

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**"JULIO DE MESQUITA FILHO"**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**CÂMPUS DE ARARAQUARA**  
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO**  
**FARMACOLÓGICA DE HÍBRIDOS COM POTENCIAL**  
**ATIVIDADE NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**VOLUME I**

**RAFAEL CONSOLIN CHELUCCI**

**ARARAQUARA - SP**

**2017**



RAFAEL CONSOLIN CHELUCCI

PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO  
FARMACOLÓGICA DE HÍBRIDOS COM POTENCIAL  
ATIVIDADE NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

VOLUME I

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

ORIENTADOR: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Chung Man Chin

**ARARAQUARA - SP**

**2017**

**Ficha Catalográfica**

Elaborada Por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP – Campus de Araraquara

**C516p**

Chelucci, Rafael Consolin

Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de híbridos com potencial atividade no tratamento da doença de Alzheimer / Rafael Consolin Chelucci. – Araraquara, 2017.  
2 v. (v1, 210; v2 233 p.) : Il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho".  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas,  
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Chung Man Chin.

1. Doença de Alzheimer. 2. Ftalimida. 3. Óxido nítrico. 4. Inflamação. 5. Microtúbulos.  
I. Chung, Man Chin, orient. I. Título.

**CAPES: 40300005**



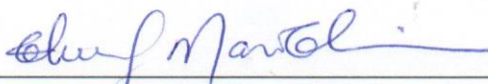
RAFAEL CONSOLIN CHELUCCI

Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de híbridos com potencial atividade no tratamento da doença de Alzheimer

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, Campus de Araraquara como requisito para a obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Araraquara, 05 de setembro de 2017.

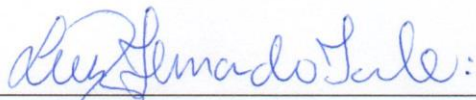
BANCA EXAMINADORA



CHUNG MAN CHIN



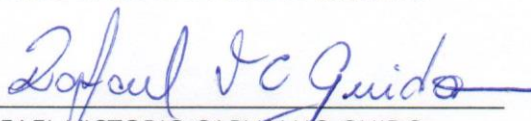
RENATO FARINA MENEGON



LUIZ FERNANDO TAKASE



CINTIA DUARTE DE FREITAS MILAGRE



RAFAEL VICTORIO CARVALHO GUIDO



## **DEDICATÓRIA**

A meus pais, António e Sueli.

A minha esposa Tatiane e nosso gato, Madruga.

*“Eu penso bastante, mas não falo muito.”*

- Anne Frank -



## **AGRADECIMENTOS**

Agradeço a minha orientadora Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Chung Man Chin, que me orientou desde minha iniciação científica, sempre confiando em meu trabalho e em minha capacidade de realizar uma pesquisa séria e de qualidade. Nunca terei palavras para agradecer sua compreensão nos difíceis momentos que passei durante a realização deste doutorado.

Ao Prof. Dr. Jean Leandro dos Santos, a quem considero um grande amigo e mentor, sua dedicação e capacidade sempre me serviram como grande exemplo.

Ao Prof. Dr. Adriano Defini Andricopulo, e sua aluna Luma Godoy Magalhães, por abrir a porta de seu laboratório - Laboratório de Química Medicinal e Computacional (LQMC – IFSC/USP), e permitir a realização de ensaios biológicos valorosos para este trabalho.

A Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Alexandra Ivo de Medeiros e sua aluna Ana Carolina Guerta Salina, do Laboratório de Imunologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCFAR/UNESP), pela valiosa contribuição na execução de ensaios biológicos e em todo o processo de discussão dos resultados obtidos.

Aos companheiros do laboratório, alunos, técnicos e professores, pela ajuda que sempre me ofereceram e pelos bons momentos vividos no dia-a-dia do laboratório, sempre com boas conversas e risadas.

A Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (projetos nº 2013/23461-3 e 2014/14980-0), pelo suporte financeiro que muito contribuiu para a realização desta tese.

E a todos aqueles que contribuíram direta ou indiretamente para realização deste trabalho.



*“Nothing is so fatal to the progress of the human mind as to suppose that our views of science are ultimate; that there are no mysteries in nature; that our triumphs are complete, and that there are no new worlds to conquer.”*

*-Sir. Humphry Davy -*





## RESUMO

A doença de Alzheimer (DA) é uma doença neurodegenerativa progressiva, que leva a perda de neurônios no hipocampo e córtex cerebral, comprometendo funções cognitivas, como memória e raciocínio. As principais características neuropatológicas da DA são a formação e agregação de peptídeos  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A), originando as placas senis; e a hiperfosforilação da proteína *tau*, resultando na deposição de emaranhados neurofibrilares (ENF). Juntamente a estes processos ocorre a neuroinflamação e estresse oxidativo, que em conjunto resultam em danos aos neurônios. A DA não possui tratamento capaz de curar ou reduzir a progressão da doença, por conseguinte, há uma clara necessidade que se desenvolva novas abordagens terapêuticas capazes de retardar ou impedir a progressão desta. Este trabalho visa o planejamento, síntese e avaliação da atividade de novas estruturas químicas híbridas, derivadas de ftalimida e furoxano. Os compostos foram idealizados com o intuito de possuir propriedade anti-inflamatória, estabilizadora de microtúbulos e doadoras de óxido nítrico (NO). Dessa forma, espera-se reduzir o processo de neuroinflamação, associado à deposição de proteínas, além de contribuir com a plasticidade sináptica, cognição e memória, atenuando assim os efeitos associados à perda de neurônios nos pacientes. Neste trabalho foram sintetizados 42 compostos finais, destes 36 inéditos. Os resultados obtidos demonstra que moléculas foram capazes de liberar NO em uma faixa de 1,77 a 52,64 % (mol/mol), sendo que as moléculas derivadas de aril-sulfonil furoxano foram as que apresentaram os maiores valores de doação. O valor do coeficiente de partição (LogP) das moléculas variou de 1,63 a 6,14, valores condizentes para fármacos que atuam no sistema nervoso central (SNC). Já a avaliação da atividade em microtúbulos (MT) mostrou que os compostos apresentaram atividade variada, podendo em alguns casos induzir a polimerização dos dímeros de tubulina (p. ex. moléculas **10a**, **21b** e **34c**) e em outros impede a formação de microtúbulos (p. ex. molécula **21a**). Com relação à atividade na inibição de TNF- $\alpha$ , nenhum dos compostos avaliados apresentou resultados que demonstram redução na síntese da citocina. Em suma, os compostos obtidos apresentam-se com resultados promissores para alguns dos parâmetros avaliados, no entanto requer uma melhor avaliação no planejamento e execução dos ensaios de atividade anti-inflamatória.

**Palavras-chave:** Doença de Alzheimer; ftalimida; óxido nítrico; inflamação; microtúbulos.



**ABSTRACT**

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disease, which leads to loss of neurons in the hippocampus and cerebral cortex, compromising cognitive functions such as memory and reasoning. The main neuropathological characteristics of AD are the formation and aggregation of  $\beta$ -amyloid peptides ( $\beta$ A), giving rise to the senile plaques; and hyperphosphorylation of tau protein, resulting in the deposition of neurofibrillary tangles (NFT). These processes occur along with neuroinflammation and oxidative stress, which together result in damage to neurons. AD has no treatment capable of curing or reducing the progression of the disease, therefore, there is a clear need to develop new therapeutic approaches capable of delaying or preventing the progression of the disease. This work aims at the planning, synthesis and evaluation of the activity of new hybrid chemical structures, derived from phthalimide and furoxane. The compounds were designed to possess anti-inflammatory, microtubule-stabilizing and nitric oxide (NO) donor properties. Thus, it is expected to reduce the neuroinflammation process, associated with protein deposition, besides contributing to synaptic plasticity, cognition and memory, attenuating the effects associated with the loss of neurons in patients. A total of 42 hybrid compounds were obtained, 36 unpublished. The results show that molecules were capable of releasing NO in a range of 1.77 to 52.64% (mol/mol), the arylsulfonyl furoxane derivatives showed the highest donation values. The partition coefficient (LogP) value of the molecules varied from 1.63 to 6.14, values acceptable for drugs that act on the central nervous system (CNS). The evaluation of the activity in microtubules (MT) showed that the compounds presented varied activity, and in some cases induce the polymerization of the tubulin dimers (e.g. molecules **10a**, **21b** and **34c**) and in others prevent the formation of microtubules (e.g. molecule **21a**). Regarding the activity in inhibition of the cytokine TNF- $\alpha$ , none of the evaluated compounds presented results that show reduction in the synthesis of the same. In conclusion, the obtained compounds present with promising results for some of the evaluated parameters, nevertheless it requires a better evaluation in the planning and execution of the anti-inflammatory activity tests.

**Keywords:** Alzheimer's disease; phthalimide; nitric oxide; inflammation; microtubules.



## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - (A) Alois Alzheimer (1864-1915). (B) Auguste Deter (1850-1906).....	28
<b>Figura 2</b> - Fórmula estrutural dos fármacos disponíveis para o tratamento da DA.....	30
<b>Figura 3</b> - Principais fatores etiológicos relacionados à idade capazes de gerar respostas entre as quais estão as lesões da DA. ....	32
<b>Figura 4</b> - Corte histológico do córtex cerebral de um paciente com DA, placas senis (seta preta) e os ENF (seta vermelha). ....	33
<b>Figura 5</b> - Representação simplificada DA clivagem de PPA.....	35
<b>Figura 6</b> - Processo esquemático da dinâmica de polimerização e despolimerização de microtúbulos. ....	37
<b>Figura 7</b> - <i>Tau</i> em neurônios saudáveis e formação de ENF em tauopatias.....	39
<b>Figura 8</b> - (A) Fórmula estrutural da talidomida; (B) Diferentes isômeros da talidomida.....	43
<b>Figura 9</b> - Representação esquemática da biossíntese de NO, a partir da L-arginina, catalisada pela enzima NO sintase. ....	46
<b>Figura 10</b> - (A) Estrutura do núcleo furoxano; (B) Equilíbrio tautomérico do furoxano.....	48
<b>Figura 11</b> - Mecanismo sugerido para liberação de NO pelos derivados furoxânicos.....	49
<b>Figura 12</b> - Planejamento estrutural dos compostos.....	51
<b>Figura 13</b> - Derivados furoxânicos com potencial atividade no tratamento da DA. ....	53
<b>Figura 14</b> - Compostos híbridos finais planejados e obtidos.....	54
<b>Figura 15</b> - Metodologia geral para obtenção dos intermediários furoxânicos.....	61
<b>Figura 16</b> - Metodologia geral para obtenção dos intermediários ftalimídicos.....	62
<b>Figura 17</b> - Metodologia geral para obtenção dos compostos híbridos finais (24a-c), (25a-f), (26a-f) e (27a-f).. ....	63
<b>Figura 18</b> - Metodologia geral para obtenção dos compostos híbridos finais (28), (29a-b), (30a-b) e (31a-b).....	64
<b>Figura 19</b> - Metodologia geral para obtenção dos compostos híbridos finais (32a-b), (33a-d), (34a-d) e (35a-d).....	65
<b>Figura 20</b> – Procedimento esquemático ensaio de polimerização e estabilização de tubulina baseado em fluorescência. ....	71

<b>Figura 21</b> - Representação esquemática do preparo da microplaca para a determinação da citotoxicidade.....	73
<b>Figura 22</b> - Mecanismo de formação intermediário 3-(hidroximetil)-4-fenil-1,2,5-oxadiazol-2-óxido (2).....	78
<b>Figura 23</b> - Procedimento geral de síntese para a obtenção do intermediário (47), utilizando cloreto de p-toluenossulfonila (40). ....	79
<b>Figura 24</b> - Mecanismo de reação para obtenção do derivado furoxânico (3) utilizando cloreto de tionila.....	80
<b>Figura 25</b> - Mecanismo de reação via $SN_2$ para obtenção do intermediário (37).....	82
<b>Figura 26</b> - Mecanismo de reação para obtenção do intermediário (38). ....	83
<b>Figura 27</b> - Mecanismo de síntese para obtenção do intermediário (6b). ....	86
<b>Figura 28</b> - Mecanismo de reação para obtenção do derivado furoxânico (7a-b). ....	88
<b>Figura 29</b> - Esquema reacional para a formação do intermediário furoxânico (9).....	90
<b>Figura 30</b> - Esquema proposto para formação do derivado furoxânico (13). ....	95
<b>Figura 31</b> - Mecanismo de reação para obtenção dos intermediários ftalimídicos (18a-c). ...	99
<b>Figura 32</b> - Mecanismo geral de formação de ésteres utilizando derivados de carbodiimida como agente acoplante.....	103
<b>Figura 33</b> - Mecanismo de reação via $SN_2$ para obtenção do composto final (28).....	118
<b>Figura 34</b> - Curva de linearidade dos padrões obtida experimentalmente.....	142
<b>Figura 35</b> - Mecanismo de reação para detecção de nitritos utilizando reagente de Griess. ....	145
<b>Figura 36</b> - Curva analítica obtida através dos valores de absorvância, em 540 nm. ....	146
<b>Figura 37</b> - Gráficos de doação de NO dos compostos híbridos finais c/ L-cisteína e s/ L-cisteína. ....	149
<b>Figura 38</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários (2), (6a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	151
<b>Figura 39</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários (9), (10a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	152
<b>Figura 40</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários (13), (14a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	153

<b>Figura 41</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários (18a-c) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	154
<b>Figura 42</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários (21a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	155
<b>Figura 43</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (24a-c) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	156
<b>Figura 44</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (25a-c) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	157
<b>Figura 45</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (25d-f) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	158
<b>Figura 46</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (26a-c) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	159
<b>Figura 47</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (26d-f) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	160
<b>Figura 48</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (27a-c) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	161
<b>Figura 49</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (27d-f) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	162
<b>Figura 50</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (28), (29a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	163
<b>Figura 51</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (30a-b), (31a) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	164
<b>Figura 52</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (31b), (32a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	165
<b>Figura 53</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (33a-c) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	166
<b>Figura 54</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (33d), (34a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	167
<b>Figura 55</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (34c-d), (35a) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M). ....	168
<b>Figura 56</b> - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (35b-d) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20 $\mu$ M e colchicina 10 $\mu$ M).....	169
<b>Figura 57</b> – Esquema de reação para conversão do MTT (amarelo) em formazana (azul)...	174

<b>Figura 58</b> – Gráficos de determinação de viabilidade celular do controle talidomida; e dos intermediários (18a-c) e (21a-b). .....	175
<b>Figura 59</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos finais (24a), (25a), (25d), (26c), (26f) e (27a). .....	176
<b>Figura 60</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos finais (27b), (27d), (27e), (27f), (28) e (29b). .....	177
<b>Figura 61</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos finais (30a), (30b), (31a-b) e (32a-b). .....	178
<b>Figura 62</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos finais (33c-d) e (34a-d). .....	179
<b>Figura 63</b> - Gráfico de determinação de viabilidade celular do composto final (35b). .....	180
<b>Figura 64</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, para o controle talidomida; e intermediários (18a-c) e (21a-b). .....	181
<b>Figura 65</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, dos compostos finais (24a), (25d), (26c), (26f), (27a) e (27b). .....	182
<b>Figura 66</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, dos compostos finais (27d), (27e), (27f), (28), (29b) e (30a). .....	183
<b>Figura 67</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, dos compostos finais (30b), (31a), (31b), (32a), (32b) e (33d). .....	184
<b>Figura 68</b> - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, dos compostos finais (30b), (31a), (31b), (32a), (32b) e (33d). .....	185



**LISTA DE TABELAS**

<b>Tabela 1</b> - Padrões utilizados na determinação da curva Log <i>K</i> versus Log <i>P</i> .....	67
<b>Tabela 2</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (2) e (3) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H. ....	81
<b>Tabela 3</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (37) e (38) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H. .	84
<b>Tabela 4</b> - Deslocamentos químicos do intermediário (5) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H.....	85
<b>Tabela 5</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (6a-b) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H. ....	87
<b>Tabela 6</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (7a-b) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H. ....	89
<b>Tabela 7</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (10a-b) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H. ....	92
<b>Tabela 8</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (11a-b) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H. ....	94
<b>Tabela 9</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (13) e (14a-b) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H. .....	96
<b>Tabela 10</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (15a-b) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H. ....	98
<b>Tabela 11</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (18a-c) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H....	100
<b>Tabela 12</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (18a-c) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H....	102
<b>Tabela 13</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (24a-c) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C. .....	105
<b>Tabela 14</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (25a-c) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C. .....	107
<b>Tabela 15</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (25d-f) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C. .....	109
<b>Tabela 16</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (26a-c) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C. .....	111
<b>Tabela 17</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (26d-f) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C. .....	113
<b>Tabela 18</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (27a-c) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C. .....	115
<b>Tabela 19</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (27d-f) no espectro de RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C. .....	117

<b>Tabela 20</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (28) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	119
<b>Tabela 21</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (29a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	121
<b>Tabela 22</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (30a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	123
<b>Tabela 23</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (31a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	125
<b>Tabela 24</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (32a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	127
<b>Tabela 25</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (33a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	129
<b>Tabela 26</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (33c-d) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	131
<b>Tabela 27</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (34a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	133
<b>Tabela 28</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (34c-d) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ ... .....	135
<b>Tabela 29</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (35a-b) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	137
<b>Tabela 30</b> - Deslocamentos químicos das moléculas (35c-d) no espectro de RMN de $^1\text{H}$ e $^{13}\text{C}$ . .....	139
<b>Tabela 31</b> - Comparação entre os valores experimentais de $\text{Log}P$ e valores calculados $\text{CLog}P$ . .....	143
<b>Tabela 32</b> - Porcentagem de produção de nitrito pelos compostos na presença e ausência de cisteína. .....	147

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno
MTT	3-(4,5-Dimetiltiazol-2il)-2,5-difenil brometo de tetrazolina
DMAP	4-Dimetilaminopiridina
DAPI	4',6-Diamidino-2-fenilindol
AChE	Acetilcolinesterase
EGTA	Ácido tetra acético de etilenoglicol
ANOVA	Análise de variância
ApoE	Apopoliproteínas
BuChE	Butirilcolinesterase
BACE1	$\beta$ -secretase
P	Coefficiente de partição
CLogP	Coefficiente de partição calculado
LogP	Coefficiente de partição octanol-água
CCD	Cromatografia em camada delgada
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
DDT	Diclorodifeniltricloroetano
DMF	Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
DA	Doença de Alzheimer
DL50	Dose letal aguda
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
dt	Duplo tripleto

DMEM	<i>Dulbecco's modified Eagle's médium</i>
SDS	Duodecil sulfato de sódio
ENF	Emaranhados neurofibrilares
GCs	Enzima guanilato ciclase solúvel
ELISA	Ensaio de imunoabsorção enzimática
SRNS	Espécies de azoto reativo
RNS	Espécies reativas de nitrogênio
ERO	Espécies reativas de oxigênio
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
HSQC	Heteronuclear single-quantum correlation spectroscopy
HMBC	Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
IL	Interleucinas
LPS	Lipopolisacarídeos
MT	Microtúbulos
cGMP	Monofosfato cíclico de guanosina
m	Multiplete
NADPH	Nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fostato-hidrogênio
NMDA	N-metil-D-aspartato
EDC	N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintase
eNOS	Óxido nítrico sintase endotelial
iNOS	Óxido nítrico sintase induzida
nNOS	Óxido nítrico sintase neuronal

OMS	Organização mundial de saúde
$\beta$ A	Peptídeo $\beta$ -amiloide
PIPES	Piperazina-1,4-bis(ácido 2-etanosulfônico)
PAM	Proteínas associadas a microtúbulos
PPA	Proteína precursora amiloide
q	Quintupletto
s	Simpleto
SNC	Sistema nervoso central
SNAr	Substituição nucleofílica aromática
SN <sub>2</sub>	Substituição nucleofílica bimolecular
GTP	Trifosfato de guanosina
t	Tripletto
td	Triplo dupletto



---

**SUMÁRIO**

<b>1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA</b> .....	27
1.1 Introdução .....	27
1.2 Histórico da doença de alzheimer .....	27
1.3 Epidemiologia e prevalência da doença de alzheimer .....	28
1.4 Fisiopatologias da doença de alzheimer .....	31
1.5 Tratamento para doença de alzheimer .....	29
1.6 Talidomida e derivados ftalimídicos.....	41
1.7 Óxido nítrico .....	44
<b>2 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL</b> .....	51
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	55
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	57
4.1 Reagentes e solventes .....	57
4.2 Metodologia sintética.....	59
4.3 Métodos analíticos .....	66
4.4 Ensaios biológicos e físico-químicos.....	66
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	77
5.1 Síntese.....	77
5.2 Determinação do coeficiente de partição ( $\text{Log}P_{o/w}$ ) .....	140
5.3 Detecção quantitativa de nitrito .....	144
5.4 Determinação da atividade polimerizadora e estabilizadora de tubulina baseado em fluorescência .....	150
5.5 Quantificação de citocina TNF- $\alpha$ por ensaio de imunoabsorção enzimática.....	173
<b>6 CONCLUSÕES</b> .....	189
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	191





---

## 1 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 1.1 INTRODUÇÃO

A média de idade da população mundial tem aumentando, nos últimos anos praticamente todos os países apresentam crescimento em número e proporção de idosos (UN, 2015). No ano de 2013 a população global acima dos 60 anos era composta por aproximadamente 900 milhões de pessoas (ADI, 2015). Projeções da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2012), indicam que este número deve saltar para mais de 2 bilhões em 2050.

Em grande parte este aumento decorre de melhorias e avanços na prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças. Apesar do aumento na expectativa de vida indicar melhorias nas condições de vida da população, ela também acarreta em problemas de saúde pública, uma vez que o número de casos de doenças que possuem a idade como um fator de risco, como algumas doenças neurodegenerativas, vem aumentando significativamente (CORBETT et al., 2012; VILELA; CARAMELLI, 2006; WHO, 2012).

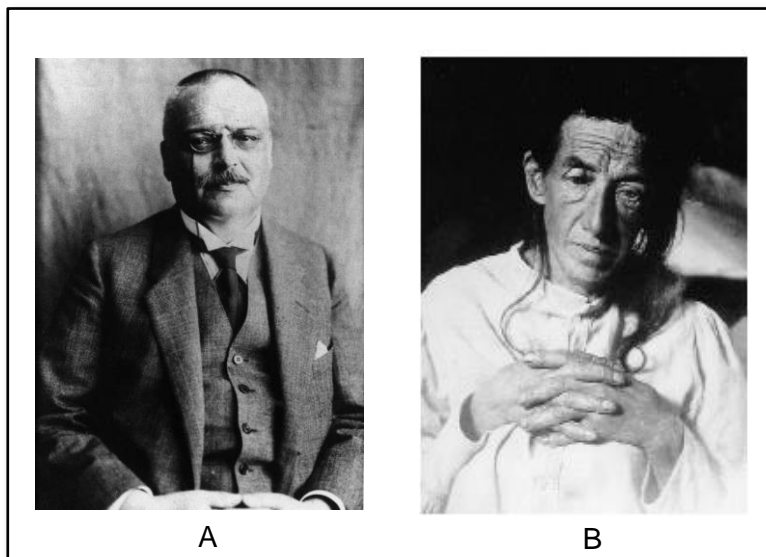
As doenças neurodegenerativas compreendem uma vasta quantidade de enfermidades, com diferentes manifestações clínicas (TELPOUKHOVSKAIA; ORVIG, 2013; TRIPPIER et al., 2013; BRETTSCHEIDER et al., 2015). Mesmo manifestando-se de forma variada, as doenças neurodegenerativas compartilham características comuns como o acúmulo de agregados insolúveis de proteínas (BRETTSCHEIDER et al., 2015), a perda progressiva de células neuronais específicas (BARNHAM; MASTERS; BUSH, 2004) e alterações sinápticas (SOTO, 2003). Uma das formas mais comuns de doença neurodegenerativa é o mal de Alzheimer ou doença de Alzheimer (DA) (UTTARA et al., 2009; NIEOULLON, 2011).

### 1.2 HISTÓRICO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Descrita pela primeira vez em 1907, pelo médico psiquiatra e neuropatologista alemão Aloisius Alzheimer (Fig. 1A) (ALZHEIMER, 1911; ALZHEIMER et al., 1995), a DA é hoje a principal doença neurodegenerativa ligada a idade (UTTARA et al., 2009; NIEOULLON, 2011).

Alzheimer descreveu o caso de Auguste Deter (Fig. 1B), de 51 anos, a paciente apresentava desorientação, alterações comportamentais, como alucinações, delírios, distúrbio paranoide, comprometimento psicossocial e problemas progressivos de perda memória e falhas na linguagem (RAMIREZ-BERMUDEZ, 2012; KOROLEV, 2014).

**Figura 1** - (A) Alois Alzheimer (1864-1915). (B) Auguste Deter (1850-1906).



**Fonte:** retirado de DAHM, 2006.

A análise do cérebro de Auguste Deter, por meio de exame anatômico-patológico, revelou uma atrofia difusa e alterações características de suas estruturas internas (MÖLLER; GRAEBER, 1998). Os cortes histológicos demonstravam uma perda massiva de células em todo o tecido cerebral (DAHM, 2006), em especial nas células corticais. Alzheimer identificou também uma substância, até então não identificada, sob a forma de placas em todo o córtex cerebral, esses depósitos hoje denominados como placas senis e os emaranhados neurofibrilares (ENF), são considerados os principais marcadores histopatológicos da DA (DAHM, 2006).

### 1.3 EPIDEMIOLOGIA E PREVALÊNCIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

Projeções realizadas pela OMS em conjunto com a *Alzheimer's Disease International*, e divulgados no relatório “*Dementia: a public health priority*” de 2012, mostra que no mundo a prevalência de pessoas com algum tipo de demência no ano de 2010 foi estimado em 35.6 milhões, números atualizados divulgados no “*World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Demencia*”, estima que 46,8 milhões de pessoas possuem a doença. A expectativa é que o número de pessoas doentes dobre a cada período de 20 anos, podendo atingir mais de 125 milhões de pessoas até 2050.

---

O crescimento acelerado no número de pessoas com algum tipo de demência deve-se principalmente ao aumento no número de casos da chamada demência senil, manifestação diretamente relacionada à idade. Em países desenvolvidos, cerca de 1 em cada 10 idosos, com 65 anos ou mais, possui algum grau de demência, enquanto mais de um terço das pessoas consideradas como muito idosas, com mais de 85 anos, apresentam sintomas e sinais de demência (FERRI et al., 2011; STRAUSS et al., 1999; CORRADA et al., 2008; QIU et al., 2009). Cerca de 70% de todos os casos de demência senil diagnosticados são atribuídos a DA (REITZ; MAYEUX, 2014).

A DA se tornou a principal causa de demência em todo o mundo e a quarta causa de morte nos países desenvolvidos, ficando atrás apenas de câncer, doenças cardiovasculares e acidente vascular cerebral (SHARMA et al., 2012).

#### 1.4 TRATAMENTO PARA DOENÇA DE ALZHEIMER

Não há nenhum tratamento capaz de curar ou reduzir de forma significativa a progressão da DA (FAN; CHIU, 2010; GUZIOR et al., 2015). As opções farmacológicas a disposição são restritas e limita-se a reduzir parte dos sintomas manifestados pelos pacientes (MAHLEY; HUANG, 2012; YIANNOPOULOU; PAPAGEORGIOU, 2013).

Os fármacos disponíveis baseiam-se em duas formas distintas de ação, a primeira delas é composta por inibidores de acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), enzimas responsáveis pela degradação da acetilcolina (RELIGA; WINBLAD, 2003; ONOR; TREVISIOL; AGUGLIA, 2007), esta forma de tratamento é utilizada em pacientes que apresentam quadro leve a moderado da doença. A outra forma de tratamento disponível baseia-se no uso de antagonistas de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), esta é utilizada para o tratamento de manifestações moderadas a graves (RELIGA; WINBLAD, 2003; ONOR; TREVISIOL; AGUGLIA, 2007; BASSIL; MOLLAEI, 2012; SCHELTENS et al., 2016).

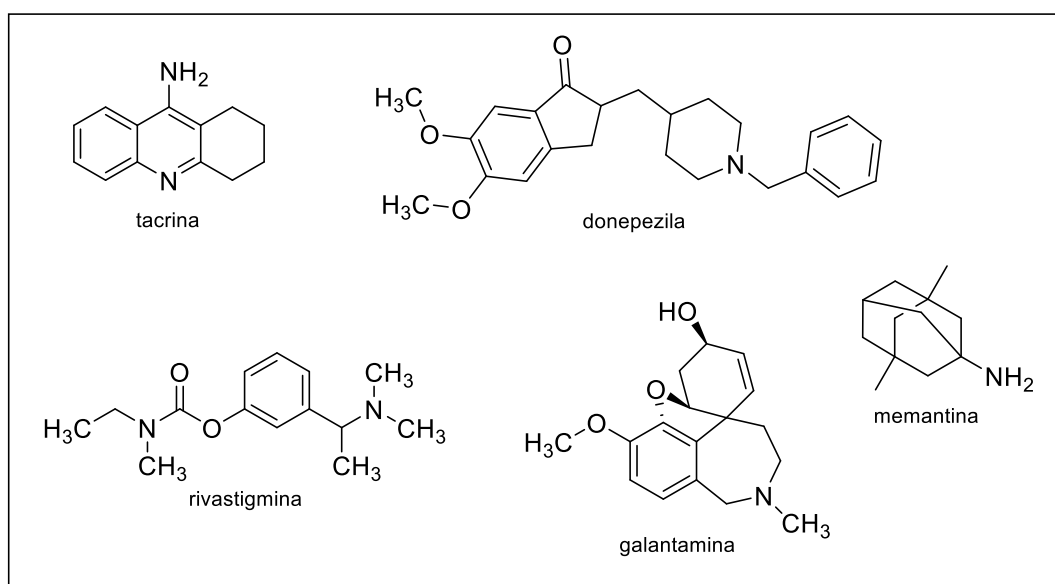
O uso de inibidores de AChE e BuChE tem por objetivo retardar o catabolismo da acetilcolina na fenda sináptica, uma vez que o sistema colinérgico no prosencéfalo basal são afetados, resultando em perda memória e alterações de funções cognitivas (BARTUS et al., 1982; CUMMINGS; BACK, 1998; YIANNOPOULOU; PAPAGEORGIOU, 2013). O tratamento pode aliviar sintomas e melhorar a habilidade cognitiva elevando os níveis de acetilcolina nas regiões das sinapses (BEEDESSEE et al., 2013). Os quatro inibidores

aprovados pelo *Food and Drug Administration* (FDA) são: tacrina, já retirada do mercado por possuir alta hepatotoxicidade, donepezila, rivastigmina e galantamina (Fig. 2). Inibidores de acetilcolinesterase podem deixar de ser efetivos ao longo do tratamento, uma vez que no decorrer da doença há uma perda substancial de neurônios colinérgicos (RELIGA; WINBLAD, 2003; MUSIAL et al., 2007).

Outra classe de fármacos disponíveis para o tratamento da DA atua no sistema glutamatérgico, bloqueando os receptores NMDA. Nesta categoria, a memantina é o único fármaco aprovado pela FDA (BASSIL; MOLLAEI, 2012), atuando como um antagonista não competitivo moderado de receptores NMDA, a memantina (Fig. 2) impede a ativação excessiva do receptor preservando a função normal dos neurônios (McKEAGE, 2009). Proporcionando uma melhora sintomática através dos efeitos sobre a função dos neurônios do hipocampo (CUMMINGS, 2004).

Em muitos casos, os inibidores da AChE ou memantina utilizados em monoterapia ou em associação não alteram o quadro de deficiência cognitiva dos pacientes (POTTER, 2010).

**Figura 2** - Fórmula estrutural dos fármacos disponíveis para o tratamento da DA.



Fonte: elaborado pelo autor

O desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento da DA tem desfrutado de pouco sucesso, desde 2002, mais de 350 novas moléculas entraram em estudos de fase clínica, somente sete foram aprovados, dentre estes estão a memantina e agentes para diagnóstico de

---

imagem (JARVIS, L. M., 2015). Tendo em vista a falta de tratamentos eficazes no combate a DA, faz-se necessário o desenvolvimento de novos fármacos capazes de modificar a doença, ou seja, capaz de retardar a progressão do processo neurodegenerativo inibindo eventos críticos na fisiopatologia da doença e, portanto, atenuando a carga patológica (APRAHAMIAN; STELLA; FORLENZA, 2013).

### 1.5 FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA DE ALZHEIMER

De acordo com a idade em que o paciente manifesta a DA, esta pode ser categorizada em dois tipos, as chamadas formas precoce e tardia. A forma precoce da doença atinge pessoas abaixo dos 60 anos e possui caráter exclusivamente genético, correspondendo de 1 a 5% dos casos diagnosticados, sendo a forma menos comum da DA. A forma tardia atinge pessoas acima dos 60 anos, sua origem é desconhecida, porém acredita-se que ocorra por ação sinérgica de fatores ambientais e genéticos, é a forma mais comum com que a doença se manifesta, sendo responsável por aproximadamente 95% dos casos diagnosticados (REITZ; MAYEUX, 2014).

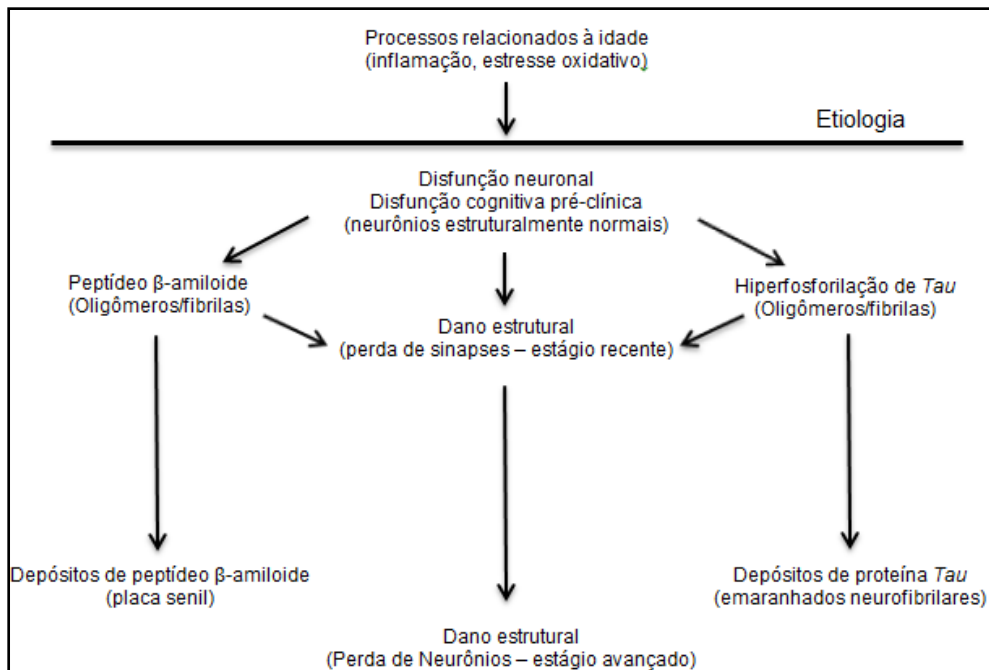
A DA é uma doença progressiva, em seu início leva o paciente a um comprometimento cognitivo leve, gradualmente afeta a memória, capacidade de aprendizado, raciocínio, comunicação e realização de atividades diárias, até atingir o estágio de demência severa e incapacitante (AGOSTINHO; CUNHA; OLIVEIRA, 2010). Outros sintomas comuns manifestados pelos pacientes são convulsões, sinais parkinsonianos, mioclonia (contração involuntária dos músculos), incontinência e mutismo (BIRD, 1998; RUBIO-PEREZ; MORILLAS-RUIZ, 2012; VARNUM; IKEZU, 2012; HUANG; MUCKE, 2012).

A doença apresenta duração clínica típica de 8 a 10 anos, no entanto a sobrevida pode variar de 1 a até 25 anos. Os pacientes acometidos pela doença chegam a óbito, geralmente, por inanição, desnutrição e pneumonia (BIRD, 1998; AGOSTINHO; CUNHA; OLIVEIRA, 2010). Estudos recentes indicam que a DA pode ter início até 20 anos antes dos primeiros sintomas se manifestarem (REIMAN et al., 2012).

A DA é uma doença multifatorial (Fig. 3) (KUMAR; SINGH; EKAVALI, 2014) e extremamente complexa que está associada a uma vasta gama de alterações no parênquima cerebral (KALARIA; BALARD, 1999; SHARMA et al., 2012). Patologicamente a DA é caracterizada por uma extensa perda de neurônios e deposição de agregados proteicos extra e

intracelulares (KARCH; GOATE, 2015), estresse oxidativo generalizado, dano mitocondrial, excitotoxicidade de glutamato e neuroinflamação (BRONZUOLI et al., 2016).

**Figura 3** – Principais fatores etiológicos relacionados à idade capazes de gerar respostas entre as quais estão as lesões da DA.

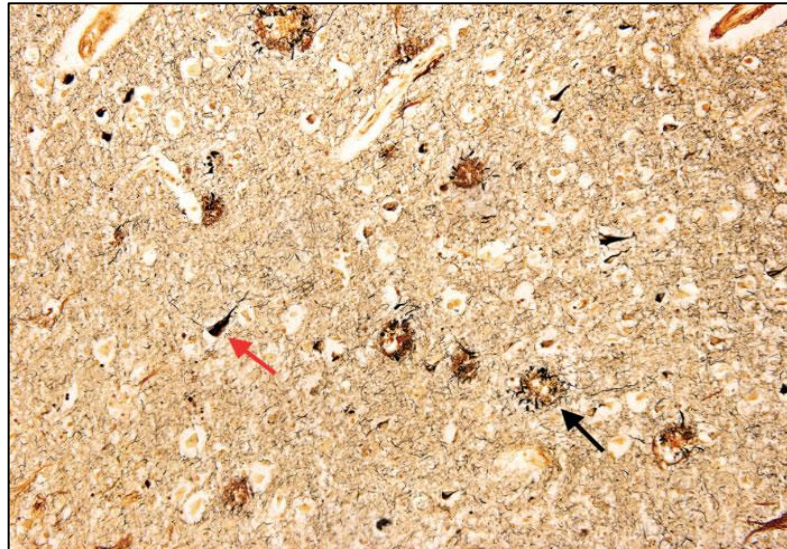


**Fonte:** adaptado de CASTELLANI et al., 2008.

Os depósitos proteicos extracelulares são formados por fibrilas e agregados amorfos de peptídeo  $\beta$ -amiloide ( $\beta$ A) (Fig. 4) (MATTSON, 2004), resultando nas chamadas placas senis. Evidências sugerem que a formação destas placas é responsável por alguns dos efeitos citotóxicos observados nos neurônios (CREWS; MASLIAH, 2010), efeitos esses que culminam no processo de neuroinflamação, que culmina com a morte neuronal (GHOSH et al., 2012).

As inclusões intracelulares são denominadas de emaranhados neurofibrilares (ENF) (Fig. 4). Estas inclusões de proteínas anormais consistem de depósitos helicoidais de proteína *tau* hiperfosforilada associada a microtúbulos que perderam sua estabilidade (BRUNDEN; TROJANOWSKI; LEE, 2009; DANYSZ; PARSONS, 2012). A formação de ENF resulta em perda de função dos neurônios e morte dos mesmos (BALLATORE; LEE; TROJANOWSKI, 2007; CHEN et al, 2012; KOLAROVA et al, 2012).

**Figura 4** - Corte histológico do córtex cerebral de um paciente com DA, placas senis (seta preta) e os ENF (seta vermelha).



**Fonte:** retirado de PERL, 2010.

A perda de estrutura e/ou função dos neurônios causada pela DA, é uma condição irreversível, que ocorre em regiões do cérebro associadas principalmente a funções cognitivas (RYU; McLARNON, 2008; DODEL et al., 2011) como, por exemplo, o hipocampo e os córtex frontal e temporal, levando o paciente a uma perda de função motora (ataxia) e disfunção sensorial (demência) (UTTARA, et al., 2009; CARLESI, et al., 2011; RUBIO-PEREZ; MORILLAS-RUIZ, 2012; VARNUM; IKEZU, 2012).

Apesar da deposição anormal de proteína  $\beta A$  e *tau* serem as evidências típicas da DA, a extensa neurodegeneração observada no cérebro de pacientes é causada por processos secundários desencadeados pelo acúmulo destas proteínas. A neuroinflamação e o estresse oxidativo (HAMPEL et al., 2010), contribuem tanto ou mais para a patogênese da doença quanto os próprios agregados proteicos (HENEKA et al., 2015).

A relevância do processo de neuroinflamação, como fator capaz de agravar a patologia desencadeando processos deletérios importantes na DA, se deu recentemente (HEPPNER; RANSOHOFF; BECHER, 2015). O melhor entendimento de como este processo se estabelece, e de que forma a neuroinflamação se relaciona aos demais fatores da doença pode gerar novos alvos terapêuticos (HEPPNER; RANSOHOFF; BECHER, 2015).

### 1.5.1 Peptídeos $\beta$ -amiloide e placas senis

O peptídeo  $\beta$ A se origina a partir da endoproteólise da proteína precursora amiloide (PPA) (TELPOUKHOVSKAIA; ORVIG, 2012). A PPA é uma proteína transmembranar de passagem única (unipasso) com grande domínio extracelular. A função fisiológica desta proteína não é plenamente conhecida, mas sabe-se que sua superexpressão desencadeia um efeito positivo na manutenção e crescimento celular (O'BRIEN; WONG, 2011).

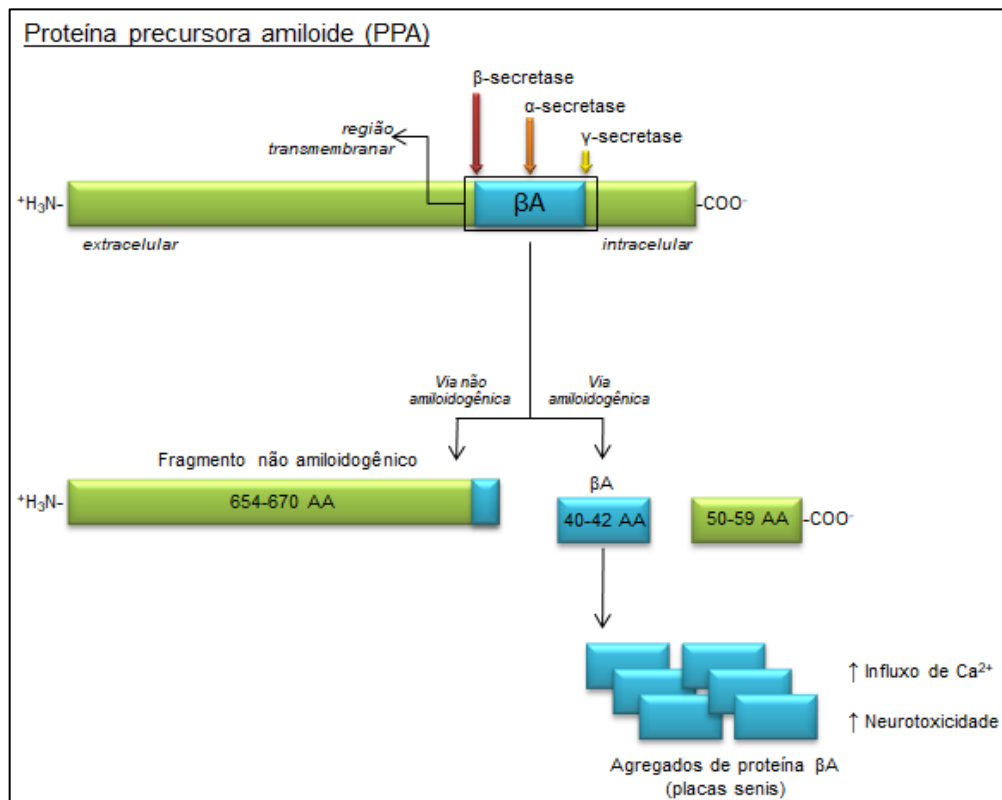
A PPA possui um total de 8 isoformas, a forma expressa em maior quantidade no sistema nervoso central (SNC) é a isoforma composta por 695 aminoácidos (TELPOUKHOVSKAIA; ORVIG, 2012), que é metabolizada de forma rápida e altamente complexa (SADIGH-ETEGHAD et al., 2014).

Em seu metabolismo a PPA é clivada em pequenos fragmentos de peptídeos através da ação conjunta de três proteases:  $\alpha$ -secretase,  $\beta$ -secretase (BACE1) e  $\gamma$ -secretase (EFREMOV et al., 2011).

A clivagem da PPA pode seguir duas vias distintas (Fig. 5), dando origem à formação dos peptídeos  $\beta$ A (via amiloidogênica), e outra via dando origem a fragmentos não amiloidogênicos.



**Figura 5** - Representação simplificada da clivagem de PPA.



Fonte: adaptado de CAVALLUCCI et al., 2012; TIAN et al., 2010.

Na via amiloidogênica a clivagem sequencial da PPA é realizado pelas enzimas  $\beta$ -secretase e  $\gamma$ -secretase. Já a via não amiloidogênica a enzima  $\alpha$ -secretase, cliva a PPA na transição dos segmentos intramembranar e extracelular, no meio da sequência de aminoácidos que da origem ao fragmento  $\beta$ A, não permitindo a formação dos mesmos (DI CARLO et al., 2012).

O acúmulo progressivo de  $\beta$ A resulta na formação de oligômeros e fibrilas, os principais componentes encontrados nas placas senis. Evidências sugerem que a formação das placas senis é diretamente responsável pelos efeitos citotóxicos observados aos neurônios (CREWS; MASLIAH, 2010), efeito esse associado ao processo de neuroinflamação, que leva a morte neuronal (GHOSH et al., 2012).

O peptídeo  $\beta$ A é o principal componente presente nas placas amiloides no cérebro de pacientes diagnosticados com DA (DI CARLO et al., 2012). Os principais fragmentos de  $\beta$ A formados são constituídos por 40 aminoácidos ( $\beta A_{1-40}$ ), forma solúvel, e 42 aminoácidos ( $\beta A_{1-42}$ ), forma insolúvel. Os fragmentos de 42 aminoácidos são a forma mais prevalente encontrada nas placas senis (TELPOUKHOVSKAIA; ORVIG, 2012).

Em condições fisiológicas normais a proporção entre  $\beta A_{1-42}$  e  $\beta A_{1-40}$  é de 1:10.  $\beta A_{1-42}$  possui neurotoxicidade muito maior que o resíduo de 40 aminoácidos e sua agregação é mais rápida em comparação aos demais fragmentos de  $\beta A$  formados (DI CARLO et al., 2012).

Em cérebros saudáveis, não afetados pela DA é improvável o acúmulo de proteína  $\beta A$ , no entanto pequenas alterações provocadas pela doença levam ao acúmulo anormal de proteína  $\beta A$  (YOON; JO, 2012). Estudos sugerem que a diminuição no *clearance* da proteína é mais significativo para a manifestação da doença, do que a produção exacerbada de  $\beta A$  (WELLER et al., 2000).

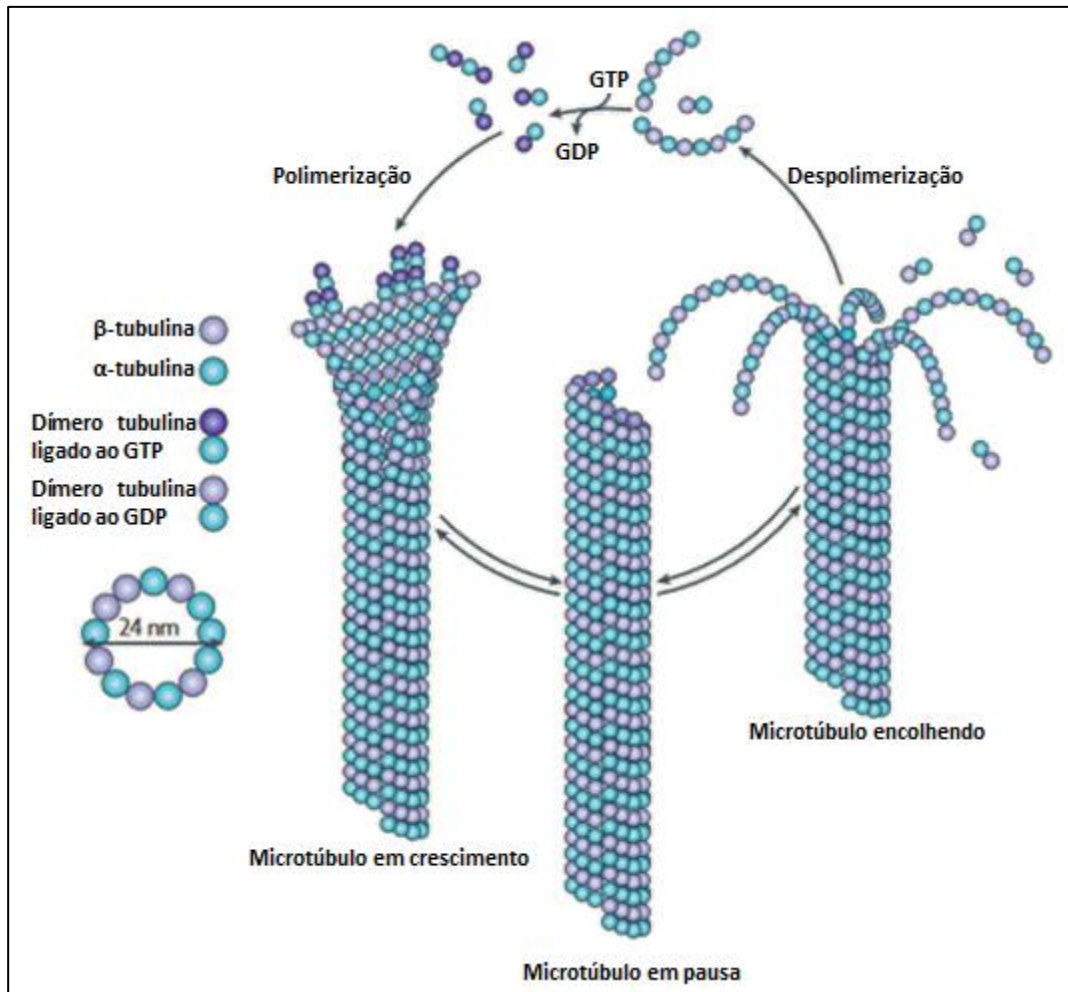
A depuração de  $\beta A$  pode ser realizada por vias não enzimáticas e enzimáticas. As vias não enzimáticas podem ocorrer por fluxo através do fluido intersticial, fagocitose realizada por células da micróglia e astrócitos, ou transporte através da parede dos vasos sanguíneos, mediado por diferentes receptores. A depuração enzimática envolve várias proteases, incluindo neprilisina, enzima de degradação da insulina, metaloproteinases e apolipoproteínas (ApoE) (YOON; JO, 2012; CREWS; MASLIAH, 2010).

### 1.5.2 Microtúbulos

Os microtúbulos (MT) são polímeros de proteínas que compõe o citoesqueleto de todas as células eucarióticas. Estas estruturas proteicas estão envolvidas em funções estruturais e reguladoras, como, manutenção do formato da célula, transporte intracelular, sinalização, crescimento e divisão celular (KADAVATH et al., 2015; BALLATORE et al., 2012).

Estruturalmente os MT (Fig. 6) são longos filamentos em forma de tubo oco com aproximadamente 24 nm de diâmetro, que resultam da polimerização de heterodímeros de  $\alpha$  e  $\beta$ -tubulina (JORDAN; WILSON, 2004; BALLATORE et al., 2012). MT são altamente dinâmicos, alterando constantemente entre fases de crescimento e encolhimento, apesar da permanente variação de tamanho, o controle desta dinâmica é extremamente rígido (JORDAN; WILSON, 2004; BALLATORE et al., 2012).

**Figura 6** - Processo esquemático da dinâmica de polimerização e despolimerização de microtúbulos.



**Fonte:** adaptado de CONDE; CÁCERES, 2009.

Associado aos MT as proteínas reguladoras de microtúbulos (PAM), desempenham papel importante na determinação da morfologia, função e estabilidade destes. As mais importantes PAM são *tau* e as isoformas, MAP1, MAP2 e MAP4, encontradas exclusivamente em neurônios (GOEDERT et al., 1989; IQBAL et al., 2010).

Outra importante variação dos MT que pode determinar sua estrutura e função é a sua constituição, apesar de constituído unicamente de dímeros de  $\alpha$  e  $\beta$ -tubulina, existem 6 isoformas conhecidas para a subunidade  $\alpha$  e 7 isoformas para a subunidade  $\beta$ , as isoformas são expressas em diferentes proporções nas diferentes células (JORDAN; WILSON, 2004; AKHMANOVA; STEINMETZ, 2015).

Em neurônios os MT formam matrizes lineares que sustentam o crescimento e a manutenção dos axônios, além de auxiliar o transporte intracelular de vesículas do corpo celular para as sinapses. Diferentemente da grande maioria das células, nos neurônios os MT possuem frações resistentes à condição de despolimerização, essa estabilidade permite o transporte de vesículas e a comunicação entre corpo celular e axônio (BALLATORE et al., 2012; MADAY et al., 2014; HUR; LEE, 2014).

Estudos ainda sugerem que os MT alteram sua dinâmica nos dendritos durante momentos de aprendizado e formação de memória (FANARA et al., 2010), indicando que alterações nesta dinâmica pode ter efeito, seja melhorando ou interrompendo estes processos (DENT et al., 2017). Sabe-se que em algumas doenças neurodegenerativas, como a DA, a dinâmica dos microtúbulos se torna completamente comprometido o que pode justificar alguns dos comprometimentos cognitivos manifestados na doença (DENT et al., 2017).

#### 1.5.2.1 Hiperfosforilação de proteína *tau* e emaranhados neurofibrilares

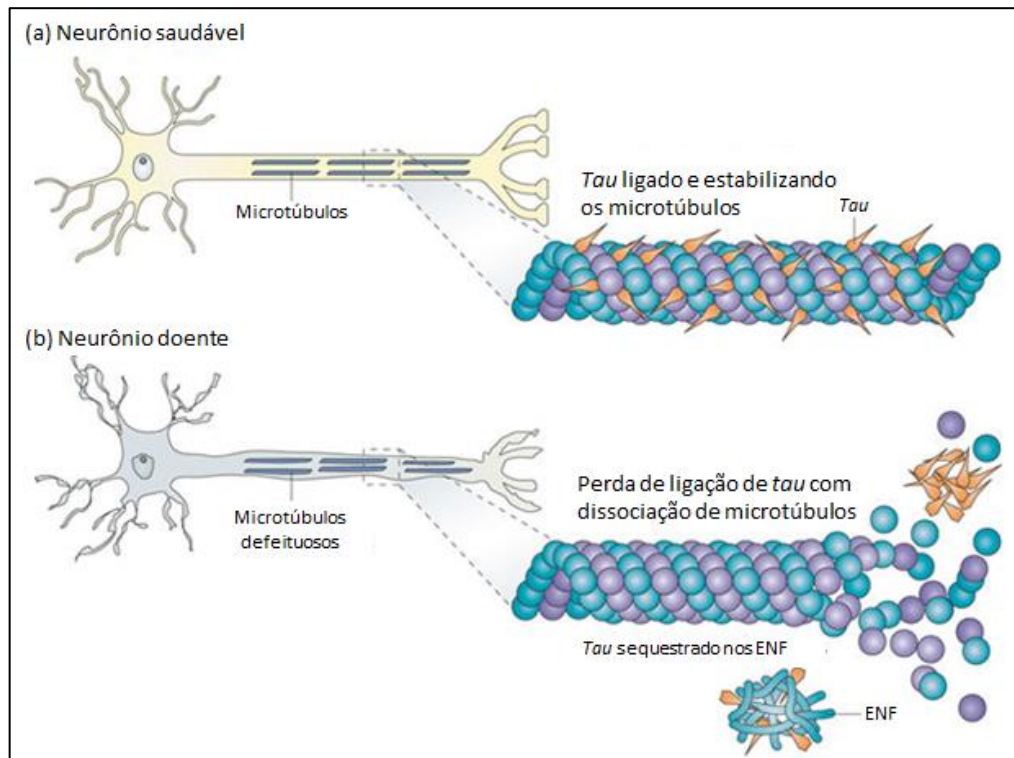
O acúmulo de proteína *tau* hiperfosforilada é uma característica que não se restringe somente a DA, sendo comum em varias outras doenças neurodegenerativas (BEHARRY et al.; 2014), denominadas de tauopatias (QUERFURTH; LAFERLA, 2010; BULIC et al., 2013), que incluem doenças como a demência frontotemporal (DE PAULA, et al., 2009), doença de Parkinson, doença de Pick, degeneração córtico-basal, paralisia supranuclear progressiva, esclerose lateral amiotrófica, encefalopatia traumática crônica (demência pugilística), entre outras (GARCIA; CLEVELAND, 2001; RAMACHANDRAN; UDGAONKAR, 2013). Embora existam diferenças morfológicas na degeneração ocasionada por *tau* associadas a cada um destes distúrbios, o mecanismo da doença é o mesmo (BEHARRY et al.; 2014) .

Como já descrito anteriormente *tau* é uma das principais PAM. Em neurônios saudáveis, esta fosfoproteína, tem como função auxiliar a montagem dos dímeros de  $\alpha$  e  $\beta$ -tubulina e promover sua estabilização em MT (WEINGARTEN et al., 1975; IQBAL et al., 2010; AKOURY et al., 2013).

A fosforilação normal de *tau* (Fig. 6) é de vital importância para que ocorra interação com MT. No entanto, em condições patológicas, há um desequilíbrio entre a ligação de *tau* aos MT resultando em um anormal aumento da fração livre de *tau*. Quando fosforilada em excesso (hiperfosforilação), resulta em emparelhamento helicoidal dos filamentos levando a

agregação e formação de ENF (Fig. 7) (BRUNDEN et al., 2009; DANYSZ; PARSONS, 2012) prejudicando a ligação com MT, e eventualmente, levando à desmontagem dos mesmos, e consequente morte neuronal (BALLATORE et al., 2007; CHEN et al, 2012; KOLAROVA et al., 2012).

**Figura 7 - Tau em neurônios saudáveis e formação de ENF em tauopatias.**



**Fonte:** adaptado de BRUNDEN et al., 2009.

A proteína *tau* humana no SNC existe em 6 isoformas variando de 352 a 441 resíduos de aminoácidos. Derivadas por splicing alternativo de mRNA de um único gene (MAPT) localizado no cromossomo 17 e possui 16 éxons (DE PAULA et al., 2009; HARRINGTON, 2012; SAVELIEFF et al., 2013).

Estudos têm demonstrado que a extensão e distribuição de ENF em casos de DA correlaciona com o grau de demência e a duração da doença, e isto sugere que estas anormalidades têm algum impacto direto sobre a capacidade de funcionamento do cérebro (PERL, 2010).

Estudos em camundongos transgênicos com superexpressão de proteína *tau* humana apresentaram deficiências em funções de transporte axonal. Estas deficiências foram

compensadas com a utilização de fármacos capazes de estabilizar MT, como o paclitaxel, resultando em aumento da densidade de MT e melhoria significativa na função motora. Demonstrando que a utilização de fármacos estabilizadores de MTs podem ser potenciais tratamentos para as tauopatias, incluindo a DA (ZHANG et al., 2005; BRUNDEN et al., 2011).

### 1.5.3 Neuroinflamação

O cérebro foi considerado durante muito tempo um local imunologicamente privilegiado, muito devido à presença de estruturas como a barreira hematoencefálica (SCHULTZBERG, 2007), que por função impede a passagem de células imunes e fatores humorais (HENSLEY, 2010). Hoje é consenso que o SNC não está completamente isolado do restante do sistema imunológico, o que permite a ele apresentar propriedades únicas (AKIYAMA et al., 2000), como um sistema imune endógeno que é coordenado por células imunocompetentes, as células da micróglia e astrócitos (TUPPO, 2005).

Como já descrito anteriormente o processo de neuroinflamação, desencadeado pela resposta imune inata do SNC, juntamente com a deposição anormal de proteínas, desempenha papel central no desenvolvimento da patologia da DA (WALTERS et al., 2016).

Há uma convergência de mecanismos responsáveis pelo processo inflamatório, a deposição de peptídeos  $\beta$ -amiloide extracelular e deposição de ENF são os principais (RYU; MCLARNON, 2008; FERRETTI et al., 2012; SHARMA, 2011; BERNHARDI; EUGENÍN, 2004). Porém outra importante consequência do processo inflamatório, ainda não plenamente confirmado, indica que a neuroinflamação pode aumentar o processamento de PPA e a hiperfosforilação *tau* (RUBIO-PEREZ; MORILLAS-RUIZ, 2011), retroalimentando o processo inflamatório instalado na DA.

Responsáveis pela resposta imune inata do SNC, células da micróglia e astrócitos quando ativados passam a liberar mediadores inflamatórios, como interleucinas (IL-1 $\beta$  e IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), quimiocinas, espécies reativas de oxigênio (ERO), espécies reativas de nitrogênio (ERN), prostaglandinas e proteínas do sistema complemento (AGOSTINHO et al., 2010; SHARMA, 2011). Estes produtos liberados pelas células promovem um estado de neuroinflamação gerando danos ao tecido (SHARMA, 2011; WALTERS et al., 2016).

A identificação de citocinas pró-inflamatórias no plasma e líquido cefalorraquidiano de pacientes diagnosticados com a doença indica que a inflamação é uma característica patológica da DA, sendo este um processo crônico que contribui para a progressão da doença e com a neurodegeneração (BERNHARDI; EUGENÍN, 2004; RUBIO-PEREZ; MORILLAS-RUIZ, 2011; LEE et al., 2010; TUPPO; ARIAS, 2005; TWEEDIE et al., 2012).

O TNF- $\alpha$ , uma importante citocina pró-inflamatória, é considerado como o principal regulador da resposta imune e iniciador chave da inflamação em vários tecidos e órgãos, incluindo o cérebro (SHARMA et al., 2012; TWEEDIE et al., 2012; TOBINICK, et al.; 2006).

Evidências obtidas através de observações clínicas e modelos animais, apontam o TNF- $\alpha$  como um alvo terapêutico na DA (QIN, et al, 2012), e que ele está associado a efeitos neuropatológicos em varias doenças neurodegenerativas. No caso da DA, o TNF- $\alpha$  possui lugar central na patogênese, identificando níveis até 25 vezes maior que o normal no líquido cefalorraquidiano de pacientes. Ainda foi demonstrado que os níveis aumentam de acordo com a deterioração clínica do paciente (TARKOWSKI, et al, 2003 (a); TARKOWSKI, et al. 2003 (b); TOBINICK, et al.; 2006).

Ensaio utilizando anticorpos anti-TNF- $\alpha$  em camundongos, tem obtido resultados positivos, reduzindo o processo inflamatório e levando a diminuição na formação de placas senis e hiperfosforilação de *tau* (DETRAIT et al., 2014; PASQUALETTI; BROOKS; EDISON, 2015).

Fármacos inibidores de TNF- $\alpha$ , como a talidomida, possuem potencial para o tratamento da DA, como foi demonstrado por Ryu & McLarnon (2008), em seus estudos observou-se que a talidomida foi capaz de impedir a perda de neurônios no hipocampo, pela inibição do TNF- $\alpha$  (APPLEBY et al., 2013). Compostos análogos de talidomida (LI et al., 2005) podem também ser considerados interessantes no tratamento da DA, devido a sua capacidade de estabilizar microtúbulos, diretamente relacionado a hiperfosforilação de proteína *tau* (BALLATORE et al., 2012).

## 1.6 TALIDOMIDA E DERIVADOS FTALIMÍDICOS

A molécula de talidomida, ( $\alpha$ -[N-ftalimido]-glutarimida), foi inicialmente sintetizada em 1954 pela companhia farmacêutica Chemie Grünenthal, na então Alemanha Ocidental. O

fármaco foi introduzido no mercado em 1957, sendo prescrito como ansiolítico, hipnótico e antiemético (STIRLING, 1998; LIMA et al., 2006; MARTÍNEZ-FRÍAS, 2012).

No início, a talidomida foi considerada segura, a dose letal aguda (DL50) era extremamente elevada (SOMERS, 1960; KOWALSKI, 2015), e diferentemente dos barbitúricos, utilizados para a mesma finalidade, não causava dependência, depressão respiratória e perda de coordenação motora (STIRLING, 1998; LIMA et al., 2006; MARTÍNEZ-FRÍAS, 2012). O fármaco era considerado tão seguro que passou a ser prescrito para mulheres grávidas.

A talidomida tornou-se um dos fármacos mais vendidos entre os anos de 1957 a 1961, sendo distribuído ao menos em 46 países, até sua retirada do mercado em novembro de 1961 (VARGESSON, 2015), quando graves efeitos adversos passam a ser relatados e associados ao uso do medicamento. Descobriu-se que o uso de talidomida durante o primeiro trimestre de gravidez causava má formação ao feto, resultando no crescimento anormalmente curto dos membros, a alteração foi chamada de focomelia (ITO; HANDA, 2012). Estima-se que aproximadamente 12.000 casos de má formação congênitas em todo o mundo sejam resultado do uso de talidomida (LIMA et al., 2006; BHTA; AL-OMAR, 2011; FRANKS; MACPHERSON; FIGG, 2004).

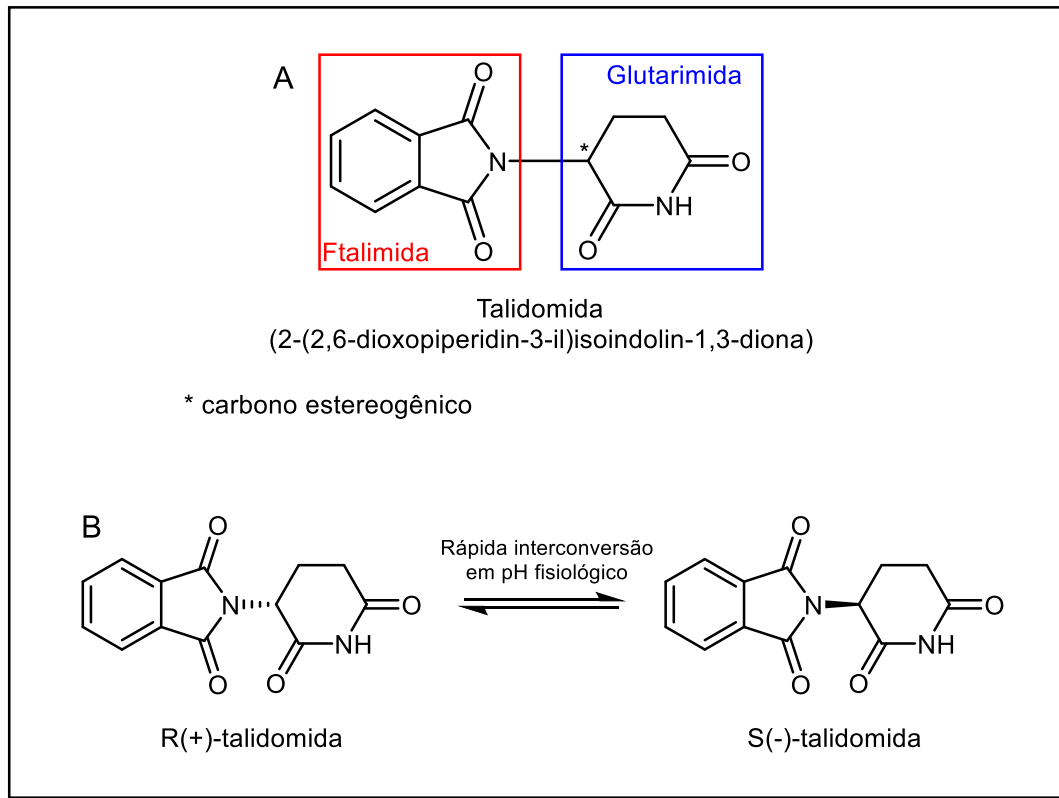
Apesar dos efeitos teratogênicos atribuídos a talidomida, esta ressurgiu em 1965, quando o médico dermatologista Jacob Sheskin, utilizou a talidomida como sedativo para pacientes acometidos com *eritema nodosum leprosum* (BARTLETT et al., 2004), reação inflamatória encontrada em pacientes contaminados por *Mycobacterium leprae*. Observou-se acentuada redução da dor associada ao processo inflamatório da doença (MAJUMDER et al., 2012), identificando assim propriedades anti-inflamatórias até então desconhecidas (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2001; LIMA et al., 2006). A talidomida passou a ser aprovada pelo FDA para o tratamento de hanseníase, no ano de 1998 (FRANKS; MACPHERSON; FIGG, 2004).

Nos anos seguintes, a talidomida foi aprovada para o tratamento de mieloma múltiplo e mostrou-se eficiente no tratamento de grande variedade de doenças malignas e não malignas (MELCHERT; LIST, 2007). Hoje a talidomida e uma série de moléculas derivadas, são descritas possuindo propriedade anti-inflamatória, imunomoduladora, e antiangiogênica (UEYAMA et al., 2008). Com isso, o interesse no fármaco e na obtenção de derivados baseados em sua estrutura cresceu (LIMA et al., 2002; CALABRESE; FLEISCHER, 2000).



A molécula da talidomida possui estrutura química simples, consistindo em dois sistemas de anéis, sendo eles, o anel ftalimídico e o anel de glutarimida, com um único centro assimétrico (Fig. 8A).

**Figura 8** – (A) Fórmula estrutural da talidomida; (B) Diferentes isômeros da talidomida.



**Fonte:** elaborado pelo autor

A talidomida possui dois isômeros (Fig. 8B) opticamente ativos a forma R(+) e S(-), que são rapidamente interconvertidos em condições fisiológicas (FRANKS; MACPHERSON; FIGG, 2004). Os enantiômeros possuem diferentes atividades biológicas, a forma S(-) é responsável por inibir a expressão de citocina TNF- $\alpha$ , enquanto a forma R(+) possui atividade como sedativo (MAJUMDER et al., 2012). A forma S(-) também é considerada responsável pelos efeitos mutagênicos da talidomida (MULLER et al., 1996; STIRLING, 1998; BARTLETT et al., 2004).

A explicação para a atividade anti-inflamatória da talidomida surgiu em 1991 quando se descobriu sua capacidade de inibir a síntese de TNF- $\alpha$  produzido por macrófagos (SAMPAIO et al., 1991). Estudos também mostram a capacidade da talidomida em inibir o

TNF- $\alpha$  originário de células diferentes dos macrófagos, mas que também tenham sido ativadas por estímulos inflamatórios, como a micróglia (LOKENSGARD et al., 2000).

O anel ftalimídico é relatado como um interessante biofóforo, constituindo a subunidade estrutural de caráter farmacofórico para uma série de compostos com diferentes atividades farmacológicas, entre elas anticonvulsivante, ansiolítica, anti-Parkinson, anti-Alzheimer, inibidoras de HIV integrase (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2001; LIMA et al., 2002; VERSCHUEREN et al., 2005; SANTOS et al., 2006), anti-inflamatória, atividade analgésica, hipolipemiante (BHATA; AL-OMAR, 2011), imunomoduladora. (BORGES; FRÖEHLICH, 2003) e estabilizadora de microtúbulos (LI et al.; 2006).

## 1.7 ÓXIDO NÍTRICO

Quando o óxido nítrico (NO) foi identificado na década de 1980, como uma importante molécula sinalizadora no endotélio cardiovascular, esta se tornou uma das mais importantes e mais estudadas moléculas de fisiologia e biologia (THOMAS et al.; 2008). O estudo da sinalização do NO se tornou uma área de extensa investigação e de rápido crescimento na pesquisa biomédica (PANNU; SINGH, 2006).

Apesar da meia vida extremamente curta, cerca de 10 segundos (SCHÖNAFINGER, 1999; STEINERT et al., 2010), o NO atua controlando uma grande variedade de processos fisiológicas e patofisiológicas em quase todos os tecidos do corpo (THOMAS et al.; 2008; SHAHANI; SAWA, 2011).

A forma de ação do NO é dependente da sua concentração nos tecidos, quando esta está baixa atua como sinalizador (p. ex.: vasodilatação), porém, quando expresso em altas concentrações desencadeia respostas imunes (p. ex.: inflamação) e deletérias (STEINERT; CHERNOVA; FORSYTHE, 2010).

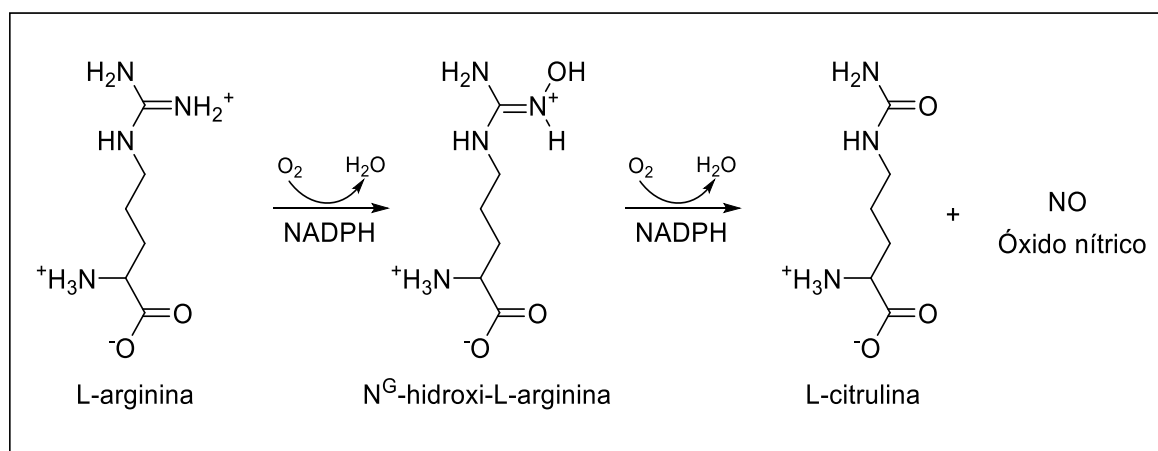
Estudos já demonstraram a ação do NO no controle do tônus vascular, angiogênese, controlando a adesão e agregação plaquetária, em processos relacionados à imunidade e inflamação, atenuando a adesão e ativação de leucócitos, neurotransmissor, mediação na ativação da síntese de  $\gamma$ -globina e efeitos protetores por ação antioxidante (GARTHWAITE; BOULTON, 1995; CERECETTO; PORCAL, 2005; FUKUMURA; KASHIWAGI; JAIN, 2006; PANNU; SINGH, 2006; CALABRESE et al., 2007; SCATENA et al., 2010).

Mesmo diretamente envolvido em uma série de diferentes funções, o NO quando produzido em excesso, ou em ambiente rico em ERO, como o ânion superóxido ( $O_2^{\cdot-}$ ) pode dar origem a espécies de azoto reativo, tais como o trióxido de diazoto ( $N_2O_3$ ) e peroxinitrito ( $ONOO^-$ ), que reagem com biomacromoléculas, causando dano oxidativo, nitratação e S-nitrosilação (MIKKELSEN; WARDMAN, 2003; FÖRSTERMANN; SESSA, 2012) que induzindo a morte celular por apoptose (WEI et al., 2000; PANNU; SINGH, 2006; CALABRESE et al., 2007). Esta ação dupla, como agente benéfico ou deletério ainda é motivo de debate, não havendo um consenso (THOMAS et al.; 2008).

Nos mamíferos foram identificadas três diferentes isoformas de enzimas capazes de produzir NO, as chamadas NO sintase (NOS), duas delas são expressas de maneira constitutiva, a forma neuronal (nNOS) que é predominantemente expressa no tecido neuronal, e a forma endotelial (eNOS) predominantemente expressa nas células do endotélio vascular, estas são essencialmente reguladas pelo influxo de íons  $Ca^{2+}$  e subsequente ligação a calmodulina. A terceira isoforma, a forma induzida (iNOS) produz NO em resposta a uma grande variedade de estímulos, principalmente a endotoxinas e mediadores pró-inflamatórios endógenos, diferentemente das demais esta isoforma independe da presença do íon  $Ca^{2+}$  para ativação. Uma vez induzida iNOS gera grande quantidade de NO durante um longo período de tempo, o que tem sido relacionado a manifestações patológicas observadas em doenças neurodegenerativas (PANNU; SINGH, 2006; SHAHANI; SAWA, 2011; ADLER et al., 2010).

As três isoformas de NOS utilizam o aminoácido L-arginina como substrato para a produção de NO. São necessárias duas etapas para a obtenção do NO (Fig. 9), na primeira delas ocorre a hidroxilação da L-arginina em  $N^G$ -hidroxi-L-arginina, etapa esta dependente da presença de nicotinamida-adenina-dinucleotídeo-fostato-hidrogênio (NADPH) e ocorre no domínio redutor da enzima. A segunda etapa o produto  $N^G$ -hidroxi-L-arginina, é oxidado resultando em L-citrulina e NO, esta etapa ocorre no domínio oxidante da enzima (STUEHR; POU; ROSEN, 2001; FÖRSTERMANN; SESSA, 2012).

**Figura 9** - Representação esquemática da biossíntese de NO, a partir da L-arginina, catalisada pela enzima NO sintase.



**Fonte:** adaptado de QUEIROZ & BATISTA, 1999.

### 1.7.1 Óxido nítrico e sistema nervoso central

Em condições de homeostasia o NO desempenha um série de funções essenciais no SNC (THATCHER; BENNETT; REYNOLDS, 2006), contribuindo para a regulação, proliferação, sobrevivência, diferenciação de neurónios e plasticidade neural (capacidade do cérebro em desenvolver novas conexões sinápticas entre os neurônios) (CALABRESE et al., 2007; STEINERT et al., 2010).

O NO possui também atividade como molécula de sinalização, mas diferentemente dos neurotransmissores, não é armazenado nem liberado por exocitose, o NO se difunde nas regiões de sinapse atuando nas células vizinhas a produtora (ESPLUGUES, 2002). Evidências sugerem que o NO pode impactar positivamente a aprendizagem, a memória e a cognição por meio de caminhos dependentes e independentes de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) (LEE; ZIPFEL; CHOI, 1999; THATCHER; BENNETT; REYNOLDS, 2006).

Como molécula sinalizadora, sua produção ocorre quando há liberação do neurotransmissor excitatório glutamato na fenda sináptica, este se liga ao receptor NMDA e subtipos de receptores muscarínicos e colinérgicos em neurônios pós-sinápticos (GARTHWAITE et al., 1989; HANLEY; IVERSEN, 1978; THATCHER; BENNETT; REYNOLDS, 2006). A ativação dos receptores NMDA provoca a abertura dos canais iônicos, permitindo o influxo de íons  $\text{Ca}^{2+}$  que se liga a calmodulina. O complexo formado  $\text{Ca}^{2+}$  / calmodulina liga-se então à forma da NO sintase encontrada nas células nervosas, a nNOS, e

---

esta ligação ativa a enzima que catalisa a oxidação da L-arginina para L-citrulina e NO (THATCHER; BENNETT; REYNOLDS, 2006; QUEIROZ; BATISTA, 1999).

Por meio de difusão as moléculas de NO produzidas, nos neurônios pós-sinápticos, irão atuar como mensageiro sináptico retrógrado, mensageiro intracelular e mensageiro difusível lateral (THATCHER; BENNETT; REYNOLDS, 2006). Os possíveis alvos de interação do NO aumentam muito se levarmos em consideração que este é um radical livre que pode interagir com uma grande variedade de moléculas (SUSSWEIN et al.; 2010). No entanto, o principal alvo do NO é a enzima guanilato ciclase solúvel (GCs), que quando ativada produz cGMP, um segundo mensageiro que por sua vez irá desencadear uma série de respostas biológicas por ativação de enzimas quinases (SUSSWEIN et al.; 2010; THATCHER; BENNETT; REYNOLDS, 2006; ESPLUGUES, 2002).

Esse sistema de liberação de NO e transdução de sinal via NO / GCs / cGMP é considerado importante para a modulação da transmissão sináptica e plasticidade em regiões do cérebro tais como o hipocampo e no córtex cerebral, que são essenciais para a aprendizagem e memória. Há muito tempo se postulou que o NO desempenha um papel crítico em cascatas de transdução de sinais que estão comprometidos na DA, contribuindo para amenizar os sintomas de comprometimento cognitivo e demência que caracterizam DA (WANG; ROBINSON, 1997; THATCHER; BENNETT; REYNOLDS, 2006).

### 1.7.2 Doadores de NO e derivados furoxanos

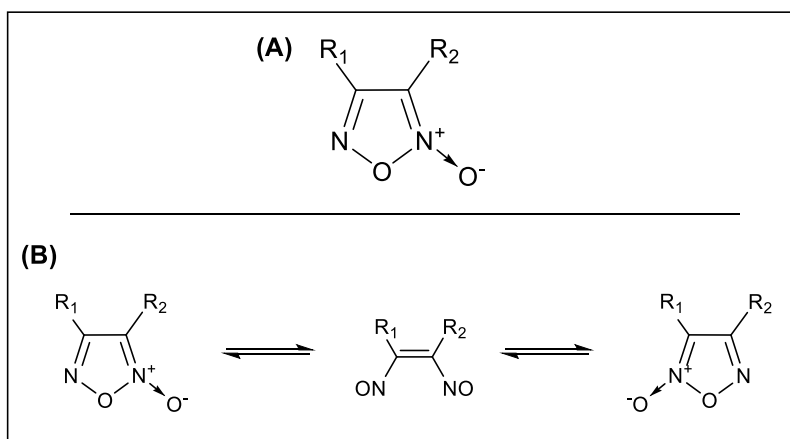
A melhor compreensão da forma de atuação do NO em sistemas biológicos despertou o interesse no desenvolvimento de novos fármacos e novas moléculas híbridas capazes de produzir NO *in vivo* (NAPOLI, IGNARRO; 2003). O planejamento de compostos híbridos contendo núcleos doadores de NO pode ser benéfico e utilizado em uma série de doenças, como cardiovasculares, inflamatórias, infecciosas e neoplasias (SERAFIM et al.; 2012), aproveitando-se de um possível sinergismo de ação entre o NO e as demais subunidades ativas da molécula (BURGAUD; ONGINI; SOLDATO, 2002; SERAFIM et al.; 2012).

Dentre as classes de compostos que possuem a capacidade de doar NO estão os nitratos orgânicos, ésteres de nitrito, complexos NO-metálicos, *N*-nitrosaminas, *N*-nitrosotióis, *N*-hidroxiguanidinas, derivados de ácido hidroxâmico e derivados furoxânicos (SANTOS, 2009).

Alguns desses doadores como complexos NO-metálicos, *N*-nitrosaminas e *N*-nitrosotiois apresentam algumas desvantagens como instabilidade química, sua meia-vida é de somente alguns minutos. Essa desvantagem os desqualifica como potenciais fármacos doadores de NO (BARRETO; CORREIA; MUSCARA, 2005).

Os furoxanos (1,2,5-oxadiazol-*N*-óxido) (Fig. 10) e seus derivados são uma importante classe de compostos heterocíclicos que possuem relativa estabilidade térmica (LING et al., 2011), em meio ácido e frente à eletrófilos, porém são pouco estáveis frente a nucleófilos e bases (MELO, 2014). Comparando-os com as outras classes de doadores de NO, os derivados furoxânicos podem exibir um perfil farmacológico muito desejável: liberação lenta e sem o desenvolvimento de mecanismo de tolerância encontrado nos nitratos orgânicos (SCHÖNAEFINGER et al., 1999).

**Figura 10** - (A) Estrutura do núcleo furoxano; (B) Equilíbrio tautomérico do furoxano.



**Fonte:** adaptado de GASCO; BOULTON, 1973.

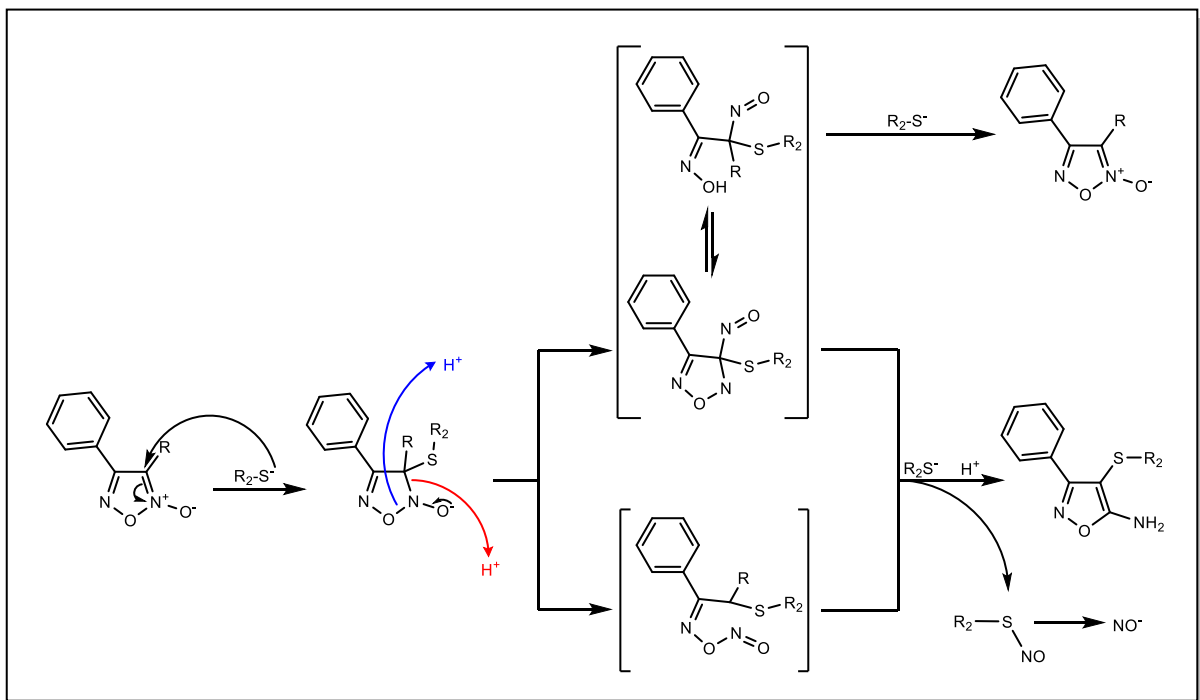
Um amplo espectro de aplicações e propriedades farmacológicas tem sido relatado para os furoxanos, como atividade antimicrobiana (HERNÁNDEZ et al., 2013), antichagásica (CERECETTO et al., 1999), antimalárica (GALLI et al., 2005), antileishmania (DUTRA et al., 2014), antineoplásica (ZOU et al., 2011), antiagregantes plaquetários (CENA et al., 2004), entre outras.

Embora a capacidade de doação de NO por parte dos derivados furoxânicos esteja bem fundamentada na literatura, o mecanismo pelo qual essa doação ocorre ainda permanece pouco elucidado. Um mecanismo proposto para justificar a liberação de NO é o ataque do ion tiolato, na posição 3- e/ou 4- do anel, seguido por abertura do anel para dar um derivado

nitroso, que libera o ânion NO-nitroxilo, que por sua vez é oxidado a NO (CENA et al., 2006; SCATENA et al., 2010).

Podemos observar (Fig. 11) que a doação de NO é dependente inicialmente do ataque do enxofre do ion tiolato ao carbono que contém o nitrogênio *N*-óxido. Assim, pode-se propor que a doação de NO pode ser facilitada pela introdução nesse carbono de substituintes que são favoráveis estericamente e retiram a densidade eletrônica, tornando esse átomo de carbono mais deficiente eletronicamente e com maior suscetibilidade ao ataque do nucleófilo (SANTOS, 2009).

**Figura 11** - Mecanismo sugerido para liberação de NO pelos derivados furoxânicos.



**Fonte:** adaptado de MEDANNA et al., 1994.

Curiosamente, alguns furoxanos pode produzir NO espontaneamente sem a assistência de tióis. Em conclusão, a liberação de NO pelos furoxanos pode ocorrer tiol-induzida ou espontânea dependendo do substituinte no anel, pode ocorrer em valores de pH fisiológicos através de mecanismos complexos que ainda requerem maior investigação. Além disso, tanto a taxa e a quantidade de NO gerado pode ser modulada através da introdução de substituintes adequados para o anel (CENA et al., 2006; SCATENA et al., 2010). Quando se relaciona a capacidade de doação de NO com o substituinte do carbono ligado ao *N*-óxido observamos

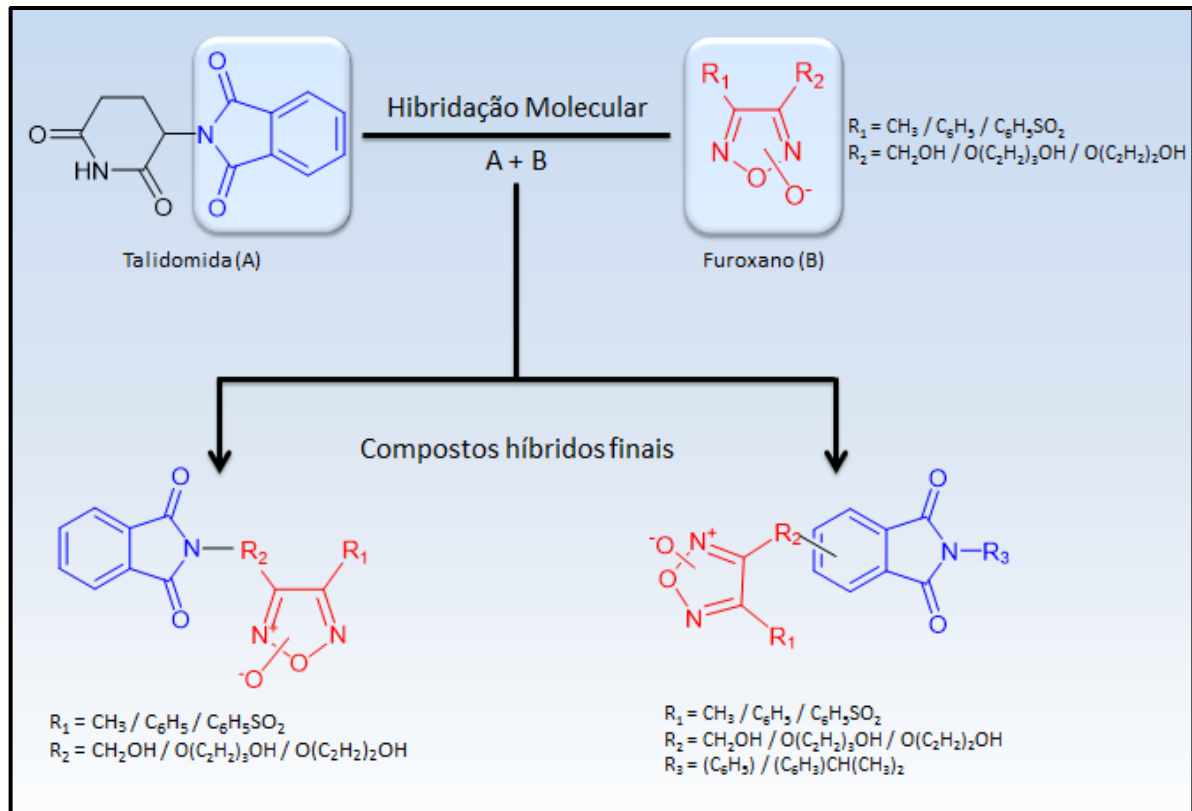
que a maior doação de NO está relacionado à presença de grupos eletroatratores ligados a esse carbono (SORBA et al., 1997; SANTOS, 2009).



## 2 PLANEJAMENTO ESTRUTURAL

Utilizando a estratégia de hibridação molecular, planejou-se uma série de estruturas químicas contendo as subunidades: ftalimida, (A); e furoxânica (B) (Fig. 12).

**Figura 12** - Planejamento estrutural dos compostos.



Fonte: elaborado pelo autor.

Os furoxanos (1,2,5-oxadiazol-N-óxido) e seus derivados compreendem uma importante classe de compostos com relativa estabilidade e capacidade de doar NO em soluções fisiológicas, o mecanismo pelo qual este processo ocorre depende da presença de moléculas com grupamento tiol (BUROV et al.; 2015), sendo este mecanismo tiol dependente (GASCO et al.; 2004).

Diferentemente de outras classes de doadores de NO, como os nitratos orgânicos (p. ex.: nitroglicerina) ou os complexos NO-metal (p. ex.: nitroprussiato de sódio), derivados furoxânicos possuem distintos perfis de doação de NO. A adição de substituintes em (R1) (Fig. 12), carbono alfa à subunidade N-óxido, altera a reatividade da molécula consequentemente a velocidade com que o NO é gerado.

A introdução de grupos eletroatratores nesta posição, ou seja, que retiram a densidade eletrônica torna o átomo de carbono deficiente eletronicamente e mais suscetível ao ataque nucleofílico, enquanto que grupos doadores de elétrons possuem efeito contrário, diminuindo a reatividade dos furoxânos (SORBA et al., 1997; GASCO et al., 2004; CERECETTO; PORCAL, 2005). Dessa forma, estes derivados podem ser manipulados para que a doação seja mais lenta e gradual, assegurando maior potencial como agentes neuroprotetores (SCHIEFER et al., 2012; SANTOS et al., 2012).

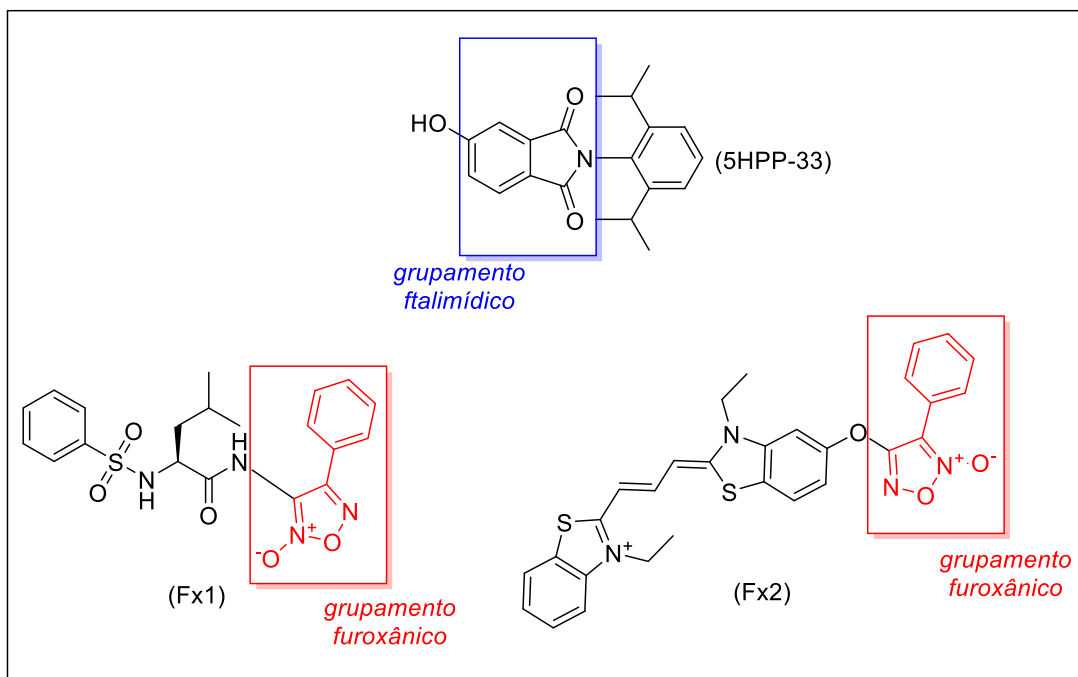
Schiefer e colaboradores (2012) demonstraram em seu trabalho que derivados furoxânicos, tais como **Fx1** (Fig. 13), apresentam atividade neuroprotetoras e aumentam a sobrevivência de neurônios corticais primários de ratos, mesmo quando estes são expostos a privação de glicose e oxigênio. Chegaev e colaboradores (2015) obtiveram resultados na qual o derivado **Fx2** foi capaz de proteger a plasticidade sináptica mesmo quando induzido dano celular utilizando por peptídeo  $\beta$ A (Fig. 13).

Outro grupamento utilizado para o planejamento estrutural deste trabalho foi a ftalimida. Estudos de relação estrutura-atividade da talidomida demonstraram que a subunidade ftalimídica da molécula corresponde ao seu grupo farmacofórico, sendo este o responsável pela atividade inibidora de TNF- $\alpha$  observado na talidomida, já o restante da molécula, a porção glutarimida, é tida como um dos responsáveis pela sua toxicidade (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2001; LIMA et al., 2002).

No planejamento estrutural proposto neste trabalho, o uso de diferentes grupamentos espaçadores em (R2) foi levado em consideração para que os compostos híbridos finais possuíssem diferenciados graus de inibição de TNF- $\alpha$ . Relatos da literatura mostram que ocorre maior inibição da citocina TNF- $\alpha$  quando o núcleo ftalimídico está diretamente ligado a um anel aromático, já quando este está ligado a grupamentos alquílicos há uma menor inibição (LIMA; FRAGA; BARREIRO, 2001; HASHIMOTO, 2002).

Ainda considerou-se a adição de grupamentos em (R3) (Fig. 13), a seleção destes grupamentos baseou-se nos trabalhos de Li, et al. (2006) e Pandit, et al. (2013), ambos demonstraram que derivados ftalimidicos como o **5HPP-33** (Fig. 13) são capazes de estabilizar e induzir o aumento da polimerização de microtúbulos. Ballatore, et al., (2012) sugere que este mesmo derivado poderia ser interessante para o tratamento da DA, prevenindo desagregação de microtúbulos, por consequência de hiperfosforilação de *tau*, melhorando assim a dinâmica de transporte celular e a restauração parcial de funções cognitivas perdidas com a doença.

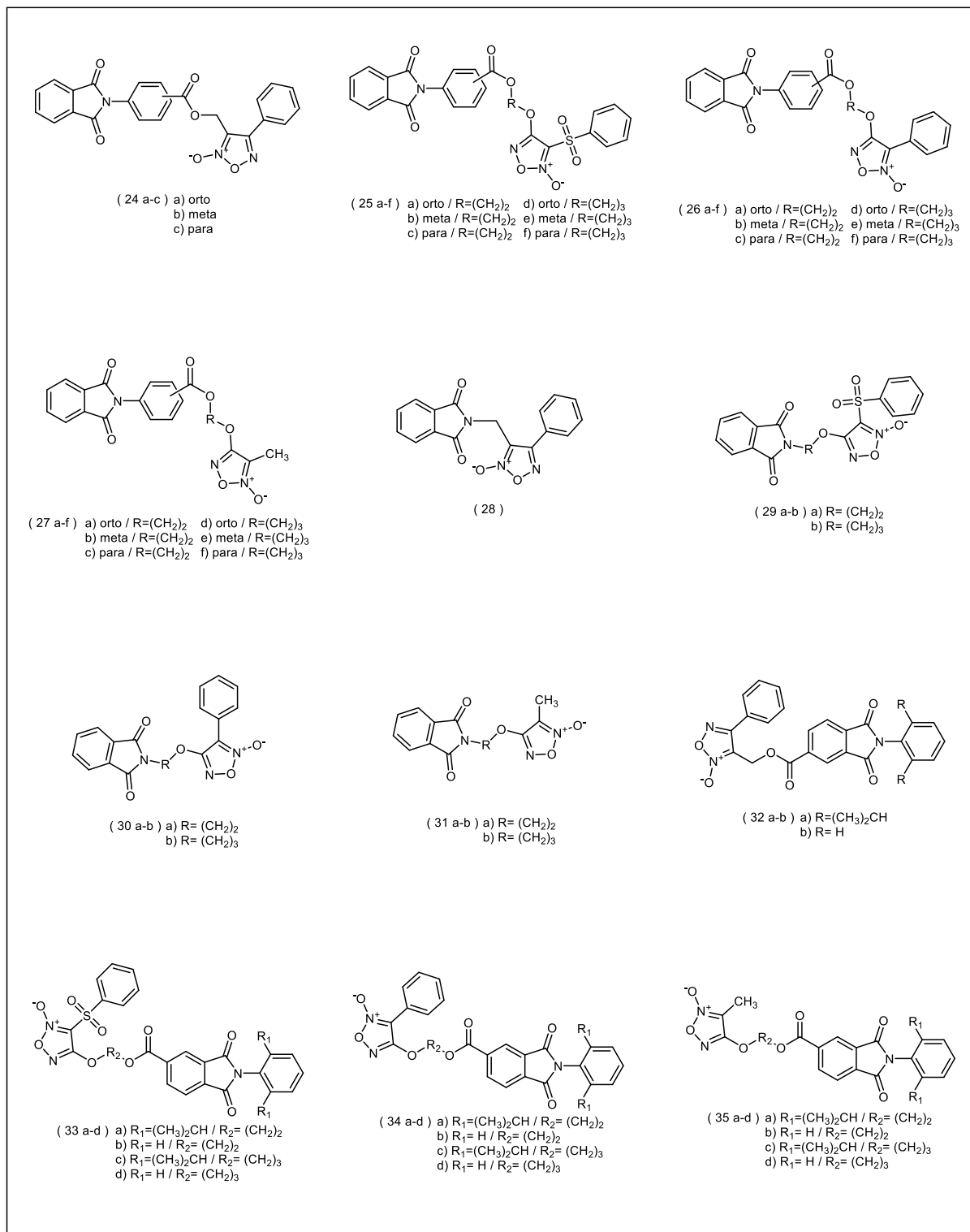
**Figura 13** - Derivados furoxânicos com potencial atividade no tratamento da DA.



**Fonte:** adaptado de LI, et al., 2006; SCHIEFER, et al., 2012; CHEGAEV, et al., 2015.

A Figura 14 apresenta as estruturas químicas das moléculas híbridas propostas e obtidas neste trabalho.

**Figura 14 - Compostos híbridos finais planejados e obtidos.**



**Fonte:** elaborado pelo autor.

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVO GERAL

Este trabalho tem como objetivo a síntese e avaliação farmacológica de novos compostos com potencial atividade anti-inflamatória/neuroprotetora e estabilizadora de microtúbulos, para prevenção e tratamento da DA.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Síntese, isolamento e caracterização estrutural dos compostos intermediários e híbridos finais;
2. Determinação da propriedade físico-química coeficiente de partição ( $\text{Log}P_{o/w}$ ) experimentalmente;
3. Avaliação da capacidade doadora de óxido nítrico pelos compostos;
4. Avaliar a atividade estabilizadora de microtúbulo, através do ensaio de polimerização de tubulina;
5. Avaliar a capacidade dos compostos em inibir a síntese de TNF- $\alpha$  por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA).



---

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 REAGENTES E SOLVENTES

- 1,2-Etanodiol (Sigma- Aldrich)
- 1,3-Propanodiol (Sigma- Aldrich)
- 1,8-Diaza-biciclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU) (Sigma- Aldrich)
- 2,6-Diisopropilanilina (Sigma- Aldrich)
- 4-Dimetilaminopiridina (DMAP) (Aldrich)
- Acetato de etila (Synth)
- Acetanilida (Sigma- Aldrich)
- Acetona (Synth)
- Acetofenona (Fluka)
- Ácido acético glacial (Audaz)
- Ácido clorídrico 37% (Synth)
- Ácido cloroacético (Merck)
- Ácido fosfórico 85% (Merck)
- Ácido o-aminobenzóico (Sigma)
- Ácido m-aminobenzóico (Sigma)
- Ácido p-aminobenzóico (Fluka)
- Ácido metacrílico (Aldrich)
- Ácido nítrico 90% (Sigma-Aldrich)
- Ácido sulfúrico (Synth)
- Álcool trans-cinâmico (Aldrich)
- Anidrido 1,2,4-benzenotricarboxílico (Aldrich)
- Anidrido ftálico (Sigma-Aldrich)
- Anilina (Vetec)
- Anisol (Acros-Organics)
- Bicarbonato de sódio (Synth)
- Bifenila (Sigma- Aldrich)
- Cloreto de 4-toluenossulfonila (Sigma-Aldrich)
- Cloreto de sódio (Synth)
- Cloreto de tionila (Sigma-Aldrich)
- Clorofórmio-*d* (Sigma-Aldrich)
- Dicloridrato de N-naftiletilenodiamina

- Dicloroetano (Sigma-Aldrich)
- Diclorometano (Synth)
- Diclorodifeniltricloroetano (DDT)
- Dimetilsulfóxido (Vetec)
- Dimetilsulfóxido-*d*<sub>6</sub> (Merck)
- Estireno (Sigma-Aldrich)
- Etanol (Synth)
- Éter de petróleo (Synth)
- Éter dietílico (Synth)
- Etilbenzeno (Sigma- Aldrich)
- Ftalimida (Acros)
- Fenantreno (Fluka)
- Fosfato de potássio monobásico (Synth)
- L-cisteína (Sigma- Aldrich)
- Hexano (Synth)
- Hidróxido de potássio (Vetec)
- Hidróxido de sódio (Vetec)
- Metanol (Synth)
- Metanol (grau HPLC) (Merck)
- N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (Fluka)
- Naftaleno (Sigma- Aldrich)
- Nitrito de sódio (Sigma)
- Nitrobenzeno (Sigma- Aldrich)
- N-N-dimetilformamida (DMF) (J.T. Baker)
- Peróxido de hidrogênio 30% (Merck)
- Sílica gel para cromatografia em coluna 63-200 µm (Sigma-Aldrich)
- Sílica gel para cromatografia em coluna 40-60 µm (Sigma-Aldrich)
- Sulfato de sódio anidro (Synth)
- Sulfonamida (Aldrich)
- Tetrahidrofurano (THF) (Synth)
- Tiofenol (Aldrich)
- Tolueno (Sigma-Aldrich)
- Trietilamina (Merck)



## 4.2 METODOLOGIA SINTÉTICA

Para obtenção dos compostos finais propostos, a metodologia sintética utilizada foi dividida em três etapas, sendo elas: 1) síntese dos intermediários furoxânicos (Fig. 15); 2) síntese dos intermediários ftalimídicos (Fig. 16); e 3) acoplamento entre os intermediários ftalimídicos e furoxânicos resultando nos compostos híbridos finais (Fig. 17, 18 e 19).

Os procedimentos de síntese utilizados para a obtenção dos compostos aqui apresentados estão descritos de forma detalhada no volume II deste trabalho.

### 4.2.1 Síntese dos intermediários furoxânicos

O intermediário (**2**) foi obtido a partir da reação entre álcool cinâmico (**1**) e nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) em meio contendo ácido acético (GASCO et al., 1991). Este derivado foi então convertido em cloreto de alquila (**3**), para tanto, utilizou-se cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ) como agente clorante (Fig. 15) (CERECETTO et al., 2000).

O intermediário (**5**) (Fig. 15) foi obtido através de uma série de reações, sendo que a etapa inicial utiliza como reagentes tiofenol (**4**) e ácido cloroacético, por meio desta reação obtém-se o ácido feniltioacético, que em seguida é oxidado utilizando peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), o produto obtido, ácido fenilsulfonilacético que posteriormente é reagido com ácido nítrico fumegante 90% ( $\text{HNO}_3$ ) resultando no intermediário (**5**) (KENNY et al., 1961; SANTOS, 2009; FRUTTERO, et al., 1995; FRUTTERO, et al., 1997).

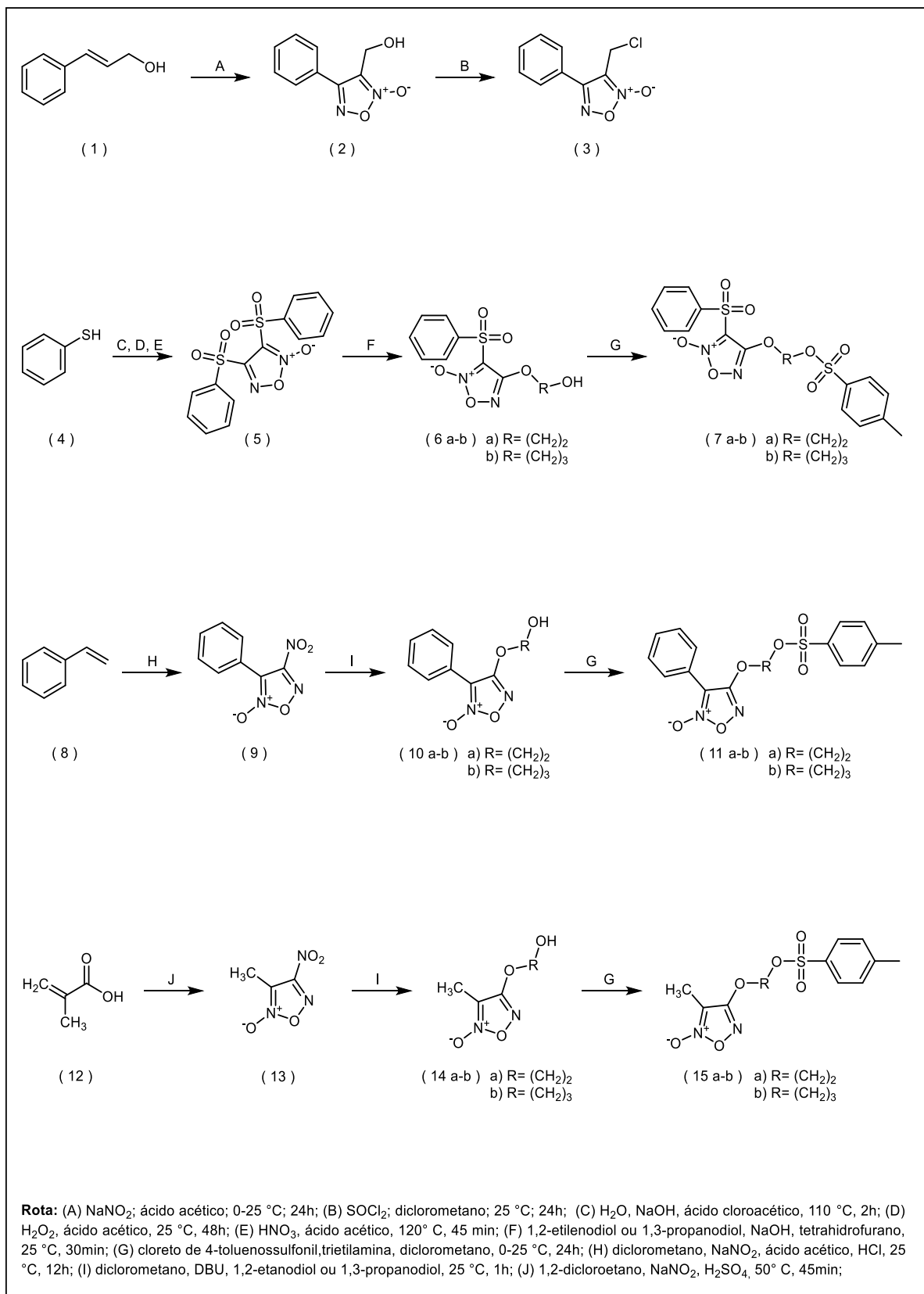
O intermediário (**5**) foi então funcionalizado através da reação com 1,2-etanodiol (**39a**) ou 1,3-propanodiol (**39b**), para a obtenção dos intermediários (**6a-b**) (CENA et al., 2001). Estes foram então reagidos com cloreto de p-toluenosulfonila (**40**), obtendo-se então os intermediários (**7a-b**) (Fig. 15).

O intermediário furoxânico (**9**) foi obtido partindo-se do reagente estireno (**8**) e nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) (KUNAI et al., 1990), que em seguida foi então funcionalizado através da reação com 1,2-etanodiol (**39a**) ou 1,3-propanodiol (**39b**), para a obtenção dos intermediários (**10a-b**) (CENA et al., 2001). Estes foram então reagidos com cloreto de p-toluenosulfonila (**40**), obtendo-se então os intermediários (**11a-b**) (Fig. 15).

O intermediário furoxânico (**13**) foi obtido a partir da reação entre o ácido metacrílico e nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) (NIKOLAEVA et al., 1972), que em seguida foi então

funcionalizado através da reação com 1,2-etanodiol (**39a**) ou 1,3-propanodiol (**39b**), para a obtenção dos intermediários (**14a-b**) (CENA et al., 2001). Estes foram então reagidos com cloreto de p-toluenosulfonila (**40**), obtendo-se então os intermediários (**15a-b**) (Fig. 15).

**Figura 15** - Metodologia geral para obtenção dos intermediários furoxânicos.



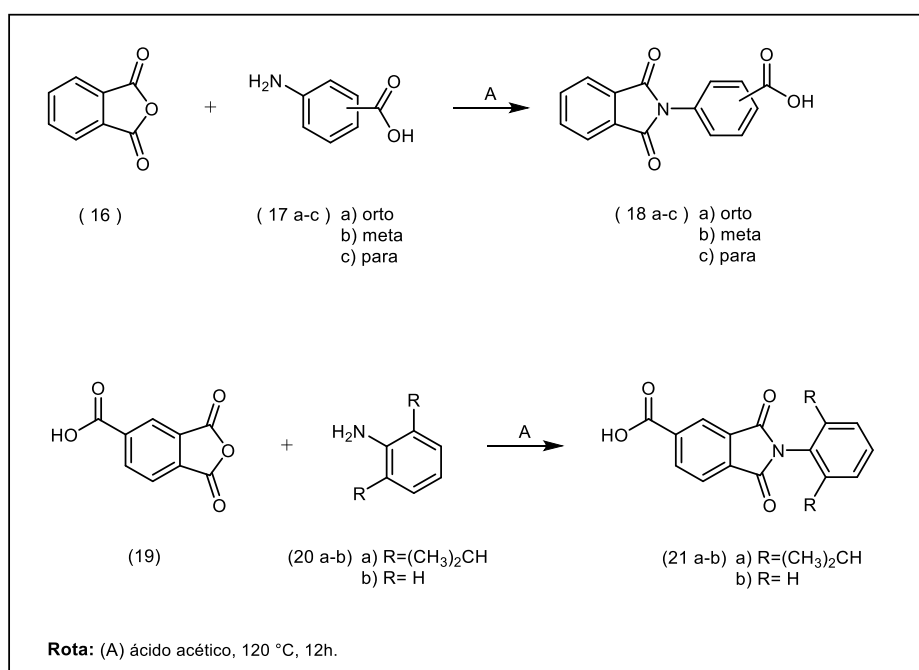
**Fonte:** elaborado pelo autor

#### 4.2.2 Síntese dos intermediários ftalimídicos

Os intermediários ftalimídicos (**18a-c**) foram obtidos através de reações de condensação entre o anidrido ftálico (**16**) com os reagentes aminados (**17a-c**) em meio contendo ácido acético (FURNISS et al., 1991; LIMA et al., 2002) (Fig. 16).

Os intermediários ftalimídicos (**21a-b**) foram obtidos através de reações de condensação entre o anidrido 1,2,4-benzenotricarboxílico (**19**) e 2,6-diisopropilanilina (**20a**) ou anilina (**20b**), em meio contendo ácido acético (DE-BLANCO et al., 2007) (Fig. 16).

**Figura 16** - Metodologia geral para obtenção dos intermediários ftalimídicos.



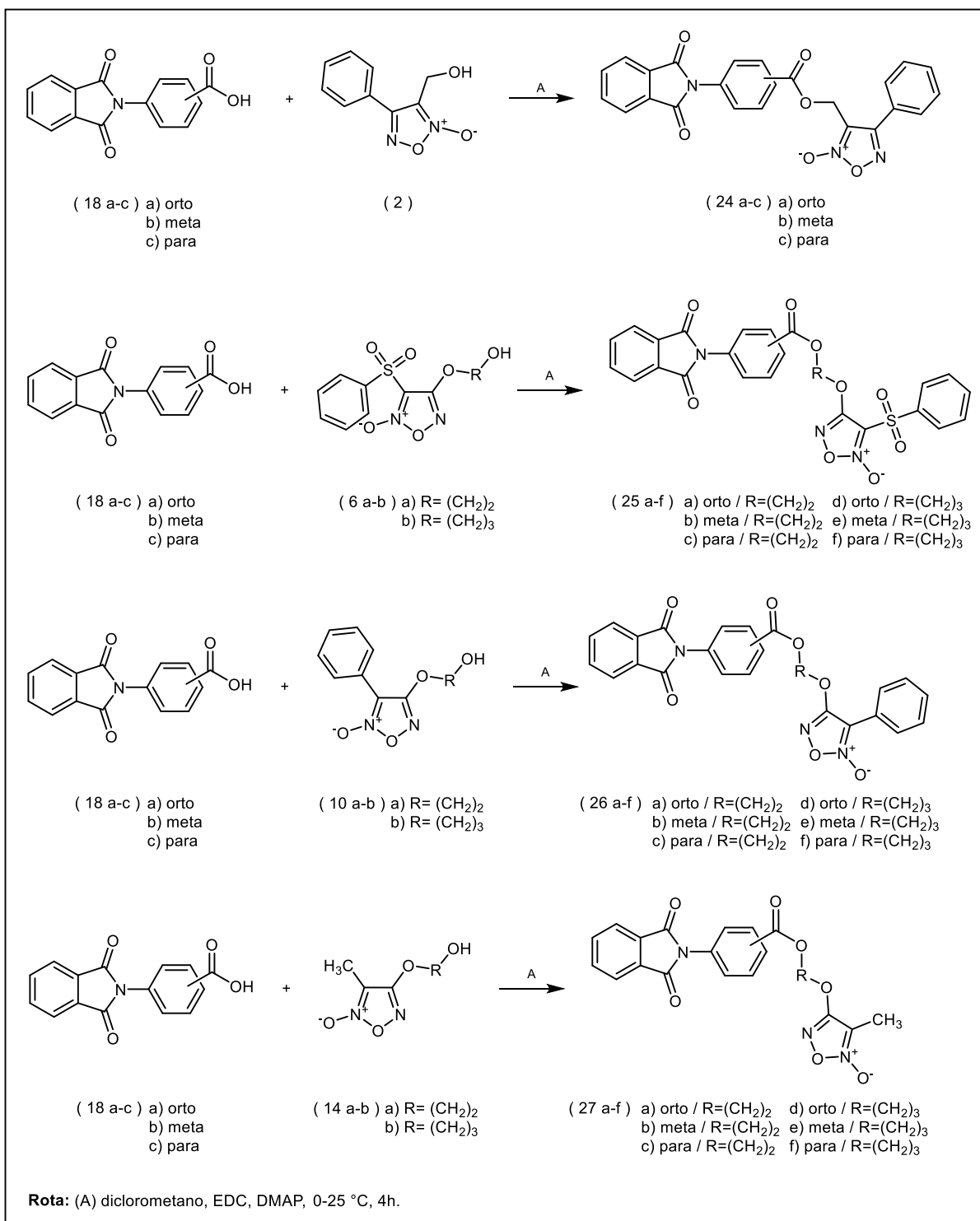
**Fonte:** elaborado pelo autor.

#### 4.2.3 Síntese dos compostos híbridos finais

Para obtenção dos compostos híbridos finais utilizou-se dois procedimentos distintos:

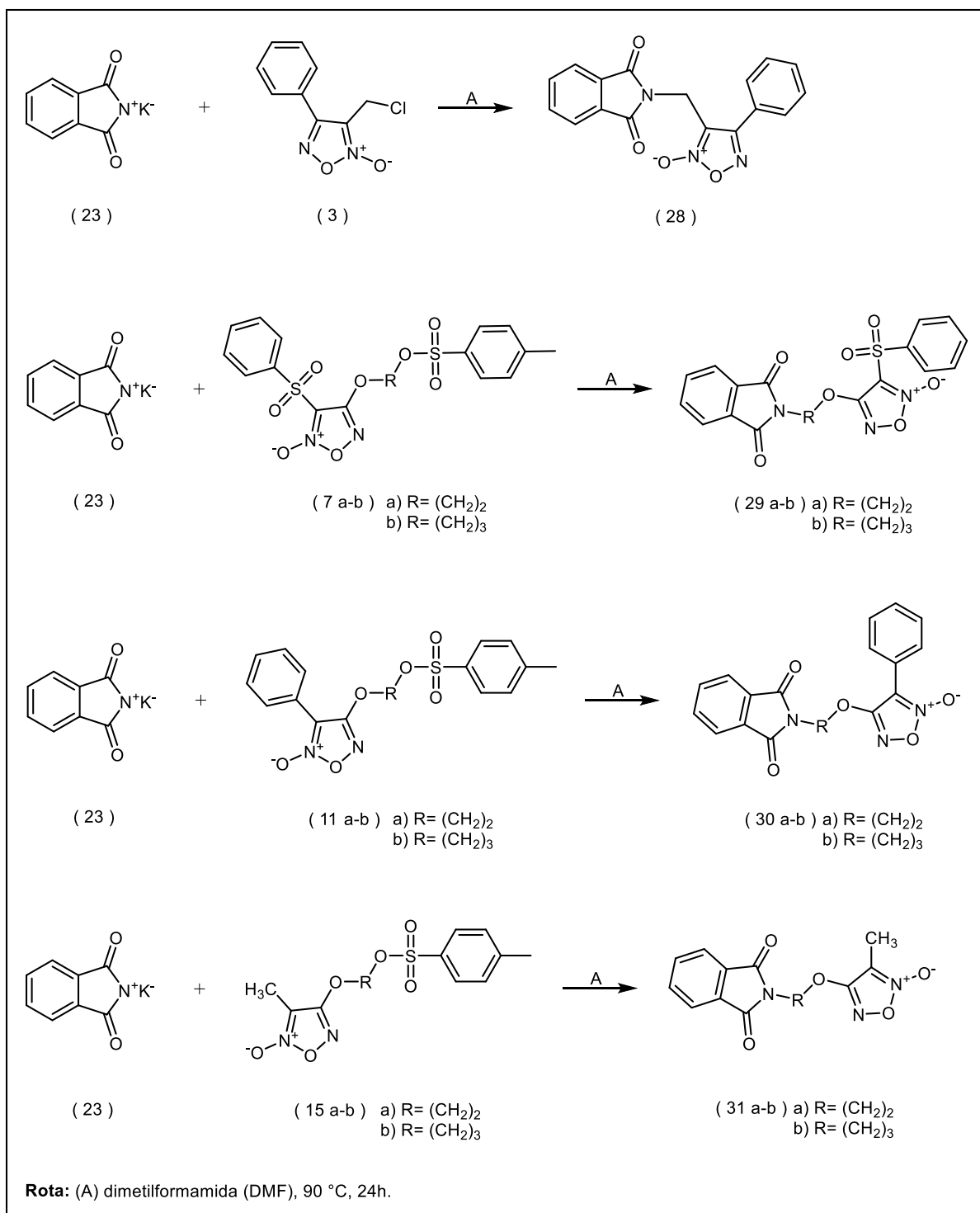
A) Para a esterificação fez-se uso do agente acoplante N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), obtendo-se os compostos híbridos finais (**24a-c**), (**25a-f**), (**26a-f**), (**27a-f**), (**32a-b**), (**33a-d**), (**34a-d**) e (**35a-d**) (SANTOS et al., 2012) (Fig. 17 e 19); B) Para obtenção dos demais produtos finais utilizou como reagentes a ftalimida potássica (**23**) e os intermediários furoxânicos funcionalizados com grupos abandonadores tosila e cloreto, obteve-se os compostos híbridos finais (**28**), (**29a-b**), (**30a-b**) e (**31a-b**) (SANTOS et al., 2012) (Fig. 18).

**Figura 17 - Metodologia geral para obtenção dos compostos híbridos finais (24a-c), (25a-f), (26a-f) e (27a-f).**



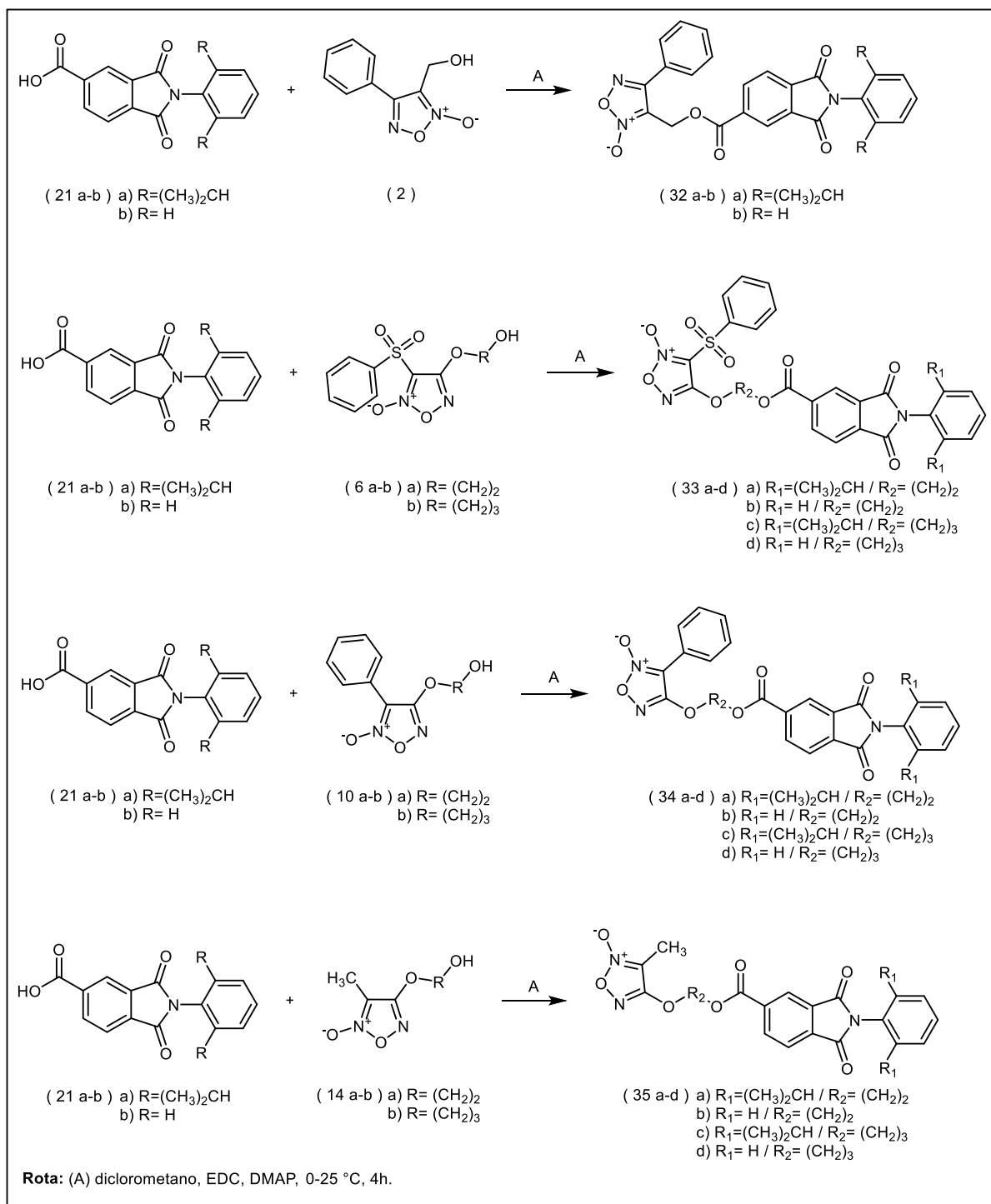
**Fonte:** elaborado pelo autor.

**Figura 18** - Metodologia geral para obtenção dos compostos híbridos finais **(28)**, **(29a-b)**, **(30a-b)** e **(31a-b)**.



**Fonte:** elaborado pelo autor.

**Figura 19 - Metodologia geral para obtenção dos compostos híbridos finais (32a-b), (33a-d), (34a-d) e (35a-d).**



**Fonte:** elaborado pelo autor.

### 4.3 MÉTODOS ANALÍTICOS

#### 4.3.1 Cromatografia em Camada Delgada (C.C.D.)

As análises de cromatografia em camada delgada (CCD) foram realizadas em cromatofolhas de alumínio (AL TLC) de sílica-gel 60 F254 Sigma<sup>®</sup>, para o acompanhamento das reações e das purificações dos compostos sintetizados. A visualização das substâncias será realizada em lâmpada ultravioleta (254-365nm), e/ou por exposição a vapor de iodo e/ou revelador de grupos funcionais quando necessário.

#### 4.3.2 Espectroscopia de RMN de <sup>1</sup>H, RMN de <sup>13</sup>C, HSQC e HMBC

Os espectros de RMN unidimensionais de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C serão obtidos com a utilização do espectrômetro de 300 MHz (7.0 Tesla; <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C) Fourier com Dual probe <sup>13</sup>C/<sup>1</sup>H – Bruker<sup>®</sup> do laboratório de Ressonância Magnética Nuclear do Instituto de Química da Universidade Estadual Paulista (IQ-UNESP). Utilizando como solvente clorofórmio (CDCl<sub>3</sub>) e dimetilsulfóxido [(CD<sub>3</sub>)<sub>2</sub>SO]. Os deslocamentos químicos são reportados em partes por milhão (ppm - δ) e as constantes de acoplamento (*J*) são mostrados em Hertz (Hz). Os deslocamentos são representados por s (simpleto), d (duplete), dd (duplo duplete), dt (duplo tripleto), t (tripleto), td (triplo duplete), q (quintuplete) e m (multiplete).

#### 4.3.3 Determinação da faixa de fusão

A faixa de fusão (ou decomposição) dos compostos foi determinada em aparelho capilar Melting Point Apparatus SMP3, Stuart Scientific<sup>®</sup>, disponível no Laboratório de Química Farmacêutica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, Araraquara, SP.

### 4.4 ENSAIOS BIOLÓGICOS E FÍSICO-QUÍMICOS

#### 4.4.1 Determinação do coeficiente de partição (Log*P*<sub>o/w</sub>)

O método para determinação do coeficiente de partição (Log*P*<sub>o/w</sub>) foi adaptado do *OECD Guideline for the Testing of Chemicals n°117 – Partition coefficient (n-octanol/water), high performance liquid chromatography (HPLC) method* (2004).

Utilizou-se o sistema cromatográfico Prominence UFLC, Shimadzu Corporation, o equipamento possui módulo de controle modelo CBM-20A, detector UV-VIS modelo SPD-



20A, sistema de bombeamento de fase móvel quaternário modelo LC-20AT, desgaseificador modelo DGU-20A5, e loop do injetor de 20,0 µL. O controle e registro das informações foi realizado pelo programa LabSolutions, versão 5.57 SP1, também da Shimadzu Corporation, utilizou-se coluna cromatográfica Agilent® Zorbax ODS C-18 (250 mm x 4,6 mm; 5 µm).

Empregou-se fase móvel metanol:água (75:25 v/v), fluxo de 1,0 mL/min, volume de injeção de 20,0 µL e detector selecionado para 210 nm. O ambiente permaneceu com temperatura controlada 23 °C.

Para a determinação do CLogP (LogP calculado) dos compostos híbridos finais foi utilizado o software ChemDraw® Ultra 14.0, o módulo *online* ALOGPS 2.1 e o módulo *online* pkCSM.

Após determinação do CLogP dos compostos híbridos finais e com base nos valores obtidos, foram selecionados os padrões para determinação da curva analítica LogK versus LogP (tabela 1). A variável K corresponde ao fator de retenção, seu valor é obtido pela expressão:  $(T_r - T_0) / T_0$ , onde,  $T_r$  representa o tempo de retenção da substância teste, e  $T_0$  é o tempo morto, ou seja, o tempo médio que uma molécula de solvente necessita para percorrer toda a coluna cromatográfica.

**Tabela 1** - Padrões utilizados na determinação da curva LogK versus LogP.

Número CAS	Substância	Fórmula molecular	LogP
62-53-3	anilina	C <sub>6</sub> H <sub>7</sub> N	0,9
103-84-4	acetanilida	C <sub>8</sub> H <sub>9</sub> NO	1,0
98-86-2	acetofenona	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O	1,7
98-95-3	nitrobenzeno	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> NO <sub>2</sub>	1,9
100-66-3	anisol	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub> O	2,1
108-88-3	tolueno	C <sub>7</sub> H <sub>8</sub>	2,7
100-41-4	etilbenzeno	C <sub>8</sub> H <sub>10</sub>	3,2
91-20-3	naftaleno	C <sub>10</sub> H <sub>8</sub>	3,6
92-52-4	bifenila	C <sub>12</sub> H <sub>10</sub>	4,0
85-01-8	fenantreno	C <sub>14</sub> H <sub>10</sub>	4,5
50-29-3	DDT	C <sub>14</sub> H <sub>9</sub> Cl <sub>5</sub>	6,5

**Fonte:** elaborado pelo autor.

#### 4.4.2 Detecção quantitativa de nitrito ( $\text{NO}_2^-$ )

Para determinar quantitativamente a doação de NO pelos compostos derivados de furoxano, utilizou-se o método de detecção indireta, na qual se faz a detecção do íon nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ). Adaptou-se o método descrito por Sorba e colaboradores (1997).

##### 4.4.2.1 Preparo do tampão fosfato 50,0 mM (pH 7,4) sem cisteína

Adicionou-se 0,68 g de fosfato de potássio monobásico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ) e 0,87 g de fosfato de potássio dibásico ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ) em 80,0 mL de água destilada. Em seguida, o pH da solução foi ajustado para 7,4 utilizando hidróxido de sódio (NaOH) 10% ou ácido clorídrico (HCl) 10%. O volume foi ajustado, com água destilada, até atingir 100,0 mL em balão volumétrico. Após o termino do preparo, o balão foi mantido sobre abrigo da luz.

##### 4.4.2.2 Preparo do tampão fosfato 50,0 mM (pH 7,4) contendo cisteína (5,0 mM)

Adicionou-se 0,68 g de fosfato de potássio monobásico ( $\text{KH}_2\text{PO}_4$ ), 0,87 g de fosfato de potássio dibásico ( $\text{K}_2\text{HPO}_4$ ) e 0,60 g (5,0 mM) de cisteína em 80,0 mL de água destilada. Em seguida, o pH da solução foi ajustado para 7,4 utilizando hidróxido de sódio (NaOH) 10% ou ácido clorídrico (HCl) 10%. O volume foi ajustado, com água destilada, até atingir 100,0 mL em balão volumétrico. Após o termino do preparo, o balão foi mantido sobre abrigo da luz.

##### 4.4.2.3 Preparação do reagente de Griess

Para o preparo do reagente adicionou-se 4,0 g de sulfonamida, 0,2 g de dicloridrato de N-naftiletilenodiamina, 20,0 mL de água destilada e 10,0 mL de ácido fosfórico 85% ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ), necessariamente nesta ordem. O volume final foi ajustado para 100,0 mL com água destilada.

##### 4.4.2.4 Preparo das placas e inicio do experimento

Os experimentos foram divididos de acordo com a presença ou não de cisteína nos tampões fosfato. Foi adicionado 98,0  $\mu\text{L}$  da solução tampão fosfato (pH 7,4), contendo ou não 5,0 mM de cisteína em microplacas de 96 poços. Após a adição dos tampões, foi adicionado

2,0 µL da solução contendo os compostos avaliados. Estes foram previamente solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO) ( $1,5 \times 10^{-5}$  mols do composto em 3,0 mL de DMSO). A concentração final do composto e controles foi de 0,1 mM.

As microplacas foram incubadas durante 1 hora a uma temperatura de 37 °C. Posteriormente, foi adicionado 100,0 µL do reagente de Griess, decorridos 10 minutos foi realizada a leitura da absorbância em 540 nm utilizando um espectrofotômetro leitor de microplacas (BioTek®). Os experimentos foram realizados em triplicata e repetidos 3 vezes em dias distintos.

#### 4.4.2.5 Preparo da curva analítica

Para determinação da curva analítica preparou-se soluções-padrão de nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) em concentrações que variavam de 0,5 a 100 nmol/mL. Foi adicionado aos poços da microplaca 100,0 µL de cada uma das concentrações selecionadas. Em seguida, foi adicionado o reagente de Griess e a mistura foi mantida em repouso a temperatura ambiente por 10 minutos. Os valores de absorbância foram medidos em 540 nm utilizando um espectrofotômetro leitor de microplacas (BioTek®), a determinação da curva analítica foi realizado em triplicata para cada dia que o experimento foi realizado.

#### 4.4.2.6 Análise estatística dos resultados

Os resultados foram expressos como porcentagem nitrito ( $\% \text{NO}_2^-$ ) mol/mol  $\pm$  erro padrão da média, e analisados utilizando o *software* estatístico GraphPad Prism 5.01.

Os mesmos foram submetidos à análise de variância (ANOVA) de duas vias, seguido do teste de comparações múltiplas (análises *post hoc*) de Bonferroni, para determinar a diferença entre as leituras na ausência ou presença de L-cisteína, os valores de *p* iguais ou inferiores a 0,05 foram considerados significativos. Os compostos finais também foram avaliados quanto à diferença em relação ao grupo controle positivo (dinitrato de isosorbida) na presença de L-cisteína, para tanto, foi utilizada a análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida do teste de comparações múltiplas (análises *post hoc*) de Tukey, os valores de *p* iguais ou inferiores a 0,05 são considerados significativos.

#### 4.4.3 Ensaio de polimerização e estabilização de tubulina baseado em fluorescência

Para determinação da atividade polimerizadora e estabilizadora de tubulina dos compostos híbridos finais conduziram-se ensaios de fluorescência utilizando o kit *Tubulin polymerization assay using >99% pure tubulina, fluorescent based* (código BK011P, *Cytoskeleton Inc., Denver, Estados Unidos*). Os experimentos foram realizados em parceria com o Laboratório de Química Medicina e Computacional (LQMC) do Instituto de Física de São Carlos (IFSC-USP).

O kit contém 10,0 mg de tubulina liofilizada purificada de cérebro de porco, com pureza superior a 99%, trifosfato de guanosina (GTP) liofilizado, paclitaxel (controle positivo) liofilizado, e tampões de reconstrução (tampão 1) e polimerização (tampão glicerol). O tampão 1 é constituído por: 20,0 mM de PIPES (piperazina-1,4-bis(ácido 2-etanosulfônico); 2,0 mM cloreto de magnésio (MgCl<sub>2</sub>); 0,5 mM EGTA (ácido etileno glicol-bis (β-amino-etil-éter) N,N,N',N'-tetra-acético) e 10,0 μM de DAPI em pH 6,9. O tampão glicerol contém: 80 mM PIPES; 2 mM MgCl<sub>2</sub>; 0,5 mM EGTA e 60% de glicerol em volume em pH 6,9. Os ensaios foram realizados em placa de 96 poços OptiPlate-1536 F – Black (*Perkin Elmer Inc., Waltham, Estados Unidos*).

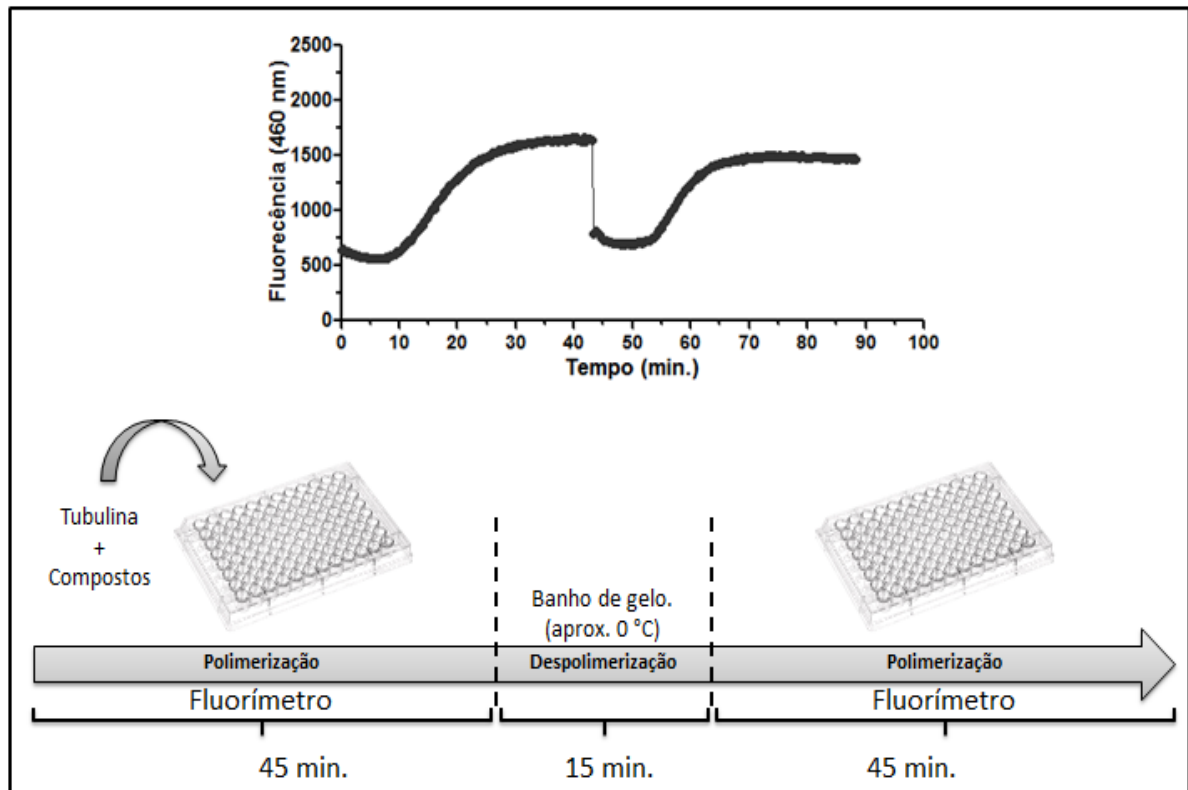
Para a realização do experimento é necessário o preparo da tubulina, para tanto adicionou-se 2,0 mg/mL de tubulina; 80,0 mM PIPES; 0,5 mM EGTA; 1 mM GTP; 2 mM MgCl<sub>2</sub>; 15% de glicerol e 10 μM de DAPI; em pH 6,9. Inicialmente em cada poço da placa foram adicionados 5,0 μL de composto teste, previamente solubilizado em 10% de DMSO, a concentração avaliada foi de 50,0 μM; em seguida adicionou-se 45,0 μL de mistura contendo a proteína, esta deve ser adicionada aos poços da placa logo após seu preparo. A concentração final de DMSO no ensaio não deve ultrapassar 1%, uma vez que há interferência do solvente na polimerização dos microtúbulos. Utilizou-se como controles, o próprio paclitaxel (20,0 μM), e colchicina (10,0 μM).

Após o preparo da placa, esta foi colocada no fluorímetro Gemini EM Microplate Reader (Molecular Devices®) pré-aquecido a 37 °C (Fig. 20). As placas foram analisadas utilizando-se o filtro de excitação de 355 nm e de emissão de 460 nm.

Decorridos 45 minutos, a placa foi removida do fluorímetro e colocada em banho de gelo (aproximadamente 0 °C) por 15 minutos, para forçar a despolimerização da tubulina. A microplaca é então reintroduzida ao fluorímetro, mantido aquecido a 37 °C, e se inicia a

leitura por mais 45 minutos, os resultados obtidos nesta etapa mostram se os microtúbulos permaneceram íntegros e se serão capazes de retomar sua polimerização (Fig. 20).

**Figura 20** – Procedimento esquemático ensaio de polimerização e estabilização de tubulina baseado em fluorescência.



Fonte: elaborado pelo autor.

#### 4.4.4 Quantificação de citocina TNF- $\alpha$ por ensaio de imunoabsorção enzimática

O ensaio foi realizado em parceria com o Laboratório de Imunologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas (FCFAR/UNESP).

Para a realização do ensaio utilizou-se macrófagos de murino da linhagem celular RAW 264,7. As células foram cultivadas em meio DMEM (*Dulbecco's modified Eagle's medium*) completo, contendo 5,0% de soro bovino fetal, em atmosfera controlada (5,0% de CO<sub>2</sub>, humidade de 80,0% e 37 °C).

O ensaio de doseamento da citocina TNF- $\alpha$  por ensaio de imunoabsorção enzimática (ELISA) requer a realização preliminar do teste de viabilidade celular a fim de determinar as concentrações adequadas que não induzam a morte celular durante a realização do ensaio.

#### 4.4.4.1 Viabilidade celular em macrófagos RAW 264,7

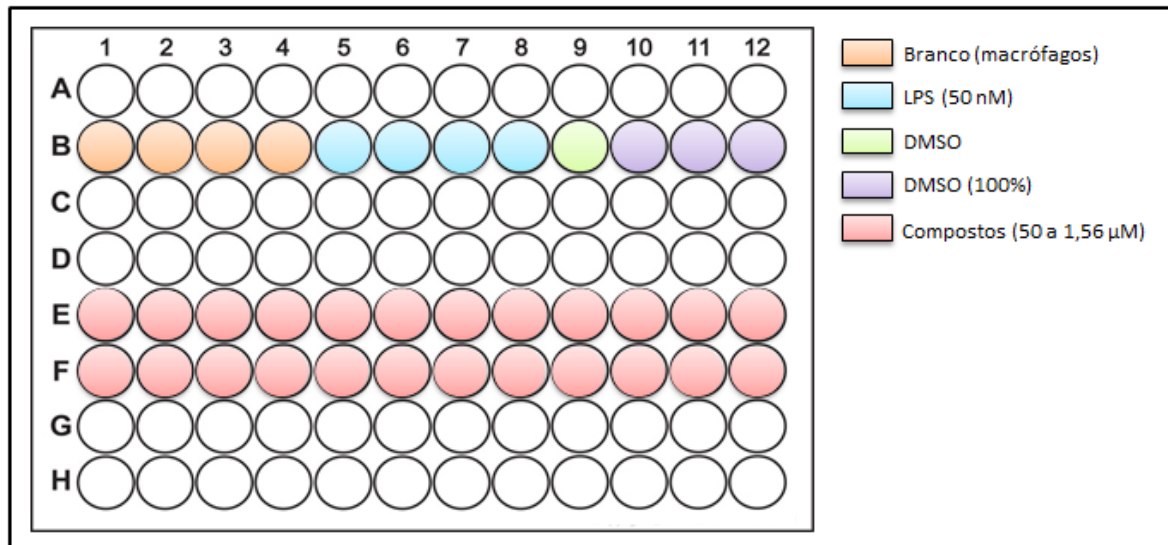
O estudo para determinação de viabilidade celular baseou-se nos métodos colorimétricos descritos por MOSMANN, 1983 e TADA, et al.; 1986, que utilizam MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5-difenil brometo de tetrazolina).

As células utilizadas foram cultivadas até atingirem confluência de 95%, estas são então removidos da garrafa de crescimento e a solução resultante é centrifugada a 1500 rpm por 10 minutos. Uma vez terminada esta etapa, o sobrenadante é retirado e as células são ressuspensas em 5,0 mL de meio DMEM incompleto.

A seguir, foi realizada a contagem das células, este procedimento é realizado utilizando o corante azul de tripam 0,4%, que indica a viabilidade celular. Conhecida a concentração de solução contendo os macrófagos, esta é adequada para que em 100,0 µL, volume adicionado em cada poço, haja  $10^5$  células. As placas são então mantidas encubadas por 12 horas para aderência das células.

Decorrido o tempo de adesão das células, o meio de cultura é removido e adicionado novo meio contendo os compostos que serão avaliados, estes foram previamente solubilizados em DMSO, porém a concentração de DMSO em contato com as células não ultrapassou 1,0%. As concentrações avaliadas variaram de 50 a 1,56 µM, porém só se determinou a concentração final quando se obteve viabilidade celular superior ou igual a 95%. Cada placa utilizada possuía um conjunto de controles internos utilizados para determinar a viabilidade celular (Fig. 20)

**Figura 21** - Representação esquemática do preparo da microplaca para a determinação da citotoxicidade.



**Fonte:** elaborado pelo autor.

Decorrida às 24 horas, retirou-se novamente o meio de cultura, e lavaram-se os poços com meio DMEM incompleto (2 x 60,0  $\mu\text{L}$ ). Em seguida, adicionou-se 160,0  $\mu\text{L}$  de meio DMEM incompleto sem vermelho de fenol e 10,0  $\mu\text{L}$  de MTT. Após incubar por 3 horas, adicionou-se 50,0  $\mu\text{L}$  de duodecil sulfato de sódio (SDS) (20% SDS em 0,01 M de HCl), e aguardou por 24 horas.

A leitura da absorbância foi realizada utilizando-se espectrofotômetro UV/Visível com comprimento de onda ( $\lambda$ ) de 595 nm. Os resultados dos valores de absorbância foram convertidos em porcentagem de viabilidade celular, onde o controle negativo correspondia a 100% de viabilidade. Os testes foram realizados em triplicata biológica (n=4).

Após determinação das concentrações viáveis, o ensaio foi repetido utilizando-se lipopolisacarídeos (LPS), para estimular as células a um processo inflamatório. O LPS foi adicionado junto as células aderidas a placa e mantido por duas horas, decorrido o período foi então retirado o meio contendo LPS e adicionado meio contendo os compostos nas concentrações determinadas. Esta etapa fez-se necessária para avaliar se havia interferência na viabilidade quando as células fossem estimuladas na presença de LPS.

#### 4.4.4.2 Ensaio Imunoenzimático (ELISA)

A citocina TNF- $\alpha$  foi quantificada nos sobrenadantes obtidos das culturas de macrófagos de murino da linhagem celular RAW 264,7 através do teste imunoenzimático de captura (ELISA), utilizando o Kit Mouse TNF ELISA Set II, BD OptEIA™, de acordo com as instruções do fabricante.

Em microplacas de 96 cavidades adicionou-se os anticorpos de captura anti-TNF- $\alpha$  de camundongo diluído em tampão carbonato. A placa foi então incubada por 18h a 4°C.

Após a incubação as placas foram lavadas três vezes com PBS (pH 7,2) contendo 0,05% de Tween-20 (PBS-T). Após a lavagem, os poços foram tratados com 200,0  $\mu$ L de diluente de ensaio do Kit para o bloqueio de ligações inespecíficas por 60 minutos. Em seguida, as placas foram lavadas três vezes com PBS-T e 100,0  $\mu$ L da citocina padrão ou dos sobrenadantes das culturas diluídos 1:2 (controle de macrófagos), 1:250 (amostras), 1:500 (controle com LPS) das RAW 264,7 tratadas com os compostos foram adicionados às placas. As placas foram incubadas à temperatura ambiente por 120 minutos.

Após incubação as placas foram lavadas cinco vezes com PBS-T e foram adicionados 10,00  $\mu$ L/cavidade de anticorpo monoclonal anti-TNF- $\alpha$  marcado com biotina diluído no diluente de ensaio do Kit. As placas foram incubadas à temperatura ambiente por 30 minutos e lavadas cinco vezes com PBS-T, sendo então adicionados 100,0  $\mu$ L do conjugado peroxidase-estreptovidina diluído no diluente de ensaio do Kit e incubadas novamente à temperatura ambiente por 30 minutos.

Após este processo, as placas foram lavadas sete vezes com PBS-T e 100,0  $\mu$ L do substrato foram adicionados em cada cavidade. Após nova incubação a temperatura ambiente por 30 minutos, a reação foi interrompida adicionando-se 50 $\mu$ L de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 2N. A absorbância foi lida a 450nm em espectrofotômetro UV/Visível de microplacas e as concentrações das citocinas foram obtidas utilizando-se uma curva padrão previamente estabelecida com quantidades conhecidas de TNF- $\alpha$  padrão. Os testes foram realizados em triplicata e os resultados expressos em picogramas/mL.

#### 4.4.4.3 Análise estatística dos resultados

A análise estatística foi realizada utilizando o programa estatístico GraphPad Prism 5.01 aplicando-se análise de variância (ANOVA) de uma via, seguido do teste de



comparações múltiplas (análises *post hoc*) de Dunnett. Os valores de  $p$  iguais ou inferiores a 0,05 foram considerados significativos



## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 SÍNTESE

Os procedimentos experimentais detalhados para cada uma das moléculas obtidas e apresentadas abaixo, estão descritos no volume II.

As atribuições dos deslocamentos químicos dos espectros de RMN de hidrogênio ( $^1\text{H}$ ) e carbono ( $^{13}\text{C}$ ) foram realizadas com auxílio das referências PAVIA; LAMPMAN; KRITZ, 1996 e SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2007, baseou-se também nos dados disponíveis na literatura, principalmente no que se refere à interpretação dos espectros dos intermediários furoxânicos e ftalimídicos (CERECETTO et al., 1999; CENA et al., 2001; SANTOS, 2009). As imagens dos espectros de RMN de  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , HSQC e HMBC estão disponíveis no volume II.

#### 5.1.1. Síntese dos intermediários furoxânicos

A proposta utilizada para a obtenção dos compostos finais planejados neste trabalho partiu da síntese dos derivados furoxânicos e suas respectivas funcionalizações para posterior acoplamento com as subunidades ftalimídicas.

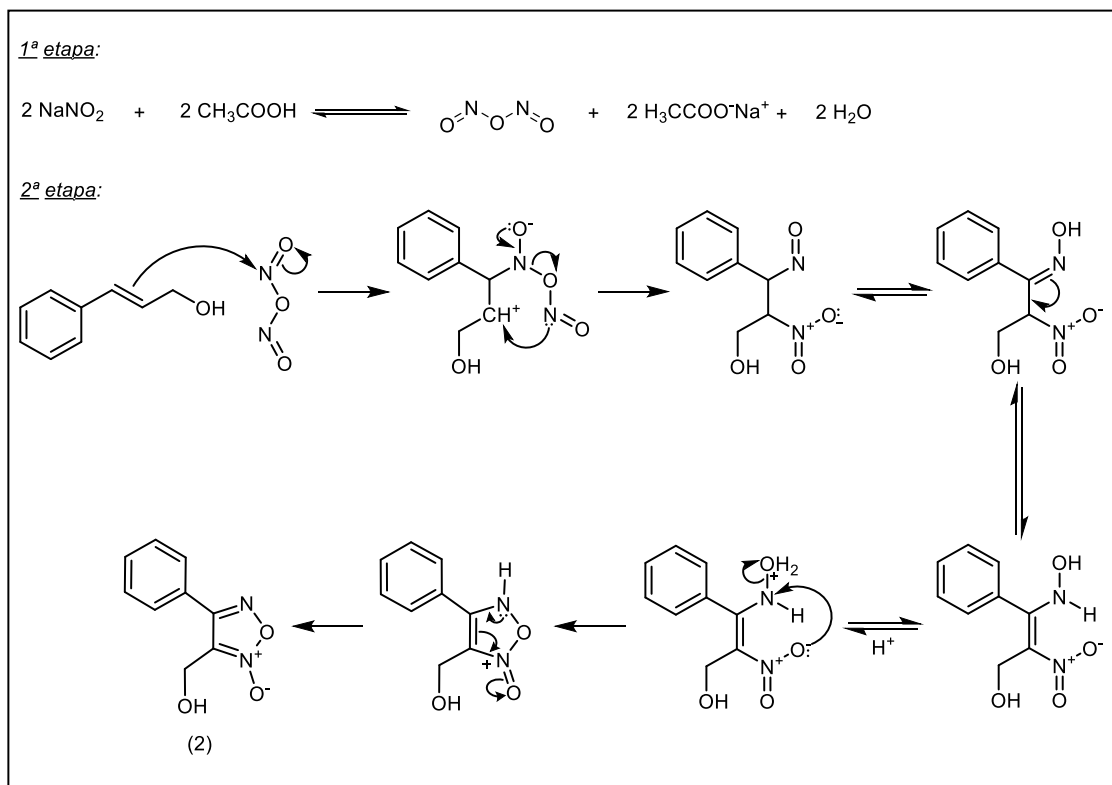
##### 5.1.1.1 Síntese dos intermediários furoxânicos (2) e (3)

O intermediário furoxânico (**2**) foi obtido através da reação entre álcool *trans*-cinâmico (**1**) e nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) em meio contendo ácido acético. Embora não se conheça o exato mecanismo reacional pela qual se obtém o intermediário (**2**), entende-se que o mecanismo envolve a nitrosação do álcool cinâmico.

Supõem-se que na etapa inicial do mecanismo há a formação do anidrido nitroso a partir da reação entre nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) e ácido acético. Em seguida, os elétrons *pi* ( $\pi$ ) da dupla ligação carbono-carbono ( $\text{C}=\text{C}$ ) do álcool *trans*-cinâmico atacam um dos nitrogênios do anidrido nitroso de modo que um dos seus átomos de oxigênio passa a comportar mais um par de elétrons não-ligantes, oriundos da dupla ligação entre o átomo de nitrogênio e oxigênio ( $\text{N}=\text{O}$ ). Este mesmo par de elétrons não ligantes reestabelece a ligação  $\text{N}=\text{O}$ , fazendo com que a ligação simples *sigma* ( $\sigma$ ) entre os átomos de nitrogênio e oxigênio ( $\text{N}-\text{O}$ ) central se rompa, ao mesmo tempo em que o outro átomo de nitrogênio ataca o centro carbocatiônico original do álcool *trans*-cinâmico seguido de rearranjo e formação da nitro-oxima. Posteriormente a

ligação *pi* ( $\pi$ ) carbono-carbono (C=C) é reestabelecida e o oxigênio faz um ataque nucleofílico intramolecular e ocorre a liberação de uma molécula de água. Após outro rearranjo intramolecular o composto **(2)** é formado (Fig. 22).

**Figura 22** - Mecanismo de formação intermediário 3-(hidroximetil)-4-fenil-1,2,5-oxadiazol-2-óxido **(2)**.



**Fonte:** adaptado de FRUTTERO et al., 1989.

O produto da reação, o intermediário **(2)**, foi purificado em coluna cromatográfica, a molécula se apresentou como um sólido de coloração amarela e o rendimento obtido foi de 72%. A caracterização estrutural deste composto foi realizada por RMN de  $^1\text{H}$ , as atribuições dos deslocamentos químicos estão representadas na tabela 2.

Com a análise do espectro de RMN de  $^1\text{H}$  é possível observar o deslocamento químico em  $\delta$  4,74 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (-CH<sub>2</sub>-) (posição 9; 2H; s), também observa-se os hidrogênios fenílicos em  $\delta$  7,85-7,81 ppm (posição 3 e 5; 2H; m) e  $\delta$  7,58-7,56 ppm (posição 1, 2 e 6; 3H; m), outro importante fator de análise é quanto a integração no número de hidrogênios presentes na molécula, que neste caso coincide com o esperado.

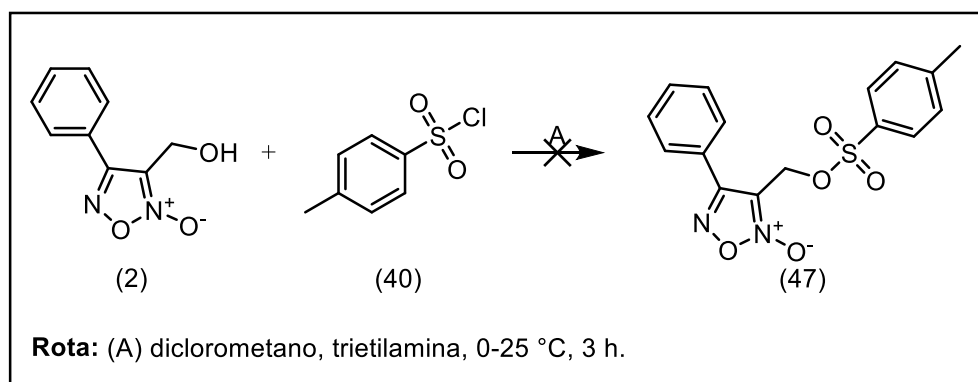
A próxima etapa de síntese buscou funcionalizar o intermediário furoxânico (**2**), anteriormente descrito, substituindo sua hidroxila (-OH), presente na função álcool, por um melhor grupo abandonador. Esta etapa se faz necessário, uma vez que o íon hidróxido originado pela hidroxila é uma base forte, característica essa que limita seu uso, já que bons grupos abandonadores dão origem a bases conjugadas fracas.

A adição deste novo grupamento permite explorar posteriormente a reação do tipo  $S_N2$  com a ftalimida potássica (**23**), originando alguns dos compostos finais.

Optou-se pela substituição da hidroxila (-OH) pelo grupamento tosil, utilizando o cloreto de p-toluenossulfonila (**40**) (SCHIEFER et al., 2012), este grupo se mostrou mais interessante que a substituição por haletos (p. ex.: cloro), apesar de ambos serem excelentes grupos abandonadores (suas bases conjugadas são extremamente fracas), a síntese com cloreto de p-toluenossulfonila (**40**) mostrou-se mais eficiente.

No entanto, a reação proposta utilizando o reagente (**40**) para obtenção do intermediário (**47**) não ocorreu (Fig. 23). Portanto, optou-se pela formação de um cloreto de alquila utilizando-se cloreto de tionila ( $SOCl_2$ ), como agente clorante.

**Figura 23** - Procedimento geral de síntese para a obtenção do intermediário (**47**), utilizando cloreto de p-toluenossulfonila (**40**).

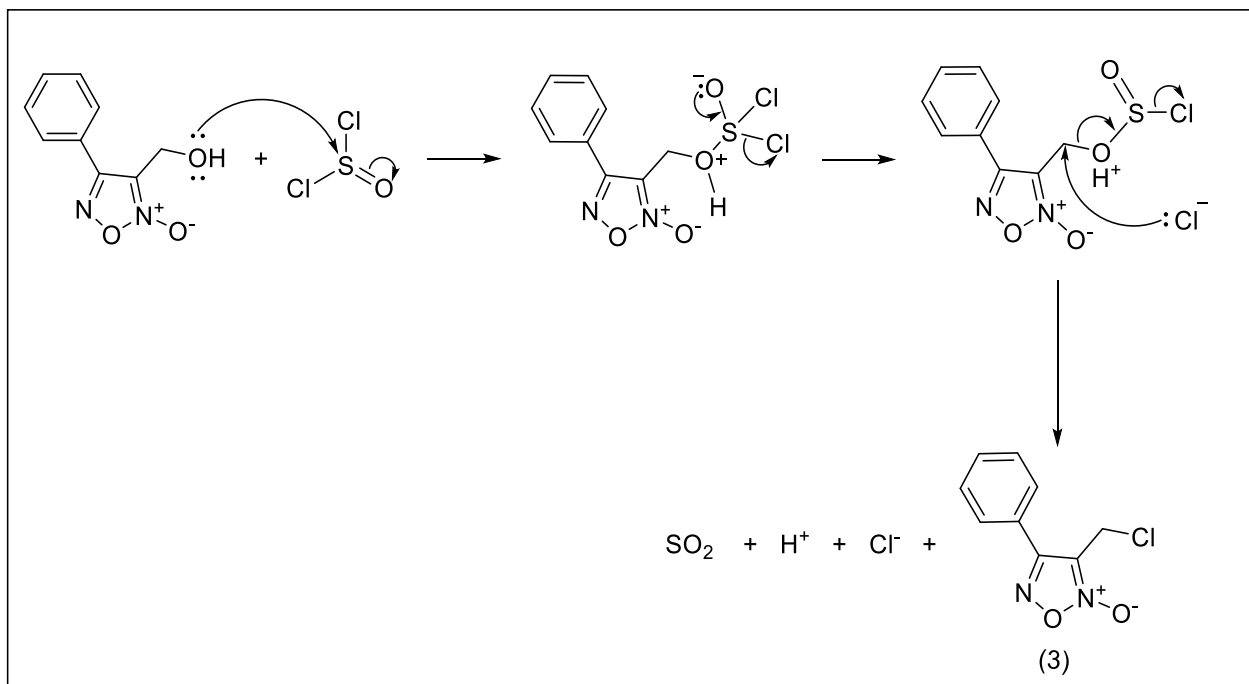


**Fonte:** elaborado pelo autor.

O mecanismo da reação, do tipo  $S_N2$ , para obtenção do haleto de alquila (**3**) tem início com a hidroxila (-OH) da função álcool, atuando como um nucleófilo e atacando o átomo de enxofre do cloreto de tionila, que possui deficiência eletrônica (eletrofílico) por sustentar átomos eletronegativos como cloro e oxigênio. Na etapa subsequente o próprio íon cloreto, atuando como um nucleófilo, pode então efetuar a substituição do tipo  $S_N2$ , ocorrendo o

ataque ao átomo do carbono metilênico. Na última etapa ocorre a eliminação do grupo abandonador, que se decompõe em dióxido de enxofre e ácido clorídrico (SMITH; MARCH, 2007) (Fig. 24).

**Figura 24** - Mecanismo de reação para obtenção do derivado furoxânico (3) utilizando cloreto de tionila.



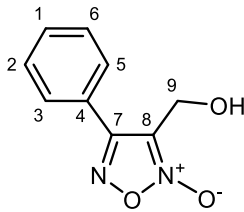
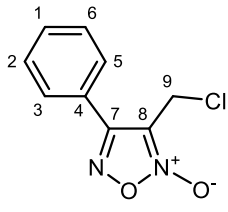
**Fonte:** adaptado de CLAYDEN, 2001; SMITH; MARCH, 2007.

O intermediário (3) foi purificado por meio de coluna cromatográfica, a substância foi obtida como um pó de coloração amarelo. A reação apresentou rendimento final de 60%. A caracterização estrutural do intermediário (3) foi realizada por RMN de <sup>1</sup>H, as atribuições dos deslocamentos químicos são apresentadas na tabela 2.

Uma vez obtido o espectro de RMN de <sup>1</sup>H foi possível observar o deslocamento químico em δ 4,60 ppm, referente aos hidrogênios metilênicos (-CH<sub>2</sub>-) (posição 9; 2H; s), também observa-se os hidrogênios fenílicos em δ 7,81-7,77 ppm (posição 3 e 5; 2H; m) e δ 7,62-7,56 ppm (posição 1, 2 e 6; 3H; m). A diferença no deslocamento dos hidrogênios metilênicos (-CH<sub>2</sub>-), posição 9, entre os intermediários furoxânicos (3) e (2), é um importante parâmetro de comparação entre as duas moléculas. O intermediário (2) apresentou deslocamento de δ 4,74 ppm, enquanto que no intermediário (3) o deslocamento ocorre em δ 4,60 ppm, o resultado obtido é esperado uma vez que o átomo de oxigênio é mais

eletronegativo que o átomo de cloro, presente no intermediário **(3)**, portanto menor será a densidade eletrônica no entorno dos átomos de hidrogênio, como resultado o deslocamento químico aparece em uma região de maior frequência no espectro.

**Tabela 2** - Deslocamentos químicos e multiplicidade das moléculas **(2)** e **(3)** no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

	 <b>Molécula (2)</b>	 <b>Molécula (3)</b>
<b>Posição</b>	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^1\text{H}$
1	7,58-7,56 (m)	7,62-7,56 (m)
2	7,58-7,56 (m)	7,62-7,56 (m)
3	7,85-7,81 (m)	7,81-7,77 (m)
4	-	-
5	7,85-7,81 (m)	7,81-7,77 (m)
6	7,58-7,56 (m)	7,62-7,56 (m)
7	-	-
8	-	-
9	4,74 (s)	4,60 (s)

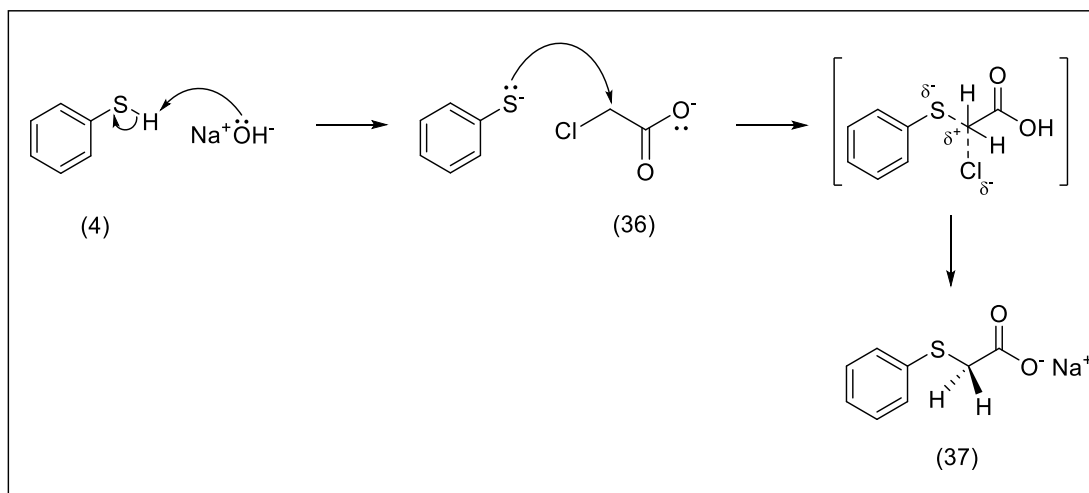
**Fonte:** dados da pesquisa.

#### 5.1.1.2 Síntese dos intermediários furoxânicos **(6 a-b)** e **(7 a-b)**

Para obtenção dos intermediários **(6a-b)** e **(7a-b)**, foram necessárias várias etapas de síntese. A primeira destas etapas leva a síntese de um tioéter, baseando-se na síntese de Williamson. Partiu-se da reação entre o tiofenol **(4)** e o ácido cloroacético **(36)**, na presença de hidróxido de sódio (NaOH), ao final desta etapa obteve-se o intermediário **(37)**, ácido feniltioacético. O mecanismo de síntese (Fig. 25) tem início com a perda do próton presente no grupo tiol na molécula do tiofenol **(4)** leva a formação do ânion tiofenóxido, um bom nucleófilo, o ânion formado ataca o carbono ( $\text{sp}^3$ ) do ácido cloroacético **(36)**, diretamente ligado ao átomo de cloro, devido a sua carga parcial positiva, em uma reação do tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$ . Na

etapa seguinte da reação há a formação de um estado intermediário, que depois da saída do íon cloreto leva à formação do produto desejado (**37**).

