



UFAL

**INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA**

Pedro Gregório Vieira Aquino

**SÍNTESE DE ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DE AMINOGUANIDINOIDRAZONAS
PLANEJADOS COMO PROTÓTIPOS DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS E
PROTETORES CONTRA INFARTO DO MIOCÁRDIO E NOVA METODOLOGIA
PARA FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-N EM MEIO AQUOSO**

Universidade Federal de Alagoas

**Campus A. C. Simões
Tabuleiro do Martins
57072-970 - Maceió-AL**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA**

PEDRO GREGÓRIO VIEIRA AQUINO

**SÍNTESE DE ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DE AMINOGUANIDINOIDRAZONAS
PLANEJADOS COMO PROTÓTIPOS DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS E
PROTETORES CONTRA INFARTO DO MIOCÁRDIO E NOVA METODOLOGIA
PARA FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-N EM MEIO AQUOSO**

MACEIÓ

2016

PEDRO GREGÓRIO VIEIRA AQUINO

SÍNTESE DE ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DE AMINOGUANIDINOIDRAZONAS
PLANEJADOS COMO PROTÓTIPOS DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS E
PROTETORES CONTRA INFARTO DO MIOCÁRDIO E NOVA METODOLOGIA
PARA FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-N EM MEIO AQUOSO

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Química
e Biotecnologia da Universidade Federal
de Alagoas como requisito parcial para
obtenção do grau de Doutor em Ciências.

Orientador: Prof. Dr. João Xavier de
Araújo Júnior

Maceió
2016

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecária Responsável: Helena Cristina Pimentel do Vale

A657s Aquino, Pedro Gregório Vieira.
Síntese de análogos estruturais de aminoguanidinoïdrazonas planejados como protótipos de fármacos anti-hipertensivos e protetores contra infarto do miocárdio e nova metodologia para formação de ligação C-N em meio aquoso / Pedro Gregório Vieira Aquino. – 2016.
204 f. : il., grafs., tabs.

Orientador: João Xavier de Araújo Júnior.
Tese (Doutorado em Química e Biotecnologia) – Universidade Federal de Alagoas. Instituto de Química e Biotecnologia. Maceió, 2016.

Bibliografia. f. 169-204.

1. Aminoguanidinoïdrazona. 2. Síntese orgânica. 3. Química medicinal.
4. Química verde. 5. Agentes anti-hipertensivos. I. Título.

CDU: 547.288.3



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE QUÍMICA E BIOTECNOLOGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA E
BIOTECNOLOGIA

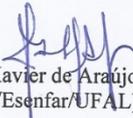


BR 104 Km14, Campus A. C. Simões
Cidade Universitária, Tabuleiro dos Martins
57072-970, Maceió-AL, Brasil
Fone: (82) 3214-1144
Email: ppgqb.ufal@gmail.com

FOLHA DE APROVAÇÃO

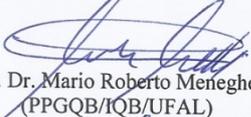
Membros da Comissão Julgadora da Defesa de Tese do Doutorando **Pedro Gregório Vieira Aquino** intitulada: **“Síntese de análogos estruturais de aminoguanidinoimidazonas planejados como protótipos de fármacos anti-hipertensivos e protetores contra infarto do miocárdio e nova metodologia para formação de ligação C-N em meio aquoso”**, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas no dia 16 de Junho de 2016, às 09h, na Sala de Aulas do PPGQB/UFAL, na Universidade Federal de Alagoas.

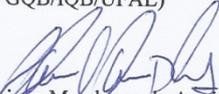
COMISSÃO JULGADORA


Prof. Dr. João Xavier de Araújo Júnior
(PPGQB/Esenfar/UFAL)


Prof. Dr. Johnnatan Duarte de Freitas
(IFAL/Maceió)


Prof. Dr. Emiliano de Oliveira Barreto
(ICBS/UFAL)


Prof. Dr. Mario Roberto Meneghetti
(PPGQB/IQB/UFAL)


Prof. Dr. Thiago Mendonça de Aquino
(PPGQB/IQB/UFAL)

Dedico esta tese a meus pais, por acreditarem na educação como a melhor herança.

AGRADECIMENTOS

A Deus por ter permitido chegar até aqui.

A minha família, pelo apoio, suporte e confiança.

Ao prof. João pelos ensinamentos.

Ao prof. Euzébio e toda a equipe do LPqRN pelos anos de convivência e trocas de experiências.

A Martine, pelos ensinamentos técnicos, pela acolhida e por ter me dado uma segunda família.

A Jacques Bourguignon por me mostrar que nem só de química vive um químico.

A toda a equipe do UMR 7200 pela acolhida e apoio durante o período em que lá fiquei.

A todos os meus amigos que sempre torceram e ajudaram para que esse sonho se realizasse.

A todos aqueles que diretamente ou indiretamente me empurraram até aqui.

*Celui qui regarde du dehors à travers une
fenêtre ouverte, ne voit jamais autant de
choses que celui qui regarde une fenêtre
fermée.*

Charles Baudelaire

RESUMO

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma doença com alta prevalência e baixas taxas de controle, que traz como uma das principais complicações o infarto. No centro da gênese destas doenças encontramos os chamados Produtos Finais de Glicação Avançada (AGEs), cujo primeiro inibidor descrito foi a aminoguanidina. Dentre o arsenal terapêutico disponível para o tratamento da hipertensão estão as guanidinas agonistas de receptores α 2-adrenérgicos de ação central. Tendo em vista a alta prevalência de HAS e taxas de mortalidade associadas às complicações decorrentes da doença, este trabalho propõe a síntese de aminoguanidinoidrazonas (AGHs) com aplicação potencial para o tratamento da HAS e em outro momento, a criação de arcaouços moleculares rígidos para estas AGHs flexíveis que permitam a obtenção de protótipos que, retendo a atividade anti-hipertensiva, sejam úteis para prevenção dos danos provocados pelas doenças isquêmicas do coração. Foram sintetizadas 20 AGHs carregando diferentes substituintes aromáticos, cujos rendimentos variaram da ordem de 70 a 90%, utilizando metodologia clássica de condensação entre a aminoguanidina e diferentes aldeídos aromáticos, sendo aqui descrita pela primeira vez a atividade anti-hipertensiva para uma delas, o composto **234**, também conhecido por LQM01. Dentre as AGHs sintetizadas, quatro foram selecionadas para servirem como base para a síntese de análogos rígidos, sendo obtidas 25 substâncias diferentes, das classes dos diidroimidazois, tetraidropirimidinas, aminotriazinas, aminopirimidinas e benzotriazepinaminas, com rendimentos variando da ordem de 40 a 90%. Destas 25 substâncias, 13 são inéditas, não havendo relatos na literatura de sua obtenção e/ou atividades farmacológicas. Em um segundo momento, o presente trabalho propõe também um estudo de desenvolvimento de metodologia inédita de formação de ligação carbono-nitrogênio em meio aquoso, catalisada por cobre com o intuito de contribuir para o arsenal de reações disponível atualmente para a arilação de amins primárias e amidas com uma reação que seja de fácil execução, barata e ambientalmente correta. Foram desenvolvidas duas metodologias inéditas, uma permitindo a arilação de amins primárias e outra, a arilação de amidas primárias, secundárias e algumas amins heterocíclicas, ambas utilizando água suplementada com TPGS como solvente e glicose como agente redutor. No modelo de arilação de amins primárias trazemos aqui 34 exemplos de reações, incluindo diferentes amins alifáticas e aromáticas e haletos aromáticos e heteroaromáticos, cujos rendimentos variaram da ordem de 50 a 90%. Trazemos também 34 exemplos de reações com o sistema catalítico de arilação de amidas, incluindo reações com amidas aromáticas, alifáticas, uma lactama, haletos de arila e heteroarila e também algumas amins heterocíclicas, cujos rendimentos variaram da ordem de 60 a 90%. O presente trabalho permitiu duas contribuições importantes, uma no campo da Química Medicinal, com a síntese de inovadores arcaouços moleculares rígidos derivados das AGHs com potencial aplicação em doenças cardiovasculares e outra contribuição no campo da Química Orgânica Sintética, com o desenvolvimento de novas metodologias de formação de ligação C-N em meio aquoso e com a utilização de aditivos sustentáveis.

Palavras-chave: Aminoguanidinoidrazona. Síntese Orgânica. Química Medicinal. Química Verde.

ABSTRACT

The Systemic Arterial Hypertension (SAH) has a high prevalence and low rates of control and its major complication infarction. In the center of the genesis of these diseases are found the Advanced Glycation Endproducts (AGEs), whose first inhibitor described was the aminoguanidine. Amongst the therapeutic arsenal available for treating hypertension are the guanidines agonists of α 2-adrenergic receptors of central action. Given the high prevalence of hypertension and high mortality rates associated with complications of the disease, this work proposes the synthesis of aminoguanidinehydrazones (AGH) with potential application for the treatment of hypertension and at another time, the creation of rigid molecular frameworks for these flexible AGHs that allow the obtention of prototypes that, retaining the anti-hypertensive activity, are useful for prevention of damage caused by ischemic heart disease. It was synthesized 20 AGHs with different aromatic substituents, which yields ranged from about 70 to 90%, using classical methods of condensation between aminoguanidine and different aromatic aldehydes, being described here for the first time the antihypertensive activity for one of them, the compound 234, also known as LQM01. Among the synthesized AGHs, four were selected to serve as the basis for the synthesis of rigid analogs, and 25 different substances were obtained with yields ranging around 40 to 90% using a variety of synthetic strategies. Of these 25 substances, 13 are new, there are no reports in the literature of its synthesis and / or pharmacological activities. In a second step, this paper also proposes a new methodology development study for the reaction of carbon-nitrogen bond formation in aqueous medium catalyzed by copper in order to contribute to the arsenal of currently available reactions for arylation of primary amines and amides, with a reaction that is easy to perform, inexpensive and environmentally friendly. Two new methods were developed, one allowing the arylation of primary amines and other the arylation of primary and secondary amides and certain heterocyclic amines, both supplemented with TPGS using water as solvent and glucose as a reducing agent. In the arylation of primary amines model we bring here 34 examples of reactions, including different aliphatic and aromatic amines and aromatic and heteroaromatic halides with yields ranging around 50 to 90%. We also bring 34 examples of reactions with the catalyst system to arylation of amides, including reactions with aromatic and aliphatic amides, a lactam, aryl and heteroaryl halides, and also some heterocyclic amines with yields ranging around 60 to 90%. This work allowed two important contributions, one in the field of Medicinal Chemistry, with the synthesis of novel derivatives rigid molecular frameworks of AGHs with potential application in cardiovascular disease and other contribution in the field of Synthetic Organic Chemistry, with the development of new methodologies for C-N bond formation in an aqueous medium and with the use of sustainable additives.

Keywords: Aminoguanidinehydrazone. Organic Synthesis. Medicinal Chemistry. Green Chemistry.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

| | |
|--|----|
| Figura 1 – Exemplos de derivados de aminas e seus pKa..... | 22 |
| Figura 2 – Iminas, hidrazonas, aminoguanidina e ressonância..... | 27 |
| Figura 3 – Condensação entre hidrazinas e aldeídos ou cetonas e formação de uma azina..... | 28 |
| Figura 4 – α -hidroxialdeídos, α -hidroxicetonas e compostos α -dicarbonílicos e a formação de osazonas. | 28 |
| Figura 5 – β -dicetonas e β -cetoésteres e a formação de pirazóis e pirazolonas..... | 29 |
| Figura 6 – Formação de pirazolidinas e síntese de 21..... | 29 |
| Figura 7 – Semicarbazidas, semicarbazonas e reagentes de Girard..... | 30 |
| Figura 8 – Mecanismo da reação de redução de Wolff-Kishner..... | 30 |
| Figura 9 – Reações entre derivados da tropolona e aminoguanidina. | 31 |
| Figura 10 – Compostos envolvidos no início das pesquisas com a aminoguanidina. ... | 32 |
| Figura 11 – Nitroimidazóis tripanossomicidas. | 34 |
| Figura 12 – Bisguanilidrazonas aromáticas tripanosomicidas..... | 35 |
| Figura 13 – Aminoguanidinoidrazonas ativas frente T. cruzi e T. rhodesiense. | 37 |
| Figura 14 – Adamantanos tripanossomicidas..... | 38 |
| Figura 15 – Derivados aminoguanidínicos com atividade antimalárica. | 39 |
| Figura 16 – Guanilidrazonas antibacterianas. | 40 |
| Figura 17 – Derivados aminoguanidínicos com atividade anticâncer..... | 41 |
| Figura 18 – Derivados guanidínicos com atividade anticâncer..... | 43 |
| Figura 19 – Guanoclor e derivados modificados na porção aminoguanidina. | 45 |
| Figura 20 – Tiramina e aminoguanidinoidrazonas inibidoras da MAO. | 47 |
| Figura 21 – Derivados guanidínicos com atividades cardiovasculares. | 48 |
| Figura 22 – Derivados aminoguanidínicos anti-arrítmicos e cardiotônicos..... | 49 |
| Figura 23 – Derivados guanidínicos inibidores da NHE-1. | 51 |
| Figura 24 – Papel central das espécies reativas de oxigênio na teoria do mosaico da hipertensão..... | 53 |
| Figura 25 – Simpatolíticos de Ação Central. | 57 |
| Figura 26 – Ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos..... | 58 |
| Figura 27 – Substâncias anti-AGEs. | 59 |
| Figura 28 – Imidazo[1,2-a]piridinas inibidoras da H^+/K^+ ATPase gástrica..... | 60 |

| | |
|---|-----|
| Figura 29 – Inibidores da HMG-CoA redutase planejados como análogos de cadeia fechada..... | 61 |
| Figura 30 – Exemplos de compostos ciclizados no processo de desenvolvimento de candidatos a fármacos. | 62 |
| Figura 31 – Aminoguanidina e derivados avaliados quanto a seu potencial cardiovascular. | 95 |
| Figura 32 – Esquema geral de síntese das AGHs. | 96 |
| Figura 33 – Mecanismo geral para formação de iminas..... | 97 |
| Figura 34 – Efeito dos compostos na viabilidade celular..... | 99 |
| Figura 35 – Efeito do 234 (0,1; 0,5; 1; 5 e 10 mg/Kg, i.v.) sobre a PAM e FC em ratos SHR não anestesiados e anestesiados. Valores expressos em média \pm S.E.M. (n = 6), **p < 0.01 e ***p < 0.001 contra 5 e 10 doses. ###p < 0.001 contra todas as doses. | 100 |
| Figura 36 – Protótipos selecionados para a segunda etapa de modificações moleculares. | 101 |
| Figura 37 – Esquema geral de síntese das amidas. | 102 |
| Figura 38 – Amidação do composto 247..... | 103 |
| Figura 39 – Amidação da tiossemicarbazona..... | 103 |
| Figura 40 – Ensaio de construção da amida terminal. | 104 |
| Figura 41 – Concepção de sistemas heterocíclicos. | 104 |
| Figura 42 – Rigidificação segundo o modo 1. | 105 |
| Figura 43 – Mecanismo da reação de substituição nucleofílica no preparo das hidrazinas..... | 106 |
| Figura 44 – Compostos obtidos pela rigidificação segundo o modo 1. | 106 |
| Figura 45 – Sistemas obtidos pela rigidificação segundo o modo 2..... | 107 |
| Figura 46 – Rota proposta para obtenção das aminotriazinas. | 107 |
| Figura 47 – Rota alternativa para obtenção das aminotriazinas..... | 108 |
| Figura 48 – Mecanismo da reação de bromação. | 109 |
| Figura 49 – Ciclo catalítico na reação de Suzuki..... | 109 |
| Figura 50 – Aminotriazinas obtidas. | 109 |
| Figura 51 – Mecanismo da redução por transferência de hidreto a partir do trietilsilano. | 110 |
| Figura 52 – 4,5-diidroaminotriazinas obtidas..... | 110 |
| Figura 53 – Obtenção das aminotiadiazinas. | 111 |

| | |
|--|-----|
| Figura 54 – Mecanismo de formação das aminotiadiazinas..... | 112 |
| Figura 55 – Aminotiadiazinas obtidas..... | 112 |
| Figura 56 – Obtenção das aminopirimidinas..... | 112 |
| Figura 57 – Aminopirimidinas obtidas..... | 113 |
| Figura 58 – 4,5-diidroaminopirimidinas obtidas..... | 113 |
| Figura 59 – Obtenção das benzotriazepinaminas..... | 114 |
| Figura 60 – Mecanismo da reação de Sugasawa..... | 114 |
| Figura 61 – Aminobenzofenonas substituídas obtidas..... | 115 |
| Figura 62 – Mecanismo do acoplamento entre a para-metoxi-hidrazina e a aminobenzofenona intermediado por trifosgênio..... | 116 |
| Figura 63 – Intermediários obtidos por acoplamento de 327 às aminobenzofenonas substituídas..... | 116 |
| Figura 64 – Benzotriazepinonas e benzotriazepin-2-tionas obtidas..... | 117 |
| Figura 65 – Mecanismo de ciclização e formação do composto 340..... | 118 |
| Figura 66 – Mecanismo de formação do composto 330 por meio do reagente de Lawesson..... | 119 |
| Figura 67 – Mecanismos para formação de 331 por ativação com mercúrio..... | 120 |
| Figura 68 – Intermediários obtidos por acoplamento da 2,4-dimetoxibenzilamina e benzotriazepin-2-aminas..... | 121 |
| Figura 69 – Exemplos de reações catalisadas por cobre..... | 123 |
| Figura 70 – Reações de acoplamento catalisadas por cobre..... | 124 |
| Figura 71 – Esquema da reação de desidratação em meio aquoso..... | 127 |
| Figura 72 – Síntese de 2,3-diidro-1,5-benzotiazepinas..... | 127 |
| Figura 73 – Reação modelo para estudo da influência do surfactante na síntese de quinoxalinas..... | 128 |
| Figura 74 – Reação modelo para o estudo da funcionalização de metilazaarenos com catálise por ciclodextrina..... | 128 |
| Figura 75 – Esquemas das reações estudadas pelo grupo de Lipshutz e estrutura química do PTS..... | 129 |
| Figura 76 – Surfactante PQS com o catalisador rutênio ligado e reação de metátese de fechamento de anel..... | 130 |
| Figura 77 – Reação modelo utilizada para avaliação da influência do grupo abandonador na reação de Buchwald-Hartwig..... | 132 |

| | |
|---|-----|
| Figura 78 – Reação modelo utilizada para avaliação da influência da natureza da amina na reação de Buchwald-Hartwig..... | 132 |
| Figura 79 – Reação modelo utilizada para avaliação da influência da natureza da amida na reação de amidação. | 133 |
| Figura 80 – Reação modelo utilizada para avaliação da influência da natureza do haleto heterocíclico na reação de N-arilação. | 134 |
| Figura 81 – Aplicação do modelo micelar em uma reação de ciclização. | 135 |
| Figura 82 – Modelo utilizado na otimização do acoplamento de Buchwald-Hartwig. | 135 |
| Figura 83 – Escopo da reação de Buchwald-Hartwig otimizada. | 137 |
| Figura 84 – Aminação catalisada por cobre do 3-iodotolueno em TPGS-750-M: Impacto de vários ligantes e da ausência de ligantes (W/L) na presença ou ausência de NaAsc. | 148 |
| Figura 85 – Impacto do sal de cobre (II) e do grupo abandonador em combinação com L1 ou L2..... | 148 |
| Figura 86 – Triagem dos agentes redutores..... | 149 |
| Figura 87 – Impacto da base na aminação. | 150 |
| Figura 88 – Escopo da aminação com brometos de arila. | 152 |
| Figura 89 – Escopo da aminação com brometos de heteroarila. | 153 |
| Figura 90 – Cinética da reação a t_{amb} e 50 °C com variados agentes redutores..... | 154 |
| Figura 91 – Amidação catalisada por cobre do meta-iodotolueno em TPGS -750-M a 50°C: Impacto de vários ligantes na presença de NaAsc ou D-glicose..... | 159 |
| Figura 92 – Amidação catalisada por cobre do 3-iodotolueno em TPGS-750-M a 50 °C: Impacto dos ligantes (L8, L9 e L10) na presença de NaAsc ou D-glicose. | 160 |
| Figura 93 – Amidação catalisada por cobre do 3-iodotolueno em TPGS-750-M a 25 ou 50 °C: Impacto dos ligantes (L9 e L10) na presença de NaAsc ou D-glicose. | 161 |
| Figura 94 – Amidação catalisada por cobre do 3-iodotolueno em TPGS-750-M a 25 °C: Impacto dos sais de cobre (II). | 162 |
| Figura 95 – Escopo da amidação com iodetos de arila..... | 164 |
| Figura 96 – Escopo da amidação com iodetos de heteroarila..... | 165 |
| Figura 97 – Aplicabilidade do sistema catalítico a reações de N-arilação de N-heterociclos. | 165 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|--------------------------|--|
| ^{13}C RMN | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13 |
| ^1H RMN | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio-1 |
| AcH | Acetilcolina |
| AcOH | Ácido acético |
| ADP | Difosfato de Adenosina |
| AGEs | Produtos Finais da Glicação Avançada |
| AGH | Aminoguanidinoimidrazona |
| BTPP | (<i>tert</i> -butilimino)tris(pirrolidino)fosforano |
| Cat | Catalisador |
| cBRIDP | Di- <i>tert</i> -butil(2,2-difenil-1-metil-1-ciclopropil)fosfina |
| Cbz | Carboxibenzila |
| CCD | Cromatografia em Camada Delgada |
| CDCl_3 | Clorofórmio Deuterado |
| CH_2Cl_2 | Diclorometano |
| DAC | Doença Arterial Coronariana |
| DBSA | Ácido <i>p</i> -dodecilbenzenossulfônico |
| DMF | <i>N,N'</i> -dimetilformamida |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| $\text{DMSO-}d_6$ | Dimetilsulfóxido hexadeuterado |
| DNT | Doenças Não Transmissíveis |
| EROs | Espécies Reativas de Oxigênio |
| ESC | Sociedade Europeia de Cardiologia |
| ESH | Sociedade Europeia de Hipertensão |
| FC | Frequência Cardíaca |
| FEN | Fenilefrina |

| | |
|-----------------------------|--|
| HAS | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| HPLC | Cromatografia Líquida de Alta Pressão |
| LC-MS | Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas |
| LUMO | Orbital Molecular Desocupado de Mais Baixa Energia |
| MeOH | Metanol |
| MPLC | Cromatografia Líquida de Média Pressão |
| mRNA | Ácido Ribonucleico Mensageiro |
| MTT | 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazólio |
| NaAsc | Ascorbato de sódio |
| NaOt-Bu | <i>tert</i> -butóxido de sódio |
| NBT | Nitroazul de tetrazólio |
| <i>n</i> -BuNH ₂ | <i>n</i> -butilamina |
| NPS | Nitroprussiato de sódio |
| PA | Pressão Arterial |
| PAM | Pressão Arterial Média |
| PE | Polietileno |
| PQS | Polietilenoglicol ubiquinol succinato |
| PTS | Polioxietanil- α -tocoferil sebacato |
| QSAR | Relações Estrutura-Atividade Quantitativas |
| RAGE | Receptor de AGE |
| RCM | Metátese de fechamento de anel |
| REA | Relações Estrutura-Atividade |
| SBC | Sociedade Brasileira de Cardiologia |
| SDS | Dodecil sulfato de sódio |
| SHR | Ratos Espontaneamente Hipertensos |
| T _{amb} | Temperatura ambiente |

| | |
|-------------------|--|
| <i>t</i> -BuXPhos | 2-di- <i>tert</i> -butilfosfino-2',4',6'-triiisopropilbifenila |
| TCEP | tris(2-carboxietil)fosfina |
| TFA | Ácido Trifluoroacético |
| THF | Tetraidrofurano |
| TMS | Tetrametilsilano |
| TPGS | Tocoferil polietilenoglicol succinato |
| Ts | Tosila |

SUMÁRIO

| | | |
|------------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 19 |
| 1.1 | Hipertensão Arterial Sistêmica e Doenças Cardiovasculares | 19 |
| 1.2 | Guanidinas e Aminoguanidinoïdrazonas – Importância e Síntese | 21 |
| 1.3 | Estratégias de Modificação Molecular | 22 |
| 1.4 | Química Verde e Catálise Metálica em Síntese Orgânica | 23 |
| 1.5 | Objetivos do Trabalho | 24 |
| | CAPÍTULO 1 | 26 |
| 1 | REVISÃO DA LITERATURA | 27 |
| 1.1 | Aspectos Químicos e Medicinais das Hidrazonas, Guanidinas e AGHs | 27 |
| 1.1.1 | Aspectos químicos..... | 27 |
| 1.1.2 | Aspectos medicinais..... | 32 |
| 1.2 | Química Medicinal da Hipertensão e do Infarto | 52 |
| 1.3 | Química Medicinal da Ciclização dos Compostos | 59 |
| 2 | MATERIAIS E MÉTODOS | 64 |
| 2.1 | Síntese | 64 |
| 2.1.1 | Aminoguanidinoïdrazonas | 65 |
| 2.1.2 | Diidroimidazois e tetraidropirimidinas | 72 |
| 2.1.3 | Aminotriazinas | 76 |
| 2.1.4 | 4,5-diidroaminotriazinas..... | 78 |
| 2.1.6 | Aminotiadiazinas..... | 80 |
| 2.1.7 | Aminopirimidinas | 81 |
| 2.1.8 | 1,6-diidroaminopirimidinas..... | 82 |
| 2.1.9 | Benzotriazepin-2-onas..... | 83 |
| 2.1.10 | Benzotriazepin-2-tionas | 88 |
| 2.1.11 | Benzotriazepin-2-aminas | 89 |
| 2.2 | Avaliação da Atividade Farmacológica | 92 |

| | | |
|------------|---|------------|
| 2.2.1 | Viabilidade celular..... | 92 |
| 2.2.2 | Preparações com artéria mesentérica superior isolada de ratos SHR | 92 |
| 2.2.3 | Avaliação dos efeitos sobre a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos não anestesiados..... | 93 |
| 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 95 |
| 3.1 | Obtenção das AGHs | 95 |
| 3.2 | Avaliação Farmacológica das Aminoguanidinoïdrazonas..... | 98 |
| 3.3 | Modificação Estrutural dos Protótipos Seleccionados na Primeira Etapa..... | 101 |
| 3.3.1 | Obtenção de amidas terminais | 101 |
| 3.3.2 | Rigidificação segundo o modo 1..... | 105 |
| 3.3.3 | Rigidificação segundo o modo 2..... | 106 |
| 3.3.4 | Rigidificação segundo o modo 3..... | 113 |
| | CAPÍTULO 2 | 122 |
| 1 | INTRODUÇÃO | 123 |
| 1.1 | Reações Catalisadas por Cobre | 123 |
| 1.2 | Química Verde e Síntese Orgânica em Meio Aquoso..... | 125 |
| 1.3 | Metodologias para Formação de Ligação C-N em Meio Aquoso Desenvolvidas no <i>Laboratoire d’Innovation Thérapeutique</i>..... | 131 |
| 2 | MATERIAIS E MÉTODOS | 138 |
| 2.1 | Ariiação de amins primárias | 139 |
| 2.2 | Ariiação de amidas | 139 |
| 2.3 | Dados de RMN de ¹H e ¹³C para os compostos sintetizados | 140 |
| 2.3.1 | 3-Cloro-[2-(4-metoxifenil)etil]aniline (388)..... | 140 |
| 2.3.2 | <i>N</i> -[2-(4-metoxifenil)etil]-3-(trifluorometil)anilina | 140 |
| 2.3.3 | <i>N</i> -(3-etoxipropil)-3-metoxianilina (396) | 140 |
| 2.3.4 | <i>N</i> -(cicloeximetil)-3-metoxianilina (398)..... | 141 |
| 2.3.5 | 3-Metoxi- <i>N</i> -[2-(piperidin-1-yl)etil]anilina (399)..... | 141 |

| | | |
|------------|--|-----|
| 2.3.6 | <i>N</i> -[2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil]anilina (400) | 141 |
| 2.3.7 | 3-Metoxi- <i>N</i> -(1-feniletil)aniline (403)..... | 141 |
| 2.3.8 | <i>N</i> -{2-[(3-metoxifenil)amino]etil}anilina (404)..... | 142 |
| 2.3.9 | <i>N</i> -(3-fenilpropil)-piridin-2-amina (408)..... | 142 |
| 2.3.10 | <i>N</i> -[2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil]piridin-2-amina (409)..... | 142 |
| 2.3.11 | <i>N</i> -[2-(piperidin-1-il)etil]piridin-3-amina (410) | 143 |
| 2.3.12 | 2-Cloro- <i>N</i> -[2-(3-fluorofenil)etil]piridin-4-amina (412) | 143 |
| 2.3.13 | <i>N</i> -[2-(4-metoxifenil)etil]pirimidin-2-amina (413)..... | 143 |
| 2.3.14 | <i>N</i> -[2-(3-fluorofenil)etil]pirazin-2-amina (415) | 144 |
| 2.3.15 | <i>N</i> -[2-(4-metoxifenil)etil]tiofen-3-amina (416) | 144 |
| 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 145 |
| 3.1 | Arilação de aminas primárias em água a temperatura ambiente catalisada por Cu(II)/glicose | 145 |
| 3.2 | <i>N</i>-arilação de Amidas e Heterociclos de Nitrogênio em Água a Temperatura Ambiente | 155 |
| 4 | CONSIDERAÇÕES FINAIS | 167 |
| | REFERÊNCIAS | 169 |

1 INTRODUÇÃO

Esta introdução apresenta de forma sucinta conceitos-chave relacionados às doenças cardiovasculares, às guanidinas e aminoguanidinoimidazonas, à Química Medicinal e à Química das reações catalisadas por metais e Química Verde que serão ilustrados no decorrer do trabalho de tese.

Tendo em vista que o trabalho apresenta um interesse duplo, de um lado um interesse em Química Medicinal, com a síntese de derivados da aminoguanidina e de análogos rígidos de alguns destes derivados com potencial atividade cardiovascular e de outro, um interesse em Química Orgânica Sintética, com o desenvolvimento de novas metodologias ambientalmente mais corretas para a formação de ligação entre átomos de carbono aromáticos e nitrogênios aminas ou amidas, a tese foi dividida em dois capítulos.

1.1 Hipertensão Arterial Sistêmica e Doenças Cardiovasculares

Caracterizada pela ocorrência de pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg e pressão arterial diastólica igual ou superior a 90 mmHg, a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) tem uma alta prevalência e baixas taxas de controle, sendo considerada um dos principais fatores de risco modificáveis e um dos mais importantes problemas de saúde pública. Das 57 milhões de mortes ocorridas no mundo em 2008, 63% foram por causa de doenças não transmissíveis (DNT), das quais 17 milhões (48% das mortes por DNT) foram decorrentes de doenças cardiovasculares, sendo esta a principal causa de morte por doenças não transmissíveis no mundo (WHO, 2012). No Brasil, as estimativas mais recentes apontam que as doenças cardiovasculares são responsáveis por 31,9% das causas de óbitos (MS/DATASUS, 2010). Existe uma relação bastante clara entre a HAS e a doença arterial coronariana (DAC), sendo as mortes decorrentes de complicações cardiovasculares secundárias a altos níveis de pressão sanguínea atribuídas em 54% dos casos a acidentes vasculares encefálicos e em 47% dos casos a doença isquêmica do coração (SBC, SBH & SBN, 2010).

As evidências demonstram que em cerca de 67% dos casos, a monoterapia (terapia com um único fármaco) não é suficiente para atingir as reduções de pressão necessárias, surgindo, assim a necessidade de se combinar dois fármacos com mecanismos de ação diferentes para que o objetivo seja alcançado (SBC, SBH, & SBN, 2010). Porém, um dos grandes problemas associados a esta modalidade de tratamento farmacológico é a adesão do paciente, pois se faz necessário o uso de diversos medicamentos em horários diferentes do dia, o que pode prejudicar o sucesso da terapia. Uma das alternativas encontradas pela indústria de medicamentos foi a associação de duas ou mais substâncias em um único comprimido, permitindo assim uma simplificação do esquema posológico para o paciente e, conseqüentemente, uma maior aderência. Entretanto, esta abordagem exige que as duas substâncias que serão associadas possuam compatibilidade farmacotécnica, sendo inertes uma frente a outra e também não influenciando os parâmetros farmacocinéticos uma da outra (SBC, SBH, & SBN, 2010).

O termo “doença isquêmica do coração” engloba uma variedade de síndromes, as quais incluem *angina pectoris*, isquemia miocárdica, insuficiência coronária aguda e o infarto miocárdico, sendo que, atualmente, o único tratamento disponível para estas complicações é a utilização dos bloqueadores de canais de cálcio, representados pelas 1,4-diidropiridinas (HARROLD, 2008). Entretanto, pesquisas recentes têm indicado outros caminhos para o tratamento destas condições. Alguns exemplos são a inibição da isoforma 1 da bomba de Na^+/H^+ por várias guanidinas (DAMBROVA et al., 2002; JIN et al., 2012; LEE et al., 2007; XU et al., 2009; ZHANG et al., 2007), diminuição de estresse oxidativo por alguns canabinoides (BÁTKAI et al., 2012) e inibição de tromboxano sintase por agonistas de prostaciclina (HIRATA et al., 2012), sendo estes últimos mecanismos protetores contra os danos por isquemia-reperfusão, responsáveis pelos danos provocados pelas doenças isquêmicas do coração (SBC, SBH & SBN, 2010).

Neste cenário, tem sido observado que no centro da gênese da HAS e das doenças cardiovasculares associadas estão as chamadas espécies reativas de oxigênio (EROs), as quais provocam diversos danos e podem explicar boa parte das complicações que surgem com a doença. Outro aspecto importante foi a observação recente da modificação de proteínas por reação entre seus grupamentos amina e carbonilas de açúcares redutores circulantes, formando adutos que levam à alteração de sua estrutura e perda de sua função, os chamados produtos finais da

glicação avançada (*Advanced Glycation Endproducts*, AGEs) (WARD et al., 2013). Inicialmente tal processo foi observado em pessoas diabéticas e relacionado às diversas complicações que o *Diabetes Mellitus* provoca, mas hoje sabe-se que mesmo em pessoas não-diabéticas este processo leva à complicação de diversas condições patológicas (STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014).

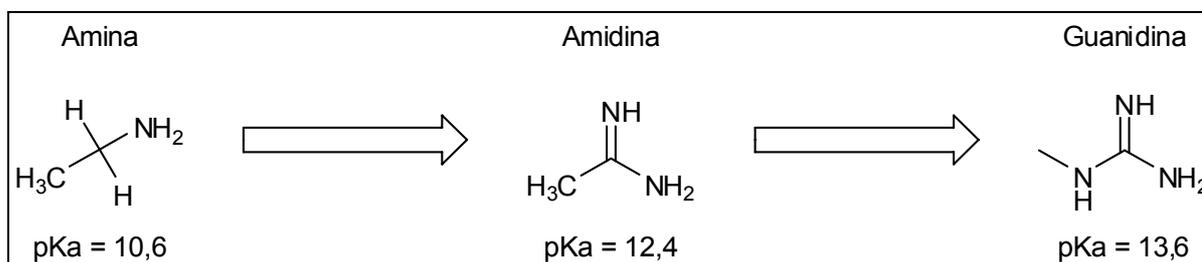
Assim, tem se desenvolvido algumas pesquisas no sentido de se buscar compostos que possam combater a formação dos AGEs ou reverter os danos causados pela sua formação. Uma das primeiras substâncias a se mostrar extremamente importante, especialmente no processo de inibição da formação dos AGEs foi justamente a aminoguanidina, a qual é utilizada ainda hoje como referência para pesquisas que buscam inibidores de AGEs (CARVALHO et al., 2011).

Nosso grupo tem se dedicado ao estudo das aminoguanidinoimidrazonas em variadas atividades farmacológicas, tendo demonstrado recentemente e publicado uma patente relacionada, na qual algumas das aminoguanidinoimidrazonas presentes neste trabalho (em especial **146**, **237**, **246**, **247**, **250** e **251**), as quais apresentavam propriedade inibidora dos AGEs (SARMENTO et al., 2016). E é neste sentido que propomos aqui a concepção de sistemas rígidos como protótipos de fármacos contra doenças cardiovasculares.

1.2 Guanidinas e Aminoguanidinoimidrazonas – Importância e Síntese

A guanidina é uma substância que apresenta um átomo de carbono sp^2 central ligado a dois grupos NH_2 e a um grupo NH , nomenclatura utilizada também para denominar compostos que carregam esta subunidade estrutural, ao passo que uma aminoguanidinoimidrazona (AGH) ou guanilidrazona seria uma substância onde a aminoguanidina (guanidina ligada a outro grupo NH_2 em uma de suas extremidades) está ligada a outro grupo orgânico através de uma ligação do tipo hidrazona ($-C=N-NH-$) (CLAYDEN et al., 2009). Quimicamente, a guanidina é considerada alcalina e pode ser entendida se, partindo de uma amina, adicionarmos uma função imina ($=NH$), obtendo uma amidina, uma espécie mais alcalina que a amina. A guanidina seria então uma 2-amino-amidina, com três funções nitrogenadas e de basicidade comparável ao íon hidróxido ($pK_a = 15,7$) (figura 1) (HAFLINGER; KUSKE, 1991; RACZYNSKA et al., 1994; SOLOMONS; FRYHLE; SNYDER, 2014).

Figura 1 – Exemplos de derivados de aminas e seus pKa.



Fonte: Modificado de RACZYNSKA et al., 1994.

As AGH são uma classe de substâncias importantes em variadas áreas, como no desenho de fármacos, como possíveis ligantes para complexos metálicos, em catálise orgânica e no preparo de anéis heterocíclicos, que tem exibido uma grande variedade de atividades farmacológicas, tais como anti-arrítmica, antibacteriana, antidepressiva, anti-hipertensiva, antiinflamatória, antimalárica, antineoplásica, antiviral, cardiotônica, inibidora de agregação plaquetária, da produção de proteína amiloide β em modelo de doença de Alzheimer e de receptor da serotonina e tripanossomicida, algumas das quais também já foram estudadas por nosso grupo.

Do ponto de vista sintético, as AGH são formadas pela reação de condensação entre uma carbonila e uma amina, sendo esta reação historicamente realizada sob condições de refluxo em um solvente como o metanol ou ainda sob irradiação por micro-ondas, em um tempo consideravelmente menor e, em alguns casos, com rendimentos levemente maiores (MARTINS et al., 2004).

1.3 Estratégias de Modificação Molecular

O processo de descoberta de um fármaco geralmente se inicia com a identificação de um composto chamado *hit*, o qual deverá então ser otimizado para que se consiga chegar a um candidato a utilização clínica, através de modificações moleculares (ZEVOD; KNITTEL, 2013).

O processo de modificação da molécula *hit* começa com a determinação do farmacóforo, ou seja, da unidade estrutural essencial para a atividade farmacológica, pela qual a molécula se liga ao receptor no qual ela deve exercer seu efeito. A partir daí, podem ser realizadas diversas alterações, desde que não seja alterado o grupo

farmacofórico, como uma simplificação da molécula, com a eliminação de grupos e cadeias que não estão diretamente relacionados com a atividade; aumento, ramificação ou fechamento de cadeias carbônicas; abertura de sistemas cíclicos; e modificações de grupos funcionais através do bioisosterismo, onde é realizada a troca entre grupos eletronicamente similares (BARREIRO; FRAGA, 2008).

Assim, quando se tem uma estrutura conformacionalmente flexível, como uma AGH de cadeia aberta, pensamos em uma variedade de conformações que a mesma pode adotar e que pode acarretar uma falta de seletividade em relação aos receptores aos quais a mesma pode se ligar. Deste modo, uma alteração importante a ser realizada é a restrição conformacional desta substância de tal modo que se restrinjam suas possibilidades conformacionais e se aumente sua seletividade para um determinado receptor (WERMUTH, 2008).

1.4 Química Verde e Catálise Metálica em Síntese Orgânica

A catálise metálica é uma estratégia largamente utilizada em Química Orgânica Sintética para a formação de diversos tipos de ligações químicas. Dentre os metais utilizados em reações do tipo acoplamento cruzado, dois tem chamado cada vez mais a atenção dos pesquisadores, o paládio e o cobre. Pensando em reações realizadas em larga escala, o acoplamento C-N mediado por cobre é ainda a reação de escolha devido sua atratividade econômica, particularmente desde 2011 com a descoberta de ligantes para o cobre versáteis e eficientes que permitiram a utilização de quantidades catalíticas do metal sob condições de temperatura mais brandas (FISCHER; KOENIG, 2011; SURRY; BUCHWALD, 2010).

As reações catalisadas por metais, tradicionalmente, são realizadas em solventes orgânicos convencionais, sendo atualmente enfatizada a importância do desenho de protocolos mais sustentáveis e menos danosos ao meio ambiente. A água surge neste cenário como um solvente com várias vantagens, por ser o mais econômico e ambientalmente seguro (DESIMONE, 2002; NARAYAN et al., 2005; SIMON; LI, 2012). Para superar o problema da solubilidade de compostos orgânicos em água tem sido desenvolvida a técnica de adição de surfactantes ao meio, bem como a inclusão de micelas formadas pelo polioxietanil- α -tocoferil succinato (TPGS-750-M) para ajudar na solubilização dos reagentes orgânicos (LIPSHUTZ et al.,

2011a). A utilidade desta química promovida por surfactantes tem sido demonstrada pelo grupo de Lipshutz desde 2008, tendo sido empregada em reações de metátese e reações de acoplamento cruzado como Suzuki-Miyaura, Heck, ativação de ligação C-H, Sonogashira e Buchwald-Hartwig (LIPSHUTZ et al., 2013).

Entretanto, o uso industrial de tais métodos pode ser limitado pelo alto custo, esgotamento e toxicidade do paládio. Como alternativa, as aminações do tipo Ullmann chamam a atenção devido seu baixo custo, baixa toxicidade e alta abundância do cobre. A reação de Ullmann foi descrita muitas décadas antes da Buchwald-Hartwig, mas seu uso industrial tem sido limitado pelo requerimento de quantidades estequiométricas de cobre, altas temperaturas de reação (em geral acima dos 200 °C) e solventes com alto ponto de ebulição, como *N*-metilpirrolidona, nitrobenzeno, dimetilsulfóxido (DMSO) ou *N,N'*-dimetilformamida (DMF), todos desfavoráveis para utilização pela indústria farmacêutica, por exemplo (HASSAN et al., 2002; REICHARDT; WELTON, 2010; RIBAS; GÜELL, 2014; SAMBIAGIO et al., 2014).

Assim o desenvolvimento de estratégias como a utilização de ligantes que aumentem a atividade ou a seletividade do metal enquanto catalisador e a adição de surfactantes ou outros tipos de substâncias que permitam a solubilização de compostos orgânicos em água se revelam importantes em tempos de esgotamento de recursos naturais e elevadas taxas de poluição ambiental.

1.5 Objetivos do Trabalho

O presente trabalho tem por objetivos a síntese de derivados da aminoguanidina com aplicação potencial para o controle da hipertensão arterial sistêmica e para a prevenção e controle das doenças isquêmicas do coração, e o desenvolvimento de novas metodologias para a formação de ligação C-N em meio aquoso.

Os objetivos específicos do presente trabalho são:

1. Realizar modificações estruturais em um dos dois pontos modificáveis da estrutura da aminoguanidina para obter compostos ativos contra hipertensão arterial sistêmica;

2. Identificar quais os compostos mais ativos e submetê-los a modificações no segundo ponto modificável da estrutura da aminoguanidina para obter compostos com arcabouço molecular rígido e que serão avaliados em projeto já em andamento, quanto sua atividade protetora contra isquemia miocárdica, mas que retenham a atividade anti-hipertensiva;
3. Desenvolver nova metodologia de formação de ligação C-N em meio aquoso entre aminas primárias e haletos de arila;
4. Desenvolver nova metodologia de formação de ligação C-N em meio aquoso entre amidas e haletos de arila.

CAPÍTULO 1

SÍNTESE DE ANÁLOGOS ESTRUTURAIS DE
AMINO GuanidinoIDRAZONAS PLANEJADOS COMO
PROTÓTIPOS DE FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS E
PROTETORES CONTRA INFARTO DO MIOCÁRDIO

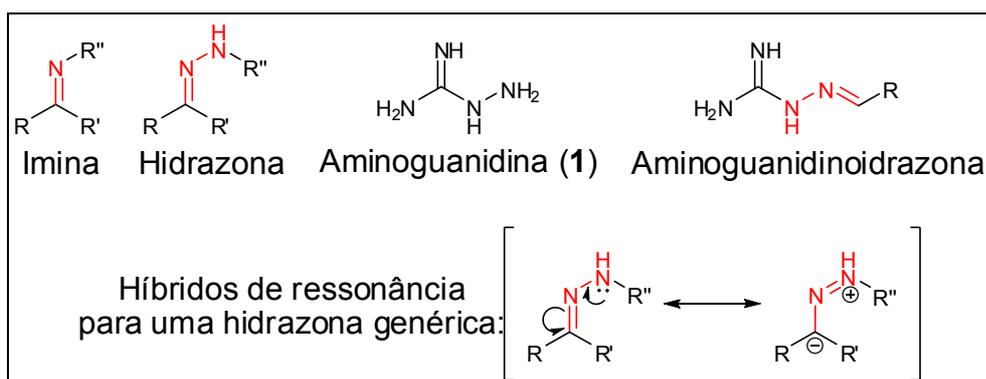
1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Aspectos Químicos e Medicinais das Hidrazonas, Guanidinas e AGHs

1.1.1 Aspectos químicos

Hidrazonas pertencem à classe de substâncias químicas chamadas iminas, caracterizadas pela ligação de outro nitrogênio ao átomo de nitrogênio imínico, o que confere uma estabilidade maior a este tipo de imina porque o substituinte eletronegativo pode participar da deslocalização da ligação dupla do grupo imina (figura 2). Assim, a deslocalização reduz a pequena carga positiva no átomo de carbono da ligação dupla da imina e aumenta a energia do seu orbital dsocupado de mais baixa energia (*Lowest Unoccupied Molecular Orbital*, LUMO), o tornando menos suscetível a um ataque nucleofílico (CLAYDEN et al., 2009). Uma aminoguanidinoimidrazona pode ser então quimicamente definida pelo composto formado pela condensação da aminoguanidina (1) a outra molécula, de modo que as duas fiquem unidas por meio de um motivo estrutural chamado hidrazona (figura 2).

Figura 2 – Iminas, hidrazonas, aminoguanidina e ressonância.

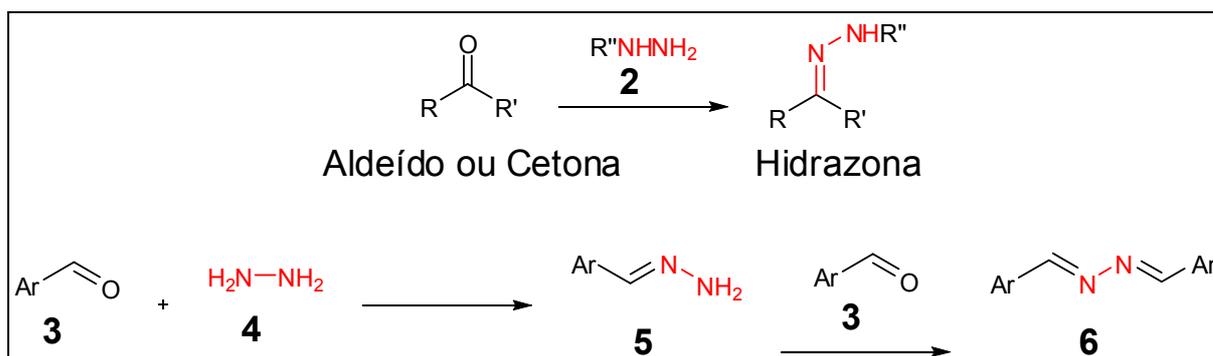


Fonte: Modificado de CLAYDEN et al., 2009.

O modo comum e clássico de se obter uma hidrazona é através da condensação de uma hidrazina (2) com um aldeído ou cetona (3, figura 3). Sabe-se que a hidrazina não-substituída (4) é capaz de realizar a reação de condensação somente com aril cetonas, pois com outros grupos, nenhum produto útil poderá ser isolado ou o grupo NH₂ que não reagiu poderá condensar com um segundo

equivalente do composto carbonílico, formando um composto chamado azina (**6**, figura 3), especialmente importante na reação com aldeídos aromáticos (SMITH; MARCH, 2007). Porém esta azina pode ser convertida em hidrazona pelo tratamento, por exemplo, com excesso de hidrazina e hidróxido de sódio (DAY; WHITING, 1970).

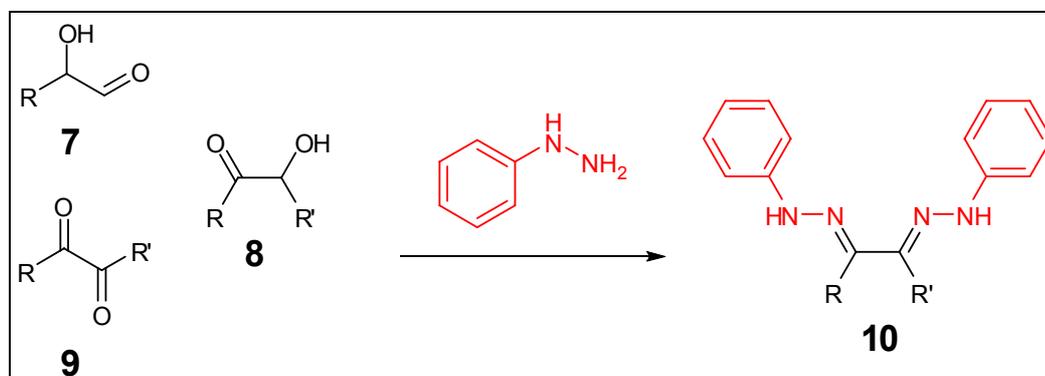
Figura 3 – Condensação entre hidrazinas e aldeídos ou cetonas e formação de uma azina.



Fonte: Modificado de SMITH; MARCH, 2007.

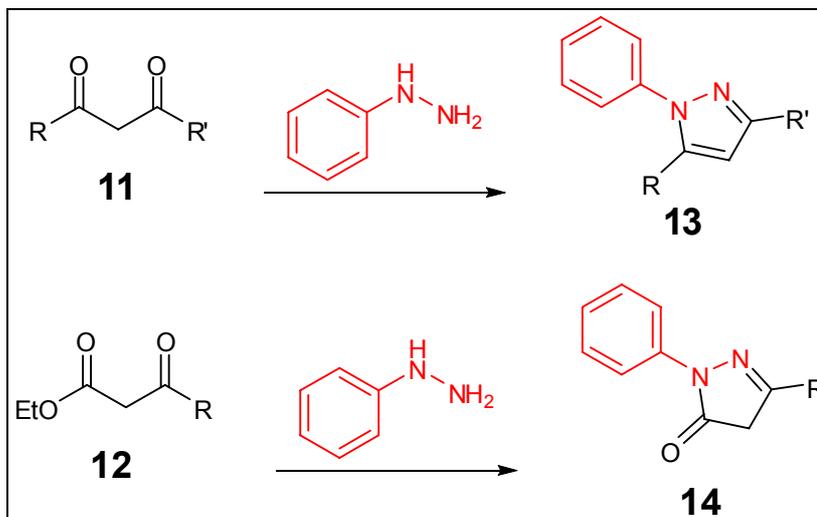
Os α -hidroxialdeídos (**7**), α -hidroxicetonas (**8**) e compostos α -dicarbonílicos (**9**) reagem com hidrazinas para formar os compostos chamados osazonas (**10**), nos quais dois átomos de carbono adjacentes formam ligações duplas com nitrogênios e são importantes em química de carboidratos (figura 4). Por outro lado, as β -dicetonas (**11**) e os β -cetoésteres (**12**) reagem com hidrazinas formando pirazóis (**13**) e pirazolonas (**14**), respectivamente (figura 5) (SMITH; MARCH, 2007).

Figura 4 – α -hidroxialdeídos, α -hidroxicetonas e compostos α -dicarbonílicos e a formação de osazonas.



Fonte: Modificado de SMITH; MARCH, 2007.

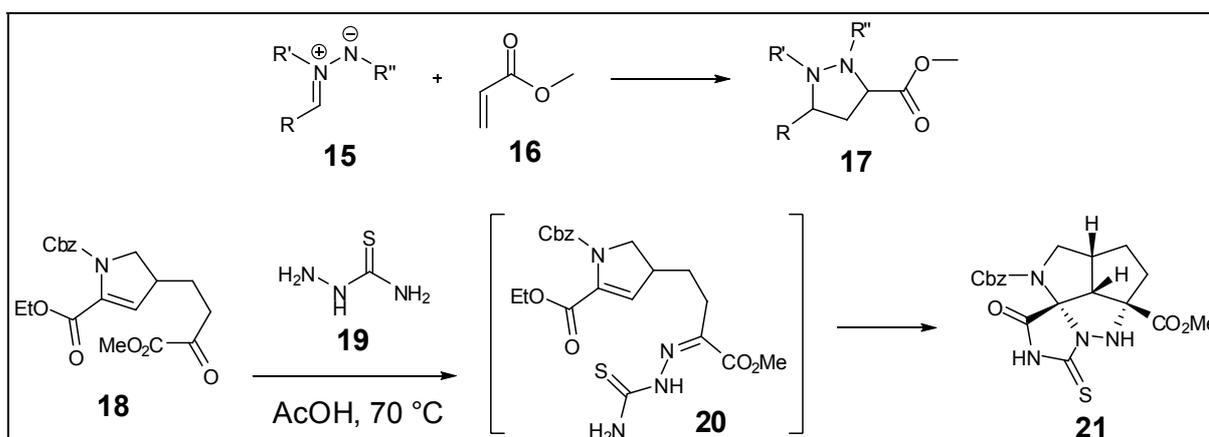
Figura 5 – β -dicetonas e β -cetoésteres e a formação de pirazóis e pirazolonas.



Fonte: Modificado de SMITH; MARCH, 2007.

Pirazolidinas (**17**) são outra classe de compostos heterocíclicos de nitrogênio que podem ser sintetizados a partir de hidrazonas via adição [3+2]-dipolar de azometinoimas (**15**, geradas a partir de hidrazonas substituídas) a alcenos (**16**) (figura 5) (SMITH, 2010). Um exemplo interessante desta reação utiliza a tiossemicarbazida (**19**) em reação com o composto **18** para formar a hidrazona **20**, a qual é transformada *in situ* em uma azometinoimina e sofre cicloadição 1,3-dipolar para formação do composto **21** (figura 6) (BÉLANGER et al., 2002).

Figura 6 – Formação de pirazolidinas e síntese de 21.

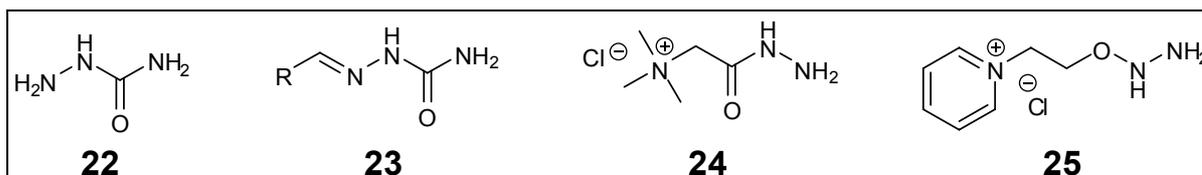


Fonte: Modificado de SMITH, 2010.

Outros derivados de hidrazina utilizados com frequência para o preparo da hidrazona correspondente são as semicarbazidas (**22**), nas quais a hidrazona é chamada semicarbazona (**23**) (figura 7) (CLAYDEN et al., 2009). Um exemplo são os

chamados reagentes de Girard T (**24**) e P (**25**), utilizados para a purificação de compostos carbonílicos e representam casos onde a hidrazona é solúvel em água por conta de seu grupo iônico (figura 7) (SMITH; MARCH, 2007; STACCHISSINI; DO AMARAL, 1991).

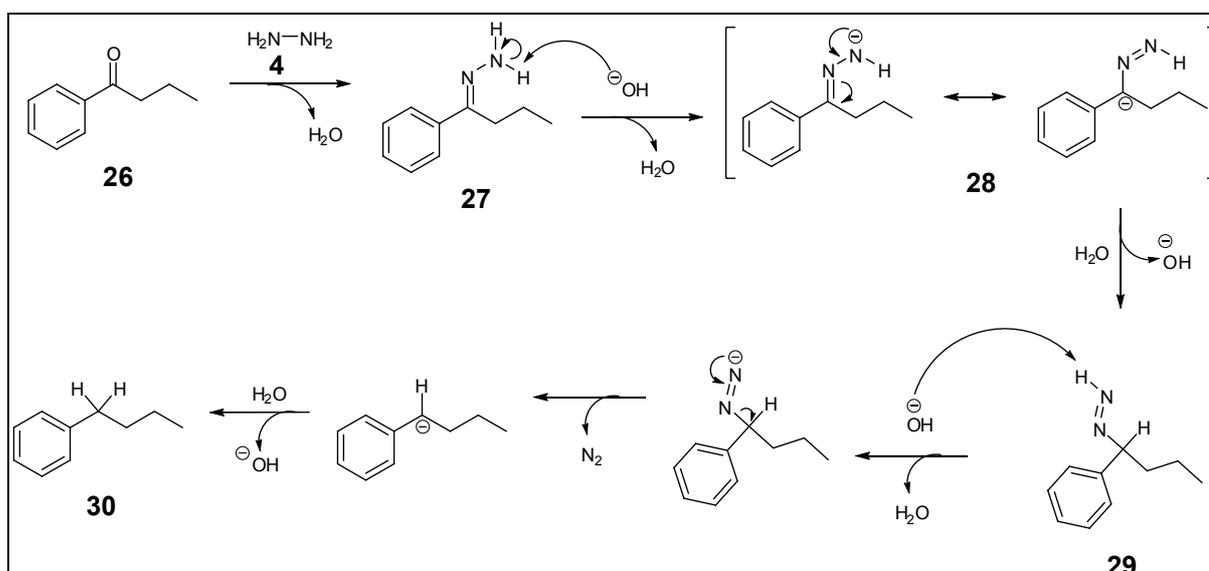
Figura 7 – Semicarbazidas, semicarbazonas e reagentes de Girard.



Fonte: Modificado de CLAYDEN et al., 2009; SMITH, MARCH, 2007.

Hidrazonas estão envolvidas também em métodos de redução de grupos funcionais. Na chamada redução de Wolff-Kishner (FURROW; MYERS, 2004; SMITH, 2010), há a reação de uma carbonila (**26**) com hidrazina (**4**) formando a hidrazona (**27**) em meio alcalino. Um ânion de hidrazona (**28**) pode ser formado neste meio, o qual removerá um próton do solvente ácido, formando o composto **29** e na sequência levará à redução do composto inicial, formando **30** (figura 8).

Figura 8 – Mecanismo da reação de redução de Wolff-Kishner.

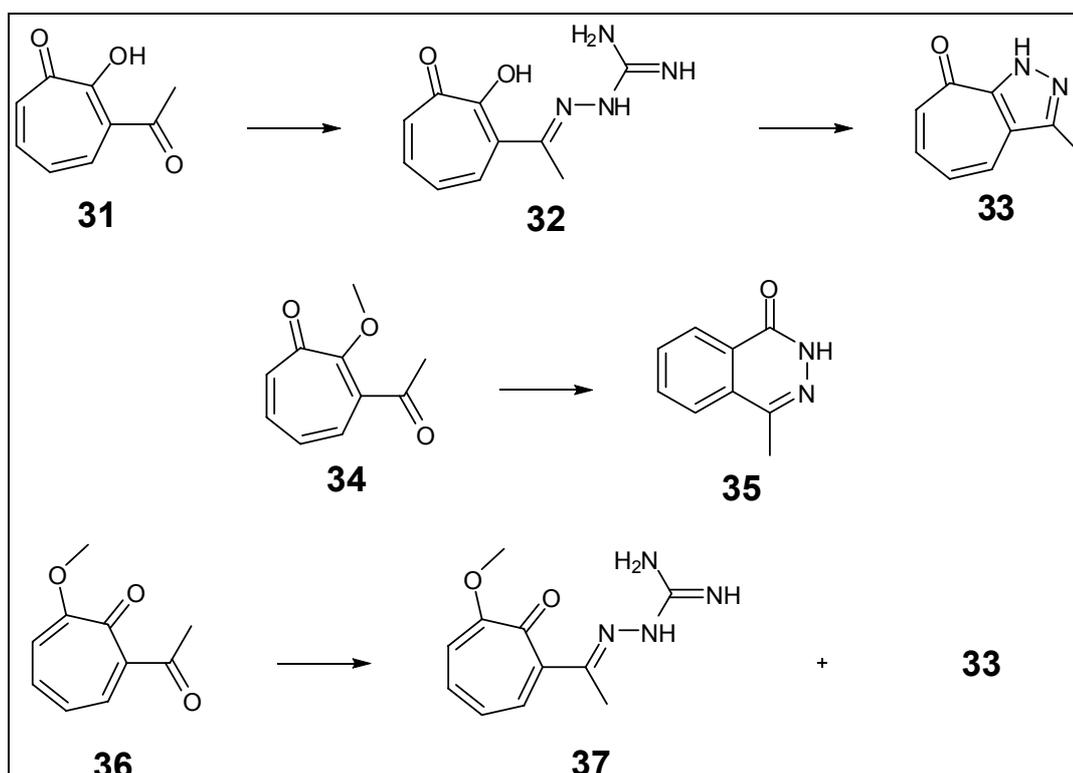


Fonte: Autor desta tese (2016).

Ftalazinonas (por exemplo, **35**) e cicloeptapirazonas (por exemplo, **33**) também já foram obtidas a partir de hidrazonas. A reação entre derivados da tropolona (**31**, **34** e **36**) e a aminoguanidina pode levar a diferentes sistemas

heterocíclicos, a depender do padrão de substituição da tropolona (figura 9) (JIN; IMAFUKU, 1982). Segundo os autores, o refluxo de uma solução metanólica de **31** e aminoguanidina leva a formação de **32**, o qual pode ser transformado na cicloeptapirazolona **33** por aquecimento em ácido acético (figura 9). Por outro lado, o derivado metilado **34** em reação com aminoguanidina nas mesmas condições leva a um produto de rearranjo, a ftalazinona **35**. Finalmente, a reação do composto **36** com a aminoguanidina levou a formação de uma mistura de três produtos, onde o produto principal era a hidrazona **37**, um dos minoritários era o **33** (**37** pôde ser convertido neste último por aquecimento em ácido acético) e o outro minoritário não pôde ter sua estrutura confirmada (figura 9).

Figura 9 – Reações entre derivados da tropolona e aminoguanidina.

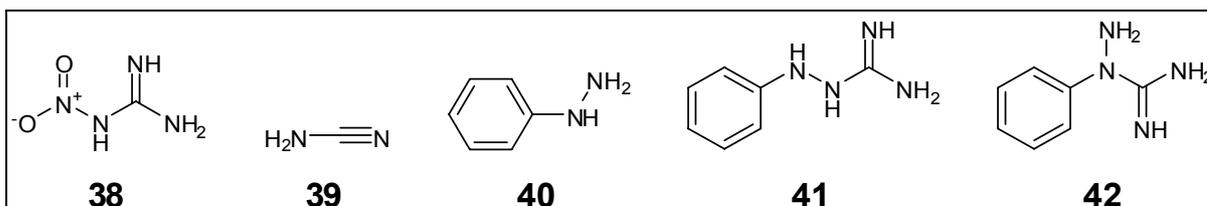


Fonte: Modificado de JIN; IMAFUKU, 1982.

A aminoguanidina (**1**, figura 2, página 28) foi sintetizada pela primeira vez em 1892 por Thiele, a partir da redução da nitroguanidina (**38**) com pó de zinco em uma solução de ácido acético, surgindo anos mais tarde outros métodos, como a reação entre cianamida (**39**) e hidrazina (**4**, figura 3, página 29). A partir daí começaram as tentativas de se obter aminoguanidinas monossubstituídas, como a reação entre fenilhidrazina (**40**) e cianamida (**39**) em solução alcoólica, a qual levou à

formação da mistura entre os compostos à época descritos como anilino guanidina (41) e amidofenilguanidina (42) (figura 10) (GODFREY; KURZER, 1960; LIEBER; SMITH, 1939).

Figura 10 – Compostos envolvidos no início das pesquisas com a aminoguanidina.



Fonte: Modificado de LIEBER; SMITH, 1939.

Em geral, os métodos descritos para obtenção de aril-hidrazonas envolvem a utilização de metanol ou etanol como solvente, sob refluxo (LEITE et al., 2008). Tem sido descrito que a catálise ácida em etanol ou ácido *para*-toluenossulfônico em tolueno anidro é necessária se os compostos carbonílicos carregam grupos fortemente retiradores de elétrons (JEŠELNIK et al., 2001; JEŠELNIK et al., 2002) e em alguns casos é descrita uma mistura de isômeros *Z* e *E* principalmente para procedimentos possíveis somente em temperaturas altas ou com tempos de reação prolongados (BARRETO BASTOS; ALCÂNTARA; BERALDO, 2005; SILES et al., 2006).

Nos anos 50 a forma mais comum de se obter as aminoguanidinoimidrazonas era através do aquecimento em banho de água do bicarbonato de aminoguanidina com o aldeído desejado em etanol na presença de ácido clorídrico concentrado (NISHIMURA, 1954), tendo esse método evoluído ao longo dos anos, passando a condensação a ser realizada em refluxo de etanol com algumas gotas de ácido acético (ROSS; JAMIESON, 1975) ou ácido clorídrico (ULRICH; CERAMI, 1984), ou ainda em refluxo utilizando mistura dioxano/água como solvente (QUADRI et al., 1996). Mais recentemente tem sido proposta a realização desta reação utilizando irradiação por micro-ondas, reduzindo o tempo de reação para cerca de cinco minutos (MARTINS et al., 2004) ou por ultrassom, levando a um tempo de reação de menos de duas horas (DU; LI, 2012; LEITE et al., 2008; LI et al., 2012b).

1.1.2 Aspectos medicinais

As guanidinoimidrazonas são uma classe de substâncias importantes no desenho de fármacos (GREENBAUM et al., 2004; H. BERALDO; D. GAMBINO, 2004), como possíveis ligantes para complexos metálicos (COSTA et al., 2005; REBOLLEDO et al., 2005), em catálise orgânica (LEMAY; AUMAND; OGILVIE, 2007; LEMAY; OGILVIE, 2005, 2006) e no preparo de anéis heterocíclicos (BONDOCK; KHALIFA; FADDA, 2007; LEITE et al., 2006; SALGIN-GÖKŞEN et al., 2007), que tem exibido uma grande variedade de atividades farmacológicas, tais como anti-arrítmica, antibacteriana, antidepressiva (MUTSCHLER; SPRINGER; WASSERMANN, 1970), anti-hipertensiva, antiinflamatória (LU et al., 2007; WEI et al., 2007), antimalárica, antineoplásica, antiviral (FERRARI; LODDO; GESSA, 2006), cardiotônica, inibidora de agregação plaquetária, da produção de proteína amiloide β em modelo de doença de Alzheimer (BACHER et al., 2008) e de receptor da serotonina (MESQUIDA et al., 2009) e tripanossomicida. Destacaremos nas seções a seguir as principais atividades descritas para os derivados aminoguanidinoimidrazônicos.

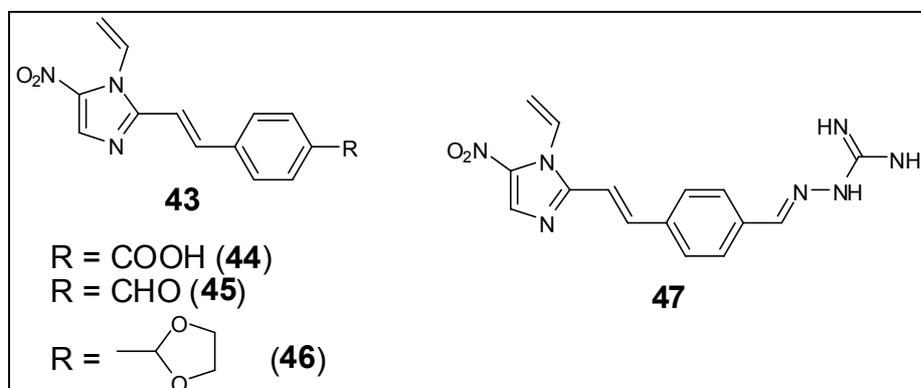
As AGH tem sido estudadas por nosso grupo para utilização potencial em diferentes condições patológicas, tendo nos possibilitado o registro recente de três patentes, uma primeira com derivados capazes de potenciar uma ação antibiótica por modulação de bombas de efluxo (SILVA-JÚNIOR et al., 2014), outra descrevendo uma formulação farmacêutica contendo derivados de aminoguanidina com atividade antisséptica (BERNARDO et al., 2015) e ainda uma última com uma formulação farmacêutica contendo derivados de aminoguanidina com atividade antidiabética e/ou inibidora dos AGEs (SARMENTO et al., 2016), além de um artigo descrevendo a atividade anti-proliferativa de derivados guanidinoimidrazônicos (FRANÇA et al., 2016).

1.1.2.1 Atividade antiparasitária

Dentre as atividades biológicas dos derivados aminoguanidinoimidrazonas, podemos citar a atividade antiparasitária. Em 1975 foi proposta uma série de modificações estruturais no núcleo nitroimidazólico **43** (figura 11), com o intuito de se melhorar sua atividade tripanossomicida (ROSS; JAMIESON, 1975). Estudo anterior havia mostrado que o composto **46** era igualmente ativo ao composto **44** (o mais ativo da série), quando administrado por via intraperitoneal a ratos infectados, mas

consideravelmente menos ativo quando administrado por via oral e que o composto **45** era rapidamente metabolizado no rato a **44** e então excretado na forma de glicuronídeo. Tendo em vista a facilidade de reação na porção aldeído da molécula, os pesquisadores propuseram uma série de modificações, incluindo a síntese de tioacetais, hidrazonas e acilidrazonas quaternárias. Como resultado, foi observado que as atividades contra *Trypanosoma rhodesiense* e *T. cruzi* foi melhorada em relação ao composto **44**, especialmente quando o núcleo **43** foi modificado com aminoguanidina, gerando o composto **47** (figura 11) (ROSS; JAMIESON, 1975).

Figura 11 – Nitroimidazóis tripanossomicidas.

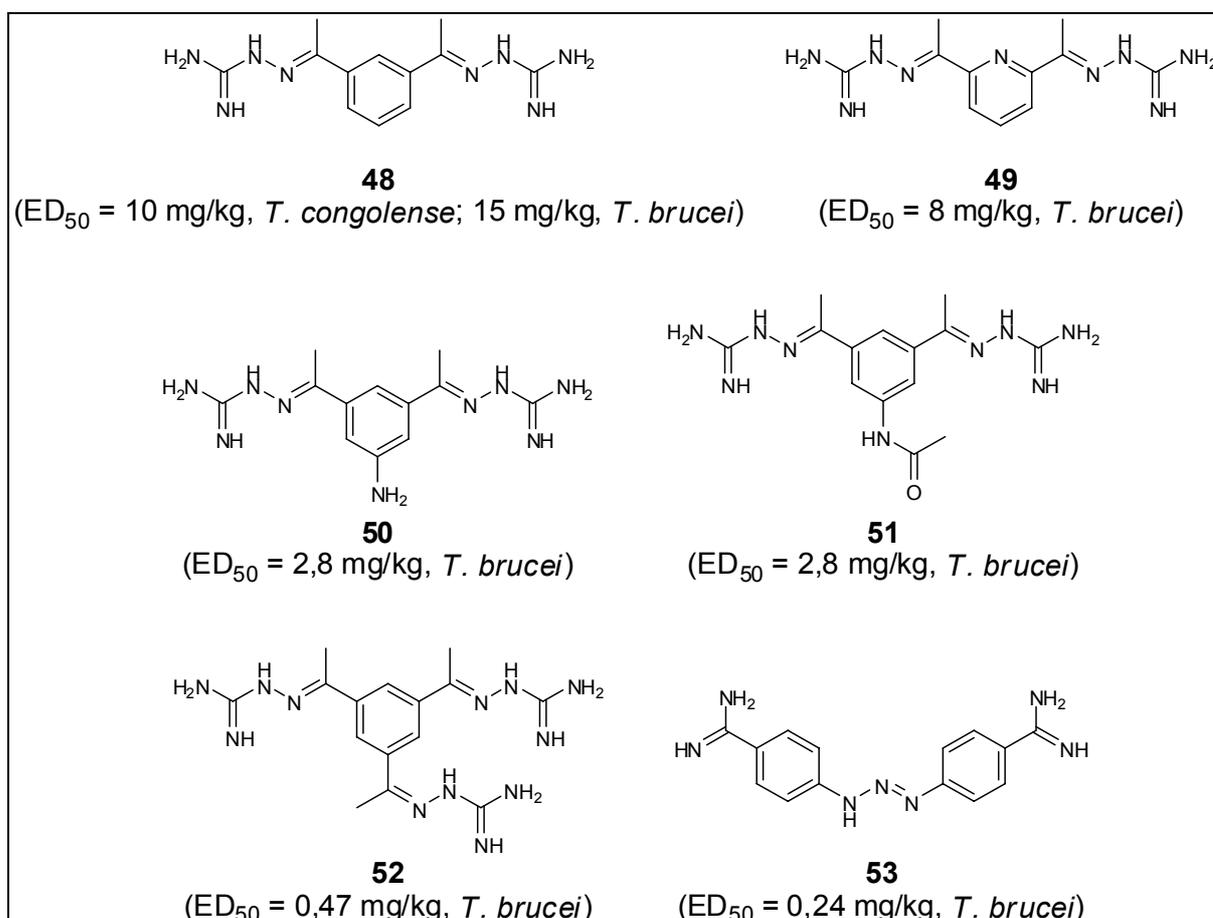


Fonte: Modificado de ROSS; JAMIESON, 1975.

Alguns anos mais tarde, foi mostrado que o composto metilglioxal bis(guanilidrazona) (**107**, figura 17, página 42) era capaz de inibir completamente *in vitro* o parasita *T. brucei* (CHANG et al., 1978), sendo mostrado mais na frente que este composto é capaz de inibir de forma reversível a S-adenosil-L-metionina descarboxilase do parasita, podendo esta inibição estar relacionada ao mecanismo de ação da substância (BITONTI; DUMONT; MCCANN, 1986). Encorajados pelo resultado do grupo de Chang, um grupo da *Rockefeller University* propôs alguns anos mais tarde a avaliação da atividade tripanossomicida de bisguanilidrazonas aromáticas e compostos relacionados contra *T. brucei* e *T. congolense* em ratos, descrevendo o composto **48** como apresentando uma ED_{50} de 10 mg/kg em ratos infectados com *T. congolense* e 15 mg/kg naqueles infectados com *T. brucei* e o composto **49** como sendo ativo contra *T. brucei* ($\text{ED}_{50} = 8$ mg/kg) mas não contra *T. congolense* (figura 12) (ULRICH; GRADY; CERAMI, 1982). Baseados nestes compostos, o grupo continuou na busca de compostos ativos sintetizando uma série de 1,3-arileno-dicetona-bis-guanilidrazonas e as testou em ratos infectados por *T.*

brucei, sendo observada uma grande faixa de valores de ED₅₀ para os derivados de **48**, onde os análogos **50** e **51** exibiram o dobro da atividade de **48** e o composto **52** mostrou-se nove vezes mais ativo que **48** e com a metade da atividade do composto utilizado como controle (diminazeno, **53**) e concluindo que a substituição na posição *orto* da cadeia lateral da guanilidrazona foi invariavelmente deletéria para a atividade (figura 12) (ULRICH; CERAMI, 1984).

