-1,1' e H-2,2') na região de 7,9-7,86 ppm (Figura 25).

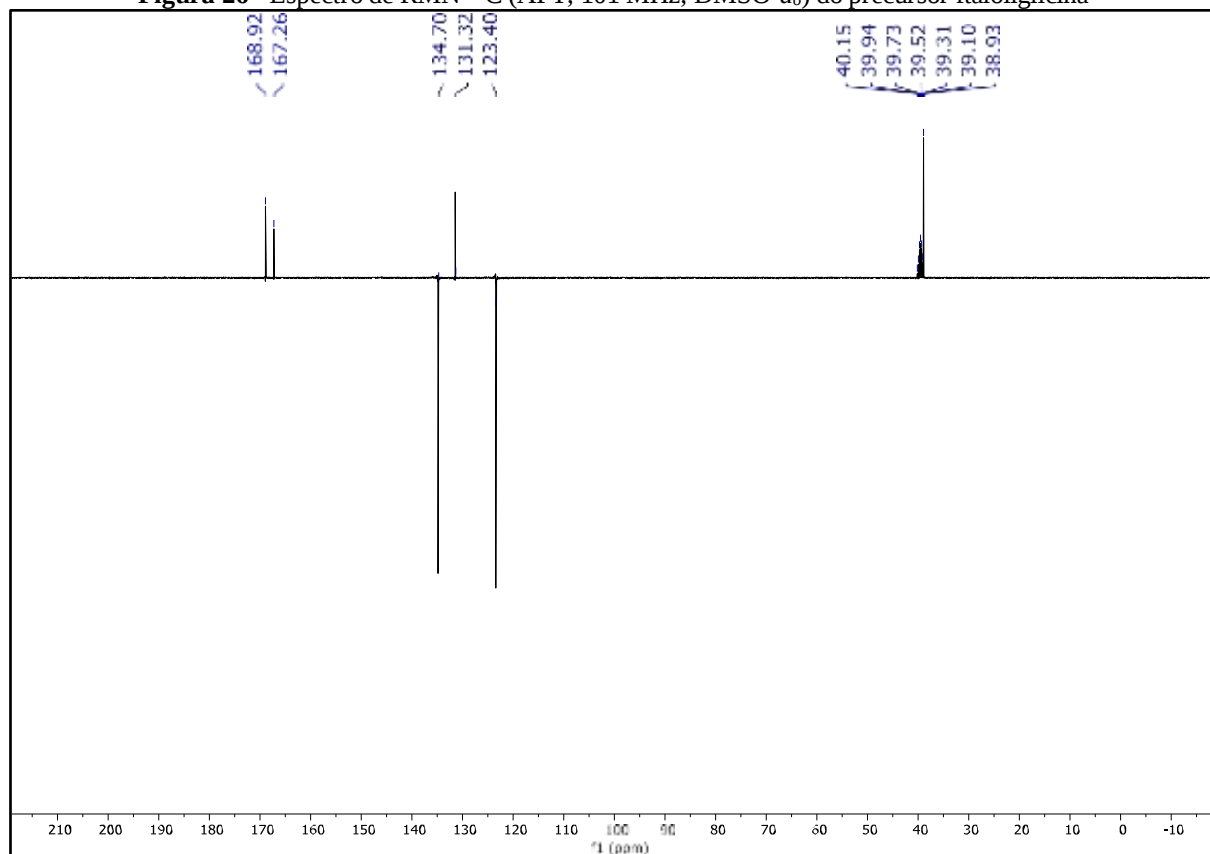
Figura 25 - Espectro de RMN 1H (400 MHz, DMSO- d_6) do composto ftaloilglicina


Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Observando o espectro de RMN ^{13}C da ftaloilglicina (Figura 26) é observado um sinal em 38,9 ppm referente ao carbono metílico (CH_2) e três sinais em 123,4-134,7 ppm referente

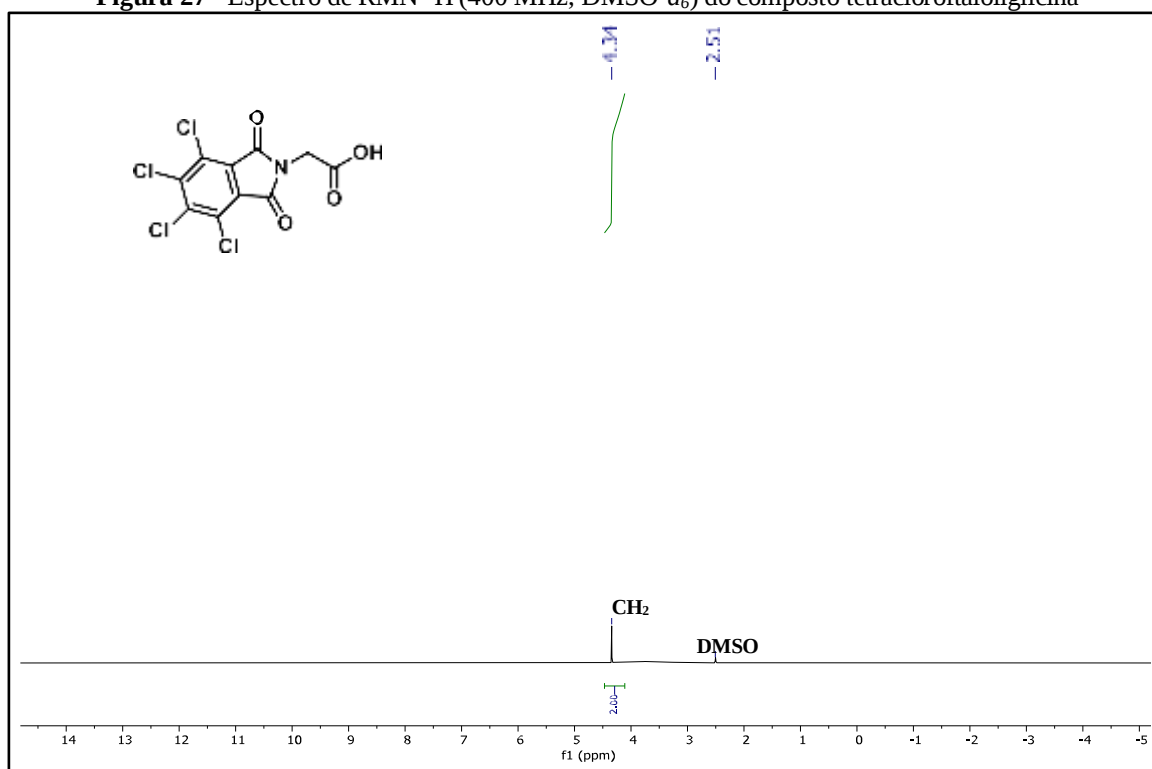
aos carbonos aromáticos, além de dois sinais para as carbonilas éster e amida em 167, 2 e 168, 9 ppm.

Figura 26 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do precursor ftaloilglicina



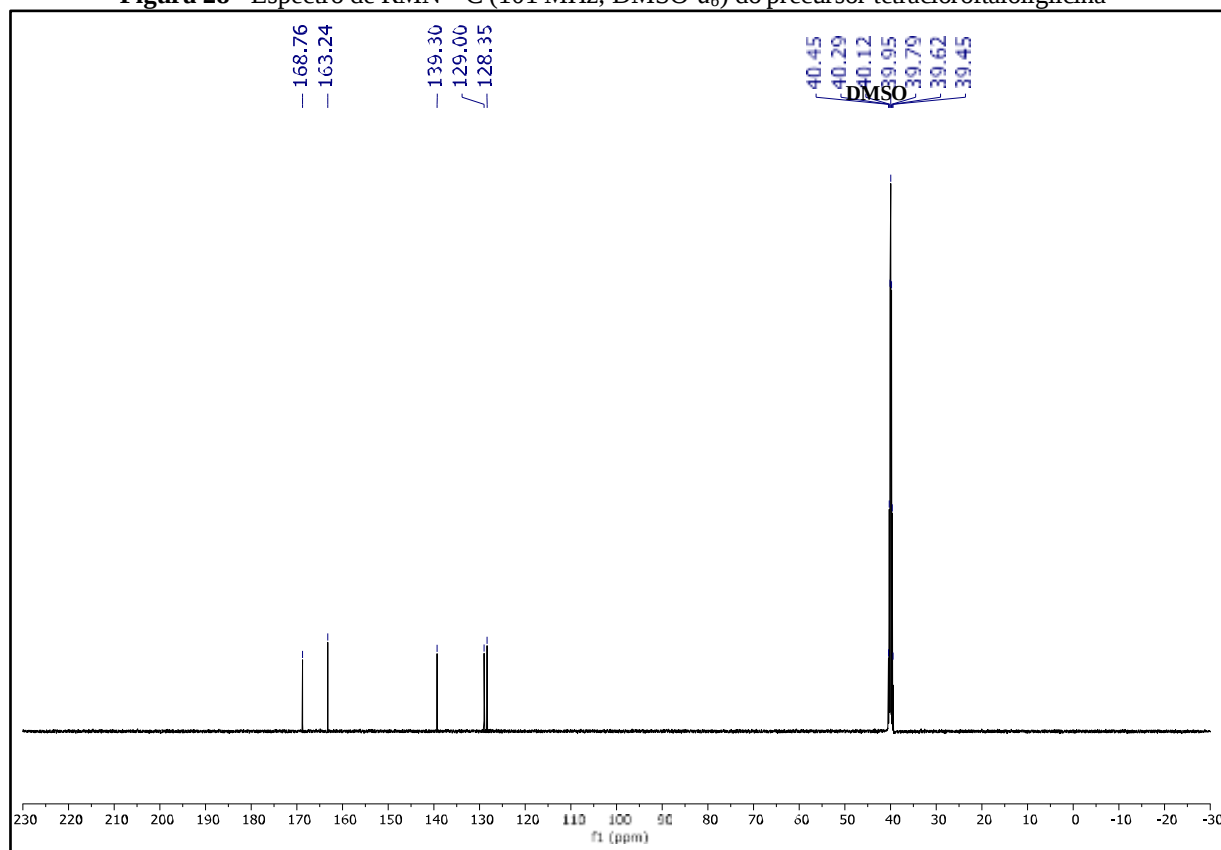
Fonte: Dados da pesquisa (2025)

O espectro de RMN ^1H da tetracloroftaloilglicina (Figura 27) apresenta um singlete para os dois hidrogênios metilênicos em 4,34 ppm.

Figura 27 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto tetracloroftaloilglicina

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

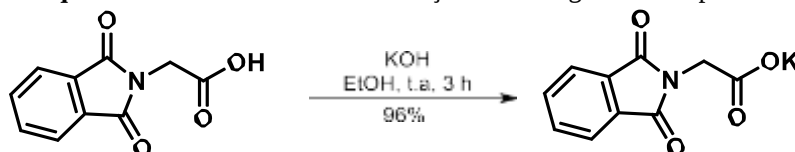
Observando o espectro de RMN ^{13}C da ftaloilglicina (Figura 28) é observado na região de aromático três sinais em 128,3 e 139,3 ppm e na região de carbonila dois sinais referentes as carbonilas de éster e amida em 163,2 e 168,7 ppm.

Figura 28 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do precursor tetracloroftaloilglicina

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

4.2.2 Síntese do ftaloilglicinato de potássio

Com base na metodologia apresentada por Oliveira e seus colaboradores (2020), o precursor ftaloilglicinato de potássio foi obtido por meio de uma reação ácido-base em uma solução etanólica de hidróxido de potássio, alcançando um rendimento de 96 % (Esquema18).

Esquema 18 – Rota sintética da obtenção do ftaloilglicinato de potássio

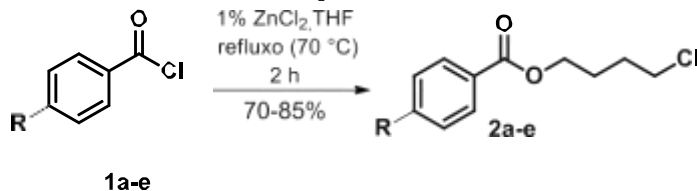
Fonte: Elaborada pela autora (2025)

4.2.3 Síntese dos benzoatos de 4-clorobutila

Baseando-se na metodologia descrita por Trindade *et al.* (2020), a obtenção dos precursores benzoatos de 4-clorobutila (**2a-e**), ocorreu através da reação entre os cloretos de

ácido 4-substituídos com o tetraidrofurano (THF) na presença de cloreto de zinco (ZnCl_2) como catalisador (Esquema 19). A reação foi acompanhada por cromatografia em camada delgada (CCD), na qual foi possível observar a formação de um subproduto.

Esquema 19 - Rota de síntese dos precursores benzoatos de 4-clorobutila (**2a-e**)



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Os compostos (**2a-e**) foram purificados por uma coluna cromatográfica, utilizando uma proporção de 97:3 (hexano:acetato de etila), a qual foi escolhida devido a testes em CCD. Através da coluna, foi possível separar o composto principal (benzoato de 4-clorobutila) e o subproduto (benzoato de 4-(4-clorobutoxi)butil). Os benzoatos de 4-clorobutila foram obtidos em maior proporção que o seu subproduto. Foi possível separar os produtos puros, confirmando por RMN de hidrogênio. Na Tabela 2, encontram-se os valores de massa molar, rendimento e os aspectos físicos dos compostos.

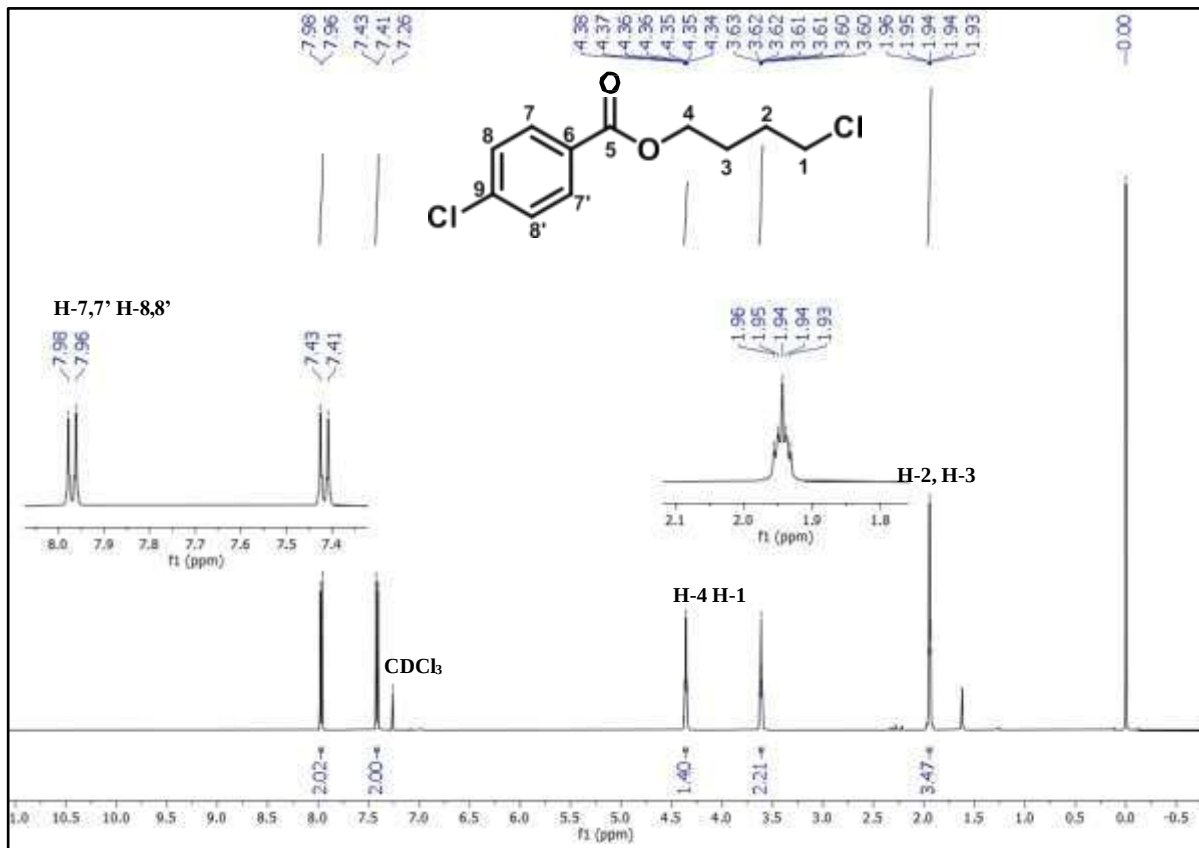
Tabela 2 – Dados dos precursores **2a-e**

Composto	R	MM (g.mol ⁻¹)	Rendimento (%)	Aspecto físico
2a	H	212,67	85	Líquido incolor
2b	Me	226,70	81	Líquido incolor
2c	OMe	242,70	80	Líquido amarelo
2d	Cl	247,12	78	Líquido amarelo
2e	NO ₂	257,67	85	Líquido amarelo

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

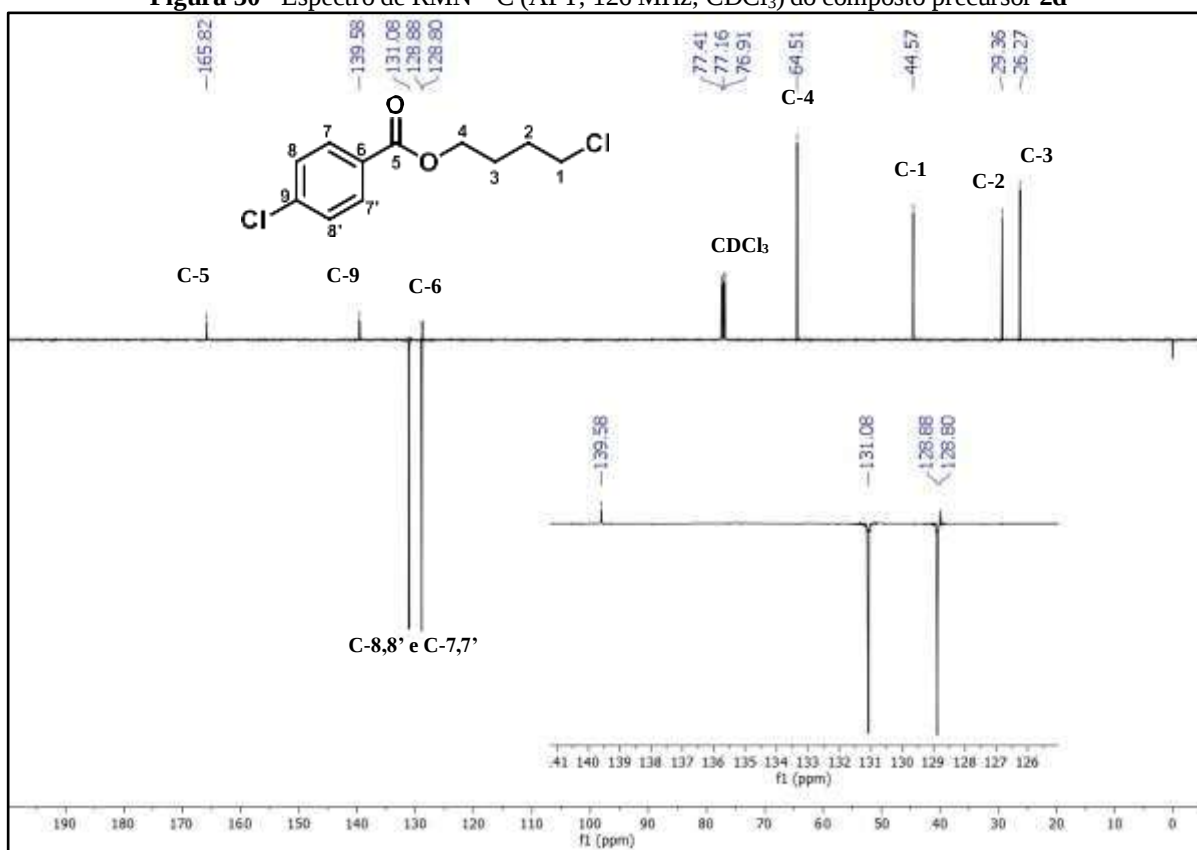
Os precursores benzoatos de 4-clorobutila foram caracterizados por meio das técnicas de RMN ¹H e ¹³C. Ao analisar o espectro de RMN ¹H do composto **2d** foi possível identificar na região de hidrogênios alquílicos um multiplete em 1,96-1,93 ppm referente aos quatro hidrogênios metilênicos (H-2, H-3), um tripleto em 3,63-3,60 ppm referente a dois hidrogênios metilênicos (H-1), um tripleto em 4,38-4,34 ppm referente a dois hidrogênios metilênicos (H-4), além de dois dubletos na região de 7,98-7,41 ppm referente aos quatro hidrogênios aromáticos (Figura 28). Os espectros dos demais compostos da série estão na seção de anexos.

Figura 29 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do precursor **2d**



Fonte: Dados da pesquisa (2025)

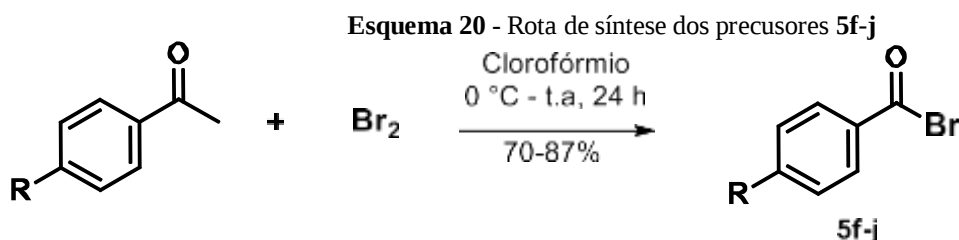
No espectro de RMN ^{13}C do composto **2d** (Figura 30), podemos observar um sinal em 26,2 ppm referente ao carbono metilênico (C-3), um sinal em 29,3 ppm referente ao carbono metilênico (C-2), um sinal em 44,5 ppm referente ao carbono metilênico (C-1), um sinal em 64,5 ppm referente ao carbono metilênico (C-4). Na região de carbonos aromáticos, foram observados dois sinais em 128,8 ppm referentes aos carbonos C-7,7' e C-8,8', um sinal em 131,0 ppm referente ao carbono C-6, um sinal em 139,5 ppm referente ao carbono C-9. Por fim foi observado um sinal em 165,8 ppm referente ao carbono da carbonila de éster (C-5). Os espectros dos demais compostos da série encontram-se nos anexos.

Figura 30 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, CDCl_3) do composto precursor **2d**

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

4.2.4 Síntese das 2-bromoacetofenonas substituídas

Com base na metodologia apresentada por Souza Jr *et al.* (2021), as 2-bromoacetofenonas 4-substituídas foram preparadas por meio da reação entre bromo e diversas acetofenonas 4-substituídas, utilizando clorofórmio como solvente e sob condições de temperatura ambiente. Os compostos foram recristalizados em etanol, apresentando rendimentos que variaram de 70% a 87% (Esquema 20).



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Na Tabela 3, estão disponíveis os dados de rendimentos dos precursores sintetizados.

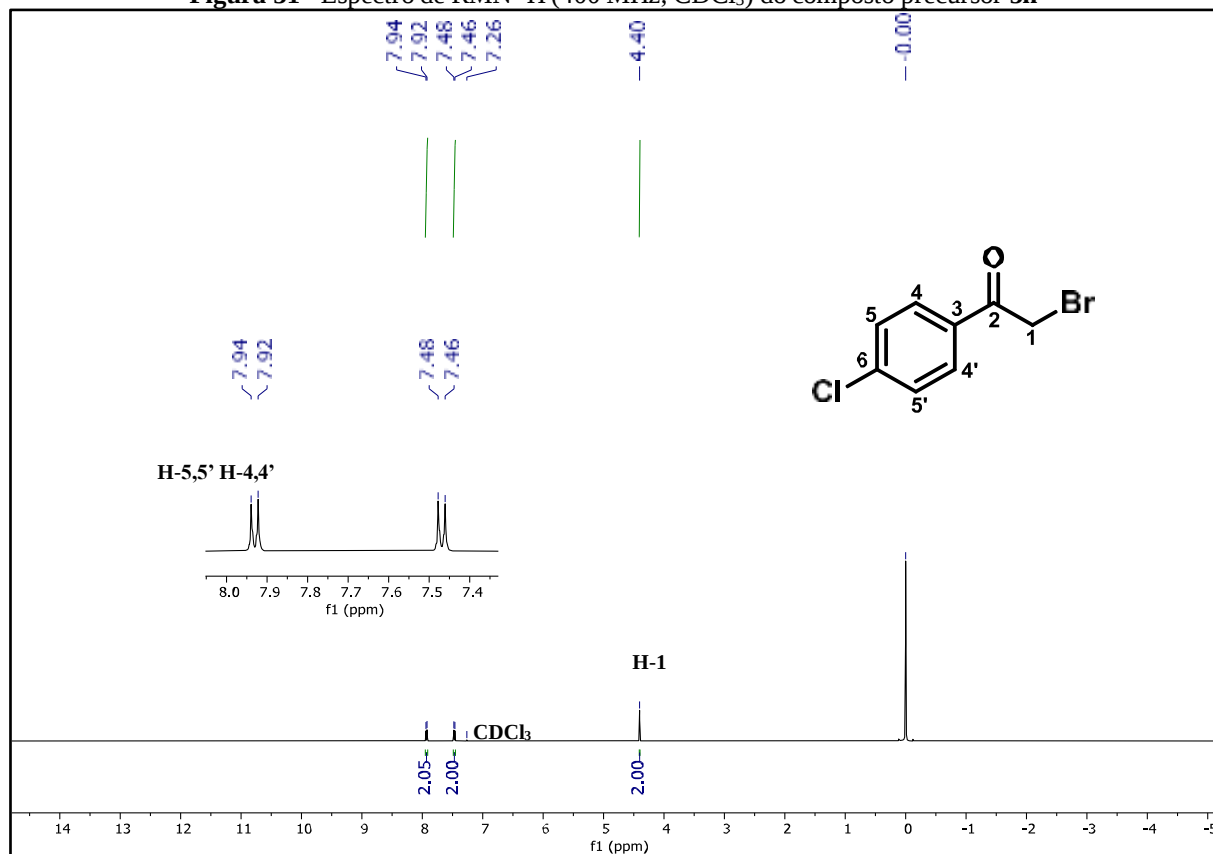
Tabela 3 – Obtenção das 2-bromoacetofenonas substituídas.

Composto	R	MM (g.mol ⁻¹)	Rendimento (%)	Aspecto físico
5f	H	199,05	80	Sólido branco
5g	CH ₃	213,07	86	Sólido branco
5h	Cl	233,49	87	Sólido branco
5i	Br	277,94	85	Sólido branco
5j	NO ₂	244,04	70	Sólido amarelo

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

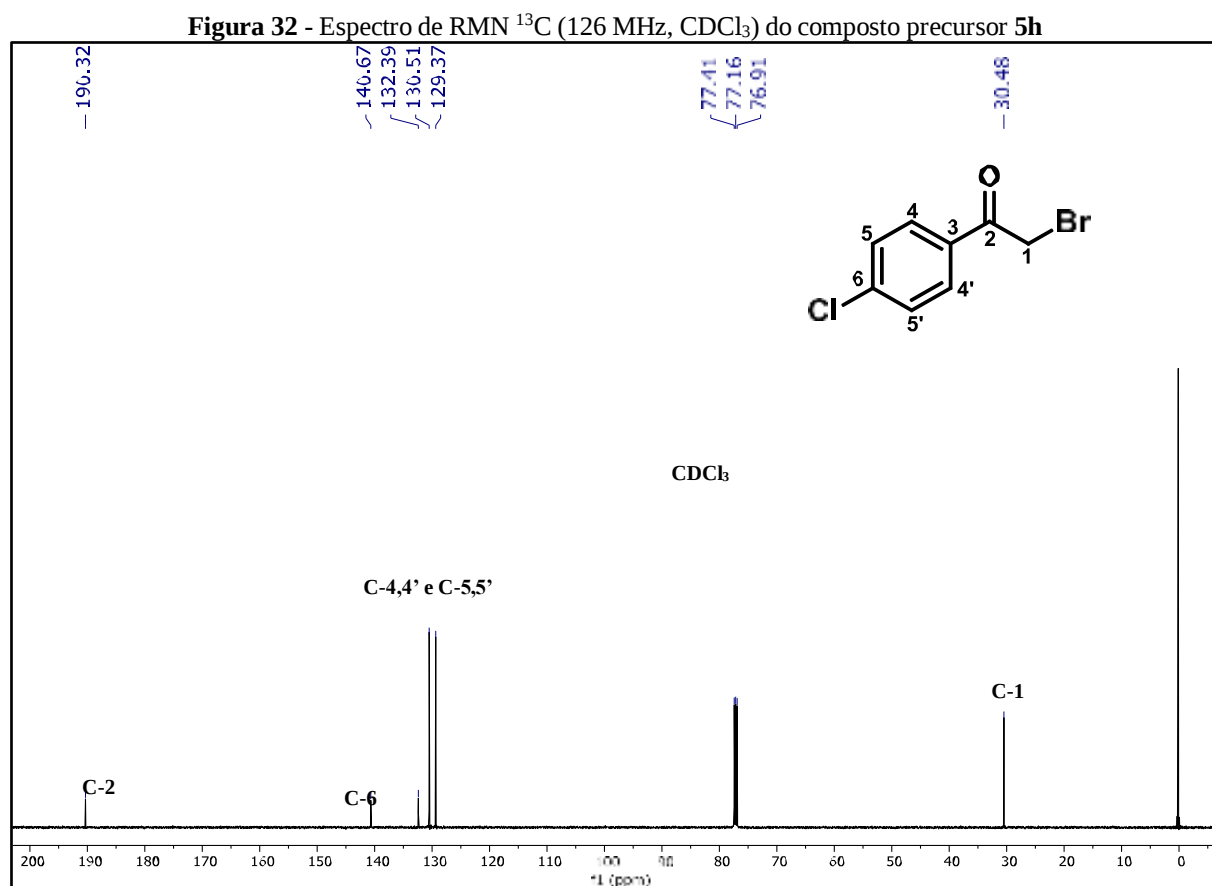
As 2-bromoacetofenonas 4-substituídas foram caracterizadas por meio das técnicas de RMN ¹H e ¹³C. Como exemplo, observa-se o espectro de RMN ¹H do composto **5h**, onde foi possível identificar um singlete referente a dois hidrogênios metilênicos (H-1) em 4,40 ppm e dois duplos dubletos referentes aos hidrogênios aromáticos (H-4,4' e H-5,5') na região entre 7,47–7,93 ppm (Figura 31). Todas as 2-bromoacetofenonas foram confirmadas pela literatura (Souza *et al.*, 2021).

Figura 31 - Espectro de RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) do composto precursor **5h**



Fonte: Dados da pesquisa (2025)

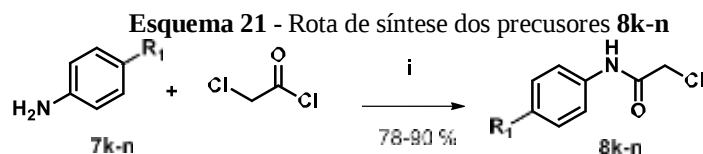
Tomando como exemplo o espectro de RMN ^{13}C do composto **5h**, observou-se um sinal em 30,9 ppm referente ao carbono metilênico (C-1), quatro sinais na região de aromático em 129,3 - 140,6 ppm referentes aos carbonos aromáticos e um sinal em 190,3 ppm referente ao carbono da carbonila (C-2) (Figura 32).



Fonte: Dados da pesquisa (2025)

4.2.5 Síntese e caracterização das 2-cloroacetamidas

Seguindo a metodologia de Souza *et al.* (2018), as 2-cloro-acetamidas foram obtidas através da reação de acetilação de aminas aromáticas 4-substituídas com cloreto de 2-cloroacetila, na presença de trietilamina como meio básico e diclorometano como solvente. Todas os precursores foram recristalizados em uma mistura de etanol:água (7:3), com rendimento entre 50–90% (Esquema 21). A evolução da reação foi acompanhada por CCD e os valores de ponto de fusão foram comparados aos valores da literatura, estando todos de acordo (Luis *et al.*, 2019).

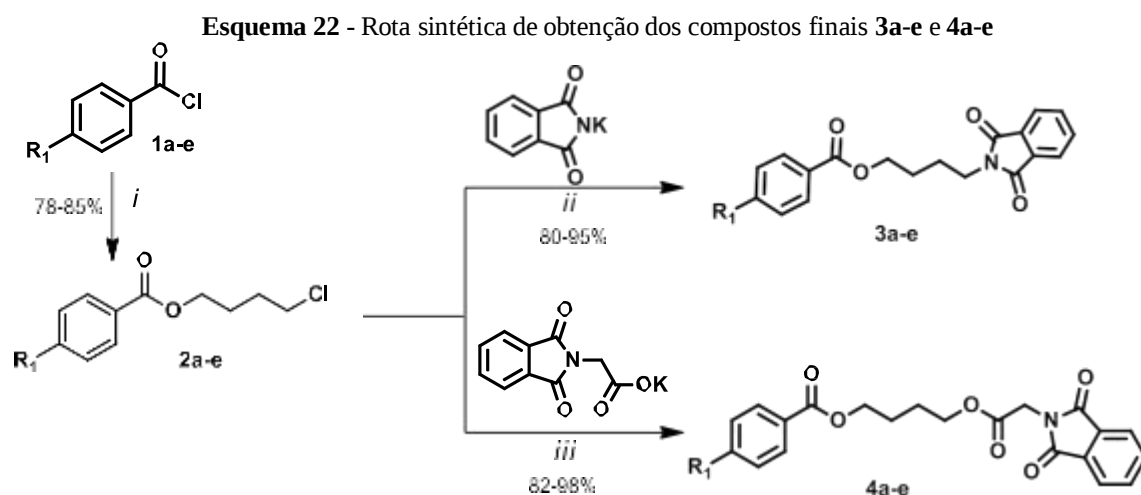


i: Et₃N, CH₂Cl₂, rt, 20 h, 95 %

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

4.2.6 Síntese e caracterização dos compostos finais derivados de benzoatos de 4-clorobutila (3a-e e 4a-e)

Os compostos finais (3a-e e 4a-e) foram sintetizados através de uma reação de alquilação entre o ftaloilglicinato de potássio ou ftalimida de potássio e os benzoatos de 4-clorobutila (2a-e), utilizando dimetilformamida (DMF) como solvente e iodeto de sódio (NaI), como catalisador, sob refluxo. O tempo reacional foi escolhido de acordo com o acompanhamento através de CCD, obtendo um tempo reacional entre 20-24 horas (Esquema 22). Todos os compostos foram submetidos à extração com acetato de etila e recristalizados em uma mistura etanol:água (9:1). Os compostos finais foram obtidos em poucas etapas, sem o uso de reagentes ou catalizadores complexos, além de serem obtidos na sua forma pura utilizando a recristalização em etanol e água.



i) 1% ZnCl₂, THF, refluxo, 65 °C, 2 h; ii) ftalimida de potássio, 1,5 % mmol NaI, DMF, 100 °C, 20-24 h; iii) ftaloilglicina de potássio, 1,5 % mmol NaI, DMF, 100 °C, 20-24 h

a	b	c	d	e
R ₁ = H	CH ₃	OCH ₃	Cl	NO ₂

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Os dados de rendimento, massa molar, ponto de fusão e aspecto físico de todos os dez compostos (**3a-e** e **4a-e**) podem ser observados na Tabela 4. Os pontos de fusão da série **3a-e** são maiores que os da série **4a-e**, talvez a introdução do grupo ésteres tenha reduzido esses pontos de fusão, uma vez que esse fato ocorreu independente do grupo substituinte. Os compostos **3e** e **4e** com grupo 4-NO₂, apresentaram os maiores pontos de fusão.

Tabela 4 – Parâmetros dos compostos finais **3a-e** e **4a-e**

Composto	R ₁	MM (g.mol ⁻¹)	P.F (°C)	Rendimento (%)	Aspecto físico
3a	H	323,35	99-101	91	Sólido branco
3b	CH ₃	337,38	121-122	89	Sólido branco
3c	O-CH ₃	353,37	110-112	93	Sólido branco
3d	Cl	357,79	98	95	Sólido branco
3e	NO ₂	368,34	133-134	85	Sólido branco
4a	H	381,38	59-60	83	Sólido branco
4b	CH ₃	395,41	100-101	92	Sólido branco
4c	O-CH ₃	411,41	98	98	Sólido branco
4d	Cl	415,83	74-77	85	Sólido branco
4e	NO ₂	426,38	109-110	80	Sólido branco

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

No estudo do composto **4a**, foram analisados diversos parâmetros reacionais, incluindo o tempo de reação, a quantidade de reagente em excesso (ftalimida de potássio), o catalisador (NaI) e a temperatura. Conforme apresentado na tabela a seguir, as condições ideais para o tempo de reação foram alcançadas utilizando 1,5 mol% de NaI, a uma temperatura de 100 °C e na proporção de 1:1,4 mmol (benzoato de 4-clorobutila:ftalimida de potássio). Essas mesmas condições foram aplicadas aos outros compostos da série, conforme demonstrado na Tabela 5.

Tabela 5 - Condições testadas para o composto **4a**

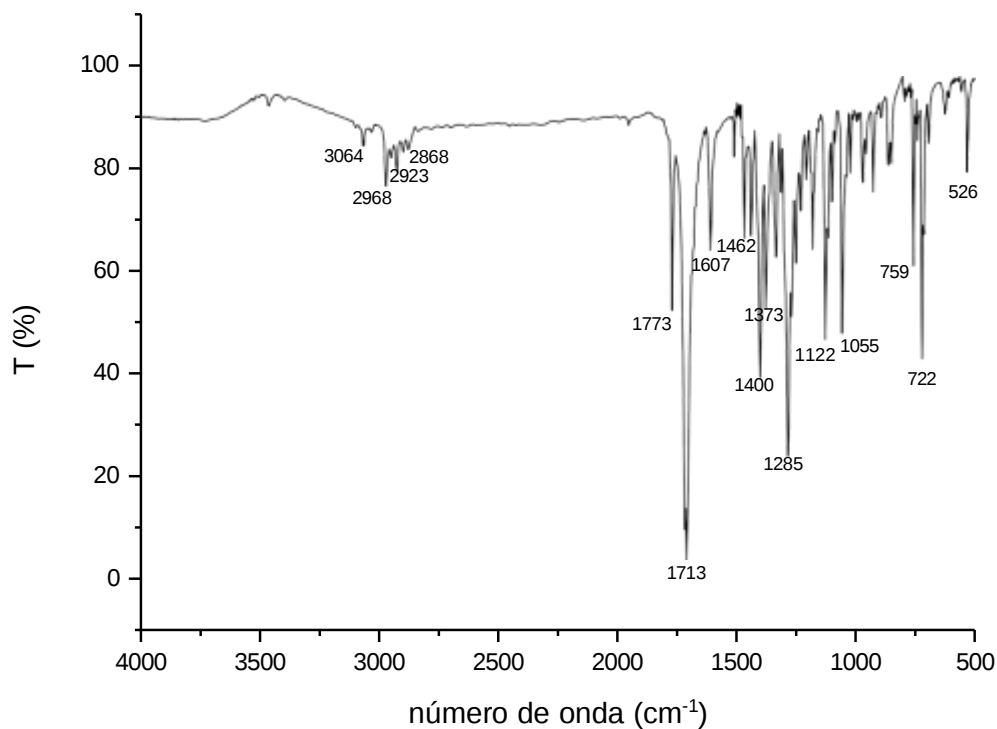
Entrada	Temperatura	% NaI	Proporção	Tempo
1	80°C	x	1:1	Não formou
2	80 °C	1	1:1	52 horas
2	100°C	1	1:1	46 horas
3	100°C	1,5	1:1,2	40 horas
4	100°C	1,5	1:1,4	22 horas

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Os compostos ftalimídicos derivados dos benzoatos de 4-clorobutila (**3a-e**, **4a-e**) foram caracterizados, com o objetivo de observar alterações nos espectros de infravermelho e RMN de ^1H e ^{13}C . Quando necessário, também foram utilizadas técnicas bidimensionais, como ^1H , ^1H -COSY e ^1H , ^{13}C (HSQC e HMBC). Adicionalmente, empregou-se a espectrometria de massas de alta resolução (HRMS) para confirmar as massas exatas dos compostos de interesse. As massas foram reportadas como m/z (intensidade relativa) referentes ao íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$ (Anexos).

O espectro de IV do composto **3d** é apresentado abaixo (Figura 33), onde é observado uma banda de hidrogênios aromáticos em 3064 cm^{-1} , bandas para os hidrogênios alquílicos em $2968\text{--}2868\text{ cm}^{-1}$, uma banda para $\text{C}=\text{O}_{\text{imida}}$ em 1773 cm^{-1} e uma banda de $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$ em 1713 cm^{-1} .

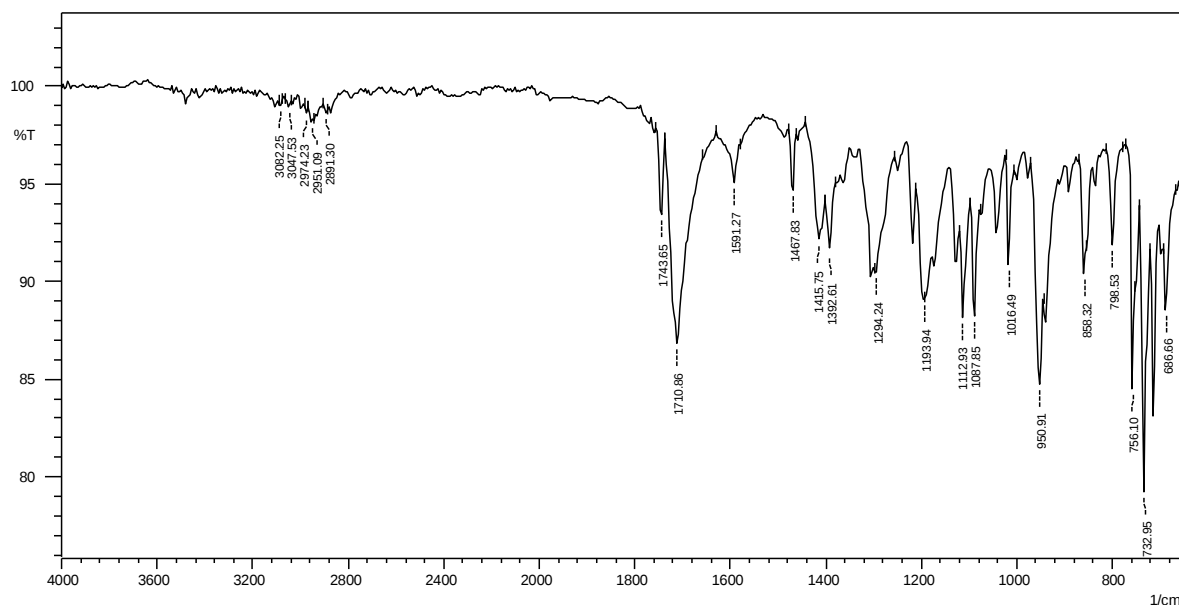
Figura 33 - Espectro de IV (KBr) do composto **3d**



Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Nos espectros de IV as principais bandas da série **3a-e** são de hidrogênios aromáticos em $3111\text{--}3019\text{ cm}^{-1}$, hidrogênios alquílicos em $2980\text{--}2968\text{ cm}^{-1}$, $\text{C}=\text{O}_{\text{imida}}$ em $1774\text{--}1770\text{ cm}^{-1}$ e uma banda de $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$ em $1717\text{--}1701\text{ cm}^{-1}$.

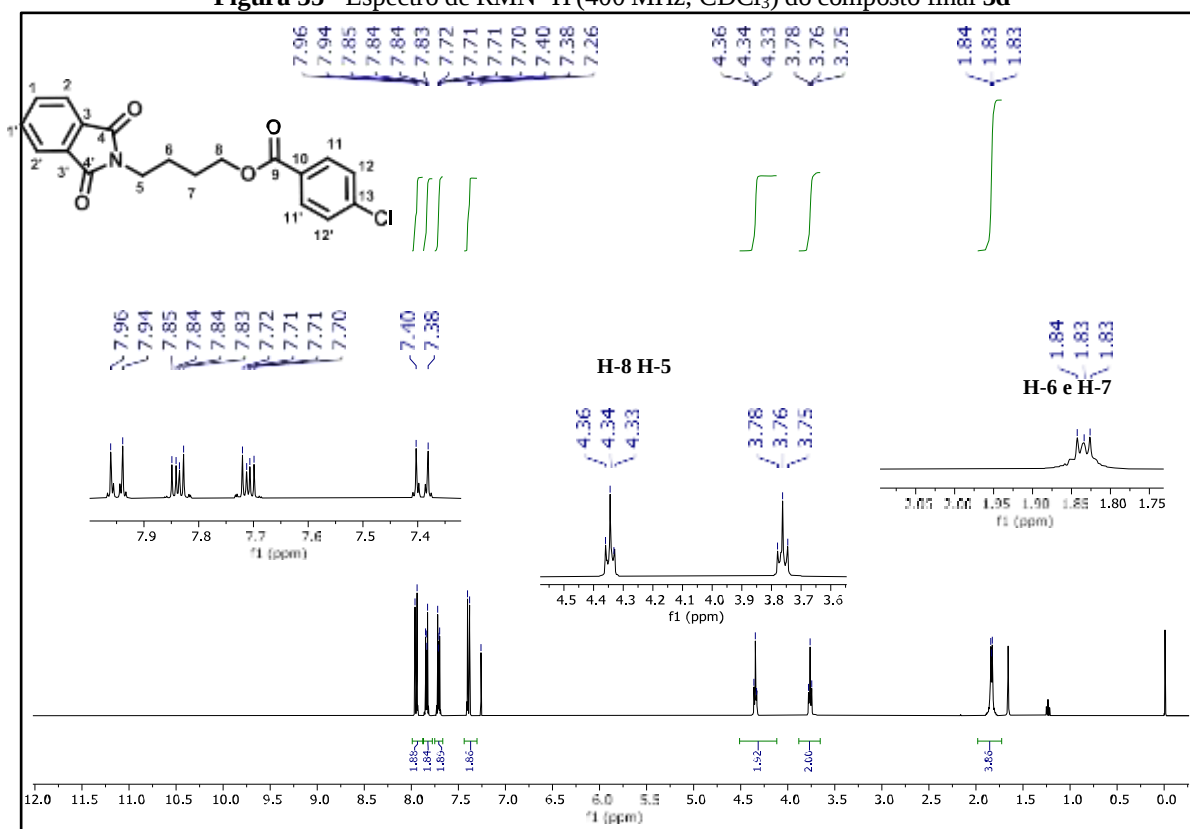
Tomando como exemplo o espectro de IV do composto **4d**, é observado duas bandas em $3082\text{--}3047\text{ cm}^{-1}$ para hidrogênios aromáticos, bandas para hidrogênios alquílicos em $2974\text{--}2891\text{ cm}^{-1}$, uma banda para $\text{C}=\text{O}_{\text{imida}}$ em 1743 cm^{-1} e duas bandas sobrepostas de $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$ em 1710 cm^{-1} , estiramento C-O em $1112\text{--}1087\text{ cm}^{-1}$ (Figura 34).

Figura 34 - Espectro de IV (ATR) do composto **4d**

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Já para a série **4a-e** as principais bandas são de hidrogênios aromáticos em 3104-3049 cm^{-1} , hidrogênios alquílicos em 2964-2953 cm^{-1} , $\text{C}=\text{O}_{\text{imida}}$ em 1777–1743 cm^{-1} e duas bandas sobrepostas de $\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$ em 1755-1710 cm^{-1} , estiramento C-O em 1162-1111 cm^{-1} , ambos os compostos estão de acordo com os valores da literatura (Pavia, 2010).

Para a elucidação estrutural, foi adotado o composto modelo **3d** ($\text{R}=\text{Cl}$), onde, observa-se um multipeto em 1,83 ppm referente a quatro hidrogênios metilênicos (H-6 e H-7), um tripleto em 3,76 ppm com $J = 6,1$ Hz, referente a dois hidrogênios metilênicos (H-5) característico da série, uma vez que, demonstra que houve a ligação entre o núcleo ftalimídico e o 4-clorobenzoato de 4-clorobutílica (3,61 ppm, Figura 29), um tripleto em 4,34 ppm com $J = 6,1$ Hz, referente a dois hidrogênios metilênicos (H-8). Na região de aromático é possível observar quatro dubletos referentes a oito hidrogênios na região de 7,38-7,96 ppm com $J = 8,8$ e 3,1 Hz (Figura 35).

Figura 35 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto final **3d**

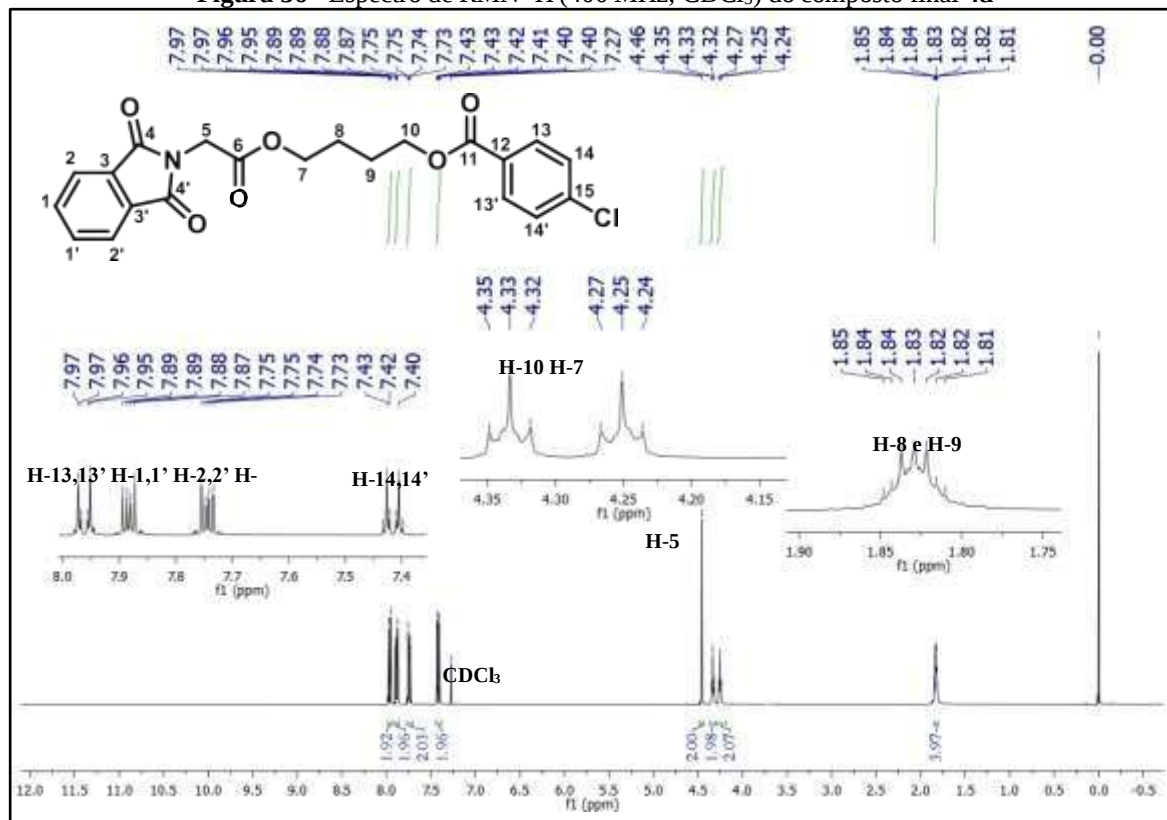
Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Nos espectros de RMN ^1H dos compostos **3a-e** foi observado na região alifática um multipletto em 2,10 e 1,62 ppm referente aos quatros hidrogênios metilênicos (H-6 e H-7), um tripleto em 3,76 ppm referente a dois hidrogênios metilênicos (H-5), confirmando a reação via substituição nucleofílica e formação dos compostos finais, um tripleto entre 4,31 e 4,34 ppm com constante de acoplamento $J = 6,1$ Hz referente aos dois hidrogênios metilênicos (H-8), na região de aromáticos, foram observados sinais referentes aos oito hidrogênios em 6,89 e 7,97 ppm. Para o composto **3b** foi observado um singleto em 2,39 ppm referente aos hidrogênios metílicos (CH_3) e para o composto **3c** foi observado um singleto referente a três hidrogênios metílicos (O-CH_3) em 3.84 ppm (Anexos).

Como exemplo, observa-se o espectro de RMN ^1H do composto **4d**, com um multipletto em 1,83 ppm referente aos quatro hidrogênios metilênicos (H-8 e H-9), um tripleto em 4,25 ppm com $J = 6.1$ Hz, referente a dois hidrogênios metilênicos (H-7) característico da série, uma vez que, demonstra que houve a ligação entre o núcleo ftalimídico e o 4-clorobenzoato de 4-clorobutílica (3,61 ppm, Figura 29), um tripleto em 4,33 ppm com $J = 6.1$ Hz, referente a dois hidrogênios metilênicos (H-10), um singleto em 4,46 ppm referente a dois hidrogênios metilênicos (H-5). Na região de hidrogênios aromáticos, foram observados um duplo dubleto

referente aos hidrogênios da porção do benzoato (H-14,14'), dois duplos dubletos em 7,42 e 7,88 ppm referente aos hidrogênios da porção ftalimidica (H-1,1' e H-2,2') com $J = 5,5$ Hz (Figura 35). Os deslocamentos químicos foram confirmados pelo espectro em 2D de Heteronuclear Single-Quantum Correlation (HSQC) e Heteronuclear Multiple-Bond Correlation (HMBC) do composto **4a** (Anexos).

Figura 36 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto final **4d**

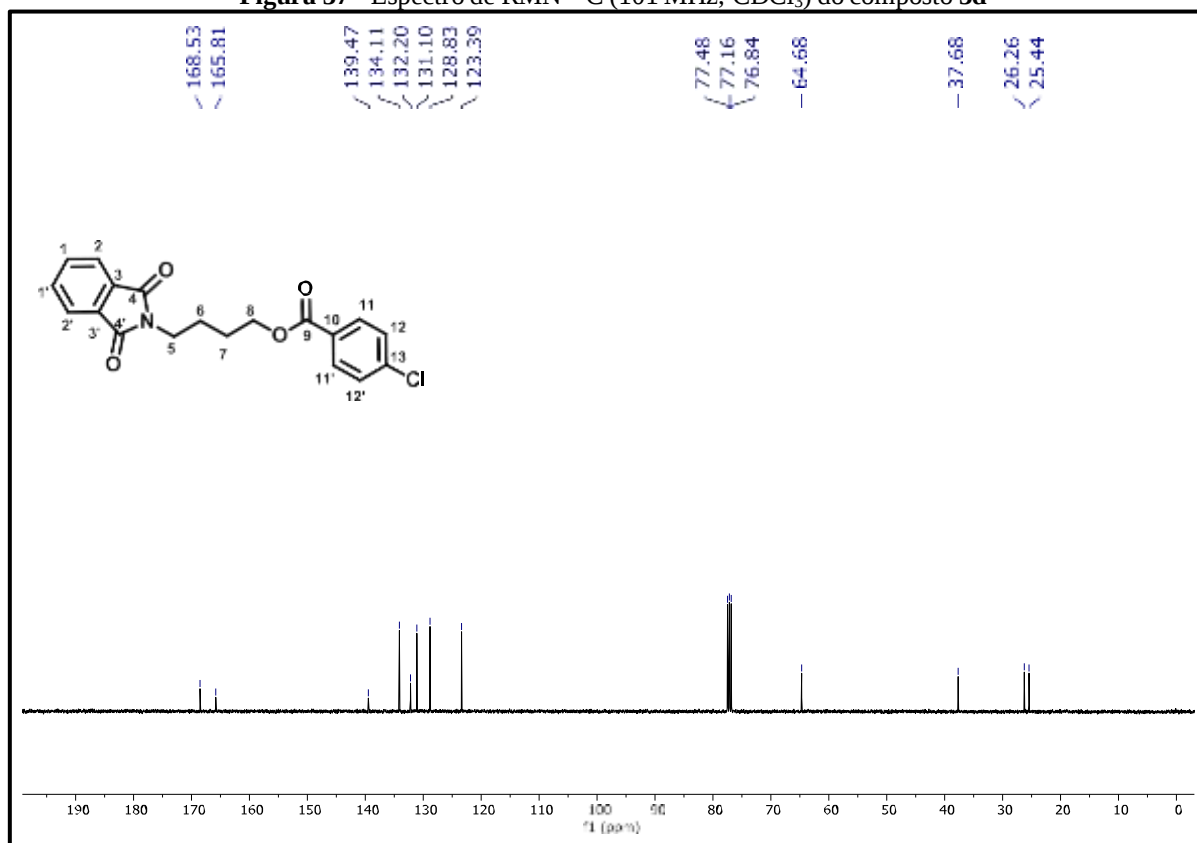


Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Para todos os compostos (**4a-e**) foi observado na região entre 1,81-1,86 ppm um multipeto referente a sobreposição de dois quintetos referente aos quatro hidrogênios metilênicos (H-8 e H-9). Na região entre 4,25-4,40 ppm, dois tripletos referentes aos hidrogênios metilênicos (H-7 e H-10). Entre 4,45 e 4,44 ppm, há um singlete para dois hidrogênios metilênicos referentes aos hidrogênios vizinhos a amida (H-5), além dos quatro dubletos para oito hidrogênios referente aos hidrogênios aromáticos entre 7,22 e 8,31 ppm. Nos compostos **4b** e **4c**, foram identificados sinais singletos correspondentes aos hidrogênios metílicos (CH_3), integrando para três hidrogênios em 2,40 e 3,86 ppm, respectivamente (Anexos).

Para a elucidação estrutural, foi adotado o composto modelo **3d** (R=Cl) (Figura 37), na região de carbono alquílico foi observado um sinal entre 25,4 e 26,2 ppm referente aos carbonos C-6 e C-7, um sinal em 37,6 ppm referente ao carbono C-5, confirmando a formação da alquilação entre a ftalimida e o 4-clorobenzoato de 4-clorobutila (44,5 ppm, Figura 30) e um sinal em 64,6 ppm referente ao carbono C-8. Na região de aromático foram observados seis sinais entre 123,3 e 139,4 ppm, onde os carbonos da ftalimida C-1,1' e C-3,3' estão sobrepostos. Adicionalmente, foram observados os sinais carbonílicos em 165,8 e 168,5 ppm referentes as carbonilas de éster e imida, respectivamente, uma vez que comparando ao precursor **2d**, foi possível diferenciar uma vez que no espectro do composto **2d** (Figura 30) o sinal para carbonila de éster aparece em 165, 8 ppm.

Figura 37 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **3d**



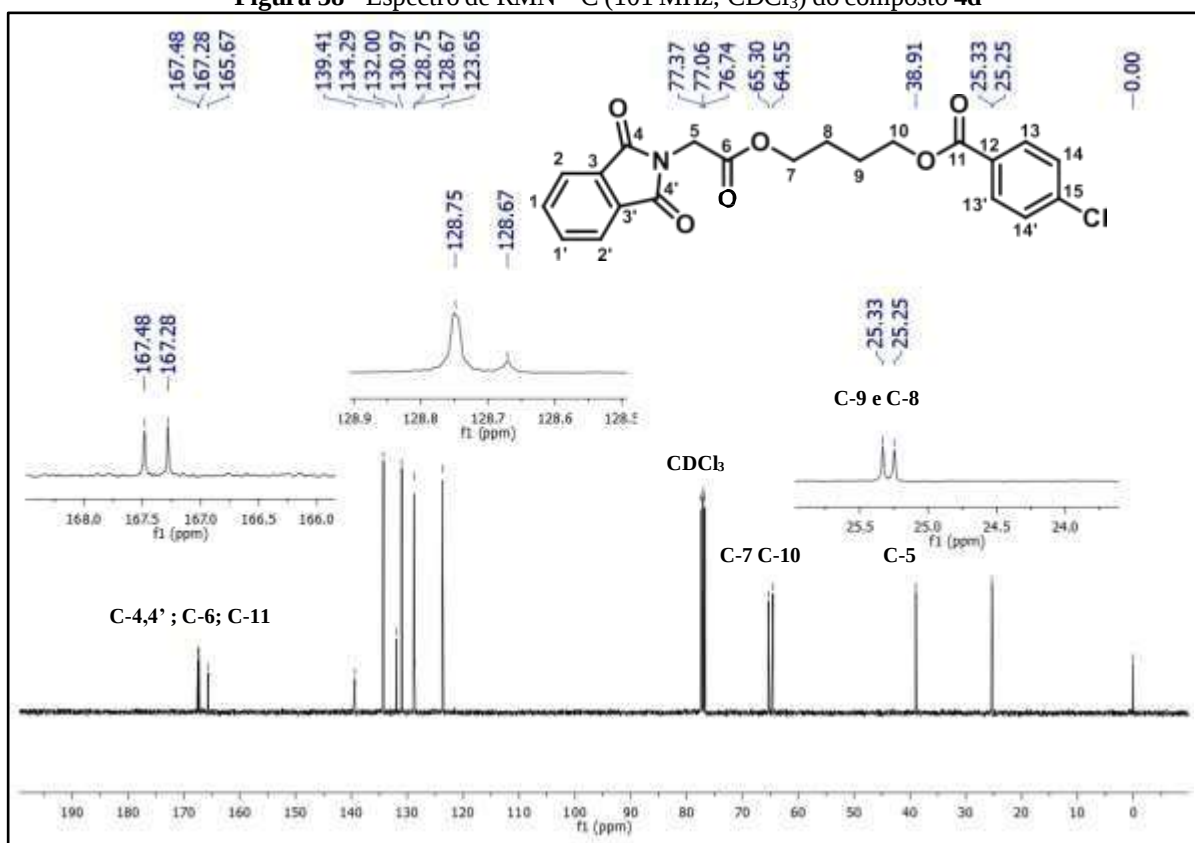
Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Nos espectros de RMN ^{13}C dos compostos **3a-e** foram observados na região de carbonos alquílicos um sinal para os carbonos metilênicos C-6 na faixa entre 25,3 e 25,5 ppm e um sinal para os carbonos metilênicos C-7 entre 26,1 e 26,3, um sinal entre 37,5 e 37,7 ppm referente aos carbonos C-5 característicos da formação dos compostos, um sinal mais desblindado em 64,1 e 65,3 ppm referente aos carbonos C-8. Para o composto **3b** foi observado um sinal em

37,7 ppm referente ao carbono metílico ($\underline{\text{C}}\text{H}_3$) e para o composto **3c** foi observado um sinal em 55,5 ppm referente ao carbono metílico ($\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$). Na região de aromático todos os sinais foram elucidados na região entre 123,3 e 139,4 ppm, entretanto o composto **3e** ($\text{R}=\text{NO}_2$) apresentou um sinal em 150,6 ppm para o C-13, uma vez que o grupo nitro é eletroretirador e deixa o carbono mais blindado. Já para o composto **3c** ($\text{R}=\text{O}-\text{CH}_3$) o sinal do carbono C-13 aparece em 163,4 ppm, uma vez que ocorre uma ressonância entre o grupo metoxi e o anel aromático. Na região de carbonila observa-se um sinal em 166,4 e 165,8 ppm referente a carbonila de éster, um sinal em 168,5 ppm referente as duas carbonilas da ftalimida.