**Figura 25** - Mecanismo de reação via  $S_N2$  para obtenção do intermediário (**37**).



**Fonte:** adaptado de SMITH; MARCH, 2007; SANTOS, 2009.

Na etapa final de síntese, o produto foi obtido como um pó de cor branca e rendimento de 86%. A identificação do intermediário (**37**) foi realizada por RMN de  $^1H$ , as atribuições dos deslocamentos podem ser vistos na tabela 3.

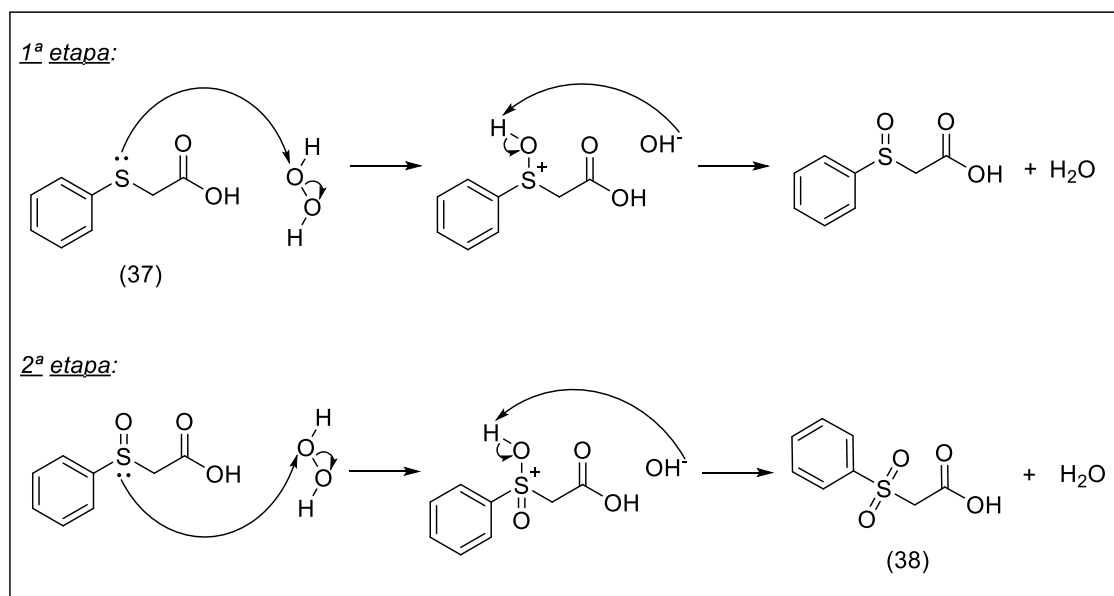
Segundo Santos (2009), o deslocamento químico dos átomos de hidrogênio do carbono metilênico ( $-CH_2-$ ) do ácido cloroacético (**36**) aparece em  $\delta$  4,32 ppm. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios ligados ao carbono metilênico no intermediário (**37**) aparecem em  $\delta$  3,69 ppm (posição 7; 2H; s), a alteração no deslocamento químico do produto de síntese ocorre devido a menor eletronegatividade do átomo de enxofre em relação ao átomo de cloro presente no reagente (**36**). A presença do átomo de enxofre blinda os hidrogênios metilênicos do intermediário (**37**), fazendo com que o sinal apareça em uma posição de menor frequência do espectro. Ainda é possível observar a presença dos deslocamentos químicos referentes aos demais átomos presentes na molécula assim como a integração no número de hidrogênios presentes coincidem com o esperado.

A próxima etapa de síntese teve como objetivo a oxidação do intermediário (**37**), convertendo a função sulfeto para uma função sulfona, o produto final de síntese é o ácido fenilsulfonilacético (**38**). Utilizou-se nesta reação peróxido de hidrogênio 30% ( $H_2O_2$ ) em meio contendo ácido acético. O mecanismo sintético para obtenção do intermediário (**38**)



(Fig. 26) foi dividido em duas etapas, na primeira ocorre à formação do grupamento sulfóxido. Na segunda etapa, o mesmo procedimento ocorre, formando o grupamento sulfona. A reação apresentou rendimento de 94%.

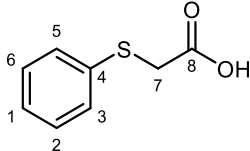
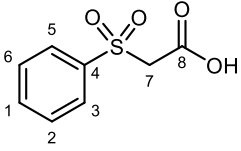
**Figura 26** - Mecanismo de reação para obtenção do intermediário (38).



Fonte: adaptado de SMITH; MARCH, 2007.

A identificação por RMN de  $^1\text{H}$  (tabela 3) mostra que os deslocamentos químicos dos hidrogênios do carbono metilênico ( $-\text{CH}_2-$ ) estão em  $\delta$  4,15 ppm (posição 7; 2H; s), comparando-se com o ácido feniltioacético (37), o deslocamento dos hidrogênios, na mesma posição, estão em  $\delta$  3,69 ppm, a mesma mudança na posição dos deslocamentos podem ser observados em relação aos hidrogênios aromáticos. A diferença ocorre devido aos oxigênios da sulfona desprotegem os hidrogênios do composto (38), ácido (fenilsulfonyl)acético. Juntamente com os demais deslocamentos químicos e a integração no número de hidrogênios observados no espectro obtido para o intermediário (38), entende-se que a molécula obtida corresponde ao produto de síntese proposto.

**Tabela 3** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas **(37)** e **(38)** no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

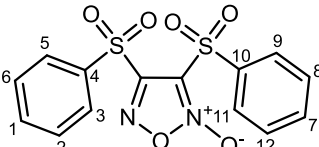
		
	<b>Molécula (37)</b>	<b>Molécula (38)</b>
<b>Posição</b>	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^1\text{H}$
1	7,28-7,24 (m)	7,73-7,68 (t)
2	7,36-7,30 (m)	7,62-7,57 (t)
3	7,45-7,42 (m)	7,98-7,96 (d)
4	-	-
5	7,45-7,42 (m)	7,98-7,96 (d)
6	7,36-7,30 (m)	7,62-7,57 (t)
7	3,69 (s)	4,15 (s)
8	-	-

**Fonte:** dados da pesquisa.

Após a obtenção do ácido (fenilsulfonil)acético **(38)**, seguiu-se a reação proposta por Farrar (1964), utilizando-se ácido acético glacial e ácido nítrico 98% ( $\text{HNO}_3$ ), para se obter o intermediário furoxânico **(5)**. Não há relatos na literatura do mecanismo pelo qual esta reação ocorre. O produto final desta síntese foi obtido após recristalização como um sólido e apresentou rendimento de 37%.

As atribuições dos deslocamentos químicos obtidos no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  para o intermediário **(5)** (tabela 4), somente é possível identificar a presença de deslocamentos químicos na região comum aos hidrogênios aromáticos e heteroaromáticos (9,0 a 6,0 ppm), indicando a ausência de hidrogênios alifáticos neste espectro, como era possível identificar no intermediário **(38)**, na qual se observa sinal em  $\delta$  4,15 ppm. Os deslocamentos químicos dos hidrogênios posicionados nas posições 11 e 9 apresentam variação em relação ao deslocamento dos hidrogênios nas posições 3 e 5 devido a presença do *N*-óxido, desprotegendo estes hidrogênios.

**Tabela 4** - Deslocamentos químicos e multiplicidades do intermediário (**5**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .



**Molécula (5)**

Posição	$\delta$ $^1\text{H}$
1	7,97-7,92 (m)
2	7,82-7,71 (m)
3	8,13-8,10 (dd)
4	-
5	8,13-8,10 (dd)
6	7,82-7,71 (m)
7	7,97-7,92 (m)
8	7,82-7,71 (m)
9	7,92-7,89 (m)
10	-
11	7,92-7,89 (m)
12	7,82-7,71 (m)

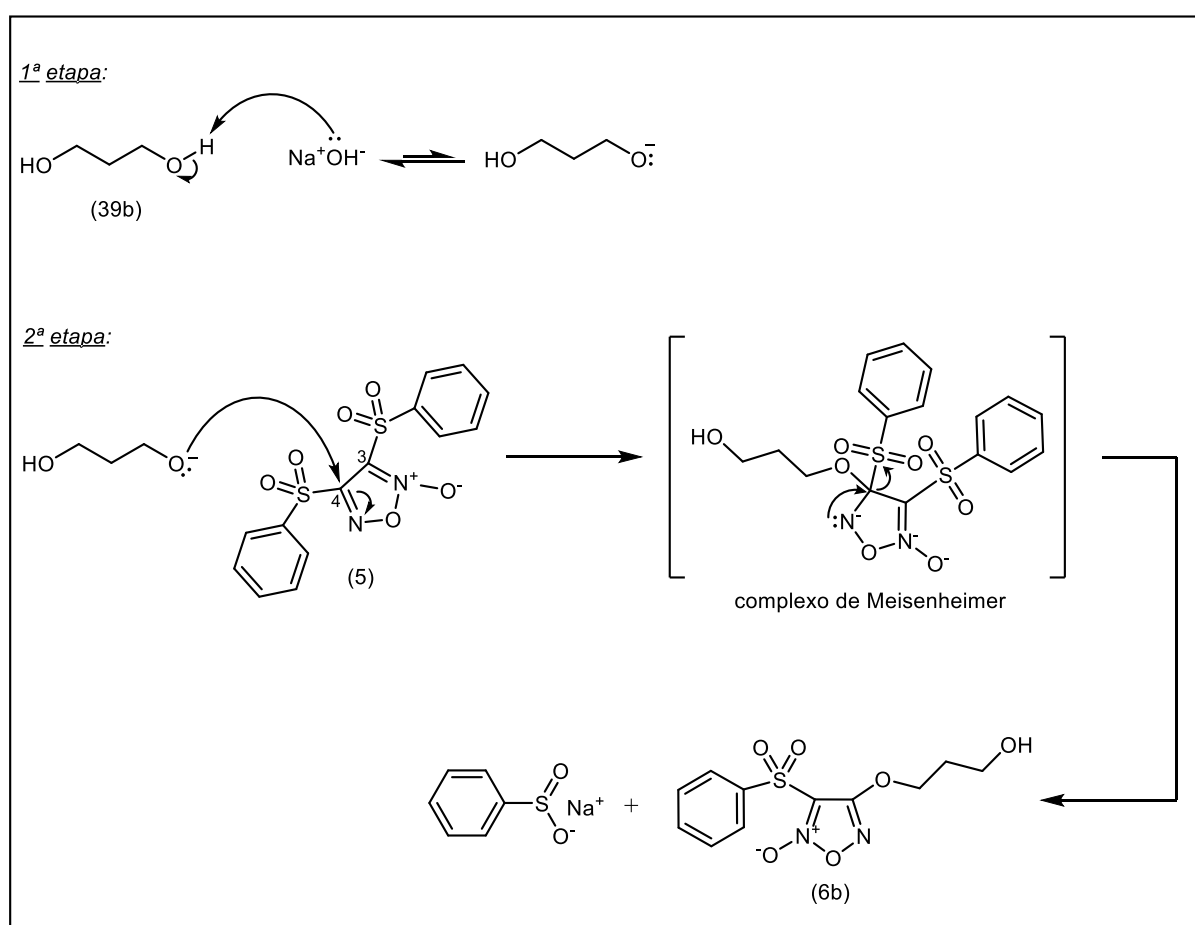
**Fonte:** dados da pesquisa.

Para a obtenção dos compostos (**6a-b**) reagiu-se o intermediário (**5**) com os reagentes 1,2-etanodiol (**39a**) ou 1,3-propanodiol (**39b**) em meio básico, de acordo com metodologia descrita por Cena, et al.; (2001). Em meio contendo bases fortes, como o hidróxido de sódio (NaOH), os reagentes (**39a-b**) perdem seus próton do grupamento álcool (R-OH), formando o íon alcóxido (R-O<sup>-</sup>), um nucleófilo forte. Este então reage com o carbono heteroaromático, e posteriormente elimina a um dos grupos sulfonilbenzeno.

Devido a presença de heteroátomos no anel furoxânico, a densidade eletrônica nos carbonos C3 e C4 está reduzida, permitindo uma maior reatividade na presença de nucleófilos. Juntamente a presença de substituintes, considerados bons grupos abandonadores, os furoxanos são passíveis de sofrer reação de substituição nucleofílica aromática (S<sub>N</sub>Ar). O mecanismo para obtenção do intermediário (**6a-b**) tem início com a fase de adição, etapa lenta, nesta etapa o ataque nucleofílico leva ao rompimento da ligação  $\pi$  ( $\pi$ ) e delocalização

do par de elétrons, que passa a ser estabilizado pelo átomo de nitrogênio. A etapa seguinte, uma eliminação, etapa rápida, com a formação do complexo de Meisenheimer (Fig. 27), quando a aromaticidade é reestabelecida o grupo abandonador é eliminado (DUTRA, 2013). Ao término da reação os produtos foram purificados por cromatografia e apresentaram-se como sólidos amorfos de coloração branca, o rendimento obtido foi de 30% para a molécula **(6a)** e 58% para a molécula **(6b)**.

**Figura 27** – Mecanismo de síntese para obtenção do intermediário **(6b)**.

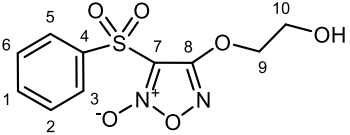
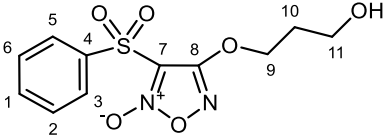


Fonte: elaborado pelo autor.

Para os intermediários furoxânicos **(6a-b)** foi realizada caracterização utilizando RMN de <sup>1</sup>H, as atribuições dos deslocamentos químicos estão dispostos na tabela 5. Pode-se observar nos espectros obtidos, a presença de sinais referentes a hidrogênios aromáticos e alifáticos, sendo que o produto obtido na síntese anterior, o intermediário **(5)**, somente apresentava hidrogênios aromáticos. Ainda é possível evidenciar a presença de um hidrogênio

com multiplicidade para quintupeto em  $\delta$  2,17-2,09 ppm na molécula (**6b**), este mesmo sinal não se observa na molécula (**6a**), evidenciando a diferença entre os compostos. Outro fator que indica a obtenção das moléculas pretendidas é a integração dos hidrogênios, que coincide com o esperado.

**Tabela 5** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**6a-b**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

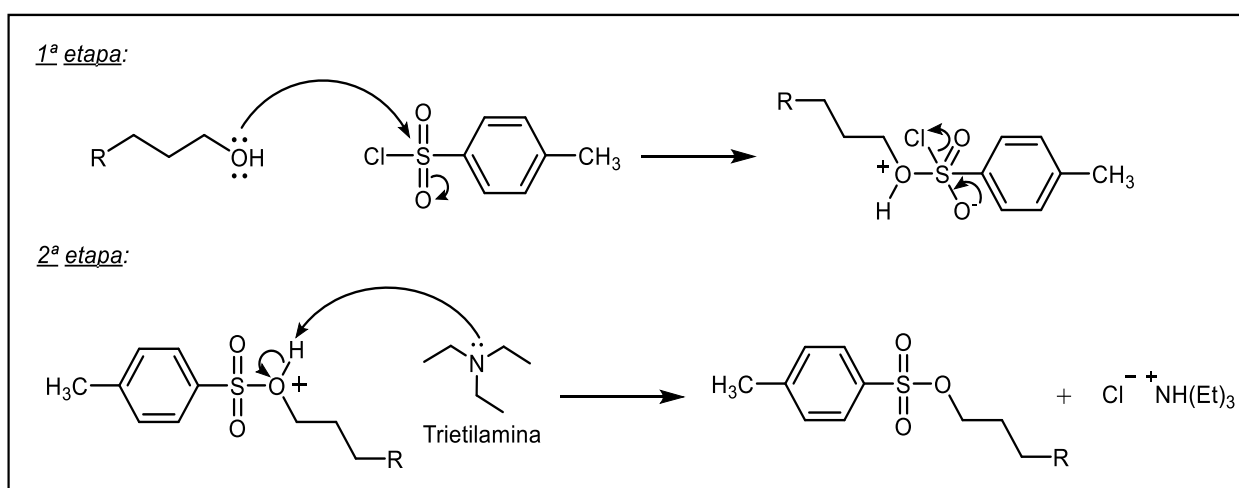
		
	<b>Molécula (6a)</b>	<b>Molécula (6b)</b>
<b>Posição</b>	<b><math>\delta</math> <math>^1\text{H}</math></b>	<b><math>\delta</math> <math>^1\text{H}</math></b>
1	7,80-7,75 (tt)	7,79-7,74 (tt)
2	7,66-7,61 (dt)	7,64-7,59 (m)
3	8,09-8,06 (m)	8,06-8,04 (m)
4	-	-
5	8,09-8,06 (m)	8,06-8,04 (m)
6	7,66-7,61 (dt)	7,64-7,59 (m)
7	-	-
8	-	-
9	4,56-4,53 (t)	4,62-4,58 (t)
10	4,06-4,03 (t)	2,17-2,09 (q)
11	-	3,90-3,86 (t)

**Fonte:** dados da pesquisa.

A próxima etapa de síntese buscou funcionalizar os intermediários furoxânicos (**6a-b**) previamente obtidos, substituindo a hidroxila (-OH) presente na função álcool pelo grupamento tosil, utilizando o cloreto de p-toluenossulfonila (**40**), adicionando assim um bom grupo abandonador à molécula. Esta nova etapa de reação teve como objetivo explorar posteriormente a reação do tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  com a ftalimida potássica (**23**), originando alguns dos compostos finais.

O mecanismo para a reação (Fig. 28) pode ser dividido em duas etapas, inicialmente um dos pares de elétrons livres do oxigênio da hidroxila, ataca o átomo de enxofre do reagente (**40**), uma vez que este possui dipolo positivo ( $\delta^+$ ), devido à alta eletronegatividade dos átomos de oxigênio ligados a ele. Há então a formação de um complexo intermediário, que acaba com eliminação do átomo de cloro, assim que ocorre a recomposição da ligação *pi* ( $\pi$ ) entre o átomo de oxigênio e o átomo de enxofre. No segundo passo do mecanismo, a trietilamina, uma base forte, remove o próton ligado ao átomo de oxigênio, resultando dos produtos pretendidos (**7a-b**). Os produtos obtidos foram purificados em coluna cromatográfica, foram obtidos como sólidos de coloração branca e rendimento de 78 e 72%, para o composto (**7a**) e (**7b**), respectivamente.

**Figura 28** - Mecanismo de reação para obtenção do derivado furoxânico (**7a-b**).

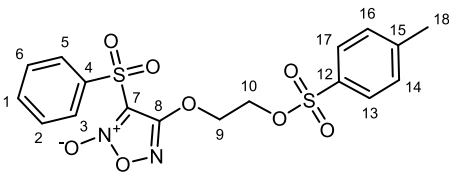
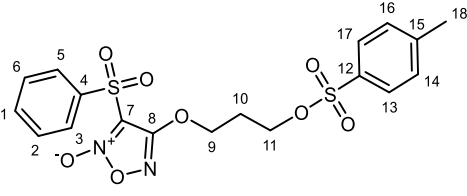


**Fonte:** elaborado pelo autor.

A caracterização estrutural dos intermediários (**7a-b**) foi feita com base no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , os resultados estão dispostos na tabela 6. Assim como foi observado para os intermediários furoxânicos (**6a-b**), é possível observar a presença de um quintupletto em  $\delta$  2,25-2,17 ppm na molécula (**7b**), referente a posição 10, que não se observa na molécula (**7a**), evidenciando a diferença entre os compostos. Nota-se que houve um aumento no número de deslocamentos químicos, sinais estes referentes ao grupamento tosil. Ainda é possível observar alterações nos valores referentes às posições 10 e 11, nas moléculas (**7a**) e (**7b**) respectivamente, quando comparadas as moléculas (**6a**) e (**6b**). Os sinais para estas posições apresentam valores maiores, ou seja, deslocados para a região de maior frequência

do espectro, indicando que os átomos de hidrogênio nestas posições estão menos blindados, isso ocorre devido à presença do grupamento sulfonil.

**Tabela 6** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**7a-b**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

			
Molécula ( <b>7a</b> )		Molécula ( <b>7b</b> )	
Posição	$\delta$ $^1\text{H}$		$\delta$ $^1\text{H}$
1	7,77-7,75 (m)		7,77-7,74 (m)
2	7,83-7,80 (m)		7,81-7,78 (m)
3	8,08-8,05 (m)		8,05-8,02 (m)
4	-		-
5	8,08-8,05 (m)		8,05-8,02 (m)
6	7,83-7,80 (m)		7,81-7,78 (m)
7	-		-
8	-		-
9	4,62-4,59 (m)		4,44-4,40 (t)
10	4,43-4,40 (m)		2,25-2,17 (q)
11	-		4,29-4,25 (t)
12	-		-
13	7,67-7,62 (m)		7,66-7,61 (m)
14	7,38-7,35 (d)		7,34-7,31 (d)
15	-		-
16	7,38-7,35 (d)		7,34-7,31 (d)
17	7,67-7,62 (m)		7,66-7,61 (m)
18	2,45 (s)		2,43 (s)

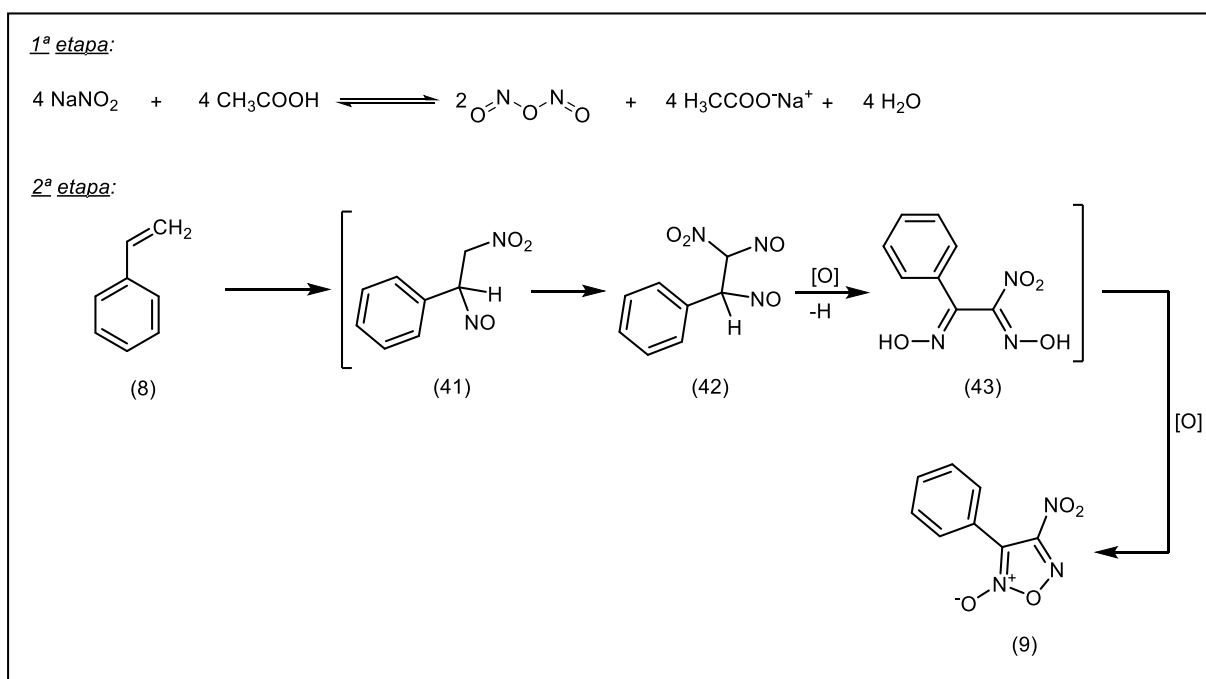
Fonte: dados da pesquisa.

### 5.1.1.3 Síntese dos intermediários furoxânicos (10a-b) e (11a-b)

Para a síntese dos intermediários (10a-b) e (11a-b) foi necessário passar por algumas etapas de síntese. Na primeira destas etapas utilizou o procedimento sintético descrito por Kunai, et al.; (1990), neste partiu-se dos reagentes estireno (8) e nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ), em meio contendo ácido acético e ácido clorídrico, ao final desta etapa obteve-se o intermediário (9), purificado por coluna cromatográfica o produto apresentou-se como um sólido amarela e com rendimento de 64%.

O mecanismo de síntese (Fig. 29) não se está completamente elucidado, porém acredita-se tem início com a formação do trióxido de nitrogênio ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ) gerado a partir do nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) em meio ácido, em seguida os elétrons  $\pi$  ( $\pi$ ) da dupla ligação ( $\text{C}=\text{C}$ ) do estireno (8) atacam o trióxido de nitrogênio ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ), levando a obtenção do intermediário (41). Em seguida, o carbono metilênico do intermediário (41) é nitrosado sob ação do trióxido de nitrogênio ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ) resultando em um derivado dinitroso (42). Na sequência ocorre uma desidrogenação com isomerização simultânea de ambos os grupos nitroso (43), que são oxidadas resultando no intermediário (9) sob a ação dos mesmos óxidos de nitrogênio (FERSHTAT et al., 2014).

**Figura 29** - Esquema reacional para a formação do intermediário furoxânico (9).



Fonte: adaptado de FERSHTAT et al., 2014.

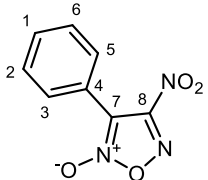
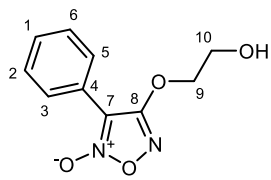
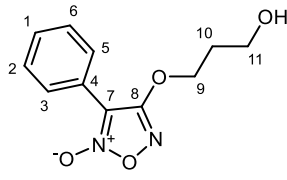


A análise para determinação estrutural do intermediário (**9**) foi realizada por RMN de  $^1\text{H}$  (tabela 7), é possível observar a presença somente de deslocamento químicos na região do espectro referentes aos hidrogênios aromáticos  $\delta$  7,61-7,57 ppm (posições 1, 2, 3, 5 e 6; 5H; m), observa-se ainda que a integração no número de hidrogênios presentes na molécula coincide com o esperado. Também se observa a ausência de deslocamentos químicos referente aos hidrogênios presentes na dupla ligação do estireno (**8**) indicando que houve a formação da molécula proposta.

Na etapa seguinte de síntese buscou-se a obtenção dos compostos (**10a-b**), partindo-se do intermediário (**9**), em uma reação de  $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ , utilizando 1,2-etanodiol (**39a**) ou 1,3-propanodiol (**39b**). O procedimento utilizado foi o mesmo já descrito para a obtenção das moléculas (**6a-b**), a única alteração realizada foi a substituição do hidróxido de sódio (NaOH) pela base 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU), de pKa 12, para remover os prótons da hidroxila (-OH) dos reagentes (**39a-b**). A substituição da base, com relação ao hidróxido utilizado na síntese dos intermediários (**6a-b**), ocorreu para buscar melhorar o rendimento da reação, uma vez que o DBU não é um bom nucleófilo e sabe-se que furoxanos são instáveis na presença de bases nucleofílicas (MELO, 2014). O mecanismo de síntese para estes intermediários é semelhante ao demonstrado para os intermediários (**6a-b**) (Fig. 27). Os intermediários (**10a-b**) foram obtidos como sólidos de coloração amarela e rendimento de 47 e 60% respectivamente.

A caracterização estruturas dos intermediários (**10a-b**) foi realizada utilizando RMN de  $^1\text{H}$ , as atribuições podem ser observadas na tabela 7. Determinaram-se os deslocamentos químicos pertencentes às porções aromáticas e alifáticas dos intermediários (**10a-b**), pode-se observar também que a integração para o número de hidrogênios corresponde a molécula proposta. Observa-se a presença de um quintupletto em  $\delta$  2,18 ppm, na molécula (**10b**), referente ao hidrogênio na posição 10, sinal este não observado na molécula (**10a**) evidenciando a diferença entre os compostos. Em comparação a molécula (**9**), observa-se a presença de deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios alifáticos, novamente evidenciando a formação dos produtos de interesse.

**Tabela 7** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**10a-b**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

			
	<b>Molécula (9)</b>	<b>Molécula (10a)</b>	<b>Molécula (10b)</b>
<b>Posição</b>	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^1\text{H}$
1	7,61-7,57 (m)	7,45-7,54 (m)	7,54-7,46 (m)
2	7,61-7,57 (m)	7,45-7,54 (m)	7,54-7,46 (m)
3	7,61-7,57 (m)	8,10-8,13 (dd)	8,10-8,13 (dd)
4	-	-	-
5	7,61-7,57 (m)	8,10-8,13 (dd)	8,10-8,13 (dd)
6	7,61-7,57 (m)	7,45-7,54 (m)	7,54-7,46 (m)
7	-	-	-
8	-	-	-
9	-	4,64 (t)	4,66 (t)
10	-	4,10 (t)	2,18 (q)
11	-	-	3,88 (t)

**Fonte:** dados da pesquisa.

A próxima etapa de síntese, para obtenção dos intermediários (**11a-b**), buscou funcionalizar os intermediários furoxânicos (**10a-b**) previamente obtidos, substituindo suas hidroxilas (-OH) presente na função álcool pelo grupamento tosil, utilizando o cloreto de p-toluenossulfonila (**40**), bom grupo abandonador. Esta nova etapa de reação teve como objetivo explorar posteriormente a reação do tipo  $\text{S}_{\text{N}}2$  com a ftalimida potássica (**23**), originando alguns dos compostos finais. O procedimento de síntese, assim como o mecanismo reacional são os mesmos previamente descritos para os intermediários (**7a-b**) (Fig. 28). Os produtos obtidos foram purificados em coluna cromatográfica, foram obtidos como sólidos de coloração branca e rendimento de 50 e 83%, para o composto (**11a**) e (**11b**), respectivamente.

Os intermediários foram caracterizados utilizando RMN de  $^1\text{H}$ , as atribuições podem ser observadas na tabela 8. Assim como foi observado para os intermediários furoxânicos (**10a-b**), é possível observar a presença de um quintuplo em  $\delta$  2,30-2,22 ppm na molécula

(**11b**), referente a posição 10, que não se observa na molécula (**11a**), evidenciando a diferença entre os compostos. Nota-se que houve um aumento no número de deslocamentos químicos, sinais estes referentes ao grupamento tosíl. Ainda é possível observar alterações nos valores referentes as posições 10 e 11, nas moléculas (**11a**) e (**11b**) respectivamente, quando comparadas as moléculas (**10a**) e (**10b**). Os sinais para estas posições apresentam valores maiores, ou seja, deslocados para a região de maior frequência, indicando que os átomos de hidrogênio nestas posições estão menos blindados, isso ocorre devido à presença do grupamento sulfonil.

**Tabela 8** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**11a-b**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

Posição	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^1\text{H}$
1	7,52-7,49 (m)	7,50-7,48 (m)
2	7,52-7,49 (m)	7,50-7,48 (m)
3	8,08-8,05 (m)	8,02-7,98 (m)
4	-	-
5	8,08-8,05 (m)	8,02-7,98 (m)
6	7,52-7,49 (m)	7,50-7,48 (m)
7	-	-
8	-	-
9	4,70-4,67 (m)	4,52-4,48 (t)
10	4,54-4,48 (m)	2,30-2,22 (q)
11	-	4,27-4,24 (t)
12	-	-
13	7,78-7,75 (d)	7,75-7,72 (d)
14	7,26-7,23 (d)	7,22-7,20 (d)
15	-	-
16	7,26-7,23 (d)	7,22-7,20 (d)
17	7,78-7,75 (d)	7,75-7,72 (d)
18	2,40 (s)	2,34 (s)

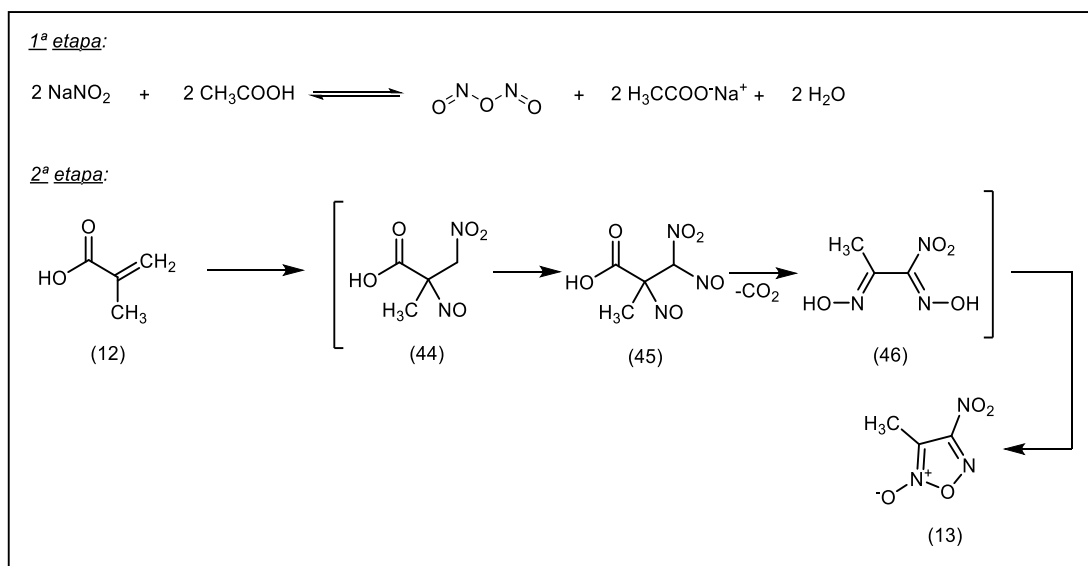
**Fonte:** dados da pesquisa.

#### 5.1.1.4 Síntese dos intermediários furoxânicos (14a-b) e (15a-b)

Para obter o intermediário furoxânico (**13**) partiu-se da reação do ácido metacrílico (**12**) com nitrito de sódio ( $\text{NaNO}_2$ ) em meio contendo ácido sulfúrico 60% ( $\text{H}_2\text{SO}_4$ ). O

mecanismo reacional (Fig. 30) não está completamente elucidado, porém acredita-se que este seja semelhante proposto por Fershtat e colaboradores (2014) (FERNANDEZ, 2016).

**Figura 30** - Esquema proposto para formação do derivado furoxânico (**13**).



**Fonte:** adaptado de FERSHTAT et al., 2014 e FERNANDEZ, 2016.

O mecanismo de síntese tem início com a formação do trióxido de nitrogênio (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) gerado a partir do nitrito de sódio (NaNO<sub>2</sub>) em meio ácido, em seguida os elétrons *pi* ( $\pi$ ) da dupla ligação (C=C) do ácido metacrílico (**12**) atacam o trióxido de nitrogênio (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>), levando a obtenção do intermediário (**44**). Em seguida, o carbono metilênico do intermediário (**44**) é nitrosado sob ação do trióxido de nitrogênio (N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) resultando em um derivado dinitroso (**45**). Na sequência ocorre uma descarboxilação com isomerização simultânea de ambos os grupos nitroso (**46**), que são oxidadas resultando no intermediário (**13**) sob a ação dos mesmos óxidos de nitrogênio (FERSHTAT et al., 2014). O produto obtido foi purificado por recristalização resultando em um sólido branco cristalino, com rendimento de 35%.

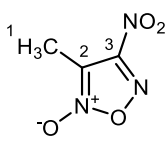
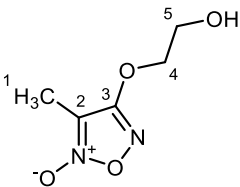
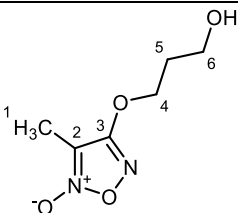
A caracterização da molécula foi realizada utilizando RMN de <sup>1</sup>H, (tabela 9), observa-se a presença de um único deslocamento químico em  $\delta$  2,51 ppm (posição 1; 3H; s), referente a metila (-CH<sub>3</sub>). Devido à ausência de outros sinais de hidrogênio, é possível afirmar que o produto de interesse para esta reação foi obtido.

Na próxima etapa de síntese buscou-se a obtenção dos compostos (**14a-b**), partindo-se do intermediário (**13**), em uma reação de S<sub>N</sub>Ar, utilizando 1,2-etanodiol (**39a**) ou 1,3-propanodiol (**39b**). O procedimento utilizado foi o mesmo já descrito para a obtenção das

moléculas (**6a-b**), a única alteração realizada foi a substituição do hidróxido de sódio (NaOH) pela base DBU, para remover os prótons da hidroxila (-OH) dos reagentes (**39a-b**), o motivo da substituição das bases é o mesmo já descrito anteriormente para os intermediários (**10a-b**). O mecanismo de síntese para estes intermediários é semelhante ao demonstrado para os intermediários (**6a-b**) (Fig. 27). Os produtos obtidos nas reações foram purificados por cromatografia utilizando o equipamento Isolera™ Prime, as moléculas apresentaram aspecto líquido de coloração amarela, também tiveram rendimento de 28% para o intermediário (**14a**) e 47% para o intermediário (**14b**).

A caracterização estrutural dos intermediários (**14a-b**) foi realizada utilizando RMN de  $^1\text{H}$ , as atribuições podem ser observadas na tabela 9. Somente foram constatados deslocamentos químicos para hidrogênios alifáticos, em ambos os intermediários, pode-se observar também que a integração para o número de hidrogênios corresponde as moléculas propostas. Observa-se a presença de um quintupeto em  $\delta$  2,12-2,10 ppm, na molécula (**14b**), referente ao hidrogênio na posição 5, sinal este não observado na molécula (**14a**) evidenciando a diferença entre os intermediários. Em comparação a molécula (**13**), observa-se a presença de novos deslocamentos químicos referentes aos hidrogênios alifáticos, novamente evidenciando a formação dos produtos de interesse.

**Tabela 9** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**13**) e (**14a-b**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

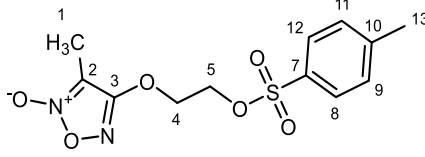
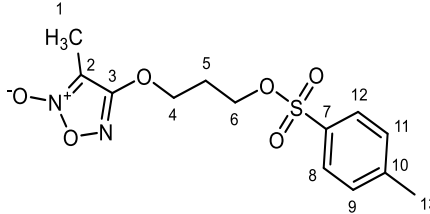
			
	<b>Molécula (13)</b>	<b>Molécula (14a)</b>	<b>Molécula (14b)</b>
<b>Posição</b>	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^1\text{H}$
1	2,51 (s)	2,13 (s)	2,12-2,10 (m)
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	4,51-4,48 (m)	4,51-4,50 (t)
5	-	4,03-4,00 (m)	2,12-2,10 (m)
6	-	-	3,84-3,80 (t)

**Fonte:** dados da pesquisa.

A próxima etapa de síntese, para obtenção dos intermediários (**15a-b**), buscou funcionalizar os intermediários furoxânicos (**14a-b**) previamente obtidos, substituindo suas hidroxilas (-OH) presente na função álcool pelo grupamento tosil, utilizando o cloreto de p-toluenossulfonila (**40**), adicionando assim um bom grupo abandonador à molécula. Esta nova etapa de reação teve como objetivo explorar posteriormente a reação do tipo SN<sub>2</sub> com a ftalimida potássica (**23**), originando alguns dos compostos finais. O procedimento de síntese, assim como o mecanismo reacional são os mesmos previamente descritos para os intermediários (**7a-b**) (Fig. 28). Os produtos obtidos foram purificados em coluna cromatográfica utilizando o equipamento Isolera™ Prime, foram obtidos como sólidos de coloração branca e rendimento de 43 e 60%, para o composto (**15a**) e (**15b**), respectivamente.

Assim como foi observado para os intermediários furoxânicos (**14a-b**), é possível observar a presença de um quintuplete em  $\delta$  2,21-2,14 ppm na molécula (**15b**), referente a posição 5, que não se observa na molécula (**15a**), evidenciando a diferença entre os compostos. Nota-se que houve um aumento no número de deslocamentos químicos, sinais estes referentes ao grupamento tosil. Ainda é possível observar alterações nos valores referentes as posições 5 e 6, nas moléculas (**15a**) e (**15b**) respectivamente, quando comparadas as moléculas (**14a**) e (**14b**). Os sinais para estas posições apresentam valores maiores, ou seja, deslocados para a região de maior frequência, indicando que os átomos de hidrogênio nestas posições estão menos blindados, isso ocorre devido a presença do grupamento sulfonil, além de ser possível observar a presença de deslocamentos químicos de hidrogênios aromáticos, não presente nos intermediários (**14a-b**).

**Tabela 10** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**15a-b**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

		
	<b>Molécula (15a)</b>	<b>Molécula (15b)</b>
<b>Posição</b>	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^1\text{H}$
1	2,05 (s)	2,01 (s)
2	-	-
3	-	-
4	4,55-4,52 (m)	4,40-4,36 (t)
5	4,41-4,39 (m)	2,21-2,14 (q)
6	-	4,22-4,18 (t)
7	-	-
8	7,81-7,78 (d)	7,79-7,76 (d)
9	7,37-7,34 (d)	7,34-7,31 (d)
10	-	-
11	7,37-7,34 (d)	7,34-7,31 (d)
12	7,81-7,78 (d)	7,79-7,76 (d)
13	2,46 (s)	2,44 (s)

**Fonte:** dados da pesquisa.

### 5.1.2 Síntese dos intermediários ftalimídicos

#### 5.1.2.1 Síntese dos intermediários ftalimídicos (18a-c)

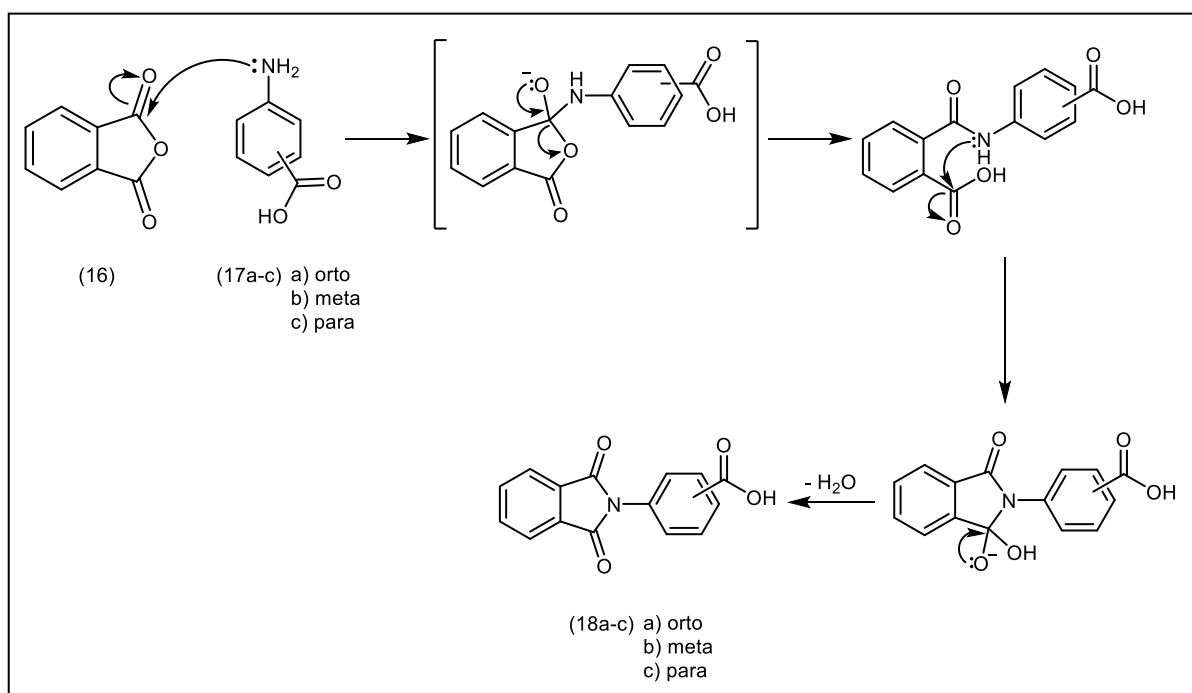
Os intermediários ftalimídicos (**18a-c**) foram obtidos pela síntese entre o anidrido ftálico (**16**) e os ácidos orto (**17a**), meta (**17b**) e para (**17c**) aminobenzóicos, em meio contendo ácido acético glacial (FURNISS et al., 1991; LIMA et al., 2002). Os produtos foram obtidos com rendimentos de 59% para a molécula (**18a**), 79% para a molécula (**17b**) e 87% para a molécula (**18c**). O menor rendimento obtido para a molécula (**18a**) deve-se ao maior impedimento estérico dado pela presença da função ácido carboxílico (-COOH) na posição



orto, também há a possibilidade de ligações de hidrogênio intramolecular, o que poderia explicar sua menor reatividade (SANTOS, 2009).

O mecanismo da reação para a síntese dos compostos (**18a-c**) tem início com o ataque do par de elétrons não ligantes do nitrogênio amídico dos reagentes (**17a-c**) a um dos carbonos carbonílicos do anidrido ftálico (**16**), que possui carga parcial positiva ( $\delta^+$ ) devido à eletronegatividade dos átomos de oxigênio ligados eles. Ao final da etapa anterior obtém-se um intermediário tetraédrico, neste ocorre o rompimento de sua ligação  $\pi$  ( $\pi$ ) carbono-oxigênio (C-O) resultando em um grupamento ácido carboxílico (-COOH). A segunda etapa do mecanismo envolve a restauração do anel de cinco membros, que através da ligação entre o nitrogênio da ligação amídica realiza um segundo ataque nucleofílico a carbonila do ácido carboxílico, com a eliminação de uma molécula de água e subsequente restauração da ligação  $\pi$  ( $\pi$ ) (Fig. 31).

**Figura 31** - Mecanismo de reação para obtenção dos intermediários ftalimídicos (**18a-c**).



Fonte: elaborado pelo autor.

A caracterização estrutural dos intermediários (18a-c) foi realizada por RMN de  $^1\text{H}$  (tabela 11), para todas as moléculas só foi possível observar deslocamentos químicos referentes a hidrogênios aromáticos. A diferenciação das moléculas pode ser realizada com

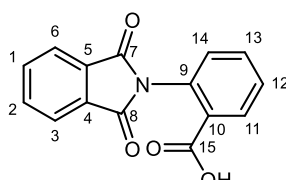
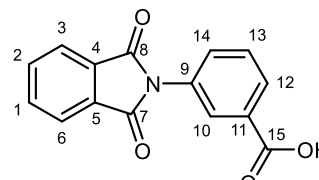
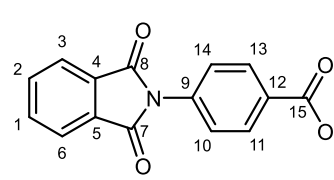
base no sistema aromático ligado ao nitrogênio da função imida, devido as diferentes posições da função ácido carboxílico.

A molécula (18a) apresentou deslocamentos em  $\delta$  8,07-8,04 ppm (posição 11; 1H; dd;  $J_{orto}= 7,8$  Hz /  $J_{meta}= 1,4$  Hz),  $\delta$  7,80-7,75 ppm (posição 12; 1H; td;  $J_{orto}= 7,6$  Hz /  $J_{meta}= 1,6$  Hz),  $\delta$  7,66-7,60 ppm (posição 13; 1H; td;  $J_{orto}=7,6$  Hz /  $J_{meta}=1,3$  Hz) e  $\delta$  7,56-7,53 ppm (posição 14; 1H; dd;  $J_{orto}=7,8$  Hz /  $J_{meta}=1,0$  Hz).

A molécula (18b) apresentou deslocamentos em  $\delta$  8,06 ppm (posição 10; 1H; t;  $J_{meta}= 1,7$  Hz /  $J_{meta}= 1,7$  Hz),  $\delta$  8,01 ppm (posição 12; 1H; t),  $\delta$  7,69-7,67 ppm (posição 13; 1H; t;  $J_{orto}=7,7$  Hz),  $\delta$  7,74-7,71 ppm (posição 14; 1H; dt;  $J_{orto}= 7,91$  Hz /  $J_{meta}= 1,5$  Hz).

Já a molécula (18c) apresentou deslocamentos em  $\delta$  8,10-8,07 ppm (posições 11 e 13; 2H; m),  $\delta$  7,63-7,60 ppm (posições 10 e 14; 2H; m).

**Tabela 11** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (18a-c) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

			
	Molécula (18a)	Molécula (18b)	Molécula (18c)
Posição	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^1\text{H}$
1	8,00-7,91 (m)	7,99-7,89 (m)	8,00-7,90 (m)
2	8,00-7,91 (m)	7,99-7,89 (m)	8,00-7,90 (m)
3	8,00-7,91 (m)	7,99-7,89 (m)	8,00-7,90 (m)
4	-	-	-
5	-	-	-
6	8,00-7,91 (m)	7,99-7,89 (m)	8,00-7,90 (m)
7	-	-	-
8	-	-	-
9	-	-	-
10	-	8,06 (t)	7,63-7,60 (m)
11	8,07-8,04 (dd)	-	8,10-8,07 (m)
12	7,80-7,75 (td)	8,01 (t)	-
13	7,66-7,60 (td)	7,69-7,67 (t)	8,10-8,07 (m)
14	7,56-7,53 (dd)	7,74-7,71 (dt)	7,63-7,60 (m)
15	-	-	-

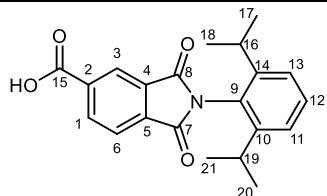
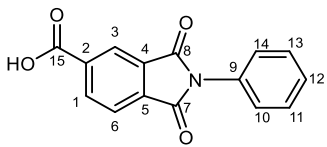
Fonte: dados da pesquisa.

### 5.1.2.1 Síntese dos intermediários ftalimídicos (21a-b)

Para obtenção dos intermediários ftalimídicos (**21a-b**), o processo de síntese adotado foi o mesmo utilizado para os compostos anteriores (**18a-c**), diferindo somente nos reagentes utilizados, partindo-se agora do anidrido 1,2,4-benzenetricarboxílico (**19**) e 2,6-diisopropilanilina (**20a**) ou anilina (**20b**), em meio contendo ácido acético glacial (FURNISS et al., 1991; LIMA et al., 2002). O mecanismo reacional proposto para a reação é similar ao apresentado para os intermediários (**18a-c**) (Fig. 31).

Os intermediários ftalimídicos (**21a-b**) foram obtidos e caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$  (tabela 12). Para ambas as moléculas é possível observar deslocamentos químicos referentes as porções aromáticas, porém somente no espectro obtido para a molécula (**21a**) é possível observar deslocamentos na região dos hidrogênios alifáticos, estes referentes aos grupamentos diisopropil.

**Tabela 12** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**18a-c**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .

	 <b>Molécula (21a)</b>	 <b>Molécula (21b)</b>
<b>Posição</b>	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^1\text{H}$
1	8,61-8,58 (dd)	8,44-8,40 (dd)
2	-	-
3	8,72 (m)	8,31 (m)
4	-	-
5	-	-
6	8,12-8,09 (d)	8,10-8,07 (dd)
7	-	-
8	-	-
9	-	-
10	-	7,57-7,52 (m)
11	7,33-7,30 (d)	7,48-7,43 (m)
12	7,51-7,46 (t)	7,48-7,43 (m)
13	7,33-7,30 (d)	7,48-7,43 (m)
14	-	7,57-7,52 (m)
15	-	-
16	2,69 (m)	-
17	1,18 (d)	-
18	1,18 (d)	-
19	2,69 (m)	-
20	1,18 (d)	-
21	1,18 (d)	-

**Fonte:** dados da pesquisa.

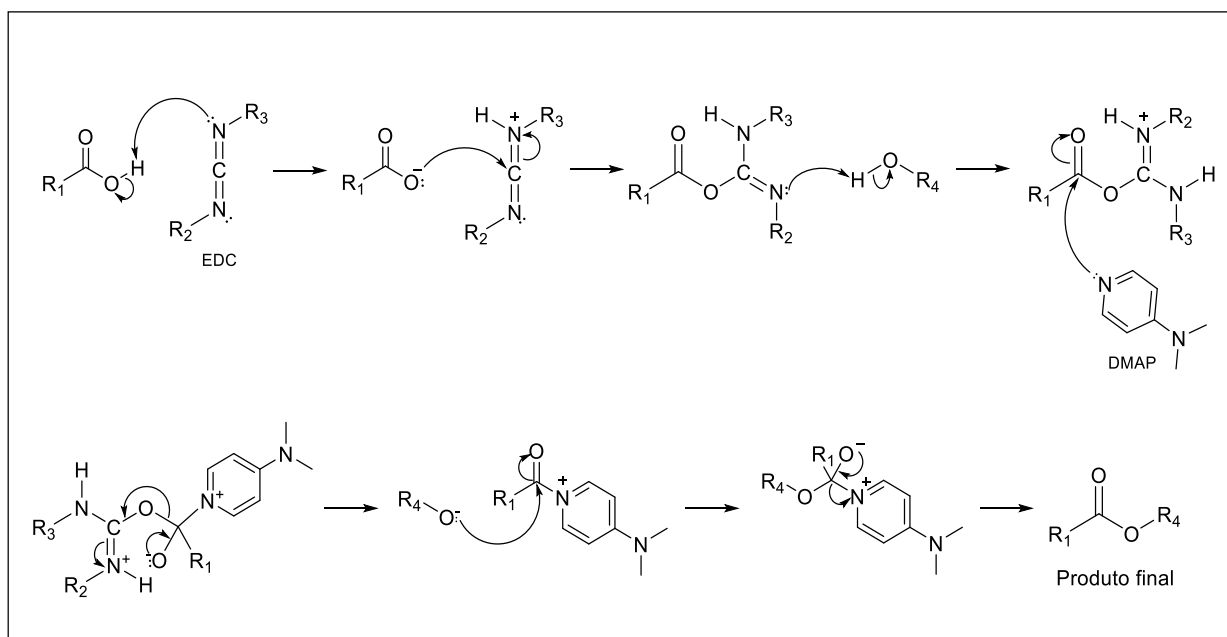
### 5.1.3 Síntese dos compostos híbridos finais

Uma vez sintetizados e identificados os intermediários furoxânicos e ftalimídicos, deu-se início a última etapa de síntese, seguindo o planejamento para a obtenção dos compostos híbridos finais propostos neste trabalho.

### 5.1.3.1 Síntese dos compostos híbridos finais (24a-c)

Para a obtenção dos compostos híbridos finais (**24a-c**), baseou-se na reação de esterificação de Steglich (NEISES; STEGLICH, 1978), com uso de agentes acoplantes. Os reagentes utilizados foram o intermediário furoxânico (**2**), os intermediários ftalimídicos (**18a-c**), o agente acoplante cloridrato de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC) e 4-dimetilaminopiridina (DMAP) como catalizador da reação (NEISES; STEGLICH, 1978). O mecanismo de síntese proposto se baseia em uma reação de substituição nucleofílica (Fig. 32). Os produtos (**24a-c**) foram obtidos com rendimentos de 49%, 39% e 40%, respectivamente, após a coluna cromatográfica.

**Figura 32** - Mecanismo geral de formação de ésteres utilizando derivados de carbodiimida como agente acoplante.



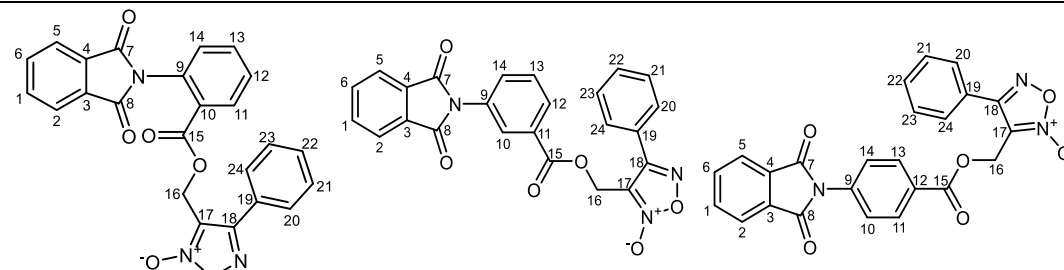
**Fonte:** adaptado de NEISES; STEGLICH, 1978 e CLAYDEN et al., 2001.

Os compostos finais (**24a-c**) foram caracterizados utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ . Os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observados na tabela 13. Determinou-se os deslocamentos químicos pertencentes às porções ftalimídicas e furoxânicas presentes nas moléculas, ainda, a integração no número de hidrogênios presentes na molécula coincide com as estruturas planejadas.

Quando comparados ao intermediário (**2**), utilizado como reagente, o deslocamento químico dos hidrogênios metílicos (-CH<sub>2</sub>-), posição 9 no intermediário, e 16 nos compostos híbridos finais, apresentou alteração de sinal, de  $\delta$  4,74 ppm para  $\delta$  5,19 ppm,  $\delta$  5,40 ppm e  $\delta$  5,42 ppm respectivamente para as moléculas (**24a**), (**24b**) e (**24c**), o aumento de frequência indicando que houve uma desblindagem destes átomos de hidrogênio, isso ocorre devido a presença da função éster, resultante do acoplamento entre os reagentes, indicando assim, a que obteve-se os produtos desejados.

Os espectros de obtidos por RMN de <sup>13</sup>C mostra a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos, os deslocamentos das posições 17 e 18, próximos a  $\delta$  110,00 ppm e  $\delta$  156,00 ppm. A diferença de deslocamento químico entre esses dois carbonos vizinhos deve-se ao efeito protetor do carbono ligado ao *N*-óxido que aparece em na região de  $\delta$  110,00 ppm, efeito este não observado com o outro carbono aromático.

**Tabela 13** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**24a-c**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .



Posição	Molécula (24a)		Molécula (24b)		Molécula (24c)	
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	7,78-7,76 (m)	134,67	7,83-7,81 (m)	134,82	7,84-7,81 (m)	134,93
2	7,88-7,85 (m)	123,86	7,99-7,96 (m)	124,09	7,99-7,96 (m)	124,16
3	-	131,56	-	132,32	-	131,62
4	-	131,56	-	132,32	-	131,62
5	7,88-7,85 (m)	123,86	7,99-7,96 (m)	124,09	7,99-7,96 (m)	124,16
6	7,78-7,76 (m)	134,67	7,83-7,81 (m)	134,82	7,84-7,81 (m)	134,93
7	-	167,40	-	166,99	-	166,83
8	-	167,40	-	166,99	-	166,83
9	-	131,09	-	131,84	-	126,14
10	-	127,69	8,07 (t)	128,03	7,63-7,59 (m)	126,19
11	8,12-8,09 (dd)	132,24	-	131,54	8,13-8,09 (dt)	130,86
12	7,63-7,51 (m)	129,63	7,54-7,52 (m)	131,54	-	136,79
13	7,74-7,71 (dd)	134,23	7,62-7,56 (t)	129,85	8,13-8,09 (dt)	130,86
14	7,43-7,40 (dd)	130,62	8,03-8,01 (dt)	129,46	7,63-7,59 (dt)	126,19
15	-	164,25	-	164,85	-	165,03
16	5,19 (s)	55,01	5,40 (s)	55,11	5,42 (s)	55,05
17	-	110,72	-	111,30	-	111,36
18	-	156,72	-	156,99	-	156,95
19	-	125,82	-	126,12	-	126,14
20	7,63-7,51 (m)	127,09	7,76-7,73 (m)	127,79	7,77-7,74 (m)	127,74
21	7,63-7,51 (m)	129,42	7,54-7,52 (m)	129,62	7,56-7,51 (m)	129,65
22	7,63-7,51 (m)	131,85	7,71-7,69 (m)	131,66	7,56-7,51 (m)	131,62
23	7,63-7,51 (m)	129,42	7,54-7,52 (m)	129,62	7,56-7,51 (m)	129,65
24	7,63-7,51 (m)	127,09	7,76-7,73 (m)	127,79	7,77-7,74 (m)	127,74

Fonte: dados da pesquisa.

### 5.1.3.2 Síntese dos compostos híbridos finais (25a-c)

Os compostos (**25a-c**) foram obtidos pela reação de acoplados entre o intermediário furoxânico (**6a**) e os intermediários ftalimídicos (**18a-c**). O procedimento sintético utilizado foi o mesmo adotado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**24a-c**), assim como o mecanismo reacional adotado (Fig. 32). Os compostos finais (**25a-c**) foram obtidos com rendimento entre 41 e 82%, após purificação por coluna cromatográfica.

Os compostos finais (**25a-c**) foram caracterizados utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 14. É possível observar a presença de deslocamentos químicos referentes aos intermediários ftalimídicos e furoxânico utilizados para a obtenção dos compostos finais, também é possível observar que de acordo com o espectro a integração do número de hidrogênios corresponde à molécula proposta, evidenciado que estas foram obtidas com sucesso.

Quando comparados com o intermediário (**6a**), utilizado como reagente, o deslocamento químico dos átomos de hidrogênio, referentes a posição 10, no intermediário, e 16 nos compostos híbridos finais, apresentou alteração de sinal, de  $\delta$  4,06-4,03 ppm para  $\delta$  4,56-4,55 ppm,  $\delta$  4,79-4,73 ppm e  $\delta$  4,78 ppm, respectivamente para as moléculas (**25a**), (**25b**) e (**25c**), a alteração destes sinais que agora passam a aparecer em regiões de maior frequência do espectro, indicando que houve uma desblindagem destes átomos, devido a presença da função éster, resultante do acoplamento entre os reagentes. Ainda com relação aos deslocamentos químicos nos espectros de hidrogênio, a alteração nos desdobramentos dos sinais, antes dois tripletos no intermediário (**6a**), para singletos ou multipletos, mostra a alteração do ambiente químico para estes átomos.

Com relação aos dados obtidos pelo RMN de  $^{13}\text{C}$ , assim como observado nos compostos finais, há a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  110,00 ppm e  $\delta$  156,00 ppm, neste caso referentes as posições 18 e 19. Também se observa que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.



**Tabela 14** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**25a-c**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Posição	Molécula (25a)		Molécula (25b)		Molécula (25c)	
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	7,79-7,77 (m)	134,57	7,83-7,80 (m)	134,81	7,85-7,82 (m)	134,93
2	7,94-7,91 (m)	124,05	7,99-7,96 (m)	124,10	8,01-7,98 (m)	124,15
3	-	131,91	-	131,67	-	131,66
4	-	131,91	-	131,67	-	131,66
5	7,94-7,91 (m)	124,05	7,99-7,96 (m)	124,10	8,01-7,98 (m)	124,15
6	7,79-7,77 (m)	134,57	7,83-7,80 (m)	134,81	7,85-7,82 (m)	134,93
7	-	167,47	-	167,05	-	166,90
8	-	167,47	-	167,05	-	166,90
9	-	130,52	-	130,64	-	136,51
10	-	127,69	8,12 (t)	127,92	7,65-7,57 (m)	126,26
11	8,18-8,15 (dd)	132,11	-	132,31	8,20-8,17 (dt)	130,75
12	7,48-7,43 (m)	129,41	8,10-8,08 (dt)	129,31	-	127,98
13	7,61-7,55 (td)	129,34	7,65-7,59 (m)	129,52	8,20-8,17 (dt)	130,75
14	7,76-7,73 (dd)	133,84	7,74-7,71 (m)	131,44	7,65-7,57 (m)	126,26
15	-	164,68	-	165,34	-	165,51
16	4,56-4,55 (m)	62,25	4,79-4,73 (m)	62,28	4,78 (s)	62,09
17	4,56-4,55 (m)	68,67	4,79-4,73 (m)	68,85	4,78 (s)	69,00
18	-	158,65	-	158,85	-	158,83
19	-	110,49	-	110,47	-	110,47
20	-	138,05	-	138,10	-	138,17
21	8,01-7,98 (m)	128,66	7,99-7,96 (m)	128,55	8,01-7,98 (m)	128,51
22	7,48-7,43 (m)	129,77	7,47-7,41 (m)	129,71	7,52-7,46 (m)	129,84
23	7,66-7,61 (tt)	135,73	7,65-7,59 (m)	135,71	7,72-7,67 (tt)	135,87
24	7,48-7,43 (m)	129,77	7,47-7,41 (m)	129,71	7,52-7,46 (m)	129,84
25	8,01-7,98 (m)	128,66	7,99-7,96 (m)	128,55	8,01-7,98 (m)	128,51

Fonte: dados da pesquisa.

### 5.1.3.3 Síntese dos compostos híbridos finais (25d-f)

Os compostos (**25d-f**) foram obtidos pela reação de acoplados entre o intermediário furoxânico (**6b**) e os intermediários ftalimídicos (**18a-c**). O procedimento sintético utilizado foi o mesmo adotado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**24a-c**), assim como seu mecanismo reacional (Fig. 32). Os compostos finais (**25d-f**) foram obtidos com rendimento entre 24% e 41%, após purificação por coluna cromatográfica.

As moléculas foram caracterizadas utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 15. É possível observar a presença de deslocamentos químicos referentes aos grupamentos pertencentes aos intermediários ftalimídicos e furoxânico utilizados para a obtenção dos compostos finais, também é possível observar que de acordo com o espectro a integração do número de hidrogênios corresponde à molécula proposta, evidenciado que estas foram obtidas com sucesso.

Quando comparados com o intermediário (**6b**) o deslocamento químico dos átomos de hidrogênio, referentes à posição 11 no intermediário, e 16 nos compostos híbridos finais, há alteração na posição do sinal, de  $\delta$  3,90-3,86 ppm para  $\delta$  4,45-4,41 ppm,  $\delta$  4,61-4,53 ppm e  $\delta$  4,63-4,59 ppm, respectivamente para as moléculas (**25d**), (**25e**) e (**25f**), a alteração destes sinais que agora estão em regiões de maior frequência do espectro indica que houve uma desblindagem destes átomos, devido a presença da função éster, resultante do acoplamento entre os reagentes.

Com relação aos dados obtidos pelo RMN de  $^{13}\text{C}$ , assim como observado nos compostos finais, há a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  110,00 ppm e  $\delta$  156,00 ppm, neste caso referentes as posições 19 e 20. Também se observa que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.

**Tabela 15** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**25d-f**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Posição	Molécula ( <b>25d</b> )		Molécula ( <b>25e</b> )		Molécula ( <b>25f</b> )	
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	7,79-7,76 (m)	134,58	7,86-7,83 (m)	134,78	7,84-7,81 (m)	134,88
2	7,94-7,91 (m)	123,98	7,98-7,95 (m)	124,08	7,99-7,96 (m)	124,12
3	-	132,13	-	131,70	-	131,66
4	-	132,13	-	131,70	-	131,66
5	7,94-7,91 (m)	123,98	7,98-7,95 (m)	124,08	7,99-7,96 (m)	124,12
6	7,79-7,76 (m)	134,58	7,86-7,83 (m)	134,78	7,84-7,81 (m)	134,88
7	-	167,57	-	167,11	-	166,91
8	-	167,57	-	167,11	-	166,91
9	-	131,80	-	131,08	-	136,25
10	-	128,10	8,12 (t)	127,75	7,65-7,60 (m)	126,17
11	8,15-8,12 (dd)	131,74	-	132,19	8,19-8,16 (dt)	130,59
12	7,60-7,53 (m)	129,34	8,10-8,07 (dt)	129,27	-	129,06
13	7,74-7,68 (m)	133,62	7,63-7,56 (m)	129,48	8,19-8,16 (dt)	130,59
14	7,43-7,40 (dd)	130,48	7,74-7,67 (m)	131,25	7,65-7,60 (m)	126,17
15	-	164,92	-	165,58	-	165,58
16	4,45-4,41 (t)	67,82	4,61-4,53 (m)	68,07	4,63-4,59 (t)	68,06
17	2,17-2,09 (q)	28,07	2,41-2,33 (q)	28,07	2,42-2,34 (q)	28,20
18	4,38-4,34 (t)	61,15	4,61-4,53 (m)	61,21	4,57-4,53 (t)	61,10
19	-	158,82	-	158,99	-	158,98
20	-	110,52	-	110,60	-	110,60
21	-	138,04	-	138,11	-	138,12
22	8,02-7,99 (m)	128,62	8,05-8,02 (m)	128,64	8,08-8,05 (m)	128,67
23	7,60-7,53 (m)	129,83	7,63-7,56 (m)	129,83	7,65-7,60 (m)	129,88
24	7,74-7,68 (m)	135,78	7,74-7,67 (m)	135,77	7,78-7,73 (tt)	135,83
25	7,60-7,53 (m)	129,83	7,63-7,56 (m)	129,83	7,65-7,60 (m)	129,88
26	8,02-7,99 (m)	128,62	8,05-8,02 (m)	128,64	8,08-8,05 (m)	128,67

Fonte: dados da pesquisa.

#### 5.1.3.4 Síntese dos compostos híbridos finais (26a-c)

Os compostos (**26a-c**) foram obtidos pela reação de acoplados entre o intermediário furoxânico (**10a**) e os intermediários ftalimídicos (**18a-c**). O procedimento sintético utilizado foi o mesmo adotado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**24a-c**), assim como seu mecanismo reacional (Fig. 32). Os compostos finais (**26a-c**) foram obtidos com rendimento entre 48% e 55%, após purificação utilizando o sistema de cromatografia Isolera™ Prime.

As moléculas foram caracterizadas utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 16. É possível observar a presença de deslocamentos químicos referentes aos grupamentos presentes nos intermediários ftalimídicos e furoxânico utilizados para a obtenção dos compostos finais, também é possível observar que de acordo com o espectro a integração do número de hidrogênios corresponde a molécula proposta, evidenciado que estas foram obtidas com sucesso.

Quando comparados com o intermediário (**10a**) o deslocamento químico dos átomos de hidrogênio, referentes a posição 10 no intermediário, e 16 nos compostos híbridos finais, há alteração na posição do sinal, de  $\delta$  4,10 ppm para  $\delta$  4,65-4,51 ppm,  $\delta$  4,83 ppm e  $\delta$  4,84 ppm, respectivamente para as moléculas (**26a**), (**26b**) e (**26c**), a alteração destes sinais que agora estão em regiões de maior frequência do espectro indica que houve uma desblindagem destes átomos, devido a eletronegatividade dos átomos presentes na função éster, formada pelo acoplamento dos intermediários sintéticos. Ainda com relação aos deslocamentos químicos nos espectros de hidrogênio, a alteração nos desdobramentos dos sinais da porção alifática da molécula (**10a**), passando de dois tripletos para singletos ou multipletos, mostra a alteração do ambiente químico para estes átomos.

Com relação aos dados obtidos pelo RMN de  $^{13}\text{C}$ , assim como observado nos compostos finais, há a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  107,00 ppm e  $\delta$  160,00 ppm, neste caso referentes as posições 18 e 19. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.

**Tabela 16** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**26a-c**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Posição	Molécula (26a)		Molécula (26b)		Molécula (26c)	
	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	7,75-7,69 (m)	134,44	7,83-7,80 (m)	134,80	7,84-7,81 (m)	134,90
2	7,81-7,78 (m)	123,92	7,98-7,95 (m)	124,09	7,99-7,96 (m)	124,13
3	-	132,22	-	131,70	-	131,63
4	-	132,22	-	131,70	-	131,63
5	7,81-7,78 (m)	123,92	7,98-7,95 (m)	124,09	7,99-7,96 (m)	124,13
6	7,75-7,69 (m)	134,44	7,83-7,80 (m)	134,80	7,84-7,81 (m)	134,90
7	-	167,41	-	167,05	-	166,89
8	-	167,41	-	167,05	-	166,89
9	-	132,00	-	130,75	-	136,43
10	-	127,80	8,16 (t)	127,93	7,63-7,60 (m)	126,28
11	8,22-8,19 (dd)	131,76	-	132,26	8,21-8,18 (m)	130,71
12	7,75-7,69 (m)	133,91	8,11-8,09 (m)	129,35	-	128,66
13	7,59-7,53 (td)	129,40	7,63-7,57 (t)	129,53	8,21-8,18 (m)	130,71
14	7,41-7,38 (dd)	130,76	7,71-7,67 (dt)	131,46	7,63-7,60 (m)	126,28
15	-	164,86	-	165,47	-	165,63
16	4,65-4,51 (m)	62,57	4,83-4,80 (m)	62,44	4,84-4,82 (m)	62,34
17	4,65-4,51 (m)	68,29	4,83-4,80 (m)	68,48	4,84-4,82 (m)	68,54
18	-	161,80	-	162,17	-	162,16
19	-	107,60	-	107,75	-	107,73
20	-	122,20	-	122,34	-	122,31
21	8,07-8,03 (m)	126,24	8,12-8,09 (m)	126,31	8,14-8,10 (m)	126,28
22	7,49-7,47 (m)	129,09	7,48-7,37 (m)	129,01	7,49-7,46 (m)	129,05
23	7,49-7,47 (m)	130,54	7,48-7,37 (m)	130,62	7,49-7,46 (m)	130,74
24	7,49-7,47 (m)	129,09	7,48-7,37 (m)	129,01	7,49-7,46 (m)	129,05
25	8,07-8,03 (m)	126,24	8,12-8,09 (m)	126,31	8,14-8,10 (m)	126,28

**Fonte:** dados da pesquisa.

#### 5.1.3.5 Síntese dos compostos híbridos finais (26d-f)

Os compostos (**26d-f**) foram obtidos pela reação de acoplados entre o intermediário furoxânico (**10b**) e os intermediários ftalimídicos (**18a-c**). O procedimento sintético utilizado foi o mesmo adotado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**24a-c**), assim como seu mecanismo reacional adotado (Fig. 32). Os compostos finais (**26d-f**) foram obtidos com rendimento entre 25% e 59%, após purificação utilizando o sistema de cromatografia Isolera™ Prime.

As moléculas foram caracterizadas utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 17. É possível observar a presença de deslocamentos químicos referentes aos grupamentos presentes nos intermediários ftalimídicos e furoxânico utilizados para a obtenção dos compostos finais, também é possível observar que de acordo com o espectro a integração do número de hidrogênios corresponde a molécula proposta, evidenciado que estas foram obtidas com sucesso.

Quando comparados com o intermediário (**10b**) o deslocamento químico dos átomos de hidrogênio, referentes à posição 11 no intermediário, e 16 nos compostos híbridos finais, há alteração na posição do sinal, de  $\delta$  3,88 ppm para  $\delta$  4,54-4,49 ppm,  $\delta$  4,71-4,67 ppm e  $\delta$  4,73-4,69 ppm respectivamente (**26d**), (**26e**) e (**26f**), a alteração destes sinais que agora estão em regiões de maior frequência do espectro indica que houve uma desblindagem destes átomos, devido a eletronegatividade dos átomos presentes na função éster, formada pelo acoplamento dos intermediários sintéticos.

Com relação aos dados obtidos pelo RMN de  $^{13}\text{C}$ , assim como observado nos compostos finais, há a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  107,00 ppm e  $\delta$  160,00 ppm, neste caso referentes as posições 19 e 20. Também se observa que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.

**Tabela 17** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**26d-f**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Posição	Molécula ( <b>26d</b> )		Molécula ( <b>26e</b> )		Molécula ( <b>26f</b> )	
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	7,75-7,72 (m)	134,50	7,83-7,81 (m)	134,78	7,84-7,81 (m)	134,87
2	7,92-7,86 (m)	123,94	7,99-7,96 (m)	124,09	8,00-7,97 (m)	124,12
3	-	132,18	-	132,18	-	131,68
4	-	132,18	-	132,18	-	131,68
5	7,92-7,86 (m)	123,94	7,99-7,96 (m)	124,09	8,00-7,97 (m)	124,12
6	7,75-7,72 (m)	134,50	7,83-7,81 (m)	134,78	7,84-7,81 (m)	134,87
7	-	167,56	-	167,10	-	166,90
8	-	167,56	-	167,10	-	166,90
9	-	131,82	-	131,70	-	136,24
10	-	128,93	8,13 (t)	127,74	7,60-7,57 (m)	126,14
11	8,14-8,11 (dd)	131,73	-	131,11	8,18-8,15 (m)	130,58
12	7,46-7,39 (m)	130,61	8,11-8,05 (m)	129,27	-	129,6
13	7,55-7,50 (td)	129,32	7,60-7,55 (t)	129,46	8,18-8,15 (m)	130,58
14	7,70-7,67 (dd)	133,62	7,69-7,65 (dt)	131,25	7,60-7,57 (m)	126,14
15	-	164,94	-	165,66	-	165,81
16	4,54-4,49 (t)	67,36	4,71-4,67 (t)	61,67	4,73-4,69 (t)	61,57
17	2,22-2,14 (q)	28,20	2,46-2,38 (q)	28,30	2,47-2,39 (q)	28,40
18	4,42-4,38 (t)	61,48	4,59-4,55 (t)	67,74	4,60-4,56 (t)	67,75
19	-	162,16	-	162,31	-	162,32
20	-	107,74	-	107,76	-	107,76
21	-	122,43	-	122,45	-	122,46
22	8,06-8,03 (m)	126,29	8,11-8,05 (m)	126,27	8,12-8,09 (m)	126,31
23	7,46-7,39 (m)	129,01	7,51-7,43 (m)	129,03	7,51-7,47 (m)	129,06
24	7,46-7,39 (m)	130,51	7,51-7,43 (m)	130,64	7,51-7,47 (m)	130,68
25	7,46-7,39 (m)	129,01	7,51-7,43 (m)	129,03	7,51-7,47 (m)	129,06
26	8,06-8,03 (m)	126,29	8,11-8,05 (m)	126,27	8,12-8,09 (m)	126,31

Fonte: dados da pesquisa.

#### 5.1.3.6 Síntese dos compostos híbridos finais (27a-c)

Os compostos (**27a-c**) foram obtidos pela reação de acoplados entre o intermediário furoxânico (**14a**) e os intermediários ftalimídicos (**18a-c**). O procedimento sintético utilizado foi o mesmo adotado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**24a-c**), assim como seu mecanismo reacional adotado (Fig. 32). Os compostos finais (**27a-c**) foram obtidos com rendimento entre 30% e 40%, após purificação utilizando o sistema de cromatografia Isolera™ Prime.

As moléculas foram caracterizadas utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 18. É possível observar a presença de deslocamentos químicos referentes aos grupamentos presentes nos intermediários ftalimídicos e furoxânico utilizados para a obtenção dos compostos finais, também é possível observar que de acordo com o espectro a integração do número de hidrogênios corresponde a molécula proposta, evidenciado que estas foram obtidas com sucesso.

Quando comparados com o intermediário (**14a**) o deslocamento químico dos átomos de hidrogênio, referentes a posição 5 no intermediário, e 16 nos compostos híbridos finais, há alteração na posição do sinal, de  $\delta$  4,03-4,00 ppm para  $\delta$  4,55-4,52 ppm,  $\delta$  4,72 ppm e  $\delta$  4,73 ppm respectivamente (**27a**), (**27b**) e (**27c**), a alteração destes sinais que agora estão em regiões de maior frequência do espectro indica que houve uma desblindagem destes átomos, devido a eletronegatividade dos átomos presentes na função éster, formada pelo acoplamento dos intermediários sintéticos. Ainda com relação aos deslocamentos químicos nos espectros de hidrogênio, a alteração nos desdobramentos dos sinais da porção alifática da molécula (**14a**), correspondente as posições 4 e 5, passando de dois multipletos para singletos ou tripletos, mostra a alteração do ambiente químico para estes átomos.

Com relação aos dados obtidos pelo RMN de  $^{13}\text{C}$ , assim como observado nos compostos finais, há a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  107,00 ppm e  $\delta$  160,00 ppm, neste caso referentes as posições 18 e 19. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.



**Tabela 18** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**27a-c**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Posição	Molécula (27a)		Molécula (27b)		Molécula (27c)	
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	7,80-7,77 (m)	134,60	7,84-7,81 (m)	134,82	7,84-7,81 (m)	134,90
2	7,91-7,88 (m)	123,85	8,00-7,97 (m)	124,10	8,00-7,97 (m)	124,14
3	-	132,08	-	132,22	-	131,66
4	-	132,08	-	132,22	-	131,66
5	7,91-7,88 (m)	123,85	8,00-7,97 (m)	124,10	8,00-7,97 (m)	124,14
6	7,86-7,77 (m)	134,60	7,84-7,81 (m)	134,82	7,84-7,81 (m)	134,90
7	-	167,48	-	167,11	-	166,91
8	-	167,48	-	167,11	-	166,91
9	-	131,81	-	131,70	-	136,42
10	-	127,78	8,14 (t)	127,92	7,64-7,61 (m)	126,19
11	8,21-8,18 (dd)	132,22	-	131,45	8,21-8,18 (m)	130,73
12	7,61-7,55 (td)	129,46	8,11-8,08 (dt)	129,39	-	128,71
13	7,76-7,70 (td)	133,92	7,64-7,59 (t)	129,52	8,21-8,18 (m)	130,73
14	7,42-7,39 (dd)	130,61	7,72-7,68 (dt)	131,45	7,64-7,61 (m)	126,19
15	-	164,71	-	165,47	-	165,64
16	4,55-4,52 (t)	62,41	4,72 (s)	62,60	4,73 (s)	62,48
17	4,39-4,36 (t)	67,58	4,72 (s)	67,91	4,73 (s)	68,01
18	-	162,99	-	163,33	-	163,32
19	-	106,30	-	106,36	-	106,29
20	2,06 (s)	6,92	2,12 (s)	7,00	2,12 (s)	7,00

Fonte: dados da pesquisa.

#### 5.1.3.7 Síntese dos compostos híbridos finais (27d-f)

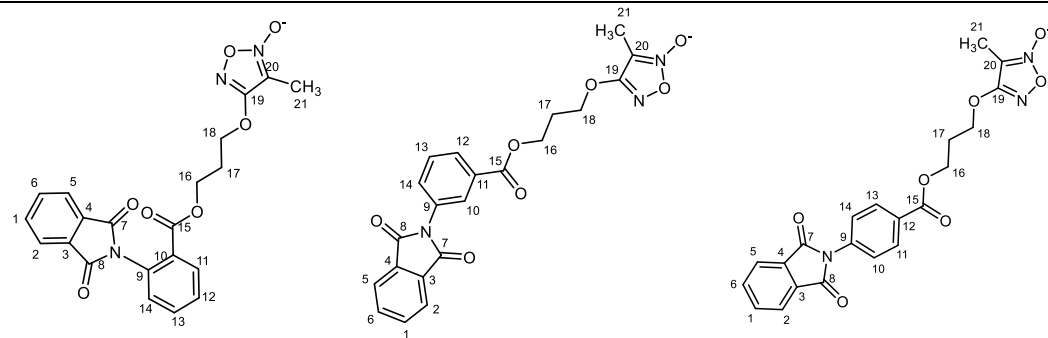
Os compostos (**27d-f**) foram obtidos pela reação de acoplados entre o intermediário furoxânico (**14b**) e os intermediários ftalimídicos (**18a-c**). O procedimento sintético utilizado foi o mesmo adotado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**24a-c**), assim como seu mecanismo reacional adotado (Fig. 32). Os compostos finais (**27a-c**) foram obtidos com rendimento entre 8% e 46%, após purificação utilizando o sistema de cromatografia Isolera™ Prime.

As moléculas foram caracterizadas utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 19. É possível observar a presença de deslocamentos químicos referentes aos grupamentos presentes nos intermediários ftalimídicos e furoxânico utilizados para a obtenção dos compostos finais, também é possível observar que de acordo com o espectro a integração do número de hidrogênios corresponde a molécula proposta, evidenciado que estas foram obtidas com sucesso.

Quando comparados com o intermediário (**14b**) o deslocamento químico dos átomos de hidrogênio, referentes a posição 6 no intermediário, e 16 nos compostos híbridos finais, há alteração na posição do sinal, de  $\delta$  3,84-3,80 ppm para  $\delta$  4,40-4,31 ppm,  $\delta$  4,56-4,52 ppm e  $\delta$  4,58-4,51 ppm respectivamente (**27d**), (**27e**) e (**27f**), a alteração destes sinais que agora estão em regiões de maior frequência do espectro indica que houve uma desblindagem destes átomos, devido a eletronegatividade dos átomos presentes na função éster, formada pelo acoplamento dos intermediários sintéticos. Ainda com relação aos deslocamentos químicos nos espectros de hidrogênio, a alteração nos desdobramentos dos sinais da porção alifática da molécula (**14b**), correspondente as posições 4 e 6, passando de dois tripletos para multipletos, mostra a alteração do ambiente químico para estes átomos.

Com relação aos dados obtidos pelo RMN de  $^{13}\text{C}$ , assim como observado nos compostos finais, há a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  107,00 ppm e  $\delta$  160,00 ppm, neste caso referentes as posições 19 e 20. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.

**Tabela 19** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**27d-f**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .



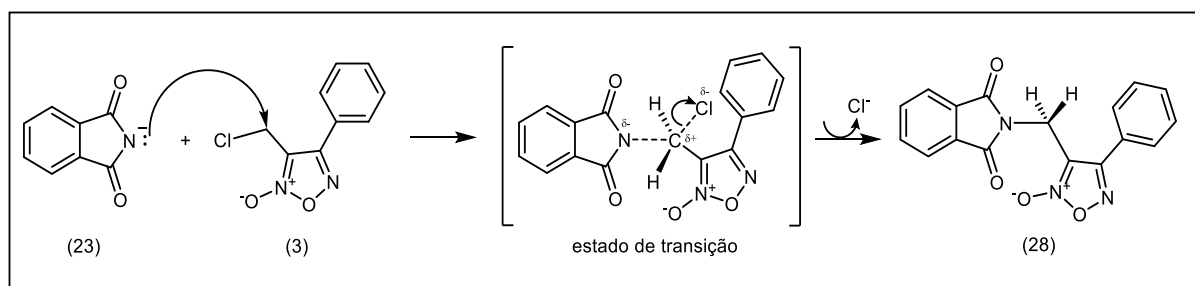
Posição	Molécula (27d)		Molécula (27e)		Molécula (27f)	
	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$	$\delta^1\text{H}$	$\delta^{13}\text{C}$
1	7,81-7,78 (m)	134,55	7,84-7,81 (m)	134,80	7,84-7,81 (m)	134,87
2	7,96-7,93 (m)	123,97	8,00-7,97 (m)	124,09	7,99-7,96 (m)	124,12
3	-	132,22	-	131,72	-	131,68
4	-	132,22	-	131,72	-	131,68
5	7,96-7,93 (m)	123,97	8,00-7,97 (m)	124,09	7,99-7,96 (m)	124,12
6	7,81-7,78 (m)	134,55	7,84-7,81 (m)	134,80	7,84-7,81 (m)	134,87
7	-	167,57	-	167,12	-	166,90
8	-	167,57	-	167,12	-	166,90
9	-	131,88	-	131,17	-	136,27
10	-	128,06	8,12 (t)	127,79	7,62-7,60 (m)	126,19
11	8,15-8,12 (dd)	131,73	-	132,20	8,19-8,16 (m)	130,56
12	7,59-7,53 (td)	129,35	8,10-8,06 (dt)	129,27	-	129,11
13	7,74-7,69 (td)	133,67	7,63-7,58 (t)	129,48	8,19-8,16 (m)	130,56
14	7,42-7,39 (dd)	130,60	7,70-7,66 (dt)	131,31	7,62-7,60 (m)	126,19
15	-	164,82	-	165,62	-	165,78
16	4,40-4,31 (m)	61,50	4,56-4,52 (t)	61,52	4,58-4,51 (m)	61,42
17	2,43-2,35 (q)	28,05	2,43-2,28 (m)	28,22	2,38-230 (q)	28,30
18	4,40-4,31 (m)	66,80	4,56-4,52 (t)	67,03	4,58-4,51 (m)	67,05
19	-	163,28	-	163,11	-	163,42
20	-	106,31	-	106,11	-	106,27
21	2,11 (s)	6,84	2,06 (s)	6,89	2,08 (s)	6,89

Fonte: dados da pesquisa.

### 5.1.3.8 Síntese do composto híbrido final (28)

O composto final (**28**) foi obtido baseando-se na síntese de Gabriel (GABRIEL, 1887; FURNISS et al., 1991). Utilizou-se o intermediário furoxânico (**3**) e ftalimida potássica (**23**). O mecanismo de síntese (Fig. 33), uma reação do tipo  $S_N2$ , tem início quando o par de elétrons do nitrogênio da função imida presente na ftalimida potássica (**23**), atua como nucleófilo e ataca o carbono metilênico do intermediário furoxânico (**3**), um haleto de alquila primário, resultando em um estágio de transição, neste há o deslocando o cloreto estabelecendo uma nova ligação entre os átomos de carbono e nitrogênio (C-N). A molécula (**28**) foi obtida com rendimento de 91%.

**Figura 33** - Mecanismo de reação via  $S_N2$  para obtenção do composto final (**28**).

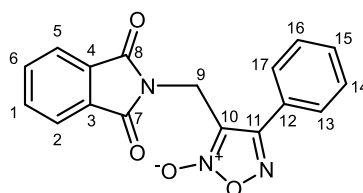


**Fonte:** elaborado pelo autor.

A caracterização estrutural do composto híbrido final (**28**) foi realizada utilizando RMN de  $^1H$  e  $^{13}C$ , as atribuições podem ser observadas na tabela 20. Determinou-se os deslocamentos químicos pertencentes às porções ftalimídicas e furoxânicas presente na molécula. O sinal de hidrogênio referente a posição 9, na molécula (**28**), apresentou frequência de  $\delta$  4,93 ppm, enquanto para reagente (**3**), o mesmo átomo apresentou deslocamento em  $\delta$  4,60 ppm. A alteração de posição do deslocamento químico indica a obtenção da molécula proposta, pois a alteração do átomo de cloro antes presente no reagente, para o nitrogênio da imida, diminuem a blindagem do hidrogênio, fazendo com que o sinal se desloque para uma região de menor frequência no espectro.

Os dados obtidos no RMN de  $^{13}C$  observa-se a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  110,00 ppm e  $\delta$  150,00 ppm, neste caso referentes as posições 10 e 12. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.

**Tabela 20** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**28**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .



Molécula ( <b>28</b> )		
Posição	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	7,77-7,71 (m)	134,60
2	7,83-7,80 (m)	123,87
3	-	131,52
4	-	131,52
5	7,83-7,80 (m)	123,87
6	7,77-7,71 (m)	134,60
7	-	167,18
8	-	167,18
9	4,93 (s)	31,07
10	-	111,04
11	-	156,70
12	-	126,10
13	7,77-7,71 (m)	128,26
14	7,50-7,48 (m)	129,37
15	7,50-7,48 (m)	131,22
16	7,50-7,48 (m)	129,37
17	7,77-7,71 (m)	128,26

**Fonte:** dados da pesquisa.

#### 5.1.3.9 Síntese do composto híbrido final (29a-b)

Os compostos finais (**29a-b**) foram obtidos baseando-se na síntese de Gabriel (GABRIEL, 1887; FURNISS et al., 1991). Utilizou-se os intermediários furoxânicos (**7a-b**), e a ftalimida potássica (**23**). O mecanismo de síntese (Fig. 33) é semelhante ao proposto para obtenção do composto final (**28**), a única diferença existente é a substituição do cloreto de alquila, por um grupamento tosila. As moléculas finais foram obtidas como sólidos amorfos

de coloração branca, e apresentaram rendimento de 73% para o composto (**29a**) e 56% para o composto (**29b**).

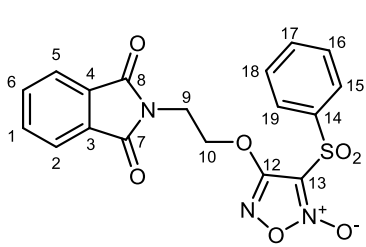
A caracterização estrutural dos compostos híbridos finais foi realizada utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições dos deslocamentos químicos podem ser observados na tabela 21.

É possível observar a presença de deslocamentos químicos referentes aos grupamentos presentes nos intermediários ftalimídicos e furoxânico utilizados para a obtenção dos compostos finais, também é possível observar que de acordo com o espectro a integração do número de hidrogênios corresponde à molécula proposta. Outro fator relevante na caracterização foi não aparecimento de deslocamentos químicos referentes ao grupamento tosil, indicando que este não está mais presente na molécula, assim evidenciado que os compostos propostos foram obtidos com sucesso.

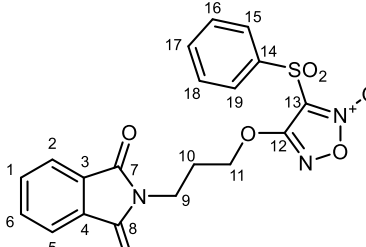
O sinal de hidrogênio referente à posição 9, na molécula (**29a**), apresentou frequência de  $\delta$  4,22-4,19 ppm, enquanto para reagente (**7a**), o mesmo átomo apresentou deslocamento em  $\delta$  4,43-4,40 ppm. Para a molécula (**29b**), o sinal de hidrogênio referente à posição 9 apresentou frequência de  $\delta$  3,95-3,91 ppm, enquanto para reagente (**7b**), o mesmo átomo apresentou deslocamento em  $\delta$  4,43-4,40 ppm. As alterações de posição dos deslocamentos químicos, para frequências mais baixas indica a obtenção das moléculas propostas, pois a alteração do grupamento tosil antes presente nos reagentes, para o nitrogênio da imida, tornou os átomos de hidrogênio menos blindado.

Os dados obtidos no RMN de  $^{13}\text{C}$  observa-se a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  110,00 ppm e  $\delta$  150,00 ppm, neste caso referentes as posições 12 e 13. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.

**Tabela 21** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**29a-b**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .



**Molécula (29a)**



**Molécula (29b)**

Posição	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	7,78-7,76 (m)	134,46	7,76-7,72 (m)	134,28
2	7,91-7,89 (m)	123,70	7,87-7,84 (m)	123,55
3	-	132,06	-	132,13
4	-	132,06	-	132,13
5	7,91-7,89 (m)	123,70	7,87-7,84 (m)	123,55
6	7,78-7,76 (m)	134,46	7,76-7,72 (m)	134,28
7	-	168,09	-	168,49
8	-	168,09	-	168,49
9	4,22-4,19 (t)	36,23	3,95-3,91 (t)	34,54
10	4,71-4,68 (t)	68,02	2,32-2,23 (q)	28,01
11	-	-	4,48-4,44 (t)	68,68
12	-	158,64	-	159,02
13	-	110,55	-	110,61
14	-	138,15	-	138,12
15	8,04-8,01 (m)	128,80	8,13-8,10 (m)	128,29
16	7,66-7,54 (m)	129,73	7,67-7,62 (m)	129,82
17	7,74-7,69 (m)	135,67	7,76-7,72 (m)	135,71
18	7,66-7,54 (m)	129,73	7,67-7,62 (m)	129,82
19	8,04-8,01 (m)	128,80	8,13-8,10 (m)	128,29

**Fonte:** dados da pesquisa.

#### 5.1.3.10 Síntese do composto híbrido final (30a-b)

Os compostos finais (**30a-b**) foram obtidos baseando-se na síntese de Gabriel (GABRIEL, 1887; FURNISS et al., 1991). Utilizou-se os intermediários furoxânicos (**11a-b**),

e a ftalimida potássica (**23**). O mecanismo de síntese (Fig. 33) é semelhante ao proposto para obtenção do composto final (**28**), a única diferença existente é a substituição do cloreto de alquila, por uma tosila. As moléculas finais foram obtidas como sólidos amorfos de coloração branca, e apresentaram rendimento de 53% para o composto (**30a**) e 71% para o composto (**30b**).

A caracterização estrutural dos compostos híbridos finais foi realizada utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições dos deslocamentos químicos podem ser observados na tabela 22.

É possível observar a presença de deslocamentos químicos referentes aos grupamentos presentes nos intermediários ftalimídicos e furoxânico utilizados para a obtenção dos compostos finais, também é possível observar que de acordo com o espectro a integração do número de hidrogênios corresponde a molécula proposta. Outro fator relevante na caracterização foi não aparecimento de deslocamentos químicos referentes ao grupamento tosil, indicando que este não está mais presente na molécula, assim evidenciado que os compostos propostos foram obtidos com sucesso.

O sinal de hidrogênio referente à posição 9 na molécula (**30a**), apresentou frequência de  $\delta$  4,28-4,24 ppm, enquanto para o reagente (**11a**), o mesmo átomo apresentou deslocamento em  $\delta$  4,54-4,48 ppm. Na molécula (**30b**), a posição 9 apresentou frequência de  $\delta$  3,97-3,92 ppm, enquanto para reagente (**11b**), o mesmo átomo apresentou deslocamento em  $\delta$  4,27-4,24 ppm. As alterações de posição dos deslocamentos químicos, para frequências mais baixas indica a obtenção das moléculas propostas, pois a alteração do grupamento tosil antes presente no reagente, para o nitrogênio da imida, tornou os átomos de hidrogênio menos blindado.

Os dados obtidos no RMN de  $^{13}\text{C}$  observa-se a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  110,00 ppm e  $\delta$  160,00 ppm, neste caso referentes as posições 12 e 13. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.



**Tabela 22** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**30a-b**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Posição	Molécula ( <b>30a</b> )		Molécula ( <b>30b</b> )	
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	7,75-7,72 (m)	134,45	7,70-7,67 (m)	134,25
2	7,88-7,85 (m)	123,66	7,81-7,78 (m)	123,49
3	-	131,99	-	132,05
4	-	131,99	-	132,05
5	7,88-7,85 (m)	123,66	7,81-7,78 (m)	123,49
6	7,75-7,72 (m)	134,45	7,70-7,67 (m)	134,25
7	-	168,10	-	168,41
8	-	168,10	-	168,41
9	4,28-4,24 (t)	36,84	3,97-3,92 (t)	35,00
10	4,75-4,71 (t)	67,80	2,37-2,29 (q)	28,08
11	-	-	4,59-4,55 (t)	68,39
12	-	162,03	-	162,26
13	-	107,70	-	107,76
14	-	122,26	-	122,46
15	8,09-8,06 (m)	126,35	8,12-8,09 (m)	126,33
16	7,50-7,44 (m)	128,92	7,49-7,44 (m)	128,96
17	7,50-7,44 (m)	130,60	7,49-7,44 (m)	130,55
18	7,50-7,44 (m)	128,92	7,49-7,44 (m)	128,96
19	8,09-8,06 (m)	126,35	8,12-8,09 (m)	126,33

**Fonte:** dados da pesquisa.

### 5.1.3.11 Síntese do composto híbrido final (31a-b)

Os compostos finais (**31a-b**) foram obtidos baseando-se na síntese de Gabriel (GABRIEL, 1887; FURNISS et al., 1991). Utilizou-se os intermediários furoxânicos (**15a-b**),

e a ftalimida potássica (**23**). O mecanismo de síntese (Fig. 33) é semelhante ao proposto para obtenção do composto final (**28**), a única diferença existente é a substituição do cloreto de alquila, por uma tosila. As moléculas finais foram obtidas como sólidos amorfos de coloração branca, e apresentaram rendimento de 93% para o composto (**31a**) e 76% para o composto (**31b**).

A caracterização estrutural dos compostos híbridos finais foi realizada utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições dos deslocamentos químicos podem ser observados na tabela 23.

É possível observar a presença de deslocamentos químicos referentes aos grupamentos presentes nos intermediários ftalimídicos e furoxânico utilizados para a obtenção dos compostos finais, também é possível observar que de acordo com o espectro a integração do número de hidrogênios corresponde a molécula proposta. Outro fator relevante na caracterização foi não aparecimento de deslocamentos químicos referentes ao grupamento tosila, indicando que este não está mais presente na molécula, assim evidenciado que os compostos propostos foram obtidos com sucesso.

O sinal de hidrogênio referente à posição 9 na molécula (**31a**), apresentou frequência de  $\delta$  4,17-4,13 ppm, enquanto para reagente (**15a**), o mesmo átomo apresentou deslocamento em  $\delta$  4,41-4,39 ppm. A alteração de posição do deslocamento químico, para frequências mais baixas indica a obtenção da molécula proposta, pois a alteração do grupamento tosila antes presente no reagente, para o nitrogênio da imida, tornou o átomo de hidrogênio menos blindado.

O sinal de hidrogênio referente à posição 9, na molécula (**31b**), apresentou frequência de  $\delta$  3,92-3,87 ppm, enquanto para reagente (**15b**), o mesmo átomo apresentou deslocamento em  $\delta$  4,22-4,18 ppm. A alteração de posição do deslocamento químico, para frequências mais baixas indica a obtenção da molécula proposta, pois a alteração do grupamento tosila antes presente no reagente, para o nitrogênio da imida, tornou o átomo de hidrogênio menos blindado.

Os dados obtidos no RMN de  $^{13}\text{C}$  observa-se a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  110,00 ppm e  $\delta$  160,00 ppm, neste caso referentes as posições 12 e 13. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.

**Tabela 23** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**31a-b**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Molécula ( <b>31a</b> )			Molécula ( <b>31b</b> )	
Posição	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	7,77-7,74 (m)	134,32	7,75-7,72 (m)	134,32
2	7,89- 7,86 (m)	123,66	7,86-7,84 (m)	123,52
3	-	131,96	-	132,06
4	-	131,96	-	132,06
5	7,89-7,86 (m)	123,66	7,86-7,84 (m)	123,52
6	7,77-7,74 (m)	134,45	7,75-7,72 (m)	134,32
7	-	168,13	-	168,38
8	-	168,13	-	168,38
9	4,17-4,13 (t)	36,73	3,92-3,87 (t)	34,85
10	4,63-4,60 (t)	67,37	2,28-2,20 (q)	27,76
11	-	-	4,43-4,39 (t)	67,74
12	-	163,10	-	163,35
13	-	106,42	-	106,36
14	2,04 (s)	6,84	1,99 (s)	6,75

**Fonte:** dados da pesquisa.

#### 5.1.3.12 Síntese do composto híbrido final (32a-b)

O procedimento sintético utilizado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**32a-b**) partiu da reação entre os intermediários ftalimídicos (**21a-b**) e o intermediário furoxânico (**2**). O procedimento sintético utilizado foi o mesmo adotado para a obtenção dos compostos híbridos finais (24a-c), assim como seu mecanismo reacional (Fig. 32). Os compostos finais (**32a-b**) foram obtidos com rendimento entre 56% e 62%, após purificação por coluna cromatográfica.

As moléculas foram caracterizadas utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 24. É possível observar a presença de deslocamentos químicos referentes aos grupamentos pertencentes aos intermediários ftalimídicos e furoxânico utilizados para a obtenção dos compostos finais, também é possível observar que de acordo com o espectro a integração do número de hidrogênios corresponde a molécula proposta, evidenciado que estas foram obtidas com sucesso.

As moléculas **(32a-b)** foram caracterizadas utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 24. Foi possível atribuir os deslocamentos químicos referentes às porções ftalimídicas e furoxânicas presentes nas moléculas. Quando os produtos obtidos são comparados com o intermediário furoxânico **(2)**, observa-se a alteração da frequência do sinal referente aos átomos de hidrogênio presentes, passando de  $\delta$  4,74 ppm, no intermediário, para  $\delta$  5,49 ppm e  $\delta$  5,48 ppm, nas moléculas **(32a)** e **(32b)** respectivamente. A alteração do deslocamento químico especificamente para esta posição, passando para uma região do campo de maior frequência, indica que a presença função carbonila desblinda os átomos de hidrogênio. Também é possível observar diferenças entre as moléculas **(32a-b)**, sendo na molécula **(32b)** não se observa os sinais referentes ao grupo diisopropil presente na molécula **(32a)**.

Com relação aos dados obtidos pelo RMN de  $^{13}\text{C}$ , assim como observado nos compostos finais, há a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  110,00 ppm e  $\delta$  156,00 ppm, neste caso referentes as posições 23 e 24, respectivamente. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.

**Tabela 24** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**32a-b**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Posição	Molécula ( <b>32a</b> )		Molécula ( <b>32b</b> )	
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	8,47-8,43 (dd)	136,16	8,43-8,40 (dd)	136,18
2	8,07-8,04 (d)	124,34	8,05-8,02 (dd)	124,19
3	-	132,37	-	132,23
4	-	132,37	-	132,23
5	8,52 (m)	125,33	8,48 (m)	125,14
6	-	135,87	-	135,79
7	-	167,20	-	166,22
8	-	167,20	-	166,22
9	-	126,51	-	126,02
10	-	147,20	7,59-7,50 (m)	129,39
11	7,31-7,29 (d)	124,25	7,45-7,41 (m)	126,58
12	7,50-7,45 (t)	130,63	7,45-7,41 (m)	128,63
13	7,31-7,29 (d)	124,25	7,45-7,41 (m)	126,58
14	-	147,20	7,59-7,50 (m)	129,39
15	2,72-2,59 (m)	29,55	-	-
16	1,17-1,15 (d)	24,10	-	-
17	1,17-1,15 (d)	24,10	-	-
18	2,72-2,59 (m)	29,55	-	-
19	1,17-1,15 (d)	24,10	-	-
20	1,17-1,15 (d)	24,10	-	-
21	-	164,09	-	163,98
22	5,49 (s)	55,63	5,48 (s)	55,67
23	-	111,05	-	111,06
24	-	156,76	-	156,78
25	-	134,49	-	134,48
26	7,76-7,73 (m)	127,42	7,76-7,73 (m)	127,74
27	7,58-7,55 (m)	129,72	7,59-7,50 (m)	129,70
28	7,58-7,55 (m)	131,72	7,59-7,50 (m)	131,73
29	7,58-7,55 (m)	129,72	7,59-7,50 (m)	129,70
30	7,76-7,73 (m)	127,42	7,76-7,73 (m)	127,74

**Fonte:** dados da pesquisa.

#### 5.1.3.13 Síntese do composto híbrido final (33a-b)

O procedimento sintético utilizado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**33a-b**) partiu da reação entre os intermediários ftalimídicos (**21a-b**) e o intermediário furoxânico (**6a**). O procedimento sintético utilizado foi o mesmo adotado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**24a-c**), assim como seu mecanismo reacional (Fig. 32). Os compostos finais (**33a-b**) foram obtidos com rendimento entre 34% e 47%, após purificação por coluna cromatográfica.

As moléculas (**33a-b**) foram caracterizadas utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 25. Foi possível atribuir os deslocamentos químicos referentes às porções ftalimídicas e furoxânicas presentes nas moléculas. Quando os produtos obtidos são comparados com o intermediário furoxânico (**6a**), observa-se a alteração da frequência do sinal referente aos átomos de hidrogênio presentes, passando de  $\delta$  4,06-4,03 ppm, no intermediário, para  $\delta$  4,86-4,80 ppm e  $\delta$  4,86-7,49 ppm, nas moléculas (**33a**) e (**33b**) respectivamente. A alteração do deslocamento químico especificamente para esta posição, passando para uma região do campo de maior frequência, indica que a presença função carbonila desblinda os átomos de hidrogênio. Também é possível observar diferenças entre as moléculas (**33a-b**), sendo na molécula (**33b**) não se observa os sinais referentes ao grupo diisopropil presente na molécula (**33a**).

Com relação aos dados obtidos pelo RMN de  $^{13}\text{C}$ , assim como observado nos compostos finais, há a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  156,00 ppm e  $\delta$  110,00 ppm, neste caso referentes as posições 24 e 25, respectivamente. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.

**Tabela 25** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**33a-b**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Posição	Molécula ( <b>33a</b> )		Molécula ( <b>33b</b> )	
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	8,57-8,54 (dd)	135,90	8,54-8,51 (dd)	135,91
2	8,10-8,05 (m)	124,32	8,09-8,04 (m)	124,16
3	-	135,40	-	135,41
4	-	132,33	-	132,20
5	8,63 (m)	125,20	8,61 (m)	125,08
6	-	136,18	-	136,16
7	-	167,33	-	166,37
8	-	167,37	-	166,37
9	-	126,59	-	131,44
10	-	147,25	7,56-7,51 (m)	126,63
11	7,32-7,30 (d)	124,25	7,47-7,41 (m)	129,39
12	7,51-7,46 (t)	130,62	7,47-7,41 (m)	128,61
13	7,32-7,30 (d)	124,25	7,47-7,41 (m)	129,39
14	-	147,25	7,56-7,51 (m)	126,63
15	2,75-2,62 (m)	29,56	-	-
16	1,18-1,16 (d)	24,13	-	-
17	1,18-1,16 (d)	24,13	-	-
18	2,75-2,62 (m)	29,56	-	-
19	1,18-1,16 (d)	24,13	-	-
20	1,18-1,16 (d)	24,13	-	-
21	-	164,53	-	164,51
22	4,86-4,80 (m)	62,76	4,86-4,79 (m)	62,76
23	4,86-4,80 (m)	68,85	4,86-4,79 (m)	68,81
24	-	158,78	-	158,78
25	-	110,56	-	110,57
26	-	138,03	-	138,03
27	8,10-8,05 (m)	128,70	8,09-8,04 (m)	128,70
28	7,63-7,58 (m)	129,87	7,63-7,58 (m)	129,86
29	7,76-7,71 (tt)	135,64	7,77-7,72 (tt)	135,56
30	7,63-7,58 (m)	129,87	7,63-7,58 (m)	129,86
31	8,10-8,05 (m)	128,70	8,09-8,04 (m)	128,70

Fonte: dados da pesquisa.

#### 5.1.3.14 Síntese do composto híbrido final (33c-d)

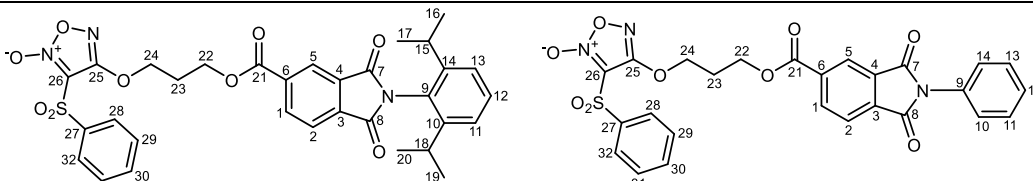
O procedimento sintético utilizado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**33c-d**) partiu da reação entre os intermediários ftalimídicos (**21a-b**) e o intermediário furoxânico (**6b**). O procedimento sintético utilizado foi o mesmo adotado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**24a-c**), assim como seu mecanismo reacional (Fig. 32). Os compostos finais (**33c-d**) foram obtidos com rendimento entre 42% e 38%, após purificação por coluna cromatográfica.

As moléculas (**33c-d**) foram caracterizadas utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 26. Foi possível atribuir os deslocamentos químicos referentes às porções ftalimídicas e furoxânicas presentes nas moléculas. Quando os produtos obtidos são comparados com o intermediário furoxânico (**6b**), observa-se a alteração da frequência do sinal referente aos átomos de hidrogênio presentes, passando de  $\delta$  3,90-3,86 ppm, no intermediário, para  $\delta$  4,65-4,60 ppm e  $\delta$  4,64-4,60 ppm, nas moléculas (**33c**) e (**33d**) respectivamente. A alteração do deslocamento químico especificamente para esta posição, passando para uma região do campo de maior frequência, indica que a presença função carbonila desblinda os átomos de hidrogênio. Também é possível observar diferenças entre as moléculas (**33c-d**), sendo na molécula (**33d**) não se observa os sinais referentes ao grupo diisopropil presente na molécula (**33c**).

Com relação aos dados obtidos pelo RMN de  $^{13}\text{C}$ , assim como observado nos compostos finais, há a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  156,00 ppm e  $\delta$  110,00 ppm, neste caso referentes as posições 25 e 26, respectivamente. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.



**Tabela 26** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**33c-d**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .



Posição	Molécula (33c)		Molécula (33d)	
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	8,54-8,51 (dd)	135,87	8,51-8,48 (dd)	135,86
2	8,08-8,06 (m)	124,23	8,08-8,04 (m)	124,11
3	-	135,45	-	135,35
4	-	132,30	-	132,14
5	8,61 (m)	125,11	8,58 (m)	124,95
6	-	135,99	-	136,00
7	-	167,38	-	166,41
8	-	167,44	-	166,45
9	-	126,60	-	131,44
10	-	147,24	7,56-7,51 (m)	126,62
11	7,32-7,29 (d)	124,23	7,45-7,41 (m)	129,37
12	7,51-7,45 (t)	130,59	7,45-7,41 (m)	129,37
13	7,32-7,29 (d)	124,23	7,45-7,41 (m)	129,37
14	-	147,24	7,56-7,51 (m)	126,62
15	2,74-2,61 (m)	29,54	-	-
16	1,17-1,15 (d)	24,11	-	-
17	1,17-1,15 (d)	24,11	-	-
18	2,74-2,61 (m)	29,54	-	-
19	1,17-1,15 (d)	24,11	-	-
20	1,17-1,15 (d)	24,11	-	-
21	-	164,67	-	164,64
22	4,65-4,60 (m)	62,01	4,64-4,60 (m)	62,08
23	2,46-2,38 (q)	28,15	2,47-2,39 (q)	28,13
24	4,65-4,60 (m)	67,89	4,64-4,60 (m)	67,93
25	-	158,94	-	158,94
26	-	110,60	-	110,59
27	-	138,05	-	138,04
28	8,08-8,06 (m)	128,71	8,08-8,04 (m)	128,70
29	7,67-7,62 (m)	129,88	7,66-7,61 (m)	129,87
30	7,80-7,75 (tt)	135,78	7,79-7,74 (tt)	135,79
31	7,67-7,62 (m)	129,88	7,66-7,61 (m)	129,87
32	8,08-8,06 (m)	128,71	8,08-8,04 (m)	128,70

Fonte: dados da pesquisa.

#### 5.1.3.15 Síntese do composto híbrido final (34a-b)

O procedimento sintético utilizado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**34a-b**) partiu da reação entre os intermediários ftalimídicos (**21a-b**) e o intermediário furoxânico (**10a**). O procedimento sintético utilizado foi o mesmo adotado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**24a-c**), assim como seu mecanismo reacional (Fig. 32). Os compostos finais (**34a-b**) foram obtidos com rendimento entre 31% e 44%, após purificação utilizando o sistema de cromatografia Isolera™ Prime.

As moléculas (**34a-b**) foram caracterizadas utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 27. Foi possível atribuir os deslocamentos químicos referentes às porções ftalimídicas e furoxânicas presentes nas moléculas. Quando os produtos obtidos são comparados com o intermediário furoxânico (**10a**), observa-se a alteração da frequência do sinal referente aos átomos de hidrogênio presentes, passando de  $\delta$  4,10 ppm, no intermediário, para  $\delta$  4,89 ppm nas moléculas (**34a**) e (**34b**). A alteração do deslocamento químico especificamente para esta posição, passando para uma região do campo de maior frequência, indica que a presença função carbonila desblinda os átomos de hidrogênio. Também é possível observar diferenças entre as moléculas (**34a-b**), sendo na molécula (**34b**) não se observa os sinais referentes ao grupo diisopropil presente na molécula (**34a**).

Com relação aos dados obtidos pelo RMN de  $^{13}\text{C}$ , assim como observado nos compostos finais, há a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  160,00 ppm e  $\delta$  110,00 ppm, neste caso referentes as posições 24 e 25, respectivamente. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.

**Tabela 27** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**34a-b**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .

Posição	Molécula ( <b>34a</b> )		Molécula ( <b>34b</b> )	
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	8,53-8,50 (dd)	136,03	8,50-8,47 (dd)	136,04
2	8,07-8,04 (d)	124,25	8,05-8,03 (d)	124,13
3	-	135,62	-	135,53
4	-	132,35	-	132,22
5	8,64 (m)	125,21	8,61 (m)	125,04
6	-	135,41	-	135,41
7	-	167,32	-	166,33
8	-	167,32	-	166,33
9	-	126,57	-	131,42
10	-	147,22	7,55-7,42 (m)	126,60
11	7,31-7,29 (d)	124,25	7,55-7,42 (m)	129,39
12	7,53-7,45 (m)	130,62	7,55-7,42 (m)	128,61
13	7,31-7,29 (d)	124,25	7,55-7,42 (m)	129,39
14	-	147,22	7,55-7,42 (m)	126,60
15	2,71-2,61 (m)	29,55	-	-
16	2,71-2,61 (m)	24,10	-	-
17	2,71-2,61 (m)	24,10	-	-
18	2,71-2,61 (m)	29,55	-	-
19	2,71-2,61 (m)	24,10	-	-
20	2,71-2,61 (m)	24,10	-	-
21	-	164,53	-	164,51
22	4,89 (s)	63,09	4,89 (s)	63,12
23	4,89 (s)	68,33	4,89 (s)	68,31
24	-	162,07	-	162,08
25	-	107,66	-	107,66
26	-	122,30	-	122,29
27	8,14-8,10 (dd)	126,29	8,13-8,09 (dd)	126,26
28	7,53-7,45 (m)	129,08	7,55-7,42 (m)	129,07
29	7,53-7,45 (m)	130,78	7,55-7,42 (m)	130,79
30	7,53-7,45 (m)	129,08	7,55-7,42 (m)	129,07
31	8,14-8,10 (dd)	126,29	8,13-8,09 (dd)	126,26

Fonte: dados da pesquisa

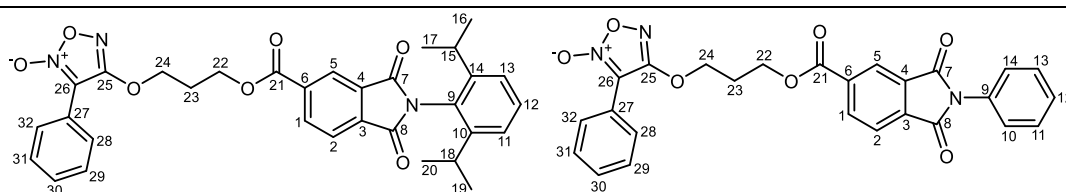
#### 5.1.3.16 Síntese do composto híbrido final (34c-d)

O procedimento sintético utilizado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**34c-d**) partiu da reação entre os intermediários ftalimídicos (**21a-b**) e o intermediário furoxânico (**10b**). O procedimento sintético utilizado foi o mesmo adotado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**24a-c**), assim como seu mecanismo reacional (Fig. 32). Os compostos finais (**34c-d**) foram obtidos com rendimento entre 34% e 45%, após purificação utilizando o sistema de cromatografia Isolera™ Prime.

As moléculas (**34c-d**) foram caracterizadas utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 28. Foi possível atribuir os deslocamentos químicos referentes às porções ftalimídicas e furoxânicas presentes nas moléculas. Quando os produtos obtidos são comparados com o intermediário furoxânico (**10b**), observa-se a alteração da frequência do sinal referente aos átomos de hidrogênio presentes, passando de  $\delta$  3,88 ppm, no intermediário, para  $\delta$  4,74-4,70 ppm nas moléculas (**33a**) e (**33b**). A alteração do deslocamento químico especificamente para esta posição, passando para uma região do campo de maior frequência, indica que a presença função carbonila desblinda os átomos de hidrogênio. Também é possível observar diferenças entre as moléculas (**34a-b**), sendo na molécula (**33b**) não se observa os sinais referentes ao grupo diisopropil presente na molécula (**33a**).

Com relação aos dados obtidos pelo RMN de  $^{13}\text{C}$ , assim como observado nos compostos finais, há a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  160,00 ppm e  $\delta$  110,00 ppm, neste caso referentes as posições 25 e 26, respectivamente. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.

**Tabela 28** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**34c-d**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$ .



Posição	Molécula ( <b>34c</b> )		Molécula ( <b>34d</b> )	
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	8,49-8,46 (dd)	135,91	8,46-8,43 (dd)	135,89
2	8,04-8,01 (m)	124,20	8,01-7,98 (dd)	124,03
3	-	135,43	-	135,32
4	-	132,28	-	132,12
5	8,60 (m)	125,08	8,55 (m)	124,93
6	-	135,75	-	135,89
7	-	167,36	-	166,38
8	-	167,40	-	166,38
9	-	126,60	-	131,45
10	-	147,24	7,56-7,41 (m)	126,59
11	7,32-7,29 (d)	124,23	7,56-7,41 (m)	129,38
12	7,52-7,45 (m)	130,60	7,56-7,41 (m)	128,58
13	7,32-7,29 (d)	124,23	7,56-7,41 (m)	129,38
14	-	147,24	7,56-7,41 (m)	126,59
15	2,74-2,60 (m)	29,55	-	-
16	1,18-1,16 (d)	24,12	-	-
17	1,18-1,16 (d)	24,12	-	-
18	2,74-2,60 (m)	29,55	-	-
19	1,18-1,16 (d)	24,12	-	-
20	1,18-1,16 (d)	24,12	-	-
21	-	164,70	-	164,66
22	4,74-4,70 (t)	62,37	4,74-4,70 (t)	62,50
23	2,51-2,43 (q)	28,32	2,52-2,43 (q)	28,30
24	4,66-4,62 (t)	67,51	4,66-4,62 (t)	67,64
25	-	162,25	-	162,23
26	-	107,67	-	107,64
27	-	122,44	-	122,42
28	8,11-8,08 (m)	126,27	8,10-8,07 (m)	126,26
29	7,52-7,45 (m)	129,06	7,56-7,41 (m)	129,03
30	7,52-7,45 (m)	130,67	7,56-7,41 (m)	130,64
31	7,52-7,45 (m)	129,06	7,56-7,41 (m)	129,03
32	8,11-8,08 (m)	126,27	8,10-8,07 (m)	126,26

**Fonte:** dados da pesquisa.

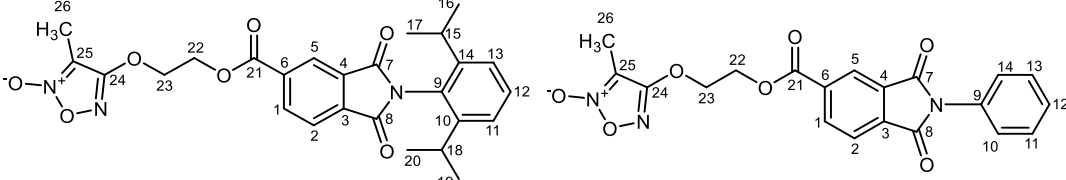
#### 5.1.3.17 Síntese do composto híbrido final (35a-b)

O procedimento sintético utilizado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**35a-b**) partiu da reação entre os intermediários ftalimídicos (**21a-b**) e o intermediário furoxânico (**14a**). O procedimento sintético utilizado foi o mesmo adotado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**24a-c**), assim como seu mecanismo reacional (Fig. 32). Os compostos finais (**35a-b**) foram obtidos com rendimento entre 61% e 45%, após purificação utilizando o sistema de cromatografia Isolera™ Prime.

As moléculas (**35a-b**) foram caracterizadas utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 29. Foi possível atribuir os deslocamentos químicos referentes às porções ftalimídicas e furoxânicas presentes nas moléculas. Quando os produtos obtidos são comparados com o intermediário furoxânico (**14a**), observa-se a alteração da frequência do sinal referente aos átomos de hidrogênio presentes, passando de  $\delta$  4,03-4,00 ppm, no intermediário, para  $\delta$  4,81-4,74 ppm e  $\delta$  4,80-4,75 ppm, nas moléculas (**35a**) e (**35b**) respectivamente. A alteração do deslocamento químico especificamente para esta posição, passando para uma região do campo de maior frequência, indica que a presença função carbonila desblinda os átomos de hidrogênio. Também é possível observar diferenças entre as moléculas (**35a-b**), sendo na molécula (**35b**) não se observa os sinais referentes ao grupo diisopropil presente na molécula (**35a**).

Com relação aos dados obtidos pelo RMN de  $^{13}\text{C}$ , assim como observado nos compostos finais, há a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  160,00 ppm e  $\delta$  110,00 ppm, neste caso referentes as posições 24 e 25, respectivamente. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.

**Tabela 29** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**35a-b**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .



Posição	Molécula (35a)		Molécula (35b)	
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	8,55-8,51 (dd)	136,08	8,52-8,49 (dd)	136,09
2	8,09-8,06 (dd)	124,25	8,08-8,05 (dd)	124,13
3	-	135,43	-	135,44
4	-	132,34	-	132,21
5	8,65 (m)	125,25	8,61 (m)	125,09
6	-	135,61	-	135,53
7	-	167,32	-	166,35
8	-	167,42	-	166,41
9	-	126,57	-	131,43
10	-	147,23	7,46-7,41 (m)	126,61
11	7,32-7,29 (d)	124,25	7,56-7,51 (m)	129,40
12	7,51-7,46 (t)	130,62	7,46-7,41 (m)	128,62
13	7,32-7,29 (d)	124,25	7,56-7,51 (m)	129,40
14	-	147,23	7,46-7,41 (m)	126,61
15	2,74-2,60 (m)	29,56	-	-
16	1,17-1,15 (d)	24,11	-	-
17	1,17-1,15 (d)	24,11	-	-
18	2,74-2,60 (m)	29,56	-	-
19	1,17-1,15 (d)	24,11	-	-
20	1,17-1,15 (d)	24,11	-	-
21	-	164,56	-	164,52
22	4,81-4,74 (m)	63,29	4,80-4,75 (m)	67,80
23	4,81-4,74 (m)	67,85	4,80-4,75 (m)	63,31
24	-	163,25	-	163,25
25	-	106,16	-	106,16
26	2,14 (s)	7,04	2,13 (s)	7,03

Fonte: dados da pesquisa.

#### 5.1.3.18 Síntese do composto híbrido final (35c-d)

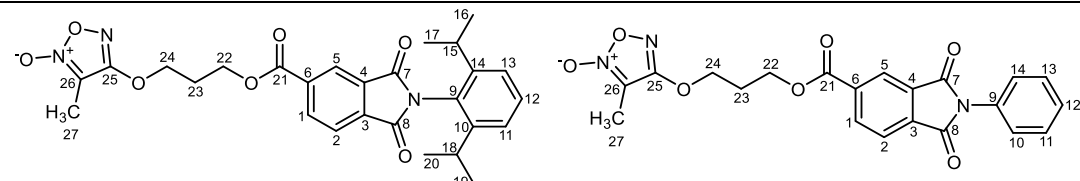
O procedimento sintético utilizado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**35c-d**) partiu da reação entre os intermediários ftalimídicos (**21a-b**) e o intermediário furoxânico (**14b**). O procedimento sintético utilizado foi o mesmo adotado para a obtenção dos compostos híbridos finais (**24a-c**), assim como seu mecanismo reacional (Fig. 32). Os compostos finais (**35c-d**) foram obtidos com rendimento entre 61% e 60%, após purificação utilizando o sistema de cromatografia Isolera™ Prime.

As moléculas (**35c-d**) foram caracterizadas utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , os comparativos entre as atribuições feitas podem ser observadas na tabela 30. Foi possível atribuir os deslocamentos químicos referentes às porções ftalimídicas e furoxânicas presentes nas moléculas. Quando os produtos obtidos são comparados com o intermediário furoxânico (**14b**), observa-se a alteração da frequência do sinal referente aos átomos de hidrogênio presentes, passando de  $\delta$  3,84-3,80 ppm, no intermediário, para  $\delta$  4,60-4,55 ppm e  $\delta$  4,60-4,54 ppm, nas moléculas (**35c**) e (**35d**) respectivamente. A alteração do deslocamento químico especificamente para esta posição, passando para uma região do campo de maior frequência, indica que a presença função carbonila desblinda os átomos de hidrogênio. Também é possível observar diferenças entre as moléculas (**35c-d**), sendo na molécula (**35d**) não se observa os sinais referentes ao grupo diisopropil presente na molécula (**35c**).

Com relação aos dados obtidos pelo RMN de  $^{13}\text{C}$ , assim como observado nos compostos finais, há a presença de sinais típicos de núcleos furoxânicos próximos a  $\delta$  160,00 ppm e  $\delta$  110,00 ppm, neste caso referentes as posições 25 e 26, respectivamente. Também observa-se que o número de sinais obtidos no espectro corresponde ao número de carbonos nas estruturas propostas.



**Tabela 30** - Deslocamentos químicos e multiplicidades das moléculas (**35c-d**) no espectro de RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ .



Posição	Molécula (35c)		Molécula (35d)	
	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$	$\delta$ $^1\text{H}$	$\delta$ $^{13}\text{C}$
1	8,53-8,49 (dd)	135,95	8,50-8,47 (dd)	135,95
2	8,08-8,05 (dd)	124,24	8,06-8,04 (dd)	124,10
3	-	135,47	-	135,38
4	-	132,32	-	132,18
5	8,61 (m)	125,05	8,58 (m)	124,90
6	-	135,80	-	135,81
7	-	167,36	-	166,39
8	-	167,44	-	166,43
9	-	126,60	-	131,44
10	-	147,25	7,46-7,41 (m)	126,62
11	7,32-7,29 (d)	124,24	7,56-7,51 (m)	129,38
12	7,51-7,45 (t)	130,61	7,46-7,41(m)	128,59
13	7,32-7,29 (d)	124,24	7,56-7,51(m)	129,38
14	-	147,25	7,46-7,41(m)	126,62
15	2,74-2,60 (m)	29,55	-	-
16	1,18-1,15 (d)	24,10	-	-
17	1,18-1,15 (d)	24,10	-	-
18	2,74-2,60 (m)	29,55	-	-
19	1,18-1,15(d)	24,10	-	-
20	1,18-1,15(d)	24,10	-	-
21	-	164,69	-	164,65
22	4,60-4,55 (t)	66,78	4,60-4,54 (m)	66,80
23	2,41-2,33 (q)	28,23	2,42-2,34 (q)	28,21
24	4,60-4,55 (t)	62,22	4,60-4,54 (m)	62,29
25	-	163,40	-	163,38
26	-	106,18	-	106,19
27	2,11 (s)	6,95	2,11 (s)	6,96

Fonte: dados da pesquisa.

## 5.2 DETERMINAÇÃO DO COEFICIENTE DE PARTIÇÃO ( $\text{Log}P_{o/w}$ )

Um dos mais importantes parâmetros físico-químicos avaliados na química medicinal é a lipofilicidade de uma molécula (ARNOTT; KUMAR; PLANEY, 2013). Com base nesta propriedade é possível compreender de que forma um fármaco ou molécula candidata a fármaco pode se comportar em um sistema biológico, já que este parâmetro influencia diretamente nas etapas de absorção (permeação de membranas celulares por meio de difusão passiva), distribuição, metabolismo, eliminação e perfil toxicológico do fármaco (ADMET) (TESTA et al., 2000; PALLICER et al., 2011).

A medida da lipofilicidade de uma molécula se dá por meio do coeficiente de partição ( $P$ ), que é definido como a proporção em equilíbrio de um soluto não ionizado entre um sistema de duas fases constituído por dois solventes praticamente imiscíveis (TESTA et al., 2000; DAŁBROWSKA; STAREKA; SKUCIŃSKIB, 2011), o sistema mais adotado é composto pelos solventes *n*-octano e água. O valor da lipofilicidade é dado pelo quociente das concentrações obtidas em cada uma das fases que compõe o sistema. O coeficiente de partição não possui dimensão e geralmente é dado na forma de seu logaritmo para a base de dez,  $\text{Log}P$  (OECD, 2004).

A metodologia padrão para determinação de  $\text{Log}P$  é o chamado “*shake flask*”, porém este método apresenta limitações como a faixa de valores capaz de ser quantificada, variando de -2 a 4, além de ser dispendioso em tempo e consumir quantidades relativamente grandes de amostra (CHEN; WEBER, 2007).

Portanto, optou-se por utilizar o método descrito pela *OECD Guideline for the Testing of Chemicals n°117 – Partition coefficient (n-octanol/water), high performance liquid chromatography (HPLC) method* (2004), no qual utiliza um sistema de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), para obtenção do tempo de retenção das moléculas analisadas e comparadas com padrões previamente estabelecidos, sendo possível portanto determinar o valor de  $\text{Log}P$  de maneira indireta (OECD, 2004). O método abrange valores de  $\text{Log}P$  que variam de 0 a 6, além de consumir menos tempo e pouca quantidade de amostra.

### 5.2.1 Determinação do $\text{CLog}P$

Inicialmente foi determinado o coeficiente de partição calculado ( $\text{CLog}P$ ) dos compostos finais sintetizados. Esta etapa teve como objetivo determinar a faixa dos valores de  $\text{Log}P$  teóricos das moléculas, dessa forma pode-se então selecionar os padrões para obtenção

de curva de linearidade. A curva deve ser composta por pelo menos um valor inferior e um superior aos valores calculados.

Para a determinação do  $CLogP$  utilizou-se os softwares ChemDraw<sup>®</sup> Ultra 14.0, ALOGPS 2.1 (*online*) e pkCSM (*online*), o uso de três softwares distintos se deu devido as suas diferentes formas de determinação do  $CLogP$ . O software ChemDraw<sup>®</sup> Ultra 14.0 determina o  $CLogP$  pelo métodos de fragmentação, já o ALOGPS 2.1 (*online*) realiza uma análise associativa que combina modelos para predizer a lipofilicidade, enquanto pkCSM se baseia no método de Crippen (WILDMAN, CRIPPEN; 1999) um procedimento que aplica contribuições de átomos e evita fatores de correção.

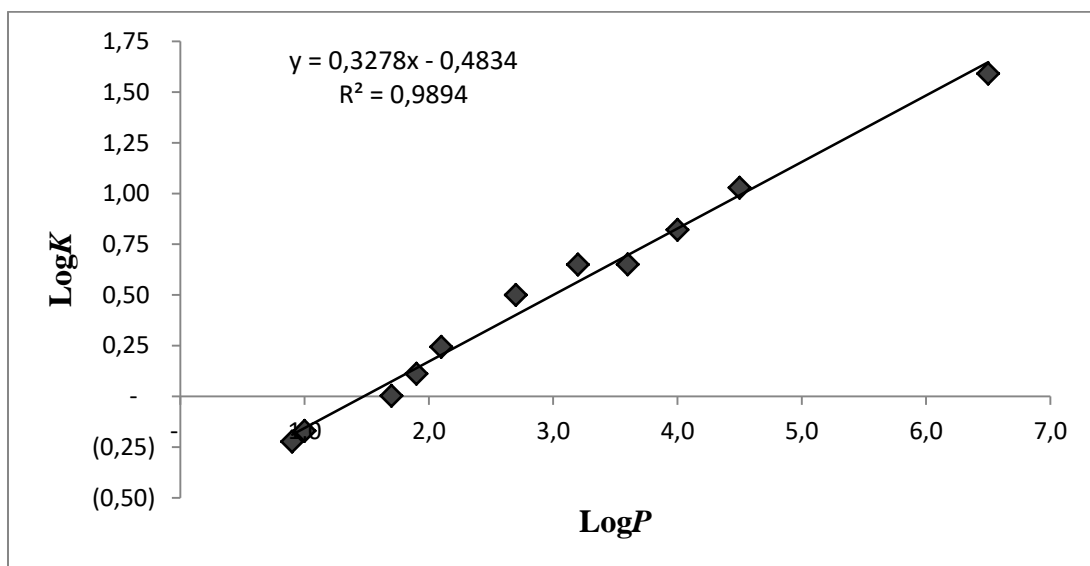
Ao final de todo o procedimento experimental pode-se concluir o software ALOGPS 2.1 (*online*), foi aquele que apresentou resultados mais próximos entre os obtidos experimentalmente.

Após estipulados os valores de  $CLogP$  para os compostos finais e seleção dos padrões determinou-se a curva analítica de  $\log K$  x  $\log P$ .

### 5.2.2 Determinação do $\log P$

Após a seleção dos padrões, que compreenderam valores de  $\log P$  de 0,9 até 6,5 foi determinada a curva de linearidade ( $\log K$  x  $\log P$ ). Para determinação dos valores de  $\log K$ , os padrões foram analisados em triplicata, nas mesmas condições que os compostos planejados neste trabalho. O  $\log K$  é determinado pela expressão:  $(T_r - T_0) / T_0$ , onde,  $T_r$  representa o tempo de retenção da substância teste, e  $T_0$  o chamado tempo morto, ou seja, o tempo médio que uma molécula de solvente necessita para atravessar a coluna cromatográfica.

A partir dos valores obtidos, construiu-se a curva de linearidade apresentada a seguir (Fig. 34).

**Figura 34** - Curva de linearidade dos padrões obtida experimentalmente.

Fonte: dados da pesquisa.

Uma vez determinado o gráfico de linearidade, foi possível determinar o  $\text{Log}P$  dos compostos propostos, utilizando a equação da reta encontrada  $\text{Log}P = (\text{Log}K + b) / a$ , onde  $a = 0,3278$  e  $b = 0,4832$ . Os resultados obtidos foram determinados em triplica e estão descritos na tabela 31.

**Tabela 31** - Comparação entre os valores experimentais de Log*P* e valores calculados CLog*P*.

Substâncias	Coefficiente de Partição (Log <i>P</i> )	Substâncias	Coefficiente de Partição (Log <i>P</i> )	Substâncias	Coefficiente de Partição (Log <i>P</i> )
<b>24a</b>	2,61 ± 0,01	<b>27a</b>	1,79 ± 0,03	<b>33a</b>	5,63 ± 0,02
<b>24b</b>	3,60 ± 0,01	<b>27b</b>	2,50 ± 0,02	<b>33b</b>	3,42 ± 0,03
<b>24c</b>	2,71 ± 0,00	<b>27c</b>	2,77 ± 0,18	<b>33c</b>	5,87 ± 0,03
<b>25a</b>	1,67 ± 0,01	<b>27d</b>	2,19 ± 0,12	<b>33d</b>	3,95 ± 0,02
<b>25b</b>	3,03 ± 0,01	<b>27e</b>	2,75 ± 0,02	<b>34a</b>	1,26 ± 0,40
<b>25c</b>	3,38 ± 0,02	<b>27f</b>	2,94 ± 0,01	<b>34b</b>	4,60 ± 0,06
<b>25d</b>	2,91 ± 0,01	<b>28</b>	2,26 ± 0,07	<b>34c</b>	1,03 ± 0,10
<b>25e</b>	3,46 ± 0,01	<b>29a</b>	2,18 ± 0,01	<b>34d</b>	4,61 ± 0,01
<b>25f</b>	3,78 ± 0,02	<b>29b</b>	2,68 ± 0,02	<b>35a</b>	4,81 ± 0,01
<b>26a</b>	3,42 ± 0,01	<b>30a</b>	3,45 ± 0,02	<b>35b</b>	2,69 ± 0,02
<b>26b</b>	4,27 ± 0,01	<b>30b</b>	3,51 ± 0,03	<b>35c</b>	5,08 ± 0,02
<b>26c</b>	4,61 ± 0,05	<b>31a</b>	1,63 ± 0,03	<b>35d</b>	3,07 ± 0,10
<b>26d</b>	3,98 ± 0,22	<b>31b</b>	1,86 ± 0,05		
<b>26e</b>	4,47 ± 0,05	<b>32a</b>	6,14 ± 0,00		
<b>26f</b>	4,87 ± 0,02	<b>32b</b>	3,41 ± 0,06		

Fonte: dados da pesquisa.

Com os resultados obtidos é possível observar que os valores de  $\text{Log}P$  dos compostos finais variam de 1,03 a 6,14. Os maiores valores foram determinados para os compostos que possuem o substituinte 1,3-diisopropilbenzeno ligados ao anel ftalimídicos, caso dos compostos **(32a)**, **(33a)**, **(33c)**, **(35a)** e **(35c)**, pode-se observar também que os menores valores de  $\text{Log}P$  foram determinados para os compostos que possuem o substituinte metil ligados ao furoxano, caso dos compostos **(27a-f)** e **(31a-b)**, resultado este esperado uma vez que a contribuição da metila na lipofilicidade é pequena quando comparada aos sistemas aromáticos encontrado na mesma posição para as demais moléculas. Ademais, não se observou nenhuma contribuição relevante referente aos demais grupamentos encontrados nas moléculas.

Lipinski e colaboradores (1997 e 2001) descrevem que em geral fármacos devem possuir valores de  $\text{Log}P$  inferiores a 5, sendo que valores entre 0 a 3 são considerados ideais para administração por via oral, mas isso não significa que valores maiores serão isentos de ação. Apesar de se considerar como ideais valores de  $\text{Log}P$  inferiores a 5 (LIPINSKI et al., 2001), ou até inferiores a 4 (GLEESON, 2008), é consenso que fármacos que atuam no SNC possuam valores de  $\text{Log}P$  maiores que os observados em outras classes de fármacos, uma vez que para atingir seu alvo terapêutico é necessário transpor a barreira hematoencefálica (LEITÃO; FARA; OPREA, S/D; CLARK, 2003; HOSOYA, 2010).

A maioria dos valores encontrados experimentalmente se enquadra nos limites teóricos descritos por Lipinski e colaboradores (1997 e 2001) para candidatos a fármacos que atingem a etapa de ensaios clínicos fase II (ARNOTT; KUMAR; PLANEY, 2013).

### 5.3 DETECÇÃO QUANTITATIVA DE NITRITO

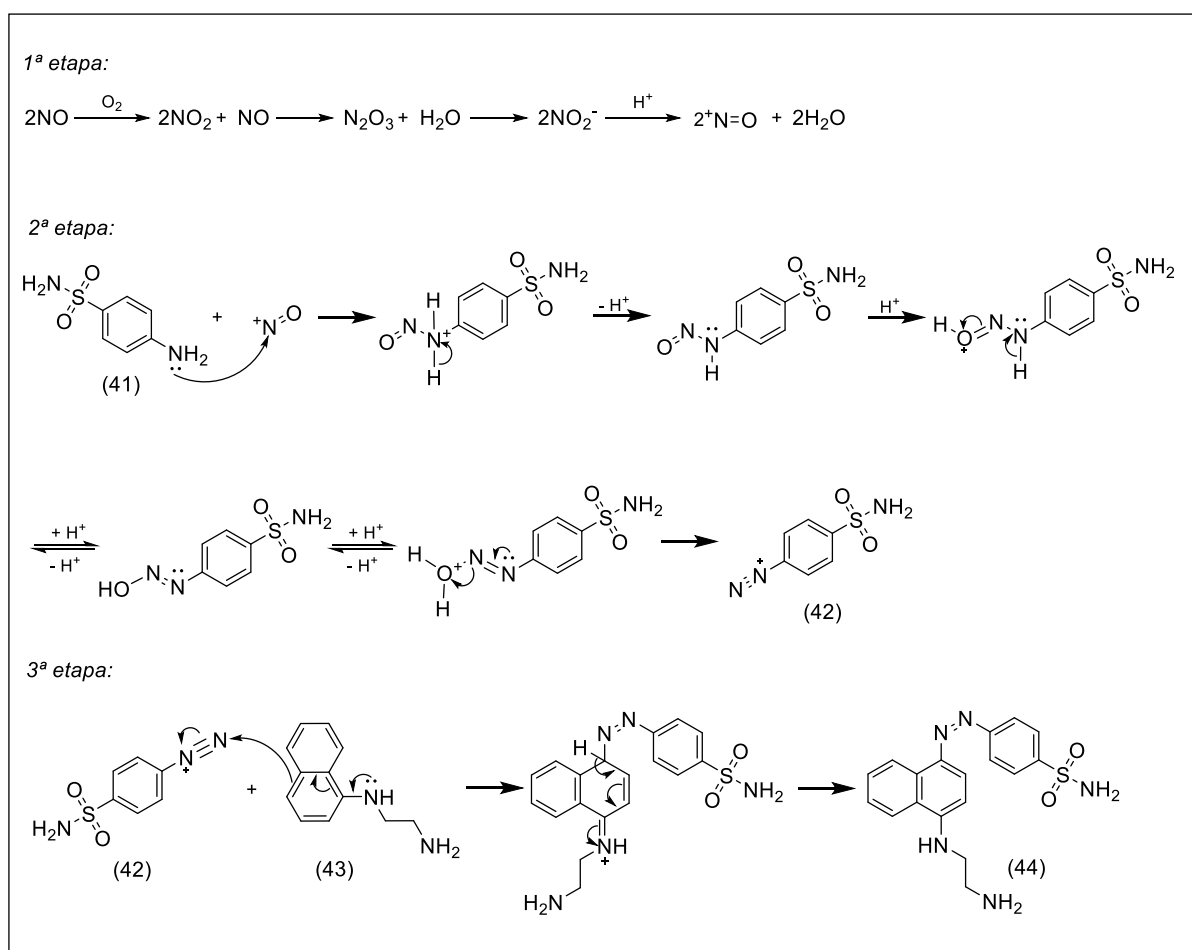
Tanto em condições fisiológicas quanto em soluções aquosas a molécula de óxido nítrico (NO) possui meia vida extremamente curta, dependendo de sua concentração ele pode se manter estável por alguns segundos ou até cerca de minutos (KELM et al., 1991; BECKMAN; KOPPENOL, 1996; KELM, 1999).

Nestas condições o NO é rapidamente oxidado, quase que em sua totalidade, em íons nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) e nitrato ( $\text{NO}_3^-$ ), estes por sua vez permanecem estáveis por várias horas (DUSSE; VIEIRA; CARVALHO, 2003; BRYAN; GRISHAM, 2007). Devido à sua instabilidade, uma das formas de avaliar a capacidade de doação de NO por moléculas

orgânicas é por meio da quantificação indireta dos produtos de decomposição, como o íon nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ).

Um dos métodos mais utilizados para a determinação de nitritos ( $\text{NO}_2^-$ ) e nitratos ( $\text{NO}_3^-$ ) é baseado na reação de Griess (GRIESS, 1879; TSIKAS, 2007). Este método colorimétrico utiliza espectrofotometria para determinar a concentração de íons na amostra; e consiste na formação de azo-compostos na presença de íons nitrito, através de uma reação de diazotação. Os íons nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ), na presença de ácido fosfórico ( $\text{H}_3\text{PO}_4$ ) e sulfanilamida (41) formam o cátion diazônio (42), com a adição do dicloridrato de *N*-naftiletilenodiamina (43), ocorre a reação de acoplamento formando um produto (44) de coloração rósea (Fig. 35).

**Figura 35** - Mecanismo de reação para detecção de nitritos utilizando reagente de Griess.



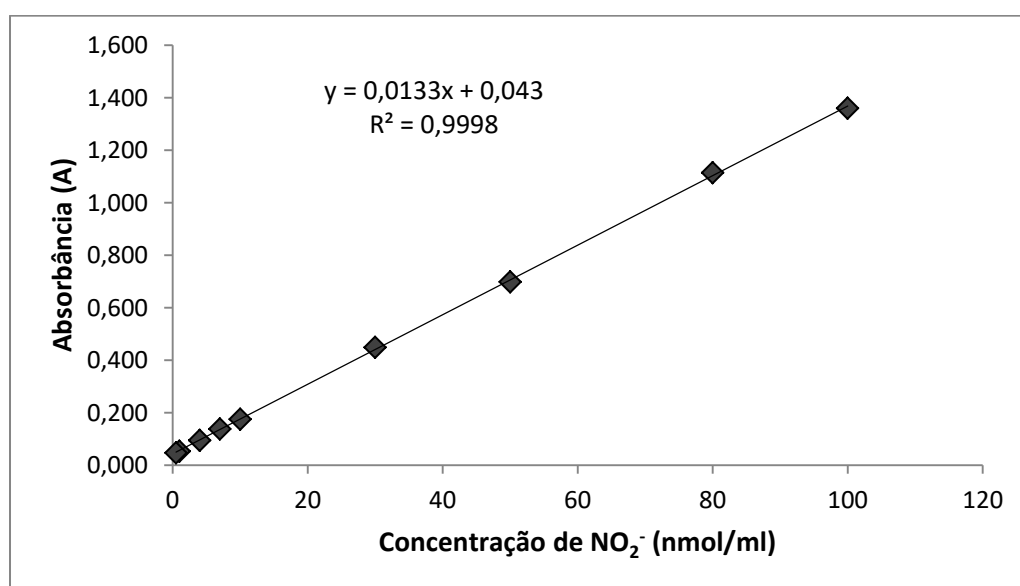
Fonte: adaptado de TSIKAS, 2007.

Segundo Medanna e colaboradores (1994), compostos derivados de furoxanos são metabolizados produzindo NO na presença do aminoácido L-cisteína. Levando em conta este

dado e baseando-se na metodologia descrita por Sorba e colaboradores (1997), o procedimento experimental adotado utilizou tampões com e sem o aminoácido, com o intuito de verificar os diferentes perfis de doação nas diferentes condições.

As concentrações de íon nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) foram quantificadas com base na equação da reta obtida na curva analítica ( $y = 0,0133x + 0,043$ ;  $R^2 = 0,9998$ ) preparada a partir de soluções padrões de nitrito de sódio em concentrações de 0,5 – 100 nmol/mL (Fig. 36).

**Figura 36** - Curva analítica obtida através dos valores de absorbância, em 540 nm.



Fonte: dados da pesquisa

Os resultados obtidos no experimento estão descritos a seguir na tabela 32 e foram expressos como porcentagem de nitrito, calculado através da relação do número de mols de nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) e o número de mols das moléculas (% de  $\text{NO}_2^-$  mol/mol).



**Tabela 32** - Porcentagem de produção de nitrito pelos compostos na presença e ausência de cisteína.

Substâncias (0,1 mM)	% de NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> (mol/mol)		Substâncias (0,1 mM)	% de NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> (mol/mol)		Substâncias (0,1 mM)	% de NO <sub>2</sub> <sup>-</sup> (mol/mol)	
	s/ L-cisteína	c/ L-cisteína		s/ L-cisteína	c/ L-cisteína		s/ L-cisteína	c/ L-cisteína
<b>Controle -</b>	0,24 ± 0,53	0,57 ± 0,80*	<b>26e</b>	13,19 ± 1,17	15,55 ± 6,10*	<b>32a</b>	7,94 ± 6,07	10,06 ± 1,76*
<b>Controle +</b>	0,29 ± 0,40 <sup>a</sup>	7,83 ± 2,71 <sup>b</sup>	<b>26f</b>	13,26 ± 1,57	13,19 ± 4,80*	<b>32b</b>	10,46 ± 4,31	12,37 ± 1,20*
<b>24a</b>	12,03 ± 0,35	18,62 ± 0,46*	<b>27a</b>	0,50 ± 0,00	1,77 ± 0,98	<b>33a</b>	10,24 ± 0,76 <sup>a</sup>	39,04 ± 9,94 <sup>b*</sup>
<b>24b</b>	11,16 ± 3,20	12,00 ± 0,44*	<b>27b</b>	7,71 ± 3,35	6,84 ± 2,20*	<b>33b</b>	14,78 ± 1,32 <sup>a</sup>	52,64 ± 19,59 <sup>b*</sup>
<b>24c</b>	8,79 ± 2,00	9,45 ± 1,45*	<b>27c</b>	6,04 ± 1,54	6,62 ± 2,27*	<b>33c</b>	10,61 ± 1,72 <sup>a</sup>	32,29 ± 7,87 <sup>b*</sup>
<b>25a</b>	12,76 ± 3,21 <sup>a</sup>	35,68 ± 2,69 <sup>b*</sup>	<b>27d</b>	0,40 ± 0,35	3,35 ± 1,32	<b>33d</b>	13,86 ± 3,05 <sup>a</sup>	48,08 ± 7,78 <sup>b*</sup>
<b>25b</b>	9,80 ± 1,56 <sup>a</sup>	43,18 ± 13,52 <sup>b*</sup>	<b>27e</b>	4,24 ± 1,35	7,25 ± 0,52*	<b>34a</b>	9,59 ± 1,84	8,65 ± 3,09*
<b>25c</b>	8,37 ± 1,69 <sup>a</sup>	47,90 ± 23,25 <sup>b*</sup>	<b>27f</b>	2,28 ± 0,22	3,20 ± 1,23	<b>34b</b>	9,89 ± 0,25	10,39 ± 0,33*
<b>25d</b>	15,57 ± 0,59 <sup>a</sup>	45,67 ± 13,49 <sup>b*</sup>	<b>28</b>	2,50 ± 0,38	5,91 ± 2,12*	<b>34c</b>	6,25 ± 0,26	9,23 ± 2,26*
<b>25e</b>	13,90 ± 0,44 <sup>a</sup>	50,06 ± 9,76 <sup>b*</sup>	<b>29a</b>	4,02 ± 0,59 <sup>a</sup>	42,88 ± 11,25 <sup>b*</sup>	<b>34d</b>	12,02 ± 2,30	13,65 ± 1,03*
<b>25f</b>	11,47 ± 1,58 <sup>a</sup>	51,74 ± 7,88 <sup>b*</sup>	<b>29b</b>	7,82 ± 1,21 <sup>a</sup>	45,93 ± 10,71 <sup>b*</sup>	<b>35a</b>	6,20 ± 4,71	7,58 ± 4,77*
<b>26a</b>	13,55 ± 1,51	15,80 ± 4,20*	<b>30a</b>	6,15 ± 0,54	6,60 ± 1,87*	<b>35b</b>	4,50 ± 4,16	7,11 ± 1,49*
<b>26b</b>	13,23 ± 1,19	13,64 ± 3,32*	<b>30b</b>	7,13 ± 1,33	9,47 ± 1,67*	<b>35c</b>	8,68 ± 2,92	10,63 ± 1,26*
<b>26c</b>	7,19 ± 5,13	12,19 ± 7,45*	<b>31a</b>	0,59 ± 0,00	2,27 ± 0,33	<b>35d</b>	5,26 ± 1,58	6,91 ± 0,83*
<b>26d</b>	11,60 ± 1,23	16,65 ± 0,26*	<b>31b</b>	0,48 ± 0,67	2,59 ± 0,90			

**Fonte:** dados da pesquisa.

<sup>a, b</sup> p < 0,05 comparativo entre as substâncias com s/L-cisteína e c/L-cisteína (ANOVA de duas vias seguida de pós-teste de Bonferroni); \* p < 0,05 comparativo entre as substâncias e grupo controle negativo na presença de L-cisteína (ANOVA de uma via seguida de pós-teste de Tukey).

Foi utilizado como controle positivo (controle +) o dinitrato de isossorbida, que apresenta dois grupamentos éster de nitrato por molécula, o que lhe confere a capacidade de doar NO na proporção de 1:2. O resultado obtido na presença de L-cisteína foi de 7,83%, enquanto na ausência do aminoácido o valor obtido foi de 0,29%, estatisticamente significativo, indicando que a necessidade da L-cisteína no tampão fosfato no processo de liberação de NO.

Os compostos **(27a-f)**, **(31a-b)** e **(35a-d)**, possuem o grupamento metil ligado ao carbono alfa à subunidade *N*-óxido, e apresentaram os menores valores para doação de NO na presença de L-cisteína, variando entre 1,77 e 10,63 %. Os compostos derivados de fenil furoxano, **(24a-c)**, **(26a-f)**, **(28)**, **(32a-b)**, **(30a-b)** e **(34a-d)**, são descritos como doadores moderados e apresentaram valores variando entre 5,91 e 18,62 %. Estes resultados confirmam os dados descritos na literatura, os quais demonstram que grupos doadores de elétrons, como a metila, apresentam baixa ou nenhuma liberação de NO (JESUINO, 2016; FERNANDES, 2016).

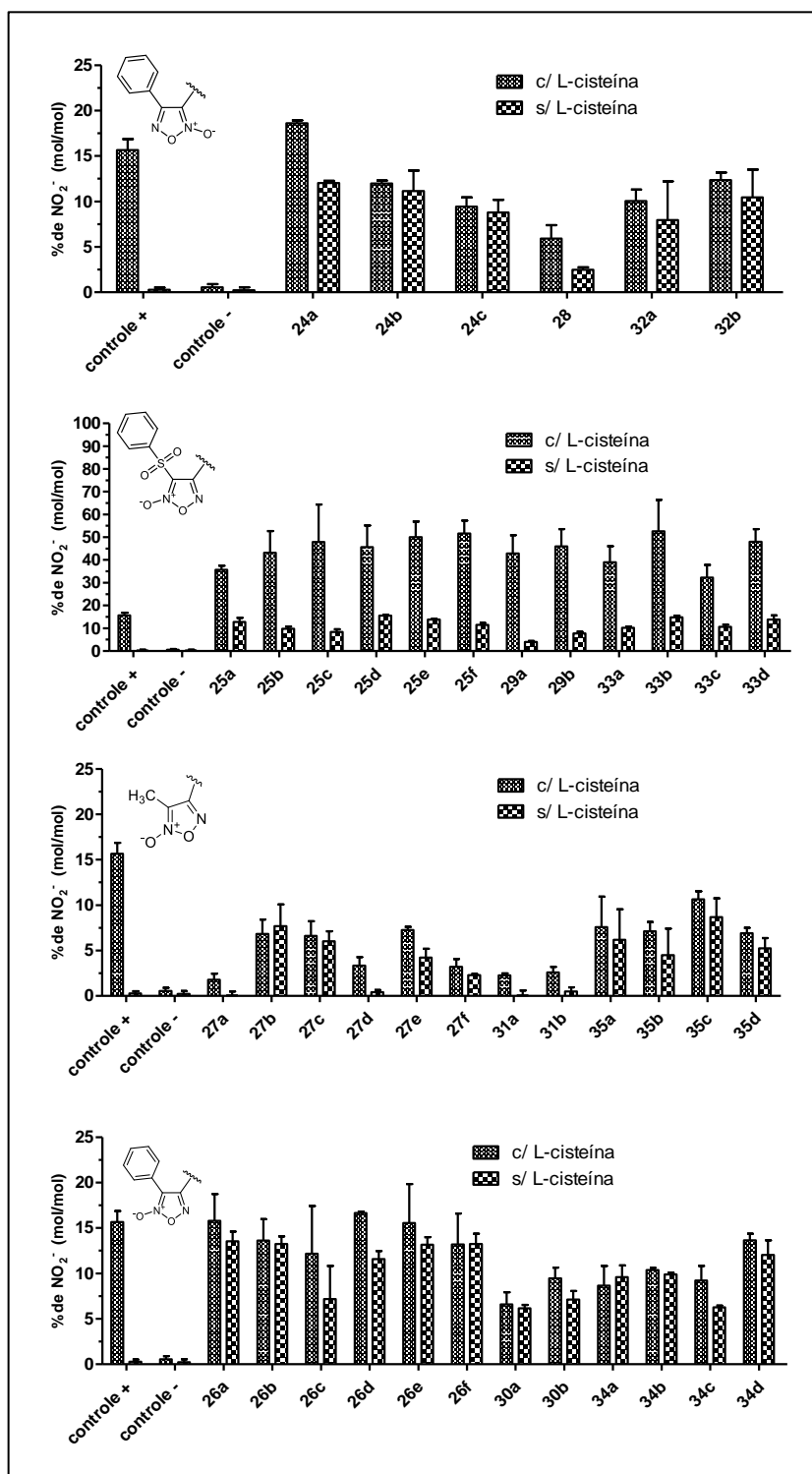
De acordo com os dados apresentados na tabela 32, pode-se observar que para a maioria dos compostos híbridos avaliados há diferença estatisticamente significativa quando comparados ao grupo controle negativo, na presença do aminoácido L-cisteína, indicando indiretamente que os compostos híbridos finais são capazes de doar NO na presença do aminoácido. As exceções são feitas para os compostos **(27a)**, **(27d)**, **(27f)**, **(31a)** e **(31b)**, que não apresentaram diferenças estatísticas em relação ao controle negativo.

Apesar de bem fundamentado na literatura, e explicitado neste trabalho anteriormente, a capacidade doadora de NO dos núcleos furoxânicos é considerada favorecida pela presença de tiol e íons tiolato (BUROV et al., 2015; GASCO et al., 2004). No entanto, essa característica somente foi observada nos compostos **(25a-f)**, **(29a-b)** e **(33a-d)**, que possuem o grupamento arilsulfonil-furoxano (grupo eletroatrator), ligado ao carbono alfa à subunidade *N*-óxido, os resultados obtidos variaram de 32,29 a 52,64%, sendo estes estatisticamente significativos para a presença de L-cisteína.

Já os demais compostos não apresentaram diferença estatística para a presença ou ausência de L-cisteína nos tampões utilizados, indicando não haver relação direta entre a doação de NO e a presença do aminoácido. Porém, de acordo com Cena e colaboradores (2006) e Scatena e colaboradores (2010) a doação de NO em algumas moléculas pode ocorrer de forma espontânea dependendo do substituinte no anel por mecanismos complexos que ainda requerem maior investigação.

O comparativo entre os valores encontrados para cada grupo de compostos pode ser observado na figura 37.

**Figura 37** - Gráficos de doação de NO dos compostos híbridos finais c/ L-cisteína e s/ L-cisteína.



Fonte: dados de pesquisa.

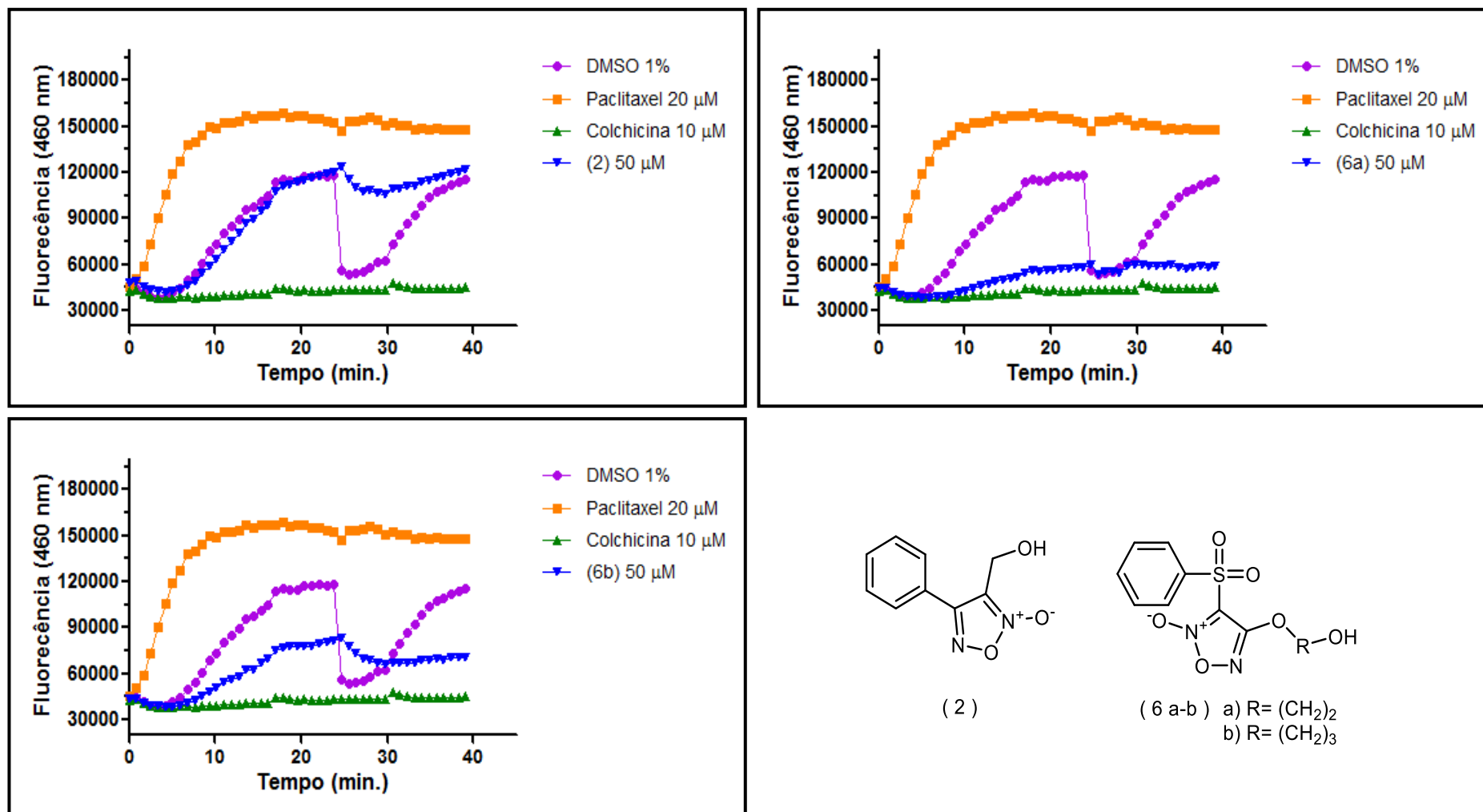
#### 5.4 DETERMINAÇÃO DA ATIVIDADE POLIMERIZADORA E ESTABILIZADORA DE TUBULINA BASEADO EM FLUORESCÊNCIA

O ensaio utilizado para determinar a possível atividade polimerizadora e estabilizadora em tubulina para os compostos finais baseia-se na fluorescência do composto DAPI (2-(4-amidinofenil)-1H-indol-6-carboxamida). O composto fluorescente DAPI, possui maior afinidade aos microtúbulos, em comparação aos dímeros livres de  $\alpha$  e  $\beta$ -tubulina (BONNE; SIMON; PANTALONI, 1985).

Desta forma, quando ocorre a polimerização dos dímeros de tubulina *in vitro*, dando origem aos microtúbulos, o DAPI estará ligado em sua maioria a estas estruturas e quando excitados a 340-360 nm estes emitem fluorescência a 410-460 nm (MAGALHÃES; 2014), diferentemente de quando estão livres em solução. Permitindo a visualização das diferentes formas de ação dos compostos avaliados, com relação a sua capacidade indutora ou não na polimerização de microtúbulos.

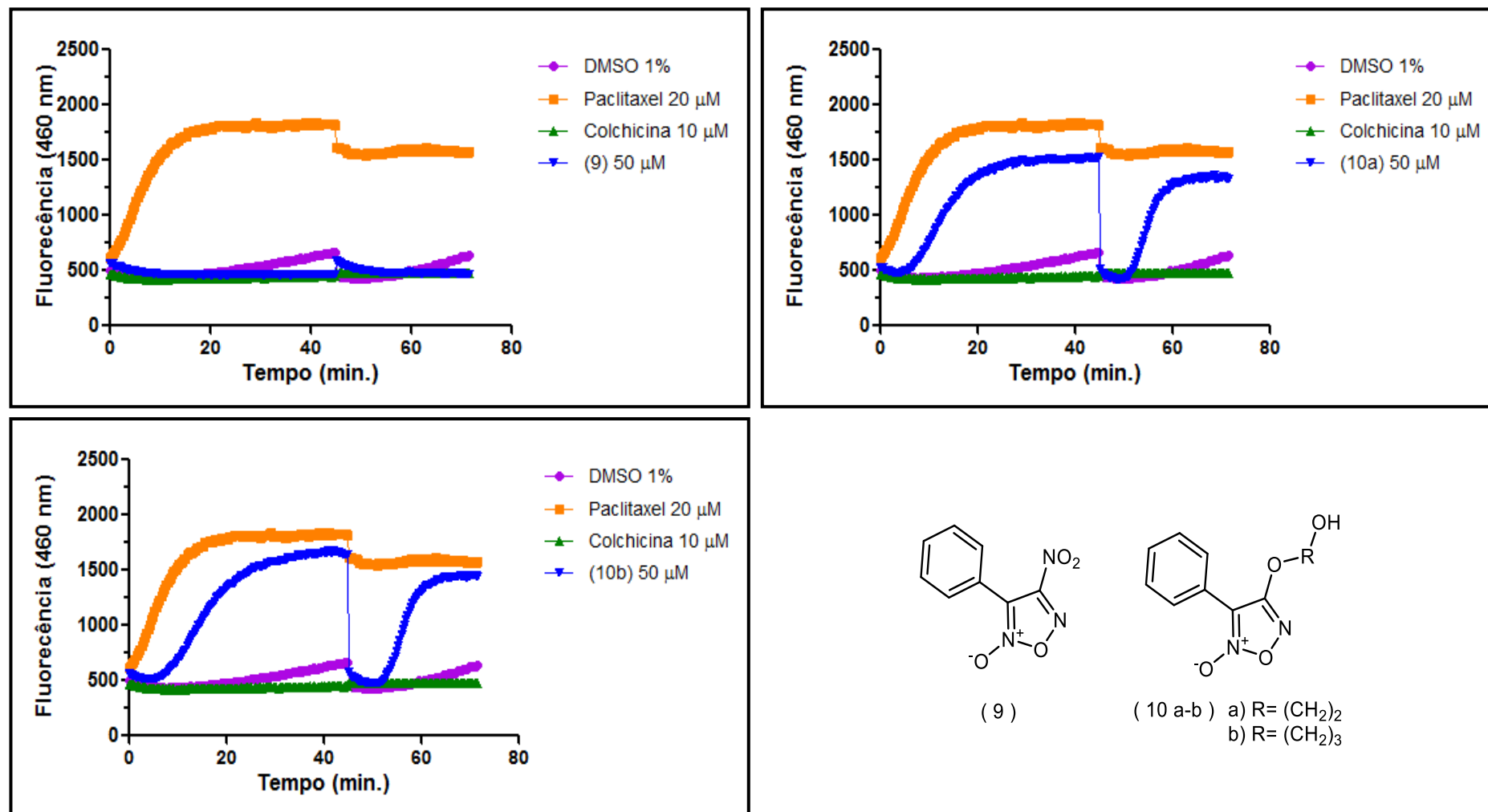
Foram avaliados os compostos finais e intermediários; a seleção dos intermediários teve como objetivo observar possíveis incrementos ou decréscimos na atividade, quando comparados aos compostos finais. Selecionou-se como controle positivo o fármaco paclitaxel, conhecido antineoplásico com ação estabilizadora de microtúbulos (AMOS; LÖWE, 1999) na concentração de 20,0  $\mu$ M, e a colchicina foi utilizada com controle positivo de inibição da polimerização, na concentração de 10,0  $\mu$ M. Os resultados obtidos estão representados nos gráficos a seguir (Fig. 38 a 56).

**Figura 38** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários **(2)**, **(6a-b)** e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu$ M e colchicina 10  $\mu$ M).