Figura 12 – Bisguanilidrazonas aromáticas tripanosomicidas.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

No início dos anos 1990 foi publicado um trabalho avaliando a atividade tripanosomicida de uma série de sais quaternários de 2-fenilimidazo[1,2-*a*]piridínio *in vivo* contra o parasito *T. rhodesiense*, sendo as guanilidrazonas não-substituídas e as *N*-substituídas (**54-69**, figura 13) os compostos mais ativos, quando administrados tanto por via oral quanto por via subcutânea (SUNDBERG et al., 1990). Em meados dos anos 1990 foi proposta uma série de guanilidrazonas aromáticas para avaliação das relações estrutura-atividade biológica em relação à

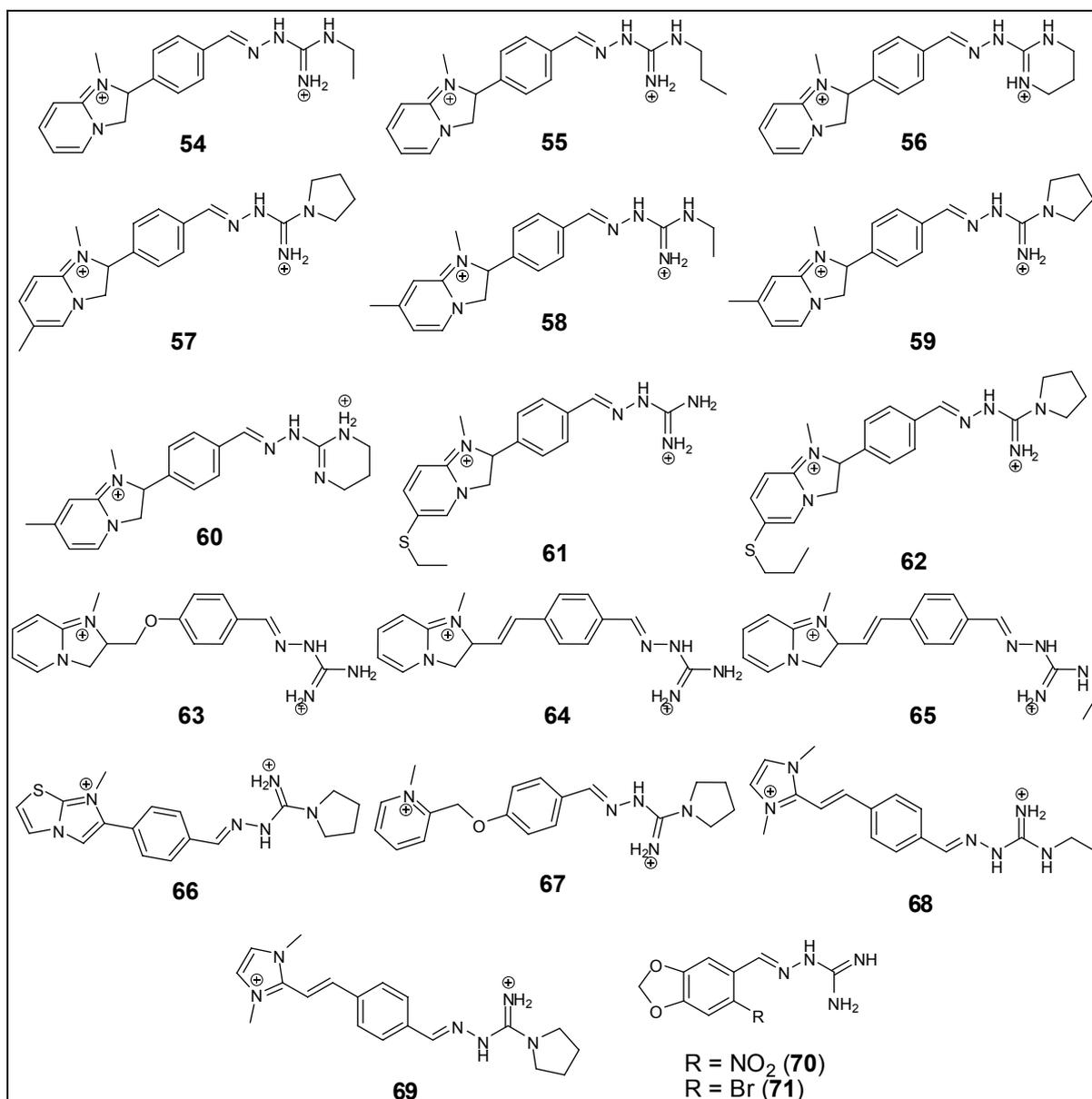
propriedade anti-*T. cruzi* (MESSEDER et al., 1995). A atividade foi avaliada *in vitro* e descrita em termos de ID₅₀ (concentração necessária para matar 50% dos parasitas) tomando por referência a atividade do cristal de violeta (ID₅₀ = 536 µM). A grande maioria dos compostos testados foi mais ativa que o cristal de violeta, sendo os mais ativos os compostos **70** (ID₅₀ = 17,1 µM) e **71** (ID₅₀ = 23,7 µM) (figura 13).

Ainda dentro da proposta de obtenção de compostos tripanossomicidas, foi sintetizada uma série de aminoadamantanos estruturalmente relacionados aos amantadina (**72**) e rimantadina (**73**, figura 14), capazes de inibir *in vitro* o parasita *T. brucei* (PAPANASTASIOU et al., 2008). Foi verificado que os derivados aminoguanidínicos **74**, **75** e **76** (figura 14) e a tiossemicarbazona (considerada como bioisómero da aminoguanidina) **77** (figura 14) estavam entre os compostos mais ativos (PAPANASTASIOU et al., 2008). No ano seguinte, o grupo prosseguiu com os trabalhos, descrevendo novas guanilidrazonas ativas *in vitro* contra *T. brucei*, dentre as quais destacou-se **78** (figura 14) e permitiu a confirmação da importância da lipofilicidade da cadeia lateral para uma boa atividade nesta classe de compostos (PAPANASTASIOU et al., 2009).

A atividade antimalárica também tem sido relatada para derivados aminoguanidínicos. Em avaliação de uma série de 30 compostos derivados de benzofenona, os compostos **79** a **88** (figura 15) foram descritos como os mais ativos da série em testes com ratos infectados com *Plasmodium berghei*. Foi observado que a toxicidade dos compostos estava associada a uma monossustituição com flúor, cloro ou trifluorometila ou substituição nos dois anéis com cloro ou flúor, sendo a toxicidade decrescente na ordem CF₃ > I > F > Br. Uma baixa toxicidade foi observada quando bromo e/ou trifluorometila estavam presentes em ambos os anéis. Os únicos derivados monossustituídos com atividade antimalárica foram os 4-Br (**79**) e 4-I (**82**) e os derivados 4,4'-ditrifluorometila (**87**) e 4-bromo-4'-trifluorometila (**84**) são bastante ativos e com baixa toxicidade (DO AMARAL; BLANZ; FRENCH, 1969). Posteriormente o mesmo grupo estendeu a variedade de derivados, descrevendo a presença de um grupo CF₃ nas posições 3 ou 4 ou um grupo OCF₃ na posição 4 de um dos anéis e um halogênio ou grupamento CF₃ em posições 3 ou 4 no segundo anel, chegando ao composto **88** (figura 15), o qual levou a 100% de cura nos ratos (FRENCH et al., 1971). Anos mais tarde foi demonstrado que o composto **89** (figura 15) é ativo contra a malária tanto pela

inibição de liberação de citocinas pró-inflamatórias pelo hospedeiro quanto por inibição de enzimas no parasita (SPECHT et al., 2008).

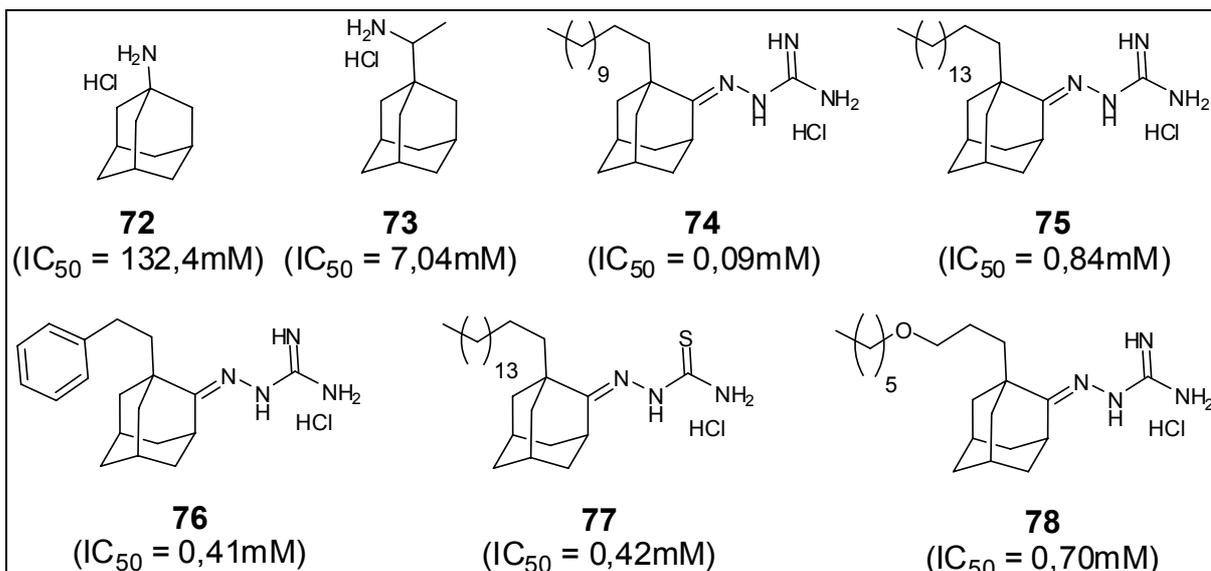
Figura 13 – Aminoguanidinoimidrazonas ativas frente *T. cruzi* e *T. rhodensiense*.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Derivados de 2-fenilimidazo[1,2-*a*]-piridina também foram avaliados como antiparasitários frente as macrofilárias *Acanthocheilonema viteae* e *Brugia pahangi*, sendo identificados os compostos **90** e **91** (figura 15) como os mais ativos em uma série de guanilidrazonas, hidrazonas e amidinas (SUNDBERG et al., 1998).

Figura 14 – Adamantanos tripanossomicidas.

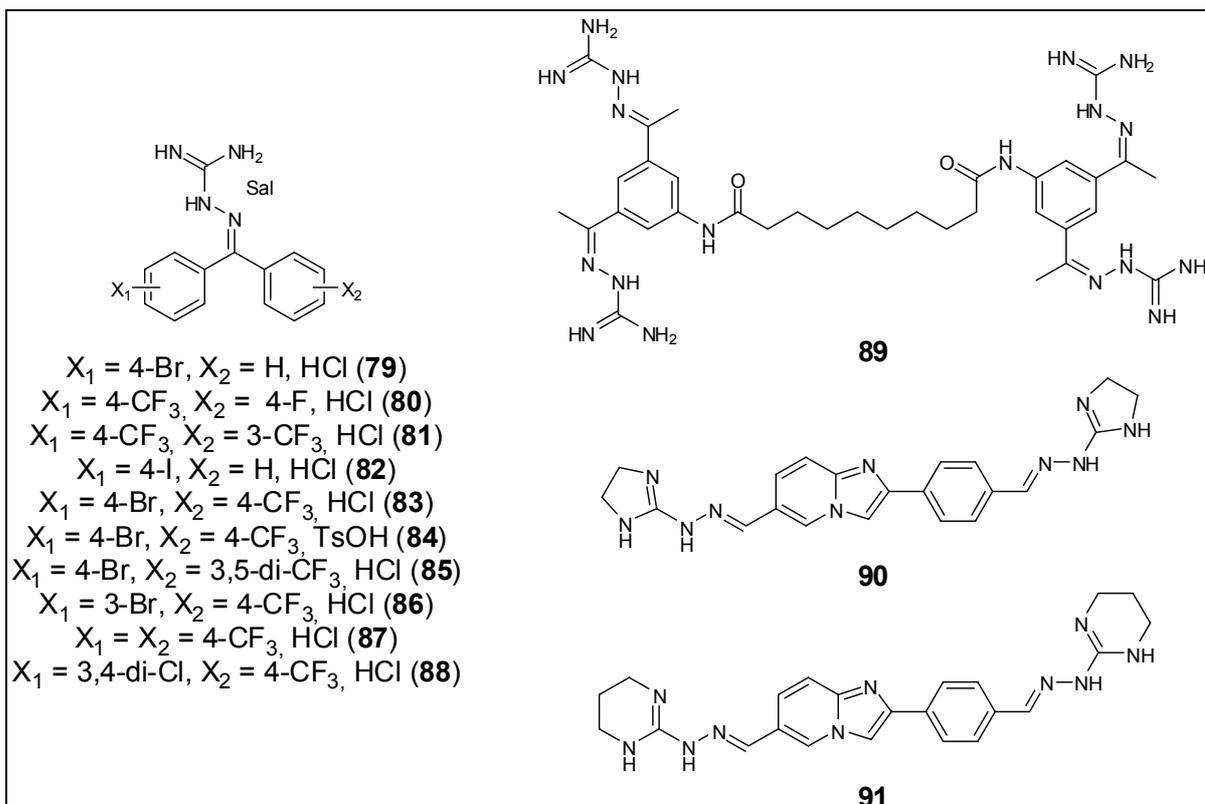


Fonte: Modificado de PAPANASTASIOU et al., 2008.

1.1.2.2 Atividade antimicrobiana

Entre o final dos anos 1950 e início dos anos 1960 e mais tarde na primeira década dos anos 2000 alguns grupos de pesquisa tornaram sua atenção para a atividade antimicrobiana de derivados aminoguanidínicos, sendo descrita, por exemplo, a atividade antibacteriana das bis-guanilidrazonas do 4,4'-difenetanodialdeído (**92**) e do difenil sulfeto 4,4'-dialdeído (**93**, figura 16) frente as espécies *Micrococcus pyogenes*, *Streptococcus hemolyticus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Neurospora sitophila* (CAVALLINI et al., 1961). Alguns anos mais tarde, em investigação com guanilidrazonas e tiossemicarbazonas de carbonilas alifáticas foram identificados os compostos **94**, **95** e **96** (figura 16), como ativos frente *Botrytis allii*, e **97** (figura 16), como ativo frente *Staphilococcus aureus* (CARLSSON; CHARLSON; WATTON, 1974).

Figura 15 – Derivados aminoguanidínicos com atividade antimalárica.



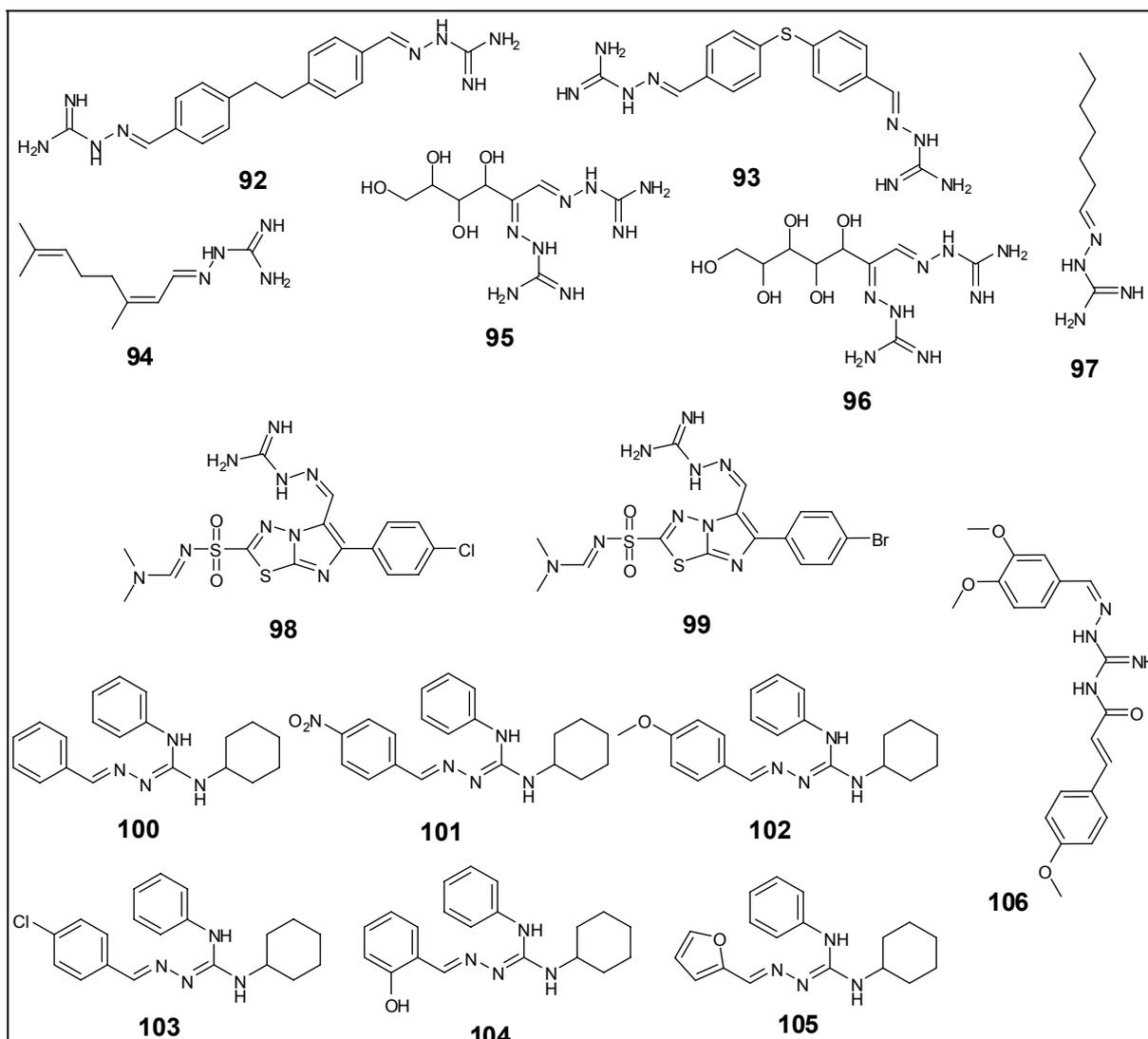
Fonte: Autor desta tese, 2016.

Pesquisando alternativas para o tratamento de pneumonia causada por *Pneumocystis carinii* em pacientes imunodeprimidos por infecção por HIV, uma série de guanilidrazonas sintetizada em trabalhos anteriores foi testada em um modelo murino da infecção, sendo identificado o composto **56** (figura 13) como o mais ativo (WALZER et al., 1994). Alguns anos mais tarde foi demonstrado que os compostos **98** e **99** (figura 16) apresentavam atividade antibacteriana contra *E. coli* e *S. aureus*, comparável àquela do sulfametoxazol e do norfloxacino (GADAD et al., 2000). Mais recentemente uma avaliação da atividade antimicrobiana de guanilidrazonas substituídas frente diversas espécies bacterianas mostrou que as substâncias **100-105** (figura 16) eram seletivas contra espécies Gram-positivas e que a troca de um anel fenila por um furila levava a um aumento global da atividade e que a inserção de uma metila no lugar do hidrogênio imínico abolia completamente a atividade (CUNHA et al., 2009).

Outra bactéria contra a qual se buscam novos compostos ativos é a *Mycobacterium tuberculosis*, o agente causador da tuberculose. Em um esforço de se encontrar novas substâncias ativas foi sintetizada uma série de fenilacrilamidas

desenhadas como híbridos de ácidos *E*-cinâmicos e guanilidrazonas, dentre as quais destacou-se o composto **106** (figura 16), o qual apresentou uma concentração inibitória mínima de 6,5 µM, contra a linhagem H37Rv do bacilo (BAIRWA et al., 2010).

Figura 16 – Guanilidrazonas antibacterianas.



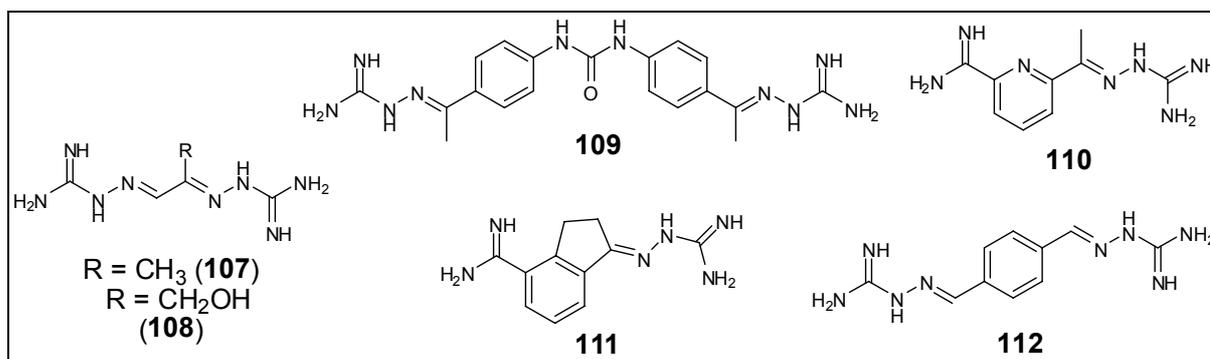
Fonte: Autor desta tese, 2016.

1.1.2.3 Atividade anticâncer

Outra atividade descrita para derivados aminoguanidínicos é a atividade anticâncer. No final dos anos 1950 e início dos anos 1960 foi demonstrada a capacidade dos derivados de metilgloxal **107** e **108** (figura 17) de inibir o adenocarcinoma 755 e leucemia L1210 em ratos, apesar de apresentar um efeito

estimulante do crescimento tumoral em baixas doses (FREEDLANDER; FRENCH, 1958; FREEDLANDER et al., 1958; LEVIN; BRITTIN; FREIREICH, 1963; LI LOO et al., 1963) via inibição da atividade mitocondrial (MIKLES-ROBERTSON et al., 1979; PINE; DIPAOLO, 1966; PORTER et al., 1979). Baseando-se nestes estudos, foi obtida uma nova série de substâncias estruturalmente relacionadas, sendo observado que a troca do grupo metila em **107** por um grupamento alquila ou arila resulta em perda da atividade, bem como a remoção do hidrogênio imínico ou do hidrogênio no nitrogênio terminal ou ainda a substituição deste último por um grupo funcional (BAIOCCHI et al., 1963; PODREBARAC; CHENG, 1966; PODREBARAC et al., 1963).

Figura 17 – Derivados aminoguanidínicos com atividade anticâncer.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Levando em consideração a toxicidade alta dos derivados de metilglioxal, algumas alternativas foram propostas nos anos seguintes, como a modificação do contra-íon para pamoato (PODREBARAC; CHENG, 1968) ou a síntese de substâncias estruturalmente relacionadas, como as substâncias **109** e **110** (figura 17) (MIHICH; MULHERN, 1968; MIHICH, 1967). Com intuito de se aprofundar o conhecimento sobre como esta classe de substâncias interage com o DNA, foi testada uma série de bisguanilidrazonas e compostos relacionados frente uma DNA polimerase isolada de células de leucemia L1210 de camundongo, sendo mostrado que compostos alifáticos não interagem com o DNA, ao passo que os aromáticos apresentavam esta capacidade de interação (DAVE; JANE EHRKE; MIHICH, 1977). Estudos posteriores mostraram que modificações como aumento do espaçamento entre os anéis aromáticos e a substituição da aminoguanidina por tiossemicarbazida ou nitroguanidina diminuiriam a atividade do composto **109** (KORYTNYK et al., 1978) e que bis(guanilidrazonas) interagem com o DNA em regiões ricas em ligações A-T

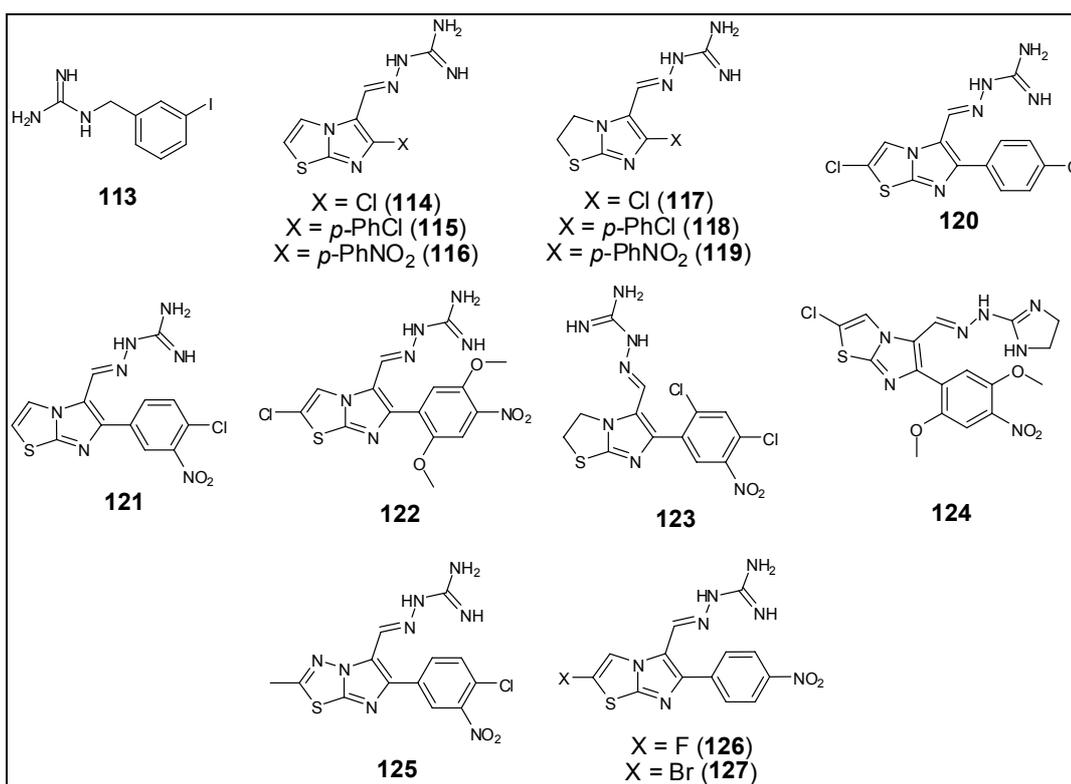
(DENNY; CAIN, 1979) e ainda mais na frente, em estudo com mais de 100 mil compostos, pesquisadores americanos identificaram o composto **109** como um novo quimiotipo inibidor da Chk2 quinase, uma proteína capaz de sensibilizar células deficientes em p53 à apoptose (JOBSON et al., 2007). Ainda na busca de compostos menos tóxicos que o derivado metilglioxal, foram sintetizados os compostos **111** e **112**, mais potentes que o primeiro em células de carcinoma de bexiga humana T24 e seletivos contra a enzima S-adenosilmetionina descarboxilase (SAMDC). Interessantemente, a ciclização de **111** a **112** levou a IC₅₀ frente a enzima SAMDC de 0,01 a 0,005 µM e frente às células cancerígenas de 23,2 a 0,71 µM (STANEK et al., 1993).

Outro composto guanidínico clinicamente importante no tratamento do câncer é o *meta*-iodobenzilguanidina (MIBG, **113**, figura 18), sintetizado a mais de 30 anos (WIELAND et al., 1980), sendo demonstrado que a porção guanidino da molécula é o que é essencial para sua atividade (SMETS; BOUT; WISSE, 1988). O MIBG é ativo em concentrações micromolares em várias linhagens celulares, tais quais neuroblastoma, melanoma e leucemia (SMETS; BOUT; WISSE, 1988).

Baseando-se em estudos anteriores mostrando a atividade citotóxica de derivados guanilidrazônicos um grupo italiano iniciou em 1992 uma série de estudos com guanilidrazonas derivadas de imidazo[2,1-*b*]-tiazóis e tiazolinas. No primeiro trabalho foram identificados quatro compostos ativos (**114**, **115**, **117** e **118**, figura 18), todos carregando átomo de cloro na posição 6 ou no anel fenila da posição 6, parecendo o grupo clorofenila ser melhor em termos de índice terapêutico que o cloro diretamente ligado nesta posição (ANDREANI et al., 1992). Estudo posterior com uma série contendo o mesmo núcleo mostrou que o composto **120** era o mais ativo, sendo o grupo fenila essencial para a atividade das substâncias (ANDREANI et al., 1996). Alguns anos mais tarde o grupo resolveu avaliar a influência da introdução do grupamento nitro a esta série de compostos, identificando os compostos **116**, **119** e **121** como os mais ativos e o composto **121** foi descrito como inibidor da CDK1 (ANDREANI et al., 2000). Alguns anos mais tarde o mesmo grupo descreveu os compostos **122** e **123** como sendo ativos, em especial o último, com um melhor índice de terapêutico e seletivo para células de leucemia (ANDREANI et al., 2004). No ano seguinte, os pesquisadores identificaram o composto **122** como sendo inibidor do complexo III da cadeia respiratória mitocondrial e capaz de induzir a apoptose nas linhagens celulares de câncer de cólon retal HT29 de leucemia HL60

(ANDREANI et al., 2005). Em 2006, outro trabalho de estudo de relações estrutura-atividade (REA) na mesma classe de compostos mostrou o composto **123** como o mais ativo na série frente linhagens de leucemia, melanoma e câncer de cólon, ovariano, renal, prostático e de mama (ANDREANI et al., 2006). Dois anos mais tarde, alguns novos compostos na série (**124** e **125**, principalmente) mostraram-se ativos nas mesmas linhagens celulares, exibindo capacidade de interferência com a função mitocondriana (ANDREANI et al., 2008). Finalmente, o mesmo grupo avaliou uma série de imidazo[2,1-*b*]-tiazóis carregando um grupo aminoguanidina, os quais foram descritos como inibidores seletivos da proteína RSK2 e citotóxicos *in vitro*, mostrando atividade contra a linhagem celular de tumor de mama MCF-7, dentre os quais os mais ativos foram os compostos **126** e **127** (figura 18) (ANDREANI et al., 2011).

Figura 18 – Derivados guanidínicos com atividade anticâncer.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Nosso grupo publicou recentemente um trabalho avaliando a atividade citotóxica de uma série de aminoguanidinoimidazonas contra linhagens celulares de carcinoma de cólon (HCT-8), melanoma (MDA-MB-435) e glioblastoma (SF-295), dentre as quais destacaram-se os compostos **240**, **244**, **248** e **249** (figura 32, página

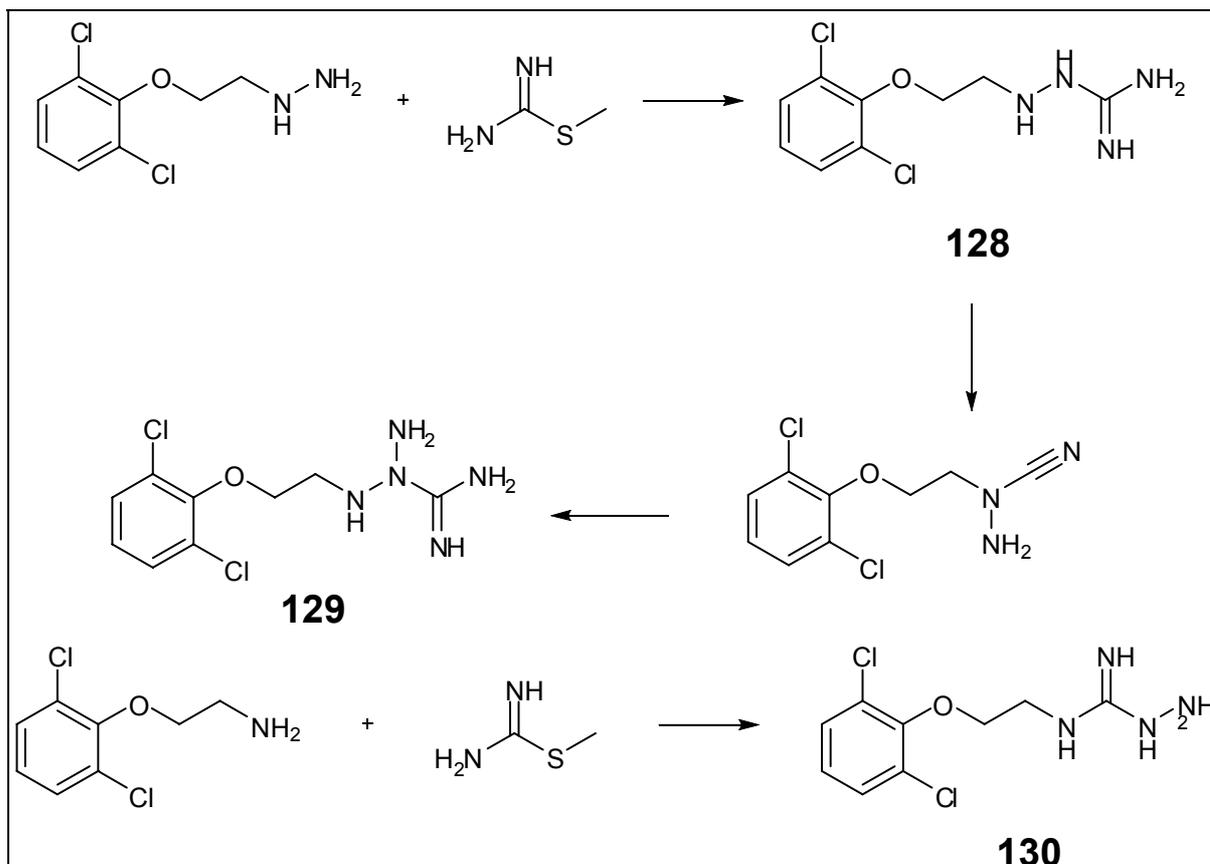
97), em especial **240**, o qual mostrou-se o menos tóxico contra células não tumorais (macrófagos J774) (FRANÇA et al., 2016).

1.1.2.4 Atividade cardiovascular

Em 1920 surgiu um dos primeiros relatos acerca da atividade cardiovascular da aminoguanidina (**1**, figura 2, página 28), onde foi relatado que a mesma era capaz de provocar retardo na taxa de batimentos cardíacos por ação similar à da nicotina sobre os neurônios simpáticos (BURNS; WATSON, 1920). Alguns anos mais tarde, com o intuito de se verificar a influência de modificações estruturais na atividade biológica do guanoclor (**128**, um inibidor de β -oxidase e anti-hipertensivo, figura 19), foi observado que o núcleo guanidínico era importante para esta atividade bloqueadora adrenérgica, já que o composto **129** apresentou baixíssima atividade frente a enzima β -oxidase, enquanto o composto **130** apresentou atividade similar àquela do guanoclor. Tais compostos foram sintetizados a partir de hidrazinas monossustituídas (AUGSTEIN et al., 1965).

Alguns anos mais tarde outro grupo pesquisando dentro desta mesma proposta de inibição de oxidases elaborou uma série de aminoguanidinoimidrazonas com intuito de se estudar as relações estrutura-atividade dessa classe de compostos em relação à inibição da enzima monoaminoxidase (MAO), sendo esta atividade avaliada pela inibição da enzima na presença de tiramina e serotonina e utilizando a iproniazida (**131**) como referência (figura 20). As mudanças estruturais realizadas dentro da série mostraram que a capacidade de inibição da MAO está inversamente relacionada ao tamanho da cadeia lateral e diretamente relacionada com a capacidade de esta cadeia lateral manter um sistema de conjugação de elétrons π com o anel aromático, de tal modo que nos compostos que eram menos ativos foi observado que esta conjugação havia sido quebrada pela inserção de grupos oximetileno ou metileno. Interessante notar ainda que a ausência do anel aromático (aminoguanidina, **1**) ou a saturação do anel aromático (**132**, figura 20) levaram a uma completa perda da atividade (MUTSCHLER; SPRINGER; WASSERMANN, 1970).

Figura 19 – Guanoclor e derivados modificados na porção aminoguanidina.



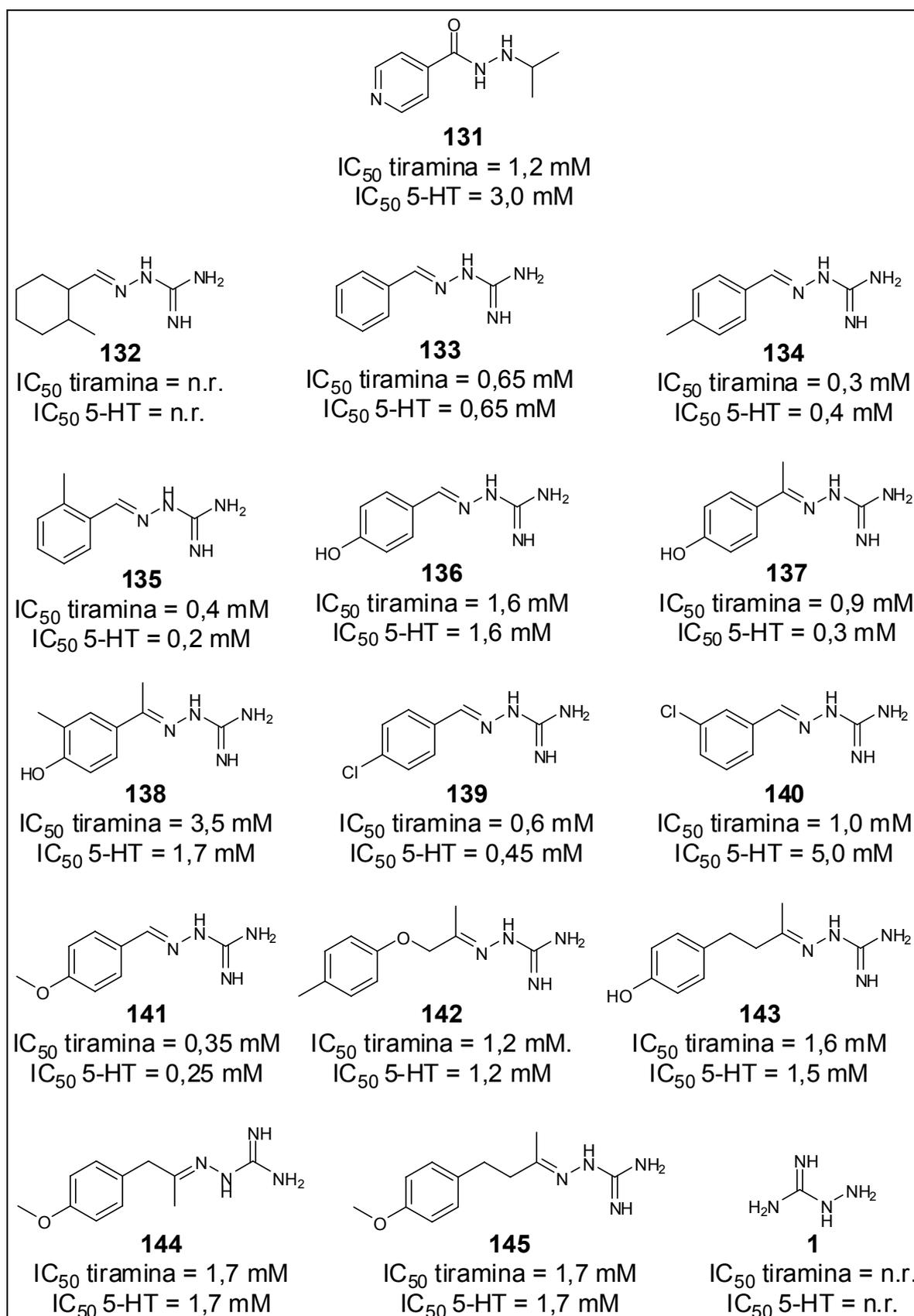
Fonte: Modificado de AUGSTEIN et al., 1965.

Explorando possibilidades adicionais para o emprego das guanilidrazonas, em 1970 foi relatada a síntese e atividade farmacológica do composto batizado como Wy-8678 (mais tarde comercializado como guanabenz, **146**, figura 21), sendo este composto capaz de provocar hipotensão por inibição de tônus simpático, inibição esta que somente dez anos mais tarde foi comprovada ocorrer no sistema nervoso central, sendo estudado ainda por outros grupos em anos seguintes (BAUM et al., 1970; CHAN; LIN, 1988; DIAMANT et al., 1985; LIM; CHONG; CHAN, 1988; MEACHAM et al., 1980). No início da década de 80 foi demonstrado que a ciclização do núcleo guanidina em anéis do tipo triazol e sua fusão com sistemas pirrol, tiofeno, pirano, piridina e piridazina levou a compostos com atividade dilatadora de artérias coronárias, com uma atenção especial para o composto **147** (figura 21), o qual, além da alta atividade dilatadora de artérias coronárias (superior ao padrão da época, tradipil, **148**, figura 21) mostrou-se equipotente à ganetidina (**149**, figura 21) em termos de atividade anti-hipertensiva (SATO et al., 1980). Já na década de 90 foi descrita a avaliação de uma série de guanidinoidrazonas derivadas das 2- e 4-

piridina e 4-quinolina, dentre as quais os compostos **150-156** foram capazes de reduzir a pressão arterial em ratos, sendo o composto **152** o mais ativo (figura 21) (FOYE et al., 1990). Na mesma década foi descrita uma série de compostos com potencial de inibição de agregação plaquetária, uma das alternativas farmacológicas para se evitar a ocorrência do infarto, sendo os compostos mais ativos os compostos **157** e **158** (figura 21) (DESIDERI et al., 1991). Dentro da mesma proposta, um ano mais tarde o mesmo grupo realizou a síntese de derivados imidazolinilidrazonas com o intuito de se obter compostos inibidores seletivos da tromboxano sintase humana, chegando aos compostos **159** e **160** (figura 21), inibidores seletivos da enzima e aos compostos **161** e **162** (figura 21), antagonistas do receptor de tromboxanos (DESIDERI et al., 1992).

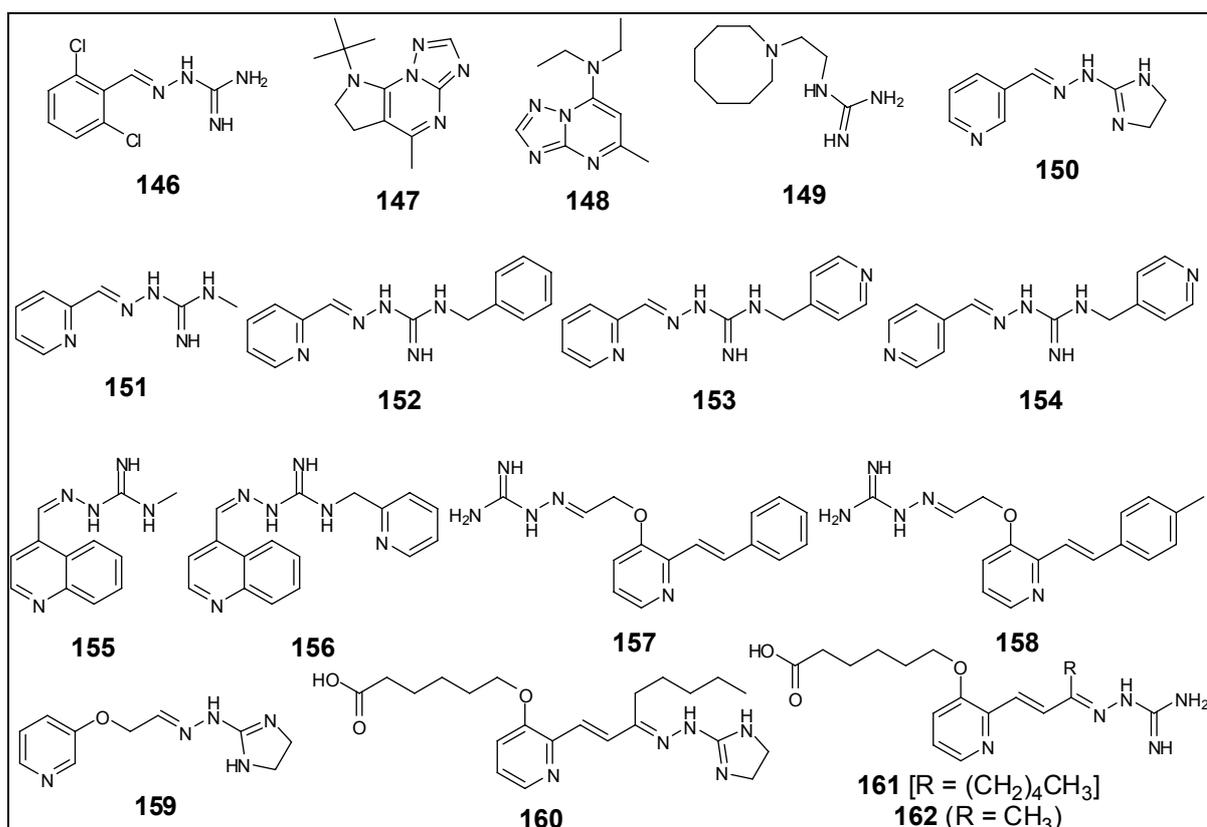
Dentro de uma proposta de descoberta de novos compostos anti-arrítmicos, foi sintetizada uma série de derivados aminoguanidínicos tendo por alvo esta atividade, dos quais o composto **163** (figura 22) mostrou ser o mais ativo. O estudo de relações entre estrutura e atividade demonstrou que a amina ligada ao anel aromático e aquela no final da cadeia ligada ao carbono sp^2 não poderiam estar ligadas a outro substituinte que não o hidrogênio, que o anel fenila pode carregar até dois grupos metila ou cloro nas posições 2' e 6' e que a atividade decresce com o aumento da cadeia alquílica lateral (ÉRCZI et al., 1993). Outra atividade cardiovascular descrita para derivados guanidínicos é a atividade cardiotônica, comprovada no estudo de análogos de anel diidropiridazinona aberto do imazodam (**164**), onde foi demonstrado que as AGHs **165**, **166** e **167** apresentavam atividades comparáveis às 4,5-diidropiridazinonas (representadas pelo imadozam), ao passo que acilidrazonas como **168** e **169** (figura 22) apresentavam atividade reduzida (SIRCAR, 1989) e também quando se modificou compostos similares aos glicosídeos digitálicos com aminoguanidina, onde se conseguiu melhorar o índice terapêutico destas substâncias (**170** e **171**, figura 22) e quando se modificou compostos hidroindênicos também com guanilidrazonas (**172**, figura 22) (CERRI et al., 1997; MELERO et al., 1998).

Figura 20 – Tiramina e aminoguanidinohidrazonas inibidoras da MAO.



Fonte: Modificado de MUTSCHLER; SPRINGER; WASSERMANN, 1970.

Figura 21 – Derivados guanidínicos com atividades cardiovasculares.

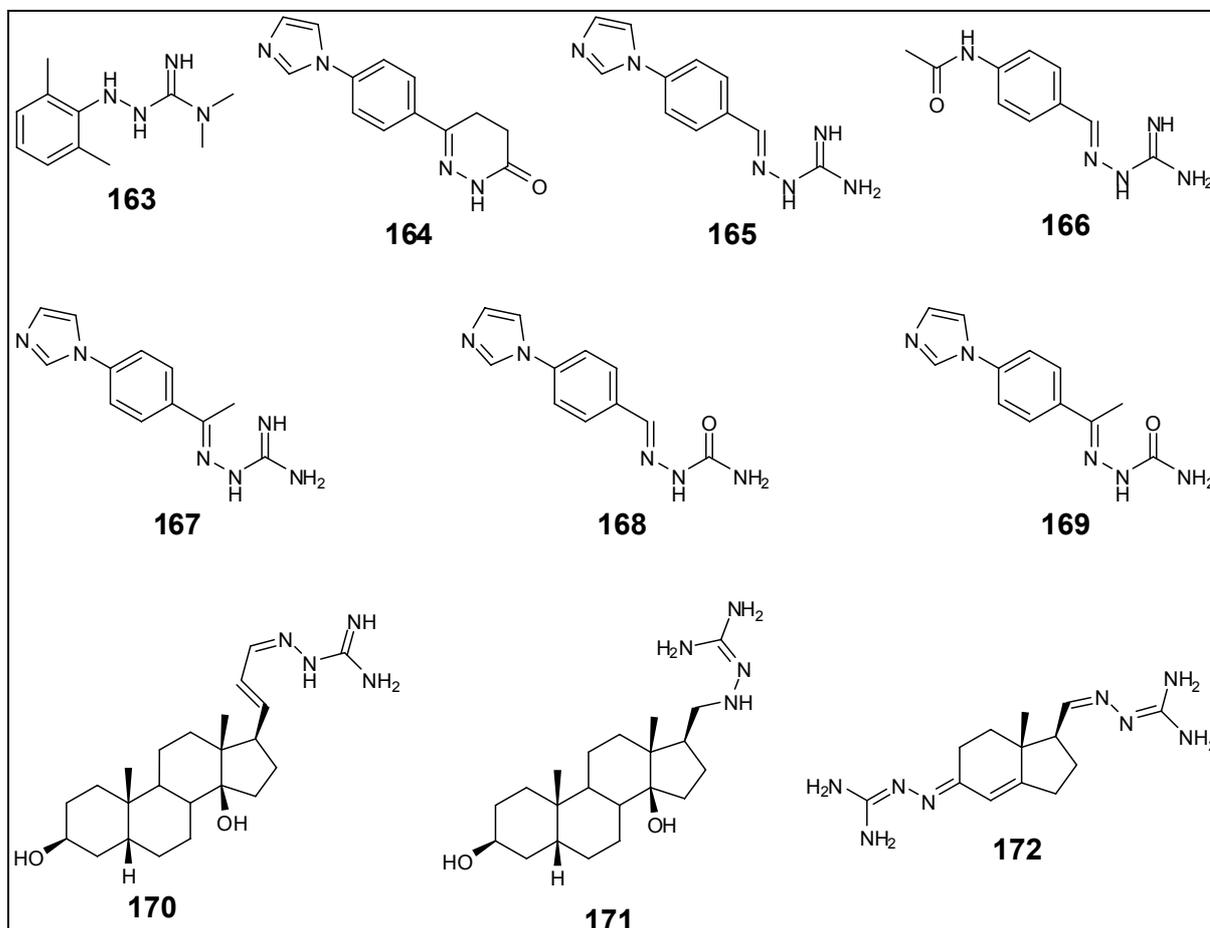


Fonte: Autor desta tese, 2016.

Ainda dentro de uma perspectiva de estudo de interação com o receptor Na⁺/K⁺-ATPase (receptor envolvido na atividade dos glicosídeos digitálicos), uma série de derivados do 17β-(hidrazonometil)-5β-androstano-3β,14β-diol (tabela 1) foi sintetizada carregando variados análogos estruturais de aminoguanidina para avaliação de seu potencial de ligação ao receptor por meio de medida do deslocamento da [³H]ouabaína e posterior análise computacional de relações estrutura-atividade quantitativas (QSAR) (QUADRI et al., 1996). Foi verificado que a ligação ao receptor está associada positivamente ao volume de van der Waals e com a quantidade de carga positiva na porção hidrazonometil, já que os compostos contendo grupamentos carbonila ou tiocarbonila (entradas 2, 11 e 13 na tabela 1) eram muito menos ativos que os derivados hidrazonometila básicos (entradas 5, 6, 7 e 10 na tabela 1) confirmando a hipótese que há uma interação íon-par de elétrons com um resíduo carboxilato na enzima. Outra conclusão foi que maiores volumes na porção hidrazona diminuem a afinidade, como observado pela menor atividade de compostos contendo substituintes volumosos com deslocalização de elétrons π

(entradas 3, 4, 9 e 12 na tabela 1), mostrando que um bolso pequeno é disponível para interação na proteína.

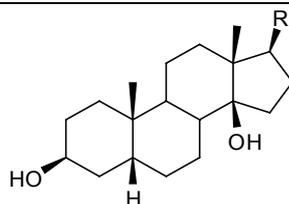
Figura 22 – Derivados aminoguanidínicos anti-arrítmicos e cardiotônicos.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Finalmente, um desenvolvimento importante no âmbito da nossa pesquisa foi a descoberta de derivados guanidínicos inibidores da isoforma 1 do trocador de sódio-hidrogênio (NHE-1) no músculo cardíaco. Durante a isquemia miocárdica, o pH baixo provoca ativação da NHE-1, o que leva a um aumento nos níveis intracelulares de cálcio, modificações nos processos celulares, arritmias cardíacas, danos e morte celular. Portanto, a inibição desta enzima mostra potencial para a prevenção de danos ao músculo cardíaco decorrentes do processo de infarto (HOFFMAN, 2006; HUBER et al., 2012).

Tabela 1 – Afinidade pelo receptor Na⁺/K⁺-ATPase de derivados do 17β-(hidrazonometil)-5β-androstano-3β,14β-diol.



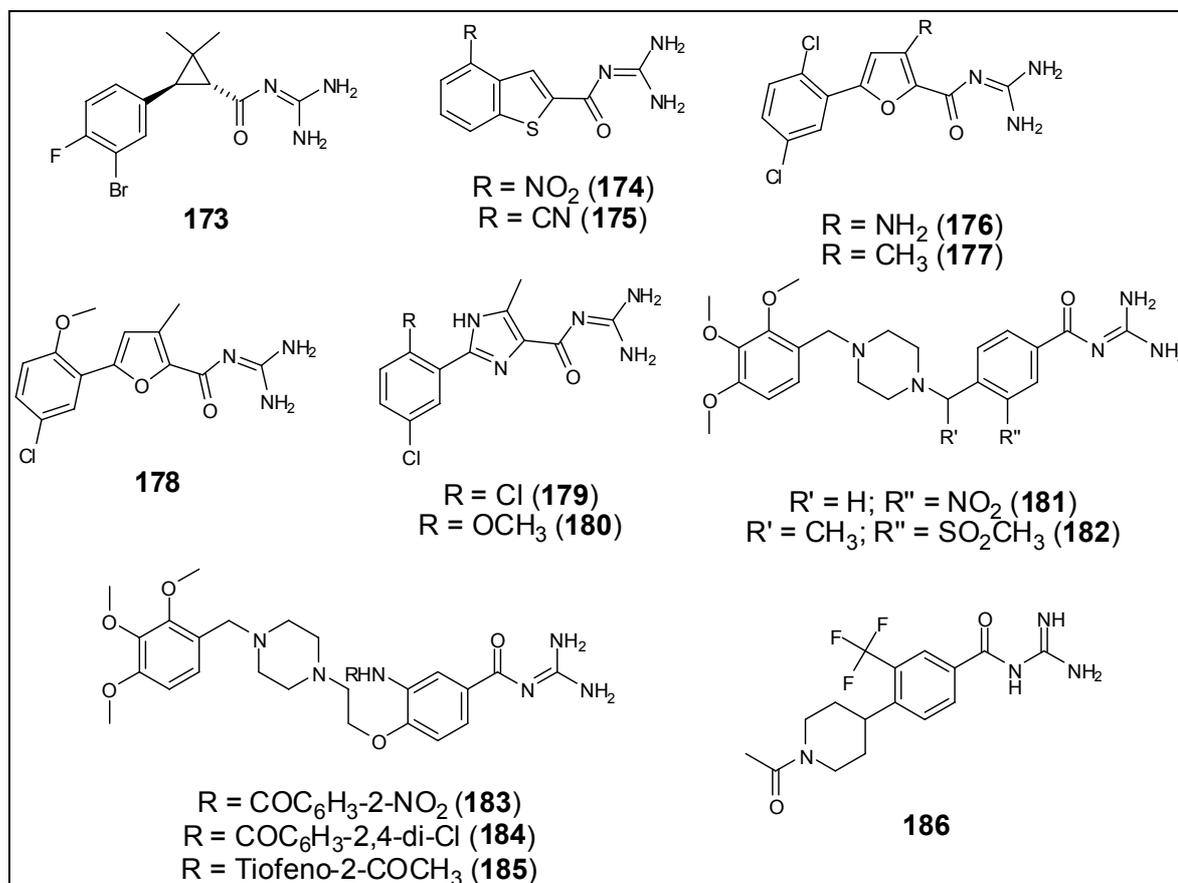
| Entrada | R | -logIC ₅₀ | Entrada | R | -logIC ₅₀ |
|---------|---|----------------------|---------|---|----------------------|
| 1 | | 7,0 | 8 | | 5,7 |
| 2 | | 5,1 | 9 | | 5,2 |
| 3 | | 5,7 | 10 | | 6,7 |
| 4 | | 4,6 | 11 | | 4,7 |
| 5 | | 6,7 | 12 | | 4,5 |
| 6 | | 6,6 | 13 | | 4,7 |
| 7 | | 6,0 | | | |

Fonte: Modificado de QUADRI et al., 1996.

Um dos primeiros trabalhos mostrando o potencial de guanidinas como inibidores da NHE-1 surgiu em 2001, onde foi sintetizada uma série de análogos de guanidina, dentre as quais se destacou o composto **173** (figura 23) (AHMAD et al., 2001). Em 2005, outro estudo, desta vez com derivados benzotiofênicos, mostrou que os mesmos eram capazes de proteger o coração contra os danos do infarto, com destaque para os compostos **174** e **175** (figura 23) (LEE et al., 2005). Dois anos mais tarde outro grupo demonstrou que derivados arilfuranilcarbonílicos também apresentavam esta atividade, em especial os compostos **176**, **177** e **178** (figura 23)

(LEE et al., 2007). Em 2009 foram publicados dois trabalhos com outros derivados guanidínicos, desta feita com derivados imidazolcarbonílicos e oxazolcarbonílicos (dos quais se destacaram os compostos **179** e **180**, figura 23) e com derivados benzoilguanidínicos (dos quais se destacaram os compostos **181** e **182**, figura 23) (LEE et al., 2009; XU et al., 2009). Em 2011 foram propostas modificações nas benzoilguanidinas com o intuito de se melhorar o perfil de atividade, sendo sintetizada uma nova série de compostos, da qual se destacaram os compostos **183**, **184** e **185** (figura 23) (JIN et al., 2011). Em 2012, um grupo com participação da indústria e da academia envolvendo pesquisadores americanos, canadenses e alemães relatou o desenvolvimento do composto **186**, um derivado guanidínico com potencial para utilização em uma dose diária e efetivo na prevenção de danos isquêmicos do coração quando testado em um modelo de injúria por isquemia-reperfusão em corações de ratos isolados (HUBER et al., 2012).

Figura 23 – Derivados guanidínicos inibidores da NHE-1.



Fonte: HUBER et al., 2012; JIN et al., 2011; LEE et al., 2005; 2007; 2009; XU et al., 2009.

1.2 Química Medicinal da Hipertensão e do Infarto

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é definida como uma condição clínica de múltiplos fatores caracterizada pela presença de níveis elevados e sustentados de pressão arterial (PA), diagnosticada através de medidas de pressão arterial em consultório médico, sendo classificada de acordo com a tabela 2 (SBC, 2010). Segundo a Sociedade Europeia de Hipertensão (*European Society of Hypertension*, ESH) e a Sociedade Europeia de Cardiologia (*European Society of Cardiology*, ESC), estes níveis elevados estão diretamente relacionados com o risco de aparecimento de complicações renais e cardiovasculares, como a doença coronária cardíaca, insuficiência cardíaca, infarto, doença arterial periférica, doença renal em estágio final e falência cardíaca e renal (MANCIA et al., 2013).

Tabela 2 – Definições e classificação dos níveis de pressão arterial em consultório (em mmHg).

| Categoria | Sistólica | | Diastólica |
|--------------------------------------|------------------|------|-------------------|
| Ótima | < 120 | e | < 80 |
| Normal | 120 – 129 | e/ou | 80 – 84 |
| Alta Normal | 130 – 139 | e/ou | 85 – 89 |
| Hipertensão Grau 1 | 140 – 159 | e/ou | 90 – 99 |
| Hipertensão Grau 2 | 160 – 179 | e/ou | 100 – 109 |
| Hipertensão Grau 3 | ≥ 180 | e/ou | ≥ 110 |
| Hipertensão Sistólica Isolada | ≥ 140 | e | < 90 |

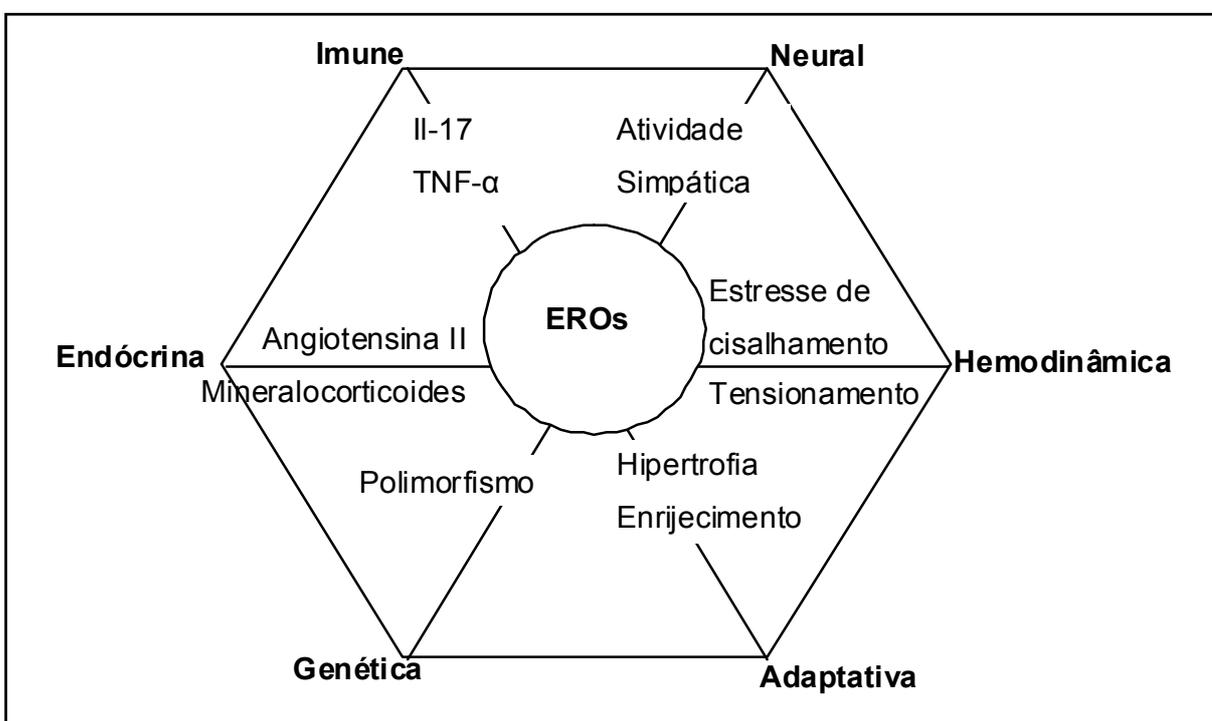
Fonte: Modificado de MANCIA et al., 2013.

Além da HAS, existe uma série de outros fatores que irão determinar o risco que um indivíduo apresenta de desenvolver complicações cardiovasculares secundárias como o infarto. Os fatores são sedentarismo e gordura abdominal; desfavorecimento social e minorias étnicas; glicose de jejum, triglicerídeos, fibrinogênio, apolipoproteína B, lipoproteínas e proteína C reativa elevados e indivíduos com história familiar de doença cardiovascular prematura (antes dos 55 anos em homens e antes dos 65 anos em mulheres) (MANCIA et al., 2013).

A HAS foi explicada em 1967 pelo Dr. Irvine H. Page através da chamada teoria do mosaico, onde uma série de fatores é implicada como responsáveis pelo aparecimento da doença. Tal teoria estabelece que tais fatores sejam mecanismos

de controle da pressão arterial inter-relacionados que por um motivo qualquer tornam-se mal-funcionantes, como os mecanismos de controle neurais, endócrinos e imunes, aumento da força de cisalhamento e tensional devido alterações hemodinâmicas, fatores genéticos e mudanças adaptativas. Mais recentemente foi estabelecido que as espécies reativas de oxigênio (EROs) encontram-se no centro de todos estes fatores (figura 24) (DIKALOV; UNGVARI, 2013).

Figura 24 – Papel central das espécies reativas de oxigênio na teoria do mosaico da hipertensão.



Fonte: Modificado de DIKALOV; UNGVARI, 2013.

Mais recentemente, outros fatores tem sido implicados na gênese da HAS e das doenças cardíacas, como a presença dos chamados Produtos Finais da Glicação Avançada (AGEs, *Advanced Glycation Endproducts*), os quais são resultado da glicação não-enzimática de proteínas, com a formação de adutos irreversíveis mantidos unidos por meio das chamadas ligações cruzadas e que levam a alteração ou até à perda da função destas proteínas (DAFFU et al., 2013; LI et al., 2005; STIRBAN; GAWLOWSKI; RODEN, 2014; WARD et al., 2013). Um dos primeiros trabalhos a tentar estabelecer esta correlação surgiu em 2004, onde os pesquisadores determinaram a expressão dos receptores de AGEs no nível de mRNA e de produção proteica no coração humano em envelhecimento,

descrevendo uma superregulação da expressão dos receptores na população senescente e estabelecendo uma correlação desta expressão com a função cardíaca reduzida (SIMM et al., 2004). No ano seguinte outro grupo realizou estudo com a determinação de metilgloxal, carboxietil-lisina e carboximetil-lisina (marcadores da formação dos AGEs) e níveis de glutathiona, peróxido e superóxido de hidrogênio e de atividade de glutathiona redutase e peroxidase (marcadores de estresse oxidativo) no plasma sanguíneo e na aorta de ratos espontaneamente hipertensos. O estudo mostrou que um nível aumentado de metilgloxal, de formação de AGEs e de estresse oxidativo estavam diretamente relacionados a um aumento dos níveis pressóricos, o que poderia levar a disfunção endotelial e reatividade vascular alterada (WANG et al., 2005).

Alguns anos mais tarde, um estudo que acompanhou um grupo de 874 pessoas por 18 anos mostrou que níveis séricos aumentados de AGEs estavam associados a uma maior incidência de doenças cardiovasculares, especialmente em mulheres diabéticas (KILHOVD et al., 2007). Estudo recente acompanhou 2111 indivíduos sem doenças cardiovasculares pré-existentes durante um período de nove anos e identificou a presença de níveis séricos aumentados de carboximetil-lisina como um fator de risco para a ocorrência de eventos cardiovasculares (KIZER et al., 2014). Porém, outros grupos têm proposto ainda que os níveis plasmáticos de marcadores de glicação avançada não tem correlação clara com doenças cardiovasculares em pessoas normais ou com problemas no metabolismo da glicose (HANSSEN et al., 2013).

Outros estudos também tem evidenciado a importância da expressão dos chamados receptores solúveis de AGEs (RAGEs, receptores que fazem a mediação dos efeitos dos AGEs). Alguns trabalhos demonstraram que no soro de pacientes com pré-eclâmpsia (complicação durante a gravidez caracterizada por um aumento da pressão arterial materna e que leva a um aumento de risco cardiovascular futuro tanto para a mãe quanto para o recém-nascido) existiam níveis elevados de RAGEs em comparação com pacientes normais de mesma idade (FASSHAUER et al., 2008; NARUSE et al., 2012) e também em pacientes com aterosclerose carotídea sintomática (BASTA et al., 2009). Outro achado importante no campo dos RAGEs foi a demonstração que em indivíduos com metabolismo normal da glicose, uma variação genética (alelo -374A) no gene responsável pela sua produção era protetora em relação à pressão sanguínea e à rigidez vascular, ao passo que em

indivíduos com *diabetes mellitus* tipo 2, a mesma variação é adversamente associada com essas variáveis, predispondo a complicações, indicando a importância destas substâncias nas complicações diabéticas (ENGELEN et al., 2010). Outra evidência aponta que é possível prever a possibilidade de ocorrência de eventos cardiovasculares em um paciente não-diabético através da medida de anticorpos IgM contra a apolipoproteína B100 modificada por AGEs (ENGELBERTSEN et al., 2015).

O tratamento da HAS baseia-se em dois eixos principais. O primeiro eixo trata-se das modificações nos hábitos de vida e é aplicável em todos os tipos de hipertensão e muitas vezes somente ele é necessário para o controle dos níveis pressóricos. A tabela 3 mostra as modificações que podem ser realizadas e as reduções aproximadas na pressão sanguínea que tais modificações trazem (SBC, 2010). O segundo eixo no tratamento da HAS surge quando as modificações no estilo de vida não são suficientes para o controle dos níveis de pressão sanguínea, faz-se necessária a utilização da terapia medicamentosa. Segundo a Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC, 2010), existem algumas características que são importantes e que o medicamento anti-hipertensivo deve possuir. Tais medicamentos devem ser seguros por via oral, bem tolerados e com risco-benefício favorável ao paciente, passíveis de um mínimo de administrações diárias (idealmente uma), iniciados com menores doses efetivas, não ser obtidos por meio de manipulação, ser considerados em associação, utilizados por um período mínimo de quatro semanas e ter demonstração em ensaios clínicos da capacidade de redução da morbi-mortalidade cardiovasculares associadas à hipertensão. Acredita-se, assim, que a modificação nos hábitos de vida em conjunção com a terapia farmacológica seja capaz de não só tratar a hipertensão arterial, mas também reduzir a incidência das complicações cardiovasculares (SBC, 2010).

Para a terapia farmacológica da hipertensão existe hoje uma gama grande de agentes que podem ser utilizados, como os beta-bloqueadores, diuréticos, antagonistas do cálcio, inibidores da renina, inibidores da enzima conversora de angiotensina e do receptor da angiotensina, agentes de ação central e bloqueadores alfa-adrenérgicos (MANCIA et al., 2013; SBC, 2010). Os agentes simpatolíticos representam a principal ferramenta para o controle da doença, pois atuam não somente reduzindo a pressão sanguínea, a angina e outros sinais clínicos, mas também reduzindo a mortalidade (WILLIAMS, 2013). Dentro dessa classe de

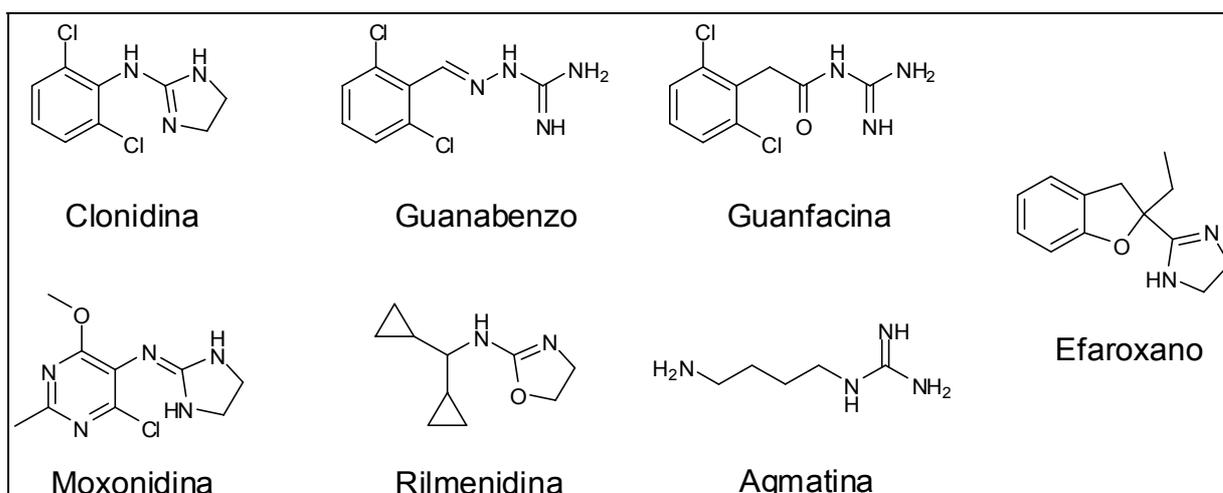
compostos temos os chamados agonistas α_2 -adrenérgicos (figura 25), os quais exercem seu efeito ativando os receptores α_2 no sistema nervoso central, causando uma inibição da neurotransmissão simpática, o que provoca redução da resistência renovascular e periférica, levando a um decréscimo da pressão sistólica e diastólica (figura 26) (GRIFFITH, 2013; WILLIAMS, 2013).

Tabela 3 – Modificações de estilo de vida e redução aproximada na pressão arterial sistólica (PAS).

| Modificação | Redução Aproximada na PAS |
|---------------------------------------|--|
| Controle de Peso | 5 a 20 mmHg para cada 10 kg de peso reduzido |
| Padrão Alimentar | 8 a 14 mmHg |
| Redução do Consumo de Sal | 2 a 8 mmHg |
| Moderação no Consumo de Álcool | 2 a 4 mmHg |
| Exercício Físico | 4 a 9 mmHg |

Fonte: Modificada de SBC, 2010.

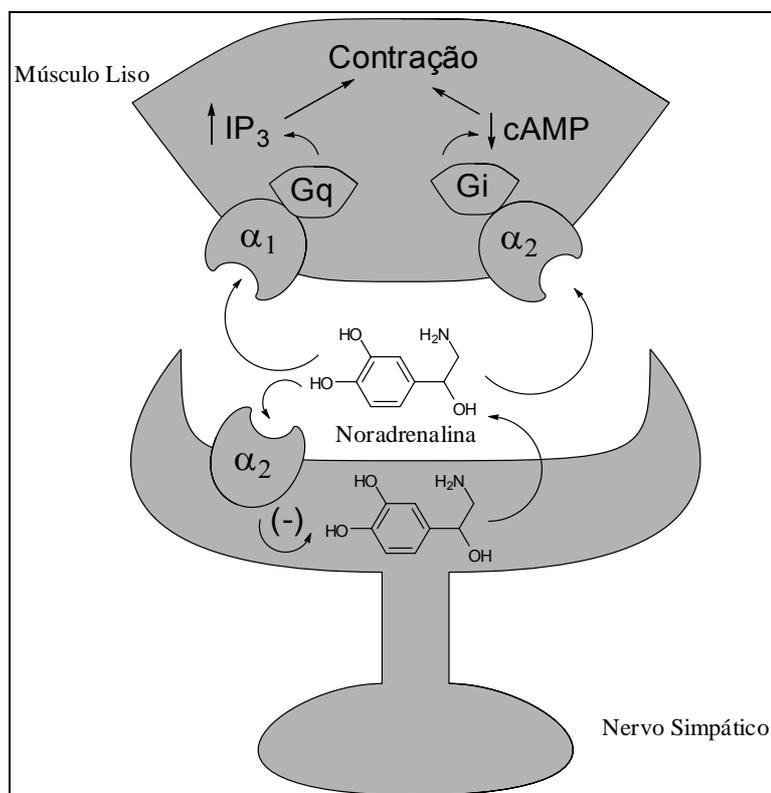
A falta de controle dos níveis pressóricos, como já foi dito, traz uma série de consequências a todo o sistema cardiovascular. No coração, o que ocorre na grande maioria dos casos é um processo de mudança patológica na vasculatura e hipertrofia do ventrículo esquerdo, o que, em conjunto com outros fatores como o acúmulo de placas ateroscleróticas nas artérias que irrigam o coração (sistema coronário), pode levar ao que se chama de infarto do miocárdio. O infarto do miocárdio acontece quando a irrigação do músculo cardíaco é interrompida, o que leva a um processo de necrose e morte de células cardíacas (HOFFMAN, 2006). Hoje, a sobrevivência após um primeiro infarto do miocárdio chega a 90%, mas a recorrência do infarto é bastante comum e apresenta alta taxa de mortalidade. Além disso o infarto aumenta a chance de desenvolvimento de aterosclerose devido o processo inflamatório envolvido e serve de gatilho para autoimunidade cardíaca crônica em pacientes diabéticos tipo 1 (DUTTA et al., 2012; GOTTUMUKKALA et al., 2012; LEUSCHNER et al., 2012; MARTIN et al., 1997; OMLAND et al., 2005; SABATINE et al., 2004; ZOUGGARI et al., 2013).