Tomando como exemplo o espectro de RMN ^{13}C do composto **4d** (Figura 38), foi observado um sinal em 25,2 ppm referente ao carbono metilênico (C-9), um sinal em 25,3 ppm referente ao carbono metilênico (C-8), um sinal em 38,9 ppm referente ao carbono metilênico (C-5), um sinal em 64,5 ppm referente ao carbono metilênico (C-10), um sinal em 65,3 ppm referente ao carbono metilênico (C-7), característico da série, uma vez que mostra a formação da ligação do núcleo ftalimidico com o 4-clorobenzoato de 4-clorobutila (44,5 ppm, Figura 27).

Na região de aromático, observa-se um sinal em 123,6 ppm referente ao C-2,2', um sinal em 128,6 ppm referente aos C-14,14', um sinal em 128,7 ppm referente aos C-13,13', um sinal em 130,9 ppm referente ao C-12, um sinal em 132,0 ppm referente aos carbonos C-3,3', um sinal em 134,2 ppm referente aos carbonos C-1,1' e um sinal em 139,4 ppm referente ao C-15. Na região de carbonila observa-se um sinal em 165,6 ppm referente a carbonila de éster (C-11), um sinal em 167,2 ppm referente a carbonila de éster (C-6) e um sinal em 167,4 ppm referente a carbonila de imida (C-4,4') (Figura 37). Esses valores foram confirmados pelos espectros em 2D de HMBC e HSQC do composto **4a** (Anexo).

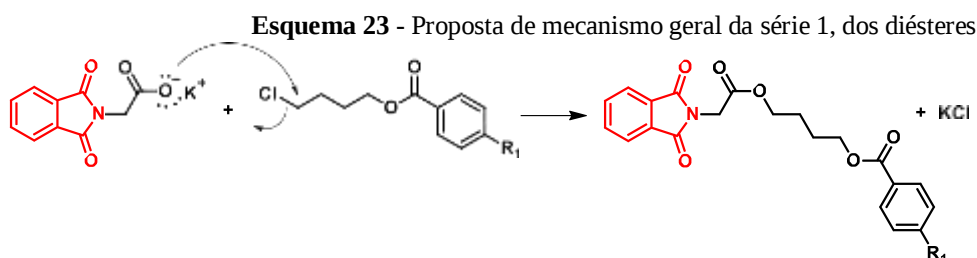
Figura 38 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **4d**

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Para todos os compostos **4a-e** foi observado nos espectros de RMN ^{13}C , um sinal entre 25,1 e 25,4 ppm referente aos carbonos metilênicos C-9, um sinal entre 25,3 e 25,4 ppm referente aos carbonos metilênicos C-8, um sinal entre 38,9 e 39,0 ppm referente aos carbonos C-5, um sinal entre 64,1 e 65,1 ppm referente aos C-10 e um sinal entre 65,2 e 65,5 ppm referente ao carbono metilênico C-7, característico da formação do composto final. Para o composto **4b** foi observado um sinal em 21,8 ppm referente ao carbono metílico (CH_3) e para o composto **4c** foi observado um sinal em 55,5 ppm referente ao carbono metílico (O-CH_3) (Anexos).

Na região de aromático os sinais foram elucidados na região entre 113,7 e 139,4 ppm. Para o composto **4e** foi observado um sinal mais blindado em 150,5 ppm referente ao C-15, uma vez, que esse carbono está ligado ao grupo nitro que é retirador de elétrons. Já para o composto **4c** foi observado um sinal na região de carbonila em 166,4 ppm referente ao C-15, uma vez que este carbono está ligado ao grupo metoxi que doa elétrons por ressonância com o anel aromático. Na região de carbonila, três sinais em 166,4-167,4 ppm referentes aos carbonos das carbonilas (C-11; C-6; C-4,4').

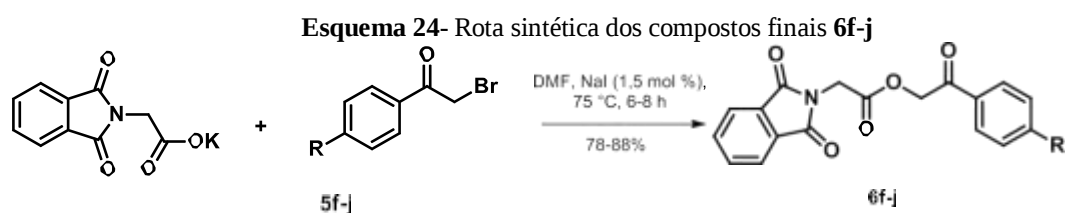
A proposta de mecanismo para os compostos da série **4a-e** é descrita no Esquema 23. O mecanismo proposto ocorre através da substituição nucleofílica bimolecular (S_N2), onde ocorre o ataque nucleofílico do carboxilato ao carbono clorado, ocorrendo a saída do Cl e formando o éster. Ao mesmo tempo ocorre a formação do cloreto de potássio (KCl). A série **3a-e** segue a mesma proposta.



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

4.2.7 Síntese e caracterização dos cetoésteres (**6f-j**)

Foram sintetizados cinco compostos finais através de uma reação de alquilação entre o ftaloilglicinato de potássio e as 2-bromoacetofenonas 4-substituídas, utilizando DMF como solvente, sob aquecimento de 75 °C. O tempo reacional foi escolhido de acordo com o acompanhamento através de CCD, obtendo um tempo reacional entre 6-8 horas (Sankara; Engelsb, 2018) (Esquema 24).



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Todos os compostos foram recristalizados em etanol:água (8:2). Os dados de rendimento, massa molar e ponto de fusão de todos os seis cetoésteres ftalimídicos (**6f-j**) podem ser observados na Tabela 6. Novamente o composto (**6j**) com substituinte 4-NO₂ apresenta o maior ponto de fusão e foi observado que o ponto de fusão, aumentou de acordo com os grupos

retiradores de elétrons. E os rendimentos diminuíram de acordo com o grupo eletronsretirador, uma vez que o 4-NO₂ é o mais eletroretirador.

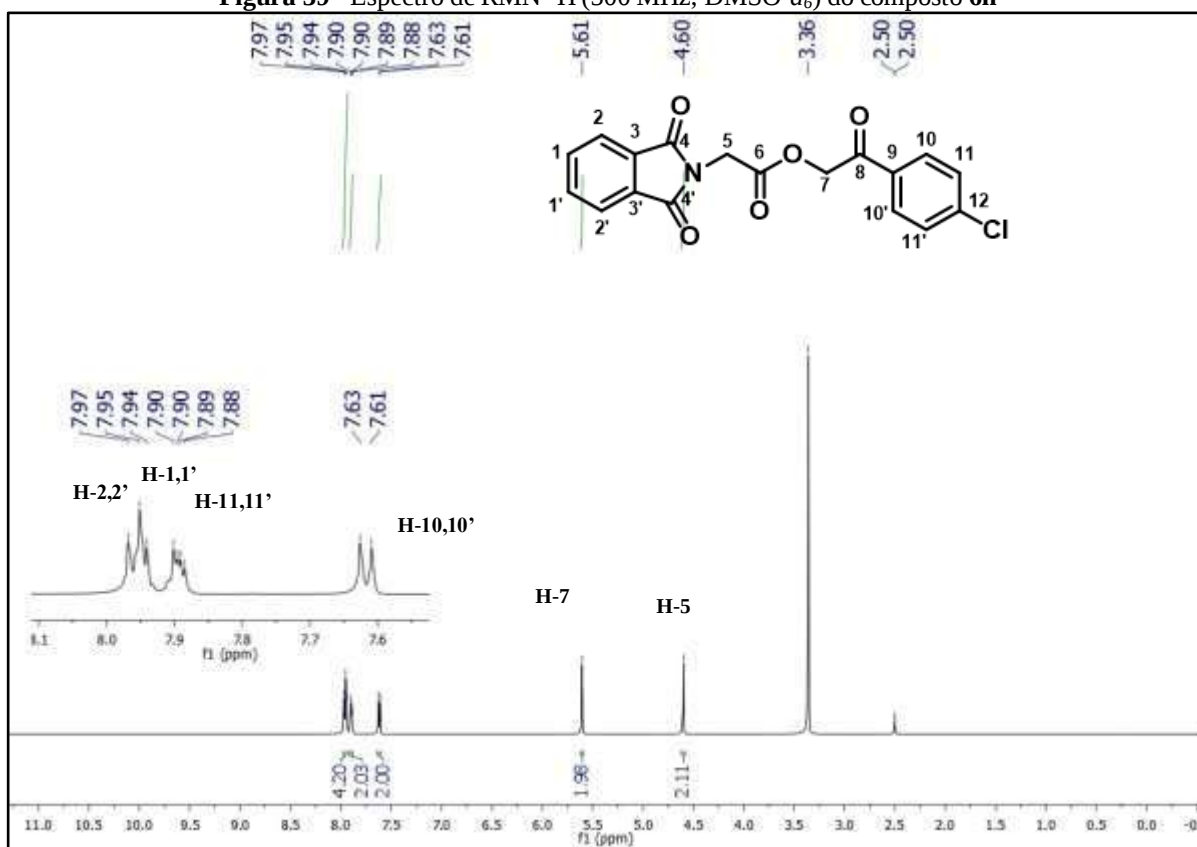
Tabela 6 - Compostos finais da série cetoésteres ftalimídicos (**6f-j**)

Composto	R ₁	P.F (°C)	Rendimento (%)
6f	H	158-159	88
6g	Me	162-163	80
6h	Cl	176-177	82
6i	Br	175-176	78
6j	NO ₂	210-211	79

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Os compostos **6f-j** foram caracterizados por meio das técnicas de espectroscopia RMN ¹H e ¹³C e espectroscopia de IV. As principais bandas de IV são de hidrogênios aromáticos em 3070-3037 cm⁻¹, hidrogênios alquílicos em 2989-2935 cm⁻¹, C=O_{imida} em 1753–1743 cm⁻¹ e duas bandas sobrepostas de C=O_{cetona} e C=O_{éster} em 1721-1707 cm⁻¹, estiramento C-O em 1184-1111 cm⁻¹, ambos os compostos estão de acordo com os valores da literatura (Pavia, 2010) (Anexos).

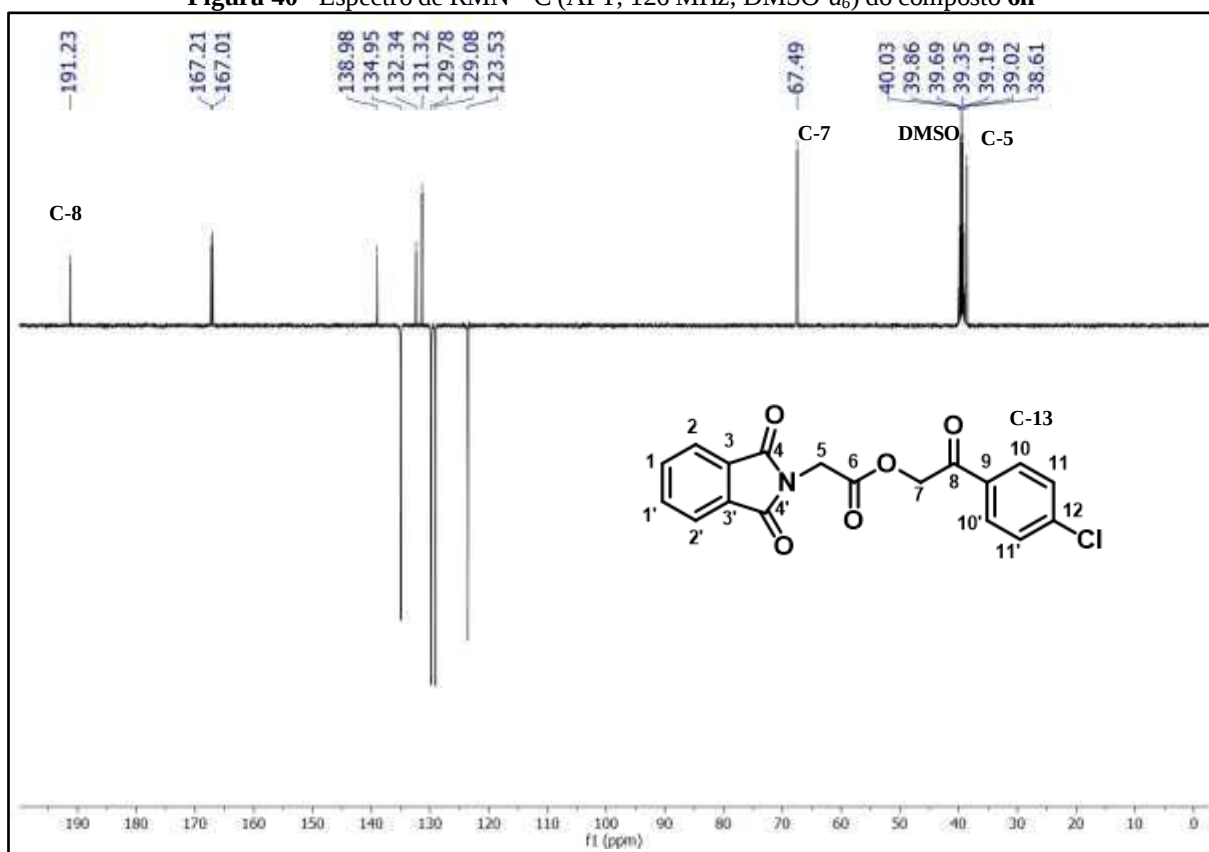
Como exemplo, observa-se no espectro de RMN ¹H do composto **6h**, um singlete em 4,60 ppm referente a dois hidrogênios metilênicos (H-5), um singlete em 5,61 ppm referente a dois hidrogênios metilênicos (H-7), característico da formação da reação de alquilação entre o núcleo ftalimídico e a 2-bromo-4-cloroacetofenona (4,40 ppm, Figura 31). Na região de aromático, um dubletos em 7,62-7,97 ppm referente aos hidrogênios aromáticos (Figura 39).

Figura 39 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **6h**

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

De maneira geral, os compostos dessa série (**6f-j**) apresentaram na região entre 4,61-4,65 ppm um singlete integrando para dois hidrogênios metilênicos (H-5) vizinho da amida, na região entre 5,39-5,68 ppm há um singlete para dois hidrogênios metilênicos (H-7) demonstrando a ligação entre a 2-bromo-4-cloroacetofenona (4,40 ppm, Figura 31) e o grupo ftaloilglicina, além dos dubletos referente aos hidrogênios aromáticos na região entre 7,25-8,36 ppm.

Observa-se no espectro de RMN ^{13}C do composto **6h** um sinal em 38,6 ppm referente ao carbono (C-5) metilênico ligado a ftalimida, um sinal em 67,4 ppm referente ao carbono (C-7) metilênico, característico da série, uma vez que mostra que houve a ligação dos dois núcleos. Na região de aromático, cinco sinais em 123,5-132,34 ppm referente aos carbonos aromáticos. Na região de carbonila, dois sinais em 167,0 ppm referente às carbonila de amida (C-4,4') e um sinal em 167,2 ppm referente a carbonila de éster (C-6), por fim um sinal em 191,2 ppm referente à carbonila de cetona (C-8) (Figura 40).

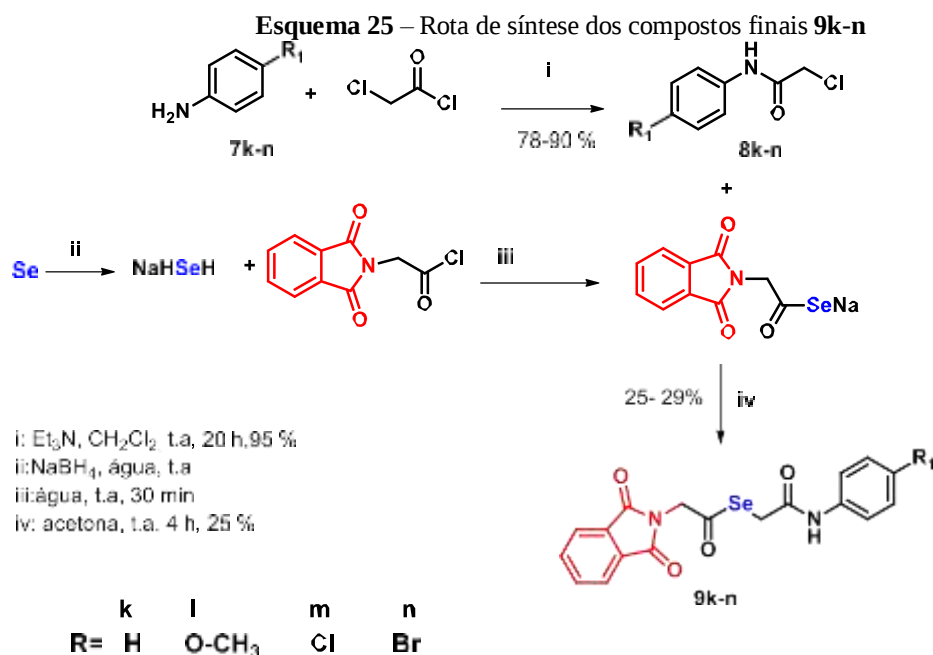
Figura 40 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **6h**

Para todos os compostos da série (**6f-j**) foram observados os deslocamentos químicos nos espectros de RMN ^{13}C , um sinal em 38,7-38,6 ppm referente aos carbonos (C-5) metilênicos ligados a ftalimida, um sinal em 67,7-66,7 ppm referente aos carbonos (C-7) metilênicos. E três sinais referente as carbonilas de éster (C-6), as carbonilas de cetona (C-8) e as carbonilas do núcleo ftalimídico(C-4,4') em 167,1-190,1 ppm.

4.2.8 Síntese das 2-selenoacetanilidas com ftaloilglicina (**9k-n**)

Foram sintetizados 4 compostos finais (**9k-n**), onde, na primeira etapa, a 2-cloro-*N*-fenilacetamida foi obtida através de uma reação de acetilação da fenilamina com o cloreto de cloroacetil, na presença de trietilamina e diclorometano como solvente, em temperatura ambiente por 20 h. A segunda etapa consistiu na adição de uma solução aquosa de borohidreto de sódio (NaBH_4) em uma suspensão aquosa de selênio. Na terceira etapa (*in situ*), o cloreto de ftaloilglicina foi adicionado lentamente e a reação permaneceu em agitação em temperatura ambiente por 30 min, para obtenção do 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etanoselenoato de sódio. A

quarta etapa (*in situ*) consistiu na obtenção do Se-(2-oxo-2-(fenilamino)etil) 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etanosenoato através da reação de alquilação da 2-cloro-*N*-fenilacetamida com o precursor 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etanosenoato de sódio. Os compostos finais **9k-n** foram rescrystalizados em etanol e obtidos com rendimentos entre 25 e 29 % (Esquema 26).



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Na literatura é recorrente o uso de sínteses de organosselênio fazendo uso de solventes verdes, assim, a síntese utilizada consistiu em uma rota verde, rápida e *in situ*. Diversos estudos apresentam métodos de purificação mais complexos, como uso de coluna cromatográfica, além de várias etapas para sintetizar compostos organosselênio e uso de catalizadores. No presente estudo fez-se o uso apenas de etanol a quente para purificação dos compostos (Upegui, 2019; Freitas, 2011).

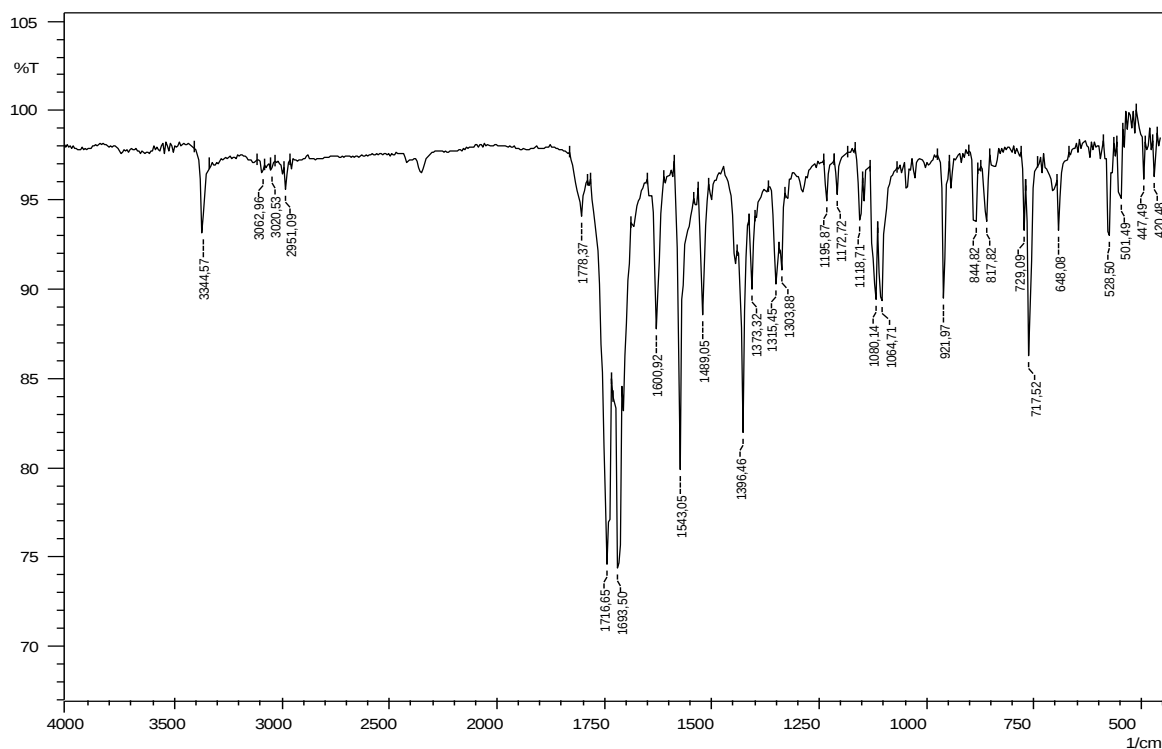
Os dados de rendimento, massa molar, ponto de fusão e aspectos físicos de todos os quatro compostos podem ser observados na Tabela 7. Foi observado que os pontos de fusão foram diminuindo de acordo com o substituinte, uma vez que o substituinte 4-Br possui uma massa atômica maior que os demais, além de ser um grupo eletroretirador. Os rendimentos dos compostos foram baixos, possivelmente devido ao processo de purificação, mas comparado com alguns artigos já citados nesse trabalho, a rota sintética utilizada e a purificação ocorreram de forma, rápida, simples e de forma mais ecológica que os métodos convencionais.

Tabela 7 – Dados dos compostos 9k-n

Composto	R ₁	MM (g.mol ⁻¹)	P.F (°C)	Rendimento (%)	Aspecto físico
9k	H	401,27	186-188	30	Sólido lilás
9l	O-CH ₃	431,30	182-184	25	Sólido
9m	Cl	435,72	180	26	Sólido
9n	Br	480,17	175-176	29	Sólido

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Os compostos foram caracterizados utilizando técnicas espectroscópicas de IV e RMN de ¹H e ¹³C, incluindo, quando necessário, experimentos de RMN bidimensional. Nos espectros de IV, as bandas mais relevantes incluíram a banda de N–H secundária em 3344 cm⁻¹, a banda de Se-C=O em 1778 cm⁻¹ e C=O_{amida} em 1693cm⁻¹ (Fgiura 41). Onde todos os compostos ocorreram nessas faixas (Anexo).

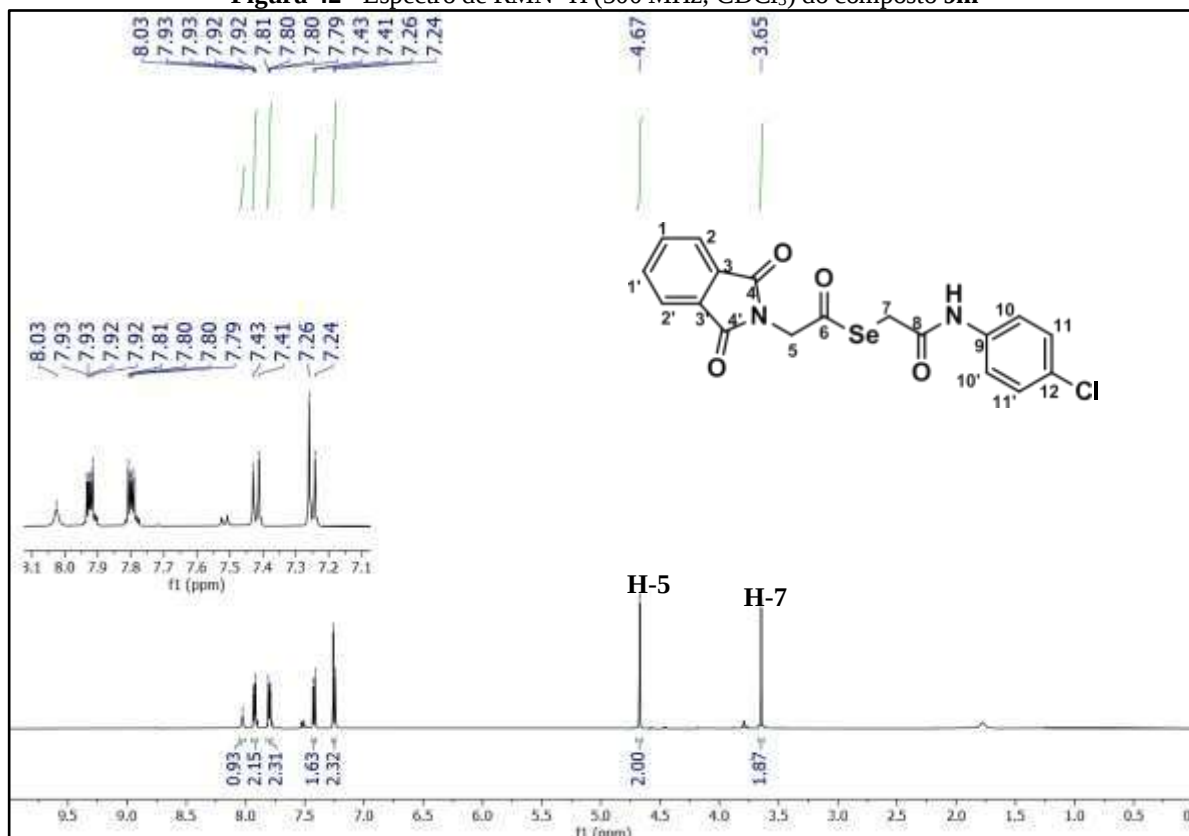
Figura 41 - Espectro de IV (KBr) do composto 9m.

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Tomando como exemplo o espectro de RMN de ¹H do composto **9m**, foi observado um singlete para os dois hidrogênios metilênicos ligados ao selênio (H-7) em 3,65 ppm e um

singleto para os dois hidrogênios metilênicos ligados ao nitrogênio (H-5) em 4,67 ppm. Na região aromática, foram identificados duplos dubletos entre 7,24 e 7,93 ppm, com constantes de acoplamento de 5,5 Hz, 8,8 Hz e 9 Hz. Também foi possível observar um singleto em 8,03 ppm, correspondente ao hidrogênio da amida (Figura 42).

Figura 42 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **9m**

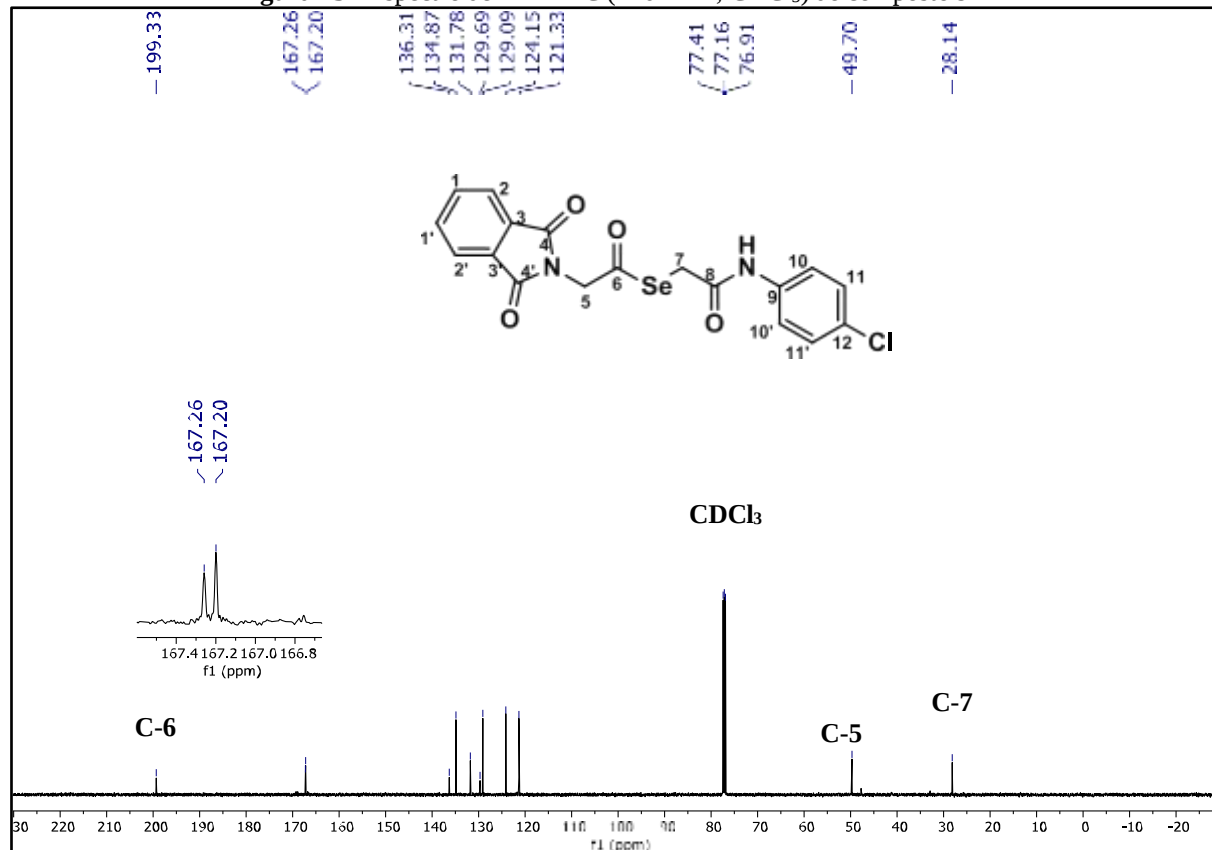


Os demais compostos da série (**9k-n**) apresentaram um singleto para dois hidrogênios metilênicos (H-7) em 3,64 e 3,66 ppm e um singleto para os dois hidrogênios metilênicos (H-5) em 4,66–4,68 ppm. Na região aromática, foram identificados duplos dubletos entre 6,82–7,94 ppm. E o singleto referente ao hidrogênio da amida em 7,87–8,06 ppm. O composto **9l** apresentou um singleto em 3,77 ppm referente aos três hidrogênios metílicos (O-CH_3).

No espectro de RMN de ^{13}C do composto **9m** (Figura 43), foram observados na região de aromático um sinal em 28,1 ppm característico da ligação entre o carbono metilênico e o selênio (C-7), um sinal em 49,7 ppm foi atribuído ao carbono metilênico ligado ao nitrogênio (C-5). Na região de carbonos aromáticos, foram observados sinais entre 121,2 e 136,3 ppm, correspondentes aos carbonos das porções ftalimídica e acetamídica. O carbono da carbonila

do selenoato foi detectado em 199,3 ppm, enquanto o carbono da carbonila da imida apareceu em 167,2 ppm e o da carbonila da amida em 167,2 ppm.

Figura 43 - Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto **9m**



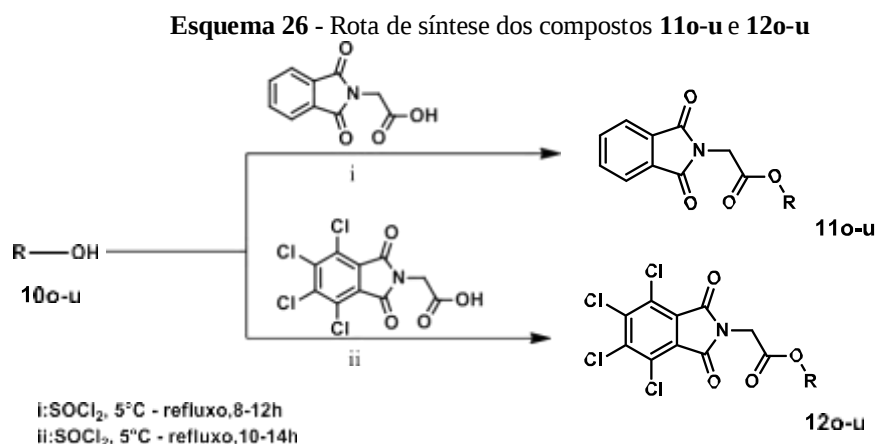
Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Os demais compostos da série (**9k-n**) apresentaram um sinal em 28,1- 28,1 ppm referente aos carbonos metilênicos (C-7), um sinal em 49,5-49,7 ppm foi atribuído ao carbono metilênico ligado ao nitrogênio (C-5). Na região aromática, foram observados sinais entre 114,2 e 137,5 ppm, correspondentes aos carbonos das porções ftalimídica e acetamídica. Os carbonos da carbonila do selenoato (C-6) foram detectados em 198,9-199,4 ppm, enquanto os carbonos da carbonila da imida e amida apareceram em 166,9 - 167,2 ppm. Para o composto **9l** foi identificado um sinal em 55,5 ppm referente ao carbono metílico ($\text{O}-\underline{\text{C}}\text{H}_3$) e um sinal em 156,7 ppm referente ao carbono C-12 ligado ao grupo metoxila.

4.2.9 Síntese e caracterização dos monos e diésteres por esterificação (**11o-u** e **12o-u**)

Foram sintetizados 14 compostos finais através da reação de esterificação por acilação (Esquema 26). Na primeira etapa a ftaloiglicina foi solubilizada nos respectivos álcoois, sob

temperatura de 5°C, em seguida foi adicionado o cloreto de tionila (SOCl_2) e mantido em refluxo por 20-24 horas. Na sequência a reação foi deixada em temperatura ambiente e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, seguido da extração com bicarbonato de sódio e diclorometano. Após secos em estufas os produtos foram recristalizados nos seus respectivos álcoois.



Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Os dados de rendimento, massa molar, ponto de fusão e aspecto físico de todos os quatorze compostos pode ser observado na Tabela 8. Os pontos de fusão foram diminuindo de acordo com o aumento da extensão hidrocarbônica e os compostos com tetracloroftaloilglicina apresentaram pontos de fusão bem maiores que os derivados da ftaloilglicina.

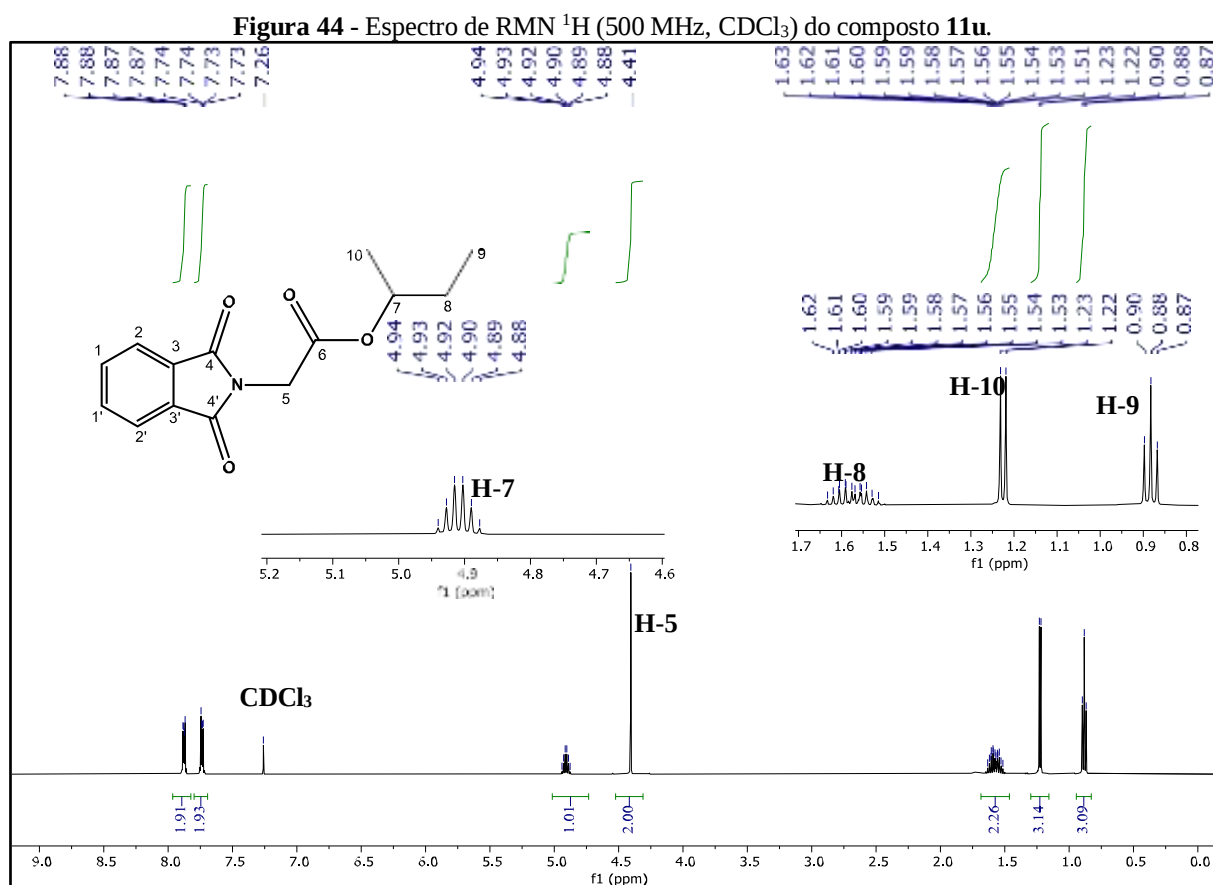
Tabela 8 – Dados dos compostos finais da série 11o-u e 12o-u

Composto	R ₁	MM (g.mol ⁻¹)	P.F (°C)	Rendimento (%)	Aspecto físico
11o	Metil	219,19	120-121	94	Sólido branco
11p	Etil	233,22	121	95	Sólido branco
11q	Propil	247,25	93	90	Sólido branco
11r	<i>i</i> -propil	247,25	68-69	79	Sólido branco
11s	Butil	261,27	62-63	88	Sólido branco
11t	<i>i</i> -butil	261,27	30-32	79	Sólido branco
11u	<i>Sec</i> -butil	261,27	30-31	77	Sólido branco
12o	Metil	356,97	190-192	92	Sólido branco
12p	Etil	371,00	198-199	90	Sólido branco
12q	Propil	385,03	149-150	89	Sólido branco
12r	<i>i</i> -propil	385,03	165	86	Sólido branco
12s	Butil	399,05	112-114	90	Sólido branco
12t	<i>i</i> -butil	399,05	130-131	89	Sólido branco
12u	<i>Sec</i> -butil	399,05	146-148	86	Sólido branco

Fonte: Elaborada pela autora (2025)

Os compostos **11o-u** e **12o-u** foram caracterizados por meio das técnicas de espectroscopia RMN ^1H e ^{13}C . Os compostos que não são inéditos foram confirmados através da comparação com a literatura. Entretanto, as sínteses desses compostos foram relatadas na literatura de forma mais complexas, tanto a síntese como a purificação e no presente trabalho a síntese dos compostos foram feitas de forma simples, rápida e utilizando o próprio álcool para purificação.

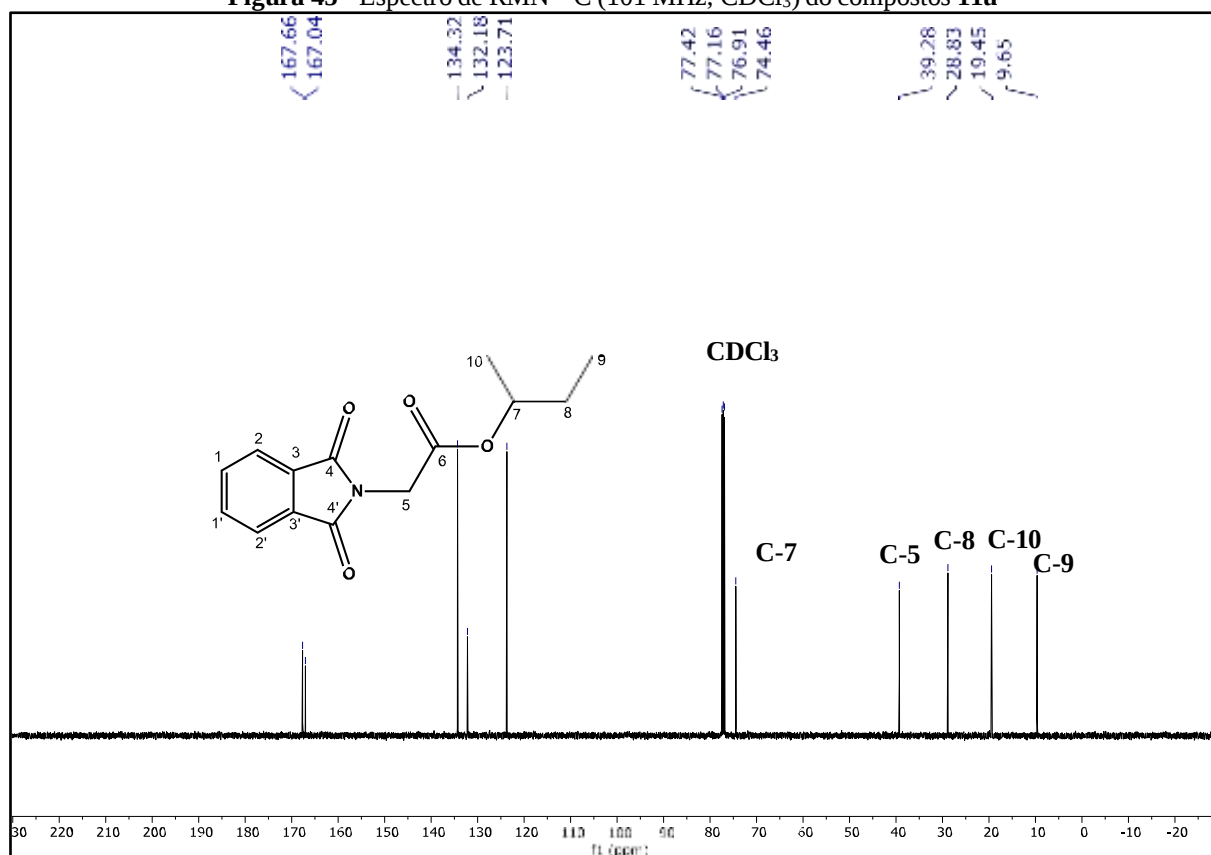
Tomando como exemplo o espectro de RMN ^1H do composto **11u** (Figura 44), foi possível observar um triplete para três hidrogênios metílicos (H-9) em 0,88 ppm, um dubleto em 1,22 ppm com $J=6.3$ Hz para três hidrogênios metílicos (H-10), multipletto em 1,58 ppm referente aos dois hidrogênios metilênicos (H-8), um singlete em 4,41 ppm referente aos dois hidrogênio metilênicos da ftaloilglicina (H-5) e um multipletto referente ao hidrogênio H-7. Na região de aromático dois duplos dubletos em 7,73-7,88 para os quatros hidrogênios aromáticos com $J= 5,4$ e $3,0$ Hz para os dois dubletos.



Fonte: Dados da pesquisa (2025)

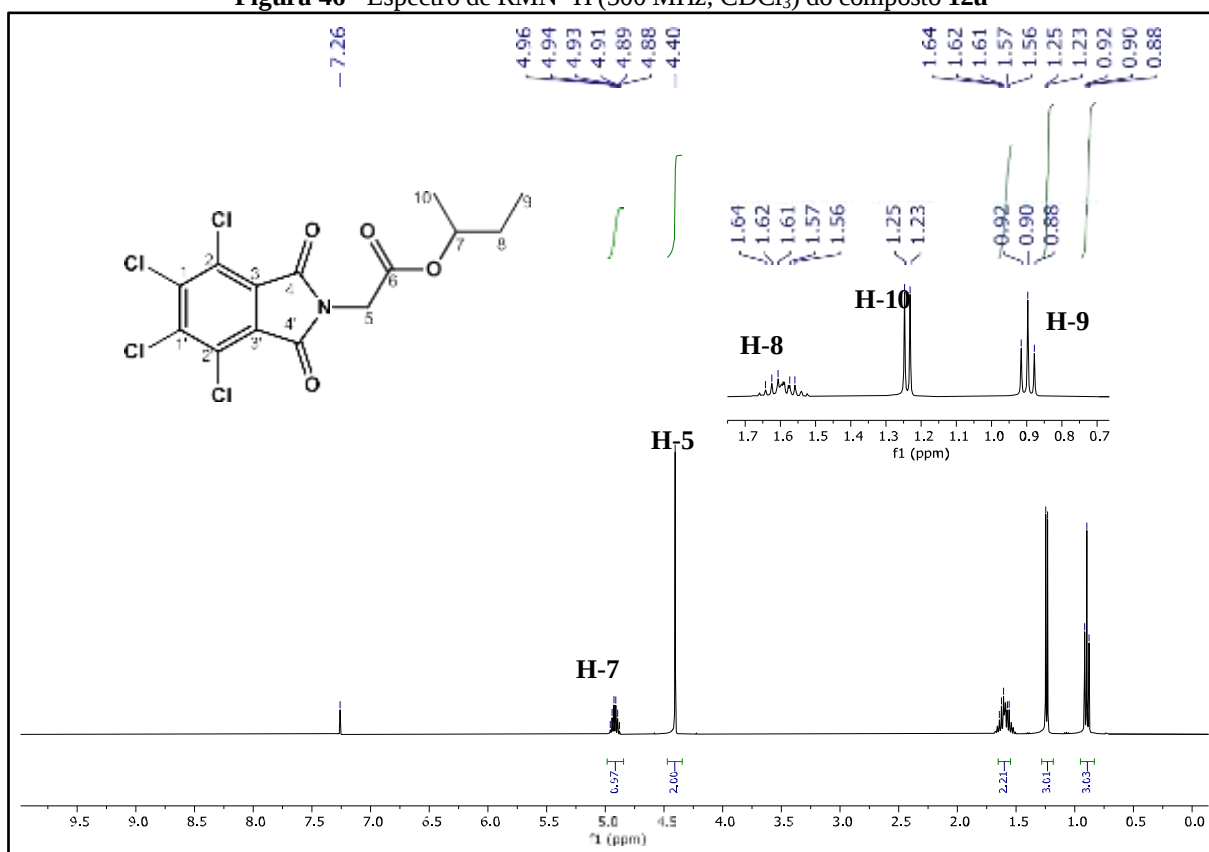
Tomando como exemplo o espectro RMN ^{13}C do composto **11u** (Figura 45), foi possível observar um sinal em 9,6 e 19,4 ppm referente aos carbonos metílicos C-9 e C-10, respectivamente, um sinal em 28,8 ppm referente ao carbono metilênico (C-8), sinal em 39,2 ppm referente ao C-5, um sinal em 74,4 ppm referente ao carbono metínico (C-7). Na região de aromático três sinais entre 123,7 e 134,3 ppm referente aos carbonos aromáticos. Na região de carbonila foram observados dois sinais em 167,0 ppm e 167,6 ppm referente as carbonilas de amida e éster.

Figura 45 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do compostos **11u**



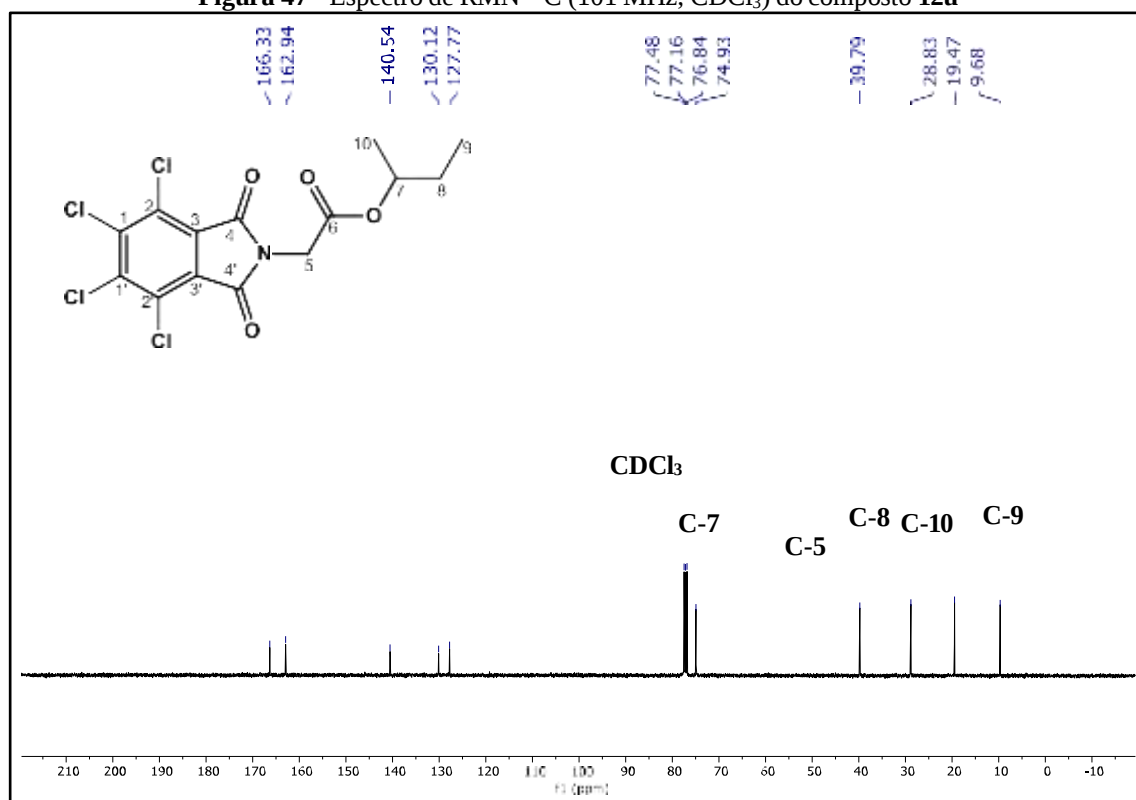
Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Para série **12o-u**, foi tomado como exemplo o espectro de RMN ^1H do composto **12u** (Figura 46), onde apresentou um tripleto em 0,90 ppm com $J = 7,5$ Hz referente aos três hidrogênios metílicos (H-9), um dubleto em 1,24 ppm com $J = 6,3$ Hz referente aos três hidrogênio metílicos (H-10), multipletto em 1,61 ppm referente a dois hidrogênios metilênicos (H-8), singlete em 4,40 ppm referente ao hidrogênio H-5 e um multipletto em 4,93 ppm e $J = 6,3$ Hz referente a hidrogênio metínico (H-7).

Figura 46 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **12u**

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Tomando como exemplo o espectro RMN ^{13}C do composto **12u** (Figura 47), foi possível observar um sinal em 9,6 ppm referente ao carbono metílico (C-9), sinal em 19,4 ppm referente ao carbono metílico (C-10), um sinal em 28,8 ppm referente ao carbono metílico (C-8), sinal em 39,7 ppm referente ao carbono metilênico (C-5), um sinal em 74,9 ppm referente ao carbono metínico (C-7). Na região de aromático três sinais entre 127,7 e 140,5 ppm referente aos carbonos aromáticos. Na região de carbonila dois sinais em 162,9 ppm e 166,3 ppm referente as carbonilas de amida e éster, respectivamente.

Figura 47 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **12u**

4.3 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

Na Tabela 9 é possível observar os resultados da avaliação da atividade antimicrobiana dos compostos finais.

Os compostos **3a-c** e **4a-d** apresentaram atividade frente as três cepas de bactérias testadas com uma CIM entre 128 a 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Os compostos **3a-c** e **4a-d** apresentaram CIM entre 128 a 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$, frente a todas as cepas da levedura do gênero *Cândida*.

Para a série dos monoésteres, os compostos **3a-c** apresentaram um CIM de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para os fungos filamentosos do gênero *Aspergillus*. O composto **3b** apresentou a melhor inibição frente todas as cepas testadas, com CIM de 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$, bem próximo ao fármaco padrão (cloranfenicol = 32 - 64 $\mu\text{g mL}^{-1}$) para as três cepas de bactérias. Também apresentou CIM menor do que o fármaco padrão (fluconazol = 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$) para as quatro cepas de leveduras do gênero *Cândida*, com valor de 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$ sendo um forte candidato a estudos posteriores. Apenas o composto **3d** não inibiu o crescimento de nenhuma das nove cepas testadas.

Tabela 9 - Valores de CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$) contra cepas de bactérias e fungos

Comp.	R	Bactérias				Fungos				
		Gram positiva		Gram negativa		Leveduras			Filamentosos	
		<i>S. aureus</i> ATCC-25923	<i>S. aureus</i> LM -01	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-25853	<i>C. albicans</i> ATCC-76485	<i>C. albicans</i> LM- 65	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>C. tropicalis</i> LM-303	<i>A. flavus</i> ATCC-4603	<i>A. niger</i> ATCC-6275
3a	4-H	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
3b	4-Me	128	128	128	128	128	128	128	1024	1024
3c	4-OMe	512	512	512	256	256	256	256	1024	1024
3d	4-Cl	+	+	+	+	+	+	+	+	+
4a	4-H	256	256	512	256	256	256	256	+	+
4b	4-Me	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	+	+
4c	4-OMe	512	512	1024	512	512	512	512	+	+
4d	4-Cl	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	+	+
6f	4-H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
6g	4-Me	+	+	NT	512	512	NT	NT	+	NT
6h	4-Cl	+	+	NT	+	+	NT	NT	+	NT
6i	4-Br	+	+	NT	+	+	NT	NT	+	NT
6j	4-NO ₂	+	+	NT	+	+	NT	NT	+	NT
9k	4-H	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9l	4-OMe	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9m	4-Cl	+	+	+	+	+	+	+	+	+
9n	4-Br	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Meio de cultura	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Microrganismo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cloranfenicol		32	32	64	X	X	X	X	X	X
Fluconazol		X	X	X	256	256	256	256	512	512

CIM: Concentração Inibitória Mínima ($\mu\text{g mL}^{-1}$); (+): Crescimento do microrganismo (-): Não houve crescimento microbiano; (x): Não se aplica; NT: não testado

Ao correlacionar a estrutura e a atividade dos compostos **3a-d**, observou-se que o composto **3d** (4-Cl) não apresentou atividade contra nenhuma das cepas testadas. Essa inatividade pode estar relacionada ao fato de que **3d** é o único composto com um substituinte eletroretirador no anel aromático, o que provavelmente afetou sua atividade. Por outro lado, os compostos **3b** (R=Me) e **3c** (R=OMe), que apresentaram as menores concentrações inibitórias mínimas (CIM), possuem grupos eletrodoadores. Esse efeito pode ter contribuído para o aumento da atividade microbiana, confirmando que a substituição aromática por grupos eletrodoadores resultou na diminuição dos valores de CIM. Em contraste, o composto **3a**, que não possui substituinte, apresentou uma CIM de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para todas as cepas testadas.

Para série dos diésteres o composto **4a** apresentou uma CIM = 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para as cepas de bactérias e leveduras, apresentando um CIM igual ao fármaco padrão antifúngico. Os compostos **4b** e **4d** apresentaram CIM= 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para as cepas de bactérias e leveduras. Já o composto **4c** apresentou um CIM= 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para todas as cepas de leveduras e para duas cepas de bactérias (*S. aureus*) e 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para cepa de *P. aeruginosa*.

Ao correlacionar a estrutura e a atividade dos compostos **4a-d**, observou-se que a substituição no anel aromático teve um impacto negativo na atividade microbiana. O composto **4a**, que não possui substituinte, apresentou a melhor CIM de 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Em contrapartida, os compostos **4b-d** mostraram valores de CIM mais elevados. No entanto, notou-se que quanto mais eletrodoadores estavam presentes nos substituintes, melhor foi o valor da CIM, indicando que a presença de grupos eletrodoadores pode ter um efeito positivo na atividade microbiana dos compostos.

Correlacionando as duas séries monoésteres (**3a-c**) e diésteres (**4a-d**) observa-se que, na série dos monoésteres, os grupos substituintes metil e metoxi aumentaram a inibição contra as cepas testadas em comparação ao composto **3a**, que não possui substituição no anel aromático. Por outro lado, na série dos diésteres (**4a-d**), os grupos substituintes metil, metoxi e cloro resultaram em uma diminuição da inibição frente às cepas testadas. A presença de dois grupos ésteres nos compostos **4b** e **4c** não favoreceu a atividade, uma vez que os compostos **3b** e **3c** demonstraram maior inibição. No entanto, ao comparar os compostos **3a** e **4a**, que não possuem substituintes, a adição de um grupo éster no composto **4a** favoreceu a inibição.

Da série dos cetoésteres, apenas o composto **6g** apresentou atividade contra duas cepas de *Cândida* com uma CIM de 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Todos os outros compostos não inibiram o crescimento dos fungos. E nenhum composto inibiu o crescimento frente as três cepas de bactérias testadas.

Visto que, o composto **9k** não apresentou atividade microbiana contra os compostos testados acima, o estudo da sua atividade microbiana foi expandido utilizando outra metodologia afim de avaliar seu potencial biológico. Assim, o composto foi testado contra um painel de 10 microrganismos, incluindo bactérias Gram-negativas, leveduras e fungos filamentosos. Na Tabela 10 o composto **9k** apresentou atividade significativa com CIM de 80 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra uma superbácteria, a *K. Pneumonia*, apresentou uma CIM de 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para a *S. typhimurium*. O composto **9k** apresentou atividade muito significativa contra cepas de *C. gattii* (CIM = 2,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e *A. niger* (CIM = 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Portanto, potenciais agentes fungicidas contra *C. gattii*, em comparação ao medicamento padrão fluconazol (CIM = 2,0 $\mu\text{g mL}^{-1}$), merecem estudos *in vivo* adicionais.

Analisando os resultados biológicos da série **11o-u** e **12o-u** (Tabela 11), podemos observar que para a série **11o-u**, apenas o composto **11r** apresentou uma CIM de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para todas as cepas testadas, de fungos e bactérias. Já para série **12o-u**, os compostos **12p** e **12s** apresentaram uma CIM de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente para todas as cepas testadas. O composto **12t** apresentou uma CIM de 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para as duas cepas de *S. aureus* e 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para cepa de *P. aeruginosa*, apresentou uma CIM de 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para as quatro cepas de leveduras e as duas de fungos filamentosos.

Comparando a série **11o-u** com a **12o-u**, foi possível observar que os compostos com a tetracloroftaloilglicina apresentaram valores melhores de CIM, em relação os ésteres derivados da ftaloilglicinam, comprovando que a substituição no anel ftalimídico, influencia na bioatividade do composto. Além do aumento na cadeia carbônica influenciar na diminuição da CIM, uma vez que os compostos com substituintes butil e sec-butil apresentaram as menores CIM, o que já havia sido relatado em outros estudos, que o aumento da extensão hidrocarbônica aumenta a sua inibição antimicrobiana (Rani, 2017; Shaik, 2024).

Tabela 10 – Concentração inibitória mínima (CIM) do composto **9k**

Comp.	Bactérias		Leveduras				Fungos			
	<i>K. pneumoniae</i> CI	<i>S. typhimurium</i> ATCC 14028	<i>C. glabrata</i> ATCC-90030	<i>C. tropicalis</i> ATCC-750	<i>C. gattii</i> ATCC-56990	<i>P. zopfii</i> CI 401AD	<i>A. flavus</i> CI	<i>A. fumigatus</i> CI	<i>A. niger</i> CI	<i>A. terreus</i> ATCC 10020
9k	80	40	-	20	2,5	20	80	40	10	20
Imipenem	<4,0	<4,0								
Fluconazol			8,0	4,0	2,0	0,5				
Anfotericina B							1,0	1,0	1,0	2,0

CIM: Concentração Inibitória Mínima ($\mu\text{g mL}^{-1}$)

Tabela 11 - Dados de CIM da série **11o-u** e **12o-u**

Comp.	R	Bactérias			Fungos					
		Gram positiva		Gram negativa	Leveduras				Filamentosos	
		<i>S. aureus</i> ATCC-25923	<i>S. aureus</i> LM-01	<i>P. aeruginosa</i> ATCC-25853	<i>C. albicans</i> ATCC-76485	<i>C. albicans</i> LM-65	<i>C. tropicalis</i> ATCC-13803	<i>C. tropicalis</i> LM-303	<i>A. flavus</i> ATCC-4603	<i>A. niger</i> ATCC-6275
11o	Metil	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11p	Etil	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11q	Propil	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11r	<i>i</i> -Propil	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
11s	Butil	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11t	<i>i</i> -Butil	+	+	+	+	+	+	+	+	+
11u	<i>Sec</i> -Butil	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12o	Metil	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12p	Etil	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
12q	Propil	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12r	<i>i</i> -Propil	+	+	+	+	+	+	+	+	+
12s	Butil	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024	1024
12t	<i>i</i> -Butil	512	512	1024	512	512	512	512	512	512
12u	<i>Sec</i> -Butil	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Meio de cultura	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Microorganismo	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Cloranfenicol		32	32	64	X	X	X	X	X	X
Fluconazol		X	X	X	256	256	256	256	512	512

CIM: Concentração Inibitória Mínima ($\mu\text{g mL}^{-1}$) ; (+): Crescimento do microrganismo (-): Não houve crescimento microbiano; (x): Não se aplica; NT: não testado

4.3.1 Mecanismo de ação

A combinação entre fármacos antifúngicos e antibacterianos é uma estratégia que pode ser positiva quando as interações entre os medicamentos são sinérgicas, principalmente em casos de infecção causadas por microrganismo resistente. Desta forma, quando o tratamento convencional não cumpre mais com o resultado esperado, a interação com os fármacos (antifúngicos ou antibacterianos) é um dos problemas mais graves que levam aos pesquisadores procurarem combinações eficazes (Raffetin *et al.*, 2018).

Com o surgimento de resistência do gênero *Candida* a diversos fármacos utilizados no tratamento antifúngico, faz com que nessas circunstâncias seja recomendada a combinação entre essa classe e outras substâncias. Assim, com base nos resultados de CIM, o composto **3b** apresentou melhor resultado frente as todas as cepas de *Cândida* testadas. Desta forma, foi realizado um estudo utilizando a cepa de *C. albicans* ATCC 76485 na ausência e presença de sorbitol para verificar a possibilidade de interação do composto **3b** com a parede celular fúngica levando à sua ruptura (Tabela 12). O Fluconazol a $128 \mu\text{g mL}^{-1}$ foi usado como controle positivo, na presença e ausência do ergosterol. E a caspogunfina foi usada como controle positivo, na presença e ausência do sorbitol.