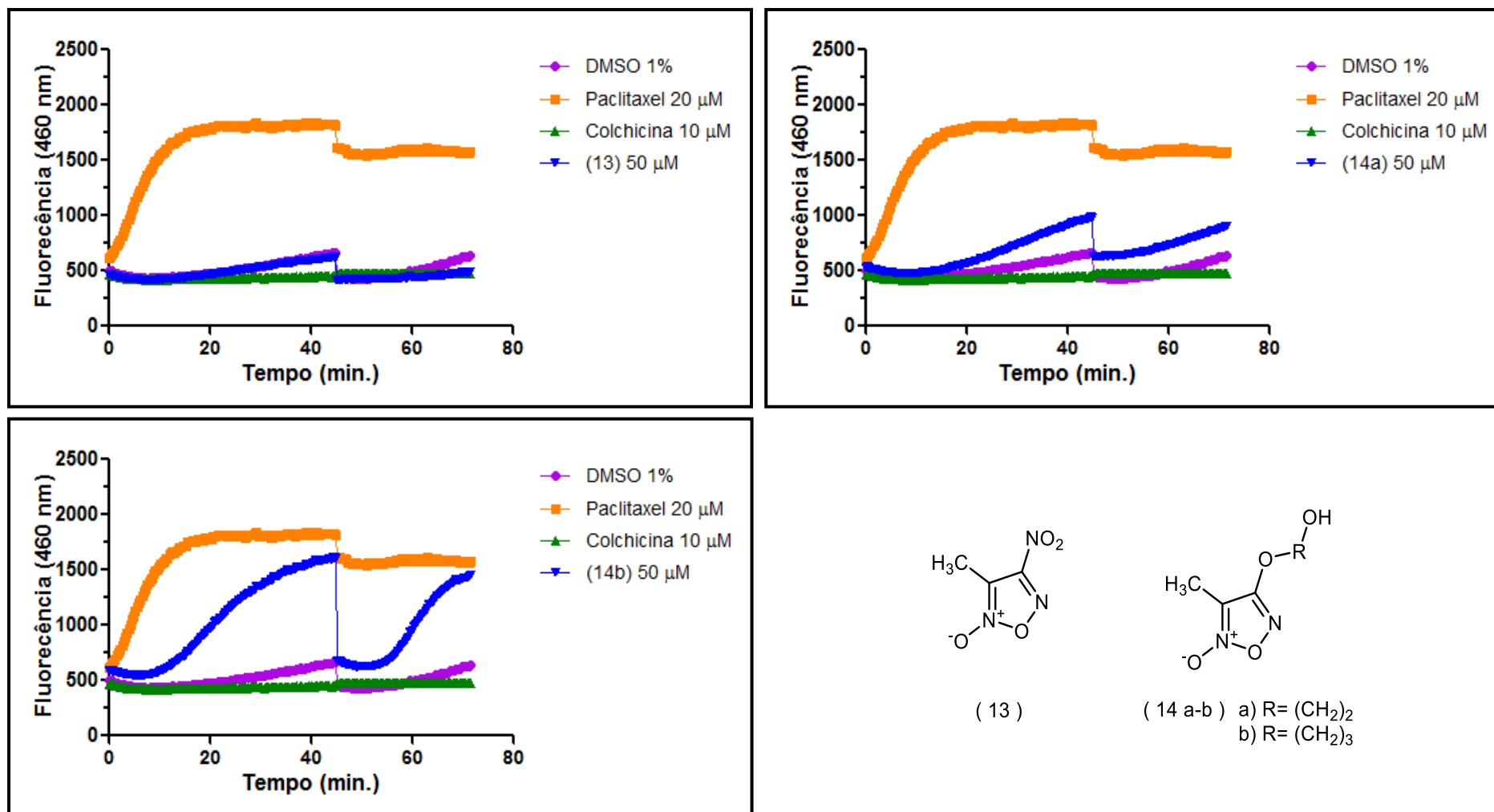
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 39** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários (9), (10a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu\text{M}$  e colchicina 10  $\mu\text{M}$ ).



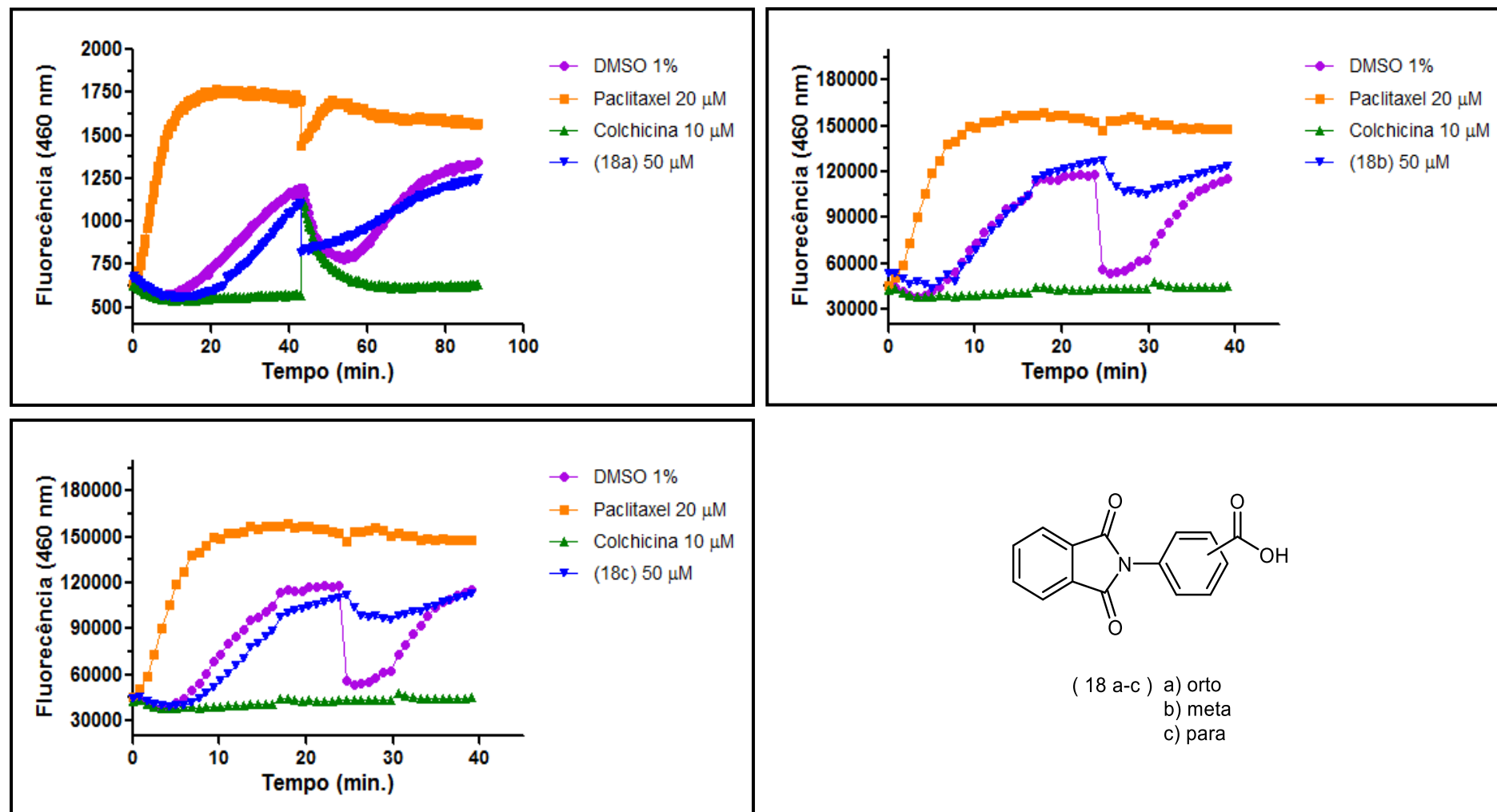
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 40** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários **(13)**, **(14a-b)** e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu\text{M}$  e colchicina 10  $\mu\text{M}$ ).



Fonte: dados de pesquisa.

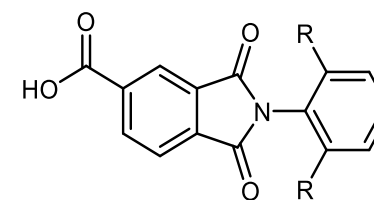
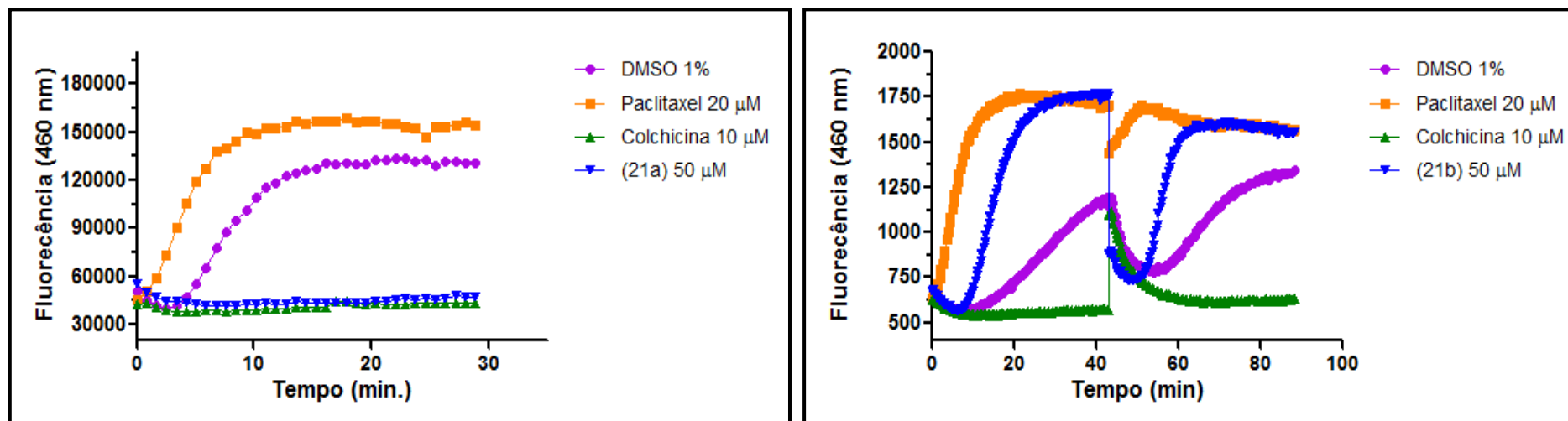
**Figura 41** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários (**18a-c**) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu\text{M}$  e colchicina 10  $\mu\text{M}$ ).



Fonte: dados de pesquisa.



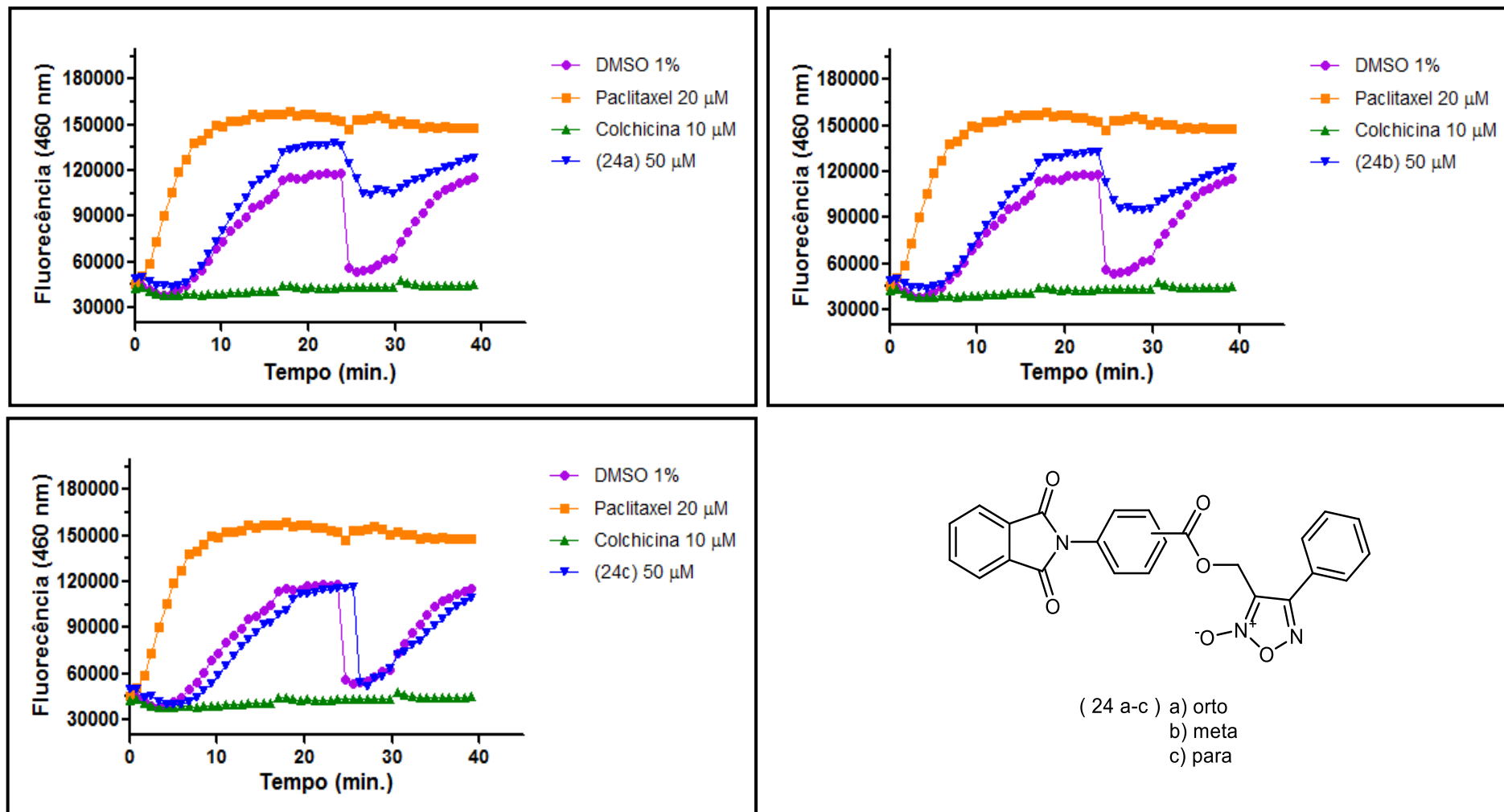
**Figura 42** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos intermediários (21a-b) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu\text{M}$  e colchicina 10  $\mu\text{M}$ ).



(21 a-b) a)  $\text{R}=(\text{CH}_3)_2\text{CH}$   
b)  $\text{R}=\text{H}$

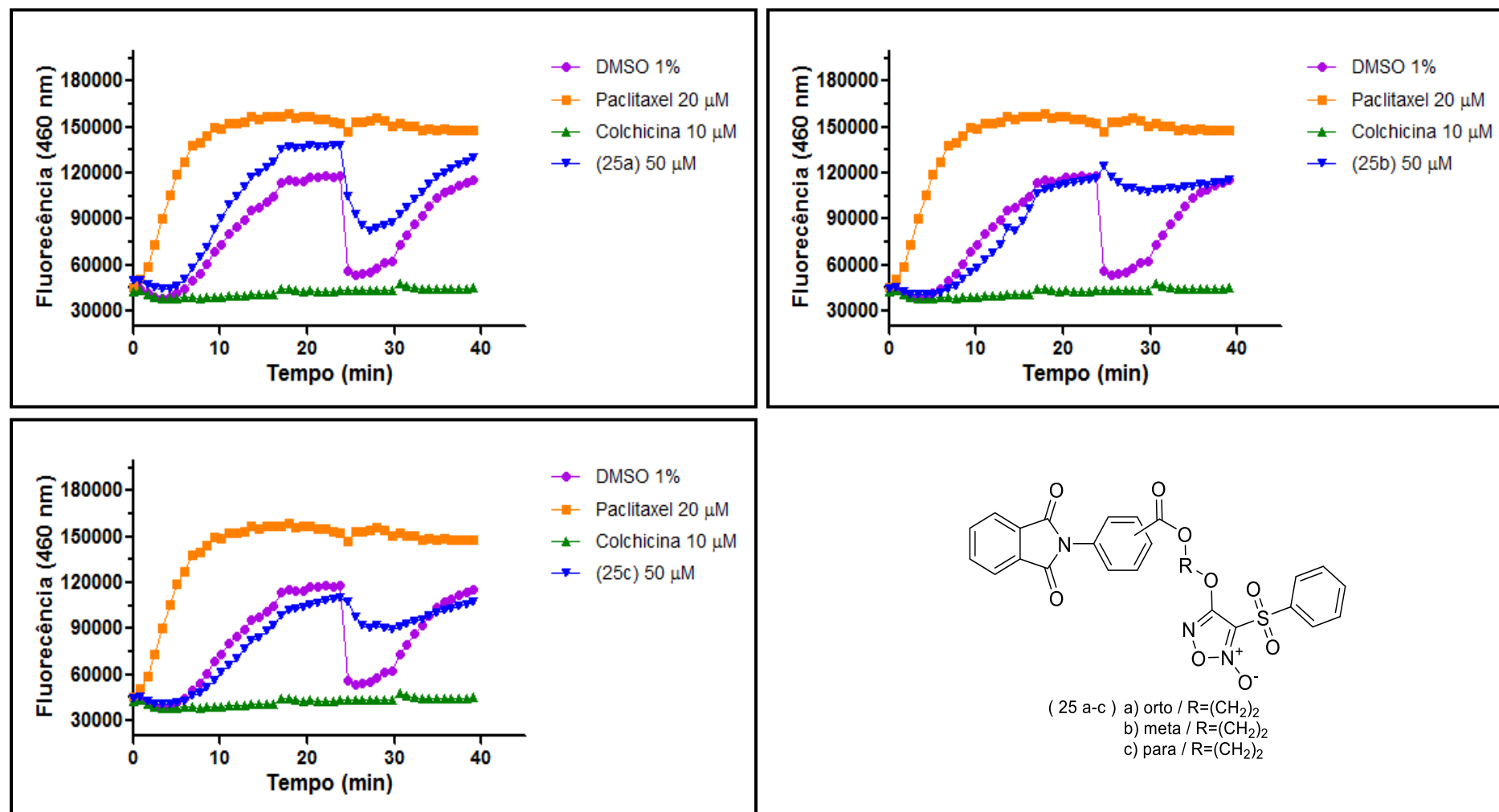
**Fonte:** dados de pesquisa.

**Figura 43** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (**24a-c**) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu$ M e colchicina 10  $\mu$ M).



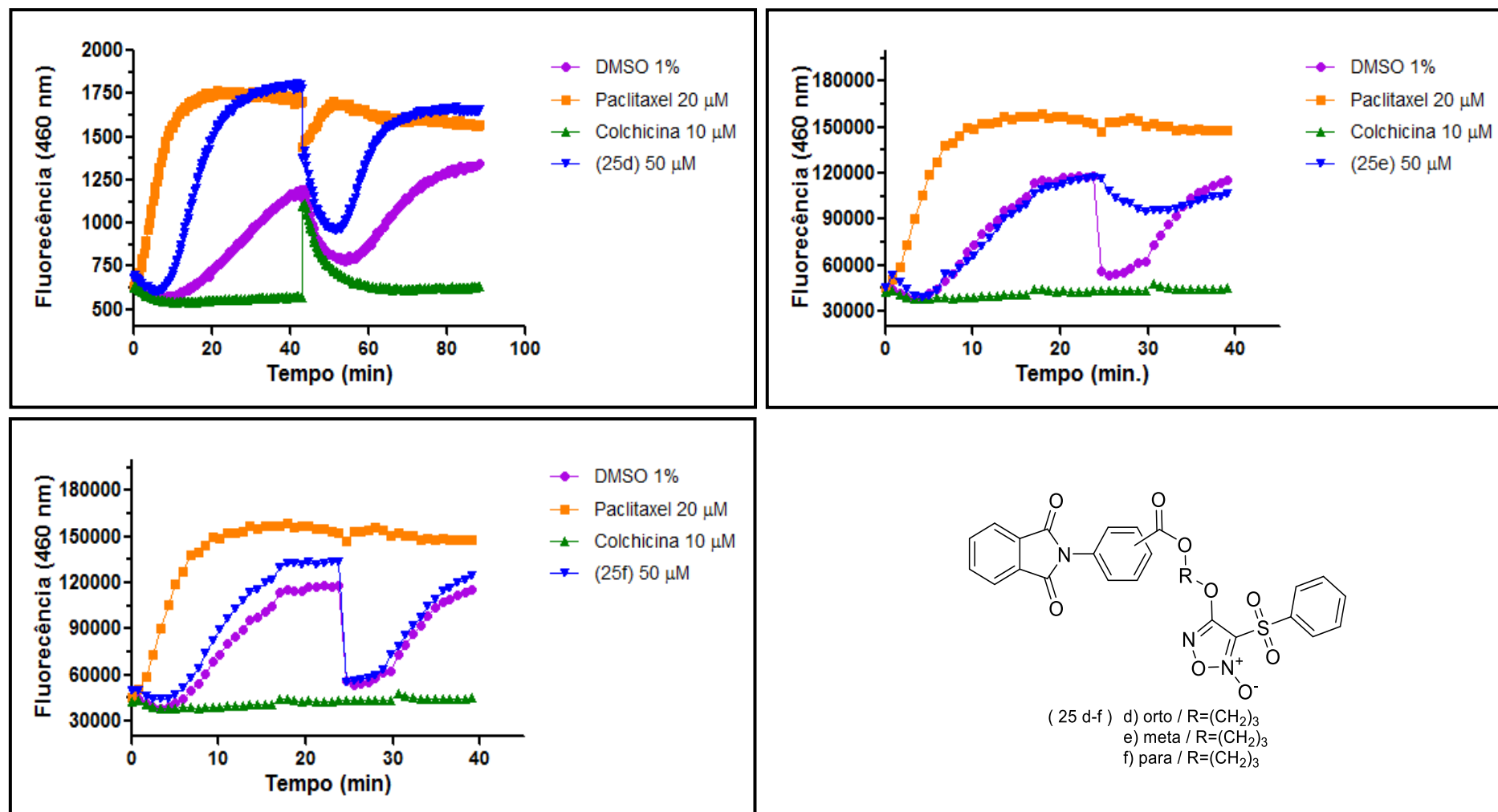
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 44** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (**25a-c**) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu\text{M}$  e colchicina 10  $\mu\text{M}$ ).



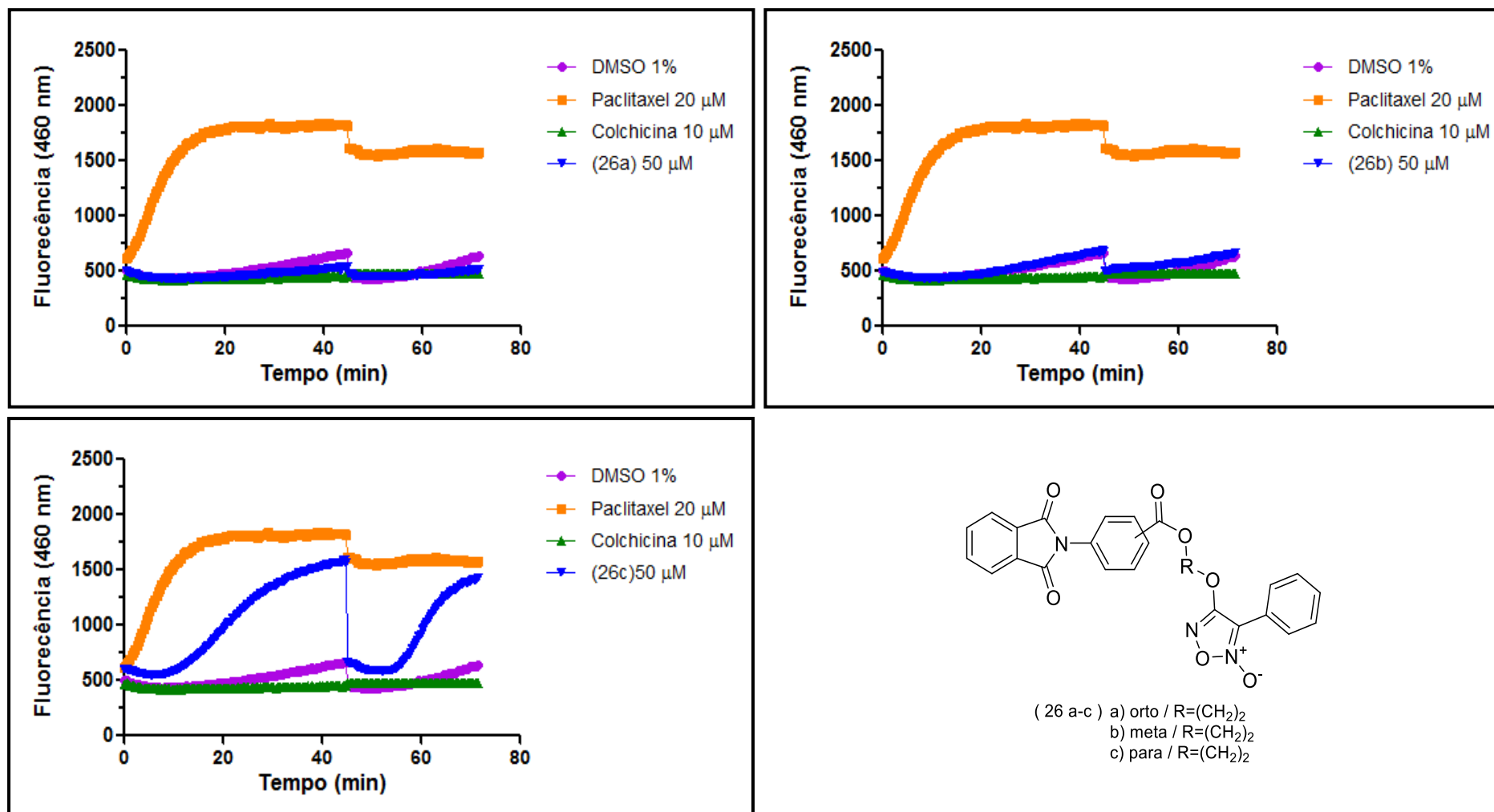
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 45** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (**25d-f**) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu\text{M}$  e colchicina 10  $\mu\text{M}$ ).



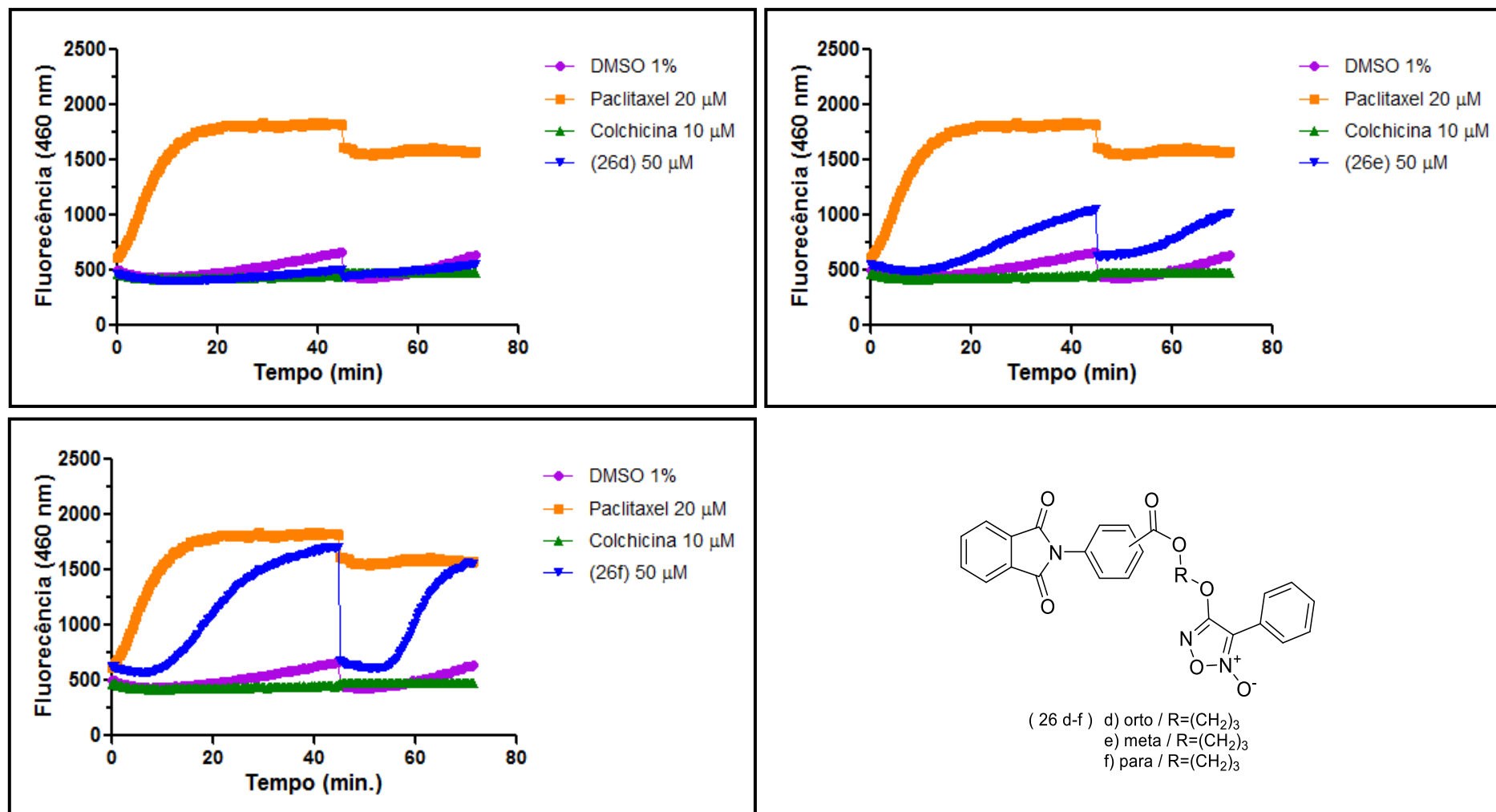
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 46** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (**26a-c**) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu\text{M}$  e colchicina 10  $\mu\text{M}$ ).



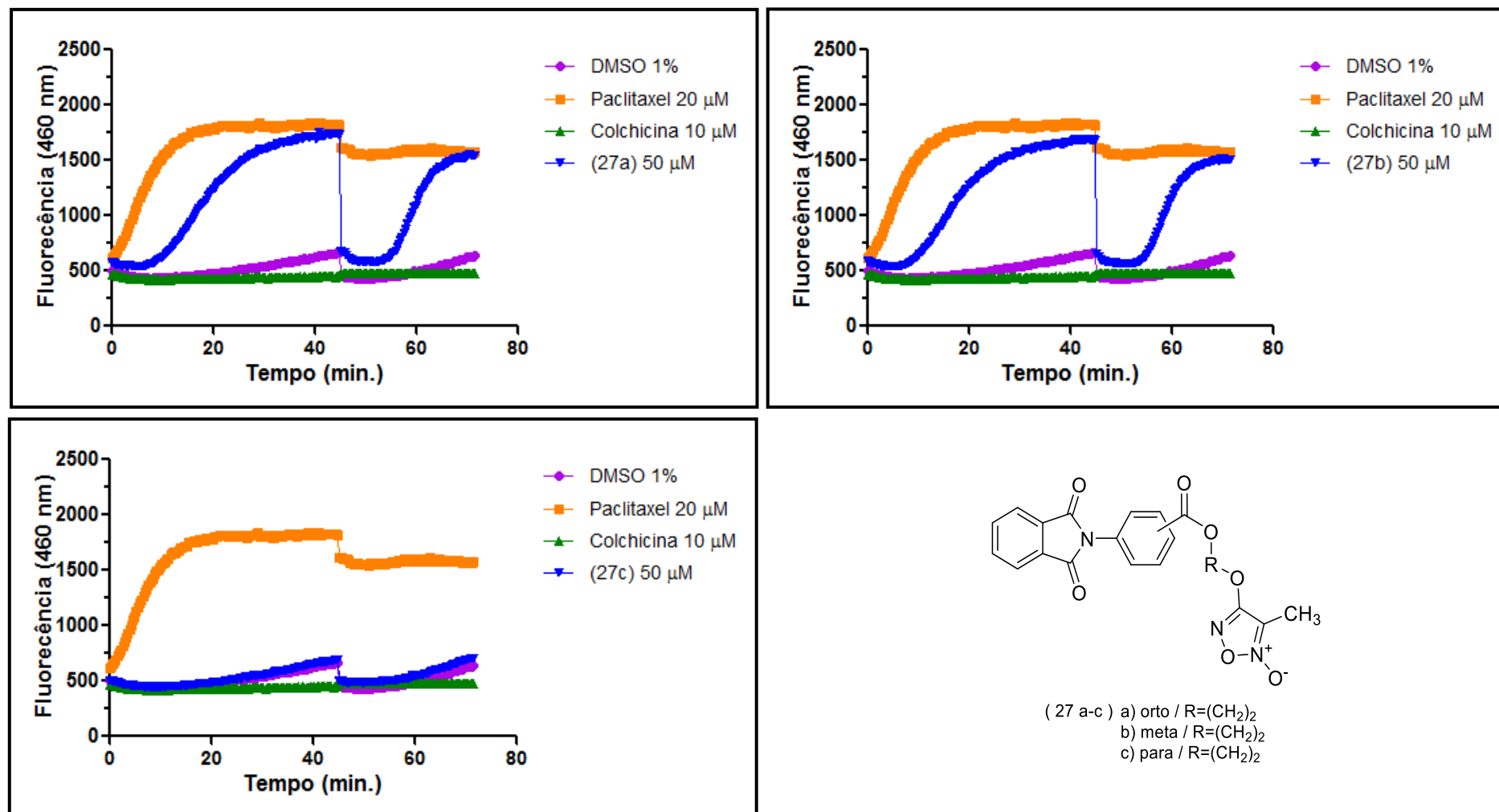
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 47** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (**26d-f**) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu\text{M}$  e colchicina 10  $\mu\text{M}$ ).



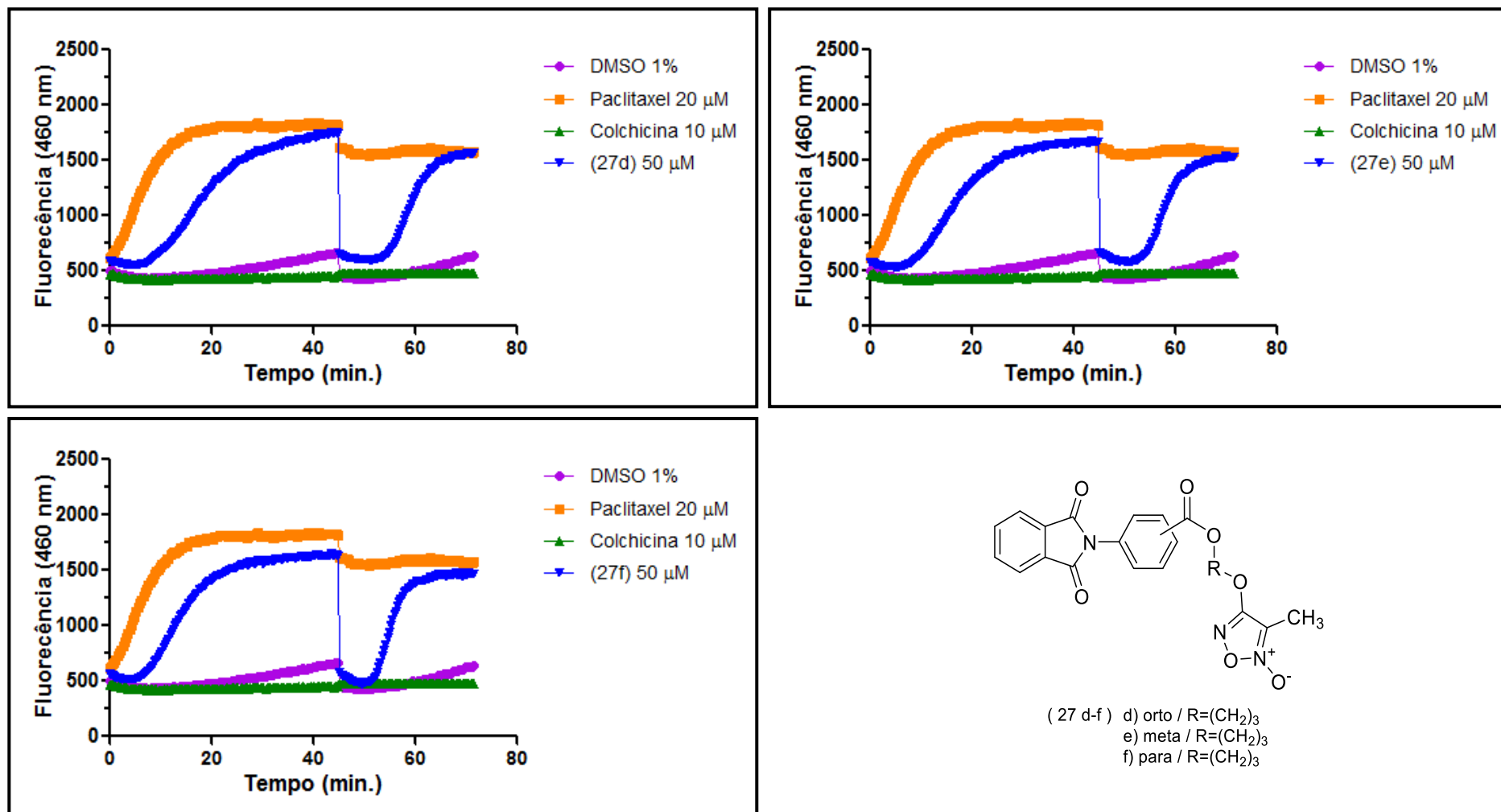
**Fonte:** dados de pesquisa.

**Figura 48** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (27a-c) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu$ M e colchicina 10  $\mu$ M).



Fonte: dados de pesquisa.

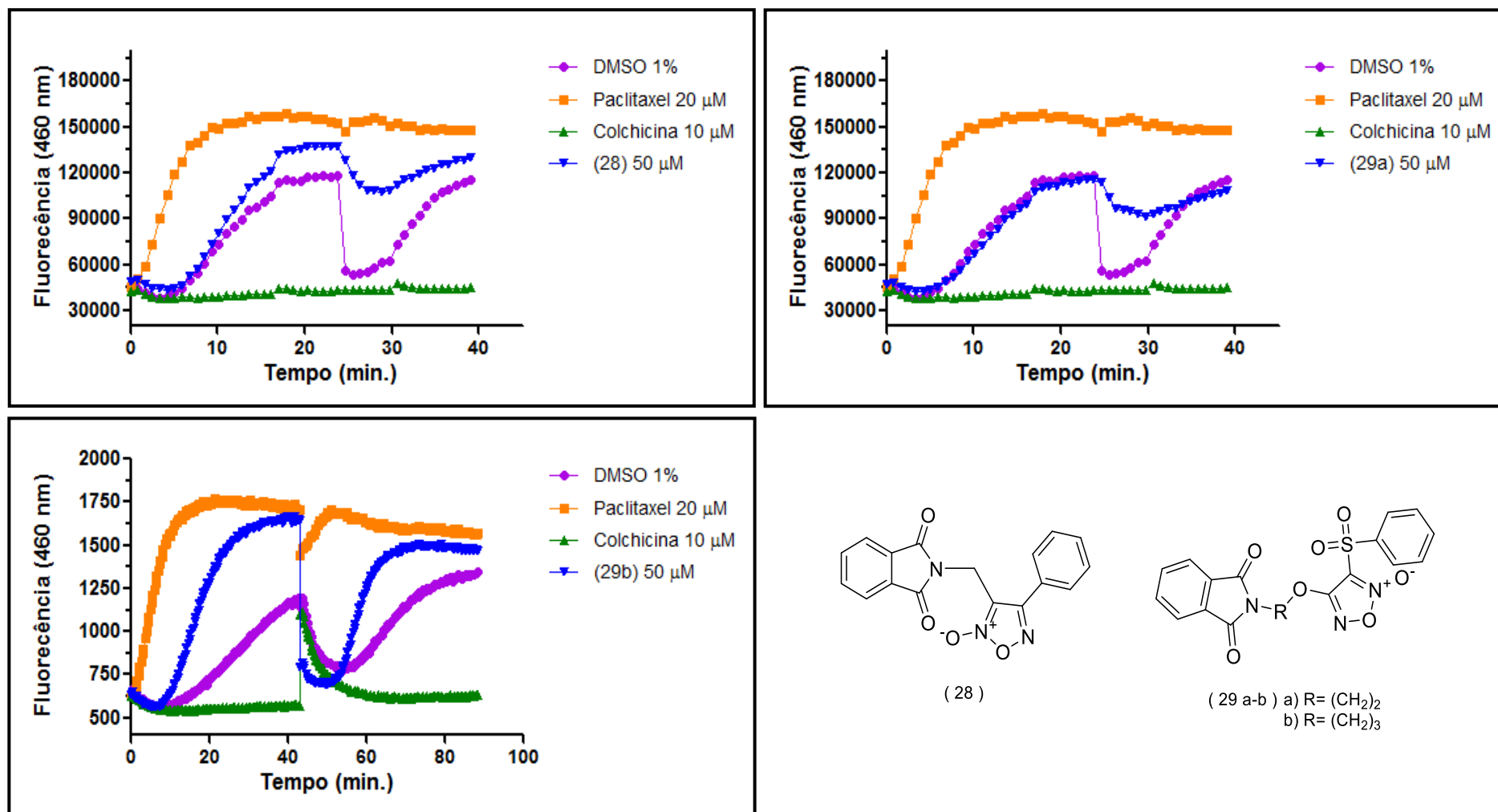
**Figura 49** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (**27d-f**) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu$ M e colchicina 10  $\mu$ M).



Fonte: dados de pesquisa.

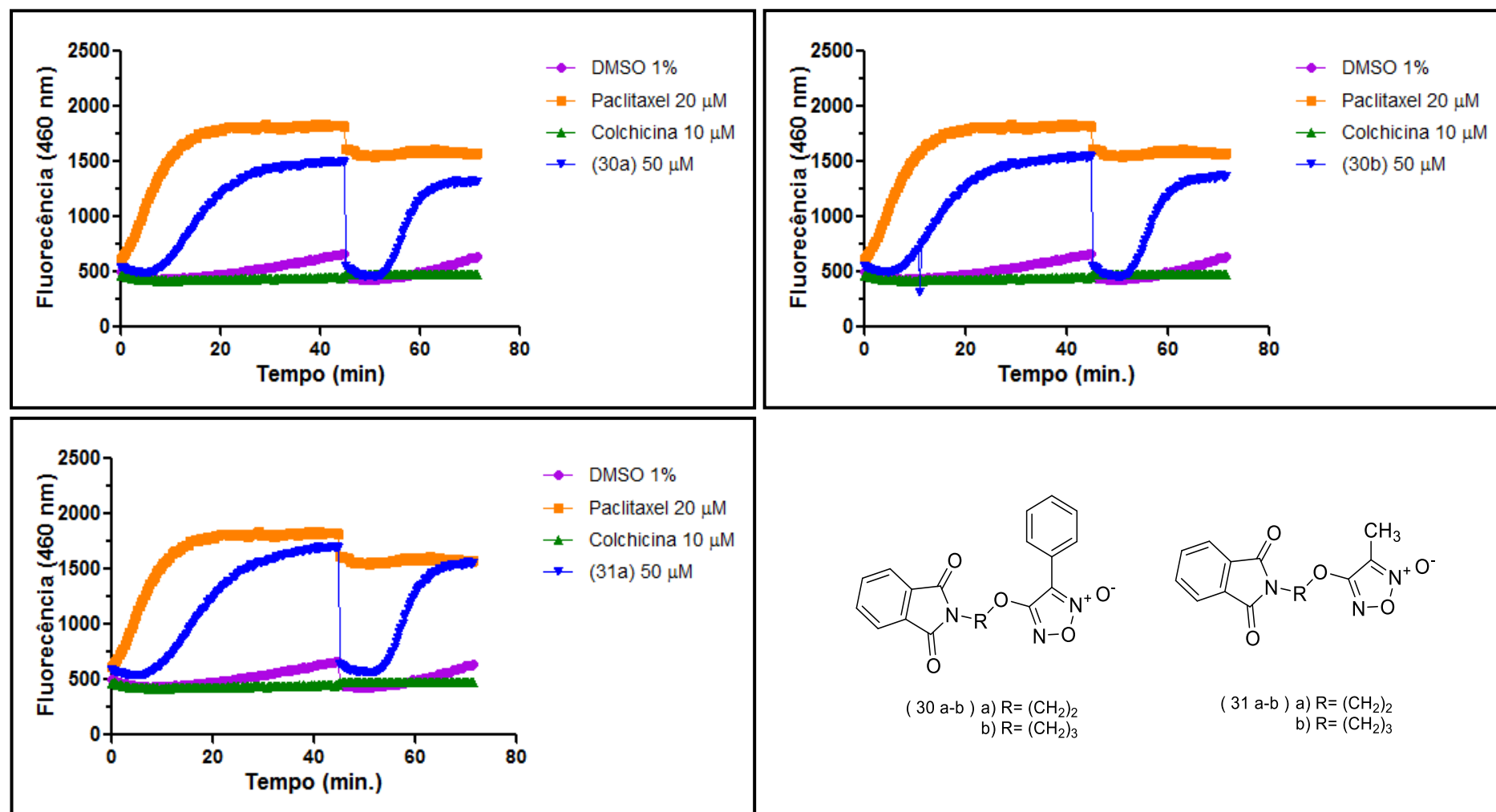


**Figura 50** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos **(28)**, **(29a-b)** e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu\text{M}$  e colchicina 10  $\mu\text{M}$ ).



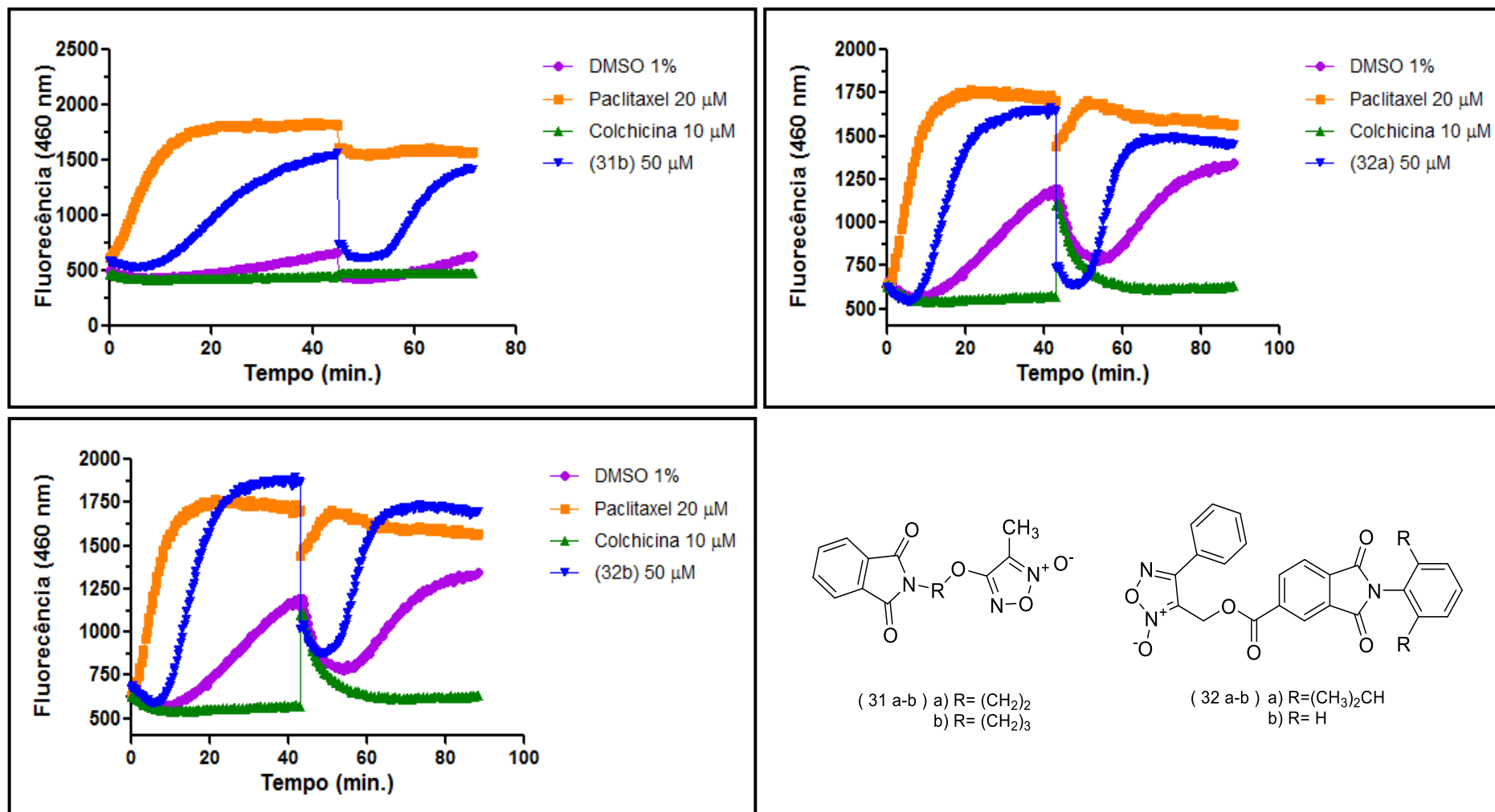
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 51** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos **(30a-b)**, **(31a)** e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu\text{M}$  e colchicina 10  $\mu\text{M}$ ).



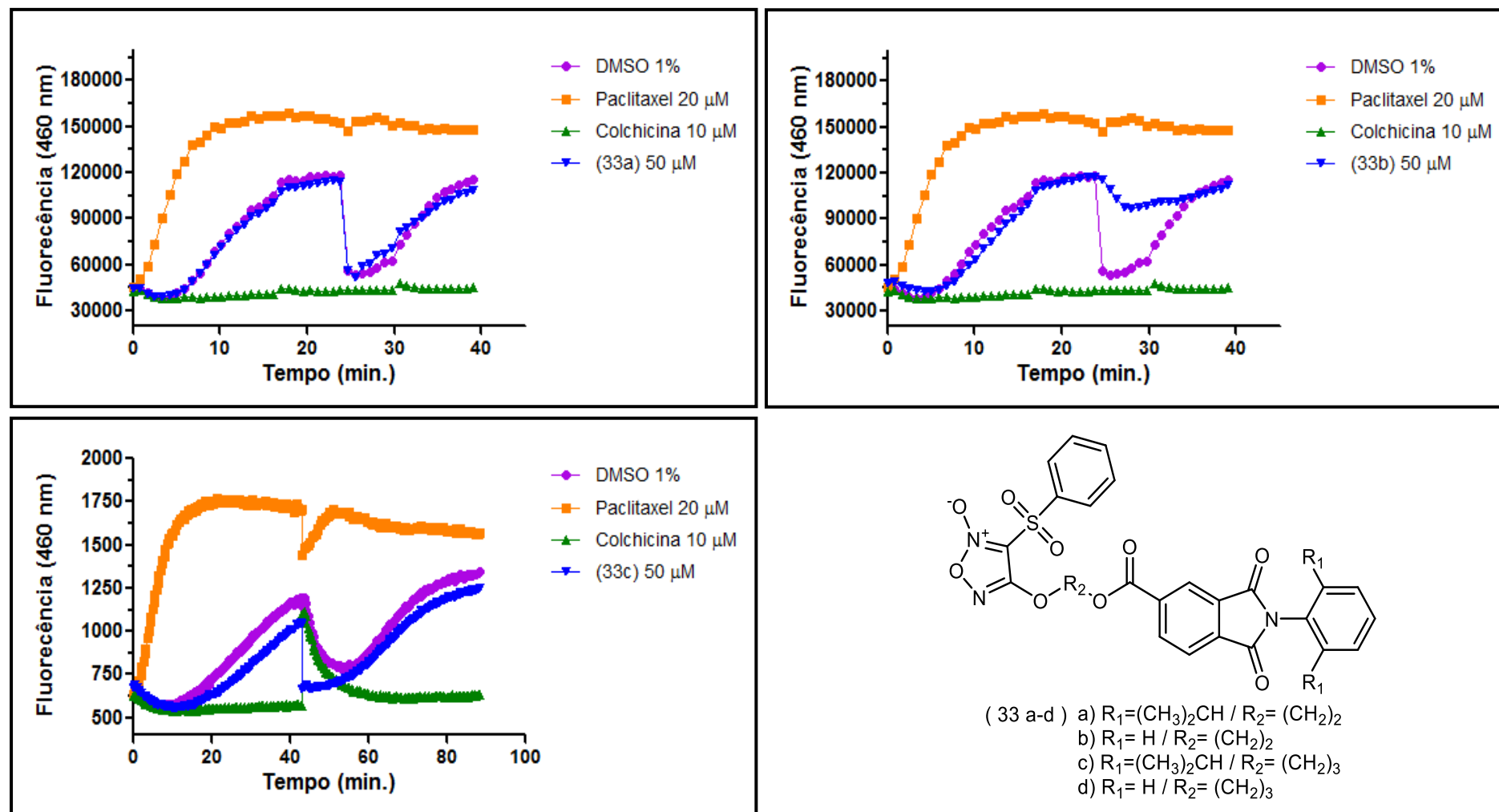
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 52** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos **(31b)**, **(32a-b)** e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu\text{M}$  e colchicina 10  $\mu\text{M}$ ).



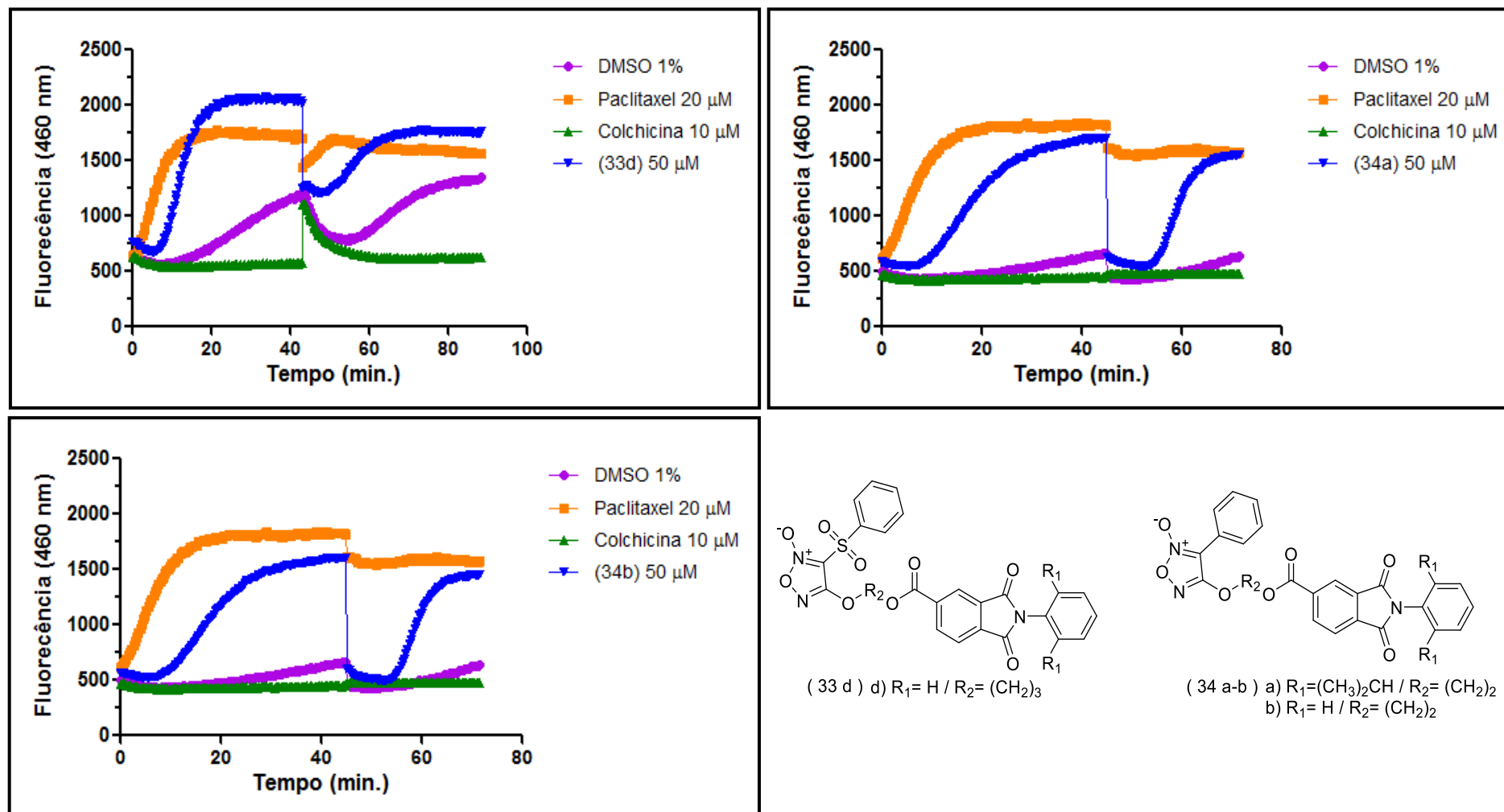
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 53** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (**33a-c**) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu$ M e colchicina 10  $\mu$ M).



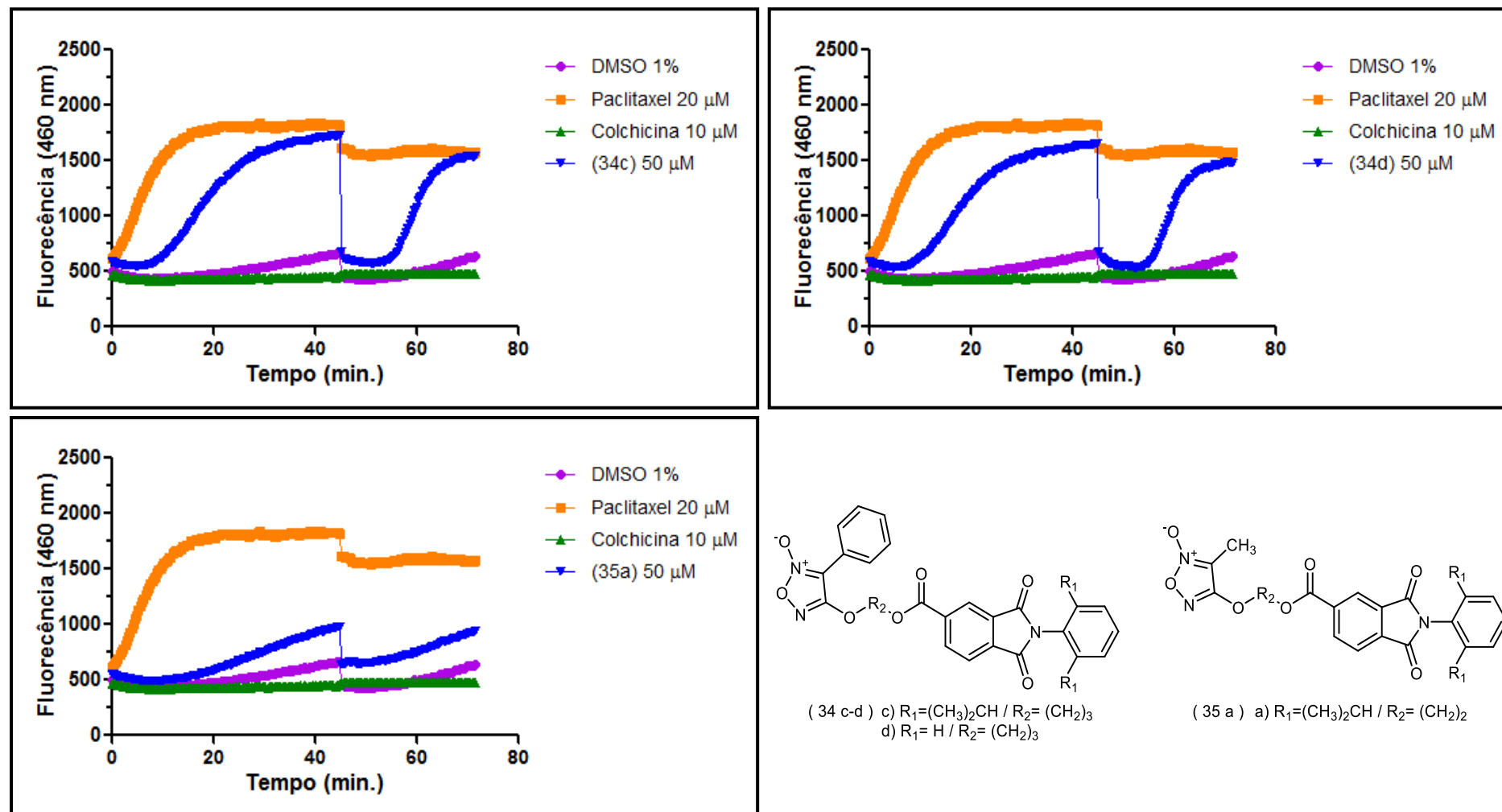
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 54** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos **(33d)**, **(34a-b)** e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu\text{M}$  e colchicina 10  $\mu\text{M}$ ).



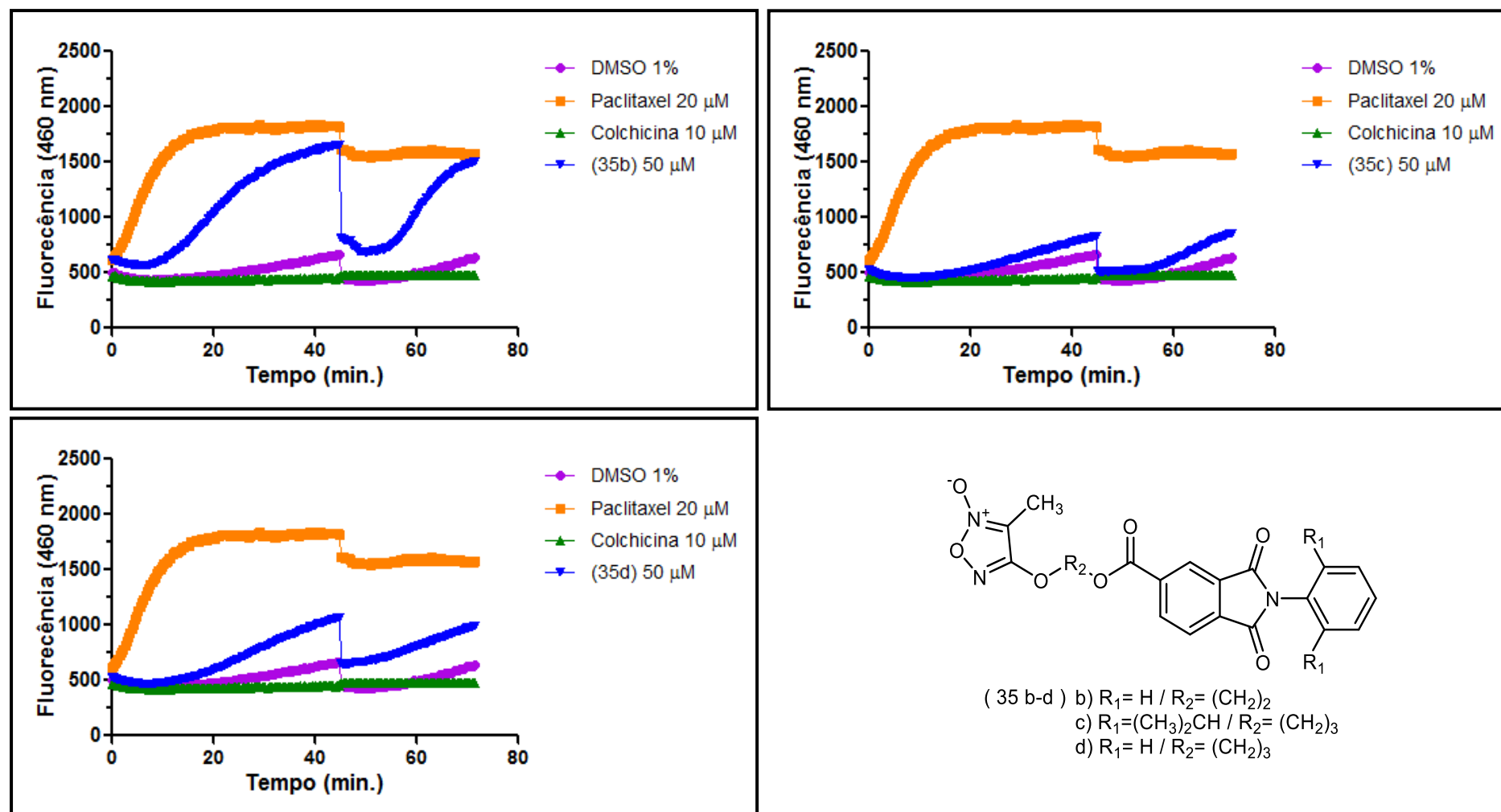
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 55** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos **(34c-d)**, **(35a)** e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu\text{M}$  e colchicina 10  $\mu\text{M}$ ).



Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 56** - Curva de polimerização e estabilização de tubulina na presença dos compostos (35b-d) e controles (DMSO 1%, paclitaxel 20  $\mu$ M e colchicina 10  $\mu$ M).



Fonte: dados de pesquisa.

Os resultados mostram que o intermediário furoxânico (**2**) (Fig. 38) não apresentou atividade polimerizadora ou inibidora da formação dos MT, porém observa-se que após induzida a despolimerização dos MT (adição da microplaca em banho de gelo), o intermediário foi capaz de mantê-los estáveis quando comparado ao controle negativo (DMSO 1%), porém a atividade não foi superior ao controle positivo (paclitaxel 20  $\mu$ M). Os intermediários (**6a-b**) (Fig. 38) diferem somente quanto ao número de carbonos na porção alifática da molécula, variando de 2 carbono, para a molécula (**6a**) e 3 carbonos, para a molécula (**6b**), observa-se para estes intermediários atividade inibidora, com resultados próximos aos do controle positivo (colchicina 10  $\mu$ M), os resultados ainda parecem possuir relação direta ao número de carbonos metilênicos presentes nas moléculas, uma vez que o intermediário (**6a**) mostrou-se mais ativo que (**6b**).

O intermediário (**9**) (Fig. 39) apresentou atividade inibidora para a polimerização de tubulina, com resultados similares aos obtidos com o controle positivo (colchicina 10  $\mu$ M), já os intermediários (**10a-b**) (Fig. 39), que diferem entre si somente quanto ao número de carbonos na porção alifática da molécula, variando de 2 carbono, para a molécula (**10a**) e 3 carbonos, para a molécula (**10b**), apresentaram atividade polimerizadora de tubulina, porém, apesar da diferença estrutural dos intermediários, não há diferença na atividade.

O intermediário furoxânico (**13**) (Fig. 40) não apresentou atividade no modelo proposto. Os intermediários (**14a-b**) (Fig. 40), que assim como outros intermediários varia no número de carbonos presentes em sua porção alifática, apresentaram atividade indutora da polimerização, sendo que o composto (**14b**) mostrou-se muito superior ao composto (**14a**), que apresentou atividade pouco expressiva.

Também foram avaliados os intermediários ftalimídicos (**18a-c**) (Fig. 41), em geral nenhuma das moléculas apresentou atividade capaz de induzir ou impedir a polimerização de tubulina, porém os intermediários (**18b**) e (**18c**) demonstram ser capazes de estabilizar os MT formados quando induzida a despolimerização (adição da microplaca em banho de gelo), os intermediários foram capazes de manter os MT estáveis quando comparado ao controle negativo (DMSO 1%). Os intermediários ftalimídicos (**21a-b**) (Fig. 42) diferem somente quanto à presença do grupamento diisopropil no sistema aromático ligado a N-ftalimida, no entanto observa-se atividade completamente antagônica, o intermediário (**21a**) inibe completamente a polimerização dos dímeros de tubulina, apresentando atividade semelhante ao controle positivo (colchicina 10  $\mu$ M); já o intermediário (**21b**) induz a polimerização com resultados similares ao controle positivo (paclitaxel 20  $\mu$ M).



Os compostos finais (**24a-c**) (Fig. 43) são análogos estruturais, diferindo somente quanto à posição da função éster (-COO-) presente na molécula, os compostos (**24a**) e (**24b**) apresentaram atividade estabilizadora dos MT formados, já o composto (**24c**) mostrou-se inativo com resultado similar ao controle negativo (DMSO 1%).

Os compostos finais (**25a-f**) (Fig. 44 e 45) apresentaram atividade variada. As pequenas variações estruturais das moléculas, posição da função éster (-COO-) e número de carbonos metilênicos, resultaram em compostos estabilizadores, como (**25a**), (**25b**), (**25c**) e (**25e**); e com atividade polimerizadora, como o composto (**25d**) que foi capaz de induzir a polimerização de forma muito similar ao controle positivo (paclitaxel 10  $\mu$ M); o composto (**25f**) não apresentou atividade alguma. Os resultados obtidos não permitem uma discussão quanto a relação estrutura-atividade, uma vez que moléculas com características estruturais similares apresentaram resultados distintos.

Os compostos finais (**26a-f**) (Fig. 46 e 47) assim como os compostos descritos anteriormente, apresentaram atividade variada. Os compostos (**26a**), (**26b**) e (**26d**) não demonstraram atividade, já o composto (**26e**) foi capaz de melhorar a polimerização da proteína, porém em grau muito baixo, os resultados estão mais próximos do controle negativo (DMSO 1%) do que do controle positivo (paclitaxel 10  $\mu$ M). Os compostos (**26c**) e (**26f**) foram capazes de induzir a polimerização dos dímeros de tubulina, atingindo níveis de polimerização próximos do controle positivo (paclitaxel 10  $\mu$ M), mostrando que aparentemente, o tamanho da cadeia alifática não interfere na atividade destas moléculas, e sim a posição da função éster ligada a N-ftalimida.

Os compostos finais (**27a-f**) (Fig. 48 e 49) apresentaram atividade polimerizadora, atingindo níveis de polimerização próximos do controle positivo (paclitaxel 10  $\mu$ M). O composto (**27c**) foi o único desta série de compostos análogos que não apresentou atividade, com resultado similar ao controle negativo (DMSO 1%). Aparentemente não há relação entre os resultados observados e as variações estruturais presentes nas moléculas, a número de carbonos na cadeia alifática ou a posição da função éster (-COO-) pouco modificaram os resultados obtidos.

O composto final (**28**) (Fig. 50) não apresentou atividade polimerizadora ou inibidora da formação dos MT, porém observa-se que após induzida a despolimerização dos MT (adição da microplaca em banho de gelo), o intermediário foi capaz de mantê-los estáveis quando comparado ao controle negativo (DMSO 1%).

Os compostos finais (**29a-b**) (Fig. 50) apresentaram atividade variada, a molécula (**29a**) foi capaz de estabilizar os MT, mesmo quando induzida a despolimerização (adição da microplaca em banho de gelo). Já o composto final (**29b**) apresentou atividade polimerizadora quando em contato com os dímeros de tubulina. A diferença estrutural entre das moléculas (**29a-b**) é somente no número de carbonos presentes na cadeia alifática, passando de 2 carbonos (-CH<sub>2</sub>-), na molécula (**29a**) para 6 carbonos (-CH<sub>2</sub>-), presente na molécula (**29b**), essa alteração estrutural levou a uma completa alteração de atividade. No entanto, dificilmente pode-se atribuir as diferentes respostas obtidas a esta variação estrutural, uma vez que ela não se repete para os demais compostos com a mesma variação estrutural.

As estruturas análogas (**30a-b**) (Fig. 51) apresentaram atividade polimerizadora de tubulina, os dados obtidos mostram níveis de polimerização próximos do controle positivo (paclitaxel 10 µM), não houve grandes distinções nos resultados, mesmo havendo variação nas estruturas dos compostos. O mesmo pode ser observado para os compostos finais (**31a-b**) (Fig. 51 e 52).

Os compostos finais (**32a-b**) (Fig. 52) possuem atividade polimerizadora de tubulina, os dados obtidos mostram níveis de polimerização similares ao controle positivo (paclitaxel 10 µM), porém os compostos não foram capazes de estabilizar os MT. Apesar da diferença entre os análogos, presença de diisopropil (**32a**) e ausência (**32b**), a resposta obtida foi muito similar, diferindo inclusive dos intermediários sintéticos (**21a-b**), utilizados para obtenção dos compostos finais. Os intermediários apresentaram resposta antagônica, sendo o composto (**21a**), que possui os grupos isopropil um inibidor da polimerização, a relação estrutura-atividade encontrada anteriormente, não foi reproduzida nos compostos finais.

Os compostos finais (**33a-d**) (Fig. 53 e 54) apresentaram respostas variadas. Os compostos (**33a**) e (**33c**), que possuem o grupo diisopropil, não apresentaram atividade. Já as moléculas (**33b**) e (**33d**) sem o substituinte diisopropil, foram estabilizadora (**33b**) e polimerizadora (**33d**), sendo esta última superior ao controle positivo (paclitaxel 10 µM). A diferença encontrada pode ser relacionada ao número de carbonos (-CH<sub>2</sub>-) presentes na porção alifática das moléculas.

As moléculas finais (**34a-d**) (Fig. 54 e 55) apresentaram atividade polimerizadora de tubulina, os dados obtidos mostram níveis de polimerização próximos do controle positivo (paclitaxel 10 µM), não houve grandes distinções nos resultados, mesmo havendo variação nas estruturas dos compostos.

Os compostos finais (**35a-d**) (Fig. 55 e 56) apresentaram baixa atividade polimerizadora de tubulina, os dados obtidos mostram níveis de polimerização pouco superiores ao controle negativo (DMSO 1%). A exceção é feita ao composto final (**35b**) que apresentou atividade polimerizadora próxima a observada no controle positivo (paclitaxel 10  $\mu\text{M}$ ), corroborando com os achados encontrados para as moléculas sem substituinte diisopropil.

Após observar todos os resultados obtidos dificilmente se encontra uma clara relação estrutura-atividade para as moléculas avaliadas. Muitas vezes o que se observa é que alguns grupos de moléculas possuem resultados similares, mas que não necessariamente irão se reproduzir em todos os compostos com mesmas características.

## 5.5 QUANTIFICAÇÃO DE CITOCINA TNF- $\alpha$ POR ENSAIO DE IMUNOABSORÇÃO ENZIMÁTICA

### 5.5.1 Viabilidade celular em macrófagos RAW 264,7

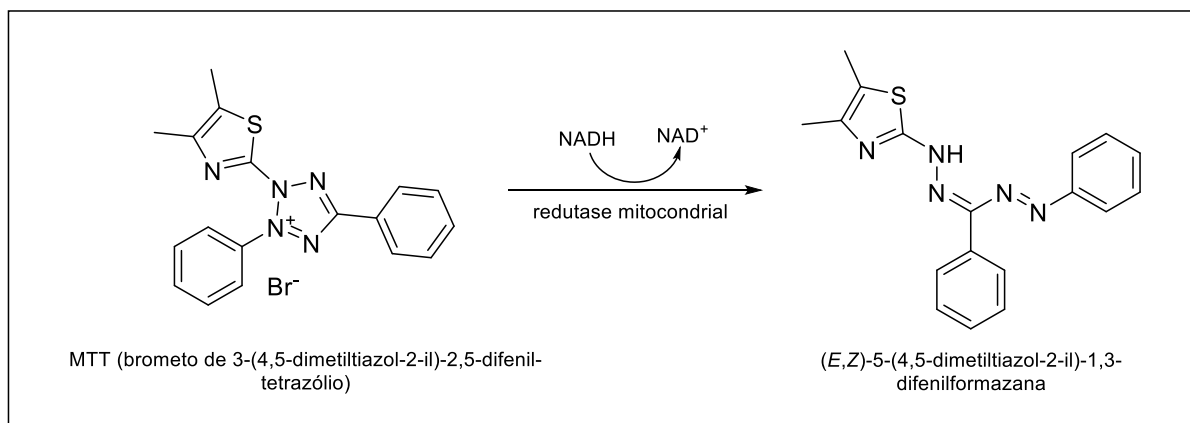
Ensaio celulares que mensuram os fenômenos relacionados à morte celular, são comumente utilizados no processo de desenvolvimento de fármacos (KEPP et al., 2011). Determinar se as moléculas planejadas possuem efeitos sobre a proliferação celular ou apresentam efeitos citotóxicos é de extrema importância para a seleção das concentrações em que estas serão avaliadas, evitando assim interferência nos resultados obtidos e diferenciando a redução seletiva na síntese de TNF- $\alpha$  de uma diminuição não específica da síntese da citocina, que pode ocorrer por consequência da toxicidade das moléculas avaliadas (TWEEDIE et al., 2009).

Existe uma variedade de metodologias que podem ser utilizadas para determinar a citotoxicidade de moléculas orgânicas, neste trabalho foi utilizado o ensaio colorimétrico de MTT (brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difenil-tetrazólio) (MOSMANN, 1983; TADA, et al.; 1986). Esse ensaio é amplamente utilizado, considerado seguro e de alta reprodutibilidade (SITTAMPALAM et al., 2004).

O método baseia-se na conversão do substrato MTT (sal de tetrazólio), este possui coloração amarela quando solúvel em água, e na presença de células vivas é metabolizada, pelas desidrogenases mitocondriais em cristais insolúveis de formazana, decorrente da clivagem do anel tetrazólico presente no MTT, passando a coloração azul (Fig. 57). Os

cristais são então solubilizados, em meio adequado, para medida por espectrofotometria (SHCHARBIN et al., 2010).

**Figura 57** – Esquema de reação para conversão do MTT (amarelo) em formazana (azul).

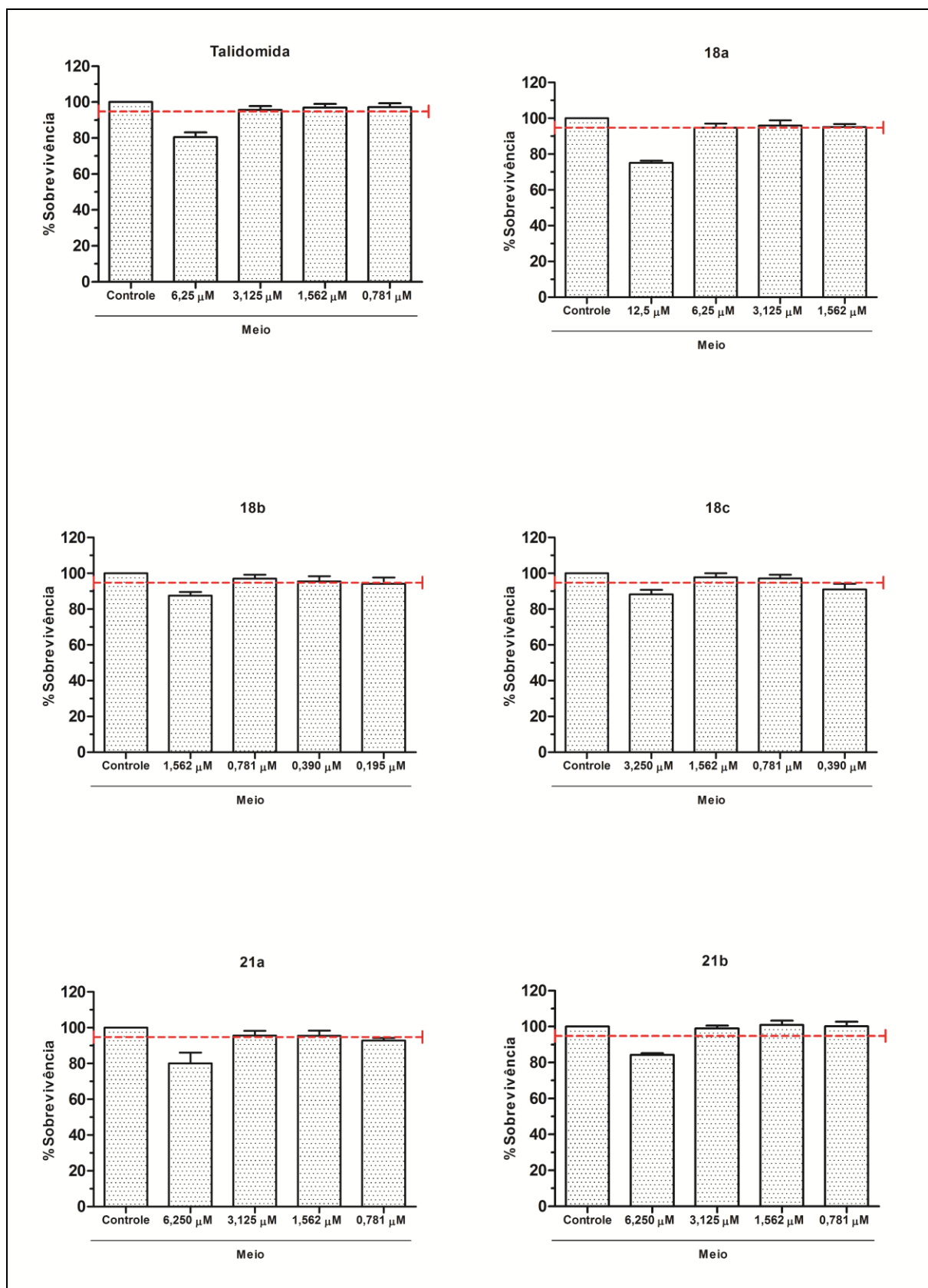


**Fonte:** elaborado pelo autor.

Para a realização deste procedimento experimental, utilizou-se células da linhagem RAW 264.7, estudos demonstram que esta célula é capaz de sintetizar e liberar uma série de marcadores de inflamação (NAKAO et al., 2008; McCLAIN et al., 2002), entre estes a citocina TNF- $\alpha$ , que é alvo deste estudo.

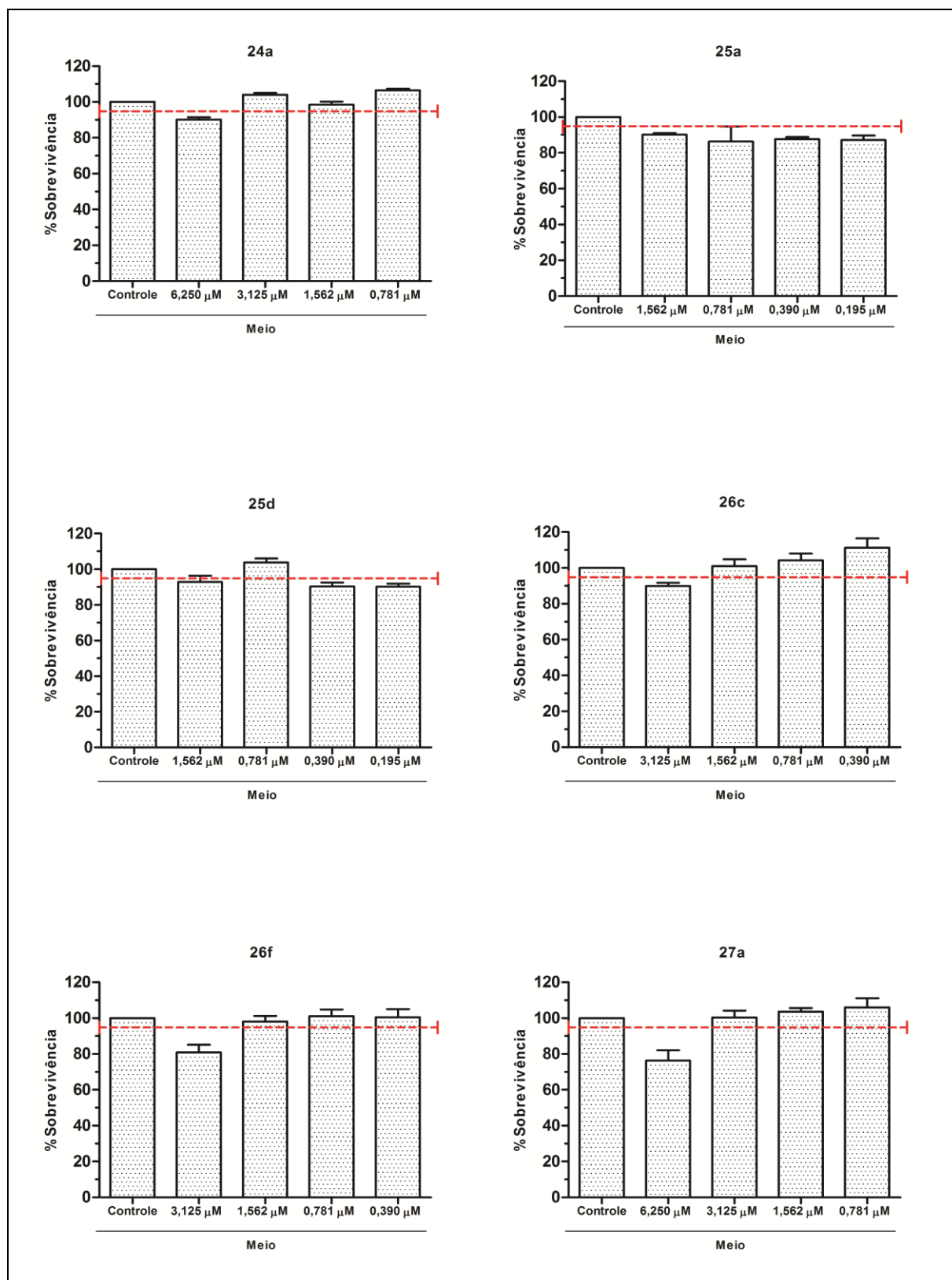
Foram avaliados no ensaio de viabilidade celular os compostos intermediários ftalimídicos e os compostos finais que apresentaram alguma atividade no ensaio apresentado na seção 5.4. As concentrações foram consideradas viáveis quando apresentaram sobrevivência celular igual ou superior a 95% (Fig. 58 a 63).

**Figura 58** – Gráficos de determinação de viabilidade celular do controle talidomida; e dos intermediários (18a-c) e (21a-b).



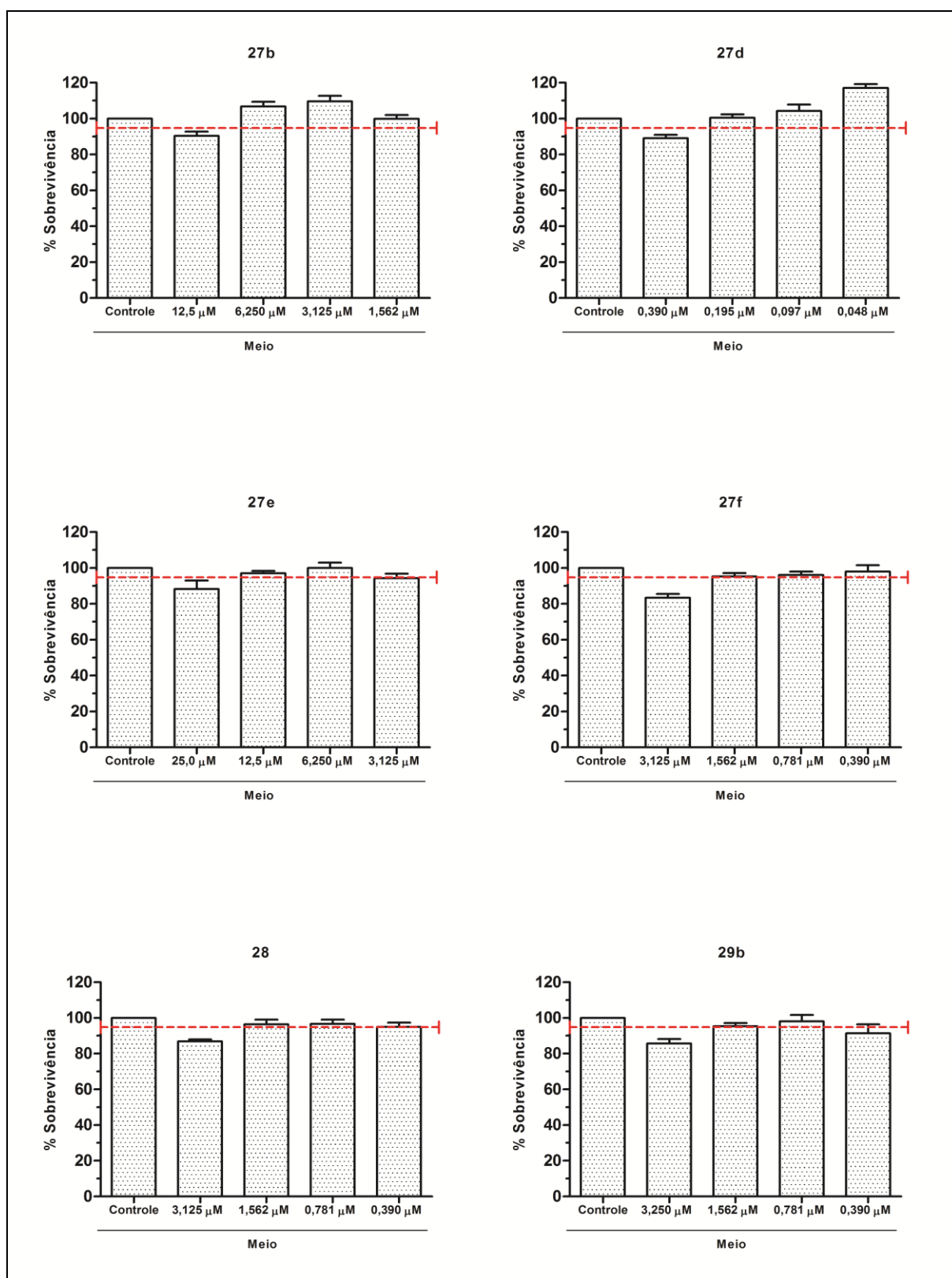
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 59** - Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos finais (24a), (25a), (25d), (26c), (26f) e (27a).



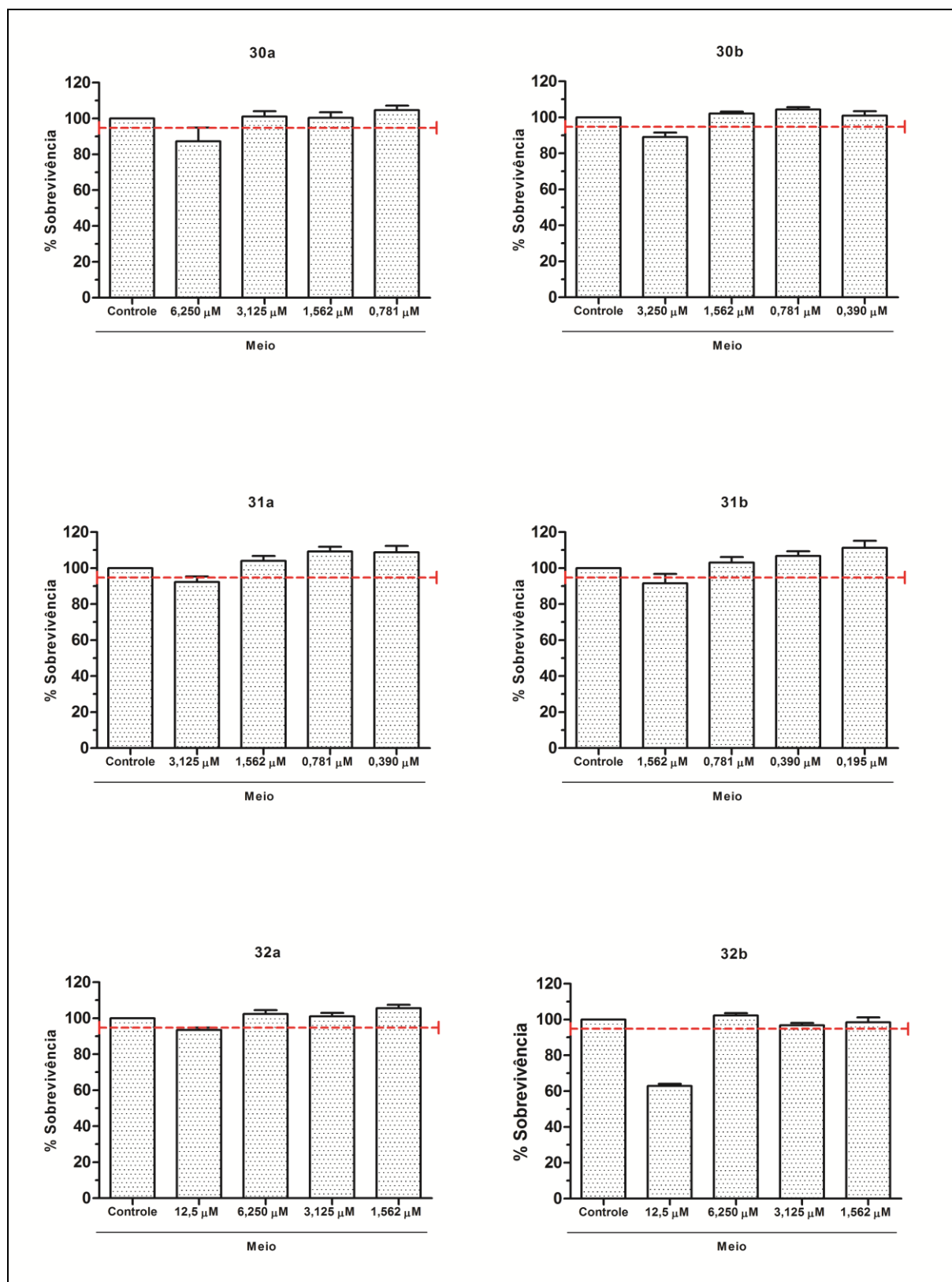
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 60** - Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos finais (27b), (27d), (27e), (27f), (28) e (29b).



Fonte: dados de pesquisa.

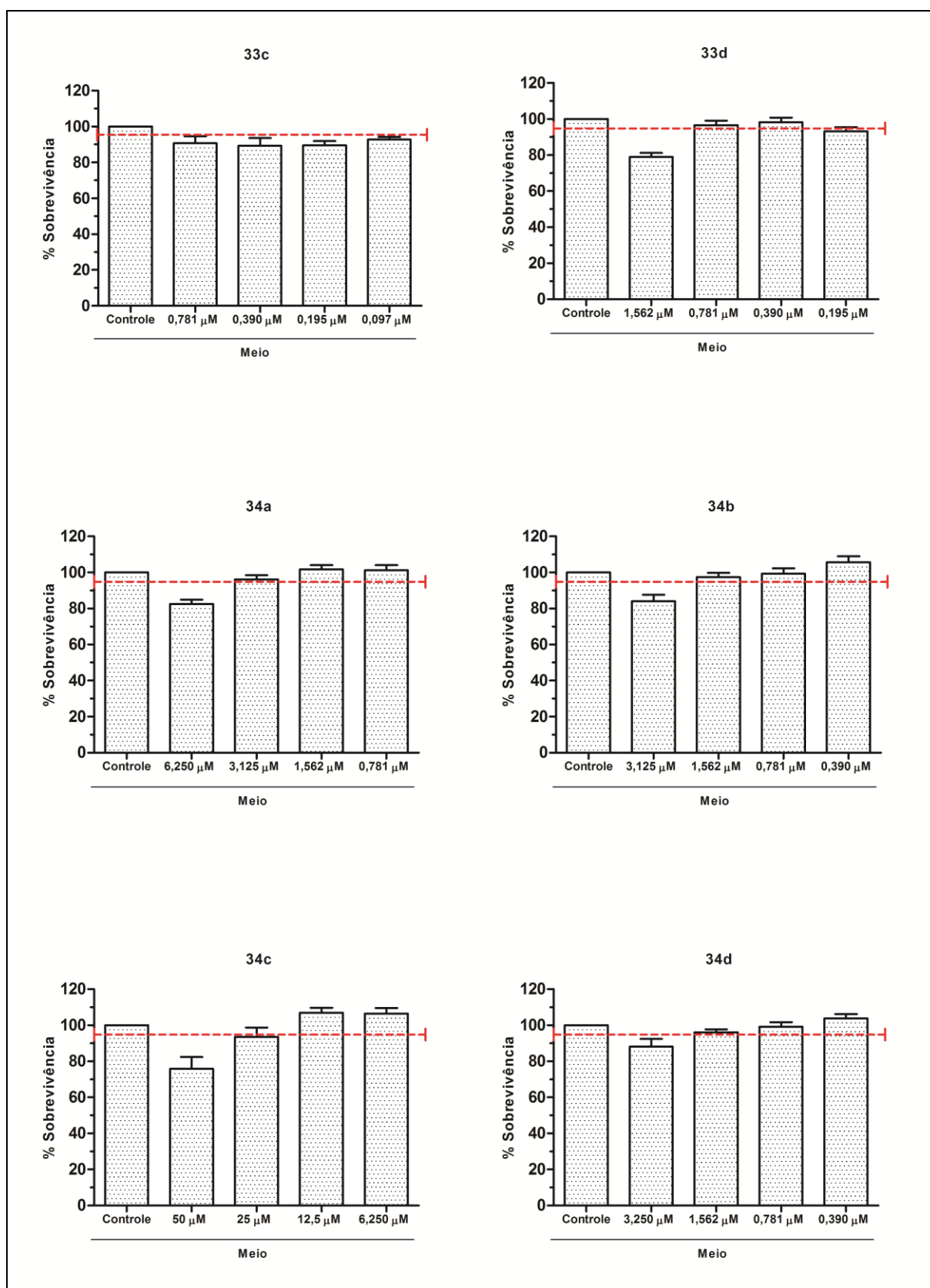
**Figura 61** - Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos finais (30a), (30b), (31a-b) e (32a-b).



Fonte: dados de pesquisa.

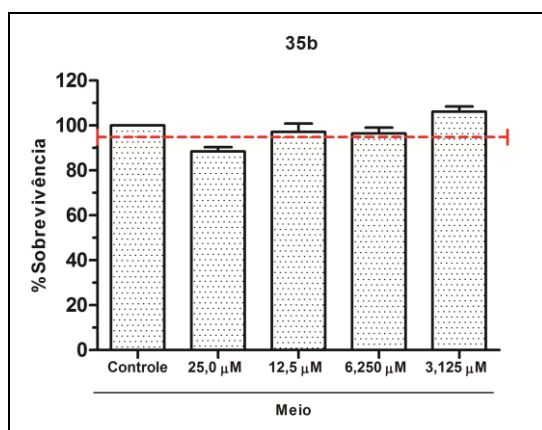


**Figura 62** - Gráficos de determinação de viabilidade celular dos compostos finais (33c-d) e (34a-d).



Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 63** - Gráfico de determinação de viabilidade celular do composto final (**35b**).



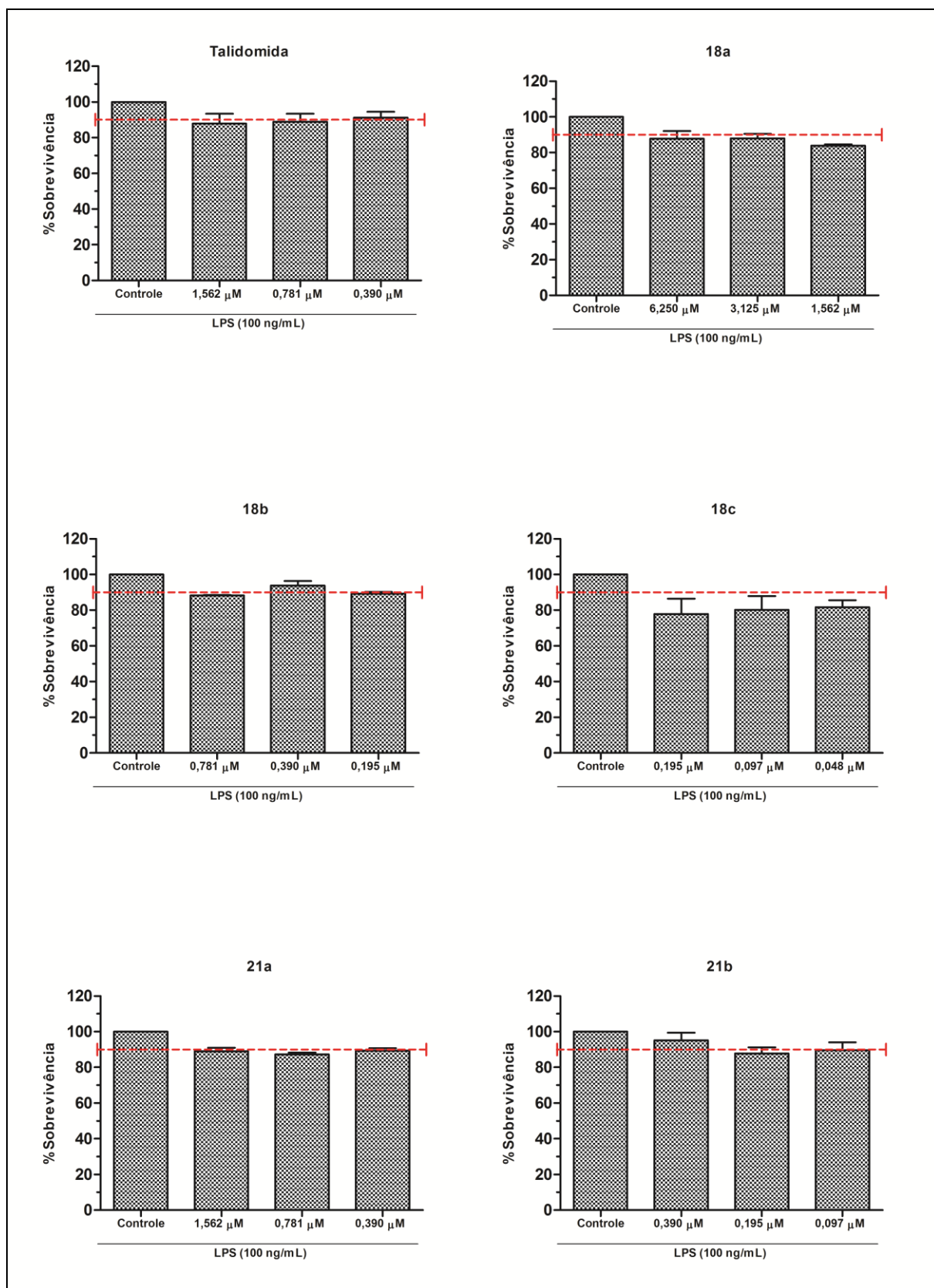
**Fonte:** dados de pesquisa.

Com os dados obtidos foi possível determinar as concentrações, na qual 95% das células permanecem com atividade mitocondrial, sendo assim consideradas viáveis. Somente não se obteve concentrações viáveis para as moléculas (**25a**) e (**33c**). Para estes compostos, mesmo reduzindo as concentrações avaliadas, não observou-se um incremento na sobrevivência das células, portanto, foram desconsiderados a partir deste ponto.

Uma vez determinadas as concentrações viáveis, somente na presença dos compostos, o procedimento experimental foi repetido, porém na presença de LPS. Este componente da parede celular de bactérias Gram-negativas se liga ao complexo de receptores CD14 / TLR4 / MD2, induzindo a secreção de citocinas pró-inflamatórias, especialmente em macrófagos (BOSSHART; HEINZELMANN, 2007). As células permaneceram incubadas em contato com o LPS por 2 horas, tempo considerado suficiente para que sejam estimuladas e passem a produzir a citocina alvo deste experimento (TWEEDIE et al., 2009).

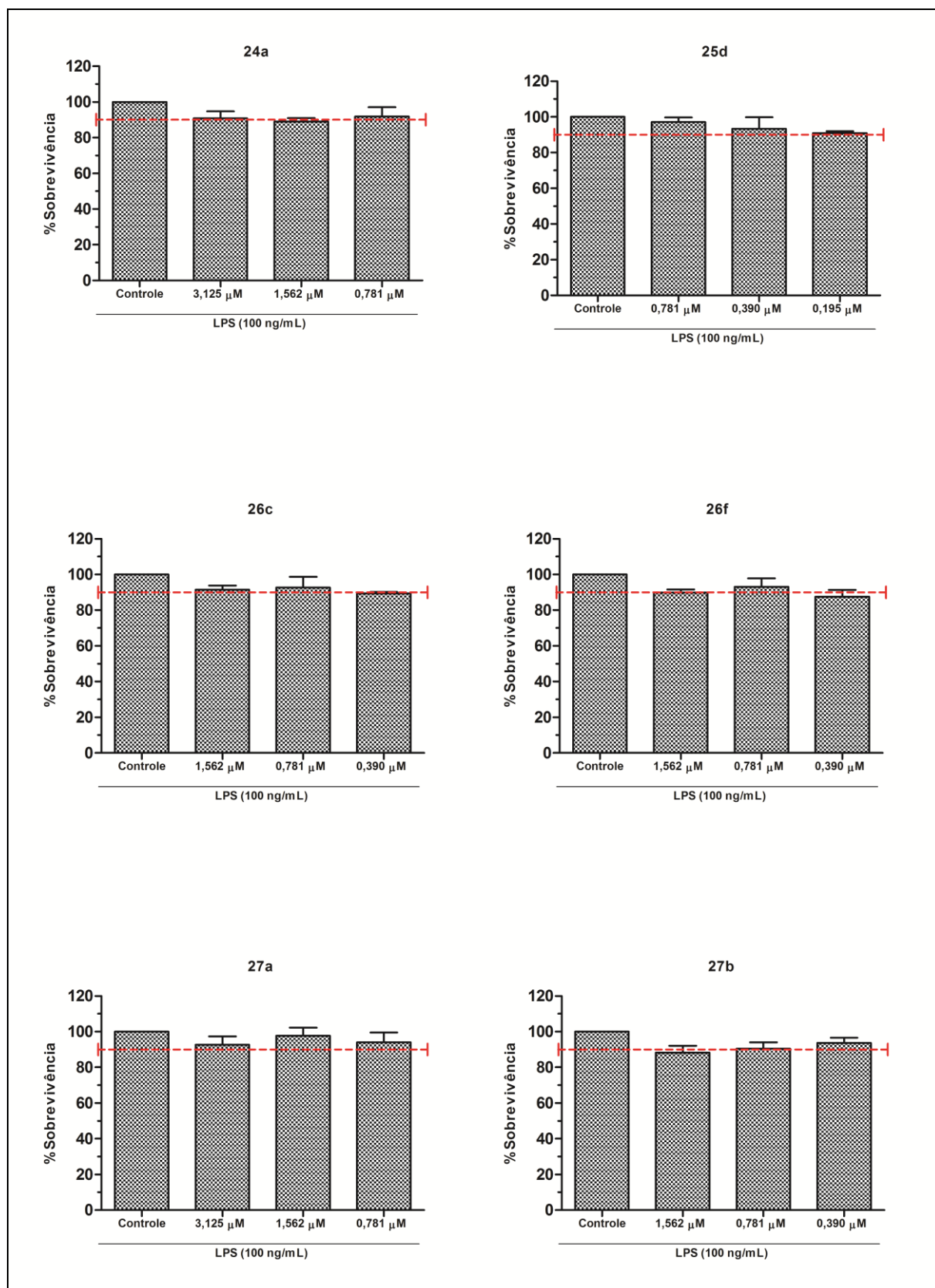
Dessa forma pretende-se avaliar se as concentrações previamente selecionadas são viáveis quando as células são estimuladas a promover a resposta imune. Neste momento, foi reduzido o valor mínimo de sobrevivência para considerar as moléculas viáveis, passando a 90%. Apesar de reduzido o valor mínimo de viabilidade celular os efeitos do LPS nas células RAW 264.7 não estavam associados à toxicidade celular, como demonstrado por Tweedie e colaboradores (2009). Dados não apresentados indicam que essa redução de valor, não gera diferença significativa nos valores de citocina detectados, os resultados obtidos são demonstrados abaixo (Fig. 64 a 68).

**Figura 64** - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, para o controle talidomida; e intermediários (18a-c) e (21a-b).



Fonte: dados de pesquisa.

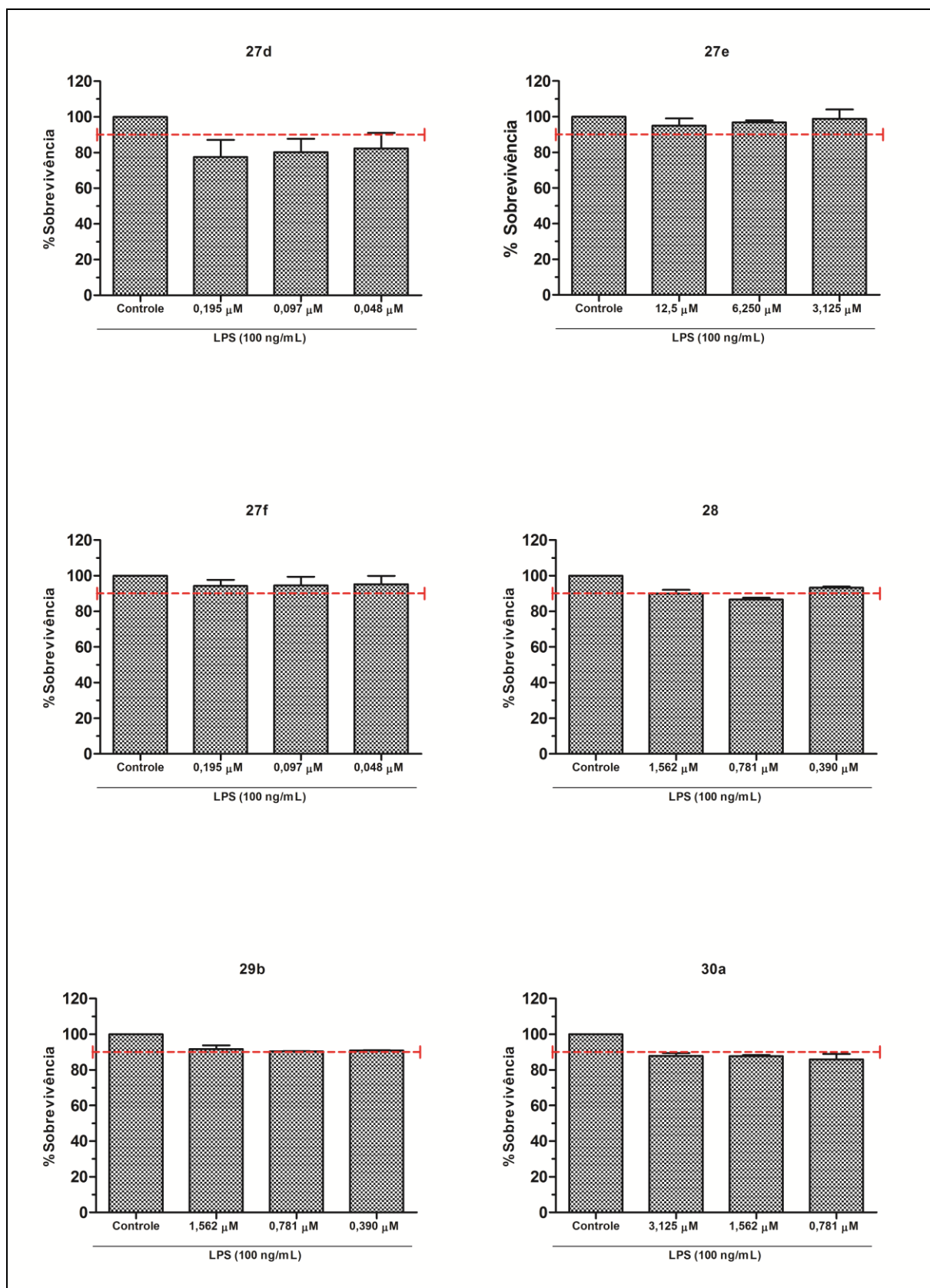
**Figura 65** - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, dos compostos finais **(24a)**, **(25d)**, **(26c)**, **(26f)**, **(27a)** e **(27b)**.



**Fonte:** dados de pesquisa.

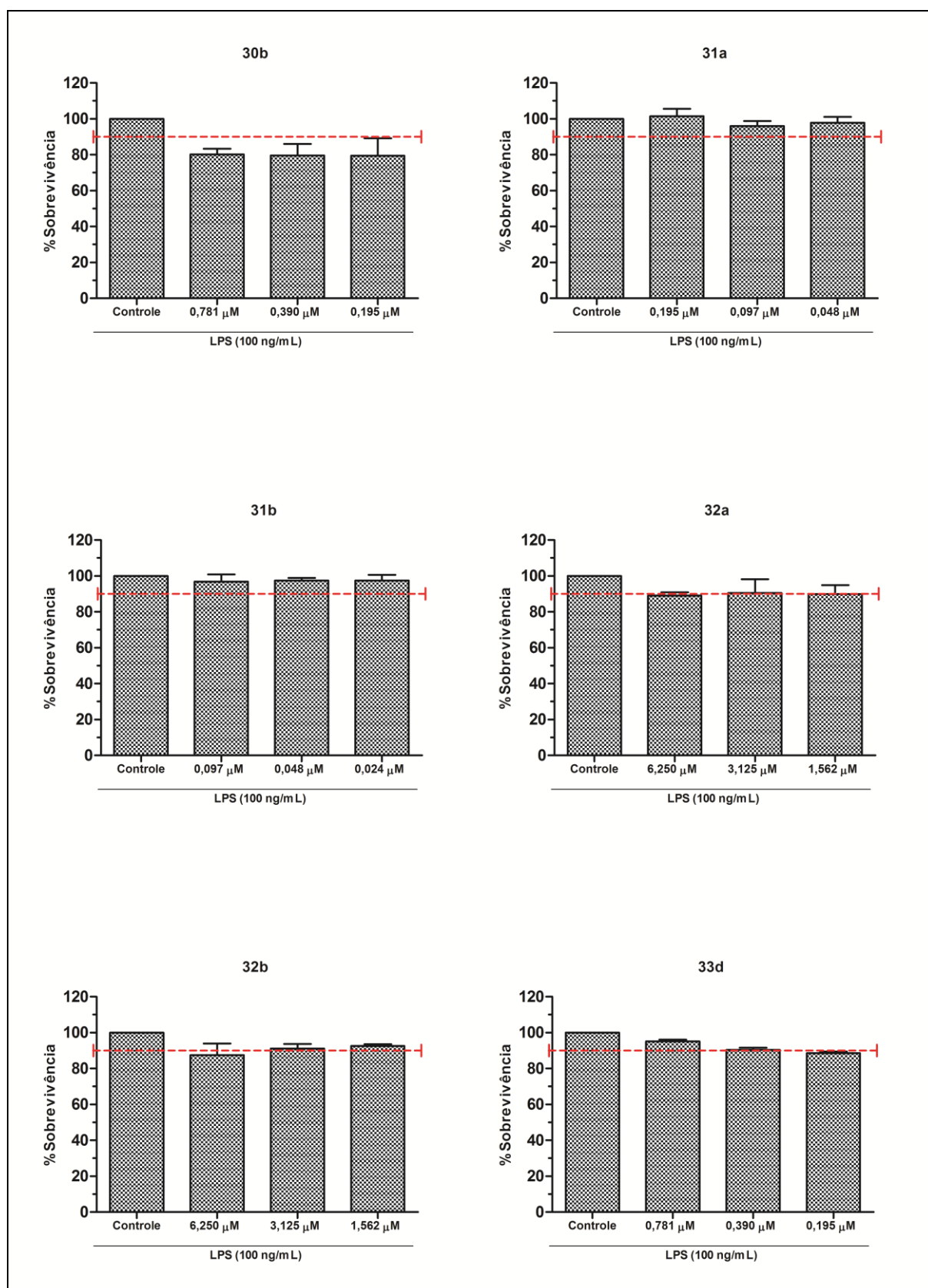


**Figura 66** - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, dos compostos finais (27d), (27e), (27f), (28), (29b) e (30a).



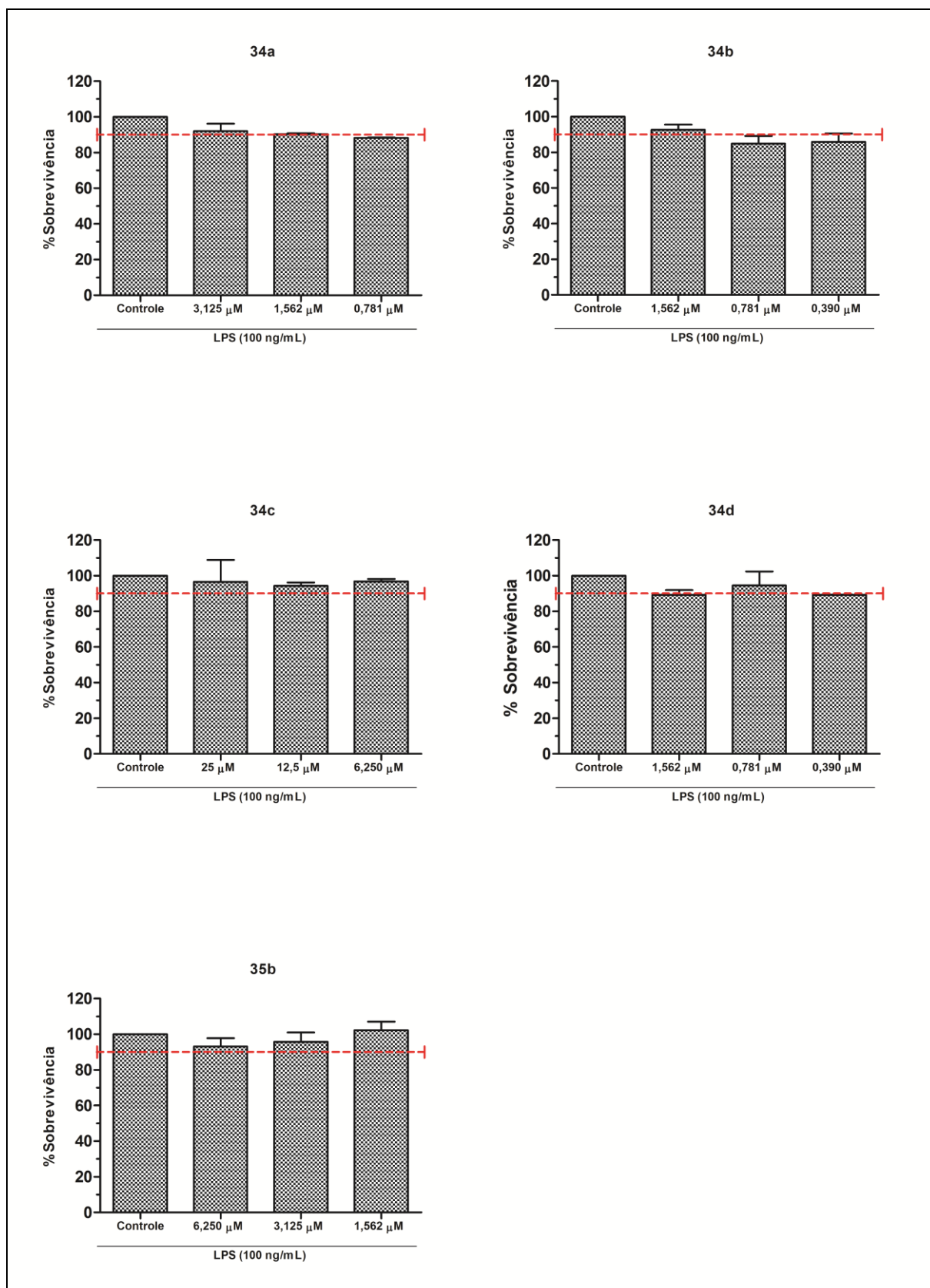
Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 67** - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, dos compostos finais (30b), (31a), (31b), (32a), (32b) e (33d).



Fonte: dados de pesquisa.

**Figura 68** - Gráficos de determinação de viabilidade celular na presença de LPS, dos compostos finais (30b), (31a), (31b), (32a), (32b) e (33d).



Fonte: dados de pesquisa.

Pode-se observar que alguns compostos tiveram sua concentração reduzida, como a talidomida, **(21a)**, **(21b)**, **(27b)**, **(27f)**, **(31a)**, **(31b)** e **(35b)**, isso ocorre devido a uma maior sensibilidade das células quando estimuladas pelo LPS. Outros compostos, como **(18c)**, **(27d)** e **(30b)** não atingiram os valores mínimos estipulados como viáveis, sendo descartados a partir deste ponto. Ao termino desta etapa, obteve-se as concentrações viáveis na qual foi realizada a quantificação de citocina TNF- $\alpha$ .

#### 5.5.2 Ensaio imunoenzimático (ELISA) para quantificação de citocina TNF- $\alpha$

Após determinar as concentrações viáveis recolheu-se o sobrenadante obtido das culturas de célula e seguindo as instruções do kit, realizou-se o ensaio de ELISA para a quantificação de citocina TNF- $\alpha$ . O modelo experimental utilizado buscou reproduzir o processo de inflamação observado na DA, quando o tratamento deve reduzir um processo inflamatório já iniciado.

Nenhum dos compostos intermediários e finais avaliados apresentou resultado estatisticamente significativo que indica diferença no total de citocina detectado, quando comparado ao controle negativo (macrófagos + LPS). Portanto não foram capazes de reduzir o processo inflamatório induzido nas células.

Para a talidomida, utilizada como padrão, o valor máximo de inibição obtido foi de 14,75% a uma concentração de 1,562  $\mu$ M, resultado que não foi estatisticamente significativo quando comparado ao controle negativo, indicando que a atividade observada não possui diferença em relação ao controle negativo.

A não atividade da talidomida pode ser explicada devido às baixas concentrações utilizadas, segundo Tweedie e colaboradores (2009) a talidomida possui baixa atividade na redução de TNF- $\alpha$  em concentrações inferiores a 30,0  $\mu$ M. Noman e colaboradores (2009), utilizando a mesma linhagem celular deste ensaio, obtiveram resultados significativos para a talidomida em concentrações próximas a 400,0  $\mu$ M, ou seja, concentrações baixas como as utilizadas neste ensaio não são capazes de inibir a síntese da citocina. Outro importante fator que corrobora com a não atividade da talidomida, é que em baixas concentrações o fármaco parece elevar os níveis de TNF- $\alpha$  produzidos (SHANNON; SANDOVAL, 1996; TWEEDIE et al., 2009).



Com isso, entende-se que para a grande parte dos compostos avaliados neste experimento pode não ter apresentado atividade considerada estatisticamente significativa, por conta das baixas concentrações consideradas viáveis.



## 6 CONCLUSÕES

A partir dos resultados apresentados pode-se concluir que as metodologias sintéticas utilizadas foram adequados para obtenção dos derivados furoxânicos e ftalimídicos, resultando em um total de 42 compostos finais, os quais foram obtidos com rendimentos que variaram de 8 a 93%. Os intermediários sintéticos, 24 no total, foram caracterizados por RMN de  $^1\text{H}$ , já os compostos híbridos finais foram caracterizados utilizando RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$ , e ainda utilizou-se de espectros bidimensionais HSQC e HMBC para auxiliar a elucidação das estruturas.

Com relação ao coeficiente de partição ( $\text{Log}P_{o/w}$ ) obtido experimentalmente por CLAE, pelos resultados obtidos é possível observar que os valores dos compostos finais variam de 1,03 a 6,14. Com estes resultados, a maior parte dos compostos avaliados possuem valores que estão dentro da faixa aceitável para possível permeação de membranas biológicas, exceção feita aos compostos (32a), (33a) e (33c). No entanto, como ressaltado anteriormente, somente a determinação desta variável não é suficiente para afirmar que as moléculas serão capazes de permear membranas biológicas, dentre estas ainda a barreira hematoencefálica.

Para a determinação quantitativa de nitrito ( $\text{NO}_2^-$ ) os valores obtidos variaram de 1,77 a 52,64 % de  $\text{NO}_2^-$  (mol/mol). O perfil de doação observado para os compostos finais foi compatível com o descrito na literatura, sendo os compostos derivados de arilsulfonil os que possuem maior capacidade de doação de NO, e os únicos com resultado estatisticamente significativo quando comparado o fator presença e ausência de L-cisteína. Os derivados fenílicos apresentaram volume de doação intermediário e os derivados de metil furoxano foram os que apresentaram menor capacidade de doação, nenhum destes compostos apresentou diferenças em relação à presença ou ausência do aminoácido L-cisteína.

Com relação à determinação da atividade polimerizadora e estabilizadora de tubulina baseado em fluorescência, os compostos apresentaram resultados interessantes e promissores. Os dados obtidos não permitem que seja feita uma relação entre a estrutura e atividade das moléculas, porém vale ressaltar que praticamente todos os compostos finais avaliados até o presente momento mostraram algum tipo de atividade, seja polimerizando, ou estabilizando os microtúbulos. Atividade está que pode ser determinante no possível tratamento da doença de Alzheimer, pois reduzindo a desagregação dos microtúbulos, o neurônio afetado pela doença permaneceria funcional por um maior período de tempo.

Os resultados obtidos no ensaio de quantificação de citocina TNF- $\alpha$  por imun absorção enzimática, mostrou que os tanto os intermediários ftalimídicos, quanto os compostos finais, não apresentam atividade nas concentrações avaliadas. No entanto, com base nos resultados observados na literatura, as concentrações selecionadas no experimento proposto podem estar muito abaixo daquelas que apresentam alguma atividade. Requerendo desta forma, uma melhor avaliação quanto ao procedimento experimental adotado.

---

**REFERÊNCIAS**

- ADLER, H. S.; SIMON, A.; GRAULICH, E.; HABERMEIER, A.; BACHER, N.; FRIEBE, A.; CLOSS, E. I.; HABERMEIER, A.; STEINBRINK, K. Neuronal nitric oxide synthase modulates maturation of human dendritic cells. **Journal of Immunology**, v. 184, n. 11, p.6025-6034, 2010.
- AGOSTINHO, P.; CUNHA, R.A.; OLIVEIRA, C. Neuroinflammation, oxidative estresse and the pathogenesis of alzheimer's disease. **Current Pharmaceutical Design**, v. 16, p. 2766-2778, 2010.
- ALZHEIMER, A. Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. **Z ges Neurol Psychiat**, v.4, p.356-385, 1911.
- ALZHEIMER, A.; STELZMANN, R. A.; SCHNITZLEIN, H. N.; MURTAGH, F. R. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". **Clinical Anatomy**, v. 8, p. 429-431, 1995.
- AKHMANOVA, A.; STEINMETZ, M. O. Control of microtubule organization and dynamics: two ends in the limelight. **Nature Reviews Mol Cell Biology**, v. 16, n. 12, p.711-726, 2015.
- AKIYAMA, H.; BARGER, S.; BARNUM, S.; BRADT, B.; BAUER, J.; COLE, G. M.; COOPER, N. R.; EIKELBOOM, P.; EMMERLING, M.; FIEBICH, B. L.; FINCH, C. E.; FRAUTSCHY, S.; GRIFFIN, W. S.; HAMPEL, H.; HULL, M.; LANDRETH, G.; LUE, L.; MRAK, R.; MACKENZIE, I. R.; McGEER, P. L.; O'BANION, M. K.; PACHTER, J.; PASINETTI, G.; PLATA-SALAMAN, C.; ROGERS, J.; RYDEL, R.; SHEN, Y.; STREIT, W.; STROHMEYER, R.; TOOYOMA, I.; VAN MUISWINKEL, F. L.; VEERHUIS, R.; WALKER, D.; WEBSTER, S.; WEGRZYNIAK, B.; WENK, G.; WYSS-CORAY, T. Inflammation and Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 21, n. 3, p. 383-421, 2000.
- AKOURY, E.; GAJDA, M.; PICKHARDT, M.; BIERNAT, J.; SORAYA, P.; GRIESINGER, C.; MANDELKOW, E.; ZWECKSTETTER, M. Inhibition of tau filament formation by conformational modulation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 7, p.2853-2862, 2013.
- AMOS, L. A.; LÖWE, J. How Taxol stabilises microtubule structure. **Chemistry & Biology**, v. 6, n. 3, p.R65-69, 1999.
- APPLEBY, B. S.; NACOPOULOS, D.; MILANO, N.; ZHONG, K.; CUMMINGS, J. L. A review: treatment on Alzheimer's disease discovered in repurposed agents. **Dementia and Geriatric Cognitive Disorders**, v. 35, n. 1-2, p.1-22, 2013.
- APRAHAMIAN, I.; STELLA, F.; FORLENZA, O. V. New treatment strategies for Alzheimer's disease: is there a hope? **Indian Journal of Medical Research**, v. 138, n. 4, p. 449-460, 2013.
- ARNOTT, J. A.; KUMAR, R.; PLANEY, S. L. Lipophilicity Indices for drug development. **Journal of Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics**, v. 1, n. 1, p.321-36, 2013.

BALLATORE, C.; LEE, V. M.; TROJANOWSKI, J. Q. Tau-mediated neurodegeneration in Alzheimer's disease and related disorders. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, p.663-672, 2007.

BALLATORE, C.; BRUNDEN, K. R.; HURY, D. M.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M.; SMITH, A. B. Microtubule stabilizing agents as potential treatment for Alzheimer's disease and related neurodegenerative tauopathies. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 21, p. 8979-8996, 2012.

BARRETO, R. L.; CORREIA, C. R. D.; MUSCARA, M. N. Óxido nítrico: propriedades e potenciais usos terapêuticos. **Química Nova**, v. 28, n. 6, p.1046-1054, 2005.

BARNHAM, K. J.; MASTERS, C. L.; BUSH, A. I. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 3, n. 3, p. 208-214, 2004.

BARLETT, J. B.; DREDGE, K.; DALGLEISH, A. G. The evolution of thalidomide and its IMiD derivatives as anticancer agents. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, p.314-322, 2004.

BARTUS, R. T.; DEAN, R. L.; BEER, B.; LIPPA, A. S. The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. **Science**, v. 217, n. 4558, p. 408-414, 1982.

BASSIL, N.; MOLLAEI, C.; Alzheimer's dementia: A brief review. **Journal Medical Libanais**, v. 60, n. 4, p.192-199, 2012.

BEEDESSEE, G.; RAMANJOOLOO, A.; SURNAM-BOODHUN, R.; SOEST, R. W.; MARIE, D. E. Acetylcholinesterase-inhibitory activities of the extracts from sponges collected in mauritis waters. **Chemistry & Biodiversity**, v. 10, n. 3, p.442-451, 2013.

BECKMAN, J. S.; KOPPENOL, W. H. Nitric oxide, superoxide, and peroxyxynitrite: the good, the bad, and ugly. **American Journal of Physiology**, v. 271, p.C1424-1437, 1996.

BEHARRY, C.; COHEN, L.S.; DI, J.; IBRAHIM, K.; BRIFFA-MIRABELLA. S.; ALONSO, A. C. Tau-Induced Neurodegeneration: Mechanisms and Targets. **Neuroscience Bulletin**, v. 30, n. 2, p.346-358, 2014.

BERNHARDIA, R.; EUGENÍN, J. Microglial reactivity to beta-amyloid is modulated by astrocytes and proinflammatory factors. **Brain Research**, v. 1025, n. 1-2, p.186-193, 2004.

BHAT, M. A.; AL-OMAR, M. A. Synthesis, Characterization and in vivo Anticonvulsant and Neurotoxicity Screening of Schiff Bases of Phthalimide. **Acta Poloniae Pharmaceutica & Drug Research**, v. 68 n. 3, p.375-380, 2011.

BIRD, T. D.; Alzheimer Disease Overview. **GeneReviews**, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1161/>. Acesso em: 14 de Outubro de 2013.

BONNE, D.; SIMON, C.; PANTALONI, D. 4',6-Diamidino-2-phenylindole, a fluorescent probe for tubulin and microtubules. **Journal of Biological Chemistry**, n. 260, p. 2819-2825, 1985.

BORGES, L. G.; FRÖEHLICH, E. Talidomida – novas perspectivas para utilização como anti-inflamatório, imunossupressor e antiangiogênico. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, n. 1, p. 96-102, 2003.

BRETTSCHNEIDER, J.; DEL TREDICI, K.; LEE, V. M.; TROJANOWSKI, J. Q. Spreading of pathology in neurodegenerative diseases: a focus on human studies. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 2, p.109-120, 2015.

BRONZUOLI, M. R.; IACOMINO, A.; STEARDO, L.; SCUDERI, C. Targeting neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Journal of Inflammation Research**, v. 9, p. 199-208, 2016.

BRUNDEN, K. R.; TROJANOWSKI, J. Q.; LEE, V. M. Advances in tau-focused drug discovery for Alzheimer's disease and related tauopathies. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 8, n. 10, p.783-793, 2009.

BRYAN, N. S.; GRISHAM, M. B. Methods to Detect Nitric Oxide and its Metabolites in Biological Samples. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 43, n. 5, p.645–657, 2007.

BULIC, B.; PICKHARDT, M.; MANDELKOW, E. Progress and developments in tau aggregation inhibitors for Alzheimer disease. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 11, p. 4135-4155, 2013.

BURGAUD, J. L.; ONGINI, E.; DEL SOLDATO, P. Nitric oxide-releasing drugs: a novel class of effective and safe therapeutic agents. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 962, p.360-371, 2002.

BUROV, O. NKLETSKII, M. E.; FEDIK, N. S.; LISOVIN, A. V.; KURBATOV, S. V. Mechanism of thiol-induced nitrogen(II) oxide donation by furoxans: a quantum-chemical study. **Chemistry of Heterocyclic Compounds**, v. 51 (11/12), p. 951-960, 2015.

CALABRESE, V.; MANCUSO, C.; CALVANI, M.; RIZZARELLI, E.; BUTTERFIELD, D. A.; STELLA, A. G. Nitric oxide in the central nervous system: neuroprotection versus neurotoxicity. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 8, n. 10, p.766-775, 2007.

CALABRESE, L.; FLEISCHER, A. B. Thalidomide: current and potential clinical applications. **American Journal of Medicine**, v. 108, n. 6, p.487-495, 2000.

CARLESII, C.; PASQUALI, L.; PIAZZA, S.; LOGERFO, A.;LENCO, E.C.; ALESSI, F.; SICILIANO, G.; Strategies for clinical approach to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. **Archives Italiennes de Biologie**, v. 149, p.151-167, 2011.

CASTELLANI, R. J.; LEE, H. G.; ZHU, X.; PERRY, G.; SMITH, M. A. Alzheimer disease pathology as a host response. **Journal of Neuropathology & Experimental Neurology**, v. 67, n. 6, p.523-531, 2008.

CAVALLUCCI, V.; D'AMELIO, M.; CECCONI, F. A $\beta$  toxicity in Alzheimer's disease. **Molecular Neurobiology**, v. 45, n. 2, p.366-378, 2012.

CENA, C.; VISENTIN, S.; DI STILO, A.; BOSCHI, D.; FRUTTERO, R.; GASCO, A. Studies on agents with mixed no-dependent and calcium channel antagonistic vasodilating activities, **Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 2, p.157-165, 2001.

CENA, C.; BOSCHI, D.; TRON, G. C.; CHEGAEV, K.; LAZZARATO, L.; STILO, A. Di; ARAGNO, M.; FRUTTERO, R.; GASCO, A. Development of a new class of potential antiatherosclerosis agents: NO-donor antioxidants. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, n. 24, p. 5971–5974, 2004.

CENA, C.; BERTINARIA, M.; BOSCHI, D.; GIORGIS, M.; GACO, A. Use of the furoxans (1,2,5-oxadiazole 2-oxide) system in the design of new NO-donor antioxidant hybrids. **Archieve for Organic Chemistry**, v. 2006, n. 7, p.301-309, 2006.

CERECETTO, H.; PORCAL, W. Pharmacological properties of furoxans and benzofuroxans: recent developments. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 5, n. 1, p.57-71, 2005.

CERECETTO, H.; MAIO, R. Di; GONZALEZ, M.; RISSO, M.; SAENZ, P.; SEOANE, G.; DENICOLA, A.; PELUFFO, G.; QUIJANO, C.; OLEA-AZAR, C. 1,2,5-Oxadiazole N-Oxide Derivatives and Related Compounds as Potential Antitrypanosomal Drugs: Structure-Activity Relationships. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, p. 1941–1950, 1999.

CERECETTO, H.; DIAS, E.; DI MAIO, R.; GONZÁLEZ, M.; PACCE, S.; SAENZ, P.; SEOANE, G.; SUESCUN, L.; MOMBRÚ, A.; FERNÁNDEZ, G.; LEMA, M.; VILLALBA, J. Synthesis and Herbicidal Activity of N-Oxide Derivatives. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v.48, n. 7, p.2995-3002, 2000.

CHEGAEV, K.; FEDERICO, A.; MARINI, E.; ROLANDO, B.; FRUTTERO, R.; MORBIN, M.; ROSSI, G.; FUGNANESI, V.; BASTONE, A.; SALMONA, M.; BADIOLA, N. B.; GASPARINI, L.; COCCO, S.; RIPOLI, C.; GRASSI, C.; GASCO, A. NO-donor thiocarbocyanines as multifunctional agents for Alzheimer's disease. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 23, n. 15, p.4688-4698, 2015.

CHEN, Z.; CHEN, B.; XU, W.; LIU, R.; YANG, J.; YU, C. Effects of PTEN inhibition on regulation of tau phosphorylation in an okadaic acid-induced neurodegeneration model. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 30, n. 6, p.411-419, 2012.

CHEN, Z.; WEBER, S. G. A High-Throughput Method for Lipophilicity Measurement. **Analytical Chemistry**, v.79, n. 3, p.1043-1049, 2007.

CLAYDEN, J.; GREEVS, N.; WARREN, S.; WOTHERS, P. Organo-main-group chemistry 1: sulfur. In: *Organic Chemistry*. 2nd. ed. New York: Oxford University Press Inc., 2012b. p. 1249–1277.

CLARK, D. E. *In silico* prediction of blood-brain barrier permeation. **Drug Discovery Today**, v. 8, n. 20, p.927-933, 2003.

CREWS, L.; MASLIAH, E.; Molecular mechanisms of neurodegeneration in Alzheimer's disease. **Human Molecular Genetics**, v. 19, p. R12-R20, 2010.



---

CONDE, C.; CÁCERES, A. Microtubule assembly, organization and dynamics in axons and dendrites. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 10, p.319-332, 2009.

CORBETT, A.; PICKETT, J.; BURNS, A.; CORCORAN, J.; DUNNETT, S. B.; EDISON, P.; HAGAN, J. J.; HOLMES, C.; JONES, E.; KEARNS, I.; KEHOE, P.; MUDHER, A.; PASSMORE, A.; SHEPHERD, N.; WALSH, F.; BALLARD, C. Drug repositioning for Alzheimer's disease. **Nature Reviews Drug Discovery**, v.11(11), p. 833-846, 2012.

CORRADA, M.M.; BROOKMEYER, R.; BERLAU, D.; PAGANINI-HILL, A.; KAWAS, C.H. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. **Neurology**, v. 71, n. 5, p.337-343, 2008.

CUMMINGS, J. L. Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 351, n. 1, p.59-67, 2004.

CUMMINGS, J. L.; BACK, C. The cholinergic hypothesis of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. **The American Journal of Geriatric Psychiatry**, v. 6, p. S64-78, 1998.

DAȔBROWSKA, M.; STAREKA, M.; SKUCIŃSKIB, J. Lipophilicity study of some non-steroidal anti-inflammatory agents and cephalosporin antibiotics: A review. **Talanta**, v. 86, p. 35-51, 2011.

DANYZ, W.; PARSONS, C. G.; Alzheimer's disease,  $\beta$ -amiloid, glutamate, NMDA receptors and memantine – searching for the connections. **British Journal of Pharmacology**, v. 167, n. 2, p.324-352, 2012.

DAHM, R.; Alzheimer's discovery. **Current Biology**, v. 16, n. 21, R906-R-910, 2006.

DE-BLANCO, E. J. C.; PANDIT, B.; HU, Z.; SHI, J.; LEWIS, A.; LI, P. K. Inhibitors of NF- $\kappa$ B derived from thalidomide. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 17, n. 21, p.6031–6035, 2007.

DE PAULA, V. J. R.; GUIMARÃES, F. M.; FORLENZA, O. V. Papel da proteína tau na fisiopatologia da demência frontotemporal. **Archives of Clinical Psychiatry**, v. 36, n. 5, p.197-202, 2009.

DENT, E. W. Of microtubules and memory: implications for microtubule dynamics in dendrites and spines. **Molecular Biology of the Cell**, v. 28, n. 1, p.1-8, 2017.

DETRAIT, E. R.; DANIS, B.; LAMBERTY, Y.; FOERCH, P. Peripheral administration of an anti-TNF-alpha receptor fusion protein counteracts the amyloid induced elevation of hippocampal TNF-alpha levels and memory deficits in mice. **Neurochemistry International**, v. 72, p. 10-13, 2014.

DI CARLO, M.; GIACOMAZZA, D.; SAN BIAGIO, P. L. Alzheimer's disease: biological aspects, therapeutic perspective and diagnostic tools. **Journal of Physics: Condensed Matter**, v. 24, n. 24, p.1-17, 2012.

DODEL, R.; BALAKRISHNAN, K.; KEYVANI, K.; DEUSTER, O.; NEFF, F.; ANDREI-SELMER, L. C.; RÖSKAM, S.; STÜER, C.; AL-ABED, Y.; NOELKER, C.; BALZER-GELDSETZER, M.; OERTEL, W.; DU, Y.; BACHER, M. Naturally occurring

autoantibodies against beta-amyloid: investigating their role in transgenic animal and in vitro models of Alzheimer's disease. **The Journal of Neuroscience**, v. 31, n. 15, p.5847-5854, 2011.

DUSSE, L. M. S.; VIEIRA, L. M.; CARVALHO, M. G. Revisão sobre óxido nítrico. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 39, n. 4, p. 343-350, 2003.

DUTRA, L. A.; DE ALMEIDA, L.; PASSALACQUA, T. G.; REIS, J. S.; TORRES, F. a E.; MARTINEZ, I.; PECCININI, R. G.; CHIN, C. M.; CHEGAEV, K.; GUGLIELMO, S.; FRUTTERO, R.; GRAMINHA, M. a S.; DOS SANTOS, J. L. Leishmanicidal activities of novel synthetic furoxan and benzofuroxan derivatives. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.58, n. 8, p. 4837-4847, 2014.

DUTRA, L. A. Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de novos compostos 1,2,5-oxadiazol-2-N-óxido úteis como preventivos de aterotrombose. **Dissertação. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, 2013.**

EFREMOV, I. V.; VAJDOS, F. F.; BORZILLERI, K. A.; CAPETTA, S.; CHEN, H.; DORFF, P. H.; DUTRA, J. K.; GOLDSTEIN, S. W.; MANSOUR, M.; McCOLL, A.; NOELL, S.; OBORSKI, C. E.; O'CONNELL, T. N.; O'SULLIVAN, T. J.; PANDIT, J.; WANG, H.; WEI, B.; WITHKA, J. M. Discovery and optimization of a novel spiropyrolidine inhibitor of  $\beta$ -secretase (BACE1) through fragment-based drug design. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.55, n. 21, p.9069-9088, 2012.

ESPLUGUES, J. V. NO as a signalling molecule in the nervous system. **British Journal of Pharmacology**, v.135, n. 5, p.1079-1095, 2002.

FAN, L.; CHIU, M. Pharmacological treatment for Alzheimer's disease: current approaches and future strategies. **Acta Neurologica Taiwanica**, v. 19, n. 4, p. 228-245, 2010.

FANARA, P.; HUSTED, K. H.; SELLE, K.; WONG, P. Y.; BANERJEE, J.; BRANDT, R.; HELLERSTEIN, M. K. Changes in microtubule turnover accompany synaptic plasticity and memory formation in response to contextual fear conditioning in mice. **Neuroscience**, v. 168, p.167-178, 2010.

FRANKS, M. E.; MACPHERSON, G. R.; FIGG, W. D. Thalidomide. **Lancet**, v. 363, n. 9423, p.1802-1811, 2004.

FARRAR, W. V. The 3,4-bisarenesulphonylfuroxans. **Journal of the Chemical Society**, p.904-906, 1964.

FERNANDES, G. F. S. Planejamento, síntese e avaliação anti *Mycobacterium tuberculosis* de novos derivados N-óxidos. **Dissertação. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, 2016.**

FERETTI, M. T.; BRUNO, M. A.; DUCATENZEILER, A.; KLEIN, W. L. Intracellular A $\beta$ -oligomers and early inflammation in a model of Alzheimer's disease. **Neurobiology of Aging**, v. 33, n. 7, p.1329-1342, 2012.

FERRI, C. P.; SCHOENBORN, C.; KALRA, L.; ACOSTA, D.; GUERRA, M.; HUANG, Y.; JACOB, K. S.; RODRIGUEZ, J. J.; SALAS, A.; SOSA, A. L.; WILLIAMS, J. D.; LIU, Z.; MORIYAMA, T.; VALHUERDI, A.; PRINCE, M. J. Prevalence of stroke and related burden among older people living in Latin America, India and China. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 82, p. 1074-1082, 2011.

FERSHTAT, L. L.; STRUCHKOVA, M. I.; GOLOVESHKIN, A. S.; BUSHMARINOV, I. S.; MAKHOV, N. N. Dinitrogen Trioxide–Mediated Domino Process for the Regioselective Construction of 4-Nitrofuraxans from Acrylic Acids. **Heteroatom Chemistry**, v. 25, n. 4, p.226–237, 2014.

FÖRSTERMANN, U.; SESSA, W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function. **European Heart Journal**, v.33, n. 7, p.829-837, 2012.

FRUTTERO, R.; SORBA, G.; ERMONDI, G.; LOLLI, M.; GASCO, A. Unsymmetrically substituted furoxans. XVII. Structural investigations in benzenesulfonylfuroxan derivatives and related compounds. **Il Farmaco**. v. 52, n. 6-7, p.405–410,1997.

FRUTTERO, R.; DI STILO, D.; GASCO, A. The furoxan system as a useful tool for balancing “hybrids” with mixed  $\alpha$ -antagonist and NO-like vasodilator activities. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 25, p. 4944-4949, 1995.

FRUTTERO, R.; FERRAROTTI, B.; SERAFINO, A.; DI STILO, A.; GASCO, A. Unsymmetrically substituted furoxans. Part 11. Methylfuroxancarbaldehydes. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 26, n. 5, p.1345–1347, 1989.

FUKUMURA, D.; KASHIWAGI, S.; JAIN, R. K. The role of nitric oxide in tumour progression. **Nature Reviews Cancer**, v.6, n. 7, p.521-534, 2006.

FURNISS, B. S.; HANNAFORD, A. J.; SMITH, P. W. G.; TATCHELL, A. R. **Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry**, 5ed.; New York: Longman Scientific & Technical, 1991.

GABRIEL, S. Ueber eine Darstellungsweise primärer Amine aus den entsprechenden Halogenverbindungen. **Ber. Dtsch. Chem. Ges.**, v.20, p.2224–2236, 1887.

GALLI, U.; LAZZARATO, L.; BERTINARIA, M.; SORBA, G.; GASCO, A.; PARAPINI, S.; TARAMELLI, D. Synthesis and antimalarial activities of some furoxan sulfones and related furazans. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.40, n. 12, p. 1335–1340, 2005.

GARCIA, M. L.; CLEVELAND, D. W. Going new places using an old MAP: tau, microtubules and human neurodegenerative disease. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 13, n. 1, p.41-48, 2001.

GARTHWAITE, J.; GARTHWAITE, G.; PALMER, R. M.; MONCADA, S. NMDA receptor activation induces nitric oxide synthesis from arginine in rat brain slices. **European Journal of Pharmacology**, v. 172, p.413-416, 1989.

GARTHWAITE, J.; BOULTON, C. L. Nitric oxide signaling in the central nervous system. **Annual Review of Physiology**, v. 57, p.683-706, 1995.

GASCO, A.; FRUTTERO, R.; SORBA, G.; DI STILO, A.; CALVINO, R. NO donors: Focus on furoxan derivatives. **Pure and Applied Chemistry**, v. 76, n. 5, p.973-981, 2004.

GASCO, A.; BOULTON, A. J. Furazans and furazan oxides. Part IV. The structures and tautomerism of some unsymmetrically substituted furoxans. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 2**, p.1613-1617, 1973.

GASCO, A. M.; FRUTTERO, R.; SORBA, G.; GASCO A. Phenylfuroxancarbaldehydes and related compounds. **Liebigs Ann. Chem.**, v. 11, p.1211-1213, 1991.

GENG, J.; MENG, L.; WU, L.; REN, J.; QU, X. Liberation of copper from amyloid plaques: making a risk factor useful for Alzheimer's disease treatment. **Journal of Medicinal Chemistry.**, v. 55, n. 25, p.9146-9155, 2012.

GHOSH, A. K.; VENKATESWARA, R.; YADAV, N. D.; ANDERSON, D. D. Structure-based design of highly selective  $\beta$ -secretase inhibitors: synthesis, biological evaluation, and protein-ligand x-ray crystal structure. **Journal of Medicinal Chemistry.**, v.55, n. 21, p.9195-9207, 2012.

GLEESON, M. P. Generation of a set of simple, interpretable ADMET rules of thumb. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 4, p.817-34, 2008.

GOEDERT, M.; SPILLANTINI, M. G.; JAKES, R.; RUTHERFORD, D.; CROWTHER, R. A. Multiple isoforms of human microtubule-associated protein tau: sequences and localization in neurofibrillary tangles of Alzheimer's disease. **Neuron**, v. 3, p.519-526, 1989.

GRIESS, P. Bemerkungen zu der Abhandlung der HH. Weselsky und Benedikt „Ueber einige Azoverbindungen“, **Ber. Dtsch. Chem. Ges.** v.12, n. 1, p.426-428, 1879.

GUZIOR, N.; WIECKOWSKA, A.; PANEK, D.; MALAWSKA, B. Recent development of multifunctional agents as potential drug candidates for the treatment of Alzheimer's disease. **Current Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 3, p. 373-404, 2015.

HAMPEL, H.; FRANK, R.; BROICH, K.; TEIPEL, S. J.; KATZ, R. G.; HARDY, J.; HERHOLZ, K.; BOKDE, A. L.; JESSEN, F.; HOESSLER, Y. C.; SANHAI, W. R.; ZETTERBERG, H.; WOODCOOK, J.; BLENNOW, K. Biomarkers for Alzheimer's disease: academic, industry and regulatory perspectives. **Nature Reviews: Drug Discovery.**, v. 9, n. 4, p.560-574, 2010.

HANLEY, M. R.; IVERSEN, L. L. Muscarinic cholinergic receptors in rat corpus striatum and regulation of guanosine cyclic 3',5'-monophosphate. **Molecular Pharmacology**, v.14, n. 2, p.246-255, 1978.

HARRINGTON, C. R. The molecular pathology of Alzheimer's disease. **Neuroimaging Clinics of North America**, v. 22, n. 1, p.11-22, 2012.

HASHIMOTO, Y.; Structural development of biological response modifiers based on thalidomide. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 3, p.461-479, 2002.

HENEKA, M. T.; CARSON, M. J.; EL KHOURY, J.; LANDRETH, G. E.; BROSSERON, F.; FEINSTEIN, D. L.; JACOBS, A. H.; WYSS-CORAY, T.; VITORICA, J.; RANSOHOFF, R. M.; HERRUP, K.; FRAUTSCHY, S. A.; FINSEN, B.; BROWN, G. C.; VERKHRATSKY, A.; YAMANAKA, K.; KOISTINAHO, J.; LATZ, E.; HALLE, A.; PETZOLD, G. C.; TOWN, T.; MORGAN, D.; SHINOHARA, M. L.; PERRY, H.; HOLMES, C.; BAZAN, N. G.; BROOKS, D. J.; HUNOT, S.; JOSEPH, B.; DEIGENDESCH, N.; GARASCHUK, O.; BODDEKE, E.; DINARELLO, C. A.; BREITNER, J. C.; COLE, G. M.; GOLENBOCK, D. T.; KUMMER, M. P. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. **Lancet Neurology**, v. 14, p.388-405, 2015.

HENSLEY, K. Neuroinflammation in Alzheimer's disease: mechanisms, pathologic consequences, and potential for therapeutic manipulation. **Journal of Alzheimer's Disease**, v.21, n. 1, p. 1-14, 2010.

HEPPNER, F. L.; RANSOHOFF, R. M.; BECHER, B. Immune attack: the role of inflammation in Alzheimer disease. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 16, n. 6, p. 358-372, 2015.

HERNÁNDEZ, P.; ROJAS, R.; GILMAN, R. H.; SAUVAIN, M.; LIMA, L. M.; BARREIRO, E. J.; GONZÁLEZ, M.; CERECETTO, H. Hybrid furoxanyl N-acylhydrazone derivatives as hits for the development of neglected diseases drug candidates. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 59, p.64-74, 2013.

HOSOYA, K.; YAMAMOTO, A.; AKANUMA, S.; TACHIKAWA, M. Lipophilicity and transporter influence on blood-retinal barrier permeability: a comparison with blood-brain barrier permeability. **Pharmaceutical Research**, v. 27, p.2715-2724, 2010.

HUANG, Y.; MUCKE, L. Alzheimer mechanisms and therapeutic strategies. **Cell**, v. 148, n. 6, p. 1204-1222, 2012.

HUR, E.; LEE, B. D. Microtubule-Targeting Agents Enter the Central Nervous System (CNS): Double-edged Swords for Treating CNS Injury and Disease. **International Neurology Journal**, v. 18, n. 4, p.171-178, 2014.

ITO, T.; HANDA, H. Deciphering the mystery of thalidomide teratogenicity. **Congenital Anomalies**, v. 52, n. 1, p.1-7, 2012.

IQBAL, k.; LIU, F.; GONG, C.; GRUNDKE-IQBAL, I. Tau in Alzheimer Disease and Related Tauopathies. **Current Alzheimer Research**, v. 7, n. 8, p.1-7, 2012.

JARVIS, L. M. The next chapter In treating Alzheimer's. **Chemical & Engineering News**, v. 93, n. 22, p. 11, 2015.

JESUINO, A. C. B. M. Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de novas moléculas híbridas úteis ao tratamento da anemia falciforme. **Dissertação. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP**, 2016.

JORDAN, M. A.; WILSON, L. Microtubules as a target for anticancer drugs. **Nature Reviews Cancer**, v. 4, p.253-265, 2004.

KALARIA, R. N.; BALLARD, C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 13, s. 3, p. S115-S123, 1999.

KARCH, C. M.; GOATE, A. M. Alzheimer's disease risk genes and mechanisms of disease pathogenesis. **Biological Psychiatry**, v. 77, p. 43-51, 2015.

KADAVATH, H.; HOFELE, R. V.; BIERNAT, J.; KUMAR, S.; TEPPER, K.; URLAUB, H.; MANDELKOW, E.; ZWECKSTETTER, M. Tau stabilizes microtubules by binding at the interface between tubulin heterodimers. **PNAS**, v. 112, n. 24, p.7501-7506, 2015.

KEPP, O.; GALLUZZI, L.; LIPINSKI, M.; YUAN, J.; KROEMER, G. Cell death assays for drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 10, p.221-237, 2011.

KENNY, W. J.; WALSH, J. A.; DAVENPORT, D. A. Acid catalyzed cleavage of sulfoxides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 83, p.4019-4022, 1961.

KELM, M.; FEELISCH, M.; DEUSSEN, A.; SCHRADER, J.; STRAUER, B. E. The role of nitric oxide in the control of coronary vascular tone in relation to partial oxygen pressure, perfusion pressure and flow. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v.17, p.95-99, 1991.

KELM, M. Nitric oxide metabolism and breakdown. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1411, n. 2-3, p.273-289, 1999.

KOLAROVA, M.; GARCÍA-SIERRA, F.; BARTOS, A.; RICNY, J.; RIPOVAL, D. Structure and pathology of tau protein in Alzheimer disease. **International Journal of Alzheimer's Disease**, v. 12, p.1-13, 2012.

KOROLEV, I.O, Alzheimer's disease: A clinical and basic science review. **Medical Student Research Journal**, v. 4, p.24-33, 2014.

KOWALSKI, T. W.; SANSEVERINO, M. T. V.; SCHULER-FACCINI, L.; VIANNA, F. S. L. Thalidomide embryopathy: Follow-up of cases born between 1959 and 2010. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 103, p. 794–803, 2015.

KUMAR A.; SINGH A.; EKAVALI, A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. **Pharmacological Reports**, v. 67, n. 2, p. 195-203, 2014.

KUNAI, A.; DOI, T.; NAGAOKA, T.; YAGI, H.; SASAKI, K. Stereoselective synthesis of (E)-2-hydroxyimino-2-phenylacetonitrile by photolysis of 4-azido-3-phenylfuran 2-oxide. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 63, n. 6, p. 1843–1844, 1990.

LEE, Y.; HAN, S. B.; NAM, S.; OH, K.; HONG, J. T. Inflammation and Alzheimer's disease. **Archives of Pharmacal Research**, v. 33, n. 10, 1539-1556, 2010.

LEE, J. M.; ZIPFEL, G. J.; CHOI, D. W. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms. **Nature**, v. 399, n. 6738 Suppl., p.A7-14, 1999.

LEITÃO, A.; FARA, D. N.; OPREA, T. I. Cheminformatics - Advanced: The role of pharmacokinetics/toxicity and the concept of drug-likeness. Disponível em: [http://pasilla.health.unm.edu/biomed505/Course/Cheminformatics/advanced/properties/ADM\\_E\\_tox.htm](http://pasilla.health.unm.edu/biomed505/Course/Cheminformatics/advanced/properties/ADM_E_tox.htm) . Acesso em: 31 de Outubro de 2016.

LI, P. K.; PANDIT, B.; SACKETT, D. L.; HU, Z.; ZINK, J.; ZHI, J.; FREEMAN, D.; ROBEY, R. W.; WERBOVETZ, K.; LEWIS, A.; LI, C.; A thalidomide with in vitro antiproliferative, antimitotic, and microtubule-stabilizing activities. **Molecular Cancer Therapeutics**, v. 5, n. 2, p.450-456, 2006.

LING, Y.; YE, X.; ZHANG, Z.; ZHANG, Y.; LAI, Y.; JI, H.; PENG, S.; TIAN, J. Novel nitric oxide-releasing derivatives of farnesylthiosalicylic acid: synthesis and evaluation of antihepatocellular carcinoma activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 9, p.3251-3259, 2011.

LIMA, L. M.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. O renascimento de um fármaco: talidomida. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p.683-688, 2001.

LIMA, L. M., CASTRO, P., MACHADO, A. L., FRAGA, C. A. M., LUGNIER, C., MORAES, V. L. G., BARREIRO, E. J. Synthesis and anti inflammatory activity of phtalimide derivates, designed as new thalidomids analogues. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 10, p.3067-3073, 2002.

LIMA, L. M.; FRAGA, C. A.; KOATZ, V. L.; BARREIRO, E. J. Thalidomide and analogs as anti-inflammatory and immunomodulator drug candidates. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 5, n. 1, p.79-95, 2006.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and developmental settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, p. 3–25, 1997.

LIPINSKI, C. A.; LOMBARDO, F.; DOMINY, B. W.; FEENEY, P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, p. 3–26, 2001.

LOKENS GARD, J. R.; HU, S.; FENEMA, E. M.; SHENG, W. S.; PETERSON, P. Effect of thalidomide on chemokine production by human microglia. **Journal of Infectious Diseases**, v. 182, n. 3, p.983–987, 2000.

MADAY, S.; TWELVETREES, A. E.; MOUGHAMIAN, A. J.; HOLZBAUR, E. L. Axonal transport: cargo-specific mechanisms of motility and regulation. **Neuron**, v. 84, p.292-309, 2014.

MAGALHÃES, L. G. Identificação e caracterização de novos agentes com propriedades anticâncer. **Tese. São Carlos: Instituto de Física de São Carlos, USP, 2014.**

MAHLEY, R.W.; HUANG, Y. Small-molecule structure correctors target abnormal protein structure and function: structure corrector rescue of apolipoprotein E4 – associated neuropathology. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, p. 8997-9008, 2012.

MAJUMDER, S.; SREEDHARA, S. R.; BANERJEE, S.; CHATTERJEE, S. TNF- $\alpha$  signaling beholds thalidomide saga: a review of mechanistic role of TNF- $\alpha$  signaling under thalidomide. **Current Topics in Medicinal Chemistry**, v.12, n. 13, p.1456-1467, 2012.

MARTINÉS-FRÍAS, M. L. Talidomida: 50 años después? **Medicina Clínica**, v. 139, n. 1, p.25-32, 2012.

MATTSON, M. P. Pathways towards and away from Alzheimer's disease. **Nature**, v. 430, p. 631-639, 2004.

McCLAIN, C.J.; HILL, D.B.; SONG, Z.; CHAWLA, R.; WATSON, W.H.; CHEN, T.; BARVE, S. S-Adenosylmethionine, cytokines, and alcoholic liver disease. **Alcohol**, v. 27, p. 185–192, 2002.

McKEAGE, K. Memantine a review of its use in moderate to severe Alzheimer's disease. **CNS Drugs**, v. 23, n. 10, p.881-897, 2009.

MEDANA, C.; ERMONDI, G.; FRUTERO, R.; DI STILO, A.; FERRETTI, C.; GASCO, A. Furoxans as nitric oxide donors. 4-Phenyl-3-furoxan carbonitrile: thiol-mediated nitric oxide release and biological evaluation. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 37, n. 25, p.4412-4416, 1994.

MELCHERT, M.; LIST, A. The thalidomide saga. **International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, n. 7-8, p.1489–1499, 2007.

MELO, T. R. F. Síntese e avaliação farmacológica de novos compostos híbridos úteis para tratamento das complicações da anemia falciforme. **Dissertação. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, 2014.**

MOSMANN T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunological Methods**, v. 65, n. 1-2, p.55-63, 1983.

SANTOS, J. L. Síntese e avaliação farmacológica de protótipos candidatos à fármacos para o tratamento dos sintomas da Anemia Falciforme. **Tese. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, 2009.**

MIKKELSEN, R. B.; WARDMAN, P. Biological chemistry of reactive oxygen and nitrogen and radiation-induced signal transduction mechanisms. **Oncogene**, v. 22, n. 37, p.5734-5754, 2003.

MÖLLER, H. J.; GRAEBER, M. B. The case described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and conceptual perspectives based on the clinical record and neurohistological sections. **European Archives of Psychiatry and Clinical Neurosciences**, v. 248, n. 3, p.111-122, 1998.

MULLER, G. W.; CORRAL, L. G.; SHIRE, M. G.; WANG, H.; MOREIRA, A.; KAPLAN, G.; STIRLING, D. I. Structural modifications of thalidomide produce analogs with enhanced tumor necrosis factor inhibitory activity. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 17, p.3238-3240, 1996.



MUSIAL, A.; BANJA, M.; MALAWSKA, B. Recent development in cholinesterases inhibitors for Alzheimer's disease treatment. **Current Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 25, p.2654-2679, 2007.

NAKAO, N.; KUROKAWA, T.; NONAMI, T.; TUMURKHUU, G.; KOIDE, N.; YOKOCHI, T. Hydrogen peroxide induces the production of tumor necrosis factor-alpha in RAW 264.7 macrophage cells via activation of p38 and stress-activated protein kinase. **Innate Immunity**, v. 14, p. 190–196, 2008.

NAPOLI, C.; IGNARRO L. J. Nitric oxide-releasing drugs. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v. 43, p.97-123, 2003.

NEISES, B.; STEGLICH, W. Simple Method for the Esterification of Carboxylic Acids. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 17, n. 7, p.522-523, 1978.

NIEOULLON, A.; Neurodegenerative diseases and neuroprotection: current views and prospects. **Journal of Applied Biomedicine**, v. 9, n. 4, p.173-183, 2011.

NIKOLAEVA, A. D.; MATYUSHIN, Y. N.; PEPEKIN, V. I.; SMELOV, V. S.; BULIDOROV, V. V.; BULIDOROVA, T. I.; APIN, A. Y. Synthesis and study of detonation properties of 3-methyl-4-nitrofuraxan. Bull. **Russian Chemical Bulletin**, v. 21, n. 4, p. 927–928, 1972.

NOMAN, A.S.; KOIDE, N.; HASSAN, F.; I-E-KHUDA, I.; DAGVADORJ, J.; TUMURKHUU, G.; ISLAM, S.; NAIKI, Y.; YOSHIDA, T.; YOKOCHI, T. Thalidomide inhibits lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha production via down-regulation of MyD88 expression. **Innate Immunity**, v. 15, n. 1, p. 33-41, 2009.

O'BRIEN, R. J.; WONG, P. C. Amyloid precursor protein processing and Alzheimer's disease. **Annual Review of Neuroscience**, v. 34, p.185-204, 2011.

OECD. Test No. 117: Partition Coefficient (n-octanol/water), HPLC Method. In: **OECD Guidelines for the Testing of Chemicals**. Paris: OECD Publishing, 2004. p. 1–11.

ONOR, M. L.; TREVISIOL, M.; AGUGLIA, E. Rivastigmine in the treatment of Alzheimer's disease: an update. **Clinical Intervention in Aging**, v. 2, n. 1, p.17-32, 2007.

PALLICER, J. M.; SALES, J.; ROSÉS, M.; RÀFOLS, C.; BOSCH E. Lipophilicity assessment of basic drugs (log P(o/w) determination) by a chromatographic method. **Journal of Chromatography A**, v. 1218, n. 37, p.6356-6368, 2011.

PANDIT, B.; HU, Z.; CHETTIAR, S. N.; ZINK, J. Z.; XIAO, Z.; ETTER, J. P.; BHASIN, D.; LI, P. K. Structure–activity relationship studies of thalidomide analogs with a taxol-like mode of action. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, n. 24, p.6902–6904, 2013.

PANNU, R.; SINGH, I. Pharmacological strategies for the regulation of inducible nitric oxid synthase: neurodegenerative versus neuroprotective mechanisms. **Neurochemistry International**, v. 49, n. 2, p.170-182, 2006.

PASQUALETTI, G.; BROOKS, D. J.; EDISON, P. The role of neuroinflammation in dementias. **Current Neurology and Neuroscience Reports**, v. 15, n. 4, p.1-11, 2015.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRITZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. 4 ed ed. São Paulo: Cengage Learning, 2012.

PERL, D. P. Neuropathology of Alzheimer's disease. **Mount Sinai Journal of Medicine**, v. 77, n. 1, p.32-42, 2010.

POTTER, P. E. With Alzheimer disease this supplement is supported by an independent educational grant from the Alzheimer's association. **Journal of the American Osteopathic Association**, v. 110, S27-S36, 2010.

QIN, Z.; LUO, J.; VANDEVREDE, J.; TAVASSOLI, E.; FA, M.; TEICH, A. F.; ARANCIO, O.; THATCHER, G. R. J. Design and synthesis of neuroprotective methylthiazoles and modification as NO-chimeras for neurodegenerative therapy. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, p. 6784-6801, 2012.

QUEIROZ, S. L.; BATISTA, A. A. Funções biológicas do óxido nítrico. **Química Nova**, v. 22, n. 4, p.584-590, 1999.

QUERFURTH, H. W.; LAFERLA, F. M. Mechanisms of disease: Alzheimer's disease. **New England Journal of Medicine**, v. 362, p.329-344, 2010.

QUI, C.; KIVIPELTO, M. D.; STRAUSS, E. Epidemiology of Alzheimer's disease: occurrence, determinants, and strategies toward intervention, **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 11, n. 2, 111-128, 2009.

RAMACHANDRAN, G.; UDGAONKAR, J. B. Mechanistic studies unravel the complexity inherent in tau aggregation leading to Alzheimer's disease and the tauopathies. **Biochemistry**, v. 52, n. 24, p.4107-4126, 2013.

RAMIREZ-BERMUDEZ, J. Alzheimer's disease: critical notes on the history of medical concept. **Archives of Medicinal Research**, v. 43, n. 8, p.595-599, 2012.

REITZ, C.; MAYEUX, R. Alzheimer disease: epidemiology, diagnostic criteria, risk factors and biomarkers. **Biochemical Pharmacology**, v. 88, n. 4, p.640-651, 2014.

REIMAN, E.M.; QUIROZ, Y. T.; FLEISHER, A. S.; CHEN, K.; VELEZ-PARDO, C.; JIMENEZ-DEL-RIO, M.; FAGAN, A. M.; SHAH, A. R.; ALVAREZ, S.; ARBELAEZ, A.; GIRALDO, M.; ACOSTA-BAENA, N.; SPERLING, R. A.; DICKERSON, B.; STERN, C. E.; TIRADO, V.; MUNOZ, C.; REIMAN, R. A.; HUENTELMAN, M. J.; ALEXANDER, G. E.; LANGBAUM, J. B.; KOSIK, K. S.; TARIOT, P. N.; LOPERA, F. Brain imaging and fluid biomarker analysis in young adults at genetic risk for autosomal dominant Alzheimer's disease in the presenilin 1 E280A kindred: a case-control study. **Lancet Neurol.**, v. 11, n. 12, 1048-1056, 2012.

RELIGA, D.; WINBLAD, B. Therapeutic strategies for Alzheimer's disease based on new molecular mechanisms. **Acta Neurobiologiae Experimentalis**, v. 63, n. 4, p.393-396, 2003.

RUBIO-PEREZ, J. M.; MORILLA-RUIZ, J. M. A review: inflammatory process in Alzheimer's disease, role of cytokines. **The Scientific World Journal**, v. 2012, p.1-15, 2012.

RYU, J.K.; McLARNON, J.G.; Thalidomide inhibition of perturbed vasculature and glial-derived tumor necrosis factor- $\alpha$  in an animal model of inflamed Alzheimer's disease brain. **Neurobiology of Disease**, v. 29, n. 2, p.254-266, 2008.

SADIGH-ETEGHAD, S.; SABERMAROUF, B.; MAJDI, A.; TALEBI, M.; FARHOUDI, M.; MAHMOUDI, J. Amyloid-Beta: A Crucial Factor in Alzheimer's Disease. **Medical Principles and Practice**, v. 24, p.1-10, 2014.

SAMPAIO, E. P.; SARNO, E. N.; GALILLY, R.; COHN, Z. A.; KAPLAN, G.; Thalidomide selectively inhibits tumour necrosis factor  $\alpha$  production by stimulated human monocytes. **The Journal of Experimental Medicine**, v. 173, n. 3, p.699–703, 1991.