Figura 25 – Simpatolíticos de Ação Central.

Fonte: Modificado de WILLIAMS, 2013.

Há várias formas de se prevenir a ocorrência do infarto, dentre as quais podemos citar a mudança de hábitos de vida e controle dos níveis de pressão arterial (HOFFMAN, 2006) e a utilização de substâncias químicas como inibidores da enzima conversora de angiotensina (MILONAS et al., 2010), inibidores de agregação plaquetária e antitrombóticos (VERMA, 2006; WU et al., 2012), inibidores de óxido nítrico sintase induzível (WANG et al., 1999), bloqueadores de canais de cálcio (HE et al., 1997; HUBER et al., 2004; KRAUSE et al., 1989; MAKAZAN; SAINI; DHALLA, 2007), antagonistas de receptores beta-adrenérgicos (HAMMERMAN et al., 1984; KAMETANI et al., 2006; KIMURA-KUROSAWA et al., 2007), inibidores da Na⁺/K⁺-ATPase (GERALDES et al., 1997), inibidores do trocador Na⁺/H⁺-1 (NHE-1) (HUBER et al., 2012; KLEIN et al., 2000; KNIGHT et al., 2001; LEE et al., 2005, 2007; PEDERSEN et al., 2007; YOSHIKUMI et al., 1998), ativadores de canal de potássio (FUJITA; KURACHI, 2000), inibidores de captação mitocondrial de cálcio (PRENDES et al., 2008) e agentes citoprotetores (JIANG et al., 2006).

Figura 26 – Ativação dos receptores α_2 -adrenérgicos.

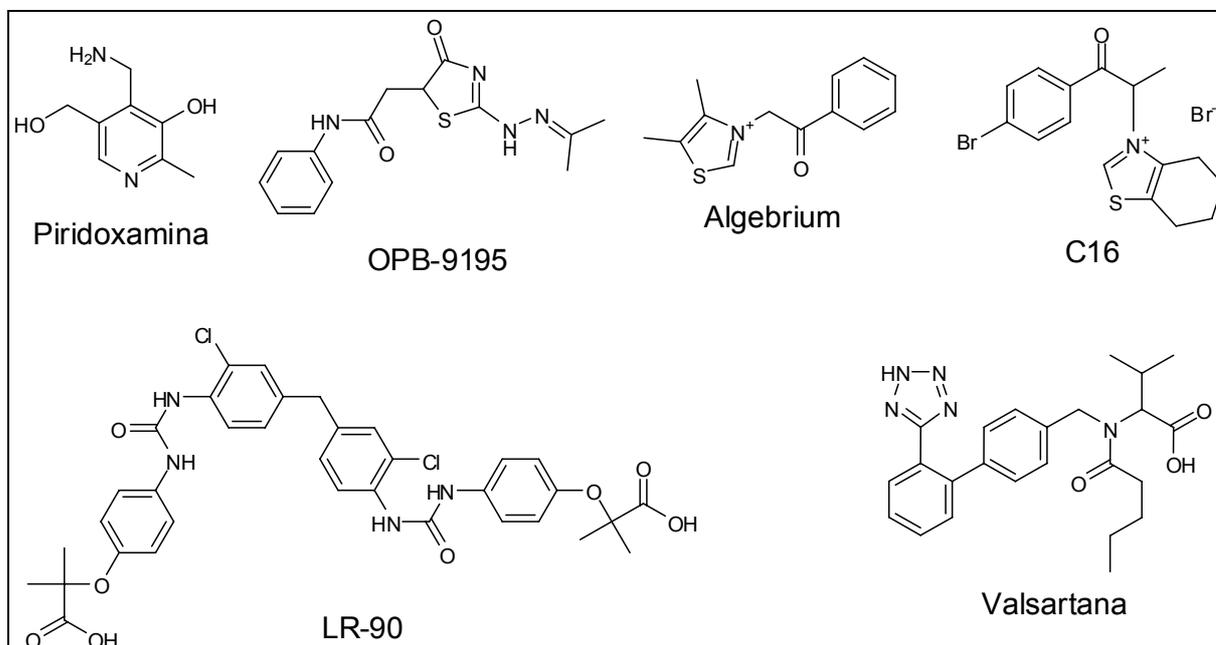


Fonte: Modificado de GRIFFITH, 2013.

Tendo em vista o papel cada vez mais evidente que os AGEs têm na gênese da hipertensão e de suas complicações, novas alternativas para o tratamento conjunto destas condições tem surgido. São várias as estratégias possíveis, como a utilização de inibidores da síntese de AGEs, cujo protótipo foi a aminoguanidina (**1**, figura 2) (BROWNLEE et al., 1986; CANTINI et al., 2001; CORMAN et al., 1998; HUIJBERTS et al., 1993), sendo outras substâncias também atuantes desta forma a piridoxamina e o OPB-9195 (figura 27) (ALDERSON et al., 2003; BOOTH; KHALIFAH; HUDSON, 1996; BOOTH et al., 1997; MIYATA et al., 1998, 1999; MIZUTANI et al., 2002; STITT et al., 2002). Outra abordagem possível é através da utilização de compostos capazes de quebrar ligações cruzadas, o que seria capaz de reverter os efeitos nocivos dos AGEs, como o cloreto de 4,5-dimetil-3-fenilaciltiazólio (DPTC, ALT-711 ou algebrum, figura 27) (ASIF et al., 2000; CANDIDO et al., 2003; VAITKEVICIUS et al., 2001; WOLFFENBUTTEL et al., 1998; ZIEMAN; KASS, 2004; ZIEMAN et al., 2007), o composto chamado C16 (figura 27) (CHENG et al., 2005), a substância batizada de C36 (CHENG et al., 2007) e o ácido metileno bis-4,4'-(2-clorofenilureído)fenilisobutírico (LR-90, figura 27) (SCOTT et al.,

2003). Outra alternativa ainda seria o bloqueio dos RAGEs, cujo desenvolvimento encontra-se ainda em fases muito iniciais (RAMASAMY et al., 2007; YAN; RAMASAMY; SCHMIDT, 2009; ZIEMAN; KASS, 2004). Por outro lado, substâncias normalmente utilizadas na terapia da hipertensão tem se mostrado capazes de afetar os níveis sanguíneos de AGEs e assim atacar o problema da hipertensão por uma segunda via, como é o caso da valsartana (figura 27), cuja propriedade inibidora de AGEs e do estresse oxidativo foi mostrada em ensaio clínico (KOMIYA et al., 2008).

Figura 27 – Substâncias anti-AGEs.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

1.3 Química Medicinal da Ciclização dos Compostos

O processo de desenvolvimento de um novo fármaco inicia pela identificação do chamado composto *hit*, o qual, por definição é uma substância com atividade preferencial pelo alvo e que tem uma atividade reprodutível em um bioensaio relevante, estrutura confirmada e alto grau de pureza, especificidade para o alvo que está sendo estudado, potencial de novidade confirmado e cuja estrutura é quimicamente modificável (RAMESHA, 2000). O segundo passo é a confirmação e validação da atividade do composto, devendo o *hit* ser ativo *in vivo*, não apresentar toxicidade relacionada ao gene hERG, seus análogos devem apresentar relações

estrutura-atividade, não deve conter funções reativas e deve permitir oportunidades de patenteamento, sendo a partir daí chamado de *lead*. Finalmente, se um *lead* emergir de estudos adicionais de relações estrutura-atividade, absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade, ele adquire o *status* de “candidato a fármaco clínico” (WERMUTH, 2008).

Existe uma série de estratégias que podem ser aplicadas no processo de otimização conhecido por *hit-to-lead*, dentre elas a criação de análogos rígidos a partir de compostos flexíveis por meio de ciclização, o que permite a imposição de uma determinada conformação à molécula (MORICE; WERMUTH, 2008). Um exemplo clássico neste processo é o desenvolvimento de imidazo[1,2-a]piridinas inibidoras da H^+/K^+ ATPase gástrica (figura 28). Quando observamos os valores de IC_{50} para estas substâncias, podemos perceber que a substituição na posição *para* do anel piridina (composto **187** versus **188**, figura 28) leva a uma perda da atividade, ao passo que o fechamento do anel, levando a uma restrição conformacional, nos fornece um composto altamente potente (**189**) (KAMINSKI et al., 1991).

Figura 28 – Imidazo[1,2-a]piridinas inibidoras da H^+/K^+ ATPase gástrica.

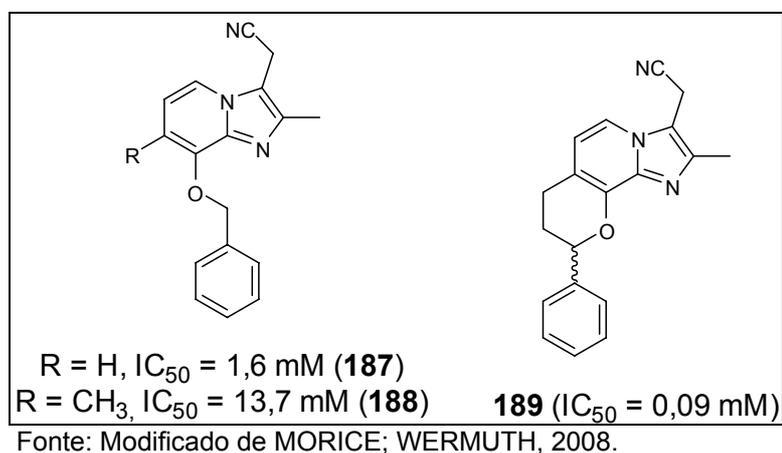
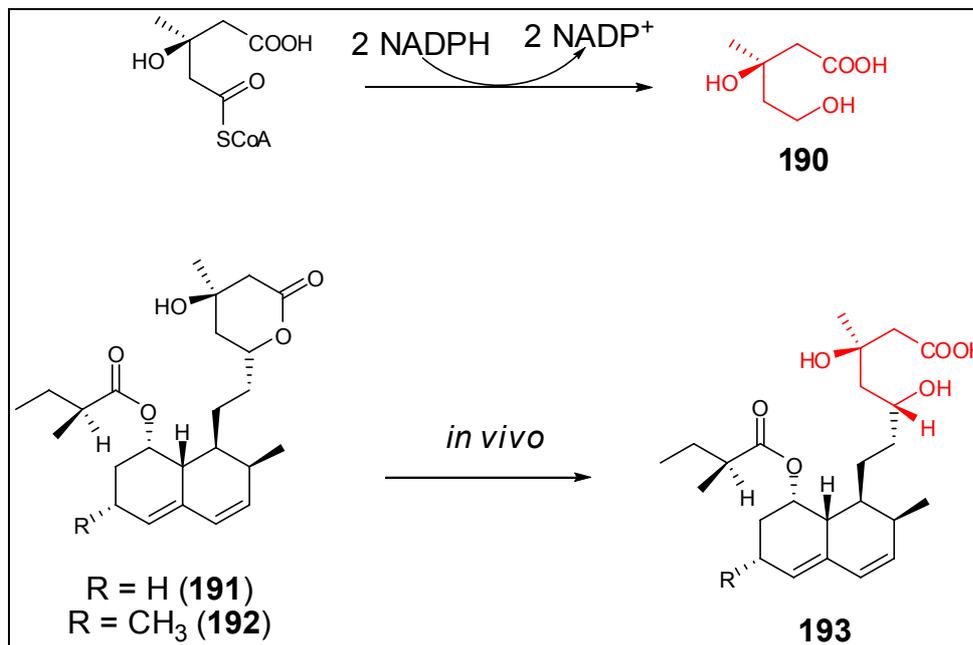


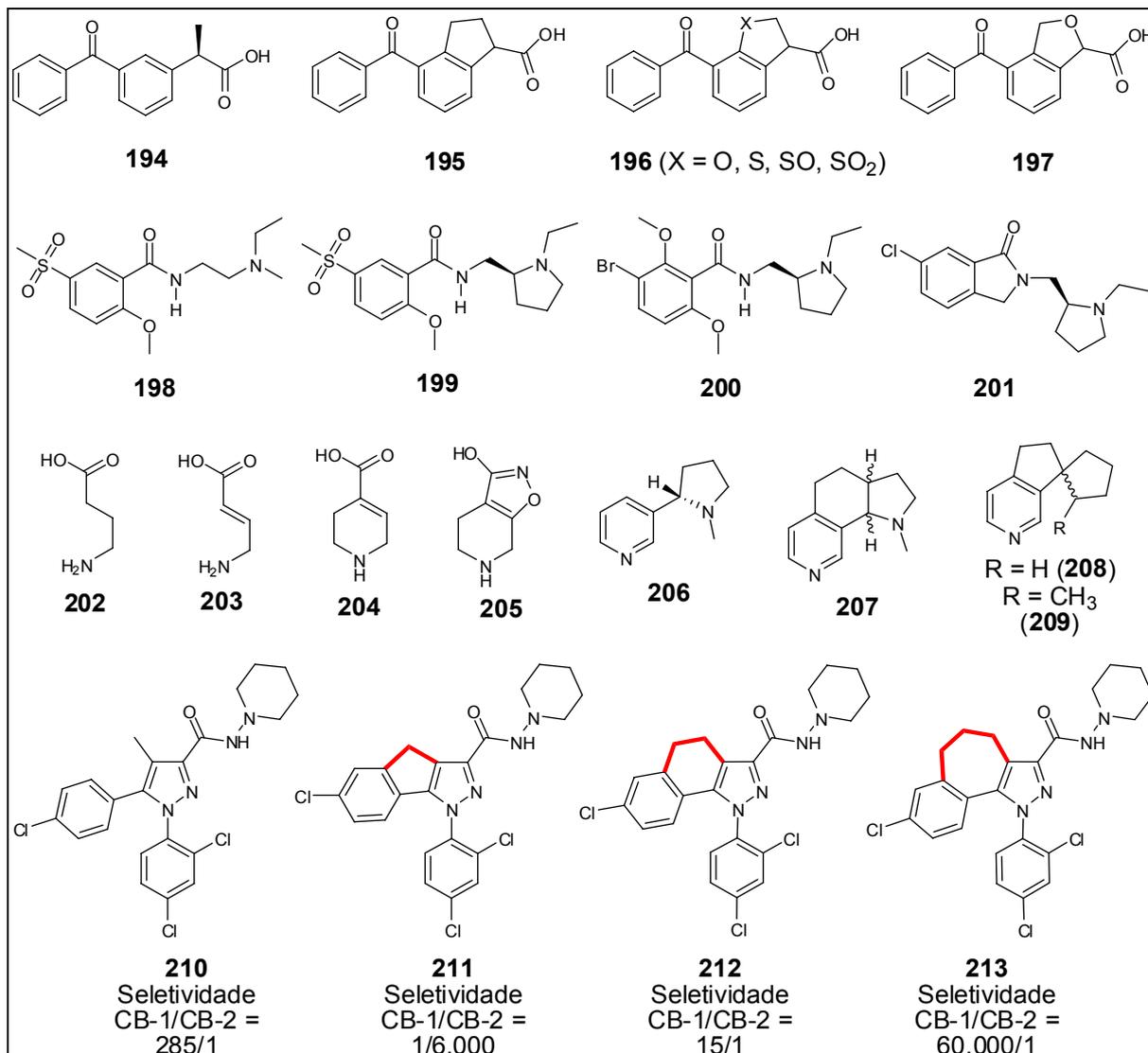
Figura 29 – Inibidores da HMG-CoA redutase planejados como análogos de cadeia fechada.



Fonte: Modificado de MORICE; WERMUTH, 2008.

Outro exemplo de aplicação da estratégia de fechamento de anéis (figura 29) é observado quando comparamos mevinolina (192) e compactina (191), substâncias inibidoras da HMG-CoA redutase, uma enzima essencial na síntese do colesterol, com o composto 190. *In vivo*, estes análogos são hidrolizados ao composto de cadeia aberta ácido 3,5-diidroxivalérico (193), o qual mimetiza a estrutura do intermediário (190) produzido pela atividade da enzima anteriormente citada e que acaba por inibir a enzima (NAKAMURA; ABELES, 1985).

Figura 30 – Exemplos de compostos ciclizados no processo de desenvolvimento de candidatos a fármacos.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Temos ainda os exemplos dos derivados de cetoprofeno (**194**), uma substância anti-inflamatória e analgésica, como o TAI-901 (**195**), um potente analgésico e ainda outros derivados heterocíclicos (**196** e **197**) com potente atividade analgésica e baixo potencial de irritação gástrica (figura 30) (BOYLE et al., 1986; KAWAI et al., 1982). Outro caso é o das benzamidas como aquelas com cadeia lateral dietilaminoetil, como a tiaprida (**198**), ou a sulpirida (**199**), com cadeia lateral *N*-etilpirrolidinilmetil, as quais podem ser consideradas como análogos de cadeia fechada. Podemos observar nestes sistemas a existência de ligações-de-hidrogênio intramoleculares que provocam certa restrição conformacional, a qual foi substituída por uma ligação covalente na transformação da remoxiprida (**200**) no

composto **201**, que se mostrou equipotente ao primeiro (JENNER et al., 1980; NORMAN; KELLEY; HOLLINGSWORTH, 1993; VAN DE WATERBEEMD; TESTA, 1983). Agonistas GABAérgicos também tem sido submetidos a esta modalidade de modificação molecular, onde podemos observar a transição ácido γ -aminobutírico (GABA, **202**) em ácido 4-aminocrotônico (**203**), seguida da ciclização a guvacina (**204**) e a THIP (**205**), levando simultaneamente a uma rigidificação do GABA flexível e à produção do THIP, um agonista potente e metabolicamente estável dos receptores GABAérgicos (figura 30) (KROGSGAARD-LARSEN et al., 1988).

Modificações do tipo fechamento de anel também foram propostas no desenvolvimento de substâncias ativas contra a doença de Alzheimer, com a proposição de uma série de análogos cíclicos (**207-209**) do alcaloide nicotina (**206**) (figura 30) (GLASSCO et al., 1993; ULLRICH et al., 2002). Finalmente, um caso interessante é o do rimonabanto (**210**, figura 30), uma substância inibidora do receptor de endocanabinoides tipo 1 (CB-1), desenhado para utilização no tratamento da obesidade. Alguns dos efeitos adversos desta substância estão relacionados ao bloqueio concomitante de receptores tipo CB-2, de tal modo que foi sugerido que a inserção de sistemas rígidos ligando o grupo *para*-clorofenila e o pirazol poderiam modificar e aprimorar o perfil de seletividade da substância. Assim, foi observado que a inserção de um metileno (**211**) invertia de forma brusca a seletividade, ao passo que a inserção de dois metilenos (**212**) fazia com que a substância continuasse mais ativa frente CB-1, porém menos seletiva que o rimonabanto e, finalmente, a inserção de três metilenos (**213**) praticamente abolia a atividade bloqueadora de receptores CB-2 (figura 30) (ANTEL; GREGORY; NORDHEIM, 2006; MURINEDDU et al., 2005).

No entanto, existem outros fatores a considerarmos quando se pensa na otimização de protótipos via criação de sistemas rigidificados, além de uma ligação mais eficiente ao receptor-alvo, como, por exemplo a biodisponibilidade do composto. Existe uma correlação importante entre a biodisponibilidade de um composto e a quantidade de ligações capazes de rotação, sendo proposto que cerca de dez ligações capazes de rotação em conjunção com cerca de doze doadores e/ou receptores de ligações-de-hidrogênio indica uma boa disponibilidade no rato, independentemente do peso molecular (VEBER et al., 2002).

2 MATERIAIS E MÉTODOS

2.1 Síntese

Os procedimentos de síntese aqui apresentados foram executados no Laboratório de Pesquisa em Recursos Naturais do Instituto de Química e Biotecnologia da Universidade Federal de Alagoas, sob coordenação do prof. Antônio Euzébio Goulart Sant'Ana e também no *Laboratoire d'Innovation Thérapeutique* da *Faculté de Pharmacie* da *Université de Strasbourg*, em Estrasburgo (França), sob coordenação do pesquisador Jean Jacques Bourguignon, durante um período de Doutorado Sanduíche no Exterior, financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Para as sínteses foram utilizados reagentes com grau de pureza acima de 90% e solventes grau P. A. fornecidos pela empresa Sigma-Aldrich. As sínteses foram realizadas em sistema de refluxo ou em sistema fechado utilizando tubos de micro-ondas em placas de aquecimento e banho de óleo ou a temperatura ambiente ou ainda em aparelho micro-ondas CEM Discover[®].

Para as purificações por cromatografia em coluna clássica foram utilizadas colunas de vidro de diferentes diâmetros, sendo os solventes de grau técnico fornecidos pela empresa Sigma-Aldrich ou destilados no próprio laboratório e sílica gel 60 (230-400 mesh) mesh fornecida pela empresa Merck. Para as análises por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizamos placas de sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck), visualizadas sob irradiação com luz ultravioleta a 254 ou 365 nm. Para separações por cromatografia Flash (ou cromatografia líquida de média pressão, MPLC), utilizamos colunas tipo Open Top[®] fornecidas pela A. I. T. France empacotadas com sílica gel 60 (230-400 mesh, Merck) ou Simply Connect[®] fornecidas pela mesma empresa e aparelho Flashsmart Evolution[®] (A. I. T. France), com os mesmos solventes utilizados para cromatografia em coluna clássica.

As análises por cromatografia líquida de alta pressão (HPLC) foram realizadas em aparelho LC-MSD 1200SL Agilent com coluna Thermo Hypersilgold[®] (C18, 30 mm x 1 mm; 1.9 µm) utilizando os seguintes parâmetros: 1) Sistema de solventes: A (acetonitrila) e B (0,05% TFA em H₂O); 2) Gradiente linear: t = 0 min, 98%B; t = 5 min, 5%B; t = 6 min, 5%B; t = 7 min, 98%B; t = 9 min, 98%B; 3) Fluxo de 0.3 mL/min; 4) Temperatura de coluna: 50°C. As análises por cromatografia líquida

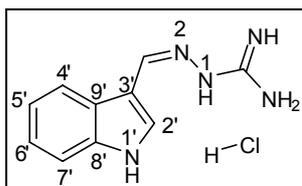
acoplada a espectrometria de massas (LC-MS) foram realizadas utilizando modo de ionização MM-ES+APCI, com aparelho Dionex UltiMate 300 com os seguintes parâmetros: fluxo de 0,5 mL/min; temperatura de coluna de 30 °C; sistema de solventes: A (MeOH) e B (0.05% de TFA em H₂O), t = 0 min a 1 min: 50 a 60% de B depois t = 1 min a t = 10 min: 60 a 100% de B e t = 10 min a t = 15 min: 100% de B.

As análises por ressonância magnética nuclear de ¹H ou ¹³C (RMN de ¹H e de ¹³C) foram realizadas em aparelho Bruker 400 MHz. A referência interna utilizada foi o solvente usado na dissolução das amostras (CDCl₃ ou DMSO-*d*₆) ou Tetrametilsilano (TMS). Todos os espectros são mostrados nos anexos.

2.1.1 Aminoguanidinoídrizas

Foi utilizada uma adaptação da metodologia descrita por Ulrich e Cerami (1984a,b), segundo descrito em dissertação anterior do nosso grupo (EPIFÂNIO, 2011) para a síntese dos compostos mostrados na figura 32 (página 97). Em um balão monocolo foram adicionados 1 equivalente do aldeído apropriado e 1 equiv. de cloridrato de aminoguanidina, os quais foram dissolvidos em 66 equiv. de etanol P. A. e a mistura foi levada a refluxo até consumo do aldeído. O fim da reação foi acompanhado por análise por cromatografia em camada delgada (CCD). A AGH obtida foi então purificada por recristalização em etanol ou lavagem com acetato de etila ou éter etílico. O cloridrato foi preparado por suspensão em éter etílico seguida da adição de 1 equivalente de HCl em solução 2,0 M em éter etílico; após 20 minutos, o sobrenadante foi removido, foi adicionado mais éter etílico, o sobrenadante foi mais uma vez removido e o sólido restante foi seco a temperatura ambiente sob pressão reduzida.

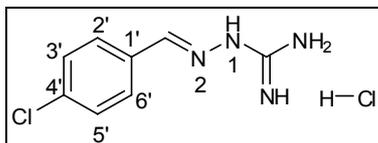
2.1.1.1 Cloridrato de (Z)-2-[(1'-H-indol-3'-il)metileno]hidrazinocarboximidamida (**234**)



133 mg (0,56 mmol, 81%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11,78 (s, 1H, HCl); 11,67 (sl, 1H, H-1'); 8,34 (s, 1H, imina); 8,29 (d, 1H, *J*=7,8Hz, H-7); 7,90 (d, 1H, *J*=2,8Hz, H-2'); 7,82-7,22 (5H, H-guanidina e H-4'); 7,24-7,18 (m, 1H, H-6'); 7,16-

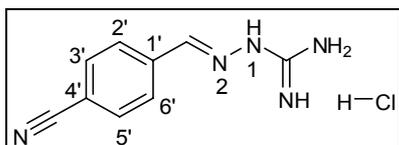
7,10 (m, 1H, H-5') . ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 154,77 (C-guanidina); 144,80 (CH-imina); 137,06 (C-9'); 131,84 (CH-2'); 123,85 (C-4'); 122,74 (CH-5'); 122,34 (CH-7'); 120,70 (CH-6'); 111,82 (CH-8'); 110,56 (C-3').

2.1.1.2 Cloridrato de (E)-2-(4'-clorobenzilideno)hidrazinocarboximidamida (235)



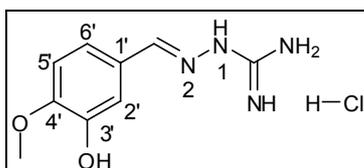
116 mg (0,50 mmol, 71%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,65 (s, 1H, HCl); 8,15 (s, 1H, imina); 7,85-7,80 (6H, H-2' e 6' e H-guanidina); 7,45 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$, H-3' e 5'). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 155,83 (C-guanidina); 146,01 (CH-imina); 135,43 (C-4'); 132,81 (C-1'); 129,70 (CH-2' e 6'); 129,23 (CH-3' e 5').

2.1.1.3 Cloridrato de (E)-2-(4'-cianobenzilideno)hidrazinocarboximidamida (236)



136 mg (0,61 mmol, 80%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,19 (s, 1H, HCl); 8,24 (s, 1H, imina); 8,08 (d, 2H, $J=8,5\text{Hz}$, H-2' e 6'); 8,05-7,65 (6H, H-3' e 5' e H-guanidina). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 155,41 (C-guanidina); 144,95 (CH-imina); 137,86 (C-1'); 132,55 (CH-3' e 5'); 128,14 (CH-2' e 6'); 118,65 (CN); 112,29 (C-4').

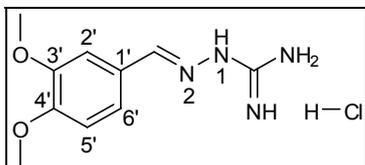
2.1.1.4 Cloridrato de (E)-2-(3'-hidroxi-4'-metoxibenzilideno)hidrazinocarboximidamida (237)



158 mg (0,64 mmol, 92%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12,15 (s, 1H, HCl); 9,25 (s, 1H, OH); 8,03 (s, 1H, imina); 7,90-7,40 (sl, 4H, H-guanidina); 7,33 (d, 1H, $J=2,0\text{Hz}$, H-6'); 7,18 (dd, 1H, $J=8,3\text{Hz}$ e $2,0\text{Hz}$, H-2'); 6,95 (d, 1H, $J=8,3\text{Hz}$, H-5'); 3,80 (s, 3H, OCH₃). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 155,61 (C-

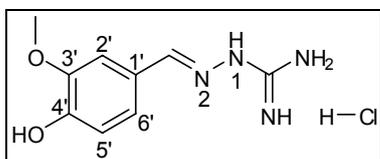
guanidina); 150,50 (C-4'); 147,63 (C-3'); 147,06 (CH-imina); 126,64 (C-1'); 121,09 (CH-6'); 113,81 (CH-2'); 112,05 (CH-5'); 56,11 (OCH₃).

2.1.1.5 Cloridrato de (E)-2-(3',4'-dimetoxibenzilideno)hidrazinocarboximidamida (238)



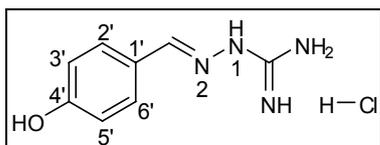
163 mg (0,63 mmol, 90%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,30 (s, 1H, HCl); 8,2-7,3 (6H, H-imina, H-2' e H-guanidina); 7,23 (d, 1H, *J*=7,9Hz, H-6'); 6,97 (d, 1H, *J*=7,9Hz, H-5'); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,77 (s, 3H, OCH₃). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 155,70 (C-guanidina); 155,63 (C-4'); 151,47 (C-3'); 149,51 (CH-imina); 147,39 (C-1'); 126,54 (CH-6'); 123,10 (CH-2'); 111,61 (CH-5'); 109,17 (CH-3'); 56,18 (OCH₃); 56,17 (OCH₃).

2.1.1.6 Cloridrato de (E)-2-(4'-hidroxi-3'-metoxibenzilideno)hidrazinocarboximidamida (239)



168 mg (0,69 mmol, 98%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11,85 (s, 1H, HCl); 9,75 (s, 1H, OH); 8,2-7,2 (6H, H-imina, H-guanidina e H-2'); 7,13 (dd, 1H, *J*=8,0 e 1,8 Hz, H-6'); 6,83 (d, 1H, *J*=8,0 Hz, H-5'); 3,81 (s, 3H, OCH₃). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 155,52 (C-guanidina); 149,79 (C-4'); 148,51 (C-3'); 147,74 (CH-imina); 125,22 (C-1'); 123,18 (CH-6'); 115,87 (CH-5'); 110,08 (CH-2'); 56,24 (OCH₃).

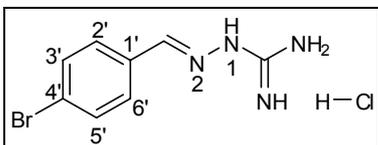
2.1.1.7 Cloridrato de (E)-2-(4'-hidroxibenzilideno)hidrazinocarboximidamida (240)



142 mg (0,66 mmol, 95%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11,80 (s, 1H, HCl); 10,15 (s, 1H, OH); 8,07 (s, 1H, H-imina); 8,0-7,3 (6H, H-guanidina, H-2' e H-6'); 6,83 (d, 2H, *J*=8,5Hz, H-3' e H-5'). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm):

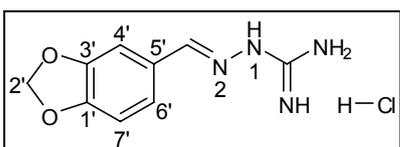
160,29 (C-guanidina); 155,62 (CH-imina); 147,52 (C-4'); 129,85 (CH-2' e CH-6'); 124,80 (C-1'); 116,07 (CH-3' e CH-5').

2.1.1.8 Cloridrato de (E)-2-(4'-bromobenzilideno)hidrazinocarboximidamida (241)



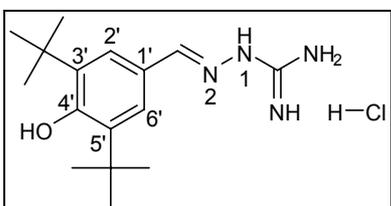
162 mg (0,58 mmol, 83%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,10 (s, 1H, HCl); 8,17 (s, 1H, H-imina); 8,14-7,56 (8H, H-guanidina, H-2', H-3', H-5' e H-6'). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 155,80 (C-guanidina); 146,12 (CH-imina); 133,16 (C-1'); 132,16 (CH-3' e CH-5'); 129,93 (CH-2' e CH-6'); 124,32 (C-4').

2.1.1.9 Cloridrato de (E)-2-(benzo[d][1',3']dioxol-5'-ilmetileno)hidrazinocarboximidamida (242)



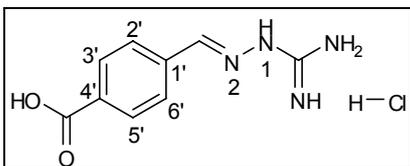
138 mg (0,57 mmol, 81%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11,95 (s, 1H, HCl); 8,12-7,38 (6H, H-imina, H-guanidina e H-6'); 7,17 (dd, 1H, *J*=8,0 e 1,6Hz, H-4'); 6,94 (d, 1H, *J*=8,0Hz, H-7'); 6,06 (s, 2H, CH₂-2'). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 155,75 (C-guanidina); 149,81 (C-1'); 148,46 (C-3'); 146,83 (CH-imina); 128,38 (C-5'); 124,80 (CH-6'); 106,67 (CH-7'); 106,94 (CH-4'); 102,03 (CH₂-2').

2.1.1.10 Cloridrato de (E)-2-(3',5'-di-*tert*-butil-4'-hidroxibenzilideno)hidrazinocarboximidamida (243)



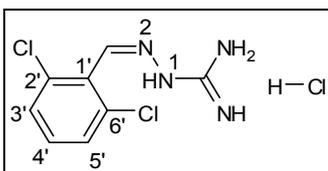
195 mg (0,60 mmol, 85%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11,80 (s, 1H, HCl); 9,8 (s, 1H, OH); 8,1 (s, 1H, H-imina); 7,8-7,0 (6H, H-2', H-6' e H-guanidina); 1,38 (s, 18H, *tert*-butila). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 156,98 (C-guanidina); 155,53 (C-4'); 148,96 (CH-imina); 139,66 (C-3' e C-5'); 124,99 (C-1'); 124,90 (CH-2' e CH-6'); 35,02 (C-*tert*-butila); 30,69 (CH₃-*tert*-butila).

2.1.1.11 Cloridrato de (*E*)-2-(4'-carboxibenzilideno)hidrazinocarboximidamida (**244**)



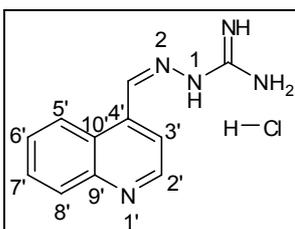
121 mg (0,50 mmol, 71%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,2-11,8 (2H, OH e HCl); 8,26 (s, 1H, H-imina); 8,2-7,6 (8H, H-guanidina, H-2', H-3', H-5', H-6' e H-guanidina). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 167,37 (COOH); 155,85 (C-guanidina); 146,18 (CH-imina); 137,89 (C-1'); 132,46 (C-4'); 130,01 (CH-3' e CH-5'); 128,07 (CH-2' e CH-6').

2.1.1.12 Cloridrato de (*Z*)-2-(2',6'-diclorobenzilideno)hidrazinocarboximidamida (**146**)



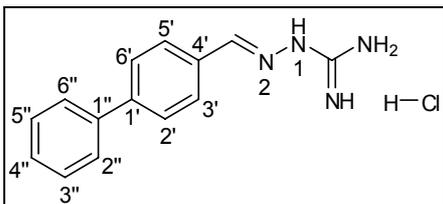
167 mg (0,62 mmol, 89%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,4 (s, 1H, HCl); 8,42 (s, 1H, H-imina); 7,7-7,2 (7H, H-3', H-4', H-5' e H-guanidina). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 155,79 (C-guanidina); 143,00 (CH-imina); 134,53 (C-2' e C-6'); 132,18 (C-1'); 130,01 (CH-4'); 129,56 (CH-3' e CH-5').

2.1.1.13 Cloridrato de (*Z*)-2-(quinolin-4'-ilmetileno)hidrazinocarboximidamida (**245**)



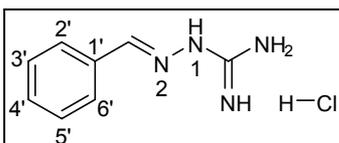
158 mg (0,63 mmol, 91%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,2 (s, 1H, HCl); 9,05 (s, 1H, H-imina); 8,98 (d, 1H, *J*=4,3Hz, H-2'); 8,40 (d, 1H, *J*=8,2Hz, H-5'); 8,18 (d, 1H, *J*=4,3Hz, H-3'); 8,09 (d, 1H, *J*=8,2Hz, H-8'); 7,84 (t, 1H, *J*=7,5Hz, H-7'); 7,72 (t, 1H, *J*=7,5Hz, H-6'). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 155,78 (C-guanidina); 150,62 (CH-2'); 148,70 (C-9'); 143,48 (CH-imina); 137,10 (C-4'); 130,29 (CH-7'); 130,15 (C-10'); 128,13 (CH-8'); 125,31 (CH-5'); 123,89 (CH-6'); 119,08 (CH-3').

2.1.1.14 Cloridrato de (*E*)-2-(bifenil-4'-ilmetileno)hidrazinocarboximidamida (**246**)



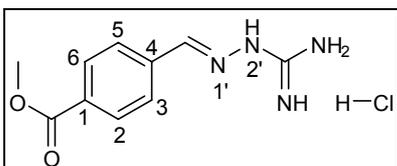
171 mg (0,62 mmol, 90%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,10 (s, 1H, HCl); 8,24 (s, 1H, H-imina); 8,10-7,50 (8H, H-2', H-3', H-5', H-6' e H-guanidina); 7,5-7,2 (5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'' e H-6''). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 155,79 (C-guanidina); 148,96 (CH-imina); 142,41 (C-1'); 139,68 (C-1''); 132,94 (C-4'); 129,52 (CH-3' e CH-5'); 128,68 (CH-3'' e CH-5''); 128,45 (CH-2' e CH-6'); 127,36 (CH-2'' e CH-6''); 127,20 (CH-4'').

2.1.1.15 Cloridrato de (*E*)-2-benzilidenohidrazinocarboximidamida (**247**)



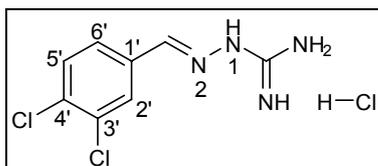
124 mg (0,62 mmol, 89%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,05 (s, 1H, HCl); 8,19 (s, 1H, H-imina); 8,04-7,20 (9H, H-aromáticos e H-guanidina). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 155,80 (C-guanidina); 147,35 (CH-imina); 133,82 (C-1'); 131,00 (CH-4'); 129,18 (CH-2' e CH-6'); 128,03 (CH-3' e CH-5').

2.1.1.16 Cloridrato de (*E*)-metil-4-[(2'-carbamimidoidrazono)metil]benzoato (**248**)



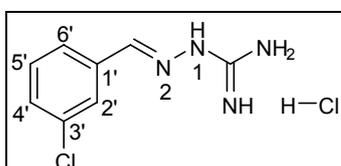
165 mg (0,64 mmol, 92%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,15 (s, 1H, HCl); 8,25 (s, 1H, H-imina); 8,00-7,20 (8H, H-aromáticos e H-guanidina); 3,85 (s, 3H, OCH₃). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 166,31 (C-carbonila); 155,83 (C-guanidina); 146,08 (CH-imina); 138,25 (C-1); 131,21 (C-4); 129,87 (CH-3 e CH-5); 128,20 (CH-2 e CH-6); 52,80 (OCH₃).

2.1.1.17 Cloridrato de (*E*)-2-(3',4'-diclorobenzilideno)hidrazinocarboximidamida (**249**)



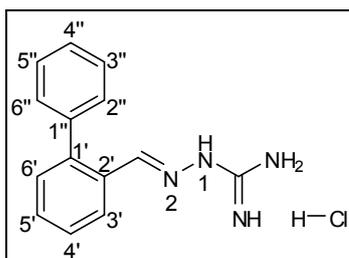
172 mg (0,64 mmol, 92%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,06 (s, 1H, HCl); 8,25-7,20 (8H, H-imina, H-guanidina e H-aromáticos). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 155,82 (C-guanidina); 144,75 (CH-imina); 134,66 (C-4'); 133,13 (C-3'); 132,25 (C-1'); 131,34 (CH-2'); 129,02 (CH-5'); 128,45 (CH-6').

2.1.1.18 Cloridrato de (*E*)-2-(3'-clorobenzilideno)hidrazinocarboximidamida (**250**)



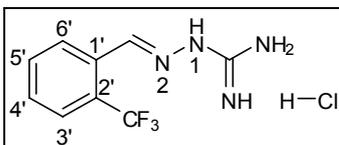
152 mg (0,65 mmol, 93%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,02 (s, 1H, HCl); 8,20-7,51 (7H, H-imina, H-guanidina, H-2' e H-6'); 7,5-7,36 (2H, H-4' e H-5'). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 155,82 (C-guanidina); 145,79 (CH-imina); 136,05 (C-1'); 134,20 (C-3'); 131,04 (CH-4'); 130,59 (CH-5'); 127,30 (CH-6'); 126,84 (CH-2').

2.1.1.19 Cloridrato de (*E*)-2-(bifenil-2-ilmetileno)hidrazinocarboximidamida (**251**)



175 mg (0,64 mmol, 91%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11,80 (s, 1H, HCl); 8,06 (s, 1H, H-imina); 7,95-7,55 (sl, 4H, H-guanidina); 7,54-7,35 (4H, H-3', H-4', H-5' e H-6'); 7,34-7,05 (5H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'' e H-6''). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 155,60 (C-guanidina); 145,76 (CH-imina); 142,63 (C-1''); 139,22 (C-1'); 130,85 (CH-5'); 130,77 (CH-3'' e CH-5''); 130,08 (C-2''); 129,08 (CH-2'' e CH-6''); 128,20 (CH-4' e CH-4''); 128,14 (CH-3'); 128,84 (CH-6').

2.1.1.20 Cloridrato de (*E*)-2-(2'-trifluorometilbenzilideno)hidrazinocarboximidamida (252)

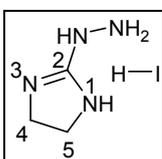


164 mg (0,62 mmol, 88%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 12,18 (s, 1H, HCl); 8,32 (sl, 1H, H-3'); 8,28 (s, 1H, H-imina); 8,12 (d, 1H, *J*=7,8Hz, H-6'); 8,09-7,8 (sl, 4H, H-guanidina); 7,77 (d, 1H, *J*=7,8Hz, H-4'); 7,67 (t, 1H, *J*=7,8Hz, H-5'). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 155,75 (C-guanidina); 145,93 (CH-imina); 134,96 (CH-5'); 132,20 (CH-6'); 130,30 (CH-4'); 127,16 (C-2'); 125,83 (CH-3'); 124,17 (C-1'); 123,12 (CF₃).

2.1.2 Diidroimidazois e tetraidropirimidinas

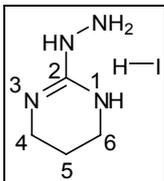
Foram construídos em duas etapas. A primeira etapa consistiu no preparo dos iodatos de 2-hidrazinil-4,5-diidro-1*H*-imidazol (**276**) e 2-hidrazinil-1,4,5,6-tetraidropirimidina (**277**), segundo a metodologia descrita por Krezrl (1994), a qual consistiu na dissolução de 1 equivalente de iodato de metiltio-imidazol (**274**) ou do iodato de metiltiotetraidropirimidina (**275**) em 34 equiv. de etanol P.A., seguido da adição de 1,1 equiv. de hidrato de hidrazina (**4**) e agitação da mistura sob refluxo por até 7 horas, sendo o final da reação indicado por análise por CCD. O meio reacional foi então resfriado e evaporado a seco, seguido da adição de éter etílico e filtração do precipitado formado. A segunda etapa consistiu na reação de 1 equivalente do produto formado com o aldeído apropriado segundo a metodologia mostrada no item 3.1.1, utilizando quantidades equimolares do aldeído e da hidrazina, dissolvidos em 120 equiv. de etanol P.A. Os produtos formados foram purificados por cromatografia Flash em fase reversa e os cloridratos foram obtidos por suspensão em éter etílico seguida da adição de quantidade apropriada de uma solução de ácido clorídrico 2,0 M em éter etílico, conforme descrito no item 2.1.1 (página 66).

2.1.2.1 Iodato de 2-hidrazinil-4,5-diidro-1*H*-imidazol (**276**)



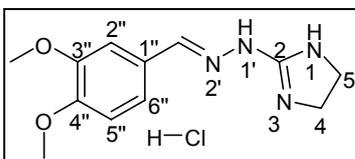
1,56 g (6,82 mmol, 85%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 9,00-6,60 (3H, HI e NH₂); 6,65-4,40 (2H, NH-hidrazina e NH-1); 3,56 (sl, 4H, H-4 e 5). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 162,24 (C-2); 42,98 (CH₂-4 e 5).

2.1.2.2 Iodato de 2-hidrazinil-1,4,5,6-tetraidropirimidina (**277**)



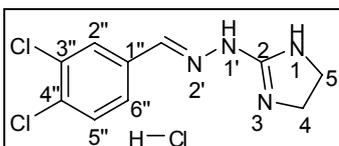
1,69 g (6,98 mmol, 87%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8,38 (s, 1H, HI); 7,68 (sl, 2H, NH₂); 4,57 (sl, 2H, NH-hidrazina e NH-1); 3,23 (t, 4H, *J*=5,4Hz, H-4 e H-6); 1,80 (quinteto, 2H, *J*=5,8Hz, H-5). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 155,18 (C-2); 38,25 (CH₂-4 e 6); 20,46 (CH₂-5).

2.1.2.3 Cloridrato de (*E*)-2-[2'-(3'',4''-dimetoxibenzilideno)hidrazinil]-4,5-diidro-1H-imidazol (**281**)



158 mg (0,55 mmol, 92%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,70 (s, 1H, HCl); 9,50-8,30 (2H, NH-1 e 1'); 8,19 (s, 1H, H-imina); 7,51 (d, 1H, *J*=1,9Hz, H-2''); 7,24 (dd, 1H, *J*=8,2 e 1,9Hz, H-6''); 7,01 (d, 1H, *J*=8,3Hz, H-5''); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,80-3,60 (m, 4H, H-4 e 5). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 157,67 (C-2); 151,12 (C-4''); 149,06 (C-3''); 147,90 (CH-imina); 126,01 (C-1''); 122,44 (CH-6''); 111,29 (CH-2''); 108,82 (CH-5''); 55,69 (OCH₃); 55,57 (OCH₃); 42,66 (CH₂-4 e 5).

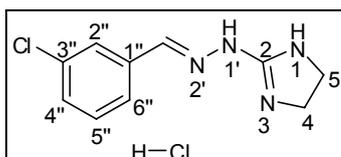
2.1.2.4 Cloridrato de (*E*)-2-[2'-(3'',4''-diclorobenzilideno)hidrazinil]-4,5-diidro-1H-imidazol (**282**)



115 mg (0,39 mmol, 65%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 13,02 (s, 1H, HCl); 9,20-8,40 (2H, NH-1 e 1'); 8,26 (s, 1H, H-imina); 8,21 (d, 1H, *J*=1,6Hz, H-

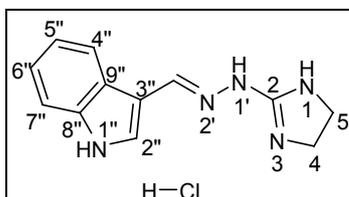
2"); 7,79 (dd, 1H, $J=8,3$ e $1,9$ Hz, H-5"); 7,73 (d, 1H, $J=8,2$ Hz, H-6"); 3,80-3,60 (m, 4H, H-4 e 5). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 157,83 (C-2); 145,24 (CH-imina); 134,14 (C-4"); 132,71 (C-3"); 131,76 (C-1"); 130,90 (CH-2"); 128,41 (CH-5"); 127,84 (CH-6"); 42,72 (CH₂-4 e 5).

2.1.2.5 Cloridrato de (*E*)-2-[2'-(3"-clorobenzilideno)hidrazinil]-4,5-diidro-1H-imidazol (283)



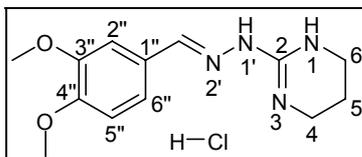
134 mg (0,52 mmol; 86%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 13,03 (s, 1H, HCl); 9,40-8,30 (2H, NH-1 e 1'); 8,29 (s, 1H, H-imina); 8,04 (s, 1H, H-2"); 7,75-7,71 (m, 1H, H-6"); 7,53-7,45 (m, 2H, H-4" e H-5"); 3,74 (s, 4H, H-4 e 5). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 157,83 (C-2); 146,23 (CH-imina); 135,55 (C-1"); 133,70 (C-3"); 130,58 (CH-4"); 130,13 (CH-5"); 126,77 (CH-6"); 126,17 (CH-2"); 42,74 (CH₂-4 e 5).

2.1.2.6 Cloridrato de (*E*)-2-[2'-(1"-H-indol-3"-il)hidrazinil]-4,5-diidro-1H-imidazol (284)



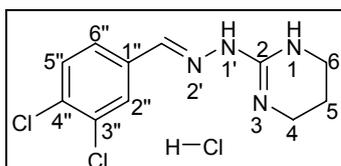
500 mg (2,65mmol; 72%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):12,12 (s, 1H, HCl); 11,77 (sl, 1H, NH-1"); 8,80-7,95 (4H, NH-1 e 1', H-imina e H-2"); 7,90 (d, 1H, $J=2,7$ Hz, H-4"); 7,45 (d, 1H, $J=8,0$ Hz, H-7"); 7,22 (t, 1H, $J=7,1$ Hz, H-5"); 7,15 (t, 1H, $J=7,4$ Hz, H-6"); 3,71 (s, H-4 e 5). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm):157,52 (C-2); 146,59 (CH-imina); 137,24 (C-9"); 132,19 (CH-2"); 124,08 (C-8"); 123,56 (CH-4"); 122,67 (CH-7"); 121,50 (CH-5"); 112,33 (CH-6"); 110,75 (C-3"); 43,08 (CH₂-4 e 5).

2.1.2.7 Cloridrato de (*E*)-2-[2'-(3'',4''-dimetoxibenzilideno)hidrazinil]-1,4,5,6-tetraidropirimidina (**285**)



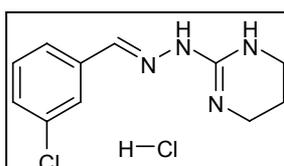
166 mg (0,56 mmol, 92%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11,98 (s, 1H, HCl); 8,38 (sl, 2H, NH-1 e 1'); 8,08 (s, 1H-imina); 7,52 (d, 2H, *J*=1,9Hz, H-2''); 7,27 (dd, 1H, *J*=8,3 e 1,9Hz, H-6''); 7,0 (d, 1H, *J*=8,3Hz, H-5''); 3,83 (s, 3H, OCH₃); 3,80 (s, 3H, OCH₃); 3,40-3,35 (m, 4H, H-4 e 6); 1,92-1,87 (m, 2H, H-5). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 151,04 (C-2); 150,90 (C-4''); 149,03 (C-3''); 145,82 (CH-imina); 126,26 (C-1''); 122,14 (CH-6''); 111,32 (CH-2''); 109,19 (CH-5''); 55,79 (OCH₃); 55,56 (OCH₃); 37,93 (CH₂-4 e 6); 19,59 (CH₂-5).

2.1.2.8 Cloridrato de (*E*)-2-[2'-(3'',4''-diclorobenzilideno)hidrazinil]-1,4,5,6-tetraidropirimidina (**286**)



95 mg (0,31 mmol, 54%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,19 (s, 1H, HCl); 8,52 (sl, 2H, NH-1 e 1'); 8,24 (d, 1H, *J*=1,9 Hz, H-2''); 8,15 (s, 1H, H-imina); 7,80 (dd, 1H, *J*=8,3 e 1,8 Hz, H-5''); 7,71 (d, 1H, *J*=8,3 Hz, H-6''); 3,41-3,35 (m, 4H, H-4 e 6); 1,96-1,84 (m, 2H, H-5). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 151,05 (C-2); 143,10 (CH-imina); 134,42 (C-4''); 132,39 (C-3''); 131,73 (C-1''); 130,84 (CH-2''); 128,32 (CH-5''); 127,82 (CH-6''); 37,94 (CH₂-4 e 6); 19,42 (CH₂-5).

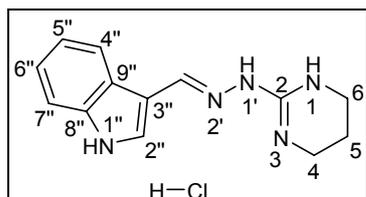
2.1.2.9 Cloridrato de (*E*)-2-[2'-(3''-clorobenzilideno)hidrazinil]-1,4,5,6-tetraidropirimidina (**287**)



132 mg (0,48 mmol, 81%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 12,34 (s, 1H, HCl); 8,55 (sl, 2H, NH-1 e 1'); 8,18 (s, 1H, H-imina); 8,06 (s, 1H, H-2''); 7,80-7,70 (m, 1H, H-6''); 7,55-7,40 (m, 2H, H-4'' e 5''); 3,60-3,20 (m, 4H, H-4 e 6); 2,00-1,80 (m,

2H, H-5). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 151,12 (C-2); 144,00 (CH-imina); 135,81 (C-1''); 133,66 (C-3''); 130,49 (CH-4''); 129,81 (CH-5''); 126,68 (CH-2''); 126,06 (CH-6''); 37,91 (CH₂-4 e 6); 19,45 (CH₂-5).

2.1.2.10 Cloridrato de (*E*)-2-[2'-(1''H-indol-3''-il)hidrazinil]-1,4,5,6-tetraidropirimidina (288)



90 mg (0,32 mmol, 79%). ^1H RMN (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 11,69 (s, 1H, HCl); 11,03 (s, 1H, H-1''); 8,35-8,30 (2H, NH e H-imina); 7,95-7,88 (3H, H-2'', H-4'' e NH-1'); 7,46 (d, 1H, $J=8,0\text{Hz}$, H-7''); 7,22 (t, 1H, $J=4,0\text{Hz}$, H-5''); 7,16 (t, 1H, $J=3,5\text{Hz}$, H-6''); 3,44-3,37 (m, 4H, H-4 e 6); 1,94 (m, 2H, H-5). ^{13}C RMN (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 151,15 (C-2); 144,83 (CH-imina); 137,54 (C-8''); 132,15 (CH-2''); 124,32 (C-9''); 123,33 (CH-4''); 122,83 (CH-6''); 121,16 (CH-5''); 112,31 (CH-7''); 111,16 (C-3''); 38,73 (CH₂-4 e 6); 20,33 (CH₂-5).

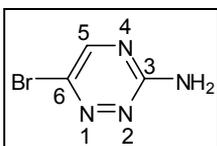
2.1.3 Aminotriazinas

Foram obtidas em duas etapas. Em uma primeira etapa foi sintetizada a 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina **298**, segundo metodologia disponível na literatura (ZHUO et al., 2011). 1 equivalente da 1,2,4-triazin-3-amina **297** foi dissolvida em uma mistura de acetonitrila (18 equiv.) e água (80 equiv.) e a solução foi resfriada a 0 °C. 1,05 equiv. de *N*-bromosuccinimida foram adicionados pouco a pouco e a mistura foi deixada sob agitação ainda a 0 °C por 10 minutos e depois foi deixada retornar à temperatura ambiente e mantida sob agitação por mais 24 horas. Após este tempo, foi adicionado acetato de etila ao meio reacional e a mistura foi então resfriada a 0 °C e basificada com carbonato de sódio. A emulsão obtida foi filtrada, a fase orgânica separada, lavada com água e seca sob pressão reduzida. O produto desejado foi obtido por cromatografia em coluna de fase normal do resíduo obtido após evaporação.

A segunda etapa da rota de obtenção das aminotriazinas consistiu na reação de Suzuki (SUZUKI, 2011) entre o intermediário obtido na etapa anterior e o ácido

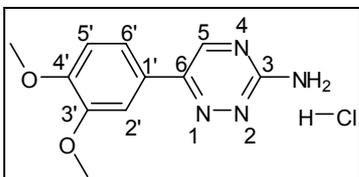
borônico apropriado. 1 equivalente da 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina, 1,1 equiv. do ácido borônico apropriado, 2,2 equiv. de K_2CO_3 , 0,06 equiv. de S-Phos (2-dicicloexilfosfino-2',6'-dimetobifenil), 0,03 equiv. de diacetato de paládio foram inseridos em um tubo de micro-ondas, o qual foi selado e a atmosfera foi substituída por argônio. 133 equiv. de acetonitrila e 97 equiv. de água foram adicionados e a mistura foi submetida a agitação a 110 °C durante 15 horas. Após isso, o meio reacional foi vertido em acetato de etila e foi adicionado quantidade igual de solução saturada de NaCl. A fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de bicarbonato de sódio. A fase orgânica foi então seca com sulfato de sódio anidro e o solvente foi removido sob pressão reduzida. O produto desejado foi purificado por cromatografia em coluna de fase normal do resíduo seco da fase orgânica e os cloridratos foram obtidos por suspensão em éter etílico seguida da adição de quantidade apropriada de uma solução de ácido clorídrico 2,0 M em éter etílico, conforme descrito no item 2.1.1 (página 66).

2.1.3.1 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (298)



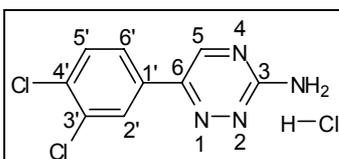
363 mg (2,07 mmol, 20%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 8,39 (s, 1H, H-5); 7,46 (sl, 2H, NH_2). ^{13}C RMN (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 162,26 (C-3), 152,46 (CH-5); 135,40 (C-6).

2.1.3.2 Cloridrato de 6-(3',4'-dimetoxifenil)-1,2,4-triazin-3-amina (302)



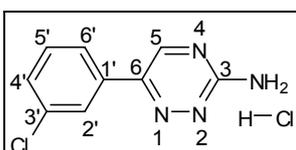
131 mg (0,49 mmol, 86%). 1H RMN (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 8,67 (s, 1H, H-5); 8,15-7,33 (m, 2H, NH_2); 7,26 (s, 1H, H-2'); 7,21 (d, 1H, $J=8,3$, H-6'); 7,10 (d, 1H, $J=8,4$ Hz, H-5'); 3,85 (s, 3H, OCH_3); 3,82 (s, 3H, OCH_3). ^{13}C RMN (100 MHz, $DMSO-d_6$) δ (ppm): 162,01 (C-3); 153,15 (C-6); 149,82 (C-3'); 149,10 (C-4'); 147,73 (C-5); 126,45 (CH-1'); 120,92 (CH-6'); 111,08 (CH-5'); 108,35 (CH-2'); 56,15 (OCH_3); 56,08 (OCH_3).

2.1.3.3 Cloridrato de 6-(3',4'-diclorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (303)



147 mg (0,53 mmol, 93%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8,64 (s, 1H, H-5); 7,96 (s, 1H, H-2'); 7,87 (d, 1H, *J*=8,2Hz, H-6'); 7,48 (d, 1H, *J*=8,2Hz, H-6'); 5,93 (s, 2H, NH₂). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 161,9 (C-3); 153,3 (C-6); 148,2 (C-5); 133,3 (C-4'); 132,5 (C-3'); 130,7 (C-1); 128,9 (CH-2'); 125,9 (CH-6'); 120,6 (CH-5').

2.1.3.4 Cloridrato de 6-(3'-clorofenil)-1,2,4-triazin-3-amina (304)

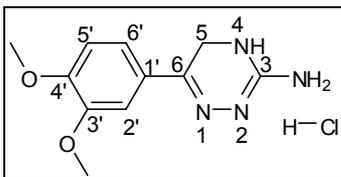


124 mg (0,51 mmol, 89%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8,65 (s, 1H, H-5); 8,05 (s, 1H, H-2'); 7,63 (d, 1H, *J*=7,9Hz, H-4'); 7,43 (t, 1H, *J*=7,8Hz, H-5'); 7,32 (d, 1H, *J*=7,7 Hz, H-6'); 6,76 (s, 2H, NH₂). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 162,65 (C-3); 153,45 (C-6); 148,03 (C-5); 135,53 (C-3'); 133,07 (C-1'); 129,43 (CH-2'); 129,56 (CH-5'); 128,79 (CH-4'); 126,02 (C-6').

2.1.4 4,5-diidroaminotriazinas

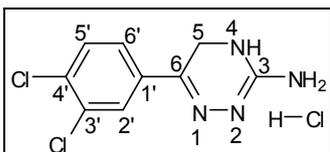
Foram obtidas por redução da ligação dupla da aminotriazina correspondente segundo metodologia descrita em por Nguyen et al. (2014). 1 equivalente da aminopirimidina correspondente foi dissolvida em 120 equiv. de diclorometano e 2,5 equiv. de trietilsilano e 5 equiv. de ácido trifluoroacético foram adicionados. A mistura foi agitada a temperatura ambiente durante 24 horas. Ao final da reação, o meio reacional foi seco sob pressão reduzida e o resíduo foi purificado por cromatografia Flash em fase inversa. Os cloridatos correspondentes foram obtidos conforme descrito no item 2.1.1 (página 66).

2.1.4.1 Cloridrato de 6-(3',4'-dimetoxi)-4,5-diidro-1,2,4-triazin-3-amina (305)



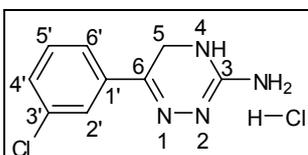
78 mg (0,29 mmol, 73%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9,88 (s, 1H, HCl); 8,35 (s, 1H, NH); 7,78 (s, 2H, NH_2); 7,48-7,44 (m, 1H, H-6'); 7,29 (s, 1H, H-2'); 6,94-6,89 (m, 1H, H-5'); 4,15 (s, 2H, H-5); 3,69 (s, 3H, OCH_3); 3,78 (s, 3H, OCH_3). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 159,83 (C-2); 158,83 (C-6); 152,39 (C-4'); 151,890 (C-3'); 127,46 (C-1'); 121,35 (CH-6'); 114,93 (CH-2'); 111,53 (CH-2'); 55,68 (OCH_3); 55,52 (OCH_3); 41,46 (CH_2).

2.1.4.2 Cloridrato de 6-(3',4'-diclorofenil)-4,5-diidro-1,2,4-triazin-3-amina (306)



98 mg (0,35 mmol, 88%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,03 (s, 1H, HCl); 8,35 (d, 1H, $J=4,2\text{Hz}$, NH); 7,83-7,79 (m, 1H, H-6'); 7,71 (s, 1H, H-2'); 7,69-7,59 (m, 1H, H-5'); 6,69 (s, 2H, NH_2); 4,73 (s, 2H, H-5). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 162,9 (C-3); 161,3 (C-6); 135,7 (C-4'); 133,7 (C-3'); 132,5 (C-1'); 130,7 (CH-2'); 130,6 (CH-5'); 126,8 (CH-6'); 42,3 (CH_2).

2.1.4.3 Cloridrato de 6-(3'-clorofenil)-4,5-diidro-1,2,4-triazin-3-amina (307)

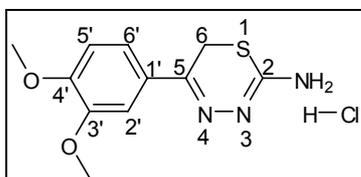


66 mg (0,27 mmol, 68%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 10,08 (s, 1H, HCl); 8,63 (s, 1H, NH); 7,85 (s, 2H, NH_2); 7,93 (s, 1H, H-2'); 7,82-7,63 (m, 3H, H-4', H-5', H-6'); 4,52 (s, 2H, H-5). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 162,97 (C-3); 161,30 (C-6); 135,24 (C-1); 134,28 (C-3); 131,51 (CH-4'); 130,18 (CH-5'); 129,26 (CH-2'); 126,41 (CH-6'); 41,95 (CH_2).

2.1.6 Aminotiadiazinas

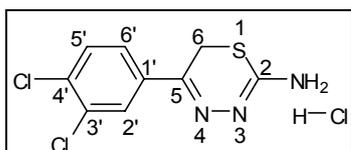
Foram obtidas segundo metodologia descrita por Yazici e Akgün(2006). 1 equivalente de tiossemicarbazida foi dissolvida em 123 equiv. de metanol e 1 eq. da 2-cloroacetofenona apropriada foi adicionada. A mistura foi levada a refluxo por 15 min. Após o término da reação, o material que precipitou foi separado e a aminotiadiazina desejada foi purificada por cromatografia Flash em fase inversa. Os cloridratos foram obtidos conforme descrito no item 2.1.1 (página 66).

2.1.6.1 Cloridrato de 5-(3',4'-dimetoxifenil)-6H-1,3,4-tiadiazin-2-amina (**311**)



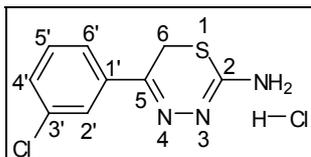
50 mg (0,17 mmol, 17%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 13,56 (s, 1H, HCl); 10,21 (s, 1H, NH); 9,48 (s, 1H, NH); 7,52-7,44 (m, 2H, H-2' e 6'); 7,11 (d, 1H, $J=9,08$ Hz, H-5'); 4,27 (s, 2H, H-6); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 3,82 (s, 3H, OCH₃). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 165,15 (C-2); 152,74 (C-5); 152,19 (C-4'); 149,76 (C-3'); 125,86 (C-1'); 122,32 (CH-6'); 112,40 (CH-5'); 110,11 (CH-2'); 56,69 (OCH₃); 56,56 (OCH₃); 22,81 (CH₂-6).

2.1.6.2 Cloridrato de 5-(3',4'-diclorofenil)-6H-1,3,4-tiadiazin-2-amina (**312**)



123 mg (0,41 mmol, 41%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 8,14 (d, 1H, $J=2,0$ Hz, H-2'); 7,89 (dd, 1H, $J=2,0$ e 8,5Hz, H-6'); 7,82 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, H-5'). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 164,24 (C-2); 149,24 (C-5); 134,40 (C-4'); 134,32 (C-3'); 132,42 (C-1'); 131,70 (CH-2'); 129,26 (CH-6'); 127,45 (CH-5'); 22,17 (CH₂-6).

2.1.6.3 Cloridrato de 5-(3'-clorofenil)-6H-1,3,4-tiadiazin-2-amina (**313**)

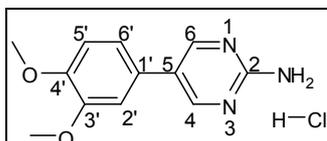


57 mg (0,22 mmol, 39%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8,64 (s, 2H, NH₂); 7,94 (t, 1H, *J*=1,8Hz, H-2'); 7,87 (ddd, 1H, *J*=1,3, 1,6 e 7,8Hz, H-6'); 7,64 (ddd, 1H, *J*=1,1, 2,0 e 8,0Hz, H-4'); 7,58 (t, 1H, *J*=7,9Hz, H-5'); 4,23 (s, 2H, H-2). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 163,92 (C-2); 149,84 (C-5); 135,92 (C-1'); 134,31 (C-3'); 131,42 (CH-4'); 131,38 (CH-5'); 127,10 (CH-2'); 126,06 (CH-6'); 22,33 (CH₂-6).

2.1.7 Aminopirimidinas

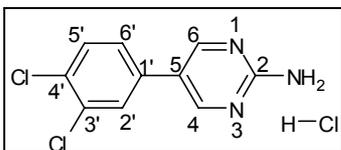
As aminopirimidinas foram obtidas segundo metodologia descrita por Itoh e Mase (2005). Em um recipiente foi adicionado 1 equivalente da 2-amino-5-iodopirimidina (**314**), 1 equiv. do ácido borônico apropriado, 0,04 equiv. de S-Phos, 0,02 equiv. de acetato de paládio (II) e 2 equiv. de fosfato de potássio. O recipiente foi selado e a atmosfera substituída por argônio. Foram adicionados 57 equiv. de acetonitrila e 56 equiv. de água e a mistura foi submetida a agitação magnética à 95 °C durante 12 horas. Após término da reação, a mistura reacional foi resfriada e misturada com 15 mL de acetato de etila. A mistura foi lavada duas vezes com água (15 mL), a fase orgânica foi seca sob pressão reduzida e o resíduo purificado por cromatografia em coluna de fase normal para obtenção da aminopirimidina desejada. Os cloridratos foram obtidos conforme descrito no item 2.1.1 (página 66).

2.1.7.1 Cloridrato de 5-(3',4'-dimetoxifenil)pirimidin-2-amina (**318**)



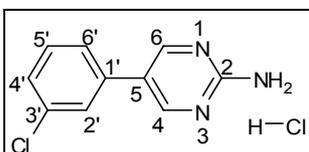
142 mg (0,53 mmol, 53%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8,82 (s, 2H, H-4 e H-6); 8,15-7,33 (m, 2H, NH₂); 7,27 (d, 1H, *J*=2,1Hz, H-2'); 7,21 (dd, 1H, *J*=8,3 e 2,1Hz, H-6'); 7,04 (d, 1H, *J*=8,4Hz, H-5'); 3,84 (s, 3H, OCH₃); 3,79 (s, 3H, OCH₃). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 163,02 (CH-4 e CH-6); 159,12 (C-2); 149,76 (C-3'); 149,18 (C-4'); 126,65 (C-1'); 122,72 (C-5); 118,42 (CH-2'); 112,84 (CH-6'); 110,06 (CH-5'); 56,18 (OCH₃); 56,11 (OCH₃).

2.1.7.2 Cloridrato de 5-(3',4'-diclorofenil)pirimidin-2-amina (319)



232 mg (0,84 mmol, 84%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,64 (s, 2H, H-4 e H-6); 7,93 (s, 1H, H-2'); 7,64 (m, 2H, H-5' e H-6'); 6,90 (s, 2H, NH_2). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 161,2 (CH-4 e CH-6); 150,3 (C-2); 136,4 (C-3'); 133,2 (C-4'); 132,1 (C-1'); 130,9 (C-5); 128,7 (CH-2'); 126,3 (CH-6'); 120,3 (CH-5').

2.1.7.3 Cloridrato de 5-(3'-clorofenil)pirimidin-2-amina (320)

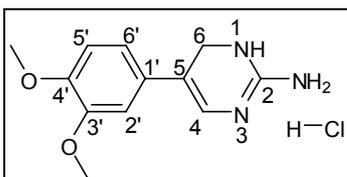


95 mg (0,46 mmol, 46%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 8,61 (s, 2H, H-4 e H-6); 7,71 (s, 1H, H-2'); 7,59 (d, 1H, $J=7,7\text{Hz}$, H-4'); 7,44 (t, 1H, $J=7,8\text{Hz}$, H-5'); 7,35 (d, 1H, $J=7,7\text{ Hz}$, H-6'); 6,86 (s, 2H, NH_2). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 163,65 (C-2); 156,65 (CH-4 e CH-6); 138,06 (C-1'); 134,33 (C-3'); 131,25 (CH-5'); 127,11 (CH-4'); 125,36 (CH-2'); 124,29 (CH-6'); 121,09 (C-5).

2.1.8 1,6-diidroaminopirimidinas

Foram obtidas por redução da ligação dupla da aminopirimidina correspondente segundo metodologia descrita no item 2.1.4 (página 79) Os cloridatos correspondentes foram obtidos conforme descrito no item 2.1.1 (página 66).

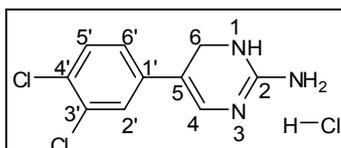
2.1.8.1 Cloridrato de 5-(3',4'-dimetoxi)-1,6-diidropirimidin-2-amina (321)



74 mg (0,27 mmol, 73%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ (ppm): 9,88 (s, 1H, HCl); 8,55 (s, 1H, NH); 7,64 (s, 2H, NH_2); 7,02-6,98 (m, 1H, H-5'); 6,94-6,89 (m, 1H,

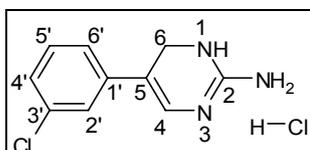
H-6'); 6,86-6,78 (m, 2H, H-2' e H-4); 4,26 (s, 2H, H-6); 3,79 (s, 3H, OCH₃); 3,75 (s, 3H, OCH₃). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 151,61 (C-2); 148,85 (C-4'); 148,34 (C-3'); 127,50 (C-5); 117,41 (CH-6'); 116,26 (CH-4); 111,70 (CH-5'); 110,78 (C-1'); 107,65 (CH-2'); 55,58 (OCH₃); 55,51 (OCH₃); 43,42 (CH₂).

2.1.8.2 Cloridrato de 5-(3',4'-diclorofenil)-1,6-diidropirimidin-2-amina (322)



92 mg (0,33 mmol, 91%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10,04 (s, 1H, HCl); 8,65 (d, 1H, *J*=4,2Hz, NH); 7,21-7,44 (m, 4H, H-4, H-2', H-5' e H-6'); 6,91 (s, 2H, NH₂); 4,28 (d, 2H, *J*=4,2Hz, H-6). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 152,8 (C-2); 138,3 (C-1'); 137,7 (C-5); 133,9 (C-3'); 132,1 (C-4'); 130,9 (CH-5'); 127,6 (CH-2'); 124,3 (CH-6'); 119,0 (CH-4); 48,1 (CH₂).

2.1.8.3 Cloridrato de 5-(3'-clorofenil)-1,6-diidropirimidin-2-amina (323)



68 mg (0,28 mmol, 68%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 10,06 (s, 1H, HCl); 8,72 (s, 1H, NH); 7,80 (s, 2H, NH₂); 7,43 (s, 1H, H-4'); 7,40-7,29 (m, 3H, H-2', H-5', H-6'); 7,00 (d, 1H, *J*=4,4Hz, H-4); 4,27 (s, 2H, H-6). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 151,77 (C-2); 137,00 (C-1'); 133,54 (C-5); 130,34 (CH-5'); 126,74 (CH-4'); 123,42 (CH-2'); 122,28 (CH-6'); 120,34 (CH-4); 109,29 (C-3'); 42,86 (CH₂).

2.1.9 Benzotriazepin-2-onas

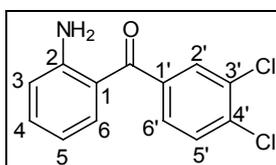
Foram construídas em três etapas. A primeira etapa consistiu na síntese de aminobenzofenonas convenientemente substituídas por meio da reação de Sugasawa (SUGASAWA et al., 1978). 1 equivalente de anilina foi dissolvida em 18 equiv. de tolueno anidro e a mistura foi resfriada a 0°C. Após isso, 1,1 equiv. de tricloreto de boro foi adicionado gota a gota. Então, 2 equiv. da benzonitrila apropriada e 1,1 equiv. do tricloreto de alumínio foram adicionados e a mistura foi deixada retornar a temperatura ambiente sob agitação por 20 minutos, após os quais

ela foi levada a refluxo durante 12 horas. Após as 12 horas, o meio reacional foi resfriado até a temperatura ambiente e 9 equiv. de ácido clorídrico em solução aquosa a 2 mol/L foram adicionados e a mistura foi levada a refluxo por mais 30 minutos. Após o término da reação, o meio reacionado foi resfriado a 0 °C, basicado com hidróxido de sódio 4 mol/L e extraído duas vezes com éter etílico. A fase orgânica foi seca sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a cromatografia em coluna de fase normal para fornecer a aminobenzofenona desejada.

Na segunda etapa foi acoplada uma hidrazina protegida à aminobenzofenona para direcionar a ciclização, segundo metodologia anteriormente descrita (MCDONALD et al., 2007). Foi dissolvido 1 equivalente de trifosgênio em 83 equiv. de diclorometano anidro sob argônio. A mistura foi resfriada a -40 °C e uma mistura de trietilamina (5 equiv.) e da aminobenzofenona apropriada (2,5 equiv.) em 83 equiv. de diclorometano anidro foi adicionada gota a gota durante 15 minutos. O meio foi deixado sob agitação a -40 °C durante 25 minutos. Uma solução de N'-[(4-metoxifenil)metil](*tert*-butoxi)carboidrazida (2,5 equiv.) em 83 equiv. de diclorometano anidro foi adicionada gota a gota durante 15 minutos. Após término da adição, o meio foi deixado retornar progressivamente à temperatura ambiente sob agitação durante 18 horas. Após o término da reação, o meio reacional foi seco e o resíduo foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de fase normal para obtenção do intermediário **328**.