Tabela 12 - Concentração Inibitória Mínima de **3b** na ausência e na presença de ergosterol e sorbitol ($400 \mu\text{g mL}^{-1}$) contra a cepa de *C. albicans* ATCC 76485

Composto	Sorbitol CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$)		Ergosterol CIM ($\mu\text{g mL}^{-1}$)	
	Ausência	Presença	Ausência	Presença
3b	128	128	128	1024
Caspofungina	0,5	2	x	X
Fluconazol	x	x	128	512

X: não se aplica

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Não houve alteração nos valores de CIM, logo não envolve a sua atuação sobre a parede celular fúngica, o que sugere que o composto **3b** não atua inibindo a síntese da parede celular fúngica, mas provavelmente afetando outro alvo. Da mesma forma, foi feito o teste na presença e ausência do ergosterol e foi observado que o composto **3b** na presença de ergosterol levou ao aumento da CIM de 128 para $1024 \mu\text{g mL}^{-1}$, indicando que esse produto interfere na viabilidade fúngica por meio da sua ação sobre a membrana celular do fungo, formando complexos com o

ergosterol. Indicando que esse composto interfere na viabilidade das células de levedura por meio de mecanismos moleculares que provavelmente envolvem a parede celular.

4.3.2 Teste de associação

O composto **3b** também apresentou uma melhor atividade frente as cepas de bactérias testadas, assim, foi realizado um teste de associação (teste **Checkerboard**) sua combinação com o cloranfenicol (fármaco bastante utilizado para tratar infecções bacterianas) para observar o efeito entre eles. Os antibacterianos são frequentemente usados em combinação, por isso é relevante entender as possíveis interações entre o composto **3b** e com o cloranfenicol (Tabela 13).

Tabela 13 - Avaliação de associação do composto **3b**.

Cepas	Substâncias			Resultado
	3b CIF _A	Cloranfenicol CIF _B	3b + Cloranfenicol ICIF	
<i>S. aureus</i> ATCC-25923	0,25 µg mL ⁻¹	1,0 µg mL ⁻¹	1,25 µg mL ⁻¹	Indiferença
<i>P. aeruginosa</i> ATCC-25853	0,25 µg mL ⁻¹	0,25 µg mL ⁻¹	0,50 µg mL ⁻¹	Sinergismo

CIF (Coeficiente de Interação Fracionária) ICIF (Índice de Concentração Inibitória Fracionária)

ICIF = CIF_A + CIF_B; sinergismo (ICIF ≤ 0,5); aditividade (ICIF > 0,5 e < 1); indiferença (ICIF ≥ 1 e < 4) ou antagonismo (ICIF ≥ 4,0).

Foi possível observar que para a cepa *S. aureus* ATCC-25923 o resultado foi de indiferença, uma vez que a combinação entre o composto **3b** e o cloranfenicol apresentou uma ICIF = 1,5 µg mL⁻¹. Já para a cepa de *P. aeruginosa* o valor da ICIF = 0,5 µg mL⁻¹ indica sinergismo, ou seja a combinação do composto **3b** com o cloranfenicol possivelmente potencializa o efeito antibacteriano. Assim, o composto **3b**, diante de todos os testes e valores de CIM é um bom candidato a fármaco no combate de bactérias e fungos, sendo necessário testes *in vivo*, nas próximas etapas.

4.4 TESTE ADMET *in silico*

Para o desenvolvimento de novas moléculas com potencial farmacológico, é fundamental complementar as etapas sintéticas com estudos teóricos. Esses estudos permitem

avaliar características essenciais, como permeabilidade, seletividade e toxicidade, evidenciando uma possível eficácia e segurança dos compostos. Desta forma, um estudo *in silico* sobre a predição de propriedades farmacocinéticas ADMET (Barros, 2023) foi realizado utilizando ferramentas eletrônicas de acesso livre, como SwissADME (www.swissadme.ch) e pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>), com base nos parâmetros estabelecidos por Lipinski (Lipinski *et al.*, 1997), Ghose (Ghose; Viswanadhan; Wendoloski, 1999), Egan (Egan; Merz; Baldwin, 2000) e Veber (Veber *et al.*, 2002). Essa ferramenta permite prever quais compostos têm potencial para se tornarem fármacos, considerando aspectos como lipofilicidade, absorção, solubilidade e toxicidade. As propriedades físico-químicas e farmacocinéticas dos compostos que resultaram em melhores atividades biológicas estão apresentadas na Tabela 14.

Tabela 14 - Propriedades físico-químicas e previsão de ADMET para os compostos mais promissores

Comp.	MM	HBD	HBA	log P	TPSA (Å ²)	nroth	%ABS	log S	Class	Toxicity	
										Ames	Minnow
3b	337,37	0	4	3,47	63,68	7	87,03	-5,15	M	Sim	-1,895
3c	353,37	0	5	3,14	72,91	8	83,84	-4,94	M	Sim	-1,784
4a	381,38	0	6	2,86	89,98	10	77,95	-4,64	M	Sim	0,455
4c	411,40	0	7	2,85	99,21	11	74,77	-4,80	M	Não	-0,497
9k	401,27	1	4	1,06	83,55	7	80,17	-3,27	S	Não	0,599
12t	399,05	0	4	3,90	63,68	5	87,03	-5,77	M	Não	-0,894

MM (g/mol) = peso molecular; HBD = doador de ligação de hidrogênio; HBA= aceitador de ligação de hidrogênio; log P = coeficiente de partição octanol/água (média consensual de cinco métodos). TPSA = área de superfície polar total; nroth = número de ligações rotativas; %ABS = porcentagem de absorção; log S (ESOL) = coeficiente de solubilidade; Classe = insolúvel (I) < -10 < pobre (P) < -6 < moderadamente (M) < -4 < solúvel (S) < -2 < muito (MS) < 0 < altamente (A); Teste de toxicidade de Ames: teste para avaliar o potencial mutagênico de uma molécula usando bactérias; Toxicidade Minnow: CL50 para Flathead Minnows; aLipinski: MM ≤ 500, DLH ≤ 5, ALH ≤ 10, log P ≤ 5 (LIPINSKI *et al.*, 1997); bGhose: 160 ≤ MM ≤ 480, -0,4 ≤ log P ≤ 5 (GHOSE; VISWANADHAN; WENDOLOSKI, 1999); cEgan: log P ≤ 5,88; ASPT ≤ 131,6 Å² (EGAN; MERZ; BALDWIN, 2000); dVeber: ASPT ≤ 140 Å², NLR ≤ 10 (VEBER *et al.* 2002).

É possível observar na tabela 15 que os compostos possuem massas molares entre 337,37 e 411,40 g mol⁻¹, estando de acordo com os parâmetros Lipinski, MM ≤ 500 g mol⁻¹, assim como Ghose, MM = 160-480 g mol⁻¹. Com base nos valores de doadores e aceitadores de ligações de hidrogênio, os compostos possuem um número de doadores igual a 0 e 1 número de aceitadores entre 4 e 7, atendendo, portanto, aos números máximos de doadores e aceitadores de ligações de hidrogênio.

De acordo com os valores de log P, quanto maior o valor mais lipofílico é o composto. Neste sentido, o mais lipofílico é o composto **12t** com log P = 3,90, seguido do **3b** com log P = 3,47, que são os dois compostos com uma maior extensão hidrocarbônica, uma vez que o composto **12t** possui substituinte isobutil e o **3b** além de ter o espaçador hidrocarbônico de

quatro carbonos entre a ftaloilglicina e o éster, possui o substituinte metil no anel aromático e foi o composto que apresentou melhor atividade (Tabela 10) dentre todos, afirmando que possivelmente sua atividade microbiana está ligada com a lipofilicidade. Todos os compostos seguem os critérios definidos pelas regras de Lipinski ($\log P \leq 5$), Ghose ($-0,4 \leq \log P \leq 5,6$) e Egan ($\log P \leq 5,8$).

Além disso, as moléculas apresentam valores de área superficial polar total entre 99,21 e 63,68 Å², o que indica que os compostos possuem alta probabilidade de permeabilidade na membrana plasmática, estando de acordo com a regra de Veber, que estabelece o valor de TPSA ≤ 140 Å², assim como Egan, com TPSA $\leq 131,6$ Å². Os valores percentuais de absorção estão entre 74,77-87,03%, o que significa que a os compostos tem uma grande possibilidade de absorção na membrana.

Seguindo as recomendações de Veber, que recomenda um número de ligações rotativas ≤ 10 , constatou-se que os compostos possuem 7 e 10 ligações rotativas, o que indica uma alta probabilidade de biodisponibilidade oral, com exceção do composto **4c** (R=4-OCH₃) que apresentou 11 ligações rotativas. Todos os compostos analisados foram classificados como moderadamente solúveis, com exceção do composto **9k** que foi considerado solúvel. Os compostos apresentaram Log S entre -5,77 e -3,27 indicando que os compostos possuem baixa solubilidade em água.

Em termos de toxicidade, o teste de Ames é um parâmetro que prevê se a molécula possui ou não potencial mutagênico, e seu resultado é expresso como sim ou não e apenas o composto **9k** foi considerado mutagênico. O teste de toxicidade Minnow que expressa os valores de toxicidade teóricos sobre animais de sangue frio, calcula o CL₅₀ (Concentração Letal em 50%), e valores calculados abaixo de 0,5 mM ($\log < -0,3$) são previstos como alta toxicidade aguda. De acordo com a CL₅₀ calculada, o teste de toxicidade do Minnow estima que apenas o composto **9k** é considerado com baixa toxicidade.

Apenas o composto **4c** violou um parâmetro, de acordo com as regras de Lipinski, Ghose, Egan e Veber, podemos afirmar que todos os compostos, que não violaram nenhuma regra, sugerem alta biodisponibilidade teórica por via oral e, portanto, potencial para serem utilizados como medicamentos.

4.5 AVALIAÇÃO DA TOXICIDADE SOBRE LARVAS DE *Artemia salina*

Em atenção aos compostos que apresentaram as melhores atividades, somado com a preocupação com o meio ambiente, se fez necessário a realização de um teste de toxicidade *in vitro*. Assim, o teste de toxicidade utilizando *A. salina*, vem ganhando destaque no meio científico, por ser um teste rápido, com baixo custo e ecológico. Desta forma, foi realizado o teste de toxicidade dos compostos **3b**, **3c**, **4a** e **4c** em larvas de *A. salina* e foi avaliado os valores de CL₅₀, disponíveis na Tabela 15.

Tabela 15. Valores de CL₅₀ (µg mL⁻¹) dos derivados ftalimidicos em larvas de *A. salina*

Composto	3b	3c	4a	4c
R	4-CH ₃	4-OCH ₃	H	4-OCH ₃
CL₅₀	239	225	>1000	>1000

Os dois controles negativos, um com apenas solução salina e larvas de *A. salina*, e o outro contendo uma solução salina com 5% de DMSO e 3% de Tween, não causaram a morte de nenhuma larva. De acordo com a literatura valores de CL₅₀ menores que 100 µg mL⁻¹ são classificados como muito tóxicos, entre 100 e 500 µg mL⁻¹ são moderadamente tóxicos, entre 500 e 1000 µg mL⁻¹ são levemente tóxicos e acima de 1000 µg mL⁻¹ são não tóxicos.

Assim, os compostos **4a** e **4c** apresentaram CL₅₀ acima de 1000 µg mL⁻¹, sendo considerados não tóxicos, enquanto os compostos **3b** e **3c** apresentaram CL₅₀ de 239 e 225 µg mL⁻¹, respectivamente, sendo considerados moderadamente tóxicos. Em comparação, a introdução de um grupo éster, nos compostos **4a** e **4c** os tornaram atóxico. Ao comparar os dados de LC₅₀ em *A. salina* com os valores dos testes *in silico* de Flathead Minnows (tabela 15) é possível observar que os compostos **4a** e **4c** foram considerados com uma baixa e alta toxicidade aguda, respectivamente. Entretanto no teste de *A. salina* foram considerados atóxicos.

4.6 DADOS CRISTALOGRAFICOS

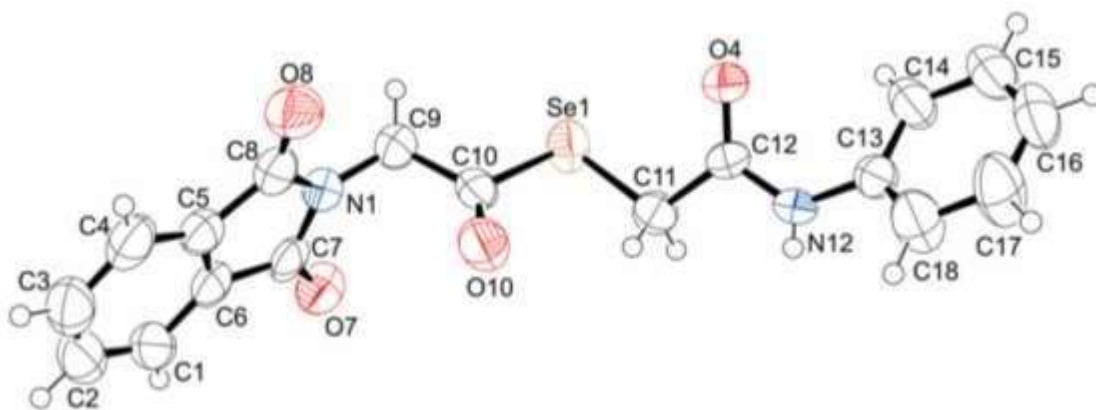
Dentre todos os compostos cristalizados, o composto **9k** foi obtido em qualidade de cristalização suficiente para ser difratado por evaporação lenta de etanol à temperatura ambiente. Após a obtenção dos cristais, os mesmos foram submetidos à análise de difratometria de raios X, técnica que é capaz de obter a distribuição das moléculas no cristal, através da identificação das posições atômicas. O composto cristalizou no sistema monoclinico (Tabela 16).

Tabela 16 - Dados cristalográficos do composto **9k**

Cristal			Dimensões da cela unitária				
Morfologia	Sistema	Grupo espacial	Comprimentos	Ângulos (Å)	Volume (Å ³)	Z	Fator R (%)
 Cristal incolor	Monoclínico	P2 ₁ /n	<i>a</i> 9.695 (2) <i>b</i> 4.8825 (13) <i>c</i> 35.670 (9)	α 90 β 96.028 (10) γ 90	1679.1 (7)	4	0.09

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Na cela unitária, quatro moléculas foram observadas, e, na unidade assimétrica (Z'), uma única molécula foi observada, como pode ser visto na representação do Gráfico do elipsóide térmico de Oak Ridge (*ORTEP*, sigla em inglês) do composto **9k** (Figura 48).

Figura 48 - Representação *ORTEP* do composto **9k**

Fonte: Dados da pesquisa (2025)

Elipsóides são representados com 50% de probabilidade e átomos de hidrogênio são mostrados por círculos de raio arbitrário. Na fase cristalina obtida, o composto **9k** revelou apenas o confômero-Z. Em um estudo supramolecular de uma série de *N*-fenilamidas, observou-se que, com exceção da formanilida, todas as outras seis *N*-fenilamidas estudadas apresentaram apenas confômeros-Z nas fases de solução e cristal (Pagliari *et al.*, 2018) (ANEXO).

Capítulo 5

Conclusão

5 CONCLUSÃO

A partir das sínteses realizadas, observou-se que os compostos derivados do benzoato de 4-clorobutila com ftalimida (**3a-e**) e ftaloilglicina (**4a-e**), assim como os cetoésteres e os mono e diésteres (**11o-u** e **12o-u**), apresentaram altos rendimentos. As rotas sintéticas foram mais simples e envolveram poucas etapas, resultando em rendimentos variando entre 77% e 98%. A síntese das 2-selenoacetanilidas (**9k-n**) a partir da ftaloilglicina foi realizada de maneira eficiente, empregando um solvente verde e em uma única etapa, seguida de uma purificação simples. As estruturas químicas dos compostos foram elucidadas por meio das técnicas espectroscópicas de IV, RMN ^1H , ^{13}C e por espectrometria de massas de alta resolução. Dos trinta e três compostos finais, dezoito são inéditos.

O estudo *in silico* (ADMET) mostrou que os compostos atenderam aos parâmetros de Lipinski e Veber, demonstrando características adequadas de fármacos relacionadas à lipofilicidade, absorção e solubilidade. Os compostos foram considerados de baixa toxicidade. O composto **3b** apresentou o maior valor de log P, ou seja, indicando uma maior lipofilicidade e também apresentou a menor CIM frente a todas as cepas de bactérias e fungos testadas.

Os compostos **3a-c**, apresentaram inibição contra todas as cepas testadas. Com destaque para os compostos **3b** e **3c** que apresentaram uma CIM de 128 e 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$, respectivamente para duas cepas de *C. albicans* e uma cepa de *C. tropicalis*, respectivamente, com valores menores ou igual ao fármaco padrão Fluconazol. Para as três cepas de bactérias testadas o composto **3b** apresentou uma CIM de 128 $\mu\text{g mL}^{-1}$, sendo considerado o composto com melhor atividade antibacteriana, com o valor de CIM próximo ao fármaco padrão testado o cloranfenicol. Os compostos da série dos diésteres (**4a-d**) apresentaram inibição frente as três cepas de bactérias e as quatro cepas de leveduras. Com destaque para o composto **4a** que apresentou CIM = 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$, igual ao fluconazol. Em relação as duas cepas de bactérias do gênero *S. aureus* e uma cepa do gênero *P. aeruginosa*, apresentou CIM de 256 $\mu\text{g mL}^{-1}$.

O composto **3b** foi submetido ao teste de mecanismo de ação na presença e ausência do ergosterol e foi observado que na presença de ergosterol levou ao aumento da CIM de 128 para 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$, contra a cepa de *C. albicans*. No teste de associação com o clorafenicol contra a cepa de *S. aureus* apresentou sinergismo.

O composto **9k** apresentou uma atividade significativa com CIM de 80 $\mu\text{g mL}^{-1}$ contra uma superbactéria, a *K. Pneumonia* e *S. typhimurium*, respectivamente e apresentou boa atividade contra cepas de *C. gattii* (CIM = 2,5 $\mu\text{g mL}^{-1}$) e *A. niger* (CIM 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$). Dados de raios X

de cristal do composto **9k** apresentaram um sistema monoclinico e elucidaram apenas o confôrmero-Z.

Para a série **12o-u**, os compostos **12p** e **12s** apresentaram uma CIM de 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$, ara todas as cepas testadas. O composto **12t** apresentou uma CIM de 512 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para as duas cepas de *S. aureus* e 2,57 $\mu\text{g mL}^{-1}$, para as quatro cepas de leveduras e as duas de fungos filamentosos. Onde foi observado que o aumento da extensão hidrocarbônica aumentou a inibição antimicrobiana e a substituição por átomos de cloro na estrutura ftalimídica também potencializou a inibição.

O teste de toxicidade sobre *A. salina* foi realizado de forma rápida, com baixo custo e confiável, a fim de analisar a ecotoxicidade dos compostos em relação ao meio ambiente. Os compostos que foram submetidos ao teste foram considerados moderadamente tóxicos e atóxicos. Onde foi possível observar que os diésteres (**4a** e **4c**) foram considerados atóxicos e os monoésteres (**3b** e **3c**) moderadamente tóxicos, assim possivelmente a introdução do gupo éster torna o composto menos tóxico. Neste sentido, os compostos apresentam baixos riscos tóxicos em espécies aquáticas.

Em resumo, os compostos derivados de ftalimida são bons candidatos a fármacos com potencial agente antimicrobiano contra cepas de fungos e bactérias, inclusive resistentes, com valores menores que o fármaco padrão. Com destaque para o composto **3b** que se mostrou com perfil toxicológico favorável, além de bons resultados de mecanismo de ação na parede celular antifúngica e associado ao padrão bacteriano apresentou sinergismo. Fornecendo uma base robusta para futuras pesquisas voltadas à otimização e aplicação desses compostos em terapias antibacterianas.

Capítulo 6

Perspectivas

6 PERSPECTIVAS

- Realizar testes *in vivo* para o composto **3b**, mais promissor;
- Realizar a atividade antileishmania dos compostos finais, uma vez que na literatura é relatado potencial antileishmania de derivados da ftalimida;
- Realizar a atividade antituberculose dos compostos finais;
- Aumentar a extensão hidrocarbônica para 5, 6 e 7 carbonos, entre a porção ftalimidica e os benzoatos de 4-clorobutila, afim de avaliar seu potencial antimicrobiano e antitumoral;
- Realizar a substituição do átomo de oxigênio pelo átomo de selênio na porção da ftaloilglicina, afim de formar selenoatos, da série dos cetoésteres. Para avaliar seu potencial antimicrobiano.

Capítulo 7

Metodologia

7 METODOLOGIA

7.1 Materiais e instrumentos

Os solventes e reagentes utilizados de diversas procedências continham grau PA ou espectrométrico, quando não apresentavam qualidades adequadas, foram purificados e secos. Os espectros de RMN ^1H e RMN ^{13}C foram obtidos pelo aparelho Varian Mercury 500 (500 MHz) para RMN ^1H e (126 MHz) para RMN ^{13}C , disponível no Laboratório Multiusuário de Caracterização Analítica da Universidade Federal da Paraíba (LMCA-UFPB). Foi usado como solvente Dimetilsulfóxido deuterado ($\text{DMSO-}d_6$) e clorofórmio deuterado (CDCl_3) e Tetrametilsilano (TMS) como padrão interno. Os deslocamentos químicos (δ) foram medidos em unidade de parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hertz (Hz). As multiplicidades das bandas em RMN ^1H foram indicadas segundo as convenções: s (singleto), d (dubleto), dd (duplo dubleto), t (triplete), dt (duplo triplete), q (quarteto) e m (multiplete).

As análises de massa de alta resolução (HRMS) foram realizadas no também no LCMA, utilizando um HPLC Shimadzu (Kyoto, Japão) acoplada ao equipamento Bruker MicroTOF II (Billerica, MA, EUA) com uma fonte de íons de eletrospray (ESI), e relatada como m/z (intensidade relativa) para o íon molecular $[\text{M}+\text{H}]^+$.

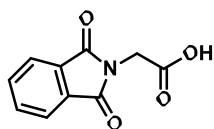
As análises espectroscópicas na região do infravermelho (IV) foram realizadas no Laboratório de Síntese Orgânica Medicinal (LASOM-UFPB) utilizando um espectrofotômetro SHIMADZU, modelo IV Prestige-21. As amostras foram preparadas em pastilhas de KBr com 1,2 cm de diâmetro, e as medições foram feitas na faixa de 4000 a 400 cm^{-1} . Os espectros de IV por refletância total atenuada (ATR) foram obtidos no Laboratório de Combustíveis e Materiais (LACOM-UFPB), também com um espectrômetro da mesma marca e modelo, equipado com um acessório ATR.

A purificação dos compostos foi realizada pela técnica de recristalização em etanol ou etanol/água e sua confirmação foi verificada pela determinação da faixa de fusão, realizados em triplicata, obtidos em placa de aquecimento da marca MQAPF-3.

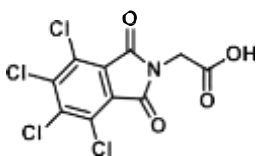
7.2 Preparação dos precursores

7.2.1 Obtenção da Ftaloilglicina e tetracloroftaloilglicina

Em um balão de 250 mL contendo 150 mL de ácido acético foi adicionado 80 mmol de anidrido ftálico ou anidrido tetracloroftálico e 80 mmol de glicina. A mistura reacional foi colocada sob refluxo por 4 h (ftaloilglicina) e 8 h (tetracloroftaloilglicina). Após o resfriamento o solvente foi evaporado a pressão reduzida e o resíduo sólido foi lavado com água destilada, filtrado, seco e recristalizado em água destilada (Oliveira, 2020).



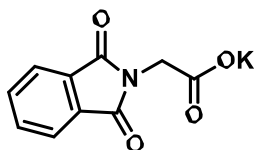
Ácido 2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acético (ftaloilglicina). Rendimento: 87 %; aspecto: sólido branco; p.f = 189-190 °C. RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ = 13,26 (s, OH), 7,90 (d, J = 11,9 Hz, 4H), 4,32 (s, 2H). RMN ^{13}C (101 MHz, DMSO- d_6) δ = 168,9, 167,2 (2 x C=O), 134,7, 131,3, 123,4 (3 x C_{Ar}), 38,9 ($\underline{\text{CH}_2}$).



Ácido 2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acético (tetracloroftaloilglicina). Rendimento: 90 %; aspecto físico: sólido branco; p.f >300 °C. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 4,34 (s, 2H). RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ = 168,7, 163,2 (2 x C=O), 139,3, 129,0, 128,3 (3 x C_{Ar}), 39,9 ($\underline{\text{CH}_2}$).

7.2.2 Obtenção do Ftaloilglicinato de Potássio

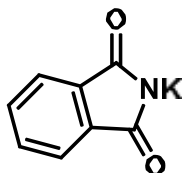
Uma solução etanólica (20 mL) de hidróxido de potássio (13 mmol) foi adicionada lentamente em uma solução etanólica (20 mL) de ftaloilglicina (13 mmol). A mistura reacional foi agitada por 3h (ftaloilglicina) em temperatura ambiente. Após o tempo reacional o precipitado foi evaporado a baixa pressão, filtrado e lavado com 10 mL de acetona e posteriormente seco (Oliveira, 2020).



2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato de potássio (ftaloilglicinato de potássio). Rendimento: 96%; aspecto físico: sólido branco; p.f >300 °C. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Oliveira, 2020).

7.2.3 Obtenção da ftalimida de potássio

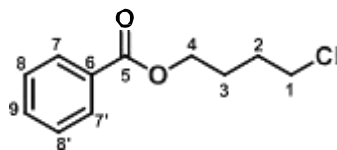
A Ftalimida (13 mmol) foi adicionada a 80 ml de etanol absoluto. A mistura foi aquecida sob refluxo e então a solução quente foi decantada em uma solução de hidróxido de potássio (13 mmol) em água (7,5 ml) e etanol (23 ml). A mistura foi agitada durante 3 horas e resfriada rapidamente até a temperatura ambiente, e o precipitado foi filtrado com sucção a vácuo. Os cristais obtidos foram lavados com 15 ml de acetona duas vezes para remover qualquer ftalimida inalterada (Kong, 2011).



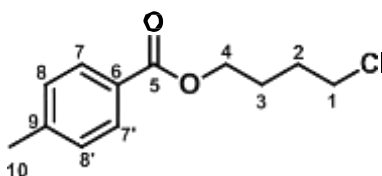
Ftalimida de potássio. Rendimento: 80%; aspecto físico: sólido branco; p.f >300 °C. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Kong, 2011).

7.2.4 Obtenção dos benzoatos de 4-clorobutila (2a-e)

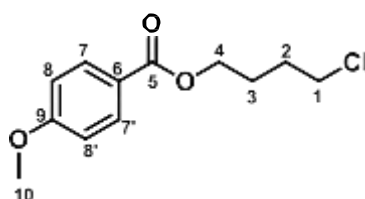
Em um balão de 50 mL contendo os respectivos cloretos de benzoila substituídos (18,5 mmol) em 15 ml de THF foi adicionado 1% mol de ZnCl_2 . A mistura reacional foi agitada e permaneceu sob refluxo (70 °C) por 2 h. Após o tempo reacional a mistura foi resfriada e o solvente evaporado sob pressão reduzida. O resíduo foi dissolvido em diclorometano (20 mL) e submetido a uma extração, onde foi lavado com água destilada (3 x 20 mL), solução de 10% NaHCO_3 (3 x 15 mL), solução saturada de NaCl (3x 10 mL) alternadamente e seca com sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida, para obtenção de um líquido. O produto foi purificado através de coluna cromatográfica utilizando como eluente hexano: acetato de etila (98:2).



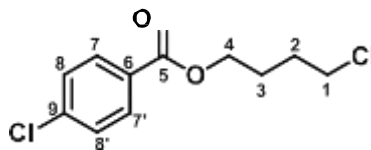
Benzoato de 4-clorobutila (**2a**): Rendimento – 85%, líquido incolor. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ 8.04 (dd, $J = 8.3, 1.4$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.56 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.44 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.36 (t, 2H, CH_2), 3.62 (t, 2H, CH_2), 1.95 (m, $J = 3.1$ Hz, 4H, 2x CH_2) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ 166.6 (C=O), 133.1, 130.3, 129.6, 128.5 (4x C_{Ar}), 64.2, 44.6, 29.4, 26.3 (4x CH_2) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Trindade, 2020).



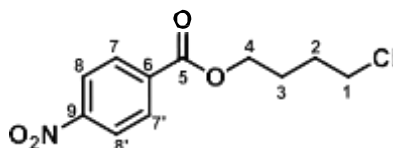
(4-metil)-benzoato de 4-clorobutila (**2b**). Rendimento: 79%, aspecto físico: líquido incolor. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,92 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7,24 (d, $J = 7,8$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4,34 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2), 3,61 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, CH_2), 2,41 (s, 3H, CH_3), 2,02 – 1,86 (m, 4H, CH_2) ppm, RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 166,7 (C=O), 143,75, 129,6, 129,2, 127,6 (4x C_{Ar}), 64,0, 44,6, 29,4, 26,3 (4x CH_2), 21,76 (CH_3) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Trindade, 2020).



(4-metoxi)-benzoato de 4-clorobutila (**2c**). Rendimento: 80%; aspecto físico: líquido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,99 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6,92 (d, $J = 9,0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4,33 (t, $J = 6,1$ Hz, 2H, CH_2), 3,86 (s, 3H, CH_3), 3,61 (t, $J = 6,3$ Hz, 2H, CH_2), 1,93 (m, 4H, 4x CH_2) ppm, RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 166,2 (C=O), 163,3, 131,5, 122,6, 113,6 (4x C_{Ar}), 63,8 (CH_2), 55,4 (CH_3), 44,5, 29,3, 26,2 (3x CH_2) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Trindade, 2020).



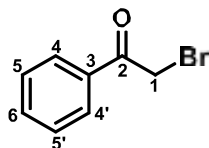
(4-cloro)-benzoato de 4-clorobutila (**2d**). Rendimento: 78%; aspecto: líquido amarelo; RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 7,97 (d, J = 7,4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,42 (t, J = 7,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,36 (t, 2H, CH_2), 3,62 (t, 2H, CH_2), 1,94 (m, J = 3,1 Hz, 4H, 2x CH_2) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ = 165,8 ($\text{C}=\text{O}_{\text{éster}}$), 139,5, 131,0, 128,8, 128,8 (4x C_{Ar}), 64,5, 44,5, 29,3, 26,2 (4x CH_2) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Trindade, 2020),



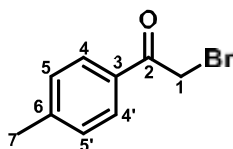
(4-nitro)-benzoato de 4-clorobutila (**2e**). Rendimento: 85%; aspecto físico: líquido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,29 (d, J = 9,2 Hz, 2H, H_{Ar}), 8,20 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,42 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH_2), 3,62 (t, J = 6,2 Hz, 2H, CH_2), 1,96 (m, 4H, 2x CH_2) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 164,7 ($\text{C}=\text{O}$), 150,7, 135,6, 130,8, 123,7 (4x C_{Ar}), 65,2, 44,4, 29,2, 26,1 (4x CH_2) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Trindade, 2020).

7.2.5 Obtenção das 2-bromoacetofenonas substituídas (**5f-j**)

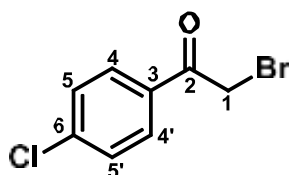
Em um balão de 100 mL, contendo uma solução de bromo (18 mmol) em clorofórmio (5 mL) foi adicionada gota a gota a cetonas aromáticas 4-substituídas (16 mmol) em clorofórmio (50 mL) a 0 °C. Após a adição, a mistura reacional foi agitada por 24 h à temperatura ambiente. Ao final da reação, a mistura reacional foi submetida à extração, lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 (3 x 50 mL), uma solução saturada de NaCl (2 x 25 mL) e seca com sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi filtrada e concentrada sob pressão reduzida. O sólido formado foi recristalizado usando uma mistura de Etanol:água. (Souza Jr, 2021).



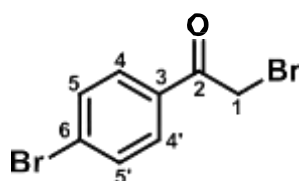
2-bromoacetofenona (**5f**). Rendimento:80%; aspecto físico: sólido branco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,98 (dd, J = 8,4, 1,3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,61 (t, 1H, H_{Ar}), 7,49 (t, J = 7,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,46 (s, 2H, CH_2) ppm. RMN ^{13}C (APT,101 MHz, CDCl_3) δ = 191,3 (C=O), 133,9, 129,0, 128,8 ($3\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 30,9 (CH_2) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Souza Jr, 2021).



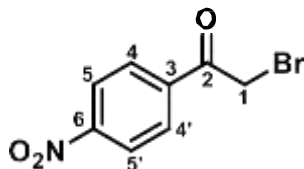
2-bromo-4-metilacetofenona (**5g**). Rendimento: 86%; aspecto físico: sólido branco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,88 (d, J = 8,3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,29 (d, J = 9,2 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,43 (s, 2H, CH_2), 2,43 (s, 3H, CH_3) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 190,9, 145,0, 131,4, 129,5, 129,0 ($4\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 30,9 (CH_2), 21,7 (CH_3) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Souza Jr, 2021).



2-bromo-4-cloroacetofenona (**5h**). Rendimento: 87%; aspecto físico: sólido branco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 7,93 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,47 (d, J = 8,6 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,40 (s, 2H, CH_2) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ = 190,3 (C=O), 140,6, 132,3, 130,5, 129,3 ($4\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 30,4 (CH_2) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Souza Jr, 2021).



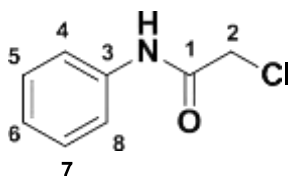
2-bromo-4-bromoacetofenona (**5i**). Rendimento: 85%; aspecto físico: sólido branco. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 7,85 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,64 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,40 (s, 2H, CH_2) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ = 190,5 (C=O), 132,8, 132,3, 130,5, 129,4 ($4\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 30,4 (CH_2) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Souza Jr, 2021).



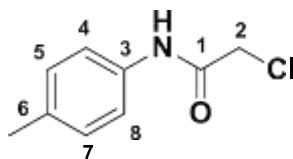
2-bromo-4-nitroacetofenona (**5j**). Rendimento: 70%; aspecto físico: sólido amarelo. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,35 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8,16 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,47 (s, 2H, CH_2) ppm. RMN ^{13}C (APT, 101 MHz, CDCl_3) δ = 189,9 (C=O), 138,4, 130,1, 124,0 ($3\times\text{C}_{\text{Ar}}$), 30,1 (CH_2) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Souza Jr, 2021).

7.2.6 Obtenção das 2-cloroacetamidas (**8k-n**)

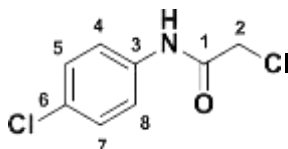
Em um balão de 50 mL contendo 20 mmol das aminas aromáticas 4-substituídas e 20 mmol de trietilamina (TEA) solubilizado em 20 mL de diclorometano (DCM) a uma temperatura de 0 °C, em seguida foi adicionado 24 mmol cloreto de 2-cloroacetila lentamente. Após a completa adição do cloreto, o banho de gelo foi retirado e a reação permaneceu sob agitação durante 20 h a temperatura ambiente. Ao final da reação o solvente foi removido sob pressão reduzida e o resíduo foi lavado com uma solução de bicarbonato de sódio (NaHCO_3) 10% e água gelada (3 x 20 mL), em seguida o precipitado foi filtrado (Souza *et al.*, 2018). O produto foi purificado por cristalização com uma mistura de etanol:água. Os rendimentos foram de 71-84% .



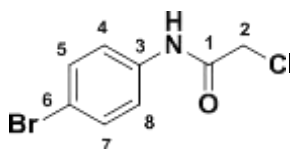
2-Cloro-*N*-fenilacetamida (**8k**). Rendimento: 86%; aspecto físico: sólido branco; p.f = 187-188 °C. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Souza, 2018).



2-Cloro-*N*-(4-metilfenil)acetamida (**8l**). Rendimento: 90%; aspecto físico: sólido verde escuro; p.f = 140-141 °C. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Souza, 2018).



2-Cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (**8m**). Rendimento: 82%; aspecto físico: sólido cinza; p.f = 142-144 °C. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Souza, 2018).

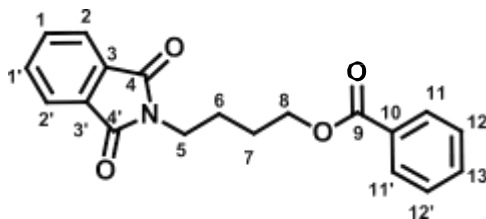


2-Cloro-*N*-(4-bromofenil)acetamida (**8n**). Rendimento: 78%; aspecto físico: sólido cinza; p.f = 144-145 °C. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Souza, 2018).

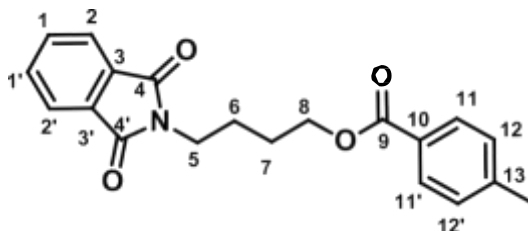
7.3 Obtenção dos compostos finais

7.3.1 Obtenção dos monoésteres (**3a-e**) e diésteres (**4a-e**) com benzoatos de 4-butila

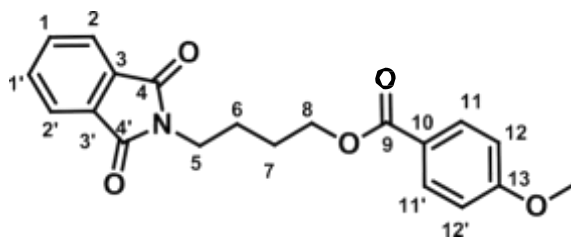
Em um balão de 50 mL contendo 1 mmol dos respectivos benzoatos de 4-butila, foi adicionado 1,4 mmol do Ftaloilglicinato de Potássio ou ftalimida de potássio, 1,5 mol% NaI e 5 mL de dimetilformamida (DMF). A mistura reacional permaneceu em refluxo a temperatura de 100 °C entre 20-24 h, acompanhado por cromatografia de camada delgada (CCD). Após a solução voltar à temperatura ambiente, foi adicionado 20 mL de água destilada gelada e realizado uma extração com acetato de etila (3 x 10 mL) e solução saturada de NaCl (3x20 mL). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, filtrado e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, para obtenção de um líquido, que ao ser submetido a uma temperatura de 5°C, forma um sólido, que foi filtrado. Os compostos foram recristalizados com etanol: água (9:1).



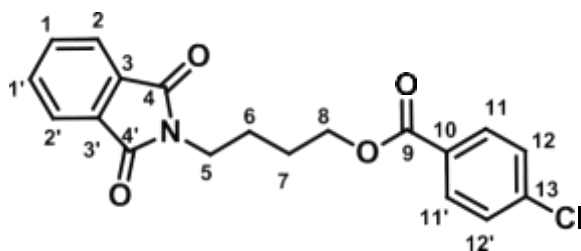
Benzoato de 4-(1,3-dioxoisindolin-2-ila)butila (**3a**). Rendimento: 91%; r.f: 0,43 (hexano:acetato de etila (7:3)); aspecto físico: sólido branco; p.f: 98-100 ° C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,02 (dd, J = 8,1, 1,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,84 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,72 – 7,69 (m, 2H, H_{Ar}), 7,54 (t, J = 7,5 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,42 (t, J = 7,6 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,35 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH_2), 3,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH_2), 2,01 – 1,74 (m, 4H, 2x CH_2) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 168,5 (C=O), 166,6 (C=O), 134,4, 134,0, 133,0, 132,2, 130,3, 129,6, 128,4, 123,7, 123,3 (9x C_{Ar}), 64,4, 37,7, 26,3, 25,4 (4x CH_2). IV (KBr): ν = 3068 (Ar-H), 2965, 2938, 2868 (H_{alq}), 1771 (C=O $_{\text{imida}}$), 1705 (C=O $_{\text{éster}}$), 1602, 1462 (C=C), 1273, 1105, 1040 (C-O-C/C-N-C), 705 (Ar) cm^{-1} . HRMS (ESI): m/z calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 346,1200, encontrado 346,1052. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Bergman, 1959).



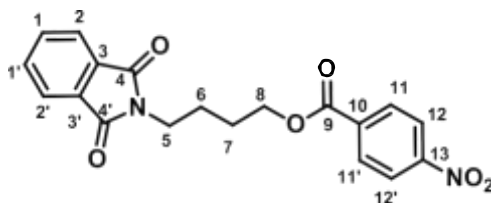
4-metil-benzoato de 4-(1,3-dioxoisindolin-2-ila)butila (**3b**). Rendimento: 89%; r.f: 0,48 (hexano:acetato de etila (7:3)); aspecto físico: sólido branco; p.f: 121-122 °C. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,91 (d, J = 8,4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,84 (dd, J = 5,3, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,71 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,21 (d, J = 8,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,33 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH_2), 3,77 (t, J = 6,8 Hz, 2H, CH_2), 2,39 (s, 3H, CH_3), 1,87–1,81 (m, 4H, 2 x CH_2) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 168,5, 166,7 (2 x C=O), 143,6, 134,0, 132,2, 129,7, 129,1, 127,6 (6 x C_{Ar}), 64,2, 37,7, 26,3, 25,5 (4 x CH_2), 21,7 (CH_3) ppm. IV (KBr): ν = 3062 (H_{Ar}), 2968, 2919, 2871 (H_{alq}), 1770, 1710 (C=O), 1607, 1470 (C=C), 1280, 1122, 1059 (C–O/N), 755, 726 (Ar) cm^{-1} . HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 360,1205, encontrado 360,1206.



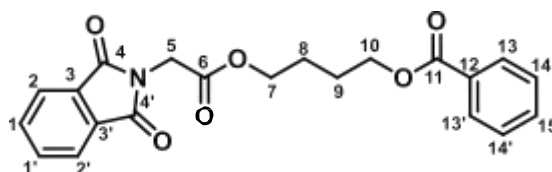
4-metoxi-benzoato de 4-(1,3-dioxoisindolin-2-ila)butila (**3c**). Rendimento: 93%; r,f: 0,48 (hexano:acetato de etila (7:3)); aspecto físico: sólido branco; p.f: 110-112 °C. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): δ = 7,97 (d, J = 6,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,83 (d, 2H, J = 8,4 Hz, H_{Ar}), 7,71 (d, J = 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,89 (d, J = 8,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,31 (t, J = 6,1 Hz, 2H, CH_2), 3,84 (s, 3H, CH_3), 3,76 (t, J = 6,9 Hz, 2H, CH_2), 1,85–1,83 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 168,5, 166,4 ($2 \times \text{C=O}$), 163,4, 134,0, 132,2, 131,6, 123,3, 122,8, 113,6 ($7 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 64,1 (CH_2), 55,5 (CH_3), 37,7 (CH_2), 26,3 (CH_2), 25,5 (CH_2) ppm. IV (KBr): ν = 3019 (H_{Ar}), 2980, 2923, 2896 (H_{alq}), 1773, 1701 (C=O), 1606, 1511 (C=C), 1253, 1161, 1127, 1055 (C-O/N), 852, 720 (Ar) cm^{-1} . HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{NO}_5\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 376,1155, encontrado 376,1157.



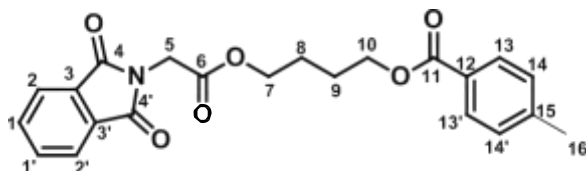
4-cloro-benzoato de 4-(1,3-dioxoisindolin-2-ila)butila (**3d**). Rendimento: 95%; r,f: 0,42 (hexano:acetato de etila (7:3)); aspecto físico: sólido branco; p.f: 98 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): 7,95 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,84 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,71 (dd, J = 5,4, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,39 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,34 (t, J = 6,1 Hz, 2H, CH_2), 3,76 (t, 2H, J = 6,1 Hz, CH_2), 1,84–1,83 (m, 4H, $2 \times \text{CH}_2$) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 168,5, 165,8 ($2 \times \text{C=O}$), 139,4, 134,1, 132,2, 131,1, 128,8, 123,3 ($6 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 64,6, 37,6, 26,2, 25,4 ($4 \times \text{CH}_2$) ppm. IV (KBr): ν = 3064 (H_{Ar}), 2968, 2923, 2868 (H_{alq}), 1773, 1713 (C=O), 1607, 1462 (C=C), 1285, 1122, 1055 (C-O/N), 759, 722 (Ar) cm^{-1} . HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClNO}_4\text{Na}$ [$\text{M}+\text{Na}$] $^+$ 380,0660, encontrado 380,0662.



4-nitro-benzoato de 4-(1,3-dioxoisindolin-2-ila)butila (**3e**). Rendimento: 85%; r.f: 0,42 (hexano:acetato de etila (7:3)); aspecto físico: sólido branco; p.f: 133-134 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,26 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8,18 (d, J = 9,2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,84 (dd, J = 5,4, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,71 (dd, J = 5,4, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,40 (t, 2H, CH_2), 3,77 (t, 2H, CH_2), 1,86 (m, J = 3,5 Hz, 4H, $2 \times \text{CH}_2$) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 168,5, 164,7 ($2 \times \text{C=O}$), 150,6, 135,7, 134,1, 132,1, 130,8, 123,6, 123,3 ($7 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 65,3, 37,5, 26,1, 25,3 ($4 \times \text{CH}_2$) ppm.

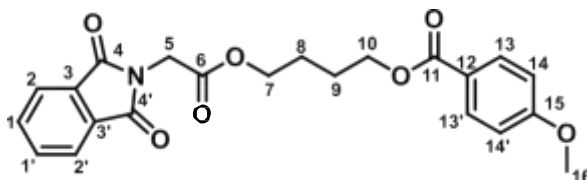


Benzoato de 4-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila)acetoxi)butila (**4a**). Rendimento: 83%; r.f: 0,43 (hexano:acetato de etila (2:1)); aspect físico: sólido branco; p.f: 59-60 ° C. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) (500 MHz, CDCl_3): δ = 8,02 (d, J = 7,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,88 (dd, J = 5,4, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,73 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,56 (t, J = 7,4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,44 (t, J = 7,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,45 (s, 2H, CH_2), 4,33 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH_2), 4,25 (t, J = 5,9 Hz, 2H, CH_2), 1,85–1,81 (m, 4H, CH_2) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3): δ = 167,6, 167,4, 166,6 ($3 \times \text{C=O}$), 134,3, 133,0, 132,1, 129,6, 128,5, 123,7 ($6 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 65,4, 64,4, 39,0, 25,4, 25,4 ($5 \times \text{CH}_2$) ppm. IV (ATR): ν = 3053, 3030 (H_{Ar}), 2964, 2943, 2897 (H_{alq}), 1770, 1743, 1705 (C=O), 1600, 1467 (C=C), 1263, 1247, 1193, 1111, 1072, 1039 (C-O/N), 798 (Ar) cm^{-1} . HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 404,1105, encontrado 404,1100.

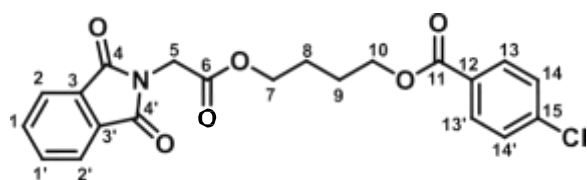


4-metil-benzoato de 4-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila)acetoxi)butila (**4b**). Rendimento: 75%; r.f: 0,41 (hexano:acetato de etila (2:1)); aspect físico: sólido bege; p.f: 100-101 ° C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,91 (d, J = 8,3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,88 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,73 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,23 (d, J = 8,3 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,45 (s, 2H, CH_2), 4,31 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH_2), 4,24 (t, J = 6,0 Hz, 2H, CH_2), 2,40 (s, 3H, CH_3), 1,83–1,80 (m, 4H, CH_2) ppm.

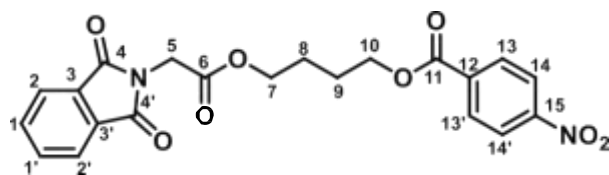
RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 167,5, 167,3, 166,7 ($3 \times \text{C=O}$), 143,7, 134,3, 132,1, 129,7, 129,2, 127,6, 123,7 ($7 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 65,5, 64,2, 39,0, 25,4, 25,4 ($5 \times \text{CH}_2$), 21,8 (CH_3) ppm. IV (KBr): ν = 3104 (H_{Ar}), 2953, 2934, 2853 (H_{alq}), 1755, 1713 (C=O), 1607, 1417 (C=C), 1288, 1207, 1114, (C-O/N), 759, 719 (Ar) cm^{-1} . HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{NO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 418,1261, encontrado 418,1242.



4-metoxi-benzoato de 4-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila)acetoxi)butila (**4c**). Rendimento: 98%; r.f: 0,40 (hexano:acetato de etila (2:1)); aspect físico: sólido branco; p.f: 98 ° C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,98–7,96 (m, 2H, H_{Ar}), 7,88 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,73 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 6,93–6,90 (m, 2H, H_{Ar}), 4,45 (s, 2H, CH_2), 4,30 (t, J = 5,5 Hz, 2H, CH_2), 4,24 (t, J = 4,1 Hz, 2H, CH_2), 3,86 (s, 3H, CH_3), 1,81 (m, 4H, CH_2) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 167,6, 167,4, 166,4 ($3 \times \text{C=O}$), 163,4, 134,3, 132,1, 131,7, 123,7, 122,7, 113,7 ($7 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 65,5 (CH_2), 64,1 (CH_2), 55,5 (CH_3), 39,0 (CH_2), 25,4 (CH_2) ppm. IV (KBr): ν = 2956, 2837 (H_{alq}), 1771, 1721 (C=O), 1607, 1509 (C=C), 1262, 1231, 1162, 1121, 1029 (C-O/N), 771, 709 (Ar) cm^{-1} . HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{NO}_7\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 434,1210, encontrado 434,1193.



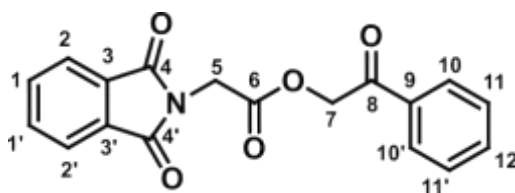
4-clorobenzoato de 4-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila)acetoxi)butila (**4d**). Rendimento: 85%; r.f: 0,40 (hexano:acetato de etila (2:1)); aspect físico: sólido branco; p.f: 74-77 ° C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3): δ = 7,97–7,95 (m, 2H, H_{Ar}), 7,88 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,74 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,43–7,40 (m, 2H, H_{Ar}), 4,46 (s, 2H, CH_2), 4,33 (t, J = 6,1 Hz, 2H, CH_2), 4,25 (t, J = 6,1 Hz, 2H, CH_2), 1,83 (m, 4H, CH_2) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3): δ = 167,4, 167,2, 165,6 ($3 \times \text{C=O}$), 139,4, 134,2, 132,0, 130,9, 128,7, 128,6, 123,6 ($7 \times \text{C}_{\text{Ar}}$), 65,3, 64,5, 38,9, 25,3, 25,2 ($5 \times \text{CH}_2$) ppm. IV (ATR): ν = 3082, 3047 (H_{Ar}), 2974, 2951, 2891 (H_{alq}), 1743, 1710 (C=O), 1591, 1467 (C=C), 1294, 1193, 1112, 1087, 1016 (C-O/N), 858, 798, 756, 732, 686 (Ar) cm^{-1} . HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClNO}_6\text{Na}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 438,0715, encontrado 438,0718.



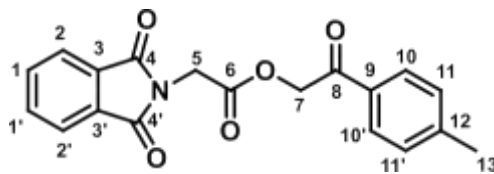
4-nitrobenzoato de 4-(2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila)acetoxi)butila (**4e**). Rendimento: 80%; r.f: 0,43 (hexano:acetato de etila (2:1)); aspecto físico: sólido branco; p.f: 109-110 ° C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 8,30 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 8,20 (d, J = 9,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,89 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,76 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,46 (s, 2H, CH_2), 4,40 (t, J = 6,1 Hz, CH_2), 4,27 (t, J = 6,1 Hz, 2H, CH_2), 1,86 (m, 4H, 2x CH_2) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 167,4, 167,3, 164,6 (3 $\times$ C=O), 150,5, 135,5, 134,3, 131,9, 130,7, 123,6, 123,6 (7 $\times$ C_{Ar}), 65,2, 65,1, 38,9, 25,3, 25,1 (5 $\times$ CH_2).

7.3.2 Obtenção dos cetoésteres (**6f-j**)

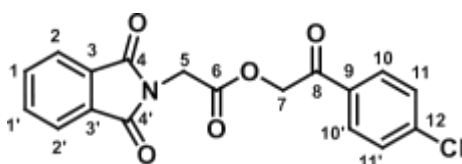
Em um balão de 50 mL contendo 1 mmol das respectivas 2-bromoacetofenonas 4-substituídas, foi adicionado 1,4 mmol do Ftaloilglicinato de Potássio e 5 mL de DMF. A mistura reacional permaneceu sob refluxo a temperatura de 80 °C entre 12-18 horas, acompanhado por CCD. Após a solução voltar à temperatura ambiente, foi adicionado 20 mL de água destilada gelada, ocorrendo então a formação do sólido, que foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada. Posteriormente foi recristalizado em etanol:água (8:2).



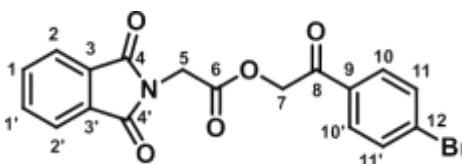
Acetato de 2-oxo-2-feniletil-2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) (**6f**). Rendimento: 88%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 158-159 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,94 – 7,81 (m, 4H, H_{Ar}), 7,74 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,59 (t, J = 7,4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,48 (t, J = 7,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 5,42 (s, 2H, H-7), 4,65 (s, 2H, H-5). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 191,0, 167,3, 167,0 (3x C=O), 134,2, 134,0, 133,9, 132,0, 128,9, 127,8, 123,7 (7 $\times$ C_{Ar}), 66,9, 38,7 (2x CH_2). Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Sankara; Engelsb, 2018).



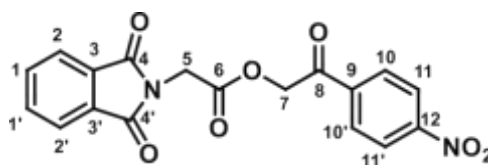
Acetato de 2-oxo-2-(4-metilfenil) etil-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-ila) (**6g**). Rendimento: 80%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 162-163 °C. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 7,89 (dd, J = 5,4, 3,0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,78 (d, J = 8,3 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,74 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7,33 – 7,02 (m, 1H, H_{Ar}), 5,39 (s, 3H, H-7), 4,65 (s, 3H, H-5), 2,40 (s, 3H, H-13). RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ = 190,5, 167,3, 167,0 (3x C=O), 144,9, 134,2, 132,0, 131,5, 129,5, 127,8, 123,6 (7 x C_{Ar}), 66,8, 38,7 (2x CH_2), 21,8 (CH_3).



Acetato de 2-oxo-2-(4-clorofenil) etil-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-ila) (**6h**). Rendimento: 82%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 176-177 °C. RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 7,95 (t, J = 6,9 Hz, 4H, H_{Ar}), 7,89 (dd, J = 5,3, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,62 (d, J = 8,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 5,61 (s, 2H, H-7), 4,60 (s, 2H, H-5). RMN ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ = 191,2, 167,2, 166,9 (3 x C=O), 134,9, 132,9, 132,3, 131,3, 129,7, 129,0, 123,5 (7 x C_{Ar}), 67,4, 38,6 (2x CH_2).



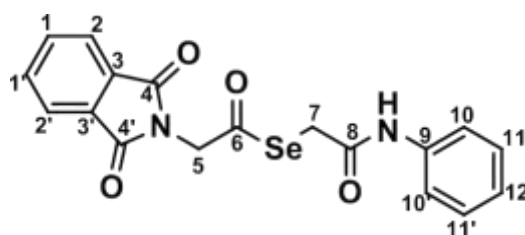
Acetato de 2-oxo-2-(4-bromofenil) etil-2-(1,3-dioxoisoindolin-2-ila) (**6i**). Rendimento: 78%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 175-176 °C. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 7,88 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,74 (d, J = 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,73 (d, J = 2,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,60 (d, J = 8,7 Hz, 2H, H_{Ar}), 5,36 (s, 2H, H-7), 4,63 (s, 2H, H-5) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ = 190,1, 167,2, 166,9 (3 x C=O), 134,2, 132,6, 132,2, 131,9, 129,2, 123,6 (7 x C_{Ar}), 66,7, 38,7 (2x CH_2). Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Sankara; Engelsb, 2018).



Acetato de 2-oxo-2-(4-nitrofenil) etil-2-(1,3-dioxoisindolin-2-ila) (**6j**). Rendimento: 79%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 210-211 °C. RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ = 8,35 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 8,18 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,95 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,89 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 5,68 (s, 2H, H-7), 4,61 (s, 2H, H-5) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, DMSO- d_6) δ = 191,6, 167,1, 166,9 (3 x C=O), 150,3, 138,2, 134,9, 131,2, 129,3, 123,9, 123,5 (7 x C_{Ar}), 67,7, 38,6 (2x CH_2). Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Sankara; Engelsb, 2018).

7.3.3 Obtenção dos 2-selenoacetanilidas derivadas de ftaloilglicina (**9k-o**)

Em um béquer de 10 mL, borohidreto de sódio (0,2 g/5,06 mmol) foi dissolvido em 3 mL de água e, em seguida, foi lentamente adicionado à suspensão de selênio (0,2 g/ 2,53 mmol) em 3 mL de água contida em um frasco de 50 mL. Em seguida (*in situ*), o cloreto de ftaloilglicina (0,559 g/2,53 mmol) foi adicionado lentamente. Após o termino da adição, a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante 30 minutos. A 2-cloro-*N*-(4-clorofenil)acetamida (0,51 g/ 2,53 mmol) foi adicionada em pequenas porções. Após o termino da adição, 5 mL de acetona foi adicionada e a mistura reacional foi agitada à temperatura ambiente durante por mais 4 h. Em seguida, a mistura reacional foi submetida à extração usando diclorometano (3 x 25 mL), lavada com uma solução saturada de NaHCO_3 (3 x 25 mL), solução saturada de NaCl (3 x 25 mL) e seca no sulfato de sódio anidro. A fase orgânica foi filtrada em uma placa de porcelana contendo sílica gel e, posteriormente, foi concentrada sob pressão reduzida, resultando em um precipitado. O sólido foi recristalizado por uma mistura de metanol/água (7:3),

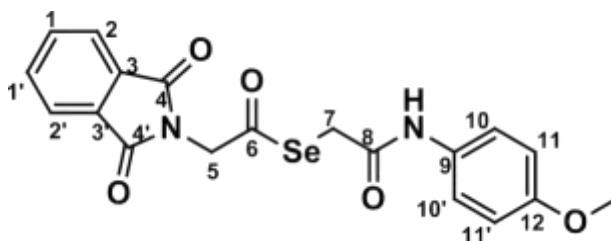


Se-(2-oxo-2-(fenilamino)etil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etanoselenoato (**9k**).

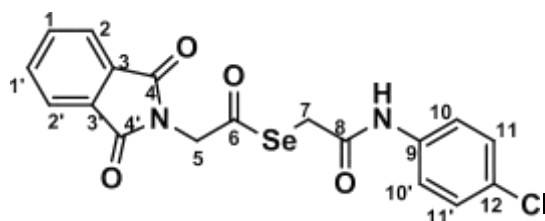
Rendimento: 29%; aspecto físico: sólido cristalino bege; rf: 0,44 (Hexano:acetato de etila (1:1));

p.f 186-188 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,96 (s, 1H, N-H), 7,93 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,80 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,47 (d, J = 7,5 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,29 (dd, J = 16,5, 8,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,10 (t, J = 7,4 Hz, 1H, H_{Ar}), 4,67 (s, 2H, CH_2), 3,66 (s, 2H, CH_2) ppm. RMN ^{13}C

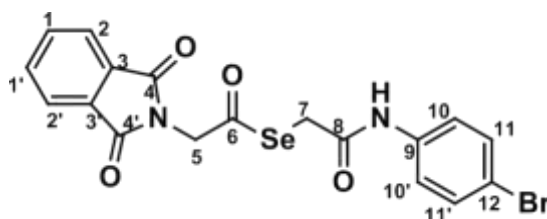
(101 MHz, CDCl_3) δ = 199,1, 167,0, 167,0 (3x C=O), 137,5, 134,7, 131,6, 128,9, 124,5, 124,0, 119,9 (7 x C_{Ar}), 49,5, 28,1 (2 x CH_2) ppm. IV (KBr) 3298 (N-H), 3028 ($\text{H}-\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$), 2978 e 2968 ($\text{H}-\text{C}=\text{C}_{\text{Al}}$), 1708 ($\text{C}=\text{O}_{\text{imida}}$), 1654 ($\text{Se}-\text{C}=\text{O}$ e $\text{C}=\text{O}_{\text{amida}}$ sobreposta), 1600 e 1535 ($\text{C}=\text{C}_{\text{Ar}}$) cm^{-1} . HRMS (ESI): calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{SeNa}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 425,0000, encontrado 424,9994.



Se-(2-((4-metoxifenil)amino)-2-oxoetil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2il)etanoselenoato (**9l**).
Rendimento: 15%; aspecto físico: sólido branco; p.f 182-184 °C. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 7,92 (dd, J = 5,4, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,87 (s, 1H, N-H), 7,80 (d, J = 2,9 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,36 (s, 2H, H_{Ar}), 6,83 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,66 (s, 2H, C-5), 3,77 (s, 3H, $\text{O}-\text{CH}_3$), 3,65 (s, 2H, C-7) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ = 198,9, 167,2, 166,9 (3x C=O), 156,7, 134,8, 131,8, 130,8, 124,1, 121,9, 114,2 (7 x C_{Ar}), 55,5 (CH_3), 49,6, 28,1 (2 x CH_2) ppm.