SANTOS, J.L. Síntese e avaliação farmacológica de protótipos candidatos à fármacos para o tratamento dos sintomas da Anemia Falciforme. **Tese. Araraquara: Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, 2009.**

SANTOS, J. L.; LIMA, L. M.; CHUNG, M. C. Microondas doméstico na síntese de derivados ftalimídicos. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 27, n. 2, 163-167, 2006.

SANTOS, J. L.; LANARO, C.; CHELUCCI, R. C.; GAMBERO, S.; BOSQUESI, P. L.; REIS, J. S.; LIMA, L. M.; CERECETTO, H.; GONZALEZ, M.; COSTA, F. F.; CHUNG, M. C. Design, synthesis and pharmacological evaluation of novel hybrid compounds to treat sickle cell disease symptoms. Part II: furoxan derivatives. **Journal Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 17, p.7583-7592, 2012.

SAVELIEFF, M. G.; LEE, S.; LIU, Y.; LIM, M. H. Untangling amyloid- $\beta$ , tau, and metals in Alzheimer's disease. **ACS Chemical Biology**, v. 17, n. 5, p.856-865, 2013.

SCATENA, R.; BOTTONI, P.; PONTOGLIO, A.; GIARDINA, B. Pharmacological modulation of nitric oxide release: new pharmacological perspectives, potential benefits and risks. **Current Medicinal Chemistry**, v. 17, n. 1, p.61-73, 2010.

SCHULTENS, P.; BLENNOW, K.; BRETELER, M. B.; DE STROOPER, B.; FRISONI, G. B.; SALLOWAY, S.; VAN DER FLIER, W. M. Alzheimer's disease. **Lancet**, v. 388, p. 505-517, 2016.

SCHIEFER, I. T.; VANDEVREDE, L.; FA', M.; ARANCIO, O.; THATCHER, G. R.; Furoxans (1,2,5-oxadiazole-N-oxides) as novel NO mimetic neuroprotective and procognitive agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 55, n. 7, p.3076-3087, 2012.

SCHÖNAFINGER, K. Heterocyclic NO prodrugs. **II Farmaco**, v. 54, p.316–320, 1999.

SCHULTZBERG, M.; LINDBERG, C.; ARANSSON, A. F.; HJORTH, E.; SPULBER, S. D.; OPRICA, M. Inflammation in the nervous system – physiological and pathophysiological aspects. **Physiology & Behavior**, v. 92, n. 1-2, p.121-128, 2007.

SERAFIM, R. A. M.; PRIMI, M. C.; TROSSINI, G. H. G.; FERREIRA, E. I. Nitric oxide: state of the art in drug design. **Current Medicinal Chemistry**, v. 19, p.386-405, 2012.

SHANNON, E.J.; SANDOVAL, F. Thalidomide can be either agonistic or antagonistic to LPS evoked synthesis of TNF-alpha by mononuclear cells. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 18, n. 1, p. 59-72, 1996.

SHARMA, V.; Neuroinflammation in Alzheimer's disease and involvement of interleukin-1: a mechanistic view. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research**, v. 3, n. 4, p.287-291, 2011.

SHARMA, V.; THAKUR, V.; SINGH, S. N.; GULERIA, R. Tumor Necrosis Factor and Alzheimer's disease: a cause and consequence relationship. **Bulletin of Clinical Psychopharmacology**, v. 22, n. 1, p.86-97, 2012.

SHAHANI, N.; SAWA, A. Nitric oxide signaling and nitrosative stresses in neurons: role for s-nitrosylation. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 14, n. 8, p.1493-1504, 2011.

SHCHARBIN, D.; PEDZIWIATR, E.; BLASIAK, J.; BRYCZEWSKA, M.; How to study dendriplexes II: Trransfection and cytotoxicity. **Journal of Controled Release** 141, p. 110-127, 2010.

SHEKIN, J. Thalidomide in the treatment of lepra reactions. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**, v .6, p.303-306, 1965.

SILVERSTEIN, R. M.; WBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. **Identificação espectrométrica de compostos orgânicos**. 7 ed ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

SMITH, M. B.; MARCH, J. **March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure**. 6<sup>a</sup> ed., Hoboken, New Jersey, John Wiley & Sons, Inc.; 2007.

SOMERS, G. F. Pharmacological properties of thalidomide (alpha-phthalimido glutarimide), a new sedative hypnotic drug. **British Journal of Pharmacology and Chemotherapy**, p. 111-116, 1960.

SORBA, G.; MEDENA, C.; FRUTTERO, R.; CENA, C.; STOLO, A.; GALLI, U.; GASCO, A. Water soluble furoxans derivatives as NO prodrugs. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p.463-469, 1997.

SOTO, C., Unfolding the role of protein misfolding in neurodegenerative diseases. **Nature Reviews: Neuroscience**, v. 4, p.49-60, 2003.

STEINERT, J. R.; CHERNOVA, T.; FORSYTHE, I. D. Nitric oxide signaling in brain function, dysfunction, and dementia. **Neuroscience**, v. 16, n. 4, p.435-452, 2010.

STIRLING, D. I. Thalidomide and its impact in dermatology. **Seminar in Cutaneous Medicine and Surgery**, v. 17, n. 4, p.231-242, 1998.

STRAUSS, E.; VIITANEN, M.; de RONCHI, D.; WINBLAD, B.; FRATIGLIONI, L.; Aging and the occurrence of dementia: findings from a population-based cohort with a large sample of nonagenarians. **Archives of Neurology**, v. 56, n. 5, p.587-592, 1999.

STUEHR, D.; POU, S.; ROSEN, G. M. Oxygen reduction by nitric-oxide synthases. **Journal of Biological Chemistry**, v. 276, n. 18, p. 14533-14536, 2001.

SUSSWEIN, A. J.; KATZOFF, A.; MILLER, N.; HURWITZ, I. Nitric Oxide and Memory. **The Neuroscientist**, v. 10, n. 2, p.153-162, 2004.

TADA, H.; SHIHO, O.; KUROSHIMA, K.; KOYAMA, M.; TSUKAMOTO, K. An improved colorimetric assay for interleukin 2, **Journal of Immunological Methods**, v. 93, p.157-165, 1986.

TARKOWSKI, E.; LILJEROTH, A. M.; MINTHON, L.; TARKOWSKI, A.; WALLIN, A.; BLENNOW, K. Cerebral pattern of pro- and anti-inflammatory cytokines in dementias. **Brain Research Bulletin**, v. 61, n. 3, p. 255-260, 2003a.

TARKOWSKI, E.; ANDREASEN, N.; TARKOWSKI, A.; BLENNOW, K. Intrathecal inflammation precedes development of Alzheimer's disease. **Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry**, v. 74, p. 1200-1205, 2003b.

TELPOUKHOVSKAIA, M. A.; ORVIG, C. Werner coordination chemistry and neurodegeneration. **Chemical Society reviews**, v. 42, n. 4, p.1836-1846, 2013.

TESTA, B.; CRIVORI, P.; REIST, M.; CARRUPT, P .A. The influence of lipophilicity on the pharmacokinetic behavior of drugs: Concepts and examples. **Perspectives in Drug Discovery and Design**. v. 19, n. 1, p.179–211, 2000.

TIAN, Y.; CRUMP, C. J.; LI, Y. M. Dual role of alpha-secretase cleavage in the regulation of gamma-secretase activity for amyloid production. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 42, p.32549-32556, 2010.

THATCHER, G. R.; BENNETT, B. M.; REYNOLDS, J. N. NO chimeras as therapeutic agents in Alzheimer's disease. **Current Alzheimer Research**, v. 3, n. 3, p.237-245, 2006.

TOBINICK, E.; GROSS, H.; WEINBERGER, A.; COHEN, H. TNF-alpha modulation for treatment of Alzheimer's disease: a 6-month pilot study. **Medscape General Medicine**, v. 26, n. 2, p.1-17, 2006.

THOMAS, D. D.; RIDNOUR, L. A.; ISENBERG, J. S.; FLORES-SANTANA, W.; SWITZER, C. H.; DONZELLI, S.; HUSSAIN, P.; VECOLI, C.; PAOLOCCI, N.; AMBS, S.; COLTON, C. A.; HARRIS, C. C.; ROBERTS, D. D.; WINK, D. A. The chemical biology of nitric oxide: Implications in cellular signaling. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 45, p. 18–31, 2008.

TRIPPIER, P. C.; LABBY K. J.; HAWKER, D. D.; MATAKA, J. J.; SILVERMAN, R. B. Target- and mechanism-based therapeutics for neurodegenerative diseases: strength in numbers. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 8, p. 3121-3147, 2013.

TSIKAS, D. Analysis of nitrite and nitrate in biological fluids by assays based on the Griess reaction: Appraisal of the Griess reaction in the l-arginine/nitric oxide area of research. **Journal of Chromatography B**, v. 851, p.51–70, 2007.

TUPPO, E. E.; ARIAS, H. R. The role of inflammation in Alzheimer's disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 37, n. 2, p.289-305, 2005.

TWEEDIE, D.; LUO, W.; SHORT, R.G.; BROSSI, A.; HOLLOWAY, H.W.; LI, Y.; YU, Q.S.; GREIG, N.H. A cellular model of inflammation for identifying TNF-alpha synthesis inhibitors. **Journal of Neuroscience Methods**, v.183, n. 2, p. 182-187, 2009.

TWEEDIE, D.; FRANKOLA, K.A.; LUO, W.; LI, Y.; GREIG, N.H. Thalidomide analogues suppress lipopolysaccharide-induced synthesis of TNF- $\alpha$  and nitrite, an intermediate of nitric oxide, in a cellular model of inflammation. **The Open Biochemistry Journal**, v. 5, p. 37-44, 2011.

TWEEDIE, D.; FERGUSON, R. A.; FISHERMAN, K.; FRANKOLA, K. A.; PRAAG, H.; HOLLOWAY, H. W.; LUO, W.; LI, Y.; CARACCILO, L.; RUSSO, I.; BARLATI, S.; RAY, B.; LAHIRIS, D. K.; BOSOTTI, F.; GREIG, N. H.; ROSI, S. Tumor necrosis factor- $\alpha$  synthesis inhibitor 3,6-dithiothalidomide attenuates markers of inflammation, Alzheimer pathology and behavioral deficits in animal models of neuroinflammation and Alzheimer's disease. **Journal of Neuroinflammation**, v. 9, p.1-16, 2012.

UNITED NATIONS, Department of economic and social affairs, Population Division. **World Population Ageing 2015**. New York, 2015.

UNITED NATIONS, Department of Economic and Social Affairs Population Division. **World population ageing 2013**. New York, 2013.

UEYAMA, J.; NADAL, M.; ZHAO, Y. L.; KANAZAWA, H.; TAKAGI, K.; KONDO, T.; TAKAGI, K.; WAKUSAWA, S.; ABE, F.; SAITO, H.; MIYAMOTO, K.; HASEGAWA, T. Effect of thalidomide on endotoxin-induced decreases in activity and expression of hepatic cytochrome P450 3A2. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, n. 8, p.1596-1600, 2008.

UTTARA, B.; SINGH, A. V.; ZAMBONI, P.; MAHAJAN, R. T. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: a review of upstream and downstream antioxidant therapeutic options. **Current neuropharmacology**, v. 7, n. 1, p.65-74, 2009.

VARGESSON, N. Thalidomide-induced teratogenesis: History and mechanisms. **Birth Defect Res C**, v. 105, p.140–156, 2015.

VARNUM, M. M.; IKEZU, T. The classification of microglial activation phenotypes on neurodegeneration and regeneration in alzheimer's disease brain. **Archivum Immunologiae et Therapia Experimentalis**, v. 60, n. 4, p.251-266, 2012.

VERSCHUEREN, W. G.; DIERYNCK, I.; AMSSOMS, K. I.; HU, L.; BOONANTS, P. M.; PILLE, G.; DAEYAERT, F. D.; HERTOQS, K.; SURLERAUX, D. L.; WIGERINCK, P. B. Design and optimization of tricyclic phtalimide analogues as novel inhibitors of HIV-1 integrase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 6, p.1930-1940, 2005.

VILELA, L. P.; CAMELLI, P. A doença de Alzheimer na visão de familiares de pacientes. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 52, n. 3, p. 148-152, 2006.

WALTERS, K.; HARDOON, S.; PETERSEN, I.; ILIFFE, S.; OMAR, R. Z.; NAZARETH, I.; RAIT, G. Predicting dementia risk in primary care: development and validation of the Dementia Risk Score using routinely collected data. **BMC Medicine**, v. 14, n. 6, p.1-12, 2016.

WANG, X.; ROBINSON, P. J. Cyclic GMP-dependent protein kinase and cellular signaling in the nervous system. **Journal of Neurochemistry**, v. 68, p.443-456, 1997.

WELLER, R.O.; MASSEY, A.; KUO, Y. M.; ROHER, A. E. Cerebral amyloid angiopathy: accumulation of A beta in interstitial fluid drainage pathways in Alzheimer's disease. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 903, p.110-117, 2000.

WEI, T.; CHEN, C.; HOU, J.; XIN, W.; MORI, A. Nitric oxide induces oxidative stress and apoptosis in neuronal cells. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1498, n. 1, p. 72-79, 2000.

WEINGARTEN, M. D.; LOCKWOOD, A. H.; HWO, S. Y.; KIRSCHNER, M. W. A protein factor essential for microtubule assembly. **PNAS**, v. 72, n. 5, p.1858-1862, 1975.

WILDMAN, S. A.; CRIPPEN, G. M. Prediction of Physicochemical Parameters by Atomic Contributions. **Journal of Chemical Information and Modeling**, v. 39, n. 5, p.868-873, 1999.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Dementia. A public health priority. Disponível em: [http://www.who.int/mental\\_health/publications/dementia\\_report\\_2012/en/](http://www.who.int/mental_health/publications/dementia_report_2012/en/). Acesso em: 05 de Março de 2013.

World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia An analysis of prevalence, incidence, cost and trends, **Alzheimer's Disease International (ADI)**, 2015.

YIANNOPOULOU, K. G.; PAPAGEORGIOU, S.G. Current and future treatments for Alzheimer's disease. **Therapeutic Advances in Neurological Disorders**, v. 6, n. 1, p. 19-33, 2013.

YOON, S.; JO, S. A. Mechanisms of Amyloid- $\beta$  Peptide Clearance: Potential Therapeutic Targets for Alzheimer's Disease. **Biomolecules & Therapeutics**, v. 20, n. 3, p.245-255, 2012.

ZHANG, B.; MAITI, A.; SHIVELY, S.; LAKHANI, F.; McDONALD-JONES, G.; BRUCE, J.; LEE, E. B.; XIE, S. X.; JOYCE, S.; LI, C.; TOLEIKIS, P. M.; LEE, V. M.; TROJANOWSKI, J. Q. Microtubule-binding drugs offset tau sequestration by stabilizing microtubules and reversing fast axonal transport deficits in a tauopathy model. **PNAS**, v.102, n. 1, p.227-231, 2005.

ZOU, Z.; LAN, X.; QIAN, H.; HUANG, W.; LI, Y. Synthesis and evaluation of furoxan-based nitric oxide-releasing derivatives of tetrahydroisoquinoline as anticancer and multidrug

resistance reversal agents. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v.21, n. 19, p. 5934–5938, 2011.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**"JULIO DE MESQUITA FILHO"**  
**FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**CÂMPUS DE ARARAQUARA**  
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

**PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO**  
**FARMACOLÓGICA DE HÍBRIDOS COM POTENCIAL**  
**ATIVIDADE NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER**

**VOLUME II**

**RAFAEL CONSOLIN CHELUCCI**

**ARARAQUARA - SP**

**2017**



RAFAEL CONSOLIN CHELUCCI

PLANEJAMENTO, SÍNTESE E AVALIAÇÃO  
FARMACOLÓGICA DE HÍBRIDOS COM POTENCIAL  
ATIVIDADE NO TRATAMENTO DA DOENÇA DE ALZHEIMER

VOLUME II

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

ORIENTADOR: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup>. Chung Man Chin

**ARARAQUARA - SP**

**2017**

**Ficha Catalográfica**

Elaborada Por Diretoria Técnica de Biblioteca e Documentação  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas  
UNESP – Campus de Araraquara

**C516p** Chelucci, Rafael Consolin  
Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de híbridos com potencial atividade no tratamento da doença de Alzheimer / Rafael Consolin Chelucci. – Araraquara, 2017.  
2 v. (v1, 210; v2 233 p.) : Il.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho".  
Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas,  
Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos.

Orientadora: Chung Man Chin.

1. Doença de Alzheimer. 2. Ftalimida. 3. Óxido nítrico. 4. Inflamação. 5. Microtúbulos.  
I. Chung, Man Chin, orient. I. Título.

**CAPES: 40300005**

RAFAEL CONSOLIN CHELUCCI

Planejamento, síntese e avaliação farmacológica de híbridos com potencial atividade no tratamento da doença de Alzheimer

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual Paulista – UNESP, Campus de Araraquara como requisito para a obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Araraquara, 05 de setembro de 2017.

BANCA EXAMINADORA



CHUNG MAN CHIN



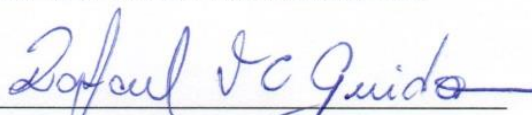
RENATO FARINA MENEGON



LUIZ FERNANDO TAKASE



CINTIA DUARTE DE FREITAS MILAGRE



RAFAEL VICTORIO CARVALHO GUIDO



---

**SUMÁRIO**

<b>1. PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS</b> .....	7
1.1 Síntese do intermediário (2).....	7
1.2 Síntese do intermediário (3).....	9
1.3 Síntese do intermediário (37).....	11
1.4 Síntese do intermediário (38).....	13
1.5 Síntese do intermediário (5).....	15
1.6 Síntese dos intermediários (6a-b) .....	17
1.7 Síntese dos intermediários (7a-b) .....	20
1.8 Síntese do intermediário (9).....	23
1.9 Síntese dos intermediários (10a-b) .....	25
1.10 Síntese dos intermediários (11a-b) .....	28
1.11 Síntese do intermediário (13).....	31
1.12 Síntese dos intermediários (14a-b) .....	33
1.13 Síntese dos intermediários (15a-b) .....	36
1.14 Síntese dos intermediários (18a-c).....	39
1.15 Síntese dos intermediários (21a-b) .....	43
1.16 Síntese da ftalimida potássica (23) .....	46
1.17 Síntese dos compostos (24a-c).....	47
1.18 Síntese dos compostos (25a-c).....	60
1.19 Síntese dos compostos (25d-f).....	73
1.20 Síntese dos compostos (26a-c).....	86
1.21 Síntese dos compostos (26d-f).....	99
1.22 Síntese dos compostos (27a-c).....	113
1.23 Síntese dos compostos (27d-f).....	126
1.24 Síntese do composto (28).....	138
1.25 Síntese dos compostos (29a-b) .....	143
1.26 Síntese dos compostos (30a-b) .....	152

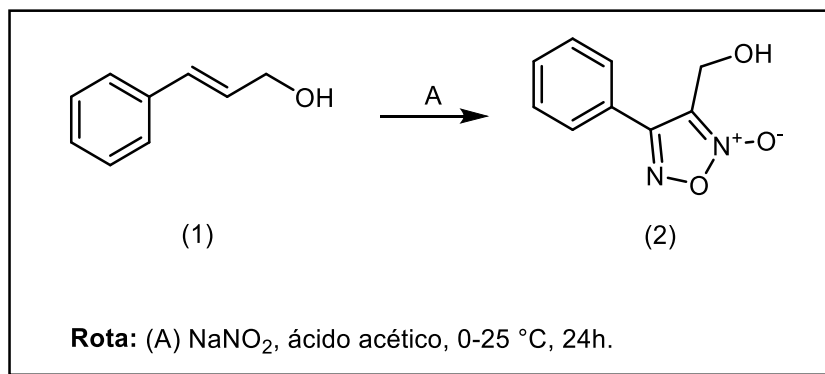
1.27 Síntese dos compostos (31a-b).....	161
1.28 Síntese dos compostos (32a-b).....	170
1.29 Síntese dos compostos (33a-b).....	179
1.30 Síntese dos compostos (33c-d).....	188
1.31 Síntese dos compostos (34a-b).....	197
1.32 Síntese dos compostos (34c-d).....	206
1.33 Síntese dos compostos (35a-b):.....	215
1.34 Síntese dos compostos (35c-d).....	224



## 1. PROCEDIMENTOS SINTÉTICOS

### 1.1 SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO (2)

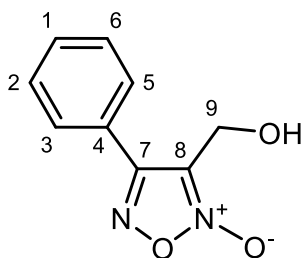
Reação:



Procedimento:

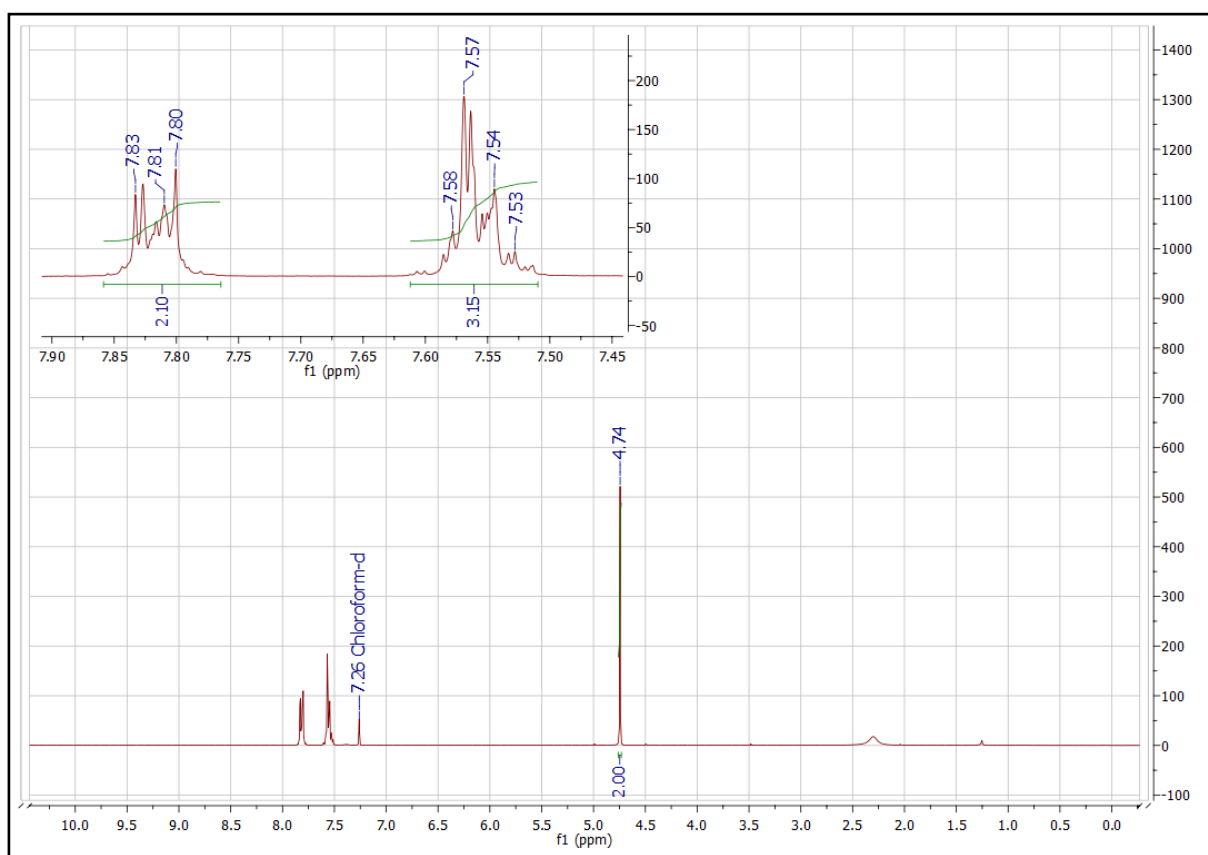
Em um balão reacional de 250 mL adicionou-se 10,8 g (0,08 mol) de álcool cinâmico (1) e 8,0 mL de ácido acético glacial. Após completa solubilização do reagente (1) o balão reacional foi colocado em banho de gelo. Com o auxílio de um funil de adição adicionou-se lentamente 35 mL de solução de nitrito de sódio (NaNO<sub>2</sub>) a 6,4 M. Após completa adição da solução de NaNO<sub>2</sub> a reação foi retirada do banho de gelo e mantida em temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) sob agitação constante por um período de 24 horas. O produto foi isolado realizando extrações com acetato de etila (7 x 30 mL), posteriormente a fase orgânica foi lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) (3 x 20 mL). Adicionou-se à fase orgânica sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) a fim de retirar resíduos de água, a fase orgânica foi então filtrada. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (coluna 5,0 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [aproximadamente 15 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60 µm)] e fase móvel hexano:acetato de etila (50:50, v/v) em modo isocrático. Após purificação, obteve-se rendimento de 72%. O produto apresentou aspecto sólido de coloração amarela (MM: 192,18 g/mol; C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>).

Caracterização estrutural:



RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) ppm: δ 7,58-7,56 (posições 1, 2 e 6 ; 3H; m); δ 7,85-7,81 (posições 3 e 5; 2H; m); 4,74 (posição 9; 2H; s).

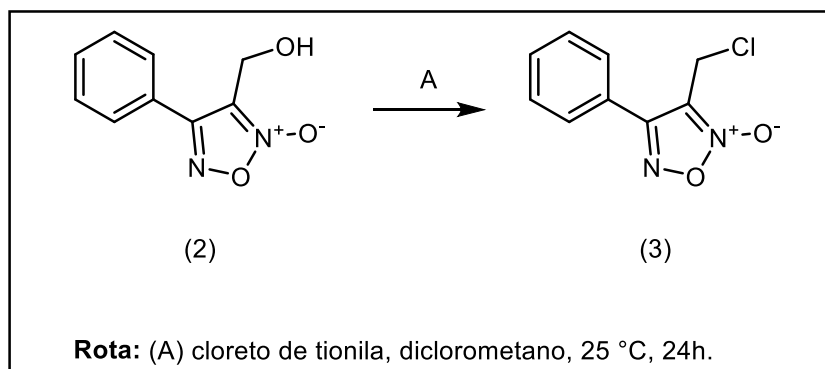
**Figura 1** - Espectro de RMN de <sup>1</sup>H do intermediário (2) (300 MHz; CD<sub>3</sub>Cl<sub>3</sub>).



Fonte: dados da pesquisa.

## 1.2 SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO (3)

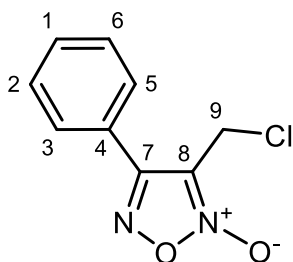
Reação:



Procedimento:

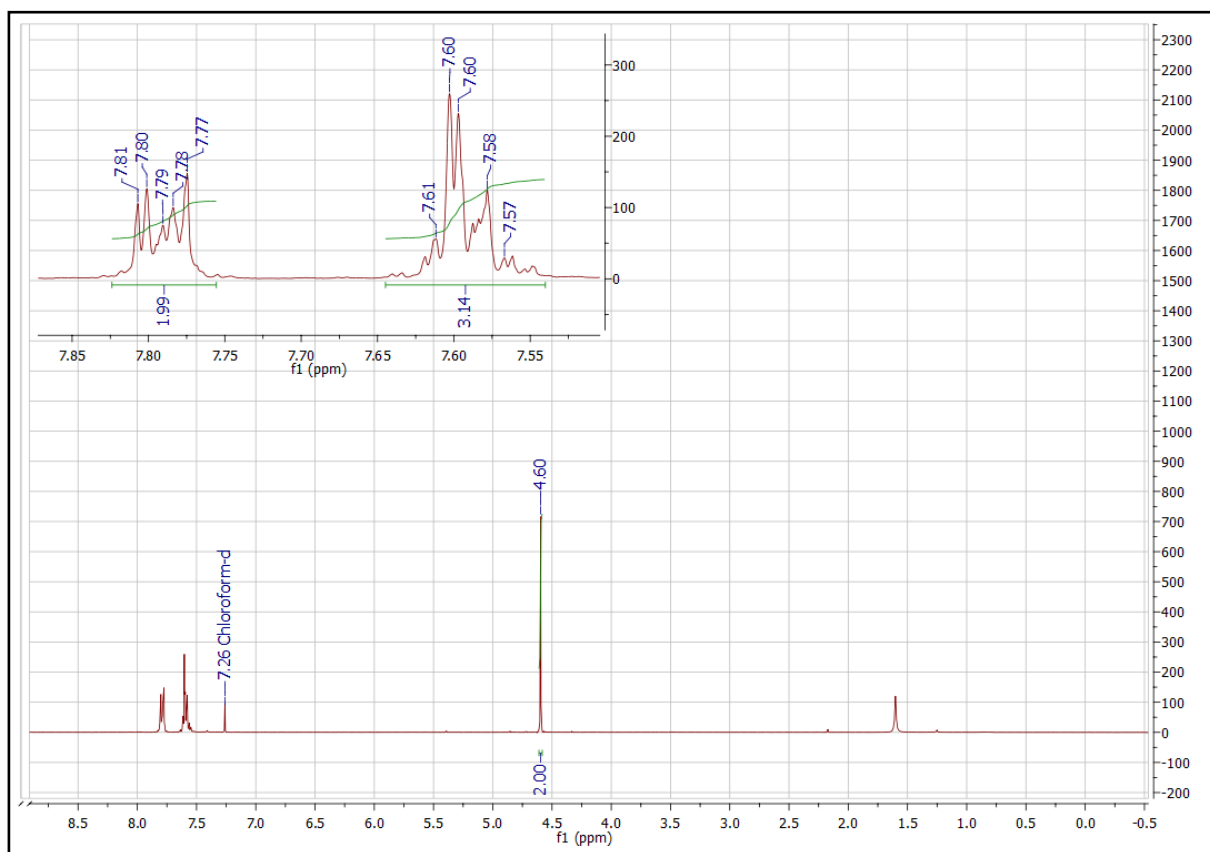
Em um balão reacional de 50 mL adicionou-se 2,0 g (0,01 mol) do intermediário (2) e 5,0 mL de diclorometano (anidro). Após completa solubilização do intermediário (2) foi adicionado 1,8 mL (0,025 mol) de cloreto de tionila ( $\text{SOCl}_2$ ). A reação permaneceu em atmosfera inerte de nitrogênio ( $\text{N}_2$ ), temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) e agitação constante por 24 horas. Ao término da reação o meio reacional foi removido em pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (coluna 5,0 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [aproximadamente 10 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60  $\mu\text{m}$ )] e fase móvel petróleo:acetato de etila (80:20, v/v) em modo isocrático. Após purificação, obteve-se rendimento de 60%. O produto foi obtido como um pó de coloração amarela e faixa de fusão de 52-56 °C (MM: 210,6 g/mol;  $\text{C}_9\text{H}_7\text{ClN}_2\text{O}_2$ ).

Caracterização estrutural:



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,62-7,56 (posições 1, 2 e 6 ; 3H; m);  $\delta$  7,81-7,77 (posições 3 e 5; 2H; m); 4,60 (posição 9; 2H; s).

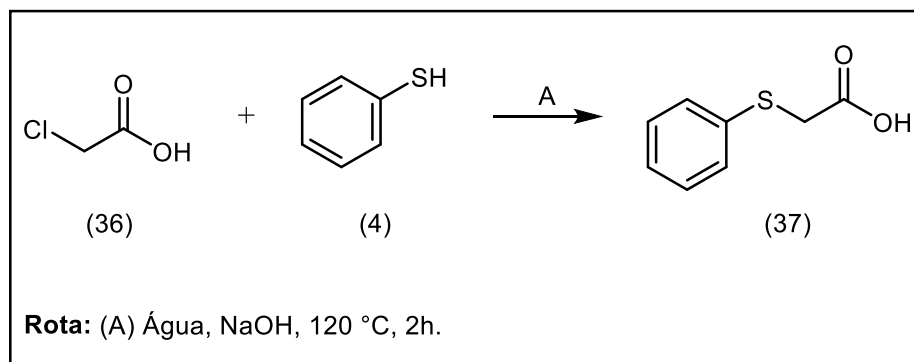
**Figura 2** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**3**) (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{Cl}_3$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

### 1.3 SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO (37)

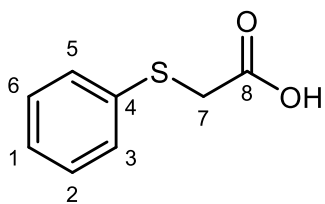
Reação:



Procedimento:

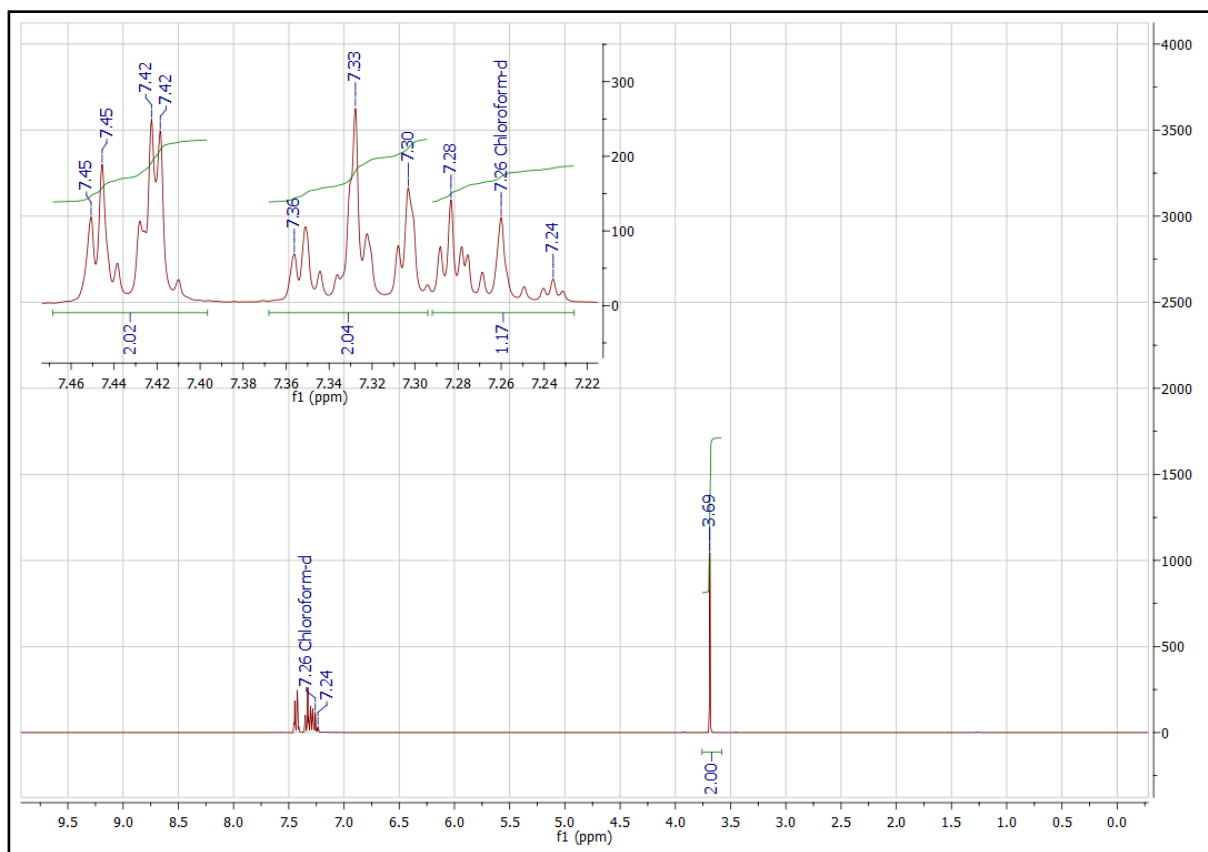
Em um balão reacional de 250 mL adicionou-se 9,3 mL (90,7 mmol) de tiofenol (4) em 40,0 mL de água destilada. Posteriormente adiciona-se 7,62 g (190,6 mmol) de hidróxido de sódio (NaOH), a mistura foi mantida em agitação por 5 minutos. Em seguida, adicionou-se 9,44 g (99,8 mmol) de ácido cloroacético (36), de forma lenta. A mistura reacional foi aquecida a 120 °C, mantida em refluxo e agitação por 2 horas. Após decorrido o tempo de reação o meio reacional foi resfriado em banho de gelo e o produto precipitado foi filtrado a vácuo e lavado com água destilada. O procedimento experimental apresentou rendimento de 86%, o produto foi obtido como um pó de coloração branca e faixa de fusão de 59-61 °C (MM: 168,21 g/mol; C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>S).

Caracterização estrutural:



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,28-7,24 (posição 1; 1H; m);  $\delta$  7,36-7,30 (posições 2 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,45-7,42 (posições 3 e 5; 2H; m);  $\delta$  3,69 (posição 7; 2H; s).

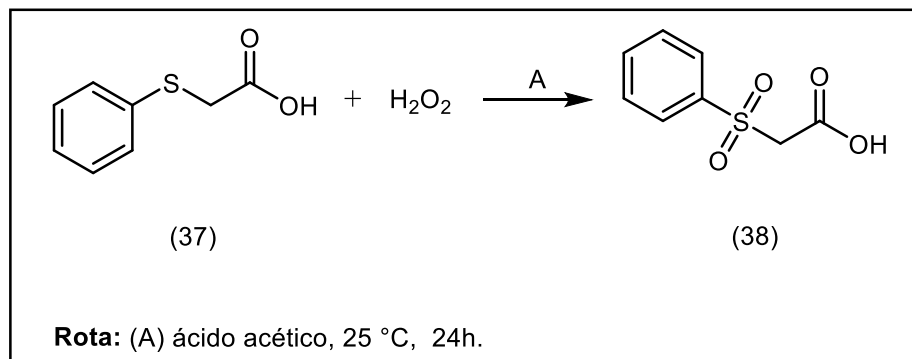
**Figura 3** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**37**) (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{Cl}_3$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

#### 1.4 SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO (38)

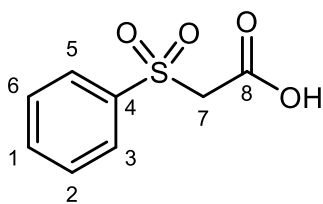
Reação:



Procedimento:

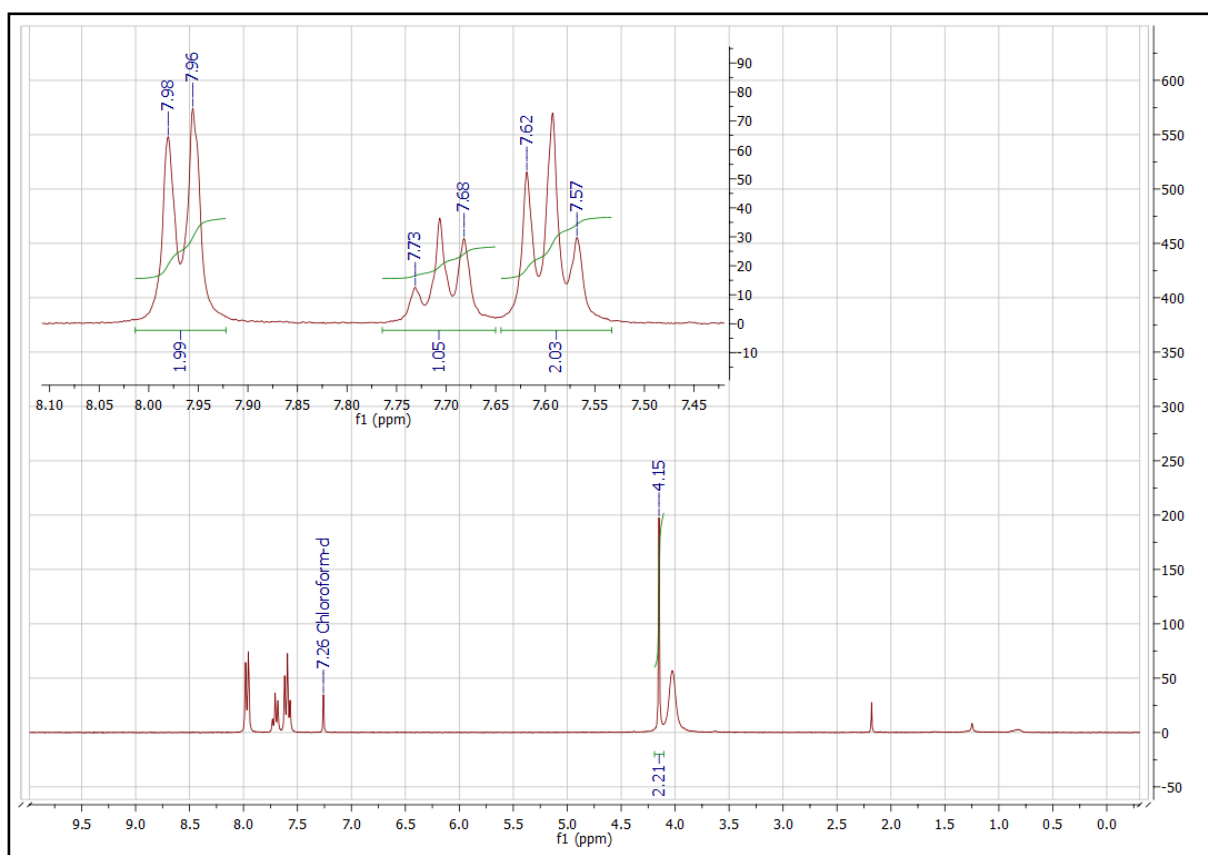
Em um balão reacional de 250 mL adicionou-se 5,0 g (29,7 mmol) de ácido 2-(feniltio)acético (**37**) em 20,0 mL de ácido acético glacial, após o composto (**37**) solubilizar por completo, o meio reacional foi adicionado em banho de gelo para a adição de 15,0 mL de peróxido de hidrogênio 30%. A reação foi mantida em agitação e temperatura ambiente por 24 horas. Para isolar o produto foi adicionado 100 mL de solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) e feita uma extração utilizando acetato de etila (4 x 15 mL). Foi adicionado à fase orgânica sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante, então se evaporou a fase orgânica em pressão reduzida. O produto foi obtido na forma de cristais brancos, com rendimento de 94% e faixa de fusão de 110-113 °C (MM: 200,21 g/mol; C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>O<sub>4</sub>S).

Caracterização estrutural:



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,73-7,68 (posição 1; 1H; t;  $J_{\text{orto}} = 7,2$  Hz);  $\delta$  7,62-7,57 (posições 2 e 6; 2H; t;  $J_{\text{orto}} = 7,5$  Hz);  $\delta$  7,98-7,96 (posições 3 e 5; 2H; d;  $J_{\text{orto}} = 7,5$  Hz);  $\delta$  4,15 (posição 7; 2H; s).

**Figura 4** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**38**) (300 MHz;  $\text{CD}_3\text{Cl}_3$ ).

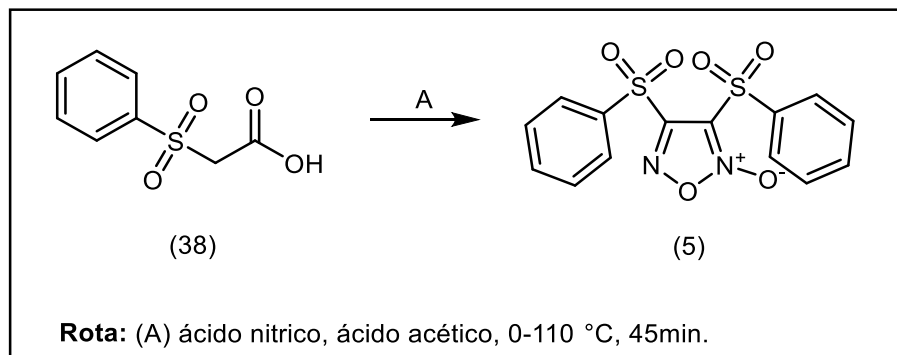


Fonte: dados da pesquisa.



## 1.5 SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO (5)

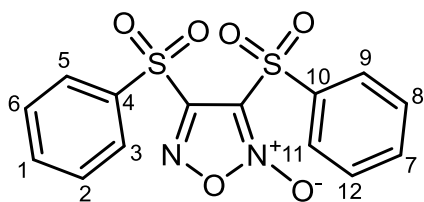
Reação:



Procedimento:

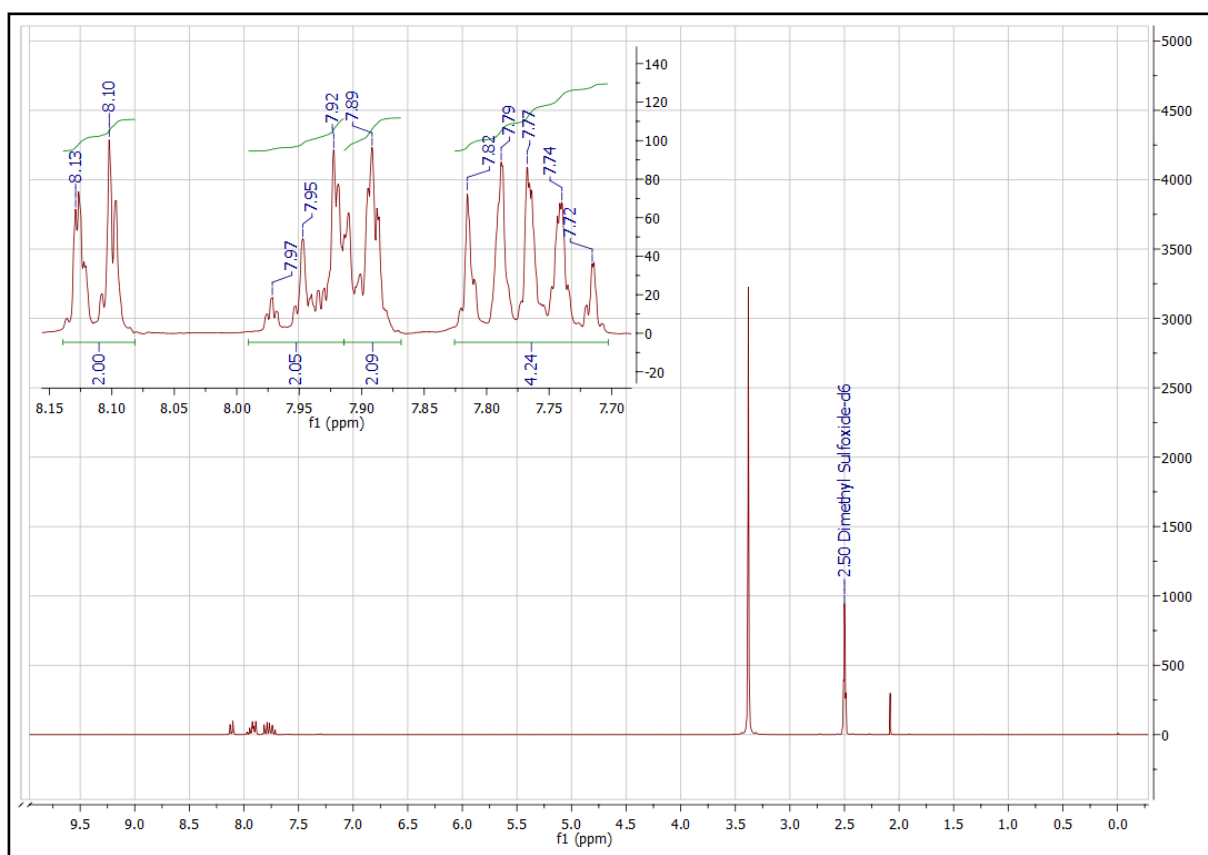
Adicionou-se em um balão de 125 mL, 3,2 g (0,016 mol) de ácido 2-(fenilsulfonil) acético (**38**) em 10,0 mL de ácido acético glacial, a reação foi mantida em banho de gelo. Lentamente adicionou-se 5,0 mL (0,11 mol) de ácido nítrico fumegante (HNO<sub>3</sub>). A mistura foi mantida em agitação e banho de gelo por 5 minutos, posteriormente aquecida a 110 °C e mantida em refluxo. Ao fim da reação o meio reacional foi resfriado e adicionada água destilada. Houve a formação de precipitado que foi filtrado e lavado com água destilada. O produto final foi recristalizado em uma mistura de acetato de etila:diclorometano:hexano (1:1:1, v/v), obteve-se um rendimento de 37%. O produto final foi obtido como um sólido branco-esverdeado com faixa de fusão de 140 -142 °C (MM: 366,38 g/mol; C<sub>14</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S<sub>2</sub>).

Caracterização estrutural:



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{DMSO-}d_6$ ) ppm:  $\delta$  7,97-7,92 (posições 1 e 7; 2H; m);  $\delta$  7,82-7,71 (posições 2, 6, 8 e 12; 4H, m);  $\delta$  8,13-8,10 (posições 3 e 5; 2H; dd;  $J_{orto}= 8,49$  Hz /  $J_{meta}= 1,18$  Hz);  $\delta$  7,92-7,89 (posições 11 e 9; 2H; m).

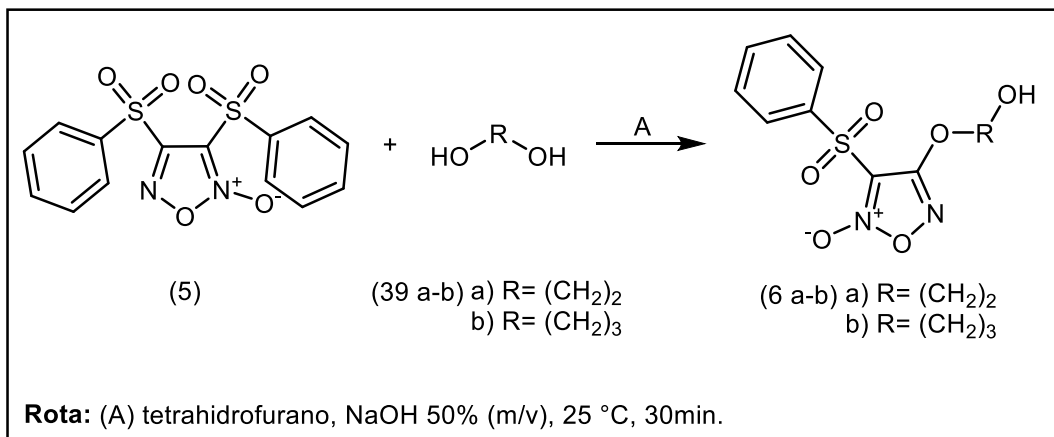
**Figura 5** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (5) (300 MHz;  $\text{DMSO-}d_6$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

## 1.6 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS (6a-b)

Reação:



Procedimento:

Em balão reacional de 50 mL, adicionou-se 1,67 mL (0,03 mol) de 1,2-etanodiol (39a) ou 2,15 ml (0,03 mol) de 1,3-propanodiol (**39b**), 8,0 ml de tetrahydrofurano (THF) e 0,219 g (2,73 mmol) de solução de NaOH 50% (m/v). Após adição da base, adicionou-se 1,1 g (0,003 mol) do intermediário (**5**). A mistura reacional foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) e agitação por 30 minutos. Em seguida o meio reacional foi concentrado sob pressão reduzida. O isolamento foi feito por extração utilizando acetato de etila e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (2 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (coluna 5 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [8,0 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60 μm)] e fase móvel hexano:acetato de etila (50:50, v/v) em modo isocrático. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 1 (**6a** MM: 286,26 g/mol; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S / **6b** MM: 300,29 g/mol; C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S).

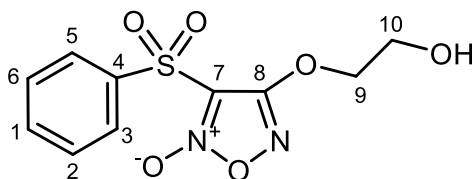
**Tabela 1** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**6a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>6a</b>	30	128-132	Sólido amorfo de coloração branca
<b>6b</b>	58	90-95	Sólido amorfo de coloração branca

**Fonte:** dados da pesquisa.

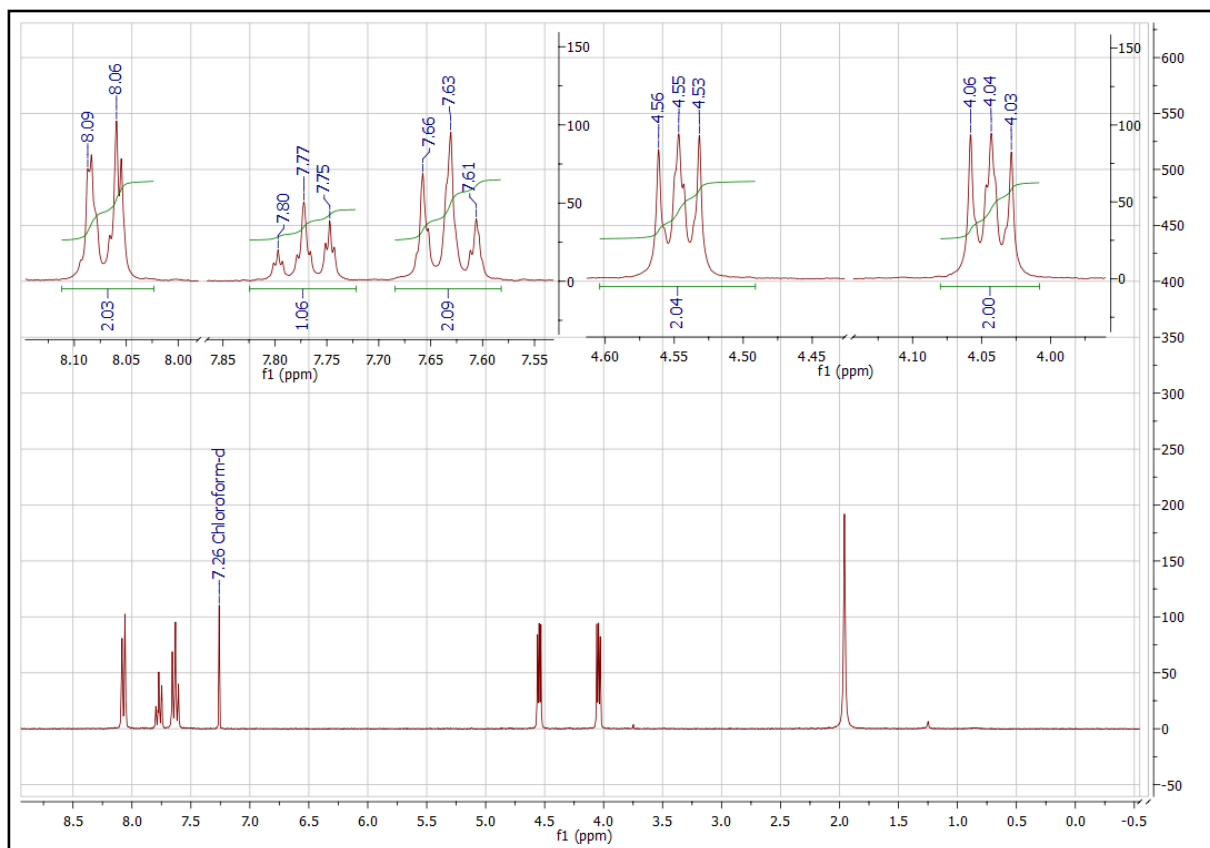
## Caracterização estrutural:

- Intermediário (**6a**):



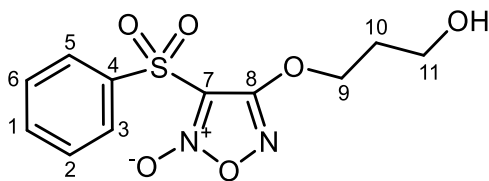
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,80-7,75 (posição 1; 1H; tt;  $J_{\text{orto}} = 7,80 \text{ Hz}$  /  $J_{\text{meta}} = 1,20 \text{ Hz}$ );  $\delta$  7,66-7,61 (posições 2 e 6; 2H; dt;  $J_{\text{orto}} = 7,50 \text{ Hz}$  /  $J_{\text{meta}} = 1,90 \text{ Hz}$ );  $\delta$  8,09-8,06 (posições 3 e 5; 2H; m);  $\delta$  4,56-4,53 (posição 9; 2H; t);  $\delta$  4,06-4,03 (posição 10; 2H; t).

**Figura 6** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**6a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



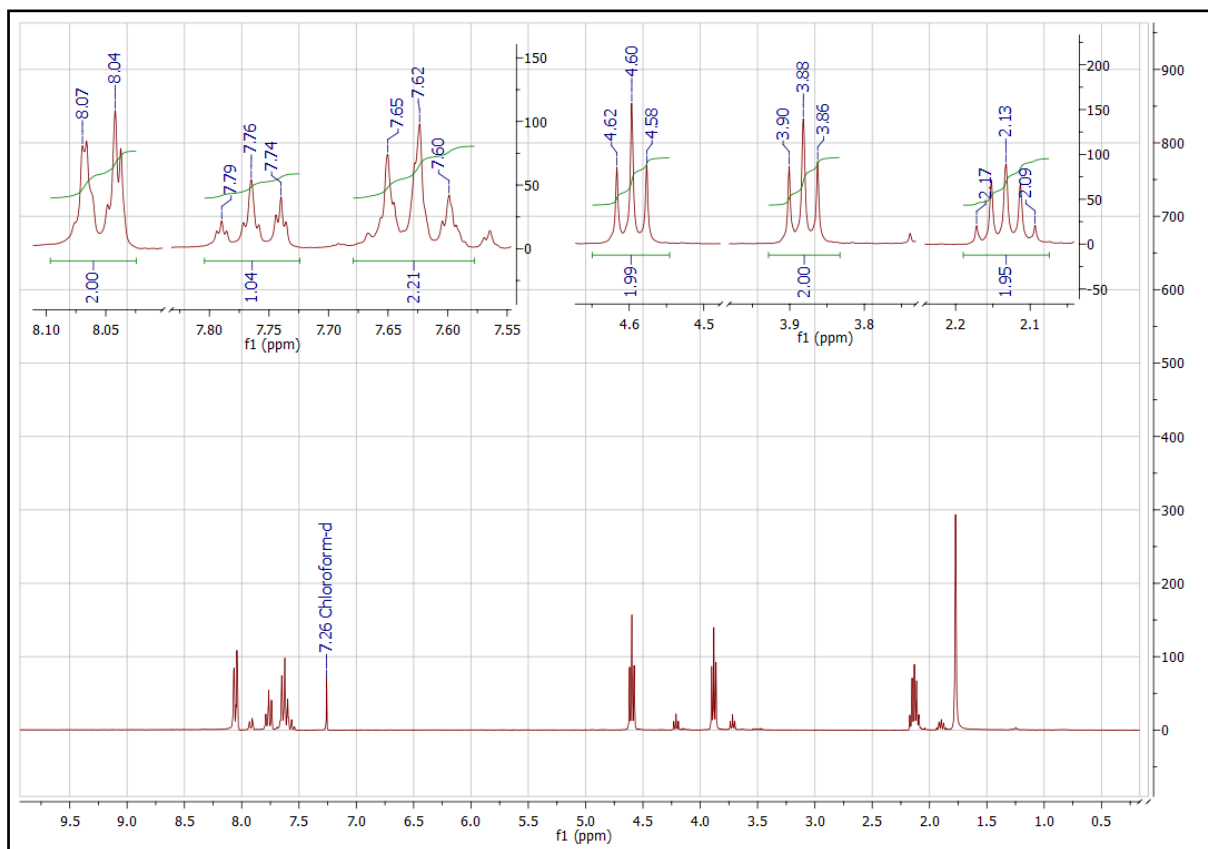
Fonte: dados da pesquisa.

- Intermediário (**6b**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,79-7,74 (posição 1; 1H; tt;  $J_{\text{orto}} = 7,44$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 2,00$  Hz);  $\delta$  7,64-7,59 (posições 2 e 6; 2H; m);  $\delta$  8,06-8,04 (posições 3 e 5; 2H; m);  $\delta$  4,62-4,58 (posição 9; 2H; t);  $\delta$  2,17-2,09 (posição 10; 2H; q);  $\delta$  3,90-3,86 (posição 11; 2H; t).

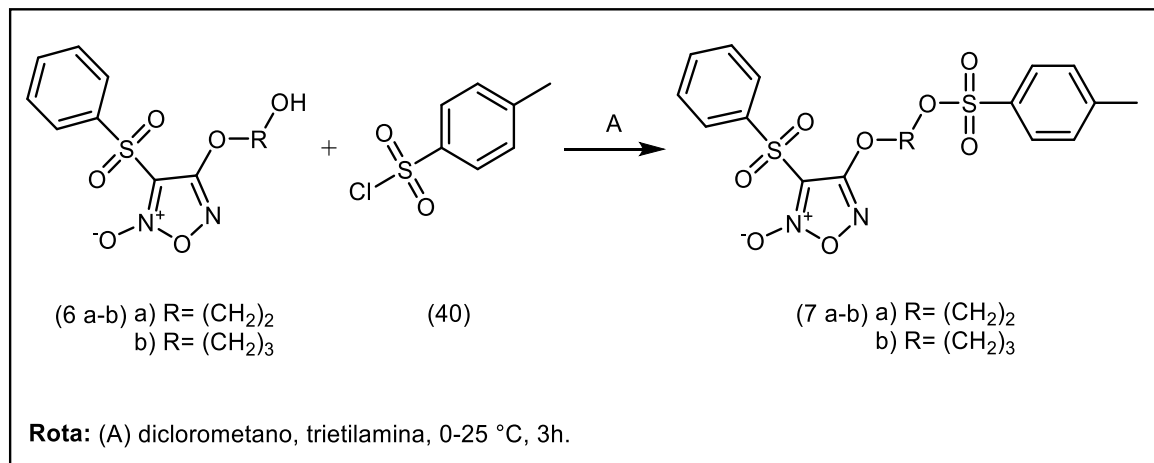
**Figura 7** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**6b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

## 1.7 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS (7a-b)

Reação:



Procedimento:

Em balão reacional de 50 mL adicionou-se 0,43 g (0,0015 mol) do intermediário (**6a**) ou 0,45 g (0,0015 mol) do intermediário (**6b**), adicionou-se 10,0 mL de diclorometano (anidro) e 0,62 mL (0,0045 mol) de trietilamina, está etapa do procedimento foi mantida em banho de gelo. Em seguida utilizando-se funil de adição, acrescentou-se a reação 0,38 g (0,0025 mol) de cloreto de p-toluenosulfonila (**40**), previamente suspenso em 10,0 mL de diclorometano (anidro). O meio reacional foi mantido em atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>), agitação e a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) por 3 horas. Ao término da reação o solvente foi retirado sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (coluna 5,0 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [8,0 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60 μm)] e fase móvel hexano:acetato de etila (80:20→60:40, v/v) em modo gradiente. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 2 (**7a** MM: 440,44 g/mol; C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub> / **7b** MM: 454,47 g/mol; C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>).

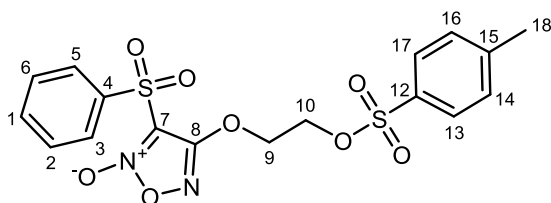
**Tabela 2** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**7a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>7a</b>	78	117-120	Sólido amorfo de coloração branca
<b>7b</b>	72	121-126	Sólido amorfo de coloração branca

Fonte: dados da pesquisa.

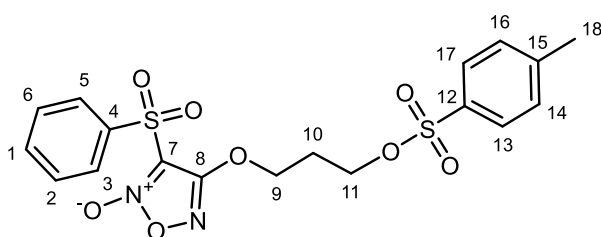
Caracterização estrutural:

- Intermediário (**7a**):

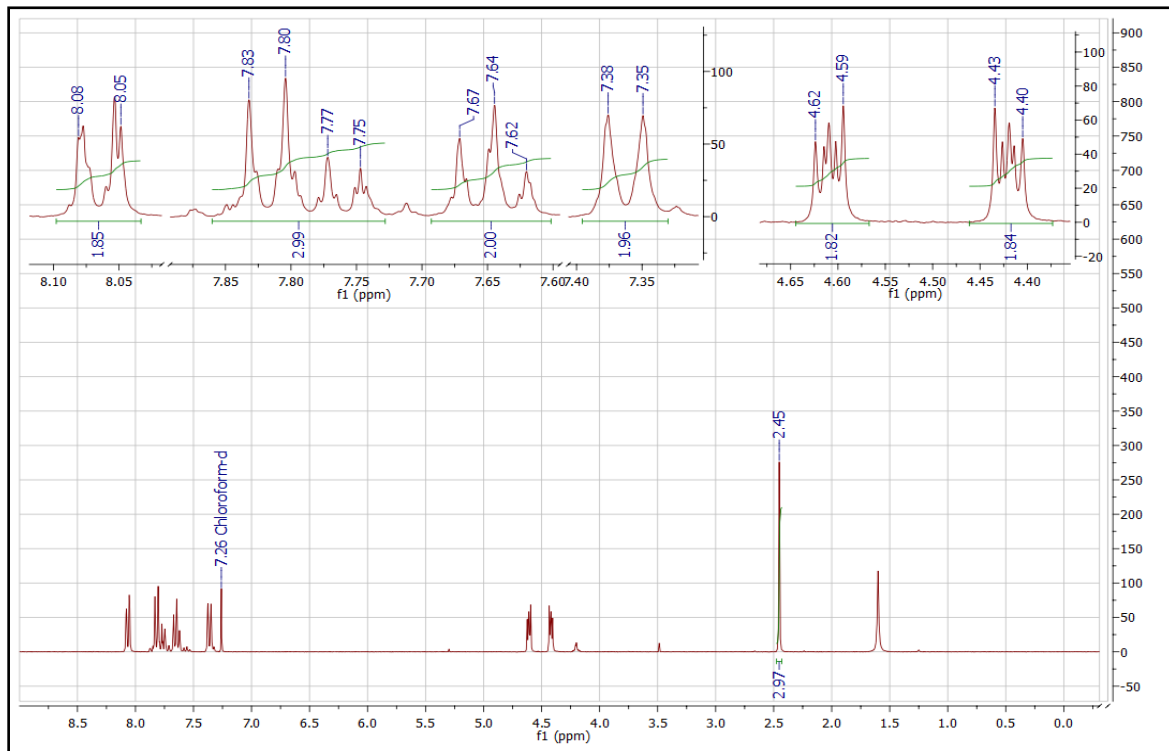


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,77-7,75 (posições 1; 1H; m);  $\delta$  7,83-7,80 (posições 2 e 6; 2H; m);  $\delta$  8,08-8,05 (posições 3 e 5; 2H; m);  $\delta$  4,62-4,59 (posição 9; 2H; m);  $\delta$  4,43-4,40 (posição 10; 2H; m);  $\delta$  7,67-7,62 (posições 13 e 17; 2H; m);  $\delta$  7,38-7,35 (posições 14 e 16; 2H; d;  $J_{\text{orto}} = 8,0$  Hz);  $\delta$  2,45 (posição 18; 3H; s).

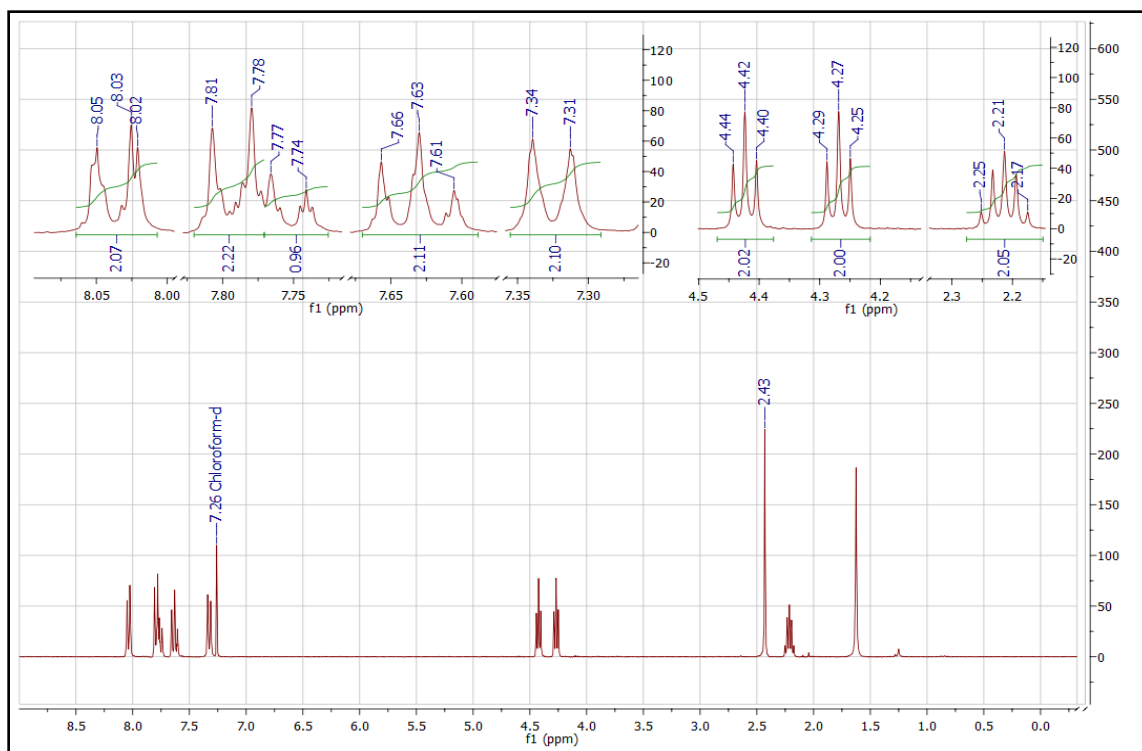
- Intermediário (**7b**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,77-7,74 (posição 1; 1H; m);  $\delta$  7,81-7,78 (posições 2 e 6; 2H; m);  $\delta$  8,05-8,02 (posições 3 e 5; 2H; m);  $\delta$  4,44-4,40 (posição 9; 2H; t);  $\delta$  2,25-2,17 (posição 10; 2H; q);  $\delta$  4,29-4,25 (posição 11; 2H; t);  $\delta$  7,66-7,61 (posições 13 e 17; 2H; m);  $\delta$  7,34-7,31 (posições 14 e 16; 2H; d;  $J_{\text{orto}} = 8,0$  Hz);  $\delta$  2,43 (posição 18; 3H. s).

**Figura 8** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**7a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

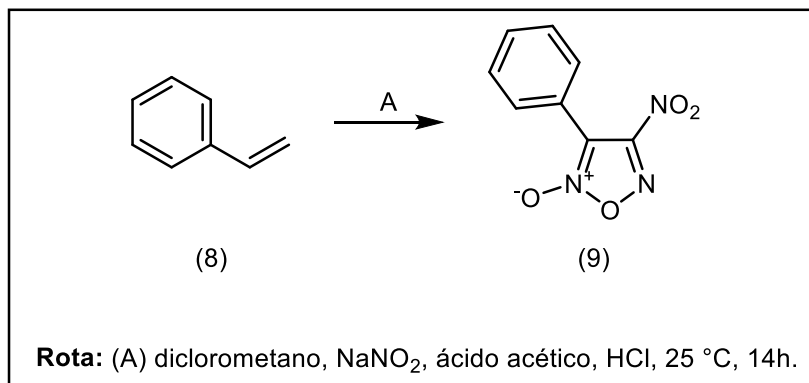
**Figura 9** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**7b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.



## 1.8 SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO (9)

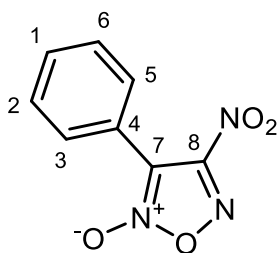
Reação:



Procedimento:

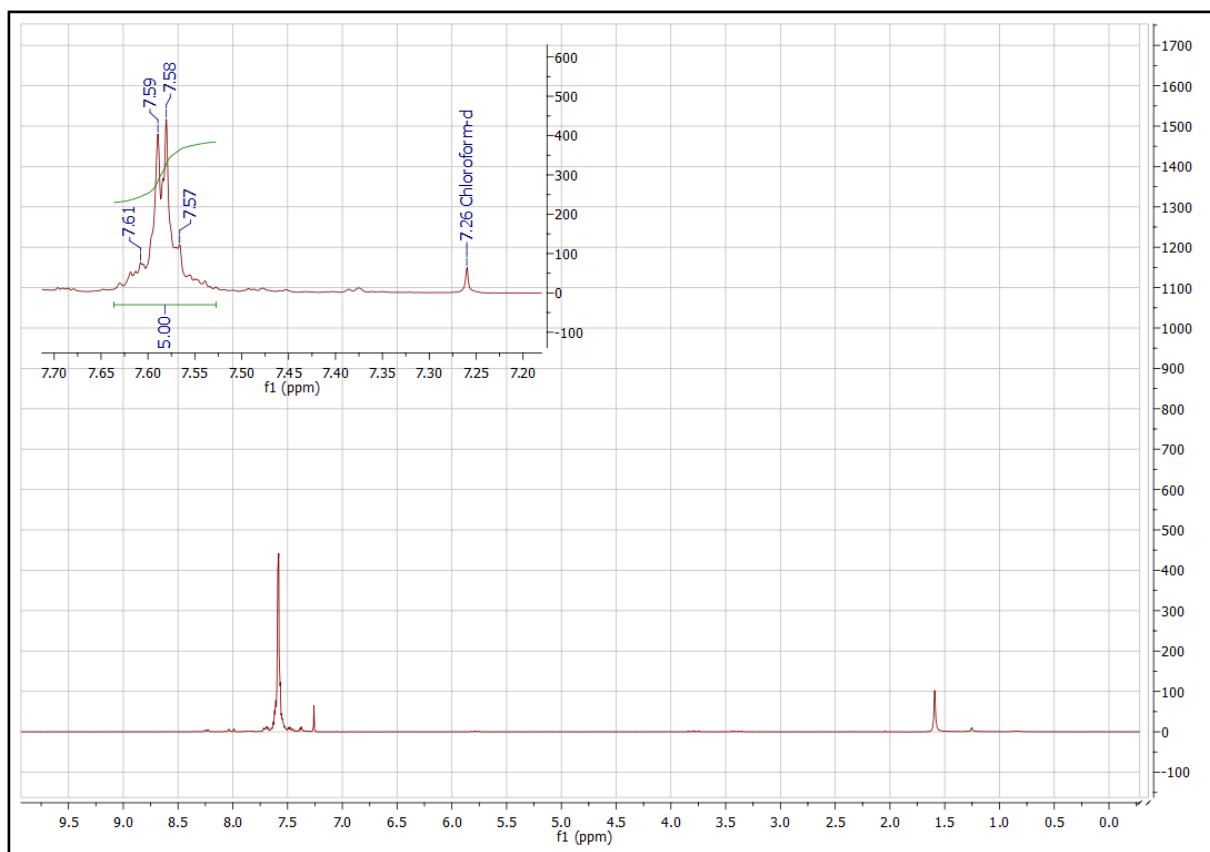
Adicionou-se a um balão reacional 100 mL de diclorometano (anidro), 2,3 mL (0,02 mol) de estireno (8) e 11,0 g (0,16 mol) de nitrito de sódio (NaNO<sub>2</sub>), a reação foi mantida em agitação até solubilização do NaNO<sub>2</sub>. Posteriormente, adicionou-se lentamente 9,15 mL (0,16 mol) de ácido acético glacial, a reação foi mantida sob agitação e temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) por 2 horas. Após decorrido o tempo, adicionou-se lentamente 8,0 mL (0,10 mol) de ácido clorídrico 37% (HCl), a reação foi então mantida em agitação e temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) por 12 horas. Ao término da reação foi realizada uma extração utilizando solução saturada de NaCl (5 x 50 mL). Foi adicionado à fase orgânica sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante, este foi filtrado e então se evaporou a fase orgânica em pressão reduzida. O produto resultante foi então purificado por cromatografia em coluna (coluna 5,0 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [10,0 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60 µm)] e fase móvel diclorometano:hexano (70:30, v/v) em modo isocrático. O produto final foi obtido como um sólido de coloração amarela, faixa de fusão de 81-85 °C, a reação apresentou rendimento de 64% (MM: 207,15 g/mol; C<sub>8</sub>H<sub>5</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>).

Caracterização estrutural:



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,61-7,57 (posições 1, 2, 3, 5 e 6; 5H; m).

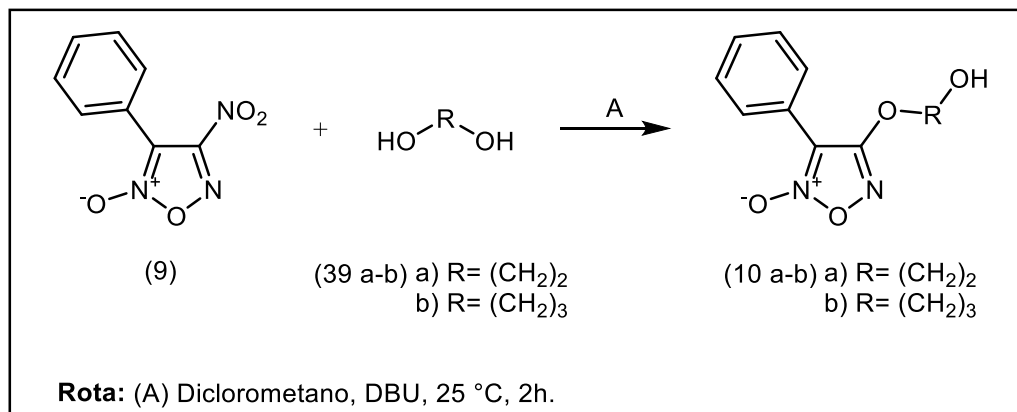
**Figura 10** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**9**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

## 1.9 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS (10a-b)

Reação:



Procedimento:

Em balão reacional de 50 mL, adicionou-se 8,0 mL de diclorometano anidro, 0,11 mL (0,002 mol) de 1,2-etanodiol (**39a**) ou 0,14 mL (0,002 mol) de 1,3-propanodiol (**39b**) e 0,30 mL (0,002 mol) de 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU), a reação foi mantida em temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) e agitação por 15 minutos. Em seguida adicionou-se 0,20 g (0,001 mol) do intermediário furoxânico (**9**), a reação foi então mantida em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) e agitação constante por 2 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando acetato de etila e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (2 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia, utilizando o equipamento Isolera™ Prime, as condições utilizadas foram: Fase estacionária Biotage® SNAP Ultra 25g HP-Sphere™ 25 μm; fase móvel hexano: acetato de etila (88:12→0:100, v/v) e fluxo de 75 mL/min. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 3 (**10a** MM: 222,20 g/mol; C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> / **10b** MM: 236,23 g/mol; C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

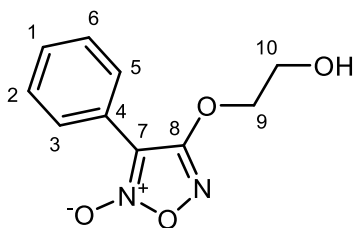
**Tabela 3** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**10a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>10a</b>	47	87-95	Sólido amorfo de coloração amarela claro
<b>10b</b>	60	57-62	Sólido amorfo de coloração amarela claro

**Fonte:** dados da pesquisa.

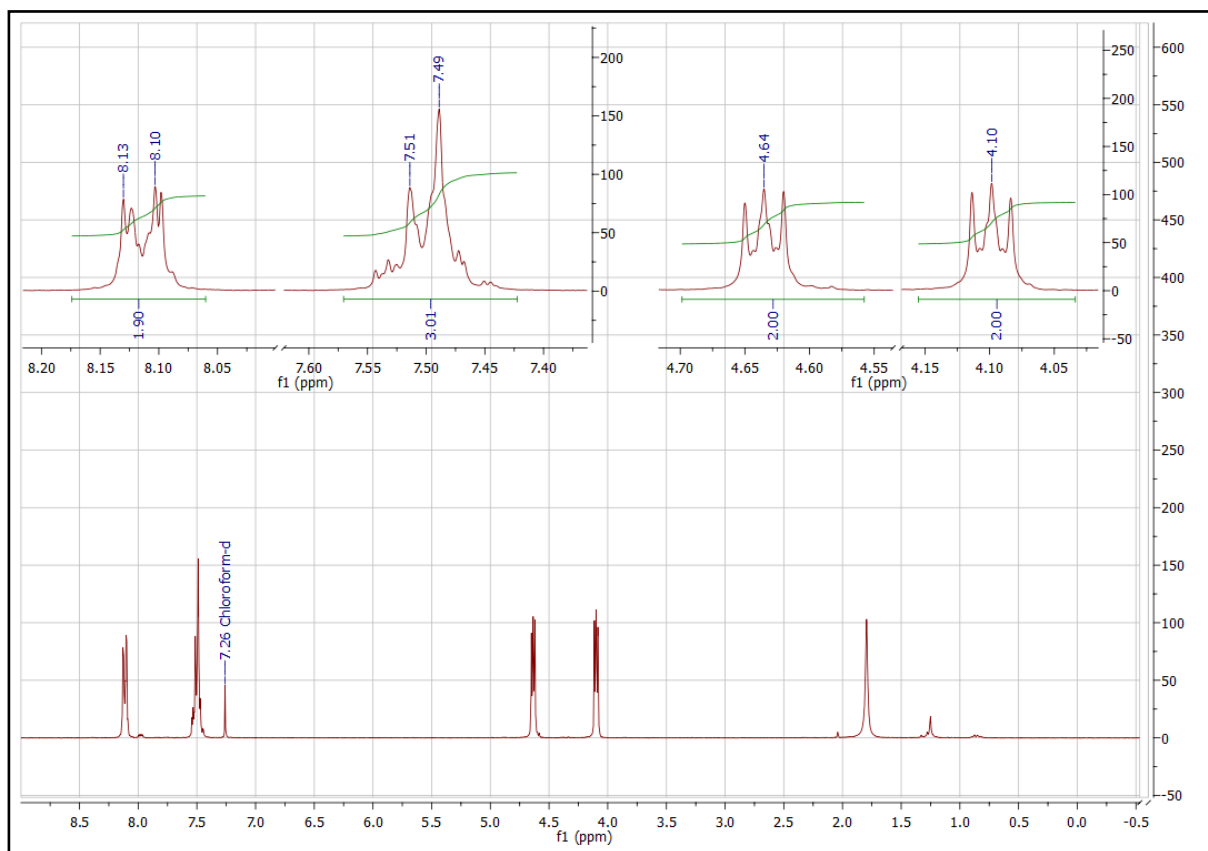
Caracterização estrutural:

- Intermediário (**10a**):



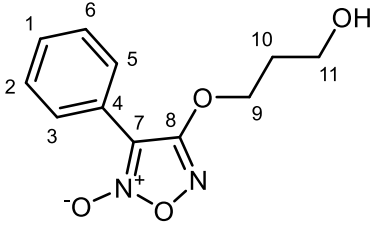
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,45-7,54 (posições 1, 2 e 6; 3H; m);  $\delta$  8,10-8,13 (posições 3 e 5; 2H; dd;  $J_{\text{orto}}=7,9$  Hz /  $J_{\text{meta}}=1,8$  Hz);  $\delta$  4,64 (posição 9; 2H; t);  $\delta$  4,10 (posição 10; 2H; t).

**Figura 11** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**10a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



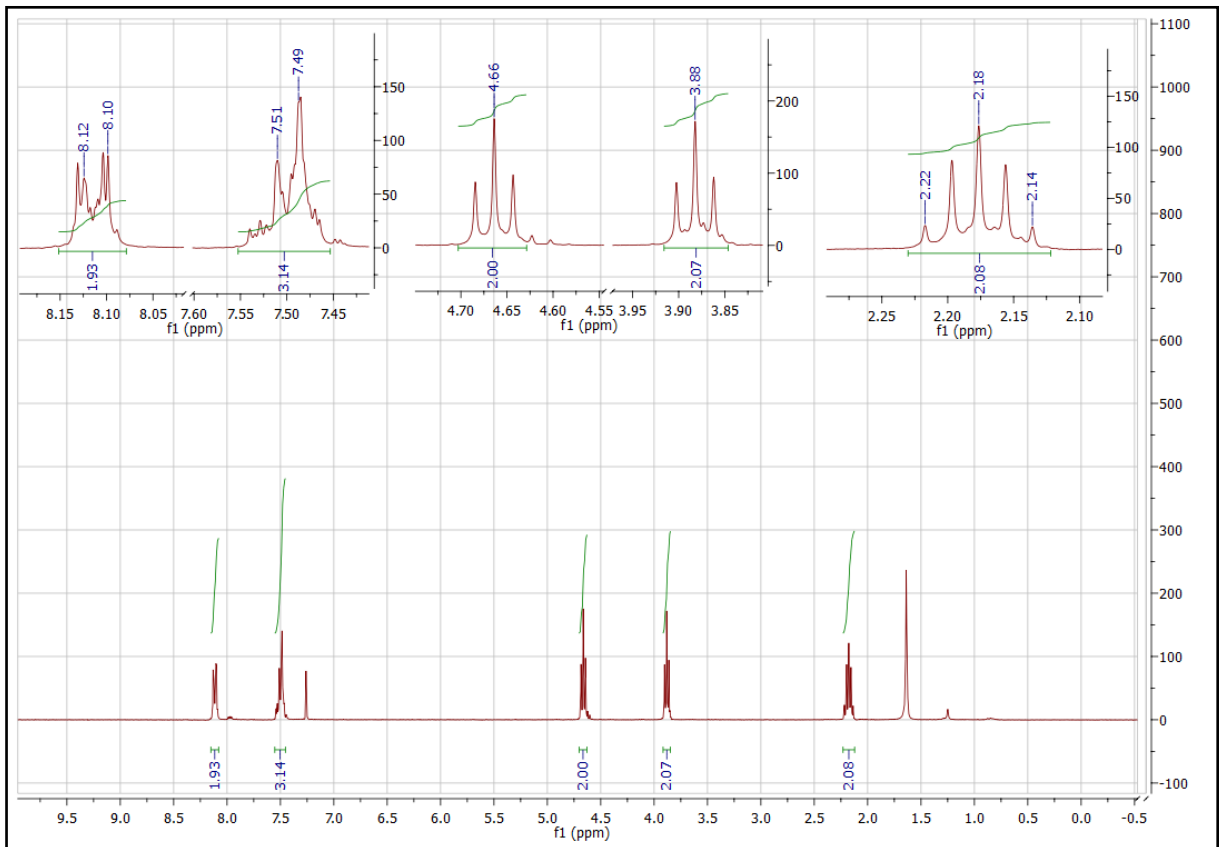
Fonte: dados da pesquisa.

- Intermediário (**10b**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,54-7,46 (posições 1, 2 e 6; 3H; m);  $\delta$  8,10-8,13 (posições 3 e 5; 2H; dd;  $J_{\text{orto}}=7,9$  Hz /  $J_{\text{meta}}=1,8$  Hz);  $\delta$  4,66 (posição 9; 2H; t);  $\delta$  2,18 (posição 10; 2H; q);  $\delta$  3,88 (posição 11; 2H; t).

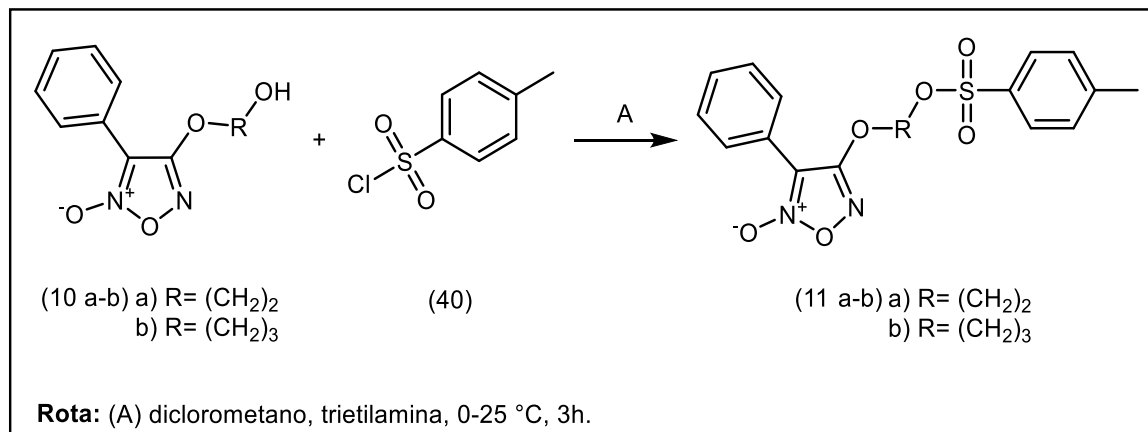
**Figura 12** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**10b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

## 1.10 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS (11a-b)

Reação:



Procedimento:

Em balão reacional de 50 mL adicionou-se 0,22 g (0,001 mol) do intermediário (**10a**) ou 0,24 g (0,001 mol) do intermediário (**10b**), adicionou-se 10,0 mL de diclorometano (anidro) e 0,44 mL (0,003 mol) de trietilamina, está etapa do procedimento foi mantida em banho de gelo. Em seguida utilizando-se funil de adição, acrescentou-se a reação 0,27 g (0,0025 mol) de cloreto de p-toluenosulfonila (**40**), previamente suspenso em 10,0 mL de diclorometano (anidro). O meio reacional foi mantido em atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>), agitação e a 25 °C por 3 horas. Ao término da reação o solvente foi retirado sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia, utilizando o equipamento Isolera™ Prime, as condições utilizadas foram: Fase estacionária Biotage® SNAP Ultra 25g HP-Sphere™ 25 μm; fase móvel hexano: acetato de etila (88:12→0:100, v/v) e fluxo de 75 mL/min. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 4 (**11a** MM: 376,38 g/mol; C<sub>17</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S / **11b** MM: 390,41 g/mol; C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S).

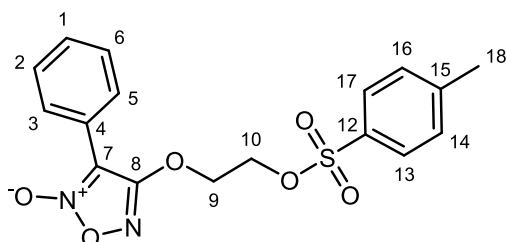
**Tabela 4** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**11a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>11a</b>	50	79-82	Sólido amorfo de coloração branca
<b>11b</b>	83	80-83	Sólido amorfo de coloração branca

**Fonte:** dados da pesquisa.

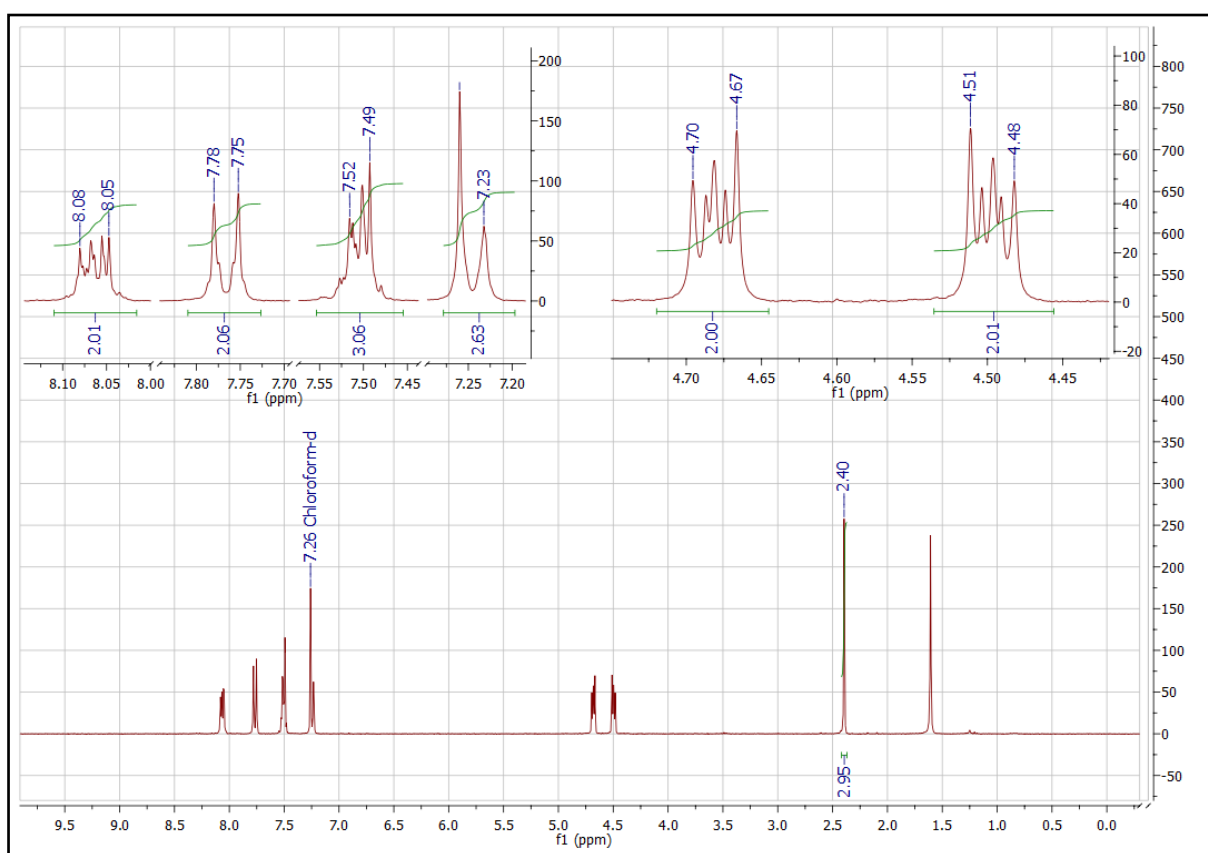
Caracterização estrutural:

- Intermediário (**11a**):



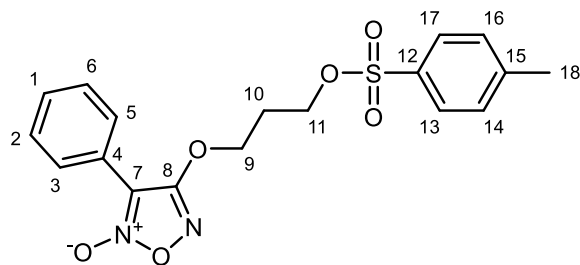
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,52-7,49 (posições 1, 2 e 6; 3H; m);  $\delta$  8,08-8,05 (posições 3 e 5; 2H; m);  $\delta$  4,70-4,67 (posição 9; 2H; m);  $\delta$  4,51-4,48 (posição 10; 2H; m);  $\delta$  7,78-7,75 (posições 13 e 17; 2H; d;  $J_{\text{orto}} = 8,3$  Hz);  $\delta$  7,26-7,23 (posições 14 e 16; 2H; d;  $J_{\text{orto}} = 8,3$  Hz);  $\delta$  2,40 (posição 18; 3H; s).

**Figura 13** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**11a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



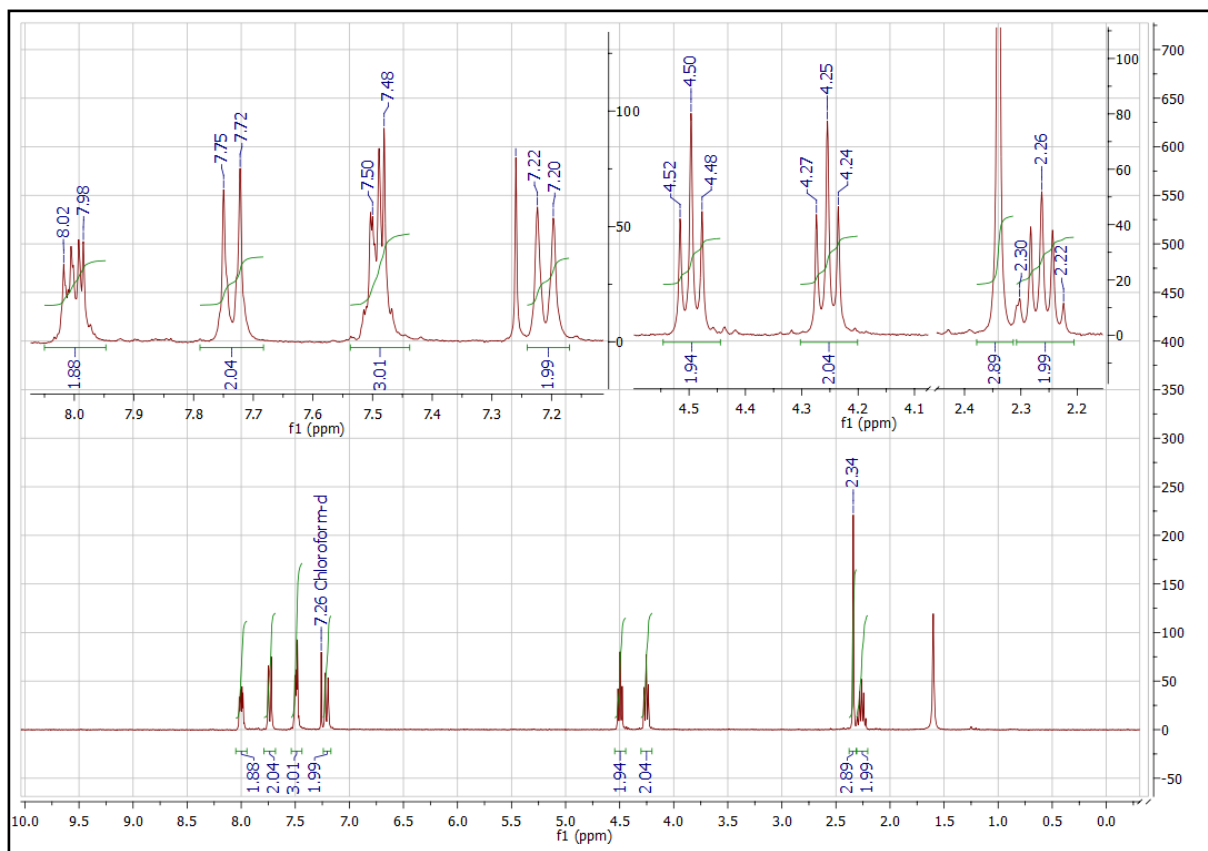
Fonte: dados da pesquisa.

• Intermediário (**11b**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,50-7,48 (posições 1, 2 e 6; 3H; m);  $\delta$  8,02-7,98 (posições 3 e 5; 2H; m);  $\delta$  4,70-4,67 (posição 9; 2H; t);  $\delta$  2,30-2,00 (posição 10; 2H; q),  $\delta$  4,27-4,24 (posição 11; 2H; t);  $\delta$  7,75-7,72 (posições 13 e 17; 2H; d;  $J_{\text{orto}} = 8,3$  Hz);  $\delta$  7,22-7,20 (posições 14 e 16; 2H; d;  $J_{\text{orto}} = 8,0$  Hz);  $\delta$  2,34 (posição 18; 3H; s).

**Figura 14** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**11b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

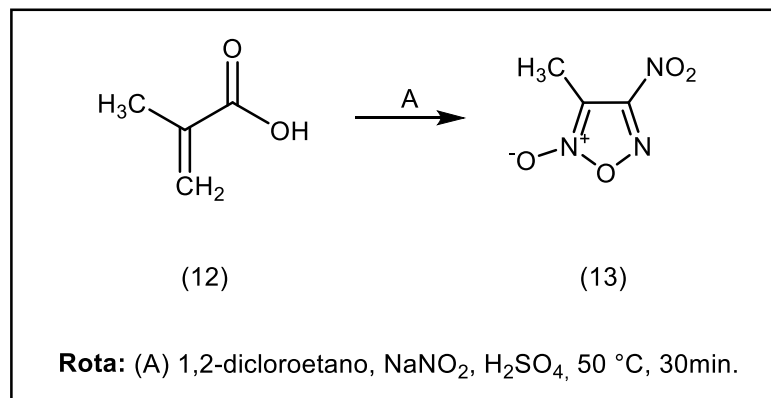


Fonte: dados da pesquisa.



## 1.11 SÍNTESE DO INTERMEDIÁRIO (13)

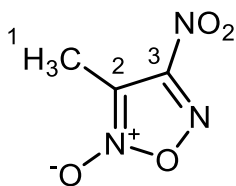
Reação:



Procedimento:

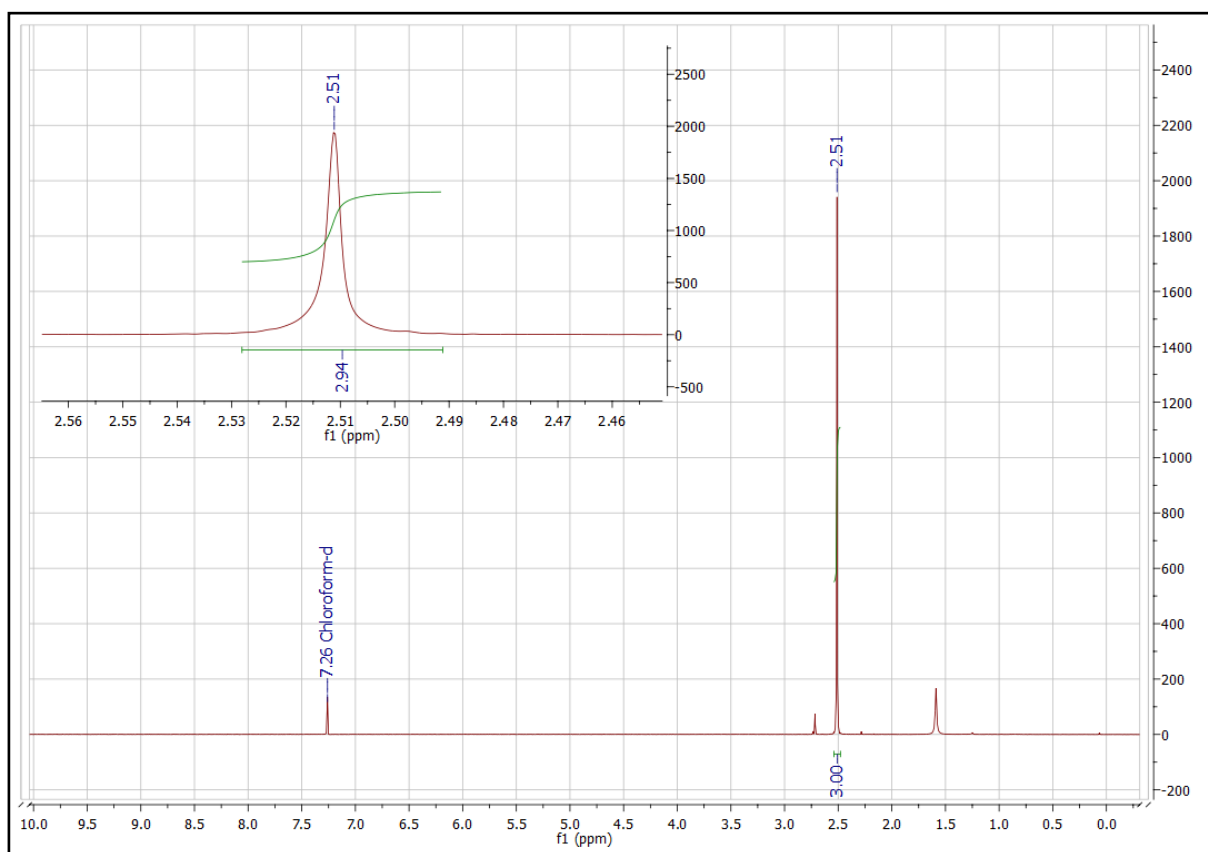
Em um balão reacional de 250 mL adicionou-se 35 mL de 1,2-dicloroetano, 11,6 mL de ácido sulfúrico (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 60% e 3,3 mL (0,04 mol) de ácido metacrílico (**12**). A mistura reacional foi aquecida até 50 °C e mantida em agitação. Em seguida, foi adicionado lentamente 9,3 g (0,14 mol) de nitrito de sódio (NaNO<sub>2</sub>) em pequenas porções. Após a completa adição, a reação foi mantida sob agitação por 30 minutos ainda a 50 °C. Depois de decorrido o tempo, o meio reacional foi resfriado à temperatura ambiente. Para o isolamento do produto, foram separadas as duas fases formadas da reação. Em seguida, foi feita a extração do produto da fase aquosa com 1,2-dicloroetano (4 x 30 mL) e logo juntou-se com a primeira fase orgânica separada anteriormente. Após a extração, foi realizada lavagem da fase orgânica com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 40 mL) e solução de saturada de bicarbonato de sódio (NaHCO<sub>3</sub>) (2 x 40 mL). Adicionou-se à fase orgânica sulfato de sódio anidro (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) para retirar resíduos de água, a fase orgânica foi então filtrada e evaporado sob pressão reduzida. O produto obtido foi purificado por recristalização em uma mistura de etanol:água (60:40, v/v). Após a completa precipitação, o produto final, foi obtido como um sólido branco cristalino. A reação apresentou rendimento de 35% e faixa de fusão de 59-61 °C (129,08 g/mol; C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>).

Caracterização estrutural:



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  2,51 (posição 1; 3H; s).

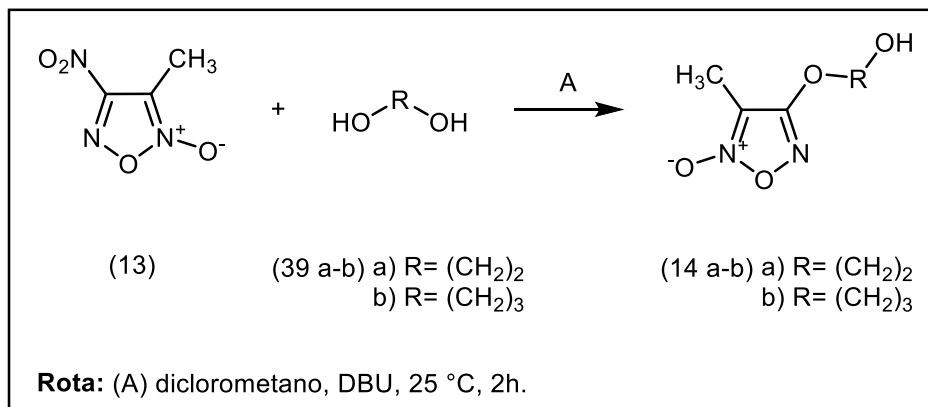
**Figura 15** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**13**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

## 1.12 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS (14a-b)

Reação:



Procedimento:

Em balão reacional de 50 mL, adicionou-se 8,0 mL de diclorometano (anidro), 0,15 mL (0,003 mol) de 1,2-etanodiol (**39a**) ou 0,20 mL (0,003 mol) de 1,3-propanodiol (**39b**) e 0,45 mL (0,003 mol) de 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undeca-7-eno (DBU), a reação foi mantida em temperatura ambiente (25 °C) e agitação por 15 minutos. Em seguida foi adicionou-se 0,20 g (0,0015 mol) do intermediário furoxânico (**13**), a reação foi então mantida em atmosfera inerte (N<sub>2</sub>) e agitação por 2 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando acetato de etila e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (2 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia, utilizando o equipamento Isolera™ Prime, as condições utilizadas foram: Fase estacionária Biotage® SNAP Ultra 25g HP-Sphere™ 25 μm; fase móvel hexano: acetato de etila (88:12→7:93, v/v) e fluxo de 75 mL/min. Os produtos foram obtidos em estado líquido. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 5 (**14a** MM: 160,13 g/mol; C<sub>5</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> / **14b** MM: 174,16 g/mol; C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>).

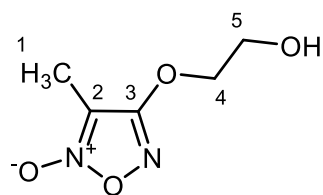
**Tabela 5** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**14a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>14a</b>	28	-	Líquido de coloração amarela
<b>14b</b>	47	-	Líquido de coloração amarela

**Fonte:** dados da pesquisa.

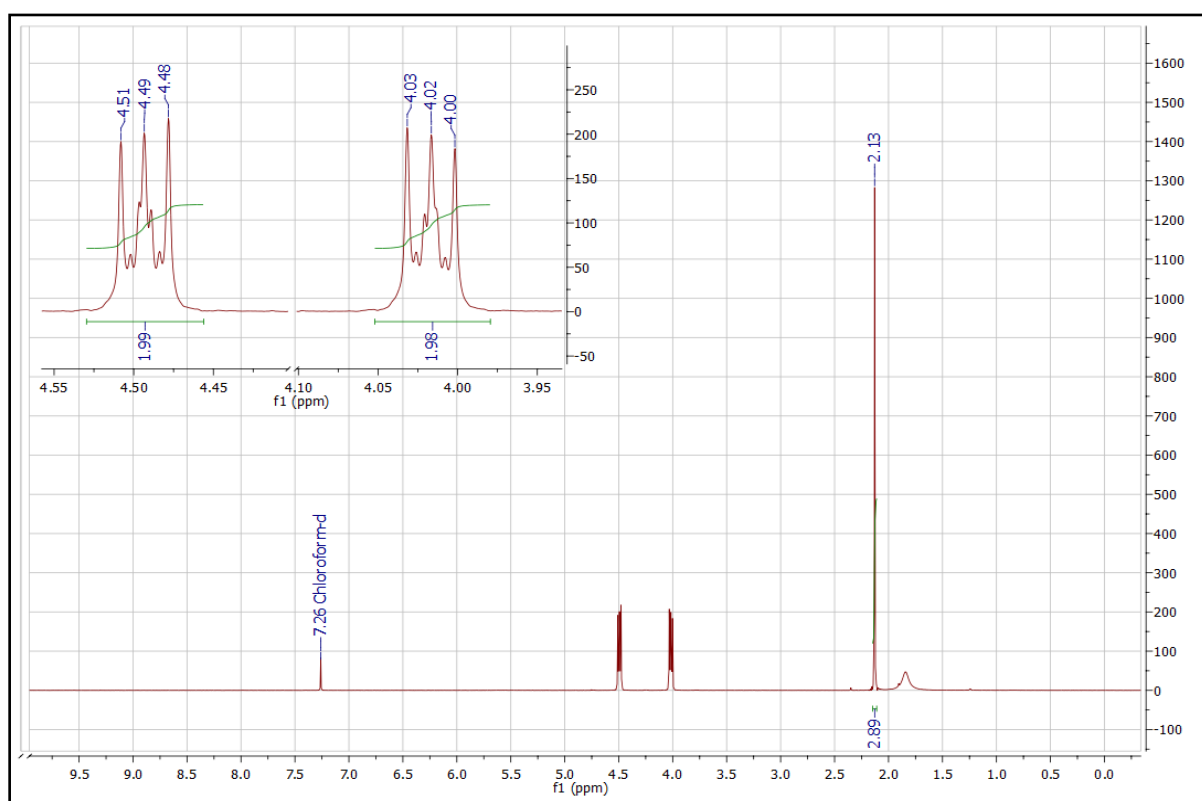
Caracterização estrutural:

- Intermediário (**14a**):



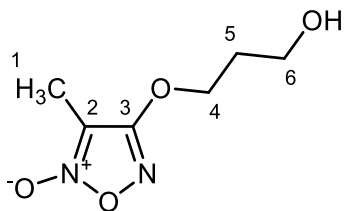
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  2,13 (posição 1; 3H; s);  $\delta$  4,51-4,48 (posição 4; 2H; m);  $\delta$  4,03-4,00 (posição 5; 2H; m).

**Figura 16** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**14a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



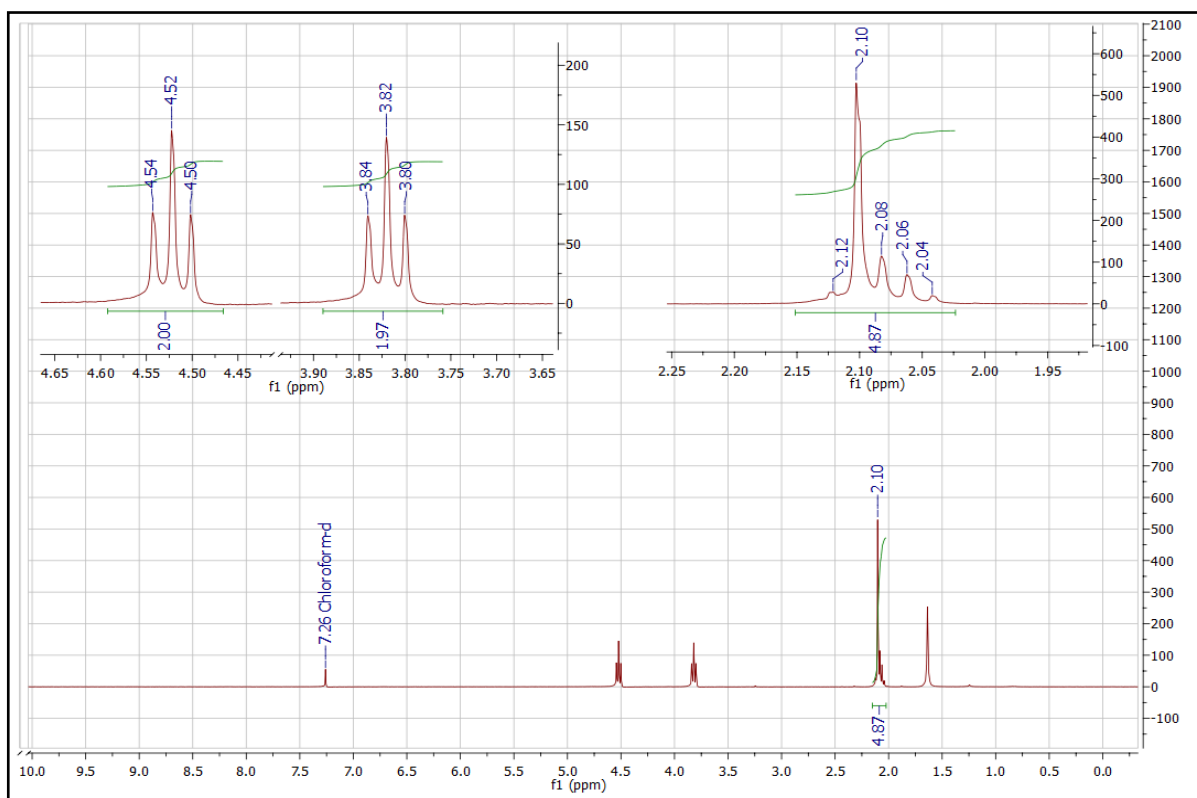
Fonte: dados da pesquisa.

- Intermediário (**14b**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  2,12-2,10 (posições 1 e 5; 5H; m);  $\delta$  4,51-4,50 (posição 4; 2H; t);  $\delta$  3,84-3,80 ppm (posição 6; 2H; t).

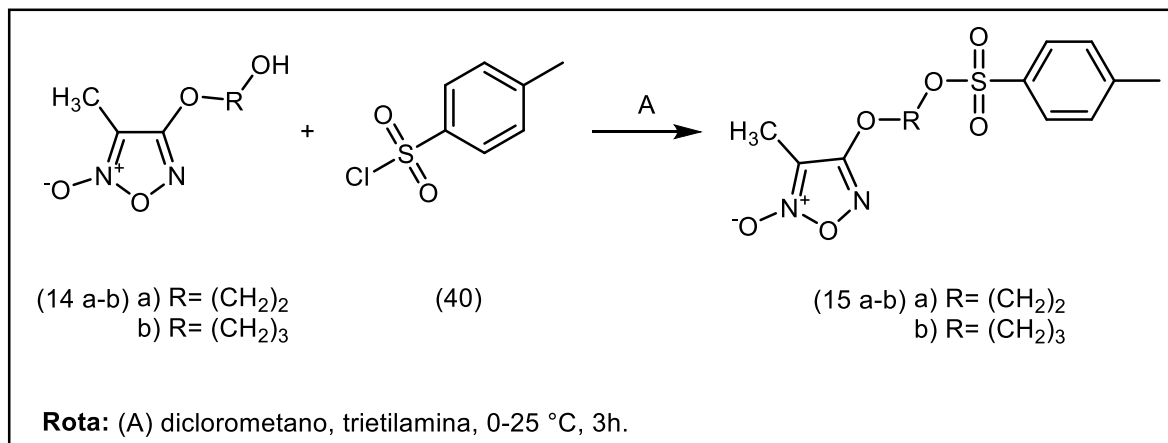
**Figura 17** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**14b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

## 1.13 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS (15a-b)

Reação:



Procedimento:

Em balão reacional de 50 mL adicionou-se 0,22 g (0,001 mol) do intermediário (**14a**) ou 0,24 g (0,001 mol) do intermediário (**14b**), adicionou-se 10,0 mL de diclorometano (anidro) e 0,44 mL (0,003 mol) de trietilamina, está etapa do procedimento foi mantida em banho de gelo. Em seguida utilizando-se funil de adição, acrescentou-se a reação 0,27 g (0,0025 mol) de cloreto de p-toluenosulfonila (**40**), previamente suspenso em 10,0 mL de diclorometano (anidro). O meio reacional foi mantido em atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>), agitação e temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) por 3 horas. Ao término da reação o solvente foi retirado sob pressão reduzida. A purificação foi realizada por cromatografia, utilizando o equipamento Isolera™ Prime, as condições utilizadas foram: Fase estacionária Biotage® SNAP Ultra 25g HP-Sphere™ 25 μm; fase móvel hexano: acetato de etila (88:12→0:100, v/v) e fluxo de 75 mL/min. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 6 (**15a** MM: 314,31 g/mol; C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S / **15b** MM: 328,34 g/mol; C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub>S).

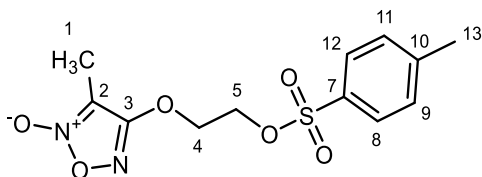
**Tabela 6** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**15a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>15a</b>	43	99-105	Sólido amorfo de coloração branca
<b>15b</b>	60	94-100	Sólido amorfo de coloração branca

**Fonte:** dados da pesquisa.

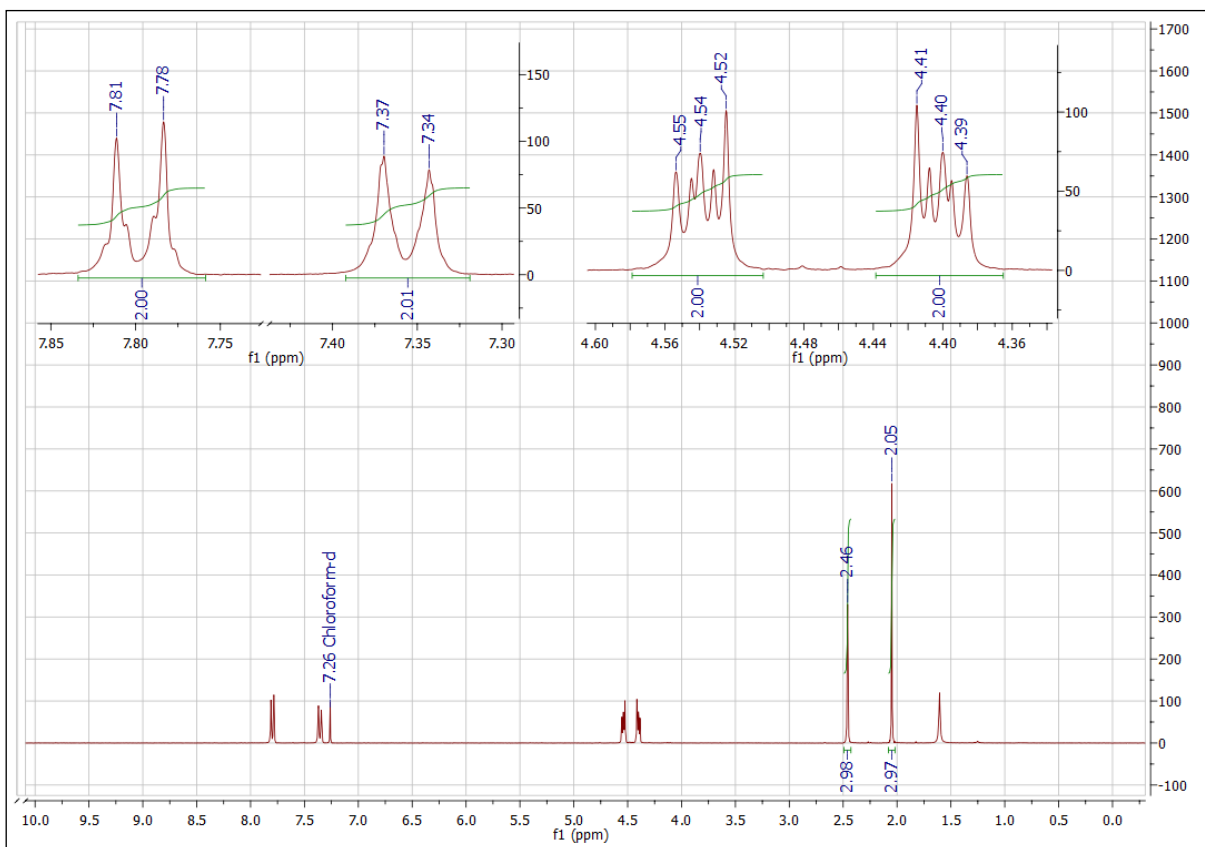
Caracterização estrutural:

- Intermediário (**15a**):



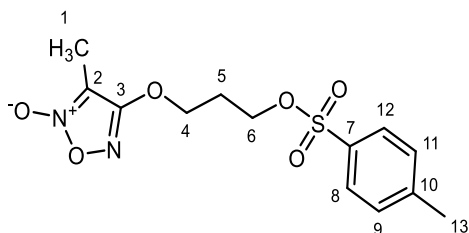
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  2,05 (posição 1; 3H; s);  $\delta$  4,55-4,52 (posição 4; 2H; m);  $\delta$  4,41-4,39 (posição 5; 2H; m);  $\delta$  7,81-7,78 (posições 8 e 12; 2H; d;  $J_{\text{orto}} = 8,3$  Hz);  $\delta$  7,37-7,34 (posições 9 e 10; 2H; d;  $J_{\text{orto}} = 8,1$  Hz);  $\delta$  2,46 ppm (posição 13; 3H; s).

**Figura 18** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**15a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



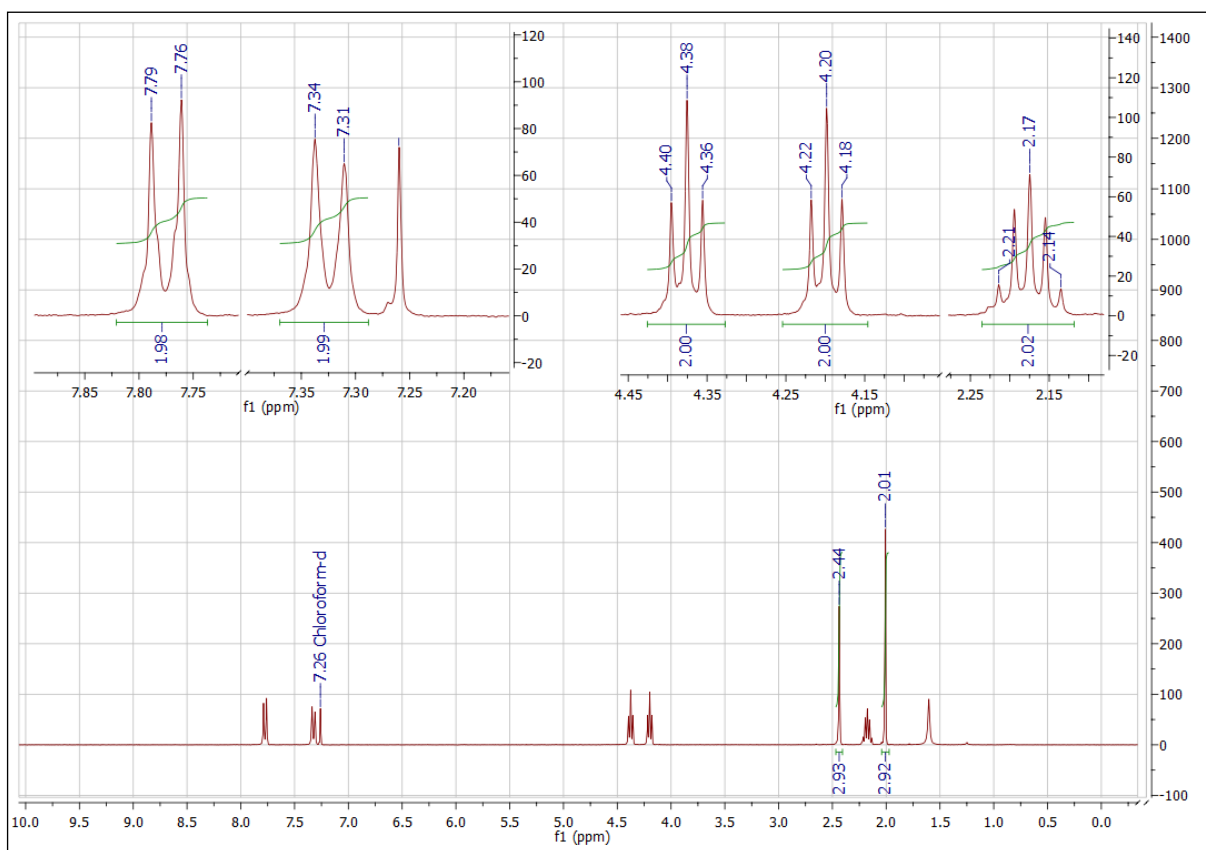
Fonte: dados da pesquisa.

• Intermediário (**15b**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  2,01 (posição 1; 3H; s);  $\delta$  4,40-4,36 (posição 4; 2H; t);  $\delta$  2,21-2,14 (posição 5; 2H; q);  $\delta$  4,22-4,18 (posição 6; 2H; t);  $\delta$  7,79-7,76 (posições 8 e 12; 2H; d;  $J_{orto}$  = 8,3 Hz);  $\delta$  7,34-7,31 (posições 9 e 10; 2H; d;  $J_{orto}$  = 8,1 Hz);  $\delta$  2,44 ppm (posição 13; 3H; s).

**Figura 19** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**15b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

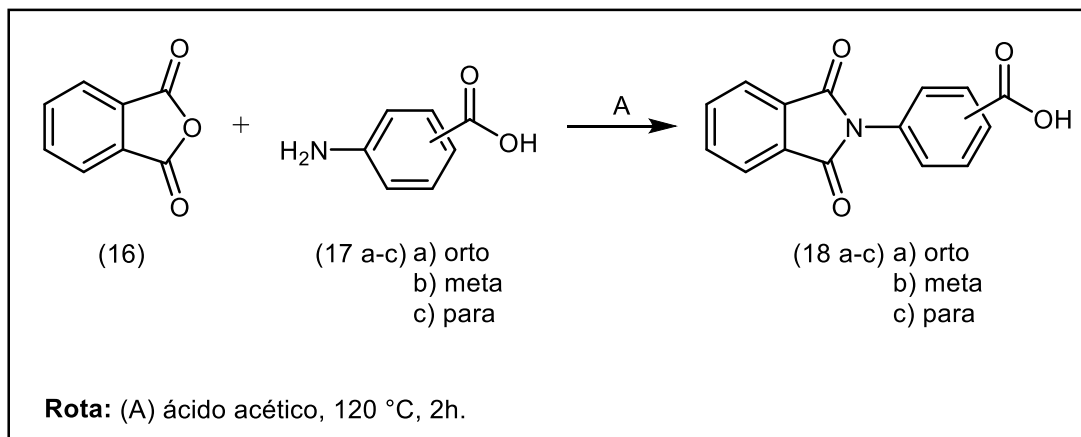


Fonte: dados da pesquisa.



## 1.14 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS (18a-c)

Reação:



Procedimento:

Em um balão de 250 mL, adicionou-se 2,25 g (0,015 mol) de anidrido ftálico (**16**) e 50,0 mL de ácido acético glacial. Após solubilizar o reagente (**16**) foi adicionado 2,0 g (0,015 mol) de ácido amino benzoico (**17a-c**). O meio reacional foi mantido em refluxo e agitação a temperatura de 120 °C por 2 horas. Para isolar o produto foi feito o resfriamento da mistura reacional em banho de gelo e posterior filtração à vácuo do precipitado, que foi lavado com água gelada. Os produtos obtidos foram recristalizados utilizando-se etanol (100%). Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 7 (MM: 267,23 g/mol; C<sub>14</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>).

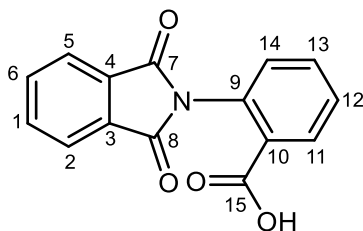
**Tabela 7** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**18a-c**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>18a</b>	59	216-219	Sólido cristalino de coloração rósea
<b>18b</b>	79	283-286	Sólido amorfo de coloração branca
<b>18c</b>	87	287-290	Sólido amorfo de coloração branco

**Fonte:** dados da pesquisa.

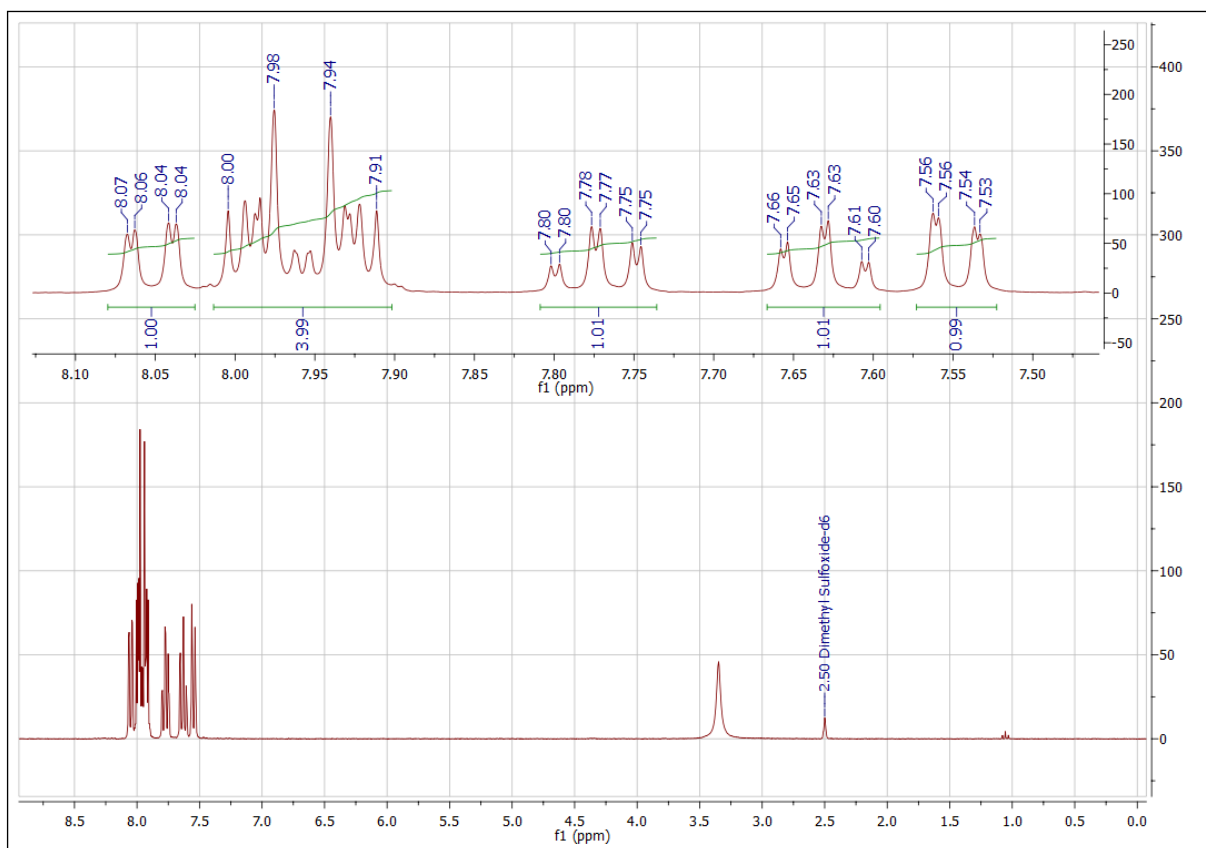
## Caracterização estrutural:

- Intermediário (**18a**):



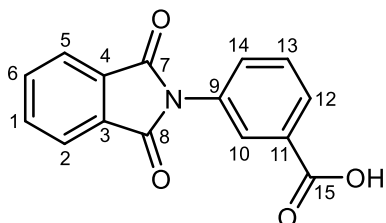
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{DMSO-}d_6$ ) ppm:  $\delta$  8,00-7,91 (posições 1, 2, 5 e 6; 4H; m);  $\delta$  8,07-8,04 (posição 11; 1H; dd;  $J_{orto}=7,8$  Hz /  $J_{meta}=1,4$  Hz);  $\delta$  7,80-7,75 (posição 12; 1H; td;  $J_{orto}=7,6$  Hz /  $J_{meta}=1,6$  Hz);  $\delta$  7,66-7,60 (posição 13; 1H; td;  $J_{orto}=7,6$  Hz /  $J_{meta}=1,3$  Hz);  $\delta$  7,56-7,53 (posição 14; 1H; dd;  $J_{orto}=7,8$  Hz /  $J_{meta}=1,0$  Hz).

**Figura 20** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**18a**) (300 MHz;  $\text{DMSO-}d_6$ ).



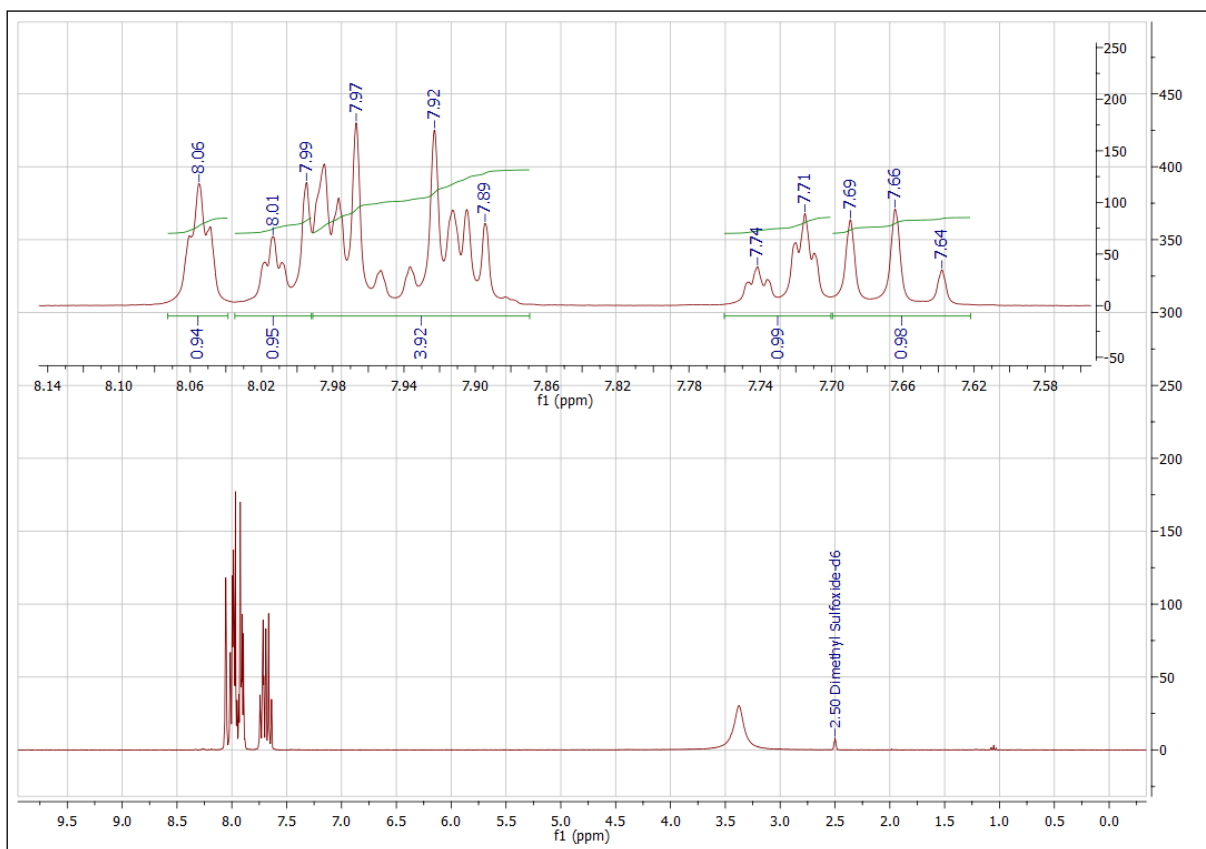
Fonte: dados da pesquisa.

- Intermediário (**18b**):



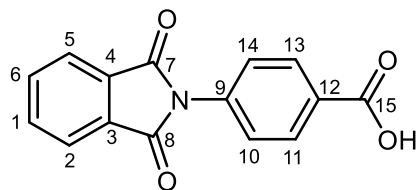
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{DMSO-}d_6$ ) ppm:  $\delta$  7,99-7,89 (posições 1, 2, 5 e 6; 4H; m);  $\delta$  8,06 (posição 10; 1H; t;  $J_{meta}= 1,7$  Hz /  $J_{meta}= 1,7$  Hz);  $\delta$  8,01 (posição 12; 1H; t);  $\delta$  7,69-7,67 (posição 13; 1H; t;  $J_{orto}=7,7$  Hz);  $\delta$  7,74-7,71 (posição 14; 1H; dt;  $J_{orto}= 7,91$  Hz /  $J_{meta}= 1,5$  Hz).

**Figura 21** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**18b**) (300 MHz;  $\text{DMSO-}d_6$ ).



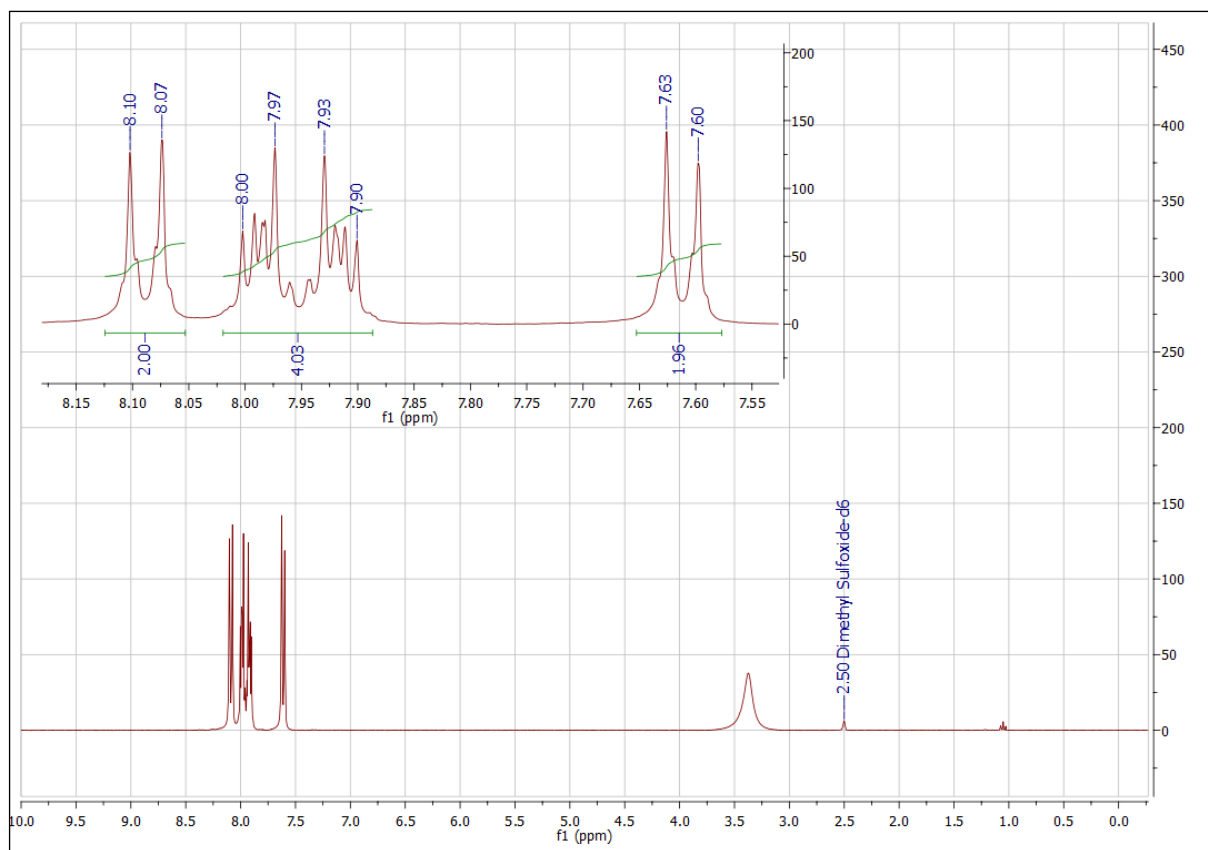
Fonte: dados da pesquisa.

- Intermediário (**18c**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{DMSO-}d_6$ ) ppm:  $\delta$  8,00-7,90 (posições 1, 2, 5 e 6; 4H; m);  $\delta$  8,10-8,07 (posições 11 e 13; 2H; m);  $\delta$  7,63-7,60 (posições 10 e 14; 2H; m).

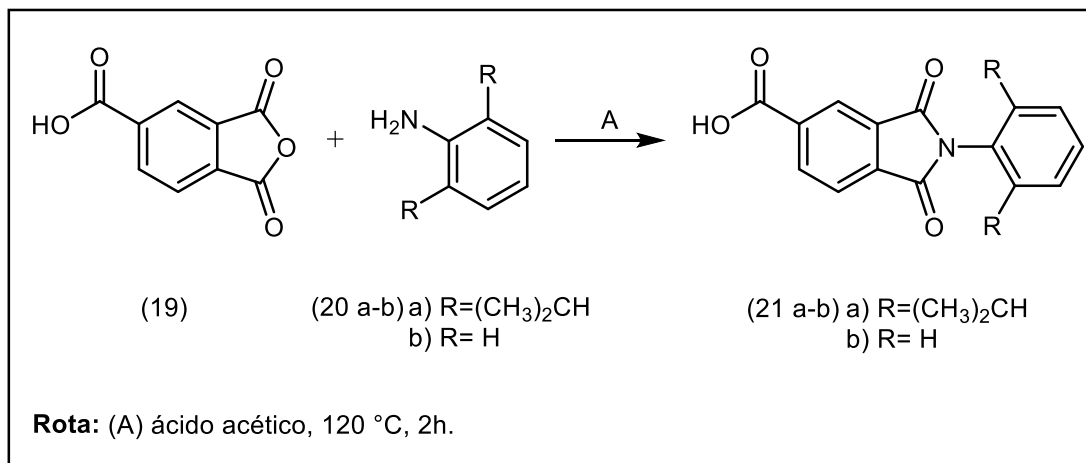
**Figura 22** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**18c**) (300 MHz;  $\text{DMSO-}d_6$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

## 1.15 SÍNTESE DOS INTERMEDIÁRIOS (21a-b)

Reação:



Procedimento:

Em um balão de 250 mL, adicionou-se 2,0 g (0,01 mol) de anidrido 1,2,4-benzenetricarboxílico (**19**) e 50,0 mL de ácido acético glacial. Após solubilizar o reagente (**19**) foi adicionado 1,66 mL (0,01 mol) de 2,6-diisopropilanilina (**20a**) ou 0,9 mL (0,01 mol) de anilina (**20b**). O meio reacional foi mantido em refluxo e agitação a temperatura de 120 °C por 2 horas. Para isolar o produto foi feito o resfriamento da mistura reacional e posterior filtração à vácuo do precipitado, que foi lavado com água gelada. Os produtos obtidos foram recristalizados utilizando-se etanol (100%). Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 8 (**21a** MM: 351,40 g/mol; C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>4</sub> / **21b** MM: 267,24 g/mol; C<sub>15</sub>H<sub>9</sub>NO<sub>4</sub>).

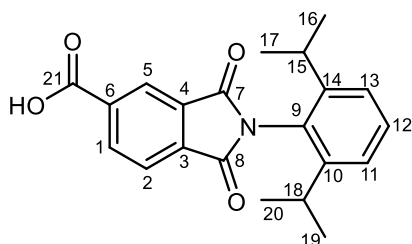
**Tabela 8** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**21a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>21a</b>	59	254-260	Sólido amorfo de coloração rósea
<b>21b</b>	58	260-262	Sólido cristalino de coloração verde

**Fonte:** dados da pesquisa.

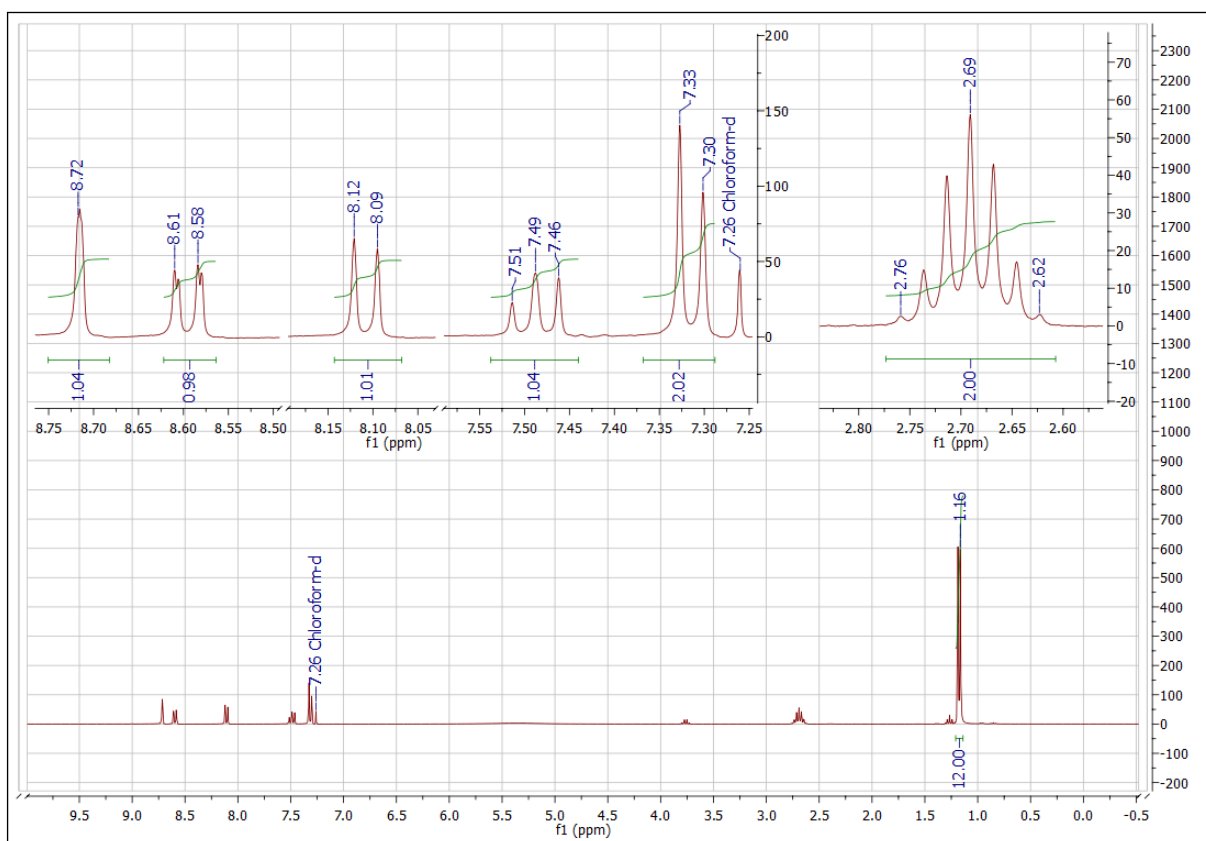
## Caracterização estrutural:

## • Intermediário (21a):



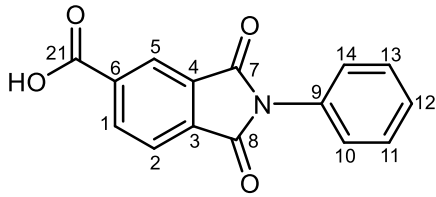
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,61-8,58 (posição 1, 1H; dd;  $J_{orto}= 7,8$  Hz /  $J_{meta}= 1,2$  Hz);  $\delta$  8,12-8,09 (posição 2; 1H; d;  $J_{orto}= 7,78$  Hz);  $\delta$  8,72 (posição 3; 1H; m);  $\delta$  7,33-7,30 (posições 11 e 13; 2H; d;  $J_{orto}= 7,76$  Hz);  $\delta$  7,51-7,46 (posição 12; 1H; t;  $J_{orto}= 7,80$  Hz);  $\delta$  2,76-2,62 ppm (posições 15 e 18; 2H; m);  $\delta$  1,18-1,16 ppm (posições 16, 17, 19 e 20; 12H; d).

**Figura 23** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (21a) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



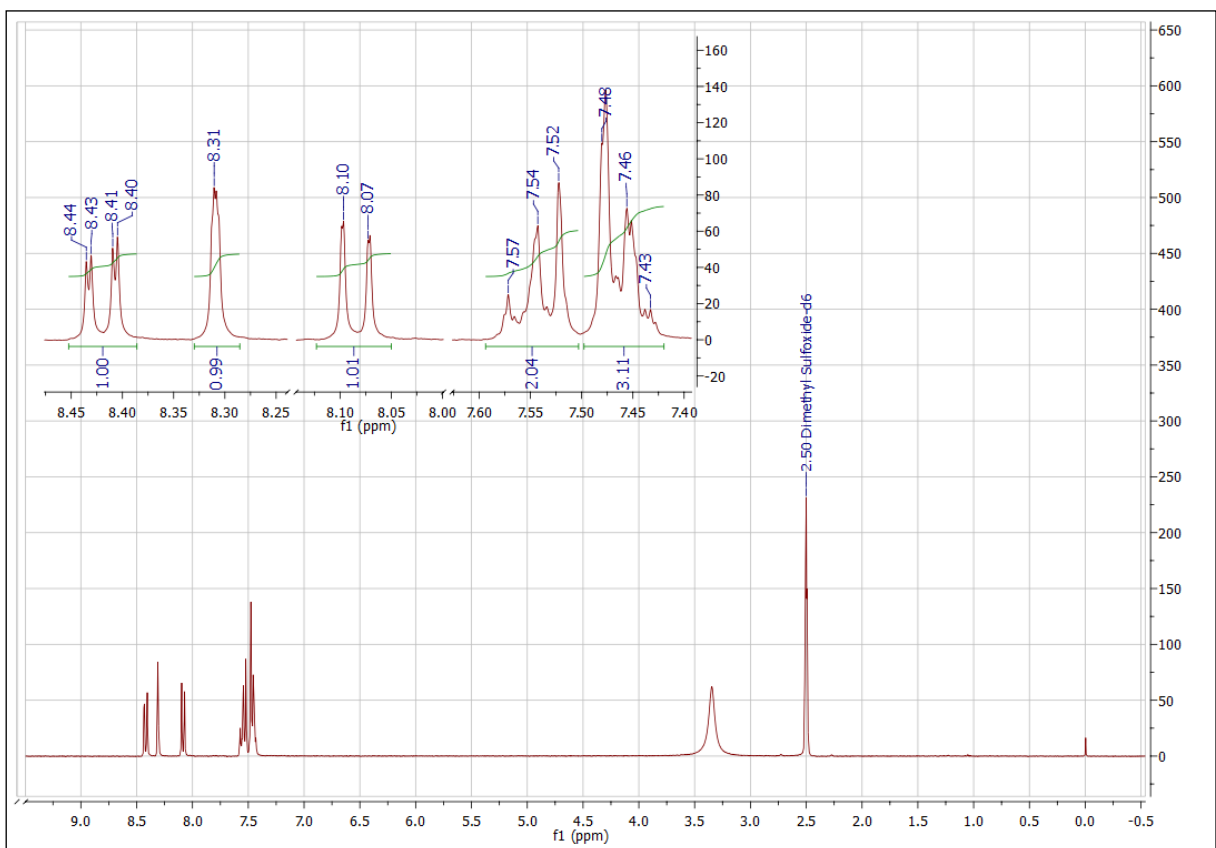
Fonte: dados da pesquisa.

- Intermediário (**21b**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz; DMSO- $d_6$ ) ppm:  $\delta$  8,44-8,40 (posição 1; 1H; dd;  $J_{orto}$ = 7,75 Hz /  $J_{meta}$ = 1,40 Hz);  $\delta$  8,10-8,07 (posição 2; 1H; dd;  $J_{orto}$ = 7,74 Hz /  $J_{para}$ = 0,56 Hz);  $\delta$  8,31 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,57-7,52 (posições 10 e 14; 2H; m);  $\delta$  7,48-7,43 (posições 11, 12 e 13; 3H; m).

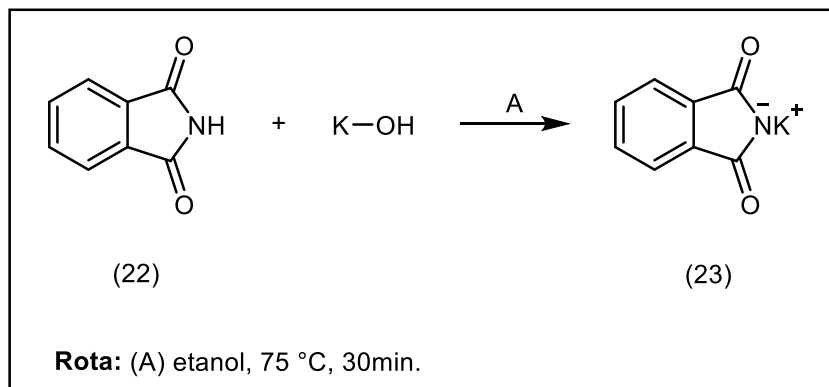
**Figura 24** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do intermediário (**21b**) (300 MHz; DMSO- $d_6$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

## 1.16 SÍNTESE DA FTALIMIDA POTÁSSICA (23)

Reação:



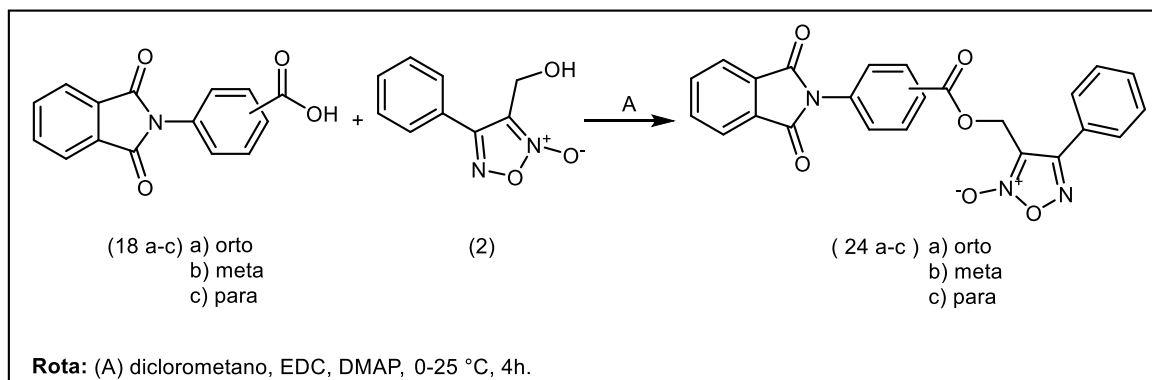
Procedimento:

Em um balão de 250 mL, adicionou-se 2,9 g (0,02 mol) de ftalimida (**22**) e 60,0 mL etanol, manteve-se a mistura em refluxo a 75 °C. Em seguida, adicionou-se a esta solução 1,7 g (0,03 mol) de hidróxido de potássio (KOH), previamente solubilizado em 5,0 mL de etanol, a reação é mantida em aquecimento a 75 °C e agitação por 30 minutos. Após decorrido o tempo de reação, está foi resfriada em banho de gelo, havendo a formação de precipitado, que em seguida foi filtrado à vácuo e lavado com etanol. O produto final apresentou-se como um sólido branco solúvel em água (185,22 g/mol; C<sub>8</sub>H<sub>4</sub>KNO<sub>2</sub>).



## 1.17 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (24a-c)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,4 g (1,5 mmol) dos intermediários ftalimídicos (**18a-c**) em 15 mL de diclorometano (anidro). Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se 0,25 g (1,5 mmol) do intermediário furoxânico (**2**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), em agitação vigorosa e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (coluna 5,0 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [5 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60 μm)] e fase móvel hexano:acetato de etila (60:40, v/v) em modo isocrático. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 9 (MM: 441,39 g/mol; C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>).

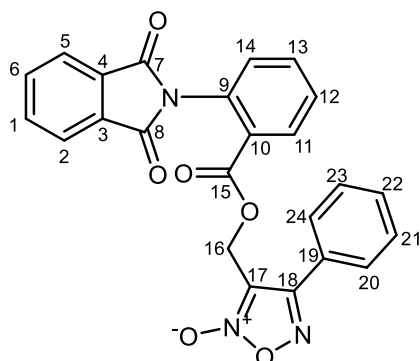
**Tabela 9** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**24a-c**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>24a</b>	49	181-184	Sólido amorfo de coloração branco amarelado
<b>24b</b>	39	156-158	Sólido amorfo de coloração branco amarelado
<b>24c</b>	40	200-203	Sólido cristalino de coloração verde

**Fonte:** dados da pesquisa.

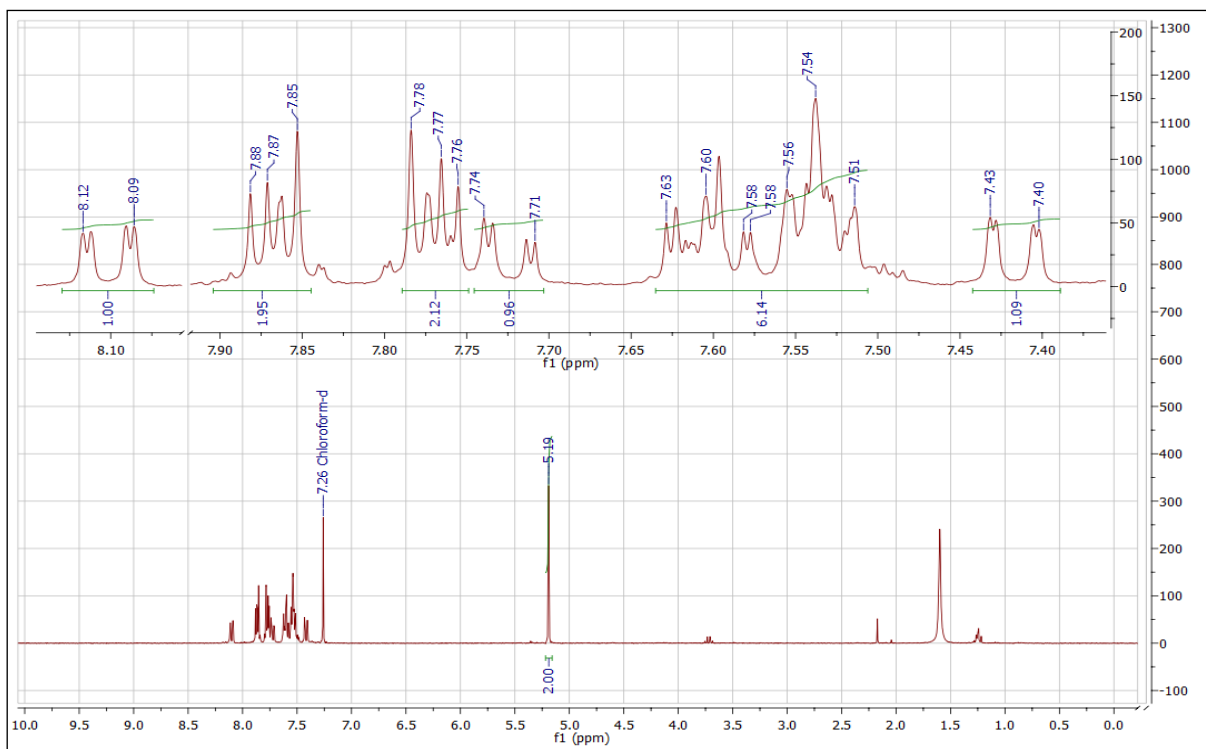
## Caracterização estrutural:

- Composto final (**24a**):

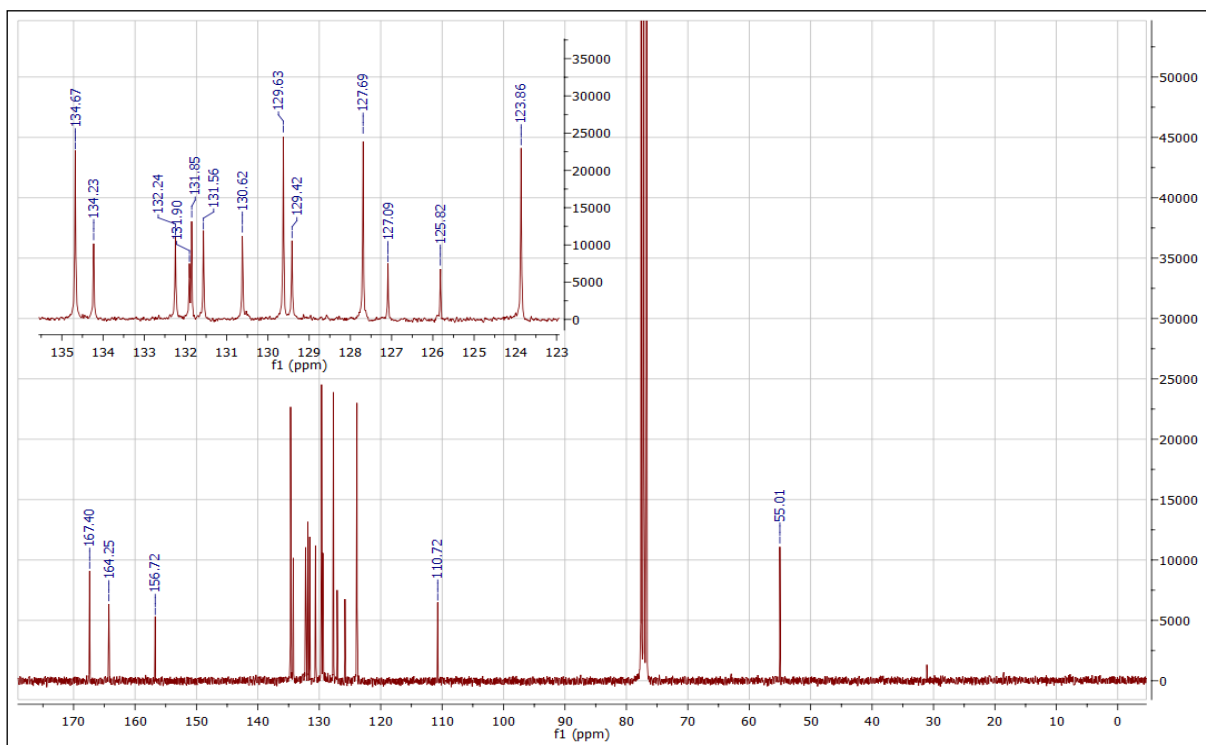


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,78-7,76 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,88-7,85 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  8,12-8,09 (posição 11; 1H; dd;  $J_{\text{orto}}=7,9$  Hz /  $J_{\text{meta}}=1,4$  Hz);  $\delta$  7,63-7,51 (posição 12, 20, 21, 22, 23 e 24; 6H; m);  $\delta$  7,74-7,71 (posição 13; 1H; dd;  $J_{\text{orto}}=7,7$  Hz /  $J_{\text{meta}}=1,6$  Hz);  $\delta$  7,43-7,40 (posição 14; 1H; dd;  $J_{\text{orto}}=7,9$  Hz /  $J_{\text{meta}}=1,0$  Hz);  $\delta$  5,19 (posição 16; 2H; s).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,67 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  123,86 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,56 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  167,40 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  131,09 (posição 9; 1C);  $\delta$  127,69 (posição 10; 1C);  $\delta$  132,24 (posição 11; 1C);  $\delta$  129,63 (posição 12; 1C);  $\delta$  134,23 (posição 13; 1C);  $\delta$  130,62 (posição 14; 1C);  $\delta$  164,25 (posição 15; 1C);  $\delta$  55,01 (posição 16; 1C);  $\delta$  110,72 (posição 17; 1C);  $\delta$  156,72 (posição 18; 1C);  $\delta$  125,82 (posição 19; 1C);  $\delta$  127,09 (posições 20 e 24; 2C);  $\delta$  129,42 (posições 21 e 23; 2C);  $\delta$  131,85 (posição 22; 1C).