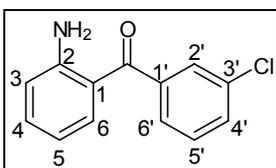
A etapa seguinte foi a etapa de ciclização. 1 equivalente do composto obtido na etapa anterior foi dissolvido em 65 equiv. de diclorometano e 55 equiv. de ácido trifluoroacético foram adicionados. A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 90 minutos e depois sob refluxo por 12 horas. Após término da reação, o meio reacional foi seco sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de fase normal para obtenção das benzotriazepin-2-onas.

2.1.9.1 2-amino-3',4'-diclorobenzofenona (**333**)



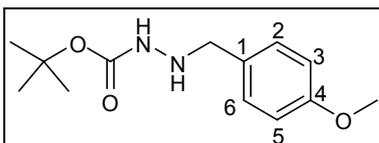
927 mg (3,48 mmol, 65%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,66 (d, $J=2,0\text{Hz}$, H-2'); 7,47 (d, $J=8,2\text{Hz}$, H-6); 7,39 (dd, $J=8,3$ e $2,0\text{Hz}$, H-6'); 7,30 (dd, $J=8,1$ e $1,7\text{Hz}$, H-5'); 7,27-7,21 (m, 1H, H-4); 6,67 (dd, $J=8,3$ e $1,0\text{Hz}$, H-3); 6,58-6,52 (m, 1H, H-5); 6,04 (s, 2H, NH_2). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 196,33 (C=O); 151,36 (C-2); 139,99 (C-1'); 135,64 (C-4'); 135,01 (CH-4); 134,25 (CH-2'); 132,90 (C-3'); 131,20 (CH-5'); 130,42 (CH-6'); 128,47 (CH-6); 117,52 (C-1); 117,42 (CH-5); 115,98 (CH-3).

2.1.9.2 2-amino-3'-clorobenzofenona (334)



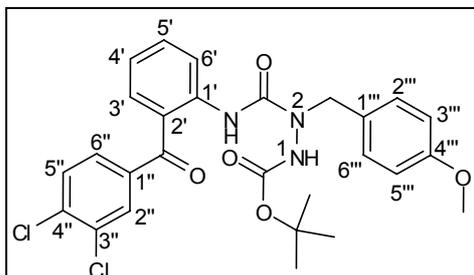
726 mg (3,13 mmol, 58%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,50 (s, 1H, H-2'); 7,39 (d, 2H, $J=8,0\text{Hz}$, H-4' e H-6'); 7,32-7,25 (m, 2H, H-5' e H-6); 7,20 (t, $J=7,9\text{Hz}$, 1H, H-4); 6,63 (d, 1H, $J=8,3\text{Hz}$, H-3); 6,50 (t, 1H, $J=7,5\text{Hz}$, H-5); 6,02 (s, 2H, NH_2). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3): 196,32 (C=O); 151,25 (C-2); 141,08 (C-1'); 138,37 (C-3'); 133,16 (CH-4); 132,53 (CH-4'); 131,34 (CH-2'); 129,76 (CH-5'); 128,43 (CH-6'); 126,38 (CH-6); 121,98 (C-1); 119,00 (CH-5); 116,02 (CH-3).

2.1.9.3 N-boc-N'-(4-metoxibenzil)hidrazina (327)



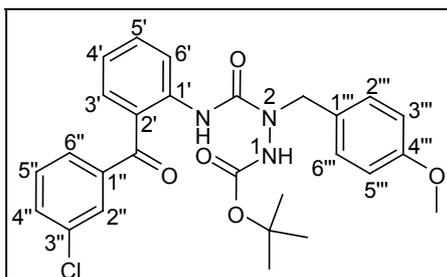
1,8 g (7,3 mmol, 73%). $^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 7,25 (d, 2H, $J=8,8\text{Hz}$, H-2 e H-6); 6,86 (d, 2H, $J=8,7\text{Hz}$, H-3 e H-5); 6,05 (s, 1H, NH); 3,93 (s, 2H, CH_2); 3,82 (s, 3H, OCH_3); 1,47 [s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$]. $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 159,32 (C-4); 156,85 (C=O); 130,49 (CH-2 e CH-6); 129,63 (C-1); 114,12 (CH-3 e CH-5); 80,79 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$]; 55,38 (OCH_3); 55,37 (CH_2); 28,54 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$].

2.1.9.4 *tert*-butil-2-[2'-(3'',4''-diclorobenzoil)fenilcarbamoil]-2-(4'''-metoxibenzil)hidrazi-
nocarboxilato (**335**)



1,9 g (3,57 mmol, 87%). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 11,03 (s, 1H, NH); 8,55 (d, 1H, *J*=8,1Hz, H-6'); 7,68 (d, 1H, *J*=1,9Hz, H-2''); 7,54-7,49 (m, 1H, H-5'); 7,46 (d, 1H, *J*=8,2Hz, H-3'); 7,42-7,36 (m, 2H, H-5'' e H-6''); 7,19 (s, 1H); 7,16 (d, 2H, *J*=8,7Hz, H-2''' e H-6'''); 6,98-6,92 (m, 1H, H-4'); 6,80 (d, 2H, *J*=8,7Hz, H-3''' e H-5'''); 6,16 (s, 1H, NH); 4,98 (sl, 2H, CH₂); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 1,38 [s, 9H, C(CH₃)₃]. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 196,74 [Ar(C=O)Ar]; 159,64 (C-4'''); 155,52 (C=O, boc); 154,31 [NH(C=O)N]; 142,13 (C-1'); 138,80 (C-1''); 136,82 (C-4''); 135,01 (CH-2''' e CH-6'''); 133,29 (CH-5'); 133,11 (C-3''); 131,74 (CH-2''); 130,53 (CH-5''); 130,49 (CH-6''); 129,08 (CH-4'); 128,06 (C-1'''); 122,29 (C-2'); 121,15 (CH-3'); 120,92 (CH-6'); 114,44 (CH-3''' e CH-5'''); 82,72 [C(CH₃)₃]; 66,06 (CH₂); 55,54 (OCH₃); 28,33 [C(CH₃)₃].

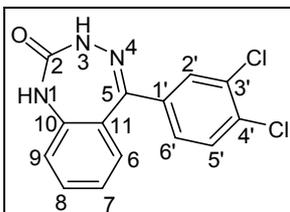
2.1.9.5 *tert*-butil-2-[2'-(3''-clorobenzoil)fenilcarbamoil]-2-(4'''-metoxibenzil)hidrazino-
carboxilato (**336**)



1,8 g (3,53 mmol, 86%). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 11,12 (s, 1H, NH); 8,55 (d, 1H, *J*=8,4Hz, H-6'); 7,57 (t, 1H, *J*=1,8Hz, H-2''); 7,53-7,48 (m, 1H, H-5'); 7,47-7,38 (m, 3H, H-3', H-4'' e H-6''); 7,32 (t, 1H, 7,9 Hz, H-4'); 7,17 (d, 2H, *J*=8,6Hz, H-2''' e H-6'''); 6,94 (t, 1H, *J*=7,1Hz, H-5''); 6,80 (d, 2H, *J*=8,7Hz, H-3''' e H-5'''); 6,19 (s, 1H, NH); 3,73 (s, 3H, OCH₃); 1,39 [s, 9H, C(CH₃)₃]. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 197,90 [Ar(C=O)Ar]; 159,64 (C-4'''); 155,59 (C=O, boc); 154,33 [NH(C=O)N]; 142,16 (C-1''); 140,88 (C-1'); 134,85 (CH-6'); 134,68 (C-3''); 133,59 (CH-2''); 132,15

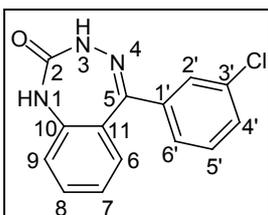
(CH-5'); 130,52(CH-4''); 129,76 (CH-6''); 129,66 (CH-3'); 128,14 (C-1'''); 128,06 (CH-4'); 122,49 (C-2'); 121,06 (CH-2''' e CH-6'''); 120,77 (CH-5''); 114,45 (CH-3''' e CH-5'''); 82,68 [C(CH₃)₃]; 66,06 (CH₂); 55,54 (OCH₃); 28,33 [C(CH₃)₃].

2.1.9.6 (Z)-5-(3',4'-diclorofenil)-1H,3H-benzo[e][1,3,4]triazepin-2-ona (337)



605 mg (1,98 mmol, 77%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 9,76 (d, 1H, *J*=1,9Hz, NH); 9,30 (d, 1H, *J*=1,8Hz, NH); 7,70 (d, 1H, *J*=8,4Hz, H-6'); 7,63 (d, 1H, *J*=2,0Hz, H-2'); 7,45-7,50 (m, 1H, H-8); 7,36 (dd, 1H, *J*=8,4 e 2,2Hz, H-5'); 7,13 (dd, 1H, *J*=8,2 e 0,7Hz, H-9); 7,10-7,04 (m, 1H, H-7); 6,99 (dd, 1H, *J*=7,9 e 1,4Hz, H-6). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 163,20 (C-2); 157,62 (C-5); 142,28 (C-10); 137,98 (C-4'); 132,23 (CH-6'); 132,12 (C-3'); 131,18 (C-1'); 130,61 (CH-2'); 130,12 (CH-8); 129,76 (CH-5'); 128,83 (CH-9); 124,12 (C-11); 122,79 (CH-7); 120,66 (CH-6).

2.1.9.7 (Z)-5-(3'-clorofenil)-1H,3H-benzo[e][1,3,4]triazepin-2-ona (338)

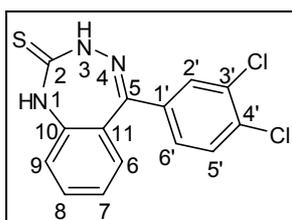


880 mg (3,24 mmol, 87%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 9,70 (d, 1H, *J*=2,0Hz, NH); 9,28 (d, 1H, *J*=1,9Hz, NH); 7,54 (ddd, 1H, *J*=8,0, 2,1 e 1,1Hz, H-5'); 7,50-7,44 (m, 3H, H-2', H-6' e H-8); 7,33 (dt, 1H, *J*=7,8 e 1,4Hz, H-4'); 7,13 (dd, 1H, *J*=8,2 e 0,9Hz, H-9); 7,10-7,03 (m, 1H, H-7); 6,95 (dd, 1H, *J*=7,9 e 1,5Hz, H-6). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 163,32 (C-2); 158,56 (C-5); 142,30 (C-10); 139,49 (C-3'); 133,08 (C-1'); 132,09 (CH-5'); 130,25 (CH-8); 129,79 (CH-2'); 129,29 (CH-6'); 128,06 (CH-4'); 127,39 (CH-9); 124,46 (C-11); 122,70 (CH-7); 120,59 (CH-6).

2.1.10 Benzotriazepin-2-tionas

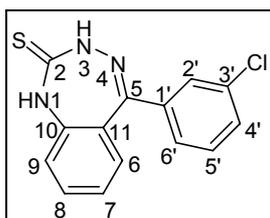
Foram obtidas por meio da substituição do oxigênio das benzotriazepin-2-onas por enxofre por ação do reagente de Lawesson. 1 equivalente dos compostos **337** ou **338** e 0,5 equiv. do reagente de Lawesson foram dissolvidos em 77 equiv. de α,α,α -trifluorotolueno e a mistura foi levada a aquecimento por micro-ondas a 130 °C por 30 minutos. Após término da reação, o meio reacional foi seco sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de fase normal para obtenção das benzotriazepin-2-tionas. A troca de oxigênio por enxofre pôde ser confirmada por análise da alteração da massa do composto por espectrometria de massas.

2.1.10.1 (Z)-5-(3',4'-diclorofenil)-1H,3H-benzo[e][1,3,4]triazepin-2-tiona (**339**)



160 mg (0,50 mmol, 38%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,78 (d, 1H, $J=1,8$ Hz, NH); 10,35 (d, 1H, $J=1,8$ Hz, NH); 7,71 (d, 1H, $J=8,5$ Hz, H-6'); 7,61 (d, 1H, $J=2,1$ Hz, H-2'); 7,50-7,44 (m, 1H, H-8); 7,35 (dd, 1H, $J=8,5$ e 2,1Hz, H-5'); 7,14-7,06 (m, 2H, H-9 e H-7); 6,94 (dd, 1H, $J=8,2$ e 1,5Hz, H-6). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 192,41 (C-2); 160,89 (C-5); 143,60 (C-10); 137,20 (C-4'); 132,68 (CH-6'); 131,26 (C-3'); 130,68 (CH-2'); 130,43 (CH-8); 130,13 (CH-5'); 128,83 (CH-9); 125,00 (C-1'); 123,99 (C-11); 123,95 (CH-7); 121,22 (CH-6). **LC-ESIMS**: t.r. 2,46 min, m/z [MH⁺] = 323,9.

2.1.10.2 (Z)-5-(3'-clorofenil)-1H,3H-benzo[e][1,3,4]triazepin-2-tiona (**340**)



223 mg (0,77 mmol, 53%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm): 10,74 (d, 1H, $J=2,0$ Hz, NH); 10,32 (d, 1H, $J=1,9$ Hz, NH); 7,57 (ddd, 1H, $J=8,0$, 2,1 e 1,1Hz, H-

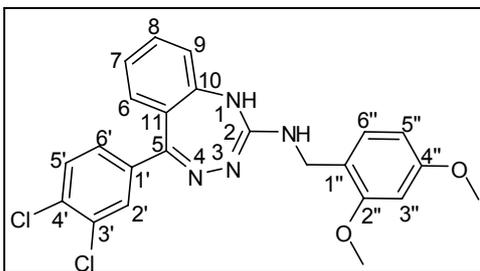
5'); 7,53-7,42 (m, 3H, H-2', H-6' e H-8); 7,33 (dt, 1H, $J=7,7$ e $1,4\text{Hz}$, H-4'); 7,16-7,07 (m, 2H, H-9 e H-7); 6,91 (d, 1H, $J=8,2$ e $1,5\text{Hz}$, H-6). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, DMSO- d_6) $\delta(\text{ppm})$: 192,49 (C-2); 161,87 (C-5); 143,68 (C-10); 138,72 (C-3'); 133,15 (C-1'); 132,59 (CH-5'); 130,47 (CH-8); 130,36 (CH-2'); 129,86 (CH-6'); 128,06 (CH-4'); 127,42 (CH-9); 125,33 (C-11); 123,95 (CH-7); 121,18 (CH-6). **LC-EIMS**: t.r. 3,46 min, $m/z [\text{MH}^+] = 288,0$.

2.1.11 Benzotriazepin-2-aminas

Foram obtidas em duas etapas. A primeira consistiu na introdução de um grupamento abandonador para substituição do enxofre por uma amina. 1 equivalente da benzotriazepin-2-tiona **339** ou **340** foi dissolvida em 99 equiv. de *N,N*-dimetilformamida anidra sob argônio, sendo após isso introduzidos 1,2 equiv. de 2,4-dimetoxibenzilamina, 3 equiv. de trietilamina e 1 equiv. de dicloromercúrio. A mistura foi deixada sob agitação a temperatura ambiente por 4 horas. Após o término da reação, o meio reacional foi filtrado em celite e a mesma foi lavada com acetato de etila. O filtrado foi seco sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de fase normal para obtenção do intermediário **347** ou **348**.

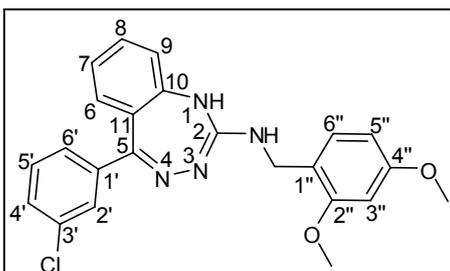
A segunda etapa consistiu na desproteção da amina para formação da amina primária. 1 equivalente do composto **347** ou **348** foi dissolvido em diclorometano e foram adicionados 74 equiv. de ácido trifluoroacético. A mistura foi aquecida por micro-ondas a 100 °C durante 5 minutos. A mistura reacional foi seca sob pressão reduzida, o resíduo foi suspenso em uma mistura de acetato de etila e bicarbonato de sódio saturado. A fase orgânica foi separada e lavada com solução saturada de cloreto de sódio. A fase orgânica foi então seca sob pressão reduzida e o resíduo foi submetido a purificação por cromatografia em coluna de fase normal para obtenção da benzotriazepin-2-amina desejada, a qual foi transformada e cloridrato segundo metodologia descrita em 2.1.1 (pagina 66).

2.1.11.1 (2Z,4Z)-5-(3',4'-diclorofenil)-N-(2'',4''-dimetoxibenzil)-1H-benzo[e][1,3,4]triazepin-2-amina (**347**)



90 mg (0,20 mmol, 49%). **¹H RMN** (400 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 7,50 (d, 1H, *J*=1,6Hz, H-2'); 7,34-7,23 (m, 2H, H-6' e H-5'); 7,21-7,17 (m, 1H, H-8); 7,13 (d, 1H, *J*=8,2Hz, H-6''); 7,06 (d, 1H, *J*=7,7Hz, H-6); 6,85 (t, 1H, *J*=7,3Hz, H-7); 6,80 (d, 1H, *J*=6,9Hz, H-9); 6,32 (d, 1H, *J*=2,0Hz, H-3''); 6,29 (d, 1H, *J*=8,3Hz, H-5''); 4,32 (s, 2H, CH₂); 3,72 (s, 3H, OCH₃); 3,66 (s, 3H, OCH₃). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ(ppm): 163,76 (C-2); 163,74 (C-5); 160,90 (C-4''); 158,10 (C-2''); 158,08 (C-10); 137,33 (C-4'); 134,13 (C-3'); 132,75 (C-1'); 132,19 (CH-2'); 131,18 (CH-5'); 131,14 (CH-6'); 130,34 (CH-8); 128,77 (CH-6''); 127,48 (C-1''); 118,29 (C-11); 114,10 (CH-6); 106,40 (CH-7); 104,61 (CH-9); 100,20 (CH-3''); 98,87 (CH-5''); 59,74 (CH₂); 55,67 (OCH₃); 55,56 (OCH₃).

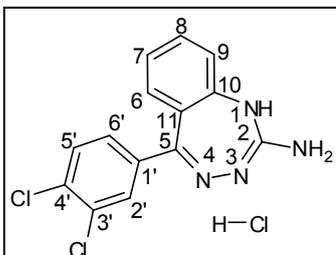
2.1.11.2 (2Z,4Z)-5-(3'-clorofenil)-N-(2'',4''-dimetoxibenzil)-1H-benzo[e][1,3,4]triazepin-2-amina (**348**)



102 mg (0,24 mmol, 70%). **¹H RMN** (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 8,22 (s, 1H, NH); 7,54-7,48 (m, 1H, H-5'); 7,47-7,39 (m, 2H, H-2' e H-6'); 7,48-7,27 (m, 2H, H-8 e H-4'); 7,23 (d, 1H, *J*=8,2Hz, H-6); 6,89 (d, 1H, *J*=8,0Hz, H-9); 6,86-6,81 (m, 1H, H-7); 6,81-6,74 (m, 1H, H-6''); 6,67 (s, 1H, NH); 6,58 (s, 1H, H-3''); 6,50 (d, 1H, *J*=7,9Hz, H-5''); 4,30 (s, 2H, CH₂); 3,81 (s, 3H, OCH₃); 3,75 (s, 3H, OCH₃). **¹³C RMN** (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 160,94 (C-2); 160,01 (C-5); 158,07 (C-4''); 156,63 (C-2''); 156,62 (C-10); 139,66 (C-3'); 132,97 (C-1'); 131,05 (CH-5'); 130,12 (CH-2'); 129,94 (CH-6'); 129,64 (CH-8); 129,04 (CH-4'); 128,17 (CH-6); 127,71 (C-1''); 127,47

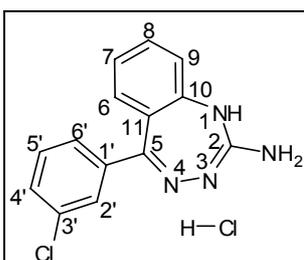
(CH-9); 126,31 (CH-7); 120,06 (CH-6''); 118,52 (C-11); 104,32 (CH-6''); 98,35 (CH-3''); 55,42 (OCH₃); 55,18 (OCH₃); 40,28 (CH₂).

2.1.11.3 Cloridrato de (2Z,4Z)-5-(3',4'-diclorofenil)-1H-benzo[e][1,3,4]triazepin-2-amina (349)



69 mg (0,20 mmol, 92%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11,03 (s, 1H, HCl); 10,94 (s, 1H, NH); 8,66-8,57 (m, 2H, NH₂); 7,75 (d, 1H, *J*=8,5Hz, H-5'); 7,69 (d, 1H, *J*=2,0Hz, H-2'); 7,62 (t, 1H, *J*=7,8Hz, H-8); 7,41 (dd, 1H, *J*=8,5 e 2,1Hz, H-6'); 7,27 (t, 1H, *J*=7,7Hz, H-7); 7,20 (dd, 1H, *J*=8,1 e 0,8Hz, H-9); 7,08 (dd, 1H, *J*=7,9 e 1,5Hz, H-6). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 163,91 (C-2); 163,26 (C-5); 141,46 (C-10); 136,51 (C-4'); 133,43 (CH-5'); 131,40 (C-3'); 131,38 (C-1'); 131,34 (CH-2'); 130,80 (CH-8); 130,58 (CH-6'); 129,20 (CH-7); 125,48 (CH-9); 124,80 (C-11); 122,00 (CH-6)

2.1.11.4 Cloridrato de (2Z,4Z)-5-(3'-clorofenil)-1H-benzo[e][1,3,4]triazepin-2-amina (350)



36 mg (0,12 mmol, 31%). ¹H RMN (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 11,06 (s, 1H, HCl); 11,94 (s, 1H, NH); 8,79-8,45 (m, 2H, NH₂); 7,66-7,58 (m, 2H, H-5' e H-2'); 7,54-7,46 (m, 2H, H-6' e H-8); 7,42-7,35 (m, 1H, H-4'); 7,27 (t, 1H, *J*=8,0Hz, H-7); 7,21 (d, 1H, *J*=8,4Hz, H-6); 7,04 (dd, 1H, *J*=7,9 e 1,2Hz, H-9). ¹³C RMN (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ(ppm): 164,74 (C-2); 163,40 (C-5); 141,51 (C-10); 138,03 (C-3'); 133,30 (CH-5'); 133,25 (C-1'); 131,32 (CH-2'); 130,48 (CH-6'); 130,46 (CH-8); 128,44 (CH-4'); 127,77 (CH-7); 125,40 (CH-6); 125,06 (C-11); 121,90 (CH-9).

2.2 Avaliação da Atividade Farmacológica

A avaliação da atividade anti-hipertensiva das AGH é objeto de pesquisa dos alunos do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular da Escola de Enfermagem e Farmácia da Universidade Federal de Alagoas, sob coordenação da professora Êurica Adélia Nogueira Ribeiro. Além da avaliação da atividade anti-hipertensiva dos compostos, foram realizados ensaios de viabilidade celular, os quais são indicativos do nível de toxicidade das substâncias. Tais ensaios foram realizados no Laboratório de Biologia Celular do Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Alagoas, sob coordenação do professor Emiliano de Oliveira Barreto.

2.2.1 Viabilidade celular

Foram realizados ensaios de viabilidade celular, indicativos do nível de toxicidade das substâncias. A análise de viabilidade celular foi realizada através do método do MTT, um método rápido, sensível e barato. Foi descrito primeiramente por Mosman (1983), tendo a capacidade de analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula. É uma análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazólio (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais presentes somente nas células metabolicamente ativas. O estudo citotóxico pelo método do MTT permite definir facilmente a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação (BERRIDGE et al., 1996; MOSMANN, 1983).

2.2.2. Preparações com artéria mesentérica superior isolada de ratos SHR

Ratos SHR (*Spontaneously Hypertensive Rats*, ratos espontaneamente hipertensos) foram sacrificados por secção dos vasos cervicais, em seguida, através de uma incisão no abdômen do animal, foi retirada a artéria mesentérica superior. Anéis do primeiro segmento da artéria (1 - 2 mm) foram obtidos livres de tecido conectivo e adiposo, mantidos em cubas contendo 5 mL de solução nutritiva Tyrode (pH = 7,4) a 37° C e aeradas com uma mistura carbogênica (95 % de O₂ e 5 % de CO₂). Os anéis foram suspensos por linhas de algodão, as quais estavam fixas a um transdutor de força (AECAD 1604, AVS Projetos, Brasil) acoplado a um sistema de

aquisição de dados (DATAQ, AVS Projetos, SP, Brasil) para o registro das contrações isométricas. Cada anel foi submetido a uma tensão constante de 0,5 g por um período de no mínimo 60 min. Durante este tempo, as soluções nutritivas foram trocadas a cada 15 min. para prevenir a interferência de metabólitos. A presença ou ausência do endotélio funcional foi verificada pela habilidade, medida em porcentagem (%), da acetilcolina (ACh) (10^{-4} M) em relaxar os anéis pré-contraídos com 10^{-4} M de fenilefina (FEN). Foram considerados com endotélio funcional, os anéis que apresentaram relaxamentos superiores a 70% sobre a pré-contracção induzida com FEN. Já os anéis com relaxamentos inferiores a 10% foram considerados sem endotélio funcional.

2.2.3 Avaliação dos efeitos sobre a pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em ratos não anestesiados

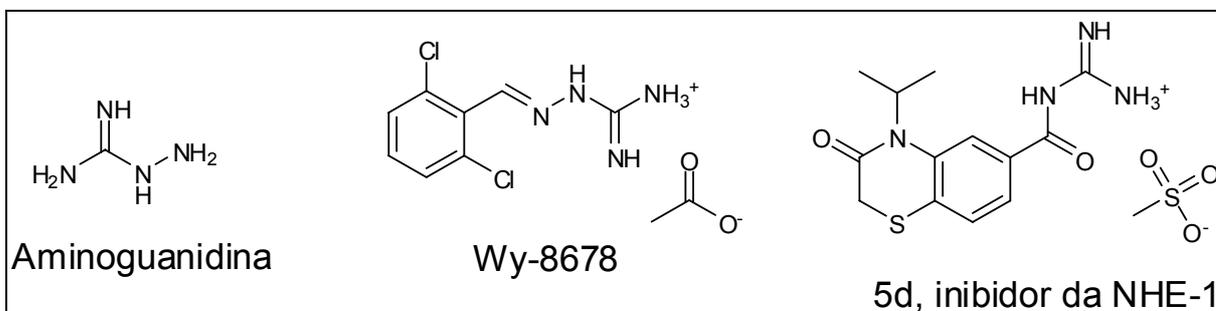
Foi necessária a realização da técnica para implantação dos cateteres para as medidas diretas para o registro de PA e FC em ratos SHR e espontaneamente hipertensos. Os ratos foram anestesiados com tiopental sódico (45mg/kg,i.p.) e os cateteres de polietileno (PE) foram implantados na aorta abdominal e na veia cava inferior através da artéria e veia femoral esquerdas. Após a inserção e fixação dos cateteres, os mesmos foram tunelizados subcutaneamente e exteriorizados através de uma incisão na região cervical posterior do animal. PA e FC foram medidas 24 horas após o procedimento cirúrgico pela conexão do cateter arterial a um transdutor de pressão (Edwards Lifescience, Irvine, CA, EUA). A frequência de amostragem foi de 200Hz. Em cada ciclo cardíaco, o computador calculou a pressão arterial (sistólica e diastólica), a média e o intervalo de pulso. As drogas foram administradas através do cateter venoso. Para obtenção de uma curva dose-resposta controle, os animais foram mantidos em aclimatação por um período de no mínimo 30 minutos, para estabilização dos parâmetros cardiovasculares, e em seguida administrou-se nitroprussiato de sódio (NPS, 10 g/kg, i.v.) para verificar a eficácia da implantação do cateter venoso. Após o retorno dos parâmetros hemodinâmicos, doses randômicas da substância a ser testada foram administradas, com intervalos de tempo suficiente para que os parâmetros cardiovasculares retornassem aos valores basais. Os valores de PAM e FC foram

computados antes (valores da linha de base) e imediatamente após a administração das substâncias, e suas variações foram expressas em porcentagem.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Um dos primeiros estudos acerca da atividade cardiovascular da aminoguanidina foi realizado em sapos e indicou que a mesma era capaz de diminuir a frequência cardíaca através de uma ação similar à nicotina nos nervos simpáticos (BURNS; WATSON, 1920). Alguns anos mais tarde foi descrita a síntese do composto chamado Wy-8678 (mais tarde batizado guanabenzó e comercializado com o nome *Wyntensin*, pela Wyeth, figura 31), o qual foi capaz de provocar um efeito hipotensor associado com diminuição do débito cardíaco, da força contrátil e da frequência cardíaca quando administrado via intravenosa a cachorros anestesiados (BAUM et al., 1970). Depois de mais algum tempo diferentes grupos de pesquisa relataram que a inibição da enzima óxido nítrico sintase induzida (iNOS) e a inibição da isoforma 1 do trocador de sódio e hidrogênio (NHE-1) pela aminoguanidina e seus derivados eram úteis na prevenção dos danos provocados pela isquemia miocárdica, a qual leva ao infarto (WANG et al., 1999; YAMAMOTO et al., 2000).

Figura 31 – Aminoguanidina e derivados avaliados quanto a seu potencial cardiovascular.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

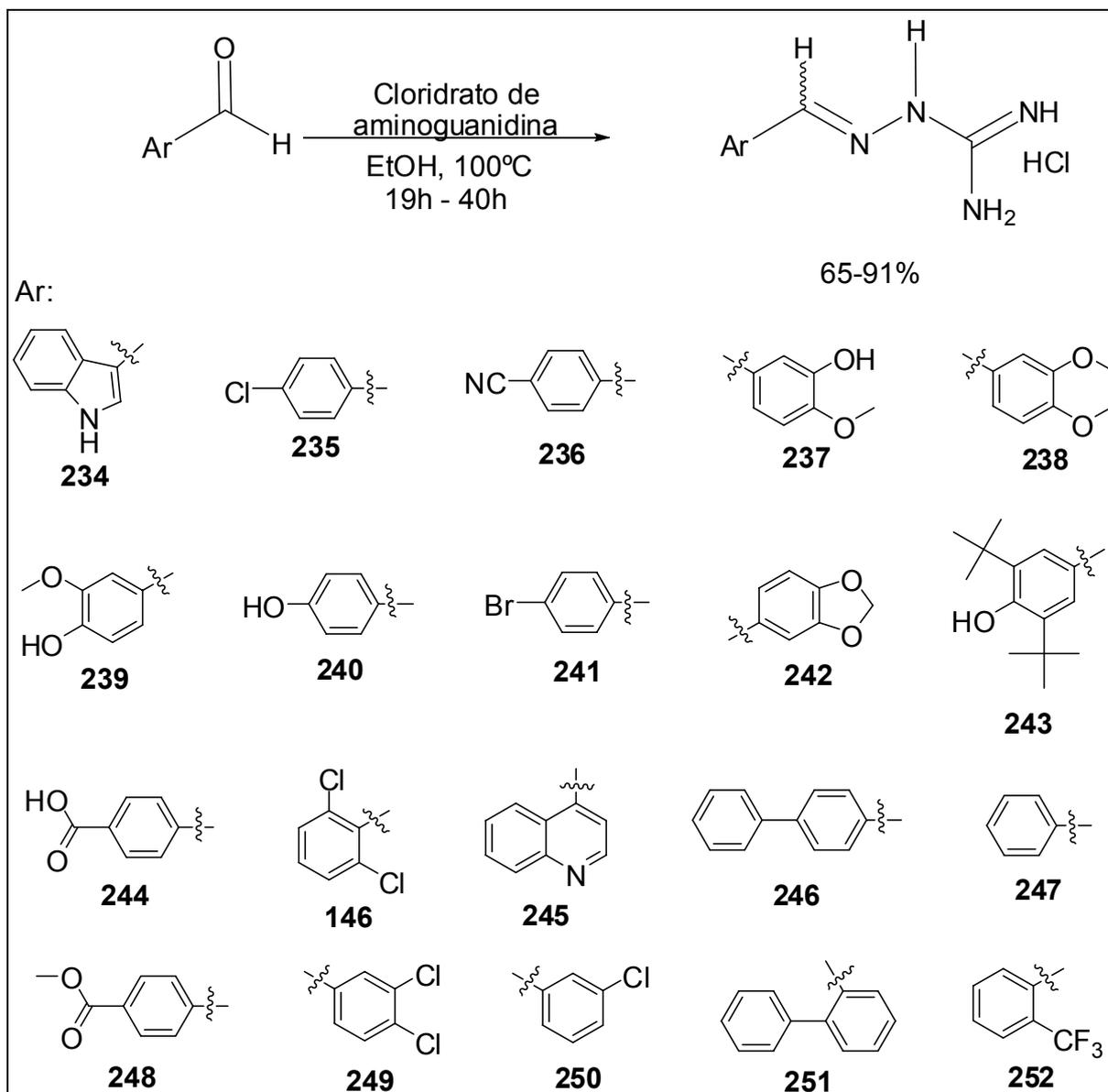
3.1 Obtenção das AGHs

Tendo em vista os dados da literatura, planejamos, neste primeiro momento, a obtenção de AGHs com atividade anti-hipertensiva. A síntese foi realizada utilizando quantidades equimolares de aldeídos aromáticos e cloridrato de aminoguanidina (EPIFÂNIO, 2011; ULRICH; CERAMI, 1984).

Foram planejadas e sintetizadas 20 AGHs com diferentes regiões aromáticas obtidas a partir de diferentes aldeídos aromáticos (figura 32). Os

aldeídos foram escolhidos de modo a avaliarmos a importância de cada substituinte na relação estrutura-atividade frente à atividade anti-hipertensiva.

Figura 32 – Esquema geral de síntese das AGHs.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

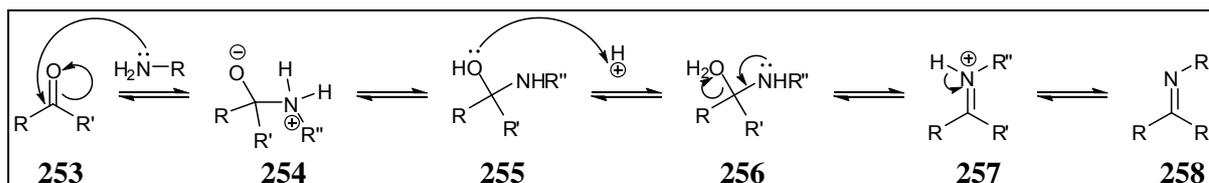
Conforme dito anteriormente, as AGHs foram preparadas pela reação direta dos respectivos aldeídos aromáticos com o cloridrato de aminoguanidina em refluxo de etanol 95%, uma metodologia adaptada de dados da literatura. Os autores descreviam a condensação equimolar de um derivado carbonilado (cetona ou aldeído) com aminoguanidinas em meio alcoólico utilizando um ácido como catalisador (ULRICH; CERAMI, 1984). Por trabalharmos com o cloridrato de

aminoguanidina, julgamos que este poderia atuar como ácido no meio reacional, dispensando a adição da quantidade catalítica de ácido.

No presente trabalho, as reações de condensação foram realizadas sob refluxo, mas trabalhos anteriores do nosso grupo demonstraram que as mesmas reações poderiam ser realizadas sob irradiação em aparelho micro-ondas, com um tempo de reação consideravelmente menor (cerca de 20 minutos) e com rendimentos equivalentes ou um pouco maiores (SILVA-JÚNIOR; FRANÇA; ARAÚJO-JÚNIOR, 2012). Devido questões de ordem técnica, fizemos a opção aqui por manter a metodologia tradicional de síntese dos compostos.

As AGH são obtidas a partir de aldeídos ou cetonas por meio da reação de condensação cujo mecanismo é mostrado na figura 33 (CLAYDEN et al., 2009). Em um primeiro momento, a carbonila (**253**) é atacada pela amina, formando uma espécie carregada (**254**), que por transferência de próton forma o intermediário **255**. Em seguida, este intermediário ataca um íon hidrogênio do meio, seguido da eliminação de água (**256**) para formação do íon imínio (**257**), o qual é desprotonado para formação da imina (**258**). A constante de equilíbrio neste processo é desfavorável, sendo a reação favorecida pela constante eliminação da água (CAREY; SUNDBERG, 2007a).

Figura 33 – Mecanismo geral para formação de iminas.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

O progresso das reações foi acompanhado através de placas de cromatografia em camada delgada onde observava-se o desaparecimento total ou parcial do aldeído. As AGHs foram obtidas como produtos cristalinos após resfriamento à temperatura ambiente e adição de um solvente apropriado: etanol, éter etílico, acetato de etila ou hexano. A metodologia utilizada demonstrou-se eficaz e forneceu os produtos com elevados rendimentos, compreendidos entre 65 e 90%. Além disso, todas as substâncias foram obtidas como cloridratos e são solúveis em DMSO. Tendo em vista que a região guanidínica foi mantida, com a indicação de ser o grupamento farmacofórico mais importante das moléculas, a síntese foi realizada

modificando-se inicialmente apenas a região aromática. Sendo cada modificação estrutural verificada por ressonância magnética nuclear de hidrogênio e carbono (RMN ^1H e ^{13}C).

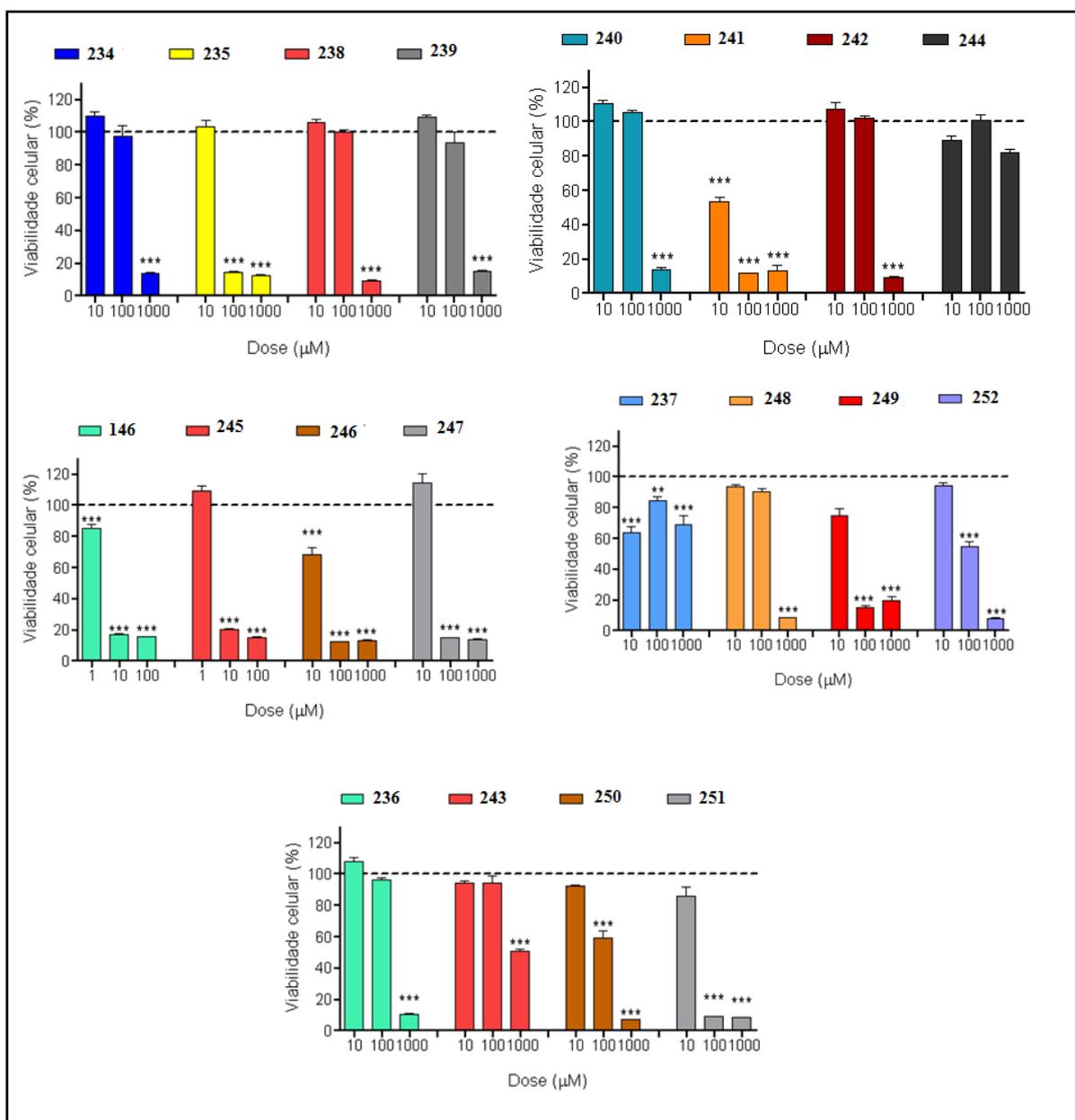
De uma maneira geral, na análise dos espectros de RMN de ^1H , podemos verificar um singlete de hidrogênio desblindado, em torno de δ 8,0, referente ao hidrogênio imínico presente em todas as substâncias. Na análise dos espectros de RMN de ^{13}C observa-se sempre a presença do carbono imínico em torno de δ 145,0 e do carbono da guanidina em torno de δ 155,0, além dos carbonos aromáticos e não aromáticos.

3.2 Avaliação Farmacológica das Aminoguanidinoidrazonas

A avaliação farmacológica das AGH aqui sintetizadas foram iniciadas pela avaliação da viabilidade celular, na qual é avaliado o potencial que as substâncias apresentam de destruir células humanas ditas normais. Em seguida, os compostos foram avaliados *in vitro* quanto sua capacidade relaxadora de anéis de artéria mesentérica superior isolados de ratos espontaneamente hipertensos e, então, alguns compostos selecionados foram avaliados *in vivo* quanto a seu potencial de diminuição da pressão arterial e da frequência cardíaca em ratos espontaneamente hipertensos.

Os gráficos que mostram os resultados do ensaio de viabilidade celular aqui reproduzidos (figura 34) foram também utilizados nos estudos de avaliação da atividade antidiabética e inibidora da formação de AGEs destas substâncias, os quais resultaram em publicação de patente de formulações farmacêuticas obtidas com tais substâncias (SARMENTO et al., 2016) e foram objeto do trabalho de tese de Patrícia de Albuquerque Sarmiento (SARMENTO, 2016). Diante das figuras expostas, pudemos perceber que as substâncias que apresentaram menores níveis de toxicidade foram as substâncias **234, 236, 238, 239, 240, 242, 244, 245, 249 e 250**.

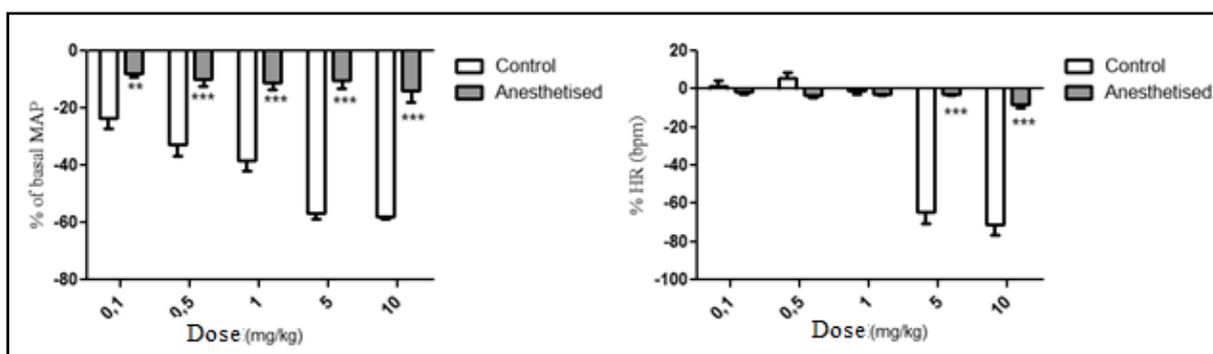
Figura 34 – Efeito dos compostos na viabilidade celular.



Iniciou-se a avaliação do potencial anti-hipertensivo das substâncias por meio de ensaios *in vitro* em anéis de artéria mesentérica superior isolada de ratos SHR. Tais ensaios são objeto de estudo de teses desenvolvidas sob a coordenação da prof. Êrica A. N. Ribeiro e não serão aqui reproduzidos. Os ensaios preliminares com os 20 derivados aminogunaidinoidrazônicos em artéria mesentérica superior isolada de ratos espontaneamente hipertensos permitiram selecionar a substância **234** para um estudo mais detalhado de como se processa a atividade anti-hipertensiva, devido os resultados promissores apresentados.

O composto **234** foi capaz de promover vasorrelaxamento em anéis de artéria mesentérica pré-contraídos com fenilefrina tanto em anéis com quanto sem endotélio. Observamos que não houve diferença significativa entre os efeitos vasorrelaxante após contração com solução despolarizante de KCl (80 mM) em anéis sem endotélio funcional. Entretanto ao compararmos os efeitos vasorrelaxantes de **234** em anéis sem endotélio após pré-contração com FEN e após pré-contração com KCl (80 mM) observamos que na presença de KCl (80 mM) o vasorrelaxamento é menos eficaz, como também menos potente. Foi realizada também a avaliação em ratos não-anestesiados. Após um período de estabilização dos parâmetros hemodinâmicos, a administração de maneira randômica de **234** promoveu uma hipotensão bradicardia de maneira não dose dependente em ratos espontaneamente hipertensos (Figura 35). Podemos observar que a resposta hipotensora e bradicárdia induzida pelo composto foi estatisticamente diferente entre ratos anestesiados e não-anestesiados. Até onde sabemos, esta é a primeira vez que se relata uma atividade anti-hipertensiva para esta aminoguanidinoimidrazona.

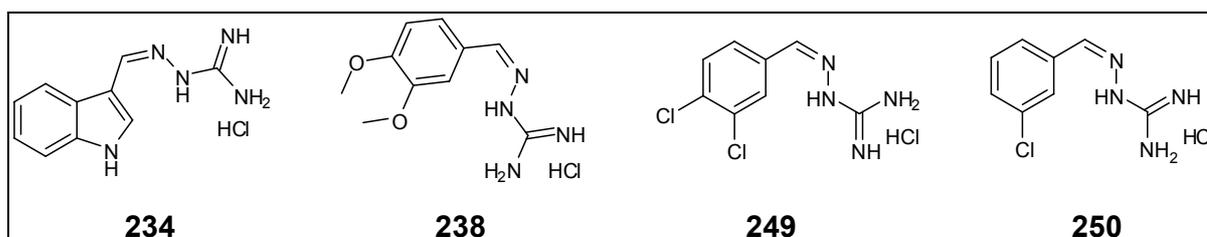
Figura 35 – Efeito do 234 (0,1; 0,5; 1; 5 e 10 mg/Kg, i.v.) sobre a PAM e FC em ratos SHR não anestesiados e anestesiados. Valores expressos em média \pm S.E.M. (n = 6), **p < 0.01 e *p < 0.001 contra 5 e 10 doses. ###p < 0.001 contra todas as doses.**



Ressaltamos aqui o ineditismo destes resultados, já que, apesar de ele já ter sido testado em outros modelos farmacológicos, como inibidor de proteases dos vírus da dengue e West Nile (GANESH et al., 2005), inibidor da replicação do Hepes Simplex vírus 1 (AMTMANN; ZÖLLER; SCHILLING, 2000), agonista do receptor 5-HT4 (BUCHHEIT et al., 1995) e inibidor de *Mycobacterium tuberculosis* (FUJIKAWA et al., 1966) esta é a primeira vez que a atividade anti-hipertensiva é relatada para o composto **234**.

Tomando os dados de atividade anti-hipertensiva e de nível de toxicidade em conjunto, vimos que as substâncias mais promissoras para a continuação do projeto seriam as substâncias **234**, **238**, **249** e **250** (figura 36).

Figura 36 – Protótipos selecionados para a segunda etapa de modificações moleculares.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

3.3 Modificação Estrutural dos Protótipos Selecionados na Primeira Etapa

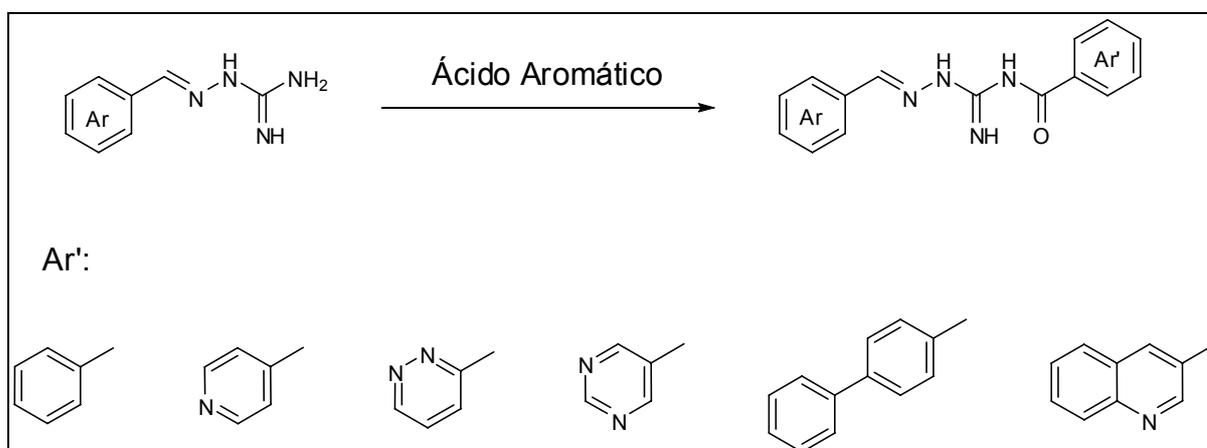
Apresentamos aqui duas estratégias de modificação molecular para os compostos selecionados na primeira etapa. A primeira estratégia visou à criação de derivados por meio da formação de uma ligação do tipo amida, a qual se mostrou infrutífera. A segunda estratégia visou à criação de sistemas rígidos a partir das AGH flexíveis. Tal rigidificação tem por objetivo aumentar a seletividade dos compostos frente o receptor no qual eles se ligam e também aproximá-los estruturalmente dos sistemas descritos como portadores contra o infarto do miocárdio, retendo a atividade anti-hipertensiva.

Os ensaios farmacológicos que avaliarão a efetividade desta estratégia estão em andamento no presente momento, sendo objeto de estudo dos alunos do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular da Universidade Federal de Alagoas, sob a coordenação da prof^a Êurica A. N. Ribeiro.

3.3.1 Obtenção de amidas terminais

Para a geração de protótipos que exibam atividade protetora contra isquemia miocárdica, retendo a atividade anti-hipertensiva, decidimos realizar a condensação da porção amina livre dos compostos **234**, **238**, **249** e **250** com diferentes ácidos carboxílicos, para a síntese de derivados contendo o grupo funcional amida (figura 37).

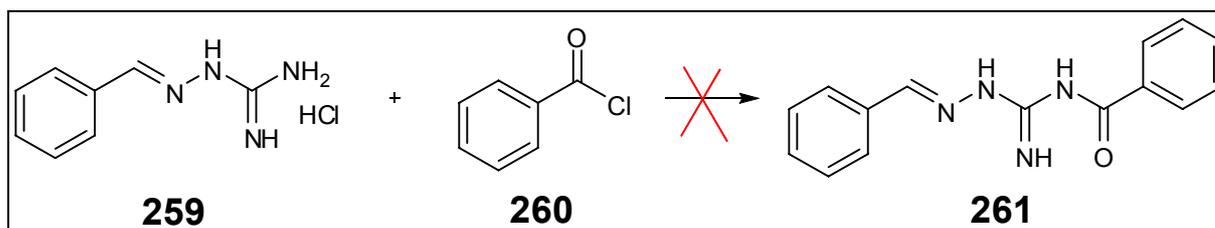
Figura 37 – Esquema geral de síntese das amidas.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

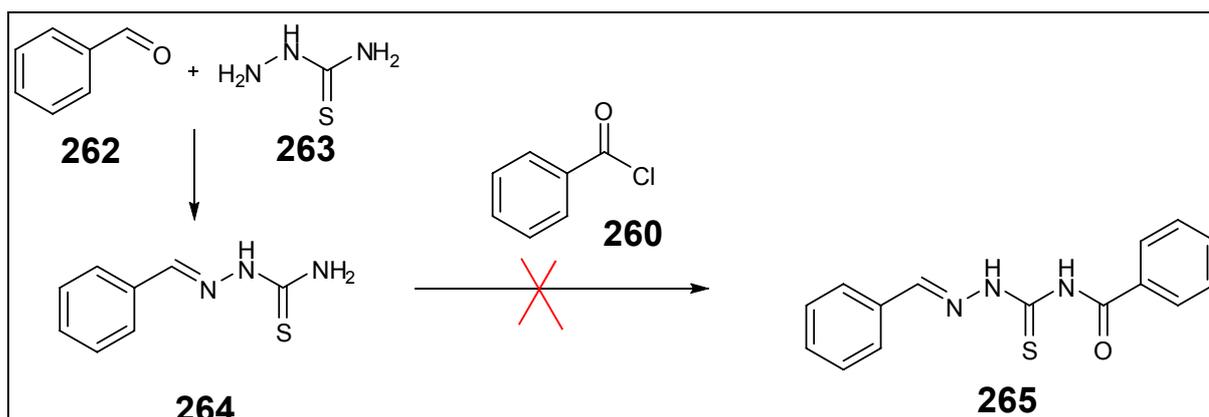
O preparo de amidas em condições convencionais é bastante conhecido e baseia-se na mistura da amônia ou de uma amina primária ou secundária com o reagente acilante apropriado, em geral um cloreto de acila, através da adição de reagentes que fizessem a ativação do ácido carboxílico ou, dependendo das reatividades do ácido e da amida, com aquecimento suficiente para deslocamento do equilíbrio com eliminação de água (CAREY; SUNDBERG, 2007b; GERNIGON; AL-ZOUBI; HALL, 2012; LUBISCH; MÖLLER, 2002; MITCHELL; REID, 1931).

Iniciamos os ensaios para preparo das amidas utilizando uma das metodologias clássicas de síntese de amidas, segundo o descrito na literatura (GOWDA; USHA; JYOTHI, 2004; STEVES et al., 2009), utilizando o composto **259** e o cloreto de benzoíla (**260**) como padrão para verificação do funcionamento da técnica (figura 38). Primeiramente foi observado que o composto de partida era insolúvel em diclorometano (DCM) e que a reação levou à formação de uma mistura complexa de substâncias, inseparável por cromatografia. Resolvemos alterar a metodologia, adicionando algumas gotas de *N,N*-dimetilformamida (DMF) para solubilização do composto de partida e em um outro experimento alterando o solvente para DMF, obtendo resultados similares. Atribuímos tais resultados à grande reatividade do cloreto de benzoíla e à presença de diversas funções amina no composto de partida, o que poderia levar ao ataque em diversas porções da molécula ao mesmo tempo.

Figura 38 – Amidação do composto 247.

Fonte: Autor desta tese, 2016.

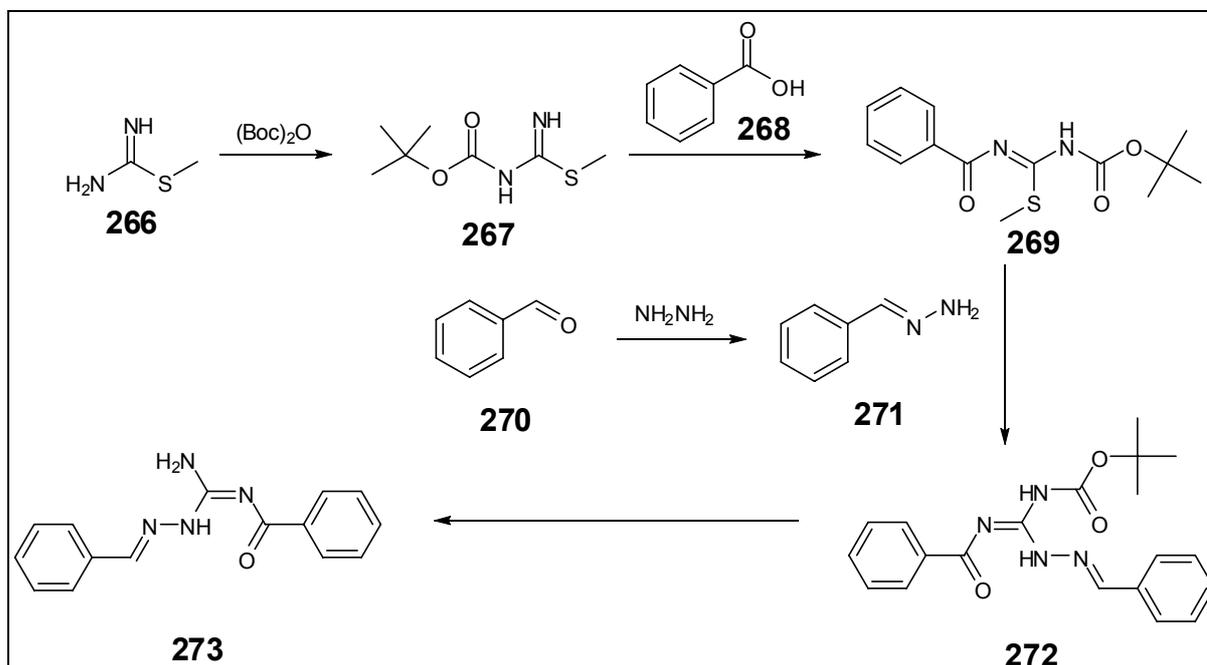
Como forma de diminuir a reatividade do composto de partida, testamos uma nova abordagem, partindo do derivado tiossemicarbazona (**264**) sintetizado segundo a metodologia descrita na literatura (KLAYMAN et al., 1979), o qual foi submetido à reação com o cloreto de benzoíla (**260**) (LAYEVA et al., 2007). A reação não se completou, mesmo após 24 horas de reação (figura 39).

Figura 39 – Amidação da tiossemicarbazona.

Fonte: Autor desta tese, 2016

Decidimos então obter separadamente os fragmentos de nossa molécula-alvo para que pudéssemos aplicar ao final uma metodologia que os unisse. Começando com a proteção de um metilcarbamimidato (**266**) (WEISS et al., 2008), seguindo com a acilação do composto obtido (**267**) (WEISS et al., 2010) e, finalizando com substituição do grupo tiometila de **269** pelo ataque da hidrazina apropriada (**271**) obtida a partir do aldeído (**270**) segundo a metodologia de preparo de AGHs (ULRICH; CERAMI, 1984), conforme mostrado na figura 40. Mais uma vez, a abordagem mostrou-se inefetiva ainda na etapa de acilação, a qual não se produziu mesmo com aumento no tempo reacional e aquecimento brando do meio reacional.

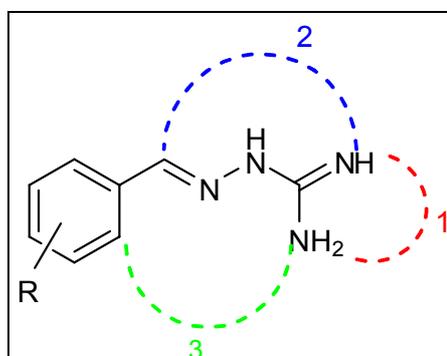
Figura 40 – Ensaio de construção da amida terminal.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Decidimos então abordar de outra forma a modificação na região amina das AGHs, aplicando metodologias de ciclização da cadeia aminoguanidina (figura 41), por meio da obtenção de sistemas rígidos diferentes, para análise dos efeitos que a rigidificação do sistema poderia provocar na atividade biológica das moléculas.

Figura 41 – Concepção de sistemas heterocíclicos.

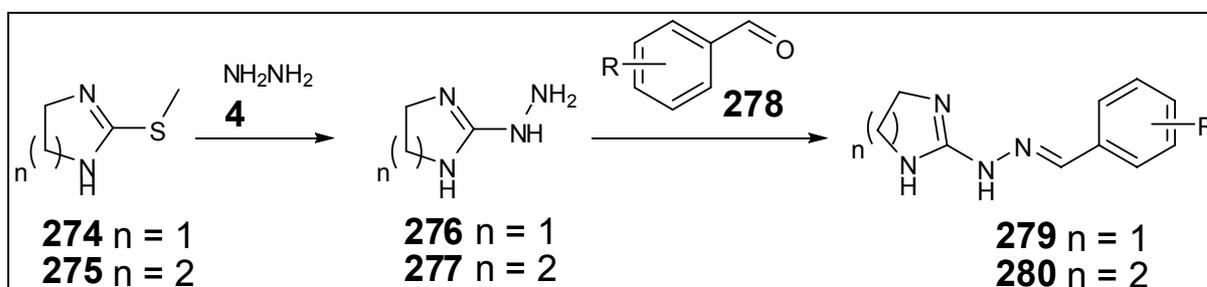


Fonte: Autor desta tese, 2016.

3.3.2 Rigidificação segundo o modo 1

A primeira rigidificação proposta uniria os dois grupos amina terminais com a formação dos sistemas diidroimidazol e tetraidropirimidina. Para tanto, partimos dos compostos **274** e **275** (figura 42), os quais foram submetidos ao ataque da hidrazina (**4**) utilizando a metodologia descrita por Krezrl (1994), seguido de condensação com o aldeído apropriado (**278**) utilizando a metodologia de preparo de AGHs (ULRICH; CERAMI, 1984) para obtenção dos compostos contendo os anéis diidroimidazol (**279**) e tetraidropirimidina (**280**) (figura 42).

Figura 42 – Rigidificação segundo o modo 1.

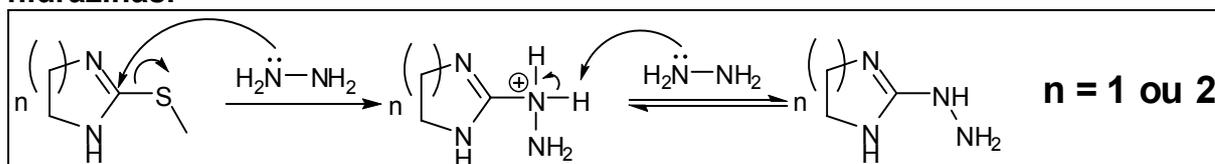


Fonte: Autor desta tese, 2016.

A hidrazina é preparada por meio de uma reação de substituição nucleofílica, cujo mecanismo é mostrado na figura 43. A formação dos compostos desejados pôde ser confirmada por meio de análise dos espectros de RMN de ^1H e de ^{13}C , os quais mostram a ausência do sinal relativo ao grupamento S-metila e a presença dos hidrogênios da hidrazina e comparação com dados da literatura (SHAO et al., 2009). A reação de formação da imina ocorre com mecanismo similar ao mostrado na figura 33, para a formação de iminas. A formação da imina desejada pôde ser confirmada pela análise dos dados de RMN de ^1H , onde observamos singlete com integração 1 por volta de $\delta = 8,20$ ppm, característico da imina, além dos multipletos com integração 4 em torno de $\delta = 3,70$ ppm no caso dos diidroimidazois ou com integração 4 e 2 em torno de $\delta = 3,40$ e $1,90$, respectivamente, no caso das tetraidropirimidinas e dos sinais referentes aos diferentes sistemas aromáticos. A análise dos espectros de RMN de ^{13}C também nos mostra sinais característicos como os sinais com δ (ppm) em torno de $150,0$ (C-2), $145,0$ (CH, imina) e $43,0$ (CH_2) ou $37,0$ e $19,0$ (CH_2). Finalmente a comparação de tais dados com os disponíveis na literatura nos trouxe mais evidências da identidade

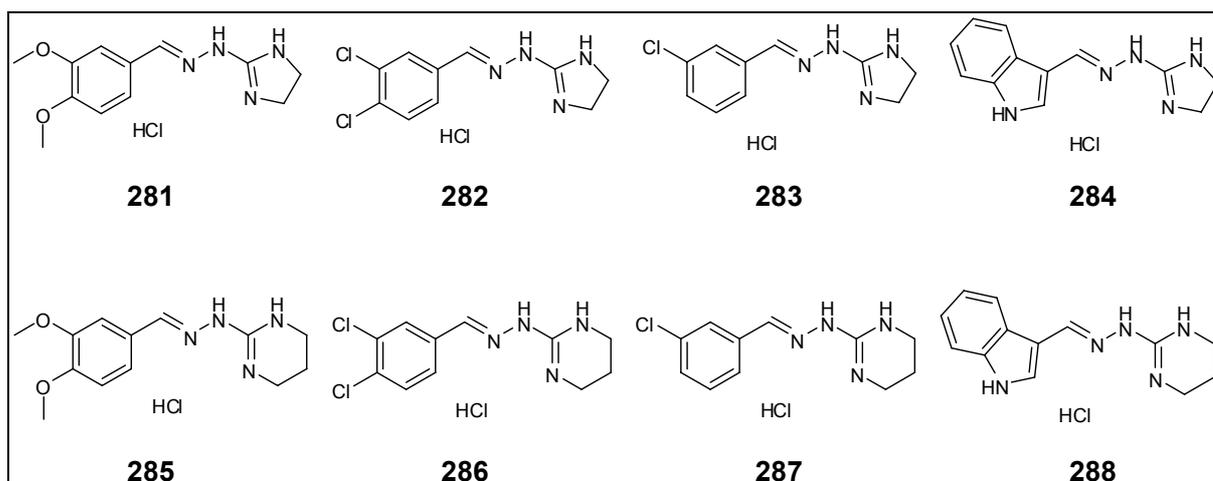
dos compostos (NGUYEN et al., 2014; TSUJIKAWA; HAYASHI; MASUDA, 1975). Ressaltamos aqui o ineditismo do composto **288**, cuja síntese ou avaliação farmacológica não foram relatados na literatura até a presente data. Já para os outros composto, **281**, **284** e **285** já havia sido sintetizado anteriormente, **282**, **283**, **286** e **287** já haviam sido avaliados quanto suas atividades anti-prion e agonista $\alpha 2$ -adrenérgico (NGUYEN et al., 2014).

Figura 43 – Mecanismo da reação de substituição nucleofílica no preparo das hidrazinas.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Figura 44 – Compostos obtidos pela rigidificação segundo o modo 1.

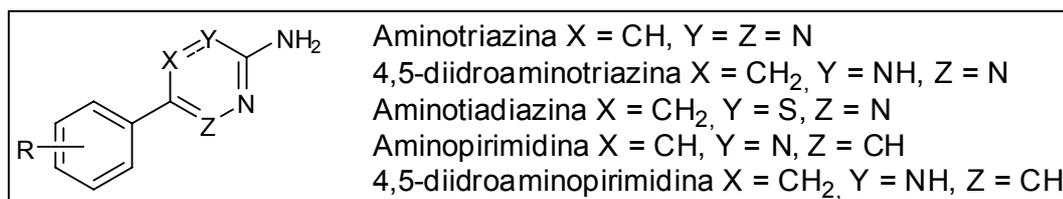


Fonte: Autor desta tese, 2016.

3.3.3 Rigidificação segundo o modo 2

O segundo modo de rigidificação proposto propõe a obtenção dos sistemas aminotriazina, 4,5-diidroaminotriazina, aminotiadiazina, aminopirimidina e 4,5-diidroaminopirimidina, segundo o mostrado na figura 45. Tais sistemas nos permitirão avaliar a influência da substituição de um dos nitrogênios por enxofre ou por carbono, isosterismo N-CH e N-S), bem como a importância do grau de saturação do novo anel obtido e a importância da fixação dos nitrogênios em uma conformação específica.

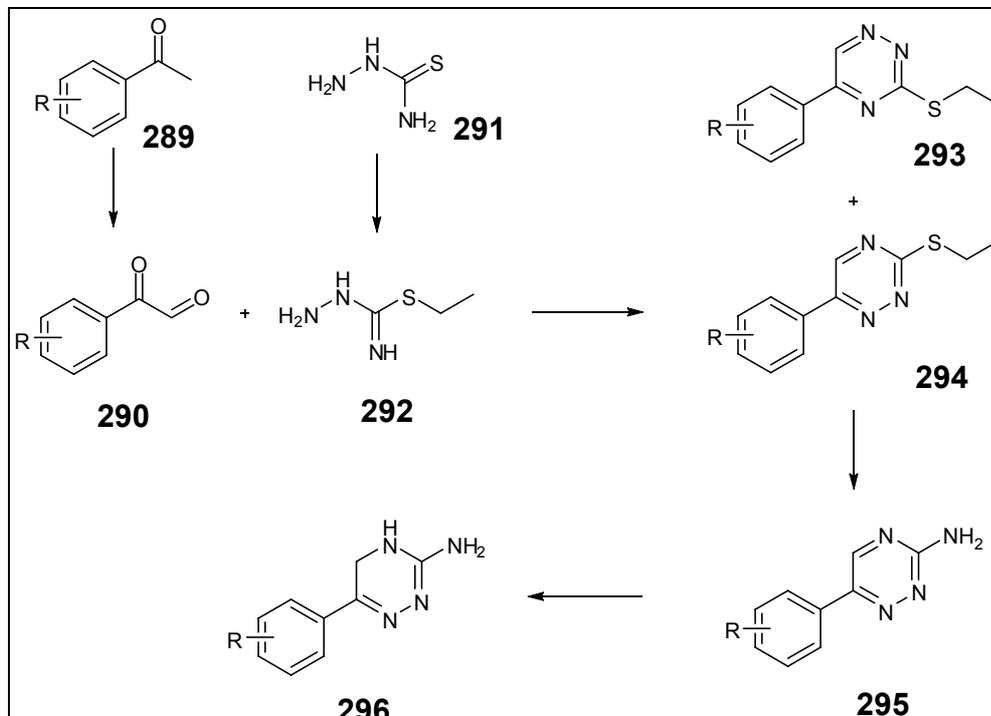
Figura 45 – Sistemas obtidos pela rigidificação segundo o modo 2.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Para a obtenção das aminotriazinas, planejamos a síntese segundo a rota mostrada na figura 46. A rota começaria pelo preparo do hidrobrometo de *S*-etilisotiossemicarbazida (**292**) (BEYER; LIEBENOW; PYL, 1957) e de arilgloxais substituídos (**290**) (RILEY; GRAY, 1935), os quais, postos em reação formariam preferencialmente a 6-ariltriazina desejada (**294**) conforme descrito anteriormente (CONTRERAS et al., 1999), a qual poderia ser transformada em aminotriazina (**295**) por meio de reação com amônia (NGUYEN et al., 2014), a qual seria submetida a hidrogenação para obtenção dos derivados saturados (**296**) (NGUYEN et al., 2014).

Figura 46 – Rota proposta para obtenção das aminotriazinas.



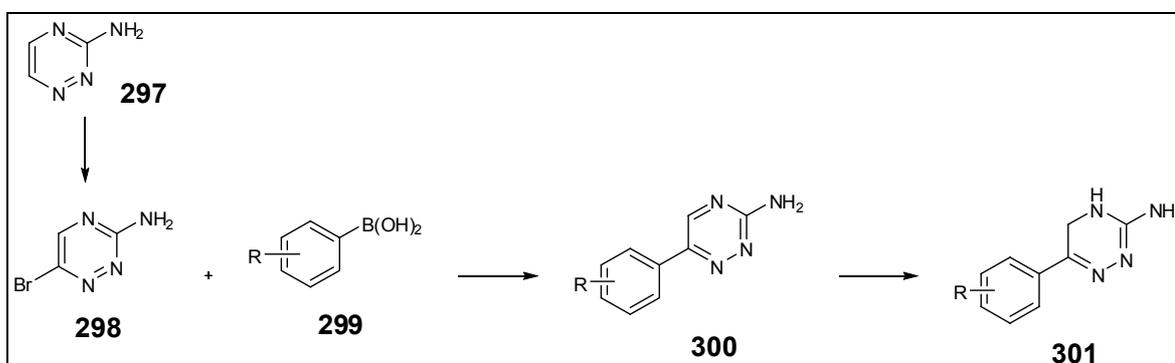
Fonte: Autor desta tese, 2016.

Tal rota mostrou-se ineficaz para a obtenção dos compostos desejados, já que a reação entre a etilisotiossemicarbazida e o arilgloxal nos forneceu

majoritariamente o composto **293**, resultado do ataque do nitrogênio sp^2 da etilisotiossemicarbazida à função carbonila do arilglioxal. Para contornar tal problema decidimos mudar de abordagem e planejamos a utilização de uma reação de acoplamento cruzado catalisada por paládio entre a 6-bromo-1,2,4-triazin-3-amina (**298**, obtida por bromação da 1,2,4-triazin-3-amina segundo descrito por ZHUO et al., 2011) e o ácido borônico correspondente (**299**) para obtenção da aminotriazina (**300**), a qual seria submetida a hidrogenação para obtenção dos derivados saturados (**301**) (figura 47) (NGUYEN et al., 2014).

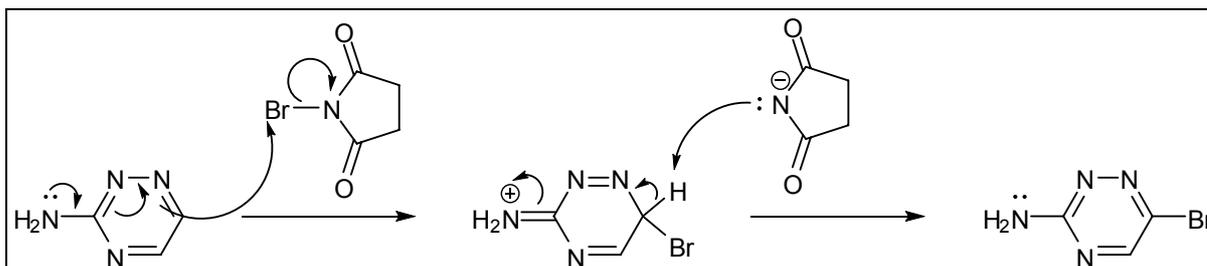
A primeira etapa da rota de preparo das aminotriazinas consistiu em uma bromação por substituição eletrofílica aromática cujo mecanismo é mostrado na figura 48 (CARRENO; RUANO, 1995; CLAYDEN et al., 2009). A efetividade da reação foi mostrada pela comparação dos dados de RMN de 1H e de ^{13}C com os dados disponíveis na literatura, sendo característico a presença de um único hidrogênio na região dos aromáticos, mais precisamente em $\delta = 8,39$ ppm. A segunda etapa da rota envolve uma reação de Suzuki, cujo mecanismo é mostrado na figura 49. As estruturas dos compostos obtidos (figura 50) puderam ser confirmadas por comparação com dados disponíveis na literatura (NGUYEN et al., 2014). Dentre os compostos obtidos, até a presente data, não há relatos na literatura sobre a síntese ou avaliação farmacológica dos compostos **302** e **304**. Por outro lado, o composto **303** já havia sido avaliado anteriormente quanto a sua capacidade de inibir prions e de ser agonista $\alpha 2$ -adrenérgico (NGUYEN et al., 2014).

Figura 47 – Rota alternativa para obtenção das aminotriazinas.