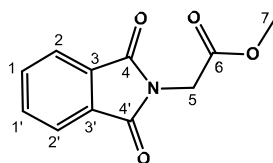
Se-(2-((4-clorofenil)amino)-2-oxoetil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2il)etanoselenoato (**9m**).
Rendimento: 26%; aspecto físico: sólido branco; p.f 180 °C. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 8,03 (s, 1H, N-H), 7,92 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,80 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,42 (d, J = 8,8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,25 (d, J = 9,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,67 (s, 2H, CH_2), 3,65 (s, 2H, CH_2) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ = 199,3, 167,2, 167,2 (3x C=O), 136,3, 134,8, 131,7, 129,6, 129,0, 124,1, 121,3 (7 x C_{Ar}), 49,7, 28,1 (2 x CH_2) ppm.



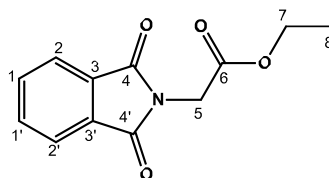
Se-(2-((4-bromofenil)amino)-2-oxoetil)-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)etanosselenato (**9n**).
 Rendimento: 29%; aspecto físico: sólido branco; p.f 175-176 °C. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 7,97 (s, 1H, N-H), 7,93 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,81 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,39 (q, J = 9,0 Hz, 4H, H_{Ar}), 4,68 (s, 2H, CH_2), 3,64 (s, 2H, CH_2) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ = 199,4, 167,2, 167,2 (3x C=O), 136,8, 134,8, 132,0, 131,8, 124,1, 121,6, 117,3 (7 x C_{Ar}), 49,7, 28,1 (2 x CH_2) ppm.

7.3.4 Obtenção dos monoésteres com ftaloilglicina (**11o-u**) e tetracloroftaloilglicina (**12o-u**)

Os compostos foram obtidos através da reação de esterificação por acilação. Na primeira etapa a ftaloilglicina (1,16mmol/0,24 g) ou tetracloroftaloilglicina (1,16 mmol/0,4 g) foi solubilizada nos respectivos álcoois (10 mL), sob temperatura de 5°C, em seguida foi adicionado o cloreto de tionila (2,32mmol/0,2 mL) e mantido em refluxo por 20-24 horas. Na sequência a reação foi deixada em temperatura ambiente e o solvente foi evaporado sob pressão reduzida, seguido da extração com bicarbonato de sódio (10%) e diclorometano. Após secos em estufas os produtos foram recristalizados nos seus respectivos álcoois.

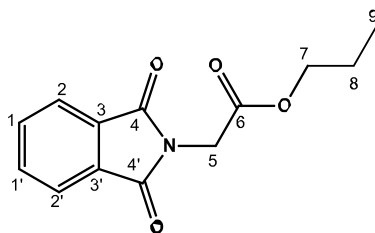


Metil-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**11o**). Rendimento: 94%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 120-121 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,88 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,74 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,44 (s, 2H, CH_2), 3,76 (s, 3H, CH_3) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 167,8, 167,5 (2 x C=O), 134,3, 132,1, 123,7 (3 x C_{Ar}), 52,8, 38,8 (2x H_{alq}) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Lesk; Nudelman, 1999).

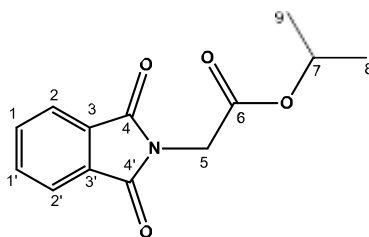


Etil-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**11p**). Rendimento: 95%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 121°C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 7,87 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,74 (dd, J = 5,5, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,42 (s, 2H, CH_2), 4,22 (q, J = 7,1 Hz, CH_2), 1,27 (t, J = 7,1 Hz, CH_3) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 167,6, 167,3 (2 x C=O), 134,3, 132,1, 123,7 (3 x

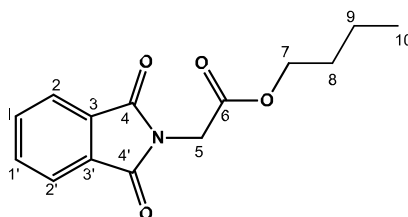
C_{Ar}), 62,0, 39,0, 14,2 (3xH_{alq}) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Lesk; Nudelman, 1999).



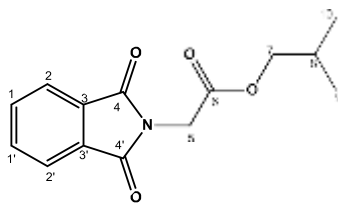
Propil-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**11q**). Rendimento: 90%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 93 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,87 (dd, *J* = 5,9, 3,4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,74 (dd, *J* = 5,4, 3,2 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,43 (s, 2H, CH₂), 4,12 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH₂), 1,71 – 1,60 (m, 2H, CH₂), 0,92 (t, *J* = 7,5 Hz, CH₃) ppm. RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ = 167,6, 167,4 (2 x C=O), 134,3, 132,1, 123,7 (3 x C_{Ar}), 67,5, 39,0, 21,9, 10,3 (4xH_{alq}) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Lesk; Nudelman, 1999).



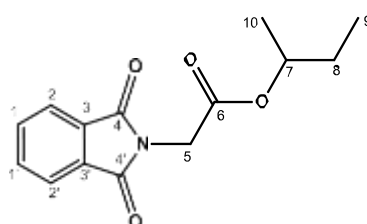
Isopropil-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**11r**). Rendimento: 79%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 68-69°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,87 (dd, *J* = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,73 (dd, *J* = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 5,06 (m, 1H, CH), 4,39 (s, 2H, CH₂), 1,25 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H, CH₃) ppm. RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ = 167,6, 166,8 (2 x C=O), 134,3, 132,1, 123,7 (3 x C_{Ar}), 69,9, 39,3, 21,8 (3xH_{alq}) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Zheng, 2016).



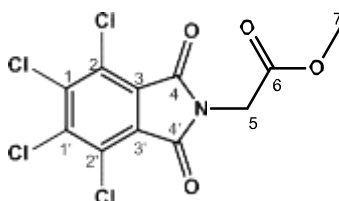
Butil-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**11s**). Rendimento: 88%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 62-63°C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 7,87 (dd, *J* = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,73 (dd, *J* = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,42 (s, 2H, CH₂), 4,16 (t, *J* = 6,7 Hz, 2H, CH₂), 1,66 – 1,53 (m, 2H, CH₂), 1,41 – 1,30 (m, 2H, CH₂), 0,90 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ = 167,6, 167,4 (2 x C=O), 134,3, 132,1, 123,7 (3 x C_{Ar}), 65,8, 39,0, 30,5, 19,0, 13,7(4xH_{alq}) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Maegawa, 2011).



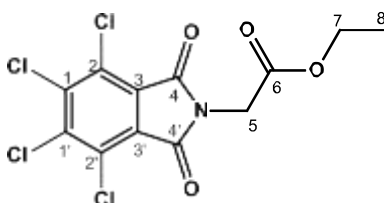
Isobutil-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**11t**). Rendimento: 79%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 30-32°C. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 7,88 (dd, J = 5,5, 3,1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,74 (dd, J = 5,4, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,44 (s, 2H, CH_2), 3,94 (d, J = 6,6 Hz, 2H, CH_2), 1,98 – 1,87 (m, 1H, CH_2), 0,90 (d, J = 6,7 Hz, 6H, CH_3) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ = 167,6, 167,3 (2 x C=O), 134,3, 132,1, 123,7 (3 x C_{Ar}), 71,9, 39,0, 27,7, 19,0 (4x H_{alq}) ppm.



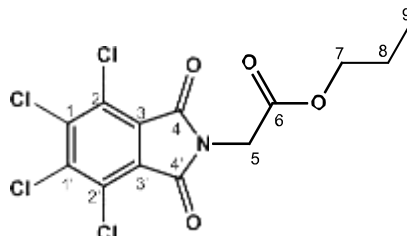
Secbutil-2-(1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**11u**). Rendimento: 77%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 30-31°C. RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) δ = 7,88 (dd, J = 5,4, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7,74 (dd, J = 5,4, 3,0 Hz, 2H, H_{Ar}), 4,91 (m, J = 6,3 Hz, 1H, CH), 4,41 (s, 2H, CH_2), 1,58 (m, 2H, CH_2), 1,22 (d, J = 6,3 Hz, 3H, CH_3), 0,88 (t, J = 7,5 Hz, 3H, CH_3) ppm. RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) δ = 167,6, 167,0 (2 x C=O), 134,3, 132,1, 123,7 (3 x C_{Ar}), 74,4, 39,2, 28,8, 19,4, 9,6 (5x H_{alq}) ppm.



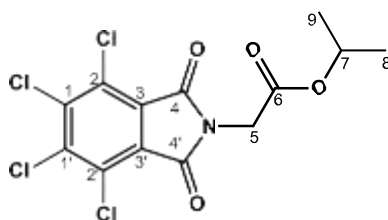
Metil-2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**12o**). Rendimento: 92%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 190-192°C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ = 4,45 (s, 2H, CH_2), 3,78 (s, 3H, CH_3) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) δ = 167,1, 162,8 (2 x C=O), 140,6, 130,1, 127,7 (3 x C_{Ar}), 53,0, 39,4 (2 x H_{alq}) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Eyada, 1994).



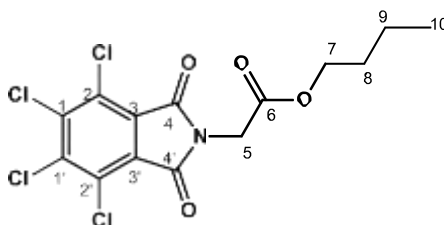
Etil-2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**12p**). Rendimento: 90%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 198-199°C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,43 (s, 2H, CH_2), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H, CH_2), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H, CH_3) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166,6, 162,9$ (2 x C=O), 140,5, 130,1, 127,7 (3 x C_{Ar}), 62,3, 39,6, 14,2 (3 x H_{alq}) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Eyada, 1994).



Propil-2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**12q**). Rendimento: 89%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 149-150 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4,44 (s, 2H, CH_2), 4,14 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH_2), 1,68 (m, $J = 7,4$ Hz, 2H, CH_2), 0,94 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3). RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166,7, 162,9$ (2 x C=O), 140,6, 130,1, 127,7 (3 x C_{Ar}), 67,8, 39,5, 22,0, 10,3 (4 x H_{alq}) ppm.

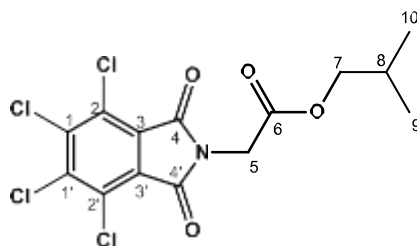


Isopropil-2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**12r**). Rendimento: 86%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 165 °C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 5,20 - 4,90$ (m, 1H, CH), 4,39 (s, 2H, CH_2), 1,27 (d, $J = 6,3$ Hz, 6H, CH_3) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166,1, 162,9$ (2 x C=O), 140,5, 130,1, 127,7 (3 x C_{Ar}), 70,4, 39,8, 21,8 (3 x H_{alq}) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Eyada, 1994).

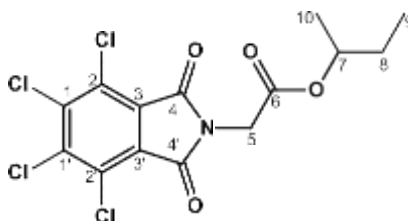


Butil-2-(4,5,6,7-tetracloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**12s**). Rendimento: 90%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 112-114°C. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) $\delta = 4,43$ (s, 2H, CH_2), 4,18 (t, $J = 6,7$ Hz, 2H, CH_2), 1,69 – 1,54 (m, 2H, CH_2), 1,48 – 1,23 (m, 2H, CH_2), 0,93 (t, $J = 7,4$ Hz, 3H, CH_3) ppm. RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) $\delta = 166,7, 162,9$ (2 x C=O), 140,5,

130,1, 127,7 (3 x C_{Ar}), 66,2, 39,5, 30,6, 19,1, 13,7 (5 x H_{alq}). Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Eyada, 1994).



Isobutil-2-(4,5,6,7-tetracoloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**12t**). Rendimento: 89%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 130-131 °C. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ = 4,45 (s, 2H, CH₂), 3,96 (d, *J* = 6,6 Hz, 2H, CH₂), 2,03 – 1,71 (m, 1H, CH), 0,93 (d, *J* = 6,7 Hz, 6H, CH₃) ppm. RMN ¹³C (126 MHz, CDCl₃) δ = 166,7, 162,9 (2 x C=O), 140,5, 130,1, 127,7 (3 x C_{Ar}), 72,2, 39,5, 27,8, 19,0 (4 x H_{alq}) ppm. Os dados completos foram considerados próximos aos descritos em Ref (Eyada, 1994).



Secbutil-2-(4,5,6,7-tetracoloro-1,3-dioxoisindolin-2-il)acetato (**12u**). Rendimento: 86%; aspecto físico: sólido branco; p.f: 146-148 °C. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ = 4,92 (m, *J* = 6,3 Hz, 1H, CH), 4,40 (s, 2H, CH₂), 1,67 – 1,50 (m, 2H, CH₂), 1,24 (d, *J* = 6,3 Hz, 3H, CH₃), 0,90 (t, *J* = 7,5 Hz, 3H, CH₃) ppm. RMN ¹³C (101 MHz, CDCl₃) δ = 166,3, 162,9 (2 x C=O), 140,5, 130,1, 127,7 (3 x C_{Ar}), 74,9, 39,7, 28,8, 19,4, 9,6 (5 x H_{alq}) ppm.

7.4 Teste ADMET *in silico*

Os parâmetros farmacocinéticos ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolismo, Excreção e Toxicidade) dos compostos finais que apresentam os melhores valor de CIM, foram analisados utilizando ferramentas eletrônicas de acesso livre, como SwissADME (www.swissadme.ch) e pkCSM (<https://biosig.lab.uq.edu.au/pkcsm/prediction>). Essas ferramentas oferecem uma análise abrangente das propriedades farmacocinéticas e toxicológicas dos compostos, sendo essenciais na avaliação de novos candidatos para uso terapêutico.

Neste estudo, a predição desses parâmetros foi baseada na Regra dos Cinco de Lipinski, uma dIVetriz amplamente reconhecida na química medicinal para avaliar a viabilidade de

compostos como potenciais fármacos. A Regra dos Cinco considera fatores como lipofilicidade, peso molecular e o número de doadores e aceptores de ligações de hidrogênio, que são fundamentais para a absorção e permeabilidade dos compostos.

Com o uso do SwissADME, foi possível realizar uma análise detalhada da lipofilicidade (expressa como LogP), solubilidade em água, permeabilidade intestinal e outras propriedades físico-químicas. O pkCSM, por sua vez, forneceu predições sobre a toxicidade. A combinação dessas ferramentas possibilita uma avaliação robusta e detalhada, identificando compostos com perfis farmacocinéticos favoráveis.

7.5 Avaliação da atividade antimicrobiana

A atividade antimicrobiana *in vitro* de trinta e um compostos finais foi avaliada contra microrganismos da American Type Culture Collection (ATCC) e do Laboratório de Micologia (LM) – bactérias Gram-(+) (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e LM 01) e Gram-(–) (*Escherichia coli* ATCC 25922, e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 25853), leveduras (*Candida albicans* ATCC 76485 e LM 65, e *C. tropicalis* ATCC 13803 e LM 303) e fungos filamentosos (*Aspergillus flavus* ATCC 4603, e *A. niger* ATCC 6275) – utilizando o método de microdiluição em caldo para determinar os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM), de acordo com os documentos M07-A10 e M27-A3 de Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Cloranfenicol e Fluconazol foram usados como controles antimicrobianos contra bactérias e fungos, respectivamente. Todos os experimentos foram feitos em triplicata.

7.5.1 Atividade antimicrobiana *in vitro* do composto **9k**

O composto **9k** foi avaliado quanto à sua atividade antimicrobiana *in vitro* contra um painel de microrganismos da ATCC, incluindo bactérias Gram-(+) (*Bacillus subtilis* ATCC 19659 and *Staphylococcus aureus* ATCC 25923) e Gram-(–) (*Klebsiella pneumoniae* Clinicamente Isolada (CI), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027 e *Salmonella typhimurium* ATCC 14028), leveduras (*Candida albicans* ATCC 14057, *C. glabrata* ATCC 90030, *C. tropicalis* ATCC 750, *Cryptococcus gattii* ATCC 56990, *Saccharomyces cerevisiae* ATCC 2601 and *Prototheca* CI 401AD), e fungos filamentosos (*Aspergillus flavus* CI, *A. fumigatus* CI, *A. niger* CI e *A. terreus* ATCC 10020) pelo método de microdiluição em caldo para determinar os valores de CIM, de acordo com os documentos M07-A10, M27-A3 e M38-A2 de CLSI. Os agentes antimicrobianos de controle usados contra bactérias, leveduras e fungos

filamentosos foram Imipenem, Fluconazol e Anfotericina B, respectivamente. Todos os experimentos foram feitos em triplicata.

7.6 Mecanismo de ação antifúngico

O mecanismo de ação do composto **3b** em cepas de *C. albicans* ATCC 76485 foi investigado por ensaios de sorbitol e ergosterol. A determinação dos valores de CIM do composto **3b** na presença de sorbitol ou ergosterol foi realizada usando o método de microdiluição em caldo. Nestes ensaios, 100 µL de SDB, suplementado com sorbitol (0,8 M) ou ergosterol (400 µg mL⁻¹), foi distribuído em 96 poços em forma de “U” de uma placa de microtitulação. Em seguida, 100 µL de concentrações seriais (1024, 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8, 4, 2, 1 e 0,5 µg mL⁻¹) do composto **3b** foram adicionados à placa. Finalmente, 10 µL de suspensão fúngica foram adicionados à placa. Ao mesmo tempo, controles de viabilidade fúngica (100 µL de SDB com sorbitol ou ergosterol e 100 µL de água destilada estéril com 10 µL de suspensão fúngica) foram conduzidos. Caspofungina e fluconazol foram usados como controles positivos. Os ensaios foram incubados a 35 ± 2 °C por 24-48 h. Todos os experimentos foram feitos em duplicata (Bhattacharya, 2020; Frost, 1995).

7.7 Teste de associação (CHECKERBOARD)

O efeito combinado do composto **3b** com Cloranfenicol foi estudado em cepas de *S. aureus* ATCC 25923 e *P. aeruginosa* ATCC 25853. Neste ensaio, 100 µL de *Sabouraud Dextrose Broth* (SDB) foram distribuídos em 96 poços em forma de “U” de uma placa de microtitulação. Em seguida, 50 µL de concentrações estabelecidas (CIM x 8, CIM x 4, CIM x 2, CIM, CIM ÷ 2, CIM ÷ 4, CIM ÷ 8) do composto **3b** (A) foram adicionados na direção vertical, e 50 µL de concentrações estabelecidas de Cloranfenicol (B) foram adicionados na direção horizontal. Finalmente, 10 µL de suspensão bacteriana foram adicionados, previamente ajustados para um tubo de padrão de McFarland 0,5. Os ensaios foram incubados a 35 ± 2 °C por 3-5 dias. Então, após a incubação, a Concentração Inibitória Fracionária (CIF) foi calculada, onde $CIF_A = CIM_{A+B}/CIM_A$ e $CIF_B = CIM_{B+A}/CIM_B$. Em seguida, foi calculado o Índice de Concentração Inibitória Fracionária (ICIF), onde $ICIF = CIF_A + CIF_B$, ICIF: $\text{sinergia} \leq 0,5 < \text{adição} \leq 1 < \text{indiferença} \leq 4 < \text{antagonismo}$ (Balouiri, 2016; Bassolé, 2012).

7.8 Avaliação da toxicidade sobre larvas de *Artemia salina*

A toxicidade *in vitro* foi avaliada segundo método adaptado relatado por Sousa *et al.* (2024). Em aquário retangular de 3 L de capacidade e usando luz de 20 W a uma altura de 20 cm da superfície da água, 1 g de cistos de *A. salina* foram colocados em 1 L de solução salina (30 g L⁻¹, pH ~ 8), arejada, a 27 °C por 48 h. A toxicidade foi avaliada nas concentrações de 125, 250 e 375 µg mL⁻¹. Para tanto, foram preparadas soluções estoque na concentração de 12,5 mg mL⁻¹ para cada composto, das quais foram capturados volumes de 50, 100 e 150 µL, adicionados aos tubos e, se necessário, completados com DMSO 150 µL (3%). Em seguida, 100 µL (2%) de Tween 80 foram adicionados e completados com solução salina 5 mL. Em seguida, dez náuplios de *A. salina* foram colocados dentro de cada tubo. Após 24 h, o número de náuplios vivos foi contado. Séries de concentração (125, 250 e 375 µg mL⁻¹) de solução de dicromato de potássio foram usadas como controle positivo. Dois controles negativos também foram preparados, um contendo apenas solução salina e outro contendo solução salina com 3% de DMSO e 2% de Tween 80. Todos os experimentos foram feitos em triplicata. Os dados são expressos em termos de porcentagem de mortalidade versus concentração da amostra. A concentração letal mediana (CL₅₀) foi estimada usando a equação de regressão linear.

7.9 Difração de raios x em monocristal

A medição de difração foi realizada no Núcleo de Química de Heterociclos (NUQUIMHE-UFSM), usando um difratômetro Bruker D8 VENTURE equipado com um goniômetro KAPPA de quatro círculos equipado com um detector de área PHOTON II CPAD usando radiação Mo K α ($\lambda = 0,71073$ Å). As correções de absorção foram realizadas usando métodos de varredura múltipla. A estrutura foi resolvida pelo programa SHELXL e refinada com base no método dos mínimos quadrados de matriz completa usando o programa SHELXL (Sheldrick, 2008). Parâmetros de deslocamento anisotrópico para átomos não hidrogênio foram aplicados. A projeção ORTEP da estrutura molecular foi gerada usando o programa ORTEP-3 (Farrugia, 2012).

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- ABDEL-HAFEZ, S. H; SAADA, H. A; ALYA, M. R. E. Synthesis of selenium-containing amino acid analogues and their biological study. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*, v. 37, n.3, p. 261–269, 2011.
- AKHTAR, M; LEE, Y. Organocatalyzed Synthesis of Highly Functionalized Phthalimides via Diels–Alder Reaction Employing Two Dienophiles. *The journal of organic chemistry*, v.85, 23, p. 15129–15138, 2020.
- ANGELI, A. *et al.* Evaluation of Thio- and Seleno-Acetamides Bearing Benzenesulfonamide as Inhibitor of Carbonic Anhydrases from Different Pathogenic Bacteria. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 21, 2020.
- BALOUIRI, M.; SADIKI, M.; IBNSOUDA, S.K. Methods for *in vitro* evaluating antimicrobial activity: a review. *J. Pharm. Anal*, v.6, p.71–79, 2016.
- BARBAROSSA, A. *et al.* Benzothiazole-Phthalimide Hybrids as Anti-Breast Cancer and Antimicrobial Agents. *Antibiotics*, v. 12, n. 12, 2023.
- BARROS, A. G. Avaliação ADMET de substâncias. *BIOINFO*, v. 3, p. 25, 2023.
- BASSOLÉ, I.H.N.; JULIANI, H.R. Essential oils in combination and their antimicrobial properties. *Molecules*, v.17, p.3989–4006, 2012
- BERGMANN, E.D.; KALUSZYNER, A. Reaction products of primary β -hydroxyamines with carbonyl compounds: XVI condensation of carbonyl compounds with 4-hydroxy- and 4-mercaptobutylamine. *Rec. Trav. Chim*, v.78, p.331–336, 1959.
- BHATTACHARYA, S.; SAE-TIA, S.; FRIES, B.C. *Candidiasis* and mechanisms of antifungal resistance. *Antibiotics*, v.9, p.312, 2020.
- BOYD, R. Selenium stories. *Nature Chemistry*. v. 3, 2011.
- CANTOR, A. H. *et al.* Efficacy of selenium in selenium compounds and feedstuffs for prevention of pancreatic fibrosis in chicks. *The Journal of Nutrition*, v. 105, n. 1, p. 106–111, 1975.
- CECHINEL FILHO, V; CAMPOS, F E CORRÊA, R. Aspectos químicos e potencial terapêutico de imidas cíclicas: uma revisão da literatura. *Química Nova*, v. 26, n. 2, p. 230-241, 2003.
- CHIRIAC, I; NECHIFOR, M; TANASĂ, F. Formamide, a novel challenging reagent for the direct synthesis of non-n-substituted cyclic imides. *Revue Roumaine de Chimie*, v. 52, p. 883–886, 2007.
- CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard – Tenth Edition. CLSI document M07-A10. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.

CLSI. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved Standard – Third Edition. CLSI document M27-A3. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

CLSI. Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Filamentous Fungi; Approved Standard – Second Edition. CLSI document M38-A2. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2008.

CZECZOT, M. A. *et al.* 8-Mercaptoguanine-based inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis* dihydroneopterin aldolase: synthesis, *in vitro* inhibition and docking studies. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, v. 36, n.1, p. 847-855, 2021.

DURAIRAJU, P. *et al.* Synthesis and *in vitro* Antimicrobial Evaluation of Photoactive Multi—Block Chalcone Conjugate Phthalimide and 1,8-Naphthalimide Novolacs. **Polymers**, v. 13, 2021.

EGAN, W. J.; MERZ, K. M.; BALDWIN, J. J. Prediction of drug absorption using multivariate statistics. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 43, n. 21, p. 3867–3877, 2000.

EYADA, H. A. Synthesis of some 4,5,6,7-tetrachlorophthalimido containing benzoxazole, benzimidazole, benzoxazine, and carbamate moieties. **Al-Azhar Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.13, p.93-103, 1994.

FARRUGIA LJ. WinGX and ORTEP for Windows: an update. **J Appl Cryst**, v.45, p.849–854, 2012.

FATHY, A. Y. *et al.* Synthesis of Some New Phthalimides as Anti-metabolic Agents with Chemotherapeutic Effects. **British Journal of Pharmaceutical Research**, v.4, n.16, p. 1923-1936, 2014.

FREITAS, S. *et al.* Synthesis of diaryl selenides using electrophilic selenium species and nucleophilic boron reagents in ionic liquids. **Green Chemistry**, v.13, p.2931–2938, 2011.

FROST, D.J.; BRANDT, K.D.; CUGIER, D.; GOLDMAN, R. A whole-cell *Candida albicans* assay for the detection of inhibitors towards fungal cell wall synthesis and assembly. **J. Antibiot**, v.48, p.306–310, 1995.

GHOSE, A. K.; VISWANADHAN, V. N.; WENDOLOSKI, J. J. A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 1, n. 1, p. 55–68, 1999.

HALAH A. S.; MOHAMMED H. Synthesis and Preliminary Biological Activity Evaluation of New N- Substituted Phthalimide Derivatives. **Iraqi Journal of Pharmaceutical Science**, v. 29, n. 1, 2020.

HANG, XU. *et al.* Design, synthesis and biological evaluation of novel semicarbazoneselenochroman-4-ones hybrids as potent antifungal agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 29, 2019.

HARGREAVES, M. K.; PRITCHARD, J. G.; DAVE, H. R. Cyclic Carboxylic Monoimides (Review). **Chemical Review**, v.70, n.4, p. 439-469, 1970.

HERAVI, M. M.; SHOAR, R.H.; PEDRAM, L. Synthesis of N-arylphthalimides catalyzed by 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octane [DABCO] in solventless system. ***Journal of Molecular Catalysis A: Chemical***, v. 231, p. 89-91, 2005.

HOMSI, A; KASIDEH, A. Synthesis of some N-phthalimide derivatives and Evaluation their Biological Activity. ***The Pharmaceutical and Chemical Journal***, v. 2, n 3, p. 33-41, 2015.

JELALI, H. *et al.* An Efficient Synthesis of Phthalimides and Their Biological Activities, ***Polycyclic Aromatic Compounds***, 2020.

KATHURIA V., PATHAK D. Synthesis And Anticonvulsant Activity Of Some N-Substituted-Phthalimide Analogs. ***The Pharma Innovation***, v.1, n 10, p. 55-59, 2012.

KLAYMAN, D.L.; GRIFFIN, T.S. Reaction of selenium with sodium borohydride in protic solvents. A Facile Method for the introduction of selenium into organic molecules. ***Journal of the American Chemical Society***, v. 95, p. 197-199, 1973.

KONG. X; HE.Z.; ZHANG. Y.; UM. L.; LIANG. C.; CHEN. B.; JING.X.; CAMMIDGE. A. N. A mesogenic triphenylene-perylene-triphenylene triad. ***Organica Letters***, v. 13, n. 4, p.764-667, 2011. doi: 10.1021/ol103018v

KUSHWAHA; KAUSHIK. Recent Advances and Future Prospects of Phthalimide Derivatives. ***Journal of Applied Pharmaceutical Science***, v. 6, n. 03, p.159-171, 2016.

LESK, A; NUDELMAN, A. Acetyl Bromide-Alcohols as Convenient Reaction Systems for: a) Removal of N-tert-Boc, N-Cbz And N-Ac Protective Groups, b) Esterifications and Transesterifications, c) Debenzylation of Aryl-O-Benzyl Ethers, ***Synthetic Communications***, v.29, n.8, p.1405-1408, 1999.

LIMA, L. L. *et al.* O renascimento de um fármaco: talidomida. ***Química Nova***, v.24, n.5, p.683-688, 2001.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. ***Advanced Drug Delivery Reviews***, v. 23, n. 1–3, p. 3–25, 1997.

LOBO, H. R; SINGH, B. S; SHANKARLING, G. S. Deep eutectic solvents and glycerol: a simple, environmentally benign and efficient catalyst/ reaction media for synthesis of N-aryl phthalimide derivatives. ***Green Chemistry Letters and Reviews***, v. 5, n. 4, p. 487-533, 2021.

LUIS, J. A. S. *et al.* Combined structure- and ligand-based virtual screening aiding discovery of selenoglycolicamides as potential multitarget agents against Leishmania species. ***Journal of Molecular Structure***, v. 1198, 2019.

MAEGAWA, Y *et al.* Transesterification of α -Amino Esters Catalyzed by a Tetranuclear Zinc Cluster: $Zn_4(OCOCF_3)_6$. ***Letters***, p. 137-141, 2011.

MUHAMMAD, R. *et al.* Flow Injection-High Resolution-Mass Spectrometry (FI-HR-ESI-MS) Method for the Screening of Antimicrobial Pharmaceutical Drugs and Compounds against *Klebsiella pneumoniae*. ***European Journal of Pharmaceutical Sciences***, v.157, 2021.

- NAGESWARA R, *et al.* Synthesis and microbial evaluation of amino acid anti metabolites. ***Creative Journal of Pharmaceutical Research***, v. 3, n. 1, p. 16-29, 2017.
- NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2013. Disponível em: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/> Acesso em: 09 de set de 2021.
- NAYAB, P. *et al.* Synthesis, spectroscopic studies of novel N-substituted phthalimides and evaluation of their antibacterial, antioxidant, DNA binding and molecular docking studies. ***Bangladesh Journal Pharmacol***, v. 10, p.703-713, 2015.
- OLIVEIRA, R. F. *et al.* Synthesis, *in silico* Study and Antimicrobial Evaluation of New Diesters Derived from Phthaloylglycine. ***Journal Brazilian Chemical Society***, v. 31, n. 5, p. 953-962, 2020.
- OTHMAN, I. M. M. *et al.* Novel phthalimide based analogues: design, synthesis, biological evaluation, and molecular docking studies, ***Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry***, v.34, p. 1259-1270, 2019.
- PAGLIARI, A.B *et al.* Supramolecular packing of a series of N-phenylamidas and the role of NH...O=C interactions. ***ACS Omega***, v.3, p.13850–13861, 2018.
- PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Introdução à espectroscopia, tradução 4^a ed, 2010.
- PHATAK, P. *et al.* Synthesis, antitubercular evaluation and molecular docking studies of phthalimide bearing 1,2,3-triazoles. ***Synthetic communications***, v.49, n.16, p.2017–2028, 2019.
- RAFFETIN, A.; COURBIN, V.; JULLIEN, V.; DANNAOUI, E. *In vitro* Combination of Isavuconazole with Echinocandins against Azole-Susceptible and-Resistant Aspergillus spp. ***Antimicrobial agents and chemotherapy***, v. 62, n. 1, p. e01382-17, 2018.
- RANI, A. *et al.* Microwave-Assisted Highly Efficient Route to 4-Aminoquinoline-Phthalimide Conjugates: Synthesis and Anti-Tubercular Evaluation. ***Chemistry Select***, v.2, p. 10782 – 10785, 2017.
- RIZWAN, A. *et al.* Investigation of DNA binding and molecular docking propensity of phthalimide derivatives: *in vitro* antibacterial and antioxidant assay. ***Journal of Analytical Science and Technology***, v.10, 2019.
- ROCHA, J. *et al.* Biological and chemical interest in selenium: a brief historical account. ***The Free Internet Journal for Organic Chemistry***, p. 457- 491, 2017.
- SANKARA, V; ENGELSB, M. S. E. Synthesis, biological evaluation, molecular docking and *in silico* ADME studies of phenacyl esters of N-Phthaloyl amino acids as pancreatic lipase inhibitors. ***Future Journal of Pharmaceutical sciences***, p.276–283, 2018.
- SCHRAUZER, G. N. Anticarcinogenic effects of selenium. ***Cellular and Molecular Life Sciences***. v. 57, n.14, p. 1864-1873, 2000.

- SHAIK, S.; LEE, J-H.; KIM, Y-G. Antifungal, anti-biofilm, and anti-hyphal properties of N-substituted phthalimide derivatives against *Candida* species. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, vol. 14, 2024.
- SHELDRICK GM. A short history of SHELX. *Acta Cryst*, v. A64,p.12–122, 2008.
- SHIBATA, Y.; SASAKI, K.; NISHIMOTO, K.; HASHIMOTO, Y.; IWASAKI, S. Phenylphthalimides with tumor necrosis factor alpha production enhancing activity. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**. v.44, p.156-182, 1996.
- SOUSA, A.P. *et al.* Novel esters derived from 4-hydroxychalcones as potential sunscreens with antimicrobial action. **Synth. Commun**, v.54, p.973–991, 2024
- SOUZA Jr, J. *et al.* Synthesis, Spectroscopic Characterization, DFT Calculations and Preliminary Antifungal Activity of New Piperine Derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 32, n. 3, p. 490-502, 2021.
- SOUZA, H. S *et al.* Synthesis, *in silico* Study and Antimicrobial Evaluation of New Selenoglycolicamides. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, n. 1, p. 188-197, 2018.
- TANINI, D. *et al.* Synthesis of thio- and seleno-acetamides bearing benzenesulfonamide as potent inhibitors of human carbonic anhydrase II and XII. **Bioorganic Chemistry**, v. 89, 2019.
- TEMPESTA, M. S. *et al.* "Phyllanthimide, a New Alkaloid from *Phyllanthus sellowianus*". **Journal of Natural Products**, v. 3, p. 617 - 618, 1988.
- TRINDADE, E. O. *et al.* Synthesis, *in silico* Study and Antimicrobial Activity of New Piperine Derivatives Containing Substituted δ -Esters. **Journal Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 12, p. 2590-2602, 2020.
- UPEGUI, Y. *et al.* Chroman-4-one hydrazones derivatives: synthesis, characterization, and *in vitro* and *in vivo* antileishmanial effects. **Medicinal Chemistry Research**, v. 28, p. 2184-2199, 2019.
- VEBER, D. F. *et al.* Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615–2623, 2002.
- WASFY, A. F. *et al.* Synthesis of novel phthalazine derivatives as pharmacological activities. **Journal of Heterocyclic chemistry**, v. 57, n.1, p. 12-35, 2019.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (OMS). Antimicrobial resistance, 2020 Disponível em<:<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>> Acesso em: 20 de out, 2021.
- YADAVA, P.; KAUSHIKA, C. P.; KUMAR, M.; KUMAR, A. Phthalimide/Naphthalimide containing 1,2,3-triazole hybrids: Synthesis and Antimicrobial Evaluation. **Journal of Molecular Structure**, v.1276, 2023.
- ZHENG, *et al.* Ester Formation via Nickel-Catalyzed Reductive Coupling of Alkyl Halides with Chloroformates. **Organic Letters**, v. 18, p. 6152–6155, 2016.

ZHOU, M.Y.; LI, Y.Q.; XU, X.M. A New Simple and Efficient Synthesis of *N*-Aryl Phthalimides in Ionic Liquid [bmim][PF₆]. ***Synthetic communications***, v. 33, p. 3777-3780, 2003.

APÊNDICES

APÊNDICES

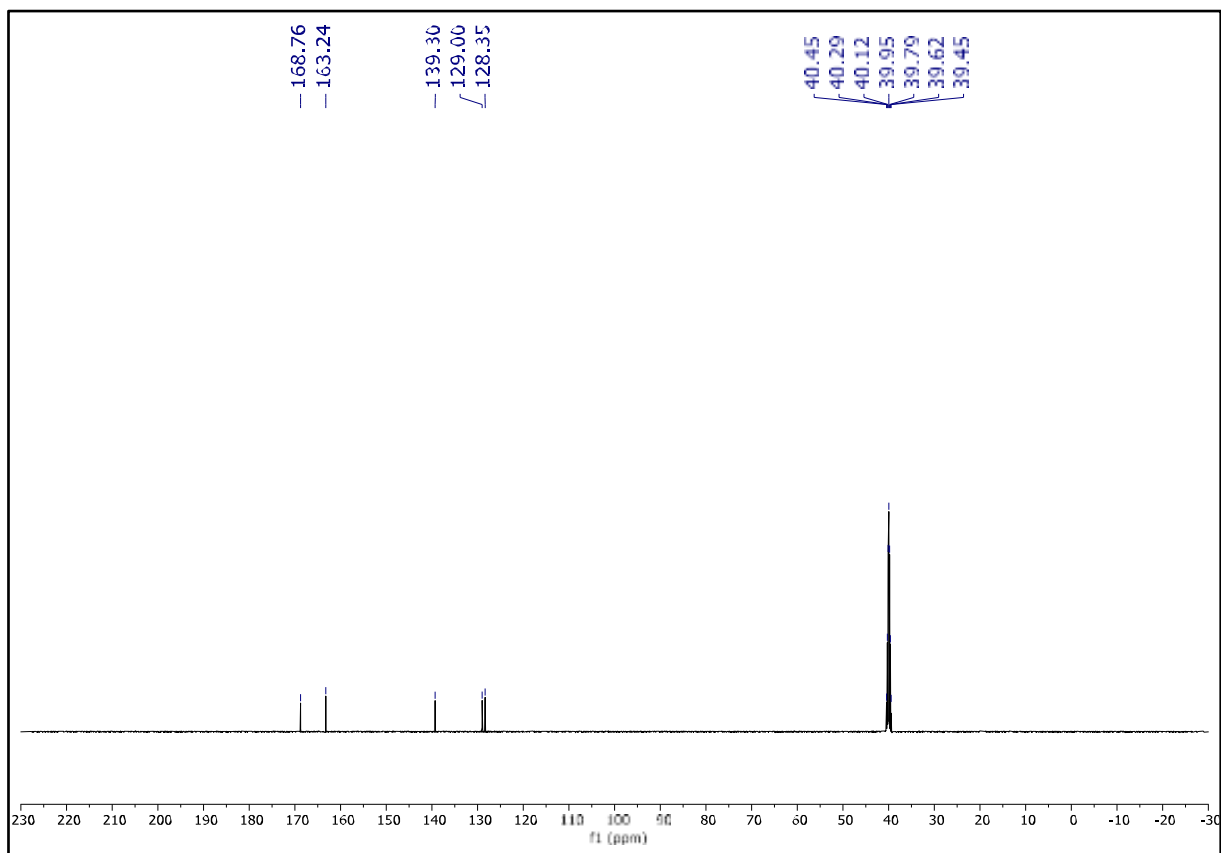
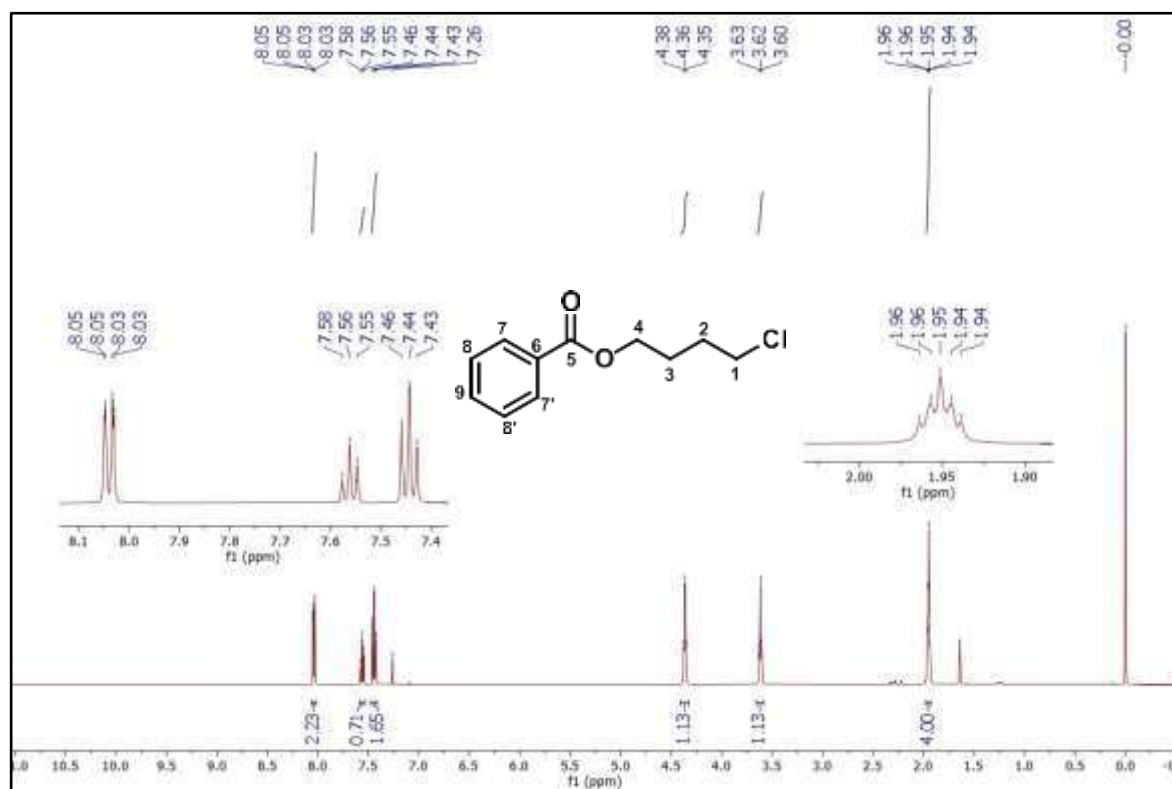
Figura 49 - Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do tetracloroftaloilglicina**Figura 50** - Espectro RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto 2a

Figura 51 - Espectro de RMN ^{13}C (DEPT-135, 126 MHz, CDCl_3) do composto **2a**