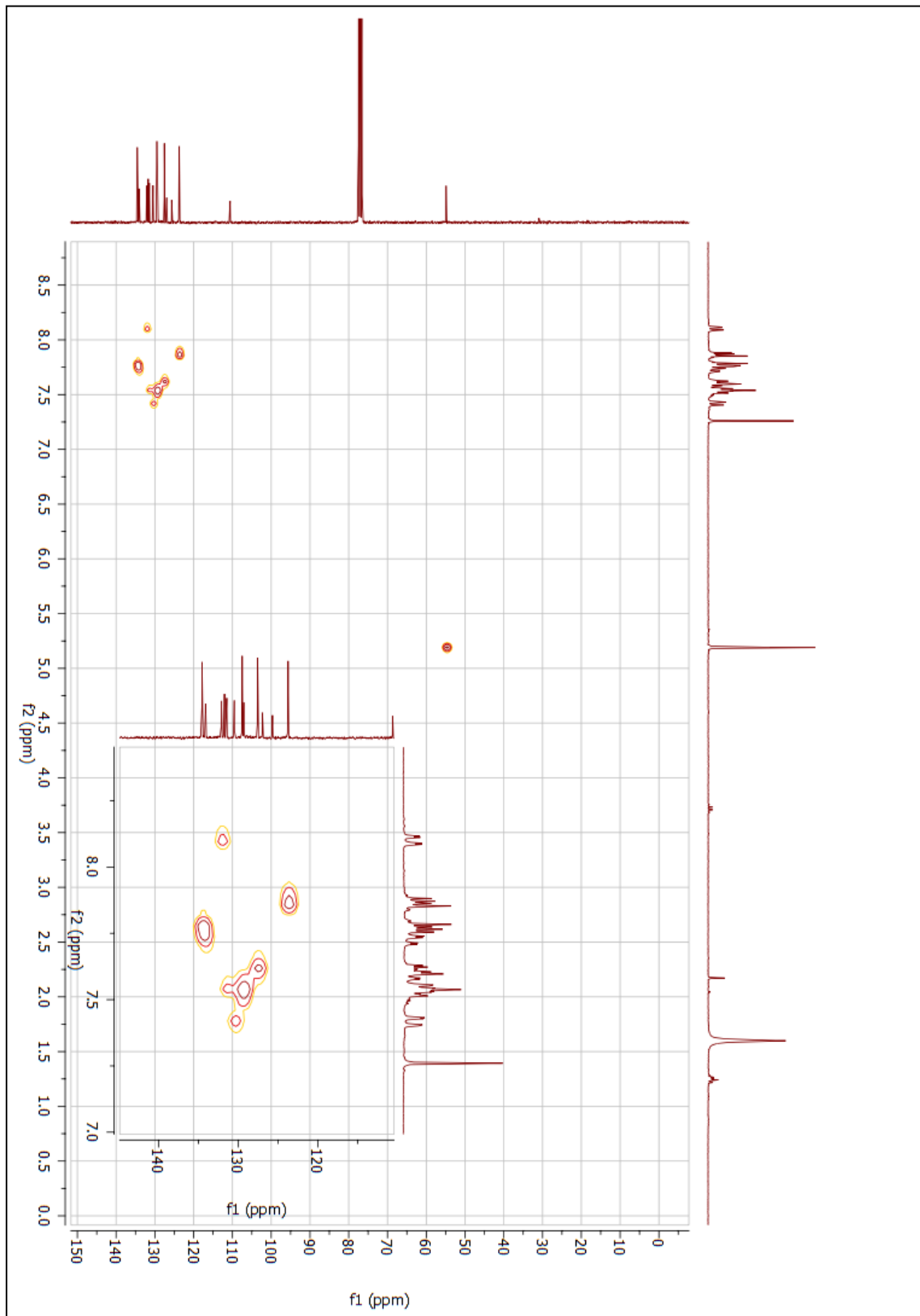
**Figura 25** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**24a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 26** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**24a**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

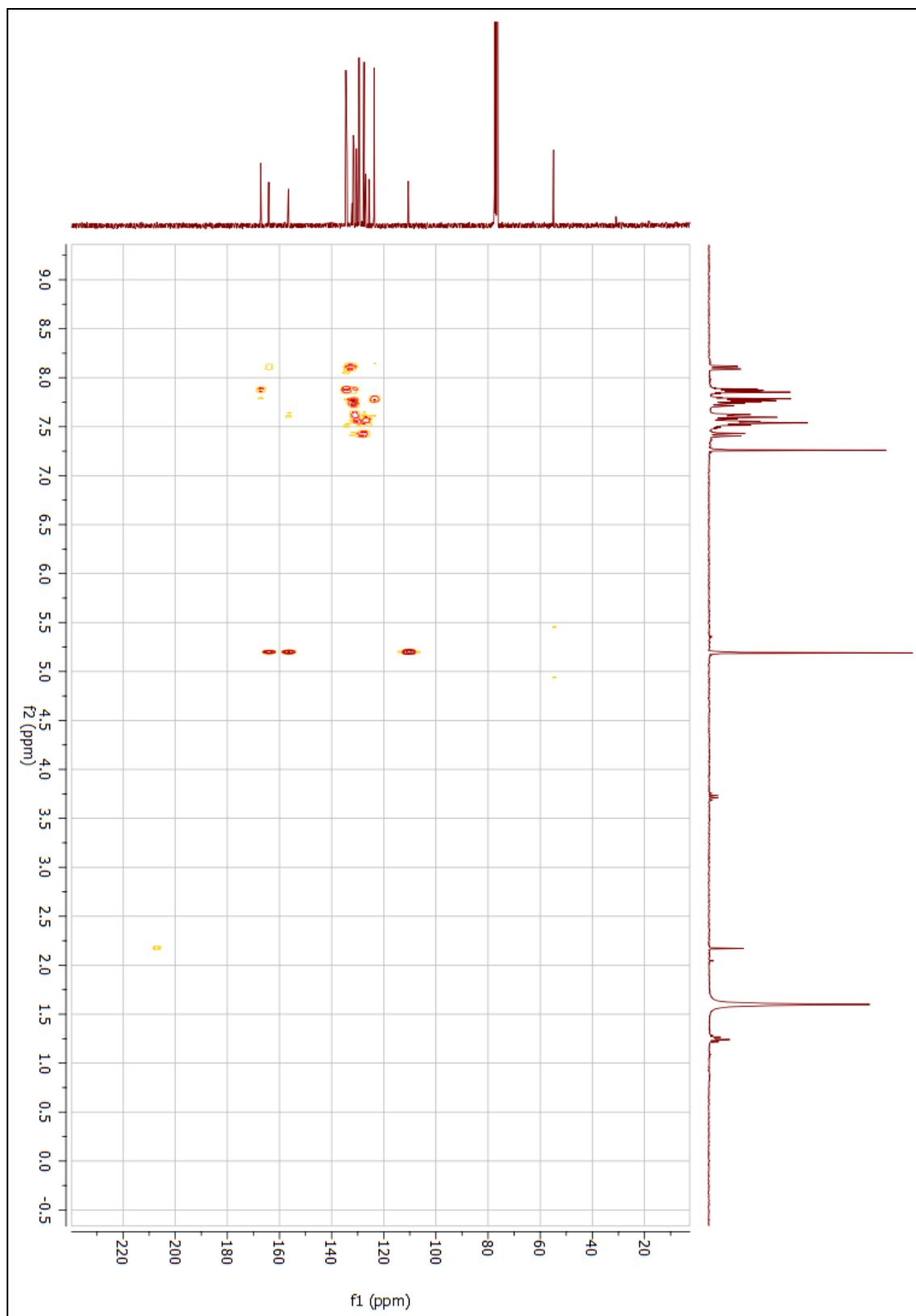
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 27** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**24a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



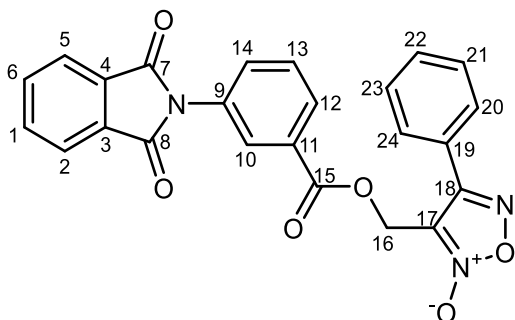
**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 28** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**24a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

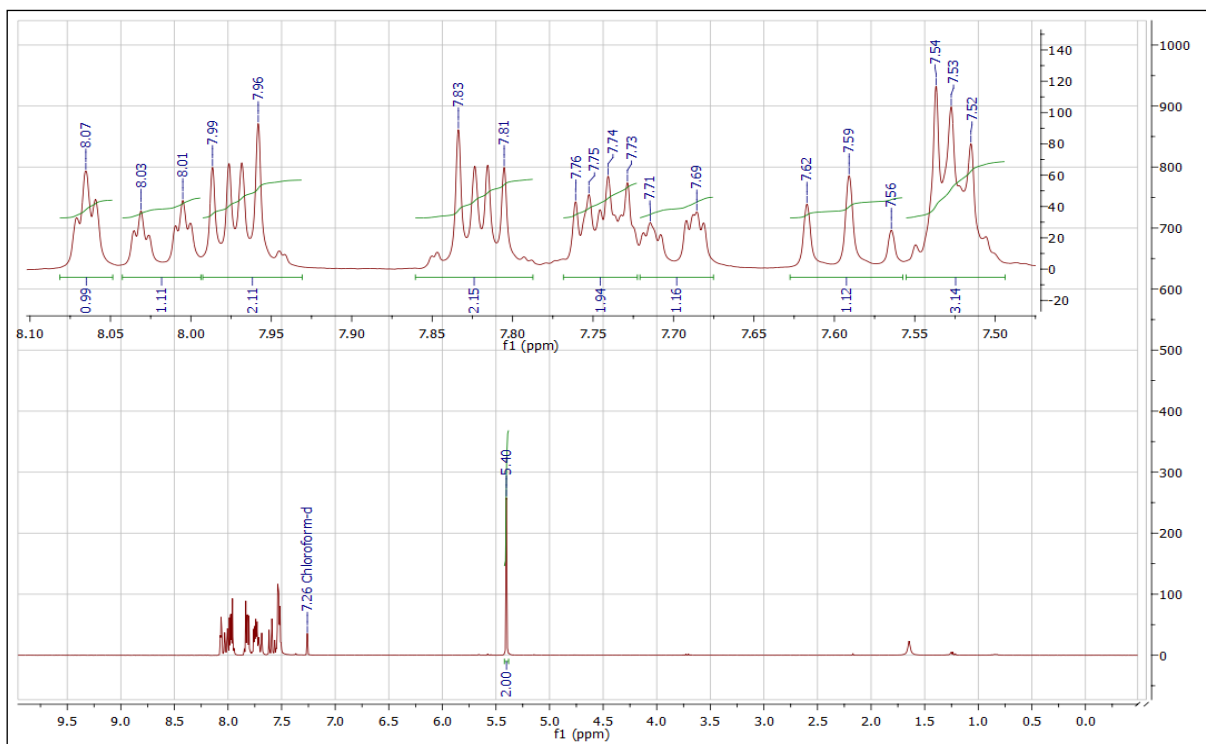
• Composto final (**24b**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,83-7,81 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,99-7,96 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  8,07 (posição 10; 1H; t;  $J_{\text{meta}} = 1,8$  Hz);  $\delta$  8,03-8,01 (posição 12; 1H; dt;  $J_{\text{orto}} = 7,8$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,3$  Hz);  $\delta$  7,62-7,56 (posição 13; 1H; t;  $J_{\text{orto}} = 7,9$  Hz);  $\delta$  7,54-7,52 (posição 14, 21 e 23; 3H; m);  $\delta$  5,40 (posição 16; 2H; s);  $\delta$  7,76-7,73 (posições 20 e 24; 2H; m);  $\delta$  7,71-7,69 (posição 22; 1H; m).

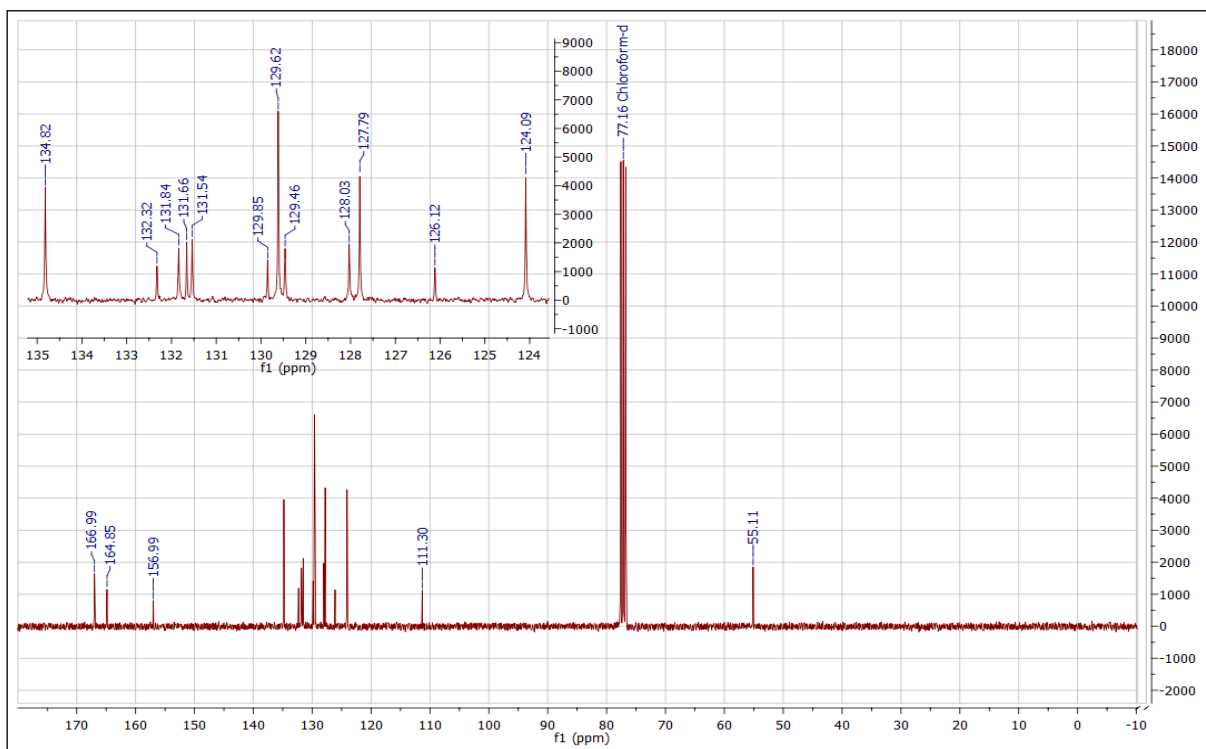
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,82 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,09 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  132,32 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  166,99 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  131,84 (posição 9; 1C);  $\delta$  128,03 (posição 10; 1C);  $\delta$  131,54 (posição 11; 1C);  $\delta$  129,62 (posições 12; 21 e 23; 3C);  $\delta$  129,465 (posição 13; 1C);  $\delta$  129,85 ppm (posição 14; 1C);  $\delta$  164,85 (posição 15; 1C);  $\delta$  55,11 ppm (posição 16; 1C);  $\delta$  111,30 ppm (posição 17; 1C);  $\delta$  156,99 ppm (posição 18; 1C);  $\delta$  126,12 ppm (posição 19; 1C);  $\delta$  127,79 ppm (posições 20 e 24; 2C);  $\delta$  131,66 ppm (posição 22; 1C).

**Figura 29** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**24b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

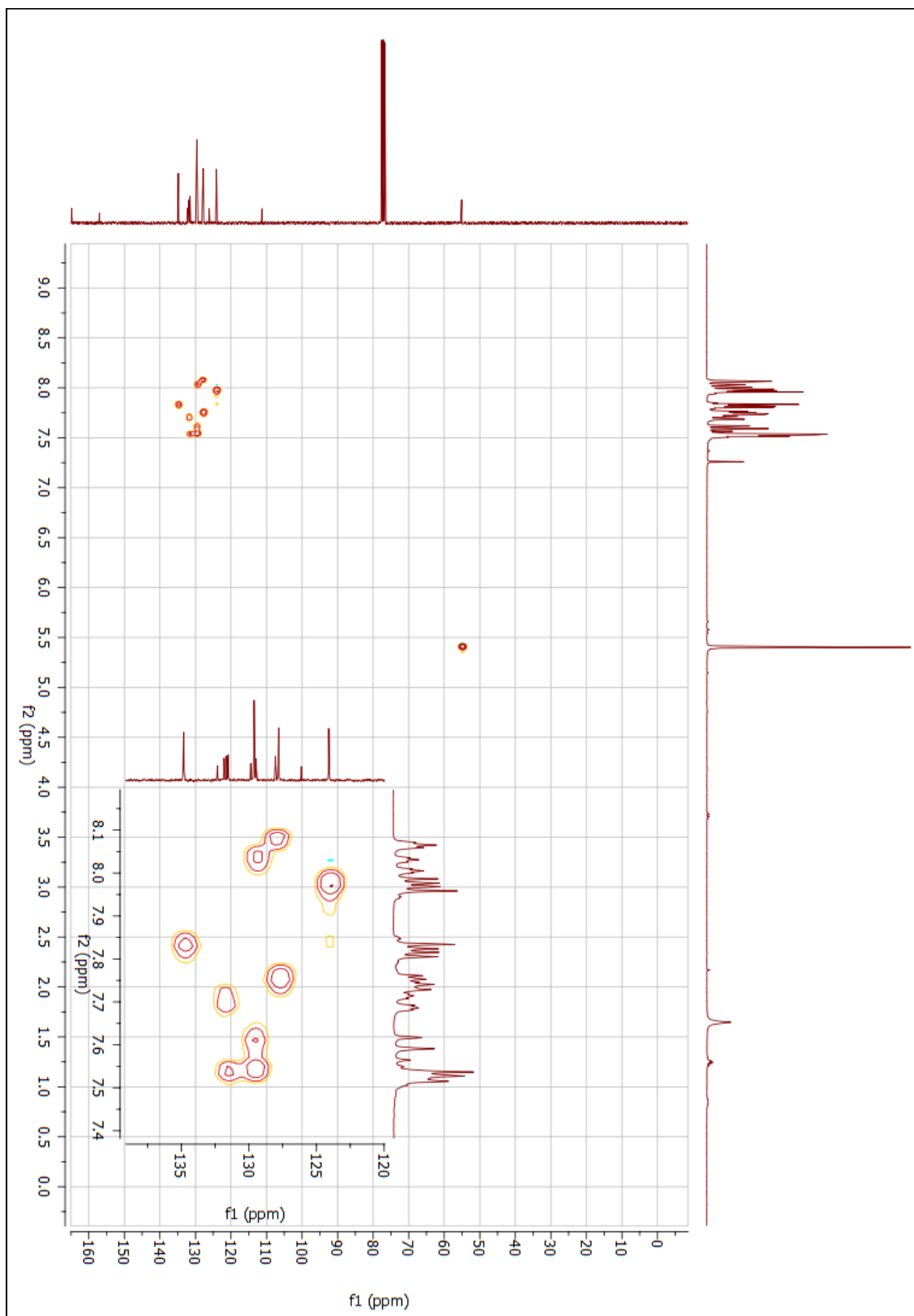


Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 30** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**24b**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



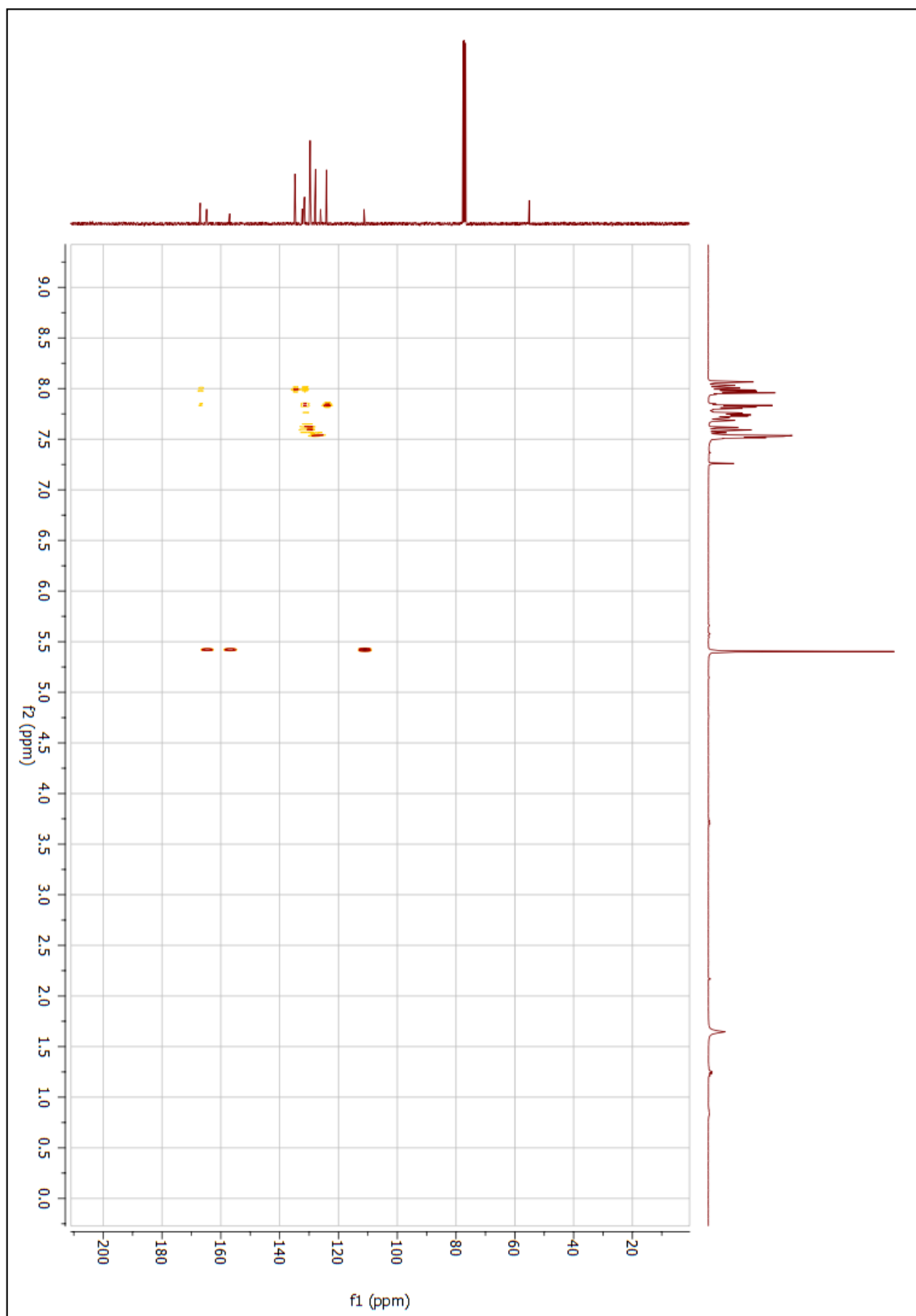
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 31** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**24b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: dados da pesquisa.

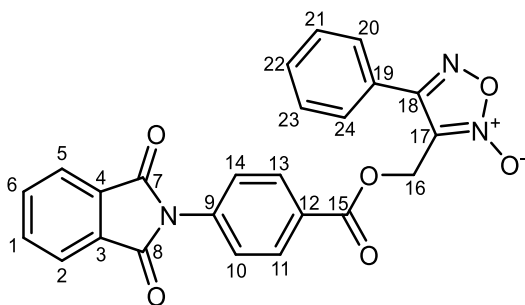


**Figura 32** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**24b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

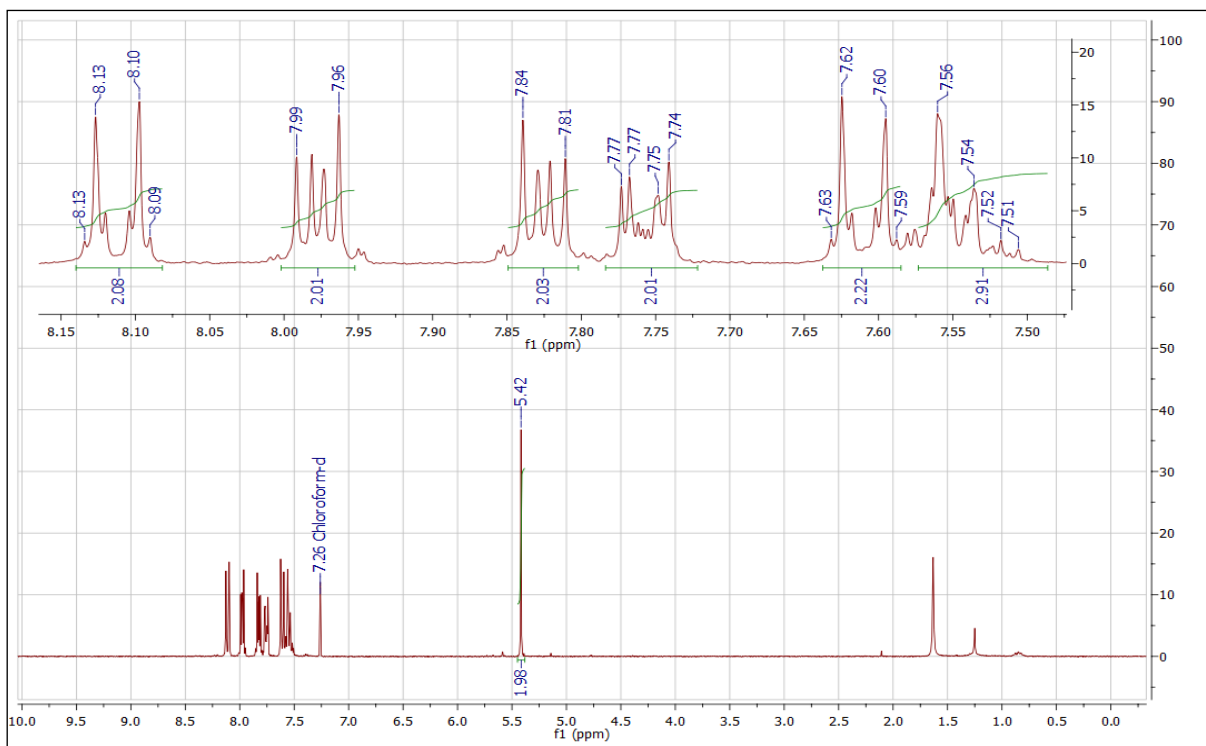
- Composto final (**24c**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,84-7,81 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,99-7,96 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  7,63-7,59 (posições 10 e 14; 2H; dt;  $J_{\text{orto}}=8,8$  Hz /  $J_{\text{meta}}=2,2$  Hz);  $\delta$  8,13-8,09 (posições 11 e 13; 2H; dt;  $J_{\text{orto}}=8,8$  Hz /  $J_{\text{meta}}=2,2$  Hz);  $\delta$  5,42 (posição 16; 2H; s);  $\delta$  7,77-7,74 (posições 20 e 24; 2H; m);  $\delta$  7,56-7,71 (posições 21, 22 e 23; 3H; m).

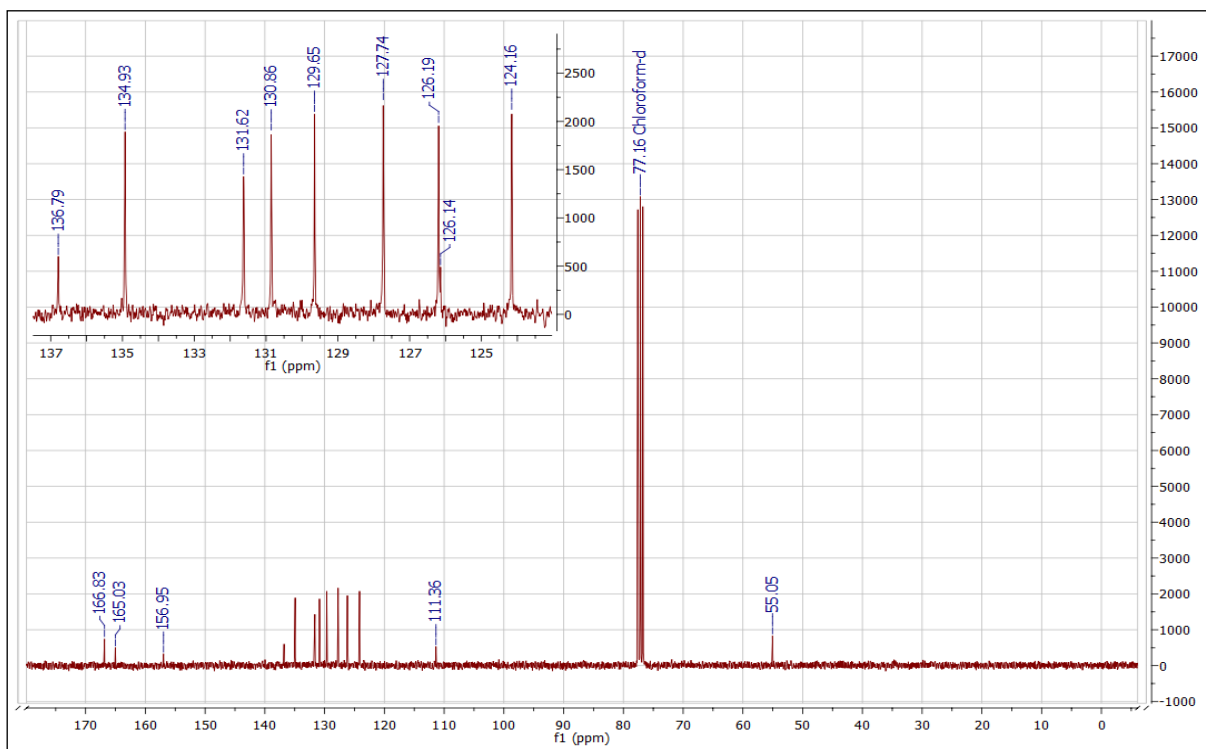
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,93 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,16 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,62 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  166,83 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  136,79 (posição 9; 1C);  $\delta$  126,19 (posição 10 e 14; 2C);  $\delta$  130,86 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  165,03 (posição 15; 1C);  $\delta$  55,05 (posição 16; 1C);  $\delta$  111,36 (posição 17; 1C);  $\delta$  156,95 (posição 18; 1C);  $\delta$  126,14 (posição 19; 1C);  $\delta$  127,74 (posições 20 e 24; 2C);  $\delta$  131,62 (posição 22; 1C);  $\delta$  129,65 (posições 21 e 23; 2C).

**Figura 33** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**24c**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



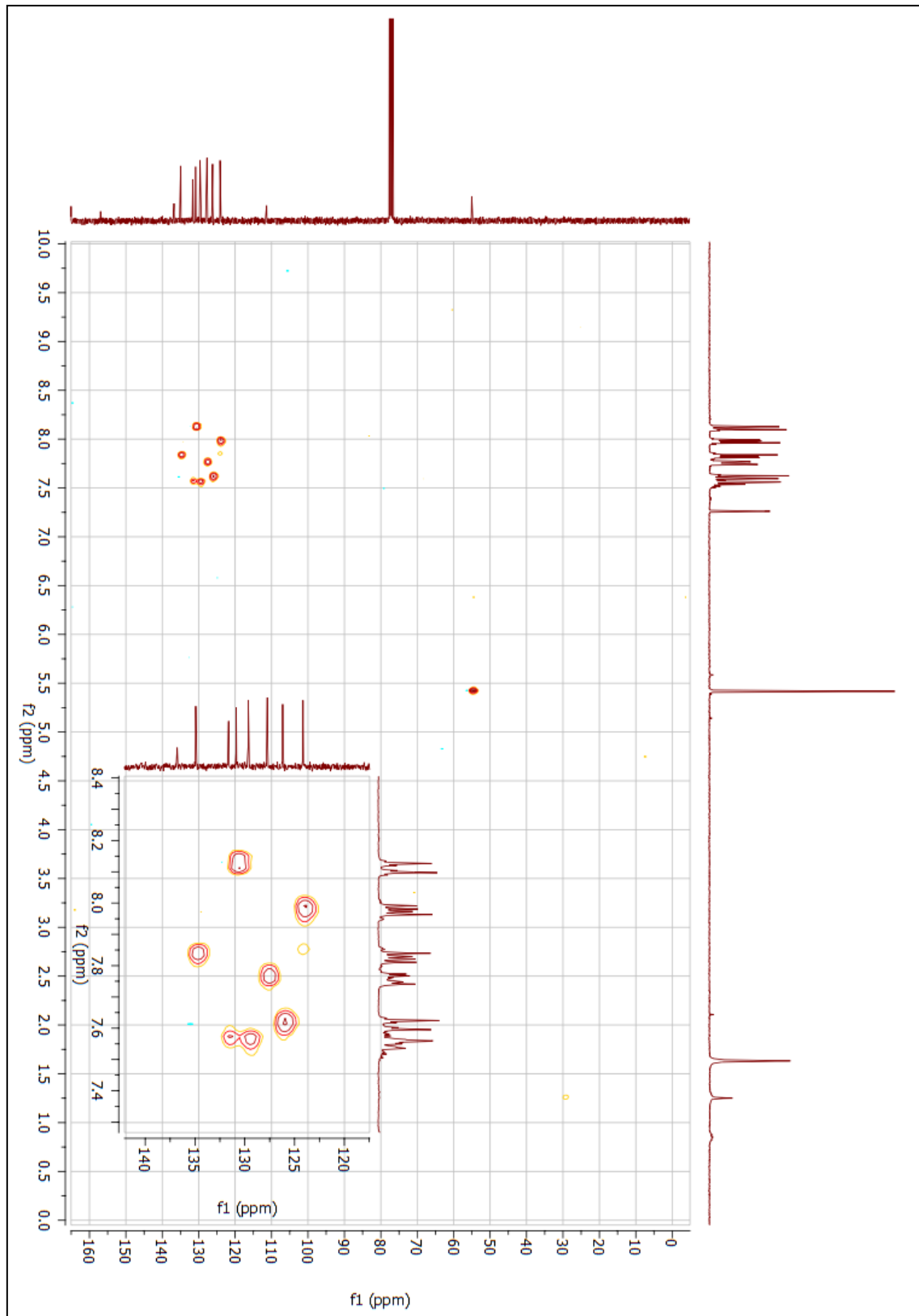
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 34** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**24c**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



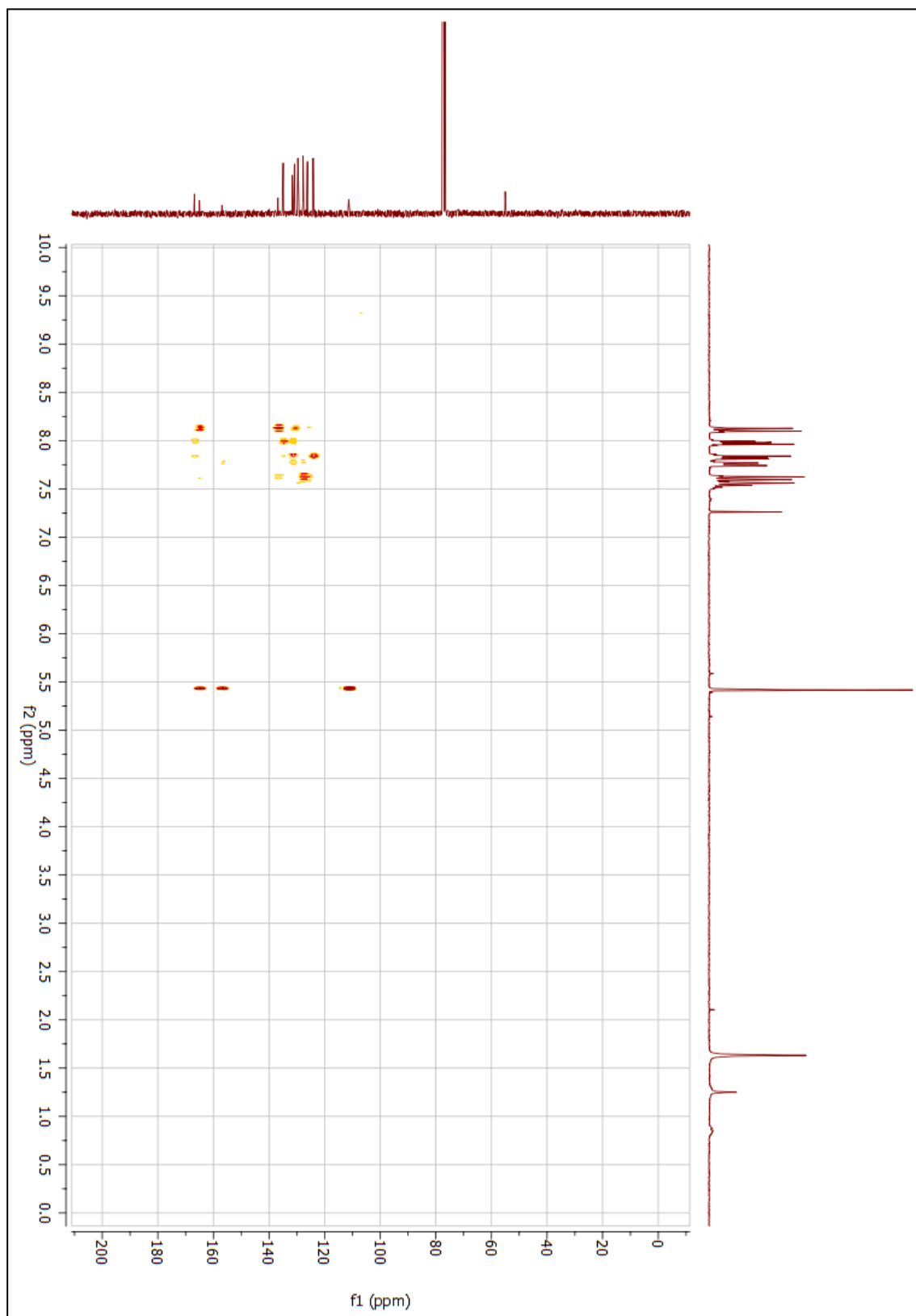
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 35** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**24c**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

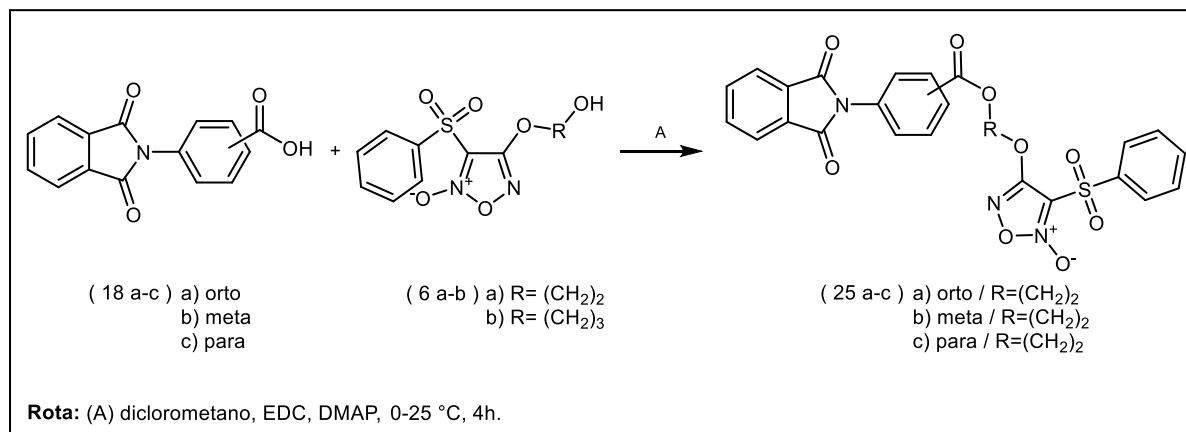
**Figura 36** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**24c**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

## 1.18 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (25a-c)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,4 g (1,5 mmol) do intermediário ftalimídico (**18a-c**) em 15 mL de diclorometano anidro. Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se 0,39 g (1,5 mmol) do intermediário furoxânico (**6a**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), em agitação vigorosa e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (coluna 5,0 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [5 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60 μm)] e fase móvel hexano:acetato de etila (60:40, v/v) em modo isocrático. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 10 (MM: 535,48 g/mol; C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S).

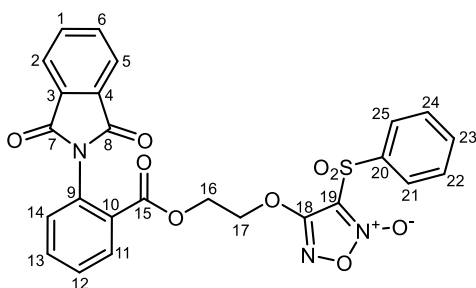
**Tabela 10** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (25a-c).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>25a</b>	41	140-146	Sólido amorfo de coloração amarelada
<b>25b</b>	82	92-100	Sólido amorfo de coloração branca
<b>25c</b>	67	156-159	Sólido amorfo de coloração amarelada

**Fonte:** dados da pesquisa.

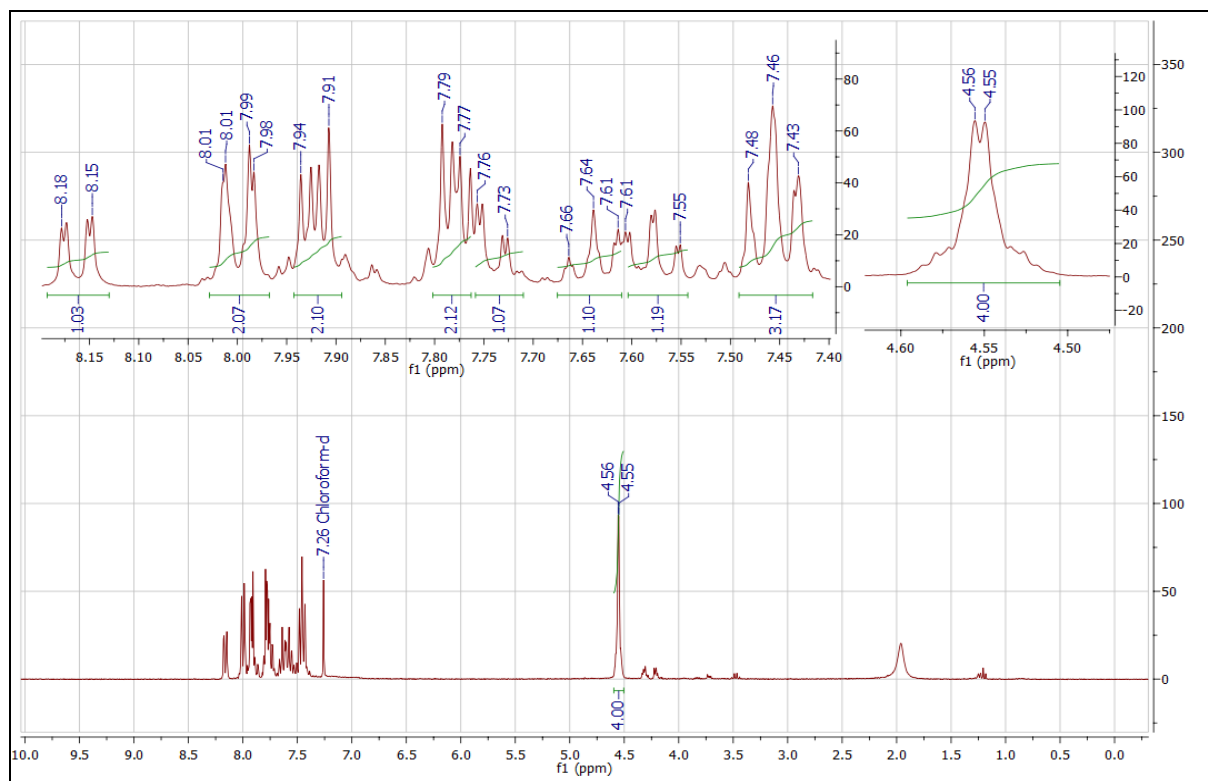
Caracterização estrutural:

- Composto final (25a):

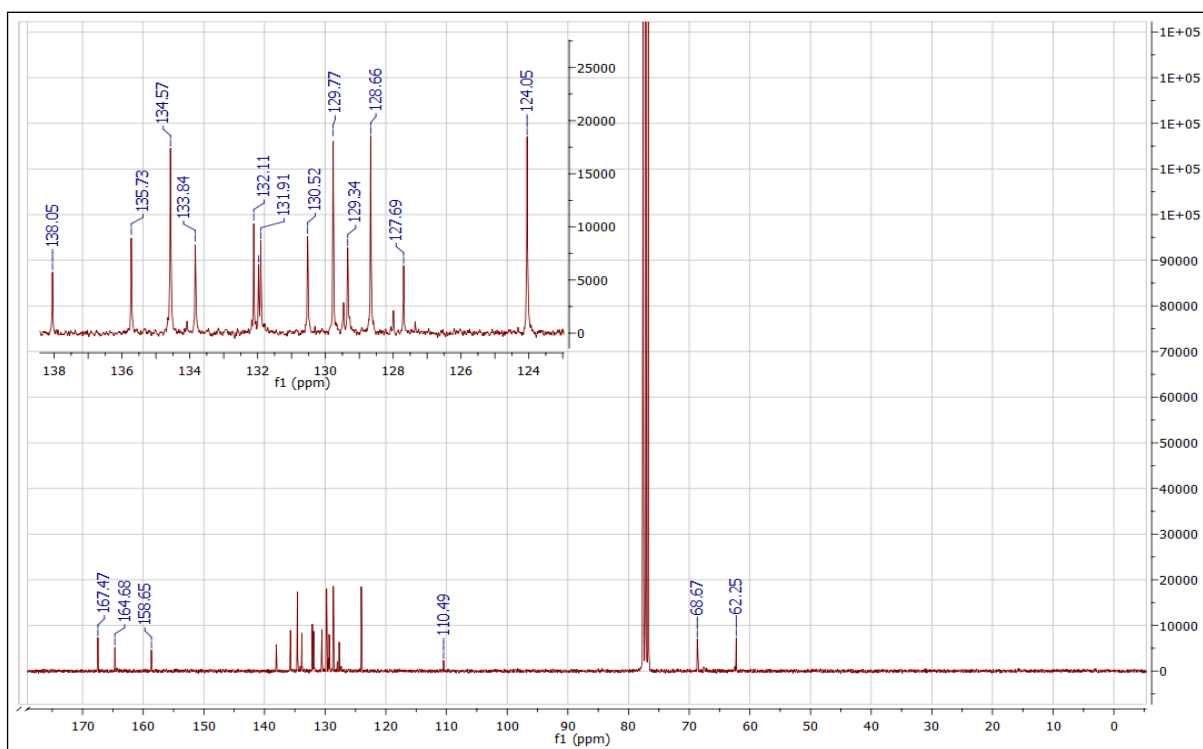


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,79-7,77 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,94-7,91 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  8,18-8,15 (posição 11; 1H; dd;  $J_{\text{orto}}=7,9$  Hz /  $J_{\text{meta}}=1,5$  Hz);  $\delta$  7,48-7,43 (posições 12, 22 e 24; 3H; m);  $\delta$  7,61-7,55 (posição 13; 1H; td;  $J_{\text{orto}}=7,7$  Hz /  $J_{\text{meta}}=1,3$  Hz);  $\delta$  7,76-7,73 (posição 14; 1H; dd;  $J_{\text{orto}}=7,7$  Hz /  $J_{\text{meta}}=1,6$  Hz);  $\delta$  4,56-4,55 (posições 16 e 17; 4H; m);  $\delta$  8,01-7,98 (posições 21 e 25; 2H; m);  $\delta$  7,66-7,61 (posição 23; 1H; tt;  $J_{\text{orto}}=7,5$  Hz /  $J_{\text{meta}}=1,1$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,57 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,05 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,91 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  167,47 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  130,52 (posição 9; 1C);  $\delta$  127,69 (posição 10; 1C);  $\delta$  132,11 (posição 11; 1C);  $\delta$  129,41 (posição 12; 1C);  $\delta$  129,34 (posição 13; 1C);  $\delta$  133,84 (posição 14; 1C);  $\delta$  164,68 (posição 15; 1C);  $\delta$  62,25 (posição 16; 1C);  $\delta$  68,67 (posição 17; 1C);  $\delta$  158,65 (posição 18; 1C);  $\delta$  110,49 (posição 19; 1C);  $\delta$  138,05 (posição 20; 1C);  $\delta$  128,66 (posições 21 e 25; 2C);  $\delta$  129,77 (posições 22 e 24; 2C);  $\delta$  135,73 (posição 23; 1C).

**Figura 37** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**25a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

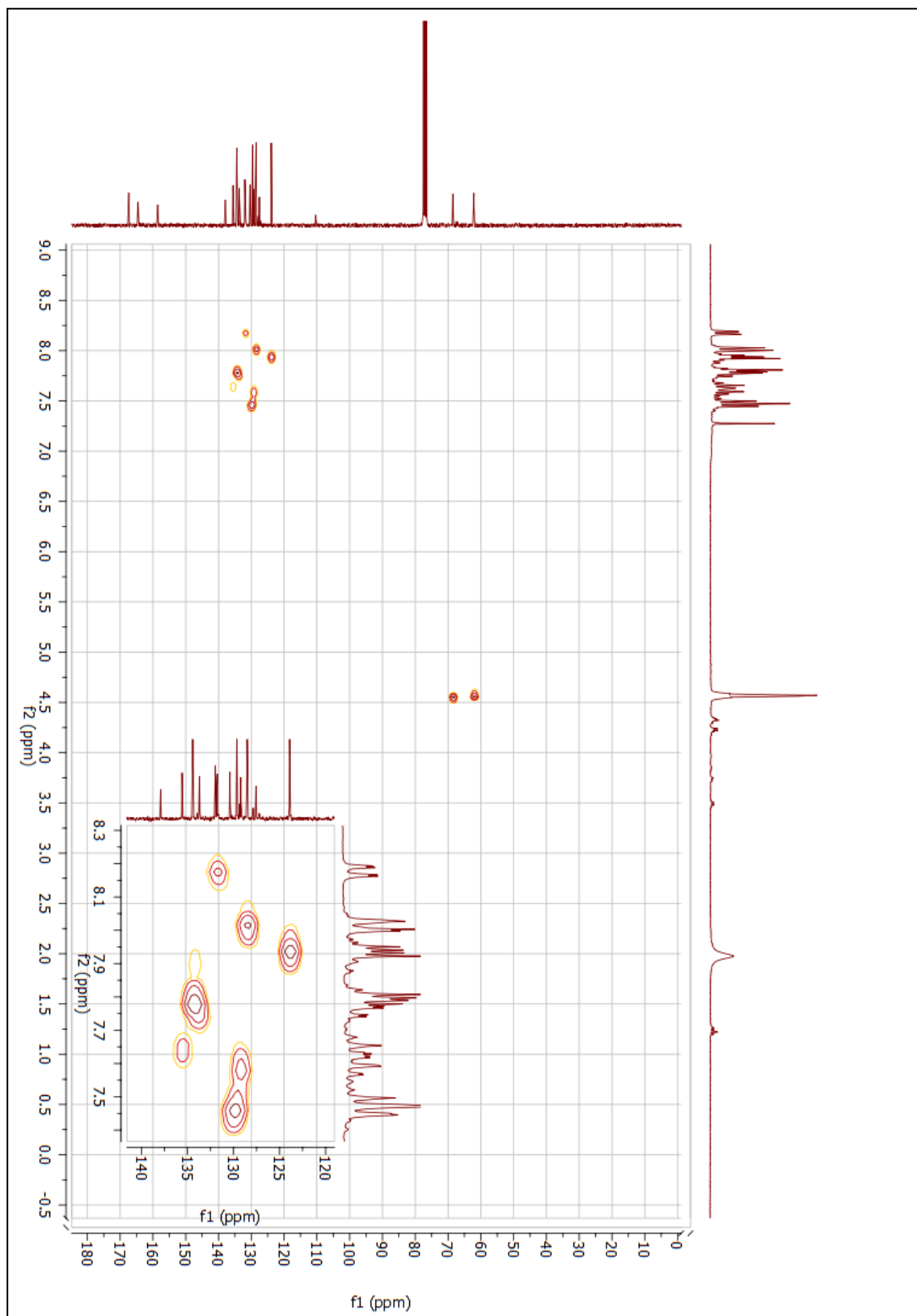
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 38** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**25a**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

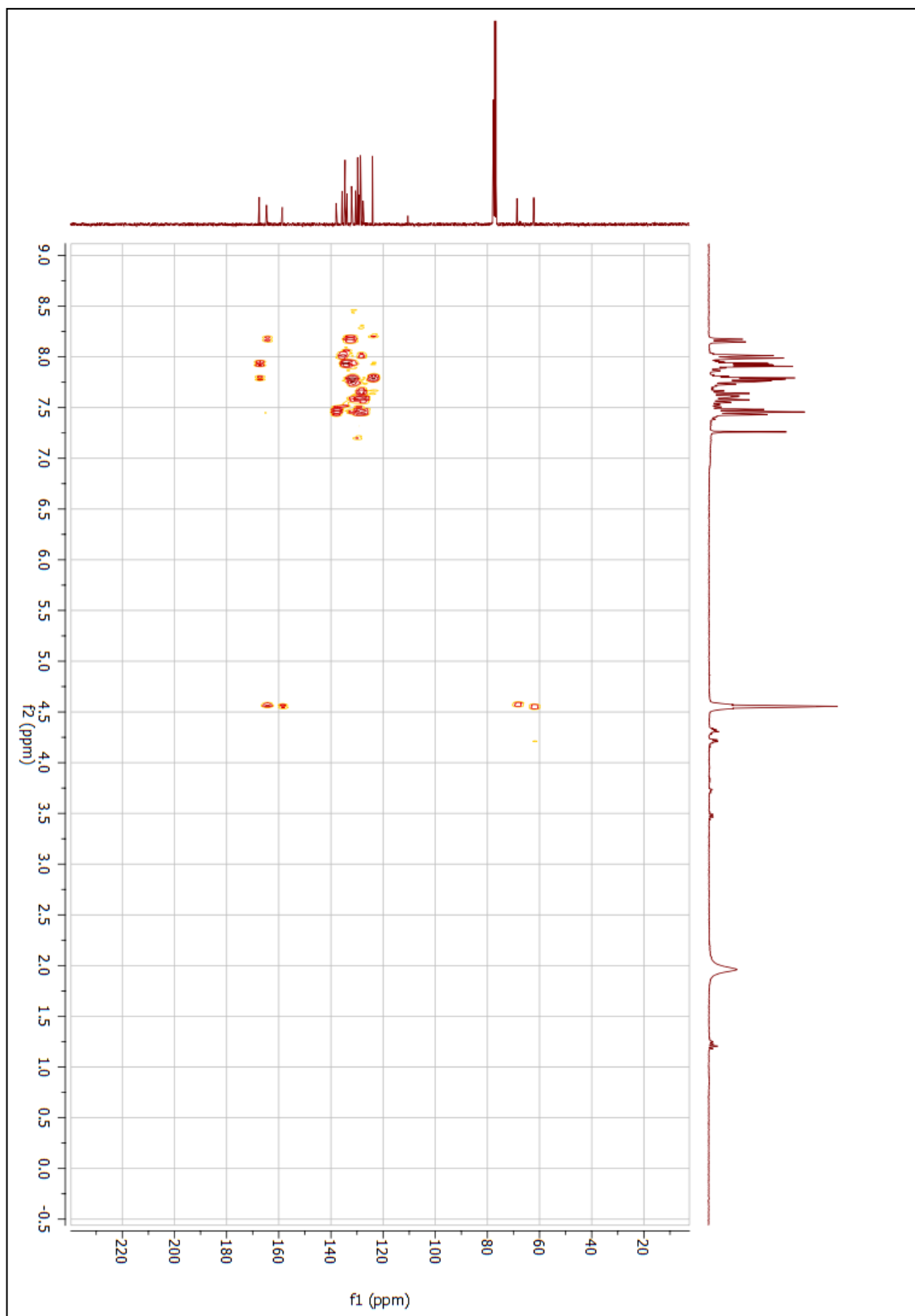


**Figura 39** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**25a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



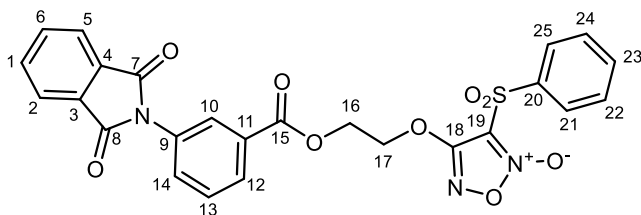
**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 40** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**25a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



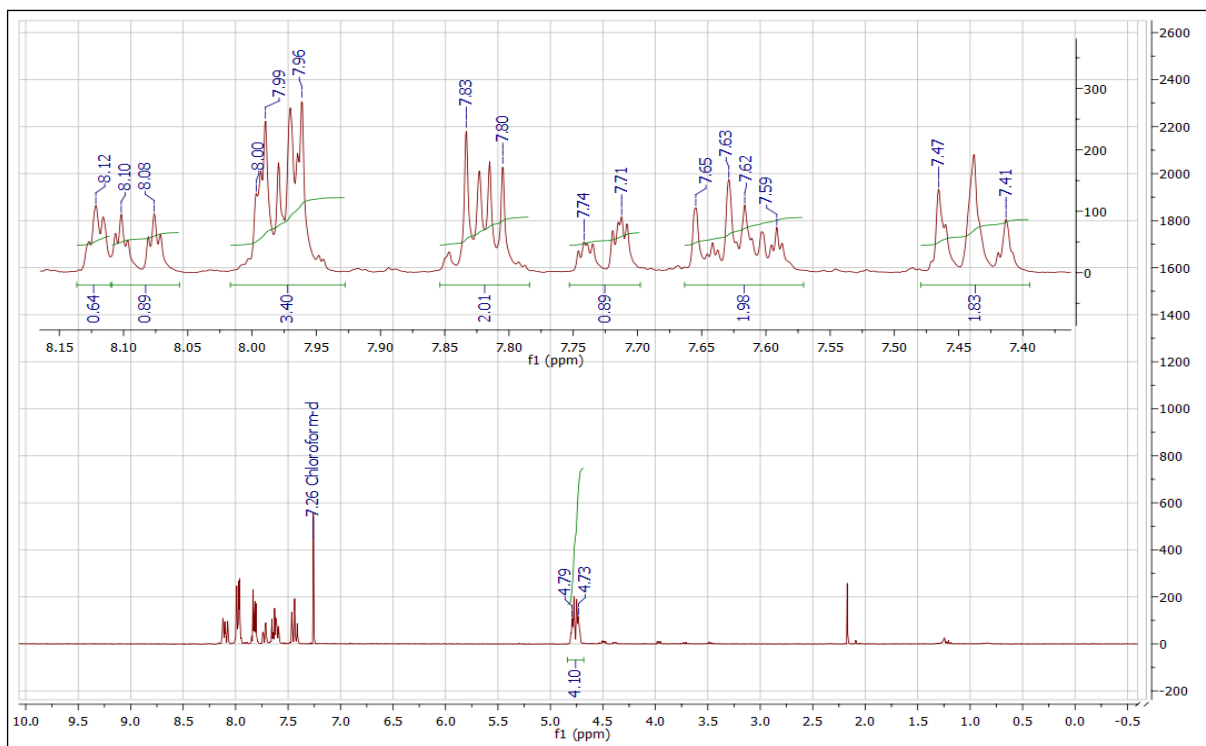
**Fonte:** dados da pesquisa.

• Composto final (**25b**):

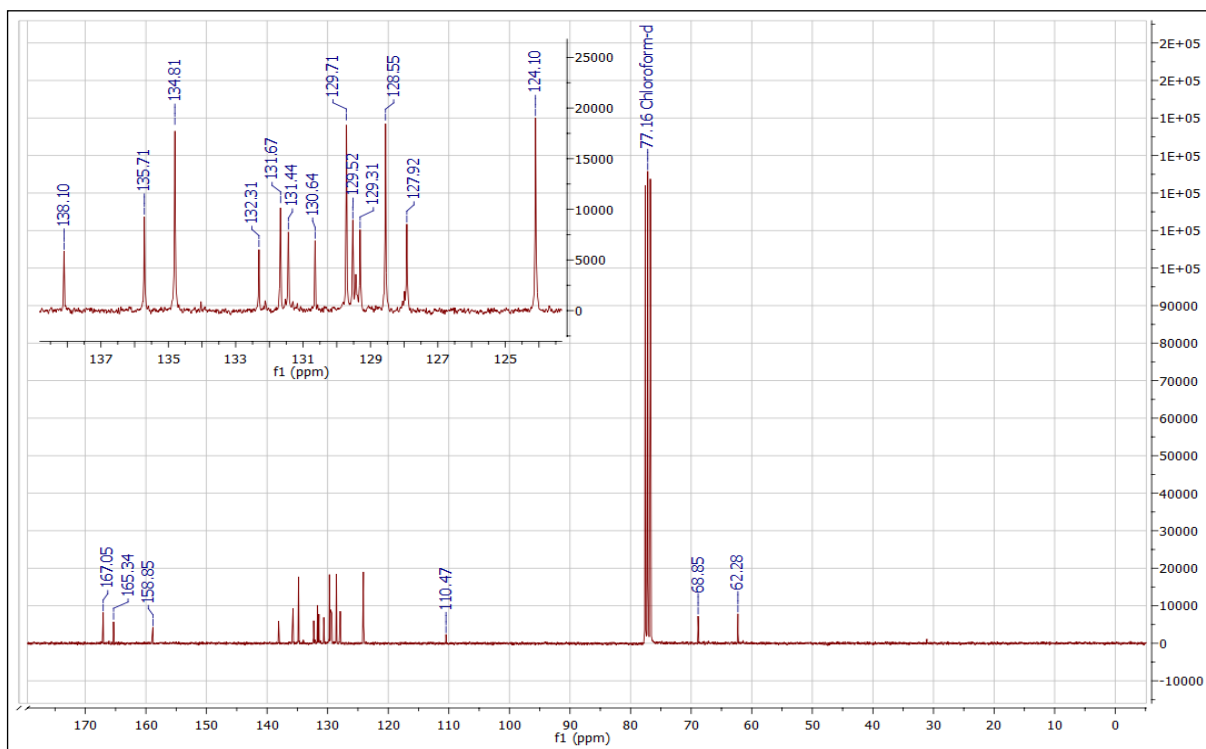


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,83-7,80 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,99-7,96 (posições 2, 5, 21 e 25; 4H; m);  $\delta$  8,12 (posição 10; 1H; t;  $J_{meta}= 1,6$  Hz);  $\delta$  8,10-8,08 (posição 12; 1H; dt;  $J_{orto}= 7,7$  Hz /  $J_{meta}= 1,4$  Hz);  $\delta$  7,65-7,59 (posição 13; 1H; m);  $\delta$  7,74-7,71 (posição 14; 1H; m);  $\delta$  4,79-4,73 (posições 16 e 17; 4H; m);  $\delta$  7,47-7,41 (posições 22 e 24; 2H; m);  $\delta$  7,65-7,59 (posição 23; 1H; m).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,81 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,10 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,67 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  167,05 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  130,64 (posição 9; 1C);  $\delta$  127,92 (posição 10; 1C);  $\delta$  132,31 (posição 11; 1C);  $\delta$  129,31 (posição 12; 1C);  $\delta$  129,52 (posição 13; 1C);  $\delta$  131,44 (posição 14; 1C);  $\delta$  165,34 (posição 15; 1C);  $\delta$  62,28 (posição 16; 1C);  $\delta$  68,85 (posição 17; 1C);  $\delta$  158,85 (posição 18; 1C);  $\delta$  110,47 (posição 19; 1C);  $\delta$  138,10 (posição 20; 1C);  $\delta$  128,55 (posições 21 e 25; 2C);  $\delta$  129,71 (posições 22 e 24; 2C);  $\delta$  135,71 (posição 23; 1C).

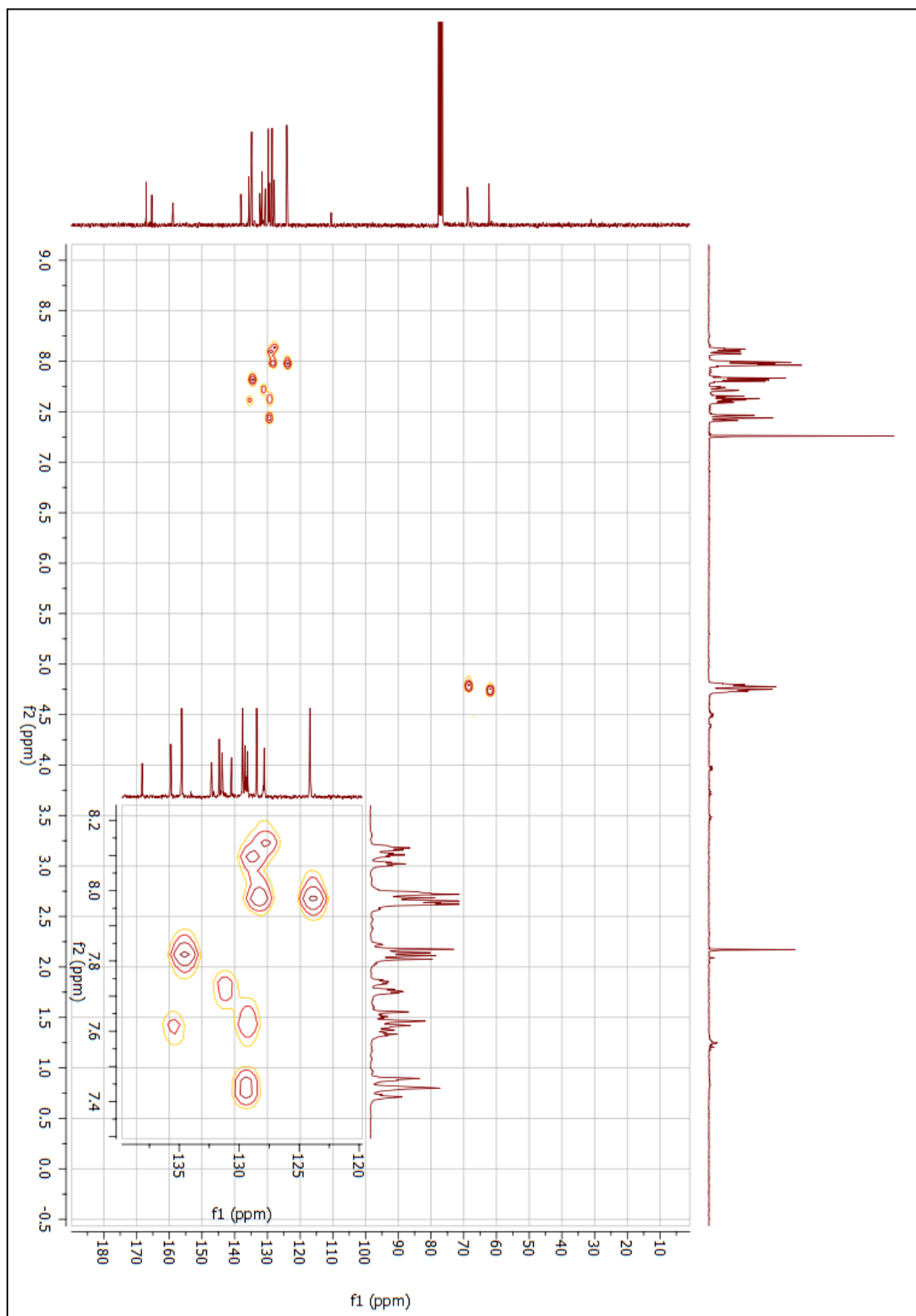
**Figura 41** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**25b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 42** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**25b**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

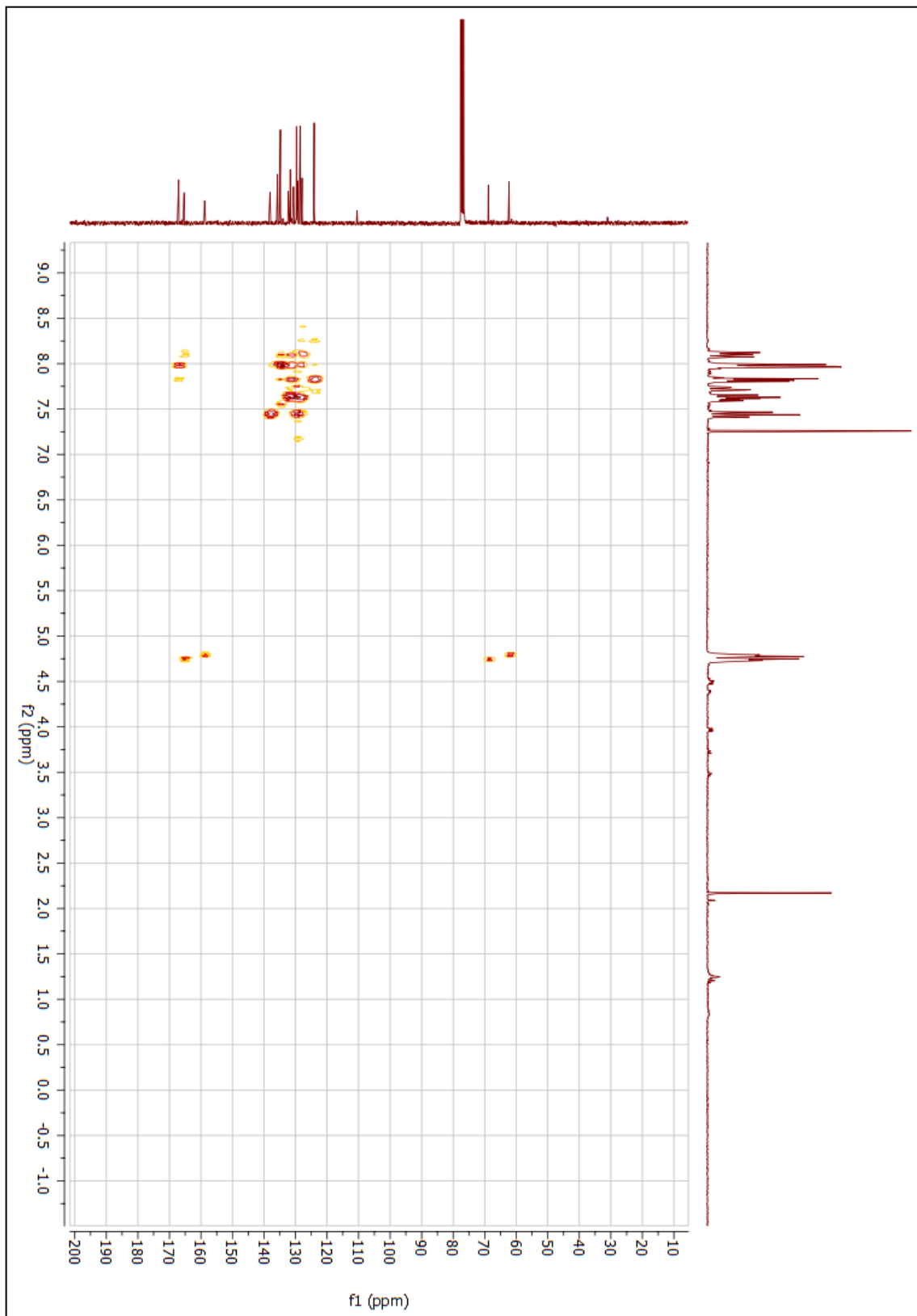
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 43** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**25b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



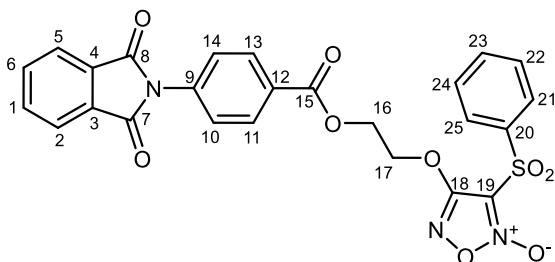
**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 44** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**25b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



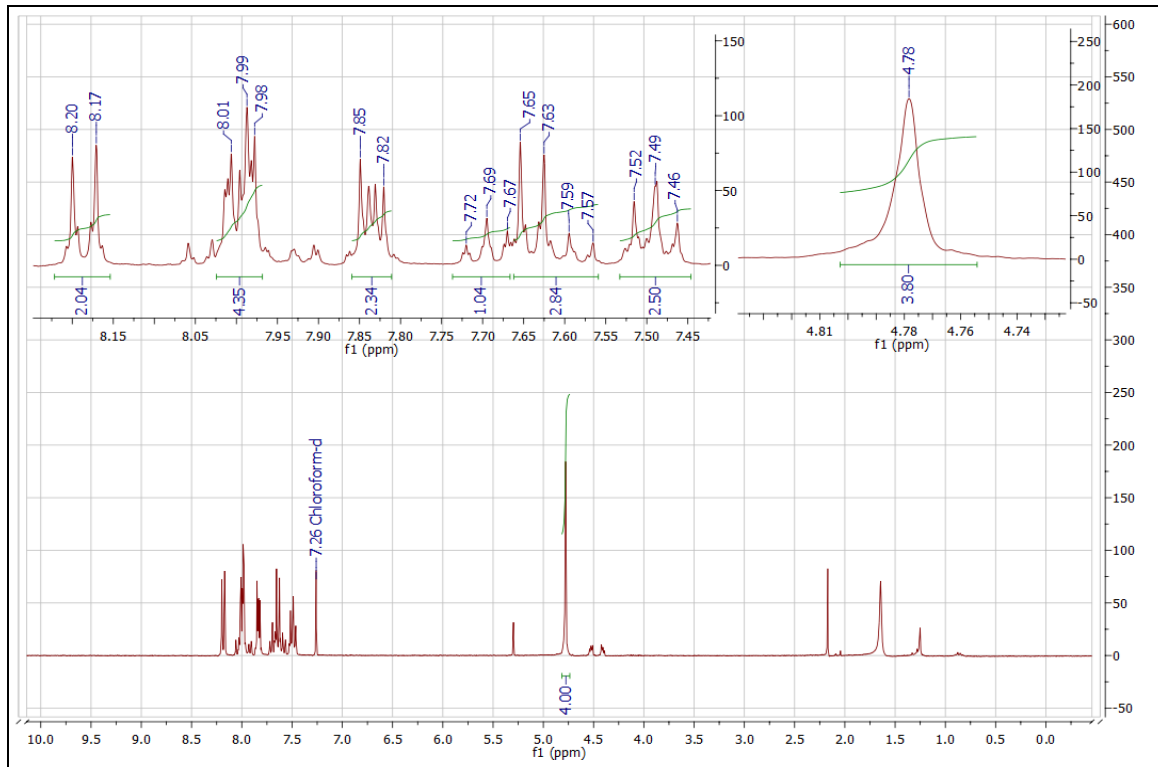
**Fonte:** dados da pesquisa.

- Composto final (**25c**):

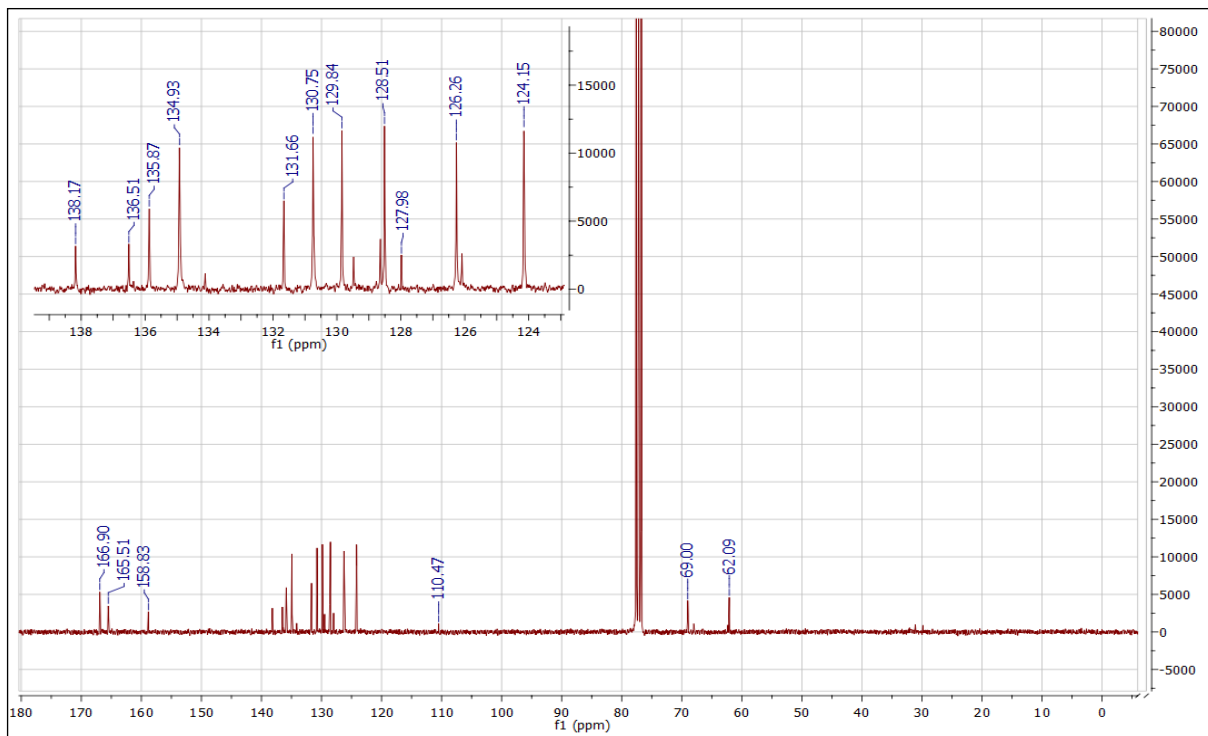


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,85-7,82 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  8,01-7,98 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  7,65-7,57 (posições 10 e 14; 2H; m);  $\delta$  8,20-8,17 (posições 11 e 13; 2H; dt;  $J_{\text{orto}} = 8,8$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 2,0$  Hz);  $\delta$  4,78 (posições 16 e 17; 4H; s);  $\delta$  8,01-7,98 (posições 21 e 25; 2H; m);  $\delta$  7,52-7,46 (posições 22 e 24; 2H; m);  $\delta$  7,72-7,67 (posição 23; 1H; tt;  $J_{\text{orto}} = 7,5$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,2$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,93 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,15 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,66 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  166,90 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  136,51 (posição 9; 1C);  $\delta$  126,26 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  130,75 (posições 11 e 13; 1C);  $\delta$  127,98 (posição 12; 1C);  $\delta$  165,51 (posição 15; 1C);  $\delta$  62,09 (posição 16; 1C);  $\delta$  69,00 (posição 17; 1C);  $\delta$  158,83 (posição 18; 1C);  $\delta$  110,47 (posição 19; 1C);  $\delta$  138,17 (posição 20; 1C);  $\delta$  128,51 (posições 21 e 25; 2C);  $\delta$  129,84 (posições 22 e 24; 2C);  $\delta$  135,87 (posição 23; 1C).

**Figura 45** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**25c**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

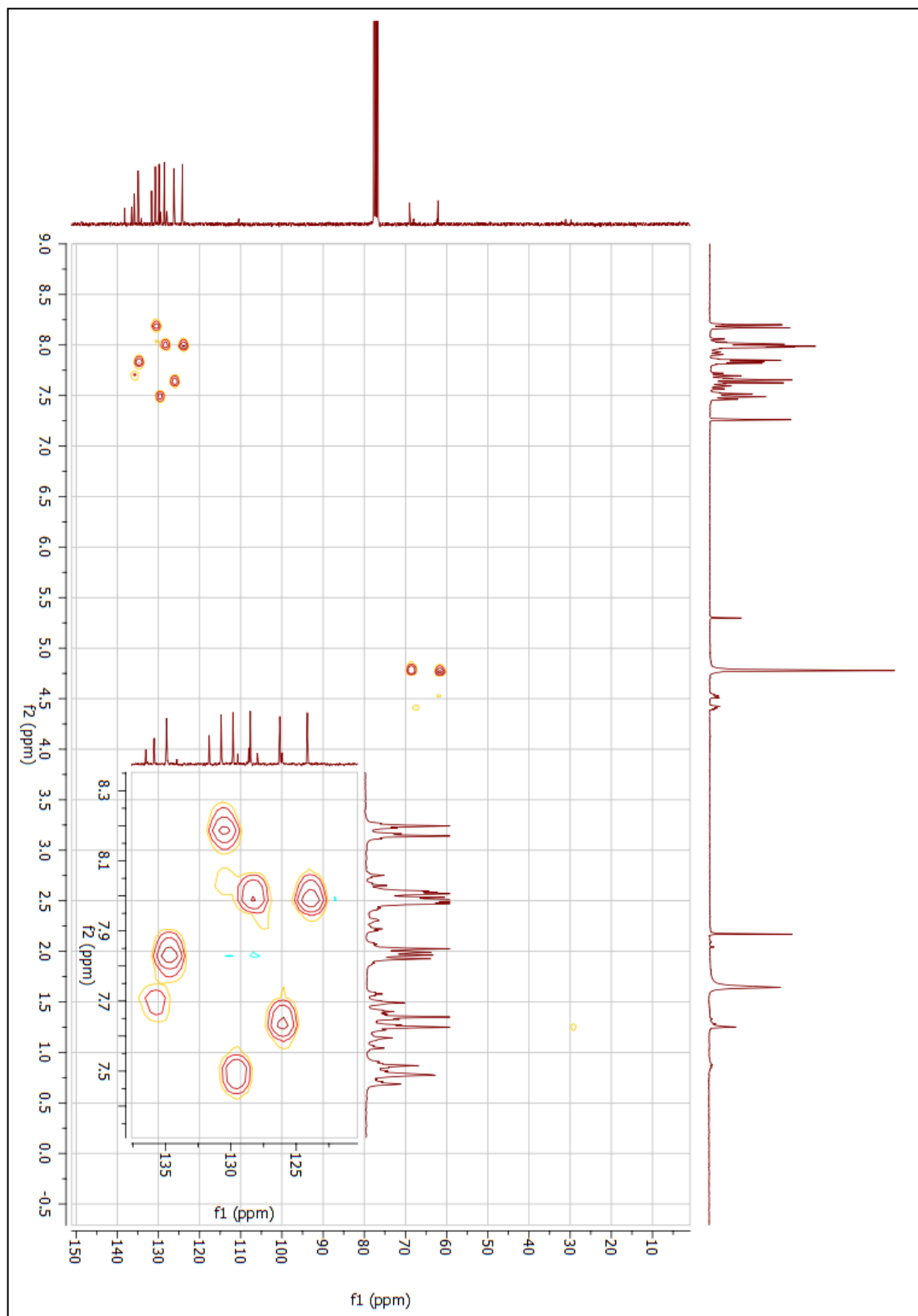
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 46** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**25c**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

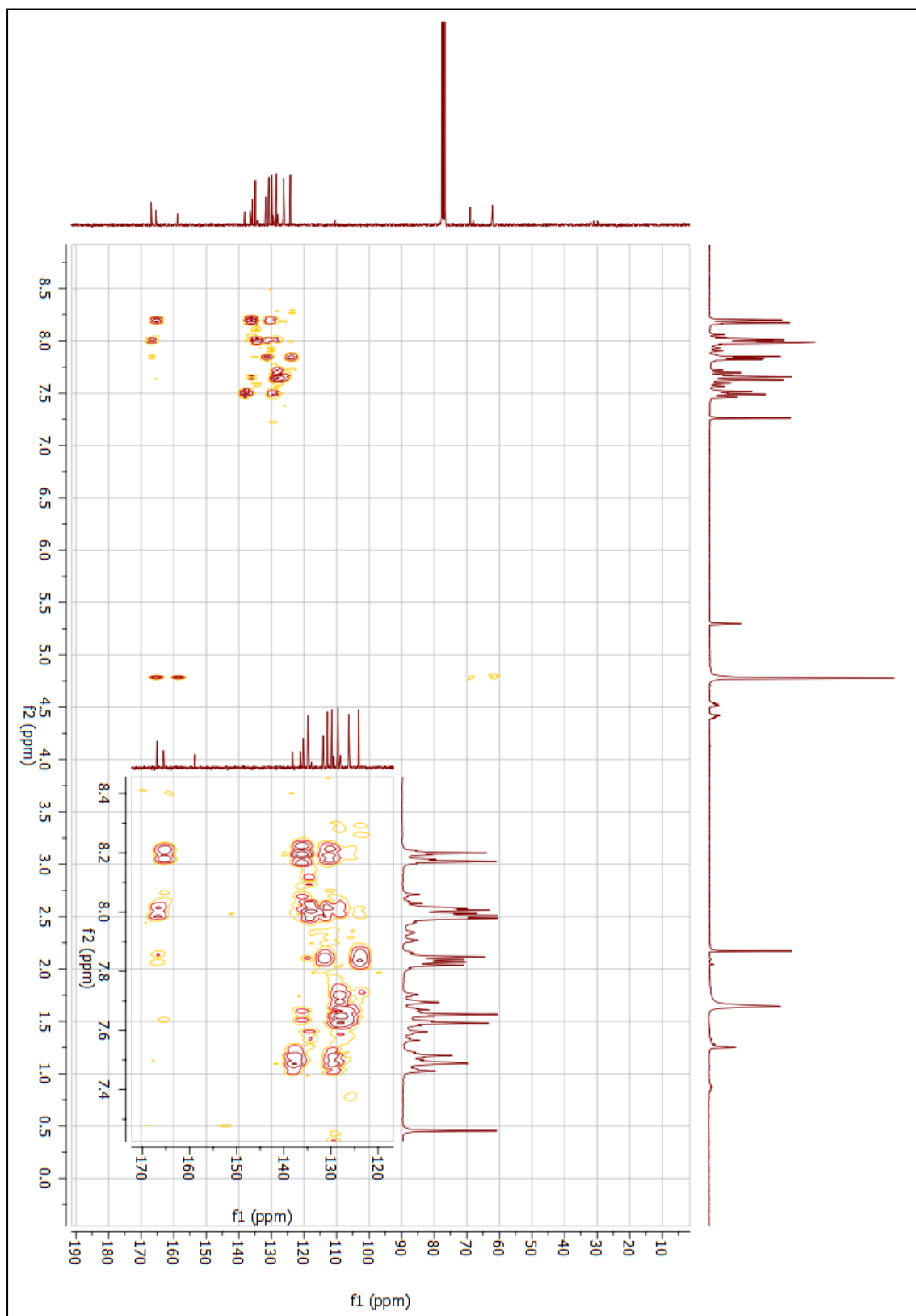
Fonte: dados da pesquisa.



**Figura 47** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**25c**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



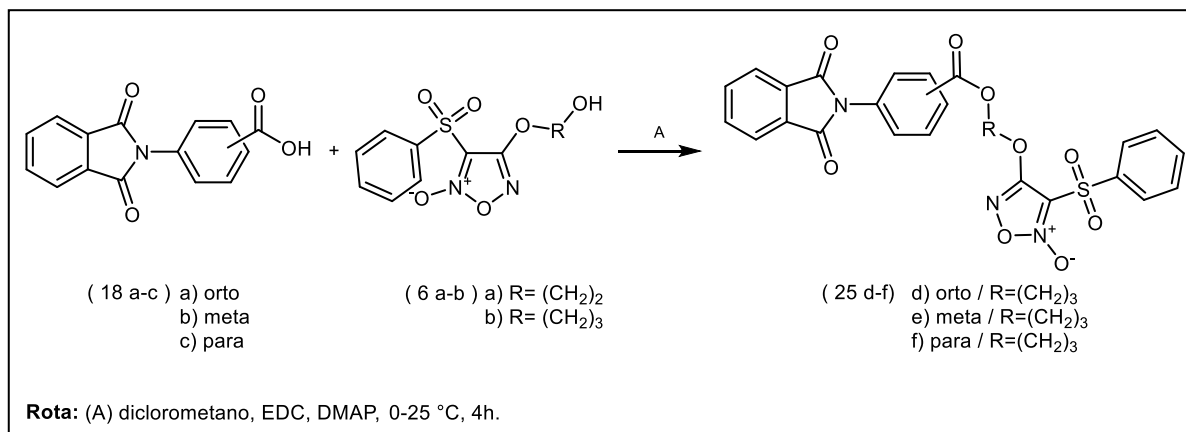
**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 48** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**25c**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Fonte:** dados da pesquisa.

## 1.19 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (25d-f)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,4 g (1,5 mmol) do intermediário ftalimídico (**18a-c**) em 15 mL de diclorometano (anidro). Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se e 0,43 (1,5 mmol) do derivado furoxânico (**6b**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), em agitação vigorosa e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (coluna 5,0 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [5 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60 μm)] e fase móvel hexano:acetato de etila (60:40, v/v) em modo isocrático. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 11 (MM: 549,51 g/mol; C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S).

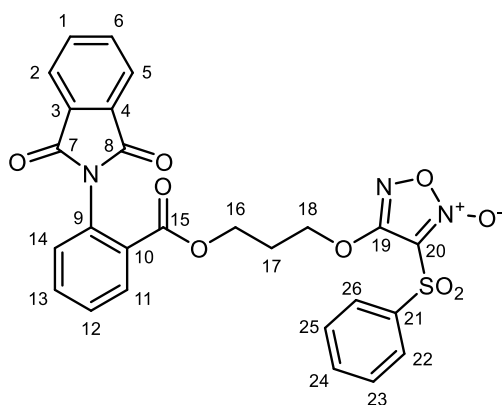
**Tabela 11** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**25d-f**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>25d</b>	24	114-117	Sólido amorfo de coloração branca
<b>25e</b>	24	79-85	Sólido amorfo de coloração branca
<b>25f</b>	41	176-180	Sólido amorfo de coloração branca

Fonte: dados da pesquisa.

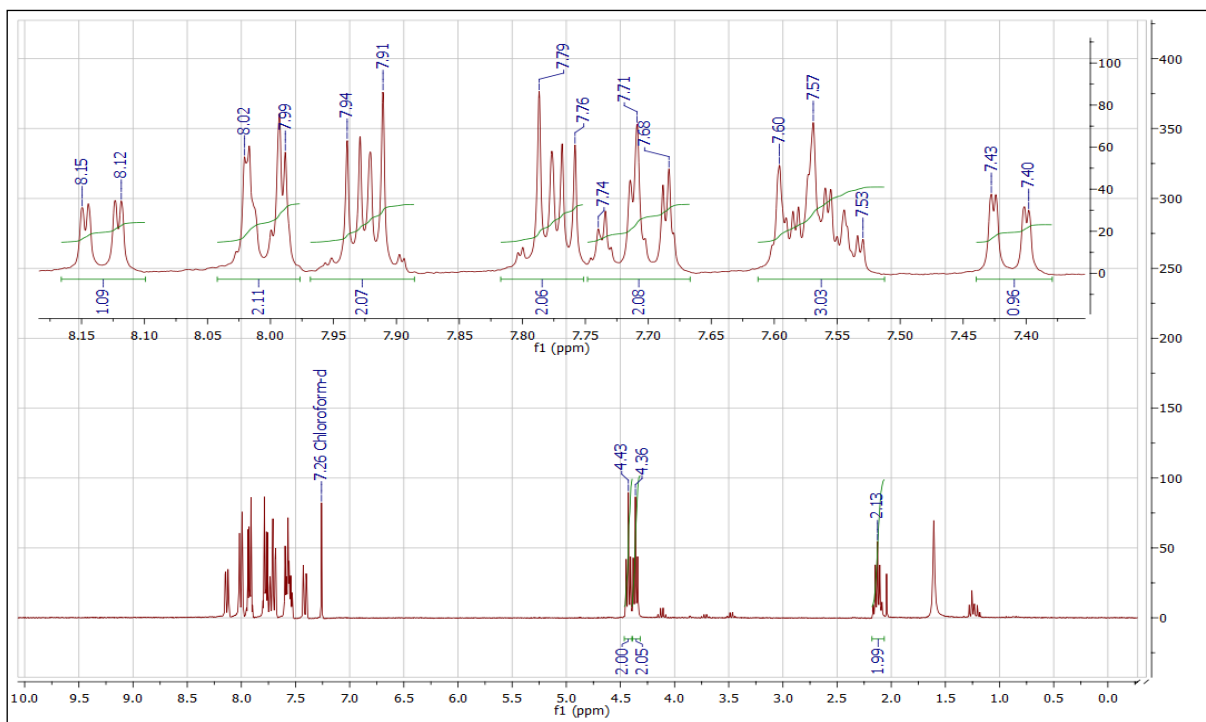
Caracterização estrutural:

- Composto final (**25d**):

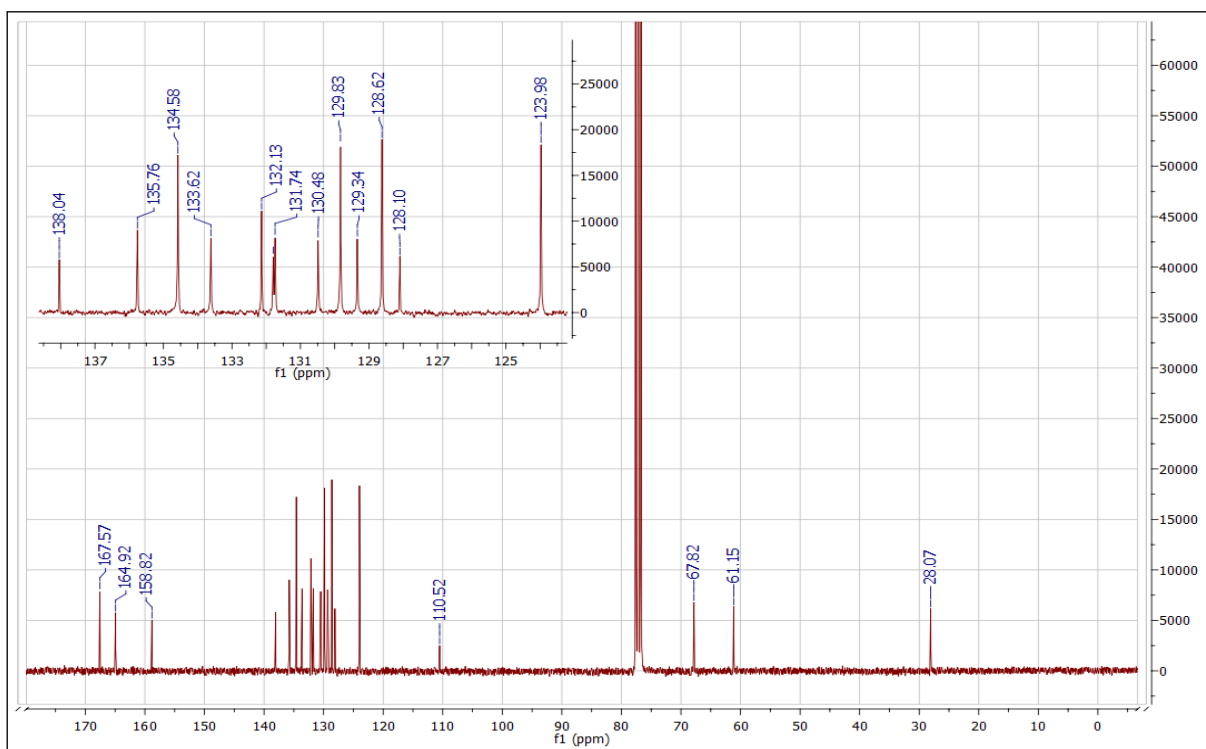


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,76-7,79 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,94-7,91 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  8,15-8,12 (posição 11; 1H; dd;  $J_{\text{orto}} = 7,9 \text{ Hz}$  /  $J_{\text{meta}} = 1,5 \text{ Hz}$ );  $\delta$  7,60-7,53 (posições 12, 23 e 25; 3H; m);  $\delta$  7,74-7,68 (posições 13 e 24; 2H; m);  $\delta$  7,43-7,40 (posição 14; 1H; dd;  $J_{\text{orto}} = 7,9 \text{ Hz}$  /  $J_{\text{meta}} = 1,1 \text{ Hz}$ );  $\delta$  4,45-4,41 (posição 16; 2H; t);  $\delta$  2,17-2,09 (posição 17; 2H; q);  $\delta$  4,38-4,34 (posição 18; 2H; t);  $\delta$  8,02-7,99 (posições 22 e 26; 2H; m).

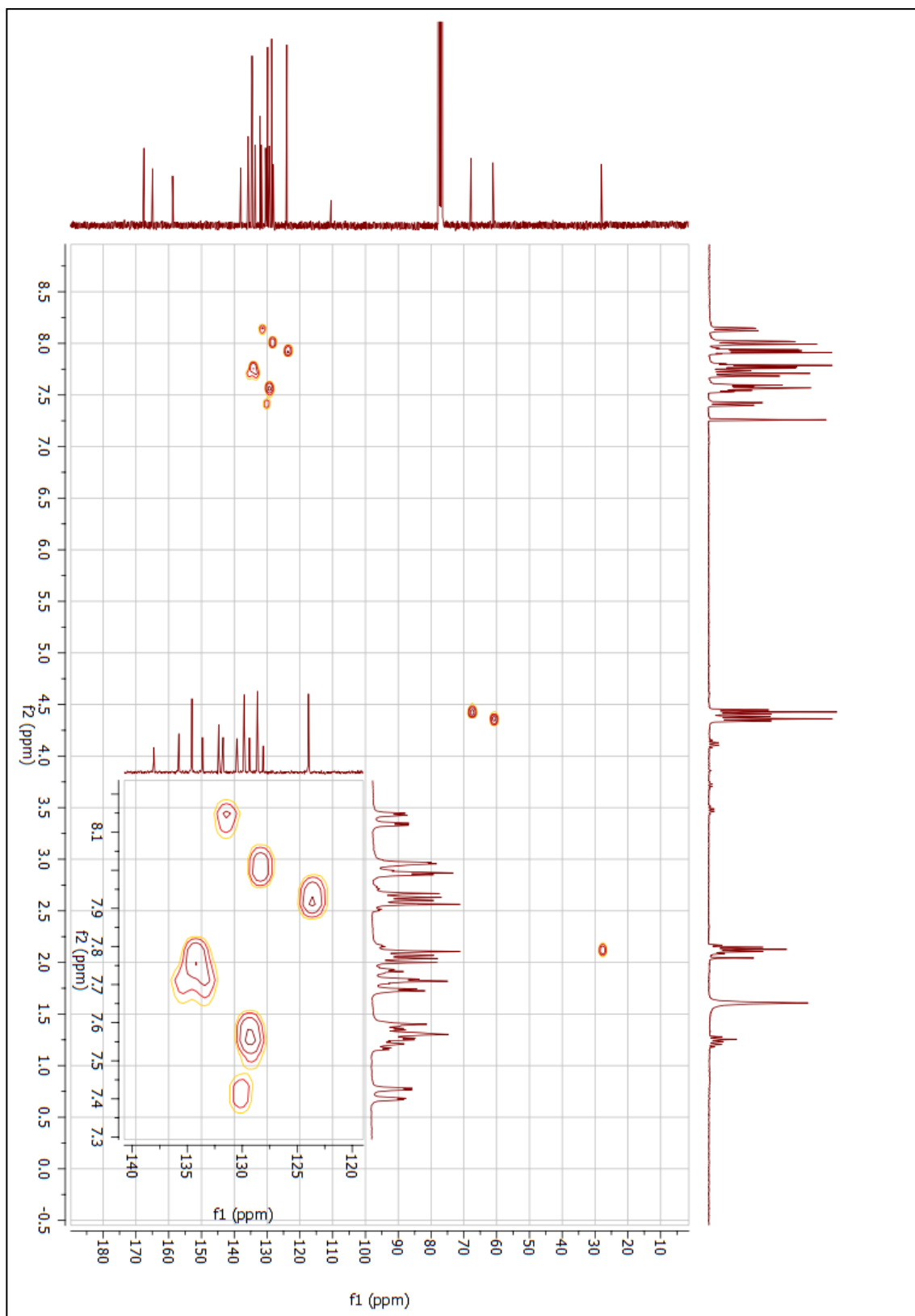
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,58 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  123,98 (posições 2 e 5; 2C).  $\delta$  132,13 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  167,57 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  131,80 (posição 9; 1C);  $\delta$  128,10 (posição 10; 1C);  $\delta$  131,74 (posição 11; 1C);  $\delta$  129,31 (posição 12; 1C);  $\delta$  133,62 (posição 13; 1C);  $\delta$  130,48 (posição 14; 1C);  $\delta$  164,92 (posição 15; 1C);  $\delta$  61,15 (posição 16; 1C);  $\delta$  28,07 (posição 17; 1C);  $\delta$  67,82 (posição 18; 1C);  $\delta$  158,82 (posição 19; 1C);  $\delta$  110,52 (posição 20; 1C);  $\delta$  138,04 (posição 21; 1C);  $\delta$  128,62 (posições 22 e 26; 2C);  $\delta$  129,83 (posições 23 e 25; 2C);  $\delta$  135,78 (posição 24; 1C).

**Figura 49** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**25d**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

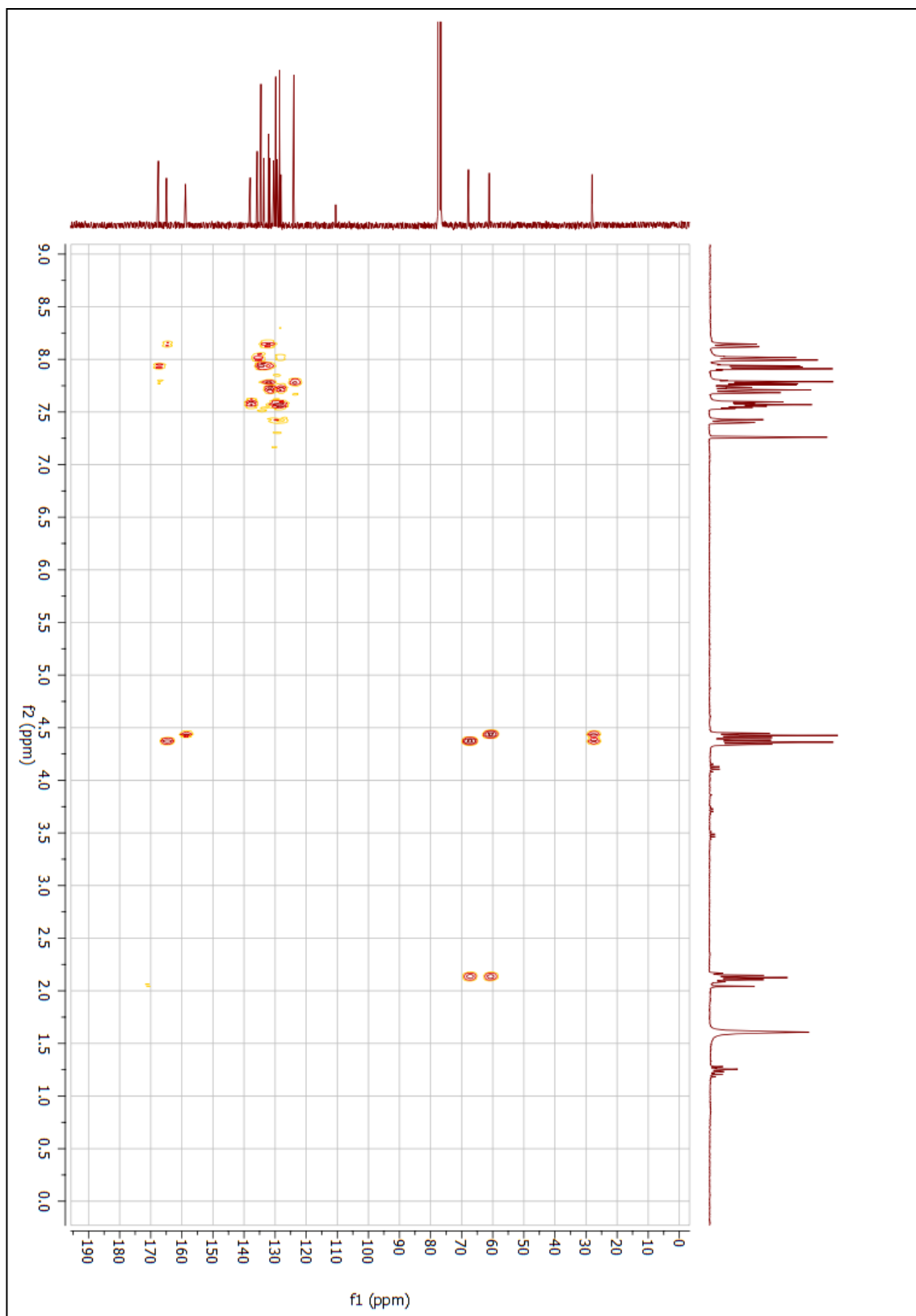
**Figura 50** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**25d**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 51** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**25d**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

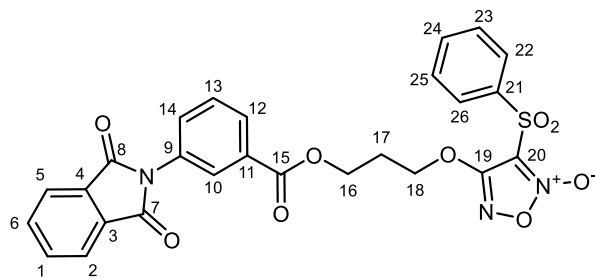
**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 52** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**25d**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



**Fonte:** dados da pesquisa.

- Composto final (**25e**):

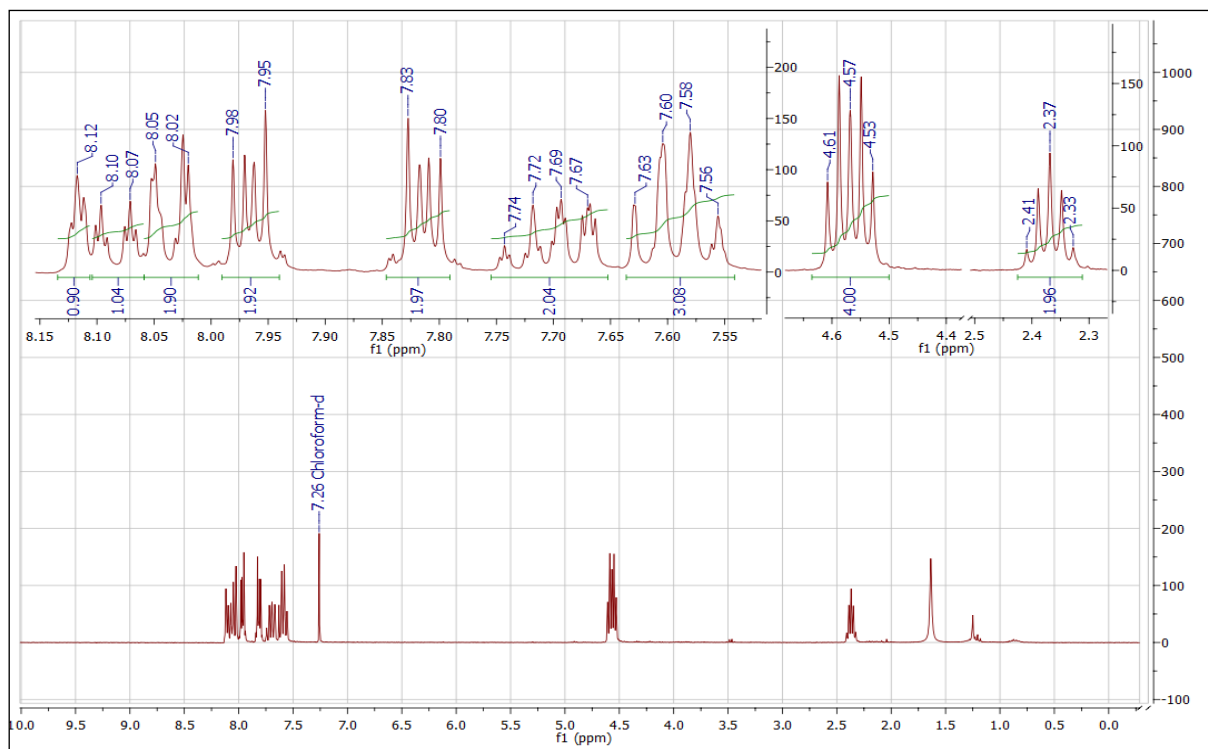


RMN de <sup>1</sup>H (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>) ppm: δ 7,86-7,83 (posições 1 e 6; 2H; m); δ 7,98-7,95 (posições 2 e 5; 2H; m); δ 8,12 (posição 10; 1H; t;  $J_{meta}$  = 1,5 Hz); δ 8,10-8,07 (posições 12; 1H; dt;  $J_{orto}$  = 7,6 Hz /  $J_{meta}$  = 1,5 Hz); δ 7,63-7,56 (posições 13, 23 e 25; 3H; m); δ 7,74-7,67 (posições 14 e 24; 2H; m); δ 4,61-4,53 (posições 16 e 18; 4H; m); δ 2,41-2,33 (posição 17; 2H; q); δ 8,05-8,02 (posições 22 e 26; 2H; m).

RMN de <sup>13</sup>C (75 MHz; CDCl<sub>3</sub>) ppm: δ 134,78 (posições 1 e 6; 2C); δ 124,08 (posições 2 e 5; 2C); δ 131,70 (posições 3 e 4; 2C); δ 167,11 (posições 7 e 8; 2C); δ 131,08 (posição 9; 1C); δ 127,75 (posição 10; 1C); δ 132,19 (posição 11; 1C); δ 129,27 (posição 12; 1C); δ 129,48 (posição 13; 1C); δ 131,25 (posição 14; 1C); δ 165,58 (posição 15; 1C); δ 61,21 (posição 16; 1C); δ 28,07 (posição 17; 1C); δ 68,07 (posição 18; 1C); δ 158,99 (posição 19; 1C); δ 110,60 (posição 20; 1C); δ 138,11 (posição 21; 1C); δ 128,64 (posições 22 e 26; 2C); δ 129,83 (posições 23 e 25; 2C); δ 135,77 (posição 24; 1C).

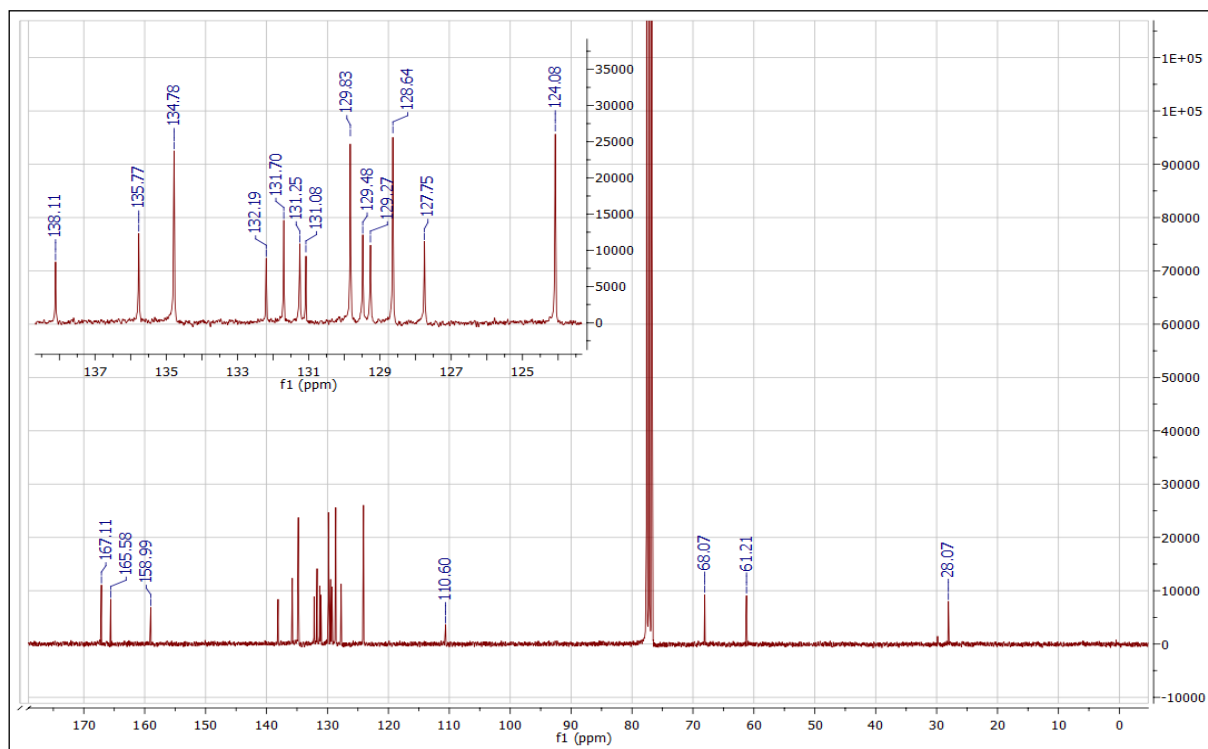


**Figura 53** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**25e**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



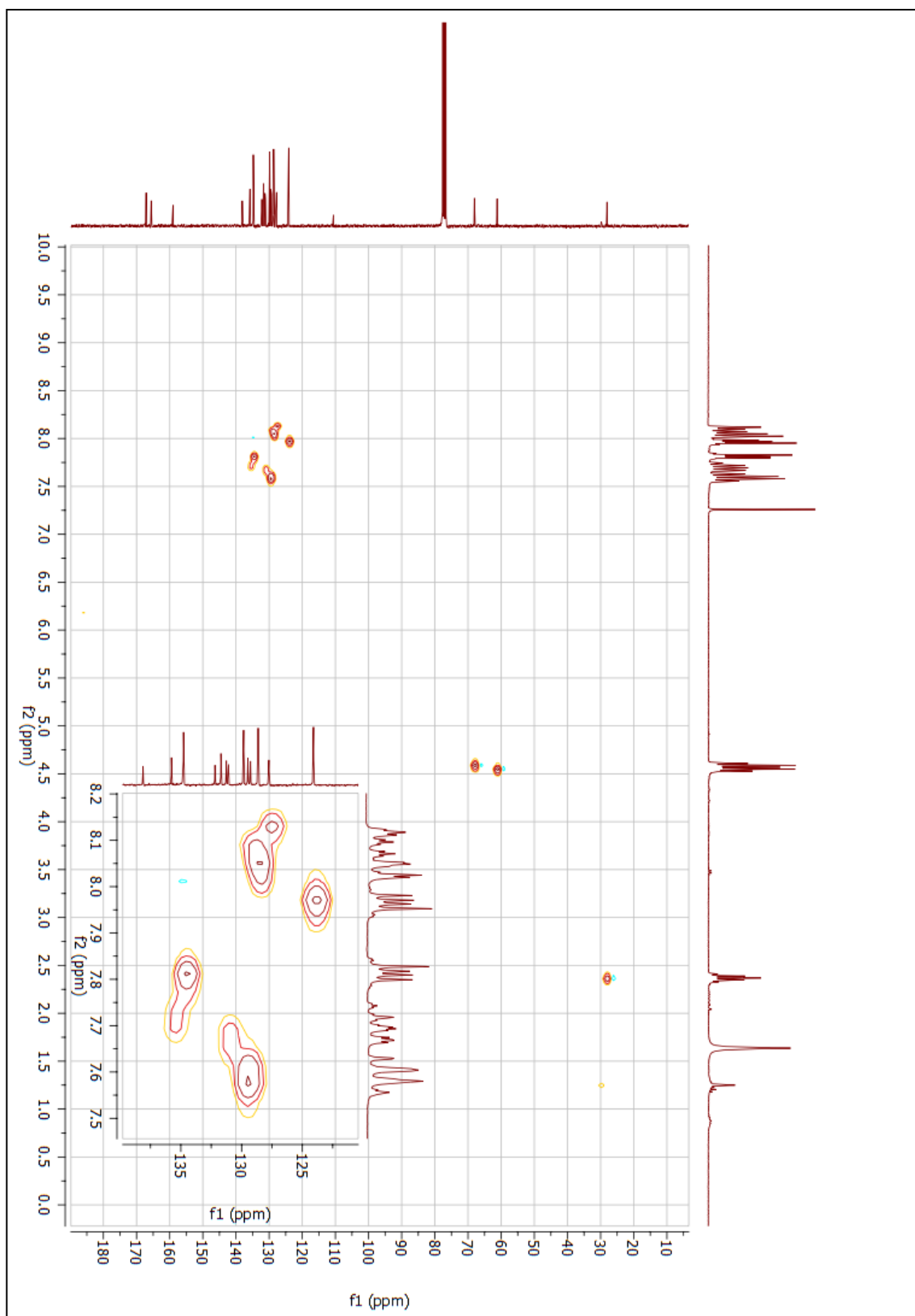
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 54** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**25e**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



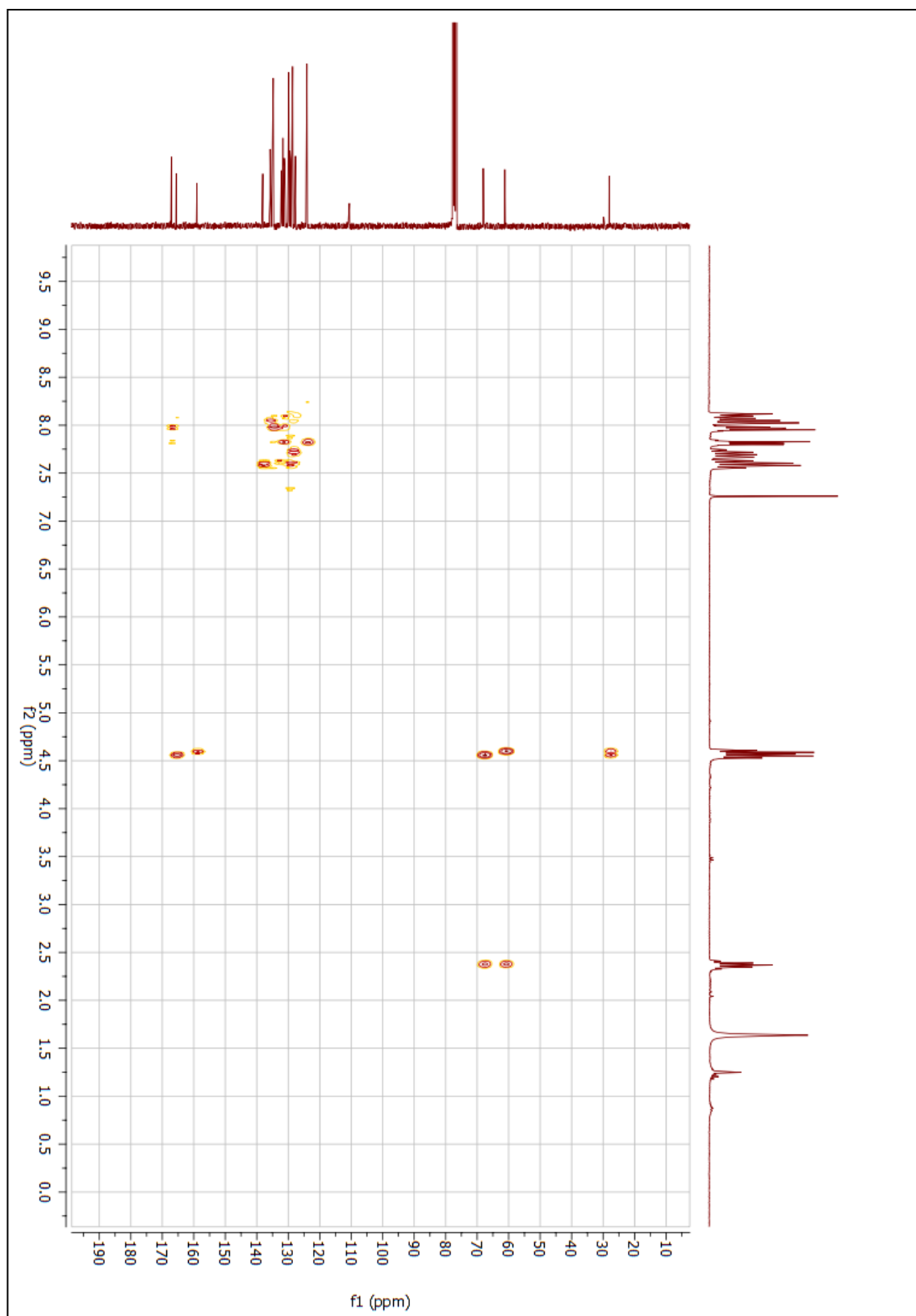
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 55** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**25e**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



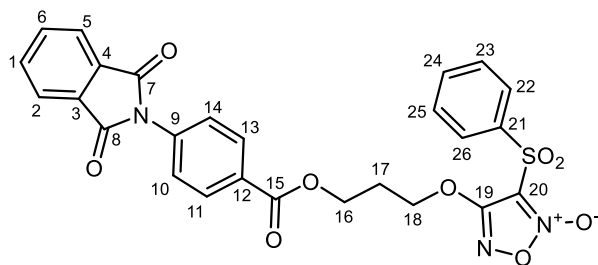
**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 56** – Mapa de contorno HMBC do composto final (**25e**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



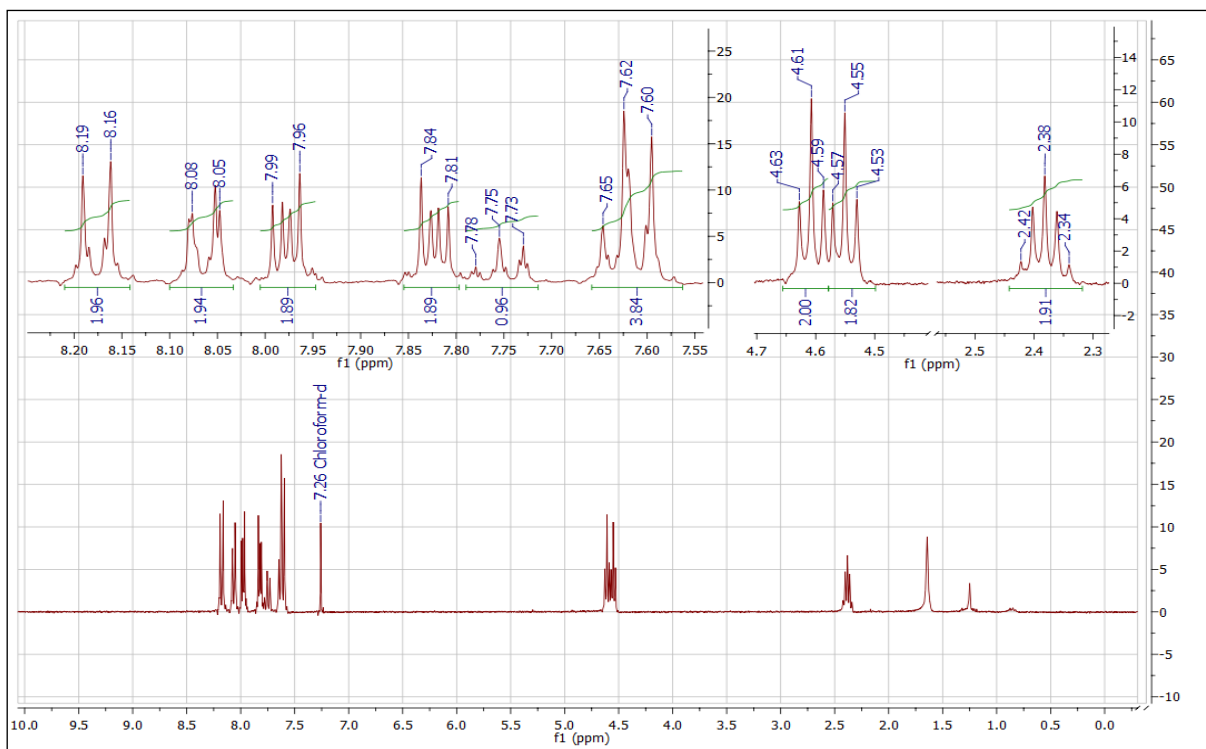
**Fonte:** dados da pesquisa.

- Composto final (**25f**):

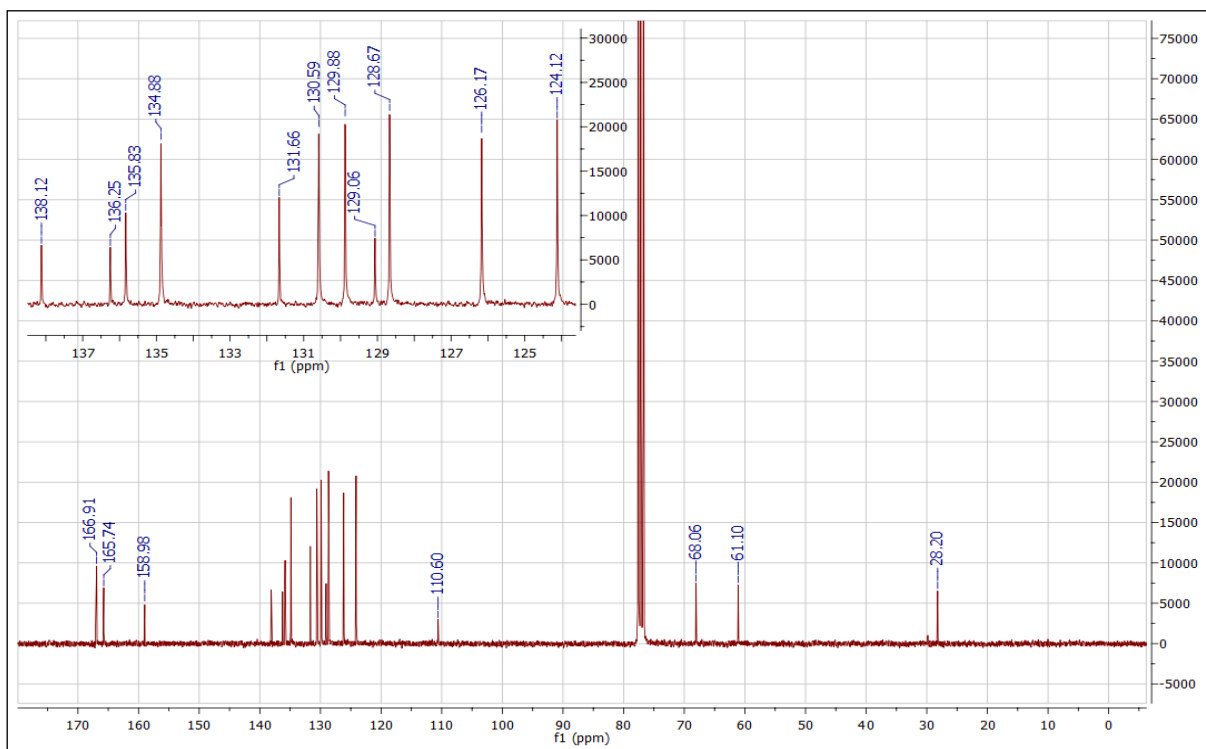


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,84-7,81 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,99-7,96 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  7,65-7,60 (posições 10, 14, 22 e 26; 4H; m);  $\delta$  8,19-8,16 (posições 11 e 13; 2H; dt;  $J_{\text{orto}} = 8,8 \text{ Hz}$  /  $J_{\text{meta}} = 2,2 \text{ Hz}$ );  $\delta$  4,63-4,59 (posição 16; 2H; t);  $\delta$  2,42-2,34 (posição 17; 2H; q);  $\delta$  4,57-4,53 (posição 18; 2H; t);  $\delta$  8,08-8,05 (posições 22 e 23; 2H; m);  $\delta$  7,78-7,73 (posição 24; 1H; tt;  $J_{\text{orto}} = 7,5 \text{ Hz}$  /  $J_{\text{meta}} = 1,3 \text{ Hz}$ ).

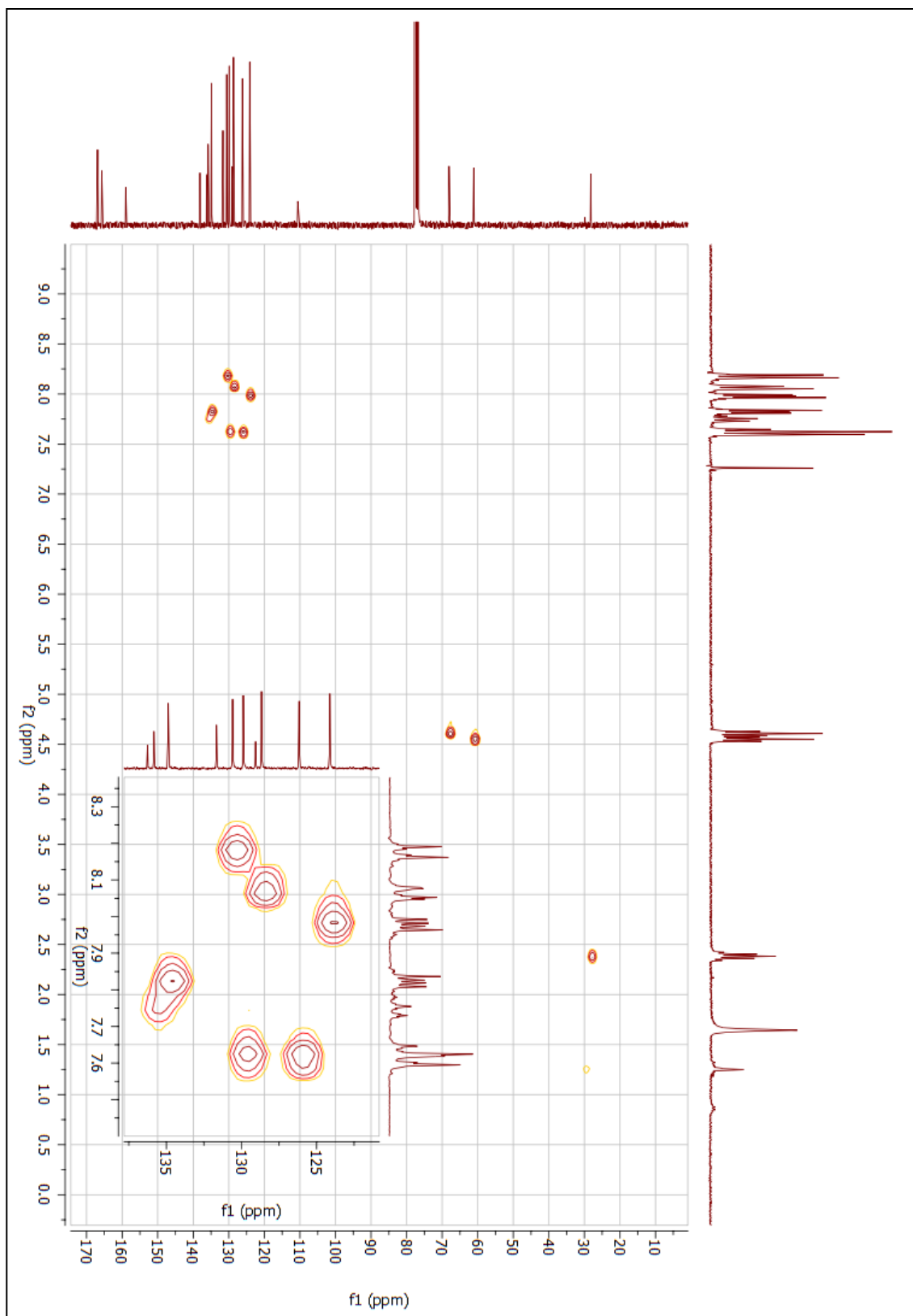
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,88 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,12 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,66 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  166,91 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  136,25 (posição 9; 1C);  $\delta$  126,17 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  130,59 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  129,06 (posição 12; 1C);  $\delta$  165,58 (posição 15; 1C);  $\delta$  61,10 (posição 16; 1C);  $\delta$  28,20 (posição 17; 1C);  $\delta$  68,06 (posição 18; 1C);  $\delta$  158,98 (posição 19; 1C);  $\delta$  110,60 (posição 20; 1C);  $\delta$  138,12 (posição 21; 1C);  $\delta$  128,67 (posições 22 e 26; 2C);  $\delta$  129,88 (posições 23 e 25; 2C);  $\delta$  135,83 (posição 24; 1C).

**Figura 57** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**25f**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

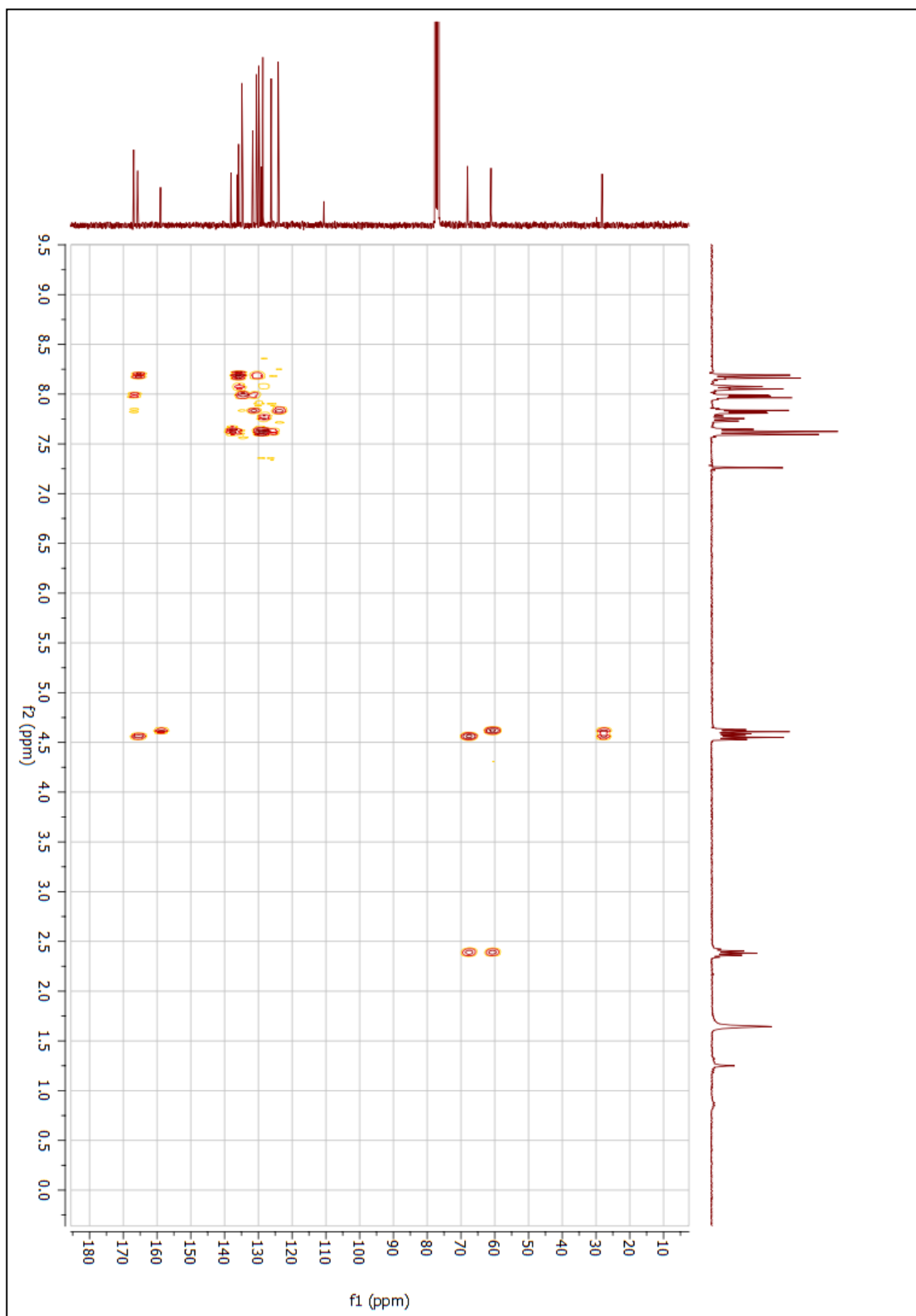
**Figura 58** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**25f**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 59** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**25f**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Fonte:** dados da pesquisa.

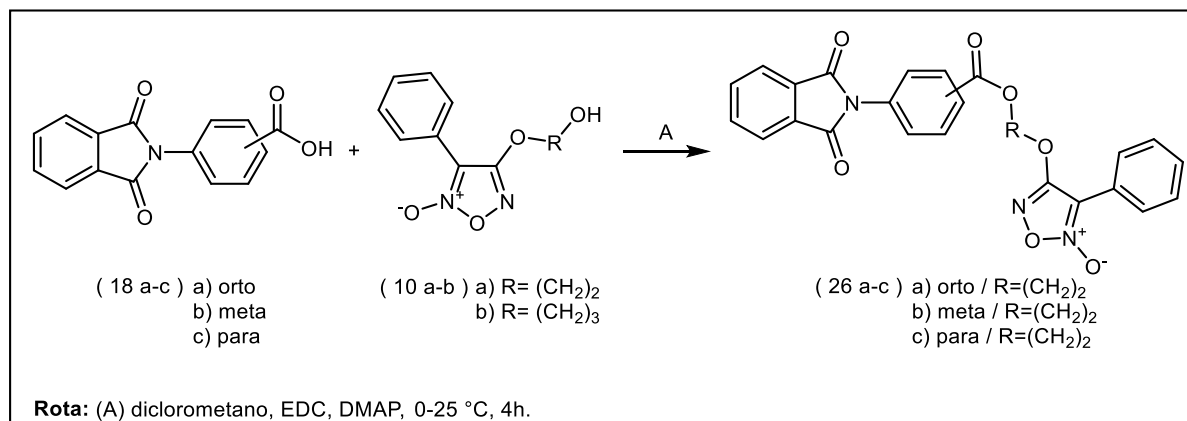
**Figura 60** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**25f**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

## 1.20 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (26a-c)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,4 g (1,5 mmol) do intermediário ftalimídico (**18a-c**) em 15 mL de diclorometano (anidro). Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se e 0,33 (1,5 mmol) do derivado furoxânico (**10a**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), em agitação vigorosa e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia, utilizando o equipamento Isolera™ Prime, as condições utilizadas foram: Fase estacionária Biotage® SNAP Ultra 25g HP-Sphere™ 25 μm; fase móvel hexano: acetato de etila (88:12→22:78, v/v) e fluxo de 75 mL/min. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 12 (MM: 471,43 g/mol; C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>).

**Tabela 12** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**26a-c**).

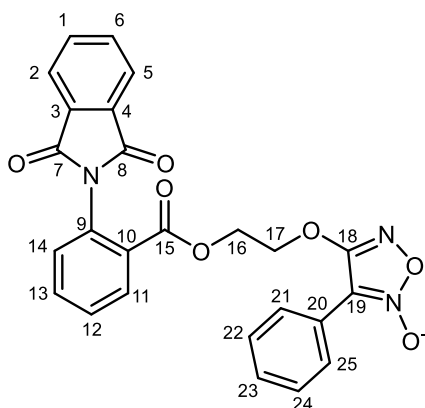
Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>26a</b>	48	145-149	Sólido amorfo de coloração branca
<b>26b</b>	55	136-140	Sólido amorfo de coloração branca
<b>26c</b>	55	193-198	Sólido amorfo de coloração branca

**Fonte:** dados da pesquisa.



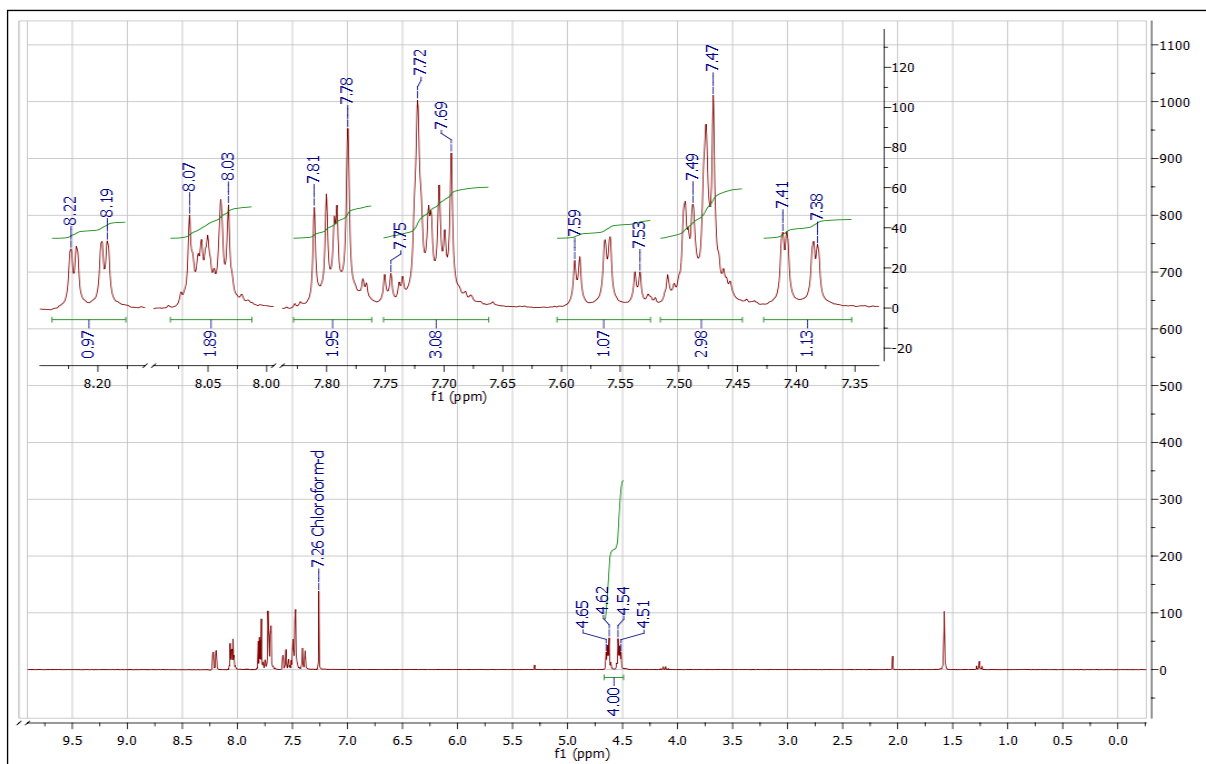
Caracterização estrutural:

- Composto final (**26a**):

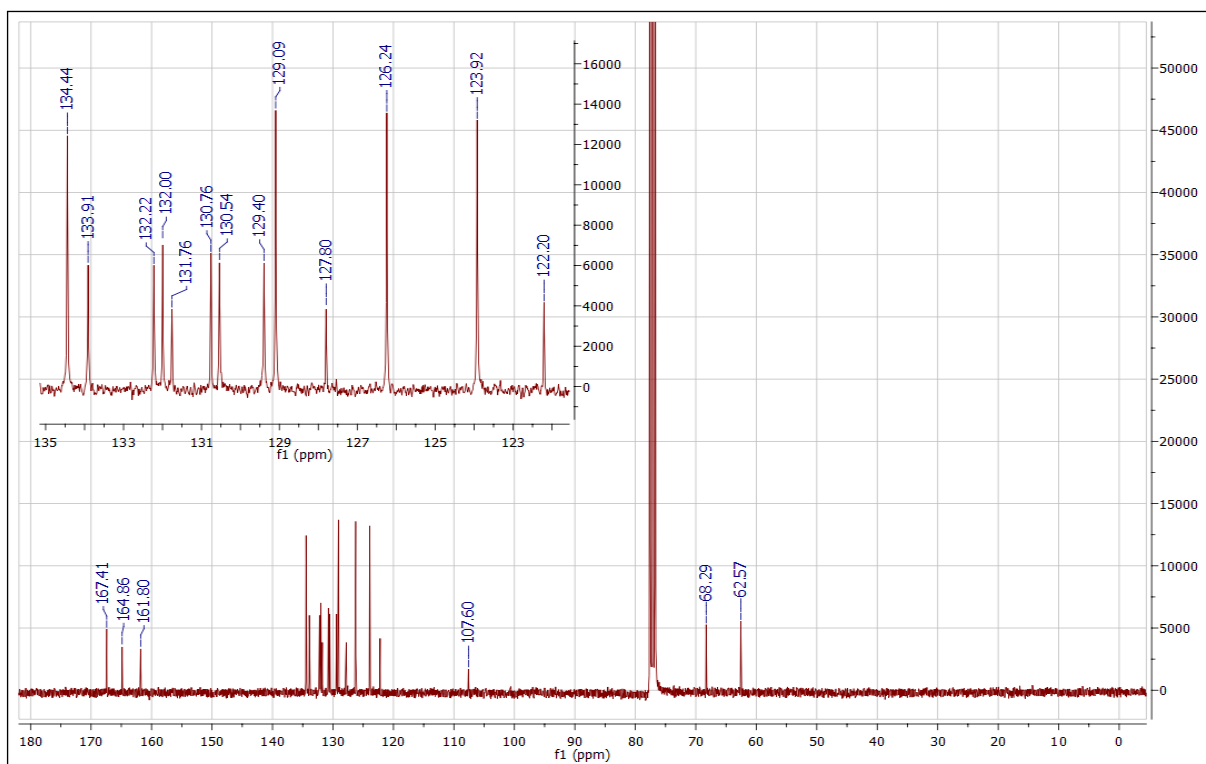


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,75-7,69 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,81-7,78 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  8,22-8,19 (posição 11; 1H; dd;  $J_{orto}= 7,9 \text{ Hz}$  /  $J_{meta}= 1,4 \text{ Hz}$ );  $\delta$  7,75-7,69 (posição 12; 1H; m);  $\delta$  7,59-7,53 (posição 13; 1H; td;  $J_{orto}= 7,7 \text{ Hz}$  /  $J_{meta}= 1,3 \text{ Hz}$ );  $\delta$  7,41-7,38 (posição 14; 1H; dd;  $J_{orto}= 7,9 \text{ Hz}$  /  $J_{meta}= 1,0 \text{ Hz}$ );  $\delta$  4,65-4,51 (posições 16 e 17; 4H; m);  $\delta$  8,07-8,03 (posições 21 e 25; 2H; m);  $\delta$  7,51-7,47 (posição 22; 23 e 24; 3H; m).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,44 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  123,92 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  132,22 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  167,41 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  132,00 (posição 9; 1C);  $\delta$  127,80 (posição 10; 1C);  $\delta$  131,76 (posição 11; 1C);  $\delta$  133,91 (posição 12; 1C);  $\delta$  129,40 (posição 13; 1C);  $\delta$  130,76 (posição 14; 1C);  $\delta$  164,86 (posição 15; 1C);  $\delta$  62,57 (posição 16; 1C);  $\delta$  68,29 (posição 17; 1C);  $\delta$  161,80 (posição 18; 1C);  $\delta$  107,60 (posição 19; 1C);  $\delta$  122,20 (posição 20; 1C);  $\delta$  126,24 (posições 21 e 25; 2C);  $\delta$  129,09 (posições 22 e 24; 2C);  $\delta$  130,54 (posição 23; 1C).

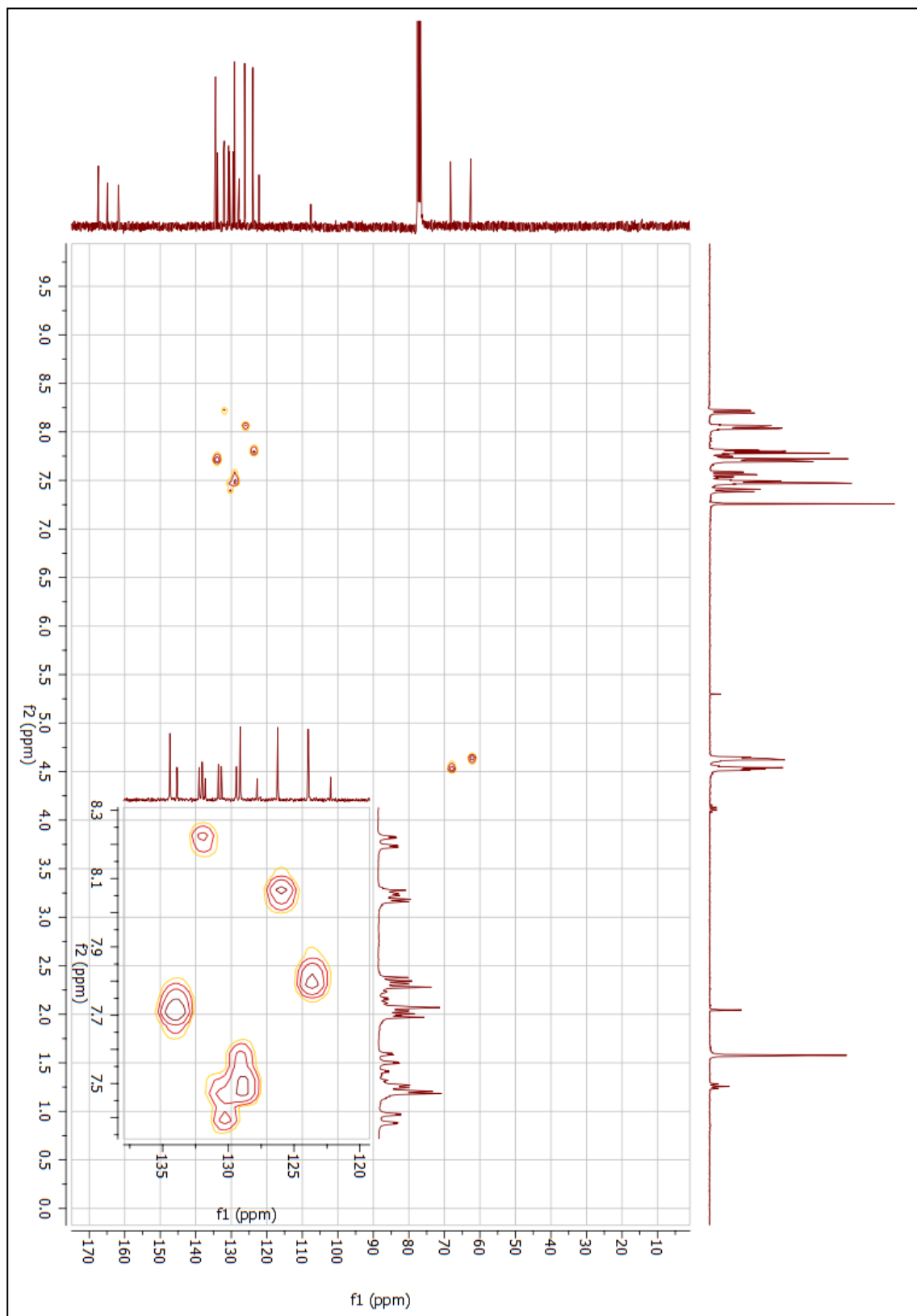
**Figura 61** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**26a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 62** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**26a**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

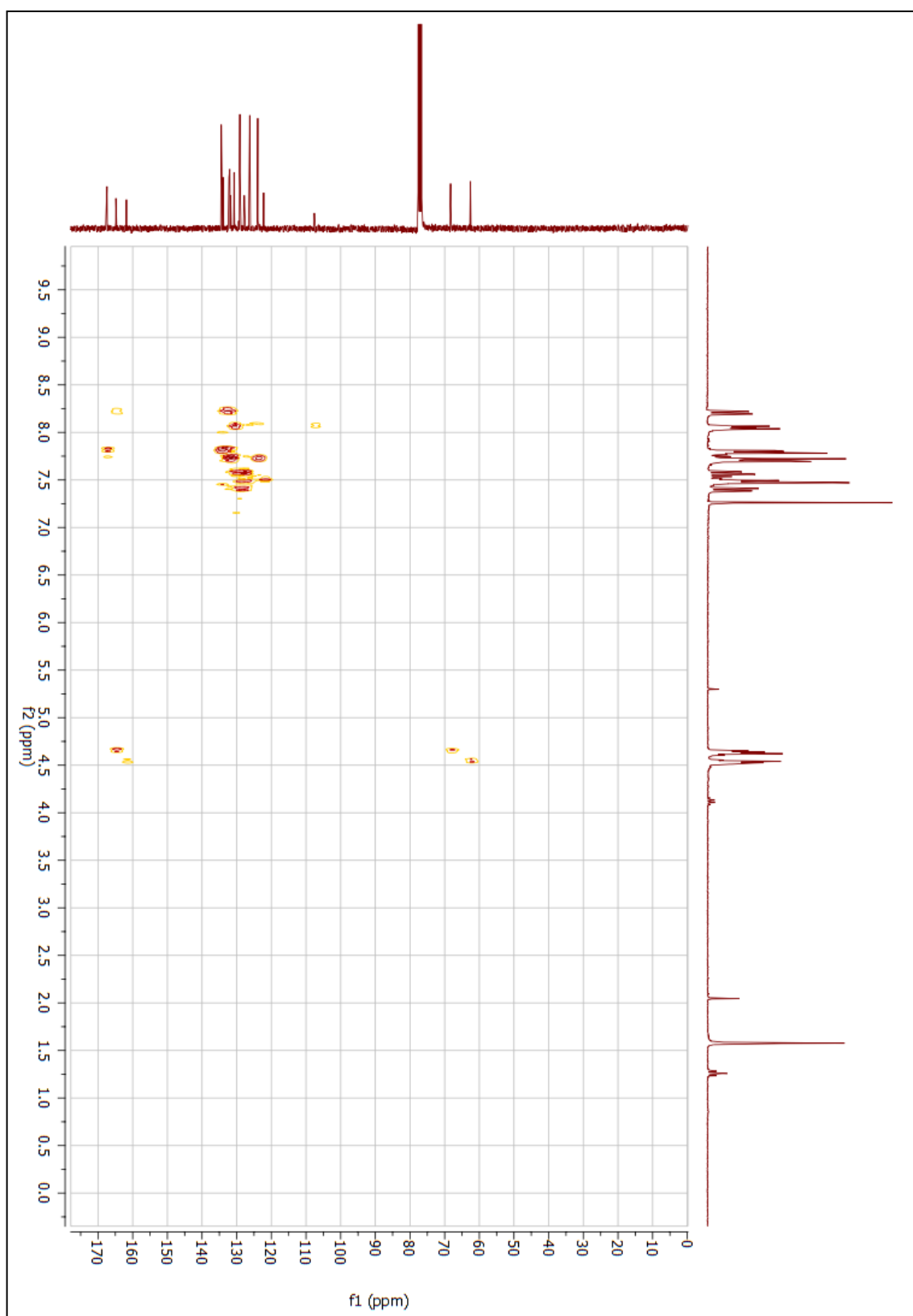
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 63** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**26a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



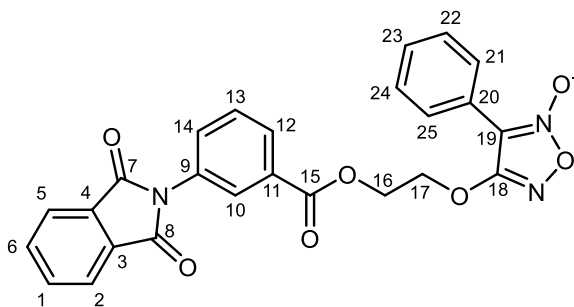
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 64** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**26a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



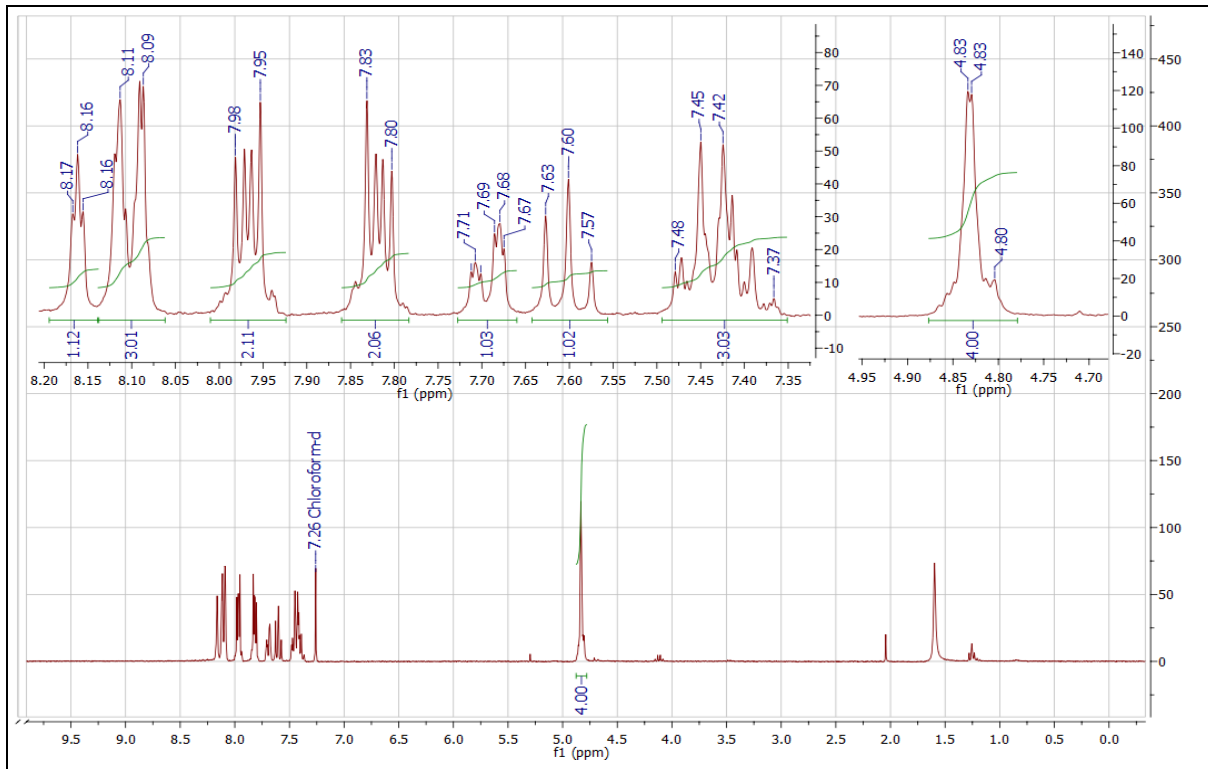
**Fonte:** dados da pesquisa.

- Composto final (**26b**):

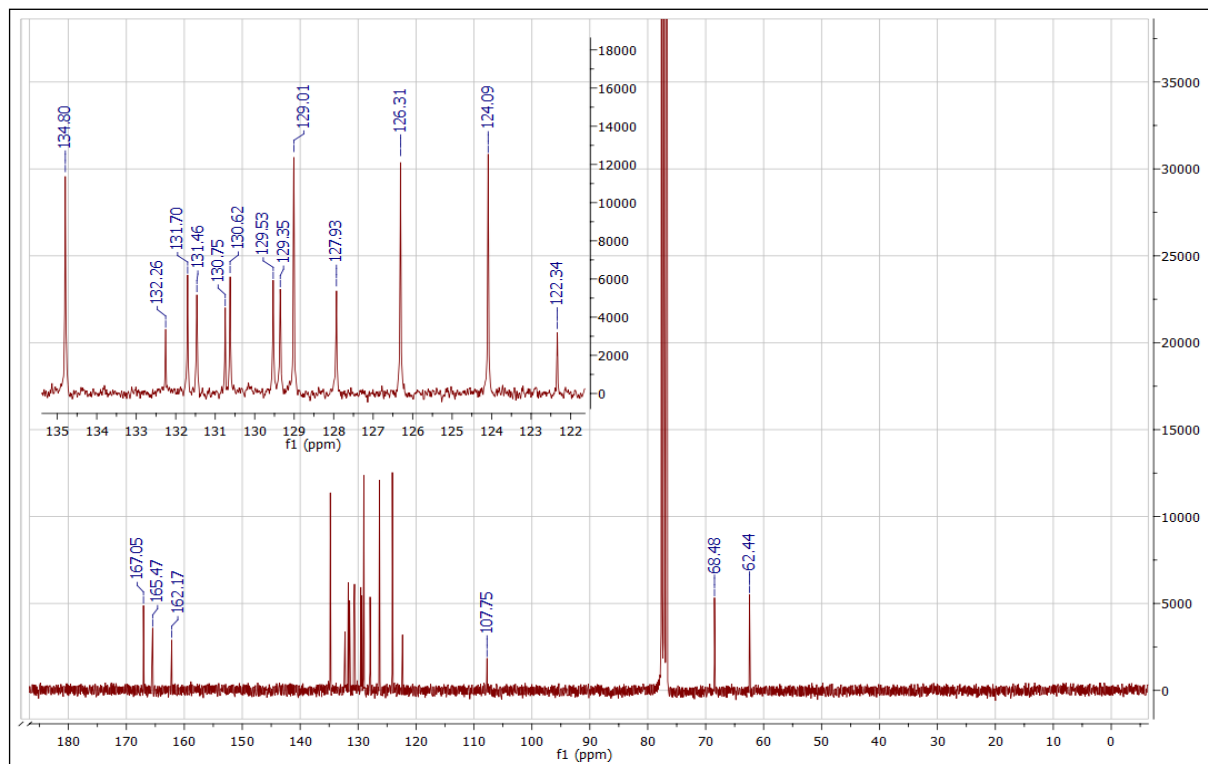


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,83-7,80 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,98-7,95 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  8,16 (posição 10; 1H; t;  $J_{\text{meta}} = 1,8$  Hz);  $\delta$  8,11-8,09 (posição 12; 1H; m);  $\delta$  7,63-7,57 (posição 13; 1H; t;  $J_{\text{orto}} = 7,9$  Hz);  $\delta$  7,71-7,67 (posição 14; 1H; dt;  $J_{\text{orto}} = 8,2$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,4$  Hz);  $\delta$  4,83-4,80 (posições 16 e 17; 4H; m);  $\delta$  8,12-8,09 (posições 21 e 25; 2H; m);  $\delta$  7,48-7,37 (posição 22; 23 e 24; 3H; m).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,80 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,09 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,70 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  167,05 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  130,75 (posição 9; 1C);  $\delta$  127,93 (posição 10; 1C);  $\delta$  132,26 (posição 11; 1C);  $\delta$  129,35 (posição 12; 1C);  $\delta$  129,53 (posição 13; 1C);  $\delta$  131,46 (posição 14; 1C);  $\delta$  165,47 (posição 15; 1C);  $\delta$  62,44 (posição 16; 1C);  $\delta$  68,48 (posição 17; 1C);  $\delta$  162,17 (posição 18; 1C);  $\delta$  107,75 (posição 19; 1C);  $\delta$  122,34 (posição 20; 1C);  $\delta$  126,31 (posições 21 e 25; 2C);  $\delta$  129,01 (posições 22 e 24; 2C);  $\delta$  130,62 (posição 23; 1C).

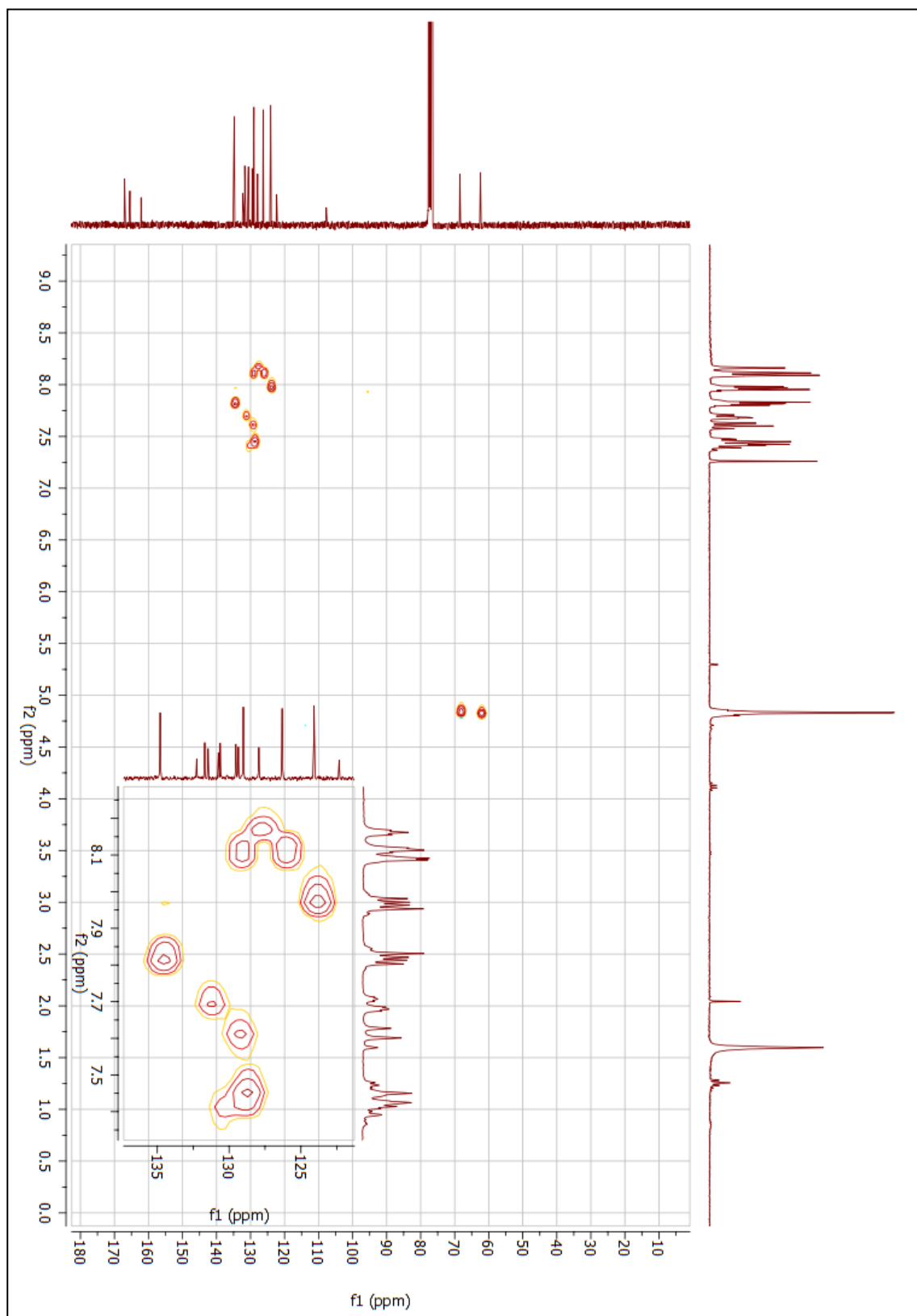
**Figura 65** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**26b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

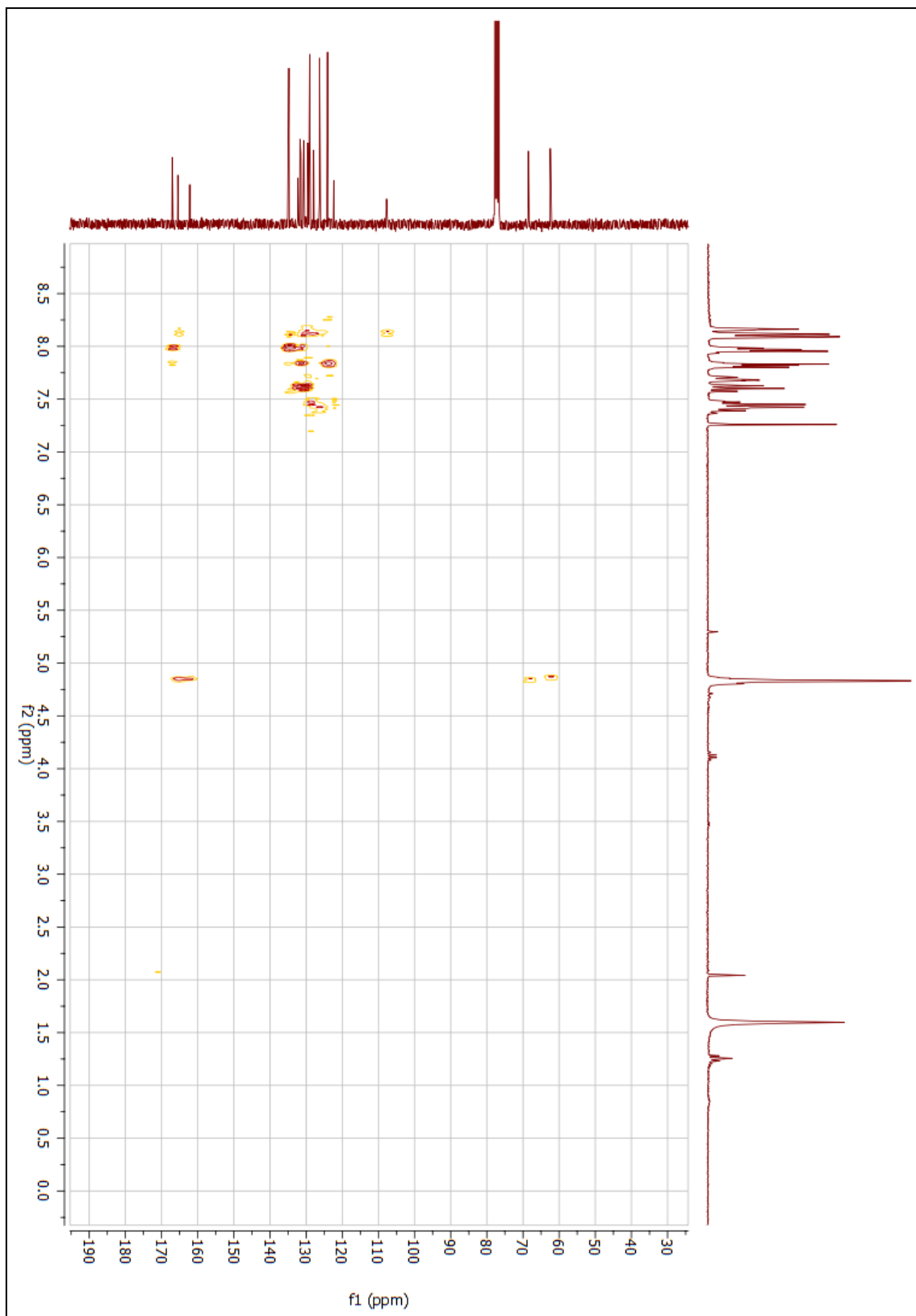
**Figura 66** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**26b**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 67** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**26b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



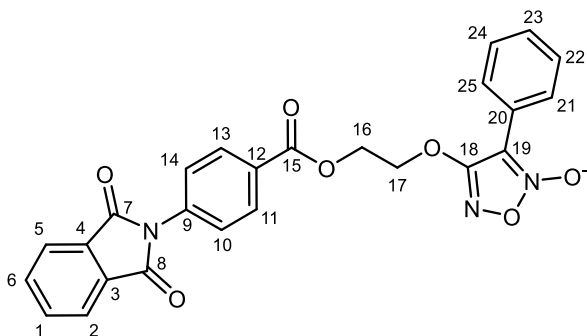
**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 68** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**26b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: dados da pesquisa.



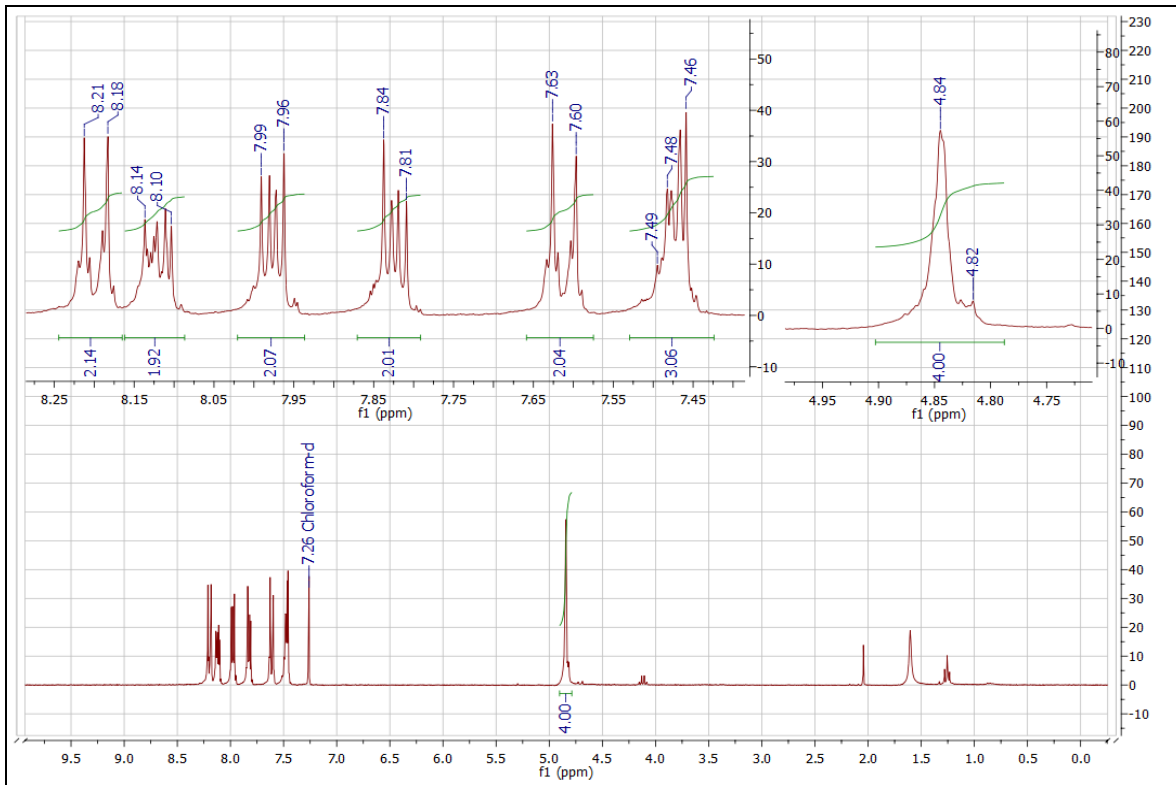
- Composto final (**26c**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,84-7,81 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,99-7,96 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  7,63-7,60 (posições 10 e 14; 2H; m);  $\delta$  8,21-8,18 (posições 11 e 13; 2H; m);  $\delta$  4,84-4,82 (posições 16 e 17; 4H; m);  $\delta$  8,14-8,10 (posições 21 e 25; 2H; m);  $\delta$  7,49-7,46 (posições 22, 23 e 24; 3H; m).