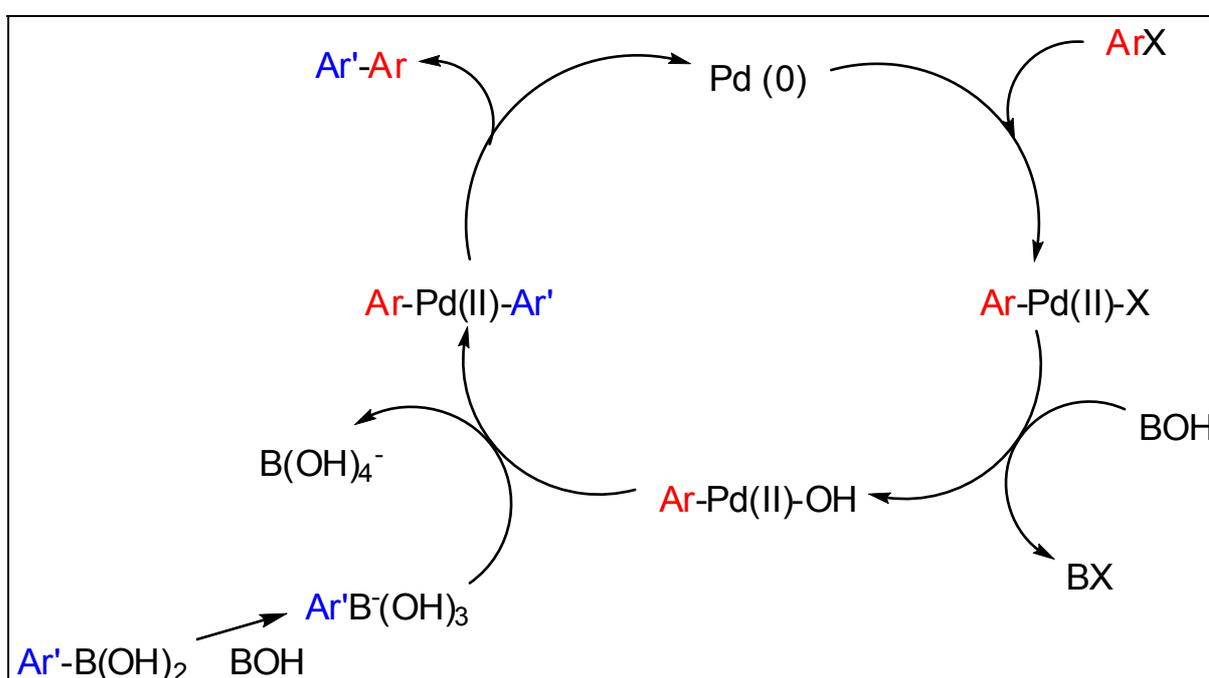
Fonte: Autor desta tese, 2016.

Figura 48 – Mecanismo da reação de bromação.



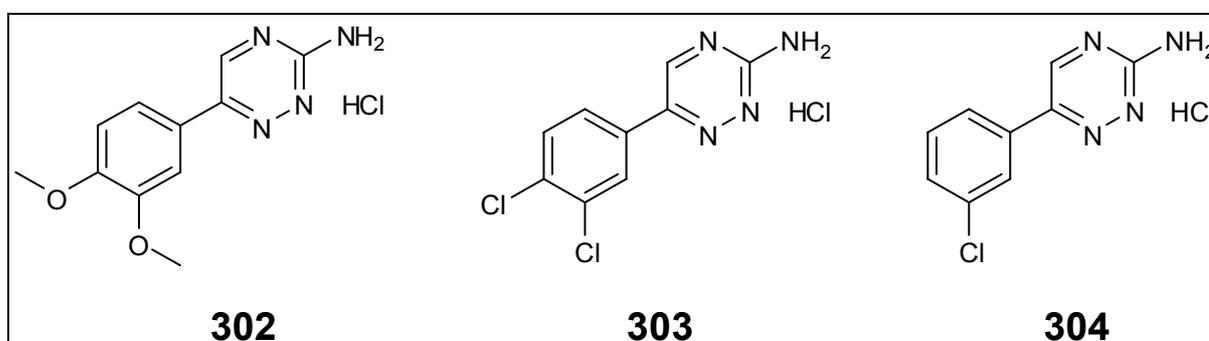
Fonte: Autor desta tese, 2016.

Figura 49 – Ciclo catalítico na reação de Suzuki.



Fonte: Modificado de CLAYDEN et al., 2009.

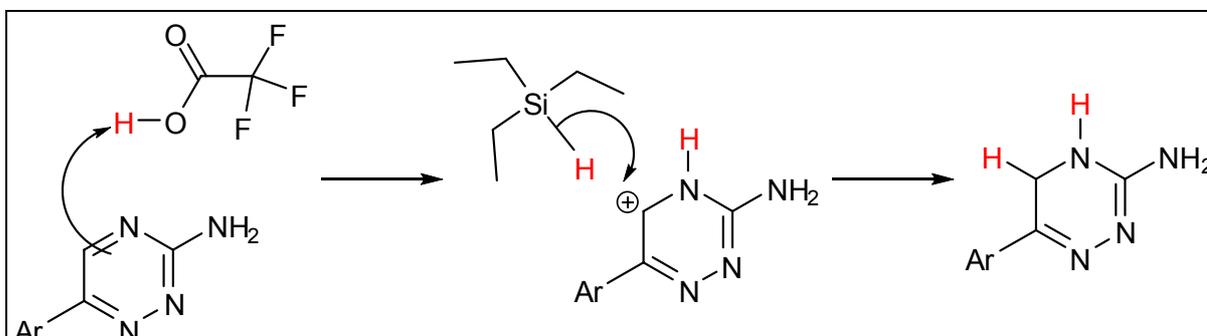
Figura 50 – Aminotriazinas obtidas.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

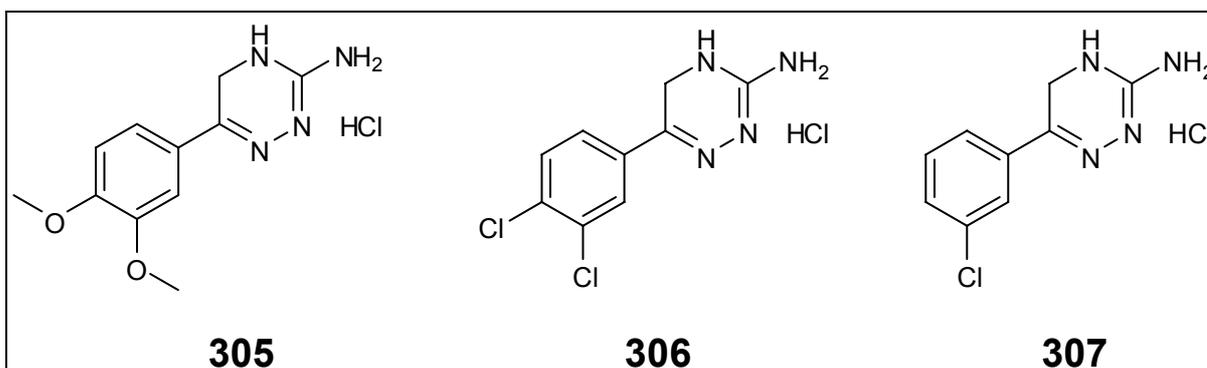
As aminotriazinas obtidas foram então reduzidas por transferência de hidreto do trietilsilano em meio ácido segundo metodologia anteriormente descrita e cujo mecanismo é mostrado na figura 51 (CAREY; SUNDBERG, 2007c; CLAYDEN et al., 2009; NGUYEN et al., 2014). Obtivemos assim a classe das 4,5-diidroaminotriazinas mostrada na figura 52, cuja estrutura pôde ser confirmada por RMN de ^1H pelo desaparecimento do sinal em torno de δ 8,6 ppm, correspondente a um hidrogênio aromático e aparecimento do simpleto em torno de δ 4,0 ppm, com integração para dois hidrogênios, bem como por RMN de ^{13}C , onde o sinal de CH em torno de δ 148 ppm desaparece e surge o sinal em torno de δ 41 ppm correspondente a um CH_2 , além de comparação com os dados da literatura (NGUYEN et al., 2014). Destas diidroaminotriazinas, não há relato na literatura até a presente data da síntese ou da avaliação farmacológica dos compostos **307** e **305**. Em relação ao composto **306**, ele já havia sido avaliado anteriormente quanto a sua capacidade de inibir prions e de ser agonista α 2-adrenérgico (NGUYEN et al., 2014).

Figura 51 – Mecanismo da redução por transferência de hidreto a partir do trietilsilano.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

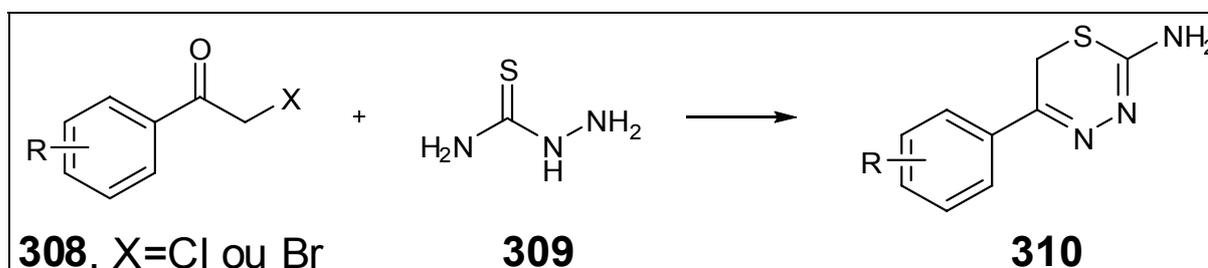
Figura 52 – 4,5-diidroaminotriazinas obtidas.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Para obtenção da série das aminotiadiazinas **310** foi utilizada reação mostrada na figura 53, consistindo em uma ciclização segundo metodologia descrita anteriormente (YAZICI; AKGÜN, 2006). A reação se processa pelo ataque do grupo amino da tiossemicarbazida **309** à carbonila da haloacetofenona **308** por um mecanismo similar àquele da formação de iminas (figura 33), seguido do ataque do enxofre ao metileno halogenado, eliminando o haleto e formando o sistema cíclico, conforme mostrado na figura 54 (CLAYDEN et al., 2009). A formação do sistema cíclico das aminotiadiazinas obtidas (figura 55) pôde ser confirmada pelas diferenças na migração em CCD e do tempo de retenção em HPLC, além do singlete com integração para dois hidrogênios em torno de δ 7,88 ppm em ^1H RMN, correspondente aos hidrogênios ligados ao C-6 e dos sinais em torno de δ 149 e 22 ppm, correspondentes, respectivamente a C-5 e C-6. Dentre as aminotiadiazinas obtidas, **311** e **312** são inéditas, ao passo que **313** já havia sido sintetizada (HARTMANN et al., 2016), mas ainda não avaliada quanto ao seu potencial farmacológico.

Figura 53 – Obtenção das aminotiadiazinas.

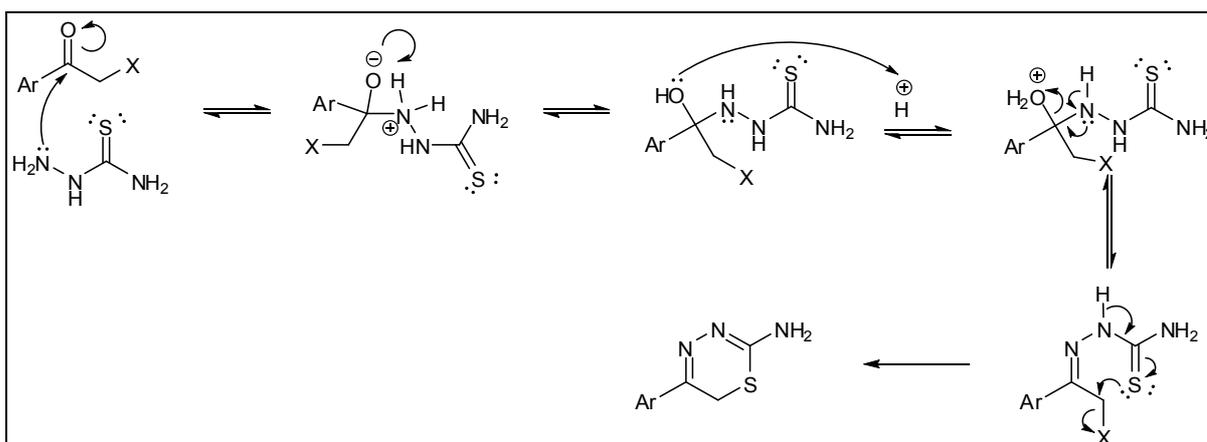


Fonte: Autor desta tese, 2016.

Para obtenção da série das aminopirimidinas **317** (figuras 56 e 57), utilizamos em uma primeira etapa a reação de acoplamento entre a 5-iodopirimidin-2-amina **314** e o ácido borônico correspondente **315** (ITOH; MASE, 2005), utilizando uma reação de acoplamento tipo Suzuki, cujo mecanismo é mostrado na figura 49 (página 110), seguido da hidrogenação por ação do trietilsilano, cujo mecanismo é mostrado na figura 51 (página 111), para obtenção dos derivados 4,5-diidroaminopirimidina mostrados na figura 58 (NGUYEN et al., 2014). A formação dos produtos desejados (figuras 57 e 58) pôde ser confirmada pelas diferenças na migração em CCD e do tempo de retenção em HPLC, além de comparação dos

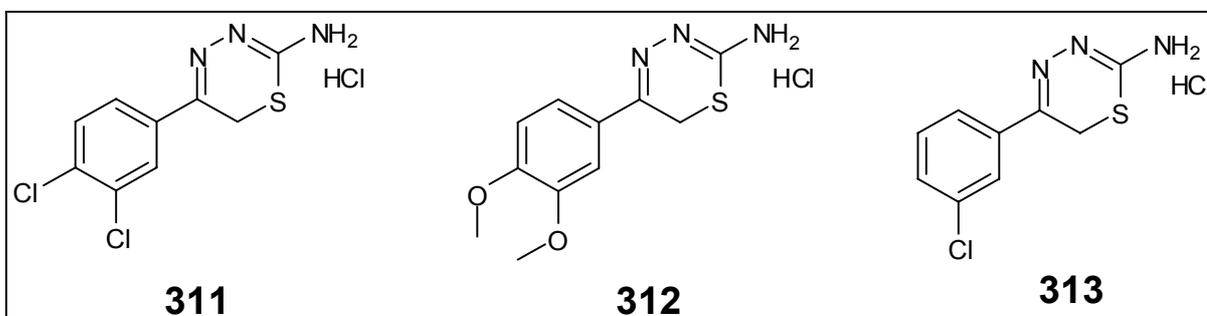
dados de ^1H e ^{13}C RMN com os dados disponíveis na literatura. Dentre os compostos obtidos, **318** já foi citado como inibidor da fosfodiesterase tipo 4 (CHAKRABORTI ASIT et al., 2008) e **320** como modulador do receptor canabinoide (KARNIK et al., 2008). Por outro lado, **319**, **321**, **322** e **323** são substâncias sintetizadas pela primeira vez.

Figura 54 – Mecanismo de formação das aminotiadiazinas.



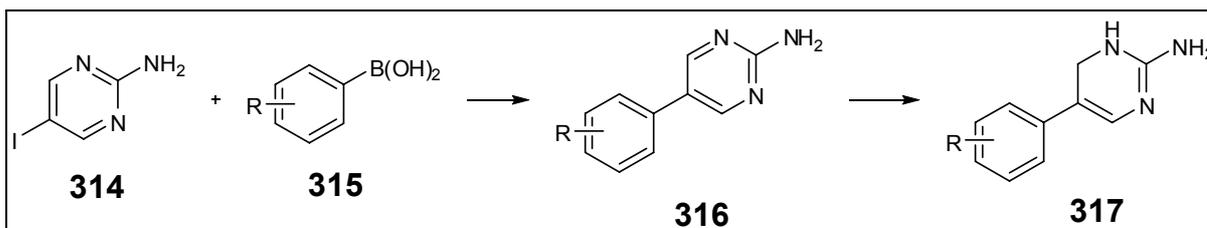
Fonte: Autor desta tese, 2016.

Figura 55 – Aminotiadiazinas obtidas.



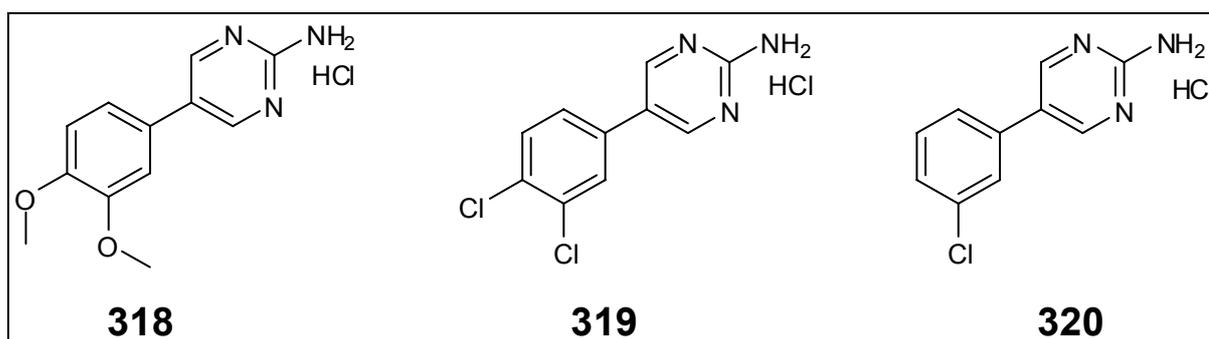
Fonte: Autor desta tese, 2016.

Figura 56 – Obtenção das aminopirimidinas.



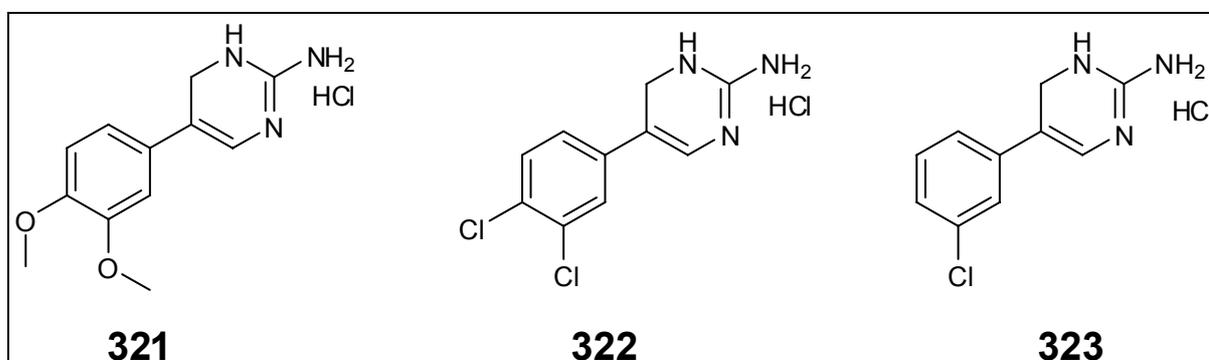
Fonte: Autor desta tese, 2016.

Figura 57 – Aminopirimidinas obtidas.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Figura 58 – 4,5-diidroaminopirimidinas obtidas.



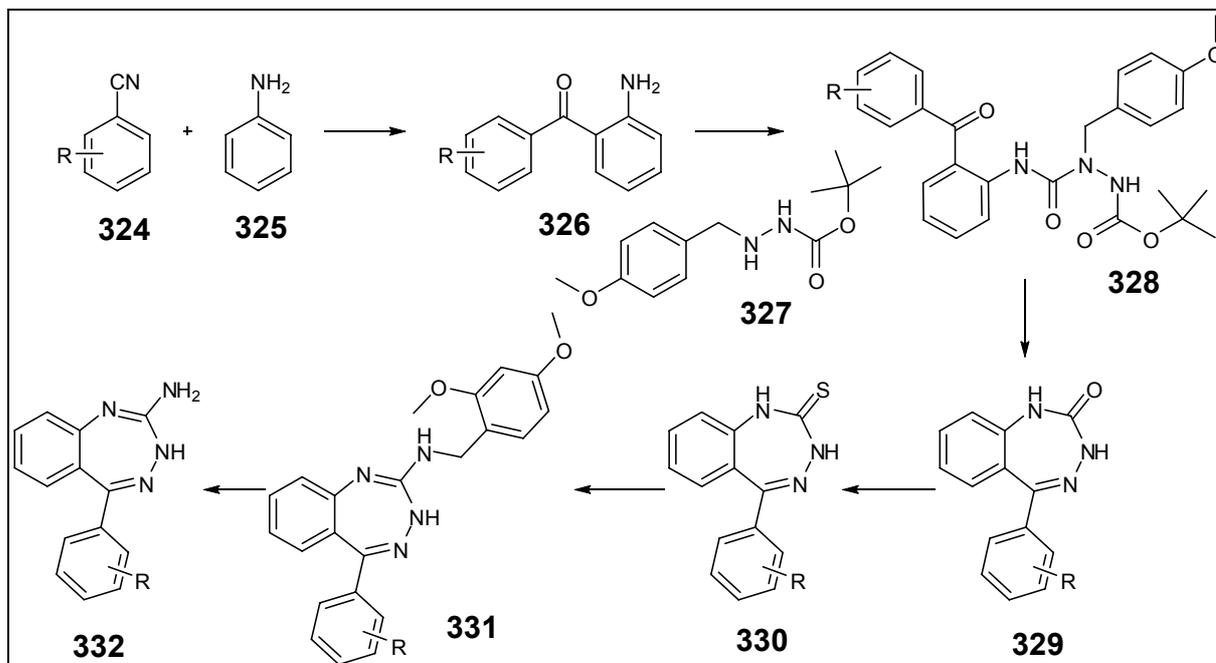
Fonte: Autor desta tese, 2016.

3.3.4. Rigidificação segundo o modo 3

O terceiro modo de rigidificação propõe a formação do sistema benzotriazinamina, segundo a rota mostrada na figura 59. A rota começa pela obtenção da aminobenzofenona substituída **326** por meio da reação de Sugasawa (SUGASAWA et al., 1978). A reação de Sugasawa foi desenvolvida com o intuito de se conseguir uma *orto*-acilação de anilinas desprotegidas, pois a acilação de anilinas por reação de Friedel-Crafts é dificultada por conta da coordenação do grupo amina com o ácido de Lewis, resultando em uma desativação do sistema (SUGASAWA et al., 1978). A característica inovadora desta reação é a utilização de dois ácidos de Lewis ao mesmo tempo, o BCl₃ e o AlCl₃. O mecanismo da reação é mostrado na figura 60. A reação começa pelo ataque da amina da anilina ao BCl₃, seguido da abstração de um cloro da porção BCl₃⁻ por ação do AlCl₃ e coordenação do grupamento ciano ao átomo de boro. Há então ataque do sistema π do anel aromático ao carbono *sp* do grupamento ciano com consequente formação de um

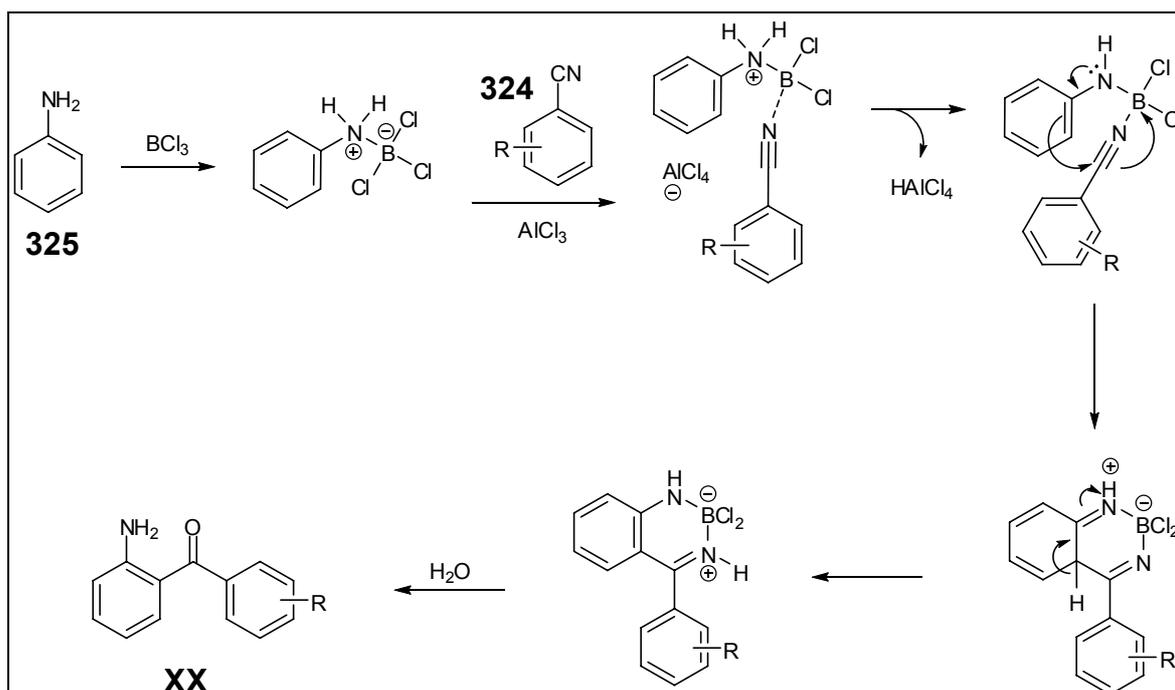
sistema bicíclico, o qual, após perda de um átomo de hidrogênio e hidrólise, leva à formação da aminobenzofenona desejada (DOUGLAS et al., 1994; PRASAD et al., 2003).

Figura 59 – Obtenção das benzotriazepinaminas.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

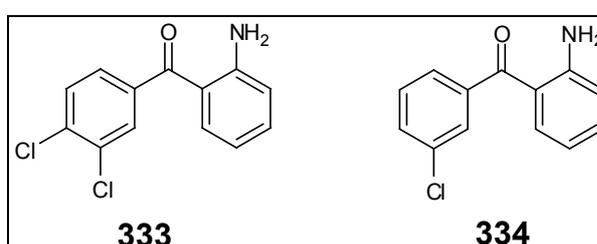
Figura 60 – Mecanismo da reação de Sugasawa



Fonte: Autor desta tese, 2016.

A formação das aminobenzofenonas mostradas na figura 61 pôde ser comprovada por análise de seu comportamento em CCD e HPLC, além do padrão de substituição dos anéis aromáticos e correspondências entre as constantes de acoplamento em RMN de ^1H , além de comparação com dados disponíveis na literatura (ACKER et al., 2013).

Figura 61 – Aminobenzofenonas substituídas obtidas.

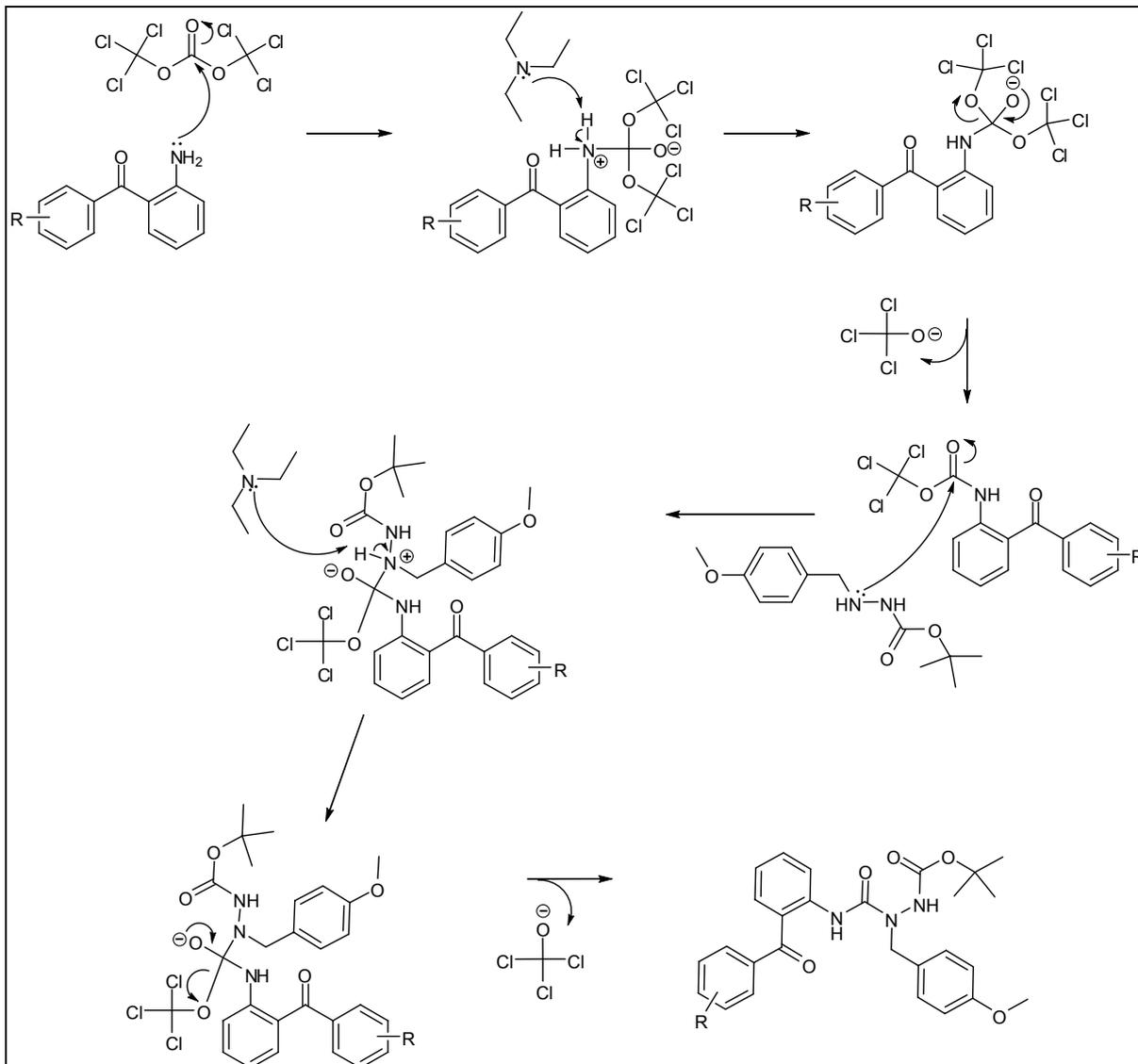


Fonte: Autor desta tese, 2016.

De posse da aminobenzofenona substituída, partimos para o acoplamento de **327** à porção anilina da molécula da aminobenzofenona em presença do trifosgênio para obtenção do composto **328**, segundo metodologia anteriormente descrita (MCDONALD et al., 2007). Tal processo ocorre em duas etapas, sendo a primeira o ataque nucleofílico do grupamento amina da aminobenzofenona à carbonila do trifosgênio e a segunda um ataque nucleofílico do grupo NH da *N*-*boc*-*para*-metoxibenzilidrazina mais uma vez à carbonila, eliminando o segundo grupo triclorometóxido (figura 62) (CLAYDEN et al., 2009).

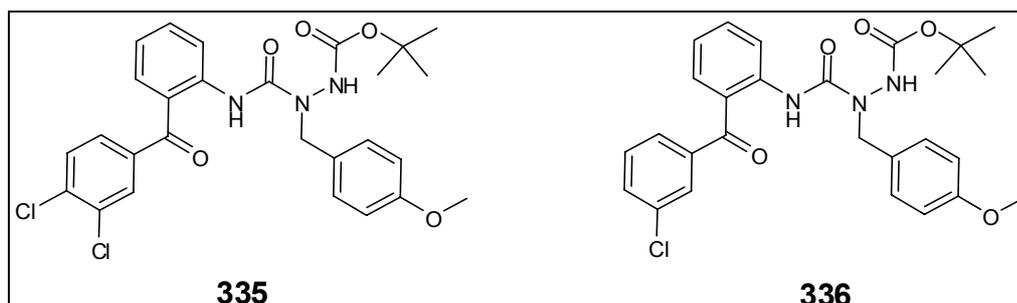
A análise dos perfis em CCD e em HPLC, além da visualização por RMN de ^1H e de ^{13}C dos sinais correspondentes à aminobenzofenona e dos sinais com δ em torno de 5,0/66,0 ppm (CH_2), 3,7/55,5 ppm (OCH_3), 1,4/83,0/28,3 [$\text{C}(\text{CH}_3)_3$], das carbonilas em torno de $\delta = 196$ e 155 ppm e da substituição do singleto largo com integração 2 em cerca de $\delta = 6,0$ ppm por outro com integração 1, correspondente a substituição na amina em posição 2, permitiu-nos confirmar a formação dos compostos desejados (figura 63).

Figura 62 – Mecanismo do acoplamento entre a *para*-metoxi-hidrazina e a aminobenzofenona intermediado por trifosgênio.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

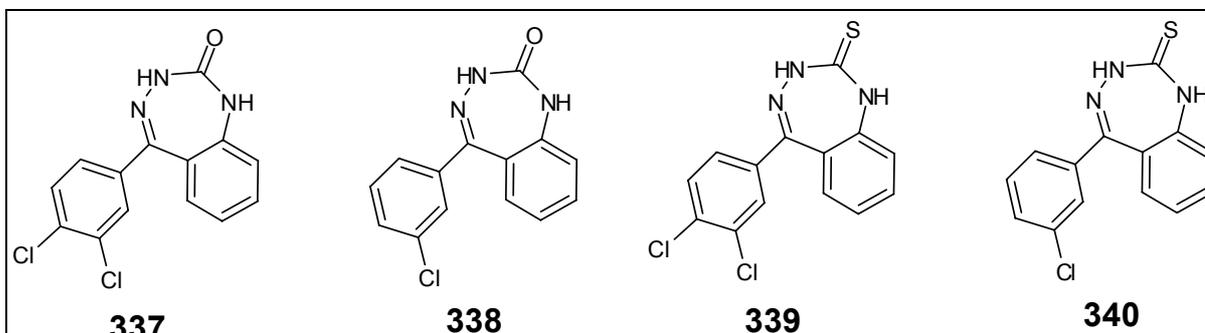
Figura 63 – Intermediários obtidos por acoplamento de 327 às aminobenzofenonas substituídas.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

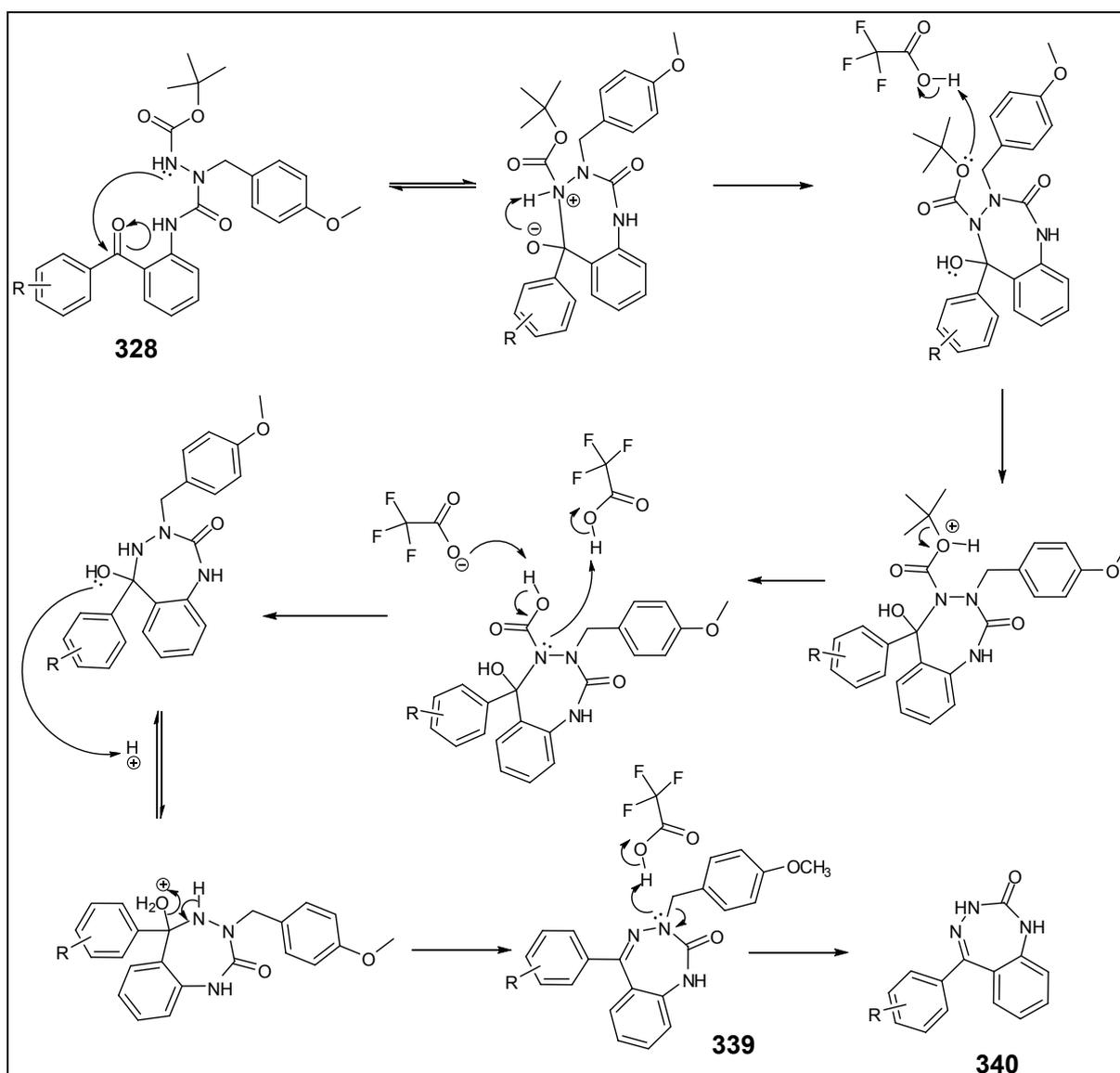
O composto obtido (**328**) foi então ciclizado e o grupamento *para*-metoxibenzila foi eliminado na presença do ácido trifluoroacético para obtenção dos compostos **337** e **338** mostrados na figura 64, conforme mecanismo mostrado na figura 65. A ciclização segue um mecanismo análogo ao da formação de iminas, anteriormente mostrado. Já a desproteção por ácido trifluoroacético (TFA) é bastante descrita na literatura e seu mecanismo inicia-se pela protonação mediada pelo TFA do oxigênio que carrega o grupo *tert*-butila, sendo este eliminado na forma de cátion *tert*-butila. O ânion trifluoroacetato remove então um próton da porção carboxilato recém-formada e o nitrogênio que carrega esta função abstrai um próton de outra molécula de TFA, o que resulta na eliminação de uma molécula de gás carbônico (CO₂). Finalmente, a imina será formada após captação de um próton pela hidroxila, a qual é eliminada na forma de água. A última etapa é a eliminação do grupo *para*-metoxibenzila por ação do TFA (figura 65) (CLAYDEN et al., 2009; SMITH, 2010).

Figura 64 – Benzotriazepinonas e benzotriazepin-2-tionas obtidas.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

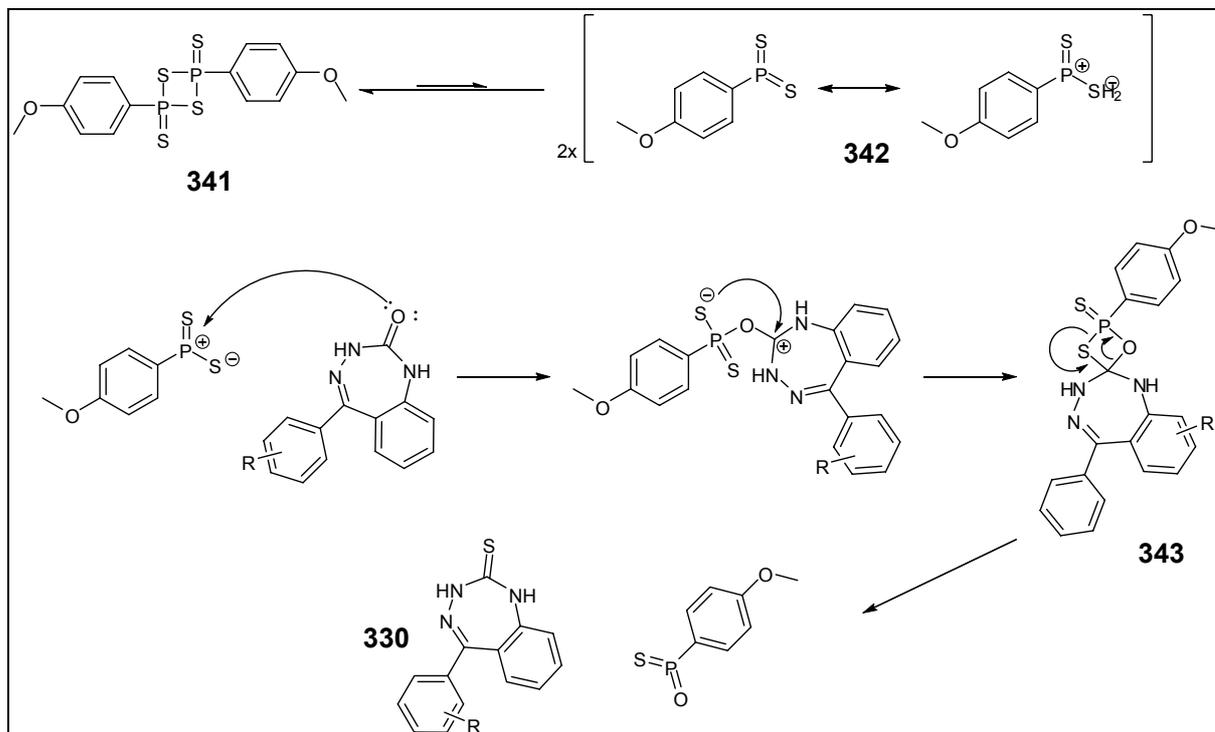
Figura 65 – Mecanismo de ciclização e formação do composto 340.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

A identidade dos compostos obtidos (337 e 338, figura 64) pôde ser confirmada pela análise da mudança no comportamento em CCD e em HPLC, além da análise dos sinais em RMN de ^1H e ^{13}C , onde não observamos mais os sinais referentes ao Boc (formiato de *tert*-butila) e ao grupo *para*-metoxibenzila, restando os sinais correspondentes aos anéis aromáticos e a dois grupos NH.

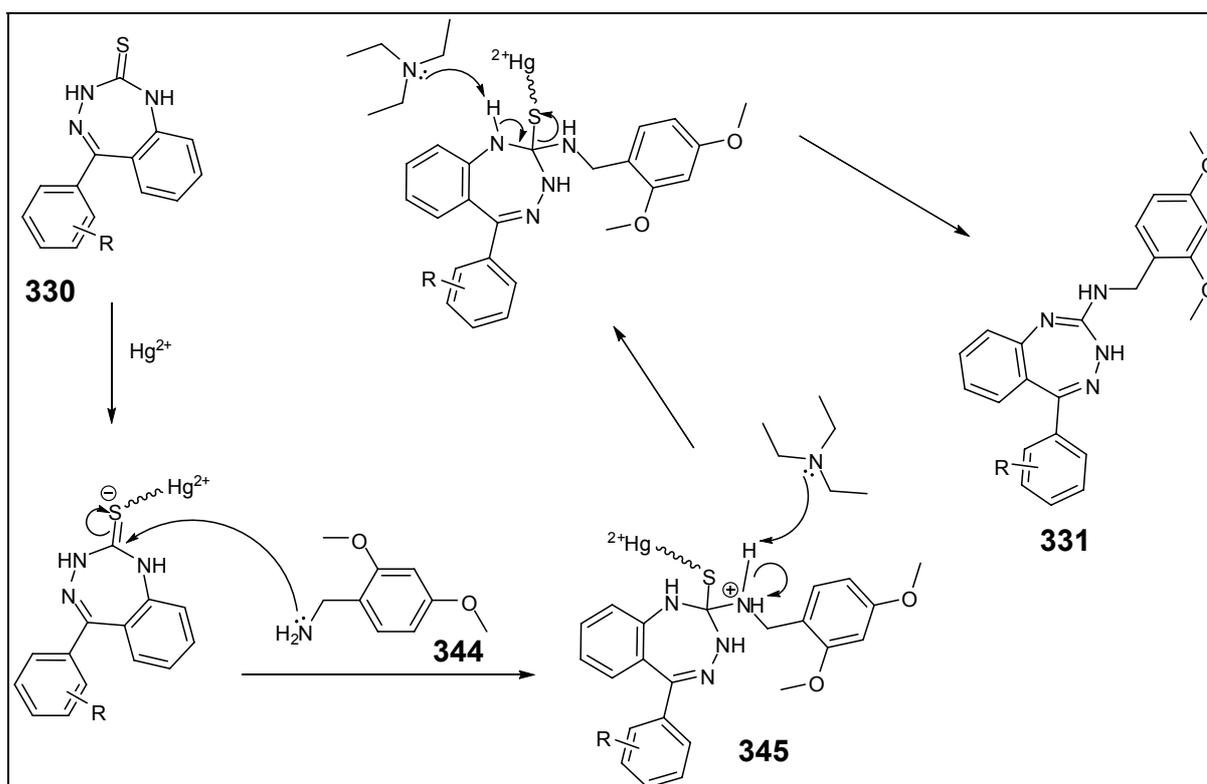
Figura 66 – Mecanismo de formação do composto 330 por meio do reagente de Lawesson.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Em seguida, o oxigênio do composto **329** obtido foi substituído por enxofre em micro-ondas por ação do reagente de Lawesson (**341**) para obtenção do composto **330**. Essa reação de troca de O por S, transformando cetonas, ésteres e amidas em tiocetonas, tioésteres e tiomaidas é uma reação clássica da Química Orgânica, cujo mecanismo é mostrado na figura 66 (CLAYDEN et al., 2009; PRZYCHODZĘŃ, 2005; SMITH, 2010). O reagente de Lawesson existe em solução como um equilíbrio entre dois íldeos de tiofifina (**342**), os quais são mais reativos, os quais em reação com uma carbonila levam a formação de um intermediário tiooxafosfetano (**343**), o qual é quebrado, liberando o composto de partida com um enxofre no lugar do oxigênio (figura 66). Aqui, a identidade dos compostos formados (**339** e **340**, figura 71) pôde ser confirmada por análise por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS), onde verificamos o aumento de 16 unidades de massa em relação ao composto anterior, comprovando a troca de um O por um S, além da não-alteração dos sinais em RMN de ^1H e de ^{13}C .

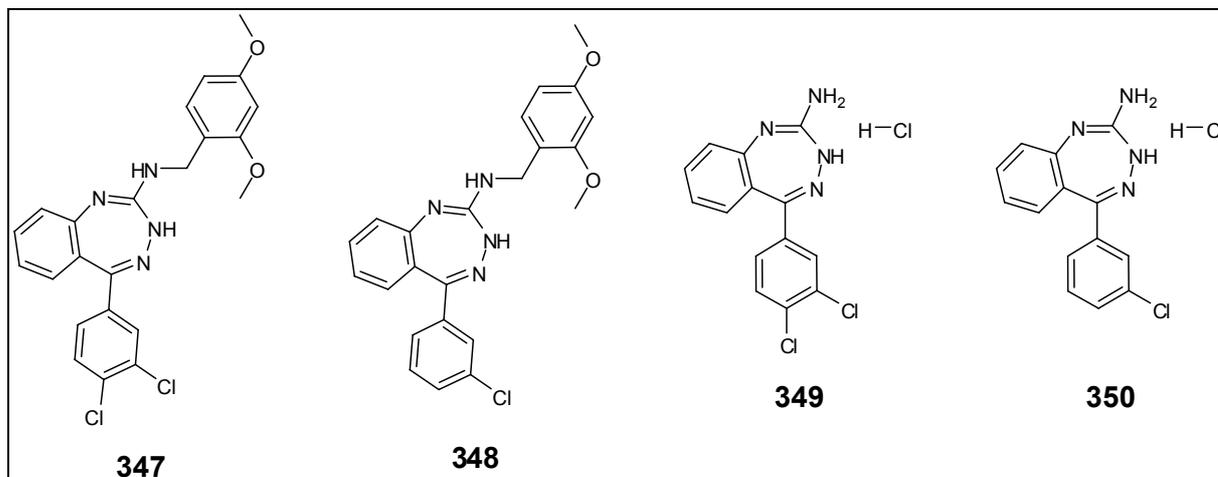
Figura 67 – Mecanismos para formação de 331 por ativação com mercúrio.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Resta-nos agora a substituição do átomo de enxofre por um grupamento amina. Tal troca pôde ser realizada pela estratégia de tratamento do composto **330** com 2,4-dimetoxibenzilamina (**344**) na presença de cloreto de mercúrio, formando o composto **331** (figura 67). Para esta reação, a tioureia ativada sofre ataque nucleofílico da 2,4-dimetoxibenzilamina, formando o intermediário **345**, o qual leva à formação de **331** após eliminação de HgS . (figura 67) (KIM; QIAN, 1993; LEVALLET; LERPINIÈRE; KO, 1997; YERANDE et al., 2014). A formação dos compostos desejados (**347** e **348**, figura 68) foi confirmada por análise do cromatograma em HPLC, que mostrou completo desaparecimento dos reagentes e surgimento de um sinal com tempo de retenção diferente e por comparação dos dados de ^1H e ^{13}C RMN com aqueles do composto de origem, os quais confirmaram como única alteração a presença dos sinais referentes à dimetoxibenzilamina.

Figura 68 – Intermediários obtidos por acoplamento da 2,4-dimetoxibenzilamina e benzotriazepin-2-aminas.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Finalmente, submetemos o composto **331** a irradiação por micro-ondas na presença do ácido trifluoroacético para formação da benzotriazepinamina **332**, a qual ocorre com mecanismo similar ao mostrado na figura 65, para eliminação do grupo *orto,para*-dimetoxibenzila (CLAYDEN et al., 2009; SMITH, 2010). A formação do sistema cíclico dos compostos **349** e **350** mostrados na figura 68 pôde ser confirmada pelas diferenças na migração em CCD e do tempo de retenção em HPLC, além da observação da ausência dos sinais referentes à *orto,para*-dimetoxibenzila em ^1H e ^{13}C RMN. Importante notar que nenhuma das benzotriazepin-2-aminas aqui mostradas foi anteriormente sintetizada ou avaliada quanto ao seu potencial farmacológico.

CAPÍTULO 2

DESENVOLVIMENTO DE NOVAS METODOLOGIAS PARA
FORMAÇÃO DE LIGAÇÃO C-N EM MEIO AQUOSO

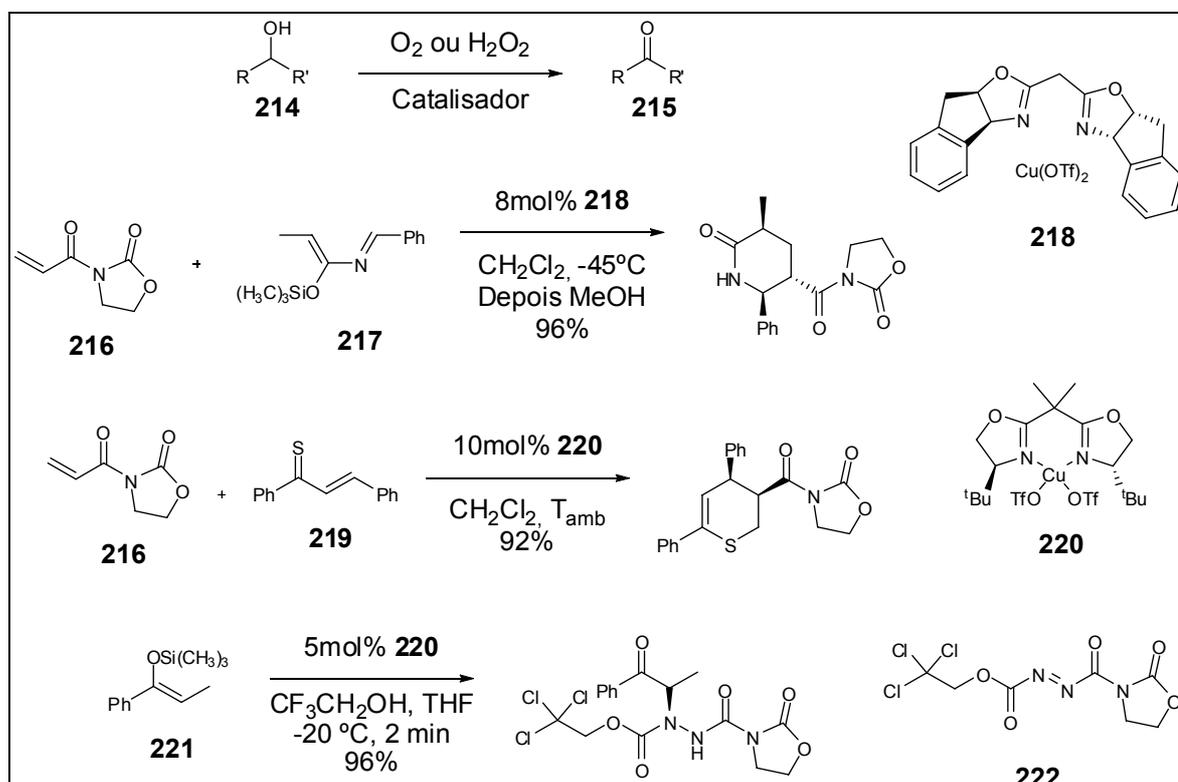
1 INTRODUÇÃO

1.1 Reações Catalisadas por Cobre

O cobre pode ser utilizado como catalisador em uma variedade de reações, tendo chamado a atenção recentemente sua aplicação nas reações de acoplamento cruzado, nas quais o cobre tem um longo histórico de utilização tanto em pequena quanto em larga escala, principalmente na formação de ligações C-C, C-N e C-O (HAUGHTON; WILLIAMS, 1999; LINDLEY, 1984; SUBRAMANIAN; RUDOLF; KALIAPPAN, 2016).

Uma das reações de oxidação mais antigas, a conversão de alcoóis (**214**) aos compostos carbonílicos correspondentes (**215**, figura 69), tem recebido alguma atenção devido à possibilidade de utilização de metais de transição como catalisadores e oxigênio molecular, tendo sido proposta a utilização dos sistemas cloreto de cobre-fenantrolina e cloreto de cobre-tetraóxido de ósmio como sistemas catalíticos para este tipo de reação (COLEMAN et al., 1999; MARKÓ et al., 1999).

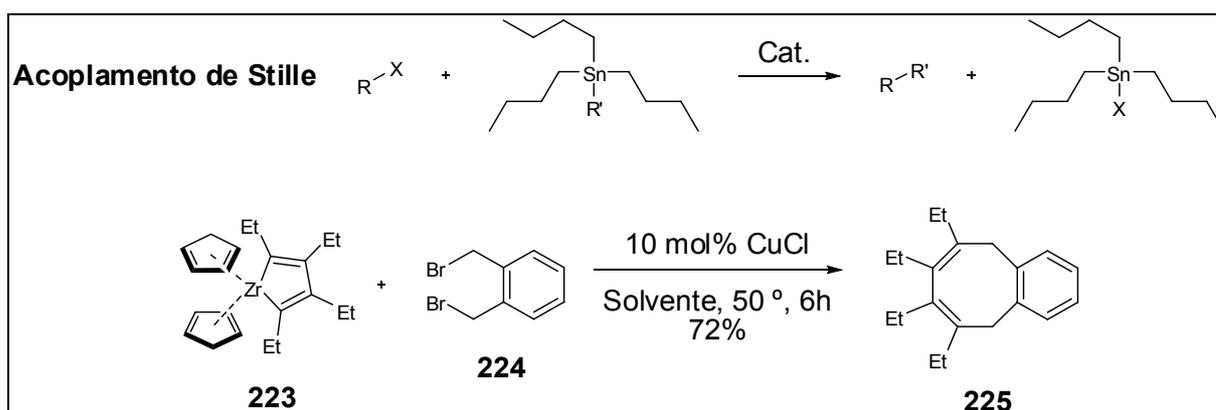
Figura 69 – Exemplos de reações catalisadas por cobre.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Reações catalisadas por ácidos de Lewis também podem ser realizadas na presença de cobre, como é o caso da utilização dos catalisadores de cobre (II) **218** e **220** nas reações de Diels-Alder enantiosseletivas entre **216** e **217** e **219** (figura 69) (EVANS et al., 1999b; JNOFF; GHOSEZ, 1999; SAITO; TAKEKAWA; TAKAHASHI, 1999). Outros exemplos são as reações do tipo aldol, considerada como um caso de adição nucleofílica a compostos carbonílicos, tendo sido relatada a utilização de complexos de cobre(II)-bisoxazoline na reação de Mukaiyama bem como uma série de catalisadores de cobre relacionados em reações tipo aldol enantiosseletivas (EVANS et al., 1999a; YANAGISAWA et al., 1999). Uma outra aplicação deste catalisador é na aminação de éteres de enol-silil, como na reação de **221** com o agente de aminação **222**, catalisada pelo complexo **220** (figura 69) (EVANS; JOHNSON, 1999).

Figura 70 – Reações de acoplamento catalisadas por cobre.



Fonte: Autor desta tese, 2016.

Outras reações também são possíveis com a catálise por cobre, como as reações de acoplamento. Por exemplo, o chamado acoplamento de Stille, uma reação de formação de ligação C-C a partir de haletos ou pseudoaletos e estananos (figura 70) (CLAYDEN et al., 2009; HAUGHTON; WILLIAMS, 1999). Outro exemplo é mostrado na figura 70, onde um reagente de zircônio (**223**) foi acoplado com o dibrometo **224** utilizando um catalisador de cobre para formar o derivado anelar de oito membros **225** (figura 70). Uma das reações de acoplamento mais importantes e mais antigas foi a observada em 1903 por Ullmann, o qual descreveu a *N*-arilação de aminas mediada por cobre. Alguns anos mais tarde foi descrita uma metodologia de arilação de amidas também mediada por cobre, hoje conhecida por reação de

Goldberg. Ambas as reações apresentando problemas importantes como a necessidade de quantidades estequiométricas do sal de cobre, alta temperatura, baixos rendimentos e uma limitação de substratos aplicáveis a estas metodologias (SUBRAMANIAN; RUDOLF; KALIAPPAN, 2016). Um dos grandes desenvolvimentos no âmbito destas metodologias foi a utilização de ligantes diamino para permitir o acoplamento de haletos de arila e amidas em condições mais brandas do que aquelas até então utilizadas (KLAPARS et al., 2001). Tal método pôde ser aprimorado e estendido para a formação de ligação C-N utilizando diversos outros substratos, como sulfonamidas (HIRANO et al., 2004), carbamatos (COSTE et al., 2009), anilinas (RAO et al., 2005, 2006; YANG et al., 2009; ZHANG; CAI; MA, 2005) e indóis (ANTILLA; KLAPARS; BUCHWALD, 2002a), por exemplo, e também para a C- ou O-arilação de enolatos (FANG; LI, 2006).

1.2 Química Verde e Síntese Orgânica em Meio Aquoso

O conceito de Química Verde tem sido definido como o desenho de produtos químicos e processos para reduzir ou eliminar a utilização e geração de substâncias danosas ao meio ambiente e foi desenvolvido em princípios para guiar os químicos na sua busca por processos mais “verdes” (ANASTAS; EGHBALI, 2010). De um modo particular, preocupa-se com a questão da utilização de solventes, os quais em geral são a principal fonte da massa descartada de um processo ou caminho sintético (CONSTABLE; CURZONS; CUNNINGHAM, 2002). De um ponto de vista estritamente “verde”, a solução para tais problemas seria a realização de reações em condições completamente livres de solventes, mas em geral o solvente é importante por facilitar a transferência de massa e de calor e a escolha de um solvente apropriado permite que velocidade, seletividade e posição do equilíbrio em uma dada reação sejam otimizados (SIMON; LI, 2012).

As transformações químicas em meio aquoso não são algo novo para o químico orgânico, tão antigas quanto a síntese da ureia a partir do cianato de amônio por Whöler e a síntese do índigo por Baeyer e Drewsen em 1882, utilizando uma suspensão do *orto*-nitrobenzaldeído em acetona aquosa tratada com solução de hidróxido de sódio. No entanto, as reações em meio aquoso ainda são um tanto incomuns em síntese orgânica devido à baixa solubilidade de reagentes orgânicos

em água, sendo a solubilidade considerada um pré-requisito para a reatividade (CHANDA; FOKIN, 2009). Assim, em Química Orgânica têm sido utilizados preferencialmente os solventes orgânicos, os quais, apesar de todas as abundantes precauções, inevitavelmente contaminam nosso ar, terra e água e são difíceis de se guardar e reciclar (DESIMONE, 2002).

A utilização de água como solvente em síntese orgânica tem algumas vantagens. Devido sua alta capacidade calorífica, processos exotérmicos tornam-se mais seguros e seletivos, especialmente quando eles são realizados em larga escala. Outra vantagem é que substratos insolúveis em água de um modo geral levam a produtos que também são insolúveis em água, o que facilita a purificação do produto (CHANDA; FOKIN, 2009; SIMON; LI, 2012).

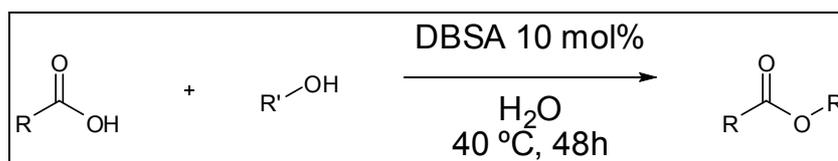
São vários os exemplos de transformações orgânicas que tem sido realizadas em meio aquoso, tais quais as reações de Barbier, Diels-Alder, cicloadições 1,3-dipolares, cicloadições de azodicarboxilatos, rearranjo de Claisen, reações de Ugi e Passerini, abertura nucleofílica de anéis de três membros, reações de substituição nucleofílica, transformações catalisadas por metais de transição, processos de formação de ligação carbono-carbono sem utilização de metais, reações de bromação, oxidações e reduções (BUTLER; COYNE, 2010; CHANDA; FOKIN, 2009; NARAYAN et al., 2005).

Uma forma de se superar o problema de solubilidade de compostos orgânicos em meio aquoso é a suplementação da água com substâncias anfifílicas com estruturas químicas definidas, os chamados surfactantes. Essas substâncias tendem a formar agregados esféricos em meio aquoso de tal modo que o exterior deste agregado é hidrofílico e o interior, hidrofóbico, de tal modo que o alto gradiente de polaridade que há entre estas duas superfícies faz com que reagentes polares e não polares possam ser solubilizados, o que resulta em um aumento da concentração dos reagentes dentro da micela em relação ao meio ao redor, levando a um aumento da velocidade de reação (DWARS; PAETZOLD; OEHME, 2005).

Uma aplicação bastante interessante da utilização de surfactantes surgiu em 2001, onde a suplementação da água com um surfactante tipo ácido de Brønsted, o ácido *p*-dodecilbenzenossulfônico (DBSA) permitiu a realização de uma reação de desidratação em meio aquoso (MANABE; SUN; KOBAYASHI, 2001). Os pesquisadores realizaram a reação de esterificação mostrada na figura 71 com variados alcoóis e ácidos carboxílicos para mostrara a aplicabilidade da reação.

Interessante notar que a mesma se processou em temperatura relativamente baixa para uma reação deste tipo (40 °C) e que não foram necessários nem a remoção azeotrópica da água nem a utilização de agentes desidratantes.

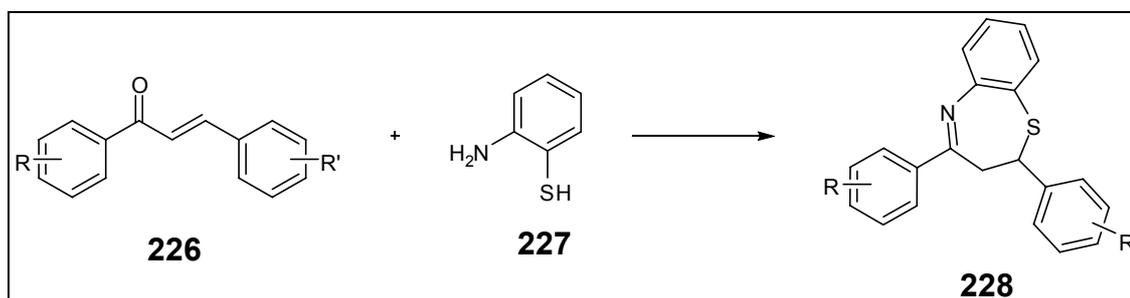
Figura 71 – Esquema da reação de desidratação em meio aquoso.



Fonte: Modificado de MANABE; SUN; KOBAYASHI, 2001.

Alguns anos mais tarde, pesquisadores indianos demonstraram a eficiência da catálise por dodecil sulfato de sódio (SDS) na síntese de 1,3-diaril-2,3-diidro-1,5-benzotiazepinas (**228**), uma classe de compostos com largo espectro de atividades biológicas, por reação entre 1,3-diaril-2-propenonas (**226**) com 2-aminotiofenol (**227**) (figura 72) (SHARMA; KUMAR; CHAKRABORTI, 2008). Interessante notar que, nas condições desenvolvidas no estudo, foi alcançado um alto nível de quimiosseletividade, de tal modo que substratos carregando halogênios ou grupos nitro/alcoxi/tioalquila não sofreram substituição nucleofílica aromática, redução de grupos nitro ou carbonila α,β -insaturada ou desalquilação dos grupos alcoxila/tioalcoxila.

Figura 72 – Síntese de 2,3-diidro-1,5-benzotiazepinas.

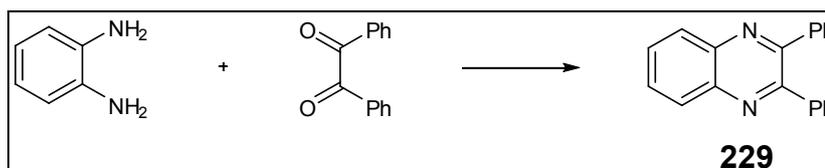


Fonte: Autor desta tese, 2016

Um estudo recente utilizou diferentes surfactantes na síntese de quinoxalinas (**229**, figura 73), considerando-os como catalisadores das reações (KUMAR et al., 2013). Para a síntese foi utilizada a estratégia mostrada na figura 73, variando-se entre surfactantes não-iônicos, aniônicos, ácidos de Brønsted e

catiônicos, sendo observado o maior potencial catalítico para os primeiros, sendo o Tween 40 o mais eficiente, permitindo que a reação fosse conduzida em temperatura ambiente. Além disso, o surfactante mostrou-se reciclável, podendo ser reutilizado até cinco vezes, mantendo a eficiência da reação (KUMAR et al., 2013).

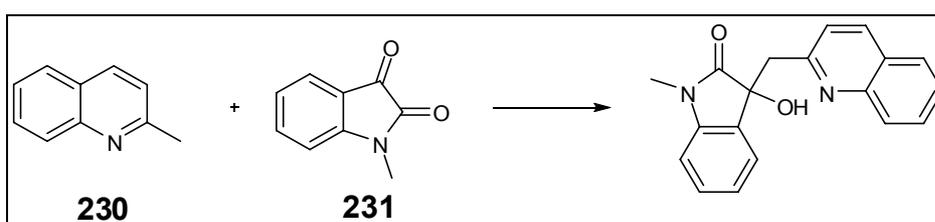
Figura 73 – Reação modelo para estudo da influência do surfactante na síntese de quinoxalinas.



Fonte: Modificado de Kumar et al., 2013.

Muito recentemente, um grupo indiano relatou uma reação de formação de ligação carbono-carbono por meio de funcionalização de ligação C(sp^3)-H de 2-metilazaarenos (**230**) com dionas (**231**) (figura 74) em meio aquoso catalisada por β -ciclodestrina. Segundo os autores, esta metodologia tem os méritos de ser a primeira deste tipo e a biodegradabilidade da ciclodestrina, o que torna a reação bastante eco-amigável, apesar de ainda necessitar de uma temperatura de 80 °C para ocorrer (KUMAR; DUTT SHUKLA, 2015).

Figura 74 – Reação modelo para o estudo da funcionalização de metilazaarenos com catálise por ciclodestrina.

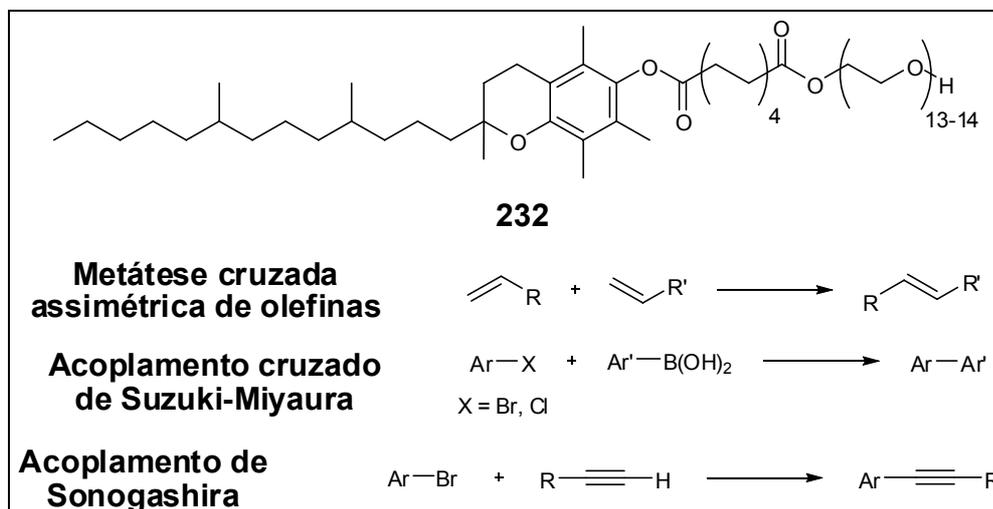


Fonte: Modificado de KUMAR; DUTT SHUKLA, 2015.

Dentre os grupos que se dedicam ao estudo dos efeitos de surfactantes a reações em meio aquoso, se destaca o grupo de Lipshutz, o qual vem estudando tais efeitos de forma bastante consistente desde 2008. Um dos primeiros trabalhos do grupo examinou as reações de metátese cruzada assimétrica de olefinas em água (figura 75). Dentre uma série de surfactantes, para este tipo de reação foi escolhido o surfactante derivado de vitamina E PTS (polioxi-etanol- α -tocoferil

sebacato, **232**, figura 75), permitindo que a reação envolvesse substratos insolúveis em água e funcionasse a temperatura ambiente (LIPSHUTZ et al., 2008).

Figura 75 – Esquemas das reações estudadas pelo grupo de Lipshutz e estrutura química do PTS.



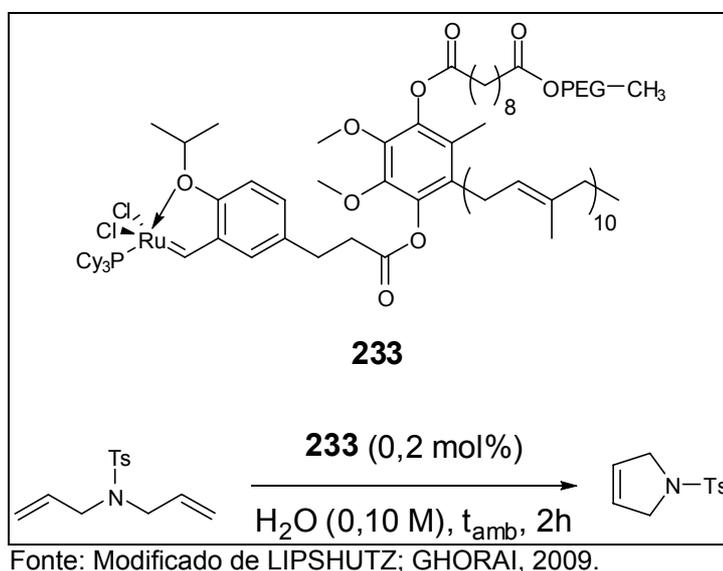
Fonte: Autor desta tese, 2016.

Outra reação estudada pelo grupo foi o acoplamento cruzado de Suzuki-Miyaura entre ácidos borônicos e haletos e pseudoaletos de arila (figura 75). Com a utilização de 1-2% de PTS em meio aquoso foi possível realizar a reação a temperatura ambiente, incluindo aí substratos lipofílicos e estericamente impedidos (LIPSHUTZ; PETERSEN; ABELA, 2008). No ano seguinte, os pesquisadores reportaram a mesma reação utilizando éteres alílicos no lugar do brometo, também em água suplementada com PTS e a temperatura ambiente (NISHIKATA; LIPSHUTZ, 2009). Em 2008, o grupo dedicou-se também à reação de acoplamento de Sonogashira (figura 75), a qual faz o acoplamento entre alcinos terminais e brometos de arila catalisado por paládio em água suplementada com PTS e a temperatura ambiente (LIPSHUTZ; CHUNG; RICH, 2008).

No ano seguinte, os pesquisadores voltaram sua atenção para a reação de metátese de fechamento de anel (RCM) catalisada por rutênio. Nesta reação, os pesquisadores relataram pela primeira vez um surfactante (PQS, polietilenoglicol ubiquinol succinato, **233**, figura 76) contendo o catalisador rutênio covalentemente ligado a ele, permitindo que a reação acontecesse entre substratos insolúveis em água e a temperatura ambiente e com recuperação do catalisador e reutilização em 10 ciclos, mantendo um rendimento acima dos 90% para a reação mostrada na

figura 76 (LIPSHUTZ; GHORAI, 2009). No mesmo ano, os pesquisadores demonstraram a possibilidade de se realizar aminação de brometos de arila catalisada por paládio em água suplementada com 2% de PTS (**232**, figura 75, página 130) a temperatura ambiente (LIPSHUTZ; CHUNG; RICH, 2009). Prosseguindo com as pesquisas sobre surfactantes, o grupo chegou em 2011 a um surfactante por eles chamado de segunda geração, o TPGS-750-M (Tocoferil polietilenoglicol succinato) (LIPSHUTZ et al., 2011a). Este novo surfactante permitiu a realização eficiente de variadas reações químicas, por exemplo, metátese cruzada e de fechamento de anel e as reações de Heck, Suzuki-Miyaura, Sonogashira e Buchwald-Hartwig. Aprofundando mais a questão da utilidade das micelas, no mesmo ano os pesquisadores descobriram que a adição de sais ao meio era capaz de aumentar ainda mais a eficiência dos processos de formação de ligação carbono-carbono (LIPSHUTZ et al., 2011b).

Figura 76 – Surfactante PQS com o catalisador rutênio ligado e reação de metátese de fechamento de anel.



A reação de Suzuki-Miyaura foi mais uma vez estudada pelo grupo, desta vez o alvo foram os processos envolvendo os boronatos de ácido *N*-metiliminodiacético, os quais puderam pela primeira vez ser realizados sem a utilização de nenhum solvente orgânico, desde a reação, realizada em água, até a purificação (ISLEY; GALLOU; LIPSHUTZ, 2013). Finalmente, em 2013 os pesquisadores relataram a formação de ligação carbono-nitrogênio entre brometos,

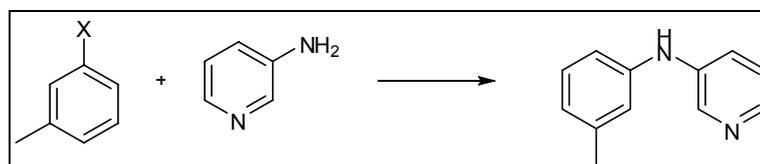
iodetos e cloretos de arila ou heteroarila e carbamatos, sulfonamidas e ureias catalisada por paládio em meio aquoso suplementado com TPGS-750-M à temperatura máxima de 50 °C (ISLEY; DOBARCO; LIPSHUTZ, 2014).