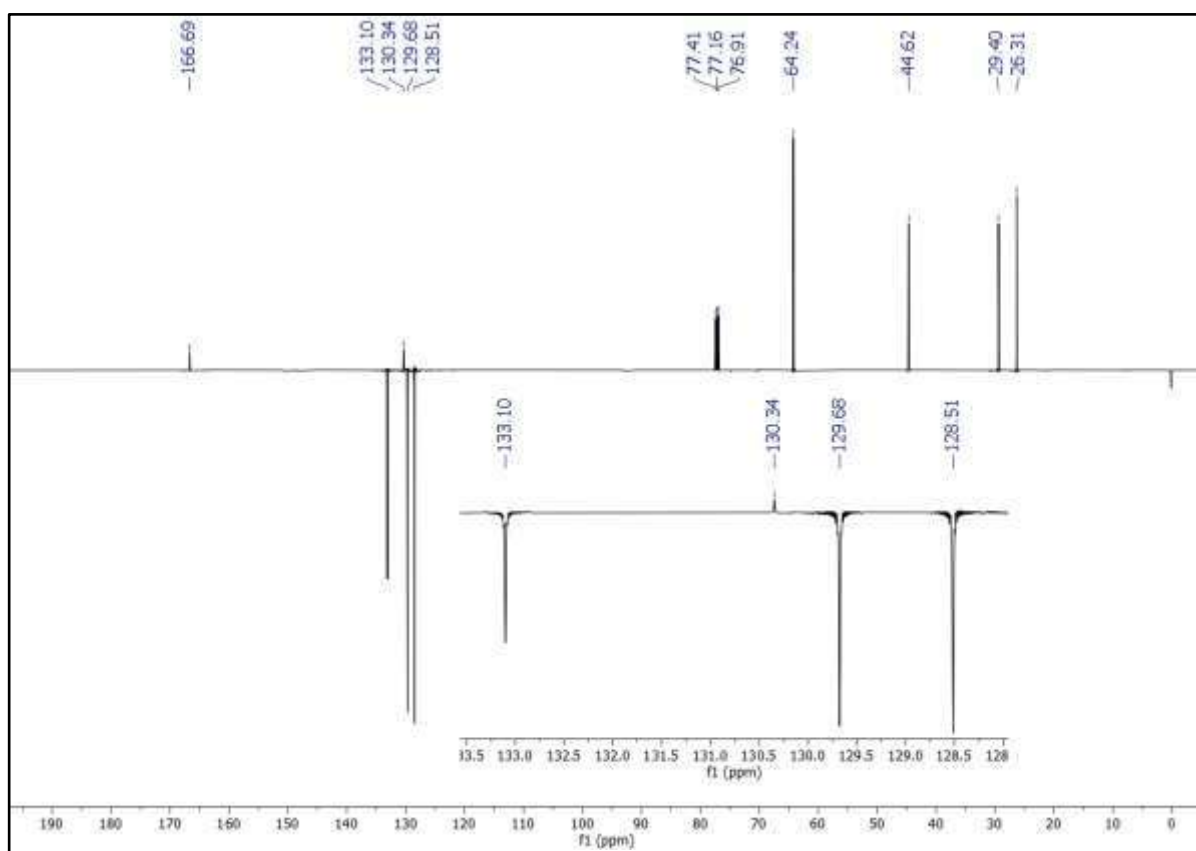


Figura 52 - Espectro RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2b**

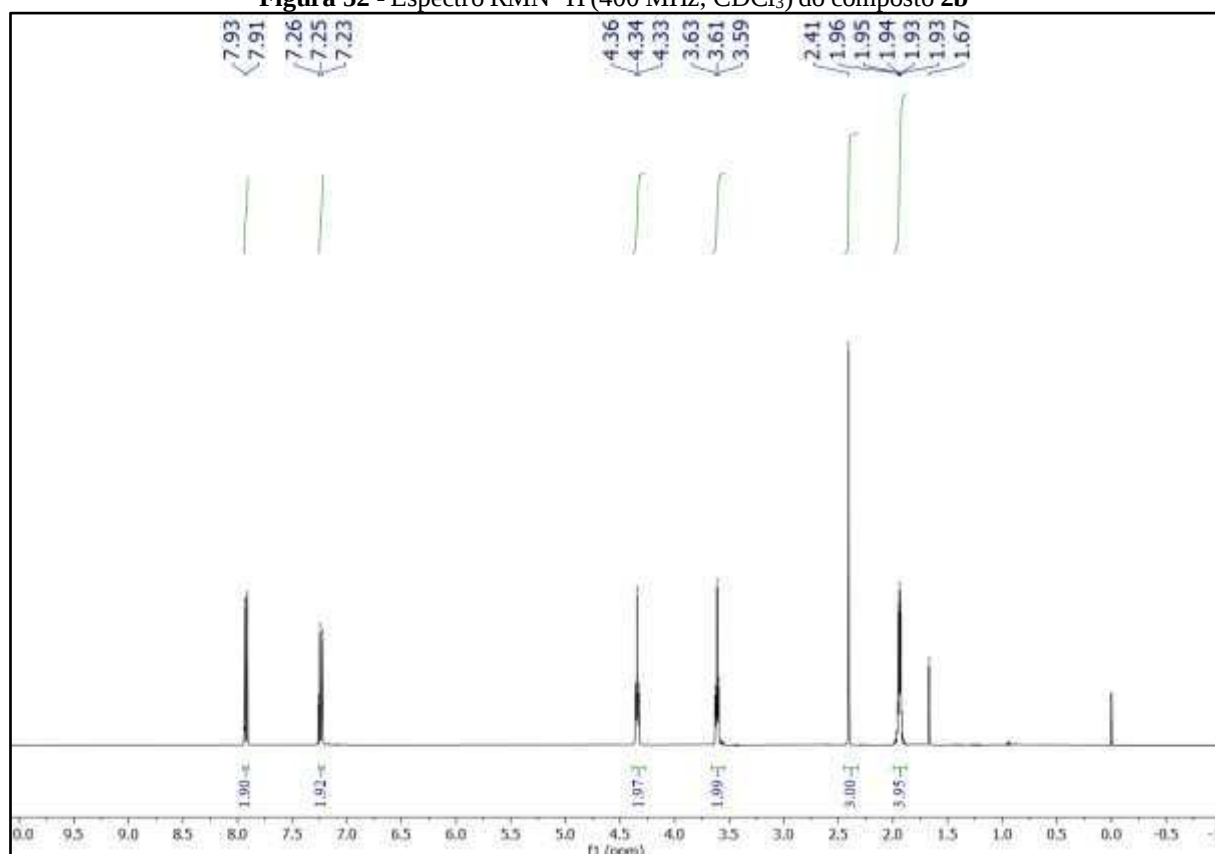


Figura 53 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **2b**

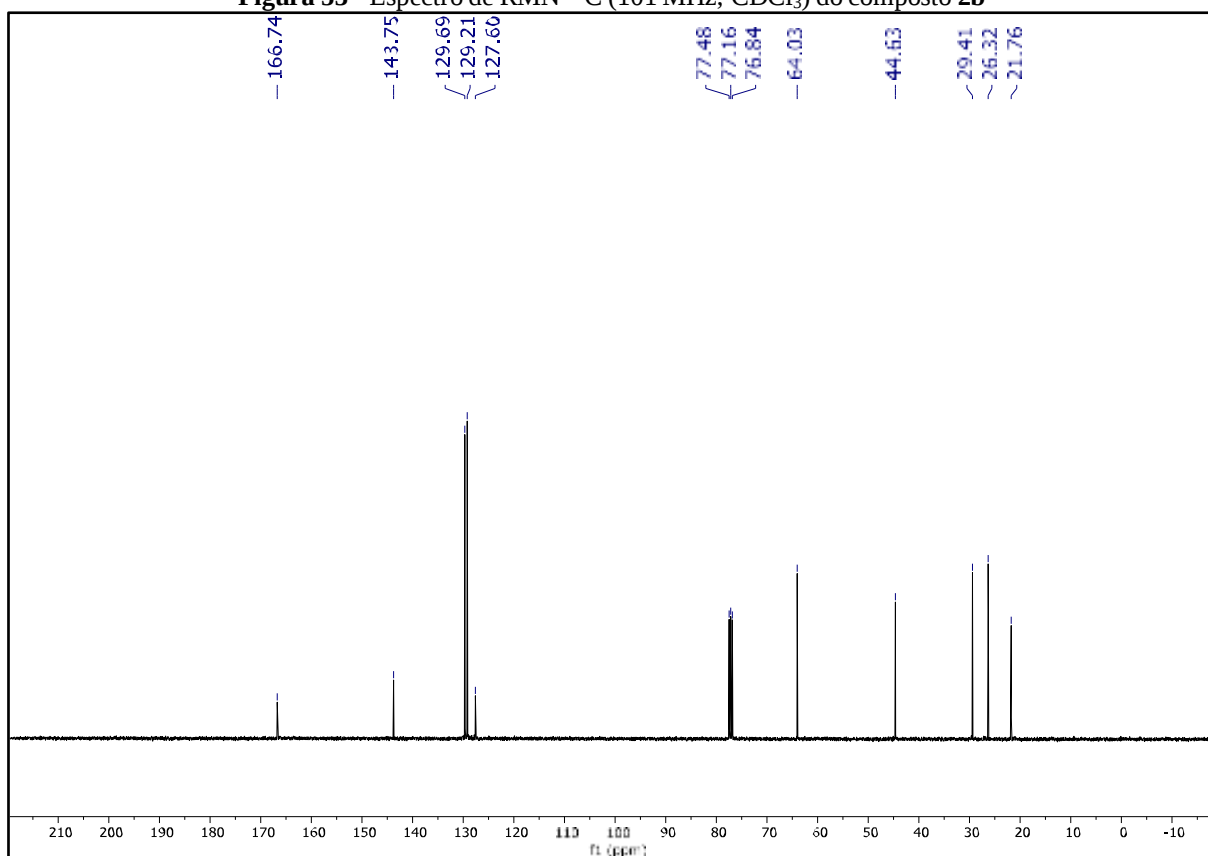


Figura 54 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2c**

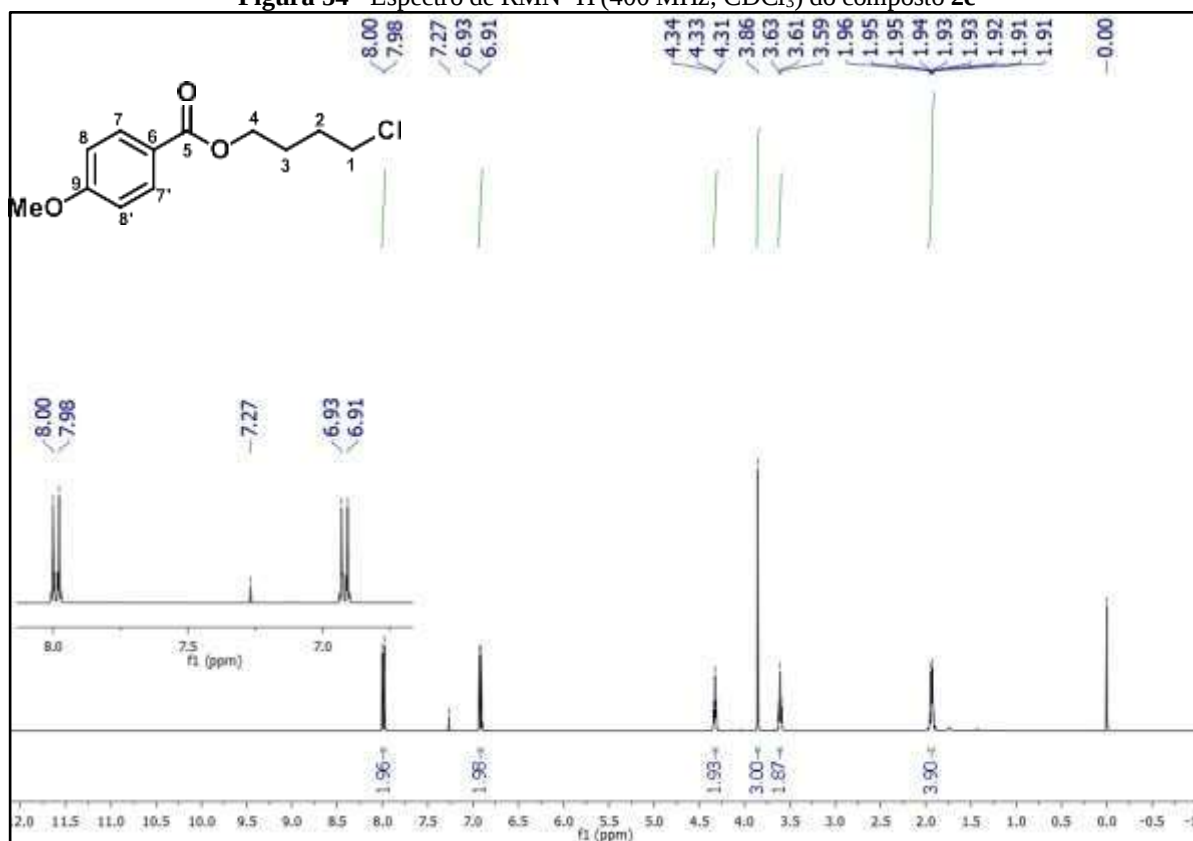


Figura 55 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **2c**

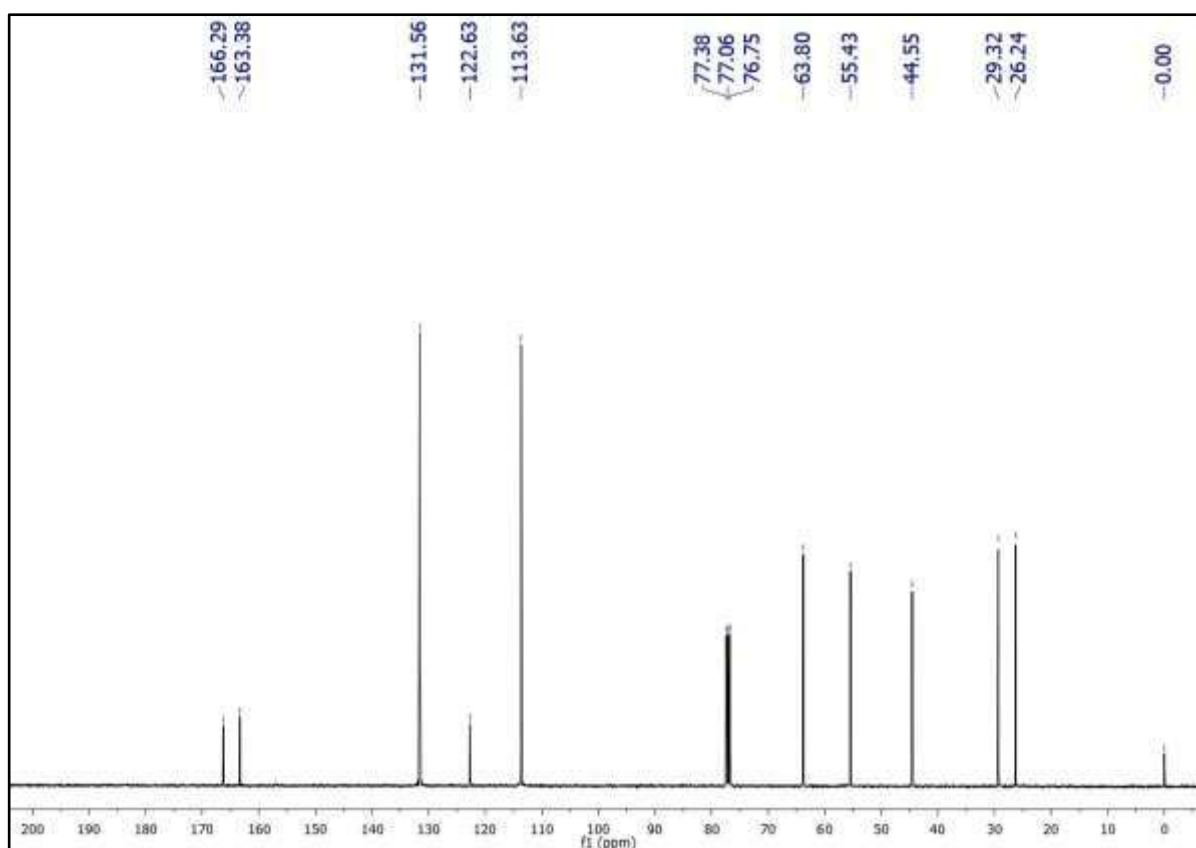


Figura 56 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **2e**

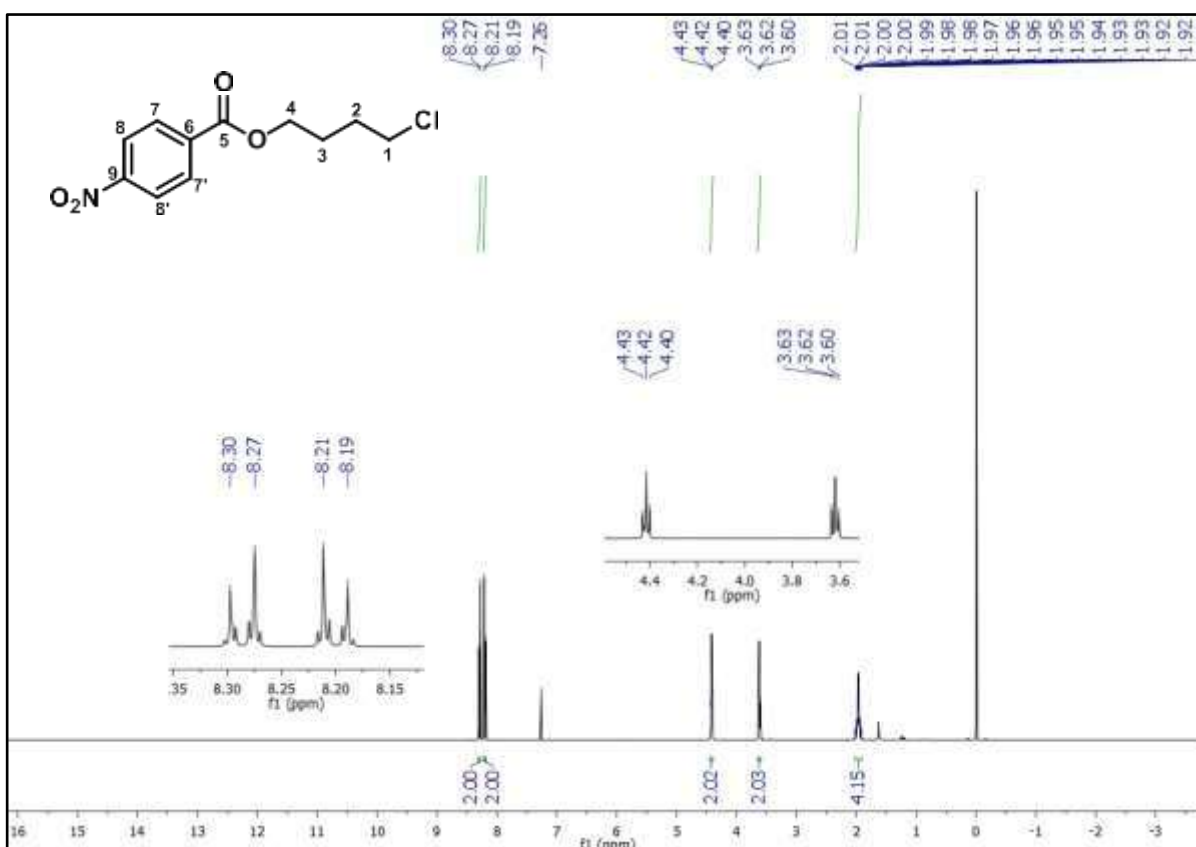


Figura 57 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **2e**

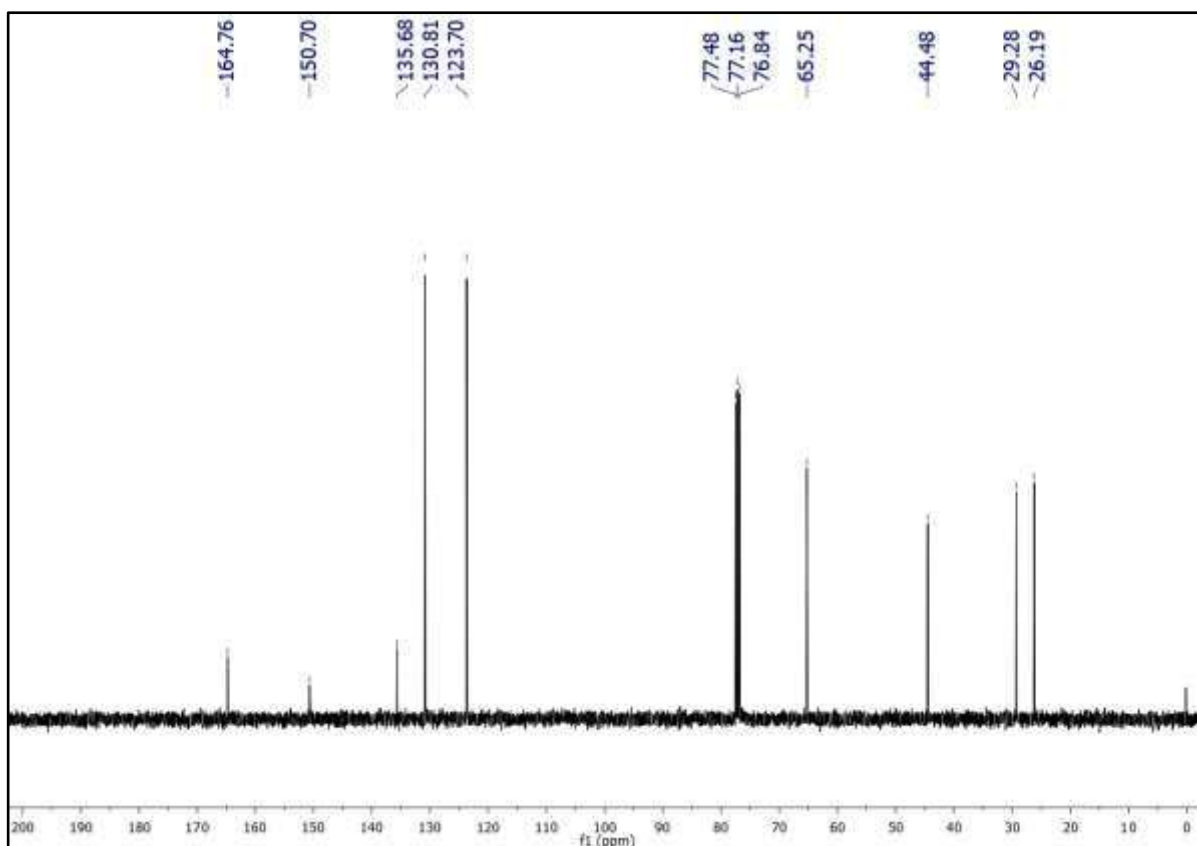


Figura 58 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5f**

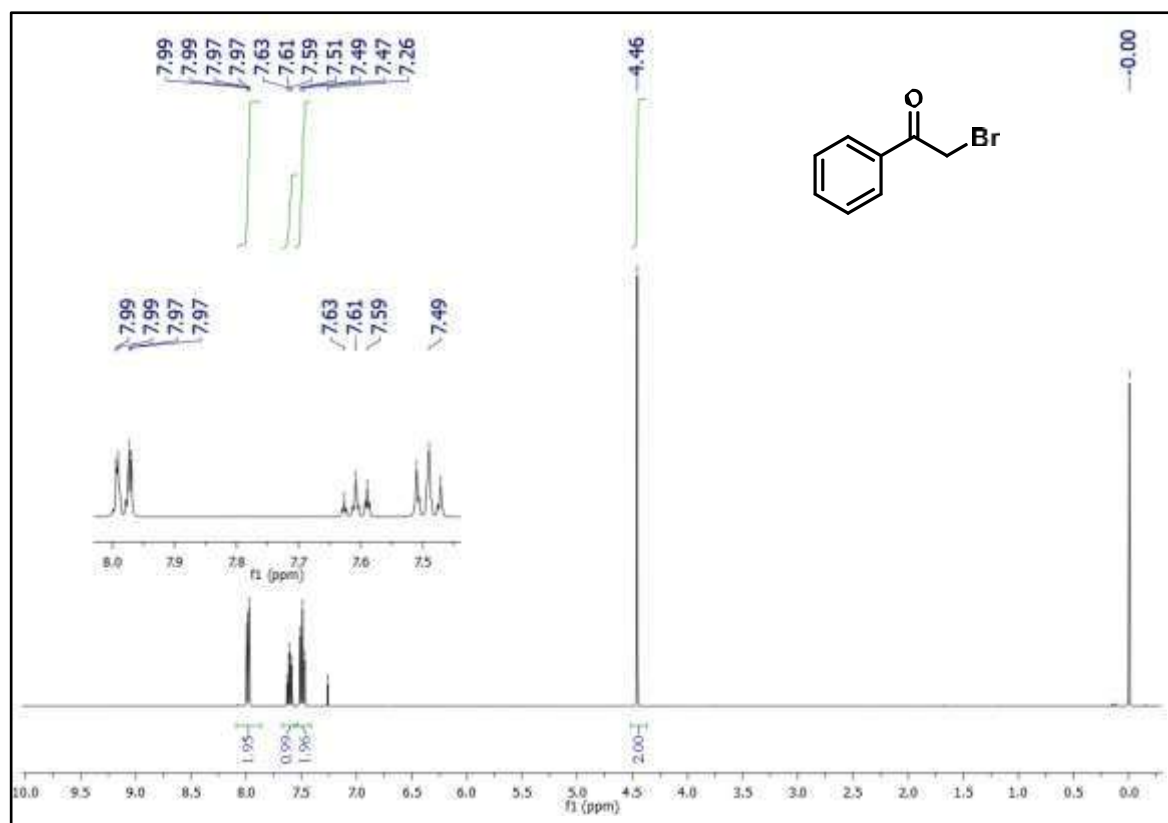


Figura59-Espectro de RMN ^{13}C (APT, 101 MHz, CDCl_3) do composto **5f**

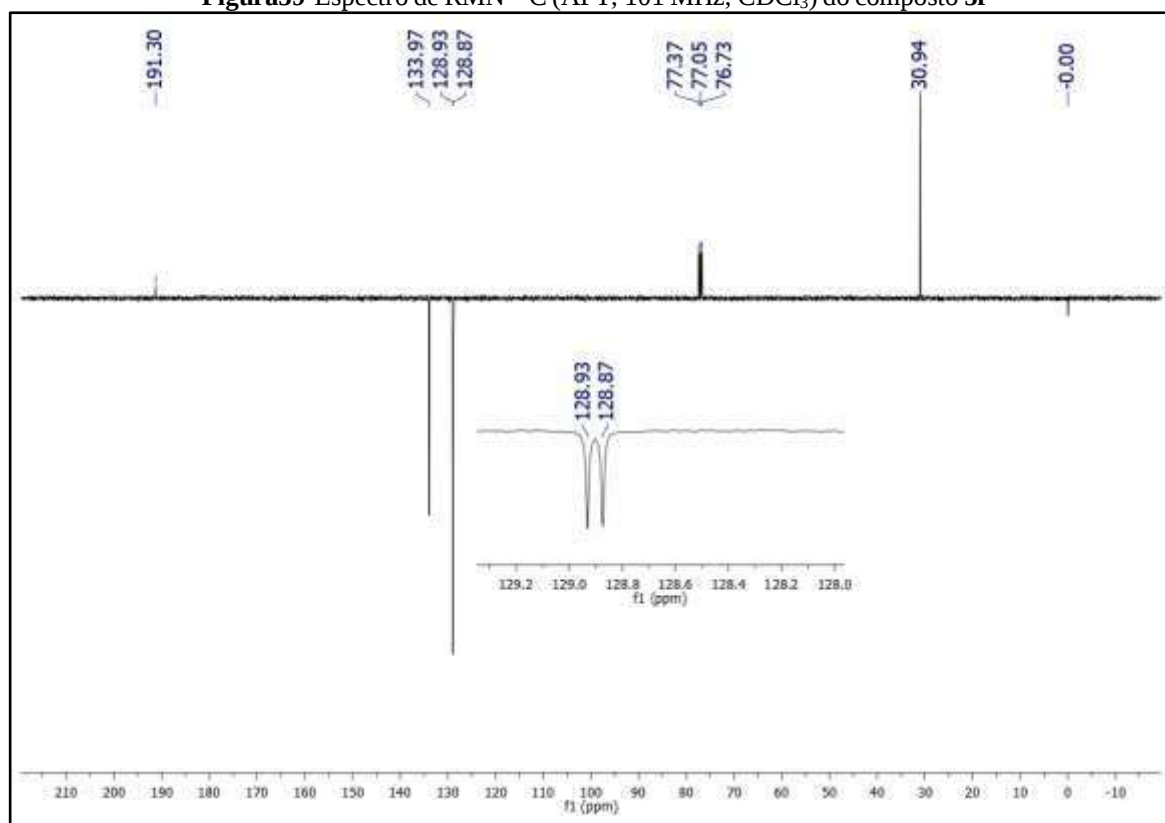


Figura 60 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5g**

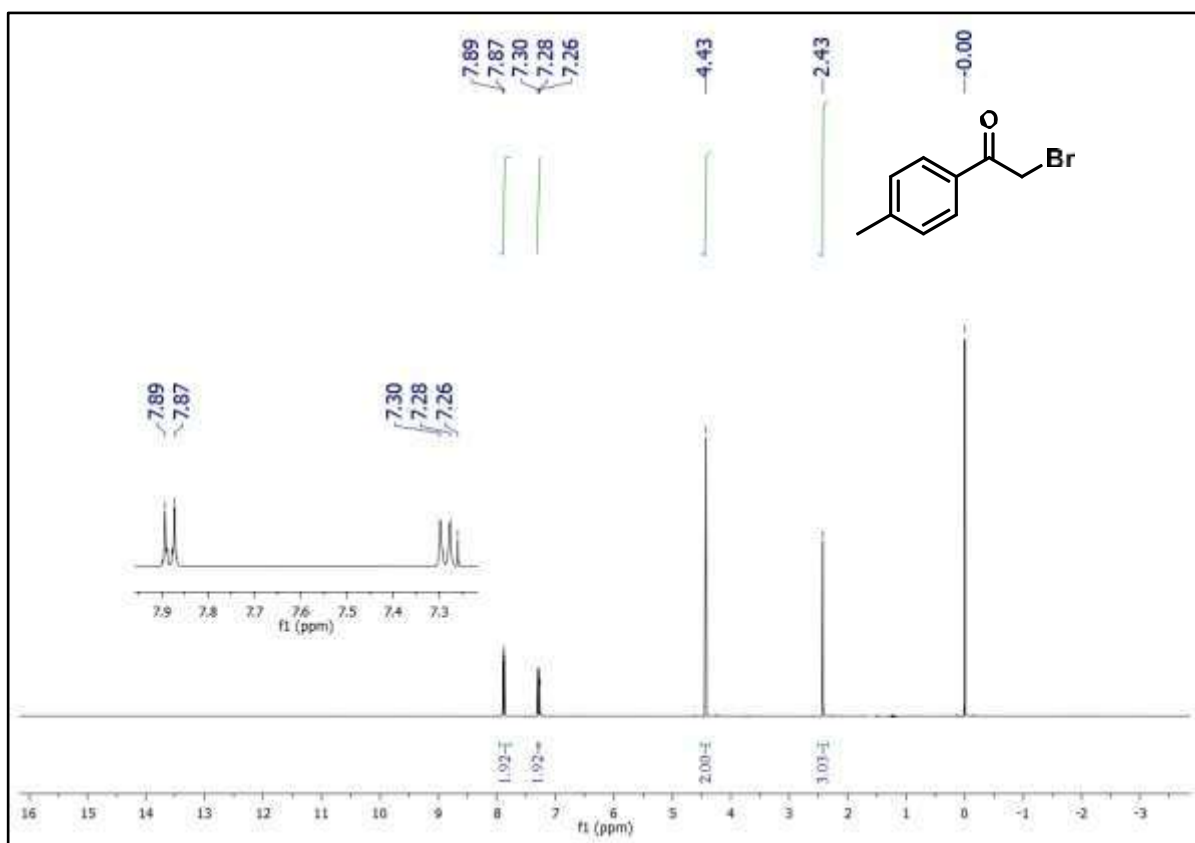


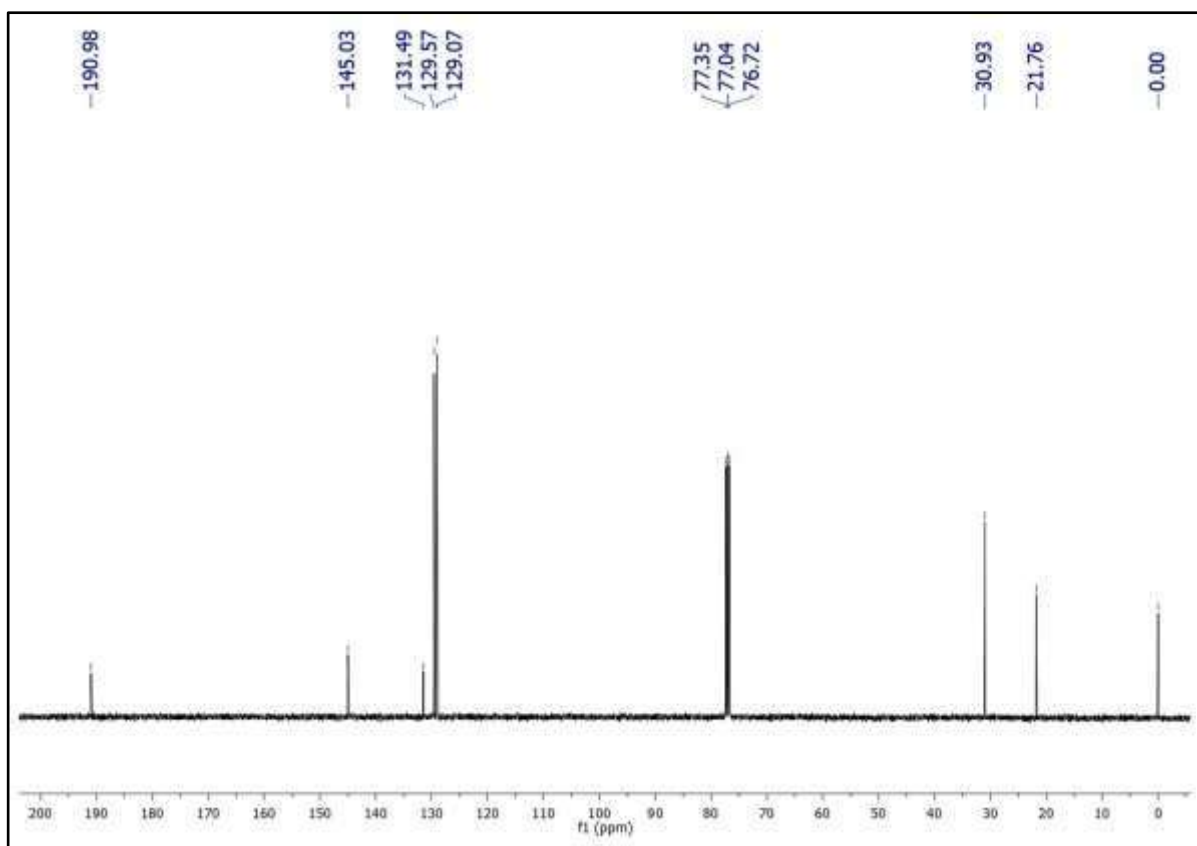
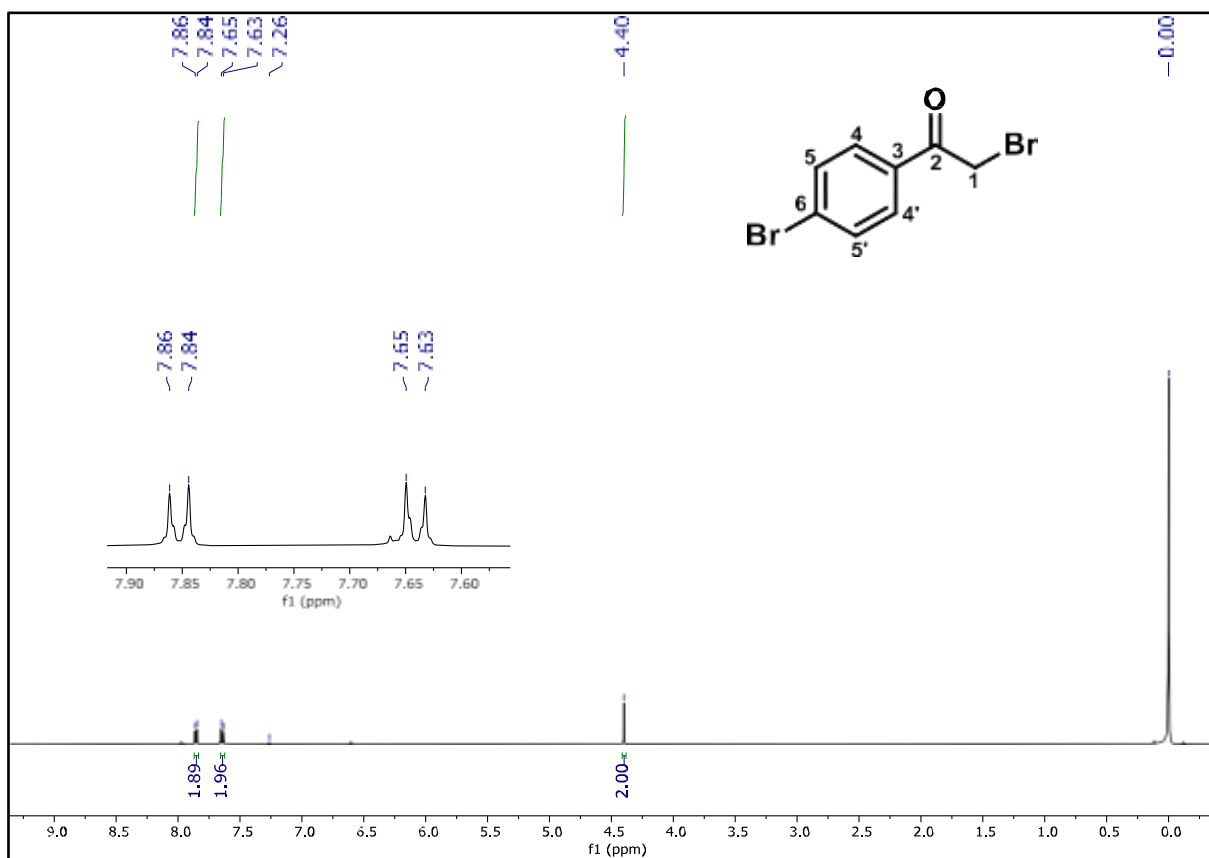
Figura 61 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **5g****Figura 62** - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **5i**

Figura 63 - Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto **5i**

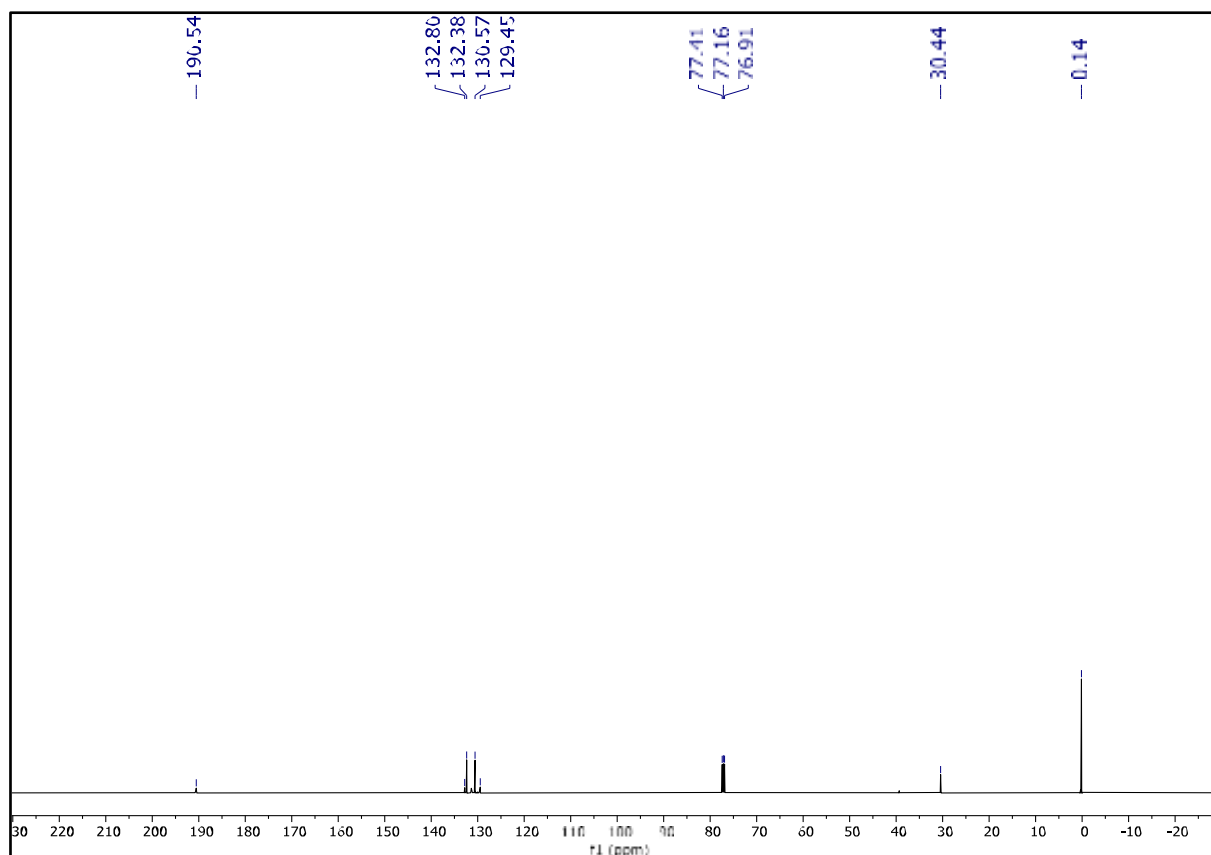


Figura 64 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **5j**

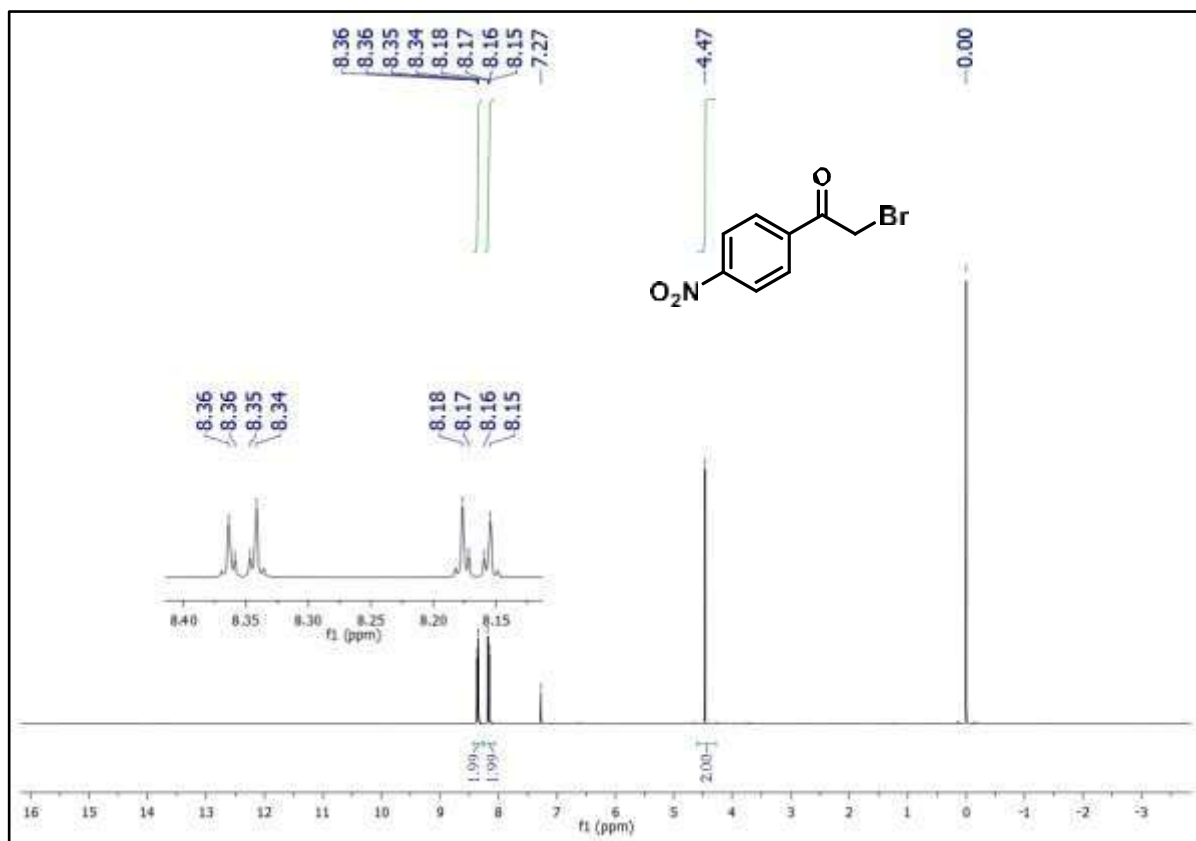


Figura 65 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 101 MHz, CDCl_3) do composto **5j**

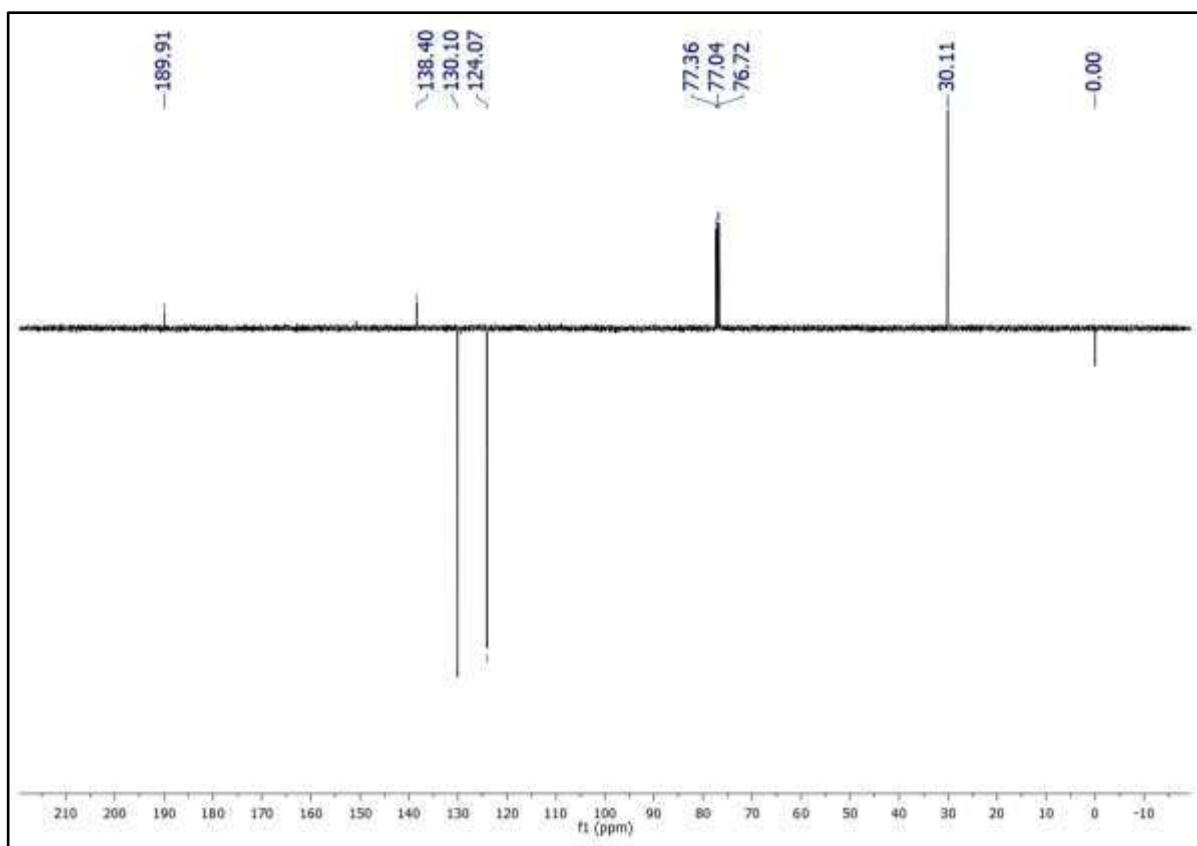


Figura 66 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3a**

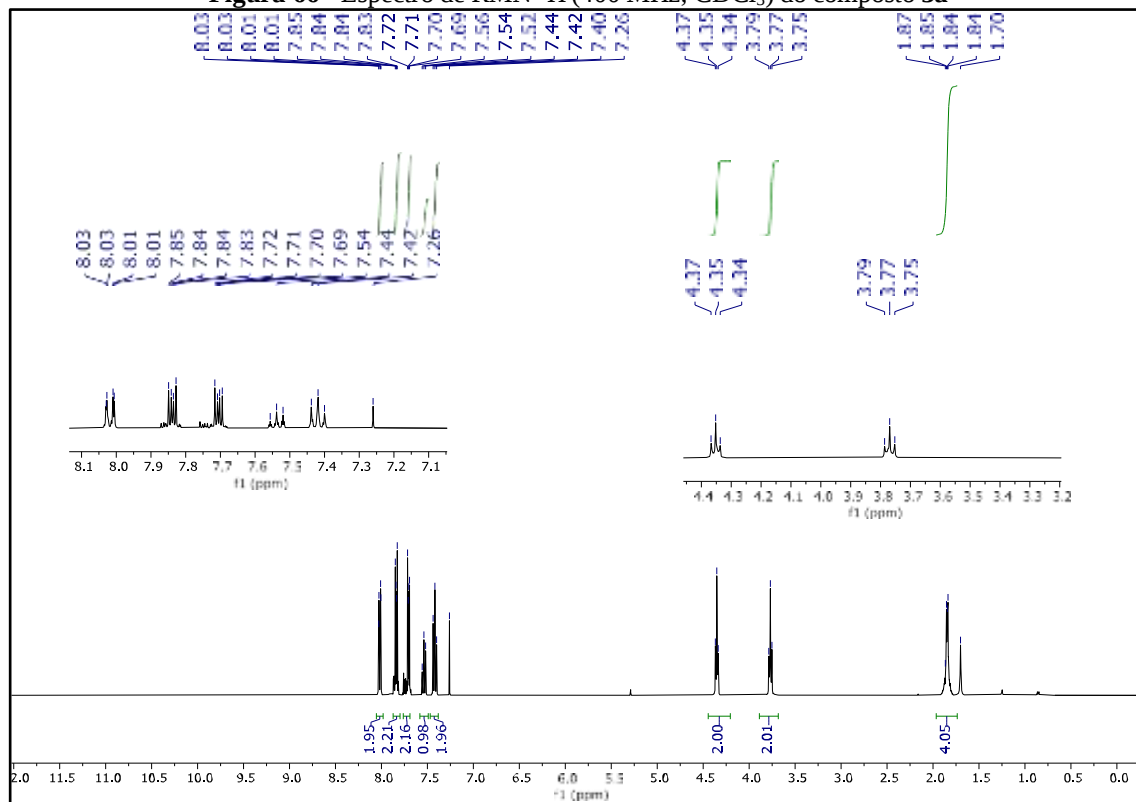


Figura 67 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **3a**

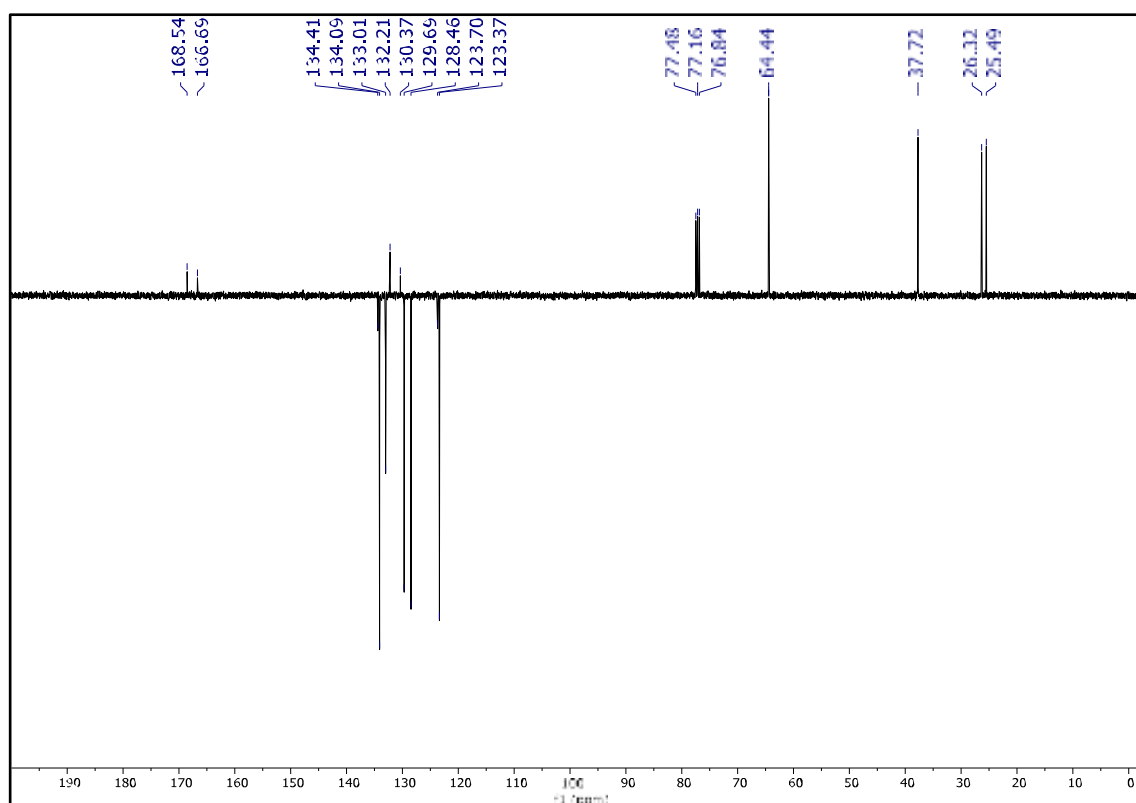


Figura 68 - Espectro de IV (KBr) do composto **3a**

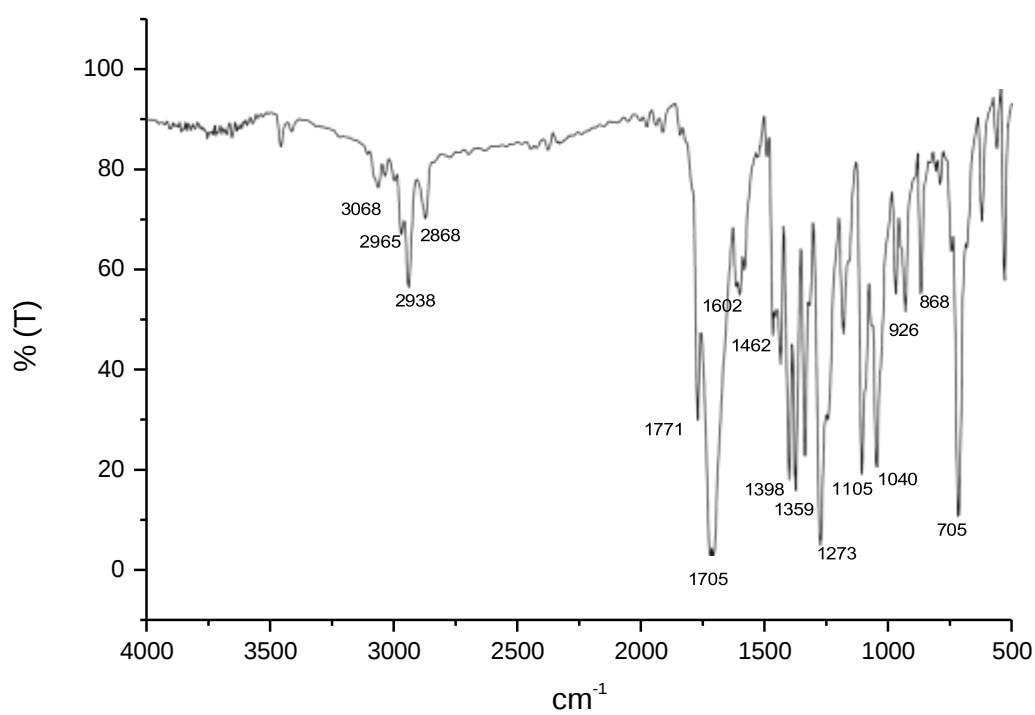


Figura 69 - Espectro HRMS (ESI) do composto **3a**

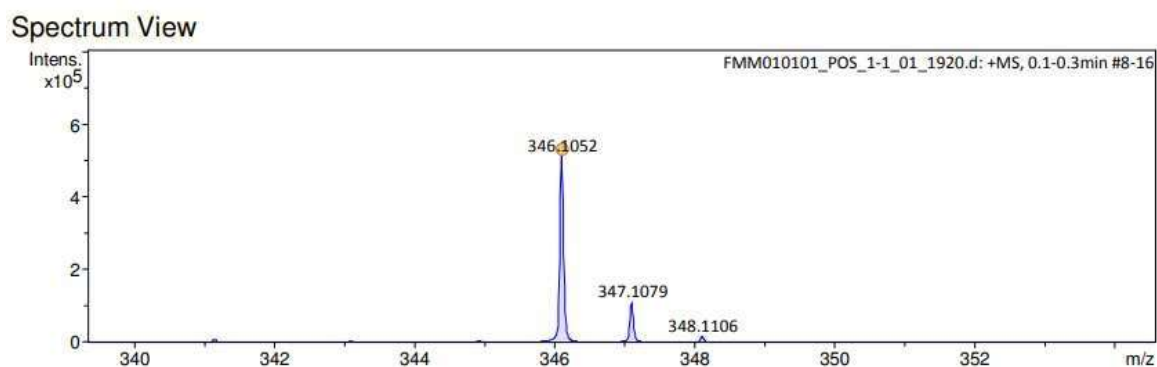


Figura 70 - Espectro de RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) do composto **3b**

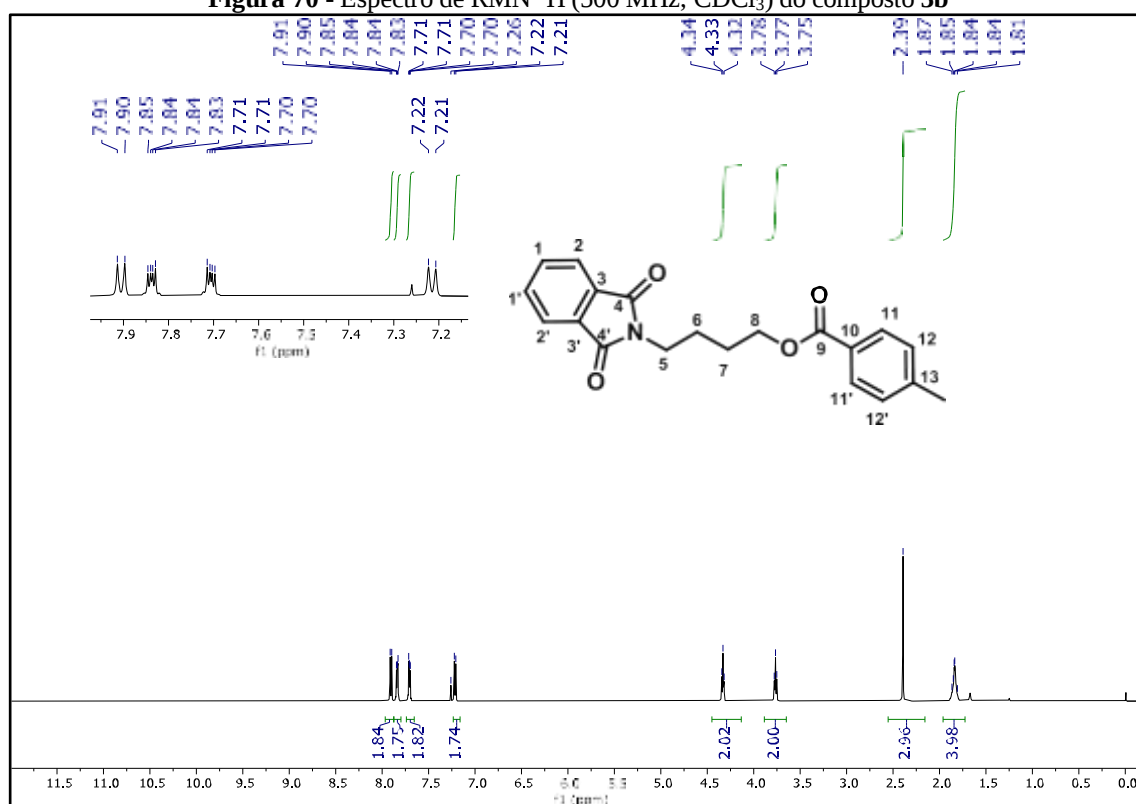


Figura 71 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **3b**

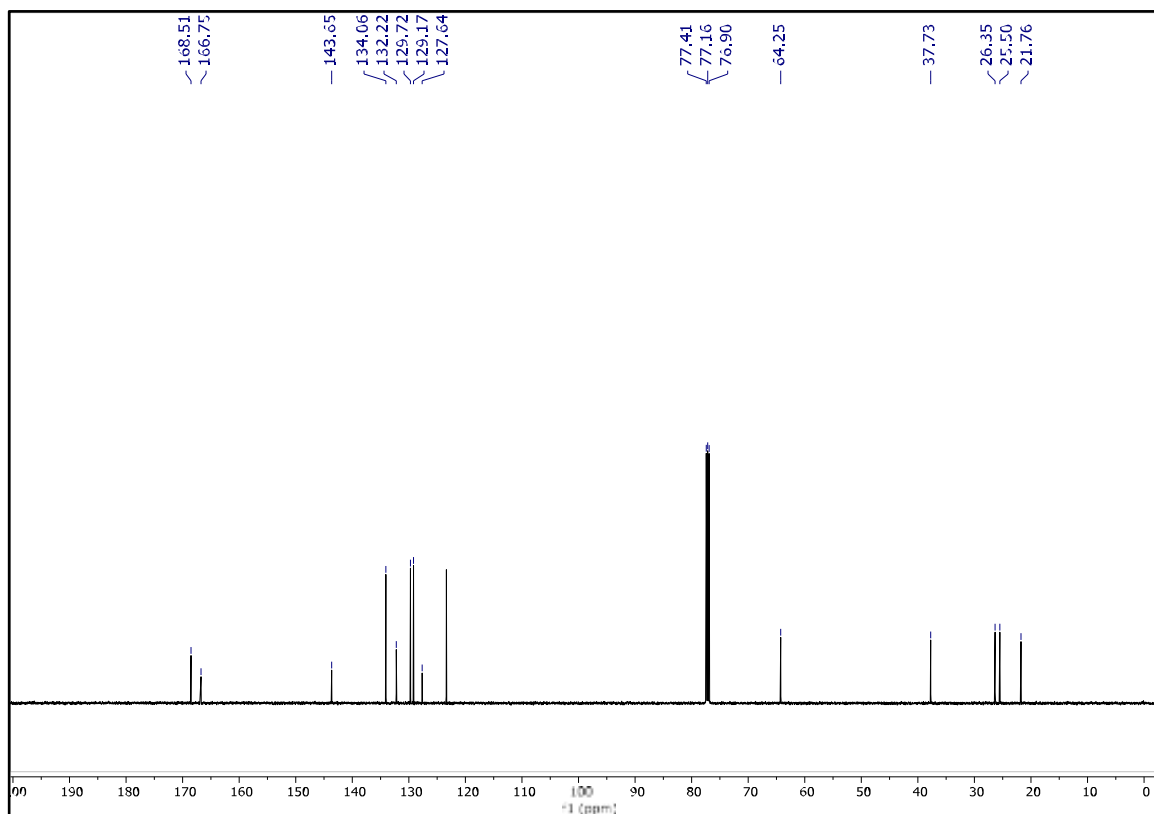


Figura 72 - Espectro de IV (KBr) do composto **3b**

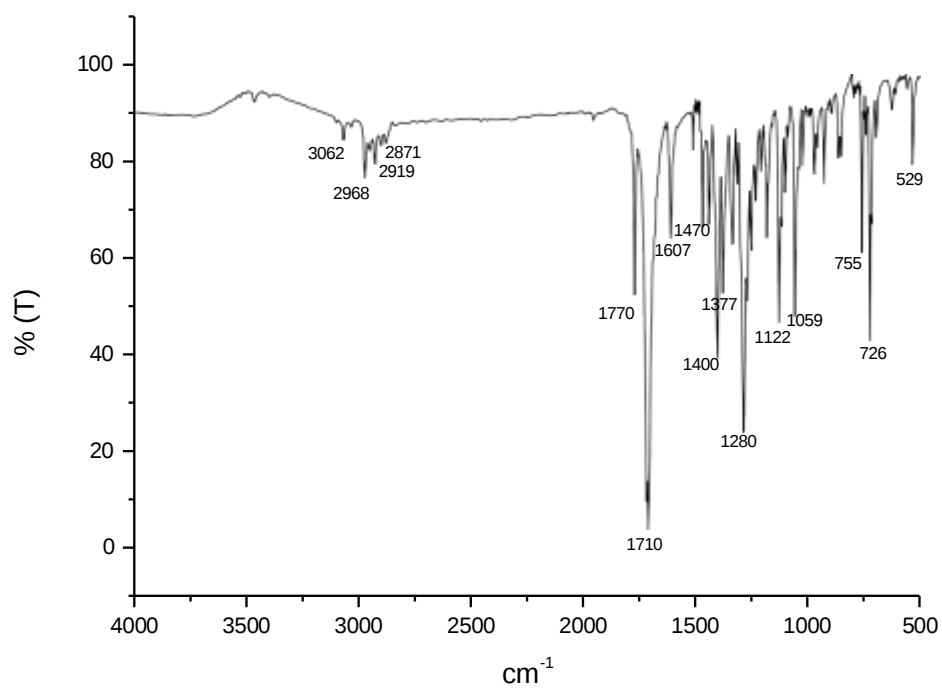


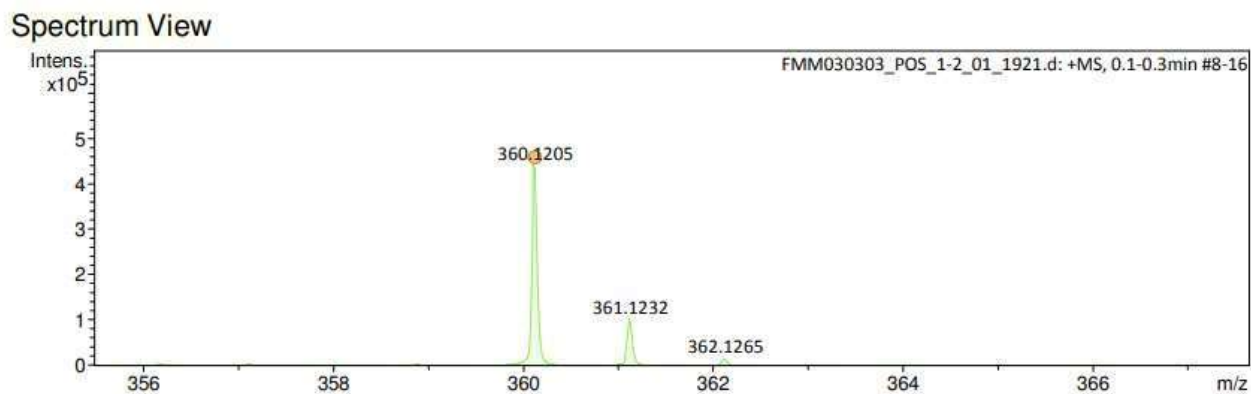
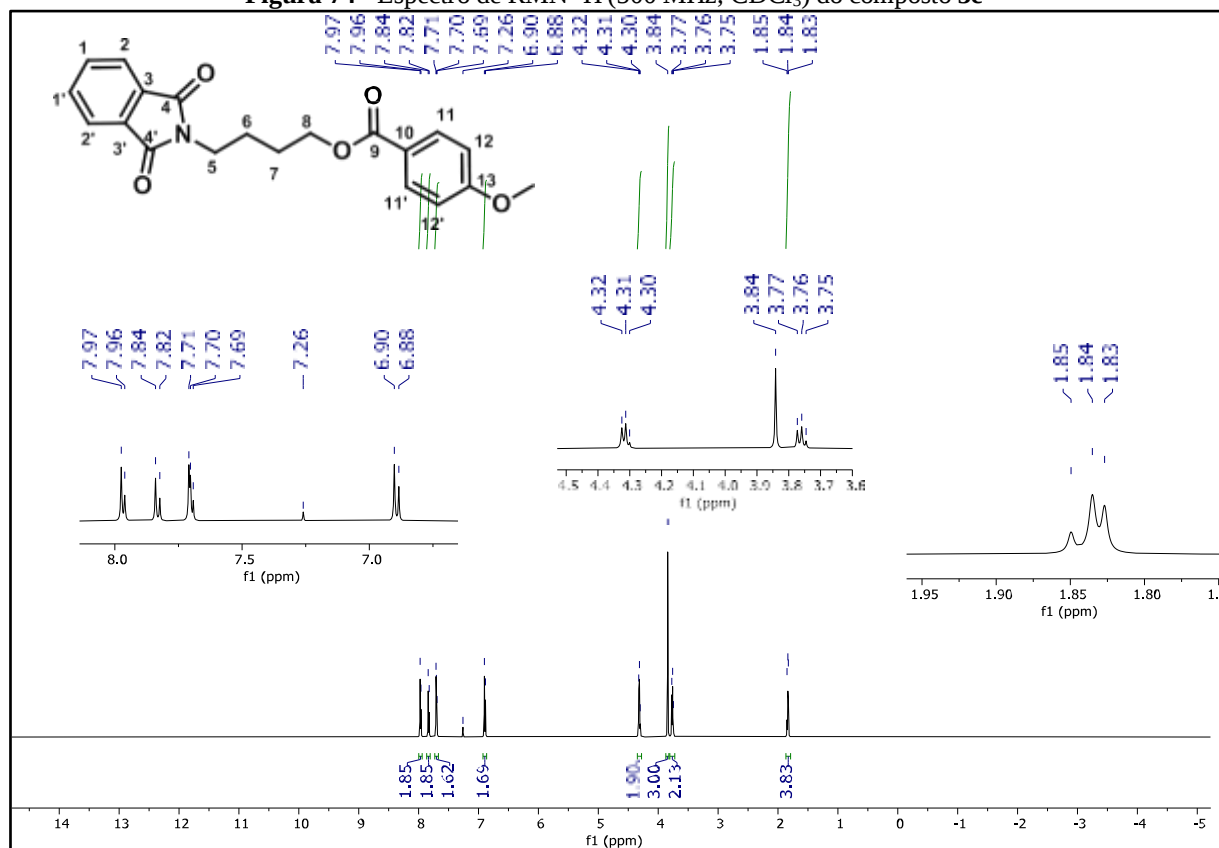
Figura 73 - Espectro HRMS (ESI) do composto **3b****Figura 74** - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **3c**

Figura 75 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **3c**

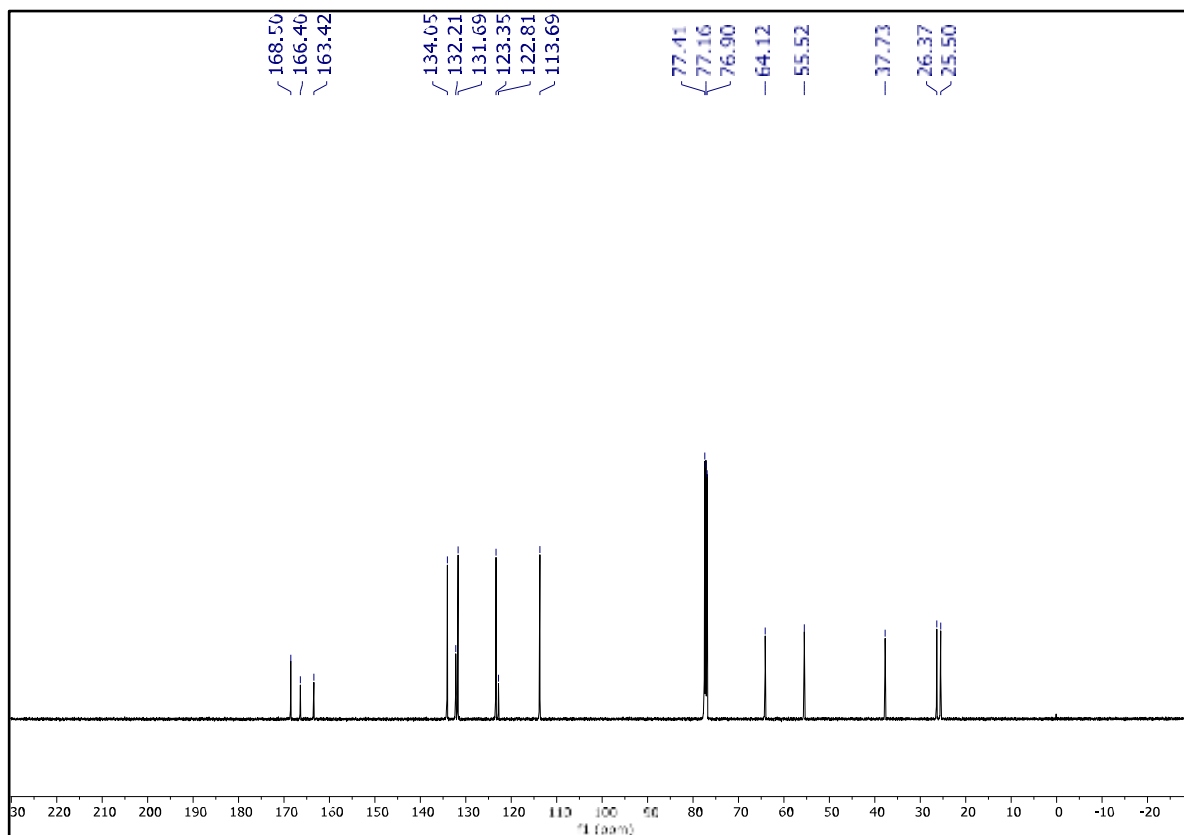


Figura 76 - Espectro de IV (KBr) do composto **3c**

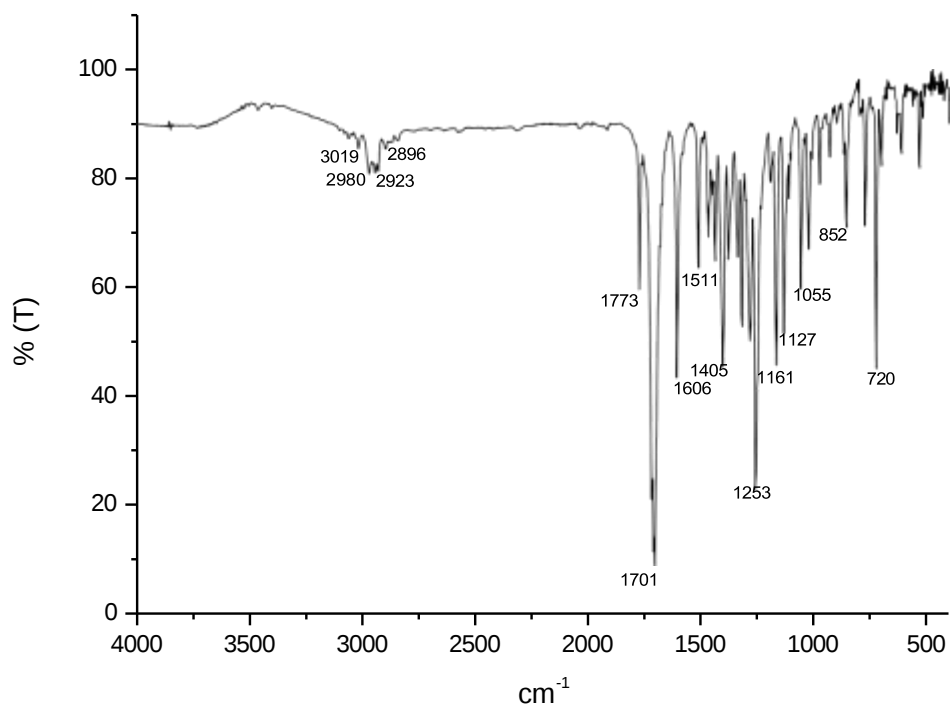


Figura 77 - Espectro HRMS (ESI) do composto **3c**

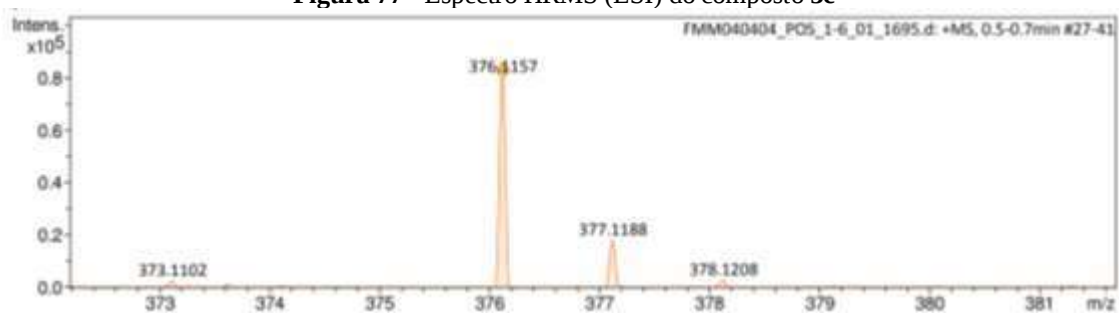


Figura 78 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **3e**

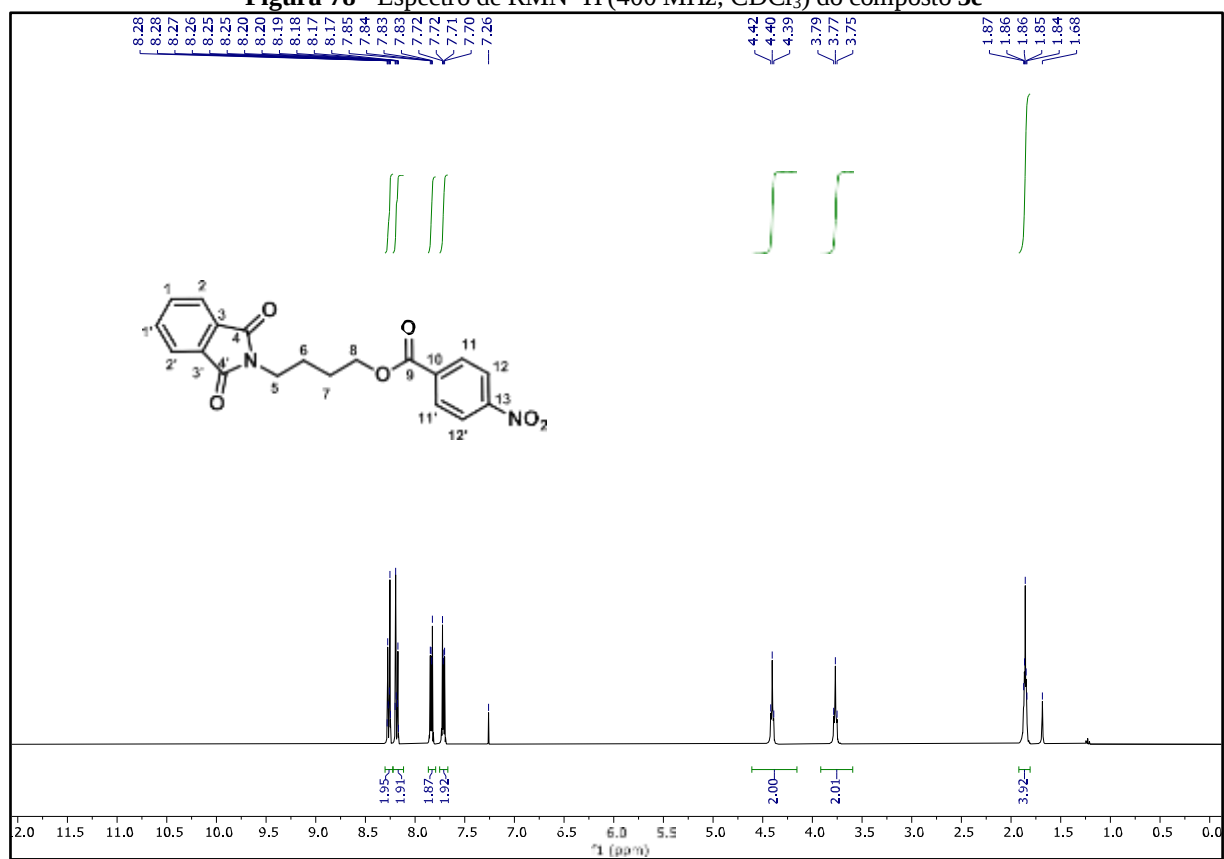


Figura 79 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **3e**

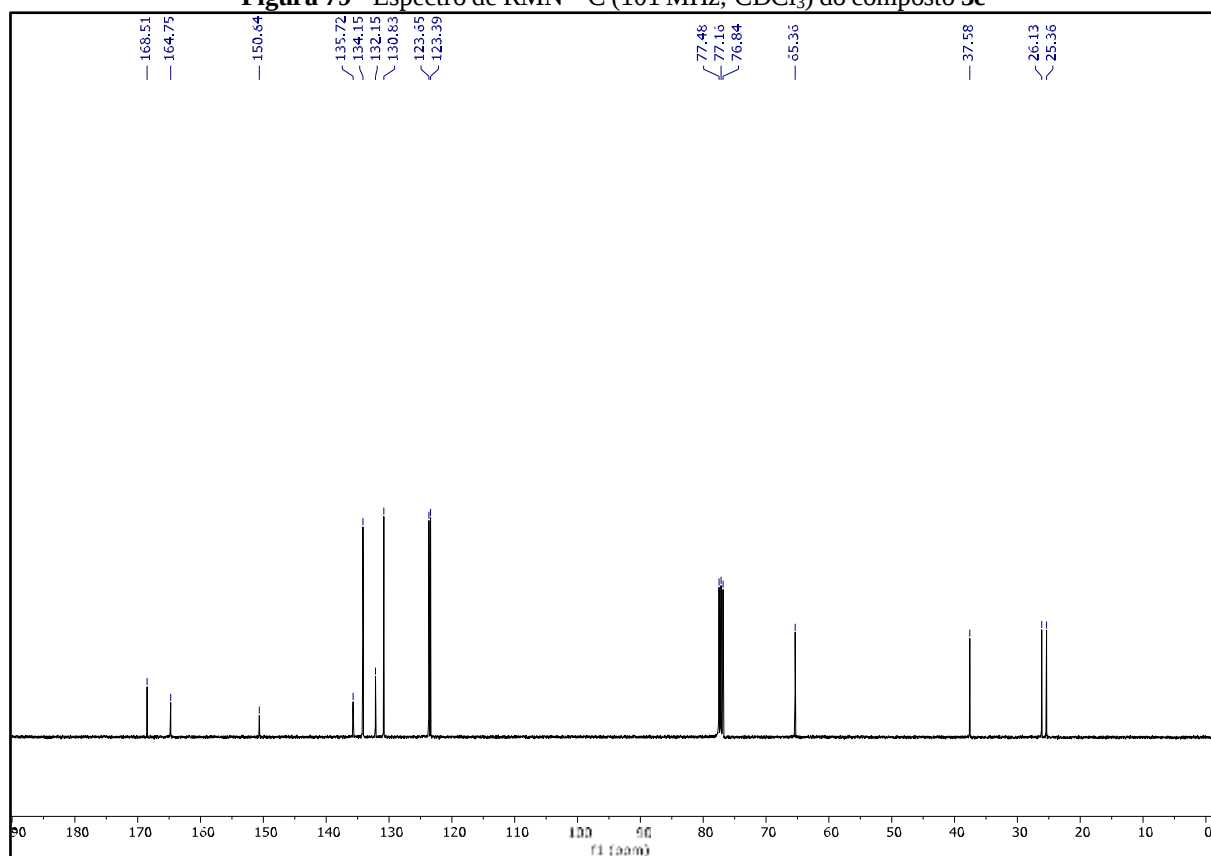


Figura 80 - Espectro de IV (KBr) do composto **3e**

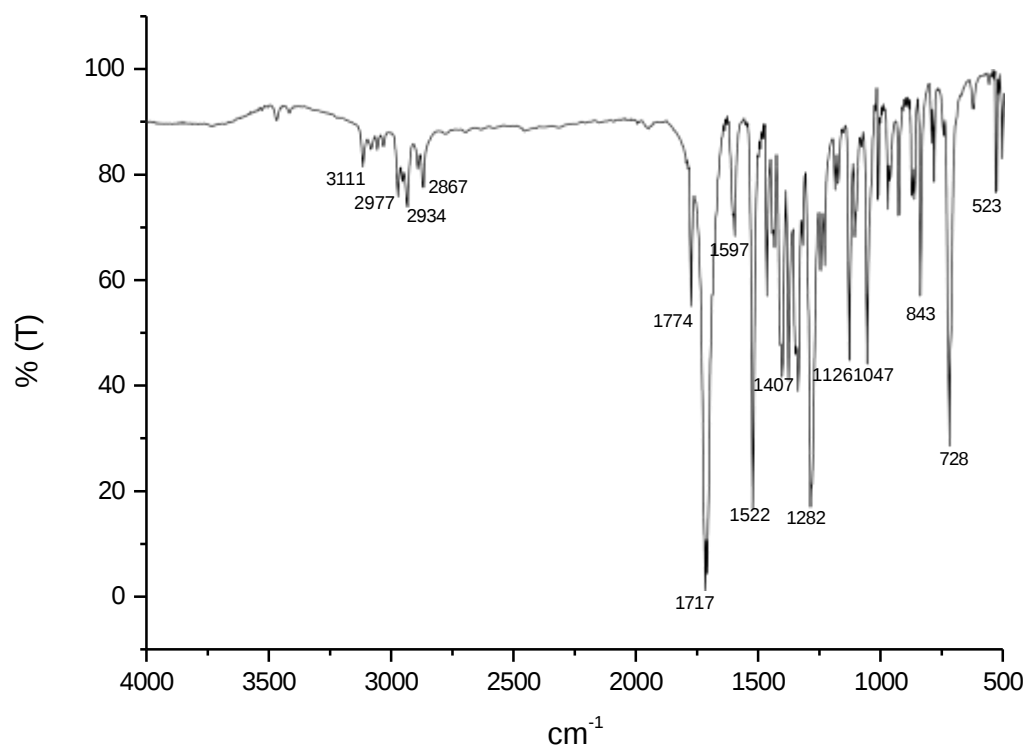


Figura 81 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **4a**

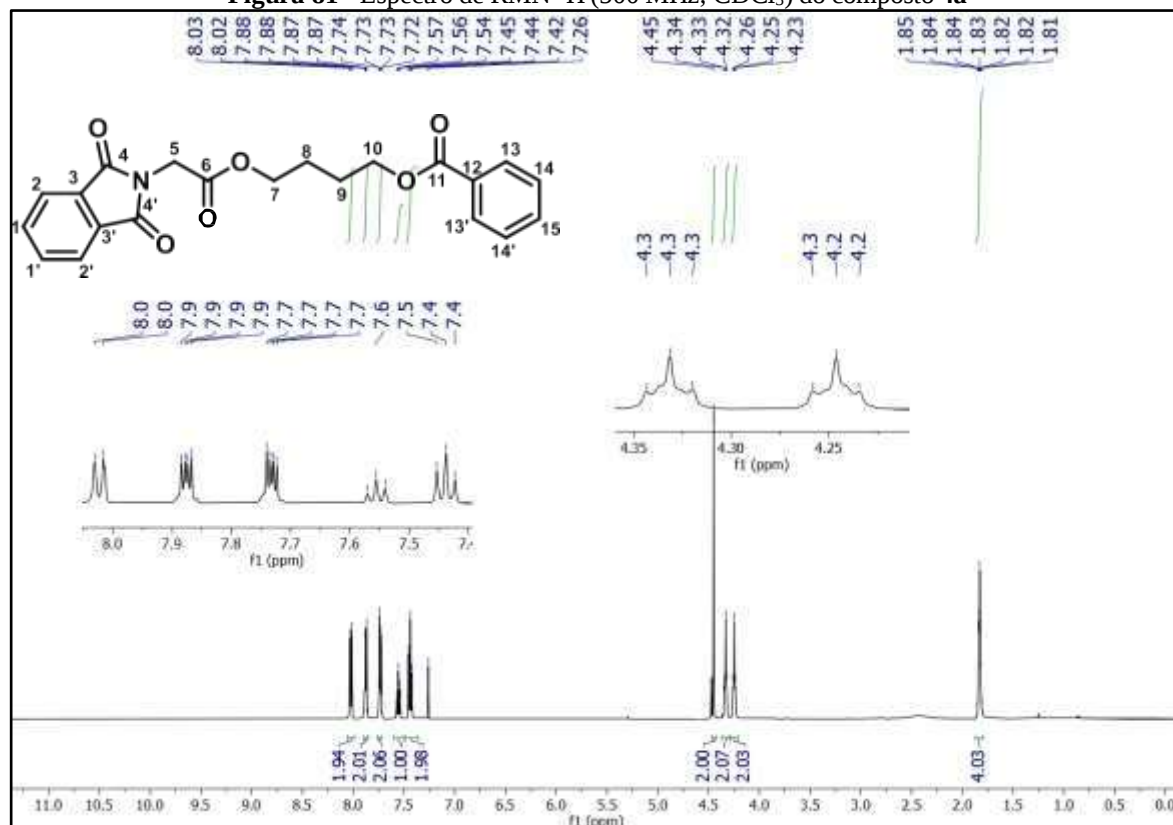


Figura 82 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, CDCl_3) do composto **4a**