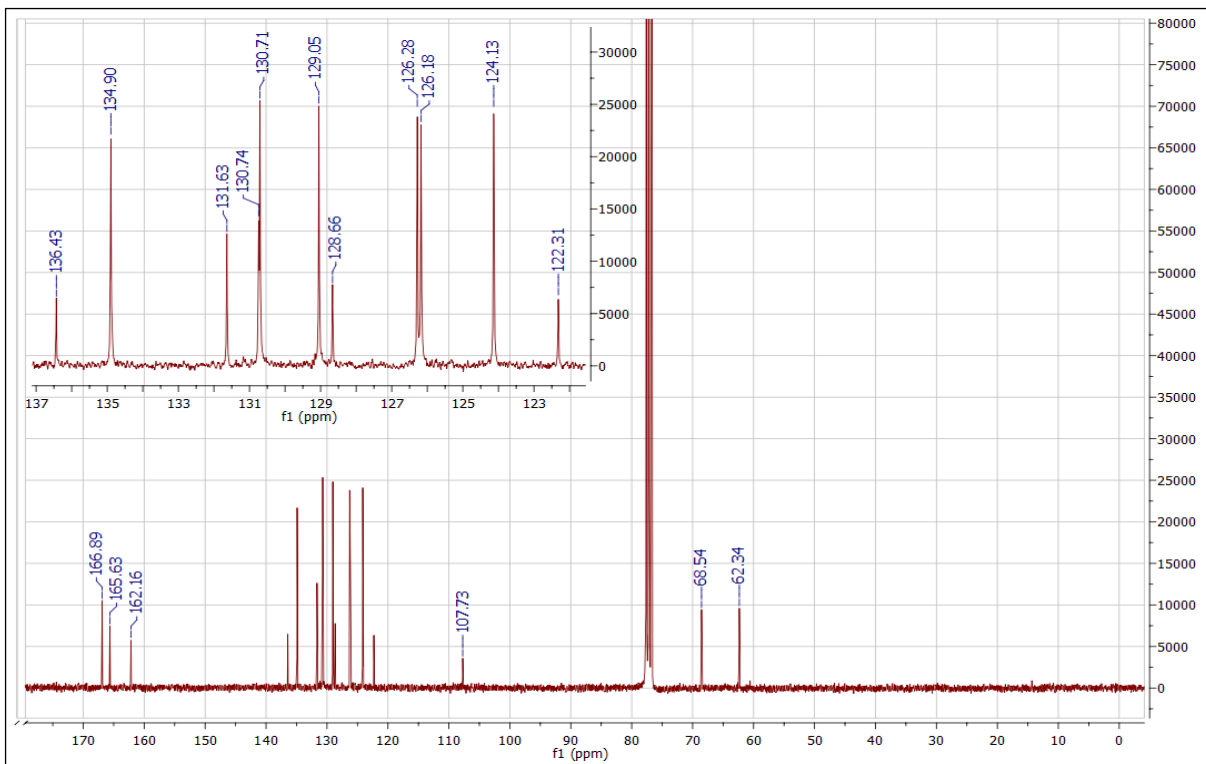
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,90 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,13 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,63 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  166,89 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  136,43 (posição 9; 1C);  $\delta$  126,28 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  130,71 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  128,66 (posição 12; 1C);  $\delta$  165,63 (posição 15; 1C);  $\delta$  62,34 (posição 16; 1C);  $\delta$  68,54 (posição 17; 1C); 162,16 (posição 18; 1C);  $\delta$  107,73 (posição 19; 1C);  $\delta$  126,28 (posições 21 e 25; 2C);  $\delta$  129,05 (posições 22 e 24; 2C);  $\delta$  130,74 (posição 23; 1C).

**Figura 69** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**26c**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



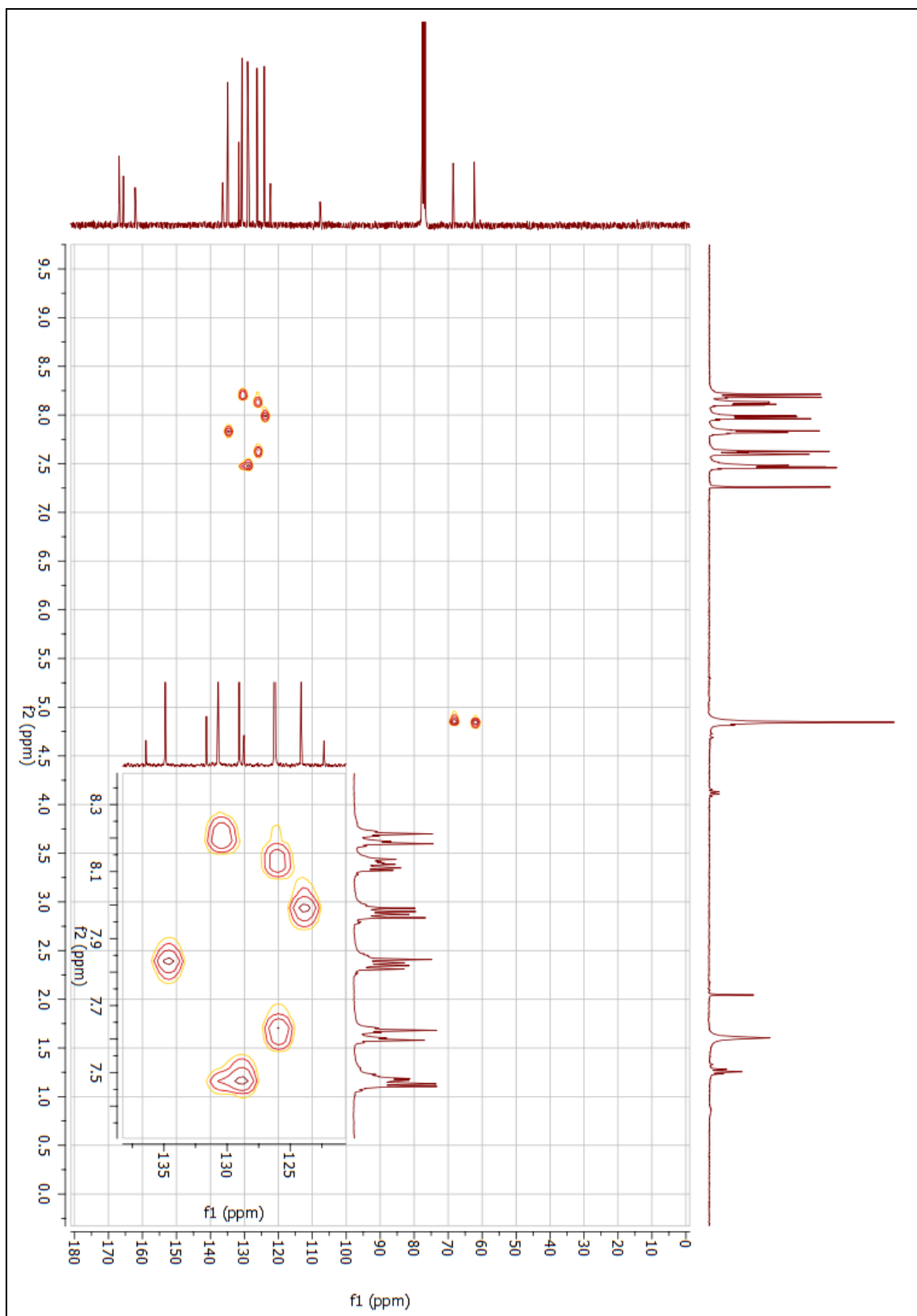
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 70** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**26c**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



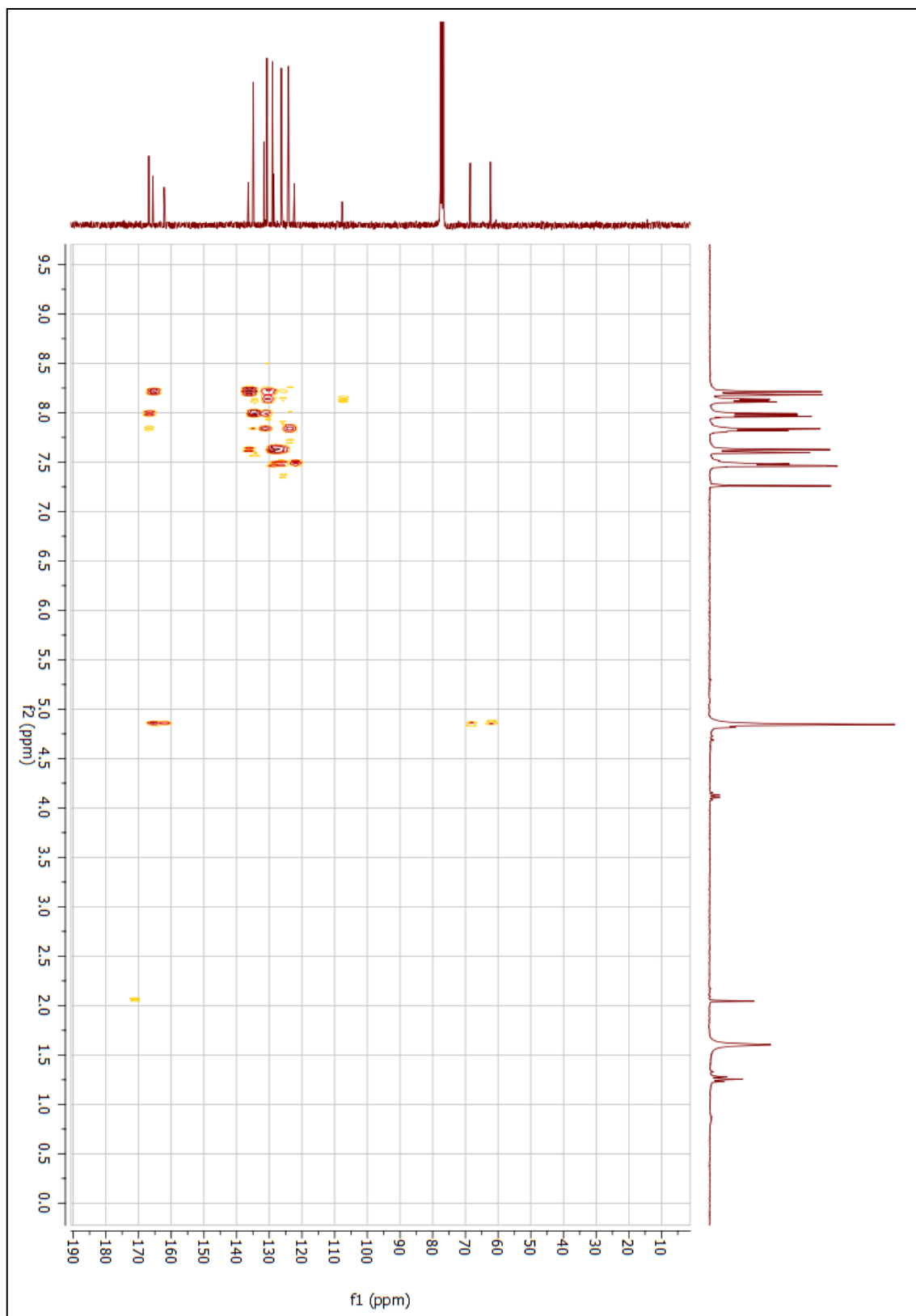
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 71** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**26c**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

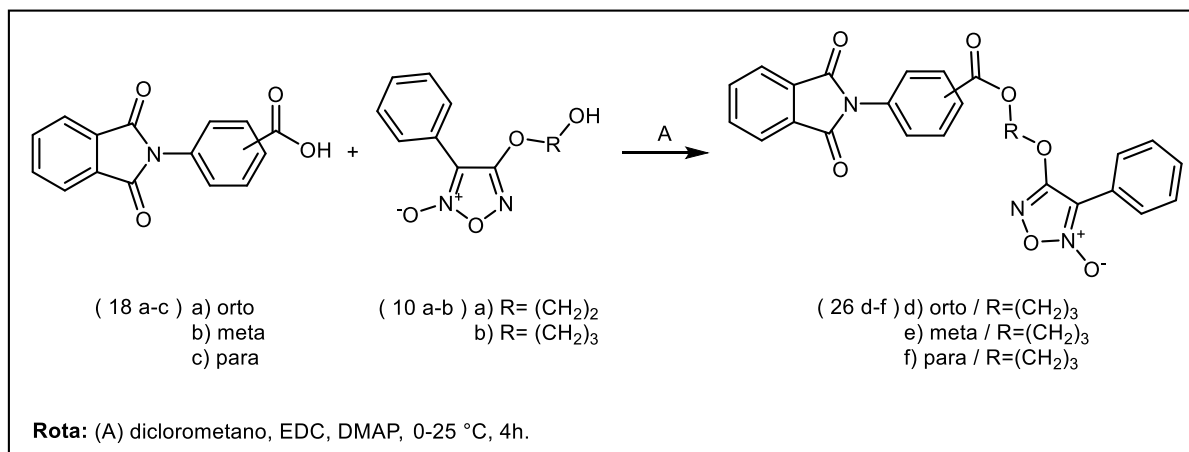
**Figura 72** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**26c**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

## 1.21 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (26d-f)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,4 g (1,5 mmol) do intermediário ftalimídico (**18a-c**) em 15 mL de diclorometano (anidro). Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se e 0,35 (1,5 mmol) do derivado furoxânico (**10b**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), em agitação vigorosa e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia, utilizando o equipamento Isolera™ Prime, as condições utilizadas foram: Fase estacionária Biotage® SNAP Ultra 25g HP-Sphere™ 25 µm; fase móvel hexano: acetato de etila (88:12→22:78, v/v) e fluxo de 75 mL/min. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 13 (MM: 485,45 g/mol; C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>).

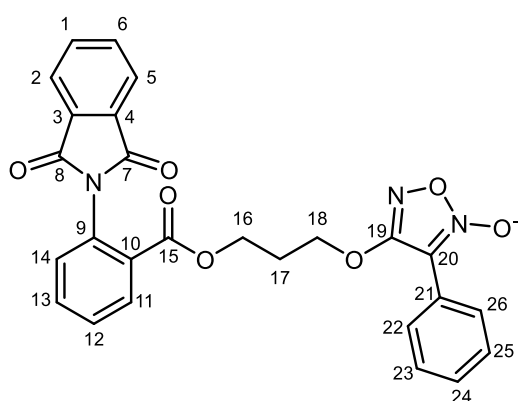
**Tabela 13** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**26d-f**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>26d</b>	25	175-179	Sólido cristalino de coloração branca
<b>26e</b>	34	152-154	Sólido amorfo de coloração branca
<b>26f</b>	59	150-154	Sólido amorfo de coloração branca

Fonte: dados da pesquisa.

Caracterização estrutural:

- Composto final (**26d**):

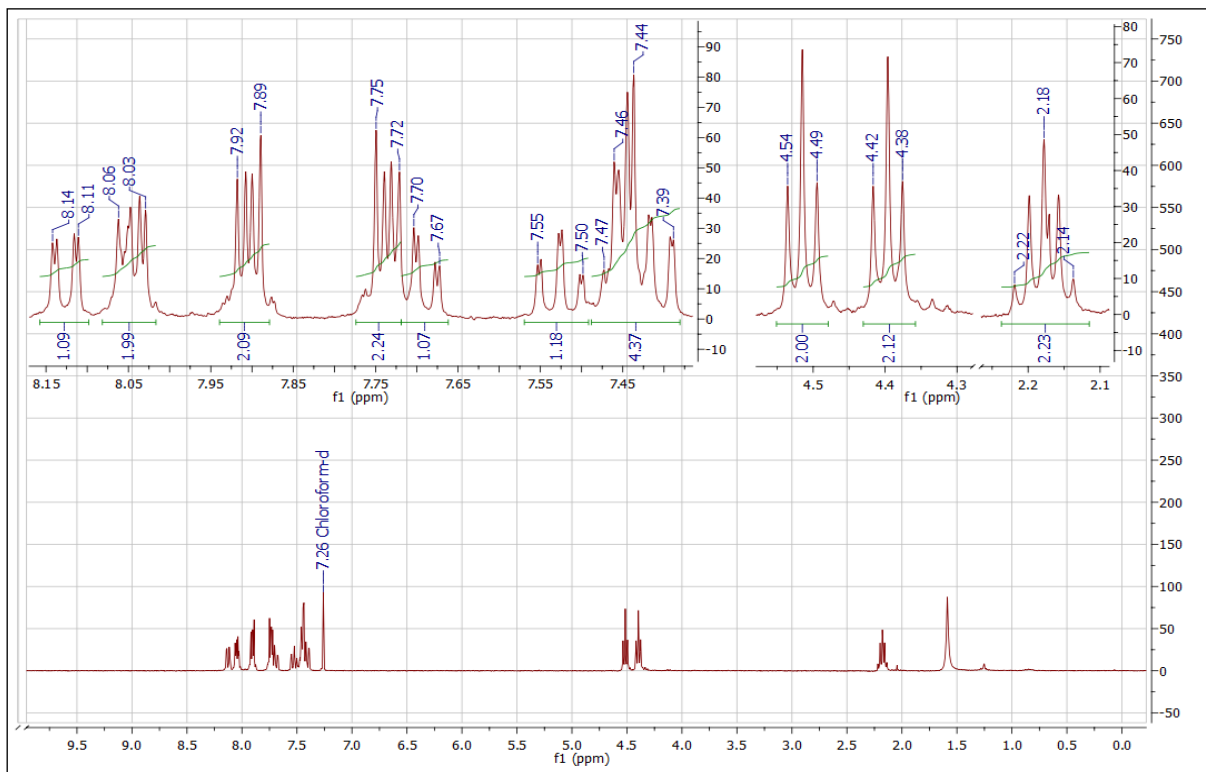


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,75-7,72 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,92-7,89 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  8,14-8,11 (posição 11; 1H; dd;  $J_{orto} = 7,9$  Hz /  $J_{meta} = 1,5$  Hz);  $\delta$  7,46-7,39 (posições 12, 23, 24 e 25; 4H; m);  $\delta$  7,55-7,50 (posições 13; 1H; td;  $J_{orto} = 7,7$  Hz /  $J_{meta} = 1,2$  Hz);  $\delta$  7,70-7,67 (posição 14; 1H; dd;  $J_{orto} = 7,8$  Hz /  $J_{meta} = 1,6$  Hz);  $\delta$  4,54-4,49 (posição 16; 2H; t);  $\delta$  2,22-2,14 (posição 17; 2H; q);  $\delta$  4,42-4,38 (posição 18; 2H; t);  $\delta$  8,06-8,03 (posições 22 e 26; 2H; m).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,50 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  123,94 (posições 2 e 5; 2C).  $\delta$  132,18 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  167,56 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  131,82 (posição 9; 1C);  $\delta$  128,93 (posição 10; 1C);  $\delta$  131,73 (posição 11; 1C);  $\delta$  130,61 (posição 12; 1C);  $\delta$  129,32 (posição 13; 1C);  $\delta$  133,62 (posição 14; 1C);  $\delta$  164,94 (posição 15; 1C);  $\delta$  67,36 (posição 16; 1C);  $\delta$  28,20 (posição 17; 1C);  $\delta$  61,48 (posição 18; 1C);  $\delta$  162,16 (posição 19; 1C);  $\delta$  107,74

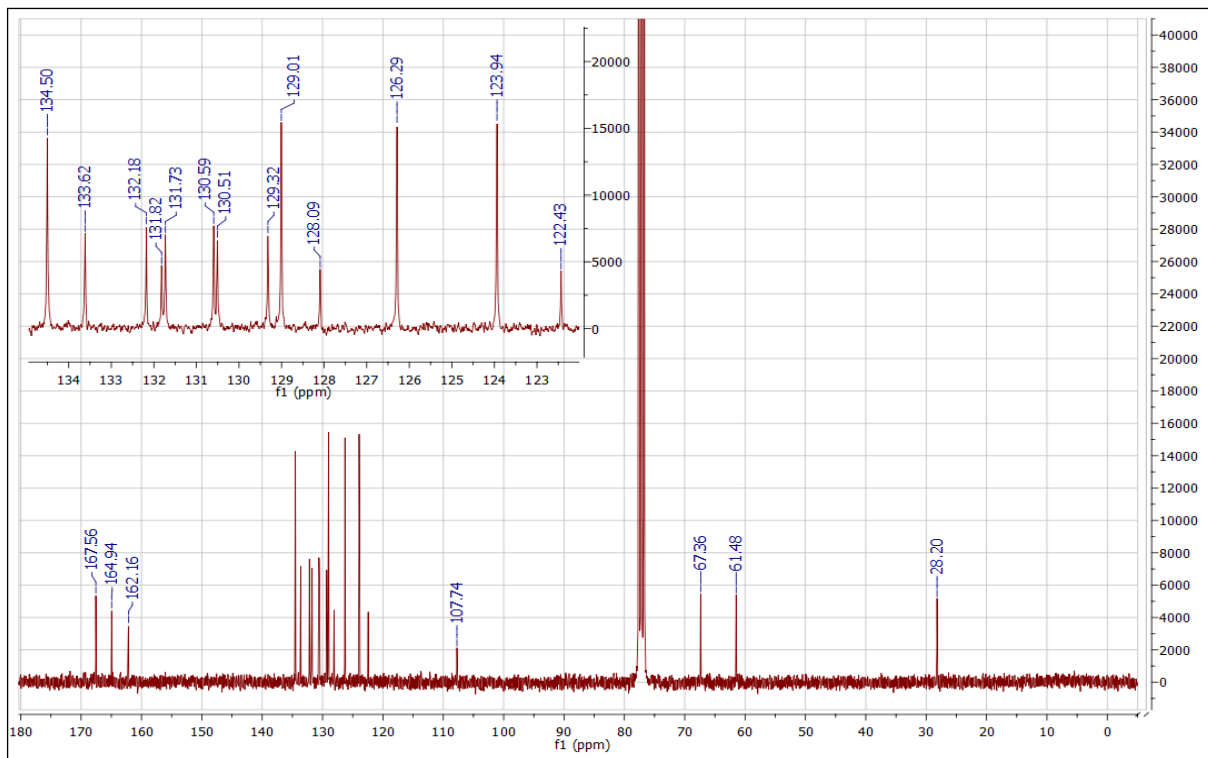
(posição 20; 1C);  $\delta$  122,43 (posição 21; 1C);  $\delta$  126,29 (posições 22 e 26; 2C);  $\delta$  129,01 (posições 23 e 25; 2C);  $\delta$  130,51 (posição 24; 1C).

**Figura 73** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**26d**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

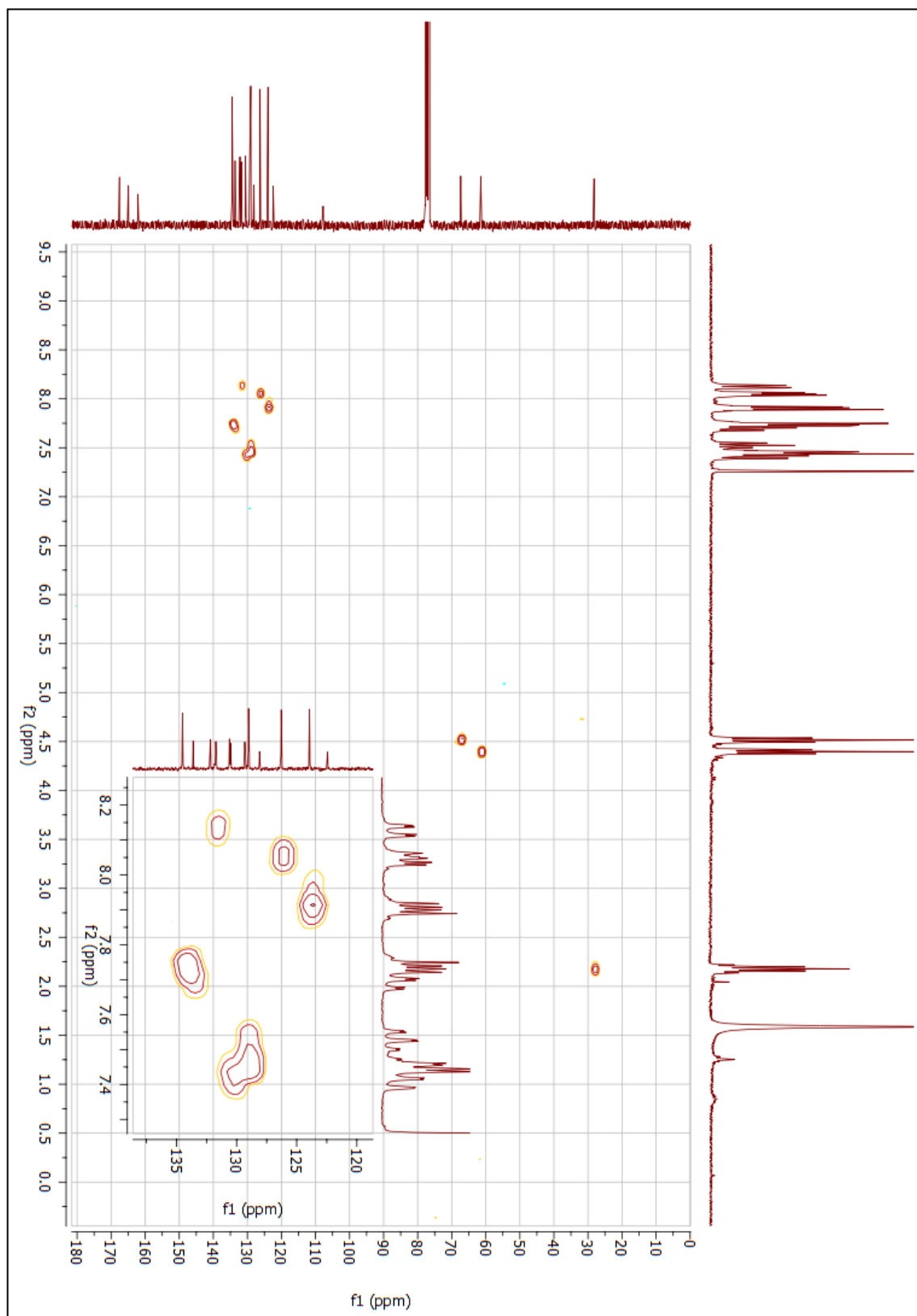
**Figura 74** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**26d**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



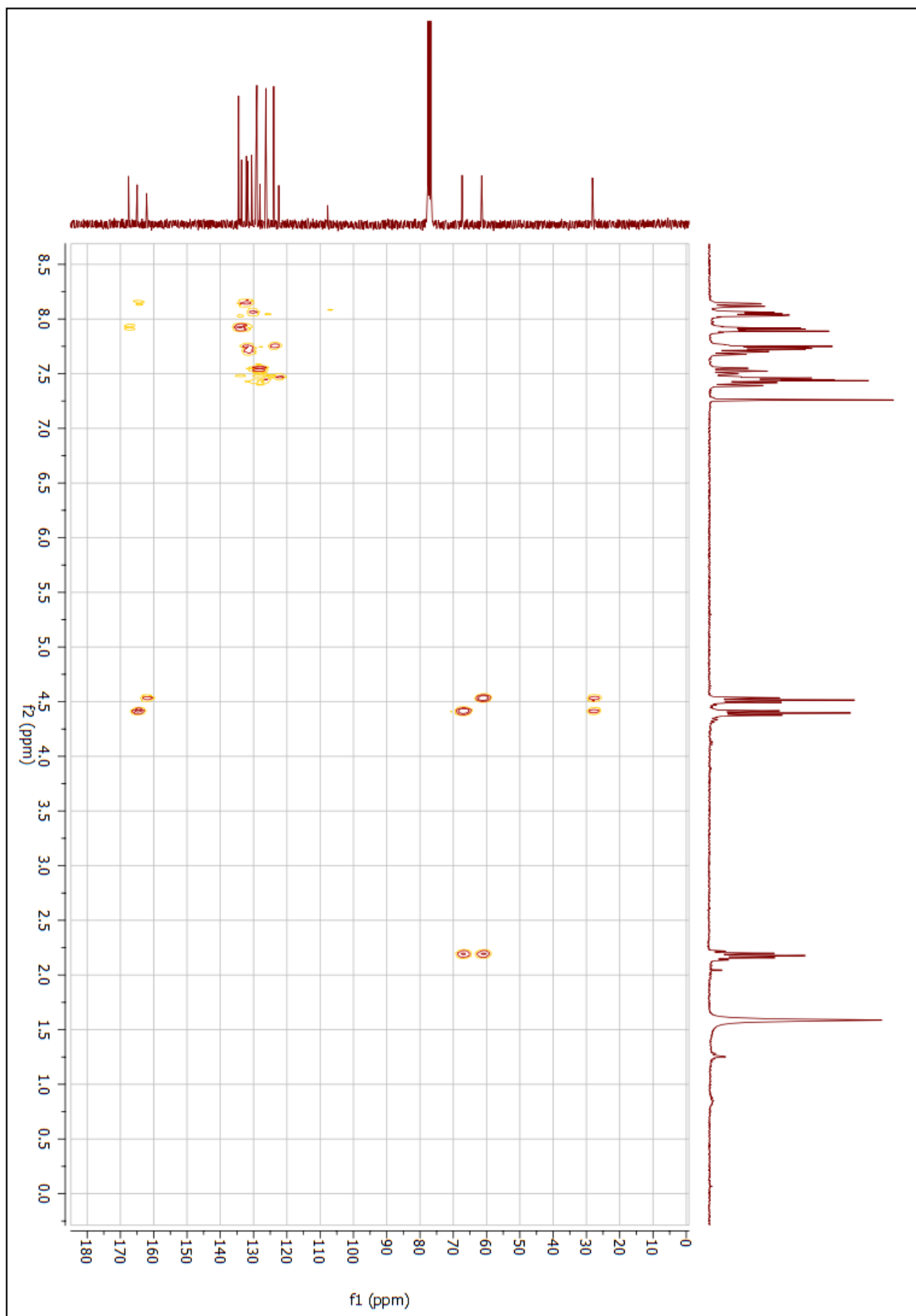
Fonte: dados da pesquisa.



**Figura 75** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**26d**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

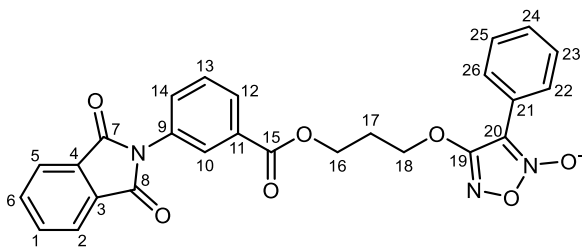


Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 76** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**26d**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

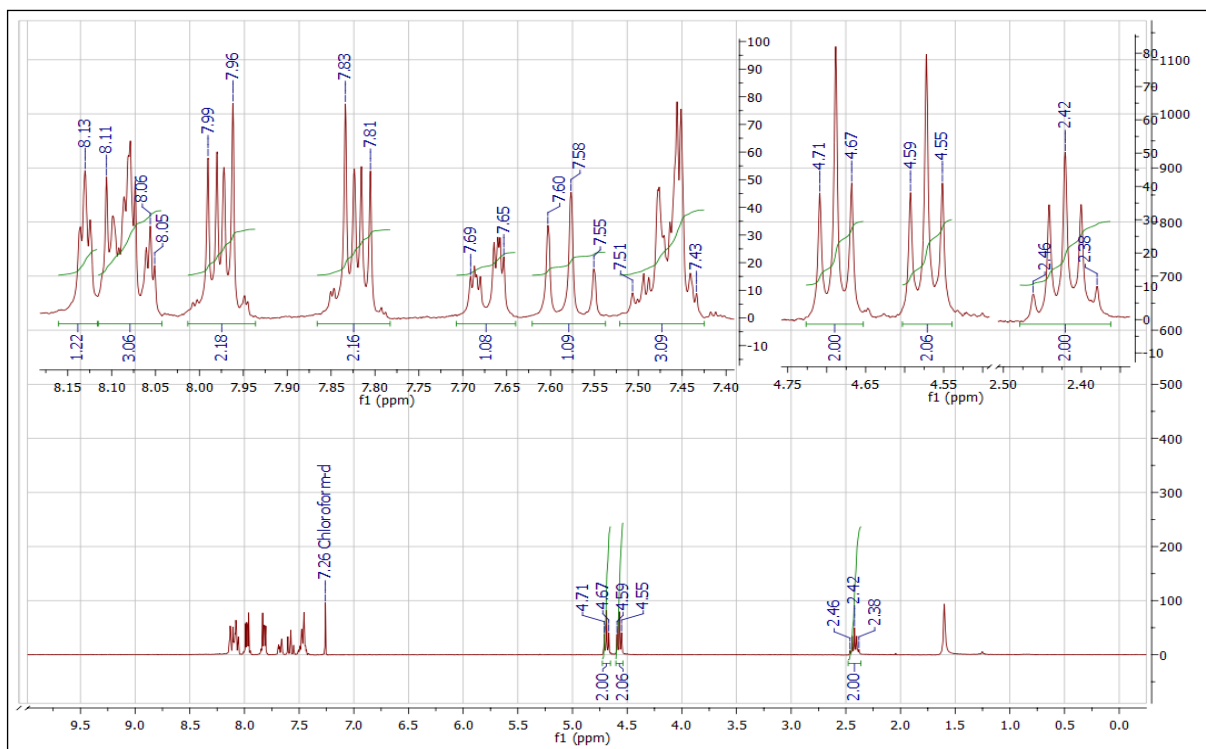
**Fonte:** dados da pesquisa.

- Composto final (**26e**):

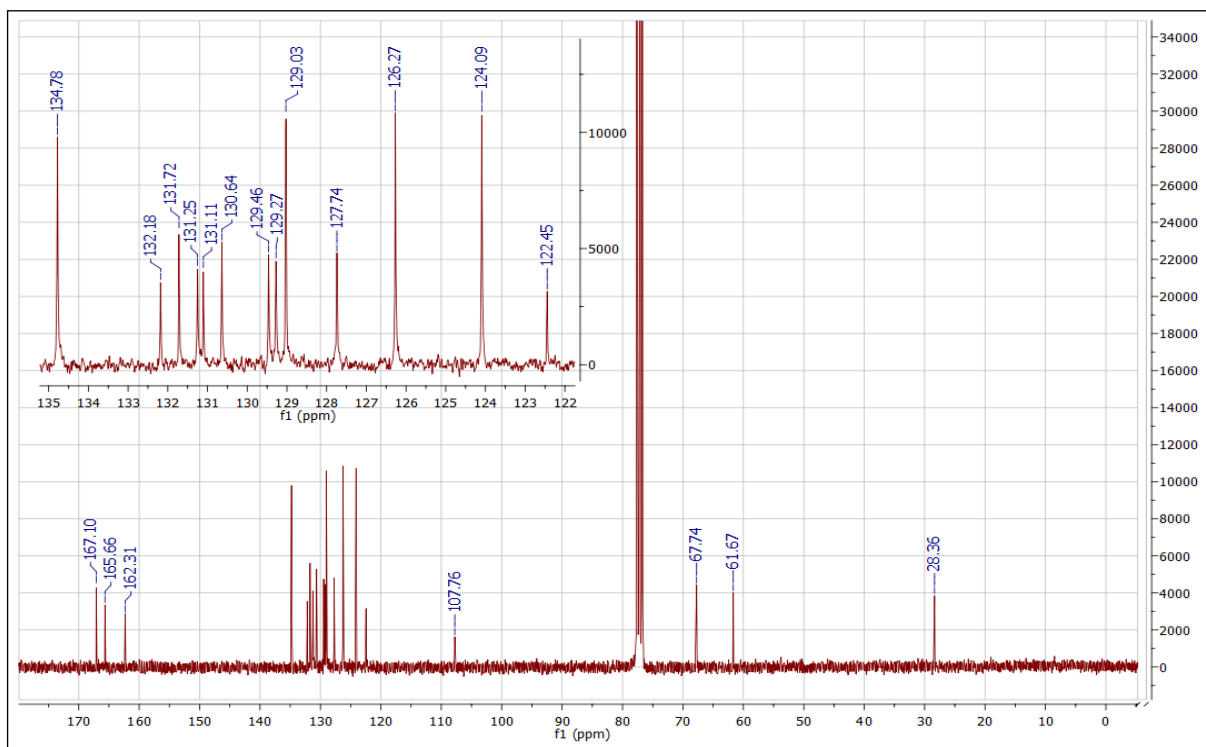


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,83-7,81 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,99-7,96 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  8,13 (posição 10; 1H; t;  $J_{meta} = 1,7$  Hz);  $\delta$  8,11-8,05 (posições 12, 22 e 26; 3H; m);  $\delta$  7,60-7,55 (posição 13; 1H; t;  $J_{orto} = 7,9$  Hz);  $\delta$  7,69-7,65 (posição 14; 1H; dt;  $J_{orto} = 8,1$  Hz /  $J_{meta} = 1,4$  Hz);  $\delta$  4,71-4,67 (posição 16; 2H; t).  $\delta$  2,46-2,38 (posição 17; 2H; q);  $\delta$  4,59-4,55 (posição 18; 2H; t);  $\delta$  7,51-7,43 (posições 23, 24 e 25; 3H; m).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,78 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,09 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  132,18 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  167,10 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  131,70 (posição 9; 1C);  $\delta$  127,74 (posição 10; 1C);  $\delta$  131,11 (posição 11; 1C);  $\delta$  129,27 (posição 12; 1C);  $\delta$  129,46 (posição 13; 1C);  $\delta$  131,25 (posição 14; 1C);  $\delta$  165,66 (posição 15; 1C);  $\delta$  61,67 (posição 16; 1C);  $\delta$  28,30 (posição 17; 1C);  $\delta$  67,74 (posição 18; 1C);  $\delta$  162,31 (posição 19; 1C);  $\delta$  107,76 (posição 20; 1C);  $\delta$  122,45 (posição 21; 1C);  $\delta$  126,27 (posições 22 e 26; 2C);  $\delta$  129,03 (posições 23 e 25; 2C);  $\delta$  130,64 (posição 24; 1C).

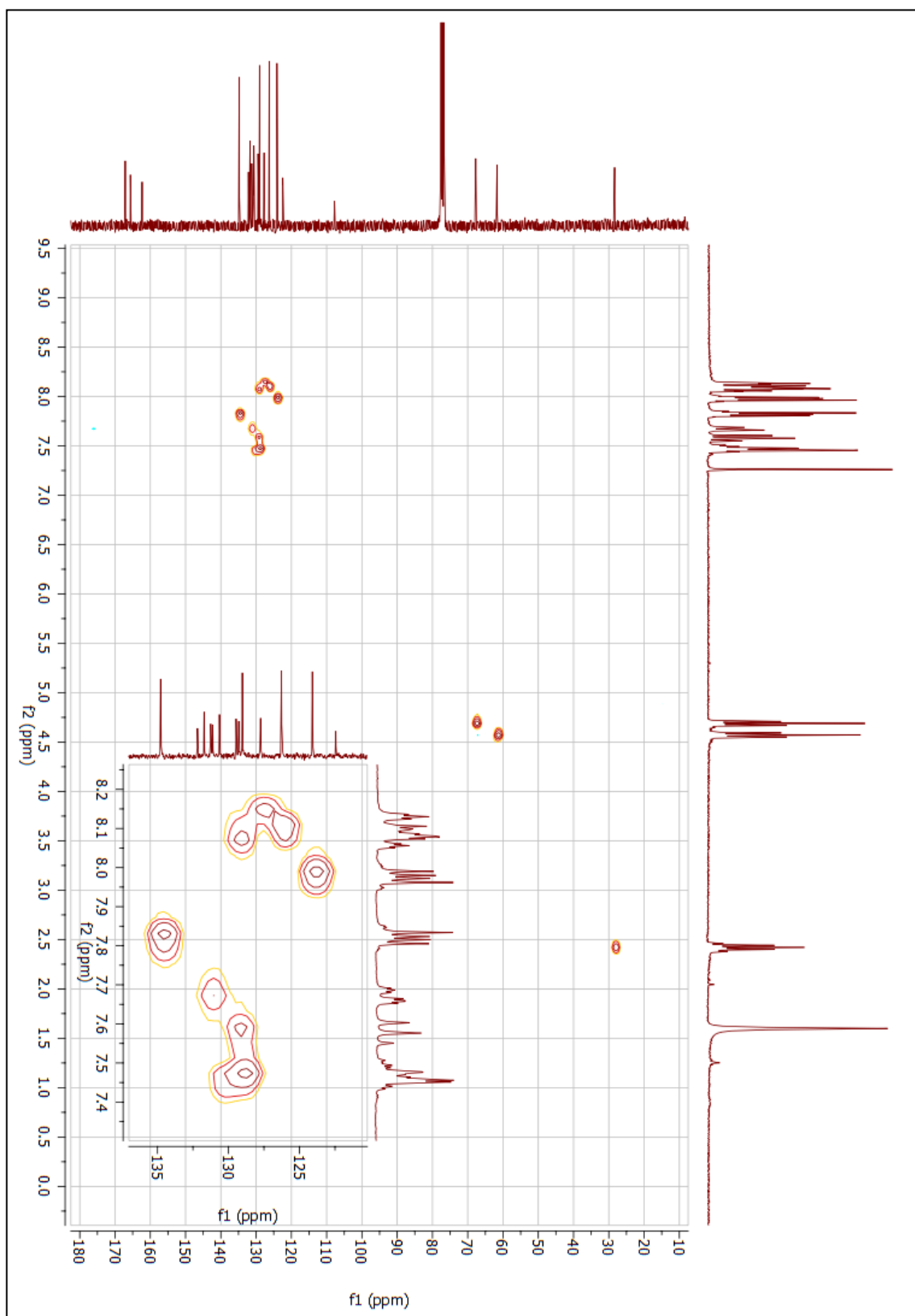
**Figura 77** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**26e**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

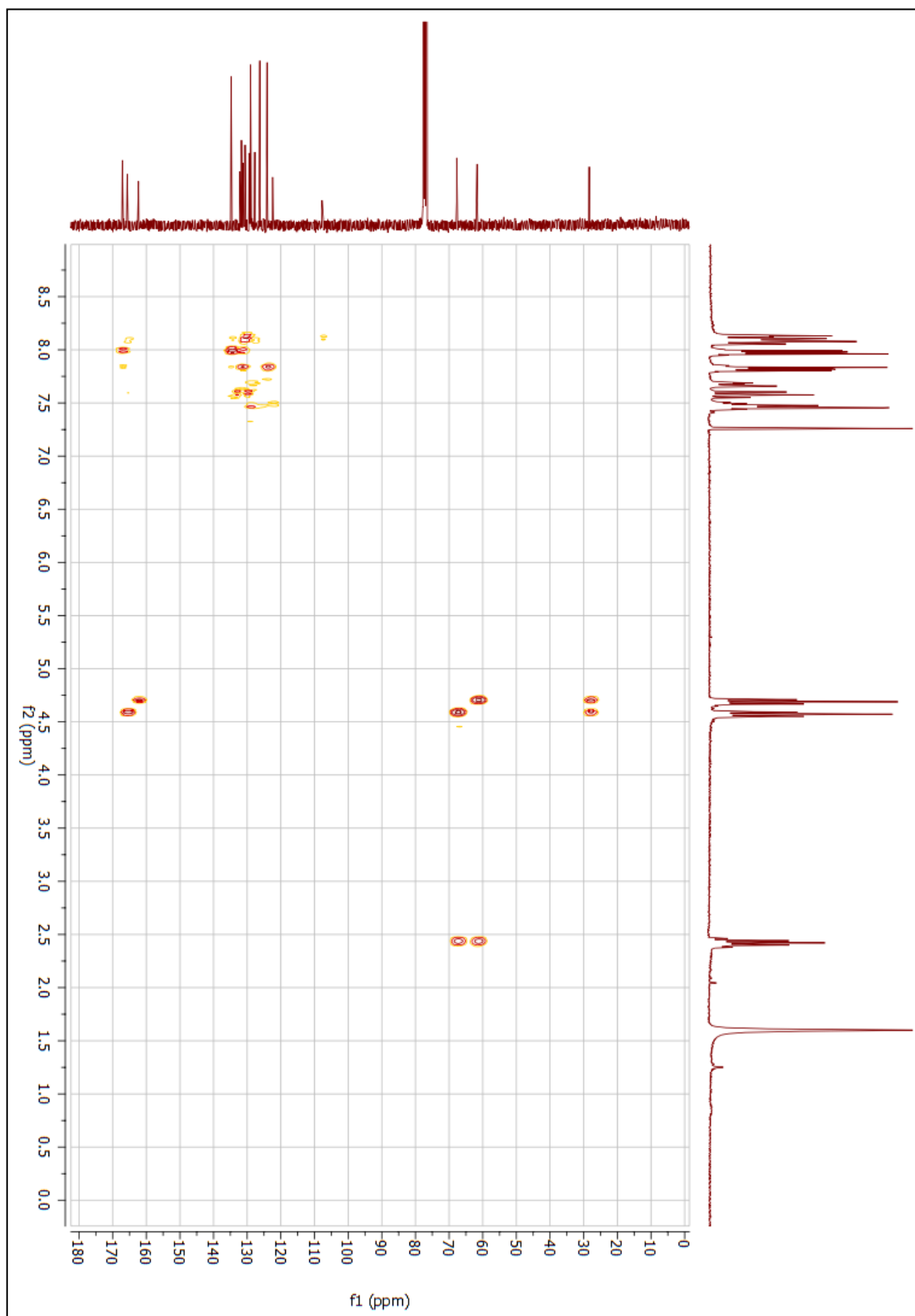
**Figura 78** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**26e**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 79** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**26e**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

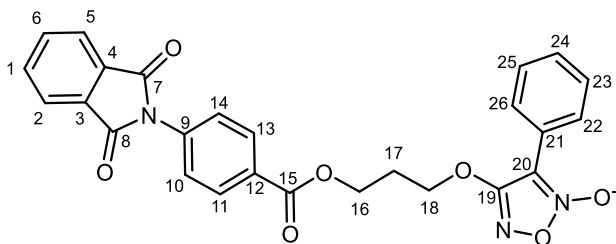


**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 80** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**26e**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

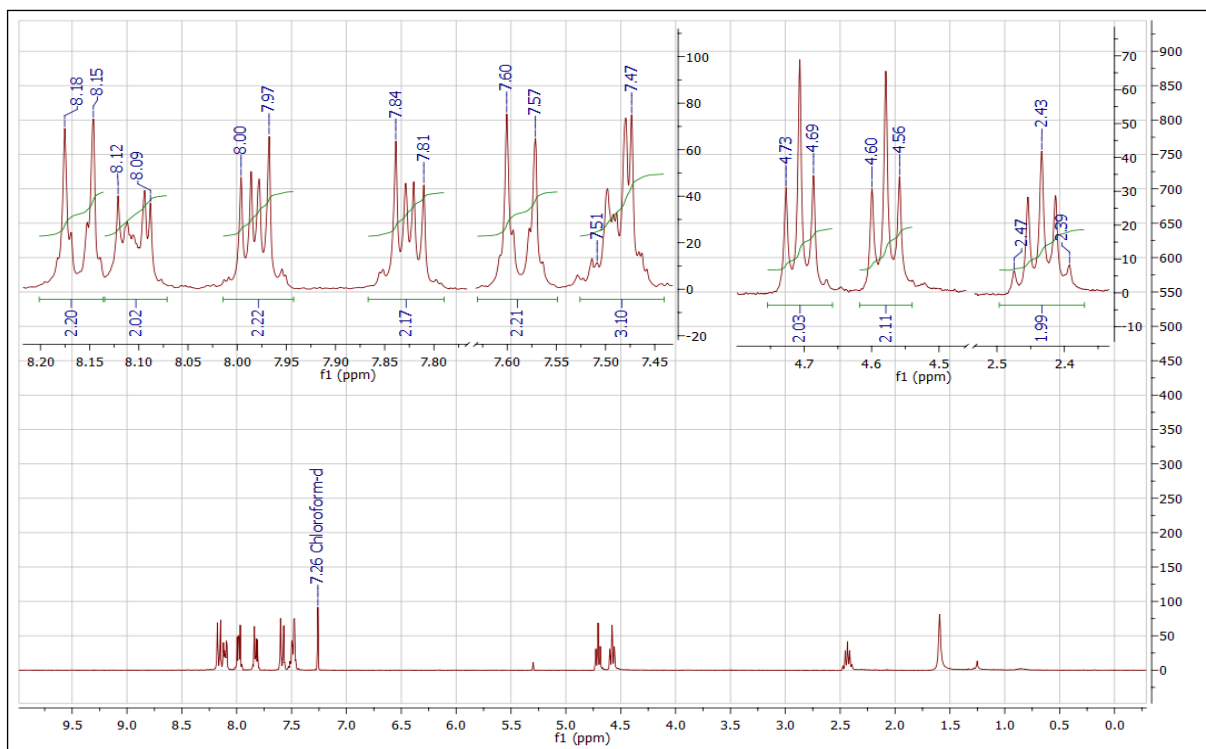
**Fonte:** dados da pesquisa.

- Composto final (**26f**):

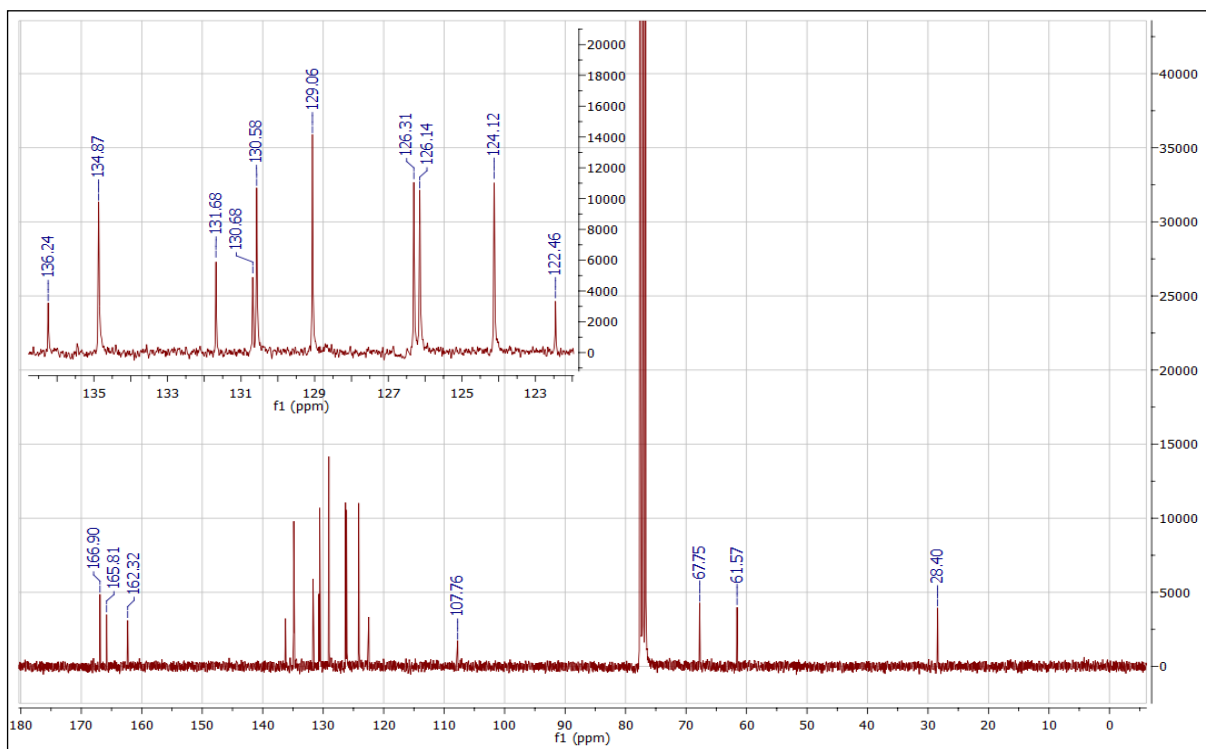


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,84-7,81 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  8,00-7,97 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  7,60-7,57 (posições 10 e 14; 2H; m);  $\delta$  8,18-8,15 (posições 11 e 13; 2H; m);  $\delta$  4,73-4,69 (posição 16; 2H; t);  $\delta$  2,47-2,39 (posição 17; 2H; q);  $\delta$  4,66-4,56 (posição 18; 2H; t);  $\delta$  8,12-8,09 (posições 22 e 26; 2H; m);  $\delta$  7,51-7,47 (posições 23, 24 e 25; 3H; m).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,87 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,12 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,68 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  166,90 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  136,24 (posição 9; 1C);  $\delta$  126,14 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  130,58 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  129,06 (posição 12; 1C);  $\delta$  165,81 (posição 15; 1C);  $\delta$  61,57 (posição 16; 1C);  $\delta$  28,40 (posição 17; 1C);  $\delta$  67,75 (posição 18; 1C);  $\delta$  162,32 (posição 19; 1C);  $\delta$  107,76 (posição 20; 1C);  $\delta$  122,46 (posição 21; 1C);  $\delta$  126,31 (posições 22 e 26; 2C);  $\delta$  129,06 (posições 23 e 25; 2C);  $\delta$  130,68 (posição 24; 1C).

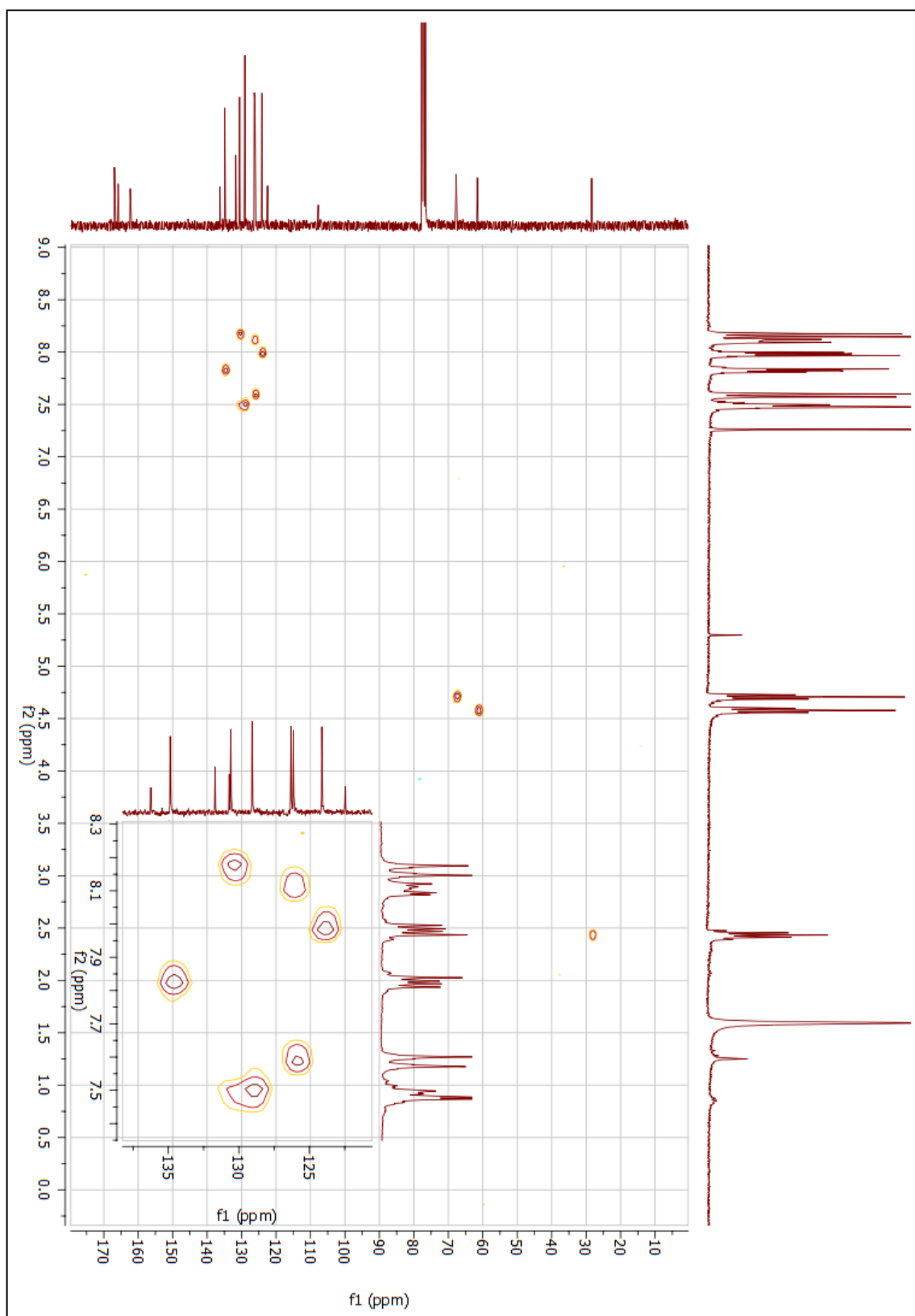
**Figura 81** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**26f**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

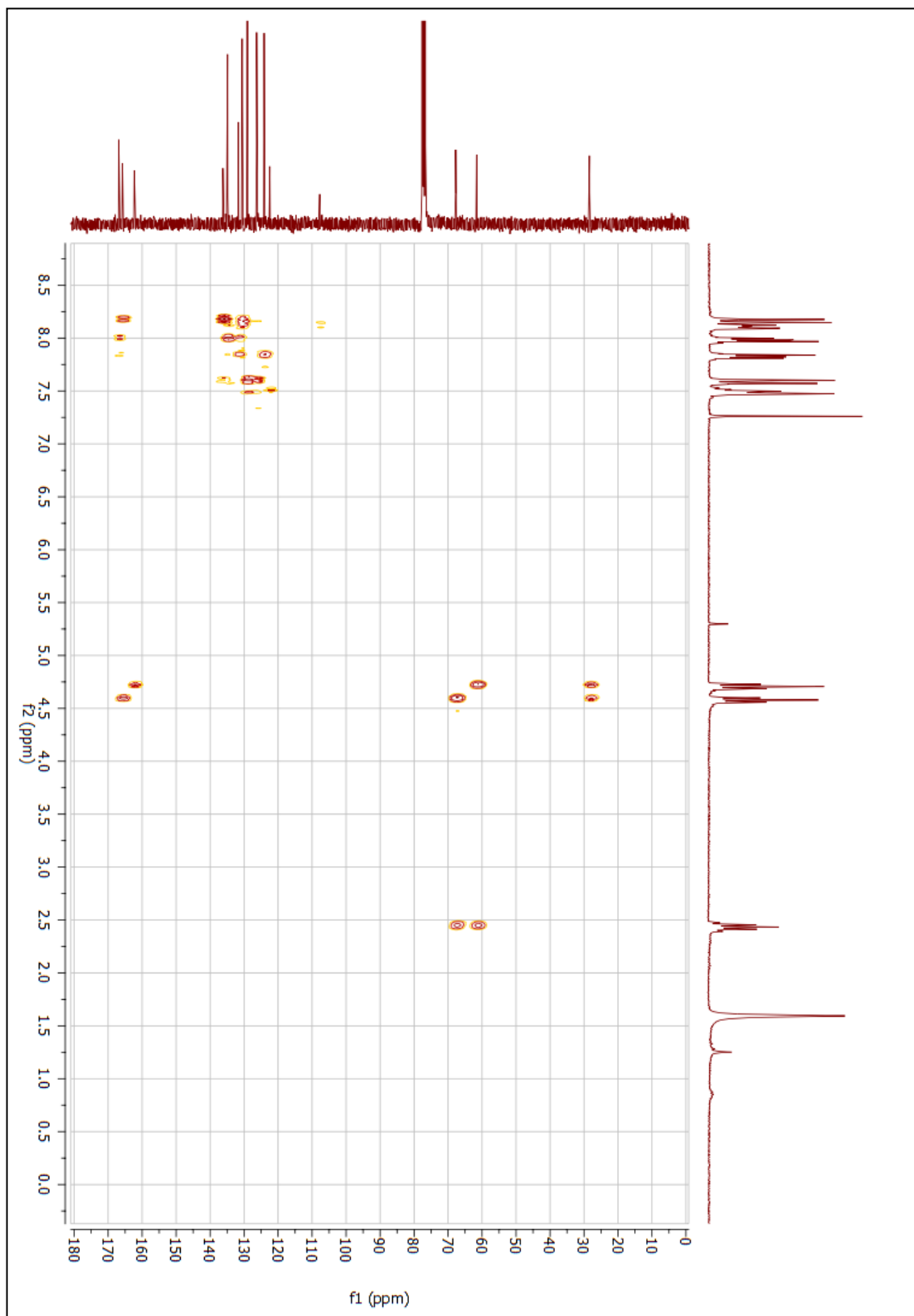
**Figura 82** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**26f**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.



**Figura 83** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**26f**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

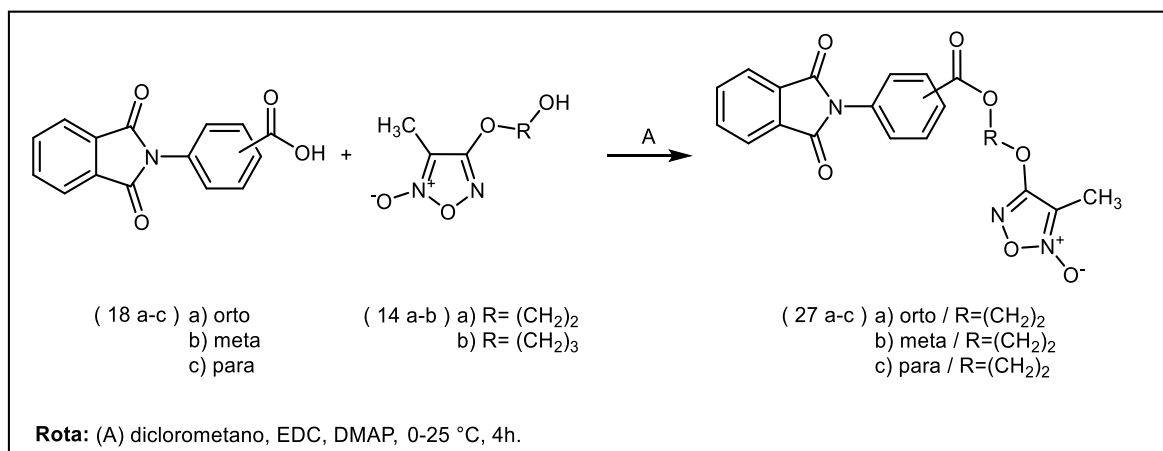
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 84** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**26f**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: dados da pesquisa.

## 1.22 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (27a-c)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,4 g (1,5 mmol) do intermediário ftalimídico (**18a-c**) em 15 mL de diclorometano (anidro). Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se e 0,24 (1,5 mmol) do derivado furoxânico (**14a**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), em agitação vigorosa e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia, utilizando o equipamento Isolera™ Prime, as condições utilizadas foram: Fase estacionária Biotage® SNAP Ultra 25g HP-Sphere™ 25 μm; fase móvel hexano: acetato de etila (88:12→22:78, v/v) e fluxo de 75 mL/min. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 14 (MM: 409,35 g/mol; C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>).

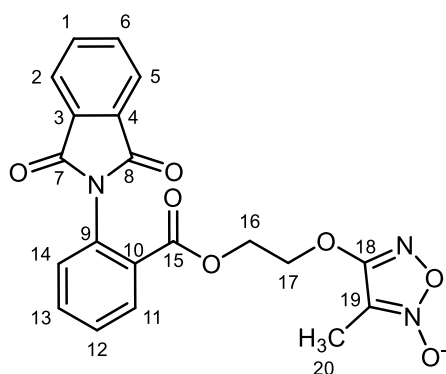
**Tabela 14** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**27a-c**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>27a</b>	30	116-119	Sólido amorfo de coloração branca
<b>27b</b>	21	136-137	Sólido amorfo de coloração branca
<b>27c</b>	40	196-199	Sólido amorfo de coloração branca

**Fonte:** dados da pesquisa.

Caracterização estrutural:

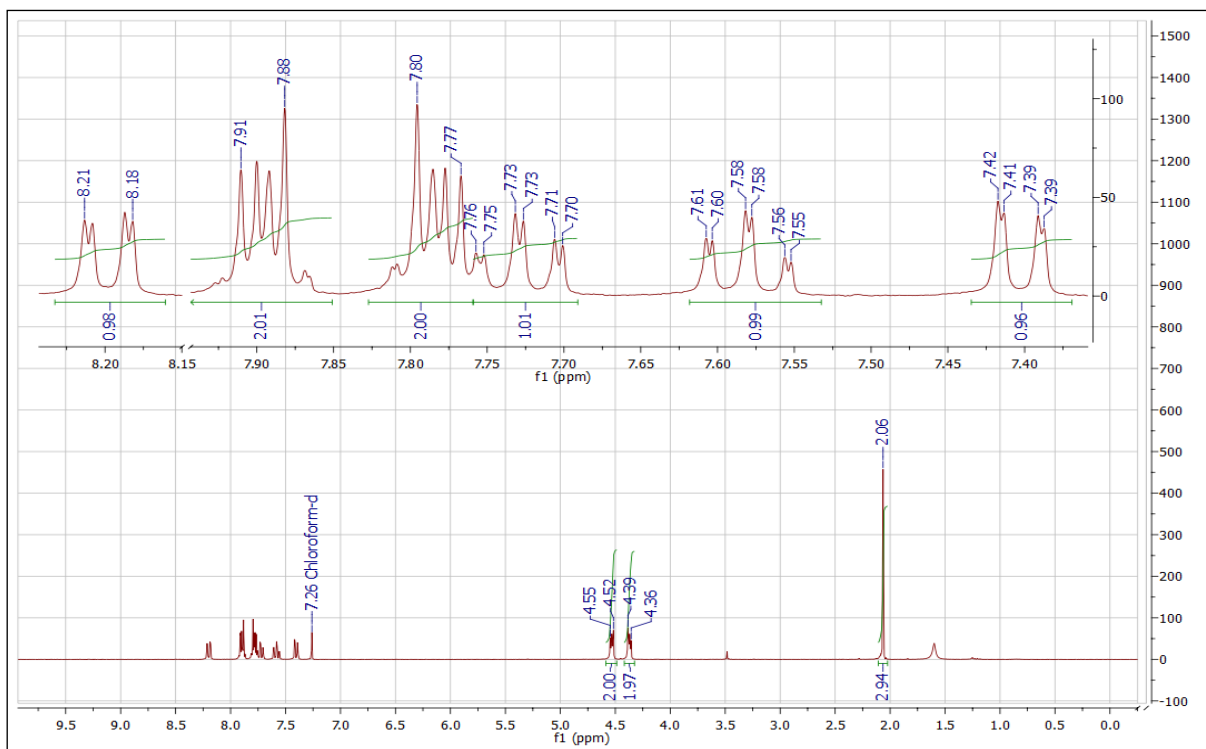
- Composto final (**27a**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,80-7,77 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,91-7,88 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  8,21-8,18 (posição 11; 1H; dd;  $J_{\text{orto}}=7,9$  Hz /  $J_{\text{meta}}=1,5$  Hz);  $\delta$  7,61-7,55 (posição 12, 1H; td;  $J_{\text{orto}}=7,7$  Hz /  $J_{\text{meta}}=1,2$  Hz);  $\delta$  7,76-7,70 (posição 13; 1H; td;  $J_{\text{orto}}=7,7$  Hz /  $J_{\text{meta}}=1,6$  Hz);  $\delta$  7,42-7,39 (posição 14; 1H; dd;  $J_{\text{orto}}=7,8$  Hz /  $J_{\text{meta}}=1,2$  Hz);  $\delta$  4,55-4,52 (posição 16; 1H; m);  $\delta$  4,39-4,36 (posição 17; 2H; m);  $\delta$  2,06 (posição 20; 3H; s).

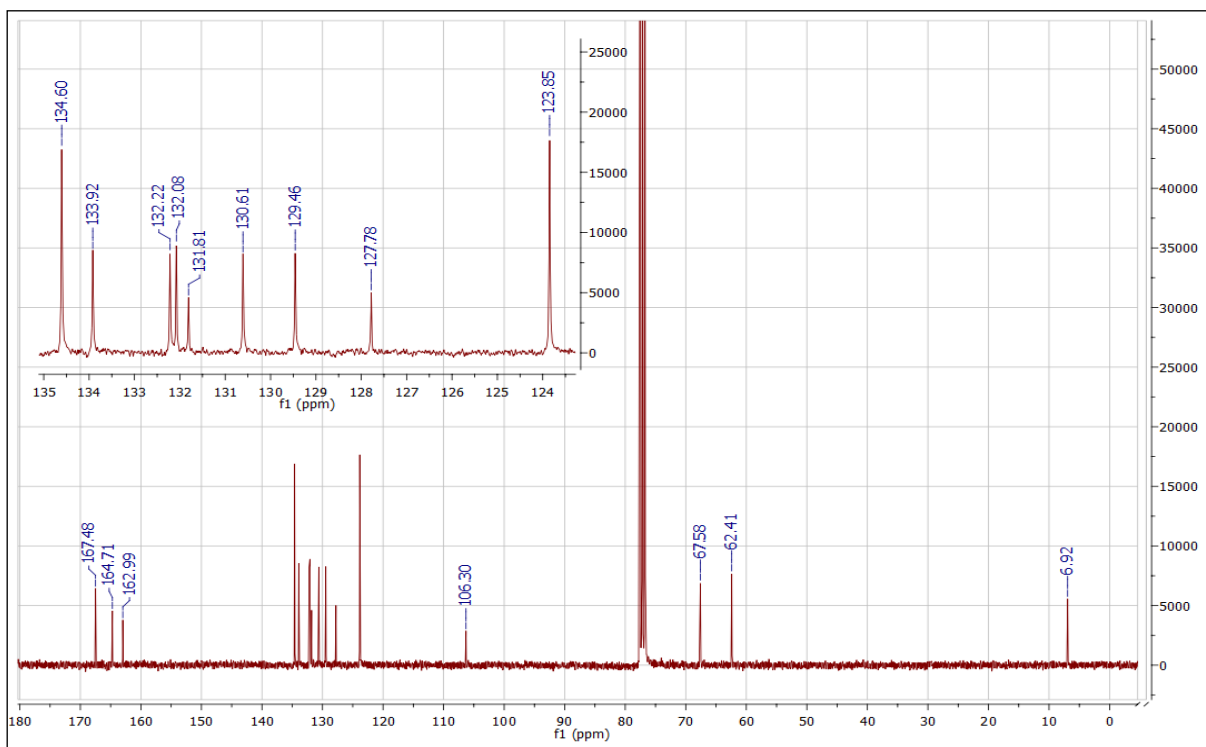
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,60 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  123,85 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  132,08 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  167,48 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  131,81 (posição 9; 1C);  $\delta$  127,78 (posição 10; 1C);  $\delta$  132,22 (posição 11; 1C);  $\delta$  129,46 (posição 12; 1C);  $\delta$  133,91 (posição 13; 1C);  $\delta$  130,61 (posição 14; 1C);  $\delta$  164,71 (posição 15; 1C);  $\delta$  62,41 (posição 16; 1C);  $\delta$  67,58 (posição 17; 1C);  $\delta$  162,99 (posição 18; 1C);  $\delta$  106,30 (posição 19; 1C);  $\delta$  6,92 (posição 20; 1C).

**Figura 85** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**27a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

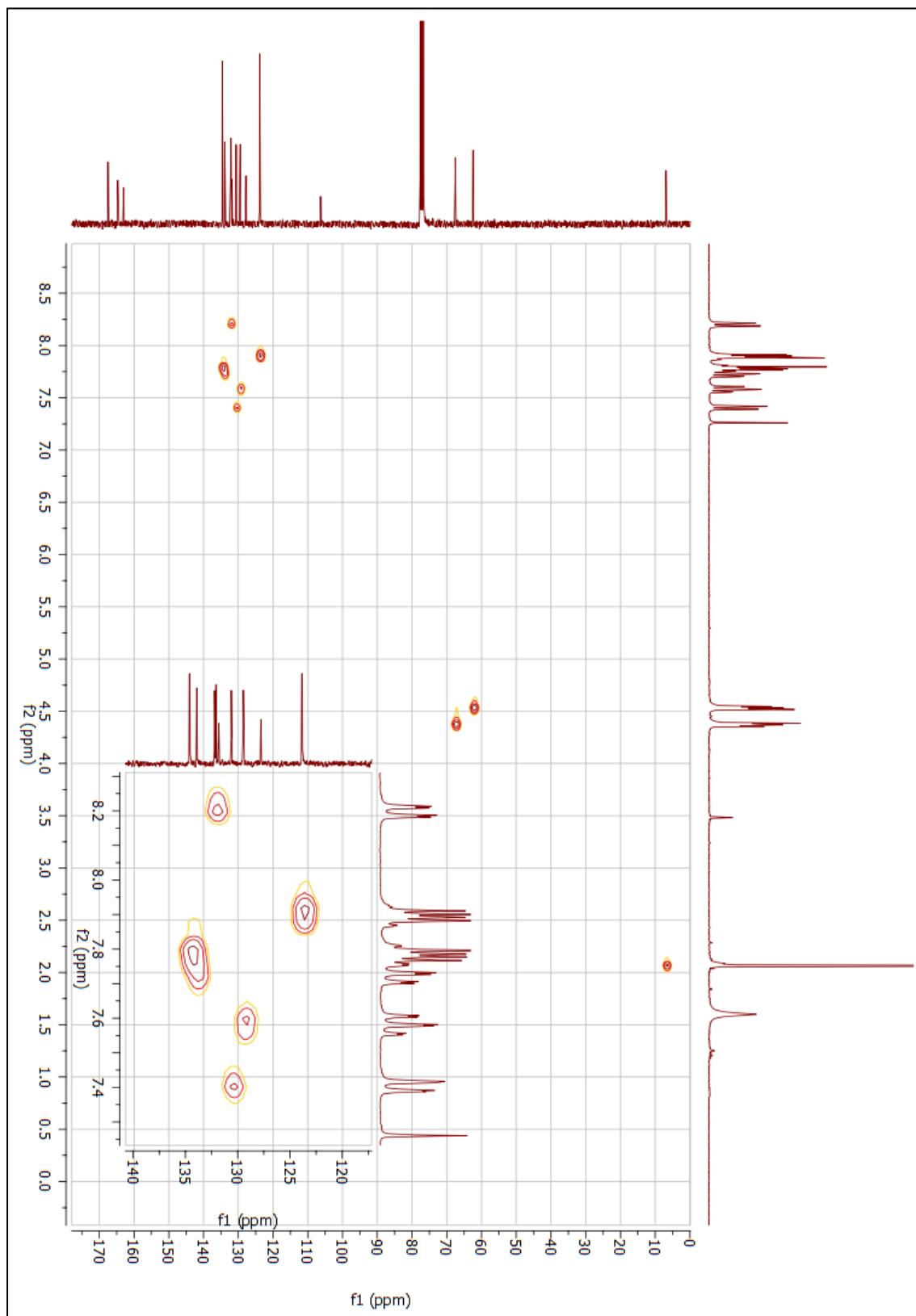


Fonte: dados da pesquisa.

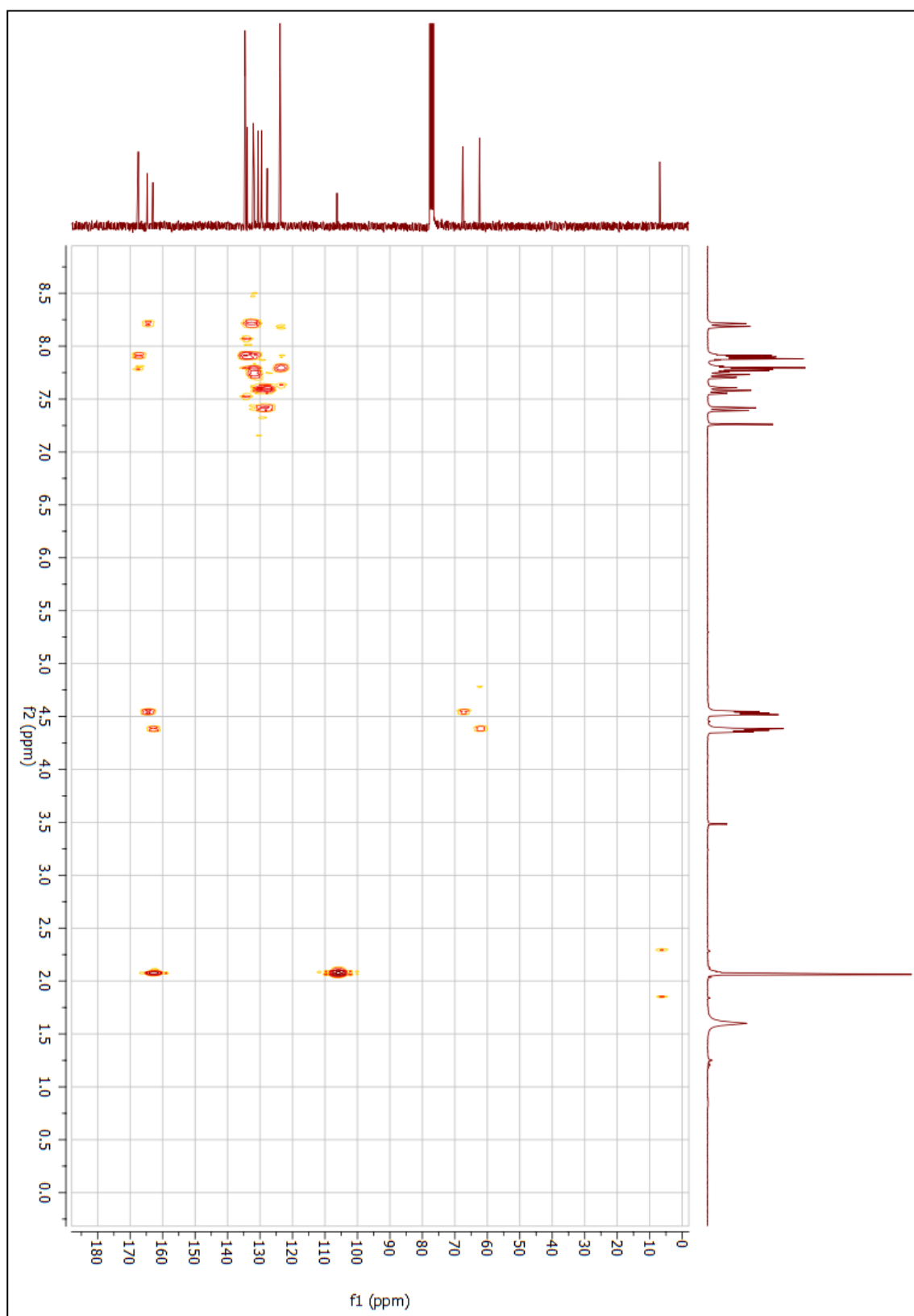
**Figura 86** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**27a**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

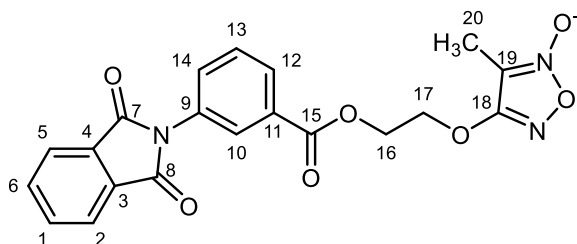
**Figura 87** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**27a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Figura 88** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**27a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

- Composto final (**27b**):

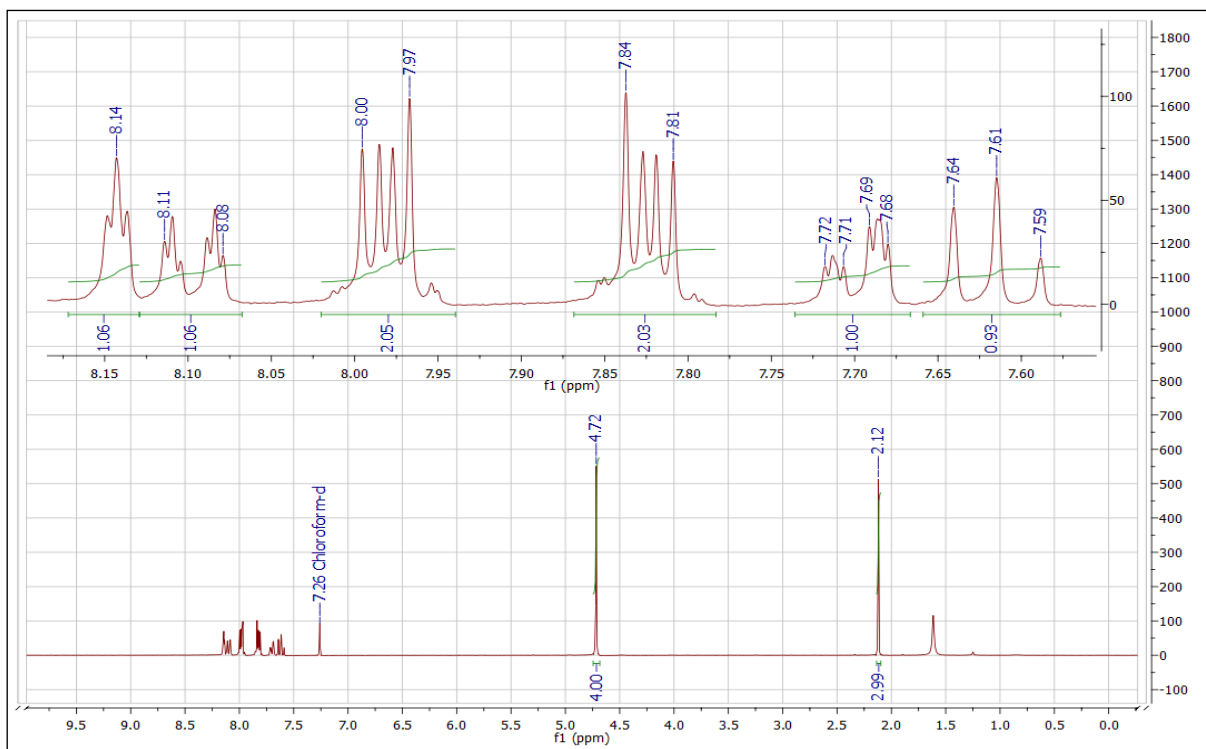


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,84-7,81 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  8,00-7,97 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  8,14 (posição 10; 1H; t;  $J_{\text{meta}} = 1,8$  Hz);  $\delta$  8,11-8,08 (posição 12; 1H; dt;  $J_{\text{orto}} = 7,7$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,4$  Hz);  $\delta$  7,64-7,59 (posição 13; 1H; t;  $J_{\text{orto}} = 7,8$  Hz);  $\delta$  7,72-7,68 (posição 14; 1H; dt;  $J_{\text{orto}} = 8,1$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,4$  Hz);  $\delta$  4,72 (posições 16 e 17; 4H; s);  $\delta$  2,12 (posição 20; 3H; s).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,82 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,10 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  132,22 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  167,11 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  131,70 (posição 9; 1C);  $\delta$  127,92 (posição 10; 1C);  $\delta$  131,45 (posição 11; 1C);  $\delta$  129,39 (posição 12; 1C);  $\delta$  129,52 (posição 13; 1C);  $\delta$  131,45 (posição 14; 1C);  $\delta$  165,47 (posição 15; 1C);  $\delta$  62,60 (posição 16; 1C);  $\delta$  67,91 (posição 17; 1C);  $\delta$  163,33 (posição 18; 1C);  $\delta$  106,36 (posição 19; 1C);  $\delta$  7,00 (posição 20; 1C).

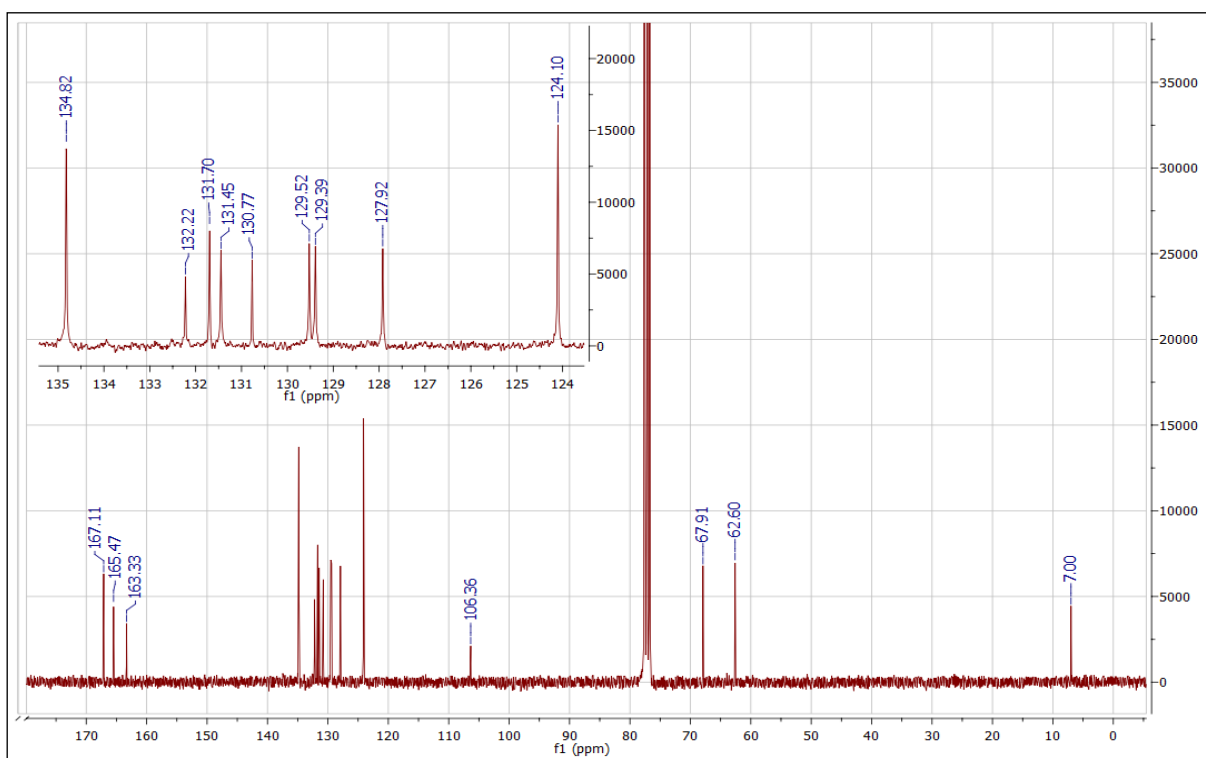


**Figura 89** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**27b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

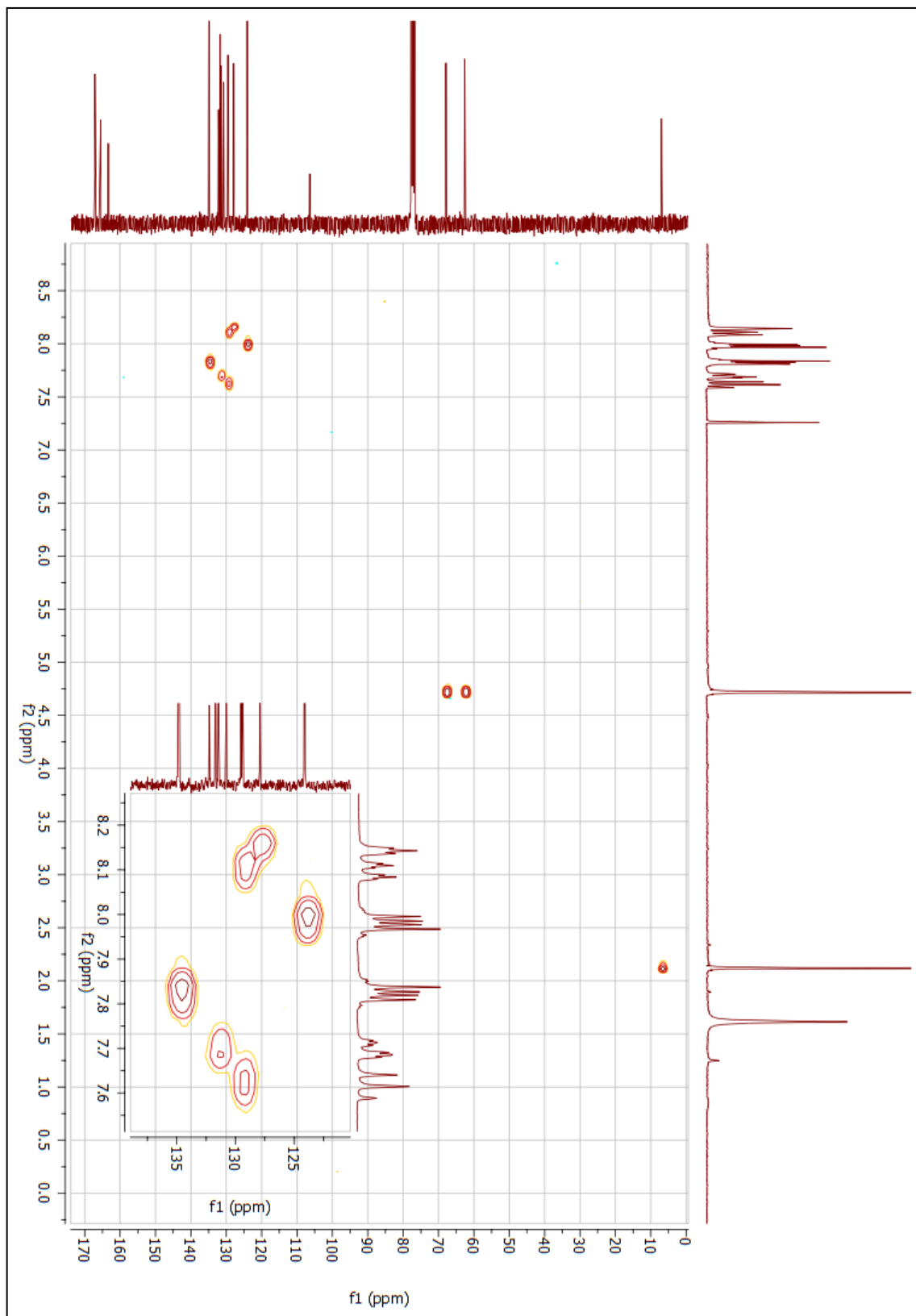


Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 90** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**27b**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

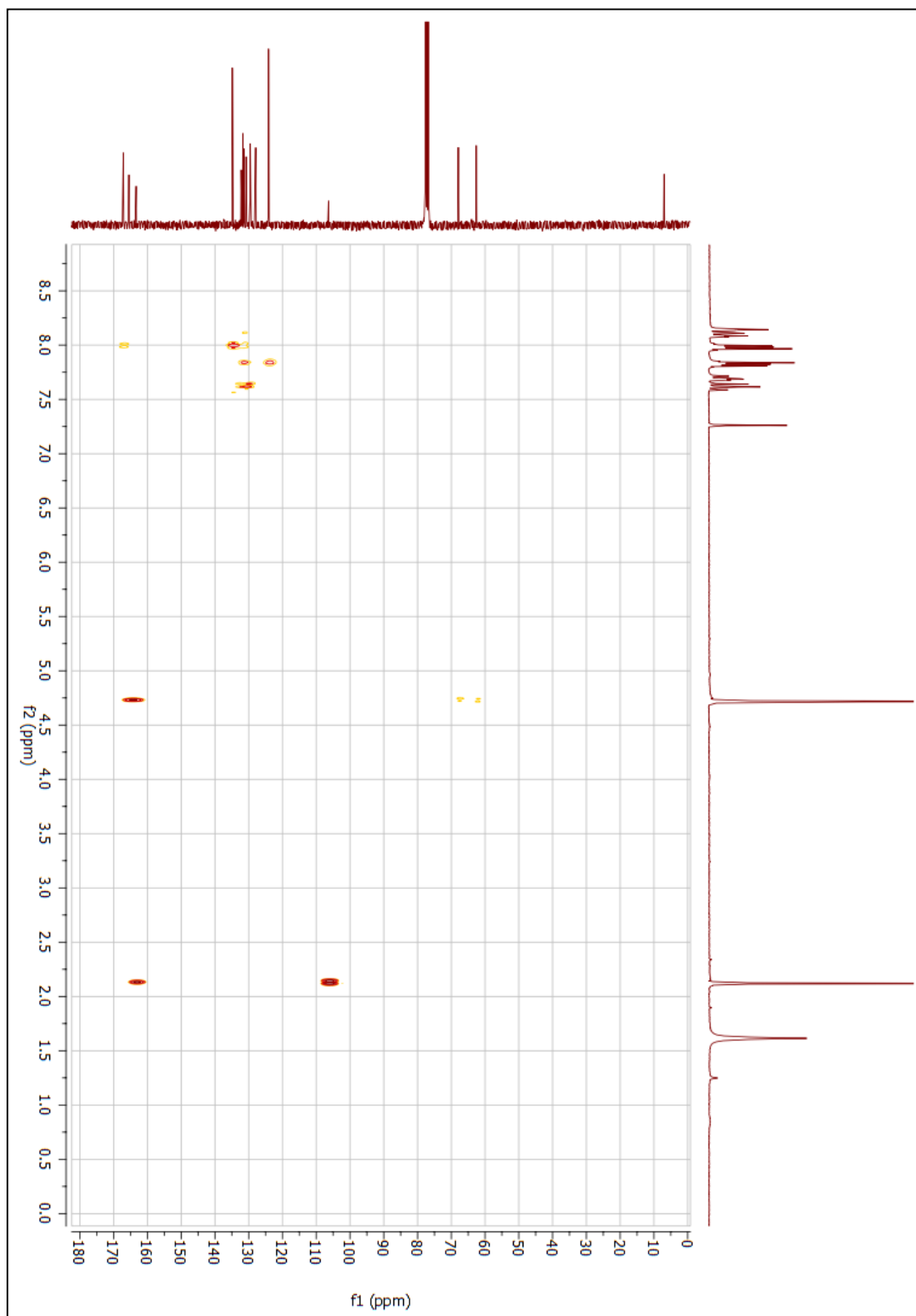


Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 91** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**27b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

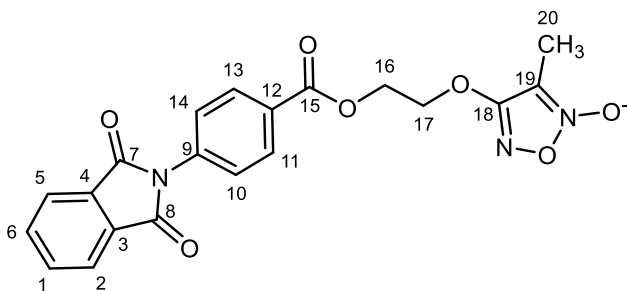
**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 92** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**27b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



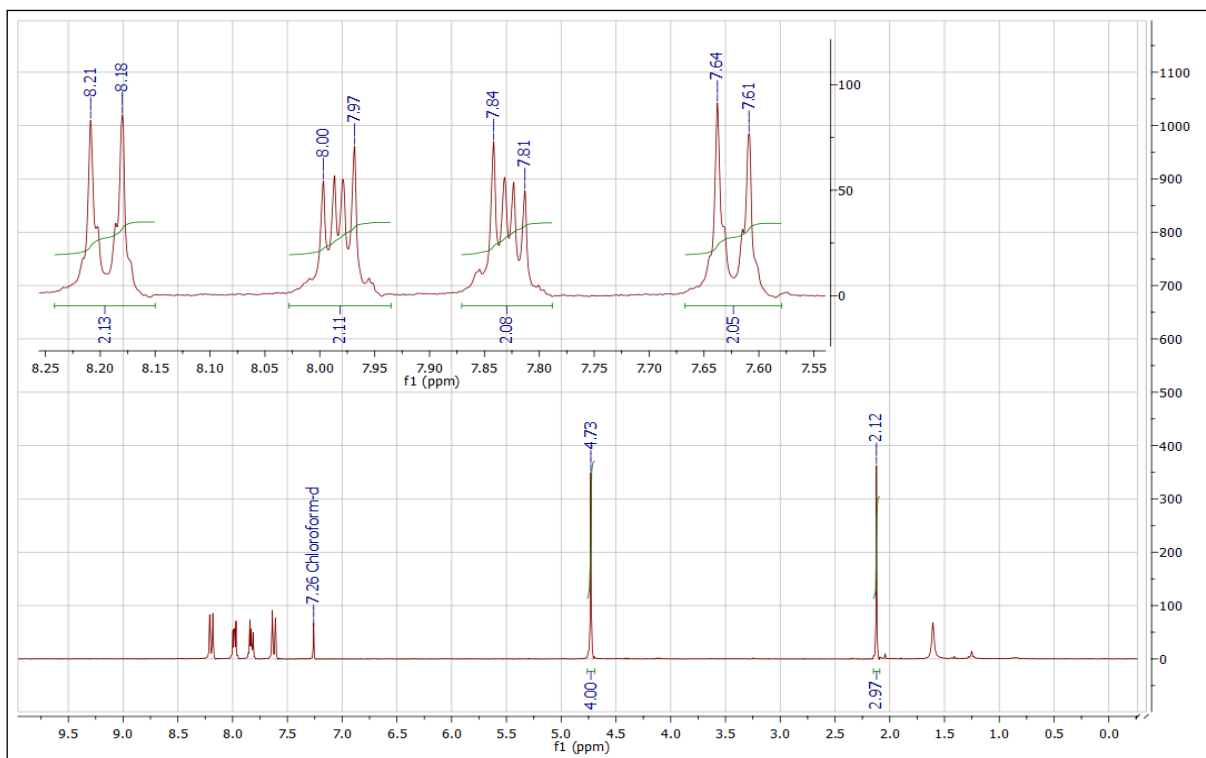
**Fonte:** dados da pesquisa.

- Composto final (**27c**):

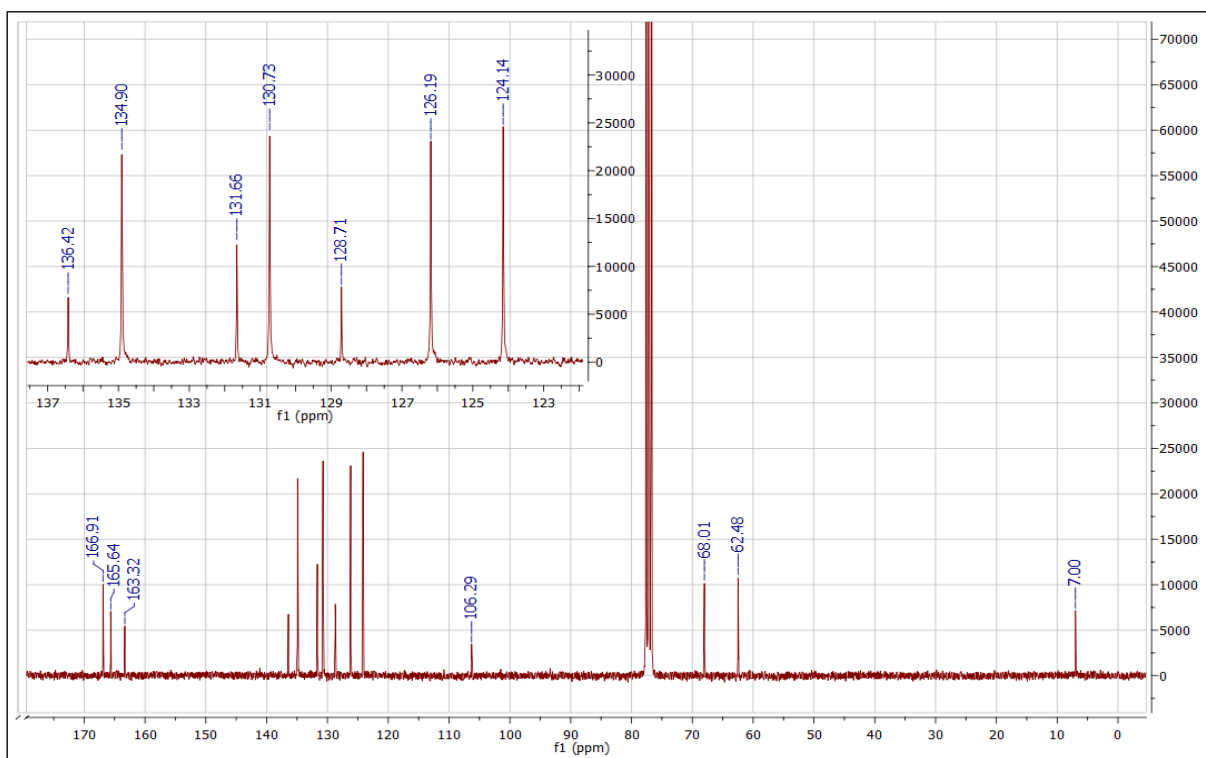


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,84-7,81 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  8,00-7,97 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  7,64-7,61 (posições 10 e 14; 2H; m);  $\delta$  8,21-8,18 (posições 11 e 13; 2H; m);  $\delta$  4,73 (posições 16 e 17; 4H; s);  $\delta$  2,12 (posição 20; 3H; s).

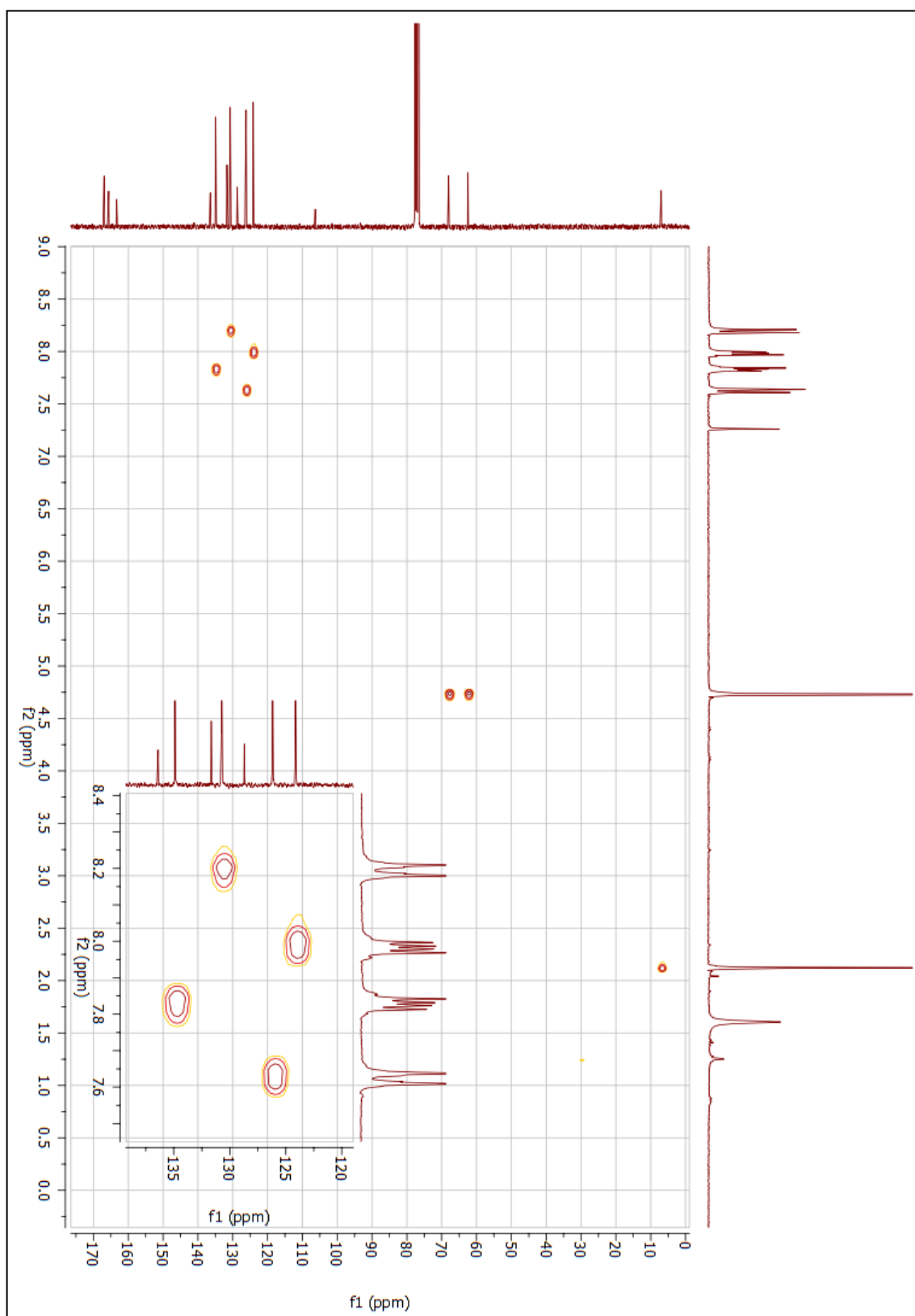
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,90 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,14 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,66 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  166,91 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  136,42 (posição 9; 1C);  $\delta$  126,19 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  130,73 (posições 11 e 13; 1C);  $\delta$  128,71 (posição 12; 1C);  $\delta$  165,64 (posição 15; 1C);  $\delta$  62,48 (posição 16; 1C);  $\delta$  68,01 (posição 17; 1C);  $\delta$  163,32 (posição 18; 1C);  $\delta$  106,29 (posição 19; 1C);  $\delta$  7,00 (posição 20; 1C).

**Figura 93** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**27c**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

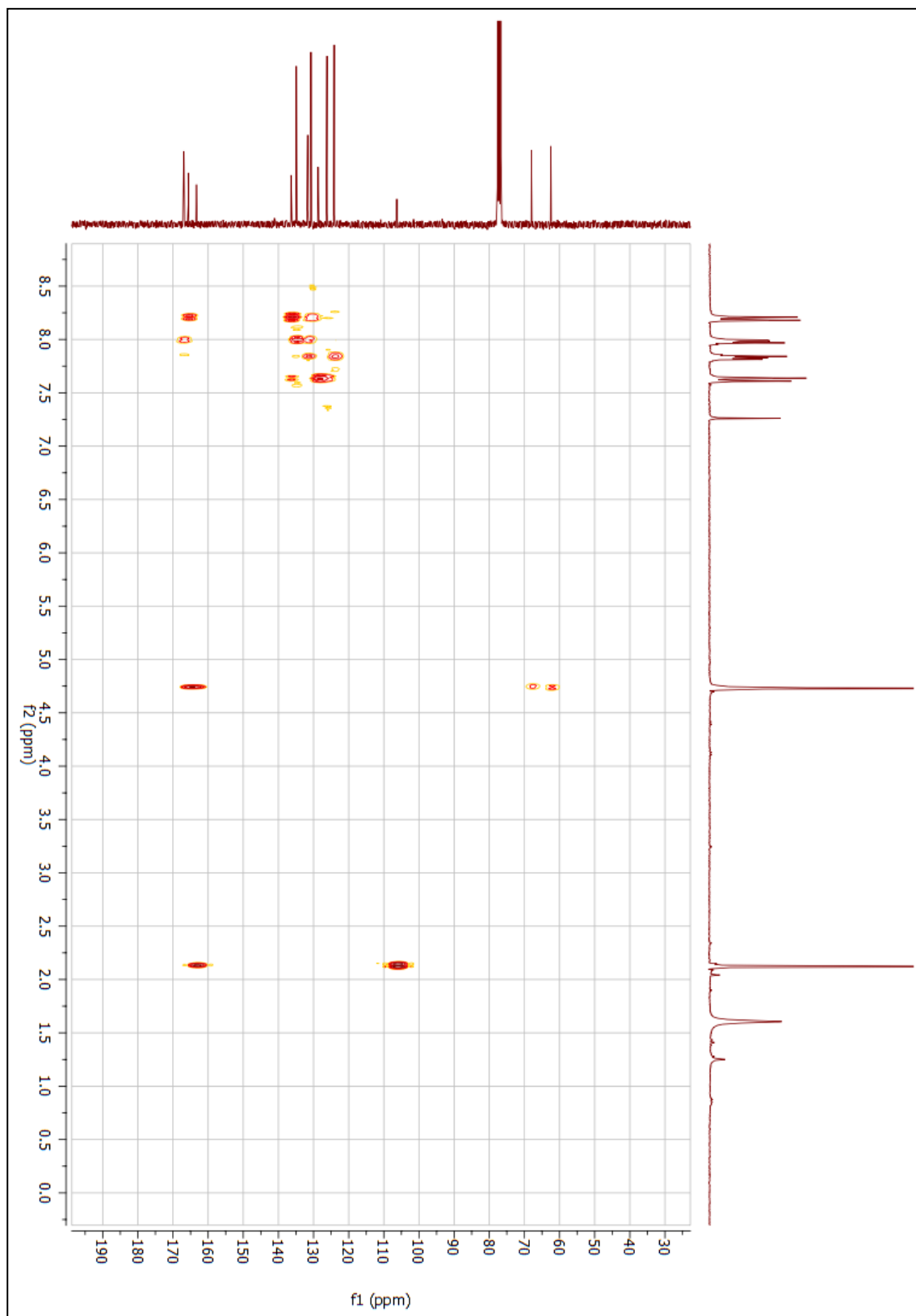
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 94** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**27c**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 95** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**27c**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

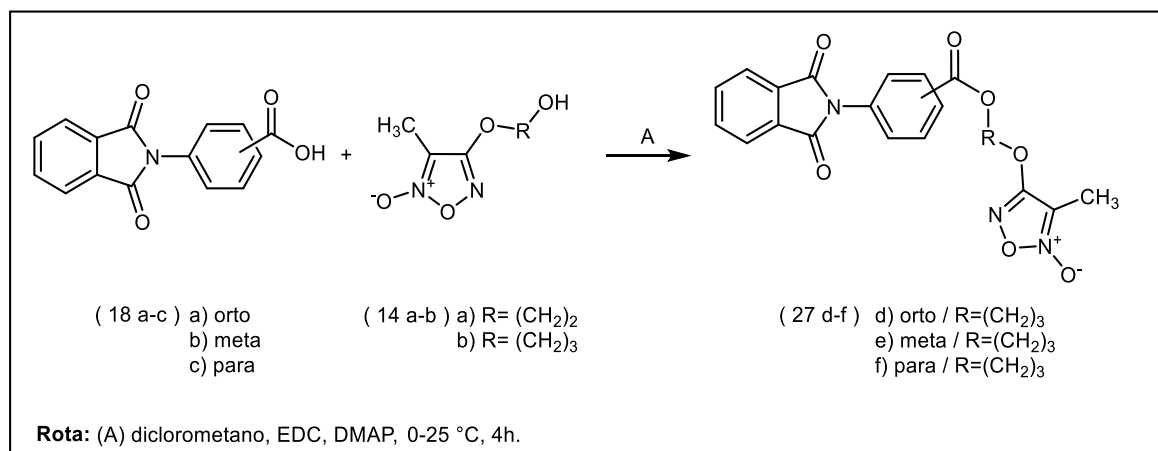
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 96** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**27c**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Fonte:** dados da pesquisa.

## 1.23 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (27d-f)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,4 g (1,5 mmol) do intermediário ftalimídico (**18a-c**) em 15 mL de diclorometano (anidro). Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se e 0,26 (1,5 mmol) do derivado furoxânico (**14b**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), em agitação vigorosa e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia, utilizando o equipamento Isolera™ Prime, as condições utilizadas foram: Fase estacionária Biotage® SNAP Ultra 25g HP-Sphere™ 25 μm; fase móvel hexano: acetato de etila (88:12→22:78, v/v) e fluxo de 75 mL/min. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 14 (MM: 423,38g/mol; C<sup>21</sup>H<sup>17</sup>N<sup>3</sup>O<sup>7</sup>).



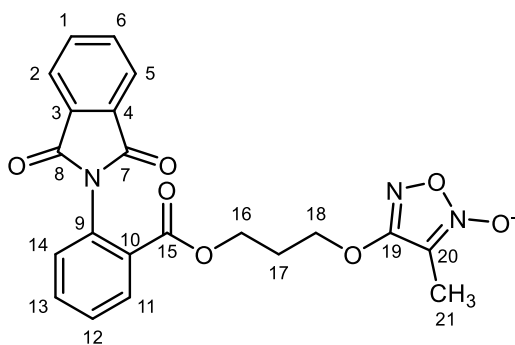
**Tabela 14** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**27d-f**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>27d</b>	18	92-98	Sólido amorfo de coloração branca
<b>27e</b>	8	88-91	Sólido amorfo de coloração branca
<b>27f</b>	46	137-143	Sólido amorfo de coloração branca

Fonte: dados da pesquisa.

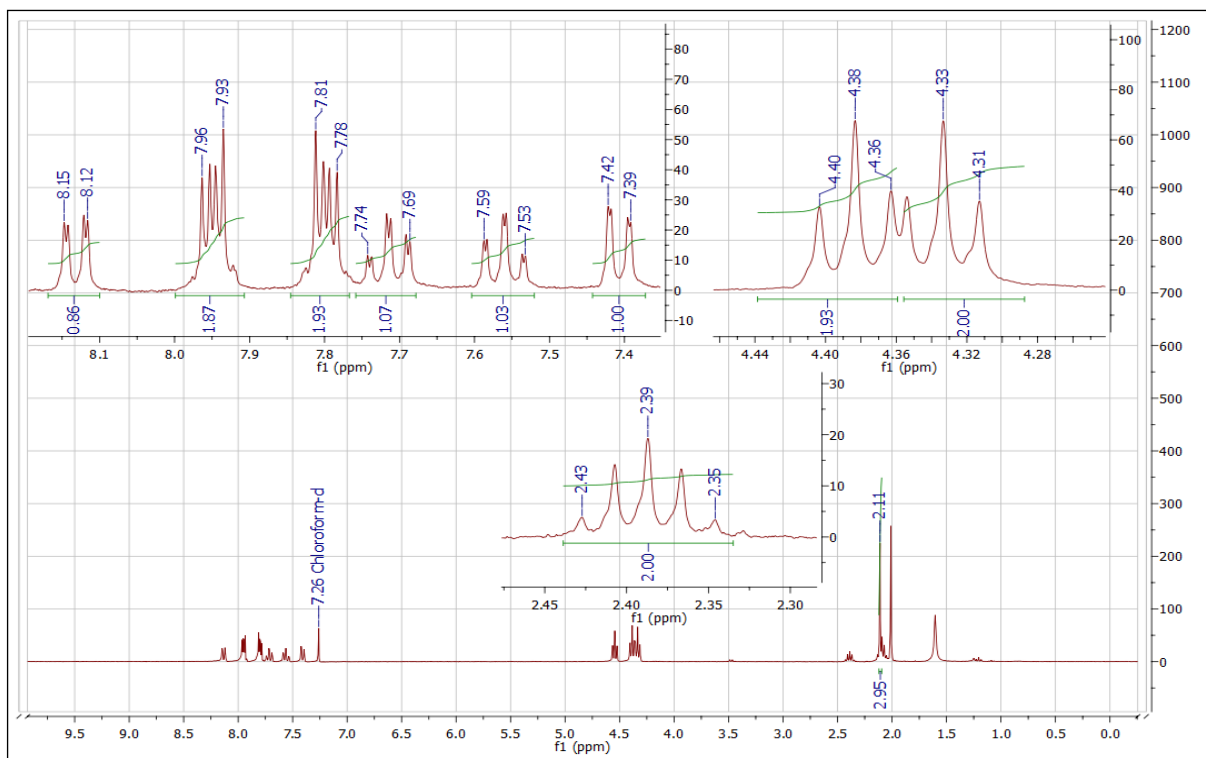
Caracterização estrutural:

- Composto final (**27d**):

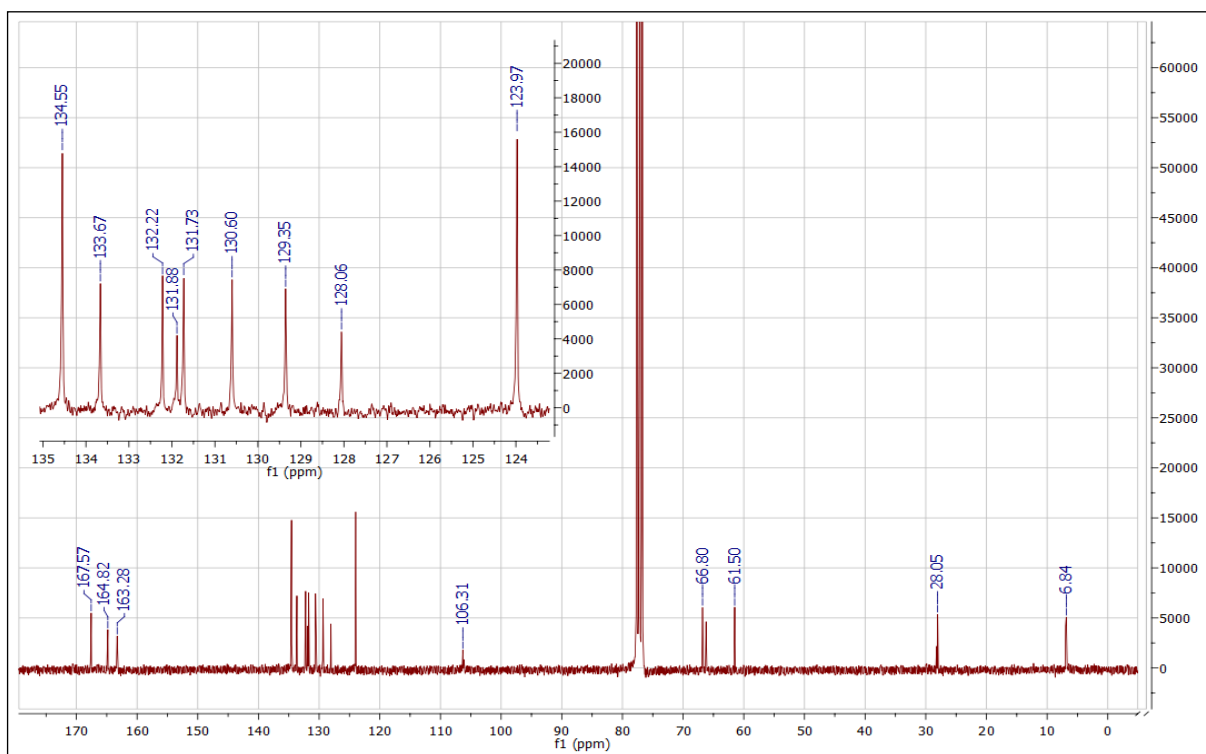


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,81-7,78 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,96-7,93 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  8,15-8,12 (posição 11; 1H; dd;  $J_{\text{orto}} = 7,9$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,6$  Hz);  $\delta$  7,59-7,53 (posição 12; 1H; td;  $J_{\text{orto}} = 7,6$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,2$  Hz);  $\delta$  7,74-7,69 (posição 13; 1H; td;  $J_{\text{orto}} = 7,7$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,6$  Hz);  $\delta$  7,42-7,39 (posição 14; 1H; dd;  $J_{\text{orto}} = 7,8$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,2$  Hz);  $\delta$  4,40-4,31 (posições 16 e 18; 4H; m);  $\delta$  2,43-2,35 (posição 17; 2H; q);  $\delta$  2,11 (posição 21; 3H; s).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,55 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  123,97 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  132,22 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  167,57 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  131,88 (posição 9; 1C);  $\delta$  128,06 (posição 10; 1C);  $\delta$  131,73 (posição 11; 1C);  $\delta$  129,35 (posição 12; 1C);  $\delta$  133,67 (posição 13; 1C);  $\delta$  130,60 (posição 14; 1C);  $\delta$  164,82 (posição 15; 1C);  $\delta$  61,50 (posição 16; 1C);  $\delta$  28,05 (posição 17; 1C);  $\delta$  66,80 (posição 18; 1C);  $\delta$  163,28 (posição 19; 1C);  $\delta$  106,31 (posição 20; 1C);  $\delta$  6,84 (posição 21; 1C).

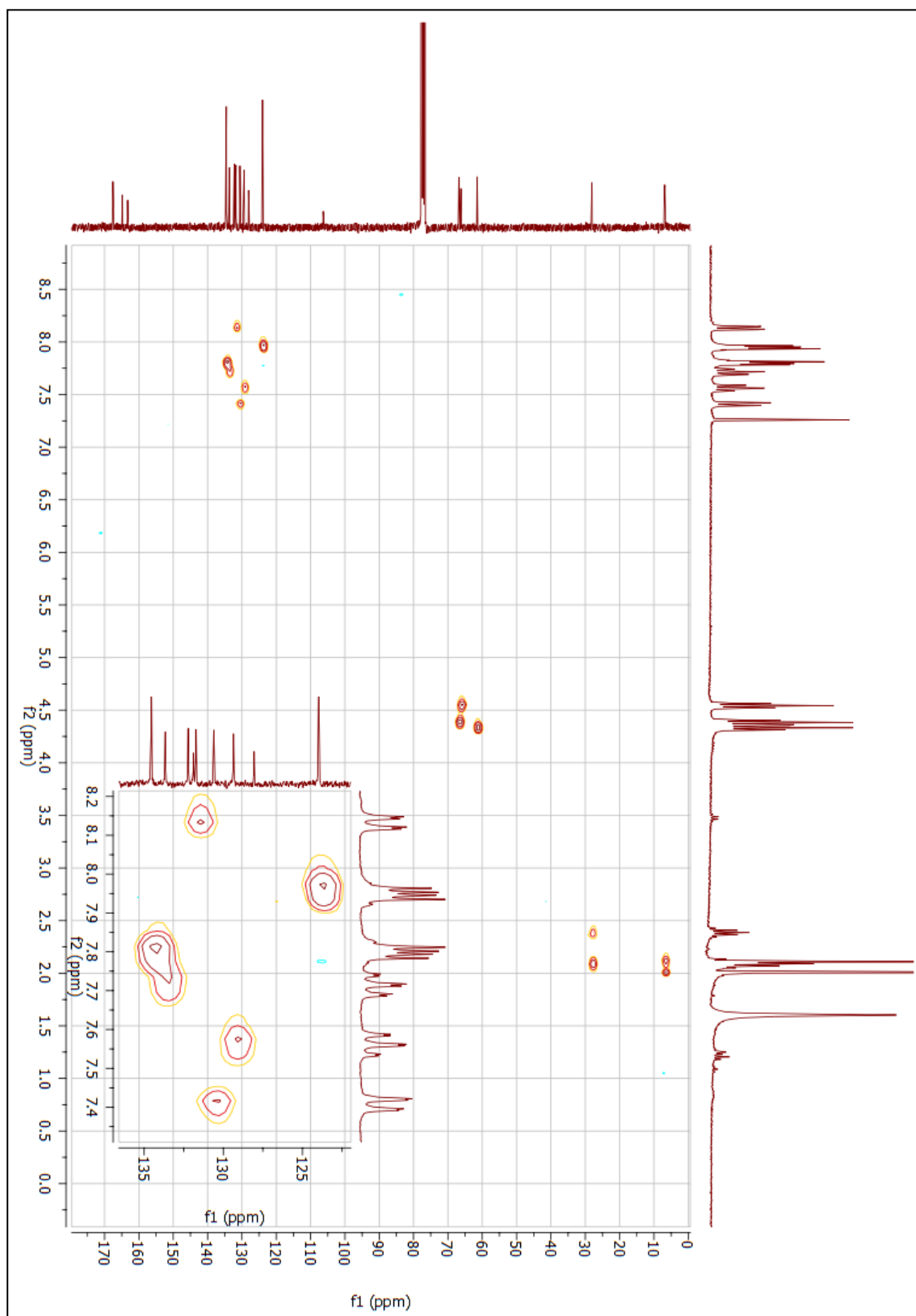
**Figura 97** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**27d**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

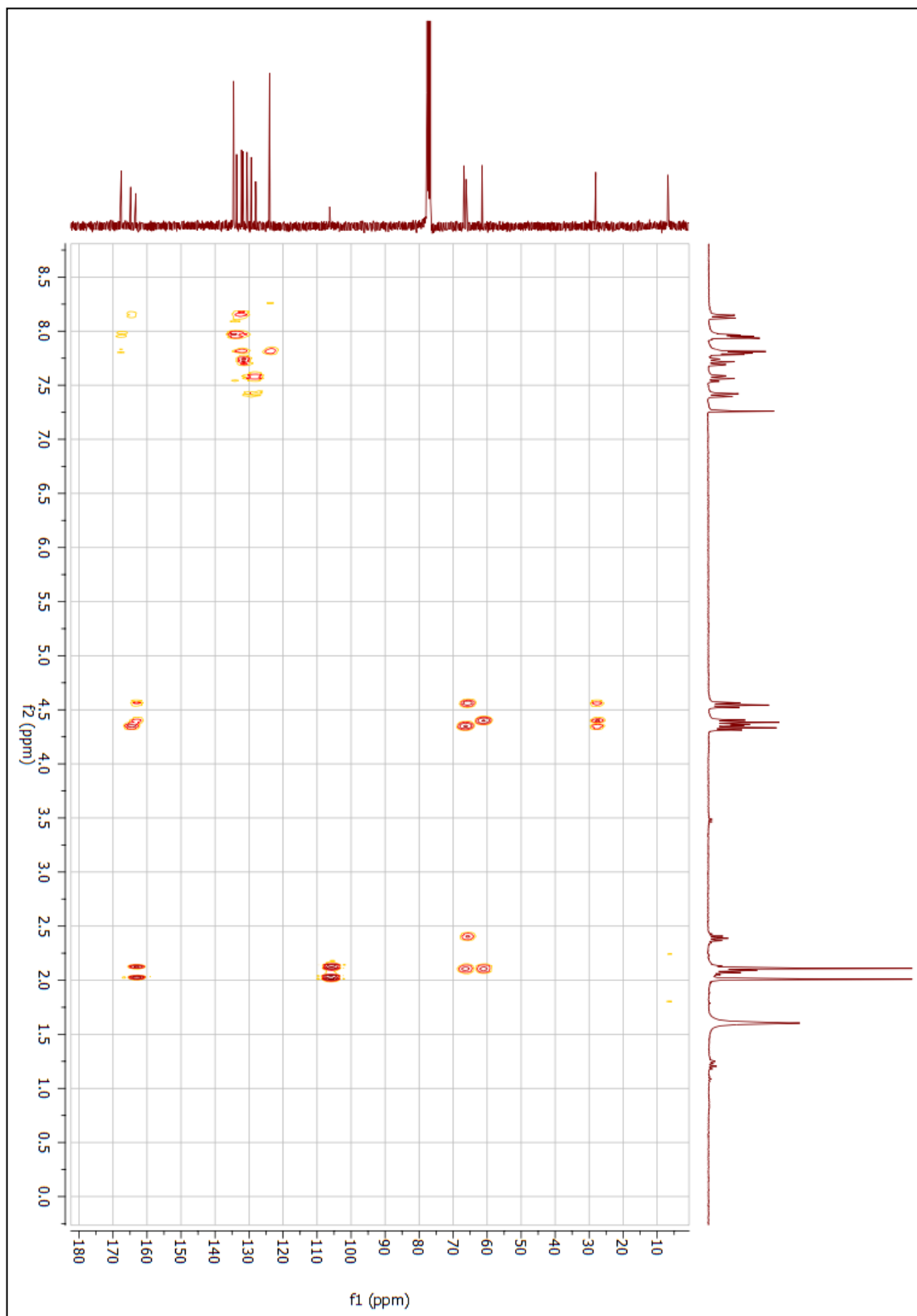
**Figura 98** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**27d**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

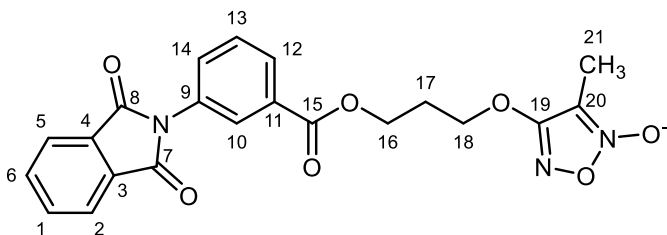
**Figura 99** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**27d**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

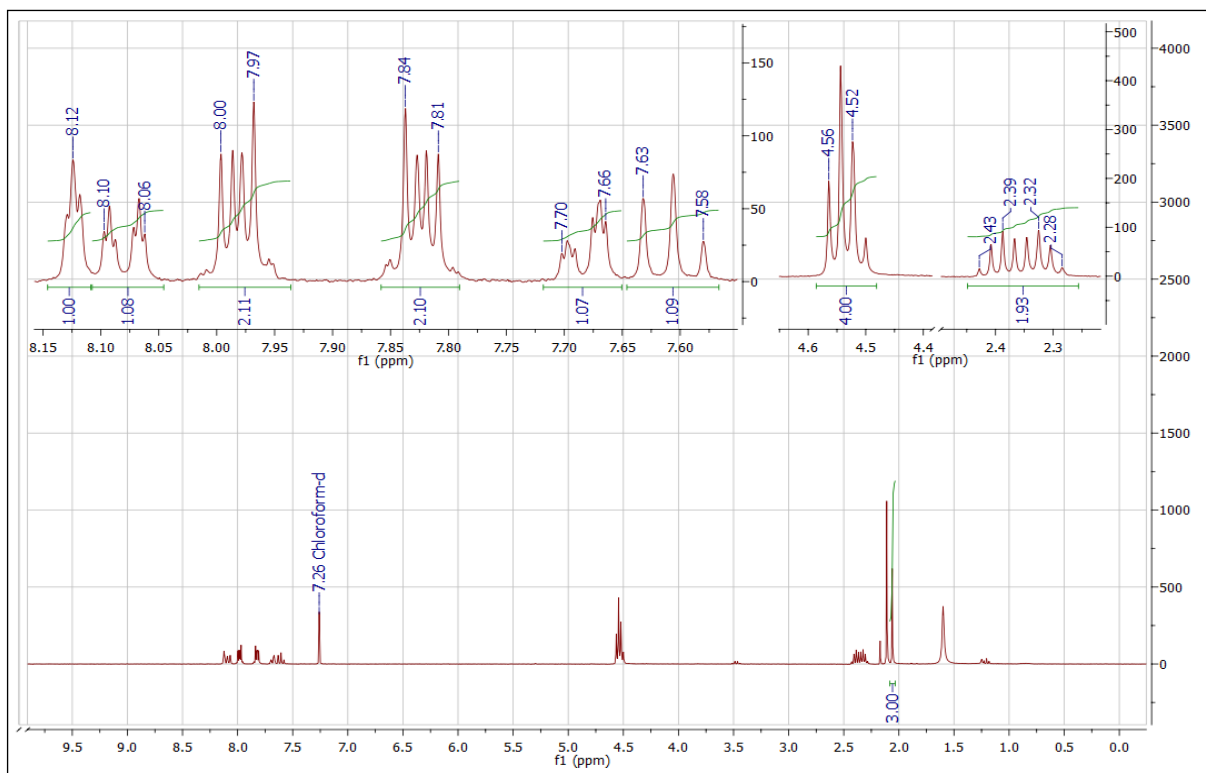
**Figura 100** – Mapa de contornos HMBC do composto final (**27d**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

- Composto final (**27e**):

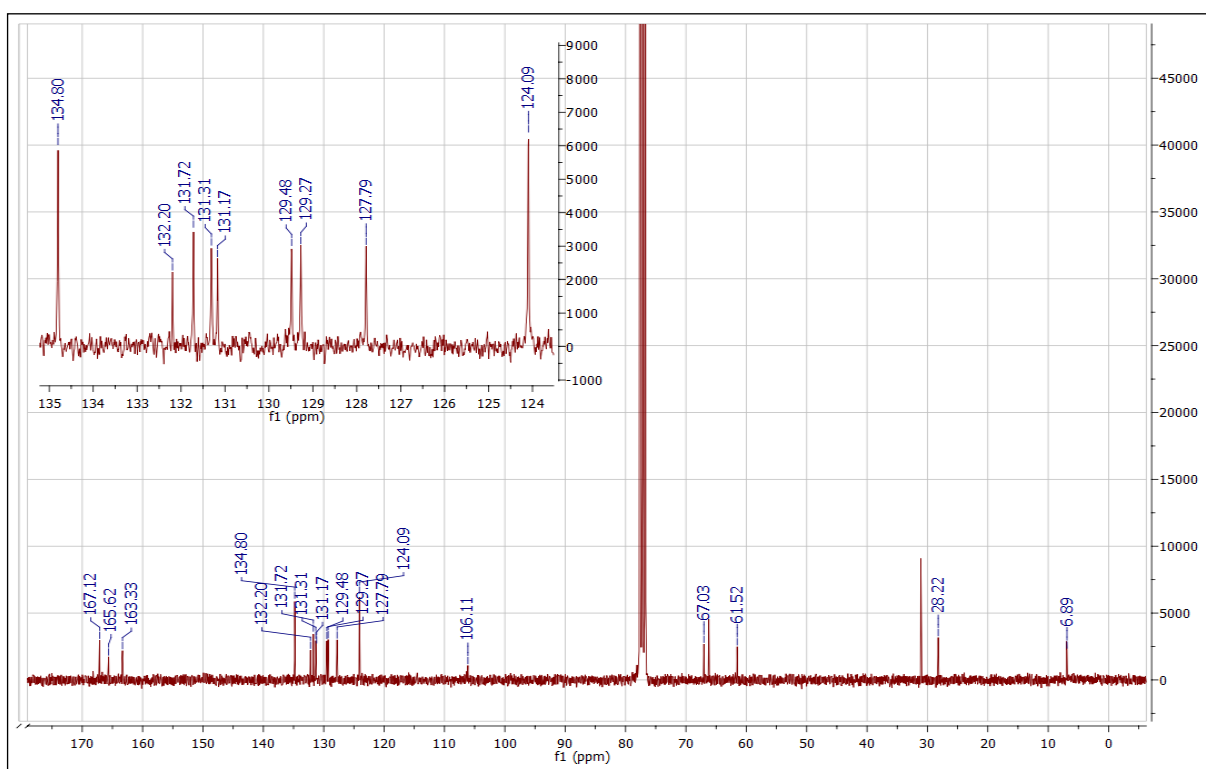


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,84-7,81 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  8,00-7,97 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  8,12 (posição 10; 1H; t;  $J_{\text{meta}} = 1,6$  Hz);  $\delta$  8,10-8,06 (posição 12; 1H; dt;  $J_{\text{orto}} = 7,6$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,4$  Hz);  $\delta$  7,63-7,58 (posição 13; 1H; t;  $J_{\text{orto}} = 7,8$  Hz);  $\delta$  7,70-7,66 (posição 14; 1H; dt;  $J_{\text{orto}} = 8,5$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,4$  Hz);  $\delta$  4,56-4,52 (posições 16 e 18; 4H; t);  $\delta$  2,43-2,28 (posição 17; 2H; m);  $\delta$  2,06 (posição 21; 3H; s).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,80 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,09 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,72 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  167,12 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  131,17 (posição 9; 1C);  $\delta$  127,79 (posição 10; 1C);  $\delta$  132,20 (posição 11; 1C);  $\delta$  129,27 (posição 12; 1C);  $\delta$  129,48 (posição 13; 1C);  $\delta$  131,31 (posição 14; 1C);  $\delta$  165,62 (posição 15; 1C);  $\delta$  61,52 (posição 16; 1C);  $\delta$  28,22 (posição 17; 1C);  $\delta$  67,03 (posição 18; 1C);  $\delta$  163,11 (posição 19; 1C);  $\delta$  106,11 (posição 20; 1C);  $\delta$  6,89 (posição 21; 1C).

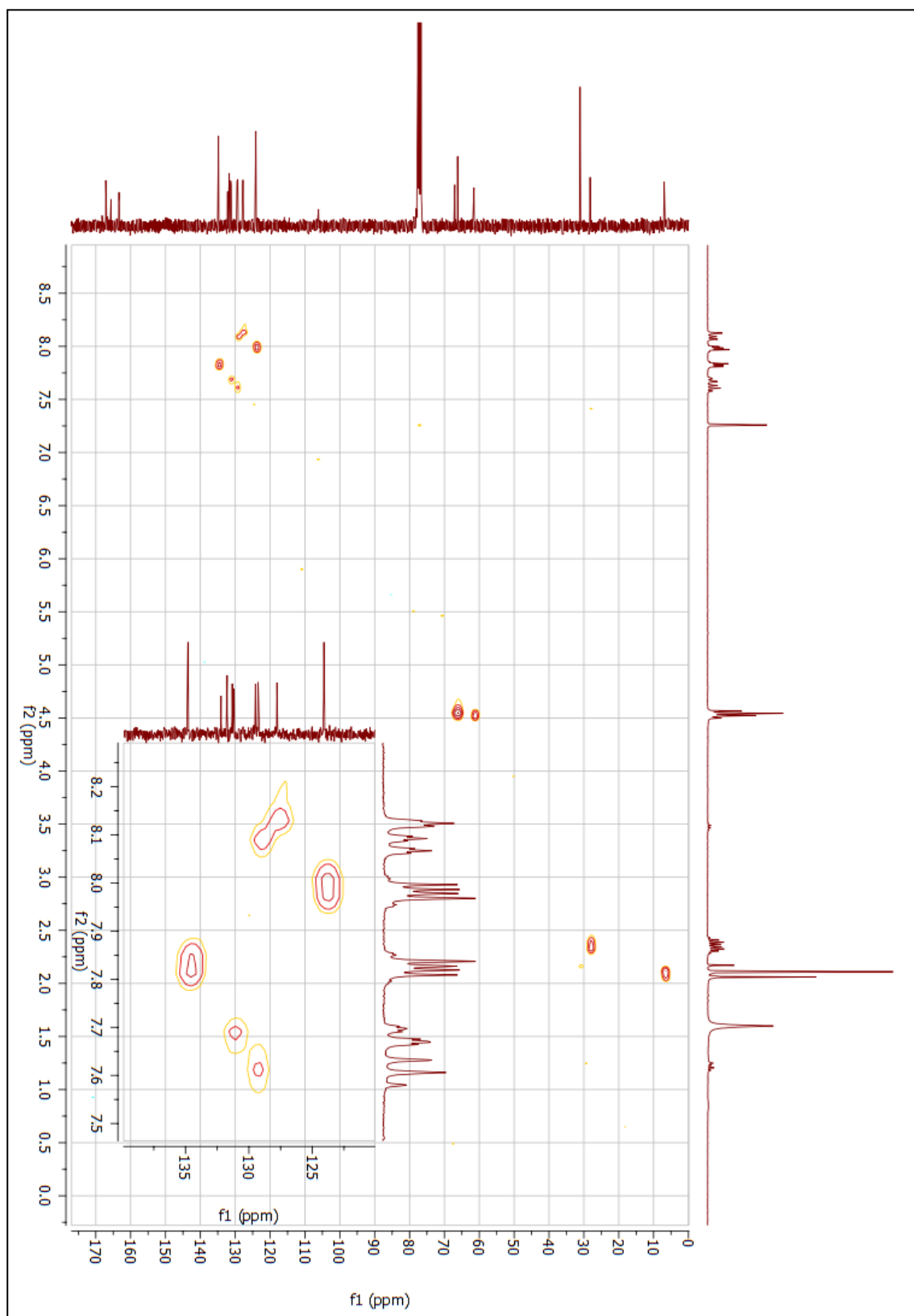
**Figura 101** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**27e**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 102** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**27e**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

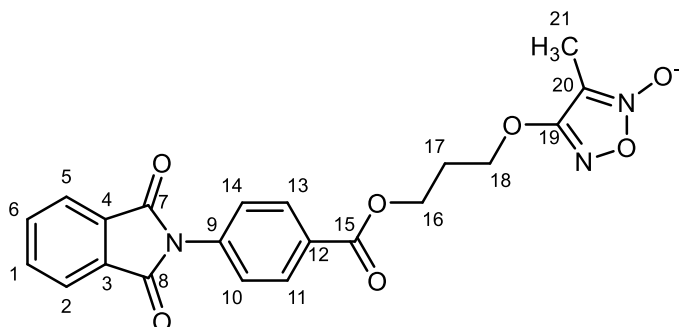
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 103** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**27e**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

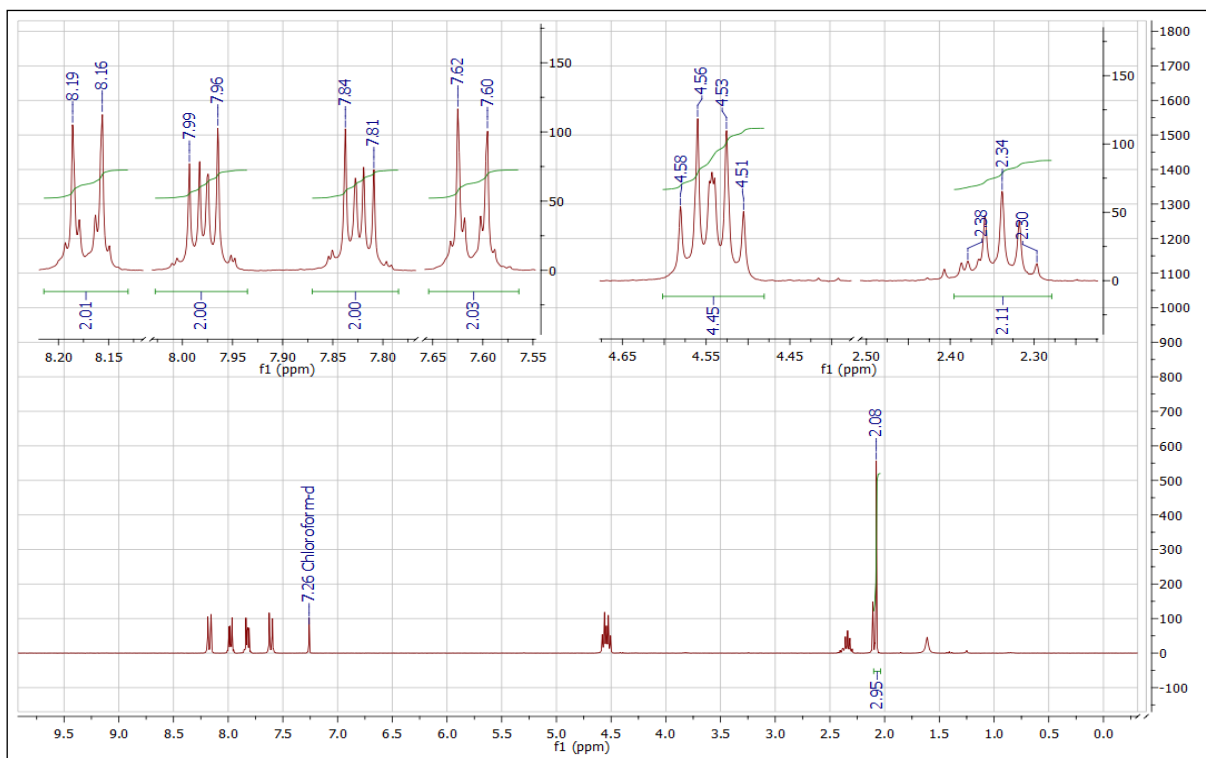
- Composto final (**27f**):



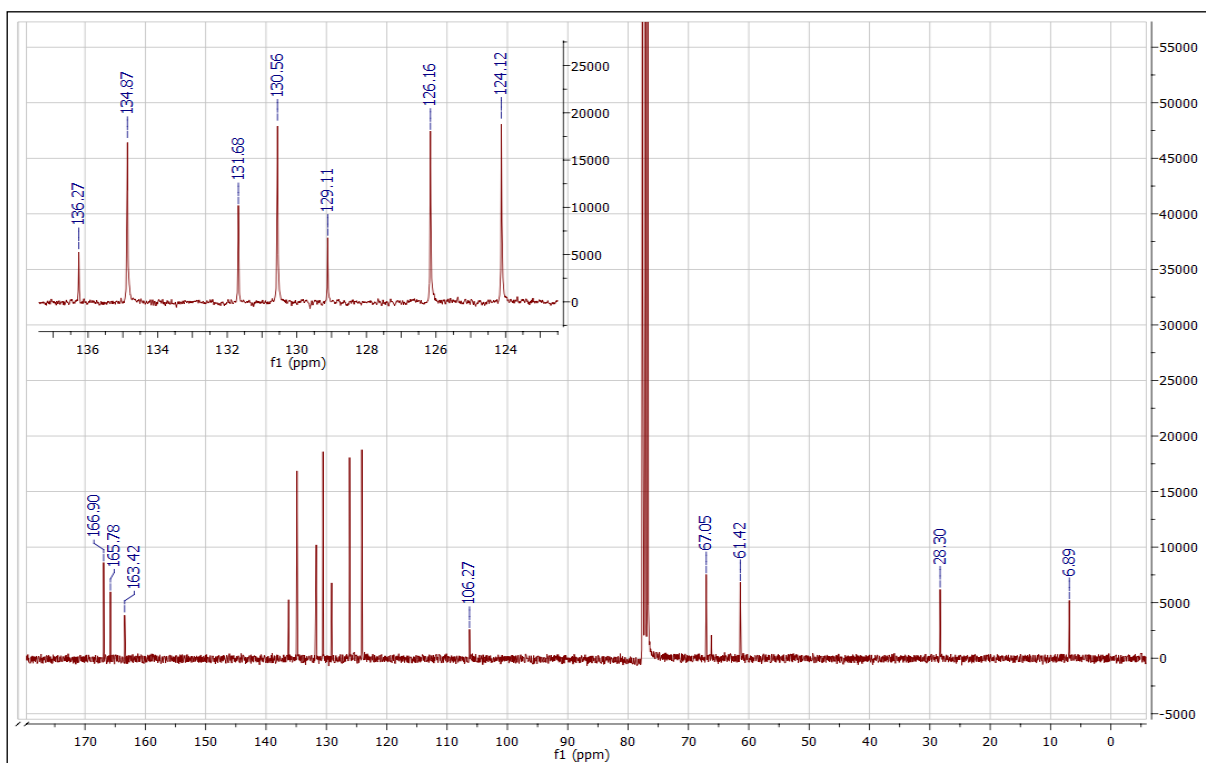
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,84-7,81 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,99-7,96 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  7,62-7,60 (posições 10 e 14; 4H; m);  $\delta$  8,19-8,16 (posições 11 e 13; 2H; m);  $\delta$  4,58-4,51 (posição 16 e 18; 4H; m);  $\delta$  2,38-2,30 (posição 17; 2H; q);  $\delta$  2,08 (posição 21; 3H; s).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,87 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  124,12 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,68 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  166,90 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  136,25 (posição 9; 1C);  $\delta$  126,19 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  130,56 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  129,11 (posição 12; 1C);  $\delta$  165,78 (posição 15; 1C);  $\delta$  61,42 (posição 16; 1C);  $\delta$  28,30 (posição 17; 1C);  $\delta$  67,05 (posição 18; 1C);  $\delta$  163,42 (posição 19; 1C);  $\delta$  106,27 (posição 20; 1C);  $\delta$  6,89 (posição 21; 1C).

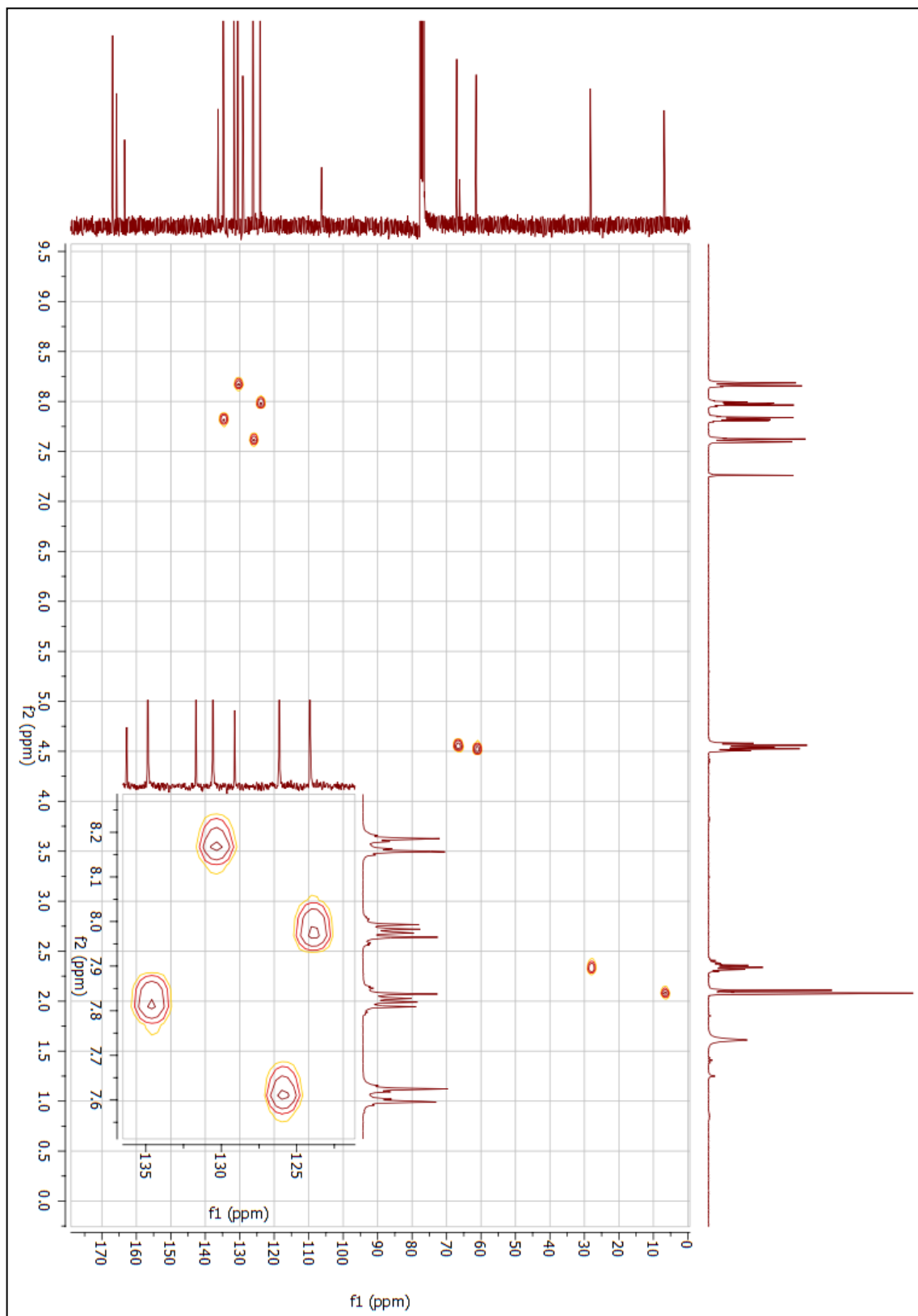


**Figura 104** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**27f**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa

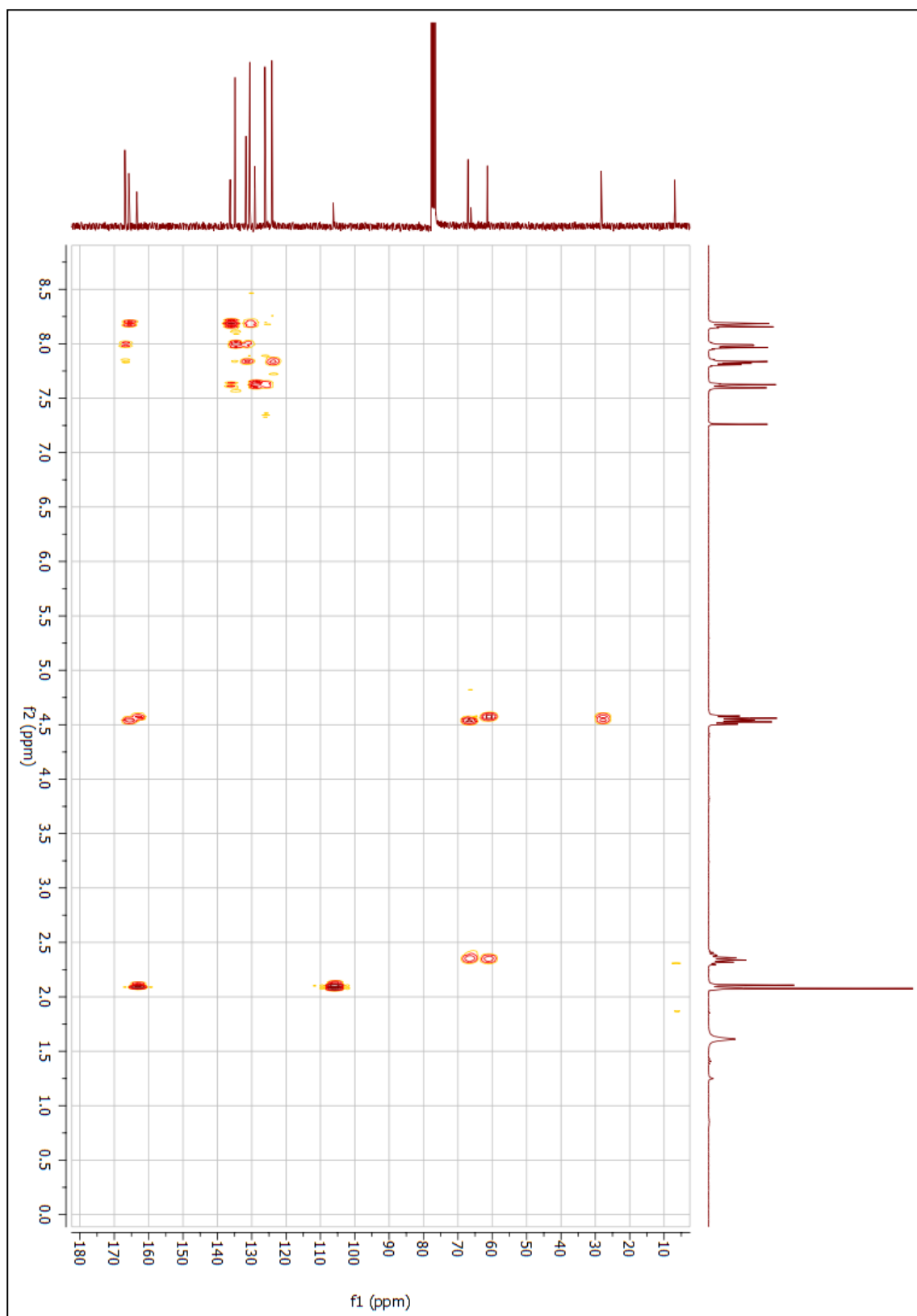
**Figura 105** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**27f**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa

**Figura 106** Mapa de contornos HSQC do composto final (**27f**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: dados da pesquisa.

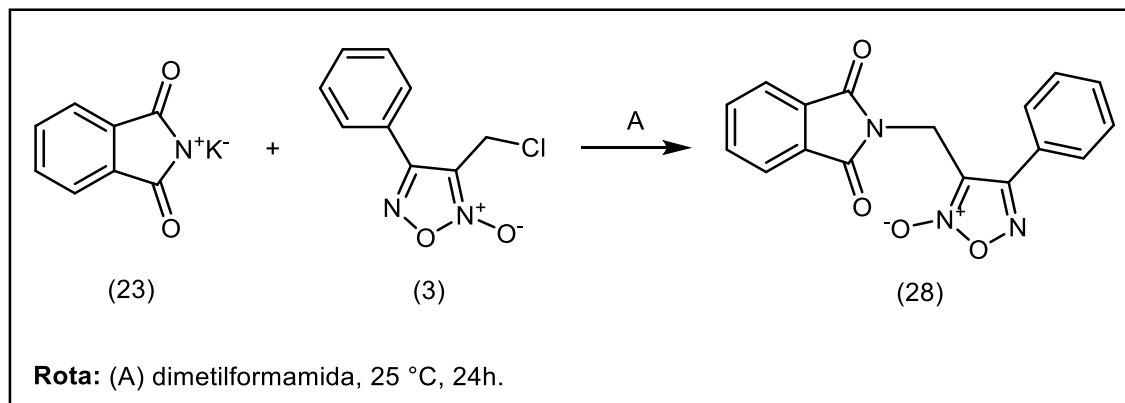
**Figura 107** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**27f**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

## 1.24 SÍNTESE DO COMPOSTO (28)

Reação:

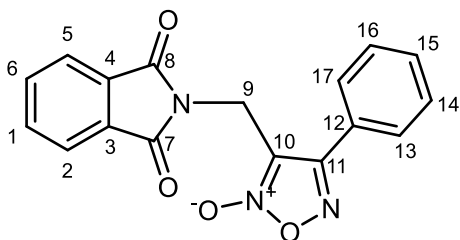


Procedimento:

Adicionou-se a um balão reacional 1,0 g (5,0 mmol) do intermediário furoxânico (**3**), 0,93 g (5,0 mmol) de ftalimida potássica (**23**) em 12,0 mL de N-N-dimetilformamida (DMF), o meio reacional foi mantido em temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) sob agitação constante por 24 horas e atmosfera de nitrogênio (N<sub>2</sub>). Ao fim da reação, adicionou-se ao meio reacional 10,0 mL de água destilada gelada, para precipitar o produto formado. O produto obtido foi então filtrado a vácuo e lavado com água destilada. O composto (**28**) foi obtido com rendimento de 91,2% e apresentou faixa de fusão de 155-159 °C, (PM: 321,29; C<sub>17</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>).

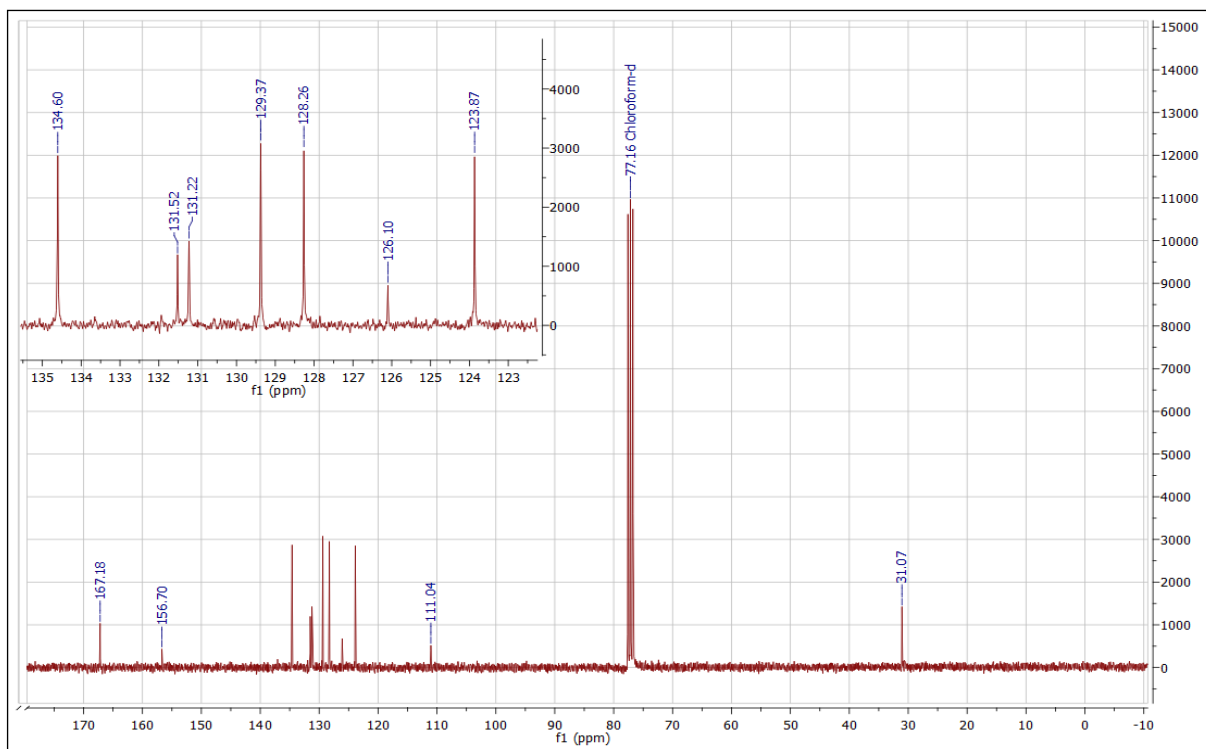
Caracterização estrutural:

- Composto final (**28**):

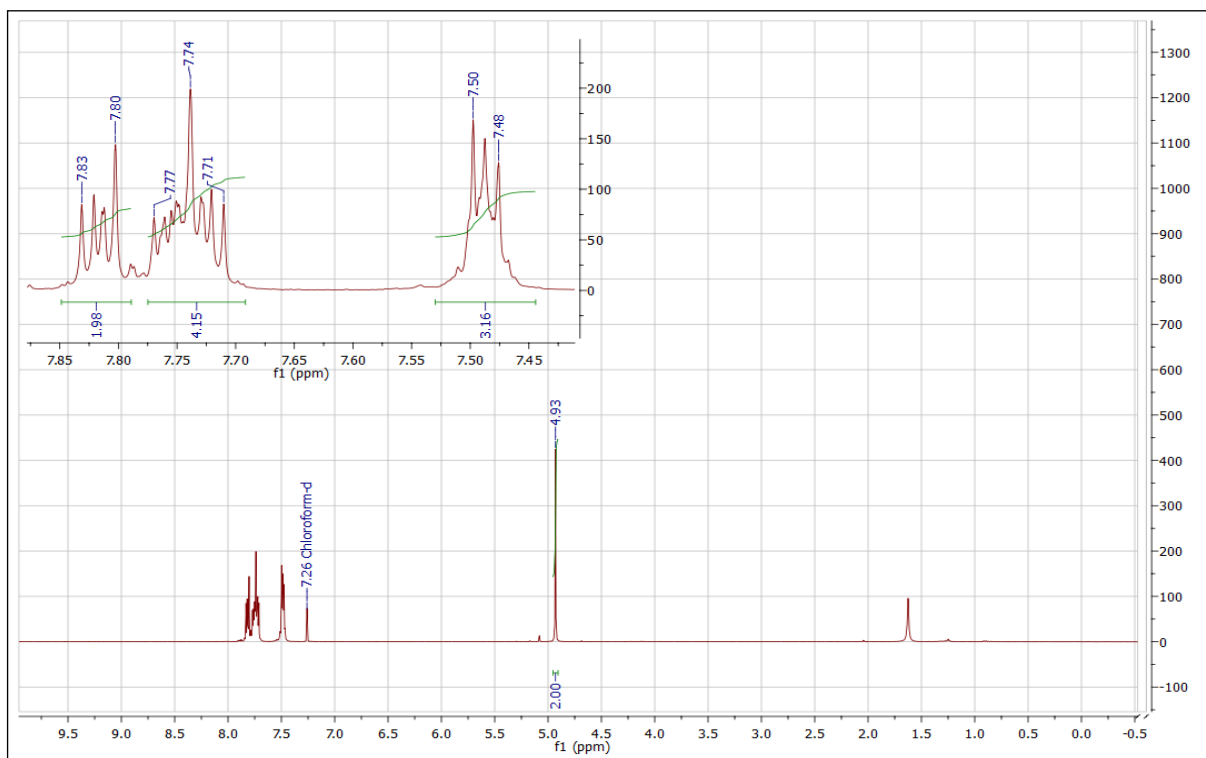


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,77-7,71 ppm (posições 1, 6, 13 e 17; 4H; m);  $\delta$  7,83-7,80 ppm (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  4,93 ppm (posição 9; 2H; s);  $\delta$  7,50-7,48 ppm (posições 14, 15 e 16; 3H; m).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,60 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  123,87 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,52 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  167,18 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  31,07 (posição 9; 1C);  $\delta$  111,04 (posição 10; 1C);  $\delta$  156,70 (posição 11; 1C);  $\delta$  126,10 (posição 12; 1C);  $\delta$  128,26 (posições 13 e 17; 2C); 129,37 (posições 14 e 16; 2C);  $\delta$  131,22 (posição 15; 1C).

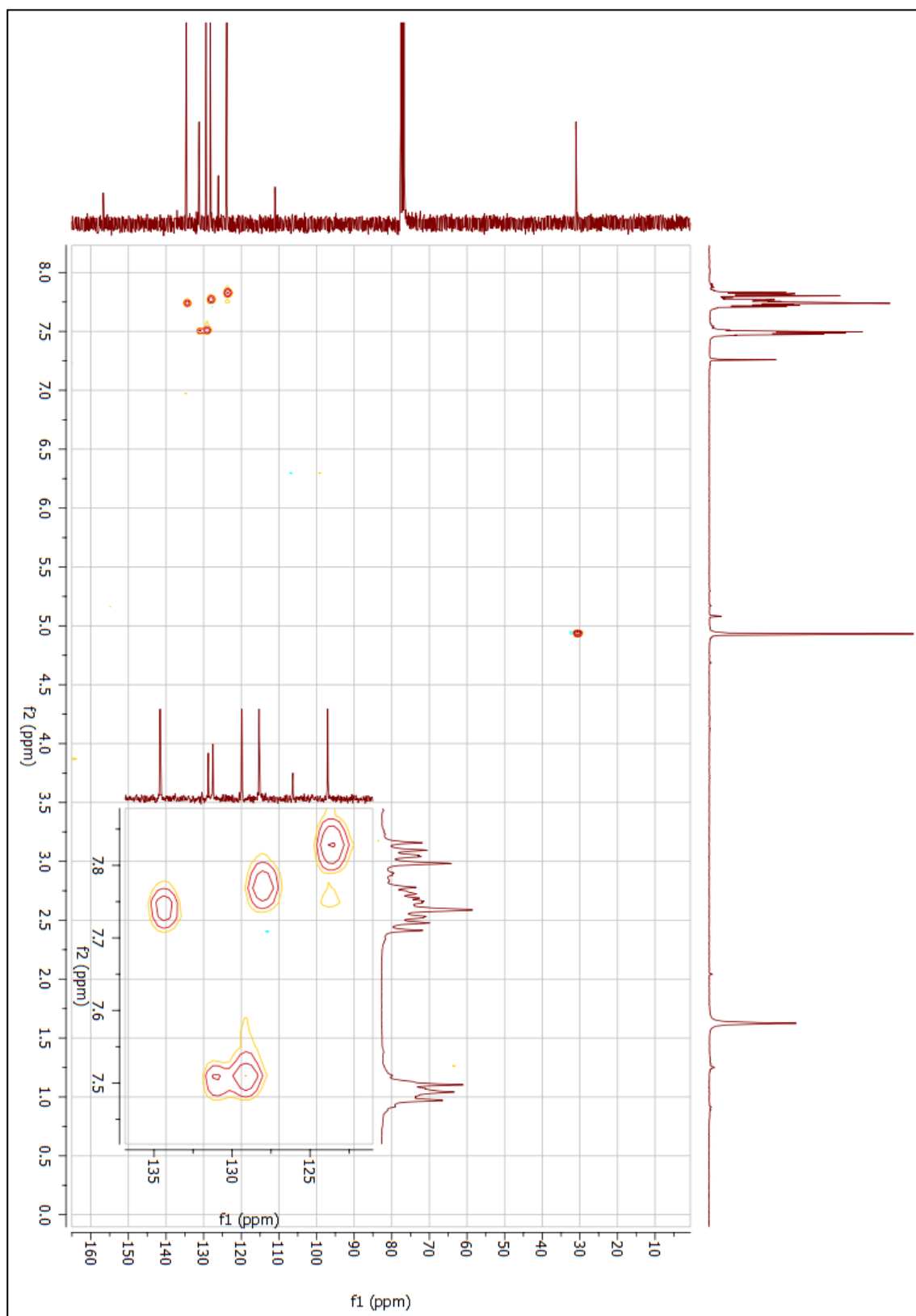
**Figura 108** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**28**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

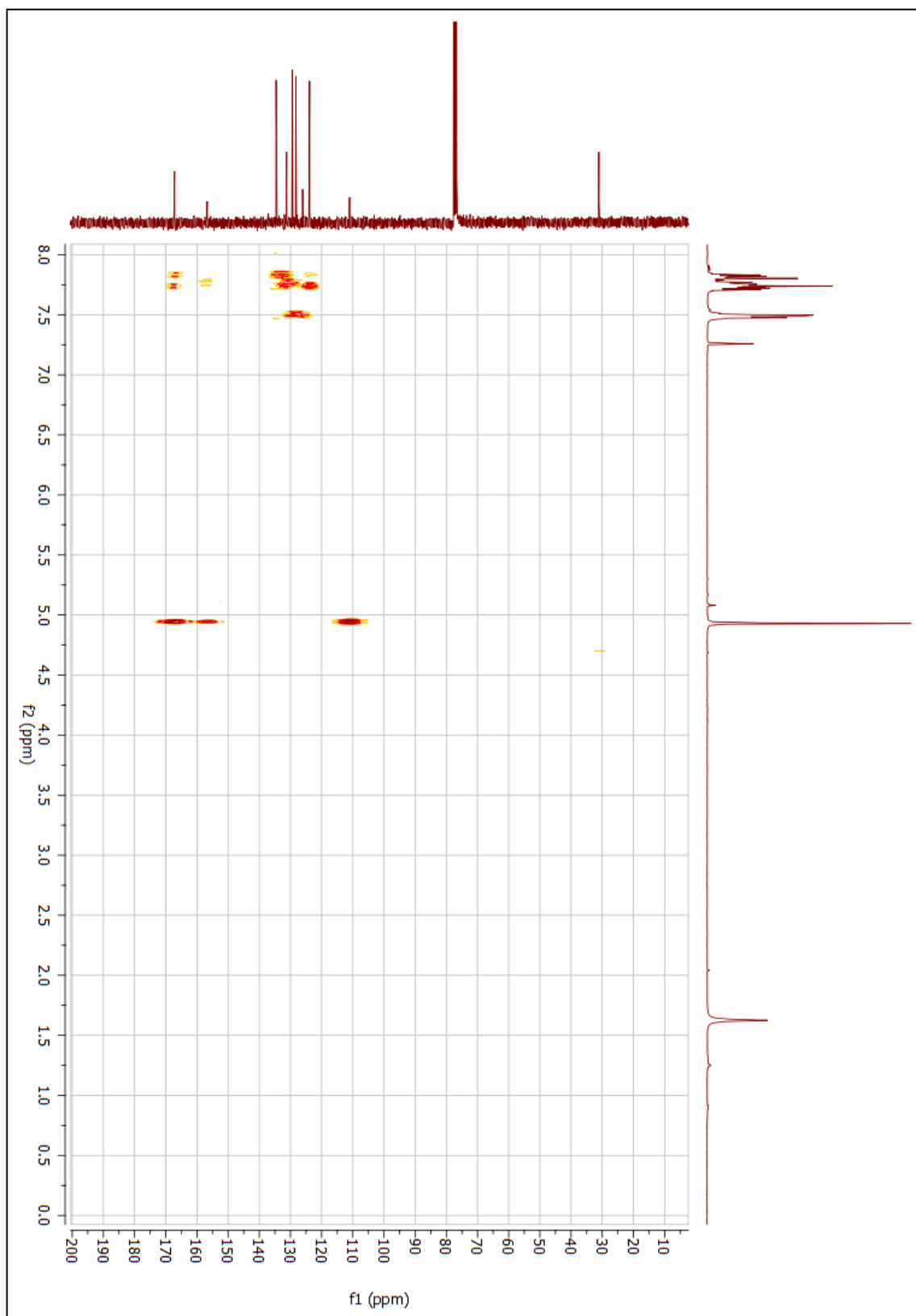
**Figura 109** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**28**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 110** – Mapa de contornos HSQC do composto final (**28**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

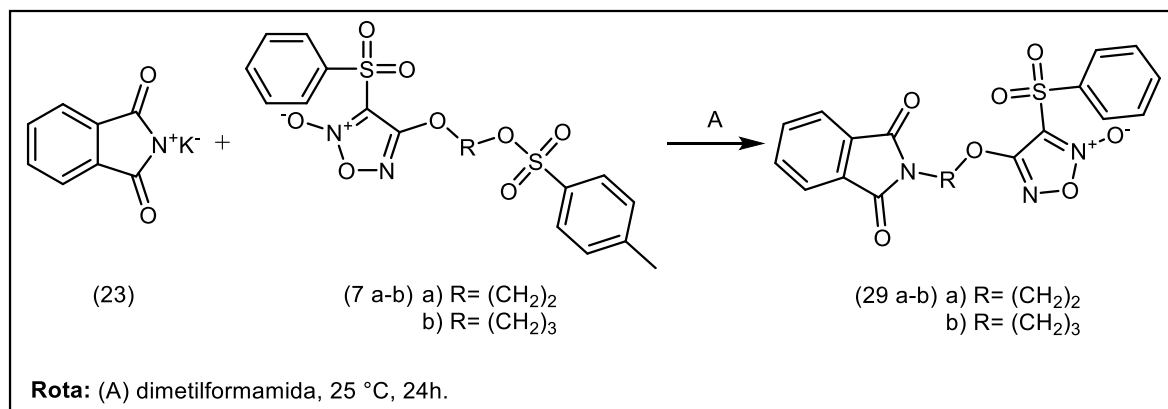
**Figura 111** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**28**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Fonte:** dados da pesquisa.