1.3 Metodologias para Formação de Ligação C-N em Meio Aquoso Desenvolvidas no *Laboratoire d'Innovation Thérapeutique*

No quadro do estágio de doutorado sanduíche no exterior, realizado na *Université de Strasbourg*, no *Laboratoire d'Innovation Thérapeutique*, além do desenvolvimento da rota sintética para obtenção das benzotriazepinaminas (figura 59, página 115), surgiu a possibilidade de participação na pesquisa de novas metodologias de formação de ligação C-N catalisada por cobre em meio aquoso, uma área que o laboratório tem começado a pesquisar muito recentemente. Os trabalhos tomaram como ponto de partida as publicações pelo grupo de Lipshutz, onde eles demonstraram a utilidade da química de reações catalisadas por metais de transição em água promovidas pela adição de surfactantes, permitindo reações como metátese, Suzuki-Miyaura, Heck, Sonogashira e Buchwald-Hartwig (ISLEY; DOBARCO; LIPSHUTZ, 2014; ISLEY; GALLOU; LIPSHUTZ, 2013; LIPSHUTZ; CHUNG; RICH, 2008, 2009; LIPSHUTZ; GHORAI, 2009, 2012, 2008; LIPSHUTZ; PETERSEN; ABELA, 2008; LIPSHUTZ et al., 2008, 2010, 2011a, 2011b, 2013; NISHIKATA; LIPSHUTZ, 2009).

O primeiro trabalho do grupo neste domínio foi um estudo do escopo e das limitações da reação de Buchwald-Hartwig em meio micelar, utilizando o sistema catalítico previamente descrito por Lipshutz: $[(\text{alil})\text{PdCl}]_2$ (1,1%), NaOt-Bu (1,5 equiv.), TPGS-750-M-2% em água (1,0 mL) e cBRIDP (4,4%), a 50 °C (LIPSHUTZ et al., 2011a; SALOMÉ et al., 2014). Primeiro aspecto avaliado foi a influência do grupo abandonador, utilizando a reação modelo mostrada na figura 77, já que Lipshutz reportava somente o Br como grupo abandonador. Foram avaliados iodo, bromo, cloro, triflato e tosilato. Destes, o cloro foi o menos reativo, permitindo inclusive uma quimiosseletividade quando uma mesma molécula carregava cloro e bromo, para os outros o rendimento da reação variou entre 60 e 90%, sendo o bromo o mais reativo (SALOMÉ et al., 2014).

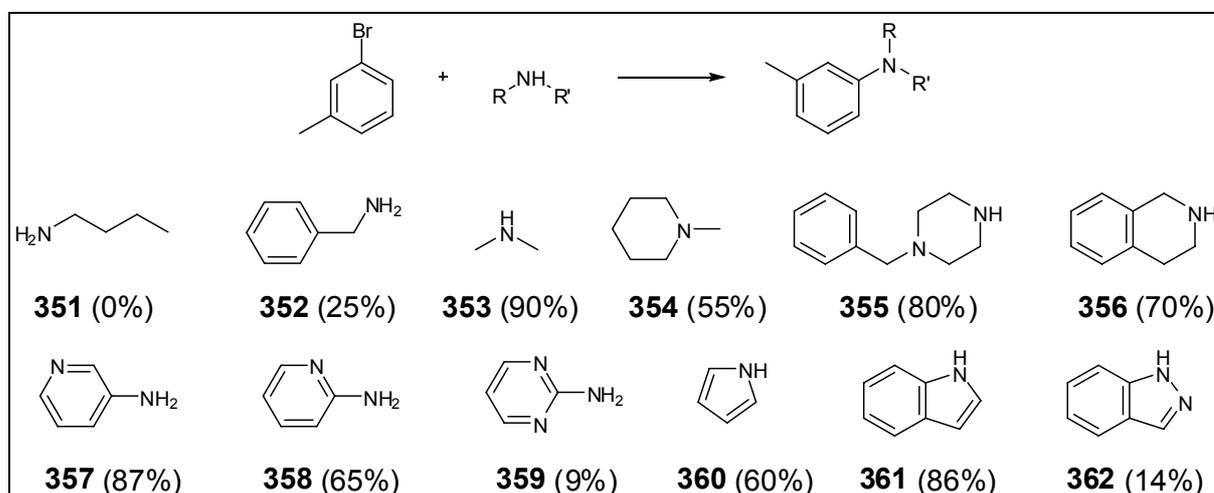
Figura 77 – Reação modelo utilizada para avaliação da influência do grupo abandonador na reação de Buchwald-Hartwig.



Fonte: Modificado de SALOMÉ et al., 2014.

Na segunda série de experimentos foi utilizada a reação modelo mostrada na figura 78, sendo utilizadas variadas aminas alifáticas (aminas primárias, secundárias cíclicas e acíclicas, anilinas, amidinas e heteroarilas) com *meta*-bromotolueno. Com a amina primária *n*-BuNH₂ (**351**) não houve nenhuma reação, já com a benzilamina (**352**) chegou-se a 25% de rendimento. Por outro lado, aminas alifáticas secundárias se mostraram mais reativas que aquelas primárias. No caso de aminas solúveis, como *N,N*-dimetilamina (**353**) e *N*-metilpiperidina (**354**), observou-se a necessidade de se utilizar um excesso de amina (5 equiv., no lugar de 1,2 equiv.), mostrando que mesmo compostos solúveis em água podem entrar nas micelas, fato bastante interessante, pois na reação de acoplamento de Buchwald-Hartwig clássica, soluções aquosas de aminas não são toleradas, sendo necessárias condições altamente anidras. A reação funcionou bem também com *N*-benzilpiperazina (**355**) e tetraidroisoquinolina (**356**), ambas consideradas lipofílicas (SALOMÉ et al., 2014).

Figura 78 – Reação modelo utilizada para avaliação da influência da natureza da amina na reação de Buchwald-Hartwig.

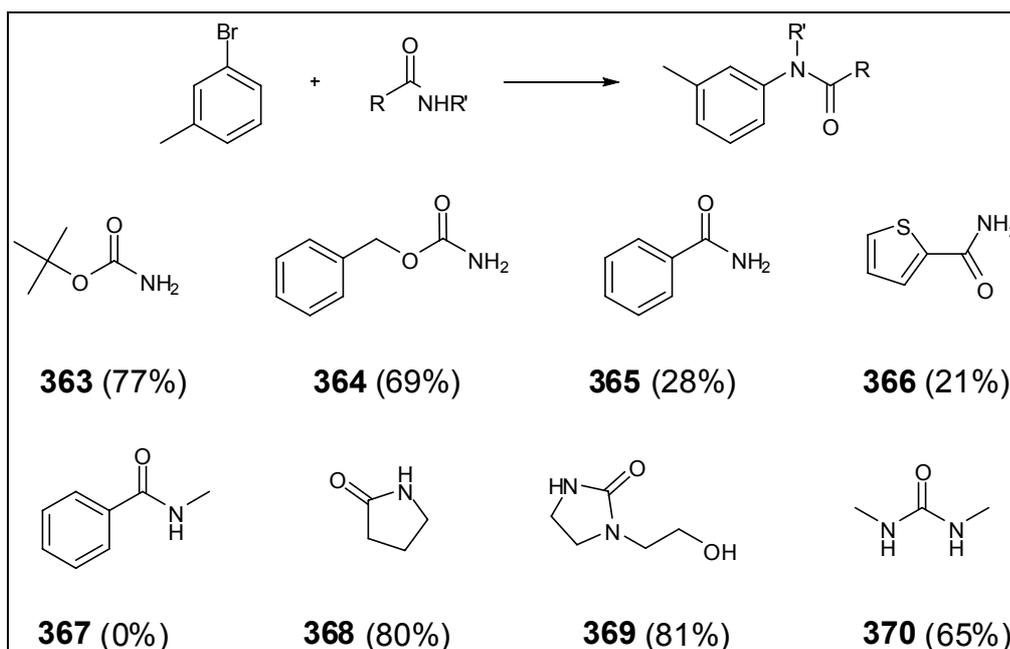


Fonte: Modificado de SALOMÉ et al., 2014.

A próxima etapa foi a realização da reação entre o *meta*-bromotolueno e diversos heterociclos contendo nitrogênio. A reação funcionou bem para a 3-aminopiridina (**357**), mas necessitou de uma maior carga de catalisador para a 2-aminopiridina (**358**), devido provavelmente um efeito quelante do reagente. Em contraste, a reação não funcionou com a 2-aminopirimidina (**359**), mesmo com maiores tempos de reação ou quantidade de catalisador, mas neste caso o tolueno de partida não foi observado, talvez por conta da coordenação entre a porção guanidina da 2-aminopirimidina e o complexo Pd-Arila, catalisando a eliminação redutiva para formação do tolueno (SALOMÉ et al., 2014). A reação funcionou bem também com pirrol (**360**) e indol (**361**), mas não tão bem com indazol (**362**).

A próxima etapa foi avaliar a eficácia da amidação do *meta*-bromotolueno em condições micelares, utilizando uma série de amidas, carbamatos e uréias, conforme mostrado na figura 79. Pôde-se perceber que a amidação não funcionou com uma amida secundária (**367**), mas ela foi quimiosseletiva mesmo na presença de hidroxila na mesma molécula (**369**) e não funcionou bem com amidas primárias, mesmo com cargas maiores de catalisador (**365** e **366**) (SALOMÉ et al., 2014).

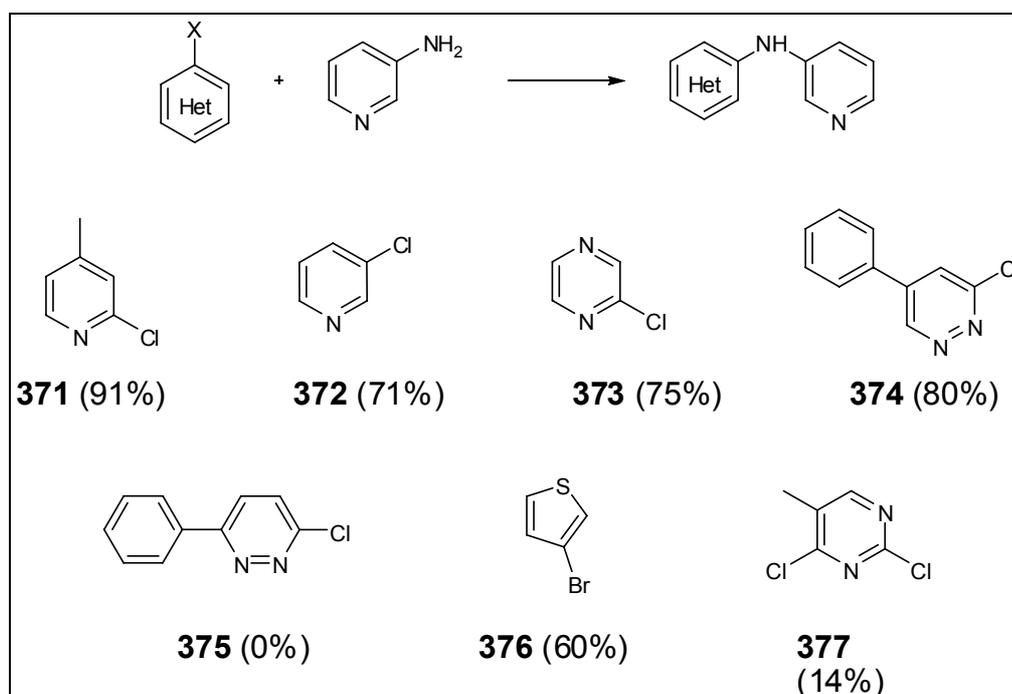
Figura 79 – Reação modelo utilizada para avaliação da influência da natureza da amida na reação de amidação.



Fonte: Modificado de SALOMÉ et al., 2014.

A etapa seguinte foi a avaliação da reação de *N*-arilação com haletos de azaeteroarilas desativados e 3-aminopiridina, conforme mostrado na figura 80. Pôde-se verificar que vários sistemas cloroeterocíclicos, como piridina (**371** e **372**), pirazina (**373**), piridazina (**374** e **375**), tiofeno (**376**) e pirimidina (**377**) foram eficientemente substituídos. É interessante notar o caso da 2,4-dicloropirimidina (**377**), onde o produto principal obtido foi o diaminado, da 6-fenil-3-cloropiridazina (**375**), que devido sua baixíssima solubilidade, falhou na reação e do 3-bromotiofeno (**376**), usualmente pouco reativo, que apresentou um bom rendimento (SALOMÉ et al., 2014).

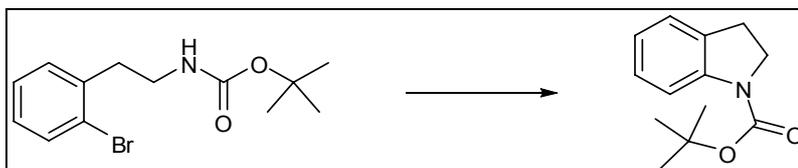
Figura 80 – Reação modelo utilizada para avaliação da influência da natureza do haleto heterocíclico na reação de *N*-arilação.



Fonte: Modificado de SALOMÉ et al., 2014.

Finalmente, o modelo mostrou-se útil também na reação de ciclização da *N*-*ortho*-bromofenetilamina, produzindo a *N*-*boc*-indolina com 84% de rendimento, conforme mostrado na figura 81 (SALOMÉ et al., 2014).

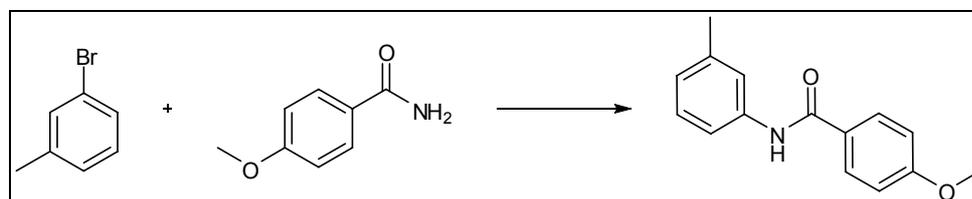
Figura 81 – Aplicação do modelo micelar em uma reação de ciclização.



Fonte: Modificado de SALOMÉ et al., 2014.

O segundo trabalho neste domínio foi publicado pelo grupo também em 2014, onde é descrito um ligante eficiente para o acoplamento tipo Buchwald-Hartwig em água (WAGNER et al., 2014). Este trabalho baseou-se na utilização do sistema catalítico utilizando $[(\text{alil})\text{PdCl}]_2$ anteriormente publicado (ISLEY; DOBARCO; LIPSHUTZ, 2014; LIPSHUTZ; CHUNG; RICH, 2008, 2009; LIPSHUTZ et al., 2011a) para otimização da reação. A reação escolhida é mostrada na figura 82, entre o 3-bromotolueno e a *para*-metoxibenzamida. Em um primeiro momento foi utilizado o catalisador $[(\text{alil})\text{PdCl}]_2$ com variados ligantes, *tert*-butóxido de sódio (NaOt-Bu) como base e como solvente foi utilizado o TPGS-750-M a 2%, sendo a reação realizada a 50 °C. Tais experimentos permitiram escolher o *t*-BuXPhos como o melhor ligante. A próxima série de experimentos envolveu a escolha da base utilizada, onde NaOt-Bu e CsOH mostraram-se as melhores, em uma série de bases orgânicas e inorgânicas. O catalisador também foi variado, sendo o melhor o $[(\text{cinamil})\text{PdCl}]_2$ em presença de NaOt-Bu .

Figura 82 – Modelo utilizado na otimização do acoplamento de Buchwald-Hartwig.



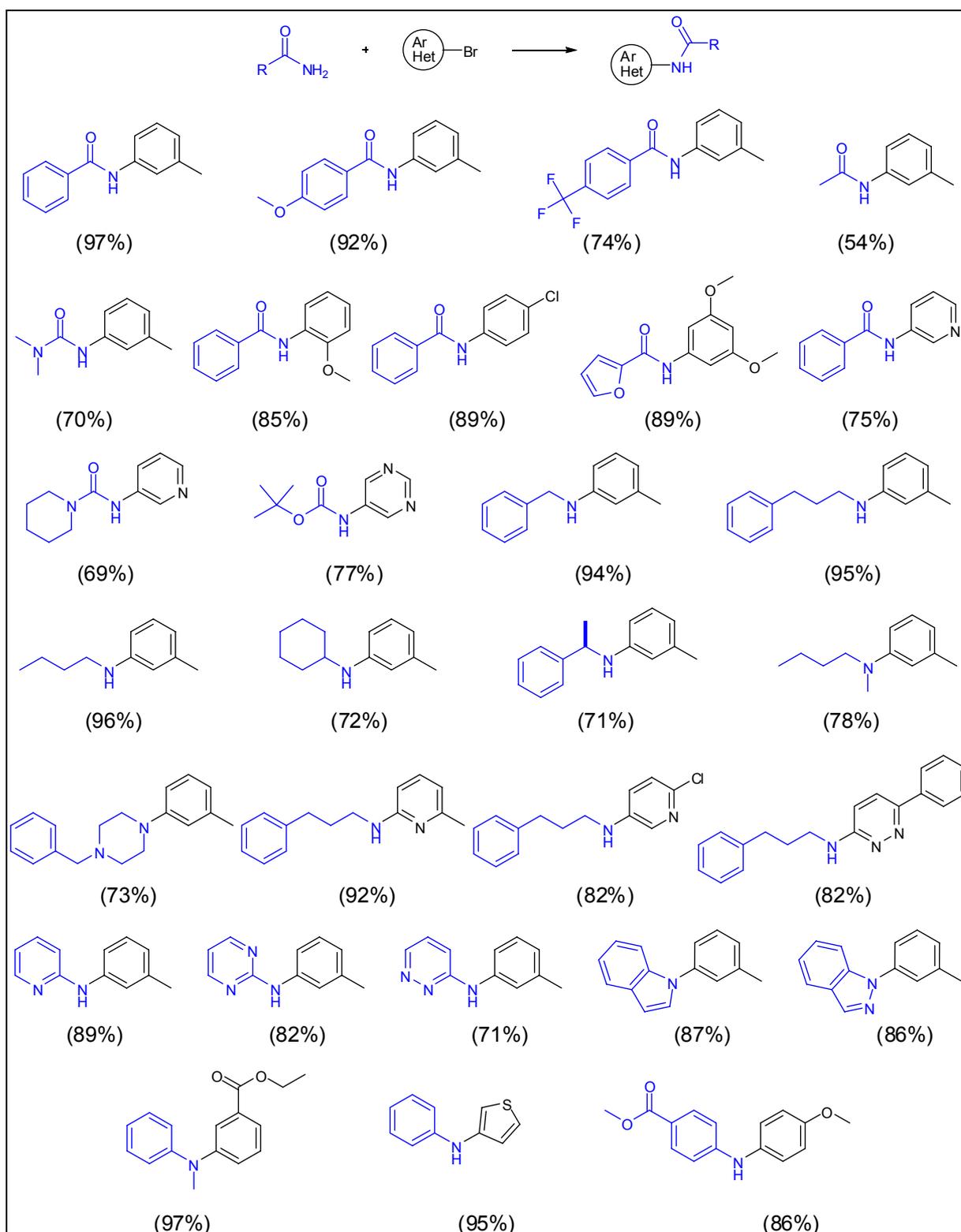
Fonte: Modificado de WAGNER et al., 2014.

Assim, a combinação escolhida foi $[(\text{cinamil})\text{PdCl}]_2$ (1,2 mol%), *t*-BuXPhos (2-di-*tert*-butilfosfino-2',4',6'-trisopropilbifenila, 4,4 mol%) e NaOt-Bu (1,5 equiv.). Foi então avaliada a aplicabilidade da reação, sendo demonstrado que a mesma funcionava mesmo em acoplamentos onde ela era anteriormente ineficiente, bem como com benzamidas e brometos de arila contendo grupos doadores ou retiradores

de elétrons e sistemas heterocíclicos. Para a surpresa do grupo, o sistema também mostrou-se eficiente quando foram utilizadas amins alifáticas ou aromáticas, primárias ou secundárias e também com amins inclusas em sistemas anelares (figura 83) (WAGNER et al., 2014). Além disso, o sistema catalítico mostrou-se reciclável, com o rendimento em uma reação modelo variando de 87% na primeira utilização até 76% no quarto ciclo de reaproveitamento (WAGNER et al., 2014).

Após estes primeiros desenvolvimentos, o grupo focou sua atenção na formação de ligação C-N em meio aquoso catalisada por cobre, as reações tipo Ullman. Foram duas linhas as desenvolvidas, uma primeira buscando um sistema para arilação de amins primárias, com um artigo em fase de submissão, e outro para arilação de amidas, com um artigo em fase final de redação.

Figura 83 – Escopo da reação de Buchwald-Hartwig otimizada.



Fonte: Modificado de WAGNER et al., 2014.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Os procedimentos de síntese aqui mostrados foram inteiramente realizados no *Laboratoire d'Innovation Thérapeutique da Faculté de Pharmacie da Université de Strasbourg*, em Estrasburgo (França), sob coordenação do pesquisador Jean Jacques Bourguignon, durante um período de Doutorado Sanduiche no Exterior, financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Para as sínteses foram utilizados reagentes com grau de pureza acima de 90% e solventes grau P. A. fornecidos pela empresa Sigma-Aldrich. As sínteses foram realizadas em sistema fechado utilizando tubos de micro-ondas em placas de aquecimento e banho de óleo ou a temperatura.

Para as purificações por cromatografia em coluna clássica foram utilizadas colunas de vidro de diferentes diâmetros, sendo os solventes de grau técnico fornecidos pela empresa Sigma-Aldrich ou destilados no próprio laboratório e sílica gel 60 (230-400 mesh) mesh fornecida pela empresa Merck. Para as análises por cromatografia em camada delgada (CCD) utilizamos placas de sílica gel 60 F₂₅₄ (Merck), visualizadas sob irradiação com luz ultravioleta a 254 ou 365 nm. Para separações por cromatografia Flash (ou cromatografia líquida de média pressão, MPLC), utilizamos colunas tipo Open Top[®] fornecidas pela A. I. T. France empacotadas com sílica gel 60 (230-400 mesh, Merck) ou Simply Connect[®] fornecidas pela mesma empresa e aparelho Flashsmart Evolution[®] (A. I. T. France), com os mesmos solventes utilizados para cromatografia em coluna clássica.

As análises por cromatografia líquida de alta pressão foram realizadas em aparelho LC-MSD 1200SL Agilent com coluna Thermo Hypersilgold[®] (C18, 30 mm x 1 mm; 1.9 µm) utilizando os seguintes parâmetros: 1) Sistema de solventes: A (acetonitrila) e B (0,05% TFA em H₂O); 2) Gradiente linear: t = 0 min, 98%B; t = 5 min, 5%B; t = 6 min, 5%B; t = 7 min, 98%B; t = 9 min, 98%B; 3) Fluxo de 0.3 mL/min; 4) Temperatura de coluna: 50°C. As análises por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massas (LC-MS) foram realizadas utilizando modo de ionização MM-ES+APCI, com aparelho Dionex UltiMate 300 com os seguintes parâmetros: fluxo de 0,5 mL/min; temperatura de coluna de 30°C; sistema de solventes: A (MeOH) e B (0.05% de TFA em H₂O), t = 0 min a 1 min: 50 a 60% de B depois t = 1 min a t = 10 min: 60 a 100% de B e t = 10 min a t = 15 min: 100% de B.

As análises por ressonância magnética nuclear de ^1H ou ^{13}C (RMN de ^1H e de ^{13}C) foram realizadas em aparelho Bruker 400 MHz. A referência interna utilizada foi o solvente usado na dissolução das amostras (CDCl_3 ou $\text{DMSO-}d_6$) ou Tetrametilsilano (TMS).

2.1 Arilação de aminas primárias

Adicionamos 1,2 equiv. da amina e 1,0 equiv. do haleto de arila ou heteroarila a uma solução aquosa de TPGS-750-M (2 ou 5% m/m) de modo a obtermos uma concentração final de 1 mmol/mL. A mistura foi degaseificada por borbulhamento de argônio por cinco minutos. *Tert*-butóxido de sódio (2 equiv.), $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10%), dipivaloilmetano (20%) e D-glicose (10%) foram adicionados juntos à solução anterior. A mistura foi agitada a temperatura ambiente ou 50 °C por 24 horas. Ao final, a mistura foi extraída duas vezes com 3 mL de acetato de etila e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi então submetido a cromatografia em coluna de sílica normal utilizando *n*-hexano e acetato de etila como fase móvel para obtenção do produto formado.

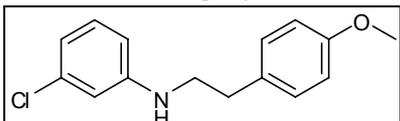
2.2 Arilação de amidas

Adicionamos 1,2 equiv. da amida e 1,0 equiv. do iodeto de arila ou heteroarila a uma solução aquosa de TPGS-750-M (2 ou 5% m/m) de modo a obtermos uma concentração final de 1 mmol/mL. A mistura foi degaseificada por borbulhamento de argônio por cinco minutos. *Tert*-butóxido de sódio (2 equiv.), CuBr_2 (10%), *trans*-1,2-dimetilaminocicloexano (10%) e D-glicose (10%) foram adicionados juntos à solução anterior. A mistura foi agitada a temperatura ambiente ou 50 °C por 24 horas. Ao final, a mistura foi extraída duas vezes com 3 mL de acetato de etila e a fase orgânica foi concentrada sob pressão reduzida. O resíduo foi então submetido a cromatografia em coluna de sílica normal utilizando *n*-hexano e acetato de etila como fase móvel para obtenção do produto formado.

2.3 Dados de RMN de ^1H e ^{13}C para os compostos sintetizados

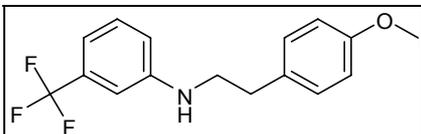
Segue a descrição dos dados analíticos para aqueles compostos cuja síntese é descrita pela primeira vez. Os demais tiveram sua estrutura confirmada por comparação com dados disponíveis na literatura.

2.3.1 3-Cloro-[2-(4-metoxifenil)etil]aniline (**388**)



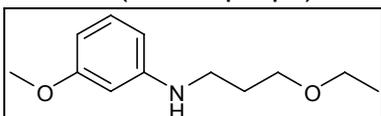
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,86 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,34 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 6,45 (ddd, $J = 8,0, 2,1, 0,6$ Hz, 1H), 6,58 (t, $J = 2,1$ Hz, 1H), 6,66 (ddd, $J = 8,0, 2,1, 0,6$ Hz, 1H), 6,86 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,07 (t, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 34,4, 45,0, 55,3, 111,3, 112,5, 114,1, 117,2, 129,7, 130,2, 130,9, 135,1, 149,2, 158,3, HRMS ($\text{M}+\text{H}^+$) 262,0999 (calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{ClNOH}^+$ 262,0993).

2.3.2 *N*-[2-(4-metoxifenil)etil]-3-(trifluorometil)anilina



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 2,78 (t, $J = 6,9$ Hz, 2H), 3,29 (br s, 2H), 3,71 (s, 3H), 6,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 6,69 (s, 1H), 6,78 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 6,83 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 7,06 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H), 7,17 (t, $J = 7,9$ Hz, 1H); $^{19}\text{F RMN}$ (376 MHz, CDCl_3) δ -62,9. $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 34,3, 45,0, 55,3, 109,0 (q, $J = 4,4$ Hz), 113,7 (q, $J = 4,4$ Hz), 114,2, 115,9, 124,4 (q, $J = 272,2$ Hz), 129,6, 129,7, 130,8, 131,6 (q, $J = 32,2$ Hz), 148,3, 158,4.

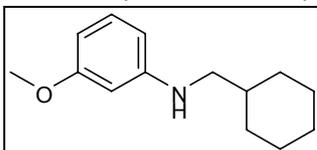
2.3.3 *N*-(3-etoxipropil)-3-metoxianilina (**396**)



$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,22 (t, $J = 7,0$ Hz, 3H), 1,89 (quin, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,22 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,48 (q, $J = 7,0$ Hz, 2H), 3,55 (t, $J = 6,0$ Hz, 2H), 3,77 (s, 3H), 4,05 (br s, 1H), 6,16 (t, $J = 2,3$ Hz), 6,22 (ddd, $J = 8,2, 2,3, 0,6$ Hz, 1H), 6,25 (ddd, J

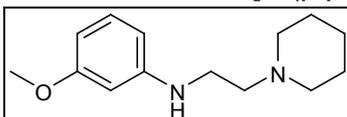
= 8,2, 2,3, 0,6 Hz, 1H), 7,97 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 15,3, 29,4, 42,1, 55,1, 66,4, 69,2, 98,6, 102,2, 106,0, 130,0, 150,0, 160,9.

2.3.4 *N*-(cicloeximetil)-3-metoxianilina (**398**)



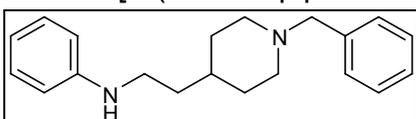
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 0,87-0,94 (m, 2H), 1,10-1,20 (m, 4H), 1,59-1,74 (m, 5H), 2,85 (d, $J = 6,7$ Hz, 2H), 3,65 (br s, 1H), 3,69 (s, 3H), 6,07 (s, 1H), 6,14 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,17 (d, $J = 8,2$ Hz, 1H), 6,98 (t, $J = 8,2$ Hz, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 26,0, 26,6, 31,3, 37,6, 50,6, 55,1, 98,6, 102,0, 105,9, 129,9, 150,1, 160,9.

2.3.5 3-Metoksi-*N*-[2-(piperidin-1-yl)etil]anilina (**399**)



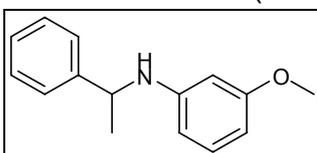
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,49 – 1,55 (m, 2H), 1,70 -1,77 (m, 4H), 2,64 – 2,73 (m, 4H), 2,79 – 2,85 (m, 2H), 3,28 – 3,56 (m, 2H), 3,77 (s, 3H), 6,16 – 6,19 (m, 1H), 6,22 – 6,29 (m, 2H), 7,04 – 7,11 (m, 1H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 23,5, 24,5, 39,5, 54,0, 55,1, 56,4, 98,7, 102,7, 105,9, 130,0, 149,4, 160,9.

2.3.6 *N*-[2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil]anilina (**400**)



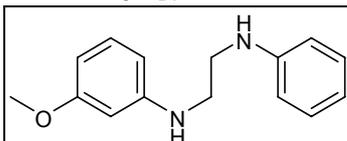
$^1\text{H RMN}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1,28 – 1,37 (m, 3H), 1,58 (q, $J = 7,4$ Hz, 2H), 1,70 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 1,97 (t, $J = 11,7$ Hz, 2H), 2,90 (d, $J = 11,7$ Hz, 2H), 3,14 (t, $J = 7,4$ Hz, 2H), 3,47 (br s, 1H), 3,51 (s, 2H), 6,60 (dd, $J = 7,4, 1,0$, 2H), 6,70 (tt, $J = 7,4, 1,0$ Hz, 1H), 7,18 (td, $J = 7,4, 1,0$ Hz, 2H), 7,27 (t, $J = 4,3$ Hz, 1H), 7,33 (d, $J = 4,3$ Hz, 4H). $^{13}\text{C RMN}$ (100 MHz, CDCl_3) δ 32,4, 33,7, 36,4, 41,5, 53,8, 63,5, 112,7, 117,2, 126,9, 128,2, 129,2, 129,3, 138,6, 148,5.

2.3.7 3-Metoksi-*N*-(1-feniletil)aniline (**403**)



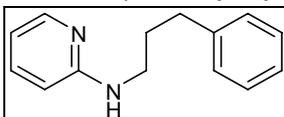
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,52 (d, *J* = 6,7 Hz, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,79 (br s, 1H), 4,49 (q, *J* = 6,7 Hz, 1H), 6,09 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,17 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 6,23 (dd, *J* = 8,0, 2,3 Hz, 1H), 7,01 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,33 (t, *J* = 7,2 Hz, 2H), 7,37 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 24,9, 53,6, 55,0, 99,5, 102,6, 106,6, 125,9, 126,9, 128,7, 129,8, 145,1, 148,6, 160,7.

2.3.8 *N*-{2-[(3-metoxifenil)amino]etil}anilina (**404**)



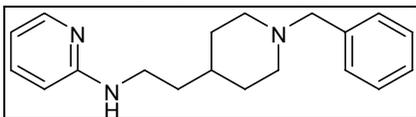
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 3,40 (s, 4H), 3,71 (s, 3H), 3,88 (br s, 2H), 6,23 (t, *J* = 2,3 Hz, 1H), 6,28 (ddd, *J* = 8,0, 2,3, 0,8, 1H), 6,33 (ddd, *J* = 8,0, 2,3, 0,8, 1H), 6,67 (dd, *J* = 7,3, 0,9, 2H), 6,76 (td, *J* = 7,3, 0,9, 1H), 7,12 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,21 (td, *J* = 7,3, 0,9 Hz, 2H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 43,3, 55,1, 99,1, 103,0, 106,2, 113,1, 117,9, 129,4, 130,1, 148,1, 149,5, 161,0.

2.3.9 *N*-(3-fenilpropil)-piridin-2-amina (**408**)



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,96 (quin, *J* = 7,4 Hz, 2H), 2,74 (t, *J* = 7,4 Hz, 2H), 3,27 – 3,31 (m, 2H), 4,60 (br s, 1H), 6,34 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 6,55 – 7,58 (m, 1H), 7,18 – 7,21 (m, 3H), 7,27 – 7,31 (m, 2H), 7,38 – 7,43 (m, 1H), 8,06 – 8,11 (m, 1H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 31,2, 33,3, 41,7, 106,4, 112,8, 126,0, 128,4, 128,5, 137,5, 141,6, 148,1, 158,8.

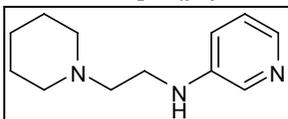
2.3.10 *N*-[2-(1-benzilpiperidin-4-il)etil]piridin-2-amina (**409**)



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,26 – 1,36 (m, 3H), 1,56 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 1,69 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 1,94 (td, *J* = 11,5, 2,4 Hz, 2H), 2,87 (d, *J* = 11,5 Hz, 2H), 3,26 (q, *J* = 7,5 Hz, 2H), 3,48 (s, 2H), 4,44 (s, 1H), 6,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,54 (ddd, *J* = 7,2, 5,0, 0,9, 1H), 7,23 – 7,25 (m, 1H), 7,31 (d, *J* = 4,4 Hz, 4H), 7,40 (ddd, *J* = 8,4, 7,2, 1,9 Hz, 1H), 8,06 (ddd, *J* = 5,0, 1,9, 0,9 Hz, 1H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 32,3,

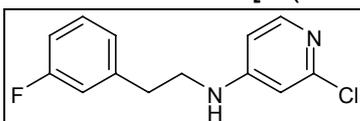
33,5, 36,3, 39,9, 53,8, 63,5, 106,4, 112,7, 126,9, 128,1, 129,2, 137,4, 138,6, 148,3, 158,9. **HRMS** (M+H⁺) 296,2118 (calculado para C₁₉H₂₅N₃H⁺ 296,2121).

2.3.11 *N*-[2-(piperidin-1-il)etil]piridin-3-amina (**410**)



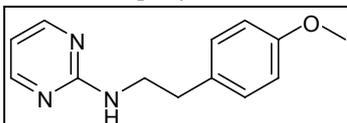
¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 1,51 (quin, *J* = 5,8 Hz, 2H), 1,71 (quin, *J* = 5,8 Hz, 4H), 2,65 – 2,70 (m, 4H), 2,83 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 3,32 (t, *J* = 6,1 Hz, 2H), 4,55 (br s, 1H), 6,92 (dd, *J* = 8,4, 1,8 Hz, 1H), 7,09 (dd, *J* = 8,4, 4,5 Hz, 1H), 7,92 – 7,93 (br s, 1H), 8,02 (br s, 1H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 24,0, 25,5, 39,7, 54,3, 56,9, 118,9, 123,7, 135,9, 138,5, 144,5. **HRMS** (M+H⁺) 206,1654 (calculado para C₁₂H₁₉N₃H⁺ 206,1652).

2.3.12 2-Cloro-*N*-[2-(3-fluorofenil)etil]piridin-4-amina (**412**)

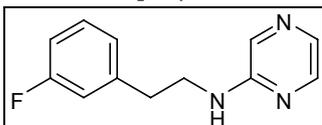


¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,91 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,43 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,37 (s, 1H), 6,34 (dd, *J* = 5,8, 2,2 Hz, 1H), 6,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1H), 6,89 – 6,98 (m, 3H), 7,26 – 7,32 (m, 1H), 7,93 (d, *J* = 5,8 Hz, 1H); **¹⁹F RMN** (376 MHz, CDCl₃) δ -112,7. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 34,7 (d, *J* = 2 Hz), 43,5, 106,2, 107,3, 113,8 (d, *J* = 21 Hz), 115,6 (d, *J* = 21 Hz), 124,3 (d, *J* = 2 Hz), 130,3 (d, *J* = 9 Hz), 140,7 (d, *J* = 7 Hz), 149,4, 152,4, 155,0, 163,0 (d, *J* = 247 Hz). **HRMS** (M+H⁺) 251,0744 (calculado para C₁₃H₁₂ClFN₂H⁺ 251,0746).

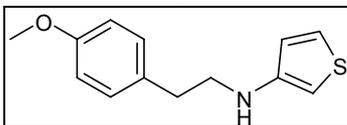
2.3.13 *N*-[2-(4-metoxifenil)etil]pirimidin-2-amina (**413**)



¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,86 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,64 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 5,03 (s, 1H), 6,51 (t, *J* = 4,5 Hz, 1H), 6,84 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,14 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 8,27 (s, 2H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 34,8, 42,8, 55,3, 110,6, 114,0, 129,8, 131,2, 158,0, 158,2, 162,3.

2.3.14 *N*-[2-(3-fluorofenil)etil]pirazin-2-amina (**415**)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,93 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,64 (q, *J* = 6,9 Hz, 2H), 4,63 (s, 1H), 6,90 – 6,95 (m, 2H), 6,99 (d, *J* = 7,7 Hz, 1H), 7,24 – 7,30 (m, 1H), 7,83 (d, *J* = 16,8 Hz, 2H), 7,99 (s, 1H). **¹⁹F RMN** (376 MHz, CDCl₃) δ -113,1. **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 35,3, 42,3, 113,5 (d, *J* = 21 Hz), 115,6 (d, *J* = 21 Hz), 124,5 (d, *J* = 3 Hz), 130,1 (d, *J* = 8 Hz), 132,3, 133,0, 141,5 (d, *J* = 8 Hz), 142,0, 154,4, 163,0 (d, *J* = 246 Hz).

2.3.15 *N*-[2-(4-metoxifenil)etil]tiofen-3-amina (**416**)

¹H RMN (400 MHz, CDCl₃) δ 2,89 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,33 (t, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,64 (br s, 1H), 3,82 (s, 3H), 6,00 (dd, *J* = 3,1, 1,5 Hz, 1H), 6,60 (dd, *J* = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 6,88 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 7,15 – 7,17 (m, 3H). **¹³C RMN** (100 MHz, CDCl₃) δ 34,7, 47,5, 55,3, 95,9, 114,1, 120,0, 125,2, 129,7, 131,3, 148,4, 158,3.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 Arilação de aminas primárias em água a temperatura ambiente catalisada por Cu(II)/glicose

As reações catalisadas por metais são muito utilizadas pelos químicos e tradicionalmente são realizadas em solventes orgânicos convencionais, sendo atualmente enfatizada a importância do desenho de protocolos mais sustentáveis e menos danosos ao meio ambiente, surgindo aqui a água como item central no desenho de tais protocolos (DESIMONE, 2002; NARAYAN et al., 2005; SIMON; LI, 2012). Entretanto, a utilização da água em Síntese Orgânica acaba sendo limitada pela baixa solubilidade de muitos dos compostos orgânicos. Para superar tal problema de solubilidade tem sido desenvolvida a técnica de adição de surfactantes ao meio, bem como a presença de micelas formadas pelo polioxietanil- α -tocoferil succinato (TPGS-750-M) para ajudar na solubilização dos reagentes orgânicos (LIPSHUTZ et al., 2011a). A utilidade desta química promovida por surfactantes tem sido demonstrada pelo grupo de Lipshutz desde 2008, tendo sido empregada em reações de metátese (LIPSHUTZ; GHORAI, 2008, 2009, 2012; LIPSHUTZ et al., 2008, 2011b) e reações de acoplamento cruzado como Suzuki-Miyaura, Heck, ativação de ligação C-H, Sonogashira e Buchwald-Hartwig (ISLEY; DOBARCO; LIPSHUTZ, 2014; ISLEY; GALLOU; LIPSHUTZ, 2013; LIPSHUTZ; CHUNG; RICH, 2008, 2009; LIPSHUTZ; GHORAI, 2009, 2012, 2008; LIPSHUTZ; PETERSEN; ABELA, 2008; LIPSHUTZ et al., 2008, 2010, 2011a, 2011b, 2013; NISHIKATA; LIPSHUTZ, 2009).

Entretanto, o uso industrial dos métodos catalisados por paládio pode ser limitado pelo alto custo, esgotamento e toxicidade do paládio. Como alternativa, as aminações do tipo Ullmann atraíram nossa atenção devido seu baixo custo, baixa toxicidade e alta abundância do cobre. A reação de Ullmann foi descrita muitas décadas antes da Buchwald-Hartwig, mas seu uso industrial tem sido limitado pelo requerimento de quantidades estequiométricas de cobre, altas temperaturas de reação (em geral acima dos 200 °C) e solventes com alto ponto de ebulição, como *N*-metilpirrolidona, nitrobenzeno, dimetilsulfóxido ou *N,N'*-dimetilformamida, todos desfavoráveis para utilização pela indústria farmacêutica (HASSAN et al., 2002; REICHARDT; WELTON, 2010; RIBAS; GÜELL, 2014; SAMBIAGIO et al., 2014).

Outro problema é que o escopo desta reação estava restrito somente a substratos aromáticos pobres em elétrons (MONNIER; TAILLEFER, 2009a; SAMBIAGIO et al., 2014). Em 2001, a descoberta de novos sistemas cobre/ligante bidentado levou a uma ressurgência no interesse nas reações de Ullmann (BUCHWALD et al., 2002; CRISTAU et al., 2001; EVANO; BLANCHARD; TOUMI, 2008; EVANO; BLANCHARD, 2014; MONNIER; TAILLEFER, 2009b, 2013; SAMBIAGIO et al., 2014), o que levou a aminações catalisadas por cobre sob condições mais brandas com maior escopo em termos de tolerância, quimiosseletividade e enantiosseletividade (BUCHWALD et al., 2002; TAILLEFER et al., 2003). Apesar da emergência da química verde, somente poucos exemplos de *N*-arilação catalisada por cobre em meio aquoso tem sido descritos com aminas heterocíclicas (ENGEL-ANDREASEN; SHIMPUKADE; ULVEN, 2013; LI et al., 2010; LIANG; LI; ZHOU, 2009; LIU; ZHOU, 2013; LIU et al., 2011; MUKHOPADHYAY; TAPASWI; BUTCHER, 2010; PENG et al., 2011; SWAPNA; MURTHY; NAGESWAR, 2010; WANG et al., 2012, 2009; YONG et al., 2011; ZHU et al., 2008b), aminas alifáticas (LI et al., 2010; SWAPNA; MURTHY; NAGESWAR, 2010; ZHU et al., 2008b), aminoácidos (RÖTTGER; SJÖBERG; LARHED, 2007) ou amônia (JIAO et al., 2011). Para serem eficientes, tais reações requerem temperaturas de médias a altas (entre 80 e 130 °C). Aqui descrevemos um protocolo “verde” para uma *N*-arilação ou -heteroarilação catalisada por cobre eficiente e altamente seletiva com aminas primárias sob condições micelares a temperatura ambiente.

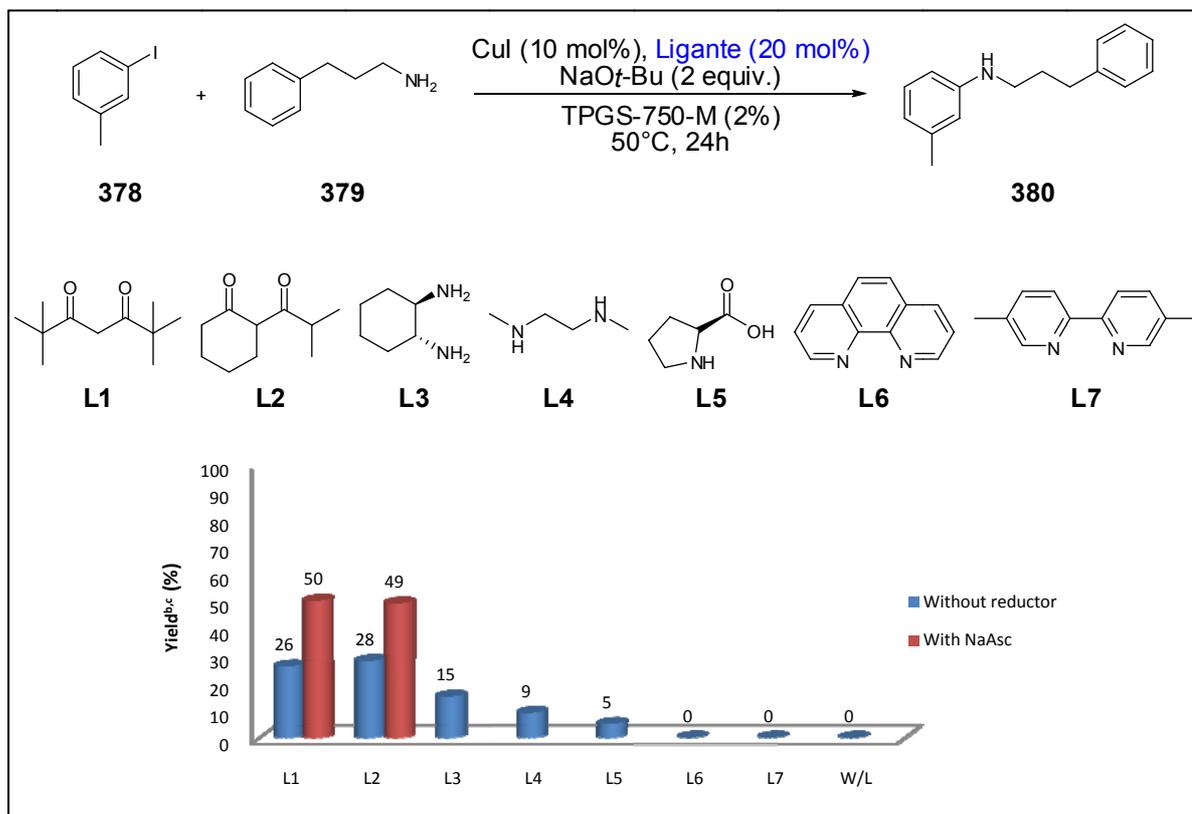
Inicialmente, nossos experimentos de triagem utilizaram a reação modelo entre o 3-iodotolueno (**378**) e a 3-fenilpropilamina (**379**), mostrada na figura 84. Utilizamos sete ligantes clássicos comercialmente disponíveis (β -dicetonas, diaminas, fenantrolina, etc.) testados usando CuI (10%) como catalisador, NaOt-Bu como base e a água foi suplementada com o TPGS-750-M (2%) como surfactante. Na ausência de ligante, não foi observada reação, e ambas dicetonas L1 e L2 mostraram rendimentos de cerca de 25%. Aparentemente, este baixo rendimento poderia estar relacionado à oxidação do cobre (I), levando à formação do cobre (II), inativo. Para validação desta hipótese, foi testada a adição de um agente redutor capaz de regenerar o catalisador cobre (I). Escolhemos o ascorbato de sódio (NaAsc) por sua habilidade de reduzir o cobre (II) e sua conhecida utilidade em reações que dependem de cobre (I) (MARTINEK; KORF; SROGL, 2010; QUAN et al., 2013a, 2013b). A adição de NaAsc levou a um aumento no rendimento, nos

encorajando a considerar o cobre (II) como sendo o catalisador da reação. Foram então testados oito sais de cobre (II) tanto com o dipivaloilmetano (L1) ou a 2-isobutirilciclohexanona (L2), conforme mostrado na figura 85. Para nossa surpresa, os brometos de arila foram mais reativos com L1 que os iodoarilas correspondentes, já que em reações tipo Ullmann, em geral os derivados bromoarila são menos reativos. Por outro lado, L2 mostrou-se mais efetivo com 3-iodotolueno, mas os rendimentos das reações com este ligante não ultrapassaram os 50%, enquanto com L1 obtivemos rendimentos maiores que 70%. Os ensaios mostraram a falta de eficácia de cloro, triflato e tosilato como grupos abandonadores e enquanto o óxido de cobre (II) mostrou atividade modesta, os outros sais mostraram rendimentos superiores a 75%. Baseando-se nestes dados, demos continuidade aos experimentos utilizando o 3-bromotolueno (**381**) com o dipivaloilmetano (L1) em combinação com $\text{Cu}(\text{OTf})_2$, $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ ou CuBr_2 .

Tendo em vista a importância do agente redutor para a reação, decidimos otimizar também este parâmetro, utilizando três agentes redutores clássicos [ascorbato de sódio, hidroquinona e tris(2-carboxietil)fosfina (TCEP)] e três açúcares redutores (D-glicose, D-frutose e D-galactose), realizamos os testes em duas temperaturas diferentes (ambiente e 50 °C), conforme mostrado na figura 86.

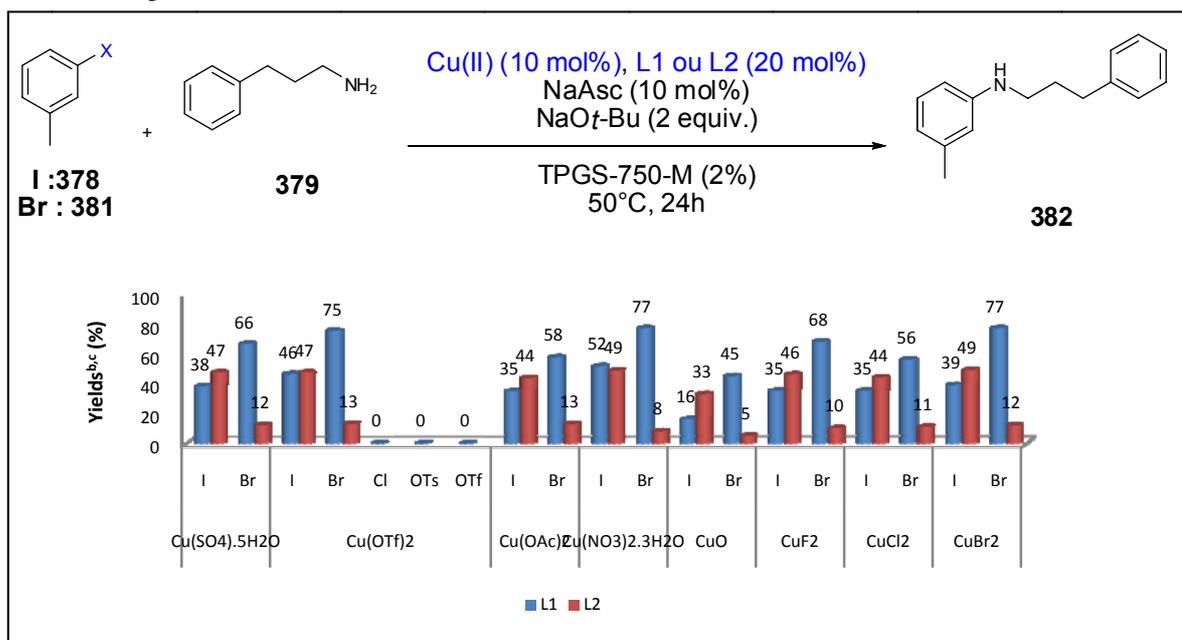
Inicialmente, nenhuma reação foi observada com TCEP, tanto em temperatura ambiente quanto a 50 °C, nem com ascorbato de sódio a temperatura ambiente. Todos os outros agentes redutores levaram à formação do produto **382** em rendimentos de moderado a alto, mesmo a temperatura ambiente. Em particular, a D-glicose forneceu o produto com 84% de rendimento a temperatura ambiente e $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ e CuBr_2 foram testados com NaAsc e D-glicose e levaram a resultados similares. Assim, o sistema catalítico $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{L1}/\text{D-glicose}$ foi a melhor combinação para esta aminação verde tipo Ullmann a temperatura ambiente (figura 85).

Figura 84 – Aminação catalisada por cobre do 3-iodotolueno em TPGS-750-M: Impacto de vários ligantes e da ausência de ligantes (W/L) na presença ou ausência de NaAsc.



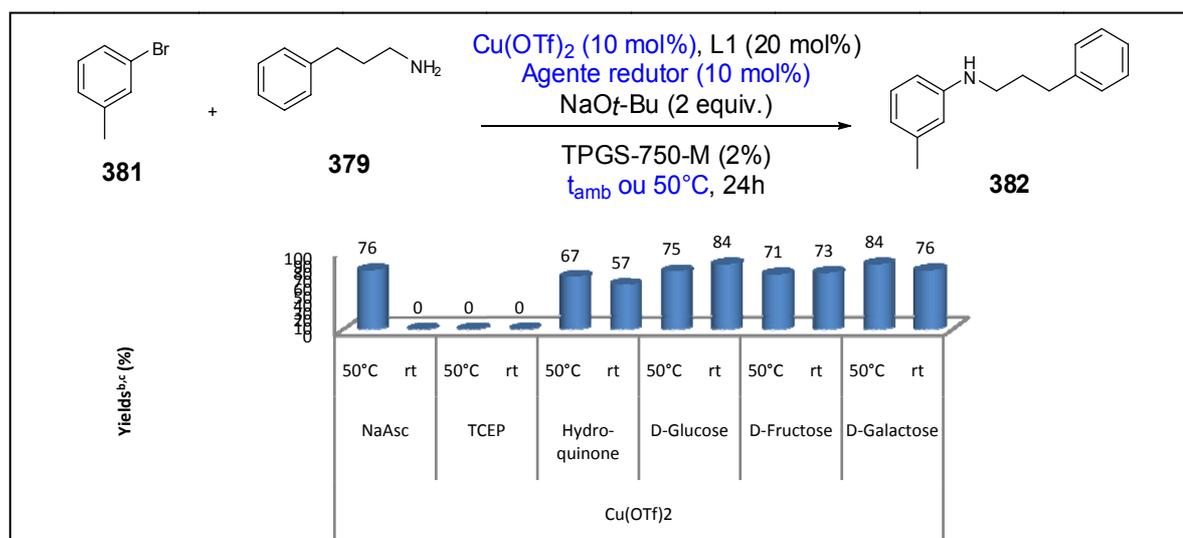
Fonte: Modificado de BOLLENBACH et al., [s.d.].

Figura 85 – Impacto do sal de cobre (II) e do grupo abandonador em combinação com L1 ou L2.



Fonte: Modificado de BOLLENBACH et al., [s.d.].

Figura 86 – Triagem dos agentes redutores.

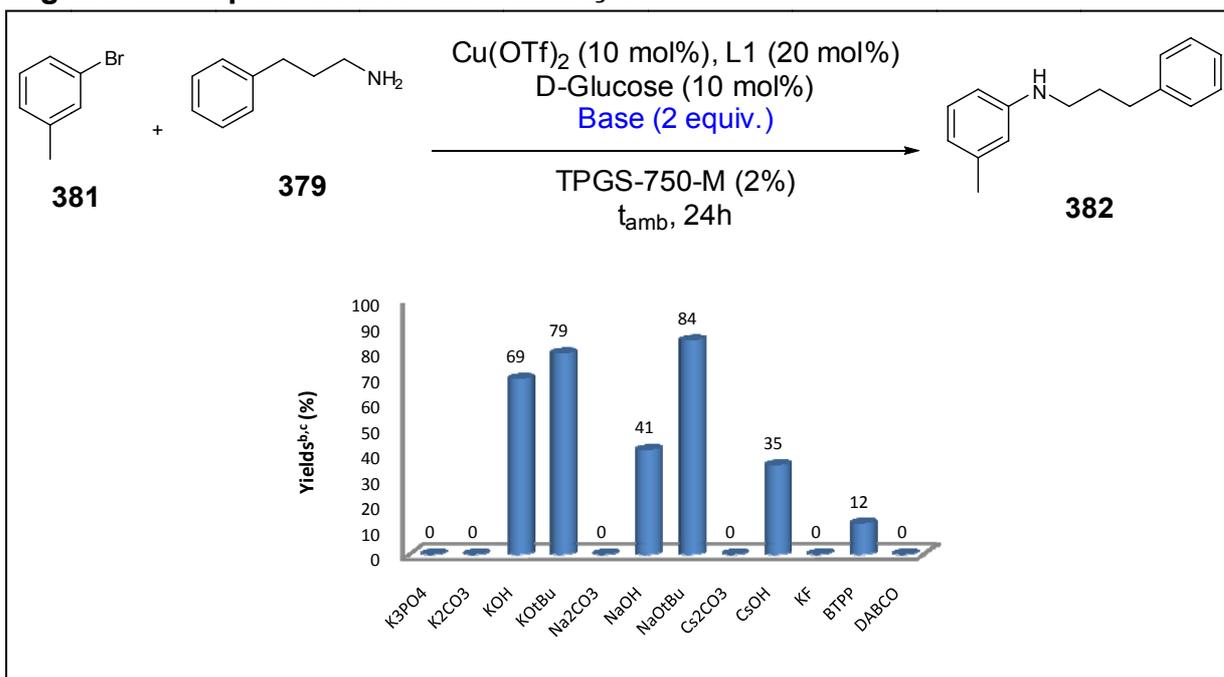


Fonte: Modificado de BOLLENBACH et al., [s.d.].

A D-glicose tem sido raramente utilizada como redutor em Química Orgânica, tendo sido utilizada na montagem *one-pot* de imidazóis *N*-fundidos (GUCHHAIT; CHANDGUDE; PRIYADARSHANI, 2012), homoacoplamento de haletos de arila (MONOPOLI et al., 2010) e formação de quinolinas por cascata de três etapas (ANAND et al., 2015). Aparentemente, esta é a primeira vez que se relata a utilização de D-glicose como redutor em uma reação catalisada por cobre em meio aquoso, sendo ela um aditivo perfeito para abordagens em Química Verde, por ser um produto natural abundante e atóxico (ANAND et al., 2015; MONOPOLI et al., 2010).

Avaliamos também a influência da base (figura 87), sendo utilizada uma série de dez bases inorgânicas e duas orgânicas. Dentre as bases inorgânicas, os sais de *tert*-butóxido foram os mais efetivos, sendo o sal de sódio levemente mais efetivo que o sal de potássio (rendimento de 84% contra 79%), como previamente demonstrado para reações de acoplamento cruzado por paládio sob condições micelares (WAGNER et al., 2014). Enquanto o KOH nos levou a um rendimento de 69%, NaOH e CsOH deram menores rendimentos (41% e 35%, respectivamente). Para as outras bases minerais, como K₃PO₄, Na₂CO₃, Cs₂CO₃ e KF, os materiais de partida foram completamente recuperados. Finalmente, somente a base orgânica forte (*tert*-butilimino)tris(pirrolidino)fosforano (BTPP) foi capaz de iniciar a reação, levando a um rendimento de 12%.

Figura 87 – Impacto da base na aminação.



Fonte: Modificado de BOLLENBACH et al., [s.d.].

Assim, pudemos selecionar a combinação $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (10 mol%), L1 (20 mol%), D-glicose (10 mol%) e NaOt-Bu (2 equiv.) como o melhor sistema catalisador para realizar esta aminação tipo Ullmann a temperatura ambiente em meio aquoso suplementado com TPGS-750-M (2%). Com estas condições em mãos, avaliamos o escopo da reação utilizando uma série diversa de aminas substituídas e haletos de arila (figura 87). Uma série de brometos de heteroarila também foi utilizada, sendo os resultados mostrados na figura 88. A reação foi eficiente com o haleto de arila contendo grupos doadores de elétrons em posição *orto* (**385**) ou *meta* (**383**, **384** e **386**) e *para* (**387**) ou grupos retiradores de elétrons (**388-393**). Na presença de impedimento estérico na posição *orto* do brometo de arila, foi necessário aquecer a reação a 50 °C para se conseguir um rendimento de 48% (**385**). Quando o anel arila carregando ambos os átomos de cloro e bromo foi utilizado como substrato, a reação foi observada somente na posição do bromo (**388** e **412**). A tolerância da reação a grupamentos éster foi demonstrada com a síntese do composto **393**. Aqui, estudamos a reação de *N*-arilação com vários parceiros de acoplamento haletos de heteroarila (figura 88). Vários sistemas bromoeterocíclicos, como piridina (**408-412**), pirimidina (**413-414**), pirazina (**415**) e tiofeno (**416**) foram eficientemente *N*-substituídos com numerosas aminas primárias. Quando o átomo de bromo está em posição *meta*, a reação aconteceu sob as condições clássicas (TPGS-750-M 2% a

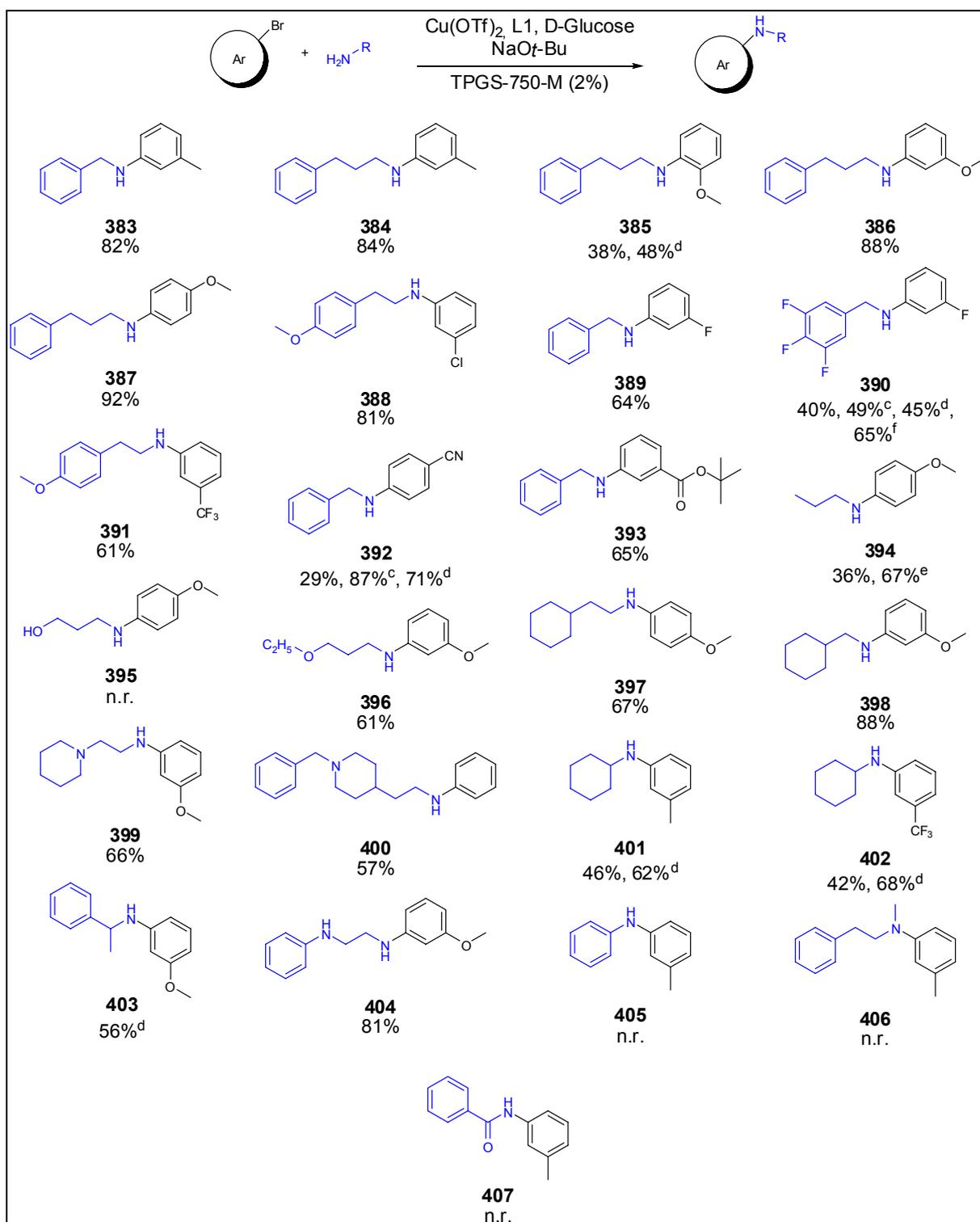
t_{amb}) com bons a excelentes rendimentos mesmo com uma amina fortemente impedida (**4c-d**). Bons rendimentos foram também obtidos utilizando 2-bromopirazina (**415**), 2-bromopirimidina (**413**) e 3-bromotiofeno (**416**). Infelizmente, a reação não aconteceu quando a começamos com um iminocloreto como 2-cloropiridina.

A figura 88 nos trás também uma série representativa de aminas contendo grupos cicloexil ou piperidinil caracterizada por diferentes impedimentos estéricos no grupo amino (**397-402**). A reação funcionou mesmo com aminas primárias α -ramificadas volumosas, mas foi necessário trabalhar a 50 °C para se alcançar rendimentos de 60%. É interessante notar também, que no caso de materiais de partida contendo grupos amina primário e secundário ao mesmo tempo, somente a amina primária é que reagia (**404**, 81%; **406**, 0%). Nenhuma reação foi obtida com um aminoálcool (**395**), provavelmente por conta de quelação com o cobre, mas quando o álcool foi protegido por um grupo éter, o produto desejado **396** foi obtido com rendimento de 61%. Não houve reação com outras aminas, como anilina (**405**), aminas secundárias (**406**) ou benzamidas (**407**).

Começando com a 4-bromobenzonitrila, o produto correspondente (**392**) foi formado com um rendimento de somente 29%, devido a baixa solubilidade do reagente, sendo este problema superado pela utilização de TPGS-750-M 5% a temperatura ambiente ou TPGS-750-M 2% a 50 °C, o que aumentou o rendimento para 87 e 71%, respectivamente. O mesmo problema de solubilidade foi resolvido com 4-(4',5',6'-trifluorofenil)propilamina (**388**), 2-bromopiridina (**408-409**) e 5-bromopiridina (**414**). Por outro lado, começando com uma amina altamente solúvel em água, como propilamina, um excesso de amina foi necessário (5 equiv.) para se chegar a um rendimento de 67% (**394**).

Na ausência do surfactante, nossa reação modelo ainda funcionou, com um rendimento de 75% contra um rendimento de 85% com 2% de TPGS-750-M, o que mostra que esta reação catalisada por cobre aparentemente ocorre na água e não dentro da micela. Entretanto, em alguns casos o surfactante é crucial para ajudar a solubilizar os reagentes no meio aquoso e aumentar o rendimento da reação. Isso é particularmente verdadeiro para os exemplos **392**, **408-409** e **414**, nos quais 5% de TPGS-750-M foram necessários para um melhor rendimento.

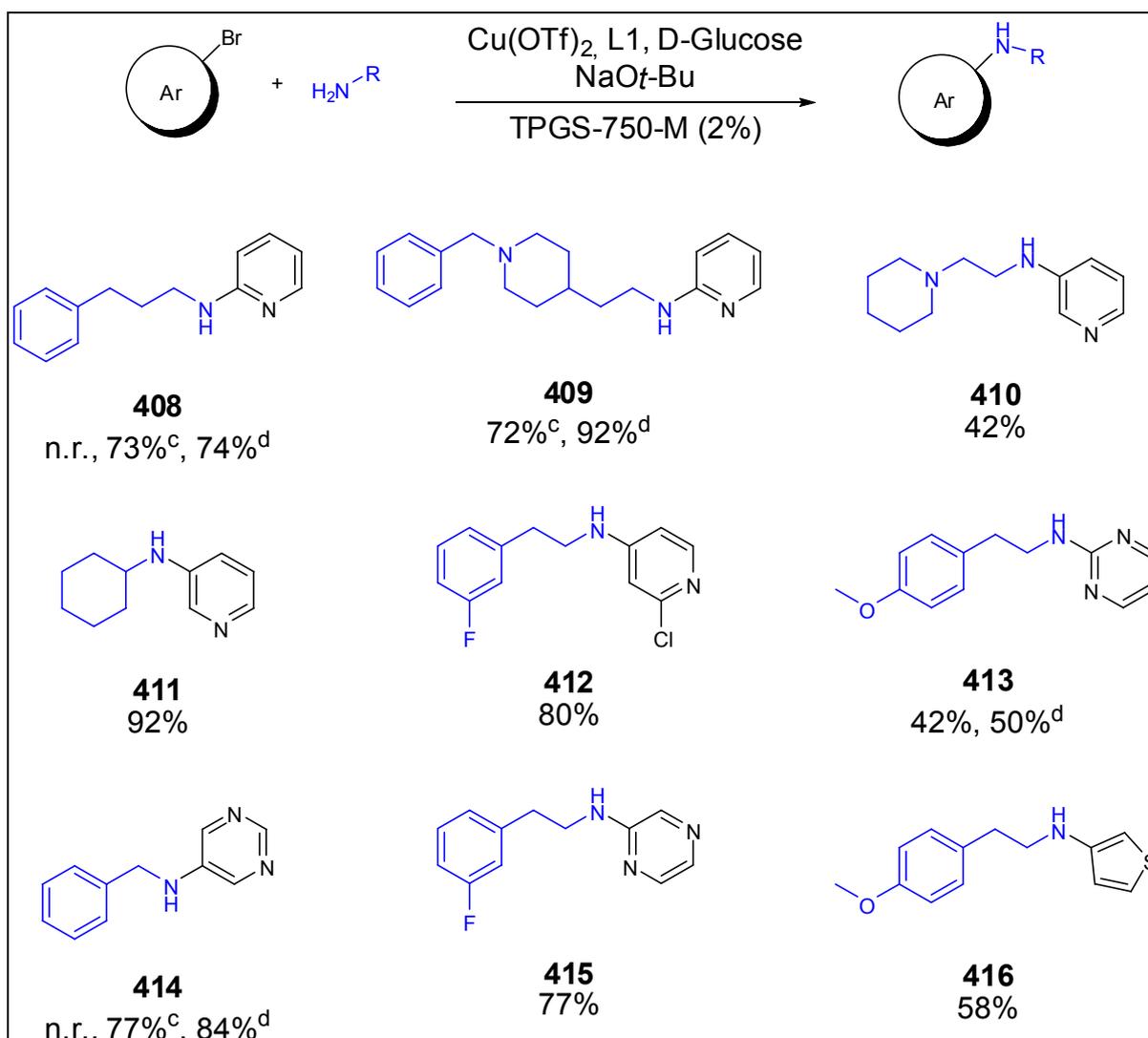
Figura 88 – Escopo da aminação com brometos de arila.



Condições de reação: Cu(OTf)₂ (10 mol%), L1 (20 mol%), D-glicose (10 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), ArBr (1 equiv.), RCH₂NH₂ (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2%), *t*_{amb}, 24h. ^aOs rendimentos referem-se aos materiais isolados, purificados cromatograficamente. ^bProdutos ainda não publicados foram completamente caracterizados por dados de RMN e HRMS. ^cUso de TPGS-750-M (5%). ^dReação a 50°C. ^eArBr (5 equiv.). n.r.: não reagiu.

Fonte: Modificado de BOLLENBACH et al., [s.d.].

Figura 89 – Escopo da aminação com brometos de heteroarila.



Condições de reação: Cu(OTf)₂ (10 mol%), L1 (20 mol%), D-glicose (10 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), ArBr (1 equiv.), RCH₂NH₂ (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2%), t_{amb}, 24h. ^aOs rendimentos referem-se aos materiais isolados, purificados cromatograficamente. ^bProdutos ainda não publicados foram completamente caracterizados por dados de RMN e HRMS. ^cUso de TPGS-750-M (5%). ^dReação a 50°C. ^eArBr (5 equiv.). n.r.: não reagiu.

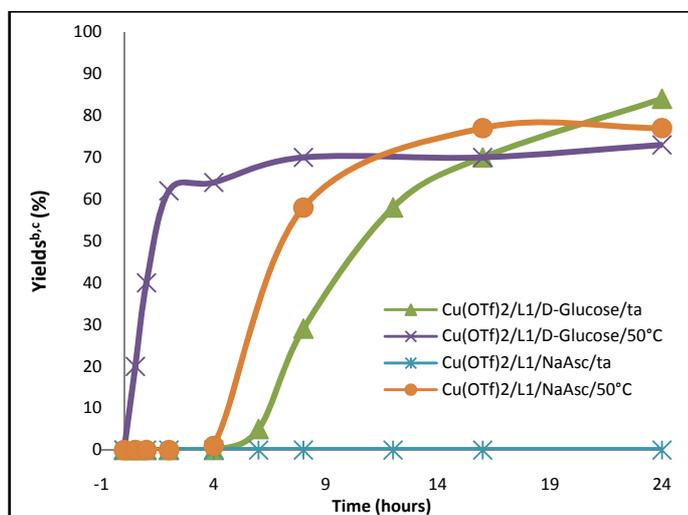
Fonte: Modificado de BOLLENBACH et al., [s.d.].

Para demonstrarmos a eficácia do nosso sistema catalítico e sua potencial aplicação industrial como um “processo verde”, a reação foi testada em uma escala multigramas. A reação utilizou 5 mmols de 3-bromotolueno (**381**) e 3-fenilpropilamina (**379**) em TPGS-750-M para fornecer **382** em 86% de rendimento sob as nossas condições.

Finalmente, estudamos os parâmetros cinéticos da reação (figura 90). A 50 °C, a reação utilizando D-glicose foi muito mais rápida do que aquela utilizando NaAsc. De fato, a reação começou imediatamente e houve 20% de conversão após

somente 30 minutos. Esta conversão aumentou para 60% após somente duas horas (curva roxa). Em contraste, com o NaAsc, foi observado um tempo de latência de quatro horas antes do início da reação (curva laranja). É importante observar que quando a reação começou, a velocidade de conversão foi similar àquela com D-glicose. Quando a reação utilizando D-glicose foi realizada a temperatura ambiente, um tempo de latência de seis horas foi observado (curva verde). Para explicar este tempo de latência, hipotetizamos que este período é necessário para reduzir o Cu(II) inativo a Cu(I) ativo. De fato, estas diferenças podem ocorrer porque a D-glicose é um agente redutor mais poderoso ($E=0,95V$) que NaAsc ($E=0,08V$). Outra hipótese é a quelação com o cobre. Enquanto a D-glicose é um ligante para a síntese de fenol catalisada por cobre (THAKUR; SEKAR, 2011), isto não explica as diferenças em tempos de latência. Claramente, mais experimentos são necessários para melhor entender o mecanismo desta reação e a origem dos tempos de latência.

Figura 90 – Cinética da reação a t_{amb} e 50 °C com variados agentes redutores.