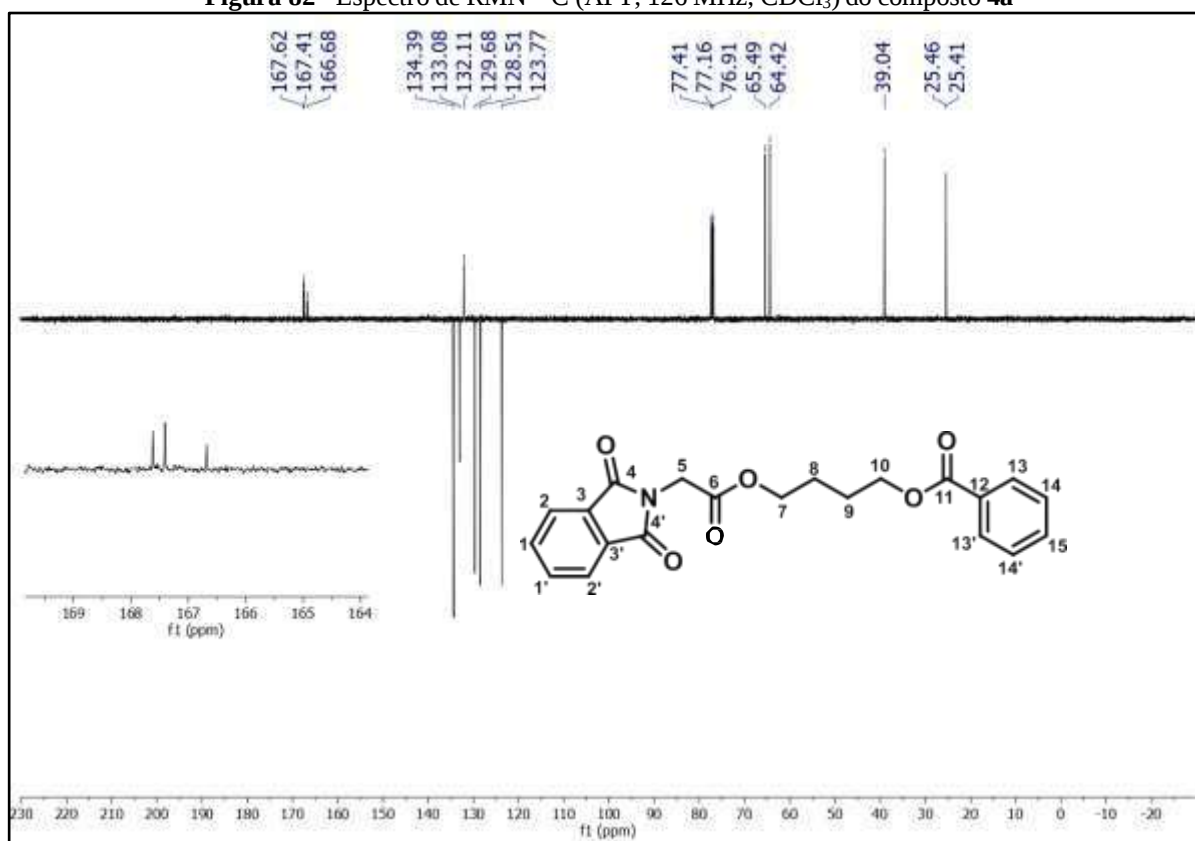


Figura 83 - Espectro de HMBC do composto 4a

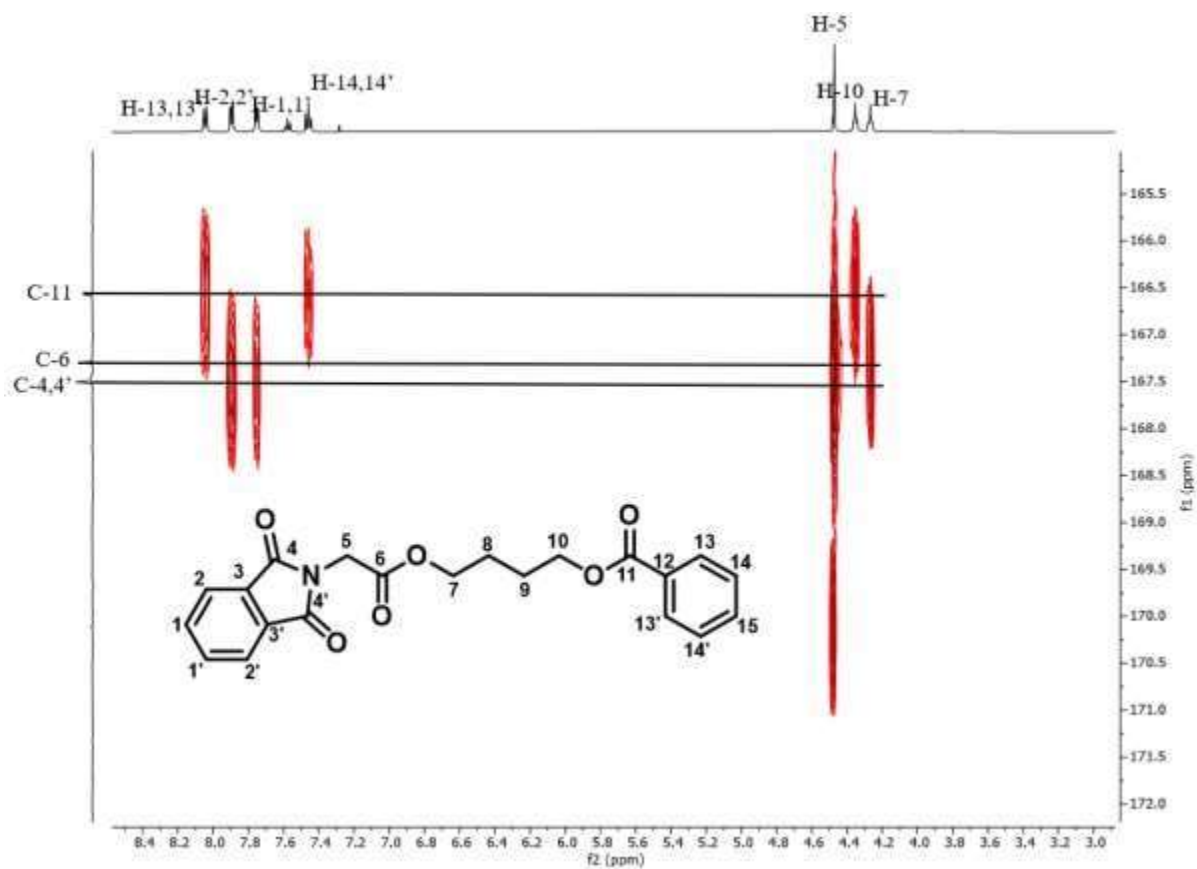


Figura 84 - Espectro de HSQC do composto 4a

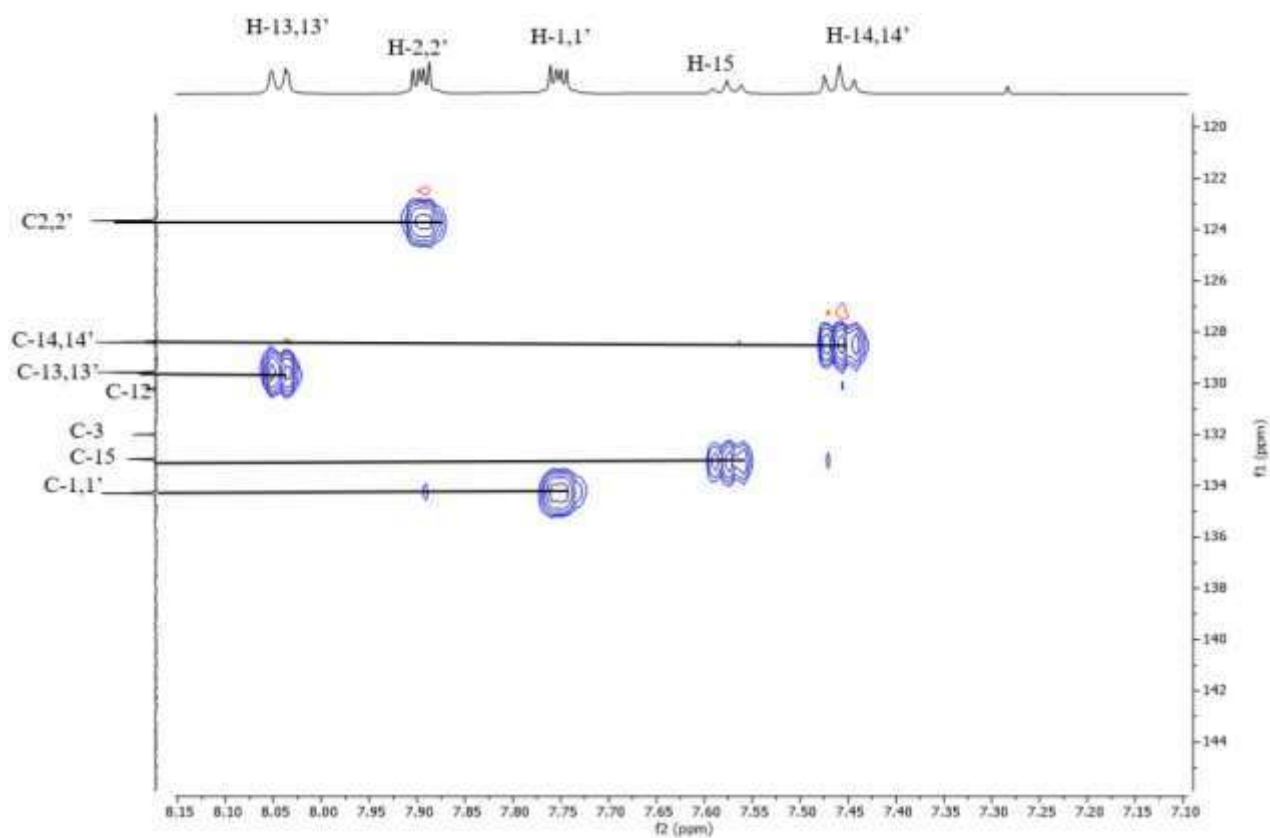


Figura 85 - Espectro de IV (ATR) do composto 4a

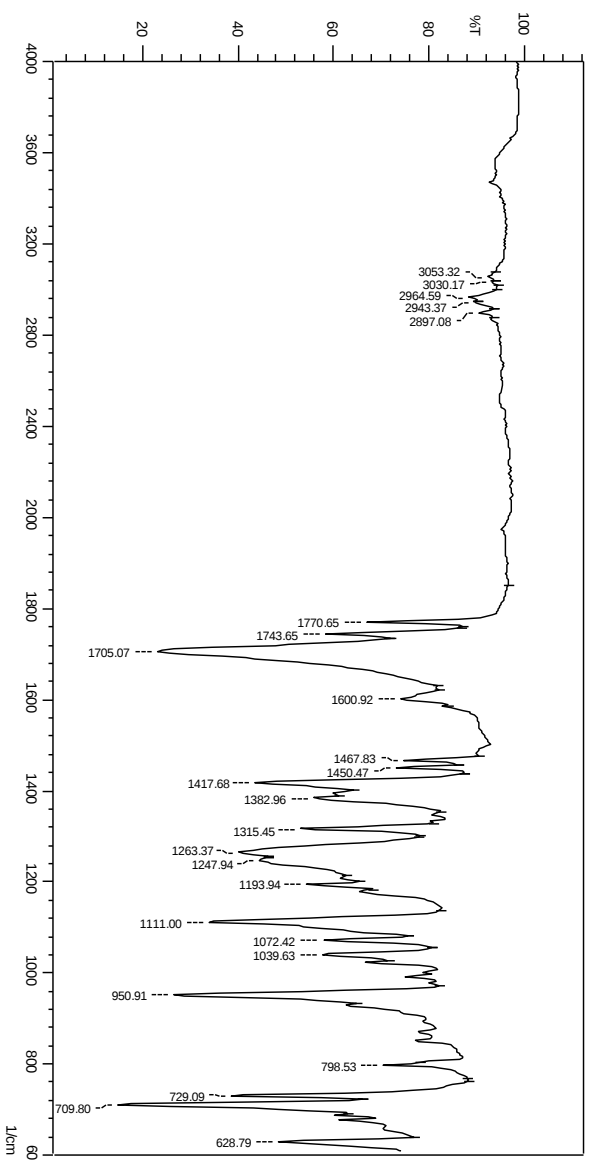


Figura 86 - Espectro HRMS (ESI) do composto 4a

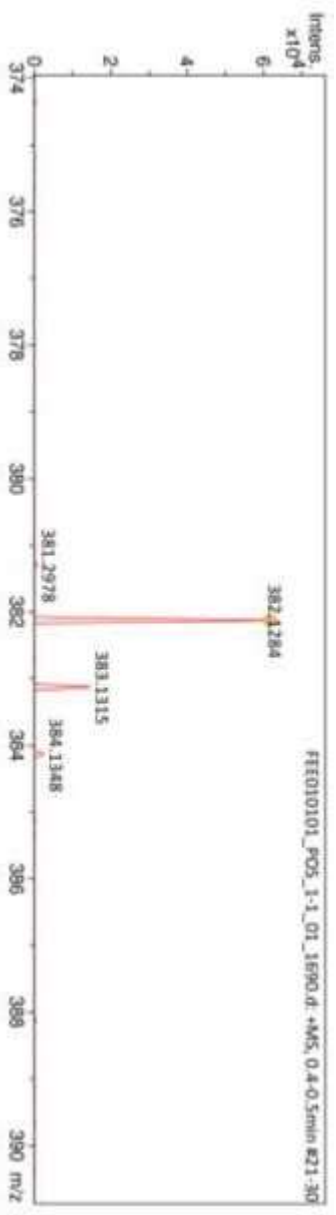


Figura 87 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4b**

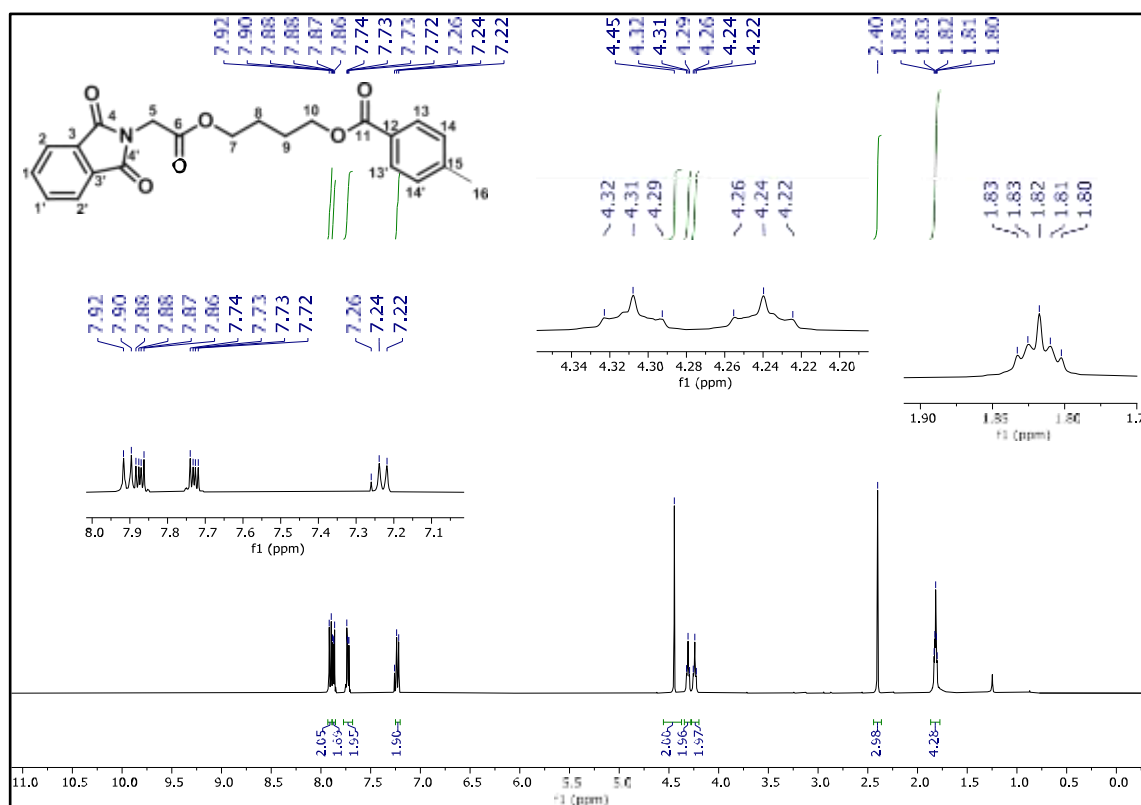


Figura 88 - Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto **4b**

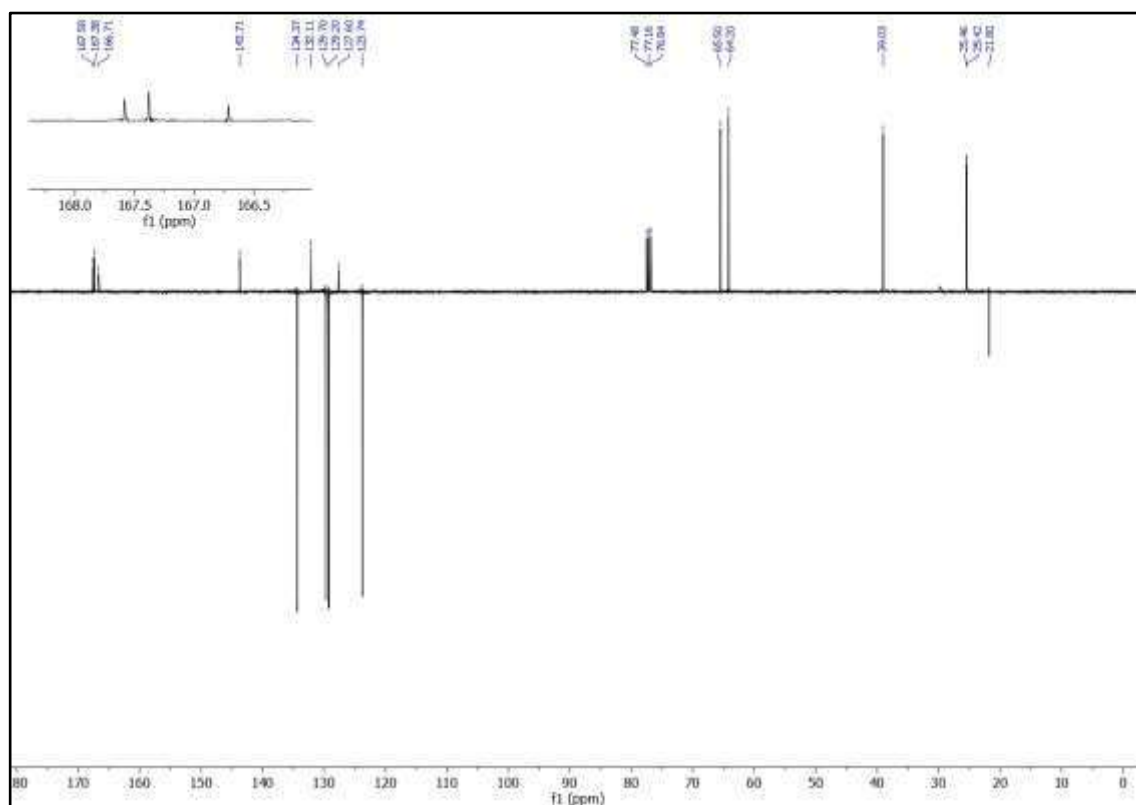


Figura 89 - Espectro de IV (KBr) do composto **4b**

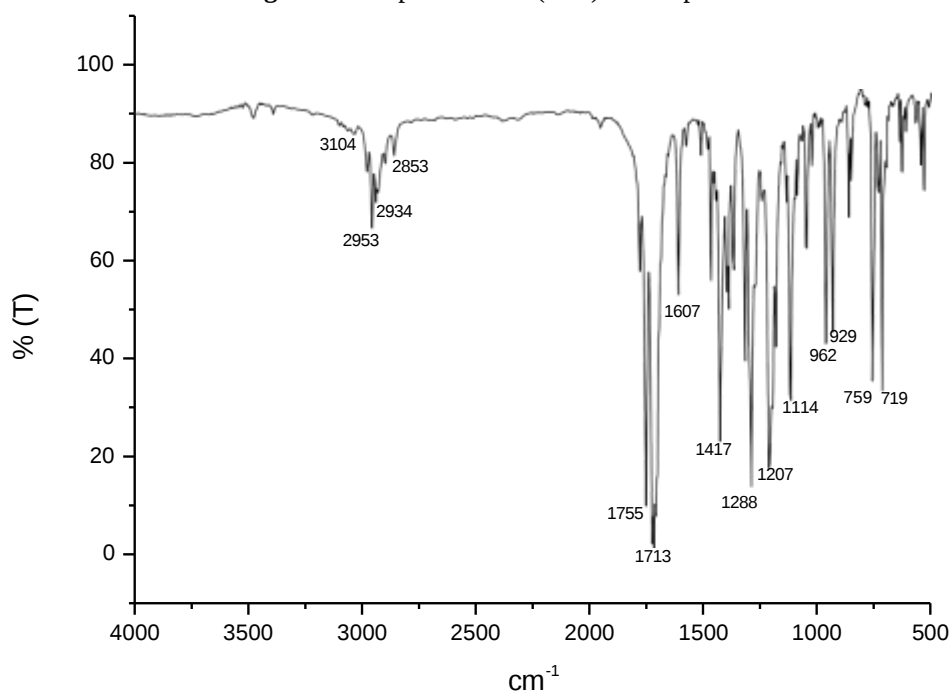


Figura 90 - Espectro HRMS (ESI) do composto **4b**

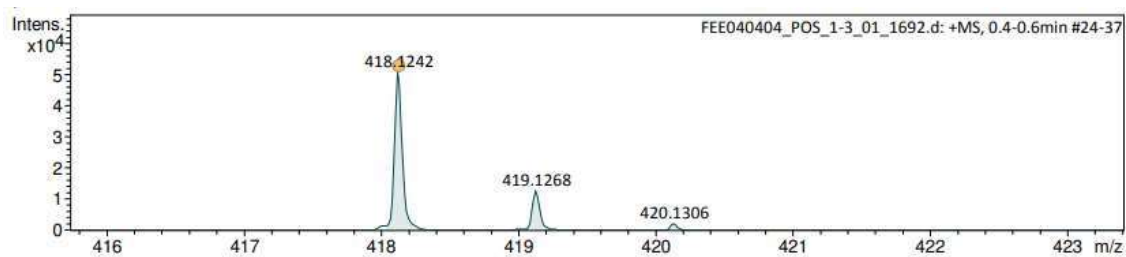


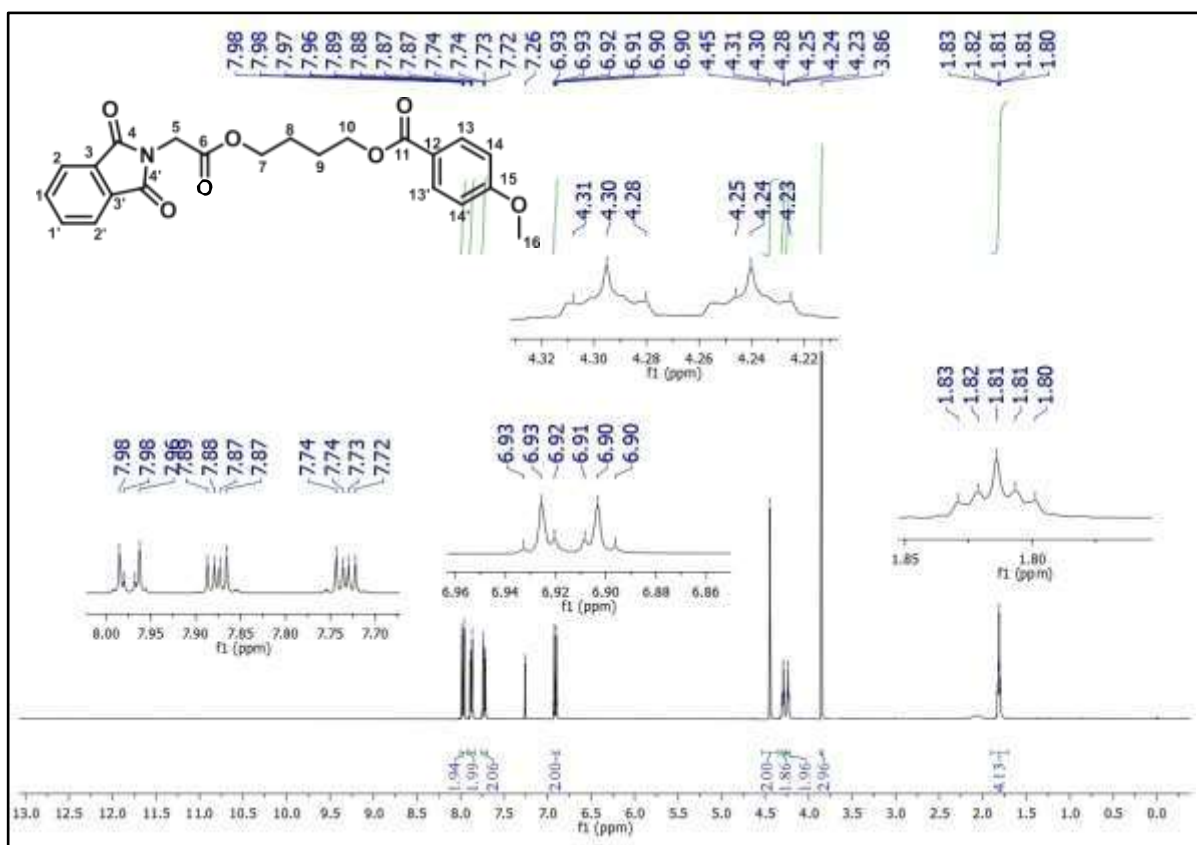
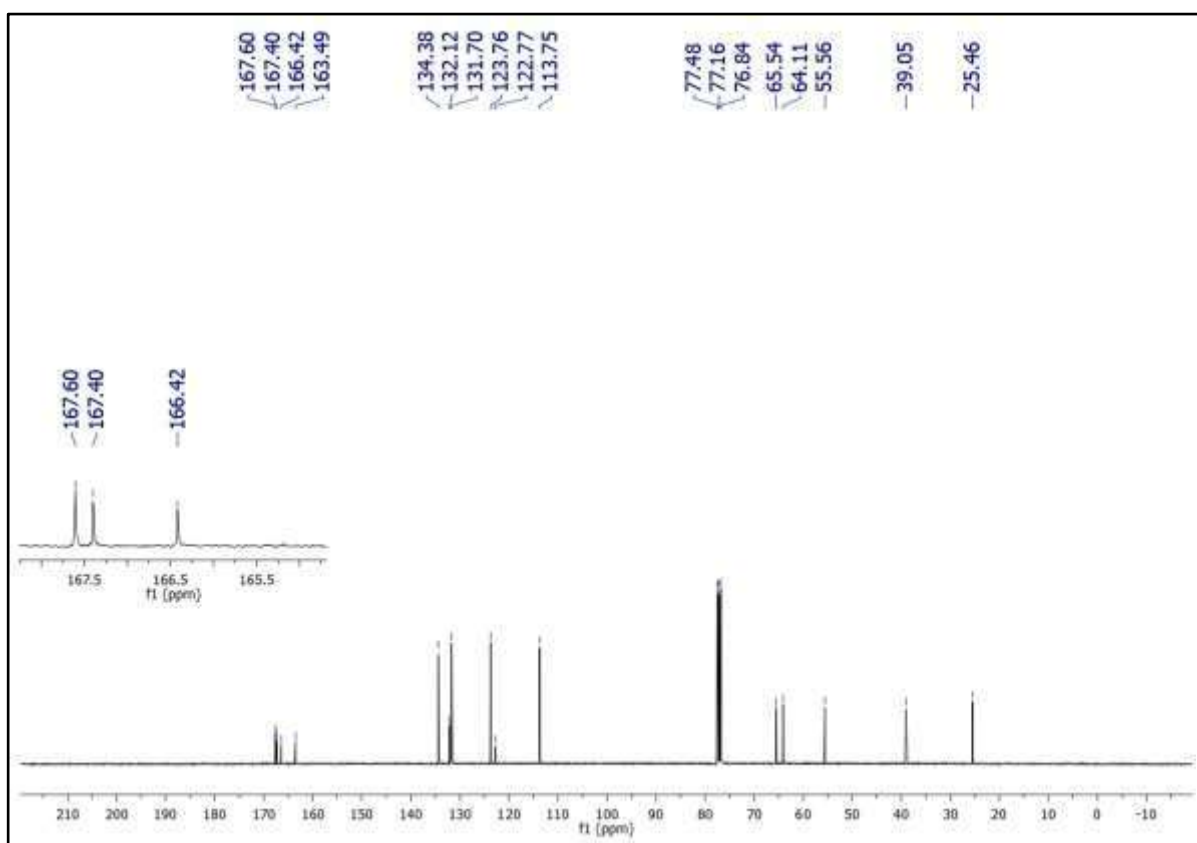
Figura 91 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4c****Figura 92** - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **4c**

Figura 93 - Espectro de IV (KBr) do composto **4c**

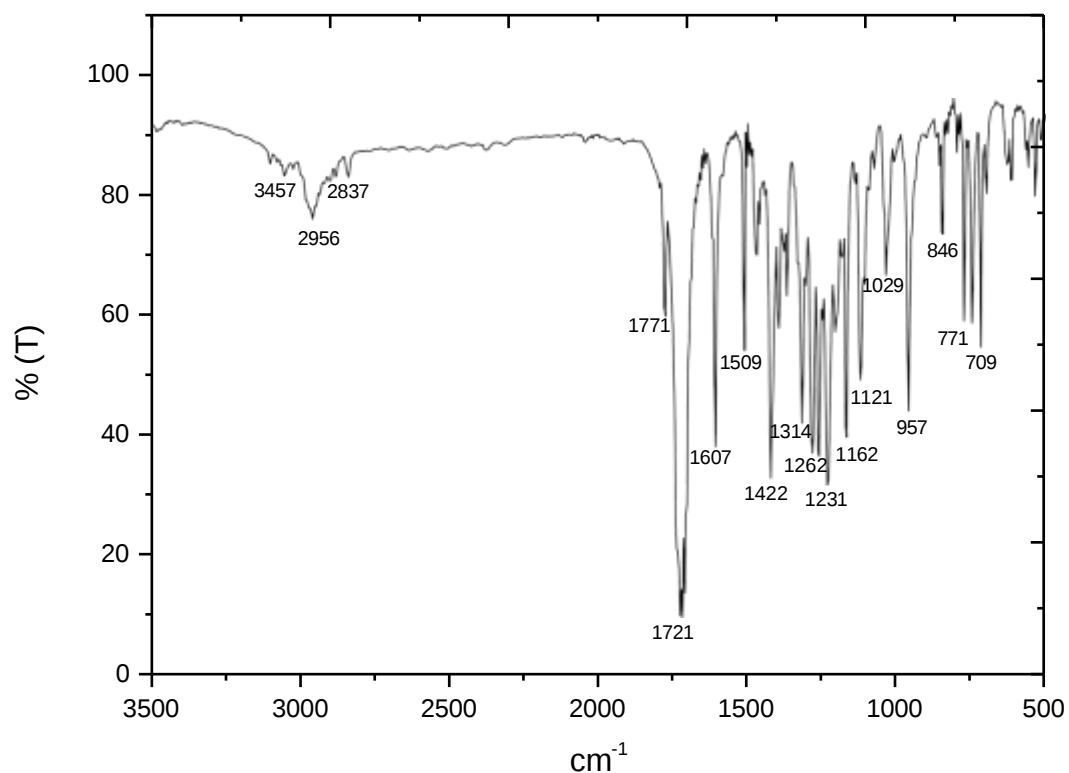


Figura 94 - Espectro HRMS (ESI) do composto **4c**

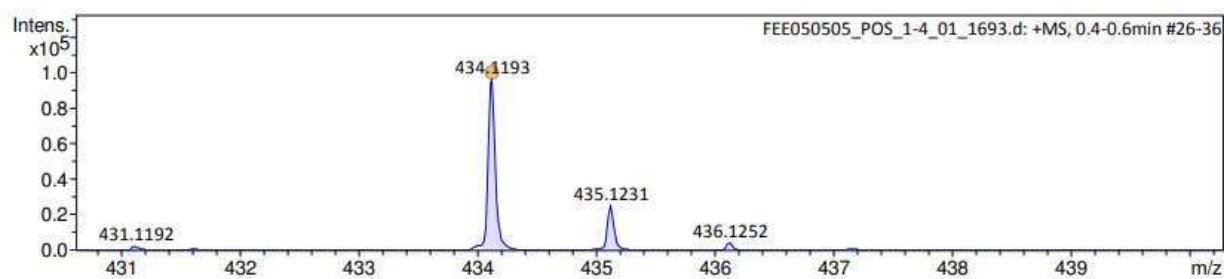


Figura 95 - Espectro HRMS (ESI) do composto **4d**

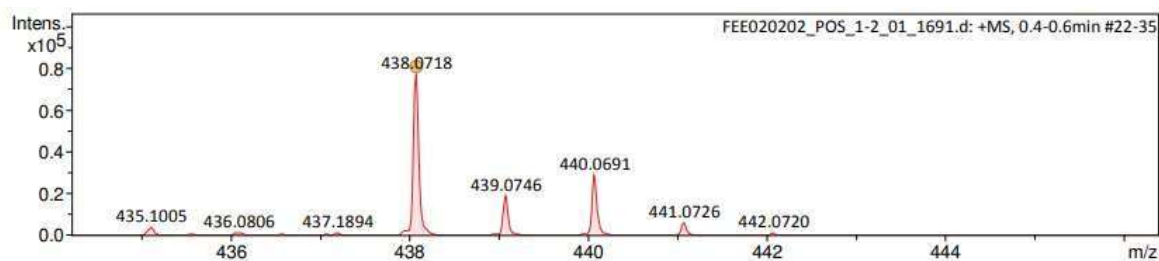


Figura 96 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **4e**

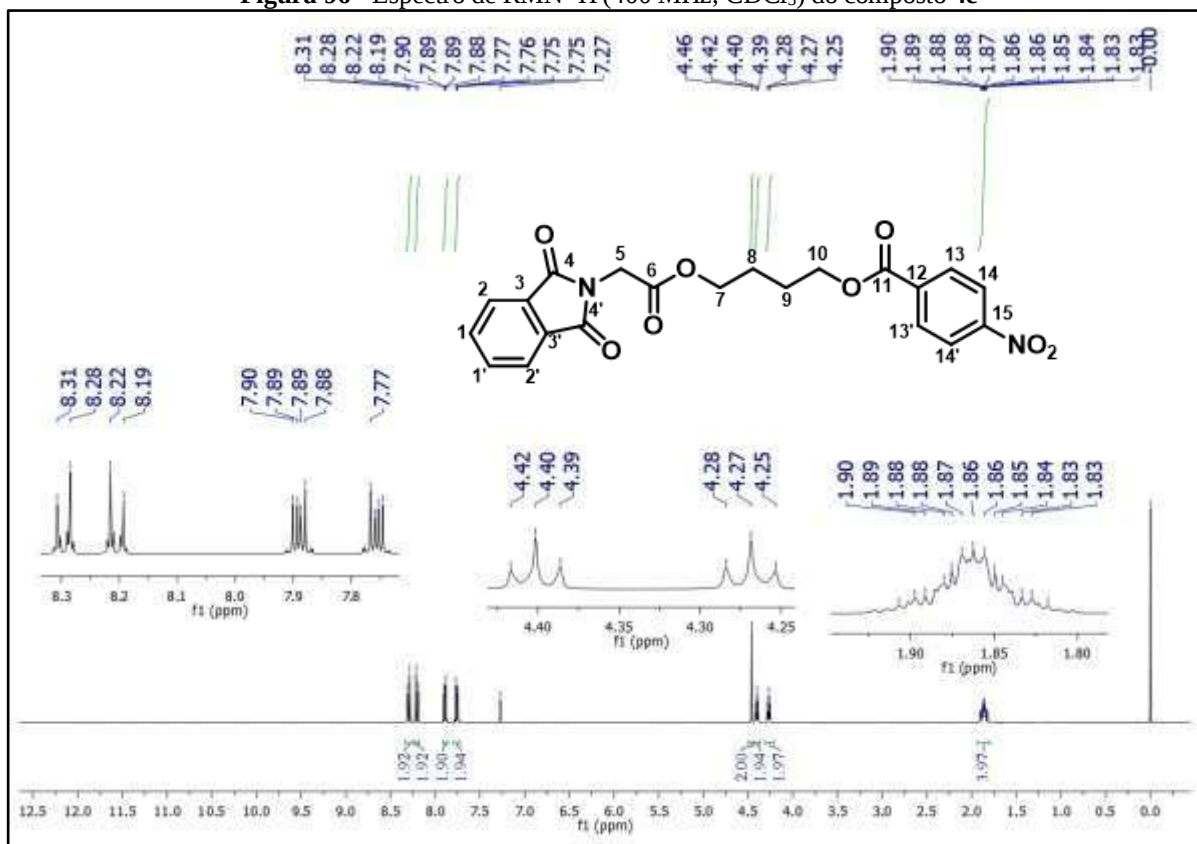


Figura 97 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **4e**

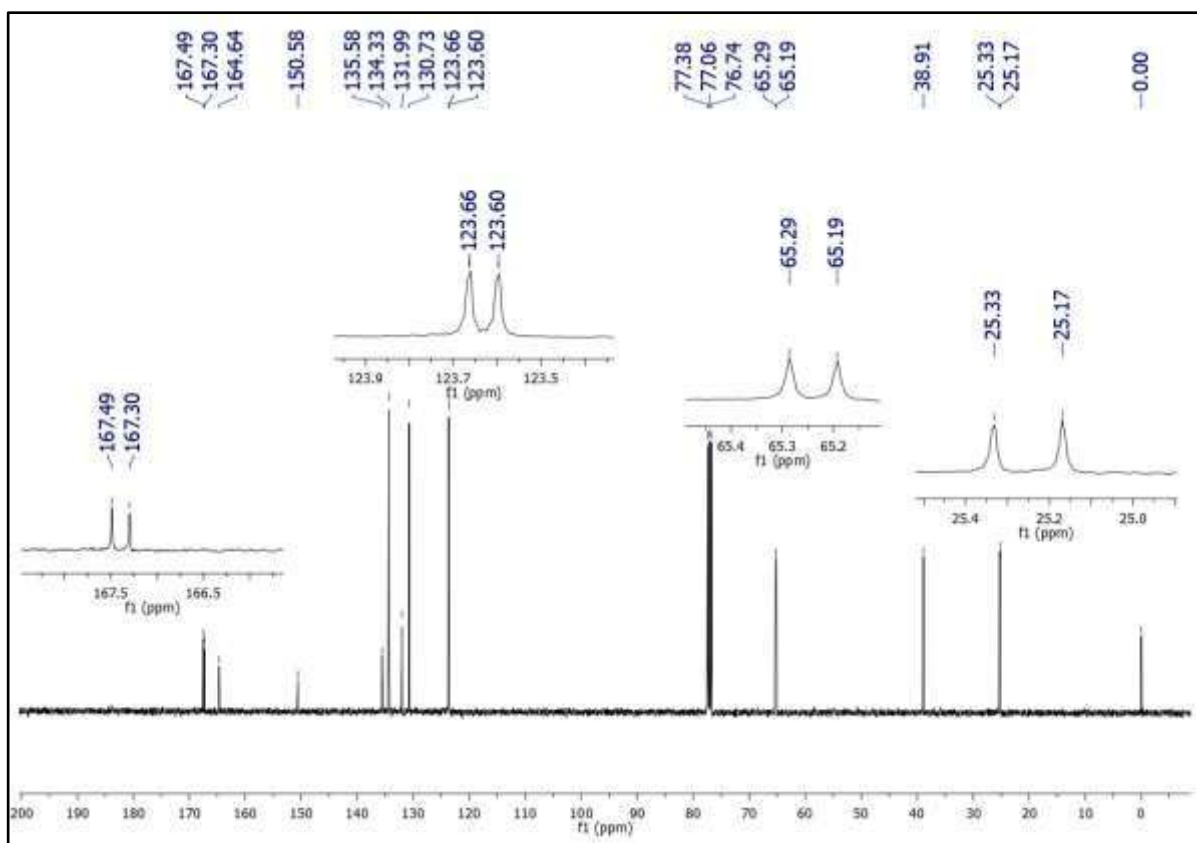


Figura 98 - Espectro de IV (ATR) do composto **4c**

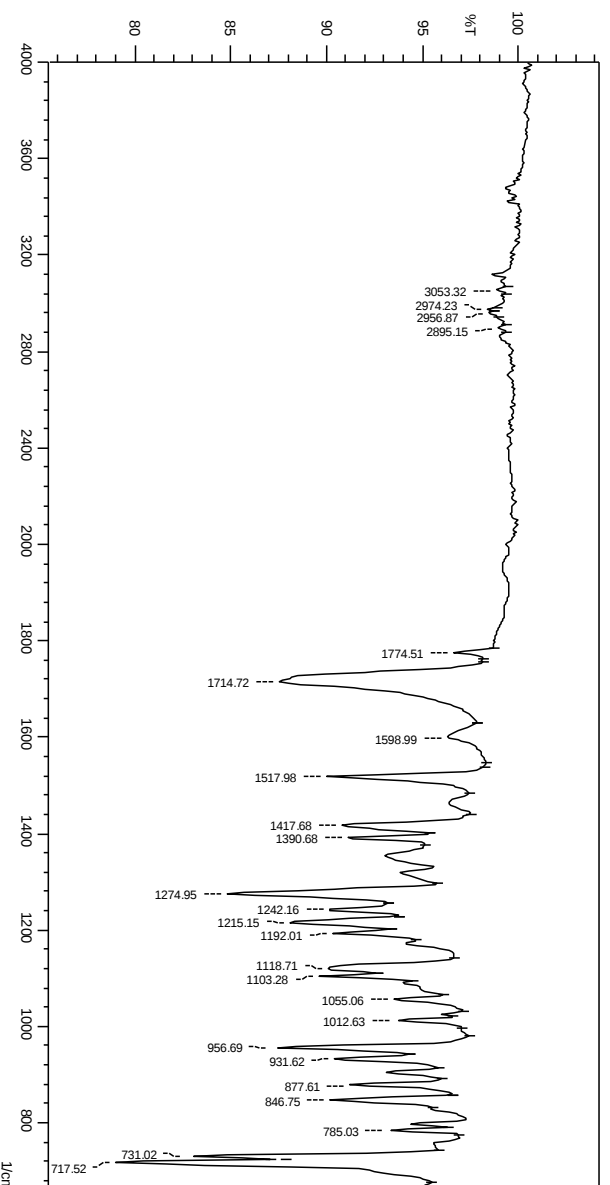


Figura 99 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **6f**

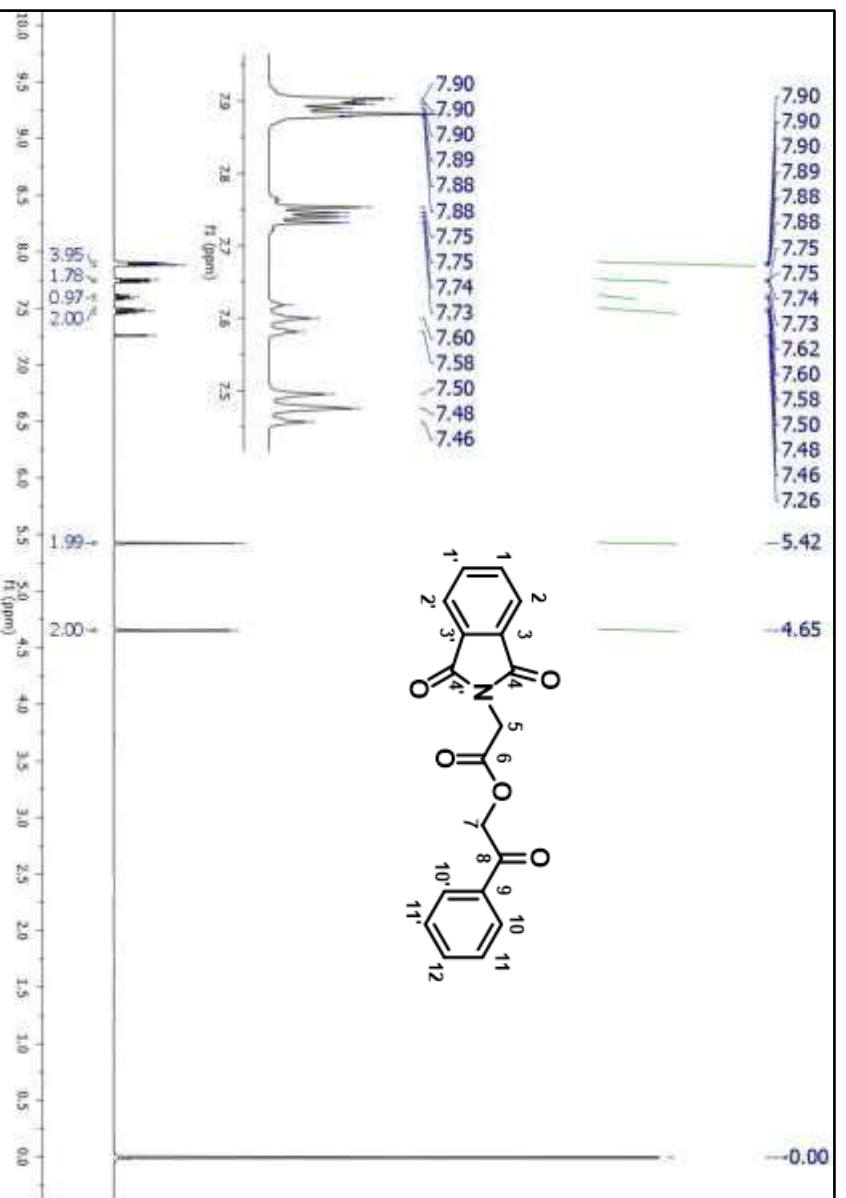


Figura 100 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 101 MHz, CDCl_3) do composto **6f**

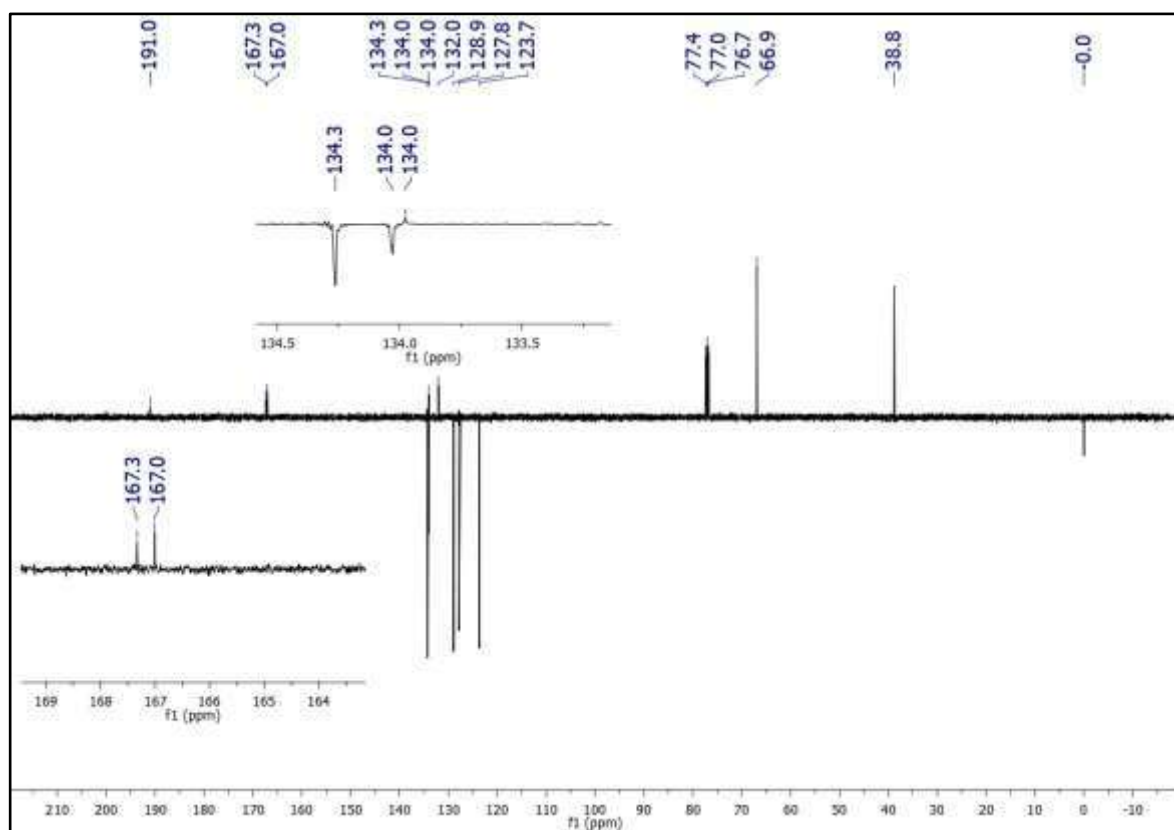


Figura 101 - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto **6f**

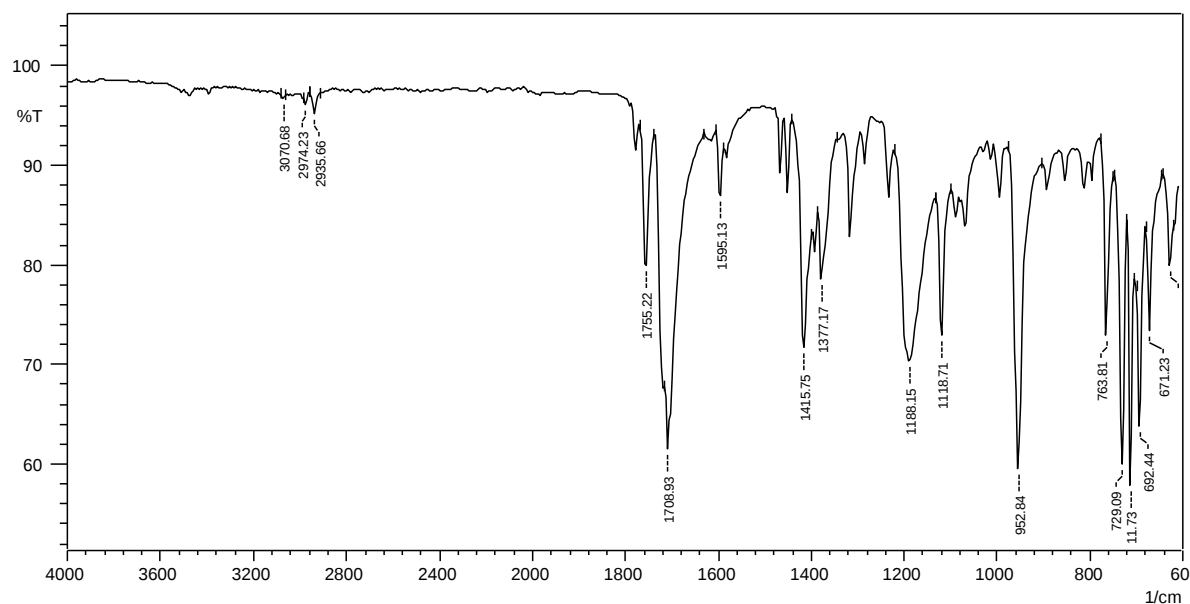


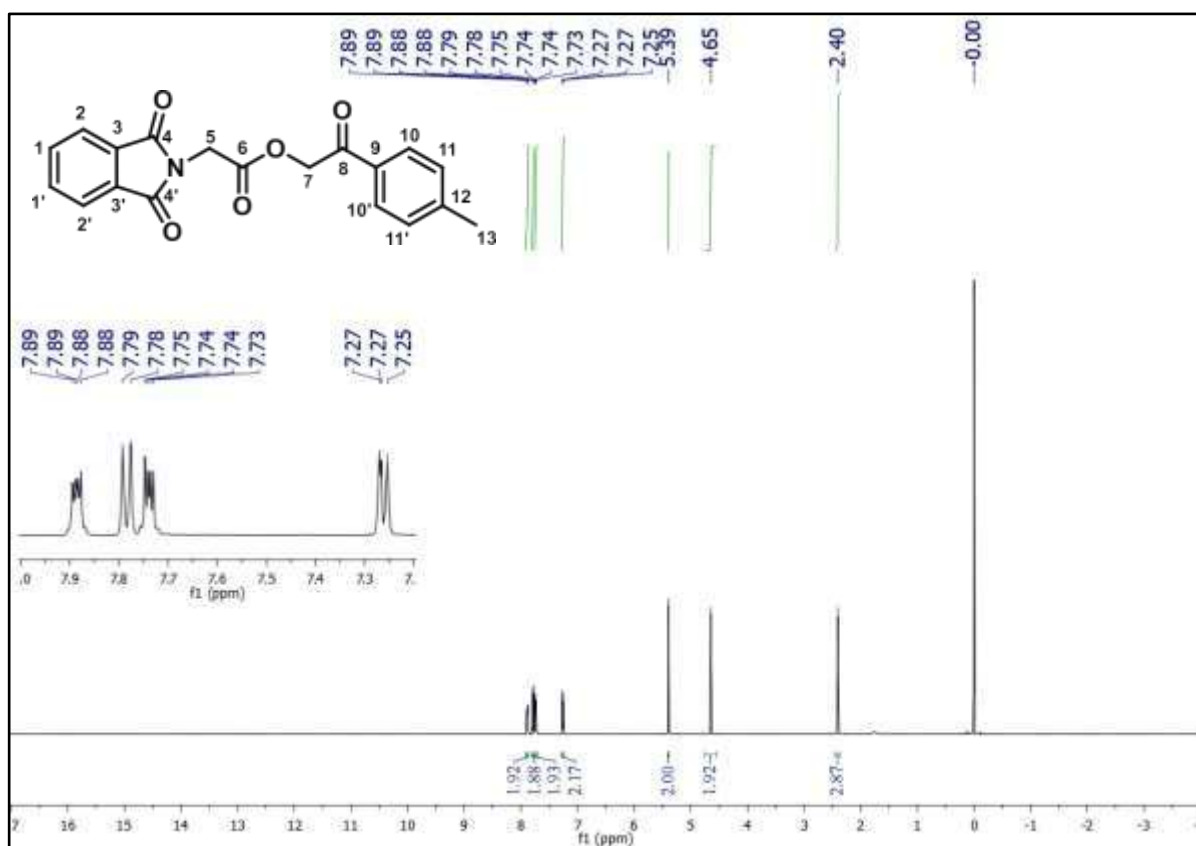
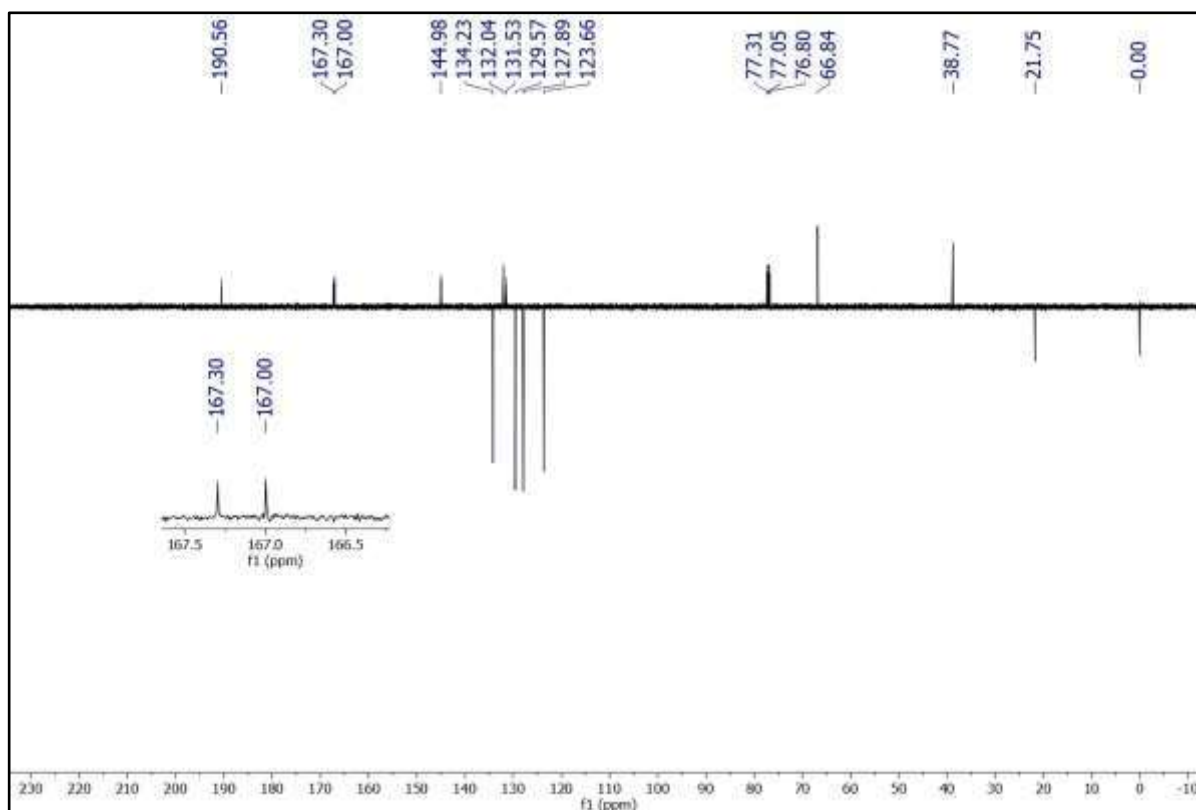
Figura 102 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) **6g**Figura 103 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, CDCl_3) do composto **6g**