## 1.25 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (29a-b)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se a um balão reacional de 0,33 g (7,5 mmol) do derivado (**7a**) ou 0,34 g (7,5 mmol) do derivado (**7b**) e 0,14 g (7,5 mmol) de ftalimida potássica (**23**) em 15,0 mL de N-N-dimetilformamida (DMF), o meio reacional foi mantido em temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) sob agitação constante por 24 horas e atmosfera de nitrogênio (N<sub>2</sub>). Ao fim da reação, adicionou-se ao meio reacional 10,0 mL de água destilada gelada, para precipitar o produto formado. O produto obtido foi então filtrado a vácuo e lavado com água destilada. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 15 (**29a** MM: 415,38 g/mol; C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S / **29b** MM: 429,40 g/mol; C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>S).

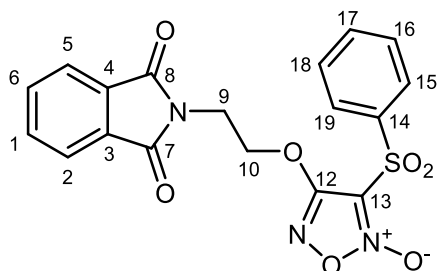
**Tabela 15** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**29a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>29a</b>	73	150-155	Sólido amorfo de coloração branca
<b>29b</b>	56	143-149	Sólido amorfo de coloração branca

**Fonte:** dados da pesquisa.

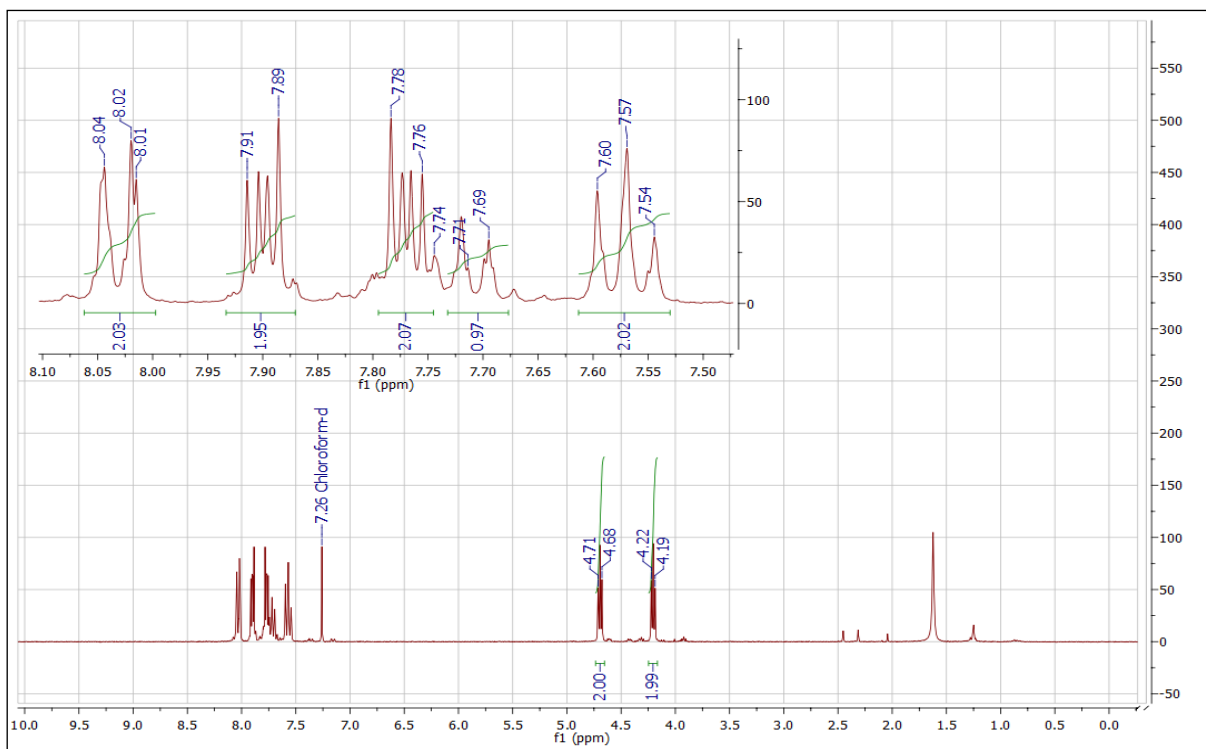
## Caracterização estrutural:

- Composto final (**29a**):

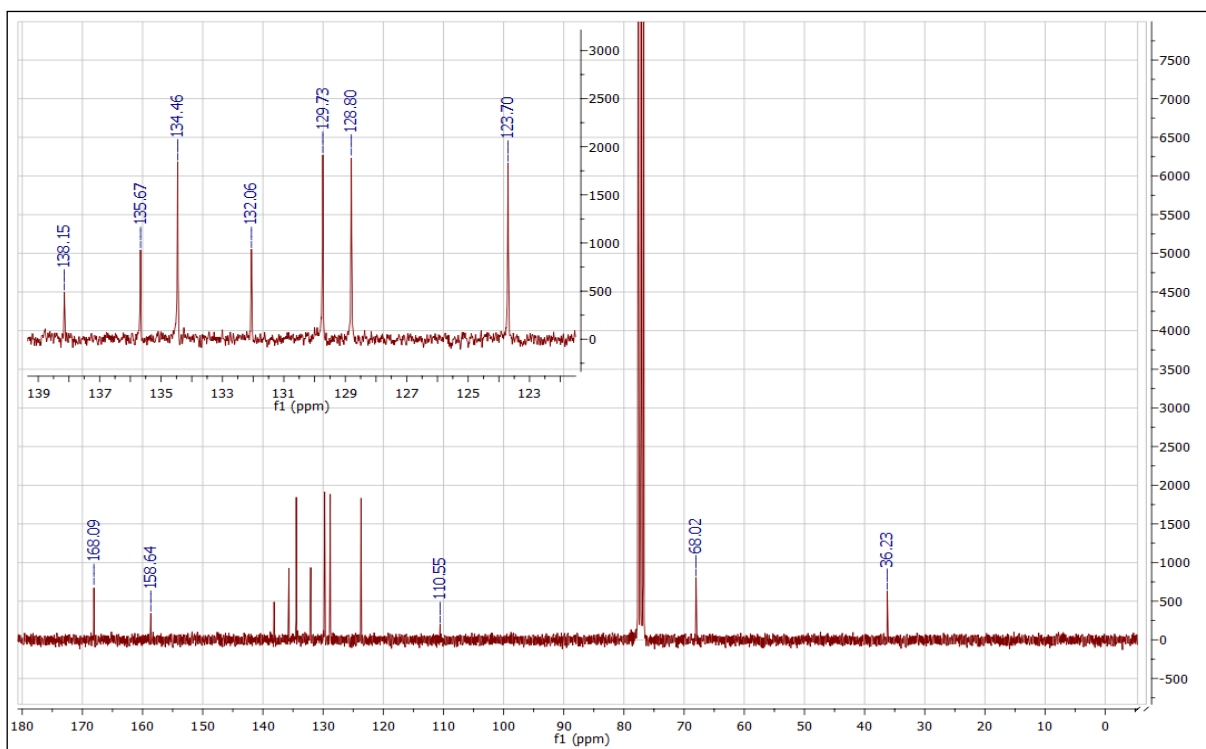


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,78-7,76 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,91-7,89 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  4,22-4,19 (posição 9; 2H; t);  $\delta$  4,71-4,68 (posição 10; 2H; t);  $\delta$  8,04-8,01 (posições 15 e 19; 2H; m);  $\delta$  7,60-7,54 (posições 16 e 18; 2H; m);  $\delta$  7,74-7,69 (posição 17; 1H; m).

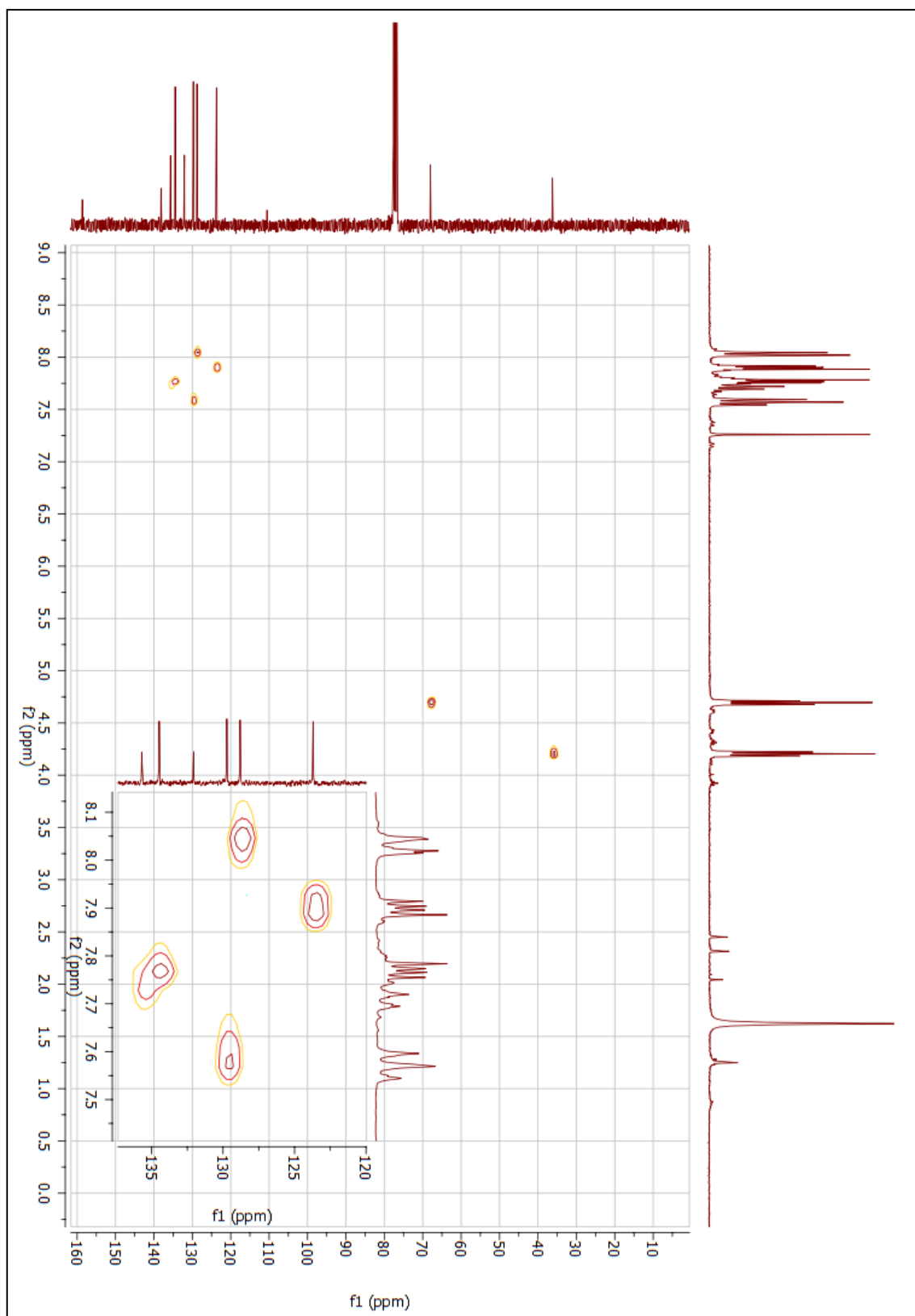
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,46 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  123,70 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  132,06 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  168,09 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  36,23 (posição 9; 1C);  $\delta$  68,02 (posição 10; 1C);  $\delta$  158,64 (posição 12; 1C);  $\delta$  110,55 (posição 13; 1C);  $\delta$  138,15 (posição 14; 1C);  $\delta$  128,80 (posições 15 e 19; 2C);  $\delta$  129,73 (posições 16 e 18; 2C);  $\delta$  135,67 (posição 17; 1C).

**Figura 112** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**29a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

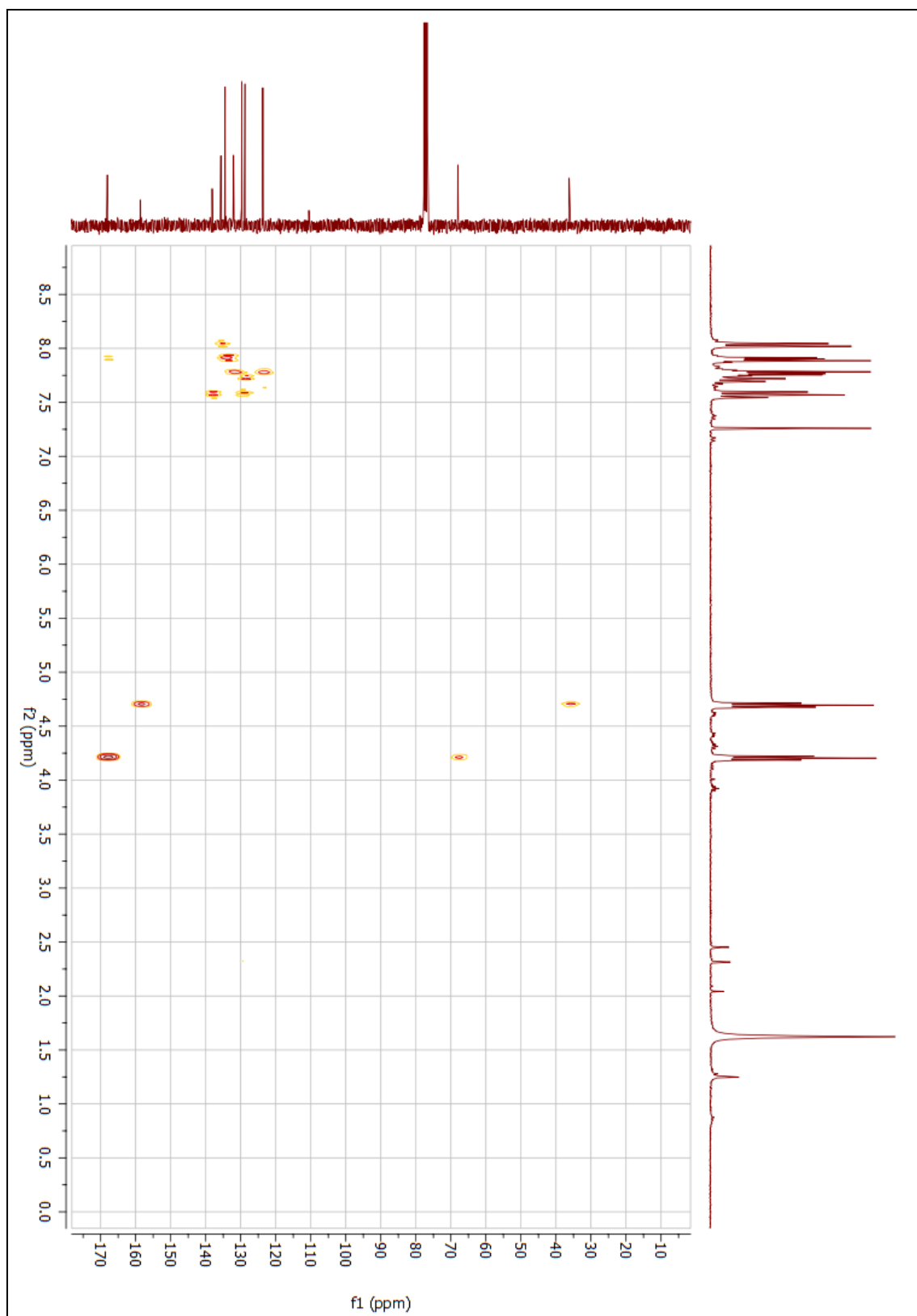
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 113** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**29a**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

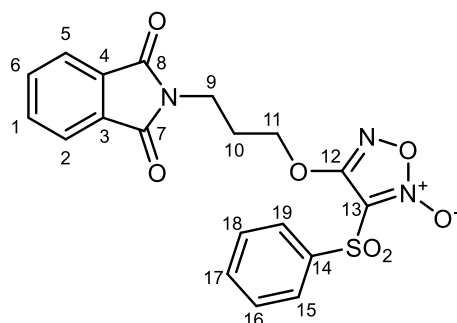
**Figura 114** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**29a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 115** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**29a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Fonte:** dados da pesquisa.

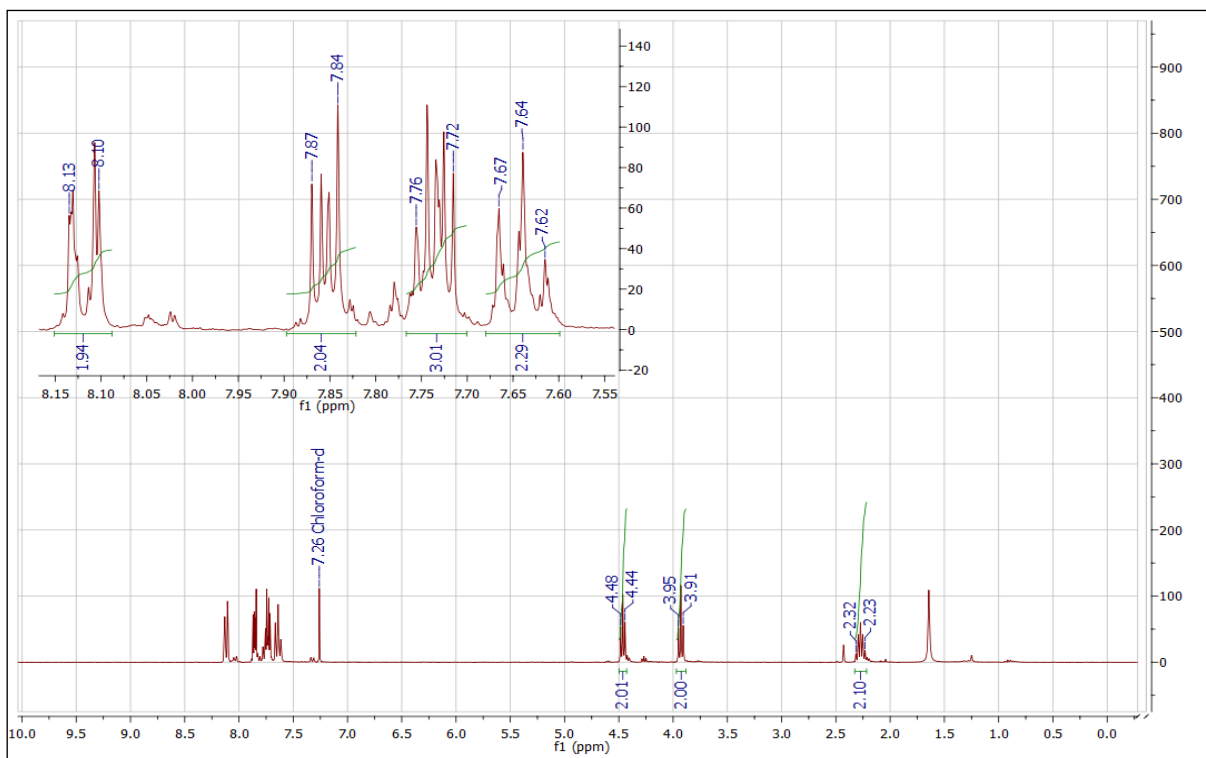
- Composto final (**29b**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,76-7,72 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,87-7,84 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  3,95-3,91 (posição 9; 2H; t);  $\delta$  2,32-2,23 (posição 10; 2H; q);  $\delta$  4,48-4,44 (posição 11; 2H; t);  $\delta$  8,13-8,10 (posições 15 e 19; 2H; m);  $\delta$  7,67-7,62 (posições 16 e 18; 2H; m);  $\delta$  7,76-7,72 (posição 17; 1H; m).

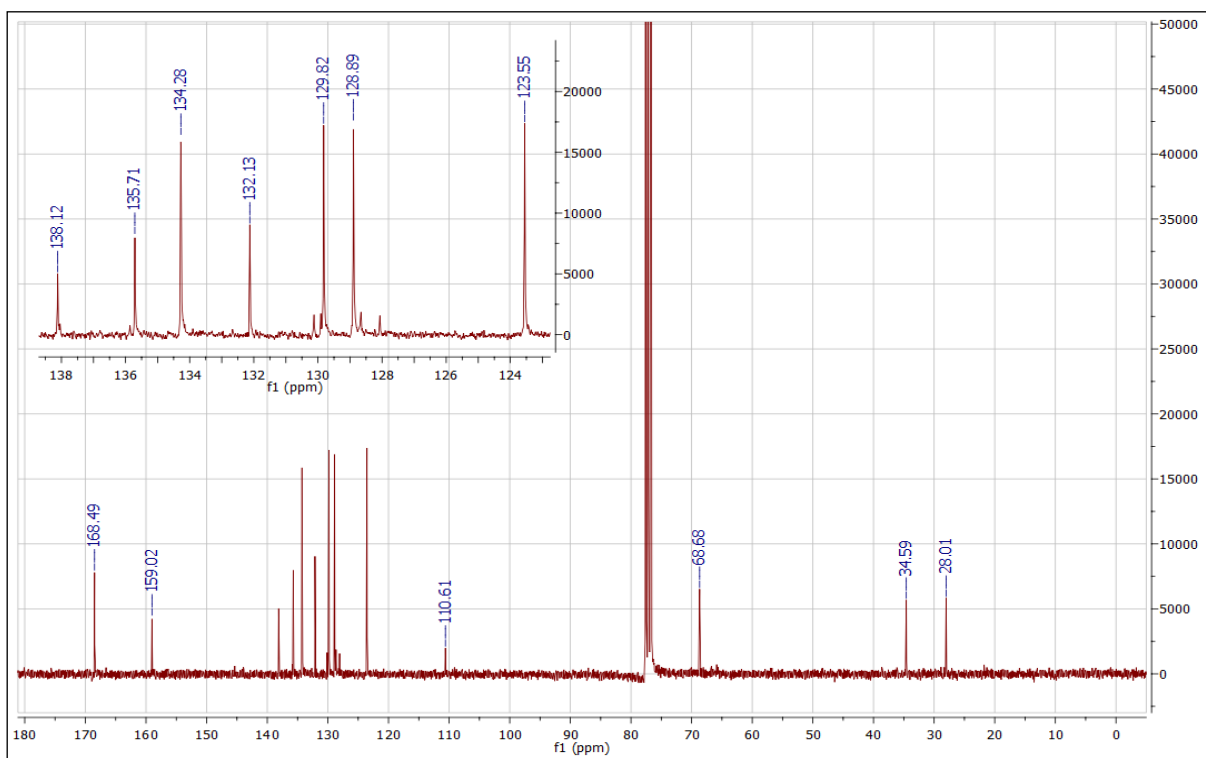
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,28 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  123,55 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  132,13 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  168,49 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  34,54 (posição 9; 1C);  $\delta$  28,01 (posição 10; 1C);  $\delta$  68,68 (posição 11; 1C);  $\delta$  159,02 (posição 12; 1C);  $\delta$  110,61 (posição 13; 1C);  $\delta$  138,12 (posição 14; 1C);  $\delta$  128,29 (posições 15 e 19; 2C);  $\delta$  129,82 (posições 16 e 18; 2C);  $\delta$  135,71 (posição 17; 1C).

**Figura 116** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**29b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

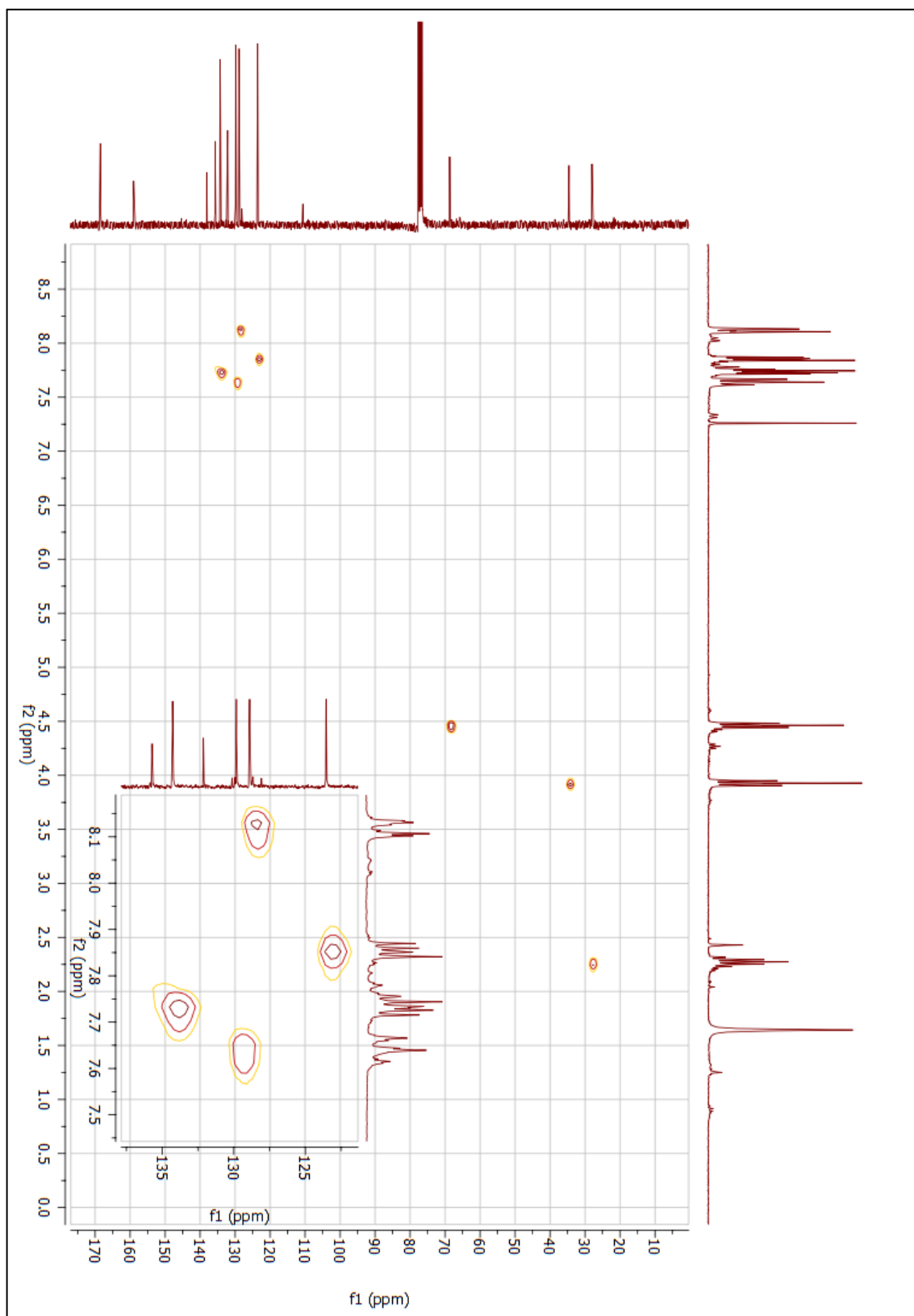


Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 117** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**29b**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



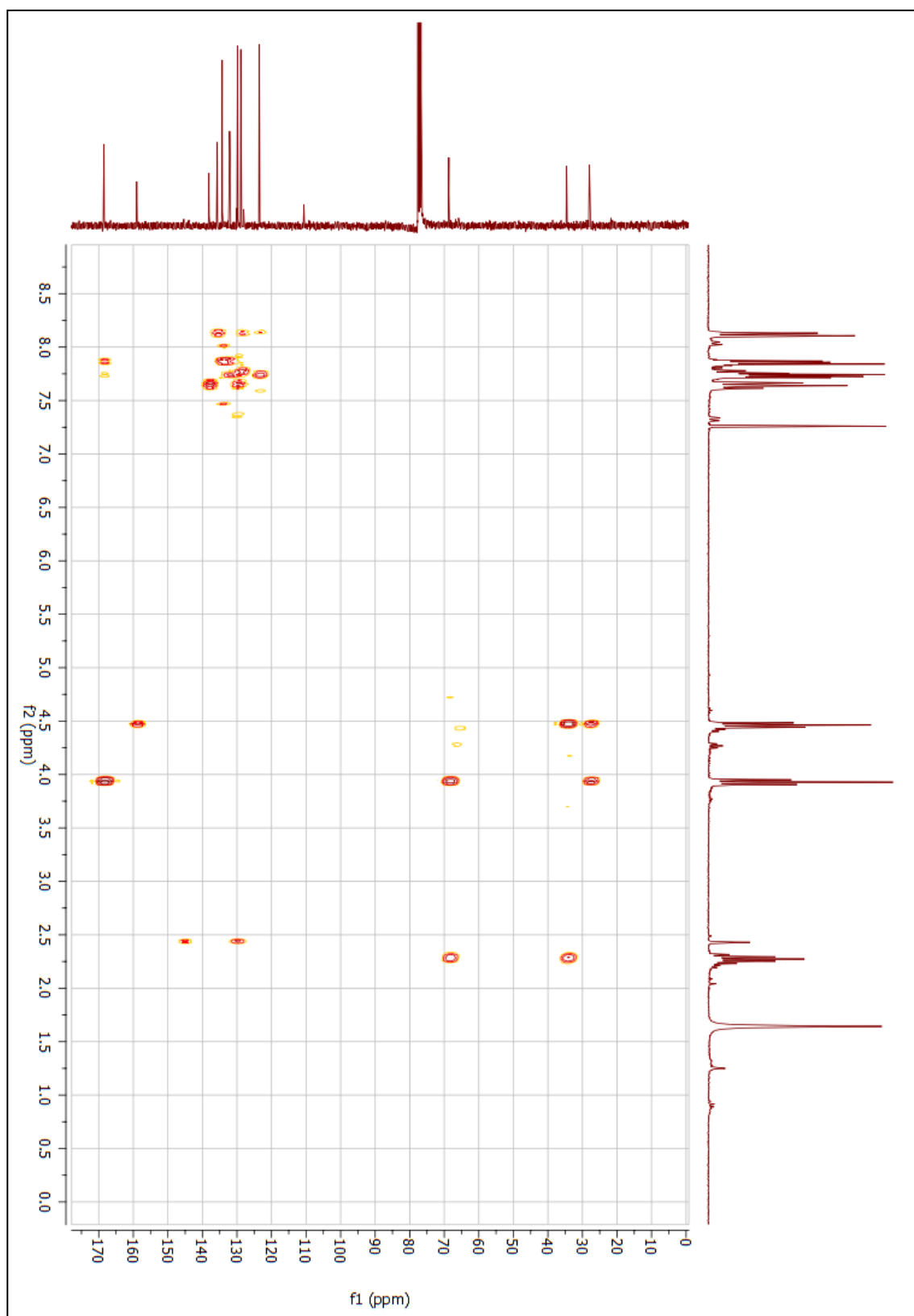
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 118** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**29b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: dados da pesquisa.



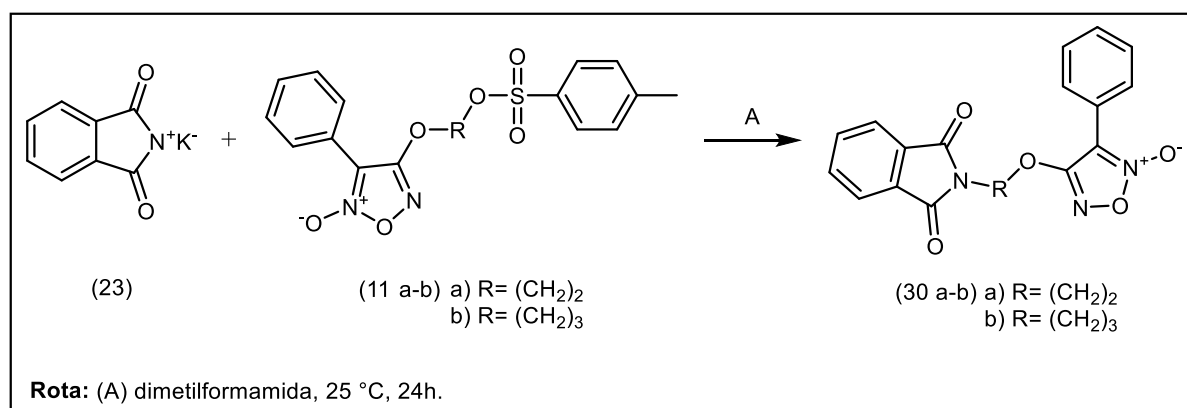
**Figura 119** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**29b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



**Fonte:** dados da pesquisa.

## 1.26 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (30a-b)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se a um balão reacional de 0,28 g (7,5 mmol) do derivado (**11a**) ou 0,29 g (7,5 mmol) do derivado (**11b**) e 0,14 g (7,5 mmol) de ftalimida potássica (**23**) em 15,0 mL de N-N-dimetilformamida (DMF), o meio reacional foi mantido em temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) sob agitação constante por 24 horas e atmosfera de nitrogênio (N<sub>2</sub>). Ao fim da reação, adicionou-se ao meio reacional 10,0 mL de água destilada gelada, para precipitar o produto formado. O produto obtido foi então filtrado a vácuo e lavado com água destilada. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 16 (**30a** MM: 351,32 g/mol; C<sub>18</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> / **30b** MM: 365,35 g/mol; C<sub>19</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>).

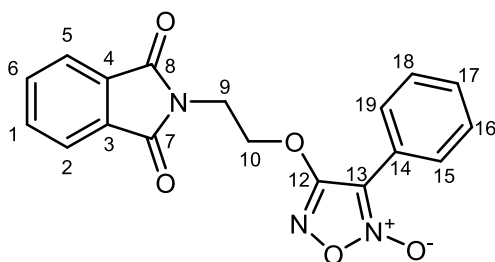
**Tabela 16** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**30a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>30a</b>	53	154-156	Sólido amorfo de coloração branca
<b>30b</b>	71	138-141	Sólido amorfo de coloração branca

**Fonte:** dados da pesquisa.

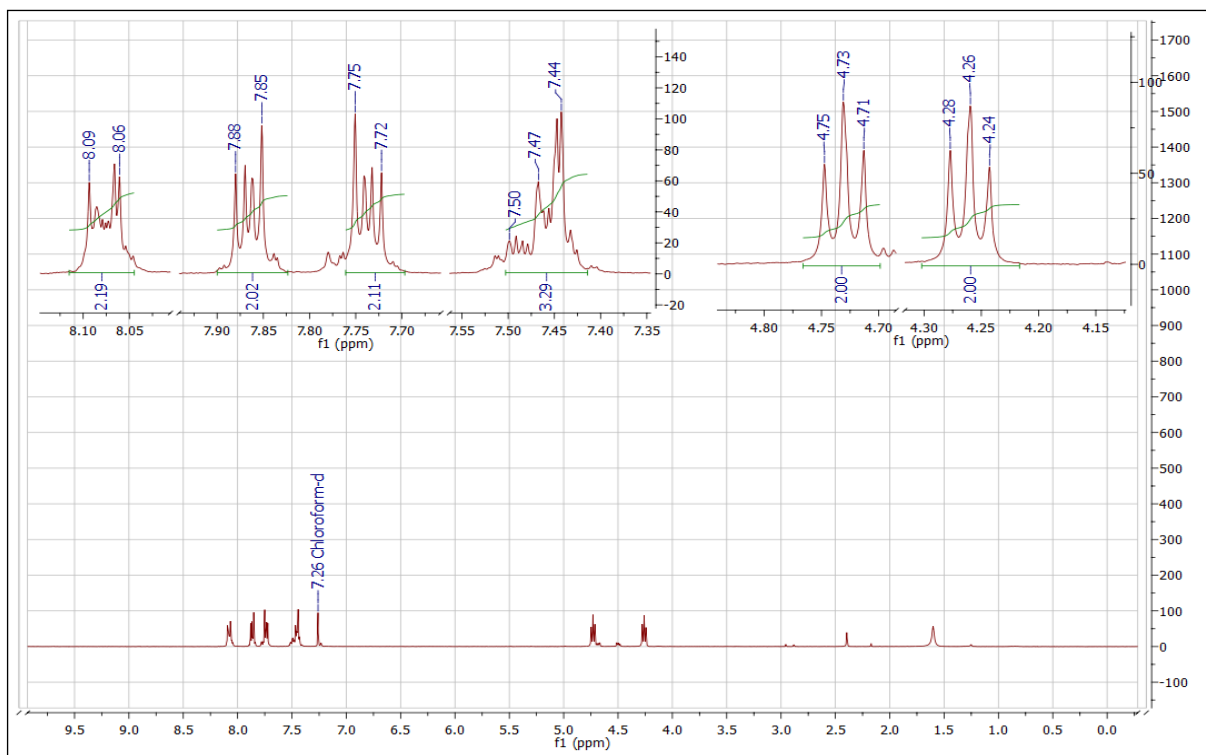
Caracterização estrutural:

- Composto final (**30a**):

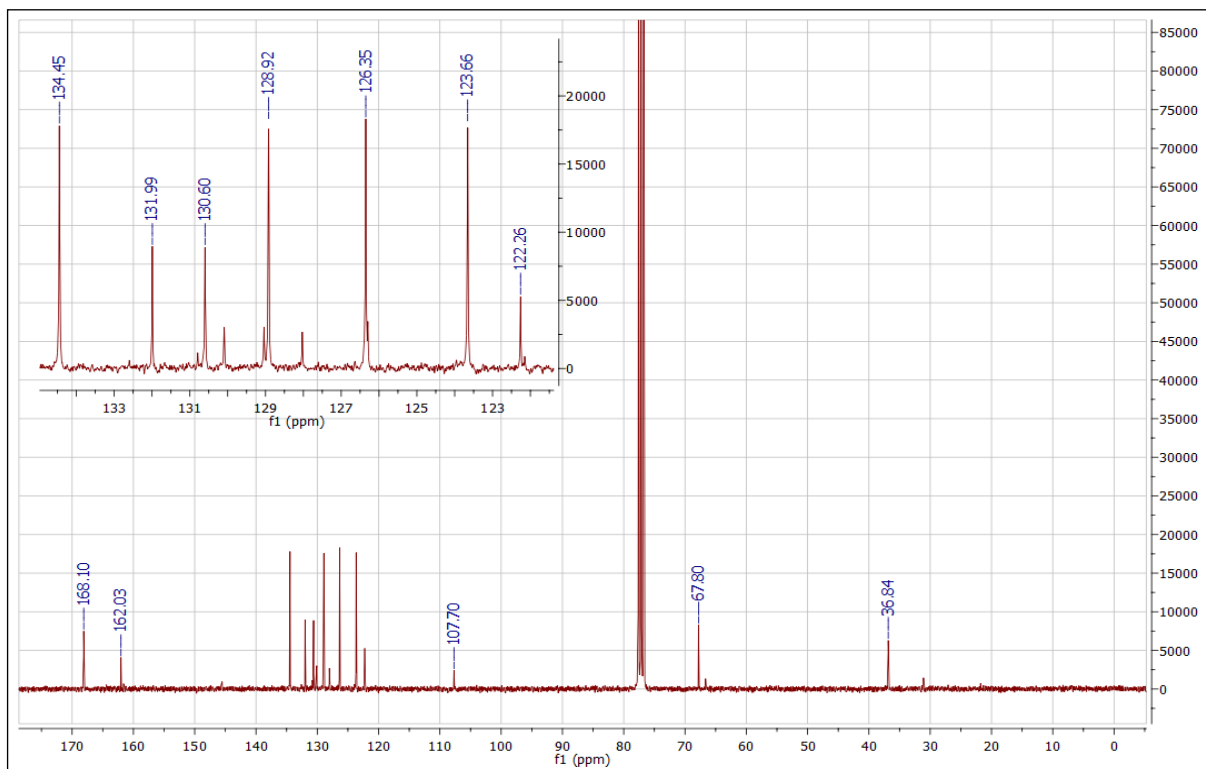


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,75-7,72 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,88-7,85 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  4,28-4,24 (posição 9; 2H; t);  $\delta$  4,75-4,71 (posição 10; 2H; t);  $\delta$  8,09-8,06 (posições 15 e 19; 2H; m);  $\delta$  7,50-7,44 (posições 16, 17 e 18; 3H; m).

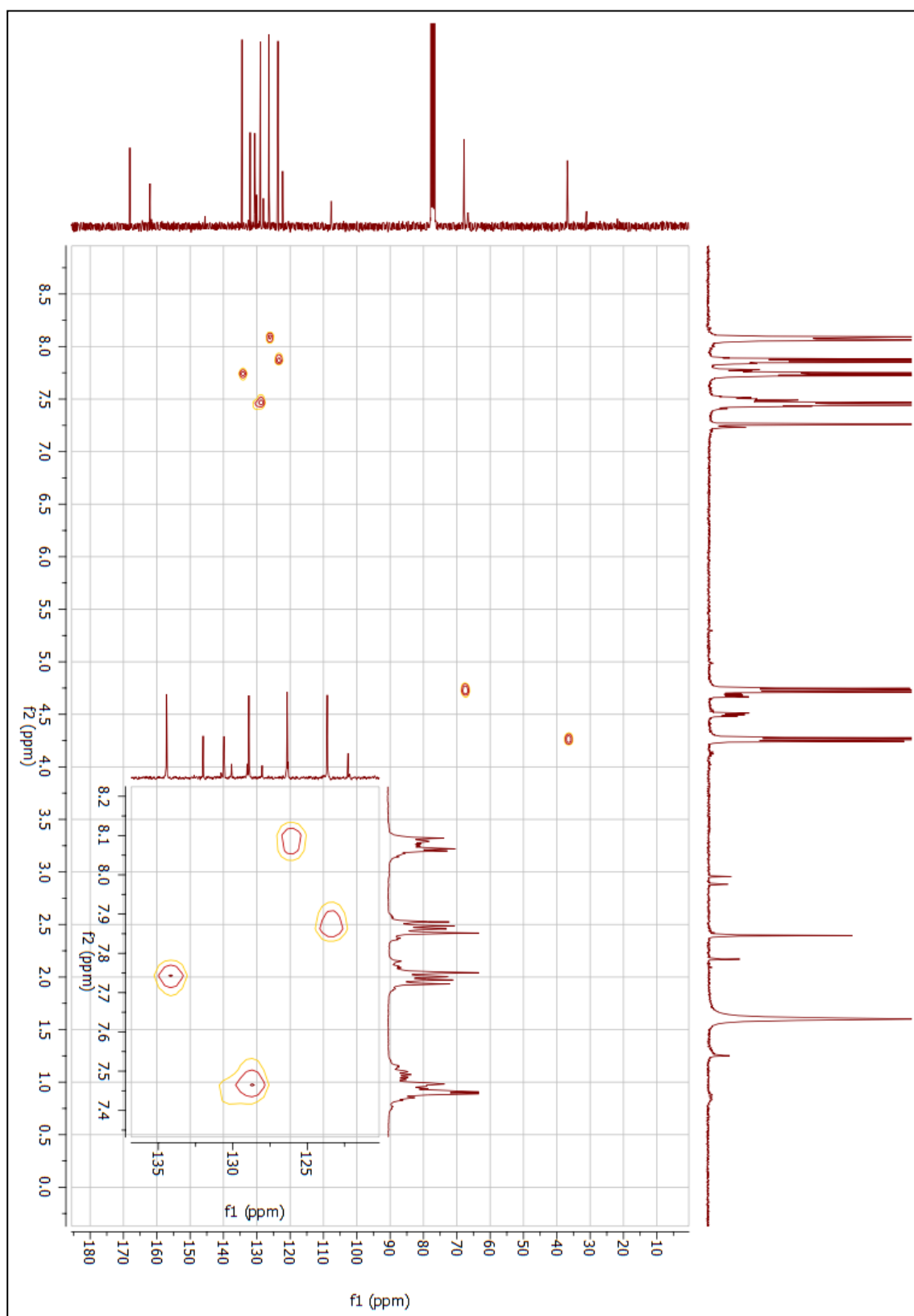
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,45 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  123,66 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,99 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  168,10 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  36,84 (posição 9; 1C);  $\delta$  67,80 (posição 10; 1C);  $\delta$  162,03 (posição 12; 1C);  $\delta$  107,70 (posição 13; 1C);  $\delta$  122,26 (posição 14; 1C);  $\delta$  126,35 (posições 15 e 19; 2C);  $\delta$  128,92 (posições 16 e 18; 2C);  $\delta$  130,60 (posição 17; 1C).

**Figura 120** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**30a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

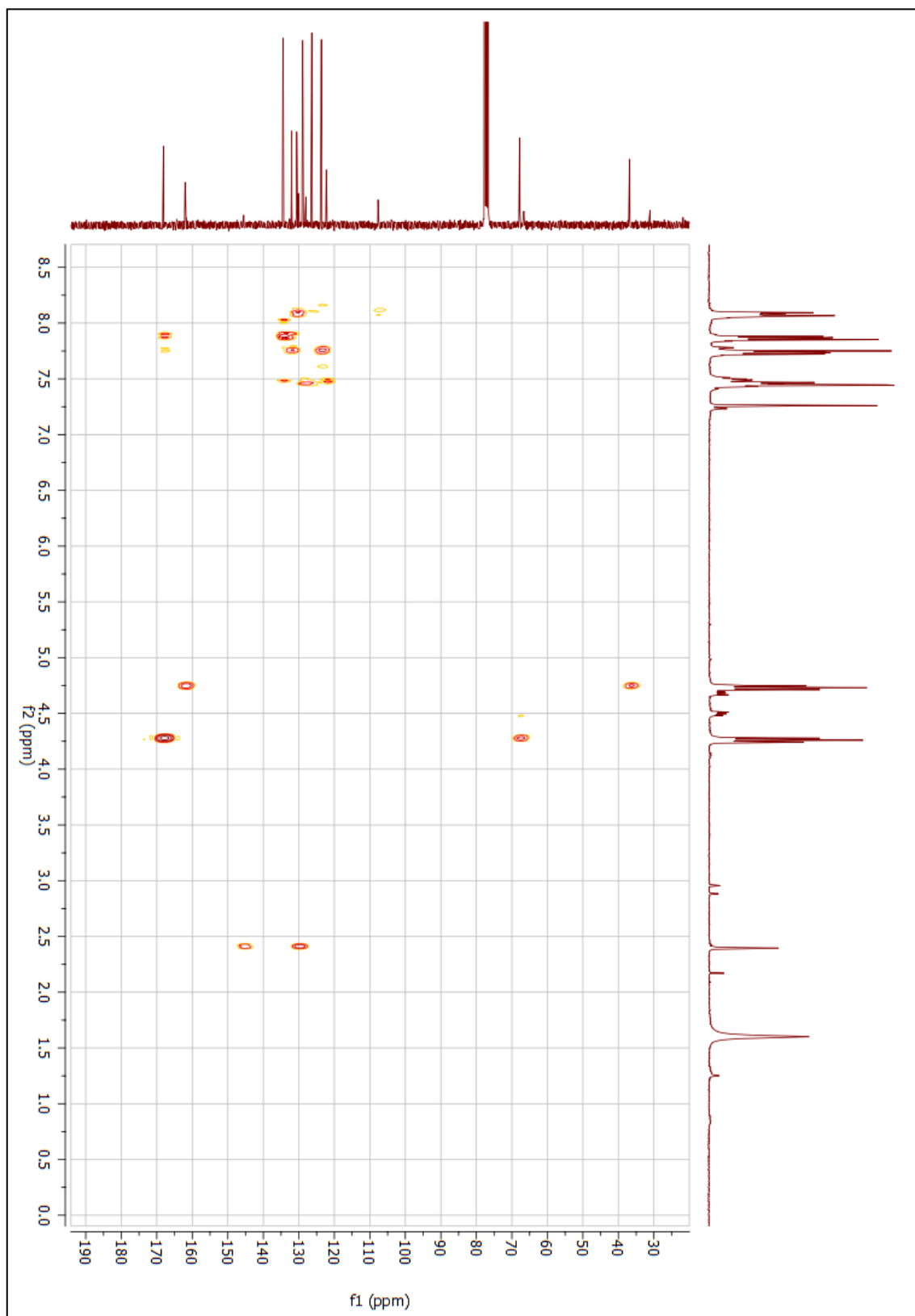
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 121** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**30a**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

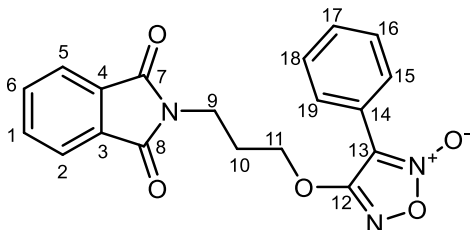
**Figura 122** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**30a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 123** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**30a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

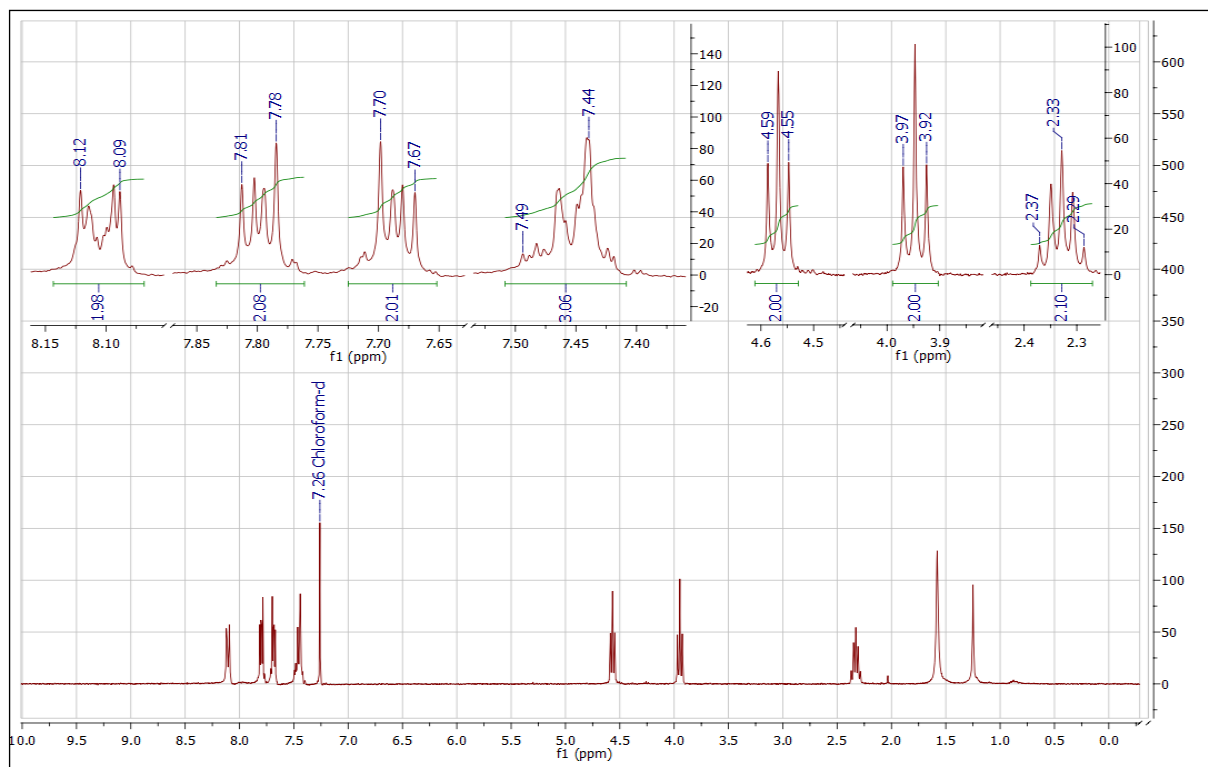
**Fonte:** dados da pesquisa.

- Composto final (**30b**):

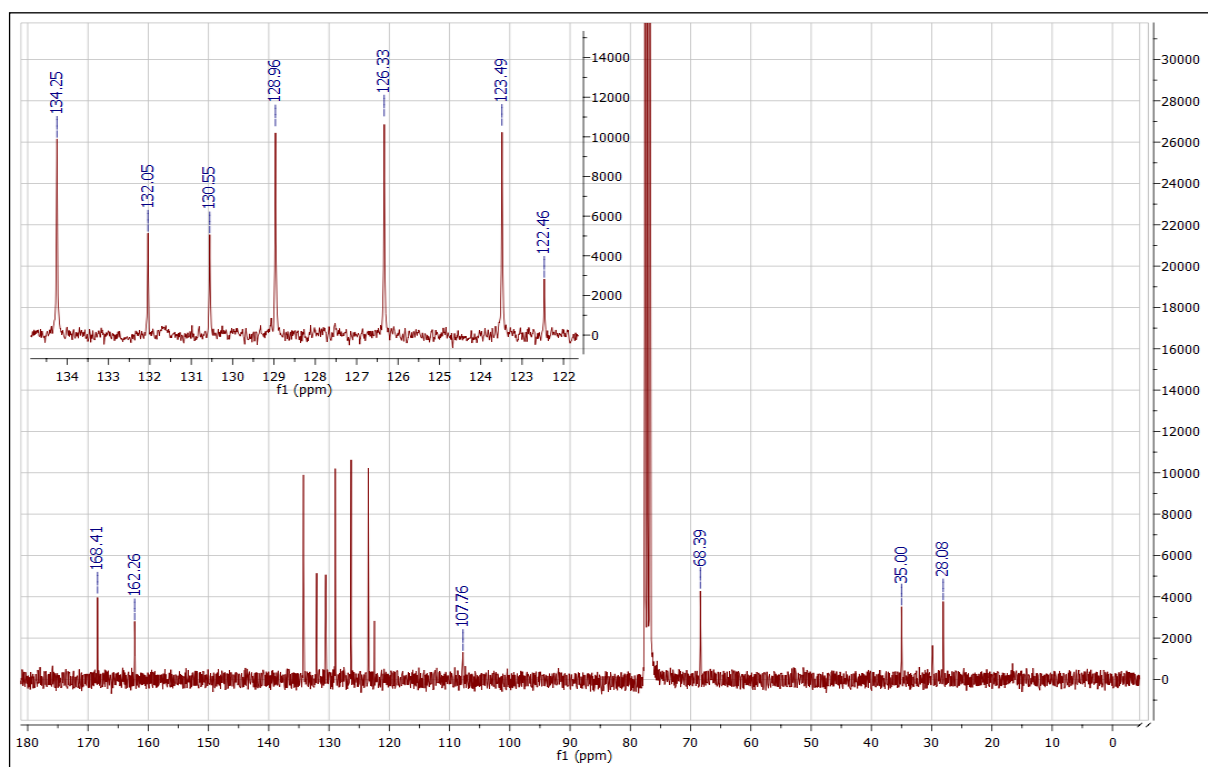


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,70-7,67 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,81-7,78 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  3,97-3,92 (posição 9; 2H; t);  $\delta$  2,37-2,29 (posição 10; 2H; q);  $\delta$  4,59-4,55 (posição 11; 2H; t);  $\delta$  8,12-8,09 (posições 15 e 19; 2H; m);  $\delta$  7,49-7,44 (posições 16, 17 e 18; 3H; m).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,25 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  123,49 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  132,05 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  168,41 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  35,00 (posição 9; 1C);  $\delta$  28,08 (posição 10; 1C);  $\delta$  68,39 (posição 11; 1C);  $\delta$  162,26 (posição 12; 1C);  $\delta$  107,76 (posição 13; 1C);  $\delta$  122,46 (posição 14; 1C);  $\delta$  126,33 (posições 15 e 19; 2C);  $\delta$  128,96 (posições 16 e 18; 2C);  $\delta$  130,55 (posição 17; 1C).

**Figura 124** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**30b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

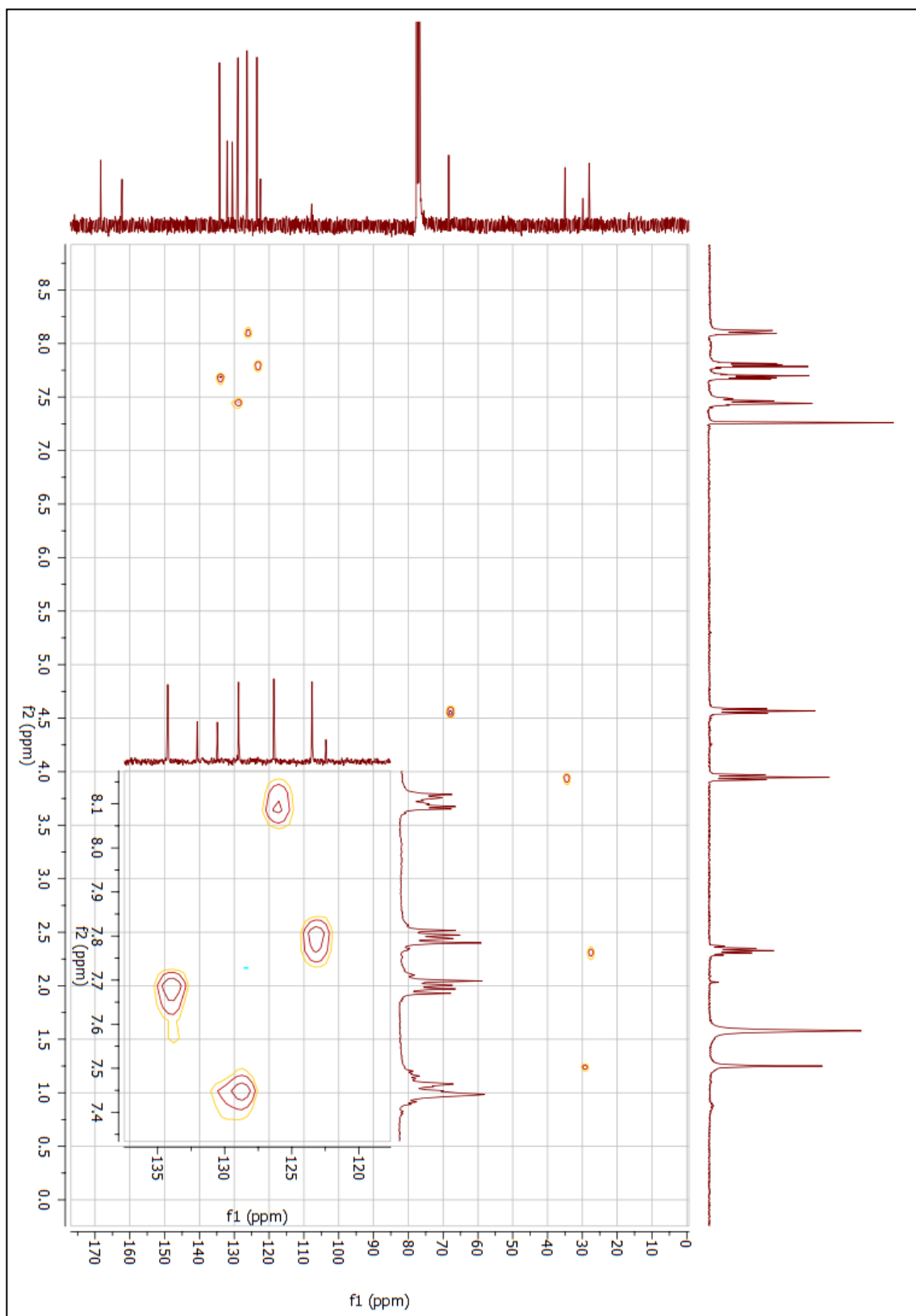
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 125** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**30b**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

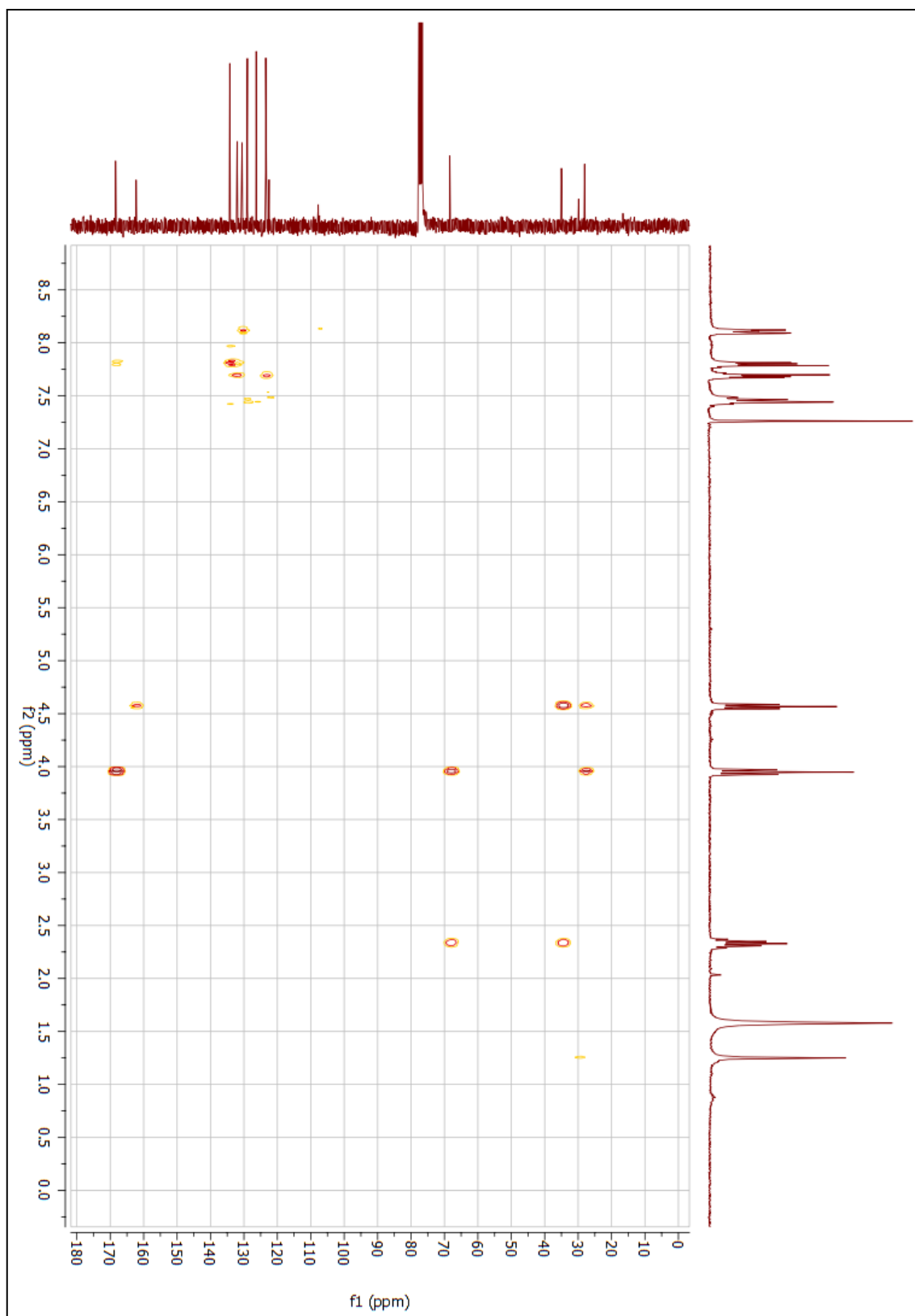
Fonte: dados da pesquisa.



**Figura 126** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**30b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



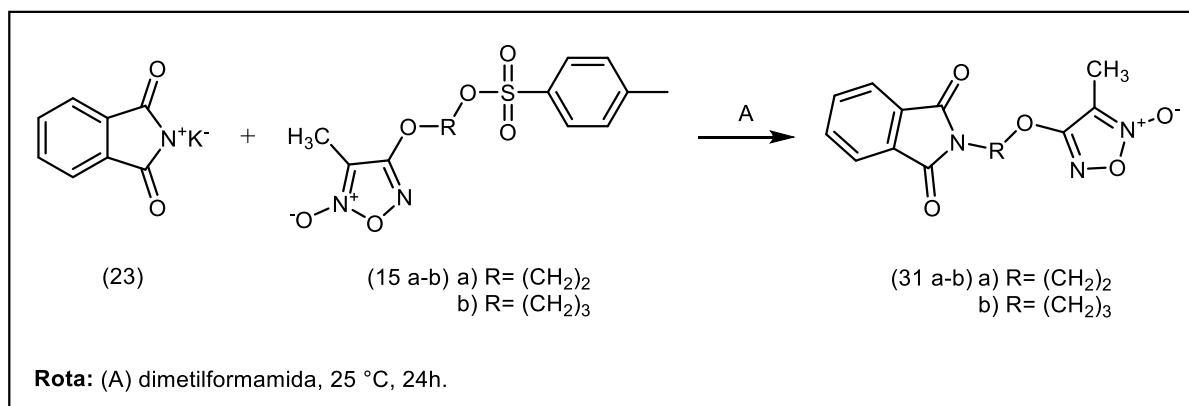
**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 127** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**30b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Fonte:** dados da pesquisa.

## 1.27 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (31a-b)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se a um balão reacional de 0,24 g (7,5 mmol) do intermediário (**15a**) ou 0,25 g (7,5 mmol) do intermediário (**15b**) e 0,14 g (7,5 mmol) de ftalimida potássica (**23**) em 15,0 mL de N-N-dimetilformamida (DMF), o meio reacional foi mantido em temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) sob agitação constante por 24 horas e atmosfera de nitrogênio (N<sub>2</sub>). Ao fim da reação, adicionou-se ao meio reacional 10,0 mL de água destilada gelada, para precipitar o produto formado. O produto obtido foi então filtrado a vácuo e lavado com água destilada. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 17 (**31a** MM: 289,25 g/mol; C<sub>13</sub>H<sub>11</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub> / **31b** MM: 303,27 g/mol; C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>).

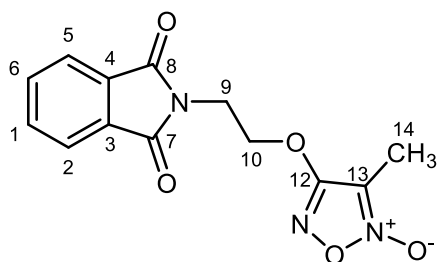
**Tabela 17** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**31a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>31a</b>	93	108-110	Sólido amorfo de coloração branca
<b>31b</b>	76	151-153	Sólido amorfo de coloração branca

**Fonte:** dados da pesquisa.

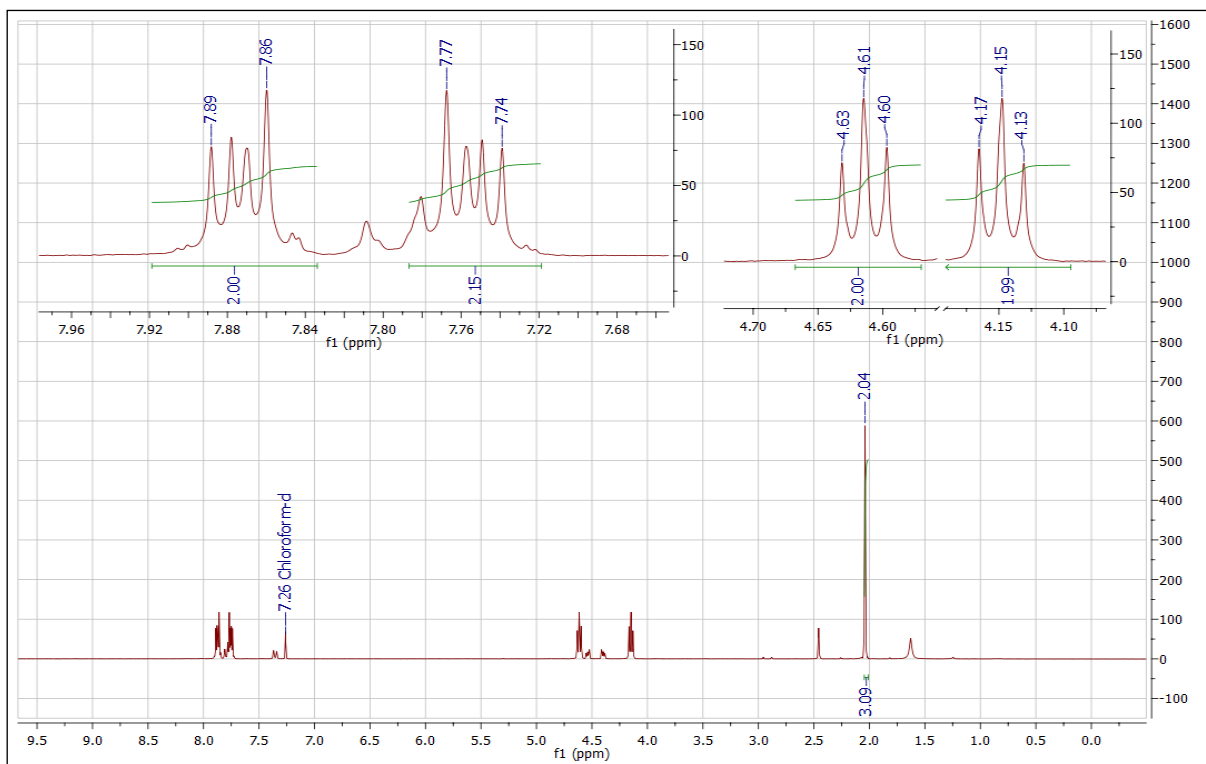
## Caracterização estrutural:

- Composto final (**31a**):

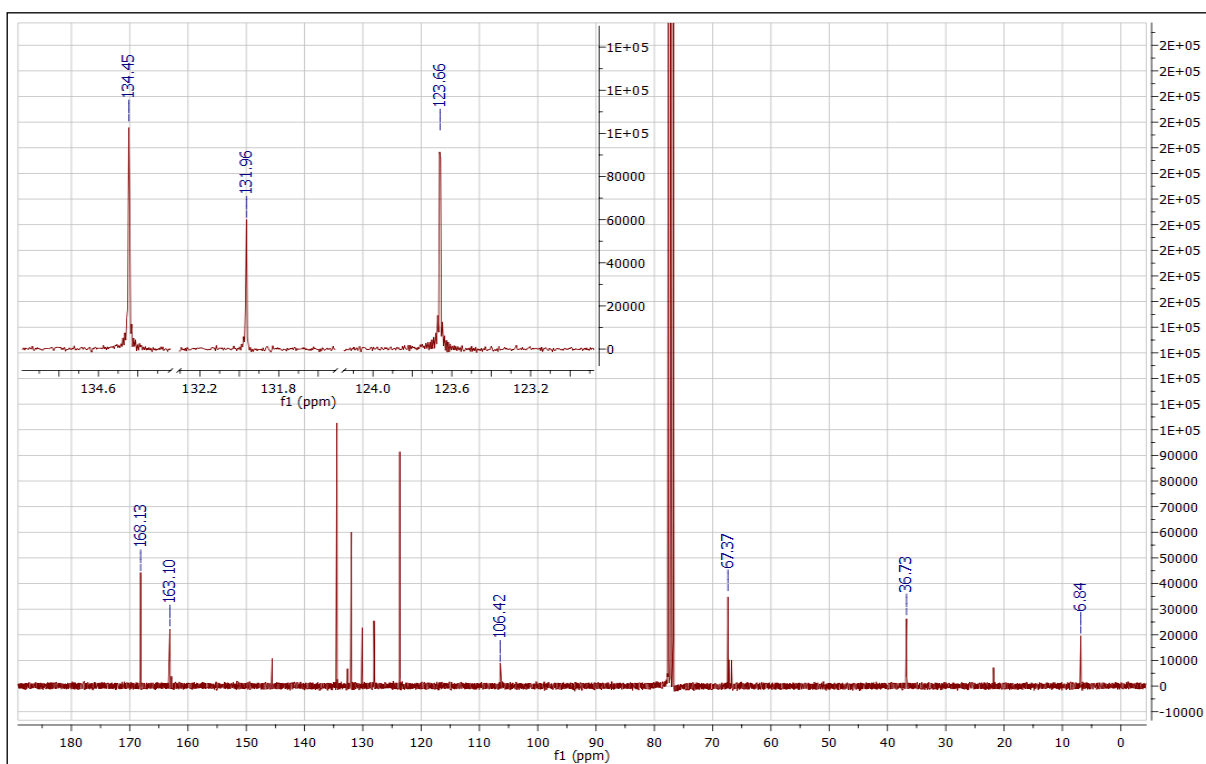


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,77-7,74 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,89-7,86 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  4,17-4,13 (posição 9; 2H; t);  $\delta$  4,63-4,60 (posição 10; 2H; t);  $\delta$  2,04 (posição 14; 3H; s).

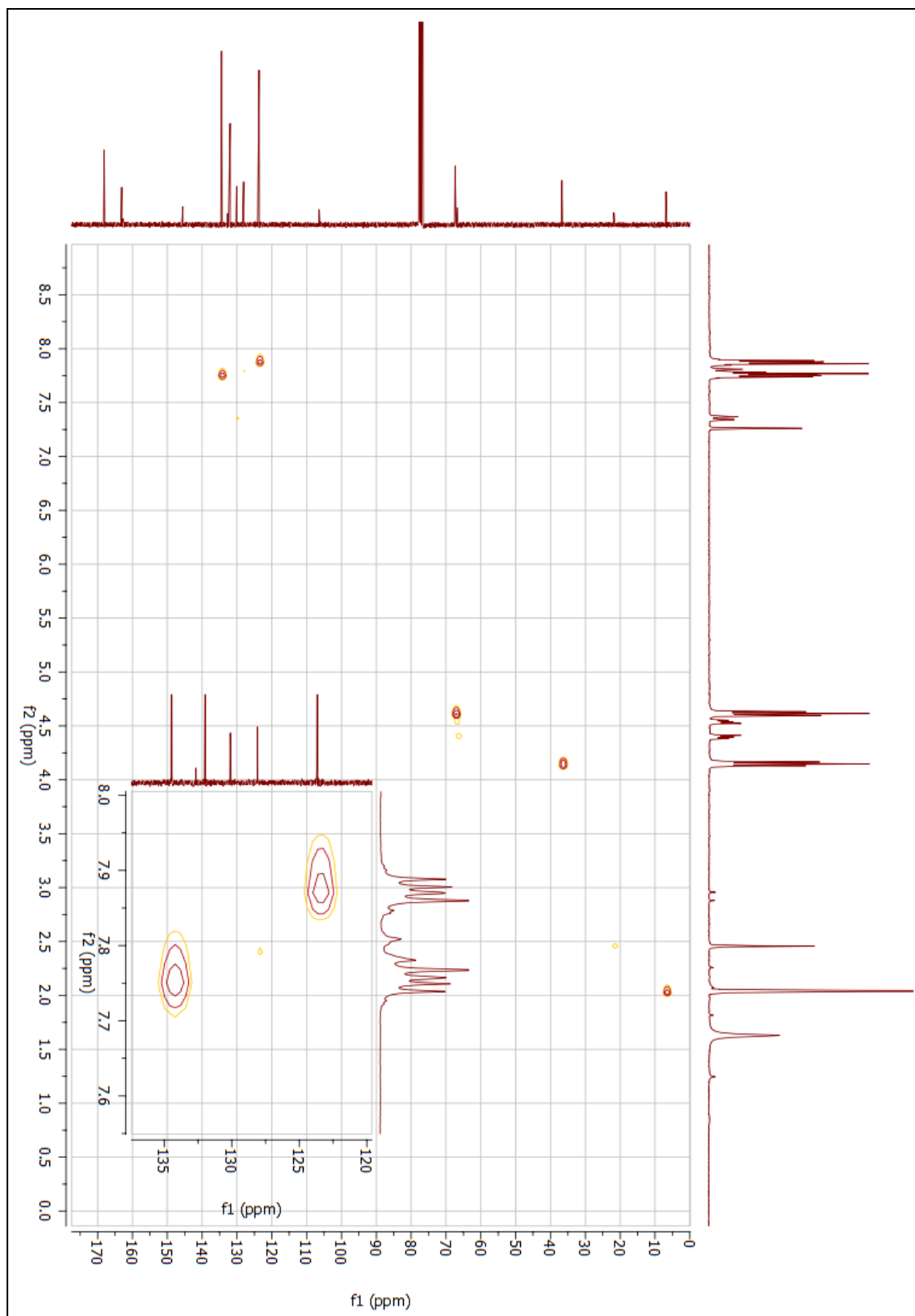
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,32 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  123,66 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  131,96 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  168,13 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  36,73 (posição 9; 1C);  $\delta$  67,37 (posição 10; 1C);  $\delta$  163,10 (posição 12; 1C);  $\delta$  106,42 (posição 13; 1C);  $\delta$  6,84 (posição 14; 1C).

**Figura 128** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**31a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

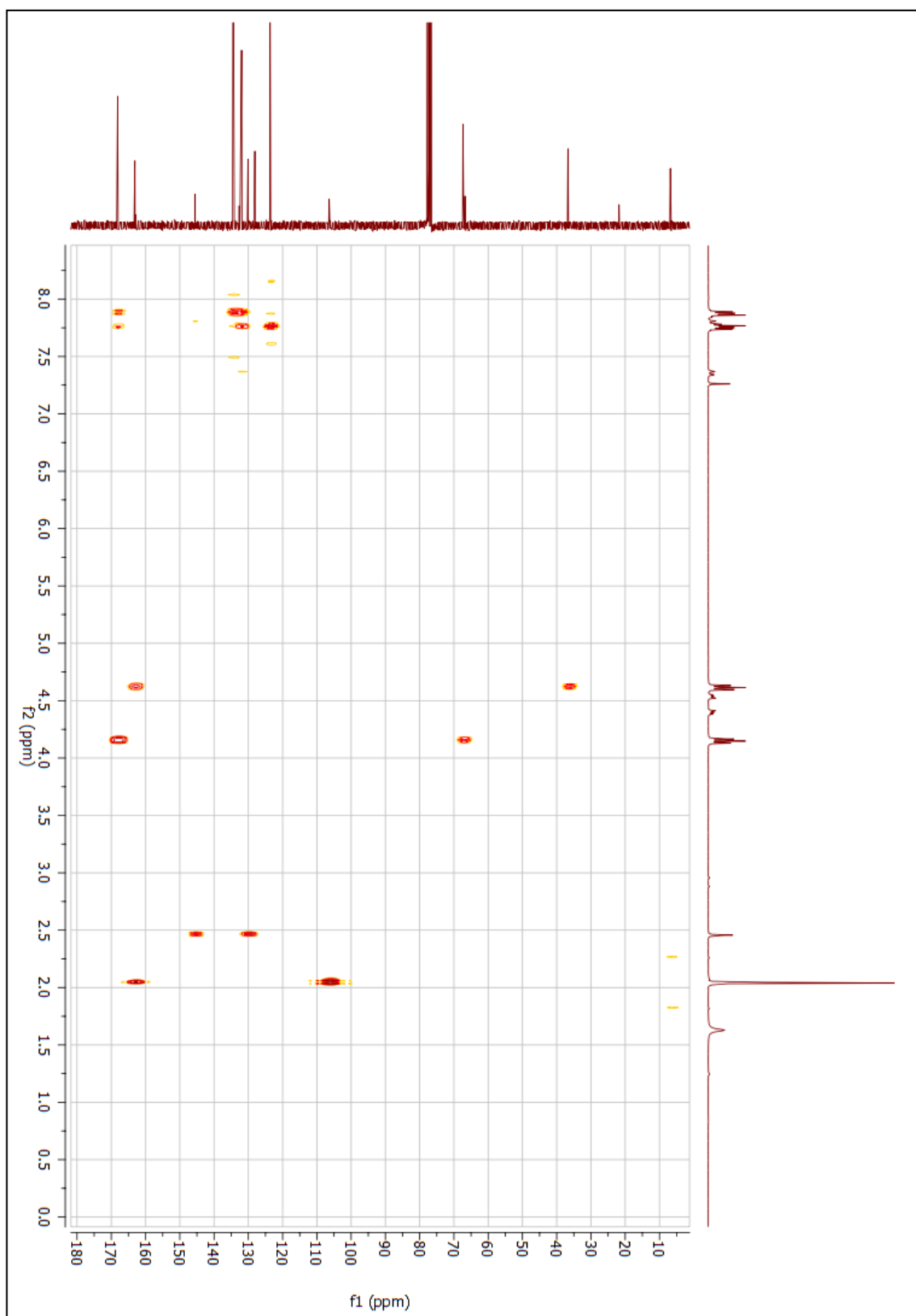
**Figura 129** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**31a**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 130** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**31a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

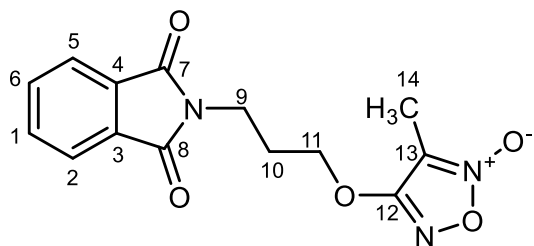
**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 131** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**31a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

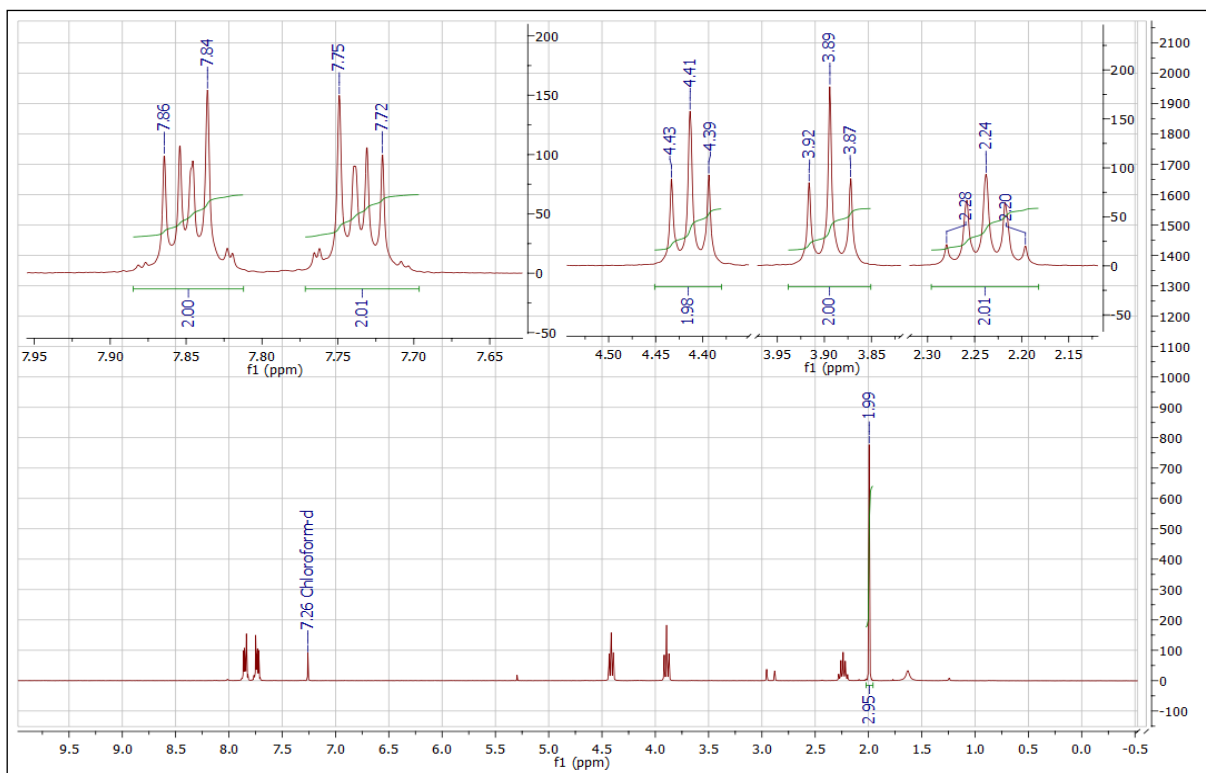
- Composto final (**31b**):



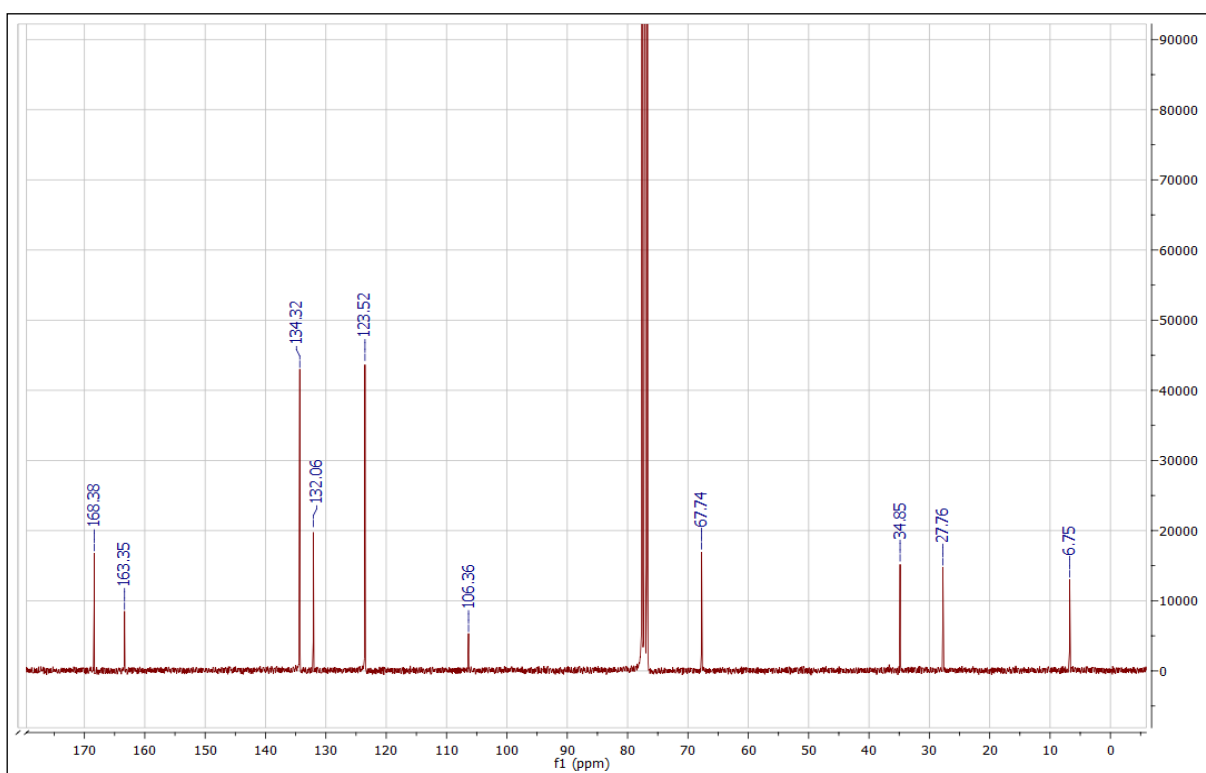
RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  7,75-7,72 (posições 1 e 6; 2H; m);  $\delta$  7,86-7,84 (posições 2 e 5; 2H; m);  $\delta$  3,92-3,87 (posição 9; 2H; t);  $\delta$  2,28-2,20 (posição 10; 2H; q);  $\delta$  4,43-4,39 (posição 11; 2H; t);  $\delta$  1,99 (posição 14; 3H; s).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  134,32 (posições 1 e 6; 2C);  $\delta$  123,52 (posições 2 e 5; 2C);  $\delta$  132,06 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  168,38 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  34,85 (posição 9; 1C);  $\delta$  27,76 (posição 10; 1C);  $\delta$  67,74 (posição 11; 1C);  $\delta$  163,35 (posição 12; 1C);  $\delta$  106,36 (posição 13; 1C);  $\delta$  6,75 (posição 14; 1C).

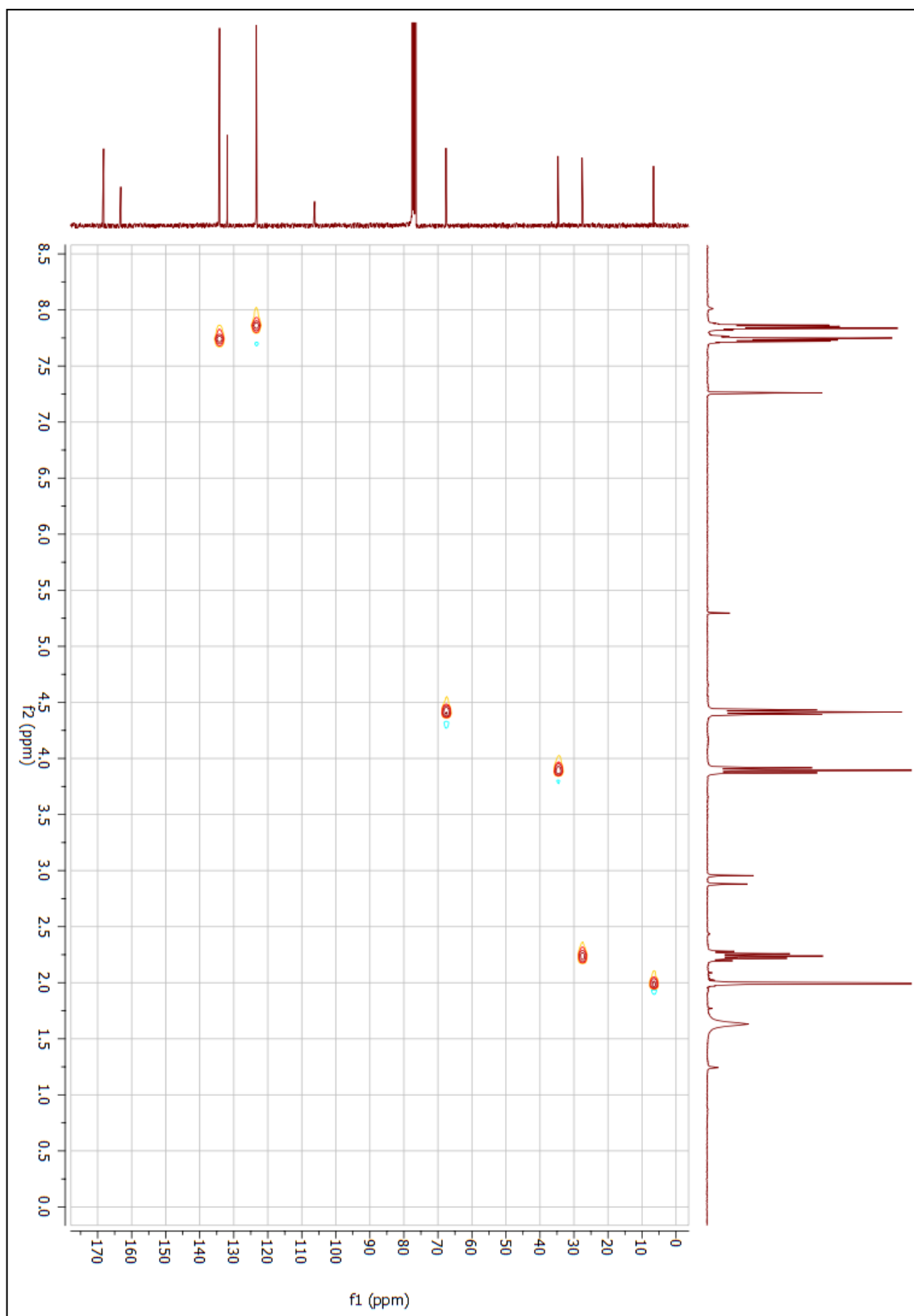


**Figura 132** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**31b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

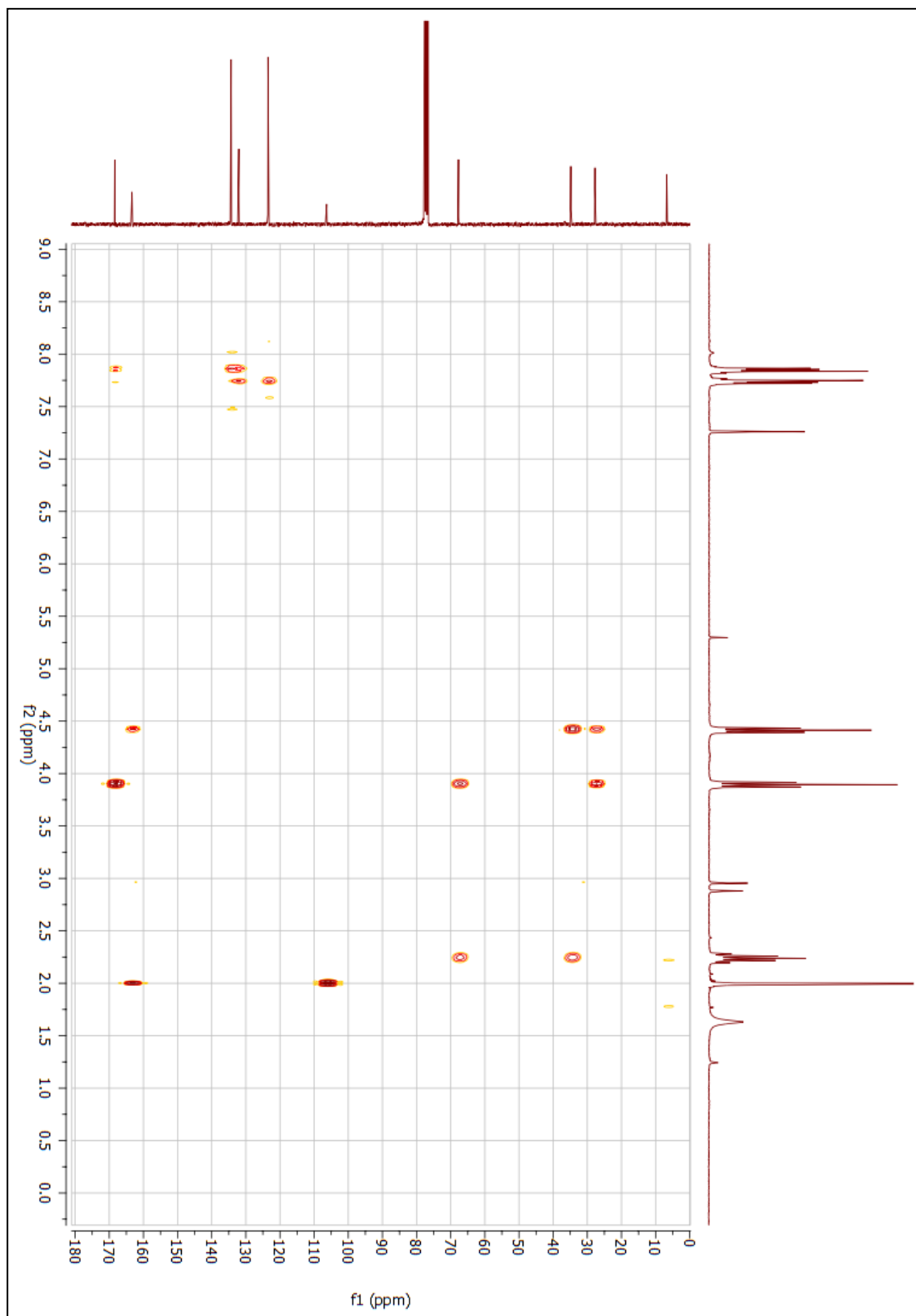
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 133** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**31b**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 134** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**31b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

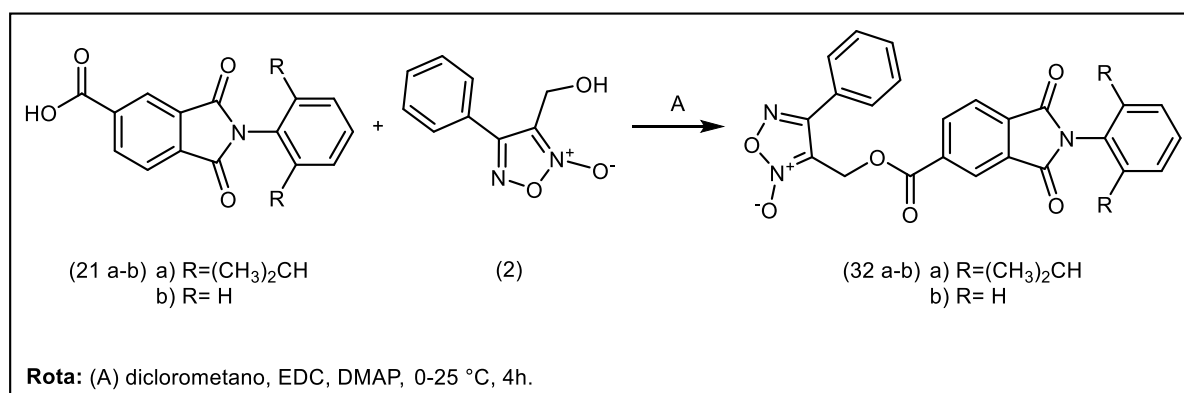
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 135** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**31b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

## 1.28 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (32a-b)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,53 g (1,5 mmol) do intermediário ftalimídico (**21a**) ou 0,40 g (1,5 mmol) do intermediário ftalimídico (**21b**) em 15,0 mL de diclorometano (anidro). Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se 0,3 g (1,5 mmol) do derivado furoxânico (**2**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), em agitação e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (coluna 5,0 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [5 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60 µm)] e fase móvel hexano:acetato de etila (60:40, v/v) em modo isocrático. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 18 (**32a** MM: 525,56 g/mol; C<sub>30</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub> / **32b** MM: 441,40 g/mol; C<sub>24</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>6</sub>).

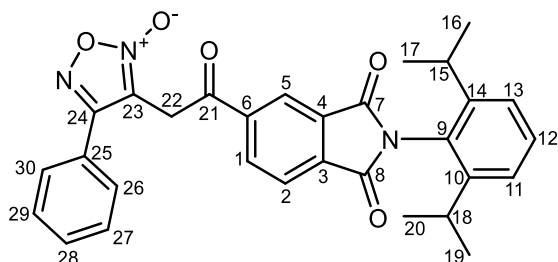
**Tabela 18** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**32a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>32a</b>	56	138-142	Sólido amorfo de coloração branca
<b>32b</b>	62	175-181	Sólido cristalino de coloração amarelada

**Fonte:** dados da pesquisa.

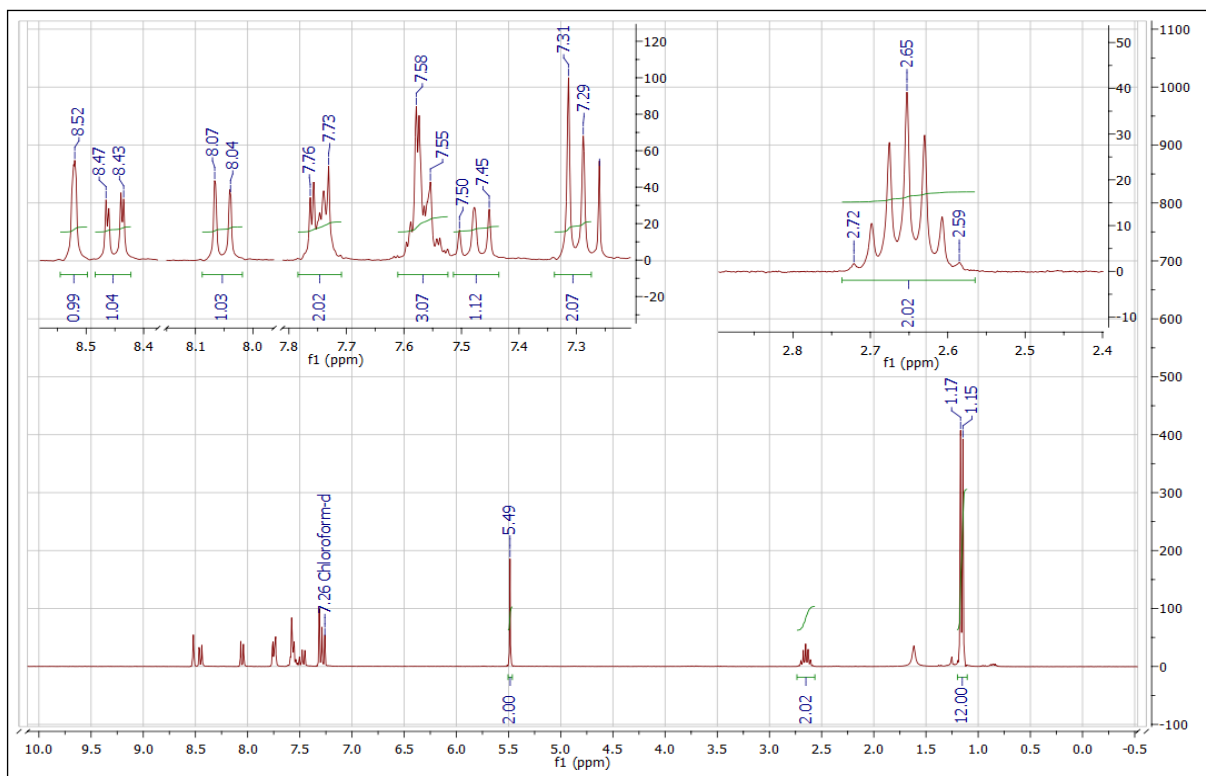
Caracterização estrutural:

- Composto final (**32a**):

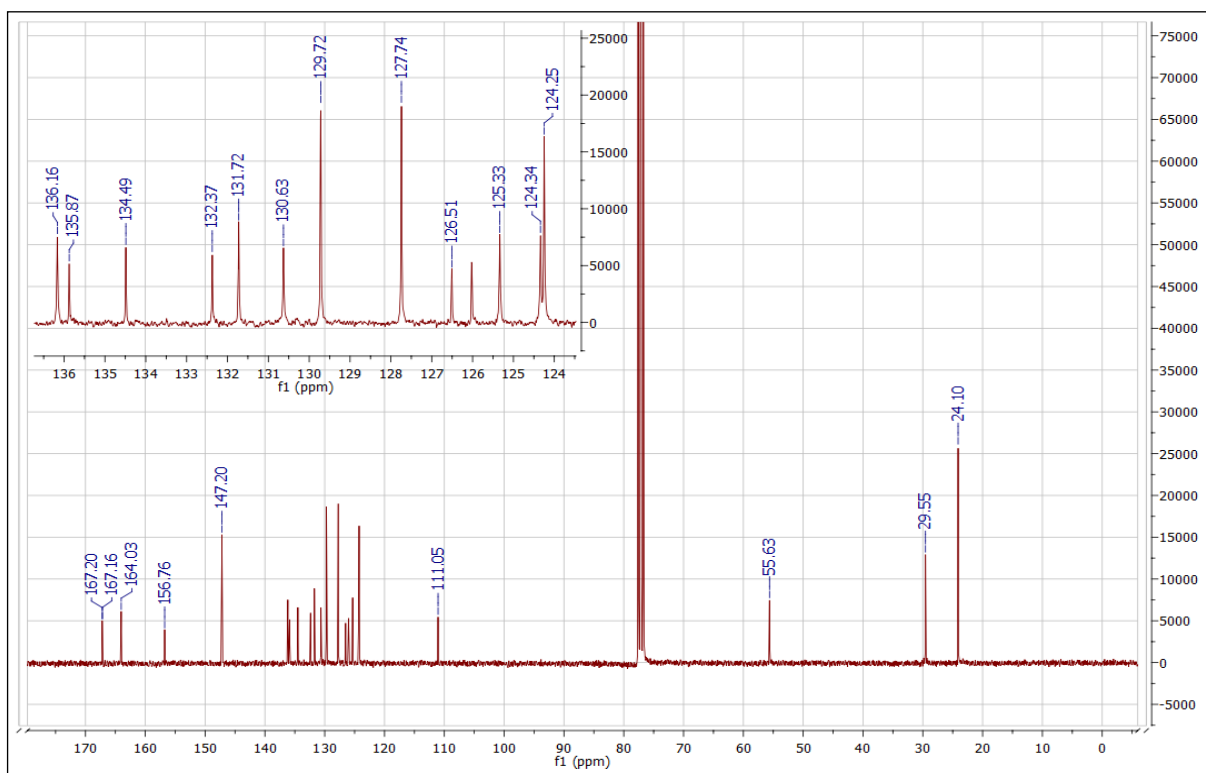


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,47-8,43 (posição 1; 1H; dd;  $J_{\text{orto}}= 7,8 \text{ Hz} / J_{\text{meta}}= 1,4 \text{ Hz}$ );  $\delta$  8,07-8,04 (posição 2; 1H; d;  $J_{\text{orto}}= 8,2 \text{ Hz}$ );  $\delta$  8,52 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,31-7,29 (posições 11 e 13; 2H; d;  $J_{\text{orto}}= 7,7 \text{ Hz}$ );  $\delta$  7,50-7,45 (posição 12; 1H; t;  $J_{\text{orto}}= 7,7 \text{ Hz}$ );  $\delta$  2,72-2,59 (posições 15 e 18; 2H; m);  $\delta$  1,17-1,15 (posições 16, 17, 19 e 20; 12H; d);  $\delta$  5,49 (posição 22; 2H; s);  $\delta$  7,76-7,73 (posições 26 e 30; 2H; m);  $\delta$  7,58-7,55 (posições 27, 28 e 29; 3H; m).

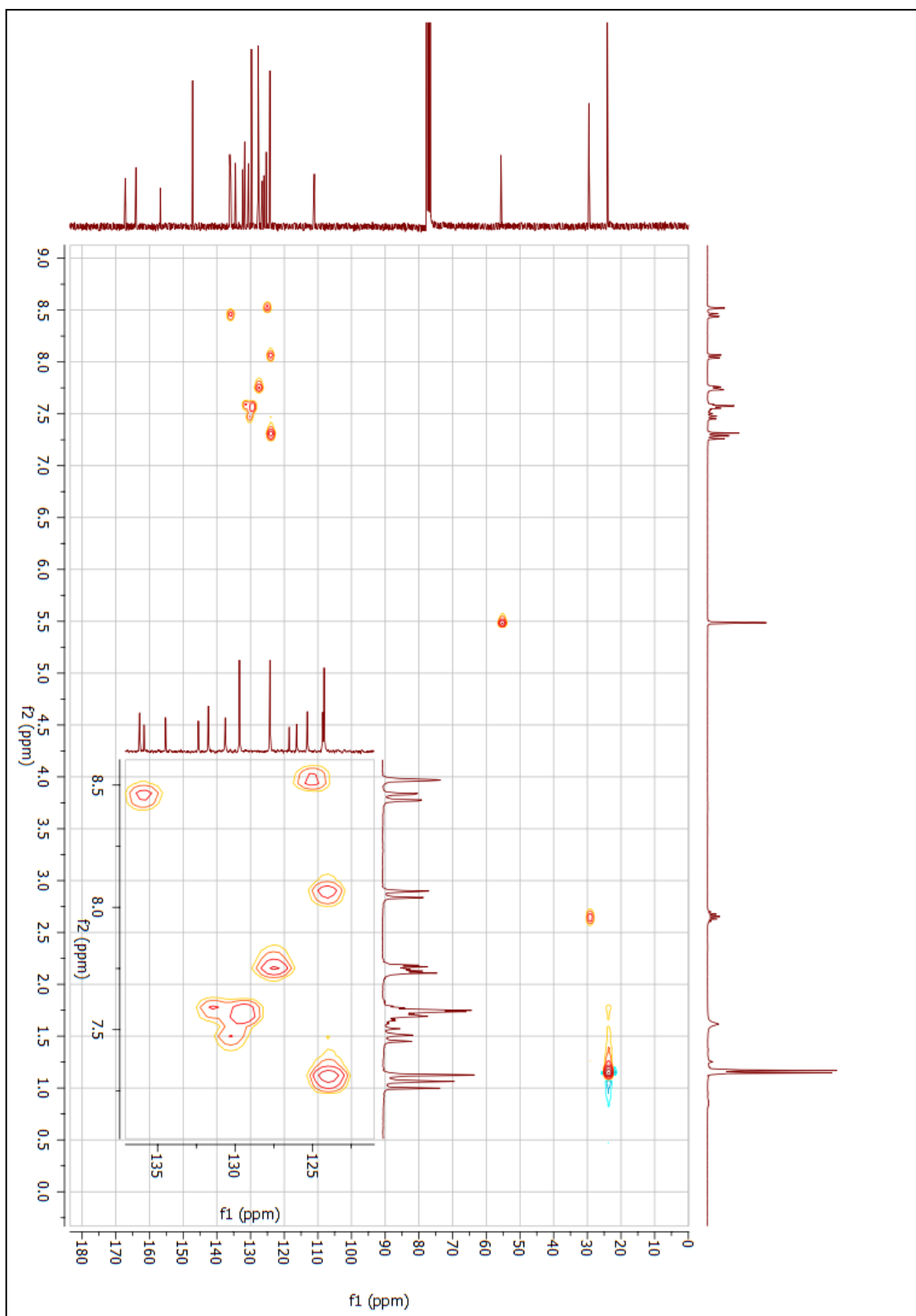
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  136,16 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,34 (posição 2; 1C);  $\delta$  132,37 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  125,33 (posição 5; 1C);  $\delta$  135,87 (posição 6; 1C);  $\delta$  167,16 (posição 7; 1C);  $\delta$  167,20 (posição 8; 1C);  $\delta$  126,51 (posição 9; 1C);  $\delta$  147,20 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  124,25 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  130,63 (posição 12; 1C);  $\delta$  29,55 (posições 15 e 18; 2C);  $\delta$  24,10 (posições 16, 17, 19 e 20; 4C);  $\delta$  164,03 (posição 21; 1C);  $\delta$  55,63 (posição 22; 1C);  $\delta$  111,05 (posição 23; 1C);  $\delta$  156,76 (posição 24; 1C);  $\delta$  134,49 (posição 25; 1C);  $\delta$  127,42 (posições 26 e 30; 2C);  $\delta$  129,72 (posições 27 e 29; 2C);  $\delta$  131,72 (posição 28; 1C).

**Figura 136** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**32a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

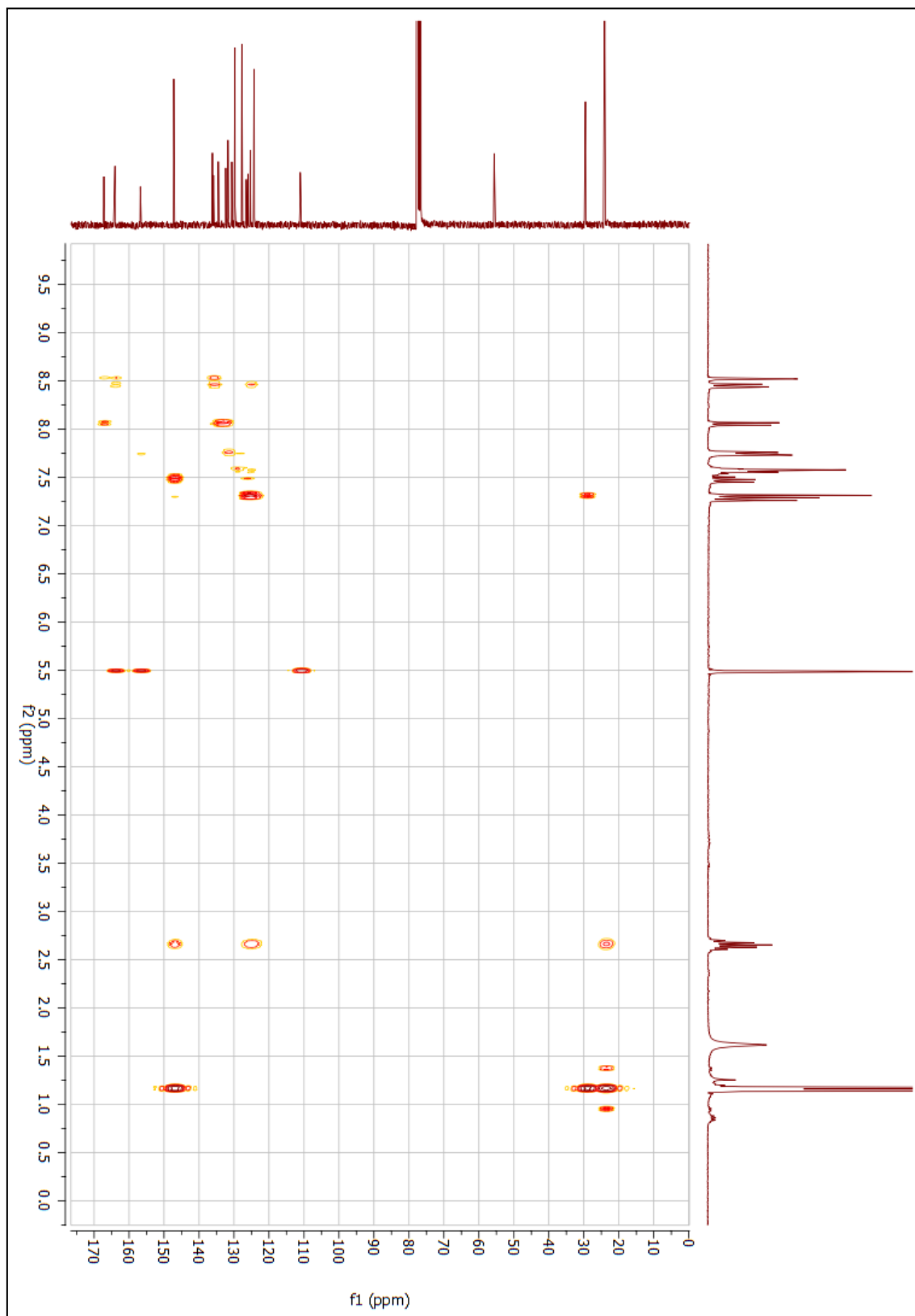
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 137** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**32a**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 138** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**32a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

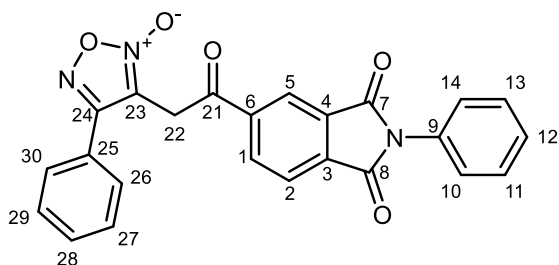
**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 139** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**32a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Fonte:** dados da pesquisa.

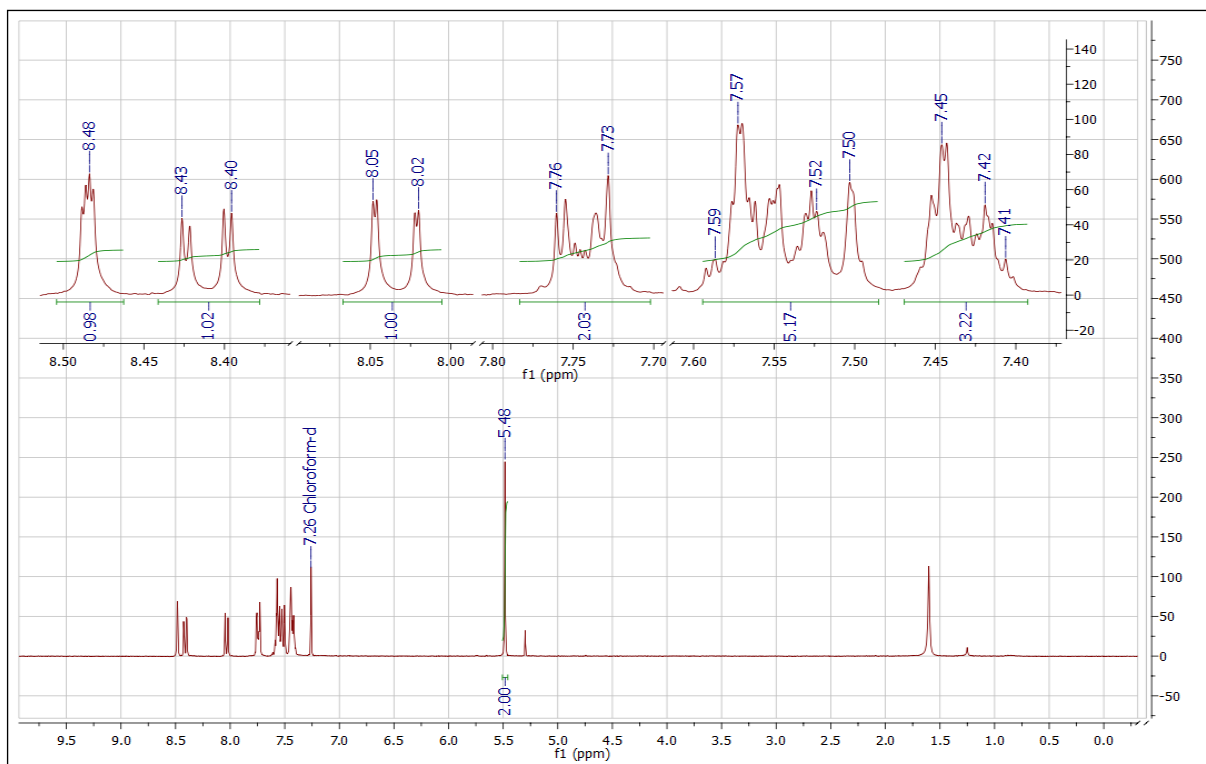


- Composto final (**32b**):

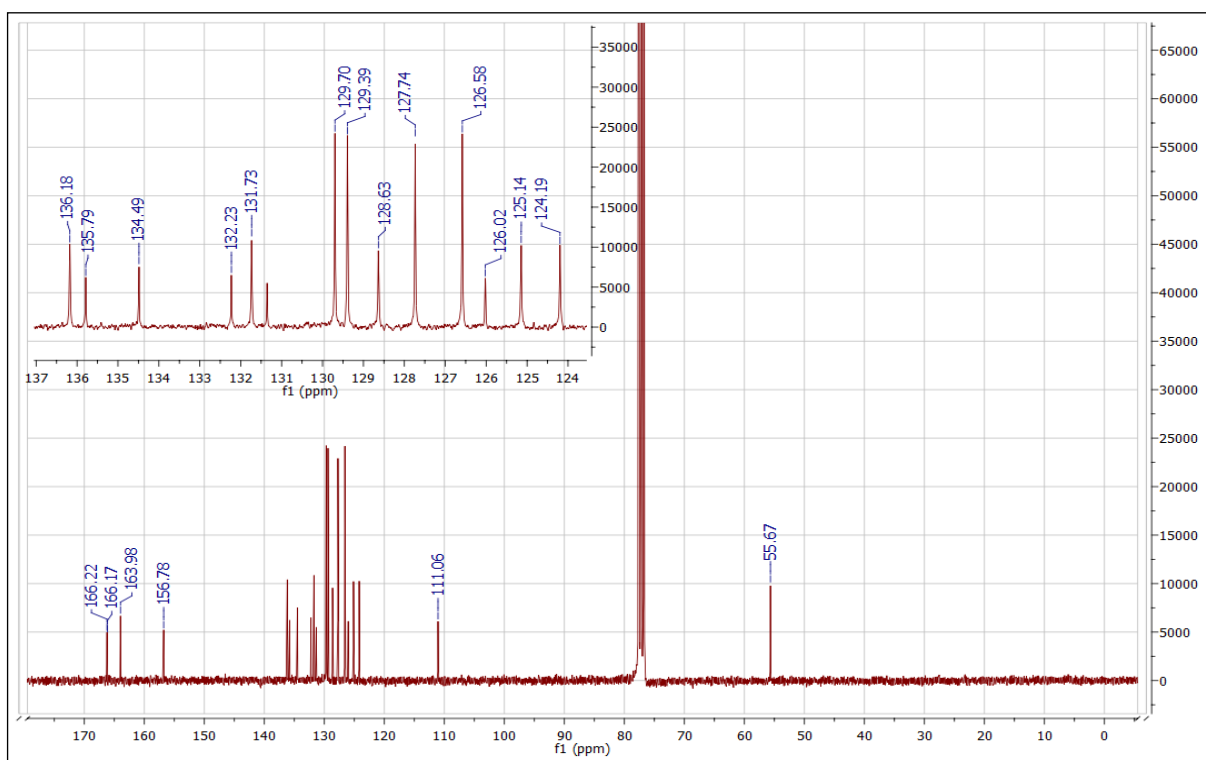


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,43-8,40 (posição 1; 1H; dd;  $J_{\text{orto}}= 7,8$  Hz /  $J_{\text{meta}}= 1,4$  Hz);  $\delta$  8,05-8,02 (posição 2; 1H; dd;  $J_{\text{orto}}= 8,2$  Hz /  $J_{\text{para}}= 0,7$  Hz);  $\delta$  8,48 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,59-7,50 (posições 10 e 14; 2H; m);  $\delta$  7,45-7,41 (posições 11, 12 e 13; 3H; m);  $\delta$  5,48 (posição 22; 2H; s);  $\delta$  7,76-7,73 (posições 26 e 30; 2H; m);  $\delta$  7,59-7,50 (posições 27, 28 e 29; 3H; m).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  136,18 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,19 (posição 2; 1C);  $\delta$  132,23 (posições 3 e 4; 2C);  $\delta$  125,14 (posição 5; 1C);  $\delta$  135,79 (posição 6; 1C);  $\delta$  166,17 (posição 7; 1C);  $\delta$  166,22 (posição 8; 1C);  $\delta$  126,02 (posição 9; 1C);  $\delta$  129,39 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  126,58 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  128,63 (posição 12; 1C);  $\delta$  163,98 (posição 21; 1C);  $\delta$  55,67 (posição 22; 1C);  $\delta$  111,06 (posição 23; 1C);  $\delta$  156,78 (posição 24; 1C);  $\delta$  134,49 (posição 25; 1C);  $\delta$  127,74 (posições 26 e 30; 2C);  $\delta$  129,70 (posições 27 e 29; 2C);  $\delta$  131,73 (posição 28; 1C).

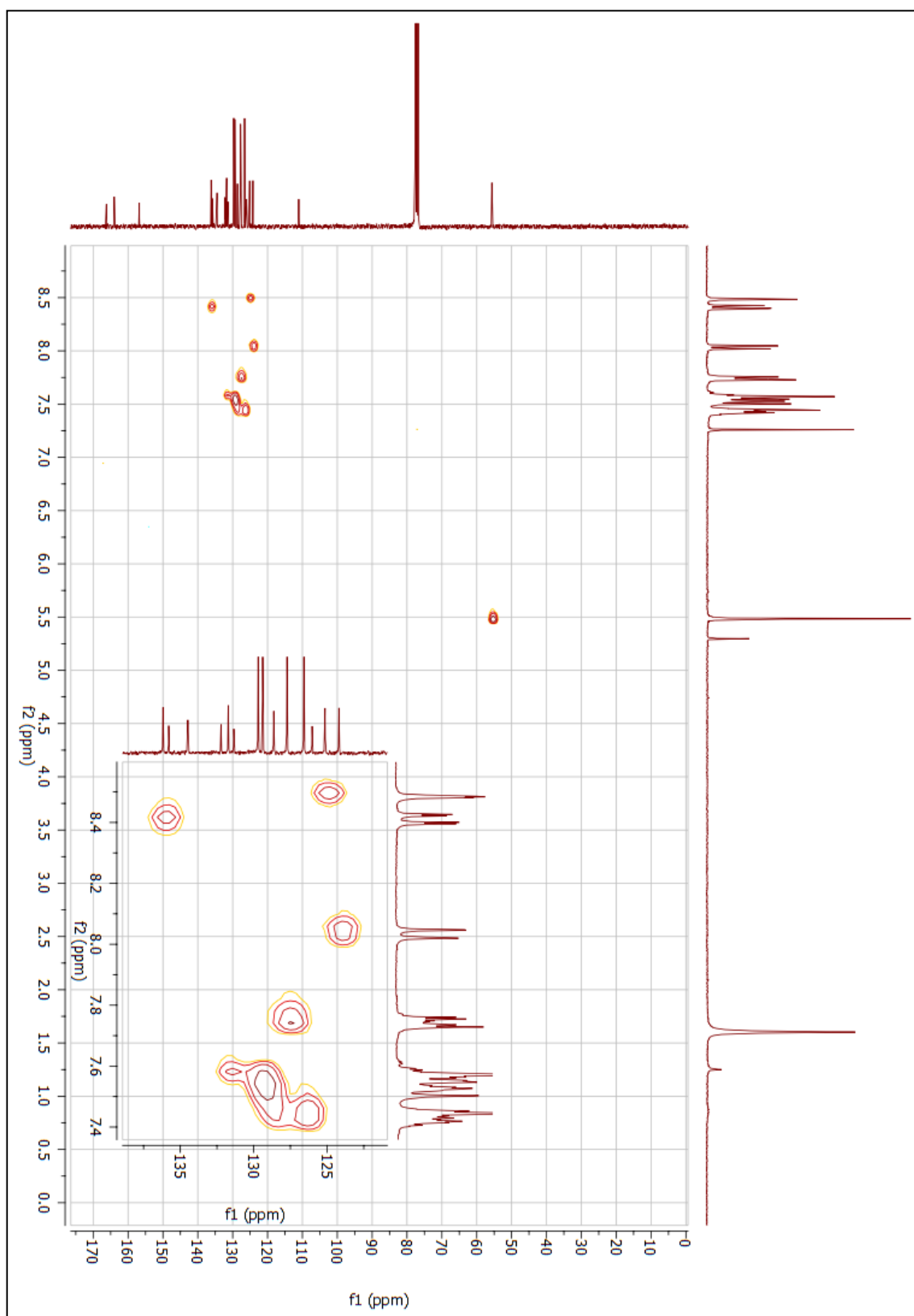
**Figura 140** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**32b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

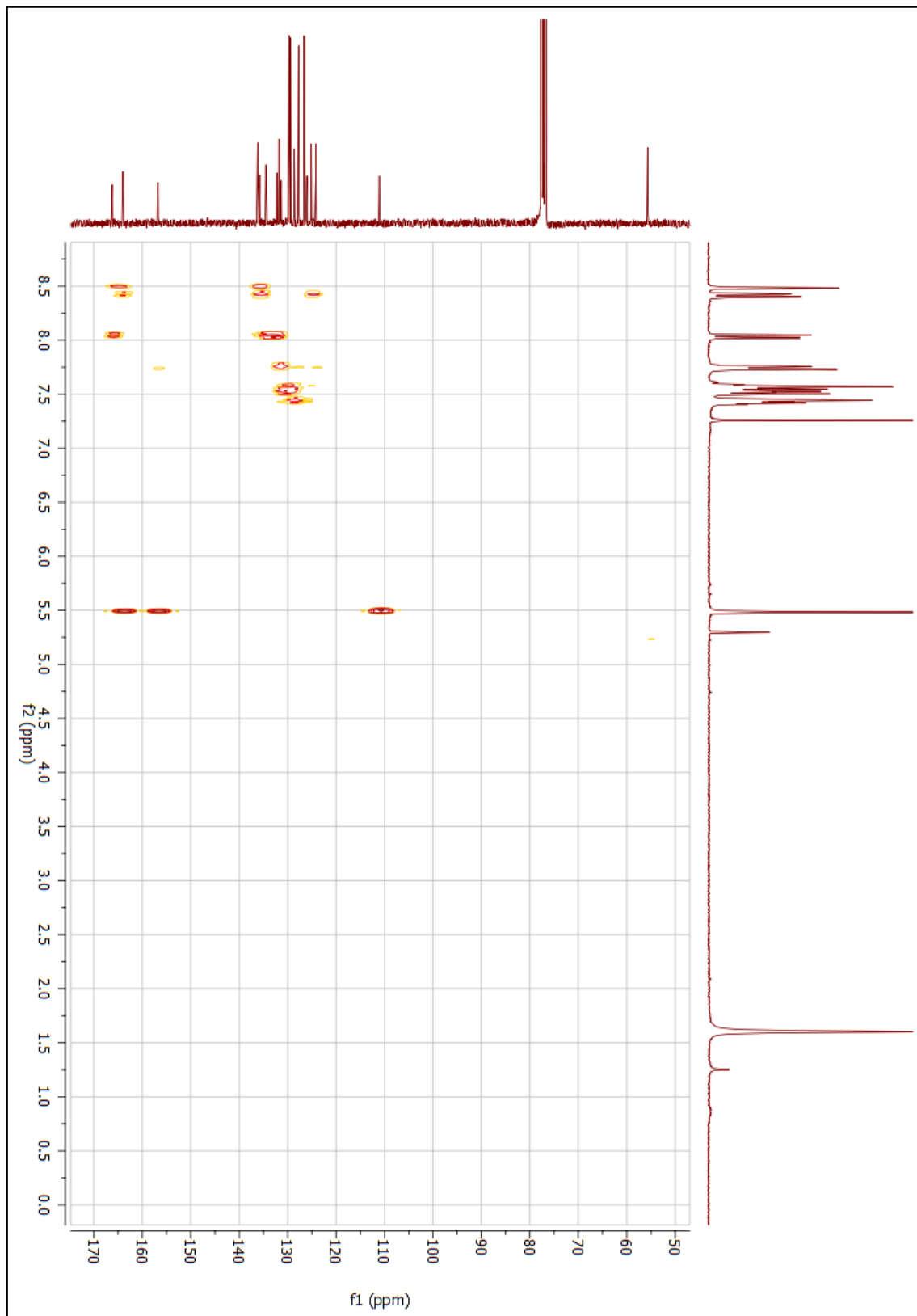
**Figura 141** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**32b**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 142** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**32b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



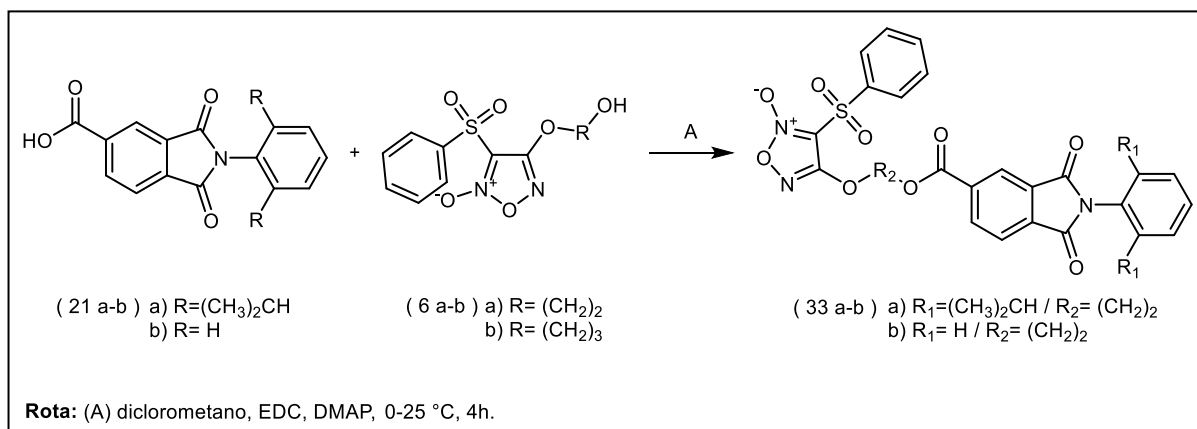
**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 143** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**32b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: dados da pesquisa.

## 1.29 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (33a-b)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,53 g (1,5 mmol) do intermediário ftalimídico (**21a**) ou 0,40 g (1,5 mmol) do intermediário ftalimídico (**21b**) em 15,0 mL de diclorometano (anidro). Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP), a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se 0,43 g (1,5 mmol) do derivado furoxânico (**6a**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), agitação e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (coluna 5,0 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [5 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60 μm)] e fase móvel hexano:acetato de etila (60:40, v/v) em modo isocrático. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 19 (**33a** MM: 619,65 g/mol; C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S / **33b** MM: 535,48 g/mol; C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S).

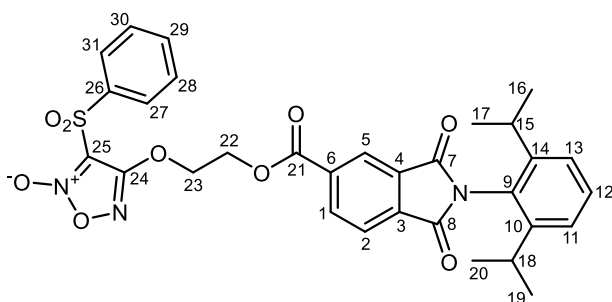
**Tabela 19** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**33a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>33a</b>	34	144-147	Sólido amorfo de coloração branca
<b>33b</b>	47	159-162	Sólido amorfo de coloração branca

Fonte: dados da pesquisa.

Caracterização estrutural:

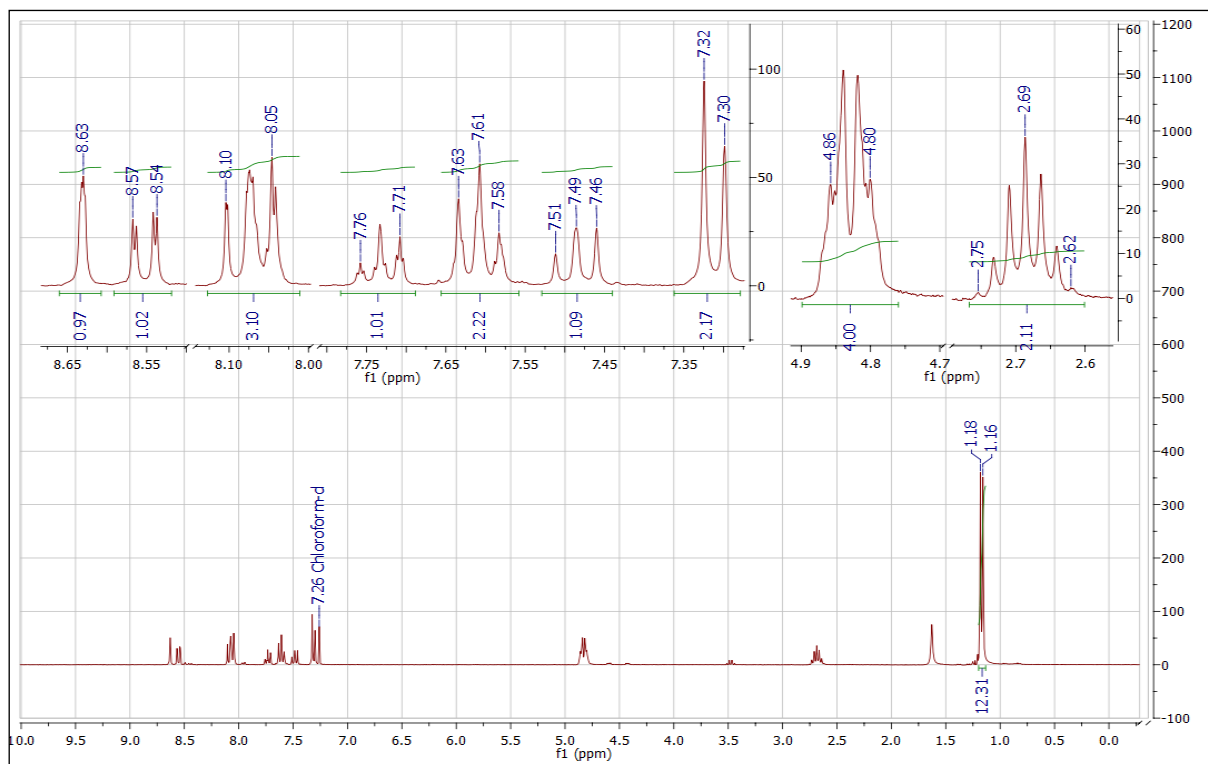
- Composto final (**33a**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,57-8,54 (posição 1; 1H; dd;  $J_{\text{orto}} = 7,8$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,4$  Hz);  $\delta$  8,10-8,05 (posições 2, 27 e 31; 3H; m);  $\delta$  8,63 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,32-7,30 (posições 11 e 13; 2H; d;  $J_{\text{orto}} = 7,7$  Hz);  $\delta$  7,51-7,46 (posição 12; 1H; t;  $J_{\text{orto}} = 7,5$  Hz);  $\delta$  2,75-2,62 (posições 15 e 18; 2H; m);  $\delta$  1,18-1,16 (posições 16, 17, 19 e 20; 12H; d);  $\delta$  4,86-4,80 (posições 22 e 23; 4H; m);  $\delta$  7,63-7,58 (posições 28 e 30; 2H; m);  $\delta$  7,76-7,71 (posição 29; 1H; tt;  $J_{\text{orto}} = 7,5$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,2$  Hz).

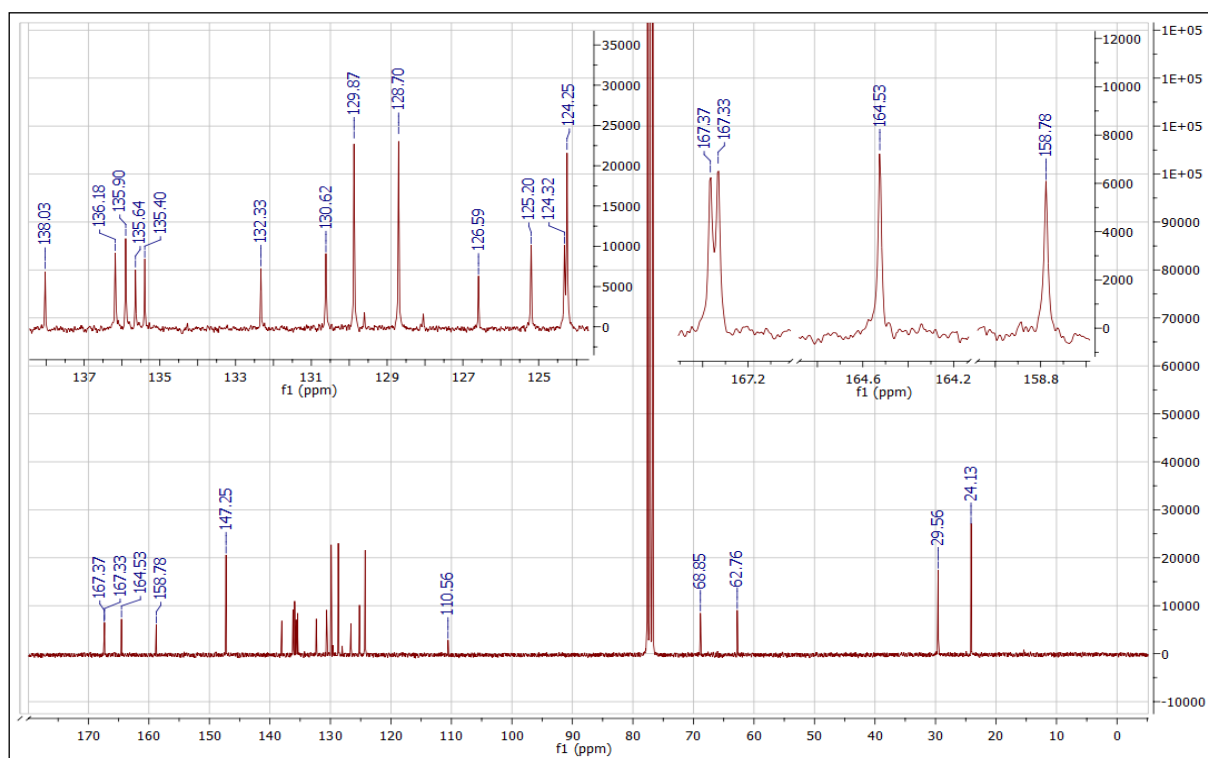
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  135,90 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,32 (posição 2; 1C);  $\delta$  132,40 (posições 3; 1C);  $\delta$  132,33 (posições 4; 1C);  $\delta$  125,20 (posição 5; 1C);  $\delta$  136,18 (posição 6; 1C);  $\delta$  167,33 (posição 7; 1C);  $\delta$  167,37 (posição 8; 1C);  $\delta$  126,59 (posição 9; 1C);  $\delta$  147,25 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  124,25 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  130,62 (posição 12; 1C);  $\delta$  29,56 (posições 15 e 18; 2C);  $\delta$  24,13 (posições 16, 17, 19 e 20; 4C);  $\delta$  164,53 (posição 21; 1C);  $\delta$  62,76 (posição 22; 1C);  $\delta$  68,85 (posição 23; 1C);  $\delta$  158,78 (posição 24; 1C);  $\delta$  110,56 (posição 25; 1C);  $\delta$  138,03 (posição 26; 1C);  $\delta$  128,70 (posições 27 e 31; 2C);  $\delta$  129,87 (posições 28 e 30; 2C);  $\delta$  135,64 (posição 29; 1C).

**Figura 144** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**33a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

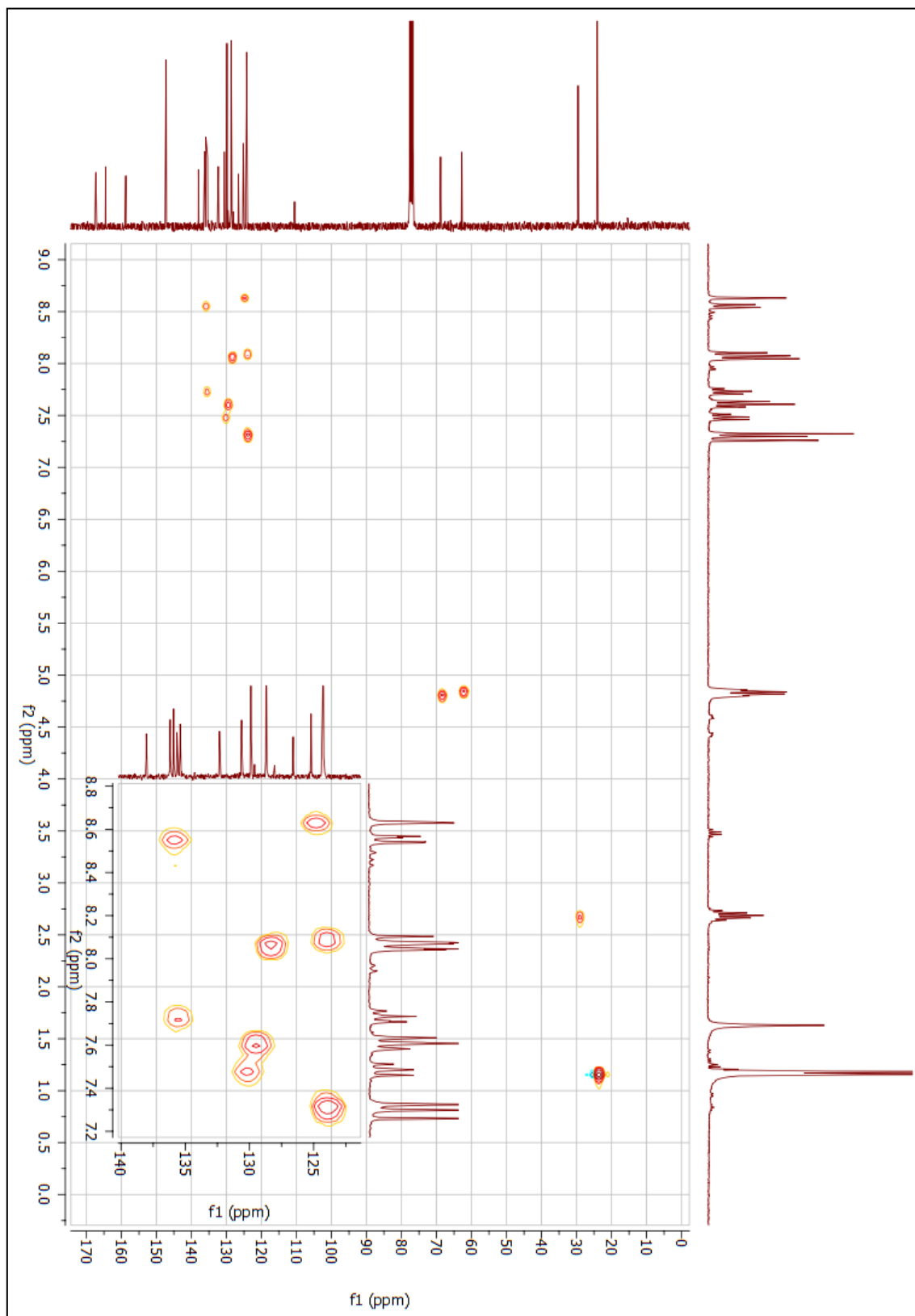


Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 145** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**33a**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

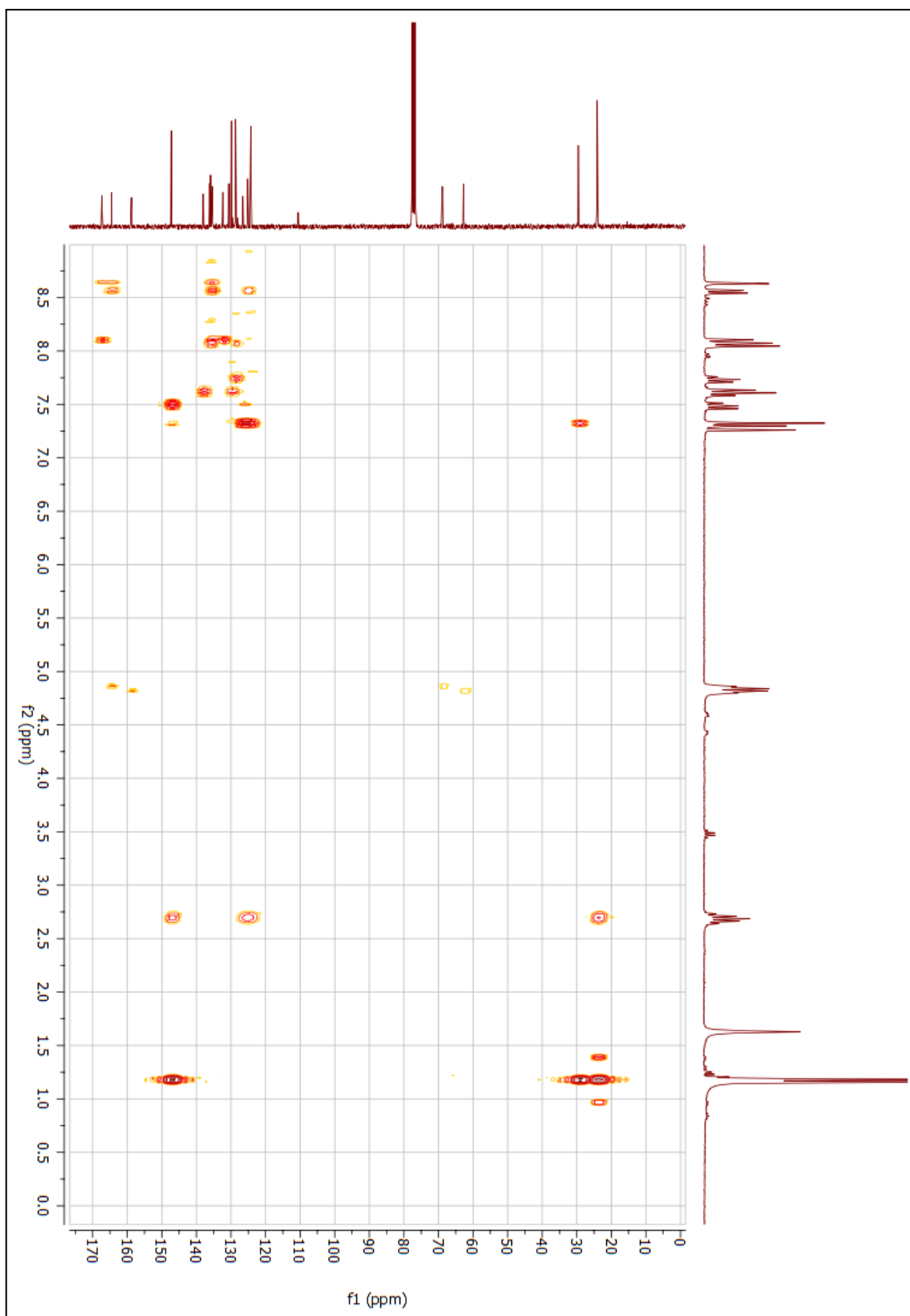


Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 146** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**33a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

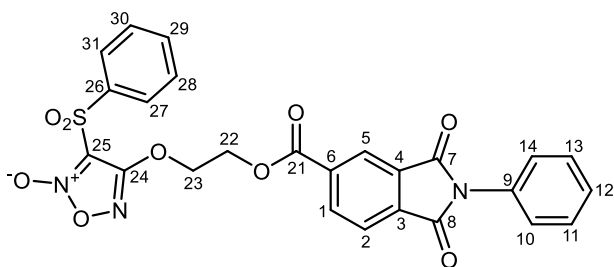
Fonte: dados da pesquisa.



**Figura 147** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**33a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Fonte:** dados da pesquisa.

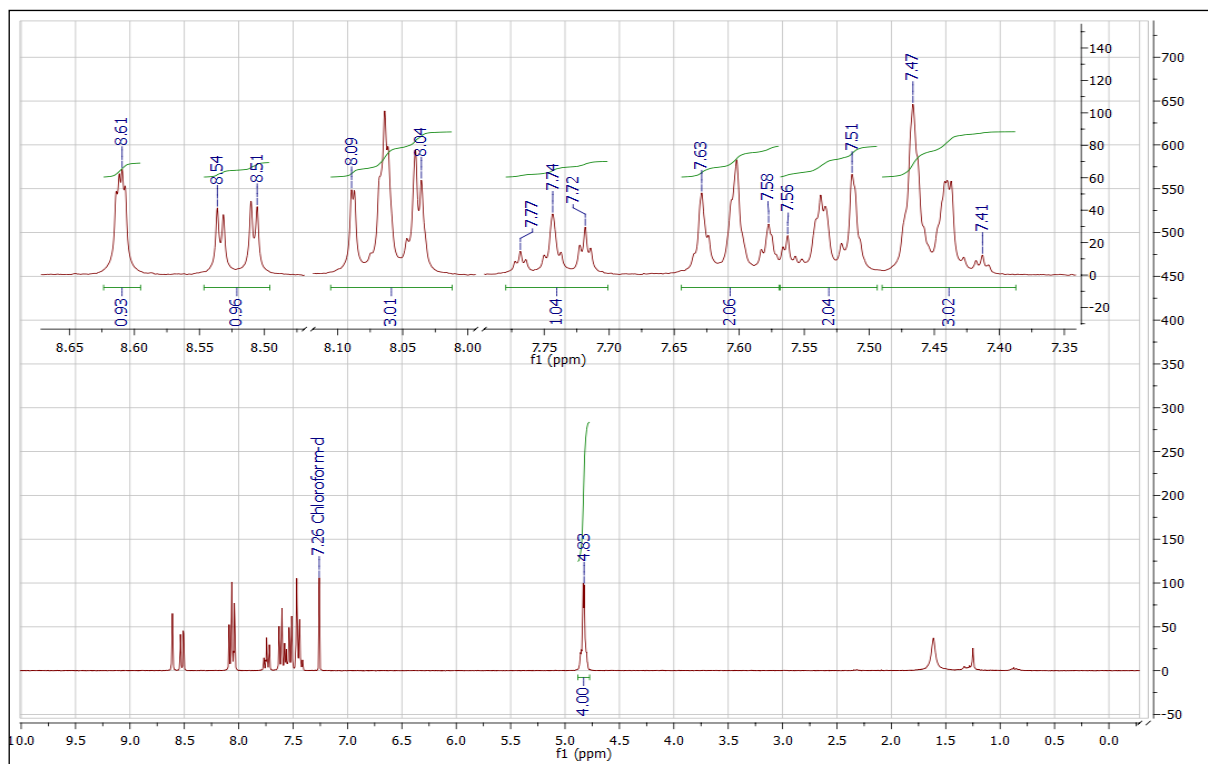
- Composto final (**33b**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,54-8,51 (posição 1; 1H; dd;  $J_{\text{orto}} = 7,8$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,4$  Hz);  $\delta$  8,09-8,04 (posições 2, 27 e 31; 3H; m);  $\delta$  8,61 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,56-7,51 (posições 10 e 14; 2H; m);  $\delta$  7,47-7,41 (posições 11, 12 e 13; 3H; m);  $\delta$  4,86-4,79 (posições 22 e 23; 4H; m);  $\delta$  7,63-7,58 (posições 28 e 30; 2H; m);  $\delta$  7,77-7,72 (posição 29; 1H; tt;  $J_{\text{orto}} = 7,5$  Hz /  $J_{\text{meta}} = 1,9$  Hz).

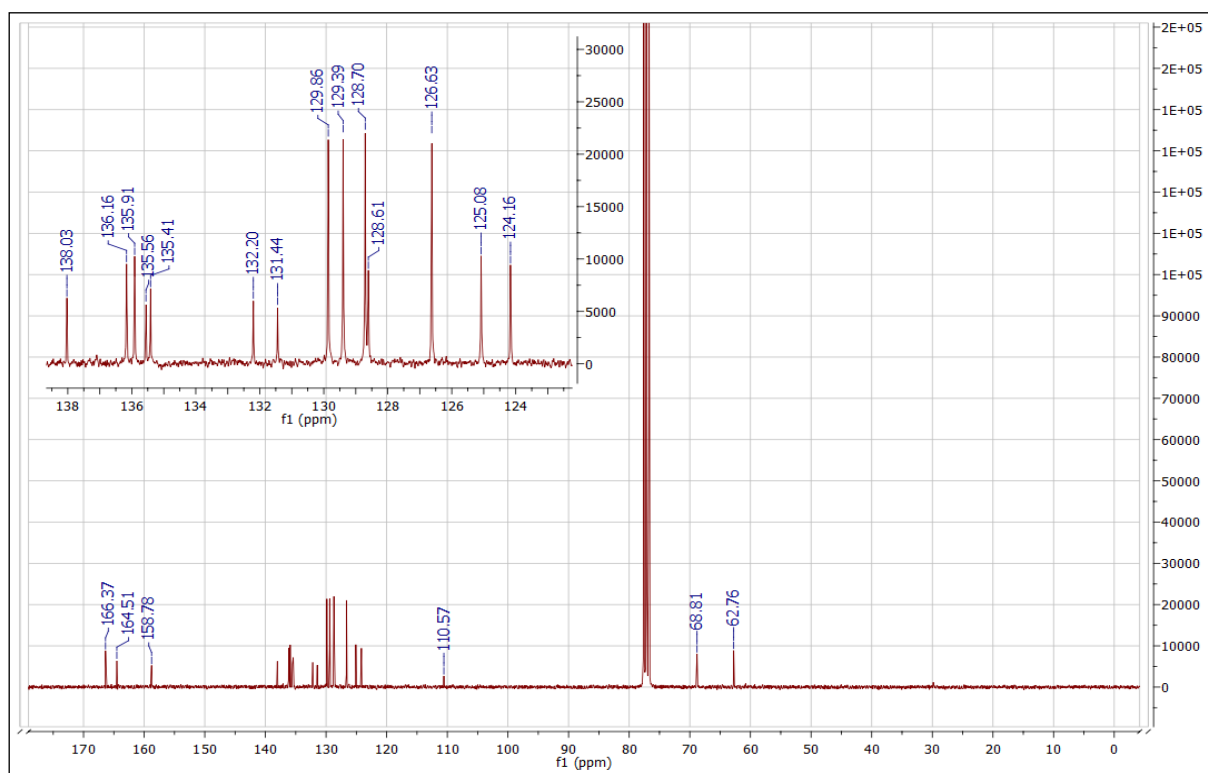
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  135,91 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,16 (posição 2; 1C);  $\delta$  132,41 (posições 3; 1C);  $\delta$  132,20 (posições 4; 1C);  $\delta$  125,08 (posição 5; 1C);  $\delta$  136,16 (posição 6; 1C);  $\delta$  167,37 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  131,44 (posição 9; 1C);  $\delta$  126,63 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  129,39 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  128,61 (posição 12; 1C);  $\delta$  164,51 (posição 21; 1C);  $\delta$  62,76 (posição 22; 1C);  $\delta$  68,81 (posição 23; 1C);  $\delta$  158,78 (posição 24; 1C);  $\delta$  110,57 (posição 25; 1C);  $\delta$  138,03 (posição 26; 1C);  $\delta$  128,70 (posições 27 e 31; 2C);  $\delta$  129,86 (posições 28 e 30; 2C);  $\delta$  135,56 (posição 29; 1C).

**Figura 148** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**33b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

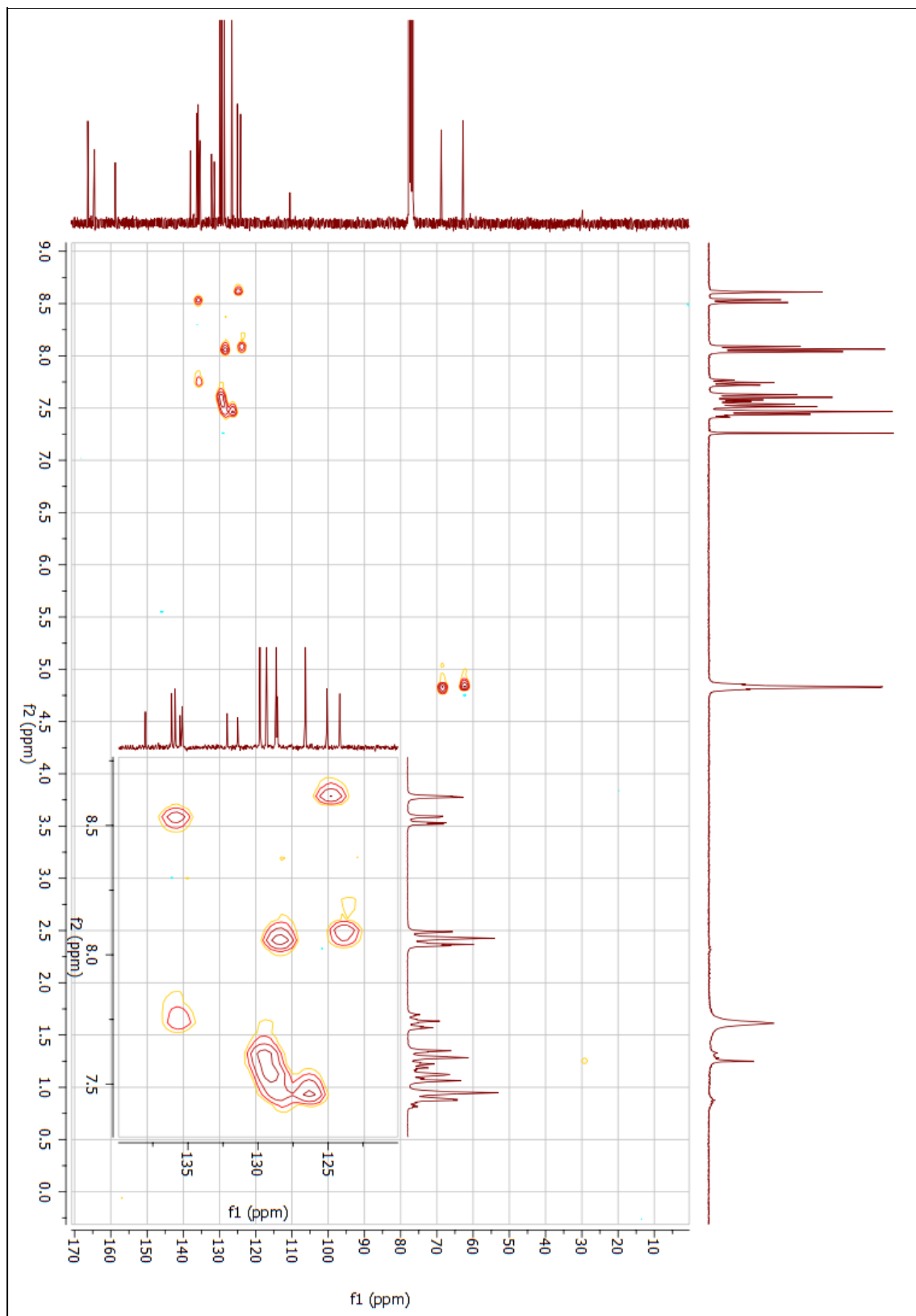


Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 149** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**33b**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

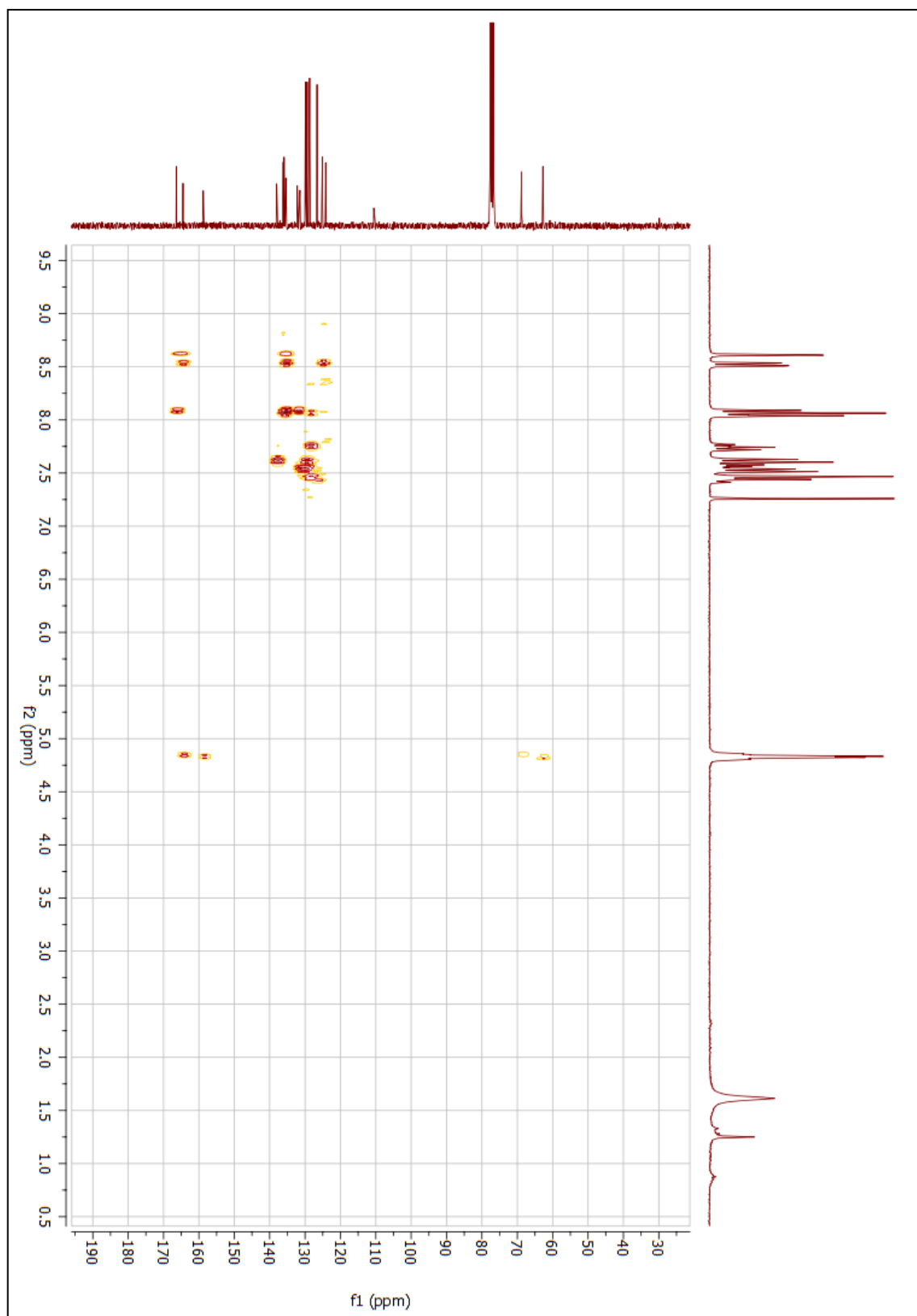


Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 150** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**33b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

**Fonte:** dados da pesquisa.

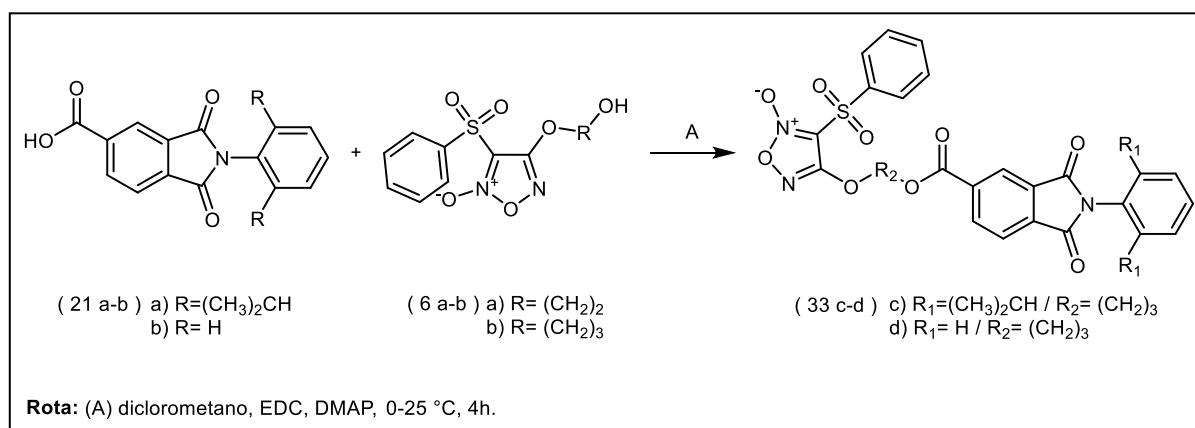
**Figura 151** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**33b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

## 1.30 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (33c-d)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,53 g (1,5 mmol) do derivado ftalimídico (**21a**) ou 0,40 g (1,5 mmol) do derivado ftalimídico (**21b**) em 15,0 mL de diclorometano (anidro). Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se 0,45 g (1,5 mmol) do derivado furoxânico (**6b**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), agitação e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia em coluna (coluna 5,0 cm de diâmetro), utilizando como fase estacionária sílica gel [5 cm de altura (tamanho do poro 60 Å; tamanho de partícula 40-60 μm)] e fase móvel hexano:acetato de etila (60:40, v/v) em modo isocrático. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 20 (**33c** MM: 633,67 g/mol; C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S / **33d** MM: 549,51 g/mol; C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>9</sub>S).

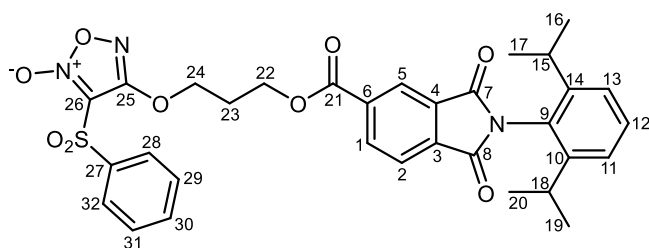
**Tabela 20** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**33c-d**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>33c</b>	42	80-88	Sólido amorfo de coloração branca
<b>33d</b>	38	137-145	Sólido amorfo de coloração branca

Fonte: dados da pesquisa.