^aCondições reacionais: Cu(OTf)₂ (10 mol%), L1 (20 mol%), NaAsc ou D-Glicose (10 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-bromotolueno (1 equiv.), 3-fenilpropilamina (1.2 equiv.), TPGS-750-M (2%), 50°C ou t_{amb} . ^bMédia de duas reações. ^cRendimentos determinados por HPLC/UV utilizando benzofenona como padrão externo. Fonte: Modificado de BOLLENBACH et al., [s.d.].

3.2 N-arilação de Amidas e Heterociclos de Nitrogênio em Água a Temperatura Ambiente

As *N*-arilamidas são uma importante classe de compostos encontrados em numerosos produtos bioativos como medicamentos no topo das listas dos mais vendidos (p. ex., Lipitor, Liloderm, Vyvanse) bem como em polímeros biológicos e sintéticos (proteínas e *nylons*) e as amidas funcionam ainda como blocos de construção versáteis para o preparo de produtos farmacêuticos e agroquímicos, dentre outros (ALLEN; WILLIAMS, 2011; CAREY et al., 2006; DEMING, 2007; PATTABIRAMAN; BODE, 2011; TEW et al., 2002; VALEUR; BRADLEY, 2009; ZHANG et al., 2012a).

As amidas convenientemente substituídas são preparadas por reações de substituição de derivados de ácidos carboxílicos com aminas na presença de quantidades estequiométricas de reagentes de acoplamento (ALLEN; WILLIAMS, 2011; LANIGAN; SHEPPARD, 2013; LAROCK, 1999; LUNDBERG et al., 2014; MONTALBETTI; FALQUE, 2005; ROUGHLEY; JORDAN, 2011; VALEUR; BRADLEY, 2009). Em consequência, várias estratégias de preparo de amidas tem sido descritas com o objetivo de desenvolver abordagens catalíticas e com maior economia de átomos, como os rearranjos de Beckmann (ARICO et al., 2014; AUGUSTINE et al., 2011; DE LUCA; GIACOMELLI; PORCHEDDU, 2002; FURUYA; ISHIHARA; YAMAMOTO, 2005; HASHIMOTO et al., 2008; KORE; SRIVASTAVA, 2013; RAMALINGAN; PARK, 2007; RONCHIN; VAVASORI, 2009; VANOS; LAMBERT, 2010), aminocarbonilação (ALSABEH et al., 2012; APPUKKUTTAN et al., 2008; BRENNFÜHRER; NEUMANN; BELLER, 2009; FRIIS; SKRYDSTRUP; BUCHWALD, 2014; GADGE; BHANAGE, 2014; IRANPOOR et al., 2013; MARTINELLI et al., 2008; NORDEMAN; ODELL; LARHED, 2012; ROY; ROY; GRIBBLE, 2012; SKOGH et al., 2013; TINNIS et al., 2014; WU; NEUMANN; BELLER, 2013), *trans*-amidação (ALLEN; ATKINSON; WILLIAMS, 2012; ATKINSON et al., 2012; HOERTER et al., 2008; NGUYEN et al., 2012; RAO; MOHAN; ADIMURTHY, 2013; STARKOV; SHEPPARD, 2011; STEPHENSON et al., 2009; ZHANG et al., 2012b), ligação de Satudinger (KÖHN; BREINBAUER, 2004; SAXON; ARMSTRONG; BERTOZZI, 2000) e também amidação catalisadas por metais de reagentes organoboro com isocianatos (KIANMEHR; RAJABI; GHANBARI, 2009; LEW; LIM; ZHANG, 2015; MIURA; TAKAHASHI; MURAKAMI, 2007). Mais

recentemente, métodos de amidação oxidativa direta utilizando alcoóis (CHEN; HONG, 2011; CHEN; ZHANG; HONG, 2011; GUNANATHAN; BEN-DAVID; MILSTEIN, 2007; LIU; JENSEN, 2013; NORDSTROM; VOGT; MADSEN, 2008; SOULÉ; MIYAMURA; KOBAYASHI, 2011; WATSON; MAXWELL; WILLIAMS, 2009; WATSON et al., 2014), aldeídos (ALLEN; DAVULCU; WILLIAMS, 2010; FRAILE et al., 2011; GHOSH et al., 2012; GOWDA; CHAKRABORTY, 2011; LI et al., 2012a; LI; JIA; LI, 2012; LIANG; LV; SHANG, 2011; LIU; JENSEN, 2012; PRASAD et al., 2012; SEO; MARKS, 2008; TANK et al., 2011; VORA; ROVIS, 2007; YOO; LI, 2006), alcinos (CHAN et al., 2006; MAK et al., 2009) e ésteres (ARORA; PAUL; GUPTA, 2005; GNANAPRAKASAM; MILSTEIN, 2011; HAN et al., 2005; LI et al., 2013; MORIMOTO et al., 2014) com aminas ou acetanilidas (KUMAR et al., 2015) tem aparecido. Infelizmente a maioria dos métodos existentes requerem atmosferas inertes, solventes orgânicos anidros e reações em condições duras, com temperaturas superiores aos 100 °C. Até onde sabemos, somente um trabalho bastante recente descreveu um processo benigno ambientalmente de uma amidação oxidativa catalisada por cobre de aldeídos em um sistema aquoso micelar, mas o escopo do parceiro amina era limitado a 2-aminopiridinas (PATEL et al., 2015).

A *N*-arilação de amidas pode ser uma alternativa interessante a estes métodos existentes e constitui um processo de formação de ligação C-N bastante poderoso em síntese orgânica (BELETSKAYA; CHEPRAKOV, 2004; HARTWIG, 2006; LEY; THOMAS, 2003) devido a grande disponibilidade de reagentes amidas com diferentes grupos funcionais. Desde a primeira descrição por Shakespeare sobre a arilação de amidas catalisada por paládio (SHAKESPEARE, 1999), muitos sistemas catalíticos baseados em Pd tem sido desenvolvidos para o acoplamento de amidas com haletos de arila ou heteroarila, os quais tem se mostrado bastante úteis para o químico sintético (DOOLEWEERDT; FORS; BUCHWALD, 2010; HICKS et al., 2009; IKAWA et al., 2007; IMBRIGLIO et al., 2008; KLAPARS et al., 2005; TUNDEL; ANDERSON; BUCHWALD, 2006; YIN; BUCHWALD, 2002). Do ponto de vista da Química Verde, nosso grupo desenvolveu recentemente um sistema catalítico com Pd eficiente sob condições micelares, bastante flexível em relação ao parceiro amina da reação (WAGNER et al., 2014).

O acoplamento C-N mediado por cobre é ainda a reação de escolha para produção em escala larga e industrial devido sua atratividade econômica,

particularmente desde 2011 com a descoberta de ligantes de cobre versáteis e eficientes que permitiram a utilização de quantidades catalíticas do metal sob condições de temperatura mais brandas (FISCHER; KOENIG, 2011; SURRY; BUCHWALD, 2010). Entretanto, até agora a arilação catalisada por cobre de amidas não foi aplicada em todo o seu potencial. Como as amidas são menos nucleofílicas devido seu grupo carbonila retirador de elétrons, elas tem sofrido de um escopo sintético reduzido como resultado das condições reacionais mais duras geralmente necessárias, levando a um escopo de substratos limitado e rendimentos reacionais moderados (BACON; HILL, 1965; LINDLEY, 1984; MORIWAKI et al., 2005). Então, uma escolha cuidadosa do aditivo que permita que as condensações aconteçam a temperaturas relativamente baixas e tempos curtos constituem uma área de interesse considerável. De fato, o trabalho pioneiro de Buchwald e colaboradores revelou acelerações na velocidade quando a amidação era conduzida na presença de cicloexildiamina (KLAPARS et al., 2001) e mais recentemente, Wang e colaboradores introduziram o ascorbato de sódio na presença de CuSO_4 para o preparo de *N*-arilacrilamidas e 4-amido-*N*-fenilbenzamidias (QUAN et al., 2013b). Entretanto, ambos métodos são realizados em solventes orgânicos e necessitam temperaturas relativamente altas ($\sim 100^\circ\text{C}$) para serem executados com eficiência.

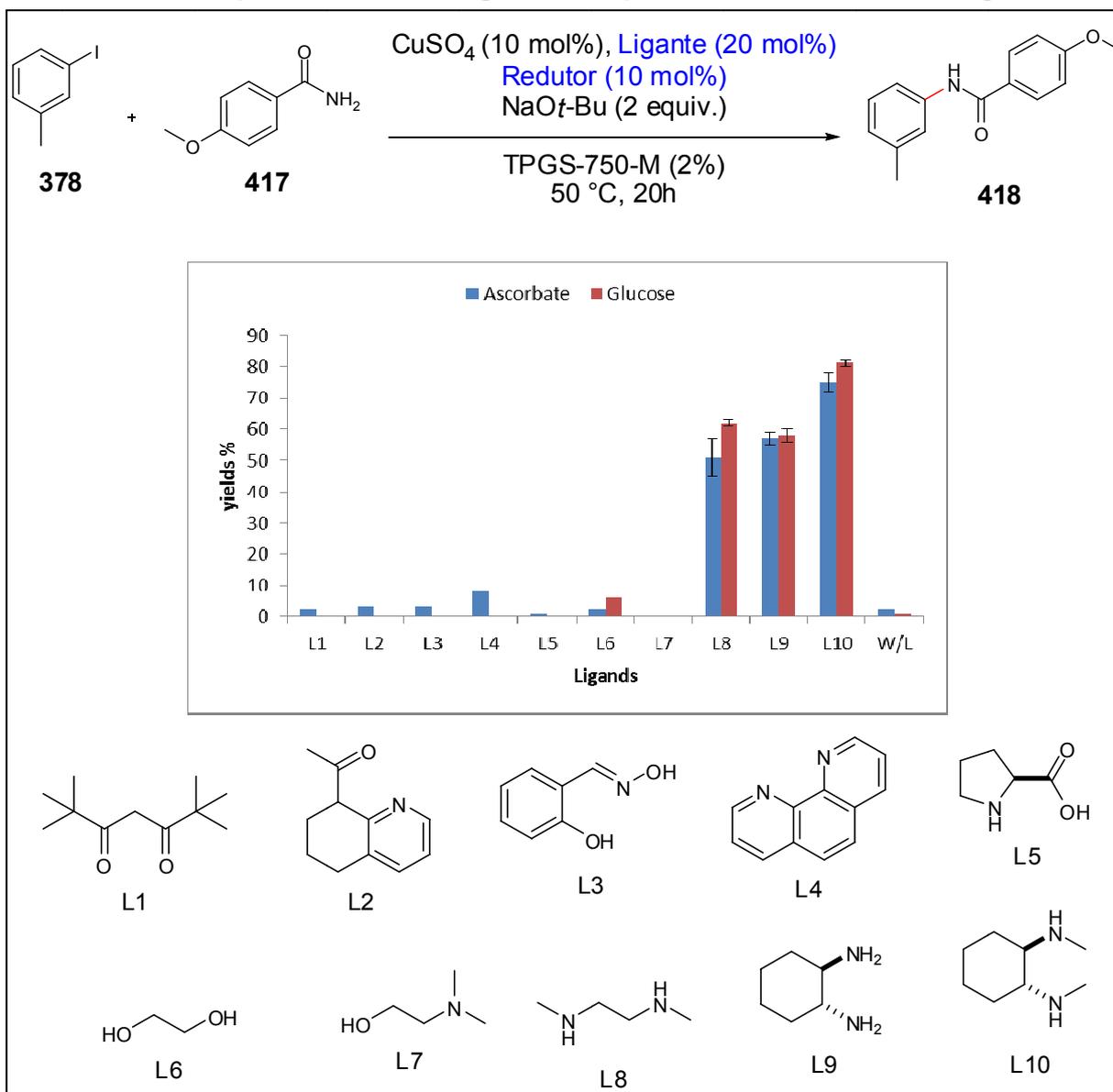
Atualmente, as reações orgânicas em meio aquoso tem se tornado o foco da síntese orgânica, pois elas evitam os efeitos nocivos dos solventes orgânicos e são ambientalmente benignas. A água é claramente um meio de reação barato, atóxico e prontamente disponível, o que a faz um solvente ideal para protocolos de química verde (CHANDA; FOKIN, 2009; SHAUGHNESSY, 2009). Entretanto, as reações em água têm limitações devido à baixa solubilidade e sensibilidade dos reagentes orgânicos em água. Um sistema micelar pode melhorar a solubilidade dos reagentes, acelerando a velocidade da reação devido a agregação dos reagentes no ambiente micelar único (DWARS; PAETZOLD; OEHME, 2005; KUMAR; DUTT SHUKLA, 2015). Muito recentemente, nosso grupo sublinhou a eficácia da glicose para gerar a espécie Cu(I) a partir de uma fonte de Cu(II) , para realização de uma reação de *N*-arilação de aminas alifáticas em água a temperatura ambiente (BOLLENBACH et al., [s.d.]). Entretanto, quando utilizamos o mesmo sistema catalítico [Cu(OTf)_2 /glicose] para reação com a benzamida não foi observada reação, o que nos levou a explorar outras condições reacionais de modo a aumentar o escopo da reação de Ullmann. Em continuação do nosso trabalho com protocolos

eco-amigáveis, reportamos aqui uma reação de Ullmann catalisada por cobre branda e eficiente para a síntese de *N*-aril ou *N*-heteroarilamidas. Nossa abordagem inclui: a) o uso de um catalisador barato de cobre (II); b) a presença de matérias-primas renováveis (D-glicose e TPGS-750-M composto de vitamina E; c) ausência de solventes orgânicos; d) amplo escopo de substratos de ambos amidas e iodetos de arila ou heteroarila.

Nossos estudos iniciais tiveram por foco o desenvolvimento de um conjunto ótimo de condições reacionais. Para tanto, *meta*-iodotolueno (**378**) e *para*-metoxibenzamida (**417**) foram utilizados como substratos modelo. O sulfato de cobre (II) foi escolhido como fonte de cobre, pois ele foi utilizado com sucesso pelo grupo de Wang (QUAN et al., 2013b) em combinação com NaAsc em DMSO a 100 °C. Entretanto, nenhum produto foi observado a 50 °C quando a reação foi realizada em água. Investigamos então diferentes parâmetros reacionais com objetivo de se conseguir esta reação de acoplamento em água (figuras 91 a 93). Por exemplo, a utilização de aditivos poderia ser uma boa forma de se facilitar a reação de *N*-amidação. Para este propósito, diferentes ligantes comercialmente disponíveis foram testados utilizando 10% de CuSO₄ como fonte de Cu(II), NaAsc ou glicose como redutor e 2 equivalentes de NaOt-Bu como base em TPGS-750-M (2%) a 50 °C (figura 91).

Pudemos observar que a reação promovida por diferentes quelantes bidentados N,O (L2 e L7) ou O,O (L1, L3, L5 e L6) nos forneceu somente traços do composto **418**. A fenantrolina (L4) não ajudou de forma efetiva o sal de cobre a melhorar o rendimento da reação. Entretanto, com dimetiletilenodiamina IDMEDA, L8) um rendimento moderado do composto desejado foi alcançado (55%). Isso nos levou a examinar a eficiência de outros ligantes quelantes nitrogenados no processo de formação de ligação carbono-amida catalisada por cobre. Para nossa alegria, a (\pm)-*trans*-*N*¹,*N*²-dimetilcicloexano-1,2-diamina (L10) forneceu o maior rendimento (>70%). Além disso, pudemos observar também que a D-glicose nos levou a um rendimento levemente melhor.

Figura 91 – Amidação catalisada por cobre do *meta*-iodotolueno em TPGS-750-M t 50°C: Impacto de vários ligantes na presença de NaAsc ou D-glicose.



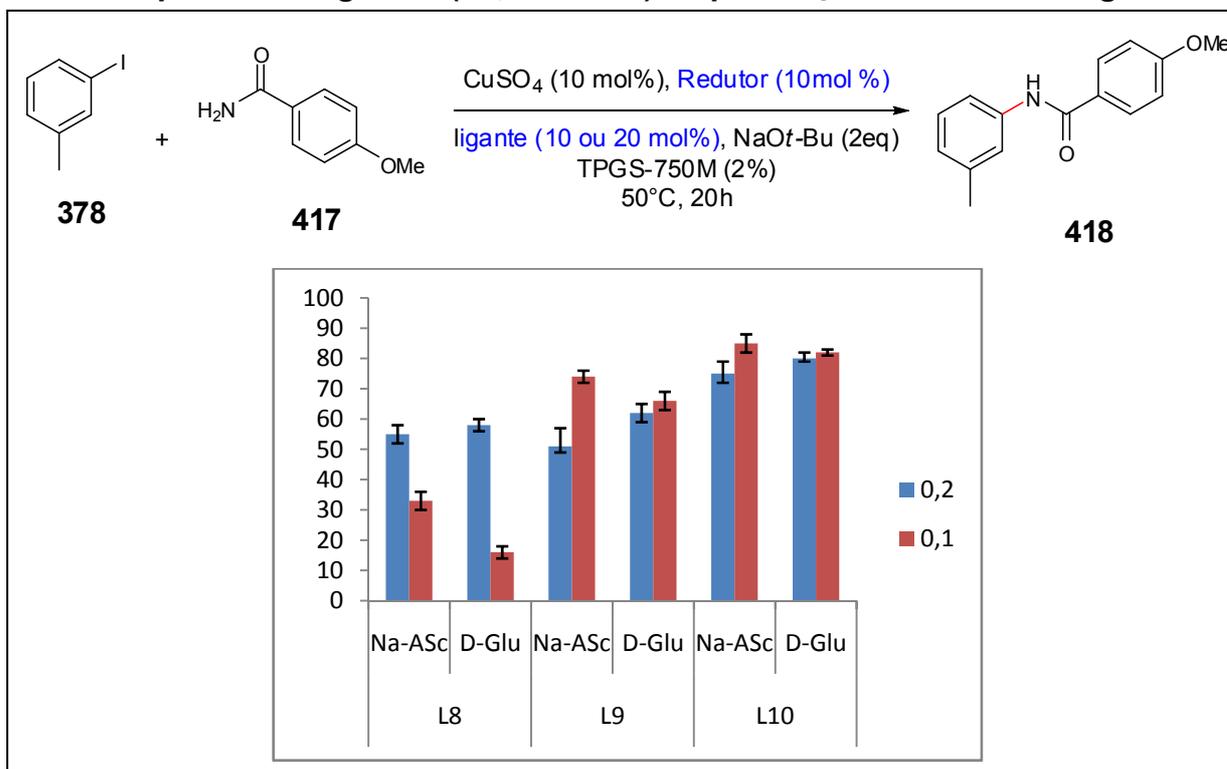
^aCondições reacionais: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%), ligantes (20 mol%), NaAsc ou D-Glicose (10 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-iodotolueno (1 equiv.), 4-metoxibenzamida (1,2 equiv.), TPGS-750-M (2%), 50°C, 24h. ^bMédia de duas reações. ^cRendimentos determinados por HPLC/UV utilizando benzofenona como padrão interno. ^dW/L = Sem ligante.

Fonte: Autor desta tese, 2016.

Além disso, a influência da razão entre as concentrações de cobre (II) e ligante foi investigada. Como mostrado na figura 92, a razão metal/ligante influenciou de forma significativa a reação de amidação por acoplamento cruzado. A diminuição da razão ligante/metal de 2:1 para 1:1 aumentou a formação de **418** com L9 e L10 na presença do ascorbato. De modo interessante, podemos observar que a glicose influencia a reação independentemente da razão ligante/metal, já que rendimentos comparáveis são conseguidos em ambos os casos. De modo oposto, com DMEDA,

uma diminuição significativa da atividade catalítica foi observada na presença de ambos redutores.

Figura 92 – Amidação catalisada por cobre do 3-iodotolueno em TPGS-750-M a 50 °C: Impacto dos ligantes (L8, L9 e L10) na presença de NaAsc ou D-glicose.

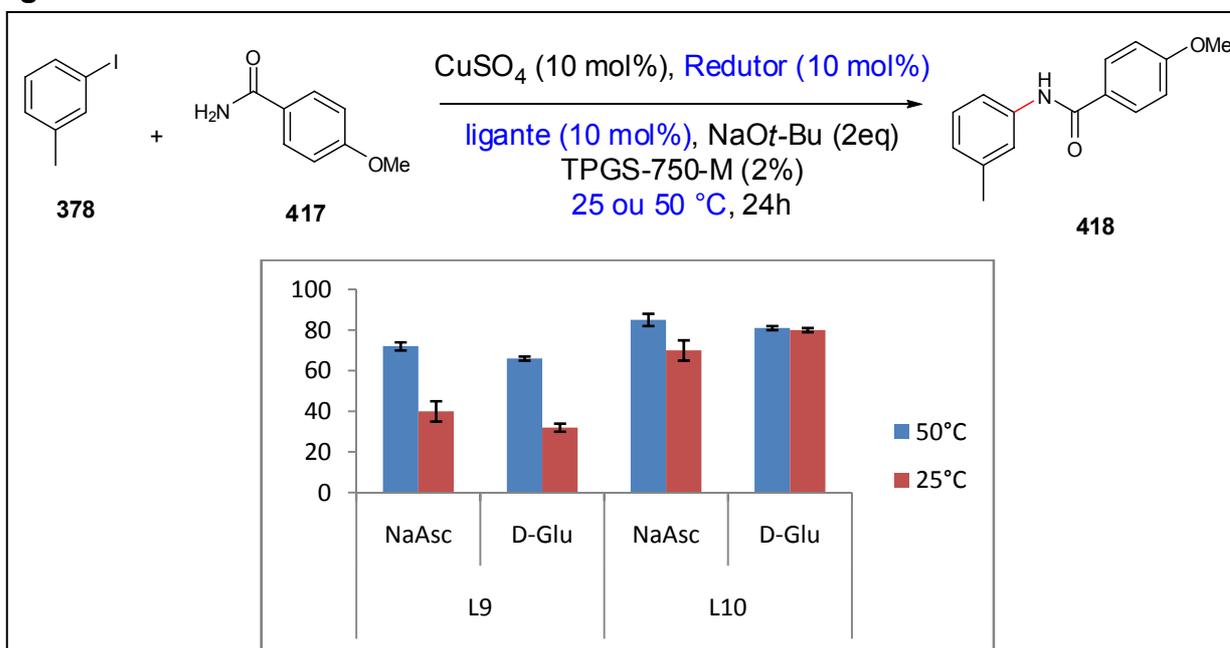


^aCondições reacionais: CuSO₄·5H₂O (10 mol%), ligantes (20 ou 10 mol%), NaAsc ou D-Glicose (10 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-iodotolueno (1 equiv.), 4-metoxibenzamida (1,2 equiv.), TPGS-750-M (2%), 50°C, 24h. ^bMédia de duas reações. ^cRendimentos determinados por HPLC/UV utilizando benzofenona como padrão interno.

Fonte: Autor desta tese, 2016.

O efeito da temperatura foi também avaliado, conforme mostrado na figura 93. As tentativas de acoplar o *meta*-iodotolueno com a amida **417** a temperatura ambiente falhou com L8 em combinação com qualquer um dos redutores. Entretanto, quando a reação foi conduzida com L9 na presença de glicose ou de NaAsc, os rendimentos ficaram na faixa dos 40% quando a reação foi realizada a temperatura ambiente, os quais aumentaram para a faixa dos 70% quando o meio reacional foi aquecido a 50 °C. Já no caso de L10, obtivemos resultados similares, na faixa dos 70-80% de rendimento com ambos redutores e a ambas as temperaturas, sendo observado que a variação era menor entre as duas temperaturas quando o redutor utilizado foi a glicose.

Figura 93 – Amidação catalisada por cobre do 3-iodotolueno em TPGS-750-M a 25 ou 50 °C: Impacto dos ligantes (L9 e L10) na presença de NaAsc ou D-glicose.



^aCondições reacionais: $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (10 mol%), ligantes (10 mol%), NaAsc ou D-Glicose (10 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-iodotolueno (1 equiv.), 4-metoxibenzamida (1,2 equiv.), TPGS-750-M (2%), 25 ou 50 °C, 24h. ^bMédia de duas reações. ^cRendimentos determinados por HPLC/UV utilizando benzofenona como padrão interno.

Fonte: Autor desta tese, 2016.

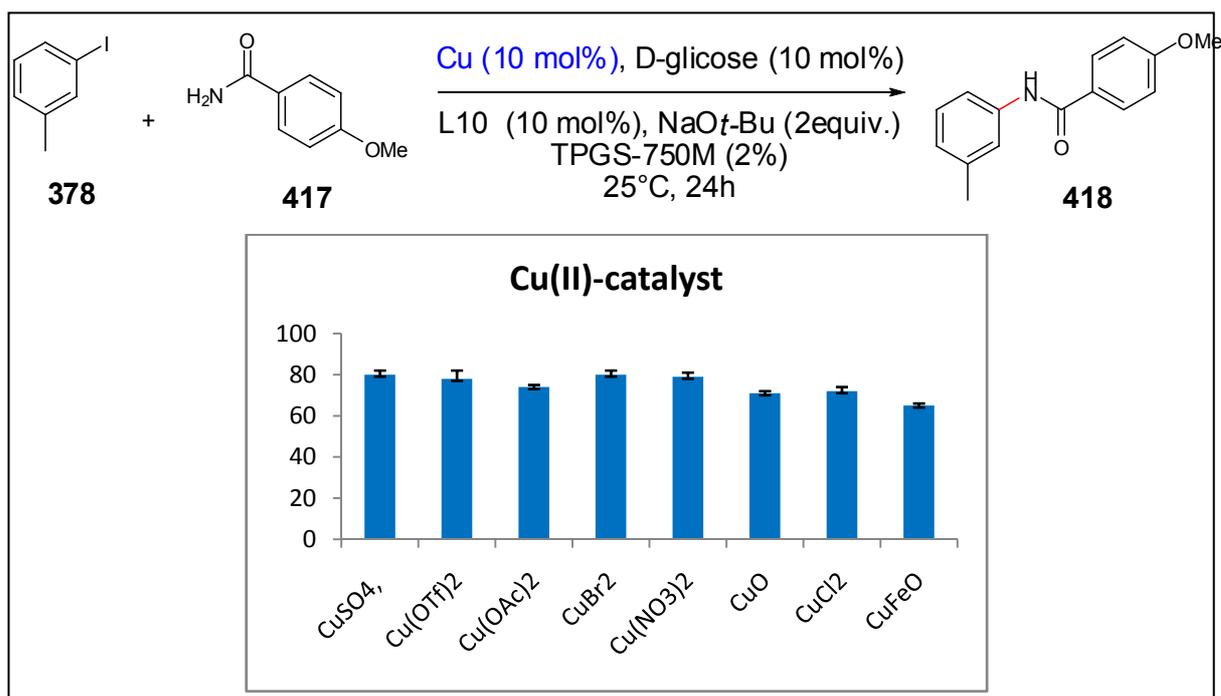
Avaliamos também a reação com fontes diferentes de cobre, como mostrado na figura 93. Dentre eles, observamos CuSO_4 , CuBr_2 , CuNO_3 e $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ mostraram a mesma eficácia, com rendimentos de 80%. Outros sais de cobre, como CuO , CuCl_2 e $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ mostraram rendimentos levemente menores enquanto uma queda significativa de 20% de conversão foi observada com CuFeO . Em termos de baixo custo e características verde e eco-amigável, escolhemos o CuBr_2 para nosso estudo.

Uma última avaliação mostrou a ineficácia de outros grupos abandonadores, como bromo e triflato, nesta reação. Baseando-se então em todos estes resultados, selecionamos uma combinação de CuBr_2 (10 mol%), L10 (10 mol%), D-glicose (10 mol%) e NaOt-Bu (2 equiv.) como o sistema catalítico em TPGS-750-M (2%) a temperatura ambiente para avaliação do escopo da reação.

A reação de Ullmann catalisada por cobre de benzamidas pôde ser realizada com sucesso com substratos arila *para*-, *meta*- ou *orto*-substituídos, sendo os iodoarenos ricos ou pobres em elétrons ou ainda os neutros todos representantes de excelentes substratos. Como podemos ver na figura 95, a presença de um

substituinte fortemente doador de elétrons nas posições *orto* ou *para* não provoca efeitos deletérios. Começando com a 2-iodobenzonitrila, o produto correspondente **424** foi formado com rendimento de somente 25% devido à baixa solubilidade do reagente, o que foi resolvido pela utilização de 5% de TPGS-750-M, o que levou o rendimento a 58%. O mesmo problema de solubilidade foi resolvido na reação com 4-iodoclorobenzeno (**423**), 4-iodotrifluorometilbenzeno (**425**) e iodonaftaleno (**426**). No caso da reação com nicotinamida, somente 11% do produto-alvo (**428**) sob as condições padrão foi observada. De modo interessante, quando realizamos a reação com 2 equivalentes da amida, alcançamos um rendimento de 57%. Finalmente, a reação da 2-aminobenzamida com o 3-iodotolueno (**427**) aconteceu com excelente rendimento para a reação no grupo NH₂ da amida.

Figura 94 – Amidação catalisada por cobre do 3-iodotolueno em TPGS-750-M a 25 °C: Impacto dos sais de cobre (II).



^aCondições reacionais: Cobre (II) (10 mol%), L10 (10 mol%), D-Glicose (10 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), 3-iodotolueno (1 equiv.), 4-metoxibenzamida (1,2 equiv.), TPGS-750-M (2%), 25 °C, 24h.
^bMédia de duas reações. ^cRendimentos determinados por HPLC/UV utilizando benzofenona como padrão interno.

Fonte: Autor desta tese, 2016.

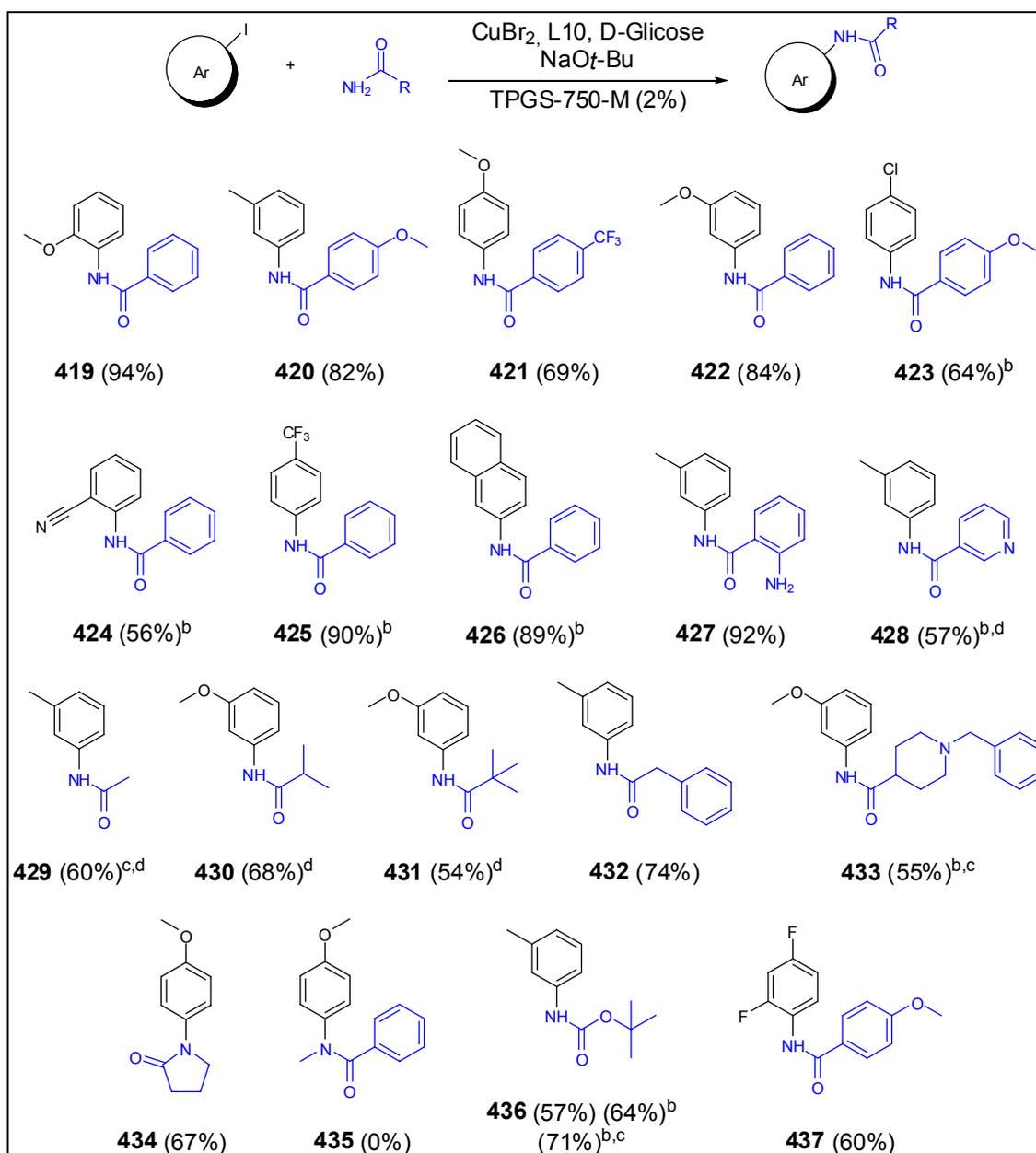
Para expandir ainda mais o escopo dos substratos, amidas alifáticas foram submetidas às condições reacionais padrão. Como mostrado na figura 94, uma variedade de amidas alifáticas pode ser eficientemente acoplada a iodetos de arila. A reação parece ser sensível a impedimento estérico no nucleófilo, pois apesar de

amidas secundárias alifáticas como a pirrolidin-2-ona nos dar um bom rendimento do produto de acoplamento **434** à temperatura ambiente, uma amida acíclica como a *N*-metilbenzamida forneceu somente traços do produto esperado. Por outro lado, começando com a altamente solúvel acetamida, um excesso da amida foi necessário (5 equivalentes) para alcançarmos um rendimento de 60% a 50 °C do produto **429**. De interesse particular é a reação com o *tert*-butilcarbamato, um equivalente de proteção da amônia. Com o 3-iodotolueno, a reação realizada a temperatura ambiente levou ao composto-alvo **436** com 57% de rendimento, o qual pôde ser melhorado utilizando TPGS-7650-M a 5% a temperatura ambiente ou a 50 °C a 64 e 71%, respectivamente.

Outro parâmetro avaliado foi a reatividade frente iodetos heteroaromáticos, conforme mostrado na figura 95. Foi testada uma série de iodetos de piridina (**438-441** e **444-445**), de tiofeno (**442-443**) e de pirimidina (**446**). De um modo geral pudemos observar que a reação funcionou bem com piridinas substituídas em *meta* e *para*, mas a reatividade diminuiu ou foi abolida quando foi avaliada a reatividade de piridinas substituídas em *orto* (**441** e **445**). A reação mostrou-se aplicável também a iodetos de tiofeno, mas infelizmente não funcionou com a pirimidina, mesmo utilizando 5% de TPGS e elevando-se a temperatura a 50 °C (**446**).

Finalmente, avaliamos também a aplicabilidade do sistema catalítico para a reação entre iodetos de arila ou heteroarila e nitrogênios heteroaromáticos, conforme mostrado na figura 96. A primeira coisa observada foi que em todas as reações houve a necessidade de suplementação da água com 5% de TPGS e, para uma otimização do rendimento, no caso dos indazóis (**447** e **449-450**) e dos indóis substituídos (**451-452**) houve a necessidade de aquecimento do meio reacional a 50 °C. Finalmente, observamos a sensibilidade da reação ao impedimento estérico, conforme observado quando comparamos as entradas **451** e **452**.

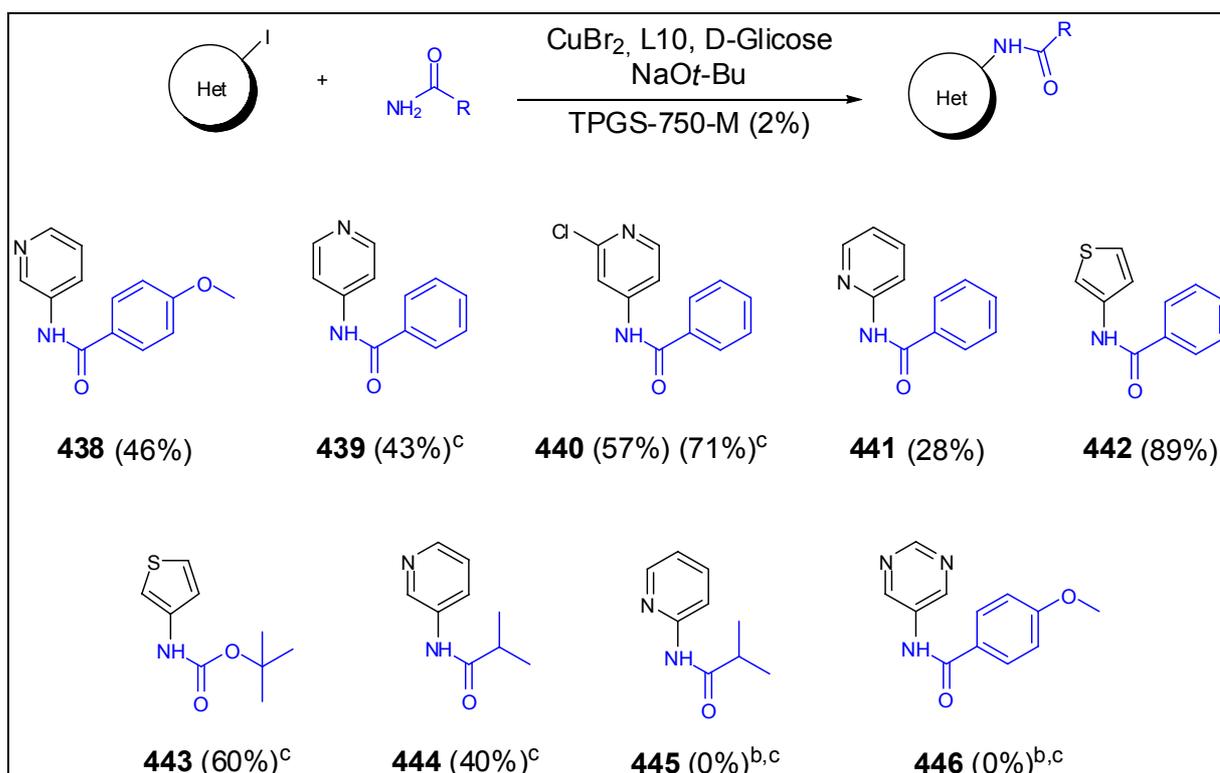
Figura 95 – Escopo da amidação com iodetos de arila.



Condições reacionais: CuBr₂ (10 mol%), L10 (10 mol%), D-Glucose (10 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), iodeto de arila (1 equiv.), amida (1,2 equiv.), TPGS-750-M (2%), 25 °C, 24h. ^aOs rendimentos referem-se aos materiais isolados, purificados cromatograficamente e os produtos ainda não publicados foram completamente caracterizados por dados de RMN e HRMS. ^bUso de TPGS-750-M (5%). ^cReação a 50°C. ^dAmida (5 equiv.).

Fonte: Autor desta tese, 2016.

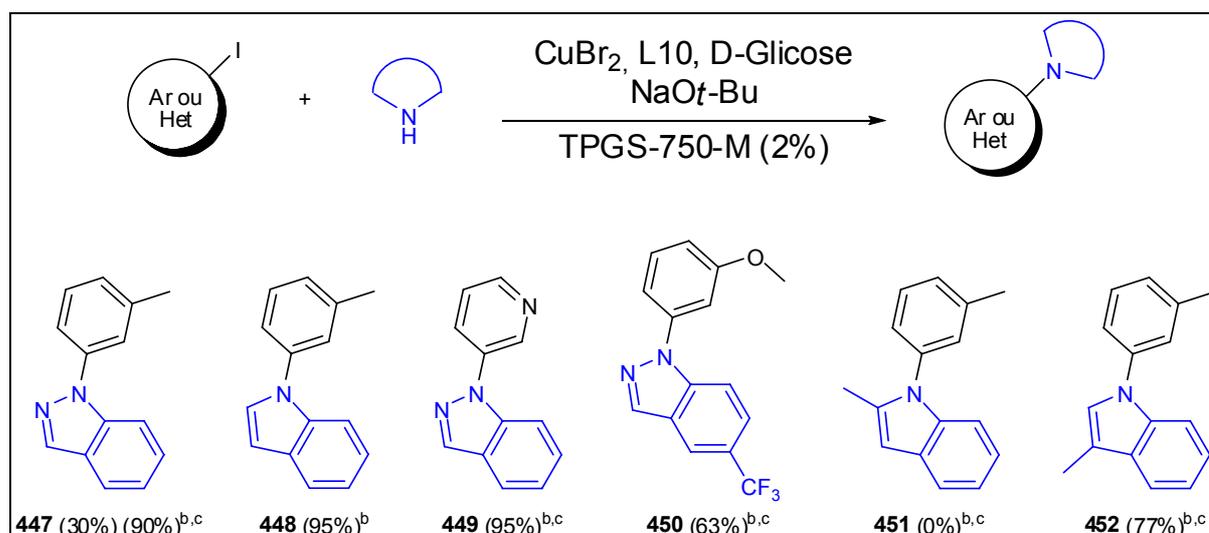
Figura 96 – Escopo da amidação com iodetos de heteroarila.



Condições reacionais: CuBr₂ (10 mol%), L10 (10 mol%), D-Glucose (10 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), iodeto de heteroarila (1 equiv.), amida (1,2 equiv.), TPGS-750-M (2%), 25 °C, 24h. ^aOs rendimentos referem-se aos materiais isolados, purificados cromatograficamente e os produtos ainda não publicados foram completamente caracterizados por dados de RMN e HRMS. ^bUso de TPGS-750-M (5%). ^cReação a 50°C.

Fonte: Autor desta tese, 2016.

Figura 97 – Aplicabilidade do sistema catalítico a reações de *N*-arilação de *N*-heterociclos.



Condições reacionais: CuBr₂ (10 mol%), L10 (10 mol%), D-Glucose (10 mol%), NaOt-Bu (2 equiv.), iodeto de heteroarila (1 equiv.), amida (1,2 equiv.), TPGS-750-M (2%), 25 °C, 24h. ^aOs rendimentos referem-se aos materiais isolados, purificados cromatograficamente e os produtos ainda não

publicados foram completamente caracterizados por dados de RMN e HRMS. ^bUso de TPGS-750-M (5%). ^cReação a 50°C.

Fonte: Autor desta tese, 2016.

Existem vários métodos para a *N*-arilação de *N*-heterociclos por reações de acoplamento tipo Ullmann, as quais utilizam em geral complexos solúveis de cobre com vários ligantes, mas em geral elas são conduzidas em condições duras, como temperaturas altas como 200 °C, utilizando quantidades estequiométricas de cobre e com rendimentos moderados em longos tempos de reação (LINDLEY, 1984; SCHNÜRCH et al., 2006; XU, 2009). Nos últimos anos alguns sistemas catalíticos vêm sendo desenvolvidos para esta reação na ausência de ligantes orgânicos, mas em geral estes sistemas requerem excesso de substrato ou altas cargas de catalisador (OKANO; TOKUYAMA; FUKUYAMA, 2003; PANDA et al., 2011; TAILLEFER; XIA; OUALI, 2007; XU et al., 2011; ZHU et al., 2007, 2009, 2008a). Alternativas interessantes têm surgido, como a aplicação de nanopartículas contendo cobre (KHALIL et al., 2014; NASROLLAHZADEH et al., 2016; SURAMWAR et al., 2012; TALUKDAR et al., 2015) ou paládio (GHORBANI-VAGHEI et al., 2015), líquidos iônicos (HEIDARIZADEH; MAJDI-NASAB, 2015), cloretos de arila e níquel (RULL et al., 2015) ou paládio (CRAWFORD; LAVERY; STRADIOTTO, 2013) como catalisador, catalisadores heterogêneos (KODICHERLA; PERUMGANI C.; MANDAPATI, 2014; VEISI; POOR HERAVI; HAMELIAN, 2015; XIAO; ZHAO; CAI, 2013), mas todas elas utilizam DMSO, DMF ou Dioxano como solvente ou trabalham a uma temperatura acima de 80 °C. Alternativas mais verdes envolvem catalisadores organobismuto e diclorometano como solvente a 50 °C (PETIOT; DANSEREAU; GAGNON, 2014), glicerol como solvente a 120 °C (YADAV; RAJAK; BHANAGE, 2014), água com surfactante acima de 90 °C (ENGEL-ANDREASEN; SHIMPUKADE; ULVEN, 2013; LIU; ZHOU, 2013), todas em temperaturas mais altas que as utilizadas no nosso trabalho ou utilizando reagentes tóxicos como o bismuto.

Em trabalho anterior ao nosso, o grupo de Buchwald havia realizado a *N*-arilação de indoís utilizando o mesmo ligante que o presente trabalho, mas utilizando brometos e iodetos de arila, sendo a reação realizada em tolueno a 110 °C (ANTILLA; KLAPARS; BUCHWALD, 2002b). Aqui mostramos ser possível a reação utilizando um solvente bem mais eco-amigável e em temperatura mais branda.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente trabalho podem ser divididos em duas partes. Uma primeira, que trata de aminoguanidinoimidrazonas e seus análogos de estrutura rígida e suas potenciais aplicabilidades em doenças cardiovasculares e uma segunda, que trata do desenvolvimento de metodologias inéditas de formação de ligação C-N em meio aquoso catalisadas por cobre.

A primeira parte do trabalho pode ser dividida ainda em duas partes. Na primeira delas foram sintetizadas 20 aminoguanidinoimidrazonas carregando diferentes substituintes aromáticos, cujos rendimentos variaram da ordem de 70 a 90% e cuja avaliação das propriedades farmacológicas revelou uma baixa toxicidade para algumas delas (**234**, **236**, **238**, **239**, **240**, **242**, **244**, **245**, **249** e **250**). Tais substâncias também foram submetidas a avaliação *in vitro* de suas propriedades vasodilatadoras, com destaque para a substância **234**, a qual, testada também *in vivo*, promoveu hipotensão e bradicardia em ratos espontaneamente hipertensos. Este foi o primeiro relato de uma atividade ao nível cardiovascular para esta substância.

Na segunda parte, foram selecionados alguns compostos (**234**, **238**, **249** e **250**) e estes foram submetidos a modificações estruturais com o intuito de se obter compostos com um arcabouço molecular rígido, de forma a restringir as conformações possíveis dos análogos aminoguanidínicos de cadeia aberta. Foi utilizada uma série de estratégias sintéticas que nos permitiram a obtenção de 25 substâncias diferentes, com rendimentos variando da ordem de 40 a 90%, a depender da estratégia escolhida. Tais compostos encontram-se atualmente em avaliação de suas propriedades cardiovasculares. Importante observar que a obtenção das benzotriazepin-2-aminas representa uma importante inovação, já que existem poucos relatos desta estrutura na literatura, nenhum com o padrão de substituição aqui proposto. Dentre estes compostos, 14 (**288**, **302**, **304**, **305**, **307**, **311**, **312**, **319**, **321**, **322**, **323**, **349** e **350**) não haviam sido citados ainda na literatura, indicando claramente o potencial de inovação do presente trabalho.

A segunda parte deste trabalho também pode ser subdividida em duas partes. Na primeira delas, relatamos de forma inédita a arilação de aminas primárias catalisada por cobre em meio micelar a temperatura ambiente. Tal metodologia representa uma avanço importante na química das reações catalisadas por cobre e

na Química Verde, por permitir que uma reação que anteriormente necessitava da utilização de solventes orgânicos, quantidades estequiométricas de cobre e de condições drásticas de aquecimento por longos períodos seja realizada com uma grande facilidade de execução, utilizando água como solvente principal e aditivos renováveis (glicose e TPGS, composto de vitamina E) e sem a necessidade de aquecimento (no máximo, aquecimento a 50 °C para algumas reações), sendo mostrados 34 exemplos de reação, entre diferentes amins e haletos de arila e heteroarila.

Na segunda parte observamos que a troca do sal de cobre e do ligante utilizado na arilação de amins primárias permitiu expandir a aplicabilidade da metodologia, de forma inédita, para a arilação de amidas primárias, secundárias e amins heterocíclicas, sendo exemplificadas também por 34 reações diferentes que demonstram o escopo de aplicabilidade deste sistema catalítico. Vale ressaltar que estas são reações importantes na produção industrial, especialmente de fármacos, e que também necessitavam de condições danosas ao ambiente para a sua realização, sendo possível agora vislumbrar uma alternativa mais “verde” para esta reação.

Assim, o trabalho deixa como perspectivas a avaliação da atividade protetora contra a isquemia miocárdica, o desenvolvimento de metodologias alternativas e mais eficientes para a obtenção dos análogos cíclicos das aminoguanidinoimidazonas, bem como a ampliação da diversidade dos substituintes aromáticos para um maior conhecimento das suas influências nas propriedades medicinais das substâncias. Outras perspectivas que permanecem em aberto para pesquisas futuras são maiores modificações nos sistemas catalíticos desenvolvidos para incluir a possibilidade de arilação de amins secundárias e também de anilinas, as quais não puderam ser realizadas com os sistemas aqui propostos.

REFERÊNCIAS

ACKER, T. M. et al. Structure–Activity Relationships and Pharmacophore Model of a Noncompetitive Pyrazoline Containing Class of GluN2C/GluN2D Selective Antagonists. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 56, n. 16, p. 6434–6456, 22 ago. 2013.

AHMAD, S. et al. Arylcyclopropanecarboxyl guanidines as novel, potent, and selective inhibitors of the sodium hydrogen exchanger isoform-1. **Journal of medicinal chemistry**, v. 44, n. 20, p. 3302–3310, 27 set. 2001.

ALDERSON, N. L. et al. The AGE inhibitor pyridoxamine inhibits lipemia and development of renal and vascular disease in Zucker obese rats. **Kidney International**, v. 63, n. 6, p. 2123–2133, jun. 2003.

ALLEN, C. L.; ATKINSON, B. N.; WILLIAMS, J. M. J. Transamidation of primary amides with amines using hydroxylamine hydrochloride as an inorganic catalyst. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 51, n. 6, p. 1383–1386, 2012.

ALLEN, C. L.; DAVULCU, S.; WILLIAMS, J. M. J. Catalytic acylation of amines with aldehydes or aldoximes. **Organic Letters**, v. 12, n. 22, p. 5096–5099, 2010.

ALLEN, C. L.; WILLIAMS, J. M. J. Metal-catalysed approaches to amide bond formation. **Chemical Society reviews**, v. 40, n. 7, p. 3405–3415, 2011.

ALSABEH, P. G. et al. Aminocarbonylation of (Hetero)aryl bromides with ammonia and amines using a palladium/dalphos catalyst system. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 354, n. 16, p. 3065–3070, 2012.

AMTMANN, E.; ZÖLLER, M.; SCHILLING, G. Neutral sphingomyelinase-inhibiting guanidines prevent herpes simplex virus-1 replication. **Drugs under experimental and clinical research**, v. 26, n. 2, p. 57–65, 2000.

ANAND, N. et al. CuSO₄-d-glucose, an inexpensive and eco-efficient catalytic system: Direct access to diverse quinolines through modified Friedländer approach involving SNAr/reduction/annulation cascade in one pot. **RSC Advances**, v. 5, n. 10, p. 7654–7660, 2015.

ANASTAS, P.; EGHBALI, N. Green Chemistry: Principles and Practice. **Chemical Society Reviews**, v. 39, n. 1, p. 301–312, 2010.

ANDREANI, A. et al. Potential antitumor agents. 21. Structure determination and antitumor activity of imidazo[2,1-b]thiazole guanylhydrazones. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 24, p. 4634–4637, nov. 1992.

ANDREANI, A. et al. Potential Antitumor Agents. 24. 1 Synthesis and Pharmacological Behavior of Imidazo[2,1- b]thiazole Guanylhydrazones Bearing at Least One Chlorine. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 14, p. 2852–2855,

jan. 1996.

ANDREANI, A. et al. Potential antitumor agents. part 291: synthesis and potential coanthracyclinic activity of Imidazo[2,1-b]thiazole guanylhydrazones. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 9, p. 2359–2366, set. 2000.

ANDREANI, A. et al. Potential Antitumor Agents . 34. (1) Synthesis and Antitumor Activity of Guanylhydrazones from Imidazo[2,1-b]thiazoles and from Diimidazo[1,2-a:1,2- c]pyrimidine. **Anticancer Research**, v. 212, p. 203–211, 2004.

ANDREANI, A. et al. Potential antitumor agents. 37. Synthesis and antitumor activity of guanylhydrazones from imidazo[2,1-b]thiazoles and from the new heterocyclic system thiazolo[2',3':2,3]imidazo[4,5-c]quinoline. **Journal of medicinal chemistry**, v. 48, n. 8, p. 3085–9, 21 abr. 2005.

ANDREANI, A. et al. Synthesis and antitumor activity of guanylhydrazones from 6-(2,4-dichloro-5-nitrophenyl)imidazo[2,1-b]thiazoles and 6-pyridylimidazo[2,1-b]thiazoles(1). **Journal of medicinal chemistry**, v. 49, n. 26, p. 7897–901, 28 dez. 2006.

ANDREANI, A. et al. New antitumor imidazo[2,1-b]thiazole guanylhydrazones and analogues. **Journal of medicinal chemistry**, v. 51, n. 4, p. 809–16, 28 fev. 2008.

ANDREANI, A. et al. Imidazo[2,1-b]thiazole guanylhydrazones as RSK2 inhibitors. **European journal of medicinal chemistry**, v. 46, n. 9, p. 4311–4323, set. 2011.

ANTEL, J.; GREGORY, P. C.; NORDHEIM, U. CB 1 Cannabinoid Receptor Antagonists for Treatment of Obesity and Prevention of Comorbid Metabolic Disorders. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 49, n. 14, p. 4008–4016, jul. 2006.

ANTILLA, J. C.; KLAPARS, A.; BUCHWALD, S. L. The Copper-Catalyzed N - Arylation of Indoles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 39, p. 11684–11688, out. 2002a.

ANTILLA, J. C.; KLAPARS, A.; BUCHWALD, S. L. The Copper-Catalyzed N - Arylation of Indoles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 39, p. 11684–11688, out. 2002b.

APPUKUTTAN, P. et al. Microwave-assisted, Mo(CO)₆-mediated, palladium-catalyzed amino-carbonylation of aryl halides using allylamine: from exploration to scale-up. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 39, p. 5625–5628, 2008.

ARICO, F. et al. One-pot oximation-Beckmann rearrangement of ketones and aldehydes to amides of industrial interest: Acetanilide, caprolactam and acetaminophen. **Catalysis Communications**, v. 49, p. 47–51, 2014.

ARORA, R.; PAUL, S.; GUPTA, R. A mild and efficient procedure for the conversion of aromatic carboxylic esters to secondary amides. **Canadian Journal of Chemistry**, v. 83, n. 8, p. 1137–1140, 2005.

ASIF, M. et al. An advanced glycation endproduct cross-link breaker can reverse age-related increases in myocardial stiffness. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 97, n. 6, p. 2809–2813, 14 mar. 2000.

ATKINSON, B. N. et al. Transamidation of primary amides with amines catalyzed by zirconocene dichloride. **Chemical Communications**, v. 48, p. 11626–11628, 2012.

AUGSTEIN, J. et al. The synthesis, proof of structure, and biological activity of some monosubstituted aminoguanidines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 8, n. 3, p. 395–397, 1965.

AUGUSTINE, J. K. et al. An efficient catalytic method for the Beckmann rearrangement of ketoximes to amides and aldoximes to nitriles mediated by propylphosphonic anhydride (T3P??). **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 10, p. 1074–1077, 2011.

BACHER, M. et al. CNI-1493 inhibits Abeta production, plaque formation, and cognitive deterioration in an animal model of Alzheimer's disease. **The Journal of experimental medicine**, v. 205, n. 7, p. 1593–9, 7 jul. 2008.

BACON, R. G. R.; HILL, H. A. O. Copper-promoted reactions in aromatic chemistry. **Quarterly Reviews, Chemical Society**, v. 19, n. 2, p. 95–125, 1965.

BAIOCCHI, F. et al. Studies on Methylglyoxal Bis(guanylhydrazone) 1 Analogs. II. Structural Variations on Methylglyoxal Bis(guanylhydrazone) 2. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 6, n. 4, p. 431–435, jul. 1963.

BAIRWA, R. et al. Novel molecular hybrids of cinnamic acids and guanylhydrazones as potential antitubercular agents. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 20, n. 5, p. 1623–1625, 1 mar. 2010.

BARREIRO, E. J.; FRAGA, C. A. M. **Química Medicinal - As Bases Moleculares da Ação dos Fármacos**. 2^a. ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

BARRETO BASTOS, A. M.; ALCÂNTARA, A. F. DE C.; BERALDO, H. Structural analyses of 4-benzoylpyridine thiosemicarbazone using RMN techniques and theoretical calculations. **Tetrahedron**, v. 61, n. 29, p. 7045–7053, jul. 2005.

BASTA, G. et al. High plasma levels of the soluble receptor for advanced glycation endproducts in patients with symptomatic carotid atherosclerosis. **European Journal of Clinical Investigation**, v. 39, n. 12, p. 1065–1072, dez. 2009.

BÁTKAI, S. et al. Δ 8-Tetrahydrocannabivarin prevents hepatic ischaemia/reperfusion injury by decreasing oxidative stress and inflammatory responses through cannabinoid CB2 receptors. **British Journal of Pharmacology**, v. 165, n. 8, p. 2450–61, abr. 2012.

BAUM, T. et al. General pharmacologic actions of the antihypertensive agent 2,6-dichlorobenzylidene aminoguanidine acetate (WY-8678). **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 171, n. 2, p. 276–287, 1970.

BÉLANGER, G. et al. Stereocontrolled Synthesis of Triazacyclopenta[cd]pentalenes by Intramolecular 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Azomethine Imines. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 22, p. 7880–7883, nov. 2002.

BELETSKAYA, I. P.; CHEPRAKOV, A. V. Copper in cross-coupling reactions: The post-Ullmann chemistry. **Coordination Chemistry Reviews**, v. 248, n. 21-24, p. 2337–2364, 2004.

BERNARDO, T. H. L. et al. **Composição farmacêutica contendo derivados de aminoguanidina com atividade antiséptica** Brasil, 2015.

BEYER, H.; LIEBENOW, W.; PYL, T. Thiazoles. XXXIII. 2-Thiazolylylhydrazones and -thiosemicarbazones of p-benzoquinones. **Chemische Berichte**, v. 90, p. 1738–1744, 1957.

BITONTI, A. J.; DUMONT, J. A.; MCCANN, P. P. Characterization of Trypanosoma brucei brucei S -adenosyl-l-methionine decarboxylase and its inhibition by Berenil, pentamidine and methylglyoxal bis(guanylhydrazone). **Biochemical Journal**, v. 237, n. 3, p. 685–689, 1 ago. 1986.

BOLLENBACH, M. et al. Cu(II) and D-glucose : an efficient couple for an Ullmann-type arylation of primary amines in water at room temperature. [s.d.].

BONDOCK, S.; KHALIFA, W.; FADDA, A. A. Synthesis and antimicrobial evaluation of some new thiazole, thiazolidinone and thiazoline derivatives starting from 1-chloro-3,4-dihydronaphthalene-2-carboxaldehyde. **European journal of medicinal chemistry**, v. 42, n. 7, p. 948–54, jul. 2007.

BOOTH, A. A. et al. In Vitro Kinetic Studies of Formation of Antigenic Advanced Glycation End Products (AGEs): NOVEL INHIBITION OF POST-AMADORI GLYCATION PATHWAYS. **Journal of Biological Chemistry**, v. 272, n. 9, p. 5430–5437, 28 fev. 1997.

BOOTH, A. A.; KHALIFAH, R. G.; HUDSON, B. G. Thiamine pyrophosphate and pyridoxamine inhibit the formation of antigenic advanced glycation end-products: comparison with aminoguanidine. **Biochemical and biophysical research communications**, v. 220, n. 1, p. 113–9, 7 mar. 1996.

BOYLE, E. A. et al. 7-Aroyl-2,3-dihydrobenzo[b]furan-3-carboxylic acids and 7-benzoyl-2,3-dihydrobenzo[b]thiophene-3-carboxylic acids as analgesic agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 29, n. 6, p. 894–898, jun. 1986.

BRENNFÜHRER, A.; NEUMANN, H.; BELLER, M. Palladium-catalyzed carbonylation reactions of aryl halides and related compounds. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 48, n. 23, p. 4114–4133, 2009.

BROWNLEE, M. et al. Aminoguanidine prevents diabetes-induced arterial wall protein cross-linking. **Science**, v. 232, n. 4758, p. 1629–1632, 27 jun. 1986.

BUCHHEIT, K.-H. et al. The Serotonin 5-HT₄ Receptor. 2. Structure-Activity Studies

of the Indole Carbazimidamide Class of Agonists. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 38, n. 13, p. 2331–2338, jun. 1995.

BUCHWALD, S. et al. **Copper-Catalyzed Formation of Carbon-Heteroatom and Carbon-Carbon Bonds**, out. 2002.

BURNS, D.; WATSON, A. The effect of thyro-parathyreoidectomy on the heart and circulation. Part II. Action of guanidin on the heart of the frog. **Journal of Physiology**, v. 53, n. 6, p. 386–390, 1920.

BUTLER, R. N.; COYNE, A. G. Water: Nature's reaction enforcer-comparative effects for organic synthesis "in-water" and "on-water". **Chemical Reviews**, v. 110, n. 10, p. 6302–6337, 2010.

CANDIDO, R. et al. A Breaker of Advanced Glycation End Products Attenuates Diabetes-Induced Myocardial Structural Changes. **Circulation Research**, v. 92, n. 7, p. 785–792, 18 abr. 2003.

CANTINI, C. et al. Aminoguanidine and Aortic Wall Mechanics, Structure, and Composition in Aged Rats. **Hypertension**, v. 38, n. 4, p. 943–948, 1 out. 2001.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. Alkylation of Enolates and Other Carbon Nucleophiles. In: **Advanced Organic Chemistry - Part B: Reactions and Synthesis**. 5. ed. New York: Springer, 2007a. p. 1–62.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. Functional Group Interconversion by Substitution, Including Protection and Deprotection. In: **Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis**. 5. ed. [s.l.] Springer, 2007b. p. 215–288.

CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. Reduction of Carbon-Carbon Multiple Bonds, Carbonyl Groups, and Other Functional Groups. In: **Advanced Organic Chemistry Part B: Reactions and Synthesis**. 5th. ed. New York: [s.n.]. p. 367–472.

CAREY, J. S. et al. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 4, n. 12, p. 2337–47, 2006.

CARLSSON, F. H. H.; CHARLSON, A. J.; WATTON, E. C. The biological activity of some guanylhydrazones and thiosemicarbazones of aliphatic carbonyl compounds. **Carbohydrate Research**, v. 36, n. 2, p. 359–368, set. 1974.

CARRENO, M.; RUANO, J. G. N-Bromosuccinimide in acetonitrile: A mild and regioselective nuclear brominating reagent for methoxybenzenes and naphthalenes. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, p. 5328–5331, 1995.

CARVALHO, V. F. et al. Inhibition of advanced glycation end products by aminoguanidine restores mast cell numbers and reactivity in alloxan-diabetic rats. **European journal of pharmacology**, v. 669, n. 1-3, p. 143–148, 1 nov. 2011.

CAVALLINI, G. et al. Antibacterial Agents. Some New Guanyhydrazone Derivatives.

Journal of Medicinal and Pharmaceutical Chemistry, v. 4, n. 1, p. 177–182, jul. 1961.

CERRI, A et al. Synthesis, cardiotoxic activity, and structure-activity relationships of 17 beta-guanylhydrazone derivatives of 5 beta-androstane-3 beta, 14 beta-diol acting on the Na⁺,K⁽⁺⁾-ATPase receptor. **Journal of medicinal chemistry**, v. 40, n. 21, p. 3484–3488, 10 out. 1997.

CHAKRABORTI ASIT, K. et al. **Preparation of 3-(pyrimidin-2-yl)- or 2-(pyridin-2-yl)-1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one derivatives as inhibitors of phosphodiesterase type 4**, 2008.

CHAN, S. H.; LIN, A M. Correlated effects of guanabenz on single-neuron activity in the nucleus reticularis gigantocellularis, systemic arterial pressure and heart rate in the rat. **Neuropharmacology**, v. 27, n. 2, p. 157–162, fev. 1988.

CHAN, W.-K. et al. Oxidative Amide Synthesis and N-Terminal α -Amino Group Ligation of Peptides in Aqueous Medium. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 46, p. 14796–14797, 2006.

CHANDA, A.; FOKIN, V. V. Organic synthesis “on water”. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 2, p. 725–748, 2009.

CHANG, K.-P. et al. Effects of Methylglyoxal bis (Guanylhydrazone) on Trypanosomatid Flagellates: Inhibition of Growth and Nucleoside Incorporation in *Trypanosoma brucei* *. **The Journal of Protozoology**, v. 25, n. 1, p. 145–149, 30 fev. 1978.

CHEN, C.; HONG, S. H. Oxidative amide synthesis directly from alcohols with amines. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 9, n. 1, p. 20–26, 2011.

CHEN, C.; ZHANG, Y.; HONG, S. H. N-heterocyclic carbene based ruthenium-catalyzed direct amide synthesis from alcohols and secondary amines: Involvement of esters. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 24, p. 10005–10010, 2011.

CHENG, G. et al. C16, a novel advanced glycation endproduct breaker, restores cardiovascular dysfunction in experimental diabetic rats. **Acta pharmacologica Sinica**, v. 26, n. 12, p. 1460–6, dez. 2005.

CHENG, G. et al. Beneficial effects of C36, a novel breaker of advanced glycation endproducts cross-links, on the cardiovascular system of diabetic rats. **British journal of pharmacology**, v. 152, n. 8, p. 1196–206, dez. 2007.

CLAYDEN, J. et al. **Organic Chemistry**. New York: Oxford University Press, 2009.

COLEMAN, K. S. et al. Catalytic oxidation of alcohols into aldehydes and ketones by an osmium-copper bifunctional system using molecular oxygen. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 19, p. 3723–3726, maio 1999.

CONSTABLE, D. J. C.; CURZONS, A. D.; CUNNINGHAM, V. L. Metrics to “green”

chemistry—which are the best? **Green Chem.**, v. 4, n. 6, p. 521–527, 2002.

CONTRERAS, J. M. et al. Aminopyridazines as acetylcholinesterase inhibitors. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 42, n. 4, p. 730–741, 1999.

CORMAN, B. et al. Aminoguanidine prevents age-related arterial stiffening and cardiac hypertrophy. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, n. 3, p. 1301–1306, 3 fev. 1998.

COSTA, R. F. F. et al. Metal complexes of 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones: structural, electrochemical and biological studies. **Journal of Coordination Chemistry**, v. 58, n. 15, p. 1307–1319, out. 2005.

COSTE, A. et al. Copper-Mediated Coupling of 1,1-Dibromo-1-alkenes with Nitrogen Nucleophiles: A General Method for the Synthesis of Ynamides. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 24, p. 4381–4385, 2 jun. 2009.

CRAWFORD, S. M.; LAVERY, C. B.; STRADIOTTO, M. BippyPhos: A Single Ligand With Unprecedented Scope in the Buchwald-Hartwig Amination of (Hetero)aryl Chlorides. **Chemistry - A European Journal**, v. 19, n. 49, p. 16760–16771, 2 dez. 2013.

CRISTAU, H.-J. et al. **Method for Preparing a Polyaromatic Compound**, ago. 2001.

CUNHA, S. et al. Guanylation of thiosemicarbazones: a new synthetic route to polysubstituted guanylhydrazones with antimicrobial activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 20, n. 4, p. 627–634, 2009.

DAFFU, G. et al. Radical Roles for RAGE in the Pathogenesis of Oxidative Stress in Cardiovascular Diseases and Beyond. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 14, n. 10, p. 19891–19910, 1 out. 2013.

DAMBROVA, M. et al. The novel guanidine ME10092 protects the heart during ischemia-reperfusion. **European journal of pharmacology**, v. 445, n. 1-2, p. 105–113, jun. 2002.

DAVE, C.; JANE EHRKE, M.; MIHICH, E. Studies on the structure—activity relationship among aliphatic and aromatic bisguanylhydrazones and some related compounds. **Chemico-Biological Interactions**, v. 16, n. 1, p. 57–68, jan. 1977.

DAY, A. C.; WHITING, M. C. Acetone Hydrazone. **Organic Syntheses**, v. 50, n. September, p. 3, 1970.

DE LUCA, L.; GIACOMELLI, G.; PORCHEDDU, A. Beckmann Rearrangement of Oximes under Very Mild Conditions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 67, n. 17, p. 6272–6274, ago. 2002.

DEMING, T. J. Synthetic polypeptides for biomedical applications. **Progress in Polymer Science (Oxford)**, v. 32, n. 8-9, p. 858–875, 2007.

DENNY, W. A.; CAIN, B. F. Potential antitumor agents. 31. Quantitative structure-activity relationships for the antileukemic bis(guanylhydrazones). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 10, p. 1234–1238, out. 1979.

DESIDERI, N. et al. Guanylhydrazones of 3-substituted 2-pyridinecarboxaldehyde and of (2-substituted 3-pyridinyloxy) acetaldehyde as prostanoid biosynthesis and platelet aggregation inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 26, p. 455–460, 1991.

DESIDERI, N. et al. Synthesis of Some Guanylhydrazones and Imidazolinyldiazones as Thromboxane-Synthase and Platelet Aggregation Inhibitors. **Archiv der Pharmazie**, v. 325, n. 12, p. 773–777, 1992.

DESIMONE, J. M. Practical approaches to green solvents. **Science (New York, N.Y.)**, v. 297, n. 5582, p. 799–803, 2002.

DIAMANT, S. et al. Beta-adrenergic activity and conformation of the antihypertensive specific alfa-2-agonist drug, guanabenz. **Biochemical Pharmacology**3, v. 34, n. 4, p. 491–498, 1985.

DIKALOV, S. I.; UNGVARI, Z. Role of mitochondrial oxidative stress in hypertension. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, v. 305, n. 10, p. H1417–H1427, 15 nov. 2013.

DOAMARAL, J. R.; BLANZ, E. J.; FRENCH, F. A. Antimalarial activity of guanylhydrazone salts of aromatic ketones. I. Active substituent patterns. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 12, n. 1, p. 21–25, jan. 1969.

DOOLEWEERDT, K.; FORS, B. P.; BUCHWALD, S. L. Pd-catalyzed cross-coupling reactions of amides and aryl mesylates. **Organic Letters**, v. 12, n. 10, p. 2350–2353, 2010.

DOUGLAS, A. W. et al. In situ spectroscopic studies of aniline ortho acylation (“sugasawa reaction”): The nature of reaction intermediates and lewis acid influence on yield. **Tetrahedron Letters**, v. 35, n. 37, p. 6807–6810, 1994.

DU, C.; LI, J. Synthesis of 1,5-diaryl-1,4-pentadien-3-one amidinohydrazone hydrochloride under ultrasound irradiation. **E-Journal of Chemistry**, v. 9, n. 4, p. 2108–2113, 2012.

DUTTA, P. et al. Myocardial infarction accelerates atherosclerosis. **Nature**, v. 487, n. 7407, p. 325–329, 19 jul. 2012.

DWARS, T.; PAETZOLD, E.; OEHME, G. Reactions in micellar systems. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 44, n. 44, p. 7174–7199, 2005.

ENGEL-ANDREASEN, J.; SHIMPUKADE, B.; ULVEN, T. Selective copper catalysed aromatic N-arylation in water. **Green Chem.**, v. 15, n. 2, p. 336–340, jan. 2013.

ENGELBERTSEN, D. et al. Low Levels of IgM Antibodies against an Advanced

Glycation Endproduct-Modified Apolipoprotein B100 Peptide Predict Cardiovascular Events in Nondiabetic Subjects. **The Journal of Immunology**, v. 195, n. 7, p. 3020–3025, 1 out. 2015.

ENGELLEN, L. et al. The association between the –374T/A polymorphism of the receptor for advanced glycation endproducts gene and blood pressure and arterial stiffness is modified by glucose metabolism status: the Hoorn and CoDAM studies. **Journal of Hypertension**, v. 28, n. 2, p. 285–293, fev. 2010.

EPIFÂNIO, W. A. DO N. **Síntese e avaliação citotóxica de derivados aminoguanidínicos planejados como protótipos de fármacos antineoplásicos.** [s.l.] Universidade Federal de Alagoas, 2011.

ÉRCZI, I. et al. Synthesis and anti-arrhythmic activity of aminoguanidine derivatives. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 28, p. 185–193, 1993.

EVANO, G.; BLANCHARD, N. **Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions.** New Jersey: John Wiley & Sons, 2014.

EVANO, G.; BLANCHARD, N.; TOUMI, M. Copper-Mediated Coupling Reactions and Their Applications in Natural Products and Designed Biomolecules Synthesis. **Chemical Reviews**, v. 108, n. 8, p. 3054–3131, 2008.

EVANS, D. A. et al. C₂-Symmetric Copper(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. Scope and Mechanism of Catalytic Enantioselective Aldol Additions of Enolsilanes to (Benzyloxy)acetaldehyde. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 4, p. 669–685, fev. 1999a.

EVANS, D. A. et al. Reversal in enantioselectivity of tert-butyl versus phenyl-substituted bis(oxazoline) copper(II) catalyzed hetero Diels-Alder and ene reactions. Crystallographic and mechanistic studies. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 15, p. 2879–2882, abr. 1999b.

EVANS, D. A.; JOHNSON, D. S. Catalytic Enantioselective Amination of Enolsilanes Using C₂-Symmetric Copper(II) Complexes as Chiral Lewis Acids. **Organic Letters**, v. 1, n. 4, p. 595–598, ago. 1999.

FANG, Y.; LI, C. O-Arylation versus C-Arylation: Copper-Catalyzed Intramolecular Coupling of Aryl Bromides with 1,3-Dicarbonyls. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 17, p. 6427–6431, ago. 2006.

FASSHAUER, M. et al. Endogenous soluble receptor for advanced glycation endproducts is increased in preeclampsia. **Journal of Hypertension**, v. 26, n. 9, p. 1824–1828, set. 2008.

FERRARI, W.; LODDO, B.; GESSA, G. L. THE CHARACTERISTIC AND RELATIONSHIPS OF VIRUS RESISTANCE AND DEPENDENCE TO GUANIDINE AND OTHER COMPOUNDS*. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 130, n. 1, p. 404–408, 16 dez. 2006.

FISCHER, C.; KOENIG, B. Palladium- and copper-mediated N-aryl bond formation reactions for the synthesis of biological active compounds. **Beilstein Journal of Organic Chemistry**, v. 7, n. li, p. 59–74, 2011.

FOYE, W. O. et al. Synthesis and Biological Activity of Guanylhydrazones of 2- and 4-Pyridine and 4-Quinoline Carboxaldehydes. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 79, n. 6, p. 527–530, jun. 1990.

FRAILE, J. M. et al. Synthesis and reactivity of 5-methylenehydantoins. **Tetrahedron**, v. 67, n. 45, p. 8639–8647, 2011.

FRANÇA, P. H. B. et al. Preliminary in vitro evaluation of the anti-proliferative activity of guanylhydrazone derivatives. **Acta Pharmaceutica**, v. 66, n. 1, 1 jan. 2016.

FREEDLANDER, B. L. et al. Carcinostatic Action of Polycarbonyl Compounds and Their Derivatives : II . Glyoxal Bis (Guanylhydrazone) and Derivatives Action of Polycarbonyl Compounds and Their Derivatives Carcinostatic. **Cancer Research**, v. 18, p. 1286–1289, 1958.