Figura 104 - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto **6g**

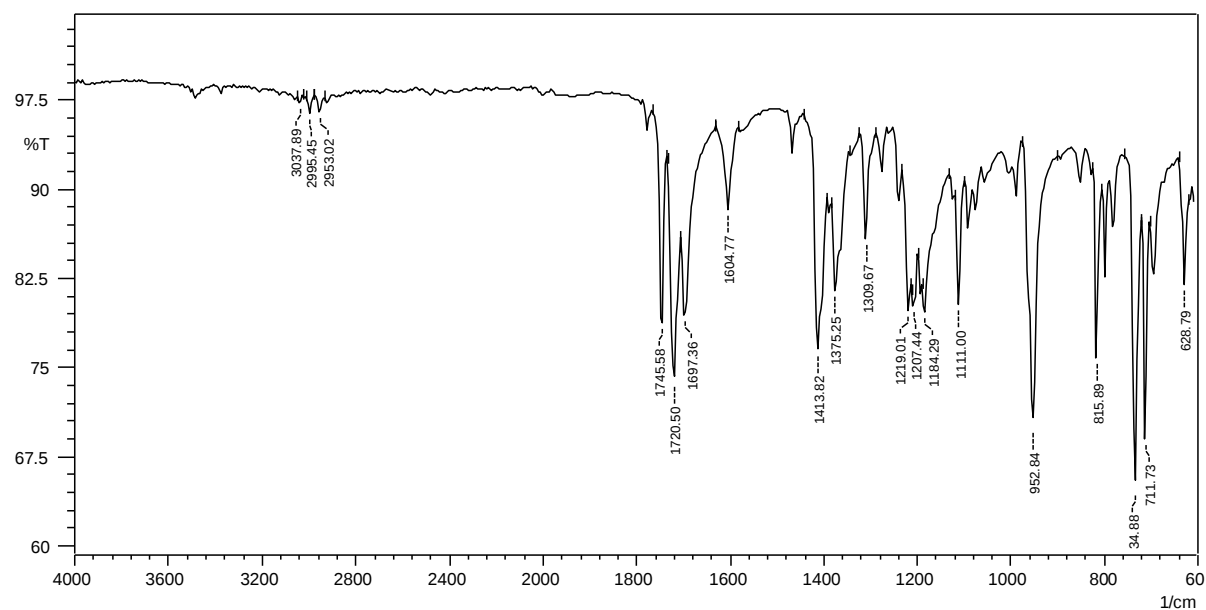


Figura 105 - Espectro de IV (KBr) do composto **6h**

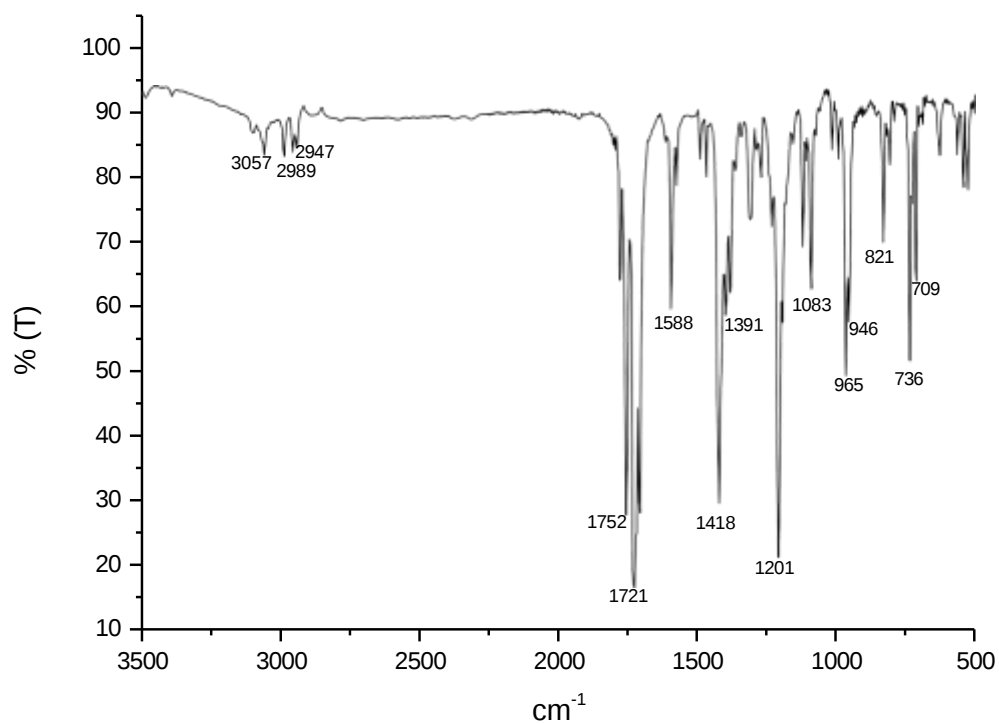


Figura 106 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **6i**

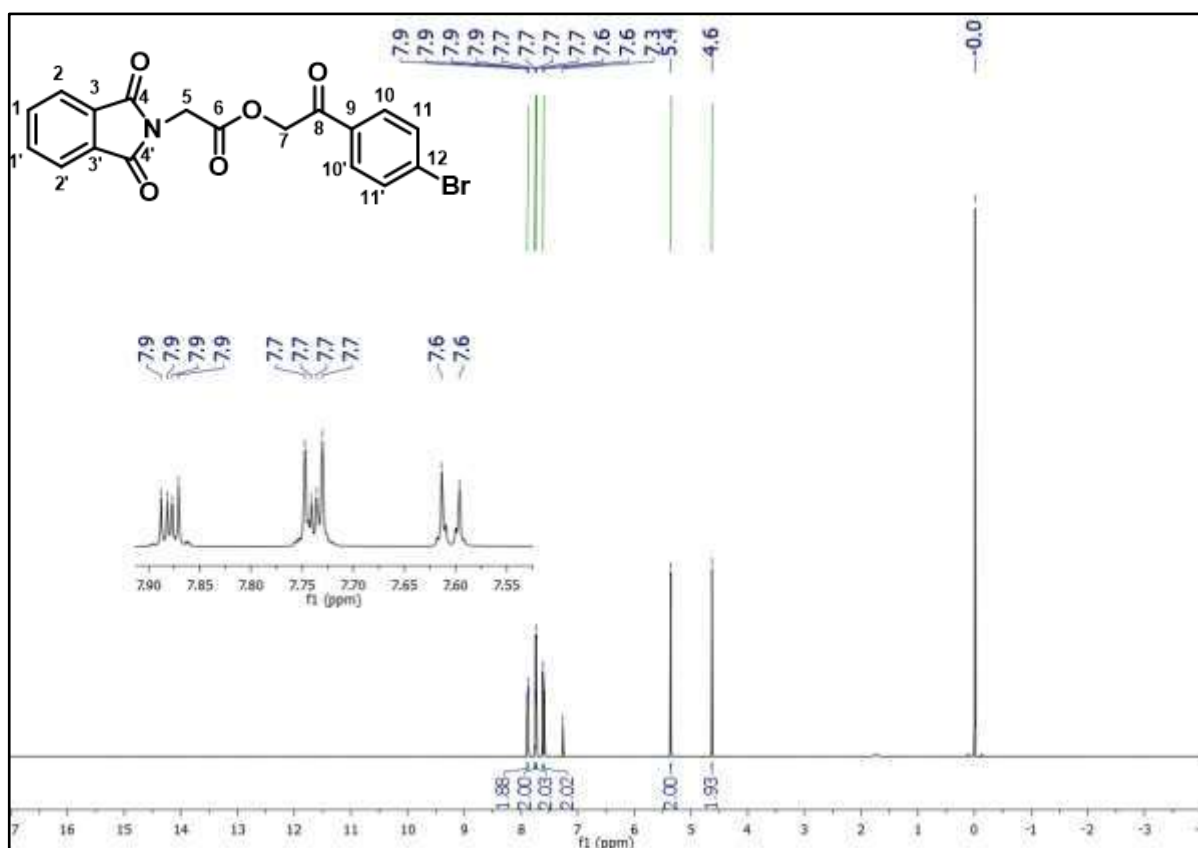


Figura 107 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, CDCl_3) do composto **6i**

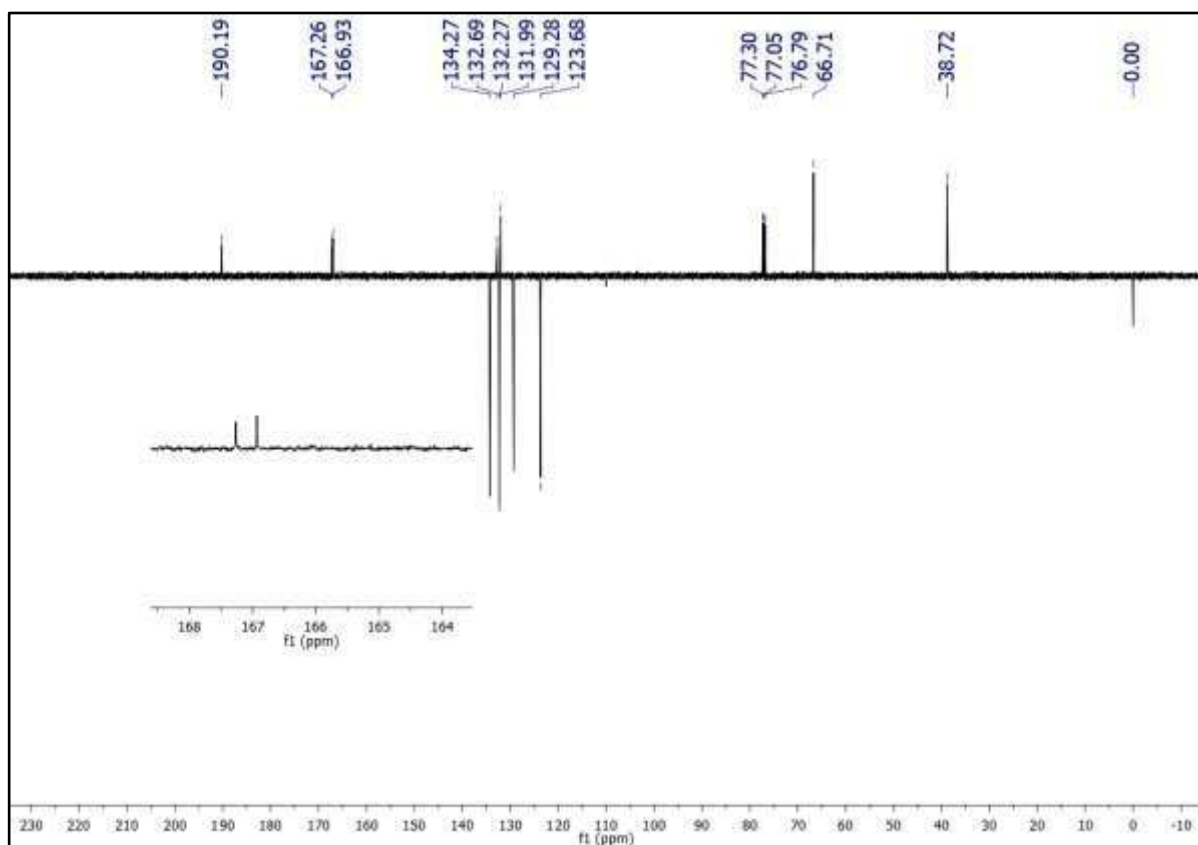


Figura 108 - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto **6i**

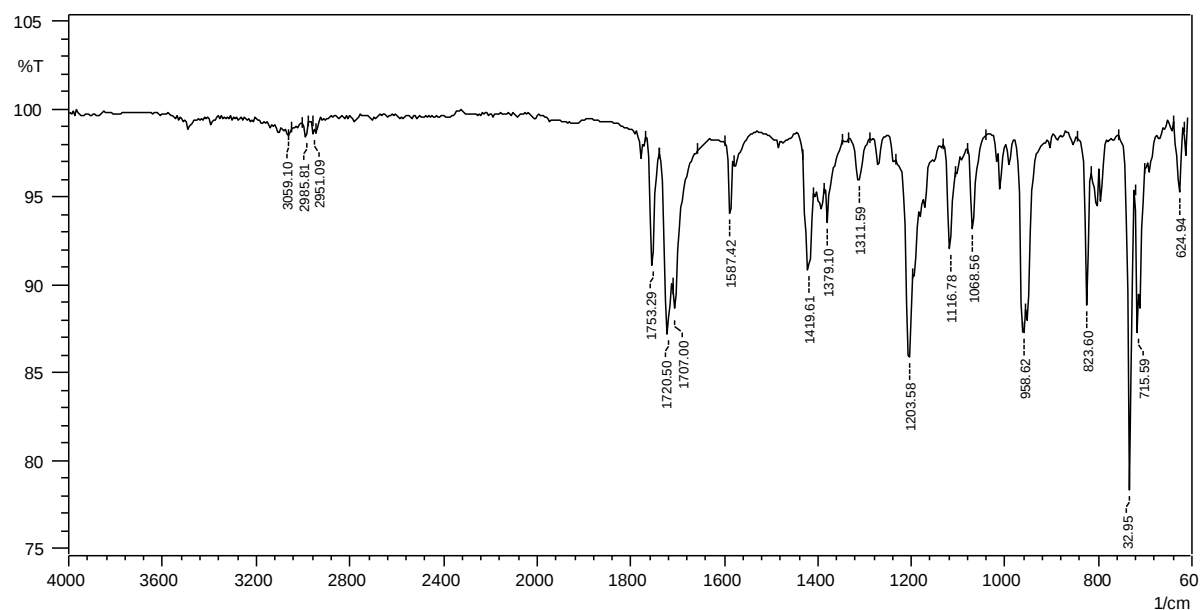


Figura 109 - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) do composto **6j**

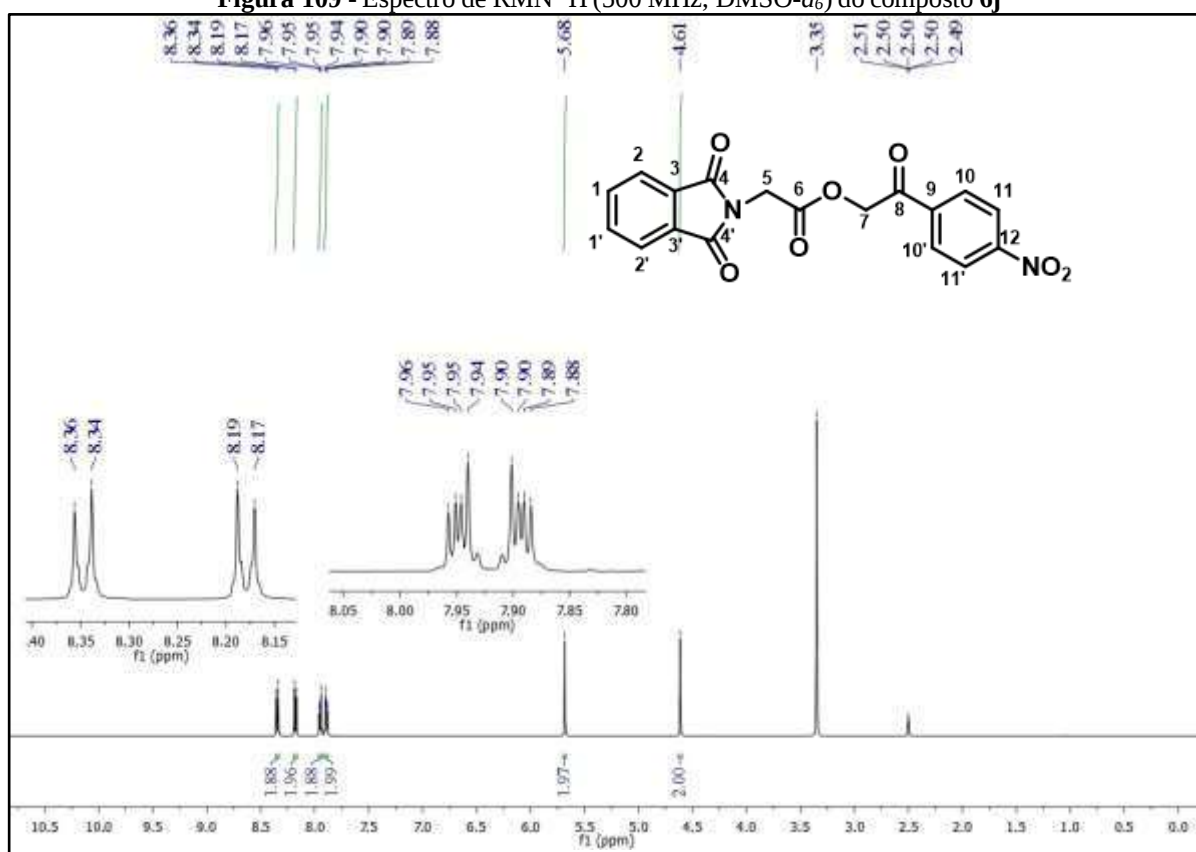


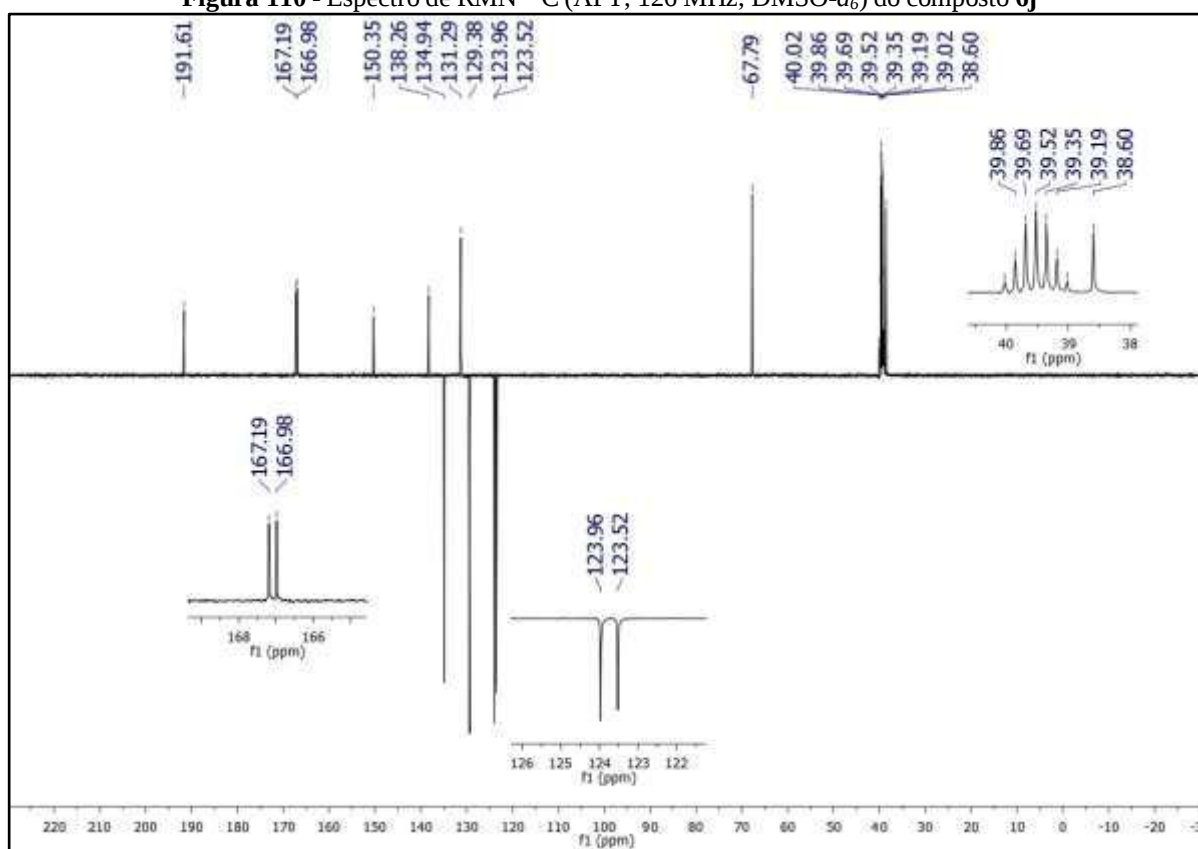
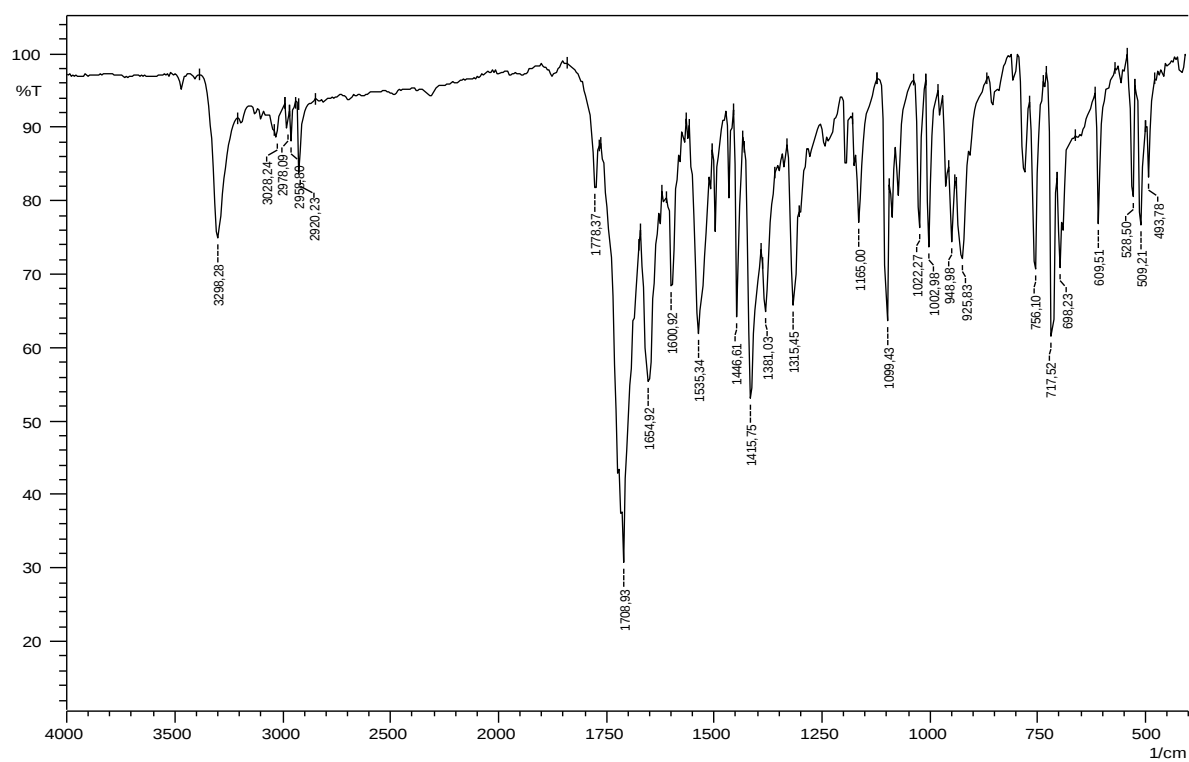
Figura 110 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) do composto **6j****Figura 111** - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto **9k**

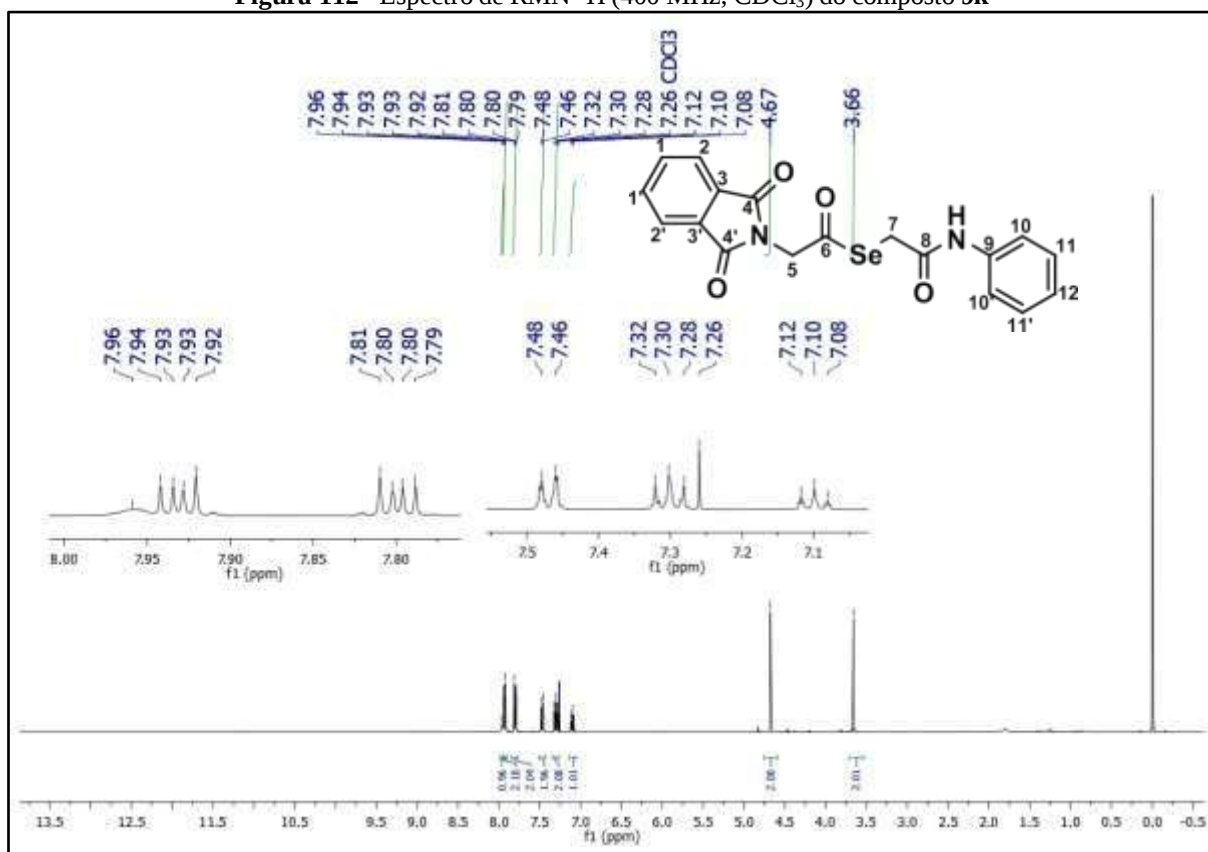
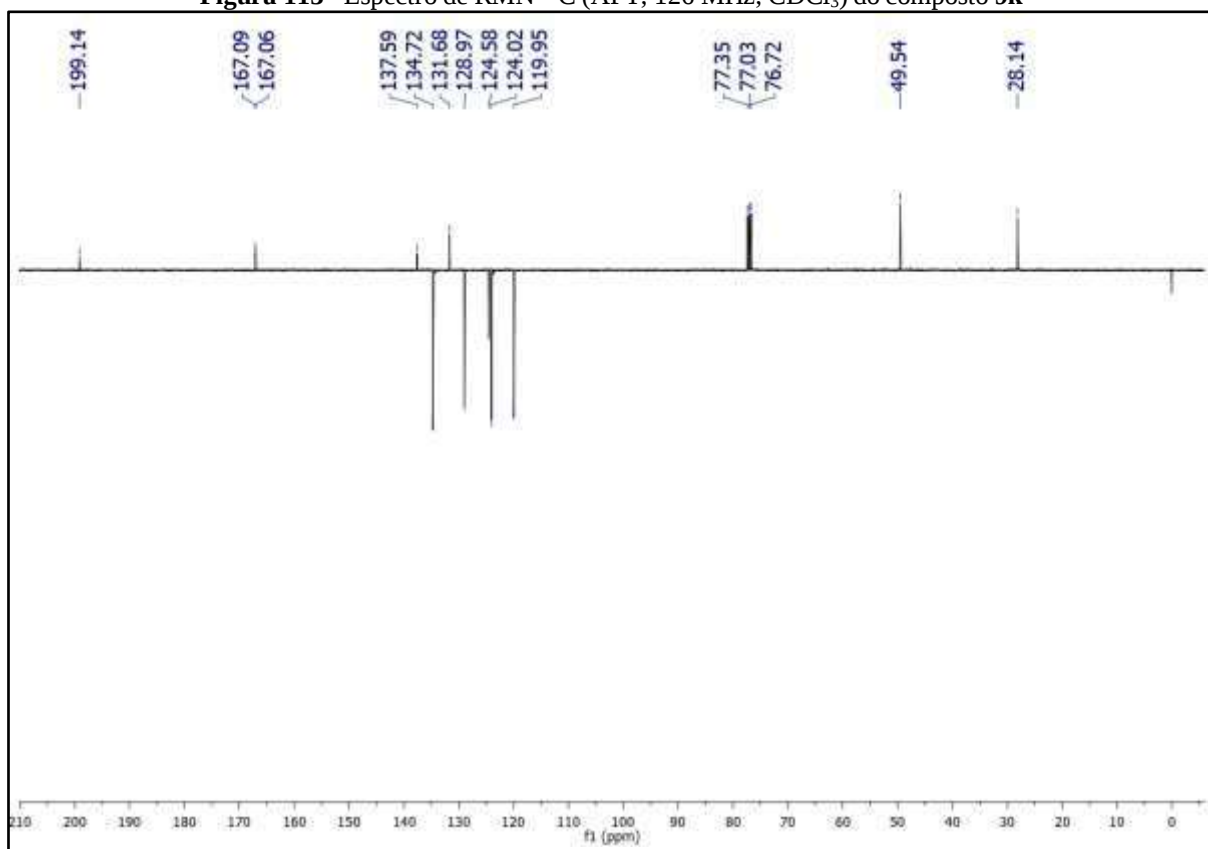
Figura 112 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **9k**Figura 113 - Espectro de RMN ^{13}C (APT, 126 MHz, CDCl_3) do composto **9k**

Figura 114 - Espectro HRMS (ESI) do composto 9k

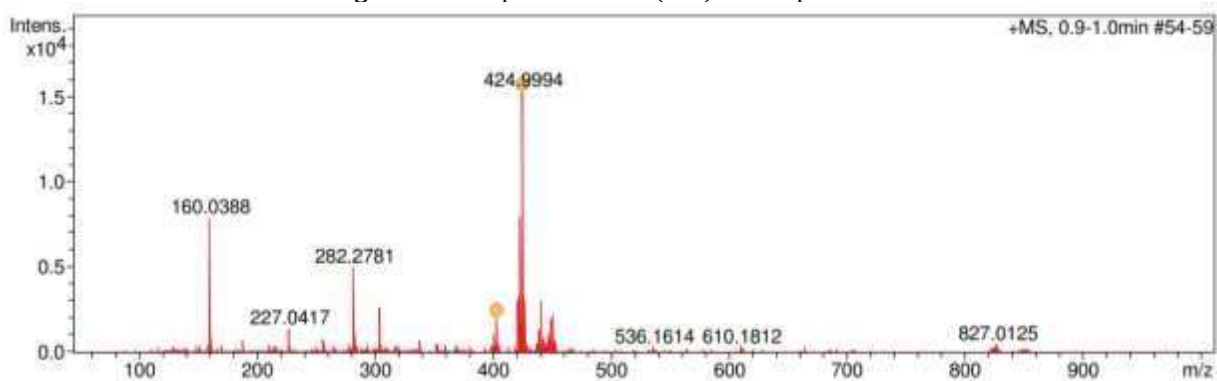


Figura 115 - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto 9l

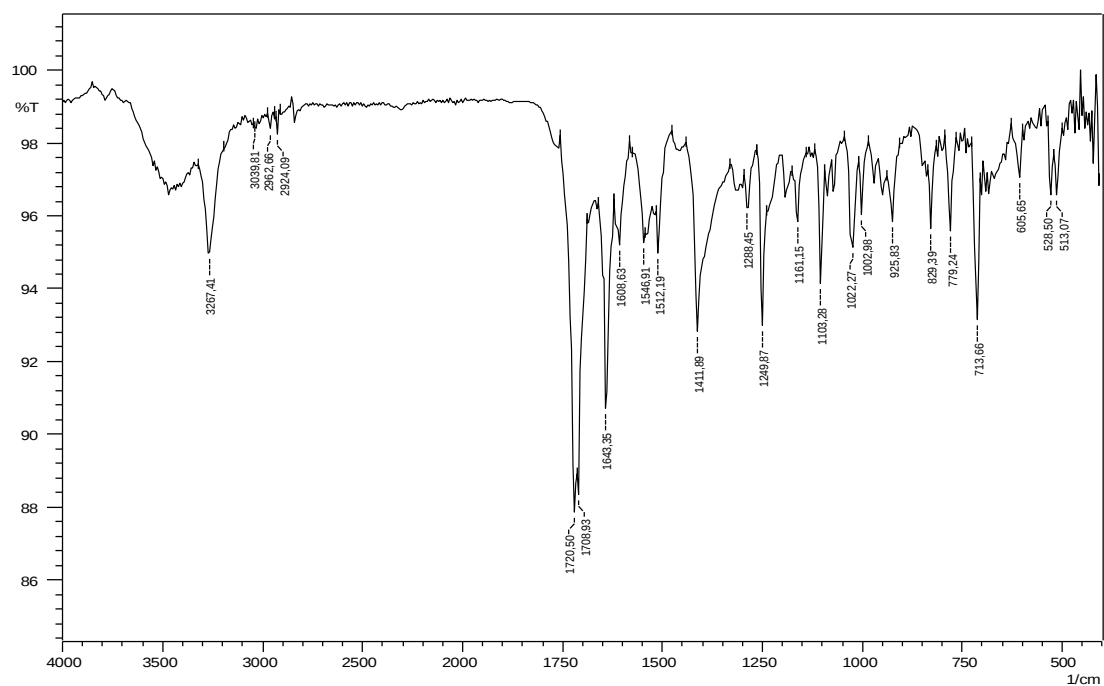


Figura 116 - RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **9l**

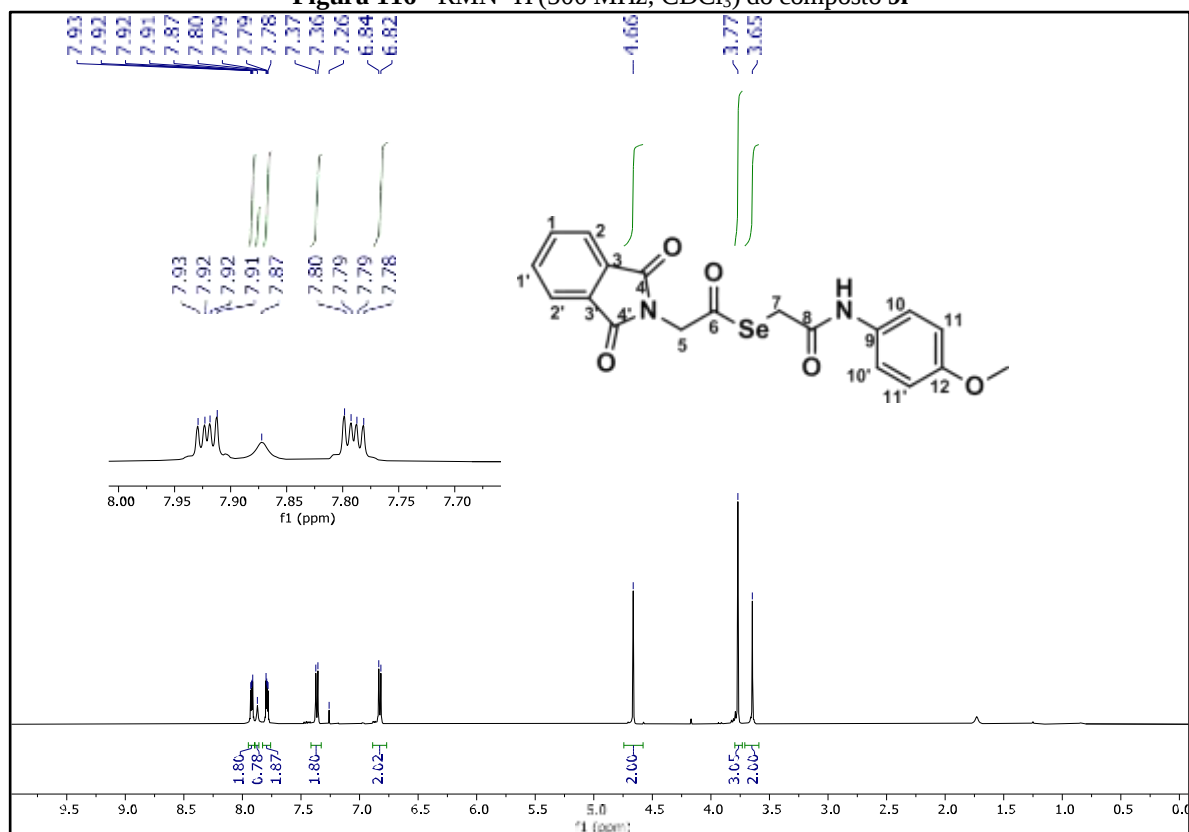


Figura 117 - RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto **9l**

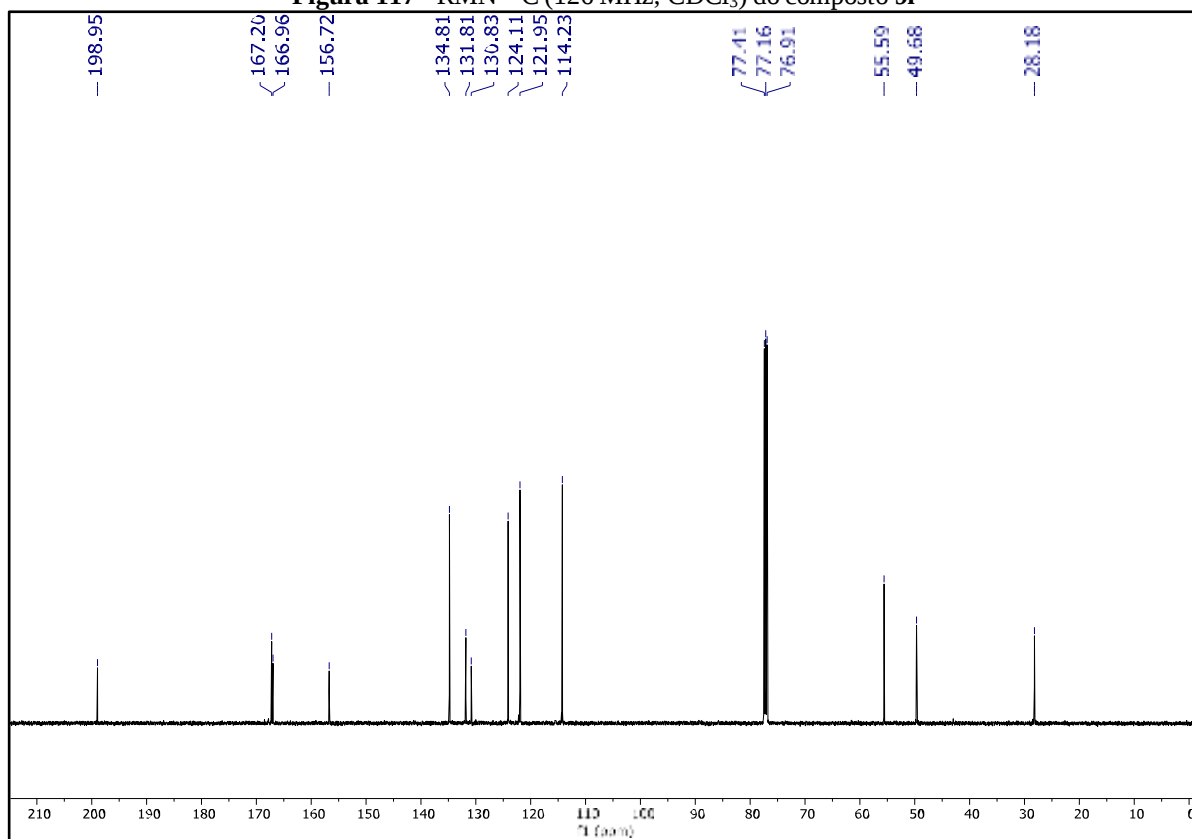


Figura 118 - RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **9n**

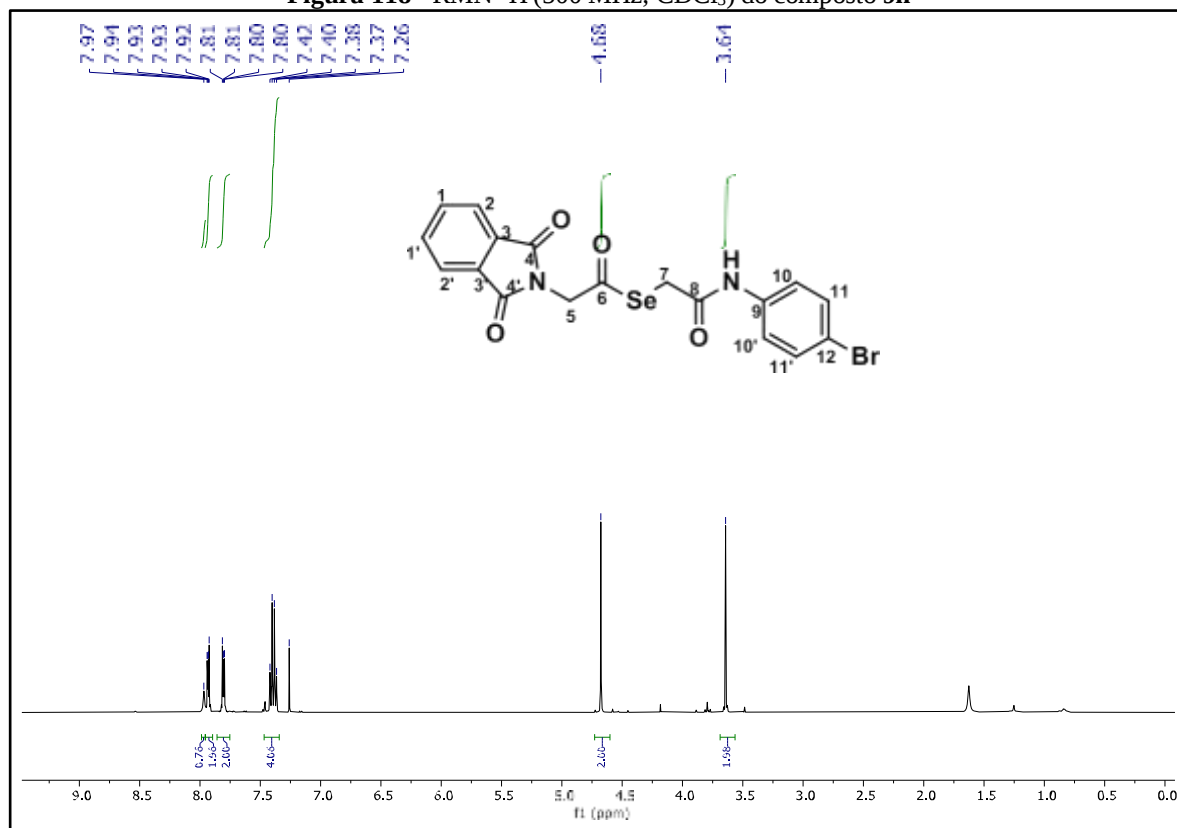


Figura 119 - RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto **9n**

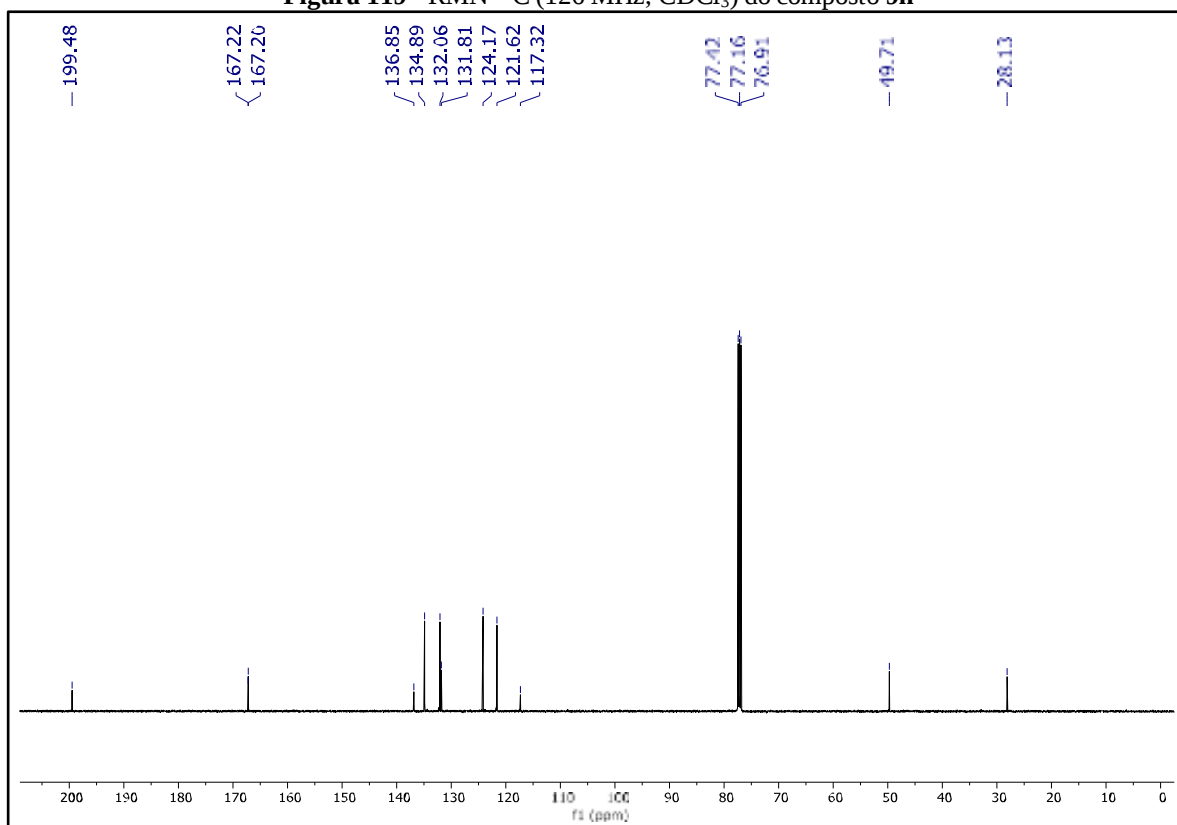


Figura 120 - Espectro de Infravermelho (ATR) do composto **9n**

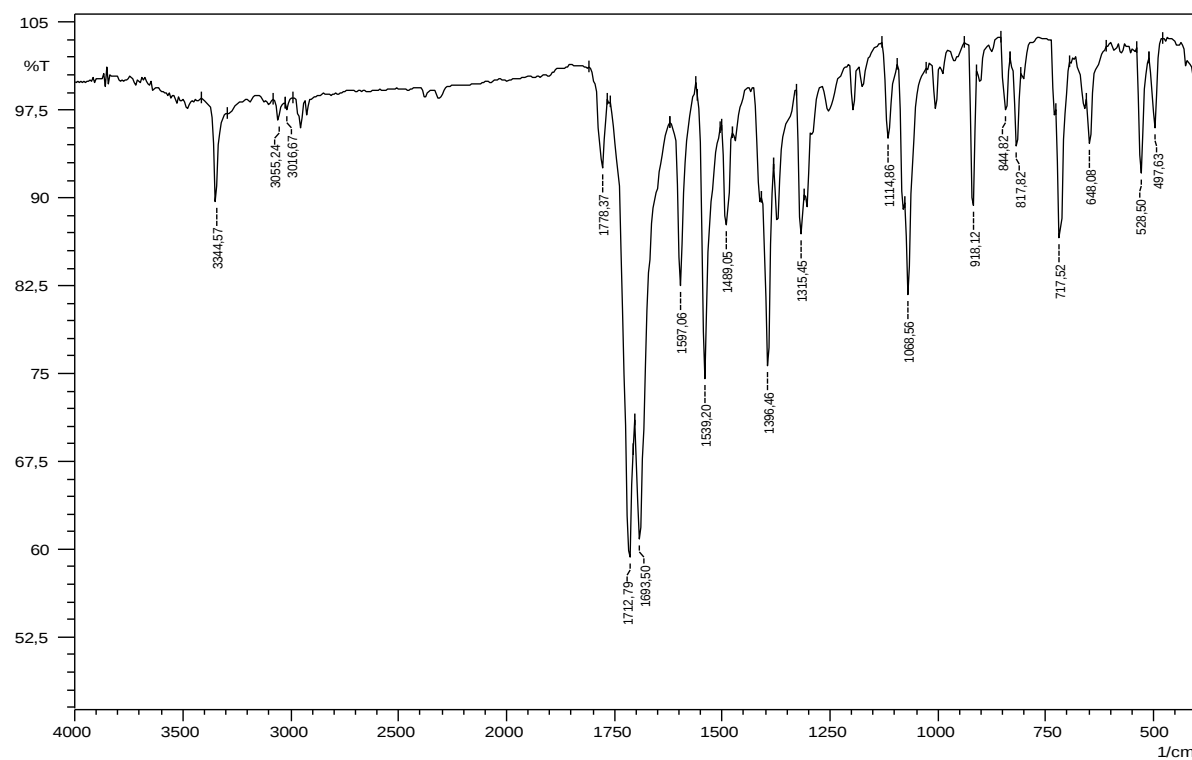


Figura 121 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11o**

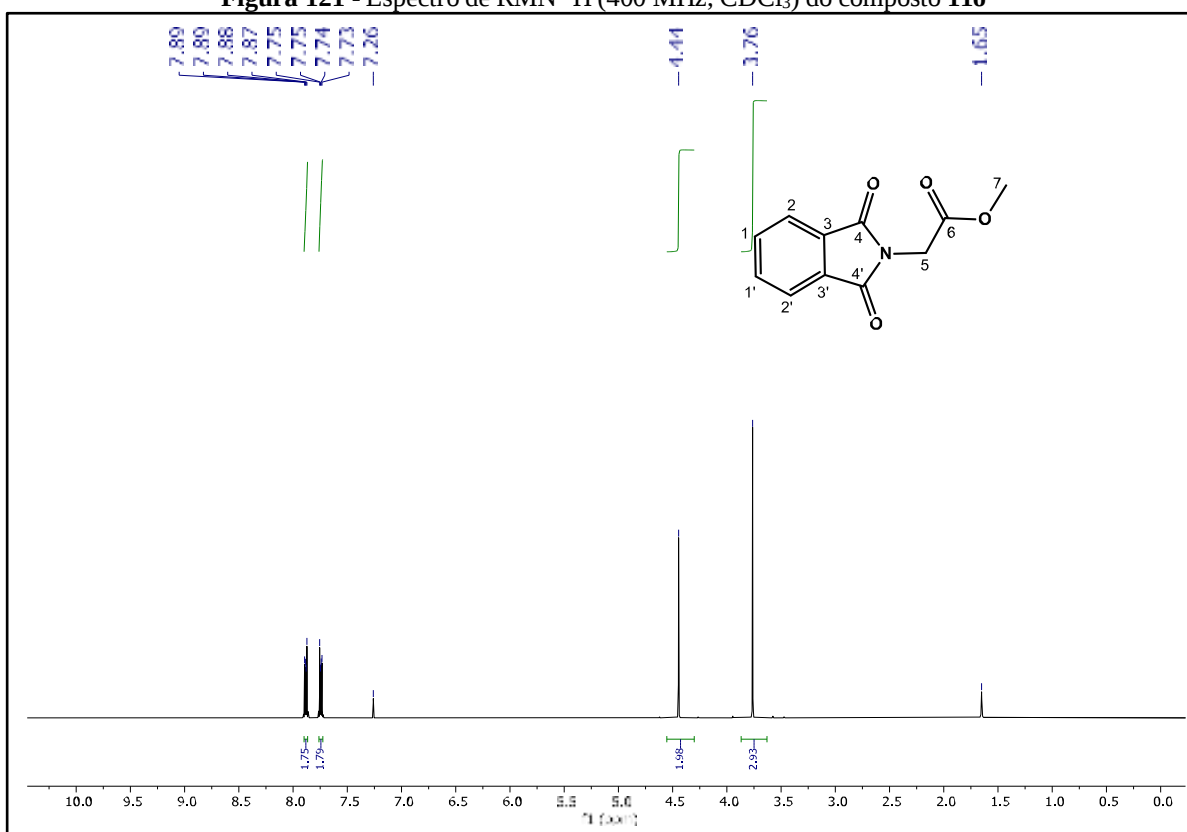


Figura 122 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **11o**

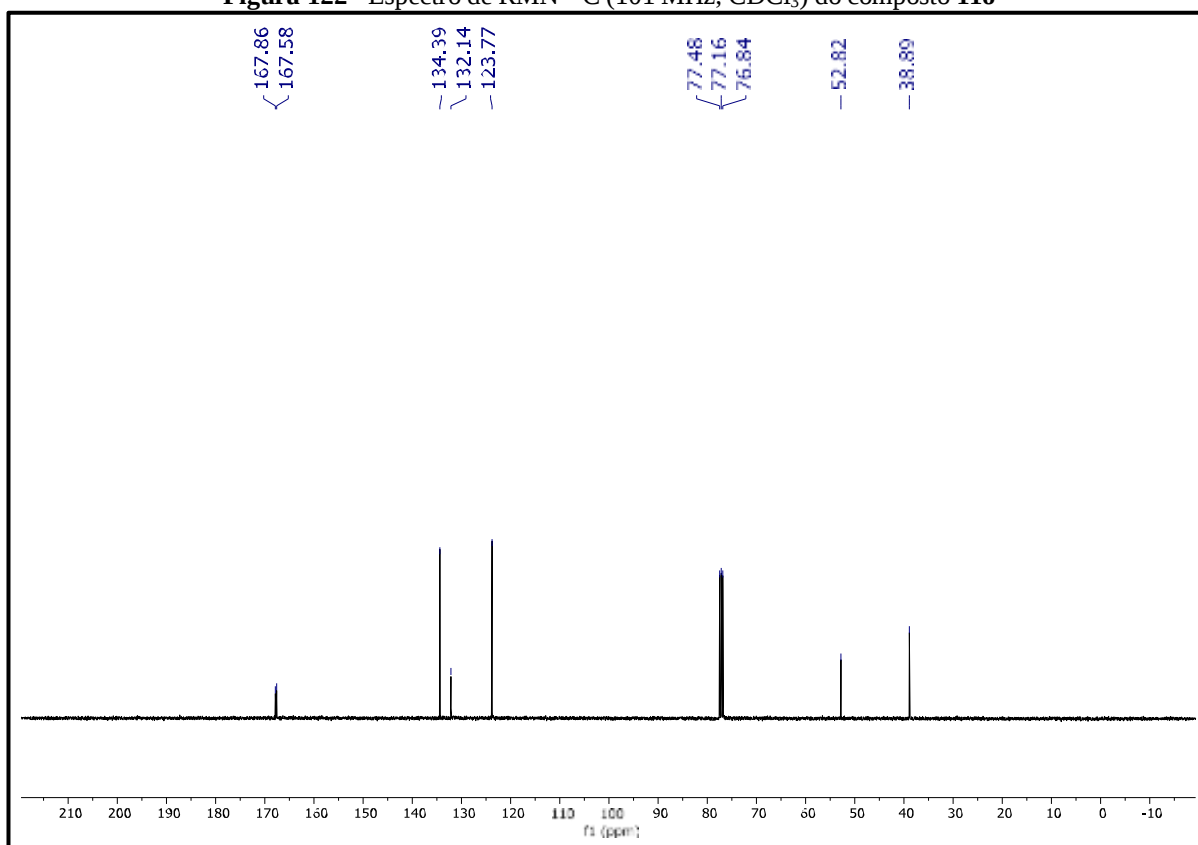


Figura 123 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11p**

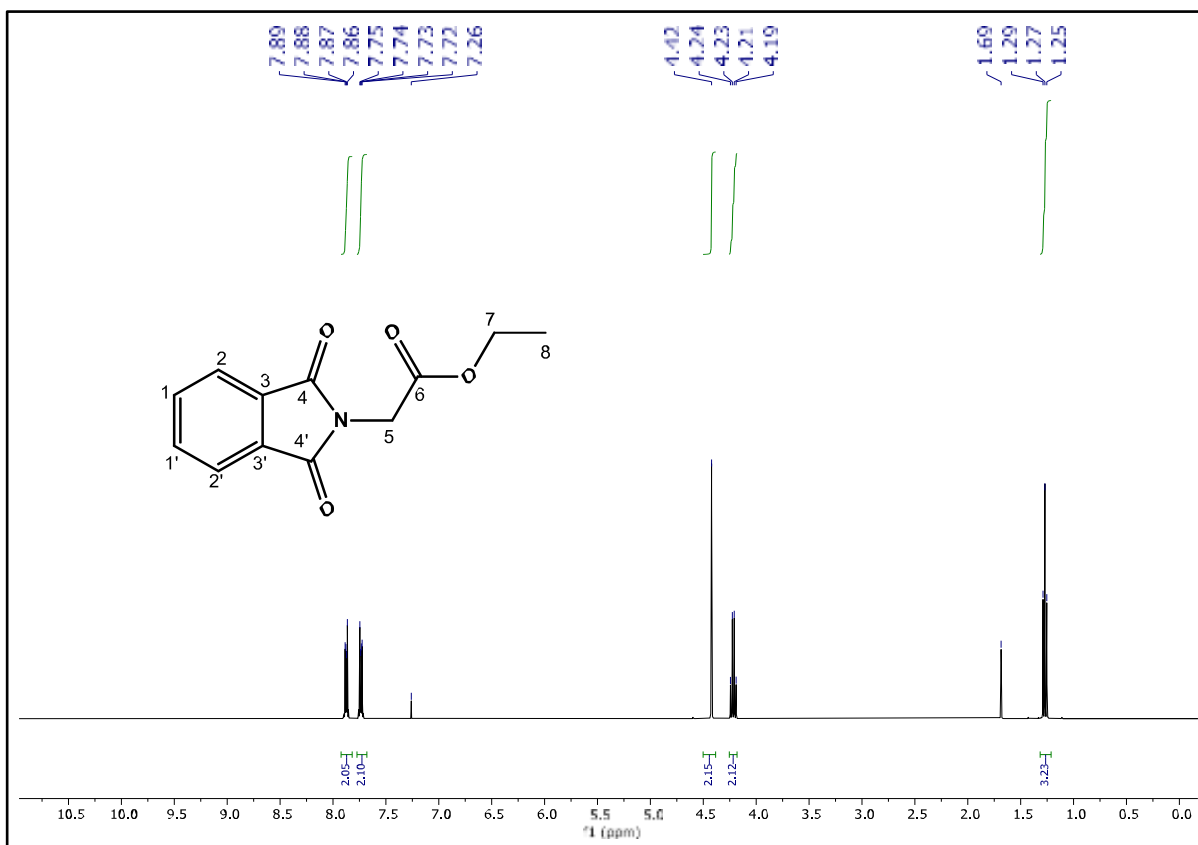


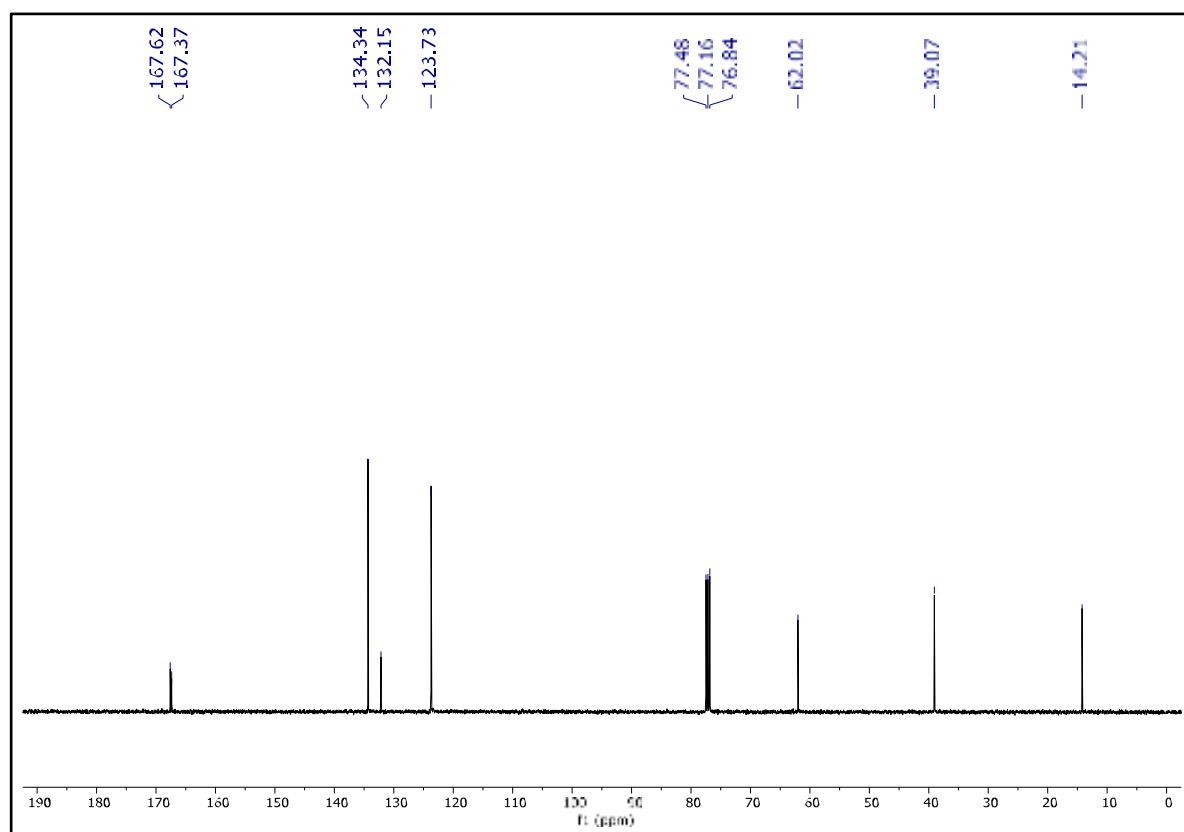
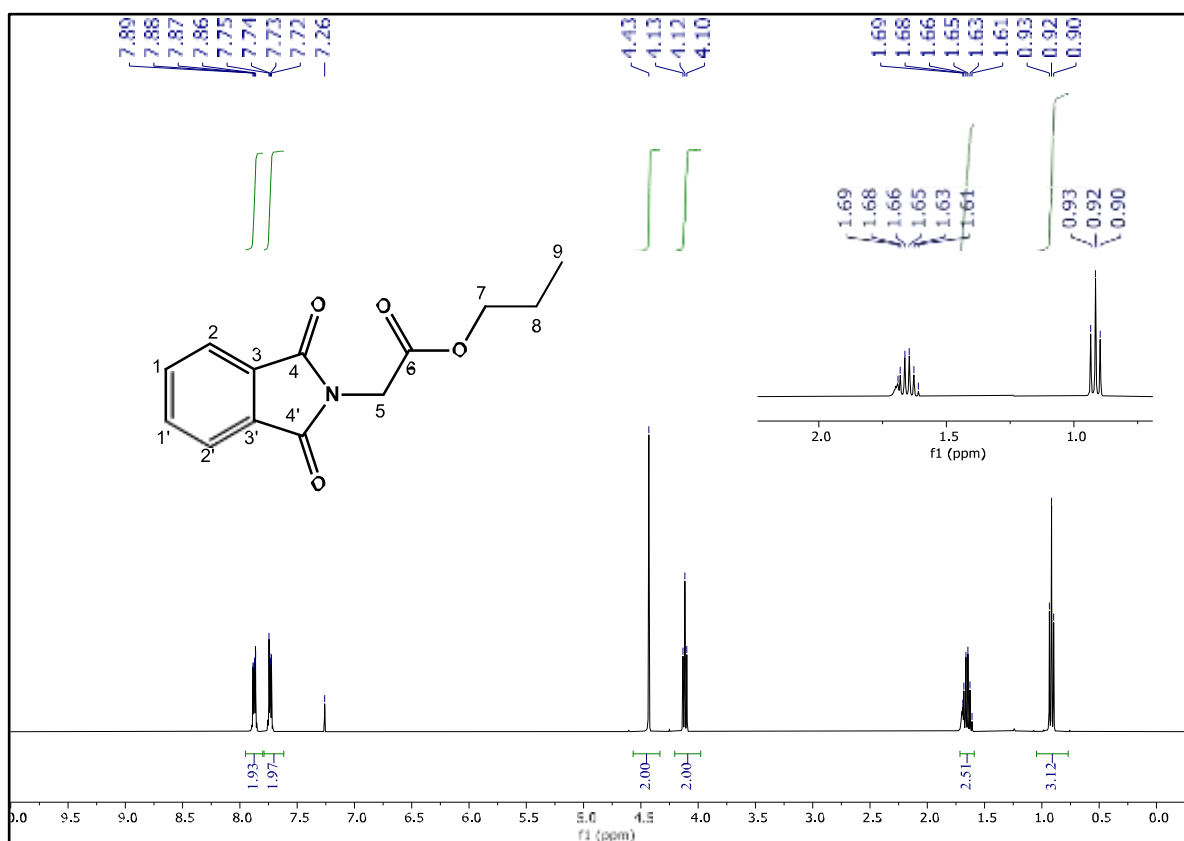
Figura 124 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **11p****Figura 125** - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11q**