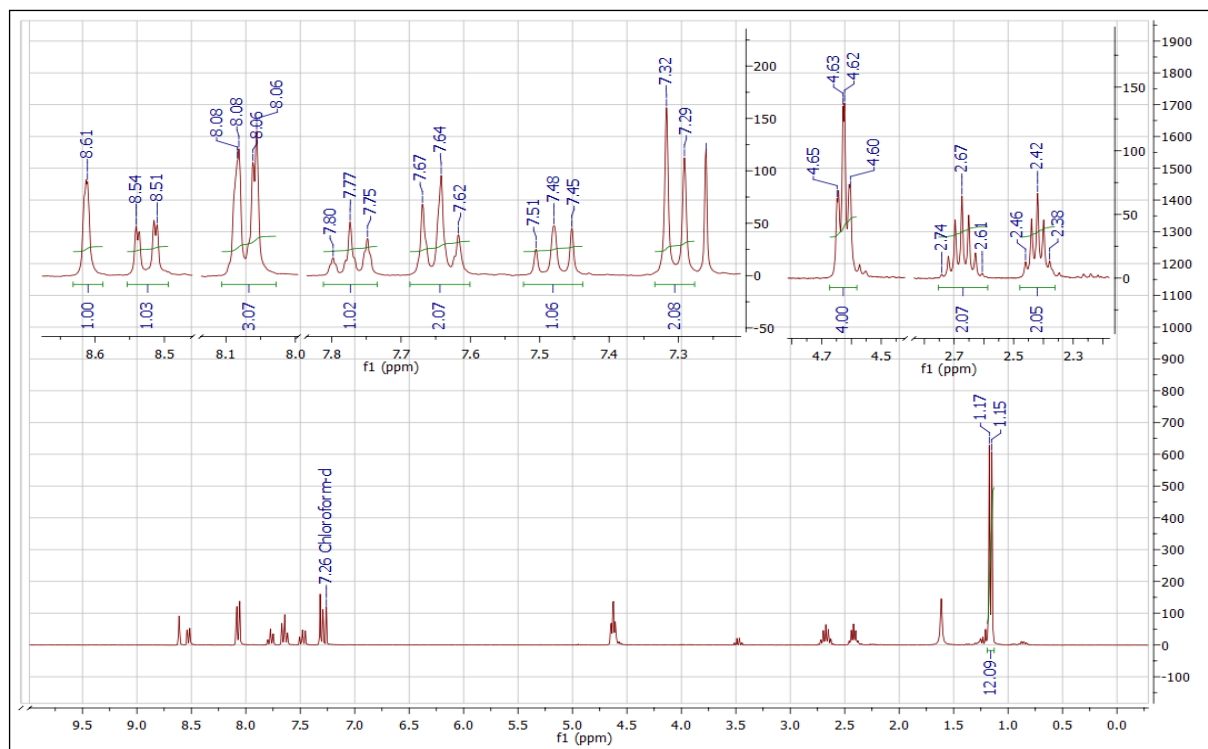
Caracterização estrutural:

- Composto final (**33c**):

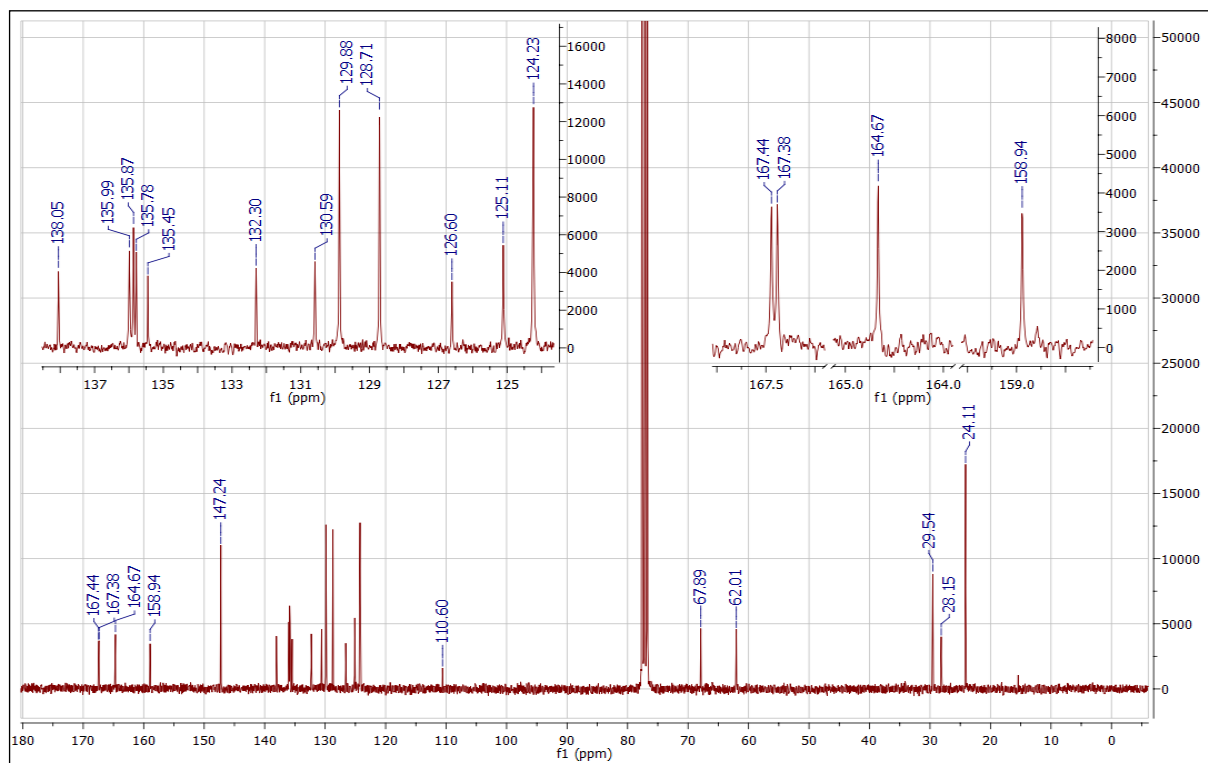


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,54-8,51 (posição 1; 1H; dd;  $J_{orto}= 7,8$  Hz /  $J_{meta}= 1,3$  Hz);  $\delta$  8,08-8,06 (posições 2, 28 e 32; 3H; m);  $\delta$  8,61 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,32-7,29 (posições 11 e 13; 2H; d;  $J_{orto}= 7,8$  Hz);  $\delta$  7,51-7,45 (posição 12; 1H; t;  $J_{orto}= 7,8$  Hz);  $\delta$  2,74-2,61 (posições 15 e 18; 2H; m);  $\delta$  1,17-1,15 (posições 16, 17, 19 e 20; 12H; d);  $\delta$  4,65-4,60 (posições 22 e 24; 4H; m);  $\delta$  2,46-2,38 (posição 23; 2H; q);  $\delta$  7,67-7,62 (posições 29 e 31; 2H; m);  $\delta$  7,80-7,75 (posição 30; 1H; tt;  $J_{orto}= 7,4$  Hz /  $J_{meta}= 1,9$  Hz).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  135,87 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,23 (posição 2; 1C);  $\delta$  135,45 (posições 3; 1C);  $\delta$  132,30 (posições 4; 1C);  $\delta$  125,11 (posição 5; 1C);  $\delta$  135,99 (posição 6; 1C);  $\delta$  167,38 (posição 7; 1C);  $\delta$  167,44 (posição 8; 1C);  $\delta$  126,60 (posição 9; 1C);  $\delta$  147,24 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  124,23 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  130,59 (posição 12; 1C);  $\delta$  29,54 (posições 15 e 18; 2C);  $\delta$  24,11 (posições 16, 17, 19 e 20; 4C);  $\delta$  164,67 (posição 21; 1C);  $\delta$  62,01 (posição 22; 1C);  $\delta$  28,15 (posição 23; 1C);  $\delta$  67,89 (posição 24; 1C);  $\delta$  158,94 (posição 25; 1C);  $\delta$  110,60 (posição 26; 1C);  $\delta$  138,03 (posição 27; 1C);  $\delta$  128,71 (posições 28 e 32; 2C);  $\delta$  129,88 (posições 29 e 31; 2C);  $\delta$  135,78 (posição 30; 1C).

**Figura 152** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**33c**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

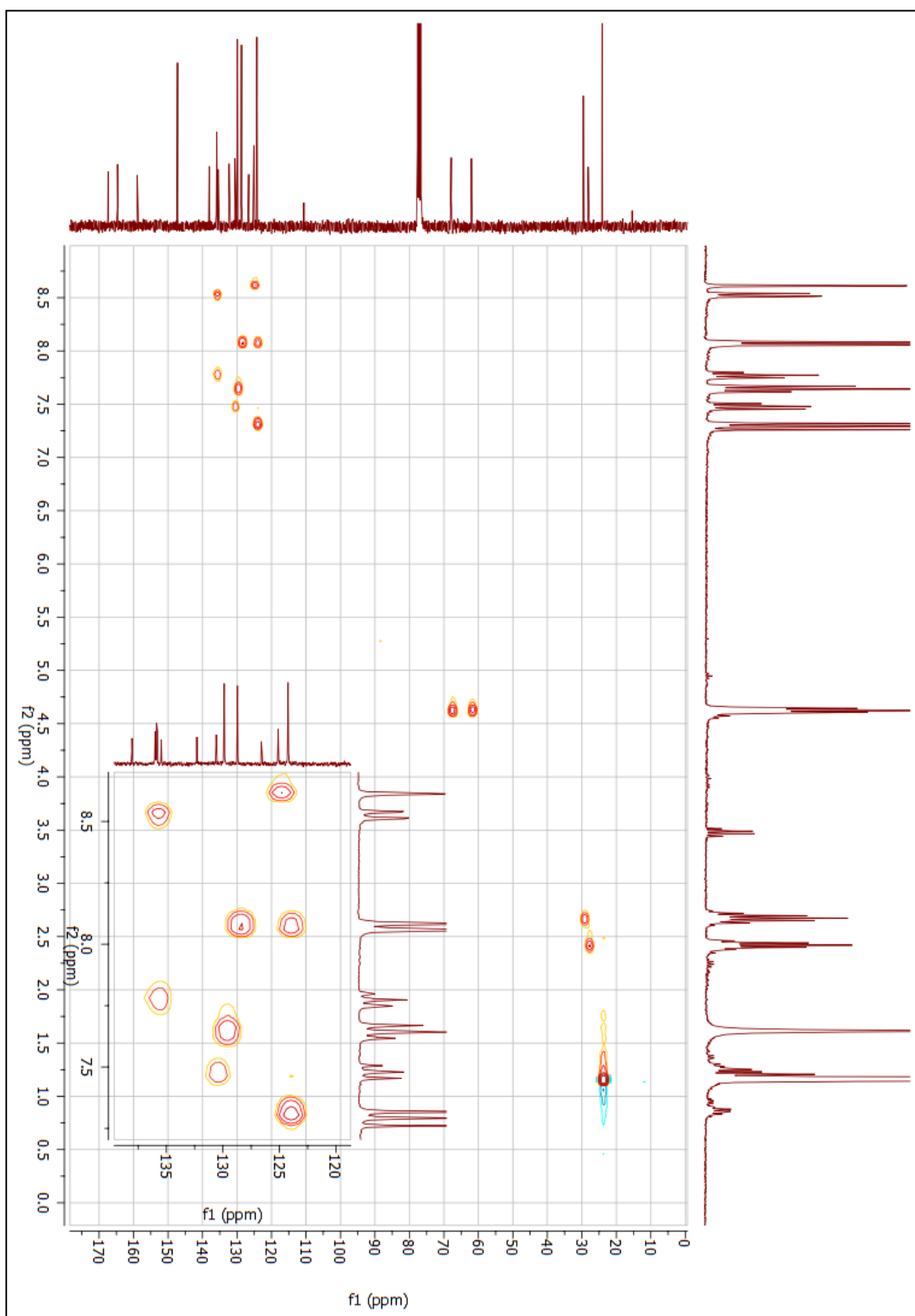
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 153** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**33c**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

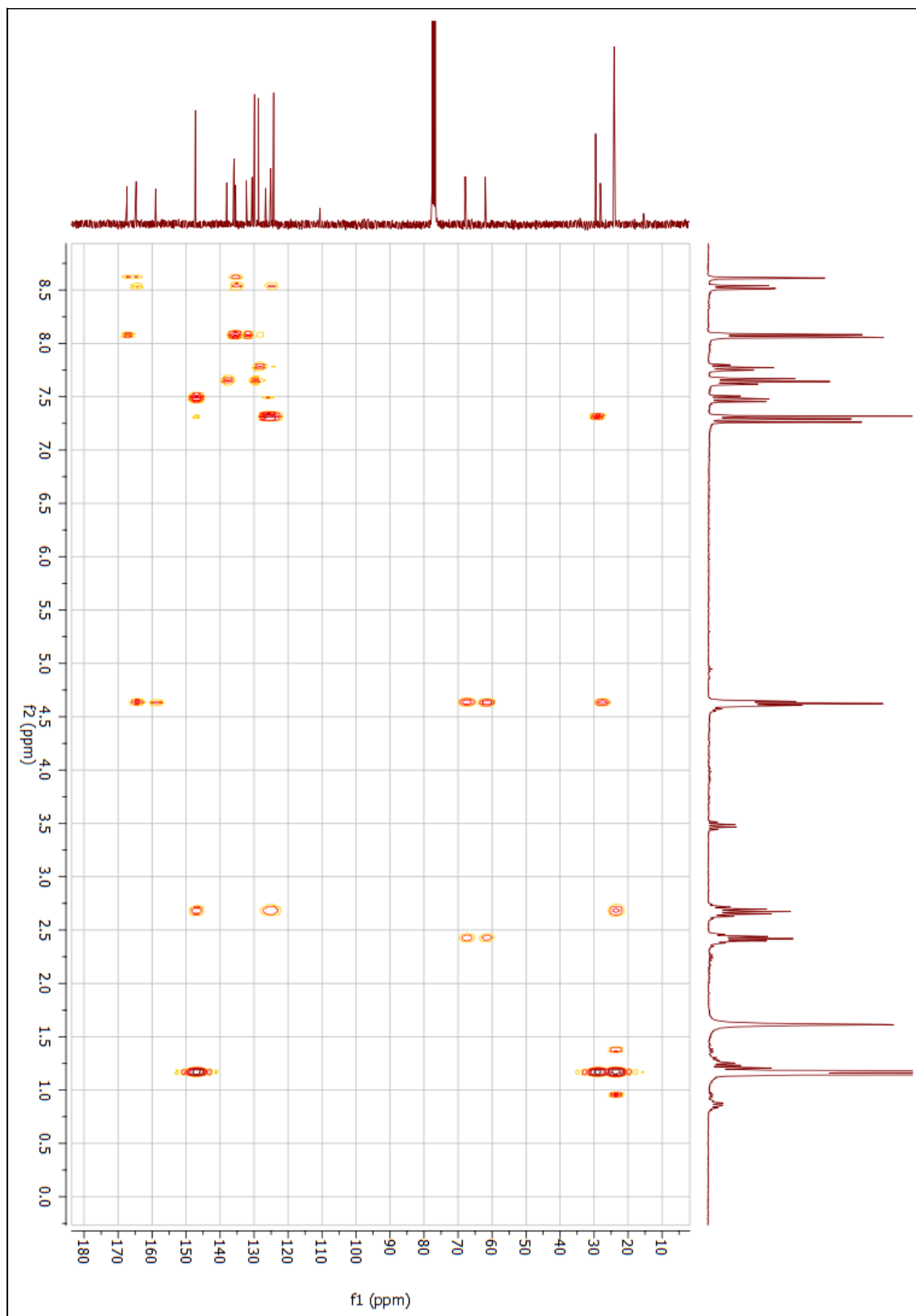
Fonte: dados da pesquisa.



**Figura 154** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**33c**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

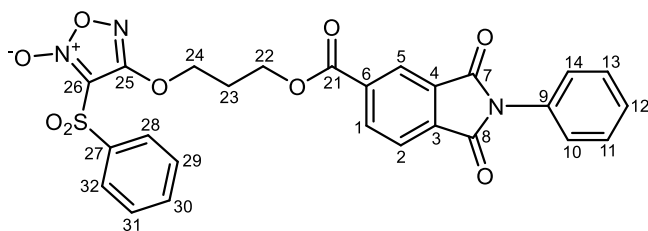


**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 155** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**33c**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

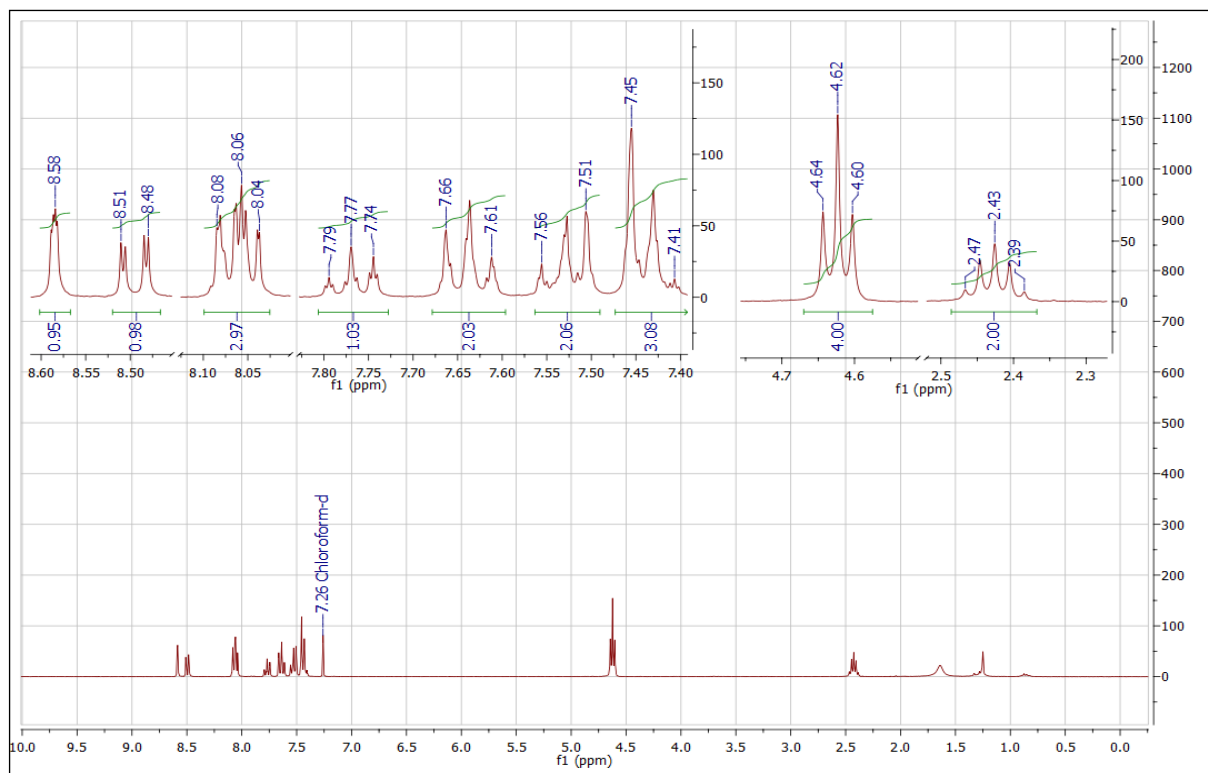
**Fonte:** dados da pesquisa.

• Composto final (**33d**):

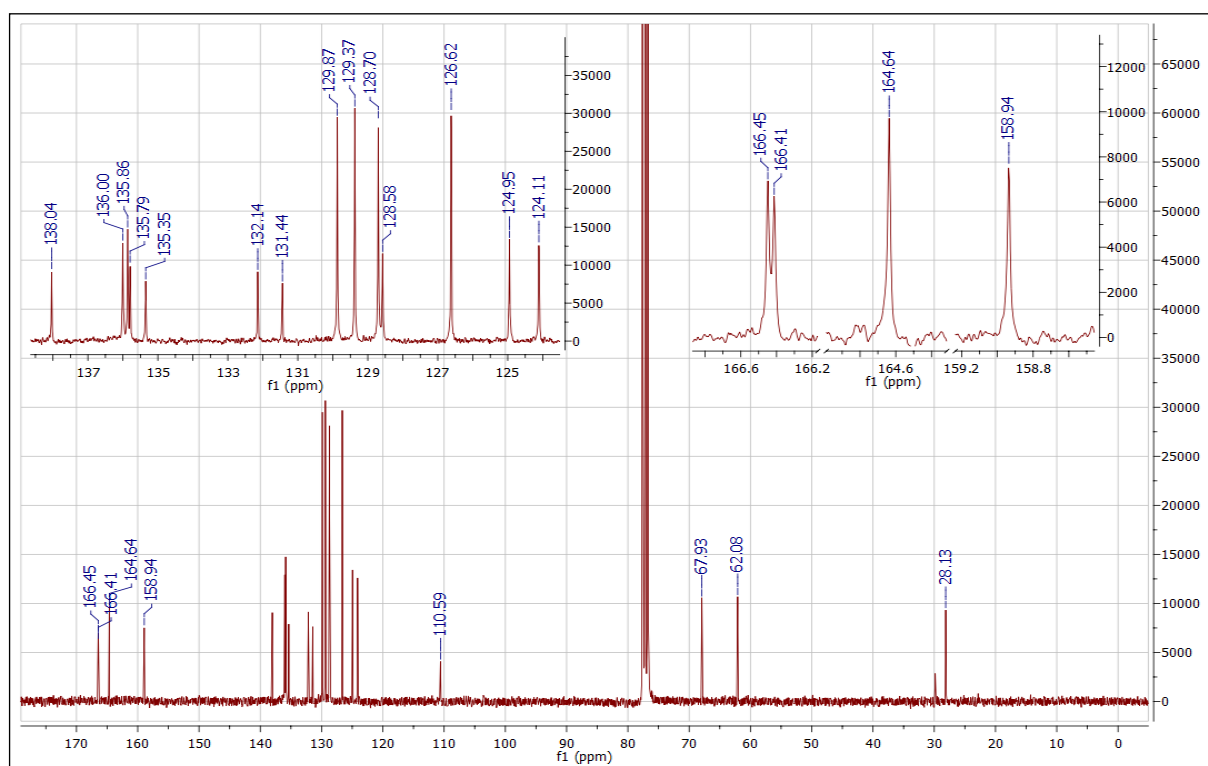


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,51-8,48 (posição 1; 1H; dd;  $J_{\text{orto}} = 7,8 \text{ Hz} / J_{\text{meta}} = 1,4 \text{ Hz}$ );  $\delta$  8,08-8,04 (posições 2, 28 e 32; 3H; m);  $\delta$  8,58 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,56-7,51 (posições 10 e 14; 2H; m);  $\delta$  7,45-7,41 (posições 11 e 13; 2H; m);  $\delta$  7,45-7,41 (posição 12; 1H; m);  $\delta$  4,64-4,60 (posições 22 e 24; 4H; m);  $\delta$  2,47-2,39 (posição 23; 2H; q);  $\delta$  7,67-7,61 (posições 29 e 31; 2H; m);  $\delta$  7,79-7,74 (posição 30; 1H; tt;  $J_{\text{orto}} = 7,5 \text{ Hz} / J_{\text{meta}} = 2,0 \text{ Hz}$ ).

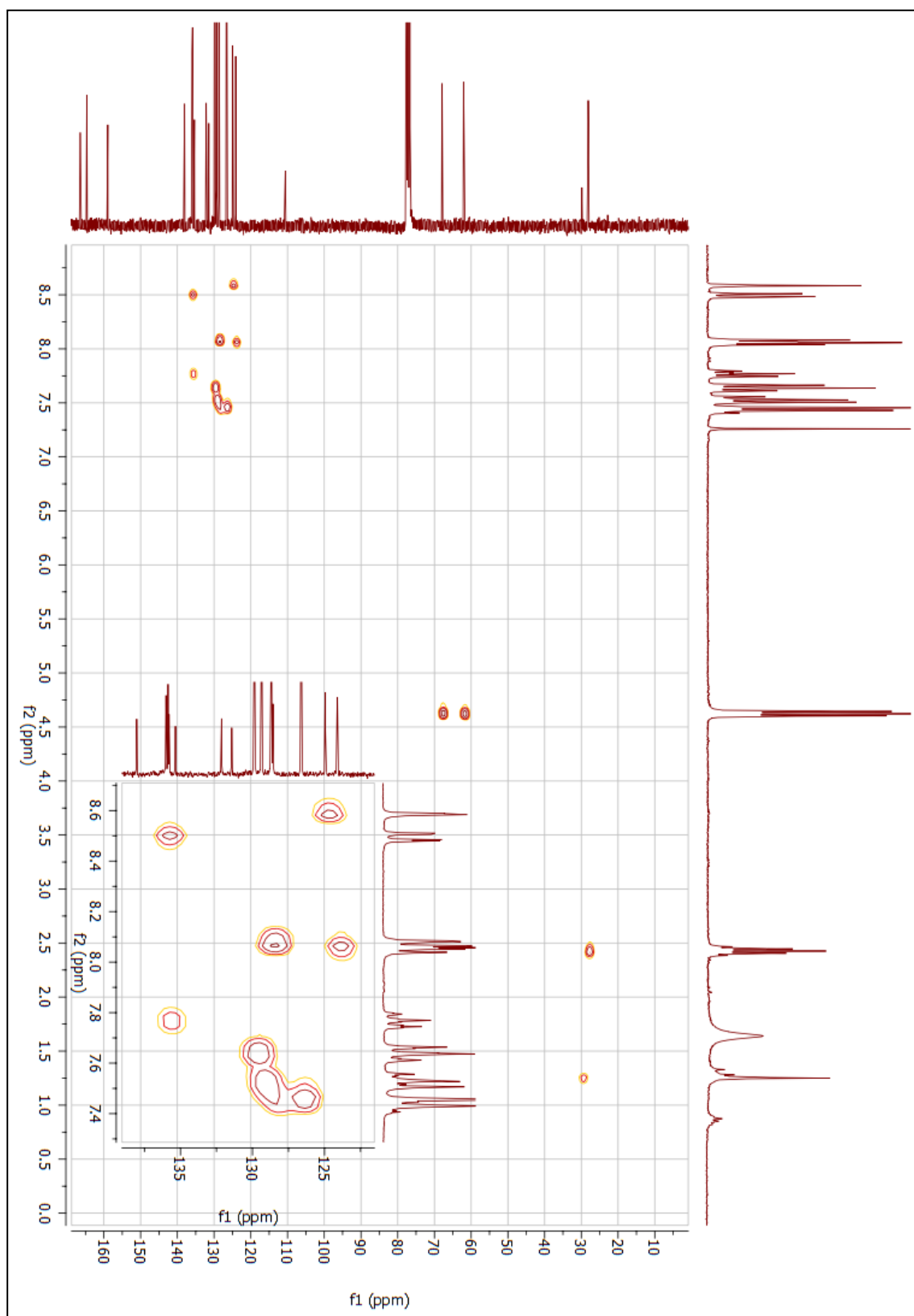
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  135,86 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,11 (posição 2; 1C);  $\delta$  135,35 (posições 3; 1C);  $\delta$  132,14 (posições 4; 1C);  $\delta$  124,95 (posição 5; 1C);  $\delta$  136,00 (posição 6; 1C);  $\delta$  167,41 (posição 7; 1C);  $\delta$  167,45 (posição 8; 1C);  $\delta$  131,44 (posição 9; 1C);  $\delta$  126,62 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  129,37 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  128,58 (posição 12; 1C);  $\delta$  164,64 (posição 21; 1C);  $\delta$  62,08 (posição 22; 1C);  $\delta$  28,13 (posição 23; 1C);  $\delta$  67,93 (posição 24; 1C);  $\delta$  158,94 (posição 25; 1C);  $\delta$  110,59 (posição 26; 1C);  $\delta$  138,04 (posição 27; 1C);  $\delta$  128,70 (posições 28 e 32; 2C);  $\delta$  129,87 (posições 29 e 31; 2C);  $\delta$  135,79 (posição 30; 1C).

**Figura 156** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**33d**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

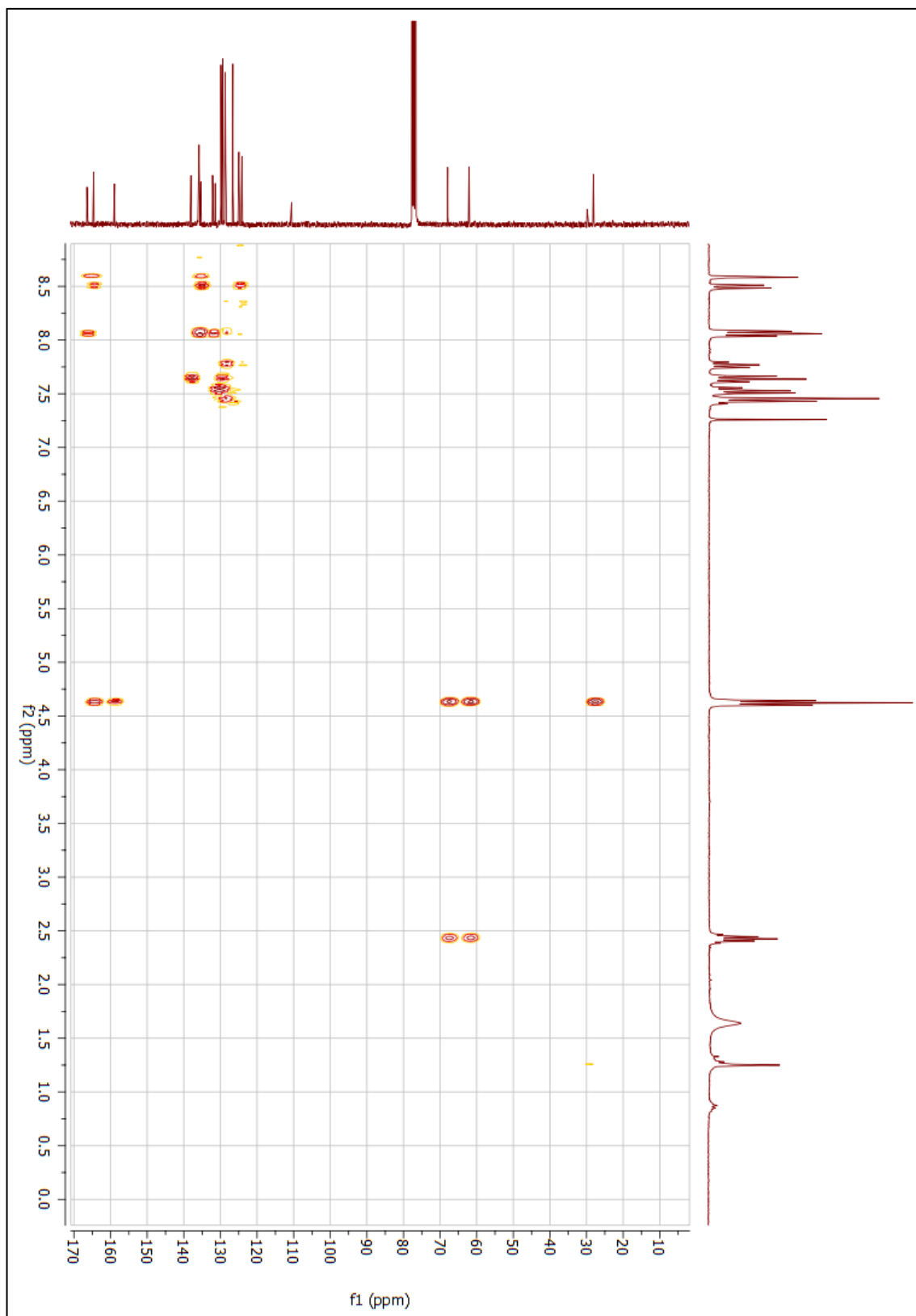
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 157** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**33d**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 158** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**33d**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

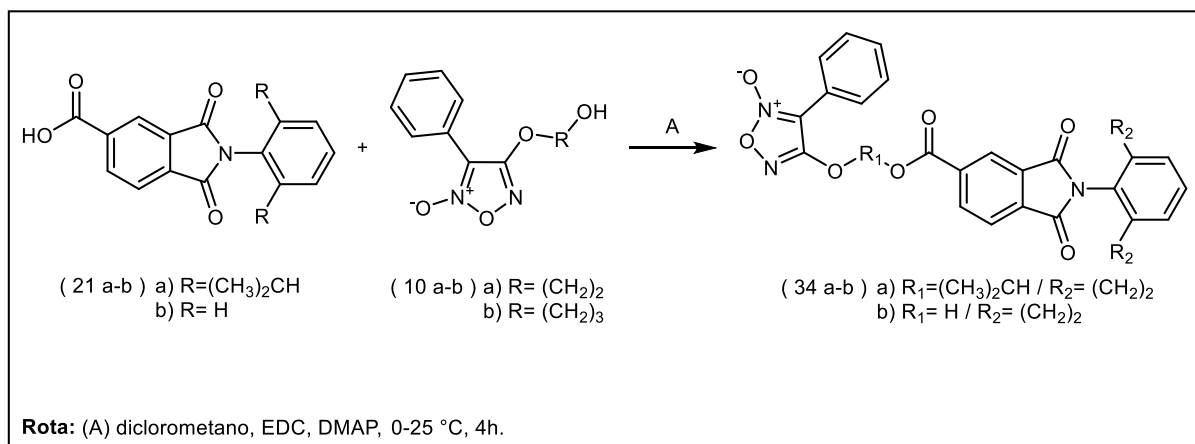
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 159** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**33d**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

**Fonte:** dados da pesquisa.

## 1.31 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (34a-b)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,53 g (1,5 mmol) do derivado ftalimídico (**21a**) ou 0,40 g (1,5 mmol) do derivado ftalimídico (**21b**) em 15,0 mL de diclorometano (anidro). Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se 0,33 g (1,5 mmol) do derivado furoxânico (**10a**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), agitação e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia, utilizando o equipamento Isolera™ Prime, as condições utilizadas foram: Fase estacionária Biotage® SNAP Ultra 25g HP-Sphere™ 25 μm; fase móvel hexano: acetato de etila (88:12→00:100, v/v) e fluxo de 75 mL/min. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 21 (**34a** MM: 555,59 g/mol; C<sub>31</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> / **34b** MM: 471,43 g/mol; C<sub>25</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>).

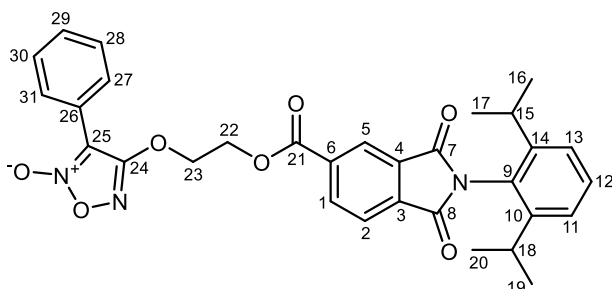
**Tabela 21** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**34a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>34a</b>	31	71-77	Sólido cristalino de coloração branca
<b>34b</b>	44	172-174	Sólido cristalino de coloração branca

Fonte: dados da pesquisa.

Caracterização estrutural:

- Composto final (**34a**):

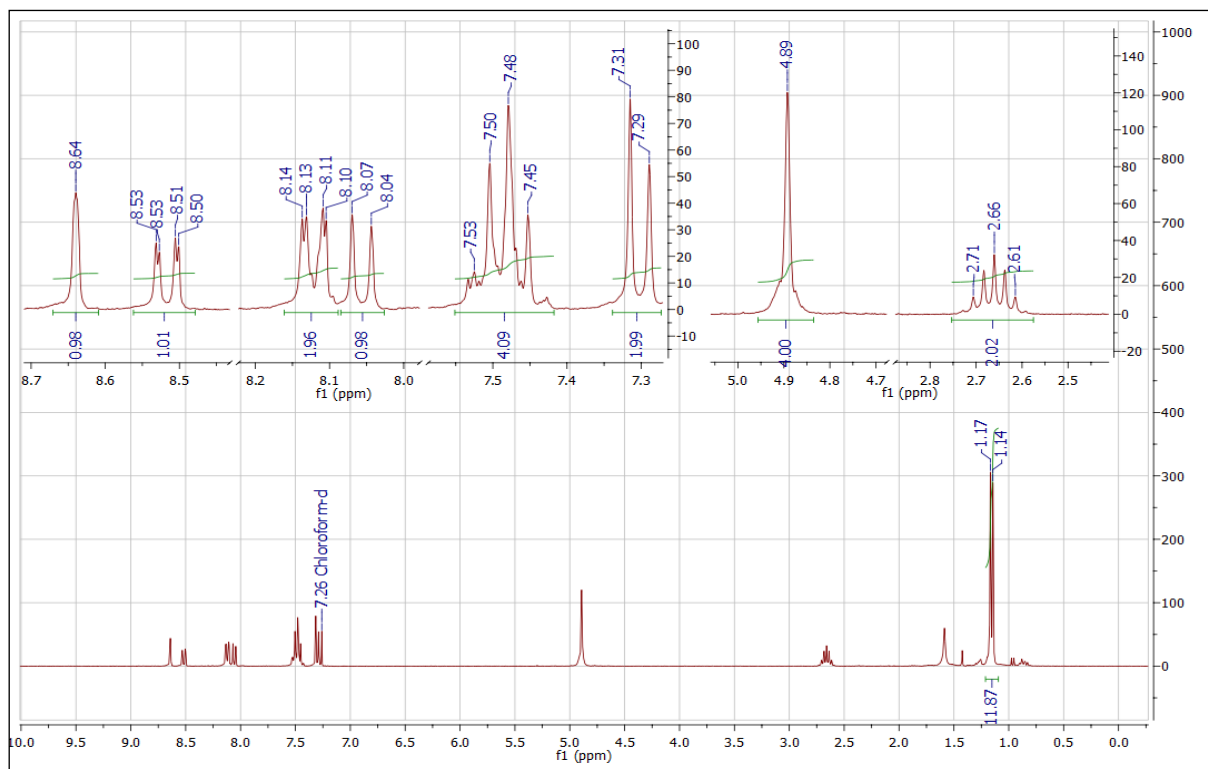


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,53-8,50 (posição 1; 1H; dd;  $J_{\text{orto}} = 7,8 \text{ Hz} / J_{\text{meta}} = 1,3 \text{ Hz}$ );  $\delta$  8,07-8,04 (posição 2; 1H; d;  $J_{\text{orto}} = 7,8 \text{ Hz}$ );  $\delta$  8,64 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,31-7,29 (posições 11 e 13; 2H; d;  $J_{\text{orto}} = 7,7 \text{ Hz}$ );  $\delta$  7,53-7,45 (posições 12, 28, 29 e 31; 4H; m);  $\delta$  2,71-2,61 (posições 15 e 18; 2H; m);  $\delta$  1,17-1,14 (posições 16, 17, 19 e 20; 12H; d);  $\delta$  4,89 (posições 22 e 23; 4H; s);  $\delta$  8,14-8,10 (posições 27 e 31; 2H; m).

RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  136,03 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,25 (posição 2; 1C);  $\delta$  135,62 (posições 3; 1C);  $\delta$  132,35 (posições 4; 1C);  $\delta$  125,21 (posição 5; 1C);  $\delta$  135,41 (posição 6; 1C);  $\delta$  167,32 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  126,57 (posição 9; 1C);  $\delta$  147,22 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  124,25 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  130,62 (posição 12; 1C);  $\delta$  29,55 (posições 15 e 18; 2C);  $\delta$  24,10 (posições 16, 17, 19 e 20; 4C);  $\delta$  164,53 (posição 21; 1C);  $\delta$  63,09 (posição 22; 1C);  $\delta$  68,33 (posição 23; 1C);  $\delta$  162,07 (posição 24; 1C);  $\delta$  107,66 (posição 25; 1C);  $\delta$  122,30 (posição 26; 1C);  $\delta$  126,29 (posições 27 e 31; 2C);  $\delta$  129,08 (posições 28 e 30; 2C);  $\delta$  130,78 (posição 29; 1C).

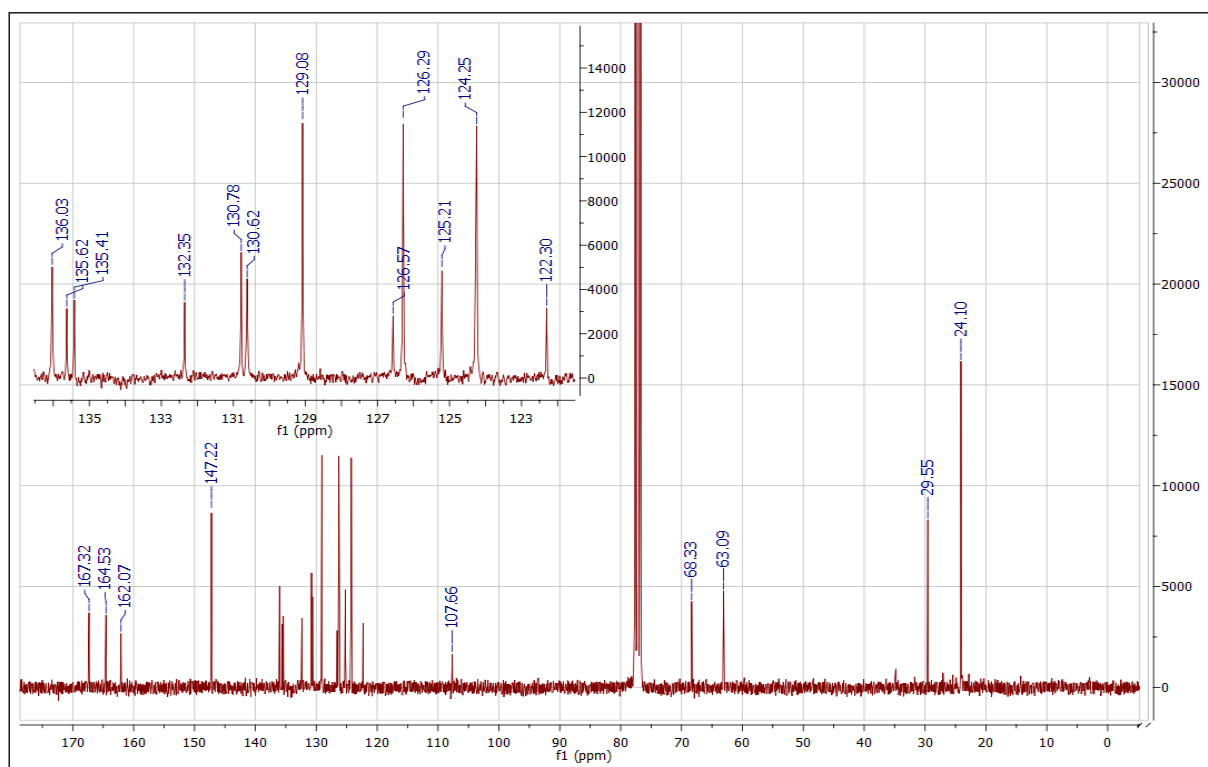


**Figura 160** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**34a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

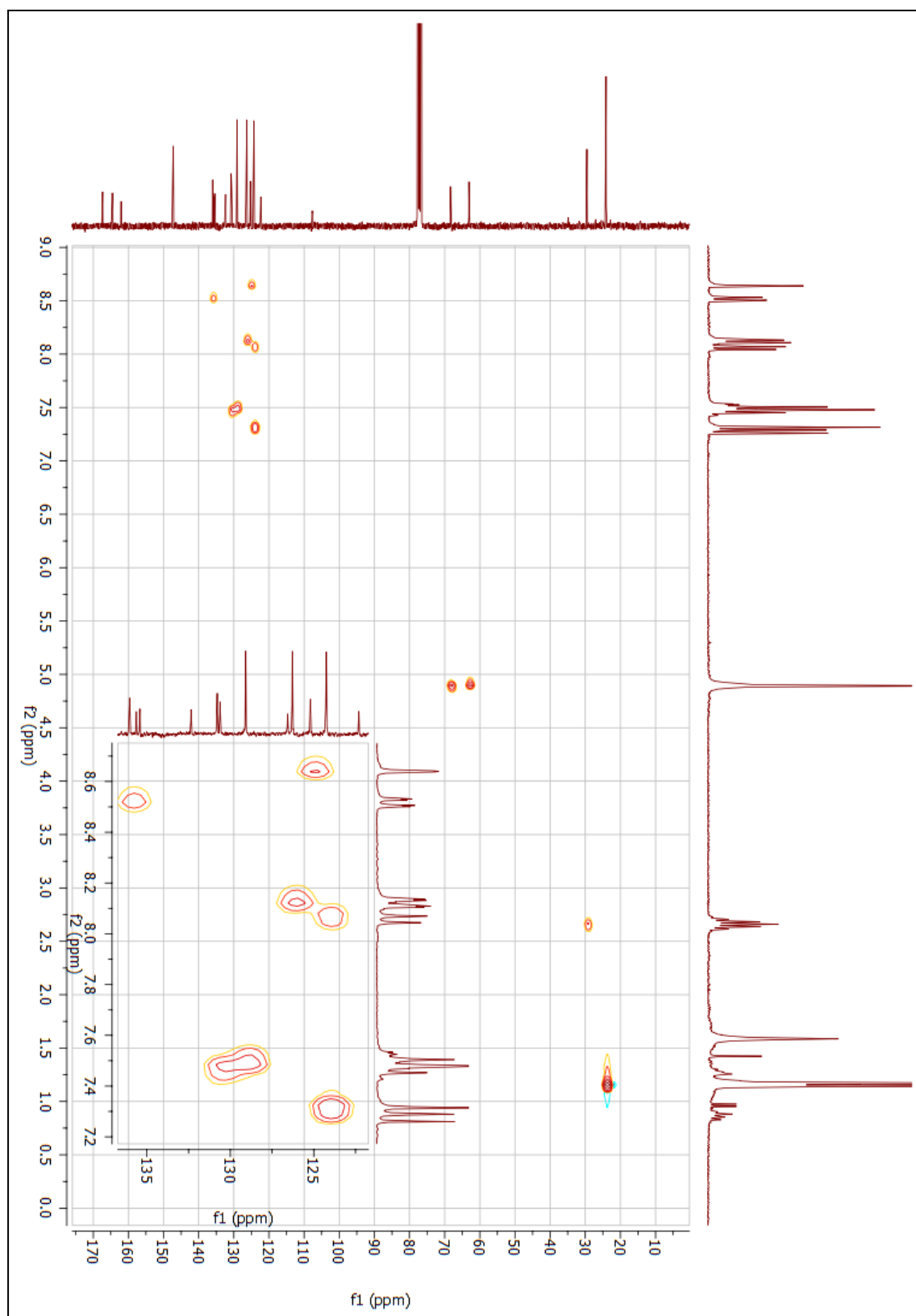


Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 161** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**34a**) (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

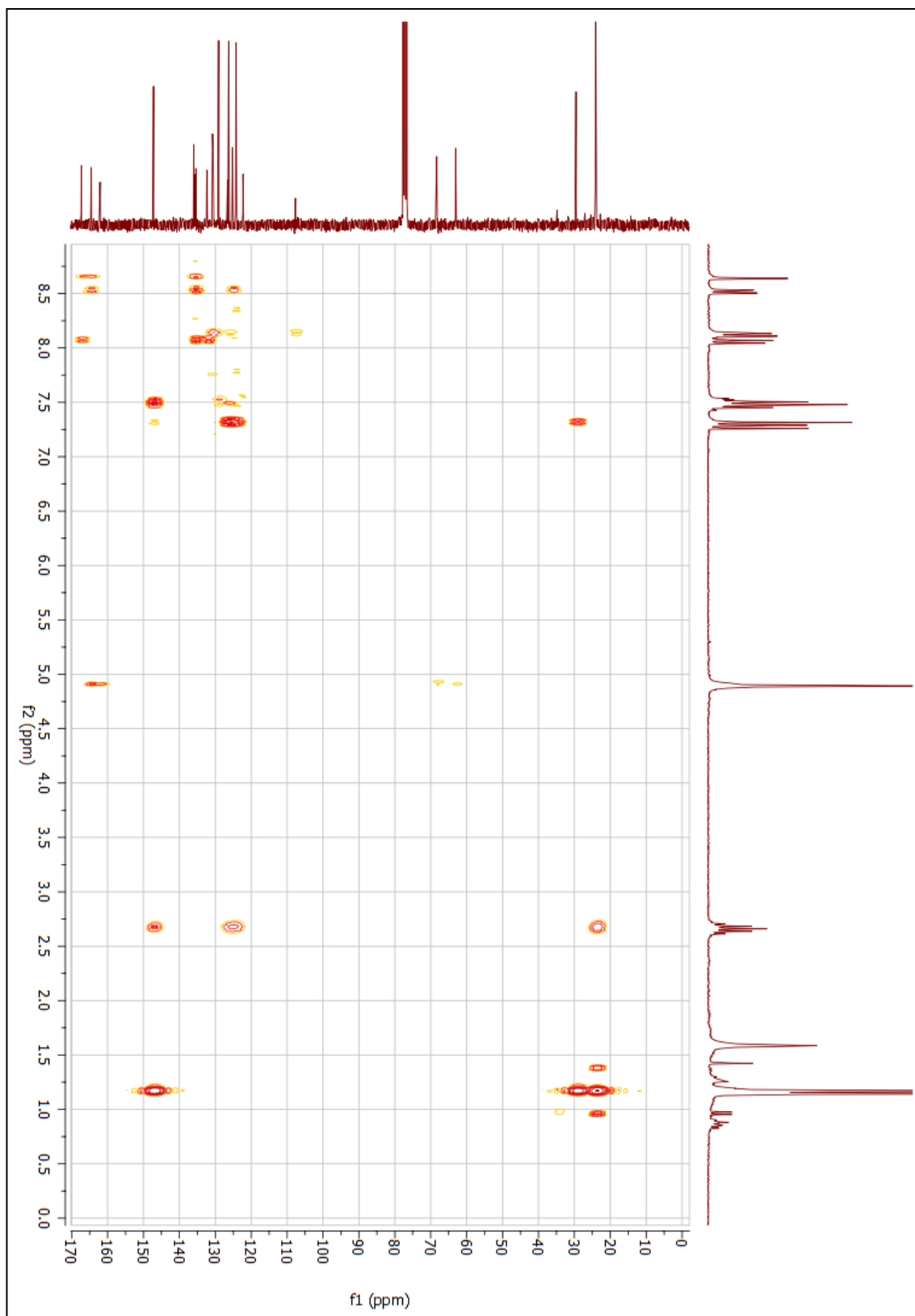


Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 162** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**34a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

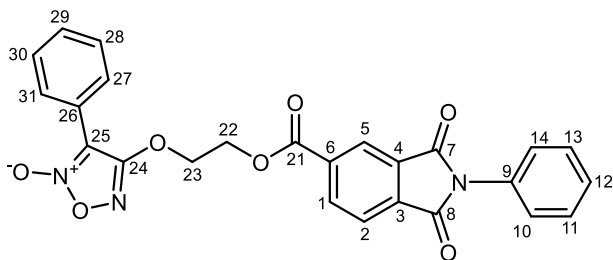
**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 163** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**34a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

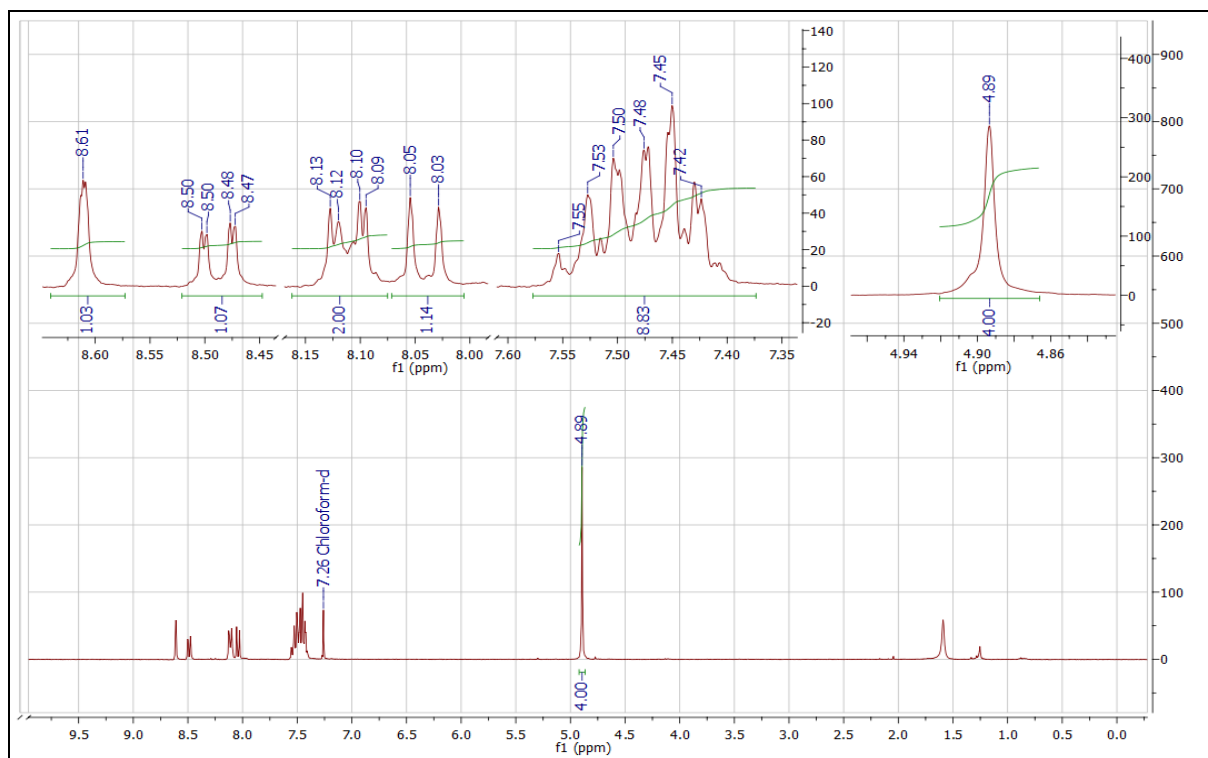
• Composto final (**34b**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,50-8,47 (posição 1; 1H; dd;  $J_{orto}= 7,8$  Hz /  $J_{meta}= 1,4$  Hz);  $\delta$  8,05-8,03 (posição 2; 1H; d;  $J_{orto}= 7,8$  Hz);  $\delta$  8,61 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,55-7,42 (posições 10, 11, 12, 13, 14, 28, 29 e 30; 8H; m);  $\delta$  4,89 (posições 22 e 23; 4H; s);  $\delta$  8,13-8,09 (posições 27 e 31; 2H; dd;  $J_{orto}= 7,8$  Hz /  $J_{meta}= 1,4$  Hz).

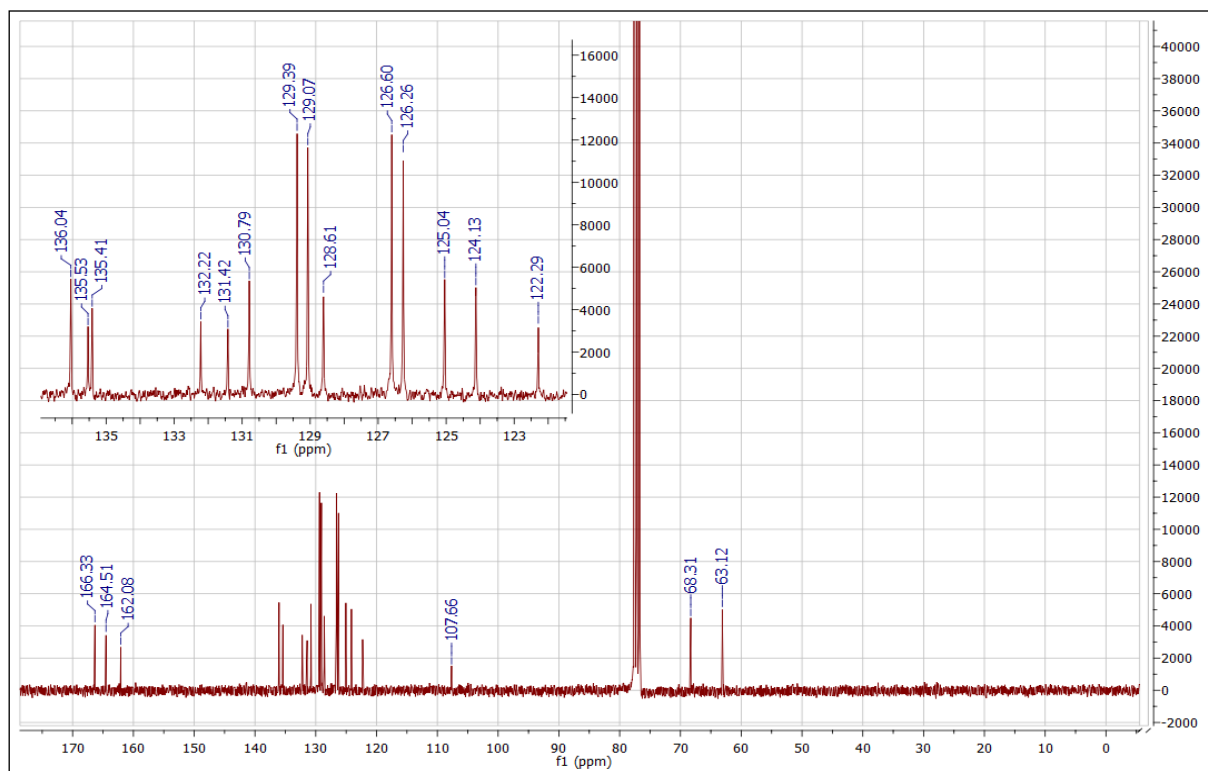
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  136,04 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,13 (posição 2; 1C);  $\delta$  135,13 (posições 3; 1C);  $\delta$  132,22 (posições 4; 1C);  $\delta$  125,04 (posição 5; 1C);  $\delta$  135,41 (posição 6; 1C);  $\delta$  166,33 (posições 7 e 8; 2C);  $\delta$  131,42 (posição 9; 1C);  $\delta$  126,60 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  129,33 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  128,61 (posição 12; 1C);  $\delta$  164,51 (posição 21; 1C);  $\delta$  63,12 (posição 22; 1C);  $\delta$  68,31 (posição 23; 1C);  $\delta$  162,08 (posição 24; 1C);  $\delta$  107,66 (posição 25; 1C);  $\delta$  122,29 (posição 26; 1C);  $\delta$  126,26 (posições 27 e 31; 2C);  $\delta$  129,07 (posições 28 e 30; 2C);  $\delta$  130,79 (posição 29; 1C).

**Figura 164** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**34b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

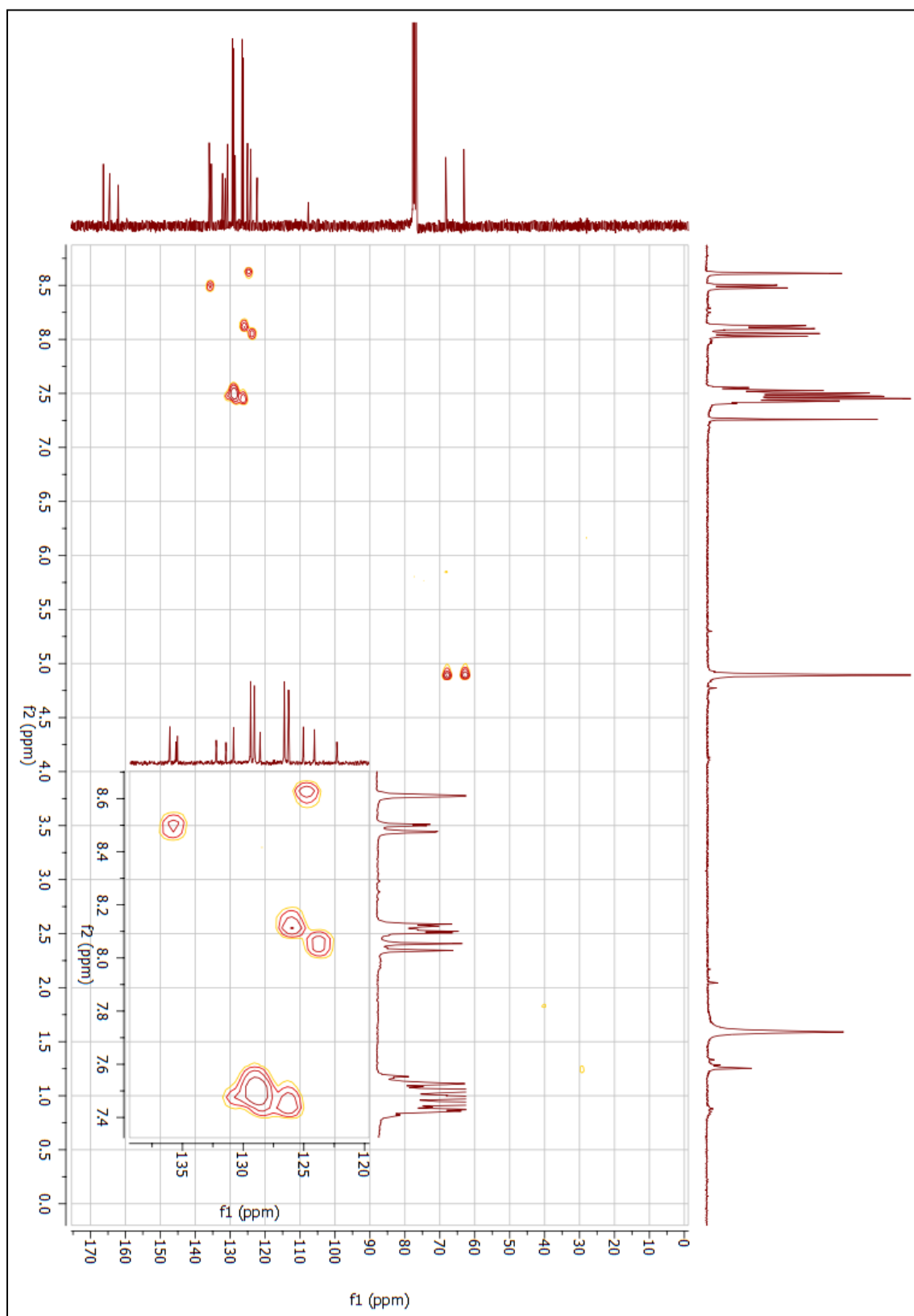


Fonte: dados da pesquisa.

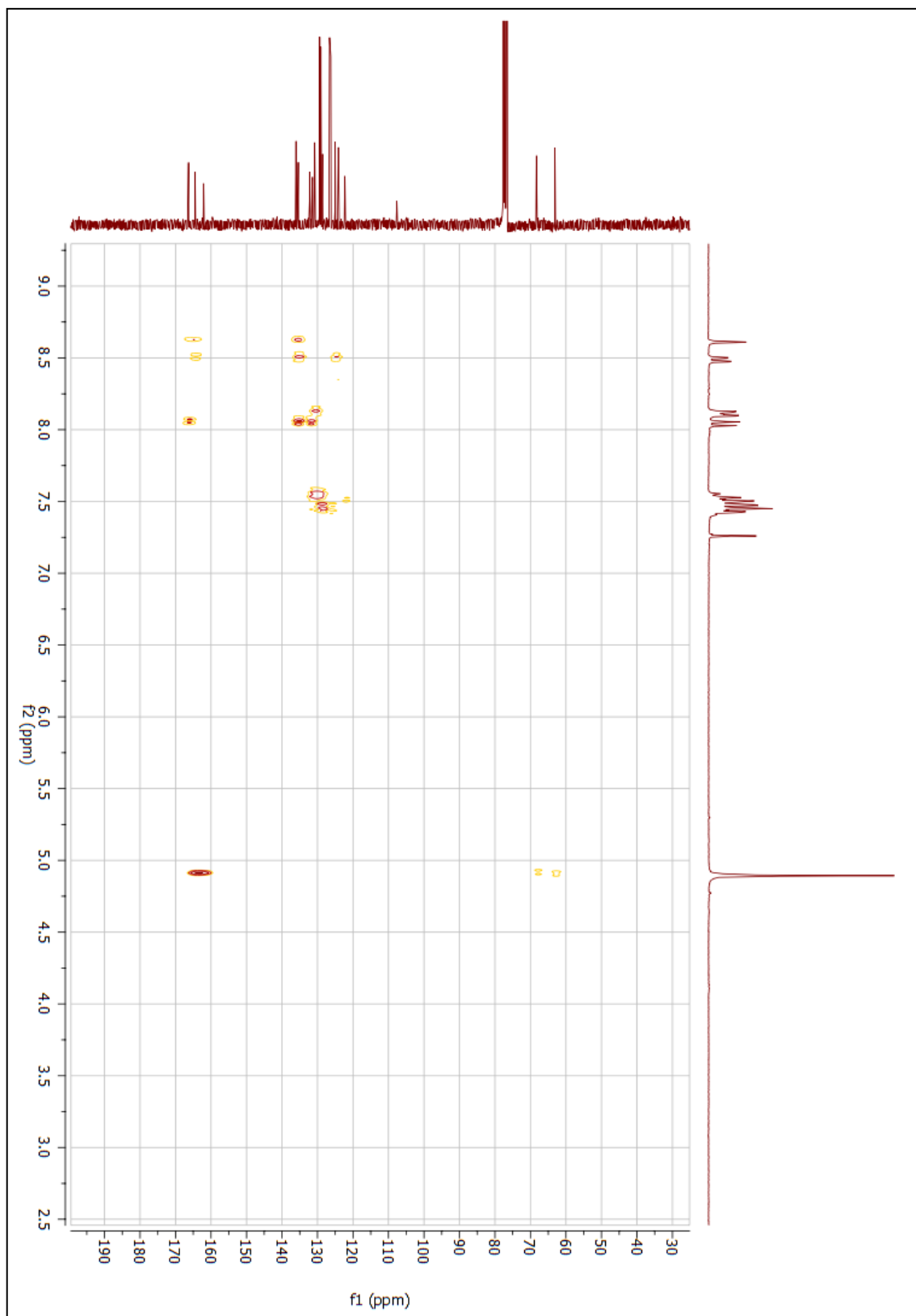
**Figura 165** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**34b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 166** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**34b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

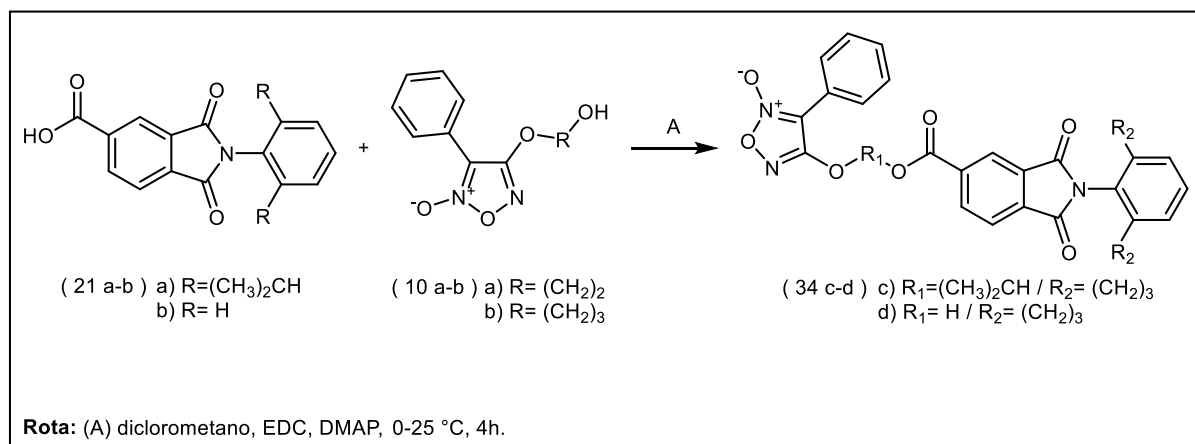
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 167** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**34b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: dados da pesquisa.

## 1.32 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (34c-d)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,53 g (1,5 mmol) do derivado ftalimídico (**21a**) ou 0,40 g (1,5 mmol) do derivado ftalimídico (**21b**) em 15,0 mL de diclorometano (anidro). Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se 0,35 g (1,5 mmol) do derivado furoxânico (**10b**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), agitação e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia, utilizando o equipamento Isolera™ Prime, as condições utilizadas foram: Fase estacionária Biotage® SNAP Ultra 25g HP-Sphere™ 25 μm; fase móvel hexano: acetato de etila (88:12→25:75, v/v) e fluxo de 75 mL/min. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 22 (**34c** MM: 569,61 g/mol; C<sub>32</sub>H<sub>31</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> / **34d** MM: 485,45 g/mol; C<sub>26</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>).



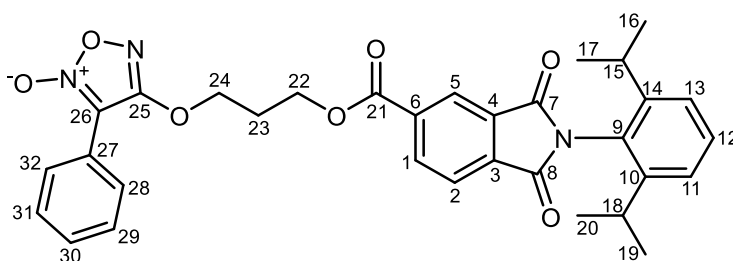
**Tabela 22** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**34c-d**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>34c</b>	34	171-176	Sólido cristalino de coloração branca
<b>34d</b>	45	183-187	Sólido cristalino de coloração branca

Fonte: dados da pesquisa.

Caracterização estrutural:

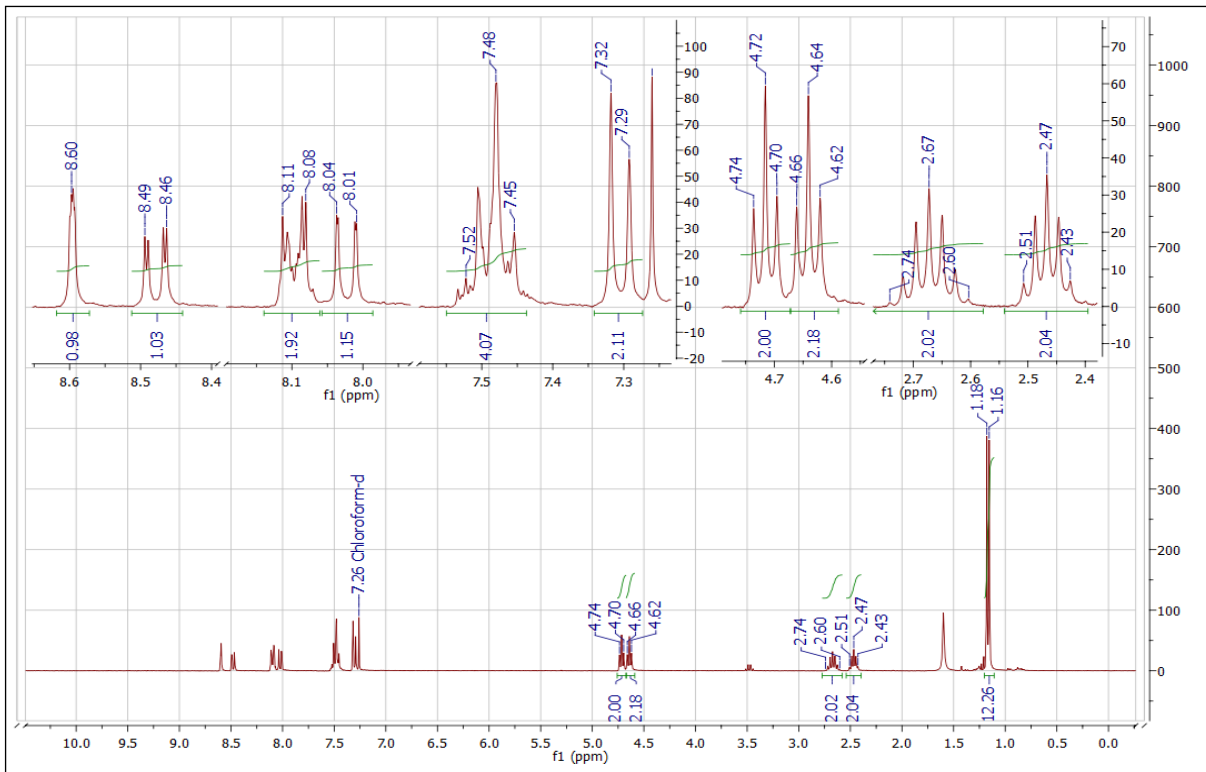
- Composto final (**34c**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,49-8,46 (posição 1; 1H; dd;  $J_{orto}= 7,8$  Hz /  $J_{meta}= 1,4$  Hz);  $\delta$  8,04-8,01 (posições 2, 28 e 32; 3H; m);  $\delta$  8,60 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,32-7,29 (posições 11 e 13; 2H; d;  $J_{orto}= 7,8$  Hz);  $\delta$  7,52-7,45 (posições 12, 29, 30 e 31; 4H; m);  $\delta$  2,74-2,60 (posições 15 e 18; 2H; m);  $\delta$  1,18-1,16 (posições 16, 17, 19 e 20; 12H; d);  $\delta$  4,74-4,70 (posição 22; 2H; t);  $\delta$  2,51-2,43 (posição 23; 2H; q);  $\delta$  4,66-4,62 (posição 24; 2H; t);  $\delta$  8,11-8,08 (posições 28 e 32; 2H; m).

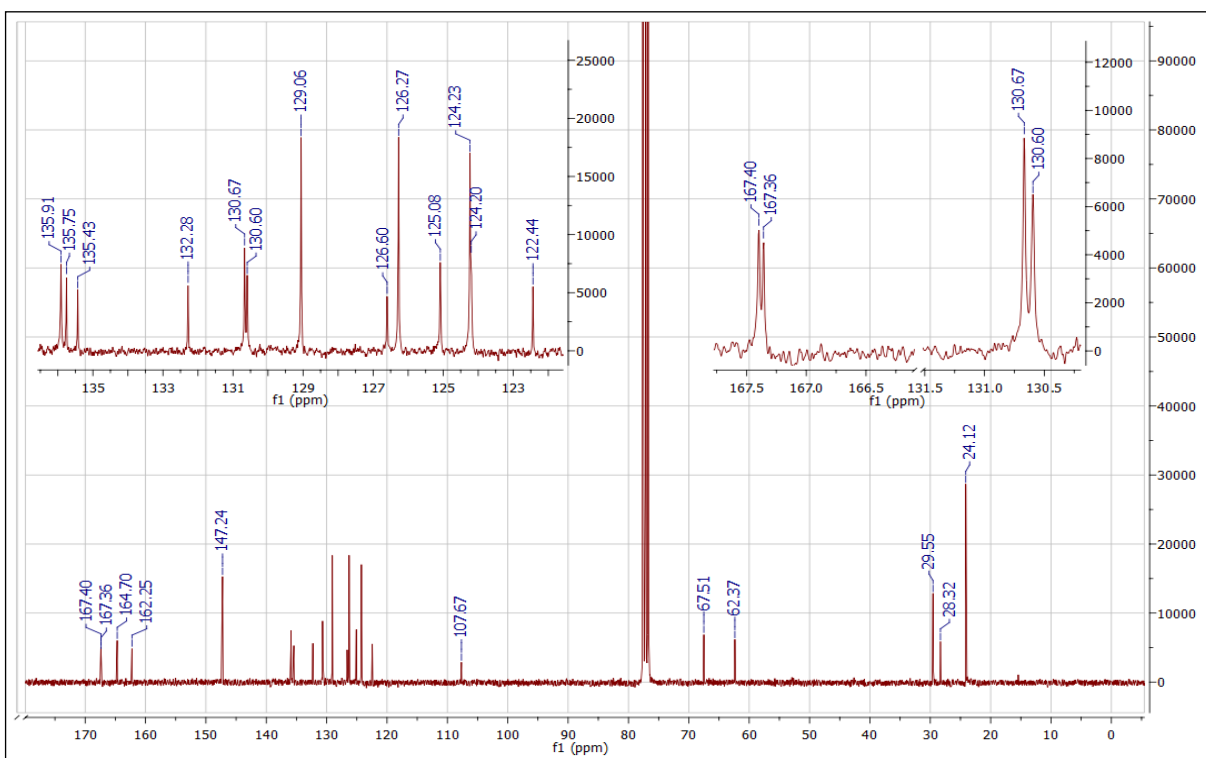
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  135,91 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,20 (posição 2; 1C);  $\delta$  135,43 (posições 3; 1C);  $\delta$  132,28 (posições 4; 1C);  $\delta$  125,08 (posição 5; 1C);  $\delta$  135,75 (posição 6; 1C);  $\delta$  167,36 (posição 7; 1C);  $\delta$  167,40 (posição 8; 1C);  $\delta$  126,60 (posição 9; 1C);  $\delta$  147,24 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  124,23 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  130,60 (posição 12; 1C);  $\delta$  29,55 (posições 15 e 18; 2C);  $\delta$  24,12 (posições 16, 17, 19 e 20; 4C);  $\delta$  164,70 (posição 21; 1C);  $\delta$  62,37 (posição 22; 1C);  $\delta$  28,32 (posição 23; 1C);  $\delta$  67,51 (posição 24; 1C);  $\delta$  162,25 (posição 25; 1C);  $\delta$  107,67 (posição 26; 1C);  $\delta$  122,44 (posição 27; 1C);  $\delta$  126,27 (posições 28 e 32; 2C);  $\delta$  129,06 (posições 29 e 31; 2C);  $\delta$  130,67 (posição 30; 1C).

**Figura 168** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**34c**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

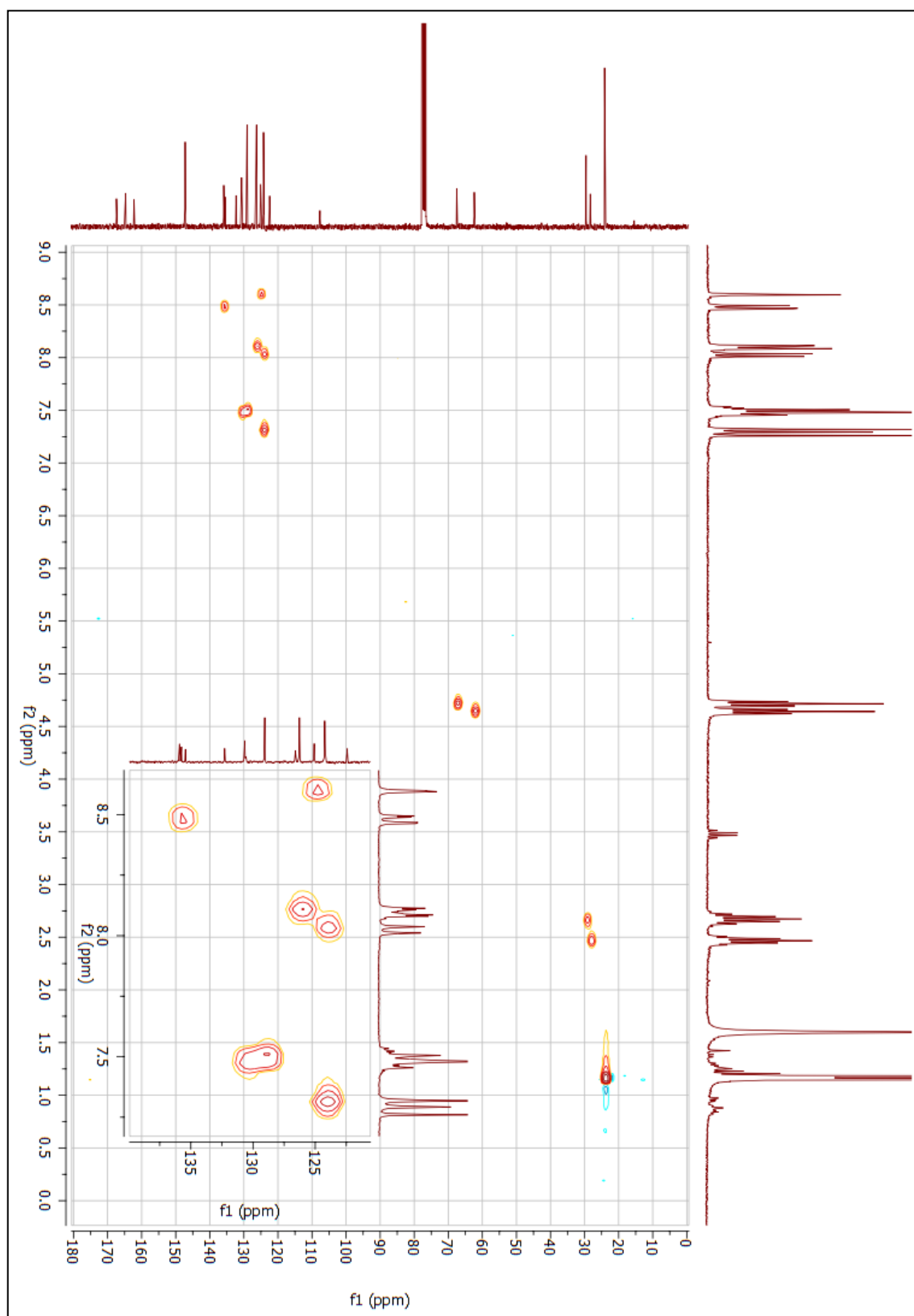


Fonte: dados da pesquisa.

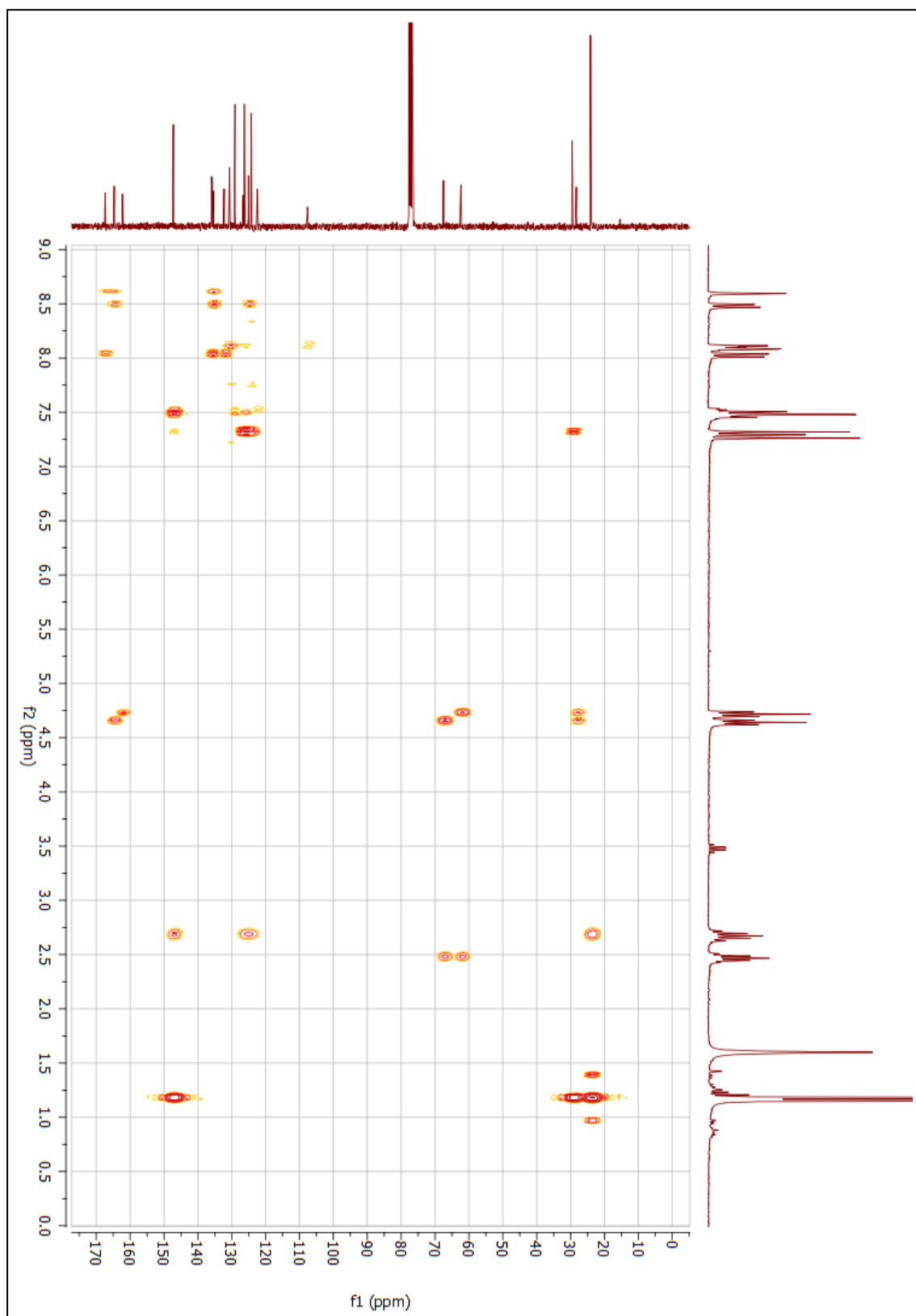
**Figura 169** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**34c**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

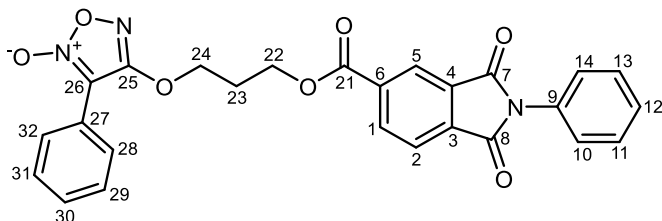
**Figura 170** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**34c**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 171** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**34c**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

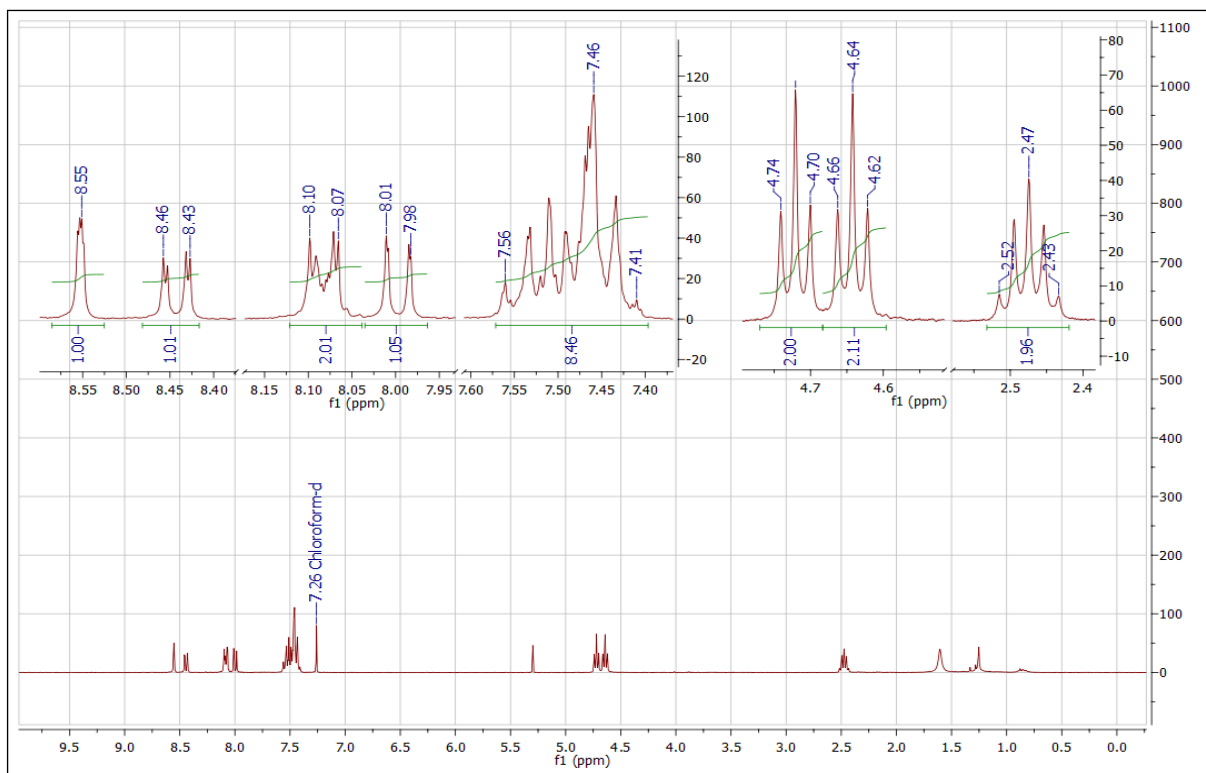
**Fonte:** dados da pesquisa.

• Composto final (**34d**):

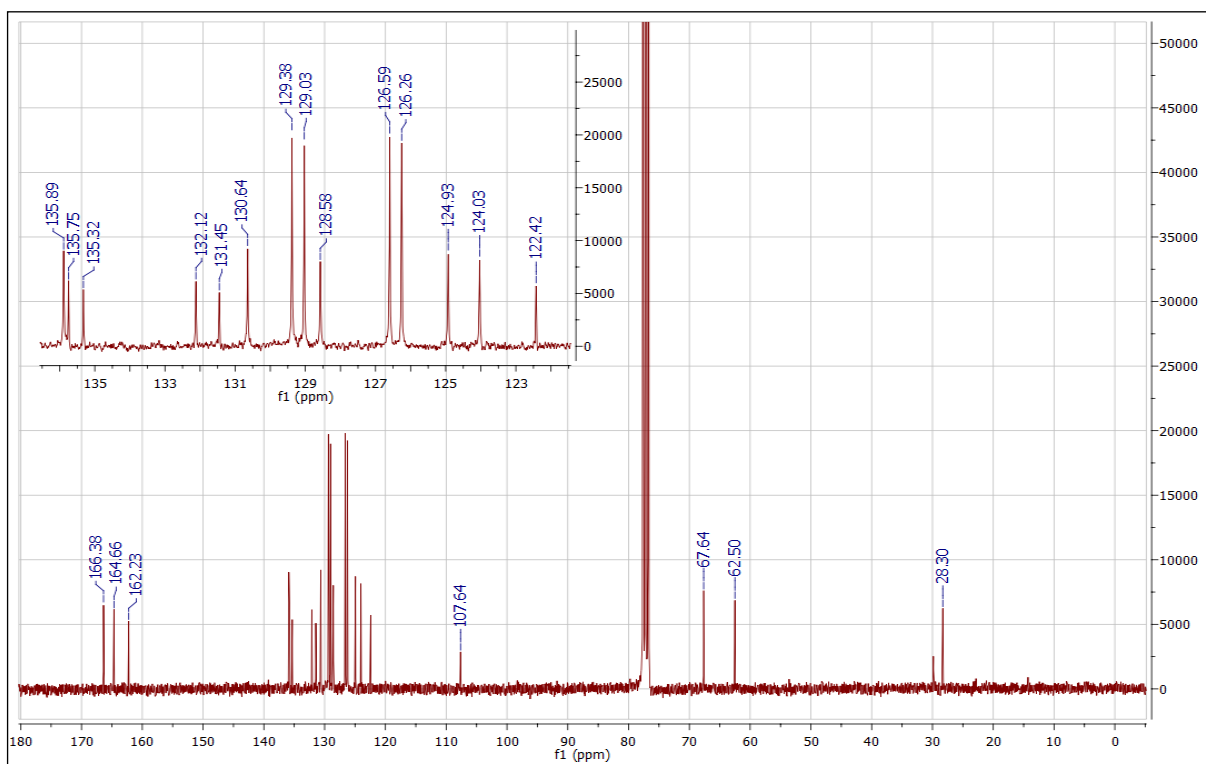


RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,46-8,43 (posição 1; 1H; dd;  $J_{\text{orto}} = 7,8 \text{ Hz}$  /  $J_{\text{meta}} = 1,4 \text{ Hz}$ );  $\delta$  8,01-7,98 (posição 2; 1H; dd;  $J_{\text{orto}} = 7,8 \text{ Hz}$  /  $J_{\text{para}} = 0,6 \text{ Hz}$ );  $\delta$  8,55 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,56-7,41 (posições 10, 11, 12, 13, 14, 29, 30 e 31; 8H; m);  $\delta$  4,74-4,70 (posição 22; 2H; t);  $\delta$  2,47-2,39 (posição 23; 2H; q);  $\delta$  4,66-4,62 (posição 24; 2H; t);  $\delta$  8,10-8,07 (posições 28 e 32; 2H; m).

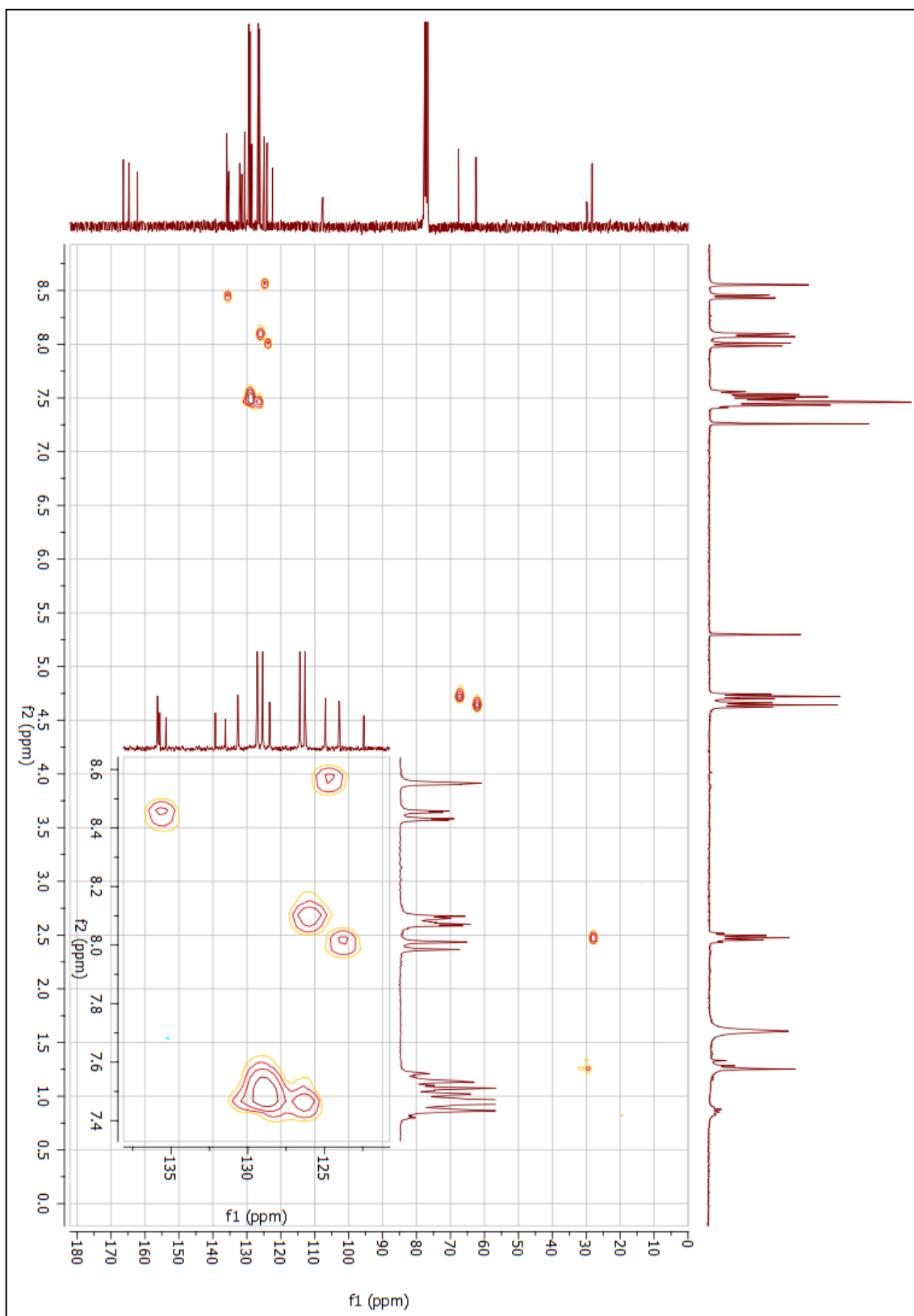
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  135,89 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,03 (posição 2; 1C);  $\delta$  135,32 (posições 3; 1C);  $\delta$  132,12 (posições 4; 1C);  $\delta$  124,93 (posição 5; 1C);  $\delta$  135,89 (posição 6; 1C);  $\delta$  166,38 (posição 7; 1C);  $\delta$  166,38 (posição 8; 1C);  $\delta$  131,45 (posição 9; 1C);  $\delta$  126,59 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  129,38 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  128,58 (posição 12; 1C);  $\delta$  164,66 (posição 21; 1C);  $\delta$  62,50 (posição 22; 1C);  $\delta$  28,30 (posição 23; 1C);  $\delta$  67,64 (posição 24; 1C);  $\delta$  162,23 (posição 25; 1C);  $\delta$  107,64 (posição 26; 1C);  $\delta$  122,42 (posição 27; 1C);  $\delta$  126,26 (posições 28 e 32; 2C);  $\delta$  129,03 (posições 29 e 31; 2C);  $\delta$  130,64 (posição 30; 1C).

**Figura 172** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**34d**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

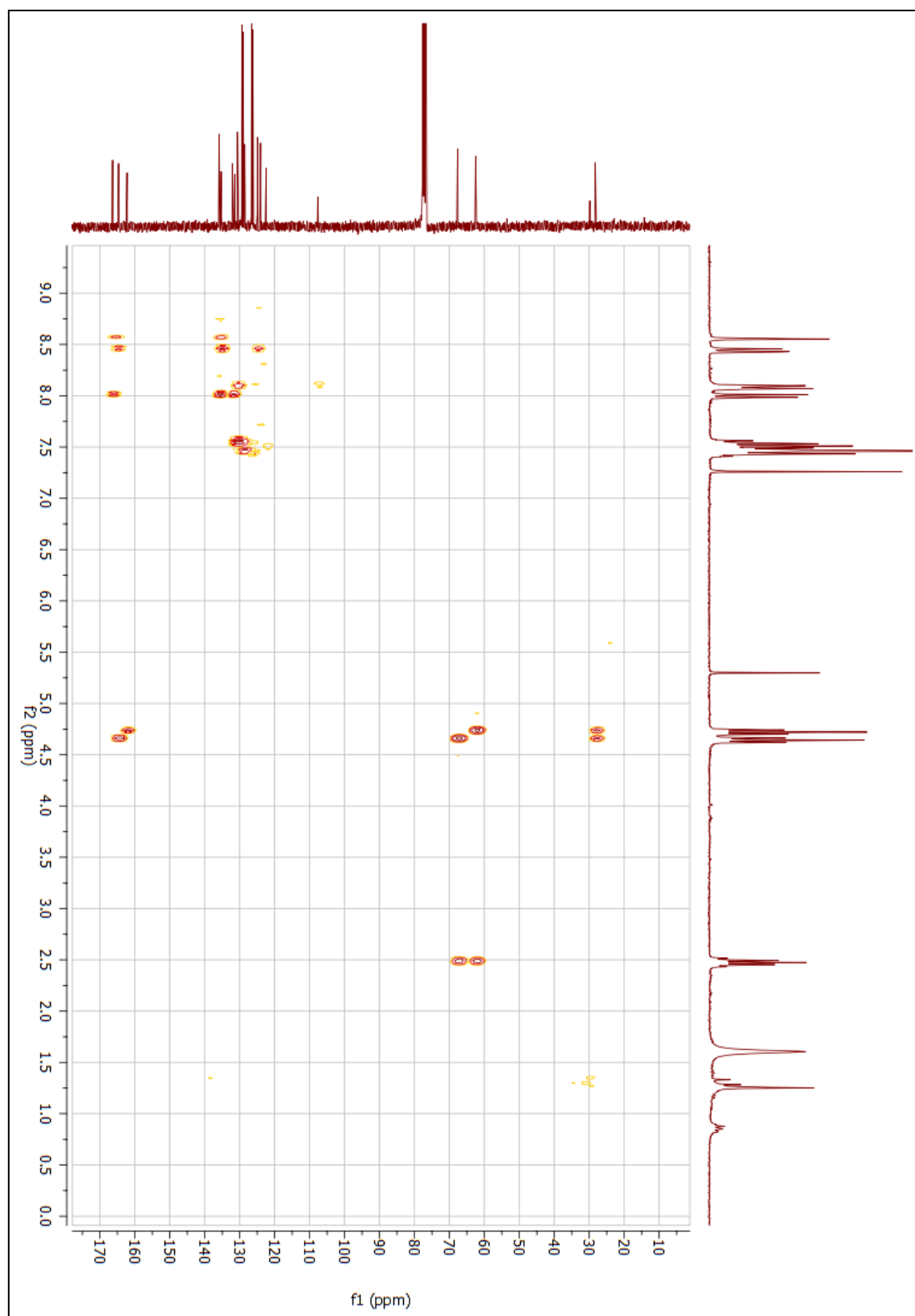
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 173** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**34d**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 174** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**34d**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: dados da pesquisa.

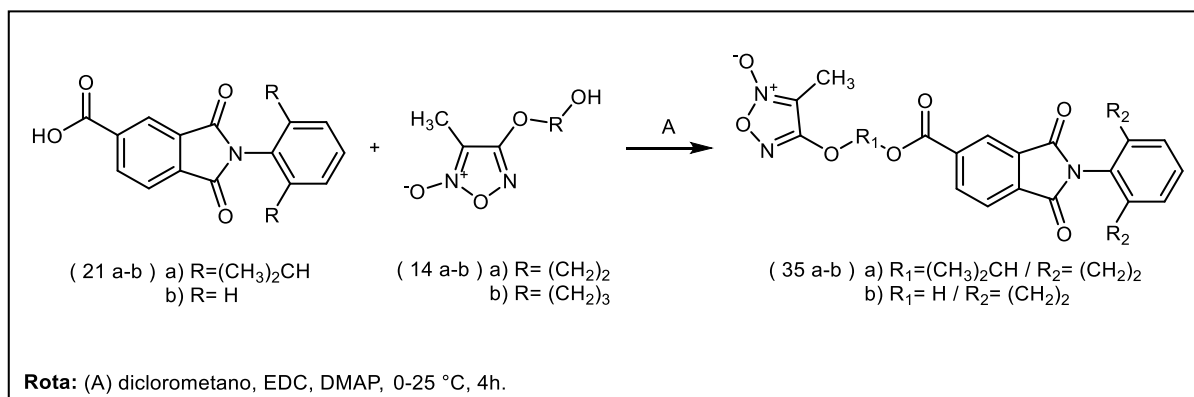
**Figura 175** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**34d**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Fonte:** dados da pesquisa.



## 1.33 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (35a-b):

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,53 g (1,5 mmol) do derivado ftalimídico (**21a**) ou 0,40 g (1,5 mmol) do derivado ftalimídico (**21b**) em 15,0 mL de diclorometano (anidro). Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se 0,24 g (1,5 mmol) do derivado furoxânico (**14a**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), agitação e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia, utilizando o equipamento Isolera™ Prime, as condições utilizadas foram: Fase estacionária Biotage® SNAP Ultra 25g HP-Sphere™ 25 μm; fase móvel hexano: acetato de etila (88:12→25:75, v/v) e fluxo de 75 mL/min. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 23 (**35a** MM: 493,18 g/mol; C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> / **35b** MM: 409,09 g/mol; C<sub>20</sub>H<sub>15</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>).

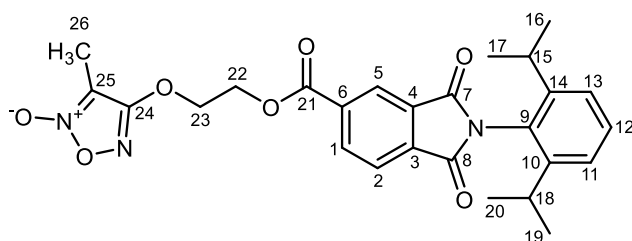
**Tabela 23** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**35a-b**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>35a</b>	61	138-139	Sólido cristalino de coloração branca
<b>35b</b>	45	160-163	Sólido cristalino de coloração branca

Fonte: dados da pesquisa.

Caracterização estrutural:

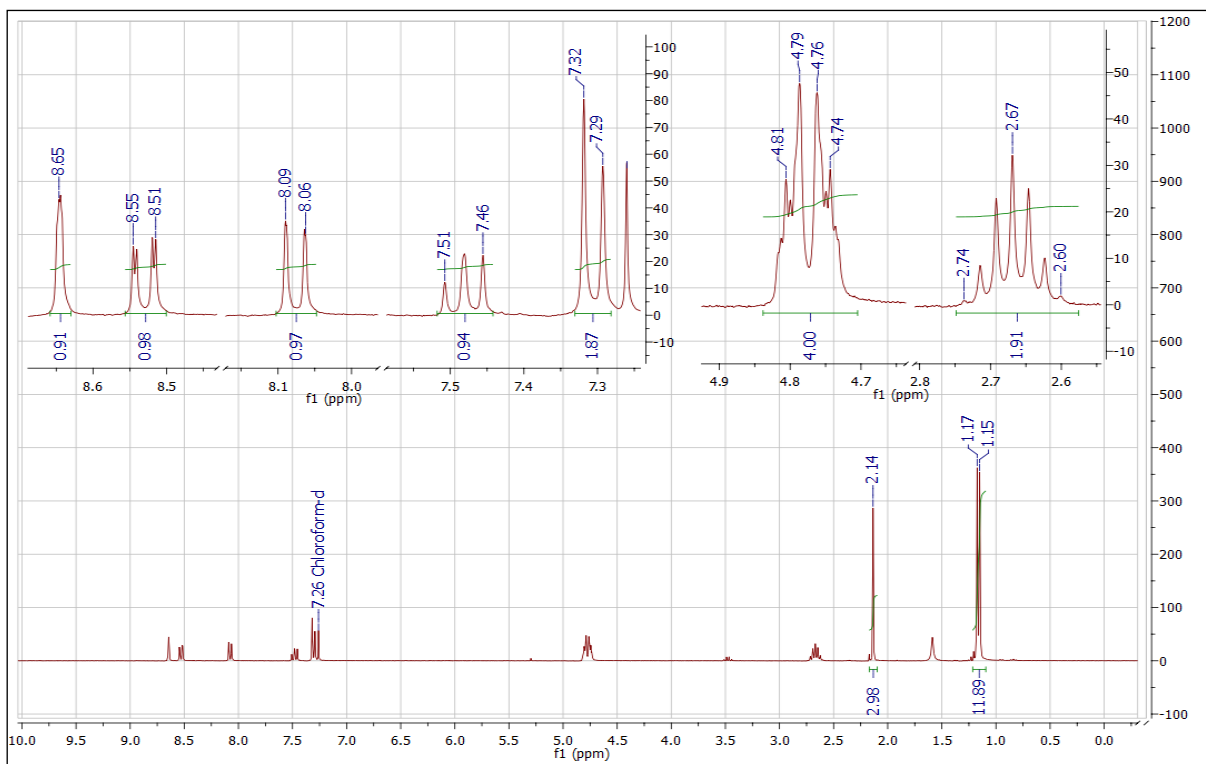
- Composto final (**35a**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,55-8,51 (posição 1; 1H; dd;  $J_{orto}= 7,8$  Hz /  $J_{meta}= 1,4$  Hz);  $\delta$  8,09-8,06 (posição 2, 2H; dd;  $J_{orto}= 7,8$  Hz /  $J_{para}= 0,4$  Hz);  $\delta$  8,65 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,32-7,29 (posições 11 e 13; 2H; d;  $J_{orto}= 7,8$  Hz);  $\delta$  7,51-7,46 (posição 12; 1H; t;  $J_{orto}= 7,8$  Hz);  $\delta$  2,74-2,60 (posições 15 e 18; 2H; m);  $\delta$  1,17-1,15 (posições 16, 17, 19 e 20; 12H; d);  $\delta$  4,81-4,74 (posições 22 e 23; 4H; m);  $\delta$  2,14 (posição 26; 3H; s).

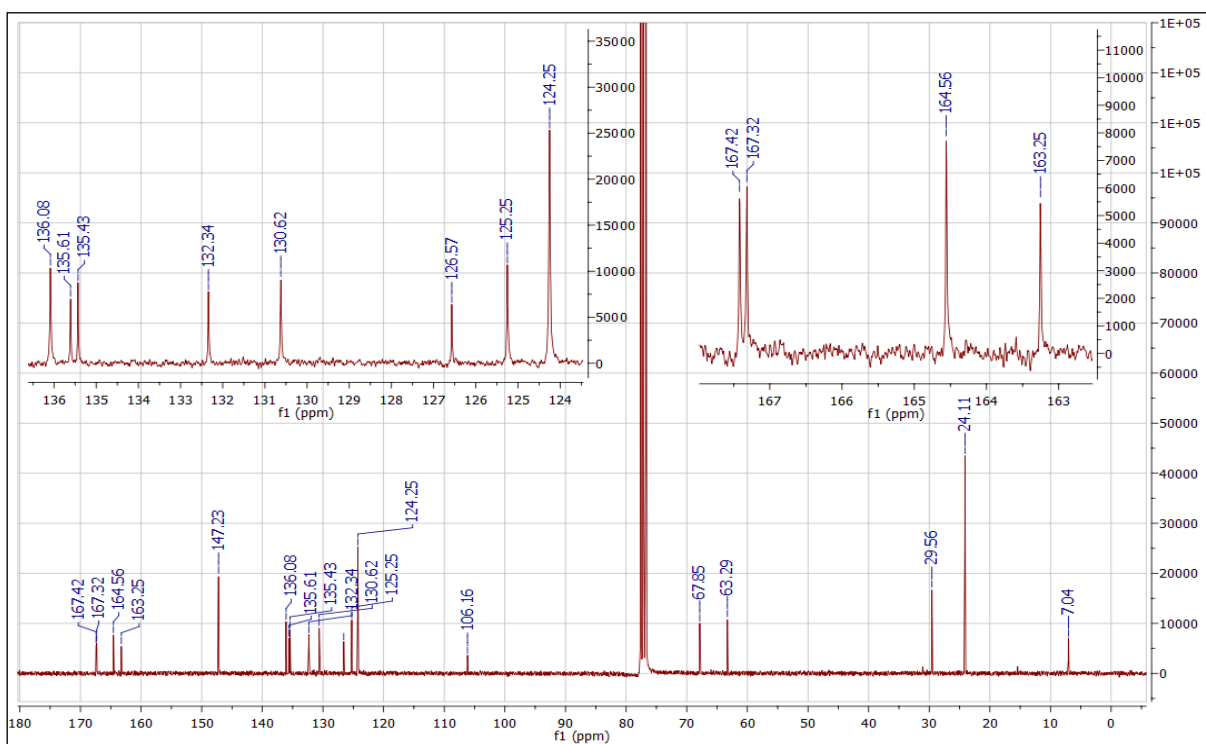
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  136,08 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,25 (posição 2; 1C);  $\delta$  135,43 (posições 3; 1C);  $\delta$  132,34 (posições 4; 1C);  $\delta$  125,25 (posição 5; 1C);  $\delta$  135,61 (posição 6; 1C);  $\delta$  167,32 (posição 7; 1C);  $\delta$  167,42 (posição 8; 1C);  $\delta$  126,57 (posição 9; 1C);  $\delta$  147,23 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  124,25 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  130,62 (posição 12; 1C);  $\delta$  29,56 (posições 15 e 18; 2C);  $\delta$  24,11 (posições 16, 17, 19 e 20; 4C);  $\delta$  164,56 (posição 21; 1C);  $\delta$  63,29 (posição 22; 1C);  $\delta$  67,85 (posição 23; 1C);  $\delta$  163,25 (posição 24; 1C);  $\delta$  106,16 (posição 25; 1C);  $\delta$  7,04 (posição 26; 1C).

**Figura 176** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**35a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

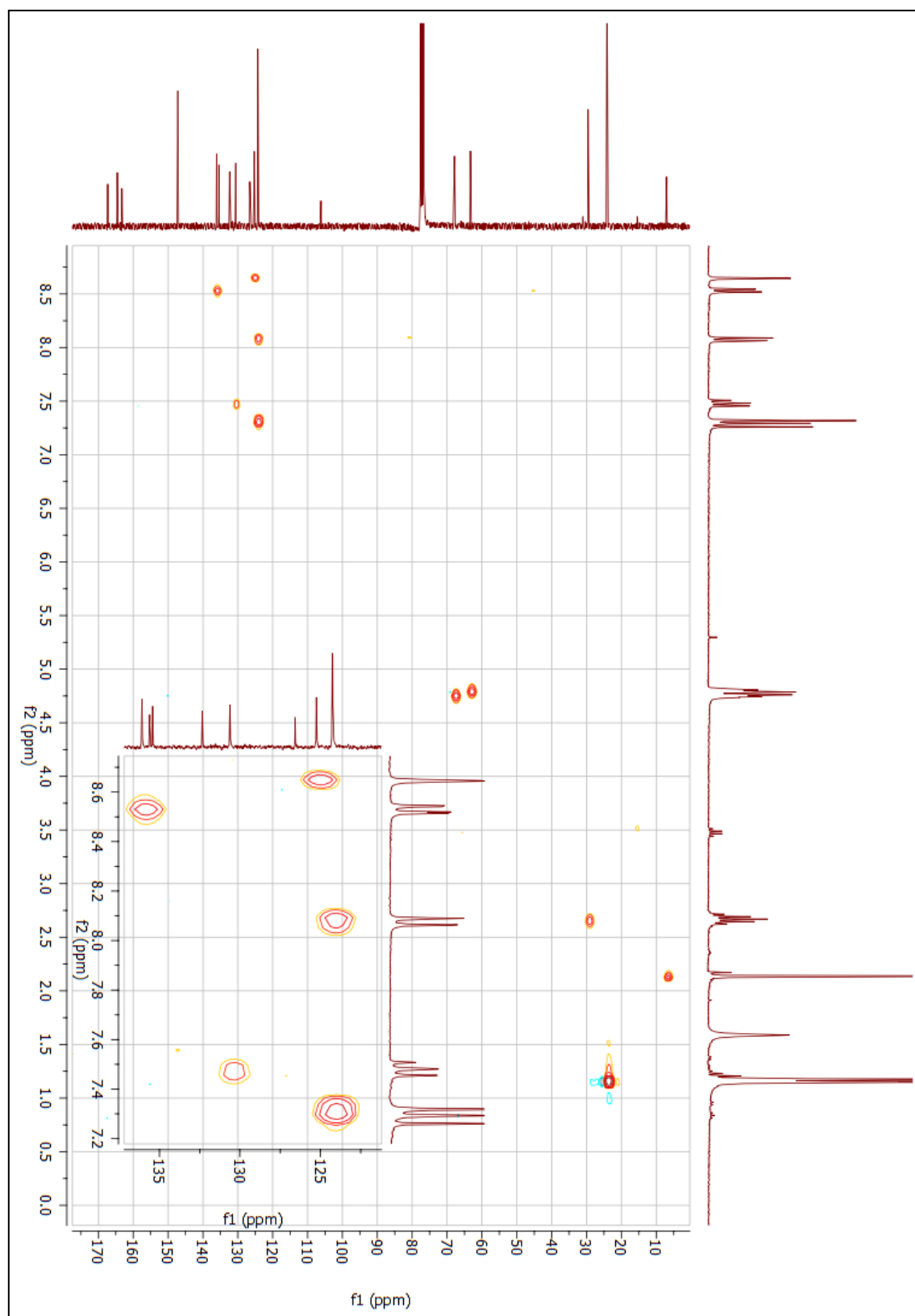


Fonte: dados da pesquisa.

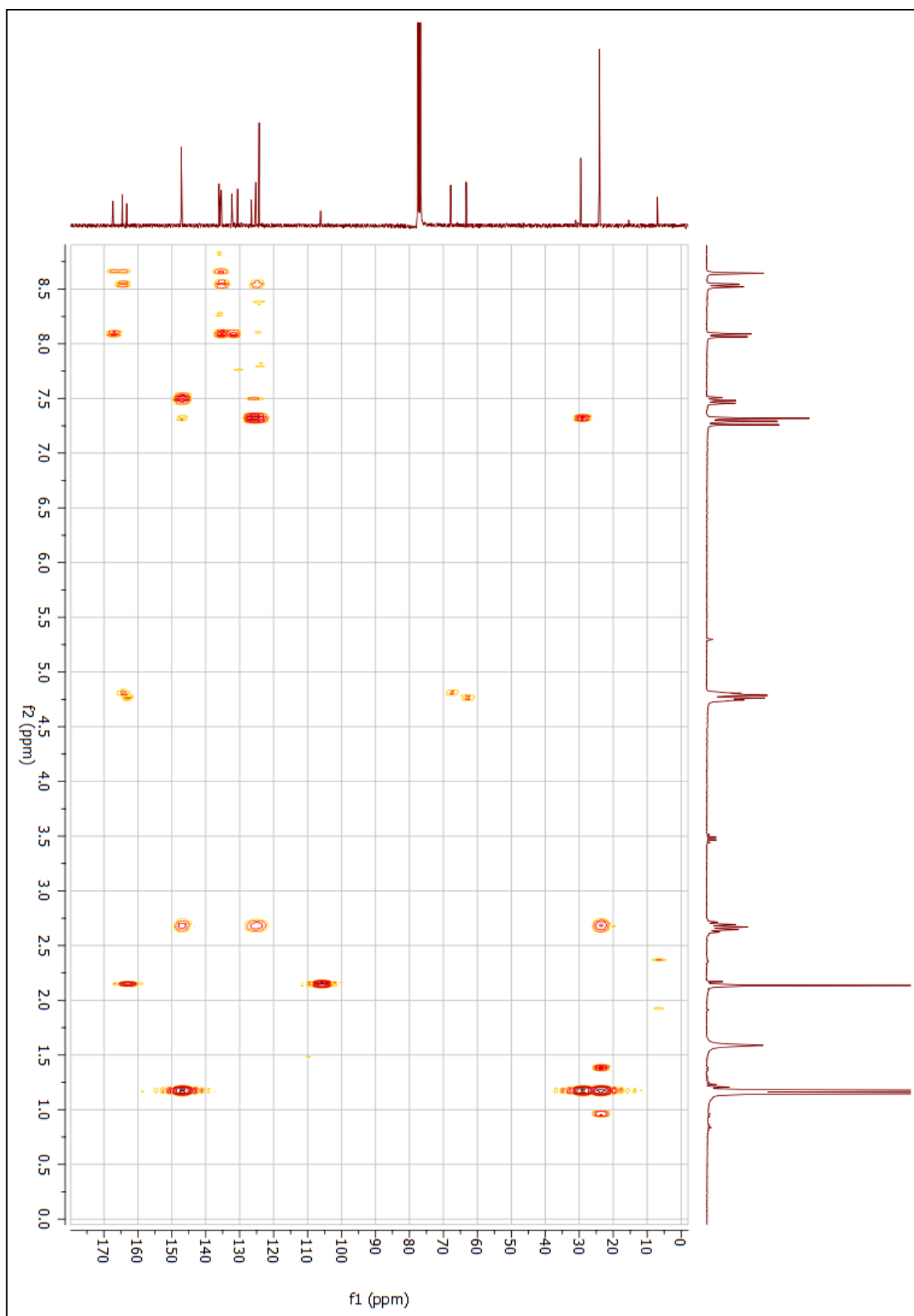
**Figura 177** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**35a**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

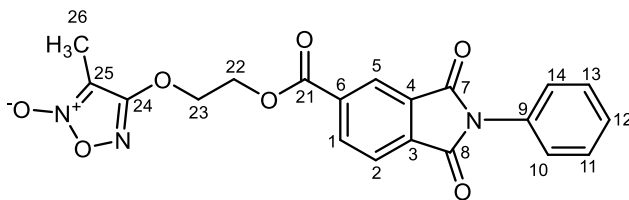
**Figura 178** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**35a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 179** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**35a**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: dados da pesquisa.

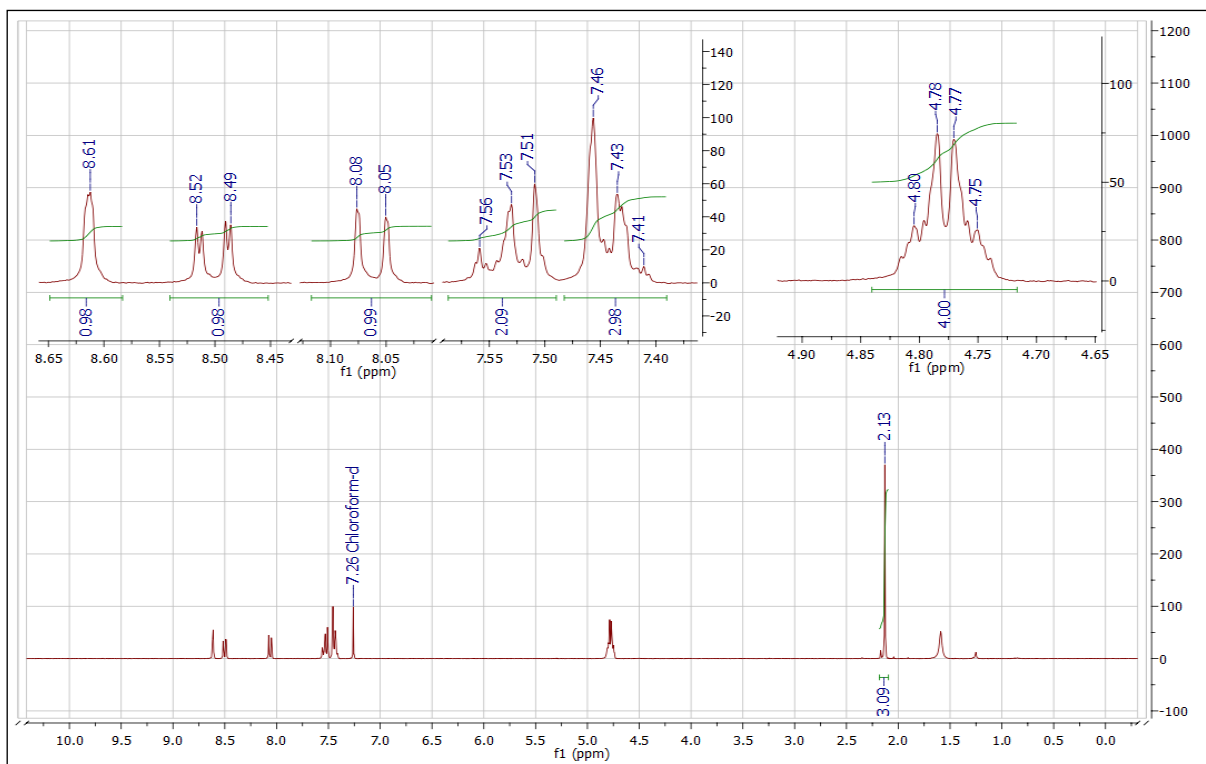
- Composto final (**35b**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,52-8,49 (posição 1; 1H; dd;  $J_{orto} = 7,8$  Hz /  $J_{meta} = 1,4$  Hz);  $\delta$  8,08-8,05 (posição 2; 1H; dd;  $J_{orto} = 7,8$  Hz /  $J_{para} = 0,4$  Hz);  $\delta$  8,61 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,46-7,41 (posições 10, 12 e 14; 3H; m);  $\delta$  7,56-7,51 (posições 11 e 13; 2H; m);  $\delta$  4,80-4,75 (posições 22 e 23; 4H; m);  $\delta$  2,13 (posição 26; 3H; s).

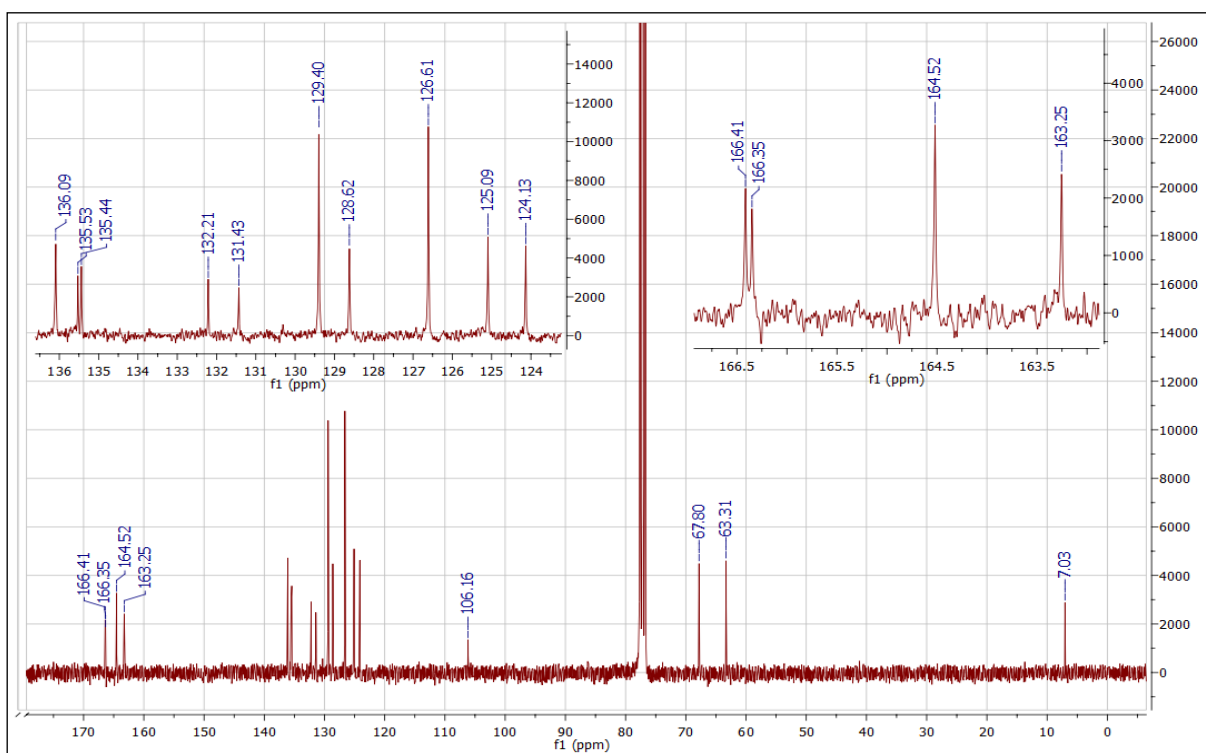
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  136,09 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,13 (posição 2; 1C);  $\delta$  135,44 (posições 3; 1C);  $\delta$  132,21 (posições 4; 1C);  $\delta$  125,09 (posição 5; 1C);  $\delta$  135,53 (posição 6; 1C);  $\delta$  166,35 (posição 7; 1C);  $\delta$  166,41 (posição 8; 1C);  $\delta$  131,43 (posição 9; 1C);  $\delta$  126,61 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  129,40 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  128,62 (posição 12; 1C);  $\delta$  164,52 (posição 21; 1C);  $\delta$  67,80 (posição 22; 1C);  $\delta$  63,31 (posição 23; 1C);  $\delta$  163,25 (posição 24; 1C);  $\delta$  106,16 (posição 25; 1C);  $\delta$  7,03 (posição 26; 1C).

**Figura 180** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**35b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

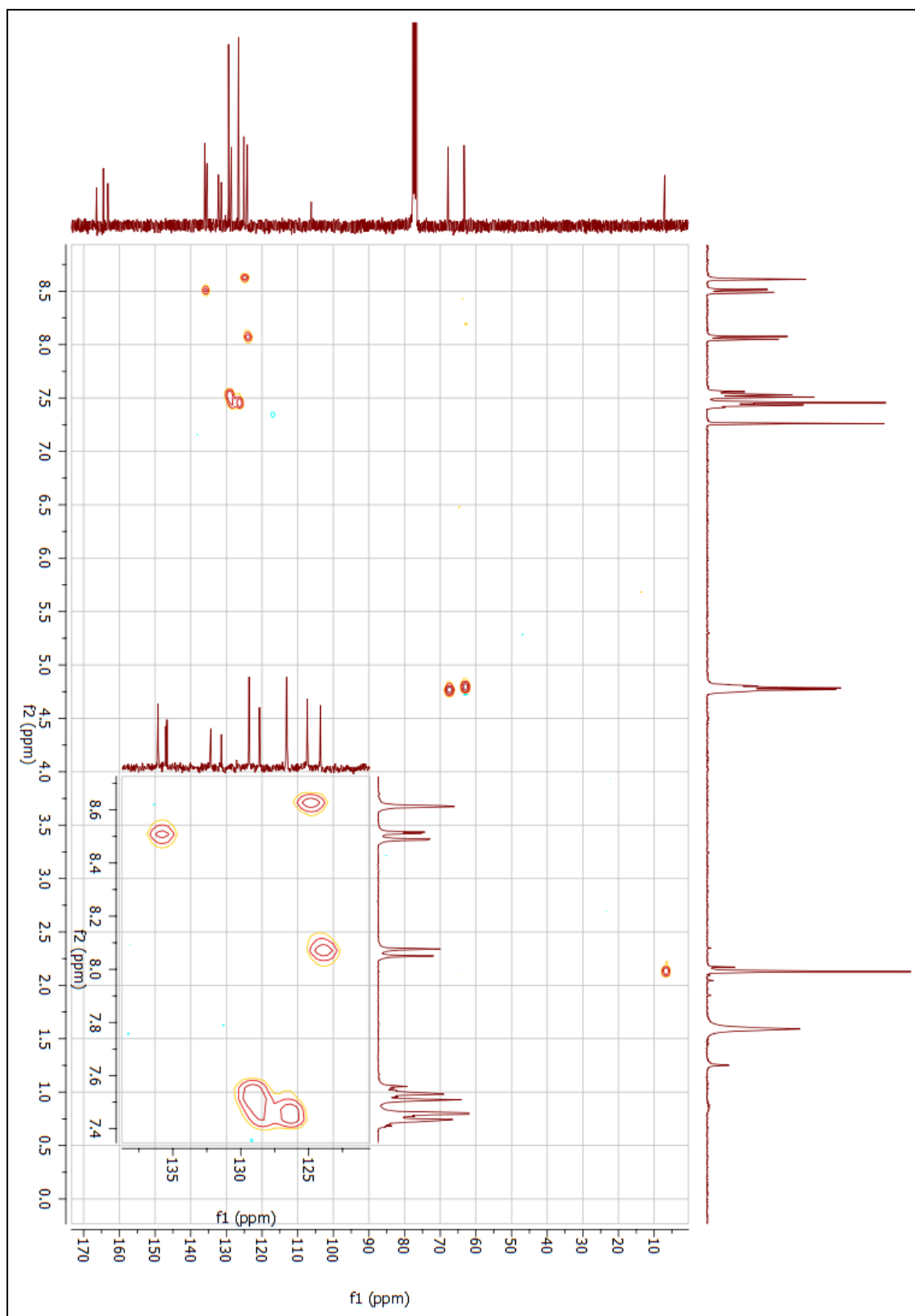


Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 181** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**35b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



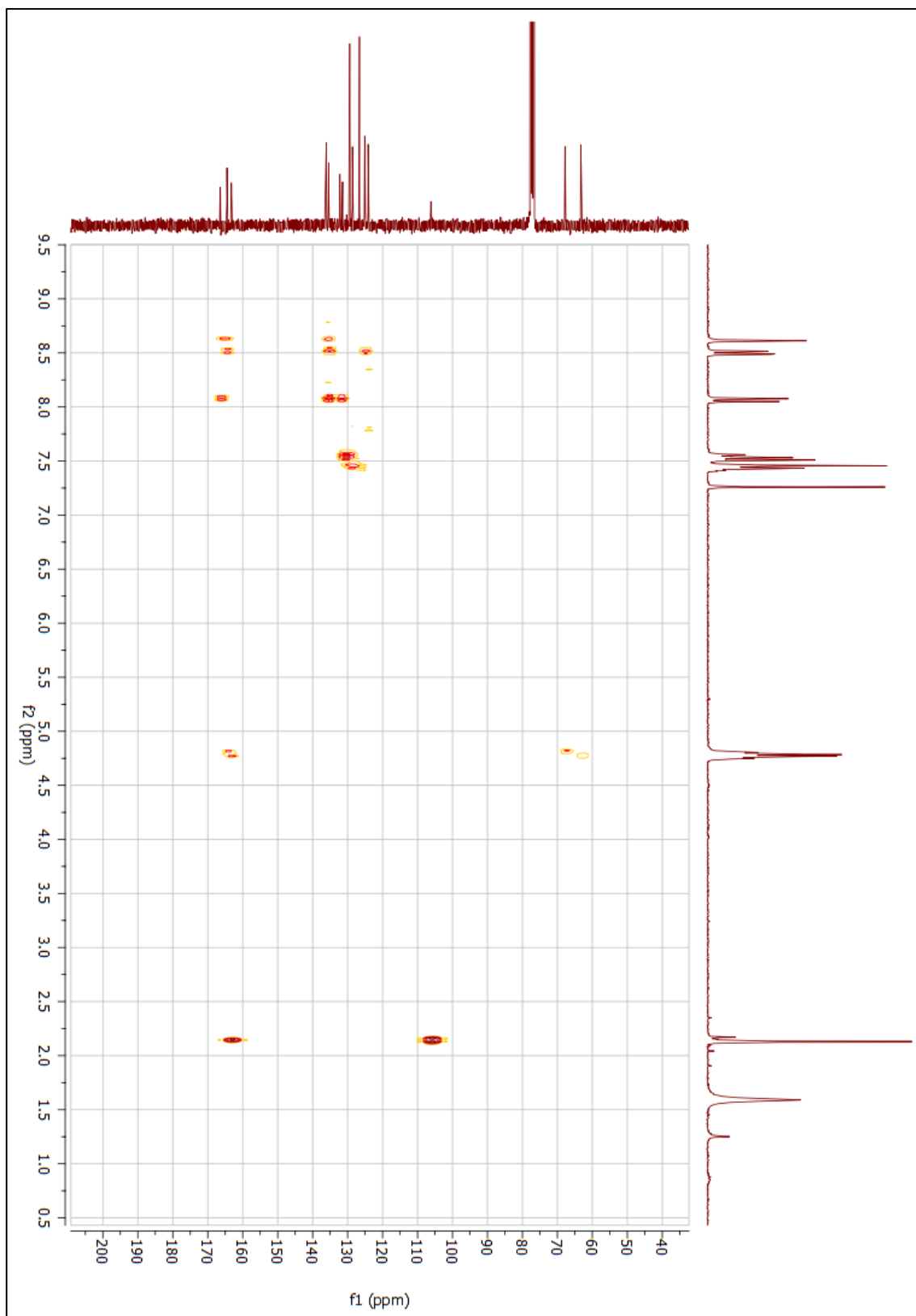
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 182** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**35b**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

**Fonte:** dados da pesquisa.



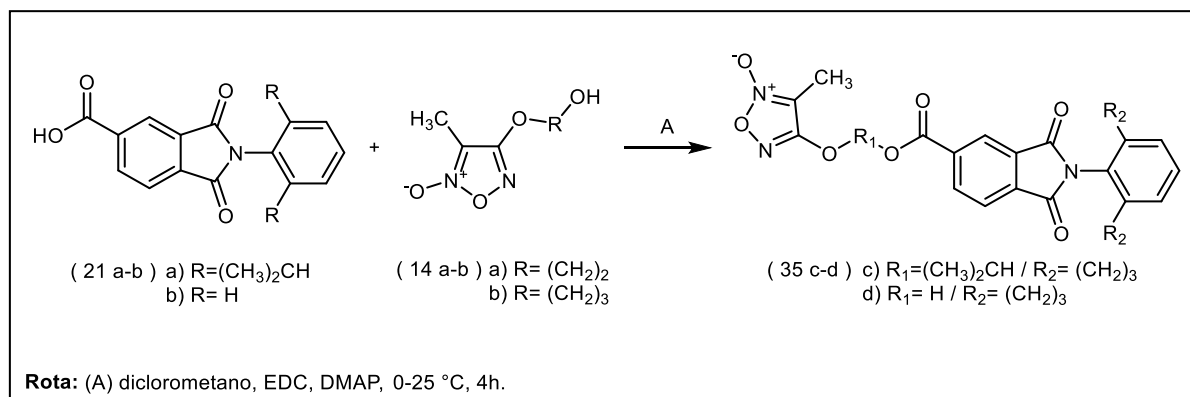
**Figura 183** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**35b**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).



**Fonte:** dados da pesquisa.

## 1.34 SÍNTESE DOS COMPOSTOS (35c-d)

Reação:



Procedimento:

Adicionou-se em um balão reacional 0,53 g (1,5 mmol) do derivado ftalimídico (**21a**) ou 0,40 g (1,5 mmol) do derivado ftalimídico (**21b**) em 15,0 mL de diclorometano (anidro). Em seguida adiciona-se 0,52 g (2,72 mmol) de *N*-(3-dimetilaminopropil)-*N'*-etilcarbodiimida (EDC), 0,018 g (0,14 mmol) de 4-dimetilaminopiridina (DMAP) a reação foi mantida a 0 °C, em seguida, adicionou-se 0,26 g (1,5 mmol) do derivado furoxânico (**14b**). A reação foi mantida a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C), agitação e atmosfera inerte de nitrogênio (N<sub>2</sub>) por 4 horas. O isolamento foi feito por extração utilizando diclorometano e lavando a mistura com solução saturada de cloreto de sódio (NaCl) (3 x 10 mL). Utilizou-se sulfato de sódio anidrido (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) como agente secante para remover resíduos de água da fase orgânica. A purificação foi realizada por cromatografia, utilizando o equipamento Isolera™ Prime, as condições utilizadas foram: Fase estacionária Biotage® SNAP Ultra 25g HP-Sphere™ 25 μm; fase móvel hexano: acetato de etila (88:12→00:100, v/v) e fluxo de 75 mL/min. Os resultados obtidos nas reações estão descritos na tabela 24 (**35a** MM: 507,54 g/mol; C<sub>27</sub>H<sub>29</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub> / **35b** MM: 423,38 g/mol; C<sub>21</sub>H<sub>17</sub>N<sub>3</sub>O<sub>7</sub>).

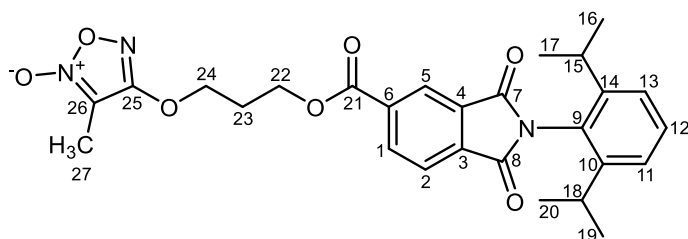
**Tabela 24** - Dados físico-químicas e rendimento dos compostos (**35 c-d**).

Composto	Rendimento (%)	Faixa de fusão (°C)	Aspecto
<b>35c</b>	61	138-139	Sólido cristalino de coloração branca
<b>35d</b>	60	156-157	Sólido cristalino de coloração branca

**Fonte:** dados da pesquisa.

Caracterização estrutural:

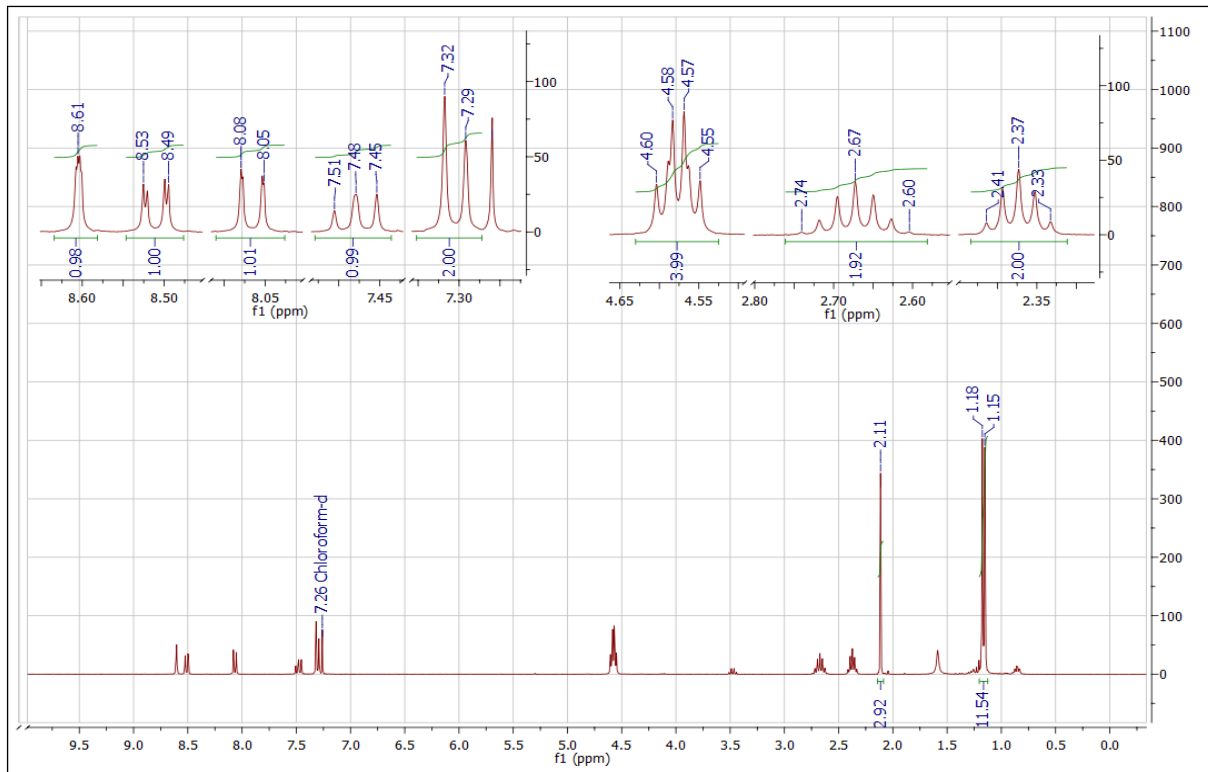
- Composto final (**35c**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,53-8,49 (posição 1; 1H; dd;  $J_{orto}= 7,8 \text{ Hz} / J_{meta}= 1,4 \text{ Hz}$ );  $\delta$  8,08-8,05 (posição 2; 1H; dd;  $J_{orto}= 7,8 \text{ Hz} / J_{para}= 0,6 \text{ Hz}$ );  $\delta$  8,61 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,32-7,29 (posições 11 e 13; 2H; d;  $J_{orto}= 7,7 \text{ Hz}$ );  $\delta$  7,51-7,45 (posição 12; 1H; t;  $J_{orto}= 7,7 \text{ Hz}$ );  $\delta$  2,74-2,60 (posições 15 e 18; 2H; m);  $\delta$  1,18-1,15 (posições 16, 17, 19 e 20; 12H; d);  $\delta$  4,60-4,55 (posição 22; 2H; t);  $\delta$  2,41-2,33 (posição 23; 2H; q);  $\delta$  4,60-4,55 (posição 24; 2H; t);  $\delta$  211 (posição 27; 1H; s).

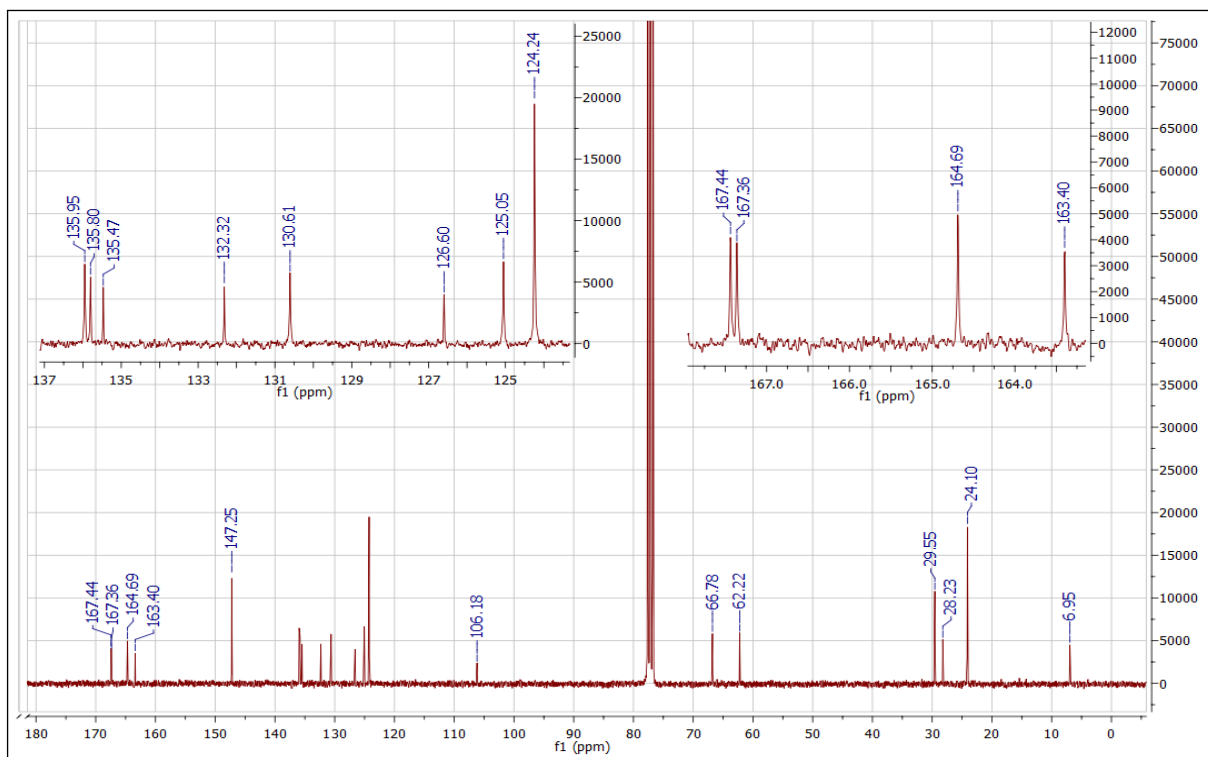
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  135,95 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,24 (posição 2; 1C);  $\delta$  135,47 (posições 3; 1C);  $\delta$  132,32 (posições 4; 1C);  $\delta$  125,05 (posição 5; 1C);  $\delta$  135,80 (posição 6; 1C);  $\delta$  167,36 (posição 7; 1C);  $\delta$  167,44 (posição 8; 1C);  $\delta$  126,60 (posição 9; 1C);  $\delta$  147,25 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  124,24 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  130,61 (posição 12; 1C);  $\delta$  29,55 (posições 15 e 18; 2C);  $\delta$  24,10 (posições 16, 17, 19 e 20; 4C);  $\delta$  164,69 (posição 21; 1C);  $\delta$  66,78 (posição 22; 1C);  $\delta$  28,23 (posição 23; 1C);  $\delta$  62,22 (posição 24; 1C);  $\delta$  163,40 (posição 25; 1C);  $\delta$  106,18 (posição 26; 1C);  $\delta$  6,95 (posição 27; 1C).

**Figura 184** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**35c**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

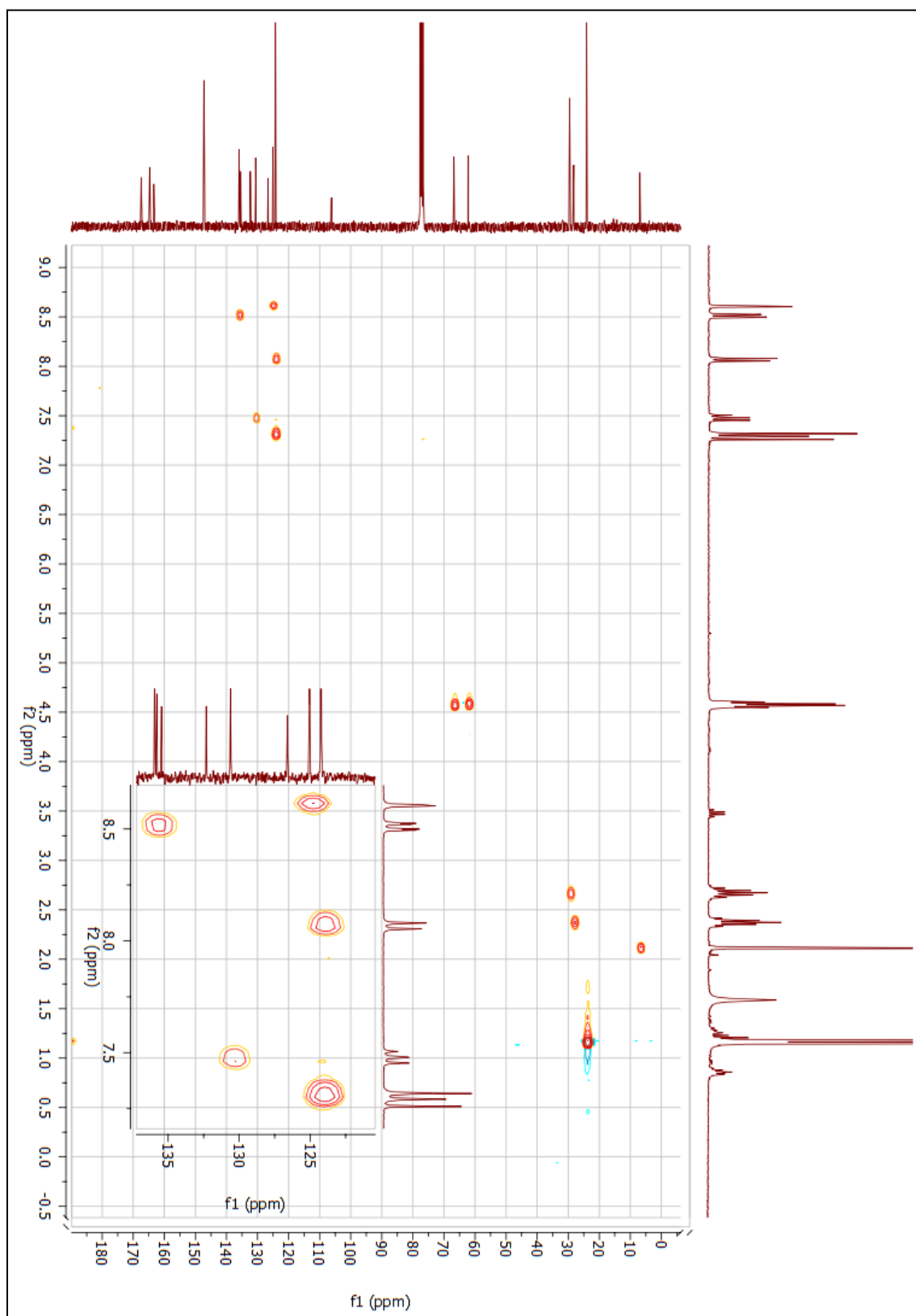


Fonte: dados da pesquisa.

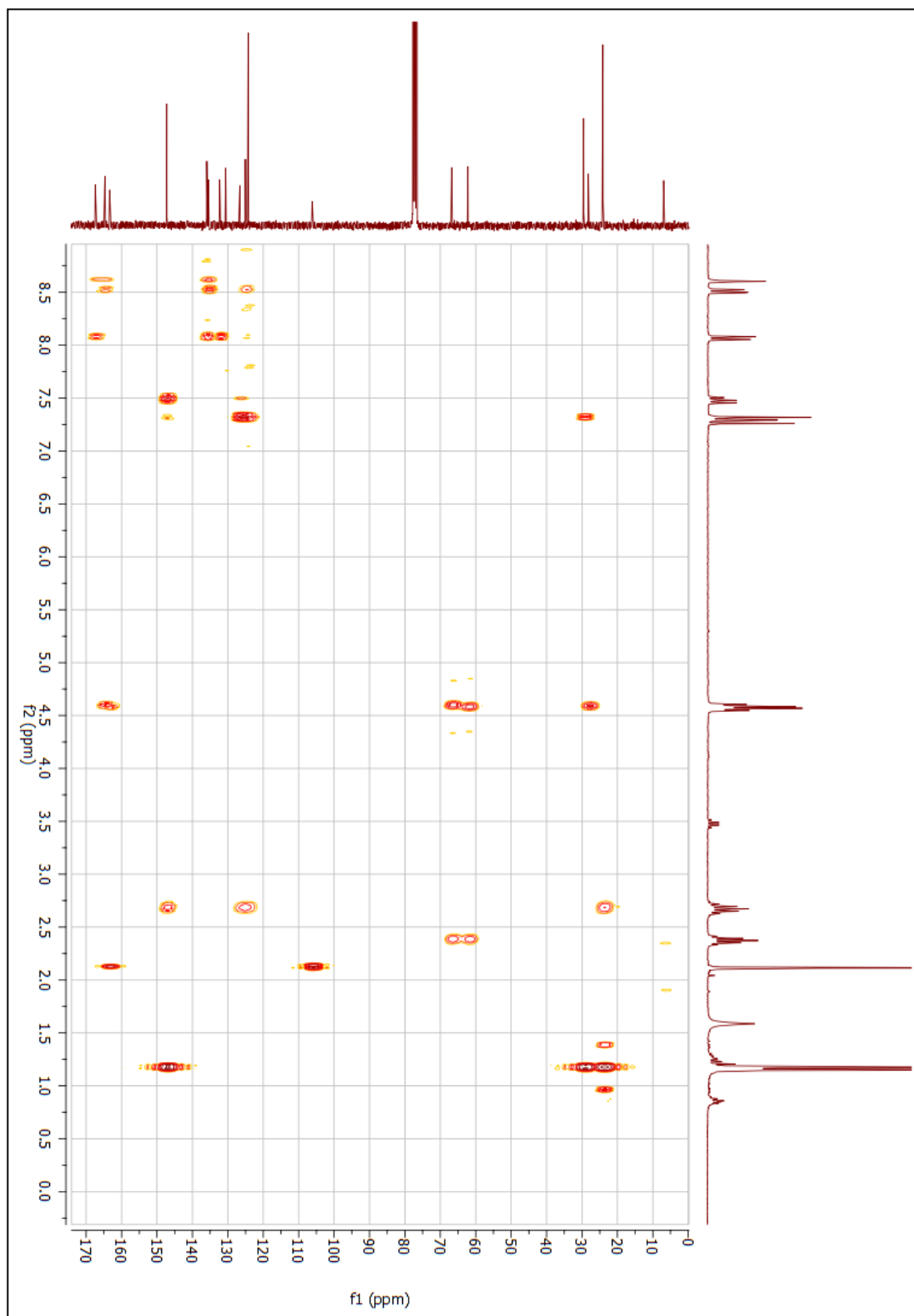
**Figura 185** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**35c**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



Fonte: dados da pesquisa.

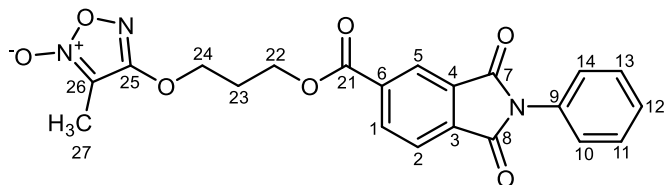
**Figura 186** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**35c**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 187** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**35c**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Fonte:** dados da pesquisa.

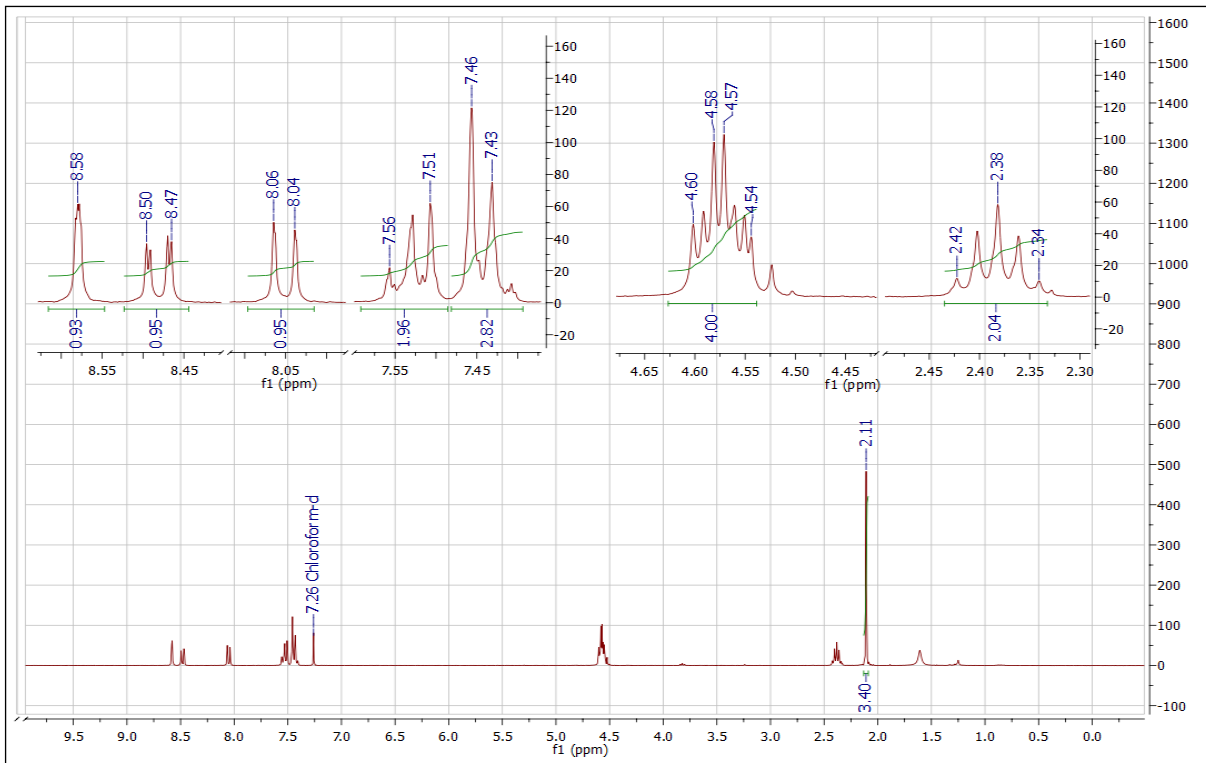
- Composto final (**35d**):



RMN de  $^1\text{H}$  (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  8,50-8,47 (posição 1; 1H; dd;  $J_{ortho} = 7,8$  Hz /  $J_{meta} = 1,4$  Hz);  $\delta$  8,06-8,04 (posição 2; 1H; dd;  $J_{ortho} = 7,8$  Hz /  $J_{para} = 0,6$  Hz);  $\delta$  8,58 (posição 5; 1H; m);  $\delta$  7,46-7,41 (posições 10, 12 e 14; 3H; m);  $\delta$  7,56-7,51 (posições 11 e 13; 2H; m);  $\delta$  4,60-4,54 (posição 22 e 24; 4H; m);  $\delta$  2,42-2,34 (posição 23; 2H; q);  $\delta$  2,11 (posição 27; 2H; s).

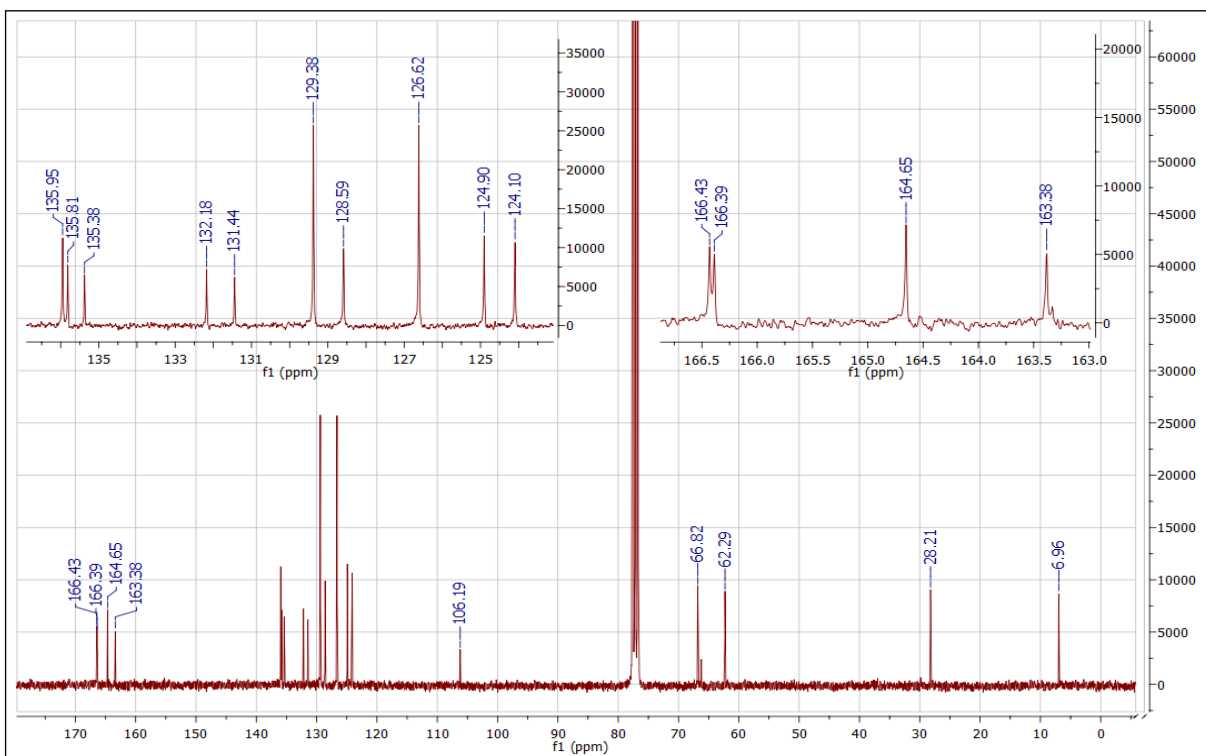
RMN de  $^{13}\text{C}$  (75 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ) ppm:  $\delta$  135,95 (posição 1; 1C);  $\delta$  124,10 (posição 2; 1C);  $\delta$  135,38 (posições 3; 1C);  $\delta$  132,18 (posições 4; 1C);  $\delta$  124,90 (posição 5; 1C);  $\delta$  135,81 (posição 6; 1C);  $\delta$  166,39 (posição 7; 1C);  $\delta$  166,43 (posição 8; 1C);  $\delta$  131,44 (posição 9; 1C);  $\delta$  126,62 (posições 10 e 14; 2C);  $\delta$  129,38 (posições 11 e 13; 2C);  $\delta$  128,59 (posição 12; 1C);  $\delta$  164,65 (posição 21; 1C);  $\delta$  66,80 (posição 22; 1C);  $\delta$  28,21 (posição 23; 1C);  $\delta$  62,29 (posição 24; 1C);  $\delta$  163,38 (posição 25; 1C);  $\delta$  106,19 (posição 26; 1C);  $\delta$  6,96 (posição 27; 1C).

**Figura 188** - Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto final (**35d**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).



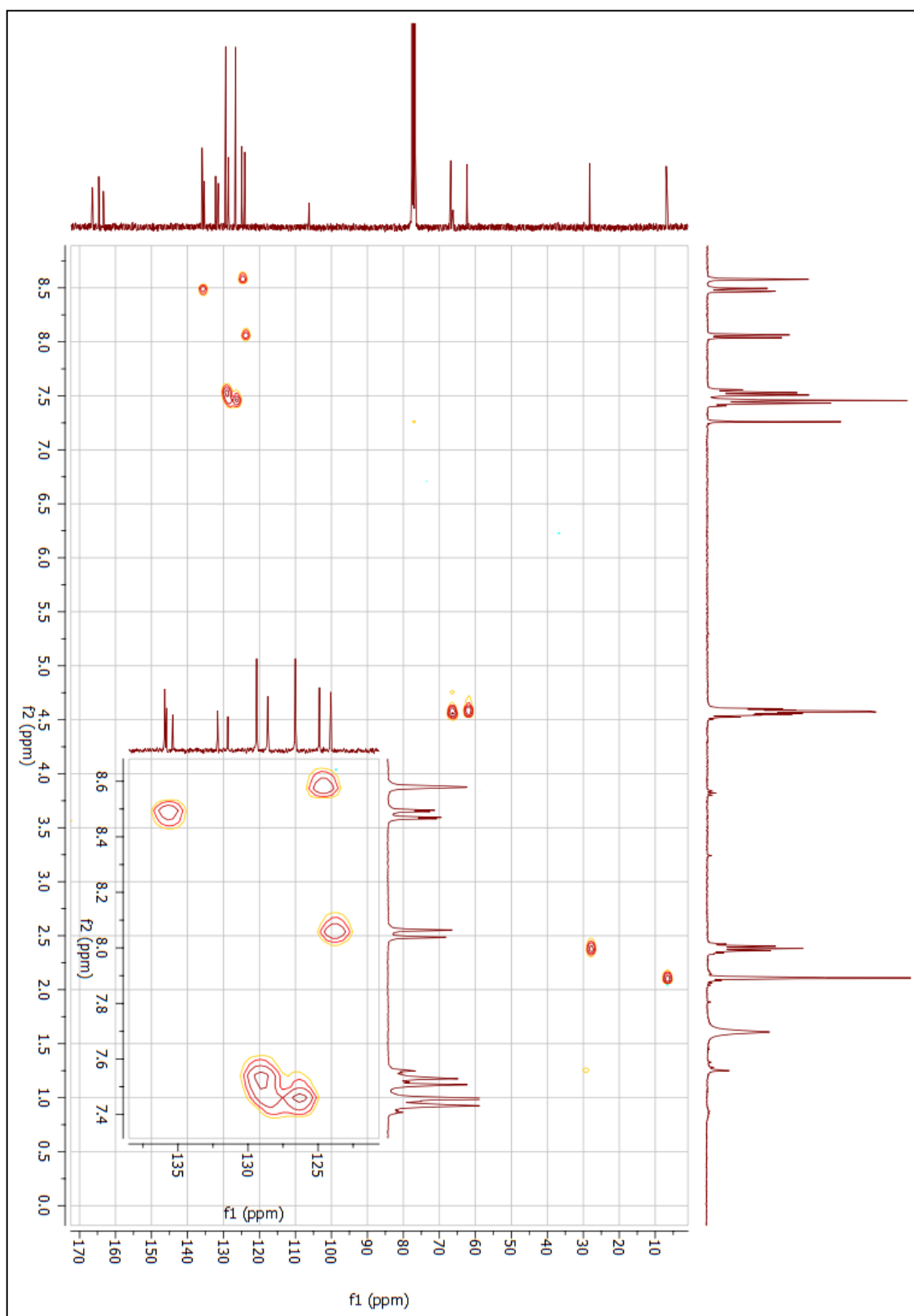
Fonte: dados da pesquisa.

**Figura 189** - Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto final (**35d**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

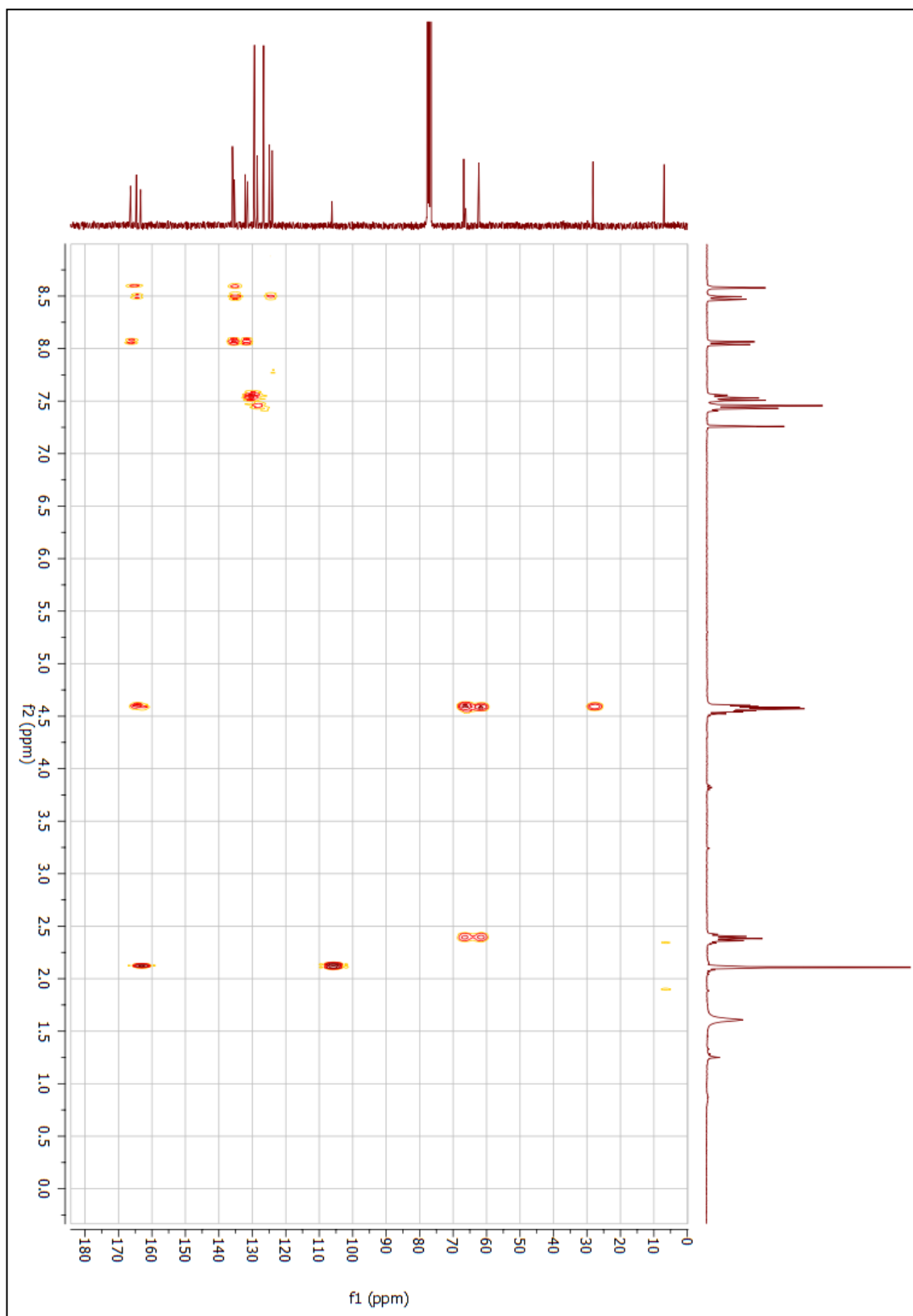


Fonte: dados da pesquisa.



**Figura 190** - Mapa de contornos HSQC do composto final (**35d**) (300 MHz; CDCl<sub>3</sub>).

**Fonte:** dados da pesquisa.

**Figura 191** - Mapa de contornos HMBC do composto final (**35d**) (300 MHz;  $\text{CDCl}_3$ ).

Fonte: dados da pesquisa.