FREEDLANDER, B. L.; FRENCH, F. A. Carcinostatic Action of Polycarbonyl Compounds and Their Derivatives : II . Glyoxal Bis (Guanylhydrazone) and Derivatives Action of Polycarbonyl Compounds and Their Derivatives Carcinostatic. **Cancer Research**, v. 18, p. 360–363, 1958.

FRENCH, F. A. et al. Antimalarial activity of guanylhydrazone salts of aromatic ketones. 2. Development of active polyhalo derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 14, n. 9, p. 862–866, set. 1971.

FRIIS, S. D.; SKRYDSTRUP, T.; BUCHWALD, S. L. Mild Pd-catalyzed aminocarbonylation of (hetero)aryl bromides with a palladacycle precatalyst. **Organic Letters**, v. 16, n. 16, p. 4296–4299, 2014.

FUJIKAWA, F. et al. Studies on chemotherapeutics for Mycobacterium tuberculosis. XVII. Synthesis and antibacterial activity on Mycobacterium tuberculosis of indole-3-carboxaldehyde derivatives. **Yakugaku zasshi : Journal of the Pharmaceutical Society of Japan**, v. 86, n. 9, p. 861–4, set. 1966.

FUJITA, A.; KURACHI, Y. Molecular aspects of ATP-sensitive K⁺ channels in the cardiovascular system and K⁺ channel openers. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 85, n. 1, p. 39–53, jan. 2000.

FURROW, M. E.; MYERS, A. G. Practical Procedures for the Preparation of N - tert - Butyldimethylsilylhydrazones and Their Use in Modified Wolff–Kishner Reductions and in the Synthesis of Vinyl Halides and gem -Dihalides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 126, n. 17, p. 5436–5445, maio 2004.

FURUYA, Y.; ISHIHARA, K.; YAMAMOTO, H. Cyanuric chloride as a mild and active Beckmann rearrangement catalyst. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 32, p. 11240–11241, 2005.

- GADAD, A. K. et al. Synthesis and antibacterial activity of some 5-guanylhydrazone/thiocyanato-6-arylimidazo[2,1-b]-1,3,4-thiadiazole-2-sulfonamide derivatives†. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 35, n. 9, p. 853–857, set. 2000.
- GADGE, S. T.; BHANAGE, B. M. Recent developments in palladium catalysed carbonylation reactions. **RSC Advances**, v. 4, n. 20, p. 10367, 2014.
- GANESH, V. K. et al. Identification and characterization of nonsubstrate based inhibitors of the essential dengue and West Nile virus proteases. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 257–264, 2005.
- GERALDES, C. F. G. C. et al. Influence of vanadate on glycolysis, intracellular sodium, and pH in perfused rat hearts. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 170, n. 1-2, p. 53–64, 1997.
- GERNIGON, N.; AL-ZOUBI, R. M.; HALL, D. G. Direct amidation of carboxylic acids catalyzed by ortho-iodo arylboronic acids: catalyst optimization, scope, and preliminary mechanistic study supporting a peculiar halogen acceleration effect. **The Journal of organic chemistry**, v. 77, n. 19, p. 8386–8400, 5 out. 2012.
- GHORBANI-VAGHEI, R. et al. An efficient, mild and selective Ullmann-type N-arylation of indoles catalysed by Pd immobilized on amidoxime-functionalized mesoporous SBA-15 as heterogeneous and recyclable nanocatalyst. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 29, n. 4, p. 195–199, abr. 2015.
- GHOSH, S. C. et al. Copper-catalyzed oxidative amidation of aldehydes with amine salts: Synthesis of primary, secondary, and tertiary amides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 18, p. 8007–8015, 2012.
- GLASSCO, W. et al. Synthesis, optical resolution, absolute configuration, and preliminary pharmacology of (+)- and (-)-cis-2,3,3a,4,5,9b-hexahydro-1-methyl-1H-pyrrolo[3,2-h]isoquinoline, a structural analog of nicotine. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 22, p. 3381–3385, out. 1993.
- GNANAPRAKASAM, B.; MILSTEIN, D. Synthesis of amides from esters and amines with liberation of H₂ under neutral conditions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 6, p. 1682–1685, 2011.
- GODFREY, L. E. A.; KURZER, F. 692. Heterocyclic compounds from urea derivatives. Part I. A new synthesis of 3-amino-5-mercapto(and -hydroxy)-1,2,4-triazoles. **Journal of the Chemical Society (Resumed)**, p. 3437, 1960.
- GOTTUMUKKALA, R. V. S. R. K. et al. Myocardial infarction triggers chronic cardiac autoimmunity in type 1 diabetes. **Science translational medicine**, v. 4, n. 138, p. 138ra80, 13 jun. 2012.
- GOWDA, B. T.; USHA, K. M.; JYOTHI, K. Infrared, ¹H and ¹³C RMN Spectral Studies on Di- and Tri-substituted N-Aryl Amides, 2,6-X₂C₆H₃NHCOCH₃-iXi and 2,4,6-X₃C₆H₂NHCOCH₃-iXi (X = Cl or CH₃ and i = 0,1,2 or 3). **Zeitschrift für**

Naturforschung A, v. 59, p. 69–76, 2004.

GOWDA, R. R.; CHAKRABORTY, D. FeIII-catalyzed synthesis of primary amides from aldehydes. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 12, p. 2226–2229, 2011.

GREENBAUM, D. C. et al. Synthesis and structure-activity relationships of parasitocidal thiosemicarbazone cysteine protease inhibitors against *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma brucei*, and *Trypanosoma cruzi*. **Journal of medicinal chemistry**, v. 47, n. 12, p. 3212–9, 3 jun. 2004.

GRIFFITH, R. K. Adrenergic Receptors and Drugs Affecting Adrenergic Neurotransmission. In: LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. (Eds.). **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 7. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p. 340–364.

GUCHHAIT, S. K.; CHANDGUDE, A. L.; PRIYADARSHANI, G. CuSO₄-glucose for in situ generation of controlled Cu(I)-Cu(II) bicatalysts: Multicomponent reaction of heterocyclic azine and aldehyde with alkyne, and cycloisomerization toward synthesis of N-fused imidazoles. **Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 9, p. 4438–4444, 2012.

GUNANATHAN, C.; BEN-DAVID, Y.; MILSTEIN, D. Direct synthesis of amides from alcohols and amines with liberation of H₂. **Science**, v. 317, n. 5839, p. 790–792, 2007.

H. BERALDO, B. S. P.; D. GAMBINO, B. S. P. The Wide Pharmacological Versatility of Semicarbazones, Thiosemicarbazones and Their Metal Complexes. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 31–39, 1 jan. 2004.

HAFLINGER, G.; KUSKE, F. K. H. **The Chemistry of Amidines and Imidates**. [s.l: s.n.].

HAMMERMAN, H. et al. Enhancement of salvage of reperfused myocardium by early beta-adrenergic blockade (timolol). **Journal of the American College of Cardiology**, v. 3, n. 6, p. 1438–1443, jun. 1984.

HAN, C. et al. Catalytic ester-amide exchange using group (IV) metal alkoxide-activator complexes. **Journal of the American Chemical Society**, v. 127, n. 28, p. 10039–10044, 2005.

HANSEN, N. M. J. et al. Plasma Levels of Advanced Glycation Endproducts N ϵ -(carboxymethyl)lysine, N ϵ -(carboxyethyl)lysine, and Pentosidine Are not Independently Associated With Cardiovascular Disease in Individuals With or Without Type 2 Diabetes: The Hoorn and CODAM Studies. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 8, p. E1369–E1373, ago. 2013.

HARROLD, M. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Antagonists and Calcium Blockers. In: LEMKE, T. et al. (Eds.). **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 6th. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2008. p. 738–768.

HARTMANN, R. et al. A Versatile One-Pot Procedure for the Synthesis of 5-Aryl-6H-1,3,4-thiadiazine-2-amines from Aromatic Ketones. **Synlett**, v. 27, n. 06, p. 864–867, 20 jan. 2016.

HARTWIG, J. F. Discovery and understanding of transition-metal-catalyzed aromatic substitution reactions. **Synlett**, n. 9, p. 1283–1294, 2006.

HASHIMOTO, M. et al. Beckmann Rearrangement of Ketoximes to Lactams by Triphosphazene Catalyst †. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 7, p. 2894–2897, abr. 2008.

HASSAN, J. et al. Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the Ullmann reaction. **Chemical Reviews**, v. 102, n. 5, p. 1359–1469, 2002.

HAUGHTON, L.; WILLIAMS, J. M. J. Catalytic applications of transition metals in organic synthesis. **Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1**, p. 2645–2658, 1999.

HE, M. et al. Motif III S5 of L-type Calcium Channels Is Involved in the Dihydropyridine Binding Site: A COMBINED RADIOLIGAND BINDING AND ELECTROPHYSIOLOGICAL STUDY. **J. Biol. Chem.**, v. 272, n. 5, p. 2629–2633, 31 jan. 1997.

HEIDARIZADEH, F.; MAJDI-NASAB, A. A green, homogeneous and reusable surfactant/copper based ionic liquid for the N-arylation of indoles, pyrazoles and imidazoles. **Tetrahedron Letters**, v. 56, n. 46, p. 6360–6363, 2015.

HICKS, J. D. et al. Pd-catalyzed N-arylation of secondary acyclic amides: Catalyst development, scope, and computational study. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 46, p. 16720–16734, 2009.

HIRANO, S. et al. Practical Preparation of N-(1-Alkynyl)sulfonamides and Their Remote Diastereoselective Addition to Aldehydes via Titanation. **Organic Letters**, v. 6, n. 5, p. 727–729, mar. 2004.

HIRATA, Y. et al. A synthetic prostacyclin agonist with thromboxane synthase inhibitory activity, ONO-1301, protects myocardium from ischemia/reperfusion injury. **European Journal of Pharmacology**, v. 674, n. 2-3, p. 352–8, jan. 2012.

HOERTER, J. M. et al. Discovery and Mechanistic Study of Al III -Catalyzed Transamidation of Tertiary Amides. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 2, p. 647–654, jan. 2008.

HOFFMAN, B. B. Terapia da Hipertensão. In: BRUNTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. (Eds.). **Goodman e Gilman As Bases Farmacológicas da Terapêutica**. 11. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, 2006. p. 757–778.

HUBER, I. G. et al. Opposite effects of a single IIS5 mutation on phenylalkylamine and dihydropyridine interaction with L-type Ca²⁺ channels. **The Journal of**

biological chemistry, v. 279, n. 53, p. 55211–7, 31 dez. 2004.

HUBER, J. D. et al. Identification of a potent sodium hydrogen exchanger isoform 1 (NHE1) inhibitor with a suitable profile for chronic dosing and demonstrated cardioprotective effects in a preclinical model of myocardial infarction in the rat. **Journal of medicinal chemistry**, v. 55, n. 16, p. 7114–7140, 23 ago. 2012.

HUIJBERTS, M. S. et al. Aminoguanidine treatment increases elasticity and decreases fluid filtration of large arteries from diabetic rats. **The Journal of clinical investigation**, v. 92, n. 3, p. 1407–11, 1 set. 1993.

IKAWA, T. et al. Pd-catalyzed amidations of aryl chlorides using monodentate biaryl phosphine ligands: A kinetic, computational, and synthetic investigation. **Journal of the American Chemical Society**, v. 129, n. 43, p. 13001–13007, 2007.

IMBRIGLIO, J. E. et al. The synthesis and conformational analysis of amino acid-tetrahydroanthranilic acid hybrids. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 33, p. 4897–4900, 2008.

IRANPOOR, N. et al. Palladium-free aminocarbonylation of aryl, benzyl, and styryl iodides and bromides by amines using Mo(CO)₆ and norbornadiene. **Tetrahedron**, v. 69, n. 1, p. 418–426, 2013.

ISLEY, N. A.; DOBARCO, S.; LIPSHUTZ, B. H. Installation of protected ammonia equivalents onto aromatic & heteroaromatic rings in water enabled by micellar catalysis. **Green Chemistry**, v. 16, n. 3, p. 1480–1488, 2014.

ISLEY, N. A.; GALLOU, F.; LIPSHUTZ, B. H. Transforming Suzuki-Miyaura cross-couplings of MIDA boronates into a green technology: No organic solvents. **Journal of the American Chemical Society**, v. 135, n. 47, p. 17707–17710, 2013.

ITOH, T.; MASE, T. Direct synthesis of hetero-biaryl compounds containing an unprotected NH₂ group via Suzuki-Miyaura reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 20, p. 3573–3577, 2005.

JENNER, P. et al. Stereoselective actions of substituted benzamide drugs on cerebral dopamine mechanisms. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 32, n. 1, p. 39–44, set. 1980.

JEŠELNIK, M. et al. Catalyst-free reactions under solvent-free conditions: microwave-assisted synthesis of heterocyclic hydrazones below the melting points of neat reactants. **Chemical Communications**, n. 18, p. 1716–1717, 1 jan. 2001.

JEŠELNIK, M. et al. Solid-state synthesis of heterocyclic hydrazones using microwaves under catalyst-free conditions Presented, in part, at the 5th Electronic Conference on Synthetic Organic Chemistry, (ECSOC-5), 1–30 September 2001, E0014, <http://www.mdpi.org/ecsoc-5.htm>. **Green Chemistry**, v. 4, n. 1, p. 35–38, 18 fev. 2002.

JIANG, Z.-G. et al. A multifunctional cytoprotective agent that reduces

neurodegeneration after ischemia. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 103, n. 5, p. 1581–1586, 31 jan. 2006.

JIAO, J. et al. A Facile and Practical Copper Powder-Catalyzed, Organic Solvent- and Ligand-Free Ullmann Amination of Aryl Halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 4, p. 1180–1183, 2011.

JIN, L. et al. Synthesis and Na⁺/H⁺ exchanger inhibitory activity of benzoylguanidine derivatives. **European journal of medicinal chemistry**, v. 46, n. 9, p. 4107–4116, set. 2011.

JIN, N. et al. Synthesis and Bioactivity of Substituted Benzoylguanidine Derivatives as Potent Na⁺/H⁺ Exchanger Inhibitors. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 30, n. 2, p. 333–340, 15 fev. 2012.

JIN, Z.-T.; IMAFUKU, K. Reactions of 3-acetyltropolone and its methyl ethers with aminoguanidine. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 19, n. 4, p. 969–970, jul. 1982.

JNOFF, E.; GHOSEZ, L. Asymmetric Diels–Alder Reactions of 2-Azadienes Catalyzed by a Chiral Copper(II) Complex. A General Route to Enantiomerically Pure Piperidones. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 11, p. 2617–2618, mar. 1999.

JOBSON, A. G. et al. Identification of a Bis-guanylhydrazone [4,4'-Diacetyldiphenylurea-bis(guanylhydrazone); NSC 109555] as a novel chemotype for inhibition of Chk2 kinase. **Molecular pharmacology**, v. 72, n. 4, p. 876–84, 1 out. 2007.

KAMETANI, R. et al. Carvedilol Inhibits Mitochondrial Oxygen Consumption and Superoxide Production During Calcium Overload in Isolated Heart Mitochondria. **Circulation Journal**, v. 70, n. 3, p. 321–326, 2006.

KAMINSKI, J. J. et al. Antiulcer agents. 5. Inhibition of gastric H⁺/K⁺-ATPase by substituted imidazo[1,2-a]pyridines and related analogs and its implication in modeling the high affinity potassium ion binding site of the gastric proton pump enzyme. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 34, n. 2, p. 533–541, fev. 1991.

KARNIK, P. V et al. **Bicyclic heteroaryl derivatives as cannabinoid receptor modulators** Google Patents, , 2008. Disponível em: <<http://www.google.com.br/patents/WO2007096764A3?cl=en>>

KAWAI, K. et al. Pharmacology of 4-benzyol-1-indancarboxylic acid (TAI-901) and 4-(4-methylbenzoyl)-1-indancarboxylic acid (TAI-908). **Arzneimittel-Forschung**, v. 32, n. 2, p. 113–7, 1982.

KHALIL, A. et al. Electrospun copper oxide nanoparticles as an efficient heterogeneous catalyst for N-arylation of indole. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 43, p. 5973–5975, out. 2014.

KIANMEHR, E.; RAJABI, A.; GHANBARI, M. Palladium-catalyzed addition of arylboronic acids to isocyanates. **Tetrahedron Letters**, v. 50, n. 15, p. 1687–1688, 2009.

KILHOVD, B. K. et al. Increased serum levels of advanced glycation endproducts predict total, cardiovascular and coronary mortality in women with type 2 diabetes: a population-based 18 year follow-up study. **Diabetologia**, v. 50, n. 7, p. 1409–17, jul. 2007.

KIM, K. S.; QIAN, L. Improved method for the preparation of guanidines. **Tetrahedron Letters**, v. 34, n. 48, p. 7677–7680, 1993.

KIMURA-KUROSAWA, S. et al. Cardioprotective effect and mechanism of action of landiolol on the ischemic reperfused heart. **Journal of anesthesia**, v. 21, n. 4, p. 480–489, jan. 2007.

KIZER, J. R. et al. Advanced glycation/glycooxidation endproduct carboxymethyl-lysine and incidence of coronary heart disease and stroke in older adults. **Atherosclerosis**, v. 235, n. 1, p. 116–21, jul. 2014.

KLAPARS, A. et al. A General and Efficient Copper Catalyst for the Amidation of Aryl Halides and the N -Arylation of Nitrogen Heterocycles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 31, p. 7727–7729, ago. 2001.

KLAPARS, A. et al. Preparation of enamides via palladium-catalyzed amidation of enol tosylates. **Organic Letters**, v. 7, n. 6, p. 1185–1188, 2005.

KLAYMAN, D. L. et al. 2-Acetylpyridine thiosemicarbazones. 1. A new class of potential antimalarial agents. **Journal of medicinal chemistry**, v. 22, n. 7, p. 855–862, 1979.

KLEIN, H. H. et al. Na⁺/H⁺ Exchange Inhibitor Cariporide Attenuates Cell Injury Predominantly During Ischemia and Not at Onset of Reperfusion in Porcine Hearts With Low Residual Blood Flow. **Circulation**, v. 102, n. 16, p. 1977–1982, 17 out. 2000.

KNIGHT, D. R. et al. A Novel Sodium-Hydrogen Exchanger Isoform-1 Inhibitor, Zoniporide, Reduces Ischemic Myocardial Injury in Vitro and in Vivo. **J. Pharmacol. Exp. Ther.**, v. 297, n. 1, p. 254–259, 1 abr. 2001.

KODICHERLA, B.; PERUMGANI C., P.; MANDAPATI, M. R. A reusable polystyrene-supported copper(II) catalytic system for N-arylation of indoles and Sonogashira coupling reactions in water. **Applied Catalysis A: General**, v. 483, p. 110–115, ago. 2014.

KÖHN, M.; BREINBAUER, R. The Staudinger ligation - A gift to chemical biology. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 43, n. 24, p. 3106–3116, 2004.

KOMIYA, N. et al. Effects of 12-Month Valsartan Therapy on Glycation and Oxidative Stress Markers in Type 2 Diabetic Subjects With Hypertension. **International Heart**

Journal, v. 49, n. 6, p. 681–689, 9 dez. 2008.

KORE, R.; SRIVASTAVA, R. A simple, eco-friendly, and recyclable bi-functional acidic ionic liquid catalysts for Beckmann rearrangement. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 376, p. 90–97, 2013.

KORYTNYK, W. et al. Guanylhydrazones with potential antileukemic activity. 2. Synthesis and structure-activity relationships of analogs of 4,4'-diacetyl-N,N'-diphenylurea bis(guanylhydrazone). **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 6, p. 507–513, jun. 1978.

KRAUSE, E.-G. et al. Transient changes in cyclic AMP and in the enzymic activity of protein kinase and phosphorylase during the cardiac cycle in the canine myocardium and the effect of propranolol. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 89, n. 2, p. 181–186, set. 1989.

KREZRL, I. Reaction of 2-hydrazonohexahydropyrimidine hydroiodide with acyl reagents. **Pharmazie**, n. 49, p. 27–31, 1994.

KROGSGAARD-LARSEN, P. et al. Recent Advances in GABA Agonists, Antagonists and Uptake Inhibitors: Structure–Activity Relationships and Therapeutic Potential. In: [s.l: s.n.]. p. 381–456.

KUMAR, A.; DUTT SHUKLA, R. β -Cyclodextrin catalyzed C-C bond formation via C(sp³)-H functionalization of 2-methyl azaarenes with diones in aqueous medium. **Green Chemistry**, v. 17, n. 2, p. 848–851, 2015.

KUMAR, D. et al. Surfactant micelles as microreactors for the synthesis of quinoxalines in water: scope and limitations of surfactant catalysis. **RSC Advances**, v. 3, n. 35, p. 15157, 2013.

KUMAR, S. et al. Copper catalysed C–N bond formation via a sequential acylation and deacylation process: a novel strategy for the synthesis of benzanilides. **RSC Advances**, v. 5, n. 13, p. 9920–9924, 2015.

LANIGAN, R. M.; SHEPPARD, T. D. Recent Developments in Amide Synthesis: Direct Amidation of Carboxylic Acids and Transamidation Reactions. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2013, n. 33, p. 7453–7465, 6 nov. 2013.

LAROCK, R. C. **Comprehensive Organic Transformations**. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 1999.

LAYEVA, A. A. et al. A new approach to fluorinated 4(3H)-quinazolinones. **Journal of Fluorine Chemistry**, v. 128, n. 7, p. 748–754, 2007.

LEE, S. et al. 4-Substituted (benzo[b]thiophene-2-carbonyl)guanidines as novel Na⁺/H⁺ exchanger isoform-1 (NHE-1) inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 15, n. 12, p. 2998–3001, 15 jun. 2005.

LEE, S. et al. 3-Substituted-(5-arylfuran-2-ylcarbonyl)guanidines as NHE-1 inhibitors.

Bioorganic & medicinal chemistry letters, v. 17, n. 5, p. 1291–5, 1 mar. 2007.

LEE, S. et al. (2-Aryl-5-methylimidazol-4-ylcarbonyl)guanidines and (2-aryl-5-methyloxazol-4-ylcarbonyl)guanidines as NHE-1 inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 19, n. 5, p. 1329–1331, 1 mar. 2009.

LEITE, A. C. L. et al. Synthesis, docking, and in vitro activity of thiosemicarbazones, aminoacyl-thiosemicarbazides and acyl-thiazolidones against *Trypanosoma cruzi*. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 14, n. 11, p. 3749–57, 1 jun. 2006.

LEITE, A. C. L. et al. Synthesis of aryl-hydrazones via ultrasound irradiation in aqueous medium. **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 9, p. 1538–1541, fev. 2008.

LEMAY, M.; AUMAND, L.; OGILVIE, W. W. Design of a Conformationally Rigid Hydrazide Organic Catalyst. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 349, n. 3, p. 441–447, 5 fev. 2007.

LEMAY, M.; OGILVIE, W. W. Aqueous enantioselective organocatalytic Diels-Alder reactions employing hydrazide catalysts. A new scaffold for organic acceleration. **Organic letters**, v. 7, n. 19, p. 4141–4, 15 set. 2005.

LEMAY, M.; OGILVIE, W. W. Mechanistic studies of hydrazide-catalyzed enantioselective Diels-Alder reactions. **The Journal of organic chemistry**, v. 71, n. 12, p. 4663–6, 9 jun. 2006.

LEUSCHNER, F. et al. Rapid monocyte kinetics in acute myocardial infarction are sustained by extramedullary monocytopoiesis. **The Journal of experimental medicine**, v. 209, n. 1, p. 123–137, 16 jan. 2012.

LEVALLET, C.; LERPINIÈRE, J.; KO, S. Y. The HgCl₂-promoted guanylation reaction: The scope and limitations. **Tetrahedron**, v. 53, n. 14, p. 5291–5304, 1997.

LEVIN, R. H.; BRITTIN, G. M.; FREIREICH, E. Different patterns of remission in acute myelocytic leukemia. A comparison of the effects of the methylglyoxal bis(guanylylhydrazone) and 6-mercaptopurine. **Blood**, v. 21, n. 6, p. 689–698, 1963.

LEW, T. T. S.; LIM, D. S. W.; ZHANG, Y. Copper(I)-catalyzed amidation reaction of organoboronic esters and isocyanates. **Green Chemistry**, v. 17, n. 12, p. 5140–5143, 2015.

LEY, S. V.; THOMAS, A. W. Modern Synthetic Methods for Copper-Mediated C(aryl)-O, C(aryl)-N, and C(aryl)-S Bond Formation. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 42, n. 44, p. 5400–5449, 2003.

LI LOO, T. et al. Hydroxymethylglyoxal Bisguanylylhydrazone 1. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 6, n. 6, p. 819–820, nov. 1963.

LI, G.-L. et al. Gold-catalyzed amide synthesis from aldehydes and amines in aqueous medium. **Chemical Communications**, v. 48, n. 34, p. 4112–4114, 2012a.

- LI, J.-T. et al. Synthesis of 2-(1,5-diaryl-1,4-pentadien-3-ylidene)-hydrazinecarboximidamide hydrochloride catalyzed by p-dodecylbenzenesulfonic acid in aqueous media under ultrasound irradiation. **Ultrasonics sonochemistry**, v. 19, n. 5, p. 1033–8, set. 2012b.
- LI, S.-Y. et al. Aging induces cardiac diastolic dysfunction, oxidative stress, accumulation of advanced glycation endproducts and protein modification. **Aging cell**, v. 4, n. 2, p. 57–64, abr. 2005.
- LI, X. et al. Efficient copper-catalyzed N-arylations of nitrogen-containing heterocycles and aliphatic amines in water. **Green Chemistry**, v. 12, n. 6, p. 1097–1105, jun. 2010.
- LI, Y. et al. Amide bond formation through iron-catalyzed oxidative amidation of tertiary amines with anhydrides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 11, p. 5638–5646, 2013.
- LI, Y.; JIA, F.; LI, Z. Iron-Catalyzed Oxidative Amidation of Tertiary Amines with Aldehydes. **Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)**, v. 2, n. 3 mL, p. 1–6, 2012.
- LIANG, J.; LV, J.; SHANG, Z. C. Metal-free synthesis of amides by oxidative amidation of aldehydes with amines in PEG/oxidant system. **Tetrahedron**, v. 67, n. 44, p. 8532–8535, 2011.
- LIANG, L.; LI, Z.; ZHOU, X. Pyridine N-Oxides as Ligands in Cu-Catalyzed N-Arylation of Imidazoles in Water. **Organic Letters**, v. 11, n. 15, p. 3294–3297, 2009.
- LIEBER, E.; SMITH, G. B. L. The Chemistry of Aminoguanidine and Related Substances. **Chemical Reviews**, v. 25, n. 2, p. 213–271, out. 1939.
- LIM, H. C.; CHONG, O. K.; CHAN, S. H. Concomitant hypotensive and antinociceptive effects of guanabenz in conscious rats: involvement of nucleus reticularis gigantocellularis. **Experimental neurology**, v. 99, n. 1, p. 133–141, jan. 1988.
- LINDLEY, J. Tetrahedron report number 163. **Tetrahedron**, v. 40, n. 9, p. 1433–1456, 1984.
- LIPSHUTZ, B. H. et al. Olefin Cross-Metathesis Reactions at Room Temperature Using the Nonionic Amphiphile “PTS”: Just Add Water †. **Organic Letters**, v. 10, n. 7, p. 1325–1328, abr. 2008.
- LIPSHUTZ, B. H. et al. “Greening up” cross-coupling chemistry. **Topics in Catalysis**, v. 53, n. 15-18, p. 985–990, 2010.
- LIPSHUTZ, B. H. et al. TPGS-750-M: A second-generation amphiphile for metal-catalyzed cross-couplings in water at room temperature. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 11, p. 4379–4391, 2011a.

LIPSHUTZ, B. H. et al. Manipulating micellar environments for enhancing transition metal-catalyzed cross-couplings in water at room temperature. **Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 12, p. 5061–5073, 2011b.

LIPSHUTZ, B. H. et al. On the Way Towards Greener Transition-Metal-Catalyzed Processes as Quantified by E Factors. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 52, n. 42, p. 10952–10958, 11 out. 2013.

LIPSHUTZ, B. H.; CHUNG, D. W.; RICH, B. Sonogashira Couplings of Aryl Bromides: Room Temperature, Water Only, No Copper. **Organic Letters**, v. 10, n. 17, p. 3793–3796, 4 set. 2008.

LIPSHUTZ, B. H.; CHUNG, D. W.; RICH, B. Aminations of aryl bromides in water at room temperature. **Advanced Synthesis and Catalysis**, v. 351, n. 11-12, p. 1717–1721, 2009.

LIPSHUTZ, B. H.; GHORAI, S. Transition-metal-catalyzed cross-couplings going green: in water at room temperature. **Aldrichimica Acta**, v. 41, n. 3, p. 59–72, 2008.

LIPSHUTZ, B. H.; GHORAI, S. PQS: A New Platform for Micellar Catalysis. RCM Reactions in Water, with Catalyst Recycling. **Organic Letters**, v. 11, n. 3, p. 705–708, 5 fev. 2009.

LIPSHUTZ, B. H.; GHORAI, S. Designer-surfactant-enabled cross-couplings in water at room temperature. **Aldrichimica Acta**, v. 45, n. 1, p. 3–16, 2012.

LIPSHUTZ, B. H.; PETERSEN, T. B.; ABELA, A. R. Room-Temperature Suzuki–Miyaura Couplings in Water Facilitated by Nonionic Amphiphiles. **Organic Letters**, v. 10, n. 7, p. 1333–1336, abr. 2008.

LIU, S.; ZHOU, J. Aqueous copper-catalyzed N-arylation of indoles: the surfactant strategy. **New Journal of Chemistry**, v. 37, n. 8, p. 2537, jul. 2013.

LIU, X.; JENSEN, K. F. Direct oxidative amidation of aromatic aldehydes using aqueous hydrogen peroxide in continuous flow microreactor systems. **Green Chemistry**, v. 14, n. 5, p. 1471, 2012.

LIU, X.; JENSEN, K. F. Multistep synthesis of amides from alcohols and amines in continuous flow microreactor systems using oxygen and urea hydrogen peroxide as oxidants. **Green Chemistry**, v. 15, n. 6, p. 1538–1541, 2013.

LIU, Z.-J. et al. Microwave-assisted solvent- and ligand-free copper-catalysed cross-coupling between halopyridines and nitrogen nucleophiles. **Green Chemistry**, v. 13, n. 1, p. 42–45, jan. 2011.

LU, S.-F. et al. CCR5 receptor antagonists: discovery and SAR of novel 4-hydroxypiperidine derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 17, n. 7, p. 1883–7, 1 abr. 2007.

LUBISCH, W.; MÖLLER, A. Discovery of phenyl alanine derived ketoamides carrying

benzoyl residues as novel calpain inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 12, n. 10, p. 1335–1338, 20 maio 2002.

LUNDBERG, H. et al. Catalytic amide formation from non-activated carboxylic acids and amines. **Chemical Society reviews**, v. 43, n. 8, p. 2714–42, 2014.

MAK, X. Y. et al. Synthesis of amides and lactams in supercritical carbon dioxide. **Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 24, p. 9381–9387, 2009.

MAKAZAN, Z.; SAINI, H. K.; DHALLA, N. S. Role of oxidative stress in alterations of mitochondrial function in ischemic-reperfused hearts. **American journal of physiology. Heart and circulatory physiology**, v. 292, n. 4, p. H1986–1994, abr. 2007.

MANABE, K.; SUN, X. M.; KOBAYASHI, S. Dehydration reactions in water. Surfactant-type Brønsted acid-catalyzed direct esterification of carboxylic acids with alcohols in an emulsion system [2]. **Journal of the American Chemical Society**, v. 123, n. 41, p. 10101–10102, 2001.

MANCIA, G. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **Journal of Hypertension**, v. 31, n. 7, p. 1282–1357, jul. 2013.

MARKÓ, I. E. et al. Efficient, Ecologically Benign, Aerobic Oxidation of Alcohols †. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 64, n. 7, p. 2433–2439, abr. 1999.

MARTIN, B. J. et al. Effects of ischemia, preconditioning, and adenosine deaminase inhibition on interstitial adenosine levels and infarct size. **Basic research in cardiology**, v. 92, n. 4, p. 240–251, ago. 1997.

MARTINEK, M.; KORF, M.; SROGL, J. Ascorbate mediated copper catalyzed reductive cross-coupling of disulfides with aryl iodides. **Chemical communications (Cambridge, England)**, v. 46, n. 24, p. 4387–9, 2010.

MARTINELLI, J. R. et al. Palladium-catalyzed carbonylation reactions of aryl bromides at atmospheric pressure: A general system based on xantphos. **Journal of Organic Chemistry**, v. 73, n. 18, p. 7102–7107, 2008.

MARTINS, T. L. C. et al. Synthesis of Guanylhydrazones Under Microwave Irradiation. **Synthetic Communications**, v. 34, n. 21, p. 3891–3899, 31 dez. 2004.

MCDONALD, I. M. et al. Discovery and characterization of novel, potent, non-peptide parathyroid hormone-1 receptor antagonists. **Journal of medicinal chemistry**, v. 50, n. 20, p. 4789–92, 2007.

MEACHAM, R. H. et al. Relationship of guanabenz concentrations in brain and plasma to antihypertensive effect in the spontaneously hypertensive rat. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 214, n. 3, p. 594–598, 1980.

- MELERO, C. P. et al. Hydroindenic-guanylhydrazones. Synthesis and evaluation as inotropic agents. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 8, n. 22, p. 3217–3222, 17 nov. 1998.
- MESQUIDA, N. et al. Identification of novel indanylsulfonamide guanylhydrazones as potent 5-HT₆ serotonin receptor antagonists. **Journal of medicinal chemistry**, v. 52, n. 19, p. 6153–7, 8 out. 2009.
- MESSEDER, J. C. et al. Aromatic Guanyl Hydrazones : Synthesis , Structural Studies and in vitro Activity against Trypanosoma cruzi. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 5, n. 24, p. 3079–3084, 1995.
- MIHICH, E. Antileukemic action of new aromatic bisguanylhydrazone derivatives. **Cancer**, v. 20, n. 5, p. 880–884, 1967.
- MIHICH, E.; MULHERN, A. I. Effects of 4,4'-Diacetyl-diphenyl-urea-bis(guanylhydrazone) on Leukemia L1210. **Cancer Research**, v. 28, n. 2, p. 354–362, 1 fev. 1968.
- MIKLES-ROBERTSON, F. et al. The Generality of Methylglyoxal Bis(guanylhydrazone)-induced Mitochondrial Damage and the Dependence of this Effect on Cell Proliferation. **Cancer Research**, v. 39, n. 6_Part_1, p. 1919–1926, 1 jun. 1979.
- MILONAS, C. et al. Effect of Angiotensin-converting enzyme inhibition on one-year mortality and frequency of repeat acute myocardial infarction in patients with acute myocardial infarction. **The American journal of cardiology**, v. 105, n. 9, p. 1229–1234, 1 maio 2010.
- MITCHELL, J. A.; REID, E. E. THE PREPARATION OF ALIPHATIC AMIDES. **Journal of the American Chemical Society**, v. 53, n. 5, p. 1879–1883, maio 1931.
- MIURA, T.; TAKAHASHI, Y.; MURAKAMI, M. Rhodium-catalysed addition reaction of aryl- and alkenylboronic acids to isocyanates. **Chemical communications (Cambridge, England)**, p. 3577–3579, 2007.
- MIYATA, T. et al. Accumulation of carbonyls accelerates the formation of pentosidine, an advanced glycation end product: carbonyl stress in uremia. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 9, n. 12, p. 2349–2356, 1998.
- MIYATA, T. et al. 2-Isopropylidenehydrazono-4-oxo-thiazolidin-5-ylacetanilide (OPB-9195) treatment inhibits the development of intimal thickening after balloon injury of rat carotid artery: role of glycooxidation and lipoxidation reactions in vascular tissue damage. **FEBS Letters**, v. 445, n. 1, p. 202–206, 19 fev. 1999.
- MIZUTANI, K.-I. et al. Inhibitor for advanced glycation end products formation attenuates hypertension and oxidative damage in genetic hypertensive rats. **Journal of Hypertension**, v. 20, n. 8, p. 1607–1614, 2002.
- MONNIER, F.; TAILLEFER, M. Catalytic C-C, C-N, and C-O Ullmann-type coupling

reactions. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 48, n. 38, p. 6954–6971, set. 2009a.

MONNIER, F.; TAILLEFER, M. Catalytic C–C, C–N, and C–O Ullmann-Type Coupling Reactions. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 38, p. 6954–6971, set. 2009b.

MONNIER, F.; TAILLEFER, M. Copper-Catalyzed C(aryl)–N Bond Formation. In: TAILLEFER, M.; MA, D. (Eds.). **Amination and Formation of sp² C-N Bonds**. Topics in Organometallic Chemistry. [s.l.] Springer Berlin Heidelberg, 2013. p. 173–204.

MONOPOLI, A. et al. Glucose as a clean and renewable reductant in the Pd-nanoparticle-catalyzed reductive homocoupling of bromo- and chloroarenes in water. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 11, p. 3908–3911, 2010.

MONTALBETTI, C. A. G. N.; FALQUE, V. Amide bond formation and peptide coupling. **Tetrahedron**, v. 61, n. 46, p. 10827–10852, 2005.

MORICE, C.; WERMUTH, C. G. Ring Transformations. In: **The Practice of Medicinal Chemistry**. [s.l.] Elsevier, 2008. p. 343–362.

MORIMOTO, H. et al. Lanthanum(III) triflate catalyzed direct amidation of esters. **Organic Letters**, v. 16, n. 7, p. 2018–2021, 2014.

MORIWAKI, K. et al. Amination and amidation of aryl iodides catalyzed by copper(I)-phenanthroline complexes. **Tetrahedron Letters**, v. 46, n. 44, p. 7559–7562, 2005.

MS/DATASUS. **Informações de Saúde**.

MUKHOPADHYAY, C.; TAPASWI, P. K.; BUTCHER, R. J. A ligand-free copper (I) catalyzed intramolecular N-arylation of diazoaminobenzenes in PEG-water: an expeditious protocol towards regioselective 1-aryl benzotriazoles. **Organic & Biomolecular Chemistry**, v. 8, n. 20, p. 4720–4729, set. 2010.

MURINEDDU, G. et al. Tricyclic Pyrazoles. 3. Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Modeling of Analogues of the Cannabinoid Antagonist 8-Chloro-1-(2',4'-dichlorophenyl)-N-piperidin-1-yl-1,4,5,6-tetrahydrobenzo[6,7]cyclohepta[1,2-c]pyrazole-3-carboxamide. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 48, n. 23, p. 7351–7362, nov. 2005.

MUTSCHLER, E.; SPRINGER, J.; WASSERMANN, O. Guanyldrazones, another class of monoamine oxidase inhibitors. **Biochemical Pharmacology**, v. 19, p. 9–15, 1970.

NAKAMURA, C. E.; ABELES, R. H. Mode of interaction of .beta.-hydroxy-.beta.-methylglutaryl coenzyme A reductase with strong binding inhibitors: compactin and related compounds. **Biochemistry**, v. 24, n. 6, p. 1364–1376, mar. 1985.

NARAYAN, S. et al. “On water”: Unique reactivity of organic compounds in aqueous

suspension. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 44, n. 21, p. 3275–3279, 2005.

NARUSE, K. et al. Peripheral RAGE (receptor for advanced glycation endproducts)-ligands in normal pregnancy and preeclampsia: novel markers of inflammatory response. **Journal of reproductive immunology**, v. 93, n. 2, p. 69–74, mar. 2012.

NASROLLAHZADEH, M. et al. Green synthesis of CuO nanoparticles using aqueous extract of *Thymus vulgaris* L. leaves and their catalytic performance for N-arylation of indoles and amines. **Journal of Colloid and Interface Science**, v. 466, p. 113–119, mar. 2016.

NGUYEN, P. HAI et al. Structure–Activity Relationship Study around Guanabenz Identifies Two Derivatives Retaining Antiprion Activity but Having Lost α 2-Adrenergic Receptor Agonistic Activity. **ACS Chemical Neuroscience**, v. 5, n. 10, p. 1075–1082, 15 out. 2014.

NGUYEN, T. B. et al. Boric acid: a highly efficient catalyst for transamidation of carboxamides with amines. **SI. Organic letters**, v. 14, n. 12, p. 3202–5, 2012.

NISHIKATA, T.; LIPSHUTZ, B. H. Allylic Ethers as educts for Suzuki-Miyaura couplings in water at room temperature. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 34, p. 12103–12105, 2009.

NISHIMURA, T. Antituberculous Compounds. IV. Thiosemicarbazones and Related Compounds. **Bulletin of the Chemical Society of Japan**, v. 27, n. 9, p. 617–619, 1954.

NORDEMAN, P.; ODELL, L. R.; LARHED, M. Aminocarbonylations employing Mo(CO)₆ and a bridged two-vial system: Allowing the use of nitro group substituted aryl iodides and aryl bromides. **Journal of Organic Chemistry**, v. 77, n. 24, p. 11393–11398, 2012.

NORDSTROM, L. U.; VOGT, H.; MADSEN, R. Amide synthesis from alcohols and amines by the extrusion of dihydrogen. **Journal of the American Chemical Society**, v. 130, n. 52, p. 17672–17673, 2008.

NORMAN, M. H.; KELLEY, J. L.; HOLLINGSWORTH, E. B. Conformationally restricted analogs of remoxipride as potential antipsychotic agents. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 22, p. 3417–3423, out. 1993.

OKANO, K.; TOKUYAMA, H.; FUKUYAMA, T. Synthesis of Secondary Arylamines through Copper-Mediated Intermolecular Aryl Amination. **Organic Letters**, v. 5, n. 26, p. 4987–4990, dez. 2003.

OMLAND, T. et al. B-type natriuretic peptide and long-term survival in patients with stable coronary artery disease. **The American journal of cardiology**, v. 95, n. 1, p. 24–28, 1 jan. 2005.

PANDA, N. et al. Copper ferrite nanoparticle-mediated N-arylation of heterocycles: a

ligand-free reaction. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 16, p. 1924–1927, abr. 2011.

PAPANASTASIOU, I. et al. Design, synthesis, and trypanocidal activity of new aminoadamantane derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 51, n. 5, p. 1496–1500, 2008.

PAPANASTASIOU, I. et al. Design and synthesis of Trypanosoma brucei active 1-alkyloxy and 1-benzyloxyadamantano 2-guanylhydrazones. **ChemMedChem**, v. 4, n. 7, p. 1059–62, jul. 2009.

PATEL, O. P. S. et al. Copper-catalyzed highly efficient oxidative amidation of aldehydes with 2-aminopyridines in an aqueous micellar system. **Green Chemistry**, v. 17, n. 7, p. 3728–3732, 2015.

PATTABIRAMAN, V. R.; BODE, J. W. Rethinking amide bond synthesis. **Nature**, v. 480, n. 7378, p. 471–9, 22 dez. 2011.

PEDERSEN, S. F. et al. NHE1 inhibition by amiloride- and benzoylguanidine-type compounds. Inhibitor binding loci deduced from chimeras of NHE1 homologues with endogenous differences in inhibitor sensitivity. **The Journal of biological chemistry**, v. 282, n. 27, p. 19716–27, 6 jul. 2007.

PENG, J. et al. Copper-Catalyzed Intramolecular C–N Bond Formation: A Straightforward Synthesis of Benzimidazole Derivatives in Water. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 76, n. 2, p. 716–719, jan. 2011.

PETIOT, P.; DANSEREAU, J.; GAGNON, A. Copper-catalyzed N-arylation of azoles and diazoles using highly functionalized trivalent organobismuth reagents. **RSC Advances**, v. 4, n. 42, p. 22255, 2014.

PINE, M. J.; DIPAOLO, J. A. The Antimitochondrial Action of 2-Chloro-4',4''-bis(2-imidazolin-2-yl)terephthalanilide and Methylglyoxal Bis(guanylhydrazone). **Cancer Research**, v. 26, p. 18–25, 1966.

PODREBARAC, E. G. et al. Studies on Methylglyoxal Bis(guanylhydrazone) 1 Analogs. I. Homologs of Methylglyoxal Bis(guanylhydrazone) 2. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 6, n. 3, p. 283–288, maio 1963.

PODREBARAC, E. G.; CHENG, C. C. Studies on methylglyoxal bis(guanylhydrazone) analogs. V. Methylglyoxal guanylhydrazone thiosemicarbazones and related compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 9, n. 4, p. 609–610, 1966.

PODREBARAC, E. G.; CHENG, C. C. Methylglyoxal Bis(guanylhydrazone) Analogs VI. Methylglyoxal Bis(guanylhydrazone) Pamoate. **Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 57, n. 8, p. 1438–1439, ago. 1968.

PORTER, C. W. et al. Correlation of Ultrastructural and Functional Damage to Mitochondria of Ascites L1210 Cells Treated in Vivo with Methylglyoxalbis(guanylhydrazone) or Ethidium Bromide. **Cancer Research**, v. 39,

n. 7_Part_1, p. 2414–2421, 1 jul. 1979.

PRASAD, K. et al. Design of New Reaction Conditions for the Sugasawa Reaction Based on Mechanistic Insights. **Organic Process Research & Development**, v. 7, n. 5, p. 723–732, 2003.

PRASAD, V. et al. Diacetoxyiodobenzene mediated one-pot synthesis of diverse carboxamides from aldehydes. **Organic Letters**, v. 14, n. 12, p. 2936–2939, 2012.

PRENDES, M. G. M. et al. Protection of ischaemic-reperfused rat heart by dimethylamiloride is associated with inhibition of mitochondrial permeability transition. **Clinical and experimental pharmacology & physiology**, v. 35, n. 2, p. 201–206, fev. 2008.

PRZYCHODZEŃ, W. Mechanism of the Reaction of Lawesson's Reagent with N-Alkylhydroxamic Acids. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2005, n. 10, p. 2002–2014, 2005.

QUADRI, L. et al. Synthesis and quantitative structure-activity relationship of 17 beta-(hydrazonomethyl)-5 beta-androstane-3 beta,14 beta-diol derivatives that bind to Na⁺,K⁺-ATPase receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 39, n. 17, p. 3385–3393, 1996.

QUAN, Z. et al. Copper-catalyzed amination of aryl halides with aqueous ammonia under mild conditions. **Chinese Journal of Chemistry**, v. 31, n. 4, p. 501–506, 2013a.

QUAN, Z.-J. et al. An efficient copper-catalyzed N-arylation of amides: synthesis of N-arylacrylamides and 4-amido-N-phenylbenzamides. **Tetrahedron**, v. 69, n. 39, p. 8368–8374, 2013b.

RACZYNSKA, E. D. et al. Superbases in the gas phase. Part II. Further extension of the basicity scale using acyclic and cyclic guanidines. **Journal of Physical Organic Chemistry**, v. 7, p. 725–733, 1994.

RAMALINGAN, C.; PARK, Y. T. Mercury-catalyzed rearrangement of ketoximes into amides and lactams in acetonitrile. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 12, p. 4536–4538, 2007.

RAMASAMY, R. et al. Receptor for Advanced Glycation Endproducts (RAGE): A Formidable Force in the Pathogenesis of the Cardiovascular Complications of Diabetes & Aging. **Current Molecular Medicine**, v. 7, n. 8, p. 699–710, 1 dez. 2007.

RAMESHA, C. S. How many leads from HTS? – Comment. **Drug Discovery Today**, v. 5, n. 2, p. 43–44, fev. 2000.

RAO, H. et al. Copper-Catalyzed Arylation of Amines Using Diphenyl Pyrrolidine-2-phosphonate as the New Ligand. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 20, p. 8107–8109, set. 2005.

RAO, H. et al. A Versatile and Efficient Ligand for Copper-Catalyzed Formation of C-N, -O, and P-C Bonds: Pyrrolidine-2-Phosphonic Acid Phenyl Monoester. **Chemistry - A European Journal**, v. 12, n. 13, p. 3636–3646, 24 abr. 2006.

RAO, S. N.; MOHAN, D. C.; ADIMURTHY, S. L-Proline: An efficient catalyst for transamidation of carboxamides with amines. **Organic Letters**, v. 15, n. 7, p. 1496–1499, 2013.

REBOLLEDO, A. P. et al. Palladium(II) complexes of 2-benzoylpyridine-derived thiosemicarbazones: spectral characterization, structural studies and cytotoxic activity. **Journal of inorganic biochemistry**, v. 99, n. 3, p. 698–706, mar. 2005.

REICHARDT, C.; WELTON, T. **Solvents and Solvent Effects in Organic Chemistry**. 4th. ed. [s.l.] WILEY-VCH Verlag GmbH & Co., 2010.

RIBAS, X.; GÜELL, I. Cu(I)/Cu(III) catalytic cycle involved in Ullmann-type cross-coupling reactions. **Pure and Applied Chemistry**, v. 86, n. 3, p. 345–360, 2014.

RILEY, H. A.; GRAY, A. R. PHENYLGLYOXAL. **Organic Syntheses**, v. 15, n. September, p. 67, 1935.

RONCHIN, L.; VAVASORI, A. On the mechanism of the organocatalyzed Beckmann rearrangement of cyclohexanone oxime by trifluoroacetic acid in aprotic solvent. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 313, n. 1-2, p. 22–30, 2009.

ROSS, W. J.; JAMIESON, W. B. Antiparasitic Nitroimidazoles. 8. Derivatives of 2-(4-Formylstyryl)-5-nitro-1-vinylimidazole. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 2, p. 158–161, 1975.

RÖTTGER, S.; SJÖBERG, P. J. R.; LARHED, M. Microwave-Enhanced Copper-Catalyzed N-Arylation of Free and Protected Amino Acids in Water. **Journal of Combinatorial Chemistry**, v. 9, n. 2, p. 204–209, mar. 2007.

ROUGHLEY, S. D.; JORDAN, A. M. The medicinal chemist's toolbox: An analysis of reactions used in the pursuit of drug candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 54, n. 10, p. 3451–3479, 2011.

ROY, S.; ROY, S.; GRIBBLE, G. W. Metal-catalyzed amidation. **Tetrahedron**, v. 68, n. 48, p. 9867–9923, 2012.

RULL, S. G. et al. C-N Coupling of Indoles and Carbazoles with Aromatic Chlorides Catalyzed by a Single-Component NHC-Nickel(0) Precursor. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 357, n. 5, p. 907–911, 23 mar. 2015.

SABATINE, M. S. et al. Acute changes in circulating natriuretic peptide levels in relation to myocardial ischemia. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 44, n. 10, p. 1988–1995, 16 nov. 2004.

SAITO, T.; TAKEKAWA, K.; TAKAHASHI, T. The first catalytic, highly enantioselective hetero-Diels–Alder reaction of thiabutadienes. **Chemical**

Communications, n. 11, p. 1001–1002, 1 jan. 1999.

SALGIN-GÖKŞEN, U. et al. 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 15, n. 17, p. 5738–51, 1 set. 2007.

SALOMÉ, C. et al. Buchwald-Hartwig reactions in water using surfactants. **Tetrahedron**, v. 70, n. 21, p. 3413–3421, 2014.

SAMBIAGIO, C. et al. Copper catalysed Ullmann type chemistry: from mechanistic aspects to modern development. **Chemical Society reviews**, v. 43, n. 10, p. 3525–50, 2014.

SARMENTO, P. A. et al. **Formulação farmacêutica contendo como princípio os derivados da aminoguanidina ou guanilhidrazônicos com atividade antidiabética e/ou inibidora dos produtos finais da glicação avançada** Brasil, 2016.

SARMENTO, P. A. **Avaliação da atividade antidiabética e/ou inibidora sobre os produtos finais da glicação avançada dos derivados aminoguanidínicos em ratos diabéticos**. [s.l.] Universidade Federal do Ceará, 2016.

SATO, Y. et al. Studies on cardiovascular agents. 6. Synthesis and coronary vasodilating and antihypertensive activities of 1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidines fused to heterocyclic systems. **Journal of medicinal chemistry**, v. 23, n. 8, p. 927–937, ago. 1980.

SAXON, E.; ARMSTRONG, J. I.; BERTOZZI, C. R. A “traceless” Staudinger ligation for the chemoselective synthesis of amide bonds. **Organic letters**, v. 2, n. 14, p. 2141–2143, 2000.

SBC; SBH; SBN. VI Diretrizes Brasileiras. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 1 supl. 1, p. 1–51, 2010.

SBC, S. B. DE C. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. **Revista Brasileira de Hipertensão**, v. 17, n. 1, p. 1–64, 2010.

SCHNÜRCH, M. et al. Cross-Coupling Reactions on Azoles with Two and More Heteroatoms. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2006, n. 15, p. 3283–3307, ago. 2006.

SCOTT, S. et al. LR-90 a new advanced glycation endproduct inhibitor prevents progression of diabetic nephropathy in streptozotocin-diabetic rats. **Diabetologia**, v. 46, n. 8, p. 1140–1152, 1 ago. 2003.

SEO, S.; MARKS, T. J. Mild amidation of aldehydes with amines mediated by lanthanide catalysts. **Organic Letters**, v. 10, n. 2, p. 317–319, 2008.

SHAKESPEARE, W. C. Palladium-catalyzed coupling of lactams with

bromobenzenes. **Tetrahedron Letters**, v. 40, n. 11, p. 2035–2038, 1999.

SHAO, Y. et al. Synthesis and DNA cleavage activity of 2-hydrazinyl-1,4,5,6-tetrahydropyrimidine containing hydroxy group. **Bioorg. Med. Chem.**, v. 17, n. Copyright (C) 2014 American Chemical Society (ACS). All Rights Reserved., p. 4274–4279, 2009.

SHARMA, G.; KUMAR, R.; CHAKRABORTI, A. K. “On water” synthesis of 2,4-diaryl-2,3-dihydro-1,5-benzothiazepines catalysed by sodium dodecyl sulfate (SDS). **Tetrahedron Letters**, v. 49, n. 27, p. 4269–4271, 2008.

SHAUGHNESSY, K. H. Hydrophilic ligands and their application in aqueous-phase metal-catalyzed reactions. **Chemical Reviews**, v. 109, n. 2, p. 643–710, 2009.

SILES, R. et al. Design, synthesis, and biochemical evaluation of novel cruzain inhibitors with potential application in the treatment of Chagas’ disease. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 16, n. 16, p. 4405–9, 15 ago. 2006.

SILVA-JÚNIOR, E. F. et al. **Derivados guanilidrazônicos como potencializadores da ação antibiótica por ação moduladora de bombas de efluxo** Brasil, 2014.

SILVA-JÚNIOR, E. F.; FRANÇA, P. H. B.; ARAÚJO-JÚNIOR, J. X. **Síntese de Derivados Aminoguanidínicos para Obtenção de Protótipos com Potencial Antidiabético, Atuando Através da Inibição dos Produtos Finais de Glicação Avançada**. Maceió: [s.n.].

SIMM, A. et al. Age associated changes of AGE-receptor expression: RAGE upregulation is associated with human heart dysfunction. **Experimental gerontology**, v. 39, n. 3, p. 407–13, mar. 2004.

SIMON, M.-O.; LI, C.-J. Green chemistry oriented organic synthesis in water. **Chemical Society Reviews**, v. 41, n. 4, p. 1415, 2012.

SIRCAR, I. Agents cardiotoniques. 10. Evaluation cardiovasculaire des analogues à noyau dihydropyridazinone. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 24, n. 4, p. 349–355, ago. 1989.

SKOGH, A. et al. Aminocarbonylation of 4-iodo-1H-imidazoles with an amino acid amide nucleophile: Synthesis of constrained H-Phe-Phe-NH₂ analogues. **Journal of Organic Chemistry**, v. 78, n. 23, p. 12251–12256, 2013.

SMETS, L.; BOUT, B.; WISSE, J. Cytotoxic and antitumor effects of the norepinephrine analogue meta-iodo-benzylguanidine (MIBG). **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, v. 21, n. 1, fev. 1988.

SMITH, M. B. **Organic Synthesis**. 3rd. ed. [s.l.] Wavefunction, 2010.

SMITH, M. B.; MARCH, J. Addition to Carbon-Hetero Multiple Bonds. In: **March’s Advanced Organic Chemistry - Reactions, Mechanisms and Structure**. 6th. ed. New Jersey: John Wiley & Sons, 2007. p. 2357.

SOLOMONS, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; SNYDER, S. A. **Organic Chemistry**. 11. ed. Honoken: John Wiley & Sons, 2014.

SOULÉ, J. F.; MIYAMURA, H.; KOBAYASHI, S. Powerful amide synthesis from alcohols and amines under aerobic conditions catalyzed by gold or gold/iron, -nickel or-cobalt nanoparticles. **Journal of the American Chemical Society**, v. 133, n. 46, p. 18550–18553, 2011.

SPECHT, S. et al. The guanylhydrazone CNI-1493: an inhibitor with dual activity against malaria—inhibition of host cell pro-inflammatory cytokine release and parasitic deoxyhypusine synthase. **Parasitology Research**, v. 102, n. 6, p. 1177–1184, 7 maio 2008.

STACHISSINI, A. S.; DO AMARAL, L. Kinetics and mechanism of benzaldehyde Girard T hydrazone formation. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 56, n. 4, p. 1419–1424, fev. 1991.

STANEK, J. et al. 4-Amidinoindan-1-one 2'-amidinohydrazone: a new potent and selective inhibitor of S-adenosylmethionine decarboxylase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 36, n. 15, p. 2168–2171, jul. 1993.

STARKOV, P.; SHEPPARD, T. D. Borate esters as convenient reagents for direct amidation of carboxylic acids and transamidation of primary amides. **Organic & biomolecular chemistry**, v. 9, n. 5, p. 1320–1323, 2011.

STEPHENSON, N. A. et al. Catalytic transamidation reactions compatible with tertiary amide metathesis under ambient conditions. **Journal of the American Chemical Society**, v. 131, n. 29, p. 10003–10008, 2009.

STEVES, J. E. et al. Synthesis of a bulky bis(imino)pyridine compound: a methodology for systematic variation of steric bulk and energetic implications for metalation. **Dalton transactions (Cambridge, England : 2003)**, n. 7, p. 1214–1222, 2009.

STIRBAN, A.; GAWLOWSKI, T.; RODEN, M. Vascular effects of advanced glycation endproducts: Clinical effects and molecular mechanisms. **Molecular metabolism**, v. 3, n. 2, p. 94–108, abr. 2014.

STITT, A. et al. The AGE Inhibitor Pyridoxamine Inhibits Development of Retinopathy in Experimental Diabetes. **Diabetes**, v. 51, n. 9, p. 2826–2832, 1 set. 2002.

SUBRAMANIAN, P.; RUDOLF, G. C.; KALIAPPAN, K. P. Recent Trends in Copper-Catalyzed C–H Amination Routes to Biologically Important Nitrogen Scaffolds. **Chemistry - An Asian Journal**, v. 11, n. 2, p. 168–192, jan. 2016.

SUGASAWA, T. et al. Aminohaloborane in organic synthesis. 1. Specific ortho substitution reaction of anilines. **Journal of the American Chemical Society**, v. 100, n. 15, p. 4842–4852, jul. 1978.

SUNDBERG, R. J. et al. Cationic antiprotozoal drugs. Trypanocidal activity of 2-(4'-

formylphenyl)imidazo[1,2-a]pyridinium guanylhydrazones and related derivatives of quaternary heteroaromatic compounds. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 33, n. 1, p. 298–307, jan. 1990.

SUNDBERG, R. J. et al. Bis-Cationic Heteroaromatics as Macrocyclics: Synthesis of Bis-Amidine and Bis - Guanylhydrazone Derivatives of Substituted Imidazo[1,2-a]pyridines. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 41, n. 22, p. 4317–4328, out. 1998.

SURAMWAR, N. V. et al. Green synthesis of predominant (111) facet CuO nanoparticles: Heterogeneous and recyclable catalyst for N-arylation of indoles. **Journal of Molecular Catalysis A: Chemical**, v. 359, p. 28–34, jul. 2012.

SURRY, D. S.; BUCHWALD, S. L. Diamine ligands in copper-catalyzed reactions. **Chemical Science**, v. 1, n. 1, p. 13, 2010.

SUZUKI, A. Cross-Coupling Reactions Of Organoboranes: An Easy Way To Construct C-C Bonds (Nobel Lecture). **Angewandte Chemie International Edition**, v. 50, n. 30, p. 6722–6737, 18 jul. 2011.

SWAPNA, K.; MURTHY, S. N.; NAGESWAR, Y. V. D. Copper Iodide as a Recyclable Catalyst for Buchwald N-Arylation. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2010, n. 34, p. 6678–6684, dez. 2010.

TAILLEFER, M. et al. **Formation of carbon-carbon or carbon-heteroatom bonds comprises reaction of an unsaturated compound with a nucleophile in the presence of a metal-bidentate ligand catalyst**, jun. 2003.

TAILLEFER, M.; XIA, N.; OUALI, A. Efficient Iron/Copper Co-Catalyzed Arylation of Nitrogen Nucleophiles. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 46, n. 6, p. 934–936, 29 jan. 2007.

TALUKDAR, D. et al. Copper nanoparticle decorated organically modified montmorillonite (OMMT): An efficient catalyst for the N-arylation of indoles and similar heterocycles. **Catalysis Communications**, v. 59, p. 238–243, jan. 2015.

TANK, R. et al. Hydrogen peroxide mediated efficient amidation and esterification of aldehydes: Scope and selectivity. **Green Chemistry**, v. 13, p. 3350, 2011.

TEW, G. N. et al. De novo design of biomimetic antimicrobial polymers. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 8, p. 5110–5114, 2002.

THAKUR, K. G.; SEKAR, G. D-Glucose as green ligand for selective copper-catalyzed phenol synthesis from aryl halides with an easy catalyst removal. **Chemical communications**, v. 47, n. 23, p. 6692–6694, 2011.

TINNIS, F. et al. Efficient palladium-catalyzed aminocarbonylation of aryl iodides using palladium nanoparticles dispersed on siliceous mesocellular foam. **Chemistry (Weinheim an der Bergstrasse, Germany)**, v. 20, n. 20, p. 5885–5889, 2014.

TSUJIKAWA, T.; HAYASHI, M.; MASUDA, K. Studies on heterocyclic compounds. III.

Synthesis of 2-(2,6-dichlorobenzylidenehydrazino)1,4,5,6-tetrahydropyrimidine hydrochloride and its related compounds. **Yakugaku Zasshi**, v. 95, n. 11, p. 1271–1282, 1975.

TUNDEL, R. E.; ANDERSON, K. W.; BUCHWALD, S. L. Expedited palladium-catalyzed amination of aryl nonaflates through the use of microwave-irradiation and soluble organic amine bases. **Journal of Organic Chemistry**, v. 71, n. 1, p. 430–433, 2006.

ULLRICH, T. et al. Conformationally Constrained Nicotines: Polycyclic, Bridged, and Spiro-Annulated Analogues as Novel Ligands for the Nicotinic Acetylcholine Receptor. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 18, p. 4047–4054, ago. 2002.

ULRICH, P. C.; GRADY, R. W.; CERAMI, A. The trypanocidal activity of various aromatic bisguanylhydrazones in vivo. **Drug Development Research**, v. 2, n. 2, p. 219–228, 1982.

ULRICH, P.; CERAMI, A. Trypanocidal 1,3-arylene diketone bis(guanylhydrazone)s. Structure-activity relationships among substituted and heterocyclic analogues. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 27, n. 1, p. 35–40, 1984.

VAITKEVICIUS, P. V. et al. A cross-link breaker has sustained effects on arterial and ventricular properties in older rhesus monkeys. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 98, n. 3, p. 1171–1175, 30 jan. 2001.

VALEUR, E.; BRADLEY, M. Amide bond formation: beyond the myth of coupling reagents. **Chemical Society reviews**, v. 38, n. 2, p. 606–31, 2009.

VAN DE WATERBEEMD, H.; TESTA, B. Theoretical conformational studies of some dopamine antagonistic benzamide drugs: 3-pyrrolidyl- and 4-piperidyl derivatives. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 26, n. 2, p. 203–207, fev. 1983.

VANOS, C. M.; LAMBERT, T. H. Cyclopropenium-activated Beckmann rearrangement. Catalysis versus self-propagation in reported organocatalytic Beckmann rearrangements. **Chemical Science**, v. 1, n. 6, p. 705, 2010.

VEBER, D. F. et al. Molecular Properties That Influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, n. 12, p. 2615–2623, jun. 2002.

VEISI, H.; POOR HERAVI, M. R.; HAMELIAN, M. SBA-15-functionalized melamine-pyridine group-supported palladium(0) as an efficient heterogeneous and recyclable nanocatalyst for N-arylation of indoles through Ullmann-type coupling reactions. **Applied Organometallic Chemistry**, v. 29, n. 5, p. 334–337, maio 2015.

VERMA, R. P. A classical QSAR study on some platelet aggregation inhibitors. **Mini reviews in medicinal chemistry**, v. 6, n. 4, p. 467–482, abr. 2006.

VORA, H. U.; ROVIS, T. Nucleophilic Carbene and HOAt Relay Catalysis in an Amide Bond Coupling: An Orthogonal Peptide Bond Forming Reaction. **Journal of**

the American Chemical Society, v. 129, n. 45, p. 13796–13797, nov. 2007.

WAGNER, P. et al. t-BuXPhos: a highly efficient ligand for Buchwald-Hartwig coupling in water. **Green Chemistry**, v. 16, n. 9, p. 4170–4178, 2014.

WALZER, P. D. et al. Guanylhydrazones in therapy of *Pneumocystis carinii* pneumonia in immunosuppressed rats. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 38, n. 11, p. 2572–2576, 1 nov. 1994.

WANG, D. et al. Reduction of myocardial infarct size by inhibition of inducible nitric oxide synthase. **American journal of hypertension**, v. 12, n. 2 Pt 1, p. 174–82, fev. 1999.

WANG, D. et al. A highly efficient Cu-catalyst system for N-arylation of azoles in water. **Green Chemistry**, v. 14, n. 5, p. 1268, maio 2012.

WANG, X. et al. Vascular methylglyoxal metabolism and the development of hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 23, n. 8, p. 1565–1573, 2005.

WANG, X. et al. Attenuation of hypertension development by aminoguanidine in spontaneously hypertensive rats: role of methylglyoxal. **American journal of hypertension**, v. 20, n. 6, p. 629–636, jun. 2007.

WANG, Y. et al. A Simple and Efficient Catalytic System for N-Arylation of Imidazoles in Water. **Chemistry - A European Journal**, v. 15, n. 36, p. 8971–8974, 14 set. 2009.

WARD, M. S. et al. Targeting advanced glycation endproducts and mitochondrial dysfunction in cardiovascular disease. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 13, n. 4, p. 654–661, 2013.

WATSON, A. J. A. et al. Ruthenium-catalysed oxidation of alcohols to amides using a hydrogen acceptor. **Tetrahedron**, v. 70, n. 23, p. 3683–3690, 2014.

WATSON, A. J. A.; MAXWELL, A. C.; WILLIAMS, J. M. J. Ruthenium-Catalyzed Oxidation of Alcohols into Amides. **Organic Letters**, v. 11, n. 12, p. 2667–2670, 18 jun. 2009.

WEI, R. G. et al. CCR5 receptor antagonists: discovery and SAR study of guanylhydrazone derivatives. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 17, n. 1, p. 231–4, 1 jan. 2007.

WEISS, S. et al. Modular synthesis of non-peptidic bivalent NPY Y1 receptor antagonists. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 16, n. 22, p. 9858–66, 15 nov. 2008.

WEISS, S. et al. N(G)-Acyl-argininamides as NPY Y(1) receptor antagonists: Influence of structurally diverse acyl substituents on stability and affinity. **Bioorganic & medicinal chemistry**, v. 18, n. 17, p. 6292–304, 1 set. 2010.

WERMUTH, C. G. Strategies in the Search for New Lead Compounds or Original Working Hypotheses. In: **The Practice of Medicinal Chemistry**. [s.l.] Elsevier, 2008. p. 123–143.

WHO. **No Title**.

WIELAND, D. M. et al. Radiolabeled adrenergic neuron-blocking agents: adrenomedullary imaging with [¹³¹I]iodobenzylguanidine. **Journal of Nuclear Medicine**, v. 21, p. 349–353, 1980.

WILLIAMS, D. A. Central and Peripheral Sympatholytics and Vasodilators. In: LEMKE, T. L.; WILLIAMS, D. A. (Eds.). **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 7. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p. 781–814.

WOLFFENBUTTEL, B. H. R. et al. Breakers of advanced glycation end products restore large artery properties in experimental diabetes. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, n. 8, p. 4630–4634, 14 abr. 1998.

WU, J. et al. Discovery of a potential anti-ischemic stroke agent: 3-pentylbenzo[c]thiophen-1(3H)-one. **Journal of medicinal chemistry**, v. 55, n. 16, p. 7173–7181, 23 ago. 2012.

WU, X. F.; NEUMANN, H.; BELLER, M. Synthesis of heterocycles via palladium-catalyzed carbonylations. **Chemical Reviews**, v. 113, n. 1, p. 1–35, 2013.

XIAO, R.; ZHAO, H.; CAI, M. MCM-41-immobilized bidentate nitrogen copper(I) complex: a highly efficient and recyclable catalyst for Buchwald N-arylation of indoles. **Tetrahedron**, v. 69, n. 26, p. 5444–5450, jul. 2013.

XU, H. Advances on N-Arylation of Indoles by Cross-Coupling Reactions. **Mini-Reviews in Organic Chemistry**, v. 6, n. 4, p. 367–377, 1 nov. 2009.

XU, W.-T. et al. Design, synthesis and biological evaluation of novel substituted benzoylguanidine derivatives as potent Na⁺/H⁺ exchanger inhibitors. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 19, n. 12, p. 3283–3287, 15 jun. 2009.

XU, Z.-L. et al. Cu(OAc)₂·H₂O-catalyzed N-arylation of nitrogen-containing heterocycles. **Tetrahedron**, v. 67, n. 29, p. 5282–5288, jul. 2011.

YADAV, D. K. T.; RAJAK, S. S.; BHANAGE, B. M. N-arylation of indoles with aryl halides using copper/glycerol as a mild and highly efficient recyclable catalytic system. **Tetrahedron Letters**, v. 55, n. 4, p. 931–935, 2014.

YAMAMOTO, T. et al. Quantitative structure-activity relationship study of N-(3-oxo-3,4-dihydro-2H-benzo[1,4]thiazine-6-carbonyl)guanidines as potent Na/H exchange inhibitors. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 48, n. 6, p. 843–849, 2000.

YAN, S. F.; RAMASAMY, R.; SCHMIDT, A. M. The receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and cardiovascular disease. **Expert reviews in molecular medicine**, v. 11, n. March, p. e9, 2009.

YANAGISAWA, A. et al. Enantioselective Aldol Reactions Catalyzed by Tin Methoxide and BINAP·Silver(I) Complex. **Journal of the American Chemical Society**, v. 121, n. 4, p. 892–893, fev. 1999.

YANG, C.-T. et al. Room-Temperature Copper-Catalyzed Carbon-Nitrogen Coupling of Aryl Iodides and Bromides Promoted by Organic Ionic Bases. **Angewandte Chemie International Edition**, v. 48, n. 40, p. 7398–7401, 21 set. 2009.

YAZICI, A.; AKGÜN, F. Synthesis and Characterization of Two New Schiff Base Ligands and their Complexes with Cobalt(II), Nickel(II) and Copper(II). **Transition Metal Chemistry**, v. 31, n. 2, p. 152–156, 2006.

YERANDE, S. G. et al. Mercury(II) Chloride-Mediated Desulphurization of Aminidinothioureas: Synthesis and Antimicrobial Activity of 3-Amino-1,2,4-triazole Derivatives. **Journal of Heterocyclic Chemistry**, v. 51, p. 1883–1887, 2014.

YIN, J.; BUCHWALD, S. L. Pd-catalyzed intermolecular amidation of aryl halides: The discovery that xantphos can be trans-chelating in a palladium complex. **Journal of the American Chemical Society**, v. 124, n. 21, p. 6043–6048, 2002.

YONG, F.-F. et al. A ligand-free copper(I) oxide catalyzed strategy for the N-arylation of azoles in water. **Tetrahedron Letters**, v. 52, n. 11, p. 1161–1164, mar. 2011.

YOO, W. J.; LI, C. J. Highly efficient oxidative amidation of aldehydes with amine hydrochloride salts. **Journal of the American Chemical Society**, v. 128, n. 40, p. 13064–13065, 2006.

YOSHIZUMI, M. et al. Effect of amiloride on ischaemia and reperfusion injury in isolated, perfused rat hearts. **Scandinavian cardiovascular journal : SCJ**, v. 32, n. 3, p. 167–172, jan. 1998.

ZEVOD, R. M.; KNITTEL, J. J. Drug Design and Relationship of Funcional Groups to Pharmacologic Activity. In: LEMKE, T. L. et al. (Eds.). . **Foye's Principles of Medicinal Chemistry**. 7th. ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. p. 29–60.

ZHANG, D. W. et al. Aromatic amide foldamers: Structures, properties, and functions. **Chemical Reviews**, v. 112, n. 10, p. 5271–5316, 2012a.

ZHANG, H.; CAI, Q.; MA, D. Amino Acid Promoted CuI-Catalyzed C–N Bond Formation between Aryl Halides and Amines or N-Containing Heterocycles. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 70, n. 13, p. 5164–5173, jun. 2005.

ZHANG, M. et al. Efficient copper(II)-catalyzed transamidation of non-activated primary carboxamides and ureas with amines. **Angewandte Chemie - International Edition**, v. 51, n. 16, p. 3905–3909, 2012b.

ZHANG, R. et al. Benzimidazol-2-yl or benzimidazol-2-ylthiomethyl benzoylguanidines as novel Na⁺/H⁺ exchanger inhibitors, synthesis and protection against ischemic-reperfusion injury. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v.

17, n. 9, p. 2430–2433, 1 maio 2007.

ZHU, L. et al. Simple Copper Salt-Catalyzed N-Arylation of Nitrogen-Containing Heterocycles with Aryl and Heteroaryl Halides. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 22, p. 8535–8538, out. 2007.

ZHU, L. et al. Highly Functional Group Tolerance in Copper-Catalyzed N -Arylation of Nitrogen-Containing Heterocycles under Mild Conditions. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 74, n. 5, p. 2200–2202, 6 mar. 2009.

ZHU, R. et al. Highly Practical “Ligand-Free-Like” Copper-Catalyzed N -Arylation of Azoles in Lower Nitrile Solvents. **Advanced Synthesis & Catalysis**, v. 350, n. 9, p. 1253–1257, 9 jun. 2008a.

ZHU, X. et al. A Facile and Efficient Oxalyldihydrazide/Ketone-Promoted Copper-Catalyzed Amination of Aryl Halides in Water. **European Journal of Organic Chemistry**, n. 5, p. NA–NA, 23 dez. 2008b.

ZHUO, J. et al. **Imidazo[1,2-b][1,2,4]triazines as c-met inhibitors** United States of America, 2011.

ZIEMAN, S. J. et al. Advanced glycation endproduct crosslink breaker (alagebrium) improves endothelial function in patients with isolated systolic hypertension. **Journal of Hypertension**, v. 25, n. 3, p. 577–583, mar. 2007.

ZIEMAN, S. J.; KASS, D. A. Advanced glycation endproduct crosslinking in the cardiovascular system: potential therapeutic target for cardiovascular disease. **Drugs**, v. 64, n. 5, p. 459–70, 2004.

ZOUGGARI, Y. et al. B lymphocytes trigger monocyte mobilization and impair heart function after acute myocardial infarction. **Nature medicine**, v. 19, n. 10, p. 1273–80, out. 2013.