Figura 126 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **11q**

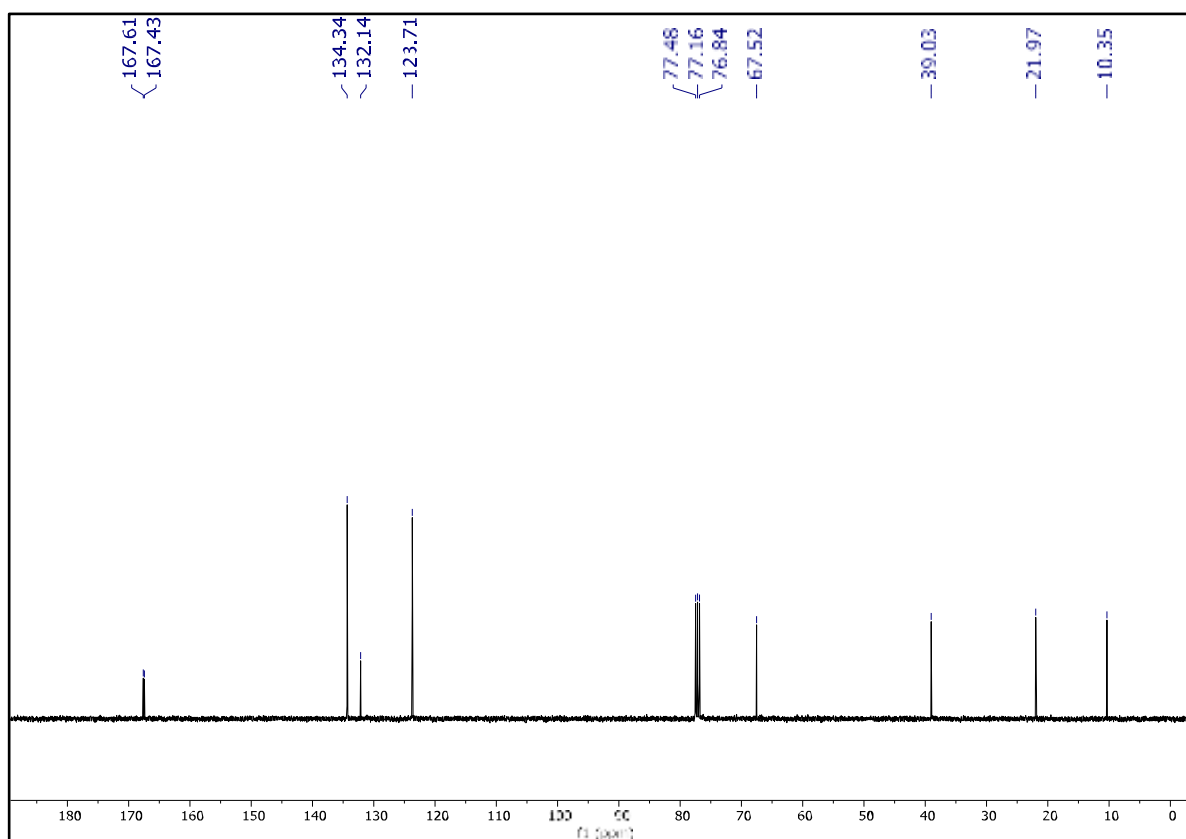


Figura 127 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11r**

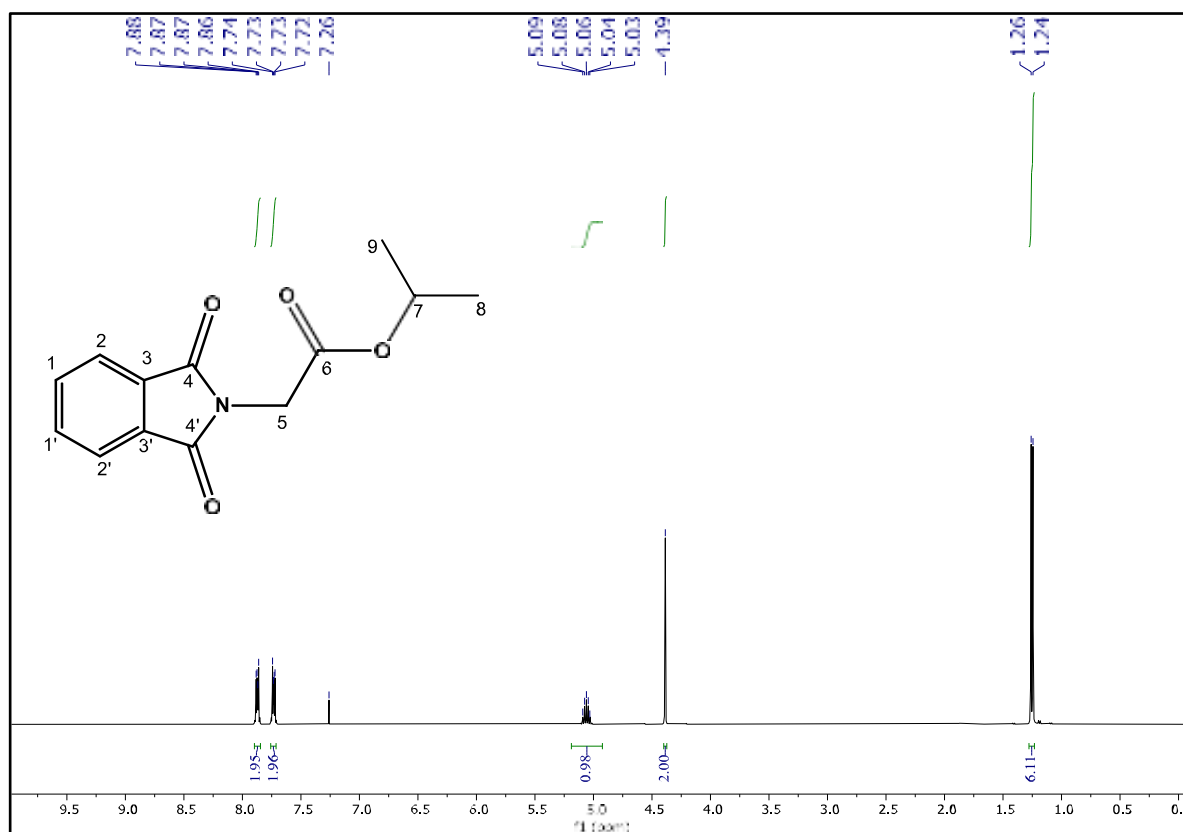


Figura 128 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **11r**

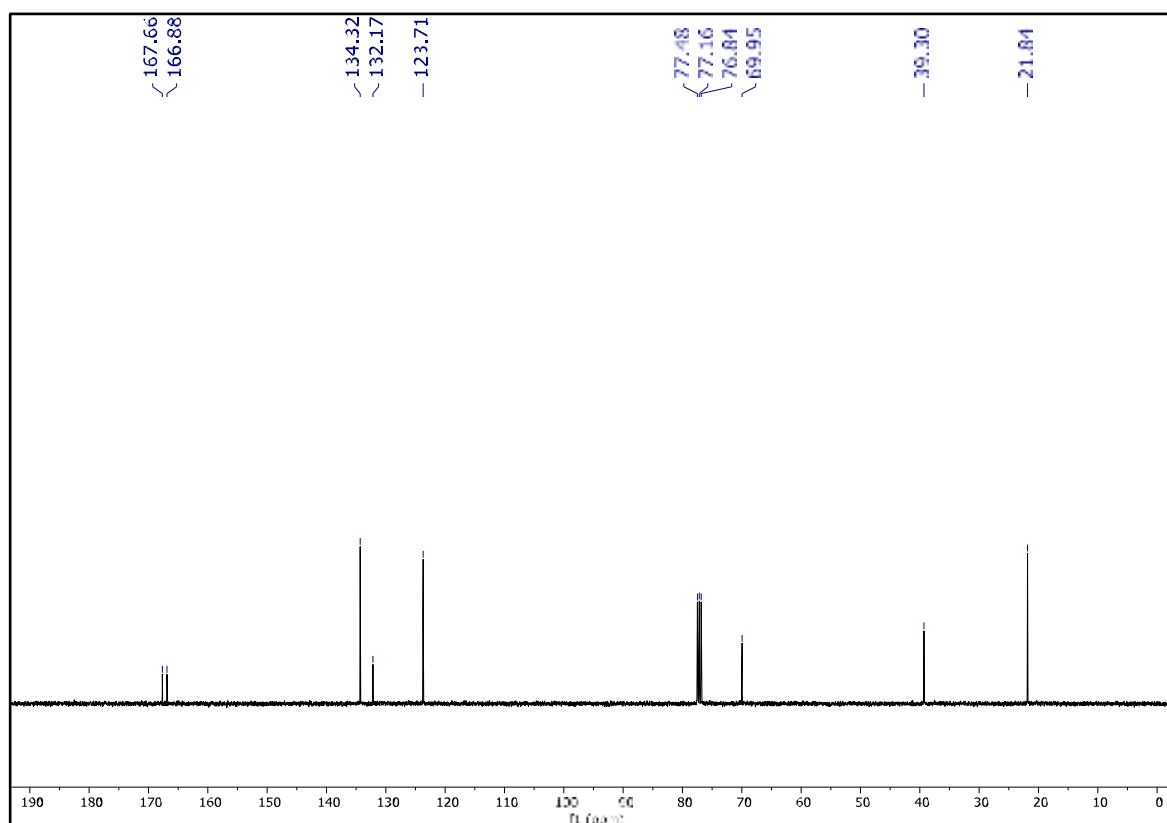


Figura 129 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **11s**

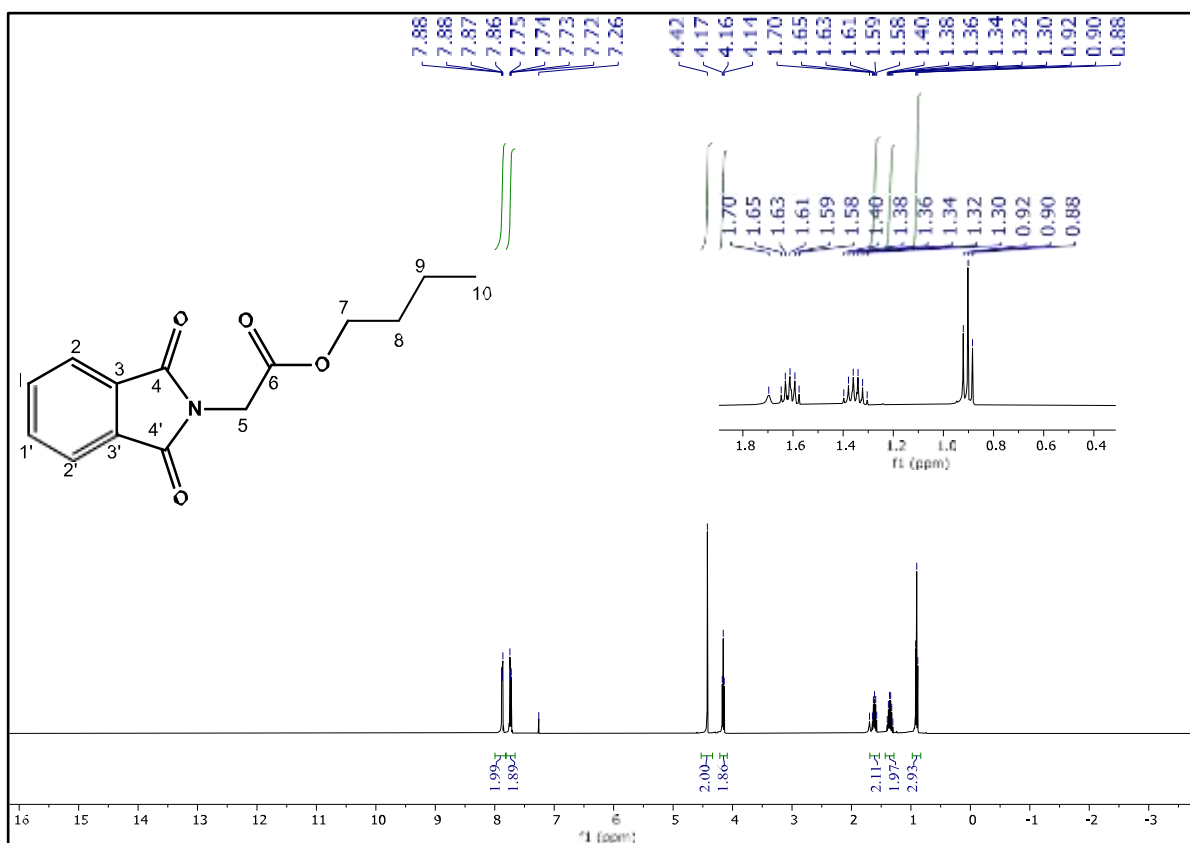


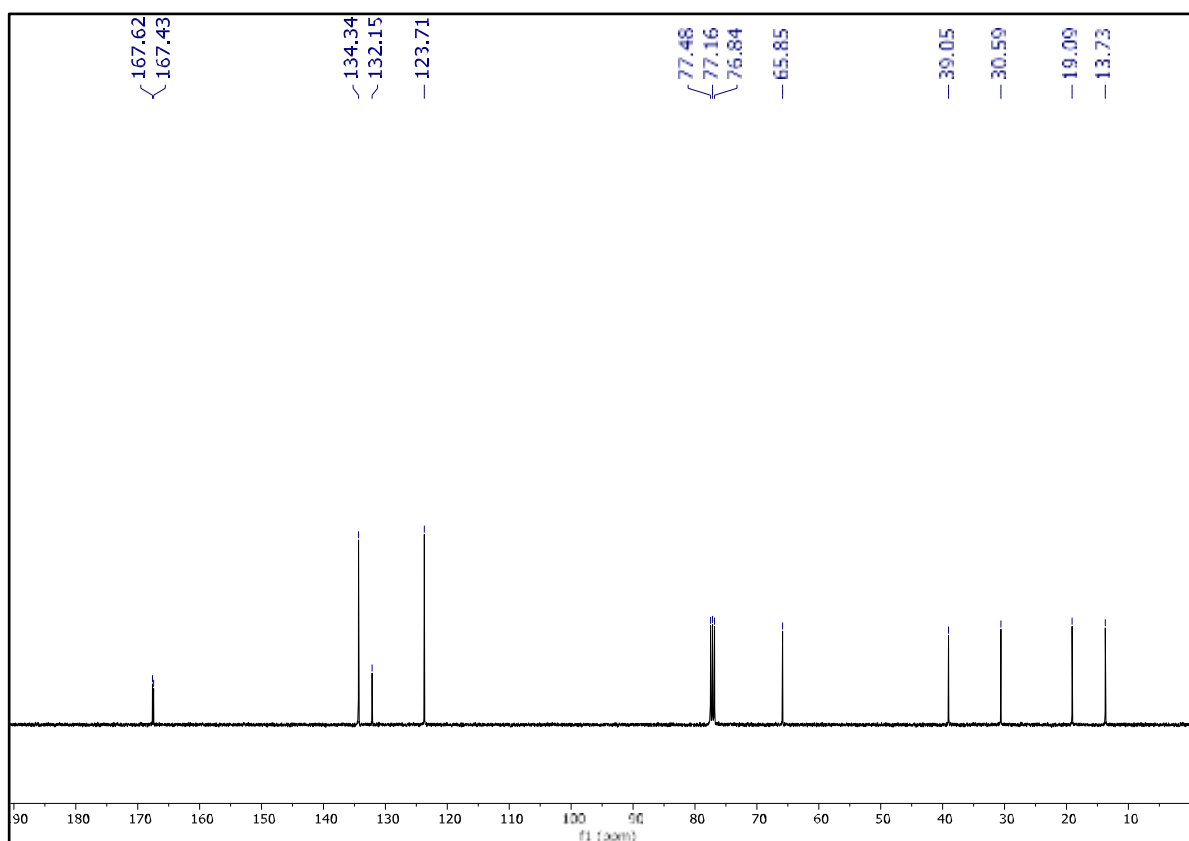
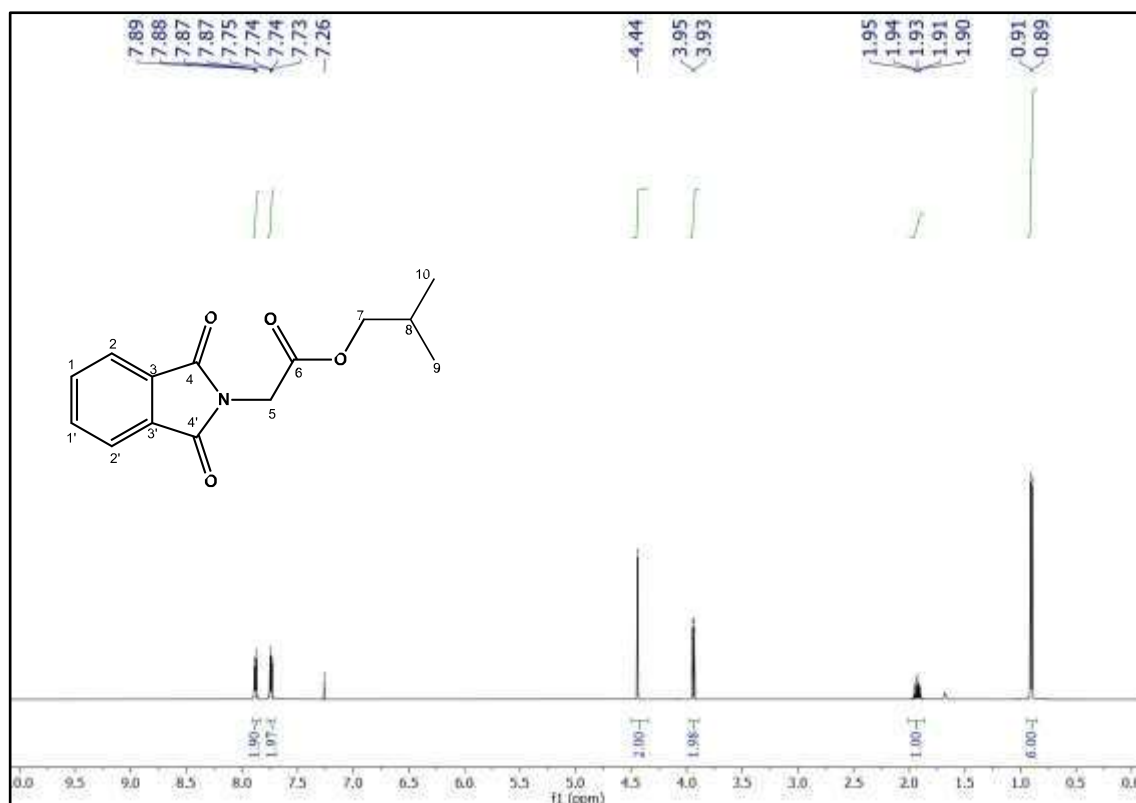
Figura 130 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **11s****Figura 131** - Espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) do composto **11t**

Figura 132 - Espectro de RMN ^{13}C (126 MHz, CDCl_3) do composto **11t**

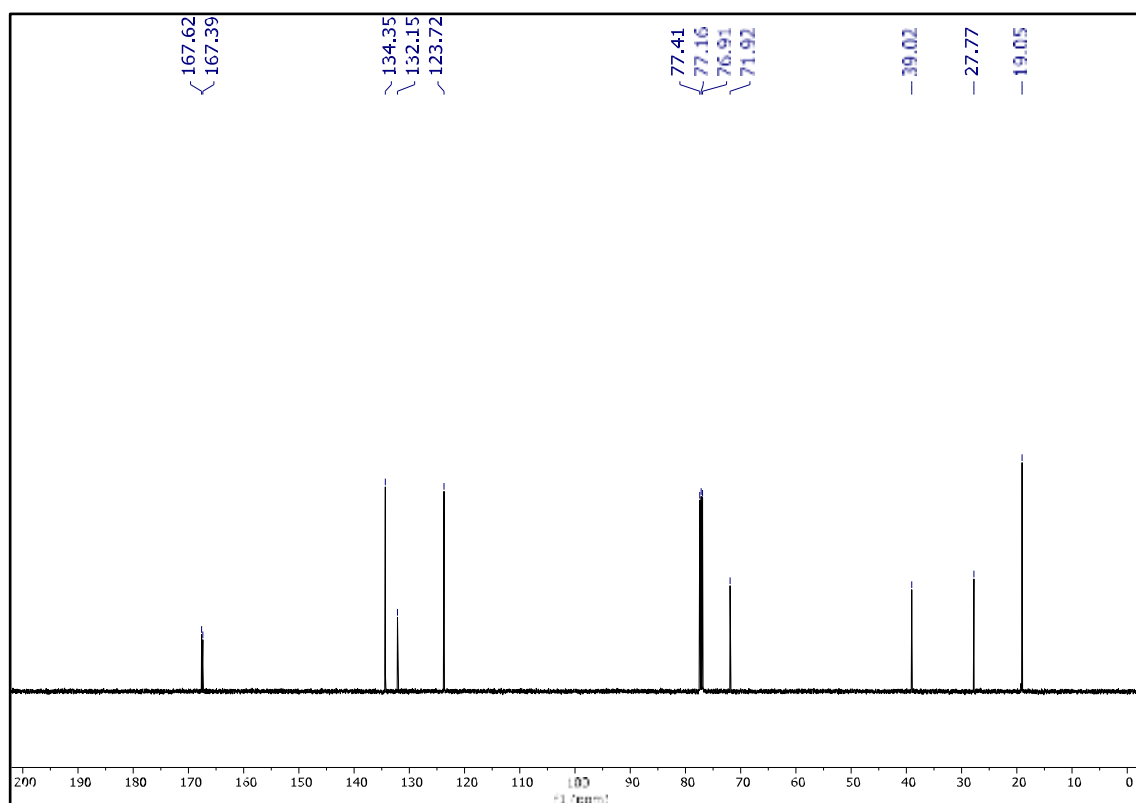


Figura 133 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12o**

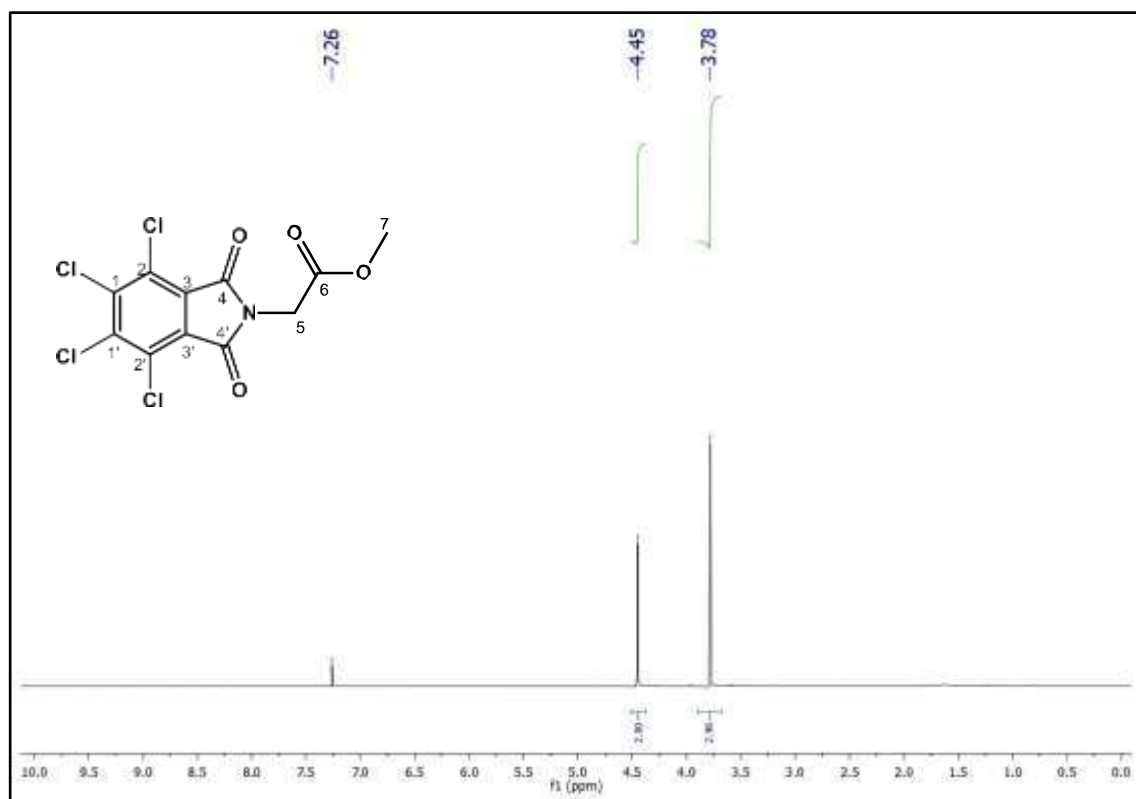


Figura 134 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **12o**

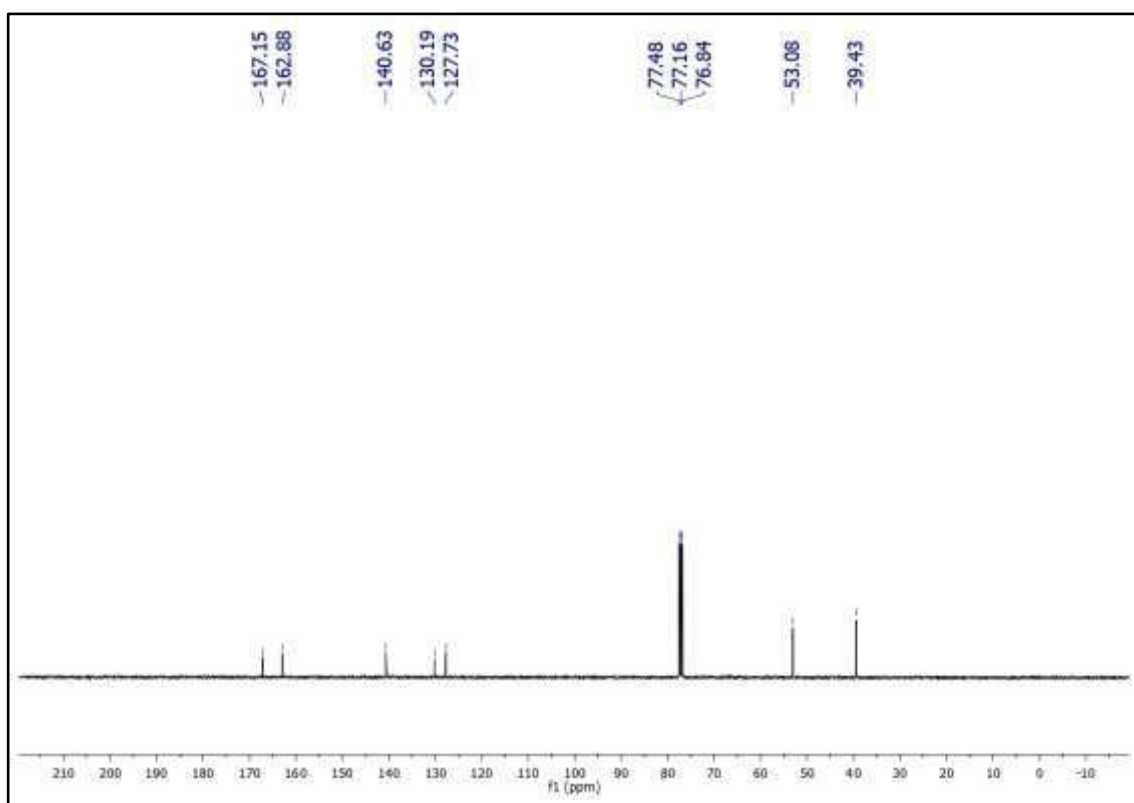


Figura 135 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12p**

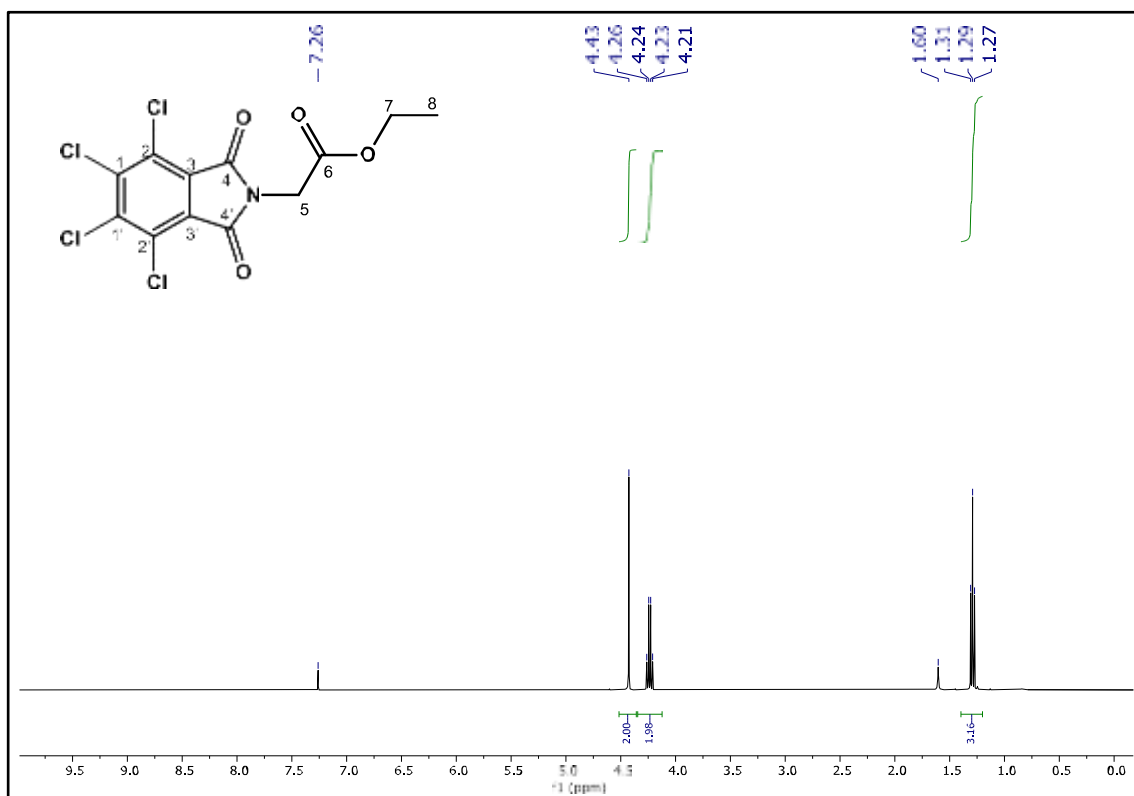


Figura 136 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **12p**

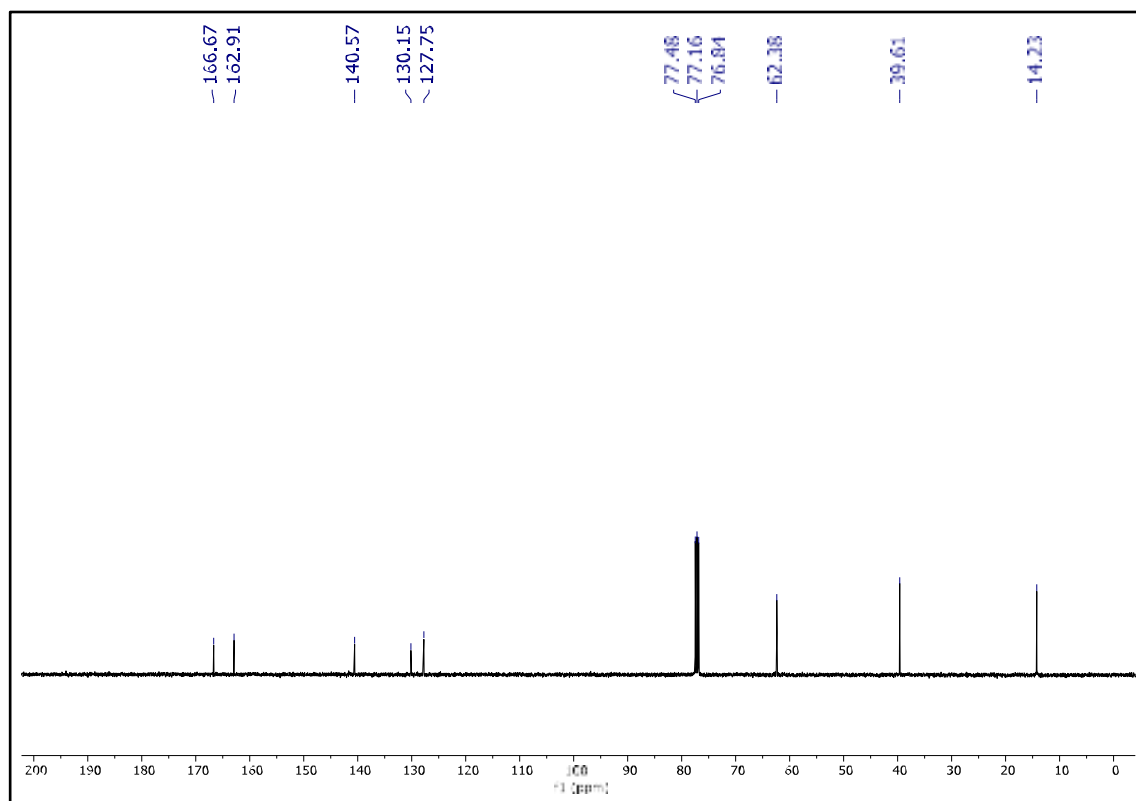


Figura 137 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12q**

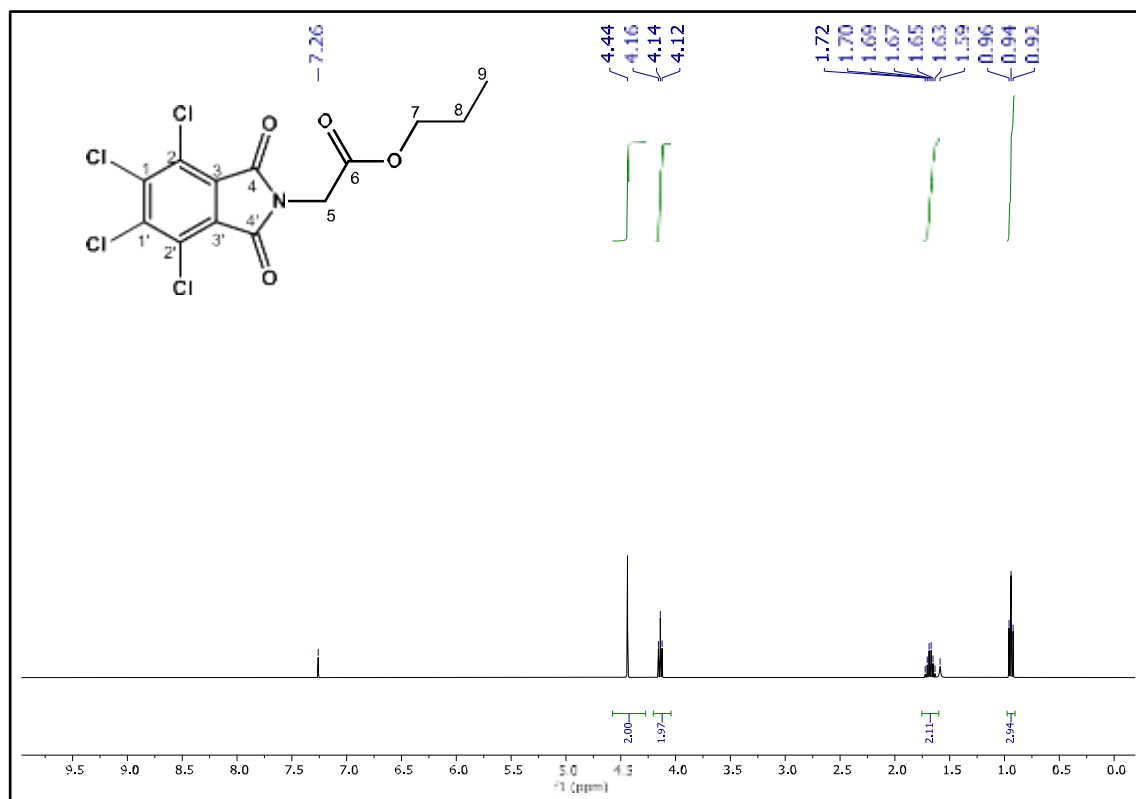


Figura 138 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **12q**

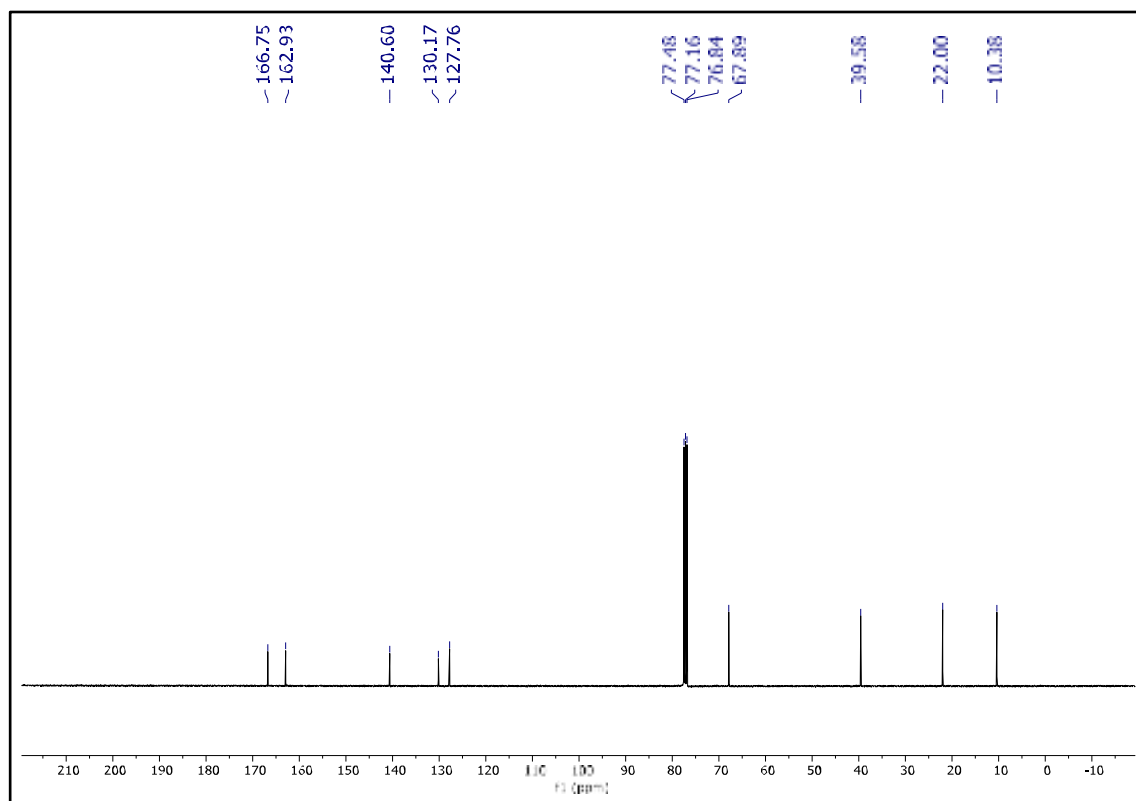


Figura 139 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12r**

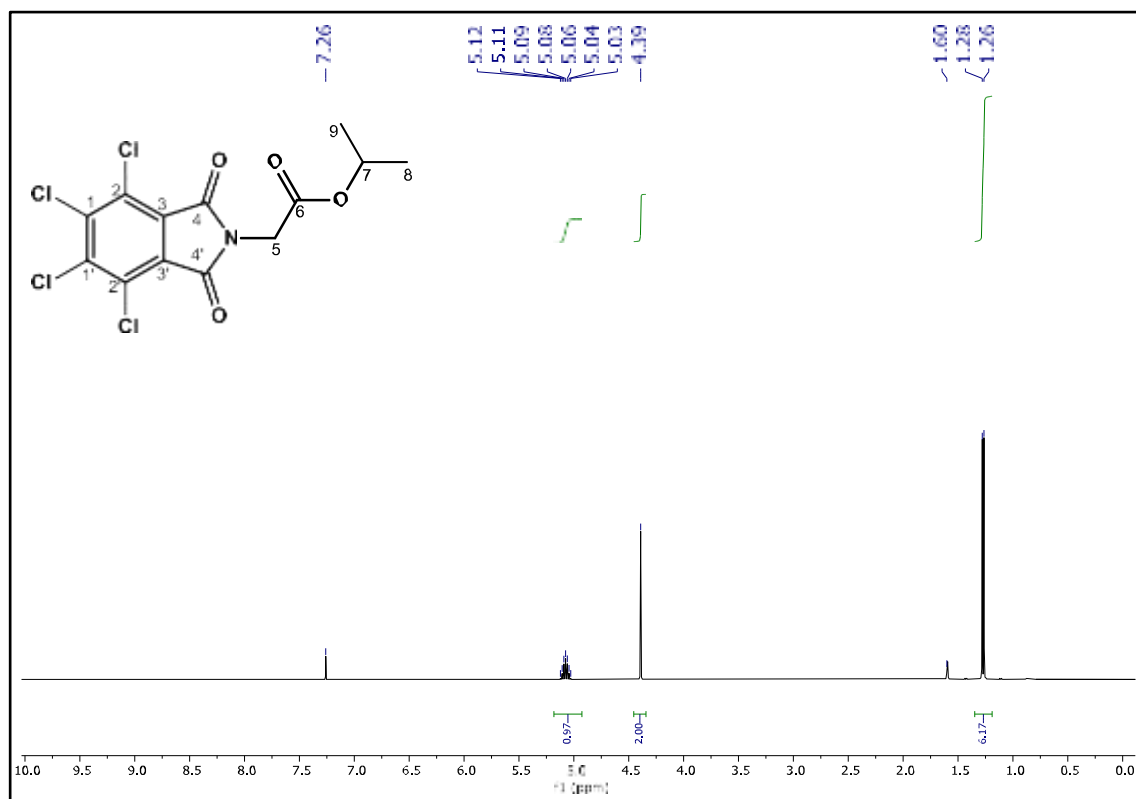


Figura 140 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **12r**

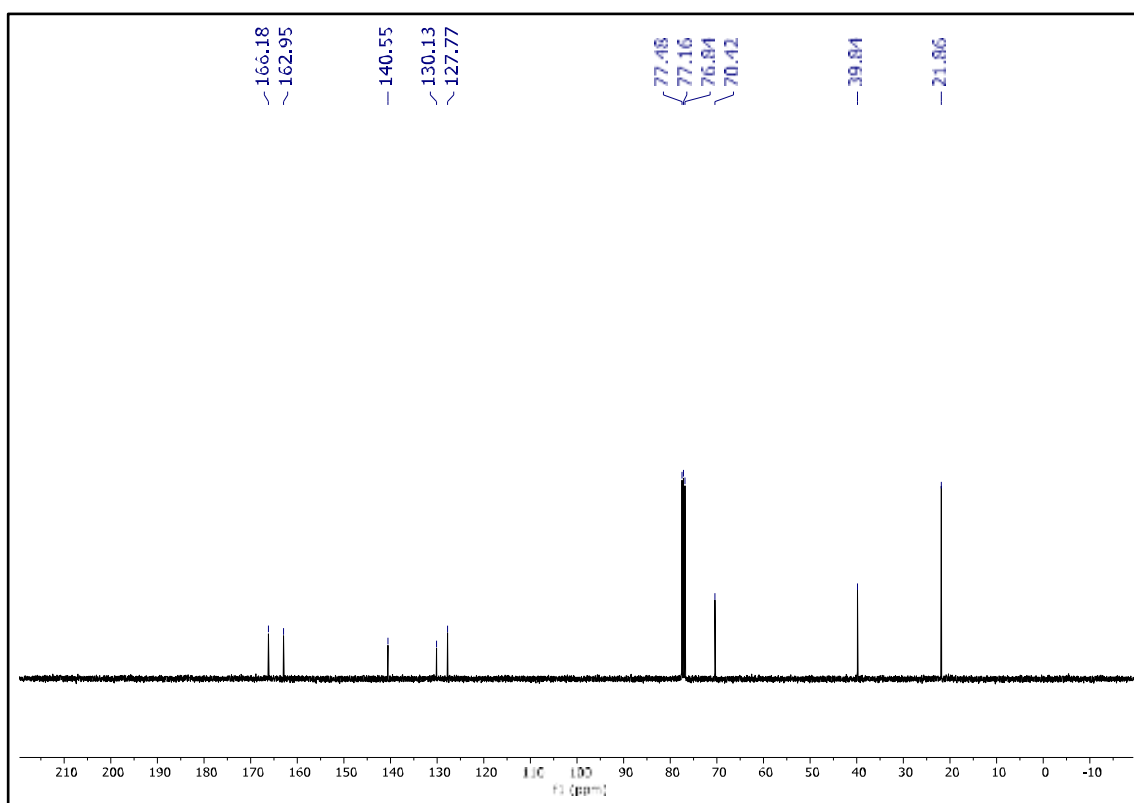


Figura 141 - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12s**

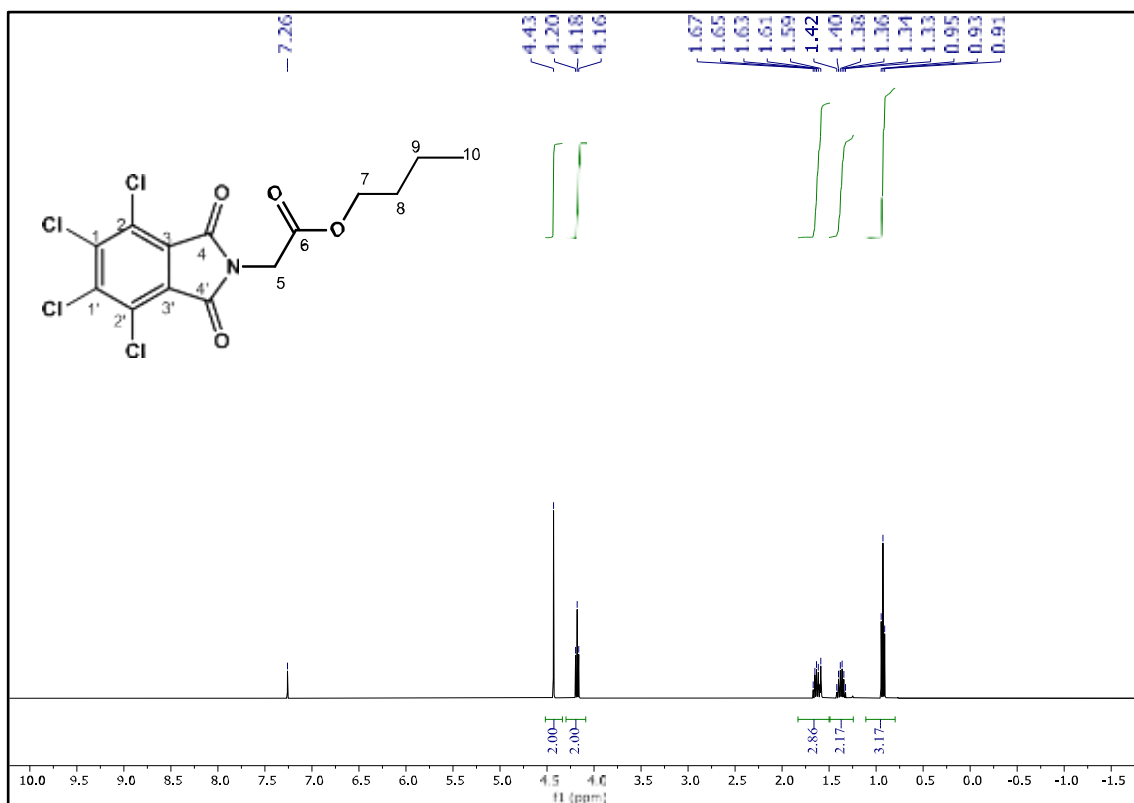


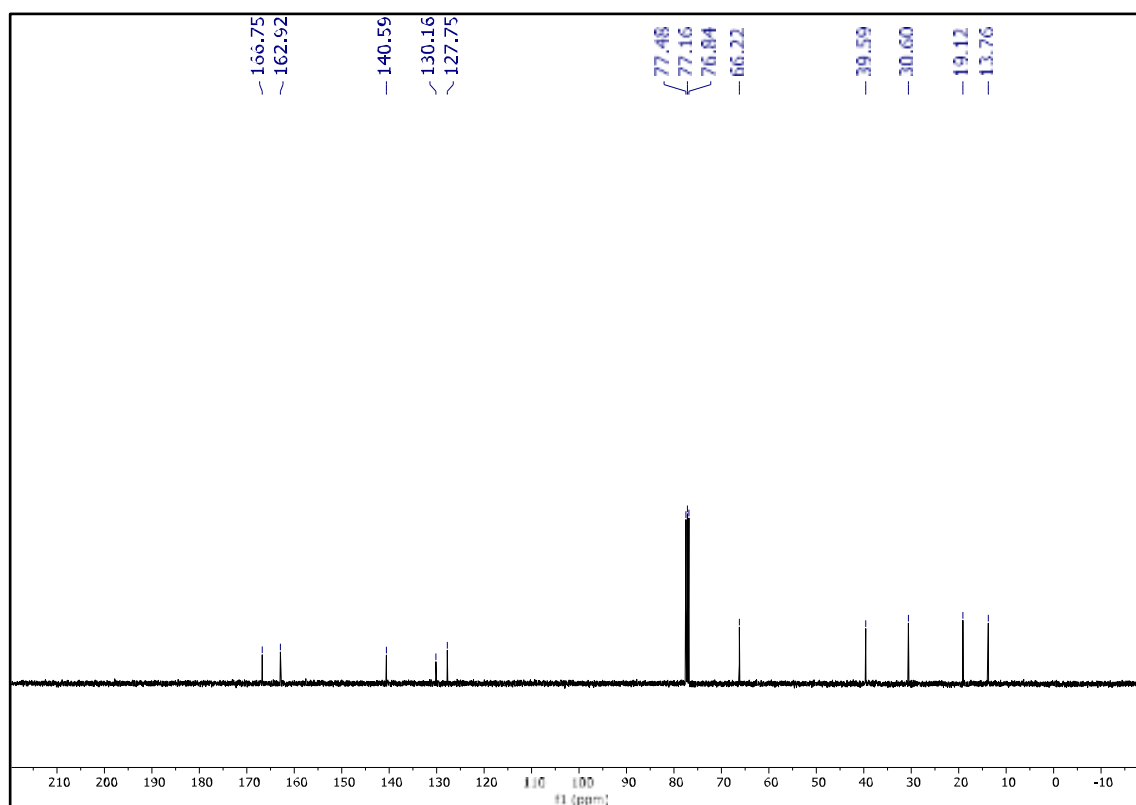
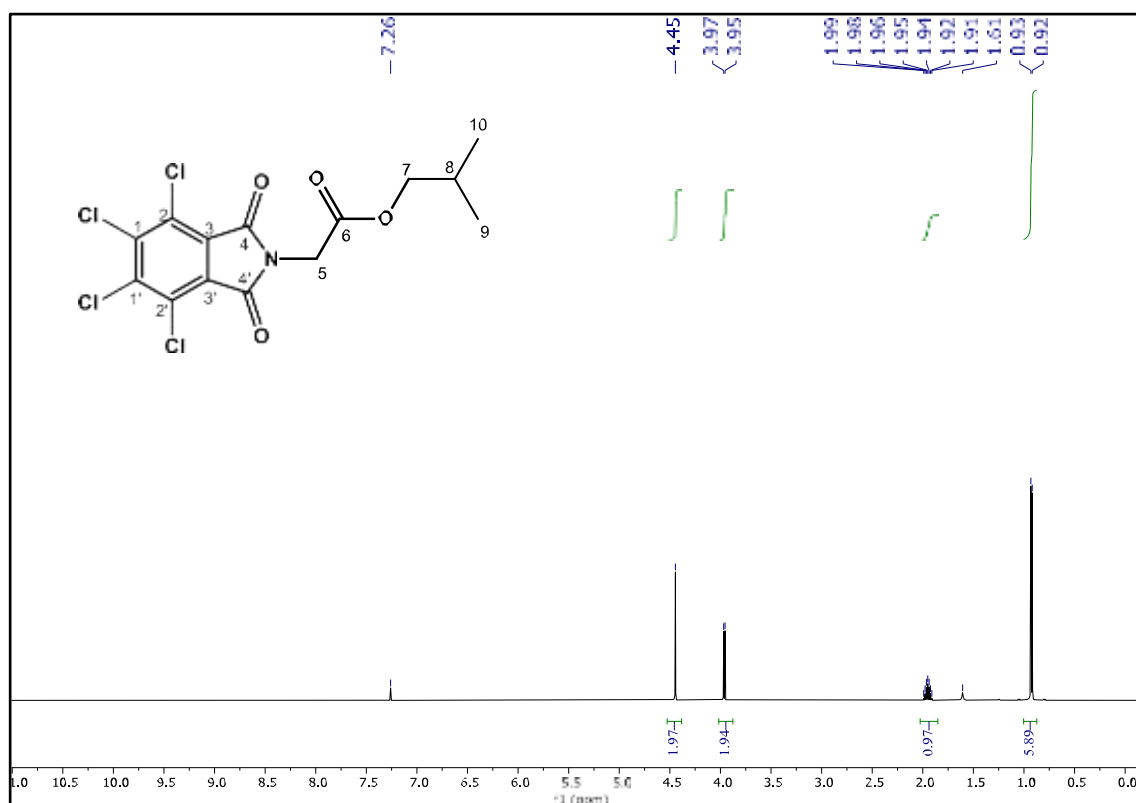
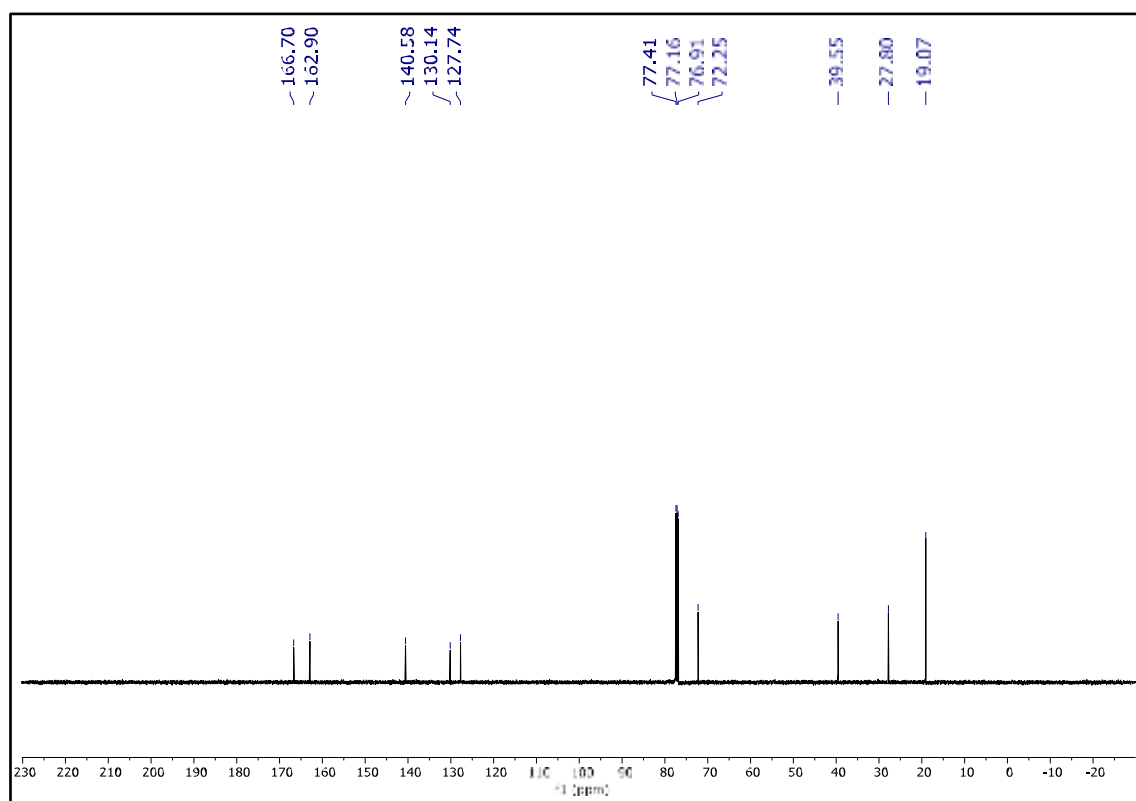
Figura 142 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **12s****Figura 143** - Espectro de RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) do composto **12t**

Figura 144 - Espectro de RMN ^{13}C (101 MHz, CDCl_3) do composto **12t****Tabela 17** - Dados de cristal e refinamento estrutural para o composto **9k**.

Identification code	shelx	
Empirical formula	$\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4\text{Se}$	
Formula weight	401.27	
Temperature	296(2) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system, space group	Monoclinic, P 21/n	
Unit cell dimensions	$a = 9.695(2)$ Å	$\alpha = 90$ deg.
	$b = 4.8825(13)$ Å	$\beta = 96.028(10)$ deg.
	$c = 35.670(9)$ Å	$\gamma = 90$ deg.
Volume	$1679.1(7)$ Å ³	
Z, Calculated density	4, 1.587 Mg/m ³	
Absorption coefficient	3.261 mm ⁻¹	
F(000)	808	
Crystal size	$0.552 \times 0.161 \times 0.103$ mm	
Theta range for data collection	2.491 to 70.704 deg.	

Limiting indices	$-11 \leq h \leq 11, -5 \leq k \leq 5, -43 \leq l \leq 43$
Reflections collected / unique	12579 / 2906 [R(int) = 0.0550]
Completeness to $\theta = 67.679$	94.0 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.7531 and 0.6284
Refinement method	Full-matrix least-squares on F^2
Data / restraints / parameters	2906 / 0 / 230
Goodness-of-fit on F^2	1.198
Final R indices [$I > 2\sigma(I)$]	R1 = 0.0886, wR2 = 0.2161
R indices (all data)	R1 = 0.1143, wR2 = 0.2358
Extinction coefficient	n/a
Largest diff. peak and hole	0.903 and -0.744 e. $\text{\AA}^{-3}$